Введение

Раздел I

Merlin D. Larson
Перевод Р.О. Базарова
Редактор перевода К.В. Марахин

1 История анестезиологической практики

Ключевые моменты

1. Если рассматривать время в масштабах истории человечества, то методы безопасного лечения сильной боли являются относительно недавними достижениями.
2. Одним из наиболее значительных событий в истории медицины стала публичная демонстрация эфирного наркоза 16 октября 1846 г.
3. Ни об одном человеке нельзя сказать, что он является единственным, кто открыл обезболивание.
4. Анестезиология опирается на открытия, сделанные в разных науках.
5. Значимые открытия нередко совершались небольшими группами увлеченных людей, каждый из которых имел свой уровень образования и багаж знаний.
6. На протяжении всей истории методы, общепринятые в данный период времени, часто представлялись опасными последующим поколениям анестезиологов.
7. Многие значимые нововведения нередко оставались непризнанными до тех пор, пока десятилетия спустя не повторялось их открытие.
8. Развитие анестезиологии во многом происходило из необходимости лечения пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, чье состояние требовало проведения сложных хирургических вмешательств. Следовательно, пути развития таких специальностей, как хирургия и анестезиология, тесно связаны между собой.

Первые анестетики назначались для того, чтобы утолить боль, связанную с удалением зубов и другими малыми операциями. Поскольку хирургия и анестезиология дополняли друг друга и развивались параллельно, то от анестезиологов все время требовалось овладение новыми знаниями и навыками, такими как опыт реанимационных мероприятий, инфузионная терапия, обеспечение проходимости дыхательных путей, респираторная терапия, снижение операционного стресса, а также контроль послеоперационной боли. Сегодня персонал отделений анестезиологии работает во всех звеньях оказания медицинской помощи, начиная от поликлиник и заканчивая отделениями интенсивной терапии. Поэтому создание всеобъемлющего документа по истории анестезиологии осложняется тем, что в современных больницах роль анестезиологов существенно разнится, особенно в периоперационной работе.

Одним из подходов к изложению истории анестезиологии является подробный рассказ о событиях до и после публичной демонстрации эфирного наркоза, проведенной William T.G. Morton (1819-1868) в 1846 г.[1,2] Это событие представляет собой отправную точку в истории, когда анестезиология стала специальностью. И хотя демонстрация действия эфира была драматичным событием и предпринималась незаурядными людьми, она была всего лишь прелюдией к дальнейшей истории о стремлении к достижению контроля над болью. С 1846 г. в медицинской специальности, известной сегодня как анестезиология, произошли значительные перемены и огромный прогресс, однако достигался он постепенно, посредством скромных шагов, каждый из которых, взятый в отдельности, почти не был заметен. Большинство операций в современных условиях невозможно было бы провести без того значительного прогресса в практике анестезиологии, который произошел между 1925 и 1960 гг. Однако историки часто упускают из виду этот период, поскольку в это время достижения не были отмечены тем драматизмом и зрелищностью, которые сопровождали предыдущие открытия.

В дополнение к сказанному о достижениях XX в., необходимо упомянуть о том, что в середине XIX в. также не было недостатка в людях с пытливым умом, которые проделали предшествовавшую основополагающую работу и стремились к научному пониманию сердечно-легочной физиологии и боли. Эти фундаментальные открытия заложили физиологическую основу безопасной анестезиологической практики. Краткий обзор этих первых открытий представлен в начальных разделах данной главы. Стоматологи, священники, музыканты, педиатры, инженеры, офтальмологи, нейрофизиологи, фармакологи, урологи, отоларингологи, хирурги, проповедники, дилетанты, философы, физиологи, миссионеры, химики, южноамериканские индейцы и анестезиологи – все они сыграли свою роль в создании современной практики анестезиологии.

И это одна из самых увлекательных страниц в истории медицины.

Я предпринял попытку описать и упорядочить возникавшие идеи, связанные с современной анестезиологической практикой, однако в отношении некоторых из них вопрос первенства остается по-прежнему открытым для изучения другими историками.

Сердечно-легочная физиология

Дыхание

Несмотря на то, что набор используемых летучих анестетиков за последние 150 лет претерпел изменения, существует два вида газов, которые навсегда останутся частью анестезиологической практики. Потребление и образование кислорода и углекислого газа, а также их функции в организме являлись предметом пристального изучения в течение последних 400 лет. Обретенная возможность управлять давлением этих газов в тканях явилась большим успехом в интенсивной терапии. Поскольку углекислый газ и кислород играют важную роль в анестезиологической практике, нам стоит подробнее рассмотреть, как развивалось наше представление о дыхании.

Аристотель (384-322 гг. до н.э.) и Гален (120-200 гг. н.э.) считали, что воздух, входящий и выходящий из легких, лишь охлаждает сердце, которое без него перегрелось бы в своей работе по поддержанию жизни.[3] В 1678 г. Robert Hook (1635-1703) присоединил мехи к трахее собаки со вскрытой грудной клеткой и продемонстрировал, что жизнь животного может поддерживаться ритмичным сжатием и расслаблением мехов. Хук доказал, что основным смыслом акта дыхания является не движение грудной стенки, а воздействие свежего воздуха на кровь, которая обращается через легкие.[4] Richard Lower (1631-1691) был первым, кто перелил кровь одного животного другому и в 1669 г. показал, что кровь поглощает какое-то необходимое для жизни химическое вещество, которое меняет цвет венозной крови от темно-синего до алого и что этот процесс превращения, по его мнению, является главной функцией легочного кровообращения.[5]

Joseph Priestley (1733-1804) (Рис. 1-1A) – весьма сложная личность: он был священником-диссидентом в городе Лидс, Англия, а позднее стал проповедовать в графстве Шельбурн. Он заметил, что между дыханием и горением есть много общего[6]. Так, если животное и горящую свечу оставить в замкнутом пространстве, то в таких условиях животное погибает, а пламя свечи гаснет. Он объяснял это тем, что воздух разлагается веществом под названием флогистон. Пристли открыл фотосинтез, показав, что растения, впитавшие в себя «вещество флогистон» и помещенные затем в замкнутое пространство, были способны воспроизвести этот «плохой воздух». Нагреванием окиси ртути он высвобождал газ, который делал пламя ярче и продлял жизнь мышей в замкнутом пространстве. Пристли назвал этот газ *дефлогистированным* воздухом, а Carl Scheele[7] (1742-1786) из Швеции, обнаруживший его раньше Пристли, дал ему название *feuer luft* («огненный воздух»), но Шееле так и не удалось опубликовать свое открытие. Пристли полагал, что в процессе нагревания окиси ртути поглощается флогистон и написал о своем открытии французскому химику Antoine–Laurent Lavoisier (1743-1794) (Рис. 1-1B). После этого Лавуазье описал фундаментальный процесс дыхания: поглощение кислорода в легких с одновременным выделением углекислого газа.

Лавуазье полагал, что превращение кислорода в углекислый газ происходит в легких, но английский подросток Humphry Davy (1778-1829) (Рис. 1-1C), отчисленный из школы в возрасте 16 лет, читал труды Лавуазье

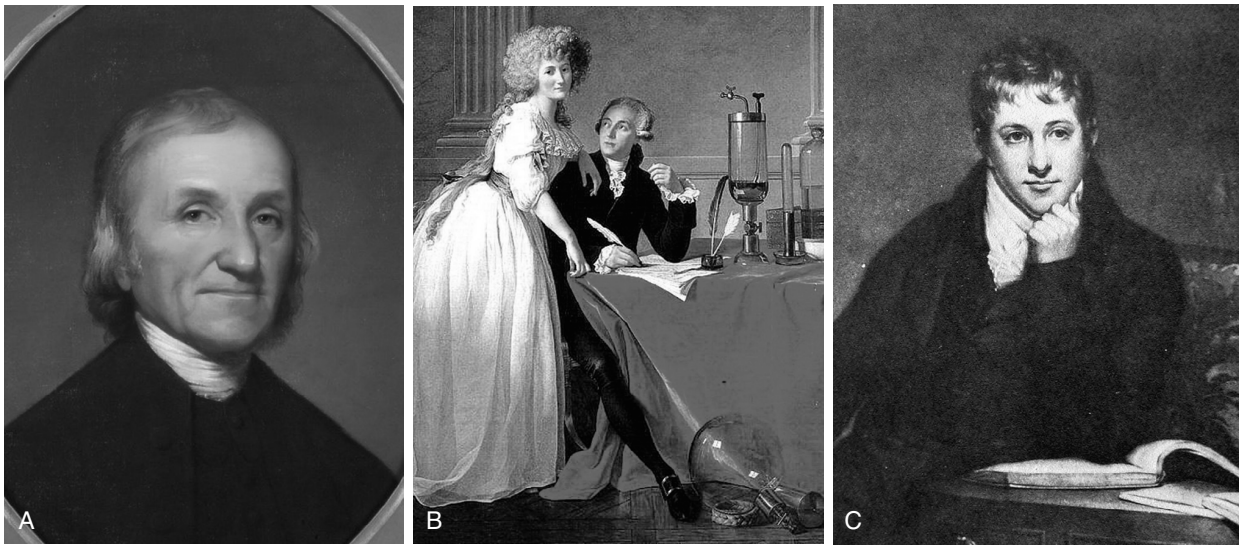


Рис. 1-1 A, Джозеф Пристли родился в Филдхеде, Англия, и получил духовное образование. На заре карьеры был учителем в Лидсе, Англия. В 1780 г. в Бирмингеме принял сан священника и вместе с Эразмом Дарвином и Джеймсом Уаттом основал «Лунное общество». Целью общества являлось обсуждение появившихся тогда новых идей в области химии и физики. **B** 1789 г. из-за политических убеждений Пристли его часовня и дом были разрушены. Пять лет спустя он уехал к своим сыновьям в Пенсильванию, США, где и умер в 1804 г. в возрасте 70 лет. **B**, Этот портрет Лавуазье и его жены Мари–Анн Пьеретт Польц был написан знаменитым французским художником Жаком Луи Давидом в 1788 г. Мари вышла замуж за Лавуазье, когда ей было всего 14 лет. Рисованию ее учил сам Ж.Л. Давид; впоследствии ею было проиллюстрировано наиболее известное сочинение Лавуазье «*Трактат по элементарной химии*». На столе и под ним изображены приборы для проведения опытов и газомеры. **C**, Хамфри Дэви родился в Корнуолле, Англия, и в возрасте 17 лет был отправлен в качестве ученика к хирургу Дж. Б. Борласу из Пензинса. В возрасте 20 лет он был назначен суперинтендантом пневматического института Томаса Беддо, где изучал воздействие на организм, которое оказывает вдыхание закиси азота. Его дальнейшая карьера в области химии принесла ему славу и почет. Он руководил королевским институтом, а в 1818 г., в возрасте 40 лет, был удостоен титула баронета. (*Предоставлено Wood Library-Museum of Anesthesiology, Park Ridge, IL.*)

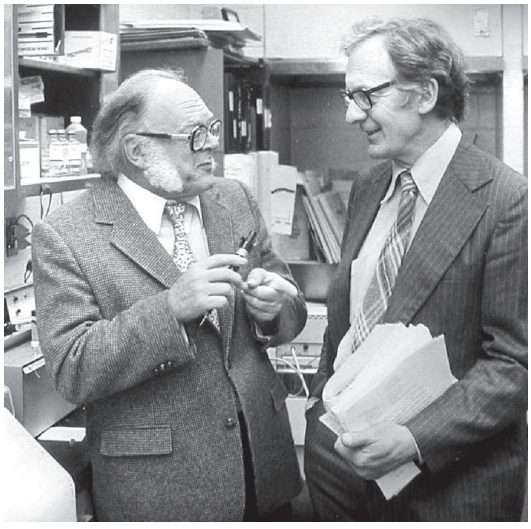


Рис. 1-2 Эта фотография Лиланда Кларка и Джона Северингхауса, чей вклад привел к появлению современных методов анализа газов крови, была сделана в лаборатории Кларка в детской больнице Цинциннати в 1982 г. (*Взято из Severinghaus JW, Astrup PB: History of blood gas analysis. Int Anesthesiol Clin 25:1-224, 1987.*)

и провел свои опыты с целью уточнения места, в котором происходит обмен веществ. Дэви нагревал кровь и собирал выделявшиеся газы. Он выяснил, что этими газами были кислород и углекислый газ, и это дало ему возможность предположить, что обмен веществ происходит в тканях.[8] Дэви также удалось оценить скорость потребления кислорода и образования углекислого газа, а также измерить общий и остаточный объемы легких. Первопроходцем в изучении дыхания стал John S. Haldane (1860-1936) более столетия назад. В 1892 г. был описан его аппарат для измерения газового состава крови.[9] Он также был первым, кто предложил метод кислородной терапии при заболеваниях дыхательных путей,[10] а в 1905 г. он открыл, что напряжение углекислого газа в крови является необходимым стимулом внешнего дыхания.[11] Холдейн ставил опыты с назначением гипоксических газовых смесей на самом себе и сделал предостерегающий вывод, суть которого тайно присутствует и не покидает сознание каждого анестезиолога: «Аноксемия не только останавливает жизненный механизм, но и ведет к поломке всю машину». Несмотря на опытные данные, он до самой смерти верил, что легкие активно выделяют кислород, взятый из воздуха, в кровь. В 1922 г. была опубликована его достойная внимания монография «*Respiration*»[12], где он обобщил свои исследования системы дыхания.

В конце XIX в. уже было известно, что гемоглобин играет жизненно важную роль в переносе кислорода к тканям. В 1896 г. Carl Gustav von Hufner (1840-1908) показал, что повышение гемоглобина в крови значительно увеличивало ее кислородную емкость, а 1 *г* гемоглобина способен связать 1,34 *мл* кислорода.[13] Вскоре было замечено, что одной лишь подачи высоких концентраций кислорода во вдыхаемой смеси пациентам с серьезными заболеваниями легких часто оказывалось недостаточно для обеспечения полноценного тканевого дыхания и их применение не приводило к достаточному насыщению гемоглобина кислородом. В 1953 г. изобретенный Leland C. Clark (p. 1918) (Рис. 1-2) кислородный электрод[14] сделал очевидным факт существования разницы парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе и альвеолярном газе, а также – в артериальной крови. Электрод Кларка состоял из платинового катода и серебряного анода, которые были отделены от крови полиэтиленовой мембраной. Реагируя с кислородом, проникающим через мембрану, отрицательно заряженная платина была, таким образом, чувствительна к давлению кислорода по ту сторону мембраны (т.е. к напряжению кислорода крови).

Пандемия полиомиелита, возникшая и длившаяся приблизительно между 1930 и 1960 гг., привела к более глубокому пониманию физиологии дыхания. Жизнь тысяч пораженных людей поддерживалась механическими дыхательными аппаратами, однако достаточность проводимой искусственной вентиляции было невозможно оценить без измерения напряжения углекислого газа в крови (PCO_2). Некоторые методы для косвенного определения PCO_2 предложили Donald D. Van Slyke[15] (1883-1971) и Paul B. Astrup (1915-2000), однако современный метод опирается на применение двуокисноуглеродного электрода. Проблема была решена в 1958 г., когда John W. Severinghaus (p. 1922) (см. Рис. 1-2) увеличил точность работы прототипа такого электрода, изобретенного Richard Stow (p. 1916). Электрод измерял величину водородного показателя (pH) тонкой электролитной пленки, отделенной от крови тефлоновой мембраной, через которую двуокись углерода могла диффундировать и, таким образом, уравновешивать свою концентрацию по обе стороны мембраны. Северингхаус и A.F. Bradley[16] (p. 1932) сконструировали первый прибор для анализа газов крови путем установки двуокисноуглеродного электрода и кислородного электрода Кларка в кюветы, помещенные в баню при температуре 37°C. Для точного определения PO_2 крови Северингхаус счел необходимым быстро перемешивать кровь, находящуюся в соприкосновении с электродом Кларка, из-за его высокой скорости потребления кислорода. В 1959 г. к прибору был добавлен pH-электрод. Анализ газов крови дал возможность быстро оценивать газообмен и кислотно-основное равновесие. Метод анализа газового состава крови был быстро принят анестезиологическим сообществом и стал одним из самых распространенных лабораторных исследований, выполняемых в современных больницах. John Nunn в своей книге «*Applied Respiratory Physiology*» обобщает влияние более глубокого понимания газообмена на анестезиологическую практику.[17]

До середины XX в. степень насыщения гемоглобина могла быть определена только путем непосредственного измерения в образце артериальной крови. Этот метод требовал пункции артерии. Оксиметрия дает возможность производить те же измерения не менее точно, но при этом неинвазивным способом: через палец или мочку уха путем оптического анализа проходящего пучка света. В 1942 г. Glenn Millikan (1906-1947), работая в фонде медицинской физики Джонсона, университет Пенсильвании, разработал первый оксиметр для мочки уха. Прибор был использован для выявления гипоксии у пилотов, летавших в негерметичных кабинах самолетов во время Второй мировой войны. Внедрение оксиметрии с использованием мочки уха в анестезиологическую практику, однако, задержалось до изобретения пульсоксиметра японским инженером Takuo Aoyagi (p. 1936).[18] К пульсоксиметрии была добавлена возможность измерения частоты сердечных сокращений с гарантией того, что исследуется именно этот биологический параметр. Очень успешный прибор, нашедший широкое практическое применение, пульсоксиметр «Nellcor», был внедрен в практику в 1983 г. и обладал особенностью, которая позволяла ему снижать высоту звукого сигнала, отражающего пульсацию, при падении показателя насыщения крови кислородом.

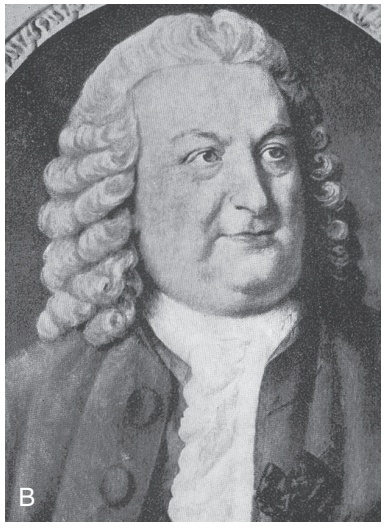


Рис. 1-3 Ученые эпохи Просвещения. **A**, Стефан Хейлз (1677-1761): фрагмент картины Томаса Хадсона, 1759, Национальная портретная галерея, Лондон. Хейлз получил образование в Кембриджском университете, Англия, и был посвящен в духовный сан в 1703 г. Он был назначен настоятелем прихода Теддингтона, Англия. Его первые исследования газа, получаемого от перемешивания пиритов Уолтона (т.е. дисульфида железа) и селитры (т.е. азотной кислоты) побудили Пристли продолжить изучение окиси азота, что в 1773 г. привело к открытию закиси азота. Хейлз был первым, кто измерил кровяное давление и сердечный выброс. Он также разработал вентиляторы, которые освежали воздух в тюрьмах и зернохранилищах. **B**, Альбрехт фон Галлер (1708-1777): деталь гравюры Амбруаза Тардье. Галлер родился в Берне, Швейцария. Он занимал должность профессора медицины и хирургии в Геттингенском университете, Германия. Там же он начал составлять свой энциклопедический труд «*Physiological Elements of the Human Body*», опубликованный в восьми томах между 1757 и 1766 гг. Его вывод о том, что раздражимость свойственна мышечной ткани, а чувствительность свойственна нервной, был основан на данных почти 600 опытов, проведенных на живых животных. Он вернулся в Берн в 1753 г. и в то же время опубликовал каталог научной литературы, содержащий 52 000 ссылок. (*Портреты предоставлены National Library of Medicine, Bethesda, MD.)*

Внутрисосудистое давление

Первое измерение артериального давления провел Stephen Hales (1677-1761) (Рис. 1-3A), викарий из Мидлсекса, Англия, который в свободное от проповедей время проводил опыты по механике кровообращения. Он описал один из своих опытов,[19] проведенный в 1733 г. на «старой кляче, которую должны были убить, поскольку она стала непригодна к работе»:

«Я установил медную трубку в сонную артерию кобылы. Кровь поднималась по трубке, пока не достигла девяти футов и шести дюймов в высоту. Затем я удалил трубку из артерии и слил шестьдесят кубических дюймов крови, после чего я вставлял трубку вновь и вновь, чтобы увидеть, как высоко кровь могла подниматься после каждого кровопускания; все это было проделано несколько раз до тех пор, пока кобыла не издохла. У трех лошадей смерть наступала в момент, когда высота крови в трубке была около двух футов».

Хейлз также обнаружил, что сопротивление сосудистого русла можно изменять, если в кровь добавлять алкоголь. Это могло объяснить колебания артериального давления, которые были вызваны попаданием в кровь усвоенных организмом различных веществ. В 1828 г. Jean L. Poiseuille[20] (1799-1869) повторил опыты Хейлза и сконструировал прибор для измерения кровяного давления, в котором использовалась ртуть вместо крови, заполнявшей длинные трубки, как это было у Хейлза. Пуазейль также показал, что кровяное давление меняется в процессе дыхания.

В 1854 г. Karl Vierordt[21] (1818-1884) изобрел сфигмограф, принцип работы которого был основан на том, что косвенно оценить величину кровяного давления можно путем измерения противодавления, достаточного для прекращения артериальной пульсации. Описанный в 1896 г. сфигмоманометр Scipione Riva–Rocci (1863-1937)[22] работал по тому же принципу, а для прекращения пульсации в крупном артериальном сосуде использовалось раздувание резиновой манжеты, давление в которой затем медленно стравливалось. В 1905 г. Николай Коротков[23] (1874-1920) описал звуки, возникавшие во время аускультации дистальной части артерии, когда давление в манжете постепенно снижалось. Эти звуки, или тоны Короткова, позволили более точно определять систолическое и диастолическое артериальное давление. В 1931 г. H. von Recklinghausen был описан метод осциллометрического измерения артериального давления при помощи такой же манжеты, чувствительной к изменениям артериальной пульсации.[24] В 1970-х гг. на основе осциллометрического метода были разработаны устройства для автоматического определения кровяного давления. Впоследствии применение этих устройств стало обычной процедурой для неинвазивного измерения артериального давления в большинстве больниц.

До появления более удобных и приемлимых способов введения канюли в центральные сосудистые структуры, которые были описаны более 50 лет назад Sven Seldinger, венозное давление интересовало анестезиологов значительно в меньшей степени.[25] В 1929 г. Werner Forssman (1904-1979), врач-уролог, описал методы центрального венозного доступа и катетеризации правых отделов сердца у человека[26]. Первые опыты он провел на себе. В 1956 г. ему

была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине за работы по изучению венозного давления. Появление пластиковых катетеров[27] постепенно сделало доступным измерение центрального венозного давления в условиях клиник. Несмотря на то, что первоначально использовался доступ в венозное русло через вены на руках и бедре, доступы к подключичной и внутренней яремной венам, в конечном итоге, заменили первоначальные доступы через периферические вены. В 1970 г. была описана методика катетеризации легочной артерии катетером, направляемым током крови, с раздувающимся баллоном на конце.[28] С тех пор она широко используется анестезиологами для измерения давления в легочной артерии и сердечного выброса по принципу Фика[29] (Adolf E. Fick, 1829-1901). Применение метода катетеризации легочной артерии также позволило клиницистам использовать известные соотношения давление-объем сердца, описанные в 1918 г. Ernest H. Starling (1866-1927), для увеличения сердечного выброса и доставки кислорода к тканям.

В 1976 г. была описана чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭ)[30], а несколько лет спустя она стала использоваться в анестезиологической практике. Один из оригинальных зондов, примененный во время анестезии, представлял собой пищеводный стетоскоп, совмещенный с эхокардиографическим М-зондом, и этот зонд использовался для расчета сердечного выброса и фракции выброса у 65-летней женщины, которой проводилось восстановление двустворчатого клапана.[31] Усовершенствованный ультразвуковой датчик для конвергентного сканирования был изначально применен для мониторинга региональной функции миокарда у больных с высоким хирургическом риском в Калифорнийском университете, Сан–Франциско.[32] В 1980-х гг. было начато применение методики двухмерной ЧПЭ и визуализации направления и скорости движения исследуемых участков с использованием цвето-теневой ультрасонографии, что привело к взрывному росту применения ЧПЭ.[33] Имея подготовку и соответствующий опыт применения ЧПЭ, анестезиолог может быстро оценить давление наполнения камер сердца, а также получить данные о сократительной способности сердечной мышцы и работе сердечных клапанов. В проведении ряда хирургических процедур применение метода слежения ЧПЭ стало обычным делом.

Вегетативная нервная система и нейрогуморальная передача

Первые ростки понимания того, что железистая и сосудистая деятельность в организме управляется непроизвольно, появились в XVIII в. В 1751 г. Robert Whytt (1714-1766) в своей классической работе описал рефлекторную природу непроизвольной деятельности.[34] Еще раньше, в 1657 г., Thomas Willis[35] (1621-1675) описал симпатическую цепочку. Он назвал ее межреберным нервом, поскольку эта цепочка получала сегментарные ветви от спинного мозга на каждом уровне.

Pourfour du Petit (1664-1741) отмечал, что содружественная реакция втягивания мигающей мембраны и миоза наблюдается при одностороннем пересечении такого «межреберного» нерва у кошек.[36] Jacob B. Winslow (1669-1760) назвал этот межреберный нерв большим симпатическим, подчеркивая таким образом тот факт, что нерв объединяет различные органы тела в «общность чувств»,[37] – термин, первоначально придуманный Сораном Эфесским (98-138), греческим врачом первого века нашей эры («sym» – совместный и «pathos» – чувство). Claude Bernard (1813-1878) наблюдал сужение кровеносных сосудов и расширение зрачков при стимуляции этого же межреберного (сегодня называемого симпатическим) нерва и описал сосудодвигательные нервы, берущие начало между шейным и поясничным утолщениями спинного мозга.[38]

В 1889 г. John N. Langley (1852-1925) начал работу по изучению симпатической передачи в вегетативных ганглиях. Он прерывал синаптическую передачу в ганглиях, нанося на них никотин, и затем указал распределение пресинаптических и постсинаптических вегетативных нервов.[39] Он отметил сходство действия, которое оказывает введенный экстракт из надпочечников, с действием, возникающим при раздражении симпатических нервов.[40] В 1897 г. John J. Abel[41] (1837-1938) назвал действующее вещество в экстракте мозгового слоя надпочечников эпинефрином*. Абель был одним из первых фармакологов в Соединенных Штатах, а открытый им гормон эпинефрин стал одним из наиболее используемых препаратов в арсенале анестезиолога для оказания неотложной помощи.

Thomas R. Elliott (1877-1961) предположил, что симпатические нервные импульсы приводят к выбросу вещества, схожего с эпинефрином, и рассматривал это вещество в качестве химического посредника в процессе нейротрансмиссии.[42] George Barger (1878-1939) и Henry H. Dale (1875-1968) исследовали фармакологическую активность большой серии синтетических аминов, схожих с эпинефрином, и назвали эти соединения симпатомиметиками.[43] Walter B. Cannon (1871-1945) и Ulf Svante von Euler (1905-1983) исследовали и анализировали воздействия раздражения симпатических нервов и применения экстракта надпочечников на органы-мишени. В серии отчетов о проведенных экспериментах им удалось показать, что в симпатических нервах выделялся норадреналин, в то время как в надпочечниках выделялись как адреналин, так и норадреналин.

В 1907 г. Walter E. Dixon[44] (1871-1931) заметил, что алкалоид мускарин обладает таким же действием на органы-мишени, какое оказывает раздражение блуждающего нерва. Он высказал предположение, что в нервной ткани выделяется мускариноподобное химическое вещество, которое действует как химический посредник. В 1914 г. Генри Дейл[45] исследовал фармакологические свойства ацетилхолина и был удивлен, что это вещество воспроизводило то же воздействие, которое наблюдается при раздражении краниосакральных мелких миелинизированных волокон, названных Walter H. Gaskell[46] (1847-1914) «бульбосакральными непроизвольными нервами», которые к тому времени Лэнгли уже называл парасимпатическими.

Окончательное доказательство факта передачи нервного возбуждения ацетилхолином было представлено в классических опытах Otto Loewi (1873-1961). Он раздражал нервные волокна сердца лягушки и давал перфузионной жидкости вступать в контакт со вторым препаратом сердца другой лягушки.[47] Результатом явилась брадикардия, представлявшая собой доказательство того, что вещество, высвобожденное из донорского нерва, замедлило сердечный ритм второго органа.[47] Леви

* Так в тексте. Есть сведения об иных годах жизни Дж.Дж. Абеля: 1857-1938. Источник: https://ru.wikipedia.org/wiki/Абель,_Джон_Джекоб *(Прим. ред. пер.)*

и Нэврейл представили доказательства, что этим веществом был ацетилхолин, как и предполагал Дейл. В 1936 г. Леви и Дейл были удостоены Нобелевской премии за исследования химических механизмов передачи нервного возбуждения.

В 1900 г. Theodore Tuffier (1857-1929) впервые продемонстрировал важность знаний о симпатической нервной системе для анестезиологической практики. В серии опытов, проведенных на собаках, он продемонстрировал состояние симпатолизиса, которое возникает при спинальной анестезии.[48] Дальнейшие исследования симпатэктомии и нейроаксиальных блокад проводились G. Smith и W. Porter в 1915 г.[49] Работая с кошками, они пришли к выводу, что снижение артериального кровяного давления было вторичным по отношению к возникавшему параличу вазомоторных симпатических волокон в висцеральных сосудах. Gaston L. Labat[50] (1877-1934) приветствовал использование симпатических стимуляторов наподобие эфедрина для противодействия гипотензии, возникающей при спинальной анестезии.

Устранение нервно-мышечного блока основано на фундаментальном понимании природы двух типов холинергических рецепторов: мускариновых и никотиновых, впервые описанных в 1914 г. Дейлом.[45] В 1931 г. был синтезирован неостигмин,[51] введение которого с целью восстановления нервно-мышечной передачи без введения каких-либо иных препаратов несколько раз приводило к остановке сердца, прежде чем выяснилось, что предшествующее введение антимускариновых средств могло бы предотвратить это осложнение.[52] Атропин, выделенный из растения *Atropa belladonna* A. Mein[53] в 1831 г., способен блокировать мускариновые рецепторы центральной и периферической нервной системы. В 1960 г. был синтезирован гликопирролат – антимускариновый препарат, не проникающий через гематоэнцефалический барьер.[54] Гликопирролат было удобнее титровать; он оказывал меньше побочных воздействий на центральную нервную систему и постепенно заменил собой атропин в качестве предпочтительного антихолинергического средства при устранении нервно-мышечной блокады.

Большое влияние на осуществление контроля за артериальным давлением и частотой сердечных сокращений в периоперационном периоде оказало открытие существования, по крайней мере, более одного типа адренергических рецепторов. В 1948 г. Raymond P. Ahlquist (1914-1983) предложил обозначать их как α- и β-адренергические рецепторы,[55] различая подтипы, что остается актуальным до сих пор. В 1985 г. был введен в практику β-адреноблокатор короткого действия эсмолол. Его применение позволило эффективно воздействовать на частоту сердечных сокращений во время анестезии. В 1976 г. было начато использование лабеталола, уникального препарата, который является антагонистом α- и β-адренергических рецепторов. Было также установлено, что агонисты α_2-адренергических рецепторов, такие как клонидин и дексмедетомидин, также могут оказаться полезными в различных клинических ситуациях. Агонисты α_2-адренергических рецепторов обладают седативным и обезболивающим действием, которое они оказывают посредством стимуляции центральных рецепторов. Их действие не вызывает угнетения дыхания, вследствие чего они обладают преимуществами по сравнению с действием опиоидов в качестве седативных средств у пациентов с сохраненным сознанием.[56]

Управление кровяным давлением может достигаться путем внутривенного введения нитратов, таких как нитроглицерин и нитропруссид. Эти препараты оказывают действие непосредственно на гладкую мускулатуру сосудов, позволяя быстро и точно осуществлять контроль гемодинамики. Нитроглицерин был синтезирован в 1846 г. итальянским химиком Ascanio Sobrero (1812-1888) путем химического взаимодействия азотной кислоты и глицерина. Впервые на практике полученный препарат был применен Альфредом Нобелем (1833-1896), который смешал нитроглицерин с кремнеземом для получения динамита, который, в свою очередь, был успешно использован в качестве взрывчатого вещества при строительстве тоннелей и каналов. Часть огромного наследства Нобеля предназначалась, согласно его воле, для вручения ежегодных наград в виде Нобелевских премий, начиная с 1901 г.[57,58] В 1879 г. William Murrell[59] (1853-1912) сделал сообщение о применении подъязычных форм нитроглицерина для лечения приступов грудной жабы или стенокардии. Внутривенное использование нитровазодилататоров во время анестезии не считалось целесообразным до тех пор, пока не представилась возможность постоянного контроля за артериальным давлением, но в течение последних 30 лет эти препараты стали очень востребованными по той причине, что они сделали возможным быстрое устранение гипертонических кризов в операционной.[60] В 1986 г. Ferid Murad (p. 1936) показал, что механизм действия нитратов на гладкие мышцы осуществляется посредством образования окиси азота.[61] Как Пристли, который открыл окись азота, так и Хамфри Дэви, который его вдыхал, считали этот газ ядовитым. Но, как было установлено, его применение может быть полезным в случае опасной для жизни легочной гипертензии при использовании в очень низкой дозе: от 5 до 10 частей на миллион.[62]

История развития теории боли

Понимание механизма происхождения боли не требовалось от врачей, занимавшихся вопросами общей анестезии во второй половине XIX в. Но несмотря на то, что вдыхание паров было способно затуманить сознание пациента во время операции, анестезиологи постепенно стали понимать, что контроль периоперационной ноцицепции требует более детального понимания механизмов происхождения боли. К счастью, к началу XX в. уже существовал немалый объем знаний о механизмах боли, который копился от начала самых первых исследований в области медицины.

В древности боль считали эмоцией, а не чувством. В примитивных культурах обезболивание считалось прерогативой шаманов и религиозных деятелей, а лечение боли совершалось через заклинания и молитвы. Боль зачастую считалась наказанием за совершенные грехи или своеобразной формой страдания за веру. Слово «боль»* происходит от греческого слова poinh (*наказание*). Аристотель полагал, что боль является эмоцией, исходящей из сердца, однако уже Гален сделал верное замечание, что в процесс возникновения и проявления боли у животных вовлечена работа мозга. Гален также предположил, что ощущение является свойством нервной ткани, однако построенная им физиологическая теория в целом была несовершенна. Концепция Галена заключалась в существовании невидимой психической пневмы, которая распространялась по полым нервам.[3]

* Англ. pain *(Прим. ред. пер.)*

XVIII и XIX вв. явились свидетелями значительного прогресса в понимании механизмов боли. Albrecht von Haller[63] (1708-1777) (см. Рис. 1-3B) отмечал, что ряд тканей тела животного обладает свойством, которое он назвал чувствительностью: «Те части тела я называю чувствительными, если их раздражение приводит к явным признакам боли и беспокойства у животного». Другие ткани не были чувствительными: «Если их касались, то не наблюдалось ни признаков боли, ни судорог». Ряд тканей обладал раздражимостью: «Я называю раздражимой ту часть человеческого тела, которая укорачивается при прикосновении к ней». В 1752 г. фон Галлер установил очень значимый, поворотный факт:[64] лишь те части тела обладают чувствительностью, которые снабжены нервами, в то время как раздражимость присуща мышечным волокнам.

Мысль об особых нервных путях, отвечающих за болевые ощущения, берет начало с исследований Charles Bell[65] (1774-1842) и François Magendie[66] (1783-1855), которые показали, что дорсальные корешки спинного мозга отвечают за проведение импульсов чувствительности, тогда как вентральные корешки содержат двигательные волокна. В 1826 г. Johannes Müller (1801-1858) в своих записках «Of the Peculiar Properties of Individual Nerves» высказал предположение, что каждый орган чувств производит лишь свои, особые, характерные только для него ощущения и никаких иных; например, электрическое или механическое раздражение зрительного нерва приводило лишь к возникновению ощущения света.[67] Доказательство того, что боль распространяется по отдельным, особым путям, имеющим свободные окончания в соответствующих органах-мишенях, было дано в 1858 г. Moritz S. Schiff (1823-1896).

К концу XIX в. получила подтверждение мысль о том, что острая боль является определенной разновидностью чувств, прервать которую возможно при помощи проводниковой анестезии местными анестетиками. Представление о боли как о самостоятельном ощущении, которое передается особыми нервными волокнами, было подтверждено клиническими наблюдениями за действием нейроблокад. Некоторые из исследователей отмечали, что острую боль можно утолить инъекцией кокаина, и это не приводит к нарушению других видов чувствительности.[68]

Есть свидетельства того, что операции, проводимые на поле боя, могут сопровождаться меньшей болью, чем сходные плановые операции, проведенные без анестезии. Ампутация правой руки лорда Горацио Нельсона во время битвы у Тенерифе (Канарские острова) выполнялась на борту корабля после ранения, нанесенного ему выстрелом из мушкета. Ранение пришлось выше локтя; была повреждена артерия и раздроблена плечевая кость. Нельсон пожаловался лишь на нож, который показался ему холодным, после чего приказал согревать все ножи на борту перед началом сражения, поскольку полагал на основе собственного опыта, что теплый нож почти не доставляет никаких неудобств.[69] Henry Beecher[70] (1904-1976) подтвердил во время Второй мировой войны, что раненые солдаты испытывали на удивление слабую боль.

Дальнейшее объяснение ряда центральных влияний на ноцицепцию было предложено в 1965 г. Ronald Melzack (р. 1929) и P.D. Wall в теории «ворот, контролирующих боль».[71] Эта теория предполагает, что ноцицептивные афферентные волокна подвергаются модуляционному влиянию со стороны «ворот» в первом синаптическом контакте в спинном мозге. Импульс, приходящий по большим волокнам, имеет тенденцию к закрытию ворот (т.е. к подавлению ноцицептивных раздражителей), тогда как импульс, распространяющийся по малым волокнам, открывает ворота, причем нисходящие импульсы от коры головного мозга и среднего мозга[72] также обладают способностью существенно влиять на состояние «ворот». Эндогенные опиоиды были впервые открыты в 1974 г. A. Goldstein[73], а позднее, в 1975 г. J. Hughes[74] и в 1977 г. S.H. Snyder и его колл.[75] Эндогенные опиоиды действуют на различных участках болевых путей, включая задние рога спинного мозга, и способны влиять на передачу болевых ощущений в ростральных отделах головного мозга. Ряд разновидностей противоболевой терапии, например, акупунктура и биологическая обратная связь, представляют собой попытку активировать эти эндогенные системы с целью подавления хронического болевого синдрома.

Теория «ворот» боли оказала значительное влияние на лечение боли анестезиологами. Их внимание было сосредоточено на уникальной фармакологии задних рогов спинного мозга. Используя интратекальное и эпидуральное введение анестетиков,[76] анестезиологи получили возможность подавлять ноцицептивную передачу на этапе первого синаптического реле в спинном мозге. К использованию этих методов прибегают по той причине, что они обладают преимуществами при лечении как острой, так и хронической боли, потому что препараты, подведенные прицельно к нервному волокну, обеспечивают обезболивание без оказания ряда системных побочных воздействий, которые могут возникать при внутривенном обезболивании. Современное понимание периоперационной боли относит ее к разряду препятствий на пути к выздоровлению. С целью значительного уменьшения боли и скорого возвращения к обычной жизни часто применяются агрессивные методы.[77]

Хирургия до 1846 г.

Греческие и римские хирурги использовали различные хирургические инструменты, которые знакомы нам и сегодня. В раскопках Геркуланума, Помпеи и Реймса были найдены сверла, пилы, шприцы, канюли, зонды и скальпели. Гиппократ (460-377 гг. до н.э.) написал трактат по хирургии, в котором сострадание к пациенту не являлось основной мыслью. Он советовал пациентам «помогать оперирующему … и сохранять положение тела и оперируемого участка … стараться не падать, не дергаться и не отворачиваться».[78] Самым знаменитым хирургом Римской империи был греческий врач Педаниус Диоскорид (40-90 гг. н.э.), служивший в армии императора Нерона. Составленные Диоскоридом в 77 г. н.э. «*Materia Medica*» являлись руководством по фармакологии более 15 веков. В этой книге им описано применение мандрагоры и вина для осуществления «анестезии» у пациентов, которым предстоял разрез или прижигание. Им также описана местная анестезия с помощью «Мемфисского камня», «мелкие кусочки которого наносятся и втираются в места предстоящих разрезов или прижиганий, что дает безопасное обезболивание».[3]

В средние века предпринимались попытки использовать во время хирургической операции пары спирта в качестве аналгетика (Рис. 1-4B). Еще один ингаляционный способ – снотворная губка – также упоминается

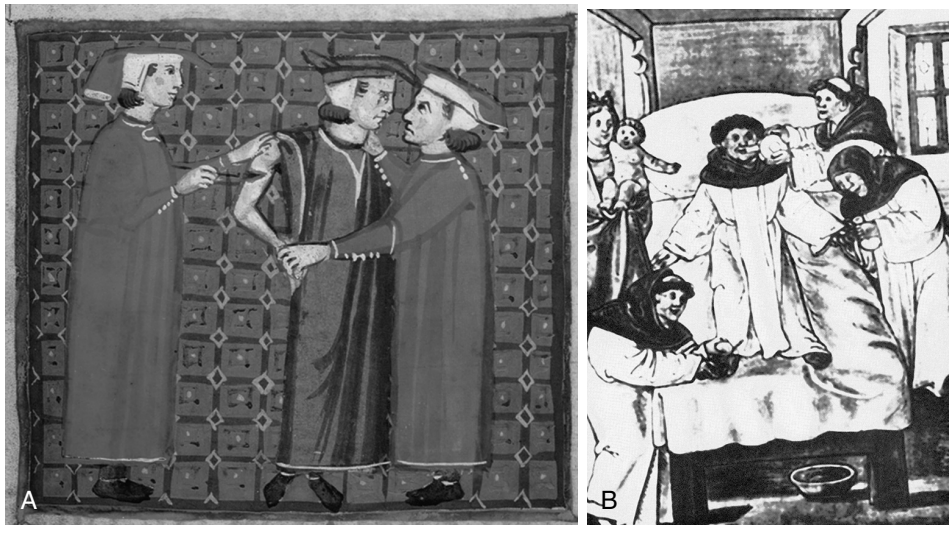


Рис. 1-4 A, Иллюстрация «Операция на плече» взята из учебника «*Chirurgia*» Теодорика из Червиа. Рисунок интересен тем, что демонстрирует внимание пациента, прикованное к взгляду ассистента хирурга. Несмотря на то, что термин «гипноз» принадлежит XIX в. и до тех пор этот метод не находил широкого применения для обезболивания при хирургических операциях, практика введения в транс и подобные состояния была известна с древнейших времен. По всей видимости, Теодорик был способен оценить значение отвлечения внимания от хирургической боли. **B,** Вдыхание паров спирта использовалось в средние века как метод болеутоления во время хирургической операции. Ингалятор, изображенный на рисунке, удивительно похож на тот, что использовал Уильям Т.Г. Мортон для испарения эфира 16 октября 1846 г. (ср. с Рис. 1-6)

в многочисленных средневековых рукописях. Документ,[3] датированный IX в., был найден в бенедиктинском монастыре Монте–Кассино близ Салерно, Италия:

«Гипнотическое средство или снотворное годится тем, кому предстоит лечение хирургическим путем: они спят и не чувствуют боли от разреза. Пропись: половина унции опиума, восемь унций сока из листьев мандрагоры, сок свежего болиголова, три унции сока белены перемешать с достаточным количеством воды. Полученную жидкость впитать свежей сухой губкой и тщательно ее высушить. Когда же пользуешься этой губкой, то опусти ее в теплую воду, затем положи ее на нос пациента и заставь его глубоко дышать до тех пор, пока он не заснет. А когда станешь будить его, приложи к его носу другую губку, хорошо пропитанную уксусом, и прекратишь сон».

Губка, примененная членом доминиканского ордена Теодориком из Червиа (1205-1296), который врачевал в Болонье, содержала те же составляющие, что и губка из Салерно.

Вполне вероятно, что действующими началами этой губки были опиум и скополамин.[3] Теодорик был одним из первых хирургов, ратовавших за применение болеутоления при хирургических операциях (см. Рис. 1-4A). Один из величайших врачей эпохи Возрождения Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм, известный как Парацельс (1493-1541), был знаком со снотворным действием сернистого эфира – вещества, которое было синтезировано химиком Валериусом Кордусом (1515-1544) из спирта и серной кислоты. Кордус дал легко воспламеняющейся и летучей жидкости название «сладкая витриоль», а в 1740 г. Фробениус назвал ее эфиром (от греч. сл., означавшего «ignite» или «blaze»*. Парацельс описал действие эфира, оказанное на кур, и заявил, что эфир «без какого-либо вреда способен успокоить все страдания и устранить любую боль». У Парацельса не было большого интереса к хирургии, и эти идеи не получили клинического развития, несмотря на то, что он был назначен «хирургом в датскую армию» во время осады Стокгольма в 1518 г.

Страдания, связанные с проведением хирургических манипуляций, нашли свое отражение в записях больных, переживших к тому моменту хирургические вмешательства достаточно большого объема. Одна запись принадлежит Фанни Берни[79] (1752-1840), знаменитой писательнице начала XIX в. Вот ее сокращенная запись об операции мастэктомии по поводу рака молочной железы, проведенной ей 30 сентября 1811 г. знаменитым военным хирургом наполеоновской армии Домиником Дж. Ларреем (1766-1842):

Я легла на кровать, и мне на лицо положили батистовый платок. Кровать окружили семеро мужчин, рядом была и моя сиделка. Через ткань я увидела, как блеснул полированный стальной нож. Воцарилось молчание. До чего ужасное ожидание!.. Когда эта сталь, вселяющая страх и ужас, вонзилась мне в грудь, мне уже были не нужны советы не сдерживать крик. Я кричала почти беспрерывно в течение всего времени, что длился разрез, и только удивляюсь теперь тому, что мой крик не стоит у меня в ушах до сих пор, так мучительна была боль.

Несмотря на то, что Фанни Берни прожила еще 29 лет после этого хирургического вмешательства, она отмечала, что все, напоминавшее ей потом об операции, вновь воскрешало в ней пережитый ужас. Очевидно, что операции, проводимые без анестезии, оказывали чрезвычайно эмоциональные и болезненные воздействия, о которых пациенты не могли забыть в течение длительного времени. Согласно современным представлениям, такое происходит по причине недостаточного «упреждающего обезболивания»,[80] и поэтому пациентов еще долго беспокоили переживания, возникавшие вследствие этих глубоких потрясений, после того, как хирургические раны уже зажили.

И хотя тысячам пациентам довелось пережить ужасы таких операций, было также и много других, кто

*«*Воспламеняться*» или «*ярко гореть*» *(Прим. ред. пер.)*

страдал хроническими заболеваниями, но так и не решился на проведение операции. Они боялись того, что риск, связанный с хирургическим вмешательством, был слишком велик и боялись смерти, а также сильной боли во время операции. Например, в учебных пособиях по лечению грыж, все еще сохранялись обстоятельные описания грыжевых ремней и бандажей даже после введения в медицинскую практику применения наркоза в 1846 г.[81]

Введение общей анестезии в медицинскую практику

Предпосылки

Несмотря на то, что методы проведения хирургических вмешательств с течением времени совершенствовались, сам пациент все так же представлял собой проблему для хирурга, во многом потому, что физически сопротивлялся, а также из-за стона и криков, которые отвлекали хирурга и истощали самого пациента эмоционально и физически. Все это, в сочетании с неизбежным развитием сепсиса, являлось причиной высокой смертности. Неудивительно, что к середине XIX в. часть хирургов уже была решительно настроена улучшить условия проведения операций, дабы снизить удручающие показатели хирургической смертности, которые, по некоторым отчетам, достигали почти 50%. Требовались смелость и риск, и эти факторы сошлись воедино 16 октября 1846 г. в Бостоне, штат Массачусетс, когда Уильям Т.Г. Мортон продемонстрировал применение вдыхания эфира для обезболивания хирургического вмешательства.

Вдыхание газов

В результате роста научного интереса к различным типам газов, начали развиваться и методы лечения с их применением, и эти методы стали достаточно популярными. Появились курорты, которые процветали в финансовом отношении и были востребованы, поскольку их посещали видные члены общества. Один из известных «воздушных», аэротерапевтических курортов находился в Клифтоне, недалеко от Бристоля, Англия, куда Thomas Beddoes[82] (1760-1808) поставлял газы для лечебных целей, а также финансировал исследования по производству и использованию различных газов. Совместно открытая Пристли и Joseph Black закись азота к тому времени считалась опасным газом, поскольку влиятельный американский врач и сенатор Samuel Latham Mitchill (1764-1831) сделал заявление о том, что этот газ есть «причина заразы» и посредством дыхания способен «распространять чуму». Молодой ученый Хамфри Дэви не испугался подобных заявлений и в институте Беддо занялся исследованием закиси азота, сделав ряд важных наблюдений. Он сам вдыхал закись азота и заметил, что она облегчала боль, возникавшую при прорезывании зуба мудрости. В 1800 г. он писал: «Если, как мы видим, действие закиси азота способно устранять физическую боль, то вполне возможно, что она может быть применена с большой пользой во время хирургических операций, проведение которых не сопровождается большой кровопотерей».[83]

Дэви не был хирургом, и врачи того времени не обратили внимания на сделанное им предположение. В 1801 г. он ушел со своего поста в медицинском пневматическом институте Беддо и переехал в Лондон для того, чтобы читать лекции в только что основанном королевском институте Великобритании. Дэви было всего 20 лет, когда он исследовал закись азота, и его последующая деятельность в других научных областях была не менее успешной и привела к открытию таких элементов, как калий, натрий, кальций, барий, магний, стронций и хлор. Он был удостоен титула рыцаря в 1812 г., а в 1820 г. стал президентом королевского общества, но уже никогда больше не возвращался к развитию своей ранней многообещающей мысли об обезболивании с применением закиси азота. К сожалению, Дэви не оставил учеников, которые могли бы продолжить эти исследования. Но его преемник в королевском институте, Майкл Фарадей (1791-1867), в течение короткого времени занимался проведением опытов, связанных с вдыханием эфира, и отметил, что «его действие было подобно действию закиси азота».[84]

Первое целенаправленное исследование по поиску эффективного способа обеспечить безболезненное хирургическое лечение было проведено врачом из местечка Ладлоу в графстве Шропшир, в северной Англии. Henry Hill Hickman (1800-1830) был практикующим хирургом и исследовал применение углекислого газа, пытаясь вызвать с его помощью анестезию у животных. Поскольку в начале XIX в. наблюдался большой интерес к лечению с помощью ингаляций, то неудивительно, что и Хикман использовал для своих опытов именно ингаляции газа. Его неудачей было то, что он выбрал не тот газ. Если бы он остановил свой выбор на закиси азота, способной утолять боль, то полученные результаты могли бы привлечь всеобщее внимание к его исследованиям. Несмотря на то, что он все же сообщил о своей работе в 1824 г. в личном письме Т.А. Найту,[85] Хикман так и не нашел поддержки у коллег ни в Англии, ни во Франции. Умер он довольно рано, не получив признания.

Начало ингаляционной анестезии

Истории анестезии известен еще один персонаж – дилетант и странствующий химик Gardner Quincy Colton (1814-1898) (Рис. 1-5A). Правда, Колтон проучился 2 года на медицинском факультете врачебно-хирургического колледжа Кросби Стрит в Нью–Йорке. За время учебы в колледже он усовершенствовал производство закиси азота путем нагревания нитрата аммония и после 2 лет учебы сам себе присвоил титул «профессора химии», отправившись разъезжать с чтением лекций по химии и представлять «научные выставки».

Вечером 10 декабря 1844 г. в Юнион холле, Хартфорд, штат Коннектикут, профессор Колтон открыл свою выставку, где состоялась демонстрация действия вдыхания закиси азота. Именно на этой выставке у стоматолога Horace Wells (1815-1848) возникла идея, воплотившаяся в первой успешной демонстрации ингаляционной анестезии 22 месяца месяца спустя. Уэллс проводил гипнотические опыты для борьбы с болью при удалении зубов. Кроме того, он был знаком с работами Хамфри Дэви. Уэллс посетил демонстрацию Колтона, во время которой имел возможность наблюдать за юношей по имени Сэмюэл А. Кули, которому после вдыхания закиси азота было нанесено серьезное повреждение ноги, что, однако, не сопровождалось возникновением боли. Это послужило

Рис. 1-5 А, Гарднер К. Колтон родился в Джорджии, штат Вермонт. Начал изучать медицину во врачебно-хирургическом колледже Нью–Йорка. Демонстрация им действия закиси азота явилась тем импульсом, который побудил Хорейса Уэллса и Уильяма Т.Г. Мортона применить ингаляцию этого газа для утоления хирургической боли. Его жизнь и карьера были долгими и авантюрными. Он умер в Роттердаме, Голландия, в возрасте 84 лет. **В**, Уильям Т.Г. Мортон родился в 1819 г. на ферме близ Чарлтона, штат Массачусетс. После ряда неудач в ведении дел он начал учебу в Балтиморском колледже стоматологической хирургии, а в 1842 г. в Бостоне стал партнером другого стоматолога – Хорейса Уэллса. Их сотрудничество продлилось около года и прекратилось по личным причинам. За время совместной работы ими был разработан новый метод постановки зубных протезов, требовавший удаления всех больных зубов, что было невыносимо болезненной процедурой для большинства пациентов. Мортон безуспешно пытался применить опий и его настойку. Продолжая свои исследования, он понял, что для успешной медицинской практики ему требуются более серьезные знания в медицине. В течение некоторого времени он обучался на медицинском факультете Гарвардского университета, частично совмещая учебу со стоматологической практикой. Летом 1844 г., по совету Чарльза Т. Джексона, Мортон использовал сернистый эфир для обезболивания при удалении зубов. Изучение этого вещества, в конечном итоге, привело к успешной демонстрации эфирного наркоза в главной больнице Массачусетса 16 октября 1846 г. Оставшуюся часть жизни Мортон потратил на патентование своего изобретения в надежде на признание в виде денежного вознаграждения за сделанное им открытие эфирного наркоза. Чувствуя себя усталым и разбитым, он умер от кровоизлияния в мозг в Нью–Йорке в июле 1868 г. (*Предоставлено Wood Library–Museum of Anesthesiology, Park Ridge,IL.*)

ответом на не дававший покоя Уэллсу вопрос о проблеме боли при удалении зубов. На следующий день, обратившись к Колтону, Уэллс попросил поделиться с ним закисью азота, чтобы его коллега-стоматолог John M. Riggs мог удалить ему, Уэллсу, один из его собственных зубов. Он ощутил лишь легкий намек на боль и после этого опыта приступил к производству закиси азота, следуя указаниям Колтона, в целях использовать ее при удалении зубов. Он осознавал огромные возможности своего открытия и использовал связи в Бостоне, чтобы договориться о дате демонстрации своей безболезненной хирургической операции на медицинском факультете Гарвардского университета.

Уэллс решил использовать газ при ампутации ноги пациенту, однако сам пациент от предложенной анестезии отказался. Тогда согласие на удаление зуба мудрости дал молодой студент и стал вдыхать закись азота. Во время удаления юноша дергался и стонал, после чего заявил, что на самом деле боль все же ощущалась. Это подорвало доверие к Уэллсу. Он был подавлен и никогда впредь не пытался привлекать внимание общественности к своим методам.

Молодой бостонский стоматолог Уильям Т.Г. Мортон (см. Рис. 1-5Б) был знаком с Уэллсом, будучи его коллегой и бывшим учеником, и видел неудачную демонстрацию в Гарварде. Мортон долго думал о более подходящем средстве, поскольку был заинтересован, в том числе, и в развитии своего дела протезирования зубов. Изобретенный им новый способ постановки зубных протезов был чрезмерно, удручающе болезненным, и немногие пациенты давали свое согласие на процедуру. Действенное обезболивающее средство могло бы существенно продвинуть его дело вперед.

Изначально Мортон учился на стоматолога, однако, в течение некоторого времени, он учился и на медицинском факультете Гарвардского университета. Из-за финансовых трудностей ему пришлось оставить учебу и вернуться в стоматологию. Во время обучения он познакомился с профессором химии медицинского факультета Гарвардского университета Charles A. Jackson. В ответ на вопросы Мортона о том, чем можно заменить закись азота, Джексон порекомендовал ему применить сернистый эфир. Позднее Джексон будет оспаривать приоритет в открытии анестезии, обосновывая свои претензии этими консультациями, однако Мортон возражал, замечая, что роль Джексона была очень незначительной. Получив эфир, Мортон провел несколько опытов с его использованием на себе и своих домашних животных и 30 сентября 1846 г. успешно удалил верхний малый коренной зуб у Эбена Фроста. Движимый этим успехом, он стал развивать применение эфира в своей стоматологической практике и тем самым привлек внимание известной личности – Henry J. Bigelow (1818-1890), ставшего еще одним ключевым участником разворачивавшейся драмы. Бигелоу был молодым, подающим большие надежды хирургом главной больницы штата Массачусетс, который стал свидетелем успеха Мортона в применении эфира в частном порядке. Он договорился о дате и времени публичной демонстрации.

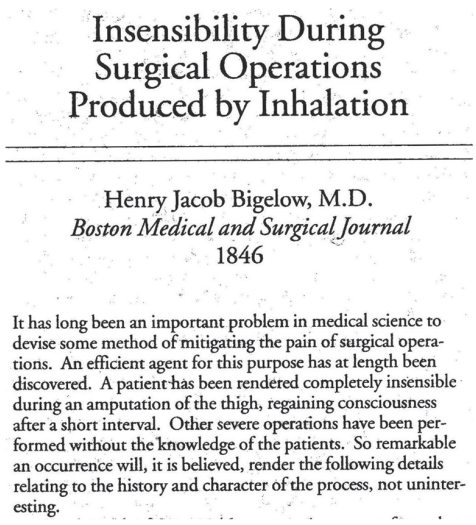
Произошедшее 16 октября 1846 г. событие стало настоящим триумфом Мортона, о котором уже многократно рассказано, однако на некоторых моментах следует остановиться особо. У пациента по имени Эдвард Гилберт Эббот, который, скорее всего, никогда прежде не встречался с Мортоном, была сосудистая опухоль на шее. Ему предстояло удалить большие извилистые вены в положении сидя, что должен был сделать 68-летний главный хирург John Collins Warren (1778-1856). В подобных случаях, опасаясь трудностей в обеспечении дыхания или воздушной эмболии, современный анестезиолог стал бы стремиться к использованию специального оборудова-

Рис. 1-6 Рисунок, сделанный Х.Х. Холлом (из Rice's Trials of a Public Benefactor), иллюстрирует первую публичную демонстрацию эфирного наркоза в главной больнице штата Массачусетс 16 октября 1846 г. Слева направо изображены: Генри Дж. Бигелоу (1818-1890), первый сподвижник и попечитель Уильяма Т.Г. Мортона; ему принадлежит классическая статья с описанием начального опыта, приобретенного при проведении первых эфирных наркозов, опубликованная в «Boston Medical and Surgical Journal»; Огастес А. Гулд, с которым бок о бок жили и столовались Мортон и его жена; он же предложил проект первого ингалятора (Гулд также предложил название «Летеон»); сын Джона Коллинза Уоррена Джонатан Мэйсон Уоррен (1811-1867), разработавший впоследствии новые методы хирургического лечения деформации носа и заячьей губы. (Холл изображает его на этом рисунке по ошибке; другими присутствовавшими [не показанными на рисунке] были Джордж Хейвуд, врач-интерн*, и Эбен Фрост, которому Мортон удалил зуб под эфирным обезболиванием 30 сентября 1846 г.) Джон Коллинз Уоррен (1778-1856), 68-летний заведующий отделением хирургии главной больницы Массачусетса, проводивший операцию в тот день; Уильям Т.Г. Мортон, которому выпали честь и доверие применить эфир для демонстрации перед всем миром; 28-летний оформитель и печатник Гилберт Эббот с врожденной сосудистой опухолью, которая видна на рисунке слева под челюстью; Сэмюэл Паркмэн, учитель Мортона по анатомии на медицинском факультете Гарвардского университета, и 53-летний старший хирург главной больницы Массачусетса Джордж Хейвард (1791-1863), который на следующий день, 17 октября 1846 г., иссек опухоль на руке под эфирным наркозом. Он же разработал оригинальный метод оперативного лечения пузырно-влагалищных свищей. Также присутствовал Соломон Д. Таунсенд, один из выдающихся хирургов медицинского факультета Гарвардского университета. *(С разрешения Wood Library–Museum of Anesthesiology, Park Ridge, IL.)*

* Так в оригинале. Между тем, никаких сведений о Джордже Хейвуде нет, зато есть сведения о Чарльзе Хейвуде (Charles F. Heywood) – дежурном враче-интерне, который написал знаменитое письмо Мортону 14 октября 1846 г. и пригласил его в главную больницу Массачусетса для проведения демонстрации первого в истории эфирного наркоза. Это письмо сохранилось до наших дней и стало историческим документом. Источник: www.med-practic.com ***(Прим. ред. пер.)***

ния, возможно, специального ларингоскопа и катетеризации центральных вен. Но в распоряжении Мортона был лишь примитивный ингалятор при отсутствии доступа в венозное русло. Подробное изучение обстоятельств проведения этого эксперимента с использованием анестетика показывает, насколько опасной и одновременно смелой была, на самом деле, попытка Мортона, а также насколько вероятен был ее полный провал. Кажется почти невероятным, что пары эфира могли эффективно подаваться пациенту во время операции, если учесть несовершенство ингалятора, который использовал Мортон. К счастью для Мортона, кинетические свойства эфира обеспечивают ему продолжительное действие, и потому г-н Эббот лишь вяло отреагировал на происходящее с ним в конце операции (Рис. 1-6).

Мортон намеревался получить прибыль от своего открытия и скрывал название используемого им вещества, называя его «Летеон». Он скрывал запах и внешний вид эфира, добавляя в него краситель и дополнительные ароматизирующие вещества. За определенную плату Мортон намеревался предоставлять сведения по безопасному применению эфира. Но хирурги из главной больницы Массачусетса отказались использовать это средство до ознакомления с его истинной природой. Только после того, как Мортон раскрыл химическую природу эфира, успешное выполнение хирургических операций продолжилось. 3 ноября 1846 г. Бигелоу зачитал свое сообщение о применении эфира в оперативной хирургии перед американской академией искусств и наук, а 18 ноября 1846 г. он опубликовал его (Рис. 1-7) в «*Boston Medical and Surgical Journal*».[86] Название «анестезия» (от греч. «*an*» – «без» и «*esthesia*» – «чувство») было предложено Oliver Wendell Holmes (1809-1894) в его частном письме Мортону, датированном 21 ноября 1846 г. Холмс также рассматривал и другие варианты названий нового метода: «антиневрический», «аневрический», «нейролептический»; «нейролепсия», «нейростаз», однако отверг их как «слишком анатомические», поскольку полагал, что изменения, вызываемые эфиром, являются физиологическими.



Insensibility During Surgical Operations Produced by Inhalation

Henry Jacob Bigelow, M.D.
Boston Medical and Surgical Journal
1846

It has long been an important problem in medical science to devise some method of mitigating the pain of surgical operations. An efficient agent for this purpose has at length been discovered. A patient has been rendered completely insensible during an amputation of the thigh, regaining consciousness after a short interval. Other severe operations have been performed without the knowledge of the patients. So remarkable an occurrence will, it is believed, render the following details relating to the history and character of the process, not uninteresting.

Рис. 1-7 Заглавие и первый параграф статьи Генри Дж. Бигелоу о начальном опыте применения эфирного наркоза. *(Из Bigelow HJ: Insensibility During Surgical Operations Produced by Inhalation. Boston Med Surg J 35:309-317, 382, 1846) (С разрешения Wood Library–Museum of Anesthesiology, Park Ridge, IL.)*

Последствия

Интересно отметить, что после всего случившегося от бостонцев больше не потребовалось ни убедительной демонстрации действия эфира, ни подробных инструкций по его применению для того, чтобы применение эфирного наркоза стало быстро распространяться, и этот метод был принят на вооружение во всем мире. Всего 63 дня спустя после демонстрации Мортона, эфир был применен в Англии известным лондонским стоматологом James Robinson (1813-1862) для удаления глубоко расположенного моляра у 13-летней девочки. Робинсон узнал об эфирном наркозе из письма, которое показал его друг, живший по соседству, Francis Boott (1792-1863). Бутт получил письмо от Джейкоба Бигелоу (1786-1879), отца Генри Бигелоу, в котором было описано действие, вызываемое вдыханием эфира. Робинсон разработал новый ингалятор, а также написал первый учебник по анестезиологии, опубликованный в Лондоне 1 марта 1847 г.[87] Через два дня после того, как Робинсон применил эфир, в больнице университетского колледжа Лондона Robert Liston (1794-1847) выполнил первую

в Англии операцию – ампутацию нижней конечности – под эфирным наркозом, который был проведен Уильямом Сквайром. В течение всего нескольких месяцев применение эфирного наркоза распространилось и на Европейский континент. Николай Иванович Пирогов (1810-1881) использовал эфир в Санкт–Петербурге уже в феврале 1847 г.; ему также принадлежит и трактат по применению эфира. Высокая репутация бостонских хирургов существенным образом способствовала повсеместному применению эфира, распространение которого они приветствовали.

Многие из тех, кто пытался применить анестезию с использованием эфира, не были подготовлены для этого надлежащим образом, и неудачи были достаточно частыми. Многие вопросы оставались без ответа. О том, каким образом следует применять эфир, в статье Бигелоу говорилось достаточно туманно, и лишь упоминались те случаи, когда использовался ингалятор Мортона. Не было объяснений и того, как следует применять эфир после утраты пациентом сознания. Носовое дыхание или трудности, возникавшие при длительном удержании маски вокруг рта, ограничивали длительность эффективного применения газа. Но была еще одна счастливая случайность для Мортона, выбравшего эфир в качестве анестетика. Последующие исследования эфира показали, что он стимулирует симпатическую нервную систему на глубоких стадиях анестезии.[88] Это уникальное свойство препарата, а также его высокая растворимость в крови сделали эфир удивительно безопасным средством, применение которого, даже при самых несовершенных навыках его использования, позволяло избегать передозировки.

Первенство в открытии

Претензии на первенство в открытии эфирного наркоза появились очень скоро. Уэллс, Мортон и Джексон. Каждый из них утверждал, что открытие обезболивания принадлежит именно ему. Вопрос о первенстве осложнился и стал еще более запутанным после того, как стало известно, что хирург из Джефферсона, штат Джорджия, использовал эфирный наркоз еще в 1842 г. В декабре 1849 г. Crawford Long (1815-1878) опубликовал статью в «*Southern Medical and Surgical Journal*», где описал свое собственное применение эфира 30 марта 1842 г. при удалении опухоли на шее у молодого человека по имени James M. Venable.[89]

В честь человека, «открывшего обезболивание», были воздвигнуты многочисленные памятники. По крайней мере, 15 из их числа были поставлены в честь Мортона, Уэллса и Лонга. Кресло, в котором сидел Чарльз Джексон во время проведения своих опытов с эфиром, выставлено в качестве экспоната в Pilgrim Memorial Hall в Плимуте, штат Массачусетс, с надписью: «В феврале 1842 г., сидя в этом кресле, доктор Чарльз Т. Джексон открыл эфирный наркоз». В общественных садах Бостона был воздвигнут безымянный памятник в честь всех, кто внес свой вклад в открытие обезболивания, чтобы привлечь внимание к тому факту, что вошедшее в медицинскую практику применение эфирного наркоза является заслугой не одного, а многих людей. В своей книге «*Man Against Pain*» Howard R. Raper проанализировал споры о том, «кто открыл обезболивание», и высказал мысль, что Кроуфорд Лонг был первооткрывателем, если принимать во внимание первенство, как таковое. Однако после 1842 г. Лонг продолжал использовать виски и иные подобные средства, не позволявшие получить удовлетворительный результат в достижении обезболивания, что указывало на явный недостаток у него энтузиазма по отношению к применению эфира. Уэллса можно считать первооткрывателем, если за основу первенства брать саму идею ингаляционной анестезии, но если за основу принять условие, в соответствии с которым первенство принадлежит тому, кто подарил миру ингаляционную анестезию, то первооткрывателем надо считать Мортона. В целом, историки всегда склонны отдавать пальму первенства и относить открытие на счет той личности, чей вклад меняет саму медицинскую практику, и таким человеком был Уильям Томас Грин Мортон.

В течение всей оставшейся жизни Мортон и Уэллс не дождались ни желанных наград, ни денежных премий. В 1848 г. Уэллс покончил с собой, даже не подозревая, что в то же самое время французская академия наук назвала его истинным первооткрывателем обезболивания. Мортон также не стал свидетелем желанного успеха, потому что все его попытки получить финансовую прибыль от патента на свое открытие или денежное вознаграждение от правительства США провалились. Умер Мортон отчаявшимся и сломленным в возрасте 49 лет. Джексон, в возрасте 68 лет, был помещен в лечебницу для душевнобольных, где умер 7 лет спустя. Мортону было 27 лет, когда он продемонстрировал эфирный наркоз. Возраст других исследователей на момент совершения ими своих открытий был следующим: Уэллсу (1815-1848) было 29 лет; Дэви (1778-1829) было 22 года; Хикману (1800-1830) было 24 года; Джексону (1804-1880) был 41 год; Лонгу (1815-1878) было 27 лет, и Колтону (1814-1898) было 30 лет.

Развитие ингаляционных анестетиков

Хлороформ

В том же году, когда эфирная анестезия вошла в медицинскую практику, уже начался поиск других обезболивающих средств, применение которых позволило бы избежать трудностей, связанных с применением эфира. И хотя эфир был на удивление безопасным анестетиком даже в неопытных руках, у него, тем не менее, имелись существенные недостатки, среди которых была легкая воспламеняемость, длительный ввод в наркоз, неприятный и стойкий запах, тошнота и рвота, которые часто возникали при его применении. Акушер из Эдинбурга, Шотландия, James Young Simpson (1811-1870) стал применять эфир в 1846 г., однако, был полон решимости отыскать более подходящее обезболивающее средство. Уже в январе 1847 г. он начал проводить опыты с различными растворителями и летучими жидкостями.[90]

Marie Jean Flourens (1794-1867) изучал стадии угнетения центральной нервной системы, которое вызывали хлороформ и эфир у собак. 4 сентября 1847 г. Симпсон устроил торжественный обед, на котором он и его друзья познакомились с удивительными свойствами хлороформа. Обед закончился проведением эксперимента по вдыханию летучих веществ. Среди них был и хлороформ, вдыхание которого у нескольких участников эксперимента, включая самого Симпсона, вызвало ступор и кому. Симпсон активно способствовал распространению применения хлороформа, который

был принят и стал широко использоваться в Англии. Будучи акушером, он выступал за его использование в акушерской практике, приветствуя, наряду с другими докторами[91], применение обезболивающих средств во время родов. С самого начала его взгляды резко расходились с мнением медицинских властей, которые считали небезопасным использование такого нововведения при родах, так же, как и с мнением видных религиозных деятелей, которые выступали против обезболивания в акушерстве, исходя из религиозных соображений. В историю борьбы с болью, возникающей во время деторождения, в Эдинбурге была вписана черная страница. В 1591 г. молодая женщина по имени Эвфиния Макалайн была заживо сожжена в наказание за предпринятую ею попытку болеутоления во время родов. В основе приговора, вынесенного ей, лежал прямой приказ короля Шотландии Джеймса VI (1567-1625). Но Симпсон был не робкого десятка и достойно ответил на противодействие религиозных деятелей, прямо цитируя Святое Писание в поддержку своих воззрений: «И навел Господь Бог на человека крепкий сон; и, когда он уснул, взял одно из ребер его и закрыл то место плотию» (Книга Бытия, глава 2, стих 21).

Хлороформ получил широкое применение в Англии, однако разгоревшиеся споры по поводу его безопасности и необходимости использования, особенно у практически здоровых людей, когда врач не ожидает каких-либо трудностей, никак не утихали. Для изучения относительной безопасности хлороформа создавались различные комиссии и комитеты, в частности, две Хайдерабадские комиссии (1888 и 1890 гг.)[92]. В конце XIX в. Хайдерабад – город, расположенный в средней части Индийского субконтинента, был столицей независимого государства Хайдерабад, которым правил Низам Мир Мехбуб Али Хан. Низама уговорили подписать разрешение о проведении исследований на животных с целью изучения безопасности анестезии с использованием хлороформа. Исследование проводил глава индийской медицинской школы в Хайдерабаде майор Edward Lawrie (1846-1915). У Лори была предвзятая уверенность в безопасности хлороформа, что и сказалось на результатах его исследований. Он сделал ожидаемый вывод о том, что хлороформ совершенно безопасен, если применяется в соответствии с одобренными им самим методиками. Хлороформ использовался еще в течение нескольких десятилетий, однако его медленный закат начался в 1894 г., когда Leonard G. Guthrie[93] сообщил о нескольких случаях отдаленного гепатотоксического действия хлороформа у детей. Будущее хлороформной анестезии было окончательно обречено после исследований, проведенных A. Goodman Levy[94] (1856-1954). Он показал, что у экспериментальных животных сочетанное применение адреналина и неглубокой анестезии хлороформом приводит к смертельно опасной фибрилляции желудочков, чем объяснил загадку внезапной смерти нескольких, в целом здоровых людей, которым проводилась хлороформная анестезия.

Закись азота

Вследствие провальной публичной демонстрации Уэллса в 1863 г.* возрождение закиси азота как анестетика, применяемого в хирургии, задержалось до начала ее повторного использования тем же самым Гарднером К. Колтоном, чью лекцию и демонстрацию в 1844 г. посетил Уэллс. От него же Уэллс получил газ, который он использовал в своих первых опытах с ингаляционным обезболиванием. В 1844 г., вскоре после провала Уэллса, Колтон отказался от дальнейших демонстраций действия закиси азота и уехал к брату в Калифорнию, где безуспешно искал золото и даже в течение некоторого времени служил мировым судьей в Сан–Франциско. Этот период его жизни в Сан–Франциско был вскоре прерван по той причине, что он имел неосторожность участвовать в спорных сделках по продаже земли. Ему пришлось переехать в Бостон, где он устроился на работу корреспондентом «*Boston Transcript*».[95] В Бостоне Колтон возобновил также и свои демонстрации «веселящего газа», а в 1863 г. начал сотрудничать с Joseph H. Smith, стоматологом из Нью–Хейвена, штат Коннектикут, в деле «безболезненного удаления зубов». Их дело процветало, и в период между 1864 и 1897 гг. стоматологическая ассоциация Колтона излечила почти 200 000 пациентов без единого смертельного исхода. В июне 1867 г. Колтон демонстрировал ингаляцию закиси азота на Первом международном конгрессе по медицине в Париже, и с этого момента началось ее широкое применение в Европе. Колтон был уникальным человеком, который способствовал более широкому использованию этого ценного средства и оставался в полном неведении об истинной природе используемого им химического вещества. Например, в своих заметках он утверждает следующее:[96]

> *Газ состоит наполовину из азота и наполовину из кислорода, и поскольку кислород является веществом, содержащимся в воздухе и необходимым для жизни, то человек живет чуть быстрее под влиянием газа. Его действие бодрит, как если бы дополнительная порция кислорода доставлялась в легкие. Пульс при этом увеличивается на 15-20 ударов в минуту.*

До 1870 г. закись азота применялась в смеси с воздухом, и мертвенно-бледный вид многих пациентов вызывал вопрос: не нехваткой ли кислорода, в первую очередь, обусловлено обезболивающее действие газа? Идея применения закиси азота в смеси с кислородом обычно относится на счет чикагского хирурга Edmund Andrews[97] (1824-1904), которому удалось таким образом обеспечить обезболивание без цианоза, чем и было подтверждено обезболивающее действие именно закиси азота. Эндрюс заметил, что в закиси азота, поставляемой стоматологам в газообразной форме, часто содержались примеси, т.е., она была плохо очищенной, и это явилось причиной того, чтобы отдать предпочтение использованию закиси азота в жидком виде из железных баллонов. Чистая закись азота в сочетании с кислородом обеспечивала достаточное обезболивание без цианоза при кратковременных процедурах. Французский физиолог Paul Bert (1833-1886) внес значительный вклад в понимание напряженности газов крови при изменениях барометрического давления. Он показал, что смесь закиси азота и кислорода позволяет достичь достаточной хирургической стадии обезболивания без признаков гипоксии, если подача осуществляется при давлении свыше 1 атмосферы. Frederick Hewitt[98] (1857-1916) изобрел первый наркозный аппарат для подачи смеси закиси азота и кислорода, позволяющий менять их соотношения. Джонсон, в свою очередь, показал, что расширение зрачков, выраженная

* Так в тексте. На самом деле Уэллс потерпел неудачу в 1844 г., а уже в 1848 г. – покончил жизнь самоубийством (*Прим. пер. и ред. пер.*)

бледность, неосознанные движения и клонические судороги при применении закиси азота с воздухом вызваны значительной гипоксией и что все эти симптомы могут быть точно воспроизведены экспериментально при вдыхании смеси азота с 0,5% кислорода.[99]

Все эти события заставили снова обратить внимание на закись азота как на анестетик, который, как и предсказывал Хорейс Уэллс, будет успешно применяться в операционной. Применению смеси закиси азота и кислорода в качестве обезболивающего средства в США активно способствовали Elmer I. McKesson[100] (1881-1935), Paluel J. Flagg (1886-1970) и F.W. Clement (1892-1970). Метод вводного наркоза с использованием 100% закиси азота, предложенный Мак–Кессоном, не просуществовал и до второй половины XX в. В этой связи необходимо отметить значимую публикацию C.B. Courville, в которой он описал невропатологические изменения у пациентов, перенесших гипоксический инсульт во время наркоза, проводимого с использованием высоких концентраций закиси азота.[101] А интересная и содержательная книга W.D.A. Smith, посвященная этому вопросу, повествует о возрождении применения закиси азота после того, как Колтон повторно обратил внимание на это средство.[102]

Ингаляционные анестетики, не нашедшие применения

В течение первых десятилетий XX в. продолжался поиск новых и более совершенных анестетиков. Написанный James T. Gwathmey (1865-1944) американский учебник по анестезиологии (см. Рис. 1-18D) был опубликован в 1914 г. В нем была дана краткая оценка более 600 анестетиков, возможных к применению. К 1930 г. все анестетики, с успехом применявшиеся на практике, за исключением хлороформа и закиси азота, были взрывоопасными. Однако применение хлороформа к тому времени считалось опасным, а признание закиси азота сошло на нет в связи с необходимостью ее подачи в составе гипоксической смеси для обеспечения адекватной анестезии. Хлористый этил был последним средством, открытым в XIX в., которое, как и эфир, легко воспламенялось. Это было особое средство, вначале применявшееся посредством распыления для местного обезболивания, однако при вдыхании оно оказалось способным вызывать и общую анестезию.

В начале XX в. к использованию был предложен ряд ингаляционных анестетиков, но, однако, их действие оказалось неудовлетворительным. В 1923 г. началась апробация клинического использования этилена, достижение анестезии с помощью которого требовало использования этого вещества в высоких концентрациях; он обладал неприятным запахом и был взрывоопасен. Разработанный Chauncey Leake[103] (1896-1978) дивиниловый эфир имел ряд преимуществ во время вводного наркоза по сравнению с эфиром, однако также легко воспламенялся и не нашел широкого применения. В 1934 г. Ralph Waters (1884-1979) ввел в практику использование циклопропана, который в течение некоторого времени применялся достаточно широко, однако он также был чрезвычайно взрывоопасным. Легко воспламеняющиеся анестетики не позволяли использовать хирургическую электрокоагуляцию и электронный мониторинг состояния пациента. Была предпринята попытка создать альтернативу воспламеняющимся эфиру и циклопропану, когда, в 1935 г., к практическому применению был предложен трихлорэтилен. Его разработал Christopher L. Hewer[104] (1896-1986) в качестве невоспламеняющегося анестетика, но, в конце концов, от него пришлось отказаться, когда было доказано, что в присутствии натронной извести он разлагается до нейротоксичного дихлорацетилена, а при использовании электрокоагуляции образует фосген – сильнейший раздражитель дыхательных путей. Стало ясно, что поиск надо вести в других направлениях.

Фторсодержащие анестетики

В начале 1930 г. наметился прогресс в попытках фторирования углеводородов. Многие из фторированных соединений стали производиться и применяться в промышленных объемах и, в первую очередь, в качестве средств для охлаждения. Из теоретической химии углеводородов было известно, что галогенизация исходных углеводородных соединений уменьшает их воспламеняемость. Так был открыт один из первых путей получения негорючего анестетика, предусматривавший частичное фторирование воспламеняющегося анестетика. Приняв эту идею в качестве руководства к действию, John C. Krantz-младший, из Мэрилэндского университета, взял легковоспламеняющийся анестетик «винамар», представлявший собой этил-виниловый эфир, и на его основе синтезировал трифторэтиловый виниловый эфир[105] или флюроксен.

Обстоятельства применения первой анестезии с использованием флюроксена свидетельствуют о том, насколько привлекательным может быть экспериментирование на себе, если исследование связано с анестезиологией и ее развитием. Анестезиолог из университета штата Иллинойс Max S. Sadove (1914-1997) был членом общества Уолтера Рида, представлявшего собой группу ученых, которые, по примеру самого Уолтера Рида, проводили исследования испытуемых препаратов на самих себе. Садов был близким знакомым Кранца и в 1953 г. настоял на том, чтобы именно на нем самом было произведено первое испытание фторсодержащего анестетика флюроксена. Кранц синтезировал новый препарат, но он был фармакологом и не имел анестезиологической подготовки. Кранц объяснил Садову, что в таком испытании кроется определенная доля опасности, связанная с тем, что препарат может быть ненадлежащим образом применен или может метаболизироваться до токсичного побочного продукта. Но, тем не менее, Садов настоял на своем, и 10 апреля 1953 г. Кранц испытал на нем действие флюроксена открыто-капельным способом. Восстановление испытуемого прошло быстро и без осложнений.[106]

Применение флюроксена не имело большого успеха, и, в конечном итоге, от него отказались вследствие возникших вопросов в отношении его токсичности и высокой частоты возникновения тошноты и рвоты после проведения анестезии с его использованием. В 1954 г., после проведения теоретического анализа возможных галогенизированных анестетиков химик «Imperial Chemical Industries» Charles Suckling синтезировал галотан. Фармакологические свойства галотана изучались James Raventós[107] (1905-1983), но в клиническую практику галотан был введен в 1956 г. Michael Johnstone.[108] У галотана был ряд очевидных преимуществ по сравнению с эфиром и циклопропаном. Он обладал более приятным запахом, сильным действием, хорошими кинетическими характеристиками. Он негорюч и низкотоксичен, и поэтому применение галотана постепенно вытеснило

и заменило собой применение прежних препаратов. Это был достаточно успешный препарат, получивший мировое признание, однако его безупречная репутация длилась всего несколько лет, после чего была поставлена под вопрос.

В 1958 г. появилось сообщение о 39-летней женщине, которая умерла от молниеносно развившегося некроза печени через 11 дней после холецистэктомии, проведенной под галотановым наркозом.[109] В 1963 г. появились сообщения еще о девяти пациентах, у которых после анестезии с применением галотана также развился некроз печени (см. Гл. 24).[110] Эти случаи были показательными, потому что печеночная недостаточность часто развивалась именно после малых операций, когда все другие причины таких изменений были маловероятными. В конце концов, термин «галотановый гепатит» превратился в общий клинический диагноз у пациентов с послеоперационной печеночной недостаточностью, даже тогда, когда галотан не применялся в качестве анестетика вовсе. В 1964 г. проводилась работа по изучению галотана с официальным названием «The National Halothane Study». Было установлено, что развитие печеночной недостаточности после анестезии галотаном встречается не чаще, чем после анестезии другими анестетиками.[111] Тем не менее, стало известно о том, что галотан в организме активно метаболизируется, и появились указания, что у некоторых людей токсичные метаболиты галотана способны вызвать некроз печени. Другие галогенизированные анестетики также обладают способностью интенсивно метаболизироваться. Так, в результате процесса метаболизма метоксифлурана высвобождается большое количество ионов фтора. Нечастым, но опасным побочным действием метоксифлурана, как стало известно, может оказаться выраженная почечная недостаточность[112], возникновение которой связывалось с повышением концентрации ионов фтора в крови.

Начиная с 1960 г., фармацевтическая промышленность возобновила усилия для синтеза «идеального анестетика». Так, в период между 1960 и 1980 гг. Ross C. Terrell в «Ohio Medical Products» синтезировал более 700 соединений, обладавших свойствами анестетиков. В то же время Edmund I. Eger II (p. 1930) начал серию исследований, значительно рационализировавших использование ингаляционных анестетиков. Эгер опирался на работу Seymore S. Kety[113] (1915-2000) и Северингхауса[114], которые показали, что парциальное давление анестезирующего газа в конце выдоха в состоянии покоя остается таким же, как и парциальное давление этого газа в мозговой ткани. Путем сопоставления (альвеолярной) концентрации в конце выдоха с ответом организма на сверхмаксимальную ноцицептивную стимуляцию в виде движения родилось понятие минимальной альвеолярной концентрации (МАК) (см. также Гл. 19). По своему определению, МАК отражает концентрацию любого анестетика в конце выдоха, при которой у 50% пациентов наблюдается двигательный ответ на сверхмаксимальные болевые раздражения.[115] Этот стандартный способ измерения силы действия анестетика позволяет без особого труда представлять новые средства сообществу анестезиологов. Дальнейшие исследования по изучению фармакокинетики ингаляционных анестетиков и факторов, способных изменять МАК[116], проведенные Эгером и другими авторами, ускорили понимание требований, которые должны предъявляться к летучим анестетикам, и существенно повысили уровень безопасности применения этих препаратов.

Использование двух анестетиков, разработанных, наряду с другими средствами, «Ohio Medical Products», энфлурана и изофлурана, вошло в медицинскую практику около 40 лет назад.[117,118] Практика применения изофлурана была достаточно успешной, а препарат с тех пор широко использовался. Десфлуран стал одним из последних синтезированных ингаляционных анестетиков, но его производство требовало применения потенциально взрывоопасных методов синтеза. Десфлуран обладает высоким давлением пара, и его использование было ограничено тем фактом, что количества его паров требовалось в пять раз больше, чем требовалось количества паров изофлурана для достижения анестезии. Вначале на десфлуран не обращали внимания вследствие этих недостатков, но в дальнейшем его действие было тщательно изучено на животных[119], и в 1990 г. он был впервые применен у людей.[120] По той причине, что фармакокинетические свойства десфлурана обеспечивают ему ряд преимуществ, выход из анестезии с использованием десфлурана происходит быстрее, чем из анестезии с применением изофлурана или энфлурана.

Более 40 лет назад в «Travenol Laboratories» был синтезирован севофлуран. Выход из анестезии с использованием севофлурана происходит быстро, но по той причине, что это химическое соединение является неустойчивым в соприкосновении с натронной известью, его не применяли до конца 1980-х гг.[121] Севофлуран начали применять в медицинской практике вначале в Японии, а затем в США. Как и в случае с десфлураном, решение о начале применения севофлурана было принято по причине быстрого выхода из наркоза, проводимого с использованием этого анестетика. Миллионы анестезий с использованием севофлурана были уже проведены без каких-либо явных осложнений, возникновения которых под действием побочных продуктов, образующихся при соприкосновении севофлурана с поглотителями углекислого газа, можно было бы ожидать. После того, как применение севофлурана вошло в медицинскую практику, в арсенале для клинического использования больше не добавилось ни одного ингаляционного анестетика. В течение нескольких лет исследовался инертный газ ксенон с целью его возможного использования в качестве анестетика, однако он оказался очень дорогим, а достижение анестезии с его использованием, как и с использованием закиси азота, требует его применения в высоких концентрациях.

Иглы и шприцы

В поисках различных парентеральных путей введения лекарств врачи добивались возникновения волдырей и расчесывали кожу для нанесения средства на открытую рану. Для того, чтобы проколоть кожу, Francis Rynd[122] (1801-1861) использовал ланцет, а затем разработал шприц для введения в рану лекарства под действием силы тяжести. Alexander Wood[123] (1817-1884) изобрел полую иглу, которая присоединялась к шприцу, снабженному поршнем. Такой шприц сделал для него лондонский мастер по изготовлению инструментов Daniel Ferguson. Этот шприц с иглой Вуд использовал для лечения болезненных невралгий путем местного введения морфия. После того, как стало известно об опыте Вуда, это сочетание шприца и иглы получило широкое распространение, и многие врачи использовали новое устройство для подкожного введения морфина с целью болеутоления. Термин «*подкожная инъекция*» был предложен Charles Hunter, который спорил с Вудом и убеждал его в том, что введение морфина

Рис. 1-8 Рисунок неизвестного художника из книги «*Clysmatica Nova*» Йоганна С. Эльшольца (1623-1688), датированной 1667 г. Художник показал, что шприцы и примитивные полые трубки для внутривенного введения существовали и до XIX в. Книга была опубликована в Кельне, Германия, однако большинство историков относят факт первого внутривенного введения лекарств на счет англичан Кристофера Рена и Тимоти Кларка. (*Предоставлено National Library of Medicine, Bethesda, MD.)*

в любой части тела вызовет такое же обезболивающее действие, как и при его введении в точке, где боль ощущается непосредственно.

Первые шприцы плохо подходили для применения и развития метода регионарной анестезии (Рис. 1-8). Резиновые и кожаные поршни растрескивались или приходили в негодность в результате многократных стерилизаций. При использовании такого шприца препарат оказывался позади клапана поршня, а сам поршень заклинивало внутри стеклянного ствола. Для того, чтобы надежно попадать в эпидуральное пространство, был необходим более точный контроль продвижения иглы, чего можно было добиться только при наличии хорошо отлаженного инструмента. В 1896 г. H. Wulfing Luer из Парижа представил первый шприц, изготовленный целиком из стекла. В 1898 г. он продал патент партнерам Maxwell W. Becton и Fairleigh S. Dickinson (Becton, Dickinson and Company). В 1906 г. Dewitt и Herz из Берлина, Германия, изготовили шприц «Record». Он состоял из цельнометаллического поршня внутри ствола, изготовленного из тонкого матового стекла. Соответствие ствола и поршня было точным и надежным, и, даже 100 лет спустя, шприц «Record», по-прежнему, может быть использован для поиска и пункции эпидурального пространства.

Первые подкожные иглы были изготовлены из закаленной стали. Металл быстро ржавел от соприкосновения с водой. Участки игл, поврежденные ржавчиной, могли быть очень малы и незаметны для глаза, и такие иглы иногда ломались под кожей. Каждую иглу тщательно высушивали после стерилизации паром. Для хранения игл и предотвращения ржавчины, которая могла образоваться внутри иглы, использовались специальные футляры, называемые риммерами. В некоторых случаях для того, чтобы избежать поломки, использовались иглы, сделанные из платины или золота. Эти иглы были очень гибкими и дорогими и потому не нашли широкого применения. В 1918 г. было начато промышленное производство нержавеющей стали, что, главным образом, и позволило устранить проблему образования ржавчины. Современные одноразовые иглы обычно изготовлены из нержавеющей стали, что и позволяет свести на нет осложнения, связанные с их поломкой и внесением инфекции.

Срез иглы был предметом жарких дискуссий в начале XX в. Длинный скос меньше травмировал ткани, но при этом часть иглы могла находиться, например, в подоболочечном пространстве, а проксимальная часть скоса – в эпидуральном. Для достижения большего успеха спинальной анестезии и сведения к минимуму побочных воздействий специалистами по регионарной анестезии были разработаны иглы с укороченными и коническими срезами. Этот процесс совершенствования игл продолжается и по сей день. Тонкие спинальные иглы 25 (G) размера были разработаны с целью нанесения наименьших повреждений твердой мозговой оболочке, что позволило снизить частоту возникновения головной боли у пациентов после пункции.

Внутривенная инфузионная терапия

Понимание процессов водного баланса берет свое начало в трудах Клода Бернара. В своей последней опубликованной работе он уделил особое внимание значению внеклеточной жидкости в поддержании жизненно-важных функций.[124] В этих трудах он подчеркивал, что кровь и лимфа омывают клетки организма, и эти жидкости составляют *milieu interne**, что Уолтер Б. Кэннон позднее назвал *жидким матриксом*. Эти исследователи отмечали, что внешним воздействиям, таким как голод, жажда или холод, противостоят механизмы, обеспечивающие постоянство жидкостей в организме. Благодаря учению Кэннона, концепция устойчивого состояния, которое поддерживается во внутренней среде организма, теперь известна как *гомеостаз*. Во время наркоза часть гомеостатических механизмов не работает или существенно ослаблена, и потому анестезиолог должен взять на себя осуществление функций по поддержанию благоприятного состояния *milieu interne*.

Кристаллоиды

В конце XIX в. было установлено, что содержание натрия в сыворотке крови приблизительно такое же, как в водном растворе 0,9% хлорида натрия, благодаря чему его стали называть солевым физиологическим раствором. Hartog J. Hamburger (1856-1924) показал, что при концентрациях соли выше или ниже 0,9% объем эритроцитов меняется.[125] Его эксперименты сделали понятным значение ионов натрия в поддержании осмотического давления в сыворотке крови. Ernest H. Starling[126] (1866-1927) продолжил эти наблюдения и объяснил причину образования отеков на основе представлений о гидростатическом и коллоидно-осмотическом давлении.

Поддержание равновесия жидкостей в организме пациента не являлось первоочередной задачей и было невозможным для тех, кто применял анестетики в XIX в. Тот, кто занимался обеспечением анестезии, мало что мог предпринять без доступа в венозное русло в случае, если ошибки хирурга приводили к большой кровопотере. В 1831 г. William B. O'Shaughnessy[127] (1804-1889) указал

* Фр. «*среди внутренностей*» (*Прим. пер. и ред. пер.*)

на важность внутривенного введения солевых растворов обезвоженным пациентам, заболевшим холерой. Предпринимались отдельные, немногочисленные успешные попытки лечения физиологическим раствором обезвоженных пациентов при холере, но все же этот метод не получил широкого распространения, и победа над холерой была достигнута только за счет улучшения санитарно-гигиенических условий.

Предложение вливать физиологический раствор в качестве эксперимента при хирургических вмешательствах было основано на работах Emil Schwartz[128] (1852-1918), который показал, что вливание физиологического раствора было способно спасти жизнь истекающих кровью кроликов. Работа Шварца получила признание Johann J. Bischoff[129] (1841-1892), сделавшего сообщение о том, что вливание солевого раствора дало возможность спасти жизнь женщине с сильным послеродовым кровотечением. Лечение посредством вливания солевого раствора при хирургическом кровотечении было принято повсеместно, и это обнажило другую опасность – опасность сепсиса и неудовлетворительных результататов реанимации пациентов с кровотечением.

Профессор медицины из Лондонского университетского колледжа Sydney Ringer[130] (1835-1910) разработал альтернативу физиологическому раствору. Рингер заметил, что для поддержания сократимости препарированного сердца лягушки физиологический раствор, приготовленный на дистиллированной воде, оказывался не так эффективен, как физиологический раствор, приготовленный на водопроводной воде. После детального анализа водопроводной воды он установил, что в ней содержатся примеси кальция и калия. Он добавил эти катионы к физиологическому раствору, приготовленному на дистиллированной воде, и таким образом доказал правоту своей гипотезы о том, что эти ионы играют важную роль в обеспечении нормальной работы сердца.

В первые десятилетия XX в. существовали значительные препятствия для парентерального применения растворов электролитов во время хирургических вмешательств. Практика приготовления и применения закрытых стерильных наборов и внутривенных каннюль развивалась медленно, и потому использовались иные методы введения. В большинстве случаев пациенты получали несколько литров жидкости путем ректального вливания, однако, если это оказывалось возможным, растворы вводили перорально или путем подкожного введения. Эти неэффективные методы введения растворов привели в упадок периоперационную инфузионную терапию. В 1944 г. был описан синдром «послеоперационного нарушения толерантности к соли», обусловленный, как предполагалось, нарушением экскреторной функции почек, которые не справлялись с солевой нагрузкой.[131] Эту мысль поддержал Francis D. Moore, главный хирург больницы Питера Бента Бригэма в Бостоне, обладавший большим влиянием. С развитием внутривенной терапии пациентам стали чаще назначать раствор декстрозы, приготовленный на воде, и гипотонические натрийсодержащие растворы. В 1950 г. Carl Moyer[132] (1908-1970) доказал, что натрий активно задерживается в организме после хирургических операций, и выступил против применения физиологического раствора в периоперационной инфузионной терапии.

Повторное введение в практику периоперационная терапия с использованием солевых растворов получила в 1959 г., когда G. Shires с колл.[133] установили факт перераспределения внеклеточной жидкости в отсеки «третьего пространства» во время больших хирургических операций. В их сообщениях рекомендовалось предоперационное введение жидкости для компенсации ее дефицита, обусловленного недостаточным пероральным приемом. Также рекомендовалось интраоперационное введение растворов натрия для восполнения внеклеточной жидкости, которая перемещалась в отечное пространство – в кишечник и брюшную полость. Возросшее использование солевых растворов снизило частоту послеоперационной почечной недостаточности и уменьшило потребность в переливании крови. Благодаря этим исследованиям, сегодня восполнение жидкости проводится солевыми, коллоидными растворами и кровью, когда имеет место большая кровопотеря. Идею контроля за водным балансом активно развивал M.T. Jenkins (1917-1994)[134].

Переливание крови

Первые опыты по переливанию крови были проведены вовсе не с целью восполнения кровопотери. Jean Baptiste Denis (1625-1704) из Монпелье, Франция, решил перелить кровь[135] ягненка душевнобольному в целях борьбы с этим недугом и передачи здорового начала от донора к реципиенту. И хотя первый пациент выжил, следующее переливание привело к смертельному исходу. Дени был осужден за убийство, но несмотря на то, что впоследствии его оправдали, сама процедура была осуждена и запрещена к применению учеными медиками Парижа. Врачи XVIII и XIX вв. в большей степени склонялись к кровопусканию, чем к переливанию крови.

Успешные переливания крови были проведены James Blundell[136] (1790-1877), который экспериментировал с переливанием крови у животных, после чего он отверг идею переливания крови животного человеку. Между 1818 и 1828 гг. Бланделл описал 10 случаев переливания крови от человека к человеку и сделал вывод о том, что первейшим показанием к переливанию крови является острая кровопотеря. Пять из этих десяти пациентов умерли после переливания, предположительно, по причине несовместимости крови.

В 1900 г. Karl Landsteiner[137] (1868-1943) описал три группы крови: A, B и O; четвертая группа крови, AB, была описана 2 года спустя A. V. Decastello[138]. В 1906 г. George W. Crile (1865-1943) выполнил первое переливание крови человеку с учетом результатов проведения проб на совместимость. Что касается резус-антигена, то его существование оставалось неизвестным до 1939 г.

Сто лет назад основным общепринятым методом переливания крови было хирургическое анастомозирование артерии донора и вены пациента. Такой метод был сложным и требовал много времени. К тому же, не существовало способов измерения точного количества перелитой крови. Забор крови был невозможен без дефибринации – процесса, который зачастую приводил к серьезным физиологическим реакциям и воздушной эмболии. В 1914 г. Albert Hustin[139] (1882-1967) заметил, что добавление во взятую кровь цитрата натрия предотвращало коагуляцию. А в 1916 г. P. Rous и J.R. Turner стали добавлять декстрозу в донорскую кровь,[140] что сделало реальностью хранение препаратов крови до 21 дня.[141] В 1909 г. Р. Лори разработал известную всем капельницу с воздушной ловушкой, что позволило оценивать и регулировать скорость инфузии. Влияние, оказанное этими достижениями в практическом применении препаратов крови на анестезиологическую практику, становится очевидным при сравнении американского учебника Гуатмея,

датированного 1914 г., в котором нет даже намека на упоминание о назначении переливания крови, и учебника John S. Lundy[142] (1894-1972), датированного 1945 г., в котором уже содержится большая и яркая статья, посвященная этому вопросу. Сравнивая эти учебники, можно оценить вклад двух мировых войн в практику анестезиологии США. Ланди был одним из первых, кто отстаивал переливание крови. В 1935 г. в клинике Мэйо Ланди основал первый банк крови в США.

В связи с возросшей частотой инфицирования донорской крови вирусами гепатита и иммунодефицита человека отношение к уже известной методике аутогемотрансфузии[143] в 1970 г. (см. также Гл. 57) изменилось. В том же году G. Klebanoff описал одноразовые системы для аутогемотрансфузии, производимые «Bentley Laboratories». Клебанофф описал[144] использование этих систем у 53 пациентов, прошедшее без единого смертельного исхода, когда общий объем возмещенной крови пациенту составлял менее 3500 *мл*. В 1975 г. Malcolm D. Orr впервые описал методы отмывания клеток с применением системы «Haemonetics»[145] для этой цели. Эта система устраняла ряд проблем посредством фильтрации крови, однако она не очищала кровь после ее получения из хирургической раны. Эти первые работы показали, что отмытые концентрированные эритроциты, полученные из операционной раны, могут быть безопасной альтернативой переливанию донорской крови. Метод аутогемотрансфузии с «сохраненным составом клеток» стал неотъемлемой частью интраоперационной инфузионной терапии при больших объемах кровопотери во время операции.

Коагулопатии часто развиваются при переливании больших объемов крови, и их диагностика и своевременное лечение значительно повышают шансы на выживание пациентов при тяжелых хирургических операциях. Ronald D. Miller (p. 1939) с колл.[146] расценивал тромбоцитопению как одно из ранних нарушений свертываемости крови при массивных кровопотерях (см. также Гл. 55). Достижения в развитии метода лечения с использованием переливания компонентов крови[147,148] внесли свой вклад в обеспечение поддержания нормальной свертываемости крови у пациентов с массивной кровопотерей.

Введение регионарной анестезии в медицинскую практику

Первые попытки применения местной анестезии

Первое письменное упоминание об использовании растения кока для местного обезболивания принадлежит испанскому иезуиту Bernabe Cobo (1582-1657), который жевал его для облегчения зубной боли и описал свой опыт в 1653 г.[149] В 1856 г. Albert Niemann (1834-1861) из Геттингена, Германия, выделил алкалоид из высушенных листьев (Рис. 1-9B) и назвал действующее начало *кокаином*. В Европе и Америке интерес к кокаину поначалу проявляли по причине его центрального действия при систематическом употреблении. Vasili von Anrep[150] (1852-1918) был первым, кто обратил внимание на способность кокаина оказывать местное обезболивающее действие, и после ряда экспериментов на животных Анреп предложил использовать кокаин для местного обезболивания во время проведения хирургических вмешательств. Его предложение осталось незамеченным, и о новом средстве почти забыли. В полном учебнике фармакологии от 1883 г. не упоминается ни о кокаине, ни о растении *E.coca*.

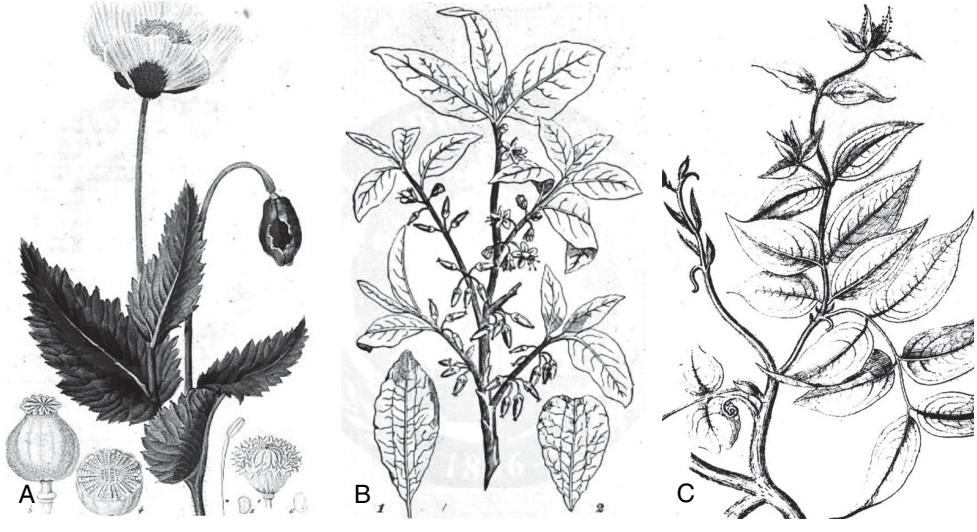


Рис. 1-9 Растительное происхождение средств, используемых в анестезиологии. **A**, *Papaver somniferum*, из которого получают опиум. Слово «*опиум*» происходит от древнегреческого слова, означающего сок, поскольку активные алкалоиды, в том числе морфин и кодеин, получают из сока, выжатого из незрелых семенных коробочек. Бесспорно первое упоминание о маковом соке содержится в сочинении Теофраста (372-287 гг. до н.э.), датируемом III в. до н.э. **B**, *Erythroxylon coca*, кустарник, произрастающий в Перу и Боливии, из которого в 1856 г. был выделен кокаин. И хотя на протяжении веков коренные жители Перу использовали это вещество для повышения выносливости, они могли использовать его и для местного обезболивания. **C**, *Strychnos toxifera*, источник вещества кураре. Так он изображен на рисунке Роберта Шомбургка 1841 г. Шомбургк использовал карты, составленные Уотертоном, для путешествий по Гвиане и сбора растений, содержащих активные вещества. Кураре Ричарда Гилла происходил, главным образом, из Эквадора, а яды для стрел там получали из растения *Chondodendron tomentosum*. Другие препараты растительного происхождения, нашедшие применение в анестезии, включают в себя атропин (*Atropa belladonna*), скополамин (*Atropa mandragora*), физостигмин (*Physostigma venenosum*), эфир (*Vitus vinifera*), грамин (*Hordeum vulgare*, из которого был получен лидокаин), стрихнин (*Strychnos toxifera*), эфедрин (*Ephedra sinica*), пикротоксин (*Anamirta cocculus*), теофиллин (*Camellia sinensus)* и препараты наперстянки (*Digitalis purpurea). (Предоставлено National Library of Medicine, Bethesda, MD.)*

Зигмунд Фрейд (1856-1939), молодой врач-интерн престижной главной больницы в Вене, проявил особый интерес к кокаину. Он испробовал это средство в качестве заменителя опиоидов на своем коллеге, пристрастившемся к морфию. И хотя этот опыт не увенчался успехом, Фрейд заметил способность кокаина вызывать онемение языка и поделился этим снадобьем с младшим коллегой Carl Koller[151] (1858-1944), врачом-интерном, который проявлял интерес к проведению местного обезболивания при операциях на глазах.

Коллер намеревался сделать карьеру ученого в Вене. Он взялся за исследование кокаина, поскольку методы обезболивания в хирургии глаза того времени были крайне неудовлетворительными. Применение общих анестетиков в то время представляло собой трудности для хирурга, а обезболивание с помощью охлаждения, или криоанестезия, хотя и оказывало небольшое обезболивающее воздействие при операциях на конечностях, никак не могла быть использована в хирургии глаза. Коллер заметил, что после местного применения кокаина он мог ущипнуть и уколоть роговицу у собак, и при этом в ответ животные не проявляли значительного беспокойства. Проведением опытов на себе он подтвердил факт полного обезболивания роговицы кокаином, что дало возможность использовать это средство при поверхностных операциях на глазах.

Коллер договорился о проведении демонстрации кокаиновой анестезии перед участниками съезда офтальмологов в Гейдельберге, Германия, 15 сентября 1884 г. Но когда пришло время съезда, Коллер не смог позволить себе оплатить поездку из Вены и потому не присутствовал на нем. Вместо Коллера его коллега из Триеста Josef Brettauer (1835-1905) представил съезду три страницы рукописи отсутствовавшего автора.[152] Это сообщение и демонстрация вызвали энтузиазм и всеобщее одобрение. Однако первенство в открытии метода местного обезболивания кокаином в течение короткого времени признавалось за Leopold Koenigstein, который сделал сообщение на эту тему во время встречи офтальмологов в октябре 1884 г., но не упомянул о предшествовавшем сообщении, принадлежавшем Коллеру. По другим сведениям, первенство приписывали Зигмунду Фрейду за то, что он впервые высказал идею применения кокаинового обезболивания. Позднее Кенигштейн уступил право называться первооткрывателем Коллеру. И Фрейд также, в итоге, оставил все претензии считаться изобретателем метода обезболивания с использованием кокаина, хотя многие считают, что его ранняя публикация[153] сыграла важную роль в возрождении интереса к кокаину, который до 1884 г. не привлекал никакого внимания фармакологов.

Казалось, что карьере Коллера в Вене ничто не угрожает, однако в январе 1885 г. у него возникли серьезные разногласия с другим врачом-интерном. Ссора стала причиной их дуэли на саблях. В то время дуэли в Австрии были запрещены. Коллер вышел из поединка невредимым, однако его соперник получил две резаные раны на лице. После этого Коллер впал в депрессию и, в конечном итоге, покинул Австрию. Сначала он эмигрировал в Голландию, а затем, в 1886 г., уехал в Нью–Йорк. Там он открыл успешную частную практику и время от времени публиковал свои статьи в офтальмологической научной литературе. Он умер в 1944 г. в Нью–Йорке, получив всего несколько скромных наград за проведенные им первые в мире исследования, на которых основано все последующее развитие местной и регионарной анестезии.[151]

Регионарные блокады

Предположение о том, что кокаин окажется способным устранять чувствительность при непосредственном введении в периферические нервы, поначалу не являлось очевидным. В 1880 г. фон Анреп ввел подкожно себе в руку кокаин и выяснил, что он обладает свойством устранять чувствительность, но это сообщение осталось без внимания. По меньшей мере еще один хирург, Anton Wölfler, первый ассистент Theodore Billroth из Вены, также попытался вводить кокаин подкожно, но его попытка достичь обезболивания оказалась безуспешной. Он был убежден, что кокаин эффективно обезболивает только слизистые оболочки. Считается, что идея введения кокаина в нервные стволы принадлежит William Halsted (1852-1922) и Alfred Hall, которые начали проводить свои эксперименты с кокаином уже через 8 недель после сообщения, сделанного в Гейдельберге.

В 1879-1880 гг. Холстед и Холл учились в Вене, однако маловероятно, что в те годы они встречались с Коллером, чье обучение медицине в университете не было окончено до 1882 г. В те годы Коллер был занят работой по изучению развития мезодермы и не проявлял интереса к действию кокаина. В 1884 г. Холстед время от времени производил хирургические операции в спальне своего дома в Нью–Йорке, и именно там два хирурга начали работать над регионарной анестезией. Первое сообщение об успешном введении ими кокаина появилось 6 декабря 1884 г. в «*New York Medical Journal*», в статье, написанной Холлом.[154] В этой статье Холл сообщал о введении 4% раствора кокаина (15 *мг*) в область предплечья, после чего он сделал вывод о том, что инъекция прерывала передачу импульса в кожных нервах, поскольку обезболивание развивалось ниже точки инъекции, а не выше нее. Затем они ввели 2 *мл* (80 *мг*) кокаина в локтевой нерв в области локтевого сустава, что вызвало утрату чувствительности всей зоны иннервации локтевого нерва дистальнее точки введения. Кроме того, в оперативной хирургии они провели блокады плечевого сплетения и подглазничных нервов, а также нервов, иннервирующих зубы нижней челюсти, и седалищного нерва.[155]

Поскольку препарат применялся в значительных дозах, то было неудивительно, что при этом наблюдались побочные эффекты. Холл описывал головокружение и тошноту. Как Холстед, так и Холл стали зависимыми от кокаина. Холстед скрывал свою зависимость от кокаина и морфина до конца жизни. Холл принял должность в Колумбийском университете в Нью–Йорке, а позже переехал в Санта–Барбару, штат Калифорния, где и умер в 1924 г.

В 1892 г. в качестве альтернативы введению препарата непосредственно в нервные стволы Carl Schleich[156] (1859-1922) предложил метод инфильтрационной местной анестезии. Его метод заключался во введении кокаина в разбавленных концентрациях (от 0,01 до 0,2%) непосредственно в подкожные ткани. Невролог из Нью–Йорка James Leonard Corning[157] (1855-1923) заметил, что применение жгута на конечности продлевает обезболивающее действие инфильтрационной анестезии. Корнинг пришел к выводу, что жгут не позволяет крови быстро вымывать кокаин из места введения. Heinrich F. Braun[158] (1862-1934) достиг того же продленного действия кокаина добавлением в обезболивающий раствор адреналина, получив, таким образом, «химический жгут». Браун стал одним из первых, кто начал использовать

новый препарат новокаин. Новокаин был введен в медицинскую практику в 1905 г. Он оказался менее токсичным, чем кокаин. Учебник, написанный Брауном[158], вначале был опубликован в 1907 г. Это был один из первых учебников, посвященных регионарной анестезии, и он выдержал восемь изданий. Последнее издание состоялось в 1933 г.

Хотя Холстед и был первым, кто блокировал плечевое сплетение, он не использовал чрескожный доступ. Его метод, предложенный в 1884 г., заключался в хирургическом обнажении пучков с последующим непосредственным введением обезболивающего раствора в каждый нерв. Тот же метод, 13 лет спустя, использовал и Джордж Крайл. В 1911 г. G. Hirschel[159] впервые выполнил блокаду плечевого сплетения чрескожно-подмышечным доступом (Рис. 1-10A). Подмышечная блокада плечевого сплетения была неоднократно усовершенствована хирургами. Среди них были George Pitkin и R.H. de Jong.[160] Этот метод широко применяется и сегодня.

Через несколько месяцев после того, как Гиршель описал подмышечный доступ, D. Kulenkampff предложил блокаду плечевого сплетения через надключичный доступ[161] (см. Рис. 1-10B). Куленкампфф вводил в свое собственное сплетение 10 *мл* новокаина по среднеключичной линии, латеральнее подключичной артерии, и достигал полной анестезии руки. В первых сообщениях говорилось об успехе при проведении этого метода анестезии, однако другие врачи вскоре сообщили и об осложнениях, таких как пневмоторакс и эмфизема средостения. Были предприняты попытки усовершенствовать надключичный доступ для того, чтобы избежать развития пневмоторакса. Подключичный доступ к плечевому сплетению был описан в 1917 г. L. Bazy и V. Pauchet, а позже популяризован в 1973 г. P. Raj[162] (см. также Гл. 52).

В попытке разработать подход к плечевому сплетению через область шеи и таким образом исключить возможность легочных осложнений, возникавших в результате применения уже известных методик, в 1912 г. M. Kappis[163] решил выполнить блокаду сплетения, используя задний паравертебральный доступ. Поскольку использование заднего доступа часто заканчивалось неудачей, ряд исследователей, в том числе J. Etienne, B. Поше и Дж. Питкин, решили использовать различные передние доступы через область шеи к плечевому сплетению. В 1970 г. Alon P. Winnie[164] предложил к применению межлестничную блокаду плечевого сплетения, указав на то, что лестничные мышцы являются более точным ориентиром, указывающим на место расположения сплетения, чем подключичная артерия или среднеключичная линия. Блокада сплетения стала распространенным методом анестезии при операциях в области надплечья и плеча. Поиск местонахождения нервов осуществляется через достижение парестезий или путем прямого раздражения нерва. Был предложен метод непрерывного вливания раствора обезболивающего средства в ветви плечевого сплетения, который обеспечивает длительное обезболивание после операций на предплечье и плече.

В 1908 г. August Bier (1861-1949) описал новый способ регионарного обезболивания при операциях на конечностях (Рис. 1-11A).[164,165] Бир останавливал кровоток в руке повязкой Эсмарха и после наложения двух жгутов внутривенно вводил разбавленный раствор новокаина. Обезболивание развивалось в течение нескольких минут и сохранялось до снятия жгутов. Этот метод, известный сегодня как внутривенная регионарная анестезия, совершенствовался путем использования новых препаратов. Он остается полезным способом анестезии при операциях на конечностях, когда используется жгут.

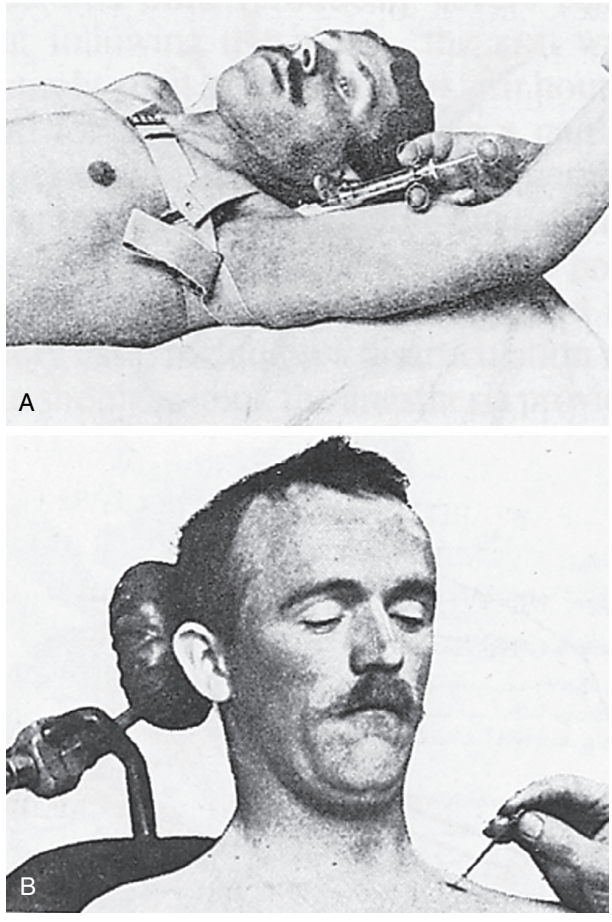


Рис. 1-10 A, В 1911 г. Гиршель выполнил первую подмышечную чрескожную блокаду с использованием 20 *мл* 2% новокаина. Он сжал резиновый мяч под грудными мышцами и закрепил его эластичными бинтами, пытаясь таким образом предотвратить быстрое вымывание анестетика из области введения. Позже от этого приема он сам отказался за ненадобностью. **B**, Куленкампфф использовал доступ к плечевому сплетению выше ключицы и латеральнее подключичной артерии. Во время выполнения блокады пациенты находились в положении сидя. Инъекция 10 *мл* 2% новокаина с адреналином производилась только после достижения парестезии. Если попадали в первое ребро, то введение обезболивающего раствора производилось медиальнее. (***A,*** *Из Hirschel G: Die Anasthesierung de Plexus Brachialis fur die Operationen an der oberen Extremitat, Much Med Wochenschr 58:1555-1556, 1911;* ***B,*** *Из Kulenkampff D: Anesthesia of the brachial plexus. Zentrabl Chr 38:1337-1340, 1911.)*

В 1924 г. развитие регионарной анестезии в Соединенных Штатах ускорилось с приходом в клинику Мэйо Gaston Labat. Лабат изучал способы регионарной анестезии под руководством авторитетного французского специалиста по инъекционным методикам Виктора Поше (1869-1936), а впоследствии уже самостоятельно расширил начатую работу во время своего пребывания в Рочестере, штат Миннесота. Лабат основал Американское Общество Регионарной Анестезии и внес большой вклад в его становление. Джон Ланди принял в свой арсенал многие методы регионарной анестезии, которые ввел в практику клиники Мэйо Лабат, и продолжил их применение после переезда Лабата в Нью–Йорк, где Лабат стал работать в больнице Бельвю. Учебник Лабата, выпущенный в 1922 г.,[50] был одним из первых руководств по регионарной анестезии на английском языке. За ним последовал еще ряд опубликованных авторитетных работ по этому предмету. Влияние Лабата оказалось довольно значительным и в Нью–Йорке, где Emery A. Rovenstine (1895-1960), преемник Лабата на посту заведующего отделением ане-

Рис. 1-11 Первооткрыватели нейроаксиального блока. **A**, Август К.Г. Бир. **B**, Теодор Тюфье. **C**, Рудольф Мэйтас. **D**, Акилле М. Долиотти. *(Предоставлено National Library of Medicine, Bethesda, MD.)*

стезиологии в больнице Бельвю, создал первую клинику лечения хронической боли. Интерес анестезиологов к лечению хронической боли возник как естественное продолжение совершенствования их навыков в применении методов проводниковой анестезии и блокады периферических нервов. Клиники по лечению хронической боли сегодня часто создаются по образцу многопрофильной клиники Джона Дж. Боники (1917-1994), основанной в Сиэттле при университете штата Вашингтон.[166]

Продолжающийся успех применения методов регионарного обезболивания отчасти можно объяснить появлением ультразвуковых способов поиска нервов, а также применением анестетиков с улучшенными свойствами, обладающих меньшей токсичностью и более продолжительным действием. Что касается кокаина, то он очень токсичен, вызывает привыкание и обладает непродолжительным действием. В 1905 г. Alfred Einhorn[167] (1856-1917) был синтезирован прокаин*, который оставался самым распространенным местным анестетиком до 1932 г., пока не появился тетракаин**, препарат более длительного действия. В 1948 г. Torsten Gordh[168] (p. 1907) ввел в практику применение лидокаина, который обладает рядом преимуществ, включающих в себя более низкую токсичность и среднюю длительность действия. Лидокаин продолжает широко использоваться в медицинской практике и по сей день. Существуют и другие местные анестетики, такие как незакаин (введен в практику в 1952 г.), изокаин (в 1957 г.) и маркаин (в 1963 г.). Обеспокоенность тем, что маркаин способен оказывать токсическое действие на сердечно-сосудистую систему, которое плохо поддается лечению,[169] привела к созданию еще более усовершенствованных средств, таких как ропивакаин (наропин, 1996) и левобупивакаин.[170] Бупивакаин (маркаин), ропивакаин и левобупивакаин в низких концентрациях получили широкое распространение для обезболивания в послеоперационном периоде, а также в анестезиологическом обеспечении акушерской практики, поскольку они обладают длительным действием.

* В СССР и России называется новокаином *(Прим. ред. пер.)*
** В СССР и России – дикаин *(Прим. ред. пер.)*

Нейроаксиальный блок и лечение острой боли

Первая нейроаксиальная блокада была выполнена через 8 месяцев после демонстрации в Гейдельберге местноанестезирующих свойств кокаина (см. Гл. 87). Невролог James Leonard Corning (1855-1923) узнал о действии кокаина, скорее всего, из наблюдений за работой Холстеда в Нью–Йорке. Корнингу было интересно знать: способен

ли кокаин достичь спинного мозга с током крови, наподобие того, как это происходит со стрихнином при его введении между остистыми отростками позвоночника. 12 октября 1885 г. Корнинг ввел 45-летнему мужчине в общей сложности 120 *мг* кокаина между остистыми отростками одиннадцатого и двенадцатого грудных позвонков, T_{11} и T_{12}, что привело к потере чувствительности в ногах и промежности пациента. Корнинг заключил, что такой результат является доказательством способности кокаина воздействовать на спинной мозг и предложил использовать кокаин в ряде случаев спинальной спастичности, а также во время проведения операций на органах мочеполовой системы.

Согласно общему мнению, Корнинг ввел обезболивающее средство в эпидуральное пространство[171], поскольку 120 *мг* (60 *мг* первоначально и 60 *мг* 8 минутами позже) подоболочечно-введенного кокаина были бы способны вызвать полную спинальную анестезию или блокаду с вовлечением всех отделов спинного мозга вплоть до его шейных сегментов. Неудивительно, что проведение нейроаксиальных блокад по методу Корнинга больше не повторялось, потому что метод преднамеренного введения обезболивающего раствора в эпидуральное пространство никогда прежде еще не был описан. Если бы исследователи попытались повторить эксперимент Корнига и использовали ту же дозу, что и он, то все могло бы закончиться большой неудачей и, таким образом, задержать на годы развитие методов применения нейроаксиальной блокады.

Спинальная аналгезия (см. также Гл. 51)

В течение последнего десятилетия XIX в. в Киле, Германия, шла подготовка к следующему крупному достижению в развитии анестезиологической практики. Friederich von Esmarch (1823-1908) был старшим хирургом, а Август Бир – одним из младших хирургов медицинского факультета университета Киля. Heinrich I. Quincke (1842-1922) был ведущим терапевтом в Киле и уже вписал в медицинскую литературу ряд полезных клинических наблюдений, среди которых – симптомы, названные его именем: отек Квинке и пульс Квинке. В 1891 г. Квинке отметил, что описанный в 1787 г. Domenico Cotugno (1736-1822) дуральный мешок можно проколоть иглой, введенной между остистыми отростками поясничных позвонков.[172] Эту же процедуру, независимо от Квинке, в том же году описал Walter Wynter (1860-1945) из Лидса, Англия, руководствуясь поначалу лишь собственным любопытством и не ставя целью достижение каких-либо практических результатов. Квинке безуспешно пытался лечить гидроцефалию путем создания оттока жидкости из дурального мешка. Но при этом определенное диагностическое значение все-таки получил метод микроскопического исследования полученной спинномозговой жидкости, применямый, в частности, для диагностики воспалительных заболеваний центральной нервной системы.

15 августа 1898 г. Август Бир вместе со своим помощником August Hildebrandt (1868-1954) использовали способ Квинке для вхождения в подоболочечное пространство и ввели от 5 до 15 *мг* кокаина с целью проведения спинальной анестезии у шести пациентов при операциях на нижних частях тела. Они также сообщили о результатах спинальной анестезии, проведенной друг на друге, в своей работе, впоследствии вошедшей в классику медицинской клинической литературы.[173] Бир не предполагал, что этот метод сможет заменить собой общую анестезию из-за выраженных побочных воздействий, таких как тошнота, рвота, головокружение и головная боль. Он предположил, что эти нежелательные побочные воздействия вызваны утечкой спинномозговой жидкости из дурального мешка. Каким образом Биру удалось с первой попытки подобрать правильную дозу введенного подоболочечно кокаина, остается загадкой.

После сообщения Бира интерес к спинальной анестезии стал быстро и повсеместно расти. 11 мая 1899 г. Я.Б. Зельдович[174] успешно провел спинальную анестезию в Санкт–Петербурге. 26 октября 1899 г. Frederick Dudley Tait (1862-1918) и Guido Caglieri[175] (1871-1951) повторили процедуру в Сан–Франциско. 9 ноября 1899 г. Theodore Tuffier[176] (см. Рис 1-11B) сделал то же самое в Париже. 10 ноября 1899 г. Rudolph Matas[177] (1860-1957) (см. Рис 1-11C) провел спинальную анестезию в Новом Орлеане. Согласно одному из источников, в течение 2 лет с момента появления первого сообщения Бира было опубликовано более 1000 рукописей, относящихся к применению спинальной анестезии.

Не все исследователи были едины во мнении о методике проведения и показаниях к спинальной анестезии. Тейт и Кальери выступили с предложением вводить обезболивающий раствор подоболочечно в шейном отделе позвоночника при операциях на верхних конечностях. A.W. Morton[178] сделал сообщение об успешно проведенной общей спинальной анестезии с использованием пункции в поясничном отделе позвоночника при операциях на всех участках тела. Thomas Jonnesco[179] сообщил об отсутствии побочных эффектов при проведении им 398 спинальных анестезий с введением смеси новокаина и стрихнина между грудным и поясничным отделами позвоночника. Йоннеско назвал этот метод обезболивания общей спинальной анестезией. Примечательно то, что он использовал свой метод при проведении 14 операций на черепе, 45 операций на лице и 25 операций на шее. В 1909 г. Бир[180] утверждал, что для успешного проведения спинальной анестезии анестезиологу следует вводить обезболивающий раствор, температура которого равна температуре тела, и что применение тропакокаина предпочтительнее применения кокаина.

В первых сообщениях о кокаиновой спинальной анестезии упоминалось о частом возникновении беспокойства и повышении возбудимости пациентов, а также о значительном повышении температуры тела после введения обезболивающего раствора. S. Ormond Goldan был одним из врачей, кто рассматривал и превратил дело проведения обезболивания в свою специальность. Он вел точные записи, отражавшие проведение спинальной кокаиновой анестезии,[181] которые свидетельствовали о том, что во время анестезии обычно учащался пульс, расширялся зрачок и возрастала температура тела. Мэйтас полагал, что эти изменения состояния пациента являются вторичными и возникают вследствие воздействия кокаина на центральную нервную систему. Он установил, что применение смеси 1,5 *мг* морфина, добавленного к кокаину, снижало высоту проявления этих симптомов. В его сообщении 1900 г. о спинальной анестезии он отнес смесь кокаина и морфина к своим стандартным средствам. Очевидно, что это сообщение Мэйтаса является отражением одной из первых попыток использования опиоидов для совершенствования метода нейроаксиальной аналгезии.[177] В том же году японский анестезиолог Otojiro

Kitagawa[182] (1864-1922) применил метод подоболочечного введения морфина (в дозе 10 *мг*) для лечения хронической боли у двух пациентов.

Никого не удивил тот факт, что вскоре появились сообщения и о серьезных осложнениях, которые стали возникать при проведении спинальной анестезии. В 1900 г. F. Gumprecht[183] сообщил о 15 случаях внезапной смерти после люмбального введения анестетика. Некоторые исследователи наблюдали остановку дыхания при проведении спинальной анестезии на высоких уровнях. После того, как, благодаря усилиям Кушинга, измерение кровяного давления вошло в медицинскую практику и стало обычным делом после 1903 г., было замечено, что при спинальной анестезии может возникать угрожающая жизни гипотензия.

Научное исследование спинальной анестезии началось лишь через несколько лет после ее введения в практику. Arthur E. Barker[184] (1850-1916) изучал факторы, влияющие на распространение местного анестетика в субарахноидальном пространстве. Баркер рекомендовал безукоризненное соблюдение стерильности при проведении всех процедур, а также стал первым использовать глюкозу для получения обезболивающих растворов большего удельного веса. Он придавал основное значение силе тяжести при объяснении направлений распространения местного анестетика. Такой подход и сегодня остается важной составляющей в методике проведения спинальной анестезии.[185] Сообщения о различного рода опасностях применения общей спинальной анестезии были сделаны рядом исследователей. Гастон Лабат[50] и Джордж П. Питкин путем клинических наблюдений внесли свой вклад в дело повышения безопасности применения метода спинальной анестезии.

В 1953 г. ставший широко известным судебный процесс в связи с ошибочными действиями медиков оказал отрицательное влияние на саму методику спинальной анестезии.[186] Albert Wooley и Cecil Roe были здоровыми людьми, когда в 1947 г. им провели спинальную анестезию с использованием совкаина в королевской больнице Честерфилда, Англия, в один и тот же день. У обоих развился стойкий болезненный спастический парапарез. Несмотря на то, что причина пареза так и не была точно установлена, вывод гласил, что повреждения были нанесены вследствие загрязнения обезболивающего раствора фенолом, в который помещались ампулы с совкаином с целью их стерилизации. После случая с Вулли и Ро последовали и другие сообщения о параличах, возникавших после спинальной анестезии.[187] Но в 1954 г. в одном широко известном медицинском журнале были опубликованы обнадеживающие результаты исследования 10098 спинальных анестезий, при проведении которых наблюдался лишь 71 случай малых нейропатий, в основном не связанных непосредственно с самой блокадой.[188] Отношение к спинальной анестезии как к безопасному методу обезболивания, при условии безупречного соблюдения правильной техники его проведения, было восстановлено.

Также был рассмотрен синдром, имевший место после спинальной анестезии с использованием лидокаина, который характеризовался возникновением транзиторных парестезий.[189] Однако, с появлением одноразовых комплектов для проведения процедуры анестезии и применением более совершенных методов спинальный путь введения лекарств прочно закрепился на практике. При этом продолжаются исследования и разработка новых средств для проведения анестезии, как и совершенствование способов их применения. Появление сообщений о возникновении синдрома «конского хвоста» после введения лидокаина через спинальные микрокатетеры[190] подчеркивает важность тщательного клинического наблюдения при введении в практику новых способов проведения спинальной анестезии.

Постпункционная головная боль доставляла беспокойство не только первым пациентам, но и врачам, проводившим пункцию твердой мозговой оболочки. В течение нескольких лет вопрос о точной причине возникновения головной боли после спинальной анестезии оставался открытым. В 1924 г. Лабат предложил удалять часть спинномозговой жидкости для лечения постпункционной головной боли. Однако, Leroy D. Vandam (1914-2004) и Robert Dripps (1911-1974) провели основательное исследование и подтвердили первоначальное предположение Бира о том, что главной причиной головной боли после спинальной анестезии является утечка спинномозговой жидкости через дефект в твердой мозговой оболочке.[191]

Использование спинальных игл небольшого диаметра снизило частоту возникновения постпункционной головной боли после спинномозговой анестезии. Однако, случайные проколы твердой мозговой оболочки иглами большого диаметра могут иногда возникать при постановке эпидуральных катетеров. В 1960 г. James B. Gormley[192] предложил новый метод лечения постпункционной головной боли путем использования сгустка крови из эпидурального пространства. Впоследствии этот метод был описан Anthony J. DiGiovanni и Burdett S. Dunbar в 1970 г.[193] Сообщалось, что пломбировка кровяным сгустком успешно применялась в большом числе случаев и выдержала испытание временем как действенный метод лечения постпункционной головной боли после проведения спинальной анестезии.

Эпидуральное обезболивание

(см. также Гл. 51)

В 1901 г. Jean Enthuse Sicard (1872-1929) и Fernand Cathelin (1873-1945), независимо друг от друга, ввели кокаин через крестцовую щель и стали первыми в применении метода «хвостовой» (эпидуральной) анестезии на практике. Сикар был неврологом и использовал этот метод для лечения пояснично-крестцового радикулита и сухотки, а Кэтлин применял его для обезболивания в хирургии. Ученик Генриха Брауна (1862-1934) Arthur Läwen[194] (1876-1958) был одним из первых сторонников применения методов регионарной анестезии, который начал успешно применять крестцовую анестезию при хирургических вмешательствах в области таза с использованием больших объемов новокаина. Вскоре стало очевидным, что крестцовой анестезии вполне достаточно для проведения операций на промежности, однако обезболивающее средство необходимо вводить на более высоких уровнях эпидурального пространства, если хирургу понадобится оперировать на животе или грудной клетке. Первые попытки проведения эпидуральной анестезии путем введения игл на более высоких уровнях оказались неудачными. В 1913 г. B. Heile[195] опубликовал результаты большого исследования эпидурального пространства, однако главная мысль его последнего сообщения на эту тему ограничивалась лишь лечением неврологических заболеваний путем инъекций лекарств в эпидуральное пространство. Уникальный доступ, предложенный им, заключался в том, что вхожде-

ние в эпидуральное пространство должно производиться через межпозвоночные отверстия (этот метод был недавно возрожден). Необходимость доступа в эпидуральное пространство на более высоких уровнях осознавал и Тюфье[196], однако он не смог разработать надежные методы пункции и введения препаратов в эпидуральное пространство на поясничном и грудном уровнях.

В 1921 г. испанский военный хирург Fidel Pagés[197] (1886-1923) разработал метод эпидурального введения новокаина на всех уровнях спинного мозга и мозгового ствола. Этот метод заключался в использовании тупой иглы и ощущении момента преодоления иглой желтой связки. Его сообщение о проведенных 43 эпидуральных анестезиях на поясничном и грудном уровне стало фундаментальным материалом, появившемся в виде статьи, которая осталась незамеченной, потому что она была опубликована в одном малоизвестном медицинском журнале. Вскоре после своего сообщения об эпидуральной анестезии Пагез погиб в автомобильной катастрофе, и никто в то время так и не успел обучиться применению его метода. У Пагеза была идея разработать и применить метод сегментарной анестезии, которая достигалась бы путем введения обезболивающего средства в эпидуральное пространство для того, чтобы избежать побочных воздействий, способных возникать при полной нейроаксиальной блокаде после субарахноидального введения местного анестетика на высоком уровне. Он сам проводил обезболивание, а затем операцию, отмечая, что эпидуральный метод, по сравнению с общей анестезией, позволял сохранить больше времени. Из 43 случаев лишь в одном у пациента развилась общая спинальная анестезия, однако после проведения вспомогательной вентиляции легких все закончилось благополучно и пациент выжил.

В 1931 г. Achille Mario Dogliotti[198] (1897-1966) (см. Рис. 1-11D) посвятил свою работу эпидуральному введению местного анестетика. По всей видимости, он не знал о существовании работы Пагеза. Долиотти провел большое исследование по распространению обезболивающего раствора после его введения в эпидуральное и паравертебральное пространство. Его работа привела также к появлению одного из ценнейших приемов современной практики анестезиологии. Этим важным нововведением стал способ обнаружения эпидурального пространства. В написанном им учебнике 1939 г. говорится о том, что для этого можно использовать постоянное давление на поршень шприца, который заполнен физиологическим раствором, во время продвижения иглы через связочное пространство. В отличие от методов Корнинга и Пагеза, способ, предложенный Долиотти, проще воспроиводится и легко осваивается. Долиотти также изучал степень распространения и продолжительность обезболивания при введении анестетика на разных уровнях спинного мозга.

Первые опыты применения эпидурального обезболивания не привели к быстрому распространению этого метода в Северной Америке, несмотря на то, что прежде он уже стал достаточно широко применяться в Европе и Южной Америке. Горячим сторонником применения метода эпидуральной анестезии стал A. Gutierrez из Аргентины, который собрал ценные сведения на основе большого количества успешно проведенных эпидуральных анестезий. Он также предложил метод «подвешенной капли», который до сих пор используется анестезиологами для обнаружения эпидурального пространства. Учебник Долиотти по анестезиологии был переведен на английский язык в 1939 г. и содержал большую главу, посвященную эпидуральной анестезии. Учебники американских авторов, изданные несколькими годами позже[142,199], содержали лишь краткое описание метода и рассматривали его как нововведение, которое применяется на практике лишь теми, кто обладает особым опытом и навыками. Но были и те, кто использовал метод эпидуральной анестезии еще на заре его появления в Северной Америке. В 1936 г. Charles B. Odom из Нового Орлеана опубликовал сообщение о 285 случаях поясничной эпидуральной анестезии и ввел понятие тест-дозы для обеспечения достоверности факта подоболочечного введения анестетика.[200] В наблюдениях Одома описан один случай смерти, который был объяснен неудовлетворительным состоянием здоровья пациента. John R. Harger и сотр.[201] больницы округа Кука из Чикаго сообщили о 1000 случаев использования методики эпидуральной анестезии без единого смертельного ихода при однократном введении 45-50 *мл* 2% новокаина. В 1951 г. Орэл Кроуфорд и колл.[202] сделали сообщение о проведении более 600 эпидуральных анестезий с введением анестетика на уровне грудного отдела позвоночника при операциях на грудной клетке с двумя случаями смерти.

Причиной, по которой применение методов нейроаксиальной блокады было существенно ограничено, являлась короткая продолжительность действия новокаина. Бир проводил эксперименты с добавлением каучука и латекса в раствор анестетика, ставя перед собой цель увеличить длительность действия блокады.[180] Но его идеи не были поддержаны из-за возникновения осложнений или отсутствия ожидаемого результата. Для разрешения подобных трудностей William T. Lemmon (1896-1974) использовал гибкую серебряную иглу 17 калибра, которая через отверстие в операционном столе присоединялась к резиновой трубке со шприцем. Таким образом, введение анестетика можно было производить через определенное количество времени и поддерживать спинальную блокаду в течение нескольких часов. Для обеспечения продленной спинальной анестезии Edward B. Tuohy[203] (1908-1959) пользовался мочеточниковым катетером, продетым через большую спинальную иглу Хьюбера с особым кончиком. Игла Туохи, являющаяся лишь немного измененной иглой Хьюбера, использовалась им для введения катетера в субарахноидальное пространство. В 1947 г. Manuel Martinez Curbelo[204] из Гаваны, Куба, воспользовался иглой Туохи и тонким мочеточниковым катетером для проведения продленной поясничной эпидуральной анестезии. Он сделал сообщение о 59 случаях успешного проведения анестезии. При этом у одного из пациентов катетер оставался на месте в течение 4 дней после операции, через который с временными интервалами ему вводили местный анестетик.

Применение каудальной анестезии вновь оказалось очень популярным после сообщения W.B. Edwards и Robert A. Hingson (1918-1996)[205], сделанного в 1942 г., в котором они показали, что обезболивание схваток и родов может достигаться путем введения дикаина в область «конского хвоста» спинного мозга через гибкую иглу, находящуюся в крестцовом канале. Их сообщение получило широкую известность, после чего в течение месяца метод был принят на вооружение в ряде больниц. Но несмотря на то, что каудальная эпидуральная анестезия использовалась в акушерстве долгие годы, стало очевидным, что поясничный доступ в эпидуральное пространство является более приемлемым, и, в конце концов, применение поясничного доступа вытеснило применение доступа в область «конского хвоста» спинного мозга.

Начиная с 1960 г., на фоне растущего применения эпидуральной анестезии в акушерстве, этот метод стал осваиваться практикующими врачами Северной Америки. Philip R. Bromage и John J. Bonica провели ряд исследований эпидуральной анестезии с целью выявления зависимости между дозой и оказываемым действием введенного анестетика, а также для оценки гемодинамических изменений, происходящих после достижения эпидуральной блокады. Вскоре после этого появились учебники, благодаря которым эпидуральное обезболивание начали широко использовать в операционной.[206] И хотя Долиотти полагал, что применение общего обезболивания противопоказано после начала эпидуральной блокады, однако Massey Dawkins (1905-1975), Филипп Р. Бромэдж, а позднее Michael Cousins[207], напротив, обсуждали преимущества использования общей анестезии во время длительной операции одновременно с применением эпидуральной анестезии, как во время проведения хирургической процедуры, так и в послеоперационном периоде. Несмотря на то, что поясничная эпидуральная анестезия широко использовалась для послеоперационного обезболивания, проблемы, связанные с движением пациента, и неадекватное обезболивание привели к нынешней практике введения эпидуральных катетеров в соответствующие межпозвонковые промежутки для обеспечения избирательной продленной антиноцицепции вдоль всей операционной раны.

В 1979 г. в докладе J. Wang и колл.[208] сообщалось об опыте достижения длительного обезболивания при подоболочечном введении морфина у восьми пациентов с онкологической болью. Это клиническое исследование основывалось на предшествовавших фундаментальных исследованиях действия опиоидов при их спинальном введении у животных. В 1976 г. Yaksh и Rudy[209] показали, что подоболочечно-введенный морфин вызывает спинальную аналгезию у крыс. Duggan и North[210] продемонстрировали спинальную аналгезию, вызванную способом ионофоретического введения морфия в область заднего рога спинного мозга у животных. Ауторадиографические исследования выявили наличие высокой плотности опиоидных рецепторов в желатинозной субстанции спинного мозга.[211]

Применение опиоидов спинальным методом стало быстро распространяться после первого доклада Вэнга и его колл.[208] Samii со своими коллегами[212] подтвердили, что селективная опиоидная спинальная аналгезия может быть достигнута и у человека. Коузинс и его сотрудники[213] заметили, что подоболочечное введение в грудном отделе морфина в дозе 1-2 *мг* купирует боль при раке груди или легкого более чем на 24 *ч*. В 1979 г. Behar с сотрудниками[214] сделали сообщение о методе лечения с использованием опиодов, введенных в эпидуральное пространство. Взрыв интереса к нейроаксиальному введению опиоидов после этих работ оказался сродни тому энтузиазму, который наблюдался после первого сообщения о кокаиновой спинальной анестезии. Применение эпидуральных катетеров для длительного послеоперационного обезболивания привело к созданию отделений лечения острой боли.[215] Особое внимание уделялось концентрации и скорости введения препаратов, что давало пациентам возможность поправляться без боли и двигаться уже на следующий день после проведения операций, в том числе больших операций на грудной клетке, брюшной полости и ортопедических операций. Особым преимуществом эпидурального введения опиоидов является содружественное действие, которое возникает при их совместном использовании с местными анестетиками, что позволяет заметно снижать дозы обезболивающих средств обеих групп для достижения необходимого уровня обезболивания.[216]

Внутривенные анестетики

Развитие и применение внутривенных анестетиков является важным компонентом анестезиологического пособия уже на протяжении более 70 лет (см. Гл. 26 и 27). До появления быстродействующих внутривенных средств вводная анестезия достигалась вдыханием газов или паров, что доставляло значительные неприятные ощущения для ряда пациентов.

В 1872 г. Pierre–Cyprien Oré (1828-1891) предпринял первую успешную попытку проведения внутривенной анестезии у человека с помощью хлоралгидрата. И хотя он полагал, что действие хлоралгидрата качественно превосходит действие хлороформа, современники не приняли его метод. Во время Первой мировой войны и после нее в качестве внутривенного обезболивающего средства недолго использовался паральдегид. В то же время широкую известность получил метод сочетанного внутривенного применения морфина и скополамина, особенно при обезболивании в акушерстве. Этот метод стали называть «сумеречным сном»; но, все-таки, постепенно и от этой комбинации лекарств пришлось отказаться по причине возникновения непредсказуемых побочных воздействий, которые она оказывала на часть пациентов. Трибромэтанол (Авертин) был изначально представлен как общий анестетик для ректального применения. И хотя способ применения лекарственных средств через прямую кишку использовали Пирогов, Гуатми и другие врачи, ректальный способ применения трибромэтанола впал в немилость, когда появились сообщения о том, что после его использования в прямой кишке стали обнаруживаться изъязвления. После этого трибромэтанол в течение некоторого времени использовался для внутривенного применения, но и от этого способа пришлось отказаться вследствие того, что препарат обладал длительным периодом действия, свойством глубокого угнететения дыхания и, вероятно, гепатотоксическим действием. Так возникла необходимость поиска иных, более пригодных для внутривенного применения обезболивающих средств.

В 1864 г. Adolf von Baeyer получил первый барбитурат, барбитуровую кислоту, однако это вещество не обладало седативным действием. Говорят, что Байер праздновал открытие этого нового вещества в день Святой Барбары, и он придумал название «барбитурат», произошедшее от сложения двух слов – «Барбара» и «мочевина»*, поскольку барбитуровая кислота была синтезирована из малоновой кислоты и мочевины. Первый барбитурат, обладавший седативным действием, был синтезирован в 1903 г. Emil Fischer (1852-1919) из Берлина, однако до появления короткодействующих внутривенных препаратов, таких как гексобарбитал, оставалось еще около 30 лет. Helmut Weese[217] (1897-1954), которого многие считают создателем успешных методов внутривенной анестезии, в 1932 г. сообщил о нескольких тысячах случаев применения гексобарбитала. В 1934 г., вслед за гексобарбиталом, появился тиопентал натрия.

* Англ. – «urea» *(Прим. ред. пер.)*

Первый подробный анализ его применения был сделан Джоном Ланди из клиники Мэйо.[218] Использование тиопентала явилось еще одним шагом Ланди на его пути к созданию концепции сбалансированной анестезии, согласно которой анестезия должна достигаться применением нескольких средств. Ланди полагал, что сбалансированная общая анестезия является более безопасной, поскольку доза каждого из препаратов, взятых для ее достижения, может быть уменьшена, что позволит избежать многих побочных воздействий, оказать которые способен каждый компонент такой анестезии, используемый в отдельности в большей дозе.

Вскоре стало известно, что при определенных обстоятельствах применение тиопентала может быть опасным. В 1941 г. после бомбардировки Перл–Харбора препарат применялся для достижения вводного наркоза у раненых, и возросшая частота внезапных смертей указала на глубокое угнетающее действие, которое тиопентал способен оказывать на сердечно-сосудистую систему.[219] Однако анализ применения тиопентала во время событий в Перл–Харборе, проведенный несколько позже, показал, что использование препарата нельзя считать причиной высокого уровня смертности, наблюдавшегося в тот момент.[220] Единственным барбитуратом короткого действия, который нашел широкое применение, кроме тиопентала натрия, является метогекситал – оксибарбитурат, также угнетающий кровообращение. Из-за своего уникального проконвульсивного действия метогекситал применяется в качестве анестетика при лечении электрошоком.

Предпринимались попытки замены барбитуратов на средства более короткого действия, оказывающие менее выраженное угнетающее воздействие на сердечно-сосудистую систему. Некоторые из таких препаратов, например, альтезин,[221] пропанидид и элтанолон были изъяты из клинического применения вследствие нежелательных побочных воздействий, которые, как выяснилось, они способны оказывать. В 1973 г. в практику был введен препарат для внутривенной анестезии под названием этомидат, который оказывал минимальное угнетающее воздействие на гемодинамику, благодаря чему его стали использовать у пациентов с гиповолемией и тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями.[222] У некоторых пациентов во время вводной анестезии этомидат способен вызывать нежелательные миоклонические движения.

Бензодиазепины – мидазолам, диазепам, лоразепам – представляют собой полезные внутривенные препараты, способные уменьшать беспокойство и тревогу без той выраженности снотворного действия, какой обладают барбитураты. Экспериментальные исследования этого класса препаратов начались в 1933 г. в университете Кракова, Польша. Первым препаратом, оказавшимся полезным для клинического использования был хлордиазепоксид (Либриум), принятый к практическому применению в 1960 г. За ним последовали диазепам (в 1963 г.) и мидазолам (в 1978 г.). Для борьбы с отрицательным воздействием, которое оказывает передозировка этих средств, существует специфический антагонист.[223]

В 1962 г. был синтезирован кетамин в качестве альтернативы фенциклидину, препарату, который вызывал тяжелые психические расстройства в послеоперационном периоде. Кетамин был одним из двухсот изученных производных фенциклидина, и в 1966 г.[224] он был введен в практику в качестве анестетика. Вначале его использовали в качестве самостоятельного общего анестетика, применяемого внутривенно или внутримышечно, однако появившиеся сообщения о вызываемых им послеоперационных галлюцинациях привели к пересмотру порядка его использования, и в настоящее время кетамин используется только в сочетании с другими седативными препаратами. Кетамин является уникальным средством в арсенале анестезиолога, потому что он не угнетает сердечно-сосудистую систему, даже при его использовании в предельных дозах.

Пропофол, введенный в клиническую практику в 1977 г.[221,225], является алкилфенольным веществом и имеет ряд преимуществ по сравнению с тиопенталом. Очевидно, что пропофол обладает противорвотными свойствами и подавляет гортанные рефлексы в большей степени, чем тиопентал и, таким образом, позволяет легко работать с надгортанными приспособлениями, обеспечивающими беспрепятственное прохождение воздуха. С момента своего открытия пропофол получил широкое распространение в клинической практике, отчасти потому что при его использовании происходит достаточно быстрое восстановление пациентов. Пропофол часто применяют путем непрерывного введения для достижения общей анестезии, как в сочетании с ингаляционными анестетиками, так и без них. В сочетании с аналгетиками, такими как опиоиды, пропофол способен вызвать многокомпонентную общую анестезию, удовлетворяющую всем требованиям, предъявляемым к обезболиванию. Этот метод, который часто называют тотальной внутривенной анестезией (ТВВА), способен устранить необходимость использования любых газообразных и летучих анестетиков. Пропофол способен оказывать глубокое угнетающее воздействие на сердечно-сосудистую систему. Кроме того, его введение может вызывать достаточно болезненные ощущения.

Несмотря на то, что внутривенное применение опиодов у пациентов вызывало опасение, высказываемое в частных беседах врачей, в настоящее время в большинстве больниц обычным стал способ их применения, который получил название «обезболивание, контролируемое пациентом» (ОКП). Суть этого метода основана на том, что поскольку боль является исключительно субъективным ощущением, то лишь сами пациенты способны оценить потребность введения обезболивающих средств, соотнося болеутоление с уже знакомым им побочным действием аналгетиков. Передозировка устраняется с помощью фиксированных интервалов подачи лекарства и невозможностью выполнить его дальнейшее введение вследствие развивающейся сонливости. Использование внутривенных методов ОКП в послеоперационном периоде было разработано анестезиологами более 30 лет назад[226], однако сегодня эти методы применяются врачами и других специальностей.

Мышечные релаксанты

Препараты, блокирующие нервно-мышечную проводимость, или миорелаксанты, прочно внедрились и стали неотъемлемой частью повседневной анестезиологической практики (см. Гл. 29). Обезболивание осуществлялось без их применения в течение почти 100 лет, однако сегодня очень трудно было бы обеспечить приемлемый уровень анестезии, не прибегая к использованию этих средств.

Первое знакомство с ядом стрел

Гомер (*Одиссея*, I, 260) и Вергилий (*Энеида*, IX, 772) упоминают об отравленных стрелах. Слово «*токсин*» происхо-

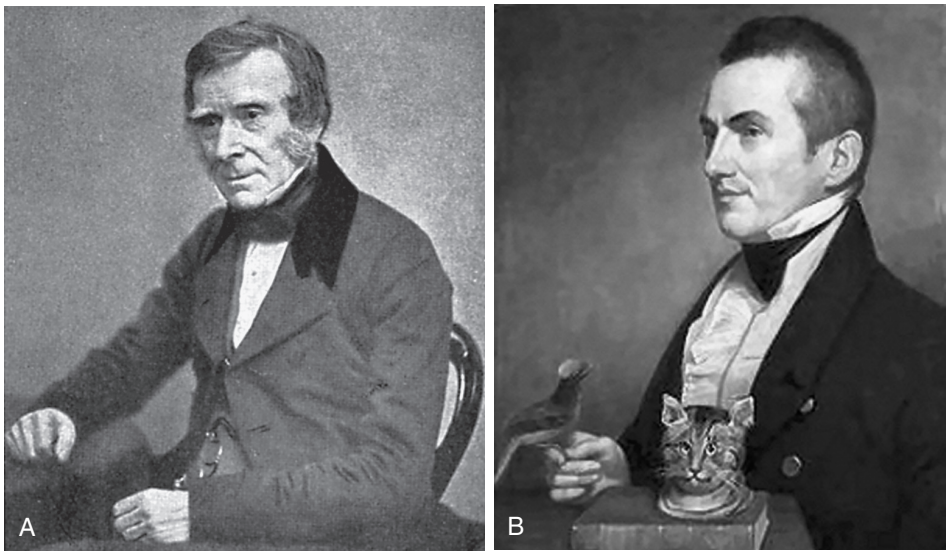


Рис. 1-12 Бенджамин Броди (**A**) и Чарльз Уотертон (**B**) совместно продемонстрировали, что животные способны выжить после отравления ядом кураре, если им будет проведена искусственная вентиляция легких. (*Предоставлено National Library of Medicine, Bethesda, MD.*)

дит от греческого корня *toxon* (лук). Медицинский интерес к особому яду стрел, сегодня именуемому «кураре», берет свое начало почти 500 лет назад, когда первопроходцы, вернувшись из Южной Америки, рассказали об отравленных стрелах, которые там применялись в войнах, а также для охоты на дичь. Итальянский монах Пьетро Мартир д'Аньера (1457-1525), в начале XVI в. побывавший в Южной Америке, в 1505 г. писал следующее:

И этот индейский вождь подстерег наших людей… бросил на них почти семь сотен человек, вооруженных по их обычаю, хотя при этом были они обнажены. И лишь их вождь и его приближенные были облачены в пышные одежды… Нападение на наших людей было таким жестоким, а их стрелы – такими зловещими, что сорок семь из наших людей были сражены… Этот яд имеет такую силу, что, несмотря на малые раны, они умирали мгновенно.

Сэр Уолтер Рэйли[227] (1552-1618) был одним из первых, кто рассказал о чудодейственном средстве, которое его первый помощник Лоренс Кеймис назвал «урари»; и это была первая попытка воспроизвести по-английски произношение слова индейцев Макузи, которым они называли этот яд. Примечательно то, что плоть убитых с помощью этого яда животных съедалась, не причиняя никакого вреда самим едокам. Коренные жители были весьма впечатлены порохом, однако заметили, что звук выстрелов пугает дичь, и они предпочитали использовать отравленные стрелы, которыми бесшумно стреляли, выдувая их из своих сарбаканов. Первые сообщения указывали на то, что яд получали из смеси крысиных костей и коры особых растений.

Charles–Marie de la Condamine (1701-1774) был первым, кто привез образцы яда, способного проявлять свои особые свойства, в Европу. Эти образцы использовал Richard Brocklesby (1722-1797) и показал, что сердце кошки продолжало биться еще 2 часа после того, как она уже казалась мертвой по причине отравления ядом кураре. Флорентийский аббат Felix Fontana (1720-1805) ввел препарат непосредственно в обнаженный седалищный нерв, но не получил никакого эффекта. Исходя из этого, он заключил, что кураре устраняет раздражимость мышц.[228]

Механизм действия

Современное понимание действия мышечных релаксантов берет начало из сотрудничества Benjamin Brodie (1783-1862) (Рис. 1-12A) и Charles Waterton (1783-1865) (см. Рис. 1-12B).[229] Бенджамин Броди в то время был одной из главных фигур в английской хирургии, а Уотертон был эксцентричным владельцем поместья Уолтон Холл, недалеко от Уэйкфилда, Англия. Уотертон много путешествовал, в том числе и в составе нескольких экспедиций в Британскую Гвиану, где приобрел поместье и где, в конце концов, ему удалось получить несколько образцов яда стрел.

В 1814 г. Броди и Уотертон подемонстрировали, что животное могло пережить введение яда кураре при условии, что после инъекции продолжалась вентиляция легких. Для этого знаменитого эксперимента, скорее всего, Уотертон раздобыл кураре и животное – ослицу, а Броди разработал саму идею эксперимента. Они ввели яд ослице в плечо, после чего она была обездвижена в течение 10 *мин*.

Затем был сделан разрез трахеи и через него при помощи пары мехов легкие раздувались в течение двух часов. Ослица подняла голову и огляделась. Раздувание легких было приостановлено, и ослица опять стала выглядеть так, будто она погрузилась в небытие. Искусственное дыхание было немедленно возобновлено и продолжалось без перерыва в течение двух часов. Это, в конце концов, и спасло ослицу от смерти: она встала и начала ходить вокруг. Казалось, что она не испытывает ни беспокойства, ни боли.

Уотертон назвал эту ослицу именем Вуралия и выхаживал ее в своем имении, где она умерла 25 лет спустя. Любопытно то, что в дальнейшем ни один из партнеров не упоминает о сотрудничестве друг с другом. Книга Уотертона под названием «*Wanderings in South America*» вышла в 1879 г. Она содержит подробное описание приготовления кураре и его использования, а также способы применения духового ружья, названного им как «необыкновенная трубка смерти».

Эксперимент Claude Bernard[230] (1813-1878), продемонстрировавший действие кураре в месте соединения нерва и мышцы, был обманчиво прост (Рис. 1-13). Своими исследованиями кураре Бернар открыл новую область изучения – физиологию и фармакологию нервно-мышечного сочленения. Эксперименты над точкой приложения действия кураре – нервно-мышечным сочленением – были начаты одним из учеников Бернара, Willy Kuhne (1837-1900).

Введение в клиническую медицину

Уотертон предложил использовать свое средство «ворариа» для лечения столбняка и бешенства, и было предпринято несколько успешных попыток применения имевшегося в то время в распоряжении кураре в малых дозах для лечения этих состояний.[231] В течение последующих 175 лет[**] в Европе и Северной Америке этот препарат оставался лишь объектом простого любопытства и не применялся на деле с целью достижения каких-либо определенных целей. Медицинское сообщество оставило без внимания одно из первых сообщений, сделанное в 1912 г., которое содержало предложение обеспечения мышечного расслабления с помощью этого препарата при ушивании живота:

К настоящему моменту я использовал 2% раствор курарина, который вводился внутримышечно. С помощью этой дозы закрытие брюшной стенки оказалось нетрудным делом. Достаточное количество кураре недоступно, и поэтому я пока что не могу утверждать, какая доза оказалась бы верной для этой цели.

В конце концов, основное действующее вещество было найдено в некоторых видах растений, в основном в *Chondodendron tomentosum* и *Strychnos toxifera* (см. Рис. 1-9C). В 1935 г. Кинг выделил это вещество из вида *Chondodendron* и назвал его тубокурарин-Д.

Первым из тех, кто ввел кураре в клиническую практику, был Richard C. Gill[232] (1901-1958). Его вклад, как и вклад Уотертона, явился результатом страсти к путешествиям в сочетании с интересом к народной медицине. Детство и юность Гилл провел в Вашингтоне, округ Колумбия, и ожидалось, что он пойдет по стопам отца и старшего брата в медицину. Вместо этого, в 1929 г. он получил ученую степень в Корнельском университете по английскому языку и в течение недолгого времени был учителем. Затем он получил должность в каучуковой компании в Лиме, Перу, но биржевой крах 1929 г. вынудил его изъять все свои сбережения, после чего он, вместе с женой Рут, приобрел 750 акров земли в джунглях Эквадора. К 1930 г. Ричард и Рут Гилл стали владельцами большой гациенды на восточном склоне Анд.[233] Там они выращивали тропические фрукты и овощи, а также изучали обычаи местных индейцев.

Находясь в краткосрочном отпуске и вернувшись в Соединенные Штаты в 1932 г., Гилл упал со своей лошади, в результате чего у него возникли неврологические нарушения, которые вначале расценили как множественный склероз, но, в конце концов, его состояние проявилось в виде болезненных спастических расстройств. Его невролог Walter Freeman (1895-1972) посоветовал ему использовать яд стрел из Южной Америки для устранения болезненных спазмов, однако препарат было почти невозможно достать. Производство кураре и других снадобий растительного происхождения стало главным делом жизни Гилла и оставалось таковым до самой смерти в 1958 г., когда ему было 57 лет. Гилл получал финансирование от богатого делового человека из Массачусетса по имени Sayre Merrill. Средства были выделены на экспедицию в эквадорские джунгли, в ходе которой предстояло найти и привезти лекарственные растения туземцев. Основной целью было получить в распоряжение достаточное количество сырья для того, чтобы выделить препарат кураре и начать его клинические испытания с целью применения у пациентов, страдавших от спастических болей. Надо отметить, что положение, в котором оказался Гилл, было достаточно необычным, и ему удалось получить большое количество кураре по той причине, что туземные шаманы, ревниво хранившие тайну изготовления ядовитых стрел и дротиков, доверяли ему.

После 4 лет приготовлений и когда состояние Гилла улучшилось, экспедиция отправилась в путь. В 1938 г. Ричард и Рут Гилл вернулись с 11 *кг* сырой смеси кураре, а также 75 препаратами других лекарственных растений, полученных от индейских шаманов. К сожалению для Ричарда и Рут, их лекарственные средства, привезенные из джунглей, никого не заинтересовали. Поначалу даже кураре не вызвал ни у кого даже малейшего интереса. У Фримэна был знакомый по имени Abram E. Bennett, психиатр из университета Небраски, который все-таки проявил определенный интерес к препарату. Беннетт приготовил из него сырой состав, позже очищенный фармакологом A.R. McIntyre, но так и не смог добиться долгосрочного успеха в применении этого препарата у пациентов, страдающих от спастических состояний (Рис. 1-14A).

Тогда Беннетт решил применить кураре во время судорожной терапии метразолом. В то время метразол применялся для лечения депрессии и маниакальных состояний, однако лечение часто осложнялось переломами и вывихами костей. К тому времени «E.R. Squibb and Sons» использовали оставшуюся часть кураре Гилла для изготовления небольшого количества лекарственного средства – интокострина, который представлял собой неочищенную форму тубокурарина-Д. В 1940 г. Беннетт[234] сообщил об успешном применении интокострина при проведении метразольной конвульсивной терапии. Метод заключался в использовании интокострина в таком количестве, что пациент не мог поднять голову, после чего ему давали метразол. Удивительно то, что сообщения Беннетта не содержали сведений о нарушениях дыхания и иных осложнениях. И он полагал, что пациенты отдавали предпочтение его новому методу.

«E.R. Squibb and Sons», а также их консультант-анестезиолог Lewis H. Wright (1894-1974), были убеждены, что самой подходящей областью для применения кураре является анестезиология, и в 1940 г. Райт настойчиво убеждает Harold R. Griffith (1894-1985) (см. Рис. 1-14B) из Монреаля, Канада, применить препарат во время общей анестезии, когда хирург требовал мышечного расслабления. Предыдущие попытки Райта вызвать интерес к препарату оказывались безуспешными до тех пор, пока Гриффит, в конце концов, не согласился использовать интокострин во время проведения циклопропанового наркоза. В 1942 г. Гриффит и его юная коллега Enid Johnson сообщили об успешном применении кураре у 43 пациентов для расслабления мышц во время проведения обезболивания при выполнении хирургических операций[235]. Они пришли

* Такой период времени указан в оригинальном тексте *(Прим. ред. пер.)*

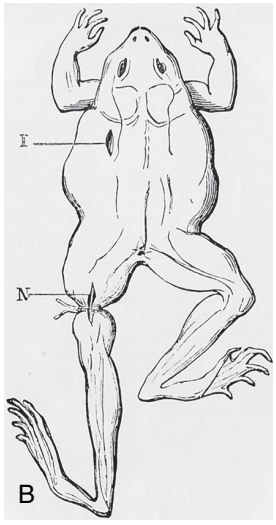


Рис. 1-13 А, Клод Бернар (1813-1878) был одним из величайших физиологов всех времен, внесшим большой вклад в анестезиологию. Бернар родился в Сен–Жюльене, Франция, и учился в Париже. Получив медицинское образование, он стал ассистентом Франсуа Мажанди, ведущего физиолога того времени. Он никогда не занимался медицинской практикой, но результаты его исследований пронизывают все области современной медицины. В 1855 г. он сменил Мажанди на посту профессора физиологии в университетском Коллеж де Франс. В Сорбонне для него была учреждена кафедра общей физиологии. **В**, Рисунок поясняет эксперимент Клода Бернара и указывает точку приложения действия кураре в области нервно-мышечного сочленения. Лигатура предотвращает попадание введенного кураре (I) к мышцам задней конечности лягушки. После многократного введения кураре Бернар отмечал, что конечность сокращается в ответ на раздражение нерва (N) выше лигатуры. Противоположная конечность сокращается только под воздействием направленного электрического раздражения мышц, но не в результате раздражения нервных волокон. Он показал, что кураре воздействует не на нервы, не на мышцы, а нарушает работу нервно-мышечного сочленения.[230] *(Предоставлено National Library of Medicine, Bethesda, MD.)*

к выводу, что препарат обеспечивает релаксацию, не нарушая дыхания. Затем начались исследования Стюарта Каллена[236] (1909-1979) в Айове, который с воодушевлением поддержал применение препарата для мышечной релаксации, чтобы избежать необходимости достижения глубоких уровней общей анестезии. T. Cecil Gray[237] (р. 1913) из Ливерпуля способствовал распространению применения препарата в Англии и разработал способ анестезии, составляющими которой являлись глубокий паралич мышц и закисно-азотно-кислородный наркоз. Phyllis Harroun[238,239] применила большие дозы кураре в сочетании с закисью азота и морфином при операциях на грудной клетке и, таким образом, обеспечила расслабление мышц без использования воспламеняющихся средств, что было воспринято как серьезное нововведение в медицинскую практику того времени. В 1947 г. William Neff использовал закисно-азотно-кислородный наркоз с меперидином и кураре, после чего сделал сообщение о том, что ему удалось достичь благоприятного состояния пациента при проведении анестезии. И если Гриффит и Каллен проводили анестезию при сохраненном самостоятельном дыхании пациента, то Гарроун, Грэй и Нефф предполагали использование методики с полным расслаблением мышц и контролируемым дыханием.

В 1954 г. Генри К. Бичер (1907-1976) и Д.П. Тодд[240] опубликовали сообщение, в котором содержался вывод о том, что использование кураре привело к почти шестикратному увеличению послеоперационных осложнений и смертности. Вслед за их сообщением последовали и иные предостерегающие статьи, однако другие авторы их опровергали. В 1952 г. Churchill–Davidson и Richardson[241] рекомендовали полезный метод контроля нервно-мышечной блокады, который заключался в раздражении периферических нервов и оценке силы мышечного сокращения, возникающего в ответ. Специальные устройства для раздражения локтевого нерва были разработаны в 1960-х гг.[242,243] С тех пор был описан целый ряд различных способов раздражения нервов, с целью способствовать обеспечению восстановления нервно-мышечной проводимости до того момента, когда пациенту будет позволено дышать самостоятельно, без внешней поддержки.[244]

С тех пор, как кураре стал применяться в анестезиологической практике, было разработано много других препаратов, блокирующих нервно-мышечную проводимость. В 1947 г. появился Галламина триэтиодид, однако, как и кураре, он обладал неблагоприятным воздействием на вегетативную нервную систему, что привело к возобновлению поиска других средств. Изучение соотношения

Рис. 1-14, А, Ричард Гилл вернулся из Эквадора в 1938 г. и привез с собой 11 *кг* темной, похожей на смолу, пасты. Из нее «Squibb and Sons, Inc.» был изготовлен стерильный инъекционный раствор интокострина. **В**, Гарольд Гриффит и Энид Джонсон (на фотографии не показана) в 1942 г. успешно применили интокострин при проведении 43 хирургических операций на животе. *(Предоставлено Guedel Memorial Anesthesia Center, San Francisco, CA.)*

«химическое строение – действие» растительных алкалоидов привело к созданию соединений метониума. В 1949 г. были изучены свойства вызывать нервно-мышечную блокаду одного из препаратов этого класса – сукцинилхолина[245], вскоре после чего он стал применяться в клинической практике.[246] В 1957 г. Daniel Bovet (1907-1992) получил Нобелевскую премию, в том числе и за открытие галламина и сукцинилхолина. Было показано, что сукцинилхолин и другие препараты схожего действия деполяризовали концевую мембрану, тем самым предотвращая мышечное сокращение при возбуждении двигательного нерва. Достижения в области химии позволили синтезировать препараты, вызывающие нервно-мышечную блокаду и не обладающие таким сильным нежелательным воздействием на вегетативную нервную систему, как кураре. После открытия кураре было разработано почти 50 различных препаратов, способных вызывать нервно-мышечную блокаду, однако от применения многих из них пришлось отказаться по причине нежелательных побочных воздействий, которые они оказывали. Препаратами, выдержавшими испытания в части безопасности применения, являются синтетические средства, вызывающие нервно-мышечную блокаду, на стероидной основе, такие как панкуроний (синтезирован в 1966 г.)[247], векуроний (в 1980 г.)[248,249] и рокуроний (в 1991 г.)[250]. Они заменили собой прежние препараты, такие как кураре и галламин, в современном арсенале используемых средств.

Аппараты для анестезии

Первые устройства подачи анестетиков

Для первой публичной демонстрации эфирного наркоза Мортон использовал специально изготовленную стеклянную бутылку с прикрепленным мундштуком (см. Гл. 25). В Англии John Snow разработал новый тип эфирного ингалятора и посвящал все свое время практике проведения эфирного обезболивания. Его устройство было снабжено клапанами для предотвращения повторного вдоха выдыхаемой смеси, и хотя в своей работе он экспериментировал с применением методов поглощения углекислого газа, он так и не разработал способа поглощения, приемлемого для использования в клинической практике. Джону Сноу было известно о трудностях, связанных с использованием простого мундштука. Такой мундштук применяли Уэллс и Мортон, зажимая пациенту нос. В своей книге о применении эфира, опубликованной в 1847 г., он утверждает следующее:

> *У некоторых взрослых пациентов после того, как они теряли сознание, наблюдались такие сильные инстинктивные попытки дышать через ноздри, что воздух всасывался через слезные пути, а иногда они и вовсе задерживали дыхание на короткое время, и тогда их лица багровели, но когда им ненадолго освобождали ноздри и позволяли дышать окружающим воздухом, то эти проявления на время отступали.*

Многие виды устройств для обезболивания были разработаны таким образом, что обеспечение анестезии с их использованием достигалось путем вдувания, когда наконечник небольшого катетера устанавливался в области карины для подачи воздуха с эфиром или хлороформом. Действие этих устройств с непрерывным потоком анестетиков не зависело от дыхательных движений пациента. В основе их действия лежала работа Samuel Meltzer (1851-1920) и John Auer (1875-1948), которые продемонстрировали безопасное применение этих аппаратов на животных.[251] Таким было одно из решений проблемы пневмоторакса и дыхательной недостаточности в торакальной хирургии. В 1911 г. C.A. Elsberg (1871-1948) был описан аппарат с непрерывным потоком, впоследствии неоднократно усовершенствованный.[252] Получившая распространение модель аппарата Шипвэя была использована ее создателем Francis E. Shipway (1875-1968) для проведения анестезии королю Англии Георгу V при резекции ребра и дренировании эмпиемы, за что Шипвэю был присвоен титул рыцаря. Оглядываясь назад, нетрудно понять, что такие аппараты с непрерывным потоком анестетиков не были способны удалять углекислый газ из вдыхаемой или выдыхаемой смеси[253], и потому были разработаны наркозные аппараты, которые обеспечивали искусственное дыхание на основе принципа возвратно-поступательного движения через одну эндотрахеальную трубку достаточно большого диаметра.

Сжатые газы и редукторы

Важную роль в создании современных наркозных аппаратов сыграла возможность сжатия газов в металлических баллонах. Уже в 1885 г. были доступны кислород и закись азота в сжатом виде. Они производились «S.S. White» в Филадельфии, а в Лондоне – «Messrs. Coxeter». Это сделало возможным разработку компактных аппаратов, способных к длительной подаче газов, а также позволило отказаться от использования громоздких емкостей низкого давления. В первом наркозном аппарате Frederick Hewitt, предназначенном для применения смеси кислорода и закиси азота, имелось два баллона с закисью азота и один баллон с кислородом; газовая смесь подавалась из баллонов в большой дыхательный мешок через двойной патрубок.[98] Необходимая концентрация кислорода подстраивалась и окончательно устанавливалась с помощью небольшого крана рядом с дыхательной маской. Уровни концентрации кислорода, на которых он предпочитал работать, составляли от 5% до 8%. Увеличением доли кислорода в смеси он пытался «предотвратить развитие цианоза, несогласованных дыхательных движений, делавших дыхание неустойчивым, хрипа при нарушениях дыхания и клонических движений конечностей».

Изобретение клапана, понижающего давление, отнесено на счет Jay Albion Heidbrink (1857-1957), анестезиолога из Миннеаполиса, который обратил внимание на то, что под действием выходящих газов работа баллонов высокого давления часто сопровождалась образованием изморози, которая перекрывала просвет отверстия баллона. Созданный им клапан, способный снижать высокое давление газа из баллона до рабочего давления, он встроил в свой наркозный аппарат, названный его именем, «Heidbrink Anesthetizer». В Германии Heinrich Drager (1847-1917) и его сын Bernhard Drager (1870-1928) разработали клапаны, понижающие давление, для обеспечения стравливания в виде ровного и управляемого потока углекислого газа, образующегося в бочках с пивом, и такие клапаны впоследствии были использованы в первых наркозных аппаратах. Дальнейшее усовер-

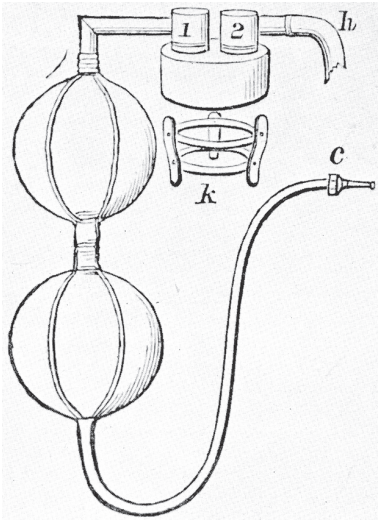


Рис. 1-15 Сберегающий прибор Альфреда Колмана. Газообразные анестетики входили в нижний мешок и попадали в верхний через односторонний клапан. Газы вдыхались и выдыхались через трубку (h), проходя через контейнер с известью (1, 2), помещенный в рамку (k) и предназначенный для удаления углекислого газа; с – устройство для входа газов в прибор. Сберегаемый в верхнем мешке газ использовался для дальнейшей подачи пациенту и продолжения анестезии. *(Из Coleman A: Mr. Coleman's Economizing Apparatus for Re-inhaling the Gas. Br J Dent Sci 12:443, 1869)*

шенствование этих аппаратов было продолжено Джеймсом Т. Гуатмеем и Х. Эдмундом Г. Бойлем (1875-1941), которое шло, главным образом, по пути разработки и добавления различных приспособлений для оценки газового потока, работавших по принципу водяной бани и представлявших собой емкости с подогретой водой, через которые проходили газы с образованием в воде пузырьков. Машина Бойля была способна пропускать различное количество кислорода через эфир с «водным измерителем». Такой измеритель потока давал представление об объеме проходящего газа через испаритель по количеству отверстий, в которых образовывались пузырьки. Хейдбринк усовершенствовал измеритель потока, применив перевернутый поплавок, помещенный в трубку, с калибровочной разметкой, нанесенной на одну из сторон трубки. Вращающиеся поплавки, которые также называются ротаметрами, имеют наклонные канавки, нанесенные по краям, что и заставляет их вращаться. Они более точны, чем шарики или невращающиеся поплавки. Ротаметры были представлены в 1908 г. Karl Kuppers и впервые применены для проведения анестезии в 1910 г.

Поглощение углекислого газа

Анестезиологи первой половины XX в. были лишены привилегии иметь работу, ежедневно посещая лишь одну больницу. В течение дня анестезиолог мог посетить несколько медицинских учреждений и должен был брать с собой аппаратуру и лекарства, необходимые для проведения анестезии. Исходя из этого, становится понятным, что мобильности и экономичности работы наркозных аппаратов было отдано главное предпочтение, поскольку в то время анестезиологам приходилось самим приобретать и расплачиваться за используемые препараты. Одним из усовершенствований, которое способствовало сохранению газов и паров анестетиков, стало применение приспособлений, способных поглощать выдыхаемый углекислый газ, что дало возможность повторного использования выдыхаемых газов в целях дальнейшего проведения анестезии.

В XIX в. был предпринят ряд безуспешных попыток разработать методы поглощения углекислого газа. Джон Сноу и Альфред Колман (1828-1902) проявили интерес к сохранению во вдыхаемой смеси газообразных анестетиков, которые уходили через клапаны однонаправленного действия и, таким образом, безвозвратно терялись в атмосфере. Колман создал систему поглощения выделенного углекислого газа путем пропускания выдыхаемой смеси газов через гашеную известь.[254] После этого восстановленная газовая смесь использовалась для продолжения анестезии (Рис. 1-15). В 1905 г. Franz Kuhn (1866-1929) описал способ поглощения выдыхаемого углекислого газа с помощью натронной извести, но его сообщение осталось без внимания.

Dennis E. Jackson (1878-1980) в течение нескольких часов демонстрировал действие метода поглощения углекислого газа с применением натронной извести для обеспечения устойчивых уровней анестезии у животных, достигаемых минимальным расходом эфира.[255] Для обеспечения потребностей метаболизма животным подавалось дополнительное количество кислорода, а используемый газообразный анестетик вдыхался повторно, что позволяло его сберегать и поддерживать на постоянном уровне температуру тела и влажность дыхательных путей животных. В 1923 г. Ральф Уотерс (1884-1979) (см. Рис. 1-18B), практикующий анестезиолог из Сиу–Сити, штат Айова, встречался с Джексоном и разработал прибор в виде резервуара с натронной известью для клинического использования.[256] К резервуару присоединялся дыхательный шланг, а сам резервуар располагался рядом с лицом пациента, и, несмотря на то, что такое устройство было громоздким и неудобным в применении, оно получило широкое распространение. Изобретение резервуара с натронной известью и включение его в дыхательный контур открыло дорогу академической карьере Уотерса, который в дальнейшем стал одной из самых выдающихся фигур в анестезиологии первой половины XX в. В 1930 г. Brian C. Sword[257] усовершенствовал резервуар Уотерса, установив его на подвижную тележку и соединив с дыхательными путями двумя шлангами: один предназначался для вдыхаемой газовой смеси, а другой – для выдыхаемой.

Управляемые испарители

С появлением более мощных летучих анестетиков, таких как галотан, стало очень важным более тщательно контролировать концентрацию вдыхаемых паров. Чтобы решить эту проблему, Lucien Morris[258] изобрел медный котелок для испарения жидких анестетиков. Преимущество применения котелка было основано на том факте, что при испарении ингаляционного препарата возникало небольшое изменение температуры этого жидкого анестетика. Медный котелок мог использоваться для работы с любым средством, при условии, что врач был осведомлен о величине давления этого средства в парообразном состоянии и скорости потока вдыхаемых газов. Без разбавляющих газов, таких как закись азота или кислород, этот котелок был способен вырабатывать смертельные концентрации пара. Сегодня во всех используемых испарителях имеются биметаллические прокладки, которые способны изги-

баться при снижении температуры и, таким образом, обеспечивать попадание свежего газа в испарительную камеру. Для всех анестетиков, применяемых в настоящее время, включая галотан, энфлуран, изофлуран, десфлуран и севофлуран, разработаны испарители. Также современные наркозные аппараты оснащены системами газоотведения, предназначенными для уменьшения утечки паров анестетика или закиси азота в атмосферу операционной настолько, насколько это возможно. Ряд исследований, хотя и не бесспорных, показал, что ежедневное воздействие паров анестетика в низких концентрациях способно нанести вред здоровью.

Респираторы в отделении интенсивной терапии

Самый первый респиратор, аппарат искусственной вентиляции легких Fell-O'Dwyer, был описан в 1892 г.[259] Он использовался еще в 1896 г. для обеспечения поддержки дыхания в случаях отравления опиумом. Хирург из Нового Орлеана Rudolph Matas, который внес значительный вклад в развитие регионарной анестезии в Соединенных Штатах, был одним из первых, кто использовал аппарат ИВЛ Фелла-О'Дуайера в торакальной хирургии.[260] Во время эпидемии полиомиелита респиратор Дринкера, часто именуемый в то время «*железным легким*», спас жизнь тысячам пострадавших.[261] Аппарат создавал отрицательное давление вокруг пациента и способствовал обеспечению движения воздуха в легкие и обратно. В 1934 г. появился шведский респиратор, называемый «Spiropulsator», а в 1947 г. E. Trier Moerch (1908-1995) усовершенствовал его.[262] В механизме респиратора использовался поршневой насос для подачи определенного объема газа. Респираторы сегодня являются неотъемлемой частью наркозных аппаратов. Респираторы подают сжатый воздух в упругий резервуар, где находится раздувающий легкие сильфон. В начале 1950-х гг. для ухода за пациентами с полиомиелитом датский анестезиолог Bjørn Ibsen[263] (р. 1915) предложил концепцию создания отделений интенсивной терапии и руководил процессом перевода пациентов от поддержки дыхания «железными легкими» к вентиляции современными аппаратами. С тех пор неотъемлемой частью современной больницы стали отделения интенсивной терапии, в ежедневной работе которых активное участие принимают врачи-анестезиологи.

Анестезия без стресса

До открытия обезболивания непременным условием хирургических вмешательств была их кратковременность. По словам Рэйпера, хирургическое вмешательство длительностью более 20 *мин*, как правило, приводит к смерти пациента из-за стресса, связанного с сильными болевыми ощущениями, полностью подрывающими его жизненные силы. До 1846 г. сложные хирургические операции, такие как вмешательства на брюшной полости, проводились редко. В 1809 г. сельский хирург из штата Кентукки Ephraim McDowell[264] (1771-1830) выполнил первую успешную хирургическую полостную операцию, когда иссек кисту яичника весом 10 *кг* у миссис Джейн Тодд Кроуфорд. Получивший известность случай МакДауэлла снискал ему определенную долю славы, столь редкой для сельского врача. Однако внутрибрюшные операции таят в себе наибольший стресс, и достижение Макдауэлла вряд ли кому-то было суждено повторить. Первая успешная операция на верхних отделах живота была проведена только после прихода в практику общего обезболивания. 29 января 1881 г. Theodor Billroth (1829-1894) выполнил первую гастрэктомию под хлороформной анестезией.

Мысль о том, что снижение периоперационного стресса оказывает положительное влияние на восстановление здоровья пациента, в начале XX в. отстаивал главный хирург кливлендской клиники George W. Crile (1864-1943). Методика Крайла заключалась в том, чтобы перед разрезом пропитать все доступные ткани раствором новокаина. Вдобавок к этому, пациентам должна проводиться неглубокая общая анестезия посредством вдыхания через маску смеси закиси азота и кислорода.[265] Представления об анестезии без стресса он изложил в своей книге «*Anoci-Association*», опубликованной в 1914 г.[266]

Одним из тех, кто с самого начала целиком разделял идеи Крайла, был известный нейрохирург Harvey Cushing[267] (1869-1939), который пропагандировал применение регионарных блокад перед выходом пациента из эфирного наркоза с целью обеспечить гладкое течение послеоперационного периода. Кушинг был первым хирургом, кто, узнав о методе Рива–Роччи в Италии, стал измерять артериальное давление у своих пациентов (Рис. 1-16). Во время хирургических операций, проводимых Кушингом, велись точные анестезиологические записи, которые подтверждали его мысль о том, что возникновение шока можно предотвратить, если уделять достаточное внимание снижению у пациентов стресса, возникающего в связи с хирургическим вмешательством.

Идеи Крайла оказали значительное влияние на представление современных анестезиологов об общей анестезии. В 1957 г. P. Woodbridge[268] определил общую анестезию как совокупность четырех компонентов: (1) сон или отсутствие сознания, (2) блокада нежелательных рефлексов, (3) мышечная блокада и (4) сенсорная блокада. Идеи Вудбриджа[269] M. Pinsker уместил в трех собственных компонентах: (1) миоплегия, (2) отсутствие сознания и (3) ослабление стрессовых реакций. Идея сбалансированной анестезии Ланди является еще одной попыткой сформулировать и дать название тому действию, которое оказывает сочетание ряда средств и которое может быть использовано для достижения бессознательного состояния и обезболивания или того, что мы называем «общая анестезия».

В прошлом столетии, с момента введения Крайлом понятия анестезии без стресса, возник вопрос о том, каким образом следует оценивать обезболивающую составляющую идеальной общей анестезии. В 1981 г. Michael Roizen[270] (р. 1947) обратил внимание на то, что общие анестетики не устраняют возбуждения симпатической нервной системы в ответ на разрез кожи даже в таких дозах, при применении которых пациент уже утрачивает способность двигаться. Хирургическая агрессия часто ведет к возникновению интраоперационной гипертензии и тахикардии, несмотря на предпринимаемые меры, призванные предотвращать эти гемодинамические рефлексы. Мы же называем эти меры «обезболиванием». Неустойчивости гемодинамики не уделялось достаточного внимания до тех пор, пока хирурги не начали проводить операции на пациентах с выраженной ишемической болезнью сердца. Исследования показали, что периоперационное применение β-адреноблокаторов снижает риск возникновения инфаркта миокарда в периоперационном периоде у пациентов с высокой долей вероятности развития этого осложнения.[271]

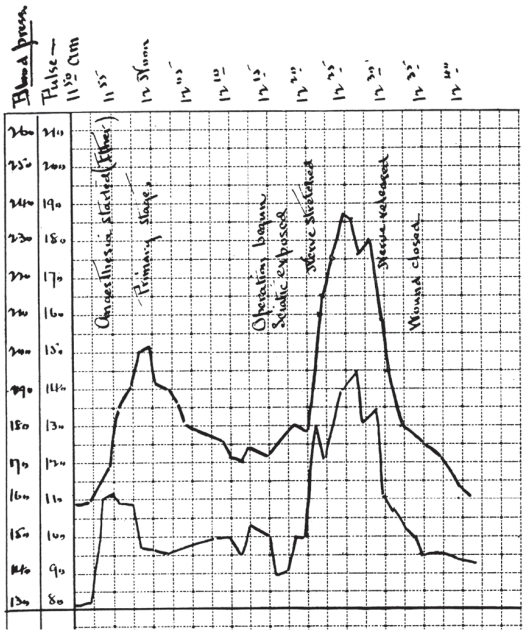


Рис. 1-16 Одна из первых анестезиологических записей Харви Кушинга показывает систолическое артериальное давление (*верхняя линия*) и частоту пульса (*нижняя линия*). Первое повышение артериального давления произошло на стадии возбуждения во время вводного эфирного наркоза. Второе повышение произошло во время высвобождения седалищного нерва от спаек. *Вертикальные линии* отмеряют временные отрезки длительностью в 2,5 *мин*. Во время операции систолическое артериальное давление поднялось выше 230 *мм рт. ст.* Кушинг был одним из первых приверженцев применения методов регионарной анестезии. Возможно, эта идея исходила из его наблюдений за артериальным давлением и частотой сердечных сокращений.[267] *(Из Cushing H: On Routine Determination of Arterial Tension In Operating Room and Clinic. Boston Med Surg J 148:250-256, 1903.)*

Было также установлено, что внутривенное применение опиоидов успешно устраняло гемодинамические признаки стресса. Edward Lowenstein с сотрудниками[272] использовали большие дозы морфия для достижения стабилизации сердечного ритма и артериального давления при операциях на сердце. В 1967 г. для обеспечения интраоперационной стабильности гемодинамики в практику был введен опиоид короткого действия – фентанил. Theodore H. Stanley с колл.[273] сообщили о его успешном применении в больших дозах при операциях на сердце, что позволило избежать нежелательного явления – выделения гистамина, которое иногда возникает при применении морфина. С тех пор для применения в медицинской практике были представлены и другие опиоиды короткого действия, разработанные для анестезиологов. Альфентанил, суфентанил и ремифентанил имеют различные фармакокинетические характеристики, что позволяет применять их для обеспечения проведения самых разных процедур. В 1971 г. в клинической практике впервые был применен налоксон – специфический антагонист для этого класса препаратов.[274] Расширенное представление о фармакологии опиоидов позволило анестезиологам открыть для себя новые области деятельности и применения своих методов, в том числе и такую область, как лечение острой боли. Появился также новый метод быстрой детоксикации для лечения различных состояний опийной зависимости, который включает в себя применение общей анестезии с добавлением во время ее проведения антагонистов опиатов. Этот метод, подкрепленный после его применения тщательным наблюдением за пациентом, может оказаться полезным в лечении подобных состояний.[275]

Сочетание опиоидов с транквилизаторами, такими как фенотиазины и бутирофеноны, дает возможность применения такого вида анестезии, который носит название «нейролептанестезия». Этот метод был предложен к применению в 1959 г. DeCastro и Mundeleer[276]. Пациенты, у которых применялся этот вид анестезии, оставались неподвижными и спокойными, с устойчивой гемодинамикой даже во время больших хирургических вмешательств. Целью этого метода является устранение вегетативного и эндокринного ответа на стресс. Этот особый вид анестезии является еще одним методом в борьбе со стрессовыми реакциями, но, однако, без использования других средств, таких как закись азота или внутривенные анестетики, риск сохранения невыключенного сознания во время применения этого метода достаточно высок. Побочные действия, возникающие при применении антагонистов допамина, такие как дисфория и непроизвольные экстрапирамидные движения, не дали возможности широкого использования нейролептанестезии.

В течение последних 30 лет ряд ученых проводит исследования с целью измерения уровня присутствия маркеров реакции на стресс во время и после хирургического вмешательства. Так, было установлено, что если пациентам во время больших операций проводилась анестезия с использованием традиционных ингаляционных анестетиков, с добавлением или без добавления опиоидов, то в послеоперационном периоде у них наблюдалось повышение уровня катаболических гормонов.[77] Также наблюдалось значительное повышение уровня катехоламинов, адренокортикотропного гормона, кортизола, антидиуретического гормона и гормона роста. В течение нескольких лет разрабатывались различные методы предотвращения послеоперационного катаболизма. Полагают, что возникающее состояние катаболизма задерживает выздоровление и что при некоторых хирургических вмешательствах это состояние может быть устранено с помощью применения нейроаксиальных блокад.[77,277,278] Недавний анализ этого вопроса показал, что выводы Джорджа Крайла остаются актуальными спустя 100 лет после того, как они были сделаны, и, вероятно, останутся предметом дальнейшего изучения в будущем.

Обеспечение проходимости дыхательных путей и реанимация

Маски и воздуховоды

На протяжении более 50 лет после открытия Мортона поддержка дыхания во время анестезии осуществлялась без применения каких-либо особых устройств, способных сохранять дыхательные пути свободнопроходимыми, но обзор сведений об осложнениях анестезии в ту эпоху свидетельствует об относительной безопасности для пациентов ингаляционных методов, применявшихся на фоне самостоятельного дыхания (см. Гл. 50 и 93). Смертность, наблюдавшаяся в тот период, а по некоторым сообщениям, смертность в результате анестезии, действительно была пугающе высокой, однако при этом нарушение проходимости дыхательных путей редко упоминалось в качестве главной причины смерти. Friedrich von Esmarch[279] описал выведение вперед нижней челюсти (Рис. 1-17) как прием, способный спасти жизнь пациенту в некоторых случаях

нарушения проходимости дыхательных путей, вызванного действием хлороформа, или при асфиксии:

Надавите и выдвиньте вперед нижнюю челюсть обеими руками, поместив указательные пальцы позади восходящих ветвей … эти движения позволяют вывести вперед подъязычную кость, корень языка и надгортанник, а вход в гортань, таким образом, освобождается от препятствий.

Прежде, в 1874 г., норвежский хирург J. Heiberg уже описал этот прием, но тогда он не получил широкой известности.

Трудности, возникшие при применении устройства Мортона для вдыхания эфира в Соединенных Штатах, привели к отказу от использования этого устройства и замене его на обычное полотенце или губку, пропитанную эфиром. В своем обращении к Американской Медицинской Ассоциации, сделанном в 1850 г. в главной больнице Массачусетса, John Warren[280] рассказал о том, каким он предпочитает видеть метод проведения эфирного наркоза: (1) ничего не есть и не пить по крайней мере за 3 *ч* до хирургического вмешательства, (2) горизонтальное положение пациента во время вводного наркоза, (3) предоперационный забор крови у пациента при проведении операций, когда не предполагается значительной кровопотери, (4) тщательное наблюдение за пульсом и дыханием пациента, проводимое помощником анестезиолога, (5) подача эфира пациенту, проводимая с применением большой губки, смоченной этим анестетиком, и (6) исключение процедур, связанных с прижиганием, во время проведения наркоза.

Было разработано несколько разновидностей каркасных проволочных масок с той целью, чтобы заменить ими губку или сложенное полотенце, предназначенные для проведения наркоза. Широкое применение получила маска, разработанная Curl Schimmelbusch (1860-1895), которая была снабжена желобообразным ободом для предотвращения попадания жидкого хлороформа или эфира на лицо пациента. Фридрих фон Эсмарх[279] использовал проволочную маску с застежкой, что позволяло надежно закрепить ее на лице пациента. Преимуществами этих масок являлись низкая стоимость, простота в использовании и возможность переносить их с собой. Недостатки включали в себя распространение испарений по всей операционной комнате, охлаждение пациента, а также расход анестетика в больших количествах.

Современная лицевая маска первоначально была разработана Francis Sibson[281,282] (1814-1876), который изготовил ее из гибкого луженого железа и обтянул кожей, из которой изготавливали перчатки. Маска закрывала рот и нос, что устраняло необходимость в использовании зажимов для носа. Сноу быстро оценил достоинства маски Сибсона и взял ее на вооружение для использования в своей практике.

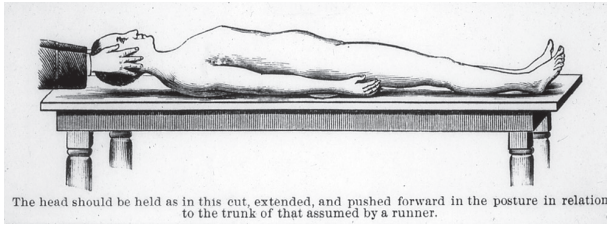


Рис. 1-17 Иллюстрация в трактате фон Эсмарха[279] показывает применение метода обеспечения проходимости дыхательных путей пациента, находящегося без сознания. *(Из von Esmarch F: Handbuch der Kriegschirurgischen Technik. Hanover, Carl Rumpler, 1877.)*

Использование анестетиков вначале было непродолжительным и редко требовало специальных устройств для обеспечения проходимости дыхательных путей. С ростом сложности и продолжительности хирургических вмешательств появились и специальные устройства, облегчающие обеспечение проходимости дыхательных путей. Так, Фредерик Хьюитт рекомендовал к использованию простую металлическую трубку, которую можно было проводить через рот в нижние отделы глотки. Повсеместно используемый резиновый изогнутый воздуховод Гведела[283] был описан в 1933 г. В то же время на некоторых воздуховодах появились манжеты, и применение этого приспособления было возрождено в изделиях современного производства, таких как орофарингеальный воздуховод с манжетой (ОФВМ).

Трахеальные трубки

В XVIII в. трубки вводились в трахею во время оказания реанимационных мероприятий при утоплении, но вводились они без прямого контроля глазом и не использовались для подачи газообразных анестетиков. Точно также интубации, выполненные педиатром Joseph O'Dwyer (1841-1898) в случаях дифтерии, проводились металлическими трубками и проводились вслепую.[284] Чуть позднее George Fell (1850-1918) присоединил металлическую трубку О'Дуайера к дыхательным мехам с целью поддержки и восстановления угнетенного опиоидами дыхания. Решительно против введения трубок в трахею выступил влиятельный парижский хирург Armand Trousseau (1801-1867), ставя в пример неудачи, которые потерпел М. Бушу, пытавшийся вводить металлические трубки при обструкции дыхательных путей. Бушу потерял пять из семи пациентов во время процедуры «тюбажа гортани»*, а двое оставшихся в живых были спасены только благодаря произведенной трахеотомии.[285] Труссо первым в Париже выполнил трахеотомию в 1851 г., о чем написал трактат и предложил использовать этот метод при нарушениях проходимости дыхательных путей.

Джон Сноу подавал хлороформ через трахеотомические трубки животным, а Friedrich Trendelenburg (1844-1924) применил подобный метод у людей.[286] Сэр William Macewen (1848-1924) был первым врачом, который произвел оротрахеальную интубацию исключительно с целью проведения достаточно длительной общей анестезии с применением хлороформа во время операции на полости рта. 5 июля 1878 г. Мэкьюэн[287] выполнил слепую оротрахеальную интубацию у бодрствующего пациента с язвенной эпителиомой языка. Ему была выполнена обширная операция, и ее результаты оказались превосходными. Впоследствии Мэкьюэн интубировал трахею еще у трех пациентов; у двух из этих пациентов – по причине отека гортани, а четвертому предстояло еще одно хирургическое вмешательство в полости рта. В последнем случае, вскоре после начала подачи хлороформа пульс исчез и пациент умер на столе.

Ускорение востребованности метода интубации трахеи произошло благодаря тому, что хирурги стали проводить операции на лице и полости грудной клетки. Для обеспечения работы в области торакальной хирургии было необходимо разработать и внедрить в практику какой-либо

* Фр.: «le tubage du larynx» *(Прим. пер.)*

метод с целью предотвращения дыхательной недостаточности, следовавшей за развитием пневмоторакса, который неизбежно возникал при вскрытии грудной клетки. Ernst Ferdinand Sauerbruch[288] (1875-1951), молодой помощник Иоганна фон Mickulicz–Radecki (1850-1905), занимался изучением этой проблемы в Бреслау, Германия, и его решение в виде предложенной «Коробки Зауербруха» принесло ему международную известность уже в молодом возрасте. «Коробка Зауербруха» была громоздким решением проблемы пневмоторакса и предполагала помещение хирурга и пациента (ниже уровня шеи) в камеру отрицательного давления, а голова пациента и анестезиолог оставались за пределами камеры при нормальном атмосферном давлении. Использование такого крайне неудобного приспособления указывает на то, что хирурги пытались решить эту проблему любой ценой. Современное решение, представляющее собой интубацию трахеи и искусственную вентиляцию легких, после преодоления всех препятствий выглядит относительно простым, однако до окончательного принятия и введения в практику этого метода прошло еще несколько лет.

Франц Кун (1866-1929) усовершенствовал гибкую металлическую трубку и использовал оральный или назальный пути интубации, проводимой вслепую, для обеспечения анестезии во время хирургических вмешательств в полости рта. Первое сообщение Куна об интубации трахеи было сделано в 1905 г. и, кроме того, содержало подробное описание картриджей для поглощения углекислого газа. Он предложил применение надувной глоточной манжеты для предотвращения утечки воздуха, но сам так и не воспользовался этим методом на практике. Введение катетеров непосредственно в трахею для подачи анестетиков началось в первые десятилетия XX в. Этот метод предусматривал подачу газов по катетерам под постоянным давлением, а выдох газов наружу осуществлялся через пространство между катетерами и стенкой трахеи.

Первое применение возвратно-поступательного дыхания через одну эндотрахеальную трубку большого диаметра относят на счет Ivan W. Magill[289] (1888-1986) (Рис. 1-18A) и Edgar S. Rowbotham[290] (1890-1979), которой они воспользовались для анестезиологического обеспечения операций в области челюстно-лицевой хирургии. Предложенный ими способ слепой интубации трахеи через нос предполагал приведение пациентов в позу, которая напоминает позу при «вдыхании носом и наслаждении свежим утренним воздухом». Отдельные неудачи слепой интубации устранялись при помощи специального инструмента, разработанного МэйГиллом, с помощью которого он поднимал трубку с задней стенки глотки и направлял ее в голосовую щель. Так называемые трубки МэйГилла из красной минерализованной резины были сделаны так, чтобы наилучшим образом соответствовать анатомии дыхательных путей. В 1928 г. Arthur Guedel (1883-1956) (Рис. 1-19) и Ralph M. Waters (1883-1979) была введена в практику эндотрахеальная трубка с манжетой (см. Рис. 1-18B)[291], и это усовершенствование позволило начать применение перемежающегося, принудительного видов вентиляции, а также вентиляции с положительным давлением в дыхательных путях и однолегочной вентиляции, впервые проведенной Гэйлом и Уотерсом в 1932 г.[292] Четыре года спустя МэйГилл представил бронхиальный блокатор для отведения слизистого секрета пораженного инфекцией легкого в одну сторону. Метод МэйГилла предполагал установку блокатора перед вводным наркозом с помощью специально разработанного бронхоскопа.[293] В 1949 г. Карленсом были применены трубки с двойным просветом для бронхоспирометрии[294], но малый размер просвета этих трубок сделал их использование у пациентов под наркозом неудобным. Сегодня используются одноразовые двухпросветные трубки по образцу трубки Робертшоу[295] для левой стороны и по образцу трубки Грина-Гордона[296] – для правой стороны. В 1941 г. к использованию была предложена стандартная эндотрахеальная трубка, снабженная боковым отверстием под названием «глаз Мерфи», которое представляло собой запасной ход для газов, предусмотренный на тот случай, если дистальный конец трубки окажется закупоренным и непроходимым.[297]

Ларингоскопы

Несмотря на то, что методом слепой интубации трахеи, или интубации наощупь, у бодрствующих пациентов, имея достаточную практику, можно было овладеть досточно хорошо, все-таки был разработан улучшенный способ выполнения этой процедуры Alfred Kirstein[298,299] (1863-1922), Chevalier Jackson[300] (1865-1958) и Gustav Killian (1898-1912)*. Все они внесли свой вклад в разработку и внедрение в практику применения ручного ларингоскопа. До появления этого изобретения единственным способом сделать гортань видимой была непрямая ларингоскопия – способ, предложенный к применению испанским учителем пения Manuel Garcia (1805-1868). В 1854 г. Гарсиа представил доклад перед королевским обществом, называвшийся «Observations on the Human Voice», где он описал предпринятое им применение зеркал для того, чтобы рассмотреть гортань своего ученика и свою собственную гортань во время пения.[301] В 1895 г. Альфред Кирстейн проложил путь к неизведанному, когда высказал смелое предположение о том, что гортань можно увидеть не опосредованно, а прямо, с помощью инструмента, похожего на обычный эзофагоскоп.[298] И хотя через год он отказался от применения этой процедуры, его метод пережил второе рождение 3 года спустя, благодаря Густаву Киллиану[302], чей переносной ларингоскоп был поразительно похож на современный инструмент, с той лишь разницей, что он не был снабжен источником света.

Прямая ларингоскопия не стала способом, широко применяемым анестезиологами до тех пор, пока Шевалье Джексон не применил свой ручной ларингоскоп с целью установки трахеального катетера для вдувания газообразных анестетиков в трахею. Но даже после этого способ прямой ларингоскопии не нашел признания и не был принят для широкого практического применения, но набирающий обороты метод использования мышечных релаксантов потребовал от анестезиолога умения быстро устанавливать трубку в просвет трахеи. Первые ручные ларингоскопы, наподобие усовершенствованного Джексоном, были U-образными и не имели изгиба на конце. Появление света на конце клинка ларингоскопа было вкладом Джексона. Его новшество сохранилось и используется по сей день, претерпев лишь незначительные изменения в том, что сегодня некоторые инструменты снабжены оптоволоконным пучком в качестве источника света.

Вскоре анестезиологи начали разрабатывать свои собственные ларингоскопы, которые были более пригод-

* Так в оригинальном тексте. Есть сведения об иных годах жизни Густава Киллиана – 1860-1921. Источник: www.etolen.com/index.php?option=com_content&task=view&id=5061 *(Прим. ред. пер.)*

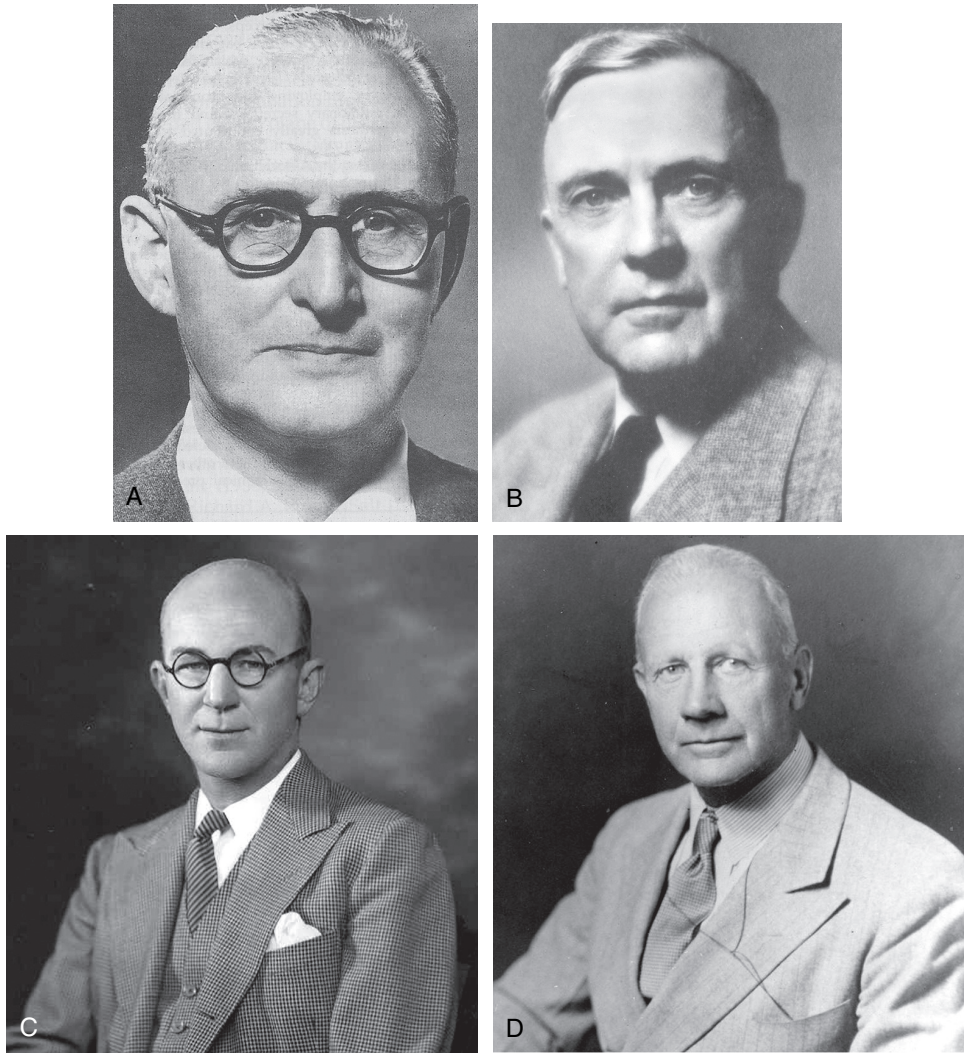


Рис. 1-18 Выдающиеся анестезиологи XX в. **A**, Сэр Айван Уайтсайд МэйГилл (1888-1986) родился в Ларне, Северная Ирландия. Получил медицинское образование в Королевском университете Белфаста в 1913 г. Во время Первой мировой войны служил в медицинском корпусе ирландской гвардии. После войны он и Стэнли Роуботэм (1890-1979) начали первыми применять эндотрахеальные трубки большого диаметра для обеспечения пластических хирургических операций по поводу повреждений на лице у раненых солдат. Он разработал большое количество приспособлений для работы анестезиолога, некоторые из которых применяются и по сей день. Он умер в возрасте 98 лет. За свою жизнь он получил множество наград, в том числе рыцарский титул, пожалованный лично королевой Англии в 1960 г., и премию Генри Хилла Хикмана. **B**, Ральф М. Уотерс родился в Северном Блумфилде, штат Огайо, получил медицинское образование в Западном университете запаса в Кливленде. Он начал свою деятельность в качестве врача общей практики в Сиу–Сити, штат Айова, и специализировался по анестезиологии в 1916 г. В 1927 г. Уотерс создал первую академическую программу по анестезиологии в Мэдисоне, штат Висконсин. Его вклад в медицину большой и многогранный, и он, среди прочего, включает в себя разработку метода поглощения углекислого газа, эндобронхиальной анестезии в торакальной хирургии и внедрение в практику применения циклопропана. Его главным наследием стало воспитание многих учеников, которые в следующем поколении анестезиологов повсеместно стали ведущими специалистами. **C**, Сэр Роберт Р. Макинтош (1897-1989) родился в Новой Зеландии. Во время Первой мировой войны был в плену. После войны он закончил медицинское образование в Лондоне, где начал анестезиологическую практику. В 1937 г. он был назначен первым профессором анестезиологии Наффилд-колледжа в Оксфордском университете. Но, прежде всего, он был клиницистом, и его новаторские методы обеспечения проходимости дыхательных путей, в конце концов, были приняты на вооружение во всем мире. Он был удостоен почетных степеней в университетах разных стран, а в 1955 г. ему было присвоено звание рыцаря. **D**, Джеймс Т. Гуатмей родился в Роаноке, штат Вирджиния, в 1865 г. Окончил медицинский институт Вандербильт в 1899 г. В 1903 г. он ограничил свою практику обеспечением обезболивания и считался одним из первых, кто в Соединенных Штатах вел частную практику врача-анестезиолога, полностью посвящая ей свое рабочее время. Он разработал ряд новшеств для усовершенствования подачи газов-анестетиков и представил свои аппараты европейским коллегам во время Первой мировой войны. Он был одним из первых членов Общества Анестезиологов Лонг–Айленда, которое в конечном итоге развилось и было преобразовано в Американское Общество Анестезиологов. ***(Предоставлено Wood Library–Museum of Anesthesiology, Park Ridge, IL.)***

Рис. 1-19 Фотография Артура Гведела во время его службы во Франции в американских экспедиционных войсках во время Первой мировой войны. Во время войны он отвечал за безопасное применение большого числа обезболивающих средств, которые часто применялись ненадлежащим образом плохо подготовленным персоналом. Обучая медсестер и санитаров, как применять эфир, он разработал схему, которая описывала различные стадии и течение эфирного наркоза, на основе чего, в конце концов, он написал по этой теме свою классическую работу, которая была опубликована в 1919 г. Он использовал последовательное применение этилхлорида, хлороформа и эфира, что делало больного готовым к проведению операции в течение 2 *мин*.[353] *(Предоставлено Guedel Memorial Anesthesia Center, San Francisco, CA)*

ными для установки эндотрахеальных трубок. Robert A. Miller[303] разработал новый клинок. В нем было почти все так же, как в клинке инструмента Киллиана, за исключением наличия небольшого изгиба на его дистальном конце. Robert R. Macintosh (1897-1989) (см. Рис. 1-18C) улучшил ларингоскоп, добавив в его конструкцию короткий изогнутый клинок, который поднимал, а не оттеснял надгортанник.[304] Это привело к появлению новой концепции ларингоскопии, имеющей в центре внимания анестезиолога, способного своевременно производить интубацию трахеи. В то время многие интубации проводились без применения мышечных релаксантов, но клинок Макинтоша позволял обнажать голосовую щель, не касаясь чувствительной задней поверхности надгортанника. К этому времени клинок и рукоятка ларингоскопа имели разъемное соединение. Батареи были расположены в рукоятке, что было удобно, поскольку позволяло избежать наличия проводов, тянущихся к лампочке, расположенной на дистальном конце клинка.

Альтернативы ларингоскопу

К сожалению, не всех пациентов можно было успешно интубировать с помощью ручных ларингоскопов. В 1940-1950-х гг. было разработано несколько новых видов клинков с целью решить проблему трудных для интубации дыхательных путей, но ни один из клинков так и не оказался способным обеспечить успех проведения процедуры на 100%, и вскоре выяснилось, что в некоторых случаях дыхательные пути невозможно заинтубировать с помощью любого ручного инструмента. В таких случаях на помощь призывались все сотрудники больницы, которые обучались методу интубации трахеи вслепую, наощупь, для того, чтобы обеспечить доступ и проходимость дыхательных путей.

Проблема трудной или невозможной интубации сегодня решается с помощью различных инструментов, включающих в себя разновидности ларингеальной маски (ЛМ) и эластичные ларингоскопы, применение которых стало обычным делом для современного отделения анестезиологии. Ларингеальная маска была разработана A.J. Brain из королевской больницы Беркшира в Рэдинге, Англия, а в 1983 г. маска стала производиться в промышленных объемах.[305] Это приспособление получило правильное название, поскольку оно закрывает и охватывает вход в гортань и голосовую щель именно так, как это делает маска. Ларингеальная маска во многих случаях устраняет необходимость интубации трахеи и является полезным приспособлением для обеспечения доступа к проблемным для интубации дыхательным путям.

Мысль о применении гибких ларингоскопов берет свое начало в XIX в. John Tyndall (1820-1893), ставший в 1867 г. преемником еще более знаменитого Майкла Фарадея на посту руководителя королевского института, в 1854 г. опубликовал свои наблюдения по поводу того, что свет способен следовать по изогнутой траектории трубки, заполненной водой. В 1930 г. H. Lamm[306] использовал это свойство света, разработав и представив гибкий гастроскоп со стекловолокном, которое использовалось в нем вместо воды. S. Ikeda[307] перенес эту технологию на изготовление инструмента меньшего диаметра и, таким образом, предложил к применению метод гибкой фибробронхоскопии в 1968 г. После некоторой доработки метод был готов к практическому применению в 1971 г.[308]

Реанимация (см. Гл. 97)

Известно, что первые попытки реанимации при утоплении завершались успехом при примененении различных приемов, еще с 1792 г., когда James Curry воспользовался методом интубации трахеи по пальцу и стал проводить принудительную легочную вентиляцию с помощью мехов (см. Гл. 93 и 97). В 1827 г. J. Leroy подверг критике такой метод за то, что во время его применения мехи создают положительное давление в дыхательных путях и назвал его опасной процедурой, указав на то, что он способен вызвать разрыв альвеол и привести к смертельно опасному состоянию напряженного пневмоторакса. Исходя из этого, были разработаны бесплодные приемы и способы, такие как подача пациенту раздражающих газов, искусственные движения рук пациента вверх и вниз или ритмичные движения языка вперед и назад, но отказ от применения таких методов происходил очень медленно. Во многом благодаря работе О'Дуайера, Тюфье и Мэйтаса в первых десятилетиях XX в., метод искусственной вентиляции легких с положительным давлением был вновь введен в практику. В 1946 г. во время эпидемии полиомиелита, когда аппаратов искусственного дыхания не хватало, James O. Elam (1918-1995), почти не отдавая отчета своим действиям, принял решение прибегнуть к применению искусственного дыхания способом рот-в-рот, и эта попытка завершилась успехом. Peter Safar (1924-2003) и Элам были влиятельными преподавателями и смогли переубедить и доказать многим тщетность попытки реанимации посредством искусственного поднятия и опускания рук пациента, особенно в сравнении этого неэффективного метода с методом искусственного дыхания способом рот-в-рот, преимущества которого они показали на добровольцах из числа студентов-медиков.[309,310]

Использование рациональных способов реанимации при остановке сердца еще ожидало применения

на практике метода электрокардиографии и правильного прочтения электрокардиограммы. Augustus Waller[311] (1856-1922) впервые сделал запись электрической активности сердца в 1887 г. Однако считается, что первую современную электрокардиограмму с помощью струнного гальванометра удалось записать Willem Einthoven[312] (1860-1927) в 1903 г. Электрокардиографические кривые, указывающие на закупорку главных венечных сосудов, были впервые записаны у животных, а позже кривые похожей формы были записаны и у людей James B. Herrick[313] (1861-1954) из Чикаго. В 1887 г. John MacWilliam[314] (1857-1937) описал фибрилляцию желудочков и сделал сообщение о том, что в данном случае она явилась причиной смерти одного из пациентов.[315] В 1899 г. J.L. Prevost и F. Battelli[316] показали, что слабые электрические разряды, распространяющиеся в сердце, могут вызывать трепетание желудочков, а сильные разряды способны перевести трепетание в нормальный сердечный ритм. Claude Beck[317] (1894-1971) провел первую успешную электродефибрилляцию у человека в 1947 г.

Открытый массаж сердца был впервые выполнен в Норвегии в 1901 и 1902 гг. Starling,[310,318] а в 1904 г. W.W. Keen (1837-1932)[319] был описан закрытый массаж сердца. Но еще в 1883 г. Franz Koenig из Геттингена, Германия[320], представил шутливые сообщения о закрытом массаже сердца. В 1929 г. William B. Kouwenhoven (1886-1975), декан инженерного факультета университета Джона Хопкинса с 1939 по 1953 гг., начал свои исследования в области реанимации при остановке сердца и 31 год спустя опубликовал обширную серию сообщений о проведении наружного массажа сердца в сочетании с электропротивошоковой терапией с целью восстановления сердечного ритма.[321] Эти методы реанимации были одобрены Американской Ассоциацией Сердца и с некоторыми изменениями легли в основу широко распространенных образовательных программ по усовершенствованным методам обеспечения жизнедеятельности сердца (УМОЖС).

Непредвиденные обстоятельства и осложнения, связанные с обезболиванием, и меры, предотвращающие их

Осложнения при обезболивании стали возникать с первых дней применения эфира и закиси азота. Уэллс и Мортон описывали такие случаи и пациентов, которым требовалось проведение реанимационных мероприятий во время анестезии. Вскоре после демонстрации эфирного наркоза в октябре 1846 г. появились сообщения о том, что несколько пациентов едва избежали смерти при проведении наркоза. В своем первом описании эфирного наркоза Бигелоу сообщил о том, что один из пациентов едва не умер при применении эфира и был реанимирован с помощью холодного обливания, вдыхания паров аммиака и вливания воды в уши из шприца.[86] В отношении двух других пациентов «эфир оказался неспособным проявить свое отрицательное воздействие». О случае смерти пациента, произошедшем при вдыхании эфира в августе 1847 г., сообщил George Hayward (1791-1863). В 1858 г. появилась книга Сноу о применении хлороформа, в которой обсуждался ряд пугающих случаев осложнений и смертей во время проведения анестезии. Первая такая трагедия, связанная с применением хлороформа, произошла в 1848 г., когда анестетик был применен у 12-летней девочки по имени Ханна Гринер для проведения малой хирургической операции. В результате вскрытия этой девочки не было сделано каких-либо определенных выводов относительно причин ее смерти, однако при этом возобладало мнение, что анестезия проводилась надлежащим образом. Споры вокруг этой смерти не давали покоя умам многих анестезиологов на протяжении последних 150 лет.[322,323]

В то время большинство смертей, наступивших во время и сразу после проведения наркоза не связывалось с действием препарата или способом его введения, а лишь считалось, что «пациент плохо воспринял препарат». Часто в качестве причины смерти, наступившей во время анестезии, назывался размытый синдром «Status lymphaticus».[324] И хотя эта фраза была удобной формулировкой для анестезиолога, она не давала возможности понять истинные причины наступившей смерти, правильное понимание которых могло бы предотвратить повторение подобных трагедий в будущем. Большие изменения произошли в анестезиологии с введением в практику конференций по изучению заболеваемости и связанной с проведением обезболивания смертности. Первоначально, введенные в практику Ральфом Уотерсом в Мэдисоне, штат Висконсин, такие конференции были предназначены для подробного изучения осложнений, возникавших в результате проведения анестезии, а их участники, таким образом, стали уделять внимание не только пациенту, но и тому, кто проводил анестезию, а также оборудованию, с помощью которого она проводилась. Необходимость введения в практику нового подразделения больницы, предназначенного для наблюдения за пациентами после проведения анестезии, с первоначальным названием «палата восстановления» была обоснована соображениями безопасности в известном сообщении, сделанном двумя анестезиологами из Вашингтона, округ Колумбия, в 1951 году[325], после чего наличие таких подразделений стало обязательным в соответствии с требованиями, предъявляемыми при аккредитации любой больницы.

Акушер из Нью–Йорка Curtis L. Mendelsohn представил одно из первых заметных сообщений об осложнениях, связанных с проведением анестезии. В 1945 г. он сообщил о 66 случаях аспирации желудочного содержимого при проведении общей анестезии во время схваток и родов.[326] Он также отметил, что даже небольшие объемы аспирированного содержимого желудка с низким pH у кроликов могут привести к развитию смертельно опасного отека легких. С момента появления его классического описания синдром аспирации кислого желудочного содержимого стали нередко называть синдромом Мендельсона.

Появление манжеты на эндотрахеальной трубке стало одним из вариантов решения проблемы аспирации кислого желудочного содержимого. Артур Гведел и Ральф Уотерс стремились разработать полностью замкнутый дыхательный контур с поглощением углекислого газа при проведения анестезии, что позволило бы экономно расходовать газообразные анестетики и предотвращать охлаждение тела пациента. Их сообщение о введении в практику использования интубационной трубки[291], снабженной манжетой, сделанное в 1928 г., позволило достичь этих целей, а также защитить трахеобронхиальное дерево от аспирации. Эндотрахеальные трубки с манжетой были разработаны еще до Гведела и Уотерса[327], однако они прибегли к использованию нового и убедительного метода демонстрации безопасности применения таких трубок. Так, Гведел ввел в наркоз, а затем заинтубировал эндотрахеаль-

ной трубкой с манжетой свою собственную собаку с соответствовавшей случаю кличкой «*Воздуховод*». На несколько минут собаку погрузили в резервуар с водой, а затем извлекли оттуда и вскоре пробудили, после чего она осталась целой и невредимой. Подобные демонстрации повторялись еще на нескольких заседаниях, что очень способствовало быстрому распространению и повсеместному принятию новых эндотрахеальных трубок к практическому применению. Сегодня интубационная трубка с манжетой является надежным решением проблемы предотвращения аспирации кислого содержимого желудка.

В 1961 г. Brian A. Sellick[328] (1918-1996) описал и предложил к применению метод ускоренного вводного наркоза для предотвращения кислого рефлюкса. Этот метод включает в себя оказание давления на перстневидный хрящ со значительным усилием, достаточным для того, чтобы сдавить и таким образом закрыть просвет пищевода во время интубации трахеи. Прежде, в 1776 г., John Hunter[329] уже описывал и предлагал такой метод к использованию во время реанимации «явно утонувших». Ускоренный вводный наркоз и сегодня остается широко распространенным методом для применения у пациентов с повышенным риском аспирации кислого содержимого желудка.

Конечно, даже тогда, когда применялось такое приспособление для проведения наркоза, каковым является свернутое полотенце, смоченное эфиром, могли быть допущены ошибки при проведении анестезии, но возросшая сложность систем подачи анестетиков пациенту сегодня влечет за собой серьезные неприятности в виде поломок и выхода из строя оборудования. Одна из таких первых неприятностей, связанных с изъяном в работе оборудования, произошла с несложным ингалятором Мортона. По сообщению Джорджа Хейварда, при проведении анестезии пожилой женщине во время ампутации ноги в январе 1847 г., вышел из строя впускной клапан, что привело к ограничению дыхания, возникновению синюшности и развитию судорог у пациентки. Неверно выбранный газ, неверно выбранное лекарство, неправильная дозировка, тугие или запавшие клапаны, примеси плохо очищенного средства и гипоксические смеси – все эти ошибки, когда-либо допущенные во время проведения анестезии, назывались в качестве причин, повлекших за собой несчастье.

Открытое обсуждение подобных происшествий и осложнений отражалось на конструкции производимого оборудования и вело к его изменениям.[330] Применение особой маркировки газовых баллонов и шлангов, в зависимости от их назначения, устранило возможность ошибочного подключения воздуха или закиси азота к кислородной линии дыхательных и наркозных аппаратов. Встроенные кислородные анализаторы стали помещаться на линии вдоха дыхательного контура, а особые предохраняющие устройства не позволяют включить аппарат, если к нему не подключен или не подается кислород. Созданы унифицированные разъемы и соединения для обеспечения быстрой сборки дыхательных контуров. По инициативе Американского Общества Анестезиологов (АОА) был создан Комитет Z-79 при Американском институте стандартов. Этот комитет издал рекомендации о создании безопасных эндотрахеальных трубок, игл и коннекторов. Некоммерческая организация – Американское общество испытаний и материалов (АОИМ) – устанавливает стандарты для материалов и продукции (через свой комитет F-29) и выдвигает соответствующие требования с целью создания безопасных дыхательных и наркозных аппаратов. Международная организация стандартов также разрабатывает мировые стандарты для анестезиологического оборудования.

Кроме того, снижение количества осложнений, связанных с проведением анестезии, происходит благодаря созданию профессиональных обществ, сертификационных комиссий и изданию профессиональных журналов. Один из первых журналов, посвященных исключительно анестезиологии, назывался «*Current Research in Anesthesia and Analgesia*» и был основан в 1922 г., в основном благодаря усилиям Francis Hoffer McMechan (1879-1939)[331]. МакМичен был анестезиологом, который рано ушел из профессии по состоянию здоровья, но посвятил остаток своей жизни вопросам, связанным с организацией работы анестезиологической службы. В 1940 г. был создан независимый Американский совет по анестезиологии, который путем тщательных проверок повышает стандарты качества работы анестезиологической службы. В большинстве стран, где применяются современные методы обезболивания, созданы профессиональные общества анестезиологов. В 1936 г. было основано Американское Общество Анестезиологов (АОА), которое насчитывает в настоящее время около 38000 членов. В 1940 г. начал издаваться официальный журнал АОА «*Anesthesiology*». Профессиональные общества анестезиологов способствуют развитию безопасной анестезиологической практики путем организации ежегодных встреч, курсов повышения квалификации и прямого общения членов этих организаций между собой. Ежегодно каждый член АОА получает практические рекомендации по общей анестезии, анестезии в акушерстве и амбулаторной хирургии. Также созданы узкоспециализированные профессиональные общества анестезиологов, которые обеспечивают анестезиологическую помощь в кардиологии, амбулаторных условиях, трансплантологии, педиатрии, нейрохирургии и акушерстве. Каждое из этих обществ стремится к улучшению оказания анестезиологической помощи пациентам в рамках своей специализации.

В октябре 1985 г. был разработан проект организации «Anesthesia Patient Safety Foundation» (APSF), в основном благодаря организационным усилиям Ellison C. Pierce-младшего. Эта организация очень успешно работает в области обеспечения безопасности анестезиологической практики путем финансирования исследовательской работы и рассылки периодических материалов ее членам. Результатом всех этих усилий стало то, что анестезиологи оказались первыми, кто поставил вопрос о повышении уровня безопасности пациента.[332,333]

Усовершенствованные мониторы дали анестезиологу возможность очень точно дозировать подачу анестетиков и выявлять первые признаки грозящей опасности. Аускультация грудной клетки – навык, востребованный и в нашу эпоху, берет свое начало на заре XIX в., когда Rene T. Laennec[334] (1781-1826) применил бумажную трубку, свернутую в виде цилиндра, для выслушивания шумов грудной клетки. Название *стетоскоп* происходит от сочетания греческих слов *stetho* («грудь») и *scope* («я вижу»). Стетоскоп применялся во время обезболивания с целью слежения за сердечными и дыхательными шумами еще в 1896 г. Пищеводный стетоскоп, введенный в практику в 1954 г. C. Smith,[335] широко использовался для выявления моментов нарушения целостности дыхательного контура, а также нарушений проходимости дыхательных путей, в том числе и бронхоспазма у пациентов во время наркоза.

В 1894 г. A.E. Codman (1869-1940) из Бостона продемонстрировал первые записи, отражающие течение анестезии, что вызвало одобрение Харви У. Кушинга

(1869-1939), который рекомендовал ведение подобных записей о слежении за артериальным давлением, пульсом и частотой дыхания во время каждой анестезии.[336] Практические рекомендации по внедрению в практику минимального круга показателей для оценки состояния пациента во время анестезии были впервые разработаны[337] в девяти клиниках медицинского факультета Гарвардского университета, а 2 года спустя АОА приняло аналогичные стандарты, которые включали в себя измерение уровня насыщения крови кислородом, контроль вентиляции, кровообращения и температуры тела. Применение электроники для слежения за состоянием пациента значительно способствовало повышению уровня безопасности в анестезиологической практике. Большинство аппаратов для проведения наркоза и искусственной вентиляции легких сегодня снабжены электрокардиографической аппаратурой, на экранах которой отображается постоянная электрокардиографическая картина, часто с результатами анализа сегмента ST. Широко распространенной стала методика анализа газового состава выдыхаемого воздуха, основанная на технологии использования инфракрасного излучения, разработанной в 1940-х гг. Термисторы позволяют измерять и следить за температурой «ядра тела», что дает возможность на начальных стадиях распознавать возникновение редкого, но смертельно опасного синдрома злокачественной гипертермии.[338] Понимание опасности осложнений, связанных с переохлаждением организма пациента во время анестезии, и применение методов, предотвращающих эти осложнения, позволили внести значительный вклад в создание более безопасных условий для проведения хирургического лечения.[339,340]

Ряд осложнений, которые врачу иногда кажутся незначительными и даже обычными, пациенту, напротив, могут показаться очень значимыми. Наблюдения показали, что, например, большая доля пациентов, которым предстоит хирургическое лечение, испытывают беспокойство и страх перед тошнотой и рвотой, которые могут возникать в послеоперационном периоде.[341] В борьбе с этими осложнениями был достигнут прогресс после того, как стали применяться препараты, в меньшей степени вызывающие эти нежелательные явления в послеоперационном периоде. Кроме того, более глубокое понимание действия нейрохимических веществ, влияющих на рвотный рефлекс, привело к появлению новых методов лечения, с помощью которых стало возможно предотвращать или уменьшать нежелательные побочные воздействия анестетиков и опиодов, которые они способны оказывать на желудочно-кишечный тракт.[342] Антагонисты допамина и антагонисты 5-HT_3 серотонина оказались особенно действенными и потому ценными препаратами для применения в этой области.[343]

Рост применения мышечных релаксантов в анестезиологической практике повлек за собой появление нового, ужасающего осложнения, при котором обездвиженный пациент может проснуться и в полной мере ощутить боль во время проведения хирургического вмешательства. В результате проведения первых фармакологических исследований мышечных релаксантов были высказаны предположения о том, что эти препараты обладают центральным угнетающим действием, но этот возникший вопрос был разрешен таким образом, что Scott M. Smith[344] (p. 1912) решил ввести себе один лишь препарат кураре без каких-либо иных средств и показал, что во время наступившего полного обездвиживания он не испытал ни обезболивающего, ни снотворного воздействия. R.S. Blacher[345] заметил, что пробуждение в состоянии полной обездвиженности во время проведения хирургического вмешательства может привести к развитию послеоперационного травмато-невротического синдрома, проявляющегося беспокойством, раздражительностью, а также периодически повторяющимися кошмарами. Для того, чтобы избежать этого редкого, но устрашающего осложнения, предпринимались попытки с помощью различных способов правильно оценить состояние пациента. Tunstall[346] разработал и описал метод «отключенной руки», предусматривавший искусственное выключение кровотока в одной руке, что позволяло обездвиженному пациенту выполнять команды, совершая рукой различные движения. В 1929 г. Johannes Hans Berger[347] (1873-1941) описал метод электроэнцефалографии, а первое применение этого метода во время проведения анестезии осуществил Albert Falconer-младший[348] (1911-1985). В течение последних 30 лет появились новые способы обработки первичных электроэнцефалографических сигналов путем перевода их на язык чисел, с помощью которого можно оценить глубину анестезии. Недавним достижением, получившим широкое применение на практике, явился BIS monitor, действие которого основано на определении двуспектрального показателя и способности анализировать электроэнцефалографический рисунок. Анализ этих данных позволяет с определенной долей уверенности сделать вывод о том, что обездвиженный пациент находится при этом также и в состоянии сна.[349] Во время использования этого метода возник ряд исключений, когда наблюдались парадоксально низкие значения BIS, указывающие на присутствие сознания у пациента, и поэтому проблема обездвиженных пациентов с сохраненным сознанием еще ждет своего решения в будущем.

Аллергические реакции на препараты могут оказаться опасными для жизни пациента. Анафилаксия (означает «лишенный защиты») – правильно подобранное определение состояния, которое имеет особенное отношение к пациентам, находящимся в наркозе, поскольку проявления гипотензии и бронхоспазма могут иметь различную природу и начало необходимого лечения часто может задерживаться. Этот синдром был описан в 1913 г. Charles R. Richet[350] (1850-1935), изучавшим токсикологию ряда рыбных ядов и отмечавшим быстрое наступление смерти у собак, которые более чем за 15 дней до того переживали воздействие ядов в значительно более высоких дозах. Рише предположил, что во время этого промежуточного периода в организме животных развивался иммунный ответ, который и являлся причиной реакции на повторное введение, результатом которой становилась смерть. В 1932 г. была описана роль гистамина, а также неустойчивости и подверженности сосудодвигательной функции различным влияниям[351], и это понимание привело к использованию вазопрессоров и антигистаминных препаратов в лечении этого синдрома.

Несмотря на то, что был достигнут значительный прогресс на пути к полному устранению смертности и осложнений, связанных с проведением обезболивания, его безопасность пока не могут гарантировать ни в одном учреждении. Отчасти это можно объяснить тем, что сегодня проводятся более обширные и объемные хирургические вмешательства у пациентов с более слабым здоровьем, чем это было 100 лет назад. В 1914 г. Гуатмей (см. Рис. 1-18D) сообщал о показателе смертности, связанной с проведением эфирного наркоза, который был равен 0,01%. Это удивительно низкий показатель, особенно если

принять во внимание то, как проводилось обезболивание в то время. Однако, в 1914 г. не выполнялись такие обширные операции, как трансплантация печени и сердца пациентам, которым без проведения хирургического вмешательства оставалось жить всего несколько недель. Кроме того, с недавних пор внимание анестезиологов сосредоточилось не только на проблеме интраоперационной, но также и послеоперационной боли, что привнесло в их работу дополнительный риск.

Сегодня процесс совершенствования методов обезболивания далек от завершения. Врач имеет лишь возможность поинтересоваться у пациента о том, как он перенес серьезное хирургическое вмешательство и сделать вывод, что эта процедура вовсе не является для него приятной, даже если она обошлась без осложнений. Тщетны попытки представить себе до конца те страдания, через которые проходит пациент, которому предстоит хирургическое лечение в современной больнице, так же как невозможно предположить, что найдутся действенные способы их полного разрешения. Но перемены, без сомнения, неизбежны, и если мы сможем усвоить для себя опыт предыдущих 150 лет, то в практике обезболивания обязательно появятся такие возможности и методы, какие сегодня мы не можем себе даже представить. Некоторые из широко применяемых сегодня методов покажутся будущим врачам бессмыслицей. Как показывает представленный обзор исторических событий, одним из препятствий на пути прогресса является неприятие нового теми, кто занят повседневной работой и не может расстаться со своими предубеждениями, и кто признает пользу нового лишь после того, как оно уже внедрено в практику и стало обычным делом. Наверняка, чем умнее и прозорливее мы будем, тем меньше нас будут разочаровывать наши неудачи. В 1775 г. Joseph Priestley[352] бесплодно трудился над флогистоновой теорией горения, но в его классическом труде «*Experiments and Observations of Different Kinds of Air*» мы находим такие слова: «Чем гениальней человек, тем с большим рвением он путается и тонет в собственных ошибках; а его изобретательность лишь помогает ему обманывать самого себя и уклоняться от силы правды».

Познать истину в клинической медицине, пожалуй, даже сложнее, чем найти ответы на вопросы, которые ставили перед собой химики конца XVIII в. Однако, более чем за 150 лет, прошедших после публичной демонстрации эфирного наркоза, анестезиология совершила значительный прогресс в своем развитии, и этот прогресс должен продолжаться до тех пор, пока безопасным путем из жизни человека не будет полностью удалена нежелательная боль.

Литература

1. Fenster J: Ether Day: The Strange Tale of America's Greatest Medical Discovery and the Haunted Men Who Made It. New York, HarperCollins, 2001.
2. Sykes W: Essays on the One Hundred Years of Anesthesia. Edinburgh, Livingstone, 1960.
3. Major R: A History of Medicine. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1954.
4. Hook R: An account of an experiment made by M Hook of preserving animals alive by blowing through their lungs with bellows. Philos Trans R Soc Lond 2:539-540, 1667.
5. Lower R: Tractatus de Corde. London, Redmayne, 1669.
6. Priestley J: Experiments and Observations on Different Kinds of Air. London, Johnson, 1776.
7. Boklund U: Scheele, CW: His Work and Life. Stockholm, Roos Boktrycherier, 1961.
8. Sprigge JS: Sir Humphry Davy: His researches in respiratory physiology and his debt to Antoine Lavoisier. Anaesthesia 57:357-364, 2002.
9. Haldane J: A new form of apparatus for measuring the respiratory exchange of animals. J Physiol 13:419-430, 1892.
10. Haldane J: The therapeutic administration of oxygen. BMJ 1:181-183, 1917.
11. Haldane J, Priestley J: Lung ventilation. J Physiol 32:225-266, 1905.
12. Haldane J: Respiration. New Haven, Yale University Press, 1922.
13. von Hufner CG: Über die Quantitat Sauerstoff welche 1 gramm Hamoglobin zu binden Vermag. Z Physiol Chem 1:317, 1877.
14. Clark LC, Wolf R, Granger D, Taylor Z: Continuous recording of blood oxygen tensions by polarography. J Appl Physiol 6:189-193, 1953.
15. Van Slyke D, Neill J: The determination of gases in blood and other solutions by vacuum extraction and manometric measurement. J Biol Chem 61:523-573, 1924.
16. Severinghaus J, Bradley A: Electrodes for blood Po_2 and Pco_2 determination. J Appl Physiol 13:515-520, 1958.
17. Nunn J: Nunn's Applied Respiratory Physiology, 4th ed. Oxford, Butterworth–Heinemann, 1993.
18. Severinghaus JW, Honda Y: Pulse oximetry. Int Anesthesiol Clin 25:205-214, 1987.
19. Hales S: Statical Essays, Containing Haemastaticks. London, W Innys & R Manby, 1733.
20. Poiseuille J. Recherches sur la Force du Coeur Aortique. Paris, École Polytechnique, 1828.
21. Vierordt K: Die bildliche Darstellung des menschlichen Arterienpulses. Arch Physiol Heilk 13:284-287, 1854.
22. Riva–Rocci S: Un nuovo sfigmomanometro. Gaz Med Torino 47:981-996, 1896.
23. Korotkov N: On methods of studying blood pressure. Izvest Imp Voyenno Med Akad St Petersburg 11:365, 1905.
24. von Recklinghausen H: Neue Wege zur Blutdruckmessung. Berlin, Springer–Verlag, 1931.
25. Seldinger S: Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography. Acta Radiol 39:368-376, 1953.
26. Forssmann W: Die Sondierung des rechten Herzens. Klin Wochenschr 8:2085-2087, 1929.
27. Massa D, Lundy JS, Faulconer A Jr: A plastic needle. Mayo Clin Proc 25:413-415, 1950.
28. Swan HJ, Ganz W, Forrester J, et al: Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. N Engl J Med 283:447-451, 1970.
29. Fick A: Uber die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln. Sitzber Phys Med Ges Wurzburg July 9, 1870. In Fishman AP, Richards DW (eds): Circulation of the Blood: Men and Ideas. New York, Oxford University Press, 1964.
30. Frazin L, Talano JV, Stephandies L: Esophageal echocardiography. Circulation 54:102-108, 1976.
31. Matsumoto M, Oka Y, Lin YT: Transesophageal echocardiography for assessing ventricular performance. N Y State J Med 79:19-21, 1979.
32. Kremer P, Schwartz L, Cahalan M, et al: Intraoperative monitoring of left ventricular performance by transesophageal M-mode and 2D echocardiography. Am J Cardiol 49:956, 1982.
33. Oka Y: The evolution of intraoperative transesophageal echocardiography. Mt Sinai J Med 69:18-20, 2002.
34. Whytt R: An Essay on the Vital and Other Involuntary Motions of Animals. London, Hamilton, Balfour & Neill, 1751.
35. Willis T: Practice of Physik. London, T Dring, C Harper & J Leigh, 1684.
36. Pourfour Du Petit F: Mémoire dans lequel il est démontré que les nerfs intercostaux fournissent des rameaux que portent des esprits dans les yeux. Hist Acad R Sci 1727, pp 1-19.
37. Winslow J: Exposition Anatomique de la Structure du Corps Humain. Paris, G Desprez, 1732.
38. Bernard C: Influence du grand sympathique sur la sensibilité et sur la calorification. Comptes Rendus Soc Biol 3:163-164, 1852.
39. Langley J, Dickinson W: On the local paralysis of peripheral ganglia, and on the connexion of different classes of nerve fibres with them. Proc R Soc 46:423-431, 1889.
40. Langley J: Observations on the physiological action of extracts of the supra-renal bodies. J Physiol 27:237-256, 1901.
41. Abel J, Crawford A: On the blood-pressure-raising constituent of the suprarenal capsule. Bull Johns Hopkins Hosp 8:151-157, 1897.
42. Elliott TR: On the action of adrenalin. J Physiol 31:xx-xxi, 1904.
43. Barger G, Dale H: Chemical structure and sympathomimetic action of amines. J Physiol 41:19-59, 1910.
44. Dixon W, Hamil P: The mode of action of specific substances with special reference to secretin. J Physiol 38:314-336, 1908-1909.
45. Dale H: The action of certain esters and ethers of choline, and their relation to muscarine. J Pharmacol Exp Ther 6:147-190, 1914.
46. Gaskell W: The involuntary nervous system. Part 1. London, Longmans, Green, 1916.
47. Loewi O: Über humorale Üebertragbarkeit der Herznervenwirkung. Pflüg Arch Ges Physiol 189:239-242, 1921.
48. Tuffier T: Effets circulatoires des injections sousarachnoidiennes de cocaine dans la region lombaire. Soc Biol 18:897-899, 1900.
49. Smith G, Porter W: Spinal anesthesia in the cat. Am J Physiol 38:107-127, 1915.
50. Labat G: Regional Anesthesia: Its Technic and Clinical Application. Philadelphia, WB Saunders, 1922.

51. Aeschlimann J, Reinart MJ: The pharmacological action of some analogues of physostigmine. J Pharmacol 43:413, 1931.
52. MacIntosh R: Death following injection of neostigmine. BMJ 1:852, 1949.
53. Mein A: Ueber die Darstellung des Atropins in weissen Krystallen. Ann Chem Pharm 6:67-72, 1833.
54. Franko B, Lunsford C: Derivatives of 3-pyrrolidinols. III. The chemistry, pharmacology, and toxicology of some *N*-substituted 3-pyrrolidyl alpha-substituted phenylacetates. J Med Pharm Chem 2:523-540, 1960.
55. Ahlquist R: A study of the adrenotropic receptors. Am J Physiol 153:586-600, 1948.
56. Kamibayashi T, Maze M: Clinical uses of alpha2-adrenergic agonists. Anesthesiology 93:1345-1349, 2000.
57. Marsh N, Marsh A: A short history of nitroglycerin and nitric oxide in pharmacology and physiology. Clin Exp Pharmacol Physiol 27:313-319, 2000.
58. Ringertz N: Alfred Nobel—his life and work. Nat Rev Mol Cell Biol 2:925-928, 2001.
59. Murrell W: Nitroglycerin in angina pectoris. Lancet 1:80-81, 1879.
60. Siegel P, Moraca PP, Green JR: Sodium nitroprusside in the surgical treatment of cerebral aneurysms and arteriovenous malformations. Br J Anaesth 43:790-795, 1971.
61. Murad F: Cyclic guanosine monophosphate as a mediator of vasodilation. J Clin Invest 78:1-5, 1986.
62. Frostell C, Fratacci MD, Wain JC, et al: Inhaled nitric oxide: A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. Circulation 83:2038-2047, 1991.
63. von Haller A: A dissertation on the sensible and irritable parts of animals. London, J Nourse, 1755.
64. von Haller A: De Partibus Corporis Humani Sensibilibus et Irritabilibus. Comment Soc Reg Sci Gottingen 2:114-158, 1752.
65. Bell SC: Idea of a new anatomy of the brain. London, Strahan & Preston, 1811.
66. Magendie F: Expériences sur les fonctions des racines des nerfs rachidiens. J Physiol Exp Pathol 2:276-279, 366-371, 1822.
67. Müller J: Über die phantastischen Gesichtserscheinungen. Leipzig, J Hölscher, 1826.
68. Gasser H, Erlanger J: The role of fiber size in the establishment of a nerve block by pressure or cocaine. Am J Physiol 88:581-591, 1929.
69. Ellis H: Operations That Made History. London, Greenwich Medical Media, 1996.
70. Beecher H: Pain in men wounded in battle. Ann Surg 123:96-105, 1946.
71. Melzack R, Wall P: Pain mechanisms: A new theory. Science 250:971-975, 1965.
72. Reynolds D: Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. Science 164:444-445, 1969.
73. Goldstein A, Tachibana S, Lowney LI, et al: Dynorphin(1-13), an extraordinarily potent opioid peptide. Proc Natl Acad Sci U S A 76:6666-6670, 1979.
74. Hughes J: Isolation of an endogenous compound from the brain with pharmacological properties similar to morphine. Brain Res 88:295-308, 1975.
75. Simantov R, Childers SR, Snyder SH: Opioid peptides: Differentiation by radioimmunoassay and radioreceptor assay. Brain Res 135:358-367, 1977.
76. Cousins MJ, Mather LE: Intrathecal and epidural administration of opioids. Anesthesiology 61:276-310, 1984.
77. Kehlet H, Brandt MR, Hansen AP, Alberti KG: Effect of epidural analgesia on metabolic profiles during and after surgery. Br J Surg 66:543-546, 1979.
78. Adams F: The Genuine Works of Hippocrates, On Surgery. Baltimore, Williams & Wilkins, 1939.
79. Burney F: A mastectomy, 30 September 1811. In Carey J (ed): Eyewitness to History. Cambridge, Harvard University Press, 1990, pp 272-277.
80. Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN, et al: Preemptive analgesia. Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. Anesthesiology 77:439-446, 1992.
81. Warren J: A Practical Treatise on Hernia. Boston, Osgood, 1882.
82. Beddoes T, Watts J: Considerations on the Medicinal Use and on the Production of Factitious Airs. Bristol, Bulgin and Rossner, 1795.
83. Davy H: Researches Chemical and Philosophical Chiefly concerning Nitrous Oxide or Dephlogisticated Nitrous Air, and Its Respiration. Bristol, Biggs and Cottle, 1800, pp 1-580.
84. Faraday M: Effects of inhaling the vapors of sulphuric ether. Q J Soc Arts Miscellanea 4:158-159, 1818.
85. Hickman H: A letter on suspended animation containing experiments showing that it may be safely employed on animals, with the view of ascertaining its probable utility in surgical operations on the human subject. Ironbridge, W. Smith, 1824.
86. Bigelow HJ: Insensibility during surgical operations produced by inhalation. Boston Med Surg J 35:309-317, 379-382, 1846.
87. Robinson J: A Treatise on the Inhalation of the Vapour of Ether for the Prevention of pain in Surgical Operations. London, Webster, 1847.
88. Skovsted P, Price HL: Central sympathetic excitation caused by diethyl ether. Anesthesiology 32:202-209, 1970.
89. Long C: An account of the first use of sulphuric ether by inhalation as an anaesthetic in surgical operations. South Med Surg J 5:705-713, 1849.
90. Simpson JY: Discovery of a new anaesthetic agent, more efficient than sulphuric ether. Lond Med Gaz 5:934-937, 1847.
91. Channing W: A Treatise on Etherization in Childbirth. Boston, WD Ticknor, 1848.
92. Hyderabad Chloroform Commission: Report of the first Hyderabad Chloroform Commission. Lancet 1:421-429, 1890.
93. Guthrie LG: On some fatal after-effects of chloroform on children. Lancet 1:193-197, 1894.
94. Levy A: Chloroform Anaesthesia. London, John Bales, Sons & Danielsson, 1922.
95. Smith GB, Hirsch NP: Gardner Quincy Colton: Pioneer of nitrous oxide anaesthesia. Anesth Analg 72:382-391, 1991.
96. Colton G: Anaesthesia. Who Made and Developed This Great Discovery? New York, AG Sherwood, 1886.
97. Andrews E: The oxygen mixture, a new anaesthetic combination. Chicago Med Examiner 9:656, 1868.
98. Hewitt FG: Anaesthetics and Their Administration. London, C Griffin, 1893.
99. Johnson G: On the physiology of asphyxia and on the anaesthetic action of pure nitrogen. Lancet 1:814-815, 1891.
100. McKesson EI: Nitrous oxide-oxygen anaesthesia. With a description of a new apparatus. Surg Gynecol Obstet 13:456-462, 1911.
101. Courville C: Asphyxia as a consequence of nitrous oxide anesthesia. Medicine (Baltimore) 15:129-245, 1936.
102. Smith WD: Under the Influence: A History of Nitrous Oxide and Oxygen. London, Macmillan, 1982.
103. Leake C, Chen M-Y: The anesthetic properties of certain unsaturated ethers. Proc Soc Exp Biol 28:151-154, 1930.
104. Hewer C, Hadfield C: Trichloroethylene as an inhalation anaesthetic. BMJ 1:924-927, 1941.
105. Krantz JC: Anesthesia. XL. The anesthetic action of trifluoroethyl vinyl ether. J Pharmacol 108:488-495, 1953.
106. Krantz J: Historical Medical Classics Involving New Drugs. Baltimore, Williams & Wilkins, 1974.
107. Raventós J: The action of Fluothane—A new volatile anaesthetic. Br J Pharmacol 11:394-410, 1956.
108. Johnstone MW: The human cardiovascular response to Fluothane. Br J Anaesth 28:392-410, 1956.
109. Virtue R, Payne KW: Postoperative death after Fluothane. Anesthesiology 19:562-563, 1958.
110. Lindenbaum J, Leifer E: Hepatic necrosis associated with halothane anesthesia. N Engl J Med 268:525-530, 1963.
111. Bunker JP: Final report of the National Halothane Study. Anesthesiology 29:231-232, 1968.
112. Mazze RI, Shue GL, Jackson SH: Renal dysfunction associated with methoxyflurane anesthesia: A randomized, prospective clinical evaluation. JAMA 216:278-288, 1971.
113. Kety S, Schmidt C: Nitrous oxide method for quantitative determination of cerebral blood flow in man; theory, procedure and normal values. J Clin Invest 27:476-483, 1948.
114. Severinghaus JW: Methods of measurement of blood and gas carbon dioxide during anesthesia. Anesthesiology 21:717-726, 1960.
115. Eger EI 2nd, Saidman LJ, Brandstater B: Minimum alveolar anesthetic concentration: A standard of anesthetic potency. Anesthesiology 26:756-763, 1965.
116. Quasha A, Eger EI, Tinker J: Determination and applications of MAC. Anesthesiology 53:315-334, 1980.
117. Dobkin AB, Heinrich RG, Israel JS, et al: Clinical and laboratory evaluation of a new inhalation agent: Compound 347 (CHF_2-O-CF_2-CHF Cl). Anesthesiology 29:275-287, 1968.
118. Stevens WC, Eger EI, Joas TA, et al: Comparative toxicity of isoflurane, halothane, fluroxene and diethyl ether in human volunteers. Can Anaesth Soc J 20:357-368, 1973.
119. Eger EI 2nd, Johnson BH: Rates of awakening from anesthesia with I-653, halothane, isoflurane, and sevoflurane: A test of the effect of anesthetic concentration and duration in rats. Anesth Analg 66:977-982, 1987.
120. Jones RM, Cashman JN, Eger EI 2nd, et al: Kinetics and potency of desflurane (I-653) in volunteers. Anesth Analg 70:3-7, 1990.
121. Katoh T, Ikeda K: The minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in humans. Anesthesiology 66:301-303, 1987.
122. Rynd F: Neuralgia—introduction of fluid to the nerve. Dublin Med Press 13:167-168, 1845.
123. Wood A: Treatment of neuralgic pains by narcotic injections. BMJ 2:721-723, 1858.
124. Bernard C: Leçons sur les Phénoménes de la Vie Communs aux Animaux et aux Végétaux. Paris, Bailliére, 1879.
125. Hamburger H: Osmotischer Druck und Ionenlehre in den Medicinischen Wissenschaften. Wiesbaden, JF Bergman, 1902.
126. Starling E: On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. J Physiol 19:312-326, 1896.
127. O'Shaughnessy W: Proposal of a new method of treating the blue epidemic cholera by the injection of highly oxygenized salts into the venous system. Lancet 1:366, 1831-1832.
128. Schwarz E: Ueber den Werth der Infusion alcalischer Kochsalzlosung in das Gefasssystem bei acuter Anamie [dissertation]. Halle, Plotzsche Buchsdruckerei, 1888.
129. Astrup P, Bie P, Engell HC: Salt and Water in Culture and Medicine. Copenhagen, Munksgaard, 1993.
130. Ringer S: Regarding the action of hydrate of soda, hydrate of ammonia, and hydrate of potash on the ventricle of the frog's heart. J Physiol 3:195-202, 1880.
131. Coller F, Campbell K, Vaughan H, et al: Postoperative salt intolerance. Ann Surg 119:533-542, 1944.
132. Moyer CA: Acute temporary changes in renal function associated with major surgical proce-

dures. Surgery 27:198-207, 1950.
133. Shires G, Brown F, Canizaro P, et al: Distributional changes in extracellular fluid during acute hemorrhagic shock. Surg Forum 11:115-117, 1960.
134. Jenkins M: History of Sequestered Edema Associated with Surgical Operations and Trauma: Fluid and Blood Therapy in Anesthesia. Philadelphia, FA Davis, 1982.
135. Denis JB: A letter concerning a new way of curing sundry diseases by transfusion of blood. Philos Trans R Soc Lond 2:489-504, 1667.
136. Blundell J: Experiments on the transfusion of blood by the syringe. Med Chir Trans 9:56-92, 1818.
137. Landsteiner K: Zur Kenntnis der antifermentativen, lyteschen und agglutinierender Wirkungen des Blutserums und der Lymphek. Centralbl Bakteriol Parasit Infekt 27:357-362, 1900.
138. Decastello A, Sturli A: Über die Isoagglutinine im Serum gesunder und kranker Menschen. Munch Med Wochenschr 49:1090-1095, 1902.
139. Hustin A: Note sur une nouvelle méthode de transfusion. Bull Soc R Sci Med Brux 72:104-111, 1914.
140. Rous P, Turner JR: The preservation of living red blood cells *in vitro*. J Exp Med 23:219-248, 1916.
141. Loutit J, Mollinson P: Advantages of a disodium-citrate glucose mixture as a blood preservative. BM J 2:744-745, 1943.
142. Lundy J: Clinical Anesthesia. A Manual of Clinical Anesthesiology. Philadelphia, WB Saunders, 1945.
143. Brown A, Debenham M: Autotransfusion. Use of blood from hemothorax. JAMA 96:1223-1225, 1931.
144. Klebanoff G, Rogers W: Clinical experience with autotransfusion. Ann Surg 180:269-304, 1974.
145. Orr M: Autotransfusion: The use of washed red cells as an adjunct to component therapy. Surgery 84:728-732, 1978.
146. Miller RD, Robbins TO, Tong MJ, Barton SL: Coagulation defects associated with massive blood transfusions. Ann Surg 174:794-801, 1971.
147. Blajchman MA, Herst R, Perrault RA: Blood component therapy in anaesthetic practice. Can Anaesth Soc J 30: 382-389, 1983.
148. Robblee JA, Crosby E: Transfusion medicine issues in the practice of anesthesiology. Transfus Med Rev 9:60-78, 1995.
149. Cobo B: Historia del Nuevo Mundo. Manuscrito en Lima, Peru, Libro 5: Capitulo XXIX, 1653.
150. von Anrep V: Über die physiologische Wirkung des Cocain. Pflugers Arch Physiol 21:38-77, 1880.
151. Liljestrand G: Carl Koller and the development of local anesthesia. Acta Physiol Scand Suppl 299:3-29, 1967.
152. Koller C: On the use of cocaine for producing anaesthesia on the eye. Lancet 2:990-994, 1884.
153. Freud S: Über Coca. Centralblatt für die gesamte Therapie 2:289-314, 1884.
154. Hall RJ: Hydrochlorate of cocaine. N Y Med J 40, 1884.
155. Halsted WS: Practical comments on the use and abuse of cocaine; suggested by its invariably successful employment in more than a thousand minor surgical operations. N Y Med J 42:294, 1885.
156. Schleich C: Infiltrationsanästhesie (locale Anästhesie) und ihr Verhältnis zur allgemeinen Narcose (Inhalationsanästhesie), Verhandl D Deutsch Gesellsch F Chir 21:121-127, 1892.
157. Coming JL: On the prolongation of the anaesthetic effect of the hydrochlorate of cocaine, when subcutaneously injected. An experimental study. N Y Med J 42:317-319, 1885.
158. Braun H: Die Lokalanästhesie, ihre wissenschaflichen Grundlagen und praktische Anwendung. Leipzig, Johann Barth, 1907, pp 102-104.
159. Hirschel G: Anesthesia of the brachial plexus for operations on the upper extremity. Med Wochenschr 58:1555-1556, 1911.
160. de Jong R: Axillary block of the brachial plexus. Anesthesiology 22:215-225, 1961.
161. Kulenkampff D: Anesthesia of the brachial plexus. Zentralbl Chir 38:1337-1340, 1911.
162. Raj P, Montgomery S, Nettles D, Jenkins M: Infraclavicular brachial plexus block—a new approach. Anesth Analg 52:897-904, 1973.
163. Kappis M: Conduction anesthesia of the abdomen, breast, arm and neck with paravertebral injection. Med Wochenschr 59:794-796, 1912.
164. Winnie A: Interscalene brachial plexus block. Anesth Analg 49:455-466, 1970.
165. Wulf H: The centennial of spinal anesthesia. Anesthesiology 89:500-506, 1998.
166. Bonica JJ: Basic principles in managing chronic pain. Arch Surg 112:783-788, 1977.
167. Einhorn A: Über die Chemie der lokalen Anästhetica. Munch Med Wochenschr 46:1218-1220, 1254-1256, 1899.
168. Holmdahl M: Xylocaine (lidocaine, lignocaine), its discovery and Gordh's contribution to its clinical use. Acta Anaesthesiol Scand Suppl 113:8-12, 1998.
169. Albright GA: Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. Anesthesiology 51:285-287, 1979.
170. Ruetsch YA, Boni T, Borgeat A: From cocaine to ropivacaine: The history of local anesthetic drugs. Curr Top Med Chem 1:175-182, 2001.
171. Marx GF: The first spinal anesthesia. Who deserves the laurels? Reg Anesth 19:429-430, 1994.
172. Quincke H: Die Lumbalpunktion des Hydrocephalus. Berl Klin Wochenschr 28:929-933, 965-968, 1891.
173. Bier A: Versuche uber Cocainisirung des Ruckenmarkes. Dtsch Z Chir 51:361-369, 1899.
174. Seldowitsch J: Über Kokainisierung des Rückenmarks nach Bier. Centralb Chir 26:1110-1113, 1899.
175. Tait D, Cagliari G: Experimental and clinical notes on the subarachnoid space. Trans Med Soc St Calif 266-271, 1900.
176. Tuffier T: Analgesie chirurgicale par l'injection sousarachnoidienne lombaire de cocaine. Soc Biol 11:882-884, 1899.
177. Matas R: Local and regional anesthesia with cocaine and other analgesic drugs, including the subarachnoid method, as applied in general surgical practice. Phil Med J 6:820-843, 1900.
178. Morton A: The subarachnoid injection of cocaine for operations on all parts of the body. Am Med 3:176-179, 1901.
179. Jonnesco T: Remarks on general spinal analgesia. BMJ 4:1396-1401, 1909.
180. Bier A: Das Zurzeit an der Berliner chirurgischen Universitätsklinik übliche Verfahren der Rückenmarksanästhesie. Dtsch Z Chir 95:373-385, 1909.
181. Goldan SO: Intraspinal cocainization for surgical anesthesia. Phil Med J 6:850-857, 1900.
182. Kitagawa O: On spinal anesthesia with cocaine. J Jpn Soc Surg 3:185-191, 1901.
183. Gumprecht F: Gefahren der Lumbalpunktion; plötzliche Todesfalle danach. Dtsch Med Wochenschr 27:386-389, 1900.
184. Barker A: Clinical experiences with spinal anesthesia in 100 cases. BMJ 23:665-674, 1907.
185. Lee JA: Arthur Edward James Barker 1850-1916. British pioneer of regional analgesia. Anaesthesia 34:885-891, 1979.
186. Cope R: The Wooley and Roe case. Anaesthesia 9:249-270, 1954.
187. Kennedy F, Effron A, Perry G: The grave spinal cord paralysis caused by spinal anesthesia. Surg Gynecol Obstet 91:385-398, 1950.
188. Dripps R, Vandam L: Long term follow-up of patients who received 10,098 spinal anesthetics. Failure to discover major neurological sequelae. JAMA 156:1486-1491, 1954.
189. Freedman JM, Li DK, Drasner K, et al: Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia: An epidemiologic study of 1,863 patients. Anesthesiology 89:633-641, 1998.
190. Rigler ML, Drasner K, Krejcie TC, et al: Cauda equina syndrome after continuous spinal anesthesia. Anesth Analg 72:275-281, 1991.
191. Vandam L, Dripps R: Long term follow-up of patients who received 10,098 anesthetics. JAMA 161:586-591, 1956.
192. Gormley J: Treatment of post-spinal headache. Anesthesiology 21:565-566, 1960.
193. DiGiovanni AJ, Dunbar BS: Epidural injections of autologous blood for postlumbar-puncture headache. Anesth Analg 49:268-271, 1970.
194. Läwen A: Über die Verwertung der Sakralanästhesie fur chirurgische Operationen. Zentralbl Chir 37:708, 1910.
195. Heile B: Der epidurale Raum. Arch Klin Chir 101:845-877, 1913.
196. Tuffier T: Analgesie cocainique par voie extradurale. C R Soc Biol Paris 53:490-492, 1901.
197. Pagés MF: Anestesia metamérica. Rev Sanid Milit 11:351-365, 389-396, 1921.
198. Dogliotti AM: Eine neue Methode der regionären Anästhesie: Die peridurale segmentäre Anästhesie. Zentralbl Chir 58:3141-3145, 1931.
199. Flagg P: The Art of Anaesthesia, 7th ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1954.
200. Odom C: Epidural anesthesia. Am J Surg 34:547-558, 1936.
201. Harger J, Christofferson EA, Stokes AJ: Peridural anesthesia: A consideration of 1000 cases. Am J Surg 52:24-31, 1941.
202. Crawford O, Buckingham WW, Ottosen P, Brasher CA: Peridural anesthesia in thoracic surgery: A review of 677 cases. Anesthesiology 12:73-84, 1951.
203. Tuohy E: Continuous spinal anesthesia: Its usefulness and technic involved. Anesthesiology 5:142-148, 1944.
204. Curbelo MM: Continuous peridural segmental anesthesia by means of a ureteral catheter. Anesth Analg 28:13-23, 1949.
205. Edwards WB, Hingson RA: Continuous caudal anesthesia in obstetrics. Am J Surg 57:459-464, 1942.
206. Moore D: Regional Block. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1953.
207. Cousins M, Bridenbaugh P: Neural Blockade. Philadelphia, JB Lippincott, 1980.
208. Wang JK, Nauss LA, Thomas JE: Pain relief by intrathecally applied morphine in man. Anesthesiology 50:149-151, 1979.
209. Yaksh TL, Rudy TA: Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. Science 192:1357-1358, 1976.
210. Duggan AW, North RA: Electrophysiology of opioids. Pharmacol Rev 35:219-281, 1983.
211. Atweh S, Kuhar M: Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain. Brain Res 124:53-67, 1977.
212. Samii K, Chauvin M, Viars P: Postoperative spinal analgesia with morphine. Br J Anaesth 53:817-820, 1981.
213. Cousins MJ, Mather LE, Glynn CJ, et al: Selective spinal analgesia. Lancet 1:1141-1142, 1979.
214. Behar M, Magora F, Olshwang D, Davidson JT: Epidural morphine in treatment of pain. Lancet 1:527-529, 1979.
215. Ready LB, Oden R, Chadwick HS, et al: Development of an anesthesiology-based postoperative pain management service. Anesthesiology 68:100-106, 1988.
216. Wang C, Chakrabarti MK, Whitwam JG: Specific enhancement by fentanyl of the effects of intrathecal bupivacaine on nociceptive afferent but not on sympathetic efferent pathways in dogs. Anesthesiology 79:766-773; discussion 25A, 1993.
217. Weese H, Sscharpff W: Evipan, ein neuartiges Einschlafmittel. Dtsch Med Wochenschr 58:1205-1207, 1932.
218. Lundy J: Intravenous anesthesia: Preliminary report of the use of two new thiobarbiturates. Proc

Mayo Clin 10:536-543, 1935.
219. Halford F: A critique of intravenous anesthesia in war surgery. Anesthesiology 4:67-69, 1943.
220. Bennetts FE: Thiopentone anaesthesia at Pearl Harbor. Br J Anaesth 75:366-368, 1995.
221. Kay B, Stephenson DK: ICI 35868 (Diprivan): A new intravenous anaesthetic. A comparison with Althesin. Anaesthesia 35:1182-1187, 1980.
222. Doenicke A, Kugler J, Penzel G, et al: Cerebral function under etomidate, a new non-barbiturate I.V. hypnotic [author's translation]. Anaesthesist 22:357-366, 1973.
223. Hunkeler W, Mohler H, Pieri L, et al: Selective antagonists of benzodiazepines. Nature 290:514-516, 1981.
224. Corssen G, Domino EF: Dissociative anesthesia: Further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581. Anesth Analg 45:29-40, 1966.
225. Kay B, Rolly G: I.C.I. 35868, a new intravenous induction agent. Acta Anaesthesiol Belg 28:303-316, 1977.
226. White PF: Use of patient-controlled analgesia for management of acute pain. JAMA 259:243-247, 1988.
227. Raleigh W: The Discoererie of the Large, Rich and Beautiful Empire of Guina—Performed in the Year 1595 by Walter Raleigh, Captaine of her Maiests's Guard. London, Robert Robinson, 1596.
228. Betcher A: The civilizing of curare: A history of its development and introduction into anesthesiology. Anesth Analg 56:305-319, 1977.
229. Brodie B: Experiments and observations on the different modes in which death is produced by certain vegetable poisons. Philos Trans R Soc Lond 1:194-195, 1811.
230. Bernard C: Lecons sur les effects des substances toxiques et medicamenteuses. Paris, Bailliere, 1857.
231. Wells T: Three cases of tetanus, in which «woorara» was used. Proc R Med Chir Soc Lond 3:142-157, 1859.
232. Gill R: White Water and Black Magic. New York, Holt, 1940.
233. Gill R: Mrs. Robinson Crusoe in Ecuador. Natl Geog Mag 65:134-150, 1934.
234. Bennett A, McIntyre A, Bennett A: Pharmacologic and clinical investigations with crude curare. JAMA 114:1791, 1940.
235. Griffith H. Johnson G: The use of curare in general anesthesia. Anesthesiology 3:418-420, 1942.
236. Cullen S: The use of curare for improvement of abdominal muscle relaxation during inhalation anesthesia: Report on 131 cases. Surgery 14:261-266, 1943.
237. Gray T, Halton J: A milestone in anaesthesia, D-tubocurarine chloride? Proc R Soc Med 39:400-410, 1946.
238. Harroun P, Beckert F, Hathaway H: Curare and nitrous oxide anesthesia for lengthy operations. Anesthesiology 7:24-28, 1946.
239. Harroun P, Hathaway H: The use of curare in anesthesia for thoracic surgery. Surg Gynecol Obstet 82:229-231, 1946.
240. Beecher HK, Todd DP: A study of the deaths associated with anesthesia and surgery: Based on a study of 599,548 anesthesias in ten institutions 1948-1952. Ann Surg 140:2-34, 1954.
241. Churchill–Davidson H, Richardson AT: Decamethonium iodide (c 10): Some observations on its action using electromyography. Proc R Soc Med 45:179-186, 1952.
242. Cohen AD: A simple inexpensive nerve stimulator. Anaesthesia 18:534-535, 1963.
243. Katz R: A nerve stimulator for the continuous monitoring of muscle relaxant action. Anesthesiology 26:832-833, 1965.
244. Ali HH, Utting JE, Gray T: Quantitative assessment of residual antidepolarizing block (part II). Br J Anaesth 43:478-485, 1971.
245. Bovet D: Proprietá farmacodinamiche di alcuni derivati della succinilcolina dotati di azione curarica. Esteri di trialchiletanolammonio di acidi bicarbossilici alifatici. R C Ist Super Sanita 12:106-137, 1949.
246. Thesleff S, von Dardel O, Holmberg F: Succinylcholine iodide. New muscular relaxant. Br J Anaesth 24:238-244, 1952.
247. Baird WL, Reid AM: The neuromuscular blocking properties of a new steroid compound, pancuronium bromide: A pilot study in man. Br J Anaesth 39:775-780, 1967.
248. Durant NN, Marshall IG, Savage DS, et al: The neuromuscular and autonomic blocking activities of pancuronium, Org NC 45, and other pancuronium analogues, in the cat. J Pharm Pharmacol 31:831-836, 1979.
249. Miller RD: Org Nc 45. Br J Anaesth 52(Suppl 1):71S-72S, 1980.
250. Booij LH, Knape HT: The neuromuscular blocking effect of Org 9426. A new intermediately-acting steroidal nondepolarising muscle relaxant in man. Anaesthesia 46:341-343, 1991.
251. Meltzer S: Continuous respiration without respiratory movements. J Exp Med 11:622-625, 1909.
252. Elsberg C: Anaesthesia by the intratracheal insufflation of air and ether. Ann Surg 53:161-168, 1911.
253. Crafoord C: Pulmonary ventilation and anesthesia in major chest surgery. J Thorac Surg 9:237-253, 1940.
254. Coleman A: Mr. Coleman's economising apparatus for re-inhaling the gas. Br J Dent Sci 12:443, 1869.
255. Jackson D: A new method for the production of general analgesia and anaesthesia with a description of the apparatus used. J Lab Clin Med 1:1-12, 1915.
256. Waters R: Clinical scope and utility of carbon dioxide filtration in inhalation anesthesia. Curr Res Anesth Analg 3:20-22, 1924.
257. Sword B: The closed circle method of administration of gas anesthesia. Curr Res Anesth Analg 9:198-202, 1930.
258. Morris L: A new vaporizer for liquid anesthetic agents. Anesthesiology 13:587, 1952.
259. O'Dwyer J: An improved method of performing artificial forcible respiration with exhibition of instruments. Arch Pediatr 9:30-34, 1892.
260. Matas R: Intralaryngeal insufflation for the relief of acute surgical pneumothorax. Its history and methods with a description of the latest devices for this purpose. JAMA 34:1468-1473, 1900.
261. Drinker P, McKhann C: The use of a new apparatus for the prolonged administration of artificial respiration. I. A fatal case of poliomyelitis. JAMA 92:1658-1660, 1929.
262. Moerch E: Controlled respiration by means of special automatic machines as used in Sweden and Denmark. Proc R Soc Med Lond 40:603-607, 1947.
263. Ibsen B: Anaesthetist's viewpoint on the treatment of respiratory complications in poliomyelitis during the epidemic in Copenhagen, 1952. Proc Roy Soc Med (Lond) 47:72-74, 1954.
264. McDowell E: Three cases of extirpation of diseased ovaria. Med Classics 2:651-653, 1938.
265. Crile G: Nitrous oxide anaesthesia and a note on anoci-association, a new principle in operative surgery. Surg Gynecol Obstet 13:170-173, 1911.
266. Crile G, Lower WE: Anoci–Association. Philadelphia, WB Saunders, 1914.
267. Cushing H: On the avoidance of shock in major amputations by cocainization of large nerve-trunks preliminary to their division. Ann Surg 36:321-345, 1902.
268. Woodbridge P: Changing concepts concerning depth of anesthesia. Anesthesiology 18:536-550, 1957.
269. Pinsker M: Anesthesia: A pragmatic construct. Anesth Analg 65:819-820, 1986.
270. Roizen MF, Horrigan RW, Frazer BM: Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incision—MAC BAR. Anesthesiology 54:390-398, 1981.
271. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I: Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. N Engl J Med 335:1713-1720, 1996.
272. Lowenstein E, Hallowell P, Levine FH, et al: Cardiovascular response to large doses of intravenous morphine in man. N Engl J Med 281:1389-1393, 1969.
273. Stanley T, Philbin D, Coggins C: Fentanyl oxygen anaesthesia for coronary artery surgery. Cardiovascular and antidiuretic hormone responses. Can Anaesth Soc J 26:168-172, 1979.
274. Clark RB: Transplacental reversal of meperidine depression in the fetus by naloxone. J Ark Med Soc 68:128-130, 1971.
275. Kienbaum P, Thurauf N, Michel MC, et al: Profound increase in epinephrine concentration in plasma and cardiovascular stimulation after mu-opioid receptor blockade in opioid-addicted patients during barbiturate-induced anesthesia for acute detoxification. Anesthesiology 88:1154-1161, 1998.
276. DeCastro J, Mundeleer P: Anesthesie sans sommeil. «La neuroleptanalgesie." Acta Chir Belg 58:689, 1959.
277. Asoh T, Tsuji H, Shirasaka C, Takeuchi Y: Effect of epidural analgesia on metabolic response to major upper abdominal surgery. Acta Anaesthesiol Scand 27:233-237, 1983.
278. Bevan DR: Modification of the metabolic response to trauma under extradural analgesia. Anaesthesia 26:188-191, 1971.
279. von Esmarch F: Handbuch der Kriegschirurgischen Technik. Hannover, Germany, Carl Rumpler, 1877.
280. Warren J: Address before the American Medical Association, Boston, John Wilson, 1850, pp 5-65.
281. Sibson F: On the treatment of facial neuralgia by the inhalation of ether. Lond Med Gaz 4:358-364, 1847.
282. Maltby JR: Francis Sibson, 1814-1876. Pioneer and prophet in anaesthesia. Anaesthesia 32:53-62, 1977.
283. Guedel A: A nontraumatic pharyngeal airway. JAMA 100:1862, 1933.
284. O'Dwyer J: Fifty cases of croup in private practice treated by intubation of the larynx, with a description of the method and of the dangers incident thereto. Med Rec 32:557-561, 1887.
285. Trousseau A: Du tubage de la glotte et de la tracheotomie, par M Bouchut. Bull Acad Med 24:99, 1858.
286. Trendelenburg F: Beiträge zu den Operationen an den Luftwegen. Arch Klin Chir 12:112-133, 1871.
287. Macewan W: Clinical observations on the introduction of tracheal tubes by the mouth instead of performing tracheotomy or laryngotomy. BMJ 2:122-124, 163-165, 1880.
288. Sauerbruch EF: Über die physiologischen and physikalischen Grundlagen bei intrathorakalen Eingriffen in meiner pneumatischen Operationskammer. Verh Dtsch Ges Chir 32:105-115, 1904.
289. Magill I: Endotracheal anesthesia. Proc R Soc Med 22:1-6, 1928.
290. Rowbotham E, Magill I: Anaesthetics in the plastic surgery of the face and jaws. Proc R Soc Med 14:17-27, 1921.
291. Guedel A, Waters, RM: A new intratracheal catheter. Anesth Analg 7:238-239, 1928.
292. Gale J, Waters R: Closed endobronchial anesthesia in thoracic surgery: Preliminary report. Anesth Analg 11:283-287, 1932.
293. Magill I: Anaesthesia in thoracic surgery, with special reference to lobectomy. Proc R Soc Med 29:649-653, 1936.
294. Carlens E: A new flexible double-lumen catheter for bronchospirometry. J Thorac Surg 18:742-746, 1949.
295. Robertshaw F: Low resistance double-lumen endo-

bronchial tubes. Br J Anaesth 34:576-579, 1962.
296. Green R, Gordon W: Right lung anaesthesia. Anaesthesia 12:86-93, 1957.
297. Murphy F: Two improved intratracheal catheters. Anesth Analg 20:102-105, 1941.
298. Kirstein A: Autoskopie des Larynx und der Trachea. Berl Klin Wochenschr 32:476-478, 1895.
299. Hirsch NP, Smith GB, Hirsch PO: Alfred Kirstein: Pioneer of direct laryngoscopy. Anaesthesia 41:42-45, 1986.
300. Jackson C: Tracheobronchoscopy, Esophagoscopy and Gastroscopy. St Louis, CV Mosby, 1907.
301. Garcia M: Observations on the human voice. Proc R Soc Lond 7:399-410, 1854.
302. Killian G: Ueber directe Brochoskopie. Munch Med Wochenschr 45:844-847, 1898.
303. Miller R: A new laryngoscope. Anesthesiology 2:317-320, 1941.
304. Macintosh R: A new laryngoscope. Lancet 1:205, 1943.
305. Brain A: The laryngeal mask: A new concept in airway management. Br J Anaesth 55:801-805, 1983.
306. Lamm H: Biegsame optische Geräte. Z Instrumentenk 50:579-581, 1930.
307. Ikeda S, Yanai N, Ishidawa S: Flexible bronchofiberscope. Keio J Med 17:1-18, 1968.
308. Ikeda S: Atlas of Flexible Bronchofiberoscopy. Baltimore, University Park Press, 1971.
309. Elam J, Greene DG, Brown ES, et al: Oxygen and carbon dioxide exchange and energy cost of expired air resuscitation. JAMA 167:328-334, 1958.
310. Lind B: Recent History of Resuscitation in Norway. Anaesthesia—Essays on Its History. Berlin, Springer–Verlag, 1985.
311. Waller A: A demonstration in man of electromotive changes accompanying the heart's beat. J Physiol 8:229-234, 1887.
312. Einthoven W: The string galvanometer and the human electrocardiogram. Proceedings of the Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen, Amsterdam, Section of Sciences. 6:107-115, 1903.
313. Herrick J: Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. JAMA 59:2015-2020, 1912.
314. MacWilliam J: Fibrillar contraction of the heart. J Physiol 8:296-310, 1887.
315. MacWilliam J: Cardiac failure and sudden death. BMJ 1:6-8, 1889.
316. Prevost J, Battelli F: La mort par les courants electriques. J Physiol Pathol Gen 1:427, 1899.
317. Beck C, Pritchard W, Feil H: Ventricular fibrillation of long duration abolished by electric shock. JAMA 135:985-986, 1947.
318. Starling E, Lane W: Case report. Lancet 2:1397, 1902.
319. Keen W: A case of total laryngectomy (unsuccessful) and a case of abdominal hysterectomy (successful), in both of which massage of the heart for chloroform collapse was employed, with notes of 25 cases of cardiac massages. Ther Gaz 28:217-230, 1904.
320. Koenig F: Lehrbuch des Allgemeinen. Chirurgie, Göttingen, 1883.
321. Kouwenhoven W, Jude F, Knickerbocker G: Closed chest cardiac massage. JAMA 173:1064-1067, 1960.
322. Beecher H: The first anesthesia death with some remarks suggested by it on the fields of the laboratory and the clinic in the appraisal of new anesthetic agents. Anesthesiology 2:443-449, 1941.
323. Knight PR 3rd, Bacon DR: An unexplained death: Hannah Greener and chloroform. Anesthesiology 96:1250-1253, 2002.
324. Guedel A: Inhalation Anesthesia: A Fundamental Guide. New York, Macmillan, 1937.
325. Lowenthal PJ, Russell A: Recovery room: Life saving and economical. Anesthesiology 12:470-476, 1951.
326. Mendelson C: The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetrical anesthesia. Am J Obstet Gynecol 52:191-205, 1945.
327. Dorrance G: On the treatment of traumatic injuries of the lungs and pleura with the presentation of a new intratracheal tube for use in artificial respiration. Surg Gynecol Obstet 11:160-187, 1910.
328. Sellick B: Cricoid pressure to control regurgitation of stomach contents during induction of anaesthesia. Lancet 2:404-406, 1961.
329. Hunter J: Of persons apparently drowned. Philos Trans R Soc Lond 66:415-425, 1776.
330. Rendell–Baker L: Standards for anesthesia: The issues. Contemp Anesth Pract 8:59-88, 1984.
331. Bacon DR: The promise of one great anesthesia society. Anesthesiology 80:929-935, 1994.
332. Gaba DM, Howard SK: Patient safety: Fatigue among clinicians and the safety of patients. N Engl J Med 347:1249-1255, 2002.
333. Cooper JB, Gaba D: No myth: Anesthesia is a model for addressing patient safety. Anesthesiology 97:1335-1337, 2002.
334. Laennec RT: De l'auscultation mediate. Paris, JA Brosson & JS Chaude, 1819.
335. Smith C: An endo-esophageal stethoscope. Anesthesiology 15:566, 1954.
336. Beecher HK: The first anesthesia records. Surg Gynecol Obstet 71:789, 1940.
337. Eichhorn JH, Cooper JB, Cullen DJ, et al: Standards for patient monitoring during anesthesia at Harvard Medical School. JAMA 256:1017-1020, 1986.
338. Denborough M, Lovell R: Anaesthetic deaths in a family. Lancet 2:45, 1960.
339. Sessler DI: Mild perioperative hypothermia. N Engl J Med 336:1730-1737, 1997.
340. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R: Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. N Engl J Med 334:1209-1215, 1996.
341. Orkin F: What do patients want? Preferences for immediate postoperative recovery. Anesth Analg 74:S225, 1992.
342. Watcha M, White P: Postoperative nausea and vomiting—its etiology, treatment, and prevention. Anesthesiology 77:162-184, 1992.
343. Watcha M, Smith I: Cost-effectiveness analysis of antiemetic therapy for ambulatory surgery. J Clin Anesth 6:370-377, 1994.
344. Smith SM, Brown HO, Toman JEP, et al: The lack of cerebral effects of D-tubocurarine. Anesthesiology 8:1-14, 1947.
345. Blacher R: On awakening paralyzed during surgery. A syndrome of traumatic neurosis. JAMA 234:67-68, 1975.
346. Tunstall ME: Detecting wakefulness during general anaesthesia for caesarean section. BMJ 1:1321, 1977.
347. Berger J: Über das Elektroenkephalogramm des Menschen. Arch Psychiatr Nervenkr 87:527-570, 1929.
348. Falconer AJ, Pender JW, Bickford RG: The influence of partial pressure of nitrous oxide on the depth of anesthesia and the electro-encephalogram in man. Anesthesiology 10:601-609, 1949.
349. Glass P, Bloom M, Kearse L, et al: Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. Anesthesiology 86:836-847, 1997.
350. Richet C: De l'anaphysaxie en general et de l'anaphysoxie par la mytilocongestine en particulier. Ann Inst Pasteur 21:497-524, 1907.
351. Dragstedt C, Gebauer–Fuelnegg E: Studies in anaphylaxis. Am J Physiol 102:512-526, 1932.
352. Priestley J: Observations on different kinds of air. Philos Trans R Soc Lond 62:147-264, 1772.
353. Guedel A: Ethyl Chloride–Chloroform-Ether Anesthesia for Rapid Induction and Minor Surgery in War. In McMechan FH (ed): Year Book of Anesthesia and Analgesia 1917-1918. New York, Surgery Publishing Co.

William L. Young, Jeanine P. Wiener–Kronish и Lee A. Fleisher
Перевод П.А. Волкова
Редактор перевода В.А. Гурьянов

2 Обзор современной анестезиологической практики

Ключевые моменты

1. Одновременно с увеличением числа людей старшего возраста повышается количество операций, проводимых пожилым пациентам.
2. Активное развитие малоинвазивной хирургии диктует необходимость работы анестезиолога за пределами операционных. В ситуациях анестезиологического сопровождения минимально инвазивных хирургических процедур решающим фактором риска становится сама анестезия.
3. С пересмотра требований к анестезии, критериев оценки компетентности анестезиолога, стандартизации лечебных программ начинается сложный путь реформирования анестезиологической специальности. Все чаще будут применяться алгоритмы и протоколы, созданные на базе научных исследований, это позволит лучше понять, что такое оптимальная анестезия и что требуется от компетентного анестезиолога.
4. Увеличение числа квалифицированных анестезистов изменит число анестезий, проводимых врачами. Взаимодействие в коллективе и отношения между врачами и медицинскими сестрами станут еще важнее. Возрастут и требования к навыкам управления персоналом.
5. В научных исследованиях участвует недостаточное количество врачей-анестезиологов. Для поддержания соответствующего академического уровня, врачам нашей специальности придется включаться в различные исследовательские программы. Расширяются возможности мультидисциплинарных проектов, и они должны быть максимально использованы для увеличения числа научных сотрудников среди анестезиологов.

Причины изменений В анестезиологии

Анализируя общественные перемены, хочется отдельно остановиться на тех изменениях, которые повлияют на работу анестезиолога в Соединенных Штатах, да и, наверное, повсеместно. Процесс старения населения развитых стран ведет к значительному увеличению числа оперативных вмешательств у пожилых пациентов, что, безусловно, изменит структуру хирургических операций. Обращает на себя внимание глобальный рост стоимости медицинских услуг, по-видимому, более выраженный в Соединенных Штатах. Увеличение стоимости медицинского обслуживания ужесточит показания к операциям, заострит внимание на качестве медицинской помощи и на наличии доказательной базы у того или иного метода лечения. Кроме того, реформы коснутся финансирования медицинского обслуживания престарелых, отразятся на платежеспособности пациентов и, как следствие, повысят спрос на поставщиков менее дорогостоящих медицинских услуг соответствующего уровня. Совершенствование медицинских технологий дает возможность проведения малоинвазивных хирургических вмешательств пациентам, которые ранее были вынуждены отказаться от применения традиционных методов. Необходимость оценки качества лечебного процесса заставит пересмотреть наш подход к медицинской практике. Происходящие изменения в соотношениях подготовки специалистов неизбежно повлекут перераспределение в структуре медицинского персонала. Мы можем лишь предполагать, что ожидает анестезиологию в ближайшие 10 лет, но именно эти факторы, скорее всего, окажут на нее основное влияние (Рис. 2-1).

Старение населения

Одновременно с процессом старения населения и развитием медицины в Соединенных Штатах происходит увеличение числа хирургических операций, выполняемых больным старших возрастных групп (см. Гл. 71). Не является неожиданностью, что востребованность хирургической помощи в группе пожилых пациентов выше, чем у более молодых. В отчете Центра по контролю и профилактике заболеваний США о структуре стационарных случаев лечения за 2005 г. показано, что 45 *млн* операций было проведено госпитализированным больным и примерно столько же процедур – амбулаторно. В период с 1995 по 2004 гг. количество операций эндопротезирования

Рис. 2-1 Эволюция хирургических методов и условий проведения анестезии. **A**, Извлечение камня глупости, худ. Иероним Босх (1450-1516 гг.); **B**, Фридрих Эсмарх выполняет ампутацию конечности в условиях анестезии с соблюдением антисептики. Иллюстрация из книги Ф. Эсмарха «Handbuch der Kriegschirurgischen Technik» (1877); **C**, Харви Кушинг выполняет оперативное вмешательство под пристальным вниманием членов хирургического общества. 1932; **D** и **E**, Имплантация электрода для глубокой стимуляции мозга при лечении болезни Паркинсона с применением МРТ-визуализации (MR fluoroscopy). Операция выполняется на столе аппарата МРТ в рентген-кабинете. Пациента в условиях общей анестезии (**D**) помещают в томограф (**E**). **F** и **G**, Создание асептических условий для работы стерильным нейрохирургическим инструментом (**F**) и имплантация электродов под непрерывным контролем в режиме реального времени (**G**). (**A**, *с позволения музея del Prado, Мадрид;* **B**, *с разрешения «Jeremy Norman & Co»;* **C**, *фото Richard Upjohn Light (Бостонская Медицинская Библиотека);* **D-G**, *с разрешения Paul Larson, MD, UCSF/SF Veterans Administration Medical Center)*

тазобедренного сустава, выполненных у пациентов старше 65 лет, выросло на 38%, операций эндопротезирования коленного сустава – на 70%. Эти цифры позволяют предположить прямую зависимость между возрастом и числом обращений за хирургической помощью.[1]

Изменения условий оказания Хирургической помощи

С повышением цен на лечение появляется желание отказаться от госпитализации пациентов, нуждающихся в проведении малоинвазивных хирургических процедур, в том числе из-за изменений в сфере страховых выплат.[2] За последние десятилетия значительно выросло число анестезий, проводимых в условиях поликлиники и хирургических кабинетов (см. Гл. 78). Внедрение минимально инвазивных методик дает возможность выполнять в процедурном кабинете операции, требовавшие до недавнего времени обязательного задействования операционной. В этих случаях для анестезиолога важно определить показания для проведения общей анестезии или глубину необходимой седации у пациента в сознании. Все чаще возникают ситуации, когда послеоперационное наблюдение выпадает из поля зрения медицинского персонала и ложится на плечи родственников, представляя определенный риск для пожилых пациентов. Поэтому принимать решение о выборе места и условиях проведения операции, а также достаточном мониторинге для безопасного вмешательства, необходимо каждый раз с участием анестезиолога.[3]

Стоимость медицинских услуг

В то время как расходы на здравоохранение в Соединенных Штатах достигли 15% валового национального продукта, не прекращается поиск причин подорожания медицинских услуг, способов снижения стоимости лечения и повышения соотношения качества лечения и его стоимости. Очевидно, что главным движущим фактором роста цен на лечение в Соединенных Штатах, да и во всем мире, независимо от используемой системы страхования, является технический прогресс.[4-6] Рост числа пожилых пациентов и больных с хронической соматической патологией также повышает расходы на здравоохранение.[7]

Финансовые изменения заставляют пересмотреть отношение к оценке соответствия оказываемой помощи. Была предложена программа «Оплаты по результатам» («Pay-for-performance» – например, оплате подлежат медицинские услуги, соответствующие утвержденным протоколам лечения, а малоизученные и недоказанные методы лечения остаются неоплаченными).[8-10] Такая система расчета сейчас активно используется и в других странах, включая Соединенное Королевство.[11]

Применение концепции «Оплаты по результатам» уже несколько лет изучается в области нехирургического лечения.[12,13] В Соединенных Штатах в дополнение к оплате результативного лечения внедряется система отказа оплаты за лечение «непрогнозируемых осложнений». В качестве примера таких событий можно привести пролежни или инфекцию мочевыводящих путей, появившиеся во время лечения в стационаре. Наблюдая больного на протяжении всего периоперационного периода, кон-

тролируя интенсивную терапию и назначая послеоперационное обезболивание, анестезиологи могут активно влиять на частоту осложнений и итоговую стоимость лечения. Однако вопросы снижения частоты осложнений и стоимости лечения ранее не рассматривались как входящие в рамки нашей специальности.

Доказано, что адекватное и своевременное применение антибактериальных препаратов оказывает существенное влияние на инфекцию в зоне оперативного вмешательства. Тем не менее, до запуска национального Проекта улучшения хирургической помощи большинство анестезиологов предпочитало выносить вопрос назначения антибиотиков за пределы своей компетенции (см. Гл. 5).[14] Основное внимание всегда уделялось конкретным неотложным ситуациям во время операции и в ближайшем послеоперационном периоде (интраоперационная остановка сердечной деятельности, послеоперационная тошнота и рвота и т.д.) (см. Гл. 33 и 86). С внедрением концепции «непрогнозируемых осложнений» придется пересмотреть такой подход, ведь даже развития уроинфекции можно в ряде случаев избежать, отказавшись от необоснованной катетеризации мочевого пузыря. Значительна роль анестезиологов-реаниматологов и в профилактике вентилятор-ассоциированной пневмонии. Однако и здесь не все так однозначно. Например, предложение использовать частоту развития вентилятор-ассоциированной пневмонии как один из качественных показателей терапии оказалось весьма спорным.[15] Известно, что боль занимает пятую позицию при оценке физиологического состояния, и правильное лечение послеоперационной боли может существенно изменить стоимость лечения при согласованной работе врачей разных специальностей.

Критерии качества оказываемой Помощи и эффективности Лечебного процесса

В сборнике стандартов и практических рекомендаций, выпущенном Американским Анестезиологическим Обществом, указано, что анестезиология была первой среди специальностей, обратившей пристальное внимание на снижение риска осложнений. Именно анестезиологи первыми разработали протоколы по результатам проведенных научных исследований (см. Гл. 5).[16] Очевидно, что в хирургическом лечении важно придерживаться мультидисциплинарного подхода. Тем не менее, даже в таких крупных национальных проектах, как создание единой базы данных Общества Торакальных Хирургов и разработка Программы улучшения качества хирургической помощи, участие анестезиологов ранее было невелико.[17,18] Только недавно мнение врачей-анестезиологов в этих программах стало учитываться наравне с мнениями других специалистов, а Общество Анестезиологов в области сердечно-сосудистой хирургии стало проводить дискуссии с Обществом Торакальных Хирургов. Представители нашей специальности на самых ранних этапах подключились к работе Организации улучшения медицинской помощи, принимая участие в Программе улучшения хирургического лечения.[19]

Другой важной мерой, касающейся качества работы анестезиологической службы, является необходимость создания единой специализированной системы профессиональной оценки врачей на постоянной основе. Контроль компетентности заставит анестезиологов больше придерживаться протоколов и поможет унифицировать концепцию безопасной анестезии. Стандартизация – это, скорее, механизм оценки эффективности и результатов, нежели препятствие для инноваций, поскольку без стандартизации невозможно сравнение. Анестезиологам необходимо принимать активное участие в создании системы оценки качества лечения и профессионального соответствия, в противном случае, это будет сделано другими специалистами. Появляется возможность создания обобщенных рекомендаций, которые необходимо внедрять на этапе обучения врачей. Такие же стандарты будут создаваться и для анестезистов, и для прочих работников сферы здравоохранения.

Изменения, наблюдающиеся в системе здравоохранения, можно сравнить с развитием в Европе так называемого «надомного производства»*, направлением, предполагающим пересмотр организации работы сотрудников и лечебного процесса. Очевидно, что подобная реформа нуждается в проведении исследований, способных убедительно доказать положительное влияние на эффективность терапии. Кроме того, эти изменения позволят анестезиологам занять место лидера в коллективном подходе к лечению. Чтобы взять эту роль на себя, им придется приобретать дополнительный административный опыт, развивать коммуникативные и организационные навыки.

Главным преимуществом нашей специальности перед врачами других направлений является богатая и достаточно продолжительная история системного подхода к обучению врачей и лечению пациентов. Эта традиция берет начало от первых контрольных списков для тестирования наркозных аппаратов. Важно, чтобы такой же комплексный подход распространялся и на весь период лечения пациента. В настоящее время уже существует ряд амбулаторных хирургических центров, управляемых анестезиологами.

Организационно-штатные изменения

На данный момент в штате медучреждений США числится приблизительно 250000 работающих врачей, треть из которых – лица старше 55 лет, и они, скорее всего, уйдут на пенсию до 2020 г.[20] По статистике за 60-е гг. прошлого столетия число поступающих в медицинские учебные заведения увеличилось вдвое, тогда как в период с 1980 г. по 2005 г. осталось на прежнем уровне. Нулевой рост в Соединенных Штатах отмечен и среди выпускников медицинских ВУЗов. Можно представить себе несоответствие между потребностью рынка во врачах и количеством выпускаемых специалистов, если за такой же отрезок времени население США выросло более чем на 70 *млн*.

Кроме того, обращает на себя внимание увеличение числа женщин, желающих стать докторами. Так, 50% всех студентов-медиков в настоящее время составляют женщины.[21] Представительницы женского пола имеют тенденцию работать меньшее количество часов, чем мужчины, даже при трудоустройстве с частичной занятостью.[22] То же касается и молодых специалистов. Начинаю-

* «Cottage Industry» – система промышленной организации труда, подразумевающая широкое привлечение внештатных сотрудников *(Прим. пер.)*

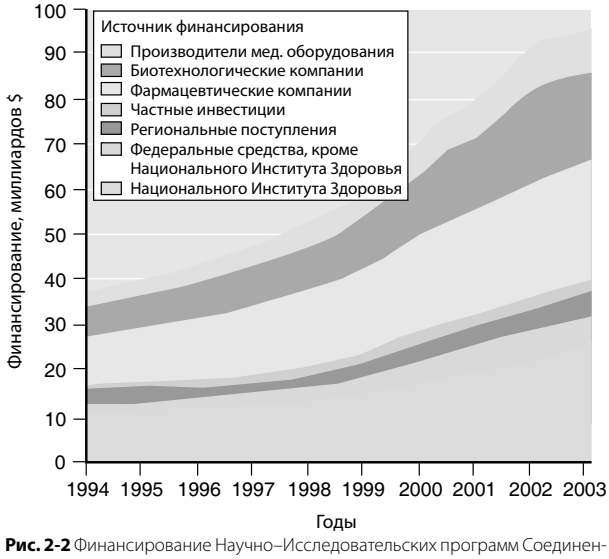


Рис. 2-2 Финансирование Научно–Исследовательских программ Соединенных Штатов в 1994-2003 гг. из различных источников *(см. текст)*

щие врачи стремятся сократить рабочий день по сравнению с их старшими коллегами, независимо от пола.[20,23]

Велико также число иностранных выпускников, устраивающихся на работу в клиниках Соединенных штатов; 60000 резидентов являются выпускниками иностранных учебных заведений, что на практике составляет около 25% всех слушателей резидентуры.[24] Нельзя не отметить, что увеличивается количество медицинских школ по подготовке врачей-остеопатов, развиваются учреждения для углубленной профессиональной переподготовки медицинских сестер, в том числе выпускающих анестезисток.[20] Чтобы обеспечить повышение спроса на медицинские услуги, связанное с увеличением числа пожилых пациентов, необходимо дополнительное привлечение специалистов, причем как врачей, так и представителей немедицинских специальностей.

Исследования

Научно-исследовательская активность врачей-анестезиологов, по большинству оценок, значительно ниже, чем среди представителей других научных дисциплин, особенно клинических. По результатам анализа данных, представленных Национальным институтом здоровья, J.G. Reves[25] составил удручающую диаграмму, на которой анестезиологи занимают предпоследнее место по числу проведенных исследований. Без сомнений, нужно изменять такую позицию в подобных рейтингах. Положение анестезиологии Соединенных Штатов в арьергарде научного прогресса нельзя оставлять без внимания еще и потому, что многие практические аспекты из анестезиологических протоколов широко используются врачами других специальностей.

При этом Национальный институт здоровья не является единственным финансовым источником, влияющим на перемены в анестезиологии. Более того, затраты института выглядят скромно на фоне общей суммы средств, выделяемой на науку в Соединенных Штатах (Рис. 2-2).[26] Финансирование научных проектов в области медицины и биологии выросло вдвое за последние десять лет, однако затраты на научные исследования в биологии значительно превышают таковые в сфере здравоохранения. В анестезиологических журналах значительно увеличилось число статей неамериканских авторов. Скорее всего, эта тенденция не связана с экономическими вопросами. В пересчете per capita, финансовая поддержка научных исследований в Соединенных Штатах в 10 раз больше, чем в Европе, и это при сопоставимом числе научных сотрудников.[27]

Нет причин, по которым анестезиология должна априори отличаться от любой другой специальности по числу проводимых исследований. Мы считаем, что она должна лидировать в этой области. Можно, конечно, сказать, что активность сотрудников университетских клиник следует сравнивать в пределах хирургических специальностей, а не всех медицинских отраслей в целом, но и здесь анестезиология сильно проигрывает. Одно из решений – продолжать развивать проекты по обучению врачей-исследователей, подобные программе NIH T-32*. Ограничивающий фактор такого подхода заключается в том, что отбор врачей, которые начинают свою карьеру в специальности, уже произошел.

Одной из самых интересных и многообещающих идей в этой области стала инициатива запуска нескольких программ в США по созданию четырехгодичного курса, где после интернатуры, параллельно с клинической программой, молодой врач приобщается к научно-исследовательской работе. В основе такого подхода лежит осознание того, что поменять культуру нашей специальности можно только построив все практически с нуля. Конечно, не все врачи, связавшие себя с анестезиологией, продолжат заниматься научно-преподавательской деятельностью. Однако, как и в других важных специальностях, появится костяк кадров, способный достойно заменить специалистов, уходящих из активной деятельности, а также создающий интеллектуальный капитал для будущих поколений.

Стоит также обратить внимание на то, что любая область исследования по своей сути все больше представляет собой неизбежное и разнообразное переплетение нескольких научных дисциплин. С этой позиции выражения вроде «междисциплинарное исследование» представляют собой тавтологию. Однако рамки компетенции смежных научных специальностей, установленные соответствующими кафедрами и авторитетными организациями, основаны на концептуальных представлениях XIX – начала XX вв. В списках современных научных проектов все чаще можно встретить слова «центр», «программа», «общество», отражающие всевозрастающую взаимозависимость разных биомедицинских направлений.[28,29] Уже сейчас не всегда можно определить область научного исследования по его теме или применяемым методам, тем более что даже названия кафедр нередко объединяют несколько отраслей: «Физиология и клеточная биофизика», «Анатомия и клеточная биология», «Биохимия и биофизика» или «Клеточная и молекулярная фармакология». Хотя эта классификация не так запутана в отраслях, не связанных с лечением больных, общая тенденция вполне явственна. В качестве примера можно привести эндоваскулярную хирургию, представляющую коллизию науки, технологии и исторически сложившихся рамок медицинской специальности.[30]

Медицинское исследование можно рассматривать как оригинальную творческую работу, предполагающую изучение медицинской проблемы и имеющую прямые

* NIH T-32 model – программа, финансируемая Национальным Институтом Здоровья; предполагает ознакомление слушателей резидентуры с основами клинических междисциплинарных исследований *(Прим. пер.)*

или косвенные последствия в виде улучшения лечебного процесса. Деятельность, относящаяся к «медицинскому исследованию», есть научное обобщение имеющихся данных для создания нового понимания исследуемого вопроса. Возможно, этот труд недооценивается нашим обществом. Результаты исследовательской работы, как правило, находят свое выражение в виде обзорных статей. При этом автором статьи нередко является один-единственный исследователь, что, по большому счету, не является ни обязательным, ни достаточным условием для полноценного анализа. Особенно в клинически ориентированных исследованиях крайне желателен широкий взгляд нескольких специалистов на изучаемую проблему.

Нейрофизиолог Vilayanur Ramachandran[31] цитирует английского биолога Peter Medawar: «Образное представление того, что может быть истиной, является отправной точкой всех великих открытий в науке». Рамачандран утверждает в своей книге, что если бы он мог показать читателю говорящую свинью, то вряд ли тот бы ответил: «Да, но это всего лишь одна свинья. Покажите мне еще несколько, чтобы я мог Вам поверить!» С этой позиции становится непонятным, почему необходимость статистической обработки данных вытеснила из журналов раздел клинических случаев. Описание клинического случая – это и есть своего рода «образное представление в поиске правды» Питера Медавара. Это также отличная возможность применить имеющиеся знания в отношении конкретной ситуации. Грамотно и своевременно описанное практическое наблюдение будет очень полезно в современной медицинской литературе и может сыграть роль «раннего предупреждения» еще до того, как будут предприняты полномасштабные и трудоемкие попытки описать конкретную проблему или осложнение. Кроме того, анализ клинического случая является хорошей отправной точкой для начала научной деятельности, перед тем, как студент, резидент или младший научный сотрудник приступит к серьезной работе.

Областью, которая потенциально может немало привнести в развитие анестезиологии и периоперационной помощи, является клиническое исследование результатов хирургического лечения. Логично предположить, что в ближайшем будущем в стоимость лечения уже будут включены расходы на проведение организованных исследований по анализу эффективности терапии (например, для выбора необходимого объема резекции легкого).[32] Такая инициатива необходима, в первую очередь, для затратных программ лечения, неоднозначных по своей эффективности, как в случае цереброваскулярной болезни с минимальными проявлениями.[30,33] К сожалению, иногда порочные мотивы способны повлиять и на лечение, и на мнение эксперта. Помимо выработки новых принципов периоперационного лечения, анестезиолог в таких ситуациях может сыграть роль «честного посредника».

При занятии научно-исследовательской работой у анестезиолога появляется возможность лучше разобраться в нюансах хирургического лечения. Участвуя в междисциплинарном проекте или возглавляя его, анестезиолог может интересоваться любыми хирургическими подробностями, не ограничиваясь рамками своей специальности. Анестезиологи должны занимать лидирующие позиции в работе по улучшению хирургического лечения.

Почему анестезиологии необходимо постоянно вносить большой вклад в научные исследования и нельзя отставать в своем влиянии на развитие медицинской науки? Помимо интуитивного ощущения, что медицинские специальности должны бороться между собой за расширение областей своих интересов, существует стратегическая необходимость активно участвовать в научно-исследовательских задачах. На современном рынке медицинских услуг врач – не единственное заинтересованное лицо на ниве оказания врачебной помощи. Тем не менее, подавляющее большинство научно-исследовательских работ проводится именно врачами, причем практикующими. Нововведения, позволяющие получать ученую степень медицинским сестрам*, внесут серьезные изменения в эту тенденцию. Общество, которому мы служим, а также различные правительственные и общественные организации, управляющие системой здравоохранения, должны ясно представлять наши задачи и пути их решения.

* Doctoral degrees in nursing – программы расширенной подготовки медицинских сестер *(Прим. пер.)*

Литература

1. National Center for Health Statistics: Health, United States, 2007, with Chartbook on Trends in the Health of Americans. 2007. Available at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?indexed=google&rid=healthus07.chapter.trend-tables.
2. Ruther MM, Black C: Medicare use and cost of short-stay hospital services by enrollees with cataract, 1984. Health Care Financ Rev 9:91-99, 1987.
3. Fleisher LA, Pasternak LR, Herbert R, et al: Inpatient hospital admission and death after outpatient surgery in elderly patients: Importance of patient and system characteristics and location of care. Arch Surg 139:67-72, 2004.
4. Cutler DM: Your Money or Your Life: Strong Medicine for America's Health Care System. New York, Oxford University Press, 2004.
5. Bodenheimer T: High and rising health care costs, part 2: Technologic innovation. Ann Intern Med 142:932-937, 2005.
6. Mongan JJ, Ferris TG, Lee TH: Options for slowing the growth of health care costs. N Engl J Med 358:1509-1514, 2008.
7. Thorpe KE: The rise in health care spending and what to do about it. Health Aff (Millwood) 24:1436-1445, 2005.
8. Rosenthal MB: Nonpayment for performance? Medicare's new reimbursement rule. N Engl J Med 357:1573-1575, 2007.
9. Shortell SM, Rundall TG, Hsu J: Improving patient care by linking evidence-based medicine and evidence-based management. JAMA 298:673-676, 2007.
10. Lee TH: Pay for performance, version 2.0? N Engl J Med 357:531-533, 2007.
11. Campbell S, Reeves D, Kontopantelis E, et al: Quality of primary care in England with the introduction of pay for performance. N Engl J Med 357:181-190, 2007.
12. Lindenauer PK, Remus D, Roman S, et al: Public reporting and pay for performance in hospital quality improvement. N Engl J Med 356:486-496, 2007.
13. Centers for Medicare and Medicaid Services: Medicare Program; Hospital Outpatient Prospective Payment System and CY 2007 Payment Rates; CY 2007 Update to the Ambulatory Surgical Center Covered Procedures List; Medicare Administrative Contractors; and Reporting Hospital Quality Data for FY 2008 Inpatient Prospective Payment System Annual Payment Update Program–HCAHPS Survey, SCIP, and Mortality, Vol 71. Dept of Health and Human Services. Federal Register, 2006.
14. Griffin FA: Reducing surgical complications. Jt Comm J Qual Patient Saf 33:660-665, 2007.
15. Klompas M, Kulldorff M, Platt R: Risk of misleading ventilator-associated pneumonia rates with use of standard clinical and microbiological criteria. Clin Infect Dis 46:1443-1446, 2008.
16. Arens JF: A practice parameters overview. Anesthesiology 78:229-230, 1993.
17. Khuri SF: The NSQIP: A new frontier in surgery. Surgery 138:837-843, 2005.
18. Tong BC, Harpole DH Jr: Audit, quality control, and performance in thoracic surgery: A North American perspective. Thorac Surg Clin 17:379-386, 2007.
19. QualityNet. Available at http://www.qualitynet.org/dcs/ContentServer?pagename=QnetPublic/Page/QnetHomepage.
20. Salsberg E, Grover A: Physician workforce shortages: Implications and issues for academic health

centers and policymakers. Acad Med 81:782-787, 2006.
21. AAMC Data Book: U.S. Medical School Women Applicants, Accepted Applicants, and Matriculants. Washington, DC, Association of American Medical Colleges, 2005.
22. Heiligers PJ, Hingstman L: Career preferences and the work-family balance in medicine: Gender differences among medical specialists. Soc Sci Med 50:1235-1246, 2000.
23. Jovic E, Wallace JE, Lemaire J: The generation and gender shifts in medicine: An exploratory survey of internal medicine physicians. BMC Health Serv Res 6:55, 2006.
24. Graduate medical education. JAMA 294:1129-1143, 2005.
25. Reves JG: We are what we make: Transforming research in anesthesiology. Anesthesiology 106:826-835, 2007.
26. Moses H 3rd, Dorsey ER, Matheson DH, et al: Financial anatomy of biomedical research. JAMA 294:1333-1342, 2005.
27. Philipson L: Medical research activities, funding, and creativity in Europe: Comparison with research in the United States. JAMA 294:1394-1398, 2005.
28. Columbia University Medical Center. Academic and Clinical Departments, Centers and Institutions. 2008. Available at http://asp.cumc.columbia.edu/depts/.
29. University of California San Francisco. Department Chairs, ORU Directors, and Assistants. 2008. Available at http://medschool.ucsf.edu/listbuilder/chairs_dirs_assts.htm.
30. Fiehler J, Stapf C: ARUBA-beating natural history in unruptured brain AVMs by intervention. Neuroradiology 50:465-467, 2008.
31. Ramachandran VS, Blakeslee S: Phantoms in the Brain: Probing the Mysteries of the Human Mind. New York, William Morrow, 1998.
32. Centers for Medicare and Medicaid Services. Lung Volume Reduction Surgery (LVRS). 2008. Available at http://www.cms.hhs.gov/MedicareApprovedFacilitie/LVRS/List.asp
33. Mathiesen T: Arguments against the proposed randomised trial (ARUBA). Neuroradiology 50:469-471, 2008.

Редакторы Ronald D. Миллер и Andrew Schwartz
Перевод О.В. Лебединской
Редактор перевода А.П. Зильбер

3 Международный масштаб и практика анестезии

План главы

Ранняя история применения анестезии в разных странах
Индия (Deepak K. Tempe)
Ближний Восток (Anis Baraka и Fouad Salim Haddad)
Россия (Olga Afonin)
Период взаимного обогащения: 1920-1980 гг.
Индия (Deepak K. Tempe)
Ближний Восток (Anis Baraka и Fouad Salim Haddad)
Россия (Olga Afonin)
Южная Америка (Guillermo Lema)
Китай (Yuguang Huang)
Юго–Восточная Азия (Florian R. Nuevo)
Европа (Lars I. Eriksson и Peter Simpson)
Уганда/Тропическая Африка (D.G. Bogod)
Япония (Akiyoshi Namiki и Michiaki Yamakage)
Современный период: фундаментальные основы современной анестезии в мире
Функции и обязанности анестезиологов
Условия и оснащение
Образование, аккредитация и доступность практикующих анестезиологов
Субспециализация
Профессиональная и исследовательская деятельность
Заключение

На недавней международной конференции анестезиологов один американский анестезиолог говорил о ценности использования современных электронных средств мониторинга в операционных. Полагая, что они необходимы для обеспечения большей безопасности пациента, докладчик выразил надежду, что больницы по всему миру освоят и будут использовать эти приборы. Во время, отведенное для вопросов и ответов, однако, врач из другой страны – такой, где больницы располагают значительно меньшими средствами, чем в США, – встал, чтобы выразить свое несогласие с этим пожеланием. В его стране, как он считает, существуют другие приоритеты, а сама стоимость мониторного оборудования препятствует его широкому применению. Другой врач, тоже из страны, где больницы не имеют изобилия средств, не согласился: понимая, какие мониторы доступны, он выбрал бы наиболее эффективный прибор (или несколько) в соответствии с доступными средствами. Последовал возбужденный обмен мнениями. Конечно, у больниц существует не единственный способ потратить свои ограниченные средства. Однако ценность этого обмена мнениями между врачами из разных стран с различной культурой, различными ресурсами и разными перспективами была огромной. Именно в таких дискуссиях люди одной профессии могут создавать базовые стандарты, в основе которых лежит полная осведомленность, что благоприятствует более высокому уровню безопасности пациента и более высоким результатам во всем мире.

Такие дискуссии, которые случаются со все возрастающей частотой, вдохновили также эту главу о международном масштабе и практическом применении анестезии. Во время всей своей профессиональной деятельности редактор этой главы, Ronald D. Миллер, имел привилегию и удовольствие говорить и работать с ведущими анестезиологами со всего мира. Его работа и дискуссии с колл. из разных стран подтолкнули желание признать и отдать должное росту и практике применения анестезии за пределами Северной Америки. Ему захотелось описать различные способы, с которых начиналась анестезия, и проследить динамику по регионам во времени так, чтобы мы смогли лучше понять, как различные регионы влияют друг на друга в наше время.

Эта глава является первым шагом в реализации его надежды. Работа всерьез над этой главой началась тогда, когда он пригласил многих своих коллег, с которыми встречался на протяжении долгих лет, – выдающихся анестезиологов своих стран и не только, – для того, чтобы они внесли каждый свой вклад в виде кратких конспектов, описывающих развитие и практику применения анестезии в их странах или регионах. Когда эти статьи пришли, они оказались занимательным материалом для чтения: творческим, информативным и стимулирующим. Однако при всем своем богатом содержании они к тому же сделали вызов редактору в том смысле, что уникальные культуры, политические убеждения, типы экономик и развитие в различных регионах подсказали соавторам выделить разные идеи, открытия и временные отрезки. Эти различия в выразительности, количестве и качестве материала отражают ту свободу, которая была дана соучастникам этого проекта, чтобы описать их страну или регион. В будущем мы надеемся расширить эту тему, давая материал о других областях практики и включая регионы мира, которые не были отражены в этой главе.

Именно перед лицом этого вызова доктора Шварц попросили объединить короткие отдельные очерки в единую главу, не жертвуя их целостностью. Доктора Миллер и Шварц сделали выбор в пользу создания хроно-

логического пересказа, который развивается на протяжении трех четко разграниченных периодов времени. Каждый период разбит по регионам; каждое повествование о регионе извлекается непосредственно из работы членов интернационального коллектива. Нашим намерением всегда было подтверждать и документировать источники и, где только возможно, сохранять индивидуальный голос соавтора, и мы надеемся, что достигли этой цели.

Доктор Миллер глубоко благодарен всем коллегам, кто внес свой вклад в эту главу, за их проницательные очерки и время, которое они посвятили этой задаче, а также выражает сожаления в связи с тем, что из-за нехватки времени и места в это издание не могло быть включено больше очерков. Он признает, что те страницы, которые вы собираетесь читать, – это только первый шаг и ни в коей мере не исчерпывающий взгляд на развитие анестезии в мире. Будущие издания будут углублять и расширять международный аспект.

Первая часть этой главы – это краткий обзор обширного периода времени от древних времен до начала XX в. На протяжении этих двух или более тысячелетий, с несколькими заметными исключениями, анестезиологическая практика развивалась независимо от региона, в ответ на необходимость облегчения боли во время медицинских процедур.

Вторая часть освещает период с 1920-х по начало 1980-х гг. Это было время, когда современные коммуникации и возможности международных перемещений людей впечатляюще расширялись, приведя к возросшему взаимообогащению анестезиологических методик. Практикующие врачи и исследователи начали регулярно ездить в чужие страны, получать стажировку и образование за границей и слышать выступления других специалистов на конференциях. По мере того как увеличивалось количество международных журналов, все дальше расширялись знания о практических навыках в анестезии.

Третья часть освещает период от начала 1980-х гг. по настоящее время. Это волнующий период, потому что в наше время почти все анестезиологи вне зависимости от того, где в мире они практикуют, могут получать необходимую информацию для обеспечения безопасной анестезии на наилучшем базовом уровне. Хотя все еще остаются существенные различия уровней ресурсов, некоторые из которых подрывают практику безопасной анестезии, по крайней мере все анестезиологи в мире сегодня знают, как избежать банальных осложнений, которые могут угрожать жизни пациента. Эта часть детализирует состояние анестезии в упоминаемых регионах – от образования, аккредитации, профессионального обмена и существующей практики до доступных условий и оснащения.

В заключении главы поднимаются вопросы о том, что́ предстоит – в том понимании, как разные страны и регионы практикуют анестезию. Насколько интегрированной следует быть анестезиологической практике? Что мы можем сделать для повышения уровня помощи во всем мире? Опять-таки, нет простых ответов, но есть будущее, которое анестезиологи встречают вместе.

Ранняя история применения анестезии в разных странах

До начала XX в. люди, заинтересованные в обезболивании при проведении хирургических операций, редко обладали тем преимуществом, чтобы иметь возможность узнать, что делают их коллеги по всему миру. Скорее, в ответ на необходимость провести обезболивание врачи из разных регионов приходили к различным, но часто сходным выводам о том, как облегчить боль. Во многих, если не в большинстве мест, травы, опиум и алкоголь являлись основой обезболивающих лекарств.

Однако полностью изолированными регионы не были. Как описывается в этих очерках, традиционные способы распространения культуры и информации, такие, как война и торговля, давали некоторую возможность поделиться по крайней мере техническими методиками анестезии. В частности, первый опубликованный отчет об использовании в качестве анестетика эфира в 1846 г., по-видимому, был первым «выстрелом» в области анестезии, услышанным во всем мире.

Индия (Deepak K. Tempe)

История анестезии в Индии восходит к эре Susruta, великого хирурга древней Индии. В его время, около 600 г. до н.э., оперировали, используя опиум, вино и индийскую коноплю. Наука хирургии называлась «*салья-тантра*» (*салья*: обломки стрелы и других острых видов оружия; *тантра*: ловкий шаг, маневр).[1]

Много позднее, в 980 г. н.э., Pandit Ballala упомянул в «*Бхой Прабандх*», что раджа Бхой подвергся операции на черепе под анестетическим воздействием какого-то растения, называемым «*саммохини*». Это же растение применяли как целебный болеутоляющий бальзам для хирургических ран. Лекарство, называемое «*сандживан*», было использовано, чтобы оживить этого раджу и помочь вернуть ему сознание.[2]

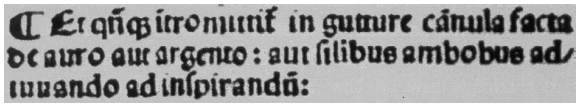
Спустя почти 900 лет – после первой широко разрекламированной демонстрации эфирного наркоза в США в 1846 г. – Индия быстро последовала этому примеру, использовав эфир при анестезии 22 марта 1847 г. в Калькутте под руководством хирурга по имени Dr. O'Shaughnessy.[3] Позднее использовался хлороформ, но он «впал в немилость» из-за высокой смертности, связанной с его применением. Несмотря на это – и тот факт, что в мире к 1890 г. начали отвергать хлороформ, предпочитая ему эфир – Индия продолжала использовать хлороформ до 1928 г.

Среди нескольких интересных историй болезни, связанных с практикой анестезии, – экстренная аппендэктомия, проведенная Махатме Ганди 12 января 1925 г. в госпитале Sassoon, город Пуне. Во время отключения электричества Махатме провели анестезию хлороформом, который отсчитывали по каплям; операция была завершена при свете керосиновой лампы и фонарика на батарейках.[4]

Ближний Восток (Anis Baraka и Fouad Salim Haddad)

С распадом греко-римской империи в V в. н.э. Ближний Восток стал свидетелем арабо-исламской цивилизации, которая за столетие (632-732 гг. н.э.) распространилась на пространстве в 3000 *миль*, простираясь от западных границ Индии через Северную Африку и Сицилию до Андалузии на атлантическом побережье Испании. Эта цивилизация взаимодействовала с древнеегипетской,

A



B

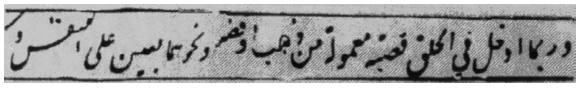


Рис. 3-1 A, Латинская версия оральной интубации (*Et quandoque intromittiture in gutture canula facta de auro aut argento: aut silibus ambobus, adjuvando ad inspirandu*). **B,** Арабская версия оральной интубации: «Когда необходимо, канюля из золота, серебра или другого подходящего металла вводится через гортань для поддержки вдоха. *(Из Haddad FS: Ibn Sina [Avicenna] advocated orotracheal intubation 1000 years ago: Documentation of Arabic and Latin originals. Middle East J Anesthesiol 17:155-162, 2000.)*

эллинистической, византийской, сирийской, персидской и индийской культурами. Многие арабо-исламские, христианские и еврейские ученые переводили, оттачивали и увеличивали знания, содержащиеся в этих культурах. Эта вновь возникшая цивилизация, которая просуществовала примерно тысячелетие, несла факел знания в Средние века и посредством передачи его через Испанию и Сицилию внесла свой вклад в европейское Возрождение.

В эту эпоху несколько выдающихся арабо-исламских, христианских и еврейских ученых внесли важный вклад в области медицины, философии, астрономии, математики и химии. Богатство знаний было, таким образом, унаследовано несколькими последующими веками. Особый интерес представляют следующие ученые, которые оказали содействие развитию анестезии: (1) Аль–Рази (865-925 гг. н.э.), родившийся в Раи (Персия); он описал реакцию зрачка на свет и ларингеальную ветвь возвратного нерва гортани[5]; (2) Авиценна (980-1037 гг. н.э.), из Бухары (Персия), перечислил вещества, смягчающие боль: опиум, белена и мандрагора; в своем «Каноне медицины» он пропагандировал оральную интубацию: «Когда это необходимо, канюля из золота, серебра или другого подходящего материала вводится через гортань для поддержания вдоха» (Рис. 3-1)[6,7]; (3) Ибн Аль Нафис (1208-1288 гг. н.э.), родившийся в Куреше, недалеко от Дамаска (Сирия), в своем труде «*Шарх Ташрих Аль Кану*» критиковал теорию движения крови Галена, который считал, что кровь из правого желудочка проходит в левый через маленькие невидимые поры в перегородке между ними (Рис. 3-2А); Ибн Аль Нафис утверждал, что прямого перехода между этими камерами не существует и что плотная перегородка сердца не перфорирована; он описывал легочную циркуляцию так, как мы знаем ее сегодня (см. Рис. 3-2Б)[8,9]; и (4) Аль–Хорезми (умер в 840 г. н.э.), родившийся в Балхе (Персия), который был знаменитым математиком; происхождение математического термина «алгоритм» приписывают ему. Алгоритмом называют пошаговую процедуру решения проблемы.[10]

Использование усыпляющей губки (Spongia Somnifera). В Средние века замысел ингаляции с использованием усыпляющей губки, или *spongia somnifera,* для седации перед хирургическим вмешательством приписывали арабским источникам.[11,12] Когда арабы завоевали Сицилию в IX в. и последовали переводы арабских медицинских книг на латынь, арабская медицина, включая применение наркотической (усыпляющей) губки, утвердилась в южной Италии (Салерно, Монте Кассино). Оттуда она распространилась на другие части Европы, и ею пользовались в Средние века.[12] Существует также вероятность того, что арабская медицина была занесена из Андалузии

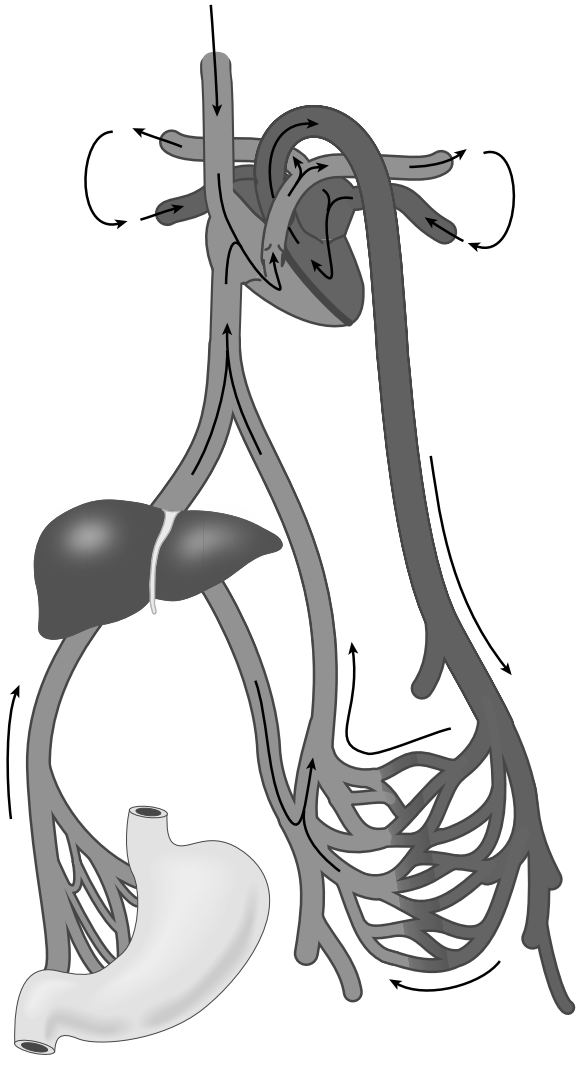


Рис. 3-2 A, Теория движения криви по Галену. Согласно его взгляду, кровь доходит до периферии по венам (бóльшая часть ее выделяется из печени), а также по артериям (выделяясь из сердца). Небольшое количество крови идет к легким через правый желудочек сердца. Он полагал, что бóльшая часть крови проходит из правого в левый желудочек через поры межжелудочковой перегородки. **B,** Фоторепродукция оригинальной рукописи Ибн Аль–Нафиса, отрицающего наличие пор в межжелудочковой перегородке и описывающего легочную циркуляцию так, как мы знаем ее сегодня

(Испания) Michael Scot, который в XIII в. переносил научную культуру из Толедо в Болонью через княжеский двор Фридриха II Гогенштауфена в Сицилии.[13,14]

После Средневековья основные политические события XIX в. оказали влияние на развитие медицины во всех странах Ближнего Востока. Во-первых, с вторжением Наполеона в Египет в 1798 г. можно сказать, что в этих странах началось пробуждение интереса к западной медицине. С целью добиться сотрудничества с египтянами

Наполеон привел с собой людей разных профессий.[15] После его ухода из Египта и захвата власти Мохаммедом Али в 1805 г., усилия по распространению знаний продолжились. Мохаммед Али привез из Европы и Франции врачей, которые могли бы заботиться о состоянии здоровья его армии. Из тех, кто прибыл с этой целью, самым замечательным был Dr. Antoine Berthelemy Clot (позднее Кло Бей, 1793-1868), который приехал в Египет в 1825 г. В 1835 г. он основал медицинскую школу при госпитале Каср Аль Айни в Каире, единственную арабскую медицинскую школу на Ближнем Востоке в то время.[15]

Процесс обновления Египта позже оказывал влияние и на другие регионы Ближнего Востока; иногда это происходило через студентов, стремящихся в госпиталь Каср Аль Айни для изучения медицины, иногда как следствие египетских военных кампаний (Ибрахим Паша, сын Мохаммеда Али) против тогдашней Сирии (1831-1840). Выпускники каирской медицинской школы практиковали во всех крупных городах Ближнего Востока: Бейруте, Дамаске, Аллепо, Иерусалиме, Сафаде, Наблусе, Хайфе и Назарете. Полагают, что практика аналгезии в главных городах Ближнего Востока была идентична практике в Каире. В то время избавление от боли при хирургических вмешательствах в Каире осуществлялось лекарственными растениями и спазмолитиками.[15] О каком-либо типе ингаляционной анестезии не известно ничего.

После вторжения в Сирию Ибрахима Паши (1831-1840) египтяне под влиянием западных миссионеров построили два военных госпиталя – один в Аллепо, другой в Дамаске – и учредили бесплатные медицинские клиники.[15,16] Участие в кампании Кло Бея способствовало тому, что первые пять студентов из Ливана поехали изучать медицину в госпиталь Каср Аль Айни.[15]

Наконец, после массовых убийств в 1860 г. западные державы (США, Франция и Великобритания) вмешались в события в Ливане, а с притоком миссионеров было основано еще больше медицинских школ и госпиталей. В 1866 г. американцы основали Сирийский протестантский колледж, который в 1920 г. стал называться Американским университетом в Бейруте. В 1883 г. французы основали свою медицинскую школу (Faculté Française de Médecine).[15]

Введение современной анестезии на Ближнем Востоке. В 1846 г. появилась первая публикация об использовании эфирного наркоза при хирургической операции, и это нововведение быстро распространилось[17,18] (Лондон, декабрь 1846 г. и Париж, январь 1847 г.). Спустя двадцать семь лет, в 1873 г., эфирный наркоз был проведен американским хирургом Dr. George Post в Бейруте.[15]

Д-р Пост прибыл в Бейрут в 1863 г., чтобы помогать работе миссионеров. В 1867 г. он и другие лица учредили медицинский факультет в тогдашнем Сирийском протестантском колледже, а в 1873 г. д-р Пост написал на арабском языке книгу по хирургии, первую в этом роде на Ближнем Востоке; отдельную главу он посвятил общей анестезии. Именно в этой книге он впервые упомянул об использовании хлороформа при вправлении вывиха плеча у пациента в Ионитском госпитале при Сирийском протестантском колледже в Бейруте. При описании этой операции д-р Пост ввел новое слово «*кульфера*» – арабскую версию слова «хлороформ». Д-р Пост справедливо заслужил титул первого пионера современной анестезии в Ливане и на Ближнем Востоке.[15]

Возможно, выпускники Сирийского протестантского колледжа в Ливане и выпускники других медицинских школ на Ближнем Востоке использовали капельно эфир и хлороформ наряду с местной и спинальной анестезией на протяжении конца XIX – середины XX вв. Скорее всего, в это были вовлечены врачи, студенты, медицинские сестры и технический персонал.

Россия (Olga N. Afonin)

История русской медицины уходит своими корнями в историю средневековой европейской медицины. На всем протяжении XVIII и XIX вв. бóльшая часть информации о методиках анестезии – использование снега за 15 *мин* до хирургических процедур и болеутоляющие средства для сердечно-сосудистой и дыхательной систем** и ухода за ранами, а также использование воздуходувных мехов для вентиляции легких – поступала от различных авторитетов европейской медицины. К тому же, подобно своим коллегам на Ближнем Востоке и Индии, русские врачи, конечно, узнали об использовании эфира 16 октября 1846 г.; этот день остается профессиональным праздником анестезиологов в России. Лишь четыре месяца спустя доктор Ф.И. Иноземцев (Москва) стал первым русским врачом, использовавшим эфир во время хирургической операции.

Примерно в то же время стремительно развивалось искусство местной анестезии, особенно после публикации статьи русского врача Василия фон Анрепа. Он описал действие кокаина как средства для терминальной и подкожной местной анестезии в 1879 г. Кокаин, выделенный немецким химиком Fridrich Gaedcke в 1855 г. и очищенный студентом Геттингенского университета Albert Niemann в 1859 г., был впервые использован у пациента в 1884 г. Он являлся единственным местным анестетиком вплоть до 1904 г., когда был синтезирован прокаин.

Идеи фон Анрепа в сфере местной анестезии были очень популярны. Знаменитые врачи Европы и России (Shleich, Лукашевич, Вишневский, Bier) совершенствовали знания в области местной анестезии, что привело к открытию новых методов предупреждения боли: местной анестезии операционного поля, инфильтрационной анестезии, блокад нервов и сплетений, внутривенной местной и нейроаксиальной анестезии.

В области общей анестезии хорошо известным в Европе был выдающийся русский врач и хирург Николай Пирогов (1810-1881). Он первым описал негативные последствия общей анестезии и возможность серьезных осложнений. Он постулировал необходимость получения подробных знаний о физиологических и клинических эффектах применения анестетиков, а также требование особого курса по анестезиологии при получении медицинского образования. Кроме того, он описал многие современные ему методы анестезии, включая ингаляционную эндотрахеальную анестезию, внутривенные анестетики, ректальное использование анестетиков и спинальную анестезию. Все это сильно повлияло на обезболивание, проводимое раненым солдатам в плане возрастающего успеха вмешательств и частоты выживания.

В 1904 г. русские врачи С.П. Федоров и Н.П. Кравков описали и продемонстрировали тотальную внутривенную анестезию *гедоналом*. Они к тому же первыми использовали комбинированный наркоз посредством индукции гедоналом и ингаляционного поддержания хлороформом.

Другой областью, в которой русские врачи продвинулись вперед, была сфера переливания крови. В 1901 г.

* Так в оригинале *(Прим. ред. пер.)*

Karl Landsteiner доложил о своем открытии возможного существования групп крови. В 1909 г. он расширил свое первоначальное открытие, установив группы крови: A, B, AB и 0. Он продемонстрировал, что переливание крови между индивидуумами одной группы не приводило к гибели новых кровяных клеток и что эта катастрофа случалась только тогда, когда пациенту переливали кровь человека, относящегося к другой группе крови. В 1930 г. Karl Landsteiner получил за свою работу Нобелевскую премию. В 1907 г. русский врач Янский уже описал 4 группы крови и заложил основы переливания крови. Однако его работа прошла незамеченной.

Всего лишь несколько лет спустя началась Первая мировая война, за которой последовала Октябрьская революция 1917 г., положившая конец монархии в России. Гражданская война, всеобщая нищета и захват власти Коммунистической партией в начале 1920-х гг. привели к драматическим переменам в политической философии России, ее экономике, техническом и научном прогрессе, что, взятое вместе, повлияло на развитие медицины. Когда в 1920-е гг. к власти пришел Иосиф Сталин, связь с другими странами Европы оборвалась, остановился обмен информацией, а русские врачи были вынуждены продолжать лечить своих пациентов, одновременно развивая искусство медицины отдельно от знаний и прогресса в остальном мире. С другой стороны, подвижки в русской медицине не были известны в мире, и часто их приходилось открывать заново.*

Период взаимного обогащения: приблизительно 1920-1980 гг.

В конце 1970-х гг. редактор этой книги взял годичный творческий отпуск, во время которого он читал лекции в госпитале местного университета в Голландии. В это же время там находился молодой анестезиолог из Эквадора. Со временем два врача подружились, поскольку они придерживались одинаковых взглядов на практику анестезии и ее будущее. Этот богатый профессиональный взаимообмен продолжается по сей день, он послужил для редактора началом понимания того, как были интересны и различны подходы врачей в разных частях мира к тому, чтобы прийти к сегодняшнему положению в анестезиологии.

Такой межкультурный обмен, однако, не является исключением. Приблизительно через 60 с лишним лет после завершения Первой мировой войны в начале 1980-х гг. анестезиологи всего мира начали встречаться на разного рода форумах, чему способствовало развитие воздушного сообщения и других современных коммуникаций.

Врачи получали стажировку и обучение за границей. Лекторы разных национальностей часто делали сообщения за пределами родных стран и привносили новые идеи и методики. Распространялись университетские и научно-исследовательские журналы, а также увеличилось число международных съездов, расширился доступ к учебникам, заложив тем самым основание для общего понимания того, как применять анестезию.

Индия (Deepak K. Tempe)

Приблизительно 30 лет назад анестезиологическое оборудование в операционных Индии часто было представлено только простыми наркозными аппаратами и, возможно, электрокардиографическим монитором. Даже подача кислорода осуществлялась главным образом из баллонов; лишь очень немногие больницы обладали централизованной подачей медицинского газа. Первый медицинский трубопровод был смонтирован в Веллоре в 1954 г.

Ныне общепринято, что послеоперационное лечение является критическим моментом для успешного завершения хирургического вмешательства, но прежде многих пациентов отправляли в палату сразу после операции, и обычно лишь некоторые, бывало, попадали в палату пробуждения. В знак признания того факта, что хирургические пациенты часто нуждаются в наблюдении в особых условиях, Индия учредила свое первое отделение интенсивной терапии (ОИТ) в военном госпитале в Дели в 1963 г. Интересно, что в том же самом году ОИТ было впервые основано в университете Калифорнии в Сан–Франциско.

В течение этого периода XX в. индийские анестезиологи также признали необходимость в профессиональных обществах. Мысль о создании Индийского общества анестезиологов (ISA) зародилась в 1946 г., а в 1947 г. оно было создано. Первое заседание ISA прошло во время конференции хирургов в 1949 г. в Мумбаи, а первый независимый съезд ISA состоялся в Хайдерабаде в 1965 г. Профессора Macintosh и Gray присутствовали на съезде в качестве почетных гостей. Индийское общество анестезиологов выпустило свой первый официальный журнал в июле 1953 г. и присоединилось к Всемирной федерации обществ анестезиологов (WFSA) в 1956 г. Количество членов общества выросло от 19 человек в самом начале до 12 тысяч в 2007 г.

Ближний восток (Anis Baraka и Fouad Salim Haddad)

В конце Первой мировой войны Ближний Восток был поделен западными державами на небольшие территории, которые находились под британским или французским мандатами. Основная модель практической анестезии полностью зависела как от иностранных хирургов, которые могли назначать анестетики, так и от местных

* Для граждан бывшего СССР не является секретом, что сталинская эпоха на самом деле разделяется на несколько периодов, подчас разительно отличающихся между собой. Так, в предвоенные годы в стране не только издавались массовыми тиражами самые последние зарубежные учебники и руководства (прежде всего, немецкие – несмотря на то, что фашистский режим был официальным главным врагом СССР), но и проводились международные профессиональные съезды (например, физиологов), а наши ведущие ученые и их работы были довольно хорошо известны за рубежом. Период истинной автаркии наступил с началом холодной войны (1946), когда страна, к тому времени уже достаточно развитая промышленно и культурно, провозгласила принцип полной самодостаточности. И вот в этот период практически прекратилось издание современных зарубежных книг, личные контакты ученых дозволялись, но не поощрялись, а в хирургическом обезболивании возобладала концепция инфильтрационной местной анестезии по А.В. Вишневскому, на фоне которой выполнялись операции на органах брюшной полости, легком и даже резекции пищевода. Мотивом отказа от развития общей анестезии была необходимость сложного оборудования и специально подготовленных кадров анестезиологов, что якобы противоречило основополагающему принципу доступности медицинской помощи *(Прим. гл. ред. пер.)*

и иностранных медицинских сестер или от не-анестезиологов и технического персонала, которые давали эфир или хлороформ. В этот период также засвидетельствовано учреждение медицинских факультетов в некоторых странах Ближнего Востока (Сирия, Судан, Ирак)[16].

К концу Второй мировой войны развитие добычи нефти внесло свой вклад в улучшение экономики, что означало больше наличных средств для приобретения наркозных аппаратов, эндотрахеальных трубок и тиопентала, которые начали появляться во многих странах Ближнего Востока. Приток хирургов, обученных новым методикам, увеличил спрос на квалифицированных анестезиологов, вызывая к жизни, таким образом, резидентуру по анестезиологии. Кроме того, в ответ на нехватку персонала во многих странах начали также обучать медицинских сестер и технический персонал, и его численность постепенно возрастала по мере того, как обученные на месте и в международных центрах дипломированные анестезиологи начали работать во многих странах Ближнего Востока.

Во второй половине XX в. все страны Ближнего Востока боролись за то, чтобы достичь современного уровня анестезии. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сыграла огромную роль в поощрении и спонсировании дипломированных врачей для стажировки по анестезиологии во Всемирном анестезиологическом тренинговом центре в Копенгагене.

Повышение профессионального уровня анестезии. Так же как и во многих других частях света, статус анестезии на Ближнем Востоке в некоторой степени зависит от введения полностью независимых отделений анестезиологии с их собственной структурой, штатом, резидентурой, исследовательским отделом и сертификацией, выдаваемой международными академическими учреждениями. Такие отделения дают возможность работать в области сердечно-сосудистой, акушерской и педиатрической анестезии и в центрах лечения боли. С этой целью были предприняты определенные важные шаги.

В 1966 г. был основан журнал по анестезиологии Ближнего Востока – *Middle East Journal of Anesthesiology* – (ISSN 0544-0440), который процветает и по сей день. Его главная задача заключается в том, чтобы играть роль форума для обмена мнениями и образования, содействуя тем самым распространению результатов исследований и публикаций в сфере медицины и анестезии на Ближнем Востоке. Журнал включен в системы Index Medicus и MEDLARS.

В добавление к этому в 1960-е и 1970-е гг. многие страны ближнего Востока основали свои собственные национальные общества анестезиологов, которые способствуют развитию практики и имиджа специальности. В 1990 г. было учреждено Пан–Арабское общество анестезии и интенсивной терапии, которое стало членом WFSA. Каждые два года Пан–Арабское общество проводит съезды своих анестезиологов и интенсивистов в одной из стран-участниц.

Россия (Olga N. Afonin)

Среди экономических трудностей и политического переворота после гражданской войны в России медицинские службы подверглись впечатляющей реорганизации и расширению, а затем последовали некоторые положительные решения. Были проведены кампании по борьбе с болезнями и плохой гигиеной. Тысячи не получающих за это оплаты мужчин и женщин прошли краткосрочные курсы медицинской помощи. Они разъехались по всей стране, чтобы просвещать людей и бороться со смертельными болезнями, часто с риском для их собственной жизни. Это выдающееся усилие дало результат всего через несколько лет. Были ликвидированы эпидемии и установлен контроль над многими болезнями. Этот опыт подчеркнул важность профилактических мер, включая вакцинацию, а советские врачи начали работать над профилактической медициной.

Между тем, в Москве доктор Юревич первым в мире начал использовать цитрат для консервации крови. Его коллега доктор Шамов в 1928 г. первым использовал для переливания трупную кровь, дав, таким образом, начало новой области медицины – трансплантации.

Самый первый Институт переливания крови, центр изучения и развития науки об использовании и хранении крови и ее компонентов, был создан профессором А.А. Богдановым в Москве в 1926 г. Сотрудники института развили и опубликовали данные о первом систематическом подходе к лечению шока, включая травматический, гиповолемический и ожоговый шок. Другим впечатляюще важным изобретением советских врачей было введение методов диагностики и лечения электролитного и кислотно-основного дисбаланса при помощи сложных солевых растворов, кровезаменителей и растворов для полного парентерального питания.

В 1924 г. русские С.С. Брюхоненко и С.И. Чечулин сконструировали и применили самую первую в мире искусственную сердечную машину, предтечу того, что сейчас известно нам как аппарат искусственного кровообращения. Хирургические операции становились все более сложными и требовали все более развитых методов экспозиции брюшных и грудных органов. Мехи Dr. Henry Hickman были трансформированы в большое количество различных аппаратов для обеспечения искусственной вентиляции легких, включая знаменитые «*железные легкие*» из Гарварда, впервые использованные в Бостоне в 1928 г.

В 1939 г. Н.Л. Гурвич и Г.С. Юньев разработали физиологические основы и методы непрямого массажа сердца и электрической дефибрилляции. Эти методы успешно применялись в России в случаях, когда требовалось сложное кардиоторакальное хирургическое вмешательство.

По мере того, как все эти усовершенствования врастали в сложные хирургические процедуры, а использование миорелаксантов расширялось, в России возникла необходимость развить новый вид специализации – анестезиологию. Это требовало обширных и детальных знаний во многих дисциплинах, включая физиологию, биохимию, хирургию, терапию, неврологию, фармакологию, собственно анестезию и интенсивную терапию.

Первое отделение анестезиологии в России отпочковалось от отделения кардиоторакальной хирургии (теперь это Российская медицинская академия последипломного образования) в 1959 г. в Москве (в этом же году нынешнее отделение анестезии было сформировано в Университете Калифорнии в Сан–Франциско). Первые последипломные курсы для врачей, решивших специализироваться в анестезиологии, длились 4 месяца. Позднее добавочные курсы, которые включили основы интенсивной терапии, добавили еще пару месяцев дополнительной стажировки. Обширный ряд охватываемых тем и сложность предметов на курсе интенсивной терапии для оказания помощи потенциальному пациенту подразумевали, что новым специалистам потребуется еще больше времени для подготовки к своей работе должным

образом. На эти специальности был спрос, так как вновь сформированным отделениям анестезиологии и интенсивной терапии требовалось все больше анестезиологов, чтобы их можно было обучить и они могли бы лечить пациентов.

В 1969 г. Министерство здравоохранения Советского Союза издало «Приказ об улучшении анестезиолого-реанимационной службы в стране». И именно тогда анестезиология, наконец, получила финансовую и административную поддержку, которые требовались в тот период, чтобы произошли сколь-нибудь значительные перемены.

Южная Америка (Guillermo Lema)

Основные факторы, оказавшие влияние в Южной Америке на практику медицины вообще и на анестезию и хирургию в частности, исходили из Европы. В течение многих лет и особенно первых шести десятилетий XX в. многие доктора проходили обучение в различных странах Европы – Франции, Германии, Скандинавских и других странах. Европейское влияние в медицине было столь же сильным, как и в других аспектах повседневной жизни.

Первый пример влияния Европы был представлен широким использованием в Южной Америке маски Ombredanne (Рис. 3-3). Этот прибор, используемый для проведения анестезии, был изобретен во Франции в 1908 г. хирургом Louis Ombrédanne (1871-1956). Полагают, что Южная Америка – единственный континент, где это специфическое оборудование было принято в клиниках и широко использовалось.*

Несомненно, эфир в это время не был единственным анестетиком. Другим был циклопропан, хотя в Чили был один впечатляющий опыт, связанный с этим газом, после которого он постепенно был запрещен. В 1963 г. в Сантьяго в больнице Manuel Arriarán в операционной педиатрического отделения взорвался баллон с циклопропаном. Два маленьких мальчика и четверо врачей (двое из них – анестезиологи) погибли. Этот случай остается одним из самых худших инцидентов из всех, связанных с анестезией, что случались в мире. Были введены новые стандарты, включая запрет на циклопропан, чтобы избежать дальнейших катастроф.

Китай (Yuguang Huang)

В начале XX в., с введением западной медицины в Китае, в клиниках начала применяться современная анестезия. В это время анестезия проводилась в основном медицинскими сестрами или хирургами. Очень немного подготовленных на Западе профессиональных анестезиологов, таких как г-н Yueqing Ma из Объединенного медицинского колледжа в Пекине, могли взяться за проведение клинической анестезии в Китае.

После образования Китайской народной республики в 1949 г. несколько ранних пионеров – таких как Jue Wu и Xingfang Li из Шанхая и Rong Xie, Deyan Shang и Huiying Tan из Пекина – вернулись из США и Европы, чтобы помочь своей стране в становлении современной анестезии.

Рис. 3-3 Маска Ombredanne

В 1950-е гг. в Китае была доступна только простая анестезия, такая например, как эфирный капельный наркоз, эндотрахеальная анестезия и простая спинальная анестезия прокаином. Постепенно внедрялись периферическая блокада нервов и продленная эпидуральная анестезия.

С 1950-х по 1980-е гг. в Китае наиболее обычными методами анестезии были комбинированная внутривенная анестезия прокаином и продленная эпидуральная анестезия. Когда в 1960-х гг. анестетики и средства мониторинга стали малодоступны, китайские анестезиологи попытались развивать акупунктурную анестезию, основанную на механизмах облегчения боли в традициях китайской акупунктуры. Кроме того, в 1970-е гг. китайские анестезиологи исследовали анестетический эффект растений, используемых в китайской народной медицине. Однако, начиная с конца 1970-х гг., благодаря успешной реформе и более открытой политике правительства, в Китае было внедрено множество новых анестезиологических препаратов и приборов. К этому времени анестезия иглоукалыванием и травами утратила свое клиническое значение из-за недостаточной эффективности при снятии боли и осложнений.

Подъем профессионального уровня анестезии. Китайские анестезиологи начали поднимать свой уровень уже в 1950-х гг., когда они принимали участие в спасении тяжело больных пациентов средствами сердечно-легочной реанимации. Например, в 1959 г. профессор Yuanchang Wang из Tianjin Medical College поделился своим опытом через китайский журнал хирургии, сообщив, что женщину, жизнь которой была в опасности во время кесарева сечения, спасли компрессиями грудной клетки. Частично под влиянием анестезиологов с 1970-х гг. отделения интенсивной терапии и палаты пробуждения постепенно были учреждены во многих китайских больницах.

Китай участвовал также в многочисленных международных и профессиональных съездах (Рис. 3-4). Первая национальная конференция анестезиологов состоялась в Нанкине в 1964 г.; на ней развитие и успехи китайской анестезиологии подверглись системному переосмысле-

* В коллекции кафедры анестезиологии и реаниматологии им. В.Л. Ваневского хранится маска Ombredanne производства Харьковского завода медаппаратуры, выпущенная в 1953 г., заводской номер 1127 *(Прим. гл. ред. пер.)*

Рис. 3-4 A, Участники первой национальной конференции анестезиологов, Нанкин, 1964. **B,** Участники второй национальной конференции анестезиологов, Харбин, 1979; во время этой конференции было основано Китайское общество анестезиологов (КОА)

нию. В 1979 г. на Второй национальной конференции в Харбине было основано Китайское общество анестезиологов (КОА). Профессор Deyan Shang был избран президентом первого комитета КОА. С тех пор конференции общества собираются каждые 3-4 года.

В этот же период была предпринята новая попытка публикаций на профессиональную тематику, из них наиболее значительные принадлежат профессору Jue Wu, ведущему китайскому специалисту-анестезиологу. Он стал главным редактором журналов «Клиническая анестезиология» в 1954 г. и «Практическая анестезиология» в 1976 г.

Западная медицина, представленная США, также помогла поднять развитие медицины в Китае на современный уровень. Хорошим примером может служить госпиталь Объединенного медицинского колледжа в Пекине (PUMC), который был основан на средства фонда Рокфеллера в 1917 г. Даже в наше время этот госпиталь все еще считается «башней из слоновой кости» в китайской медицине. Несколько профессоров из PUMC переехали в 1949 г. из Пекина на Тайвань; некоторые из переехавших сменили свою специализацию – перешли из хирургии в анестезиологию и стали там первыми практикующими анестезиологами. Они внесли важный вклад в основу и развитие современной медицины на Тайване.

Современный период: фундаментальные основы современной анестезии в мире

Последние 25 лет были волнующим периодом для анестезиологии, в основном из-за того, что возможность делиться клиническим и практическим опытом сделала практику надежнее и лучше, чем когда-либо.

Ныне все анестезиологи вне зависимости от того, где они исполняют свои обязанности, могут получить доступ к информации, необходимой для проведения безопасной анестезии. Однако в мире все еще есть регионы, где недоступны оборудование или препараты, которые нужны, чтобы, используя их, применить свои знания. Эта часть главы описывает основы: роли и обязанности; доступные технические средства и оборудование, образование и аккредитация, профессиональные общества и исследования, которые проводят анестезиологи во всем мире.

Роли и обязанности анестезиологов

India (Deepak K. Tempe)

В Индии только квалифицированный анестезиолог или обучаемый под руководством опытного анестезиолога

могут осуществлять анестезию. В некоторых штатах, таких как Дели, правительство издало приказ, который гласит, что «анестезия должна проводиться квалифицированным анестезиологом, т.е. анестезиологом с квалификацией последипломного образования, который активно работает в своей области».

Служебные обязанности и ответственность анестезиологов эволюционировали, но не были четко очерчены ни ISA, ни министерством здравоохранения. Тем не менее, сейчас общепризнано, что работа анестезиологов не ограничивается операционной. Обычно анестезиологи Индии участвуют в оказании следующих видов помощи: (1) предоперационная оценка состояния пациента и подготовка его к операции; (2) периоперационное лечение пациентов; (3) периоперационное обезболивание; (4) лечение критических пациентов; (5) лечение острой, хронической и онкологической боли; (6) владение и обучение навыкам реанимации; (7) обеспечение амбулаторной анестезии; (8) участие в административной деятельности для учреждения и управления организаций здравоохранения; (9) координация работы больницы в чрезвычайных ситуациях; (10) обучение и стажировка медицинского и парамедицинского персонала.

В добавление к только что перечисленным служебным обязанностям, природные и рукотворные катастрофы доставляют анестезиологам новые проблемы. Благодаря способности анестезиологов осуществлять меры по поддержанию жизни в чрезвычайных ситуациях, их мастерству в выхаживании послеоперационных больных, анестезиологи были на переднем крае спасательных работ в Гуджрате во время катастрофы, вызванной землетрясением и цунами; они активно участвовали в развертывании полевых госпиталей на месте, обеспечивая помощь пострадавшим. Подобным образом, во время взрывов в Мумбаи и Дели, анестезиологи сыграли ведущую роль в обеспечении неотложных хирургических операций и постоперационного выхаживания.

Оценка предоперационного состояния пациентов. Несмотря на то, что предоперационная оценка ситуации и подготовка пациента являются неотъемлемыми компонентами безопасной хирургии, до недавнего времени в Индии не существовало ни одной специализированной предоперационной клиники анестезиологии (*англ. сокр.* PAC). Положение дел начало меняться в начале 1980-х гг., а в настоящее время почти все больницы располагают специализированными PAC, где всех больных сканируют перед хирургическим вмешательством (включая амбулаторных больных). PAC приобрели возросшее влияние из-за роста сердечно-сосудистых и других системных заболеваний у хирургических больных. В PAC анестезиологи пересматривают и оптимизируют лечение других системных заболеваний, наряду с тем, что выявляют новые болезни и проблемы со здоровьем. В добавление к тому, что они улучшают результаты лечения, PAC помогают установить взаимоотношения между врачом и пациентом и осведомленность пациентов в отношении анестезии. Некоторые больницы запустили программу по ознакомлению, в рамках которой пациентам и их родственникам читают лекции (с иллюстрациями), чтобы они знали о тех анестезиологических методиках и процедурах, которым им предстоит подвергнуться.

Операционная. Операционные – это главная опора анестезиологической практики. Но из-за того, что они являются основными потребителями средств больницы – равно как и важнейшим источником дохода в частных госпиталях, – наиболее эффективное управление ими является императивом. В то же время не существует никакого согласия в том, что́ именно считать идеальной системой, способной обеспечить эффективность в этой области. Анестезиолог активно участвует в усилиях повысить эффективность, особенно в попытках распознать ургентность и составить рациональный график очередности ургентных и критических больных. Безопасность – еще одна забота. Профессиональные риски анестезиологов (особенно связанные с травмами иглами), равно как и другого персонала, работающего в операционной, общепризнаны, и предотвращение таких рисков для здоровья стало важной темой дискуссий.

Палата пробуждения и блоки послеоперационной интенсивной терапии (БИТ). Тщательно продуманное лечение пациентов после операции – критический элемент успеха хирургии. В настоящее время пациента (после операции) переводят либо в палату пробуждения, либо в ОИТ. Некое подобие ОИТ или палаты пробуждения существует теперь почти во всех больших больницах в Индии. При этом терминология не упорядочена, поэтому выражения «послеоперационное отделение», «палата пробуждения», «ОИТ» и «специализированные анестезиологические блоки» в клиниках часто означают одно и то же. В некоторых госпиталях, особенно в тех, где большие и сложные операции, требующие послеоперационного интенсивного лечения, проводятся нерегулярно, нет и разграничения между ОИТ и палатой пробуждения. Единая зона, определенная как палата пробуждения, используется для обеих целей.

Если отличие все-таки существует, то решение, куда направить больного после операции, диктуется тяжестью заболевания. Если пациент болен серьезно и нуждается в вентиляции и тщательном мониторинге гемодинамики, то пациент переводится в ОИТ. Если же механическая вентиляция и продленный гемодинамический мониторинг не требуются, пациента переводят в палату пробуждения, которая может являться эквивалентом блока постанестетической помощи (PACU). Пациенты, подвергающиеся амбулаторной хирургии (если таковая практикуется в данной больнице), также переводятся в палату пробуждения, прежде чем их отпустят домой.

Бóльшая часть палат пробуждения находится на попечении анестезиолога, что касается ОИТ, иногда им заведует анестезиолог, иногда – нет. Практика варьирует от места к месту, и в основе ее выбора логистика лежит чаще, чем какие-либо определенные правила.

Амбулаторное лечение и другие сферы. Хотя признано и приветствуется, что амбулаторная помощь является самостоятельной возможностью для большого числа пациентов, она не используется так широко, как следовало бы. Представить точные цифры трудно, но в общем практикуют этот способ лечения в основном частные или корпоративные больницы. Количество государственных больниц с использованием амбулаторного лечения относительно невелико, причины в основном кроются в логистике. Вполне вероятно, однако, что эта ситуация может измениться с возрастающей доступностью средств короткого анестетического действия и современных технических средств хирургии (инструменты для минимально инвазивной хирургии). Сокращение издержек пациентов и больниц и ускорение оборота пациентов стали основными факторами, влияющими на заинтересованность в амбулаторном лечении. Разногласия в вопросе о безопасности, связанной с амбулаторным лечением, общепризнаны, но не существует никаких указаний или рекомендаций на этот счет со стороны ISA или другого регулирующего органа.

Анестезиологическое пособие часто требуется также и в нескольких других сферах, за пределами операционной. Обычно эти зоны менее привычны для большинства анестезиологов, и у них меньший доступ к обычным техническим средствам, чем в операционной. Однако распространение этих зон увеличило спрос на нашу профессию. Области, где анестезия играет все более заметную роль, включают: радиологические кабинеты (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, инвазивная радиология), лаборатории инвазивной кардиологии, электрофизиологические лаборатории, кабинеты эндоскопии и лаборатории электросудорожной терапии. В бóльшей части этих зон пациентам требуется седация, но при некоторых длительных процедурах – таких как магнитно-резонансная томография (МРТ) и некоторых инвазивных процедурах – пациенты часто становятся беспокойными, и им может потребоваться общая анестезия. Кроме того, может оказаться необходимым специальное оборудование, такое, как совместимые с МРТ длинные дыхательные контуры. Для поддержания стандартов безопасности анестезиологам следует тщательно вникнуть в эту область.

Медицина критических состояний. Поначалу центром внимания анестезиологов у критических больных была респираторная терапия, поскольку анестезиологи хорошо осведомлены в кардиореспираторной физиологии и управлении вентиляцией. Далее, лечение критических пациентов всегда рассматривалось как продолжение той работы, которую анестезиологи выполняют в операционной. Следовательно, анестезиологи вели пациентов, получающих управляемую вентиляцию посредством вентилятора, и, в конечном счете, отлучали пациентов от механической вентиляции.

Позднее, однако, стало очевидным, что респираторная функция является только одной стороной дела (хотя чрезвычайно важной!) в лечении критических больных. Поэтому анестезиологи стали хорошо осведомленными специалистами в сердечно-сосудистой поддержке, питании, инфекции и различных диагностических процедурах. Однако интерес анестезиологов к медицине критических состояний то рос, то уменьшался, и в эту область вступили другие специалисты. В настоящее время руководство блоками лечения критических состояний в Индии имеет тенденцию к расщеплению: некоторыми управляют врачи, не имеющие практики в анестезии, другими руководят анестезиологи.

Существует широко распространенное мнение, что ОИТ должны руководить специалисты, посвящающие все свое рабочее время лечению критически больных пациентов. Этот консенсус включает в себя три ключевых пункта: 1) отвечать за ОИТ должен специалист-эксперт независимо от его специализации (если он не обладает квалификацией в интенсивной терапии); 2) каждая больница может заниматься практической деятельностью в той мере, в какой ей доступны обученные или опытные специалисты, с первостепенной целью – обеспечить наилучшее лечение; 3) лечение критически больных пациентов – это всегда работа в команде, и поощряется практика принимать советы разных экспертов при лечении каждого отдельного пациента с целью достижения наилучших результатов.

В Индии подготовка специалистов в области критической медицины давно была частью программы резидентуры по анестезиологии, но в 2001 г. Национальный экзаменационный совет ввел двухгодичную программу стажировки в области критической медицины в шести учреждениях, расположенных в разных районах страны; к настоящему моменту число этих заведений выросло до 25. Анестезиологи, пульмонологи и врачи общей практики имеют право быть соискателями этой программы. Очевидно, что число таких специализированных интенсивистов недостаточно для обеспечения ими отделений интенсивной терапии, которые выросли «как грибы» по всей стране, так что существует некое расхождение в количестве персонала и нуждающихся в нем критически больных людей.

Подводя итоги – медицина критических состояний возникла в Индии как новая специальность, но она все еще развивается. Из-за того, что число лиц, обладающих квалификацией в области критической медицины, недостаточно, чтобы обеспечить всех нуждающихся в ней в настоящее время, медициной критических состояний продолжают заниматься анестезиологи и врачи, интересующиеся этой специальностью. Из общего числа 25 обучающих центров анестезиологи руководят примерно половиной, за ними следуют терапевты (30%) и пульмонологи (20%). Тот факт, что все центры, работающие по этой программе, заполнены, предполагает растущий интерес к этой специальности.

Лечение боли. Интерес к лечению боли, как острой, так и хронической, вырос за последние 20 лет. Тем не менее, эта специализация в Индии находится в младенческом состоянии; число клиник, занимающихся лечением боли, ограничено, а никакой официальной программы не существует. Центр внимания в основном был сфокусирован на лечении хронической боли, включая онкологическую. Большинство отделений анестезиологии выполняют блокады нервов, в нескольких из них практикуется акупунктура. Однако очень мало отделений, где есть технические средства для проведения таких процедур, как радиочастотная абляция, имплантация интратекальных помп или электростимуляция спинного мозга. Сейчас упор делается на то, чтобы рассматривать боль как болезнь, особенно у пациентов, страдающих неврологическими заболеваниями, или у онкологических больных в терминальной стадии, когда единственная форма лечения – это облегчение боли.

Растущий интерес проявляется также к умению справляться с острой болью, включая возможность обеспечения пациенту обезболивания путем хирургического вмешательства. В конце концов, ВОЗ в наше время рассматривает боль как пятый признак жизни, а обезболивание – как основное гуманитарное право. Различные средства и оборудования (помпы для контролируемой пациентом аналгезии, интратекальные, эпидуральные и интраплевральные технологии) могут в настоящее время предложить возможность относительно безболезненного проведения хирургического вмешательства. Действительно, умение справляться с острой болью в течение всего послеоперационного периода имеет первостепенное значение для всех отделений анестезиологии, и это умение активно практикуется в палатах пробуждения и отделениях послеоперационного выхаживания. В Индии, однако, еще многое предстоит сделать в области лечения боли. Индийское общество изучения боли было сформировано в конце 1980-х гг. и в настоящее время насчитывает 3200 членов. Общество работает с целью усовершенствовать методы лечения боли, но специалисты сталкиваются с серьезными проблемами, в основном из-за нехватки знаний. Ожидается внедрение новых возможностей обезболивания.

Россия (Olga Afonin)

Вплоть до 1980-х гг. система анестезиологического образования в России не была унифицирована и подразделялась

на курсы для медицинских сестер-анестезистов и последипломного образования для врачей, что включало в себя либо 1 год интернатуры, либо 2 года ординатуры (аналог резидентуры) по анестезиологии. Все программы включали интенсивную терапию (реаниматологию) в качестве обязательной части образования. Практиканты работали в операционных и ОИТ под руководством штатных врачей и слушали обязательный курс лекций. Поощрялось и самообразование. После завершения обучения выпускники сдавали устный квалификационный экзамен, и тогда им вручался диплом врача анестезиолога-реаниматолога.

Качество обучения и длительность практической работы очень сильно разнились от программы к программе, а универсально принятых стандартизированных экзаменов не существовало. Многие добросовестные анестезиологи поступали на дополнительные курсы «повышения квалификации» в Медицинскую академию последипломного образования. Однако находились также «специалисты», образование которых завершалось окончанием курсов.

К концу 1980-х гг. стало ясно, что за качеством образования приходится следить, а необходимость стандартизации экзаменов – после дискуссий – была принята к исполнению. Между тем, так называемый «железный занавес» стал частично проницаемым для некой информации о принятых стандартах обучения и лечения больных в других странах. Будущее сулило улучшение, но ненадолго. «Эра стагнации» в 1980-х гг. привела к экономической нестабильности и постепенному разрушению политических структур. К концу 1980-х гг. коммунистические лидеры начали большие реформы в попытке оживить экономическую систему страны, что привело к развалу Советского Союза.

В свою очередь, постоянная финансовая поддержка правительством всей системы здравоохранения совсем ослабла, а потом и исчезла. Все финансово неокупаемые программы – научно-исследовательская деятельность, образование, развитие новых технологий или методик образования – были заморожены. Системы здравоохранения, финансируемой государством, больше не существовало. Многие специалисты были вынуждены уйти из профессии, чтобы их семьи могли выжить. Частный сектор экономики был в самом начале своего развития, а огромное большинство населения не могло позволить себе лечиться частным образом. Зачастую пациентов просили приносить с собой средства, которые требовались для их лечения, даже для хирургических операций, и очень часто люди умирали в результате отсутствия надлежащего лекарства или правильного лечения. Такое положение дел продолжалось до середины 1990-х гг., когда обстановка начала меняться. Ущерб, однако, не был полностью преодолен, даже по сей день.

Что касается настоящего, анестезиологическое образование в России все еще требует пересмотра и улучшений. Существует необходимость в структурированной программе для ординатуры, которая обучала бы стандартам, принятым в мире, таким, которые основываются на десятилетиях опыта безопасной анестезиологической практики. Академия последипломного образования ввела недавно новые стандартизированные тесты, сравнимые с международно-принятыми выпускными экзаменами; эти тесты позволят объективно оценивать знания вновь выпускаемых анестезиологов.

При всем этом, за исключением очень немногих медицинских центров, большинство анестезиологов вынуждены практиковать свое искусство чрезвычайно инвазивной и, возможно, даже опасной науки без достаточного мониторинга. Пульсоксиметры, газовые анализаторы и капнографы во многих медицинских учреждениях все еще представляют собой предметы роскоши. Правительство вновь финансирует медицинскую науку, но она все еще является предметом доброй воли врачей, которые выкраивают время для исследований из своей частной жизни. Российские анестезиологи совместно с медиками других специальностей доводили до сведения правительства свою озабоченность. Министерство здравоохранения приняло недавно новую национальную программу для улучшения медицинского обслуживания, но потребуются драматические меры и значительные вложения в здоровье российских граждан, чтобы страна могла достичь цели – надежной и безопасной системы здравоохранения в соответствии с международными стандартами. Статистика и опыт многих стран доказывают, что огромные начальные вложения оборачиваются для населения улучшениями в сфере уменьшения затрат на здравоохранение и затрат на лечение. Было бы отрадно видеть, как Россия, страна, которая внесла такой огромный вклад в зарождение и развитие медицины и анестезиологии, возвращается на международную сцену как равноправный партнер в деле продвижения всех форм медицинской науки и искусства.

Южная Америка (Guillermo Lema)

За последние 50 лет анестезиологи включились в создание палат и отделений наблюдения после анестезии, а позднее стали ответственными за них, включая определение стандартов лечения в этих подразделениях. Педиатрическая и сердечно-сосудистая анестезия выполняется обычно врачами, имеющими специальную подготовку в этих сферах. Лечение боли и лечение критически больных пациентов отражают важные области, в которых влияние анестезиологов было очень существенным. Персонал, обученный анестезии, работает в большинстве этих сфер.

Другая область интересов – это выбор, который должны сделать многие врачи, включая анестезиологов: где работать – в общественной или частной больнице? Многие годы анестезиологи работали в общедоступных больницах. Частная практика появилась позже в маленьких клиниках и других учреждениях, при этом обычно анестезиологи утром работали в общественных больницах. В наше время анестезиологи тяготеют к работе в какой-нибудь одной больнице – либо в общедоступной, либо в частной.

Финансовые группы владеют большей частью частных клиник и управляют ими по строгим критериям рентабельности. Там существуют очень строгие профессиональные обязанности, и результат ценообразования выходит очень жестким. Анестезиологи, равно как и другие специалисты, утратили контроль над этими учреждениями, хотя некоторые из них посвящают свое время административным обязанностям.

Средства, выделяемые общедоступным больницам, увеличиваются, но пользы от этих ресурсов меньше, чем можно было бы ожидать, возможно, из-за централизованного и непрофессионального руководства. Таким образом, экономические ограничения и неадекватные условия для анестезиологов делают должности в общедоступной практике менее привлекательными, чем в частных учреждениях.

Юго–Восточная Азия (Florian R. Nuevo)

Ассоциация наций Юго–Восточной Азии (ASEAN) включает Бруней, Камбоджу, Индонезию, Лаос, Малайзию, Мьянму, Филиппины, Сингапур, Таиланд и Вьетнам. Ане-

стезиологи этого региона начинают принимать на себя обязанности за пределами операционных, одновременно сохраняя за собой присутствие в них.

Во-первых, заслужив авторитет своих коллег-медиков, анестезиологи стали важной частью бригад предоперационного лечения и лечения критических больных. Многие также осваивают лечение боли, что проложило путь к Ассоциации обществ лечения боли Юго–Восточной Азии, главной целью которой является дальнейшее продвижение в области изучения боли в этом регионе. Многие анестезиологи занимаются анестезией в сочетании с интенсивной терапией. Лечение в хосписах и паллиативная медицина являются теперь частью работы этой команды. В добавление к этому, анестезиологи ASEAN проявили себя лидерами в своих национальных медицинских организациях и стали существенными участниками процесса почти в каждой области терапевтического и хирургического лечения.

Однако когда мы оказываемся за пределами родильных и операционных залов, мы должны заставить себя чуть поостыть. Анестезиологи ASEAN должны оставаться сосредоточенными на работе в рамках того небольшого пространства операционных, где мы остаемся невоспетыми героями. Врачам-анестезиологам следует принимать на себя полную ответственность за охрану жизни всех пациентов, которые вручили нам само свое существование, подвергаясь диагностическим или лечебным процедурам, – во сне, обездвиженные, не в состоянии защитить себя от вреда, – мы принимаем на себя ответственность с надеждой на то, что когда пациенты обретут сознание, они будут не только излечены, но и утешены.

Европа (Lars I. Eriksson и Peter Simpson)
Главные сферы работы европейских отделений анестезиологии – это обеспечение анестезии в операционных, ведение пациентов после операции, медицина критических состояний, лечение боли, неотложная медицина и догоспитальное лечение. В некоторых странах, таких как Италия, Германия, Норвегия и Соединенное Королевство, более 30% ежедневной активности анестезиологов посвящено лечению критических состояний, а в некоторых странах большая часть анестезиологов также вовлечена в лечение острой и хронической боли[18].

Выполнение анестезии в операционных по большей части исполняется анестезиологами и сестрами-анестезистами, хотя число операционных, укомплектованных сестрами-анестезистами под наблюдением квалифицированного анестезиолога, варьируется от страны к стране. Недавний обзор выявил, что Греция, Ирландия, Италия, Испания, Соединенное Королевство, Литва, Босния–Герцеговина и Израиль не имеют программ для сестер-анестезистов[18]. Во всех остающихся странах число сестер-анестезистов на каждые 100 000 населения варьирует очень сильно, от 0,7 в Албании до 4,9 в Турции и 106,4 в Люксембурге. В большинстве стран Западной Европы (за исключением Люксембурга и Швейцарии) сестры-анестезисты сдают официальный экзамен перед выпуском.

По оценкам, следующим из отчетов стран Западной Европы, более 70% времени в клинике (в среднем) врачи тратят на обеспечение анестезии в операционных, около 20% – на критических больных, 5% – на лечение боли и 5% – на догоспитальное лечение[18]. Похожее распределение рабочего времени выявлено в европейских странах, не входящих в Европейский Союз (ЕС), в том числе в бывших странах Восточной Европы. Несмотря на то, что большинство отделений интенсивной терапии укомплектовано анестезиологами, проявляющими интерес к стажировке в области медицины критических состояний и связанных с отделениями анестезии, в некоторых странах растущее число ОИТ комплектуется узкими специалистами в этой сфере.

Условия и оборудование

Индия (Deepak K. Tempe)
В Индии переход от анестезии капельным дозированием хлороформа и эфира к высоким технологиям – анестезиологические рабочие станции, мониторы, ОИТ, палаты пробуждения, клиники лечения боли и клиники преднаркозного осмотра – почти завершен. На самом деле, операционные в Индии подверглись огромным переменам за последние два-три десятилетия. Современные операционные имеют полностью модульную структуру, с высокотехнологичными рабочими местами анестезии, системами мониторинга и онлайновыми рабочими сетями, включающими различное используемое оборудование. Такая перемена произошла главным образом благодаря частным инвестициям и управлению здравоохранением. Эти корпоративные больницы выстроили операционные, оборудованные по последнему слову техники, которые соответствуют лучшим операционным мира.

Следует помнить, однако, что, как многое другое в Индии, разнообразие – это отличительный признак и в системе здравоохранения. Хотя корпоративные и другие частные больницы владеют превосходными операционными, государственные – за исключением тех, что расположены в Дели и Мумбаи, – могут и не иметь таковых. В общем, государственные больницы обслуживают обычное население и переполнены, а списки ожидающих своей очереди длинны. Ситуация, особенно в сельских регионах, далека от высшей оценки, потому что эти места обычно имеют только примитивные учреждения здравоохранения базового уровня, а операционные оборудованы настолько, чтобы только-только справиться с незначительными хирургическими процедурами. Таким образом, в Индии все еще можно видеть несколько уровней операционных, и можно надеяться, что это разнообразие со временем постепенно перейдет в единообразие по лучшим образцам.

Период времени от дней, когда Махатма Ганди был оперирован под капельным наркозом с использованием хлороформа, до настоящего времени, был заполнен проблемами и тревогами. Однако доставляет удовольствие понимание того, что в Индии подвижки в анестезиологии шли в ногу со временем. Представьте, что не так давно действующий премьер-министр д-р Манмохан Сингх перенес простатэктомию во Всеиндийском институте медицинских наук (AIIMS). Во время этой операции анестезиологи обеспечили общую анестезию с использованием таких препаратов, как фентанил, мидазолам, севофлуран и атракуриум, и с полным мониторингом. Кроме того, в послеоперационном обезболивании они использовали дозатор для контролируемой пациентом аналгезии.

Ближний Восток (Anis Baraka)
Наркозная аппаратура, мониторинговое оборудование и используемые анестетики соответствуют международным стандартам, принятым международными обще-

ствами, такими как ASA. Рис. 3-5 показывает операционную и иллюстрирует мониторинг пациента, подвергающегося искусственному кровообращению при коронарном шунтировании в Американском университете Бейрутского медицинского центра, обладающем современным анестезиологическим оборудованием.

Южная Америка (Guillermo Lema)

В Южной Америке, как и в других регионах мира, материальные средства, инвестируемые в медицину и анестезию, зависят от экономической ситуации в каждой данной стране. Огромная несоразмерность в экономическом росте между странами в этом регионе привела к значительной разнице в общественных средствах, выделяемых для здравоохранения, что создало разные условия для руководства общественным здравоохранением. Более того, анестезия представляла собой относительно незначительный приоритет для правительств многих стран, так как правительства часто воспринимают анестезию как очень дорогую (из-за высокой стоимости технологий) службу, имеющую небольшое влияние на улучшение здравоохранения в целом.

Тем не менее, страны с анестезией как развитой специальностью (Аргентина, Бразилия, Колумбия, Чили и Уругвай) имеют современное оборудование, передовую мониторинговую технологию и доступ к анестетикам всех типов, вспомогательные лекарства, сравнимые с теми, которыми владеют США и Европа. Методики анестезии варьируются, и на практике используется много различных типов. Анестезия с помощью летучих анестетиков использовалась широко уже много лет во всех этих странах. Тотальная внутривенная анестезия тоже является обычной процедурой в наше время, а местная анестезия применяется очень широко. Другие страны – из-за нехватки средств – практикуют более примитивную анестезию. Однако вне зависимости от финансов всем анестезиологам Южной Америки требуется строго следить за ограничением ценовых издержек. Фактически, эта ситуация распространена по всему миру.

Уганда и Тропическая Африка (D.G. Bogod)

Отчеты более чем четверти практикующих анестезиологов Уганды в 2007 г. показали: 23% врачей полагали, что их оснащение отвечает всем широко принятым минимальным стандартам для проведения безопасной анестезии у взрослых. Подотчетные категории врачей включали в свои обзоры доступ к современной информации, к базовому оборудованию операционных и самому базовому набору анестетических средств. Только 13% полагали, что их служба отвечает базовым требованиям в сфере педиатрической анестезии.[19]

Что касается технологий спинальной анестезии, то более половины опрошенных анестезиологов не имели регулярного доступа к необходимым местным анестетикам, а у других не было готового запаса спинальных игл. Только 23% врачей смогли дать гарантию, что они могут найти щетку для чистки своих трахеальных трубок в перерывах между процедурами.[19]

Почти все респонденты (94%) сказали, что у них нет средств для безопасного проведения операции кесарева сечения у женщин во время родов. Более трех четвертей не имели надежного доступа к сульфату магния, а половина из них сказала, что они никогда не могли его достать.[19]

D.G. Bogod, главный редактор журнала «Анестезия», писал в своей редакторской колонке номера, где были опубликованы эти цифры:

Рис. 3-5 Операционная в Американском университете Бейрутского медицинского центра

«Цифры, раскрытые в этом отчете, показывают, что несмотря на самые большие усилия всех тех, кто в это вовлечен, 27 млн угандийцев по существу участвуют в лотерее каждый раз, когда они подвергаются анестезии – в лотерее с ничтожными шансами счастливого результата. Чего авторы не могут сказать нам, так это ограничивается ли эта проблема только Угандой… Было бы нелепо пытаться экстраполировать от одной страны к другой, но маловероятно, что данные по Уганде невероятным образом отличаются от большей части областей, лежащих к югу от Сахары… Если ситуация в Уганде плохая, то, скорее всего, она гораздо хуже в Эфиопии, Сомали, Танзании и многих других соседних странах».[19]

Япония (Michiaki Yamakage)

Следующее резюме о практике и масштабе анестезии в Японии было взято с разрешения из *Journal of Anesthesia*.[20]

«В 1980-х гг. общая анестезия в основном проводилась с использованием галотана или энфлурана с закисью азота. Фентанил, опиоидный аналгетик, был также доступен, но использовался редко из-за того, что, как полагали, он затягивает пробуждение. В то время эпидуральная анестезия использовалась чаще, чем теперь. Например, цервикальная эпидуральная анестезия обычно использовалась в хирургии верхних конечностей или при раке молочной железы. Единственно доступными внутривенными анестетиками в то время были тиамилал и кетамин, которые назначали астматикам, несмотря на то, что, как было известно, они вызывают увеличение секреции. Деполяризующий миорелаксант сукцинилхолин использовали для проведения индукции анестезии, а недеполяризующий миорелаксант панкуроний был единственно доступным для ее поддержания. В 1980-е гг. еще не было настороженности в отношении усугубления острой почечной недостаточности во время экстренной операции, и некоторые пациенты долго не восстанавливались после хирургического вмешательства из-за пролонгированного действия панкурония.

С 1980-х гг. в Японии стали доступными различные анестетики. Эта доступность большого набора анестетических препаратов наряду с развитием анестезиологических мониторов сделала анестезию намного более безопасной и более комфортной процедурой для пациентов. Япония, однако (быть может, благодаря ее уникальной медицинской системе), отстает от США и Европы в том, что касается применения анестетиков, за исключением севофлурана. Ультракороткодействующий опиоидный аналгетик ремифентанил наконец-то был выпущен в Японии, а быстродействующий недеполяризующий миорелаксант рокуроний, как ожидают, вскоре станет доступным. Селективно связывающий миорелаксанты препарат сугаммадекс, который в настоящее время используется в III фазе клинических испытаний во всем мире, также, как ожидается, будет одобрен для клинического использования.

Общая анестезия с использованием ларингеальной маски для управления проходимостью дыхательных путей в Японии возрастает соответственно продвижению этого метода и широко распространенному использованию ProSeal (Laryngeal Mask, Великобритания), которая обладает высоким герметизмом. Показания к использованию этого метода зависят от анестезиолога, хотя в общем он не используется для лапаротомии, торакотомии или продолжительной общей анестезии. Если устройство обладает хорошим герметизмом и может противостоять положительному давлению вентилятора, анестетическое пособие проводят на фоне искусственной вентиляции с использованием миорелаксантов. Применение ларингеальной маски, как ожидают, в дальнейшем расширится.

В США и Европе амбулаторная хирургия стала популярной из-за высокой стоимости госпитализации. В Японии, однако, к амбулаторной хирургии прибегают редко, так как большинство пациентов имеют государственные и частные медицинские страховки. Однако полагают, что продолжительность госпитализации станет короче с введением всеобъемлющей медицинской системы, хотя в настоящий момент невозможно предсказать, будет ли это влиять на используемые методы анестезии.

Методы, используемые для послеоперационной аналгезии, разнятся очень сильно между странами и между учреждениями в Японии. В США и Европе популярна контролируемая пациентом аналгезия, а только одни внутривенные опиоиды используются примерно у двух третей больных. Сочетание внутривенных опиоидов с эпидуральной аналгезией используется, по-видимому, только для пациентов, которые подверглись операции на верхнем этаже брюшной полости или торакотомии. В Японии эпидуральную аналгезию с или без внутривенных опиоидов применяют для снятия боли в послеоперационном периоде примерно у 50% пациентов. Когда применение фентанила посредством ионофореза (Ionsys; Ortho–McNeil, США), в настоящее время проходящее испытания, станет пригодным для клинического использования, методы, используемые для постоперационной аналгезии, могут подвергнуться огромным изменениям.

Наконец… число хирургических операций в специализированных больницах, включая университетские, в Японии скорее всего продолжит расти. Благодаря возрастающей продолжительности жизни пациентов и увеличению осложнений из-за несовместимости, число случаев, проводимых только под нервной блокадой или только под общей анестезией, тоже растет.

С выпуском в Японии ремифентанила, ожидаемым разрешением рокурония, а затем сугаммадекса и фентаниловой ионофорезной трансдермальной системы методы, используемые для анестезии, будут существенно меняться в будущем.

Сведений о клиническом использовании в Японии ксенона, идеального анестетика, и дексмедетомидина, не угнетающего дыхание седатика, нет или они противоречивы; связано это с их высокой стоимостью и пролонгированным действием или непредусмотренным способом применения, соответственно».

Образование, аккредитация и доступность специалистов

Индия (Deepak K. Tempe)

В Индии существуют главным образом два вида последипломной специализации по анестезиологии, которые может получить каждый. Первый – его обеспечивают медицинские анестезиологические колледжи – предлагает трехгодичную программу и звание MD в анестезиологии; он управляется Медицинским советом Индии (MCI), который следит за программой и другими стандартами обучения и практической подготовки. Второй вид осуществляется Национальным экзаменационным советом, который присуждает степень, называемую «Дипломант Национального Совета» (DNB). Кроме того, MCI упорядочивает получение диплома по анестезиологии (DA) после двухгодичной программы обучения в медицинских колледжах.

В 1992 г. постановили, что ни один новый медицинский колледж или последипломный курс не может быть открыт без предварительного одобрения MCI, а рекомендации этого Совета стали обязательными для всех медицинских колледжей. Таким образом, только и именно после добавления этого параграфа, известного как «10a», обучение и стажировка в медицинской сфере Индии были стандартизированы, а минимальные требования – закреплены. Авторитет MCI был еще более усилен решением Верховного Суда от 1998 г., который постановил, что предписания MCI обязательны и должны быть приняты всеми медицинскими колледжами в Индии. Что касается сегодняшнего дня, признание, присуждаемое MCI додипломным курсам, должно пересматриваться каждые 5 лет инспекционной группой MCI.

С последипломными курсами, однако, дело обстоит иначе. Сегодня учреждения, руководящие последипломным образованием, могут пользоваться преимуществом разового признания их Советом, но вскоре MCI введет процесс переаттестации для них через каждые 5 лет. Таким образом, обучение и стажировка в области анестезиологии в Индии стандартизированы через установление минимальных требований по всей стране в плане условий (пространство, технические средства, персонал, инфраструктура) и программ.

Развитие специальности. Интерес индийских студентов-медиков к специализации в анестезиологии за последнее десятилетие впечатляюще вырос. Кандидаты на последипломный курс в анестезиологии обычно допускались туда на основании баллов, полученных на экзамене MBBS. Теперь эта практика изменилась в том смысле, что проводят обычный вступительный экзамен, а допуск в область данного предмета дается на основе

репутации, приобретенной студентом. В нескольких штатах, таких как Дели, это стало практикой уже приблизительно 20 лет назад.

Табл. 3-1 показывает высшие и низшие категории, которые были допущены к экзамену по анестезиологии в рамках MD между 2002 и 2007 гг. в штатах Махараштра и Дели. Таблица демонстрирует, что среди студентов интерес к обучению и практике в анестезии растет. Причины роста могут быть объяснены расширением сферы анестезии (как обсуждалось ранее) и лучшими перспективами работы. Это может также соотноситься с нежеланием заниматься другими областями, такими как общая хирургия и общая терапия, что требует дальнейшей стажировки и специализации. В Дели анестезиология входит в 6 высших специальностей, предпочитаемых студентами-медиками, наряду с радиологией, дерматологией, педиатрией, ортопедией и гинекологией. Такая ситуация резко противоречит той, что была 10-15 лет назад, когда анестезиология была среди последних 5 предпочтений.

Всего в Индии сейчас 269 медицинских колледжей, которые располагают 30 000 мест для студентов и 9 100 – для постдипломников. Из этого последнего числа 612 мест приходится на соискание MD в анестезии и 528 мест на соискание DA в анестезии. Кроме того, Министерство здравоохранения и семейного социального обеспечения Индии признает DNB как квалификацию в данной области и приравнивает ее к последипломной ступени, присуждаемой другими индийскими университетами; для получения DNB в анестезиологии существует примерно 205 мест.

Одна из сложных задач – это распределение мест, в особенности потому, что неясно, сколько анестезиологов нужно Индии. Согласно одной оценке, в Индии приблизительно 28 000 анестезиологов, а стране требуется еще 7000 (эти данные сообщил тогдашний президент ISA на конгрессе специалистов в Уттар Прадеш в ноябре 2007 г.).

Ближний Восток (Anis Baraka)
Отделения анестезиологии в разных странах Ближнего Востока укомплектованы высокообразованным персоналом, аттестованным либо Арабским советом, либо иностранными академическими организациями, такими как Американский совет по анестезиологии США и факультет Королевского колледжа анестезиологов Соединенного Королевства.

Южная Америка (Guillermo Lema)
Обучение анестезиологов – это вопрос, вызывающий споры в Южной Америке. Во-первых, существует большое разногласие между взглядами анестезиологических обществ и взглядами правительства в отношении того, сколько анестезиологов требуется. Все страны континента обладают обучающими программами по анестезиологии разного качества. Некоторыми руководит государство, но большинством управляют университеты.

Не существует никаких дискуссий в отношении продолжительности времени обучения; вне зависимости от того, кто ведет программу, требуется 3 года для завершения обучения. Несколько стран к тому же имеют специфические научные организации под руководством университетов и научных обществ, которые могут поручиться за различные учреждения, где обучают анестезиологии. Однако есть учреждения без должной сертификации, где также учат резидентов, но постепенно их ограничивают в праве преподавания.

Правительствами и научными обществами требования к анестезиологам трактуются различно. Правительства проталкивают идею увеличения числа практикующих врачей, в то время как университеты предпочитают качество. Несмотря на эти различия, анестезиологи и их научные общества провели кампанию за бóльшие права в аккредитации. По данным автора, только две страны владеют такой программой по обучению анестезии, которая выполняется обществами анестезиологов; однако в этих странах конфликт с правительством даже острее.

Дальнейшее обучение анестезиологов проводится за границей, обычно в Европе, США или нескольких известных отделениях анестезиологии в Южной Америке: Буэнос–Айрес (Аргентина), Сан–Паулу (Бразилия) и Сантьяго (Чили).

Табл. 3-1 Общие результаты квалификации последипломных студентов, зарегистрировавшихся на программы по анестезиологии в Махараштре и Дели (20002-2007)

	Махараштра		Дели	
Год	Высшая категория	Низшая категория	Высшая категория	Низшая категория
2002	228	854	65	98
2004	Экзамена не было		53	96
2005	405	642	32	96
2006	160	606	33	99
2007	106	504	61	85

Примечание: общее число мест для последипломного образования по всем специальностям равняется 140 в Дели и 450 в Махараштре. Студенты часто готовятся к экзаменам в нескольких штатах, что, возможно, объясняет, почему последняя категория превосходит число мест в Махараштре

Китай (Yuguang Huang)
В медицинских университетах Китая в настоящее время существуют восьми-, семи- и пятилетние варианты выбора для обучения анестезиологии. Обычно специалисты приходят в анестезиологию после до- или последипломного образования. Система сестер-анестезистов в Китае популярностью не пользуется. В континентальном Китае сейчас служат 80000 профессионалов-анестезиологов (данные д-ра Шурен Ли, Почетного Президента КОА, 2007).

Юго–Восточная Азия (Florian R. Nuevo)
На Филиппинах процесс сертификации в анестезии включает три стадии: письменный экзамен, устный экзамен и экзамен по практическим навыкам. Каждый год проводится национальный внутриотделенческий экзамен по анестезии, что дает процентный рейтинг положения каждого обучаемого. Однако несмотря на то, что наше медицинское образование имеет американский привкус, взаимопризнания с США не существует. Специалист все еще должен подчиняться требованиям для получения лицензии или сдавать экзамен, предписанный США, чтобы быть в состоянии продолжать учебу в субспециализациях по анестезиологии. Таиланд, Сингапур, Малайзия и Индонезия имеют свою собственную систему сертификации; она по контексту и процессу ближе к европейской.

Для фундаментального образования в основах анестезиологии многие индонезийцы предпочитают уезжать на Филиппины. Кроме того, WFSA поддерживает региональный обучающий центр для стран Юго–Восточной Азии в Бангкоке (Таиланд). Центр называется Бангкокский региональный анестезиологический обучающий центр; он готовит анестезиологов для Лаоса, Мьянмы, Камбоджи и Монголии.

Анестезиологический центр для стран западного бассейна Тихого океана в Маниле (на Филиппинах) является совместной организацией Регионального отделения ВОЗ для Западного региона Тихого океана, Университета Филиппин, Китайского медицинского совета и WFSA. Этот центр проводит 11-месячный курс по анестезиологии и был открыт в январе 1970 г. Основной причиной для открытия этого центра было оказание помощи из-за нехватки в регионе надежных анестезиологов и акцентирование важности проведения безопасной анестезии. Центр этот не пытается дать полную программу обучения, скорее, его цель заключается в том, чтобы подчеркнуть значение базовых естественных наук для анестезиологии. Он создает фундамент для студентов, на котором можно строить свою карьеру с дальнейшей возможностью получить квалификацию специалиста-анестезиолога, если учиться дальше. Студенты приезжают в этот центр с островов Тихого океана, из Юго–Восточной Азии, Южной Азии, Гонконга, Тайваня, Кореи, Японии, Ирака, России и Судана. Эта программа прослужила региону 16 лет, и многие ее выпускники стали уважаемыми анестезиологами и внесли свой вклад в развитие программ по анестезиологии и безопасной анестезиологической помощи в своих странах. Если хочется учиться дальше или получить подготовку в анестезиологических субспециальностях, Сингапур и Малайзия – две страны, которые могут предложить такие специальные курсы.

В настоящее время только общества Малайзии, Сингапура и Филиппин имеют написанную монографию об основных рекомендациях минимальных требований для обеспечения безопасной анестезии. Правительство Малайзии поддерживает деятельность национальной системы медицинского аудита и включает в нее заслуженных врачей всех специальностей. Не считая Сингапура, большинство анестезиологических программ ASEAN пока не разработали качественную программу страхования. В действительности, у нас нет фактической региональной базы данных, чтобы суметь документировать и отследить заболеваемость и смертность, связанные с анестезией.

Организации, требования сертификации и формы признания анестезиологов в странах Юго–Восточной Азии суммированы в Табл. 3-2. Персонал, масштаб и типы анестезиологической практики показаны в Табл. 3-3.

Нехватка врачей-анестезиологов стала постоянной проблемой в густонаселенных странах Юго–Восточной Азии, таких как Индонезия, Филиппины, Таиланд. Филиппины обладают наибольшим числом врачей-анестезиологов в этом регионе, но имеется диспропорция в распределении квалифицированных анестезиологов; при этом большее их число обнаружено в урбанизированных зонах; большинство врачей предпочитает заниматься частной (не общественной) больничной практикой.

Одна из стратегий, с помощью которых можно попытаться решить нехватку персонала, – это проведение официальной подготовки сестер-анестезистов. В отличие от ситуации в США, где сестринские программы обучают сестер-анестезистов отдельно, как в Индонезии, так и в Таиланде разработали официальный курс для сестер-анестезистов. Этих сестер курируют врачи-анестезиологи, и существует ярко выраженная демаркационная линия между обязанностями врачей-анестезиологов и сестер-анестезистов. Таким образом, благодаря анестезиологической бригаде, состоящей из работающих сообща врачей и сестер, они справляются с вопиющей нуждой в анестезиологических услугах в Индонезии и Таиланде.

На Филиппинах практика с использованием сестер-анестезистов считается нелегальной. Она не допускается в стране Законом о лечении. Более того, Общество анестезиологов Филиппин утверждает, что анестезиология – это практика медицины, и оно не позволит сестрам осуществлять анестезиологическое лечение.

Довольно печально то, что медицинская практика в государственных больницах Филиппин неспособна обеспечить достойную зарплату, большинству тех, кто обеспечивает здравоохранение, включая врачей-анестезиологов. Миграция врачей в поисках лучших альтернатив «на более зеленые пастбища» – это реальность. С высоким спросом на сестер во всем мире также не является необычным явле-

Табл. 3-2 Организации, требования сертификации и формы признания анестезиологов в странах Юго–Восточной Азии

	Индонезия	**Малайзия**	**Филиппины**	**Сингапур**	**Таиланд**
Обучение	4 года додипломного образования 1,5 года интернатура 3,5 года резидентура	По образцу британского; строгий экзамен и требования продвижения	По образцу США 3 года резидентуры	По образцу британского строгий экзамен и требования продвижения	3 года резидентуры
Сертификация/ сертифицирующая организация/ непрерывное мед. образование	Коллегия индонезийских анестезиологов		Филиппинский совет анестезиологии	Сингапурское общество анестезиологов	Королевский колледж анестезиологов в Таиланде
Общества	Индонезийское общество анестезиологов и реаниматологов	Малазийское общество анестезиологов	Филиппинское общество анестезиологов	Сингапурское общество анестезиологов	
Роли за пределами операционной			Лечение критических состояний Лечение боли	Лечение критических состояний Лечение боли	
Признание равными/ достижения	Членство в нейроанестезии	Национальный день анестезиологов		Глава отделения интенсивной терапии	

Табл. 3-3 Персонал, масштаб и тип анестезиологической практики в странах Юго–Восточной Азии

	Индонезия	Малайзия	Филиппины	Сингапур	Таиланд
Персонал					
Врач-анестезиолог	Да	Да	Да	Да	Да
Сестра-анестезист	Да	Нет	Нет	Нет	Да
Масштаб практики					
Операционные*	Да	Да	Да	Да	Да
Интенсивная терапия	Да	Да	Медленно развивается	Да	Да
Лечение боли	Да	Да	Да	Да	Да
Тип практики					
Бригада анестезиологов (врачи, сестры, технический персонал)	Да (ведет работу врач)	Нет	Ограниченная бригадная практика (состоит из врачей)	Нет	Да (ведет работу врач)

*Включает анестезиологическое обеспечение стационара, амбулатории/офиса врача частной практики и диагностических процедур

нием в среде врачей то, что некоторые поступают на четырехгодичные курсы для получения степени бакалавра сестринского дела и решаются на миграцию, чтобы работать профессионально в качестве сестер.

Уганда/Тропическая Африка (D.G. Bogod)
В обзоре Hodges и соавт. оказался только 1 дипломированный анестезиолог среди 91 из тех, кто практикует анестезию и принял участие в этом опросе. Это означает, что, как это часто бывает в таких случаях, много обученных в Уганде врачей, возможно, уехали на Запад в поисках лучшей жизни для своих семей. Кроме того, по данным отчета, доступность современных учебников кажется неопределенной в лучшем случае; из тех, кого опрашивали, меньше половины имели доступ к таким текстам.[18]

Европа (Lars I. Eriksson и Peter Simpson)
Как географическая область, Европа состоит из более чем 30 стран, многие из которых в течение последнего десятилетия прошли динамический процесс вступления в Европейский Союз. Несмотря на то, что ядро европейских стран дало большой импульс для развития Союза на многие годы, несколько других стран, многие из которых принадлежали к бывшей Восточной Европе, все еще являются кандидатами или потенциальными кандидатами на вступление в Евросоюз. Европа поэтому представляет собой разнородный регион и группу стран, что и отражено в большом разбросе медицинских систем, научной деятельности и образовании, равно как в языке и культуре. На протяжении многих лет постоянное расширение стран, ассоциированных в Союз, неизбежно влияло на финансовую, денежную и образовательную системы в других странах – членах Союза. Это также неминуемо изменило системы здравоохранения и дало новый импульс возросшей миграции квалифицированных работников здравоохранения и научных работников между странами-участниками Союза. Частично из-за большого разнообразия в социальном обеспечении и финансовых системах между Восточной Европой и традиционными странами Западной Европы, миграция работников здравоохранения лишила многие страны с низкими доходами их собственного медицинского персонала. Кроме того, новые нормативные акты стран Западной Европы относительно продолжительности рабочего дня привели к возросшему спросу на врачей, а взятые вместе эти два фактора поощрили эмиграцию из восточноевропейских стран. В целом, многие изменения, привнесенные интеграцией новых стран в ЕС, продолжают оказывать влияние на медицинскую практику Европы, и в этом контексте практика анестезиологии не представляет исключения.

Среднее число анестезиологов в странах Западной Европы увеличилось за последнее десятилетие от 10,8 до 14,5 на 100 000 населения.[18,21] По контрасту с этим, среди стран Восточной Европы, не входящих в ЕС, среднее число анестезиологов в настоящее время составляет 6,1 на 100 000 человек.[18] Таким образом, существует большая вариабельность как в предложении, так и в спросе на анестезиологов в странах Европы.

В большинстве европейских стран система здравоохранения финансируется правительством, хотя существуют местные исключения из этого правила. В то время как более 50% анестезиологов в некоторых западно-европейских странах (Люксембург, Нидерланды) заняты частной практикой, анестезиологи Скандинавии и Соединенного Королевства редко (менее 5%) работают в частном секторе.

Европейский диплом в анестезиологии и интенсивной терапии (EDA). Получение диплома EDA, введенного в 1984 г., связано со сдачей экзамена, состоящего из двух частей и ставящего целью всеобъемлющий тест знаний в области анестезиологии, медицины критических состояний и лечения боли. Он обеспечивает международный европейский стандарт, который позволяет гармонизировать обучение и оценку знаний во всех европейских странах; он используется некоторыми государствами (Швейцария, Австрия, Венгрия и Польша) как часть их внутренней экзаменационной структуры. Обе части экзамена проводятся в предназначенных для этого центрах в разных частях Европы, в зависимости от спроса на экзамен. Часть I состоит из вопросов множественного выбора на английском, французском, немецком, итальянском, испанском и русском языках. Она составлена из двух частей; одна посвящена базисной физиологии, фармакологии, физике, клиническим измерениям и статистике, а другая – клинической практике, связанной с анестезией и ее областями субспециализации. Предполагается, что этот экзамен сдают приблизительно после двух лет обучения по анестезиологии. Часть II состоит из четырех устных экзаменов, каждый из которых принимают два экзаменатора, смягчающих друг друга. Основные направ-

ления в содержании этих устных экзаменов определяются экзаменационным комитетом, а каждый экзамен еще раз поделен на клиническую практику, медицину критических состояний и общую анестезию. Экзаменующиеся могут выбирать язык, на котором они желают сдавать экзамен в рамках ограничений, доступных в экзаменационном центре.

Успех по второй части экзамена, которая эквивалентна экзамену, завершающему обучение, дает кандидату возможность получения EDA. Поскольку EDA – это оценка знаний в анестезиологии, он никак не может заменить местную оценку навыков, профессиональных отношений и образа действий, которые в каждой стране проводятся в соответствии с местной системой и которые являются требованием для того, чтобы человек мог быть включен в регистр специалистов своей страны. В связи с тем, что включение индивидуума в национальный регистр специалистов необходимо до вручения EDA, понятно, что любой, сдавший часть II экзамена, также вынужден обеспечить свидетельство о регистрации в списке специалистов до получения самого EDA. Таким образом, экзамен на EDA – это тест знаний, встроенных и зависящих от оценки клинических навыков и отношений, что обеспечивается национальной программой обучения и стажировки.

В добавление к самому экзамену, существует также право для тех, кто сам желает оценить свой уровень знаний и сдать часть I экзамена на EDA в качестве тренировки при прохождении обучения за гораздо меньшую плату. Это позволяет не только дать персональную оценку своим знаниям, но также включает обратную связь, детализированную по отдельным пунктам экзамена так, что кандидаты могут сами оценить свою собственную работу – как в сравнении с равными им национальными группами, так и в сравнении с кандидатами из других частей Европы; они могут сделать это в областях таких узких, как сердечно-сосудистая физиология и другие сферы.

Совместная программа ESA/EBA посещения госпиталей и аккредитации (HVAP). Программа HVAP начала действовать с января 1996 г. в качестве постоянного объединенного комитета Европейского общества анестезиологии (ESA, ранее Европейской академии) и Европейского совета по анестезиологии (EBA). Основная цель программы заключается в том, чтобы стимулировать принятие стандартов и улучшать их качество по всей Европе, а также удостовериться в том, что любое академическое учреждение соответствует ранее принятым условиям обучения анестезии в том виде, как они были заявлены в основных направлениях обучения по программе EBA в 1996 г. Вместе с EDA HVAP нацелена на то, чтобы улучшать общее качество специализации в анестезии и гармонизировать ее показатели по всей Европе. Визит состоит из подробной презентации того, как комплектуется персонал и как организована работа госпиталя, отделения (или учреждения), и презентации структуры обучения. Это дает основу для дискуссии и оценки всех аспектов процессов обучения и тренинга, причем в дискуссию вовлекается персонал с целью дополнения информации, опоры на прочность, поощрения развития или перемен в тех областях, где есть недостатки. Вслед за визитом представляется всеобъемлющий отчет о нем, наряду с рекомендациями по улучшению или по поводу аккредитации (или того и другого); отчет представляется комитетом, ответственным за программу.

Стандартизация качества лечения в анестезиологии и интенсивной терапии. За последние годы возможность работать и передвигаться между различными европейскими странами для аккредитованных в анестезиологии специалистов значительно увеличилась. Законодательство Европейского Союза позволяет такое свободное перемещение специалистов, что во многом благотворно для всех. В таких обстоятельствах необходимо гарантировать, что качество и безопасность лечения, получаемого больными, подтверждается и улучшается. Программы стажировки и аккредитации неизбежно варьируются между государствами-членами ЕС и даже в пределах отдельных стран, где нет единой национальной организации. Европейский совет по анестезиологии занимает уникальную позицию, которая позволяет гарантировать, что соответствующие стандарты устанавливаются для того, чтобы гармонизировать качество и надежность лечения больных, а две важных сферы стандартизации – совместная программа посещения больниц и аккредитации и программа получения диплома по анестезиологии – уже действуют.

В настоящее время, несмотря на то, что стандарты прочно утвердившихся программ обучения и аккредитации известны и, таким образом, признаны во многих странах Европы, другие не получили признания, особенно в нескольких странах, которые присоединились к Союзу недавно. В результате, людям, прошедшим стажировку в этих странах, потенциально несправедливо наносится ущерб. Специалисты этих стран хотят передвигаться свободно в той же мере, что и другие, и должны быть в состоянии делать это. Равным образом, те, кто назначает их на определенные должности, нуждаются в стандартах единого качества, чтобы гарантировать осуществление высококачественного и надежного лечения. Индивидуальная квалификация специалистов в разных странах, несомненно, варьирует и международный стандарт оценки необходим, чтобы облегчить свободное передвижение специалистов. Были разработаны и согласованы новые предложения для членства в Европейском совете по анестезиологии и членстве в самом обществе анестезиологов; они основаны на инициативах и программах, которые уже действуют. Эти предложения являются дополнением, но не заменяют собой национальные квалификационные стандарты или национальную компетенцию в дискуссии и диалоге; они позволяют тем, кто хочет, четко продемонстрировать свою способность оказывать анестезиологическую помощь в соответствии с единообразным высоким стандартом. Они являются оценками индивидуального выдающегося мастерства в этой специальности, которые могут быть присуждены только после того, как будет получена европейская национальная аккредитация медицинского специалиста в анестезиологии. Они будут доступны анестезиологам любой страны мира и тем, кто находится в регистре специалистов-анестезиологов любой европейской страны. Они будут присуждаться людям строго как признание их личных достижений, а не автоматически всем тем, кто работает в определенном госпитале или отделении анестезиологии. Однако у них не будет никакого легального статуса и им не будет дано право практиковать в какой-либо стране-члене ЕС.

Субспециализация

Индия (Deepak K. Tempe)

В течение уже более 20 лет анестезиологи признавали необходимость специализированной практики в области

кардиоанестезии и нейроанестезии. Анестезиологи, работающие исключительно в этих сферах, существуют, но нет особых отделений по этим специальностям. AIIMS является в этом отношении исключением, потому что он создал два таких отделения в 1986 г. В стране возникли последипломные курсы по этим специальностям. AIIMS проводил курсы по обеим этим специальностям с 2002 г., а институт медицинских наук Sri Chitra Tirunal (Тируванантупурам) предложил курс по кардиоанестезии с 2003 г. Число мест, однако, чрезвычайно неадекватно (4 места для специализации в кардиоанестезии и 2 – в нейроанестезии). Национальный экзаменационный совет запустил в действие двухгодичную программу по кардиоанестезии в рамках DNB (дипломант национального совета Индии) в 2002 г.; поначалу было 4 вакансии, а к настоящему моменту число мест достигло 18.

Южная Америка (Guillermo Lema)
В Южной Америке только у Колумбии есть закон о специальности. Во всех других странах врачи могут выполнять свою профессиональную деятельность без закона, который мог бы удостоверить умение и качество лечения и защитить пациента. На самом деле, врачи с очень низким уровнем обучения практиковали в области анестезиологии в течение многих лет; в большинстве стран парамедицинский персонал обеспечивал анестезию из-за нехватки достаточного количества медицинского персонала и (или) заинтересованности в специальности. В некоторых странах хирурги выполняют обязанности как анестезиолога, так и хирурга с помощью технического персонала. В большинстве стран от этой практики отказались, но в нескольких – Боливии, Эквадоре, Парагвае, Перу и Венесуэле – такая ситуация продолжает существовать с санкции правительства.

В настоящее время в большинстве стран законом четко оговаривается, что только врачи могут проводить анестезию. Проблема заключается в нехватке обученных специалистов, поэтому некоторые страны остаются с неадекватно обученным персоналом. Тем не менее, процесс сертификации специальностей, включая анестезию, находится в развитии. В большинстве стран существуют медицинские организации и общества анестезии, требующие должных методов сертификации. В некоторых странах эти медицинские организации приобрели поддержку правительства, поэтому, несмотря на отсутствие закона, наблюдается серьезное стремление добиться официальной сертификации. Помогли в этом статьи медицинского права и возросшая озабоченность со стороны пациентов. Интересно, что бóльшая часть анестезиологов готовы приобрести сертификацию; клиники и госпитали тоже требуют сертификации у врачей для работы в этих учреждениях.

Профессиональная и научно-исследовательская деятельность

Индия (Deepak K. Tempe)
От времени своего зарождения в 1947 г. Индийское общество анестезиологов с 19 членов (1947) выросло почти до 12 000 в 2007 г. В настоящее время в Индии существуют также отдельные ассоциации кардио- и нейроанестезии. Индийской ассоциации кардиоваскулярных и торакальных анестезиологов (IACTA) исполнилось 10 лет, а свои встречи она проводит ежегодно. IACTA к тому же издает журнал *Annals of Cardiac Anaesthesia*, которому тоже 10 лет, и это первый индийский журнал по анестезии, который индексирован в Национальной библиотеке медицины и включен в базу данных MEDLINE. Кроме того, действуют общества медицины критических состояний (основаны в 1992 г.) и изучения боли.

Ближний Восток (Anis Baraka)
Большинство анестезиологов Ближнего Востока находятся в тесном контакте с подвижками в анестезиологии, которые происходят во всем мире, посредством посещения конгрессов, лекций, через публикации, подписку на различные международные журналы по анестезиологии и укрепление международного сотрудничества.

Некоторые анестезиологи Ближнего Востока, включая тех, кто эмигрировал за границу, стали ведущими специалистами в своей области и внесли замечательный вклад в области мышечных релаксантов,[22-24] полуоткрытых систем, акушерства,[25] педиатрической анестезии[26,27] и патофизиологии операций на открытом сердце.[28]

Южная Америка (Guillermo Lema)
Время, субсидирование и экспертиза – основополагающие требования для научных исследований адекватного качества, чтобы можно было поддерживать публикации или связи на международном уровне. В Южной Америке эти требования распространены не широко. Всего несколько университетских кафедр анестезиологии способны выдать клинические исследования достаточно высокого качества, чтобы их можно было публиковать в таких уважаемых журналах, как журнал Института научной информации (ISI), самый заметный в Чили. Некоторые коллеги возражают, говоря, что научные исследования не важны на континенте, где есть более неотложные приоритеты. Я не согласен.

Исследование – это тоже инструмент познания, и его следует поощрять, по крайней мере в резидентурах по анестезиологии при университетах. К сожалению, занятие исследованием не приносит дохода, поэтому большинство клинических групп не готовы посвящать свое время именно этой деятельности. Финансирование недостаточно, и, хотя некоторые страны располагают национальными грантами для поддержки клинических исследований, большинство этого не делают. Поддержка фармацевтических компаний невелика и обычно зависит от того, как используются их лекарства в клиниках. Из-за экономических стеснений используется большое количество генериков, поэтому большинство фармацевтических компаний не готовы поддерживать исследовательскую деятельность. Коротко говоря, фундаментальные исследования в области анестезии, по сути дела, в Южной Америке не проводятся.

Встречи анестезиологов успешно выполняют цель образования резидентов и специалистов старших поколений. Журналы по анестезии существуют, и хотя ни один из них не входит в регистр ISI, прилагаются усилия войти в международную медицинскую базу данных.

Китай (Yuguang Huang)
Китайское общество анестезиологов (CSA) было основано в 1979 г. на Второй национальной конференции в Харбине. Профессор Деян Шанг был избран президентом первого комитета Общества. С тех пор национальные конференции КОА собираются каждые 3-4 года. В 1986 г. успешно прошла Пекинская конференция анестезиологов. На нее были приглашены в качестве главных докладчиков многие

известные эксперты из-за рубежа, включая профессора Рональда Миллера (редактора этого руководства).

С этого момента китайские анестезиологи начали больше общаться с международным сообществом профессионалов. На Первом китайско-японском симпозиуме по клинической анестезии в 1986 г. было принято решение собираться каждые два года. Профессор Айлун Лу, после того, как его избрали президентом КОА в 1997 г., выступил за интеграцию Китая в мировое сообщество анестезиологов. Национальная конференция по анестезии проходит ежегодно в выходные дни второй недели каждого сентября.

В том, что касается профессиональных публикаций, профессор Ронг Кси стал главным редактором «*Энциклопедии китайской анестезиологической медицины*» в 1986 г. Профессор Джун Жао был главным редактором «*Современной анестезиологии*» в 1987 г. Эти книги способствовали развитию клинической и научно-исследовательской анестезиологии в Китае. Два академических журнала – *Китайский журнал анестезиологии* и *Журнал клинической анестезиологии* – начали публиковаться с 1981 и 1982 гг., соответственно Китайской медицинской ассоциацией. Кроме этих двух журналов, *Международный журнал анестезиологии и реанимации* и *Китайский журнал медицины боли* сформировали хорошую платформу для быстрой связи между китайскими анестезиологами.

С 1990-х гг. до сегодняшнего дня исследования в китайской анестезиологии пришли в движение так же быстро, как китайская экономика. КОА выстроило хорошие коллегиальные отношения с многими международными ассоциациями, такими как ASA, Международное общество научных исследований в анестезии (IARS), Ассоциация анестезиологов Великобритании и Ирландии (AAGBI), и с другими. Многие хорошо известные журналы, включая *Anesthesia and Analgesia, Anesthesiology* и *Anaesthesia,* были опубликованы в китайских изданиях, что расширило их влияние в среде китайских профессоров. Эти локализованные журналы послужат окном для связи в области анестезиологии между Китаем и миром.

Юго–Восточная Азия (Florian R. Nuevo)

С целью уменьшить вариабельность в медицинской практике и анестезиологическом лечении, а также с перспективой выработать бóльшее понимание и взаимодействие анестезиологов ASEAN, два ведущих анестезиолога – профессор Quintin J. Gomez из Филиппин и д-р Saywan Lim из Малайзии – сформировали конфедерацию обществ ASEAN по анестезиологии (CASA). Это событие произошло в Куала–Лумпуре в сентябре 1974 г. во время заседания после Четвертого азиатско-австралийского конгресса анестезиологов, регионального конгресса WFSA.

Своей главной задачей CASA ставит увеличение и продвижение специализации в анестезиологии при помощи конгрессов специалистов в области анестезии каждые два года; эти встречи называются Конгрессами анестезиологов ASEAN. Они служат площадкой, где анестезиологи ASEAN встречаются с экспертами из США и Европы наряду с другими выдающимися мировыми лидерами в области анестезии, которые знакомят их с новостями профессиональной практики. Они, кроме того, поощряют стажеров и молодых анестезиологов Юго–Восточной Азии демонстрировать свои клинические опыты и скромные научные исследования и участвовать в научной деятельности в качестве инициативных докладчиков или участников семинаров. Первый такой конгресс состоялся в декабре 1979 г. в Маниле (Филиппины) под руководством профессора Гомеса, который в то время был президентом WFSA (1976-1980). Прибыли более чем 400 делегатов из Индонезии, Малайзии, Филиппин, Сингапура, Таиланда, Японии, Тайваня, Гонконга и США. Профессор John Bonica (США) был почетным гостем и главным приглашенным докладчиком, позднее он стал президентом WFSA.

Со временем задачи CASA расширились. Эта группа старается укрепить связи между обществами-членами CASA, усилить имидж специальности в регионе и модернизировать ее посредством обмена информацией между местными и международными экспертами в анестезии. На самом деле через CASA прошла информационная лавина, которая проложила путь к дальнейшему обновлению и развитию практики анестезии и самих анестезиологов.

К сожалению, за последнее время экономический упадок и терроризм наряду с такими угрозами здоровью, как птичий грипп и атипичная пневмония (SARS), поставили под угрозу эту академическую деятельность. Тем не менее, конфедерация ASEAN упорно продолжала организовывать эти конгрессы каждые два года. Пять членов-основателей сменяют друг друга и приглашают в свою страну очередной конгресс, причем делают это с большим энтузиазмом и дружелюбием. Посещаемость выросла от 400 до почти 1000 анестезиологов, приезжающих из стран ASEAN и из стран, не входящих в него, таких как Япония, Корея, Китай, Саудовская Аравия, Монголия, Канада и страны Ближнего Востока. Профессорский состав докладчиков включает экспертов – как членов ASEAN, так и международных специалистов из США, Европы, Канады, Австралии и Новой Зеландии; их приезд финансировался WFSA, промышленными компаниями, соответствующими обществами анестезии и самими лекторами.

В настоящее время каждая организация-член CASA проводит клинические исследования по анестезии, но остается еще многое сделать для улучшения положения. Большинство научных исследований включает в себя клинические испытания лекарств, финансируемые фармацевтическими компаниями, но ощущается недостаток работ, публикуемых в рецензируемых журналах. Чего не хватает, так это трансформации научной деятельности в хорошо написанные научные работы.

Издаваемому ASEAN *Журналу анестезиологии* (AJA) всего лишь 8 лет. До сих пор он служил площадкой, где можно было публиковать материалы о всех этих исследовательских попытках в регионе. Мы поддерживаем все общества-члены ASEAN в подаче своих работ для публикации. В настоящее время редакция AJA расположена в Сингапуре. Возможно, для поощрения бóльшей продуктивности будущие встречи конгресса анестезиологов ASEAN смогут обеспечить побудительные мотивы для участия в независимых докладах и стендовых дискуссиях.

Европа (Lars I. Eriksson и Peter Simpson)

До учреждения Европейской академии анестезиологии в 1978 г. в Европе не было официальной представительской структуры этой специальности. У академии было пять учрежденных уставом целей: 1) поднять научный уровень дисциплины; 2) улучшить обучение анестезиологов, их клиническое и теоретическое образование; 3) проводить научные встречи, конференции и семинары; 4) помогать проводить исследования в анестезии и связанных с нею дисциплинах; 5) способствовать обмену инфор-

мацией и дискуссиям по всем вопросам, касающимся профессии.

Европейская академия анестезиологии состояла из ограниченного числа членов и академиков, и по мере того, как европейская анестезиология развивалась, многие стали воспринимать академию как замкнутую в себе организацию. В 1992 г. было учреждено и открыто для всех Европейское общество анестезиологов (ESA). Главными задачами общества были: проводить ежегодные встречи «Евроанестезия», чтобы заменить ими Европейский конгресс, который до того проводился с четырехгодичным интервалом, чередуясь с Всемирными конгрессами, и поддерживать образовательную и научно-исследовательскую деятельность, присуждая гранты и учебные стажировки. В то время как ESA интересовалось практикой клинической анестезии и поддерживало свое сообщество, Европейская академия анестезиологии развивала официальные инициативы, такие как EDA, Европейский журнал анестезиологии (EJA) и систему посещения госпиталей и аккредитации совместно с Советом по анестезиологии и секцией UEMS (Европейский союз медицинских специалистов).

Четвертой организацией, которая существовала в то время, была Конфедерация европейских национальных анестезиологических обществ (CENSA), которая являлась Европейской секцией WFSA.

В течение нескольких лет роли всех этих различных организаций становились все в бóльшей степени взаимно дополняющими друг друга, тем самым заставляя каждого отдельного анестезиолога становиться членом более чем одного органа, чтобы участвовать и извлекать пользу из всего этого разнообразия деятельности. В результате в 1998 г. было принято решение объединить бывшие ESA, Европейскую академию и CENSA в одну организацию. Временная организация, под эгидой которой было успешно достигнуто слияние, – Европейская федерация анестезиологов – была учреждена в 2001 г., а новое Европейское общество анестезиологии, которое, таким образом, представляет каждого анестезиолога Европы, было основано в 2005 г. в своей промежуточной форме, прежде чем она окончательно утвердилась в январе 2006 г. Более того, поскольку официально задекларированные обязанности «родительских» организаций существенно отличались, а дублирование было ничтожным, с самого начала стало возможным учредить сильную и всеобъемлющую организацию. В рамках этой новой организационной структуры CENSA превратилась в Комитет национальных анестезиологических обществ ESA, сейчас ESA National. Количество делегатов каждой страны в ESA National зависит от количества членов Национального общества.

ESA в настоящее время обеспечивает всеобъемлющий диапазон активности с тем, чтобы поддержать европейскую анестезиологию, но прежде всего его деятельность нацелена на поддержку и повышение уровня безопасности, эффективности и качества лечения пациентов. Оно укрепляет интерес своих членов и облегчает обмен информацией и ее распространение посредством публикаций в EJA и организации «Евроанестезий» и других встреч, где речь идет об анестезиологии, лечении критических состояний, лечении боли и неотложной медицине. ESA поощряет исследования и прогресс, как проводя академические заседания, так и награждая грантами и членством в своей организации; она играет ключевую роль в повышении и гармонизации стандартов анестезиологии. Это достигается через программы обучения, стажировки, непрерывного медицинского образования и аккредитацию анестезиологов при помощи обучающих программ, EDA, через экзамены по программе стажировки без отрыва от работы, а, кроме того, при помощи HVAP, действующей совместно с UEMS.

UEMS представляет национальные ассоциации специалистов-медиков Европейского Союза (EU) и ассоциированных с ним стран. UEMS снабжает министров как общемедицинскими, так и специальными рекомендациями. Эта организация также ответственна за Европейский совет по аккредитации в сфере непрерывного медицинского образования. У каждой специальности свое правление и своя секция, члены которой набираются из всех государств-членов Союза, плюс Норвегия и Швейцария. В Европейский совет по анестезиологии (EBA) входят по два делегата от каждой страны, один – специалист-практик, второй – научно-педагогический работник. UEMS сам по себе не является коммерческой организацией; он занимается: 1) исследованиями, продвижением и гармонизацией обучения медицинских работников на самом высоком уровне, медицинской практикой и здравоохранением в рамках ЕС; 2) изучением и продвижением свободного передвижения врачей-специалистов в рамках ЕС; 3) представительством, в рамках медицинских специалистов государств-членов Союза, перед властями ЕС или любыми другими властями с подобной ответственностью; 4) защитой профессиональных интересов медицинских специалистов Европы. UEMS дает следующее определение медицинского специалиста – это врач, который удовлетворительно завершил программу обучения специалистов по признанной специальности, соответствующую хартии UEMS по специализированному образованию.

Таким образом, анестезиологи представлены несколькими способами. Те, кто живет в странах-членах ЕС (вместе с Норвегией и Швейцарией), представляют свое национальное государство посредством членства своей страны в Совете по анестезиологии и секции UEMS. Кроме того, анестезиологи всех европейских стран представляют свою страну в ESA через делегатов соответствующих национальных обществ анестезиологов, они представлены и в Совете ESA через членов советов своих национальных обществ, и индивидуально – в качестве активных членов ESA.

Европейский журнал анестезиологии. EJA – это официальный журнал ESA, распространяемый во всех странах-членах ЕС. EJA – официальный журнал и других организаций (EACTA, UEMS, FEEA*), члены которых тоже получают его. Журнал выходит один раз в месяц и управляется редакционным советом, который не участвует ни в каком редактировании и не выражает своего мнения в печатном виде, но определяет общую редакционную политику, и редколлегией из 19 человек, которые отвечают непосредственно за содержание каждого выпуска. У журнала две основные функции: публикация прошедших рецензирование авторских статей и обзоров в областях анестезии, лечения боли, неотложной медицины, лечения критических состояний и писем, имеющих отношение к этим областям, а также журнал дает образовательный материал для членов ESA с соответствующими средствами самоконтроля. Четыре раза в год, отдельно от EJA, ESA также публикует новостной бюллетень, который содержит сообщения, представляющие интерес для членов ESA, информацию и официальные объявления.

* Ныне – CEEA, Комитет по европейскому анестезиологическому образованию *(Прим. гл. ред. пер.)*

Заключение

Как показано в настоящей главе, значимость анестезиологии как дисциплины и профессии впечатляющим образом возросла во всем мире. Разница в темпе роста и масштабе практики существует по ряду причин, главным образом из-за неравенства ресурсов, а также социоэкономических и политических факторов. Тем не менее, вне зависимости от стран проживания, пациенты в настоящее время могут чувствовать себя в значительно бóльшей безопасности в том, что касается анестезии, чем даже 20 или 30 лет назад. Как неоднократно отмечалось в этой главе, самые мощные подвижки – это расширение знаний, профессиональная честность, любознательность и огромное желание проводить анестезию на самом высоком из возможных уровней. Это означает, что анестезиологи могут не только узнавать об успехах своих коллег в других частях мира, но, кроме того, могут понимать других людей и реагировать на их нужды.

Итак, куда же мы двинемся дальше? Некоторые авторитетные специалисты предлагают, чтобы мы воспользовались преимуществом последних достижений с целью углубления внутренних связей в нашей профессии, таких, например, как проведение более глубоких сравнений эффективности различных методик (технических приемов) от страны к стране и вовлечение в исследования бóльшего количества участников. Другие полагают, что такие сравнения не дали бы никаких полезных результатов, если принять во внимание неравенство стран в ресурсах и различие в подходах к лечению. Редактор мечтал, чтобы однажды анестезиологи всего мира образовали глобальные мыслительные мощности, к которым можно было бы обратиться с вопросом и получить ответ на самые важные проблемы, чтобы продвинуть нашу интеллектуальную базу и принести пользу обществу.

Как отмечено во вступительном разделе, цель этой главы заключается не в том, чтобы привлечь внимание к сходству или ярким различиям в практике анестезиологии в разных частях мира. Скорее, цель эта в том, чтобы побудить и пригласить анестезиологов мира продолжать разговаривать друг с другом. Редактор был взволнован и польщен тем, что его приглашение поучаствовать в этой главе привело к такому большому количеству интересных статей ведущих специалистов мира в области анестезии. Когда удалось поразмышлять над этими статьями, собранными вместе, развитие анестезиологии представилось удивительной повестью мирового масштаба.

Литература

1. Agrawal DP: Susruta: The great surgeon of Yore. Available at http://www.infinityfoundation.com.
2. Kothare SN, Pai SA: Sweet slumber. Available at www.histmedindia.org.
3. Divekar VM, Naik LD: Evolution of anaesthesia in India. J Postgrad Med 47:149-152, 2001.
4. Jhaveri VK, Tendulkar DG. Escape from death. *In* Jhaveri VK, Tendulkar DG (eds): Mahatma: Life of Mohandas Karamchand Gandhi, vol 2. The Times of India, 1951, pp 156-166.
5. Baraka A: The contributions of Arabs to medicine. Middle East J Anesthesiol 15:353-359, 2000.
6. Brandt L: The first reported oral intubation of the human trachea. Anesth Analg 66:1198-1199, 1987.
7. Haddad FS: Ibn Sina (Avicenna) advocated orotracheal intubation 1000 years ago: Documentation of arabic and Latin originals. Middle East J Anesthesiol 17:155-162, 2000.
8. Haddad SI, Khairallah AA: A forgotten chapter in the history of the circulation of the blood. Ann Surg 104:1-8, 1936.
9. Takrouri MS, Khalaf M: Ibn al-Nafis contributions to science. Middle East J Anesthesiol 17:163-175, 2003.
10. Baraka A, Salem MR, Joseph NJ: The origin of the «algorithm». Anesthesiology 89:233, 1998.
11. Hunke S: Allah Sonne uber Dem Adenland unser arabisches Erbe. Beirut, Lebanon, Dar Al–Kitab Al–Jadidah, 1982, p 280.
12. Haddad FS: The spongia somnifera. Middle East J Anesthesiol 17:321-327, 2003.
13. Al–Mazrooa AA, Abdel–Halim RE: Anesthesia 1000 years ago. *In* Atkinson RS, Boulton TB (eds): The History of Anaesthesia. London, Royal Society of Medicine Services, Parthenon Publishing Group, 1989, pp 46-48.
14. Science Timeline: Available at http://www.sciencetimeline.net/prehistory.htm.
15. Haddad FS: History of anesthesia in Lebanon 1800-1914. Middle East J Anesthesiol 6:241-280, 1982.
16. Takrouri MSM, Seraj MA: Middle Eastern history of anesthesia. Middle East J Anesthesiol 15:397-413, 2000.
17. Wright AJ: Diffusion of an innovation: The first public demonstration of general anesthesia. Middle East J Anesthesiol 11:93-118, 1991.
18. Egger Halbeis CB, Cvachovec K, Scherpereel P, et al: Anesthesia workforce in Europe. Eur J Anaesthesiol 24:991-1007, 2007.
19. Bogod DG: One day for Africa: Anaesthesia in Uganda and beyond. Anaesthesia 62:1-3, 2007.
20. Yamakage M, Namiki A: Anesthetic practice in Japan: Past, present, and future. J Anesth 21:390-395, 2007.
21. Rolly G, MacRae WR, Blunnie WP, et al: Anaesthesiological manpower in Europe. Eur J Anaesthesiol 13:325-332, 1996.
22. Baraka A: The Influence of carbon dioxide on the neuromuscular block caused by tubocurarine chloride in the human subject. Br J Anaesth 36:272, 1964.
23. Ali HH, Utting JE, Gray C: Stimulus frequency in the detection of neuromuscular block in humans. Br J Anaesth 42:967-978, 1970.
24. Ali HH, Utting JE, Gray C: Quantitative assessment of residual anti depolarizing block (part II). Br J Anaesth 43:478, 1971.
25. Baraka A, Noueihid R, Hajj S: Intrathecal injection of morphine for obstetric analgesia. Anesthesiology 54:136-140, 1981.
26. Naughton P, Mossad E: Retraining the left ventricle after arterial switch operation: Emerging uses for the left ventricular assist device in pediatric cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 14:454-456, 2000.
27. Verghese ST, Hannallah RS: Postoperative pain management in children. Anesthesiol Clin North Am 23:163-184, 2005.
28. Baraka AS, Baroody MA, Haroun ST, et al: Effect of alpha-stat versus pH-stat strategy on oxyhemoglobin dissociation and whole-body oxygen consumption during hypothermic cardiopulmonary bypass. Anesth Analg 74:32-37, 1992.

C. William Hanson
Перевод Д.И. Курапеева
Редактор перевода Д.Н. Мочалин

4 Медицинская информатика

Ключевые моменты

1. В устройстве компьютера есть много элементов, выполняющих те же функции, что и нервная система человека. Процессор действует как мозг, информационные шины – в качестве проводящих путей, присутствуют также память и устройства связи с внешним миром.
2. Операционная система компьютера служит интерфейсом или переводчиком между его аппаратными средствами и прикладным программным обеспечением, которое на нем работает, например, браузером, текстовым редактором или программой для работы с электронной почтой.
3. Информационная система больницы представляет собой сеть сопряженных подсистем, аппаратных средств и программного обеспечения, которые сосуществуют для обеспечения различных информационных потребностей больницы или другой структуры системы здравоохранения, включая такие услуги, как регистрация, выписка, транспортировка, выставление счетов, лаборатория, радиология и другие сервисы.
4. Электронная история болезни – это компьютеризированная запись об оказании медицинской помощи пациенту.
5. Автоматизированные системы ввода назначений врача предназначены для минимизации ошибок, повышения эффективности оказания медицинской помощи пациентам, а также обеспечения поддержки принятия решений в точке ввода заказа.
6. Системы поддержки принятия решений могут обеспечить поставщиков медицинских услуг лучшими протоколами ведения пациентов и актуальной информацией о заболеваниях или, в случае необходимости, автоматически вмешиваться в процесс лечения.
7. HIPAA (Health Insurance Portability and Accountability Act) представляет собой всеобъемлющий законодательный акт, разработанный, в частности, для повышения конфиденциальности и безопасности компьютеризированной информации пациента.
8. Поставщики медицинских услуг получают все больше возможностей для оказания медицинской помощи пациентам на расстоянии через интернет. Телемедицина будет продолжать расти за счет улучшения технологий, возможности получения страхового возмещения и развития законодательства.

Аппаратные средства компьютера

Центральный процессор

Центральный процессор (ЦП) – это «мозг» современного компьютера. Он располагается на материнской плате, которая является скелетом и нервной системой компьютера и взаимодействует с остальной частью компьютера и миром с помощью различных «периферийных устройств». Информация в виде «бит» проходит через компьютер по системным шинам, которые являются компьютерными информационными автомагистралями или «нервами». Биты складываются в значимую информацию точно так же, как точки и тире в азбуке Морзе. Биты являются строительными блоками для инструкций или программ, а также данных или файлов, с которыми работает компьютер.

Современный ЦП является выдающимся произведением инженерного искусства, абсолютно сравнимым по своим масштабам и размаху с нашими величайшими мостами и зданиями, но при этом он такой вездесущий и незаметный, что большинство из нас не знает о его миниатюрном великолепии. Каждый раз, создавая новый ЦП, дизайнеры микрочипов создают то, что по существу можно рассматривать как город, заполненный транспортом, коммунальными услугами, жильем и правительством. С каждым новым поколением чипов «города» существенно разрастаются, все же оставаясь миниатюрными устройствами размером с ноготь.

В рамках этого текста процессор можно рассматривать как черный ящик, в который вливаются две магистрали: одна для данных, другая для инструкций. Внутри этого черного ящика ЦП (Рис. 4-1) использует инструкции для того, чтобы определить, что делать с данными, напри-

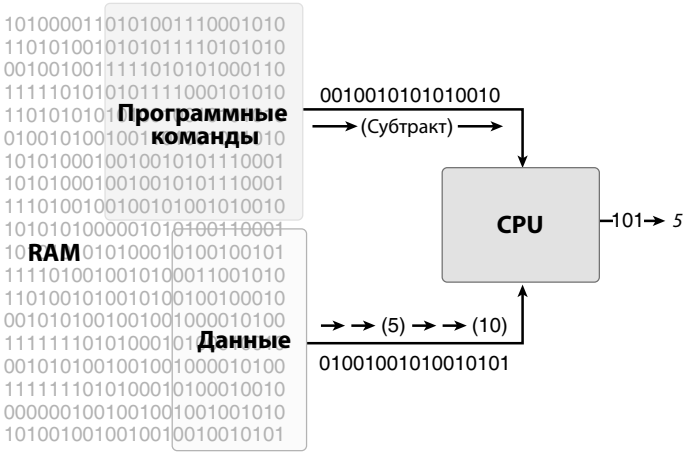


Рис. 4-1 Программы и данные хранятся бок о бок в памяти в виде отдельных битов данных. Программа сообщает центральному процессору (ЦП), что делать с данными. RAM – оперативная память

мер, как создать эту фразу из моего взаимодействия с клавиатурой компьютера. Внутренние часы ЦП как метроном задают скорость, с которой выполняются инструкции.

Большинство людей думают, что тактовая частота процессора, которая измеряется в мегагерцах или миллионах операций в минуту, определяет скорость работы всего устройства. На самом деле, производительность процессора зависит от нескольких факторов, которые должны быть интуитивно понятными анестезиологу, если использовать аналогию с операционной. Сравним тактовую частоту со скоростью хирурга, где высокая частота сравнивается с быстрым хирургом и наоборот. ЦП также имеют так называемый кэш (сверхоперативную память), который является местом временного хранения для данных и инструкций, сравнимым с предоперационной. Информация перемещается вокруг ЦП по шинам, которые можно сравнить с числом операционных. Другими словами, можно иметь процессор, который ограничен из-за медленной или маленькой сверхоперативной памяти так же, как оборот операционной ограничен кроватями предоперационной подготовки или слишком малым числом операционных для желаемого количества операций.

Скорость процессора является функцией ширины его внутренней шины, тактовой частоты, размера и скорости внутреннего кэша, а также эффективностью, с которой он предсказывает будущее. Хотя последняя идея может показаться неясной, при аналогии с операционной это будет алгоритм, прогнозирующий продолжительность операции на основании данных о предыдущих операциях одного и того же типа, выполненных одним и тем же хирургом. Не вдаваясь в детали, современные ЦП используют такие методы как *предположение, прогнозирование* и *явный параллелизм* для обеспечения максимальной эффективности ЦП.

Компьютеры общего пользования отличаются от своих предшественников – вычислительных машин тем, что, независимо от того, являются ли они относительно медленными и небольшими, как в специализированных устройствах, таких как смартфоны, или отлично отлаженными и быстрыми, как в суперкомпьютерах, они могут, при наличии достаточного времени, выполнять одни и те же задачи. Это определение было сформулировано Аланом Тьюрингом, который является одним из отцов компьютерных технологий.

Каждый тип ЦП имеет свой собственный набор команд, который является по существу его языком. Семейства ЦП, например процессоров Intel, как правило, используют один общий язык, хотя и с несколькими диалектами, в зависимости от конкретного чипа. Другие семьи ЦП используют совсем другой язык. Компьютер с полным набором команд (CISC) имеет гораздо более богатый словарь, чем компьютер с сокращенным набором команд (RISC), но последний может иметь определенные функциональные преимущества по сравнению с первым. То, что оба типа компьютерной архитектуры могут работать с одними и теми же программами (например, любой оконной операционной системой) – это факт, и он делает их компьютерами общего назначения.

Память

Компьютеры имеют различные виды памяти – от очень небольшой и очень быстрой памяти в ЦП до гораздо более медленной, но, как правило, гораздо большей по объему памяти, которая может быть постоянно установлена в компьютере (жесткий диск) или быть съемной (компакт-диск, флэш-диск).

В идеале, мы хотели бы иметь бесконечное количество чрезвычайно быстрой памяти постоянно доступной ЦП так же, как мы хотели бы, чтобы все пациенты, оперируемые в этот день, ожидали в наркозной, готовые поступить в операционную как только предыдущая операция будет завершена. К сожалению, такое решение было бы бесконечно дорогим. Проблема доступности данных особенно обострилась сейчас, потому что за последнее десятилетие увеличение скорости ЦП опережает прирост скорости памяти, и ЦП может простаивать в течение длительного периода в то время, пока он ждет желаемый пакет данных из памяти.

Разработчики компьютеров придумали подход, который обеспечивает высокую вероятность того, что нужные данные будут доступны. Этот подход предполагает хранение избыточного числа копий одних и тех же данных в нескольких местах одновременно. Например, предложение, которое я в настоящее время редактирую в документе, может быть сохранено в очень быстрой памяти рядом с ЦП, в то время как версия полного документа, в том числе более старая версия того же предложения, может храниться в медленной памяти, большей емкости (Рис. 4-2). По завершении сеанса редактирования две версии согласовываются и новое предложение вставляется в документ.

Очень быстрая память, расположенная непосредственно рядом с ЦП, называется кэш-памятью и бывает различных размеров и скоростей. Кэш-память аналогична наркозной и комнате пробуждения в операционном блоке, представляя быстрый доступ к резервному пространству.

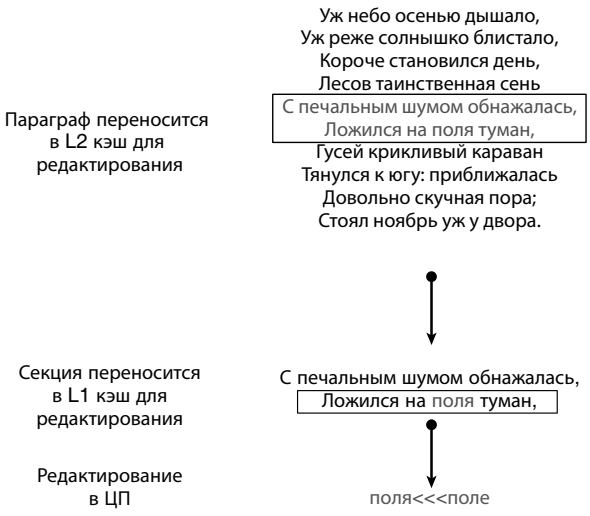


Рис. 4-2 Способ обработки редактируемого текста с использованием нескольких уровней «кэш памяти», при котором дубликаты фрагментов одного и того же текста обеспечивают доступность данных для ЦП

Архитектура современного компьютера использует первичный и вторичный кэш, который может быть или встроен непосредственно в чип ЦП, или располагаться рядом с ним на материнской плате. Кэш-память обычно располагается в статической оперативной памяти с произвольным доступом (SRAM), тогда как более объемная и медленная «оперативная память» состоит из модулей динамической памяти с произвольным доступом (DRAM). Отличительные особенности оперативной памяти (RAM): она может быть считана или записана (в отличие от энергонезависимой памяти ПЗУ), информация в ней исчезает при отключении электропитания и она намного быстрее, чем память на диске.

Чтобы понять, насколько существенны несоответствия скорости доступа к памяти и скорости процессора, рассмотрим следующее. Самые быстрые на сегодняшний день жесткие диски имеют время доступа порядка 5 *мс* (для получения случайного пакета информации). Если бы ЦП с тактовой частотой в 400 *МГц* должен был бы ждать в течение 10 *мс* между каждым из действий, которые требуют новых данных с жесткого диска, он бы простаивал в течение *2 млн* тактов между каждым тактом, используемым для реальной работы. Доступ к данным, записанным на компакт-диске или DVD-носителе, занимает еще в десятки раз больше времени, чем при чтении с жесткого диска.

Связь

В компьютере имеется большое количество независимых частей, которые должны беспрепятственно и своевременно сообщаться между собой. Клавиатура и мышь должны быть в состоянии оповещать о своих действиях, монитор должен непрерывно обновляться, а память должна быть прочитана и записана правильно. ЦП организует все это с помощью различных *системных шин* в качестве путей для установления связи и передачи данных. В современных компьютерах некоторые шины предназначены для выполнения специализированных задач, таких как связь с видеопроцессором по выделенной видеошине, а другие являются шинами общего назначения.

Системные шины аналогичны автомагистралям между различными частями компьютера (Рис. 4-3). В большинстве компьютеров системные шины отличаются по ширине. Так основная шина, как правило, является самой широкой, а другие шины более узкие и, следовательно, имеют меньшую пропускную способность . Данные (биты) двигаются по шине параллельно, как шеренга солдат, и через регулярные интервалы времени, определяемые тактовой частотой компьютера. Старые компьютеры имели 8-битные основные шины, в то время как новые компьютеры типа Pentium используют 64-битные шины.

Шины ввода-вывода используются для присоединения к компьютеру «периферических устройств», таких как мышь, клавиатура, съемные диски и игровые контроллеры. Эти шины становятся все более быстрыми и стандартизированными. Универсальная последовательная шина (USB) является широко распространенным стандартом в настоящее время, наряду с проприетарным интер-

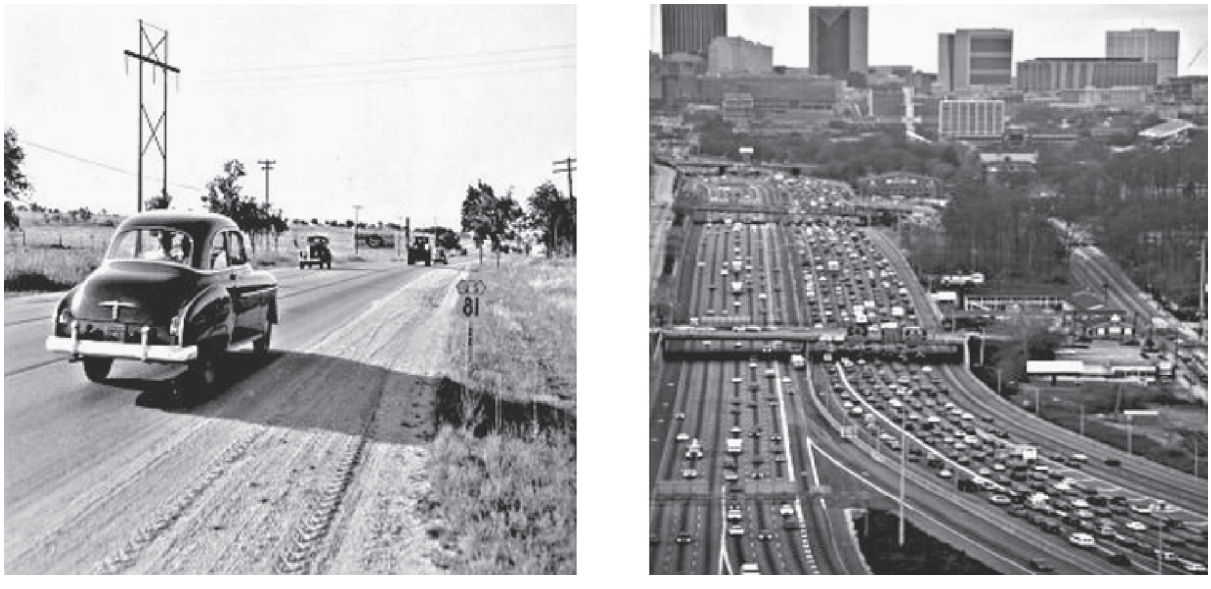


Рис. 4-3 Системные шины подобны автомагистралям, где количество доступных «полос» соотносится с пропускной способностью шины

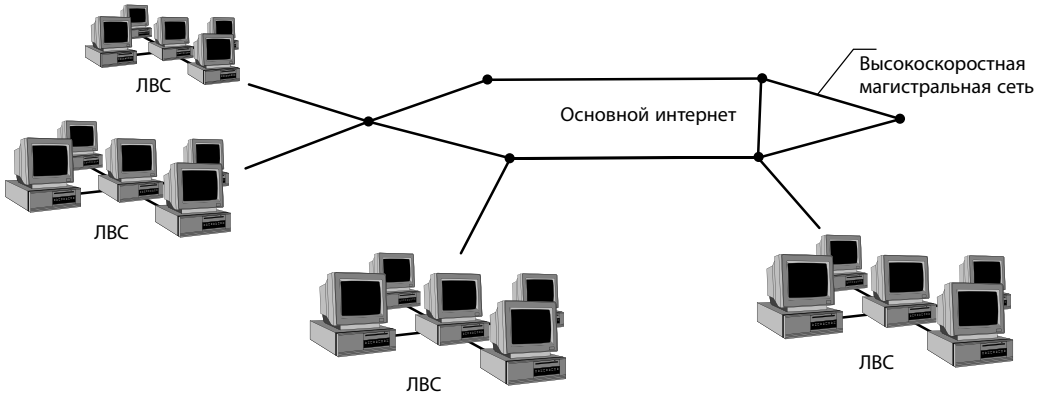


Рис. 4-4 Низкоскоростные сети присоединены к высокоскоростным сетям, которые охватывают земной шар. ЛВС – Локальная вычислительная сеть

фейсом Apple Firewire. Она позволяет «на лету» присоединять и удалять периферийные устройства при помощи стандартных разъемов, и пользователь может рассчитывать, что устройство, подключаемое к одному из этих разъемов, автоматически идентифицируется операционной системой и начнет работать, не требуя дополнительных настроек. Это заметное улучшение по сравнению с предыдущей парадигмой, когда пользователь, как правило, должен был открыть корпус компьютера для подсоединения нового периферийного устройства, а затем настроить определенный драйвер, обеспечивающий связь между устройством и компьютером.

В дополнение к локальной вычислительной функции, современные персональные компьютеры стали нашими проводниками к сетевым услугам и поэтому имеют возможность подключения к сети Интернет. Подобно домам или телефонам, каждый компьютер должен иметь индивидуальный идентификатор (адрес, номер телефона), чтобы получать сообщения, предназначенные исключительно для него. Примерами такого рода адресов являются IP (Internet Protocol) адрес и MAC (Media Access Control) адрес. IP-адрес временно или постоянно закреплен за устройством в сети Интернет (обычно компьютером), чтобы идентифицировать его среди всех других устройств в сети. MAC-адрес используется, чтобы идентифицировать сетевую карту для компьютеров, которые назначают IP-адреса.

Компьютер также должен иметь соответствующий набор аппаратных средств для получения и интерпретации интернет-сообщений. Проводные и беспроводные сетевые карты встроены во все новые компьютеры и в значительной степени заменили модемы, которые раньше часто использовались для доступа в сеть. В то время как связь по модему осуществляется по существующей телефонной линии, которая также используется для голосовой связи, сетевые карты обмениваются информацией по каналам, специально предназначенным для связи компьютер-компьютер и почти всегда быстрее, чем модемы.

Хотя мы обычно думаем, что Интернет – это одна большая сеть, полезно немного разобраться в истории компьютерных сетей. Вначале появились офисные сети – прародители Интернета. Первая офисная сеть была разработана в исследовательском центре Palo Alto, который является исследовательской лабораторией компании Xerox, где были разработаны многие крупные компьютерные инновации. Эта офисная сеть называлась Ethernet и была разработана как часть «офиса будущего», где устройства для работы с текстами и принтеры были соединены вместе. Независимо от Xerox, в рамках проекта Агентства Министерства обороны США по перспективным исследованиям была создана сеть ARPAnet, связавшая между собой основные компьютеры в крупных университетах. Со временем эти две технологии объединились, и сегодня мы имеем то, что кажется цельной (единой) сетью, связывающей компьютеры во всем мире.

Сетевые технологии развиваются почти так же быстро, как компьютерные. Как и системные шины в компьютере, глобальные сети, которые обслуживают весь мир, можно сравнить с автомагистралями. Магистральные сети (Рис. 4-4) пронизывают весь мир и имеют огромную пропускную способность, как и автомагистрали между штатами. Системы меньшей мощности питаются от магистрали, трафик направляется маршрутизаторами. Чтобы облегчить управление движением, перед передачей сообщения разрезают на отдельные пакеты, каждый из которых передается независимо до места назначения, где они будут собраны. Интернет-пакеты могут передаваться к месту назначения по проводной, оптической или беспроводной сети.

Программное обеспечение

Операционные системы и программирование

Операционная система (ОС) – это правительство компьютера. Как и муниципальная власть, операционная система отвечает за координацию действий разнородных компонентов компьютера, включая его оборудование и различные прикладные программы, чтобы убедиться, что компьютер работает правильно. В частности, она управляет процессором, памятью, периферическими устройствами, а также всеми программами, работающими на компьютере, в любой момент времени. ОС также должна обеспечивать согласованный набор правил и норм, которых новые программы должны придерживаться для совместной работы.

Хотя большинство из нас при упоминании об ОС вспоминают прежде всего о компаниях Apple и Windows, существует много других ОС, которые заслуживают упоминания. Linux является ОС с открытым исходным кодом, т.е. непатентованной ОС, для персональных компьютеров, которая распространяется несколькими поставщиками, но непрерывно поддерживается огромным сообществом программистов-энтузиастов, которое обеспечивает обновление системы и появление новых программ. Кроме того,

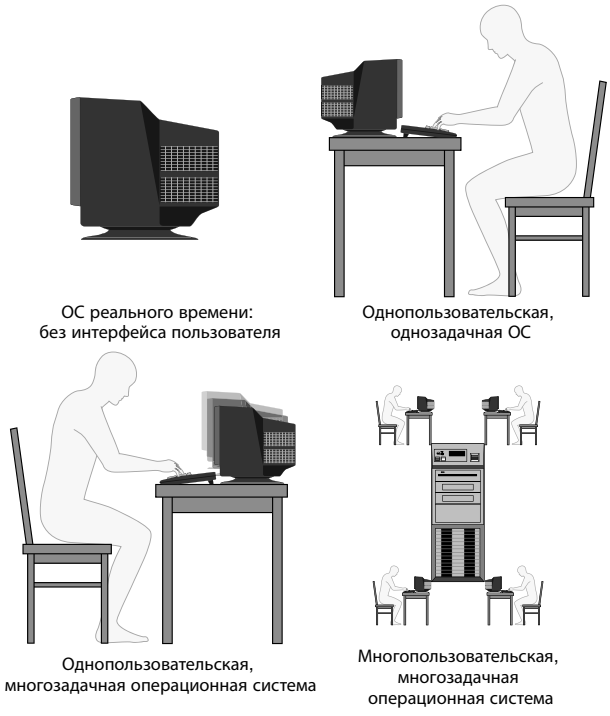


Рис. 4-5 Несколько основных типов операционных систем

каждое устройство, сотовый телефон и смартфон имеют свою собственную ОС, которая выполняет в нем такую же роль, как и ОС персонального компьютера.

ОС можно разделить на четыре основных типа (Рис. 4-5). ОС реального времени, как правило, используется для управления определенной частью аппаратуры, такой как научный прибор, и предназначена для выполнения исключительно этой задачи. Однопользовательская, однозадачная ОС применяется, например, на сотовом телефоне, когда один пользователь использует одновременно одну из задач, таких как набор номера, использование браузера или электронной почты. Большинство сегодняшних ноутбуков и настольных компьютеров оснащены однопользовательскими, многозадачными операционными системами, в результате чего один пользователь может запустить несколько задач *одновременно,* таких как обработка текстов, электронная почта и браузер. Наконец, многопользовательские, многозадачные операционные системы обычно находятся на серверах и поддерживают выполнение большого количества задач для многих пользователей одновременно.

Все ОС имеют схожий набор основных задач: управление ЦП, управление памятью, управление хранением данных, управление устройствами, поддержка программного интерфейса и интерфейса пользователя. Не вдаваясь в подробности, выходящие за рамки этой главы, скажем, что ОС разделяет работу программного обеспечения на отдельные куски и устанавливает их в последовательность для обработки ЦП. ОС координирует поток данных между различными внутренними хранилищами памяти, а также определяет, где и какие данные будут храниться в долгосрочной перспективе и отслеживает это от сессии к сессии. ОС обеспечивает надежный интерфейс для приложений, чтобы сторонние программы, которые вы покупаете в магазине, работали должным образом на данной ОС. Наконец и это наиболее важно для многих из нас, ОС управляет интерфейсом для вас как пользователя. Как правило, сегодня эту роль выполняет графический пользовательский интерфейс (GUI).

Рис. 4-6 Электронная почта является эффективной формой связи между пациентом и врачом, потому что она не требует одновременного присутствия обеих сторон

Электронная почта

Электронная почта как форма общения через Интернет на десятилетия опередила браузерную эпоху World Wide Web. На самом деле, самая ранняя электронная почта была разработана для передачи данных между несколькими пользователями при совместной работе на многопользовательских мейнфрейм-системах. Электронная почта использовалась для неформального и академического общения преимущественно внутри университетского сообщества пользователей. Не вдаваясь в подробности, отметим, что протокол общения по электронной почте был разработан таким образом, что каждое сообщение содержит информацию об отправителе, получателе и текст самого сообщения. Этот протокол называют Simple Message Transfer Protocol (SMTP) (простой протокол передачи почты), и процесс передачи сообщений происходит следующим образом. Отправитель пишет сообщение через программное обеспечение обмена сообщениями (например, Outlook, Gmail). Затем отправитель заполняет адрес получателя и отправляет сообщение. Сообщение проходит через серию почтовых ящиков, так же как это происходит с бумажными письмами, и в конце концов приходит в почтовый ящик адресата, где располагается в ожидании «выемки».

Хотя электронная почта имела драматические и в значительной степени положительные последствия для коммуникации как организаций, так и отдельных людей, она также создала доселе невообразимые проблемы, включая спам, вопросы неприкосновенности частной жизни, а также необходимость в новых формах этикета.

Термин «*спам*», как говорят, пришел из скетча Монти Пайтон*. Спам – это настолько вездесущая проблема, что большая часть электронной почты, распространяющейся через Интернет, является спамом. Спам – это по существу массовая рассылка электронной почты, и она никогда не предусматривалась создателями SMTP. Спам является характерной проблемой общения по электронной почте, но вопросы безопасности конфиденциальной информации и этикета имеют гораздо большее значение для электронной почты медицинского назначения.

Американская ассоциация медицинской информатики (American Medical Informatics Association) взяла на себя руководящую роль в описании вопросов, связанных с электронной почтой медицинского назначения. Ассоциация характеризует электронную почту типа «медицинская организация – пациент» как «компьютерную связь между врачами и пациентами в рамках договорных отношений, в которых медицинская организация

* Монти Пайтон (Monty Python) – комик-группа из Великобритании (*Прим. пер.*)

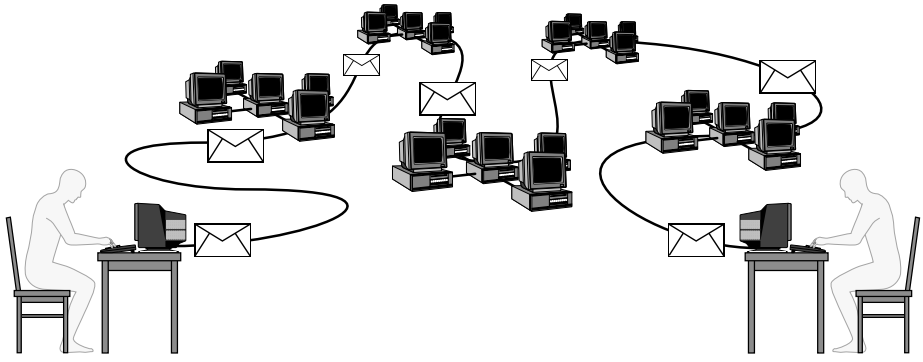


Рис. 4-7 Электронная почта оставляет копии при прохождении через Интернет

берет на себя определенную меру ответственности за оказание медицинской помощи клиенту».[1] Подобные определения относятся и к связи между медицинскими организациями.[2-5] Совершенно другая ситуация возникает в случае, когда медицинские рекомендации даются в случае отсутствия «договорных отношений». Вопиющим примером последнего является назначение средств от эректильной дисфункции врачом, который просмотрел веб-форму, представленную «пациентом», а затем назначил лечение за вознаграждение.

Теоретически, электронная почта является оптимальным способом общения с пациентами.[6-9] Ввиду своей асинхронной природы она позволяет двум сторонам, которые могут быть недоступны в одно и то же время, эффективно общаться (Рис. 4-6), и она представляет собой нечто среднее между двумя другими типами асинхронной связи: голосовой почтой и обычной почтой. Возможности электронной почты могут быть также расширены для оперативного обмена информацией более структурированными функциями, такими как короткие сообщения или рассылки. Используя эти службы, пациент может отправить врачу обновления данных параметров за определенный промежуток времени (артериальное давление, уровень сахара в крови). С другой стороны, врач может по результатам визита в клинику предоставлять информационные материалы о недавно диагностированном состоянии или запланированной процедуре.

Хотя электронная почта имеет много преимуществ в медицине, существует большое количество рисков, связанных с ее использованием, которые затрудняют ее применение.[10] Некоторые проблемы являются общими для любого обмена электронными сообщениями. В частности, она является более неформальной и нефильтрованной формой общения, чем письмо, и часто имеет разговорную форму, но с нехваткой ее визуальной и вербальной составляющих. Смайлики (например, использование «:)», чтобы указать, что комментарий был отправлен с «улыбкой», используются для решения этой проблемы.

Блок 4-1 Рекомендованные правила для переписки по электронной почте в условиях медицинского учреждения

Вся электронная почта между медицинской организацией и пациентом должна быть зашифрована.

Аутентичность корреспондентов должна быть подтверждена (гарантия того, что вы это вы).

Конфиденциальность пациента должна быть защищена.

Несанкционированный доступ к электронной почте (электронной или бумажной) должен быть предотвращен.

Пациент должен дать информированное согласие в отношении объема и характера электронных коммуникаций.

Использование электронных сообщений должно (в идеале) проходить в контексте существующих взаимоотношений врача и пациента.

Электронное общение online должно рассматриваться как часть истории болезни и включаться в нее.

Сообщения электронной почты достаточно сложно уничтожить в том смысле, что их копии остаются в резервном хранилище почтовых ящиков даже после удаления из локальных папок (Рис. 4-7). Поэтому каждое электронное сообщение по сути является потенциально открытым, как с точки зрения безопасности, так и с точки зрения восстановления информации. Перед отправкой электронной почты она должна быть тщательно проанализирована на предмет наличия в ней информации, о раскрытии которой можно пожалеть в будущем.

Электронная почта является также уязвимой для случайного или умышленного вмешательства в частную жизнь или раскрытия данных из-за неправильного обращения с ней в любой точке вдоль «цепочки» между отправителем и получателем. Кроме того, существует потенциальная опасность, что хакер может получить доступ к конфиденциальной медицинской информации, содержащейся в незащищенной электронной почте или, возможно, даже изменить медицинское заключение и результаты тестов в электронной почте от врача к пациенту.

В США требования к безопасности и конфиденциальности медицинских данных регулируются специальным документом «HIPAA (Health Insurance Portability and Accountability Act). В России аналогичные функции выполняет федеральный закон «О персональных данных» № 152-ФЗ от 27.07.2006. Безопасность передачи информации обеспечивается тремя основными методами: верифи-

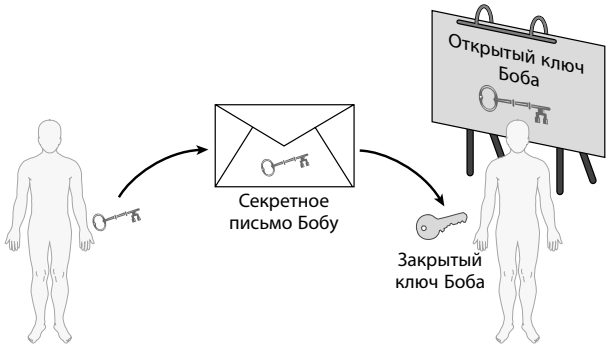


Рис. 4-8 Шифрование с использованием открытого и закрытого ключей: Джо посылает сообщение, предназначенное только для Боба, с помощью открытого ключа Боба, и сообщение остается зашифрованным до тех пор, пока Боб не расшифрует его с помощью своего закрытого ключа

кация отправителя и получателя (процедура установления того, что отправитель сообщения и его получатель являются теми, кем они представляются), шифрование информации (защищает сообщение от прочитывания и фальсификации) и проверка времени и даты. К сожалению, эти методы еще не используются в медицинском сообществе повсеместно.

Подробное рассмотрение методов аутентификации, шифрования и контроля времени при передаче электронных сообщений выходит за рамки этой главы. Скажем только, что достоверность каждого их указанных элементов гарантируется с помощью математически связанной пары чисел (ключей), один из которых – индивидуальный открытый ключ – опубликован и свободно доступен через центральный реестр (как телефонная книга), в то время как связанный с ним закрытый ключ держится в секрете (Рис. 4-8). Шифрование с использованием открытого ключа в сочетании с традиционным шифрованием используется для надежной передачи сообщений через сети общего пользования, обеспечения того, что сообщения могут быть прочитаны только конкретным человеком и создания цифровой подписи сообщения.

Хотя использование электронной почты для общения пациент-медицинская организация и между медицинскими организациями растет, она еще не является общепринятой по нескольким причинам, в том числе из-за недоверия врача этому способу общения, незнания программного обеспечения, отсутствия стандартов, а также отсутствия четких методов для возмещения расходов за время, затраченное на общение по электронной почте. Тем не менее, несколько профессиональных обществ опубликовали согласованные рекомендации по пользованию электронной почтой в медицинской практике. Общие положения этих рекомендаций перечислены в Блоке 4-1.

Браузер

Многие люди думают, что Интернет и Всемирная паутина (WWW) – это одно и то же. Интернет является всемирной сетью, в то время как веб является одним из ее приложений, отображаемым браузерами, с которыми взаимодействует пользователь. Браузер был изобретен Тимом Бернерс–Ли в Европейской организации ядерных исследований, широко известной как CERN, в 1990 г. Марк Андреессен написал браузер Mosaic, а затем браузер Нетскейп, который, как и все последующие браузеры, имеет графический интерфейс и использует специальный «язык», который называется языком гипертекстовой разметки (HTML). Компания Майкрософт в конечном итоге разработала свою собственную версию браузера, Internet Explorer, после признания неизбежности развития веб.

Браузер представляет собой компьютерную программу, как текстовый редактор или программа электронной почты, с графическим интерфейсом. Его можно рассматривать как радио или телевидение, поскольку он служит интерфейсом для информации, находящейся за его пределами. Адрес веб-страницы аналогичен каналу или частоте телевизора или радио, и браузер «настраивается» на этот адрес. На самом деле локальный браузер на вашем компьютере взаимодействует с сервером где-то в Интернете (по адресу, указанному в адресной строке) и использует в качестве языка протокол связи, называющийся HTML. Веб-страницы, отображаемые на вашем локальном браузере, были изначально построены на сервере, а затем переданы к вам.

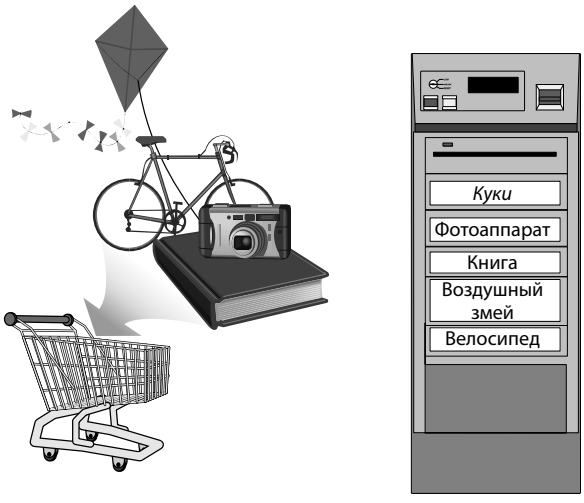


Рис. 4-9 Куки используются веб-сайтом, например, для отслеживания покупок, которые пользователь положил в «корзину»

Оригинальный формат HTML был весьма ограниченным и позволял создавать только очень простые веб-страницы. Впоследствии было создано множество новых «языков» и протоколов, таких как Java, JavaScript, ActiveX, Flash и других, которые позволили усовершенствовать HTML. Новые браузеры поддерживают интерактивность, безопасность, отображение аудио- и видео-контента и другие функции. Хотя рамки этой главы не позволяют рассмотреть все аспекты работы браузера, некоторые вопросы все же заслуживают упоминания.

«Куки» – это термин, которым обозначаются короткие строки текста, действующие подобно квитанции в прачечной и использующиеся Интернет-сервером (например, поисковым сервером Google) для «запоминания» сведений о клиентских компьютерах, с которыми он взаимодействует. Куки позволяют серверу отслеживать, например, покупки, которые вы положили в вашу виртуальную корзину при походе по интернет-магазинам (Рис. 4-9). Хотя куки сами по себе не являются опасными, есть другие риски при использовании браузера.

Как и телевидение, браузер служит окном для информации, и в течение долгого времени можно было считать, что это окно прозрачно только в одну сторону. К сожалению, многие из новых инноваций, которые позволяют нам работать в интерактивном режиме с веб-сайтами, также имеют встроенные недостатки, которые позволяют вредоносным программам получать доступ к вашему компьютеру. Лучшим способом защиты компьютера будет своевременное применение всех обновлений и исправлений, выпущенных производителями программного обеспечения, и использование антивирусного программного обеспечения с последними обновлениями.

Компьютеры и информационные технологии в медицине

Госпитальная информационная система

Весь спектр современных медицинских информационных систем укладывается между монолитной системой

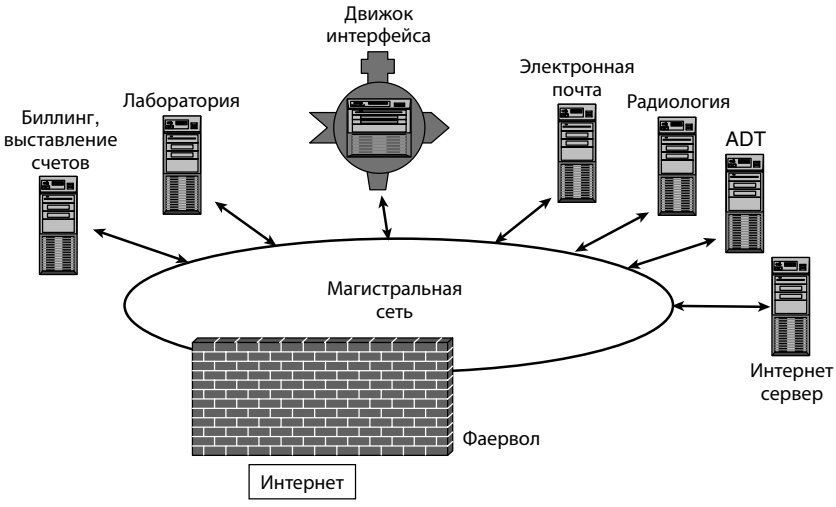


Рис. 4-10 Современные информационные системы здравоохранения состоят из отдельных элементов, присоединенных к опорной сети. ADT – admission, discharge, and transfer (Регистрация, выписка и перемещение пациента) – сервер, отвечающий за регистрацию пациента и его перемещений в больнице

Рис. 4-11 Производители разработали большое количество специализированных ЭМК

от одного производителя, когда все компоненты системы поставляются одним разработчиком, до комплексного набора «лучших в своем классе» приложений, объединенных между собой системой интерфейсов или, что чаще, «interface engine» – специализированной средой обмена медицинскими сообщениями, которая используется для объединения информационных ресурсов ЛПУ в одну информационную структуру.[11-14] Преимуществом системы от одного производителя будет более надежное и безошибочное взаимодействие компонентов системы, но некоторые компоненты могут уступать по функциональности и качеству «лучшим» продуктам в классе.

Составные элементы информационной системы больницы включают в себя административные, клинические системы, систему документооборота, биллинг и бизнес-систему.[15-17] В настоящее время ведутся интенсивные работы по государственному регулированию в области стандартизации, безопасности и развития Медицинских информационных систем. Стандарты необходимы для безошибочного взаимодействия между системами и обеспечения единства терминологии.[18]

HL7 (Health Level 7) – система стандартов обмена, управления и интеграции электронной медицинской информации. Клиническая спецификация управления контекстом (также известная как CCOW) является методом, позволяющим конечным пользователям легко просматривать результаты, полученные из разрозненных клинических систем так, как если бы они были интегрированы. Некоторые из общих медицинских терминов или словарей включены в систематизированную номенклатуру медицинской терминологии (SNOMED) и Международную классификацию болезней (семейство классификаций МКБ).[19]

Современные сложные медицинские информационные системы часто объединяют множество локальных информационных систем, расположенных в различных географических точках, в одну общую сеть «интранет». Центральная больница, например, может иметь общий интранет с удаленно расположенной амбулаторной практикой, или несколько больниц, относящихся к одной системе здравоохранения, могут работать в пределах одной виртуальной локальной сети. Некоторые из элементов системы могут быть соединены «физически» (Рис. 4-10), образуя основную или опорную сеть (backbone network), тогда как другие могут использовать виртуальные частные сети (VPN), которые позволяют пользователю представляться частью сети, находясь в удаленном месте.[16]

Электронная медицинская карта

Электронная карта (см. Гл. 99) в различных случаях называлась по-разному: как компьютеризированная медицинская карта, компьютеризированный учет пациентов, электронная история болезни и электронная медицинская карта (ЭМК).[20-23] Совершенно ясно, что для разных случаев требуются различные виды ЭМК, но эти ЭМК в конечном счете должны быть совместимы между собой.[24,25]

Развитие современных ЭМК следует за развитием госпитальных информационных систем, которое проходило в течение 1980-х и 1990-х гг. Лучшие коммерческие системы и собственные внутрибольничные разработки эволюционировали в локальные карты для использования во время анестезии или интенсивной терапии (anesthesia EHR[26,27] и ICU EHR) (Рис. 4-11). В то же время крупные фирмы разработали универсальные стационарные и амбулаторные ЭМК. Система здравоохранения неизбежно столкнется с тем же выбором: стоит ли использовать универсальные системы или «лучшие в своем классе» ЭМК,

как и в случае с госпитальными информационными системами.*

«Институт медицины» (Institute of Medicine – некоммерческая научная организация, входит в Национальную Академию Наук США) опубликовал доклад, формирующий основные требования к ЭМК. Они включают в том числе: непрерывную, длительную поддержку данных пациента; одновременный доступ ко всей совокупности данных, включая данные о состоянии пациента и о правилах страхового возмещения, применимых в данном случае; информацию о заявках на исследования и введенных данных; утилиты поддержки принятия решений, предоставляющие актуальную информацию о болезнях, методах лечения, лекарственных взаимодействиях и профилях риска.

В идеале электронная медицинская карта будет включать инструменты для обмена информацией между медицинскими организациями. ЭМК должны также обеспечить мгновенный доступ к статистической информации для ее использования в административных и исследовательских целях.

Veterans Health Administration (VHA – Управление по вопроса здравоохранения ветеранов) реализовало проект очень успешной ЭМК; тем не менее, в большинстве больниц приказы, заметки и отчеты по-прежнему ведутся на бумаге. Кроме того, очень немногие из небольших медицинских учреждений внедрили хотя бы некоторые элементы компьютеризации, потому что барьеры на пути компьютеризации очень велики.

Технические сложности внедрения компьютеризации медицинской документации достаточно очевидны, но, кроме того, есть и организационные, финансовые и политические препятствия.[28-30] Внедрение ЭМК подразумевает коренную реорганизацию условий, в которых осуществляется медицинская деятельность.[31,32] Например, многие врачи в возрасте не имеют опыта пользования компьютером, и компьютеризация, вероятно, замедлит выполнение ими повседневных задач, что является основным барьером в то время, когда требования к эффективности работы существенно возрастают (Рис. 4-12).

Несмотря на сложности, государственные и частные заинтересованные стороны создают стимулы, бонусы и дешевые займы с целью поощрения использования ЭМК. Поставщиков услуг, в конечном итоге, могут обязать использовать ЭМК, как условие участия в определенных страховых программах США, таких как Medicare.

* В России порядок использования ЭМК регулируется документом «Электронная история болезни» (ГОСТ Р 52636-2006) (*Прим. пер.*)

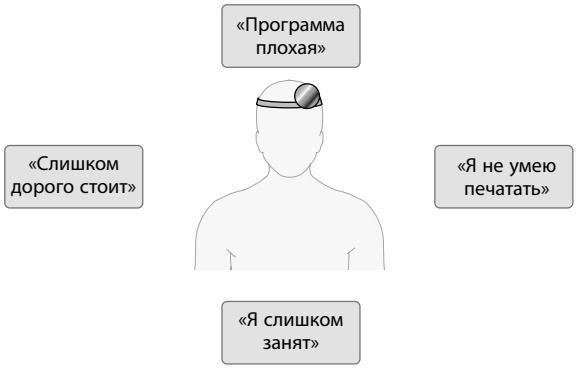


Рис. 4-12 Препятствия к внедрению электронных медицинских карт

ЭМК предназначена для автоматизации медицинских записей, и когда процесс внедрения завершен, пользователю становятся доступными такие дополнительные возможности, как расширение оказания медицинской помощи пациенту, повышение эффективности работы госпитальных служб (например, лаборатории, радиологии, административно-хозяйственной работы, транспорта), автоматизация административных функций (например, выставление счетов и возмещения). ЭМК также может быть использована для поддержки образования, управления медицинскими организациями, научных исследований, поддержки общественного здоровья (см. Рис. 4-12).

Наиболее важные функции, ожидаемые от ЭМК, можно разделить на восемь основных категорий. К первой относят управление данными и информацией о здоровье пациента. Ко второй – представление результатов, полученных в результате обследования пациента. Третья функция ЭМК – компьютеризированный ввод назначений (КНВ). Четвертым ключевым преимуществом ЭМК является поддержка принятия решений, в результате чего автоматически генерируются напоминания и подсказки, используемые для информирования врачей. ЭМК могут быть оснащены средствами связи. Инструменты поддержки пациента, такие как информационные брошюры о болезни или выписные рекомендации, могут быть сгенерированы автоматически. Административные процессы могут быть интегрированы в ЭМК, в том числе системы планирования, управления выставлением счетов, а также проверка страховых полисов. Наконец, составление внутренних и внешних отчетов может быть упрощено при помощи системы генерации отчетов, встроенной в ЭМК.

Особого внимания заслуживает концепция единой медицинской карты. Идея о том, чтобы медицинское учреждение могло иметь доступ к электронной карте, созданной в другом медицинском учреждении, всегда была очень притягательной. И хотя есть много проектов единой медицинской карты, которую пациент может переносить, например, на флэш-накопителе, у таких решений есть ряд существенных недостатков. Более практичный подход в настоящее время предложили крупные производители, такие как Microsoft и Google, которые в настоящее время предлагают пациенту медицинские «хранилища» (Medical Vaults), которые ведутся онлайн и к которым пациент имеет доступ через интернет и возможность чтения и записи.

Компьютеризированное назначение врача (КНВ)

Системы КНВ начали использоваться для улучшения медицинского обслуживания во многих больницах, однако в 50% американских больниц их еще нет. Ошибки в назначениях лекарственных препаратов – наиболее частая причина побочных эффектов и системы КНВ с поддержкой или без поддержки систем принятия решений, рассматриваются как неотъемлемое условие для снижения ошибок и контроля фармакологического формуляра клиники. КНВ оказались в центре внимания после доклада «Института медицины» в 1999 г. «Человеку свойственно ошибаться: построение безопасной системы здравоохранения», в котором было показано, что от 44000 до 98000 смертей в год были связаны с медицинскими ошибками, однако, хотя КНВ имеет огромный потенциал, плохо разработан-

ные или плохо внедренные системы либо не будут приняты, либо могут потенциально привести к новым ошибкам.

В широком смысле термин «КНВ» используется для обозначения компьютерных систем, предназначенных для автоматизации процесса заказа, будь то заказ наркотических средств или запрос патологических или радиологических исследований. Преимуществами КНВ являются создание стандартизированного, полного, четкого заказа в соответствии с формуляром больницы и автоматически отправляемого в аптеку или другое отделение (Рис. 4-13). КНВ также почти всегда связана с системами поддержки принятия решений (СППР), которые будет обсуждаться более подробно в следующем разделе.

Успешное внедрение КНВ возможно только тогда, когда система разворачивается в рамках работ по кардинальному изменению организации оказания медицинской помощи. Организационные аспекты внедрения КНВ были описаны в последних решениях фокус-группы Американской Ассоциации медицинской информатики (AMIA – American Medical Informatics Association), в которых были выделены девять элементов, необходимых для успешного внедрения системы. Первым является разработка четкого понимания всех особенностей внедрения системы в конкретном учреждении, будь то нормативные, региональные или внутренние. Второй важнейший элемент – устойчивая поддержка на уровне руководства медицинского учреждения в ходе внедрения системы КНВ. В-третьих, система КНВ должны получать достаточное финансирование по всем направлениям проекта, в том числе на обучение персонала. Четвертым и критическим элементом является четкое понимание того, каким образом КНВ будет влиять на рабочий процесс всех подразделений организации (Рис. 4-14). Следствием этого элемента является пятый, который должен обеспечить положительный баланс «затраты-преимущества» для каждого подразделения медицинской организации, использующего систему, путем сокращения затрат времени, например, при формировании комплексных заказов. Шестым элементом успешной КНВ-системы является выбор соответствующей стратегии внедрения, будь то подход «все и сразу» или поэтапный подход. Седьмой элемент относится к техническим деталям внедрения КНВ, таким как замена устаревших систем. Обучение и поддержка должны быть всеобъемлющими и являются восьмым элементом. Девятым, заключительным и важным аспектом является разработка плана для непрерывного улучшения качества после внедрения системы.

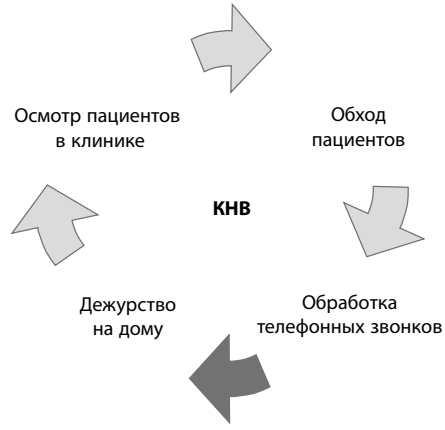


Рис. 4-14 Интеграция компьютеризированного ввода заказов (КНВ) в рабочий процесс организации

Системы поддержки принятия решений/ Искусственный интеллект

Инструменты поддержки принятия решений, интегрированные в ЭМК и КНВ, могут обеспечить непосредственный доступ к актуальным медицинским знаниям, лучшим клиническим практикам, согласованию платежной информации и административных функций, а также облегчить контроль за расходами. Существует два основных подхода к построению систем поддержки принятия решений. Первый основывается на правилах, разработанных экспертами в предметной области, второй предполагает самообучение системы на основе анализа большого объема данных. Примером последнего может быть система, которая автоматически анализирует рецепты врачей для разработки профилей паттернов лекарственных назначений.

СППР может «работать» в одном из трех режимов. Это может быть пассивная система, которая предоставляет информацию, только когда ее запрашивают. Альтернативой может быть полуактивная система, выдающая предупреждения или тревоги только тогда, когда возникают определенные условия. Наконец, система может быть активной и автономной и формировать набор назначений или автоматически управлять лечебным процессом, например, осуществлять автоматизированное отлучение

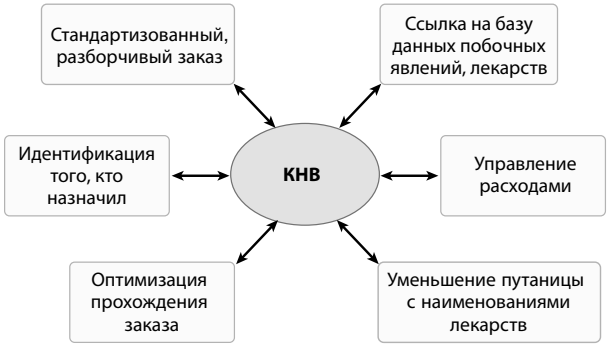


Рис. 4-13 Преимущества использования компьютеризированного назначения врача (КНВ)

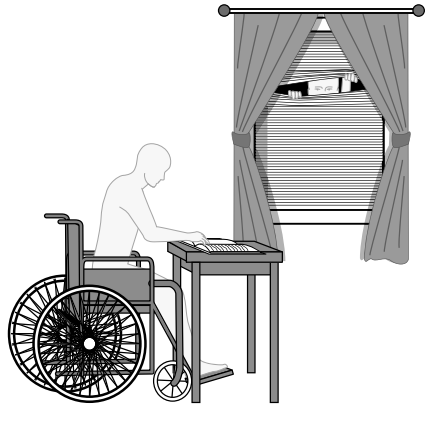


Рис. 4-15 Положения о безопасности HIPAA относятся к физическим аспектам защиты от несанкционированного доступа к защищенной медицинской информации

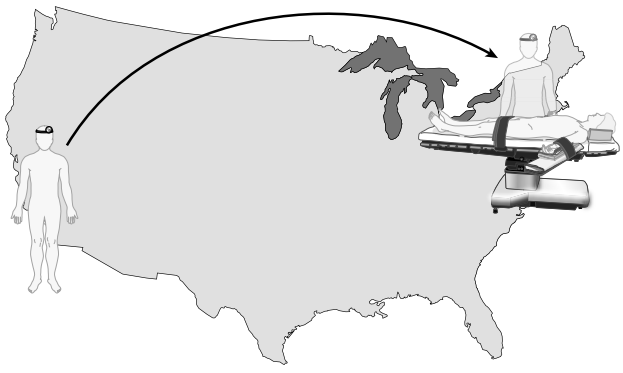


Рис. 4-16 Телеприсутствие дает возможность виртуально присутствовать у постели пациента

от механической вентиляции легких в соответствии с установленными правилами.

Клиницистов интересует наличие в СППР определенных функций, например, таких как доступ к национальным рекомендациям, если они доступны, одновременное представление необходимой информации пациенту при назначении, интеллектуальные оповещения, напоминания о конкретных видах назначений пациента (например, прививки), а также возможность оценки их деятельности по сравнению с колл. таким образом, чтобы это приводило к непрерывному улучшению эффективности работы врачей.

HIPAA (Health Insurance Portability and Accountability Act)* и безопасность данных

Принятый в 1996 г. HIPAA был первоначально разработан для защиты работников от потери их медицинского страхования во время смены работы и для защиты целостности, конфиденциальности и доступности их медицинской информации. HIPAA охватывает три важнейших аспекта автоматизации медицинской информации: неприкосновенность частной жизни, универсальные форматы кодирования и безопасность.[33-38]

Под конфиденциальностью понимается защита медицинской информации, и данный акт гарантирует пациенту право контролировать использование этой информации для нужд здравоохранения, бизнеса и научных исследований. HIPAA предписывает создание универсального классификатора, который покрывает, например, классификацию болезней и содержит идентификаторы национальных медицинских организаций и национальные идентификационные номера пациентов. Есть целый ряд опасений по поводу последнего, которые мешают его принятию на сегодняшний день. Вопросы безопасности, рассматриваемые в акте, относятся к физическим и электронным аспектам обеспечения защиты информации о здоровье пациента (Рис. 4-15).

* HIPAA (Health Insurance Portability and Accountability Act) – документ, принятый в США в 1996 г. и регламентирующий два важных аспекта здравоохранения. В первой части документа регламентируются правила медицинского страхования в случае потери работы или перехода на другую работу. Но наиболее известна вторая часть документа, посвященная безопасности электронного документооборота в области медицинской информации. В России эта область пока регулируется только общим федеральным законом «О персональных данных» № 152-ФЗ от 27.07.2006 (*Прим. пер.*)

Телемедицина

Телемедицина и «телездоровье» являются приложениями сервисов медицинских услуг, оказываемых через пространство, время, социальные и культурные барьеры. Возможности телемедицины были продемонстрированы в различных дисциплинах, в том числе хирургии, неотложной медицине, кардиологии, дерматологии, офтальмологии, неврологии, гастроэнтерологии, реабилитации и медицине критических состояний.[26,39-50] Однако, хотя телемедицина уже оказала огромное влияние на возможность доступа пациентов к медицинской информации, существует множество барьеров на пути широкого внедрения медицинской помощи на расстоянии, в их числе лицензирование, аттестация, злоупотребление служебным положением и выплатами компенсации.

Телемедицина открывает большие перспективы в качестве средства обеспечения доступности медицинской помощи в удаленных местах и позволяет пациентам получать медицинскую помощь на дому, когда физический контакт не является критическим необходимым. Кроме того, в разработке находятся новые технологии, в том числе и телепогружение и телеприсутствие. Телепогружение позволяет географически разобщенным пользователям совместно работать в общем виртуальном пространстве, в то время как телеприсутствие относится к системе, которая позволяет врачу при помощи визуальных и механических приводов и датчиков «видеть», «чувствовать» и «перемещать» объекты в удаленной среде (Рис. 4-16).

Демонстрационные проекты по телехирургии были реализованы, например, с лапароскопическими и роботизированными инструментами для операций на расстоянии. Ряд других демонстрационных проектов осуществляются в различных областях медицины, и агентства, занимающиеся возмещением, начинают разрабатывать методы возмещения телемедицинских услуг. Кроме того, есть несколько коммерчески доступных моделей для обеспечения телемедицины, включая удаленную рентгенографическую интерпретацию, в некоторых случаях с участием квалифицированного радиолога, находящегося в другой стране, и обеспечение помощи при критических состояниях из отдаленных, виртуальных ПИТ.

Телемедицина, в конечном итоге, коренным образом изменит способы оказания медицинской помощи. Также очевидно, что скорость технологических изменений будет опережать изменения в нормативах, законодательстве и возмещении расходов.[51]

Литература

1. Kane B, Sands DZ: Guidelines for the clinical use of electronic mail with patients. The AMIA Internet Working Group, Task Force on Guidelines for the Use of Clinic–Patient Electronic Mail. JAMIA 5:104-111, 1998.
2. Bones E, Hasvold P, Henriksen E, et al: Risk analysis of information security in a mobile instant messaging and presence system for healthcare. Int J Med Inform 76:677-687, 2007.
3. Car J, Sheikh A: Email consultations in health care: 1—scope and effectiveness. BMJ 329:435-438, 2004.
4. Car J, Sheikh A: Email consultations in health care: 2—acceptability and safe application. BMJ 329:439-442, 2004.
5. Stiles RA, Deppen SA, Figaro MK, et al: Behind-the-scenes of patient-centered care: Content analysis of electronic messaging among primary care clinic providers and staff. Med Care 45:1205-1209, 2007.
6. McGeady D, Kujala J, Ilvonen K, et al: The impact of patient-physician web messaging on healthcare service provision. Int J Med Inform 77:17-23, 2008.
7. Robeznieks A: Don't LOL at virtual visits. Technology is allowing more doctors and patients to consult via e-mail, and insurance companies are reimbursing for it. Mod Healthc 37:6-7, 2007.
8. Stalberg P, Yeh M, Ketteridge G, et al: E-mail access and improved communication between patient and surgeon. Arch Surg 143:164-168, 2008.
9. Stone JH: Communication between physicians and patients in the era of E-medicine. N Engl J Med 356:2451-2454, 2007.
10. Johnson LJ: Patient e-mail perils. Med Econom 84:30, 2007.
11. By the numbers. Information systems. Mod Healthc Suppl 58:16, 18, 20-22, 1960.
12. Lawrence D: Next generation EDIS. The classic «best of breed vs. enterprise» discussion is alive and well among EDIS buyers. Healthc Inform 24:12, 14, 16, 2007.
13. Reichertz PL: Hospital information systems—past, present, future. Int J Med Inform 75:282-299, 2006.
14. Haux R: Health information systems—past, present, future. Int J Med Inform 75:268-281, 2006.
15. Hsieh SL, Lai F, Cheng PH, et al: An integrated healthcare enterprise information portal and healthcare information system framework. *In* Conference Proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society, New York, 2006, pp 4731-4734.
16. Moran EB, Tentori M, Gonzalez VM, et al: Mobility in hospital work: Towards a pervasive computing hospital environment. Int J Electron Healthc 3:72-89, 2007.
17. Raths D: Getting on schedule. Hospitals are dumping manual scheduling for automated systems that tie into other HR software. Healthc Inform 24:22, 24, 2007.
18. Khoumbati K, Themistocleous M, Irani Z, et al: Investigating enterprise application integration benefits and barriers in healthcare organisations: An exploratory case study. Int J Electron Healthc 2:66-78, 2006.
19. Rosenbloom ST, Miller RA, Johnson KB, et al: Interface terminologies: Facilitating direct entry of clinical data into electronic health record systems. J Am Med Inform Assoc 13:277-288, 2006.
20. Mehta NB, Partin MH: Electronic health records: A primer for practicing physicians. Cleve Clin J Med 74:826-830, 2007.
21. Menachemi N, Brooks RG: Reviewing the benefits and costs of electronic health records and associated patient safety technologies. J Med Syst 30:159-168, 2006.
22. Steward M: Electronic medical records. Privacy, confidentiality, liability. J Legal Med 26:491-506, 2005.
23. Stewart WF, Shah NR, Selna MJ, et al: Bridging the inferential gap: The electronic health record and clinical evidence. Health Affairs 26:w181-w191, 2007.
24. Bria WF 2nd, Shabot MM: The electronic medical record, safety, and critical care. Crit Care Clin 21:55-79, 2005.
25. O'Meara E: The effects of electronic documentation in the ambulatory surgery setting. AORN J 86:970-979, 2007.
26. Breslow MJ: Remote ICU care programs: current status. J Crit Care 22:66-76, 2007.
27. Williams JR: Anesthesia information management systems. AANA J 73:178-181, 2005.
28. Agrawal R, Johnson C, Agrawal R, et al: Securing electronic health records without impeding the flow of information. Int J Med Inform 76:471-479, 2007.
29. Bakker AR: The need to know the history of the use of digital patient data, in particular the EHR. Int J Med Inform 76:438-441, 2007.
30. Studer M: The effect of organizational factors on the effectiveness of EMR system implementation—what have we learned? Healthc Q 8:92-98, 2005.
31. Walsh KE, Landrigan CP, Adams WG, et al: Effect of computer order entry on prevention of serious medication errors in hospitalized children. Pediatrics 121:e421-e427, 2008.
32. Walsh SH: The clinician's perspective on electronic health records and how they can affect patient care. BMJ 328:1184-1187, 2004.
33. Califf RM, Muhlbaier LH: Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA): Must there be a trade-off between privacy and quality of health care, or can we advance both? Circulation 108:915-918, 2003.
34. Hodge JG Jr, Brown EF, O'Connell JP, et al: The HIPAA privacy rule and bioterrorism planning, prevention, and response. Biosecurity Bioterrorism 2:73-80, 2004.
35. Hodge JG Jr: Health information privacy and public health. J Law Med Ethics 31:663-671, 2003.
36. Kulynych J, Korn D: The new HIPAA (Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996) Medical Privacy Rule: Help or hindrance for clinical research? Circulation 108:912-914, 2003.
37. Liang BA: Medical information, confidentiality, and privacy. Hematol Oncol Clin North Am 16:1433-1447, 2002.
38. Willerson JT, Kereiakes DJ: Clinical research and future improvement in clinical care: The Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) and future difficulties but optimism for the way forward. Circulation 108:919-920, 2003.
39. Anvari M: Remote telepresence surgery: The Canadian experience. Surg Endosc 21:537-541, 2007.
40. Brignell M, Wootton R, Gray L, et al: The application of telemedicine to geriatric medicine. Age Ageing 36:369-374, 2007.
41. Burdick AE: Teledermatology: Extending specialty care beyond borders. Arch Dermatol 143:1581-1582, 2007.
42. Hersh WR, Hickam DH, Severance SM, et al: Telemedicine for the Medicare population: Update. Evidence Report/Technology Assessment1-41, 2006.
43. Jaana M, Paré G: Home telemonitoring of patients with diabetes: A systematic assessment of observed effects. J Eval Clin Pract 13:242-253, 2007.
44. Karunanithi M: Monitoring technology for the elderly patient. Expert Rev Med Devices 4:267-277, 2007.
45. Latifi R, Weinstein RS, Porter JM, et al: Telemedicine and telepresence for trauma and emergency care management. Scand J Surg 96:281-289, 2007.
46. Paré G, Jaana M, Sicotte C, et al: Systematic review of home telemonitoring for chronic diseases: The evidence base. J Am Med Inform Assoc 14:269-277, 2007.
47. Peake SL, Judd N: Supporting rural community-based critical care. Curr Opin Crit Care 13:720-724, 2007.
48. Shore JH, Hilty DM, Yellowlees P, et al: Emergency management guidelines for telepsychiatry. Gen Hosp Psychiatry 29:199-206, 2007.
49. Sood S, Mbarika V, Jugoo, S et al: What is telemedicine? A collection of 104 peer-reviewed perspectives and theoretical underpinnings. Telemed J E-Health 13:573-590, 2007.
50. Thrall JH: Teleradiology. Part I. History and clinical applications. Radiology 243:613-617, 2007.
51. Anderson JG: Social, ethical and legal barriers to e-health. Int J Med Inform 76:480-483, 2007.

Eugenie S. Heitmiller, Elizabeth A. Martinez и Peter J. Pronovost
Перевод В.В. Хиновкера
Редактор перевода Р.Е. Ржеутская

5 Улучшение качества

Ключевые моменты

1. Качество – свойство системы, оказывающей медицинскую помощь, где каждое звено наилучшим образом предназначено для достижения необходимых результатов. Если мы хотим улучшить качество медицинской помощи, которую мы оказываем, необходимо реорганизовать методы работы.
2. Растущий спрос на повышение безопасности и качества помощи в здравоохранении, как со стороны пациентов, так и со стороны поставщиков медицинских услуг, страховых компаний, регуляторов, уполномоченных представителей и потребителей услуги призывает анестезиологов оценить качество оказываемой ими медицинской помощи.
3. Улучшение качества помощи подразумевает определение критериев оценки качества процедур. Однако медицинские работники ограничены в возможности получать обратную связь, касающуюся их ежедневной работы, частично из-за нехватки информационных систем и договоренностей относительно того, как измерить качество медицинских услуг.
4. Цель оценки качества услуги состоит в изучении и улучшении. Система оценки должна вписаться в систему повышения качества: у медицинских специалистов должно быть желание работать совместно, чтобы совершенствоваться, у них должны быть идеи или предположения, как изменить существующую систему помощи, и у команды должна быть модель для возможной проверки изменений в системе и применения тех, которые приводят к улучшениям.
5. Предыдущие попытки определения уровня качества помощи сосредоточились преимущественно на исходах лечения, включая госпитальную летальность. И хотя летальность в стационаре – важный показатель, он представляет собой неполную картину и не отражает всех сторон качества оказания помощи. Сбалансированная совокупность структур (как помощь организована), процессы (что мы делаем) и оценка исходов (достигнутые результаты) необходимы, чтобы получить более точную картину качества лечения.
6. В будущем усилия по улучшению качества медицинской помощи в области анестезиологии должны быть сосредоточены на разработке убедительных, надежных и практически применимых критериев качества.
7. Развитие оценки качества требует нескольких шагов: распределения клинической области по приоритетам, выбора критериев для оценки, записи определений и подробностей дизайна, определения инструментов сбора данных, получения пилотной/тестовой базы данных и оценки достоверности, надежности и практической применимости данных; усовершенствования оценочных и аналитических критериев, сбора основных данных.
8. Вероятно, одна из самых больших возможностей улучшения качества помощи и исходов лечения будет заключаться не в открытии новых методов лечения, а в более рациональном применении существующих эффективных методов.
9. Стратегии, которые успешно используются в авиационной промышленности для улучшения работы, включают изменения, направленные на уменьшение сложности и создание дублирования в системе для обеспечения выявления критических происшествий. Эти стратегии не были в должной мере оценены в анестезиологической практике.
10. Медицинские работники на практике могут объединить усилия по обеспечению безопасности своих пациентов и улучшению качества примерно в трех ключевых областях: внедрение доказательной медицины в практику, выявление и снижение рисков и улучшение культуры и обмена информацией. И хотя каждая из этих областей требует различных инструментов, все они помогают организациям здравоохранения оценить прогресс безопасности пациентов и качество помощи.

Программы улучшения качества (УК) стали неотъемлемой частью фактически всех отраслей медицины. Центры координации программ «Medicare» и «Medicaid Services» (CMS) и «Объединенная комиссия» предложили продолжить регулирующую политику, позволяющую в дальнейшем гарантировать пациентам проведение вмешательств, базирующихся на принципах доказательности и широко принятых в качестве стандарта лечения. Агентство исследования здравоохранения и качества (Agency for Healthcare Research and Quality) Отдела исследований медицинского

обслуживания американского Министерства здравоохранения и социального обеспечения поддерживает веб-сайт, который содержит информацию о клинических рекомендациях в практике (Стандарты лечения) и инициативах УК вместе с данными, обеспечивающими их использование. Эти рекомендации и инициативы находят все более широкое применение для поддержки аккредитации средств, получения оптимальной компенсации (страховые случаи) и обеспечения качественной медицинской помощи.

Цель этой главы состоит в том, чтобы представить практическую структуру для разработки и внедрения программ УК в анестезиологии и интенсивной терапии, которые являются научно обоснованными и практически выполнимыми. Чтобы достигнуть этой цели, мы изучаем науку о УК, существующие критерии, которые оценивают надежность программ УК, и представляем примеры успешных попыток УК.

Что такое «качество»?

Термин «качество» используется, чтобы описать степень или вид превосходства черты или особенности системы. Это ключевое слово, используемое повсеместно во многих профессиях и видах работ. «Качество – это работа номер один» было известным лозунгом автомобильной компании «Форд». Это означало, что они понимали в нем толк. Однако отзывы об их легковушках и грузовиках показали, что с качеством дела обстояли не всегда безупречно. В здравоохранении «отзывом» о нашей работе был отчет Института медицины (ИМ) 1999 г. «Человеку свойственно ошибаться»[1]. Оценивая ежегодно число предотвратимых смертельных случаев, вызванных медицинскими ошибками, отчет показал, что имелась существенная потребность в улучшении качества здравоохранения, которая сохраняется и в настоящее время.

Медицинское сообщество трудилось более ста лет, чтобы повысить качество здравоохранения. Так, в начале 1900-х гг. Dr. Ernest Codman, хирург Массачусетского госпиталя, начал наблюдение за отдаленными исходами у пациентов в течение жизни, чтобы полученные материалы послужили основой для улучшения качества лечения в будущем[2]. Он продолжил возглавлять организовавшуюся Американскую Коллегию Хирургов и Программу стандартизации больницы, которая сегодня известна как Объединенная Комиссия. Программы гарантии качества (ПГК) развивались в течение долгого времени, и в результате отобранные параметры были проверены ретроспективными обзорами, чтобы оценить комплаентность с помощью рекомендуемых методов. Однако мы узнали, что ПГК вовсе не обязательно гарантируют качество помощи и они приводят к страху карательных мер для работников здравоохранения. Намерение мониторировать качество помощи было и продолжает оставаться, но лишь для того, чтобы изучать и улучшать, а не судить или наказывать. При этих условиях гарантия качества становится повышением качества. Сегодня упор в работе над качеством в здравоохранении делается на непрерывных программах УК.

Выполнение УК существенно облегчается, когда междисциплинарная группа медицинских работников и администраторов регулярно делает обзоры на основании проделанной работы, создает новые, улучшенные программы и команды для внедрения этих программ[3]. Чаще всего «повышение качества» описывается с точки зрения «безопасности пациентов». Порой трудно отделить одно от другого. Отчет ИМ 2001 г. «Пересекая бездну качества»* классифицировал безопасность как компонент качества в широком смысле этого слова[4]. Однако границы между этими двумя понятиями плохо определены. Среди всех составляющих частей качества понятие «безопасность пациента» в общем смысле означает приложить усилия для перевода доказательств в практику, выявить и уменьшить риски, повысить культуру в областях безопасности и коммуникации.

Продолжает расти спрос на повышение безопасности и качества помощи в здравоохранении как со стороны пациентов, так и со стороны провайдеров медицинских услуг, страховых компаний, регуляторов, уполномоченных представителей. Эта потребность обоснована: данные свидетельствуют, что безопасность и качество помощи в больницах могут быть улучшены[5-7]. И улучшение не ограничивается лишь программами, рассчитанными на предотвращение ошибок действий – процедур, которые мы проводим пациентам, – но также включает программы, предназначенные для предотвращения ошибок бездействий, из-за чего пациенты не получают необходимых методов лечения[8].

Исторические методы оценки качества

Страхование качества существовало до появления термина «УК». Обзоры неблагоприятных исходов или дефектов, их экспертная оценка, конференции и разборы случаев заболеваемости и смертности, отдельные иски об ответственности и сообщения об инцидентах – все это исторически использовалось для оценки рисков программ страхования. Однако информация, предоставляемая этими источниками, часто случайна и необъективна. Как правило, эти неблагоприятные события редки для каждого отдельно взятого специалиста и не могут быть статистически предсказуемыми, вследствие чего возможности оценить ставки и риски осложнений ограничены, и при этом они не всегда отражают качество помощи или прогресс, достигнутый программами УК. Кроме того, эти усилия в основном сосредоточены на возложении вины (на того, кто допустил ошибку), а не на том, как снизить риск для будущих пациентов (на ошибках учатся).

Чтобы шире охватить многочисленную группу неблагоприятных событий, Американская Ассоциация Анестезиологов (ASA) в 1985 г. организовала «Закрытую базу данных претензий»[9]. Закрытые обвинения в преступной небрежности, допущенной анестезиологами, существенно обогатили профессиональную среду сбором информации о редких по частоте, но часто катастрофических событиях. База данных обеспечила возможность исследовать большую выборку редких случаев, которые могли бы показать опасности, имевшие место в больницах, и разобраться в сути событий, которую иначе трудно постичь. Бесспорно, эти события представляют собой необъективную выборку. Многие неблагоприятные события не привели к заявлению исковых требований. Однако, с другой стороны, и многие исковые требования не явились результатом предотвратимых неблагоприят-

* Аллюзия на известный учебник по менеджменту Start-up периода Джефри Мура «Пересекая бездну» *(Прим. пер.)*

ных эксцессов[10]. Информация, полученная из Закрытой базы данных претензий ASA стала стимулом для развития программ УК безопасности и образовательных программ с целью снижения риска для пациентов. Например, анализ респираторных эксцессов в Закрытой базе данных претензий, изданной Caplan с соавт. в 1990 г.[11], привел к организации группы специалистов ASA, которая разработала рекомендации для трудных дыхательных путей[12,13], а затем образовала Ассоциацию Трудных Дыхательных Путей в 1995 г. (http://www.das.uk.com) с ее рекомендациями[14]. Анализ данных также способствовал развитию мультидисциплинарных программ «трудных дыхательных путей»[15].

Добровольное сообщение об инциденте помогает выявить опасности в существующей системе и успешно используется для улучшения качества помощи, способствует развитию программ УК[16]. Поскольку потенциал добровольного сообщения об инциденте реализуется в здравоохранении, то факт сообщения становится смягчающим ответственность и более сосредоточенным на системах, а не на людях. Добровольное сообщение об инциденте в случае верного применения помогает распознать опасности для наших пациентов, а в дальнейшем сфокусировать усилия программ УК, чтобы смягчить эти опасности[17]. В отличие от других методов, которые оценивают уже пострадавших пациентов, добровольное сообщение об инциденте дает нам потенциал, обеспечивающий возможность извлечь уроки из случаев, пограничных с инцидентами, которые могли, но не привели к негативным последствиям. Хотя системы добровольных сообщений об инциденте растут быстро, большая часть усилий была сосредоточена на поощрении факта сообщения. Тем не менее, сейчас важнее сосредоточиться на приобретении знаний от этих событий и на снижении рисков для пациентов.

Проект «Intensive Care Unit Safety Reporting System» (ICUSRS) – пример такой Системы добровольных сообщений об инцидентах в интенсивной терапии[18]. В рамках проекта ICUSRS исследователи и практики создали анонимную систему сообщений в Интернете, стремящуюся раскрыть риски, которые могут быть потенциально опасными для пациентов. Система добровольных сообщений об инцидентах в интенсивной терапии является партнером Общества Специалистов в Области Интенсивной Терапии (Society of Critical Care Medicine), чтобы обеспечить экспертную оценку и обратную связь с членами Общества на занятиях, посвященных повышению безопасности пациентов. Проект ICUSRS собрал в своих рядах множество отделений интенсивной терапии (ICU) во всех Соединенных Штатах и таким образом реализует потенциал известных инцидентов для повышения безопасности пациентов[19,20]. Данный вид системы сообщений мог бы быть широко использован для развития доказательной медицины и программ УК в анестезиологии.

Мероприятия по улучшению качества

Ключ к улучшению качества медицинской помощи больным – возможность измерить/оценить достигнутый прогресс. Здравоохранение в настоящее время имеет небольшое количество научно обоснованных мнений, выполнимых мер и значимых усилий, столь необходимых для дальнейшего развития. Здравоохранение позаимствовало инструменты у других дисциплин (например, организационной психологии, социологии и оценки человеческого фактора), которые развили основные принципы, связанные с безопасностью и качеством. По словам Brennan и колл., другие дисциплины можно считать основой науки о качестве[21].

В конце Второй мировой войны W. Edwards Deming, американский статистик, ввел понятие УК в промышленности, тем самым известив о появлении современной науки об улучшении. Работа Деминга помогла повысить производительность в Соединенных Штатах, но еще большее влияние она оказала на Японию, где внедрение его методов УК привело к тому, что эта страна стала известна как производитель инновационных, высококачественных продуктов[22]. Предложения Деминга для улучшения были трансфомированы Langley и соавт.[23] в следующие:

(1) оценка системы (люди, процедуры, оборудование),

(2) оценка причин произошедших изменений (изменение в результате произведенных перемен или просто из-за удачи?),

(3) теория знаний и психология изменений (как люди реагируют на изменение, почему они сопротивляются и как преодолеть сопротивление).

Повысившаяся производительность Японии плюс последующее глобальное признание этих методов стали наглядными показателями достоверности методов Деминга. Эти методы внедрены в науку и зависят от обоснованности применения. Развитие подобных способов оценки качества в здравоохранении было и остается проблемой. Хотя медицинская помощь не может во всем сравниться с промышленностью, некоторые общие черты существуют. Avedis Donabedian был одним из основателей проектирования программ оценки улучшения здравоохранения. В 1980-х гг. Донэбедиан предложил оценивать качество здравоохранения, изучая его структуру (изменяемые параметры процесса оказания помощи), процесс (будет ли медицинская помощь высокого качества оказываться в течение продолжительного времени) и результат (влияние медицинской помощи на состояние здоровья); это известно как Структура качества помощи Донэбедиана[24,25]. Эта структура может быть использована в клинической практике следующим образом:

– во-первых, у медиков должно быть желание работать в команде, чтобы улучшить результат;

– во-вторых, у команды должны быть идеи или гипотезы о внесении изменений в существующую систему медпомощи, которые основаны на научном факте или экспертном заключении;

– в-третьих, у команды должна быть модель для того, чтобы верифицировать изменения и использовать те, которые приводят к улучшениям[23]. Эта возможность оценить изменение с точки зрения улучшения фундаментальна для любой программы УК[26].

Оценка процесса и результата

Как уже было сказано выше, оценку УК возможно производить по результату (заболеваемость, смертность, продолжительность пребывания в стационаре, качество жизни или переносимость лечения), процессу (β-блокаторы для пациентов с заболеванием коронарной артерии) или оценивать структуру (соотношение врач/медсестра в штатном расписании ОАР)[27,28]. У каждого из этих крите-

риев есть свои преимущества и ограничения[29]. Оценка процесса с готовностью принимается медицинскими работниками, ведь при этом медики демонстрируют степень, с которой могут влиять на процесс с намерением улучшить состояние пациента. Медицинские работники вообще чувствуют себя более ответственными за процесс медицинской помощи, чем за его результат, потому что на результат может влиять множество других переменных[29]. Стабильность является ограничивающим фактором в использовании процесса для оценки качества. Требование частых обновлений – наука о достижениях медицины.

Оценка процесса, характеризующая доступность помощи, может быть легко осуществлена и оказаться важной в понимании сути медицинской помощи[30]. Она может обеспечить немедленную обратную связь, касающуюся работы, таким образом позволяя быстро повысить качество помощи. Дополнительные важные преимущества оценки составляющих процесса: (1) то, что вообще есть назначенные администрацией лица и что администрация надеется использовать имеющуюся базу данных с целью повышения качества помощи, и (2) широкое внедрение выполнимо, поскольку снижение рисков актуально. Кроме того, совместные усилия среди медиков, профессиональных обществ и внешнего руководства или покупателей услуги сделали их более выполнимыми[30].

Чтобы быть достоверной, оценка процесса должна иметь причинно-следственные связи с важными результатами: изменение в процессе должно вызвать желаемое изменение в результате. Один из самых эффективных способов улучшить исходы у наших пациентов кроется в том, чтобы применять методы лечения (процессы), которые, как известно, эффективны при их использовании[31]. Например, предварительная обработка рук и аппликация Хлоргексидина для стерилизации места пункции перед установкой центрального венозного катетера (ЦВК) будут двумя из пяти процессов, которые, как известно, снижают число катетер-ассоциированных инфекций кровотока (КАИК)[32]. Оценки такого процесса, как этот, являются индикаторами того, получают ли пациенты вмешательства, основанные на доказательной базе, что, как известно, предотвращает осложнения.

Оценивая процессы, важно помнить, что факторы, связанные с пациентами, погрешность в измерении и вмешательствах в сторону, уже ставшую частью общепринятой практики, могут сыграть роль в полученных результатах. Зависимость исхода от изменений в процессе должна быть предварительно обоснована с научной точки зрения или должна быть широко принята авторитетами, несмотря на то, что риски во втором случае необоснованно высоки. Вообще, сбалансированное соотношение оценки процесса и исхода помогает придать усилиям по улучшению дополнительный импульс и представляет доказательства, что подобные усилия могут изменить жизни пациентов.

Необходимо использовать комплексный подход в регулировании риска и длительности исследования. Если инциденты будут происходить нечасто, то потребуется большое количество времени прежде, чем исследователи смогут получить значимую обратную связь. Например, для доказательства снижения частоты КАИК (оценка исходов) может потребоваться база данных за 3 месяца (потому что инфекция развивается у немногих пациентов). В то же время строгое соблюдение методов профилактики инфекции может быть определено в течение недели на основе фактических данных (потому что все пациенты могут быть оценены, чтобы определить, была ли проведена профилактика) – оценка по процессу. Однако потребители и работодатели все чаще просят оценить результаты. Отношение оценки результата или процесса будет зависеть от нахождения баланса между сбором данных, которые являются, с научной точки зрения, обоснованными и, с другой стороны, выполнимыми.

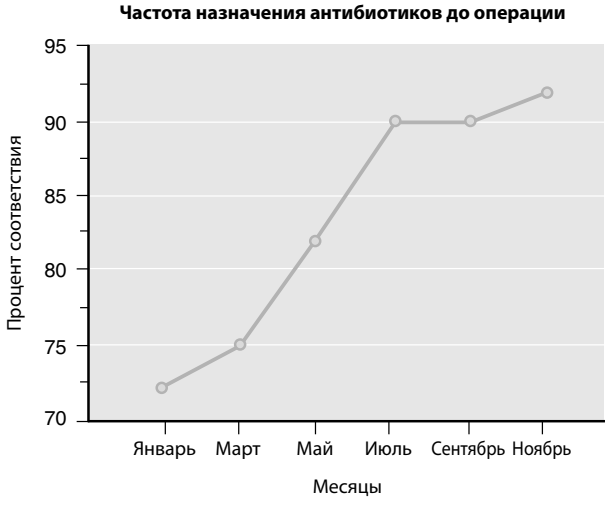


Рис. 5-1 Пример графика, иллюстрирующего измерение в течение длительного времени. Горизонтальная ось (*x*) представляет время в месяцах, и вертикальная (y) – критерий качества работы – частоту назначения антибиотиков до операции в выбранное время в процентах

Анализ полученных данных улучшения качества

Команда УК должна решить, каким образом полученные данные будут проанализированы и как их клиническая и статистическая значимость будет определена. Хорошо организованный проект УК характеризует корреляция нескольких измеренных значений в течение длительного времени. Горизонтальная ось (*x*) обычно обозначает время в днях, неделях или месяцах, а вертикальная (y) может представлять критерий качества работы (Рис. 5-1). Исследователь вносит значения по времени их происхождения, как, например, в приведенном случае внедрение образовательной программы предоперационного назначения антибиотиков в соответствующее время.

Хотя анализ показателей частоты или пропорций вообще понятен, анализ непрерывных данных, таких как время, менее ясен. Часто есть сомнение относительно выбора единицы анализа при построении графика в течение длительного времени (обычно называемого диаграммой контроля). Будет ли единица времени измеряться днями, неделями, месяцами или годами? Единица анализа должна быть выбрана таким образом, чтобы изучение было оптимальным. На выбор влияют требования объема выборки, а также частота, с которой исследователь планирует осуществлять обратную связь или вносить изменения, или и то, и другое[33]. Вообще, обратная связь, касающаяся оценки процесса, может осуществляться чаще, чем обратная связь в случае оценки результата. Шкала и единицы измерения должны быть выбраны таким

образом, чтобы упростить получение информации исследователем[34]. Поэтому важно, чтобы пользователь был привлечен к принятию решения о выборе единицы измерения.

Временной ряд, состоящий из данных небольших выборок, собранных непрерывно в течение длительного времени, является стандартом для работы по УК. Осуществить это дешевле, чем измерения, связанные со сбором большой базы данных контролируемых исследований за один промежуток времени. Исследование характера изменений в измерениях в течение долгого времени определяет эффективность работы системы и ее стабильность. Паттерны в данных временных рядах содержат важную информацию; иные же методы, которые опираются на средние величины или другую сводную статистику, могут эту информацию скрывать (например, сравнение результатов рандомизированного, контролируемого исследования).

Неконтролируемое, обзорное исследование содержит более высокий риск нераспознанных отклонений и неправильных заключений о причине и следствии, чем более строгие проекты. Однако, в отличие от тех проектов, в которых исследования заканчиваются с отъездом исследователей, в случае со здравоохранением измерение показателей продолжают, пока не станет ясно, рационально ли произведенное изменение. Это зависит от наличия системы, способной собрать, проанализировать данные и обеспечить обратную связь. Ошибочные предложения для улучшения, которые следуют из неверного вывода, вовремя становятся очевидными.

Периодическая оценка может быть встроена в ежедневную работу и позволяет клинической команде все время оценивать результаты труда. Любое отклонение в работе очевидно, и клиническая команда может быстро отреагировать. Если локальная оценка результатов запланирована и скоординирована должным образом, то при объединении с описаниями развитых систем здравоохранения исследование может быть расширено как на местном, так и на региональном уровне, и проведено так же хорошо, как национальное. Это широко распространенное исследование и улучшение согласуются с «Призывом к действию», выпущенным в 1997 г. Lundberg & Wennberg[35].

Табл. 5-1 Четыре ступени, гарантирующие пациентам получение вмешательства на доказательной основе сотрудничества, иллюстрированные примером катетер-ассоциированной инфекции кровотока

Шаг	Действие	Пример
Вовлеченность	Актуализируйте проблему	Сравните локальную частоту КАИК с национальной
Обучение	Донесите образовательный план до всех членов медицинской команды	Проведите презентацию методов, основанных на принципах доказательности, на больших планерках и совещаниях междисциплинарных команд по повышению качества и улучшению исходов лечения
Выполнение	Повышение культуры безопасности Упрощение сложных процессов Введение резервных возможностей Сохранение регулярности во встречах команды	Повышайте культуру нетерпимости к случаям КАИК Удостоверьтесь, что все необходимое оборудование для стерильной установки ЦВК легкодоступно и находится в одном месте Применяйте памятку с ключевыми шагами для уменьшения частоты КАИК Сфокусируйтесь на 1-2 задачах в неделю и обозначьте члена команды, ответственного за это
Оценка	Оценка и обратная связь	Составьте план сбора данных и организуйте базу данных, чтобы следить за изменениями Предоставляйте персоналу обратную связь в реальном времени Вывешивайте на видном месте результаты изменения (прогресс) Идентифицируйте причины дефектов

КАИК – катетер-ассоциированная инфекция кровотока; ЦВК – центральный венозный катетер

Примеры программ и средств повышения качества

Добровольное сообщение об инциденте

Провайдеры медицинской услуги, которым легко доступны средства сообщения об инцидентах, могут быть превосходным источником информации для развития программ УК. Однако данные от этих добровольных систем оповещения не должны интерпретироваться как частота инцидентов или использоваться для оценки прогресса безопасности пациентов. Ниже приведен пример добровольного сообщения об ошибке при приеме лекарств и мер, которые были приняты после подробного анализа факторов (основная причина), которые привели к ошибке.

Пациенту ОИТ был назначен Zosyn (piperacillin/tazobactam) внутривенно, несмотря на зафиксированную документально аллергию на пенициллин. При беглом разборе выяснилось, что врач, который назначил лекарство и медсестра, которая выполнила назначение, на первый взгляд, виноваты, потому что они не отметили аллергию на пенициллин. Всестороннее изучение этой ошибки при назначении лекарства было предпринято с соответствующим исследованием, чтобы идентифицировать системные проблемы, которые привели к этой ошибке. Во-первых, мы рассмотрим обстоятельства, которые привели к ошибке, с точки зрения различных медицинских работников.

У пациента были выявлены симптомы пневмонии. Врача отвлекли во время назначения пациенту Zosyn, и он не обратил внимания на аллергологический анамнез пациента. Палатная медсестра не знала, что Zosyn содержит пиперациллин и что он поэтому противопоказан пациенту с аллергией на пенициллин. Палатная медсестра твердо знала, что начало лечения антибиотиком в течение одного часа после диагностики пневмонии резко улучшает исход пациента и что 1-часовое правило было критерием оценки качества терапии пневмонии. При дальнейшем обсуждении с персоналом исследователи обнаружили, что беспокойство медсестры относительно быстрого введения антибиотика усугубилось сломанным факсом и нефункционирующей транспортной системой трубы пневмопочты. Заказы обычно отправлялись факсом в аптеку, и затем лекарства распределялись через систему

Табл. 5-2 Шестиступенчатая общая программа безопасности отделения

Ступень	Описание
1. Оценка культуры безопасности	Оценивается культура безопасности всех сотрудников в каждой клинической области с помощью опросника отношения к безопасности
2. Существующий образовательный материал	Обучение персонала науке о безопасности с помощью лекций и других образовательных материалов
3. Сформированные формы, идентифицирующие проблемы безопасности пациентов	Задают следующие вопросы: - Что может навредить следующему пациенту? - Как эти опасности можно предотвратить? Организовано добровольное сообщение об инциденте
4. Назначается шеф, ответственный за определенную область	Авторитетный лидер (врач) встречается со всеми сотрудниками клинической области, чтобы: - помочь определить приоритеты в приложении усилий по безопасности - сломать барьеры в проведении системных изменений - помочь получить ресурсы - продемонстрировать заинтересованность больницы в вопросах безопасности пациентов - наладить отношения между авторитетами (ведущими специалистами) и персоналом.
5. Реализация проекта	Сфокусироваться на двух-трех проблемах безопасности. Не усложнять цели: - Упростить процесс - Создать резервные возможности, чтобы гарантировать выполнение критических шагов
6. Повторите оценку культуры безопасности	Повторно оцените культуру безопасности; определите, улучшаются ли показатели

пневмопочты для ускорения оборота. Поскольку система быстрого получения лекарства из аптеки потерпела неудачу, медсестра позаимствовала Zosyn из запасов, расходуемых без заявки.

Этот случай – яркий пример того, как каждый шаг приближал достижение катастрофического результата. При заимствовании антибиотика из запасов отделения была пропущена решающая проверка безопасности потенциальных аллергий при контроле назначений фармацевтом. Анализ первопричины продемонстрировал передовую заинтересованность персонала в качестве, а также раскрыл несколько дефектов, которые, в конечном счете, привели к такому результату (название препарата «Zosyn» было незнакомо и не указывало, что он содержал пиперациллин, факс был сломан, транспортная система пневмопочты была сломана, и проверку безопасности аптеки обошли). В результате анализ обеспечил решение проблемы (постоянное профилактическое обслуживание, чтобы гарантировать функциональность оборудования, электронную систему заказа лекарств поставщику и, возможно, наем дополнительных сотрудников для резервной возможности транспортировки, чтобы гарантировать, что лекарства прибыли из аптеки, а не из запасов).

Важно признать, что проекты УК часто требуют дополнительных ресурсов. В случае с данным примером, проект УК был предпринят старшими руководителями организации, чтобы быстро оценить состояние трубы пневмопочты, используемой для доставки, найти источники сбоя и уменьшить дефекты, разработать протоколы использования транспортных капсул и определить, было ли необходимо добавление штата для транспортировки во внештатных случаях. Система электронного заказа развивалась. Каждый шаг потребовал оценки и анализа с пониманием, что изменения, вносимые в систему, могут таить новые опасности, которые должны быть предотвращены.

Сотрудничество

Сотрудничество включает участие мультидисциплинарных клинических специалистов внутри клинической области или из разных областей, а также многопрофильных организаций здравоохранения, в целях улучшения медицинской помощи. Они образуют структурированную программу с общей целью. Команда, представляющая сотрудничество, будет (1) определять мероприятия на доказательной основе, которые будут использоваться, а если они недоступны, произведет вмешательства, основанные на локальных и общепринятых экспертных рекомендациях, и (2) определять протокол сбора данных (параметры измерения, методы оценки и механизмы обратной связи).

Как и во всех успешных проектах УК, соблюдение условий (комплаентность) и изменение в течение длительного времени – ключевые положения для сбора базы данных. Успешное сотрудничество подразумевает совместное участие в мероприятиях и решении проблем. Посредством групповых обсуждений (встреч, селекторных совещаний) команды могут узнать о лучших и инновационных методах, используемых другими командами, чтобы приблизиться к решению проблемы. Кроме того, сотрудничество создает общий темп, который способен ускорить устойчивое развитие[26,36].

Многоцентровой проект, как и проект в единственной больнице, может потерпеть неудачу из-за несоответствующих ресурсов, недостатка лидерской поддержки и неопределенностей в ожиданиях и целях членов команды, плохой коммуникации, сложных планов исследования, несоответствующего управления сбором данных и потраченных впустую усилий при попытках «повторно изобрести колесо» вместо того, чтобы принять методы, которые, как уже было доказано, эффективны. Успешное сотрудничество возможно, если местная культура (набор ценностей, взаимоотношений и убеждений группы) готова к переменам и участники разделяют взгляды на безопасность и понимают науку о безопасности пациента и качестве (иными словами, о технических составляющих того, как медицинская помощь организована и оказывается). По Pronovost и соавторам, сотрудничество будет успешно в том случае, если придерживаться шагов, которые были утверждены в нескольких больших совместных работах[37,38].

1. Идентифицируйте вмешательства на основе доказательной базы, собранной при авторитетном обзоре публикаций с улучшенными исходами.
2. Выберите целенаправленные вмешательства, которые оказывают самое большое влияние на исходы и сделайте их алгоритмом. Среди них сфокусируйте внимание на вмешательствах с самым сильным лечебным эффектом (нужно рассматривать самые редкие случаи) и самыми низкими пре-

пятствиями для использования.
3. Разработайте и примените критерии, которые оценивают либо вмешательства (процессы), либо исходы.
4. Оцените базовый план и создайте базы данных, чтобы облегчить управление точными данными и своевременную обратную связь командам.
5. Гарантируйте, чтобы пациенты получили вмешательства, основанные на доказательной базе, опирающиеся на четыре основные ступени: вовлеченность, обучение, выполнение и оценка (Табл. 5-1).

Общая программа безопасности отделения: стратегия «Учиться на ошибках и повышать культуру»

Общая программа безопасности отделения (ОПБО) является программой шести ступеней, которая проверялась и успешно использовалась в целях повышения безопасности и качества в ОАР (Табл. 5-2)[39,40]. Она обеспечивает структурированный подход к повышению культуры безопасности и уменьшению опасностей (т.е. обучение на ошибках)[39,41].

Культура безопасности оценивается на первой ступени ОПБО и повторно через один год, чтобы определить влияние программы. Опросник отношения к безопасности является существенным, надежным и широко признанным инструментом, используемым для оценки культуры безопасности[42,43]. Начальная оценка отражает исходное восприятие сотрудниками культуры безопасности в данных клинических областях и их восприятие заинтересованности в организации стратегии «безопасности пациентов».

Образование – решающий аспект ОПБО. Оно предоставляет штату новый набор линз, через которые можно идентифицировать опасности и рекомендовать системные изменения для улучшения помощи. Цели этих образовательных усилий состоят в том, чтобы гарантировать, что сотрудники (1) понимают, что безопасность – системная функция, (2) знают принципы устройства надежного здравоохранения и (3) понимают основы управления изменениями. После образовательной лекции по науке о безопасности сотрудников просят идентифицировать опасности в их клинических областях и предложить мероприятия для улучшения. На данном этапе сотрудники рассматривают сообщения об инцидентах, заявления об ответственности и события тревожной сигнализации в их отделениях. Кроме того, им задают два вопроса: «Как Вы думаете, что следующему пациенту может угрожать?» и «Как мы можем предотвратить эти опасности?»

После завершения обзора и образовательного компонента старший руководитель учреждения (например, президент больницы, вице-президент, директор) сотрудничает с отделением или клинической областью и посещает ежемесячно планерки отделения со штатом, чтобы помочь им расположить по приоритетам усилия по безопасности, убедиться в наличии у них ресурсов для осуществления улучшений и сделать персонал ответственным в оценке, улучшилась ли безопасность. Сотрудников просят извлекать уроки из одного дефекта в месяц и применять один новый инструмент в квартал, который предложен для повышения качества помощи, такой как, например, ежедневный лист целей (см. ниже), который должен улучшать связь и взаимодействие[44,45].

Наше учреждение протестировало пилотную ОПБО в ОИТ и впоследствии внедрило ее во всей больнице. В экспериментальном тесте команда безопасности пациентов, которая состояла из персонала клинического отделения, была ответственна за недочеты в программе. Чтобы быть наиболее эффективной, эта команда включала заведующего ОИТ как лидера безопасности в ОИТ, старшую медсестру, еще одного врача ОИТ и медсестру, менеджера по рискам или сотрудника по безопасности пациентов и руководителя высшего звена от учреждения. Мы обнаружили, что программа работала лучше всего, если врач и медсестра, которые возглавляли программу, уделили по крайней мере 20% времени на повышение безопасности пациентов и УК. Первое отделение было площадкой для испытания бета-версии; следующие команды из других клинических областей извлекли уроки из наших успехов и неудач. Конечная цель – чтобы в каждом отделении больницы было организовано управление безопасностью с помощью ОПБО.

ОПБО была связана с существенными улучшениями в культуре безопасности. Число сотрудников, сообщающих о положительной динамике безопасности, увеличилось с 35% до 60% после внедрения ОПБО[39,41]. Кроме того, команды идентифицировали и уменьшили несколько определенных опасностей при помощи ОПБО. После того, как персонал был опрошен на тему, что может быть опасным для следующих пациентов, ОИТ создало транспортную команду ОИТ, организовало работу фармакологов у постели больного, внедрило в практику ежедневный лист целей, ввело четкую маркировку эпидуральных катетеров, чтобы избежать случайных внутривенных введений, и стандартизировало составляющие трансвенозных укладок[46]. Кроме того, использование ОПБО привело к сокращению пребывания пациентов и уменьшению текучести сестринских кадров.

В конечном итоге, ОБПО обеспечивает ряд преимуществ для повышения культуры безопасности и является руководством для начинающих сотрудников в осуществлении любой программы безопасности или проекта УК. Это обеспечивает достаточно возможностей для преобразования часто неопределенных целей повышения уровня безопасности в сосредоточенную стратегию достаточно мягко, чтобы позволить отделениям работать над самыми важными для них проблемами. ОПБО – площадка для внедрения точных методов исследования, действующая как исследовательская лаборатория, с целью выявить и смягчить опасности и позволяющая улучшить исходы лечения больных.

Инструменты улучшения качества

Усилия в области УК и безопасности пациентов потребовали наличия инструментов, с помощью которых можно проводить реорганизацию в оказании медицинской помощи. Некоторые из этих инструментов описаны кратко в следующих разделах.

Ежедневный лист целей

Ежедневный лист целей использовался с июля 2001 г. во время мультидисциплинарных совещаний в ОИТ госпиталя Джонса Хопкинса, чтобы улучшить коммуникацию[44]. Контрольный листок размером ровно в одну страницу – этот инструмент был готов каждое утро, чтобы составить план оказания медпомощи, обозначить цели и рассмотреть потенциальный риск для безопасности

	Палата №	Поступление *p*ч*p*м
Безопасность	Что должно быть сделано, чтобы пациент выписался из ОИТ?	
	Максимальный риск пациента? Как мы можем ↓ риск?	
	О каких происшествиях или отклонениях нужно сообщать? Случай для СДСИОИТ?	
Статус пациента	Обезболивание и седация	Целевой уровень боли ___/10
	Сердце ЭКГ	ЧСС целевое___*p* В-блокаторы *p*↑ / *p*↓
	Волемический статус Целевой баланс к полуночи	«+«_____ «-«_____ Баланс_____ *p*Определен пациентом
	Легкие: вентилятор, отлучение от ИВЛ, ГКК↑	*p*Туалет ТБД/возможность двигаться
	ССВО/инфекция/сепсис оценка тяжести T>39 или<36, ЧСС>90, ЧДД>20 или $Paco_2$<32, L>12000 или<4000	*p*Нет ССВО/проявлений инфекций *p*Подтвержденная/подозреваемая *p*инфекция *p*2-х посев крови/мочи/мокроты *p*Смена антибиотика *p*Проявления сепсиса окончились
	Могут ли катетеры/трубки быть удалены?	Да/Нет
	ЖКТ/питание/кишечник: ТПП, назогастральный зонд, чрескожная гастростома нужны?	*p*ТПП *p*Ничего per os/ дополнит. диета
	Пациент получает профилактику ТГВ/пептической язвы желудка?	Да/нет
	Можно отменить медикаменты, перевести на пероральные, скорректировать?	
Сделать	Обследования/процедуры на день	
	Запланированные анализы	
	Антибиограмма/Rg грудной клетки?	
	Консультации	
Описание	Было ли изменено основное лечение?	
	Произошли изменения в семье? Социальные вопросы решены? Длительный случай/паллиативное лечение?	

Рис. 5-2 Пример ежедневного листа целей отделения интенсивной терапии (ОИТ). ТБД – трехеобронхиальное дерево, ГКК – головной конец кровати, ТПП – тотальное парентеральное питание, ТГВ – тромбоз глубоких вен. СДСИОИТ – Системы добровольных сообщений об инцидентах в отделении интенсивной терапии

каждого пациента (Рис. 5-2). Лист целей остается с пациентом, обновляется по мере необходимости и используется в качестве информационного листа для всего персонала, вовлеченного в оказание медпомощи. Он может изменяться при использовании на других сестринских постах, при переводе из операционной или в отделениях неотложной помощи.

Во время начального обзора выяснилось, что члены медицинской команды были неспособны ответить на два простых вопроса после обходов у постели каждого пациента: «Вы понимаете цели пациента на текущий день?» и «Вы понимаете, какая работа должна быть выполнена с этим пациенте сегодня?» Неспособность команды ответить на эти вопросы стала стимулом для развития ежедневного листа целей. Перед внедрением ежедневного листа целей обзор показал, что менее 10% резидентов и медсестер знали план медицинской помощи в течение дня – совершенно неудивительное открытие, потому что традиционные обсуждения у постели больного имели тенденцию сосредотачиваться на обучающем подходе к болезни в отношении персонала, а не на работе, которая была необходима, чтобы лечить пациента. Спустя примерно 4 недели после внедрения ежедневного листа целей 95% резидентов и медсестер поняли цели для каждого пациента. Кроме того, после внедрения ежедневного листа целей продолжительность пребывания в хирургическом ОИТ больницы Джонса Хопкинса уменьшилась в среднем с 2,2 дней всего до 1,1 дней[44].

Брифинги и дебрифинги

Инструменты, подобные ежедневному листу целей, – брифинги и разборы, разработаны для повышения эффективности междисциплинарной коммуникации и взаимодействия. Они использовались в операционной, при переводе сестринским персоналом больных из ОИТ в палату интенсивной терапии, координаторами операционных сестер и анестезиологами[45,47,48]. Брифинг – структурированное рассмотрение текущего случая всеми членами команды до начала предстоящей процедуры. Дебрифинг происходит после процедуры; команда рассматривает, что было сделано хорошо, а что потерпело неудачу, и что могло бы быть сделано в следующий раз лучше (Рис. 5-3).

Пример брифинга для операционной включает представление по имени (имя и фамилия) и роль каждого члена команды; проверка правильности пациента, места/стороны (предстоящего вмешательства) и процедуры («перерыв»); словесное подтверждение того, что все члены команды согласны, что они понимают суть процедуры и знают, что требуется, чтобы гарантировать ее успех. Проверка всего необходимого оборудования (например, электрокоагулятора), медикаментов (например, соответствующего антибиотика) и доступности крови. Обсуждая ответ на заданный

	Брифинг: перед каждой процедурой
	Представление команды: имена и фамилии, включая их роли, написать имена на доске
	Подтверждение: Номер карточки пациента, информированное согласие (прочесть вслух громко), отметить место, сообщение в операционную, уточнить у пациента вид предстоящей процедуры (если он бодрствует), осмотр пациента и истории болезни или клинических записей
	Имеются ли необходимые инструменты, оборудование, импланты, средства безопасности и другое?
	Введены ли антибиотики при наличии показаний?
	Какова ожидаемая периодичность введения антибиотиков?
	Показан ли контроль гликемии или β-блокаторы?
	Расположен ли пациент таким образом, чтобы избежать повреждений?
	Растворы были подготовлены правильно, без лужиц, везде сухо?
	Все ли задачи и критические шаги были обсуждены?
	Доступно ли необходимое количество крови?
	Назначена ли профилактика ТГВ? Если да, то опишите.
	Имеются ли обогреватели пациента?
	Верно ли оценено предполагаемое время для данной процедуры?
	Проверил ли лечащий врач последние лабораторные и рентгенологические данные?
	Дебрифинг: после каждой процедуры
	Все ли было сделано для максимально эффективной и безопасной помощи в данном случае?
	Была ли заполнена форма базы данных инфекции области хирургического вмешательства?
	Имя пациента, номер истории болезни, наименование на хирургическом материале для анализа в документах соответствуют? (Д.б. независимо друг от друга проверены хирургом)
	Имелись ли проблемы с инструментами? О них было сообщено?
	Обсужден ли план дальнейшего лечения в послеоперационном отделении? *p* Назначение инфузии? *p* Имеется ли в карте отчет о перелитой крови? *p* Дозы и интервал послеоперационного введения антибиотиков? *p* План обезболивания, КПА? *p* Сразу после операции понадобится введение новых медикаментов? *p* Нужны ли β-блокаторы? *p* Контроль уровня гликемии? *p* Профилактика ТГВ?

Рис. 5-3 Пример контрольного листа для брифинга, касающегося операционной, и дебрифинга. ТГВ – тромбоз глубоких вен, КПА – контролируемая пациентом аналгезия

вопрос («Если вдруг что-то пойдет не так, как надо, как именно это может случиться?»), мы планируем смягчить потенциальную опасность или ответить на нее.

Контрольные листы

Контрольные листы использовались в здравоохранении и в промышленности, чтобы подстраховаться и не забыть о важных пунктах в процессе. Департамент управления по контролю за продуктами и лекарствами рекомендует применять контрольный лист при выполнении контроля и осмотра наркозного аппарата перед использованием, чтобы гарантировать, что оборудование и мониторы функционируют должным образом[49]. Как часть проекта УК по снижению частоты КАИК, контрольный лист был одним из нескольких вмешательств, осуществленных, чтобы уменьшить сложность и ввести избыточную проверку безопасности. Контрольный лист, как правило, заполняемый медсестрой, был присоединен к карте постановки ЦВК, чтобы гарантировать соответствие лучшим методикам установки ЦВК. Медсестра была уполномочена остановить процедуру, если процедура не соответствовала контрольному листу или если стерильность выполнения ставилась под угрозу. Это вмешательство привело к 66%-му сокращению частоты КАИК в сравнении со средним уровнем, уменьшившимся от 2,7 на 1000 катетеро-дней перед вмешательством до 0 в промежутке от третьего до восемнадцатого месяца «улучшенного» периода[50,51]. Вообще, эти инструменты УК стремятся стандартизировать коммуникацию и техническую работу.

Источники информации об улучшении качества

Многократные источники данных УК, охватывающие клинические и административные сферы, включают: доказательную медицину, клинические руководства (guidelines) на основе доказательных данных, уведомления агентств по аккредитации и некоммерческих организаций безопасности, стандарты и рекомендации, выдвинутые медицинскими ассоциациями по специальности и административными организациями (такими как CMS – Совет по медицинскому обслуживанию) и базы данных исков. Американские правительственные агентства, включая AHRQ (Агентство по исследованию и качеству здравоохранения), CMS и Национальный форум качества (NQF), в свою очередь, способствуют развитию и сообщают об оценках качества в здравоохранении[52].

Рецензируемые журналы опубликовали результаты исследований, которые поддерживают клинические рекомендации на доказательной основе, так же как и отдельные программы УК, и могут быть богатым источником идей

Табл. 5-3 Некоммерческие и государственные организации повышения качества, имеющие отношение к анестезиологии

Организация повышения качества	Веб-сайт	Описание
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	www.ahrq.gov	Ведущее федеральное агентство, предназначенное для улучшения качества, безопасности и эффективности здравоохранения
American Health Quality Association (AHQA)	www.ahqa.org	Представляет организации повышения качества и специалистов, работающих над повышением качества здравоохранения
Anesthesia Patient Safety Foundation (APSF)	www.apsf.org	Способствует исследованиям и программам, которые обеспечивают лучшее понимание отрицательного действия анестезии
Centers for Disease Control and Prevention (CDC)	www.cdc.gov	Один из главных оперативных компонентов Министерства здравоохранения и социального обеспечения
Emergency Care Research Institute (ECRI)	www.ecri.org	Использует имеющиеся научные исследования, чтобы выяснить, какие медицинские процедуры, устройства, медикаменты и процессы являются лучшими
Institute for Healthcare Improvement (IHI)	www.ihi.org	Институт улучшения здравоохранения, расположенный в Кембридже, Массачусетс
Institute for Safe Medication Practices (ISMP)	www.ismp.org	Единственная национальная организация, посвященная полностью предотвращению ошибок в медицине и безопасному применению лекарств
Medicare Quality Improvement Community (MedQIC)	www.medquic.org	Национальный образовательный форум для специалистов здравоохранения и повышения качества
National Quality Forum	www.qualityforum.org	Создан для развития и внедрения национальной стратегии качества здравоохранения и сообщений (об инцидентах)
National Patient Safety Foundation (NPSF)	www.npsf.org	Независимая организация, миссия которой состоит в повышении безопасности пациентов

по улучшению клинических решений и медицинской помощи, включая наилучшие из имеющихся доказательств, ценных для пациентов и предпочтительных для провайдеров медуслуг[53,54]. В анестезиологии и интенсивной терапии рекомендации и протоколы были успешны для улучшения некоторых медицинских процессов. Седация и протоколы отлучения от вентилятора в ОИТ, как показано, сократили продолжительность искусственной вентиляции и продолжительность пребывания в ОИТ[55,56]. Кроме того, отдельные программы УК использовались для улучшения доступности помощи и оказали положительное влияние на удовлетворенность работой и организационной политикой[57].

Национальные программы улучшения качества

Растущее число региональных и национальных организаций развивает инициативы, которые стимулируют сообщения об особенных методах, основанных на доказательной базе и исходах, и определяют выбор областей для УК (Табл. 5-3).

Объединенная Комиссия развила оценку качества в нескольких областях (www.jcaho.org). Их инициатива ORYX была развита, чтобы внедрить данные оценки исполнения в процесс аккредитации и сделать возможным строгое сравнение фактических результатов помощи в различных больницах. В 2004 г. Объединенная Комиссия была партнером CMS в целях приведения к единообразию оценок, используемых в обеих организациях, называемых «Оценкой качества больницы». Эта шкала оценки также подтверждена NQF (Национальным форумом качества).

NQF – частная, некоммерческая организация, созданная, чтобы развивать и внедрять национальную стратегию оценки качества здравоохранения и сообщений (www.qualityforum.org). Одна из ее функций – рекомендовать определенные способы оценки безопасности и качества (консенсусные стандарты), которые впоследствии будут включены в другие национальные инициативы качества. Целью NQF-рекомендованных стандартов является перспектива стать основными стандартами, используемыми для оценки качества здравоохранения в Соединенных Штатах. Анестезиологические программы все более и более фокусируются на относящихся к ним стандартах, потому что условия оцениваются по их соблюдению и руководство требует отчетов о своей работе относительно этих стандартов.

Проект улучшения хирургической помощи

Surgical Care Improvement Project (SCIP) – национальная совместная группа, состоящая из общественных и частных организаций, представившая периоперационные цели УК (www.medqic.org), сотрудничающая с Объединенной Комиссией и национальной инициативой CMS, была создана в 2003 г. Эта мультидисциплинарная группа использует оценку как процесса, так и результата (Блок 5-1), чтобы сосредоточиться на ключевых клинических областях, которые включают предотвращение инфекций области хирургического вмешательства, периоперационных инфарктов миокарда, венозной тромбоэмболии, летальности, повторных вмешательств, так же как увеличения применения фистул для гемодиализа у пациентов с почечной недостаточностью, пользующихся бесплатной медицинской помощью (Medicare).

Частные страховщики

Многие частные страховые компании теперь собирают данные по определенным элементам контроля качества. Группа Leapfrog – одна из таких организаций. Обзор безопасности и качества больницы Leapfrog оценивает работу больницы согласно четырем доказательно обоснованным правилам обеспечения безопасности: (1) использование

Блок 5-1 Оценка процесса и результата проекта улучшения хирургической помощи

Инфекция:
Профилактика антибиотиками:

Введение в пределах 1 часа перед хирургическим разрезом

Специфически подобранные для хирургических пациентов

Продолжается не более 24 ч с момента окончания операции (48 ч для кардиологических пациентов)

У кардиохирургических пациентов контроль глюкозы в крови в 06-00

Послеоперационная раневая инфекция диагностирована во время данной госпитализации ***(результат)***

Соответствующее удаление волос у хирургических пациентов

Нормотермия непосредственно после операции у пациентов в колоректальной хирургии

Сердечно-сосудистая система:
Пациенты некардиоваскулярной хирургии с коронарными симптомами, которые получили β-блокаторы во время периоперационного периода

Хирургические пациенты, которые уже получили β-блокатор до поступления в операционную и затем во время периоперационного периода

Интра- или постоперационный острый инфаркт миокарда, диагностированный во время данной госпитализации и в течение 30 дней после операции ***(результат)***

Венозная тромбоэмболия (ТЭЛА):
Хирургические пациенты, которым назначена рекомендованная профилактика ТЭЛА

Хирургические пациенты, которые получили соответствующую профилактику ТЭЛА в промежутке от 24 ч до операции до 24 ч после

Легочная эмболия во время операции или после, диагностированная во время данной госпитализации и в течение 30 дней после операции ***(результат)***

Тромбоз глубоких вен во время операции или после, диагностированный во время данной госпитализации в течение 30 дней после операции ***(результат)***

Респираторная система:
Число дней вентиляции хирургических пациентов, с документированным в истории болезни приподнятым головным концом кровати с дня операции (день 0) по 7 послеоперационный день

Пациенты, у которых диагностирована вентилятор-ассоциированная послеоперационная пневмония во время данной госпитализации ***(результат)***

В течение скольких дней у вентилированных хирургических пациентов проводилась документированно-подтвержденная профилактика стрессорной язвенной болезни со дня операции (день 0) по 7 послеоперационный день

Хирургические пациенты, медицинская документация которых содержала назначение программы отлучения от вентилятора ***(протокол или клиническое направление)***

Глобальные:
Летальность в течение 30 дней после операции

Повторная госпитализация в течение 30 дней после операции

Сосудистый доступ
Процент случаев хронической почечной недостаточности в терминальной стадии в больнице, в которых в качестве сосудистого доступа используются артериально-венозные фистулы

врачом компьютеризированного входа в систему заказов (назначение процедур или медикаментов), (2) направленность больницы на основе доказательных данных, (3) укомплектованность штата ОИТ врачами и (4) Шкала Leapfrog Safe Practices, которая основана на уровне исполнения других NQF-подтвержденных (Национальный форум качества) методов (www.leapfroggroup.org). Leapfrog не только сообщает о результатах и ранжировании ее обзора, но также использует их в качестве основания для выбора больниц, которые будут использоваться для сотрудников участвующих компаний.

Оплата по результатам работы

Общественные и частные страховщики требуют повышения ответственности вследствие возрастающих затрат на здравоохранение и, как следствие, угроз бюджетам. В результате оплата за работу (ПЗР) была предложена и внедрена как средство, улучшающее качество, основанное на успешных примерах в бизнесе. ПЗР была определена как использование стимулов поощрения и усиление применения методов на основе доказательных данных, а также и преобразования системы здравоохранения, которые максимально эффективно продвигают лучшие результаты. Оценки, которые включены в ПЗР, должны иметь доказательную базу и быть совместимыми с национальными целями или должны основываться на консенсусных решениях в отсутствие доказательств (www.jointcommission.org). Кроме того, важно, чтобы критерии оценки были надежными, действующими и выполнимыми, а программы – добровольными. Хотя стратегия ПЗР состоит в том, чтобы сопоставить качество помощи с оплатой, влияние ПЗР на качество помощи до настоящего времени было скромным.

«Инициатива врачебных сообщений о качестве» – программа, в которой анестезиологи могут заработать полуторапроцентную премию от CMS за сообщение о соблюдении надлежащих сроков периоперационного назначения антибиотиков. Начальные шаги этой программы – плата за участие, а конечная цель – когда высокая комплаентность с клиническими критериями будет основанием для бонусов. На сегодняшний день ASA идентифицировала пять «качественных стимулов» или критериев оценок ПЗР (www.asahq.org, получил доступ 9 сентября 2007):

1. Своевременное назначение антибиотикопрофилактики.
2. Поддержание нормотермии.
3. Всестороннее планирование лечения хронической боли.
4. Профилактика вентилятор-ассоциированной пневмонии.
5. Профилактика КАИК.

Все, кроме оценки хронической боли, – адаптация национальных программ оценки качества. Оценка хрони-

Табл. 5-4 Шесть основных компетенций Совета по аккредитации постдипломного медицинского образования и шесть целей для улучшения Института медицины

ACGME компетенции	Цели для улучшения Института медицины
1. Лечение	Безопасность
2. Медицинские знания	Современность
3. Межличностные и коммуникационные навыки	Эффективность
4. Профессионализм	Квалифицированность
5. Основанная на системе практика	Объективность
6. Основанное на практике обучение и совершенствование	Ориентированность на пациента

ческой боли была спроектирована Комитетом ASA по лечению боли и впоследствии подтверждена пятью дополнительными специальными организациями, представляющими врачей службы лечения боли. Дополнительные критерии оценки обсуждаются, и методики, с помощью которых они будут включены в национальные инициативы или ПЗР (или и то, и другое), продолжат развиваться[51,58].

Будущее: исследование, образование и этика

Еще многого предстоит достигнуть в исследовании и практике УК. Имеется возможность существенно улучшить помощь нашим пациентам, и усилие в направлении повышения качества периоперационной помощи возрастает. Повышение качества помощи требует возможности оценить и улучшить работу. Необходимы исследования, чтобы развивать оценку качества, которая вызывала бы доверие у клиницистов, была убедительной и помогала гарантировать, что все пациенты достоверно получают рекомендуемые вмешательства. Инновации необходимы, чтобы развивать информационные системы, которые могли бы использоваться мультидисциплинарно. Анестезиологи и профессиональные сообщества, возможно, должны быть партнерами экспертов оценки качества, чтобы развивать и применять эти методы. Последующие усилия должны уравновесить выполнимость и законность качественной оценки и развить комплексные подходы к повышению качества, включая стратегии развития междисциплинарной помощи, упрощения методик, и создать независимые резервные возможности.

Провайдеры медицинских услуг должны овладеть необходимыми навыками в повышении качества. Здравоохранение перепрыгнет через качественную пропасть, только когда все рассмотренное нами – безопасность и качество – будет первостепенным в работе, а не дополнительной деятельностью, и когда организации здравоохранения создадут инфраструктуру, чтобы контролировать и улучшать работу. Специалисты первой линии должны понять науку о безопасности и качестве и оценить, глядя через те линзы, которые «видят», риски для безопасности, опасности системы, и быть компетентными.

Анестезиологи должны обучать провайдеров методологии улучшения. Неотъемлемой составляющей этой цели является обучение наших клинических ординаторов. Непрерывное УК предлагалось в программах обучения клинических ординаторов по анестезиологии на протяжении более чем десятилетия[59]. В последние годы, во время обучения ординаторам предложены шесть основных компетенций мастерства, согласно поручению Совета по Аккредитации Постдипломного Медицинского Образования (ACGME)[60], Институт Медицины также выдвинул шесть целей для улучшения[4] (Табл. 5-4). Чтобы связать эти два набора целей и применить их к клиническому направлению в учебных целях, Bingham и колл. развили структуру под названием «Матрица Здравоохранения», которая может использоваться в качестве образовательного инструмента и инструмента для исследования улучшений[61].

С увеличением количества интеллектуальных центров и ресурсов здравоохранения, направленных на программы УК, становится яснее этика УК. Проекты УК вообще были освобождены от строгого рассмотрения человеческого объекта. Однако в Докладе Центра Гастингса об этике использования методов УК для повышения медицинской безопасности и улучшения качества выдвинуто предположение, что некоторые проекты УК могут повлечь за собой риски для пациентов и поэтому должны подвергаться формальному рассмотрению[62]. Этот отчет перечисляет инициативы УК, которые могут вызвать потребность в таком же рассмотрении, как исследования с рандомизированным дизайном, как новые методы лечения, заинтересованность исследователей, контроль отсроченной обратной связи или исследования, финансируемые внешними источниками. Сообщения об эффективности УК должны поощряться, и требования одобрения внутренним этическим комитетом, в дополнение к наличию стандартизированного формата сообщений о результатах, поддерживают идею о том, что предоставление высококачественной медицинской помощи – насколько наука, настолько же и искусство.

Резюме

Организации здравоохранения нуждаются в систематическом подходе к трем областям безопасности пациентов: (1) перенос доказательств на практику, (2) идентификация и снижение рисков и (3) улучшение культуры и коммуникации. Основной принцип для всех вышеназванных подходов – для того, чтобы улучшить качество предоставляемой медицинской помощи, провайдеры медицинской услуги должны быть в состоянии оценить свои действия. У провайдеров медицинских услуг способность получать обратную связь относительно их ежедневной работы традиционно была ограничена, частично из-за нехватки информационных систем и недостатка договоренностей по оценке качества помощи[63]. В итоге, многие в здравоохранении не имеют доступа к данным и, следовательно, не знают о результатах, которые они достигают (или не достигают). Поскольку как потребители, так и плательщики, и регуляторы, и аккредитующие организации требуют доказательств относительно качества помощи, спрос на оценку качества, вероятно, вырастет. Чтобы удовлетворять этим требованиям, анестезиологи должны быть в состоянии оценить качество помощи, которую они предоставляют с использованием достоверных методов оценки и применять наилучшие методики периоперационной помощи пациентам на основе доказательных данных.

Литература

1. Kohn L, Corrigan J, Donaldson M: To Err Is Human: Building a Safer Health System. Washington, DC, Institute of Medicine, National Academy Press, 1999.
2. Codman EA: The product of a hospital: Surgery. Surg Gynecol Obstet 18:491-496, 1914.
3. Berwick DM: A primer on leading the improvement of systems. BMJ 312:619-622, 1996.
4. Institute of Medicine: Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century. Washington, DC, National Academy Press, 2001.
5. Chassin MR, Galvin RW: The urgent need to improve health care quality. Institute of Medicine National Roundtable on Health Care Quality. JAMA 280:1000-1005, 1998.
6. President's Advisory Commission on Consumer Protection and Quality in the Health Care Industry: Quality First: Better Health Care for All Americans (Publication No. 5-25-0001). Washington, DC, U.S. Government Printing Office, 1998.
7. Schuster MA, McGlynn EA, Brook RH: How good is the quality of health care in the United States? Milbank Q 76:517-563, 509, 1998.
8. McGlynn EA, Asch SM, Adams J, et al: The quality of health care delivered to adults in the United States. N Engl J Med 348:2635-2645, 2003.
9. Cheney FW, Posner K, Caplan RA, Ward RJ: Standard of care and anesthesia liability. JAMA 261:1599-1603, 1989.
10. Studdert DM, Mello MM, Gawande AA, et al: Disclosure of medical injury to patients: An improbable risk management strategy. Health Aff (Millwood) 26:215-226, 2007.
11. Caplan RA, Posner KL, Ward RJ, Cheney FW: Adverse respiratory events in anesthesia: A closed claims analysis. Anesthesiology 72:828-833, 1990.
12. Practice guidelines for management of the difficult airway. A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. Anesthesiology 78:597-602, 1993.
13. Practice guidelines for management of the difficult airway: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. Anesthesiology 98:1269-1277, 2003.
14. Henderson JJ, Popat MT, Latto IP, Pearce AC: Difficult Airway Society guidelines for management of the unanticipated difficult intubation. Anaesthesia 59:675-694, 2004.
15. Mark L, Akst S, Michaelson J: Difficult airway/intubation implications for anesthesia. In Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery, 4th ed. St. Louis, Elsevier Mosby, 2004, pp 232-273.
16. Leape LL: Reporting of adverse events. N Engl J Med 347:1633-1638, 2002.
17. Vincent C: Understanding and responding to adverse events. N Engl J Med 348:1051-1056, 2003.
18. Wu AW, Pronovost P, Morlock L: ICU incident reporting systems. J Crit Care 17:86-94, 2002.
19. Thompson DA, Lubomski L, Holzmueller C, et al: Integrating the intensive care unit safety reporting system with existing incident reporting systems. Jt Comm J Qual Patient Saf 31:585-593, 2005.
20. Vincent C, Taylor–Adams S, Stanhope N: Framework for analysing risk and safety in clinical medicine. BMJ 316:1154-1157, 1998.
21. Brennan TA, Gawande A, Thomas E, Studdert D: Accidental deaths, saved lives, and improved quality. N Engl J Med 353:1405-1409, 2005.
22. Magnier M: The 50 people who most influenced business this century. Los Angeles Times Home, October 10, 1999:U-8.
23. Langley GJ, Nolan KM, Nolan IW, et al: The Improvement Guide: A Practical Approach to Enhancing Organizational Performance. New York, Jossey–Bass, 1996, p 370.
24. Donabedian A: An Introduction to Quality Assurance in Health Care, 44th ed. New York, Oxford University Press, 2003, p 200.
25. Donabedian A: Evaluating the quality of medical care. Milbank Mem Fund Q 44(Suppl)206, 1966.
26. Ovretveit J, Bate P, Cleary P, et al: Quality collaboratives: Lessons from research. Qual Saf Health Care 11:345-351, 2002.
27. Nelson EC, Batalden PB, Mohr JJ, Plume SK: Building a quality future. Front Health Serv Manage 15:3-32, 1998.
28. Nelson EC, Batalden PB, Homa K, et al: Microsystems in health care: Part 2. Creating a rich information environment. Jt Comm J Qual Saf 29:5-15, 2003.
29. Rubin HR, Pronovost P, Diette GB: The advantages and disadvantages of process-based measures of health care quality. Int J Qual Health Care 13:469-474, 2001.
30. Pronovost PJ, Miller MR, Dorman T, et al: Developing and implementing measures of quality of care in the intensive care unit. Curr Opin Crit Care 7:297-303, 2001.
31. Lenfant C: Shattuck lecture—clinical research to clinical practice—lost in translation? N Engl J Med 349:868-874, 2003.
32. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EI, et al: Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 51(RR-10):1-29, 2005.
33. Plsek PE: Tutorial: Planning for data collection. Part III—Sample size. Qual Manage Health Care 3:78-92, 1994.
34. Shewhart W: Statistical Method: From the Viewpoint of Quality Control, the Graduate School. Washington, DC, U.S. Department of Agriculture, 1939.
35. Lundberg GD, Wennberg JE: A JAMA theme issue on quality of care. A new proposal and a call to action. JAMA 278:1615-1616, 1997.
36. Mills PD, Weeks WB: Characteristics of successful quality improvement teams: Lessons from five collaborative projects in the VHA. Jt Comm J Qual Saf 30:152-162, 2004.
37. Pronovost PJ, Berenholtz S, Goeschel C: Creating high reliability in healthcare organizations. Health Serv Res 41:1599-1617, 2006.
38. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al: An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. N Engl J Med 355:2725-2732, 2006.
39. Pronovost PJ, King J, Holzmueller CG, et al: A web-based tool for the Comprehensive Unit–Based Safety Program (CUSP). Jt Comm J Qual Patient Saf 32:119-129, 2006.
40. Pronovost P, Goeschel C: Improving ICU care: It takes a team. Healthcare Exec 20:14-16, 18, 20, 2005.
41. Pronovost P, Weast B, Rosenstein B, et al: Implementing and validating a comprehensive unit-based safety program. J Patient Saf 1:33-40, 2005.
42. Sexton JB, Helmreich RL, Neilands TB, et al: The Safety Attitudes Questionnaire: Psychometric properties, benchmarking data, and emerging research. BMC Health Serv Res 6:44, 2006.
43. Colla JB, Bracken AC, Kinney LM, Weeks WB: Measuring patient safety climate: A review of surveys. Qual Saf Health Care 14:364-366, 2005.
44. Pronovost P, Berenholtz S, Dorman T, et al: Improving communication in the ICU using daily goals. J Crit Care 18:71-75, 2003.
45. Thompson D, Holzmueller C, Hunt D, et al: A morning briefing: Setting the stage for a clinically and operationally good day. Jt Comm J Qual Patient Saf 31:476-479, 2005.
46. Pronovost PJ, Holzmueller CG, Martinez E, et al: A practical tool to learn from defects in patient care. Jt Comm J Qual Patient Saf 32:102-108, 2006.
47. Makary MA, Holzmueller CG, Sexton JB, et al: Operating room debriefings. Jt Comm J Qual Patient Saf 32:407-410, 357, 2006.
48. Makary MA, Holzmueller CG, Thompson D, et al: Operating room briefings: Working on the same page. Jt Comm J Qual Patient Saf 32:351-355, 2006.
49. March MG, Crowley JJ: An evaluation of anesthesiologists' present checkout methods and the validity of the FDA checklist. Anesthesiology 75:724-729, 1991.
50. Berenholtz S, Pronovost PJ, Lipsett PA: Eliminating catheter-related bloodstream infections in the intensive care unit. Crit Care Med 32:2014-2020, 2004.
51. Freund PR, Posner KL: Sustained increases in productivity with maintenance of quality in an academic anesthesia practice. Anesth Analg 96:1104-1108, 2003.
52. Miller T, Leatherman S: The National Quality Forum: A 'me-too' or a breakthrough in quality measurement and reporting? Health Aff (Millwood) 18:233-237, 1999.
53. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al: Evidence based medicine: What it is and what it isn't. BMJ 312:71-72, 1996.
54. Shojania KG, Duncan BW, McDonald KM, et al: Making health care safer: A critical analysis of patient safety practices. Evid Rep Technol Assess (Summ) i-668, 2001.
55. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, et al: Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. Crit Care Med 27:2609-2615, 1999.
56. Marelich GP, Murin S, Battistella F, et al: Protocol weaning of mechanical ventilation in medical and surgical patients by respiratory care practitioners and nurses: Effect on weaning time and incidence of ventilator-associated pneumonia. Chest 118:459-467, 2000.
57. Wang FL, Lee LC, Lee SH, et al: Performance evaluation of quality improvement team in an anesthesiology department. Acta Anaesthesiol Sin 41:13-19, 2003.
58. Bierstein K: Anesthesiology is in the P4P game. ASA Newsl 70:28-31, 2006.
59. Dubin SA, Jense HG, Yodlowski E, McCranie JM: Continuous quality improvement in an anesthesia residency training program. Int Anesthesiol Clin 30:29-43, 1992.
60. Accreditation Council of Graduate Medical Education (ACGME): The project: Introduction. Available at http://www.acgme.org. Accessed 2001.
61. Bingham JW, Quinn DC, Richardson MG, et al: Using a healthcare matrix to assess patient care in terms of aims for improvement and core competencies. Jt Comm J Qual Patient Saf 31:98-105, 2005.
62. Baily M, Bottrell M, Lynn J, Jennings B: The Ethics of Using QI Methods to Improve Health Care Quality. The Hastings Center Report. 36:S1-S40, 2006.
63. McGlynn EA, Asch SM: Developing a clinical performance measure. Am J Prev Med 14:14-21, 1998.

Marcus Rall, David M. Gaba, Steve K. Howard и Peter Dieckmann
Перевод З.А. Зариповой
Редакторы перевода В.В. Субботин и К.М. Лебединский

6 Человеческий фактор и безопасность пациента

Ключевые моменты

1. Невозможно достичь высокого качества в клинической практике, используя только медицинские знания. Человеческий фактор и взаимодействие членов команды, так же как и организация системы здравоохранения, тоже играют большие роли. В связи с этим очень важными являются изучение человеческого фактора и связанные с этим организационные вопросы.
2. Система здравоохранения в целом и клинические учреждения в частности должны соответствовать определенным организационным параметрам для обеспечения и повышения безопасной практики лечения пациентов (например, повышать культуру безопасности, внедрять эффективные системы регистрации происшествий и их анализа).
3. Теория высоконадежной организации описывает ключевые признаки систем, которые управляют сложными и рискованными работами с очень низким уровнем аварий. Погрешности в таких организациях возникают, но их устройство делает подобные структуры более неуязвимыми по отношению к ошибкам и их последствиям.
4. В таких динамических отраслях, как анестезия, непрерывное принятие решений, как описано в модели познавательного процесса, имеет решающее значение для достижения безопасного лечения пациентов.
5. Некоторые механизмы возникновения ошибок продемонстрированы при исследовании человеческого фактора. Понимание этих психологических ловушек (*англ.* traps), (например, «фиксация ошибок») может помочь анестезиологам избегать ошибок или смягчать их последствия.
6. Введение и распространение тренингов по управлению кризисными ситуациями, включающих реалистичные упражнения на симуляторах, скорее всего, повысят безопасность пациента при анестезии и в других областях экстренной помощи.
7. На деятельность отдельного анестезиолога, как и любого другого человека, могут негативно влиять факторы, обуславливающие производительность (*англ.* performance-shaping factors), включающие шум, болезнь, старение и особенно ограничение сна и усталость.
8. Для понимания работы анестезиологов можно использовать особую методику исследования человеческого фактора, названную «анализом задач» (*англ.* task analysis).
9. Наблюдение за анестезиологами в ходе обычных операций или при критических ситуациях (с использованием реалистичных симуляторов пациента) расширило наши знания о способах принятия решений и взаимодействиях в команде в условиях кризиса.
10. Дальнейший прогресс в области безопасности пациента при анестезии потребует междисциплинарного исследования и профессиональной подготовки, совершенствования систем безопасности и организационного обучения и вовлечения всех уровней системы здравоохранения.

Влияние человеческого фактора на безопасность пациента

Наиболее важным компонентом любого метода анестезиологического пособия являются человеческие качества анестезиолога и его отношение к безопасности пациента. Более 70% осложнений обусловлено «человеческим фактором». Поскольку деятельность анестезиолога – встроенная в более крупную систему лечения – является настолько важным и наиболее определяющим аспектом безопасности пациента, образование и подготовка профессионалов системы здравоохранения в этой области нуждаются в модернизации. Цели этой главы: провести обзор важности человеческой деятельности и систем безопасности в анестезиологии и предоставить начальные знания ключевых факторов и методов безопасности.

Анестезия по своей сути является рискованным мероприятием, и поскольку рискованная активность продолжается, путь ее развития на самом деле является моделью безопасности пациента для других отраслей здравоохранения.[1,2] Институт Медицины (Institute of Medicine, IOM) утверждает: «Анестезиология – эта та область, в которой сделаны самые впечатляющие усовершенствования в сфере безопасности».[3,4] Тем не менее теория организационной безопасности учит нас, что безопасность – это бесконечный процесс; для любого пациента, пострадавшего от анестезии, один пациент – это слишком много (в соответствии с принципом «нулевой терпимости», «zero

vision», положения Организации по безопасности пациента в анестезиологии США (Anesthesia Patient Safety Foundation, APSF): «Ни один пациент не должен пострадать от анестезии»). Cooper и Gaba[1] писали: «Анестезиологи должны осознавать те риски, с которыми они все еще могут столкнуться, гордиться достижением лидерства в области безопасности пациентов и продолжать столь же вдохновенно стремиться к идеалу «нет вреда от анестезии»».

Поскольку большинство работ по изучению человеческой деятельности (а также по симуляции) начато и сосредоточено на анестезиологическом обеспечении в операционной, эта глава посвящена главным образом аспектам эффективности и безопасности в операционной. Тем не менее большинство схожих принципов и положений подходит и для палаты пробуждения (*англ.* postanesthesia care unit, PACU), отделения интенсивной терапии (*англ.* intensive care unit, ICU), неотложной медицины и, в меньшей степени, для отделения терапии боли и других важных для анестезиологов сфер. Для читателей с особым интересом к отделению интенсивной терапии (ICU) в качестве отправной точки дается подборка ссылок.[5-17]

Безопасное проведение анестезии зависит от соответствующего применения опытными анестезиологами знаний, касающихся хирургических манипуляций, физиологии пациентов во время и после анестезии, фармакологии анестетиков и адъювантных препаратов и оборудования жизнеобеспечения и мониторинга пациента, используемого в периоперационный период. В этой главе термин «анестезиолог» относится к любому специалисту в анестезиологии, принимающему участие в интенсивной терапии пациента, будь то врач, сертифицированная медсестра-анестезист (*амер.* certified registered nurse anesthetist, CRNA) или помощник анестезиолога.

Традиционно считалось, что должным образом обученный анестезиолог автоматически выполнял все надлежащим образом. А все неблагоприятные исходы «списывались» на несовершенства искусства и науки анестезиологии, что оставило тяжелый отпечаток на научном и техническом аспектах подготовки по специальности и на лечении больных. Реже неблагоприятные исходы признавались следствием небрежности или некомпетентности некоторых анестезиологов. Сегодня существует более полное понимание того, что анестезиологи сами по себе, как специалисты, так и личности, обладают как устойчивостью, так и уязвимостью по отношению к окружающей их рабочей обстановке. Деятельность людей, будучи невероятно гибкой и мощной в одних сферах, может быть очень ограничена в других. Люди не защищены от невнимательности, субъективности и ошибок. В этой главе представлен обзор некоторых человеческих качеств, которые определяют работоспособность анестезиологов. Эти свойства (также обозначаемые как «человеческий фактор») не являются чем-то постоянным; например, человек может очень эффективно взаимодействовать в одной ситуации и зайти в тупик в следующей сложной коммуникационной роли.

Работать анестезиологом очень сложно – так же трудно, а может быть, и труднее, чем в других отраслях, более популярных у населения, например, в авиации. Последние 25 лет проводится новое исследование природы и ограничений формирования профессиональных суждений и способности к принятию решений в этом динамичном и сложном мире. Гл. 7 «Симуляторы работы с пациентом» рассматривает нововведения в методах использования симуляторов и симуляционных технологий, которые внесли свой вклад в это исследование и могут открыть новые перспективы в подготовке анестезиологов для преодоления трудностей, с которыми они сталкиваются в своей работе.

Литература, касающаяся человеческого фактора и безопасности пациента, многочисленна (стандартные справочные материалы доступны[18-26]), и эта глава приводит лишь выборку из нее, наиболее тесно связанную с работой анестезиологов. Более того, эта глава не рассматривает значимого взаимодействия «человек-машина» и технического оснащения рабочего пространства. Эти аспекты деятельности человека, или эргономика, сами по себе имеют большое значение в анестезиологии. Для детального обзора этого вопроса читатель может обратиться к соответствующим публикациям.[27-38]

Особенности работы в области анестезиологии

Область анестезиологии является сложным, динамическим миром, который представляет собой когнитивный профиль, общий для многих отраслей, решающих практические задачи. Теория комплексных динамично развивающихся миров за последнее десятилетие резко ушла в сторону от предыдущих концепций принятия решений.[39] Классические подходы к регулированию ситуации, такие как теория принятия решений и многофакторная утилитарная теория способностей*, являются математическими методами, которые традиционно использовались как доминирующие основы для понимания человеческой деятельности. Они хорошо работали в условиях упрощенных лабораторных экспериментов, пока некоторые исследователи не столкнулись со значительными трудностями при попытке применить их к реальным практическим решениям и действиям на местах.[39] Orasanu и соавт.[39] определили восемь признаков, которые характеризуют такие естественно возникающие комплексные динамично развивающиеся миры. К анестезиологии применимы следующие из них:

1. **Плохо структурированные проблемы.** В отличие от традиционных экспериментов по принятию решений здесь не существует одного готового решения. Скорее наоборот, различные взаимосвязанные меры должны приниматься и анестезиологом и хирургом. Физиологическое состояние пациента не является независимой случайной переменной, а причинно связано с предыдущими решениями и действиями.
2. **Неопределенная динамическая среда.** Динамизм вытекает из частоты возникновения рутинных и необычных изменений или событий, быстроты, с которой они развиваются, и непредсказуемости физиологии пациента и ответа на вмешательства. В ходе операции анестезированный пациент находится в состоянии непрерывных изменений, с множеством событий, выходящих из-под контроля анестезиолога. Хотя профилактические меры могут уменьшить вероятность некоторых неблагоприятных событий, других нельзя избежать, так как они являются неминуемыми при выполнении необхо-

* T. Kelly, L. Thurstone *(Прим. пер.)*

димых медицинских манипуляций (например, интраоперационная кровопотеря). Непредсказуемые и динамические проявления конкурируют с заранее разработанным для конкретного случая планом, что оказывает влияние на действия анестезиолога. Истинное состояние пациента, как правило, не может быть измерено напрямую. Оно должно быть выведено из неоднозначно трактуемых данных клинического обследования и показателей электронных мониторов. Эти данные несовершенны, потому что в отличие от промышленных систем, которые были спроектированы и построены с сенсорами в ключевых областях для измерения наиболее важных параметров, у пациентов, как правило, измеряют те переменные, которые легче всего мониторировать, используя преимущественно неинвазивные методы. Большинство физиологических функций исследуется косвенно, через слабые сигналы, доступные к измерению с поверхности тела и зависимые от различных видов электрических и механических помех. Инвазивные измерения также подвержены артефактам и погрешностям интерпретации. Даже если пациент хорошо обследован, его реакция на вмешательство может быть непредсказуемой.

3. **Временно́й стресс.** Поскольку операционная является дефицитным ресурсом, имеет место постоянный прессинг по ее эффективному использованию. Существует даже еще более интенсивный непосредственный временно́й стресс «внутри» каждого случая, вызванный динамизмом ситуаций, которые быстро развиваются и должны решаться своевременно.
4. **Перераспределение, неопределенность или конкуренция задач.** Множество задач при управлении ситуацией (например, гемодинамическая стабильность, хорошие условия для работы хирурга, быстрый выход из анестезии) могут конкурировать между собой. Задачи хирурга могут конкурировать с целями анестезиолога. Все эти задачи постоянно смещаются, поскольку состояние пациента динамично изменяется в процессе операции.
5. **Замкнутые циклы: действие/обратная связь**. Временные интервалы действий и их последствий очень короткие, от нескольких секунд до минут. Происходит полное смешение процесса принятия решений и действий; эти функции не выполняются по отдельности. Большая часть решений и действий реализуется и взвешивается шаг за шагом, с оценкой эффекта одного цикла до принятия решения о дальнейших возможных действиях.
6. **Высокие ставки.** Ставки высоки, потому что даже при плановой операции у здоровых пациентов всегда присутствует очень реальный риск вреда здоровью, повреждения мозга или даже смерти. Катастрофа часто является конечным результатом многих путей, которые начинаются с, казалось бы, безобидных пусковых событий. Любое вмешательство, даже оправданное, имеет побочные эффекты, некоторые из которых сами по себе являются серьезными. Некоторых рисков нельзя избежать. В отличие от случая с коммерческим рейсом, который может быть отложен или прерван при возникновении проблемы, при развитии ситуации в операционной это обычно невозможно, и экстренное хирургическое вмешательство может быть необходимым для коррекции опасных для жизни состояний. Аналогично военной авиации балансирование между рисками действия (анестезия и хирургия) и бездействия часто бывает крайне затруднено.
7. **Несколько игроков.** Проведение анестезии вовлекает нескольких игроков с различной профессиональной подготовкой. Каждый человек имеет определенные цели, способности и недостатки. В некоторых ситуациях межличностные взаимодействия внутри анестезиологической бригады и между ними и другими членами команды операционной будут главенствовать над рабочей обстановкой.
8. **Организационные цели и нормы.** Анестезиолог работает в рамках установленных и неустановленных правил работы операционной, отделения анестезиологии, учреждения и профессии в целом. Иногда решения необходимо подстраивать под эти нормы, даже если они полностью не касаются деятельности анестезиолога.

Хотя многие из этих признаков применимы и к другим областям медицины, анестезиология является уникальной в том, что в ней хорошо заметны все восемь факторов. В частности, то, что отличает анестезиологию от поликлинической или больничной «палатной» медицины, – это интенсивность, динамизм, давление времени и неопределенность, с таящейся в них опасностью.

Культура безопасности в условиях операционной и интенсивной терапии (см. также Гл. 99-101)

Анализ деятельности анестезиолога: «операционный мир» против «организационного мира»

Психологи и инженеры-когнитологи (*англ.* cognitive engineers), которые изучают реальные условия работы, описывают каждую сферу деятельности как домен. Каждый домен имеет специфические характеристики, которые отличают его от других, включая характер выполняемых задач и их взаимоотношения между собой, объем времени, в течение которого они должны быть реализованы, и критерии их успешного выполнения. Эта глава посвящена главным образом операционным доменам, в которых проводится анестезиологическое обеспечение, преимущественно операционной, палате пробуждения и отделению интенсивной терапии. Однако, как отметил Reason[40-43], а также Cook, Woods и McDonald[44], то, что происходит в операционном домене, в значительной степени сформировано организационной и управленческой средой, в которой он находится, даже до того, что персонал операционной часто считает себя «жертвой» неправильных решений, заложенных глубоко в системе.

В повседневной практике эти отличительные признаки скрыты или размыты. Положительный и отрицательный вклады организационных и управленческих элементов часто так встроены в нормальный обычный порядок вещей, что их бывает трудно выделить. Интересующая информация о системе часто проявляется не в

обычных условиях, а при решении нестандартных ситуаций, происшествий или промахов. Например, расследование гибели шаттла «Columbia» выявило ряд скрытых ошибок в процедурах и культуре безопасности в Национальном агентстве по аэронавтике и исследованию космического пространства (National Aeronautics and Space Administration, NASA):

Возможно, авария не была необычным случайным событием, а весьма вероятно, коренится в истории NASA и культуре программирования космических полетов.[45]

Отчет опирался как на большую значимость этих факторов, так и на прямые технические причины аварии. Традиционно он указывал на ошибки, возникшие в процессе принятия решений и действий, которые привели к катастрофе. Однако термин «ошибка» все в большей степени признается как «несоответствующий ситуации выбор алгоритма действий» (что является оценкой компетенции и виновности), и он должен рассматриваться только как способ определения поведения в момент критической ситуации. В этом контексте необходимо понимать, что «ошибки не являются причиной происшествия». Скорее, ошибки обычно являются следствием комбинации нескольких первопричинных факторов. Кроме того, чтобы привести к аварии или неблагоприятному исходу, ошибки должны сочетаться с другими обстоятельствами.[46] Эта концепция проиллюстрирована на Рис. 6-1. Некоторые ошибки активно формируются в самом операционном домене, в то время как другие привносятся из организационной среды. James Reason, психолог из Университета Манчестера (University of Manchester, England) описал последние, используя концепцию «скрытых ошибок» [46]:

…ошибки, неблагоприятные последствия которых могут находиться в спящем состоянии внутри системы в течение долгого времени и становятся очевидными только тогда, когда они сочетаются с другими факторами, нарушающими защиту системы. Они, скорее всего, порождены деятельностью тех лиц, которые удалены и во времени и в пространстве от непосредственной зоны контроля: разработчиков, начальников, сборщиков, администраторов и технического персонала.

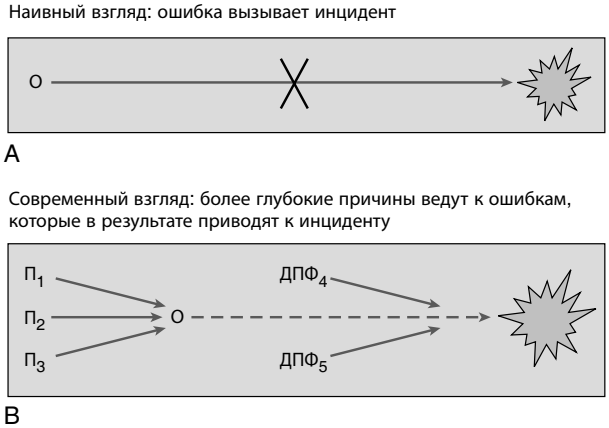


Рис. 6-1 Отношения между ошибками (О) и неблагоприятными событиями. **А,** Ошибки не вызывают инцидентов, но в редких случаях непосредственно приводят к неблагоприятным событиям. Несколько основных причин ($П_1$, $П_2$, $П_3$) приводят к ошибке (**В**). Для того, чтобы ошибки были преобразованы в неблагоприятное событие, в большинстве случаев необходимы дополнительные причинные факторы ($ДПФ_4$, $ДПФ_5$). При описании случая надо попытаться определить, как много коренных причин и причинных факторов имелось до инцидента, и постараться повлиять на эти факторы таким образом, чтобы подобная авария не произошла в будущем. (*Адаптировано с разрешения из Rall M., Manser T., Guggenberger H., et al.: Patient safety and errors in medicine: Development, prevention and analyses of incidents. Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie 36:321-330, 2001)*

Скрытые ошибки, вероятно, существуют во всех сложных системах, и Reason применил медицинскую метафору, описав их как «постоянные патогены» («resident pathogens»). Подобно микроорганизмам в организме человека, постоянные патогены остаются под контролем, пока позволяют местные условия, но «сочетание неуловимых и часто маловероятных проблем с этими постоянными патогенами способно нарушить защиту системы и вызвать ее катастрофическое обрушение» (Рис. 6-2). Эта «модель опасности и ошибки» («threat and error model») также была озвучена известным специализирующимся на авиационных системах психологом Robert Helmreich в Техасском университете (Рис. 6-3).[47]

В анестезиологическом мире может существовать множество скрытых недостатков. Они могут содержать в себе такие спорные вопросы, как сколько запланировано операций и сколько из пациентов осмотрено анестезиологом, какое обследование выполнено для предоперационной оценки состояния амбулаторных пациентов и чему отдается относительный приоритет: быстрому обороту операционной или избеганию отмены операции как противоположности избегания риска.

Скрытые ошибки могут также исходить из самой конструкции анестезиологического оборудования и его пользовательского интерфейса, что в некоторых случаях приводит врачей к ошибке или к серьезным заблуждениям. Производственные дефекты и сбои текущего обслуживания также являются вариантами скрытых ошибок.

При расследовании неблагоприятных событий нужно обращаться, как к скрытым, так и явным недостаткам, равно как и к организационно-управленческой среде и к деятельности операционной. Один из рисков фокусирования только на активных ошибках заключается в том, что персонал операционной становится «жертвой системы» в ситуации типа «Уловка-22»*, когда его толкают к максимальной производительности, при этом предостерегая: «Будьте осторожны!» («Be safe!»).

Обращение только к их действиям – но не к скрытому давлению, под которым они должны работать, – может заставить персонал обороняться и отказываться от сотрудничества. Cook, Woods и McDonald[44] указали, что если смотреть на цепочку событий при развитии инцидента, то можно всегда найти недостатки в работе врача. Если анализ останавливается на этом этапе, ответственный (т.е. анестезиолог) может быть ошибочно обвинен в проблеме, реальные корни которой уходят глубоко внутрь к скрытым недостаткам организации. Если первопричинные скрытые ошибки никогда не выявляли и не исправляли или не фиксировали, они остаются в системе и, возможно, смогут вызывать другую череду неблагоприятных событий в будущем. Это отражено в траектории развития критического инцидента (Reason's accident trajectory) и показано на Рис. 6-2.

* Англ. «Catch-22» – роман американского писателя Joseph Heller (1961), описывающий прямую причинно-следственную связь между бюрократическими нелепицами во внутреннем устройстве бомбардировочного полка ВВС США и крайне низкой эффективностью его боевых действий, сопровождающихся очень высокими потерями личного состава *(Прим. ред. пер.)*

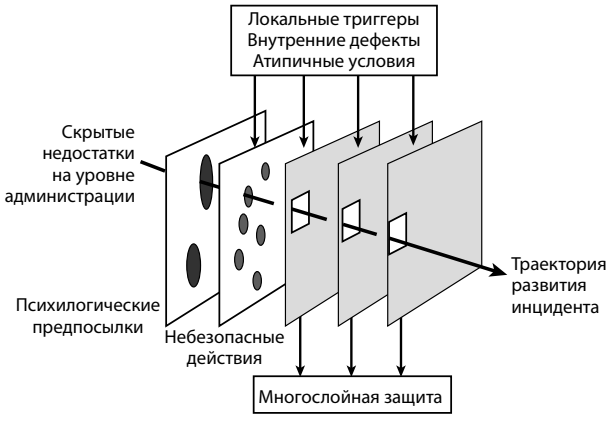


Рис. 6-2 Модель James Reason's причинно-следственных взаимоотношений при развитии инцидента. Скрытые недостатки на управленческом уровне могут сочетаться с психологическими предпосылками и триггерами событий на операционном уровне, что инициирует цепочку неблагоприятных событий. Наиболее «аварийные» звенья заключены в один или несколько защитных слоев системы. Непредусмотренные сочетания организационных или производственных недостатков с латентными ошибками и триггерами могут привести к нарушению системы защиты и развитию инцидента. Схема должна предусматривать трехмерность и динамичность – с движением «защитных экранов» («shields»), чтобы слабые места в системах защиты (дыры) открывались и закрывались. *(Взято из Reason J.T.: Human Error. Cambridge,Cambridge University Press,1990)*[*]

* Описанная модель наиболее известна за рубежом как «модель швейцарского сыра» (*Прим. гл. ред. пер.*)

Асимметрия между безопасностью и эффективностью

Дополнительной трудностью в достижении оптимальной безопасности является неотъемлемое несоответствие в информации и проблеме безопасности по отношению к производительности (Табл. 6-1)[46] Инвестиции в эффективность просты в планировании и оценке; обратную связь по производительности легко получить и интерпретировать. Инвестиции в безопасность сложнее планировать, а затраты труднее измерить. Важнее всего, что обратная связь относительно безопасности по своей природе слабая и неопределенная. Как можно измерить несчастные случаи, которые могли бы возникнуть, но не наступили? Издержки недостаточной безопасности становятся очевидными только после происшествия.

Организационная безопасность

За последние несколько лет было много знаковых публикаций и мероприятий, связанных с безопасностью пациентов и организационными аспектами снижения ошибок.[3,25,42,48-52] Доклад Института Медицины (IOM) «Человеку свойственно ошибаться» («To Err Is Human»)[3], сделанный в 1999 г. получил широкую огласку в США, подняв проблему безопасности. Суммируя первичные источники, доклад констатирует, что «десятки тысяч умирают ежегодно от ошибок при лечении и сотни тысяч страдают или едва спасаются от нефатальных повреждений, которые в большинстве своем могут быть предотвращены только благодаря по-настоящему высококачественным системам здравоохранения». Наиболее важные рекомендации этого доклада, который привел к мероприятиям национального масштаба по повышению безопасности пациентов, представлены в Блоке 6-1.

Следующий доклад Комитета по качеству оказания медицинской помощи в Америке IOM, названный «Пересекая пропасть качества – Новая система здравоохранения XXI в.» (Crossing the Quality Chasm – A New Health System for the 21st Century)[48], внес системный подход к улучшению системы здравоохранения в целом. Он провозгласил, что «между здравоохранением, которое у нас есть, и медициной, которую мы могли бы иметь, лежит не просто разрыв, а пропасть», потому что система здравоохранения сегодня слишком часто вредит, и рутинные недостатки перекрывают потенциальные преимущества. Заключение доклада было следующим: «Существующая система здравоохранения не работает. Попытки работать усерднее не будут работать. Изменение медицинских систем – будет». Следующий раздел посвящен организационным и системным аспектам анестезиологического обеспечения и безопасности пациента.

Существует несколько школ по организационной безопасности при рискованных видах деятельности. В дискуссии по безопасности во многих областях доминируют две теории, теория нормального инцидента (normal acci-

Рис. 6-3 Модель опасностей и ошибок из Техасского университета. Эта модель, которая показывает эволюцию ошибок, используется при анализе инцидентов и катастроф. (*Детализация примера доступна на сайте http://bmj.bmjjournals.com/misc/bmj.320.7237.781/sld001.htm.*)

Табл. 6-1 Несоответствие признаков безопасности и признаков производительности

Производительность	Безопасность
Результаты производительности легко измерять надежно и почти непрерывно («годовой доход», «прибыль», «расходы») и показывать успех в позитивном свете	Традиционные оценки «безопасности» являются косвенными и прерывистыми, что делает их зашумленными и сложными для интерпретации или даже дезориентирующими
Успех означает получение «положительного» результата (например, повышение «прибыли»), является явным усилением и имеет характерные особенности (конечный результат – это «ИТОГО» для фирмы)	Оценка проводится на основании «отрицательных» результатов (наличие инцидентов или катастроф) и имеет мало шансов на усиление сама по себе. Характерные особенности появляются только после случившегося или переживания ситуации, когда едва удалось избежать аварии
Взаимоотношения между вложением средств (деньги, усилия, время) и целями производства относительно определенные, что делает их легкими для последующей оценки	Даже при верной интерпретации взаимоотношения между вложением средств и целями безопасности остаются относительно неопределенными, что делает их трудными для последующей оценки

Адаптировано из: Reason JT: Human Error. Cambridge, Cambridge University Press, 1990

dent theory, NAT) и теория высоконадежной организации (high-reliability organization theory, HROT), и они применяются по отдельности к системе здравоохранения с возрастающей за последние 20 лет частотой.[43-52,60] NAT впервые была опубликована социологом Charles Perrow[57] в связи с ядерной аварией на АЭС Три Майл Айлэнд и применена им и другими авторами к таким различным областям, как коммерческая авиация, морские перевозки и обращение с ядерным оружием. HROT первоначально была обнародована группой исследователей из Университета Беркли в Калифорнии. Также ее применяли к таким различным областям, как полетные палубы авианосцев, оффшорные нефтяные платформы, управление полетами, ядерная энергетика, финансовые сделки (взаимодействие персонала, personal communication, Karlene Roberts). Эти взгляды на организационную безопасность коротко обобщены здесь и в Табл. 6-2.

Теория нормального инцидента (NAT)

NAT фокусируется в основном на двух особенностях системы: (1) сложности взаимодействий между элементами системы и (2) наличии тесных взаимосвязей между элементами системы. Система считается тесно связанной в тех случаях, когда изменение одной части системы быстро изменяет другие ее части. Например, некоторые физиологические системы защищены от изменений, происходящих в других, тогда как доставка кислорода и кровоток плотно сопряжены друг с другом и интенсивно взаимодействуют. Физиологическое состояние пациента может становиться тесно связанным с внешними системами, такими как вентиляторы и инфузии гемодинамически активных препаратов. Когда сосуществуют многофакторность и тесная взаимосвязь, атипичные последовательности или цепочки событий иногда скрыты и имеют сложные и непредсказуемые последствия. Как правило, активные ошибки в системе не приводят к инциденту, поскольку они блокируются в какой-то момент многоуровневой системой проверок и защиты (см. Рис. 6-2). В присутствии сложных взаимодействий и тесных взаимосвязей даже незначительные отклонения могут вывести нормальные системы из-под контроля. Perrow называл это «нормальным инцидентом», поскольку отклонения от нормы являются частыми и возникают в противовес нормальной работе системы.[57] Он предположил, что внимание должно быть направлено на упрочнение восстановительных путей, за счет которых можно правильно управлять малыми событиями до того, как они будут вовлечены в серьезный инцидент.

Сложность и тесная взаимосвязь: скрытые ошибки при анестезии

Очевидно, что область анестезиологии вовлекает сложные взаимодействия с сильными (коррелятивными) связями.[58] В определенной степени сложность проистекает из-за разнообразия используемых и взаимодействующих устройств, но в действительности они гораздо проще тех, которые используются на нефтеперерабатывающих заводах, самолете Boeing-747 или в космическом шаттле. Более важным источником сложности является «сложность неопределенности» пациента.[58] Тело человека является чрезвычайно сложной системой, содержащей ряд компонентов, взаимодействие которых лишь частично доступно пониманию. Из-за того, что системы организма влияют друг на друга, пациент является средоточием сильных взаимосвязей. Более того, состояние анестезии приводит к удалению буферов между некоторыми из этих взаимодействующих систем, таким образом повышая их связь между собой и между пациентом и внешними механическими устройствами. Galletly и Mushet[59] изучали «системные ошибки» анестезии и наблюдали взаимозависимость, связанную с «использованием препаратов для нейромышечного блока, наличием сердечно-легочной патологии, определенными видами хирургических вмешательств и эффектом общих анестетиков. Ослабление связей наблюдалось при использовании высоких концентраций кислорода и вдыхаемых газов, преоксигенации и технологии спонтанного дыхания».

С точки зрения NAT мы обманываем себя, веря в то, что можем контролировать наши опасные манипуляции

Блок 6-1 Рекомендации из доклада Института Медицины «Человеку свойственно ошибаться»

Сделать безопасность пациента заявленной и серьезной целью.

Обеспечить активное, четкое и видимое внимание к безопасности.

Применять принцип ненаказуемости при освещении и анализе ошибок.

Объединить хорошо понятные принципы безопасности, такие как стандартизованное и упрощенное оборудование, расходные материалы и процессы.

Разработать междисциплинарные программы для улучшения командной работы и коммуникации с использованием методик, апробированных в других отраслях, включая симуляционные тренинги.

Табл. 6-2 Дополнительный взгляд на теорию высоконадежной организации (HROT) по сравнению с теорией нормального инцидента (NAT)

Теория высоконадежной организации, HROT	Теория нормального инцидента, NAT
Инциденты можно предотвратить путем хорошего организационного планирования и управления	В сложных и имеющих тесные взаимосвязи системах инциденты неизбежны
Безопасность является приоритетной целью организаций	Безопасность является одной из нескольких конкурирующих целей
Избыточность повышает безопасность; дублирование и перекрытие (частичное дублирование) могут сделать из ненадежных частей надежную систему	Избыточность часто вызывает инцидент, поскольку повышает согласованную сложность и непрозрачность и поощряет риск путем уклонения от своих обязанностей (social-shirking) и стимулированного поведения (cue-taking behavior)
Для исполнения инструкций и гибкой реакции на неожиданности на местном уровне необходим децентрализованный процесс принятия решений	Организационные противоречия: децентрализация нужна для руководства при распределении сложностей, но централизация нужна для управления тесно-взаимодействующих систем
«Культура надежности» будет повышать безопасность путем поддержания единообразия и соответствующих реакций исполнителей на местах	Военная модель чрезмерной дисциплины, социализации и изоляции не совместима с демократическими ценностями
Постоянное обучение, тренинги и симуляции могут создавать и поддерживать высоконадежную деятельность	Организации не могут обучать невообразимым, высоко опасным, политически неприемлемым видам деятельности
Обучение методом проб и ошибок на инцидентах (через их эффективное освещение) может быть эффективным и дополненным предупреждением подкрепляться прогнозированием и симуляциями	Отрицание ответственности, освещение недостатков, пристрастная реконструкция истории часто вредят усилиям, приложенным к обучению

С изменениями, взято из Sagan SD: The Limits of Safety. Princeton, NJ, Princeton University

и предвидеть неприятности; в реальности многие усилия, которые мы делаем при управлении и планировании, приводят лишь к повышению непрозрачности и сложности систем (увеличивая «дыры» в защитных барьерах), тем самым повышая вероятность инцидентов. Комбинация этих факторов создает благоприятную почву для возникновения катастроф – действительно, в соответствии с NAT некоторые из «нормальных» ежедневных промахов, ошибок и случайностей будут неизбежно вовлечены в трагические инциденты. Часто NAT «пессимистически» смотрит на способность организаций выполнять операции с высоким риском без опасных ошибок.

Само понятие риска еще определяется и оговаривается. Пожалуй, наиболее четко оно было выражено у Dianne Vaughan в ее убедительном анализе взрыва космического челнока «Challenger»:

Риск не является постоянным неотъемлемым признаком ситуации, а оценивается человеком, исходя из предыдущего опыта и настоящих обстоятельств, предоставляемых объектом или ситуацией. Отдельные представители оценивают риск так же, как они оценивают что-то другое, через призму собственного мировоззрения.

Главным тезисом Vaughan является, что шаттл «Challenger» взорвался не из-за «нарушения правил» теми, кто управлял «рискованными действиями», а из-за системы, позволившей включить чрезмерный риск в алгоритм действий. Это случилось потому, что система имела «культуру производства» с прочно укоренившимся давлением производства; регулярным явлением было то, что аберрантные находки оправдывались «нормализацией аномальностей», что принуждало к «межструктурной секретности» между ведомствами, между производителями и NASA, между инженерами и управляющими. Печально, что многие из этих явлений повторились и привели к катастрофе шаттла «Columbia».[45] К сожалению, и в периоперационных условиях каждая из этих характеристик системы также действенна.

Теория высоконадежной организации (HROT)

В противовес этим достаточно пессимистическим взглядам на организационные подходы к безопасности существует позиция HROT, что сложными и опасными видами деятельности все же можно управлять на приемлемых уровнях производительности при соответствующей организации людей, технологий и процессов, хоть это и не так просто. Даже если считать, что инциденты не могут быть полностью устранены, высоконадежные организации (HROs) необходимо оценивать, исходя из преимуществ, которые мы можем извлечь из их деятельности и свойственного им малого абсолютного риска неудач. Эта точка зрения в высокой степени подходит для анестезиологии, поскольку мы часто стоим перед выбором безопасности, когда встречаемся с пациентами, для которых хирургическое лечение не является жизнеспасающей процедурой. Несмотря на то, что концепция HROT меняется год от года, ключевые характеристики высоконадежных организаций представлены в Блоках 6-2 и 6-3.

Ключевым аспектом HROT является совершенствование безопасности (или «культура безопасности»). После публикации докладов IOM здравоохранение обратило внимание на определенные элементы «культуры». Однако наибольшее внимание было уделено «культуре обвинения» в системе, в соответствии с которой проблемы рассматривались в основном с позиции «кто виноват», нежели «что можно было сделать для их предотвращения». Культура безопасности выходит за рамки только этих проблем, рассматривая деятельность как отдельных лиц, так и групп. Культура состоит из ценностей (что важно?), убеждений (как это все должно работать?) и стандартов (пути реализации?). Эти элементы представлены в Блоке 6-2. В равной степени важно и то, чтобы культура была единообразна для всей организации и постоянно укреплялась равными «по горизонтали» в большей мере, чем принуждением следовать правилам.

Теория высоконадежной организации (HRO) в анестезиологии

Анестезиология традиционно была сильна в некоторых аспектах HRO, особенно в дублировании (двойном контроле) и мерах технической безопасности. Философия и технологии, используемые в HRO, все больше находят свое применение в анестезиологии.[60] Фактически анестезиологи не только обеспечивают безопасность пациента в целом, но и являются лидерами в системе здравоохранения по применению принципов HROT. В 2003 г. APSF запустил проект по высоконадежному периоперационному ведению больных (см. специальную главу APSF Newsletter, лето 2003, на www.apsf.org). Блок 6-3 объединяет ключевые элементы HRO, адаптированные к здравоохранению.

Команды и взаимодействие

В отличие от команд в авиации, армии, а также в полиции и пожарной службе операционная команда не является обычной, поскольку структура ее неоднозначна. Врачи (хирурги и анестезиологи) номинально являются старшими по отношению к среднему медперсоналу и техническому персоналу, но врачи в равной степени несут ответственность за пациента в течение периоперационного периода. Исторически считается, что хирурги явля-

Блок 6-2 Элементы культуры безопасности (часть HROT в Блоке 6-3)

Мнения

Безопасность, как наиболее важная цель, превалирует над производительностью и эффективностью.

Озабоченность возможными «неудачами» предпочтительнее последующего обсуждения «удачи».

Необходимые ресурсы, стимулы и поощрения должны обеспечивать оптимальную безопасность, а не только оптимальную производительность.

Убеждения

Безопасностью нужно активно управлять.

Организация работ и определенный порядок действий также (или даже более) важны для безопасности, чем индивидуальные качества, навыки и усилия человека.

Необходима доступность сведений о безопасности и ошибках; необходимо учиться на нормальных примерах и на неблагоприятных событиях.

Стандарты

Вопросы повышения безопасности отдельно для среднего медперсонала весьма противоречивы, несмотря на наличие иерархии и рангов.

Вызов помощи поощряется и часто происходит, даже (или особенно) у опытного персонала.

Частое освещение взаимодействий.

Иерархия лежит в одной плоскости – лидеры слушают младших; молодые имеют право голоса; и вызов помощи является обычным делом, независимо от званий и чинов.

Люди будут вознаграждены за рациональный подход к ошибкам, касающимся безопасности, даже когда их оправданные опасения оказываются ошибочными.

Адаптировано из Weick K.E. Organizational culture as a source of high reliability. Calif Manage Rev 29:112-127, 1987

Блок 6-3 Ключевые элементы высоконадежных систем (HRO) в медицине

Сложившаяся Культура Безопасности (см. Блок 6-2)

Оптимальные схемы и порядок действий

Принятие решений лежит на тех, кто имеет наибольшие знания или опыт в конкретных вопросах, независимо от их звания или места работы.

Отделение объединяет коллективы из различных отделений (например, кардиохирургия, кардиоанестезиология, операционные сестры, перфузиологи, реанимационная бригада) в единую клиническую команду. Подчеркивается роль командной работы и устойчивости (к внешним воздействиям).

Существуют формальные процедуры максимального донесения информации до всех членов команды до начала случая (например, брифинги или «пятиминутки»).

График составляется с соблюдением разумных пределов рабочих (дневных) часов и дежурств, чтобы избежать чрезмерной усталости.

При необходимости персонал, подвергающийся чрезмерному стрессу, поддерживается (усиливается) или заменяется.

Всякий раз, когда это возможно, используются стандартизированные методики, технологии и оборудование для того, чтобы схожие задачи и действия выполнялись однотипно (аналогично), вне зависимости от участвующего персонала; и наоборот, когда необходимо (в чрезвычайных или неблагоприятных ситуациях), команда является мобильной и реагирует по мере необходимости на ситуацию без рабской зависимости от стандартных процедур.

Активно поощряется использование запланированных алгоритмов, контрольных карт (checklists) и когнитивной поддержки.

В любое время и в любом месте имеется быстрый доступ к действующим информационным системам.

Обучение и практика в условиях рутинных процедур и при симуляции

Дебрифинги (консультации) проводятся после каждого случая.

Для обеспечения соответствующей обратной связи и определения элементов, требующих специальной подготовки, на регулярной основе используются «некарательные» методы оценки.

Для управления ресурсами команды существуют начальные и повторяющиеся симулятор-ориентированные моно- и мультидисциплинарные тренинги (см. Гл. 7).

Действующие клинические коллективы и команды проводят периодические отработки или моделирование критических ситуаций в реальных условиях операционной, палаты пробуждения и отделении интенсивной терапии.

Тренинги резидентов управляются учебной частью; цели обучения и степень ответственности устанавливаются в соответствии с уровнем профессионализма обучаемого и сложностью задачи.

Организационное обучение

Для организационного обучения регулярно используются трудоемкие механизмы, как проспективно (с учетом заранее продуманной оптимизации протоколов и процедур, таких как «отказный режим» и «анализ эффектов»), так и ретроспективно (от сообщений о неблагоприятных событиях и промахах до проблем, требующих анализа основных причин).

Проблемы анализируются преимущественно для определения того, что можно было бы улучшить, а не для определения виновного. Внесенные в процедуры изменения соответствующим образом оцениваются и принимаются. Изменения процесса отражают соответствующий анализ.

ются «капитанами корабля», которые даже с точки зрения правовой доктрины несут ответственность за действия всех других членов команды операционной. Хотя эта доктрина формально устарела, остатки ее по-прежнему остаются в положениях организационной структуры и в самой культуре операционной среды. Тем не менее, когда и анестезиолог, и хирург лечат пациента, они несут равную ответственность, что может привести к сложным вопросам главенства в команде, иерархии и контроле.

Каждый врач, так же как и медсестра и технический персонал, имеет свой ареал знаний, навыков и ответственности, но между ними существует много общего.

Строго говоря, команда определяется как «различимая группа из двух или более человек с ограниченным сроком членства, которые динамично и независимо взаимодействуют в интересах общей и измеримой цели/миссии и которым отведены специфичные роли или функции для ее достижения». Команда отличается от группы тем, что в группе собираются лица без особой миссии и без определенных ролей. В операционной все члены команды имеют общую цель благоприятного исхода для пациента. Однако здесь могут быть серьезные разногласия в том, как достичь этой цели и какие элементы терапии имеют наивысший приоритет для пациента. Эти разногласия, возможно, восходят к тому факту, что операционная команда сама состоит из нескольких «бригад» (т.е. хирурги, анестезиологи, медсестры, перфузиологи, радиологи), каждая из которых имеет свою собственную командную иерархию, свои глобальные свойства (профессиональные установки, культуру, традиции и историю) и свой собственный набор локальных целей и задач при ведении пациента. Различия между командами могут быть столь значимыми, что некоторые исследователи характеризуют их как «разные племена» (стенограмма Conference on Human Error in Anesthesia, Asilomar, CA, 1991).

Каждая «бригада» имеет одного или нескольких членов, которые вместе должны работать эффективно, и бригады объединяются, чтобы сформировать команду. Критической составляющей успеха этого процесса является создание и поддержание модели коллективного разума. В определенной мере это может быть достигнуто, когда разные люди будут способны направлять свои усилия для достижения единой цели. Опыт совместной работы как в бригаде, так и в команде будет увеличивать вероятность реализации модели коллективного разума.

Блок 6-4 Принципы работы в команде

Имеет значение руководство в команде.

Члены команды должны иметь понятные роли и обязанности.

Понимание общих целей и задач, осознание себя игроком одной команды проходит долгий путь.

Требуется время, чтобы выработать дисциплину обсуждений, выполнений и объяснений.

Имеют значение эффекты командной работы.

Клиническая экспертиза необходима, но недостаточна для безопасности пациента; имеют значение навыки совместной работы, взаимодействия и координации.

Команды должны иметь четкие и измеримые ориентиры.

Обучение на ошибках, самокоррекции и адаптируемость являются отличительными чертами высокопроизводительных команд.

Из статьи Salas E, Rosen MA, King H: Managing teams managing crises: Principles of teamwork to improve patient safety in the emergency room and beyond. Theoret Issues Ergonomics Sci 8:381-394, 2007

Cooke и Salas[61,62] сделали ряд интересных выводов о командах и командных знаниях (Блок 6-4). По их мнению, «командные знания» – это больше, чем сумма знаний отдельных членов команды, и они показали необходимость новых методов выявления командных знаний (например, коллективный холистический подход). В командных знаниях они провели различие между «командной ментальной моделью» и «командной ситуационной моделью». Чтобы судить о командных знаниях, информацию нужно преломлять с позиции «мышления команды», которое включает в себя собственно командные знания, командное принятие решений, командную осведомленность и командное восприятие. Рис. 6-4 отражает эти компоненты командного мышления и командных знаний.[61]

Эффекты положения и иерархии

Эффекты положения и иерархии важны для производительности команды. Особенно в кризисной ситуации член команды с низким статусом уступает более высокостатусной личности, даже если последняя работает хуже. В авиации несколько самолетов разбилось по причине того, что ими управляли команды из «властного капитана» и «застенчивых подчиненных» (второй пилот и бортинженер), которые не отстаивали свою точку зрения перед командирами экипажей. Команды были неспособны эффективно реагировать, даже когда подчиненные знали, что «что-то было не так».

В авиации, так же как и в академической анестезиологии, обучение – это непрерывная деятельность. Хотя за полет отвечает капитан, он и второй пилот (который, по сути, тренируется, чтобы стать капитаном) традиционно меняются ролями «летящего пилота» и «нелетящего пилота» на каждом этапе полета. Каждая из этих ролей точно определена и включает в себя отдельные, но взаимосвязанные задачи (основной пилот управляет полетом, тогда как «нелетящий пилот» отвечает за связь с диспетчером и выполняет другие задачи). В анестезиологии, роли обучаемого и преподавателя во время лечения пациента редко можно четко разграничить. От обучаемого часто ожидают, что он выполнит все поставленные задачи лишь с небольшой помощью преподавателя (часть метода обучения, известного, как когнитивная поддержка, cognitive scaf-folding). Точное разграничение ответственности за различные задачи в условиях кризиса не определено заранее. Интересно, что в анестезиологии часто обнаруживают два фактора, связанные с критическими инцидентами: «обучение в процессе» (teaching in progress) и «недостаточный контроль» (inadequate supervision).[63]

Существует частный вопрос иерархии, известный как «подача намека» (или сигнала, *англ.* cue) и «прием намека» (или сигнала), когда люди дают «намеки» (часто даже неосознанно), которые воспринимаются другими.[64] Те, кто не находится наверху, очень восприимчивы к намекам вышестоящих. Сигналы или советы, исходящие от персонала с высоким статусом, могут прекратить действия или даже вопросы от подчиненных. Последствием этого явления может стать то, что взаимодействующие пары и команда не достигнут своей цели, которую можно было бы ожидать, имея запасные «несколько пар глаз», поскольку точка зрения одного человека в этом случае доминирует над мышлением всей группы.

Производственное давление

Социальные и организационные условия также могут выступать в качестве источника производственного давления на анестезиологов. Производственное давление вовлекает экономические и социальные проблемы, влияющие на работников, участвующих в производстве, но не вовлекает безопасность – их главный приоритет.[57] В анестезиологии это обычно касается быстрого движения в расписании операционной, с небольшим числом отмен операций и минимальным временем между анестезиями. В принципе безопасность и эффективность могут идти рука об руку. Такие аспекты высокой надежности, как стандартные операционные процедуры, предоперационные обсуждения, уплощение иерархии, могут обеспечить бесперебойную работу системы, а также сделать ее безопаснее. Однако часто именно давление на пропускную способность операционной может подрывать безопасность.

Например, когда анестезиологи поддаются этому давлению, они могут пропустить соответствующую предоперационную оценку и планирование или могут обойти адекватную предварительную проверку оборудования. Даже когда предоперационная оценка проведена, явное или скрытое давление со стороны хирургов (или других специалистов) может вынудить анестезиолога в некоторых случаях начинать анестезию, несмотря на присутствие серьезных или неконтролируемых медицинских проблем. Производственное давление может побудить анестезиологов выбирать методы анестезии, которые в другом случае они признали бы нежелательными.

Gaba и соавт.[65] доложили о ходе рандомизированного опроса анестезиологов штата Калифорния касательно их опыта, связанного с производственным давлением. Они обнаружили, что 49% респондентов имели в своей практике ситуацию, в которой безопасность пациентов была поставлена под угрозу путем давления на анестезиолога. Тридцать процентов сообщили о сильном (до интенсивного) давлении со стороны хирургов в ситуации, когда они (анестезиологи) хотели отменить операцию. Примечательно, что 20% согласились с утверждением: «Если я отменю операцию, я могу поставить под угрозу свою дальнейшую работу с этим хирургом».

Производственное давление также приводит к поспешности анестезиолога, что является психологической предпосылкой к совершению небезопасных действий. В опросе 20% респондентов ответили «иногда» на положение «Я изменял свою обычную практику при необходимости ускорения начала операции», тогда как 5% ответили «часто». Двадцать процентов опрошенных оценили давление хирургов как сильное или интенсивное, в попытке ускорить введение анестетиков или индукцию. В случае неоднократного воздействия эти конфликты могут побудить анестезиолога поддаться давлению; 38% респондентов ощущали сильное внутреннее давление «поладить» с хирургами, и 48% сообщали о стремлении избежать подобных ситуаций. Анестезиологи могут затем чувствовать себя обязанными и дальше идти против собственных лучших убеждений, даже уже при отсутствии явного давления.

Расследование этих аспектов условий труда затруднено, потому что такие отношения запускаются из экономических соображений, а также из сложных личностных и организационных взаимодействий в коллективах из различных медицинских культур. Изменение среды будет столь же сложным.

Оценка факторов риска анестезии

Командой инженеров и анестезиологов была предпринята инновационная попытка применить технологию, называемую «вероятностный анализ риска» (probabilistic risk analysis, PRA), с моделированием градации рисков и влияния различных видов вмешательств.[66,67] PRA широко использовался в ядерной энергетике и других зонах высокого риска (например, он был использован для анализа рисков выхода из строя температурной защиты космического шаттла). Полная модель PRA очень сложная и обширная. В анестезиологии была исследована весьма упрощенная PRA-модель для оценки целесообразности применения этой методики в здравоохранении. PRA-анализ организационных изменений при анестезии позволил предположить, что риски для пациента могут быть снижены наилучшим образом путем более пристального контроля над деятельностью резидентов, использованием симуляторов пациента для обучения и периодической ресертификации с постоянным приемом экзамена у анестезиологов на профессиональную пригодность. Пока не удалось разработать удовлетворительной PRA-модели для оценки анестезиологического риска, потому что число решений и работающих элементов очень велико, а знания о вероятности успеха или провала для каждого из решений или действий очень ограничены. PRA-подход может быть полезен с эвристиче-

<table>
<tr><td rowspan="5">Командное мышление</td><td>Командное принятие решения</td><td colspan="2" rowspan="3">Модель и структура встроенных командных знаний в более широкую концепцию командного мышления</td></tr>
<tr><td>Командная информированность/ бдительность</td></tr>
<tr><td>Командное восприятие</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Командное знание</td><td>Командная ментальная модель</td><td>Командная ситуационная модель</td></tr>
<tr><td>• Длительная, зависит от задачи
• Через обучение, опыт
• Коллективная база знаний, общие ожидания</td><td>• Мимолетная, динамичная
• Через специфику конкретной ситуации
• Интерпретация ситуации</td></tr>
</table>

Рис. 6-4 Компоненты командного мышления и командного знания

ской точки зрения, чтобы помочь клиницистам принимать решения в условиях кризиса и в вопросах терапии, но он никогда не сделает значимого вклада в технологии количественного управления безопасностью.

Наблюдается рост интереса к анализу процесс-ориентированных систем (process-oriented systems analysis) применительно к потокам и процессам пациентов. Например, группа из Тюбингена (Германия) произвела подобный анализ в клинике медицинского университета для оценки способности анестезиологической рабочей системы регулировать отклонения и нарушения в процессе работы.[68] Эти исследователи показали, что внутренние рабочие процессы могут хорошо регулироваться, но высокая взаимозависимость анестезиологической системы с другими системами требует серьезной координации их деятельности.

Характеристики удачных систем освещения инцидентов

Системы освещения инцидентов для проблемного обучения

Важной стратегией повышения безопасности пациента (и основным принципом HROT) является «организационное обучение». Такое обучение может быть как проспективным (заблаговременное обсуждение изменений с позиции их влияния на безопасность), так и ретроспективным (обучение на событиях, которые уже произошли). Большинство структур высокого риска и высокой надежности предприняли особые усилия по созданию системы ретроспективного организационного обучения, часто концентрирующейся на освещении, исследовании и анализе как явных аварий или ошибок, так и промахов без неблагоприятных исходов.[25,46,47,69-72] Детали удачных информационных систем для регистрации инцидентов (successful incident reporting systems, IRSs) освещаются в ряде публикаций.[5,7,42,52,73-90]

Исторически изучение ошибок в системе здравоохранения тормозится «культурой обвинения»[90-92], для которой основными особенностями освещения и обзора ситуации являются называние имен, обвинения и осуждение, а не экспертный анализ и сосредоточение на разработке контрмер. Культура обвинения, согласно которой ошибки, несчастные случаи и промахи связаны в первую очередь с недостатком знаний, плохим отношением к делу или отсутствием обязательств по отношению к пациентам, ложится тяжелым бременем на тех, кто участвовал в инциденте. Это может также усугубляться внутренними переживаниями, что отрицательно сказывается на пациентах.[92,93]

Анестезиология как специальность играет ведущую роль в попытке превратить «культуру обвинения» в «культуру безопасности», ставя безопасность на первое место[1,2] и пытаясь понять, как развиваются ошибки, инциденты и неблагоприятные события[5,25,42,60,72,73,75,76,94-103].

Ошибки сами по себе не являются причиной несчастных случаев

Только малая часть ошибок приводит к неблагоприятным исходам для пациента. Однако «безобидная» ошибка может быть отправным пунктом формирования систематической бреши (скрытой проблемы) в системе, которая, если мы проанализируем ее, в дальнейшем может привести к системным изменениям. К сожалению, это часто является правдой. Отсутствие неблагоприятного исхода трактуется как «успех» системы, и лежащие в основе уязвимые места игнорируются. В большинстве случаев ошибки в сложных системах не являются единственными причинами несчастных случаев и редко неизбежно приводят к неблагоприятным исходам (см. Рис. 6-1A). В действительности с одной стороны существуют, вероятно, предрасполагающие причины ($П_1$-$П_3$ на Рис. 6-1B), чтобы кто-то совершил ошибку, а для развития инцидента «необходимы» дополнительные причинные факторы ($ДПФ_4$, $ДПФ_5$). Основной идеей современной IRSs является определение факторов, которые способствуют появлению ошибок, так же как и дополнительных причинных факторов, которые обусловливают наступление неблагоприятного исхода. Освещение и анализ факторов $П_1$-$П_3$ и $ДПФ_4$, $ДПФ_5$ на Рис. 6-1, несмотря на исход, используются либо для снижения вероятности, либо для уменьшения вреда потенциального инцидента задолго до того, как он случится.

«Если сообщение является надежным и предоставляет полезную информацию из экспертного анализа, оно может существенно повысить безопасность».[80]

IRSs, при хорошей структурированности и эксплуатации, может внести существенные изменения в систему безопасности (Рис. 6-5).

Современные знания о слабых и сильных сторонах системы здравоохранения, которые находятся «где-то там», надо, наконец, извлечь и сделать их доступными для других. IRSs часто называют «обучающими системами» («learning systems»), похожими на Национальную информационную и обучающую систему Национального агентства по безопасности пациентов при Национальной службе здравоохранения Соединенного Королевства (National Reporting and Learning System of the National Patient Safety Agency in the National Health Service).

Эффективная IRSs позволяет заглянуть внутрь системы здравоохранения, которую иным способом очень трудно оценить. В этом смысле IRSs может открыть «окно в систему».[94]

Только лишь наличие формы отчетности или информационной базы данных не делает информационные системы эффективными. Они могут быть эффективны только тогда, когда будут созданы, признаны и будут поддерживаться как целостная система (Рис. 6-6; также см. Рис. 6-5) с успешным внедрением в организации или отрасли. Недосмотры или дефекты в любом из требований, представленных в Блоке 6-5, будут ограничивать успех системы[88].

О чем необходимо сообщать?

Неопределенность относительно того, что должно быть сообщено, является одним из барьеров для IRS.[105] В авиации необходимо создавать системы информации для «инцидентов» (без отрицательных результатов), которые отличаются от систем для отчетности и анализа несчастных случаев. Конечно, в авиации о наступлении несчастного случая, как правило, становится известно сразу же, и о таких событиях никогда не скажешь «должно произойти». Отличие здравоохранения в том, что каждый человек когда-то заболеет и когда-то умрет; фактически большинство людей умрет в непосредственной близости к медицинской помощи. Таким образом, отрицательные результаты присущи прогрессированию заболевания, и в учреждениях здравоохранения определить, что исход стал результатом «ошибки» или «несчастного случая», гораздо

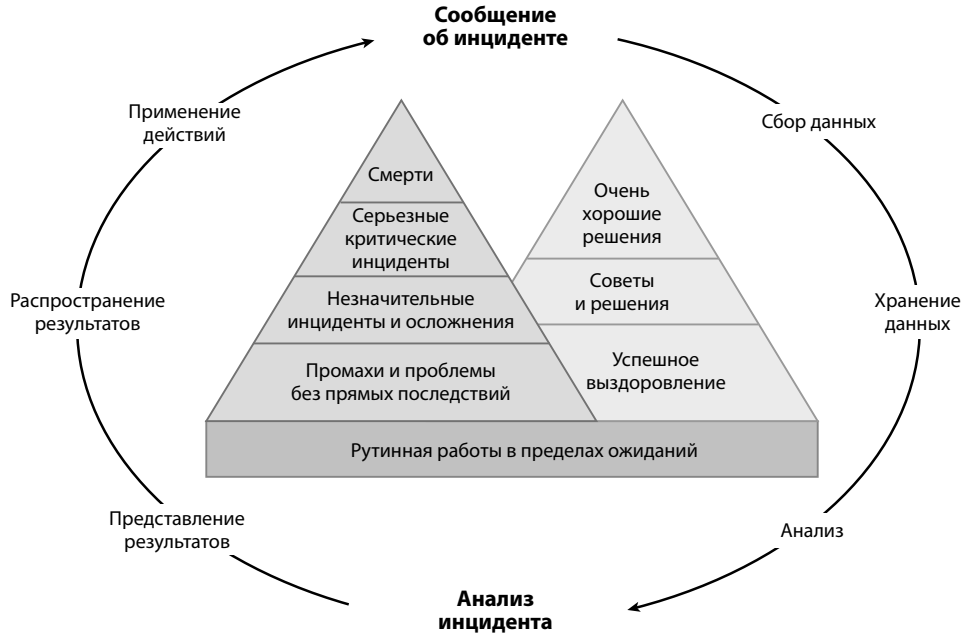


Рис. 6-5 Процессная модель информационной системы по инцидентам, структурированная как целостная система. Данные необходимо собирать, надежно сохранять, независимо анализировать, и результаты визуализировать соответствующим образом, распространять среди заинтересованных сторон определенным путем, далее следуют конкретные действия организации по оповещению. Должна быть возможность сообщения обо всех инцидентах и ошибках, независимо от исходов. Инновационные системы должны включать даже положительные отчеты. *(Рис. P. Dieckmann)*

сложнее. По этой причине многие считают, что для здравоохранения системы информирования о событиях должны иметь возможность сообщать обо всех критических инцидентах, как с негативными последствиями, так и без них. Фактически система может также запрашивать отчеты о «позитивных событиях», при которых результат был хороший, несмотря на сложные клинические обстоятельства. В целом запрос на отчет должен быть очень широким, чтобы, «забросив сеть», выловить все интересующие эпизоды.

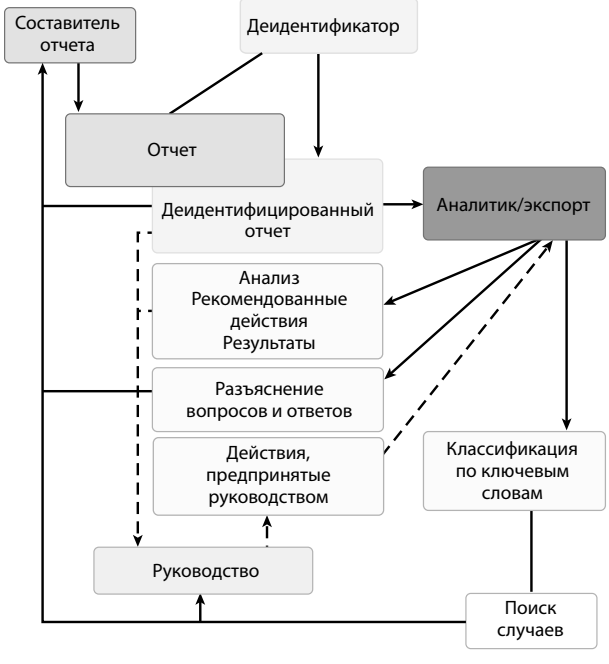


Рис. 6-6 Данные, обработанные современной информационной системой по инцидентам с деидентификацией. Входящие донесения (отчеты) сначала полностью деидентифицируются обученным деидентификатором. Только после этого шага отчет готов для анализа. Важно, чтобы отчеты анализировала мультипрофессиональная команда и чтобы рекомендации отсылали обратно руководству организации, из которой отчет поступил. Анализ и обратная связь должны быть прозрачными для всех заинтересованных сторон

На что должен быть похож отчет?

Те системы отчетности, которые предлагались ранее и преимущественно основывались на постановке «флажков» составителем отчета, который должен был выбрать из предполагаемого списка «причину» инцидента, не показали своей обоснованности и полезности. Действительно, в системе отчетности авиационной безопасности (Aviation Safety Reporting System, ASRS), полагают, что «подсчет происшествий – это пустая трата времени» (Charles Billings, основатель ASRS). В произвольной системе отчетности не будет никакого способа оценить истинное число специфических проблем. Аналогичным образом трендовый анализ неосуществим, так как частота событий и периодичность предоставления отчетов перепутаны. Свободное текстовое описание в виде сообщения об инциденте более полезно при определении того, чему можно научиться из отчетов. Эта точка зрения также поддерживается в рекомендациях для докладов о происшествии Всемирной Организации Здравоохранения.[77]

Однако многое из того, что способствует обучению в области безопасности пациентов, отсутствует: нет четкого определения элементов данных, поэтому большинство ведомств полагает, что важно включать в отчеты повествование, чтобы донести смысл. Описательные отчеты дают возможность уловить богатый контекст и сюжетную линию, которые позволяют изучить и понять условия, способствовавшие возникновению ошибки.

Действительно, некоторые считают, что только описательные отчеты способны предоставлять значимую

информацию, которая обеспечивает понимание природы дефектов основных систем, того, что явилось причиной инцидента (Richard Cook, личное сообщение).

Ясно, что ни одна система отчетности не может обнаружить все проблемы в клиническом учреждении, даже те, которые имеют высокую степень чувствительности. Во-первых, известно, что от 50 до 96% критических инцидентов не регистрируется[106,107] существующими системами, хотя есть надежда, что новое поколение информационных систем оповещения увеличит долю освещаемых событий.

Правовые вопросы системы отчетности

На систему отчетности влияет ряд правовых вопросов, особенно в тех областях, в юрисдикцию которых входит обязательство постоянно представлять медицинские организации в суде. Во-первых, для некоторых типов событий есть обязательное требование сообщать о них напрямую в правительственные органы. Это правило действует для США применительно к осложнениям лекарственной терапии или определенным проблемам с медицинским оборудованием. Кроме того, некоторые штаты приступили к разработке программ обязательной отчетности по так называемым «никогда-событиям» (never events), которые при отсутствии системных сбоев вообще не должны произойти. В целом произвольные IRSs способны работать параллельно с любыми другими видами систем отчетности.

Для большинства людей, делающих отчет, немаловажным является вопрос: будет ли он конфиденциальным или анонимным и как он отразится на составителе. Анонимный отчет обеспечивает максимальную защиту составителю, но ограничивает объем информации, которую можно почерпнуть из события, и убедительность этой информации. Конфиденциальный отчет позволяет наладить доверительное взаимодействие между аналитиками и составителем для получения всей необходимой информации в контексте события, но связь между отчетом и личностью, его составлявшей, представляет определенные риски, даже если формально предоставляется конфиденциальность. Следует отметить, что ASRS – на базе которой были смоделированы многие информационные системы – работает как конфиденциальная система, но с последующей деидентификацией отчетов, что делает их анонимными. Кроме того, ASRS смогла обеспечить ограниченную неприкосновенность от административных действий тем, кто составлял отчет. Это был серьезный стимул для представления сообщений об инцидентах. В здравоохранении врачей во многом удерживает страх судебных разбирательств, и составителям отчета невозможно предложить иммунитет от судебного разбирательства, хотя предложение о неприкосновенности со стороны администрации (например, отмена выговора) в пределах самой больницы может служить стимулом для составления отчета.

Законодательная защита

В США сейчас существует как федеральная, так и предоставляемая штатом правовая защита от обнародования любых добровольных отчетов об инцидентах (зависящая от многих обстоятельств). В 2005 г. Конгресс принял Закон о безопасности пациента и повышении системы качества (Patient Safety and Quality Improvement Act, Public Law 109-41). Он уполномочил Министерство здравоохранения и социального развития разрешить организациям по безопасности пациентов (patient safety organizations, PSOs) собирать конфиденциальные отчеты о событиях и анализировать информацию. Закон обеспечивает сильную правовую защиту от любого разглашения информации, поскольку процесс обнародования приводит к судебному разбирательству. На момент написания этой главы правила были в процессе оформления для урегулирования процесса сертификации для PSOs, поэтому новых данных о том, какие действия подпадают под защиту, нет.

Системы внутренней отчетности в стационарах могут быть защищены, также как и действия по улучше-

Блок 6-5 Важные характеристики эффективной системы отчетности по инцидентам

Интеграция информационной системы по инцидентам в организацию при полной поддержке со стороны руководства.

Никаких негативных санкций для сообщающих информацию и вовлеченных в инцидент людей.

Конфиденциальность или анонимность информации, с активной деидентификацией (требуется экспертиза).

Правовая охрана и защита баз данных о положении дел.

Независимость от организационной иерархии: отчеты посылаются в проверенные внешние структуры, находящиеся вне иерархии и ведения самой организации (внешний надежный центр, например, NASA для ASRS)

Ориентация на систему, которая позволит всем заинтересованным в безопасности пациента сторонам облегчить создание отчетов, в том числе врачам, медсестрам и техническому персоналу.

Легкая и быстрая отчетность.

Обучение заинтересованных сторон созданию значимых отчетов (например, фокусировка на вопросах человеческого фактора, а также на медико-технических аспектах).

Своевременная обратная связь о получении отчета, его анализе и предполагаемых мерах, которые из него последуют.

Анализ каждого отчета, выполненного экспертами (мультипрофессиональные команды, которые разбираются не только в медицинских вопросах, но также и в вопросах человеческого фактора и методах анализа).

Глубокий анализ отдельных случаев с помощью анализа первопричинных факторов или анализ видов отказов и их последствий с целью улучшения системы безопасности в будущем.

Своевременное внедрение улучшений для подтверждения «реактивности» системы и изменения ситуации.

Оценка усовершенствований и специальный подход, чтобы избежать ситуации «улучшения в худшую сторону», быстрого «исправления» без учета лежащих в основе скрытых опасностей.

Организационное обеспечение отчетности и анализа случаев, а также внедрение усовершенствований.

Поддержка постоянного усовершенствования позитивной проактивной культуры безопасности в отделении (проспективные системы!)

ASRS, Система информации авиационной безопасности;

NASA, Национальное агентство по аэронавтике и исследованию космического пространства

Данные из источников 25, 77, 80, 104

нию системы качества в штате, обеспечением привилегии неразглашения и отсутствием обсуждений. Законы штатов неоднозначно смотрят на этот вопрос. Кроме того, действия в интересах улучшения качества часто ставятся под сомнение в ходе судебного разбирательства, и будет ли эта привилегия применяться, зависит от решения судьи в каждом конкретном случае.

Системы отчетности в других странах используют другие стратегии. Например, Центр по безопасности пациентов и симуляции, который начал работу в национальной IRS в Германии, называется PaSOS, обозначает себя как «пресс-офис» (информирование общественности об анестезии в виде журнала); это ставит его под защиту Закона о свободной прессе и правах человека, что делает практически невозможным использование этих материалов в судебных процессах.

Деидентификация прежде, чем информирование

Общая стратегия конфиденциальных систем отчетности состоит в быстром преобразовании данных в анонимный статус путем «деидентификации». Для этого необходимо редактировать отчеты и удалять всю информацию, которая может быть использована для определения персоналий или организаций. Системы различаются тем, на какой стадии анализа они проводят деидентификацию и где они устанавливают границу между тем, что можно удалить и какую информацию необходимо оставить. Главный вопрос во всех системах отчетности, и особенно в сфере здравоохранения, состоит в том, какие ключевые факты среди множества могут быть достаточно уникальными и, таким образом, приводят к высокому риску «внутренней идентификации», даже когда все объективные идентификаторы удалены.

Система IRSs в том или ином виде используется сейчас во многих странах (см. Прил. 1).[5,7,42,52,73-90] Многие системы установлены локально, но устанавливается все больше и больше национальных систем или, по крайней мере, систем с национальной общей базой данных.[108] В Блоке 6-6 показаны некоторые особенности и уроки, извлеченные из национальной анестезиологической системы PaSOS (доступно на www.pasos-ains.de) в Германии, которой руководит один из авторов этой главы (M.R.).

Человеческий фактор

Эта часть главы посвящена «человеческому фактору» в широком смысле этого выражения. В отличие от предыдущей части главы, в которой освещаются проблемы системы здравоохранения и организационные вопросы, эта часть касается человеческого фактора, имеющего отношение к работе отдельных лиц и команд, и обстоятельств, влияющих на эту работу и способствующих или препятствующих появлению активных или пассивных ошибок. В связи с тем, что более 70% всех ошибок в медицине приписывается скорее проблемам, связанным с человеческим фактором, нежели проблемам знаний и практических навыков, его влияние невозможно переоценить. В этой связи человеческому фактору надо отвести 70% всей книги! В рамках этой главы мы не сможем осветить «человеческий фактор» в полной мере, поэтому мы коснемся его коротко и адресуем читателя к доступной литературе. Мы сфокусируемся на наиболее важных аспектах, которые имеют прямое отношение к практике анестезиологов.

Нетехнические навыки в анестезиологии

За последние 20 лет в медицинских специальностях «нетехнические» навыки становятся все более важными для обеспечения безопасной и высококачественной медицинской помощи. Осознание этого повышает необходимость в оценке, измерении и тренировке этих навыков. Симуляторы пациентов стали, по сути, первой возможностью показать и научить этим навыкам в реальных стрессовых условиях.[109,111-113] Внедрение тренажеров и концепций ассоциированного обучения ускорило понимание этих видов деятельности медицинским сообществом.[2] Некоторые необходимые «навыки кризисного управления»[20,114] могут быть освоены без использования симулятора, как это показано в других отраслях (авиация, нефтяные платформы, армия).[71,115-117] Базовый уровень управления ресурсами в условиях кризиса (crisis resource management, CRM) является низким.[118] Helmreich утверждает, что в качестве первого шага в установлении ошибок управляющих программ необходимо обеспечить формальное обучение работе в команде, выявить природу ошибок и ограничения эффективности.[47]

Есть несколько способов группировки нетехнических навыков, которые лежат в сердце CRM-тренинга. Один из них достигается выделением двух категорий нетехнических навыков: (1) познавательные и мыслительные навыки, включающие процесс принятия решений, планирование и знание ситуации (Табл. 6-3), и (2) социальные и межличностные навыки, включающие аспекты работы в команде, коммуникацию и лидерство. Другой подход выглядит в виде разделения на 5 больших групп, как показано на Рис. 6-7.

Кризисное управление ресурсами

Что такое кризисное управление ресурсами?

Управление ресурсами кабины (позже «экипажа») было введено в авиации в середине 1980-х гг. и положительно отразилось на этой отрасли и других промышленных и военных отраслях (правда, это не тот успех, который доказательная медицина называет «первым уровнем доказательности»)[24,25,41,119-122] На сегодняшний день занятия по управлению ресурсами экипажа проводятся систематически для всех членов экипажа во всех крупных авиакомпаниях США и других стран.[123] Подобную программу в анестезиологии разработали Gaba, Howard и соавт. (в Госпитале ветеранов в Пало Алто и Стэнфордской медицинской школе)[4,105,109,113,124], назвав ее «кризисное управление ресурсами при анестезии» (anesthesia crisis resource management, ACRM). С того времени ACRM и ее варианты включены в учебные программы обучающих центров по всему миру. Сделано подробное описание этого курса.

В обзорах CRM обозначают как средство координации, использования и применения всех доступных ресурсов для защиты и помощи пациенту наилучшим из возможных способов.

Ресурсы включают в себя всех вовлеченных работников, вместе со всеми их навыками, способностями и умениями – хотя и с учетом их ограничений. Также решающе важными ресурсами являются техника, оборудование, источники информации, включая информационно-познавательную поддержку (вспомогательные средства).

Блок 6-6 Особенности системы отчетности об инцидентах в национальной анестезиологии и интенсивной терапии Германии PaSOS

Система обеспечивается двумя обществами анестезиологов Германии и запускается профессиональной междисциплинарной группой.

Каждое отделение анестезиологии и отделение амбулаторной анестезии в Германии имеет право на участие. Основные функциональные возможности, программное обеспечение, сервер хранения и обновления – бесплатны (обслуживаются обществами).

Система работает на базе Web с анонимным и безопасным входом в систему (SSL). Данные не хранятся локально в стационарах, и пользователи работают напрямую на центральном безопасном сервере с php-технологиями.

Отчеты, в первую очередь, отправляют за пределы собственного учреждения для деидентификации нашей независимой и междисциплинарной группой по безопасности пациентов (TuPASS), что повышает доверие сотрудников к безопасности системы.

Все отчеты проходят профессиональное «в четыре глаза» активное обезличивание и деидентификацию экспертами в предметной области, обученными отчетности по инцидентам, с использованием проверочных протоколов для предотвращения любых проколов (упущений) при деидентификации.

После деидентификации большинство полнотекстовых отчетов может быть прочитано всеми сотрудниками. Это делается для того, чтобы все были в курсе случая и для стимуляции сотрудников к дискуссии о безопасности пациентов в отделении и описанию своих собственных случаев. Это также обеспечивает очень сильную обратную связь писавшему, который может прочитать «свой» отчет в Web.

Каждое отделение имеет собственный логин, который доступен всем сотрудникам (врачам, сестрам, техническому персоналу и пр.). Этот логин позволяет отделить «свои» отчеты от национальных. Так, каждое отделение имеет свою собственную «местную» систему отчетности по инцидентам, включенную в большую национальную систему. В ней нет персональных логинов, поскольку система анонимная.

Большинство докладов доступны для чтения в национальной IRS, открытой для всех анестезиологов. Это должно способствовать распространению важной информации по безопасности в критической ситуации в национальном масштабе. Конечно, на этом уровне никто не может увидеть, откуда пришли отчеты. (Вы можете выбрать «свой» отчет, войдя под логином отделения, но вы не сможете идентифицировать источник сообщения, когда он уже в национальной базе данных).

На всех отчетах вручную помечают ключевые слова для полноценного результата поиска; их классифицируют в соответствии с U.K. NHS NPSA по структуре факторов,[52,94,95] а также распределяют по категориям с ключевыми пунктами CRM (см. текст).[60,109]

Локального деидентификатора не существует, и, следовательно, органам власти некого интервьюировать.

По запросу доступен дополнительный модуль «обратная связь и анализ предположений»; он обеспечивает экспертный отзыв о каждом отчете, поступившем из системы IRS обратно в организацию для управления рисками, включая анализ систем безопасности и предположительные контрмеры.

Необходимы некоторые организационные предпосылки для вступления в проект (организационное внедрение до начала отчета). Например, всем департаментам необходимо отправить своих представителей PaSOS на вводный семинар, чтобы получить информацию, что делать и чего не делать в IRS. Они также получают набор слайдов и информационных материалов для распространения сообщений на местах (эффект «снежного кома»).

Отделения, которые не соответствуют минимальным требованиям, особенно необходимым компонентам, таким как письменная гарантия «презумпции невиновности» для сотрудников, не допускаются к участию или даже могут быть исключены из системы.

IRS – система отчетности по инцидентам
Данные из литературных источников 60, 104, 108, 110

Несмотря на термин «кризисное управление», принципы CRM актуально применять еще до наступления кризиса. CRM включает в себя предотвращение и пресечение угроз и ошибок, а также минимизацию их негативных последствий для пациента.

Ключевые пункты CRM, применимые к анестезиологической практике, постоянно обновляются и расширяются с течением времени (см. Блок 6-7). Некоторые принципы могут показаться очевидными или бесспорными. Тем не менее наш опыт симуляционного обучения показал, что, как это ни тривиально звучит, применение этих принципов важно как при рутинной ежедневной работе, так и в условиях кризиса. Более подробно теоретические предпосылки, основанные на этих принципах, можно найти в учебнике по ACRM Gaba, Fish и Howard[125], так же как и в другой литературе, касающейся безопасности.[25,41,43,46,47,70,71,72,126-130]

Как почти все принципы значимых человеческих факторов, применение ключевых пунктов CRM к лечению пациентов должно поддерживаться высшим руководством и усиливаться в реальной рабочей среде. Нет необходимости изучать эти принципы (или даже отрабатывать их на симуляторе) только для того, чтобы понять, что давление и культура «реальной операционной» не позволят реализовать их на реальных пациентах. Существенные изменения вызовет только полная интеграция этих ключевых пунктов в структуры и процессы клинической практики.

Изучайте обстановку (1-й ключевой пункт CRM)

CRM начинается задолго до начала кризиса. Одной из предпосылок для CRM является *знание доступных ресурсов и деталей специфики рабочей обстановки.* Ресурсы – это *персонал, оборудование* (программное и аппаратное обеспечение, информационные ресурсы) и расходные материалы. Важно знать, кого можно попросить о помощи, кто доступен в разное время дня, как быстро вызвать помощников и как долго их придется ждать. В отношении оборудования важно не только знать, *что* доступно и *где это найти*, но также и *как* с этим

Табл. 6-3 Нетехнические навыки в анестезиологии: классификация, маркеры и обучение

	Нетехнические навыки в анестезиологии (Fletcher и соавт.[146])		Маркеры эффективности (Gaba и соавт.[130])	Ключевые точки обучения при управлении ресурсами во время кризиса в анестезиологии (Gaba и соавт.[147,148])
Концепции	**Элементы**	**Категории**	**Маркеры**	**Памятки**
Познавательные и мыслительные навыки	Планирование и подготовка	Управление задачами	Ориентация на ситуацию	Предполагать и планировать Знать свое рабочее место
	Выбор приоритетов		Лидерство (также социальные и межличностные навыки)	Тренировать лидерство Динамично устанавливать приоритеты
	Обеспечение и выполнение стандартов		Планирование	Использовать информационно-познавательную поддержку
	Обнаружение и использование ресурсов		Распределение нагрузки	Распределять рабочую нагрузку Мобилизовать все доступные ресурсы
	Сбор информации	Понимание ситуации	Готовность	Использовать всю доступную информацию
	Распознавание и понимание		Бдительность	Распределять внимание
	Предположения			Предполагать и планировать
	Выбор действия	Принятие решения	Подготовка	
	Баланс между рисками и выбранным действием		Повторная оценка	Предотвращать и управлять «фиксацией ошибок»
	Повторная оценка			Неоднократно повторно оценивать
Социальные и межличностные навыки	Координация действий с командой	Работа в команде	Запрос/утверждение	Эффективно взаимодействовать Командная работа
	Обмен информацией		Взаимодействие и обратная связь	Эффективно взаимодействовать
	Использование авторитета и самоутверждение		Настроение в группе	Тренировать лидерство и подчиненность
	Оценка возможностей		Подчиненность	Тренировать подчиненность
	Поддержка других			
Общая оценка	Не применима Оценка проводится только на уровне элементов и категорий		Общая эффективность лидера-анестезиолога (нетехнические навыки) Общая эффективность всей команды (нетехнические навыки)	Работа в команде! Концентрация на том, что правильно, а не на том, кто прав

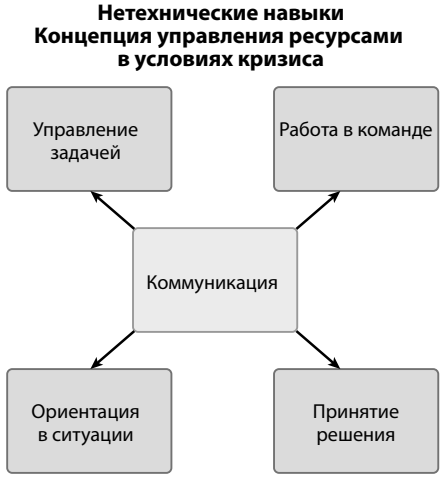


Рис. 6-7 Пять основных групп нетехнических навыков. В этом методе эффективная коммуникация работает как клей, который склеивает остальные компоненты вместе

работать. Анестезиолог должен хорошо разбираться в работе всего доступного оборудования и должен также использовать руководства и другие учебные пособия в целях обучения работе с приборами и в качестве резервного источника информации при лечении пациента.

Прогнозируйте и планируйте (2-й ключевой пункт CRM)

Предвидение является ключом для целенаправленного действия. Анестезиологи должны заблаговременно учитывать требования случая и составлять план для основных этапов. Они должны представить себе, *что* может пойти не так, и составить план для каждой возможной трудности. Смекалка анестезиологов состоит в том, чтобы ожидать неожиданное, и когда это происходит – предвидеть, *что* может случиться дальше и готовиться к худшему. Люди часто говорят «*находится впереди игры*» или, наоборот, «*отстает от ситуации*», или «*попадает в безвыходную ситуацию*».*

* В оригинале «being behind the eight ball» – заимствованная из игры в бильярд английская идиома, означающая «быть в ситуации, из которой практически невозможно выбраться» *(Прим. ред. пер.)*

Блок 6-7 CRM – ключевые пункты в здравоохранении

1. Изучайте обстановку.
2. Прогнозируйте и планируйте.
3. Рано зовите на помощь.
4. Настойчиво тренируйте лидерские качества и послушание.
5. Распределяйте нагрузку (принцип «10 секунд для 10 минут»).
6. Мобилизуйте все имеющиеся ресурсы.
7. Эффективно общайтесь – высказывайтесь!
8. Используйте всю доступную информацию.
9. Предотвращайте и преодолевайте ошибки зацикливания.
10. Проверяйте перекрестно и дважды (не принимайте ничего на веру!).
11. Используйте информационно-познавательную поддержку.
12. Проводите многократную переоценку (принцип «10 секунд для 10 минут»).
13. Хорошо работайте в команде – координируйтесь и поддерживайте других.
14. Распределяйте внимание мудро.
15. Расставляйте приоритеты динамично.

Адаптировано из Rall M, Gaba DM: Human performance and patient safety. In Miller RD (ed): Miller's Anesthesia, 6th ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005

Рано зовите на помощь (3-й ключевой пункт CRM)

Знание своих собственных недостатков и вызов помощи являются признаком сильного характера и компетентного человека. Попытки выйти из критической ситуации, упрямо улаживая все в одиночку, опасны и несправедливы по отношению к пациенту, который не должен страдать из-за гордости или эгоизма анестезиолога. В неотложной ситуации или даже предположительно неотложной, помощь лучше позвать раньше, чем позже. Вот несколько типичных триггеров для вызова помощи, которые применимы к любому анестезиологу на любом уровне: (1) когда необходимо выполнять слишком много задач, (2) когда ситуация уже катастрофическая (например, остановка кровообращения, трудные дыхательные пути), (3) когда возникли серьезные проблемы, и ситуация ухудшается или не реагирует на обычные действия (или и то и другое), и (4) когда Вы не знаете, что происходит. Важно знать заранее, кто доступен и как его вызвать, и спланировать, как использовать его помощь, когда он придет.

Настойчиво тренируйте лидерские качества и послушание (4-й ключевой пункт CRM)

Команде нужен лидер. Кто-то должен взять на себя командование, раздавать задачи, собирать информацию и принимать ключевые решения. Быть лидером редко означает знать больше, чем кто-либо другой, делать все в одиночку или принижать других людей. Лидерство – это планирование, принятие решений и распределение задач путем четкой коммуникации. Умение быть ведомым (следовать указаниям) также является важным навыком. Ведомые являются ключевыми членами команды, которые слушают то, что говорит им лидер команды, и делают то, что необходимо. Однако это не означает отключения их собственных мозгов. Ведомые должны быть напористы, если думают, что лидер команды принял неправильное решение. Это их обязанность – донести до руководителя свои опасения. Всякий раз, когда люди работают вместе, может произойти конфликт; и кому-то из команды нужно прекратить конфликт для сосредоточения внимания команды на лечении пациента. Заставьте всех сосредоточиться на том, *что* правильно, а не на том, *кто* прав.

Распределяйте нагрузку: принцип «10 секунд для 10 минут» (5-й ключевой пункт CRM)

Одной из главных задач руководителя команды является распределение нагрузки. Кому-то нужно определить необходимые задачи и убедиться в том, что они все вместе будут выполнены должным образом. Если это возможно, лидер команды должен оставаться свободным от манипуляций для наблюдения, сбора информации и распределения задач. Члены команды должны также активно смотреть, что еще необходимо сделать. Это не очень хорошая команда, если лидер команды высказывает идеи, но до детализации приказа ничего не делается.

Подход, известный как «принцип 10 секунд для 10 минут», который утверждает, что если команда сможет немного замедлить свою деятельность, она может получить более чем достаточно преимуществ для рационального принятия решений и планирования, что компенсирует задержку. Необходимость в замедлении в большей степени прослеживается в критических ситуациях, таких как начало диагностики и планирование лечения или когда команда «застряла», потому что обычное лечение не работает (Рис. 6-8).

Мобилизуйте все имеющиеся ресурсы (6-й ключевой пункт CRM)

Все и вся, что может помочь справиться с проблемой, должно быть мобилизовано, включая людей и технологии, внедренные в организационные процессы. С человеческой стороны, знания и навыки анестезиолога (в дефиците у одного человека) являются наиболее важными ресурсами, которые могут быть дополнены человеком, пришедшим на помощь и могущим оказать поддержку. Оборудование и материалы являются средством, с помощью которого знания превращаются в действия.

Рис. 6-8 Принцип «10 секунд для 10 минут». Когда ставите *диагноз* или чувствуете, что «*застряли*», сделайте 10-ти секундный командный перерыв и проверьте, «какая проблема является наибольшей (наиболее угрожающий аспект прямо сейчас)» (*Проблема*). Проясните это со всеми доступными членами команды (*Мнения*). Соберите доступную информацию (*Факты*). Составьте План лечения, включая проработку последовательности действий. *Распределите* рабочую нагрузку с учетом задач и зон ответственности. Проверьте со всеми членами команды все дополнительные версии или предположения

Часть оборудования будет легко доступна, а для мобилизации другого нужно дополнительное время.

Эффективно общайтесь – высказывайтесь! (7-й ключевой пункт CRM)

Коммуникация является ключом в кризисных ситуациях. Хорошая работа в команде зависит от каждого, кто в ней работает, и от координации их усилий; общение является клеем, который связывает отдельных членов команды вместе (см. Рис. 6-7). Надо сделать выбор в пользу эффективного взаимодействия. Некоторые аспекты общения иногда сложны; например, говорить что-то осмысленное надо, только если сообщения принимаются и понимаются (Рис. 6-9).

Используйте всю доступную информацию (8-й ключевой пункт CRM)

Анестезиология особенно сложна тем, что информация должна быть собрана из множества различных источников. Каждый бит информации может помочь лучшему пониманию статуса пациента и постановке правильного диагноза. Источники информации состоят из тех, которые «под рукой» (пациент, мониторы, карта анестезии), вторичных источников, таких как история болезни, и внешних источников, таких как информационные ресурсы (см. ниже) или даже Интернет.

Предотвращайте и преодолевайте ошибки зацикливания (9-й ключевой пункт CRM)

Действия человека основаны на мгновенном срабатывании ментальной модели для текущей ситуации. Если модель ситуации является ошибочной, то действия, вероятно, будут неправильными.

Термин «ошибка зацикливания» описывает модель, которая поддерживает циркуляцию неполадок, несмотря на достаточность данных, чтобы их исправить. Ошибка зацикливания (или фиксации) – это постоянный отказ от пересмотра диагноза или плана, когда налицо необходимость их пересмотра. Этот тип ошибки чрезвычайно распространен в динамических ситуациях. Существует три основных типа ошибок зацикливания.[131,132]

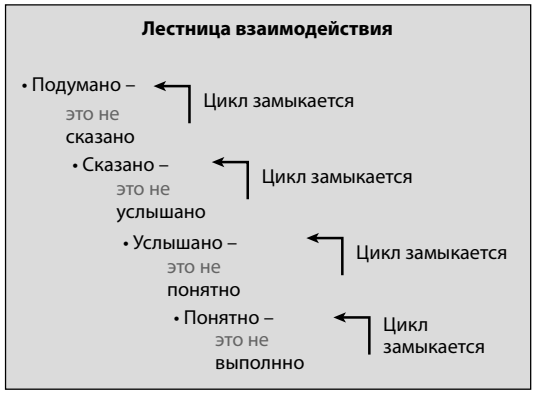


Рис. 6-9 Модель, показывающая важность соответствующего взаимодействия. Когда имеешь дело со сложными ситуациями в условиях давления времени, люди стремятся «думать» много, но «говорить» мало. Важно дать всем членам команды понять, о чем Вы думаете (ментальная модель). Не все, что сказано, обязательно услышано теми, кто должен был это услышать. Это часто не «дефект принимающей стороны»; акустическое восприятие и ментальное понимание – это не одно и то же. Важно замкнуть цикл взаимодействия между посылающим информацию и принимающим ее. Некоторые задачи требуют времени для своего завершения и могут провалиться. Позвольте команде знать, о чем Вы думаете

Первый тип ошибки зацикливания называется «**это и только это**» – иногда также его называют «когнитивное туннельное видение». При этом типе ошибки внимание сосредоточено только на одном предположении, и другие варианты (вероятно или действительно правильные) не принимаются в расчет. Другая ошибка зацикливания – «**все, только не это**» – состоит в настойчивых поисках ненужной информации и отсутствии лечения очевидной причины с серьезными последствиями.

Пожалуй, самым коварным типом ошибки фиксации является постоянное самоуспокоение – «**все в порядке**, **все ОК**», при котором вся информация приписывается к артефактам и упускаются возможные признаки катастрофической ситуации. Другая форма «**все в порядке**, **все ОК**» – это невозможность перехода от работы «в штатном режиме» на «аварийный режим», когда того требует ситуация.

Один из принципов управления ситуацией «ошибка фиксации» состоит в предоставлении нового взгляда – второго мнения – на ситуацию от кого-то, у кого не было неверных предыдущих предположений. Хотя уместно кратко описать ситуацию новому человеку, все же лучше избегать навязывания своих выводов. Даже когда анестезиолог работает в одиночку, он может сознательно изменять перспективу (физически или ментально) и искать информацию, не укладывающуюся в общую картину ситуации, как бы входя в комнату «как в первый раз».

Вышеупомянутый «принцип 10 секунд для 10 минут» (5-й ключевой пункт CRM) может быть полезен при управлении ситуацией ошибки зацикливания. Подробнее информация по ошибке зацикливания описана далее в разделе «Основной процесс».

Проверяйте перекрестно и дважды: не принимайте ничего на веру! (10-й ключевой пункт CRM).

Перекрестная проверка означает сопоставление информации из разных источников. Например, часто используют три независимых источника информации о ЧСС пациента (ЭКГ, пульсоксиметрия и инвазивный мониторинг АД) и два, касающихся ритма (электрокардиограмма и пульсоксиметрия).

Другой аспект перекрестной проверки предполагает пересмотр актуальности действий, которые уже были выполнены или находятся в процессе реализации. Память человека о выполненных действиях весьма уязвима, особенно когда его прерывали. Более того, мы часто пытаемся оценить ситуацию «навскидку», и такие мимолетные наблюдения тоже склоняют нас к ошибке. Проверяя параметры и установки на оборудовании, целесообразно самому «потрогать» их и внимательно посмотреть.

В общем, лучше «ничего не принимать на веру», убедиться и проверить дважды важную информацию.

Используйте информационно-познавательную поддержку (11-й ключевой пункт CRM)

«Информационные ресурсы» (помощники) – такие как проверочные листы, справочники, калькуляторы, рекомендации «горячей линии» – это разные формы поддержки для выполнения одной функции. Они делают знания «явными для всего мира», а не только для «чьей-то конкретной головы». Память и мыслительная способность уязвимы для ошибок или даже полного провала, особенно в стрессовых ситуациях. Информационные ресурсы разгружают память и предохраняют от необходимости воспроизведения критических пунктов. Они также помогают обеспечить использование новых достижений,

поскольку во время кризиса некоторые люди готовы вернуться скорее к тому, что они хорошо знают, нежели к последним рекомендациям. Применение информационных ресурсов предпочтительнее использования только своей памяти, что само по себе является еще одним проявлением силы.

Проводите многократную переоценку: применяйте принцип «10 секунд для 10 минут» (12-й ключевой пункт CRM).

Неотложная медицина динамична. Что правильно сейчас, может стать неправильным в следующую минуту. Некоторые параметры могут изменяться медленно, в течение какого-то времени, и незначительные отклонения могут быть трудны для быстрого восприятия. Тогда для обнаружения медленных, но коварных изменений становится полезным мониторинг трендов.

Кроме того, динамичный характер критических событий делает необходимой многократную переоценку ситуации. Блок 6-8 показывает набор многократно поднятых вопросов для проверки того, является ли выбранное лечение наиболее эффективным при решении наиболее серьезной проблемы.

Хорошо работайте в команде – координируйтесь и поддерживайте других (13-й ключевой пункт CRM)

Работа в мультидисциплинарной команде лежит в основе ведения пациента в операционной и отделении интенсивной терапии. Основные принципы командной работы в динамичной ситуации очерчены, особенно в работе Eduardo Salas и его колл. из Университета Центральной Флориды (см. Рис. 6-4). Идеально, когда координация внутри команды начинается *до* сбора команды. Если все члены команды знают задачи, которые должны быть выполнены, и свои роли, то координация облегчается.

В авиации распространены короткие брифинги в начале выполнения задачи, и они стоят потраченного времени. В острой стадии кризисной ситуации стоит потратить небольшое количество времени, чтобы координировать деятельность команды (см. «10 за 10» выше в 5-ом ключевом пункте CRM). «Команда мечты» (команда, *составленная из лучших игроков)* непрерывно поддерживает друг друга, и все присматривают друг за другом.

Распределяйте внимание мудро (14-й ключевой пункт CRM)

Внимание человека очень ограничено, и многозадачность для нас очень сложна. Там, где это необходимо, внимание должно быть динамично распределено. Для этого можно использовать ритмы и растры. На этом основаны мнемонические техники типа «ABC: airway, breathing, circulation» (проходимость дыхательных путей, дыхание, кровообращение). Другой стратегией являются переключение внимания от деталей к целостной картине и передача определенных обязанностей, задач и потоков информации другим квалифицированным членам команды, при условии, что они периодически будут докладывать лидеру о ситуации.

Расставляйте приоритеты динамично (15-й ключевой пункт CRM)

Динамичные ситуации требуют динамичных решительных мер, целенаправленных спланированных действий и решений, которые постоянно пересматриваются и изменяются с поступлением новой информации или когда становятся очевидными результаты лечения. То, что было неправильным действием, в один миг может стать верным шагом. В дополнение, наличие одного решения очевидной проблемы не гарантирует, что это лучшее решение или что мы имеем дело только с одной проблемой. Однако один приоритет должен соблюдаться всегда – обеспечение адекватной оксигенации и перфузии жизненно важных органов.

Как обучать навыкам CRM и тренировать их

Технологии CRM можно обучать различными путями. В здравоохранении стали популярными семинары-тренинги с использованием принципов CRM применительно к человеческому фактору (например, программы, называемые «MedTeams», «Medical Team Training», «LifeWings»),[133-140] хотя роль таких мероприятий, в отличие от симуляционного обучения CRM, еще полностью не очерчена. Семинары используют дидактические приемы, групповые упражнения и иногда обсуждение и анализ «триггер-видео». Возможно, эти занятия полезны для первичного обучения принципам CRM и для обоснования применения их к анестезиологической рабочей среде. Опыт применения CRM в авиации показал, что для отработки навыков как стажеров, так и у опытного персонала необходимо сочетание семинаров с упражнениями на симуляторах.

Мы считаем, что настоящее усвоение принципов CRM требует экспозиции навыков в сложных клинических ситуациях, реализуемых в реалистично смоделированных сценариях, с групповыми дебрифингами*, часто с использованием снятого при симуляции видео, чтобы анализировать то, что произошло. Как описано в Гл. 7, такое CRM-ориентированное симуляционное обучение может быть доступно в специальных симуляционных центрах или на местах с моделированием ситуации в реальных рабочих условиях. Многие симуляционные центры предлагают также «мобильное обучение», которое означает, что они могут привезти тренажер и все остальное, что потребуется (например, аудио/видео оборудование) на любой объект, чтобы обучить сотрудников тех учреждений, которые не имеют тренажеров или персонала, способного проводить обучение.

* «Разборами полетов» (*Прим. гл. ред. пер.*)

Блок 6-8 Вопросы для переоценки – поддержание информированности о ситуации

- Была ли первоначальная оценка ситуации (или диагноз) правильной?
- Имели ли действия какой-то эффект? (например, препарат подействовал на пациента?)
- Проблема разрешается или усугубляется?
- Есть ли какие-то побочные эффекты от предыдущих действий?
- Обнаружились ли новые проблемы или другие проблемы, которые были упущены ранее?
- Каких дальнейших событий можно ожидать в ближайшем будущем?

Как могут навыки CRM повлиять на безопасность пациента

Хотя 70% всех ошибок в анестезии могут быть отнесены к человеческому фактору, меры по улучшению этой картины лишь частично проникли в эту индустрию. CRM-ориентированное обучение является одним из компонентов комплексного подхода к решению проблемы человеческого фактора для безопасности в анестезиологии, а не только стандартной частью клинического обучения. Пока нет явных доказательств того, что CRM-обучение в анестезиологии улучшает исходы для пациентов, и многие считают, что такие доказательства невозможно получить. Тем не менее CRM-обучение – это интегральная и распространенная часть обучения в авиации, ядерной энергетике и других отраслях, в которых человеческие ошибки могут привести к катастрофическим событиям. Нет оснований полагать, что врачи будут в меньшем выигрыше, чем профессионалы в других отраслях высокого риска, если они будут использовать CRM-подготовку с учетом человеческого фактора.

Оценка нетехнических навыков более субъективна, чем оценка технических навыков

В исследовании Morgan и Cleave–Hogg сделан вывод, что «симуляционная среда так или иначе уникальна и позволяет оценивать различные типы поведенческих реакций».[141] Как заявили Glavin и Maran, «любая балльная система, которая пытается оценить клиническую компетентность, должна включать оценку как технических, так и нетехнических навыков»[142]; следовательно, до создания способа измерения эффективности еще очень долгий путь.

Две группы из университетов Стэнфорда и Базеля изучали применимость фиксированных субъективных рейтинговых шкал, разработанных в Техасском университете (NASA/University of Texas Aerospace Crew Performance Project).

Группа VA–Stanford опубликовала предварительные данные с анализом межэкспертной надежности субъективных оценок поведения по фиксированной пятибалльной шкале.[130,143] Используя довольно строгий критерий межэкспертной надежности (этот раздел довольно сложно описан в литературе по статистике), они нашли только умеренную надежность, когда пять обученных экспертов использовали пятибалльную шкалу, чтобы оценить 14 анестезиологических команд, каждая из которых вела два различных сложных критических состояния на симуляторе (злокачественная гипертермия и остановка кровообращения). Несмотря на некоторые затруднения в соглашении по определениям каждого типа поведения, исследователи заявили, что самой большой проблемой в достижении согласия была высокая вариативность каждого подхода в процессе симуляции. Например, команда анестезиологов могла показать хорошее взаимодействие в один момент, но в другой ситуации могла «кричать впустую». Совмещение такого поведения в единственную оценку было чрезвычайно трудным, даже для ограниченных временных отрезков сценария. Эти данные демонстрируют важность оценки работы более чем одним экспертом, который независимо от того, как хорошо он обучен, может произвести оценку, значительно отличающуюся от мнения другого. Исследователи предложили объединить результаты минимум от пары экспертов, средняя оценка двух экспертов имела самую низкую вероятность расхождения с оценкой пяти экспертов, на один оценочный пункт.

Поведенческие признаки использованной шкалы показаны в Табл. 6-3 и сопоставлены с оценками «нетехнических навыков в анестезиологии» Fletcher's (anesthesia nontechnical skills, ANTS) и ключевыми обучающими пунктами ACRM (см. Блок 6-7).

Система ANTS

Fletcher из Абердинской группы промышленной психологии (возглавляемой Rhona Flin), работающий с клиницистами из Шотландского клинического симуляционного центра (Glavin и Maran), предоставил глубокий анализ роли нетехнических навыков в анестезиологии. Fletcher заявил, что нетехнические навыки не были подробно рассмотрены в традиционном обучении анестезиологов, несмотря на то, что всегда демонстрировались и использовались во время лечебной работы. Его группа проанализировала сообщения о происшествиях и наблюдения за реальными случаями, а также выполнила психологическое анкетирование и создала теоретические модели.[144] Так же как и другие авторы, они признали, что симуляция дает возможность определять, развивать, измерять и тренировать нетехнические навыки в безопасной среде обучения, а также получать результаты наблюдения при реалистичном моделировании.[145]

Сообщения о происшествиях сыграли очень незначительную роль, поскольку они «не обеспечивали точный уровень информации, необходимый, чтобы понять, где эти навыки отказали»[146]. Они определили нетехнические навыки как «отношения и типы поведения, неявно связанные с применением профессиональной сноровки, лекарств или оборудования». Хотя нетехнические навыки можно встретить под заголовком «человеческий фактор», правильнее их назвать именно «нетехнические навыки», что более специфично.

Так же как и в учебной парадигме ACRM[109,147,148], Fletcher и колл. выделили две категории нетехнических навыков:

- Познавательные и умственные навыки, включающие принятие решений, планирование и понимание ситуации
- Социальные и межличностные навыки, включающие аспекты командной работы, коммуникации и лидерства

Схема Флетчера (Fletcher) ANTS показана в Табл. 6-4, наряду с описанными Gaba поведенческими признаками команды и ключевыми обучающими пунктами ACRM. Описание категорий и элементов ANTS, включая примеры хорошей и плохой практической работы, также представлено в Табл. 6-4.

Структура новой схемы ANTS была получена из системы поведенческих признаков, которые были разработаны применительно к авиации в европейском проекте под названием «NOTECHS», который был прямым продолжением проекта UT–Markers в Университете Техаса (Helmreich). Итоговое сравнение систем авиации и объяснения использования нетехнических маркеров для обучения и оценки можно найти в доступной

Табл. 6-4 Пример описания системы нетехнических навыков в анестезиологии (система ANTS – V1,0)

Управление задачами – навыки для организации ресурсов и необходимой деятельности для достижения целей, индивидуальных планов и вопросов долгосрочного планирования. Имеет четыре элемента: планирование и подготовка, расстановка приоритетов, обеспечение и поддержание стандартов, определение и использование ресурсов.

Планирование и подготовка – разработка основной и резервной стратегии в дополнение к управлению задачами, обзор этих задач и проверка их, если требуется удостовериться, что цели будут достигнуты; выполнение необходимых действий для того, чтобы убедиться в достижимости планов.

«Поведенческими маркерами хорошей работы» являются:	*«Поведенческими маркерами плохой работы» являются:*
Сообщает план ведения пациента вовлеченному персоналу	Не приспособляет план к вновь поступившей информации
Пересматривает план в свете изменений	Не спрашивает о препаратах и оборудовании до последнего момента
Выкладывает соответствующие препараты и оборудование перед началом анестезии	Не имеет в доступе альтернативных/экстренных препаратов
Делает послеоперационные назначения пациенту	Не приготовляет план послеоперационного ведения

Расстановка приоритетов – расстановка задач, деятельности, вопросов, информационных каналов и т.д. в соответствии с их важностью (например, в зависимости от времени, серьезности, планов); способность определить ключевые вопросы и распределить внимание на них соответственно; и избегание отвлечения на менее важные или несущественные моменты

«Поведенческими маркерами хорошей работы» являются:	*«Поведенческими маркерами плохой работы» являются:*
Обсуждает вопросы приоритетности	Отвлекает при обучении других
Договаривается с хирургом об очередности операций	Не перераспределяет внимание на критическую зону
Сообщает порядок действий при критической ситуации	Недостаточно адаптирует список к изменениям клинической ситуации

Обеспечение и поддержание стандартов – поддержание безопасности и качества путем продвижения принятых принципов в анестезиологии; в дальнейшем при возможности – коды хорошей работы, протоколы лечения или рекомендации, контрольные карты

«Поведенческими маркерами хорошей работы» являются:	*«Поведенческими маркерами плохой работы» являются:*
Публикует протоколы и рекомендации	Не соблюдает неотложные протоколы или рекомендации
Осуществляет перекрестные проверки этикеток лекарств	Не сверяет группу крови пациента
Проверяет аппаратуру перед началом каждой анестезии	Не выполняет рекомендации, такие как минимальный стандарт мониторинга
Аккуратно ведет наркозные карты	Недостаточно уверен в личности больного и деталях его согласия (на операцию)

Взято из Fletcher GCL, Flin R, Glavin RJ, Maran NJ: Framework for Observing and Rating Anaesthetists' Non–Technical Skills—Anaesthetists' Non–Technical Skills (ANTS) System V1.0, 22nd version. Aberdeen, Scotland, University of Aberdeen, 2003

для скачивания документации «Взаимодействие группы в среде высокого риска», созданной международной группой специалистов по человеческому фактору (имеются на http://www2.hu-berlin.de/gihre/Download/Publications/GIHRE2.pdf). Там даны соответствующие комментарии о подходе ANTS.

Задача ANTS состоит в том, чтобы оценить только те навыки, которые могут быть однозначно определены через наблюдаемое поведение. Такое ограничение может увеличивать надежность оценки, но может и исключать важные персональные данные, такие как самооценка, умение справляться со стрессом и перспективность. ANTS полагает, что коммуникация включает или даже пронизывает все другие категории и не оценивает коммуникацию как отдельный навык. Этот подход отличается от мнения других авторов, которые полагают, что коммуникация – это специфическое умение, которое необходимо оценивать отдельно.[115,149] Категория «управление задачей» в ANTS включает элемент «обеспечение и выполнение стандартов», который мог бы быть предметом обсуждения, если бы был доступной для наблюдения характеристикой, «неявно связанной с профессиональной компетенцией», как обозначено в определении. Кроме того, и здесь могла бы быть проблема, поскольку в медицине не так много общепринятых стандартов (по яркому контрасту, например, с авиацией).

Табл. 6-5 Результаты оценки нетехнических навыков в анестезиологии, проведенной Fletcher и соавт.

Измерение	Шкала	Рейтинг	Максимум/минимум	Элемент/категория
Межэкспертное соглашение	Элементный уровень	0,55-0,67	Наивысший элемент	Определение/использование ресурсов
			Низший элемент	Распознавание/понимание
	Уровень категорий	0,56-0,65	Наивысшая категория	Управление задачами
				Командная работа
			Низшая категория	Ориентация в ситуации
Точность относительно референсной шкалы экспертов	% в пределах + 1 пункт	88-97%	Наивысший элемент	Определение дополнительных возможностей
			Низший элемент	Оценка способностей
	Среднее абсолютное отклонение	0,49-0,84, зависит от элементов	Наивысший элемент	Авторитет/упорство
			Низший элемент	Обеспечение стандартов

Взято из Fletcher R, Flin P, McGeorge R, et al: Anaesthetists' non-technical skills (ANTS): Evaluation of a behavioural marker system. Br J Anaesth 90:580-588, 2003

Тем временем группа Flin адаптировала системы оценки нетехнических навыков для некоторых других медицинских специальностей, таких как хирурги и реаниматологи.[25,72,123,128-130,150-152] Но они еще не адаптировали их настолько, чтобы применять к мультидисциплинарным бригадам и командам.

Понятно, что не все нетехнические навыки должны будут наблюдаться во время каждого сценария или клинической ситуации. Важно очертить грань между «требуемым поведением» в данном сценарии и множеством типов поведения. Если «требуемое поведение» не наблюдается, система оценки показывает, что на одном из уровней этого типа поведения нетехнические навыки представлены недостаточно, тогда как отсутствие данного нетехнического навыка поведения не имеет никакого особого значения и оценивается как «не наблюдался». Как во всех субъективных нетехнических исполнительных системах, необходимо обучение и аттестация самих экспертов.

Fletcher и сотр. оценили ANTS путем использования видеозаписей, снятых при реалистичной симуляции. Пятьдесят анестезиологов-консультантов прошли 4-часовое обучение как эксперты и затем оценили восемь тестовых сценариев длительностью от 4 до 21 *мин* каждый. Они оценили работу на уровне определенных элементов, а также на более широком уровне категории (см. Табл. 6-3) по четырехшаговой шкале (и они также могли вводить определение «не наблюдался»). Трое из этих анестезиологов также оценивали сценарии и договорились о «референсных значениях», чтобы использовать их в качестве точки отсчета. Анкеты системы ANTS были оценены экспертами как относительно полные, возможно, с избыточными элементами. Эксперты выявили, что нетехнические навыки были наблюдаемы, и, большинство считало, что не так уж сложно было сопоставить наблюдаемое поведение с элементами ANTS. Межэкспертная надежность, точность и внутренняя последовательность оценок были на приемлемом уровне и представлены в Табл. 6-5.

Несмотря на хорошо выполненную работу, есть некоторые предостережения по использованию этих данных. Поскольку по сценарию в качестве основы для рейтинга были использованы видеоролики, не исключено, что знание того, что их снимают и оценивают, изменяет поведение людей в лучшую сторону, нежели при реальном сценарии. Сценарии были довольно короткие (от 4 до 21 *мин*), что, возможно, позволяло относительно легко запоминать отдельные аспекты работы и снижало вероятность того, что эксперты учитывают проблему синтеза оценок поведения, меняющегося с течением времени. Блок «точности» с шагом в ± 1 пункт при 4-балльной шкале кажется слишком широким.

В целом ANTS-система представляется полезным инструментом для дальнейшего улучшения оценки нетехнических навыков в анестезиологии и других областях медицины, а ее надежный источник из работающих систем нетехнической оценки в авиации (NOTECHS) может даже позволить проводить некоторые межотраслевые сравнения.

Факторы, влияющие на работоспособность

За небольшим исключением, вышесказанное касалось эффективности обученных анестезиологов, которые работали в стандартных условиях, были здоровыми и хорошо отдохнувшими. Опыт анализа человеческого фактора в лабораторных и других условиях показал, что внутренние и внешние факторы, влияющие на работоспособность, оказывают глубокое воздействие на способности даже высококвалифицированного персонала.

Степень, в которой факторы, влияющие на работоспособность, способны воздействовать на общую эффективность анестезиологов и на исходы для пациентов, является весьма неопределенной. В крайних случаях, таких как чрезмерная усталость, нет никаких сомнений, что эти факторы могут привести к снижению эффективности работы анестезиолога или даже полной его недееспособности. Однако такие экстремальные условия необычны, и неясно, будет ли уровень производительности снижаться в той же степени, если любой значительный эффект будет индуцирован в типовых рабочих ситуациях. Хотя практика анестезии требует от специалиста внимательности и квалифицированности, она не требует от человека вершины работоспособности. Было бы нереалистично ожидать пика производительности при каждом анестезиологическом пособии, потому что в общей сложности от 40 000 до 60 000 анестезиологов в США ежедневно проводят порядка 60 000 анестезий. Хотя нереально ожидать пика производительности в каждом случае, общество ожидает, что анестезиолог приходит на работу воодушевленным, а не расслабленным.

Как заявлено в руководстве ASA по этике в анестезиологии, анестезиологи имеют этические обязательства перед собой. Руководство идет еще дальше, утверждая, что «*практика качественной анестезиологической помощи требует, чтобы анестезиологи поддерживали свое физическое и психическое здоровье и специальные сенсорные способности. Если у анестезиологов есть сомнения по поводу своего здоровья, то они должны обследоваться и лечиться. В течение этого периода диагностики или лечения анестезиологи должны изменить или прекратить свою практику*».

С учетом этих оговорок, тем не менее, существуют несколько факторов, влияющих на работоспособность, которые потенциально также имеют большую значимость. Фоновые шумы, музыка, усталость и лишение сна, старение, болезни, наркотики и взаимоотношения будут обсуждены позже. Несколько других вопросов, которые еще не обсуждались, касаются уровня освещенности и температуры рабочей среды. Для этих факторов показан работоспособность-формирующий эффект в лабораторных условиях, однако неясно, как они влияют на производительность в условиях операционной. В настоящее время ответственность за соответствие необходимым нормам возложена исключительно на самих клиницистов.

В HROs учреждение реализует меры по снижению воздействия факторов, влияющих на работоспособность.

Уровень фонового шума и музыки в операционной

Операционная является относительно шумной рабочей средой.[153-156] Средний уровень звука здесь значительно выше, чем в большинстве офисов или кабинетах начальников (непрерывное движение воздуха через открытый наконечник хирургического аспиратора часто является источником постоянного шума), и пиковые уровни звука могут быть достаточно высокими. Некоторые источники

шума неконтролируемы, такие как хирургические дрели, тревоги мониторов и непреднамеренное падение инструментов; другими источниками можно управлять, например, разговором и музыкой (см. ниже). Имеются литературные доказательства, что шумы могут отрицательно сказываться на работоспособности человека.[153] Более того, исследования Murthy и колл.[157,158] продемонстрировали, что в ходе лабораторных испытаний воспроизведение записей шума операционной (объемное и точное) в значительной степени подавляло разборчивость речи для анестезиологов-резидентов. Шум в операционной также вызывал у резидентов значимое снижение производительности по психометрическим тестам ментальной эффективности и кратковременной памяти.[157] Потенциальное влияние шума на коммуникацию и оценку ситуации среди персонала операционной явилось особенно тревожным фактом для тех, кто занимается оптимизацией работы в команде в этой сложной рабочей обстановке.

В настоящее время широкое распространение получило воспроизведение музыки в операционной. Многие профессионалы здравоохранения считают, что музыка оживляет рабочий день и может способствовать сплоченности команды, когда все члены команды наслаждаются музыкой. Противоречивое исследование двух социальных психологов Allen и Blascovich[159] показало, что музыка, подобранная хирургами, повышала работоспособность хирургов на примере задачи с последовательным вычитанием и снижала их вегетативную реактивность (т.е. они «расслаблялись»), по сравнению с контрольными условиями, когда музыку выбирал экспериментатор или ее не было вовсе. Однако методология данного исследования была раскритикована.[160]

В ответ на работу Allen и Blascovich несколько анестезиологов оспорили тезис о том, чтобы хирургу отдавать право выбора стиля и громкости музыки, поскольку те могут, или даже должны, учитывать потребности и других членов команды.[160,161] Этот вопрос вызвал значительную конфронтацию среди хирургов и анестезиологов. В ответ на некоторые из писем в редакцию, комментируя свои исследования, Allen и Blascovich[162] заявили: «Присланные письма показали, что не вся хирургическая бригада одобряет стиль музыки, выбранной хирургом, а анестезиологи, в частности, отдавали предпочтение тишине во время операции. Мы говорили, что когда мы опрашивали хирургов в нашем исследовании по этому вопросу, то хирургическая обстановка специально не приспосабливалась к демократическому процессу, и музыка была частью среды, в которой они чувствовали себя наиболее комфортно».

Murthy и колл. изучали эффект музыки и шума в операционной (от 80 до 85 *дБ*) на способность завязывать узлы в условиях лапароскопической симуляции. Они не обнаружили никакой разницы во времени или качестве узлов в исследуемых условиях и пришли к выводу, что хирурги могут спокойно переносить шум и музыку. Встречные комментарии к статье содержали следующие важные вопросы: как влияет шум на других членов хирургической бригады, как шум влияет на взаимодействие между членами коллектива, как шум влияет на рассуждения, и другие вопросы, оставшиеся без ответа.

Не существует простого ответа на вопрос о роли музыки в операционной. Ясно, что основная цель – оптимальное лечение пациента. В некоторых местах хирургический и анестезиологический персонал запрещают любую музыку в операционной. Но чаще операционные бригады позволяют любому члену команды воспользоваться правом «вето» при выборе стиля или громкости музыки, если они считают, что это мешает их работе.

Чтение в операционной

Замечание о том, что некоторые анестезиологи читают журналы или книги при любом удобном случае во время операции, привело к жарким дебатам о допустимости такой деятельности.[163] Хотя, бесспорно, чтение может отвлекать внимание от пациента, в настоящее время нет данных по определению уровня, когда чтение начинает отвлекать внимание, особенно если анестезия протекает с низкой нагрузкой на персонал. Кроме того, многие из анестезиологов отметили, что чтение, как отвлечение, не так сильно отличается от многих других обычно принятых видов деятельности, не связанных с лечением пациентов, таких как праздные разговоры среди персонала. Много комментариев по проблеме было связано не с фактическим снижением бдительности врача, индуцированным чтением, а, скорее, с негативным восприятием этой практики (и тех, кто это делает) хирургами и пациентами (если они были осведомлены об этом).

Известного исследователя человеческого фактора в анестезиологии Matt Weinger попросили прокомментировать практику чтения в операционной.[164,165] Он отметил, что чтение может помочь борьбе со скукой, которая может быть значительным отвлекающим моментом сама по себе. В отсутствие данных по конкретной теме, заключил Weinger, ненаучно с ходу осуждать эту практику, но чтению – так же как и другим отвлекающим моментам – нельзя позволять нарушать бдительность и лечение больных.

В нашем тренинговом курсе ACRM мы учим, что анестезиолог отвечает за регулирование всех контролируемых дистракторов – например, позволяя включать музыку во время рутинной работы (если все согласны), но выключать ее, когда ситуация становится сложной или неотложной. Аналогичным образом, хотя наши собственные учреждения не имеют запретительной практики в отношении чтения в операционной (или в отношении непринужденной беседы, если на то пошло), мы ожидаем, что анестезиолог прекратит все случайные виды деятельности при необходимости, так как может легко переключиться с потенциально отвлекающих моментов на активную деятельность.

Недосыпание и усталость

Этот раздел был написан в соавторстве с Steven K. Howard, M.D., штатным анестезиологом (Veterans Administration Palo Alto Health Care System), доцентом (Stanford University School of Medicine, Stanford, California).

Общие принципы

Ученые подчеркивают важность адекватного сна для обеспечения нормальной работоспособности. Согласительный доклад[166] лидеров в области медицины сна заявил следующее:

…[мы] оценили научно-технические отчеты по распределению медицинских инцидентов за 24-часовой рабочий день (таких как сердечные приступы и инсульты) и провалы в эффективности (такие как автомобиль-

ные аварии и человеческие ошибки при промышленных и технических операциях, которые могут повлиять на обеспечение общественной безопасности). Мы обнаружили, что эти события наиболее часто возникают в такое время дня, которое совпадает с временными паттернами мозговых процессов, указывающих на сон. Таким образом, мы выявили, что возникновение широкого спектра дорожных аварий находится под влиянием сон-связанных процессов, до сих пор не оцененных по достоинству.

Данный отчет приводит много примеров катастроф, которые произошли, по крайней мере частично, из-за последствий депривации сна и усталости.

Исследования в других сложных отраслях (в авиации, ядерной энергетике, на морском транспорте, при дальних автоперевозках) определили усталость как вероятную причину или как дополнительный причинный фактор многих несчастных случаев. В отличие от здравоохранения в транспортной отрасли существует специальный отдел – Национальный совет по безопасности на транспорте (NTSB), который активно оценивает причины аварий с участием, в том числе, факторов, влияющих на работоспособность, таких как усталость и недосыпание. При формальном анализе усталость персонала выявлена во многих известных авариях. Например, усталость была дополнительным фактором при посадке на риф танкера «ExxonValdez», ядерных катастрофах на АЭС Три Майл Айленд и в Чернобыле, и в процессе принятия решения, которое привело к взрыву космического шаттла «Challenger». У нас в анестезиологии нет механизма оценки усталости как причины врачебной ошибки, таким образом, «невозможно найти то, что не ищут».

Тем не менее, основываясь на этих выводах, вполне вероятно, что хроническое лишение сна, нарушение циркадного ритма и усталость виноваты в некоторых ятрогенных неблагоприятных исходах лечения. Как ранее говорилось, доклад IOM, опубликованный в 1999 г., показал, что тысячи пациентов страдают каждый год от предотвратимых ошибок. Причинным фактором многих из этих ошибок может выступать усталость, и она должна быть зоной активного изучения. Однако трудно установить, в какой степени это верно, так как не существует такого эквивалента анализа крови, который установил бы порог для среднего уровня усталости. Хотя эти факторы уже давно преуменьшены или игнорируются специалистами здравоохранения, понимание их является решающим для обеспечения максимальной безопасности пациентов, как отражено в недавно опубликованных обзорах.[167,168]

Нормальный сон

Carskadon и соавт.[169] говорят о сне, как об обратимом поведенческом состоянии перцептуального выключения и невосприимчивости к окружающему, которое, как правило, сопровождается лежачей позой, неподвижностью, закрытыми глазами и другими признаками, обычно ассоциирующимися со сном. Сон можно рассматривать, как физиологическое управляемое состояние, схожее с голодом или жаждой и необходимое для поддержания бдительности, работоспособности и благополучия в целом. Интенсивность этого управления можно определить по тому, как быстро человек засыпает. Так же, как прием пищи и жидкости утоляют состояние голода и жажды, сон убирает желание спать.

Количество сна, необходимое для каждого человека, генетически детерминировано и соответствует тому объему, который позволяет индивидууму быть бдительным в течение следующего дня. Среднее время сна для молодых людей составляет от 7 до 8 *ч* в течение суток, с примерно 15% допустимыми индивидуальными вариациями. Эти потребности во сне с годами не меняются, и люди мало что могут сделать для тренировки своей физиологии в оптимальном функционировании при уменьшении длительности сна ниже требуемой.

Дефицит сна

Если по каким-то причинам нет адекватного ночного сна, то появляются дневная сонливость и снижение работоспособности. Недостаток сна накапливается и приводит к дефициту сна. Человек, который получил оптимальное количество сна, лучше подготовлен к длительному периоду выполнения работы, чем тот, кто имеет дефицит сна.

Вследствие аддитивных эффектов хронического частичного недосыпания, даже незначительное ограничение сна в ночное время может коварно накапливаться и приводить к значительной «задолженности в сне».[170] Важно, что единственный способ погасить эту задолженность – выспаться.

Дефицит сна является обычным явлением нашей цивилизации. Данные ежегодного опроса Национального фонда сна показывают, что американцы хронически недосыпают от 60 до 90 *мин* каждый день (http://www.sleepfoundation.org/site/c.huIXKjM0IxF/b.3933533/). Сменная работа, длинное и нерегулярное чередование рабочих часов и отдыха и семейные обстоятельства приводят к неправильной структуре сна, которая не дает восстановления. Это особенно верно для врачей, которые часто дежурят, имеют продолжительные смены и, следовательно, должны наблюдать за больными в течение долгого времени.

Суточные (циркадные) ритмы

Ритмы, которые колеблются по 24-часовой временной шкале, известны как циркадные ритмы. Биологические часы, которые ответственны за эти ритмы, находятся в супрахиазматическом ядре головного мозга. Наиболее изучены циркадные ритмы для температуры, гормональной секреции, обмена веществ и цикла сон-бодрствование. Циркадная система синхронизирована с 24-часовым периодом внешними стимулами, названными «синхронизаторами» (*нем.* Zeitgebers), наиболее влиятельным из которых является смена дня и ночи (цикл «светло-темно»).

Двухфазность циркадной системы в том, что она вызывает состояние повышенной сонливости и снижение работоспособности дважды в течение суток – с 2 *ч* ночи до 6 утра, и с 2 *ч* дня до 6 вечера. Эти периоды иногда называют «циркадным убаюкиванием». Циркадные часы очень устойчивы к изменениям, и они не подстраиваются быстро под такие изменения, как перелет через несколько часовых поясов или сменная работа. Нарушение нормального циркадного ритма или неполная циркадная адаптация приводят к острому и хроническому недосыпанию, рассеянности внимания, повышенной субъективной усталости и снижению физической и умственной работоспособности.[171]

Сонливость и бдительность

Сонливость и бдительность находятся на противоположных концах спектра. Дневная сонливость – наиболее очевидный эффект невозможности получения адекватного

количества сна. Здоровые взрослые максимально ощущают это ближе к полудню. Это связано с чередующимися «циркадным убаюкиванием» после обеда (в результате чего в некоторых культурах прижилась сиеста), приливом бодрости в начале вечера, и повышением сонливости к концу вечера, которая обычно приводит к засыпанию ночью.

Наиболее выраженные периоды сонливости проявляются, когда один из внешних стимулов перестает синхронизироваться с циркадными часами (либо заставляют проснуться и работать, когда наши часы показывают «сон», или засыпают, когда наши часы входят в режим бодрствования). Данные Департамента транспорта США показывают, что наибольшее число происшествий с участием одного транспортного средства происходит в ранние утренние часы, когда бдительность людей находится в состоянии циркадного успокоения. Эти аварии считаются следствием непреднамеренного снижения внимания водителя, вызванного чрезмерной сонливостью.[172]

Детерминанты сонливости

Основными факторами, вызывающими сонливость, являются уменьшение количества сна, плохое его качество (фрагментация сна в результате частых пробуждений или нарушение чередования фаз сна), нарушение циркадных ритмов, а также использование определенных медикаментов. Количество полученного ночного сна напрямую связано с дневной сонливостью. Если у здоровых людей ограничивать сон, то на следующий день у них будет наблюдаться дневная сонливость.[170] В лабораторных условиях продемонстрировано повышение внимательности при превышении обычного времени сна.[4] Качество сна зависит от многих факторов. От фрагментации сна страдают пожилые люди и пациенты с нарушениями сна, такими как сонное апноэ и ночные миоклонусы. Фрагментация сна обычно наблюдается у врачей в стационаре, когда их будят для лечения пациентов.

Как известно, кофеин[173] и другие сильные стимуляторы уменьшают ночную сонливость при приеме незадолго до сна и, следовательно, снижают количество и качество сна. Потенциальные стимуляторы, такие как амфетамины, повышают внимательность и работоспособность, но имеют значительные побочные эффекты и не подходят для медицинского персонала (так, человек будет длительно восстанавливать сон после того, как эффект от них пропадет). Новые неамфетаминовые препараты, повышающие внимательность (например, модафинил), в настоящее время еще изучаются и, наверное, будут использоваться сменными работниками, в том числе работниками здравоохранения (см. раздел «Борьба с усталостью»).

Настроение

Также было показано, что длительная работа, усталость и недосыпание привносят серьезные изменения в настроение и эмоции[174,175] Во время тестирования хронически усталых штатных сотрудников было показано увеличение депрессии, тревожности, раздражительности, гнева и деперсонализации. Эти эмоции являются очевидным источником напряжения между анестезиологами и их коллегами, пациентами и в семейных отношениях. Взаимоотношения настроения, работоспособности и безопасности пациентов пока не определены.

Бдительность

Бдительность, центральный лозунг ASA, определяется как «внимательная настороженность». Бдительность крайне важна, хотя исследования работоспособности анестезиологов показали, что бдительность – не единственная ключевая характеристика безопасности. Бдительность – это необходимое, но недостаточное условие для обеспечения безопасного ведения пациента в периоперационном периоде. Вероятность неблагоприятного исхода лечения больного выше, если бдительность и другие процессы принятия решений нарушаются факторами, влияющими на работоспособность, такими как лишение сна и усталость.

Мониторинг медленно меняющихся показателей – это классическая задача на бдительность, которая составляет значительную долю работы анестезиолога. Данный тип задач наиболее чувствителен к неблагоприятному воздействию сонливости и усталости. При выполнении задач, требующих постоянной бдительности, наиболее распространенные типы недочетов включают увеличение времени реакции, промахи (временные периоды невéдения) и снижение способности распознавать тревогу. Этот тип нарушения работоспособности подтвержден после 30-ти минутной работы над задачей, и если человек спал на этапе начала задачи, то эффективность значительно ниже.

Ситуации «микросна»

Наиболее экстремальной причиной ухудшения бдительности является появление реальных эпизодов сна в период бодрствования (микросон, «отключка»). Микросон – ситуация, которая, как правило, длится от нескольких секунд до нескольких минут. Она возникает время от времени, и ее появление трудно предсказать. Большинство людей недооценивает уровень своей сонливости, даже когда она объективно чрезмерная, что делает эту проблему еще более коварной. Иными словами, человек может заснуть и не узнать об этом. Это имеет существенное значение, когда он на рабочем месте и когда едет домой после долгой работы. Эпизоды микросна являются вероятной причиной многих дорожно-транспортных происшествий.

Эпизоды микросна являются признаком крайней сонливости и предвестниками наступления более длительных периодов сна. Как правило, они происходят в периоды низкой загруженности, когда человек очень сонный. Работоспособность человека между этими периодами также невысока. Частые и длительные «отключки» повышают вероятность ошибок и промахов.

К вождению в состоянии сонливости отношение менее снисходительное, чем к сонливости в медицинской практике. Легко представить, что если водитель отключился всего на несколько секунд, путешествуя со скоростью 60 *км/ч*, то существует высокая вероятность аварии. Хотя в анестезиологической среде (обычно) события не развиваются так стремительно, как при вождении автомобиля, последствия засыпания для безопасности также очевидны.[176]

Ученые исследовательского центра NASA (Ames Research Center) изучали возникновение эпизодов микросна у пилотов во время трансконтинентальных перелетов.[177] Эти рейсы включают несколько изменений часовых поясов с длительным, нерегулярным графиком работы и, как результат, нарушение циркадных ритмов. Эта ситуация вызывает чувство усталости, сонливость, снижение работоспособности, которые, как считается, оказывают влияние на безопасность полетов. Был представлен протокол сравнения двух групп пилотов, летающих на эквивалентных рейсах: контрольной (не дремавшей, «non-nap») и дремавшей («nap»). Были представлены данные электро-

энцефалографического мониторинга летчиков с целью определения эпизодов микросна, а также документы, указывающие, удавалось ли пилотам вздремнуть, с учетом возможности пилотирования.

Вкратце, исследование показало, что (1) членам экипажа удавалось вздремнуть, сидя в кабине, если предоставлялась такая возможность*, (2) не дремавшие «non-nap» экипажи имели значительно больше эпизодов «отключек» во время критических этапов полета, чем дремавшие экипажи, (3) стандартизированный тест на визуальное время реакции был пройден хуже в группе «non-nap». Это исследование показало, что кратковременные эпизоды микросна случаются даже в той рабочей обстановке, где сон категорически запрещен и в которой рабочее время жестко регулируется. Дремота, как представляется, является разумной контрмерой для снижения вероятности этих эпизодов и для улучшения работоспособности. Другие работы по дремоте подтверждает эти выводы.

Страдают ли анестезиологи от «отключек»? Ответ почти наверняка – да. Устные свидетельства, а также неопубликованные доклады наших собственных опросов свидетельствует о том, что эти события время от времени происходят. Подобные эпизоды наблюдались и в исследовании работы анестезиологов в симулированной среде.[178]

Сменная работа

С практической точки зрения сменная работа будет оставаться обычным методом обеспечения круглосуточного лечения в стационарных условиях.[179-181] Работники и управленцы должны учитывать влияние циркадных факторов, сон-ассоциированных и социальных воздействий на жизнь работников и их семей. Организация стационаров должна создавать условия, чтобы в первую очередь работники были надлежащим образом отдохнувшими (так же как они пытаются удостовериться, что работники на работе не находятся под воздействием наркотиков или алкоголя). При всем современном уровне знаний о сменной работе и многих факторах, которые влияют на способность человека справляться с ней, нет единственного «лучшего» графика сменной работы. Некоторые работники приспосабливаются к системе, другие считают ее чрезмерно обременительной. Если предоставить выбор, многие работники выбирают не самые оптимальные графики рабочих смен, если это дает им повышение зарплаты или больше времени, свободного от работы.

Методология оценки сонливости

Существуют различные методы оценки индивидуального уровня сонливости, в том числе поведенческие индикаторы, субъективное измерение и физиологические параметры. Поведенческие показатели сонливости включают зевоту, закрывание век, снижение социального взаимодействия и эпизоды микросна. Многие из этих состояний сложны для количественной оценки. Субъективные меры включают в себя различные типы числовых или визуальных аналоговых шкал, которыми пытаются измерить, как человек ощущает сонливость. Эти методы часто используют в исследованиях сонливости, потому что они очень просты в реализации; однако субъективное чувство усталости и сонливости часто недооценивается людьми относительно уровня физиологической сонливости. Как поведенческие признаки, так и субъективная сонливость могут быть замаскированными стимулирующей средой, тогда как физиологические параметры показывают «сонливость». Когда внешние стимулы ослабевают, физиологическая сонливость проявляется как «преобладающее желание заснуть». Человек в состоянии физиологической настороженности не испытывает сонливости, даже когда внешние раздражители снижены. Опять же, без физиологической сонливости человеку может стать скучно во время лекции, но он не уснет.

Физиологические (объективные) измерения сонливости широко используются в исследованиях сна и в медицине сна. Carskadon, Dement и соавт.[182,183] разработали множественный тест задержки сна (Multiple Sleep Latency Test, MSLT), который теперь является стандартным методом для количественного определения сонливости в дневное время. Тест MSLT определяет способность отдельных лиц засыпать в сон-индуцирующей среде в дневное время. Короткий латентный период перед засыпанием (т.е. засыпает быстро) – это знак повышенной сонливости, тогда как длинный латентный период является признаком снижения сонливости. Нормальными показателями по шкале MSLT являются более чем 10-ти минутная задержка, в то время как патологическая сонливость в дневное время определяется как задержка в 5 *мин* или меньше. Патологические уровни дневной сонливости, как правило, наблюдаются у больных с нарколепсией или сонным апноэ или у здоровых людей, которые не спали в течение 24 *ч*.

Оценка физиологической сонливости у анестезиологов-резидентов

С помощью MSLT Howard и колл.[168,184] оценили физиологическую дневную сонливость анестезиологов-резидентов в трех разных состояниях: (1) «базовое» (дневная смена, отсутствие дежурства в предыдущие 48 *ч*), (2) «после дежурства» (сразу после 24-часовой смены и после дежурства «на дому») и (3) «продленный сном». По условиям фазы «продленного сна» резидентов просили спать максимально долго и приходить на работу к 10 утра (на 3-4 *ч* позже обычного) в течение 4 дней перед началом тестирования. В это время они не дежурили. Условия «продленного сна» были включены для обеспечения достоверного контрольного состояния максимального отдыха и оптимальной внимательности.

В этом исследовании анестезиологи-резиденты имели MSLT 6,7±5,3 *мин* в «базовом» состоянии и 4,9±4,7 *мин* в состоянии «после дежурства», что было близко к патологическим уровням дневной сонливости, которые наблюдаются у больных с нарколепсией и сонным апноэ. «Базовая» группа спала в среднем 7,1± 1,5 *ч* за ночь, тогда как группа «после дежурства» спала в среднем 6,3±1,9 *ч* в течение ночного дежурства. По иронии судьбы в период исследования, хотя дежурства часто были очень загруженными, только некоторые из врачей не спали всю ночь. В состоянии «продленного сна» обследуемые спали в среднем более 9 *ч* за ночь, и показатели MSLT были в пределах нормы (12,0 ± 6,4 *мин*). Эти результаты наглядно демонстрируют, что медицинский персонал, который не дежурил накануне, при сравнении с «уставшими» резидентами, также нельзя считать отдохнувшим. Эти данные также показывают, что даже при «нормальных» условиях труда обследуемые резиденты имели физиологическую сонливость, близкую к патологическим уровням. Это открытие выявило ранее неизвестный уровень хронического недосыпания в этой группе. Больше

* Когда работал автопилот (*Прим. пер.*)

всего эти данные ставят под сомнение предыдущие исследования, проведенные у медицинского персонала, которые полагались на предположение, что люди, работающие в «нормальных» условиях, являются действительно отдохнувшими.

Оценка субъективной сонливости

В обсуждаемом ранее исследовании Howard и соавт. также исследовали степень расхождения между субъективной сонливостью резидентов (как они ее ощущали) и их физиологической сонливостью (как легко они засыпали). Субъективная сонливость измерялась с использованием ратифицированной цифровой шкалы (Стэнфордской шкалы сонливости, Stanford Sleepiness Scale); физиологическая сонливость была измерена с помощью MSLT, как было описано ранее. Непосредственно перед засыпанием самооценку сонливости вместе с MSLT проводить не было возможности, но в целом она коррелировала с их показателями по шкале MSLT. Как и в предыдущих исследованиях, субъективная сонливость лучше коррелировала с физиологической сонливостью, когда испытуемые были чрезвычайно бдительными или очень сонными.

Авторы также обнаружили, что испытуемые показали низкую способность определять, действительно ли они засыпали во время исследования MSLT. Например, в 51% случаев при электроэнцефалографических и электроокулографических измерениях выявлялось, что человек уже уснул, тогда как сами обследуемые думали, что бодрствовали в течение всего испытания. Эти результаты подтверждают мнение о том, что медицинский персонал физиологически подвержен снижению бдительности и не в состоянии заметить это снижение.

Таким образом, анестезиолог действительно может заснуть при проведении анестезии, проснуться и быть в совершенном неведении относительно снижения своей бдительности.

Депривация сна и усталость у медицинского персонала

Ошибка человека представляет значительный риск для госпитализированных пациентов[3] и, как было подсчитано, играет определенную роль более чем в 70% анестезиологических проблем.[185] Этот уровень сравним с таковым в других когнитивно схожих условиях труда, таких как авиация.[186] Ясно, что физиологические возможности и ограничения человека в сложной рабочей обстановке остаются ключевыми для безопасной и продуктивной деятельности. И в других динамичных отраслях при 24-часовой работе требуется медицинское наблюдение физиологических изменений; однако для подсчета доступно лишь малое число данных о рисках для работоспособности и внимательности медицинского персонала, обусловленных усталостью.

Оказание качественной медицинской помощи требует от врачей обращать внимание на жизненно важные детали, такие как мониторинг изменения витальных функций, введение правильных групп и доз препаратов и в целом принятие судьбоносных решений для достижения оптимального лечения пациентов. Врачи, как и другие сотрудники, работающие в условиях, требующих непрерывной, круглосуточной работы, подвержены физиологическим, психологическим и поведенческим нагрузкам. Однако, поскольку большая часть системы здравоохранения (например, уход за больным) основывается на нескольких рабочих сменах в сутки (что тоже не является совершенной системой), то врачам приходится чаще дежурить, и они знают по опыту, что такое недосыпание, нарушения циркадного ритма и усталость. Даже минимальные недосыпания (например, на 2 *ч* меньше сна, чем требуется) могут привести к нарушению работоспособности, увеличению физиологической сонливости в дневное время (включая эпизоды микросна), а также к изменениям настроения.[187] Этот уровень сниженной работоспособности и бдительности почти наверняка способствует врачебным ошибкам и дефектам лечения.[167]

Нормы рабочего времени

В июле 2003 г. Совет по аккредитации высшего медицинского образования в США учредил общие требования рабочих часов для всех аккредитованных учебных программ по резидентуре. Требования можно найти на сайте www.acgme.org, и звучат они следующим образом:

- Восемьдесят (80) *ч* в неделю, в среднем на протяжении 4-х недель (включая все внутрибольничные дежурства).
- Один день (непрерывный 24-часовой период) из 7 должен быть свободен от всех видов нагрузки (как клинической, так и учебной), в среднем на протяжении 4 недель.
- Внутрибольничные дежурства не чаще, чем 1 раз в 3 ночи, в среднем на протяжении 4-х недель.
- Внутрибольничное дежурство не превышает 24 *ч*; резиденты могут оставаться на работе до 6 *ч* дополнительно для участия в образовательной деятельности, переводе пациентов в другое отделение, амбулаторном приеме, для обеспечения непрерывности ухода.
- Не принимать новых пациентов после 24-часового дежурства.
- Предоставление 10-часового периода между всеми дневными сменами и после внутрибольничного дежурства.
- Внеурочная работа (moonlighting) включена в 80-часовое ограничение.
- Исключения: Комитет, в каждом конкретном случае рассматривая индивидуальные программы резидентуры, может сделать исключение, увеличив на 10% 80-часовой лимит.

Требования были призваны чуть подтолкнуть к ограничениям в рабочих часах, и большинству учебных программ в анестезиологии удалось успешно применить это. Интересно, что, кроме обучения в резидентуре, ограничений в рабочих часах в медицине нет ни для практикующих врачей, ни для любых других специалистов. Не существует никаких доказательств того, что данное изменение оказало положительное или отрицательное воздействие на пациентов или уровень безопасности, хотя эксперты продолжают спорить и обсуждать обе стороны вопроса.[188,189] Недавние исследования показали, что число общебольничных побочных явлений после применения лекарств осталось неизменным и после введенных ограничений,[190] и послеоперационные исходы не зависели от программ обучения.[191]

Соблюдение общих требований программы (коэффициенты соответствия) были отслежены Landrigan

и соавт.[192] При опросе интернов они обнаружили, что в течение одного или более месяцев исследования более 80% из них не исполняли требований ограничений времени. Средняя продолжительность работ уменьшилась, и время сна увеличилось по сравнению с аналогичным временем до введения ограничений. Отчетность о соблюдении отдельными резидентами требований осложнялась многими факторами, поэтому истинное число рабочих часов неизвестно. Многие из запрошенных хирургических программ показали превышение лимита рабочих часов на 10%, но неизвестно, сколько этих запросов было отклонено.

Европейские и австралийские нормы

Нормы рабочих часов в Евросоюзе и в Австралии/Новой Зеландии гораздо более жесткие, чем для резидентов в США. В 2009 г. максимальное количество часов, которое может отработать младший медицинский персонал в системе Национальной службы здравоохранения (NHS) Великобритании, снижено с 58 до 48, в соответствии с Европейским законодательством. Это создает серьезную проблему для системы здравоохранения и требует новых подходов для адаптации к таким условиям работы. Ведущей организацией для поддержки NHS в поиске и реализации подходов к изменениям в рабочей среде был назначен NHS National Workforce Projects (http://www.healthcareworkforce.nhs.uk/). Результаты этих ограничений для пациента и обеспечения безопасности все еще оцениваются, и эти выводы могут оказать влияние на любые дополнительные ограничения, которые могут ввести в систему здравоохранения США. Эмпирических исследований по вопросам влияния изменений, внесенных в Евросоюзе, недостаточно, хотя есть несколько дискуссионных моментов «за» и «против» директив.[193,194]

Гарвардские групповые исследования рабочих часов, здоровья и безопасности

Группой из Brigham and Women's Hospital в последние годы опубликован ряд интересных исследований.[195,196] Ученые провели рандомизированное исследование, сравнив интернов, работающих в отделении интенсивной терапии по обычному расписанию (суточное дежурство на каждую третью ночь) и работающих по измененному расписанию (смена не более 17 *ч*), а также количество часов, отработанных в неделю. Интерны, работающие по традиционному расписанию, показали 35,9% более серьезных врачебных ошибок и двукратное увеличение числа эпизодов микросна. Те, кто работает по традиционному графику, отрабатывают больше часов в неделю (85 против 65) и спят меньше (5,8 *ч*). Это позволило исследователям сделать вывод, что устранение длинных рабочих смен снизит число ошибок и проявлений сонливости.

Эта группа также ежемесячно проводила проспективный широкомасштабный опрос интернов первого года для оценки риска дорожно-транспортных происшествий, связанных с длинными рабочими сменами.[197] Они нашли, что вероятность дорожно-транспортных происшествий повышается при увеличении продолжительности рабочих смен и их количества.

Сон и работоспособность

Предыдущие исследования рассматривали влияние лишения сна и усталости на работоспособность и самочувствие врача. В большинстве из этих обзоров мало единодушия.[198,199] В существующей литературе есть несколько методологических недостатков:

1. У испытуемых была плохо определена степень острой депривации сна и не проводилась оценка хронической усталости. Как правило, исследования основывались только на уровне «усталости» после сна в предыдущую перед исследованием ночь, и испытуемые могли иметь исходную хроническую усталость, которая может маскировать степень искажения результатов острой усталости на дежурстве. Это остается слабым местом при исследованиях усталости у медицинских работников.
2. Фактическая клиническая эффективность сложна для оценки, и ее не пытались оценивать. Большинство исследований полагались на простые когнитивные задачи, которые оценивают только кратковременную память, немедленный отклик, время простой реакции; правомерность использования таких простых тестов для изучения сложной работоспособности спорна, поскольку эти простые тесты не оценивают когнитивные функции высокого уровня, наиболее важные для квалифицированной медицинской помощи.
3. Большинство тестов на работоспособность были очень непродолжительны (от 3 до 5 *мин*). Исследования показали, что при достаточной мотивации даже усталый человек может хорошо выполнить кратковременные задачи.
4. Должным образом не были учтены эффекты практики. Если даже испытуемый не обучался конкретному тесту на работоспособность, достаточному для достижения максимальной эффективности, то все последующие испытания почти наверняка будут показывать улучшение выполнения вследствие дальнейшего обучения задаче.

Некоторые исследования, требующие от субъекта выполнения задач на внимание в течение длительного периода времени, действительно показали снижение работоспособности у уставших врачей. Задания такого типа, которые требуют постоянного внимания к деталям, высоко релевантны для анестезиологических задач, и они являются наиболее чувствительными к последствиям дефицита сна и усталости.

Должны ли анестезиологи воспринимать усталость как проблему?

Опрос Gaba и соавт.[200] показал, что более 50% респондентов считали, что они совершают ошибки при лечении пациентов вследствие усталости. В другом опросе анестезиологов и медсестер-анестезистов большинство (61%) респондентов, совершив ошибку при ведении анестезии и вспоминая обстоятельства ошибок, приписывали их усталости.[201] Данные этих и других опросов[202] показывают, что сонливость и усталость воспринимаются практикующими анестезиологами как важные причинные факторы снижения уровня безопасности пациента.

Howard и колл.[178] в условиях реалистичной симуляции провели сравнительное исследование отдохнувших и лишенных сна резидентов-анестезиологов. В течение

этого 4-часового эксперимента было проведено множество измерений работоспособности (например, психомоторные тесты, изучение реакции на второстепенные задачи, реакция на клиническую ситуацию). Для создания условий отдыха перед анестезиологической симуляцией резидентам предоставлялась возможность в течение 4 дней дольше спать (приходить на работу к 10 утра), тогда как в условиях депривации сна они должны были бодрствовать в течение 25 *ч* (период «псевдо»-дежурства). Тем, кто отдыхал, предоставлялась возможность спать на 2 *ч* больше, чем обычно.

Психомоторные тесты показали прогрессивное снижение внимания, настроения и работоспособности в течение периода «псевдо»-дежурств и в день эксперимента по сравнению с состоянием «после отдыха». Реакция на второстепенные задачи при изучении времени отклика была медленнее после депривации сна, хотя статистической значимости эта цифра достигала только в одном из трех типов исследований. Не было никакой статистической разницы в управлении случаем, фактически, и в том и в другом случае совершались значимые ошибки.

Бдительность в баллах в состоянии депривации сна отличалась от таковой при увеличении сна. Даже хорошо отдохнув, участники эксперимента выполняли все не лучшим образом; однако они не демонстрировали каких-либо признаков сонливости (например, кивание головой, «клевание носом» и закрывание глаз). Вследствие недосыпания испытуемые повторяли (часто очень быстро) внешние и неявные признаки сонливости, и наиболее подверженные этому демонстрировали подобное до 25% времени всего эксперимента (60 *мин*).

Борьба с усталостью

Исследования, подобные тем, которые были описаны, устанавливают истинную картину сонливости и усталости у медицинского персонала. Из исследований по работоспособности утомленных людей в других отраслях мы знаем, что специалисты становятся более уязвимыми в состоянии сонливости, поскольку дефицит сна накапливается. Бывает трудно установить причинно-следственную связь между усталостью анестезиолога и исходом заболевания. Тем не менее очевидно, что если анестезиологи не просыпались, они, вероятно, и не могут найти эту связь. Подобный провал бдительности неприемлем. Кроме того, анестезиологи не могут предотвратить засыпание одной силой воли, поскольку это одна из фундаментальных физиологических потребностей. Потенциально сниженная бдительность и ошибки серьезно уставших практикующих врачей, анестезиологов и хирургов должны быть уравновешены требованиями к клиническому обеспечению.

Поскольку усталость является настолько распространенной и коварной проблемой, важно определить методы противодействия ее последствиям. Способы минимизации негативных эффектов сонливости и усталости на работоспособность, которые могут использовать организации или практикующие врачи, включают:

- Образование
- Улучшение условий сна
- Перерывы в работе для отдыха
- Стратегическая дрема
- Лекарственные препараты
- Светолечение

Образование

Первым шагом на пути решения проблем сонливости и усталости медицинского персонала является обучение специалистов и руководителей учреждений здравоохранения вопросам влияния сна на работоспособность, настроение, на удовлетворенность работой и здоровье (см. Гл. 8). Образование – это относительно простая и недорогая контрмера, которая может быть немедленно реализована. Образовательные программы, касающиеся депривации сна, нарушений циркадного ритма и усталости и методов противодействия им, были с восторгом приняты увеличивающимся кругом авиационных сообществ.[203,204] Аналогичные программы должны быть разработаны для профессиональных медицинских кругов. Для некоторых специалистов и учреждений для внесения изменений в расписание с регулированием условий работы, отдыха и сна бывает достаточно только обучения. Однако очевидно, что как для организационного, так и индивидуального уровня для полноценного решения вопроса только образования будет недостаточно. Нужно применение более мощных и сложных для управления практикующими врачами сил (например, меры «эффективность против безопасности»).

Улучшение условий сна

Хорошие условия сна включают следующее: регулярность времени отхода ко сну и времени пробуждения; достаточность времени для устойчивого и индивидуально адекватного сна; ограничение алкоголя, кофеина и никотина перед сном; использование физических упражнений, питания и факторов окружающей среды, которые призваны укреплять сон, а не нарушать его. Регулярный график сна является важной, но часто невыполнимой для медицинского персонала частью оптимальной гигиены сна, с учетом требования обеспечения круглосуточного медицинского наблюдения.

Медицинскому персоналу необходимо прилагать больше усилий, чтобы по возможности поддерживать постоянный график сна, увеличивая время сна перед дежурством и после него.

Применение специальных препаратов может оказывать значительное воздействие на сон. Врачи часто используют кофеин, чтобы бодрствовать во время дежурств, но часто бывает, что его использование может иметь стратегическое значение. Стратегическое использование (т.е. использование, когда необходимо стимулирующее воздействие) кофеина требует знания времени наступления эффекта и продолжительности его действия. Благодаря этому стимулирующему действию кофеин приводит к повышению бодрости и уменьшает общее время ночного сна при приеме его незадолго до сна. Лица, которые поглощают большие количества кофеина и имеют нарушения ночного сна, должны ограничить или прекратить потребление кофеина. Постоянное употребление кофеина, распространенное в нашей культуре, вызывает толерантность к стимулирующему эффекту лекарственного препарата, и, следовательно, этого следует избегать при необходимости его стратегического использования. Никотин является стимулятором, который производит действие, сходное с таковым у кофеина. Алкоголь часто успешно используется для улучшения засыпания, но его влияние на архитектуру сна после его начала может быть разрушительным. После употребления алкоголя наблюдаются частые эпизоды пробуждения, которые могут быть связаны с повышенной активностью симпатической нервной

системы и часто проявляются головной болью, потливостью и тахикардией. Понятно, что использование этих веществ перед сном должно быть ограничено.

Врачи часто не придерживаются правильного режима питания, особенно в период длительных дежурств. Даже когда времени достаточно, прием пищи часто пропускается или еда поглощается слишком быстро. Перед сном, даже если человек голоден, лучше избегать приема жидкости и переедания, поскольку это также может нарушить сон.

Возрастные особенности могут осложнить привычный порядок сна, поскольку потребность в сне не меняется с достижением зрелости. После 45 лет число пробуждений за ночь увеличивается, что приводит к снижению эффективности сна (время, проведенное в постели, не равно общему времени сна). После 25 лет снижается способность засыпать в любое время суток, и «поспать подольше», чтобы наверстать упущенное время сна, тем сложнее, чем человек старше. С возрастом также чаще встречаются заболевания, связанные со сном, такие как нарушения ритма дыхания (синдром обструктивного сонного апноэ) и миоклонусы. В идеале для сна необходима темная тихая комната, лишенная источников шума, таких как домашние животные, телефоны, пейджеры и дети. Кровать и температура окружающей среды должны быть комфортными. Психологические стрессоры увеличивают базовый уровень физиологического возбуждения и могут ухудшать качество и количество сна. Например, оценка событий прошедшего дня или попытка составления плана завтрашних мероприятий в процессе засыпания не способствуют сну. Следует приложить усилия и «отодвинуть» рабочий день, расслабившись перед сном.

Перерывы в работе

Система здравоохранения открыто не признает реальность уменьшения бдительности в результате усталости и сонливости, хотя в других отраслях это уже сделано. В попытке предотвратить возможные провалы бдительности для авиадиспетчеров и экипажей военных кораблей являются обязательными перерывы для отдыха и смена задач. Показано, что небольшие перерывы увеличивают производительность и удовлетворенность работой, и они, наверное, также помогают снижать скуку. В тренировочных программах по анестезиологии предусмотрены перерывы для отдыха в течение дня для резидентов, но не для врачей. Для анестезиологов частной практики, как правило, не продуманы механизмы «передышек» или смены задач, отчасти по финансовым соображениям. Для анестезиологов, работающих вне штата, необходимо предусмотреть их введение на регулярной основе.

Оптимальные сроки и продолжительность перерывов неизвестны, но по возможности надо давать периодический отдых от обязанностей. Cooper и соавт.[205,206] изучили эффекты интраоперационной смены анестезиологической бригады. Хотя в некоторых случаях процесс смены персонала операционной вызывал проблему, она чаще была связана с обнаружением уже имеющейся проблемы. Положительный эффект смены персонала, наверное, зависит от качества проведенного анестезиологами обсуждения и передачи пациента. В настоящее время проходит исследование по стандартизированной передаче интраоперационного ведения пациентов.

Если анестезиологи не могут сделать перерыв в течение длительной работы, есть и другие меры, которые они могут предпринять, чтобы «быть начеку». Они могут вступать с другими членами операционной бригады в обсуждения (хотя это тоже может быть отвлекающим фактором), тем самым увеличивая уровень стимуляции окружающей обстановки. Ходить вокруг и стоять – это также методы уменьшения субъективной (но не физиологической) сонливости. Если у анестезиолога имеются эпизоды микросна, которые замечает не только он сам, но и другие, значит, усталость уже очень серьезная, и наступление полного засыпания неизбежно. В такой ситуации врачу необходимо обеспечить дополнительную помощь в ведении пациента и в случае необходимости отпустить его спать.

Стратегическая дремота

Если не удается обеспечить достаточный сон в ночное время, для уменьшения сонливости и повышения работоспособности можно использовать дремоту. Оптимальное время дремоты для большинства людей составляет около 45 *мин*; это резко повышает бдительность, позволяет повысить работоспособность и сводит к минимуму возможность инерции сна. Также и дремота в 10 *мин* благотворно влияет на умственную деятельность. Дремота от 90 до 120 *мин* обеспечивает полный цикл сна и может дополнительно повышать бдительность и производительность относительно коротких периодов дремоты. Данные исследований летных экипажей (NASA) продемонстрировали, что в целом дремота является полезным способом борьбы с усталостью и недостатком сна.[177]

Smith–Coggins и соавт. изучали влияние дремоты во время ночных смен у персонала пригородного отделения неотложной помощи клиники университета.[204] Сотрудников разделили на две группы, первая из которых работала без отдыха в ночную смену (что было нормой для этого учреждения), вторая в 3 *ч* ночи получила возможность вздремнуть в течение 40 *мин*. Они обнаружили, что короткий сон улучшал производительность по некоторым (но не по всем) признакам. Наиболее важным результатом этого исследования может быть тот факт, что испытуемые были в состоянии (1) успешно использовать эту стратегию на реальном рабочем месте и (2) улучшать бдительность и работоспособность.

Ученые из госпиталя ветеранов в Пало Алто разработали программу стратегической дремоты (Strategic Nap Program), которая была успешно опробована на двух подведомственных площадках. Эта программа применялась в отделениях реанимации и интенсивной терапии, но в равной степени применима и к другим динамическим областям высокого риска, например, к операционной. Компоненты программы включают формальные образовательные программы, методические рекомендации для отдельных врачей и другие руководства по их реализации.

Есть вопросы, которые затрудняют надлежащее использование дремоты медицинскими специалистами. Врачи имеют индивидуальную и культуральную склонность игнорировать или сводить к минимуму эффект усталости и лишения сна. Медицинская культура видит перерывы в работе и дремоту как проявление слабости. Военные в ответ на подобный взгляд выработали принципиальный подход в виде концепции «сила дремоты». В войсках всячески приветствуется желание вздремнуть от 10 *мин* до 1 *ч*, когда позволяет ситуация, для укрепления силы и эффективности. Этот подход соответствует представлению идеи дремоты в положительном свете, как признака мудрости и силы, а не трусости и слабости.

Инерция сна

Инерция сна соответствует периоду уменьшения способности к оптимальной работе сразу после просыпания.[190,207] Это явление, как правило, происходит, когда люди проснулись в фазу медленного сна, и проявляется как неуверенность (шаткость) и снижение работоспособности еще как минимум в течение от 15 до 30 *мин* после пробуждения. Инерция сна может также возникать после пробуждения от нормального сна и наиболее распространена ранним утром в циркадном минимуме (от 2 до 6 *ч* утра). В зависимости от предыдущего уровня сонливости лица, вздремнувшие более 40 *мин*, имеют более высокий риск инерции сна при пробуждении. Инерция сна может быть существенной для медицинских работников, которых пробудили из глубокого сна для оказания неотложной помощи пациентам (например, экстренного кесарева сечения или экстренной интубации). Если предполагается срочная работа, спящего человека необходимо разбудить заранее (не менее чем за 15 *мин*), чтобы свести к минимуму «туман в голове» и снижение работоспособности, связанных с инерцией сна. Если инерция сна неизбежна, то врачу будет разумно попросить помочь кого-нибудь до тех пор, пока «туман» не рассеется.

Лекарственные препараты

Несколько исследований оценивали использование седативно-гипнотических средств для обеспечения нормального сна во время «недежурных» часов немедицинскими работниками (например, для дневного сна после ночной смены). Многие вопросы остаются без ответа – по поводу качества сна, полученного с помощью снотворных, серьезности эффектов последействия и потенциального риска злоупотреблений. Мелатонин, гормон, секретируемый шишковидной железой, может выступать как дневной неаддиктивный сон-индуцирующий агент, но результаты существующих исследований противоречивы.

Стимуляторы могут играть определенную роль в поддержании бдительности во время периодов экстремальной сонливости. Модафинил – неамфетаминовый препарат, повышающий внимание, который был одобрен для использования при нарколепсии и при нарушениях сна вследствие сменной работы.[208] Профиль побочных эффектов этого препарата представлял интерес, поэтому он был подробно исследован военными и работниками, работающими по сменам, в качестве неаддиктивного вспомогательного средства для управления бдительностью. Его использование в здравоохранении также изучалось, но не может быть разрешено к использованию по этому назначению.[209] Использование седативных средств и сильнодействующих стимуляторов для манипуляций со сном не считается правильным выбором для анестезиологов. Кофеин часто используется для временного повышения бдительности, но есть подводные камни его применения, как обсуждалось ранее. Кофеин должен использоваться стратегически, для достижения его максимального эффекта, когда это необходимо. Стратегическое использование кофеина включает в себя: (1) знания о начале действия (от 15 до 30 *мин*) и длительности действия (от 3 до 4 *ч*) и (2) использование при необходимости бодрствования, когда нельзя засыпать.

Контрмеры должны быть изучены и реализованы в здравоохранении. Существуют серьезные финансовые стимулы для поддержания *status quo*.[167] Если анестезиологи знают, что они ослаблены (от усталости или по любой другой причине), должна быть использована помощь коллег, чтобы безопасность пациента не пострадала.

Светолечение

Временные циклы яркого света и темноты могут быть использованы в определенных обстоятельствах, чтобы облегчить адаптацию к сменной работе. Было показано, что использование яркого света (> 7000 до 12 000 *лк*) и темноты в соответствующих точках циркадного ритма, позволяют восстановить 12-часовой циркадный синхронизатор за 2-3 дня.[210] Эта важная находка демонстрирует способность сравнительно быстро добиваться значительных изменений в этой системе. Однако восстановление циркадного хронометра критически зависит от времени, интенсивности и продолжительности воздействия света и полной темноты. Колебания всего в час могут исказить ожидаемый эффект. Придерживаться такого критичного по времени расписания лечения, возможно, будет казаться непрактичным для анестезиологов, учитывая многие социальные и другие факторы, связанные с работой, которые влияют на их деятельность. Исследование по светолечению продолжается и в конечном итоге может привести к более практическим схемам лечения.

Старение

Все люди понимают, что их способности не могут сохраняться бесконечно долго, поскольку они стареют. В среднем производительность, как показано в лабораторных тестах дискретных сенсомоторных и когнитивных навыков, снижается с возрастом.[211] Тем не менее есть большие различия между людьми. Опять же, за исключением экстремальных нарушений работоспособности (например, тяжелые нарушения зрения или слуха), вклад отдельных изменений в физиологическую или когнитивную деятельность трудно привязать к реальным рабочим ситуациям.[212] Во-первых, обстановка на рабочем месте часто имеет много избыточных сигналов с участием нескольких сенсорных модальностей. Во-вторых, возможна технологическая компенсация, такая как использование слуховых аппаратов или очков. И наконец, наряду с возможными физиологическими возрастными изменениями, как правило, приходит и большой опыт с применением его в различных ситуациях. Для многих людей извлеченные из опыта уроки с лихвой перекрывают незначительные физиологические недостатки, с которыми они сталкиваются, когда становятся старше. Эта компенсация была фактически зафиксирована для квалифицированных машинисток, шахматистов и карточных игроков. Человек средних лет может использовать свой опыт для решения каждодневных проблем лучше, чем молодые люди; однако для лиц пожилого возраста (в среднем) компенсации опытом уже недостаточно, чтобы компенсировать когнитивное замедление.[212]

Возраст сказывается в первую очередь на краткосрочной (или «оперативной») памяти,[213] и существуют доказательства того, что возрастные работники более чувствительны к переключениям внимания, которые так широко распространены в динамических отраслях. Тем не менее некоторые из этих недостатков были «привязаны» к сложным рабочим условиям во многом потому, что сложно измерить производительность в этих отраслях. Проблема старения анестезиолога вызвала значительные разногласия между анестезиологами.

Что делается в других отраслях по этой проблеме? С 1959 и до конца 2007 г. в США по авиационным правилам пилоты авиакомпании принудительно уходили на пенсию в возрасте 60 лет независимо от состояния их здоровья или компетенции. Когда «правило 60 лет» было введено в действие, смысл был в том, что «увеличение ско-

ростей и пассажиропотоков коммерческих авиарейсов предъявляют большие требования к пилотам с учетом их физического состояния и навыков пилотирования». Некоторые могут подтвердить, что все возрастающая сложность в анестезиологической практике также предъявляет больше требований к анестезиологам, чем когда-либо прежде.

После напряженных дебатов и многих работ, проведенных за последние 30 лет,[54,214] с частично противоречивыми данными и недостатком доказательств, что летчики в возрасте между 60 и 65 представляют бóльший риск, чем в возрасте 60 лет, в конце 2007 г. «правило 60 лет» законодательно было изменено (HR 4343). Новые правила позволяют пилотам продолжать полеты до достижения ими возраста 65 лет, хотя для международных авиарейсов второй пилот должен быть моложе 60 лет.

Правила Федерального авиационного управления (FAA) требуют, чтобы пилоты воздушного транспорта проходили медицинские осмотры «1 класса» каждые 6 месяцев. Однако медосмотр в значительной степени направлен на выявление лиц с хроническими заболеваниями для включения их в группу риска по внезапной нетрудоспособности (например, ишемической болезни сердца). Пилот, показывающий «выход из строя» при симулированной физической нагрузке, значительно повышает риск крушения, даже если второй пилот держит все под контролем. Эти физические ограничения могут отсеять пилотов с тяжелыми когнитивными или сенсомоторными недостатками, но они не предназначены для оценки тонких аспектов изменения в работоспособности, связанных с возрастом. Подобных требований медицинской экспертизы или сертификации анестезиологов, конечно, не существует, и никаких ограничений к практической деятельности в анестезиологии в любом возрасте нет.

Вполне вероятно, что возраст сам по себе не может независимо вызывать значительное снижение работоспособности, но возраст часто коррелирует с другими факторами, которые могут влиять на эффективность. Забота о старении профессионалов вращается больше вокруг утраты знаний и навыков, далеких от начальной подготовки, нежели вокруг потери фундаментальных компетенций. Таким образом, изначально хорошо обученный специалист, который остается в курсе изменений стандартов лечения, который отрабатывает навыки поведения в чрезвычайных ситуациях, зачастую меньше будет подвергаться старению, чем врач общей практики, чьи знания и навыки были «заморожены» сразу после завершения обучения и который работает в среде, имеющей низкую сложность.

По правилам FAA пилоты для решения этого вопроса достаточно часто (каждые 6 месяцев) проходят FAA-сертификационную проверку. Эти проверки проводятся как в реальном полете, так и в реалистичных симуляциях и по сути оценивают пригодность пилота к исполнению обязанностей независимо от возраста. В настоящее время подобных программ в анестезиологии для оценки компетентности специалистов любого возраста нет, за исключением первого сертификационного экзамена, который является добровольным. Теперь Совет по анестезиологии (American Board of Anesthesiology) требует подтверждения сертификата по анестезиологии от специалистов, получивших диплом после 2000 г., но экзамен необязателен для того, чтобы работать анестезиологом, и ресертификация проводится не так тщательно, как это происходит у пилотов. Таким образом, работы по проблемам, связанным с возрастом, и воздействием его на работоспособность анестезиолога, скорее всего, продолжатся и будут периодически появляться в обозримом будущем.

Болезни и употребление лекарственных препаратов

Каждый анестезиолог подвержен периодическим заболеваниям, которые в некоторых случаях могут снижать способность работать эффективно (см. Гл. 101). Весь персонал может быть подвержен хроническим заболеваниям, что может прямо или косвенно повлиять на их способности и возможность работать. Профессиональная интеллигентность часто приводит к тому, что человек продолжает работу с заболеванием, которое побудило бы другого специалиста остаться дома или обратиться к врачу. Влияние болезни на работоспособность может быть усугублено использованием либо безрецептурных, либо прописанных лекарств. Степень, в которой болезнь и лекарства влияют на работоспособность анестезиолога, неизвестна.

Серьезной проблемой для анестезиологов является злоупотребление лекарствами (см. Гл. 101).[55,56,215-218] По оценкам до 8% врачей классифицируются как алкоголики. В анонимном опросе анестезиологического персонала одного из учреждений 75% респондентов сообщили об употреблении алкоголя на регулярной основе. Они сообщили, что выпивают в среднем 1,6 порций (drinks)* в день 2,7 дней в неделю. Менее 10% испытуемых сообщили, что были «в состоянии похмелья» во время проведения анестезии, и 40% сообщили, что давали наркоз в 12-часовой период после употребления алкоголя, 84% отметили, что прием алкоголя никогда отрицательно не сказывался на их клинической эффективности.

Степень, в которой небольшие дозы алкоголя или похмелье влияют на решение сложных реальных задач, не определена. Некоторые исследования, проведенные в авиации и на флоте,[54,219-221] показали, что эффекты похмелья могут привести к снижению работоспособности, даже если с момента потребления алкоголя прошло более 8 *ч*, и он уже не обнаруживается в крови. Тем не менее, хотя и статистически значимые, изменения работоспособности, полученные в этих исследованиях, могут оказаться не столь функционально значимыми. Эти работы[54,219-221] также показали взаимовлияние возраста, рабочей нагрузки и похмелья как причин, снижающих работоспособность. Однако возраст испытуемых составил 31 год или старше, по сравнению с группой пилотов моложе 20. Экстраполировать эти результаты на область анестезиологии сложно.

Тем не менее анамнез злоупотреблений алкоголем, кокаином, седативными или наркотиками среди анестезиологов таков, что работоспособность в какой-то момент может быть серьезно подорвана. Однако «зависимые» специалисты часто сообщают, что профессиональная эффективность является той областью жизни, которая страдает в последнюю очередь.[222,223] По этой причине период времени, в течение которого «зависимый» анестезиолог показывает значительное ухудшение работы в операционной, относительно мал по сравнению со всем временем, в течение которого он злоупотреблял наркотиками. Хотя это никоим образом не извиняет практику проведения анестезии под воздействием наркотиков, это объясняет тот факт, что отчеты зависимых анестезиологов обычно не показывают повышения числа врачебных

* 1 drink соответствует тому количеству алкоголя, которое может метаболизировать организм здорового человека в течение 1 *ч*, что соответствует примерно 18 *мл* чистого этанола или 45 *мл* напитка крепостью 40° *(Прим. гл. ред. пер.)*

ошибок в результате злоупотребления и риска для пациента или вреда его здоровью.

Анестезиология находится на передовой среди медицинского персонала по этому вопросу. Система обнаружения наркозависимости достаточно стандартизована[216,224], но вопрос, можно ли возвращать этих людей к анестезиологической практике, очень противоречив, даже когда они возвращаются по жестким, полностью контролируемым протоколам.[216] Основной риск, как представляется, касается собственной безопасности наркомана, хотя и вопросы безопасности пациентов не могут быть устранены.

В конечном счете в настоящее время медицинская система переложила ответственность на анестезиологов, которые должны убедиться, что их собственный уровень производительности достаточен для работы. Пилоты используют мнемоническую технику контрольных карт для обнаружения факторов, влияющих на работоспособность, и проинструктированы, что они не должны лететь, если имеют какую-либо причину снижения работоспособности. Трудность в анестезиологии (и до некоторой степени в авиации) состоит в том, что в реальном мире организация и стимулирование многих практических моментов не обеспечены механизмами для самооправдания персонала, если они временно имеют проблемы. По иронии, сейчас лучше знают, как найти и поддержать врача с серьезной наркозависимостью, нежели как бороться с глубоким недосыпанием или проблемами, связанными с острым или хроническим заболеванием.

Изучение человеческого фактора

Исследование эффективности деятельности человека предполагает наличие исследовательских парадигм, которые отличаются от обычно используемых в науке анестезиологии. Существует множество препятствий для получения четких, статистически достоверных данных о работоспособности человека. Нет моделей животных для оценки работоспособности человека, нет «подопытных» анестезиологов для детального изучения, и психологи не могут провести исследования профессиональных характеристик с типичным субъектом – студентом университета. Привлекать экспертов-анестезиологов стать субъектами исследования сложно, что поднимает вопросы предвзятости к тем, кто будет добровольцем. Особенно это выражено, если проводить исследования поведения человека в течение настоящего лечения пациента, когда производительность сильно зависит от озабоченности по поводу судебных разбирательств, аттестации и конфиденциальности, что затрудняет выполнение оптимальных исследований.

Кроме того, удивительны значимые колебания данных анестезиологов, поскольку разные анестезиологи реагируют на одни и те же ситуации разными способами, и каждый из них может действовать по-разному в разные дни или в другое время того же дня. Масштабы этой внутриличностной изменчивости часто почти близки к межличностной вариабельности.

«Эффективность» сама по себе является интуитивно многозначной концепцией, которую трудно определить точно. Нет универсальных стандартов для клинических решений и действий анестезиологов. Они сильно зависят от контекста конкретной ситуации. Кроме того, определить, как анестезиологи выполняют свою работу, по их собственному мнению, успешно или безуспешно, значит, вникать в их психические процессы. Их нелегко измерить. С одной стороны, можно использовать экспериментальные модели, которые включают искусственные лабораторные задачи, решение которых можно измерить объективно. И тогда эти задачи будут далеки от проведения анестезии в реальной жизни. С другой стороны, исследование реальной производительности подготовленных специалистов в реальном мире в первую очередь показывает субъективные и косвенные данные. Для понимания показателей производительности анестезиолога необходимо рассматривать их как аналог решения головоломки. Часто кусочки пазла, поступающие из разных источников, сами по себе не отражают всей картины. Эти кусочки включают объективные данные из искусственных лабораторных задач и проспективных наблюдений за повседневной работой с пациентами, ретроспективный анализ отчетов о промахах или неудачах и проспективное наблюдение за ответом на моделируемые ситуации. Для достижения наилучшего понимания ситуации необходимо собрать множество данных, которые могут показаться неприятно субъективными физикам или биологам. Поскольку методы исследований могут быть незнакомыми для анестезиологов, некоторые новаторские исследования работоспособности подробно описаны в этой главе.

Зачем исследовать возможности человека в анестезиологии?

Как улучшенное понимание человеческого фактора в анестезиологии может помочь анестезиологам обеспечивать бóльшую безопасность пациентам, в широком разнообразии клинических ситуаций, с повышением удовлетворенности как пациентов, так и специалистов? Возможности включают в себя следующее:

1. Улучшенные рабочие протоколы и активизация обучения анестезиологов. Способ, которым человек проводит анестезию, отчасти основывается на знании пределов собственной эффективности. Методы анестезии и практика операционной должны опираться на способности анестезиологов нивелировать собственные слабые стороны. Способности анестезиологов сильно зависят от обучения. Понимание требуемых характеристик производительности и внутренних человеческих ограничений приведет к совершенствованию подготовки, которая поможет наиболее полно раскрыть сильные стороны и просчитать существующие слабые места анестезиолога. Этот процесс должен сделать лечение пациента более безопасным, менее напряженным и более эффективным.
2. Более рациональный взгляд на профессиональную деятельность и юридическую ответственность (см. Гл. 9). Современная медицина, особенно в США, сильно зависит от судебных разбирательств. Судебная система имеет серьезное предубеждение, что каждый предшествующий случай имел те или иные неблагоприятные исходы для пациента. Обязанность врача – оказывать помощь как «разумный и осторожный» специалист в области анестезии. Что является разумным и осторожным? Какого типа эффективности следует ожидать от должным образом обученных людей в сложной и динамичной среде? Это находится вне стандартов

лечения, и более рациональное представление об этом можно выработать, осознав понятие человеческого фактора.

3. Более эффективные условия работы. В настоящее время анестезиологи выполняют свои задачи с помощью массива технологий, для большинства из которых не была продумана оптимальная работа анестезиолога. Поняв задачи анестезиолога и требования эффективности, нужно модернизировать рабочее место и инструменты для оптимального решения самых сложных задач. Это также может привести к большей безопасности, эффективности и удовлетворенности работой.
4. Более эффективные организационные системы (см. Гл. 99). Анестезия вовлечена в более крупную систему организованной медицинской помощи, которая включает в себя взаимодействие между рядом учреждений, организаций и профессиональных областей. Понимание того, как работа анестезиолога соотносится с более крупной системой, может способствовать разработке более рационального и эффективного потока информации и организационного контроля.

Хотя анестезиологи и раньше опирались на человеческий фактор при анализе отдельных действий, решений и ментальных моделей и некоторое время уже рассматривали влияние организационного фактора и культуры безопасности (см. обзоры[1,2,225]), их значение для здравоохранения в целом было оценено лишь недавно.[3,48]

Модель познавательного процесса анестезиолога

Эмпирические данные можно наилучшим образом интерпретировать в соответствии с точной моделью познания, присутствующей в деятельности анестезиолога. Некоторые исследователи[44,58,113,144,226-232] писали о когнитивных элементах в анестезиологии.[113,144,226,233-235] Модель, разработанная здесь, – точная, комплексная и специфичная для анестезиологии. Она подробно описывает основу для понимания эмпирических данных и предоставляет терминологию для обсуждения элементов как успешной, так и безуспешной деятельности анестезиологов. Эта модель в значительной степени опирается на работы ряда других исследователей[126,235-238], которые изучали человеческий фактор в разнообразии сложных, динамических областей.

Процесс принятия решений включает в себя несколько уровней умственной деятельности

Все модели, показанные на Рис. 6-10, изображают анестезиолога, который работает на пяти различных взаимодействующих когнитивных уровнях для применения и управления основным процессом (см. Блок 6-9) наблюдения, принятия решений, действий и повторной оценки. Основной процесс затем должен быть дополнен поведением других членов команды и условиями рабочей среды.

Разделение умственной деятельности по уровням основывается на работе Rasmussen и Reason.[237,239,240] Имеется несколько уровней поддержки параллельных процессов (выполнение более одной задачи в единицу времени) и многозадачности (выполнение только одной задачи одновременно, но очень быстрое переключение с одного задания на другое). Анализ задач при анестезии[241-245] и непосредственные наблюдения за анестезиологами в Торонто[268] и Тюбингене[246-249] представили четкие доказательства возникновения параллельных процессов и многозадачности. Табл. 6-6 дает обзор уровней умственной деятельности.

На сенсомоторном уровне работы, связанные с сенсорным восприятием или двигательными действиями, происходят с минимальным сознательным контролем; они являются однородными, отработанными и высоко интегрированными схемами поведения.

На производственном (процедурном) уровне анестезиолог выполняет регулярные рутинные действия в привычной рабочей обстановке. Эти подпрограммы были получены и усвоены при подготовке и из предыдущих рабочих моментов. Уровень абстрактного мышления используется при предоперационном планировании, а во время операции он используется в необычных ситуациях, для которых нет хорошо отработанных решений или предыдущего опыта.

Динамическая адаптация мыслительных процессов анестезиолога

Модель Rasmussen[237] была расширена за счет добавления двух точных дополнительных уровней умственной деятельности, которые обеспечивают динамическую адаптацию собственных мыслительных процессов анестезиолога. Эту способность «думать о мыслях», чтобы стратегически контролировать собственную умственную деятельность, психологи называют метапознанием, и она считается важным компонентом работы в комплексных динамических областях. Управляющий контроль связан с динамическим распределением конечного внимания между плановыми и нестандартными действиями, между несколькими проблемами или темами и между пятью когнитивными уровнями. Управление ресурсами имеет дело с командой и доступными ресурсами, включая работу в команде и взаимодействие.

Блок 6-9 Элементы основного мыслительного процесса

1. Наблюдение
2. Проверка
3. Распознавание проблемы
4. Прогнозирование будущих состояний
5. Принятие решений
   - a Применение предварительно скомпилированных ответов (решение, основанное на распознавании проблемы)
   - b Принятие решений с помощью эвристики и вероятности
   - c Принятие решений, включающее абстрактное мышление
6. Применение действия
7. Повторная оценка (избегание ошибок зацикливания)
8. Начать с 1 пункта опять (цикл продолжается)

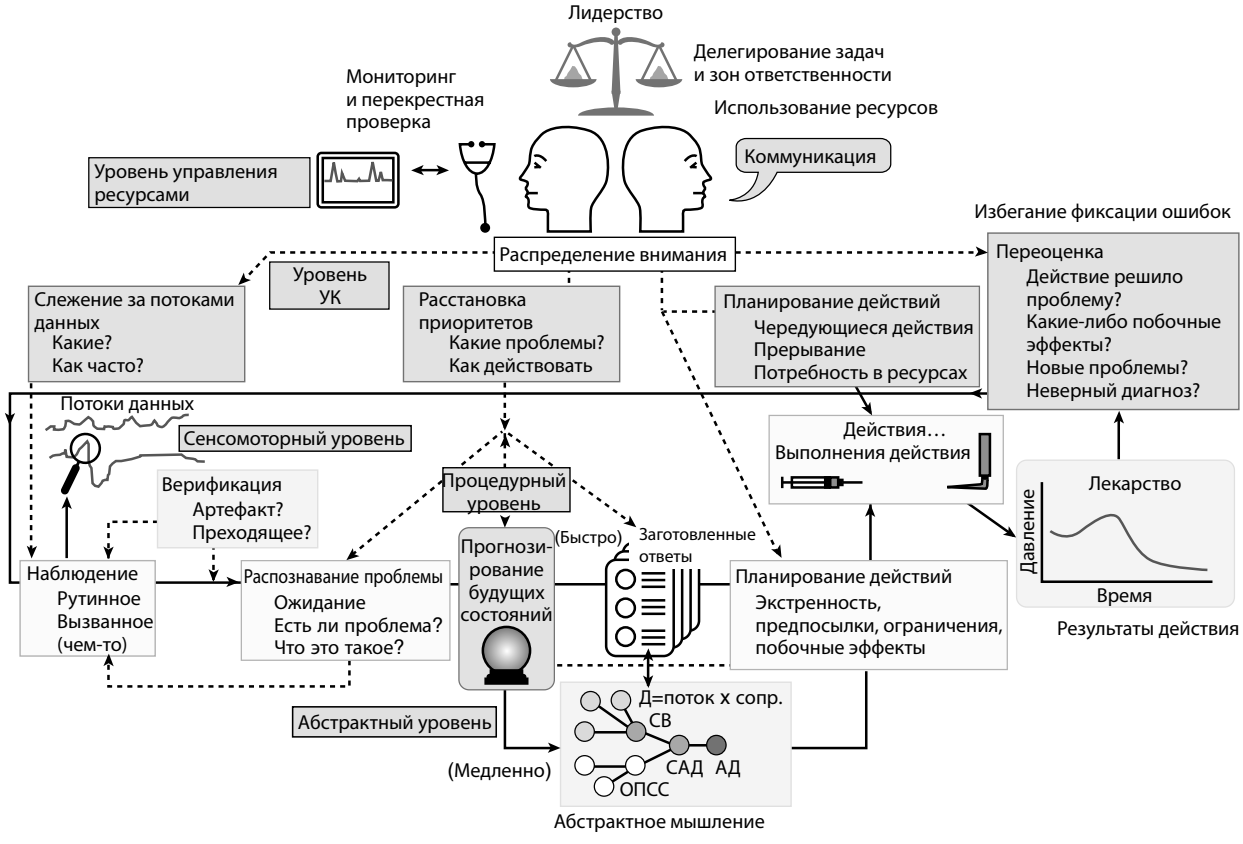


Рис. 6-10 Модель познавательного процесса анестезиолога при решении проблем в реальном времени (см. текст с подробным описанием). Пять уровней познания действуют параллельно. Основной процесс включает основной цикл (*стрелки*): наблюдение, решение, действие и переоценку. Основным процессом управляют два уровня метапознания, которые включают управляющий контроль, распределение внимания и управление ресурсами (над основным процессом). Каждый компонент модели требует различных когнитивных навыков, и каждый компонент «зависим» от различных недостатков или «ошибок» деятельности. Уровень УК – уровень управляющего контроля, СВ – сердечный выброс, АД – артериальное давление, САД – среднее артериальное давление, ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов. *(Взято из Gaba DM, Fish KJ, Howard SK: Crisis Management in Anesthesiology. New York, Churchill Livingstone, 1994)*

Табл. 6-6 Уровни умственной деятельности

Уровень контроля	Объяснение	Комментарии
Уровень управления ресурсами	Командование и контроль над всеми ресурсами, включая командную работу и взаимодействие	Анализ инцидента показывает колоссальный вклад отсутствия управления ресурсами и навыков взаимодействия в развитии инцидентов и катастроф; важность этих факторов отражена в принципах ACRM и курсах симуляционного тренинга (см. гл. 7)
Уровень управляющего контроля	Метапознание: думать о мыслях	Динамическая адаптация мыслительных процессов, процесс принятия решения (например, избегание ошибки зацикливания), планирование и запоминание действий (например, задачи проспективной памяти)
Уровень абстрактного мышления	Использование фундаментальных знаний, поиск аналогий высокого уровня, дедуктивное мышление	Часто параллельно другим уровням; в неотложной ситуации иногда очень медленный и очень чувствителен к отвлечениям в условиях высоких нагрузок
Производственный (процедурный) уровень	Заранее подготовленные ответы, следование алгоритмам, эвристика, «рефлексы»	Принятие решения на основе распознавания ситуации – эксперты чаще всего работают на этом уровне; специфические ошибки могут появляться в результате отсутствия проверки на «соответствие процедуре»; менее опытные могут злоупотреблять этим уровнем, как плохо прочтенной, неадаптированной «поваренной книгой по медицине»
Сенсомоторный уровень	Использование всех органов чувств и мануальных действий; «чувствующий, делающий, слышащий»; иногда подсознательный контроль действий	Эксперты аккуратно выполняют все этапы манипуляции и контролируют свои действия при помощи прямой обратной связи от своих органов чувств (например, последовательность действий при катетеризации вен или эндотрахеальной интубации; могут появляться ошибки типа «slips» и «laps» (случайные ошибки)

ACRM, Anesthesia Crisis Resource Management – управление ресурсами в анестезиологии в условиях кризиса

Основной процесс

Обзор основного процесса и его элементов приводится в Блоке 6-9. Детально элементы объяснены в следующих разделах.

Наблюдение

Управление быстро меняющейся ситуацией требует от анестезиолога оценивать широкий спектр источников информации, в т.ч. визуальное наблюдение за пациентом и операционным полем, визуальный анализ множества дисплеев электронных мониторов, наблюдение за деятельностью медицинских сестер и содержанием емкости аспиратора и тампонами, улавливание нормальных и необычных звуков от пациента и оборудования, интерпретация рентгенограмм и чтение результатов лабораторных исследований. Поскольку человеческий разум может полноценно оценивать только один или два элемента одновременно, то анестезиолог на уровне управляющего контроля должен решить, на какую информацию обратить внимание и как часто проверять ее.

Многозадачность, имеющаяся при наблюдении за множеством потоков данных, была исследована при помощи экспериментов на производительность и бдительность при решении вторичной задачи.

Изучение реалистичной симуляции демонстрирует большое количество фактически используемых источников информации в ходе реагирования на критические события. Рутинные части основного процесса работают преимущественно на сенсорном, моторном и производственном уровнях и выполняются несколько раз в течение анестезиологического пособия. Результаты работы из университета Сан Диего в Калифорнии и из Госпиталя ветеранов и Стэнфордского университета (UCSD/VA–Stanford group), касавшейся вопросов бдительности опытных анестезиологов и новичков, показали, что у новичков еще не полностью разработан их основной процесс как высоко автоматизированная функция, и поэтому им требовалось затрачивать больше ментальных ресурсов на рутинную деятельность.

Проверка

В операционной поступающая информация не всегда является надежной. Большинство данных мониторинга неинвазивны, косвенны и подвержены артефактам. Даже непосредственные клинические наблюдения, такие как визуальное наблюдение или аускультация, могут толковаться неоднозначно. Могут возникать и быстро исчезать короткие периоды точной индикации, исправляющие помехи. Показания должны быть проверены, прежде чем врач отреагирует на них, в целях предотвращения начала необдуманных действий, которые могут иметь серьезные последствия. Процесс проверки проводится с использованием различных методов, показанных в Табл. 6-7.

Следует отметить, что если есть сомнения, то всегда надо предполагать, что пациент находится в зоне риска, и что этот показатель реален («исключить наихудший случай»). Предположение, что это технический артефакт, должно быть последним.

Знание того, когда и как верифицировать данные, является хорошей иллюстрацией стратегического знания (метапознания). Например, анестезиолог должен решить, при каких условиях полезно потратить время, внимание и энергию на создание новых источников информации (например, поставить катетер в легочную артерию) в середине операции вместо того, чтобы полагаться на более косвенные источники информации, которые уже имеются.

Табл. 6-7 Методы верификации критического наблюдения

Метод	Объяснение, пример
Повторение	Наблюдение или измерение повторяются для исключения временных ошибочных значений (например, артефакты движения при неинвазивном измерении артериального давления)
Проверка информации тренда	Короткие тренды просматривают на предмет правдоподобности нынешних значений. Тренды физиологических параметров почти всегда описываются «кривыми линиями», а не «ступеньками»
Наблюдение за дополнительным каналом	Проверяется существующий дополнительный канал (инвазивное АД и АД, измеренное манжетой, или ЧСС из ЭКГ и пульсоксиметра)
Корреляция	Многие связанные (но не дополнительные) переменные коррелируют для определения правдоподобности непонятного параметра (например, если ЭКГ-монитор показывает ровную линию и «асистолию», но инвазивное артериальное давление показывает «волны»)
Активация нового устройства мониторинга	Вводится новый метод мониторинга (например, установка катетера в легочную артерию). Это также добавляет другой параметр для метода «корреляция».
Повторная калибровка прибора или тестирование его функции	Проверка качества и достоверности измерений и тестирование его функций (например, детектор CO_2 (капнограф) не показывает значений, анестезиолог может сам выдохнуть в него, чтобы убедиться, работает ли прибор). Наблюдение за дополнительным каналом может также помочь верифицировать значения (см. выше).
Переустановка прибора	Если есть сомнения в функции устройства, можно ввести совершенно новый датчик или другое устройство приема
Вызов помощи	Если решение остается неясным, нужно как можно раньше попросить о помощи, чтобы получить второе мнение от другого обученного персонала

Распознавание проблемы

Анестезиологов учат важности непрерывного наблюдения за мониторами и окружающей обстановкой, но они должны использовать эти наблюдения для того, чтобы решить, будет ли ведение пациента гладким или возникнут проблемы. Если проблема обнаружена, то она должна быть решена, согласно ее особенностям и важности. Этот процесс распознавания проблемы (также известный как оценка ситуации) является центральной особенностью нескольких теорий познания в сложных динамических областях.[144,250-252]

Распознавание проблемы включает в себя подбор серии окружающих сигналов к известным схемам, которые приводят к определенным типам проблем. При анестезии наблюдаемые показатели весьма неопределенные, доступные источники информации не всегда могут раскрыть существование проблемы, и даже если они это делают, они не могут определить ее особенностей или происхождения.

Westenskow и колл.[253] экспериментировали с интеллектуальными системами сигнализации тревог в свете распознавания проблемы. В этом эксперименте испытуемые были уже предупреждены о существовании проблемы тревогой, чтобы они могли сразу же фокусировать свое внимание специально на источнике информации, касающемся вентиляции. В 11 случаях неисправность не удалось обнаружить, но была успешно выполнена компенсация неисправности, как описано в следующих параграфах.

Уровень управляющего контроля позволяет принять решение при отсутствии четко определенного совпадения признаков или «диагноза». Анестезиологи и другие лица, быстро принимающие решения, используют стратегии приближения (approximation strategies) для управления этими неоднозначными ситуациями; психологи называют такие стратегии *эвристиками*.[254] Одна эвристика предназначена для отнесения происходящего к одной из нескольких «родовых» проблем, каждая из которых может указывать на множество различных причинных состояний. Другая делает ставку на единственный диагноз (частотное «угадывание»[239]), изначально выбирая наиболее вероятный вариант. В ходе предоперационного планирования анестезиолог может регулировать ментальный «индекс подозрения» для распознавания некоторых специфических проблем, ожидаемых для конкретного пациента или хирургической процедуры. Анестезиолог должен также решить, объясняет ли основной диагноз все полученные данные, или эти данные могут быть вызваны несколькими причинами. Это решение важно, потому что излишние попытки уточнения диагноза могут быть очень затратными в плане распределения внимания. Напротив, поспешный диагноз может привести к неадекватной или ошибочной терапии.

Использование эвристики типично для опытных анестезиологов и часто приводит к значительной экономии времени при решении проблем. Однако это палка о двух концах. На решении проблемы могут серьезно отразиться как частая игра с диагнозами, так и неадекватное зацикливание исключительно на ожидаемых проблемах, когда эти «ставки» не окупаются и если повторная оценка компонента основного процесса не исправит ситуацию.

Прогнозирование будущих состояний

Проблемы должны быть оценены с точки зрения их значимости для будущего состояния пациента.[144,250] Проблемы, которые уже стали критическими или которые могут быть предсказуемо вовлечены в критические инциденты, получают наивысший приоритет. Прогнозирование будущих состояний также влияет на планирование действий путем определения временных границ, необходимых для их выполнения. Cook и соавт.[255] описали инциденты, «идущие наперекосяк» потому, что будущее состояние пациента не было должным образом учтено, хотя ранние проявления проблемы уже были очевидны.

Из исследований в области психологии также известно, что человеческий разум не очень удовлетворяет требованиям прогнозирования будущих состояний, особенно если они меняются нелинейным образом.

При подобных обстоятельствах, которые не являются редкостью для физических систем, таких как человеческое тело, скорость изменений почти неизменно недооценивается, и люди удивлены исходом.[43] Медленная, но постоянная и длительная кровопотеря во время операции у ребенка может приводить к незначительным или неуловимым изменениям гемодинамики в течение определенного периода времени, пока не приведет к быстрой декомпенсации. Если не были обнаружены слабые признаки развивающейся проблемы, может показаться, что последовавшая катастрофа наступила «внезапно».

Принятие решений

Как должен реагировать опытный анестезиолог, распознав проблему? Классическая парадигма принятия решения ставит задачу тщательного сравнения данных с различными причинными гипотезами, которые могут объяснить их.[39] Затем следует тщательный анализ всех возможных действий и решений проблемы. Этот подход, хоть и мощный, достаточно медленно и не очень хорошо работает с неоднозначными или недостаточными данными. В сложных, динамических областях, таких как анестезиология, многие проблемы требуют «принятия решений в условиях неопределенности»[233,256] с быстрыми действиями, чтобы предотвратить «резкий каскад с катастрофически неблагоприятным исходом». Для этих проблем процесс получения решения через формальное дедуктивное рассуждение от «первопричин» является слишком медленным.

Предварительно скомпилированные (заготовленные) ответы и абстрактное мышление

В сложных, динамичных областях первоначальные ответы экспертов на большинство событий отталкиваются от предварительно скомпилированных правил или планов реагирования на распознанную проблему.[239] Этот метод именуется «принятием решения на основе распознавания»,[236,257] поскольку, как только случай распознан, ответ известен. В области анестезиологии эти «ответы» обычно приобретаются исключительно через личный опыт, хотя есть растущее осознание того, что должны быть разработаны протоколы критических реакций, которым надо систематически обучать. Отмечено, что опытные анестезиологи производят пересмотр, повторную компиляцию и мысленную репетицию этих ответов, основанных на состоянии больного, на хирургической процедуре и на ожидаемых проблемах.[268] В идеале скомпилированные ответы для часто возникающих проблем быстро извлекаются и надлежащим образом выполняются. Когда точная природа проблемы неясна, можно применить набор универсальных типовых ответов, соответствующих ситуации. Например, если обнаружена проблема с вентиляцией, анестезиолог может перейти на ручную вентиляцию с более высоким F_IO_2, пока проводится дополнительный диагностический поиск. Однако эксперименты, включающие только наблюдение (screen-only)[258] и использование реалистичных симуляторов[109,143,259,260], продемонстрировали, что даже опытные анестезиологи показывают значительные различия при использовании процедуры ответа на критические ситуации. Это открытие навело исследователей на мысль о необходимости систематической тренировки реагирования на критические ситуации на основе симуляционного обучения.[109,226,261-263]

Даже идеальное использование предварительно скомпилированных ответов обречено на неудачу, если не предположить причину проблемы или когда проблема не реагирует на обычные действия. Нельзя провести совершенную анестезию, используя только скомпилированные процедуры из «поваренной книги». Даже когда требуется

быстрое реагирование, параллельно с заготовленными ответами должно существовать абстрактное рассуждение о проблеме с использованием фундаментальных медицинских знаний. Это подразумевают поиск аналогий высокого уровня[239] или истинного дедуктивного рассуждения с помощью глубоких медицинских и технических знаний и тщательного анализа всех возможных решений. Анестезиологи, управлявшие кризисом в симулированной среде, связали свои заранее скомпилированные действия с абстрактными медицинскими представлениями.[258] Непонятно, являлось ли это всего-навсего самооправданием, в противоположность истинному абстрактному мышлению; к тому же смоделированные кризисы, с которыми они сталкивались, не требовали нестандартных абстрактных решений. В то же время степень абстрактного мышления, необходимого для достижения оптимального управления интраоперационным кризисом, неизвестна.[113,226,256]

Выполнение действия (принятие мер)

Отличительной чертой анестезиологической практики является то, что анестезиологи не просто пишут назначения в карту пациента; они напрямую вовлечены в реализацию задуманных действий.

Хотя такое непосредственное участие имеет много преимуществ в виде оперативности и маневренности, оно также несет в себе риски. Само действие может захватывать все внимание анестезиолога и являться отвлекающим фактором. И это отдельная проблема, если приходится прерывать или временно приостанавливать другие задачи. «Проспективная память» для завершения этих задач может быть стерта. (Более подробное объяснение проспективной памяти см. ниже.) В дополнение анестезиолог, который выполняет манипуляцию, сильно отклоняется от выполнения других задач, как было продемонстрировано в нескольких психологических работах и исследований по бдительности, описанных ранее.

Ошибки, возникающие при исполнении задачи, называются «***случайные ошибки***» (slips), которые отличаются от ошибок при выборе действия, обозначаемых как «***грубые ошибки***» (mistakes).[238] Случайные ошибки – это действия, которые не были запланированы, такие как поворот ручки в неправильную сторону и замена шприца. Таким образом, в исследованиях по критическим инцидентам[185,264] и гарантиям качества, когда описывали «технические ошибки» при использовании оборудования, имели в виду случайные ошибки, тогда как термин «осуждаемые ошибки» относился к грубым ошибкам. Частный тип ошибки исполнения, называемый «ошибочный выбор режима» (mode error),[238] становится более частым во всех областях, связанных с использованием микропроцессорного инструментария и оборудования.[227]

При «ошибочном выборе режима» действия, подходящие для одного режима прибора, неверны для другого. Примером в анестезиологии может служить переключатель «мешок/вентилятор» в дыхательном контуре, который выбирает между двумя режимами вентиляции. Отсутствие активации вентилятора, когда нужен «режим вентилятора», может быть катастрофическим. Ошибка выбора режима также может возникать при мониторинге или аппаратном введении препаратов, если разные функции выводятся на один и тот же дисплей или назначение кнопок зависит от выбранного режима.

Прежде всего, вопросы опасных случайных ошибок исполнения могут быть решены за счет разработки безопасного оборудования[57] с механическим предотвращением некорректных действий. Например, новое анестезиологическое оборудование имеет механизмы внутренней блокировки, которые механическим способом предотвращают одновременное введение более чем одного ингаляционного анестетика. Другие блокировки механически исключают формирование газовой смеси, содержащей менее 21% кислорода.

Освещение некоторых очень сложных вопросов, касающихся взаимодействия «человек-машина» и ситуаций, когда технология влияет на поведение в сложных условиях лечения пациента, не входит в задачи этой главы. Вот другие публикации, касающиеся этих вопросов.[27,29,31-35,37,38,227,265]

Повторная оценка и контроль ситуации

Чтобы справиться с быстрыми переменами и бездной диагностических и лечебных сомнений, наблюдаемых во время анестезии, основной процесс должен содержать неоднократную переоценку ситуации. Таким образом, шаги переоценки возвращают анестезиолога к этапу наблюдения в основном процессе, но со специфической оценкой в уме, как показано в Блоке 6-7 в 12-м ключевом пункте CRM «Проводите неоднократную переоценку».

Процесс постоянного оценивания ситуации и мониторинга эффективности выбранного действия называется «осознанием ситуации».[250-252,266,267] Осознание ситуации является очень интересной и важной темой при анализе производительности и причин ошибок.[144,268,269] В анестезиологии имеется обзор проблем, касающихся осознания ситуации.[144]

Управление и координация основного процесса

Эмпирические исследования четко продемонстрировали, что необходимо разделять свое внимание между когнитивными уровнями, задачами и зачастую между проблемами. Столь интенсивные нагрузки на внимание анестезиолога могут легко заполнить все доступные ментальные ресурсы. Поэтому анестезиолог должен соблюдать баланс между быстродействием на каждое незначительное отклонение (которое требует много внимания) и принятием более консервативной «выжидательной» позиции. Этот баланс должен постоянно сдвигаться между этими двумя крайностями при изменении ситуации. Однако во время имитации кризисных ситуаций некоторые практикующие врачи с большой неохотой переключались с «работы в обычных условиях» на «аварийный режим», даже когда были обнаружены серьезные проблемы. Отклонение в сторону «подожди-посмотри» является той ошибкой, которая может стать катастрофичной.

В дополнение к основным объектам внимания анестезиолога операционная полна отвлекающих факторов. Обычные события, такие как поворот операционного стола или перекладывание пациента, отвлекают внимание анестезиолога от решения его основных задач. Среди отвлекающих факторов шум является преобладающим, достигая пиковых уровней, превышающих звуки шоссе. Практикующие врачи отмечают, что ложные тревоги от мониторов и другого оборудования являются крайне отвлекающими.[279-281] Другие отвлекающие факторы включают параллельный учебный процесс,[278] входящие телефонные звонки, фоновую музыку и разговоры с персоналом операционной. Опытные анестезиологи регулируют отвлекающие факторы, избавляясь от них, когда идет высокая

рабочая нагрузка, и позволяя им возникать в случаях, когда загруженность низкая (для повышения морального и командного духа).

Активное управление рабочей нагрузкой

Одним из главных аспектов стратегического контроля над вниманием является активное управление рабочей нагрузкой. Вместо того, чтобы пассивно работать с возрастающей и снижающейся нагрузкой, анестезиолог активно управляет этим процессом. Schneider и Detweiler[163] и Gopher (Конференция по ошибкам человека в анестезиологии, 1991) описали теоретические основы различных стратегий управления рабочей нагрузкой. Некоторые исследователи специально адресовали эти стратегии анестезиологии.[226,228] Анестезиолог активно управляет нагрузкой, используя следующие методики.

Избегание ситуаций высоких нагрузок

Опытные врачи могут выбрать методики и планы, которые снижают рабочую нагрузку (особенно при ограничении личных и командных ресурсов), даже если эти планы будут несколько уступать с технической точки зрения. Например, если анестезиолог один, он может отказаться от использования высоких технологий, трудоемких в использовании, таких как транспищеводная эхокардиография, поскольку правильное ее применение влечет высокую нагрузку.

Распределение рабочей нагрузки во времени

Анестезиолог может подготовиться к выполнению будущих задач, когда текущая нагрузка низкая (преднагрузка), и может отложить низкоприоритетные задачи при высокой рабочей нагрузке (разгрузка). То дело, которое предполагает значительный объем рабочей нагрузки при подготовке, такое как внутривенные инфузии, часто готовят до начала анестезии. Многозадачность также является способом распределения работы во времени. Каждая задача состоит из нескольких подзадач, каждая из которых имеет ограниченный срок выполнения. Поскольку каждая из этих подзадач не требует постоянного пристального внимания, они могут чередоваться с фиксированной суммой внимания (многоканальность, распараллеливание). Объединенные задачи должны быть запланированы и скоординированы в режиме реального времени на уровне управляющего контроля.

Распределение рабочей нагрузки между персоналом

Когда рабочая нагрузка не может быть распределена во времени, но доступны дополнительные ресурсы, задачи могут быть распределены между ними. Некоторые ресурсы являются внутренними по отношению к анестезиологу, а другие требуют дополнительного персонала. Например, один анестезиолог может одновременно вентилировать больного вручную, оценивать сердечный ритм и обсуждать лечение пациента с хирургом. Но один анестезиолог не может одновременно вводить катетер в легочную артерию и продолжать вентилировать пациента вручную. Если эти задачи нужно решать одновременно, их должны выполнять разные люди.

Изменение характера задачи

Характер задач не является фиксированным. Иногда операцию и анестезию можно отложить или прервать. Задачи могут быть выполнены по разным стандартам; если стандарт облегченный, то необходимая для его выполнения нагрузка уменьшается. Например, при массивной кровопотере анестезиолог концентрируется на введении крови и растворов кровезаменителей, а также на мониторинге артериального давления. В таких случаях менее важные задачи, такие как ведение наркозной карты, сознательно откладываются для уменьшения рабочей нагрузки. Допустимые границы артериального давления при этом будут расширены.

Выбор действия и планирование

Во время проведения анестезии может быть множество задач, каждая из которых, по сути, необходима, но которые нельзя выполнить все сразу. Симулированные ситуации показали, что анестезиологи порой испытывают трудности оптимального выбора, планирования и расписания действий. Анестезиолог должен рассмотреть следующие моменты:

1. Для выполнения действий необходимы те или иные предварительные условия (например, невозможно измерить сердечный выброс методом термодилюции, если не установлен катетер в легочной артерии).
2. На планируемые действия могут быть наложены ограничения (некоторые действия несовместимы с другими аспектами ситуации; например, невозможно проверить диаметр зрачков, когда голова полностью обложена операционным бельем).
3. При выборе между возможными методами лекарственной терапии решающую роль часто играют побочные эффекты.
4. Быстрота и легкость применения предлагаемого действия являются важными факторами; те, которые легко и быстро выполняются, более предпочтительны, чем те, которые требуют больше времени, внимания и мастерства.
5. Вероятность успеха действий часто противопоставляется быстроте и простоте реализации (при некоторых обстоятельствах более высокая вероятность успеха оправдывает затраты времени, внимания и ресурсов, необходимых для реализации действий).
6. Надо принимать во внимание обратимость действия и цену ошибки, с предпочтением быстро обратимого действия необратимому, особенно в случаях, когда потенциальные побочные эффекты являются значимыми.
7. Нужно учитывать затратность действия с точки зрения внимания, ресурсов и денег.

Эксперты в других сложных динамических областях (в частности смена операторов реактора и начальники пожарной команды) были обследованы[282] на проведение мысленного моделирования действий для определения наличия скрытых дефектов в их планах. И анестезиологам было предложено[228] мысленно заранее репетировать план развития ситуации, но качество, с которым это делается, в настоящее время неизвестно. Поскольку большинство действий может выполняться постепенно, как при титровании лекарств малыми дозами, неблагоприятные последствия часто могут быть обнаружены только с помощью неоднократной переоценки.

Управление ресурсами

Управлением ресурсами называется способность анестезиолога командовать и контролировать все имеющиеся

в наличии ресурсы, как для проведения запланированной анестезии, так и при реагировании на проблемы, которые возникают после. Другая концепция впервые была описана для авиации, но применима в равной степени и к анестезиологии; см. один из предыдущих разделов по ключевым пунктам CRM. Управление ресурсами включает в себя преобразование знаний того, что надо сделать, в эффективную деятельность команды с учетом ограничений сложных и плохо структурированных доменов операционной, палаты пробуждения и отделения интенсивной терапии. Управление ресурсами, безусловно, требует командной работы и координации бригад. Для анестезиолога недостаточно знать, что делать, или даже способности выполнить каждую задачу самостоятельно. Анестезиолог может много сделать в данный момент, но есть некоторые задачи, которые могут быть выполнены только другим квалифицированным персоналом (например, лабораторные анализы, рентгенография). Когда нагрузка от задачи превышает доступные ресурсы, анестезиолог должен попросить помощи и распределить задачи среди присутствующих. Многие вопросы, касающиеся оптимального управления ресурсами и координации бригад, пока не слишком хорошо поняты и находятся на стадии активного исследования учеными и экспертами во многих сложных и динамичных отраслях.[24,115-117,283-285]

Исследования в области авиации уже продемонстрировали, что большая часть авиакатастроф связана с неумением некоторых членов экипажей с правильными техническими навыками эффективно управлять ресурсами экипажа.[186] Отличительные признаки управления ресурсами, взятые из этих наблюдений, подробно обсуждались ранее в разделе о ключевых моментах CRM.

Динамическое определение приоритетности задач

Для решения проблемы управления ресурсами при кризисе в анестезиологии используется сложное моделирование с привлечением большого числа персонала. Хотя данные этих симуляций являются предварительными, они выявили, что весомыми компонентами неоптимального управления симулированным кризисом были именно плохие управляющий контроль и управление ресурсами.[260] Другими словами, подобно летчикам, анестезиологи имели знания и технические навыки для лечения пациента, но они не могли правильно управлять ситуацией для достижения успеха (отсюда термин CRM-навыки или нетехнические навыки). В авиации такие ситуации часто приводили к тому, что называется «управляемый полет на столкновение с землей».

Проспективная память

Проспективная память описывает способность человека запоминать действие, которое надо совершить в будущем.[270] Она особенно склонна нарушаться при наличии параллельных задач и перерывах в работе. Прерывание задуманных или осуществляемых в настоящее время задач часто происходит в повседневной жизни и также описано у летчиков и авиадиспетчеров.[271-275] При анестезии, например, если анестезиолог временно приостанавливает вентиляцию (скажем, чтобы выполнить рентгеновский снимок), мысль о перезапуске вентилятора зависит от проспективной памяти и может быть легко забыта. Chisholm и соавт. провели исследование в отделении неотложной помощи и следили за «прерываниями» и «перерывами в задаче». Они обнаружили, что за 3-часовой период врач неотложной помощи имел более 30 прерываний (остановок в работе) и более чем 20 перерывов в задаче. Вполне вероятно, что аналогичные результаты можно найти в отделении интенсивной терапии.[276]

Различные методы могут сохранить «отпечаток» намерения в проспективной памяти. Можно использовать визуальные или звуковые напоминания (физиологические тревоги монитора часто служат этой цели, как намеренно, так и нет), хотя эффективность таких методов может оказаться меньше, чем можно было бы ожидать. Можно использовать специальные действия, чтобы обозначить, что есть важное дело, про которое надо помнить, например, оставить свой палец на выключателе вентилятора.

Ошибка зацикливания

Отсутствие переоценки, неадекватная адаптация плана, или потеря понимания ситуации может привести к виду ошибки человека, который называют *ошибка зацикливания (fixation error)*.[131,132] Ошибка зацикливания была описана всеми исследователями, которые проводили экспериментальные работы по изучению ответов анестезиологов в необычных ситуациях.[259,260,277] Избегание ошибок зацикливания в области анестезиологии является 9-м ключевым пунктом CRM и описано в разделе о ключевых моментах CRM.

Рискованное отношение к делу

Ваше отношение к делу является важным компонентом ваших возможностей, который может влиять на качество работы так же сильно, как физиологические факторы, влияющие на работоспособность. Психологи, изучающие рассуждения авиаторов, определили пять типов рискованных подходов как особенно рискованных и разработали специфические «мысли-противоядия» для каждого из них.[195] Эти позиции, имеющие отношение к анестезиологии, представлены в Табл. 6-8. Психологи в авиации инструктируют пилотов проговаривать мысли противодействия, как только они поняли, что встали на опасный путь.

Позиции «***неуязвимости***» и «***стремления к самоутверждению***» особенно опасны для анестезиологов. Они

Табл. 6-8 Примеры рискованного поведения и методы противодействия

Рискованный подход	Методы противодействия
Отрицание авторитетов: «Не говорите мне, что делать. Правила – для кого-то другого!»	«Надо следовать правилам. Обычно они правильны».
Импульсивность: «Делай что-нибудь, быстро – все что угодно!»	«Не так быстро. Сначала подумай».
Неуязвимость: «Этого не может случиться со мной. Это просто обычный случай».	«Это *может* случиться со мной. Серьезные проблемы могут развиться в самых обычных случаях».
Бравада: «Я покажу вам, что я это смогу. Я могу интубировать трахею любому».	«Рисковать глупо. Необходим план на случай неудачи».
Пассивность: «Зачем это использовать? Я не руковожу этим. Это проблема хирурга».	«Я не бесполезен. Я могу внести изменения. Всегда можно попробовать что-то еще, что может помочь».

усугубляются под давлением обстоятельств в большинстве случаев, когда мало времени, нет возможности отмены операции и меньше возможностей для предоперационной оценки. Ощущение, что катастрофа «не может случиться со мной» и что идеальное исполнение сможет предотвратить стихийное бедствие, может привести к легкомысленному поведению и плохому планированию. Это, в свою очередь, может отодвинуть границы, когда аномальные данные выявляют проблему, приводя таким образом к другому типу ошибки зацикливания – «все в порядке». В 1984 г. Cooper[278] писал об исследованиях критических инцидентов в анестезиологии следующее:

Пожалуй, самой коварной опасностью анестезии является ее относительная безопасность. Сам по себе анестезиолог редко в среднем будет ответственен за серьезные ятрогенные осложнения. Наше впечатление от процесса сбора инцидентов таково, что самые, казалось бы, незначительные ошибки не воспринимаются серьезно и что управление рисками зависит почти исключительно от способности анестезиолога реагировать безошибочно и должным образом каждый раз, когда возникает проблема.

Изучение человеческого фактора является для анестезиолога наиболее мощным инструментом для защиты пациента. Однако планирование избегания катастрофы, скорее всего, будет более успешным, чем борьба с ее последствиями.

Задачи анестезиолога

Исследование сложной рабочей среды, как правило, начинается с анализа задач (обзоры этой методики были опубликованы в журнале *Human Factors*[286]). Для начала можно выполнить абстрактный анализ целей работы и условий, а затем вывести задачи, необходимые для достижения целей. Или же можно понаблюдать, что конкретно обученные врачи действительно используют в своей работе, и классифицировать эти действия в элементы задачи. Часто эти методики сочетаются. В этом разделе задачи анестезиолога теоретически исследуются, а затем рассматривается эмпирический подход к анализу задач. В анестезиологическом обеспечении есть две четко различимые фазы: (1) предоперационная оценка, планирование и подготовка и (2) проведение анестезии и послеоперационное наблюдение.

Предоперационная оценка и планирование

Есть лишь немногочисленные данные о том, насколько хорошо анестезиологи выявляют существенные детали в состоянии пациентов путем сбора анамнеза и физикального осмотра (см. Гл. 34). Частым организационным препятствием для оценки задач анестезиолога является сложность получения предыдущих медицинских записей о пациенте. Была выявлена относительно плохая способность анестезиологов выбирать соответствующие лабораторные анализы. Roizen и соавт.[287] заявили следующее:

Даже когда врачи соглашаются с тем, чтобы уменьшить число анализов, и опираются в их выборе на данные, представленные в истории болезни и полученные при физикальном обследовании, используя лишь специфические и согласованные критерии, они по-прежнему делают удивительное количество ошибок при назначении анализов. Приблизительно 30-40% больных, которые должны иметь определенные анализы… не имеют их, а у 20-40% пациентов, которым эти анализы не нужны, они выполняются.

Roizen высказывался за автоматизацию порядка анкетирования пациентов и выбора лабораторных анализов и участвовал в разработке подобных коммерческих устройств. Позволят ли эти устройства, в сочетании с наблюдением за пациентами с медицинскими проблемами, повысить эффективность и точность предоперационной оценки, еще предстоит определить. По способности интерпретировать ЭКГ и рентгенограммы анестезиологи также уступают специалистам в этих областях. Насколько этот фактор влияет на выбор плана анестезии или результаты лечения пациентов, неизвестно.

План анестезии

При разработке плана анестезиолог использует предоперационную оценку пациента для определения соответствия технических требований хирургического вмешательства физиологическим характеристикам психического и физического состояния пациента и доступным технологическим ресурсам. Обычно план анестезии содержит несколько элементов. Например, план общей анестезии включает в себя альтернативные варианты, касающиеся индукции анестезии, обеспечения проходимости дыхательных путей и надлежащей вентиляции, поддержания анестезии, выхода из анестезии и послеоперационного обезболивания. Для безопасного лечения пациента квалифицированное планирование является столь же важным, как и искусное исполнение. Если при планировании упустить значимые особенности ситуации, это может сделать больного уязвимым независимо от того, как хорошо будет реализован этот план.

Технические требования для большинства хирургических вмешательств хорошо известны. Большинство больных не имеют медицинских проблем, которые могут значимо изменить план анестезии, хотя Gibby и соавт.[288] обнаружили, что 20% амбулаторных пациентов, большинство из которых имели физическое состояние классов ASA 1 или 2, установленное по истории болезни и при обследовании, потребовали изменения «стандартного» плана анестезии. Когда процедура является новой или сложной, когда пациент имеет серьезное основное заболевание или когда отсутствуют необходимые ресурсы, для определения физиологических объемов анестезиологического пособия необходимо творческое планирование. Обычные планы анестезии могут быть изменены или объединены для разработки компромиссного плана для лучшего соответствия целям и условиям ситуации.

Хотя преподаватели-анестезиологи обычно критикуют планы анестезии своих резидентов, а способность к планированию оценивается при сдаче устного экзамена в Американском совете анестезиологов, процесс построения плана анестезии очень мало изучен. Максимум существующей литературы по предоперационному планированию концентрируется только на медицинских и физиологических аспектах основных заболеваний и вариантах анестезии при них.

Предварительная подготовка и проверка оборудования

После разработки плана анестезиолог должен подготовить рабочее место. Это включает в себя получение необходимого оборудования и расходных материалов, подготовку систем для проведения инфузии, подготовку шприцев с необходимыми лекарствами, и проведение предварительной проверки оборудования жизнеобеспечения (см. Гл. 38). Анестезиологи с этими задачами справляются не лучшим образом. Buffington и соавт.[289] показали, что только 3% анестезиологов, оценивая анестезиологическое оборудование, смогли определить все пять из смоделированных неисправностей; большинство врачей нашло только две из пяти. Почти 30% пропустили такие крупные неполадки, как отсутствие дисков обратных клапанов в дыхательном контуре или то, что баллоны с закисью азота и кислородом поменяли местами (это стало возможным благодаря ошибке в системе невзаимозаменяемых газовых разъемов).

Управление по пищевым продуктам и медикаментам (FDA) совместно с ASA, Фондом безопасности анестезиологического пациента (APSF) и экспертами из научных кругов и промышленности разработали ряд рекомендаций для проверки анестезиологического оборудования.[290] Эта контрольная карта была широко распространена ASA и APSF. Однако было обнаружено, что использование этой процедуры оставалось на минимальном уровне, и врачи совершенно по-разному проводят предварительную проверку. Недавнее исследование[291] было направлено на сравнение проверки анестезиологического оборудования практикующими врачами с использованием протокола FDA и без него. Большую часть неполадок обнаружили лишь 50% участников (или меньше) независимо от используемой процедуры проверки.

Только для одной неполадки, сбоя системы защиты соотношения кислорода и закиси азота, FDA зарегистрировало значительные преимущества предлагаемой контрольной карты; при ее использовании частота выявления выросла до 65%. Интересно, что 34% из тех ошибок, которые не были обнаружены, были пропущены теми врачами, которые правильно ответили на три из трех письменных тестовых вопросов по поводу этих неисправностей. Это говорит о том, что, хотя частично недостаток качества работы может быть связан с недостатком знаний, значительную долю составляет неспособность применять абстрактные знания к практическому выполнению проверки оборудования.

Есть много критических замечаний в адрес оригинальной контрольной карты, особенно к ее сложности.[292] Упрощенная версия этой контрольной карты была опубликована FDA в 1994 г.[293] Изучение нового варианта, однако, не показало существенного эффекта от его использования, и низкий уровень обнаружения неисправностей оборудования (около 50%) вызывает беспокойство.[294] В другом исследовании анестезиологи, использовавшие интерактивный электронный лист проверки (разработанный Blike и Biddle), улучшили показатели выявления «простых недостатков», но все еще пропускали большую долю «сложных».[295] В недавнем исследовании, проведенном на симуляторе, при измерении влияния усталости на производительность показано, что испытуемые, как отдохнувшие, так и уставшие, опускают значительную часть проверки оборудования.[178]

Контрольные карты критических инцидентов

Одним из аспектов подготовки является рассмотрение возможных чрезвычайных ситуаций и мысленная репетиция управления ими. Другим подходом является готовность и способность использовать контрольные карты критических инцидентов. Например, Управление по делам ветеранов разместило аварийные контрольные карты на пластиковых ламинированные плакатах в каждой операционной 105 стационаров (Рис. 6-11 и Блок 6-10 на примере «анафилаксия»). Другие аварийные контрольные карты доступны в электронном виде.[296,297] Несмотря на эти успехи, использование аварийных контрольных карт до сих пор не стало обычной частью культуры лечебной работы.

Выполнение и адаптация планов

Планы анестезии являются динамическими. Анестезиолог должен контролировать выполнение плана и должен адаптировать его в ответ на динамично меняющиеся события. Ключевыми особенностями данной задачи являются (1) проверка достижения целевых ориентиров и (2) реактивная адаптация планов. Они схематично показаны на Рис. 6-12. В различных точках анестезии имеются важные целевые ориентиры, которые должны быть достигнуты, чтобы сохранить первоначальный план в неизменном виде. Если ориентир не достигнут, анестезиолог должен решить, стоит ли отложить следующее действие в цепочке, изменить план или приостановить или приостановить (прервать) операцию и анестезию. В некоторых случаях ориентиры ясны заранее, в то время как в других они являются предположительными (имплицитными).

Анестезиолог должен также реагировать на большое количество других нештатных ситуаций, некоторые

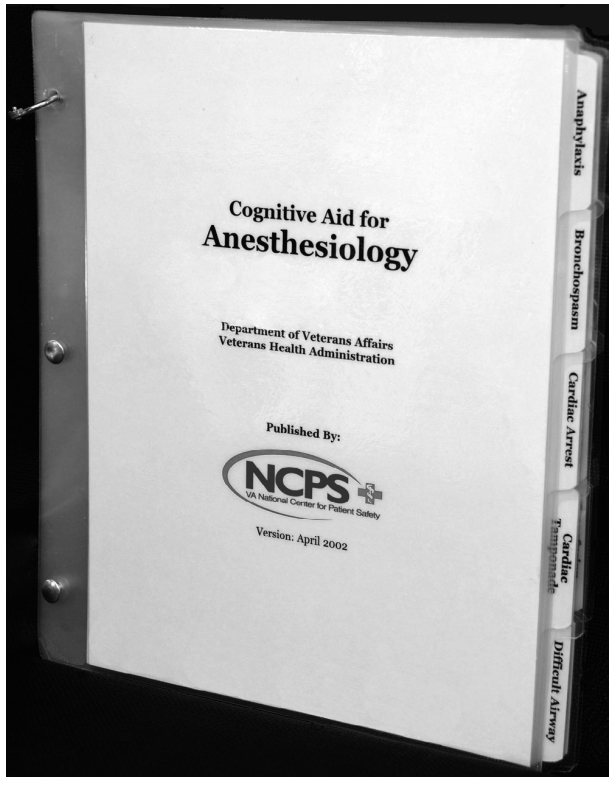


Рис. 6-11 Контрольные карты Национального центра безопасности пациента Администрации по делам ветеранов (VA NCPS). Пример информационно-познавательного пособия дан по анафилаксии в Блоке 6-10

Блок 6-10 Пример контрольной карты (анафилаксия) из пособия

ПРОЯВЛЕНИЯ

Кардиальные

- Гипотензия (может быть единственным признаком анафилаксии у анестезированного пациента)
- Сердечно-сосудистый коллапс
- Легочная гипертензия
- Аритмии/тахикардия

Респираторные

- Бронхоспазм
- Повышенное пиковое давление на вдохе (высокий PIP)
- Гипоксемия
- Отек легких
- Стридор, отек гортани

Кожные

- Сыпь, покраснение, крапивница, ангионевротический отек (отек Квинке)
- У пациента в сознании признаки и симптомы включают:
- головокружение, снижение уровня сознания, одышку и/или чувство стеснения в груди, кожный зуд

НЕМЕДЛЕННЫЕ ДЕЙСТВИЯ

- Прекратить введение любого вероятного антигена (например, антибиотиков, мышечных релаксантов, крови) – трансфузионная реакция
- В отсутствие любой другой похожей причины рассмотреть *аллергию на латекс*
  - Удалить все источники латекса, контактирующие с пациентом
  - Хирургические перчатки
- Поддерживать проходимость дыхательных путей и обеспечение оксигенации и вентиляции
  - Повышение FIO_2 до 100%
- Если аллергическая реакция тяжелая, то максимально быстро интубировать
  - Дыхательные пути и гортань могут быть очень отечными
- Информировать хирургов
  - Рассмотреть вопрос о прекращении операции
- Увеличить объем циркулирующей жидкости; убедиться в адекватности венозного доступа
  - Может потребоваться немедленное массивное вливание растворов (много литров кристаллоидов)
- Вводить эпинефрин внутривенно
  - Эпинефрин является препаратом выбора для лечения тяжелой анафилаксии
    - При гипотензии и бронхоспазме 10-50 *мкг* по нарастающей; при необходимости повторить с увеличением дозы
    - При сердечно-сосудистом коллапсе использовать дозы как для расширенной сердечно-легочной реанимации (500-1000 *мкг* болюсно); при необходимости повторить с увеличением дозы
- Лечить бронхоспазм при его наличии
  - Ввести ингаляционные бронходилятаторы
    - Альбутерол: начальная доза 4-8 дозированных вдохов
    - Зависит от устройства и способа доставки, может потребоваться увеличение дозы любого аэрозольного препарата, который будет вводиться через эндотрахеальную трубку

из которых могут быть предсказаны заранее на основании истории болезни пациента и вида оперативного вмешательства, в то время как другие не могут быть спрогнозированы. Входящие потоки данных необходимо постоянно и тщательно проверять (см. «патрульные машины» на Рис. 6-12), чтобы определить, появилась ли ожидаемая или неожиданная нештатная ситуация. Если да, то существующий план может быть изменен. Поскольку планы изменяются, все последующие действия могут свести на нет другие аспекты предыдущего плана, таким образом, требуя дальнейшей адаптации плана. В некоторых случаях даже первоначальные цели плана анестезии должны быть адаптированы.

Частота событий, требующих активного вмешательства анестезиолога

Предшествующий анализ (Рис. 6-12) предполагает, что анестезиологи должны быть готовы реагировать на динамично меняющиеся обстоятельства. Как часто возникает это требование? В многоцентровом исследовании общей анестезии (the Multicenter Study of General Anesthesia)[298] 86% пациентов имели по крайней мере один нежелательный исход. Хотя в большинстве случаев ситуации были малозначительными и не наносили вреда здоровью пациента, более 5% пациентов имели одно или более серьезных осложнений, «потребовавших значимой терапии с полным восстановлением или без него». Такая частота, вероятно, является нижней границей серьезных инцидентов, поскольку критерием исключения из исследования являлся прием тяжелобольных пациентов или экстренных операций, для которых вероятность серьезных проблем, требующих вмешательства, *a priori* будет ожидаемо высокой.

В другом исследовании по последствиям осложнений, которые определяются как «нежелательные, неожиданные и могущие привести как минимум к умеренному проценту смертности», Cooper и соавт.[299] нашли, что такие события наблюдались у 18% пациентов либо в операционной, либо в палате пробуждения, и 3% всех случаев были вовлечены в «серьезные» осложнения. Эти цифры также, вероятно, являются нижним пределом, поскольку по техническим причинам в исследование не включались больные, которых непосредственно после операции отправляли в отделение интенсивной терапии.

Moller и соавт.[300] сообщили о 4 439 «последствиях неблагоприятных событий» у 10 312 пациентов либо в операционной (2 441), либо в палате пробуждения (1 998). Здесь, опять же, некоторые пациенты имели несколько осложнений, в то время как другие их не имели. Исследователи не вычисляли частоту тяжелых случаев, но в целом эти данные вполне сопоставимы с более ранними работами.

Модель развития неблагоприятного события

Результаты, которые мы только что обсудили, так же как и более крупные системные проблемы, подня-

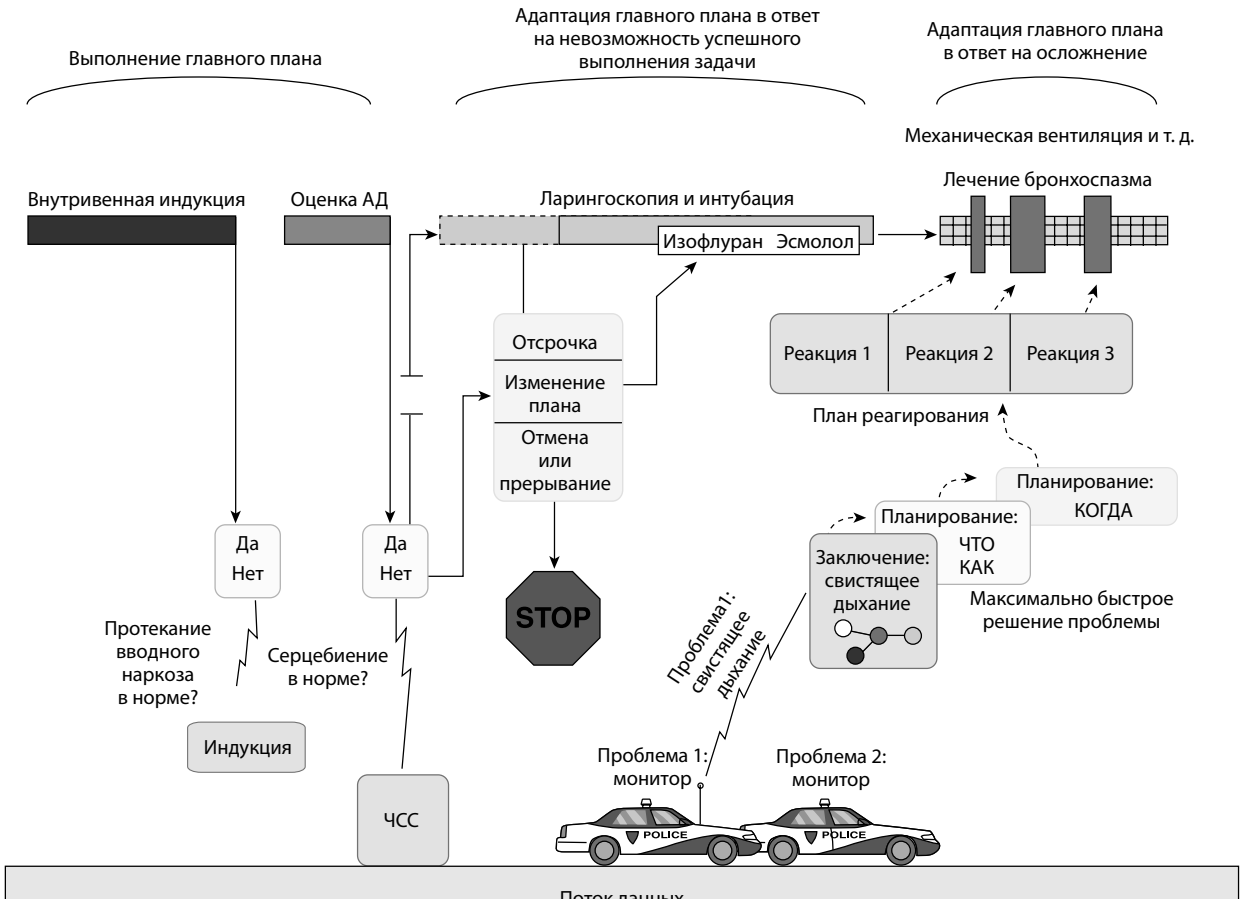


Рис. 6-12 Схематичная диаграмма динамической адаптации предоперационных планов. Анестезиолог начинает с внутривенной индукции анестезии, как запланировано (*вверху слева*). При достижении этапа успешной индукции, перед тем как производить ларингоскопию и интубацию (*в центре*), проверяется артериальное давление (АД). Если АД не удовлетворяет, следующий шаг может быть отсрочен, и план изменяется для оптимизации АД. В случае необходимости операция даже может быть прервана на данном этапе. На протяжении всей операции анестезиолог внимательно следит за возникновением новых проблем («патрульные машины»). Если проблема обнаружена, начинается процесс ее максимально быстрого решения, который может привести к новой адаптации планов (в данном случае лечение бронхоспазма). *(Взято из Gaba DM: Human Error in Dynamic Medical Environments. Hillsdale, NJ, Lawrence Erlbaum, 1994, pp 197-224)*

тые Reason и Perrow, могут быть сведены к модели развития неблагоприятного события (Рис. 6-13).[58,113,226] Также уже были описаны аналогичные модели, включающие схожие характеристики.[59,301] Проблемы, лежащие внутри системы, могут генерировать скрытые недостатки. Либо случайно, либо из-за взаимодействия между скрытыми недостатками в операционной неблагоприятное событие может быть запущено одним из четырех компонентов операционной системы: анестезиологом, хирургом, пациентом или оборудованием. Анестезиологи традиционно больше интересуются событиями, запущенными ими (такими, как интубация пищевода), но в действительности большинство событий инициируется сочетанием причинного заболевания пациента и еще одного из триггеров. Большинство проблем напрямую не опасны для пациента, если только они не получат дальнейшего развития. Возможности для развития проблемы включают следующее:

1. Единичная проблема усугубляется и сама развивается в неблагоприятный исход.
2. Проблема начинает развиваться, но может самоограничиться без постороннего вмешательства.
3. Сочетание нескольких мелких проблем может запустить проблему, которая развивается в неблагоприятный исход; первоначальные проблемы сами по себе в дальнейшем могут не развиваться.
4. Единичная проблема запускает другую проблему, которая развивается в неблагоприятный исход.
5. Развивающиеся проблемы способны остановиться, но восстановление невозможно.
6. Запускаются сразу две проблемы. Внимание, акцентированное на одной (маленькой) проблеме, отвлекается от развития другой (серьезной).

Система имеет множество заградительных пунктов, на которых можно предотвратить возникновение проблемы (предоперационная оценка больных и проверка оборудования). Более того, хотя анестезиология гораздо более динамична, чем многие медицинские специальности, она все же относительно медленная по сравнению со многими аспектами человеческой деятельности, такими как спортивные игры, вождение автомобиля или боевой вылет. Таким образом, события часто развиваются достаточно медленно, и могут быть остановлены до того, как действительно разовьется неблагоприятный исход. Прерывание развития инцидента соответствует «глубокой обороне» («defense-in-depth») в модели «швейцарского сыра» J. Reason[70] и восстановлению после нормального инцидента в парадигме Perrow (см. Рис. 6-2 и 6-3 и обзор NAT в Табл. 6-2).

В проспективных исследованиях интраоперационных событий, описанных ранее, была на удивление высокая частота нежелательных ситуаций, в то время как степень фактического вреда пациенту была довольно низкой. Безопасность пациента часто была защищена исключительно умелым вмешательством опытного анестезиолога. Отметим, что эта картина значимо отличается от таковой в коммерческой авиации, несмотря на то, что уровень аварий в авиации очень низкий. Ежедневно в США совершается около 30 000 авиарейсов, и при этом очень мало серьезных инцидентов или аварий, хотя точное число их неизвестно. Общий уровень аварий от всех причин (не считая террористических актов) на крупных авиалиниях в период между 1982 и 2001 гг. составил 0,38 на 100 000 вылетов. Авиационных происшествий с гибелью одного и более людей было 0,045 на 100 000 вылетов. В 2002 г. в авиакомпаниях и рейсовой авиации в США смертельных случаев зарегистрировано не было (вебсайт NTSB: www.ntsb.gov/aviation/Stats.htm).

Фактическое число неблагоприятных событий в авиации, отмеченных как «последствия неблагоприятных событий» по приведенным ранее критериям, неизвестно, но вероятно, как минимум в 100 раз больше, чем количество аварий. Даже если это так, в авиации число инцидентов гораздо реже, чем 3-5%-ный уровень «значимых» неблагоприятных событий в анестезиологии. Основываясь на этих данных, понятно, что интраоперационное управление аномальными, динамически меняющимися событиями остается чрезвычайно важным моментом навыка анестезии.

Эмпирические исследования задач анестезиологов

За последние 20 лет проведен ряд исследований[31,35-38,40,178,198,235,302-305] интраоперационной деятельности анестезиологов. Кроме того, все большее число исследований проводится в реалистичных симулированных условиях.[2,19,184,306-319]

В более ранних исследованиях использовалась замедленная покадровая фотосъемка серии анестезиологических случаев с покадровым анализом задач. Одним из важных выводов первого анализа задач, который сделали Drui и соавт. в 1973 г.,[320] было то, что «внимание анестезиолога часто направлено в сторону **от** пациента и операционного поля». В последующих работах[241-243] было обнаружено, что около 40-50% времени взгляд анестезиолога направлен в сторону **от** пациента или операционного поля. McDonald и Dzwonczyk[242] после изучения случаев 1981 г., выделили непосредственную лечебную деятельность, в ходе которой «анестезиолог имел контакт с больным и наблюдал за операционным полем». Эти исследователи четко определили «наблюдение за цветом кожных покровов», «пальпацию пульса», «аускультацию сердца и дыхательных шумов» как непосредственные лечебные мероприятия. Наблюдение за артериальным давлением, ЭКГ и наблюдение/настройка анестезиологического оборудования или внутривенных инфузий были

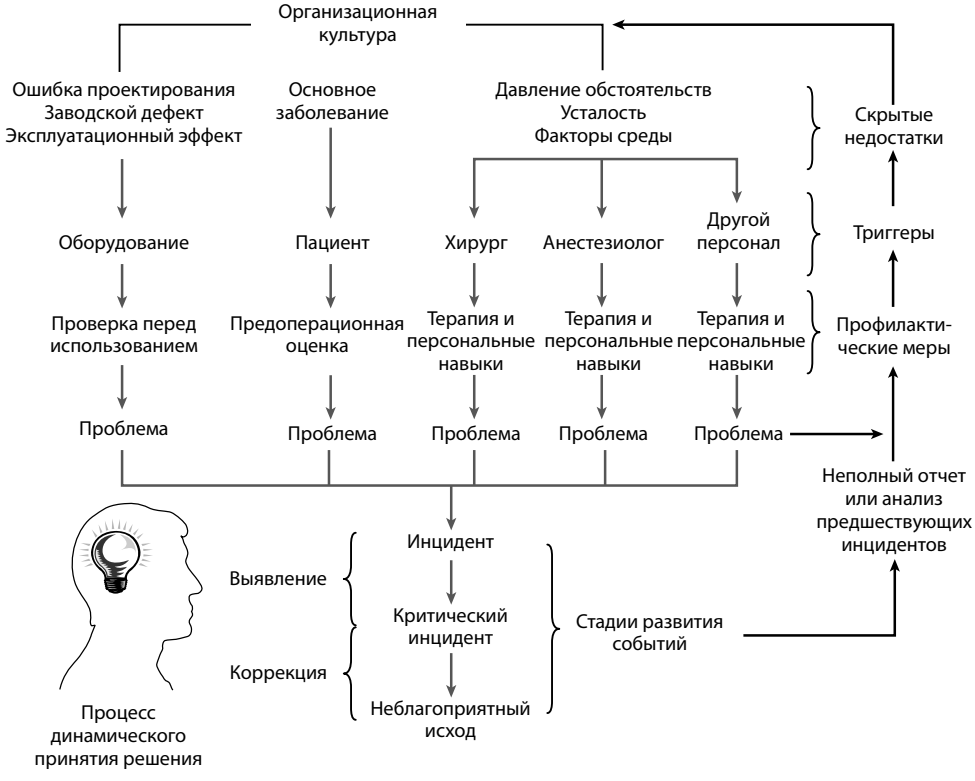


Рис. 6-13 Цепочка развития критического инцидента в анестезиологии. Как и в модели Reason, глубоколежащие скрытые недостатки предрасполагают к запуску критического инцидента от оборудования, пациента, хирурга, анестезиолога и от другого персонала. Эта цепочка может быть предотвращена такими профилактическими мерами, как предоперационная оценка и лечение заболеваний пациента или предварительная проверка оборудования жизнеобеспечения. Когда проблема «запущена», она может самоограничиваться или вовлекать дальнейшую цепочку развития событий. Используя динамическое принятие решений, анестезиолог должен обнаружить и исправить возникшие проблемы на максимально раннем этапе цепочки. Прерывание цепи становится более сложным делом, когда внутри системы существуют тесные связи и когда присутствует множество взаимодействующих проблем, или когда проблемы нарушают восстановительные процессы. Эффективное использование анализа инцидента поможет в будущем предотвращать или прерывать развитие проблемы. *(Взято с изменениями из Gaba DM, Fish KJ, Howard SK: Crisis Management in Anesthesiology. New York, Churchill Livingstone, 1994)*

классифицированы как косвенные лечебные мероприятия. В этом исследовании 83% времени анестезиолога было потрачено на мероприятия, которые не являлись непосредственной лечебной деятельностью. Та же самая группа[243] повторила свое исследование случаев в 1985 г. и продемонстрировала гораздо более высокий уровень непосредственного мониторинга состояния пациента, чем в 1981 г. (44,8% по сравнению с 16,8%). Эта группа приписала разницу произошедшим в системе изменениям, поскольку от ручной вентиляции в 1981 г., которая отнимала много визуального внимания анестезиолога, к 1985 г. перешли к использованию механических вентиляторов, что освободило анестезиолога для наблюдения за больным.

Надо признать, что наблюдение за пациентом и операционным полем является отличительным признаком превосходного врача. Противники технологии оспаривают степень, до которой мониторы и лечебное оборудование могут отвлекать взгляд анестезиолога от пациента. Однако надо провести различие между *вниманием* анестезиолога, которое, безусловно, должно быть направлено на нужды пациента, и *взглядом* анестезиолога, который может быть полезнее для пациента направить куда-нибудь в другое место. Многие задачи, указанные в работе McDonald и Dzwonczyk,[243] были напрямую связаны с ведением пациента, даже если они не включали в себя непосредственное наблюдение и контакт с пациентом. Важный вопрос, на который анализ задач не может ответить самостоятельно: как часто взгляд анестезиолога, обращенный на операционное поле, служит для сбора информации и как часто это просто «осмотр декораций»? Если поставить вопрос шире, что является информационным контентом, какая его часть принимает участие в реализации задач и какое отношение он имеет к безопасной анестезии?

Весьма любопытен тот факт, что Drui и колл.[320] спрашивали у врачей, которые помогали «расшифровывать» отснятые с ними видеофильмы «Какую информацию, если таковая была, вы вынесли из непосредственного наблюдения за пациентом?» Однако исследователи не описывали, какая именно информация была доступна на каждом этапе наблюдения, но при этом они предположили, что отведение взгляда от пациента и операционного поля являлось отрицательным моментом. A Boquet и колл.[241] не только изучали взгляд анестезиологов (использовав усовершенствованную систему отслеживания движения глаз), но и попросили консультантов-анестезиологов разделить по классам важность различных визуальных объектов и манипуляций. Максимальное значение шкалы было присвоено «пациенту». Однако «операционное поле», которое занимало до 25% времени анестезиолога, вообще не было внесено консультантами в шкалу. Возможно, они «сложили» операционное поле вместе с пациентом.

Другим конечным выводом работы Drui и колл.[320] стало то, что 40% времени анестезиологов было «работой вхолостую, бездельем», что означало, что на отснятом видео не регистрировалось выполнения очевидных задач. В 1988 г. McDonald и Dzwonczyk[242] заявили, что это и другие исследования «показали, что анестезиолог проводит большую часть времени, выполняя задачи либо вторичного характера, либо не связанные напрямую с лечением пациента». Однако Drui и колл.[320] в своей оригинальной статье корректно указали, что отсутствие визуальной регистрации деятельности не означает, что анестезиологи действительно бездельничали; фактически они предположили, что это время было использовано анестезиологом для принятия решений, на которых основывались наблюдаемые задачи.

Наиболее подробные анализы задач представлены в серии исследований,[198,235,244,245,304,321] проведенных группой UCSD/VA–Stanford. В этих работах использовано прогрессивное увеличение задач различной категории сложности (от 11 до 28-32) для оценки деятельности новичков и опытных анестезиологов при амбулаторных хирургических операциях и резидентов (4-5 лет обучения) в кардиохирургии. Исследования показали, что небольшое число часто повторяющихся задач занимает бóльшую часть времени анестезии. В одном исследовании четыре задачи (наблюдение за мониторами, записи, разговоры с наставниками [для новичков], и настройка мониторов) занимает 50,1% общего времени наблюдения. Короткий, но интенсивный кластер отводился на специфическую деятельность, такую как обеспечение проходимости дыхательных путей (например, вентиляция мешком, ларингоскопия), Рис. 6-14. Когда было дано большее число задач, анестезиолога редко видели «бездельничающим».

Исследования этой группы были призваны определить, имеются ли различия между паттернами (характером) задач у новичков и опытных анестезиологов. Ожидания *a priori* подтвердились: исследователи нашли, что пока еще новички выполняли много однотипных (подготовительных) задач, опытный персонал уже находился на специфическом этапе анестезии; однако у новичков наблюдалось более длинное, в среднем, «время задержки» на каждую задачу. Эти исследования также показали, что опытные врачи имели низкую степень гетерогенности задач и бóльшую эффективность их выполнения в единицу времени.[322]

Следует отметить (не совсем неожиданно), что новички (резиденты 1-2-го годов обучения) тратили больше своего времени на разговоры со своими наставниками (11% времени до интубации), чем опытные резиденты или сертифицированные медсестры-анестезисты. И интересно, что опытный персонал наблюдал за операционным полем больше, чем новички. Пока неясно, где можно применить эти находки. Новички дольше выпол-

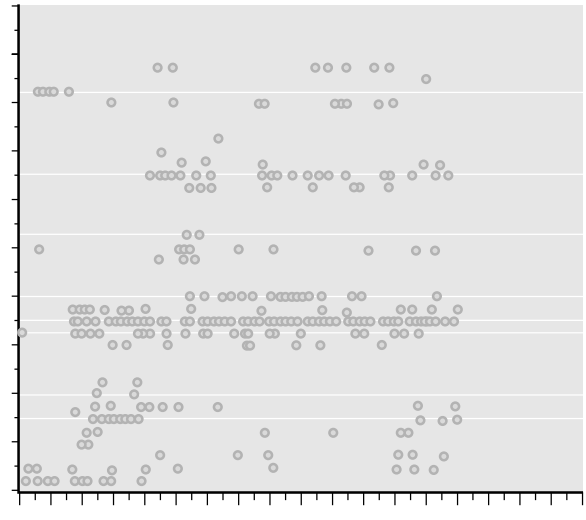


Рис. 6-14 Распределение задач анестезиолога при выполнении амбулаторной хирургической процедуры. Исследователь непосредственно наблюдал за анестезиологом и записывал кодовые номера для каждой выполненной задачи (здесь было 28 кодов задач). Определенные задачи, такие как вентиляция мешком, были включены в специфические этапы анестезии, тогда как другие, такие как наблюдение за мониторами, часто повторялись в течение одной процедуры

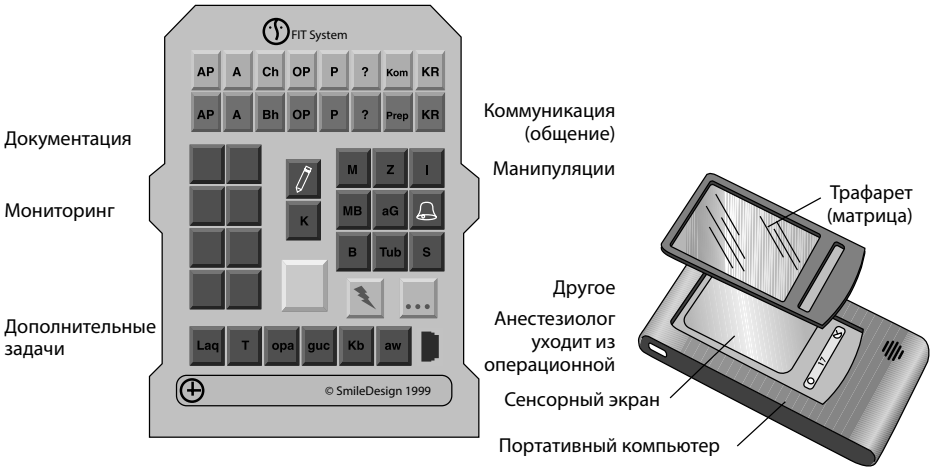


Рис. 6-15 Система технологии гибкого интерфейса. Система позволяет легко преобразовывать пункты анализа задач и категорий и должным образом анализировать параллельные задачи

няли подготовку и индукцию анестезии, но оказалось, что часть дополнительного времени, затраченного новичками, работавшими под контролем, было компенсировано эффективностью разгрузки от других параллельных требующих внимания анестезиолога задач, так что время до интубации для новичков увеличилось лишь на 6 *мин*.[322] Эта группа также сообщила, что поскольку плотность задач за единицу времени увеличивается, время задержки на каждой задаче снижается, и наоборот. Этот вывод имеет важное значение для распределения внимания анестезиологов (см. раздел «Управление и координация основного процесса»).

Анализ задачи и интенсивность работы

Исследования по анализу некоторых задач с использованием системы технологии гибкого интерфейса (Flexible Interface Technique, FIT)[323], которая упрощает анализ множества параллельных и пересекающихся действий, выполнила междисциплинарная исследовательская группа, которая состояла из ученых двух учреждений – кафедры рабочей и организационной психологии Швейцарского федерального института технологии в Цюрихе и Центра безопасности пациента и симуляции кафедры анестезиологии Тюбингенского университета[246] (Рис. 6-15). Группа создала набор из 41 наблюдений-кодов – эквивалентов одного действия (Табл. 6-9). Поскольку метод действительно позволял выявлять совмещенные (параллельные) действия, стало возможным описание достоверной плотности задач при анализе последовательных действий анестезиолога.

Рис. 6-16 и 6-17 показывают примеры наблюдений 24 исследований в реальных операционных. Данные наблюдения содержат много кратковременных колебаний (*точки*); также показана средняя переменная интенсивности работ предыдущих 5 *мин* (*линия*). Рис. 6-16 показывает полный цикл анестезии с явным повышением интенсивности работы в период индукции и выхода из анестезии.

Рис. 6-17 показывает два финальных этапа кардиохирургических операций с искусственным кровообращением. Описанная технология анализа задач также была успешно применена группой из Тюбингена для исследования последовательности действий на симуляторе и сравнения их с условиями реальной операционной, чтобы продемонстрировать и оценить экологическую валидность симуляторов (см. Гл. 7).

Автоматизация

Раньше анализ задач выявлял повторяющиеся задачи, которые не давали существенного информационного контента и терапевтического преимущества для их автоматизации. Drui и колл.[320] обнаружили в анестезиологической карте заполнение данных измерений артериального давления и титрования внутривенных инфузий. Kennedy и колл.[324] – записи данных дисплеев и графических трендов. Многие из этих задач за последние 20 лет были автомати-

Табл. 6-9 Коды наблюдения, используемые для классификации задач и действий

Группа задач	Действия
Мониторинг	Чтение записей о пациенте, наблюдение за пациентом, наблюдение за мониторами пациента, наблюдение за анестезиологическим оборудованием, наблюдение за инфузионной системой, наблюдение за шприцевыми дозаторами, измерения, зона обзора
Манипуляции	Установка венозного доступа, введение препаратов, титрование при внутривенной инфузии, вентиляция маской, интубация/экстубация, калибровка анестезиологического оборудования, использование другого оборудования, отключение тревог, работа аспиратором
Коммуникация	(1) Активная беседа с медсестрой-анестезистом, наставником, хирургом, операционной медсестрой, пациентом, другими; (2) ответы на вопросы медсестры-анестезиста, наставника, хирурга, операционной медсестры, пациента, других; (3) ответ на пейджер
Документация	Заполнение карты пациента (лекарства, капельницы, результаты лабораторных анализов)
Дополнительные действия	Укладка пациента, транспортировка пациента, задания другим (уборщицам, приходящим медсестрам), наведение порядка на рабочем месте, разговор с наблюдателями («просто смотрящими»), текущие вопросы, разное, уход из операционной (с возможностью аудиовизуального контакта с операционной)

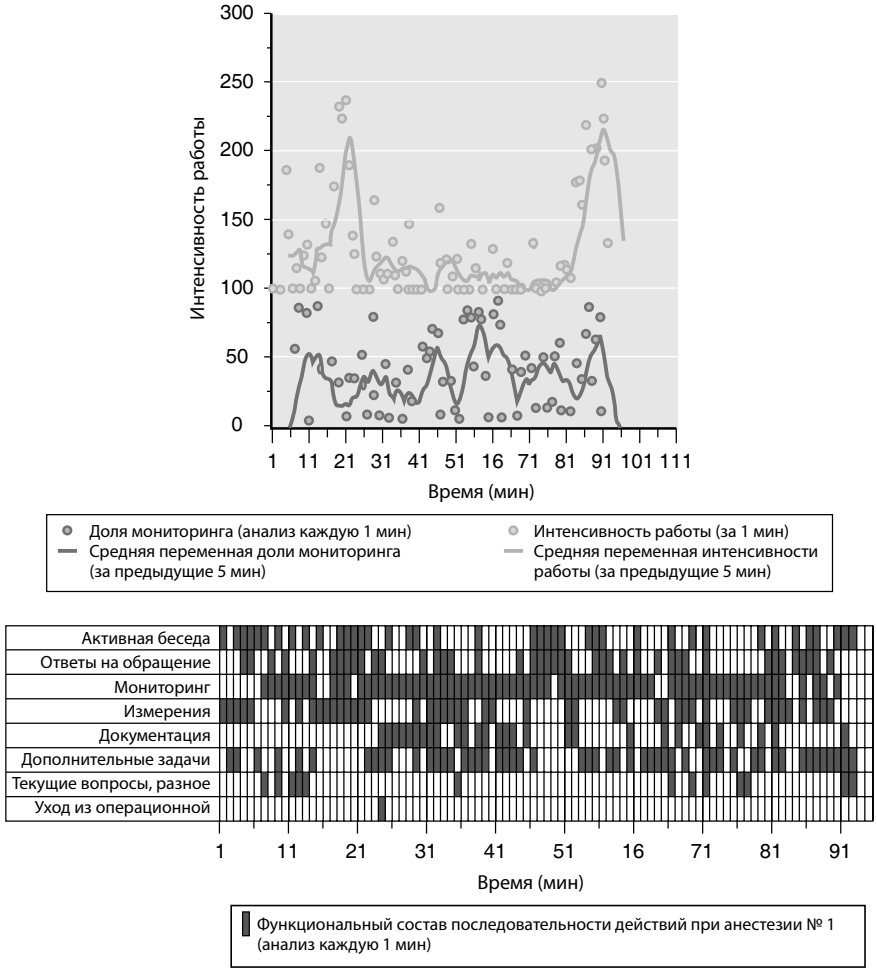


Рис. 6-16 Диаграмма интенсивности работы, иллюстрирующая полученный параметр «интенсивность работы» от индукции анестезии до выхода из нее во время реальной анестезии. Верхняя линия в графике показывает общую интенсивность работы, а точки показывают переменное среднее значение интенсивности. Нижняя линия показывает в качестве примера долю одной задачи, «мониторинга», в группе. Таблица, расположенная ниже, показывает состав данных для всех восьмизадачных групп этого случая

зированы. Loeb[325] из Калифорнийского университета в Дэвисе (UCD) показал, что анестезиологи, как правило, смотрят на мониторы 1-2 *с* каждые 10-20 *с*, и прежде, чем они обнаружат тонкие изменения на мониторе, обычно проходит несколько циклов наблюдения. Gurushanthaiah и соавт.[326] изучили более сложные модели дисплеев при определении сигналов анестезиологами и нашли, что в лабораторных условиях гистограммы и многогранники уменьшают скрытый период ответа, в отличие от использования только «голых» цифровых показателей. Тем не менее применимость этих выполненных в лабораторных условиях тестов к более сложному распознаванию сигналов при лечении пациента неизвестна. Кстати, опыт авиации показал, что автоматизация как мониторинга, так и терапевтического оборудования* несет в себе другие проблемы взаимодействия «человек-машина» и также может служить одним из дополнительных причинных факторов неблагоприятных событий в анестезиологии. Некоторые однотипные связанные с автоматизацией инциденты, наблюдавшиеся в авиации, сейчас присутствуют в анестезиологии.[227]

Влияние автоматизации на процесс распределения задач не определено. Введение механической вентиляции изменило анализ McDonald и Dzwonczyk,[242] как разбиралось выше. А работа Allard и соавт.[327] не показала снижения времени ведения анестезиологических записей после введения в действие автоматизированных записывающих устройств. Однако объединенная группа UCSD/VA–Stanford опубликовала данные, что введение автоматизированной записи во время кардиохирургических операций на 20% сокращает время, потраченное на ведение карты.[322] Использование автоматизированных систем регистрации привело к очень незначительному увеличению времени, затрачиваемого на непосредственное наблюдение за пациентом. Не существует четких доказательств того, что автоматизированная запись будет приводить к заметному улучшению способности анестезиолога выполнять другие задачи, хотя она может давать и другие преимущества. Группы UCD and UCSD/VA–Stanford показали, что автоматизация записей не вызывает значительного снижения бдительности анестезиолога.[328,329]

Уровень умственной нагрузки при проведении анестезии

Наблюдаемые задачи не рассказывают полностью обо всем, что делает анестезиолог. Как показали Drui и колл.[320], умственная деятельность происходит даже тогда, когда анестезиолог «бездельничает». Что тогда понимается под умственной нагрузкой при проведении анестезии? Умственная нагрузка подразумевает под собой концепцию, которую легко понять, но трудно количественно выразить. Существуют различные способы измерения нагрузки, и ни один из них не является идеальным.

* Так в оригинале; очевидно, речь идет об автоматизации системы управления летательным аппаратом *(Прим. гл. ред. пер.)*

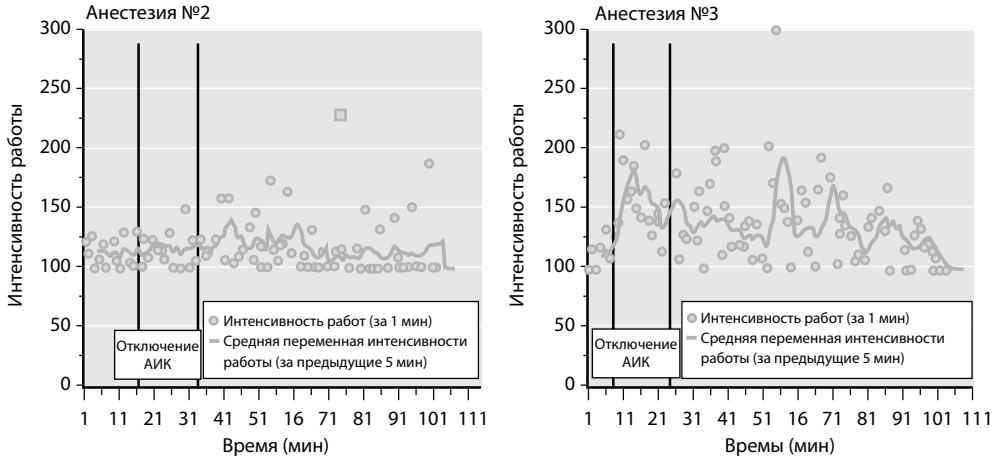


Рис. 6-17 Интенсивность работы при отключении аппарата искусственного кровообращения (АИК) с осложнениями и без них. График слева отражает интенсивность в неосложненном случае (анестезия №2) с «плоской» диаграммой интенсивности работы во время (между двумя вертикальными линиями) и после отключения от АИК. В противоположность этому анестезия №3, показанная на графике справа, имеет осложненное отлучение от АИК; очень высокая интенсивность работы сопровождается повышенной интенсивностью с пиками как во время, так и после отключения

Степень эффективности первичной задачи

Степень эффективности первичной задачи (метод) определяет выполнение субъектом стандартных задач, когда они вдруг становятся труднее, при увеличении их количества, плотности (в единицу времени) и сложности. Сначала испытуемый справляется с увеличением нагрузки, но в какой-то момент нагрузка превышает возможность управления ею, и производительность при решении стандартных задач уменьшается. Недостатком этого метода является то, что во многих сложных областях нет возможности объективно оценить правильность решения до момента достижения точки отказа (катастрофического провала эффективности), который легко обнаружить. В реальных областях высокого риска нельзя позволить производительности снижаться и, конечно, нельзя позволить ей снизиться катастрофически. Хотя эксперименты такого типа в принципе возможны, при использовании симуляторов анестезии их еще пока не применяли.

Изучение вторичных задач

Наиболее широко используемая технология – изучение вторичных задач, которое тестирует анестезиолога с помощью добавления минимально навязчивой вторичной задачи, которая добавляется к основной задаче. Вторичная задача проста, и ее эффективность можно объективно измерить, при этом объект исследования (анестезиолог) проинструктирован, что первичная задача в виде лечения пациента имеет абсолютный приоритет над вторичной. Таким образом, если предположить, что второстепенная задача требует тех же психологических ресурсов, что и основная задача, то эффективность при решении вторичной задачи будет косвенным отражением резервных возможностей; таким образом, это обратная мера рабочей нагрузки для первичной задачи (чем больше свободных ресурсов, тем ниже первичная нагрузка). И в психологической лаборатории с созданием максимально реалистичной симуляции, и в некоторых исследованиях реальных рабочих ситуаций для этой методики использовались такие вторичные задачи, как время реакции (с возможностью выбора или без нее), пальцевой теппинг-тест на скорость реакции и счет в уме.

Gaba и Lee[330] представляли условные (двузначные, цифровые) дополнительные случайные задачи на экран компьютера, размещенного на рабочем месте анестезиолога примерно каждые 45 *с*. Ответы на задачу и число пропущенных задач все время протоколировали и сопоставляли с анализом 6 разновидностей конкурирующих задач. Регистрировали любую динамику в виде снижения и повышения уровня умственной нагрузки в течение случаев различной сложности. Например, период работы аппарата искусственного кровообращения регистрировали как время очень низкой нагрузки для анестезиолога, в то время как индукцию анестезии выражали временем высокой нагрузки на него. Выполнение манипуляций и общение с наставником коррелировало с высокой задержкой или полным отсутствием ответа на вторичную задачу.

Последующие исследования, проведенные группами UCSD/VA-Stanford[244,245] и UCD[325,329,331], в качестве вторичной задачи использовали время реакции на показания дисплеев, располагавшихся вокруг или внутри клинических мониторов, для измерения умственной

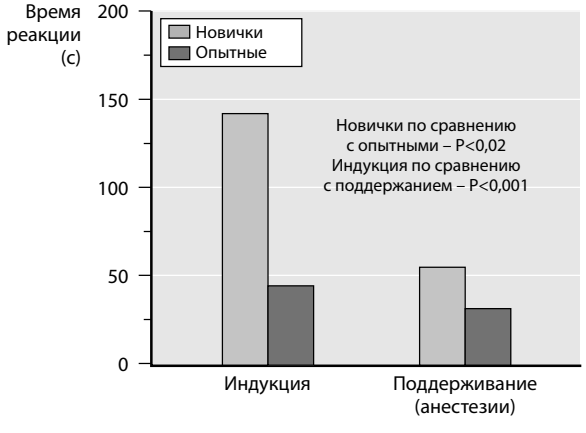


Рис. 6-18 Тест на бдительность анестезиолога. Показано среднее время реакции новичков-резидентов и опытных анестезиологов в ответ на включение красного светового сигнала на дисплее, расположенном рядом с монитором электрокардиографии, во время обычных амбулаторных операций. В обеих группах реакция была быстрее в фазе поддержания анестезии, чем во время индукции анестезии. Новички реагировали значительно медленнее, чем опытные анестезиологи. Поскольку распределение времени реакции было несимметричным и негауссовым, для проверки гипотезы были использованы непараметрические статистические приемы, и значение погрешности не показано

нагрузки, бдительности или обоих показателей. Так, у группы UCSD/VA–Stanford, дисплей был красного цвета и был расположен рядом с основным монитором физиологических функций. Эта вторичная задача была аналогичной (клинической), но полностью отделенной от стандартных задач клинической работы. Когда же второстепенная задача была заложена в регулярную рабочую задачу, она называлась встроенной задачей. Группа UCD использовала вторичную задачу, включающую выявление изменений в параметрах буквенно-цифрового дисплея на неиспользуемом канале рабочего клинического монитора (параметр, обозначенный как «Vig» [от vigilance, бдительность], на мониторе изменял значения от 5 до 10). Эта задача была встроена лишь частично, поскольку хоть она и включала реальный клинический монитор, он отображал неиспользуемый канал, и параметр «Vig» не имел клинической значимости. Группа VA–Stanford экспериментировала с полностью встроенными вторичными задачами в ходе симуляции анестезии, в которой значения значимых клинических параметров можно было изменять по своему желанию, чтобы оценить время реакции испытуемого на колебания данных за пределы допустимых границ тревог.

Среднее время ответа на красный свет, используемый группой UCSD/VA–Stanford, было заметно меньше 60 *с* для опытных испытуемых как при индукции, так и после нее (фаза поддержания анестезии), но было намного выше для новичков-резидентов в фазу индукции (Рис. 6-18). Проба выполнялась недостаточно часто, чтобы оценить повышение и снижение рабочей нагрузки. В ответ на задание группы UCD 56% испытуемых уложились в 60 *с*, но при этом 16% от общего числа стимулов (27% в период индукции) не получили ответа в течение 5 *мин*. Был сделан вывод, что в определенные моменты проведения анестезии количество резервных возможностей может быть резко ограничено рабочей нагрузкой.

С этими исследованиями рабочей нагрузки связано несколько проблем. Во-первых, с «каналом ответа». Если ответ на исследование требует ручной деятельности, с помощью мышки и клавиатуры (как в исследованиях Gaba и Lee и UCD группы), его невозможно провести, если анестезиолог выполняет манипуляцию. Это особенно существенно при работе в стерильных условиях. Таким образом, может быть невозможным провести различия между высокой нагрузкой при решении первичной задачи (т.е. отсутствие резервных возможностей для решения вторичной задачи) и низкой нагрузкой первичной задачи, когда «ответный канал» занят (манипуляцией). Однако в исследовании Gaba и Lee[330] 37% пропущенных проблем (списанных на недостаток свободных ресурсов) не были связаны с выполнением манипуляций. Все исследования группы UCSD/VA–Stanford имели несколько каналов для ответа (руки, голос и жесты), так что ответ давался без каких-либо помех; однако в исследованиях группы UCD вероятность возникновения этих помех оставалась.

Еще одной проблемой этих исследований стало то, что даже эти простые вторичные задачи при частом повторении становились «навязчивыми». Таким образом, возникает необходимость установления соотношения между временно́й разрешающей способностью измерения и этим вмешательством. Также спорным вопросом остается, являются ли эти тесты измерением «бдительности» или «нагрузки», хотя одними и теми же методами возможно исследование обоих аспектов производительности. Когда измерения проводятся нечасто, незаметно, с использованием множества каналов ответа, и выполняются на фоне низкой существующей рабочей нагрузки, то они в большей степени измеряют бдительность; когда они частые, легко обнаруживаются, требуют ответа руками (мышкой компьютера) и выполняются в периоды высокой нагрузки, они, вероятно, больше оценивают наличие резервных возможностей и рабочей нагрузки.

Slagle и соавт.[303] провели оценку стандартной методологии анализа клинических задач в части внутри- и межэкспертной надежности. Эти исследователи просили одного обученного наблюдателя в ходе 20 обычных анестезий сначала провести экспертную оценку прямо в операционной, а затем после просмотра видеозаписи. Другой эксперт дважды просматривал видеозаписи. Была использована компьютеризированная программа анализа 38 разновидностей задач. Результаты показали внутриэкспертную надежность (достоверность) и высокую конкордантность (соответствие) между анализом в реальном времени и видеоанализом. Эти выводы важны, поскольку во многих ситуациях наблюдения в реальном времени невыполнимы. В этом исследовании наблюдались проблемы при анализе параллельных задач, поскольку техника «переключения между разновидностями задач в степени, пропорциональной времени, потраченному на каждую задачу» приводила к большим различиям при оценке двумя экспертами «времени выполнения задачи» и «времени постановки задачи». Эта проблема записи параллельных (двух или более) задач была решена Manser и соавт. в Тюбингене.[246,247,332]

Субъективные измерения

Третий метод оценки рабочей нагрузки состоит из субъективных измерений, когда испытуемых спрашивают, ретроспективно или в режиме реального времени, как сильно они (были) загружены в реальных рабочих ситуациях. Субъективные измерения уступают объективным, поскольку собственные ощущения анестезиолога могут быть важным источником стресса и тревожности; и наоборот, анестезиолог может субъективно недооценивать рабочую нагрузку в тех ситуациях, когда объективные измерения уже показывают снижение резервных возможностей. Теоретически все предложенные шкалы, которые используются для измерения умственной нагрузки, разные. Однако Gaba и Lee[330] адаптировали набор шкал, которые использовались в NASA, и показали, что уровни рабочей нагрузки каждой из этих шкал сильно совпадали. В последующих исследованиях группы UCSD/VA–Stanford единичный объем общей нагрузки был оценен с помощью ассиметричной цифровой шкалы, которая минимизировала стандартные ошибки, вызванные тенденцией совокупностей к группировке на середине и по краям симметричной шкалы. Эта группа показала, что сторонний наблюдатель может оценить субъективную нагрузку анестезиолога в режиме реального времени с высокой корреляцией с собственным восприятием нагрузки субъектом.[244] Опять же, как и ожидалось, субъективная нагрузка была максимальной в период индукции и выхода из анестезии, особенно для новичков.

Физиологические измерения

Последний набор методик для измерения рабочей нагрузки состоит из физиологических измерений. Для оценки уровня умственной нагрузки успешно использовались зрительные и слуховые вызванные потенциалы, но эта

методика может применяться только в статических лабораторных условиях. ЧСС является легко измеряемой переменной, которая может изменяться при умственной нагрузке. Toung и соавт.[333] показали увеличение ЧСС у анестезиологов во время интубации и увидели обратную зависимость степени ее повышения от опытности. Azar и соавт.[334] нашли, что у преподавателей кафедры анестезиологии при индукции анестезии также повышались ЧСС и артериальное давление, а у одного из них даже развилась значимая депрессия сегмента ST. Bitetti и соавт.[335] подтвердили, что во время анестезии наблюдаются изменения ЧСС, но они не всегда коррелировали с одновременной саморегистрацией «стресса».

Поскольку на ЧСС может влиять большое число факторов, более предпочтительным индикатором умственной нагрузки является вариабельность сердечного ритма (ВСР). При помощи спектрального анализа возможно разделение частотных компонентов ВСР; компоненты на частоте 0,1 *Гц* связаны с умственной нагрузкой. Хотя некоторые группы изучали данные ЧСС у анестезиологов, никто не докладывал об анализе частотных компонентов, связанных с нагрузкой.

Области применения анализа задач и методов изучения рабочей нагрузки

Результаты анализа задач и измерений рабочей нагрузки главным образом обеспечили объективное подтверждение ряда интуитивных представлений об анестезиологической практике. Настоящая значимость этих исследований заключается в разработке логически обоснованной методологии, полезной для исследования различных интересующих вопросов.[247,336] Вопросы применения систем электронной автоматической регистрации записей разбирались ранее. Другой вопрос касается транспищеводной эхокардиографии (ТПЭхоКГ). Применение этого нового метода мониторинга стало обычным делом в кардиохирургической анестезиологии и при анестезии для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которым предстоят сложные операции. Широко известно, что оценка изображений ТПЭхоКГ и выполнение исследования требуют соответствующего зрительного и умственного напряжения.

Группа UCSD/VA–Stanford опубликовала данные, свидетельствующие, что бдительность (измеренная по задержке ответа на включение красного света) была существенно ниже, когда анестезиолог занимался проведением, налаживанием или оценкой изображений ТПЭхоКГ, чем когда он был занят другими задачами ведения пациента (Рис. 6-19)[328]. Это может быть частично обусловленным обустройством рабочего места. Аппарат ТПЭхоКГ очень большой и часто располагается слева у изголовья операционного стола, тогда как наркозный аппарат и мониторы слежения по определению обычно располагаются с правой стороны. Удаленные дисплеи, привязанные к основным мониторам, также преимущественно расположены справа от пациента. Эти условия создают технические сложности для перевода взгляда от одного устройства к другому. Остается определить точнее ту степень, в которой требуемая умственная концентрация для работы с ТПЭхоКГ отвлекает от других сигналов.

Важно дифференцировать разное использование ТПЭхоКГ. Когда мониторинг используют для ответа на специфические клинические вопросы, возникающие при неблагоприятных событиях или проблемах при операции, объем информации может вносить ценный вклад в достижение целей, даже если общая бдительность была снижена. Когда метод используется для постоянного наблюдения на предмет ишемии миокарда или для детализации обычного наблюдения, при оценке потенциальных преимуществ технологии необходимо иметь в виду снижение бдительности. Некоторые врачи описывают специальные приемы удержания внимания,

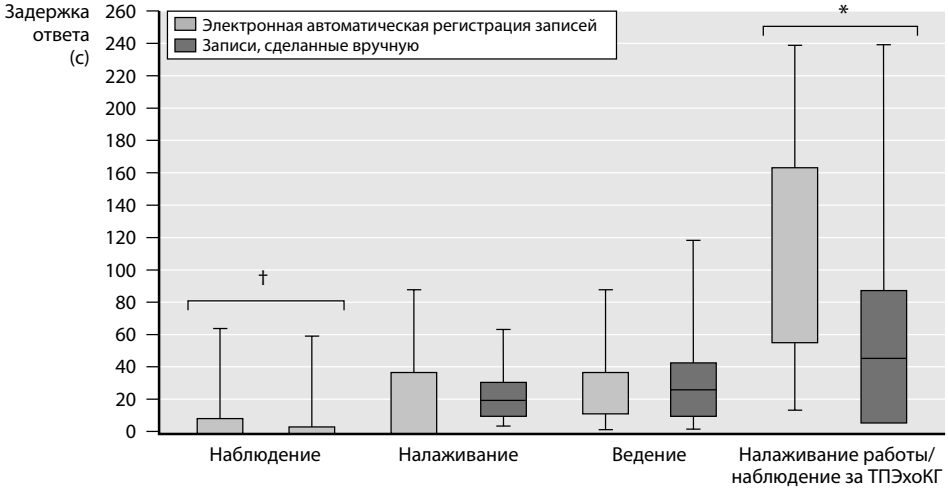


Рис. 6-19 Данные теста на бдительность при выполнении анестезиологических задач с использованием автоматической регистрации записей и без нее. Для каждой из четырех разновидностей задач показан диапазон данных при использовании электронной автоматической регистрации записей (electronic automated record keeping, EARK) и при использовании записей, сделанных вручную (manual record keeping, MAN). Каждый блок содержит 50% данных для этой подгруппы (верхним пределом считается 75 процентилей, нижний предел – 25 процентилей), тогда как максимум и минимум обозначены верхними и нижними горизонтальными планками. Задержка ответа при регистрации записей значимо не отличалась при использовании EARK и MAN. В обеих группах наблюдалась значимо более медленная реакция, когда анестезиолог был занят наблюдением за транспищеводной эхокардиографией (ТПЭхоКГ) или ее налаживанием, чем когда он был занят наблюдением и записями с мониторов или налаживанием внутривенных инфузий. В обеих группах испытуемые имели более быстрый ответ, когда наблюдали за массивом мониторов, которые давали красный свет, по сравнению с выполнением остальных трех задач. *P< 0,05; †P < 0,05. *(Из Weinger MB, Herdon OW, Gaba DM: The effect of electronic record keeping and transesophageal echocardiography on task distribution, workload, and vigilance during cardiac anesthesia. Anesthesiology 87:144-145, 1997)*

требуемого при проведении ТПЭхоКГ, включающие сужение пределов тревог (для определения проблем «на слух») и передачу своих функций по наблюдению за пациентом другому лицу, пока сам анестезиолог устанавливает датчик и проводит исследование.

Много других перечисленных ниже интересных вопросов по эффективности анестезиологов остаются без ответа и могут быть адресованы к методикам анализа задач и оценкам бдительности и рабочей нагрузки:

1. Как отличаются нагрузка и интенсивность работ при частной практике и в больничных условиях?
2. Существуют ли характерные «схемы» для опытных анестезиологов и новичков (или мы должны говорить – для «хороших» и «плохих» анестезиологов?) при анализе задач и оценке их интенсивности? И если да,
   А) Как изменить рабочие схемы, чтобы новичок становился «экспертом»? Как наилучшим образом можно обучить новичков концентрироваться на формировании этих изменений? Выявляется ли неудовлетворительная работа новичков при помощи анализа распределения задач и умственной нагрузки?
   Б) Можно ли связать рабочие схемы с безопасной анестезиологической практикой, или можно ли «привязать» специальные схемы к небезопасному поведению? Вероятно, это выполнимо при оценивании анестезиологов в условиях высоких рабочих нагрузок при постановочных симуляциях. В проактивной культуре безопасности это может позволить нам выявить таких коллег и обучать их индивидуально.
3. Насколько большую нагрузку может вынести «средний» анестезиолог? Как распределять задачи между персоналом при лечении пациента в период высоких нагрузок (например, между резидентами и преподавателями, между медсестрами-анестезистами и наблюдателями и среди штатных анестезиологов)? Этот вопрос только начал прорабатываться с помощью таких методов анализа задач, описанных ранее, как просмотр видеозаписей реальных анестезий. При использовании этих записей можно по отдельности оценивать очередность задач многочисленного анестезиологического персонала, а также координировать их действия при помощи средств коммуникации.

Требования к способностям анестезиологов

В отличие от военной авиации для вхождения в анестезиологическую практику существует лишь немного формальных критериев отбора. На самом деле критерии определяются на отборочной комиссии для обучения на каждой кафедре. Практически каждый студент, который выбрал анестезиологию своей специальностью, будет принят каким-нибудь учебным учреждением. Более того, лишь нескольких резидентов отчисляют до окончания срока обучения, и то обычно только из-за злоупотребления наркотиками или слишком «непроходимых», или начисто лишенных нормальных или технических навыков.

Недавно проводилась работа по выявлению основных характеристик и способностей успешного анестезиолога. Greaves и Grant[21] представили перечень из 16 характеристик «хорошего» анестезиолога – знания, навыки, восприятие, надежность, рассудительность, бдительность, непринужденность (fluency), решительность, предвидение, организованность, гибкость, ответственность, воспитанность, настойчивость, умение хорошо руководить и хорошая коммуникабельность. Этот перечень может служить основой для дискуссии об образовании и обучении анестезиологов. Создатели перечня рекомендовали его использовать для формализованной обратной связи от консультанта к обучаемым, хотя они подчеркнули, что список не проверен на достоверность и надежность.

Междисциплинарная группа из Германии провела оценку другого списка важных способностей анестезиолога, опубликованного в Германии.[337]

Другие исследования «бдительности» и процесса принятия решений анестезиологами

Исследование «бдительности»

Доминирующей метафорой умственной деятельности анестезиолога является задача бдительности. «Бдительность» – это лозунг на эмблеме ASA. Чем является бдительность и в какой степени она охватывает сложную природу работы анестезиолога? «Бдительность, или постоянное внимание, относится к способности наблюдателей поддерживать свое пристальное внимание и оставаться способными реагировать на сигналы в течение длительного периода времени» (J. Warm, ежегодный конгресс ASA, 1992). В литературе существует множество определений бдительности. Многие лабораторные исследования демонстрируют падение бдительности при длительных задачах на внимательность, которые усугубляются или улучшаются под воздействием различных факторов. Эти исследования зачастую противоречивы. Некоторые психологи верят, что результаты лабораторных исследований бдительности имеют малую применимость к сложным задачам реальных условий.[338,339] Конечно, работа анестезиолога включает бдительность как обязательный компонент, поскольку если не воспринимать новые сигналы, невозможно выполнить никакую целенаправленную деятельность. Тем не менее задача анестезиолога гораздо более сложная, нежели простое бдительное реагирование на сигналы. Таким образом, бдительность является необходимым, но недостаточным условием для соответствующей эффективности.[58]

В нескольких исследованиях ученые попытались подсчитать уровень бдительности анестезиологов к изменениям клинически значимых переменных при использовании нереалистичной (схематической) симуляции. В работе Beatty и соавт.[340] анестезиологи по видеомонитору наблюдали за изменениями на дисплеях шести витальных признаков. Denisco и соавт.[341] использовали видеозаписи, содержащие аномальные изменения показателей ротаметра и дисплеев мониторов физиологических функций при анестезии. Время реакции не указывалось – только «шкала бдительности». Подобные исследования были призваны показать снижение эффективности у невыспавшихся и уставших резидентов, однако были выявлены методологические бреши. Например, в исследовании Denisco и соавт.[341] не сообщали испытуемым

пределы изменений, на которые те должны были реагировать.

Кроме того, условия работы анестезиолога гораздо более сложны, чем это было представлено в этих нереалистичных симуляциях. Хотя можно поспорить, что сложность будет ухудшать бдительность, поскольку это не обязательно так. Сложность может быть борьбой со скукой, что является отличной возможностью проводить эксперименты на бдительность. Вдобавок реальные рабочие условия часто обеспечивают изобилие намеков на изменения, которые дают возможности их распознавания.

В исследовании отдохнувших анестезиологов[178] при использовании реалистичного симулятора анестезии измеряли время обнаружения (первого распознавания проблемы) различных неблагоприятных событий, встроенных в реальную ситуацию. Интересно, что проблемы, на которые немедленно включался сигнал тревоги, такие как фибрилляция желудочков, находили за 10 и менее *с* (таким образом, подтверждалась достоверность метода), но во многих случаях ответное действие занимало гораздо больше времени. Другое событие, окклюзию внутривенной системы, можно было увидеть только при прямом наблюдении, при направлении взгляда в другую сторону от наркозного аппарата и мониторов. Обнаружение этой проблемы занимало несколько минут (в среднем), но решалась она сразу. Избыточность сигналов в области задач была подтверждена по крайней мере в 1 из 19 исследований резидентов, когда для обнаружения первичной эндобронхиальной интубации использовали шесть различных способов наблюдения.

Другие исследования на бдительность были сфокусированы на определении проблем существующего мониторинга при реальном ведении пациента. В одном исследовании[342] пищеводный стетоскоп был пережат зажимом после этапа отвлечения (беседа или громкий шум). Большинство испытуемых обнаружили окклюзию, увидев сам зажим, быстрее, чем зарегистрировали потерю звука. Хотя это исследование имело целью показать различия в бдительности, связанные с использованием аппарата автоматического измерения артериального давления, искусственное отвлечение может косвенно повлиять на результат; испытуемые обычно забывали проверить отсутствие звуков, и только для одной группы резидентов, произвольно стратифицированных по срокам обучения, были получены значимые результаты. Другое исследование[343], которое оценивало время реакции на отсутствие шумов в пищеводном стетоскопе, четче показало, что 13% окклюзий были обнаружены через 1 *мин*. Однако это исследование требовало «ручного» ответа, и исследователи отметили, что в некоторых случаях испытуемые не реагировали, поскольку занимались манипуляциями, такими как гемотрансфузия или введение препаратов.

Заметное снижение бдительности может быть обусловлено либо снижением «резервных возможностей» незамедлительного реагирования на стимулы, либо снижением общей внимательности анестезиолога. Повышение четкости дисплеев и визуальная индикация/сигнализация соответствующей информации могли бы стать полезной стратегией улучшения в первом случае, тогда как эта стратегия была бы абсолютно бесполезна, если вследствие недосыпания и болезни страдает общая внимательность анестезиолога. Влияние и действие усталости и возможные методы борьбы с ней описаны выше в разделе «Факторы, влияющие на работоспособность».

Эмпирические исследования процесса принятия сложных решений и деятельности анестезиологов

Традиционные концепции процесса принятия решений в медицине концентрируются на относительно статичных, хорошо структурированных решениях. Например, нужно ли начинать гипотензивную терапию препаратом X пациенту A с повышенным артериальным давлением, или терапия не нужна. Другие исследователи как в терапии[344-346], так и в радиологии обращают внимание только на «диагноз», как на изолированную задачу (особенно «на обоснование диагноза»). Эти методы принятия решения не раскрывают уникальные аспекты динамизма, давления времени и неопределенности, наблюдаемые в анестезиологии. За последние более чем 10 лет сформировалась парадигма, касающаяся процесса принятия решений и деятельности в сложных реальных ситуациях.[39,236,250] Когнитивная модель динамического принятия решения была описана ранее. Несколько команд из анестезиологов и из сообщества, изучающего человеческий фактор, приложили усилия для разработки более универсального понимания сложной деятельности анестезиологов. Их работа была основана на небольшом числе новых экспериментов (часто включающих симуляторы анестезии высокой и средней степени реалистичности), на повторной оценке проведенных ранее экспериментов, на непосредственном и косвенном наблюдении за проведением анестезии, на экстраполяции на анестезиологию данных из других отраслей. Каждый эксперимент оценивал несколько аспектов процесса принятия решений и действий, которые описаны в следующем разделе.

Реакция на моделированные критические инциденты

Использовав реалистичные практические симуляторы анестезий, Gaba и DeAnda[11,259,347] изучили реакцию обучающихся анестезии, опытных преподавателей анестезиологии и просто практикующих врачей на запланированные критические инциденты различных типов и степеней сложностей (их было шесть):

1. Дыхательные шланги слишком коротки для поворота стола на 180°.
2. Эндобронхиальная интубация (ЭБИ) вследствие воздействия хирурга на трубку.
3. Окклюзия внутривенной системы.
4. Тахисистолическая форма фибрилляции предсердий (ФП) с гипотензией.
5. Разгерметизация между эндотрахеальной трубкой и дыхательным контуром.
6. Желудочковая тахикардия/фибрилляция.

Эти исследователи измеряли время обнаружения проблемы (как описано в разделе по бдительности) и время коррекции (время от момента начала проблемы до любой предпринятой попытки исправить ситуацию). Они оценили источники информации, из которых испытуемые узнавали об инциденте, а затем проверяли и диагностировали проблему. Они просили испытуемых «думать вслух» для оценки субъективного анализа их стратегии принятия решения. Суммарно данные представлены на Рис. 6-20.

Следующие пункты включают наиболее важные выводы, полученные из этих работ:

1. События отличались друг от друга по легкости решения. Некоторые проблемы (например, разгер-

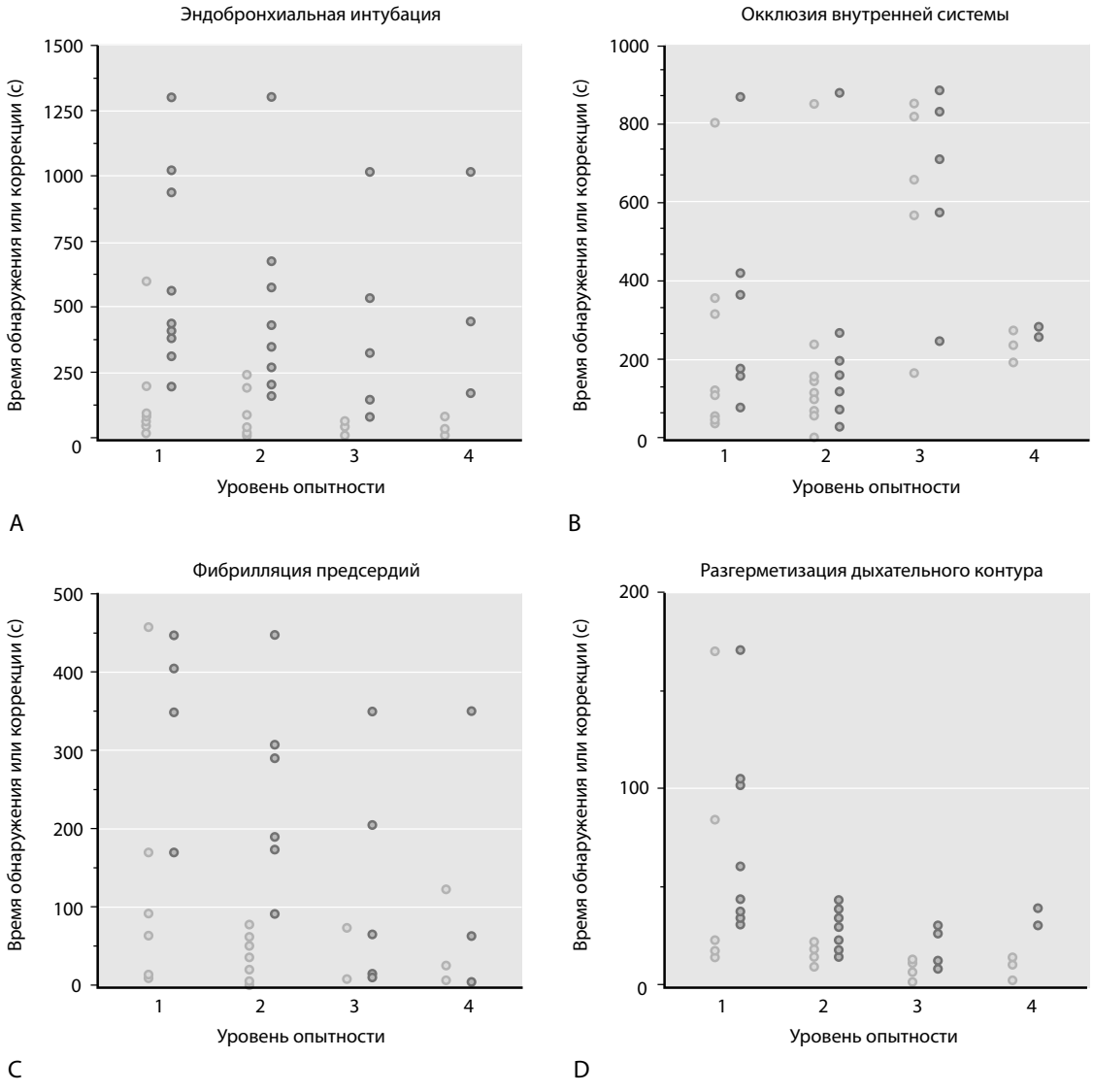


Рис. 6-20 Время ответа анестезиологов различного уровня опытности на моделированные критические инциденты: **A,** эндобронхиальная интубация; **B,** окклюзия внутривенной системы; **C**, фибрилляция предсердий; **D,** разгерметизация дыхательного контура. Уровни опытности: 1 – резиденты 1-2-го годов обучения, 2 – резиденты 3-4-го годов обучения, 3 – преподаватели анестезиологии, 4 – практикующие врачи. Время обнаружения отмечено *желтыми кружками*, время коррекции – *синими* (см. текст). За исключением перекрывания между временем ответа, каждый кружок показывает отдельный случай. Шкала времени ответа различается в зависимости от ситуации. Существует соответствующая вариабельность внутри событий и между отдельно взятыми лицами. Несмотря на тренды, показывающие более высокую эффективность с повышением опытности, серьезные ошибки отдельных врачей присутствовали во всех группах. *(Из DeAnda, GABA DM: the Role of experience in response to simulated critical incidents. Anesth Analg 72:308-315, 1991.)*

метизация дыхательных путей) быстро обнаруживались и корригировались. Некоторые события (например, окклюзия внутривенной системы) было трудно обнаружить, но после обнаружения их коррекция была быстрой. Другие проблемы (эндобронхиальная интубация, фибрилляция предсердий) легко было выявить при использовании одного из дополнительных источников информации в качестве первой «подсказки» (шесть для ЭБИ, четыре для ФП), но они требовали дополнительного времени (7-8 *мин* для ЭБИ; 1,5-4,5 *мин* для ФП) для подтверждения проблемы, установления диагноза и начала соответствующей коррекции. Диагностика, планирование и мониторинг действий использовали большое количество информационных источников (11 для ЭБИ; 9 для ФП).

2. Для каждого инцидента была оценена межличностная вариабельность по времени обнаружения и коррекции проблемы, по использованию информационных источников и по выполненным действиям. В каждой подопытной группе были лица, которым требовалось значимо больше времени на решение проблемы, или такие, кто вообще не справлялся с нею. Вдобавок, в каждой подопытной группе как минимум один человек совершал серьезные ошибки, которые могли бы привести к негативному влиянию на пациента и неблагоприятному клиническому исходу. Например, один преподаватель не использовал дефибриллятор при возникшей желудочковой фибрилляции. Один практикующий врач лечил ЭБИ как «бронхоспазм» и не подумал проверить симметричность вентиляции. Один резидент не обнаружил разгерметиза-

Табл. 6-10 Частота постановки правильного диагноза или коррекции смоделированного критического инцидента при использовании виртуального симулятора анестезии

Инцидент	Анестезиологи-резиденты (%)	Анестезиологи-наставники (%)	Анестезиологи-практики (%)
Диагностика интубации пищевода	80	100	100
Терапия ишемии миокарда	20	40	20
Диагностика анафилаксии	20	60	40
Терапия остановки кровообращения	40	30	20

Из Schwid HA, O'Donnell D: Anesthesiologists' management of simulated critical incidents. Anesthesiology 76:495-501, 1992

ции дыхательного контура.

3. Средняя производительность анестезиологов улучшалась с опытом, хотя это зависело от инцидента. Эффективность опытных групп была незначительно выше по сравнению со старшими резидентами (последнего года обучения). Многие (но не все) резиденты-новички действовали почти так же, как и более опытные субъекты.
4. Присутствовали как технические, так и когнитивные элементы неоптимальной деятельности. Технические проблемы включали выбор энергии дефибрилляции, соответствующий внутренним электродам при использовании наружных, перепутывание ампул, недостаточное раздувание манжетки эндотрахеальной трубки, что приводило к утечке. Когнитивные проблемы включали недостаточное перераспределение внимания на наиболее критические проблемы и ошибки зацикливания.

Schwid и O'Donnell[258] из университета Вашингтона использовали виртуальный симулятор анестезии (Anesthesia Simulator Consultant, ASC, Anesoft Corp., США, Табл. 6-10) чтобы выполнить эксперимент, схожий с реалистичной симуляцией Gaba и DeAnda. Этот метод позволил им оценить некоторые элементы поведения анестезиологов более тщательно, несмотря на ограничения, наложенные присутствием в операционной «на экране». После практической работы по нескольким случаям без критических инцидентов каждого испытуемого попросили провести три или четыре анестезии с включением всех четырех критических событий (интубация пищевода, ишемия миокарда, анафилаксия, остановка кровообращения). Развитие каждого случая запускалось взаимодействием физиологических и фармакологических моделей с действиями, производимыми субъектом. Анестезиологи имели разные уровни опытности. Одна группа состояла из 10 резидентов-анестезиологов, прошедших как минимум один год обучения, тогда как две другие состояли из 10 преподавателей-анестезиологов и 10 практикующих врачей.

Важные выводы из этого исследования включают следующее:

1. Значимые ошибки диагностики или терапии были допущены во всех подопытных группах. Ошибки возникали как при диагностике проблемы, так и при решении и при применении соответствующего лечения. Например, 60% испытуемых не поставили диагноза анафилаксии, несмотря на доступную информацию о частоте сердечных сокращений, артериальном давлении, стридорозном дыхании, повышении пикового давления на вдохе и наличии сыпи. В терапии ишемии миокарда было множество недостатков (Табл. 6-11).
2. Тридцать процентов испытуемых не компенсировали серьезные проблемы, пока проводили диагностические мероприятия.
3. Частыми были ошибки зацикливания, когда первичный диагноз и план не пересматривались, даже когда они были явно ошибочными.

Westenskow и колл.[253] использовали тестовые легкие и дистанционно активируемые поломки в дыхательном контуре для проверки способности анестезиологов обнаруживать проблемы, связанные с вентиляцией и анестезиологическим дыхательным контуром, после того, как они услышат сигнал тревоги. С одной группой испытуемых использовались заводские установки стандартных тревог наркозного аппарата с капнографом. Для другой группы использовался такой же наркозный аппарат с заблокированными звуковыми тревогами и с установленной нейронно-сетевой настраиваемой тревогой и системой идентификации нарушений. Среднее «время ответа человека», которое было временем между звучанием первой тревоги и идентификацией проблемы, находилось примерно в диапазоне от 15 *с* для разгерметизации контура до приблизительно 90 *с* для утечки воздуха через манжетку эндотрахеальной трубки. 10 анестезиологов,

Табл. 6-11 Процент недостатков при ведении смоделированной ишемии миокарда при использовании виртуального симулятора анестезии

Инцидент	Анестезиологи-резиденты (%)	Анестезиологи-наставники (%)	Анестезиологи-практики (%)
Нелеченная тахикардия	30	50	70
Нелеченная гипотензия	40	60	20
Неподходящее лекарство	20	10	0
Неспособность вспомнить дозу инфузии	50	20	10
Неспособность рассчитать скорость инфузии	70	40	40

Из Schwid HA, O'Donnell D: Anesthesiologists' management of simulated critical incidents. Anesthesiology 76:495-501, 1992

которых тестировали со стандартными заводскими установками, оказались неспособными определить проблему в течение 2 *мин* по 11 ситуациям – 5 сдутых манжеток, 3 обструкции дыхательных путей, 3 залипания клапана выдоха. Тем не менее в тех обстоятельствах они выполняли соответствующие компенсирующие мероприятия, при этом продолжая искать причину тревоги (например, увеличивали поток свежей дыхательной смеси для компенсации утечки).

Устройство настраиваемой тревоги использовало данные от трех датчиков (встроенного капнографа, спирометра, манометра в дыхательном контуре). Нейронная сеть определяла, есть ли хоть одна из семи проблем, и если да, то выводила на дисплей специфичную для проблемы текстовую информацию, так же как и движущиеся графические изображения легких, дыхательных путей и анестезиологического дыхательного контура с выделением проблемного компонента ярко-красным. Интересно, что «умная» система тревог несколько дольше определяла проблемы по сравнению с обычной системой (25 против 21 *с*), но ответ человека был значительно быстрее для трех из семи поломок. Статистически значимых различий между резидентами и преподавателями ни с одной из систем не было.

Исследователи предположили, что более специфические сигналы тревог в их настраиваемой системе тревог могут направить внимание анестезиолога на обнаружение специфических проблем, таким образом снижая рабочую нагрузку и уменьшая вероятность фиксации на неподходящей информации. Они сделали заключение, что эти преимущества системы проявились бы даже сильнее в более реалистичных клинических условиях, когда анестезиолог имеет множество сложных задач и ему непросто определить и идентифицировать неблагоприятные события, связанные с вентиляцией.

Loeb и Fitch[348] разработали и протестировали звуковой дисплей шести физиологических переменных. Воодушевленные популярностью дублирования пульса звуковым сигналом пульсоксиметра,[349-351] они исследовали, будут ли дополнительные звуковые сигналы увеличивать процент и скорость определения неблагоприятных событий. Результаты показали, что использование совмещенного дисплея (визуально-звукового) приводит к более быстрому выявлению проблем, но все же процент правильной идентификации события был несколько выше при использовании только визуальных дисплеев (80% против 88%). Это только кажется, что существует потенциальное преимущество в улучшении определения изменений физиологических параметров при использовании более сложных дисплеев, повышающих «эффективную бдительность» анестезиологов.

Сложные командные симуляции в условиях анестезиологического кризиса

В процессе оценивания нового типа тренинга для анестезиологов, включающего кризисное управление, Howard и колл.[109] собрали много отдельных данных по реакциям команд анестезиологов, хирургов, медсестер на запланированные и незапланированные проблемы. Эти эксперименты главным образом доказывали результаты исследований, описанных ранее, и расширяли их включением более сложных вопросов управления и командных взаимодействий. Howard и колл. нашли существенное снижение сложностей управления множеством проблем одновременно, когда внимание анестезиолога перераспределяется на наиболее значимые моменты кризиса, когда он действует как лидер команды, когда обеспечивает взаимодействие с персоналом, когда использует все доступные ресурсы операционной для наилучшего положительного эффекта.

Botney и соавт.[352] проанализировали схожие видеозаписи из 18 различных симуляционных тренингов по управлению кризисом. В одном случае испаритель ингаляционного анестетика был повернут влево на 4%, и распечатка неинвазивного измерения артериального давления была скрыта. Одновременно была механическая поломка капнографа, делающая невозможным доказательство эндотрахеальной интубации с измерением CO_2. После представления этой проблемы целенаправленно происходили фиксация внимания на эндотрахеальной трубке и игнорирование другой релевантной информации. Пять из восемнадцати, не распознали передозировку ингаляционного анестетика, несмотря на катастрофическое влияние на артериальное давление и частоту сердечных сокращений и четкие доказательства того, что эндотрахеальная трубка установлена правильно. Среднее время обнаружения проблемы у тех, кто определил неправильные установки испарителя, составило 4 *мин*, а у некоторых – до 12 *мин*.

Во втором случае была потеряна кислородная магистраль в тот период, когда анестезиологу было необходимо обеспечить критическому больному 100% F_IO_2 для адекватной оксигенации крови. Баллон с кислородом оказался пустым (т.е. он не был проверен перед началом анестезии тем анестезиологом, который ушел после начала случая). Потеря магистрали была определена быстро (19 *с*), но ответные действия на ситуацию проявлялись крайне разнообразно и выявили ряд проблем. Пять из 18 анестезиологов закрыли анестезиологический контур (в котором оставался кислород), но далее все пятеро включали вентиляцию самораздувающимся мешком с использованием воздуха или выполняли вентиляцию «рот в трубку». Пятеро из 18 не смогли открыть резервный баллон, поскольку не нашли гаечного ключа для замены баллонов, прикрепленных к аппарату (он свободно лежал между двумя газовыми баллонами). Некоторые команды имели трудности с установкой нового баллона на наркозный аппарат; часто возникали проблемы с уплотняющей прокладкой. Анестезиологи не имели четко сформулированного плана действий при возникновении этой ситуации и неоптимально координировали свои действия со своими помощниками и персоналом операционной.

Исследование Byrne и Jones[310] обратило внимание на различия в деятельности опытных и менее опытных анестезиологов. Использовав симулятор пациента с искусственным интеллектом, они измеряли время до начала лечения и недостатки терапии пациента в 180 симуляциях. Результаты показали значимые различия только между ординаторами первого и второго годов обучения. Как было видно из других исследований,[319] серьезные ошибки наблюдались на всех уровнях опытности, и большинство анестезиологов отклонялись от рекомендованных протоколов. Эти исследования подчеркнули важность повторных тренингов для опытных анестезиологов и прописную истину, что опыт не заменяет превосходства.

Направляем читателя к Гл. 7 для обсуждения новых исследований по использованию симуляторов пациентов и оценке человеческого фактора.[17,20,142,148,312,319,353-357]

Косвенное наблюдение за анестезиологами в трудных ситуациях

В университете штата Огайо Cook и соавт.[255] применили необычный метод косвенного наблюдения реальных ситу-

аций. Вместо того чтобы собирать собственные наблюдения, эти исследователи расшифровывали дискуссии интересных случаев еженедельных конференций по контролю качества. Они доказали, что этот метод позволил им применять к действиям анестезиолога «критерии нейтрального наблюдателя». Исследователи осознавали риски ошибочного ретроспективного детерминизма и выбора систематических ошибок с помощью этой методологии, но они предположили, что их технология обеспечивает уникальное «окно» в проблемы человеческого фактора.

Было проанализировано 57 случаев, 21 из которых имел в финальном отчете полный когнитивный анализ. Из представления и обсуждения случая исследователи относили развитие неблагоприятного события к одной из пяти категорий: острый инцидент, «идущий наперекосяк» индицент, неизбежный исход, трудные дыхательные пути, «неслучившийся» инцидент. Для каждого случая когнитивный анализ «был основан на использовании знаний по когнитивному ответу в области задач и на данных о действиях врача, полученных из анализа формирования его стратегии и задач, при имеющихся ресурсах и ограничивающих условиях ситуации». Исследователи рассмотрели когнитивный цикл как компонент управляемой активации знаний и запускаемых знаниями наблюдениях и действиях.

Cook и соавт.[255] обратили внимание на следующие несколько вопросов, которые вскрылись при когнитивном анализе этих случаев:

1. Много сюжетов. Многие случаи включали несколько проблем, возникших одновременно, каждая из которых могла взаимодействовать с другой (например, тесная взаимосвязь). Каждый сюжет имел несколько доступных вариантов решения. Важным было оставаться «в курсе дела». Многосюжетность иногда сама генерировала конфликт задач и их соревновательный характер. Иногда требовалось адаптивное планирование (как это было описано в разделе анализа абстрактных задач).
2. Необычные ситуации. Наибольшие сложности экспертизы были при анализе нечастых или необычных ситуаций, по сравнению с типичными проблемами.
3. Распределение внимания. Важным вопросом было распределение внимания на соответствующие сигналы или на наиболее существенные «сюжеты». Смещение внимания не всегда совпадало с имеющимися тревогами и технологиями дисплеев.
4. Умственная рабочая нагрузка. Когда представляется такая возможность, анестезиологи стараются снизить свою умственную нагрузку.
5. Взаимодействие в команде. В некоторых случаях были проблемы в совместной работе, командном взаимодействии и в вопросах коммуникации. Это проистекало как из личностного, так и из организационного неумения перенаправлять информацию и усилия от различных организационных компонентов (например, отделение интенсивной терапии и операционная, хирурги и анестезиологи).

Непосредственное наблюдение за анестезиологами

Команда психологов и анестезиологов в университете Торонто[226] проводила непосредственные наблюдения за анестезиологами и вела стенограммы вербализации «мыслей вслух» при выполнении протоколов в реальных ситуациях. Группа из Тюбингена также проводила непосредственное наблюдение в своих исследованиях анализа задач.[247,328] Devitt и соавт. выполнили оценку валидности (надежности) изучения человеческого фактора во время симулированных сценариев.[19]

Видеоанализ реанимации при травме и анестезии.

Mackenzie и соавт.[358-362] стали пионерами в изучении реального клинического лечения анестезиологами, заснятого на видеопленку, с основным акцентом на реанимацию при травме и анестезию травмированных пациентов в Отделении шоковой травмы Мериленда. Их усовершенствованные записывающие системы включали аудио- и видеоданные и показатели витальных функций, и требовали лишь того, чтобы врач вставил видеопленку для запуска всей системы.[363] Анализ этих случаев выявил несоответствия доступности и расстановки оборудования для мониторинга, а также отсутствующую или неопределенную коммуникацию. Между тем несколько групп во всем мире начали использовать видеозаписи для анализа задач или оценки производительности в научных и обучающих целях, которые здесь подробно не разбирались.[150,178,270,303,332,364-370]

Проблемы, с которыми столкнулись все исследователи, – это отсутствие доступных стандартов объективной и субъективной оценки работы анестезиолога и отсутствие договоренности о методологии анализа и описания этой работы. Некоторые из указанных ранее групп в настоящее время работают над созданием методологии для оценки технических и поведенческих аспектов эффективности.* Измерение комплексной работы является сложной задачей, и, вероятно, пройдет какое-то время, прежде чем появится хорошо сформированная система измерений для оценки эффективности.

* См. источники 20, 79, 81, 142, 143, 198, 235, 244-246, 303, 314 и 357

Литература

1. Cooper JB, Gaba D: No myth: Anesthesia is a model for addressing patient safety. Anesthesiology 97:1335-1337, 2002.
2. Gaba DM: Anaesthesiology as a model for patient safety in health care. BMJ 320:785-788, 2000.
3. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS: To Err is Human—Building a Safer Health System. Washington, National Academy Press, 1999.
4. Lagasse RS: Anesthesia safety: Model or myth? A review of the published literature and analysis of current original data. Anesthesiology 97:1609-1617, 2002.
5. Beckmann U, Baldwin I, Hart GK, Runciman WB: The Australian Incident Monitoring Study in Intensive Care: AIMS–ICU. An analysis of the first year of reporting. Anaesth Intensive Care 24:320-329, 1996.
6. Bracco D, Favre JB, Bissonnette B, et al: Human errors in a multidisciplinary intensive care unit: A 1-year prospective study. Intensive Care Med 27:137-145, 2001.
7. Buckley TA, Short TG, Rowbottom YM, Oh TE: Critical incident reporting in the intensive care unit. Anaesthesia 52:403-409, 1997.
8. Cullen DJ, Sweitzer BJ, Bates DW, et al: Preventable adverse drug events in hospitalized patients: A comparative study of intensive care and general care units. Crit Care Med 25:1289-1297, 1997.
9. Donchin Y, Gopher D, Olin M, et al: A look into the nature and causes of human errors in the intensive care unit. Crit Care Med 23:294-300, 1995.
10. Frey B, Kehrer B, Losa M, et al: Comprehensive critical incident monitoring in a neonatal-pediatric intensive care unit: Experience with the system approach. Intensive Care Med 26:69-74, 2000.
11. Leape L: Why should we report adverse incidents? J Eval Clin Pract 5:1-4, 1999.
12. Pronovost P, Wu AW, Dorman T, Morlock L: Building safety into ICU care. J Crit Care 17:78-85, 2002.
13. Wu AW, Pronovost P, Morlock L: ICU incident reporting systems. J Crit Care 17:86-94, 2002.
14. Pronovost PJ, Jenckes MW, Dorman T, et al: Organizational characteristics of intensive care units related to outcomes of abdominal aortic surgery. JAMA 281:1310-1317, 1999.
15. Vande Voorde KM, France AC: Proactive error prevention in the intensive care unit. Crit Care Nurs Clin North Am 14:347-358, 2002.
16. Breslow M: Assessing ICU performance using administrative data. J Crit Care 16:189-195, 2001.
17. Lighthall GK, Barr J, Howard SK, et al: Use of a fully simulated ICU environment for critical event management training for internal medicine residents. Crit Care Med 31:2437-2443, 2003.
18. Colliver JA, Schwartz MH: Assessing clinical performance with standardized patients. JAMA 278:790-791, 1997.
19. Devitt JH, Kurreck MM, Cohen MM, Cleave–Hogg D: The validity of performance assessments using simulation. Anesthesiology 95:36-42, 2001.
20. Gaba DM, Howard SK, Flanagan B, et al: Assessment of clinical performance during simulated crises using both technical and behavioral ratings. Anesthesiology 89:8-18, 1998.
21. Greaves JD, Grant J: Watching anaesthetists work: Using the professional judgement of consultants to assess the developing clinical competence of trainees. Br J Anaesth 84:525-533, 2000.
22. Mackieh A, Cilingir C: Effects of performance shaping factors on human error. Int J Indust Ergonom 22:285-292, 1998.
23. Xiao Y, Hunter W, Mackenzie CF, et al: Task complexity in emergency medical care and its implications for team coordination. Hum Factors 38:636-645, 1996.
24. Salas E, Fowlkes JE, Stout RJ, et al: Does CRM training improve teamwork skills in the cockpit? Two evaluation studies. Hum Factors 41:326-343, 1999.
25. Flin R, O'Connor P, Crichton M: Safety at the Sharp End—A Guide to Non-technical Skills. Aldershot, Ashgate, U.K., 2007.
26. St. Pierre M, Hofinger G, Buerschaper C: Crisis Management in Acute Care Setting: Human Factors and Team Work in a High Stakes Environment. Berlin, Springer–Verlag, 2008.
27. Weinger MB, Smith NT, Ehrenwerth J, Eisenkraft JB: Vigilance, Alarms, and Integrated Monitoring Systems. St Louis, Mosby–Year Book, 1993.
28. Loeb R, Weinger MB, Englund CE, et al: Ergonomics of the Anesthesia Workspace. Malvern, PA, Mosby–Year Book, 1993.
29. Weinger MB, Englund CE: Ergonomic and human factors affecting anesthetic vigilance and monitoring performance in the operating room environment. Anesthesiology 73:995-1021, 1990.
30. Gosbee J: Human factors engineering and patient safety. Qual Saf Health Care 11:352-354, 2002.
31. Fraind DB, Slagle JM, Tubbesing VA, et al: Reengineering intravenous drug and fluid administration processes in the operating room: Step one: Task analysis of existing processes. Anesthesiology 97:139-147, 2002.
32. Held J, Bruesch M, Zollinger A, et al: [Participation-oriented analysis of the anesthesia workplace. A work system for anesthesia in a multidisciplinary operating room.] Anaesthesist 51:110-115, 2002.
33. Schulz–Stubner S, Jungk A, Kunitz O, Rossaint R: [Analysis of the anesthesiologist's vigilance with an eye-tracking device. A pilot study for evaluation of the method under the conditions of a modern operating theatre.] Anaesthesist 51:180-186, 2002.
34. Weinger MB, Pantiskas C, Wiklund ME, Carstensen P: Incorporating human factors into the design of medical devices. JAMA 280:1484, 1998.
35. Weinger MB: Anesthesia equipment and human error. J Clin Monit Comput 15:319-323, 1999.
36. Beuscart–Zephir MC, Anceaux F, Renard JM: Integrating users' activity analysis in the design and assessment of medical software applications: The example of anesthesia. Stud Health Technol Inform 77:234-238, 2000.
37. Berguer R, Loeb RG, Smith WD: Use of the virtual instrumentation laboratory for the assessment of human factors in surgery and anesthesia. Stud Health Technol Inform 39:187-194, 1997.
38. Holst D, Rudolph P, Wendt M: [Practical realization of a patient-accompanying concept in anesthesia and intensive care.] Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 35:25-29, 2000.
39. Orasanu J, Connolly T, Klein G, et al: The Reinvention of Decision Making. Norwood, NJ, Ablex, 1993.
40. Reason J: The contribution of latent human failures to the breakdown of complex systems. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 327:475-484, 1990.
41. Helmreich RL, Merritt AC, Wilhelm JA: The evolution of crew resource management training in commercial aviation. Int J Aviat Psychol 9:19-32, 1999.
42. Secker–Walker J, Taylor–Adams S, Vincent C: Clinical Incident Reporting, Clinical Risk Management—Enhancing Patient Safety. London, BMJ Books, 2001, pp 419-438.
43. Reason JT, Carthey J, de Leval MR: Diagnosing «vulnerable system syndrome»: An essential prerequisite to effective risk management. Qual Health Care 10(Suppl 2):ii21-ii25, 2001.
44. Cook RI, Woods DD, McDonald JS: On attributing critical incidents to factors in the environment [letter]. Anesthesiology 71:808, 1989.
45. Columbia Accident Investigation B: Columbia Accident Investigation Board Report, vol 1. Available at http://www.nasa.gov/columbia/home/CAIB_Vol1.html/ Accessed 2003.
46. Reason J: Human Error. Cambridge, UK, Cambridge University Press, 1994.
47. Helmreich RL: On error management: Lessons from aviation. BMJ 320:781-785, 2000.
48. Committee on Quality of Health Care in Anesthesiology, Institute of Medicine: Crossing the Quality Chasm—A New Health System for the 21st Century. Washington, DC, National Academy Press, 2001.
49. Berwick DM, Leape LL: Reducing errors in medicine—it's time to take this more seriously. BMJ 319:136-137, 1999.
50. Gaba DM: Anesthesiology as a model for patient safety in health care. BMJ 320:785-788, 2000.
51. Leape LL, Berwick DM: Safe health care: Are we up to it? [editorial]. BMJ 320:725-726, 2000.
52. Vincent C, Taylor–Adams S, Chapman EJ, et al: How to investigate and analyse clinical incidents: Clinical risk unit and association of litigation and risk management protocol. BMJ 320:777-781, 2000.
53. Hawksworth C, Asbury AJ, Millar K: Music in theatre: Not so harmonious. A survey of attitudes to music played in the operating theatre. Anaesthesia 52:79-83, 1997.
54. Morrow D, Leirer V, Yesavage J, Tinklenberg J: Alcohol, age, and piloting: Judgement, mood, and actual performance. Int J Addict 26:669-683, 1991.
55. Talbott GD: The impaired physician movement. Md Med J 37:216-217, 1988.
56. Talbott GD: The impaired physician: The role of the spouse in recovery. J Med Assoc Ga 76:190-192, 1987.
57. Perrow C: Normal Accidents. New York, Basic Books, 1984.
58. Gaba DM, Maxwell M, DeAnda A: Anesthetic mishaps: Breaking the chain of accident evolution. Anesthesiology 66:670-676, 1987.
59. Galletly DC, Mushet NN: Anaesthesia system errors. Anesth Intensive Care 19:66-73, 1991.
60. Rall M, Dieckmann P: Safety culture and crisis resource management in airway management: General principles to enhance patient safety in critical airway situations. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 19:539-557, 2005.
61. Cooke NJ, Salas E, Cannon–Bowers JA, Stout RJ: Measuring team knowledge. Hum Factors 42:151-173, 2000.
62. Cooke NJ, Gorman JC, Duran JL, Taylor AR: Team cognition in experienced command-and-control teams. J Exp Psychol Appl 13:146-157, 2007.
63. Cooper JB, Newbower RS, Kitz RJ: An analysis of major errors and equipment failures in anesthesia management: Considerations for prevention and detection. Anesthesiology 60:34-42, 1984.
64. Sagan S: Toward a political theory of organizational reliability. J Contingencies Crisis Manage 2:228-240, 1994.
65. Gaba DM, Howard SK, Jump B: Production pressure in the work environment. California anesthesiologists' attitudes and experiences. Anesthesiology 81:488-500, 1994.
66. Pate–Cornell ME, Lakats LM, Murphy DM, Gaba DM: Anesthesia patient risk: A quantitative approach to organizational factors and risk management options. Risk Analysis 17:511-523, 1997.

67. Pate–Cornell E: Finding and fixing systems weaknesses: Probabilistic methods and applications of engineering risk analysis. Risk Analysis 22:319-334, 2002.
68. Rall M, Decker K, Manser T: Enhancing patient safety on a system level—results of an interdisciplinary process-oriented analysis of the organisational context in anaesthesia (Erhöhung der Patientensicherheit auf Systemebene—Ergebnisse einer interdisziplinären, prozessorientierten Analyse der organisationalen Unpublished manuscript.
69. Rasmussen J: The role of error in organizing behaviour. Qual Saf Health Care 12:377-383, 2003.
70. Reason J: Human error: Models and management. West J Med 172:393-396, 2000.
71. Helmreich RL: Managing human error in aviation. Sci Am 276:62-67, 1997.
72. Flin R: Safety in health care: Research on safety is happening. BMJ 336:171, 2008.
73. Pronovost PJ, Thompson DA, Holzmueller CG, et al: Toward learning from patient safety reporting systems. J Crit Care 21:305-315, 2006.
74. Thompson DA, Lubomski L, Holzmueller C, et al: Integrating the intensive care unit safety reporting system with existing incident reporting systems. Jt Comm J Qual Patient Saf 31:585-593, 2005.
75. Holzmueller CG, Pronovost PJ, Dickman F, et al: Creating the web-based intensive care unit safety reporting system. J Am Med Inform Assoc 12:130-139, 2005.
76. Leape L: Reporting of adverse events. N Engl J Med 347:1633-1638, 2002.
77. World Health Organization: WHO Draft Guidelines for Adverse Event Reporting and Learning Systems—From Information to Action. Geneva, WHO World Alliance for Patient Safety, 2005, pp 1-72.
78. Runciman WB, Sellen A, Webb RK, et al: The Australian Incident Monitoring Study. Errors, incidents and accidents in anaesthetic practice. Anaesth Intensive Care 21:506-519, 1993.
79. Staender S, Davies J, Helmreich B, et al: The anaesthesia critical incident reporting system: An experience based database. Int J Med Inf 47:87-90, 1997.
80. Leape LL: Reporting of adverse events. N Engl J Med 347:1633-1638, 2002.
81. Morgan C: Incident reporting in anaesthesia. Anaesth Intensive Care 16:98-100, 1988.
82. Williamson J: Critical incident reporting in anaesthesia. Anaesth Intensive Care 16:101-103, 1988.
83. Runciman WB, Webb RK, Lee R, Holland R: The Australian Incident Monitoring Study. System failure: An analysis of 2000 incident reports. Anaesth Intensive Care 21:684-695, 1993.
84. Schwilk B, Muche R, Bothner U, et al: [Quality control in anesthesiology. Results of a prospective study following the recommendations of the German Society of Anesthesiology and Intensive Care.] Anaesthesist 44:242-249, 1995.
85. Short TG, Oregan A, Jayasuriya JP, et al: Improvements in anaesthetic care resulting from a critical incident reporting programme. Anaesthesia 51: 615-621, 1996.
86. O'Leary M, Chappell SL: Confidential incident reporting systems create vital awareness of safety problems. ICAO J 51:11-13, 27, 1996.
87. Vincent C, Stanhope N, Crowley–Murphy M: Reasons for not reporting adverse incidents: An empirical study. J Eval Clin Pract 5:13-21, 1999.
88. Thomas AN, Pilkington CE, Greer R: Critical incident reporting in UK intensive care units: A postal survey. J Eval Clin Pract 9:59-68, 2003.
89. Barach P, Small SD: Reporting and preventing medical mishaps: Lessons from non-medical near miss reporting systems. BMJ 320:759-763, 2000.
90. Rall M, Manser T, Guggenberger H, et al: [Patient safety and errors in medicine: Development, prevention and analyses of incidents.] Patientensicherheit und Fehler in der Medizin. Entstehung, Pravention und Analyse von Zwischenfallen. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 36:321-330, 2001.
91. Hilfiker D: Facing our mistakes. N Engl J Med 310:118-122, 1984.
92. Wu AW: Medical error: The second victim. The doctor who makes the mistake needs help too [editorial]. BMJ 320:726-727, 2000.
93. Dieckmann P, Wehner T, Rall M, Manser T: Prospektive Simulation: Ein Konzept zur methodischen Ergänzung von medizinischen Simulatorsettings. Z Arbeitswissenschaften 59:172-180, 2005.
94. Vincent CA: Analysis of clinical incidents: A window on the system not a search for root causes. Qual Saf Health Care 13:242-243, 2004.
95. Vincent C: Understanding and responding to adverse events. N Engl J Med 348:1051-1056, 2003.
96. Vincent C, Taylor–Adams S: The Investigation and Analysis of Clinical Incidents, Clinical Risk Management—Enhancing Patient Safety. London, BMJ Books, 2001, pp 439-460.
97. Flin R, Burns C, Mearns K, et al: Measuring safety climate in health care. Qual Saf Health Care 15:109-115, 2006.
98. Runciman WB, Merry A: A tragic death: A time to blame or a time to learn? Qual Saf Health Care 12:321-322, 2003.
99. Runciman B, Merry A, Smith AM: Improving patients' safety by gathering information. BMJ 323:298, 2001.
100. Williamson JA, Webb RK, Sellen A, et al: The Australian Incident Monitoring Study. Human failure: An analysis of 2000 incident reports. Anaesth Intensive Care 21:678-683, 1993.
101. Runciman WB: Report from the Australian Patient Safety Foundation: Australasian Incident Monitoring Study. Anaesth Intensive Care 17:107-108, 1989.
102. Pronovost PJ, Martinez EA, Rodriguez–Paz JM: Removing «orange wires»: Surfacing and hopefully learning from mistakes. Intensive Care Med 32:1467-1469, 2006.
103. Pronovost PJ, Berenholtz SM, Goeschel CA, et al: Creating high reliability in health care organizations. Health Serv Res 41:1599-1617, 2006.
104. Rall M, Dieckmann P: Characteristics of effective incident reporting systems: To enhance patient safety, to learn from problems, errors and good solutions. *In* Bannister J (ed): Euroanesthesia 2007. Munich, European Society of Anaesthesiology, 2007, pp 179-186.
105. Firth–Cozens J: Barriers to incident reporting. Qual Saf Health Care 11:7, 2002.
106. Leape LL: A systems analysis approach to medical error. J Eval Clin Pract 3:213-222, 1997.
107. Cullen DJ, Bates DW, Small SD, et al: The incident reporting system does not detect adverse drug events: A problem for quality improvement. Jt Comm J Qual Improv 21:541-548, 1995.
108. Rall M, Martin J, Geldner G, et al: Charakteristika effektiver Incident–Reporting-Systeme zur Erhöhung der Patientensicherheit [Characteristics of effective incident reporting systems for the increase of patient safety]. Anaesthesiol Intensivmed 47:9-19, 2006.
109. Howard SK, Gaba DM, Fish KJ, et al: Anesthesia crisis resource management training: Teaching anesthesiologists to handle critical incidents. Aviat Space Environ Med 63:763-770, 1992.
110. Rall M, Dieckmann P, Stricker E: Erhöhung der Patientensicherheit durch effektive Incident Reporting Systeme am Beispiel von PaSIS. *In* Ennker J, Pietrowski D, Kleine P (eds): Risikomanagement in der operativen Medizin. Darmstadt, Germany, Steinkopf, 2007, pp 122-137.
111. DeAnda A, Gaba DM: Unplanned incidents during comprehensive anesthesia simulation. Anesth Analg 71:77-82, 1990.
112. Gaba DM, DeAnda A: A comprehensive anesthesia simulation environment: Re-creating the operating room for research and training. Anesthesiology 69:387-394, 1988.
113. Gaba DM: Human error in anesthetic mishaps. Int Anesthesiol Clin 27:137-147, 1989.
114. Shirely PJ: Reducing error, improving safety. Crew resource management training should be mandatory in anaesthesia. BMJ 321:508-509, 2000.
115. Salas E, Bowers CA, Edens E: Improving Teamwork in Organizations—Applications of Resource Management Training. Mahwah, NJ, Lawrence Erlbaum, 2001.
116. Salas E, Prince C, Bowers CA, et al: A methodology for enhancing crew resource management training. Hum Factors 41:161-172, 1999.
117. Salas E, Rhodenizer L, Bowers CA: The design and delivery of crew resource management training: Exploiting available resources. Hum Factors 42:490-511, 2000.
118. Jacobsen J, Lindekaer AL, Ostergaard HT, et al: Management of anaphylactic shock evaluated using a full-scale anaesthesia simulator. Acta Anaesthesiol Scand 45:315-319, 2001.
119. Helmreich RL, Foushee CH, Benson R, Russini W: Cockpit resource management: Exploring the attitude-performance linkage. Aviat Space Environ Med 57:1198-1200, 1986.
120. Helmreich RL: Does CRM training work? Air Line Pilot 60:17-20, 1991.
121. Federal Aviation Administration: Crew Resource Management Training. Advisory Circular No. 120-51C, 1998.
122. Salas E, Wilson KA, Burke CS, Wightman DC: Does crew resource management training work? An update, an extension, and some critical needs. Hum Factors 48:392-412, 2006.
123. Reader TW, Flin R, Mearns K, Cuthbertson BH: Interdisciplinary communication in the intensive care unit. Br J Anaesth 98:347-352, 2007.
124. Holzman RS, Cooper JB, Gaba DM, et al: Anesthesia crisis resource management: Real-life simulation training in operating room crises. J Clin Anesth 7:675-687, 1995.
125. Gaba DM, Fish KJ, Howard SK: Crisis Management in Anesthesiology. New York, Churchill Livingstone, 1994.
126. Pan E, Cusack C, Hook J, et al: The value of provider-to-provider telehealth. Telemed J E Health 14:446-453, 2008.
127. Thomas EJ, Taggart B, Crandell S, et al: Teaching teamwork during the Neonatal Resuscitation Program: A randomized trial. J Perinatol 27:409-414, 2007.
128. Reader T, Flin R, Lauche K, Cuthbertson BH: Non-technical skills in the intensive care unit. Br J Anaesth 96:551-559, 2006.
129. Yule S, Flin R, Paterson–Brown S, Maran N: Non-technical skills for surgeons in the operating room: A review of the literature. Surgery 139:140-149, 2006.
130. Gaba DM, Howard SK, Flanagan B, et al: Assessment of clinical performance during simulated crises using both technical and behavioral ratings. Anesthesiology 89:8-18, 1998.
131. DeKeyser V, Woods DD, Masson M, Van Daele A: Fixation errors in dynamic and complex systems: Descriptive forms, psychological mechanisms, potential countermeasures. Technical Report for NATO Division of Scientific Affairs, 1988.
132. DeKeyser V, Woods DD, Colombo AG, Bustamante AS: Fixation errors: Failures to revise situation assessment in dynamic and risky systems. *In* Systems Reliability Assessment. Dordrecht,

Germany, Kluwer Academic, 1990, p 231.
133. Risser DT, Rice MM, Salisbury ML, et al: The potential for improved teamwork to reduce medical errors in the emergency department. The MedTeams Research Consortium. Ann Emerg Med 34:373-383, 1999.
134. Morey JC, Simon R, Jay GD, et al: Error reduction and performance improvement in the emergency department through formal teamwork training: Evaluation of results of the MedTeams project. Health Serv Res 37:1553-1581, 2002.
135. Rosen MA, Salas E, Wu TS, et al: Promoting teamwork: An event-based approach to simulation-based teamwork training for emergency medicine residents (published online ahead of print July 14, 2008). Acad Emerg Med. 15(11):1190-1198, 2008.
136. Birnbach DJ, Salas E: Can medical simulation and team training reduce errors in labor and delivery? Anesthesiol Clin 26:159-168, viii, 2008.
137. Sundar E, Sundar S, Pawlowski J, et al: Crew resource management and team training. Anesthesiol Clin 25:283-300, 2007.
138. Nielsen PE, Goldman MB, Mann S, et al: Effects of teamwork training on adverse outcomes and process of care in labor and delivery: A randomized controlled trial. Obstet Gynecol 109:48-55, 2007.
139. Marshall DA, Manus DA: A team training program using human factors to enhance patient safety. AORN J 86:994-1011, 2007.
140. Dunn EJ, Mills PD, Neily J, et al: Medical team training: Applying crew resource management in the Veterans Health Administration. Jt Comm J Qual Patient Saf 33:317-325, 2007.
141. Morgan PJ, Cleave–Hogg D: Evaluation of medical students' performance using the anaesthesia simulator. Med Educ 34:42-45, 2000.
142. Glavin RJ, Maran NJ: Development and use of scoring systems for assessment of clinical competence. Br J Anaesth 88:329-330, 2002.
143. Gaba DM, Botney R, Howard SK, et al: Interrater reliability of performance assessment tools for the management of simulated anesthetic crises [abstract]. Anesthesiology 81:A1277, 1994.
144. Gaba DM, Howard SK, Small SD: Situation awareness in anesthesiology. Hum Factors 37:20-31, 1995.
145. Undre S, Sevdalis N, Healey AN, et al: Teamwork in the operating theatre: Cohesion or confusion? J Eval Clin Pract 12:182-189, 2006.
146. Fletcher G, Flin R, McGeorge P, et al: Anaesthetists' Non–Technical Skills (ANTS): evaluation of a behavioural marker system. Br J Anaesth 90(5):580-588, 2003.
147. Howard SK, Gaba DM, Fish KJ, et al: Anesthesia crisis resource management training: Teaching anesthesiologists to handle critical incidents. Aviat Space Environ Med 63:763-770, 1992.
148. Gaba DM, Howard SK, Fish KJ, et al: Simulation-based training in anesthesia crisis resource management (ACRM): A decade of experience. Simulation Gaming 32:175-193, 2001.
149. Roberts KH, Tadmor CT: Lessons learned from non-medical industries: The tragedy of the USS Greeneville. Qual Saf Health Care 11:355-357, 2002.
150. Yule S, Flin R, Maran N, et al: Surgeons' non-technical skills in the operating room: Reliability testing of the NOTSS Behavior Rating System. World J Surg 32:548-556, 2008.
151. Flin R, Yule S, Paterson–Brown S, et al: Teaching surgeons about non-technical skills. Surgeon 5:86-89, 2007.
152. Yule S, Flin R, Paterson–Brown S, et al: Development of a rating system for surgeons' non-technical skills. Med Educ 40:1098-1104, 2006.
153. Koch ME, Kain ZN, Ayoub C, Rosenbaum SH: The sedative and analgesic sparing effect of music. Anesthesiology 89:300-306, 1998.
154. Hawksworth CR, Sivalingam P, Asbury AJ: The effect of music on anaesthetists' psychomotor performance. Anaesthesia 53:195-197, 1998.
155. Morris GN: Reading in the operating theatre. Anaesthesia 50:1089-1090, 1995.
156. Miles C, Auburn TC, Jones DM: Effects of loud noise and signal probability on visual vigilance. Ergonomics 27:855-862, 1984.
157. Murthy VSSN, Malhotra SK, Bala I, Raghunathan M: Detrimental effects of noise on anaesthetists. Can J Anaesth 42:608-611, 1995.
158. Murthy VSSN, Malhotra SK, Bala I, Raghunathan M: Auditory functions in anaesthesia residents during exposure to operating room noise. Indian J Med Res 101:213-216, 1995.
159. Allen K, Blascovich J: Effects of music on cardiovascular reactivity among surgeons. JAMA 272:882-884, 1994.
160. Weinger MB: Cardiovascular reactivity among surgeons: Not music to everyone's ears. JAMA 273:1090-1091, 1995.
161. Stevenson GW, Hall SC: Cardiovascular reactivity among surgeons: Not music to everyone's ears [letter]. JAMA 273:1090, 1995.
162. Allen K, Blascovich J: Cardiovascular reactivity among surgeons: Not music to everyone's ears: In reply [letter]. JAMA 273:1091, 1995.
163. Schneider W, Detweiler M: The role of practice in dual-task performance: Toward workload modeling in a connectionist/control architecture. Hum Factors 30:539-566, 1988.
164. Weinger MB: In my opinion: Lack of outcome data makes reading a personal decision. APSF Newsl 10:13-16, 1995.
165. Weinger MB: OR reading debate continues in my opinion: Lack of outcome data makes reading a personal decision, states OR investigator. J Clin Monit 12:109-110, 1996.
166. Mitler MM, Carskadon MA, Czeisler CA, et al: Catastrophes, sleep, and public policy: Consensus report. Sleep 11:100-109, 1988.
167. Gaba DM, Howard SK: Patient safety: Fatigue among clinicians and the safety of patients. N Engl J Med 347:1249-1255, 2002.
168. Howard SK, Gaba DM, Rosekind MR, Zarcone VP: The risks and implications of excessive daytime sleepiness in resident physicians. Acad Med 77:1019-1025, 2002.
169. Carskadon MA, Dement WC, Kryger MH, Roth T: Normal Human Sleep: An Overview. Philadelphia, WB Saunders, 2000.
170. Carskadon MA, Dement WC: Cumulative effects of sleep restriction on daytime sleepiness. Psychophysiology 18:107-113, 1981.
171. Doran SM, Van Dongen HP, Dinges DF: Sustained attention performance during sleep deprivation: Evidence of state instability. Arch Ital Biol 139:253-267, 2001.
172. Akerstedt T, Kecklund G: Age, gender and early morning highway accidents. J Sleep Res 10:105-110, 2001.
173. Akerstedt T, Ficca G: Alertness-enhancing drugs as a countermeasure to fatigue in irregular work hours. Chronobiol Int 14:145-158, 1997.
174. Engel W, Seime R, Powell V, Doe J: Clinical performance of interns after being on call. South Med J 80:761-763, 1987.
175. Friedman RC, Kornfeld DS, Bigger TJ: Psychosocial problems associated with sleep deprivation in interns. J Med Educ 48:436-441, 1973.
176. Pankratz H: Witness: Doctor Dozed. Denver Post, 1995:1A.
177. Rosekind MR, Gander PH, Miller DL, et al: Fatigue in operational settings: Examples from the aviation environment. Hum Factors 36:327-338, 1994.
178. Howard SK, Gaba DM, Smith BE, et al: Simulation study of rested versus sleep-deprived anesthesiologists. Anesthesiology 98:1345-1355, 2003.
179. Costa G: The problem: Shiftwork. Chronobiol Int 14:89-98, 1997.
180. Harma M: Sleepiness and shiftwork: Individual differences. J Sleep Res 4:57-61, 1995.
181. Roth T, Roehrs T, Zorick F: Sleepiness: Its measurement and determinants. Sleep 5:S128-S134, 1982.
182. Richardson GS, Carskadon MA, Flagg W, et al: Excessive daytime sleepiness in man: Multiple sleep latency measurement in narcoleptic and control subjects. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 45:621-627, 1978.
183. Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, et al: Guidelines for the Multiple Sleep Latency Test (MSLT): A standard measure of sleepiness. Sleep 9:519-524, 1986.
184. Howard SK, Rosekind MR, Katz JD, Berry AJ: Fatigue in anesthesia: Implications and strategies for patient and provider safety. Anesthesiology 97:1281-1294, 2002.
185. Cooper JB, Newbower RS, Long CD, McPeek B: Preventable anesthesia mishaps: A study of human factors. Anesthesiology 49:399-406, 1978.
186. Billings CE, Reynard WD: Human factors in aircraft incidents: Results of a 7-year study. Aviat Space Environ Med 55:960-965, 1984.
187. Dinges DF, Pack F, Williams K, et al: Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night. Sleep 20:267-277, 1997.
188. Fletcher KE, Davis SQ, Underwood W, et al: Systematic review: Effects of resident work hours on patient safety. Ann Intern Med 141:851-857, 2004.
189. Fletcher KE, Underwood W 3rd, Davis SQ, et al: Effects of work hour reduction on residents' lives: A systematic review. JAMA 294:1088-1100, 2005.
190. Mycyk MB, McDaniel MR, Fotis MA, Regalado J: Hospitalwide adverse drug events before and after limiting weekly work hours of medical residents. Am J Health Syst Pharm 62:1592-1595, 2005.
191. Kaafarani HM, Itani KM, Petersen LA, et al: Does resident hours reduction have an impact on surgical outcomes? J Surg Res 126:167-171, 2005.
192. Landrigan CP, Barger LK, Cade BE, et al: Interns' compliance with Accreditation Council for Graduate Medical Education work-hour limits. JAMA 296:1063-1070, 2006.
193. Costa G, Sartori S, Akerstedt T: Influence of flexibility and variability of working hours on health and well-being. Chronobiol Int 23:1125-1137, 2006.
194. Costa G, Akerstedt T, Nachreiner F, et al: Flexible working hours, health, and well-being in Europe: Some considerations from a SALTSA project. Chronobiol Int 21:831-844, 2004.
195. Lockley SW, Cronin JW, Evans EE, et al: Harvard Work Hours H, and Safety Group: Effect of reducing interns' weekly work hours on sleep and attentional failures. N Engl J Med 351:1829-1837, 2004.
196. Landrigan CP, Rothschild JM, Cronin JW, et al: Effect of reducing interns' work hours on serious medical errors in intensive care units. N Engl J Med 351:1838-1848, 2004.
197. Barger LK, Cade BE, Ayas NT, et al: Harvard Work Hours H, and Safety Group: Extended work shifts and the risk of motor vehicle crashes among interns. N Engl J Med 352:125-134, 2005.
198. Weinger MB, Ancoli–Israel S: Sleep deprivation and clinical performance. JAMA 287:955-957, 2002.
199. Howard SK, Gaba DM: Factors influencing vigilance and performance of anaethetists. Curr Opin Anaesthesiol 11:651-657, 1998.
200. Gaba DM, Howard SK, Jump B: Production pressure in the work environment. California anesthesiologists' attitudes and experiences. Anesthesiology 81:488-500, 1994.
201. Gravenstein JS, Cooper JB, Orkin FK: Work and rest cycles in anesthesia practice. Anesthesiology 72:737-742, 1990.
202. Gander PH, Merry A, Millar MM, Weller J: Hours

of work and fatigue-related error: A survey of New Zealand anaesthetists. Anaesth Intensive Care 28:178-183, 2000.
203. Rosekind MR, Neri DF, Gregory KB, et al: A NASA education and training module on alertness management: A survey of implementation and application [abstract]. Sleep 24(Suppl):A415, 2001.
204. Smith–Coggins R, Howard SK, Mac DT, et al: Improving alertness and performance in emergency department physicians and nurses: The use of planned naps. Ann Emerg Med 48:596-604, 2006.
205. Cooper JB, Long CD, Newbower RS, Philip JH: Critical incidents associated with intraoperative exchanges of anesthesia personnel. Anesthesiology 56:456-461, 1982.
206. Cooper JB: Do short breaks increase or decrease anesthetic risk? J Clin Anesth 1:228-231, 1989.
207. Jewett ME, Dijk DJ, Kronauer RE, Dinges DF: Dose-response relationship between sleep duration and human psychomotor vigilance and subjective alertness. Sleep 22:171-179, 1999.
208. Czeisler CA, Cajochen C, Turek FW, et al: Melatonin in the Regulation of Sleep and Circadian Rhythms. Philadelphia, WB Saunders, 2000.
209. Gill M, Haerich P, Westcott K, et al: Cognitive performance following modafinil versus placebo in sleep-deprived emergency physicians: A double-blind randomized crossover study. Acad Emerg Med 13:158-165, 2006.
210. Czeisler CA, Johnson MP, Duffy JF, et al: Exposure to bright light and darkness to treat physiologic maladaptation to night work. N Engl J Med 322:1253-1259, 1990.
211. Rendell PG, Craik FI: Virtual week and actual week: Age-related differences in prospective memory. Appl Cogn Psychol 14:S43-S62, 2000.
212. Denney NW, Poon LW, Rubin DC, Wilson BA: Everyday Problem Solving: Methodological Issues, Research Findings, and a Model. Cambridge, UK, Cambridge University Press, 1989.
213. Leirer VO, Yesavage JA, Morrow DG: Marijuana, aging, and task difficulty effects on pilot performance. Aviat Space Environ Med 60:1145-1152, 1989.
214. Johnson MM: Age differences in decision making: A process methodology for examining strategic information processing. J Gerontol 45(2):P75-P78, 1990.
215. Talbott GD: Treating impaired physicians: Fourteen keys to success. Va Med 113:95-99, 1986.
216. Talbott GD: Alcoholism and other drug addictions: A primary disease entity. J Med Assoc Ga 75:490-494, 1986.
217. Spiegelman WG, Saunders L, Mazze RI: Addiction and anesthesiology. Anesthesiology 60:335-341, 1984.
218. Menk EJ, Baumgarten RK, Kingsley CP, et al: Success of reentry into anesthesiology training programs by residents with a history of substance abuse. JAMA 263:3060-3062, 1990.
219. Yesavage JA, Leirer VO: Hangover effects on aircraft pilots 14 hours after alcohol ingestion: A preliminary report. Am J Psychiatry 143:1546-1550, 1986.
220. Morrow D, Yesavage J, Leirer V, Tinklenberg J: Influence of aging and practice on piloting tasks. Exp Aging Res 19:53-70, 1993.
221. Morrow D, Leirer V, Yesavage J: The influence of alcohol and aging on radio communication during flight. Aviat Space Environ Med 61:12-20, 1990.
222. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E: Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. Lancet 354:1435-1439, 1999.
223. Spiegelman WG, Mazze RI: Addiction and anesthesiology. Anesthesiology 60:335-341, 1984.
224. Talbott GD, Gallegos KV, Wilson PO, Porter TL: The Medical Association of Georgia's Impaired Physicians Program. Review of the first 1000 physicians: Analysis of specialty. JAMA 257:2927-2930, 1987.
225. Pierce EC Jr: Anesthesiologist's leadership in patient safety. Probl Anesth 13:425-429, 2001.
226. Gaba DM, Evans DA, Patel VL: Dynamic Decision–Making in Anesthesiology: Cognitive Models and Training Approaches. Berlin, Springer–Verlag, 1992.
227. Cook RI, Woods DD: Implications of automation surprises in aviation for the future of total intravenous anesthesia (TIVA). J Clin Anesth 8:29s-37s, 1996.
228. Xiao Y, Milgram P, Doyle DJ: Incident evolution and task demands: An analysis and a field study of «going sour» incidents [abstract]. Paper presented at the 36th Annual Meeting of the Human Factors Society, 1992, pp 1279-1283.
229. Gaba DM: Human performance issues in anesthesia patient safety. Probl Anesth 5:329-350, 1991.
230. Cook RI, Woods DD, Howie MB, et al: Unintentional delivery of vasoactive drugs with an electromechanical infusion device. J Cardiothorac Anesth 6:238-244, 1992.
231. Cook RI, Potter SS, Woods DD, McDonald JS: Evaluating the human engineering of microprocessor-controlled operating room devices. J Clin Monit 7:217-226, 1991.
232. Sonenberg EA, Lawrence JA, Zelcer J: Modeling disturbance management in anesthesia: A preliminary report. Artif Intell Med 4:447-461, 1992.
233. Klemola UM, Norros L: Analysis of the clinical behavior of anesthetists: Recognition of uncertainty as a basis for practice. Med Educ 31:449-456, 1997.
234. Mackenzie MD, Horst RL, Mahaffey MA: Group decision-making during trauma patient resuscitation and anesthesia. Paper presented at 37th Annual Meeting of the Human Factors and Ergonomics Society, 1993, pp 372-376.
235. Weinger MB, Slagle J: Human factors research in anesthesia patient safety. Paper presented a symposium of the American Medical Informatics Association, 2001, pp 756-760.
236. Klein GA: Recognition-primed decisions. Adv Man Machine Sys Res 5:47-92, 1989.
237. Rasmussen J: Skills, rules, and knowledge; signals, signs, and symbols, and other distinctions in human performance models. IEEE Trans Systems Man Cybernetics 13:257-266, 1983.
238. Norman DA: Categorization of action slips. Psychol Rev 88:1-15, 1981.
239. Reason J, Rasmussen J, Duncan K, Leplat J: Generic Error–Modeling System (GEMS): A Cognitive Framework for Locating Common Human Error Forms. Chichester, UK, Wiley, 1987.
240. Reason J: Modelling the basic error tendencies of human operators. Reliability Engineering System Saf 20:137-153, 1988.
241. Boquet G, Bushman JA, Davenport HT: The anaesthetic machine, a study of function and design. Br J Anaesth 52:61-67, 1980.
242. McDonald JS, Dzwonczyk RR: A time and motion study of the anaesthetist's intraoperative time. Br J Anaesth 61:738-742, 1988.
243. McDonald JS, Dzwoncyzk R, Gupta B, Dahl M: A second time-motion study of the anesthetist's intraoperative period. Br J Anaesth 64:582-585, 1990.
244. Weinger MB, Herndon OW, Zornow MH, et al: An objective methodology for task analysis and workload assessment in anesthesia providers. Anesthesiology 80:77-92, 1994.
245. Weinger MB, Herdon OW, Gaba DM: The effect of electronic record keeping and transesophageal echocardiography on task distribution, workload, and vigilance during cardiac anesthesia. Anesthesiology 87:144-155, 1997.
246. Manser T, Wehner T: Analysing action sequences: Variations in action density in the administration of anaesthesia. Cognition Tech Work 4:71-81, 2002.
247. Manser T, Dieckmann P, Wehner T, Rall M: Comparison of anaesthetists' activity patterns in the operating room and during simulation. Ergonomics 50:246-260, 2007.
248. Manser T: Dichte als Merkmal komplexer Arbeitshandlungen. *In* Wehner T, Manser T (eds): Komplexes Handeln in der Anästhesie. Lengerich, Germany, Pabst, 2003, pp 100-174.
249. Manser T, Rall M, Schaedle B, et al: Comparison of action density patterns between simulator and clinical settings [Abstract Santander-02-11]. Eur J Anaesthesiol 20:843-844, 2003.
250. Sarter NB, Woods DD: Situation awareness: A critical but ill-defined phenomenon. Int J Aviat Psychol 1:45-57, 1991.
251. Hartman BO, Secrist GE: Situational awareness is more than exceptional vision. Aviat Space Environ Med 62:1084-1089, 1991.
252. Secrist GE, Hartman BO: Situational awareness: The trainability of the near-threshold information acquisition domain. Aviat Space Environ Med 64:885-892, 1993.
253. Westenskow DR, Orr JA, Simon FH, et al: Intelligent alarms reduce anesthesiologist's response time to critical faults. Anesthesiology 77:1074-1079, 1992.
254. Tversky A, Kahneman D: Judgement under uncertainty: Heuristics and biases. Science 185:1124-1131, 1974.
255. Cook RI, Woods DD, McDonald JS: Human Performance in Anesthesia: A Corpus of Cases. Columbus, OH, Cognitive Systems Engineering Laboratory, Department of Industrial and Systems Engineering, Ohio State University, 1991.
256. Hall KH: Reviewing intuitive decision-making and uncertainty: The implications for medical education. Med Educ 36:216-224, 2002.
257. Klein GA, Klein G, Orasanu J, et al: A Recognition–Primed Decision (RPD) Model of Rapid Decision Making. Norwood, NJ, Ablex, 1993.
258. Schwid HA, O'Donnell D: Anesthesiologists' management of simulated critical incidents. Anesthesiology 76:495-501, 1992.
259. DeAnda A, Gaba DM: Role of experience in the response to simulated critical incidents. Anesth Analg 72:308-315, 1991.
260. Botney R, Gaba DM, Howard SK, Jump B: The role of fixation error in preventing the detection and correction of a simulated volatile anesthetic overdose [abstract]. Anesthesiology 79:A1115, 1993.
261. Gaba DM: Improving anesthesiologists' performance by simulating reality [editorial]. Anesthesiology 76:491-494, 1992.
262. Kurrek MM, Fish KJ: Anesthesia crisis resource management training: An intimidating concept, a rewarding experience. Can J Anesth 43:430-434, 1996.
263. Holzman RS, Cooper JB, Gaba DM, et al: Anesthesia crisis resource management: Real-life simulation training in operating room crises. J Clin Anesth 7:675-687, 1995.
264. Cooper JB: Toward prevention of anesthetic mishaps. Int Anesthesiol Clin 22:167-183, 1984.
265. Feigal DW, Gardner SN, McClellan M: Ensuring safe and effective medical devices. N Engl J Med 348:191-192, 2003.
266. Grosjean V, Terrier P: Temporal awareness: Pivotal in performance? Ergonomics 42:1443-1456, 1999.
267. Sloan FA, Whetten–Goldstein K, Stout EM, et al: No-fault system of compensation for obstetric injury: Winners and losers. Obstet Gynecol 91:437-443, 1998.
268. Shrestha LB, Prince C, Baker DP, Salas E: Understanding situation awareness: Concepts, methods, and training. Hum Technol Interact Complex Syst 7:45-83, 1995.
269. McNeese M, Salas E, Engbers FH: New Trends

in Cooperative Activities—Understanding System Dynamics in Complex Environments. Santa Monica, CA, Human Factors and Ergonomics Society, 2001.
270. Dieckmann P, Reddersen S, Wehner T, Rall M: Prospective memory failures as an unexplored threat to patient safety: Results from a pilot study using patient simulators to investigate the missed execution of intentions. Ergonomics 49:526-543, 2006.
271. Hazlehurst: The cockpit multiple activity system: A computational model. Int J Aviat Psychol 13:1-22, 2003.
272. Altman EM, Gray WD: Memory for goals: An activation-based model. Cognitive Sci 26:39-83, 2002.
273. Dismukes K: Cockpit interruptions and distractions. ASRS Directline 10:4-9, 1998.
274. Stone M, Dismukes K, Remington R: Prospective memory in dynamic environments: Effects of load, delay, and phonological rehearsal. Memory 9:165-176, 2001.
275. Marsh RL: The demands of an ongoing activity influence the success of evidence-based prospective memory. Psychon Bull Rev 9:604-610, 2002.
276. Chisholm CD, Collison EK, Nelson DR, Cordell WH: Emergency department workplace interruptions: Are emergency physicians «interrupt-driven» and «multitasking»? Acad Emerg Med 7:1239-1243, 2000.
277. Schwid HA, O'Donnell D: Educational computer simulation of malignant hyperthermia. J Clin Monit 8:201-208, 1992.
278. Cooper J: An analysis of major errors and equipment failures in anesthesia management: Considerations for prevention and detection. Anesthesiology 60:34-42, 1984.
279. McIntyre JWR: Ergonomics: Anaesthetists' use of auditory alarms in the operating room. Int J Clin Monit Comput 2:47-55, 1985.
280. Stanford LM, McIntyre JWR, Hogan JT: Audible alarm signals for anaesthesia monitoring equipment. Int J Clin Monit Comput 1:251-256, 1985.
281. Stanford LM, McIntyre JWR, Nelson TM, Hogan JT: Affective responses to commercial and experimental auditory alarm signals for anaesthesia delivery and physiological monitoring equipment. Int J Clin Monit Comput 5:111-118, 1988.
282. Woods DD: Modeling and Predicting Human Error. Boston, Academic Press, 1993, pp 248-274.
283. Paris CR, Salas E, Cannon–Bowers JA: Teamwork in multi-person systems: A review and analysis. Ergonomics 43:1052-1075, 2000.
284. Salas EC, Burke CS, Bowers CA, Wilson KA: Team training in the skies: Does crew resource management (CRM) training work? Hum Factors 43:641-674, 2001.
285. Swezey RW, Owens JM, Bergondy ML, Salas E: Task and training requirements analysis methodology (TTRAM): An analytic methodology for identifying potential training uses of simulator networks in teamwork-intensive task environments. Ergonomics 41:1678-1697, 1998.
286. Cognitive Task Analysis [Special Issue]. Hum Factors 42:1-101, 2000.
287. Roizen MF, Foss JF, Fischer SP, Miller RD: Preoperative Evaluation. New York, Churchill Livingstone, 2000.
288. Gibby GL, Gravenstein JS, Layon AJ, Jackson KI: How often does the preoperative interview change anesthetic management? [abstract]. Anesthesiology 77:A1134, 1992.
289. Buffington CW, Ramanathan S, Turndorf H: Detection of anesthesia machine faults. Anesth Analg 63:79-82, 1984.
290. Anesthesia apparatus checkout recommendations. Fed Reg 52:36-37, 1987.
291. March MG, Crowley JJ: An evaluation of anesthesiologists' present checkout methods and the validity of the FDA checklist. Anesthesiology 75:724-729, 1991.
292. Lees DE: FDA preanesthesia checklist being evaluated, revised. Anesth Patient Saf Found Newsl 6:25-27, 1991.
293. FDA publishes final version of revised apparatus checkout. Anesth Patient Saf Found Newsl 9:35, 1994.
294. Manley R, Cuddeford JD: An assessment of the effectiveness of the revised FDA checklist. AANA J 64:277-282, 1996.
295. Blike G, Biddle C: Preanesthesia detection of equipment faults by anesthesia providers at an academic hospital: Comparison of standard practice and a new electronic checklist. AANA J 68:497-505, 2000.
296. Berkenstadt H, Yusim Y, Ziv A, et al: An assessment of a point-of-care information system for the anesthesia provider in simulated malignant hyperthermia crisis. Anesth Analg 102:530-532, 2006.
297. Berkenstadt H, Yusim Y, Katznelson R, et al: A novel point-of-care information system reduces anaesthesiologists' errors while managing case scenarios. Eur J Anaesthesiol 23:239-250, 2006.
298. Forrest JB, Cahalan MK, Rehder K: Multicenter study of general anesthesia. II. Results. Anesthesiology 72:262-268, 1990.
299. Cooper JB, Cullen DJ, Nemeskal R, et al: Effects of information feedback and pulse oximetry on the incidence of anesthesia complications. Anesthesiology 67:686-694, 1987.
300. Moller JT, Johannessen NW, Espersen K, et al: Randomized evaluation of pulse oximetry in 20,802 patients: II. Perioperative events and postoperative complications. Anesthesiology 78:445-453, 1992.
301. Philip JH, Raemer DB: Selecting the optimal anesthesia monitoring array. Med Instrum 19:122-126, 1985.
302. Weinger MB, Slagle J, Jain S, Ordonez N: Retrospective data collection and analytical techniques for patient safety studies. J Biomed Inform 36:106-119, 2003.
303. Slagle J, Weinger MB, Dinh MT, et al: Assessment of the intrarater and interrater reliability of an established clinical task analysis methodology. Anesthesiology 96:1129-1139, 2002.
304. Weinger MB, Vredenburgh AG, Schumann CM, et al: Quantitative description of the workload associated with airway management procedures. J Clin Anesth 12:273-282, 2000.
305. Weinger MB: Vigilance, boredom, and sleepiness. J Clin Monit Comput 15:549-552, 1999.
306. Devitt JH, Kurrek MM, Cohen MM, et al: Testing internal consistency and construct validity during evaluation of performance in a patient simulator. Anesth Analg 86:1160-1164, 1998.
307. Gaba DM: Simulators in Anesthesiology. Adv Anesth 14:55-94, 1997.
308. Gordon JA: The human patient simulator: Acceptance and efficacy as a teaching tool for students. Acad Med 75:522, 2000.
309. Rosenblatt MAR, Abrams KJ, , et al: The use of a human patient simulator in the evaluation of and development of a remedial prescription for an anesthesiologist with lapsed medical skills. Anesth Analg 94:149-153, 2002.
310. Byrne AJ, Jones JG: Responses to simulated anaesthetic emergencies by anaesthetists with different durations of clinical experience. Br J Anaesth 78:553-556, 1997.
311. Byrne AJ, Greaves JD: Assessment instruments used during anaesthetic simulation: Review of published studies. Br J Anaesth 86:445-450, 2001.
312. Forrest FC, Taylor MA, Postlethwaite K, Aspinall R: Use of a high-fidelity simulator to develop testing of the technical performance of novice anaesthetists. Br J Anaesth 88:338-344, 2002.
313. Gaba DM, Howard SK: Simulated anaesthetic emergencies. Br J Anaesth 79:689-690, 1997.
314. Gaba DM, Howard S, Smith B, Weinger MB: Simulators in anesthesiology education. Anesth Analg 89:805-806, 1999.
315. Halamek LP, Howard SK, Smith BE, et al: Development of a simulated delivery room for the study of human performance during neonatal resuscitation. Pediatrics 100(Suppl):513-524, 1997.
316. Issenberg SB, McGaghie WC, Hart IR, et al: Simulation technology for health care professional skills training and assessment. JAMA 282:861-866, 1999.
317. Morgan PJ, Cleave–Hogg D, McLlory J, Devitt JH: Simulation technology: A comparison of experimental and visual learning for undergraduate medical students. Anesthesiology 96:10-16, 2002.
318. Weller JM, Bloch M, Young S, et al: Evaluation of high fidelity patient simulator in assessment of performance of anaesthetists. Br J Anaesth 90:43-47, 2003.
319. Schwid HA, Rooke GA, Carline J, et al: Evaluation of anesthesia residents using mannequin-based simulation: A multiinstitutional study. Anesthesiology 97:1434-1444, 2002.
320. Drui AB, Behm RJ, Martin WE: Predesign investigation of the anesthesia operational environment. Anesth Analg 52:584-591, 1973.
321. Weinger MB, Herndon OW, Gaba DM: The effect of electronic record keeping and transesophageal echocardiography on task distribution, workload, and vigilance during cardiac anesthesia. Anesthesiology 87:144-155, 1997.
322. Weinger MB, Herndon OW, Paulus MP, et al: Objective task analysis and workload assessment of anesthesia providers. Anesthesiology 80:77-92, 1994.
323. Held J, Krueger H, Landau K: FIT für die Mensch–Maschine-Schnittstelle, Mensch–Maschine-Schnittstellen. Stuttgart, Germany, Institut fuer Arbeits-und Organisation Psychologie, 1998, pp 130-134.
324. Kennedy PJ, Feingold A, Wiener EL, Hosek RS: Analysis of tasks and human factors in anesthesia for coronary artery bypass. Anesth Analg 55:374-377, 1976.
325. Loeb RG: Monitor surveillance and vigilance of anesthesia residents. Anesthesiology 80:527-533, 1994.
326. Gurushanthaiah K, Weinger MB, Englund CE: Visual display format affects the ability of anesthesiologists to detect acute physiologic changes. A laboratory study employing a clinical display simulator. Anesthesiology 83:1184-1193, 1995.
327. Allard J, Dzwonczyk R, Yablock D, et al: Effect of automatic record keeping on vigilance and record keeping time. Br J Anaesth 74:619-626, 1995.
328. Weinger MB, Herndon OW, Gaba DM: The effect of electronic record keeping and transesophageal echocardiography on task distribution, workload, and vigilance during cardiac anesthesia. Anesthesiology 87:144-155, 1997.
329. Loeb RG: Manual record keeping is not necessary for anesthesia vigilance. J Clin Monit 11:9-13, 1995.
330. Gaba DM, Lee T: Measuring the workload of the anesthesiologist. Anesth Analg 71:354-361, 1990.
331. Loeb RG: A measure of intraoperative attention to monitor displays. Anesth Analg 76:337-341, 1993.
332. Manser T, Dieckmann P, Wehner T, Rallf M: Comparison of anaesthetists' activity patterns in the operating room and during simulation. Ergonomics 50:246-260, 2007.
333. Toung TJK, Donham RT, Rogers MC: Effect of previous medical training on the stress of giving anesthesia [abstract]. Anesthesiology 65:A473, 1986.
334. Azar I, Sophie S, Lear E: The cardiovascular response of anesthesiologists during induction of anesthesia [abstract]. Anesthesiology 63:A76, 1985.

335. Bitetti J, Hartwell P, Chin ML, et al: Stress in the attending anesthesiologist [abstract]. Anesthesiology 73: 1990.
336. Harrison TK, Manser T, Howard SK, Gaba DM: Use of cognitive aids in a simulated anesthetic crisis. Anesth Analg 103:551-556, 2006.
337. Buerschaper C, Harms H, Hofinger G, Rall M: Problemlösefähigkeiten in der Anästhesie. Forum Qualitative Sozialforschung [Forum: Qualitative Social Research] [On-line Journal]. 4, 2003.
338. Mackie RR: Vigilance research—are we ready for countermeasures? Hum Factors 29:707-723, 1987.
339. Adams JA: Criticisms of vigilance research: A discussion. Hum Factors 29:737-740, 1987.
340. Beatty J, Ahern SK, Katz R, Mackie RR: Sleep Deprivation and the Vigilance of Anesthesiologists during Simulated Surgery. New York, Plenum, 1977.
341. Denisco RA, Drummond JN, Gravenstein JS: The effect of fatigue on the performance of a simulated anesthetic monitoring task. J Clin Monit 3:22-24, 1987.
342. Kay J, Neal M: Effect of automatic blood pressure devices on vigilance of anesthesia residents. J Clin Monit 2:148-150, 1986.
343. Cooper JO, Cullen BF: Observer reliability in detecting surreptitious random occlusions of the monaural esophageal stethoscope. J Clin Monit 6:271-275, 1990.
344. Patel VL, Groen GJ, Frederiksen CH: Differences between medical students and doctors in memory for clinical cases. Med Educ 20:3-9, 1986.
345. Patel VL, Evans DA, Kaufman DR: Reasoning strategies and the use of biomedical knowledge by medical students. Med Educ 24:129-136, 1990.
346. Patel VL, Groen GJ, Arocha JF: Medical expertise as a function of task difficulty. Mem Cognit 18:394-406, 1990.
347. Gaba DM, DeAnda A: The response of anesthesia trainees to simulated critical incidents. Anesth Analg 68:444-451, 1989.
348. Loeb RG, Fitch WT: A laboratory evaluation of an auditory display designed to enhance intraoperative monitoring. Anesth Analg 94:362-368, 2002.
349. Runciman WB, Webb RK, Barker L, Currie M: The Australian Incident Monitoring Study. The pulse oximeter: Applications and limitations—an analysis of 2000 incident reports. Anaesth Intensive Care 21:543-550, 1993.
350. Morris RW, Montano SR: Response times to visual and auditory alarms during anaesthesia. Anaesth Intensive Care 24:682-684, 1996.
351. Craven RM, McIndoe AK: Continuous auditory monitoring—how much information do we register? Br J Anaesth 83:747-749, 1999.
352. Botney R, Gaba DM, Howard SK, Jump B: The role of fixation error in preventing the detection and correction of a simulated volatile anesthetic overdose [abstract]. Anesthesiology 79:A1115, 1993.
353. Schwid HA, Rooke GA, Michalowski P, Ross BK: Screen-based anesthesia simulation with debriefing improves performance in a mannequin-based anesthesia simulator. Teach Learn Med 13:92-96, 2001.
354. Schwid HA, Rooke GA, Ross BK, Sivarajan M: Use of a computerized advanced cardiac life support simulator improves retention of advanced cardiac life support guidelines better than a textbook review. Crit Care Med 27:821-824, 1999.
355. Reznek M, Smith–Coggins R, Howard S, et al: Emergency Medicine Crisis Resource Management (EMCRM): Pilot study of a simulation-based crisis management course for emergency medicine. Acad Emerg Med 10:386-389, 2003.
356. Gaba DM: Two examples of how to evaluate the impact of new approaches to teaching [editorial]. Anesthesiology 96:1-2, 2002.
357. Weinger MB, Vora S, Herndon CN, Howard SK, Smith BE, Mazzei WJ, et al: Evaluation of the effects of fatigue and sleepiness on clinical performance of on-call anesthesia residents during actual nighttime cases and in simulated cases. In: Proc Enhanc Patient Safety Reduc Errors Health Care; 1999; Rancho Mirage, CA: National Patient Safety Foundation, 1999, p. 306-310.
358. Mackenzie CF, Hu PF, Horst RL: An audio-video system for automated data acquisition in the clinical environment. LOTAS Group. J Clin Monit 11:335-341, 1995.
359. Mackenzie CF, Martin P, Xiao Y: Video analysis of prolonged uncorrected esophageal intubation. Level One Trauma Anesthesia Simulation Group. Anesthesiology 84:1494-1503, 1996.
360. Xiao Y, Hunter WA, Mackenzie CF, et al: Task complexity in emergency medical care and its implications for team coordination. LOTAS Group. Level One Trauma Anesthesia Simulation. Hum Factors 38:636-645, 1996.
361. Mackenzie CF, Xiao Y, Jaberi M, et al: Strengths and weaknesses of airway teleconsultation. J Clin Monitor 14:526-527, 1998.
362. Xiao Y, MacKenzie C, Orasanu J, et al: Information acquisition from audio-video-data sources: An experimental study on remote diagnosis. The LOTAS Group. Telemed J 5:139-155, 1999.
363. Mackenzie CF, Hu PF, Horst RL: An audio-video system for automated data acquisition in the clinical environment. LOTAS Group. J Clin Monit 11:335-341, 1995.
364. Phipps D, Meakin GH, Beatty PC, et al: Human factors in anaesthetic practice: Insights from a task analysis. Br J Anaesth 100:333-343, 2008.
365. Sanderson PM, Watson MO, Russell WJ, et al: Advanced auditory displays and head-mounted displays: Advantages and disadvantages for monitoring by the distracted anesthesiologist. Anesth Analg 106:1787-1797, 2008.
366. Undre S, Sevdalis N, Healey AN, et al: Observational teamwork assessment for surgery (OTAS): Refinement and application in urological surgery. World J Surg 31:1373-1381, 2007.
367. Salas E, Rosen MA, Burke CS, et al: Markers for enhancing team cognition in complex environments: The power of team performance diagnosis. Aviat Space Environ Med 78:B77-B85, 2007.
368. Friedman Z, Katznelson R, Devito I, et al: Objective assessment of manual skills and proficiency in performing epidural anesthesia—video-assisted validation. Reg Anesth Pain Med 31:304-310, 2006.
369. Guerlain S, Adams RB, Turrentine FB, et al: Assessing team performance in the operating room: Development and use of a «black-box» recorder and other tools for the intraoperative environment. J Am Coll Surg 200:29-37, 2005.
370. Weinger MB, Gonzales DC, Slagle J, Syeed M: Video capture of clinical care to enhance patient safety. Qual Saf Health Care 13:136-144, 2004.

Приложение 1

Ссылки и полезные ресурсы

Ссылки

Ссылки по безопасности пациента и управлению ресурсами персонала

- http://www.npsf.org/
- www.patientsafety.gov (VA)
- http://www.jcaho.org/
- www.npsa.nhs.uk
- http://anesthesia.stanford.edu/VASimulator
- www.medizin.uni-tuebingen.de/psz

Ссылки по различным системам докладов об инцидентах

- www.npsa.nhs.uk/health/reporting
- www.pasis.de
- www.pasos-ains.de
- www.cirrnet.ch
- www.cirsmedical.org
- http://psrs.arc.nasa.gov/
- Pronovost's ICUSRS[75]

Важные источники:

«Всемирный союз за безопасность пациента», ВОЗ

- «WHO Draft Guidelines for Adverse Event Reporting and Learning Systems—From Information to Action» als pdf
- www.who.int/patientsafety/events/05/Reporting_Guidelines.pdf

Система докладов о безопасности пациента Администрации США по делам ветеранов

- http://www.psrs.arc.nasa.gov
- *U.S. Patient Safety and Quality Improvement Act*
- USA http://www.pso.ahrq.gov/psos/overview.htm

Инструменты анализа коренной причины

- www.va.gov/ncps/rca.html. 2005.
- www.npsa.nhs.uk/health/resources/root_cause_analysis/

Инструменты анализа видов и последствий ошибок

- www.va.gov/ncps/HFMEA.html. 2005.

Marcus Rall, David M. Gaba, Peter Dieckmann и Christoph Eich
Перевод Р.О. Базарова
Редактор перевода В.Х. Тимербаев

7 Моделирование пациентов

Ключевые моменты

1. Использование тренажеров и имитаторов стало неотъемлемой частью медицинского образования, подготовки кадров, а также научных исследований. Темп продвижения разработок весьма скорый, а результаты выглядят многообещающими.
2. Существуют различные типы тренажеров. Компьютерные или экранные микротренажеры противопоставляются тренажерам-манекенам. Последние могут подразделяться на имитаторы, работающие по прописанному сценарию или с возможностью моделирования.
3. Развитие мобильных и менее дорогих моделей имитаторов позволяет существенным образом расширить тренажерную подготовку в областях, где данный вид обучения не мог ранее применяться или предоставляться. Самые большие препятствия при организации профессионального обучения с использованием имитаторов связаны не с техническим обеспечением процесса, а (1) с поддержанием надлежащего контакта с обучающейся группой в течение необходимого времени и (2) предоставлением к учебному процессу соответствующим образом подготовленных опытных инструкторов по обучению, проведению и оценке учебного процесса с использованием тренажеров.
4. Реалистичные имитаторы являются полезными инструментами для иллюстрации механизмов, приводящих к развитию ошибок в процессе лечения (человеческий фактор), а также выработки необходимых контрдействий. Модель руководства по кризисному управлению ресурсами в анестезиологии (ACRM) и ее ключевые ACRM-пункты (см. Гл. 6 о кризисном управлении ресурсами) являются де-факто общемировым стандартом для подготовки специалистов с применением тренажеров по сценариям с участием «человеческого фактора». Учебные программы должны использовать сценарии, прежде всего учитывающие указанные учебные цели, а не добиваться достижения исключительно максимального реализма.
5. Обучение с помощью тренажеров в настоящее время принято во многих различных областях медицины, выходящих за пределы анестезиологии (например, неотложная медицина, уход за новорожденным, интенсивная терапия, врачебная и сестринская школа).
6. Имитаторы оказались весьма ценными в исследовании становления реакций человеческого поведения под влиянием разнообразных критических ситуаций, а также в разработке новых концепций лечения (телемедицины) и поддержки биомедицинской промышленности (например, устройство бета-тестирования).
7. Имитаторы могут быть использованы как эффективные исследовательские инструменты оценки эксплуатационных качеств.
8. Оценка нетехнических навыков (или реакций поведения) получила значительное развитие и может уверенно выполняться, как и многие другие субъективные суждения при лечении пациентов. Системы для оценки нетехнических навыков были введены и апробированы в анестезиологии; в частности, система нетехнических навыков у анестезиологов [ANTS] хорошо изучена и адаптирована для других областей.
9. Наиболее важной частью подготовки с помощью тренажеров, выходящей за рамки конкретных технических навыков, является дебрифинг (часто с видеозаписью), оценивающий все действия и следующий за проведением занятия. Качество учебного разбора в большей степени зависит от уровня подготовки преподавателя, а не от надежности имитатора.
10. Имитаторы являются лишь инструментами для эффективного обучения. Образование, обучение, подготовка, и общая компетентность инструкторов имеют первостепенное значение.

Как врачам получить клинический опыт в лечении трудных пациентов, не подвергая последних чрезмерному риску? Как оценить индивидуальные способности клиницистов или их действия в команде, если каждый пациент по-своему уникален? Это те вопросы, которые бросали вызов медицине в течение многих лет. В последние годы мы начали получать на них ответы благодаря применению новых подходов. Эти подходы заимствованы из других отраслей человеческой деятельности, где в течение многих лет приходилось сталкиваться с аналогичными пробле-

мами. Данные подходы сосредоточены на моделировании, т.е. на методике, которая хорошо известна в военной, авиационной, космической и атомной промышленностях.

Моделирование предполагает искусственное воссоздание достаточного количества элементов реального мира из какой-либо области, в которой необходимо достигнуть поставленной цели. Цели могут включать в себя получение более глубокого представления об исследуемом направлении, обучение персонала для работы в данной области или тестирование потенциала людей для работы в данной сфере. Надежность моделирования проявляется тем, насколько точно оно воспроизводит среду, что определяется количеством воссоздаваемых элементов, а также расхождениями между каждым элементом и реальным миром. Требуется также, чтобы точность соответствовала поставленным целям. Ряд целей может быть достигнут с минимальной точностью, в то время как другие требуют весьма высокой точности.

По всей видимости, моделирование было частью человеческой деятельности с доисторических времен. Тренировка навыков охотничьего хозяйства и войны, скорее всего, предполагала моделирование поведения хищников или вражеских воинов. Технологическое моделирование, вероятно, восходит к заре самой технологии. Good и Gravenstein[1] описывают используемую в средневековье подвешенную цепь как технологическое устройство, которое грубо моделировало поведение противника во время боя на мечах. Если фехтовальщик вовремя не пригибается после нанесения удара, он будет сбит частью подвешенной цепи. В наше время подготовка к войне была столь же мощным стимулом к развитию технологий моделирования, особенно в авиации, судоходстве и действиях с бронетехникой. Эти технологии были приняты и гражданскими коллегами, однако своего наиболее широкого применения они достигли в коммерческой авиации.

Моделирование в авиации

Часть авиационных тренажеров была сконструирована еще в период между 1910 и 1927 гг., но ни один из них не был в состоянии обеспечить корректное ощущение полета, поскольку не мог динамически воспроизвести поведение самолета. В 1930 г. Линк подал патентную заявку на авиаимитатор с пневматическим приводом. До Второй мировой войны тренажер Линка являлся стандартом летной подготовки; война ускорила использование и дальнейшее развитие авиационных тренажеров. В 1950 г. электронные системы управления сменили пневматические, благодаря появлению аналоговых, цифровых и гибридных компьютеров. Тренажер самолета достиг своего современного вида в конце 1960-х, после чего постоянно совершенствовался. На данный момент авиационные тренажеры настолько реалистичны, что пилоты с опытом полета на одном самолете регулярно стажируются для полетов на совершенно новых или иных самолетах, даже если они никогда не летали на современных самолетах без пассажиров на борту. Подобные истории развития тренажеров можно отметить и во многих других отраслях промышленности.

Табл. 7-1 Использование тренажеров в сложных условиях работы

Командное обучение по исключению действия человеческого фактора или обучение действиям CRM.
Обучение динамическому контролю оборудования.
Обучение диагностическим навыкам.
Динамический макет для оценки проекта.
Тестовый режим для проверки руководства по эксплуатации.
Условия, при которых возможен анализ задач (например, диагностические стратегии).
Тестовый режим для новых разработок (например, инструментов телемедицины, таких, как «Guardian–Angel-System»).
Источник данных о человеческих ошибках, имеющих отношение к риску и оценке надежности.
Устройство для (обязательного) тестирования/оценки и повторной сертификации рабочих лиц.

CRM – crisis resource management (управление ресурсами в кризисной ситуации)
Источник: Singleton WT: The Mind at Work. Cambridge, Cambridge University Press, 1989

Использование тренажеров

Хотя изначально тренажеры применялись для того, чтобы обеспечить базовое обучение действиям при управлении самолета, цели при использовании тренажеров значительно расширились. В Табл. 7-1 перечислены возможные виды тренажеров при всех типах сложных рабочих ситуаций. Моделирование представляет собой мощный универсальный инструмент для решения вопросов о работоспособности человека (например, в обучении, тестировании и исследовании, см. Гл. 6), для изучения взаимодействия между человеком и машиной и для проектирования и проверки оборудования. Как будет указано ниже, каждый из этих видов может относиться и к анестезиологии. Ряд книг посвящен исключительно теме моделирования и его использования как в анестезиологии, так и за ее пределами.[2-4]

Двенадцать видов моделирования

Нынешние и будущие варианты применения моделирования можно разделить на 12 видов, каждый из которых включает различные атрибуты моделирования (Рис. 7-1)[5]. Некоторые виды имеют четкий градиент и направление, тогда как другие имеют только категорические разночтения. Общее количество уникальных комбинаций во всех видах чрезвычайно велико (порядка от 4^{12} до 5^{12} – от 4 *млн* до 48 *млн*). Ряд комбинаций весьма схож, тогда как некоторые другие совершенно не похожи или не связаны; поэтому фактическое число значимых комбинаций среди видов гораздо ниже. Указанные варианты применения моделирования в здравоохранении весьма разнообразны, однако точки возможных применений (вариантов много, хотя и несколько меньше, чем миллионы) далеко не в полной мере изучены.

Вариант 1: Назначение и цели тренинговой деятельности

Наиболее очевидное применение тренажеров – это совершенствование образования и подготовки врачей, однако оно важно и для других целей. В данной главе термин *обра-*

Рис. 7-1 12 вариантов применения моделирования (с 10 по 12 показаны на следующей странице). Любое конкретное применение может быть представлено в виде точки или диапазона на каждом из спектров (отмечены *ромбиком*). На этом рисунке показано конкретное применение – мультидисциплинарное CRM-ориентированное принятие решений и командная работа в обучающейся команде персонала из блока интенсивной терапии для взрослых. CRM – управление ресурсами в кризисной ситуации; ED – отделение неотложной помощи; ICU – блок интенсивной терапии, OR – операционная. *Указанные термины используются в соответствии с пирамидой обучения Миллера

Рис. 7-1 Продолжение

зование подразумевает концептуальные знания, основные навыки, введение в рабочую практику. *Тренировка* подчеркивает фактические задачи и работу, которую необходимо выполнить. Тренажеры могут использоваться для *оценки эффективности* и компетентности отдельных врачей и команд при минимальном их участии или для обучающего тестирования, а также (на данный момент в меньшей степени) для сертификации при тестировании врачей с максимальной загруженностью.[6,7] В настоящее время моделирование *тренировки* представляется как дополнение к фактической клинической практике; например, хирурги или же вся операционная бригада могут заранее отрепетировать чрезвычайно сложную операцию, используя имитацию конкретного пациента.[8-10] Тренажеры могут быть мощными инструментами для исследований и оценки *ряда организационных вопросов* (протоколы лечения больных) и для *исследования человеческого фактора* (факторы производства, влияющие на формирование, к примеру, усталости,[11] для исследования пользовательского интерфейса и эксплуатации медицинского оборудования в клинических условиях высокого риска[12]). Моделирование на основе эмпирических испытаний работоспособности в клинических условиях уже использовалось при проектировании оборудования, которое на данный момент имеется в продаже; в конечном счете, такая практика может запрашиваться регулирующими органами до введения в эксплуатацию новых устройств.

Моделирование может стать «решающим» инструментом в изменении культуры медицинской помощи, концентрируясь на обеспечении безопасности пациентов. Во-первых, это позволит обучать младших и старших врачей той практике, которая предписывает «желаемую» культуру безопасности[13]. Моделирование может быть точкой соприкосновения при культурных различиях во взглядах, объединяя опытных врачей из различных дисциплин и областей (действия которых в период клинического моделирования могут быть зарегистрированы) в один ряд с администраторами здравоохранения, менеджерами по риску и специалистами по человеческим факторам, организационному поведению или институциональным изменениям.

Вариант 2: Единицы участия в моделировании

Многие приложения моделирования нацелены на отдельных людей. Это особенно полезно для получения знаний и основных навыков или для практики конкретных психомоторных упражнений. Как и в иных отраслях промышленности с повышенной опасностью, индивидуальное мастерство является фундаментальным строительным блоком, однако значительное внимание уделяется и более высоким организационным уровням: различным формам совместной работы и межличностным отношениям (что часто обобщается под рубрикой «управление ресурсами при кризисах» [CRM]; последняя заимствована из авиационного ресурсного управления в кабине; подробности о человеческом факторе и концепций CRM см. в Гл. 6).[14,18] CRM основана на эмпирических данных, гласящих, что индивидуальной производительности недостаточно для достижения оптимального уровня безопасности.[15] Командная тренировка предназначена, в первую очередь, для бригады, состоящей из нескольких лиц одной специальности (известной как «команда одной дисциплины»), и во вторую очередь – всем остальным командам (или междисциплинарным группам).[16] Есть свои преимущества и свои недостатки в коллективной работе с персоналом из одной дисциплины (как «командный состав в командной работе») или коллективной тре-

нировке смешанной команды, где специалисты из нескольких дисциплин собраны вместе.[21] Для максимальной эффективности эти подходы взаимодополняются.

Команды существуют как реальные «рабочие единицы» в организации (например, конкретное отделение интенсивной терапии [ICU]), каждая из которых представляет собой цель для обучения. Также растет интерес и количество данных о применении моделирования у неклинического персонала, а также у рабочих подразделений в области организации здравоохранения (например, для менеджеров или руководителей)[22] или организаций в целом (больницы или больничные сети).

Вариант 3: Уровень опыта у участников моделирования

Моделирование может применяться в любой области образования медицинского персонала или даже общественности в целом. Метод может использоваться у младших учащихся, например, школьников, или более старших для помощи при обучении биологическим наукам; метод помогает заинтересовать учащихся биомедицинскими специальностями, а также объяснить проблемы и практику здравоохранения. Основная роль моделирования сводилась и будет сводиться к воспитанию, обучению и предоставлению практики для тех лиц, кто действительно участвует в оказании медицинской помощи. Моделирование задействуется с самого первого уровня профессионального обучения или профессионального образования (студенты), во время подготовки интернов и ординаторов, а также все чаще и для опытного персонала, который периодически проходит курсы повышения квалификации. Моделирование может регулярно применяться у практикующих врачей (для отдельных лиц, групп или организаций) независимо от их стажа[17,18] и обеспечивать интегрированное накопление опыта, который должен обеспечить долгосрочную перспективу сотрудничества.

Вариант 4: Отрасли здравоохранения, где применяется моделирование

Методы моделирования могут применяться почти во всех областях здравоохранения. Хотя большая часть внимания была сосредоточена на моделировании технических и процедурных навыков в хирургии,[11,20-22] акушерстве,[23,24] инвазивной кардиологии[25,26] и других смежных областях, еще одной областью моделирования было воспроизведение полноценных пациентов для динамических разделов медицины, которые связаны с высокой опасностью и инвазивными вмешательствами, таких как анестезиология,[27,28] интенсивная терапия[29,30] и экстремальная медицина[31-34]. Метод погружения может использоваться в областях, где наиболее ответственно воссоздание картины, например, в радиологии и патологии, а интерактивные демонстрации актуальны в интервенционных аспектах смежных областей.[35] Во многих разделах методы моделирования полезны для обучения нетехническим навыкам в вопросах профессионализма, например, по общению с пациентами и коллегами, или для решения ряда иных вопросов, например, по этике или по части ухода за умирающими.

Вариант 5: Уровни здравоохранения с кадровым участием в моделировании

Моделирование применимо во всех уровнях здравоохранения, не только у врачей. В анестезиологии моделирование применяется у анестезиологов, сертифицированных медсестер-анестезистов и техников, обслуживающих анестезиологическое оборудование. Моделирование не ограничивается медицинским персоналом. Оно также направлено на менеджеров, руководителей, больничных попечителей, регулирующие органы и законодателей. Для этих групп моделирование способно передать всю сложность клинической работы, и оно используется для тренировки и исследований практики руководства клиническими учреждениями на всех уровнях.

Вариант 6: Тип знаний, навыков, отношений или поведения, решаемых в моделировании

Имитаторы могут использоваться для помощи учащимся в приобретении новых знаний и лучшего понимания концептуальных отношений и динамики. Сегодня физиологическое моделирование позволяет студентам наблюдать сердечно-сосудистую и дыхательную функцию, развернутую в течение длительного времени и отвечающую на вмешательства, в сущности, делая учебники, диаграммы и графики «живыми». Следующим шагом на спектре является приобретение навыков для сопровождения знаний. Некоторые навыки следуют непосредственно из концептуальных знаний (например, аускультация сердца), в то время как другие связаны в сложные и комплексные психомоторные манипуляции (например, постановка катетера или базовые хирургические навыки). Отдельные навыки должны собираться в новый слой клинической практики. Знание концепции общей хирургии не допускает остановки только на основных методах рассечения и наложения швов или манипуляциях с инструментами для тренировки умелого лапароскопического хирурга. Базовые навыки должны быть интегрированы в реальные клинические методы; это процесс, для которого моделирование может иметь весомую силу, особенно постольку, поскольку он может легко обеспечить опыт даже с необычными анатомическими или клиническими проявлениями. В нынешней системе здравоохранения в план обучения входит большое количество инвазивных процедур, которые обычно начинают выполнять на реальном пациенте, хотя и под определенной степенью надзора. Обучающиеся совершенствуются в обучении, работая на пациентах при различных уровнях руководства. Моделирование дает возможность начинающим иметь широкую практику, прежде чем они начнут работать с реальными пациентами, в противоположность обучению под надзором.

В этом и других случаях моделирование применимо у врачей-клиницистов на протяжении всей их работы для поддержки непрерывного обучения. Оно может использоваться для обновления навыков при некоторых процедурах, которые выполняются нечасто. Знания, навыки и практика, отточенные до мелочей, должны связываться в эффективную совместную работу различных клинических групп, безопасно работающих в своих подразделениях или во всей организации.[36-38] Необходима

постоянная тренировка решений сложных ситуаций, поскольку команда или организация должна функционировать как единое целое.

Вариант 7: Возраст моделируемого пациента

Моделирование применяется практически у любого типа и возраста пациента, буквально от колыбели до могилы. Моделирование может быть особенно полезным в клинической деятельности с педиатрическими пациентами, поскольку новорожденные и младенцы имеют меньшие физиологические резервы, чем большинство взрослых.[40,41] Сейчас доступны полные интерактивные тренажеры новорожденных и детей-пациентов. Моделирование также рассматривает задачи ухода за пожилыми людьми и вопросы, связанные с уходом за умирающим пациентом любого возраста.

Вариант 8: Применяемая или необходимая для моделирования технология

Для моделирования актуальны различные технологии, достигающие указанных целей (включая отсутствие любой технологии). Вербальное моделирование (дискуссия «что, если…»), упражнения на бумаге с карандашом, а также опыт со стандартизированными актерами-пациентами[41-43] не требуют особой технологии, но могут эффективно воссоздавать или погружать в сложные клинические ситуации. Точно так же примитивное оборудование, даже кусочки фруктов или простые куклы, может быть использовано для обучения некоторым механическим задачам. Некоторые аспекты сложных задач или опыта могут успешно воссоздаваться с незначительным количеством оборудования. Ряд образовательных задач и обучение командной работе могут достигаться ролевой игрой, анализом видео или тренировкой с простыми манекенами.[44]

В конечном счете, обучение и практика сложным мануальным навыкам (например, хирургия, катетеризация сердца) или практика динамического лечения угрожающих жизни клинических ситуаций, включающих рискованные или вредные вмешательства (например, интубации или дефибрилляции), могут полностью осуществляться либо только с помощью животных (что из соображений экономии, а также из-за вопросов по защите животных становится труднодоступным), либо с помощью технологий, способных воссоздать пациента и клиническую ситуацию. Далее в этой главе будут рассмотрены различные типы моделирующих технологий, имеющих отношение к анестезиологии.

Вариант 9: Места применения моделирования

Некоторые виды моделирования – те, что используют видеоролики, компьютерные программы или веб-технологии, могут применяться одним обучающимся дома или в офисе с использованием своего собственного оборудования. Более сложные тренажеры, использующие экран, возможно, потребуют более мощного компьютерного обеспечения, доступного в медицинской библиотеке или учебном центре. Тренажеры для частных рабочих задач и тренажеры обеспечения виртуальной реальности обычно сосредоточены в специально выделенной лаборатории поддержания навыков. Моделирование с применением манекена также может быть использовано в лаборатории поддержания навыков, хотя более сложные копии существующих клинических задач требуют либо выделенного центра моделирования с полностью оборудованной копией клинических пространств, либо возможности перенесения имитатора в фактическую рабочую обстановку (место моделирования). Есть свои преимущества и недостатки у клинического моделирования в рабочей обстановке и в выделенном центре. Использование фактического места обучения позволяет обучать с вовлечением всего лечебного блока со всем его персоналом, процедурами и оборудованием. Однако прогрессу обучения в лучшем случае будет мешать ограниченная доступность фактических клинических баз, а моделирование деятельности будет отвлекать персонал от реальной работы с пациентом. Выделенный центр моделирования является более управляемой и доступной средой, что позволяет комплексно записывать сеансы и не отвлекать лечебный персонал от реальной деятельности. Для крупномасштабных моделирований (например, ситуация катастрофы) вся организация становится местом обучения.

Видеоконференция и современное сетевое оборудование могут позволить осуществить иные, более современные виды моделирования, которые будут проводиться дистанционно (см. Вариант 10). Совместное использование виртуальной реальности, хирургических тренажеров в реальном времени уже осуществлялось с мест, разделенных тысячами километров (более подробно см. на сайте моделирования, ниже).

Вариант 10: Объем прямого участия в моделировании

Большинство видов моделирования – даже тренажеры-экраны или тренажеры частных рабочих задач – были первоначально задуманы как интерактивные мероприятия с достоверным прямым практическим участием «прямо на месте». Однако не всякое обучение требует непосредственного участия. Иногда обучение осуществляется лишь путем просмотра моделирования с участием других, когда обучаемый представляет себя на месте участников. Следующим шагом является привлечение удаленных зрителей либо к самой имитации, либо к обсуждению увиденного. Ряд центров использует видеоконференции для проведения упражнений, основанных на моделировании, включая конференции по заболеваемости и смертности.[45] Поскольку имитатор можно приостановить, перезагрузить и т.п., то удаленная аудитория может легко получить более подробную информацию от участников с места моделирования, обсуждая надлежащий курс действий и как лучше поступить.

Вариант 11: Метод обратной связи, сопровождающий моделирование

Подобно реальной жизни, в моделировании можно многому научиться только самостоятельно, без какой-либо дополни-

тельной обратной связи. Во многих видах моделирования специфичная обратная связь обеспечивает наиболее эффективное обучение. На тренажерах с экранами или в системах виртуальной реальности сам тренажер обеспечивает обратную связь с действиями участника или его решениями,[46] особенно при ручных манипуляциях, где хорошо обозначены четкие измерения или производительность.[47,48] Чаще всего обратную связь обеспечивают живые инструкторы. Это так же просто, как в присутствии инструктора просматривать запись или предшествующие занятия, которые учащийся выполняет один. Во многих целевых группах и приложениях инструктор осуществляет руководство и обратную связь с участниками в реальном масштабе времени, в то время как происходит моделирование. Полезна и возможность запуска, приостановки и перезагрузки моделирования. При самых сложных видах использования моделирования, особенно при обучении опытного персонала, типичная форма обратной связи представляет собой подробное занятие с постимитационным разбором ошибок, часто с использованием аудио- и видеозаписи происходящего. Ожидание окончания сценария позволяет опытному персоналу применять свои коллективные навыки без перерыва, а затем дает им возможность увидеть и обсудить преимущества и недостатки их поведения, решений и действий.

Вариант 12: Организационное, профессиональное и социальное внедрение моделирования

Другой важный аспект – это степень, с которой приложение/моделирование внедряется в организацию или индустрию.[19] Высокий уровень внедрения говорит о том, что моделирование является формальным требованием учреждения или утверждено правительственным решением. Другой аспект внедрения касается молодых специалистов – начальная (наиболее трудная) часть курса обучения должна проходить в условиях моделирования, после которого обучающиеся могут работать под наблюдением с реальными пациентами. Кроме того, полное внедрение моделирования на рабочем месте означает, что обучение путем моделирования является нормальной частью рабочего графика, вместо «дополнительных» занятий в «свободное время» врачей.

Концептуальные вопросы в моделировании пациентов

Девиз «Ключом является программа, а не устройство» справедлив в отношении моделирования, что было определено при первом использовании его в авиации. Использование имитаторов в большей или меньшей степени ориентировано на отдельные навыки, технологии, точно копирующие концептуальные аспекты техники, нежели на те технологии, которые лишь моделируют устройства. Понимание концептуальных и теоретических аспектов в использовании методов моделирования может быть полезным для определения правильного использования техники и важных соответствий, которые должны быть учтены в разработке и при проведении имитационных упражнений с получением максимального эффекта. При максимально эффективном использовании моделирование может оказаться (выражение заимствовано у группы U2) «лучше, чем реальный объект».[20] Обсуждаемые в данном разделе понятия рассматривают характер «реализма» и «реальности», насколько они применимы в моделировании, и как эти аспекты связаны с целями моделирования, которые представляют собой сложное социальное предприятие. Идеи и концепции, представленные здесь, во многом нашли свое развитие благодаря Питеру Дикманну, который адаптировал известные психологические понятия к медицинскому моделированию.

Реальность и реализм моделирования

Если отставить в сторону пустые мечты и упертый солипсизм, то мы должны признать, что занятия на основе моделирования всегда «реальны» (происходят в окружающей действительности), но они могут быть «реалистичным» воспроизведением реальности (что является целью моделирования) или не быть таковым. Реализм ставит вопрос о том, насколько точно воспроизведение ситуации напоминает указанную цель. Главное различие проходит между имитатором (устройствами) и моделированием (упражнениями, в которых используется устройство). Тренажер может являться полной копией реального человека (например, стандартизированный пациент-актер) и при этом использоваться неправдоподобно и бесполезно. Наоборот, реализм в ряде случаев (см. ниже) может воссоздаваться на занятиях с моделированием, где используют очень простые тренажеры или вовсе их не используют (например, в ролевой игре, когда участники в определенном смысле сами становятся «имитаторами»). Простое воссоздание реалистичной имитации не гарантирует, что она будет значима или применима (например, в обучении).[21,22] Еще один близкий вопрос касается надежности и социальной природы моделирования.

Три различных варианта для моделирования реализма

Многое из написанного о тренажерах и моделировании реализма содержит различные термины и понятия, которые несколько отличаются и часто перекрываются. Среди них: физическая достоверность (устройство воспроизводит физические аспекты человеческого тела), достоверность окружающей среды (кабинет моделирования выглядит как операционная), достоверность оборудования (клиническое оборудование работает, в точности копируя или являясь реальным прибором) и психологическая достоверность[23] (в заданной ситуации моделирование вызывает поведение, схожее с реальным); разнообразные формы надежности, такие как надежность лиц («выглядит и чувствует» реально в восприятии участников), надежность содержания (занятие охватывает содержание, соответствующее целевой ситуации), надежность построения (моделирование может повторять действие или поведение в зависимости от предписанной концепции о работе в реальных ситуациях) и прогностическая надежность (эффективность во время имитационной модели предсказывает эффективность в аналогичной реальной ситуации).[24,25]

Результаты исследований, пытающихся рассмотреть истоки и следствия моделирования «реализма», не являются окончательными, отчасти постольку, поскольку

каждое из исследований концентрируется на весьма различных аспектах всего сложного целого. Отнюдь не является правдой, что максимальный «реализм» необходим или желателен для каждого типа моделирования. Для ряда приложений с некоторыми целевыми группами весьма выгодно уменьшать реализм для усиления опыта, полученного при обучении.[26]

В 2007 г. мы опубликовали статью, стараясь прояснить некоторые вопросы по поводу реализма, реальности, актуальности и о целях проведения моделирования.[21] Мы применили к реализму моделирования модель суждений о реальности немецкого психолога Laucken.[21] Laucken описал три способа мышления – физический, семантический и феноменологический; коллеги из Бостона переименовали их в физический, концептуальный, эмоциональный и опытный вид.[27]

Физический вид

Физический вид касается аспектов имитации, которые можно описать в фундаментальных физических и химических терминах и измерениях (например, сантиметры, граммы, секунды). Вес манекена, сила, генерируемая во время компрессии грудной клетки, продолжительность сценария – все это физические аспекты моделирования реальности. Существующие для имитации манекены имеют много «нереалистичных» физических элементов, несмотря на то, что они находятся в человекоподобном облике: они выполнены из пластика, а не являются мягкими тканями или настоящими костями, они могут иметь необычные механические шумы, которые выявляются во время аускультации грудной клетки; «кожа» не меняет цвет. Ряд физических свойств непросто обнаружить, и ими можно манипулировать. Часть клинического оборудования, применяемого при моделировании с использованием манекена, полноценно функциональна и физически идентична «реальным объектам», хотя в некоторых случаях для удобства или безопасности возможно введение функциональных физических ограничений.[24] Шприцы с маркировкой могут содержать простую воду вместо опиоидов, а реальный дефибриллятор модифицирован таким образом, чтобы на самом деле не вызывать удар током (один из производителей поставляет аппарат «Голливудский дефибриллятор»). Тот факт, что определенные физические свойства и функции модифицированы, как правило, не очевиден для участников; по крайней мере, об этом нет указаний или соответствующих маркировок.

Семантический вид

Семантический способ мышления касается понятий и их взаимоотношений. В семантическом виде имитация кровотечения описывается в концептуальном плане следующим образом: кровотечение объемом X началось Y времени назад, локализовано в месте Z, характеризуется артериальным давлением B, которое снизилось по сравнению с предыдущим значением A. В этом виде мышления не имеет значения, как передается информация или как она представлена. Те же фрагменты информации могут быть отображены на мониторе как жизненно важные функции, как словесное описание или как тактильное ощущение уходящего пульса. Семантическая перекодировка физических объектов является краеугольным камнем моделирования. Это позволяет моделированию отобразить реальную ситуацию, это же позволяет рассматривать заполненные водой шприцы как содержащие препарат.

Феноменологический вид

Феноменологический вид имеет дело с «опытом», в том числе с эмоциями и убеждениями, обусловленными конкретной ситуацией. Для большинства целей обеспечение высокого феноменологического реализма является ключевой задачей, а физический и семантический реализм являются лишь средствами для достижения этой цели.

Релевантность против реальности

Примитивный взгляд на моделирование предполагает, что максимум реализма в любом из видов приведет к максимально эффективному достижению целей; данная точка зрения не раз подвергалась критике.[23,28,29] Моделирование представляет собой сложную социальную задачу, решаемую для достижения определенных целей с различными целевыми группами населения. Надежность в имитационной модели связана с соответствием между характеристиками упражнения и проблемами, которые решаются в упражнении. Отдельные элементы реализма подчеркиваются или стираются для максимального повышения релевантности имитационной модели. При обучении инвазивным процедурам характерен отказ от феноменологического реализма с акцентом на физическом и семантическом реализме таким образом, чтобы психомоторные навыки были в центре внимания.

Семантический реализм также может опускаться, особенно при помощи начинающим обучение. Потенциально смертельные ситуации (например, остановка сердца) быстро могут быть приостановлены для того, чтобы малоопытные врачи смогли попытаться обдумать выход из сложившейся проблемы. Если подобная ситуация развивается и решена на нормальной скорости, можно переходить к лечению остановки сердца, подготавливая участника к столкновению с подобной проблемой в реальности. Еще одна стратегия для молодых обучающихся представляет собой искаженный реализм, «когнитивную лестницу», предлагающую различные виды помощи или подсказок при трудностях с принятием решений и выбором терапии. Важно выбрать наиболее актуальные аспекты моделирования для достижения учебной цели, они должны акцентироваться с позиции оптимизации реализма при различных условиях.

Условия для занятий с моделированием

Занятия с моделированием имеют четкую цель и, как правило, интегрированы в более широкий контекст подготовки (курс или серии занятий), что влияет и на их проведение, и на восприятие их участниками, и на их возможные эффекты. Этот аспект называется «планированием моделирования». Типичные элементы планирования занятий описаны далее, а схематически изображены на Рис. 7-2.

- *Вводные занятия (SI)*: обеспечивают общую информацию о том, как будет проводиться работа, материально-техническую информацию, а также некоторые «подводные камни» курса. В этом разделе и в других частях курса групповые правила устанавливаются четко и безоговорочно.
- *Инструктаж по тренажерам (SB)* или ознакомление: участники должны быть ознакомлены с тренажером и моделируемой средой с объяснениями, демонстра-

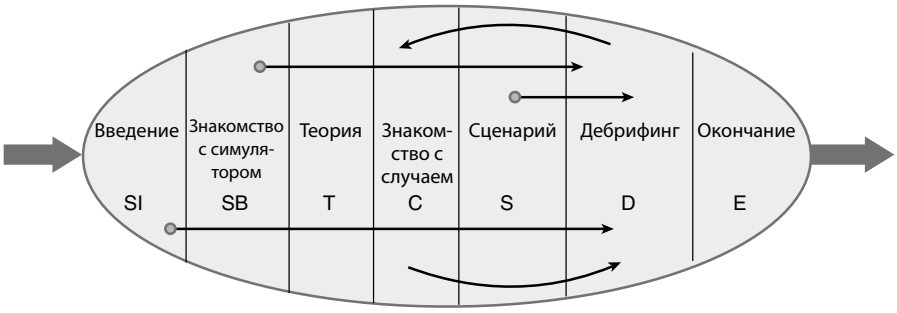


Рис. 7-2 планирование моделирования. Курс моделирования состоит из различных модулей или различных фаз (например, вводные занятия, ознакомление с тренажерами, сценарии моделирования, дебрифинг). На данном рисунке показан типичный план курса с повторяющимися циклами от дебрифинга до знакомства с разбираемым случаем в каждом из сценариев. Каждый из модулей взаимосвязан, и проблемы, возникающие в одном модуле, могут сказаться в других модулях (*тонкие стрелки*). Например, трудности, возникшие в проведении открытого, конструктивного дебрифинга, могут быть обусловлены тем, что содержание сценария не соответствовало заявленным целям или знакомство с тренажерами было проведено в недостаточном объеме, а также в случаях, когда инструктору не удалось создать дружественную обстановку в начале курса. *(Предоставлено Питером Дикманном.)*

цией и временем для первых попыток. Они должны знать, как использовать тренажер, его возможности и недостатки, что для него считается «нормой» (например, звучание нормального дыхания на тренажере), и как им взаимодействовать с окружающей обстановкой (например, как позвать на помощь, как получить информацию о пациенте, которая недоступна в непосредственном виде на занятии по моделированию). Ознакомительные занятия для участников – это также возможность получения практики по сбору информации, которой они должны воспользоваться при первом опыте работы в новом окружении (например, на временной заместительной практике).

Входные знания (T): большинство упражнений содержат дидактические и теоретические компоненты по своим соответствующим разделам. Иногда эти материалы делают доступными заранее: через литературу или онлайн мастер-классы. Они могут предоставляться до занятий с моделированием или после них. В ряде случаев доступны дидактические или групповые рабочие модули, которые имеют приложение к различным моментам всего курса или к серии упражнений.

Перерывы (B): на сложных курсах (например, управление кризисными ситуациями в анестезиологии [ACRM]) перерывы важны для общения как между участниками, так и с преподавателями. Они также являются временем неформального общения и обмена впечатлениями.

Знакомство со случаями (C): во многих сценариях моделирования участники знакомятся с предстоящим случаем. Иногда информация дается сразу перед началом сценария; иногда она входит как естественная передача информации от одного врача к другому.

Сценарий моделирования (S): большинство занятий с моделированием включает сценарий, содержащий конкретную клиническую ситуацию, которую необходимо решить, и конкретные проблемы, которые поставлены перед участниками. Как правило, возможные изменения сценария оговорены инструкторами заранее, хотя иногда, в зависимости от того, как участники реагируют, допускаются непредвиденные осложнения, которые позволяют работать более естественно.

Дебрифинг (D): большинство сценариев заканчивается той или иной формой разбора случаев или обратной связью. В некоторых курсах предусмотрена минимальная обратная связь, тогда как в других есть специальное занятие с дебрифингом (иногда столь же длительное, а иногда даже дольше, чем сам сценарий) после каждого из сценариев. (Более подробно см. раздел о дебрифинге).

Окончание (E): специально для курсов со множественными сценариями возможно проведение отдельного заключительного занятия, завершающего курс. Здесь предусмотрена возможность обобщить отдельные аспекты, задать вопросы, а также рассмотреть наилучшие варианты применения рассмотренных принципов в реальном лечении пациентов.

Предполагается, что у компонентов курса есть накопительный эффект. Точно также проблемы в начальных частях курса (например, неспособность создать открытую атмосферу обучения во время введения) могут проявить себя на более поздних этапах. Неадекватные ознакомительные занятия вызывают путаницу у участников, когда они пытаются выполнить «клиническую работу» с пациентом, замененным манекеном.

Места для проведения моделирования

Опыт применения моделирования длительностью более 20 лет привел к появлению различных вариантов моделирования. На сайте симуляции размещен один из наиболее богатых перечней таких вариантов. Типы используемых «мест» описаны ниже; в Табл. 7-2 приведены преимущества и недостатки каждого из них. Многие из вариантов не являются взаимоисключающими и могут объединяться в различные вариации. Они часто административно связаны – группа по моделированию, обслуживающая специальный центр, проводит как занятия в разное время для разных целевых групп и с различным содержанием на выделенном месте, так и мобильные занятия и имитационные упражнения по транспортировке пациентов.

Выделенный центр моделирования

Один или несколько тренажеров расположены на специальном объекте для моделирования, как правило, в поме-

щениях, которые частично или полностью копируют относительно общий вид различных клинических условий (например, операционные залы, палаты интенсивной терапии, родовые палаты, отделения неотложной помощи). Более подробную информацию см. ниже в разделе «Характеристики центров моделирования»

Моделирование на месте постоянных занятий

Место постоянных занятий для моделирования находится в реальном клиническом учреждении; тренажер заменяет пациента. Место постоянных занятий для моделирования не требует наличия выделенного центра и может создаваться в любых клинических условиях, что особенно полезно для ряда рабочих мест, которые трудно воссоздать в выделенном центре. Такими помещениями являются кабинет для катетеризации, кабинет с компьютерным томографом, машина скорой помощи или воздушная спасательная авиатехника (Рис. от 7-3 до 7-9). Большинство выделенных мест для моделирования созданы как «мобильные», временные установки, однако все чаще такие места оснащаются для «постоянного моделирования», когда тренажер постоянно находится на клиническом рабочем месте (например, создание комнаты моделирования в условиях конкретного отделения интенсивной терапии).

Моделирование транспортировки пациента

Появление полностью портативных и беспроводных тренажеров позволяет осуществлять занятия, когда имитатор пациента транспортируется с одной клинической базы на другую. На машине скорой помощи пациента могут привезти в отделение неотложной помощи; доставить в кабинет компьютерной томографии, интервенционной радиологии или операционную и, наконец, госпитализировать в ОИТ. Предстоит выяснить те обстоятельства, при которых подобная транспортировка затруднена.

Табл. 7-2 Места для проведения моделирования

Место моделирования	Содержание	Преимущества	Недостатки
Выделенный центр	Фиксированная установка, не входит в состав реального рабочего клинического блока	Оборудование постоянно установлено Делает сложные аудиовизуальные системы более доступными Составление расписания не вызывает трудностей Персонал не всегда занят клинической работой Не мешает реальной клинической работе Многоцелевая работа	Не может воссоздать точные условия работы подразделения, аналогичное оборудование, обеспечить занятия различных целевых групп Ограниченная доступность для врачей, не имеющих возможности свободно посещать тренировки
Место временных занятий	Реальное рабочее подразделение; временная установка оборудования с последующей разборкой	Реальные клинические условия Тестирование или обучение персонала в фактическом рабочем подразделении, с использованием реального оборудования и материалов Доступно для врачей при непосредственной близости к месту работы	Трудно составить график. Место может требоваться для клинического применения Препятствует реальной клинической работе; от персонала часто требуют вернуться к клинической работе Затраты времени и сил на установку и демонтаж; минимальная аудиовизуальная система
Место постоянных занятий	Реальное рабочее подразделение; постоянный объект	См. «Место временных занятий»	Создание постоянной имитационной койки в клиническом рабочем подразделении затратно Отвлекает от реальной клинической работы, персонал может быть занят
Симуляция перевозок пациента	Моделирование транспортировки пациента с места на место	Сам по себе транспорт является сложной задачей для клинической работы Воссоздание естественного потока пациентов и передачи их от обслуживающей команды к обслуживающей команде	Требуется несколько мест для моделирования Портативные беспроводные тренажеры имеют ряд технологических ограничений
Мобильное моделирование	Системы моделирования и инструкторский экипаж выезжают к месту вызова (или нейтральному месту)	Дает опыт моделирования тем, кто не может или не хочет участвовать в нем При применении на постоянном месте – все его преимущества	Высокие транспортные расходы (водитель, топливо, транспортное средство) При применении на постоянном месте – все недостатки их плюс больше усилий для установки и демонтажа

Рис. 7-3 Место постоянных занятий для моделирования, кабинет катетеризации. Тренажер находится на столах кабинета катетеризации, в окружении рентгеновских аппаратов, что усложняет лечение пациента из-за ограниченного пространства. Монитор витальных функций подключен к реальным мониторам, передавая соответствующую информацию команде кабинета катетеризации. Тренажер управляется из диспетчерской комнаты, рядом с кабинетом катетеризации. Несколько мобильных камер и сканнер-преобразователь жизненно важных функций обеспечивают прямую передачу видео в комнату дебрифинга для неактивной части учебной группы, здесь проводится обсуждение CRM. CRM – управление ресурсами в кризисной ситуации. *(Фотография команды TuPASS, университетская больница, Тюбинген, Германия.)*

Мобильное моделирование: «Готов тренажер – готовы выезжать»

Мобильное моделирование подразумевает, что тренажер и аудиовизуальные приспособления перемещаются (сделаны мобильными) за пределы исходного учреждения для моделирования какого-либо события. Другими словами, «тренажер едет к участникам». Мобильное моделирование может проводиться подобно моделированию на месте постоянных занятий, в реальных условиях обслуживаемого учреждения, расположенного достаточно далеко. Моделирование осуществляется через соответствующую установку оборудования в больничных и гостиничных конференц-залах или при помощи имитационного комплекса, расположенного в грузовом

Рис. 7-4 Место постоянных занятий для моделирования, кресло стоматолога. Тренажер оснащен искусственными зубами, десной и зубным цементом для имитации функции стоматолога (обезболивание или сверление). Если случается чрезвычайная ситуация, то ответственная команда обучается с акцентом на ключевые положения CRM и ряд важных медицинских аспектов, например, автоматизированное наружное применение дефибриллятора. CRM – управление ресурсами в кризисной ситуации. *(Фотография команды TuPASS, университетская больница, Тюбинген, Германия.)*

Рис. 7-5 Место постоянных занятий для моделирования, машина скорой помощи. Здесь важно воссоздать ограниченное пространство для работы и передвижения внутри автомобиля скорой помощи. Это классическая тренировка, проводимая в постоянном месте и необходимая для догоспитальных команд (в Германии такая команда состоит из трех фельдшеров и догоспитального врача скорой помощи). Кроме того, «сценарий передачи» (например, команда вертолета берет на себя пациента от команды наземного транспорта) является сложным экзаменом на компетентность в разделе CRM (например, передача информации и непрерывное лечение пациента). CRM – управление ресурсами в кризисной ситуации. *(Фотография команды TuPASS, один из немецких воздушных спасательных центров, Германия.)*

Рис. 7-6 Место постоянных занятий для моделирования, командная тренировка на вертолете. Мобильный пункт управления имитацией с несколькими камерами и микрофонами установлен вне вертолета, также предусмотрен мультиперспективный вид внутри для наблюдения за сценарием и реагирования на проводимые мероприятия. *(Фотография команды TuPASS в немецком учебном центре воздушного спасения / тренировочная площадка TuPASS, Airmed 2008 г.)*

Рис. 7-7 A, Место постоянных занятий для моделирования, мобильная имитационная тренировка догоспитальной команды в квартире. Квартирные (или в ином жилом помещении) ситуации нередки для догоспитальных бригад, требующие готовности быстрой адаптации к местным условиям или каким-то другим обстоятельствам (например, прохожие, собаки). **B,** Моделирование отделения неотложной помощи с догоспитальной командой; передача пациента больничному персоналу – всегда ответственный момент и является одной из целей обучения. С точки зрения тренировки навыков CRM данный сценарий – хорошая возможность выделить проблемы и опасные моменты практики (с высокой степенью достоверности), а также показать хорошие командные выступления на видеофрагментах сценария. CRM – управление ресурсами в кризисной ситуации. *(**A,** Фотография команды TuPASS на CRM-тренировке с SouthTyrolian White Cross в Больцано, Италия. **B,** Во время инструкторского учебного курса в TuPASS, Германия.)*

автомобиле или автобусе. Встроенный в автомобиль мобильный комплекс экономит время, затрачиваемое на установку и демонтаж, а также позволяет проводить «полевые учения» с расположением тренажера на улице (например, на стоянке или спортивной площадке).

Преимущества и недостатки рассмотренных подходов

Преимущества и недостатки всех подходов указаны в Табл. 7-2. Для мест, не имеющих выделенного центра моделирования, практически нет альтернативы: либо иметь место постоянных занятий, либо обходиться мобильным моделированием. Моделирование в специальном центре позволяет регулярно проводить обучение и использовать комплексную аудиовизуальную трансляцию. Имитаторы проверяются и готовятся к работе заранее. Все средства для знакомства с оборудованием и обсуждения итогов находятся под рукой. В выделенном

Рис. 7-8 Место постоянных занятий для моделирования, мобильное моделирование в отделении интенсивной терапии (ОИТ)/промежуточное подразделение медицинской помощи. Обучение в рабочих клинических отделениях также полезно для подразделений, схожих с отделением интенсивной терапии. Курсы, ориентированные на CRM, хорошо подчеркивают сложные аспекты и взаимодействие, необходимые для координации высокоопытной команды ОИТ. Тренинг также позволяет «проверять» местную комплектацию оборудования и возможность отреагировать на ряд чрезвычайных ситуаций. Уже есть опыт постоянного размещения комнат для моделирования в отделениях интенсивной терапии (см. в тексте). *(Фотография команды TuPASS.)*

центре используются недорогие забракованные, дефектные или просроченные расходные материалы и оборудование. Основной недостаток выделенного центра в том, что, независимо от качества своего оборудования, он никогда не может воссоздать лечебный процесс, оборудование и планировку реальных клинических подразделений. Кроме того, участники знают, что они находятся в имитационном центре, что меняет их поведение и уменьшает эффективность обучения.

Постоянное место для моделирования выглядит идеальным решением, оно воссоздает аспекты общения

Рис. 7-9 Место постоянных занятий для моделирования, мобильное, ориентированное на CRM, командное обучение внутри фактической операционной. На рисунке показана временно созданная в предоперационной комната дебрифинга. Настоятельно рекомендуется использовать в обсуждении видео (на фотографии 42-дюймовый жидкокристаллический дисплей, размещенный над рабочим местом). Обучение внутри больницы часто предполагает наличие рабочих учебных команд и обучение в том же порядке преимущественной части сотрудников. По всей видимости, интенсивные учебные курсы оказывают гораздо более сильное обучающее влияние и более прочные навыки, в том числе и усвоение алгоритмов CRM (см. в описании допороговых занятий). *(Фотография команды TuPASS, проводившей полную командную тренировку отдела анестезии при Штейнбергском медицинском центре, Ройтлинген, Германия.)*

персонала и функционирования техники в том виде, в каком они на самом деле существуют, вскрывая реальные проблемы ухода за пациентами. В принципе, этот метод доступен любой организации, даже той, где нет выделенного центра. Метод позволяет проводить краткосрочные курсы и внеплановое обучение действиям при какой-либо ситуации. Однако постоянное место для моделирования имеет свои недостатки: сложная организация, расписание и контроль. Выделенное для моделирования пространство клинического подразделения не должно пустовать, а также может быть востребовано в кратчайшие сроки. Моделирование может отвлекать от реальной помощи окружающим пациентам, а персонал, участвующий в моделировании, должен выполнять клинические обязанности, что приводит к постоянным перерывам в учебе. Большинство расходных материалов берется из запасов рабочего подразделения и не является просроченным, что также увеличивает расходы. Существенно ограничено расположение аудиовизуальной техники, которая устанавливается в реальном клиническом подразделении. Постоянный фиксированный объект обеспечивает преимущества обоих вариантов. Такое решение предоставляет уникальные возможности: способность «воспроизвести на имитаторе в двух шагах от реальной ситуации» сложные случаи, возможность использовать часы с минимальной рабочей нагрузкой для спонтанных занятий по моделированию, а также возможность проводить долгосрочное моделирование (для членов команд, обучающихся в моделировании пациента ОИТ, в течение нескольких дней или недель). Основным недостатком этого подхода является то, что для решения разнообразных клинических проблем требуется такое место в каждом подразделении, что весьма затратно.

Командное обучение, одиночные занятия и бригады

Каждый дисциплинарный раздел оказания лечебной помощи можно рассматривать как действие «бригады», состоящей из одного или нескольких лиц. Несколько бригад могут тесно сотрудничать в составе «команды». Команда операционного зала состоит из анестезиологической, хирургической и сестринской бригад (а также бригады техников и вспомогательного персонала).

Дальнейшая групповая взаимодополняемость определяется с учетом однородности целевой группы, участвующей в моделировании. Если моделирование для отдельных участников предполагает выход за рамки конкретных медицинских и технических навыков (как в разделе, ориентированном на управление кризисными ситуациями) и требует владения нетехническими навыками и умения работать в команде, мы делаем различие между «монодисциплинарным» подходом («подготовка бригад для работы в командах») и реальной «смешанной командой» (мультидисциплинарной) для обучения.

Значение командной тренировки и командного обучения общепризнано,[30-35] хотя по-прежнему широко не реализуется. Предпосылки для эффективной коллективной работы рассмотрены в Гл. 6 (например, руководство коллективом, контроль взаимной производительности, резервная помощь, способность к адаптации, направленность команды[35] и идея группового мышления).

Монодисциплинарный подход

Монодисциплинарное обучение бригад (например, анестезиологов) включает в себя учебные программы, где все участники являются представителями одной дисциплины, а роли других членов экипажа играют либо инструкторы с помогающим персоналом, либо прочие участники моделирования. Такой подход позволяет приспособить моделирование под требуемые навыки, знания и ситуации, характерные для конкретной дисциплины и не имеющие отношения к работе прочих бригад или широкому спектру клинических ситуаций (например, сердечные, ортопедические, общехирургические, имеющие отношение к интенсивной терапии). Монодисциплинарное обучение закрепляет общие навыки динамического принятия решений, управления ресурсами, лидерства и работы в команде, что применимо к любой сложной клинической ситуации. В монодисциплинарном подходе могут быть разработаны сценарии поведения определенных типов личностей, различных команд или отдельных членов команды. Это позволяет реже прибегать к одноразовому привлечению реальных кадров из конкретных дисциплин. Работа учебных бригад в команде обеспечивает ту или иную степень междисциплинарного понимания даже без участия реальных кадров из других дисциплин, предлагая участникам обсудить взгляды различных членов команды на данную ситуацию.

Для специализированного центра моделирования монодисциплинарные сессии экономически более доступны, поскольку планируется присутствие представителей одной дисциплины, в отличие от других ситуаций, где есть представители из разных дисциплин. Кроме того, моделирование может быть применено к некоторым дисциплинам и в тех областях, где для работы каждого из членов команды применяются не полностью соответствующие тренажеры. Монодисциплинарный подход имеет особое значение для стажеров, когда последние заканчивают свое обучение и идут на работу в различные производственные условия и коллективы. Этот подход также имеет большое значение для людей, которые не работают в фиксированной бригаде или команде, но должны приобрести общие навыки работы в команде, чтобы в последующем использовать их в работе с колл.

Тренировка смешанной команды

Взаимодополняющий подход заключается в проведении обучения для смешанной команды, когда все участники команды – представители ряда различных дисциплин, и проходят стажировку вместе (например, хирурги, медсестры, анестезиологи). Тренировка смешанной команды вырабатывает более естественное командное взаимодействие и усиливает понимание различных дисциплин. Есть успешные примеры таких мероприятий во многих областях, например, в акушерстве (где сочетаются акушерство, анестезия, сестринское дело, неонатология/педиатрия) и интенсивной терапии (сочетающей врачей из нескольких дисциплин по уходу за больными, респираторной терапии и фармакологии).[32,36-46]

Обучение смешанных команд более эффективно, когда определенная группа лиц работает совместно как единая команда в клинических условиях. В специальных центрах моделирования подготовка смешанной команды трудно планируема, требует от ряда дисци-

плин отдельных инструкторов, которые будут проводить дебрифинг. Моделирование для смешанных команд легче всего организовать, если оно проводится как внеплановое имитационное событие, приводящее реальную лечебную команду в полную готовность (палатный персонал, персонал подразделения, группу быстрого реагирования, кодировочную группу). В этих ситуациях реальная команда мобилизуется аналогично реальным условиям.

Дебрифинг в имитационных занятиях

Дебрифинг имеет свое выделенное время и формат обсуждения прошедших эпизодов работы; это прямая противоположность знакомству с мероприятием, происходящему перед занятием или заданием. Термин изначально пришел из армии, из обсуждений после реальных миссий и имитационных занятий. В медицинские имитационные занятия термин «дебрифинг» был введен D. Gaba с колл. в рамках концепции CRM-ориентированного имитационного обучения для анестезиологических команд.[16,95] В данном разделе рассматриваются дебрифинги в контексте имитационных командных занятий.

Дебрифинги – сердце и душа имитационных занятий

В авиационном и медицинском моделировании обсуждение итогов (дебрифинг), проходящее после имитационной командной тренировки, является ключевым моментом и, возможно, самым важным элементом обучения с использованием моделирования.[47] Дебрифинг предлагает беспримерную возможность выразить и обсудить открыто и понятно желания всех членов команды, их мысли и проблемы. Большая часть обучения происходит именно в данном эпизоде саморазмышления. Со временем эти процедуры будут применяться в клинической медицине (например, в перерыве у хирургических бригад).

Новый способ обучения

Примененный ранее в авиации дебрифинг ввел в медицину и усовершенствовал D. Gaba с колл.[48,49] Методика требует полного понимания инструкторами своей роли в деле обучения (см. Гл. 8).[50] Идея преподавания и обучения в дебрифинге в CRM-ориентированном курсе моделирования отличается от традиционного клинического стиля преподавания (Табл. 7-3). Роль преподавателя состоит в содействии процессу обучения, направлении внимания участников к самым интересным и важным рассматриваемым деталям, стимулировании дискуссии среди участников для поиска ключевой проблемы и подбора решений для возможных событий подобного типа.

Содействие – новый способ преподавания, часто требующий повторного обучения инструкторов, даже если у них многолетний опыт традиционного преподавания. Использование видео для подведения итогов может развивать основанную на самоанализе составляющую дебрифинга, однако этот метод требует дополнительной оценки, прежде чем широко интегрировать видеозапись и самоанализ. Как правило, преподаватели, желающие быть первичными инструкторами, нуждаются в специальной подготовке и практике данного метода обучения (см. раздел о квалификации инструкторов). Ряд центров моделирования проводит обучение инструкторов, где вырабатываются навыки для проведения дебрифингов.

Методика дебрифинга

Хотя стили и идеи дебрифинга по всему миру отличаются от центра к центру, общие положения схожи в большинстве центров: дебрифинг должен стимулировать самоанализ и анализ прошедших событий с разбором механизма, лежащего в основе происходящего; это не просто обсуждение происшедшего. Обычно дебрифинг длится не меньше, чем сам сценарий.

В литературе появляются подробные дискуссии о различных техниках.[47,48,50-54] Для подготовки качественного дебрифинга перед инструктором во время выполнения сценария стоит ряд задач; для части из них допускается контроль из диспетчерской: слушание практикантов, разговор с инструкторской командой, контроль за тренаже-

Табл. 7-3 Традиционное обучение и помощь в имитационных обучающих курсах

Традиционное преподавание: Учитель	Помощь в дебрифинге: Инструктор/посредник
Акцент на теоретических знаниях	Акцент на человеческих факторах и аспектах CRM
Акцент на «что»	Акцент на «почему», более глубокий анализ, почему (не) получается.
Учитель является специалистом (экспертом)	Инструктор просто модератор, использует знания участников
Учитель говорит участникам, что делать	Инструктор помогает участникам решить, что они могли бы сделать и что будет лучшим вариантом
Учитель знает, что важно для участников	Инструктор развивает самооценку, позволяя осознать свои возможности Инструктор направляет внимание на интересные детали
Говорит преимущественно учитель	Стимулирует обсуждение среди участников
Специалист в своей области	CRM-эксперт
Не обучают, как учить	Ведущая роль инструкторских тренировок
Нет видео	Использование видеозаписи прошедшего и других сценариев
Учитель знает, что было разобрано (или нет)	Инструктор может не знать всех выводов, которые участники вынесут из занятия

CRM – управление ресурсами в кризисной ситуации

Рис. 7-10 сочетание разных уровней работы в диспетчерской инструкторов, ориентированных на CRM. Просмотр через одностороннее зеркало диспетчерской делает все уровни активности доступными обозрению. Задача команды инструкторов – контролировать процесс моделирования, но, вместе с тем, и готовить замечания для подведения итогов. Наблюдение должно вестись за содержанием сценария и аудио-сопровождением (телефонный разговор). Кроме того, инструкторы должны договариваться внутри диспетчерской с имитационной командой ролевых игроков и стажерами инструктора. Эти сложные задачи требуют от центральной команды моделирования некоторой подготовки и хорошей командной организации. CRM – управление ресурсами в кризисной ситуации. *(Фотография B. Schaedle, команда TuPASS, сделана на PaedSim, в университетской больнице, Тюбинген, Германия.)*

ром, составление заметок для подведения итогов. Рис. 7-10 иллюстрирует различные уровни участия.

Дебрифинги в своем составе имеют различные фазы, что показано в Табл. 7-4. Фазы не обязательно следуют в указанных последовательности и порядке. Часто две и более фаз затрагивают по большому счету одну проблему из сценария: клинические проблемы особенно часто вскрываются при обсуждении, «как» и «когда» они случились (анализ). Затем в соответствии с различными фазами анализируется и обсуждается следующая проблема. Таким образом, в конце качественного дебрифинга все фазы должны быть затронуты с учетом степени важности каждой из них. Отсутствие единого стиля в дебрифинге не связывается с отсутствием доказанного лучшего результата обучения, здесь никогда не может быть однозначного мнения о методах рассматриваемой практики, требующей высокого уровня познания.

Использование видео для дебрифинга

Для проведения углубленного дебрифинга, обучения и выработки самостоятельного опыта часто используются фрагменты видеозаписей, несмотря на то, что эффективность такой практики не доказана. Во время рутинной клинической анестезиологической работы не обеспечиваются качественный самоанализ и обратная связь. Опытные сотрудники обычно работают в одиночку и чаще всего получают незначительную обратную связь от других ане-

Табл. 7-4 Фазы дебрифинга: вопросы, относящиеся к CRM-ориентированному моделированию

Фаза дебрифинга	Объяснение
Завершение сценария	По возможности сценарий не должен быть остановлен слишком рано. У участников должна быть возможность реализации естественного окончания сценария. В идеале сценарий не прекращается, пока участники находятся в его событиях
Переход от сценария к подведению итогов	Большинство мест использует «горячий» разбор полетов, когда вход в кабинет дебрифинга следует непосредственно за комнатой моделирования. Это позволяет преподавателю слышать и видеть прямые реакции участников. Другой вариант: дать участникам несколько минут для обсуждения сценария, в то время как преподаватель планирует подведение итогов
Эмоциональное участие	Всем участникам предоставляется возможность высказать свои чувства, пережитые во время сценария. Это возможность выразить накопившиеся эмоции, а также провести обсуждение отклонений в сценарии (например, неисправности с тренажером)
Описательная фаза	Участники рассказывают о происшедших событиях (или частично воспроизводится видео). Обсуждаются различные точки зрения (например, острые обсуждаемые вопросы между первым ответчиком и коллективом хирургов).
Самоопределение по некоторым вопросам	До того, как кто-либо, включая инструктора, начнет высказывать критические замечания по сценарию, может оказаться полезным, если активные участники сами отметят обнаруженные ошибки или действия, которые они выполнили бы по-другому. Следует отметить, что критика участников может восприниматься болезненно или как грубость, если они сами осознают свою ошибку.
Обсуждение клинического содержания	Должно затрагивать все основные вопросы клинического лечения и смежных пунктов CRM. Дебрифинг не должен заканчиваться без обсуждения и уточнения любых значительных клинических ошибок с обеспечением понимания участниками правильного ведения больного
Анализ	Дебрифинг должен обеспечивать качественный «анализ» причин происшедшего вкупе с целями каждой из сторон, альтернативы, их плюсы и минусы.
Возможности для улучшения систем	Основываясь на анализе, участникам можно предложить вопрос: как изменить систему, чтобы улучшить действия при подобных ситуациях в дальнейшем
Переход к «реальному миру»	Участники обсуждают уроки, извлеченные из сценария или разбора, и как их применить в реальном клиническом мире. Для большей эффективности они должны обсудить возникающие барьеры и пути их преодоления
Выработка «долгосрочных знаний» в сценарии и дебрифинге	Полезно подведение резюме по ключевым пунктам дебрифинга инструктором или самими участниками
Завершение дебрифинга	Дебрифинги насыщены по содержанию и могут выходить за рамки отведенного времени. Отмеченный финал дебрифинга может помочь при подготовке к следующему сценарию или к оставшимся мероприятиям текущего дня

CRM – управление ресурсами в кризисной ситуации

стезиологов или персонала операционной. Однако ситуация меняется при использовании автоматических анестезиологических записей и информационных технологий (см. Гл. 2, 4, 5 и 99).

Отсутствие обратной связи ведет к большой теоретической пропасти между тем, как специалисты оценивают свою выполненную работу и тем, насколько их работа эффективна в реальности. Видеозапись исправляет этот пробел и обеспечивает понимание участниками своих реальных действий. Кроме того, собственные видеозаписи можно сопоставить с записями других участников (их собственные записи, равно как и «демонстрационное видео» могут использоваться для развития дискуссии). Также полезна «прямая трансляция» сценариев тем участникам, которые активно не участвуют в сценарии. При использовании данного метода наблюдателям можно предложить особые задачи (например, поиск ключевых пунктов CRM 10 и 11 из Табл. 7-8). Проведенное в Тюбингене исследование сопоставило использование так называемых сценариев сотрудничества с «пассивной» фазой просмотра действий других участников.

Видео следует использовать преимущественно при проведении дебрифинга. Авторы считают, что если обсуждение активно и имеет цель, то бесполезно прерывать его для показа видео. Видео может иметь большее влияние при первом опыте моделирования у учащихся. При этом методе участники иногда поражаются тому, что могут обнаружить при наблюдении своей работы и работы других коллег. Когда у участников имеется большой опыт в моделировании, а инструкторы дебрифинга опытные, не возникает нужды в привлечении видео для акцентирования дискутируемых ключевых вопросов.

Клиническое приложение методов дебрифинга

Применение описанных выше методов дебрифинга при обсуждении реальных критических случаев в клинических условиях весьма перспективно. Довольно ценным оказалось применение методов дебрифинга, полученных на тренажере, при коротких курсах дебрифинга с привлечением клинической команды после критических случаев.[41,50,55-58]

Дизайн сценариев

Конструкция сценариев для интерактивных имитационных командных тренингов обычно требует подготовительных тренировочных учений из традиционной учебной программы, например, «мега-коды» современного жизнеобеспечения, и в то же время отличается от них. Полные сценарии моделирования достаточно сложны и представляют собой, как правило, повторяющийся процесс, в котором сценарии постоянно совершенствуются благодаря накопленному опыту.

Этот раздел может дать только общее представление о важных аспектах разработки сценария для реалистичной имитационной командной тренировки. Читатель может обратиться к опубликованным подробным примерам имитационных сценариев в работе «моделирование в здравоохранении»[59] или к более подробной литературе о принципах конструирования сценариев.[3,60] В этом разделе также детально представлена большая часть учебного инструкторского курса, который предлагается в мире повсеместно. Международные и региональные совещания по моделированию часто проводят семинары по конструированию сценариев (IMSH из SSIH, SESAM); пользовательские группы от крупных производителей тренажеров также предлагают семинары по данной теме. (См. раздел «Организация по моделированию», представленный ниже.)

Ориентация на цель

Сценарии обычно предназначены для решения задач обучения или для других целей, таких как формальный анализ запросов от соответствующей целевой группы при обучении клиническим и техническим навыкам или нетехническим навыкам CRM, или и тем, и другим (см. Гл. 6). Помимо этого, разбирающиеся в тонкостях моделирования педагоги-клиницисты могут интуитивно понимать, какие виды сценариев, скорее всего, будут важны для их групп, или почерпнут хорошие примеры из своего инструкторского опыта и литературы. Случаи, демонстрируемые участникам, не настолько важны, большее значение имеет природа проблем, лежащих в основе этих случаев. Изучать надо причины, а не случаи.

Сценарии должны соответствовать целям обучения. Это соответствие важнее реализма и зависит от многих факторов, включая квалификацию обучающихся, опыт, метод проведения сценария и смежные разделы курса моделирования (например, ознакомление, инструктаж по различным случаям, ролевые игроки).

Вынуждающие обстоятельства и ограничения

Легко спроектировать сценарий на бумаге, однако трудно перевести его в эффективный сценарий для фактического использования. Следует учитывать вынуждающие обстоятельства и ограничения, включающие: особенности и ограничения доступных тренажеров, подручные кадровые ресурсы, реквизит и внешнее оборудование, которые могут потребоваться для обучения участников, время, необходимое для предлагаемого сценария. По нашему опыту большинство сценариев первоначально создается из идеи или «частички». Идея развивается в ее обсуждении и повторяется на бумаге с учетом ограничений либо через творческую реконструкцию предполагаемой ситуации или незначительные технические изменения с использованием программного имитатора/среды моделирования. Новый сценарий обычно проверяется в первую очередь инструкторами и специалистами, привлеченными к имитации (технический персонал, работающий с тренажерами и подготавливающий окружающую обстановку). Сценарий может быть опробован с волонтерской группой, участники которой набираются из целевой группы. Как правило, первые один-два сеанса выявляют множество проблем и недостатков первоначального сценария. После этого сценарий дорабатывается и тестируется, желательно, с комментариями и предложениями по дальнейшему улучшению после каждой тренировки.

Шаблоны сценария

Многие центры разработали шаблоны для конструирования своих сценариев. На Рис. 7-11 приведен пример общего

TuPASS Сценарий Разработан P. Dieckmann & M. Rall, TuPASS, Germany		
Быстрая ссылка: имя сценария		
Главная проблема	Медицина	CRM
Цели изучения	Медицина	CRM
Краткое описание		
Подбор персонала	Команда по моделированию	Участники
Ознакомительное занятие	Все участники	Только участники, введенные в курс дела
Установка симулятора Подготовка манекена		
Подготовка комнаты		
Операция на симуляторе		
Помощники в сценарии		
Необходимое		

Рис. 7-11 Шаблон разработки сценария TuPASS. На рисунке показана общая страница шаблона для разработки сценария TuPASS; в полной версии она имеет больший формат и количество деталей. Для разъяснения большинства полей и их наиболее эффективного использования шаблон также включает в себя сценарий. Шаблон является неотъемлемой частью учебных инструкторских курсов. Его можно просмотреть на веб-странице TuPASS *(www.tupass.de/scenarioscript.html). (Шаблон П. Дикмана и М. Рэйлла, TuPASS, Германия.)*

шаблонного листа, используемого TuPASS и изучаемого во время инструкторских курсов. С его полной версией можно ознакомиться в Интернете (www.tupass.de/scenarioscript.html). Есть и другие популярные шаблоны сценариев, в том числе шаблон Университета Дьюка (http://simcenter.duhs.duke.edu/SimTemplate1203.doc). Рецензируемый научный журнал «Моделирование в здравоохранении» публикует «Отчеты о практике моделирования», которые содержат подробные описания сценариев. Ряд профессиональных сообществ создает каталоги сценариев для своих членов; Комитет по моделированию Американского общества анестезиологов (ASA) имеет библиотеку сценариев, принятую в число программ моделирования, одобренных ASA.

Квалификация инструкторов

Обучение с имитацией охватывает широкий спектр применений. В ряде случаев оно похоже на прикроватное обучение, только пациентом является тренажер. В этих случаях необходимые навыки почти идентичны тем, что используются в обычном клиническом наблюдении и обучении. В инструктаже есть специальные пояснения для курсов, включающих сложные реалистичные сценарии, многочисленный персонал в бригадах и командах, с использованием видеопомощи в дебрифингах у малых групп, с акцентированием на человеческих факторах и принципах CRM, а также контрмерах. В таких курсах навыки, необходимые для грамотного инструктора, выходят за рамки тех, которые обычно используются при обучении врачей. Разумеется, подготовка инструкторов является ключевым элементом для любого моделирования, что отражено в девизе «Ключом является программа, а не техническая сторона».[10] Весьма важным является обеспечение инструкторской компетентности при использовании моделирования и развитие навыков помощи в дебрифинге.

Расширенные форматы курсов моделирования, как правило, хорошо отражены в цикле опытного обучения взрослых Колба[60a]: (1) собственно опыт (участие в сценарии) или заместительный опыт (наблюдение за живым сценарием), (2) подвергнутый сомнению опыт (дебрифинг), (3) резюмирующая концептуализация (часть дебрифинга, связанная с теоретическим материалом) и (4) активное экспериментирование (будущие сценарии и использование навыков в реальных ситуациях) (Рис. 7-12).

Задачи инструкторов

Задачи инструктора по моделированию отличаются от задач классического преподавателя медицины или инструктора по конкретным задачам или навыкам. Наиболее явные различия заключаются в следующем:

- Необходимость в информировании участников курса о незнакомой обстановке.
- Создание адекватных, правдоподобных сценариев для достижения заявленных целей обучения.
- Театральные аспекты при введении сложных реалистичных сценариев.
- Необходимость одновременного управления манекеном, имитирующим персоналом (преподаватели, актеры и соучастники) и обучающими объектами во время комплексных многолюдных сценариев с неотъемлемыми проблемами, задачами и изменчивым паттерном действий участников.
- Необходимость обеспечения дебрифинга и обратной связи после сценария, часто с воспроизведением видеозаписей, преимущественно используемых в малых группах для «помогающего стиля»; при этом требуется учет групповой динамики и индивидуальной чувствительности.
- Концентрация преимущественно на нетехнических CRM навыках принятия решений, командном управлении, межличностных отношениях, общении и профессионализме при подготовке инструкторов.

Рис. 7-12 Моделирование командного обучения с прямой видеотрансляцией как «идеальный» вариант учебного круга Колба. Во время сценария стажеры получают практический опыт. Это отражено в подведении итогов. Видеотрансляция текущего сценария для неактивной группы позволяет проводить полезное стороннее наблюдение. Во время дебрифинга все слушатели находятся в состоянии восприятия, а преподаватель использует обобщения факторов и коренных причин, чтобы продемонстрировать, как развивались события в сопоставлении со сценарием (подробное обучение). Во время обратной связи в процессе дебрифинга, а также в последующих активных сценариях участники имеют возможность применить и экспериментировать с вновь полученными знаниями. *(Рис. в модификации П. Дикмана, источник: Colb DA:. Experimental learning: Experience as the source of learning and development. Englewood Cliffs, NJ. Prentice Hall, 1984.)*

Инструкторская подготовка

При столь сложных инструкторских навыках формальные обучающие занятия представляются оправданными. Один из авторов (David M. Gaba) впервые представил инструкторское обучение для CRM-ориентированных курсов моделирования на консорциуме VA- Стэнфордского Симуляционного центра с Бостонским центром медицинского моделирования и Саннибрукским Симуляционным центром Университета Торонто. Консорциум распространял по всему миру идеи и формат CRM-имитационных инструкторских подготовок. Еще два автора (Marcus Rall, Peter Dieckmann) работали инструкторами курсов, обучив более 1000 участников со всего мира. Многие учебные заведения предлагают разнообразные региональные и международные инструкторские курсы (длительностью от 2 до 6 дней в зависимости от курса и его объема); читатель может обратиться к объединениям по моделированию для получения информации о подобных курсах (SSIH, SESAM). В настоящее время в большей степени оценивается процесс и влияние инструкторских курсов, нежели сам процесс имитационного обучения. Появляется ряд первых фактов, что данные курсы имеют значение. Кроме того, ежегодно на международных совещаниях по моделированию в здравоохранении предлагаются и более короткие вводные курсы по инструкторской подготовке (напр., SSH IMSH конференция или ежегодный съезд SESAM); на заседании есть много семинаров, которые охватывают такие темы, как дебрифинг, подготовка инструкторов и CRM-обучение

В Табл. 7-5 представлен пример целей обучения в учебном инструкторском курсе. Для оценки опыта и эффективности инструкторских курсов П. Дикмана и соавтора главы (Marcus Rall) с нашего сайта можно загрузить плакат, представленный на IMSH в 2006 г. с кратким описанием InFacT-курса и результатами анализа ответных тенденций (www.tupass.de/downloads/InFacT.html). Для

Табл. 7-5 Цели обучения для CRM-ориентированных инструкторских курсов по моделированию*

Понимать, каково это – быть участником имитационного сценария и подвергаться групповому опросу, видя свои поступки на видео
Понимать взаимозависимое влияние различных этапов курса (см. Рис. 7-2) и применять эти знания на курсе моделирования
Подвергать сомнению изменения в учебных стилях, прилагаемых к курсам моделирования (обучение-помощь)
Получить базовое представление о человеческом факторе, теории систем и организационной безопасности
Быть в состоянии обнаружить, объяснить и обсудить ключевые моменты CRM в дебрифинге сценария
Корректно использовать видеозапись сценариев, выбирая наиболее соответствующие фрагменты для воспроизведения и обсуждения
Уметь провести дебрифинг в определенных рамках и в неосуждающей атмосфере
Понять, как управлять эмоциями людей и групповой динамикой во время дебрифинга
Быть в состоянии сосредоточить дебрифинг на анализе происшедшего – почему произошло то, что произошло, и как применить уроки к реальному лечению пациентов

*Взято с обучающих объектов при прошлых инструкторских курсах авторов главы и П. Дикмана

рядовых медицинских преподавателей наиболее трудная задача – знать, когда остановить «обучение» и начать «помощь», направляющую участников к более глубокому опыту.

Сертификация инструкторов

Первые инструкторы моделирования были самоучками в разработке этих навыков. Должны ли преподаватели получать документированную формальную подготовку и сертификацию? Имитационное обучение, ориентированное на CRM, возможно, требует самого высокого уровня подготовки. Многие организации имеют внутренние системы уровней профессиональной подготовки инструкторов моделирования; у них есть свои собственные механизмы для оценки инструкторских навыков и повышения их инструкторской компетенции. Однако на данный момент нет никаких руководящих принципов или соглашений по критериям соответствия различным уровням.

Сертификация инструкторов является лишь частичной проблемой из совокупности, связанной с сертификацией центров моделирования и конкретных учебных программ, основанных на моделировании. ASA в 2008 г. начала процесс одобрения (отличающийся от аккредитации или сертификации) авторитетных программ моделирования, способных обеспечивать высококачественное непрерывное медицинское образование (CME) членам ASA. Организация по моделированию в здравоохранении считает, что программа аккредитации для центров моделирования должна быть подготовлена по одной или нескольким областям: оценки, исследования, обучение и интеграция безопасности пациентов. Аналогичные программы начали или планируют начать различные другие организации. Специализированные и узкоспециализированные общества в пределах анестезии (включая комитет по моделированию ASA) рассматривают один или несколько единых учебных планов, которые будут предлагаться как аккредитованные или утвержденные программы.

Вполне вероятно, что навыки и сертификация, необходимые для инструктора, будут в значительной степени зависеть от индивидуальных особенностей курса или преподаваемой учебной программы. Компетентность в проведении CRM-дебрифинга на основе видеозаписи не была бы нужна и не помогала бы, если главную обучающую роль в этом играли бы инструкторы частных навыков, и наоборот. Сертификация инструкторов, скорее всего, будет связана с конкретным видом курсов, который каждый из инструкторов сможет проводить. При приобретении опыта и специальной подготовки многоуровневая система сертификации инструкторов, вероятно, обеспечит рост от начинающего инструктора до опытного мастера.

Классификация тренажеров пациентов

Не существует общепринятой классификационной схемы для использования имитаторов пациентов в анестезии. Любая классификация включает в себя некоторые перекрывающиеся и пустые поля.[19] Cumin и Merry[61] опубликовали обозрение используемых имитаторов. В данной главе применяются нижеследующие классификация и определения. В дополнение к тренажерам, есть инструкторские компьютерные программы и компьютерные имитаторы. Хотя тренажеры могут моделировать определенные фрагменты клинической работы, они не претендуют на воспроизведение основной рабочей атмосферы. Некоторые считают экран лишь микроимитатором (или тренажером-экраном) для тренировки, но не тренажером. Инструкторские компьютерные программы и тренировочные устройства в данной главе не рассматриваются. Здесь рассмотрены анестезиологические имитаторы пациентов, представляющие общего пациента, с которым имеют дело анестезиологи, реаниматологи или иной персонал. В данной главе также не рассматриваются устройства, предназначенные исключительно для экстренной медицины (например, ResusSim), хирургические или процедурные тренажеры, представляющие лишь техническую хирургическую работу или инвазивные манипуляции (например, бронхоскопию, внутривенный доступ), а также тренажеры частных навыков с использованием экрана (например, Gasman).

В данной главе имитатор пациента представляет систему, которая заменяет собой пациента и клинические условия работы, имеющие непосредственное отношение к анестезиологам (например, операционная, восстановительная палата, отделение ИТ), в одном из следующих вариантов:

1. В естественной физической реальности, как тренажер-манекен (старые и поныне использующиеся синонимы: полный тренажер, практический имитатор, реалистичный имитатор, высококачественный имитатор). Эти тренажеры можно подразделить на те, где осуществляется наблюдение за жизненно важными показателями (взаимодействие с реальными клиническими устройствами мониторинга или использование собственного виртуального воспроизведения на экране монитора), и на те, где присутствует первичный алгоритмический контроль со стороны тренажера (индивидуальное управление и сценарии, или с помощью физиологического и фармакологического моделирования).
2. Только экран компьютера: один экран или тренажер с использованием экрана (некоторые предпочитают термин «микроимитатор»).
3. Использование виртуальной реальности, или имитатор виртуальной реальности. В таком устройстве частично или весь пациент полностью с окружающей средой представлены пользователю в трехмерном виде с возможностью «прикосновения» или без таковой для создания более «погружающего» опыта. Тренажер, представленный только экраном, можно рассматривать как весьма ограниченный имитатор виртуальной реальности.

Компоненты имитатора пациентов

Система имитации пациента содержит несколько компонентов (Рис. 7-13).[19] Набор выводных устройств служит для воспроизведения пациента, клинической окружающей среды и диагностического, лечебного оборудования. Для тренажера в виде экрана это представление генерируется графически на экране компьютера. Для манекенных тренажеров представление генерируется с использова-

нием манекена пациента в сочетании с реальным клиническим оборудованием или виртуальными копиями экранов мониторов, которые размещены (как правило) в воссозданном клиническом окружении. Манекен и клиническое оборудование при необходимости запускаются или приводятся в действие через оборудование интерфейса. Тренажеры-манекены часто воспринимают физическую стимуляцию от клинического оборудования в сочетании с электронной стимуляцией. Фактически манекен может вентилироваться любой желаемой смесью вдыхаемых газов. На тренажере углекислый и другие газы могут физически вводиться в легкие манекена с получением желаемых состояний газообмена. Для исследования вдыхаемого и выдыхаемого газов может применяться настоящий газовый анализатор дыхания. В Табл. 7-6 представлены доступные на сегодняшний день возможности полных и манекенных имитаторов пациентов.

Любой тренажер должен иметь пульт управления, с помощью которого создаются и контролируются изменения в моделируемом состоянии пациента, и далее информация отправляется к соответствующему выходу, где представлены данные. Изначально пульт управления встраивался в программное сопровождение для обеспечения фиксированной последовательности событий или для преимущественно непрерывного введения команд от инструктора, работающего со сценарием. Некоторые современные тренажеры используют модернизированные виды ручного пульта управления, что позволяет на командном пункте управлять меняющимися комбинациями. Прочие используемые тренажеры включают более сложную технику, использующую дифференциальные математические уравнения, что позволяет моделировать физиологию и фармакологию для обеспечения основ управления пациентом. Эти модели могут применяться для моделирования различных пациентов с различными патофизиологическими нарушениями.

Не все состояния или изменения у пациента моделируются дифференциальными уравнениями. Фибрилляция желудочков – совершенно иное состояние сердечного ритма, которое не развивается как плавный переход от нормальных ритмов. Ни одна модель не может точно предсказать, когда у пациента разовьется инфаркт миокарда или когда ишемизированное сердце начнет фибриллировать. Модель лишь прогнозирует факторы, отражающие вероятность таких событий. Большинство тренажеров используют и другие методы моделирования в дополнение к основным физиологическим и фармакологическим математическим уравнениям, в том числе модели с конечным числом условий, с инструкторским стартом аномального состояния и ручным управлением моделируемыми параметрами. В моделях с конечным числом условий представлены различные базовые клинические состояния, каждому из которых определены соответствующие начальные предпосылки, а также условия перехода к иным состояниям. При столкновении с исходным состоянием или при переходе к другому может активизироваться новое состояние и непосредственно вызвать новые наблюдаемые явления (например, фибрилляция желудочков), или же возможно изменение констант в математических моделях, что в последующем возымеет свой эффект.[62-64]

Пульт управления большинства тренажеров контролируется с инструкторского/операторского оборудования, что позволяет преподавателю создавать особенных пациентов, выбрать и реализовать аномальные события и ошибки, а также следить за ходом занятия по моделированию. Система может иметь контролирующую воспроизведение, ручную инструкторскую/операторскую установку в дополнение к основной инструкторской/операторской главной станции. Инструкторская/операторская станция обычно предоставляет записи физиологических изменений и реакции анестезиолога на них, а также может представлять графики для обеспечения анализа имитационных занятий. Ряд экранных тренажеров обеспечены консультациями и обучающими программами, которые связаны с управлением моделируемыми событиями. У манекенных тренажеров, особенно тех, где воссоздаются полные условия работы, часто обеспечиваются подробные отчеты о моделировании и о действиях персонала, работающего в воссозданных клинических условиях, что представлено на видео- и аудиозаписи.

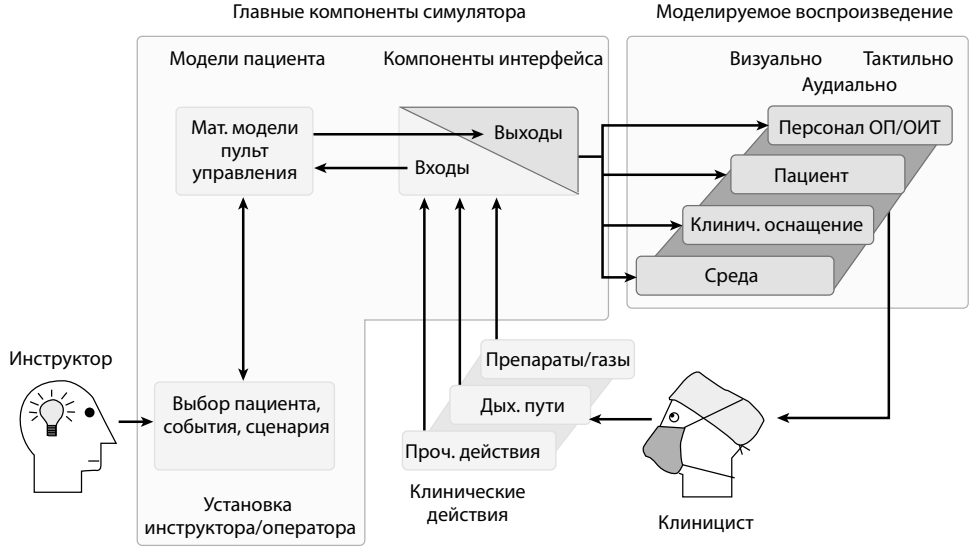


Рис. 7-13 Схематическая диаграмма общего построения «имитаторов» пациентов. Тренажер генерирует представление пациента и рабочую среду с соответствующим интерфейсным оборудованием и/или дисплейными технологиями. Представление воспринимается анестезиологом, действия которого вводятся в имитатор физическими стимулами или через устройства ввода. Инструкторы или оператор манипулируют через рабочую станцию поведением моделируемой ситуации; станция позволяет выбирать различных пациентов, аномальные явления и другие особенности моделируемого пациента. Контроль может осуществляться ручным способом, с помощью сценария или с использованием модели с ручной адаптацией для достижения оптимальных результатов обучения. ОИТ – отделение интенсивной терапии; ОП – операционная. *(Рисунок Д.М. Габа, Стэнфорд.)*

Табл. 7-6 Функциональные возможности нынешних систем с использованием тренажеров-манекенов

Клиническая часть	Характеристики и функции	Примечания
Воздухоносные пути	Соответствующая анатомия глотки и голосовой щели. Установка маски, ЭТТ, ЛМ, ЛТ, Комбитьюба Ларингоспазм, отек языка и дыхательных путей, неподвижность шейного отдела, труднораскрываемая челюсть и ломающиеся зубы Крикотиреотомия Транстрахеальная струйная искусственная вентиляция легких Бронхиальная анатомия (до уровня долевых бронхов)	Дыхательные пути часто обеспечивают приемлемую герметичность для ЭТТ, ЛМ, Комбитьюба и ЛТ Создание герметичности при использовании лицевой маски часто затруднительно, так же как и постановка ЭТТ
Голова	Движение век, расширение зрачков и реакция на свет или лекарства Голос пациента и звуки, такие как кашель и рвота (через встроенный громкоговоритель) Пальпируемый каротидный пульс Голубоватый цианоз Течение слез	Есть прототип потоотделения Авторы предпочитают «живой» голос поверх записанных аудиофрагментов, благодаря более высокой гибкости сценария
Грудная клетка	Физиологическое и патологическое звучание сердца и дыхания Самостоятельное дыхание с движением стенки грудной клетки Бронхоспазм Регулируемый легочный комплайнс Регулируемое сопротивление дыхательных путей Пневмоторакс Постановка торакотомной иглы и дренажа Дефибрилляция, трансторакальная запись ЭКГ Компрессия грудной клетки	Звуки дыхания и сердца идут через динамики; они содержат артефакты и механический шум. Часто уровень звука зависит от положения стетоскопа относительно динамика
Конечности	Пальпируемый пульс (в зависимости от артериального давления) Манжеточное кровяное давление, аускультация, пальпация или осциллометрия Модули для переломов и раневые модули Постановка внутривенных линий Перемещение большого пальца в ответ на периферическую нервную стимуляцию Движение плеча Воспроизведение тонических, клонических сокращений	Возможности движения в лучшем случае весьма ограничены (по состоянию на 2008 г.)
Мониторинг (сигналов или числовых показаний)	ЭКГ (в том числе нарушения морфологии и ритма) Spo_2 Инвазивное измерение АД ЦВД, РАР, ДЗЛК сердечный выброс Температура CO_2 (например, концентрация CO_2 на выдохе) Анестезиологические газы (фактическое поглощение и распределение газов) Кровообращение	У тренажера есть интерфейс для реальных клинических мониторов или информация о жизненно важных функциях передается на дисплей (или совмещенный вариант); могут включать в себя виртуальный АИК
Автоматизация и датчики	Непрямой массаж сердца Частота и объем вентиляции Дефибрилляция и кардиостимуляция (включая измерение энергии импульса) Газоанализатор (концентрация O_2 на вдохе, анестетики) Распознавание препаратов (идентификация препаратов и количество)	Качество датчиков значительно варьируется от грубой вентиляции (есть вентиляция/нет вентиляции) до почти реалистичных вентиляционных петель и т.д.

Примечание: каждая из перечисленных функций присутствует в ряде существующих тренажеров, однако не все функции включены в каждое устройство. Набор функций зависит от устройства и модели.
ЦВД – центральное венозное давление; ЭТТ – эндотрахеальная трубка; ЛМ – ларингеальная маска; ЛТ – ларингеальная трубка; РАР – положительное давление в дыхательных путях; ДЗЛК – давление заклинивания в легочных капиллярах

Современные тренажеры не способны обеспечить многие из желаемых функций, перечисленных в Табл. 7-7. На данный момент доступно множество различных имитационных систем. Отсутствие единой системы обеспечивает наилучший выбор при любом виде использования, поэтому решение о типе требуемого тренажера должно основываться на желаемых целях и потребностях. Согласно нашему опыту успех имитационной программы не определяется лишь типом или надежностью используемого тренажера, а зависит преимущественно от энтузиазма, умений и творчества преподавателей, а также от времени и усилий, затраченных на подготовку и проведение достоверных имитационных сценариев.[28]

Имитаторы виртуальной реальности

Виртуальная реальность относится к набору методов, в которых лицо взаимодействует с синтетической (виртуальной) средой, генерируемой только с помощью компьютера.[65] Типичное понимание виртуальной реальности предполагает передачу изображения синтетической среды непосредственно на глаз (трехмерный дисплей, устанавливаемый на голове), ухо, а, возможно, и на руки или все конечности (специальные инструментальные «перчатки» и датчики). Действия пользователя в среде транслируются непосредственно от обычных физических движений, а не через специальное указательное устройство. Реализацией такого идеала является континуум с привлечением компромиссов между указанными входными/выходными модальностями. На одном конце континуума, который мы называем полной имитацией виртуальной реальности, участник погружается в виртуальный мир, где полностью моделируются по крайней мере три сенсорных входа: полное трехмерное зрение, слух и осязание (последнее технически более известно как тактильная/кинестетическая система);[65] это позволяет осуществлять полное физическое взаимодействие с миром. «Holodeck» из «Star Trek» может являться образцом.

На другом полюсе континуума располагается имитатор-экран, который представляет ограниченный виртуальный параметр, ограждая выходящую информацию лишь дисплеем экрана; такой тренажер обеспечивает взаимодействие с виртуальным миром только через указывающее устройство. Для человеческой сенсорной системы интерфейс тренажеров-экранов далек от физической реальности, в то время как полностью смоделированная виртуальная реальность в наиболее развернутой форме может почти не отличаться от реального мира. «Частичный» имитатор виртуальной реальности воспроизводит меньше сенсорных сигналов (или менее полную репликацию, такие как трехмерное визуальное воспроизведение на двухмерном экране) и/или ограничивает физическое взаимодействие с миром. Наконец, можно представить гибриды реалистичных имитаторов и тренажеров виртуальной реальности (иногда называемые «смешанной реальностью»), где представленная виртуальная реальность накладывается на реальную физическую среду.

Некоторые хирургические и процедурные тренажеры/имитаторы частых задач, наподобие тех, что используются для лапароскопических, эндоскопических или эндоваскулярных процедур, можно считать виртуальной реальностью, поскольку реальная процедура выполняется лишь с использованием двухмерного телевизионного дисплея, который воссоздан на тренажере. Однако комплексный виртуальный имитатор реального пациента чрезвычайно сложен, поскольку требует следующего:

- Полной компьютерной модели пациента, окружающей среды и функций каждого объекта из окружающей среды, который может использоваться (например, устройства для мониторинга, носилки).
- Средств слежения за визуальными, звуковыми и сенсорными полями пользователя, с определением информации, которая должна отображаться, и с определением физических действий, которые должны будут быть выполнены.
- Соответствующего отображающего оборудования для каждой сенсорной модальности и соответствующих входных аппаратных средств для каждого направленного действия (например, касания, речь).
- Оборудования для подсчета всех моделей, отслеживания, а также для перенесения всех выходных данных на отображающее устройство в режиме реального времени.

Виртуальная реальность с полным погружением – быстро развивающееся направление. Она вызвала повышенный интерес в многочисленных областях, в частности, в космических полетах, военной области и развлечениях. Хотя потенциал этого подхода очень интересен, виртуальная реальность находится в стадии разработки. Прототип тренажерного пациента с виртуальной реальностью в анестезии или интенсивной терапии неофициально обсуждался, однако на момент написания статьи не было публикаций об опыте работы с какой-либо значимой системой моделирования пациента в виртуальной реальности с полным погружением.

Табл. 7-7 Желаемые характеристики будущих манекенных тренажерных систем

Расширенные кожные знаки, такие как Изменение цвета кожи до цианотичного или бледного Потоотделение Изменение температуры кожи (например, в результате шока или лихорадки) Сыпь, крапивница или генерализованный отек
Регургитация, рвота, кровотечение или обильная секреция из дыхательных путей
Физическая имитация кашля (на данный момент только звуки моделируются)
Реалистичные судороги
Целенаправленные движения конечностей
Поддержка спинальной, эпидуральной или других региональных методик анестезии
Сигналы ЭЭГ (например, для BIS, AEP, PSI)
Внутричерепное давление
Физическая поддержка центральной венозной и артериальной катетеризации
Плодо-материнская кардиотокограмма

Примечание: данная таблица показывает функции, которые в настоящее время не включены (апрель 2008). Некоторые функции могут находиться в стадии разработки и, возможно, будут доступны после публикации этой книги. Кроме того, некоторые функции в настоящее время доступны как сторонние или самодельные дополнения.
AEP – вызванные слуховые потенциалы; BIS – биспектральный индекс; ЭЭГ – электроэнцефалография; PSI – индекс состояния пациента

Близким типом моделирования является виртуальная среда или виртуальный мир. Согласно Википедии, виртуальный мир – это искусственная среда на основе компьютера, предназначенная для пользователей, живущих и взаимодействующих через «аватары» (графическое пользовательское представление своего «я» [часто в трехмерной перспективе]). Такие системы обычно позволяют каждому из нескольких участников одновременно контролировать по сети собственный аватар (включая речь), взаимодействовать устно или через виртуальные физические действия в общей воспринимаемой виртуальной среде. Эта технология в настоящее время изображает виртуальный мир как перспективное трехмерное озвученное изображение на экране компьютера. Виртуальные миры широко используются в играх (популярная игра «World of Warcraft» ежемесячно обслуживает 9 000 000 абонентов), тогда как другие виртуальные миры охватывают Интернет-сообщества (например, «Second Life», в котором основной деятельностью является общение, хотя имеют место и коммерция, и образование).

В медицинском виртуальном мире пациент может являться автоматизированным аватаром, который контролируется компьютером или управляется обычным участником-человеком (необычный случай стандартизированного актера-пациента). Виртуальные миры начинают свое использование в здравоохранении, особенно в области интенсивной терапии, например, ОРИТ, отделении неотложной помощи или в области реанимации.

Хотя у тренажеров виртуальной реальности есть много теоретических преимуществ по сравнению с экраном-тренажером и манекеном-тренажером (например, для ряда случаев – более высокий реализм, мгновенное вхождение в окружающую среду), эти преимущества в настоящее время нивелируются неразвитостью данных методик. Несмотря на значительный ажиотаж вокруг виртуальной реальности, такие системы в настоящее время либо очень ограничены в своих возможностях, либо чрезвычайно дороги, а в большинстве случаев они сочетают и ограниченность, и дороговизну. Истинный опыт погружения в виртуальную реальность лечения больного, сопоставимый с получаемым при имитации с использованием манекена, находится за пределами обозримого будущего. Однако вполне вероятно, что методы виртуальной реальности в конечном счете вытеснят другие типы тренажеров. Более 15 лет назад мы (David M. Gaba) предсказывали, что это произойдет к 2020 г., однако темпы развития погружающей виртуальной реальности были медленнее ожидаемых.[66,67]

Разработка тренажеров пациентов

Описания, приведенные в следующих разделах, весьма сжаты, а внедрение новых или модернизированных функций во всех системах моделирования неуклонно продолжается. Для наиболее актуальной и современной информации о любой из существующих систем читателю рекомендуется напрямую связаться с производителями или авторами.

История развития тренажеров пациентов, особенно с широким использованием тренажеров-манекенов, хорошо освещена в ряде недавних обзорных статей и главах книг.[5,68-70] История имеет определенное отношение к анестезиологии из-за доминирующей роли, которую играли анестезиологи в начале развития моделирования с использованием манекенов. Сегодня анестезиологи по-прежнему играют важную роль в этой области, далеко не пропорциональную их численности в сравнении с другими медицинскими областями.

В конце 1960-х аэрокосмической компанией, работающей с анестезиологами университета Южной Калифорнии, был произведен симулятор-манекен (Sim One). Для той эпохи это являлось технологическим чудом и на много лет опережало свое время.[71] Однако проект Sim One был оставлен; в значительной степени из-за того, что медицинское сообщество не оценило использование моделирования в ключевых вопросах обучения, научных исследованиях и оценке, особенно в оценке важности человеческого фактора.

В середине-конце 1980-х было разработано и внедрено еще несколько тренажеров пациентов. Каждый из них развивался своим путем, и ни один не был прямо связан с проектом Sim One. К этому достижению привели несколько факторов. Наиболее решающим было наличие новых мощных (в сравнении с передовыми мини-компьютерами десять лет назад) персональных компьютеров (ПК) с относительно низкой ценой. Популярность различных тренажеров для ПК (например, авиационных тренажеров, автомобильных тренажеров) показала, что моделирование сложных систем с ПК стало возможным, а симулятор-экран может дать пользователям некоторую степень «ощущения», что пользователи «присутствовали в данной среде». Что касается клинического применения, то профессиональные сообщества и сами анестезиологи стали более осведомленными о полезности подготовки на основе моделирования в военной и коммерческой авиации, космических полетах, автомобильном вождении, судовождении, военном управлении и эксплуатации атомных электростанций. Освещение в СМИ космической программы, а также поправки, внесенные после аварии на атомной электростанции Три Майл Айленд подчеркнули роль тренажеров. Еще одним важнейшим фактором стал возросший в анестезиологии интерес к изучению производительности анестезиолога, человеческого фактора и эргономики рабочей среды анестезиолога (см. Гл. 6).[72-75]

Тренажеры-экраны (микроимитаторы)

Начиная с середины 1980-х гг., анестезиологами разработаны несколько тренажеров-экранов. К ним относятся тренажеры частных задач, моделирующие отдельные аспекты анестезии: поглощение и распределение анестезирующих газов в организме, дающие различные физиологические и физико-химические ситуации (известный симулятор Gasman преуспел в этом направлении). Другие «полные» тренажеры-экраны представляли почти все аспекты пациента и клинических условий. Первоначально управление в значительной степени базировалось на математических моделях физиологических и фармакологических процессов, некоторые из тренажеров-экранов переделаны преимущественно для контроля сценария и конечного числа состояний в моделях. Первоначально пациент представлялся рисунками или анимацией, однако со временем для представления пациента в этих системах чаще задействовали фото или видео. Жизненно-важные признаки демонстрируются на виртуальных

мониторах, которые могут имитировать реальные клинические устройства. Действия выбираются обычно с помощью графического пользовательского интерфейса, посредством указания и нажатия на меню и кнопки, с помощью слайдеров и окон для введения числовых данных при контроле большинства видов вмешательств, используемых врачами в регулярной практике.

Опыт применения тренажеров пациентов в анестезии

Ряд компаний предлагает манекены-тренажеры пациентов с широким диапазоном возможностей (термин «надежность» использован для кажущейся правдивости моделирования; имитационное устройство имеет набор функций или возможностей), с различными пользовательскими интерфейсами и управлением. Основная часть тренажеров, используемых сегодня (предоставляемых от нескольких поставщиков), считается устройствами со средними возможностями. Они выполняют примерно 70% того, что могут наиболее современные линии имитаторов, при этом стоят примерно в 15% от стоимости самых дорогих тренажеров. Такая ценовая политика была весьма привлекательна для большинства клиентов, хотя ряд ситуаций по-прежнему может требовать тренажеров высокого класса.

Новые тренажеры пациентов эксплуатировались в анестезиологии более 20 лет, что позволило достичь значительного коллективного опыта работы с устройствами. Этот и последующие разделы посвящены использованию тренажеров для обучения, подготовки, оценки и исследований (особенно по принятию решений и человеческих факторов). Результаты исследований имитаторов в отношении человеческой производительности и безопасности пациентов обсуждаются преимущественно в Гл. 6.

Имитация в образовании и обучении персонала здравоохранения

Различные доступные тренажеры-пациенты дают студентам беспрецедентную возможность испытать физиологические и патофизиологические реакции в реалистичном виде. Преподавательские занятия возможны по любым задачам. Исследование Morgan и Cleave-Hogg[76] показало, что «окружающая среда имитатора по-своему уникальна и позволяет оценивать различные варианты поведения». Задачи *образования* должны обеспечить концептуальное понимание и введение в навыки, в то время как задача *обучения* заключается в реализации поведения и конкретных навыков, которые непосредственно применяются к реальному окружению. Последовательность в задачах имеет важное значение для оценки образования и профессиональной подготовки; если мы учим концептуальному пониманию, а оцениваем специфические навыки, то можем получить вводящие в заблуждение результаты.[77]

Обзор Best Evidence Medical Education (BEME , www.bemecollaboration.org) – Issenberg с колл.[25] – указывает, что высококачественные медицинские имитаторы эффективны для образования, но лишь при соблюдении правильных условий, а именно:

Условия для эффективного образования с использованием высоконадежных медицинских имитаторов (согласно обзору BEME, Issenberg[25])

- Обучающимся обеспечена обратная связь.
- Используется или разрешена повторная практика.
- Моделирование разумно интегрировано в стандартный учебный план.
- Диапазон задач по сложности адаптирован к уровню ученика.

Моделирование в образовании и профессиональной подготовке студентов-медиков и студентов других профессий, связанных со здоровьем

Скрупулезный обзор эффектов медицинского образования с использованием моделирования (Issenberg с соавт.[25]) показал, что (1) методологическое качество образовательных исследований зачастую невысокое, а (2) в высококачественных исследованиях, где оценивался эффект, была зависимость между количеством часов имитационной практики и результатами обучения, равная соотношению количество-эффект. Исследования Coates и колл.[78], Gordon и соавт.[79] показали, что у студентов-медиков образование с использованием имитаторов по навыкам лечения пациентов в случае одышки превосходит проблемно-ориентированное обучение.

Существуют довольно разнообразные программы,[54,77,80-90] среди которых:

- Учебные сессии и демонстрации по основам сердечно-легочной физиологии или фармакологии; в некоторых учреждениях эти курсы заменяют занятия с лабораторными животными.[91]
- Введение в комплексное управление (т.е. переплетение диагностики и лечения) пациентами в критическом состоянии; это обучение предлагается непосредственно доклиническим студентам-медикам в рамках их подготовки к клиническим курсам медицины.
- Анестезиологический практикум для клинических студентов во время анестезии или ведения интенсивной терапии.
- Решение проблем профессиональной подготовки; моделирование было апробировано как средство воспитания и обучения студентов для корректных ответов на конкретные критические события. Morgan и Cleave-Hogg[92] проверили эффективность моделирования по сравнению с просмотром для этой цели видеозаписи с инструктором и не обнаружили различий между этими методиками. Однако возможность обобщения таких выводов была поставлена под сомнение.[77]
- Адаптация учебных программ изначально направлена от опытных стажеров или практикующих врачей к студентам; возрастает интерес во введении такого раннего влияния на студентов-медиков, а, возможно, и на студентов среднего медицинского звена или других специалистов здравоохранения, к междисциплинарным командным аспектам медицинской практики. Цель состоит в том, чтобы на самых ранних стадиях образования и профессиональной подготовки дать представление о совместной работе и коммуникации как о средстве

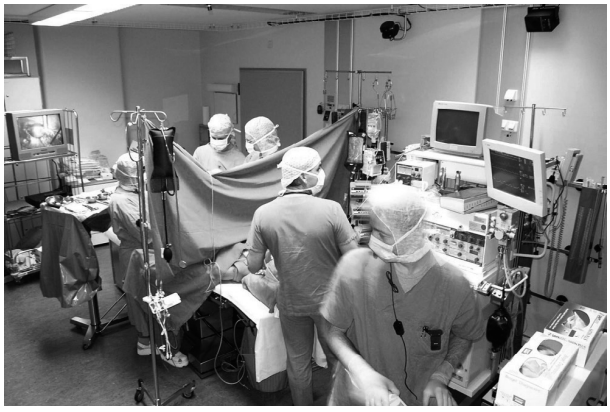


Рис. 7-14 Анестезиологическое управление ресурсами в кризисной ситуации, командный тренировочный сценарий. Полная команда операционной (в исполнении хирургов и медсестер) в процессе сложного эндоскопического случая в хирургии (воспроизведен на экране). Анестезиологическая команда, состоящая из стажера («Hot Seat») и медсестры, решает сложную проблему. Видеокамеры (потолочные), микрофоны и динамики обеспечивают необходимую связь и средства для дебрифинга. *(Фотография команды TuPASS, сделанная в Центре моделирования и безопасности пациентов, Университетская больница, Тюбинген, Германия.)*

для осуществления долгосрочного изменения культуры в системе здравоохранения.

Hodges был составлен мотивирующий критический обзор медицинского образования в целом, с провокационным названием «Медицинское образование и поддержание *некомпетентности*» (курсив наш).[93] В статье отмечается, что любой тип образования рискует создать или поддерживать некомпетентность в некоторых областях, особенно в тех, которые игнорируются фактической образовательной программой. В частности, критикуют объективные структурированные методы в стиле клинического обследования, поскольку студенты могут научиться осуществлять объективный структурированный клинический осмотр, однако до сих пор проявляют грубую некомпетентность в важных аспектах реальной помощи пациентам; эти аспекты не отражены в объективной структурированной клинической рейтинговой оценке. Моделирование дает надежду нацелиться на более основательную интеграцию различных видов навыков в оптимальное отражение реалий клинической помощи. Тем не менее, мы рекомендуем всем преподавателям моделирования быть особенно осведомленными о рисках, которые рассматривал Hodges.

Анестезиологическое управление ресурсами в кризисной ситуации

В 1989 г., основываясь на представленной в Гл. 6 модели познавательного процесса и исследовательских результатов Cooper с колл.,[72,94] Howard и колл.,[95] а также Gaba[73,74] из Стэнфордской группы VA выявили пробелы в обучении анестезиологов, касающиеся ряда критических аспектов в принятии решений и управлении кризисными ситуациями; эти аспекты систематически не преподавались во время стандартного или послевузовского образования. Этими пробелами были: (1) недостаточное изучение накопленного опыта работы с периоперационными происшествиями; (2) недостаточные навыки метапознания и распределения внимания; а также (3) недостаточное мастерство в поведении при управлении ресурсами: руководстве, связи, управлении рабочей нагрузкой, мониторинге и перекрестной проверке всей имеющейся информации. Исторически принято считать, что анестезиологи приобретают данные планы и навыки «путем осмоса», основываясь исключительно на опыте и наблюдении за достойными примерами, где проявлялись эти качества. Как уже указывалось в предыдущем разделе, авиация показала, что такие навыки не приобретались, если специально не изучались; для решения этих вопросов у авиационных экипажей было введено CRM-обучение. После применения CRM VA-Стэнфордская группа по тому же образцу предложила ACRM-обучение[95]; и этот подход оказал весьма большое влияние. Как учебные программы, ACRM преподаются в имитационных центрах по всему миру, затрагивая не только анестезиологию, но и многие другие области здравоохранения, в том числе интенсивную терапию, неотложную медицинскую помощь, акушерство, травмы и прочие области быстрого реагирования.[16,35,38,41,43,44,54,68,96-113] Рис. 7-14 показывает типичный ACRM командный тренировочный сценарий.

В ACRM, нацеленном на выявление пробелов в обучении, около 40% внимания приходится на медицинское и техническое управление в конкретных периоперационных ситуациях высокого риска, и, по крайней мере, 60% от внимания посвящено общим принципам кризисного регулирования; эти принципы применяются почти в каждой ситуации комплексного лечения пациентов. Основные учебные направления ACRM приведены в Табл. 7-8. Эти направления подчеркиваются в ходе моделирования ACRM, а моменты их появления или бездействия в их присутствии отображаются во время видеопомощи при проведении сеанса дебрифинга (см. больше о CRM в Гл. 6).

Рабочая группа первичных ACRM центров (VA-Стэнфорд, Бостон CMS, Торонто, Саннибрук) опубликовала набор критериев, которым должна соответствовать учебная программа, называющаяся «ACRM» или «подобная ACRM». Табл. 7-9 представляет некоторые из критериев. С полным набором критериев можно ознакомиться по адресу http://anesthesia.stanford.edu/VASimulator/ACRM_Criteria.htm.

Эти критерии показывают, что для инструкторов необходима специальная подготовка с учебной программой, подобной ACRM. Как показывает опыт, самым трудным аспектом ACRM-инструктажа является дебрифинг, и инструкторам-новичкам требуется определенный опытный период, желательно под наблюдением старших инструкторов, после чего они могут быть полностью независимыми инструкторами. Самостоятельно работающие

Табл. 7-8 Ключевые моменты в анестезиологическом управлении ресурсами в кризисной ситуации

1. Знать окружающую обстановку
2. Предвидеть и планировать
3. Раннее обращение за помощью
4. Уверенные занятия руководства и обучающихся
5. Распределять нагрузку (10 *мин* по 10 *с*)
6. Мобилизовать все имеющиеся ресурсы
7. Эффективное взаимодействие
8. Использовать всю имеющуюся информацию
9. Предотвратить и справиться с повторяющимися ошибками
10. Перекрестная и двойная проверка (никогда не оставлять что-либо только для своей работы)
11. Использовать познавательные пособия
12. Повторяющаяся переоценка (каждые 10 *сек* в 10-*мин* концепции)
13. Качественная командная работа
14. Грамотное распределение внимания
15. Динамическая расстановка приоритетов

Подробное объяснение ключевых моментов CRM приведено в Гл. 6

Табл. 7-9 Характеристики имитационных тренировок, схожих с анестезиологическим управлением ресурсами в кризисной ситуации

Задача
Изучение общих принципов комплексного решения проблем, принятия решений, управления ресурсами и поведения в командной работе.
Улучшение медицинских/технических, познавательных и социальных навыков участников в диагностике и лечении реалистичных и сложных медицинских случаев.
Повышение потенциала рефлексии, самопознания и командной работы, построение личного набора инструментов, взглядов, поведения и навыков
Цель
Предотвращение, упрощение и устранение критических случаев.
Характеристики условий
Воссоздание реалистичной среды моделирования, которая соответствует рабочей обстановке (либо фактическое ведение больного на месте моделирования)
Персонал воспроизводит личные находки в типичной рабочей среде каждого участника, включая медсестер, хирургов и техников
Основная часть учебного курса состоит в реалистичном моделировании с последующим подробным дебрифингом
Начинающий участник может спрашивать и получать помощь от других участников
Для получения различного опыта участники могут меняться ролями при выполнении различных сценариев.
Сценарий моделирования может пополняться прочими условиями, в том числе такими мероприятиями: установочные чтения, дидактические презентации, анализ видеозаписей, ролевые игры или групповые дискуссии
Обучение занимает значительное время (более 4 ч, обычно более 8 ч) и проводится с небольшой группой участников
Содержательные характеристики
Сценарии требуют от обучаемых участия в соответствующем профессиональном взаимодействии
По крайней мере 50% внимания на курсе уделяется управлению ресурсами в кризисной ситуации (нетехническим навыкам), но не медицинским или техническим вопросам (нетехнические навыки обсуждаются в Гл. 6)
Изолированное наблюдение не эквивалентно фактическому участию в процессе
Факультетские характеристики
Обучение проводится в интенсивном режиме и требует высокой степени вовлечения работы факультета в обучение участников при низком коэффициенте «участник на факультетской учебе».
У факультетов, особенно тех, что ведут дебрифинги, есть специальная подготовка или опыт в проведении тренировок, ориентированных на CRM
Характеристики дебрифинга
Дебрифинги проводятся вместе со всей группой участников при использовании (если есть необходимость) аудио / видеозаписей с занятий по моделированию
У дебрифингов подчеркнуто конструктивная критика и анализ, в котором участники получают наиболее широкую возможность обсуждать, подвергать критике и учиться друг у друга (содействие подведению итогов).

и коллективно работающие группы разработали комплексные программы подготовки по имитационной инструкторской подготовке, а также важные модули по дебрифингу и дизайну сценария.

ACRM-подобные программы используют ряд условий обучения для достижения поставленных целей:

- Комплексный учебник по управлению кризисными ситуациями в анестезии (управление кризисными ситуациями в анестезиологии). Эта книга включает в себя дидактический материал по принципам ACRM и полный каталог критических случаев из анестезиологии, представляя собой руководство по предотвращению, диагностике, а также лечению 83 периоперационных ситуаций, объединенных единым форматом. Каталогизированный раздел книги предоставляет учебный материал для увеличения запаса знаний анестезиолога; здесь содержатся скомпилированные планы реагирования на распространенные и уникальные ситуации. Данный учебник переведен одним из авторов этой главы на японский и немецкий языки.
- Краткая презентация с обзором принципов безопасности пациента и принципов CRM.
- Анализ видеозаписи авиационного происшествия.
- Упражнения в малых группах с анализом видеозаписи реальных неудач в лечении пациента или анализом описания или видеопрезентаций со сложными случаями.
- Несколько часов сложного, многогранного, реалистичного моделирования, в котором участники тренинга меняются различными ролями, в том числе предварительного анестезиолога, первого отвечающего (так называемого «холодного», без знания сути ситуации), и операционной сестры. Прочий персонал выполняет роль хирургов, медсестер и техников, подобно реальной операционной. Каждая ситуация сопровождается подробным дебрифингом с обратной видеосвязью (см. выше обсуждение дебрифинга).

Ряд публикаций детализировал ответы участников с разным уровнем опыта в ACRM-обучении.[95,109] Участники сочли свой опыт ACRM-обучения чрезвычайно полезным, а большинство считает, что он способствует их безопасной анестезиологической практике. Табл. 7-10 показывает результаты одного из самых ранних исследований по этой теме.

В VA-Стэнфорде ACRM был усовершенствован до многоуровневого курса, который проводится в течение нескольких лет (ACRM 1, 2, 3). На последующих уровнях курса сценарии становятся более сложными и включают узкие специальности анестезиологии. Кроме того, дополнительные учебные модули охватывают прочие важные аспекты организационной безопасности, такие как «методическое размышление» в условиях обсуждения заболеваемости и смертности или в условиях экспертной оценки, последующие мероприятия после тяжелых побочных периоперационных манипуляций и обсуждение с пациентом или семьей «плохих новостей» после неблагоприятных событий.

В настоящее время по всему миру предлагаются ACRM-курсы и ACRM-подобные варианты, которые зачастую являются обязательными для стажеров (а в некоторых случаях и для опытного персонала). В Дании ACRM-подобные учебные курсы являются юридическим требованием для медсестер-анестезистов (3-дневный курс), резидентов первого года (2-дневный курс) и резидентов третьего года (4-дневный курс) как дополнение к некоторым другим курсам тренажерной подготовки (например, курс по трудным дыхательным путям). В дальнейшем предполагается, что симуляционное обучение будет требоваться от медсестер ОРИТ и восстановительных палат и резидентов ОРИТ.[114-116] Salas с колл.[33] опубликовал великолепный критический обзор о предпосылках к эффективному обучению CRM.

Табл. 7-10 Оценка курса анестезиологического управления ресурсами в кризисных ситуациях (ACRM) в Гарвардском моделирующем анестезиологическом обучении

		Обслуживающий персонал (n = 30)		Резиденты и младшие обучающиеся (n = 34)	
Рейтинг	**Шкала**	**Оценка имитационной рабочей среды (%)**	**Оценка курса ACRM (в %)**	**Оценка имитационной рабочей среды (%)**	**Оценка курса ACRM (в %)**
Неблагоприятный	1	13	3	9	1
	2	10	3	6	2
	3	15	15	11	4
	4	10	25	28	28
Благоприятный	5	33	54	46	75

С изменениями, Holzman RS, Cooper JB, Gaba DM, et al: Anesthesia crisis resource management: Real-life simulation training in operating room crises. J Clin Anesth 7:675-687, 1995

Моделирование для обучения резидентов-анестезиологов

В настоящее время моделирование является широко практикуемым методом в обучении резидентов-анестезиологов. Оно используется многогранно: как техническая подготовка к конкретным процедурам, как протоколы лечения больных (особенно для обеспечения проходимости дыхательных путей), как дополнительная дидактическая инструкция по анестезиологическому оборудованию, а также для обучения вопросам, предполагающим принятие решений и использование нетехнических навыков, изложенным ранее в отношении ACRM. В США в настоящее время практически каждая резидентура по анестезиологии предоставляет обязательный определенный опыт имитационного обучения, несмотря на то, что область его применения, частота и целевое содержание могут меняться.

Прочие страны или иные дисциплины не всегда обеспечивают адекватный охват учебным моделированием всех резидентур. Как сообщается в исследовании Hayes и соавт.,[117] в восприятии канадских резидентов по внутренней медицине, которых квалифицировали для работы в команде при остановке сердца, 49% считают себя недостаточно подготовленными, 50% считают, что предложенный расширенный курс поддержания жизненных функций недостаточно их подготовил, чтобы возглавить команду при остановке сердца. Почти никто из них не получил последующего дебрифинга или обратной связи.

Особые замечания по педиатрическому моделированию

В настоящее время в международном сообществе имеется значительный опыт моделирования в педиатрии (см. Гл. 82).[43,111,118] Исследование Overly и соавт.[119], оценившее лечебные навыки по преодолению трудного дыхательного пути у педиатрических резидентов, определило ряд пробелов в способностях резидентов. Авторы пришли к выводу, что высококачественное моделирование может использоваться резидентами для оценки проходимости дыхательных путей, а программа подготовки должна быть эффективной для обучения данным навыкам.

Многие центры используют педиатрические тренажеры преимущественно для поддержания навыков ведения критических случаев и оказания неотложной помощи; обучение ориентировано на стажеров и специалистов анестезиологии и медицины критических состояний в педиатрии. Поскольку ряд организационных и клинических вопросов между представителями разных специальностей, занятыми в педиатрической анестезии, интенсивной терапии и неотложной медицинской помощи, часто пересекается, подготовка многопрофильных (врачебная бригада из разных специальностей) и мультидисциплинарных (бригада из разных профессиональных дисциплин) команд может быть особенно полезна для предупреждения проблем в сотрудничестве в процессе лечения (Рис. 7-15 и 7-16). В обзоре Eppich и соавт.[35] в обучении команды по педиатрической неотложной помощи подчеркивается важность и эффективность командных тренировок, адресованных педиатрическим группам. На данный момент Американская академия педиатрии специально рекомендует командную и коммуникативную тренировку при педиатрических неотложных ситуациях для всех специалистов в области здравоохранения. Американская ассоциация сердца также включила

Рис. 7-15 Детский полнокомандный имитационный тренинг. Основные слушатели (анестезиологи) должны решать проблемы с детским манекеном, тогда как члены команды урологи и хирурги выполняют свою процедуру. *(Предоставлено C. Eich, Университетская больница, Геттинген, Германия.)*

Рис. 7-16 Неонатальное CRM и реанимационное обучение на месте проведения неонатальной неотложной помощи. В имитации должны быть выполнены все этапы лечения, чтобы продемонстрировать необходимость координации и делегации действий. Опытный инструктор (справа от младенца) принимает участие как член команды, в то время как другая инструкторская команда находится в диспетчерской, где осуществляет контроль за имитацией и дебрифинг. CRM – управление ресурсами в кризисной ситуации. *(Фотография взята из Стэнфордского Симуляционного Центра.)*

в свою учебную программу командное видеопредставление и восемь элементов командных действий.[120-122]

В отличие от взрослой медицины, спрос на моделирование в педиатрии значителен при устранении конкретных пробелов в медицинских знаниях или технических навыках; это объясняется тем, что многие сотрудники имеют небольшой опыт работы в оказании педиатрической помощи, особенно при манипуляциях, связанных с новорожденными и младенцами (Табл. 7-11).[123] Во многих курсах моделирования в педиатрической анестезиологии или интенсивной терапии необходимо широкое участие опытных педиатров. Старший медицинский персонал, который регулярно работает в педиатрических учреждениях, может быть уверен в своих педиатрических клинических навыках, но может быть заинтересован в приобретении общих нетехнических навыков, которые в равной степени применимы к детской и взрослой медицине.[120]

Существует положительная корреляция между сложностью педиатрических сценариев и собственным восприятием участниками учебного эффекта.[123] Ситуации, с которыми участники редко сталкиваются в своей клинической практике (например, кардиогенный шок у младенца вследствие обширной термической травмы), с одной стороны считаются угрожающими, но с другой стороны, могут быть особенно полезными с точки зрения тренировочного эффекта. Рядовым, но интересным аспектом, присущим педиатрическому моделированию, является включение ролевой игры со сторонними членами семьи. Хотя члены семьи могут появляться и во взрослой медицине, их присутствие в педиатрии почти неизбежно.[124] Это присутствие может оказать дополнительное напряжение и стресс для врача, поэтому особенно полезно добавлять роли членов семьи в педиатрический имитационный сценарий (обученные актеры, инструкторы или даже сами участники).[118]

Непрерывное медицинское образование

Большинство центров моделирования предлагает непрерывное медицинское образование (CME) для опытного персонала; для этой цели могут быть использованы почти все аспекты имитационной подготовки для резидентов (исключая начальные тренировки). Ряд исследований показал: у опытных анестезиологов есть недостатки в лечении пациента в критических ситуациях, и они допускают серьезные ошибки, сопоставимые с ошибками резидентов-анестезиологов.[64,116,125-129] Датское исследование Jacobsen и колл.[130] с участием 42 специалистов-анестезиологов продемонстрировало серьезные недостатки в диагностике и лечении анафилактического шока и применении принципов ACRM, когда использовалась оценка, принятая от Gaba и Howard.[69,131] Поскольку в рутинной клинической работе кризисные ситуации редки, подобные результаты не столь неожиданны. Кроме того, возможно, что долгосрочный опыт работы или руководства не всегда соответствует качественной оценке или мастерству. Не подлежит сомнению, что обучение управлению кризисными ситуациями с привлечением тренажеров следует вводить в начале образования и профессиональной подготовки и применять во время практики постоянно.

Особенностью CME-обучения в США является то, что оно регулируется каждым из штатов самостоятельно и основано лишь на одинаковом количестве часов, проведенных на занятиях. Чтение коротких статей и ответы на ряд вопросов могут дать 1 час кредита, так же как при посещении лекций. Как правило, имитационное обучение гораздо более интерактивно и интенсивно, чем другие виды практики. В Австралии и Германии требования CME выражены в начисляемых кредитах. Имитационные тренировки предполагают большое количество кредитов за проведенные часы, что соответствует их интенсивности. Это могло бы сделать CME, проводимое на основе имитации, финансово конкурентоспособным по отношению к более простым методам.

В ASA создан постоянный комитет по моделированию. ASA предлагает одобренные (аналогичные, но отличающиеся от аккредитации) программы моделирования, которые демонстрируют свою способность предложить членам ASA надежные учебные программы CME. В 2008 г. комитет приступил к рассмотрению программ, претендующих на утверждение.

В госпиталях Гарварда страховые компании, Гарвардский фонд по управлению рисками предприняли беспрецедентные шаги в отношении опытных клиницистов в анестезиологии и акушерстве, чтобы связать кредиты CME-обучения на основе моделирования со ставкой страховых взносов за медицинскую халатность (Cooper J.: Personal communication, 2005). В настоящее время данная перспективная программа принята и другими страховщиками. В некоторых юрисдикциях менеджеры по риску решили вносить инвестиции непосредственно в учебное моделирование в рамках своих учреждений, а не использовать преимущественно кредитный подход.

Табл. 7-11 Уникальные аспекты моделирования в детской анестезии

Огромный разрыв между высокой степенью требуемой клинической квалификации и зачастую ограниченным уровнем знаний
Высокий запрос на обучение медицинским и техническим аспектам лечения – рекомендация для участия в педиатрическом расширенном курсе жизнеобеспечения, прежде учебного командного курса моделирования.
Умение справляться с родительским присутствием при педиатрической анестезиологической практике, сочетая моделирование и ролевую игру
Маленький пациент требует лучшей организации рабочей среды и ответственности при выполнении задач (обучение на месте)
Высоконадежное мультидисциплинарное командное обучение, в том числе CRM
Высокий интерес к оценке и сертификации стажеров и узких специалистов для работы в детской анестезиологии

CRM – управление ресурсами в кризисной ситуации

Использование моделирования пациента для обучения лечебного персонала вне анестезиологии

Анестезиология остается главной движущей силой в использовании имитации с целью обучения лечебному процессу, несмотря на то, что в данный момент эта методика распространилась на все области и направления здравоохранения. Была доказана ее отличительная применимость и в других областях, где когнитивный профиль схож с анестезиологией – активное принятие решений (зависящее от секунд, минут и часов), сложно управляемые группы, обеспечивающие вмешательства с риском высокой летальности. ACRM-подобные тренировки проводились в условиях интенсивной терапии,[113,132] неотложной медицины, обучения медицинского персонала неотложной помощи[133-138], травматологии, хирургии, неонаталогии (реанимация новорожденных и неонатальная интенсивная терапия), акушерства (Рис. 7-16),[139,140] остановки сердца, среди команд неотложной помощи, а также в радиологии. Имитация – настолько разнообразная технология, что она одинаково применима при различных подходах практически к любой ситуации. Knudson и колл.[36] заметили грандиозное улучшение в общей и командной работе специалистов в терапии тяжелых травм, если эти специалисты прошли тренировки с ACRM-подобной имитацией.

Военные и национальная безопасность также использовали медицинское моделирование в начальных тренировках полевых медиков и в повышении квалификации врачей, а также целых врачебных коллективов[144]. Рис. 7-17 показывает одну из комнат с десятью манекенами в военно-медицинском учебном центре. Центр имеет на вооружении более 100 манекенов.

В нынешнее время моделирование все чаще проводится при обучении противодействию химической, биологической и ядерной угрозам, катастрофам, применению оружия массового поражения и терроризму. Одна из наших групп в Тюбингене (Германия) использовала свой манекен для оценки трудностей, возникающих при обработке пациента в костюме полной химической защиты (публикация этих материалов готовится). Исследование проводилось для оптимизации стратегий германского Министерства внутренних дел по борьбе с атаками террористов и авариями на химических производствах (Рис. 7-18 и 7-19) (см. Гл. 74). Ряд исследователей провели междисциплинарные исследования, комбинируя различные имитационные модули (сценарно-ориентированные, модельно-ориентированные и имитацию поведения пациента) с целью обучения противодействиям при применении оружия массового поражения и актах терроризма.[59-60] Значимость подобных учений сложно переоценить, учитывая условия постоянно существующих национальных военных конфликтов, а также необходимость подготовки к ним или угрозу террористических атак (например, в США или Израиле).

Рис. 7-18 Реалистичное моделирование пациента при изучении работы медиков в костюмах полной химической защиты. Специалисты носят обычную униформу или костюмы полной химической защиты во время проведения базовых реанимационных манипуляций (таких как введение внутривенных катетеров, применение медицинских препаратов, интубация). *(Фото сделано в Тюбингенском Центре Защиты Пациентов и Симуляции, Тюбинген, Германия.)*

Использование имитации пациентов для исследований

Исследовательская работа в имитации подпадает под две категории: (1) исследования, посвященные непосредственно имитации, – тестирование или улучшение

Рис. 7-17 Военно-медицинский учебный центр. Комната рассчитана на 10 моделей имитационных систем SimMan. Во время работы с манекенами команда инструкторов сидит в ногах у каждого манекена. Обучение проводится прямо во время работы с манекенами

Рис. 7-19 Во время спасательной ситуации в костюме полной химической безопасности. Коммуникации внутри группы и с пациентом затруднены. *(Фото с видеоэкрана Тюбингенского Центра Защиты Пациентов и Симуляции, Тюбинген, Германия.)*

методик, технологий и обучения имитации, и (2) исследования, которые используют имитацию как инструмент для изучения других явлений, таких как возможности человека, клиническая диагностика или процессы клинической терапии (см. Гл. 6). Табл. 7-12 приводит примеры подобных исследуемых вопросов. Как инструмент исследования имитация предлагает ряд уникальных возможностей, и ее можно считать способом совмещения многих клинических методов. С одной стороны, можно проводить клинические исследования как перспективное наблюдение реальных случаев. К сожалению, большинство реальных случаев по своей натуре непримечательны, рутинны и банальны. Но для ряда целей подобного изучения будет более чем достаточно. Другим источником информации могут являться доклады о возникших трудностях, вне зависимости от того, были трудности ожидаемыми или неожиданными. Это также реальные случаи, однако они далеки от обыденности, поэтому данные, полученные от подобного ретроспективного анализа, обычно скудны и пристрастны.

Моделирование дает альтернативную точку зрения на будущее клинической работы и лечение сложных случаев, несмотря на то, что является лишь имитацией. На данный момент центры имитации по всему миру имеют большой опыт по управляемой анестезиологом (имитированной) злокачественной гипертермии. Сложно представить, каким образом можно получать столь систематические данные о том, как работают специалисты в таких редких и угрожающих жизни ситуациях.

Важной вехой в имитационно-ориентированных исследованиях обоих типов служит выпуск в свет с 2007 г. Обществом по моделированию в здравоохранении специализированного журнала «Имитация в Здравоохранении» (один из авторов, David M. Gaba, главный редактор этого журнала). В исследованиях, тесно связанных со специфическими клиническими областями, традиционные медицинские журналы стали более благосклонны к статьям об имитации или об использовании имитации как экспериментальной техники.

Доказало свою полезность в проведении исследований и тренировок сотрудничество между специалистами по управлению моделированием, инструкторами, психологами, специалистами по человеческому фактору и преподавателями. Подобное сотрудничество помогло обозначить теоретическое основание для имитационно-ориентированного экспериментального обучения, для более глубокого понимания ряда вопросов и исследовательской работы в психологии человеческих возможностей в лечебном процессе.[19,21,22,26,27,145,146] Многие учреждения ввели психологов и педагогов в состав персонала своих имитационных центров.[104] Ниже будут описаны пути, сделавшие подобное сотрудничество плодотворным и полезным.

Табл. 7-12 Исследовательские проблемы, которые могут быть решены с использованием имитации

Наука о динамическом принятии решений (см. Гл. 6)
Каково взаимодействие имеющихся процедурных знаний по сравнению с глубокими медицинскими знаниями и абстрактными рассуждениями?
Как диспетчерский контроль наблюдения соотносится с бдительностью, перегрузкой информацией и зрительным слежением?
Что представляет собой информационное содержание наблюдаемого операционного поля?
Как реализуется оптимальное планирование действий и расписанный порядок?
Каково значение переоценки в неудачах и появлении повторяющихся ошибок?
Взаимодействие человек-машина
Каким должен быть штраф за рассеянность при ложных тревогах?
Есть ли преимущество у интегрированных мониторов и дисплеев по сравнению с несколькими автономными устройствами и дисплеями?
Насколько просты в использовании органы управления и индикаторы в существующем анестезиологическом оборудовании в стандартных ситуациях и в кризисных ситуациях?
Обучение анестезии в операционной
Как долго может осуществляться обучение в операционной без потери бдительности у анестезиологической бригады?
Насколько хорошо факультет может оценить и классифицировать производительность стажеров-анестезиологов?
Какой из учебных стилей лучше интегрирован с кейс-менеджментом в операционной?
Эффекты окружающих факторов на производительность анестезиолога
Как анестезиологическая бригада (включающая анестезиолога, резидента или сертифицированную регистрированную медсестру-анестезиста) взаимодействует и справляется с кризисными случаями?
Как распределяется нагрузка между отдельными людьми?
Как члены бригады общаются друг с другом, и как они общаются с другими членами команды в операционной комнате?
Эффекты окружающих факторов на производительность анестезиолога
Каким образом лишение сна, усталость, старение, преходящие эффекты аптечных лекарств, кофе или алкоголь влияют на производительность анестезиологов?
Интеллектуальная поддержка принятия решений
Могут ли умные системы сигнализации или искусственный интеллект обеспечить правильную и клинически значимую поддержку принятия решений в операционной или отделении интенсивной терапии?
Разработка новых устройств и приложений: исследование методик моделирования
Насколько хорошо тренажеры напоминают операционную и ведут к тем же действиям, которые используются в операционной (экологическая валидность тренажеров)?
В каком объеме дебрифинг должен быть добавлен в имитационное обучение? Привносят ли конкретные методы дебрифинга (например, использование видео; участник в центре дискуссии) существенную пользу?
Каким образом условия сценариев моделирования влияют на аспекты воспринимаемой реальности, и как это влияет на перенос действий в реальный мир?
Приводит ли имитационная подготовка к лучшей клинической практике и улучшенным клиническим исходам?

Использование имитации пациентов для нужд биомедицинской индустрии

В фармацевтической и медицинской промышленности задействованы различные варианты моделирования. Многочисленные центры (Университет Флориды в Гэинсвилле

был, похоже, первым) предлагают обучение для представителей фармацевтических фирм, а также для производителей медицинского оборудования. Имитаторы позволяют им лучше понять клинические задачи, возникающие во время лечения пациента, а также найти ситуации, в которых медицинские препараты или приборы отдельных компаний могут принести пользу. В Бостонском центре медицинской имитации этот курс назван «Анестезия для любителей». Другое промышленное применение заключается в обучении персонала использованию новых лекарственных средств. Многоцелевое использование имитаторов было показано во время апробации опиоидного препарата ремифентанила. Имитаторы использовались для того, чтобы обучить представителей компаний и специалистов безопасному использованию препарата при имитации, прежде чем он был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (WB Murray: personal communication, 1998). Помимо того, что моделирование предоставило важные преимущества образованию, оно также стало значительным источником финансирования центров имитации, покрывая расходы на обучение студентов и практикантов.

Моделирование было использовано для исследования человеческого фактора при появлении новых мониторинговых и терапевтических устройств. Также имитаторы используются с уникальными тестовыми кроватями для демонстрации способов определения полезности различных устройств от разных производителей. В наших собственных госпиталях (Стэнфорд и Тюбинген, Германия) имитаторы использовались для оценки прототипа систем мониторинга, не утвержденных для клинического использования, для которых пока невозможно провести подробные клинические испытания.

Использование имитаторов в других целях

Вскрылись и другие уникальные возможности использования имитаторов. Некоторые центры используют имитаторы, проводя обучение школьников старших классов, студентов колледжей, интересующихся здравоохранением. Имитаторы были использованы для производства учебных видеокассет с разбором различных вопросов безопасности пациента. В имитационных центрах было предложено проведение «Дня законодателя» для знакомства законодателей с нуждами интенсивной терапии.

Имитаторы также использовались как дополнение во время судебно-медицинских разбирательств[147]. На данный момент манекены пациентов не могут точно предсказать поведение пациентов, однако они могут быть использованы для показа типичных периоперационных ситуаций и роли различных мониторов или терапевтических действий, а также обеспечить контекст, необходимый для расспроса пациента.

Эффективность имитационных тренировок

Flanagan и колл.[148] подготовили тщательный обзор актуальной литературы по эффективности использования имитационно-ориентированной тренировки в обучении и экспертизе. Было исследовано более 3500 статей, из которых 458 включены в обзор с последующим выводом о том, что моделирование вносит ценный вклад в обучение студентов, стажеров и врачей, помогая как в стандартных, так и в нестандартных ситуациях.[148] Можно сделать и более обобщающий вывод: моделирование нашло широкое использование в обучении, оно все чаще применяется для формальной начальной аттестации, но редко используется (однако мы ожидаем, что будет чаще) для итоговой, высокой аттестации. Flanagan и колл.[148] также отметили, что ряд условий моделирования, используемых для аттестации деятельности, довольно широко варьирует. Как и в обзоре BEME от Issenberg[25], они обнаружили, что многие исследования грешили недостаточно надежной методологией, а уровень измеренной по модифицированной шкале Киркпатрика эффективности редко превышал 3 балла из 6, при том, что большая часть соответствовала уровню 2 балла и ниже.

Самым важным вопросом, на котором концентрируется обучение анестезиологии с привлечением моделирования, является денежная эффективность. Данный вопрос сложен и имеет два независимых компонента. Первый компонент – это результат и эффективность тренировки в повышении личной способности каждого участника процесса; второй компонент – цена, с которой достигается результат. Имитация как средство обучения имеет множество следующих принципиальных преимуществ[149]:

- Отсутствие риска для пациента.
- Упражнения в стандартных процедурах могут повторяться необходимое количество раз для закрепления материала, а ситуации и события, содержащие в себе неотложные проблемы, могут вводиться по воле инструктора.
- Участники могут обучаться на настоящих полноценных устройствах (с практическими имитаторами).
- Одна ситуация может быть представлена независимым образом множеству участников для оценки личной или групповой успеваемости.
- Возможность допускать ошибки, которые в реальных клинических условиях потребовали бы немедленного вмешательства наблюдающего специалиста.
- Имитация может быть остановлена для обсуждения ситуации и вариантов ее разрешения и может быть запущена с начала в любой момент, что дает возможность показать альтернативные стратегии и техники.
- Запись, повтор и разбор произошедших событий упрощены, так как безопасность пациента можно не принимать в расчет.

Надежность избранного манекена, а также выбор между простой имитацией на экране и реалистичным имитатором зависят от преследуемых целей тренировки и целевой группы, для которой имитация предназначена. Доступен полный спектр компьютерных имитаторов. Компьютерные программы и тренажеры частных задач могут использоваться для обучения базовым понятиям и техническим материалам, таким как поглощение и распределение воздушно-капельных анестетиков или фармакокинетика внутривенных медикаментов. Подобное использование подходит для студентов, начинающих стажеров, старших резидентов и опытного практикующего

персонала. Проводить имитацию на экране монитора – недорого и просто в осуществлении. Это позволяет демонстрировать принципы и практиковать процедуры, имеющие место в нормальном и аномальном развитии событий. Они важны для большого количества целевых групп. Реалистичные имитаторы могут использоваться для показа сложных направлений работы, включая взаимодействие человека и машины, а также работу с большим количеством персонала. Они наиболее подходят для работы резидентов и опытных специалистов. Не столь важно, какой из вариантов используется: это всего лишь инструмент, работа которого должна подкрепляться эффективным учебным планом[25].

На данный момент имеющиеся оценки показывают, что имитационная тренировка дает отличные возможности и начинающему, и опытному анестезиологу, что в будущем обеспечит экономическую выгоду. А участники и преподаватели полагают, что моделирование улучшит клиническую производительность. Как отмечают создатели Sim One 7, имитация дает возможность изучать материал, который нельзя получить никаким иным путем. Например, проводить систематическое обучение анестезиологов лечению таких неотложных состояний, как остановка сердца, анафилактический шок, злокачественная гипертермия. Представляется сложной и дорогой оценка того, будут ли фактические результаты лечения пациентов зависеть от той или иной формы обучения. Экономически допустима вероятность того, что реальных результатов от использования подобной техники может и не быть.[150] Также затруднителен подсчет эффектов выбранного типа имитации на такие переменные, как «выполнимость» и «способность». Группа Лейдена предоставила данные, которые стимулируют дискуссию, насколько имитационная тренировка улучшает производительность в лечении злокачественной гипертермии. Несмотря на то, что существуют значительные трудности при попытках измерить эффекты имитационной тренировки, используя в качестве критерия производительность, у этого подхода есть потенциал. Контрольные процедуры Лейденской группы позволяют уменьшить эти трудности, однако не могут их полностью устранить.[151]

Большее значение имеет то, что по-прежнему нет методологии в измерении клинической производительности труда анестезиолога как при имитации, так и в практической работе.[152] Ирония заключается в том, что имитирующая система представляет из себя как раз инструмент для проведения подобных сравнений. Множество групп по всему миру стремится к созданию инструмента для оценки производительности,[107,140,153-172] однако до сих пор нет никакого «золотого стандарта» для измерения эффективности имитации (см. следующий раздел по оценке производительности).[152]

Как сделать имитацию более эффективной

Здравоохранение еще не достигло уровня, когда можно оценить воздействие имитационной тренировки. Большая часть материалов на настоящий момент принимает в расчет студентов и учащихся, несмотря на то, что неуклонно растет доля программ, нацеленных на повышение квалификации. Для оценки эффектов имитации в данном случае можно провести определенную аналогию с производством и тестированием лекарств. Например, мы хотим проверить, действительно ли антигипертензивному препарату удается снижать АД у пациентов и, что более важно, не приводит ли это снижение к возникновению неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов, таких как инфаркт миокарда и инсульт. Представьте, что мы будем проводить это исследование следующим образом: назначим минимальную дозу данного лекарства всего несколько раз в год. Допустим, что различные отклонения могут случаться даже при использовании таких малых доз. Вовлечем всех испытуемых в окружающую атмосферу стресса и действия факторов, предрасполагающих к сердечно-сосудистым заболеваниям. Воспользуемся всего несколькими пациентами и будем наблюдать максимально ограниченное время.

При использовании данной методологии любой человек удивится, если от данного лекарства будет замечен хоть незначительный результат, несмотря на то, что в других обстоятельствах он будет. И все же имитация в здравоохранении была тестирована следующим образом: за маленький промежуток времени проводилось всего несколько занятий, которые не полностью укомплектовывались нужным оборудованием, зато полностью было воспроизведено давление на персонал и стресс. Ведь вопрос состоит не в том, «может ли беглый обзор по темам курса имитации сделать специалиста лучше?» Следуя примеру других отраслей с повышенной опасностью, таких как коммерческая авиация или производство атомной энергии, настоящий вопрос заключается в следующем: какое влияние на здравоохранение как индустрию произведет стратегия комплексного интегрирования интенсивной имитационной тренировки с непрерывной оценкой производительности медицинского персонала за продолжительный период времени? Данный подход используется в авиации, где не важен ранг пилота или его опыт, он все равно каждый год проходит тренировку и проверку на имитаторе до конца своей карьеры.

Даже учитывая все отмеченное выше, такая индустрия, как авиация, не имеет доказательств, подобных уровню 1А, свидетельствующих о выгодах имитации, даже если подобные занятия прививаются к существующей годичной структуре занятий и тестированию. Не похоже, что авиация когда-либо будет использовать исследования со случайным выбором предмета. Говорят, что «пилоты ближе всех к катастрофе». Маловероятно, что пилоты будут отказываться от имитационной тренировки и оценки, так как под угрозой их собственные жизни. С другой стороны, чтобы удостовериться в компетентности пилотов, граждане привыкли ожидать регулярных проверок безопасности, введенных правительством. Контролирующий орган вряд ли пойдет на то, чтобы обойти обязательные тренировки и тестирование пилотов. Если логически продолжить подобные требования, то остаются только две возможности: посадить пилотов на настоящие самолеты с соответствующими расходами (горючее и т.д.) и рисками или обучать, используя имитацию. Со здравоохранением, которое движется в данном направлении[37,38,43,46,173-177], мы можем получить более эффективные имитационные программы, но при этом потерять контрольную группу.

Как избежать подпороговых обучающих эффектов

На данный момент имитационные тренировки использовались преимущественно «малыми дозами», длились крайне непродолжительно и не охватывали часть важного персонала, занятого в лечении пациента. Из-за указанных

обстоятельств данные тренировки долгое время не могли набрать «достаточного веса» и приводили к подпороговым эффектам. Похоже, что устойчивого кумулятивного эффекта можно достичь лишь длительными комплексными программами тренировки и такой же оценкой производительности.

Вероятно также, что подпороговый эффект – следствие внутренних экономических проблем и высокой цены на обучение (более 75% персонала проходит минимальное обучение за короткое время вместо того, чтобы обучать несколько человек в месяц, а полноценные результаты получать после месяцев или даже лет учебы). Так как учат прежде всего командной работе и поведенческим проблемам (базируясь в первую очередь на управлении критическими ситуациями), очень важно, чтобы уроки, выученные на манекене, подтверждались реальным опытом лечения пациентов. Есть надежда, что это достижение весомого уровня применения в имитационном обучении CRM-принципов создаст самозакрепляющуюся систему ориентированного на безопасность поведения, что будет подкрепляться только с случайными освежающими курсами имитации.

В качестве аналогии для подобного эффекта можно привести процесс разжигания костра: если вы уберете спичку слишком рано, вы не зажжете костер и все, что вы получите, – это черная отметка на дереве. Но если вы будете жечь полено достаточно долгое время, то оно загорится, а вместе с ним и остальные поленья, без необходимости поджигать каждое из них по отдельности; тот же эффект и в командном CRM-поведении.

Достоверность имитаторов по сравнению с операционной

Вопрос, являются ли полные имитационные системы экологически достоверным воспроизведением операционной (т.е. является ли среда, в которой находится субъект в процессе исследования, реальной или управляется экспериментатором),[178] был предметом исследований множества групп из Тюбингена и Цюриха.[145] Если действия в имитаторе идентичны действиям в операционной (поведенческая достоверность), тогда с достаточной долей вероятности можно предположить, что результаты, полученные в моделировании, можно перенести в реальную ситуацию лечения пациента. Группа создала метод записи одномоментно происходящих действий (41 действие разбито на 5 категорий – мониторинг, действия, коммуникация и другие) для анализа и описания производительности анестезии.[179]

Этот метод детально описан в Гл. 6. Каждый из 6 анестезиологов, принявших участие в исследовании, находился под наблюдением во время двух клинических случаев и во время трех сопоставимых тренировок на манекене (одна обычная и две с неотложными случаями). Анализ показал достоверную сопоставимость по различным категориям (Рис. 7-20). Данное исследование показало как высокую достоверность имитатора, так и некоторые различия между ним и операционной. Исследование также показало несколько отличающихся переменных в структуре задания внутри операционной или внутри имитационного случая. Эти переменные преимущественно зависят от организационных факторов (например, меньшее количество «дополнительных задач», требуемых в условиях имитации). Также это исследование подтвердило положительное впечатление, которое оказала реалистичная имитация на анестезиологов с различным опытом[126,127,159,161,180-182].

Определенная разница между операционной и условиями имитации является неотъемлемой частью моделирования. Специалисты сознавали, что находятся в условиях имитации и проявляли избыточную бдительность – пренебрегали заполнением бумаг в ожидании какого-либо запланированного ухудшения состояния. Также влияние оказывают и организационные факторы (например, меньшее количество дополнительных задач

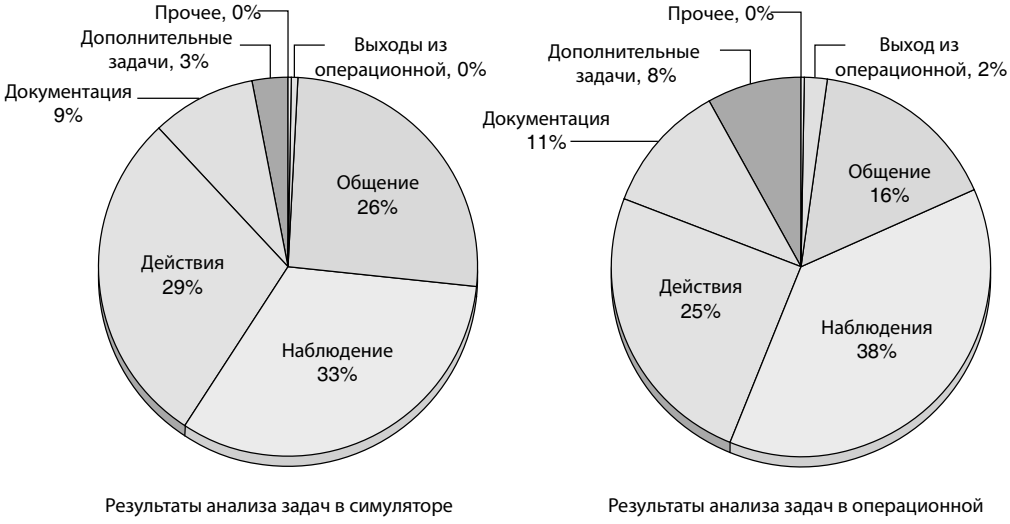


Рис. 7-20 Достоверность имитаторов по сравнению с операционной. Одни и те же анестезиологи наблюдались в операционной и в условиях имитации с полным оснащением операционной, полной командой персонала, хирургической командой и медсестрой-анестезистом. Даже всего два варианта условий показали интересную разницу в достоверности. Несмотря на эту разницу, достоверность находится на уровне «приемлемо». *(Предоставлено T. Manser, ETH Zurich, and University Hospital, Tubingen, Germany.)*

в имитаторе, в противоположность реальной операционной; исследование Manser и Rall). Аккуратный и творческий сценарий для проведения имитации может свести эти недостатки на нет.[47,183]

Оценка клинической производительности во время имитационных сценариев

Использование имитаторов пациента позволяет изучать возможности человека во время критических ситуаций (см. Гл. 6). Подобные технологии нужны для исследования производительности труда анестезиолога. Производительность можно подразделить на техническую (рассматривает целесообразность и тщательность медицинского и технического ответа на произошедшее событие) и поведенческую (такие качества как лидерство, коммуникативность, распределение рабочей нагрузки)[184,185] (см. Гл. 6 по CRM). Измерение медицинской и технической эффективности выражается в так называемых «технических баллах», предложенных различными авторами.[151,152,160,161,186-189]

Имитация предлагает некоторые бонусы в измерении производительности. Поскольку природа и причина критических случаев известна, то можно собрать список обязательных или возможных технических действий в отношении природы данных явлений. Для примера при измерении технической производительности в борьбе со злокачественной гипертермией элиминация инициирующего агента и внутривенное введение дантролена будут необходимыми действиями, в то время как охлаждение, гипервентиляция и введение бикарбоната будут среди возможных (но не столь критичных) действий. Также стоит опасаться типичных технических ловушек. Для злокачественной гипертермии такой ловушкой может быть разбавление дантролена несоответствующим растворителем (нестерильной водой) или недостаточное количество этого растворителя. Подобные проблемы часто возникают у специалистов, не ознакомленных подробно с терапией злокачественной гипертермии.

Может ли математически рассчитанная модель поведения пациента предсказать, как будет вести себя реальный пациент во время терапии? Это было бы возможно только в том случае, когда управление тренажером применяет подробные математические модели физиологии и фармакологии, а не использует в своей основе сценарии. В противном случае тренировка ничем не отличается от простого списка действий с возможными точками ветвления в зависимости от предпринятых действий. Результат и действия по существу те же самые. И даже если они используются, нельзя предсказать, что будет с конкретным пациентом в результате комплексной терапии. Модели не доказали своей полной надежности и могут дать большое расхождение в результатах, даже если терапия одинакова в обоих случаях.

В крайних случаях подобный подход может свидетельствовать об успехе или неудаче. Участник, который демонстрирует постоянное принятие ошибочных решений (например, неспособность дефибриллировать имитационного пациента с фибрилляцией желудочков), точно не сможет противостоять быстро ухудшающемуся состоянию больного. Обратное утверждение необязательно верно. Идеальное решение в реанимации не может гарантировать, что электроимпульсная терапия успешно восстановит нормальный сердечный ритм. Мы полагаем, что даже с использованием манекена-тренажера можно получить в лучшем случае один показатель для определения производительности анестезиолога в имитационном сценарии. Но в обозримом будущем любой заслуживающий доверия метод измерения производительности должен будет включать субъективные суждения от клинических экспертов. В последние несколько лет проводилось много эмпирических исследований, которые пытались использовать моделирование для оценки различных форм деятельности во многих областях и дисциплинах.*

* Ссылки: 11, 32, 36, 40, 44, 60, 119, 127, 162, 173, 176, 190-215

Ловушки оценки результативности

Предыдущие исследования, опыт применения в других отраслях, а также теоретический анализ показывают, что моделирование предлагает существенные возможности для облегчения оценки какой-либо деятельности. Разумеется, это требует решения ряда проблем, однако подобная оценка производительности несет в себе огромный потенциал, такой как:

Технические навыки в сравнении с нетехническими (CRM). Как указано в предыдущих разделах, возможно (хотя и трудно) оценить технический ответ на заданные события и общее поведение, не связанное с техническими навыками (CRM). Для некоторых видов оценок целесообразно измерять только технические характеристики, для ряда – только нетехнические, а для определенных – комбинацию обоих видов.

Количество сценариев. Сколько различных сценариев необходимо, чтобы достигнуть надежной оценки производительности у отдельных лиц во всех соответствующих аспектах (технических и нетехнических) ухода за пациентами? Ряд новых исследований показывает, что увеличение количества сценариев более эффективно в повышении надежности оценок, чем увеличение количества оценивающих специалистов

Личный рейтинг в сравнении с рейтингом групп. Анестезиологи могут работать самостоятельно и в группах с другими анестезиологами, а также с хирургами, медсестрами, техниками и прочим персоналом. Стоит ли оценивать производительность анестезиологов, работающих в одиночку? Должны ли анестезиологи иметь возможность запросить помощь? Стоит ли рассчитывать индивидуальную производительность при работе анестезиолога в группе?

Неустойчивость производительности. Как производительность, которая на протяжении долгого времени различна, можно объединить в общий рейтинг? Этот вопрос Gaba и колл.[185] определяют как основной при разногласиях в оценке. Он не рассматривается в системе нетехнических навыков анестезиолога (ANTS).[162,233] Какую технику лучше использовать в каждом из случаев, особенно в сценариях, которые

приближены по сложности к настоящей клинической практике?

Порог критерия. Какой уровень производительности установить для различных целей, как пороговый? Могут ли контрольные показатели эффективности устанавливаться для действительно опытных врачей (если многолетний опыт или должность не являются суррогатом знаний и навыков)? Как рейтинговая система оценит единичные действия, которые закончились смертельным исходом или нанесли существенный вред, невзирая на многолетнюю успешную практику? Для формирования правильной оценки система должна учитывать как удачи, так и неудачи испытуемого. Как можно убедиться при суммарных или максимальных оценках, что экзаменуемые, которые подвергают риску «жизнь» моделированного пациента, не превысят по баллам тех, кто этого не делает, несмотря на то, что производительность последних, возможно, ниже? Невыполнение прямого массажа сердца может быть подобным критерием.

Правильный статистический анализ обоснованности, надежности и воспроизводимости подобных оценок. Были использованы различные статистические тесты и подходы для оценки этих характеристик. Данные о производительности показывают различие в распределении оценок между разными экспертами и высокую межличностную (и внутригрупповую) вариативность.[127,151,159-161,180,185,216] Gaba и колл. пишут[185] о том, что одна перекрестная статистика более точна, чем другие, особенно если выбор осуществляется случайным образом. По-прежнему не достигнуто согласие в том, какая из оценочных систем имеет большее право на применение. Некоторые из рейтинговых систем (в том числе ANTS) используют менее строгие тесты для проверки перекрестных оценок, чем другие. Обобщающая теория[217,218] предлагает набор статистических методик для выяснения эффектов сценария, объекта, оценок, количества сценариев и прочих аспектов подобных измерений. Эти методы также определяют как сравнения, которые могут быть сделаны по исходным уровням, или как родственные сравнения между объектами без фиксированного порога.

Хотя моделирование должно позволять оценивать подобную деятельность, будет трудно создать широкий набор показателей для измерения опыта анестезиолога[219], даже если имитатор используется как инструмент, представляющий стандартизированный набор сценариев поведения пациента.[220]

Klemola и Norros[221] опубликовали новый взгляд на производительность, который включает понятие «зоны комфорта» анестезиолога. Эти авторы показывают различие «поведенческих привычек» (консервативных, автономных, нежелающих провести субъективную оценку) и «интерпретативных привычек» (творческих, взаимодействующих, с непрерывным рассуждающим поведением). Статья показывает, что при обсуждении лучшей методики обучения и оценки необходимо рассмотреть большое количество вопросов. Дополнительные вопросы включают определение и оценку профессиональной компетентности. Greaves и Grant[222] предложили консультативно-ориентированный метод, состоящий из описательных характеристик врачебной практики анестезиолога. Epstein и Hundert[223] подготовили текущий обзор.

Несмотря на предполагаемые преимущества в использовании моделирования как инструмента для оценки эффективности (известные сценарии, возможность ошибки и борьбы с ней, полноценная запись и накопление данных о производительности), анестезиологическое сообщество должно быть осторожным при введении подобной оценки.[224] Ожидается, что в XXI в. производительность будет наиболее обсуждаемой темой в анестезиологических кругах. Указанное противоречие не должно отвлекать внимание от основного применения моделирования, которое заключается в улучшении клинической производительности через индивидуальную и командную подготовку для предупреждения и лечения пациентов с неблагоприятным клиническим прогнозом.

Могут ли имитаторы быть использованы для оценки и тестирования практикантов или специалистов?

Как уже указывалось выше, имитаторы пациента должны нести пользу в оценке эффективности работы стажеров и иных лиц. Однако оценка или аттестация с использованием манекена более сложна, чем использование его в качестве обучающего инструмента.

Анестезиологи обсуждали возможность использования имитатора в качестве инструмента для аттестации или сертификации в Американском совете анестезиологов. Такое использование потребует независимой оценки сценариев моделирования и оценки субъективности в работе экспертов, проводящих экзамен. Отсутствие общепринятого стандарта для оценки эффективности является препятствием. Другой трудностью в проведении сертификационных испытаний с помощью моделирования является то, что оборудование операционной редко будет соответствовать тому, которое использовал кандидат, а оперативные протоколы операционной бригады могут отличаться от протоколов, известных кандидату. В учебной ситуации эти трудности могут быть пропущены в рамках программы адаптации к тренировкам, что необходимо для извлечения максимальной пользы имитационной подготовки. В ситуации сертификационного экзамена эти различия потенциально могут исказить результаты. Эту проблему можно было бы решить, позволяя кандидатам готовиться в тех же условиях, в которых будет проведен экзамен.

Несмотря на эти трудности, вполне вероятно, что если использование анестезиологических имитаторов становится более распространенным, анестезиологи будут более заинтересованными в использовании манекена для оценки результатов своей деятельности. Эффективность существующей оценочной системы, которая использует случайную систему субъективных суждений о клинической компетентности наряду с письменными и устными экзаменами, никогда не подтверждалась. Многие считают, что письменный экзамен не слишком удачно оценивает способности в клинической медицине, а также неизвестно, насколько устная экспертиза проверяет фактическое клиническое мастерство. Моделирование может предложить кандидатам возможность показать свои клинические способности в контролируемых клинических условиях, в то же время демонстрируя их консуль-

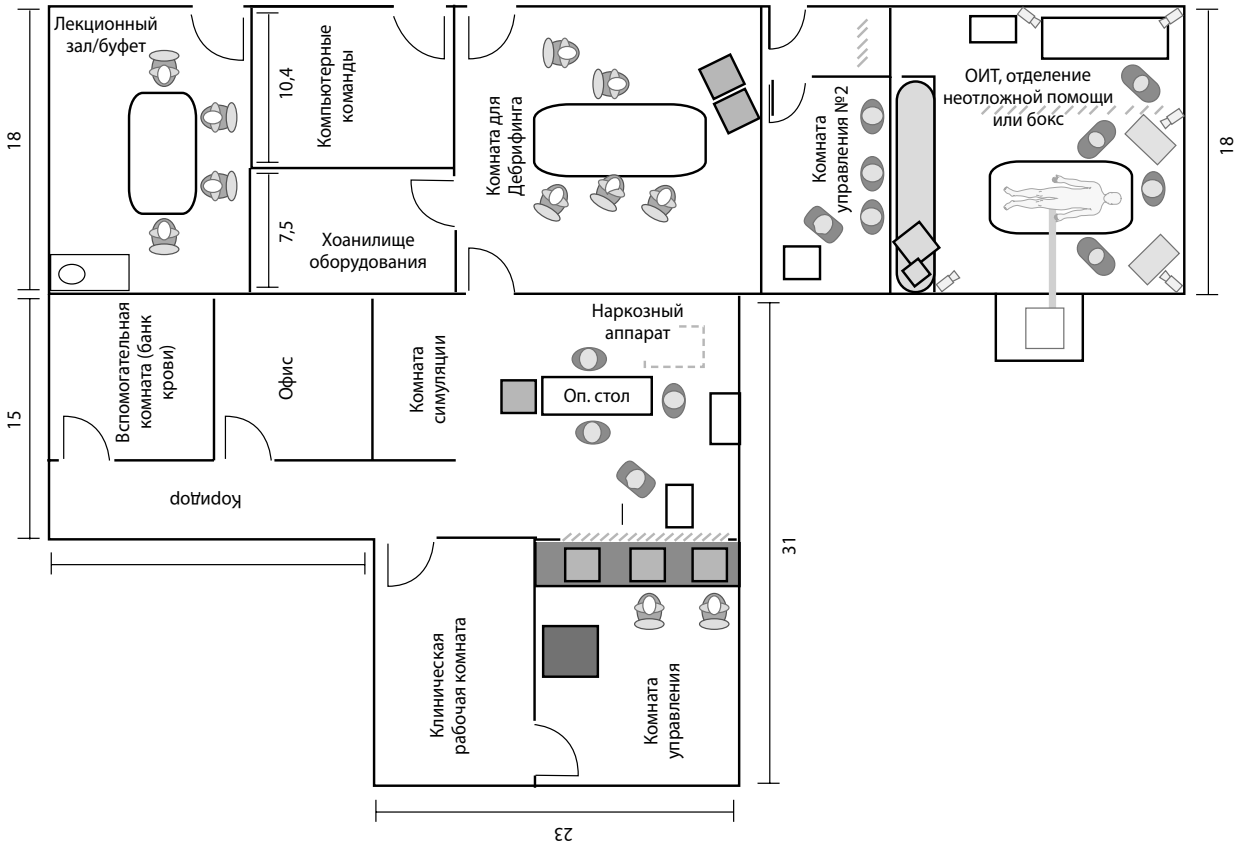


Рис. 7-21 Многокомнатный центр моделирования в системе здравоохранения VA- Пало–Альто и Стэнфордском университете. Две комнаты управления и два аудиовизуально взаимосвязанных лекционных зала предоставляют возможность для запуска трех тренажеров имитации пациента в одно и то же время. НП – неотложная помощь; ОИТ – отделение интенсивной терапии; ОП – операционная

тативные и языковые навыки в процессе устного экзамена.

В последнее время проводилось несколько проектов по использованию моделирования в качестве аттестационного теста для клинических врачей.[37,38,96,173,175,197,225,226] Подобное использование может эволюционировать в экзамен по принципу «сдал/не сдал» или демонстрацию мастерства. Еще одна возможность оценить эффективность на имитационной основе предназначена для специалистов на испытательном сроке или для лиц, попадающих под возможность увольнения. Имитатор предлагает для таких лиц контролируемую среду. Возможен тот же вариант для врачей, которые хотели бы вернуться к клинической работе после перерыва.

В Израиле аттестация на имитаторе стала частью работы Совета по сертификации. В Соединенных Штатах Американский Совет по анестезиологии осуществляет наблюдение за ходом моделирования в обучении и оценке результатов деятельности. Однако, по состоянию на 2008 г. нет никакой перспективы для введения имитационных экзаменов в Соединенных Штатах.

Характеристики центров моделирования

Можно установить имитатор в лаборатории или конференц-зале, но многие учреждения решили возводить полноценные центры имитации. На Рис. 7-21 и 7-22 представлены поэтажные планы средних центров для моделирования с использованием манекенов (от 2 до 4 имитационных кабинетов) в авторстве David M. Gaba и Marcus Rall Рис. 7-23 более подробно показывает оборудование такого центра. Как правило, такие центры имеют отдельную комнату управления, что позволяет проводить сложные имитации без прямого вмешательства инструктора. Центр также предусматривает комнату дебрифинга, где можно просмотреть запись имитаций. Ряд центров располагает сложными аудио-видео системами, которые позволяют вести запись с нескольких ракурсов, вести быстрый поиск по аннотациям в режиме реального времени. Рис. 7-24 показывает комнату управления имитацией с установленным передовым аудио-видео оборудованием в TuPASS, Центре моделирования и безопасности пациентов одного из авторов (Marcus Rall) в Тюбингене, Германия.

Университеты, больницы или больничные сети все чаще конструируют большие многопрофильные и многофункциональные средства моделирования. Часто эти средства объединяют все виды моделирования и погружающее обучение в один большой блок имитации, включающий стандартизованных актеров-пациентов, использующий манекены, тренажеры частных задач, хирургические/процедурные тренажеры, а также различные формы виртуальной реальности. Иногда они дополняются помещениями для вскрытия трупов или оперирования обезболенных животных. Использование всех форм моделирования способствует созданию гибридных методик, при которых полноценный манекен

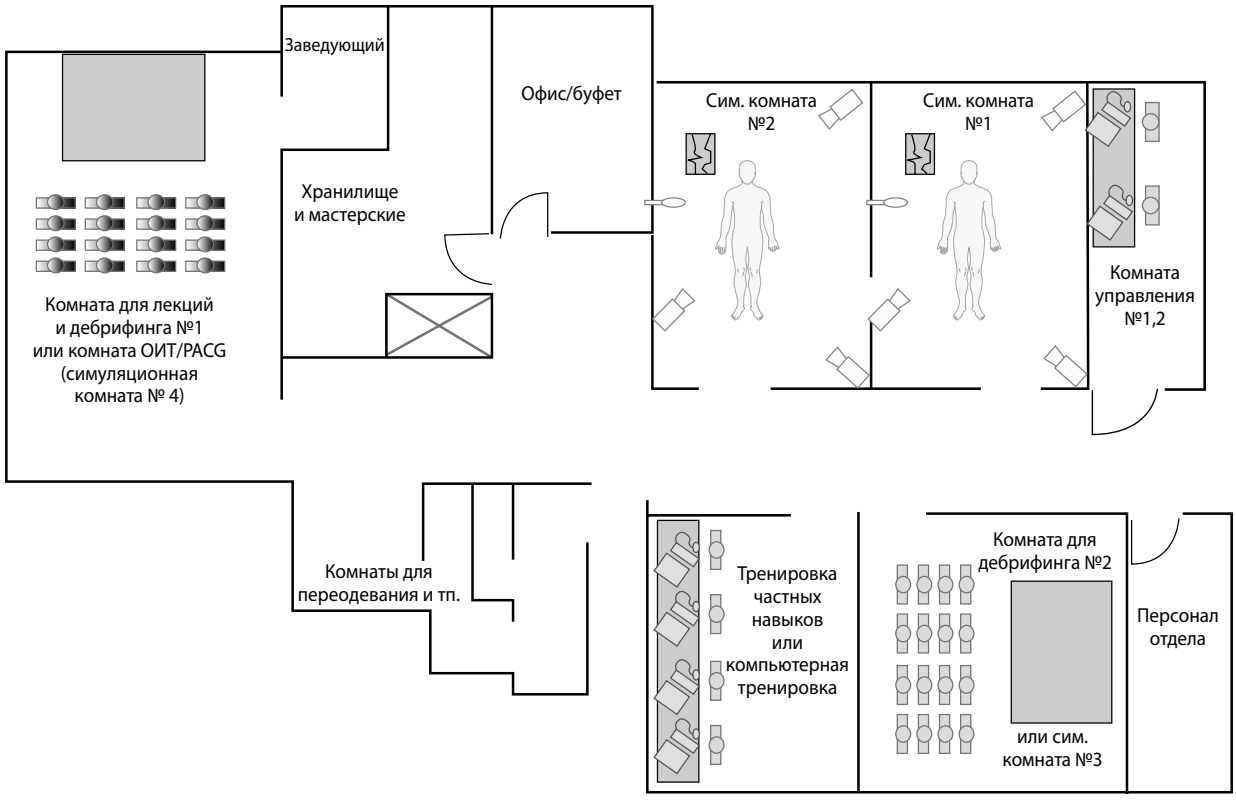
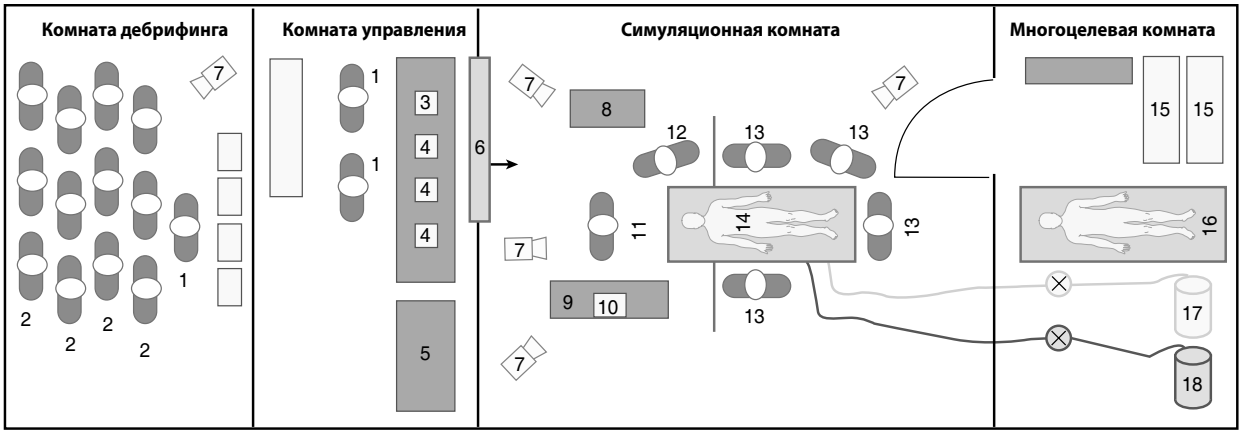


Рис. 7-22 Центр моделирования среднего размера с четырьмя комнатами моделирования, компьютерным учебным залом и несколькими многоцелевыми комнатами, оснащенными аудио-видео оборудованием для использования в различных учебных мероприятиях (например, большой зал для семинарских занятий также может быть использован как отделение интенсивной терапии или комната послеоперационного ухода). *(Схема E. Stricker, источник: TuPASS Center for Patient Safety and Simulation, Tübingen, Germany.)*



1 Инструктор
2 Участники

1 Инструктора
3 Пульт управления симуляцией
4 Видео/компьютерный экран
5 Хранилище данных
6 Одностороннее зеркало

7 Видеокамеры
8 Стол анастезиолога
9 Наркозный аппарат
10 Монитор показателей
11 Первый анастезиолог (обучаемый)

12 Анестезист
13 Хирурги (сим. команда)
14 Симулятор-манекен со связью с пультом управления

15 Хранилище для различных сценариев
16 Стойка ОИТ с манекеном
17 Искуств. моча с помпой
18 Искусств. кровь с помпой

Рис. 7-23 Пример прототипа имитационного центра (центр имитации в Университете Тюбингена, Германия). Инструкторы в комнате управления смотрят через одностороннее зеркало в операционную/отделение интенсивной терапии (ОИТ), в то же время управляя «пациентом» в имитаторе и проводя съемку. Ряд дистанционно управляемых видеокамер, микрофонов и громкоговорителей в комнате имитации обеспечивает оптимальный обзор и звук со «сцены». Учащиеся выполняют задание на тренажере и мониторах жизнедеятельности, взаимодействуют с рабочим персоналом. Неактивные участники могут наблюдать из соседней комнаты дебрифинга, куда ведется трансляция в реальном времени и где позднее проходит дебрифинг. *(Источник: Decker K, Rall M: Simulation in anaesthesia: A step towards improved patient safety. Minim Invasive Ther Allied Technol 9:325-332, 2000.)*

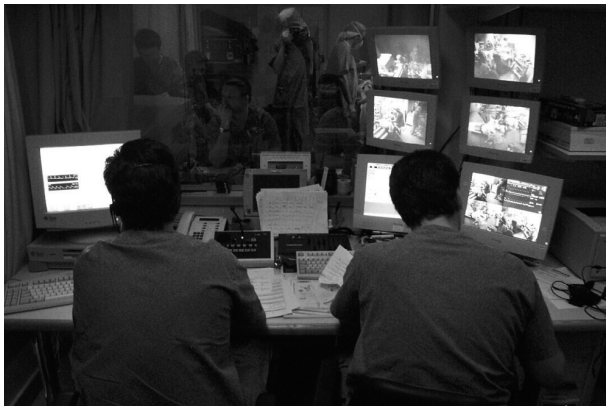


Рис. 7-24 Комната управления манекеном. С левой стороны находится рабочая станция управления тренажером. Посередине стоит пульт управления звуком, отвечающий за имитацию голоса пациента и управление беспроводными гарнитурами. Справа находятся плоские экраны для выбора ракурса съемки. Для CRM-курсов в анестезии используется монитор, разделенный на четыре части с одновременным выведением показателей витальных функций. Все данные записываются на жесткий диск. Специальные отметки позволяют просматривать интересующие сцены без перемотки и подобных задержек. *(Взято из комнаты управления TuPASS Center for Patient Safety and Simulation, Tubingen, Germany.)*

используется вместе с аппаратом для имитации конкретного процесса. В больших многопрофильных учреждениях анестезиологи могут занимать руководящие должности. Рис. 7-25 показывает пример одного из таких крупных центров, поэтажный план одного из авторов (David M. Gaba) для нового центра обучения в Стэнфордском университете, в настоящее время находящегося в стадии строительства (2008 г.).

Структура расходов Центра моделирования представляет собой комплексный вопрос (см. раздел о расходах). Стоимость значительно варьирует в зависимости от объема проекта и его программ, природы целевых групп, а также степени диверсифицированности финансирования. Распределение расходов в учреждении или консорциуме по различным направлениям одинаково сложно и зависит от местных условий. Здесь не может быть единой успешной формулы. В ряде случаев центр находится на полном самообеспечении и может свободно распределять полученную прибыль. В других случаях внешний владелец берет на себя затраты по работе центра, он же претендует на получаемую прибыль, вплоть до прибыли каждого из отделов. Наиболее распространенными являются смешанные модели, когда владелец берет на себя издержки первоначального строительства и оснащения (часто финансируются с помощью благотворительности) и некоторую часть затрат на обслуживание инфраструктуры (заработную плату обслуживающего персонала, капитальный ремонт, коммунальные услуги), в то время как каждый пользователь (например, отдел) обеспечивает зарплату инструкторов и прочие затраты, связанные с проведением курса. На сегодняшний день лишь несколько центров действительно приносят прибыль (если таковая вообще возможна), однако многие успешно получают внешнее финансирование для компенсации части расходов на обучение.

Стоимость

Какова стоимость тренировочного курса с имитаторами? Она зависит от параметров, определяющих содержание тренинга, а именно:

Тип тренинга. Он может варьироваться от освоения технологий работы до получения навыков проведения анестезии, умения справиться с критическими ситуациями и моделированием ситуации риска.

Целевая группа участников тренинга: технические специалисты по оборудованию, студенты-медики, начинающие врачи-ординаторы, врачи-ординаторы с опытом работы, медсестры-анестезисты, преподаватели, частнопрактикующие врачи.

Организация и финансовая система медицинского учреждения.

Стоимость аппаратных средств и программного обеспечения для работы имитаторов-экранов довольно низкая: несколько сот долларов. А вот стоимость обучения при использовании «живых» имитаторов значительно выше: цены на коммерческие имитаторы варьируются от $25 000 за манекен средней точности до стоимости более, чем $150 000; цена зависит от свойств механизмов. Для получения подробной информации следует обращаться к изготовителям. Cumin и Merry[61] упоминают о наличии в продаже подобных товаров. В стоимость не входит необходимое клиническое оборудование (примерно $150 000)[227] и рабочая площадь. Однако при подсчете стоимости эти существенные расходы нельзя рассматривать как преобладающие: капитальное оборудование может работать сравнительно долго, если на его обслуживание и обновление будут выделены средства.

Самой главной статьей расходов станут, вероятно, выплаты квалифицированным инструкторам и участникам тренинга. Эксперт должен контролировать процесс обучения; объем требуемой экспертизы зависит от типа тренинга и целевой аудитории. Один преподаватель медицинского факультета может оценить итоги работы врачей-ординаторов на «экранном» имитаторе из расчета нескольких часов в год на каждого врача. Инструкторов, не являющихся врачами, можно привлечь для повторения и закрепления материала. Один инструктор может использовать имитатор для демонстрации легочной или сердечно-сосудистой физиологической картины целой группе студентов. В обучение основам анестезиологии для начинающих можно привлекать более опытных резидентов или же младших преподавателей, которые проводят занятия за низкую плату. Однако при подаче опытным резидентам сложного, комплексного материала (умение справляться с критическими ситуациями) никем нельзя заменить профессионального инструктора. Стоимость профессионального инструктажа зависит от организационных особенностей конкретного учреждения. В учебном заведении, где все преподаватели располагают определенным временем для чтения лекций или научной работы, некоторые из них могут выбрать ту или иную форму занятий, связанную с имитаторами. При необходимости привлечения дополнительных сотрудников соответственно требуется дополнительное время и дополнительные деньги.

Еще один фактор, влияющий на стоимость, связан с привлечением к тренингу учащихся: занятия могут быть трудными, долгими, утомительными. Отвлекать ради тренинга от работы врачей-ординаторов, при условии, что работа приносит им основной доход, также затратно. Однако, если по окончании тренинга врачи-ординаторы или другие анестезиологи смогут работать более эффективно и безопасно, выгода превзойдет все затраты. Некоторые программы ординатуры предусматривают какое-то время для повышения профессионального уровня квалифицированных врачей-ординаторов (напри-

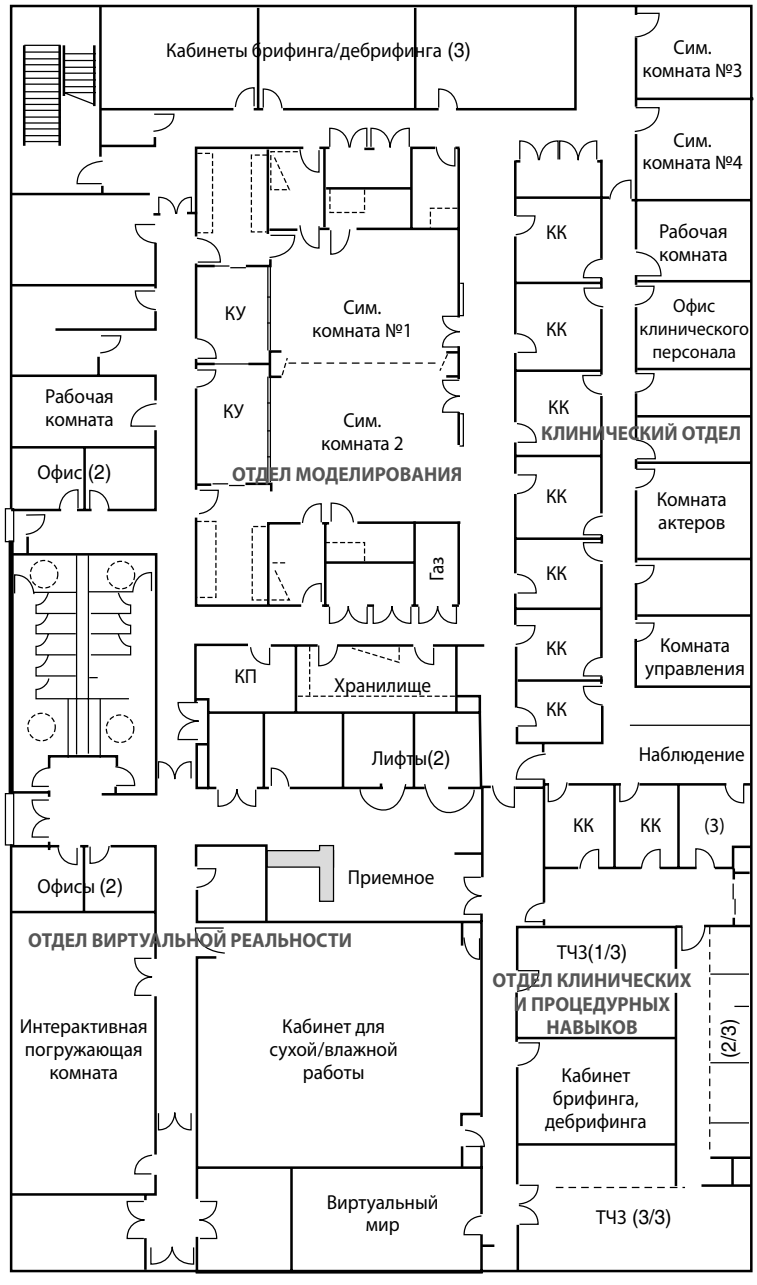


Рис. 7-25 поэтажный план большого центра междисциплинарного моделирования, работающего в нескольких направлениях (анестезия, хирургия) с несколькими многоцелевыми комнатами моделирования и лабораториями. *(Схема D. M. Gaba, источник: Center for Immersive and Simulation-based Learning at Stanford Medical School. Ground floor built as of June 2008.)*
(КК – клинический кабинет, КП – комната персонала, КУ – комната управления, ТЧЗ – тренажеры частных задач – сокращения и примечание переводчика, Б.Р.)

мер, полдня в неделю). В таких случаях ординаторов можно привлекать к преподаванию, поскольку у преподавателей времени еще меньше. Многие анестезиологические курсы обучения использовали тренинги с имитаторами как средство привлечения желающих поступить в ординатуру, хотя, по мнению специалистов, большое число программ, предусматривающих работу с имитаторами (масштаб и количество которой трудно оценить будущим ординаторам), привело к тому, что роль тренинга в привлечении будущих врачей-ординаторов свелась к нулю. Программы, которые не предлагают такого рода деятельности, тоже есть на рынке, но отношение к ним у будущих врачей-ординаторов скорее отрицательное.

Разумеется, тренинг на основе имитаторов – более дорогостоящий курс, чем тот, что ориентирован на чтение и прослушивание лекций. Такой тренинг позволяет разобраться со многими проблемами, которые нельзя успешно решить иными способами.

Мы убеждены (и наше убеждение подкрепляется наблюдениями за последние пятнадцать лет, когда студенты «голосовали ногами»), что, если тренинг на основе имитаторов признан желательным, организация идет на необходимые нововведения, для того чтобы его можно было приобрести.

Распространение центров моделирования

В настоящее время, вопреки недостатку полной информации по рентабельности, предложения по обучению на реалистичных тренажерах можно найти на многих сайтах в интернете,[228] большинство из которых предлагает обучение высококлассному умению действовать в кризисных и опасных ситуациях. Табл. 7-13 предлагает

список полезных веб-сайтов этих центров и др. источники. Эти программы уже имеют общественное признание в вопросах стоимости по сравнению с выгодой. Имея такое количество центров по обучению на тренажерах, мы можем ожидать дополнительной информации по эффективности и стоимости их деятельности в течение последующих нескольких лет. Более полное изучение в принципе возможно, но оно потребует очень большого числа субъективных оценок многочисленных экспертов-оценщиков и может быть сложным и дорогостоящим.

Тем не менее, есть и другие факторы, усложняющие оценку эффективности тренажерного обучения. Изучая влияние одного занятия, в котором использованы новые технологии и новые достижения, можно недооценить значение целого курса, когда его применяют на постоянной регулярно повторяемой основе. Существует широкое мнение в коммерческой авиации, что CRM-обучение должно начинаться с начальной подготовки пилотов и продолжаться до конца карьеры. Социальные психологи Helmreich и Foushee, два столпа CRM-обучения, писали: «Данные показывают, что даже интенсивное начальное CRM-обучение составляет только этап осознания и введение общего представления и что только продолженное закрепление обученному есть неотъемлемая часть, необходимая для выработки практических навыков человека, действующих длительное время».[229] Аналогично, авиакомпания United Airlines указывает в своем руководстве по CRM: «Командование/Лидерство/Управление ресурсами (терминология компании применительно к CRM) не могут быть подходом однократного применения. Это должна быть скоординированная долгосрочная программа. Это должно быть неотъемлемой частью цельной программы тренировки: подготовка «новобранцев», переходные и совершенствующие программы, периодическое повторение».[230]

В итоге, принципы и процедуры, которым обучают во время тренировки, должны быть усилены в действующей обстановке. Безопасное обучение на тренажерах может быть полностью отвергнуто, если на рабочем месте невозможно осуществить эффективное обучение из-за скрытых повреждений тренажера или его большой загруженности.

Но все-таки рано делать заявления о преимуществах и о затратах при анестезиологическом обучении на тренажерах. В определенной степени виновата «Уловка-22*». Нельзя пытаться определить истинные издержки эффективности до тех пор, пока не будет принято и распространено достаточно сложное и дорогое тренажерное обучение, и до тех пор, пока не будет получено больше опыта в организационных аспектах, сопровождающих обучение. Многие институты, вероятно, воздерживаются, считая ситуацию рискованной, и ожидают, пока стоимость-эффективность не будут подсчитаны.

Табл. 7-13 Сайты центров моделирования и другие полезные ресурсы по моделированию

http://www.ssih.org Домашняя страница Организации по моделированию в здравоохранении, наиболее крупное междисциплинарное общество по моделированию в здравоохранении. Journal Simulation in Healthcare, Elsevier Annual IMSH Meeting
http://www.hmc.psu.edu/simulation/ Penn State Medical Center, список доступных симуляционных систем (со ссылками на производителей)
www.sesam.ws Домашняя страница SESAM (Society in Europe for Simulation Applied to Medicine)
http://www.simulation-users.fsnet.co.uk/ Пользовательская группа по пациентам-симуляторам, веб-сайт администрируется Бартсом и Лондонским медицинским симуляционным центром
http://web.anes.rochester.edu/simulate/simusers.htm
http://web.anes.rochester.edu/simulate/webpages.htm University of Rochester Medical Center, список обновляемых ссылок по большинству симуляционных центров в мире
http://www.bristol.ac.uk/Depts/BMSC/europe.htm Bristol Simulation Center, карта-список симуляционных точек в Европе и по всему миру
http://anesthesia.stanford.edu/VASimulator/simulator.htm VA–Palo Alto HCS/Stanford University (D. Gaba)
http://www.tupass.de Center for Patient Safety and Simulation, University of Tubingen (M. Rall)

Организации по моделированию: Общество по моделированию в здравоохранении и Европейское общество по медицинскому использованию моделирования

Один из критериев развития зрелости имитации в здравоохранении есть создание и рост профессиональных обществ, посвященных этим вопросам. Хотя анестезиология была медицинской отраслью, которая положила начало применению интерактивных манекенов-имитаторов и доминировала в ранних достижениях, имитация является стратегией, которая сейчас широко применяется во многих дисциплинах и своей территорией считает все здравоохранение. По большому счету, профессиональные общества по моделированию появились как явные мультидисциплинарные организации. Главную ведущую роль в этих обществах играют анестезиологи и инженерные специалисты, связанные с анестезиологией.

Самой крупной организацией является Общество по моделированию в здравоохранении (SSH; www.ssih.org), созданное в 2004 г. как часть группы, проводившей международные встречи по медицинской имитации в течение нескольких лет, как приверженец ежегодных встреч Общества технологии в анестезии. Новая организация SSH-встреч была трансформирована в Международное собрание по имитации в здравоохранении (IMSH), объединив все дисциплины здравоохранения, а также области, отстоящие от медицины. Регулярные научные конгрессы по имитации готовились с середины 1990-х (The Rochester Conferences on Simulation in Anesthesia). Изначально встречи собирали до 100 посетителей, SESAM в настоящее время собирает до 400 посетителей. The IMSH в 2009 предполагает собрать более 2000 присутствующих. Это число указывает на среднюю категорию встреч, однако, переложив эту цифру в контекст анестезиологии, можно считать эти встречи третьим по величине научным собранием в США, уступающим только встречам ASA и конференции анестезиологов-аспирантов Нью–Йоркской Ассамблеи, однако превосходящим ежегодные встречи (IARS).

Другим заметным знаком в сфере имитации является выход с 2006 г. ежеквартального обозревательного журнала «Имитация в здравоохранении». Недавно (в 2008)

* См. примечание на стр. 106 в Гл. 6. *(Прим. гл. ред. пер.)*

он был внесен в PubMed, журнал является официальной публикацией многих международных профессиональных обществ по моделированию в здравоохранении, включая SESAM (www.sesam.ws), Австралийское общество по моделированию в здравоохранении и Association of Standardized Patient Educaters. Организации стали филиалами SSH. Другим признаком зрелости является появление профессиональных организаций по моделированию в здравоохранении, посвященных обучению и оказанию влияния на политиков, особенно на тех, кто ответственен за федеральное законодательство в области политики здоровья. AIMS – организация, которая позволяет продвигать свои интересы правительству США. Поддерживаемая университетами и промышленностью, AIMS продвигает законодательство, предлагает ежегодные выставки по продуктам имитации (тренажерам) на Капитолийском холме. То, что прежде выглядело как провинциальная, незначительная технологически мыслящая когорта анестезиологов, сейчас расцвело в существенно важную промышленность и профессию, имеющую свои организации, встречи, журнал и даже представителей своих интересов.

Будущее пациентов-имитаторов в анестезиологии

«Будущее наступило – это мы».[231] Несмотря на прошедшие две декады неуклонного развития, отрасль имитации в здравоохранении все еще нова.[5,16,232] Хотя сотни тысяч тренажеров используются во всем мире, в сфере прикладной анестезиологии и уходе за пациентами, доля тренажерного опыта по-прежнему слишком мала.

Тренажеры стали более сложными, а пользователи могут выбирать из многих различных моделей, предлагаемых многочисленными производителями. Модернизация тренажеров зависит от требований к прибору и от соотношения между ценой и точностью. Многие из желаемых улучшений слишком затратны для поточного производства. Технологические продвижения нацелены в большей степени на надежность и портативность, чем на постоянно возрастающее эзотерическое направление. Многие пользователи выбирают, ориентируясь на простоту применения и дешевизну тренажера, располагающего прямым контролем, простым шрифтом и ограниченными в своих функциях механизмами для контроля изменяющегося состояния пациента, против сложных математических моделей. Такая ситуация сложилась отчасти из-за того, что производство и применение роботизированных математических моделей более сложно, чем ожидалось.

В противоположность аэроконструкторам, врачи не спроектировали и не построили систему, которую хотели смоделировать. Фундаментальные дифференциальные уравнения жидкой механики и аэродинамики твердо установлены, позволяя суперкомпьютерам проводить технически значимые имитации как замену многим туннельным тестам. До сих пор существуют туннельные тесты (wind tunnel), так же как тесты полетов реальных прототипов летательных аппаратов. В структуру теста может быть встроен усложненный инструментарий, чтобы точно определить поведение моделей. Врачи никогда не будут иметь таких знаний о человеческом теле. Преимущества и слабые стороны различных типов управления для разных приложений по-прежнему находятся в стадии сортировки.

Возрастает интерес к имитации с использованием изолированной виртуальной реальности, которая зачастую аналогична масштабным онлайновым играм или популярной системе Second Life. Совместные действия различных лиц в одном виртуальном мире посредством Интернета могут использоваться в достижении различных целей. Подобное моделирование единственно хорошо в качестве средства управления виртуальными пациентами, которые могут находиться в виртуальной реальности; качество предоставляемых данных, вмешательства и выбор – все это возможно реализовать в виртуальных условиях. Сторонники виртуальной реальности представляют ее настолько реалистичной, что она способна конкурировать или не иметь отличий от реального мира. Как пример – «Holo–Deck» из «Звездного пути». Хотя мы когда-то предсказывали, что такие системы могут появиться к 2020 г., разработка столь реалистичной виртуальной реальности не настолько прогрессивна, как это представлялось нам ранее, и пока непонятно, будет ли полная виртуальная реальность такого рода доступна в следующем десятилетии.

На сегодняшний день моделирование пациента – регулярная часть первичного и сертификационного обучения для большинства анестезиологов и многих других врачей в Соединенных Штатах, Австралии, Великобритании и в некоторых европейских странах. Моделирование пациента с концепцией CRM на основе человеческих ошибок было утверждено в медицине как ACRM-обучение, что привело к перевороту в традиционных способах и содержании преподаваемого материала и приобретаемых навыков. Сообщество анестезиологов может гордиться своей новаторской ролью в развитии технологии моделирования пациента и учебных программ на основе моделирования. Анестезиологи и колл., работающие с ними, по-прежнему играют доминирующую лидерскую роль во многих областях моделирования, включая те, которые далеко отстоят от анестезиологии.

Литература

1. Good ML, Gravenstein JS: Anesthesia simulators and training devices. Int Anesth Clin 27:161-166, 1989.
2. Gallagher CJ, Issenberg SB: Simulation in Anesthesia. Philadelphia, WB Saunders, 2006.
3. Kyle RR, Murray WB: Clinical Simulation—Operations, Engineering and Management. Amsterdam, Academic Press Elsevier, 2008.
4. Smith BE, Gaba DM, Lake C, et al: Simulators. Philadelphia, WB Saunders, 2001.
5. Gaba DM: The future vision of simulation in health care. Qual Saf Health Care 13(Suppl 1):i2-i10, 2004.
6. Sutnick AI, Stillman PL, Norcini JJ, et al: ECFMG assessment of clinical competence of graduates of foreign medical schools. Educational Commission for Foreign Medical Graduates. JAMA 270:1041-1045, 1993.
7. Ziv A, Ben–David MF, Sutnick AI, Gary NE: Lessons learned from six years of international administrations of the ECFMG's SP-based clinical skills assessment. Acad Med 73:84-91, 1998.
8. Stefanich L, Cruz–Neira C: A virtual surgical simulator for the lower limbs. Biomed Sci Instrum 35:141-145, 1999.
9. Krummel TM: Surgical simulation and virtual reality: The coming revolution. Ann Surg 228:635-637, 1998.
10. Meier AH, Rawn CL, Krummel TM: Virtual reality: Surgical application—challenge for the new millennium. J Am Coll Surg 192:372-384, 2001.
11. Howard SK, Gaba DM, Smith BE, et al: Simulation study of rested versus sleep-deprived anesthesiologists. Anesthesiology 98:1345-1355, 2003.
12. Agutter J, Drews F, Syroid N, et al: Evaluation of graphic cardiovascular display in a high-fidelity simulator. Anesth Analg 97:1403-1413, 2003.
13. Singer SJ, Gaba DM, Geppert JJ, et al: The culture of safety: Results of an organization-wide survey in 15 California hospitals. Qual Saf Health Care

12:112-118, 2003.
14. Helmreich RL, Merritt AC, Wilhelm JA: The evolution of Crew Resource Management training in commercial aviation. Int J Aviat Psychol 9:19-32, 1999.
15. Billings CE, Reynard WD: Human factors in aircraft incidents: Results of a 7-year study. Aviat Space Environ Med 55:960-965, 1984.
16. Gaba DM, Howard SK, Fish KJ, et al: Simulation-based training in anesthesia crisis resource management (ACRM): A decade of experience. Simulation and Gaming 32:175-193, 2001.
17. Jensen RS, Biegelski CS: Cockpit Resource Management. Aldershot, U.K. Gower Technical, 1989.
18. Weiner EL, Kanki BG, Helmreich RL: Cockpit Resource Management. San Diego, Academic Press, 1993.
19. Dieckmann P, Rall M: Simulators in anaesthetic training to enhance patient safety. *In* Cashman JN, Grounds RM (eds): Recent Advances in Anaesthesia and Intensive Care. Cambridge, Cambridge University Press, 2007, pp 211-232.
20. Dieckmann P, Wehner T, Rall M, Manser T: Prospektive Simulation: Ein Konzept zur methodischen Ergnzung von medizinischen Simulatorsettings. Zeitschrift Arbeitswissenschaften ZfA 59:172-180, 2005.
21. Dieckmann P, Gaba D, Rall M: Deepening the theoretical foundations of patient simulation as social practice. Simulation in Healthcare 3:183-193, 2007.
22. Dieckmann P, Manser T, Wehner T, Rall M: Reality and fiction cues in medical patient simulation: An interview study with anesthesiologists. Journal of Cognitive Engineering and Decision Making 1:148-168, 2007.
23. Hays RT, Singer MJ: Simulation Fidelity in Training System Design: Bridging the Gap Between Reality and Training. New York, Springer, 1989.
24. Feinstein AH, Cannon HM: Constructs of simulation evaluation. Simulation and Gaming 33:425-440, 2002.
25. Issenberg SB, McGaghie WC, Petrusa ER, et al: Features and uses of high-fidelity medical simulations that lead to effective learning: A BEME systematic review. Med Teach 27:10-28, 2005.
26. Scerbo MW, Dawson S: High fidelity, high performance? Simulation in Healthcare 4:224-230, 2007.
27. Rudolph J, Simon R: Which reality matters? Questions on the path to high engagement in healthcare simulation. Simulation in Healthcare 3:161-163, 2007.
28. Salas E, Bowers CA, Rhodenizer L: It is not how much you have but how you use it: Toward a rational use of simulation to support aviation training. Int J Aviat Psychol 8:197-208, 1998.
29. Salas E, Burke CS: Simulation for training is effective when. Qual Saf Health Care 11:119-120, 2002.
30. Baker DP, Day R, Salas E: Teamwork as an essential component of high-reliability organizations. Health Serv Res 41:1576-1598, 2006.
31. Baker DP, Gustafson S, Beaubien JM, et al: Medical Teamwork and Patient Safety: The Evidence–Based Relation. Literature Review. Rockville, MD, Agency for Healthcare Research and Quality, 2005.
32. Salas E, Rosen MA, Burke CS, et al: Markers for enhancing team cognition in complex environments: The power of team performance diagnosis. Aviat Space Environ Med 78:B77-B85, 2007.
33. Salas E, Wilson KA, Burke CS, Wightman DC: Does crew resource management training work? An update, an extension, and some critical needs. Hum Factors 48:392-412, 2006.
34. Salas E, Bowers CA, Edens E: Improving Teamwork in Organizations—Applications of Resource Management Training. Mahwah, NJ, Lawrence Erlbaum, 2001.
35. Eppich WJ, Adler MD, McGaghie WC: Emergency and critical care pediatrics: Use of medical simulation for training in acute pediatric emergencies. Curr Opin Pediatr 18:266-271, 2006.
36. Knudson MM, Khaw L, Bullard MK, et al: Trauma training in simulation: Translating skills from SIM time to real time. J Trauma 64:255-263; discussion 263-264, 2008.
37. Berkenstadt H, Erez D, Munz Y, et al: Training and assessment of trauma management: The role of simulation-based medical education. Anesthesiol Clin 25:65-74, 2007.
38. Maslovitz S, Barkai G, Lessing JB, et al: Recurrent obstetric management mistakes identified by simulation. Obstet Gynecol 109:1295-1300, 2007.
39. Wallin CJ, Meurling L, Hedman L, et al: Target-focused medical emergency team training using a human patient simulator: Effects on behaviour and attitude. Med Educ 41:173-180, 2007.
40. Rudy SJ, Polomano R, Murray WB, et al: Team management training using crisis resource management results in perceived benefits by healthcare workers. J Contin Educ Nurs 38:219-226, 2007.
41. Dunn EJ, Mills PD, Neily J, et al: Medical team training: Applying crew resource management in the Veterans Health Administration. Jt Comm J Qual Patient Saf 33:317-325, 2007.
42. Gaba D: What does simulation add to teamwork training? AHRQ WebM&M Case Commentary, 2006.
43. Weinstock PH, Kappus LJ, Kleinman ME, et al: Toward a new paradigm in hospital-based pediatric education: The development of an onsite simulator program. Pediatr Crit Care Med 6:635-641, 2005.
44. Shapiro MJ, Morey JC, Small SD, et al: Simulation based teamwork training for emergency department staff: Does it improve clinical team performance when added to an existing didactic teamwork curriculum? Qual Saf Health Care 13:417-421, 2004.
45. Lighthall GK: Toward better outcomes through simulation-based multidisciplinary team training. *In* Dunn WF (ed): Simulators in Critical Care and Beyond. Des Plaines, Society of Critical Care Medicine, 2004, pp 54-60.
46. Ostergaard HT, Ostergaard D, Lippert A: Implementation of team training in medical education in Denmark. Qual Saf Health Care 13(Suppl I):i91-i95, 2004.
47. Rall M, Manser T, Howard S: Key elements of debriefing for simulator training. Eur J Anaesthesiol 17:516-517, 2000.
48. McDonnell LK, Jobe KK, Dismukes RK: Facilitating LOS Debriefings: A Training Manual—Part 1: An Introduction to Facilitation. Moffett Field, Ames Research Center, 1997.
49. Dismukes K, Gaba D, Howard S: So many roads: Facilitated debriefing in healthcare [editorial]. Simulation in Healthcare 1:23-25, 2006.
50. Fanning RM, Gaba DM: The role of debriefing in simulation-based learning. Simulation in Healthcare 2:115-125, 2007.
51. Rudolph JW, Simon R, Rivard P, et al: Debriefing with good judgment: Combining rigorous feedback with genuine inquiry. Anesthesiol Clin 25:361-376, 2007.
52. Savoldelli GL, Naik VN, Park J, et al: Value of debriefing during simulated crisis management: Oral versus video-assisted oral feedback. Anesthesiology 105:279-285, 2006.
53. Rudolph JW, Simon R, Dufresne RL, Raemer DB: There's no such thing as a «nonjudgmental» debriefing: A theory and method for debriefing with good judgment. Simulation in Healthcare 1:49-55, 2006.
54. O'Brien G, Haughton A, Flanagan B: Interns' perceptions of performance and confidence in participating in and managing simulated and real cardiac arrest situations. Med Teach 23:389-395, 2001.
55. Makary MA, Mukherjee A, Sexton JB, et al: Operating room briefings and wrong-site surgery. J Am Coll Surg 204:236-243, 2007.
56. Marshall DA, Manus DA: A team training program using human factors to enhance patient safety. AORN J 86:994-1011, 2007.
57. Makary MA, Holzmueller CG, Sexton JB, et al: Operating room debriefings. Jt Comm J Qual Patient Saf 32:407-410, 2006.
58. Awad SS, Fagan SP, Bellows C, et al: Bridging the communication gap in the operating room with medical team training. Am J Surg 190:770-774, 2005.
59. Kobayashi L, Suner S, Shapiro MJ, et al: Multipatient disaster scenario design using mixed modality medical simulation for the evaluation of civilian prehospital medical response: A «dirty bomb» case study. Simulation in Healthcare 2:72-78, 2006.
60. Kyle RR, Via DK, Lowy J, et al: A multi-disciplinary approach to teach responses to weapons of mass destruction and terrorism using combined simulation modalities. J Clin Anesth 16:(2):152-158, 2004.
60a. Kolb DA. Experiential Learning: Experience as the Source of Learning and Development. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1984.
61. Cumin D, Merry AF: Simulators for use in anaesthesia. Anaesthesia 62:151-162, 2007.
62. Schwid HA: A flight simulator for general anesthesia training. Comput Biomed Res 20:64-75, 1987.
63. Schwid HA, O'Donnell D: The anesthesia simulator-recorder: A device to train and evaluate anesthesiologists' responses to critical incidents. Anesthesiology 72:191-197, 1990.
64. Schwid HA, O'Donnell D: Anesthesiologists' management of simulated critical incidents. Anesthesiology 76:495-501, 1992.
65. Kalawsky RS: The Science of Virtual Reality and Virtual Environments. Workingham, England, Addison–Wesley Publishing Company, 1993.
66. Gaba DM: Anesthesia simulators—a virtual reality. American Society of Anesthesiologists Newsletter 57:20-23, 1993.
67. Gaba DM: Improving anesthesiologists' performance by simulating reality [editorial; comment]. Anesthesiology 76:491-494, 1992.
68. Cooper JB, Blum RH, Carroll JS, et al: Differences in safety climate among hospital anesthesia departments and the effect of a realistic simulation-based training program. Anesth Analg 106:574-584, 2008.
69. Gaba D, Howard S, Fish K, et al: Simulation-based training in anesthesia crisis resource management (ACRM): A decade of experience. Simulation and Gaming 32:175-193, 2001.
70. Smith B, Gaba D: Simulators. *In* Lake C, Hines R, Blitt C (eds): Clinical Monitoring: Practical Applications for Anesthesia and Critical Care. Philadelphia, WB Saunders, 2001, pp 26-44.
71. Abrahamson S, Denson JS, Wolf RM: Effectiveness of a simulator in training anesthesiology residents. J Med Educ 44:515-519, 1969.
72. Cooper JB, Newborner RS, Kitz RJ: An analysis of major errors and equipment failures in anesthesia management: Considerations for prevention and detection. Anesthesiology 60:34-42, 1984.
73. Gaba DM, Maxwell M, DeAnda A: Anesthetic mishaps: Breaking the chain of accident evolution. Anesthesiology 66:670-676, 1987.
74. Gaba DM: Human error in anesthetic mishaps. Int Anesthesiol Clin 27:137-147, 1989.
75. Weinger MB, Englund CE: Ergonomic and human factors affecting anesthetic vigilance and monitoring performance in the operating room environment. Anesthesiology 73:995-1021, 1990.
76. Morgan PJ, Cleave–Hogg D: A Canadian simulation experience: Faculty and student opinions of

a performance evaluation study. Br J Anaesth 85:779-781, 2000.
77. Gaba DM: Two examples of how to evaluate the impact of new approaches to teaching [editorial]. Anesthesiology 96:1-2, 2002.
78. Coates WC, Steadman RH, Huang YM, et al: Full-scale high fidelity human patient simulation vs problem based learning: Comparing two interactive educational modalities. Acad Emerg Med 10:489, 2003.
79. Gordon JA, Shaffer DW, Raemer DB, et al: A randomized controlled trial of simulation-based teaching versus traditional instruction in medicine: A pilot study among clinical medical students. Adv Health Sci Educ Theory Pract 11:33-39, 2006.
80. Gordon JA: The human patient simulator: Acceptance and efficacy as a teaching tool for students. Acad Med 75:522, 2000.
81. Euliano TY: Teaching respiratory physiology: Clinical correlation with a human patient simulator. J Clin Monit Comput 16:465-470, 2000.
82. Gordon J: The human patient simulator: Acceptance and efficacy as a teaching tool for students. Acad Med 75:522, 2000.
83. Gordon JA, Wilkerson WM, Shaffer DW, Armstrong EG: «Practicing» medicine without risk: Students' and educators' responses to high-fidelity patient simulation. Acad Med 76:469-472, 2001.
84. Gordon JA, Pawlowski J: Education on-demand: The development of a simulator-based medical education service. Acad Med 77:751-752, 2002.
85. Gordon JA, Farrell SE, Pawlowski JB, et al: Education «on demand»: The development of a simulator-based medical education service. Acad Emerg Med 9:1059, 2002.
86. Gordon JA: The human patient simulator: Acceptance and efficacy as a teaching tool for students. The Medical Readiness Trainer Team. Acad Med 75:522, 2000.
87. Gordon JJ, Saunders NA, Hennrikus D, Sanson–Fisher RW: Interns' performances with simulated patients at the beginning and the end of the intern year. J Gen Intern Med 7:57-62, 1992.
88. Issenberg SB, Gordon DL, Safford RE, Hart IR: Simulation and new learning technologies. Med Teach 23:16-23, 2001.
89. O'Donnell J, Fletcher J, Dixon B, Palmer L: Planning and implementing an anesthesia crisis resource management course for student nurse anesthetists. CRNA 2:50-58, 1998.
90. Rall M, Schaedle B, Zieger J, et al: [Innovative training for enhancing patient safety: Safety culture and integrated concepts]. Unfallchirurg 105:1033-1042, 2002.
91. Ohrn MAK, van Meurs WL, Good ML: Laboratory classes: Replacing animals with a patient simulator [abstract]. Anesthesiology 83:A1028, 1995.
92. Morgan PJ, Cleave–Hogg D: Comparison between medical students' experience, confidence and competence. Med Educ 36:534-539, 2002.
93. Hodges B: Medical education and the maintenance of incompetence. Med Teach 28:690-696, 2006.
94. Cooper JB, Newbower RS, Long CD, McPeek B: Preventable anesthesia mishaps: A study of human factors. Anesthesiology 49:399-406, 1978.
95. Howard SK, Gaba D, Fish KJ, et al: Anesthesia crisis resource management training: Teaching anesthesiologists to handle critical incidents. Aviat Space Environ Med 63:763-770, 1992.
96. Adler MD, Trainor JL, Siddall VJ, McGaghie WC: Development and evaluation of high-fidelity simulation case scenarios for pediatric resident education. Ambul Pediatr 7:182-186, 2007.
97. Murphy JG, Torsher LC, Dunn WF: Simulation medicine in intensive care and coronary care education. J Crit Care 22:51-55, 2007.
98. Ogden PE, Cobbs LS, Howell MR, et al: Clinical simulation: Importance to the internal medicine educational mission. Am J Med 120:820-824, 2007.
99. Thomas EJ, Taggart B, Crandell S, et al: Teaching teamwork during the Neonatal Resuscitation Program: A randomized trial. J Perinatol 27:409-414, 2007.
100. Steadman RH, Coates WC, Huang YM, et al: Simulation-based training is superior to problem-based learning for the acquisition of critical assessment and management skills. Crit Care Med 34:151-157, 2006.
101. Wright SW, Lindsell CJ, Hinckley WR, et al: High fidelity medical simulation in the difficult environment of a helicopter: Feasibility, self-efficacy and cost. BMC Med Educ 6:49, 2006.
102. Pronovost P, Goeschel C: Improving ICU care: It takes a team. Health Exec 20:14-16, 2005.
103. Sundar E, Sundar S, Pawlowski J, et al: Crew resource management and team training. Anesthesiol Clin 25:283-300, 2007.
104. Rall M: Symposium: Simulation in Anaesthesia and Intensive Care Medicine 2000 Annual Meeting of the Society in Europe for Simulation Applied to Medicine (SESAM) [editorial]. Eur J Anaesthesiol 17:515, 2000.
105. Lussi C, Grapengeter M, Schuttler J: [Simulator training in anesthesia: Applications and value]. Anaesthetist 48:433-438, 1999.
106. Lussi C, Grapengeter M, Engl HG, et al: Crisis resource management (CRM) training using a patient simulator: Course evaluation. Anasthesiologie Intensivmedizin 40:729-733, 1999.
107. Schuttler J: [Training in a simulator: Play or indispensable component of the medical learning process?]. Anaesthetist 48:431-432, 1999.
108. Issenberg SB, McGaghie WC, Hart IR, et al: Simulation technology for health care professional skills training and assessment. JAMA 282:861-866, 1999.
109. Kurrek MM, Fish KJ: Anesthesia crisis resource management training: An intimidating concept, a rewarding experience. Can J Anesth 43:430-434, 1996.
110. Yaeger KA, Halamek LP, Coyle M, et al: High-fidelity simulation-based training in neonatal nursing. Adv Neonatal Care 4:326-331, 2004.
111. Halamek LP, Kaegi DM, Gaba DM, et al: Time for a new paradigm in pediatric medical education: Teaching neonatal resuscitation in a simulated delivery room environment. Pediatrics 106:E45, 2000.
112. Smith HM, Jacob AK, Segura LG, et al: Simulation education in anesthesia training: A case report of successful resuscitation of bupivacaine-induced cardiac arrest linked to recent simulation training. Anesth Analg 106:1581-1584, 2008.
113. Lighthall GK, Barr J, Howard SK, et al: Use of a fully simulated ICU environment for critical event management training for internal medicine residents. Crit Care Med 31:2437-2443, 2003.
114. Fellander–Tsai L, Stahre C, Anderberg B, et al: [Simulator training in medicine and health care: A new pedagogic model for good patient safety]. Lakartidningen 98:3772-3776, 2001.
115. Larbuisson R, Pendeville P, Nyssen AS, et al: Use of Anaesthesia Simulator: Initial impressions of its use in two Belgian University Centers. Acta Anaesthesiol Belg 50:87-93, 1999.
116. Lindekaer AL, Jacobsen J, Andersen G, et al: Treatment of ventricular fibrillation during anaesthesia in an anaesthesia simulator. Acta Anaesthesiol Scand 41:1280-1284, 1997.
117. Hayes CW, Rhee A, Detsky ME, et al: Residents feel unprepared and unsupervised as leaders of cardiac arrest teams in teaching hospitals: A survey of internal medicine residents. Crit Care Med 35:1668-1672, 2007.
118. Eich C, Russo SG, Nickel EA, et al: Simulator-based training in paediatric anaesthesia and emergency medicine—thrills, skills and attitudes. Br J Anaesth 98(4):417-419, 2007.
119. Overly FL, Sudikoff SN, Shapiro MJ: High-fidelity medical simulation as an assessment tool for pediatric residents' airway management skills. Pediatr Emerg Care 23:11-15, 2007.
120. Eppich WJ, Brannen M, Hunt EA: Team training: Implications for emergency and critical care pediatrics. Curr Opin Pediatr 2008.
121. Ralston M, Hazinski MF, Zaritsky AL, et al: PALS Course Guide. Dallas, TX, American Heart Association, 2006.
122. Krug SE, Frush K: Patient safety in the pediatric emergency care setting. Pediatrics 120:1367-1375, 2007.
123. Eich C, Russo S, Timmermann A, et al: [New perspectives for simulator-based training in paediatric anaesthesia and emergency medicine]. Anaesthetist 55(2):179-184, 2006.
124. Eppich WJ, Arnold LD: Family member presence in the pediatric emergency department. Curr Opin Pediatr 15:294-298, 2003.
125. Byrne AJ, Jones JG: Responses to simulated anaesthetic emergencies by anaesthetists with different durations of clinical experience. Br J Anaesth 78:553-556, 1997.
126. DeAnda A, Gaba DM: Role of experience in the response to simulated critical incidents. Anesth Analg 72:308-315, 1991.
127. Schwid HA, Rooke GA, Carline J, et al: Evaluation of anesthesia residents using mannequin-based simulation: A multiinstitutional study. Anesthesiology 97:1434-1444, 2002.
128. Gardi T, Christensen UC, Jacobsen J, et al: How do anaesthesiologists treat malignant hyperthermia in a full-scale anaesthesia simulator? Acta Anaesthesiol Scand 45:1032-1035, 2001.
129. Devitt JH, Kurrek MM, Cohen MM, et al: Testing internal consistency and construct validity during evaluation of performance in a patient simulator. Anesth Analg 86:1160-1164, 1998.
130. Jacobsen J, Lindekaer AL, Ostergaard HT, et al: Management of anaphylactic shock evaluated using a full-scale anaesthesia simulator. Acta Anaesthesiol Scand 45:315-319, 2001.
131. Howard SK, Gaba DM, Fish KJ, et al: Anesthesia crisis resource management training: Teaching anesthesiologists to handle critical incidents. Aviat Space Environ Med 63:763-770, 1992.
132. Hammond J, Bermann M, Chen B, Kushins L: Incorporation of a computerized human patient simulator in critical care training: A preliminary report. J Trauma 53:1064-1067, 2002.
133. Ellis C, Hughes G: Use of human patient simulation to teach emergency medicine trainees advanced airway skills. J Accid Emerg Med 16:395-399, 1999.
134. Kaufmann C, Liu A: Trauma training: Virtual reality applications. Stud Health Technol Inform 81:236-241, 2001.
135. Small S, Wuertz R, Simon R, et al: Demonstration of high-fidelity simulation team training for emergency medicine. Acad Emerg Med 6:312-323, 1999.
136. McLaughlin SA, Doezema D, Sklar DP: Human simulation in emergency medicine training: A model curriculum. Acad Emerg Med 9:1310-1318, 2002.
137. Reznek M, Smith–Coggins R, Howard S, et al: Emergency Medicine Crisis Management (EMCM): Pilot investigation of a simulation-based crisis management. Acad Emerg Med 9:430, 2002.
138. Wong SH, Ng KF, Chen PP: The application of clinical simulation in crisis management training. Hong Kong Med J 8:131-135, 2002.
139. Patel RM, Crombleholme WR: Using simulation to train residents in managing critical events. Acad Med 73:593, 1998.
140. Halamek L, Howard S, Smith B, et al: Development of a simulated delivery room for the study

of human performance during neonatal resuscitation. Pediatrics 100(Suppl):513-524, 1997.
141. Kurrek MM, Devitt JH, Cohen M: Cardiac arrest in the OR: How are our ACLS skills? Can J Anaesth 45:130-132, 1998.
142. Palmisano J, Akingbola O, Moler F, Custer J: Simulated pediatric cardiopulmonary resuscitation: Initial events and response times of a hospital arrest team. Respir Care 39:725-729, 1994.
143. Christensen UJ, Heffernan D, Andersen SF, Jensen PF: ResusSim 98—a PC advanced life support trainer. Resuscitation 39:81-84, 1998.
144. Hendrickse AD, Ellis AM, Morris RW: Use of simulation technology in Australian Defence Force resuscitation training. J R Army Med Corps 147:173-178, 2001.
145. Manser T, Dieckmann P, Wehner T, Rall M: Comparison of anaesthetists' activity patterns in the operating room and during simulation. Ergonomics 50:246-260, 2007.
146. Dieckmann P, Reddersen S, Wehner T, Rall M: Prospective memory failures as an unexplored threat to patient safety: Results from a pilot study using patient simulators to investigate the missed execution of intentions. Ergonomics 49:526-543, 2006.
147. Kofke WA, Rie MA, Rosen K: Acute care crisis simulation for jury education. Med Law 20:79-83, 2001.
148. Flanagan B, Clavisi O, Nestel D: Efficacy and effectiveness of simulation based training for learning and assessment in health care (report). Melbourne, 2007, pp 1-90. Available at: http://www.health.vic.gov.au/workforce/research.htm.
149. Gaba D, DeAnda A: A comprehensive anesthesia simulation environment: Re-creating the operating room for research and training. Anesthesiology 69:387-394, 1988.
150. Gaba D: Improving anesthesiologists' performance by simulating reality [editorial]. Anesthesiology 76:491-494, 1992.
151. Chopra V, Gesink B, De Jong J, et al: Does training on an anaesthesia simulator lead to improvement in performance? Br J Anaesth 73:293-297, 1994.
152. Byrne A, Greaves J: Assessment instruments used during anaesthetic simulation: Review of published studies. Br J Anaesth 86:445-450, 2001.
153. Gaba D: The human work environment and anesthesia simulators. *In* Miller R (ed): Anesthesia, 5th ed. New York, Churchill Livingstone, 1999, pp 2613-2668.
154. Howard S, Keshavacharya S, Smith B, et al: Behavioral evidence of fatigue during a simulator experiment. Anesthesiology 89:A1236, 1998.
155. Weinger MB, Herdon OW, Gaba DM: The effect of electronic record keeping and transesophageal echocardiography on task distribution, workload, and vigilance during cardiac anesthesia. Anesthesiology 87:144-155, 1997.
156. Gaba D, Howard S, Small S: Situation awareness in anesthesiology. Hum Factors 37:20-31, 1995.
157. Holzman R, Cooper J, Gaba D, et al: Anesthesia crisis resource management: Real-life simulation training in operating room crises. J Clin Anesth 7:675-687, 1995.
158. Weinger MB, Herndon OW, Zornow MH, et al: An objective methodology for task analysis and workload assessment in anesthesia providers. Anesthesiology 80:77-92, 1994.
159. Howard S, Gaba D, Fish K, et al: Anesthesia crisis resource management training: Teaching anesthesiologists to handle critical incidents. Aviat Space Environ Med 63:763-770, 1992.
160. DeAnda A, Gaba D: The role of experience in the response to simulated critical incidents. Anesth Analg 72:308-315, 1991.
161. Forrest F, Taylor M, Postlehwaite K, Aspinall R: Use of the high-fidelity simulator to develop testing of the technical performance of novice anaesthetists. Br J Anaesth 88:338-344, 2002.
162. Fletcher G, Flin R, McGeorge P, et al: Anaesthetists' Non–Technical Skills (ANTS): Evaluation of a behavioural marker system. Br J Anaesth 90:580-588, 2003.
163. Fletcher GC, McGeorge P, Flin RH, et al: The role of non-technical skills in anaesthesia: A review of current literature. Br J Anaesth 88:418-429, 2002.
164. Glavin RJ, Maran NJ: Development and use of scoring systems for assessment of clinical competence. Br J Anaesth 88:329-330, 2002.
165. Chopra V, Gesink BJ, de Jong J, et al: Does training on an anaesthesia simulator lead to improvement in performance? Br J Anaesth 73:293-297, 1994.
166. Slagle J, Weinger M, Dinh M-T, et al: Assessment of the intrarater and interrater reliability of an established clinical task analysis methodology. Anesthesiology 96:1129-1139, 2002.
167. Weinger MB, Slagle J: Human factors research in anesthesia patient safety. Proc AMIA Symp 756-760, 2001.
168. Devitt J, Kurreck M, Cohen M, Cleave–Hogg D: The validity of performance assessments using simulation. Anesthesiology 95:36-42, 2001.
169. Devitt J, Kurrek M, Cohen M, et al: Testing internal consistency and construct validity during evaluation of performance in a patient simulator. Anesth Analg 86:1160-1164, 1998.
170. Devitt J, Kurrek M, Cohen M, et al: Testing the raters: Interrater reliability of standardized anaesthesia simulator performance. Can J Anaesth 44:924-928, 1997.
171. Byrne A, Hilton P, Lunn J: Basic simulations for anaesthetists. Anaesthesia 49:376-381, 1994.
172. McGaghie WC, Issenberg SB, Gordon DL, Petrusa ER: Assessment instruments used during anaesthetic simulation. Br J Anaesth 87:647-648, 2001.
173. Barsuk D, Ziv A, Lin G, et al: Using advanced simulation for recognition and correction of gaps in airway and breathing management skills in prehospital trauma care. Anesth Analg 100:803-809, 2005.
174. Ziv A, Berkenstadt H: National interdisciplinary, multimodality simulation center: The Israel model and experience. *In* Dunn WF (ed): Simulators in Critical Care and Beyond. Des Plaines, Society of Critical Care Medicine, 2004, pp 67-71.
175. Ziv A, Wolpe PR, Small SD, Glick S: Simulation-based medical education: An ethical imperative. Acad Med 78:783-788, 2003.
176. Rosenstock C, Ostergaard D, Kristensen MS, et al: Residents lack knowledge and practical skills in handling the difficult airway. Acta Anaesthesiol Scand 48:1014-1018, 2004.
177. Ostergaard D: National Medical Simulation training program in Denmark. Crit Care Med 32:S58-S60, 2004.
178. Bronfenbrenner U: The Ecology of Human Development. Cambridge, Harvard University Press, 1979.
179. Manser T, Wehner T: Analysing action sequences: Variations in action density in the administration of anaesthesia. Cognition Tech Work 4:71-81, 2002.
180. Schwid H, O'Donnell D: Anesthesiologists' management of simulated critical incidents. Anesthesiology 76:495-501, 1992.
181. DeAnda A, Gaba D: Unplanned incidents during comprehensive anesthesia simulation. Anesth Analg 71:77-82, 1990.
182. Gaba D, DeAnda A: The response of anesthesia trainees to simulated critical incidents. Anesth Analg 68:444-451, 1989.
183. Dieckmann P, Manser T, Schaedle B, Rall M: How do anesthesiologists experience a simulator setting in comparison with clinical settings? Results from an interview study [Abstract Santander-02-12]. Eur J Anaesthesiol 20:846, 2003.
184. Gaba D, Fish K, Howard S: Crisis Management in Anesthesiology. New York, Churchill Livingstone, 1994.
185. Gaba DM, Howard SK, Flanagan B, et al: Assessment of clinical performance during simulated crises using both technical and behavioral ratings [see comments]. Anesthesiology 89:8-18, 1998.
186. Byrne A, Jones J: Responses to simulated anaesthetic emergencies by anaesthetists with different durations of clinical experience. Br J Anaesth 78:553-556, 1997.
187. Gaba DM, DeAnda A: The response of anesthesia trainees to simulated critical incidents. Anesth Analg 68:444-451, 1989.
188. Gaba DM: Research techniques in human performance using realistic simulation. *In* Henson LC, Lee AC (eds): Simulators in Anesthesiology Education. New York, Plenum Press, 1998, pp 93-102.
189. Weller J, Wilson L, Robinson B: Survey of change in practice following simulation-based training in crisis management. Anaesthesia 58:471-473, 2003.
190. Murray D, Enarson C: Communication and teamwork: Essential to learn but difficult to measure. Anesthesiology 106:895-896, 2007.
191. Jankouskas T, Bush MC, Murray B, et al: Crisis resource management: Evaluating outcomes of multidisciplinary teams. Simulation in Healthcare 2:96-101, 2007.
192. Murray DJ, Boulet JR, Kras JF, et al: A simulation-based acute skills performance assessment for anesthesia training. Anesth Analg 101:1127-1134, 2005.
193. Murray DJ, Boulet JR, Kras JF, et al: Acute care skills in anesthesia practice: A simulation-based resident performance assessment. Anesthesiology 101:1084-1095, 2004.
194. Boulet JR, Murray D, Kras J, et al: Reliability and validity of a simulation-based acute care assessment for medical students and residents. Anesthesiology 99:1270-1280, 2003.
195. Morgan PJ, Pittini R, Regehr G, et al: Evaluating teamwork in a simulated obstetric environment. Anesthesiology 106:907-915, 2007.
196. Nishisaki A, Keren R, Nadkarni V: Does simulation improve patient safety? Self-efficacy, competence, operational performance, and patient safety. Anesthesiol Clin 25:225-236, 2007.
197. Small SD: Simulation applications for human factors and systems evaluation. Anesthesiol Clin 25:237-259, 2007.
198. Ottestad E, Boulet JR, Lighthall GK: Evaluating the management of septic shock using patient simulation. Crit Care Med 35:769-775, 2007.
199. Hunt EA, Heine M, Hohenhaus SM, et al: Simulated pediatric trauma team management: Assessment of an educational intervention. Pediatr Emerg Care 23:796-804, 2007.
200. Harrison TK, Manser T, Howard SK, Gaba DM: Use of cognitive aids in a simulated anesthetic crisis. Anesth Analg 103:551-556, 2006.
201. Savoldelli GL, Naik VN, Joo HS, et al: Evaluation of patient simulator performance as an adjunct to the oral examination for senior anesthesia residents. Anesthesiology 104:475-481, 2006.
202. Scavone BM, Sproviero MT, McCarthy RJ, et al: Development of an objective scoring system for measurement of resident performance on the human patient simulator. Anesthesiology 105:260-266, 2006.
203. Friedman Z, Katznelson R, Devito I, et al: Objective assessment of manual skills and proficiency in performing epidural anesthesia—video-assisted validation. Reg Anesth Pain Med 31:304-310, 2006.
204. Jacobsohn E, Klock PA, Avidan M: Poor interrater reliability on mock anesthesia oral examinations. Can J Anaesth 53:659-668, 2006.
205. Reader T, Flin R, Lauche K, Cuthbertson BH: Non-technical skills in the intensive care unit. Br J Anaesth 96:551-559, 2006.
206. Wayne DB, Butter J, Siddall VJ, et al: Mastery learning of advanced cardiac life support skills by internal medicine residents using simulation

technology and deliberate practice. J Gen Intern Med 21:251-256, 2006.
207. Kim J, Neilipovitz D, Cardinal P, et al: A pilot study using high-fidelity simulation to formally evaluate performance in the resuscitation of critically ill patients: The University of Ottawa Critical Care Medicine, High–Fidelity Simulation, and Crisis Resource Management I Study. Crit Care Med 34:2167-2174, 2006.
208. Zirkle M, Blum R, Raemer DB, et al: Teaching emergency airway management using medical simulation: A pilot program. Laryngoscope 115:495-500, 2005.
209. Blum RH, Raemer DB, Carroll JS, et al: A method for measuring the effectiveness of simulation-based team training for improving communication skills. Anesth Analg 100:1375-1380, 2005.
210. DeVita MA, Schaefer J, Lutz J, et al: Improving medical emergency team (MET) performance using a novel curriculum and a computerized human patient simulator. Qual Saf Health Care 14:326-331, 2005.
211. Rall M, Gaba DM: Human performance and patient safety. *In* Miller RD (ed): Miller's Anesthesia, 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005, pp 3021-3072.
212. Pronovost PJ, Nolan T, Zeger S, et al: How can clinicians measure safety and quality in acute care? Lancet 363:1061-1067, 2004.
213. Gisondi MA, Smith–Coggins R, Harter PM, et al: Assessment of resident professionalism using high-fidelity simulation of ethical dilemmas. Acad Emerg Med 11:931-937, 2004.
214. Shapiro MJ, Kobayashi L, Morchi R: High-fidelity medical simulation and its role in evaluating advanced cardiac life support (ACLS) skills. Acad Emerg Med 10:488, 2003.
215. Weller JM, Bloch M, Young S, et al: Evaluation of high fidelity patient simulator in assessment of performance of anaesthetists. Br J Anaesth 90:43-47, 2003.
216. Weinger M, Herndon O, Zornow M, et al: An objective methodology for task analysis and workload assessment in anesthesia providers. Anesthesiology 77-92, 1994.
217. Brennan RL: Elements of Generalizability Theory. Iowa City, American College Testing Program, 1992.
218. Shavelson R: Generalizability Theory: A Primer. Newbury Park, CA, Sage Publications, 1991.
219. Myerson KR: Can we assess professional behavior in anesthetists? Anesthesia 53:1039-1040, 1998.
220. Kapur P, Steadman R: Patient simulator competency testing: ready for takeoff? Anesth Analg 86:1157-1159, 1998.
221. Klemola UM, Norros L: Practice-based criteria for assessing anaesthetists' habits of action: Outline for a reflexive turn in practice. Med Educ 35:455-464, 2001.
222. Greaves JD, Grant J: Watching anaesthetists work: Using the professional judgement of consultants to assess the developing clinical competence of trainees. Br J Anaesth 84:525-533, 2000.
223. Epstein RM, Hundert EM: Defining and assessing professional competence. JAMA 287:226-235, 2002.
224. Jha AK, Duncan BW, Bates DW: Simulator-based training and patient safety. *In* Shojania KG, Duncan BW, McDonald KM, Wachter RM (eds): Making Health Care Safer: A Critical Analysis of Patient Safety Practices (Evidence Report/Technology Assessment No. 43. AHRQ Publication 01-E058). Rockville, MD, Agency for Healthcare Research and Quality, 2001.
225. Berkenstadt H, Kantor GS, Yusim Y, et al: The feasibility of sharing simulation-based evaluation scenarios in anesthesiology. Anesth Analg 101:1068-1074, 2005.
226. Lamb D: Could simulated emergency procedures practised in a static environment improve the clinical performance of a Critical Care Air Support Team (CCAST)? A literature review. Intensive Crit Care Nurs 23:33-42, 2007.
227. Kurrek M, Devitt J: The cost for construction and maintenance of a simulation centre. Can J Anaesth 44:1191-1195, 1997.
228. Morgan PJ, Cleave–Hogg D: A worldwide survey of the use of simulation in anesthesia. Can J Anaesth 49:659-662, 2002.
229. Wiener E, Kanki B, Helmreich R: Cockpit Resource Management. San Diego, Academic Press, 1993.
230. Orlady H: Airline pilot training today and tomorrow. *In* Wiener E, Kanki B, Helmreich R (eds): Cockpit Resource Management. San Diego, Academic Press, 1993, pp 447-478.
231. Gaba DM: The future vision of simulation in healthcare. Simulation in Healthcare 2:126-135, 2007.
232. Gaba DM: A brief history of mannequin-based simulation and application. *In* Dunn WF (ed): Simulators in Critical Care and Beyond. Des Plaines, Society of Critical Care Medicine, 2004, pp 7-14.
233. Yule S, Flin R, Paterson–Brown S, et al: Development of a rating system for surgeons' non-technical skills. Med Educ 40:1098-1104, 2006.

Alan Jay Schwartz
Перевод В.В. Мальцева
Редактор перевода К.М. Балонов

8 Преподавание анестезии

Ключевые моменты

1. Образование – всеобъемлющий процесс (не только специфическая деятельность), характер которого изменяется с участием студента/учащегося. Центральная фигура образования – учащийся, а не учитель. Это студент, обучающийся в результате взаимодействия со своим окружением, которое передает ему свой опыт работы. Образование – это изменение характера работы, основанное на опыте.

2. Анестезиологию изучают взрослые учащиеся, точнее – учащиеся зрелого возраста. Это люди, которые обладают выраженной мотивацией для изучения специфической дисциплины. Дисциплина для них – это то, что им интересно и/или необходимо изучить. Взрослые учащиеся участвуют в решении ситуационных задач, сконцентрированных на жизнеобеспечении организма.

В зрелом возрасте учеба начинается с багажом предшествующего опыта в свете уровня знаний действующей теории. Учащиеся при этом могут капитализировать, надстраивать новые знания над предшествующими, которые, однако, могут создавать фон современным знаниям.

Учащиеся зрелого возраста самостоятельны и проявляют собственную активность. Их цель – изучение жизненно важных функций. Взрослые учащиеся стремятся выискивать и отбирать не обязательно все, что доступно при активном образовании.

Врожденные различия между людьми с возрастом усиливаются. Образование среди взрослых должно различаться по стилю, времени, месту и темпу обучения. Временной фактор играет у них ключевую роль. Взрослые воспринимают ход времени в более быстром темпе. Другими словами, времени, имеющегося у них для обучения или освоения чего-либо, все меньше. Из-за краткости временного фактора взрослые стремятся к селективному изучению того, что им кажется более эффективным.

3. В 2006 г. в США было 4970 резидентов-анестезиологов в 131 аккредитованной программе анестезиологических резидентур и 360 узкоспециализированных резидентов в 213 узкоспециализированных резидентурах по анестезиологии.

4. Silber a.c.[29] в исследовании, проведенном на почти 6000 пациентах, подвергшихся операциям на простате и мочевом пузыре в многопрофильном госпитале, показали, что восстановление пациента или вероятность побочных эффектов напрямую коррелируют с относительным количеством сертифицированных анестезиологов в госпитале.

5. Аккредитационный Совет по Постдипломному Медицинскому Образованию (ACGME) установил шесть образовательных аспектов, в которых резиденты и врачи должны продемонстрировать свои компетенции. В дополнение, эти же аспекты являются основными компонентами Положения о Ресертификации в Анестезиологии:

а. Лечение больных – резиденты должны быть способны лечить больных с сочувствием, соответственно эффективному лечению и укреплению здоровья.

б. Медицинские знания – резиденты должны продемонстрировать знания как в признанных, так и в развивающихся разделах биомедицинских, клинических, эпидемиологических и социологических разделов науки, а также уметь применять их в лечебной работе.

в. Образование и совершенствование, основанные на практике – резиденты должны продемонстрировать способность обследовать и оценить тяжесть состояния пациентов, которых они лечат, усваивать и оценивать научные данные, постоянно совершенствовать лечение больных на основании постоянной самооценки и непрерывной учебы.

г. Навыки межличностных отношений – резиденты должны продемонстрировать навыки межличностных отношений, что должно проявиться эффективным обменом информацией и сотрудничеством с пациентами, их семьями и коллегами.

д. Профессионализм – резиденты должны продемонстрировать приверженность долгу в выполнении профессиональных обязанностей и верность этическим принципам.

е. Системная практика – резиденты должны продемонстрировать осведомленность и оперативность в диагностике и терапии патологии различных систем, а также эффективно использовать ресурсы других систем, чтобы обеспечить оптимальное восстановление

здоровья.*

6. В 2006-2007 гг. в медицинских учебных заведениях США обучением анестезиологии занимались 5836 специалистов[30]. Анестезиологи составляют 5,6% клинических преподавателей и 4,7% всех преподавателей в медицинских вузах США[30]. Эти 5836 преподавателей медицинских учебных заведений США отвечали за обучение 69028 студентов-медиков, 4970 резидентов-анестезиологов, 360 по программам специализации по узким специальностям, а также значительной части из примерно 104879 врачей общей практики[12,32].
7. Клиницисты, способные эффективно обучать у постели больного, обладают рядом навыков, которые отмечают как их ученики, так и они сами.[35] Эти навыки включают:
   а. Выделение времени для обучения.
   б. Творческий подход к обучению.
   в. Демонстрация клинических навыков.
   г. Изначальная ориентация.
   д. Итоговая оценка.
   е. Умение представить больного обучающимся.
   е. Умение преподавателя проводить презентацию случая.
   ж. Дидактические сессии используются для подробного разбора клинического материала.
   з. Преподавание происходит непосредственно у постели больного, и ученики могут таким образом учиться взаимоотношению «врач-пациент».
   и. Преподаватели и студенты обсуждают психологические аспекты лечения.
   к. Уделяется внимание передаче ответственности за обучение.
8. Содержание преподавания требует повышения внимания к познавательным функциям. Как пишет Bloom[39], обучение в познавательной зоне для каждой темы передается следующим образом:
   а. Знание – вспоминание.
   б. Постижение – понимание.
   в. Употребление – использование абстракций.
   г. Анализ – расчленение; рассмотрение взаимосвязи частей.
   д. Синтез – сложение вместе; создание новой сути.
   е. Оценка – определение качества.
9. Систематическая методология для развития психимоторики искусства занятий включает следующие шаги[54]:
   а. Анализ и разделение практических навыков по их компонентам и определение того, какие стороны навыков наиболее трудны в их исполнении.
   б. Обеспечение студентов моделями для освоения навыков, эффективно демонстрирующими их целостность так, как предполагается их выполнить.
   в. Обеспечение студентов практикой до тех пор, пока желаемый результат не будет достигнут.
   г. Обеспечение адекватного контроля и оценки окончательного исполнения.

*Адаптировано из «Итогового Проекта ACGME». Доступно на www.acgme.org/outcome.

Учителям не нравится, когда их характеризуют как педантов. Заинтересованный поступать именно так, я предлагаю вариант биографии великого учителя Сократа на уровне пятиклассника[1]:

Сократ был человеком
Сократ был греком
Сократ выходил в народ
Его отравили

Эта глава об обучении анестезии не задумывалась таким образом, будто бы я рискую разделить судьбу Сократа, но скорее предназначена быть провоцирующей, дать повод для размышления о важном предмете, не так уж часто отображаемом. Все обучение анестезии можно элементарно свести к следующему вопросу:

Кто, как, кого, чему и с какой целью будет учить сейчас и в будущем?!

Этот вопрос используется для размышления над анестезиологическим образованием. Эта глава представляет скорее философию обучения анестезии, нежели чем подробный отчет о многих аспектах этого обучения (например, анестезия в операционной в сравнении с интенсивной терапией, с сердечно-легочной реанимацией или с лечением хронической боли). К тому же, эта глава только показывает, какая организация, какое регулирование и какая философия обучения существуют в США. Как организовано обучение анестезии в других странах, их философский подход, соответствующий их потребностям, смотрите в Гл. 3.

Обучение и образование

Обучение, в узком смысле, как большинство из нас считает – это активная работа с целью обучить другого человека чему-то новому или решению каких-то новых задач. Центральной фигурой считается учитель и его активность. Однако в этом видении акцент сделан не на том участнике процесса. Если не на педагогической активности, то на чем же делается акцент в этой работе? Ответ на этот вопрос лежит в понимании определения образования.

Образование – это всеобъемлющий процесс (не только специфическая деятельность), результат которого – частичное изменение характера студента/учащегося. Центральная фигура образования – учащийся, а не учитель. Это – студент, обучающийся в результате взаимодействия со своим окружением, которое передает ему свой опыт. *Образование – это изменение уровня знаний человека, основанное на опыте.* Опыт, чаще всего, предполагает взаимодействие студента с преподавателем, но не ограничивается только этим. Все окружение передает ему свой опыт (Рис. 8-1). Когда меняется окружающая среда, то же самое происходит и с образованием; т.е., изменение в уровне знаний студента может происходить очень драматично, если меняется его окружение.

Представьте себе картину учебной обстановки, в которой резидент-анестезиолог учится использовать адреналин во время снятия пациента с искусственного

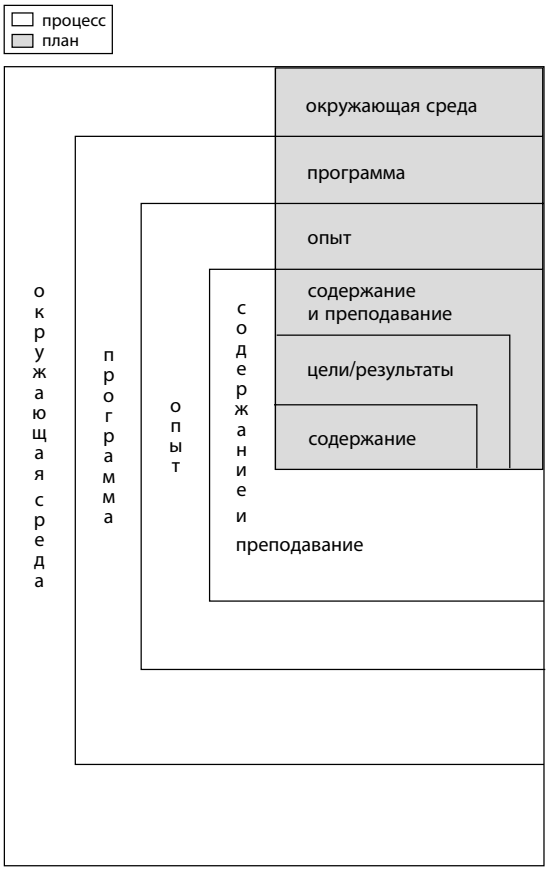


Рис. 8-1 Схематическое представление процесса образования. Два главных компонента – план учебы и фактический процесс обучения. В центре находится содержание (познавательный процесс, психомоторика, эмоции или любые комбинации этих трех факторов) обучения и изучения. Разрастающееся содержание – это запланированные цели образования, методы и программы преподавания, а также окружающая среда, в которой происходит обучение. На диаграмме каждый блок плана добавляется к предыдущему из окружающей среды. Как образование планируется и что происходит на самом деле может быть, а может и не быть одним и тем же. Как показано на диаграмме, фактический процесс образования включает как сам план, так и его надстройки – реальную окружающую среду и взаимодействие преподавателя со студентом. Это и есть обучение, которое представляет основу окончательного изменения уровня знаний студента. *(Модифицировано из: Atkins E: Curriculum Theorizing as a Scientific Pursuit: A Framework for Analysis [unpublished doctoral dissertation]. University of Pennsylvania, 1982.)*

кровообращения. Знания и практические навыки, которые должны быть для этого освоены, включают применение знаний по фармакологии катехоламинов, а также понимание сердечно-сосудистой патологии, чтобы ввести с помощью инфузионных насосов необходимую дозу медикамента в условиях технически возможного мониторинга его действия и токсичности. Есть существенная разница между знанием этих данных, практическими навыками и данными, полученными из учебника или во время предоперационных конференций от руководителя, и практической работой в операционной во время диалога между хирургами и анестезиологами, какое, например, применение допамина более приемлемо: микроструйное или же периодическое болюсное. Активное вмешательство хирурга в решение этой задачи в масштабе реального времени меняет окружающую среду и опыт, получаемый резидентом. Такое обучение обладает более сильным действием, чем теоретические знания и психомоторные навыки. Поскольку позиции анестезиологов и хирургов становятся очевидными во время решения вопроса относительно «лучшего» препарата для конкретного использования и «правильного» пути введения его, резидент изучает, как взаимодействуют эти два представителя разных врачебных специальностей.

Таким образом, представляется само собой разумеющимся, что думать, обдумывать лучше, чем просто заучивать. Что делает анестезиолога более ответственным, чем обучающая обстановка вокруг него или нее? Ответ дан в начале этой главы.

Кого учить?
Почему учить?
Кому учить?
Чему учить?
Как учить?

Кого учить? – Студентов

Простейший ответ на вопрос: «Кто изучает анестезиологию?» – «Те, кто проводит анестезиологическое пособие пациентам». Сюда относятся анестезиологи, сестры-анестезисты и дантисты, проводящие анестезию при дентиатрических процедурах.[2] Сюда же входит многочисленный парамедицинский персонал, принимающий участие в подготовке анестезиологического пособия: техники анестезиологического отделения, помощники анестезистов, сестры-практиканты, сестры восстановительных палат, ассистенты врачей и хирургов, респираторные терапевты и их помощники, сестры отделений интенсивной терапии, критической медицины, травматологии, перфузиологи, техники отделений скорой помощи/парамедики, технический персонал сердечно-сосудистых отделений и отделений функциональной диагностики системы дыхания, техники лабораторий исследования газов крови[2]. Каждый из этих специалистов различным образом тесно связан с объемом знаний, составляющих анестезиологию.

В более широком смысле, для всех медицинских работников можно найти обоснование для обучения их анестезиологии. Студенты-медики, например, вполне подходят для изучения основ анестезиологических знаний и навыков, особенно необходимых в практике всех врачей. Основы мониторинга и диагностики центральной нервной, сердечно-сосудистой и легочной систем, поддержание проходимости дыхательных путей, клиническое применение седативных/гипнотиков, аналгетиков и местных анестетиков – это только некоторые примеры таких навыков. Студенты-медики, врачи, парамедики различных направлений должны изучать эти вопросы, поскольку часто встречаются с проблемами, относящимися к анестезиологии. Таким образом, анестезиологию должны изучать не только те, кто ею непосредственно занимается, но и те, кто по роду деятельности должен иметь о ней представление.

Другой вариант ответа на вопрос, кто изучает анестезиологию, – *взрослые ученики*, т.е. зрелые люди. Что характеризует эту категорию учащихся?[3] В чем их специфичность? Взрослые учащиеся – это люди с сильной мотивацией быть вовлеченными в такие виды деятельности, как курс обучения, изучение новой дисциплины. Дисциплина, которую они хотят изучить, им или интересна, или нужна, или то и другое вместе. Резидент, в отличие от ученика средней

школы, активно добивается образования в анестезиологии. Шестиклассники, например, не хотят изучать арифметику. Взрослые учащиеся участвуют в жизненно важном ситуативном обучении в области или областях, в которых необходимость этого наиболее вероятна.

Взрослые ученики начинают новое обучение, имея багаж предыдущего образования. Они рассматривают данное обучение в свете имеющихся знаний. Терапевт, поступивший в резидентуру по анестезиологии с целью подготовиться к работе в отделении интенсивной терапии, имеет уже богатый опыт работы в практической медицине. Ученики зрелого возраста могут извлечь выгоду из этого предыдущего образования. В то же время, предшествующие образование и опыт могут повлиять на данное обучение. Ключевой момент для преподавателя – признать компетентность своего ученика и построить новое образование на признании, а не преуменьшении его знаний, что, в сущности, может оттолкнуть ученика.

Работая совместно с преподавателем на равных условиях, взрослые ученики становятся самодостаточными и самоорганизованными. В то время как учащиеся-дети нуждаются в указаниях, исходящих от учителя, взрослые ученики проявляют собственную активность. Поскольку взрослые учащиеся ориентированы на жизненно важные потребности, они имеют тенденцию отбирать только некоторые, а не абсолютно все данные.

Сильное стремление и специфические привязанности уникально характеризуют зрелый возраст человека. Семейная жизнь и воспитание детей – примеры таких стремлений и привязанностей. В то самое время, когда взрослые к чему-то стремятся, их жизнь развивается и они проходят через многие критические ситуации (принятие финансовой ответственности, переживание болезни и смерти родителей). Эти стратегические моменты жизни имеют сильное влияние на обучение взрослого человека. Например, решение резидента-анестезиолога продолжить обучение еще один год, чтобы освоить какую-то узкую специальность, или участвовать в исследовательской работе, может зависеть от финансового долга вследствие оплаты медицинского образования вплоть до конца резидентуры и необходимости возвратить этот долг в условиях острых семейных финансовых нужд.

Врожденные различия между людьми имеют тенденцию прогрессировать с возрастом. Обучение взрослых должно предусматривать различия в манере поведения, времени, месте и темпе обучения среди взрослых учеников. Фактор времени в обучении – один из самых решающих для взрослых. Взрослые воспринимают ход времени быстрее, т.е. что времени, имеющегося в их распоряжении для учебы, меньше, чтобы что-то сделать в этой связи. Ввиду ограниченности времени взрослые учащиеся вынуждены выбирать, какой материал изучать, чтобы использовать время более эффективно. Резидент-анестезиолог может посвятить свое время обучению в операционной и еженедельной конференции отделения, но может пропустить заседание журнального клуба, чтобы провести время с семьей.

Понимание характерных особенностей взрослых учащихся дает возможность преподавателю анестезиологии предложить обучающую программу, которую студент охотно изберет, а не отвергнет. Оценка потребностей взрослого учащегося и использование этих потребностей в качестве трамплина, предусмотренного учебным планом, более предпочтительны для хорошего результата обучения, чем навязывание учащимся мысли, что мнение преподавателя – единственно правильное.

Почему учить? – Причины

Очевидная причина для обучения анестезиологии состоит в том, что мы договорились определять эту специальность как часть нашей индивидуальности (см. Гл. 1 и 2)[4].

Американская Коллегия Анестезиологов (ABA) существует для того, чтобы … поддерживать высочайшие стандарты практики обеспечения образовательных возможностей и обучения анестезиологии, которые ABA определило как медицинскую практику, не ограниченную … обучением сердечно-легочной реанимации … наблюдением, обучением и оценкой действий медицинского и парамедицинского персонала в периоперационном лечении, … административной причастностью к медицинским учреждениям, организациям и медицинским школам, необходимым для осуществления этих обязанностей[4].

В дополнение к нашему собственному описанию, другие определяют анестезиологию следующим образом:

[Анестезиолог] может инструктировать студентов-медиков и прочий персонал по поводу характеристики и методов применения различных типов анестетиков, признаков и симптомов реакций и осложнений, показаний к их экстренному применению[2].

Несомненно, что обучение анестезиологии – один из компонентов ежедневной работы анестезиолога. В некоторых случаях это предоставление своего опыта врачам-стажерам, чтобы достичь статуса анестезиолога-консультанта. В других ситуациях это предоставление собственного опыта другому медицинскому и парамедицинскому персоналу, возможности достичь уровня знаний, необходимого их компетенции – например, для терапевта способности понимать анестезиологию достаточно, чтобы контактировать с анестезиологами и рассказывать пациентам об анестезиологии; для медсестры восстановительной палаты этой способности понимать анестезиологию достаточно для того, чтобы обеспечивать пациентам безопасный выход из анестезии и быть сведущей в аспектах критической медицины, периодах пре- и постанестезии, чтобы при необходимости обеспечить поддержание жизни.

Одна из главных целей обучения анестезиологии – обеспечить общую систему изучения того опыта, который, будучи усвоен студентами, приведет к относительно стандартизованному уровню знаний. Эти стандарты (хотя бы их минимум) становятся критериями, по которым студент-соискатель может быть оценен (сертифицирован), чтобы перейти на следующий, специальный уровень мастерства.[4-6]

Статус анестезиолога-консультанта ABA сертифицирует в зависимости от способности врача продемонстрировать, что он обладает минимальным стандартом знаний и практических навыков и ориентируется в анестезиологии.[4] Общественное доверие подтверждается специальной сертификацией, которая гарантирует, что сертифицированный специалист соответствует заданным стандартам практики анестезии.[4-6] Хотя специальная сертификация – вершина в оценке специалиста (свидетельствует о достижении клинической компетенции,

засвидетельствованной учебной программой и успешно сданными письменным и устным экзаменами), сертификационный процесс продолжается образовательной активностью, сфокусированной на обучении резидентов, как им стать анестезиологами-консультантами.[4-6] Ключевой пункт этого процесса – организация тренировочного курса обучения или непрерывного образования в анестезиологии под эгидой ABA.[4]

Резидент, стажирующийся в анестезиологии, добровольно подписывает программу постдипломного медицинского образования и принимает одобренный ABA учебный план и оценочный (испытательный) протокол. Ассоциированный с врачом-кандидатом процесс *сертификации* – это и процесс *аккредитации* образования в резидентуре.[7] Программа аккредитации в резидентуре – это добровольный процесс, в соответствии с которым учреждение обращается с просьбой одобрить их постдипломное медицинское образование по анестезиологии как соответствующее минимальному перечню образовательных стандартов, который будет поддерживать учебный план. Такое одобрение получают от Аккредитационного Совета по Постдипломному Медицинскому Образованию (ACGME). Своими публикациями по требованиям к аккредитации резидентур ACGME олицетворяет объединенную «мудрость» или опыт всех комиссий, анализирующих работу специализированных резидентур.[7] Более четкие требования к обучению, опубликованные как программные требования, установлены Рецензионным Комитетом Резидентуры по Анестезиологии (RRC), группой, представляющей ABA, Американское Общество Анестезиологов (ASA) и Американскую Медицинскую Ассоциацию.[8] Эти руководящие принципы включают программу требований для обучения в резидентуре по (1) анестезиологии (основная программа) и обучению по аккредитованным узким специальностям, (2) кардиоторакальной анестезиологии взрослых, (3) интенсивной терапии, (4) медицине боли, (5) детской анестезиологии и (6) подводной и гипербарической медицине.[8,9]

Обязанности обучающихся в резидентуре и аспирантуре ясно сформулированы в документах ABA[4]:

Установите для себя и придерживайтесь критериев, характерных для квалифицированного врача-анестезиолога.

Информируйте Аккредитационный Совет по Постдипломному Медицинскому Образованию (ACGME) о необходимости обучения отдельных лиц с последующей сертификацией по учебной программе резидентуры по анестезиологии.

Установите и придерживайтесь такого порядка, по которому Коллегия может судить, соответствует ли врач, который добровольно обращается с просьбой о сертификации, требуемым стандартам для квалификации Американской Коллегией Анестезиологов.

Сертифицированный Коллегией анестезиолог – это врач, который проводит лечебную работу и консультации относительно ведения периоперационного периода, лечения боли и интенсивной терапии больных, находящихся в критическом состоянии. Дипломированные специалисты Коллегии должны обладать знаниями, юридическими правами, способностью действовать в любых условиях, клиническим опытом, техническими возможностями и персональными характеристиками, достаточными для выполнения всех действий в рамках анестезиологической практики. Специалисты ABA должны логично организовывать и эффективно формулировать диагнозы и соответствующие планы лечения коллегам, пациентам, их родственникам и всем заинтересованным медицинским сотрудникам. Дипломированные специалисты Коллегии могут служить экспертами в вопросах, относящихся к анестезиологии, консультироваться с другими, давать рекомендации и отстаивать свое мнение по всем аспектам анестезиологии. Сертифицированные анестезиологи Коллегии способны быть лидерами в коллективе анестезиологов.

Исходя из сути анестезиологии, дипломированные специалисты ABA должны быть способны оказать экстренную помощь в жизнеопасных ситуациях в любом месте и любое время. Возможность самостоятельно овладевать и обрабатывать информацию – главное, что гарантирует личную ответственность по всем аспектам анестезиологической помощи. Адекватные физические и сенсорные способности, такие как зрение, слух, речь и координация движений конечностями, необходимы для самостоятельной работы сертифицированных анестезиологов Коллегии. Отсутствие зависимости от воздействия химических веществ, повреждающих познавательную, физическую, сенсорную и двигательную функции, также является важнейшей характеристикой этих специалистов.

Установите и придерживайтесь такого порядка, по которому Коллегия может судить, способен ли врач, который добровольно обратился с просьбой о сертификации, получить документ, подтверждающий, что необходимые для сертификации или ресертификации в ABA требования были выполнены[4].

Модель ABA–ACGME нацелена на то, чтобы образование в анестезиологии и принципы ответственности анестезиологов в обучении своих коллег были ясны. За пределами США существуют другие организационные модели, подобные указанной и выполняющие те же самые функции.

Обучение сестер-анестезистов стандартизировано по модели, подобной ABA–ACGME. Для медсестер Совет по Сертификации Сестер-анестезистов и Совет по Аккредитации Образовательных Программ Сестер-анестезистов работают подобно модели ABA–ACGME. В 2007 г. 108 образовательных программ для сестер-анестезистов продолжительностью от 24 до 36 месяцев (80% длились 27/28 месяцев) обучали около 1200 студентов примерно в 1547 клинических подразделениях штатом 8248 сертифицированных дипломированных сестер-анестезистов (CRNA) и 4689 анестезиологов, работавших преподавателями (Совет по Аккредитации Образовательных Программ Сестер-анестезистов: персональное сообщение, 2007). После первых двух лет сертификации сестры-анестезисты проходят ресертификацию под эгидой Совета по Ресертификации Сестер-анестезистов каждые два года.

Обучение неврачебных профессиональных кадров координируется 26 агентствами, которые аккредитуют/санкционируют учебные программы по 71 профессии[10,11]. Эти агентства дают основные направления для образования в стандартной форме так, что специалисты в 71 профессии в области здравоохранения получают сертификаты в соответствующих дисциплинах[10,11]. Более 50 профессиональных организаций (включая ASA) служат экспертами в своей области и работают рука об руку с 26 агентствами по аккредитованию/санкционированию образовательных программ для профессионалов здравоохранения.[10,11] Значение этой обязанности по обучению становится ясно, когда осознаешь, что в 2007-2008 гг. 2468 организаций

спонсировали 6873 образовательные программы для более чем 231000 студентов.[10,11]

Профессии, относящиеся к анестезиологии, для которых стандартизированные обучающие программы установлены Комиссией по Аккредитационному Рассмотрению Образования Ассистентов Врачей (www.arc-pa.org), Американским Обществом Здравоохранения и Фармации (www.ashp.org), Комиссией по Аккредитации Информации Здоровья и Информации Менеджмента Образования (www.cahiim.org), Комиссией по Аккредитации Взаимосвязанных Программ Медицинского Образования (www.caahep.org) и совместным Комитетом по Образованию в Радиологической Технологии (jrcert.org) (5 из 26 аккредитованных агентств, упомянутых в начале) включают помощников анестезиолога, сердечно-сосудистого технолога, технолога по электронейродиагностике, парамедика по экстренной медицинской помощи, техника по медицинской информатике, перфузиолога, техника по фармации, помощника врача, радиационного терапевта, респираторного терапевта (начальный и продвинутый уровни), специалиста по технологии хранения крови, ассистента хирурга и хирургического технолога[10,11]. В 2006 г. эти специалисты обучались в 1572 аккредитованных или санкционированных программах.[10,11] В течение 2006 учебного года по этим программам было записано 45285 студентов.[10,11]

В отличие от вышеупомянутых профессий, в 2006 г. 4970 резидентов-анестезиологов (5,6% от всех резидентов США) обучались в 131 аккредитованной американской центральной резидентуре по анестезиологии и 360 врачей по узким специальностям (2,3% узких специалистов США) по 213 аккредитованным в США программам узких анестезиологических специальностей (30 по кардиоторакальной анестезии взрослых, 49 по интенсивной терапии, по лечению боли и 45 по педиатрической анестезии) (Табл. 8-1 А и Б).[12,13] Ежегодно в «*ASA Newsletter*» публикуется итог набора студентов-выпускников медвузов в резидентуру по анестезиологии через Национальную Программу Поступления в Резидентуру (NRMP), а также результаты их обучения в резидентуре.[14,15] Добавление задач обучения студентов-медиков и студентов родственных специальностей, анестезиологов, участвующих в продолжении образования, обучение других практикующих врачей и родственных специальностей повышает ответственность анестезиологов за обучение в экспоненциальной прогрессии.

Главная причина, по которой мы преподаем анестезиологию, – та, что мы отдаем себе отчет в необходимости обеспечить единообразное преподавание так, чтобы студенты, активно участвующие в этом процессе, могли достичь цели, т.е. они будут признаны (сертифицированы) компетентными в этой дисциплине. Этот процесс важен до такой степени, что он введен в то самое определение, которое мы используем для характеристики самих себя. Сейчас, более чем когда-либо, компетенция и практическая работа врача являются ключевыми аспектами для общественности, пользующейся услугами здравоохранения, работы агентств, оплачивающих здравоохранение, институтов и отдельных организаторов медицинского образования.[16-18] В США создана система, предназначенная для оценки медицинской компетенции, определяющая и обеспечивающая процессы образования, лицензирования, аккредитации и сертификации.[16-18]

Американская Коллегия Медицинских Специальностей (ABMS) контролирует сертификацию врачей-специалистов – членов 24 коллегий (включая ABA) по более чем 130 специальностям (резидентурам) и узким специальностям (аспирантурам) (Табл. 8-2).

Первичная функция ABMS – помочь членам Коллегий в создании образовательных и профессиональных стандартов для сертификации врачей[19].

ABMS определяет свое предназначение следующим образом:

…организация, которая устанавливает стандарты для сертификации и ресертификации врачебных специальностей, включая оценку деятельности. ABMS информирует об этих стандартах, чтобы поддержать уровень безопасной высококвалифицированной медицинской помощи[5,19].

ABMS ясно выражает цель проведения сертификации, заявляя, что …в конечном счете, эталон врачей-специалистов не только то, что они сертифицированы, но и то, как достойно поддерживают они уровень своей квалификации. Именно поэтому в 2006 г. 24 Коллегии ABMS приняли программы непрерывного профессионального образования – ABMS поддержание сертификации – как официальный метод определения компетенции врача в его или ее сертифицированной специальности и/или узкой специальности. Последовательно поддерживая сертификацию, врачи демонстрируют свою приверженность к пожизненному образованию и непрерывную самооценку роста профессионального уровня. Они живут стандартами, по которым развивается медицинская служба, и демонстрируют лидерство в национальном движении за качество здравоохранения и безопасность пациентов[19].

В 1989 г. ABA учредила механизм переаттестации (постоянное подтверждение квалификации [CDQ]), чтобы решить множество вопросов, относящихся к переаттестации и продлению «компетентности» врачей, первоначально сертифицированных как консультантов, особенно если вопрос касается общественного мнения[4,20,21]. Эта программа позволила демонстрировать анестезиологам продолжение их квалификации по *добровольной* программе переаттестации[21]. Впервые в 1993 г. CDQ была осуществлена с двумя компонентами: документацией аттестации анестезиолога и письменным экзаменом по вопросам анестезиологической практики. CDQ-сертификат давал возможность анестезиологам проводить переаттестацию при необходимости отвечать на запросы правительства, руководства здравоохранением, госпиталя или других властных структур.

ABA/ABMS проводят сертификационный процесс более серьезно, чем CDQ-механизм переаттестации. В 1994-1995 гг. ABA официально утвердила временную сертификацию: все специалисты (анестезиологи), сертифицированные ABA перед или после 1 января 2000 г., объявлялись таковыми только в течение 10 лет с момента сдачи экзамена по первичной и всем последующим сертификациям.[4,22] В 1996 г. ABA превратила CDQ в процесс ресертификации, сохранив два вышеуказанных механизма. Анестезиологи, срок сертификации которых заканчивался, при желании продлить его должны пройти официальную процедуру ресертификации и получить новый сертификат, более предпочтительный, чем подтвержденный первичный.[4,22] В настоящее время дискути-

Табл. 8-1 Количество анестезиологов, обучавшихся по программам основной и узких специальностей, резидентов, аспирантов, студентов-медиков и преподавателей в США

А. Основная резидентура по анестезиологии и резиденты, обучающиеся по программам медицинского образования, признанные Советом по медицинскому образованию

Учебный год	Количество аккредитованных программ резидентуры по анестезиологии	Общее количество резидентов-анестезиологов, занимавшихся по основной программе	Количество (%) резидентов-анестезиологов, занимавшихся по основной программе и выпущенных медвузами США	Количество резидентур/ резидентов, занимающихся в рамках ACGME – по признанным и комбинированным программам специализации
1990	157	4362	3871 (88,7)	4144/69,798
1995	149	5490	4395 (81,1)	4245/85,732
2000	134	3837	1627 (42,4)	4268/85,460
2005	132	4785	3450 (72,1)	4151/86,975
2006	131	4970	3731 (75,1)	4134/89,269

Б. Узкие анестезиологические специальности и специалисты, занимающиеся по аккредитованным ACGME программам в США

Учебный год	Количество признанных программ узких анестезиологических специальностей	Общее количество анестезиологов по узким специальностям	Количество (%) аспирантов по узким специальностям анестезиологии, которые являются выпускниками медицинских вузов США	Количество программ по узким специальностям/ учащихся по всем признанным ACGME программам
1990	Интенсивная терапия, 27	7	4 (57,1)	2447/8,006
1995	Интенсивная терапия, 46 Медицина боли, 55	70 112	52 (74,3) 83 (74,1)	3264/12,100
2000	Интенсивная терапия, 53 Медицина боли, 98 Детская анестезиология, 37	59 215 63	29 (49,2) 100 (46,5) 33 (52,4)	3678/12,529
2005	Интенсивная терапия, 47 Медицина боли, 95 Детская анестезиология, 43	43 190 91	20 (46,5) 88 (46,3) 43 (47,3)	4095/14,316
2006	Кардиоторакальная анестезиология взрослых, 30 Интенсивная терапия, 49 Медицина боли, 89 Детская анестезиология, 45	0 44 206 110	0 (0) 22 (50) 127 (61,7) 78 (70,9)	4368/15,610
2007-2008 планируется	Кардиоторакальная анестезиология взрослых Интенсивная терапия Медицина боли Детская анестезиология	0 129 264 166		

В. Количество студентов-медиков и преподавателей (общее количество и анестезиологов) в медицинских учебных заведениях США

Учебный год	Количество студентов-медиков	Общее количество преподавателей	Количество преподавателей-анестезиологов (% от общего количества преподавателей)
1990	65,081	72,320	3393 (4,7)
1995	67,030	90,016	4535 (5,0)
2000	66,500	102,446	4979 (4,9)
2005	68,280	119,025	5471 (5,7)
2006	69,028	124,725	5836 (4,7)

Данные из the Journal of the American Medical Association, yearly Medical Education editions: 264, 1990; 274, 1995; 284, 2000; 294, 2005; and 298, 2007; и Warner MA: Residency Review Committee for Anesthesiology. ASA Newsl 71:26-27, 2007

Табл. 8-2 Сертификаты, выдаваемые Американской Коллегией медицинских специальностей (ABMS)

	До 1997	1997-2006	2000-2006
Анестезиология*	28,515	12,012	7,592
Интенсивная терапия†		480	267
Медицина боли‡		1,941	1,233
Хосписная и паллиативная медицина§	—	—	—
Все специальности	602,578	242,684	167,656
Все узкие специальности		76,782	51,057

*Первый сертификат ABMS был выдан в 1938 г., первый сертификат с лимитированным сроком действия (10 лет) – в 2000 г.
†Первый сертификат ABMS был выдан в 1986 г., первый сертификат с лимитированным сроком действия (10 лет) – в 2000 г.
‡Первый сертификат ABMS был выдан в 1993 г., первый сертификат с лимитированным сроком действия (10 лет) – в 1993 г.
§Первый сертификат ABMS выдается в 2008 г., первый сертификат с лимитированным сроком действия (10 лет) – в 2008 г.
Данные взяты из 2007 Reference Handbook and Certificate Statistics. Evanston, IL, American Board of Medical Specialties, 2007

руется вопрос о сокращении ресертификационного цикла с 10 лет до 5 или 7 лет с момента сдачи экзамена на первичную сертификацию или последующую ресертификацию.

ABA проводит сертификацию и по узким специальностям (см. Табл. 8-2).[5] Сертификация по интенсивной терапии проводится с 1985 г. В 1991 г. ABA начала сертификацию по медицине боли, в 2006 – по хосписной и паллиативной медицине. В 1998 г. было одобрено ограничение по времени сертификации по узким анестезиологическим специальностям. С января 2000 г. все новые сертификаты по интенсивной терапии и лечению боли были ограничены во времени действия десятью годами с момента сдачи экзамена на первичную сертификацию. Ресертификация в интенсивной терапии, медицине боли, хосписной и паллиативной медицине проводится так же, как описано выше в анестезиологии. Подобные модели непрерывного медицинского образования и документации врачебной компетенции созданы и в других странах.[23,24]

Поддержание сертификации в анестезиологии (MOCA) – это

…программа, (которая) дает возможность дипломированным специалистам ABA с неограниченными по времени сертификатами (выданными до 2000 г.) демонстрировать постоянную квалификацию, а специалистам с лимитированными по времени сертификатами подтверждать ее. Каждый цикл поддержания сертификации в анестезиологии – это 10-летний период непрерывного обучения и самооценки в течение всей жизни, постоянная оценка профессиональных стандартов, периодическая оценка практических навыков и оценка познавательной способности. MOCA – это возможность для врачей документировать и сохранять свои навыки в шести главных компетенциях, а именно: медицинские знания, лечение больных, практическое обучение и совершенствование, профессионализм, умение контактировать с персоналом и системообразующая практика. Существует четыре необходимых условия для поддержания сертификации в анестезиологии:

Профессиональная репутация
Дипломированные специалисты должны владеть неограниченной лицензией по практической медицине… медицинская лицензия … не может быть аннулирована, приостановлена или изъята…

Активное пожизненное обучение и самооценка
Этот принцип означает персонифицированный и самоуправляемый профессиональный рост, … оценку … уровня знаний и практики анестезиологии … (и) активное постоянное медицинское образование и другие возможности обучения, которые соответствуют… растущим профессиональным потребностям.

Письменный экзамен
Экзамен предназначен для оценки сущности знания дисциплины под названием «Анестезиология». Он ориентирован сугубо клинически с акцентом на обычную практику…

Практические результаты оценки и усовершенствования (PPAI)
Процесс PPAI заключается в получении аттестаций ABA и подтверждении … клинической активности (анестезиолога) и продолжающейся программы практической оценки и результативного усовершенствования. Требование ABA минимальной клинической активности – это анестезиологическая практика или изучение узкой анестезиологической специальности хотя бы один день в неделю в течение одного из предшествующих трех лет… Доказательство PPAI, принимаемое ABA, – это необходимое условие для письменного экзамена и поддержания сертификации в анестезиологии.[25]

Шесть главных компетенций, которые необходимы анестезиологам для поддержания навыков и сертификации, берут начало из обучения в резидентуре и аспирантуре по анестезиологии. Будучи озабочен тем, что полный спектр обучения не обеспечен адекватным процессом оценки, ACGME в 1999 г. разработал свой проект выпуска.[26] ACGME определил шесть сфер образования, в которых стажеры-выпускники должны продемонстрировать свою компетентность (см. Прил. 1).[27] Этот проект возлагает ответственность непосредственно на программы обучения и преподавателей с тем, чтобы развивать инновационные учебные программы и методы оценки, которые позволят убедиться в компетентности выпускников.[28]

Анестезиологическое образование для врачей и других специалистов здравоохранения – это, как уже было сказано выше, специфическая оценка медицинской компетенции. В равной степени, а может быть и более важен вопрос, как оценить результат образования, а не процесс, которым оно было достигнуто.[16,17] На вопрос, почему мы изучаем медицину, особенно анестезиологию, лучший ответ тот, что мы хотим, чтобы врачи и другие профессионалы-медики проводили анестезиологическое пособие на должном уровне. Хотя мы очень изощрены в оценке знаний, дать оценку результатов лечения не так просто. Оценка результата, т.е. оценка практических аспектов анестезиологии, представляет в будущем самую трудную задачу[16,17].

Одна такая оценка показывает важность модели обучения ABA–ACGME и сертификации врачей-анестезиологов. Silber a.c.[29] в своем исследовании на примерно 6000 пациентов, прооперированных на простате и мочевом пузыре в многопрофильном госпитале, показали, что их

восстановление или «избавление» от последствий неблагоприятного воздействия коррелирует с количеством сертифицированных анестезиологов в госпитале.

Анализ результатов также становится частью обучающего процесса для анестезиолога.[30] Пример такого подхода описан в учебной установке, которая применяется для повышения качества в промышленности[30]. Этот подход появляется в послеучебной практике как форме непрерывного медицинского образования.[31] Мы чаще видим этот подход, поскольку экономика здравоохранения помогает изменить структуру нашей клинической практики.

Кто учит? – Учителя

Анестезиологию преподают врачи-анестезиологи, эксперты в этой области, а также эксперты других, родственных дисциплин, например, фармакологи, физиологи, инженеры-биомедики, педиатры и нейрохирурги. В 2006 г. в медицинских учебных заведениях США насчитывалось 5836 преподавателей анестезиологии (Табл. 8-1B).[31] Анестезиологи составляют 5,6% клинических преподавателей и 4,7% преподавателей всех американских медицинских учебных заведений (Табл. 8-1B).[32] 5836 преподавателей анестезии в медицинских учебных заведениях несли ответственность за обучение части или всех 69028 студентов-медиков, 4970 выпускников резидентуры по анестезиологии по аккредитованным учебным программам, 360 выпускников, обучавшихся по узким анестезиологическим специальностям, и многих из 104879 врачей-резидентов других специальностей (см. Табл. 8-1 A-B).[12,32]

Клиническая работа, обучение, исследовательская и административная работа – таковы основные обязанности, принятые на себя преподавателями. Для преподавателей анестезии клиническая работа является главной по само собой разумеющимся причинам. Другим обязанностям уделяется внимание по мере того, как позволят время и возможности. По этой причине обучение часто относится к наименее приоритетным занятиям, не всегда адекватно признанным в развитии карьеры. Часто на младших преподавателей возлагается бóльшая часть учебной нагрузки. Такое распределение нагрузки не должно рассматриваться как правильное среди младших и старших преподавателей.[33] Для младших преподавателей в тот период их карьеры, когда не хватает опыта, учебная нагрузка очень тяжела.[33] С другой стороны, старшие преподаватели ответственны за ведомственные и институтские дела, состояние специальности, что ограничивает их доступность для обучения, хотя они имеют огромный опыт и могут научить многому.[33] Крайний вариант этого раздвоения – ожидание, что более опытные резиденты в больницах будут обучать новичков и студентов-медиков. Возможно, учительская роль для больничного персонала будет лучшим образом совершенствоваться, делая резидентов начинающими учителями, которые получают не только общее медицинское и специальное анестезиологическое образование, но и обучаются процессу образования.

Очень мало существует специальной информации относительно дипломов преподавателей или достоинств анестезиологов, в отличие от других врачебных групп.[34,35] Эти соображения можно использовать, чтобы сделать вывод о том, что характеризует или должно характеризовать преподавателя анестезиологии. Учителя-врачи вообще не обучаются преподаванию.[34] У них нет формальной подготовки по психологии или методологии образования.[34] Врачи, которые учат, не используют доступные способы обучения.[34] Встречаясь с новым или трудным учебным заданием, врач-преподаватель редко обращается к литературе, не консультируется с преподавателями-экспертами, как они могут проконсультироваться у кардиолога, например, когда лечат больного с тяжелым расстройством ритма.[34] Преподаватели-врачи по большей части подражают своим учителям, у которых тоже была слабая или не было вообще подготовки по обучению.[34] Выглядит как курьез, например, что в то время как мы не доверим резиденту по общей хирургии без специального обучения выполнить сложную нейрохирургическую операцию и достичь хорошего результата для больного, мы вверяем подготовку по анестезиологии преподавателю, у которого слабая подготовка по образованию, с надеждой достичь хорошего результата в обучении.

Табл. 8-3 Характерные черты успешных клинических преподавателей

Полная учебная эффективность зависит от	1. Распределения времени для обучения. 2. Создания для обучения учебной атмосферы доверия и интереса. 3. Демонстрации клинической убедительности.
Полный образовательный процесс требует	4. Начальной ориентации 5. Заключительной оценки.
Учебный процесс улучшается, когда	6. Учащиеся способны провести презентацию истории. 7. Преподаватели руководят презентацией. 8. Дидактические сессии используются для уточнения клинического материала. 9. Обучение у постели больного позволяет студентам научиться взаимоотношению врача и больного. 10. Преподаватели и студенты обсуждают психосоциальные проблемы.
Эффективность обучения сохраняется, если	11. Внимание уделяется передаче ответственности за обучение

Адаптировано из Mattern WD, Weinholtz D, Friedman CP: The attending physician as teacher. N Engl J Med 308:1129, 1983

Что характеризует хорошего преподавателя? Успешные клинические преподаватели, способные преуспевать в обучении у постели больного, демонстрируют определенные действия, отмечаемые их студентами и ими самими.[35] Табл. 8-3 представляет схему, которая совершенствуется наблюдательными терапевтами, обучающими резидентов-терапевтов и студентов-медиков. Сходство с действиями анестезиолога, обучающего у постели больного в отделении интенсивной терапии или в операционной, поразительно.

Ответственность за учебный процесс, который могут рассматривать преподаватели анестезиологии, – это как совместить их статус «экспертов-анестезиологов» с их статусом «новичков-преподавателей». Как эксперты преподаватели анестезиологии могут определить учебные цели, основываясь на убеждении, что они знают, в чем нуждаются недавно обученные анестезиологи. Установив цели, преподаватель может направить учебный процесс избранием соответствующих обучающих действий, а затем спланировать тесты, с помощью которых оценить уровень обучения. Как уже было сказано, «авторитарный» преподаватель, эксперт, определяет конечную цель обучения, способы его достижения и требует от учащихся подтвердить эти цели и сроки.

Хотя преподаватели анестезиологии обеспечивают образование этим типом дизайна учебного плана, почти никто не знает, что они используют модель Tyler, никто из них не представляет себе, что могут быть такие же хорошие, если не лучшие альтернативы.[36] Одна из таких альтернатив – система Dewey.[37] Философия образования Dewey возвышает студента до уровня, когда они становятся партнерами со своими учителями. Для студента-анестезиолога, взрослого ученика, описанного выше, такой тип партнерства студент-учитель может иметь очень хороший смысл.

Разницу в этих двух подходах можно увидеть на одном примере. Давайте представим себе учебу/обучение проведения искусственной вентиляции больному в операционной. По концепции Tyler, преподаватель расскажет резиденту, как использовать респиратор. Есть надежда, что резидент запомнит все услышанное и применит на практике. В отличие от этого варианта, при подходе по Dewey, можно создать условия работы на симуляторе, когда резидент может «экспериментировать» с различными ситуациями, которые предположительно могут иметь место в клинике. Симулятором может быть создана гораздо более серьезная обучающая атмосфера, чем может быть представлена в формате лекции, – с одной стороны, реакция преподавателя-анестезиолога на нее, с другой – указания резиденту относительно того, как он «возится» с респиратором. Кроме того, преподаватель, использующий систему Dewey, может выглядеть более притягательным своим поощрением студентов с предшествующим опытом, тогда как резиденты, использовавшие разные типы респираторов во время интернатуры, способны поделиться своим ноу-хау с менее опытными коллегами.

В этой главе дискутируются различные части вопроса «Кто, как, кого учит, с какой целью сейчас и в будущем?» Очевидно, что обособленное изучение отдельных частей вопроса искусственно выделено с учебной целью. Для полного понимания вопроса его части должны быть объединены. Размышление «Кто преподает анестезиологию?» – пример того, как может выглядеть смешение отдельных частей общей картины анестезиологического образования. В сущности, нельзя говорить в рамках дискуссии об учителе в отсутствие студентов и потребностей образования. Это ключевое положение, т.е. значимость знания не только частей образования, но и как они взаимосвязаны, неразрывна для понимания и осуществления анестезиологического образования.

Курс обучения – Чему учить?

Оглавление из любого стандартного учебника анестезиологии дает общее представление того, чему учить в анестезиологии. Подобно схеме всего курса медицинского образования, анестезиология – смесь фундаментальных научных знаний, соединенных с клинической практикой, поскольку они относятся к специфическим патофизиологическим основам болезней человека. Пациенты с этими проблемами встречаются в предоперационной, интраоперационной и постоперационной обстановке, таким образом, изучать надо развитие болезни во времени у разных больных в разнообразной обстановке. Эта структура базовой и клинической науки используется для преподавания анестезиологии всем специалистам-медикам с акцентом на специфику обучаемой группы (например, досконального изучение устройства и клинического использования респираторов необходимо будущим респираторным терапевтам).

План принятого унифицированного содержания существует и согласован с преподавателями-анестезиологами.[38] Основные положения плана представлены в Прил. 2. Некоторые преподаватели затруднятся дать определение содержания преподавания анестезиологии. Анестезиологическое образование, однако, не ограничено только преподаванием содержания.

Три главные области для обучения/изучения всех предметов таковы: познавательная, психомоторная и эмоциональная. Для анестезиологии показано, что познавательная область обучения/изучения хорошо очерчена. В обязанности преподавателя анестезиологии входит при этом более глубокое изучение, чем указано в методических материалах. Преподавание этой дисциплины требует внимания к постоянно усложняющимся познавательным функциям. Как пишет Bloom[39], обучение/изучение в познавательной зоне для любого предмета обсуждения раскрывается следующим образом:

1. Знание – вспоминание.
2. Постижение – понимание.
3. Употребление – использование абстракций.
4. Анализ – расчленение; рассмотрение взаимосвязи частей.
5. Синтез – сложение вместе; создание новой сути.
6. Оценка – определение качества

Знание физиологии легких, безусловно, гораздо более примитивно, чем возможность использовать эти знания в ситуации с больным, который получил множественную травму и находится на респираторе. Преподаватели анестезиологии оказывают большую помощь студентам, разъясняя наиболее сложные аспекты познавательного (когнитивного) обучения.

Общая систематика психомоторных навыков преподавания/изучения для универсального приложения ко всем образовательным ситуациям не существует из-за большой вариабельности дисциплин в этой области. Нет и широко распространенной стандартизированной схемы психомоторных навыков обучения анестезиологии. Существует множество психомоторных навыков, которые должны изучить анестезиологи и другие специалисты в области здравоохранения. Возможно, серьезной проблемой для преподавателей анестезиологии является систематизация фундаментальных и прикладных психомоторных навыков, которые необходимо изучить и преподать. Этот процесс начинает совершаться с вводного курса практических показателей или практических указаний, разработанных в общей медицине и анестезиологии в частности.[40-46]

Эмоциональное преподавание/изучение касается ощущений или эмоций. Систематика эмоционального обучения выражается следующим образом:[47]

1. Получение.
2. Ответ.
3. Оценка.
4. Организация.
5. Важность комплексности.

Хотя мы активно и сознательно учим по познавательным и психомоторным принципам, мы значительно меньше осведомлены об эмоциональном обучении. Однако, несмотря на это, мы обучаем в эмоциональной сфере с использованием созданных нами ролевых игр.

Выше в этой главе был описан пример использования эмоционального обучения. В реальной жизненной ситуации агрессивное, пассивно-агрессивное или пассивное поведение преподавателя анестезиологии во взаимоотношениях с хирургом дает резиденту-анестезиологу длительно-продолжительный урок в эмоциональной сфере обучения.

Размышления по поводу эмоционального обучения приводят к целям такого обучения и позволяют развиваться учебным планам для их достижения. Мы полагаем, что если как анестезиологи и профессионалы здравоохранения мы будем вести себя по отношению к другим должным образом, то будем способны учить профессионализму и психосоциальным навыкам своих студентов.[48]

Другой пример важности эмоционального образования касается нашего отношения к обучающим задачам. Когда наши студенты ощущают наш энтузиазм по отношению к какой-то особой теме, их отношение к ней следует нашему примеру. По аналогии, если мы как учителя негативно относимся к каким-то аспектам образования, мы можем вполне ожидать, что наши подопечные будут поступать схожим образом. Преподаватели должны понимать и принимать, что испытываемые ими эмоции видны, и вести себя нужно соответственно, потому что эмоциональное обучение и изучение происходит все время.

Определение пределов изучения (т.е. чему учить) дает возможность преподавателю продумывать методы оценки его стараний. Для обучения врачей анестезиологии экзаменационный и сертификационный протокол ABA оценивает три сферы обучения. Письменный экзамен проверяет познавательный уровень знаний, хотя, возможно, на самом примитивном уровне. Психомоторное и эмоциональное обучение постоянно оценивается преподавателями резидентуры с помощью учебных программ и подтверждается вручением успешным ученикам «сертификата клинической компетентности».

> *Коллегия (ABA) требует от каждой программы резилентуры рассматривать … в январе и июле оценки клинической компетентности каждого резидента, проработавшего любую часть шестимесячного периода в клинической анестезии по программе резидентуры или ее подразделений… Вход в экзаменационную систему зависит от претендента, имеющего Сертификат Клинической Компетентности в документах Коллегии, свидетельствующий об удовлетворительной клинической компетентности во время заключительного периода клинического обучения анестезии… Коллегия, таким образом, будет препятствовать входу в экзаменационную систему до тех пор, пока это требование не будет удовлетворено.*[4]

Познавательное обучение оценивается при устном экзамене на, возможно, более высоком уровне. Кроме того, во время устного экзамена можно дать оценку эмоциональному обучению, хотя такая оценка дается при несистемном подходе. Цель экзамена ABA – определить, способен ли кандидат (1) использовать знания для развития плана лечения, (2) показать глубину медицинского суждения в принятии решения о лечении/анестезии, (3) продемонстрировать адаптируемость к лечению осложнений и изменению медицинской ситуации, (4) последовательно излагать живым языком анестезиологические проблемы и план анестезиологического пособия.[4]

Методы – Как учить?

Когда советы преподавателей обсуждают образование, одно из первых соображений – как учить. Несмотря на очевидную важность инструкций, ценность их относительно низка, когда речь заходит о полном контексте образования. Прежде чем решить, что лекция – лучший метод для изложения конкретной темы, чем дискуссия на семинаре, или нужны ли слайды, классная доска или компьютерная программа для облегчения подачи темы, необходимо понять потребности студентов, цель занятия и содержание преподаваемого материала.

Слишком часто инструктивная методология, которую довольно просто обсудить, становится центром внимания, в то время как на трудные вопросы образования, такие как, в чем его логическое обоснование, бросают лишь поверхностный взгляд или не рассматривают вообще. После обсуждения фундаментальных вопросов образовательной философии выбор отдельной методики становится решающим. Выбранный конкретный метод обучения объявляется самым подходящим для достижения определенной образовательной цели.

Хороший пример метода, соответствующего учебным целям, – использование симуляционных игр. Например, при освоении сердечно-легочной реанимации на симуляторе остановки сердца студенты исполняют роли реаниматоров с использованием действующего оборудования в реальном масштабе времени. Участвующие в этом студенты, как, впрочем, и другие присутствующие студенты, и преподаватель (или преподаватели), наблюдающие за реанимацией, проверяют и критикуют действия исполнителей, чтобы подчеркнуть правильные мысли, приемы и подходы, демонстрируемые исполнителями, с подсказкой, как это все можно сделать лучше. Цель этой тренировки – научить студентов координировать свои действия во время сердечно-легочной реанимации, объединяя факты и навыки в атмосфере, в которой проявляются реальные положения, несмотря на напряженную обстановку чрезвычайной ситуации, без угрозы здоровью любых пациентов. Лекция, слайд-шоу или даже дискуссия в небольшой группе не достигнут этой цели.

Симуляция становится неотъемлемой обучающей методикой в образовании анестезиологов.[49,50] Заимствованные из авиации, где они являются неотъемлемой частью тренировки и сертификации гражданских и военных пилотов, симуляторы (в нашем варианте – пациентов) совершенствуются и используются для индивидуального обучения в анестезиологии, главным образом, двумя путями: (1) для конкретного распознавания и лечения критических состояний и (2) в общем всестороннем образовании по всем аспектам анестезиологического пособия, включая коллективные варианты действий. Соединяя компьютеризированный манекен с аппаратурой для анестезиологического пособия, симуляция обстановки проектируется так, чтобы как можно точнее имитировать обстановку реальную, т.е. создавая виртуальную реальность. Физиология, фармакология, патофизиология и интенсивная терапия – вот несколько разделов учебных планов, которые можно максимально эффективно изучать с помощью анестезиологических симуляторов, т.е. моделировать реальные клинические сценарии для лечения с нулевым риском для «пациентов» и с отсутствием какого бы то ни было риска для студента (за исключением стресса, вызванного необходимостью работать на симуляторе). Использование этой технологии ограничивается лишь воз-

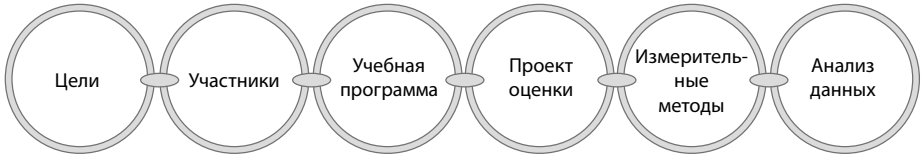


Рис. 8-2 Схематическое представление модели проведения анализа результатов образования. Шесть компонентов соединены в «цепочку», символизируя, что анализ результатов образования крепок, как ее слабейшее звено. Главное в модели, таким образом, содержится в развитии и исполнении плана и процесса образования. Сюда включена формулировка целей образования, понимание участвующих в нем и преподавателей, и студентов и выполнение учебных действий. При наличии установленного образовательного опыта, его результат может быть оценен посредством применения соответствующей оценивающей схемы[56] и использования измерительной техники для получения данных для анализа. Последний шаг в анализе – сравнить результаты и программу целей и учебных действий, чтобы в будущем улучшить желаемые учеником результаты. *(Из Hutchins EB: Unpublished lecture notes: Evaluation Methods in Professional Education. Course ED668, Graduate School of Education. University of Pennsylvania, 1981.)*

можностью преподавателей и студентов создавать «жизнеспособные» сценарии.[49-51] Дополнительные преимущества симуляторов-пациентов включают их использование в обучении всех типов обучающихся (например, студентов-медиков, учащихся сестер-анестезистов, широкого круга смежных специалистов-медиков, стажеров, занимающихся по программам повышения квалификации), а также возможность руководить исследованиями образования и собирать данные по результатам симуляции.[49-51]

Научная оценка симуляционного моделирования проводится, но существуют значительные трудности в определении дизайна исследований.[52,53] Накопленная научно-доказательная база исследований, кроме трудностей планирования исследований и оценки симуляций, зависит от качества исполнения симуляционных задач обучающимися, а также ответа на вопрос, касающийся пользы для больных лечения врачами, обучавшимися на симуляторах.[52,53] В течение ближайших лет пределы обучения на симуляторах и исследования будут, несомненно, экспоненциально расширяться.

Досконально изучение оригинальной обучающей техники уместно после установления связей между вопросами, относящимися к образовательной философии, смыслу обучения и ее методам. В распоряжении преподавателя для эффективного использования в надлежащей ситуации имеются лекции, групповые дискуссии, опросы, решения клинических задач, обучение психомоторным навыкам у постели больного, в операционной или в аудитории, использование дополнительного оборудования – слайдов, классной доски, видео- и аудиозаписей, видеопроекторов, компьютера и обучающих моделей. Эта техника может быть использована эффективно и рационально при изучении и понимании метода.

Эффективное использование опросов происходит, например, тогда, когда преподаватель понимает разницу между открытыми и закрытыми опросами.[54] Закрытые вопросы задаются тогда, когда преподаватель интересуется, помнит ли студент фактический материал. Так как круг ответов на закрытые вопросы ограничен, студенты дают конкретные ответы и имеют ограниченную возможность погружаться в более сложные познавательные сведения (т.е. объясняющие проблему). Открытые вопросы преподаватель использует как обучающую методику, когда желает направить обучающую активность к прикладным знаниям, новым проблемам или анализу информации по концептуальным знаниям, а не заниматься «пережевыванием» известных фактов. Существует большая разница в обучающем действии такого вопроса, как «Чем можно объяснить ступор после анестезии у больного, оперированного по поводу травмы головы?» в сравнении с вопросом «Какова симптоматика повышенного внутричерепного давления?».

Урок по развитию психомоторных навыков – другой пример, как понимание образовательной методологии может привести к эффективному обучению. Старый афоризм относительно освоения психомоторных навыков в медицине звучит так: «Один раз увидел, один раз сделал – можешь учить других». Абсурдность этого высказывания высвечивается следующим образом: «Это все равно, что учитель игры на пианино исполнит «Минутный вальс» Шопена, а затем скажет своему начинающему ученику: «А теперь попытайся ты»».[54] Для обучения/изучения психомоторных навыков систематическая методология может быть полезнее, чем метод проб и ошибок.[54]

1. Анализ и выделение навыка по его отдельным частям и определение того, какие его элементы наиболее трудны в исполнении.
2. Обеспечить студентов моделью по исполнению конкретного навыка, который они предполагают выполнить от начала до конца.
3. Создать студентам условия для выполнения ожидаемого действия.
4. Обеспечить адекватный контроль и оценку окончательного исполнения.

Преподавателям анестезиологии необходимо продумать протокол, который они используют для обучения, например, катетеризации легочной артерии через внутреннюю яремную вену, оценить, могут ли они надеяться, что их студенты выполняют (изучают) тот тип плана, что им точно нарисован, или скорее «учатся в процессе практики» на шее каждого последующего пациента. Метод «учишься, практикуя» может быть стрессовым и для пациента, и для практиканта.[55]

Заключительный пример ответа на вопрос, как учить, пришел из обзора эффективности использования аудиовизуальных средств. Хотя верно, что «картина достойна тысячи слов», преподаватель анестезиологии должен быть уверен, что это изображение и есть «текст», который преподаватель хочет, чтобы студенты прочитали и поглотили. Слайды, например, концентрируют внимание зрителя на идее или идеях, которые лектор хочет развить несколькими способами. По определению, вся лекция не может быть отражена на слайдах. Только несколько важных разделов презентации передаются слайдами, и этим пунктам придается особое значение несколькими специфическими путями визуальным образом или образами, которые добавляются к вербальной презентации. Слайды – это не устройство «Телепромптер», хотя часто используются подобным образом.

Еще важнее понять специфичность форматирования слайдов так, чтобы изображение, созданное на 35-*мм* пленке или на компьютерной программе PowerPoint, можно было хорошо разглядеть, если проецировать его на 12-футовый (3,6 *м*) экран в зале на 800 мест. Если формат не продуман, слайд не виден и, несомненно,

снижает, а не повышает качество лекции. И последнее: даже прекрасно созданный слайд будет бесполезен, если никто, включая самого лектора, не знает, как устранить неисправность в неработающем компьютере или проекторе. Несомненно, тысячи часов, посвященных созданию слайдов для лекций по анестезиологии, помогают преподавателям ответственно подходить к вопросу о подготовке лекции.

Резюме

Какова ответственность анестезиологов в обучении своих коллег и других специалистов в области здравоохранения? Ответ заключается в ответах на многие аспекты следующего вопроса:

Кто, как, кого, чему и с какой целью будет учить сейчас и в будущем?

Для многих, возможно, этот тип обзора образования – «мягкий» материал, которому недостает «твердых» исследовательских данных, чтобы доказать свою достоверность. Возможно, в этом есть какая-то часть правды. Возможно, по ее внутренней (т.е. психосоциальной) сути наука об образовании имеет свои границы. С другой стороны, достаточное количество экспериментальных исследований образования не может быть проведено. Модель проведения таких исследований для ответа на предыдущий вопрос можно рассмотреть, исходя из анализа результатов образования (Рис. 8-2). Хотя образовательное окружение не блещет чистотой контролируемой лабораторной обстановки, приемлемый квази-экспериментальный дизайн этого натуралистического исследования существует.[56]

Какова тогда ответственность анестезиолога в обучении? Она двойная: понять все аспекты образования, а затем изучить с научной точки зрения результаты образования так, чтобы будущие студенты анестезиологии эффективнее учились и были лучше подготовлены как эксперты в своей специальности.

Благодарность

Я хочу поблагодарить доктора George E. Miller за понимание Сократа.

Рекомендуемая литература

Barrows HS: Simulated (Standardized) Patients and Other Human Simulations. Chapel Hill, NC, Health Sciences Consortium, 1987.

Bunker JP (ed): Education in Anesthesiology. New York, Columbia University Press, 1967.

Dick W, Reiser RA: Planning Effective Instruction. Englewood Cliffs, NJ, Prentice–Hall, 1989.

Epstein J (ed): Masters: Portraits of Great Teachers. New York, Basic Books, 1981.

Gagné RM, Briggs LJ: Principles of Instructional Design, 2nd ed. New York, Holt, Rinehart & Winston, 1979.

Gawande A: Better: A Surgeon's Notes on Performance. New York, Metropolitan Books, 2007.

Greenberg LW, Jewett LS: Commitment to teaching: Myth or reality? South Med J 76:910, 1983.

Greene NM: Anesthesiology and the University. Philadelphia, JB Lippincott, 1975.

Groopman J: How Doctors Think. New York, Houghton Mifflin, 2007.

Jason H, Westberg J: Instructional Decision–Making Self–Study Modules for Teachers in the Health Professions (Preview Package). Miami, National Center for Faculty Development, University of Miami School of Medicine, 1980.

Joyce B, Weil M: Models of Teaching. Englewood Cliffs, NJ, Prentice–Hall, 1980.

Knowles MS: Andragogy in Action. San Francisco, Jossey–Bass, 1984.

Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS (Committee on Quality of Health Care in America—Institute of Medicine) (eds): To Err Is Human. Building a Safer Health System. Washington, DC, National Academy Press, 2000.

Lear E (ed): Virtual reality in patient simulators. Am Soc Anesthesiol Newsl 61:October, 1997.

Lyman RA: Disaster in pedagogy. N Engl J Med 257:504, 1957.

McGaghie WC, Frey JJ (eds): Handbook for the Academic Physician. New York, Springer–Verlag, 1986.

McGuire CH, Foley RP, Gorr A, et al: Handbook of Health Professions Education. San Francisco, Jossey–Bass, 1983.

McKeachie WJ: Teaching Tips: A Guidebook for the Beginning College Teacher, 7th ed. Lexington, MA, DC Heath, 1978.

Miller GE: Adventure in pedagogy. JAMA 162:1448, 1956.

Miller GE (ed): Teaching and Learning in Medical School. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1961.

Miller GE: Educating Medical Teachers. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1980.

Popham WJ, Baker EL: Establishing Instructional Goals. Planning an Instructional Sequence. Englewood Cliffs, NJ, Prentice–Hall, 1970.

Rosenthal MH, Hughes FP: A History of the American Board of Anesthesiology 1938-2003. Raleigh, NC, The American Board of Anesthesiology, 2005.

Schwenk TL, Whitman NA: Residents As Teachers: A Guide to Educational Practice. Salt Lake City, University of Utah, 1984.

Schwenk TL, Whitman NA: The Physician As Teacher. Baltimore, Williams & Wilkins, 1987.

Segall AJ, Vanderschmidt H, Burglass R, et al: Systemic Course Design for the Health Fields. New York, John Wiley & Sons, 1975.

Whitman NA: There Is No Gene for Good Teaching: A Handbook on Lecturing for Medical Teachers. Salt Lake City, University of Utah, 1982.

Whitman NA, Schwenk TL: A Handbook for Group Discussion Leaders: Alternative to Lecturing Medical Students to Death. Salt Lake City, University of Utah, 1983.

Whitman NA, Schwenk TL: Preceptors As Teachers: A Guide to Clinical Teaching. Salt Lake City, University of Utah, 1984.

Литература

1 Schwartz AJ, Ellison N, Ominsky AJ, et al: Advanced CPR: Student, teacher, administrator, researcher. Anesth Analg 61:629, 1982.

2. Department of Labor: Dictionary of Occupational Titles, 4th ed, Rev 1991. Available at http://www.oalj.dol.gov/PUBLIC/DOT/REFERENCES/DOT01B.HTM U.S. Accessed Nov 18, 2007.

3. Knowles M: The Adult Learner: A Neglected Species. Houston, Gulf Publishing, 1978.

4. Booklet of Information. The American Board of Anesthesiology, Raleigh, NC, March 2007.

5. 2007 Reference Handbook and Certificate Statistics. Evanston, IL, American Board of Medical Specialties, 2007.

6. 2007 Annual Review. Evanston, IL, American Board of Medical Specialties, 2007.

7. ACGME Institutional Review: Available at http://www.acgme.org/acWebsite/navPages/nav_IRC.asp. Accessed Nov 5, 2007.

8. ACGME Anesthesiology Program Requirements: Available at http://www.acgme.org/acWebsite/RRC_040/040_prIndex.asp. Accessed Nov 5, 2007.

9. Rockoff MA, Hall SC: Subspecialty training in pediatric anesthesiology: What does it mean? Anesth Analg 85:1185, 1997.

10. Donini–Lenhoff F (ed): Health Professions Career and Education Directory 2007-2008, 35th ed. Chicago, American Medical Association, 2007.

11. Donini–Lenhoff F (ed): Health Professions Education Data Book 2007-2008. Chicago, American Medical Association, 2007.

12. Brotherton SE, Etzel SI: Graduate Medical Education, 2006-2007. JAMA 298:1081, 2007.

13. Warner MA: Residency Review Committee for Anesthesiology. ASA Newsl 71:26, 2007.

14. Schubert A: National Resident Matching Program Results for 2007: Recruitment maintains all-time high for specialty of anesthesiology. Am Soc Anesthesiol Newsl 71:17, 2007.

15. 2007 Anesthesiology Resident Class Sizes and Graduation Rates: Available at http://www.asahq.org/Newsletters/2007/12-07/schubert1207.html. Accessed Dec 29, 2007.
16. Martini CJM: Evaluating the competence of health professionals. JAMA 260:1057, 1988.
17. Langsley DG: Medical competence and performance assessment: A new era. JAMA 266:977, 1991.
18. Singer I (ed): Physician Competence: Whose Responsibility? Conference Proceedings. Chicago, American Medical Association, 1989.
19. American Board of Medical Specialties: Who we are and what we do. Available at http://www.abms.org/About_ABMS/who_we_are.aspx. Accessed Nov 26, 2007.
20. Epstein RM: The American Board of Anesthesiology: Thoughts on the occasion of its fiftieth anniversary. J Clin Anesth 2:3, 1990.
21. American Board of Anesthesiology: Continued demonstration of qualifications for board-certified anesthesiologists. Anesthesiology 73:770, 1990.
22. Glass DD: Time-limited certification: American Board of Anesthesiology. Anesthesiology 83:413, 1995.
23. Clark AJM: Continuing medical education is as important as patient care [editorial]. Can J Anaesth 39:637, 1992.
24. CMA Policy Summary: Maintenance of competence. Can Med Assoc J 46:264A, 1992.
25. American Board of Anesthesiology: Maintenance of Certification in Anesthesiology. Available at http://www.theaba.org/anesthesiology-maintenance.shtml#components. Accessed Dec 25, 2007.
26. Accreditation Council for Graduate Medical Education: Outcome Project. Available at http://www.acgme.org/Outcome/. Accessed Dec 26, 2007.
27. Accreditation Council for Graduate Medical Education: Common Program Requirements: General Competencies. Available at http://www.acgme.org/outcome/comp/GeneralCompetenciesStandards21307.pdf. Accessed Dec 24, 2007.
28. Schwartz AJ: Innovation in medical education: The Accreditation Council for Graduate Medical Outcome Project. Curr Opin Anaesthesiol 15:659, 2002.
29. Silber JH, Williams SV, Krakauer H, et al: Hospital and patient characteristics associated with death after surgery. Med Care 30:615, 1992.
30. Dubin SA, Jense HG, Yodlowski E, et al: Continuous quality improvement in an anesthesia residency training program. Int Anesthesiol Clin 30:29, 1992.
31. Schisler JQ: Implementing continuous, quality improvement: A private practice's experience. Int Anesthesiol Clin 30:45, 1992
32. Barzansky B, Etzel SI: Medical Schools in the United States 2006-2007. JAMA 298:1071, 2007.
33. Ratzan RM: On teachers. N Engl J Med 306:1420, 1982.
34. Jason H, Westberg J: Teachers and Teaching in U.S. Medical Schools. East Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1982.
35. Mattern WD, Weinholtz D, Friedman CP: The attending physician as teacher. N Engl J Med 308:1129, 1983.
36. Tyler RW: Basic Principles of Curriculum and Instruction. Chicago, University of Chicago Press, 1949.
37. Dewey J: Democracy and Education. New York, Macmillan, 1916.
38. American Board of Anesthesiology, American Society of Anesthesiologists: Content Outline. Joint Council on In–Training Examinations. American Board
of Anesthesiology Examination Part I. Revised–September 2006. Available at http://www.asahq.org/publicationsAndServices/ContentOutlineREV2006.pdf. Accessed Dec 3, 2007.
39. Bloom BS (ed): Taxonomy of Educational Objectives. Handbook I: Cognitive Domain. New York, David McKay, 1956.
40. Woolf SH: Practice guidelines: A new reality in medicine. I. Recent developments. Arch Intern Med 150:1811, 1990.
41. Woolf SH: Practice guidelines: A new reality in medicine. II. Methods of developing guidelines. Arch Intern Med 152:946, 1992.
42. Arens JF: A practice parameters overview [editorial]. Anesthesiology 78:229, 1993.
43. American Society of Anesthesiologists Task Force on Pulmonary Artery Catheterization: Practice guidelines for pulmonary artery catheterization. Anesthesiology 78:380, 1993.
44. American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway: Practice guidelines for management of the difficult airway. Anesthesiology 78:597, 1993.
45. American Society of Anesthesiologists Task Force on Pain Management: Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. Anesthesiology 82:1071, 1995.
46. American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy: Practice guidelines for blood component therapy. Anesthesiology 84:732, 1996.
47. Krathwohl DR, Bloom BS, Masia BB: Taxonomy of Educational Objectives. Handbook. II: Affective Domain. New York, David McKay, 1964.
48. Schwartz AJ, Blank LL, Horrow JC, et al: Are anesthesiology residents educated to be professionals? Anesthesiology 87:A950, 1997.
49. Good ML, Gravenstein JS: Training for safety in an anesthesia simulator. Semin Anesth 12:235, 1993.
50. Latif R, Loyd GE, Henson L: Anesthesiology and medical simulation: Past, present and future. AUA Newsletter, Winter 2007. Available at http://www.auahq.org/Winter2007.pdf. Accessed Dec 25, 2007.
51. Euliano T, Good ML: Simulator training in anesthesia growing rapidly. J Clin Monit 13:53, 1997.
52. Murray DJ, Boulet JR, Avidan M, et al: Performance of residents and anesthesiologists in a simulation-based skill assessment. Anesthesiology 107:705, 2007.
53. Weinger MB: Experience ≠ expertise. Can simulation be used to tell the difference? Anesthesiology 107:691, 2007.
54. Foley RP, Smilansky J: Teaching Techniques. A Handbook for Health Professionals. New York, McGraw–Hill, 1980.
55. Gawande A: Complications: A Surgeon's Notes on an Imperfect Science. New York, Metropolitan Books, 2002.
56. Campbell DT, Stanley JC: Experimental and Quasi-experimental Designs for Research. Boston, Houghton Mifflin, 1963.

Приложение 1

Общие требования программы: общие компетенции (сокращенно), одобренные Аккредитационным Советом по Постдипломному Медицинскому Образованию 13 февраля 2007 г.

Программа должна включать в учебный план следующие компетенции Аккредитационного Совета по постдипломному медицинскому образованию (ACGME):

- **Лечение больных**
  Резиденты должны уметь лечить больных, т.е. сострадательно, должным образом и эффективно устранять проблемы со здоровьем пациентов и укреплять их здоровье.
- **Медицинские знания**
  Резиденты должны продемонстрировать признанные и развивающиеся знания биомедицинских, клинических, эпидемиологических, социологических разделов науки, а также уметь применять их в лечебной работе.
- **Основы практических знаний и их усовершенствование**
  Резиденты должны продемонстрировать способность обследовать и оценить тяжесть состояния пациентов, за которыми они осуществляют уход, усваивать и оценивать научные данные, постоянно совершенствовать лечение больных на основании постоянной самооценки и непрерывной учебы. От резидентов ожидают совершенствования мастерства и развития традиций, чтобы они могли достичь следующих целей:

  Осознавать достоинства, недостатки и границы собственных знаний и экспертизы.

  Ставить цели по учебе и совершенствованию.

  Намечать и исполнять учебные планы.

  Систематически анализировать работу, используя методы усовершенствования, и менять свою практику с целью ее улучшения.

  Добиваться ежедневной оценки своей деятельности.

Определять место, оценивать и усваивать данные научных исследований, относящихся к проблемам здоровья их пациентов.

Использовать информационные технологии для оптимизации учебы.

Участвовать в обучении пациентов, их семей, студентов, резидентов и других специалистов в области здравоохранения.

- **Навыки межличностных отношений**

Резиденты должны продемонстрировать навыки межличностных отношений, что должно проявиться в эффективном обмене информацией и сотрудничестве с пациентами, их семьями и коллегами. От резидентов ожидают

Эффективного общения с пациентами, их семьями, общественностью через широкую сеть социоэкономических и культурных источников.

Эффективного общения с врачами, другими специалистами и органами системы здравоохранения.

Эффективной работы в качестве члена или руководителя организации или другой профессиональной группы.

Действия в качестве консультанта других врачей и прочих медицинских работников.

Четкого, своевременного и исчерпывающего ведения медицинской документации.

- **Профессионализм**

Резиденты должны продемонстрировать приверженность долгу в выполнении профессиональных обязанностей и верность этическим принципам. От резидентов ожидают проявления

Сочувствия, честности и уважения других.

Постановки интересов и нужд больного выше собственных.

Уважения независимости частной жизни больного.

Ответственности перед больным, обществом и своей профессией.

Щепетильности и ответственности в отношении к различным группам пациентов, включая, но не ограничиваясь, гендерными и возрастными отличиями, а также различиями по, культуре, расе, религии, состоянию трудоспособности и сексуальной ориентации.

- **Основная практика**

Резиденты должны продемонстрировать осведомленность и оперативность проводимого лечения в контексте общей системы здравоохранения, а также эффективно использовать ресурсы других систем, чтобы обеспечить оптимальное лечение. От резидентов ожидают:

Эффективной работы в различных разделах здравоохранения, в том числе и относящихся к их клинической специальности;

Координации лечения больных применительно к своей специальности;

Анализа стоимости и риска-пользы методов лечения больных;

Защиты качественного и оптимального лечения больных;

Работы в межпрофессиональных коллективах врачей, чтобы повысить безопасность пациентов и качество их лечения;

Участия в идентификации системных ошибок и реализации возможных системных решений.

Доступно в http://www.acgme.org/outcome/comp/GeneralCompetenciesStandards21307.pdf

Приложение 2

Сокращенная программа экзамена по специальности

I. Базовые науки
- А. Анатомия
  1. Топографическая анатомия как наука об ориентирах.
  2. Радиологическая анатомия.
- Б. Физика, мониторинг и аппаратура для анестезии
  1. Механика.
  2. Скорость потока.
  3. Свойства жидкостей, газов и паров.
  4. Газовые законы.
  5. Испарители.
  6. Поглощение и распределение ингаляционных препаратов.
  7. Физика наркозных аппаратов/дыхательных систем.
  8. Методы мониторинга.
  9. Инструментарий.
  10. Респираторы.
  11. Особенности систем тревоги и безопасности.
  12. Дефибрилляторы.
  13. Водители ритма.
  14. Опасность взрывов, пожара и поражения электрическим током; основы электроники.
  15. Аппаратура для введения лекарственных препаратов.
- В. Математика.
  1. Простейшая математика.
  2. Статистика.
  3. Компьютерные знания.
- Г. Фармакология.
  1. Общие концепции.
  2. Анестетики ингаляционные.
  3. Анестетики внутривенные.
  4. Анестетики местные.
  5. Мышечные релаксанты.

II. Клинические науки.
- А. Анестезиологическое пособие – методы и техника.
  1. Оценка состояния больных и предоперационная подготовка.
  2. Регионарная анестезия.
  3. Общая анестезия.
  4. Контроль глубины анестезии и седация.
  5. Инфузионная терапия во время анестезии.
  6. Осложнения (этиология, профилактика, лечение).

7. Специальные методики.
8. Послеоперационный период.

III. Базисные и клинические науки по органам и системам (Секционный план может включать физиологию, анатомию, биохимию, фармакологию и клинические науки).
А. Система дыхания.
Б. Сердечно-сосудистая система.
В. Центральная и периферическая нервная система.
Г. Желудочно-кишечный тракт/печень.
Д. Почки/мочевыводящая система.
Е. Эндокринная система/метаболизм.
Е. Гематология.
Ж. Нервномышечная система.

IV. Клинические узкие специальности.
А. Боль и хронические болевые синдромы.
Б. Детская анестезия.
В. Анестезия в акушерстве.
Г. Анестезия в оториноларингологии.
Д. Анестезия в пластической хирургии.
Е. Анестезия в лапароскопической хирургии.
Е. Анестезия в офтальмологии.
Ж. Анестезия в ортопедии.
З. Травма, ожоги, массовая травма, биологическая война.
И. Анестезия в амбулаторной хирургии.
К. Анестезия в гериатрии.
Л. Интенсивная терапия.

V. Специальные проблемы в анестезиологии.
А. Электрошоковая терапия.
Б. Донорство органов.
В. Радиологические процедуры.
Г. Инвалидность и недееспособность врачей.
Д. Этика, практическое руководство и судебно-медицинские исходы.

Адаптировано из American Board of Anesthesiology, American Society of Anesthesiologists Joint Council on In–Training Examinations: American Board of Anesthesiology Examination Part I. Revised—September 2006[38]

Gail A. Van Norman и Stanley H. Rosenbaum
Перевод М.В. Кирьяновой
Редактор перевода К.М. Лебединский

9 Этические аспекты анестезиологической помощи

Ключевые моменты

1. Анестезиологи имеют этические обязательства стимулировать способность пациентов принимать медицинские решения, а также обязательство уважать эти решения.
2. Дееспособные пациенты имеют право отказаться от медицинских методов лечения или тестов, даже если это «плохое» решение. Принуждение и ограничение дееспособных пациентов неэтично.
3. Дети должны быть вовлечены в процесс принятия решений до той степени, которую позволяют их способности, и их желания в большинстве случаев должны уважаться.
4. Предварительные указания и решения, принимаемые опекуном, юридически обязательны.
5. Ранее сделанные распоряжения пациента об отказе от реанимации требуют пересмотра перед анестезией и операцией и не могут автоматически временно отменяться.
6. Прекращение или приостановка искусственного поддержания жизненных функций у неизлечимо больных требуют специальной подготовки и опыта.
7. Анестезиологи играют ключевую роль в лечении доноров органов как при установленной смерти мозга, так и при необратимой остановке сердца, и должны быть знакомы с соответствующими медицинскими, правовыми и этическими вопросами.
8. Исследования на людях и животных привносят особые обязательства, чтобы защитить их объекты от негуманного лечения. Всякий раз, когда это возможно, следует искать альтернативы исследованиям на людях и животных.
9. Финансируемые государством мероприятия, такие как казни, (1) не являются медицинской практикой, (2) подрывают медицинскую профессию и (3) ставят врача на сомнительную моральную почву.
10. Хотя врачи имеют право отказываться от тех ситуаций, в которых лечение пациента приводит к моральным конфликтам личности, это право ограничено, и профессионально принятые нормы и обязательства обычно преобладают (например, прочно установившиеся стандарты, такие как информированное согласие).

История этики в медицине и этическая теория

Медицина – почетная профессия с кодексом и определенными правилами поведения. В наши дни практикующие врачи имеют огромные возможности, общепризнанную социальную роль и мощные финансовые взаимодействия, которые затрагивают жизнь почти каждого. В связи с давними и тщательно разработанными правилами и практикой мы изучаем этические основы практики в медицине и ее последствия для анестезиологов.

Этическая теория

Этика добродетели, утилитаризм и этика по долгу службы

Классический стиль медицинской практики, названный «патернализмом», является производным от «добродетели на основе этики». С этой точки зрения, врач – искренне добродетельный человек с присущими ему качествами компетентности, честности, конфиденциальности и альтруизма, который обычно знает и делает то, что правильно для пациента. Пациент, который не разбирается в медицине, должен доверять врачу решение о том, что лучше для него. Наше общество и правовая система изменились полностью с поры расцвета патернализма, но некоторые пациенты и врачи по-прежнему видят этот стиль желаемым компонентом медицины.

В утилитарной этике действия считаются правильными или неправильными по балансу их хороших и плохих последствий. «Правильное» действие несет наибольшую пользу, основанную на перспективе того, что дает одинаковый вес интересам всех затрагиваемых сторон. Хотя утилитарная теория убедительна (кто бы ни хотел принести наибольшую пользу и минимизировать зло?), она уступает в определении того, какие выгоды являются наиболее важными. «Хорошее» – это то, чего хотят все разумные люди, или «хорошее» определяется отдельным пациентом? Что, если единственный путь максимизировать «хорошее» – совершить совершенно аморальный поступок? Предположим, например, что единственный путь выиграть войну – это систематически пытать детей?

Утилитарная теория может быть наиболее выгодна, когда занимаются анализом всеобщей политики, в приня-

тии решений, касающихся нормирования ресурсов, и при попытке разрешить конфликт этических обязательств.

Предпосылка этики, основанной на кантианстве (также называется «деонтологической теорией»), заключается в том, что существуют другие особенности действий, отличные от их последствий, которые делают их правильными или неправильными. Намерения важнее, чем результат. Кроме того, ни один человек не должен использовать другого исключительно как средство для достижения цели, потому что каждый человек – цель, в пользу которой мы должны действовать. Каждый человек представляет уникальную ценность и не должен быть использован для достижения целей другими лицами без его личного согласия. Кантианская философия запрещает убийство одного невинного человека, чтобы спасти другого невинного человека.

Деонтологическая и утилитарная теории применяются в различной степени в современной медицинской этике. Индивидуализм и независимость высоко ценятся в западном обществе, и люди склонны обращаться к философии Канта, когда возникают этические вопросы, которые сопоставляют авторитет врача и цели и ценности отдельных пациентов. Когда поставлены на карту всеобщие социальные вопросы, такие как распределение ограниченных медицинских ресурсов, часто используются утилитарные аргументы. Некоторые из самых сложных этических вопросов в медицинской практике возникают, когда права и желания отдельных пациентов входят в конфликт с социальной политикой. Конфликты между деонтологическими и утилитарными принципами распространены в отделениях интенсивной терапии (ОИТ), в условиях сокращения расходов и при уходе за бедными и пожилыми пациентами, медицинское попечение которых финансируется государством. В каждой из этих ситуаций воля отдельного пациента может быть в конфликте с более широкими принципами минимизации затрат, справедливого распределения ограниченных ресурсов и определения, где и как лучше потратить деньги организации здравоохранения.[1]

Американская политическая традиция дает четкое обоснование индивидуальной свободы, отсюда трансформация джефферсоновского «Жизнь, свобода и стремление к счастью» в современные тенденции врачебного благодеяния (*англ.* beneficence) и независимости пациента. Именно на фоне этой политической традиции современная биоэтика отошла от патернализма. В начале XX в. стало насущным понятие независимости пациентов.

Клиническая этика

Информированное согласие

Юридические и моральные распоряжения для информированного согласия основаны на этическом принципе уважения независимости пациента. Под независимостью (*англ.* autonomy) понимают возможность выбрать без контролирующего вмешательства других и без личных ограничений, которые препятствуют важному выбору, такие как недостаточная информация и непонимание.[1] Люди имеют право определять, что с ними будет происходить, до той степени, в которой они способны сделать это. В Соединенных Штатах это право основано на конституционных гарантиях конфиденциальности и невмешательства. В 1914 г. решение суда по делу «Schloendorff против Общества Нью–Йоркской больницы» установило, что право «каждого человека, находясь в зрелом возрасте и здравом уме, определить, что будет происходить с его собственным телом».[2] В 1957 г. понятие «информированного согласия» было впервые использовано в деле «Salgo против попечителей больницы Леланда Стэнфорда», когда было установлено, что врачам недостаточно просто получить согласие; врачи имеют обязанность информировать пациентов о рисках и альтернативах лечения в дополнение к самим манипуляциям и их последствиям.[3]

Уважение независимости пациента требует от врачей уважать решения, принятые дееспособными пациентами, и способствовать независимости путем устранения препятствий для компетентного участия в принятии решений. Такие препятствия простираются от неполной и неточной информации до обратимых медицинских состояний, которые мешают способности пациента понять предоставленную информацию.

Дееспособность или способность

Независимость в принятии медицинских решений не может существовать при отсутствии дееспособности. Так как «дееспособность» (*англ.* competence) – юридический термин, большинство медицинских экспертов предпочитают термин «способность» (*англ.* capacity), чтобы описать необходимые навыки для участия в медицинских решениях.

Ухудшение способности может быть временным или постоянным. Примеры включают в себя некоторые психические заболевания, деменцию, незрелость, беспокойство, боль и эффекты от лекарств. Пожилые люди, страдающие от психического расстройства, и дети особенно уязвимы из-за того, что их участие в принятии медицинских решений неуместно урезано или даже запрещено, поскольку их способность участвовать часто недооценивается. Потеря слуха, дизартрия и выраженная афазия могут создать ложное впечатление о том, что способности снижены. Многие дети принимают медицинские решения, во многом похожие на взрослые, но могут быть ошибочно исключены из этого процесса только в силу своего возраста. Языковые барьеры могут представлять значительные трудности для коммуникации.

Способность относительна и специфична по отношению к конкретной задаче. Пациенты могут быть в состоянии понять и принять решение по медицинским вопросам, будучи не в состоянии позаботиться о себе другими способами.

Как предубеждение, так и патернализм проникают в поведение врача в процессе получения информированного согласия. Сомнения в дееспособности пациента редко возникают до тех пор, пока не появится разница во мнении и ценностях между пациентом и врачом. Пациенты часто направляются на оценку дееспособности, потому что они отказываются от медицинского совета, хотя отказ от лечения сам по себе не является доказательством недееспособности.[4] Врачи часто не соглашаются с решениями пациентов, потому что регулярно приписывают ослабленным и умственно или физически неполноценным пациентам более низкое качество жизни, чем сами эти пациенты. Доктора ошибаются в предпочтениях пациентов относительно терапии для продления жизни в большинстве случаев и недооценивают желания пожилых пациентов в этой терапии с частотой, достигающей 30% случаев.[5] Более того, опросы показывают, что врачи и другие медицинские работники склонны действовать исходя из личных предубеждений в отношении умственно или физически неполноценных и ослабленных пациентов.[6]

Функциональная способность для принятия решения должна быть оценена отдельно от воспринимаемого качества самого решения. Пациенты имеют право принимать «плохие» решения, если они дееспособны и обладают соответствующей информацией. В противном случае врачи могли бы просто подставлять свое собственное суждение на место суждения пациента, и независимость в принятии медицинского решения перестала бы существовать.

Как мы распознаем дееспособность? При оценке пациента перед анестезиологическим обеспечением анестезиолог должен обратить внимание на следующие вопросы: (1) сможет ли пациент сформулировать и представить решение; (2) может ли пациент получить и понять информацию, относящуюся к решению; (3) может ли пациент понять потенциальные последствия решения, включая потенциальные риски и преимущества, даже в упрощенном виде; (4) может ли пациент выразить свое решение и сообщить то важное, что касается медицинской рекомендации, которая ему дается?

Этической обязанностью анестезиолога является лечение обратимых состояний, которые влияют на процесс принятия решения. Плановая операция может быть отложена до тех пор, пока не произойдет консультация экспертов для определения умственных способностей или лечение обратимого состояния. Если операция срочная или пациент страдает необратимым состоянием, анестезиологи могут положиться на принимающего решение опекуна или действовать в интересах пациента на свое усмотрение.

Раскрытие информации

Процесс получения информированного согласия требует честного раскрытия медицинской информации пациенту. Суды США в настоящее время опираются на два стандарта раскрытия информации: «стандарт разумного человека» и «субъективный стандарт». Третий, «профессиональный стандарт», по которому врач обязан раскрывать только то, что раскрыли бы другие врачи той же специальности, был предметом введения в заблуждение и манипулирования, и сегодня более не признается. По стандарту «разумного человека» врач должен раскрыть любую информацию, которую теоретический «разумный человек» захотел бы знать. Данный стандарт не требует исчерпывающего перечисления фактов и признает, что не вся информация, относящаяся к процедуре, является необходимой для принятия решения о том, подвергаться ли ей. «Субъективный стандарт» признает, что некоторые пациенты могут иметь особые потребности в конкретной информации, и, когда эта потребность очевидна или была доведена до сведения врача, информация должна быть раскрыта. Например, концертный скрипач может иметь особую необходимость узнать о потенциальном риске повреждения нерва при подмышечной блокаде. В целом, правовые и этические стандарты сейчас требуют, чтобы (1) врач тщательно обсудил терапию и возможные альтернативы, включая отсутствие лечения, и (2) раскрыл распространенные риски (потому что они случаются с большей вероятностью) и серьезные риски (потому что последствия будут тяжелыми).

Иногда ссылаются на доктрину «терапевтической привилегии»*, чтобы избежать обсуждения рисков, объясняя это тем, что стресс во время этого может нанести вред пациенту психологически или физически. Исследования стресса пациента во время процесса получения информированного согласия не подтверждают эту концепцию.[7] Терапевтическая привилегия, возможно, применяется во многих случаях потому, что врач испытывает неудобство при раскрытии информации или хочет сократить обсуждение. Несмотря на то, что этично воздержаться или уменьшить обсуждения риска по просьбе пациента, в целом решить в одностороннем порядке так поступить для врача неэтично.

Взаимоотношения между врачом и пациентом по своей сути неравные из-за знаний и авторитета врача и зависимости пациента от них для лечения. Врачи несут этические обязательства избегать использования своего влияния с целью достижения собственных целей. Хотя допустимо предлагать рациональную основу для медицинского выбора, в основном, неэтично принуждать и манипулировать пациентами в процессе принятия решений, показывая реальные или предполагаемые угрозы, или опуская или искажая ключевую информацию.

Правовые последствия информированного согласия

Процесс получения информированного согласия не освобождает от юридической ответственности в случае неблагоприятных событий. Цитируемые примеры некорректного получения информированного согласия являются, однако, доказательством утраты врачом качества медицинской помощи. База данных о закрытых претензиях (*англ.* closed claims database) Американского общества анестезиологов (ASA) показывает, что отсутствие информированного согласия упоминается примерно в 1% исков и что случаи неадекватного документирования информированного согласия связаны с большими выплатами ущерба.[8] Исследования постоянно показывают, что риск подачи иска о халатности непосредственно связан с восприятием пациентами их отношений с врачом.[9] Процесс получения информированного согласия предоставляет анестезиологу один из немногих шансов установить эти, хотя и краткие, отношения, и его медико-юридическая значимость не должна недооцениваться.

Информированный отказ

Информированное согласие является бессмысленным, если пациент не может также отказаться от медицинского лечения, потому что в таком случае процесс получения согласия – просто выражение принятия пациентом воли врача. Примеры информированного отказа в анестезиологии включают просьбы прекратить или приостановить поддержание жизнеобеспечения в ОИТ; отказ от реанимационных мероприятий (DNAR, *англ.* do-not-attempt-resuscitation) в операционной; случаи, когда пациент имеет возражения против определенных видов лечения, как, например, свидетели Иеговы, которые отказываются от гемотрансфузий; и случаи, когда пациент отказывается от предоперационных обследований, например, на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) или на беременность.

Информированный отказ, как и информированное согласие, включает схожие вопросы и требования. Когда пациенты отказываются от медицинского лечения или настаивают на том, что врач считает недостаточным лечением, раскрытие рисков и преимуществ становится еще более важным, потому что эти решения могут отклониться от вариантов, которые уже широко приняты и для которых риски считаются минимальными. Легче оправдать согласие с необычными предпочтениями хорошо информирован-

* Англ. therapeutic privilege; известна также как therapeutic exception, простительность для врача отказа от раскрытия пациенту информации, которая может психологически его травмировать *(Прим. гл. ред. пер.)*

ного пациента, чем подвергать плохо информированного пациента необщепринятому лечению.

Несмотря на полную информацию, пациенты иногда могут просить или требовать лечения, которое является неразумным либо потому, что неблагоприятно повлияет на выполнение операции, либо потому, что будет связано с неоправданно высоким риском. Когда пациент требует метода, который неуместен или вне области разумной практики, у анестезиолога нет этического обязательства проводить это лечение. Ни один врач не может быть принужден пациентом практиковать халатно.

Специальные вопросы информированного согласия и информированного отказа

Пациенты-свидетели Иеговы

Классический пример пациента, который отказывается от терапии в анестезиологической практике, – это свидетели Иеговы, многие из которых верят, что принятие переливания крови нарушает библейское предписание (также см. Гл. 5 и 6). Учение свидетелей Иеговы подверглось изменению с течением времени, что привело к несогласованности в религиозной практике в отношении того, могут ли какие-либо компоненты крови быть приемлемы. Люди интерпретируют религиозные учения в свете своих собственных духовных убеждений, и не все верующие придерживаются одних и тех же принципов с одинаковым рвением. Учения церкви, подобно медицинской практике, развиваются с течением времени, и практика, которая была допустима в одно время, может стать неприемлемой годы спустя. Анестезиологи и хирурги ссылаются на индивидуальные и относящиеся к учению противоречия в оправдание игнорирования желаний пациентов-свидетелей Иеговы, но поступать так не более логично, чем предполагать, что каждый пациент-гипертоник нуждается в идентичном лечении или хорошо на него ответит или что оптимальное лечение не будет меняться со временем.[10] Более того, это право любого пациента – отказаться от трансфузионной терапии, независимо от того, является ли это желание основанным на религиозном предпочтении. Такие отказы становятся все более распространенными не у пациентов-свидетелей Иеговы, потому что гемотрансфузия была связана со случаями синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) в 1980-х гг. и пациенты стали подвергать сомнению ценность и необходимость трансфузионной терапии в свете ее рисков.

Поскольку убеждения в отношении того, какая кровезамещающая терапия приемлема, различаются, важно провести полное и подробное обсуждение возможных методов лечения с пациентом-свидетелем Иеговы до операции, и результат должен быть документально оформлен в карте больного. Если анестезиологи считают, что они не смогут соблюсти желание пациента воздержаться от трансфузии, они этически обязаны найти альтернативного врача, если это возможно.[11]

Суды решительно поддерживают права взрослых пациентов отказаться от компонентов крови для самих себя, но противоречивы и вмешивались в случаях некоторых беременных пациенток. Трансфузия педиатрическим пациентам-свидетелям Иеговы распространена в настоящее время, но может стать этически или юридически менее допустимой, так как существуют альтернативы гемотрансфузии для поддержания кислородтранспортной функции крови, церковь свидетелей Иеговы уточняет свое учение в отношении детей, а способность детей дать согласие или отказаться от лечения понимается лучше.

Педиатрический пациент и другие пациенты с неполной дееспособностью

Этическая практика в медицине придает большое значение приверженности уважению независимости пациентов, которые дееспособны принимать медицинские решения (также см. Гл. 82) или которые оформили предварительные указания, когда были дееспособны это сделать. Медицинское лечение лиц, которые никогда не были самостоятельными, опирается на такие принципы, как уважение человеческого достоинства, милосердие, предотвращение вреда и соблюдение принципа справедливости.

Дети – пример лиц, которые могут или еще не могут быть самостоятельными. Законы в каждом государстве определяют возраст, в котором дети становятся юридически дееспособными, чтобы принимать медицинские решения (обычно возраст 18 лет), но многие дети младшего возраста имеют для этого умственные и эмоциональные способности. Принуждение таких лиц к прохождению лечения, которого они не хотят, неэтично и может быть также незаконным.

Способность к принятию решений у детей непостоянная. Большинство двухлетних детей явно не в состоянии принимать медицинские решения, но существует широкий спектр возможностей, представленный у детей в возрасте семи или восьми лет, и исследования показывают, что обычный 14-летний принимает медицинские решения, схожие со взрослыми. В одном исследовании дети в возрасте от шести до девяти лет, приглашенные для участия в изучении вакцины против гриппа, задавали уместные вопросы о личных рисках и преимуществах и о том, принесет ли это пользу их окружению и другим детям.[12]

Большинство государств признает статус «эмансипированного несовершеннолетнего», посредством чего суд устанавливает, что несовершеннолетние могут легально принимать относительно себя медицинские решения. Правовые исключения по возрасту для согласия признаются в большей части государств, когда считается, что лечение в наилучших интересах несовершеннолетнего, и требование родительского согласия будет мешать возможности ребенка получить медицинскую помощь. Закон признает, что трагическим образом некоторые состояния, при которых несовершеннолетний обращается за лечением, даже могут быть результатом жестокого обращения родителей и что стремление получить родительское разрешение на лечение может в действительности еще больше угрожать несовершеннолетнему. Таким образом, несовершеннолетним во многих государствах разрешено соглашаться на лечение злоупотребления различными веществами, заболеваний, передаваемых половым путем, психических заболеваний и оказание медицинской помощи, влияющей на беременность, включая аборты. В ситуациях, когда несовершеннолетний имеет способность принимать решения, но не «эмансипирован», судья может объявить его «зрелым несовершеннолетним» с правами принятия решений.

В идеале лица любого возраста должны быть вовлечены в процесс принятия решения до той степени, которую позволяют их способности. Несовершеннолетний, обладающий способностью принимать решения, не должен быть принужден или ограничен в большинстве случаев.[13] Определение того, имеет ли несовершеннолетний такую способность, может потребовать официальной консультации и оценки. Термин «разрешение» чаще, чем «согласие», используется в отношении соглашения с лечением

со стороны детей, которые не попадают в правовые категории, присваивающие им права взрослых. Американская академия педиатрии заявила, что врачам, которые ухаживают за детьми, «следует уделять серьезное внимание развитию способностей каждого пациента участвовать в принятии решений, включая рациональность и независимость».[14]

Когда дети возражают против лечения, настойчивые отказы могут быть этически обязательными, особенно в случае участия в исследовании. Медицинский персонал должен уважать желания пациентов, которые отказывают в разрешении и пытаются лучше понять свою ситуацию или справиться со своими страхами. «Нежелание или отказ больного в разрешении должны также иметь значительный вес, когда предложенное вмешательство не является необходимым для его или ее благополучия и/или может быть отложено без существенного риска».[14,15]

Согласие на лабораторные исследования: тесты на ВИЧ и на беременность

Тесты на ВИЧ и на беременность имеют серьезные этические аспекты (см. также Гл. 69 и 101), приносят небольшую пользу, если вообще ее приносят, в условиях оперативного лечения, могут создать серьезные социальные и экономические последствия для пациента за пределами операционной и могут потребовать информированного согласия пациента.

Тесты на ВИЧ обычно заказываются с целью выделить пациентов, для которых могут быть предприняты «экстраординарные предосторожности» для снижения риска передачи вируса в операционной. Большинство хирургов и анестезиологов считают, что обязательное тестирование на СПИД снизило бы их риск контакта, и многие верят, что это прерогатива врача и может быть сделано без согласия пациента.[16]

Однако тестирование на ВИЧ не обязательно увеличит безопасность анестезиологического обеспечения и стоит дороже, чем тщательное применение универсальных мер предосторожности.[17] В популяциях с низкой распространенностью тестирование, скорее всего, даст ложно-отрицательные результаты, которые ошибочно уверят работников операционной, что больной не заражен. Это может парадоксально повысить риск передачи ВИЧ, если результатом является ослабление бдительности.

Положительный тест на ВИЧ может привести к потере работы или страховой защиты, или того и другого. Серопозитивные женщины часто испытывают разрыв брака, отчуждение, словесные оскорбления и физическое насилие, если их статус раскрывается.[18] Угроза принудительного тестирования на СПИД почти наверняка бы воспрепятствовала некоторым пациентам получить нужное хирургическое лечение.[19]

Рутинное предоперационное обследование на беременность имеет этические последствия, аналогичные тестам на ВИЧ. И все же, несмотря на распространенные убеждения, крупные, хорошо разработанные исследования населения не показывают, что анестетики ведут к ранней потере плода или повышенной частоте пороков развития.[20,21] Исследования также показали, что даже девочки-подростки, как правило, сообщают о возможной беременности, когда опрашиваются в частном порядке.[22] Правовые последствия необязательного выполнения теста на беременность перед операцией практически не значимы, и менее трети практикующих организаций США требуют этот тест.[23] Положительный тест на беременность может иметь крайне негативные последствия, если беззащитный пациент находится в социальной ситуации, при которой беременность недопустима. Имеют место как неприятие, неблагоприятные отношения в семье, так и насилие над пациенткой или ее плодом (или обоими). Подростковые беременности иногда являются результатом жестокого обращения с ребенком или изнасилования, и следует направлять беременных подростков в Службу защиты детей.[23] Во многих штатах незаконно говорить или даже намекать о беременности девочки ее родителям независимо от ее возраста, таким образом, у анестезиолога, который обнаруживает подростковую беременность, остается не много удобных или законных вариантов.

Многие пациентки могут решить не подвергаться плановой операции, если они знают, что беременны. Однако принуждение сделать против желания тест, который она считает оскорбительным, явно нарушает независимость пациентки. Личный интерес врача – недостаточное основание для пренебрежения независимостью пациента или нарушения приватности. По совместной рекомендации специальной комиссии по предоперационному обследованию Американского общества анестезиологов и Комитета по этике анестезиологи предлагают выбор предоперационного тестирования на беременность любой пациентке, которая этого пожелает, объясняют потенциальные риски и преимущества и получают информированное согласие на тест.[24]

Конфликты матери и плода

В общем, права беременных женщин отказаться от лечения, даже если отказ будет иметь пагубные последствия для плода, находятся под защитой положений права на неприкосновенность частной жизни в Конституции США (также см. Гл. 69). Эти права соизмеряются с потенциальным вредом для плода в порядке убывания по мере того, как плод достигает и превосходит рубеж жизнеспособности. Когда плод нежизнеспособен, права матери доминируют. Решения суда равным образом поддерживают права беременных женщин делать аборты, не подвергаться тестированию на наркотики и отказываться от трансфузии в начале беременности. Попытки обвинить женщин в жестоком обращении с ребенком, оставлении ребенка в опасности, участии в наркотрафике, убийстве и покушении на убийство за действия, считающиеся опасными для их плода, почти постоянно неудачны.[25] В целом, женщины не теряют своих прав на физическую неприкосновенность и информированное согласие, когда становятся беременными, и ни «права» плода, ни интересы государства не вытеснят прав беременной в качестве лица, принимающего медицинские решения.

Комитет по этике Американской педиатрической академии обозначил условия, которые, по его мнению, необходимы, чтобы перевесить отказ матери от лечения: (1) плод понесет непоправимый ущерб без лечения, (2) лечение четко показано и скорее всего эффективно, и (3) риск для женщины минимален.[26] Однако Американская коллегия акушеров и гинекологов осуждает использование принуждения в отношении беременных женщин и отстаивает тщательное обсуждение рисков в дополнение к рекомендации консультации этического комитета.[27]

Несговорчивый пациент – принуждение и ограничение

Об использовании физического ограничения для контроля объектов медицинского исследования непосредственно было впервые сказано в Нюрнбергском кодексе

после процесса над врачами в 1947-1949 гг.*, и оно является постоянным предметом пристального внимания (см. также Гл. 71).[28] Для анестезиологов фармакологическое ограничение часто заменяет физическое, но этические проблемы одинаковы. Анестезиологов часто просят коллеги усмирять отказывающихся от сотрудничества пациентов. Использование ограничения прямо противоположно поддержанию независимости, и анестезиологи имеют как этические, так и юридические обязанности определить, оправдано ли такое чрезвычайное вмешательство. Принуждение или использование физических или фармакологических средств, чтобы заставить дееспособных пациентов подвергнуться лечению, от которого они отказываются, является как неэтичным, так и незаконным. Отказ от медицинской помощи и раздраженное поведение – не свидетельство недееспособности, интоксикации или невозможности принимать медицинские решения.[29]

Применительно к несговорчивому взрослому пациенту нужно решить следующие вопросы: (1) пациент действительно недееспособен или просто сердит и несговорчив? Есть ли доказательства неврологического дефицита, острой интоксикации или тяжелой психической инвалидности? (2) нходится ли пациент в непосредственной опасности? (3) представляет ли пациент прямую угрозу персоналу или другим пациентам? (4) имеется ли настоятельная необходимость лечить опасные для жизни повреждения? В отсутствие перечисленных мотивов использование принуждения и физического или фармакологического ограничения неэтично и незаконно. Врачи могут быть вынуждены в некоторых ситуациях действовать в жестких временных рамках, не допускающих длительной оценки дееспособности пациента или затянувшегося подбора опекуна, принимающего решения. В таких случаях врач должен полагаться на профессиональное мнение при решении того, как лечить пациентов, отказывающихся сотрудничать, которые либо не могут говорить за себя, либо оказываются недееспособными отказаться от лечения в момент, когда решение должно быть принято. Стандарт, применимый здесь, – сделать то, чего захотел бы «разумный» человек. Принуждение или ограничение (или то и другое) в таких ситуациях неидеальны, но могут быть необходимы и этически допустимы.

Несговорчивый ребенок представляет особые этические проблемы. Когда пациент, который не имеет возможности принимать решения о медицинской помощи, не соглашается на нее, от анестезиолога этически требуется обеспечить лечение, которое вероятнее всего принесет пользу пациенту и предотвратит вред, охраняя его достоинство и безопасность. Хотя нарушение уважения независимости технически невозможно у пациента, который не имеет независимости, нарушение принципов милосердия, непричинения вреда и уважения достоинства, безусловно, возможны. Беспорядочное применение физического или фармакологического ограничения не без физического риска, страх и злоба, спровоцированные таким поведением, могут привести в будущем к отвращению в отношении медицинской помощи и недоверию к тем, кто ее предоставляет. Комитет по вопросам жестокого обращения с ребенком и пренебрежения Американской педиатрической академии утверждает, что ограничение не должно использоваться в педиатрической помощи, «за исключением случаев, когда это необходимо для правильного диагноза и лечения больного ребенка, как в случае ребенка с высокой лихорадкой и вероятной инфекцией уха или в экстренных ситуациях».[30]

Поведенческий контроль над несговорчивым ребенком или недееспособным взрослым должен сосредоточиться на альтернативах физическому ограничению, например, предложению вариантов того, как лечь спать, и использованию фантазии или гипнотического внушения. Хотя здесь может быть много социальных, экономических и планировочных факторов прессинга, тем не менее, откладывание или перенос операции у истеричного пациента лучше, чем принуждение или насилие. Откладывание плановой операции может уменьшить стресс, даст возможность адекватной премедикации и будет способствовать условиям безопасной индукции. Если медицинская помощь неотложна или задержка вряд ли приведет к улучшению состояния для пациента, анестезиолог должен поступать таким образом, чтобы сохранить достоинство и безопасность пациента.

Заблаговременные распоряжения и делегирование принятия решений

Важные вопросы в отношении лечения часто встают, когда пациенты слишком больны, чтобы сформулировать или выразить решения, касающиеся медицинских вмешательств. «Заблаговременные распоряжения» были разработаны после нескольких судебных решений, подтвердивших, что пациенты могут отказаться даже от спасающего жизнь лечения и что необходимы четкие и убедительные доказательства желаний пациента, чтобы позволить опекуну, принимающему решения, требовать прекращения искусственного поддержания жизненных функций.[31] Заблаговременное распоряжение – это документ, оформленный пациентами до того, как они станут недееспособными, чтобы обеспечить врачей руководством к принятию медицинских решений, когда пациенты не смогут говорить сами за себя. Такие распоряжения включают завещание о жизни, которое подробно описывает, какая терапия будет принята или отвергнута пациентом в случае терминальной недееспособности, распоряжения об отказе от реанимации и любую другую информацию в отношении решений по лечению.

Опекуном, принимающим решения, может быть кто-то, кому пациент поручил принимать медицинские решения за него (на основе долговременной доверенности, *англ.* durable power of attorney, *сокр*. POA), или человек с другим юридически признанным правом в силу своего родства с пациентом.

Доверенность на принятие медицинских решений может быть дана пациентами конкретному человеку, которого они уполномочивают принимать решения о лечении вместо них, если они станут недееспособными. Полномочия, делегированные долговременной доверенностью, отменяют полномочия большинства других лиц, принимающих решения, включая членов семьи, но за исключением назначенных судом опекунов.

Когда пациент не оформил долговременную доверенность, врачи полагаются на членов семьи, чтобы принимать решения за пациента. Во многих странах не существует законодательно установленной иерархии лиц, принимающих решения. Как правило, супруг или юридически признанный сожитель считаются опеку-

* Речь идет о специальном судебном процессе над 23-мя врачами-нацистами во главе с «рейхскомиссаром по санитарии и здравоохранению» группенфюрером СС Карлом Брандтом *(Прим. гл. ред. пер.)*

ном первой линии. Обычно по иерархии опекунства после супруга – дети, если все согласны между собой, и затем родители, если они оба согласны, и затем близкие братья и сестры, если все они согласны между собой. В тех случаях, когда нет заблаговременных распоряжений либо опекун, принимающий решения, недоступен, либо члены семьи не могут сойтись во взглядах, суды могут назначить опекуна-представителя, чтобы представлять пациента в принятии медицинских решений.

Опекуны однозначно действуют в качестве «замещенного суждения», чтобы обеспечить то, что бы хотел пациент, и, теоретически, не спрашиваются о своих собственных предпочтениях. Однако опекуны, принимающие решения, в лучшем случае только почти соответствуют решениям пациента, потому что их интерпретация – результат их личных предубеждений, ценностей и психологического склада. Недееспособные пациенты могут быть эмоционально или финансово обременительны, и у лиц, принимающих решения, могут возникнуть конфликты интересов, что исказит их убеждения и показания о том, чего бы захотел пациент.

Исследования показывают, что пациенты и их доверенные лица лишь изредка обсуждают вопросы и значение привлечения технологий искусственного поддержания жизненных функций. Зачастую наблюдаются значительные расхождения между пациентами и их представителями в оценке эмоционального здоровья и удовлетворенности пациента. Ни врачи, ни доверенные лица в любом случае не могут точно предсказать предпочтения пациента в отношении искусственного поддержания жизненных функций.[32-34] Тем не менее, со всеми своими несовершенствами, принятие решения доверенным лицом может быть единственным вариантом, если пациент не оставил конкретных распоряжений.

Медицинские решения, которые не могут быть сделаны опекуном, принимающим решения

Некоторые медицинские методы лечения имеют глубокий культурный подтекст, могут включать ограничение личных свобод, таких как репродукция, или исторически могли быть средством жестокого обращения. Решения в отношении таких вмешательств не могут быть сделаны опекуном, принимающим решения, даже если это возможно, и требуют рассмотрения в суде. Примеры в некоторых странах – стерилизация и электросудорожная терапия.

Анестезиолог должен просмотреть записи пациента, прежде чем брать его в операционную, и убедиться в том, (1) есть ли у пациента заблаговременные распоряжения, (2) кто является его опекуном для принятия решений, (3) разрешена ли юридически процедура принятия решений опекуном и (4) в особых случаях, было ли получено соответствующее распоряжение суда.

Частные аспекты заблаговременных распоряжений – отказ от реанимационных мероприятий в операционной

До 60% анестезиологов неправильно считают, что предписания об отказе от реанимации (DNAR) автоматически откладываются во время анестезии или операции (также см. Гл. 97). Американское общество анестезиологов[11], Американская коллегия хирургов[35], Американская ассоциация операционных сестер[36] и Объединенная комиссия по аккредитации учреждений здравоохранения[37] опубликовали практические рекомендации, требующие переутверждения, не отказа от распоряжений об отказе от реанимации в периоперационном периоде.

Распоряжение об отказе от реанимации есть, по существу, документальное подтверждение желания пациента избежать медицинских вмешательств, связанных с реанимацией. Так как причины и ожидаемые исходы после остановки сердца в операционной отличаются от того, что может произойти в другом месте, и прогноз гораздо более благоприятный, очень важно пересмотреть желания пациента, когда ожидается операция.

ASA издало рекомендации по ведению пациентов с распоряжениями об отказе от реанимации и другими распоряжениями, ограничивающими медицинскую помощь[11]. Хотя основной лечащий врач пациента, возможно, ознакомил пациента или опекуна с идеей распоряжения об отказе от реанимации, именно обязанностью анестезиолога является обсудить риски и преимущества реанимации в условиях анестезии и операции, прежде чем взять на себя лечение больного. Анестезиолог должен включить в обсуждение следующие шаги: (1) определить, какие задачи ставит пациент перед операцией и реанимацией; (2) уточнить, что именно означает слово «реанимация» в сравнении с рутинной анестезиологической помощью; (3) рассказать пациенту о рисках и преимуществах реанимации в условиях операционной и (4) документально оформить соглашения, достигнутые с пациентом, о том, какие вмешательства, обычно связанные с реанимацией, для него приемлемы. Эти вмешательства могут включать, но не ограничиваются ими, интубацию, применение вазоактивных препаратов, электроимпульсной терапии и непрямого массажа сердца. Многие пациенты, выражающие несогласие с реанимацией во время операции, испуганы тяжелыми последствиями, такими как стойкий неврологический дефицит. Просвещение и обсуждение могут убедить их в благоприятных исходах реанимации в операционной и могут установить основные правила для прекращения вмешательств в послеоперационном периоде, если они не приводят к вероятности полноценного восстановления.

Операция зависит от взаимодействий многих лиц, осуществляющих лечение, с различными компетенциями, каждый из которых имеет отдельные этические обязательства перед пациентом. Поэтому крайне важно, чтобы соглашения по поводу реанимации были обсуждены с другими членами операционной бригады. Такая тактика предотвращает возникновение значимых разногласий во время критической ситуации, когда решения по поводу лечения должны приниматься быстро. Это также позволяет «сознательным отказникам» (*англ.* conscientious objectors) покинуть медицинскую команду.

Заблаговременные распоряжения являются юридически и этически обязательными. Несмотря на четкие, последовательные и убедительные правовые решения, многие врачи по-прежнему сопротивляются распоряжениям уважать желания пациента в отношении реанимационной помощи, мер искусственного поддержания жизненных функций, или того и другого. Анестезиологи игнорируют указания об отказе от реанимации на основании ложных предположений, что правовая сила заблаговременных распоряжений и прижизненного волеизъявления в операционной не является обязательной или что врач имеет свободу выбора, когда следовать таким указаниям, а когда игнорировать их. В ответ суды вынесли решение о значительных денежных компенсациях за расходы на продолжение медицинского обслуживания и штрафных санкциях за боль, страдание и душевные муки пациентов, оставшихся в живых после того, как распоряжения об отказе от реанимации были проигнорированы.[38]

Наконец, распоряжения об отказе от реанимации никогда не должны толковаться как повод «не лечить» пациента. Решение пациента отказаться от реанимации не означает желания избежать других полезных вмешательств. Размещение катетера в легочной артерии, например, может помочь обеспечить оптимальное ведение отягощенного пациента, который сделал распоряжение об отказе от реанимации, позволяя анестезиологу избегать ситуации, при которых статус отказа пациента от реанимации становится ключевым.

Принятие решений неизлечимо больными

Обзор Американской медицинской ассоциации 1996 г. показал, что вопросами первостепенной важности для пациентов были определение времени и места смерти; контроль над симптомами, такими как боль, одышка, беспокойство и депрессия; финансовое обеспечение медицинского лечения; поддержание вариантов лечения, включая самоубийство при помощи врача.[39,40]

Прекращение/приостановка медицинской терапии – *лечение* против *ухода*

Больше 80% смертей в США случается в медицинских учреждениях, и большинство из них – в ОИТ, после четкого решения прекратить или приостановить лечение.[40] Пациенты и врачи в равной мере осознают, что агрессивная терапия вопреки развивающейся болезни может быть нежелательна или даже неуместна. Продолжающееся лечение может быть неоправданным или нежелательным, когда качество жизни крайне плохое, даже если пациент не страдает от смертельного заболевания.

До середины XX в. понятие «милосердие» в глазах врачей было прочно привязано к предотвращению смерти. Этические различия между бездействием («разрешением умереть») и действием («убийством») были и остаются запутанными. Хуже, когда врачи сталкиваются с угрозами уголовного наказания, если смерть пациента была результатом прекращения искусственного поддержания жизненных функций. В 1976 г. решение суда по делу Karen Ann Quinlan[41] установило, что пациенты имеют право отказаться от инвазивного лечения, даже если оно спасает жизнь, и что опекуны, принимающие решения, могут попросить прекращения жизнеспасающих методов лечения, если они смогут доказать, что пациент их не желал бы. Право отказаться от спасающего жизнь лечения было позже расширено в решениях по делам Claire Convoy и Nancy Cruzan до включения любого лечения, от которого пациент отказывается или существует четкое и убедительное доказательство того, что терапия была бы отвергнута, если бы пациент мог говорить за себя.[31] Эти решения были пересмотрены и подтверждены в трагическом случае Theresa Schiavo в 2005 г.[42]

Аргументы, которые прекращают или приостанавливают искусственное поддержание жизненных функций, не нарушают правил против убийства пациентов, основанных на этических различиях между убийством и разрешением умереть и между действием (например, смертельной инъекцией) и бездействием (например, прекращением или приостановкой аппаратной вентиляции).[43] Так как эти различия вводят в заблуждение в равной мере врачей и пациентов, часто применяется «принцип пропорциональности» при приостановлении или прекращении лечения.[44] По этому принципу лечение «показано» по мере того, что скорее предоставит больше преимуществ, чем обременения для пациента на основе восприятия им таких медицинских, социальных и психологических преимуществ и недостатков. Конечно, дееспособные пациенты до сих пор всегда имеют право отказаться от лечения, даже если оно спасает жизнь или показано.

Два распространенных сценария, когда анестезиологи могут быть привлечены к прекращению или приостановлению искусственного поддержания жизни, – в ОИТ или в операционной до донорства органов после необратимой остановки сердца. В обоих случаях проблемы и принципы прекращения/приостановления лечения схожи.

Прекращение вмешательств по поддержанию жизни возвещает о заключительном этапе помощи при уходе из жизни (*англ.* end-of-life care). Предсмертная помощь требует специальных врачебных знаний и опыта. Необходимо знание лекарственной поддерживающей терапии, контроля над проблемными симптомами, физиологических изменений у умирающих пациентов, поддержки и консультирования пациентов и их семей, понимание и уважение независимости пациента и религиозных и культурных традиций и убеждений, способность работать в комплексных медицинских командах, умение хорошо общаться и сопереживать.[45] Любой, кто непосредственно вовлечен в лечение умирающего пациента, должен также быть близко знаком с этическими и правовыми стандартами.

Прекращение искусственного поддержания жизненных функций начинается с оценки физиологии конкретного человека, уровня зависимости от терапии, уровня сознания, предпочтений в отношении седации и аналгезии и предпочтений относительно конфиденциальности и уровня вовлечения семьи и других близких людей. Все предписания по лечению пациента должны быть пересмотрены, чтобы соответствовать новым целям лечения. Методы лечения, содействующие комфорту пациента, в целом, должны быть продолжены, в то время как те, что направлены только на физиологическое поддержание, должны быть полностью прекращены. Члены семьи и другие лица, посещающие пациента в конце жизни, должны быть информированы о физических и психических изменениях, которые они могут ожидать увидеть, так как методы лечения сокращены, включая вероятность того, что смерть не произойдет в ближайшее время, как только поддержка прекращена.[46]

Некоторые вмешательства имеют этические последствия и заслуживают специального рассмотрения – инфузионная терапия и питание, применение седативных препаратов и наркотиков, обладающих возможностью ускорять смерть, и применение миорелаксантов.

Инфузионная и нутритивная поддержка является спорной. Недостатки, связанные с продолжением инфузионной и нутритивной поддержки, включают удлинение процесса умирания и осложнения и страдание от введения и поддержания внутривенного или энтерального доступа (или обоих). Однако кормление и восполнение потерь жидкости могут иметь важный смысл для семьи и членов медицинской бригады по уходу, в этом случае это смягчает их чувство, что они «не учитывают» самого пациента.[47] Боль, одышка и депрессия – распространенные симптомы, которые вызывают страдания умирающего больного. Облегчение боли и одышки несет в себе риск ускорения смерти. Медицинские, юридические и религиозные организации четко согласились с принципом «двойного эффекта», по которому действие, предназначенное, чтобы приносить пользу пациенту, вызывает не только ожидаемое благопри-

ятное действие, но также вероятность значительного вреда. Вполне этично и законно применять высокие дозы обезболивающих и седативных препаратов, предназначенных для облегчения страдания, даже если лечение имеет побочный эффект ускорения смерти. Однако применение какого-либо лекарства с явным намерением ускорить смерть является эвтаназией, а не лечением.[47]

Миорелаксанты не имеют анестезирующих, обезболивающих или седативных свойств и не играют роли в паллиативном лечении. Такие препараты не должны назначаться, если ожидается прекращение поддержки вентилятором. При прекращении ИВЛ у пациентов, которые уже получали такие препараты, следует воздержаться от них, кроме исключительных случаев. Не является оправданным парализовать пациента, чтобы успокоить семью тем, что они не увидят беспокойных движений или вздохов умирающего пациента. Еще хуже то, что это может маскировать симптомы и признаки страдания и предотвращать облегчение от них во время процесса умирания.[46]

Самоубийство при помощи врача (*англ.* physician-assisted suicide, *сокр*. PAS) включает снабжение лекарствами или рецептами пациентов по конкретному запросу с целью прекращения их жизни. PAS требует от пациента быть как дееспособным, так и способным обратиться с запросом. Эвтаназия включает в себя применение лекарства кем-то, кроме пациента, с конкретной целью причинения смерти в надежде, что это будет в наилучших интересах пациента (но необязательно по конкретному запросу пациента). Оба эти действия этически отличаются от прекращения или приостановления искусственного поддержания жизни. В первом случае основной целью является вызвать смерть, которая вторично заканчивает страдания. В последнем случае главная цель – прекращение методов лечения, которые вызывают страдания, понимая, что, возможно или вероятно, последует смерть.

В настоящее время эвтаназия является законной только в Нидерландах. В США эвтаназия остается незаконной независимо от обстоятельств, а самоубийство при помощи врача на момент написания этой главы законно в штатах Вашингтон и Орегон.

Сторонники PAS утверждают, что из прав на частную жизнь и на уважение независимости вытекает право пациентов определять время, место и обстоятельства их собственной смерти. Адекватное купирование боли, беспокойства, одышки и других симптомов в конце жизни остается сложной задачей врачебной профессии, что питает желание покончить с собой, когда страдания выходят из-под контроля. Оппоненты утверждают, что PAS «медикализирует» смерть, чрезмерно идеализирует отношения между врачом и пациентом и игнорирует любые личные или профессиональные конфликты интересов, которые могут возникнуть. Хотя многие специалисты по этике признают, что индивидуальные обстоятельства могут сделать ассистированный суицид этически допустимым действием, большинство выражают обеспокоенность по поводу возможных злоупотреблений. На уязвимых членов общества, таких как бедные, пожилые и инвалиды, может быть оказано давление финансовыми и социальными факторами на выбор суицида в предпочтение паллиативному лечению.

Дополнительный аргумент против PAS или легализованной эвтаназии – то, что они могут обеспечить более простые и менее дорогостоящие решения медицинских, социальных и экономических проблем, общих для пожилых и бедных пациентов, чем поиск и требование более сложных, но радикальных средств.

Этические проблемы трансплантации органов: смерть мозга и донорство после необратимой остановки кровообращения

Два важных вопроса для витальной трансплантации органов, с которыми сталкиваются анестезиологи, – это концепция смерти мозга и связь с прекращением искусственного поддержания жизненных функций с забором органов и трансплантацией после необратимой остановки сердца (донорство после необратимой остановки сердца (*англ.* donation after cardiac death, *сокр*. DCD)).

Смерть мозга

До 1960-х гг. смерть определялась как момент, когда останавливались сердечные сокращения и прекращалось дыхание. Успехи сердечно-легочной реанимации и искусственной вентиляции сделали возможным отсрочить смерть, казалось бы, бесконечно. В 1968 г. специальный комитет Гарвардской медицинской школы предложил определение смерти как момента, в который все сердечно-легочные функции необратимо прекращены или все функции целостного головного мозга необратимо остановлены (смерть мозга).[48] Комитет указал два явных мотива «переопределения» смерти. Первый – позволить объявлять пациентов мертвыми и не требующими аппаратов, ограничивая таким образом расходы и перераспределяя ресурсы в пользу других пациентов, которых можно спасти, а также дозволяя социальные ритуалы, связанные со смертью. Второй – допустить донорство жизненно важных органов *до* момента остановки кровообращения.

Общественность медленно принимала смерть мозга отчасти потому, что это требует полного доверия врачам и игнорирует признаки смерти, которые общество уже понимает. Для не-врачей доноры с диагностированной смертью головного мозга во многом внешне неотличимы от живых людей, и поэтому они должны полностью доверять врачу в отношении точности и правдивости информации о смерти близкого человека.

Диагноз смерти мозга является относительно простым. В США он требует констатации того факта, что в отсутствие лекарств, парализующих веществ, гипотермии и других обратимых состояний, которые имитируют потерю функции мозга, кортикальные и стволовые функции отсутствуют. Диагноз обычно ставится либо клинически – демонстрацией того, что активность коры и стволовые рефлексы отсутствуют, либо рентгенографическими исследованиями, выявляющими полное отсутствие мозгового кровотока.

Определение смерти мозга скорее социальное, чем биологическое. Тем не менее, медицинские, этические, богословские и правовые эксперты в целом согласны с тем, что смерть мозга адекватно определяет состояние, при котором человек с этическими и юридическими правами и морально-волевыми качествами перестает существовать и не должен больше рассматриваться как живое существо. Дорогие медицинские вмешательства могут быть прекращены без правовых последствий, и жизненно важные органы могут быть использованы для трансплантации, если пациент или опекун согласны.

Перед тем, как взять на себя лечение донора органов с диагностированной смертью головного мозга, анестезиолог обязан пересмотреть карту на предмет документального подтверждения констатации смерти мозга, так же как критериев, на которых она основана. Если есть какие-либо вопросы по поводу диагноза, донорство органов

должно быть отложено до тех пор, пока анестезиолог не будет удовлетворен их решением.

Донорство после необратимой остановки кровообращения

DCD происходит, когда пациент желает прекратить искусственное поддержание жизненных функций и также желает осуществить донорство важных органов после смерти. Регулирование времени и места смерти так, чтобы время донорства органов могло быть оптимизировано, имеет очевидные медицинские и этические преимущества. Решение о донорстве органов принимается перед смертью таким образом, чтобы могли иметь место обсуждение и получение информированного согласия. Время ишемии может быть сведено к минимуму. Однако двойное решение прекратить искусственное поддержание жизни и пожертвовать после смерти жизненно важные органы может создать этические конфликты. Когда умирающий пациент становится неизбежным донором органов, существует риск того, что его интересы будут преуменьшаться или игнорироваться в пользу получателя органов.

Институт Медицины проанализировал DCD в 1997 г.[49] и 2000 г.[50] и обнаружил, что имели место серьезные этические вопросы, такие как определение, как быстро после асистолии может начаться донорство органов и могут ли этически донору перед смертью вводиться препараты, которые применяются исключительно для сохранения органов.

Этические, теологические и правовые принципы запрещают нам убивать одного человека, чтобы принести пользу другому, но момент, в который у пациентов в случае DCD произошла фактическая смерть, неясен. Хотя именно надлежащее донорство и является целью DCD, врачи никогда не должны жертвовать в процессе любым живым пациентом, даже взяв на себя значительные риски такого подхода; недоверие, которое это породит в обществе, может подвергнуть риску всю концепцию DCD за счет сокращения потенциальных доноров и, в конечном счете, причинения вреда будущим потенциальным получателям органов.[51-53] Потеря сознания наступает вскоре после асистолии, но функции мозга могут сохраняться в течение некоторого времени, и необратимого повреждения мозга может не наблюдаться многие минуты. Тем не менее, большинство протоколов призывают начинать забор органов только через 2 *мин* после остановки кровообращения, и как минимум в одном учреждении донорство органов разрешено начинать в течение нескольких секунд после остановки сердца.[54] Существует как научная, так и философская неопределенность относительно того, когда смерть становится «абсолютной», что может даже привести к обвинениям врачей в намеренном убийстве пациентов для получения органов для трансплантации. Ошибки имели место в нескольких случаях у доноров органов с диагностированной смертью головного мозга, для которых существуют четкие клинические критерии; DCD, возможно, даже больше подвержено ошибкам, потому что нет никаких общепринятых клинических рекомендаций.[55]

Донорство жизненно важных органов после смерти мозга и DCD как этичны, так и законны, но интересы умирающего пациента должны быть полностью защищены до тех пор, пока не наступит смерть. Анестезиологи могут играть существенную роль в процессе донорства органов, помогая больницам разработать разумные и этичные принципы ведения доноров с диагностированной смертью головного мозга и DCD. Каждый анестезиолог должен быть хорошо знаком с критериями смерти мозга и должен проанализировать процесс установления смерти мозга прежде, чем взяться за лечение таких доноров. Анестезиологи, участвующие в DCD, должны иметь соответствующую подготовку или опыт в затрагиваемых важных этических, правовых и медицинских вопросах, включая помощь при уходе из жизни.

Этика в научно-исследовательской работе

Люди как объект исследований

Предположение о том, что врач всегда ставит наилучшие интересы пациента на первое место, может быть подвергнуто риску, когда задачи исследования вторгаются в отношения между врачом и пациентом. Исследуемых просят отбросить свои собственные интересы, чтобы получила пользу будущая, гипотетическая группа пациентов. В крайних случаях пациент становится «объектом» исследований, который не извлечет пользы из эксперимента вообще. Два примера включают эксперименты на здоровых субъектах и клинические исследования I фазы на терминальных больных раком, цель которых – установить токсичность лечения, а не ремиссию, временное облегчение или лечение.

Исследования на людях должны уравновешивать многие конфликтующие интересы, такие как потребности и права объектов исследований, гипотетические интересы будущих пациентов и финансовые, профессиональные и личные цели врача. Академическое или корпоративное продвижение, личный авторитет и финансовые поощрения могут быть препятствиями для исследователей, которые прилежно защищают интересы пациента или сохраняют объективность при разработке протоколов, анализе и составлении отчетов о полученных данных. Таким образом, исследования на людях более тщательно регулируются, контролируются и проверяются, чем любые другие медицинские проекты.

Регулирование исследований началось после Второй мировой войны с Нюрнбергского кодекса и Хельсинкской декларации, излагающих этические обязательства врачей, занимающихся исследованиями на людях. США медленно осознавали аналогии между экспериментами в концлагерях и временами ужасным лечением, которому они подвергали своих собственных испытуемых в схожих исследованиях.[56] В годы, последовавшие за судебным процессом над врачами в Нюрнберге, Fox[57] и Beecher[58] обнаружили, что исследователи были осведомлены о стандартах, установленных в Нюрнберге, но регулярно их не выполняли. В 1974 г. Национальный закон о проведении исследований учредил Национальный комитет по защите людей – объектов биомедицинских и поведенческих исследований, из которого образовался современный экспертный совет по вопросам этики.[31]

Этичное обращение с людьми в качестве объекта исследования предполагает соблюдение трех принципов: (1) уважение независимости и обязательство защищать объекты с ограниченной независимостью, (2) благодеяние с обязательствами свести к минимуму риски, максимизировать пользу и гарантировать, что проект исследования

имеет научный смысл и (3) справедливость – обязанность лечить каждого человека с учетом того, что правильно с моральной точки зрения, и обеспечить честное распределение пользы и вреда.

В дополнение к комплексному представлению испытуемым рисков и пользы препаратов или процедур, которым они будут подвергаться, раскрытие информации должно включать возможность извлечения прибыли из результатов, финансовые интересы исследователей и любые другие реальные или кажущиеся конфликты интересов со стороны исследователей и их учреждений и спонсоров. Объекты должны иметь право свободно отказаться или закончить участие в любой момент времени без штрафных санкций. «Ситуационное принуждение», при котором объекты полагают, что они на самом деле не свободны отказаться, должно избегаться или сводиться к минимуму. Примеры ситуационного принуждения включают заключенных, на чьи сроки и условия заключения может повлиять их решение об участии или отказе, и госпитализированных пациентов, которые могут считать, что их лечение может быть подвергнуто риску, если они не будут сотрудничать с исследователями.[56]

Денежные или другие поощрения за участие в исследовании, возможно, допустимы, если они не подрывают свободу отказаться по разумным обстоятельствам. Значительные денежные премии могут оказывать неблагоприятное воздействие на независимость объектов и негативное влияние на научное качество исследования. Если вознаграждение велико, объекты, например, могут скрывать факторы, которые в противном случае лишат их права участвовать, поставив тем самым под угрозу результаты исследования и подвергая себя бóльшему риску.

Исследователи обязаны максимизировать пользу и минимизировать потенциальный вред, включая физический, психологический, социальный, правовой и финансовый. Исследование должно ставить вопрос достаточной важности для оправдания уровня риска и должно строго следовать утвержденному протоколу. Полученные данные должны быть точно и безошибочно доложены. Исследование должно быть немедленно прекращено, если оно представляется вредным для его участников.

Анестезиологические исследования часто включают лечение или профилактику неприятных симптомов, таких как боль и тошнота, для которых эффективные методы лечения точно установлены. Такие исследования должны быть ограничены сравнением методов лечения с известной эффективностью, а не плацебо-контролируемыми испытаниями, и «аварийное» применение обычных аналгетиков и противорвотных средств должно предусматриваться по просьбе пациента.[47]

Никакие группы населения не должны быть несправедливо подвергнуты исследованию, не имея равного доступа к его преимуществам. Наконец, по нашей современной западной исследовательской традиции интересы отдельного человека всегда превалируют над интересами общества.

Дети как объекты исследований

Дети особенно уязвимы в качестве объектов исследования, потому что они могут не иметь возможности принимать зрелые решения, подчиняются влиянию других, могут полагаться на своих родителей и других лиц, что маскирует лежащее в основе несогласие, и могут находиться в состояниях, требующих немедленных решений, несогласующихся с информированным согласием.[59] Права детей часто недооцениваются, в то время как родительские полномочия могут быть переоценены. Исследования показывают, что даже дети, способные принимать решения, исключаются из этого процесса и родителями, и врачами.[60]

Если несовершеннолетний ребенок «способен» дать согласие, оно, как правило, должно быть получено помимо согласия любого законного опекуна, принимающего решения. В США федеральное законодательство требует согласия любого несовершеннолетнего от 7 лет и старше для участия в медицинском исследовании. В частности, в исследованиях, от которых не ожидается никакой реальной личной пользы, многие специалисты по этике считают, что несогласие ребенка всегда должно быть соблюдено.[60,61]

Этика исследований на животных

Движение за права животных в США получило значительный толчок за последние 25 лет, последовавший в результате движения за гражданские права и параллельного повышения осведомленности и озабоченности по поводу вредного воздействия человека на окружающую среду и другие виды животных. Федеральное законодательство об охране диких животных началось с Закона об охране подопытных животных 1966 г. В 1985 г. расширенный Закон о здоровье и поправки к Закону об охране животных потребовали создания в учреждениях комитетов по уходу за животными и их использованию, чтобы осуществлять контроль условий для лабораторных животных; анализировать и утверждать протоколы исследований на животных; обучать и готовить исследователей по этическим вопросам и аспектам обращения с животными, таким как анестезия, аналгезия и эвтаназия; осуществлять связи с общественностью.[62]

Некоторые исследователи отрицают, что эксперименты на животных могут быть предметом каких-либо моральных оговорок, и утверждают, что медицинские достижения были и остаются полностью зависимыми от непрерывных исследований на животных. Многие защитники животных настаивают на моральной равнозначности исследований на животных и на человеке и обвиняют исследователей в том, что те слепы или, даже хуже, фактически равнодушны к страданиям животных объектов. Простота этих поляризованных взглядов не воздает должное сложности вопросов.

Успехи в понимании когнитивных способностей животных привели большинство биологов к тому, что в настоящее время они считают, что многие, если не все животные, способны чувствовать наслаждение, боль, предвосхищение и страх и, таким образом, испытывать как удовольствие, так и страдание. Многие биоэтики признают, что высшие млекопитающие по этой причине имеют достаточно понимания, чтобы обладать морально-волевыми качествами, хотя степень их напряженно дискутируется.[63,64] Разрешение страдания животных в результате боли, страха, болезни или плохих стандартов лечения является моральным вредом, который должен избегаться или минимизироваться и должен серьезно взвешиваться против пользы, которую приносит. Многие утверждают, что животные должен быть защищены не только потому, что они обладают морально-волевыми качествами, но также потому, что люди, жестокие по отношению к животным, по всей вероятности, жестоки к другим людям.[65]

Исследователи имеют обязанности обеспечить чистые и гуманные условия и надлежащий ветеринарный уход за подопытными животными. Исследователи должны

помнить о «трех R» – replacement (замена), reduction (уменьшение) и refinement (уточнение), т.е. использовать подопытных животных только при необходимости, свести к минимуму любые страдания, вытекающие из исследования, и искать неживую замену подопытным животным. Посредственные или повторные исследования с использованием подопытных животных не должны быть разрешены. Ответственностью медицинского и научного сообщества является продолжение активного поиска и продвижения альтернатив использованию подопытных животных.[65]

Участие врача в смертных казнях

Профессиональные организации врачей США неуклонно заявляли, что врачебное участие в смертных казнях неэтично, тем не менее многие врачи допускают, что согласятся принимать участие. Роль врачей в эвтаназии и казнях вызывает особую озабоченность анестезиологов, которые были определены идеальными кандидатами для обязанностей, включающих убийство, из-за их специфических профессиональных навыков. Аргументы в пользу врачебного участия в казнях, как правило, ссылаются на принцип милосердия в разрешении гуманной смерти.

Исторически, однако, аргументы милосердия привели на «опасный путь» оправдания для врачей, участвовавших в убийстве лиц, которые никогда не сталкивались с обвинителем или не имели беспристрастного слушания дела; такие убийства включали лиц с физическими или психическими дефектами и другими «социальными пороками» во «благо» человека и общества в целом. Раз врачи принимают аргумент милосердия для участия в смертных казнях, трудно провести этическую черту для участия в других сомнительных спонсируемых государством мероприятиях, таких как пытки, принуждение и «медицинское заключение», потому что они также обычно защищены, так как являются благотворными для общества.[66]

Когда врачи соглашаются участвовать в казни, они выступают в роли представителей государства, производя впечатление действия от имени «пациента». Это может привести к возможному подрыву доверия и уважения населения. Несомненно, также иногда это ведет к врачебному участию в убийстве невинных людей.[67]

Исследования ясно показывают, что, чтобы избежать невыносимого самообвинения, практически все палачи проходят «моральное освобождение», когда они делают бесчеловечными осужденных и обесценивают их жизнь, тем самым отклоняя от себя моральную ответственность за казнь, осуждая присяжных, судей, губернаторов и «закон», вместо того, чтобы признать, что они разделяют ответственность за завершение жизни заключенного.[68] Трудно согласовать очевидные этические требования от медицинских работников осознавать ценность человеческой жизни и уважать людей с признанием личной моральной ответственности за участие в процессе, который требует отказа от этих самых ценностей.

Моральная целостность – может ли врач быть лицом, отказывающимся лечить по своим убеждениям*?

Анестезиологическая помощь пациентам может включать этические споры, несогласие с законами и моральную двусмысленность. Когда личные ценности врача противоречат приемлемым этическим стандартам лечения, как врач должен решать такие конфликты? Медицинские профессиональные общества признают право на сознательный отказ в медицинской практике. Американское общество анестезиологов, Британская медицинская ассоциация и Гастингский центр опубликовали заявления, признающие право врача отказаться от ситуаций, в которых этические стандарты лечения пациента находятся в серьезном противоречии с их личными ценностями.[69] Американское общество анестезиологов особенно признает сознательный отказ от лечения пациентов в случае наличия у них распоряжения DNAR или других указаний, которые ограничивают лечение.[11] Однако эти права имеют ограничения. Признание моральных возражений против конкретных горячо обсуждаемых вопросов, таких как аборты и самоубийства при помощи врача, может быть разумным, а возражения против прочно установленных стандартов, таких как информированное согласие, – нет. Моральные возражения врачей также, вероятно, имеют бóльший вес, если включают позиции, которые врачи поддерживают именно как нравственные врачи, а не просто нравственные люди, потому что эти понятия могут иметь больше шансов быть основанными на профессионально установленных стандартах, нежели на личных убеждениях.[69]

Резюме

Анестезиологи сталкиваются с множеством этических проблем, включая поддержку независимости пациента, разрешение конфликтов между врачом и пациентом при принятии медицинских решений, этические обязательства при исследованиях на людях и животных, этические конфликты во время помощи при уходе из жизни в ОИТ и донорства органов. Знание этических и профессиональных стандартов лечения пациента и исследований неотъемлемо в анестезиологической специальности, которая бóльше, чем просто предоставление технического обслуживания по требованию. Анестезиологи могут обнаружить, что иногда принятые ценности в этической практике конфликтуют с личными ценностями и целями. Это является общей проблемой всех врачей, но этические решения не могут основываться только на личных ценностях врача, и строгое соблюдение этических принципов медицинской профессии должно преобладать.

* Буквально – «сознательным отказником» (*англ.* conscientious objector) *(Прим. гл. ред. пер.)*

Рекомендуемая литература

Beauchamp TL, Childress JF: Principles of Biomedical Ethics, 5th ed. Oxford, Oxford University Press, 2001.

Литература

1. Beauchamp TL, Childress JF: The concept of autonomy. *In* Principles of Biomedical Ethics. Oxford, Oxford University Press, 1994, p 120.
2. Schloendorff v Society of New York Hospital, 311 NY 125, 127, 129; 105 NE 92, 93, 1914.
3. Salgo v Trustees of Leland Stanford Hospital, 154 Col App 2d 560,317 P2d 170 Ct Appl, 1957.
4. Mebane AH, Rauch HB: When do physicians request competency evaluations? Psychosomatics 31:40-46, 1990.
5. Hamel MB, Teno JM, Goldman L, et al: Patient age and decisions to withhold life-sustaining treatments from seriously ill, hospitalized adults. Ann Intern Med 130:116-125, 1999.
6. Madorsky J: Is the slippery slope steeper for people with disabilities? West J Med 166:410-411, 1997.
7. Kain ZN: Perioperative information and parental anxiety: The next generation. Anesth Analg 88:237-239, 1999.
8. Caplan RA, Posner KL: Informed consent in anesthesia liability. ASA Newsl 59:9-12, 1995.
9. Beckman HB, Markakis KM, Suchman AL, Frankel RM: The doctor-patient relationship and malpractice. Lessons from plaintiff depositions. Arch Intern Med 154:1365-1370, 1995.
10. Elder L: Coagulopathy after cardiopulmonary bypass in Jehovah's Witness patients: Management of and for the individual rather than the religious institution. Anesth Analg 104:757-758, 2007.
11. Ethical Guidelines for the Anesthesia Care of Patients with Do–Not-Resuscitate Orders or Other Directives That Limit Treatment. Park Ridge, IL, American Society of Anesthesiologists, 2001.
12. Lewis CE, Lewis MA, Ifekwunigue M: Informed consent by children and participation in an influenza vaccine trial. Am J Public Health 68:1079-1082, 1978.
13. Mutcherson KM: Whose body is it anyway? An updated model of healthcare decision-making rights for adolescents. Cornell J Law Public Policy 14:251-325, 2005.
14. Informed consent, parental permission, and assent in pediatric practice. Committee on Bioethics, American Academy of Pediatrics. Pediatrics 95:314-317, 1995.
15. Komer A, Clayton EW: Informed consent, parental permission and assent in pediatric practice. Pediatrics 95:314-317, 1995.
16. Chapman K, Meadow J, Catalan J, Gassard B: Testing patients for HIV before surgery: The views of doctors performing surgery. AIDS Care 7:125-128, 1995.
17. Lawrence VA, Gafni A, Kroenke K: Preoperative HIV testing: Is it less expensive than universal precautions? J Clin Epidemiol 46:1219-1227, 1993.
18. Lester P, Partridge JC, Cheesny MA, Cooke M: The consequences of a positive prenatal HIV antibody test for women. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 10:341-349, 1995.
19. Chapman K, Meadow J, Catalan J, Gassard B: Testing patients for HIV before surgery: The views of doctors performing surgery. AIDS Care 7:125-128, 1995.
20. Mazze RI, Kallen B: Reproductive outcomes after anesthesia and operation during pregnancy: A registry study of 5405 cases. Am J Obstet Gynecol 161:1178-1185, 1989.
21. Reedy MB, Källén, B, Kuehl TJ: Laparoscopy during pregnancy: A study of five fetal outcome parameters with use of the Swedish Health Registry. Am J Obstet Gynecol 177:673-679, 1997.
22. Malviya S, D'errico C, Reynolds P, et al: Should pregnancy testing be routine in adolescent patients prior to surgery? Anesth Analg 83:854-858, 1996.
23. Kempen PM: Preoperative pregnancy testing: A survey of current practice. J Clin Anesth 9:546-550, 1997.
24. Practice Advisory for Preanesthesia Evaluation. ASA Task Force on Preanesthesia Evaluation, Revised. Park Ridge, IL, American Society of Anesthesiologists, 2003.
25. Harris LH, Paltrow L: The status of pregnant women and fetuses in US criminal law. JAMA 289:1697-1699, 2003.
26. Fetal therapy—ethical considerations. American Academy of Pediatrics. Committee on Bioethics. Pediatrics 103:1061-1063, 1999.
27. American College of Obstetricians and Gynecologists: Ethics in Obstetrics and Gynecology, 2nd ed. American College of Obstetrics and Gynecology, Washington, DC, 2004, pp 34-36.
28. Shuster E: Fifty years later: The significance of the Nuremberg Code. N Engl J Med 337:1436-1440, 1997.
29. Clarke JR, Sorenson JH, Hare JE: The limits of paternalism in emergency care. Hastings Center Rep 10(6):20-22, 1980.
30. Krugman RD, Bays J, Chadwick DL, et al: Behavior management of pediatric dental patients [letter]. Pediatrics 90:651-652, 1992.
31. Jonsen A, Beatch R, Walters L: Source Book in Bioethics: A Documentary History. Washington, DC, Georgetown University Press, 1998.
32. Layde P, Beam C, Broste S, et al: Surrogates' predictions of seriously ill patients' resuscitation preferences. Arch Family Med 4:518-523, 1995.
33. Covinsky KE, Fuller JD, Yaffe K, et al: Communication and decision-making in seriously ill patients: Findings of the SUPPORT project. The Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments. J Am Geriatr Soc 48(5 Suppl):S187-S193, 2000.
34. Hofmann JC, Wenger NS, Davis RB, et al: Patient preferences for communication with physicians about end-of-life decisions. SUPPORT Investigators. Study to Understand Prognoses and Preference for Outcomes and Risks of Treatment. Ann Intern Med 127:1-12, 1997.
35. American College of Surgeons: Statement on advance directives by patients; do not resuscitate in the operating room. ACS Bull 79(9):29, 1994.
36. AORN Position Statement: Perioperative Care of Patients with Do–Not-Resuscitate Orders. Denver, CO, Association of Operating Room Nurses, 1995.
37. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations: Patient rights. *In* Manual of the Joint Commission on Accreditation of Health Care Organizations. Chicago, JCAHO, 1994.
38. Osgood v Genesys Regional Medical Center, Mich, No. 94-26731-NH, Circuit Ct for Genesee County.
39. Council on Scientific Affairs, American Medical Association: Good care of the dying patient. JAMA 275:474-478, 1996.
40. Karlawish J: Managing death and dying in the intensive care unit. Am J Respir Crit Care Med 155:1-2, 1997.
41. In the Matter of Karen Quinlan, an Alleged Incompetent, 355 A2d 647, NJ Super Ct Cir 1976.
42. Schiavo v. Schiavo, No. 05-11628, 11th Cir, March 25, 2005.
43. Childress J: Non-heart-beating donors of organs. Are the distinctions between direct and indirect effects and between killing and letting die relevant and helpful? Kennedy Inst Ethics J 3:203-216, 1993.
44. Jonsen A, Siegler M, Winslade W: Clinical Ethics, 3rd ed. New York, McGraw–Hill, 1992.
45. Blank L: Defining and evaluating physician competence in end-of-life patient care: A matter of awareness and emphasis. West J Med 163:297-301, 1995.
46. Cist A, Truog R, Brackett S, Hurford W: Practical guidelines on the withdrawal of life-sustaining therapies. Int Anesthesiol Clin 39:87-102, 2001.
47. Lowenstein E (ed): Medical ethics. Int Anesthesiol Clin 39(3), 2001.
48. A definition of irreversible coma: A report of the ad hoc committee of the Harvard School of Medicine to examine the definition of brain death. JAMA 205:337-340, 1968.
49. Herdman R, Potts J: Non Heart Beating Organ Transplantation: Medical and Ethical Issues in Procurement, a Report of the Institute of Medicine. Washington. DC, National Academy of Sciences, 1997.
50. Cassel C, Allee M, Beasley C, et al: Non–Heart Beating Organ Transplantation: Practice and Protocols, a Report of the Committee on Non–Heart-Beating Transplantation II, Institute of Medicine. Washington, DC, National Academy of Sciences, 2000.
51. Menikoff J: The importance of being dead: Non-heart beating organ donation. Issues Law Med 18:3-20, 2002.
52. DuBois J: Non-heart-beating organ donation: A defense of the required determination of death. J Law Med Ethics 27:126-136, 1999.
53. Youngner S, Arnold R, DeVita M: When is «dead»? Hastings Center Rep 29:14-21, 1999.
54. Stein R: New trend in organ donation raises questions. The Washington Post, March 18, 2007.
55. Van Norman G: A matter of life and death: What every anesthesiologist should know about the medical, legal, and ethical aspects of declaring brain death. Anesthesiology 91:275-287, 1999.
56. Lerner BH: Subjects or objects? Prisoners and human experimentation. N Engl J Med 356:1806-1807, 2007.
57. Final report of the Advisory Committee on Human Radiation Experiments. Washington, DC, Government Printing Office, 1995.
58. Beecher H: Ethics and clinical research. N Engl J Med 74:1354, 1966.
59. Brody JL, Scherer DG, Annett RD, Pearson–Bish M: Voluntary assent in biomedical research with adolescents: A comparison of parent and adolescent views. Ethics Behav 13:79-95, 2003.
60. Olechnowicz JQ, Eder M, Simon C, et al: Assent observed: Children's involvement in leukemia treatment and research discussion. Pediatrics 109:806-814, 2002.
61. Wendler DS: Assent in paediatric research: Theoretical and practical considerations. J Med Ethics 32:229-234, 2006.
62. Shapiro H: Animal rights and biomedical research: No place for complacency. Anesthesiology 64:142-146, 1986.
63. Francione GL: The use of nonhuman animals in biomedical research: Necessity and justification. J Law Med Ethics 35:241-248, 2007.
64. Pluhar EB: Experimentation on humans and nonhumans. Theor Med Bioeth 27:333-355, 2006.
65. Martin J: The rights of man and animal experimentation. J Med Ethics 16:160-161, 1990.
66. Krass ME: How coercive is the medical profession? Can Med Assoc J 119:1340-1344, 1978.
67. Harmon TR, Lofquist WS: Too late for luck: A comparison of post-Furman exonerations and executions of the innocent. Crime Delinquency 51:498-520, 2005.
68. Osofsky MJ, Bandura A, Zimbardo PG: The role of moral disengagement in the execution process. Law Hum Behav 29:371-393, 2005.
69. Wicclair M: Conscientious objection in medicine. Bioethics 14:205-227, 2000.

David B. Waisel
Перевод М.В. Кирьяновой
Редактор перевода К.М. Лебединский

10 Правовые аспекты анестезиологической помощи

Ключевые моменты

1. Система гражданских правонарушений ненадлежащей медицинской практики предназначена для того, чтобы улучшить лечение пациентов.
2. Медицинская халатность имеет место, когда неспособность врача выполнить требования стандарта лечения наносит непосредственный вред пациенту.
3. Полностью информированный адвокат – лучший защитник врача.
4. Врачи, медицинская компетентность которых публично поставлена под сомнение, могут чувствовать вину, неудачу, гнев, стыд, изоляцию, депрессию, усталость, отрицание и физическое недомогание.
5. Подробные, разборчивые протоколы анестезии укрепляют защиту от иска о ненадлежащей практике.
6. Более чем в половине штатов США приняты законы, запрещающие признание сожаления или сочувствия доказательством неправильных действий.
7. Цель информированного согласия – максимизировать способность пациента принимать по существу самостоятельные информированные решения.
8. Доказательство возможности принятия решения (способность принимать собственное решение в определенный момент времени) включает способность понять медицинские проблемы, предложенные методы лечения, альтернативы, варианты отказа от лечения и возможные последствия согласия или отказа от предложенных методов лечения, а также способность выражать предпочтения, основанные на рациональном, интеллектуально последовательном мышлении.
9. Стандарт раскрытия информации разумному человеку требует, чтобы степень раскрытия основывалась на том, что здравомыслящий человек сочтет важным, чтобы решить, подвергнуться ли предложенному вмешательству.
10. Анестезиологи могут отказаться проводить лечение, когда они этически или морально несогласны с процедурой или если они верят, что выбор пациента слишком неподходящий или, вероятно, причинит вред.
11. Дееспособные пациенты имеют фактически абсолютное право отказаться от медицинского жизнеобеспечения.
12. Анестезиологи ответственны за действия, совершенные по небрежности практикантами и сертифицированными зарегистрированными медсестрами-анестезистами в рамках установленных должностных обязанностей.
13. Врачи несут ответственность за неадекватное лечение боли.

Писаные законы, право прецедента и нормативные документы оказывают влияние на анестезиологов (Табл. 10-1).[1-8] Писаные законы – это часть законодательных предписаний, созданных законодателем для достижения определенной цели. Например, Национальный закон о пересадке органов – это закон, который учреждает Национальную сеть по забору и трансплантации органов и дает право сохранять национальный реестр по подбору органов. Законодатели штатов впоследствии установили законы штатов, регулирующие забор органов.

Когда писаные законы нуждаются в толковании, возникает конфликт или нет определяющего писаного закона, разногласия могут быть урегулированы судебной системой. Совокупность зарегистрированных судебных случаев, известная как право прецедента или обычное право*, используется как основа будущих решений суда. Результаты этих случаев редко предписывающие и могут вести к накоплению запутывающих, неоднозначных и даже противоречивых ситуаций, которые опираются на разнообразные решения в различных юрисдикциях. Например, вдова пожертвовала почку своего умершего мужа давнему другу. Хирург-трансплантолог, получив и изучив почку, заявил, что она не подходит по причине аневризмы почечной артерии. Тогда он запросил вторую почку донора, которая к тому времени была пересажена другому реципиенту. Истец предъявил иск, утверждая, что организация забора органов незаконно присвоила вторую почку донора, и утверждал, в частности, что с переходом в гражданское правонарушение организация забора органов нарушила права истца на владение частной собственностью, в данном случае почкой. Апелляционный суд разрешил дело в пользу ответчика, организации забора органов, потому что истец не имел права на почку ввиду

* Синоним в русской правовой терминологии – правовой обычай *(Прим. гл. ред. пер.)*

Табл. 10-1 Законы и нормативные акты, влияющие на медицинскую практику

Законы и постановления	Комментарии
Закон об ответственности и переносе данных о страховании здоровья граждан (HIPAA)[1]	Правила конфиденциальности защищают личную идентификационную информацию о здоровье от хранения или передачи в любой форме, будь то электронная, бумажная или устная. Это включает прошлое, настоящее или будущее состояние здоровья пациента, предоставление медицинской помощи или оплату за предоставление медицинской помощи, или также устанавливает личность или дает информацию, посредством которой есть основание полагать, что личность может быть опознаваема. Правила конфиденциальности касаются планов в области здравоохранения, расчетной палаты здравоохранения и любых медицинских учреждений, которые передают информацию о здоровье. HIPPA – это сложный закон, который включает в себя много других положений, включая создание сохраняемого страхования от одного работодателя к другому.
Закон о неотложности медицинской помощи и текущих родов (EMTALA)[2,3]	EMTALA регулирует ситуации, когда пациенту может быть отказано в лечении или когда нестабильный пациент может быть транспортирован из одной больницы в другую. Наиболее часто утверждается, что цель EMTALA – запретить «сбрасывание» экстренных больных в другие больницы. Больницы должны выполнить скрининговое медицинское обследование, чтобы определить, существует ли неотложное состояние, провести стабилизирующее лечение, если неотложное состояние существует, и могут транспортировать пациента в другую больницу только при определенных условиях, таких как запрос о переводе со стороны пациента, стабильное состояние, транспортировка не ухудшит состояния пациента, принимающая больница имеет возможности лечения, недоступные в настоящей больнице. Принимающая больница должна подтвердить перевод. Врачи играют главную роль в этом процессе, поскольку они должны подтвердить, что пациент может быть безопасно транспортирован. EMTALA также требует назначения врачей по вызову, чтобы реагировать на чрезвычайные ситуации.
Закон о контролируемых веществах[4]	Этот закон позволяет федеральному правительству регулировать производство, импорт, хранение и распространение определенных препаратов, чтобы регулировать трафик контролируемых веществ. Этот закон позволяет федеральному правительству определять, является ли лекарство контролируемым веществом и в какой список лекарств его следует поместить. Этот закон не контролирует медицинское использование этих препаратов.
Закон о пенсионном обеспечении наемных работников (ERISA)[5] (ряд поправок к ERISA относится к пособиям по болезни, включая HIPAA)	ERISA установил единые федеральные стандарты, чтобы защитить пенсионные выплаты сотрудника. Министерство труда США руководит и приводит в действие ERISA, а федеральные суды его интерпретируют. Отношение к медицине заключается в том, что он регулирует выплаты пособия по болезни. Интерпретация ERISA в прецедентном праве затрагивает то, как, где и при каких условиях работники могут подать в суд на организации медицинского обслуживания.[6-8]

того, что человек не имеет права собственности на мертвое тело.[9]

Нормативные акты часто исходят от административных органов таких, как исполнительные органы власти или медицинские советы штатов. Например, постановление Министерства здравоохранения и социального обеспечения США требует от больниц, желающих участвовать в программе Medicare, иметь письменные обязательства уведомлять организацию забора органов о потенциальных донорах.[10]

Профессиональная ответственность

Система гражданских правонарушений ненадлежащей медицинской практики предназначена для того, чтобы «свести к минимуму вред пациенту, максимизировать безопасность пациента и компенсировать пострадавших пациентов». К сожалению, система ненадлежащей практики может не возыметь желаемого эффекта на поведение врача.[11] Врачи часто не информированы о возможных стандартах, вытекающих из случаев ненадлежащей практики.[11] Суды присяжных по искам о медицинской халатности недостоверно информируют врачей отчасти из-за противоречий в прецедентном праве и отчасти из-за того, что присяжные, как правило, связывают ответственность с тяжестью вреда, а не с врачебной халатностью.[12,13] Тем не менее, чтобы улучшить обслуживание

Табл. 10-2 Причины действий, наиболее актуальные для анестезиологов

Вид	Описание
Медицинская небрежность	Нарушение обязательства стандарта лечения, причинившее вред
Смерть в результате неправильных действий	То, что происходит раньше, чем могло бы при других обстоятельствах. Если халатность приводит к смерти, выжившие могут подать иск о возмещении ущерба
Отсутствие информированного согласия	Обязательство обеспечить важной информацией разумного человека
Отказ	Обязательство обеспечить непрерывность помощи, когда врач берет на себя ответственность за пациента
Ответственность за действия других лиц	Обязанность разумного надзора за теми, кто работает на врача[1]
Потеря шанса на выздоровление или выживание	Пациент должен показать, что выздоровление было бы возможным, если бы не действия врача
Нанесение побоев	Касание человека без выражаемого или предполагаемого согласия. Истцу нет необходимости доказывать вред в случаях нанесения побоев
Нападение	Попытка нанести удар другому человеку. Нет необходимости доказывать фактический вред

Из: White C, Rosoff AJ, LeBlang TR: Informed consent to medical and surgical treatment. In Sanbar AA, Firestone MH, Fiscina S, et al (eds): Legal Medicine, 7th ed. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2007, pp 337-343

пациентов, анестезиологи должны бдительно изучать систему гражданских правонарушений ненадлежащей медицинской практики.

Медицинская халатность

Наиболее частая причина ненадлежащей медицинской практики – медицинская халатность (Табл. 10-2). Халатность – это нарушение обязанностей, явившееся непосредственной причиной вреда.[14] Расширяя это определение, медицинская халатность возникает, когда неспособность врача (нарушение) выполнить стандарт лечения (обязанности) непосредственно наносит (непосредственная причина) вред (ущерб) пациенту. Непосредственная причина должна быть тесно связана и требует доказательства *фактической* причинно-следственной связи и предсказуемости. Первое часто называют тестом «*если бы не*», который предполагает, что вред не возник бы, *если бы не* предшествовавший ему акт небрежности. Предсказуемость предполагает, что вред относится к такому виду, который должен быть предвиден здравомыслящим практикующим врачом. Например, «если бы не» отсутствие мониторинга углекислого газа в конце выдоха, интубация пищевода была бы распознана, потому что разумный практикующий врач должен был бы предвидеть, что это нарушение стандарта лечения может привести к нераспознанной интубации пищевода. Возникнет вред, из-за которого человек потребует компенсации. Компенсация может быть возложена за неэкономические потери, экономические издержки при восстановлении повреждения и за потерю дохода. Продолжительность времени, в течение которого истец может предъявить иск, регулируется законами штатов и обычно начинается с возникновения или обнаружения якобы акта небрежности или вреда.

Медицинская халатность может быть признана преступной медицинской халатностью, если имеется значительное отклонение от стандарта лечения, то ли по незнанию (преступное невежество), то ли сознательно (преступная неосторожность).[15] Преступная медицинская халатность редко преследуется в судебном порядке, но особенности таких случаев включают неспособность изменить лечение, основанное на прошлых схожих опытах, сокрытие ошибок и практику, ориентированную больше на финансовую и личную выгоду, чем на заботу о пациенте. Например, врач-анестезиолог был обвинен (но в конечном счете оправдан) за непредумышленное убийство, когда, после более пяти документированных эпизодов засыпания во время анестезии, он уснул во время ситуации, в итоге которой умер ребенок.[16] Анестезиолог был признан виновным в преступной медицинской халатности. Это обвинение было, однако, в итоге отменено, потому что истцы не выдвинули обвинения в преступной медицинской халатности в пределах срока давности.[17]

Процесс возбуждения иска

Некоторые иски могут начинаться «неофициально» запросом от адвоката потенциального истца изучить документы или обсудить случай. Адвокат должен быть консультирован перед участием в этих действиях, чтобы убедиться, что правильный порядок соблюден. Официально иски начинаются с документа под названием «Судебная повестка и жалоба», который является уведомлением для ответа на обвинения со стороны истца.

После возбуждения иска процесс следствия начинается с обмена документами и показаний. Цель показаний для другой стороны правовых действий – получить информацию или разъяснения, не доступные иным образом, особенно о мотивах, лежащих в основе действий.[18] На допросе устные показания берутся под присягой и записываются, и могут быть использованы в суде. Могут быть допрошены эксперты, консультанты, врачи, свидетели события или ответчики. Некоторые переговоры являются привилегированными и не могут быть раскрыты истцом, включая переговоры с юристами, персоналом по управлению рисками, представителями страховой компании, личными врачами (включая психотерапевтов, священнослужителей и супруга). Разговоры с близкими друзьями могут быть разглашены.

Перед дачей показаний врач должен информировать адвоката о его или ее отношениях с истцом и любых проблемах, которые могли возникнуть. Врач должен рассказать адвокату о медицинских составляющих дела и ожидаемых слабых местах. Полностью информированный адвокат – лучший защитник врача.

В дополнение к ответчику, адвокату ответчика, адвокату истца и секретарю суда истец может также присутствовать на допросе. После того как секретарь суда проведет процедуру присяги, адвокат истца задает стандартные вопросы, включая образование, лицензирование и сертификацию. Адвокат ответчика ходатайствует по мере необходимости. Одни и те же вопросы могут быть заданы несколько раз. Цель адвоката истца – развить причинно-следственную связь, чтобы ослабить защиту ответчика перед тем, как задавать более значимые вопросы. Ответчику лучше не размышлять о фактических вопросах, которые могут быть найдены в медицинских документах, и отвечать только на задаваемые вопросы, прося пояснения, если неясен смысл вопроса.

Защита по ненадлежащей практике

Врачи, чья медицинская компетентность публично ставится под сомнение, могут чувствовать вину, неудачу, гнев, стыд, изоляцию, депрессию, усталость, отрицание и физическое недомогание.[19] Очень важно быть откровенным в этих чувствах и справляться с ними, хотя бы для того, чтобы иметь возможность участвовать полностью и непосредственно в правовой защите.

Ответчики часто опровергают жалобы о том, что стандарт лечения был не соблюден и что предполагаемое невыполнение стандарта лечения стало непосредственной причиной вреда. Чтобы помочь подтвердить эти аргументы, часто используются свидетели-эксперты, медицинские тексты, журнальные статьи, практические рекомендации и записи анестезии.

Свидетели-эксперты приводят научные обоснования и предлагают профессиональные мнения о стандарте лечения и причинно-следственных связях.[20] Хотя суды обычно принимают экспертизу большинства свидетелей-экспертов, судьи и присяжные используют ограничения, чтобы регулировать вес, который они дают показаниям. Свидетель-эксперт может поддержать идею о том, что иное объяснение или подход, особенно тот, который поддержат другие врачи, мог быть достаточным стандартом лечения. Обязанности свидетелей-экспертов

Блок 10-1 Руководства для свидетеля-эксперта по оговоркам и показаниям

Врач должен быть сертифицированным специалистом по анестезиологии или иметь эквивалентную квалификацию специалиста. Врач должен быть знаком с клинической практикой анестезиологии в момент происшествия и должен быть активно вовлечен в клиническую практику в момент события.

Рецензия врача на медицинские факты должна быть правдивой, исчерпывающей и беспристрастной и не должна игнорировать никакую информацию, относящуюся к делу, отдавая предпочтение либо истцу, либо ответчику. Конечная проверка достоверности и беспристрастности – готовность предоставить показания, которые могли бы быть представлены без изменений для использования или истцом, или ответчиком.

Врачебные показания должны отражать оценку исполнения в свете общепринятых стандартов, как отражено в соответствующей литературе, а не осуждение исполнения, которое четко подпадает под общепринятые стандарты практики и не одобрение или оправдание того, что явно выходит за пределы принятого медицинской практикой.

Врач должен сделать четкое различие между ненадлежащей медицинской практикой и неблагоприятным исходом, не обязательно относящимся к ней.

Врач должен приложить все усилия, чтобы оценить взаимосвязь между предполагаемым нестандартным действием и исходом пациента. Отклонение от стандартов практики не всегда имеет причинную связь с плохим исходом.

Вознаграждение за экспертное показание должно быть связано с затраченным временем и ни в коем случае не должно зависеть от исхода иска.

Врач должен быть готов предоставить такое показание для экспертной оценки.

Из Руководства для свидетеля-эксперта по оговоркам и показаниям ASA. Доступно на http://www.asahq.org/publicationsAndServices/standards/07.pdf. Принято 1 ноября 2007 г.

включают следующее: «Экспертные свидетельства анестезиологов должны быть легко доступными, объективными и беспристрастными. Чтобы ограничить некорректные и, возможно, вводящие в заблуждение показания, эксперты должны быть ограничены в своей роли и должны следовать четкому и последовательному ряду этических руководств» (Блок 10-1).[21]

Практические рекомендации все более широко используются как доказательство стандарта лечения.[22] Хотя авторы практических рекомендаций регулярно заявляют, что рекомендации не предназначены для определения стандарта лечения, весьма вероятно, присяжные будут под их сильным влиянием.[23] Некоторые авторы даже предположили, что практические рекомендации заменят мнение экспертов.[22]

Подробные, разборчивые записи анестезии часто укрепляют защиту от иска о ненадлежащей практике. Цель документации должна быть в том, чтобы неучаствовавшие анестезиологи смогли бы воссоздать анестезиологическое пособие, как если бы они были в операционной. Невовлеченные анестезиологи должны суметь понять вмешательства, причины для вмешательств и их последствия. Четкая документация и письменные пояснения мыслительного процесса ведут к лучшему пониманию. Например, во время проведения регионарной анестезии анестезиолог может захотеть задокументировать длину и тип используемой иглы, тип и параметры стимулятора нервов, количество попыток, силу и расположение мышечных сокращений, возникала ли парестезия и как она достигалась.[24] В качестве другого примера рассмотрим результат документации довольно обычного явления снижения диуреза. Предположим, что у пациента не было диуреза в течение определенного периода при ранее функционировавшем мочевом пузыре. Анестезиолог вылечил снижение диуреза болюсом жидкости. Запись в идеале должна показать «0» в графе диуреза и болюс жидкости в графе учета жидкости. Предположим, что затем через 30 *мин* после болюса жидкости все еще не было мочи. На этом этапе анестезиологу было бы целесообразно сделать запись в протоколе анестезии, анализируя снижение диуреза, первоначальную трактовку и его лечение, результаты лечения, текущее разъяснение (включая дифференциальный диагноз) и запланированное лечение снижения диуреза. Запись анестезии должна быть информативной (Блок 10-2).[25,26]

Встречные иски, такие как злоупотребление судебным процессом, злонамеренное судебное преследование и клевета, последовательно отвергаются судами.[27] С точки зрения публичной политики суды могут быть обеспокоены тем, что злоупотребление встречными исками может ограничить возможность истцов возместить вред.

Извинение и раскрытие информации

Хотя их часто несправедливо объединяют, сожаление, выражение раскаяния или извинения отличаются от раскрытия информации, означающего прояснение того, что произошло. Извинение и раскрытие информации могут происходить в одно время.

Более чем в половине штатов приняты законы, запрещающие признание извинения или сочувствия доказательством неправильных действий.[19] Некоторые рекомендации предлагают извинение за последствия для пациента без признания вины. Иногда это может иметь смысл, например, если ранее приемлемый антибиотик вызвал сыпь. Однако непринятие ответственности может выглядеть неестественным, например, когда анестезиолог ошибочно назначает антибиотик пациенту, у которого аллергия четко документирована. Во имя хороших отношений с пациентами оправдания не должны ограничиваться только случаями, которые могут привести к иску. Например, рассмотрим 6-летнего ребенка, который в начале индукции через маску начинает кричать и плакать навзрыд. После разговора с отцом, который присутствует, принято решение, по сути, удерживать ребенка и наложить маску. Последующий разговор с семьей может включать извинение, не только за индукцию («Прошу прощения, что Бекки и вам было так неприятно»), но также признание того, что это была нежелательная реакция («Это не было нашей задачей для индукции. Мы хотели бы, чтобы она прошла более гладко» и «Начать без седации оказалось ошибкой»), так же как рекомендации на будущее («В будущем я порекомендовал бы прием пероральных седативных до операционной»). Несмотря на то, что технически это выглядит как признание неправильных действий, это всего лишь осознание того, что произошло, и обучение семьи на будущее.

Хотя это мое убеждение – что лучше извиниться, имеются опасения в отношении извинения. Воздействие

Блок 10-2 Рекомендации по документированию

Оценка перед анестезией

Опрос пациента

Анамнез жизни (лекарства, аллергии, семейный анамнез проблем во время анестезий, опрос по системам)

Анестезиологический анамнез

Лекарственный анамнез

Надлежащее физиологическое обследование (включая соответствующие снимки)

Анализ объективных физиологических данных (например, лабораторных, ЭКГ, рентгенограмм)

Оценка класса физиологического состояния по ASA

Физический статус

Формирование анестезиологического плана, обсуждение и документирование рисков и преимуществ плана для пациента

Если это уместно, объяснение того, что может быть принято как нетипичный выбор анестезиолога или пациента

Интраоперационная/процедурная анестезия (синхронизируемые по времени записи событий)

Непосредственный осмотр до начала анестезии

Переоценка пациента

Проверка оборудования, лекарств и газоснабжения

Мониторинг пациента

Количество используемых лекарств и препаратов и время введения

Тип и количество используемых внутривенных жидкостей, включая кровь и компоненты крови, и время введения

Предположительная кровопотеря и диурез

Специфика используемых метода или методов

Необычные события во время выполнения анестезии, включая объяснение распознавания события, лечение и исход

Статус пациента по завершении анестезии

Оценка после анестезии

Оценка пациента при поступлении и переводе из палаты пробуждения

Синхронизируемая по времени запись витальных признаков и уровня сознания

Синхронизируемая по времени запись введенных лекарств, их дозы и пути введения

Тип и количество введенной жидкости, включая кровь и компоненты крови

Любые необычные события, включая осложнения после анестезии или после процедуры

Медицинские вмешательства

Осмотры после анестезии

По данным литературы 23-25

на врача, особенно если извинение было неохотно принято, может быть болезненным. Извинение может также стимулировать в противоположном неуверенного истца и может быть истолковано как признание ошибки в суде.

Более сложный вопрос, нужно ли признавать вину за что-то, что, вероятно, может быть медицинской халатностью. Рассмотрим, например, повторные попытки установить эпидуральный катетер пациенту, который находится под наркозом и ранее перенес операцию на позвоночнике. Анестезиолог выполняет повторные безуспешные попытки без привлечения других методик, таких как рентгеноскопия. Пациент просыпается со стойким повреждением нерва по пути введения эпидуральной иглы. Как полагают некоторые, несмотря на то, что приемлемо выразить сочувствие по поводу боли и дискомфорта («Извините за дискомфорт»), было бы юридически опасным признать ошибку и желание сделать по-другому («Извините за травму. Задним числом, хотя я не уверен в том, что произошло, я подозреваю, что это случилось в результате введения иглы. Мне нужно было использовать прямую визуализацию позвоночника, такую как рентгеноскопия»). Другие сказали бы, что второе извинение с раскрытием лучше, потому что объясняет, чтó случилось, почему случилось и как это может быть предупреждено в будущем. Хотя эта комбинация раскрытия и извинения признает виновность, она раскрывает только ту информацию, которая в конечном итоге будет обнаружена. Я бы посчитал, что потенциальные преимущества, даваемые подлинным извинением, перевешивают потенциальный вред признания виновности.

Полное раскрытие приносит пользу. С чисто практической точки зрения пациент в конечном итоге узнает, что утаивалось, и поинтересуется, возможно, с враждебностью, почему такая информация не раскрывалась. Раскрытие может иметь три компонента.[28] При осознании проблемы цель – дать как можно больше известной информации, но не размышлять о том, что неизвестно, в частности об ошибке. Врачи должны разъяснить медицинские последствия происшествия, любое необходимое лечение или последующее наблюдение, и кто будет контактным лицом относительно случившегося. Следующим шагом должно стать проведение тщательного расследования с целью минимизировать проблемы в будущем. Наконец, пациент должен быть информирован о том, что установлено в ходе расследования, в том числе о причине происшествия и как это будет предотвращено в будущем.

Нет ничего неразумного в том, чтобы, принимая во внимание недовольство пациента, в ответ отказаться от части или от всего счета. В целом это не считается признанием ответственности и может помочь удовлетворить пациента.

Правовые аспекты информированного согласия

До 1950-х гг. врачи регулярно получали разрешение или общее согласие пациента на процедуру. Судебное дело 1957 г. «Salgo против попечителей больницы Леланда Стэнфорда» систематизировало концепцию информированного согласия. Судья разъяснил различие между информированным согласием и разрешением, провозгласив, что «*врач нарушает свой долг перед пациентом и возлагает на себя ответственность, если скрывает какие-либо факты, которые необходимы для формирования основы здравого согласия пациента на предлагаемое лечение…*»[29]

Цель информированного согласия – максимизировать способность пациента принять по существу самостоятельное информированное решение. Уточнение

«по существу» используется потому, что неразумно ожидать от пациента быть полностью информированным. Более правильная цель по сути информированного согласия признает, что согласие может быть достаточно самостоятельным, даже если и не полностью информированным. Современное информированное согласие имеет семь составляющих.

Компоненты информированного согласия

Возможность принятия решения

Способность принятия решения характеризуется как возможность принимать собственное решение в определенный момент времени. Доказательство возможности принятия решения включает способность понять медицинские проблемы, предложенное лечение, альтернативы, варианты отказа от лечения и возможные последствия согласия или отказа от предложенного лечения, а также способность выражать предпочтения, основанные на рациональном, интеллектуально последовательном мышлении. Способность принимать решения отличается от юридического понятия дееспособности. Суды устанавливают дееспособность и часто дают общее определение дееспособности или недееспособности по всем вопросам. Взрослые считаются правоспособными до тех пор, пока обратное не решено судом. С другой стороны, анестезиологи ответственны за оценку способности к принятию решения и могут проводить это определение только в отдельных ситуациях.

Анестезиологи должны позволить пациентам принимать решения в меру их возможности.[30] Для большинства пациентов не существует вопросов об их способности принять решение. Однако анестезиологам нужно активно оценивать способность принимать решения пациентов, чья способность была временно изменена, у кого нет законных прав к принятию решений или уже есть ограничения по возможности принятия решения. Рассмотрим пациента, которому было сделано обезболивание до получения информированного согласия. Степень ущербности варьирует в зависимости от препарата, переносимости его пациентом и принятого решения. Несомненно, у некоторых пациентов, таких как роженицы, способность к принятию решений может улучшиться, когда боль уменьшается. Чтобы определить, имеет ли пациент возможность принимать решение, анестезиологу нужно сопоставить данное лекарство и его ожидаемые эффекты со способностью пациента показать свидетельство рационального мышления и понимания. Когда пациент временно утратил способность принимать решения, как, например под наркозом, анестезиологи не должны осуществлять неэкстренное лечение до тех пор, пока пациент не обретет эту способность и не даст согласия. Однако в экстренных случаях анестезиологи должны действовать без получения информированного согласия, основываясь на презумпции того, что пациенты желают искусственно поддерживать жизненные функции, пока не заявлено обратное[31].

Добровольность

Врачи должны выполнять манипуляции только дееспособным пациентам, которые охотно в них участвуют. Анестезиологи компрометируют добровольность через манипулирование и принуждение. Манипулирование включает умышленное искажение или умалчивание информации в попытке склонить пациента согласиться на лечение, так же как преуменьшение или опускание информации, чтобы повлиять на пациента в принятии определенного решения. Принуждение предполагает использование настоящей угрозы, чтобы обеспечить участие.

Анестезиологи также препятствуют добровольности, когда физически удерживают или седатируют пациентов, которые имеют достаточно способности к принятию решения. Дееспособные пациенты имеют юридическое и моральное право отказаться от лечения, даже в экстренных ситуациях, угрожающих жизни. Часто врачам трудно принять то, что пациент желает сделать и что врач воспринимает как глупое решение. Дело Shain против Vega иллюстрирует сложность этих ситуаций.[32] В 1990 г. Шайн, дееспособная взрослая женщина, легла в больницу и получала кислородотерапию и неуточненное лекарство от приступа бронхиальной астмы. Вега, штатный врач отделения неотложной помощи, посчитал, что она была тяжело больна, и рекомендовал интубацию трахеи. Шайн заявила о своем давнем отказе от интубации (подтвержденном одновременно ее сестрой и отцом) и продолжила получать кислород через маску. Позже сестра Шайн зашла в ее палату в отделении неотложной помощи и заметила, что Шайн дышала легче, но спорила с персоналом. Вскоре после этого Шайн и ее сестра попытались уйти, но были принудительно удержаны врачом и охраной. Шайн удерживали за руки и за ноги, и Вега, игнорировав ее возражения, интубировал трахею. На апелляции верховный суд штата Массачусетс установил, что дееспособный пациент имеет право отказаться от возможного искусственного поддержания жизненных функций, даже если ее решение признано неблагоразумным.

Другая проблема добровольности возникает, когда интересы женщины и ее плода различаются. Когда женщина отказывается от рекомендуемой диагностической или терапевтической манипуляции, такой как кесарево сечение по фетальным показаниям, врачи могут выбрать соблюдение независимости пациента и отказаться от своего намерения, способствовать тому, чтобы женщина искала медицинскую помощь где-то в другом месте, или обратиться за юридической помощью. Прежде чем обратиться за судебным участием, врач должен рассмотреть социальный, физический и психологический вред нарушения личной свободы и ошибочность и ограничения в медицинских знаниях. Врачи могут захотеть обратиться за правовой помощью, только когда они полностью уверены, что рекомендованное лечение существенно уменьшит вред плоду, что риски для женщины относительно малы и что не существует сравнительно эффективного, менее инвазивного варианта.[33] Особенно обоснована для анестезиологов позиция о принудительном кесаревом сечении Американского колледжа акушеров и гинекологов. «Даже при наличии распоряжения суда, разрешающего вмешательство, использование физической силы против сопротивляющейся дееспособной женщины является необоснованным. Использование силы существенно повысит риск для матери, тем самым уменьшая этическое обоснование такого лечения».[33]

Раскрытие информации

Цель раскрытия информации – обеспечить информацией, значимой для лица, принимающего решение, и решения, которое должно быть принято. Умелое раскрытие информации строит доверие, помогает пациентам принимать правильные решения и является основным компонентом обязательства уважать неприкосновенность пациента.

В 1972 г. установлено, что стандарт раскрытия информации разумному человеку должен требовать, чтобы степень раскрытия основывалась на том, что́ здравомыслящий человек сочтет важным, чтобы решить, подвергнуться ли предложенному вмешательству.[34,35] Обсуждение информированного согласия должно рутинно включать характерные риски и преимущества подходящих вариантов анестезии и методов мониторинга, а также наличие и использование запасного плана.[31] Анестезиологи могут захотеть информировать пациентов о частых, но менее серьезных рисках, таких как послеоперационная тошнота и рвота, и нечастых рисках более отдаленного значения, таких как повреждение мозга и смерть. В случае необходимости пациент должен быть информирован о качестве данных, как, например, в том случае, если информация вызвала сомнения в ее достоверности. Анестезиологи должны также информировать пациентов, будет ли отдельный человек или анестезиологическая бригада оказывать анестезиологическую помощь, и в последнем случае назвать имена и конкретные роли членов бригады. Может быть целесообразным информировать пациентов, если анестезиолог неопытен в конкретной ситуации.[36] Чтобы поддерживать хорошие отношения с пациентами, им должно быть рассказано о других практических вопросах, таких как возможная последовательность событий по прибытии в хирургическое отделение, кто будет с ними на разных этапах, чего ожидать в качестве послеоперационного обезболивания и реалистичная оценка затрат времени.

Исключения из обязательства раскрывать значимую информацию включают пациентов, которые сами выбирают оставаться неинформированными, экстренные случаи, в которых не может быть получено действительное информированное согласие, и ситуации «терапевтической привилегии». Врачи используют терапевтическую привилегию, когда они решают умолчать об информации, потому что считают, что ее раскрытие будет причиной для пациента почувствовать себя «таким больным или настолько эмоционально расстроит, что будет препятствовать рациональному решению, осложнять или затруднять лечение, или, возможно, даже нанесет психологическую травму пациенту».[34] Терапевтическая привилегия имеет узкие рамки и должна быть использована разумно. Только то, что информация нежелательна для пациента или расстроит его, не означает, что такая информация должна быть скрыта. Например, может быть разумным применить терапевтическую привилегию, когда обсуждается риск смерти с пациентом, у которого острый инфаркт миокарда; но было бы неразумно делать то же, обсуждая риск смерти с родителями ребенка.

Рекомендация

Анестезиологи должны предложить мнение о том, какие варианты предпочтительны, и о преимуществах и недостатках каждого варианта. Объясняя смысл суждений и качество информации, подтверждающей их мнение, анестезиологи позволяют пациенту не только получить пользу от их опыта, но также понять причины рекомендаций. Пациенты могут затем решить для себя, какой из вариантов лучше соответствует их приоритетам.

Понимание

Пациенты должны понять риски и преимущества предлагаемых манипуляций, сделанные рекомендации и почему эти рекомендации были сделаны. Сложно определить, полностью ли понимает пациент обсуждение информированного согласия, и действительно, многие пациенты могут не понимать.[37,38] Боль и страдание не в состоянии поставить под сомнение возможность вспомнить риски, особенно среди рожениц, и препятствовать получению юридически достаточного информированного согласия.[39-41]

Решение

После рассмотрения информации и рекомендации анестезиолога пациент выбирает метод анестезии. Пациенты различаются по своим предпочтениям к участию в принятии решения, и анестезиологи должны быть деликатными к этим предпочтениям. Желание участвовать в процессе принятия решения может зависеть от человека, тяжести заболевания, пола, возраста и уровня образования. Анестезиологи должны пытаться адаптировать объем процесса принятия решения пациентом и врачом к пациенту и ситуации.

Когда пациент отказывается от рекомендации анестезиолога или просит метод, который анестезиолог считает нецелесообразным, фокус разговора переходит от информированного согласия к информированному отказу. Требования к информированному отказу схожи с информированным согласием, в которых пациент должен быть достаточно хорошо осведомлен о рисках, преимуществах и альтернативах до отказа. Однако, хотя было бы разумнее позволить пациенту, соглашаясь с рекомендованной или приемлемой манипуляцией, отказаться от исчерпывающей информации (особенно если вероятность вреда низкая), намного сложнее соблюсти предпочтения пациента получить ограниченную информацию, когда пациент желает нерационального подхода.[42] Анестезиолог, возможно, пожелает предоставить дополнительную информацию о выборе, чтобы быть уверенным, что у пациента есть вся возможная информация. Если в действительности пациент выбирает на основании недостаточной информации, анестезиолог не выполнил обязательства информированного отказа. Конечно, пациент может по-прежнему отказываться слышать информацию. В любом случае, когда пациент выбирает метод, который анестезиолог считает нецелесообразным, анестезиолог не обязан проводить лечение в неэкстренных ситуациях.

Независимое разрешение

Процесс получения информированного согласия завершается тем, что пациент сознательно дает право анестезиологу выполнить конкретную манипуляцию. Разрешение – выражение самоопределения пациента и основа информированного согласия.

Документирование информированного согласия

На практике информированное согласие на анестезию может быть оформлено на бланке согласия на операцию, рукописной записью или отдельной формой согласия на анестезию. Использование бланка согласия на операцию неоптимально, потому что хирурги не смогут умело рассказать риски, связанные с анестезией, и поэтому неясно, что́ документируется. Как рукописная запись, так и формы согласия на анестезию могут быть приемлемы. Рукописные записи детализируют определенные обсуждения с пациентами. Написание записи для каждого пациента, однако, может быть непрактичным и затратным

по времени и может упустить ключевые аспекты информированного согласия. Формы согласия на анестезию могут служить подсказкой анестезиологам, чтобы обсудить ключевые моменты информированного согласия. Место для рукописных заметок на бланке согласия позволит документировать дополнительные детали. Получение подписи пациента под рукописным согласием или в бланке согласия означает, что имела место некая форма общения. Однако из-за того, что формы согласия сами по себе не удовлетворяют законным требованиям информированного согласия, разговор о нем должен по-прежнему происходить.

Теории судебного процесса по информированному согласию

Халатность, относящаяся к процессу получения информированного согласия, возникает, если анестезиолог предоставляет информацию, которой недостаточно для того, чтобы позволить пациенту принять осознанное решение, и впоследствии возникает вред здоровью, даже если вред был предсказуемым и случился в отсутствии ошибки лечения.[31] Чтобы определить, достаточно ли было дано информации, суды устанавливают существенность и причинность. Существенность оценивает, удовлетворяла ли данная информация стандарту лечения. Если раскрытая информация не соответствовала стандарту лечения, это может быть расценено как неисполнение обязанностей. Причинность, далее, определяет, выбрал ли бы пациент другой вариант, если бы с ним поделились опущенной информацией.[31] Большинство судебных властей используют объективный стандарт, который основывает причинность на том, что гипотетически разумный человек использовал бы дополнительную информацию, чтобы принять другое решение. Некоторые судебные власти используют субъективный стандарт, который зависит от того, сделал ли бы именно вовлеченный пациент другое решение. Некоторые судебные власти сочетают эти два стандарта, учитывая объективный стандарт, но в то же время рассматривая факторы, характерные для пациента и ситуации. Суды также рассматривают то, ка́к информация была дана. Обсуждение информированного согласия должно происходить в условиях, способствующих принятию решения, таким образом, чтобы пациент имел шанс задать вопросы и обдумать ответы.

Процесс раскрытия информации не предназначен для того, чтобы быть защитой от профессиональной ответственности врача, если имеет место неблагоприятное событие. Информирование пациента о рисках не исключает ответственности за их возникновение. Ответственность основана на теории халатности и зависит главным образом от того, был ли соблюден стандарт лечения и было ли его невыполнение непосредственной причиной вреда.

Отказ от проведения лечения

Анестезиологи могут отказаться проводить лечение, когда они этически или морально не согласны с процедурой или ситуацией, такой как добровольное прерывание беременности.[43] Хотя врачи имеют обязательство бескорыстно обеспечивать лечение, это не всегда обязывает их подавлять свои моральные принципы. Кроме того, общество и медицина имеют фундаментальный интерес в сохранении моральных устоев отдельных врачей. Анестезиологи должны проводить лечение, идущее наперекор с их совестью и, возможно, ослабляющее моральные устои, только в критических обстоятельствах, возможно, в обстоятельствах выбора между жизнью и смертью. С более практической точки зрения анестезиолог, который этически или морально не согласен с выбором пациента, будет иметь трудности в проведении требуемого лечения. В неэкстренной ситуации такой анестезиолог должен прекратить или отказаться от лечения. Затем он может быть обязан сделать все возможное, чтобы найти компетентную и добровольную замену.

Врачи могут также этически отказаться от проведения лечения, если они верят, что выбор пациента слишком неподходящий или, вероятно, причинит вред. Установление того, что выбор пациента нецелесообразен, сложно и не должно осуществляться необдуманно или из соображения удобства. Выбор пациента и результирующие риски должны быть достаточно критическими, чтобы они, скажем, получили подобный ответ по крайней мере от нескольких других анестезиологов. В дополнение, анестезиологи могут отказаться проводить лечение, если они не чувствуют себя квалифицированными для проведения необходимого лечения.

Правовые аспекты ухода за неизлечимо больными людьми

Признание права пациентов отказаться от жизнеобеспечения началось с середины XX в. с появления гражданских свобод, прав личности и уважения значимости самоопределения (см. Гл. 91 и 98). В 1974 г. Американская медицинская ассоциация постановила, что «цель сердечно-легочной реанимации – предотвращение внезапной неожидаемой смерти. СЛР не показана в случаях терминального необратимого заболевания, когда смерть ожидаема».[44] Подход, признающий необходимость разрешить пациентам ограничивать реанимацию во время терминального заболевания, стал известен несколькими годами позже.[45]

Развитие прав человека отказываться от потенциального жизнеобеспечения может быть рассмотрено на примере прецедентного права. Дело Karen Ann Quinlan 1976 г. впервые установило право отказа от потенциального жизнеобеспечения. У Квинлен суд подтвердил законность отключения вентилятора от вентилятор-зависимого пациента в устойчивом вегетативном состоянии.[46] Суд обосновал это решение общим конституциональным правом на неприкосновенность частной жизни. Кроме того, суд определил, что опекун имеет право отказаться от медицинского лечения недееспособного пациента, если опекун решит, что пациент предпочел бы его ограничить. Таким образом, отец Квинлен прервал механическую вентиляцию своей дочери. Квинлен прожила почти 10 лет, поддерживаемая назогастральным питанием.

Право дееспособного пациента отказаться от потенциального жизнеобеспечения было установлено в судебном деле 1984 г. «Bartling против Верховного суда».[47] Бартлинг был дееспособным взрослым пациентом с неизлечимым заболеванием и в течение 6 *мес* получал медицинское лечение вопреки его четкому желанию. После пневмоторакса от биопсийной иглы Бартлинг стал вентилятор-зависимым. Впоследствии ему выполнили трахеостомию, чтобы способствовать попыткам отлучения.

Во время этого тяжелого испытания Бартлинг подчеркнул свое желание не получать продолжающейся терапии и заявил в определенный момент: «*Несмотря на то, что я не хочу умирать, я нахожу невыносимыми вынужденные условия моей жизни…*«[47] Хотя Бартлинг умер до того, как его дело было рассмотрено, апелляционный суд вынес решение, основанное на конституционном праве неприкосновенности частной жизни, которое поддержало право дееспособного пациента отказаться от медицинского лечения.

Дело 1990 г. «Cruzan против руководителя департамента здравоохранения штата Миссури» касалось молодой женщины, попавшей в автомобильную аварию, оставившую ее неспособной выражать свои предпочтения.[48] За несколько лет до несчастного случая Крузен в какой-то серьезной беседе с другом высказала нежелание жить в случае с ограниченной дееспособностью. Верховный суд Миссури постановил, что неформальные высказывания Крузен не соответствуют критериям доказательности штата Миссури «четких и убедительных фактов» желания пациента прекратить потенциальное жизнеобеспечение, и тем самым дал полномочия на лечение. Дело было обжаловано в Верховном суде США.[49] В отличие от дела Квинлен и Бартлинга Верховный суд обосновал право дееспособного пациента отказаться от лечения свободой интереса из 14-й поправки, в которой говорится, что «ни один штат не должен принимать или применять какой-либо закон, который урезает привилегии или неприкосновенность граждан США; равно как ни один штат не вправе лишать человека жизни, свободы или собственности…» Решение также подтвердило права штатов определить требуемые критерии уровня достоверности, тем самым разрешая штату Миссури использовать критерий «четкого и убедительного основания».[48,50]

Дееспособные пациенты имеют практически неограниченное право отказа от жизнеобеспечения.[51] Для недееспособного пациента три иерархических уровня оценки руководят процессом принятия решения о лечении неизлечимо больных. Предпочтения, высказанные когда-либо ранее дееспособным пациентом, должны быть соблюдены как можно точнее. Когда заявленные предпочтения пациента неизвестны, решение суда или помощь опекуна, хорошо знакомого с тем, что бы пациент выбрал, могут быть использованы для ориентировки в лечении. Несмотря на различные категории, оба уровня требуют от опекуна знать пациента достаточно, чтоб правильно выбрать или интерпретировать его предпочтения. Эти стандарты возлагают значительный груз на принимающих решение, которые могут иметь законные сомнения в правильности своих решений. Когда опекун должен принять решение за пациента, который никогда не был дееспособным, такого как маленький ребенок или умственно неполноценный, его не заменит судебное решение, и опекун должен опираться на стандарт наилучших интересов. Стандарт наилучших интересов требует от опекуна принять решение, основанное на его взгляде о том, что лучше всего для пациента.

Заблаговременное планирование лечения

Заблаговременное планирование лечения позволяет пациентам заявить о своих предпочтениях в лечении, если они станут недееспособными. Заблаговременные распоряжения предназначены для того, чтобы минимизировать вероятность нежелательного избыточного или недостаточного лечения. Частично как результат дела Крузен закон о самоопределении был введен в 1990 г., чтобы увеличить использование заблаговременных распоряжений.[52] Этот закон требует от медицинских учреждений, таких как больницы, дома сестринского ухода и хосписы, уведомлять граждан об их праве на заблаговременные распоряжения. Существует 2 типа заблаговременных распоряжений: прижизненное завещание и доверенность на принятие решений о жизни (также известна как медицинская доверенность на принятие решений). Прижизненное завещание позволяет пациентам заявить об объеме желаемых вмешательств, но они могут быть напрямую не применимы к тонким различиям, характеризующим клинические ситуации. Сложность применения прижизненного завещания в клинических ситуациях склонила некоторых предпочесть бóльшую гибкость, предоставляемую доверенностью на принятие решений о жизни, по которой принимающий решение опекун может решить специфические детали во время принятия клинических решений. Доверенности на принятие решений о жизни позволяют пациентам указать принимающего решение опекуна (в т.ч. не члена семьи), чтобы принять решение за них, когда они станут не в состоянии принять такие решения самостоятельно. Если пациент не назначает опекунства, у большинства судебных властей имеется иерархия для его назначения. Опекунство не всегда эффективно, особенно для пациентов, которые четко не изложили свои предпочтения опекуну до того, как потеряли способность к принятию решений.[53] Учитывая сильные и слабые стороны каждого подхода, лучшим вариантом может быть комбинация из двух (определенная доверенность с некоторыми предпочтениями в письменной форме).

Клинически заблаговременное планирование лечения должно рассматриваться как постоянный процесс с предварительными указаниями, используемыми в союзе с семьей и друзьями, чтобы помочь руководить принятием решений пациентами и опекунами.[54,55] Дееспособные пациенты, естественно, могут изменить свои ранее объявленные предпочтения. Слабоумные пациенты, ранее сделавшие осознанный выбор ограничить определенную терапию, могут выразить желание в ее получении.[56] Если у пациентов есть признак способности к принятию решения, а именно возможность дать последовательное логическое обоснование, их желание получить лечение должно быть соблюдено. Однако процесс разрешения этой ситуации у пациента без способности к принятию решений и почти без вероятности ее восстановления более сложен. В этой ситуации лучше основывать решение о терапии на различных источниках, включая важных окружающих лиц, вид документов и стандарт наилучших интересов.

Отказ от сердечно-легочной реанимации

Сейчас хорошо признано право пациента отказаться от нежелательного лечения в операционной. До того, как отправиться в операционную, предоперационные предписания не реанимировать должны быть переоценены в свете хирургических манипуляций, выбора анестезии и общих целей пациента. Анестезиологи затем готовятся разъяснить и задокументировать желаемый статус реанимации в операционной, используя подходы, ориентированные на конечную цель или на конкретные процедуры.[57] Процесс получения и документирования периоперационного отказа от реанимации должен соответствовать политике больницы и судебному праву. Напи-

санная документация может включать диагноз и прогноз пациента, особенности периоперационной реанимации, возможные исходы и обоснование пациента. Если решение принято опекуном, в записи должны быть отмечены отношение опекуна к пациенту и основания для решения. Это должно быть подписано ответственным врачом.

Отказ от реанимации в экстренной ситуации, когда нет времени выяснить желания пациента, по своей сути отличается. Традиционная тенденция проводить лечение при отсутствии четкого решения не лечить до сих пор удерживает анестезиологов в экстренных ситуациях. Ситуация может быть всегда прояснена позже, и пациент может быть отключен от вентилятора, если установят, что он предпочел бы не получать вмешательств. Одним словом, «неудобство» короткого периода механической вентиляции несет возможность правильно установить желания пациента.

Требование искусственного поддержания жизненных функций

Пациенты или семьи могут требовать лечения, которое клиницисты считают нецелесообразным из-за нагрузки на пациента, стоимости или сомнительной пользы. Когда такие конфликты становятся непримиримыми, случаи могут быть переданы суду, зачастую не чтобы установить, какая терапия нужна, а чтобы определить, кто должен принимать решения за недееспособного человека. Например, типичный случай касается Helga Wanglie, 86-летней пациентки в устойчивом вегетативном состоянии, находящейся на механической вентиляции. Медицинское учреждение считало, что дальнейшее лечение будет бесполезным для миссис Венгли и хотело отключить механическую вентиляцию. Когда мистер Венгли отказал медицинскому учреждению в просьбе остановить механическую вентиляцию, оно попыталось добиться назначения независимого опекуна на место мистера Венгли. Суд объявил, что мистер Венгли был лучшим кандидатом на роль опекуна миссис Венгли.[58,59]

В деле Gilgunn в 1995 г. присяжные поддержали односторонний отказ от искусственного поддержания жизненных функций. У Кэтрин Гильгунн было множество медицинских проблем, включая тяжелое повреждение мозга, и она находилась в коме.[60] Ее дочь Джоан, представляя семью, запросила, чтобы все было сделано. Комитет по оптимальному лечению больницы согласился с докторами, что проведение сердечно-легочной реанимации будет бесполезным в том смысле, что не будет правильным терапевтическим выбором. Юридический отдел утвердил предписание не реанимировать, потому что они считали, что врачи действуют в лучших интересах пациента. Гильгунн была отключена от поддержки вентилятором и умерла несколько дней спустя. Суд присяжных поддержал действия врача и больницы назначить одностороннее предписание не реанимировать. Апелляции не было.

Несмотря на случай Гильгунн, односторонние врачебные заявления недостаточно уважительны к независимости пациента и могут быть юридически рискованными. Свидетельства показывают, что переговоры почти всегда решают эти проблемы без необходимости прибегать к односторонним действиям. Важно, однако, быть в состоянии устранить различия во мнении о применяемом лечении с низкой вероятностью успеха. Тактика решения основана на методическом подходе, при котором процесс разрешения конфликта описывается более практичным. Хорошие правила публичны, отражают моральные ценности общества и включают процессы для определения заинтересованных сторон, для инициации и проведения политики, для запуска апелляционных механизмов и для определения значимой информации.[61] При другом подходе техасский Закон о заблаговременных распоряжениях позволяет врачам односторонне приостановить или отказаться от лечения, которое они расценивают как «бесполезное», при условии, что они следуют рекомендациям, включая получение согласия этического комитета больницы.[62]

Самоубийство при помощи врача

Самоубийство при помощи врача – действие врача, прописывающего летальные количества препарата для применения самим пациентом. В США в делах «Вашингтон против Glucksberg»[63] и «Vacco против Quill»[64] суды решили, что не было конституционного права на самоубийство при помощи врача. Важно признать, что суды следовали общему этическому мнению, проводя различие между несомненным правом требования действия, такого как самоубийство при помощи врача, и более мощным нежелательным правом быть свободным от физического вмешательства. Хотя не существует конституционального права на самоубийство при помощи врача, отдельные штаты могут выбирать, легализовать или запретить его.[65] В 1997 г. штат Орегон принял Орегонский закон о праве умереть достойно, который разрешал неизлечимо больным пациентам получать рецепты в летальных количествах с целью самолечения. Это не разрешает любых других форм врачебной помощи в умирании, таких как применение препарата другим человеком. С 1998 по 2006 гг. 292 пациента использовали 456 рецептов, разрешенных этим законом. Наиболее частые заболевания у пациентов, выбирающих проглотить летальную дозу препарата, были злокачественные новообразования (81% пациентов), боковой амиотрофический склероз (8% пациентов) и врожденные болезни нижних дыхательных путей (4% пациентов).[66] В 2006 г. 40 врачей выписали 65 рецептов. Из этих 65 пациентов 35 использовали рецепты, 19 умерли от основного заболевания и 11 прожили в течение года.[66] Финансовый и образовательный статус пациентов, похоже, не сыграл роли в запросе на самоубийство при помощи врача.

Другие правовые аспекты анестезиологии

Лечение свидетелей Иеговы

Свидетели Иеговы толкуют библейские писания, как запрещающие брать кровь, потому что она содержит «жизненную силу» и любой, кто вкусит ее, будет «отрезан» от вечной жизни после смерти (см. Гл. 55).[67] Свидетели Иеговы имеют различные интерпретации запрета на переливание крови, и анестезиологи должны активно уточнять, что пациент считает приемлемым.

Полностью приемлемые анестезиологические методы по уменьшению кровопотери включают управляемую гипотонию, управляемую гипотермию и гемодилюцию. Большинство свидетелей Иеговы допускают растворы

синтетических коллоидов, декстраны, эритропоэтин и препараты железа перед операцией. Некоторые свидетели Иеговы соглашаются с консервированной собственной кровью или кровью с использованием cell saver'a, и некоторые допускают кровь, удаленную в начале операции и возвращенную в конце в закрытом контуре. Свидетели Иеговы в разговоре будут ссылаться на варианты, которые являются делом индивидуального выбора как «вопрос совести». Хотя компоненты крови, аутологичная кровь и консервированная кровь в большинстве случаев для них неприемлемы, эти особенности должны быть обсуждены с пациентом. Документирование допустимых мер формирует желания пациента и обеспечивает юридической документацией анестезиолога. Анестезиологи должны быть уверены, что они способны выполнить запросы пациента; в противном случае они не должны соглашаться проводить анестезию. Более того, анестезиолог и хирург должны проводить неэкстренное лечение пациента, только если все стороны могут согласиться о методе лечения кровопотери.

Прецедентное право прочно поддерживает право взрослого пациента отказаться от продуктов крови. Прецедентное право постоянно меняется для беременных пациентов, и в таких случаях суды чаще всего вмешиваются и дают полномочия на трансфузию. Неопределенность в правовых решениях вытекает из того факта, что вопросы, относящиеся к трансфузии у свидетелей Иеговы, основаны на прецедентном праве.

Права в отношении педиатрических пациентов

В целом родители или другие опекуны, принимающие решения за детей, принимают решение о лечении за несовершеннолетних (по сути, детей моложе 18 лет) (см. Гл. 82 и 84). Однако участие детей должно возрастать по мере взросления и зависеть как от зрелости пациента, так и от последствий, которые повлекут решения. Информированное согласие признает, что несмотря на то, что большинство педиатрических пациентов не может юридически соглашаться на медицинское лечение, они должны участвовать в процессе принятия решения по мере того, как позволяет их развитие.

Некоторым несовершеннолетним разрешено соглашаться самим.[68] Эмансипированные несовершеннолетние – пациенты моложе 18 лет, которым дано общее право принимать свои собственные решения о лечении. Это положение меняется от штата к штату, но, как правило, присуждается пациентам, которые женаты, родителям, военнослужащим и экономически независимым, и может включать беременных пациентов. Доктрина зрелости несовершеннолетних придерживается того, что несовершеннолетние, у которых есть возможность принимать решения, юридически и этически способны давать информированное согласие в определенных ситуациях, как постановил суд. Хотя подробности различаются, доктрина зрелости несовершеннолетних, в общем, требует от пациентов быть как минимум 14-ти лет и имеет тенденцию разрешать решения малого риска. Чем ближе ребенок к возрасту совершеннолетия, тем вероятнее то, что суд предоставит ему возможность давать согласие. Суды сопоставят зрелость и возможность принятия решения несовершеннолетним и риски, связанные с соблюдением его желания. Так как несовершеннолетние близки к возрасту совершеннолетия, возрастает вероятность, что суд поддержит их право установить терапию. Например, в случае в 2007 г. суд постановил, что 14-летнему действующему свидетелю Иеговы будет разрешено отказаться от трансфузионной терапии во время лечения от рака, который имеет 70% 5-летнюю выживаемость. Пациент впоследствии умер[69].

Даже если беременные педиатрические пациенты могут быть рассмотрены как эмансипированные, многие штаты требуют некоторую форму родительского участия, такую как родительское согласие или уведомление до искусственного прерывания беременности по желанию подростка. Если штат требует родительского участия, должна быть доступна возможность несовершеннолетнего обойти это правило при помощи судьи, известная как судебный обход. Требования и соблюдение законодательных актов различаются в зависимости от штата. Необходимость родительского участия в отношении несовершеннолетних, делающих аборты, не всегда юридически проста, и, возможно, лучше проконсультироваться с адвокатом больницы, когда решаются такие вопросы.[70,71]

Родители и медицинский персонал могут расходиться во мнении о том, что в наилучших интересах ребенка. Основываясь на правовой доктрине о праве государства выступать в качестве истца от имени граждан или обязательстве правительства защищать интересы недееспособных пациентов, родителям не разрешено принимать решения, которые являются неуместно избыточным или недостаточным лечением.[72,73] Один путь решить, что в наилучших интересах ребенка, – определить, какие варианты выходят за пределы допустимого принятия решения. Степень того, насколько следует вмешиваться между пациентом и решением опекуна, зависит в первую очередь от того, насколько вредным является решение для пациента. Критерий для этого определения включает объем вреда ребенку от вмешательства или его отсутствия, вероятность успеха и общее соотношение риска и выгоды.[74] Обвинение родителя в действии не в наилучших интересах ребенка имеет важные социальные, финансовые и семейные последствия. Если, однако, после исчерпывания других вариантов анестезиолог верит, что родитель выбрал неприемлемое лечение, анестезиолог должен сообщить о ситуации в надлежащие органы опеки и попечительства для возможных судебных исков.

Для анестезиологов наиболее часто встречаются ситуации, когда суды отклоняют желания родителей и разрешают трансфузионную терапию детям свидетелей Иеговы.[75,76] Анестезиологи, занимающиеся лечением ребенка свидетелей Иеговы, должны информировать пациента и семью о том, что будут сделаны попытки ограничить необходимость в трансфузионной терапии и соблюсти их предпочтения, но в жизнеугрожающей ситуации анестезиолог будет добиваться разрешения суда применить кровь для поддержания жизни. В случаях, когда вероятность потребности в крови высока или местные судебные органы незнакомы с прецедентным правом для свидетелей Иеговы, анестезиолог может выбрать получение распоряжения суда до операции. В кризисных ситуациях, в которых не существует распоряжения суда, анестезиолог должен начать срочную трансфузионную терапию до получения распоряжения. По мере того как ребенок становится взрослее, суды предпочитают меньше вмешиваться и часто предоставляют развивающемуся подростку больше самостоятельности в принятии решения. При неэкстренных операциях, которые могут быть безопасно отсрочены, пациент и семья могут также решить отложить манипуляцию до тех пор,

пока ребенок не станет достаточно взрослым и зрелым, чтобы решить вопрос трансфузионной терапии.

Надзор и профессиональные организации

Лечащие врачи могут быть привлечены к ответственности за действия резидента*. На вопрос о том, что считается приемлемым контролем за резидентом, оказывают влияние местные порядки и национальные методические рекомендации, но в то же время в любом конкретном случае стандарт лечения часто определяется присяжными. Специальные методические руководства о том, что стажеру разрешено и не разрешено делать, могут предоставить некоторую защиту лечащему врачу, если стажер отклоняется от этих принципов. Кроме того, резиденты фигурируют в судебных делах с возрастающей частотой. Как правило, резидент придерживается того же стандарта лечения, что практикующий лечащий врач в этой специальности.[77]

Согласно доктрине, по которой старший отвечает за действия младшего, и теории ответственности за действия других лиц, анестезиологи ответственны за действия, совершенные сертифицированными зарегистрированными медсестрами-анестезистами по небрежности в рамках установленных должностных обязанностей.[78] Фундаментальный вопрос ответственности за действия других лиц – это контролирует ли анестезиолог деятельность сертифицированных медсестер-анестезистов. Хотя вопрос ответственности может зависеть от того, кто оплачивает сертифицированных медсестер-анестезистов, это вероятно, будет неэффективной защитой, потому что анестезиолог, как правило, имеет полное право с медицинской точки зрения руководить ими. На рамки установленных должностных обязанностей и наличие или отсутствие адекватного надзора могут повлиять социальные ожидания, медицинские обычаи, история, практика, рекомендации, соглашения, действия, экспертный анализ и письменная документация, но в конечном счете они будут определяться присяжными в каждом конкретном случае. Например, в одном случае сертифицированная медсестра-анестезист несвоевременно вызвала анестезиолога на помощь, чтобы справиться с летальным послеоперационным ларингоспазмом и бронхоспазмом.[78] Анестезиолога признали ответственным за действия другого лица по халатности, отчасти потому, что имело место отсутствие четкого взаимопонимания между профессиональной группой и медсестрой-анестезистом в том, когда анестезиолог должен быть вызван.[79,80]

Многие контролирующие документы (например, законы штатов или уставы больниц) требуют от врачей принимать участие, когда наблюдение осуществляет сертифицированная медсестра-анестезист. Также ответственностью профессиональной ассоциации является сформулировать ожидания в том смысле, который согласуется с законом и нормативными актами. Принятие стандарта ниже известных в медицине опубликованных стандартов (таких как рекомендации ASA) ведет к ответственности.

Федеральные положения для аккредитации больниц и учреждений амбулаторной хирургии требуют, чтобы сертифицированная медсестра-анестезист находилась под присмотром врача, выполняющего манипуляцию, или был немедленно доступен анестезиолог.[81,82] Губернаторы штатов могут «отказаться» от этого требования наблюдения, если они сочтут это в лучших интересах своих граждан. Чтобы иметь практическое значение для отказа, однако, законы штатов должны также не требовать наблюдения. Учреждения здравоохранения в штатах, которые отказались, могут по-прежнему требовать наблюдения. Чтобы выставлять счет за медицинское руководство сертифицированными медицинскими сестрами, анестезиолог должен принимать участие на определенных этапах помощи.[83]

Анестезиологические профессиональные ассоциации могут быть привлечены к ответственности, если они не гарантируют, что участники компетентны и что должная тактика будет соблюдена.[84] Обязательства профессиональных ассоциаций могут расширяться на рекомендательные письма. Например, анестезиолог был уволен по причине злоупотребления демеролом.[85] Когда анестезиолог пришел на должность временного заместителя, в рекомендательном письме от членов предыдущей профессиональной ассоциации не упоминалось о злоупотреблении или о том, что анестезиолог был уволен по статье. Последующее халатное лечение, проведенное этим анестезиологом, привело к тяжелому повреждению мозга у пациента. Суд вынес решение, что предыдущая профессиональная ассоциация была ответственна за часть финансовых расходов.

Профессиональные ассоциации ответственны за ослабление врачебной функциональности. Врач с ослабленной функциональностью – тот, кто не способен выполнять профессиональные и персональные обязанности. Врачи в состоянии опьянения алкоголем или с другими аддиктивными расстройствами рассматриваются как имеющие хроническое медицинское заболевание. Закон «Об американцах-инвалидах» запрещает дискриминацию против лиц, которые выздоровели,[86] и получение финансирования государственными органами, если они подвергаются дискриминации. Записи лечения врача конфиденциальны.

Правовые аспекты лечения боли

Неадекватное купирование болевого синдрома – проблема здравоохранения, частично связанная с давлением, присущим неясным нормативным актам, нормативно-правовой проверкой и уголовным расследованием и преследованием со стороны медицинских советов штатов и агентств по борьбе с наркотиками (см. Гл. 58 и 57).[87,88] Например, возможность Управления по борьбе с наркотиками мониторировать при помощи электронных устройств рецепты на контролируемые вещества дает им доступ к врачебным историям рецептов. Врачи обеспокоены тем, что знание практики назначения в отрыве от пациента в конкретных условиях приведет к неправильным толкованиям и неоправданным расследованиям. Врачи озабочены тем, что расследование может повлиять на дозы, количества, кратность приема или даже тип лекарства, используемый для лечения хронической боли у пациентов.[88] Управление по борьбе с наркотиками предполагает, что не должно быть никакого влияния, и подчеркивает, что только в отношении 0,06% всех врачей начато расследование, против 0,05% предприняты действия и 0,01% врачей были арестованы.[89] Однако цифра 0,06% может быть обманчиво низкой, потому что это процент от всех практикующих врачей. Более важен процент, основанный на количестве только врачей, которые назначают наркотики для снятия боли и, таким образом, находятся под угрозой расследования. Против бóльшей части подвергшихся расследованию врачей были предприняты действия.

* Резидентура – аналог нашей клинической ординатуры *(Прим. гл. ред. пер.)*

Табл. 10-3 Базы данных

База данных	Цель	Информация	Кто может запрашивать информацию
Национальная база данных практикующих врачей (NDPB)[93]	«Ограничить возможность некомпетентных врачей переезжать из штата в штат без раскрытия информации или обнаружения предшествующего вредоносного или некомпетентного действия»[93]	Платежи за медицинскую халатность. Порочная практика: лицензирование, клинические привилегии, профессиональные общества, исключения из программ Medicare и Medicaid, соблюдение законов о наркотиках. Действия администрации	Больницы Медицинские организации в процессе пересмотра вынесенного решения Профессиональные общества Комиссии государственного лицензирования Адвокаты истцов или истцы Запрос данных на себя
База данных целостности здравоохранения и защиты (HIPDB)[94] Установлена федеральным законом	Чтобы остановить мошенничество и злоупотребление в области медицинского страхования и медицинских услуг и повысить качество помощи	Лицензирование и сертификация Решения по гражданским делам Уголовные наказания Исключения из федеральных или местных программ здравоохранения	Правительственные организации Ассоциация планов страхования Запрос данных на себя Исследователи
Союз государственных медицинских комиссий (FSMB)[95]	«Непрерывное усовершенствование качества, безопасности и целостности здравоохранения путем разработки и продвижения высоких стандартов для врачебного лицензирования и практики»[95]	Записи обвинений врачей медицинскими советами штатов	Медицинские советы Физические лица

Решение по делу «Gonzales против штата Орегон» должно успокоить врачей, потому что ограничивает влияние Управления по борьбе с наркотиками на врачей.[90] Дело Гонзалес против штата Орегон помешало генеральному прокурору США запретить врачам штата Орегон выписывать препараты из списка 2 неизлечимо больным пациентам, чтобы совершить самоубийство.[90] Суть дела в том, что Конгресс может установить национальные правила выписывания наркотических препаратов через Закон о контролируемых веществах, но не может повлиять на способность штата установить стандарты медицинской практики.[4] Случай привел в действие Закон о контролируемых веществах. Хотя был целый ряд причин, основная причина заключалась в том, что Закон о контролируемых веществах не регулирует медицинскую практику, и в действительности медицинская практика регулируется штатом.

Врачи несут ответственность за неадекватное лечение боли.[91,92] Например, 85-летний мужчина был госпитализирован в медицинский центр в 1998 г. за пять дней до смерти.[91] Ему проводилось неадекватное устранение боли во время госпитализации. Хотя иск о ненадлежащей практике был отклонен и государственный медицинский совет не добивался каких-либо действий против врача, семья выиграла гражданский иск против врача по жестокому обращению с пожилыми и закону о защите взрослого гражданского населения.

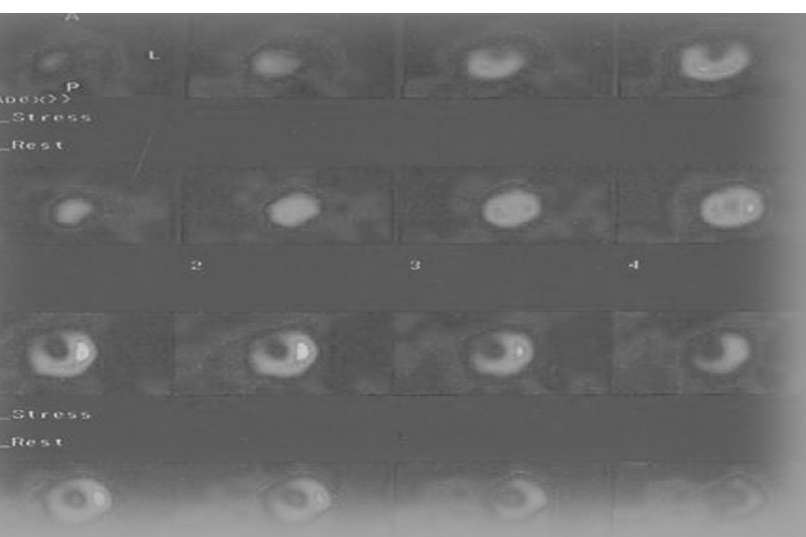
Базы данных

Федеральные базы данных предназначены для улучшения здравоохранения путем отслеживания исполнения и маркировки подозрительных работников здравоохранения и организаций (Табл. 10-3).[93-95] В этой связи с 1991 по 2004 гг. Национальная база данных практикующих врачей зарегистрировала 276274 платежей за ненадлежащую медицинскую практику, из которых 8297 имели отношение к анестезии. За это время количество случаев выплат снизилось, в то время как средний платеж увеличился.[96]

Литература

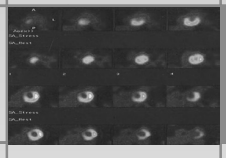
1. Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996, Public Law 104-191.
2. 42 USC 1395.
3. 42 CFR 489.24.
4. 21 USC 811.
5. Employee Retirement Income Security Act of 1974, Public Law 93-406.
6. Aetna Health v Davila, 02-1845.
7. Pegram v Herdrich, 530 US 211, 2000.
8. DiFelice v Aetna U.S. Healthcare, No 02-3381, 3d Cir, Oct 15, 2003.
9. Colavito v New York Organ Donor Network, Inc, 860 NE2d 713, NY 2006.
10. U.S. Department of Health and Human Services. 42 CFR 482.
11. Liang BA: Assessing medical malpractice jury verdicts: A case study of an anesthesiology department. Cornell J Law Public Policy 7:121-164, 1997.
12. Brennan TA, Sox CM, Burstin HR: Relation between negligent adverse events and the outcomes of medical-malpractice litigation. N Engl J Med 335:1963-1967, 1996.
13. Cheney FW, Posner K, Caplan RA, Ward RJ: Standard of care and anesthesia liability. JAMA 261:1599-1603, 1989.
14. Sanbar SS, Warner J: Medical malpractice overview. *In* Sanbar AA, Firestone MH, Fiscina S, et al (eds): Legal Medicine, 7th ed. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2007, pp 253-264.
15. Filkins JA: Criminalization of medical negligence. *In* Sanbar AA, Firestone MH, Fiscina S, et al (eds): Legal Medicine, 7th ed. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2007, pp 507-512.
16. Annas GJ: Medicine, death, and the criminal law. N Engl J Med 333:527-530, 1995.
17. People v. Verbrugge, 998 P2d 43; 1999 Colo App LEXIS 171; 1999 Colo J CAR 3850.
18. Balsamo RR, Brown MD: Risk management. *In* Sanbar AA, Firestone MH, Fiscina S, et al (eds): Legal Medicine, 7th ed. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2007, pp 285-303.
19. Mehlman MJ: The shame of medical malpractice. J Leg Med 27:17-32, 2006.
20. Cohen FL: The expert medical witness in legal perspective. J Leg Med 25:185-209, 2004.
21. American Society of Anesthesiologists: Guidelines for expert witness qualifications and testimony. Available at http://www.asahq.org/publicationsAndServices/standards/07.pdf. Accessed November 1, 2007.
22. Moses RE, Feld AD: Legal risks of clinical practice guidelines. Am J Gastroenterol 103:7-11, 2008.
23. Havighurst CC: Practice guidelines as legal stand-

ards governing physician liability. Law Contemp Problems 54:87-117, 1991.
24. Liang BA, Ediale KR: Shouldering the evidence burden: Conflicting testimony in a case of interscalene block. J Clin Anesth 17:131-133, 2005.
25. American Society of Anesthesiologists: Documentation of anesthesia care (2003). Available at http://www.asahq.org/publicationsAndServices/standards/21.pdf. Accessed November 1, 2007.
26. Canadian Anesthesiologists' Society: Guidelines to the practice of anesthesia (2007). Available at http://www.cas.ca/members/sign_in/guidelines/practice_of_anesthesia. Accessed January 10, 2007.
27. Lee BH: Countersuits by health care providers. *In* Sanbar AA, Firestone MH, Fiscina S, et al (eds): Legal Medicine, 7th ed. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2007, pp 521-526.
28. Wojcieszak D, Saxton JW, Finkelstein MM: Sorry Works! Disclosure, Apology and Relationships Prevent Medical Malpractice Claims. Bloomington, IN, AuthorHouse, 2007.
29. Salgo v Trustees of Leland Stanford Hospital, 154 Col App 2d 560,317 P2d 170 Ct Appl, 1957.
30. Waisel DB, Truog RD: Informed consent. Anesthesiology 87:968-978, 1997.
31. White C, Rosoff AJ, LeBlang TR: Informed consent to medical and surgical treatment. *In* Sanbar AA, Firestone MH, Fiscina S, et al (eds): Legal Medicine, 7th ed. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2007, pp 337-343.
32. Shine v Vega, 429 Mass 456,709 NE2d 58, 1999.
33. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Ethics: Patient choice in the maternal-fetal relationship (2004). Available at http://www.acog.org/from_home/publications/ethics/ethics034.pdf. Accessed November 1, 2007.
34. Canterbury v Spence, 464 F2d 772, 1972.
35. Cobbs v Grant, 104 Cal Rptr 505,502 P2d 1, 1972.
36. Johnson v Kokemoor, 545 NW2d 495,199 Wis 2d 615, 1996.
37. Byrne J, Napier A, Cuschieri A: How informed is signed consent? BMJ 296:839-840, 1988.
38. Lloyd A, Hayes P, Bell PR, Naylor AR: The role of risk and benefit perception in informed consent for surgery. Med Decis Making 21:141-149, 2001.
39. Affleck PJ, Waisel DB, Cusick JM, Van Decar T: Recall of risks following labor epidural analgesia. J Clin Anesth 10:141-144, 1998.
40. Jackson A, Henry R, Avery N, et al: Informed consent for labour epidurals: What labouring women want to know. Can J Anaesth 47:1068-1073, 2000.
41. Swan HD, Borshoff DC: Informed consent—recall of risk information following epidural analgesia in labour. Anaesth Intensive Care 22:139-144, 1994.
42. Truman v Thomas, 27 Cal, 3d 285,165 Cal Rptr 308, 611 P2d 902, 1980.
43. Annas GJ: Protecting patients from discrimination—the Americans with Disabilities Act and HIV infection. N Engl J Med 339:1255-1259, 1998.
44. Standards for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiac care (ECC). JAMA 227(Suppl):833-868, 1974.
45. Rabkin MT, Gillerman G, Rice NR: Orders not to resuscitate. N Engl J Med 295:364-366, 1976.
46. In the Matter of Karen Quinlan, 70 NJ 10,335 A2d 647, cert denied, 429 US 922, 1976.
47. Bartling v Superior Court, 163 Cal App3d 186 [209 Cal Rptr 220], 1984.
48. Cruzan v Director, Missouri Department of Health, 110 SCt 2841, 1990.
49. Bioethicists' statement on the U.S. Supreme Court's Cruzan decision. N Engl J Med 323:686-687, 1990.
50. Emanuel EJ: Securing patients' right to refuse medical care: In praise of the Cruzan decision. Am J Med 92: 307-312, 1992.
51. Council on Ethical and Judicial Affairs, American Medical Association: Decisions near the end of life. JAMA 267:2229-2233, 1992.
52. Patient Self–Determination Act of 1990—Omnibus Budget Reconciliation Act of 1990, Pub. L. No 101-508.
53. Shalowitz DI, Garrett–Mayer E, Wendler D: The accuracy of surrogate decision makers: A systematic review. Arch Intern Med 166:493-497, 2006.
54. Teno JM: Advance directives: Time to move on. Ann Intern Med 141:159-160, 2004.
55. Hammes BJ, Rooney BL: Death and end-of-life planning in one midwestern community. Arch Intern Med 158:383-390, 1998.
56. Woien S: Conflicting preferences and advance directives. Am J Bioeth 7:64-65; discussion W4-W6, 2007.
57. Truog RD, Waisel DB, Burns JP: DNR in the OR: A goal-directed approach. Anesthesiology 90:289-295, 1999.
58. In re the conservatorship of Helga M. Wanglie, No PX-91-283, District Probate Division, 4th Judicial district of the County of Hennepin, State of Minnesota, 1993.
59. Angell M: The case of Helga Wanglie—a new kind of «right to die» case. N Engl J Med 325:511-512, 1991.
60. Gilgunn v Massachusetts General Hospital, SCt Civ Action No 92-4820, Suffolk Co, Mass, verdict April 21, 1995.
61. Consensus statement of the Society of Critical Care Medicine's Ethics Committee regarding futile and other possibly inadvisable treatments. Crit Care Med 25:887-891, 1997.
62. Texas Advance Directive Act. Texas Health & Safety Code Section 166.046.
63. Washington v Glucksberg, 521 US 702, 1997.
64. Vacco v Quill, 521 US 793, 1997.
65. Snyder L, Sulmasy DP: Physician-assisted suicide. Ann Intern Med 135:209-216, 2001.
66. Oregon Department of Human Services: Oregon's Death with Dignity Act. Portland, OR, 2007.
67. Watch Tower Bible and Tract Society of Pennsylvania: How can blood save your life? Brooklyn, NY, Watchtower Bible and Tract Society of New York, 1990.
68. Emancipation of Minors Law. California Family Code, Section 7000-7002.
69. Black C: Boy's death ends battle because of his religion, leukemia patient Dennis Lindberg, 14, didn't want vital transfusions; his biological parents did. A judge sided with the son, who died last night. Seattle Post–Intelligencer, November 29, 2007.
70. Committee on Adolescence, American Academy of Pediatrics: The adolescent's right to confidential care when considering abortion. Pediatrics 97:746-751, 1996.
71. Council on Ethical and Judicial Affairs, American Medical Association: Mandatory parental consent to abortion. JAMA 269:82-86, 1993.
72. Prince v Massachusetts, 321 US 158, 1994.
73. Custody of a Minor, 375 Mass 733,379 NE2d 1053, 1978.
74. Committee on Bioethics, American Academy of Pediatrics: Guidelines on forgoing life-sustaining medical treatment. Pediatrics 93:532-536, 1994.
75. Sampson v. Taylor, 29 NY2d 900, 1972.
76. Wallace v. Labrenz, 104 NE2d 769, 1952.
77. Kachalia A, Studdert DM: Professional liability issues in graduate medical education. JAMA 292:1051-1056, 2004.
78. Coalter JS: The vicarious liability of a physician for the negligence of other medical professionals. Campbell Law Rev 17:375-381, 1995.
79. Doctors Hosp. of Augusta, Inc, v Bonner, 392 SE2d 897, GA App 1990.
80. Liang BA, Hannenberg AA, Johans TG: Negligence in supervision: A case of failed resuscitation. J Clin Anesth 13:44-48, 2001.
81. 42 CFR 482.52.
82. 42 CFR 416.42.
83. 42 CFR 415.110.
84. Liang BA, Katz RL: Professional association liability without personal malpractice: Just who can be liable? J Clin Anesth 16:54-56, 2004.
85. Kadlec Medical Center et al. v Lakeview Anesthesia Associates Interrogatories to the Jury, Civil Action No Civ A 04-0997, Section I/3, ED La, May 19, 2005.
86. 42 USC 126.
87. Quill TE, Meier DE: The big chill—inserting the DEA into end-of-life care. N Engl J Med 354:1-3, 2006.
88. Reddy BS: The epidemic of unrelieved chronic pain. The ethical, societal, and regulatory barriers facing opioid prescribing physicians. J Leg Med 27:427-442, 2006.
89. The myth of the «chilling effect." News release of the Drug Enforcement Administration A, Va, October 30, 2003.
90. Gonzales v Oregon, 126 SCt 904, 2006.
91. Bergman v Wing Chin, MD, and Eden Medical Center, No H205732-1, Cal App Dept Super Ct, 1999.
92. Estate of Henry James v Hillhaven Corp, 89 CVS 64, NC SCt 1991.
93. The Health Care Quality Improvement Act of 1986, as amended in 42 USC Sec 11101.
94. 45 CFR 61.
95. Federation of State Medical Boards: FSMB mission, vision, core values and goals. Available at http://www.fsmb.org/candidates/edusvc_candidates_mission.html. Accessed November 1, 2007.
96. Kain ZN: The National Practitioner Data Bank and anesthesia malpractice payments. Anesth Analg 103:646-649, 2006.



Физиология в анестезиологии

Раздел II



Max B. Kelz, George A. Mashour, Ted G. Abel и Mervyn Maze
Перевод А.Т. Марьяновича
Редакторы перевода А.Н. Кондратьев и К.М. Лебединский

11 Сон, память и сознание

Ключевые моменты

1. Сон – активный процесс, генерируемый в головном мозге.
2. Структуры ствола, промежуточного мозга и базального отдела переднего мозга контролируют цикл «сон-бодрствование» и непосредственно модулируются общими анестетиками.
3. Сон и анестезия – похожие состояния с отличительными чертами, при этом каждое из них согласуется с нейробиологическими особенностями другого.
4. За разные функции памяти отвечают различные нервные структуры.
5. Структуры лимбической системы, такие как гиппокамп и миндалина, являются важнейшими для памяти и играют роль в амнезии, вызываемой анестетиками.
6. Хотя бодрствование генерируется структурами ствола, промежуточного мозга и базального отдела переднего мозга, содержание сознания, как полагают, создается корой.*
7. Многочисленные нейрональные корреляты сознания считаются мишенями общих анестетиков.
8. Сознание и последующее четкое воспроизведение в памяти событий, происходивших во время операции, известные как «бодрствование во время наркоза», наблюдаются с частотой 1-2 случая на 1000.
9. Мониторинг глубины анестезии развился вплоть до применения электроэнцефалографических методов, хотя ограничения все еще существуют.

* Здесь и далее в данной главе под «корой» подразумевается кора больших полушарий головного мозга (*Прим. пер.)*

Эфир, закись азота и хлороформ широко использовались в течение 10 лет после публичной демонстрации общей анестезии Мортоном. Существование трех агентов с различными химическими структурами привело Клода Бернара в 1875 г. к предположению о том, что состояние наркоза должно возникать по единому механизму. Несмотря на то, что десятилетия исследований продемонстрировали несколько не перекрывающих одна другую молекулярных мишеней для разных анестетиков (см. Гл. 20 и 26) и, казалось, опровергли гипотезу Бернара, унитарная сетевая теория механизма действия общих анестетиков остается реальной на системном уровне.

По традиции состояние наркоза разделяется на несколько конечных поведенческих эффектов,** в число которых входят амнезия, гипноз (он определяется как отсутствие способности к восприятию неповреждающих раздражителей), обезболивание, неподвижность и притупление вегетативных рефлексов. Эти конечные эффекты являются результатом специфического взаимодействия общих анестетиков с отдельными нервными центрами.*** Хотя ингаляционные анестетики ближе всего к тому, чтобы оказывать комплексное действие и тем вызывать каждый из компонентов состояния анестезии, бóльшая часть анестетических препаратов всем критериям не удовлетворяет.

Тем не менее разнообразные анестетики, действующие на различные рецéпторные мишени, могут вызывать общие нейрофизиологические адаптационные реакции в соответствующих нейрональных контурах, что проявляется конечными поведенческими эффектами, узнаваемыми как состояние наркоза. В этой главе рассматриваются два различных конечных эффекта анестетиков – гипноз и амнезия. Используя сон в качестве парадигмы для понимания неврологии системы, регулирующей состояние возбуждения,**** первый раздел этой главы исследует переключения поведенческих состояний, а также эффекты анестетиков на участвующие в этом нейрональные контуры. Второй раздел описывает нейрофизиологию и нейробиологию формирования памяти и завершается обсуждением модуляции их анестетиками. Наконец, в последнем разделе мы обращаемся к возникающей ныне науке о сознании и обсуждаем, как анестетики обратимо изменяют проявление сознания.

** Дословно: behavioral end points *(Прим. пер.)*

*** Дословно: neuronal loci – нервными локусами *(Прим. пер.)*

**** В этой главе под «возбуждением» (англ. arousal) понимается процесс в ЦНС, известный в русской физиологической литературе как «ароузал, или общее неспецифическое возбуждение» *(Прим. пер.)*

Нейрональные системы, регулирующие состояние бодрствования

Тонкая регуляция состояния бодрствования дает преимущества в выживании. Хищника, который заснул бы во время погони, ждет голод; добыче, застигнутой врасплох в неподходящее время, уготована не менее печальная участь. Таким образом, необходимость регулирования состояния бодрствования представляется очевидной в обоих случаях. Тем не менее в первую очередь остается загадочной потребность во сне. Длительное лишение сна приводит к нарушениям терморегуляции, обмена веществ и иммунной системы и, в конечном итоге, к смерти[1]. Учитывая огромную цену сна с точки зрения времени, которое можно было бы потратить на поиски пищи или убежища или на размножение, можно было бы предположить, что он обеспечивает некое пока не ясное, избирательное эволюционное преимущество[2].

Современные гипотезы о благотворном влиянии сна включают в себя восстановление гомеостаза нейронов, необходимое для осуществления синаптической передачи, консолидации следа в памяти, и возникновение и проявление пластичности нейронов (ссылки на литературные источники см. в публикациях[3-5]).

Какова бы ни была истинная роль сна, эволюция оказала избирательное давление на организмы, заставив их спать (Табл. 11-1). Молекулярное, нейрональное и поведенческое закрепление сна означает, что он также дал предкам млекопитающих преимущества в выживании. Поэтому неудивительно, что нейрональные механизмы, контролирующие состояние возбуждения, закрепились в подкорковых структурах, глубоко в стволе мозга, таламусе, гипоталамусе и сохраняются в этих областях мозга по всему животному царству.

Табл. 11-1 Филогения сна: количество часов, проводимых в состоянии бодрствования и сна различными животными

Биологический вид	Бодрствование	Медленный сон (NREM)	Быстрый сон (REM)
Человек	16	6	2
Гвинейский павиан	14,5	8,5	1
Овца	18,1	5,3	0,6
Лошадь	20,5	2,5	0,5
Жираф	19,5	4	0,5
Афалина	14	9,8	<0,2
Утконос	10	6	8
Толстохвостый опоссум	6	11,4	6,6
Хорек	9,5	8,5	6
Кошка	11	10	3
Европейский еж	13,9	6,6	3,5
Большая коричневая летучая мышь	4,3	15,8	3,9
Броненосец	7	14	3
Крыса	11	10,5	2,5

Данные заимствованы из McGinty DJ, Sterman MB: Sleep suppression after basal forebrain lesions in the cat. Science 160:1253, 1968; and Siegel JM: The REM sleep-memory consolidation hypothesis. Science 294:1058, 2001

Пассивные и активные теории сна

Открытие, лежащее в основе нейробиологической концепции контроля бодрствования, принадлежит Frédéric Bremer (1892-1982). В 1935 г. Бремер показал, что хотя перерезка каудальной части продолговатого мозга вызывала паралич и требовала искусственной вентиляции легких, животные тем не менее сохраняли состояние бдительности, с нормальным циклом «сон – бодрствование». И наоборот, после перерезки на уровне среднего мозга, непосредственно каудальнее ядра третьего черепного нерва, животное дышало самостоятельно, но никак не реагировало на внешние раздражители, а на его электроэнцефалограмме (ЭЭГ) отображалась картина непрерывного сна (Рис. 11-1). Открытие Бремера стало основой пассивной теории сна. Тем не менее представление о пассивном сне возникло до Бремера. Корни этой идеи прослеживаются в трудах греческого философа VI в. до н.э. Алкмеона и были известны Аристотелю, который изложил их в своем трактате «О сне и бодрствовании». Экспериментальные данные Бремера вернули доверие к древнегреческой мысли о том, что сон вызван изоляцией мозга от остального тела. Бремер предположил, что сон возникает всякий раз, когда мозг лишается тонизирующего влияния сенсорной информации. В соответствии с этой «пассивной» точкой зрения сон был не более чем состоянием, вызываемым прекращением активного бодрствования. Студент Бремера Giuseppe Moruzzi (1910-1986), подкрепил гипотезу своего наставника в сотрудничестве с физиологом Horace Magoun (1907-1991). Используя электрическую стимуляцию ретикулярной формации ствола мозга (которая находится между средним мозгом и каудальной частью продолговатого мозга – местами, где Бремер выполнял свои перерезки), Моруцци и Мэгун стимулировали бодрствование и подавляли сон и тем самым дали первое описание восходящей ретикулярной активирующей системы[6]. Вместе они также сузили окно для индукции постоянного состояния сна, продемонстрировав, что перерезки средней претройничной области моста не влияют на цикличность регуляции бодрствования у кошки, но подтвердив, что повреждение моста лишь на несколько миллиметров ростральнее – на уровне нижних бугров четверохолмия – вызывает тот же коматозный синдром, что и в опытах Бремера (Рис. 11-2).

Одним из первых сторонников теории пассивного генеза сна был Nathaniel Kleitman (1895-1999). Среди его важнейших открытий – парадоксальная стадия сна, названная фазой быстрого движения глаз (rapid eye movement – REM). Это состояние резко отличается от медленноволнового или не-REM (non-REM – NREM) сна, о чем будет сказано ниже. Исследуя стадии сна, Клайтман пришел к выводу, что прежде всего объяснения требует происхождение бодрствования. Прежде чем расстаться с Бремером и концепцией пассивного сна, мы должны вернуться к его опытам с кошкой *cerveau isolé*, у которой перерезка среднего мозга лишала передний мозг всей сенсорной информации (за исключением обонятельных и зрительных стимулов, которые несут I и II черепные нервы). Озарения Бремера имеют прямое отношение к действию анестетиков. Фактически описание Бремером кошки *cerveau isolé* определило возникающее состояние как весьма похожее, если не идентичное, на барбитуровую анестезию, так же как и на естественный сон[7], – концепция, к которой мы еще вернемся в этой главе.

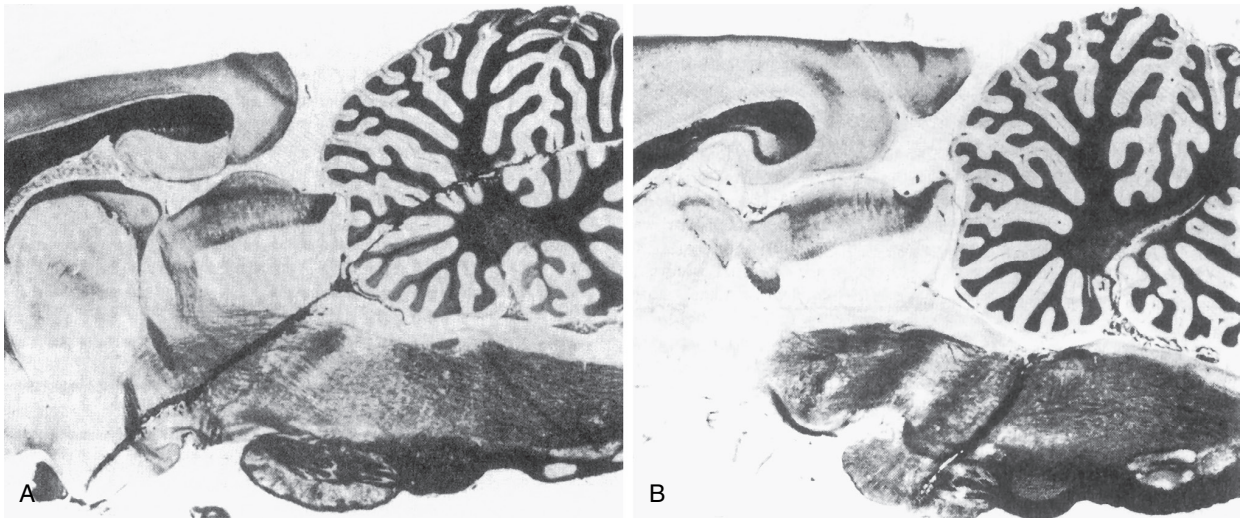


Рис. 11-1 Перерезки ствола мозга могут радикально изменить состояние бодрствования. **A**, Мозг (по Бремеру – cerveau isolé) кошки, в котором перерезки на уровне четверохолмия предотвращают передачу возбуждающих сигналов из ствола мозга и гипоталамуса в передний мозг, вызывая тем самым состояние глубокой комы. **B**, Это противоположно результатам, полученным на мозге (по Бремеру – encéphale isolé) кошки, в котором перерезка каудальной части ствола мозга нарушает самостоятельную вентиляцию легких, но сохраняет регуляцию состояния возбуждения. *(С изменениями по Steriade M, Constantinescu E, Apostol V: Correlations between alterations of the cortical transaminase activity and EEG patterns of sleep and wakefulness induced by brain-stem transections. Brain Res 13:177-180, 1969)*

Альтернативные теории сна основаны на признании активного генеза этого состояния. В соответствии с этой гипотезой сон возникает, когда конкретные нейрональные системы увеличивают импульсацию и тем самым подавляют влияние нейрональных структур, ответственных за бодрствование. Накопились доказательства активного генезиса сна. Во время Первой мировой войны вспышка вирусного энцефалита достигла масштабов эпидемии. Среди выживших часто наблюдали глубокую и длительную сонливость (гиперсомнию), но меньшая часть страдала от глубокой и длительной бессонницы. Сравнив патологоанатомическую картину с предсмертным клиническим состоянием, барон Constantine von Economo (1876-1931) проницательно заметил, что страдающие бессонницей имели повреждение переднего гипоталамуса вокруг преоптической области, а также повреждение базальных отделов переднего мозга. У больных с гиперсомнией имелись повреждения заднего гипоталамуса. Фон Экономо верно предсказал существование зон мозга, связанных со сном, – способствующей развитию сна в переднем гипоталамусе вблизи зрительного перекреста и вызывающей бодрствование в заднем гипоталамусе[8]. Его предсказания, сделанные более чем три четверти века назад, выдержали проверку временем. Экспериментальные доказательства существования гипногенного центра в преоптической области гипоталамуса были получены в опытах на крысах и кошках. Бессонница развивалась после разрушения преоптической области[9,10] или двусторонней микроинъекции в эту область агониста γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) мусцимола.[11] Наконец, критериям гипотезы активного возникновения сна соответствует открытие популяции тормозных ГАМКергических нейронов, активность импульсации которых зависит от состояния сна или бодрствования. Максимальная частота разрядов таких нейронов наблюдается во время сна.[12,13] Эфферентный объект этих нейронов – центр бодрствования, активность которого они подавляют (см. обзор Saper с соавт.[14]).

Хотя споры между сторонниками активного и пассивного механизмов возникновения сна продолжаются, эти гипотезы не исключают одна другую. Как мы обсудим позже, гипногенные нервные субстраты, которые способствуют сну, противодействуют областям мозга, ответственным за бодрствование. При отсутствии патологии нервной системы синхронизированные связи между этими активными во время сна и во время бодрствования популяциями нейронов обеспечивают плавные и своевременные переходы между различными состояниями возбуждения[15].

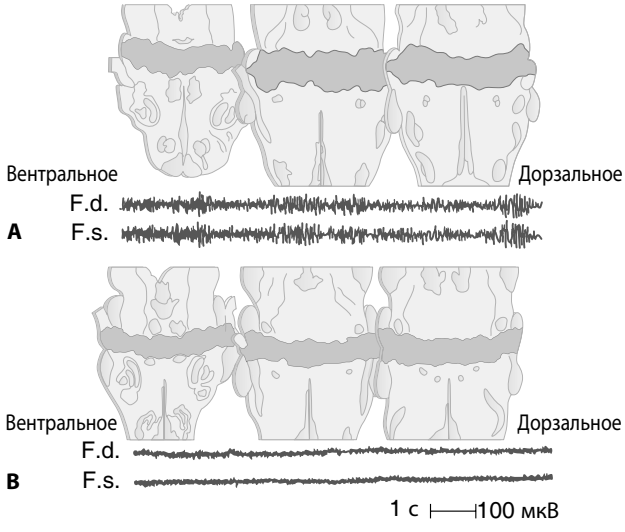


Рис. 11-2 Схема горизонтального сечения ствола мозга кошки, показывающая, как вызывается коматозное состояние, напоминающее непрерывный сон и очень похожее на барбитуровый наркоз, если не идентичное ему. **A**, Перерезки моста в претройничной области разрушают аксоны холинергических нейронов, идущие в таламус и базальный отдел переднего мозга из латеродорсальной (laterodorsal tegmental – LDT) и педункулопонтинной (pedunculopontine tegmental – PPT) частей покрышки среднего мозга. Такие перерезки вызывают характерные для сна продолжительные низкочастотные высокоамплитудные паттерны на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) как в правых (F.d.), так и в левых (F.s.) лобных отведениях. **B**, Перерезки на несколько миллиметров каудальнее не повреждают холинергических нейронов ствола мозга и их проекций, в результате сохраняется возбуждение, для которого, как и для нормального бодрствования, характерны высокочастотные низкоамплитудные паттерны ЭЭГ. *(С изменениями по Batini C, Moruzzi G, Palestini M, et al: Persistent patterns of wakefulness in the pretrigeminal midpontine preparation. Science 128:30-32, 1958.)*

Физиологические паттерны бодрствования и сна

Состояния сна и бодрствования физиологически могут быть охарактеризованы путем записи ЭЭГ и электромиограммы (ЭМГ). Бодрствование определяется по высокочастотным низкоамплитудным ритмам ЭЭГ, которые «десинхронизируются», одновременно с появлением максимальной двигательной активности на ЭМГ (Рис. 11-3). В широком смысле, сон может быть разделен на два различных паттерна – REM и NREM; последний также известен как медленный сон. Во время NREM-сна ЭЭГ показывает высокоамплитудный низкочастотный δ-ритм (0,5-4 *Гц*), доминирующий в спектре мощности. Тонус скелетных мышц во время NREM-сна ниже, чем во время бодрствования (Рис. 11-3). Паттерны NREM-сна резко контрастируют с бодрствованием, во время которого ЭЭГ десинхронизируется и характеризуется низкой амплитудой и высокой частотой. Во время REM-сна ЭЭГ также десинхронизирована и практически не отличается от таковой при бодрствовании. Тем не менее, в отличие от бодрствования, ЭМГ-активность во время REM-сна минимальна или отсутствует. Наличие θ активности (4-8 *Гц*) – характерная особенность быстрого сна, как и движения глаз, которые могут быть зарегистрированы с помощью электроокулографии (ЭОГ) (см. обзор Harris[16]).

Бодрствование

Сохранность и защита нейрональной системы, ответственной за генерацию бодрствования, имеют столь важное значение для выживания, что в процессе эволюции сформировались многочисленные и частично избыточные системы, каждая из которых привносит свой уникальный, но не решающий вклад в развитие и поддержание бодрствования. Специфические центры мозга изменяют свою электрическую импульсацию в соответствии со степенью возбуждения организма. Среди этих регионов: норадренергические нейроны голубого пятна (LC); гистаминергические нейроны *nucleus tuberomamillaris* (TMN); серотонинергические нейроны дорсального и срединного ядер шва (RN); недавно открытые популяции дофаминергических нейронов в вентральной части околоводопроводного серого вещества (vPAG)[17] – все они являются моноаминергическими центрами, паттерны импульсации которых соответствуют степени возбуждения (Рис. 11-4) (см. обзор Jones[18]). Частоты их разрядов максимальны во время бодрствования, снижаются во время NREM-сна, а во время REM-сна импульсация их практически отсутствует. Эта картина контрастирует с таковой в стволе мозга и в холинергических нейронах базального отдела переднего мозга, которые наиболее активны во время бодрствования и REM-сна, но уменьшают свою импульсацию во время NREM-сна, как это будет описано ниже. Нейроны, содержащие орексин, известный также как гипокретин – нейропептид, способствующий развитию и поддержанию сна, – имеют общие черты с другими моноаминергическими системами. Хотя и ограниченные пределами заднего, бокового и дорсомедиального гипоталамуса, орексинергические нейроны также иннервируют структуры срединной линии ЦНС – от переднего мозга до спинного. Эти нейроны проявляют максимальную активность во время бодрствования, уменьшают импульсацию во время NREM-сна и находятся в состоянии покоя во время REM[19,20]. Орексинергическая популяция положительно подкрепляет бодрствование, стимулируя активность вышеупомянутых моноаминергических центров. У всех млекопитающих, изученных к настоящему времени, включая человека, нарушение орексиновой сигнализации вызывает

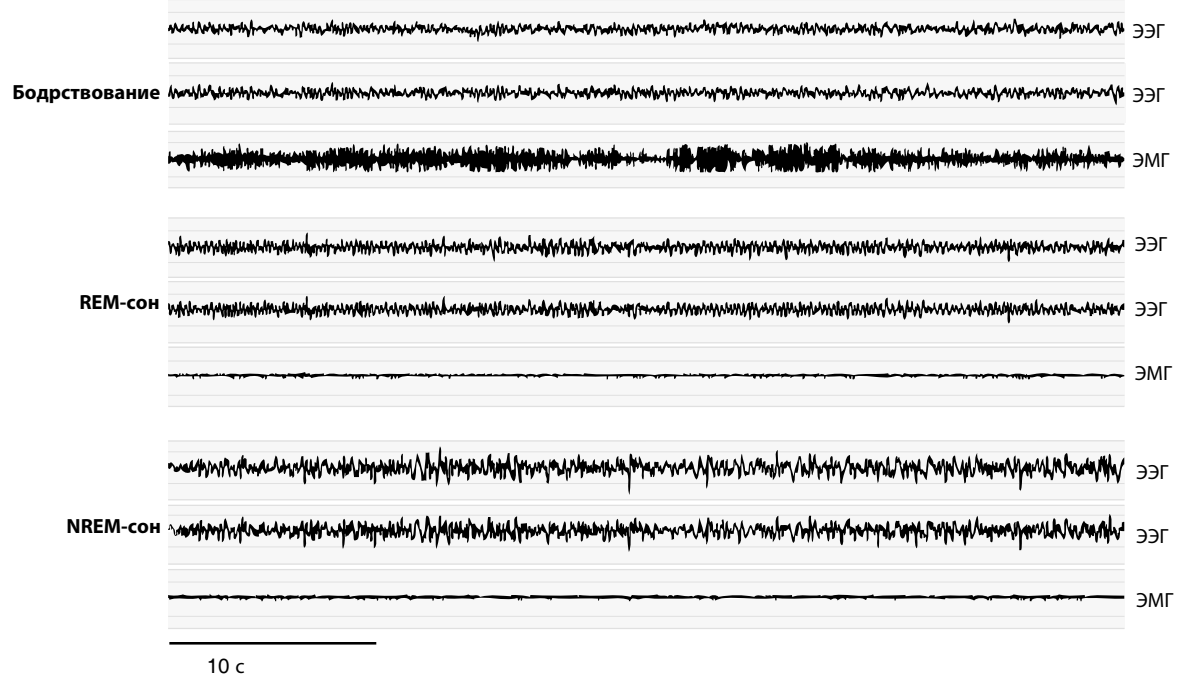


Рис. 11-3 Корковые проявления бодрствования, REM-сна и NREM-сна, сопоставленные с мышечным тонусом. Бодрствование определяется по десинхронизированному, низкоамплитудному высокочастотному ритму электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и значительной активности мышц. REM-сон имеет аналогичные признаки корковой активации с десинхронизированным низкоамплитудным высокочастотным ритмом ЭЭГ, при котором в спектре мощности доминирует θ-ритм (4-8 *Гц*). Однако в этом состоянии, в отличие от бодрствования, двигательная активность минимальна. NREM-сон проявляется ЭЭГ-активностью, значительно отличающейся от той, что регистрируется в двух других состояниях. Во время NREM-сна ЭЭГ показывает наличие низкочастотных высокоамплитудных колебаний. Мышечный тонус во время NREM-сна резко снижен. Слева сверху вниз: бодрствование, REM-сон и NREM-сон. *(Предоставлено Yihan Chen, Пенсильванский университет, неопубликованные результаты)*

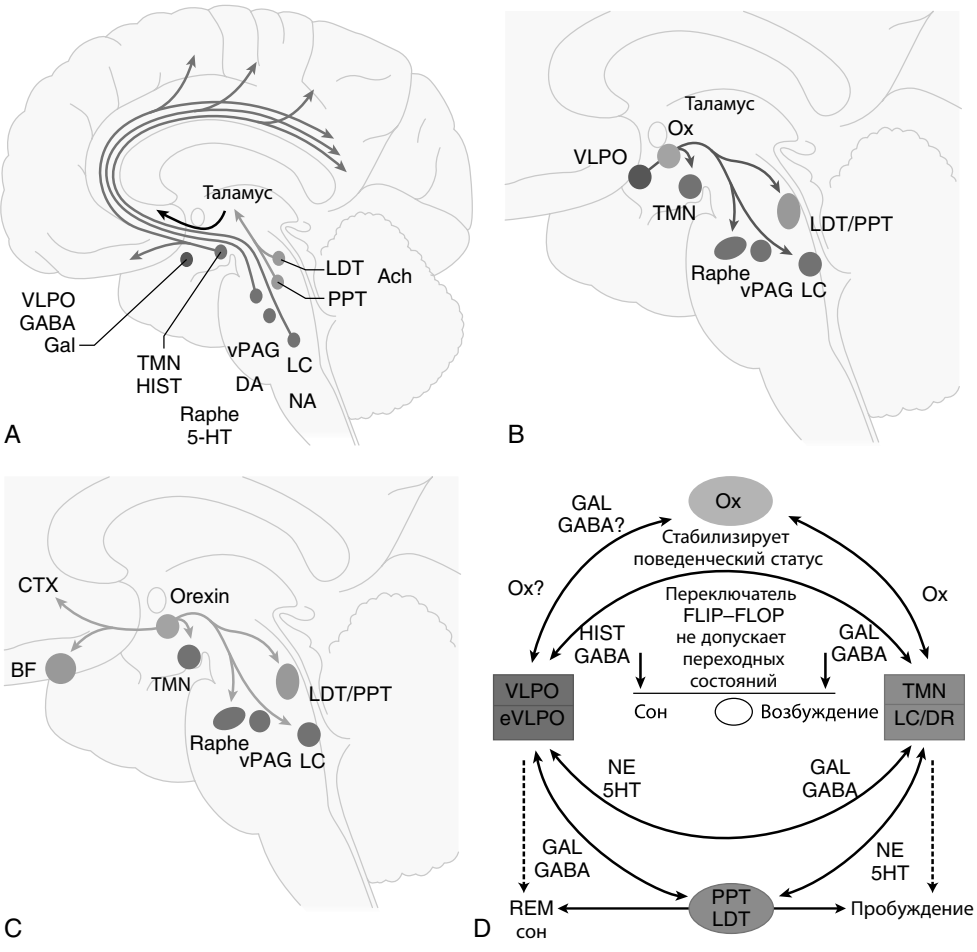


Рис. 11-4 Стволовая и гипоталамическая регуляция состояния бодрствования. **A,** Восходящая возбуждающая система имеет начало в стволе мозга и заднем гипоталамусе, но посылает проекции по всей центральной нервной системе. Холинергические нейроны латеродорсальной (laterodorsal tegmental – LDT) и педункулопонтинной (pedunculopontine tegmental – PPT) частей покрышки среднего мозга, посылающие свои проекции к многочисленным мишеням в переднем мозге, включая таламус, показаны синим цветом. Моноаминергические центры (показаны зеленым) диффузно проецируются по всему переднему мозгу и непосредственно модулируют ядра гипоталамуса. Эти области, активные во время бодрствования, включают в себя гистаминергические нейроны nucleus tuberomamillaris (TMN), серотонинергические нейроны дорсального и срединного ядер шва, дофаминергические (DA) нейроны вентрального околоводопроводного серого вещества (vPAG) и норадренергические (NA) нейроны голубого пятна (LC). Красным показаны содействующие сну нейроны вентролатерального преоптического ядра (VLPO), содержащие ингибирующие нейротрансмиттеры γ-аминомасляную кислоту и галанин. **B,** Ингибирующие проекции из VLPO противодействуют активности в центрах восходящей возбуждающей системы. **C**, Орексинергические (ORX) нейроны заключены в заднем и латеральном гипоталамусе, но также имеют связи со всеми известными центрами, назначение которых – развивать и укреплять стабильность состояния бодрствования. **D,** Триггерная модель управления состоянием возбуждения приводит к бистабильной схеме, в которой индивид предрасположен к бодрствованию или сну, но не должен флуктуировать между состояниями возбуждения. *(С изменениями по Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: Hypothalamic control of sleep and wakefulness. Trends Neurosci 24:726-731, 2001)*

нарколепсии – первичные расстройства, влияющие на организацию сна и бодрствования. У пациентов с нарколепсией наблюдается нестабильность поведенческого статуса и переход ко сну и пробуждение в неподходящее время, но общее время сна и бодрствования остается неизменным. Этому соответствуют результаты исследований на животных с изолированными разрушениями центров регуляции сна и бодрствования, целенаправленными воздействиями фармакологическими препаратами, с выключением определенных генов, которые показали, что ни один взятый в отдельности моноаминергический, холинергический, глутаматергический или орексинергический центр не является абсолютно необходимым для активного бодрствования[21].

Тем не менее Бремер, Моруцци и Мэгун показали, что полное разрушение ретикулярной сердцевины ствола мозга, в том числе латеродорсальной (LDT) и педункулопонтинной (PPT) частей покрышки среднего мозга, делает бодрствование невозможным. Холинергические LDT и PPT, норадренергическое LC, дофаминергическое vPAG и серотонинергические RN стимулируются потоком афферентной сенсорной информации. Эти системы вместе поднимаются двумя путями, чтобы стимулировать активность коры и проявление бодрствования (Рис. 11-5). Дорсальные волокна дают синапсы в таламусе, откуда их влияние косвенно передается в кору через глутаматергические таламокортикальные афференты. Вентральные волокна образуют синапсы в заднем гипоталамусе и базальном отделе переднего мозга, связываясь с гистаминергическим TMN и холинергическими базальными центрами переднего мозга. Наконец, норадренергические нейроны LC и серотонинергические RN имеют афферентный вход непосредственно в кору. Хотя активность ствола и гипоталамуса модулирует бодрствование, кора сама по себе вносит вклад в пробуждение через свои эфферентные проекции в таламус и ретикулярную формацию[22].

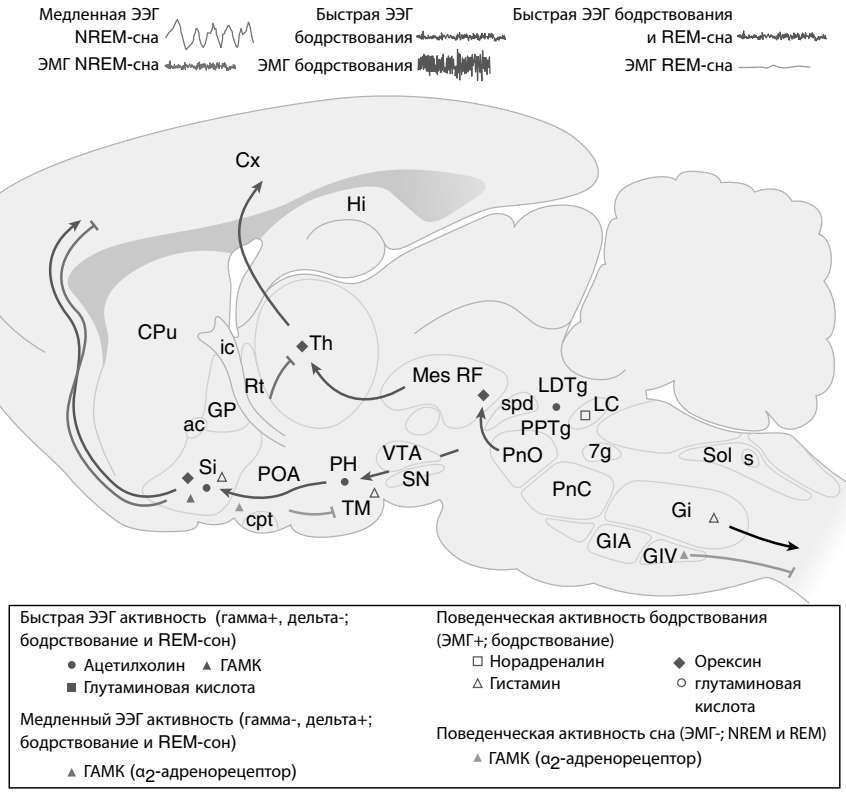


Рис. 11-5 Схема перерезки головного мозга крысы, изображающая сохраненные пути, стимулирующие сон и бодрствование, и соответствующие нейромедиаторные сигнальные системы. В число нейронов бодрствования* (W) входят те, что имеют восходящие проекции в кору, которые стимулируют высокочастотный десинхронизированный ритм ЭЭГ (гамма+) наряду с нисходящей проекцией в спинной мозг, которая стимулирует постуральный мышечный тонус, необходимый для осуществления поведения в состоянии бодрствования. Нейроны бодрствования в это время показывают максимальную активность, резко замедляют импульсацию в NREM-фазу сна и достигают практически состояния покоя в REM-фазу. Группы, обозначенные незаштрихованными розовыми символами, включают в себя нейроны: норадренергические (NA), гистаминергические (H), орексинергические (Orx) и глутаматергические (Glu). Дополнительные нейроны бодрствования, показанные заштрихованными розовыми символами, также активны во время быстрого сна. Эти по большей части восходящие системы включают в себя нейроны: холинергические (ACh), глутаматергические (Glu), а также некоторые ГАМК-содержащие (GABA). В число нейронов сна** (синие и зеленые символы) входят клетки, чьи восходящие корковые проекции быстро ослабляют корковую активность, и клетки с нисходящими проекциями в спинной мозг и ствол мозга, которые снижают поведенческое возбуждение и мышечный тонус. Нейроны сна дают разряды в сочетании с медленной ЭЭГ-активностью (гамма-/дельта+) в NREM-фазу сна (синий треугольник), в их число входят некоторые ГАМК-ергические нейроны базального отдела переднего мозга и преоптической области (preoptic area – POA), которые имеют α2-адренорецепторы и тормозятся норадренергическими нейронами (NA). Таламические ГАМК-содержащие нейроны ретикулярного ядра посылают пачки импульсов с сонными веретенами и медленными волнами для подавления и задания ритма таламокортикальным релейным нейронам. В базальном отделе переднего мозга и преоптической области ГАМК-ергические нейроны, экспрессирующие α_2-адренорецепторы и имеющие нисходящие проекции, увеличивают частоту разрядов во время NREM- и REM-фаз сна, когда снижается мышечный тонус (EMG-) (зеленые символы). Наконец, дополнительные ГАМК-ергические (и/или, возможно, глицинергические) нейроны продолговатого мозга спускаются непосредственно в спинной мозг, где они могли бы во время сна затормаживать двигательные нейроны. ac – передняя комиссура; CPu – хвостатое ядро/скорлупа; Cx – кора; EEG – электроэнцефалограмма; EMG – электромиограмма; 7g – коленце VII нерва; Gi – гигантоклеточное ядро ретикулярной формации (РФ); GiA – гигантоклеточное ядро, альфа-часть РФ; GiV – гигантоклеточное ядро, вентральная часть РФ; GP – бледный шар; Hi – гиппокамп; ic – внутренняя капсула; LDTg – латеродорсальное ядро покрышки; Mes RF – РФ среднего мозга; opt – зрительный тракт; PH – задний гипоталамус; PnC – каудальная часть РФ моста; PnO – оральная часть РФ моста; POA – преоптическая область; PPTg – педункулопонтинное ядро покрышки среднего мозга; RF – ретикулярная формация; Rt – ретикулярное ядро таламуса; s – одиночный путь; scp – верхняя ножка мозжечка; SI – безымянная субстанция; SN – черная субстанция; Sol – ядро одиночного тракта; Th – таламус; TM – туберкуломаммилярное ядро; VTA – вентральная область покрышки. *(С изменениями по Jones BE: From waking to sleeping: Neuronal and chemical substrates. Trends Pharmacol Sci 26:578, 2005.)*

* В этой главе понятие wake-active neurons (дословно: нейроны, активные во время бодрствования) переведено как «нейроны бодрствования», понятие sleep-active neurons (дословно: нейроны, активные во время сна) – как «нейроны сна» *(Прим. пер.)*

** См. предыдущее примечание

NREM (медленный) сон

Общая электрическая активность в большей части областей мозга во время NREM-сна снижена, исключением является сохраняющее активность вентролатеральное преоптическое ядро (VLPO). Эти данные соответствуют представлению о пассивном сне, во время которого ограничено влияние способствующих бодрствованию внешних стимулов. Во время NREM-сна моноаминергические, орексинергические и холинергические группы нейронов подавлены эфферентными сигналами, исходящими из преоптической области переднего гипоталамуса, в частности из кластера нейронов, локализованных в ядре VLPO, которые используют ингибирующие нейротрансмиттеры ГАМК и галанин (см. Рис. 11-4). Нейроны VLPO активны во время сна, в это время они демонстрируют повышенную частоту импульсации и самую раннюю экспрессию генов c-Fos[13,23]. Нейроны сна VLPO имеют антагонистические отношения с центрами бодрствования, так что возбуждение VLPO затормаживает импульсацию из центров бодрствования. С другой стороны, мощная импульсация из областей, активных во время бодрствования, затормаживает ядро VLPO. На поведенческом уровне такая организация сети ведет к бистабильному состоянию возбуждения, способствуя пребыванию в состоянии либо

сна, либо бодрствования, но не к быстрым переходам между ними. Неудивительно, что разрушение ядра VLPO возбуждающими аминокислотами, которые повреждают тела клеток, оставляя неповрежденными нервные волокна, ведет к бессонице[24].

REM (быстрый) сон

Быстрый сон также регулируется структурами головного мозга. Хотя различные нейроанатомические центры участвуют в регуляции и координации возникновения и прекращения REM-сна, главный эффектор, ответственный за генерацию быстрого сна, находится в ретикулярной формации моста. Перерезки мозга кошки, произведенные Michel Jouvet (p. 1925), уточнили локализацию стволового контроля REM-сна – в оральном ядре моста (PnO); оно представляется необходимым для экспрессии REM. Инъекция холинергических агонистов непосредственно в PnO (расположено немного ростральнее и строго вентрально от голубого пятна) приводит к состоянию, похожему на естественный REM-сон[26]. Эндогенный холинергический тонус ствола мозга возникает из LDT и PPT – двух ядер, расположенных на границе моста и среднего мозга. Эксайтотоксические поражения LDT и PPT резко ухудшают REM-сон[27]. Группы нейронов LDT и PPT проявляют электрическую активность избирательно во время REM-сна, тогда как другие холинергические нейроны LDT и PPT активны во время как REM-сна, так и бодрствования. Примечательно, что группа нейронов, активная только в REM-фазу, усиливает свою импульсацию еще до появления ЭЭГ- и поведенческих признаков REM-сна[28,29]; это показывает, что холинергическая активность нейронов LDT и PPT может инициировать быстрый сон (REM-on нейроны). Нейроны расширенного VLPO (eVLPO) ядра также активируются преимущественно во время REM-сна. Поскольку ядро eVLPO непосредственно взаимодействует с холинергическими нейронами LDT ствола мозга наряду с моноаминергическими нейронами голубого пятна и ядер шва и поскольку поражения eVLPO сокращают длительность REM-сна, ядро eVLPO, по-видимому, играет особую роль в генерации REM-сна[30].

Поведенческий паттерн REM-сна можно разделить на компоненты, каждый – со своими специфическими механизмами и нейроанатомическими регуляторами. Главные признаки REM-сна включают в себя быстрое движение глаз, атонию всех групп мышц, за исключением диафрагмы, и активацию низковольтного высокочастотного ритма на ЭЭГ. Подкорковая регистрация выявляет понто-геникуло-окципитальные (PGO) волны. Этот характерный остропиковый (*англ.* spiky) ЭЭГ-паттерн REM-сна происходит из моста, передается в боковое таламическое коленчатое тело и заканчивается в затылочной коре. Активная во время REM и бодрствования популяция нейронов LDT и PPT с ростральными проекциями важна для производства десинхронизированной высокочастотной низкоамплитудной ЭЭГ, регистрируемой и в состоянии бодрствования, и в REM-фазу сна[26]. REM-атония инициируется группой нейронов ретикулярной формации моста, которые образуют синапсы в бульбарной ретикулярной формации перед тем, как завершиться на мотонейронах спинного мозга. Группа нейронов ретикулярной формации моста, инициирующая атонию – не-норадренергическая популяция прилегающих к голубому пятну нейронов; у кошки она называется *perilocus ceruleus alpha* или субцерулярным (SubC) ядром, а у грызунов – сублатеральным дорсальным (SLD) ядром[31,32].

Выход из REM-сна означает переход либо в фазу NREM-сна, либо в состояние бодрствования, и запускается группой нейронов «REM-off». Наблюдение, что норадренергические нейроны голубого пятна снижают частоту своей импульсации во время REM-сна, в сочетании с результатами фармакологических исследований и экспериментов с разрушением различных структур мозга показало, что торможение голубого пятна необходимо для вступления в фазу REM-сна и что нейроны голубого пятна могут выступать в роли REM-off клеток. Однако генетические исследования на норадренергически дефицитарных мышах окончательно продемонстрировали сохранение нормального или почти нормального REM-сна и при отсутствии норадреналина[33,34]. Таким образом, адренергические нейроны голубого пятна не могут быть эксклюзивной REM-off популяцией. Нейроны вентролатерального околоводопроводного серого вещества (vlPAG) также служат для прекращения эпизодов REM, что доказано фармакологическими исследованиями, в ходе которых мусцимоловое торможение этой области усиливало REM-сон, а также элегантным иммуногистохимическим картированием в сочетании с разрушением vlPAG[35-37]. Для эффективной генерации или подавления REM-сна нейроны vlPAG образуют антагонистическую тормозную петлю с нейронами ядра SLD[35].

Сомногенно-индуцированные переходы между состояниями возбуждения

Даже при том, что хорошо известны паттерны корковой ЭЭГ и ЭМГ и активность центров сна или бодрствования в стволе мозга, гипоталамусе и таламусе во время сна или бодрствования, механизмы, ответственные за вход в каждое из этих состояний и выход из него, остаются загадкой. Гуморальная теория регуляции сна была предложена почти 100 лет назад независимо французскими и японскими неврологами. Интратекальное введение ликвора, полученного от лишенных сна собак, нормально отдыхавшим собакам быстро усыпляло собак-реципиентов[38,39]. Этот результат свидетельствует о наличии эндогенного сомногена – циркулирующего в ликворе «гормона», накопление которого может привести к наступлению сна. За последнее столетие список потенциальных сомногенов расширился, включив в себя столь разнообразные вещества, как белки – дельта-сон индуцирующий пептид (DSIP)[40], липиды – *цис*-9,10-октадеценоамид[41], гормоны – мелатонин, цитокины – интерлейкин-1, эйкозаноиды – простагландин D_2 (PGD_2) и нуклеозид аденозин[42]. В данном обзоре представлены данные о двух последних потенциальных сомногенах, которые были изучены наиболее основательно.

Введение фемтомолярных концентраций простагландина D_2 (PGD_2) в третий желудочек мозга крыс индуцирует сон (как NREM, так и REM), неотличимый от естественного сна[43]. Уровни PGD_2 в ликворе флуктуируют с циркадной частотой – параллельно циклу сна и бодрствования. Лишение сна пропорционально поднимает уровень PGD_2 в ликворе, что также подтверждает роль PGD_2 как эндогенного сомногена. PGD_2 синтезируется с помощью фермента простагландин-D-синтетазы, которая локализована в паутинной оболочке и сосудистом сплетении (Рис. 11-6) и выделяется непосредственно в ликвор, где является вторым по распространенности белком. Исследования с применением микродиализа под-

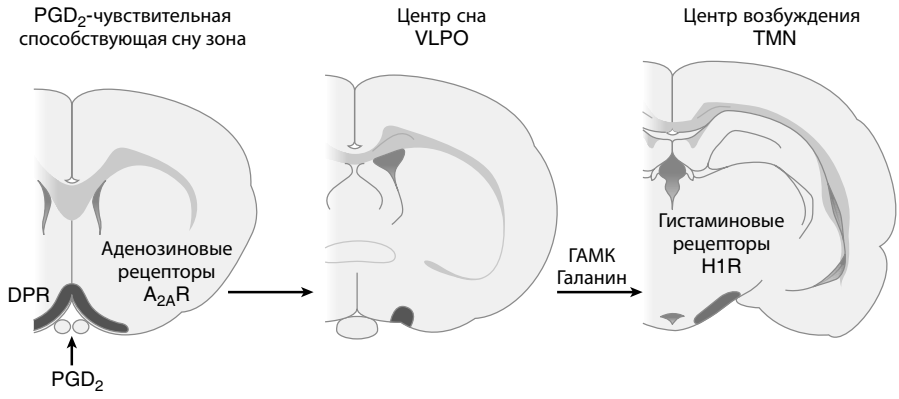


Рис. 11-6 Молекулярные механизмы стимулирования сна эндогенным сомногеном простагландином D_2 (PGD_2). Рецепторы к простагландину D_2 (DPR) выстилают вентральную поверхность базального отдела переднего мозга и преоптической области (фиолетовая область). DPR, как полагают, передает сомногенный сигнал PGD_2 из ликвора в вентролатеральное преоптическое ядро (VLPO – показано красным), используя аденозин в качестве сигнальной молекулы. Переданный сигнал активирует нейроны VLPO через аденозиновый рецептор A_{2a}, что приводит к торможению активных в период бодрствования гистаминергических групп нейронов, таких как туберомаммилярное ядро (TMN – показано синим). *(С изменениями по Hayaishi O, Urade Y: Prostaglandin D_2 in sleep-wake regulation: Recent progress and perspectives. Neuroscientist 8:12, 2002)*

утверждают специфическую сомногенную активность пикомолярных количеств PGD_2. Однако эта сомногенная активность присутствует только тогда, когда PGD_2 вводят в непосредственной близости от преоптической области гипоталамуса. Наиболее выраженная активность PGD_2 наблюдается, когда он вводится ниже ядра VLPO. Введение в третий желудочек мозга антагониста PGD_2 обратимо и дозозависимо ингибирует как REM, так и NREM-сон (см. обзор Hayaishi, Urade[43]). При связывании с простаноидными рецепторами D-типа (DPR), которые локализуются в паутинной оболочке, выстилающей вентральную поверхность мозга, сомногенный сигнал PGD_2, как представляется, передается косвенным путем – через активацию ядра VLPO[44]. Механизм активации VLPO, запускаемый субарахноидальным введением PGD_2, по-видимому, нуждается в аденозине, поскольку совместное введение с антагонистом аденозиновых рецепторов A_{2a} блокирует сомногенную активность PGD_2. С другой стороны, введение агониста аденозиновых рецепторов A_{2a} имитирует сомногенную активность PGD_2[45]. По мере того как аденозин накапливается, он активирует нейроны, экспрессирующие рецепторы A_{2a}, чтобы прямо или косвенно активировать ядро VLPO[46]. Таким образом, очевидно, что аденозин может функционировать как нейротрансмиттер, который сопрягает гуморальные и нервные механизмы, осуществляющие регуляцию сна-бодрствования. В соответствии с этой моделью гомеостатический «драйв» ко сну накапливается пропорционально возрастанию концентраций эндогенных сомногенов PGD_2 и аденозина. Существование таких сомногенных веществ, которые накапливаются со временем, свидетельствует в пользу активной, а не пассивной генерации сна.

Общая анестезия и сон

Общая анестезия – состояние, фенотипически сходное со сном, поэтому в клинической практике для описания индукции общей анестезии обычно используется метафора «засыпание»[47]. Мало того, что анестезия и сон – подобные состояния, они также имеют общие нейробиологические черты[48]; действительно, гипнотический компонент анестезии может возникать в результате специфического действия анестетиков на нейрональные системы, которые регулируют естественный сон. Множество исследований подтвердило эту гипотезу. Во время сна, как и во время наркоза, уменьшается чувствительность к внешним раздражителям. Функциональная визуализация мозга во время вызванного анестетиками бессознательного состояния показала торможение ядер таламуса и ретикулярной формации среднего мозга[49]. Прямой записью биоэлектрической активности с микроэлектродов подтверждено, что анестетики блокируют в таламусе передачу информации, перекрывая поток соматосенсорной информации, идущий в высшие корковые центры[50,51]. В обоих случаях действие анестетиков на таламус напоминает естественное таламокортикальное торможение NREM-сна[25].

Лишение сна

Лишение сна усиливает гипнотическое действие анестетиков, в том числе пропофола и изофлурана[52]. Кроме того, дефицит сна, который мог бы наступить после лишения сна, исчезает во время анестезии пропофолом, однако неизвестно, могут ли гипнотические дозы пропофола устранить и другие последствия лишения сна (например, изменения иммунной функции)[53]. Монитор биспектрального индекса, предназначенный для отслеживания глубины наркоза, вызываемого анестетиками, также полезен для регистрации данных о начале и глубине сна[54].

Эндогенные сомногены и анестетики

Инфузия аденозина в низких дозах усиливает гипнотическое действие внутривенных и ингаляционных анестетиков, тем самым уменьшая количество анестетика, необходимое для достижения заданной глубины анестезии. Этот эффект воспроизводится 2-хлораденозином (мощным аналогом аденозина), а также дипиридамолом – блокатором поглощения аденозина и ингибитором аденозиндеаминазы. С другой стороны, введение теофиллина – антагониста аденозинергических рецепторов – вызывает частичную устойчивость к анестезии[55]. Механистически эти данные сочетаются с действием аденозина на активацию гипоталамического центра сна –

ядра VLPO (обсуждение см. ниже). Между тем анестетики, такие как изофлуран, влияют на уровни эндогенных сномогенов: изофлуран изменяет в гипоталамусе баланс между простагландином E_2 – простагландином, содействующим бодрствованию, и PGD_2 – простагландином, индуцирующим сон[56].

Действие анестетиков на нейрональные контуры сна

Знание эндогенных систем возбуждения – необходимое условие для обсуждения механизмов действия психостимуляторов, снотворных, успокоительных и общих анестетиков. Прогнозируемые эффекты анестетиков, основанные на данных об их действии на отдельные клетки, экспрессирующие одиночные рекомбинантные рецепторы к нейротрансмиттерам, в том числе ГАМК-ергические, глутаматергические, холинергические, адренергические, гистаминергические, серотонинергические и орексинергические или потенциал-зависимые кальциевые, натриевые или калиевые каналы, позволяют создать поддающиеся проверке гипотезы. Тем не менее анестетики распределяются по всему мозгу (Рис. 11-7)[57], и поскольку большинство ядер, активных во время сна и бодрствования, посылает двунаправленные сигналы, которые могут быть оба ингибирующими или возбуждающими или один – ингибирующим в одном направлении и возбуждающим – в обратном, фактическое действие анестетиков на сетевой контур следует проверять опытным путем, потому что существующие модели не учитывают всей сложности контуров[58].

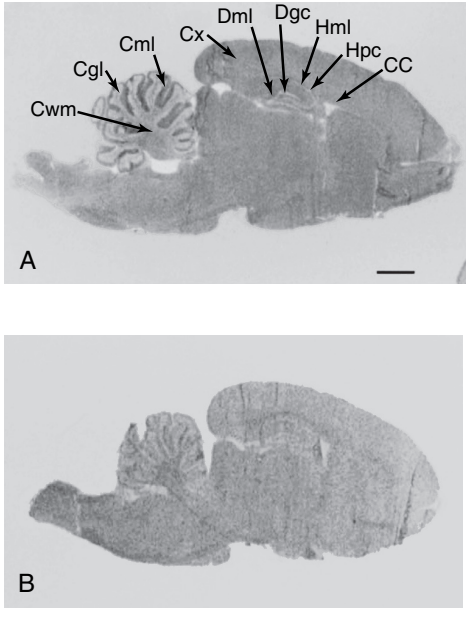


Рис. 11-7 Распределение специфического связывания галотана по всему мозгу крысы. **A**, Эта ауторадиограмма демонстрирует почти однородное связывание ингаляционного анестетика галотана при 100 *мкМ* – прямая фотоаффинная маркировка с помощью ^{14}C-галотана. Некоторые исключения из почти повсеместного равномерного поглощения показаны в белом веществе мозжечка (Cwm), зернистом слое мозжечка (Cgl) и субрегионах гиппокампа. **B**, Специфическое связывание конкурентно подавлено введением 2,3 *мМ* нерадиоактивного галотана. CC – мозолистое тело; Cml – молекулярный слой мозжечка; Cx – кора; Dgc – зубчатый клеточный слой гранул; Dml – зубчатый молекулярный слой; Hml – молекулярный слой гиппокампа; Hpc – слой пирамидных клеток гиппокампа. *(С изменениями по Eckenhoff MF, Eckenhoff RG: Quantitative autoradiography of halothane binding in rat brain. J Pharmacol Exp Ther 285:371, 1998)*

Таламические сайты

Пассивные теории сна, инициированные Бремером, подобны многим пассивным концепциям наркоза. Центральным принципом NREM-сна и анестезии является то, что кора лишается притока сенсорной информации. Будь то экзогенные повреждения, как у кошек *cerveau isolé* Бремера, или эндогенное закрытие таламических ворот, анестетики, по-видимому, действуют на контуры NREM-сна, запуская тем самым различные механизмы. В таламусе существует простая архитектура клеточных типов, состоящих из ретикулярных и таламокортикальных нейронов, которые взаимодействуют с корой, в то же время интегрируя поток информации, идущий из периферии (Рис. 11-8). Активация ретикулярных нейронов при NREM-сне и анестезии вызывает гиперполяризацию таламокортикальных релейных нейронов, которая, в свою очередь, блокирует распространение потенциала действия через эти нейроны. В результате пресекается возможность ретрансляции периферийного информационного потока

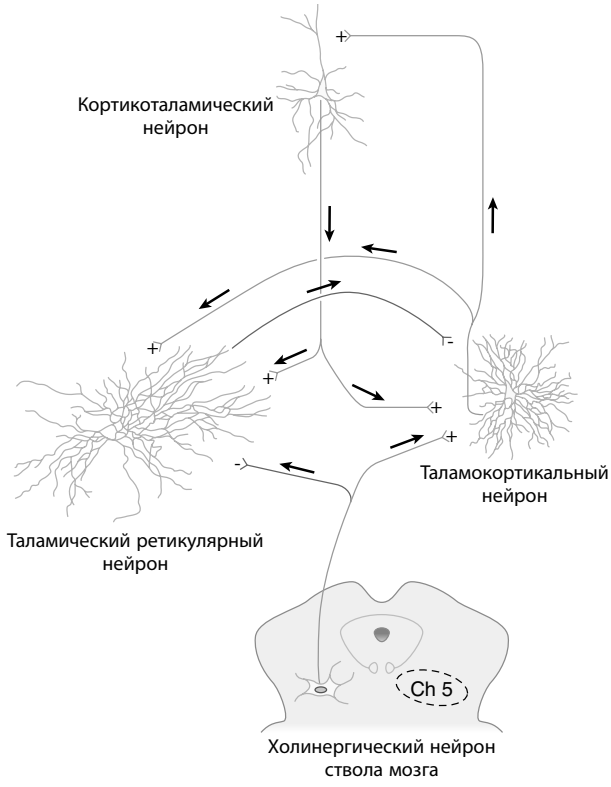


Рис. 11-8 Переход от бодрствования к не-REM-сну (NREM) связан с характерными изменениями в электроэнцефалограмме, которые коррелируют с изменениями в паттернах электрической импульсации кортикоталамической системы. Во время NREM-сна таламокортикальные нейроны гиперполяризованы таламическими ретикулярными нейронами (верхний красный аксон). Это предотвращает ретрансляцию приходящих из периферии сигналов в кортикоталамические нейроны коры и вызывает преходящую, но эффективную ее деафферентацию. Холинергический вход в стволе мозга способен одновременно гиперполяризовать таламические ретикулярные нейроны, возвращая тем самым мембранный потенциал таламокортикальных нейронов к исходному уровню и восстанавливая распространение потенциалов действия, которые передают периферический сенсорный поток кортикоталамическим нейронам. Недавние исследования показали, что подобные изменения свойств импульсации кортикоталамической петли могут также лежать в основе наркоза, вызываемого анестетиками. Возбуждающие связи изображены зеленым цветом со знаками «плюс» в местах синапсов. Тормозные связи отображены красным с минусами в синапсах. Показаны нейроны: кортикоталамический, таламокортикальный, таламический ретикулярный и холинергический ствола мозга (внизу). *(С изменениями по Steriade M: The corticothalamic system in sleep. Front Biosci 8:d878, 2003)*

таламокортикальными нейронами в высшие корковые центры. Это механизм, с помощью которого таламические ворота близки к тому, чтобы кратковременно и обратимо отделять кору от периферии[25,59,60]. Ядра средней линии таламуса, как полагают, играют важную роль в формировании сознания и должного получения афферентного входа от большинства ретикулярных активирующих центров, способствующих возбуждению[21]. Методы визуализации подтвердили избирательное сокращение кровотока, обмена веществ и, соответственно, активности в ядрах средней линии таламуса[49,61]. Идея таламокортикального переключателя сознания недавно была подкреплена тем фактом, что микроинъекции никотина в центромедианное ядро таламуса реверсируют гипнотический эффект севофлурана (см. ниже). Категоричность этих выводов смягчается тем, что введение никотина в центромедианное ядро приводит к судорогам. Тем не менее поддержка представлений о центральном таламусе как о центре возбуждения, который способен обращать бессознательное состояние в его противоположность, также исходит из литературы о постоянном вегетативном статусе. Высокочастотная стимуляция центрального таламуса у крыс ассоциировалась с широкой активацией коры и усилением когнитивных функций[62]. Кроме того, глубокая стимуляция центрального таламуса, как было показано, сводит на нет некоторые нарушения поведения у пациентов с черепно-мозговой травмой[63].

Поскольку никотиновые ацетилхолиновые рецепторы сильно экспрессированы в таламусе, а многие анестетики подавляют передачу сигнала через эти рецепторы, подавление холинергической системы возбуждения может быть одним из механизмов, через которые многочисленные анестетики вызывают бессознательное состояние[64]. Оценка глубины анестезии с помощью ЭЭГ также показывает важную роль холинергической системы возбуждения: внутрижелудочковые инъекции неостигмина или агониста мускариновых рецепторов оксотреморина пробуждают крыс, наркотизированных изофлураном[65].

Гипоталамические сайты

Ядра таламуса получают сигналы со стороны восходящей ретикулярной активирующей системы ствола мозга через дорсальный проводящий путь, а также сигналы из гипоталамуса – от центров бодрствования, таких как гистаминергические и орексинергические нейроны (см. Рис. 11-5). Как обсуждалось ранее, таламические ворота закрываются во время NREM-сна и под действием некоторых анестетиков, и это закрытие облегчается сниженным поступлением моноаминергических, холинергических и орексинергических сигналов во время анестезии. ГАМК-ергические анестетики, такие как пропофол и барбитураты, оказывают свои гипнотические эффекты путем инактивации гистаминергических нейронов TMN[66] (см. Рис. 11-4). Это действие может быть объяснено на молекулярном уровне потенцированием ингибирующей ГАМК-ергической проекции из центра сна – ядра VLPO. Растормаживание ядра VLPO, в свою очередь, выключает другие группы нейронов бодрствования, что еще более усиливает активность VLPO. Этот механизм положительной обратной связи стабилизирует гипнотическое состояние[14]. Блокада содействующего бодрствованию гистаминергического сигнала – также механизм, посредством которого антигистаминное лекарственное средство дифенгидрамин ускоряет погружение в сон. Пробуждение или выход из наркоза, вызванного анестетиками, облегчается орексинергическими нейронами бодрствования, которые затормаживаются ингаляционными анестетиками, такими как изофлуран и севофлуран[67].

Участки ствола мозга

Один из выводов, который следует из результатов изучения гипнотических свойств различных анестетиков, таков: нет ни унитарной молекулярной мишени, ни инвариантного нейронального места действия, общего для всех анестетиков. Это положение иллюстрируется дексомедетомидином – α_2-адренергическим агонистом. Поведенческий гипноз, вызываемый дексмедетомидином, является результатом способности препарата затормаживать норадренергические нейроны голубого пятна (Рис. 11-4). Это действие растормаживает ядро VLPO, которое в дальнейшем инактивирует другие центры возбуждения через ГАМК-ергическую и галанинергическую ингибирующую сигнализацию, как обсуждалось ранее[68]. Как в случае с пропофолом и барбитуратами, действующими на TMN, общим следствием растормаживания VLPO является стабилизация гипнотического состояния. Результаты экспериментов – фармакологических и с разрушением структур мозга, которые изменяют как моноаминергическую активирующую ретикулярную функцию, так и чувствительность к анестетикам, – теперь можно переосмыслить в рамках активности интегрированной сети возбуждения. Истощение в ЦНС запасов катехоламинов, включая норадреналин, дофамин, серотонин и гистамин, вызывает гиперчувствительность к анестетикам[69]. Наоборот, предварительное воздействие ингибитора моноаминоксидазы или острое воздействие амфетамина (и то, и другое повышает уровень катехоламинов в мозге) вызывают повышенную устойчивость к анестетикам[70]. Снова сосредоточиваясь на норадренергических нейронах голубого пятна, скажем, что химическое истощение норадреналина 6-гидроксидофамином[71] и электролитическое разрушение нейронов голубого пятна[72] – оба вызывают гиперчувствительность к анестетикам, вероятно, путем удаления тормозного сигнала, идущего к ядру VLPO.

Эти фармакологические воздействия влияют не только на норадренергические нейроны, но и на другие моноаминергические системы. Кроме того, часть эффектов анестетиков можно объяснить действием амфетаминов или ингибиторов моноаминоксидазы на серотонинергические или дофаминергические системы. В поддержку этой концепции разрушение серотонинергических нейронов ядер шва токсином 5,6-дигидрокситриптамином или непосредственное электролитическое разрушение этих нейронов вызывает гиперчувствительность к анестетикам[71,72]. Вновь, как и при поражении голубого пятна, эти эффекты могут быть истолкованы в свете частичной расторможенности VLPO (см. Рис. 11-4).

Лимбическая система

Сильные эмоции, такие как страх, гнев и радость, сопровождаются состоянием повышенного возбуждения. Поэтому не следует удивляться, что к контурам возбуждения подключается лимбическая система, реагирующая на эмоциональный контент. В частности, в лимбической системе медиальная перегородка и гиппокамп тоже участвуют в модуляции сознания. Знание нейроанатомии помогает объяснить, как торможение медиальной перегородки или гиппокампа местным введением мусцимола снижает дозы пропофола и пентобарбитала, необходимые для наркоза[75]. Роль структур лимбической системы, таких как гиппокамп и миндалина, в функции памяти и в амнезии, вызываемой анестетиками, мы обсудим позже.

Резюме

Хотя раньше считалось, что сон – пассивный процесс, в ходе которого кора теряет афферентный вход, в настоящее время сон считается активно генерируемым состоянием, возникновение которого зависит от суммарного влияния нескольких нейрональных входов. Более глубокое понимание соответствующих нейрональных контуров, регулирующих сон и бодрствование, открыло цикл исследований наркоза, вызываемого анестетиками. Эти исследования показали, что наркоз может возникнуть отчасти в результате избирательного действия наших лекарственных препаратов на некоторые ядра. Один основной принцип, который, возможно, свяжет воедино все нейроанатомические исследования, таков: инактивация структур, передающих нормальное возбуждение, видимо, усиливает эффекты наркоза, вызываемого общими анестетиками. С другой стороны, активация этих областей вроде бы создает частичную устойчивость к наркозу, вызываемому анестетиками.

Память

В этой части главы мы представляем обсуждение того, как наше понимание процессов памяти развивалось в течение последних 100 лет. Ясны три основных аспекта проблемы[76]. Во-первых, существует несколько систем памяти, за которые отвечают конкретные участки мозга и нейрональные контуры. Во-вторых, существует несколько стадий памяти, которые опосредованы различными молекулярными механизмами. В-третьих, изменения в силе связей между нейронами (это называется синаптической пластичностью) являются важнейшим компонентом того, с помощью чего воспоминания хранятся в нейрональных контурах. После рассмотрения этих трех основных аспектов исследований памяти мы опишем молекулярные механизмы, посредством которых хранятся воспоминания, и определим потенциальные механизмы, посредством которых анестетики могут вызывать амнезию. Поскольку гиппокамп и миндалина оказались в центре внимания многих исследований хранения информации в памяти и поскольку модуляция их функции может лежать в основе вызываемой анестетиками амнезии, наше обсуждение будет сосредоточено на этих системах памяти.

На протяжении веков память поражала воображение поэтов, философов и ученых. Память представляет собой зависящие от опыта изменения в поведении и очень важна для нашего самоощущения, а также для развития человеческого общества и культуры. Таким образом, неудивительно, что в течение столетий память оставалась вотчиной философов, многие из которых высказывали предположения о том, что́ есть память и как она может сохраняться в течение всей жизни. В диалоге «Теэтет» Платон предположил, что мысли могут отпечатываться в памяти подобно тому, как перстень оставляет отпечаток на воске. Обсуждая теории познания в диалоге «Тимей», Платон одним из первых предположил, что мозг содержит высшую, разумную душу, которая управляет нашими действиями, но по его мысли разумная душа взаимодействует с более низшей душой аппетита в кишечнике, чтобы формировать образы на поверхности печени[77]. Экспериментальное изучение памяти берет истоки в XIX в., когда неврологи и психиатры, такие как Jackson, Ribot и Alzheimer, приступили к исследованию больных с нарушениями памяти, а психологи, такие как Hebbinghaus, Müller и Pilzecker стали определять различные типы и стадии памяти[78]. Важно отметить, что ранние клинические работы по повреждениям мозга у пациентов отдали память в руки неврологов, которые оценили важность мозга для памяти, в отличие от более ранних предложений философов, связывавших память с другими органами. По мере того как память изучали экспериментально и клинически, анатомы, такие как Santiago Ramón y Cajal (1852-1934), выявили критические клеточные компоненты нервной системы, используя гистологическое окрашивание для определения различных классов нейронов и глии в мозге. «Нейронная доктрина» Кахаля привела его к постулату о существовании контактов между нейронами (позднее их назвали синапсами), которые могут обеспечивать хранение информации в памяти[79]. С работами Ивана Павлова (1849-1936) по условным рефлексам наука о памяти стала превращаться в центральную часть развивающейся психологии[80].

Различные системы памяти обеспечивают различные ее типы

В середине XX в. в изучении памяти произвело революцию наблюдение пациента H.M.,* описанное Wilder Graves Penfield (1891-1976), Brenda Milner (род. 1918) и их коллегами. Исследования первой половины XX в., следовавшие за работой Павлова, не смогли определить специфические системы памяти, как следовало из работ Джексона, Рибо и Альцгеймера и что популяризировал френолог Joseph Gall. Karl Lashley, работая в Гарварде, предположил, что воспоминания не могут быть локализованы в определенных областях мозга, поскольку в своих исследованиях на грызунах разрушениями отдельных структур он таких специфических контуров не выявил. Вместо этого Лэшли предложил законы массового действия и «эквипотенциальность», основанные на идее, что вся кора головного мозга способствует памяти и что ущерб, нанесенный определенной области мозга, могут компенсировать другие его области[81]. Изучение H.M., таким образом, пришло в разительный контраст с выводами Лэшли. В возрасте 27 лет H.M. сделали операцию по удалению части височной доли с целью лечения рефрактерной эпилепсии, которая возникла после перенесенного в детстве падения. Как выяснилось 40 лет спустя, когда мозг H.M. был прижизненно изучен методом магнитно-резонансной томографии, нейрохирург Уайлдер Пенфилд удалил у него бóльшую часть обоих гиппокампов и части миндалины[82] (Рис. 11-9). Таким образом, нет ничего удивительного в том, что у H.M. были серьезные нарушения антероградной памяти – способности приобретать новые воспоминания.

Нейропсихологическое обследование, проведенное Брендой Милнер с соавт., показало два удивительных аспекта амнезии, которые последовали за операцией H.M.[76,83] Во-первых, он проявлял признаки и ретроградной амнезии, т.е. им были утрачены определенные воспоминания о событиях, предшествовавших операции. Когда эта ретроградная амнезия была исследована более подробно, установили, что память H.M. об отдаленных событиях была интактна и существовал «градиент»

* В медицинской литературе под именем «пациент H.M.» известен американец Henry Gustav Molaison (1926-2008), который получил травму мозга, упав с велосипеда в возрасте семи лет *(Прим. пер.)*

ретроградной амнезии, уменьшавшийся во времени. Это наблюдение ограниченной по времени ретроградной амнезии соответствовало «закону регрессии», предложенному Джексоном и Рибо, согласно которому амнезия прежде других затрагивает недавние воспоминания[84,85]. Это наблюдение также показывает, что формирование и хранение очень долговременной памяти (так называемая отдаленная память) осуществляют нейрональные контуры, которые не были затронуты операцией у Н.М. Теперь мы знаем, что эта очень долговременная память требует для хранения и воспроизведения информации сохранности коры, особенно в передней части поясной извилины[86]. Второе и, возможно, самое главное: Н.М. демонстрировал нормальное научение и память для выполнения определенных задач – находка, впервые показанная в тесте с рисованием через зеркало. Этот второй аспект амнезии Н.М. породил идею о многочисленности систем памяти, каждая из которых обеспечивает определенный ее тип. Похоже, что есть по меньшей мере две причины, почему Лэшли не обнаружил существования дискретных систем памяти. В мозге Н.М. поражения не были точно направлены на конкретные нейронные контуры, и поведенческие задачи, которые ему задавались, – сложные задачи по поиску выхода из лабиринта, – не были предназначены для избирательного исследования отдельных систем памяти.

Выводы из исследования Н.М. были подтверждены и расширены в течение последних 50 лет; подобные нарушения памяти наблюдаются у пациентов с повреждениями конкретных субрегионов гиппокампа[83,87,88]. Разнообразие систем памяти было определено как экспериментами с разрушением тканей, так и с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (Рис. 11-9).

Типы памяти

Память делится на два больших класса – декларативные или недекларативные воспоминания, в зависимости от того, может ли хранимая информация быть точно и сознательно воспроизведена или нет[89]. Недекларативная память включает в себя процедурную память, яркие примеры которой – езда на велосипеде и рисование через зеркало. Декларативная память – сознательное воспоминание – состоит из памяти семантической и эпизодической. Гиппокамп, поврежденный у пациента Н.М., является одним из основных компонентов системы эпизодической памяти (см. Рис. 11-9). Действительно, у Н.М. были определенные трудности в способности сохранять и вызывать эпизодические воспоминания, т.е. память о фактах и событиях, которая обеспечивает бóльшую часть наших сознательных воспоминаний о жизненном опыте. Хотя многое сделано для выяснения роли гиппокампа в воспроизведении эпизодических воспоминаний, недавняя работа распространила исследование гиппокампа на выяснение вопроса, способны ли пациенты с повреждением гиппокампа представить себе новый жизненный опыт[90]. Пациенты с поражением гиппокампа неспособны представить новый опыт отчасти потому, что их способности к представлению испытывают нехватку пространственной когерентности и состоят из фрагментарных изображений при отсутствии оформленного представления об окружающей обстановке. Помимо своей роли в сознательных воспоминаниях о прошлом, гиппокамп

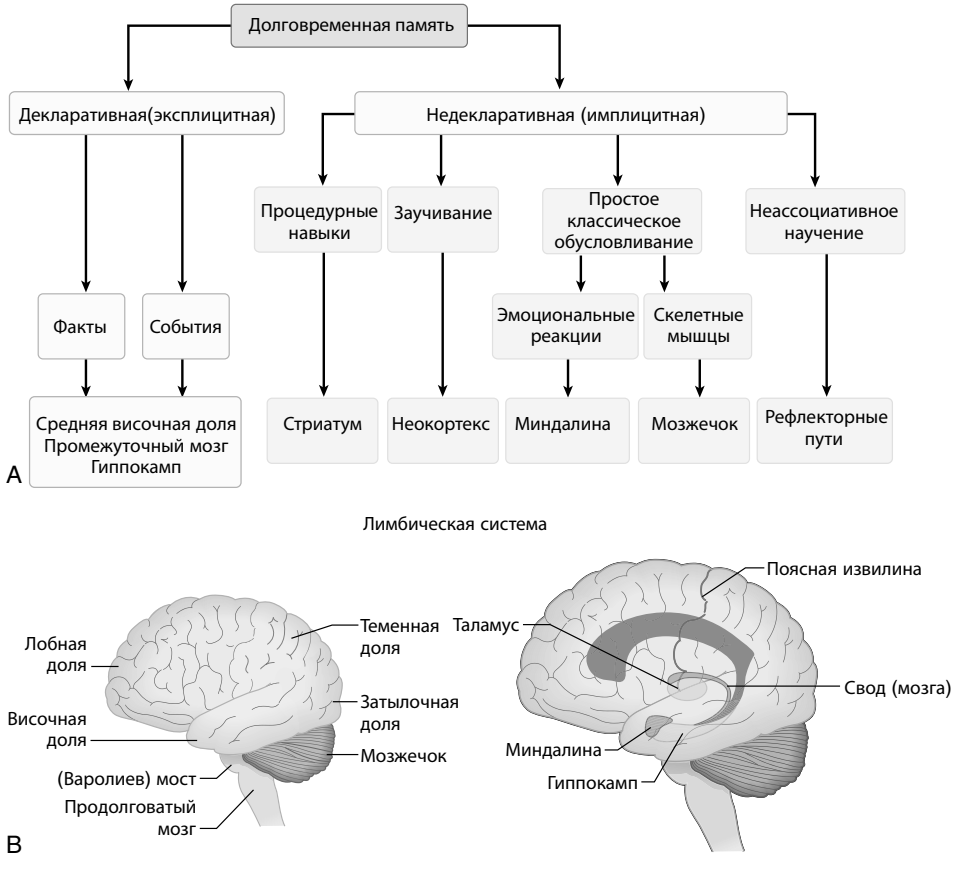


Рис. 11-9 Существуют различные типы памяти (**A**), которые обеспечиваются различными мозговыми системами (**B**)

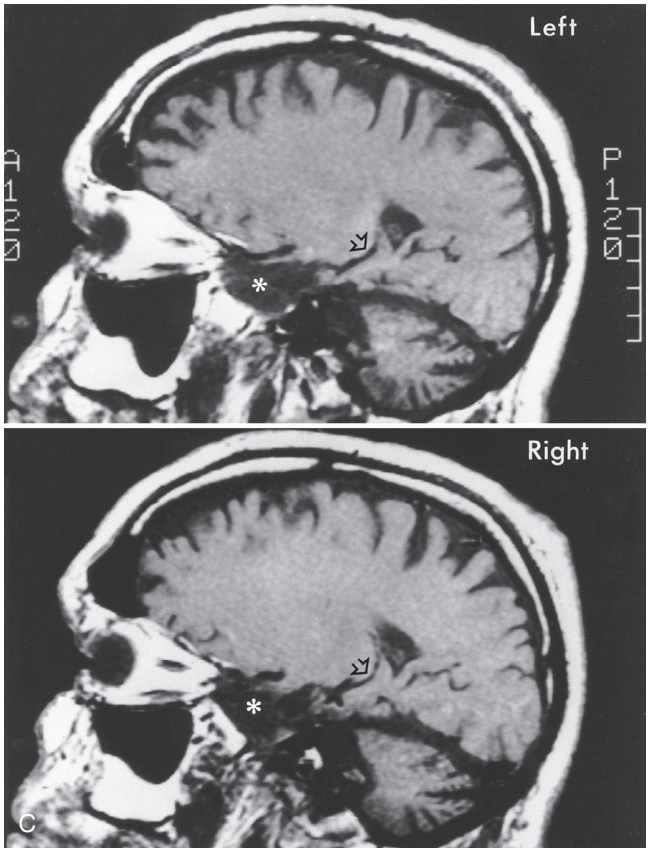


Рис. 11-9 Продолжение. Пациент Н.М. проявлял избирательный дефицит декларативной памяти на факты и события, имевшие место после хирургической резекции части медиальной височной доли, включая гиппокамп (**C**, иссеченная часть отмечена звездочкой, оставшаяся часть гиппокампа – стрелкой). (***A***, *использованы данные Squire LR, Zola SM: Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. Proc Natl Acad Sci U S A 93:13515, 1996;* ***C,*** *из Corkin S, Amaral DG, Gonzalez RG, et al: H. M.'s medial temporal lobe lesion: Findings from magnetic resonance imaging. J Neurosci 17:3964, 1997)*

также делает критически важный вклад в нашу способность представить новые впечатления.

Существование нескольких систем памяти дает критический аналитический инструмент для анализа нарушений памяти, наблюдаемых у пациентов. Особенно яркий пример такой «двойной диссоциации» между типами памяти приведен в работе Damasio с соавт.[91] Авторы использовали метод обследования с решением классических задач обусловливания у двух пациентов: с двусторонним повреждением миндалин и с двусторонним поражением гиппокампов. Пациент с поражением миндалин не был способен к обусловливанию вегетативных реакций, но приобретал декларативные знания об испытаниях обусловливания. Наоборот, пациент с поражением гиппокампа усвоил обусловленные вегетативные реакции, но не факты. Клинический смысл знаний о существовании многочисленных систем памяти заключается в том, что соответствующие нейрофизиологические тесты в сочетании со структурной и функциональной магнитно-резонансной томографией могут быть использованы для выявления основ нарушений памяти у пациентов.

Консолидация памяти и разные стадии памяти

В 1900 г. Georg Elias Müller (1850-1934) и его студент Alfons Pilzecker (1865-1949), работая в университете Геттингена в Германии, опубликовали эпохальную 300-страничную статью, описывавшую 40 экспериментов по природе памяти[92]. В этой работе Мюллер и Пильцекер представили четкие доказательства того, что память не сразу развивается после научения, но требуется время, чтобы ее консолидировать и сохранить. Их основные данные были получены в наблюдениях двух классов, названных персеверацией и ретроактивным торможением. Используя наборы бессмысленных слогов, представленных в виде парных ассоциаций, Мюллер и Пильцекер обнаружили сильную тенденцию к сохранению таких пар слогов в уме субъекта в течение нескольких минут после научения. Такая «персеверация» была истолкована как отражающая сохранение следа в памяти, что было необходимо для кодирования памяти. В серии экспериментов для проверки этой идеи они представили испытуемым второй список слов через некоторое время после первого списка. Если этот второй список следовал после первого через 30 *с*, наблюдалась «ретроактивная интерференция» – испытуемые показывали меньшее удержание первого списка слов. Если обучение второму списку было задержано на 6 *мин*, такая интерференция не была заметна. Мюллер и Пильцекер заключили: «После всего этого нет никакой альтернативы, кроме как предположить, что после прочтения списка слогов некоторые физиологические процессы, которые служат для укрепления ассоциаций, индуцированных во время чтения этого списка, продолжаются с уменьшающейся интенсивностью в течение некоторого времени» (цит. по Lechner с соавт.[92]).

С помощью этих пионерских экспериментов Мюллер и Пильцекер заложили основу того, что сегодня называется консолидацией памяти – идеи о том, что изначально воспоминания сохраняются в хрупком виде и стабилизируются в течение длительного времени, пока они консолидируются в долговременную память[93]. Хотя сразу было понятно, что работа по персеверации и ретроактивной интерференции дает объяснение постепенно нивелирующейся ретроградной амнезии, наблюдавшейся у пациентов Рибо и Джексона, потребовалось некоторое время для того, чтобы эта идея обрела приложение к исследованиям на животных. Так было до 1949 г., когда две статьи сообщили о ретроактивной интерференции у грызунов, на которых воздействовали электрошоком, чтобы вызвать у них ретроградную амнезию[94,95.] В то же время в теоретической работе Hebb и Gerard[95,96] предположили, что память состоит из двух «следов» реверберирующей нейрональной активности, которая сначала порождает память кратковременную, а затем – долговременную (Рис. 11-10). Интересный вопрос, который по-прежнему активно изучается: эти кратковременные и долговременные следы в памяти возникают последовательно или параллельно? Хотя бóльшая часть работ предполагает, что эти следы представляют собой последовательные события, некоторые изощренные эксперименты показывают, что они могут образовываться независимо и параллельно. Несмотря на то, что бóльшая часть исследований процесса консолидации памяти была сосредоточена на утрате информации, приобретаемой в ходе тренировки, как показали работы McGaugh[93], во время консолидации память может быть и улучшена. Таким образом, существование периодов консолидации памяти обеспечивает эволюционно важный механизм модуляции наших ответов на приобретенный опыт.

Концепции консолидации памяти крайне важны для развития биологически обоснованных подходов к памяти. В частности, утверждения о том, что в основе следов памяти могут лежать структурные изменения, привели к развитию идеи, что белки могут обеспечивать хранение памяти, а затем что для этого требуется синтез РНК[97]. С развитием молекулярной биологии открытие того, что трансляция и транскрипция критически важны для хранения памяти, решительно ввело изучение молекулярных механизмов памяти в рамки центральной концепции молекулярной биологии и вызвало использование молекулярных методов многими исследователями, желавшими узнать, как информация хранится в нейрональных контурах. Кроме того, стало ясно, что молекулярные каскады сигнальных молекул, факторы транскрипции и волны синтеза РНК и белков объясняют персеверацию и ретроактивную интерференцию, наблюдаемые экспериментальными психологами.

Память: клеточные и молекулярные механизмы хранения

На клеточном уровне наиболее поразительная находка относительно потенциальной биологической основы памяти была сделана в 1973 г., когда Bliss и Lomo обнаружили, что повторная высокочастотная стимуляция входа в гиппокамп *in vivo* приводит к долговременной потенциации (long-term potentiation – LTP) синаптической передачи. LTP представляет собой клеточную модель памяти[98,99]. Данные указывают, что память может быть опосредована процессами, аналогичными LTP, потому что индукция LTP, вызывая окклюзию, препятствует последующему формированию памяти[100]. LTP индуцируется научением[101]. Кроме того, генетические и биохимические манипуляции, ухудшающие LTP, ухудшают и память. Для изучения LTP и установления молекулярных механизмов, лежащих в основе синаптической пластичности и памяти, критическим было развитие методов исследования срезов тканей гиппокампа *in vitro*, а также фармакологических и электрофизиологических манипуляций с такими срезами.

Как и поведенческая память, LTP гиппокампа – процесс, зависящий от полученного индивидом опыта; многочисленные данные свидетельствуют о том, что эти процессы опосредованы сходными молекулярными механизмами[98,99]. Повторная синаптическая стимуляция в срезах гиппокампа, а также поведенческий тренинг, активизируют глутаматные рецепторы N-метил-D-аспартатного (NMDA) типа – молекулярного детектора совпадения, активируемого глутаматом и постсинаптической деполяризацией. Активированные NMDA-рецепторы ста-

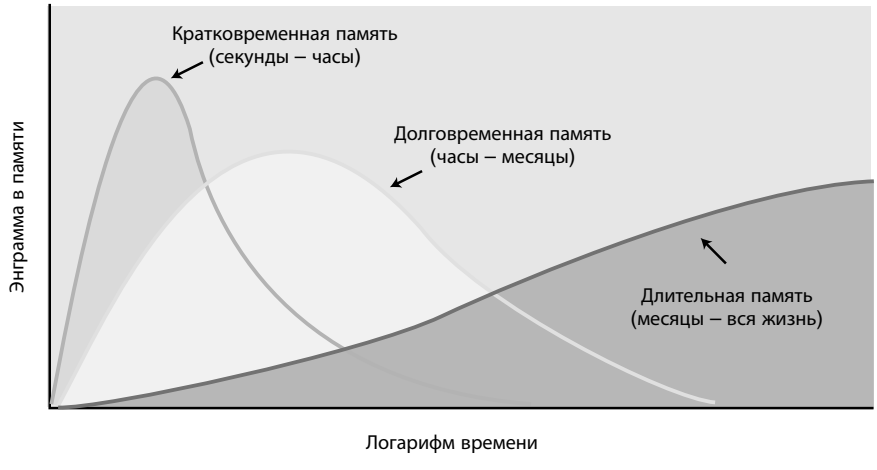


Рис. 11-10 Память состоит из отдельных фаз: кратковременная, долговременная и длительная память. В основе каждой из этих фаз лежат разные молекулярные механизмы. Хотя эти фазы памяти показаны схематически, как будто они существуют в последовательности, данные свидетельствуют о том, что они также могут существовать отчасти параллельно, показывая тем самым, что они опосредованы различными молекулярными механизмами, действующими независимо. *(Из McGaugh JL: Memory – a century of consolidation. Science 287:248, 2000)*

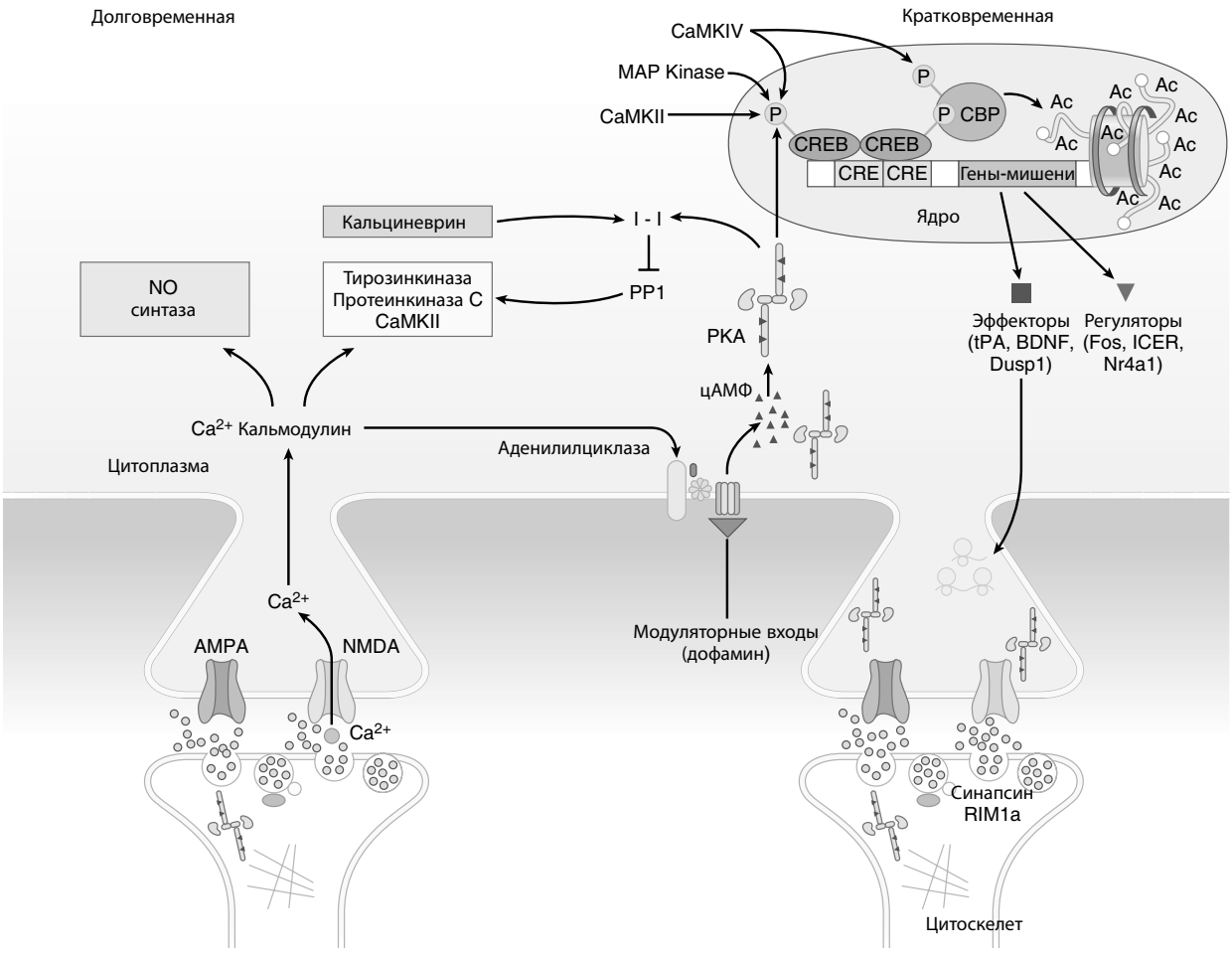


Рис. 11-11 Долговременная потенциация и долговременная память опосредованы сходными молекулярными механизмами с участием входа кальция через N-метил-d-аспартатный рецептор и активацию внутриклеточных сигнальных путей, которые ведут к активации экспрессии генов и синтезу новых белков. NMDA – N-метил-d-аспартатный тип глутаматного рецептора; AMPA – α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазопропионовой кислоты тип глутаматного рецептора; CaMKII – кальмодулин-зависимая протеинкиназа II; PP1 – протеинфосфатаза 1; PKA – протинкиназа A; MAP Kinase – митоген-активируемая протеинкиназа; CaMKIV – кальмодулин-зависимая протеинкиназа IV; CREB – CRE-связывающий белок; CRE – элемент ответа на цАМФ (участок молекулы ДНК); CBP – CREB-связывающий белок; P – белок; Ac – ацетилирование (гистонных белков); tPA – тканевой активатор плазминогена; BDNF – мозговой нейротрофический фактор; Dusp1 – двуспецифичная протеинфосфатаза 1; Fos – фактор транскрипции; ICER – ICER4; Nr4a1 – фактор роста нервов IB. *(Изменено из Abel T, Nguyen PV, Barad M, et al: Genetic demonstration of a role for PKA in the late phase of LTP and in hippocampus-based long-term memory. Cell 88:615-626, 1997)*

новятся проницаемыми для кальция. Приток кальция в постсинаптический нейрон активирует множество сигнальных путей, использующих вторичные посредники, в том числе кальмодулинкиназу (CaMKs), аденилатциклазу и митоген-активируемую протеинкиназу (МАРК)[102] (Рис. 11-11). Синаптическая пластичность и поведенческая память также модулируются нейротрансмиттерами (такими как дофамин и норадреналин), активирующими рецепторы, сопряженные с G-белком, которые, в свою очередь, модулируют внутриклеточные сигнальные пути.

Эта местная синаптическая активация создает пластичность примерно на один час после индукции LTP. Долговременная пластичность, называемая L-LTP, длится в течение многих часов и включает в себя индукцию транскрипции новых генов и синтез новых белков[103]. Таким образом, длительные формы LTP, подобные долговременной памяти, избирательно чувствительны к ингибированию синтеза белка и РНК. Изучение молекулярных механизмов трансляционного и транскрипционного регулирования привело в последние годы к двум сюрпризам. Во-первых, синтез новых белков может происходить частично в дендрите локально возле синапса, обеспечивая тем самым потенциально длительный синаптический маркер, чтобы отметить потенцированные синапсы[104]. Во-вторых, регуляция транскрипции включает эпигенетические механизмы модификации хроматина, метилирование ДНК и реконструкцию хроматина – механизмы, которые считались участвующими главным образом в процессах развития[105]. Интересно предположить, что память может быть сохранена отчасти как эпигенетические модификации, которые изменяют экспрессию избранных генов.

Один важный вопрос: как активация этих различных путей сигнальной трансдукции, изменения в экспрессии генов и эпигенетические метки приводят к длительному усилению синаптической передачи и к памяти? Глутаматный рецептор AMPA-типа – α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазопропионовой кислоты – представляет собой потенциальную мишень этих молекулярных механизмов. Киназы, активированные входом кальция, такие как CaMKII, фосфорилируют GluR1-субъединицу рецептора AMPA, что увеличивает время его открытого состояния и количество доступных рецепторов на клеточной поверхности в синапсе[106]. Повышенные количество

и активность рецепторов AMPA привели бы к усилению деполяризации в результате высвобождения глутамата в синапсе, увеличивая тем самым синаптическую силу. Длительные формы LTP активируют экспрессию и увеличивают транскрипцию гена, кодирующего GluR1[107]. Таким образом, хотя существуют четко различимые молекулярные мишени, через которые синаптическая сила может быть стабильно повышена, рецептор AMPA представляет собой заманчивый эффекторный механизм.

Амнезия, вызываемая анестетиками

При больших дозах введение практически любого анестетика вызывает потерю сознания, которая, в свою очередь, приводит к эпизодической амнезии. Поскольку не существует мониторов, способных оценить формирование памяти, хранение и поиск информации, одна общая клиническая стратегия опирается на применение гипнотических доз анестетиков для обеспечения амнезии. Тем не менее анестетики обладают способностью вызывать амнезию и при субгипнотических дозах. Энграммы (физические изменения в нервной ткани, считающиеся субстратом памяти), наиболее легко нарушающиеся анестетиками, включают в себя эпизодические воспоминания. Хотя для объяснения амнезии, вызываемой анестетиками, могли бы рассматриваться многие механизмы, в субгипнотических дозах бензодиазепины, такие как мидазолам, и внутривенные анестетики, такие как пропофол, в первую очередь влияют на долговременную память – хранение и извлечение информации. При концентрации в плазме мидазолама 40 *нг/мл* или пропофола 0,9 *мкг/мл* люди способны фиксировать и сохранять воспоминания в течение периода от 15 до 30 *мин*. Тем не менее эти воспоминания перед консолидацией теряются[108].

Несмотря на то, что на уровне нейрональных контуров, нейронов и молекулярных механизмов вызываемая анестетиками амнезия остается не вполне понятной, исследования на животных позволяют предположить, что амнестические дозы анестетиков способны вмешиваться в формирование памяти в нескольких точках. Формирование памяти ухудшается у людей[109] и грызунов[110] при концентрациях ингаляционных анестетиков между 25 и 50% минимальной альвеолярной концентрации (MAC), при том, что конкретные вещества несколько различны по своей амнестической силе относительно их MAC (иммобилизирующая доза)[111].

LTP является одной из форм синаптической пластичности, которая, как считается, способствует памяти и представляет собой клеточную модель памяти, как обсуждалось ранее. В дополнение к ухудшению памяти на поведенческом уровне анестетики, такие как изофлуран, тоже могут нарушить или полностью предотвратить LTP в препаратах (срезах) гиппокампа[112]. Другие анестетики, такие как барбитураты, бензодиазепины, а также пропофол, изменяют экспрессию LTP и долгосрочную депрессию в срезах гиппокампа, тем самым обеспечивая клеточные корреляты своих амнестических свойств[113-115]. В этих случаях анестетики, как полагают, ухудшают LTP через ГАМК-ергические механизмы[112]. Рецепторы $GABA_A$, содержащие α_5-субъединицу, очень чувствительны к амнестическим концентрациям изофлурана[116]. Однако и другие рецепторные сигнальные системы, безусловно, участвуют в передаче амнезии, вызываемой наркозом[117-119].

Гиппокампальные ритмы θ (или θ-волны) – наибольшие по амплитуде синхронные сигналы ЭЭГ, зарегистрированные в мозге млекопитающих. θ-волны имеют характерные частоты 5-12 *Гц* у бодрствующей крысы и доминируют в спектре ЭЭГ во время NREM-сна (как обсуждалось выше), а также во время бодрствования, а именно поведения, необходимого для выживания, такого как исследовательская активность животного. Гиппокампальные волны θ, как полагают, облегчают мнемонические процессы *in vitro* и *in vivo*. На уровне контуров недавно было доказано, что анестетики изменяют гиппокампальные θ-волны – находка, которая может лежать в основе амнезии, вызываемой анестетиками[120].

На молекулярном уровне пропофол ингибирует в нейронах гиппокампа опосредованную NMDA-рецептором активацию одного из подклассов надсемейства MAPK – регулируемой экстрацеллюлярным сигналом протеинкиназы 1/2 (ERK1/2). Это приводит к одновременному ингибированию транскрипционной активности, поскольку интерференция с ферментами MAPK может разъединить синаптические события и реакции клеточного ядра. Это открытие может предоставить молекулярный механизм, посредством которого анестетик ухудшает зависимое от транскрипции кодирование информации[117,119]. Однако то, представляет ли собой этот механизм общее действие амнезии, вызываемой анестетиками, ожидает дальнейшего прояснения.

Гиппокамп – не единственная структура лимбической системы, которая, как считается, участвует в амнезии, вызываемой анестетиками. В настоящее время на животных установлено, что базолатеральное ядро миндалины имеет решающее значение для амнестических эффектов общих анестетиков. Пропофол, бензодиазепины и севофлуран теряют свою амнестическую силу, если разрушены базальные ядра миндалины[121,122]. Эти данные свидетельствуют о том, что амнестические дозы общих анестетиков модулируют выходной сигнал миндалины таким образом, что формирование памяти ослабляется. Роль миндалины в амнезии, вызываемой анестетиками, может быть связана с гиппокампом, так как обе эти структуры тесно связаны между собой. Кроме того, неспособность анестетика подавлять память имеет клиническое значение для пациентов, которые сохраняют сознание во время хирургической операции, – вопрос, к которому мы обратимся в следующем разделе.

Сознание

Историческая справка

С древних времен было известно, что вдыхание некоторых газов может изменить сознание. Страбон (64 до н.э. – 25 н.э.) писал о Дельфийском оракуле: «Как говорят, прорицалище представляет собой пещеру, вырытую глубоко в земле с не очень широким отверстием для входа, откуда поднимаются испарения, вызывающие божественную одержимость; над отверстием стоит высокий треножник, восходя на который пифия вдыхает испарения и затем изрекает оракулы <...>»*. Лишь недавно были получены

* Кн. IX, гл. III, §5, с. 397 (419). Текст приводится по изданию: Страбон «География» в 17 книгах. Репринтное воспроизведение текста издания 1964 г. М.: Ладомир, 1994 / Пер. Г.А. Стратановского. Страница указана дважды: по данному изданию и (в скобках) – по изданию Казобона (Париж, 1587), по которому принято цитировать Страбона *(Прим. пер.)*

свидетельства в пользу того, что испарения в храме Аполлона, вызывавшие эти мистические состояния, возможно, содержали общий анестетик этилен[123].

В современную эру эксперименты известного психолога William James с закисью азота подтолкнули его к созданию одного из его величайших произведений – «The Varieties of Religious Experience» («Многообразие религиозного опыта») и статьи 1898 г. «Сознание под действием закиси азота»[124]. К концу XIX в. Джемс и другие стали рассматривать сознание как фундаментальный научный вопрос. Однако в XX в. доминирующие психологические парадигмы бихевиоризма и психоанализа игнорировали сознание как предмет серьезного исследования или активно выступали против этой идеи. Такая антипатия к научному изучению сознания сохранялась до 1980-х гг. Хотя гарвардский анестезиолог Henry Beecher использовал общие анестетики в качестве инструмента для изучения сознания в середине XX в.[125], только в XXI в. наступил истинный ренессанс интереса к проблеме сознания и анестезии. В настоящее время внимание к сознанию в области анестезиологии связано прежде всего с механизмами действия анестетиков и с феноменом сохранения сознания во время хирургических операций.

Нейрональные корреляты сознания

Если философы во времена Дельфийского оракула были озабочены природой бытия (онтология), в центре внимания мыслителей XVIII в., таких как Иммануил Кант, были природа и механизм познания (гносеология). В своей «Критике чистого разума» Кант утверждал, что наш разум воздействует на идеи, которые мы имеем о природе. Человеческий опыт реальности имеет две непересекающиеся части: (1) часть, доступную нашим чувствам (область феноменов) и (2) часть вне познания (область ноуменов). Разум должен обладать, по Канту, врожденными категориями, чтобы иметь возможность получать информацию из области феноменов и делать выводы о том, что лежит в области ноуменов. Другими словами, он утверждал, что разум – модульный, с дискретными способностями, которые отвечают за конкретные когнитивные функции. Он признавал, однако, что для перевода этих конкретных функций в единый чувственный опыт должен происходить процесс интеграции, значение которого велико.

В соответствии с философией Канта невролог Giulio Tononi предложил теорию сознания XXI в. – теорию «информационной интеграции», а также теоретическую модель, выражающую способность нейронных систем синтезировать информацию[126,127]. Тонони полагает, что сознание отражает бóльшую способность интегрировать информацию, обрабатываемую в функционально специализированных модулях, поэтому, например, таламокортикальные контуры представляются более подходящими для процессов сознания, чем контуры мозжечка.

Говоря более конкретно, нейрональные корреляты специфических сенсорных модальностей (например, визуальной) в конечном итоге должны быть объединены с другими сенсорными модальностями (например, тактильной) для создания единого восприятия. Это же относится и к различным субмодальностям чувственного восприятия (например, цвету, форме и движению в обработке визуальной информации). Например, мы не воспринимаем солнце последовательно как круглое, желтое и теплое, но переживаем в опыте все эти отдельные черты одновременно. Таким образом, существует единство нашего сознательного опыта. Поскольку, однако, мозг обрабатывает эти черты в ряде дискретных субпопуляций нейронов (например, в визуальной и соматосенсорной коре), должен существовать процесс более высокого порядка, который информацию синтезирует. Этот процесс часто называют «когнитивным связыванием»[128,129].

Когнитивное связывание считается необходимым, хотя и недостаточным, для собственно сознания. Было предложено несколько механизмов для интеграции нервной информации, в том числе конвергенция, формирование нейронных ансамблей и синхронность[130,131]. Связывание путем конвергенции – иерархическая стратегия обработки, характеризующаяся передачей информации из первичных областей мозга в области более высокого порядка для интеграции[132-134]. Связывание путем формирования нейронных ансамблей относится к информации, синтезируемой в хэббовом клеточном ансамбле, т.е. в группе взаимосвязанных нейронов, чьи связи становятся сильнее по мере повторного совместного пропускания импульсов[135]. Наконец, связывание синхронностью вводит в синтез временнòе измерение и, как полагают, ассоциируется с нейрональными событиями с частотой 40 *Гц*[136-138].

Многие из нейронных областей или процессов, которые, как считается, коррелируют с сознанием, связаны с интеграцией информации. Нейрональные корреляты могут быть определены с помощью ряда методов, включая клинико-патологическую корреляцию, функциональную нейровизуализацию и регистрацию нейрофизиологических показателей. Число кандидатов на нервный субстрат сознания, появившихся в 1980-х и 1990-х гг., включает в себя:

- Расширенную ретикулярно-таламическую систему активации[139]
- Интраламинарное ядро в таламусе[140]
- Повторно входящие петли (reentrant loops) в таламокортикальных системах[141]
- Ритмическую активность с частотой 40 *Гц* в таламокортикальных системах[137]
- Нейроны верхней височной борозды[142]
- Нейрональную активность в зрительной области V5/MT[143]
- Нейроны в экстрастриарной зрительной коре, посылающие проекции в префронтальные области[144]
- Переднюю поясную систему[145]
- Возвратный процессинг от более высоких до нижних областей коры[146]

Rees и соавт. рассмотрели доказательства, полученные для многих из этих нейрональных коррелятов человеческого сознания[147]. Как мы обсудим в следующих разделах, эти корреляты могут служить анатомическими или нейрофизиологическими субстратами, на которые общие анестетики действуют, чтобы подавить сознание.

Воздействие анестетиков на нейрональные корреляты

Общие анестетики могут генерировать бессознательное состояние за счет подавления активности нейрональных коррелятов на различных уровнях нервной организации, а также путем нарушения процессов интеграции информации. Стало ясно, что многие из предлагаемых нейро-

нальных коррелятов сознания модулируются общими анестетиками.

Подкорковые и таламокортикальные эффекты

Функциональная нейровизуализация с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в ходе анестезии изофлураном или галотаном показала сочетающийся с возбуждением сниженный обмен глюкозы в подкорковых структурах, в том числе в таламусе и ретикулярной формации среднего мозга[49]. ПЭТ также выявила подавление таламической активности при бессознательном состоянии, вызванном пропофолом[61]. Среди других вовлеченных подкорковых структур – способствующее возбуждению TMN гипоталамуса, которое связали с гипнотическим действием анестетиков[66].

Последние данные, полученные в исследованиях человека электрофизиологическими методами, поставили под сомнение роль подкорковых структур, таких как таламус. Поскольку ПЭТ имеет плохое временно̀е разрешение,[148] Velly и его сотр. сравнили записи корковой ЭЭГ и записи с глубоких подкорковых электродов субталамического ядра в мозге человека. Авторы заключили, что их полевые записи на самом деле обнаружили скорее таламическую, чем субталамическую активность. Потеря сознания под действием пропофола или севофлурана коррелирует с корковой ЭЭГ, тогда как в подкорковой записи были выявлены лишь минимальные изменения. Как обсуждалось ранее, Alkire с соавт. показали, что никотиновый холинергический агонист в центральном медиальном ядре таламуса может реверсировать бессознательное состояние, вызванное севофлураном[64]. Хотя может показаться, что эти данные противоречат результатам Velly с соавт., введение никотинового антагониста мекамиламина в центральное медиальное ядро не вызывает анестезии или даже уменьшения потребности в анестетике. Alkire и соавт. сделали вывод, что центральное медиальное ядро может быть «on»-переключателем возбуждения, но не «off»-переключателем анестезии.

Таламокортикальная система считается критически важной для сознания. Резонанс таламокортикальных контуров был предложен в качестве «динамического ядра» сознания[141] и соответствует когнитивному связыванию с помощью осцилляций частоты 40 *Гц*[137]. Alkire и соавт. сформулировали «единую теорию наркоза», основанную на открытии, что таламокортикальные контуры разрывались при общей анестезии[49]. Было показано, что изофлуран и галотан нарушают функциональную связь между таламусом и корой[149]. Функциональная связь является причиной влияния одной области мозга на другую, которое выходит за пределы простой анатомической связи[150]. Также было показано, что пропофол вызывает гиперполяризационный блок таламокортикальных нейронов[151].

Корковые и кортикокортикальные эффекты

Общие анестетики воздействуют на целый ряд областей коры мозга. Анализом электромагнитных томограмм установлено, что несколько общих анестетиков вызывают обратимое ингибирование медиальной орбитальной, дорсолатеральной префронтальной и лобной коры, передней поясной коры и парацентральной извилины[152]. Обнаружение торможения фронтальной и поясной коры согласуется с предыдущими находками ПЭТ при анестезии, вызванной пропофолом[61]. Как отмечалось ранее, и префронтальная и передняя поясная кора были предложены в качестве нейрональных коррелятов процессов сознания.

Было показано, что общие анестетики, обладающие различными фармакологическими свойствами, во время бессознательного состояния влияют на когерентность ЭЭГ сходным образом – эффект, который реверсируется при возвращении сознания[152]. В 176 клинических случаях хирургической анестезии с использованием как ингаляционных, так и внутривенных анестетиков наблюдались инвариантные изменения в электрическом разобщении (electrical uncoupling) мозга. Многофакторный анализ количественной записи ЭЭГ показал, что γ-колебания (35-50 *Гц*) ростральной и каудальной областей мозга стали разобщенными друг от друга. Эти изменения были связаны с началом анестезии, усиливались с увеличением ее глубины, а с прекращением анестезии обращались вспять.

Рострокаудальная диссоциация имеет особое значение, если учесть предложенный метод сканирования колебаний частоты 40 *Гц*, которые быстро перемещаются из фронтальной коры в затылочную и обратно[137]. В дополнение к этому функциональному рострокаудальному разъединению, функционально отключаются сами полушария. Влияние анестезии на рострокаудальную обработку информации было изучено также на животных. Показано, что процесс обработки визуальных стимулов при анестезии может передаваться из затылочной коры в лобную, тогда как периодическая передача обработки из фронтальной коры назад к затылочной – прерывается[153]. Этот результат согласуется с предложенным нейрональным коррелятом периодической обработки нейрональной информации[146], т.е. передачей сигналов из областей более высокого порядка назад к областям первичной обработки.

Исследования на людях показали функциональное разобщение нейрональных областей в связи с общей анестезией. Peltier и его колл. продемонстрировали утрату функциональной связанности (connectivity) в коре головного мозга во время анестезии севофлураном[154]. Это – еще одно доказательство того, что анестетики разобщают активность областей коры, которые в противном случае влияли бы друг на друга в бодрствующем состоянии.

Информационная диссоциация и бессознательные состояния

На основе вызываемого анестетиками разрыва нервных информационных связей была постулирована парадигма общей анестезии, которую можно охарактеризовать как «когнитивную расстыковку»[155,156]. Эта концепция недвусмысленно провозгласила, что анестетики могут оказывать свое действие, прерывая различные процессы когнитивного связывания – от клеточного до глобального мозгового уровня. Это было основано, в частности, на выводах John и соавт.[152], которые продемонстрировали функциональное разобщение полушарной и рострокаудальной осей мозга (прерывание синхронного связывания). Парадигма когнитивной расстыковки была также основана на прерывании синтетических процессов в корковой области MT под действием изофлурана (прерывание конвергентного связывания)[157].

Анестетический каскад John и Prichep поддерживал концепцию когнитивной расстыковки, но в то же время постулировал специфический ступенчатый процесс, посредством которого анестетики подавляют сознание[158]. Предложенный «каскад» выглядит следующим образом:

Депрессия ствола мозга уменьшает влияние восходя-

щей ретикулярной активирующей системы на таламус и кору.

Депрессия взаимодействий мезолимбической и дорсолатеральной префронтальной коры приводит к блокаде памяти.

Дальнейшая депрессия восходящей ретикулярной активирующей системы вызывает гиперполяризацию ГАМК-ергических нейронов в ретикулярном ядре таламуса, результатом чего является блокада таламокортикальных реверберации и связанных с ними γ-колебаний, лежащих в основе восприятия.

Функциональное разобщение теменно-фронтальной корковой активности прерывает перцепцию, и, наконец,

Снижение сознания и повышение лобной активности в δ- и θ-диапазонах.

Последние данные о временнòй связи подкорковых эффектов анестетиков ставят под сомнение первый этап этого каскада[148]. Кроме того, неясно, как агенты, такие как кетамин или закись азота, которые могут приводить скорее к активации, чем подавлению ЭЭГ[159,160], укладываются в рамки предлагаемого анестетического каскада. Тем не менее анестетический каскад является одной из наиболее специфичных и подтвержденных теорий бессознательного состояния, вызываемого анестетиками.

Walling и Hicks поддержали идеи как когнитивной расстыковки, так и анестетического каскада, основанные на данных фазово-пространственного анализа ЭЭГ во время выхода из севофлуранового наркоза у человека[161]. Возвращение сознания характеризовалось многомерным фазовым пространством, отражало сложность мозговой динамики, которая могла бы поддерживать сознание. При пробуждении появились фрактальные «странные аттракторы», которые, как полагали, являются когерентностью частот γ-диапазона, ассоциированных с сознанием в то, что авторы назвали «когнитивным связыванием заново» (cognitive rebinding).

Такие основы вызываемого анестетиками наркоза, как информационная диссоциация, поддерживаются недавними исследованиями других бессознательных состояний. Изучение пациентов с повреждениями мозга, пребывающих в вегетативном состоянии, выявило фрагментированную мозговую активность[162] и утрату эффективной корковой связанности[163]. Поэтому было высказано предположение о том, что вегетативные состояния суть синдромы «разрыва связей» (disconnection)[164]. Нейрональные области, страдающие при вегетативных состояниях, включают в себя лобную и поясную кору, ассоциативные зоны коры и таламус[164], которые также являются и мишенями для общих анестетиков. Как и в случае анестезии, восстановление после вегетативного состояния связано с возвращением таламокортикальных соединений[165].

Как уже говорилось ранее, сон – это состояние с рядом признаков, похожих на общую анестезию[166]. Используя транскраниальную магнитную стимуляцию и ЭЭГ как спящих, так и бодрствующих субъектов, Massimini с сотр.[167] показали, что NREM-сон также характеризуется потерей эффективной корковой связанности. Утрата корковой связанности, ассоциированная со сном, предполагает существование общей черты с вызываемой анестетиками потерей сознания и вегетативными состояниями.

Сознание в операционной

Хотя сознание становится важной научной проблемой, тесно связанной с механизмом общей анестезии, оно может также представлять собой клиническую проблему во время хирургической операции. Бодрствование во время наркоза, которое означает и пребывание в сознании, и последующее четкое воспроизведение в памяти событий, происходивших во время операции, – это осложнение, привлекающее повышенное внимание как пациентов, так и врачей. Сновидение – другое субъективное состояние, которое может возникнуть во время анестезии с частотой 22% у пациентов, перенесших плановые хирургические операции[168]. Хотя некоторые случаи действительно представляют собой критические инциденты («near-misses») бодрствования во время анестезии, другие, как полагают, проявлялись во время выхода из наркоза.

Несмотря на нынешнее внимание со стороны медицинского сообщества и непрофессиональной прессы, частота бодрствования во время наркоза и, следовательно, масштабы этой проблемы до сих пор остаются неопределенными. Проведенное в США Sebel и соавт.[169] многоцентровое исследование оценило частоту бодрствования во время операций с четким последующим воспроизведением в памяти событий величиной в 0,13% – частота встречаемости, согласующаяся с крупными европейскими исследованиями, демонстрирующими сознание в 1-2 случаях на 1000[170]. Напротив, недавнее исследование сознания во время операций в региональной медицинской системе сообщило гораздо более низкую частоту – 1 эпизод на 14 560 случаев, или 0,0069%[171]. Хронометраж и содержание послеоперационных интервью, вероятно, играют определенную роль в этом расхождении.

Часть пациентов, испытавших бодрствование, может иметь серьезные психологические последствия, в том числе посттравматическое стрессовое расстройство[172]. Прежние исследования сообщали о более чем 50%-ной частоте посттравматических стрессовых расстройств, в то время как поздние работы предложили гораздо более низкую частоту встречаемости[173]. Из-за глубокого дистресса, который может вызвать у пациентов бодрствование во время операции, надежный и практичный метод его обнаружения станет важным клиническим достижением.

Оценка сознания во время операции

Еще в 1937 г. Gibbs и соавт. сообщили, что ЭЭГ чувствительна к воздействию общих анестетиков[174]. Однако использование необработанных данных ЭЭГ для оценки глубины анестезии в операционной является нецелесообразным по ряду причин: (1) не существует уникального инвариантного электрического «портрета» («signature») необработанной ЭЭГ, (2) использование стандартных многоканальных диагностических ЭЭГ-регистраторов неудобно в условиях операционной и (3) использование таких диагностических приборов, способных локализовать источник аномальных сигнальных паттернов, обычно требует подготовленного дешифровщика. Из-за этих ограничений для мониторинга глубины анестезии и обнаружения сознания во время операции были разработаны ЭЭГ-мониторы с минимальным количеством каналов, использующие алгоритмы обработки (см. Гл. 39).

Преобразование Фурье данных нативной ЭЭГ позволяет вывести среднюю мощность и частоту преобладаю-

щих частот спектра, и некоторые устройства, предназначенные для использования во время операций, основаны на фурье-преобразовании данных ЭЭГ[175]. Биспектральный индекс (bispectral index – BIS; Aspect Medical Systems, Натик, США) анализирует подавление всплесков, мощность β-диапазона и биспектральную согласованность δ- и θ-волн[176]. Монитор Narcotrend (MonitorTechnik, Бад Брамштедт, Германия) анализирует стадии и уровни анестезии и основан на процессе разработки, аналогичном BIS, но с отличающимся алгоритмом[177]. Индекс состояния пациента (Patient State Index – PSI; Physiometrix, Inc, Сев. Биллерика, США) является производным от количественных методов ЭЭГ и основан на соотношении сигналов между лобной и затылочной областями мозга[178]. Мониторы энтропии (Entropy monitors, например, S/5, Instrumentarium Corp. [Datex–Ohmeda], Хельсинки, Финляндия) основаны на понятии информационной энтропии, предложенном Шенноном[179], и анализируют случайность в частотных и фазовых отношениях с использованием как ЭЭГ, так и лобной ЭМГ[180]. Мониторы энтропии измеряют энтропию состояния (ответ в диапазоне 0,8-32 *Гц*, что отражает доминирующий ЭЭГ-спектр) и энтропию оклика (ответ в диапазоне 0,8-47 *Гц*, что отражает спектры как ЭЭГ, так и ЭМГ). Поскольку вышеупомянутые мониторы фиксируют спонтанную ЭЭГ, методика «стимул-отклик» слуховых вызванных потенциалов также была использована для оценки глубины анестезии, и ее результаты могут быть проанализированы в сочетании с другими сигнальными параметрами ЭЭГ[181,182]. Поскольку BIS был тщательно изучен и является наиболее часто используемым монитором для оценки глубины анестезии, ниже он будет находиться в центре нашего внимания.

Разработка и валидация BIS-монитора

BIS-монитор был разработан эмпирически на основе анализа высококачественных ЭЭГ, записанных у примерно 2000 пациентов, которые получали различные широко используемые общие анестетики, опиоиды, седативные и снотворные препараты (см. Гл. 39)[176]. Сегменты ЭЭГ сравнили с клиническими данными, полученными во время наркоза; спектральные и биспектральные особенности этих сегментов были вычислены и проверены на их способность различать клинически описанные гипнотические состояния. Лучшие из этих функций были затем объединены применением многомерного статистического моделирования для формирования составного индекса (безразмерное число от 0 до 100, где 0 соответствует изоэлектрической линии и 100 – бодрствованию), который прошел дальнейшую проверку на большой базе данных.

В середине 1990-х гг. ряд исследований показал, что изменения в значениях BIS были связаны с движением в ответ на неприятные раздражители, например, гемодинамическими ответами на такие вмешательства, как ларингоскопия. Многоцентровое исследование с использованием движения как измеряемого результата выявило, что BIS давал лучший ответ на наркотизирующие препараты, такие как изофлуран и пропофол, чем на опиаты[183]. В то время как некоторые исследования были нацелены на связь BIS с движением в попытке проверки BIS с точки зрения MAC, другие работы были посвящены связи BIS с гипнотическим эффектом или MAC пробуждения. Flaishon и соавт.[184] использовали пропофол или тиопентал для анестезии при непрерывном мониторинге BIS. Значения BIS выше 60 имели высокую корреляцию с возможностью субъектов реагировать на словесные команды. Другое многоцентровое исследование было направлено на валидацию BIS-монитора путем сравнения значений BIS с концентрациями анестетического лекарственного средства и уровнем седации[185]. Другие исследования подтвердили валидность BIS в измерении гипнотического ответа как на ингаляционные, так и на внутривенные общие анестетики[186,187]. Валидность BIS была также подтверждена в оценке глубины анестезии у детей[188,189].

Одно из исследований в популяции высокого риска показало значительно сниженную частоту случаев подтвержденного бодрствования[190]. Однако при объединении событий бодрствования, оцениваемых как «возможно» и «подтверждено», не было обнаружено различия между BIS и контрольными группами. Кроме того, большое количество тех, кого необходимо лечить (138), и связанные с этим расходы ($2200) в группе высокого риска ставят под сомнение использование BIS для предотвращения бодрствования во время анестезии среди всей популяции.

Сравнение BIS с другими мониторами на основе ЭЭГ

Из-за валидации BIS в ряде клинических исследований появляющиеся технологии сравнивали с BIS для их валидации. Chen и соавт.[191] показали, что PSI хорошо коррелирует с BIS во время введения в наркоз, поддержания его и пробуждения от наркоза. PSI и BIS оказались сопоставимыми в небольшом исследовании внутривенных и ингаляционных анестетиков, при том, что PSI был менее подвержен электрокоагуляционным артефактам[192].

Показано, что данные монитора Narcotrend хорошо коррелируют с прогнозируемыми концентрациями пропофола в дополнение к BIS[177]. Индекс Narcotrend коррелировал с BIS во время анестезии пропофолом и ремифентанилом у небольшого числа пациентов (n = 26)[193]. Было также показано, что индексы BIS и Narcotrend сопоставимы в мониторинге глубины анестезии, вызываемой изофлураном[177].

Энтропия состояния и энтропия отклика показывают тесную корреляцию с BIS в оценке анестезии севофлураном[194], так же как и анестезии пропофолом-ремифентанилом[195]. В небольшом исследовании, оценивавшем утрату ответа на словесную команду и потерю сознания во время анестезии пропофолом, было сделано заключение, что энтропия состояния более полезна, чем BIS[196]. Одно исследование также продемонстрировало сопоставимую эффективность BIS и модулей энтропии во время внутривенного и ингаляционного наркоза, с меньшим воздействием электрокоагуляции на монитор энтропии[197].

Ограничения BIS

Есть множество ограничений, связанных с BIS-мониторингом[198]. Одним из таких ограничений является то, что значения BIS остаются неизменными или даже повышенными во время анестезии закисью азота[160,199]. Внутривенный анестетик кетамин также может повышать уровни BIS[159,200], что, возможно, отражает его способность увеличивать мощность β-ритма ЭЭГ[201]. Интересно, что и кетамин, и закись азота, как полагают, действуют прежде всего через глутаматные NMDA-рецепторы[202]. BIS-методика не отражает аналогичным образом обезболивающего эффекта ксенона, действующего на ту же рецепторную систему[203]. Еще более интересно, что, хотя значения спектральной энтропии повышаются кетамином тем же образом, что и BIS[204], добавление закиси азота уменьшает значение энтропии состояния и энтропии

отклика[205]. Наоборот, BIS чувствителен к неанестетическим препаратам, обычно используемым в операционной. Так, было показано его снижение у пациентов, получавших миорелаксанты, как в полном сознании[206], так и во время анестезии[207]. Значения BIS, полученные из множества датчиков на одном пациенте, также противоречивы, демонстрируя индивидуальную изменчивость и плохой индекс воспроизводимости[208]. Эти и другие ограничения указывают на необходимость создания более изощренных методов мониторинга глубины анестезии, связанных с нейрофизиологическими механизмами сознания.*

* В этой главе авторы ограничились лишь описанием методов анализа нативной ЭЭГ, в то время как многие их ограничения удается преодолеть анализом вызванных потенциалов – см. подробнее Гл. 46 *(Прим. гл. ред. пер.)*

Выводы

Сменяющие друг друга состояния сна и бодрствования – фундаментальные черты нашего существования; они были предметом философских размышлений со времен античности и являются объектом научных исследований в современную эпоху. Область анестезиологии может много выиграть от этих исследований, и, что не менее важно, у нее есть что привнести в свою очередь. Наше дальнейшее понимание нейрональных механизмов общей анестезии может обеспечить фундаментальное проникновение в природу сознания, его потери и памяти, которая связывает их воедино, чтобы сформировать устойчивое самоощущение.

Литература

1. Rechtschaffen A, Bergmann BM, Everson CA, et al: Sleep deprivation in the rat: X. Integration and discussion of the findings. Sleep 25:68, 2002.
2. Rial RV, Nicolau MC, Gamundi A, et al: The trivial function of sleep. Sleep Med Rev 11:311, 2007.
3. Frank MG: The mystery of sleep function: Current perspectives and future directions. Rev Neurosci 17:375, 2006.
4. Gally JA, Edelman GM: Neural reapportionment: An hypothesis to account for the function of sleep. C R Biol 327:721, 2004.
5. Tononi G, Cirelli C: Sleep function and synaptic homeostasis. Sleep Med Rev 10:49, 2006.
6. Moruzzi G, Magoun HW: Brain stem reticular formation and activation of the EEG. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1:455, 1949.
7. Bremer F: Cerveau «isole» et physiologie du sommeil. C R Soc Biol 118:1235, 1935.
8. von Economo C: Sleep as a problem of localization. J Nerv Ment Dis 71:249, 1930.
9. McGinty DJ, Sterman MB: Sleep suppression after basal forebrain lesions in the cat. Science 160:1253, 1968.
10. Nauta W: Hypothalamic regulation of sleep in rats. An experimental study. J Neurophysiol 9:285, 1946.
11. Lin JS, Sakai K, Vanni–Mercier G, et al: A critical role of the posterior hypothalamus in the mechanisms of wakefulness determined by microinjection of muscimol in freely moving cats. Brain Res 479:225, 1989.
12. Sherin JE, Shiromani PJ, McCarley RW, et al: Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. Science 271:216, 1996.
13. Szymusiak R, Alam N, Steininger TL, et al: Sleep-waking discharge patterns of ventrolateral preoptic/anterior hypothalamic neurons in rats. Brain Res 803:178, 1998.
14. Saper CB, Chou TC, Scammell TE: The sleep switch: Hypothalamic control of sleep and wakefulness. Trends Neurosci 24:726, 2001.
15. Saper CB: Staying awake for dinner: Hypothalamic integration of sleep, feeding, and circadian rhythms. Prog Brain Res 153:243, 2006.
16. Harris CD: Neurophysiology of sleep and wakefulness. Respir Care Clin N Am 11:567, 2005.
17. Lu J, Jhou TC, Saper CB: Identification of wake-active dopaminergic neurons in the ventral periaqueductal gray matter. J Neurosci 26:193, 2006.
18. Jones BE: From waking to sleeping: Neuronal and chemical substrates. Trends Pharmacol Sci 26:578, 2005.
19. Lee MG, Hassani OK, Jones BE: Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle. J Neurosci 25:6716, 2005.
20. Mileykovskiy BY, Kiyashchenko LI, Siegel JM: Behavioral correlates of activity in identified hypocretin/orexin neurons. Neuron 46:787, 2005.
21. Jones BE: Arousal systems. Front Biosci 8:s438, 2003.
22. Steriade M, Timofeev I: Neuronal plasticity in thalamocortical networks during sleep and waking oscillations. Neuron 37:563, 2003.
23. Sherin JE, Elmquist JK, Torrealba F, et al: Innervation of histaminergic tuberomammillary neurons by GABAergic and galaninergic neurons in the ventrolateral preoptic nucleus of the rat. J Neurosci 18:4705, 1998.
24. Lu J, Greco MA, Shiromani P, et al: Effect of lesions of the ventrolateral preoptic nucleus on NREM and REM sleep. J Neurosci 20:3830, 2000.
25. Steriade M: The corticothalamic system in sleep. Front Biosci 8:d878, 2003.
26. McCarley RW: Neurobiology of REM and NREM sleep. Sleep Med 8:302, 2007.
27. Webster HH, Jones BE: Neurotoxic lesions of the dorsolateral pontomesencephalic tegmentum-cholinergic cell area in the cat. II. Effects upon sleep-waking states. Brain Res 458:285, 1988.
28. Kayama Y, Ohta M, Jodo E: Firing of «possibly» cholinergic neurons in the rat laterodorsal tegmental nucleus during sleep and wakefulness. Brain Res 569:210, 1992.
29. Steriade M, Datta S, Pare D, et al: Neuronal activities in brain-stem cholinergic nuclei related to tonic activation processes in thalamocortical systems. J Neurosci 10:2541, 1990.
30. Lu J, Bjorkum AA, Xu M, et al: Selective activation of the extended ventrolateral preoptic nucleus during rapid eye movement sleep. J Neurosci 22:4568, 2002.
31. Jouvet M: What does a cat dream about? Trends Neurosci 2:280, 1979.
32. Sinton CM, McCarley RW: Neurophysiological mechanisms of sleep and wakefulness: A question of balance. Semin Neurol 24:211, 2004.
33. Hunsley MS, Palmiter RD: Norepinephrine-deficient mice exhibit normal sleep-wake states but have shorter sleep latency after mild stress and low doses of amphetamine. Sleep 26:521, 2003.
34. Ouyang M, Hellman K, Abel T, et al: Adrenergic signaling plays a critical role in the maintenance of waking and in the regulation of REM sleep. J Neurophysiol 92:2071, 2004.
35. Lu J, Sherman D, Devor M, et al: A putative flip-flop switch for control of REM sleep. Nature 441:589, 2006.
36. Sastre JP, Buda C, Kitahama K, et al: Importance of the ventrolateral region of the periaqueductal gray and adjacent tegmentum in the control of paradoxical sleep as studied by muscimol microinjections in the cat. Neuroscience 74:415, 1996.
37. Verret L, Fort P, Gervasoni D, et al: Localization of the neurons active during paradoxical (REM) sleep and projecting to the locus coeruleus noradrenergic neurons in the rat. J Comp Neurol 495:573, 2006.
38. Ishimori K: True cause of sleep—a hypnogenic substance as evidenced in the brain of sleep-deprived animals. Tokyo Igakkai Zasshi 23:429, 1909.
39. Legendre R, Pzeron H: Reecherches sur le besoin de sommeil consecutive a une veille prolongee. Z Allg Physiol 14:235, 1913.
40. Schoenenberger GA, Monnier M: Characterization of a delta-electroencephalogram (δ-sleep)-inducing peptide. Proc Natl Acad Sci U S A 74:1282, 1977.
41. Cravatt BF, Prospero–Garcia O, Siuzdak G, et al: Chemical characterization of a family of brain lipids that induce sleep. Science 268:1506, 1995.
42. Hobson JA, Pace–Schott EF: The cognitive neuroscience of sleep: Neuronal systems, consciousness and learning. Nat Rev Neurosci 3:679, 2002.
43. Hayaishi O, Urade Y: Prostaglandin D_2 in sleep-wake regulation: Recent progress and perspectives. Neuroscientist 8:12, 2002.
44. Scammell T, Gerashchenko D, Urade Y, et al: Activation of ventrolateral preoptic neurons by the somnogen prostaglandin D_2. Proc Natl Acad Sci U S A 95:7754, 1998.
45. Satoh S, Matsumura H, Koike N, et al: Region-dependent difference in the sleep-promoting potency of an adenosine A_{2A} receptor agonist. Eur J Neurosci 11:1587, 1999.
46. Morairty S, Rainnie D, McCarley R, et al: Disinhibition of ventrolateral preoptic area sleep-active neurons by adenosine: A new mechanism for sleep promotion. Neuroscience 123:451, 2004.
47. Kopp VJ, Shafer A: Anesthesiologists and perioperative communication. Anesthesiology 93:548, 2000.
48. Lydic R, Biebuyck JF: Sleep neurobiology: Relevance for mechanistic studies of anaesthesia. Br J Anaesth 72:506, 1994.
49. Alkire MT, Haier RJ, Fallon JH: Toward a unified theory of narcosis: Brain imaging evidence for a thalamocortical switch as the neurophysiologic basis of anesthetic-induced unconsciousness. Conscious Cogn 9:370, 2000.
50. Detsch O, Kochs E, Siemers M, et al: Increased responsiveness of cortical neurons in contrast to thalamic neurons during isoflurane-induced EEG bursts in rats. Neurosci Lett 317:9, 2002.
51. Vahle–Hinz C, Detsch O, Siemers M, et al: Local GABA(A) receptor blockade reverses isoflurane's suppressive effects on thalamic neurons *in vivo*. Anesth Analg 92:1578, 2001.
52. Tung A, Szafran MJ, Bluhm B, et al: Sleep depriva-

tion potentiates the onset and duration of loss of righting reflex induced by propofol and isoflurane. Anesthesiology 97:906, 2002.
53. Tung A, Bergmann BM, Herrera S, et al: Recovery from sleep deprivation occurs during propofol anesthesia. Anesthesiology 100:1419, 2004.
54. Sleigh JW, Andrzejowski J, Steyn–Ross A, et al: The bispectral index: A measure of depth of sleep? Anesth Analg 88:659, 1999.
55. Kaputlu I, Sadan G, Ozdem S: Exogenous adenosine potentiates hypnosis induced by intravenous anaesthetics. Anaesthesia 53:496, 1998.
56. Sato T, Araki I, Kushikata T, et al: Decreased hypothalamic prostaglandin D_2 and prostaglandin E_2 contents during isoflurane anaesthesia in rats. Can J Anaesth 42:1031, 1995.
57. Eckenhoff MF, Eckenhoff RG: Quantitative autoradiography of halothane binding in rat brain. J Pharmacol Exp Ther 285:371, 1998.
58. Dong HL, Fukuda S, Murata E, et al: Excitatory and inhibitory actions of isoflurane on the cholinergic ascending arousal system of the rat. Anesthesiology 104:122, 2006.
59. Alkire MT, Miller J: General anesthesia and the neural correlates of consciousness. Prog Brain Res 150:229, 2005.
60. Steriade M, Amzica F, Contreras D: Cortical and thalamic cellular correlates of electroencephalographic burst-suppression. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 90:1, 1994.
61. Fiset P, Paus T, Daloze T, et al: Brain mechanisms of propofol-induced loss of consciousness in humans: A positron emission tomographic study. J Neurosci 19:5506, 1999.
62. Shirvalkar P, Seth M, Schiff ND, et al: Cognitive enhancement with central thalamic electrical stimulation. Proc Natl Acad Sci U S A 103:17007, 2006.
63. Schiff ND, Giacino JT, Kalmar K, et al: Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. Nature 448:600, 2007.
64. Alkire MT, McReynolds JR, Hahn EL, et al: Thalamic microinjection of nicotine reverses sevoflurane-induced loss of righting reflex in the rat. Anesthesiology 107:264, 2007.
65. Hudetz AG, Wood JD, Kampine JP: Cholinergic reversal of isoflurane anesthesia in rats as measured by cross-approximate entropy of the electroencephalogram. Anesthesiology 99:1125, 2003.
66. Nelson LE, Guo TZ, Lu J, et al: The sedative component of anesthesia is mediated by GABA(A) receptors in an endogenous sleep pathway. Nat Neurosci 5:979, 2002.
67. Kelz MB, Sun Y, Chen J, et al: An essential role for orexins in emergence from general anesthesia. Proc Natl Acad Sci U S A 105:1309, 2008.
68. Nelson LE, Lu J, Guo T, et al: The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. Anesthesiology 98:428, 2003.
69. Miller RD, Way WL, Eger EI 2nd: The effects of alpha-methyldopa, reserpine, guanethidine, and iproniazid on minimum alveolar anesthetic requirement (MAC). Anesthesiology 29:1153, 1968.
70. Johnston RR, Way WL, Miller RD: Alteration of anesthetic requirement by amphetamine. Anesthesiology 36:357, 1972.
71. Mueller RA, Smith RD, Spruill WA, et al: Central monaminergic neuronal effects on minimum alveolar concentrations (MAC) of halothane and cyclopropane in rats. Anesthesiology 42:143, 1975.
72. Roizen MF, White PF, Eger EI 2nd, et al: Effects of ablation of serotonin or norepinephrine brainstem areas on halothane and cyclopropane MACs in rats. Anesthesiology 49:252, 1978.
73. Sukhotinsky I, Hopkins DA, Lu J, et al: Movement suppression during anesthesia: Neural projections from the mesopontine tegmentum to areas involved in motor control. J Comp Neurol 489:425, 2005.
74. Sukhotinsky I, Zalkind V, Lu J, et al: Neural pathways associated with loss of consciousness caused by intracerebral microinjection of GABA(A)-active anesthetics. Eur J Neurosci 25:1417, 2007.
75. Ma J, Shen B, Stewart LS, et al: The septohippocampal system participates in general anesthesia. J Neurosci 22:RC200, 2002.
76. Milner B, Squire LR, Kandel ER: Cognitive neuroscience and the study of memory. Neuron 20:445, 1998.
77. Zalta EN: Stanford Encyclopedia of Philosophy. Available at http://plato.stanford.edu.
78. Squire LR, Kandel ER: Memory: From Mind to Molecules. New York, Owl Books, 2000.
79. Cajal SR: The croonian lecture: La fine structure des centres nerveux. Proc R Soc Lond 5:444-468, 1894.
80. Pavlov IP, Anrep GV II: Conditioned Reflexes; an Investigation of the Physiological Activity of the Cerebral Cortex. London, Oxford University Press, Humphrey Milford, 1927.
81. Lashley KS: Basic neural mechanisms in behavior. Psychol Rev 37:1, 1930.
82. Corkin S, Amaral DG, Gonzalez RG, et al: H.M.'s medial temporal lobe lesion: Findings from magnetic resonance imaging. J Neurosci 17:3964, 1997.
83. Squire LR: Memory and the hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. Psychol Rev 99:195, 1992.
84. Jackson JH: Selected writings of John Hughlings Jackson, vol I and II. London, Hodder, 1931-1932.
85. Ribot T: Diseases of Memory. New York, Appleton, 1882.
86. Frankland PW, Bontempi B: The organization of recent and remote memories. Nat Rev Neurosci 6:119, 2005.
87. Rempel–Clower NL, Zola SM, Squire LR, et al: Three cases of enduring memory impairment after bilateral damage limited to the hippocampal formation. J Neurosci 16:5233, 1996.
88. Squire LR: Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. Neurobiol Learn Mem 82:171, 2004.
89. Squire LR, Zola SM: Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. Proc Natl Acad Sci U S A 93:13515, 1996.
90. Hassabis D, Kumaran D, Vann SD, et al: Patients with hippocampal amnesia cannot imagine new experiences. Proc Natl Acad Sci U S A 104:1726, 2007.
91. Bechara A, Tranel D, Damasio H, et al: Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. Science 269:1115, 1995.
92. Lechner HA, Squire LR, Byrne JH: 100 years of consolidation—remembering Muller and Pilzecker. Learn Mem 6:77, 1999.
93. McGaugh JL: Memory—a century of consolidation. Science 287:248, 2000.
94. Duncan CP: The retroactive effect of electroshock on learning. J Comp Physiol Psychol 42:32, 1949.
95. Gerard RW: Physiology and psychiatry. Am J Psychiatry 106:161, 1949.
96. Hebb DO: The Organization of Behavior. New York, John Wiley & Sons, 1949.
97. Davis HP, Squire LR: Protein synthesis and memory: A review. Psychol Bull 96:518, 1984.
98. Bliss TV, Collingridge GL: A synaptic model of memory: Long-term potentiation in the hippocampus. Nature 361:31, 1993.
99. Martin SJ, Grimwood PD, Morris RG: Synaptic plasticity and memory: An evaluation of the hypothesis. Annu Rev Neurosci 23:649, 2000.
100. Moser EI, Krobert KA, Moser MB, et al: Impaired spatial learning after saturation of long-term potentiation. Science 281:2038, 1998.
101. Whitlock JR, Heynen AJ, Shuler MG, et al: Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. Science 313:1093, 2006.
102. Malenka RC, Nicoll RA: Long-term potentiation—a decade of progress? Science 285:1870, 1999.
103. McClung CA, Nestler EJ: Neuroplasticity mediated by altered gene expression. Neuropsychopharmacology 33:3, 2008.
104. ReymannKG, Frey JU: The late maintenance of hippocampal LTP: Requirements, phases, «synaptic tagging," «late-associativity» and implications. Neuropharmacology 52:24, 2007.
105. Levenson JM, Sweatt JD: Epigenetic mechanisms in memory formation. Nat Rev Neurosci 6:108, 2005.
106. Malinow R, Malenka RC: AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. Annu Rev Neurosci 25:103, 2002.
107. Nayak A, Zastrow DJ, Lickteig R, et al: Maintenance of late-phase LTP is accompanied by PKA-dependent increase in AMPA receptor synthesis. Nature 394:680, 1998.
108. Veselis RA: Memory: A guide for anaesthetists. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 21:297, 2007.
109. Dwyer R, Bennett HL, Eger EI 2nd, et al: Effects of isoflurane and nitrous oxide in subanesthetic concentrations on memory and responsiveness in volunteers. Anesthesiology 77:888, 1992.
110. Dutton RC, Maurer AJ, Sonner JM, et al: The concentration of isoflurane required to suppress learning depends on the type of learning. Anesthesiology 94:514, 2001.
111. Alkire MT, Gorski LA: Relative amnesic potency of five inhalational anesthetics follows the Meyer–Overton rule. Anesthesiology 101:417, 2004.
112. Simon W, Hapfelmeier G, Kochs E, et al: Isoflurane blocks synaptic plasticity in the mouse hippocampus. Anesthesiology 94:1058, 2001.
113. Akhondzadeh S, Stone TW: Potentiation of muscimol-induced long-term depression by benzodiazepines and prevention or reversal by pregnenolone sulfate. Pharmacol Res 38:441, 1998.
114. Nagashima K, Zorumski CF, Izumi Y: Propofol inhibits long-term potentiation but not long-term depression in rat hippocampal slices. Anesthesiology 103:318, 2005.
115. Takamatsu I, Sekiguchi M, Wada K, et al: Propofol-mediated impairment of CA1 long-term potentiation in mouse hippocampal slices. Neurosci Lett 389:129, 2005.
116. Caraiscos VB, Newell JG, You–Ten KE, et al: Selective enhancement of tonic GABAergic inhibition in murine hippocampal neurons by low concentrations of the volatile anesthetic isoflurane. J Neurosci 24:8454, 2004.
117. Fibuch EE, Wang JQ: Inhibition of the MAPK/ERK cascade: A potential transcription-dependent mechanism for the amnesic effect of anesthetic propofol. Neurosci Bull 23:119, 2007.
118. Gerlai R, McNamara A: Anesthesia induced retrograde amnesia is ameliorated by ephrinA5-IgG in mice: EphA receptor tyrosine kinases are involved in mammalian memory. Behav Brain Res 108:133, 2000.
119. Kozinn J, Mao L, Arora A, et al: Inhibition of glutamatergic activation of extracellular signal-regulated protein kinases in hippocampal neurons by the intravenous anesthetic propofol. Anesthesiology 105:1182, 2006.
120. Perouansky M, Hentschke H, Perkins M, et al: Amnesic concentrations of the nonimmobilizer 1,2-dichlorohexafluorocyclobutane (F6, 2N) and isoflurane alter hippocampal theta oscillations *in vivo*. Anesthesiology 106:1168, 2007.
121. Alkire MT, Nathan SV: Does the amygdala mediate anesthetic-induced amnesia? Basolateral amygdala lesions block sevoflurane-induced amnesia. Anesthesiology 102:754, 2005.
122. Alkire MT, Vazdarjanova A, Dickinson–Anson H,et al: Lesions of the basolateral amygdala

complex block propofol-induced amnesia for inhibitory avoidance learning in rats. Anesthesiology 95:708, 2001.
123. Hale JR, de Boer JZ, Chanton JP, et al: Questioning the Delphic oracle. Sci Am 289:66, 2003.
124. Tymoczko D: The nitrous oxide philosopher. Atlantic Monthly 277, 1996.
125. Beecher HK: Anesthesia's second power: Probing the mind. Science 105:164, 1947.
126. Tononi G: An information integration theory of consciousness. BMC Neurosci 5:42, 2004.
127. Tononi G, Sporns O: Measuring information integration. BMC Neurosci 4:31, 2003.
128. von der Malsburg C: The binding problem of neural networks. *In* Llinas R, Churchland PS (eds): The Mind–Brain Continuum. Cambridge, MA, MIT Press, 1996.
129. von der Malsburg C: The correlation theory of brain function. *In* MPI Biophysical Chemistry, Internal Report. Max Planck Institute for Biophysical Chemistry, Göttingen, 1981, p 81.
130. Singer W: Neuronal synchronization: A solution to the binding problem? *In* Churchland PS (ed): The Mind–Brain Continuum. Cambridge, MA, MIT Press, 1996, p 101.
131. Singer W: Putative functions of temporal correlations in neocortical processing. *In* Koch C, Davis J (eds): Large Scale Neuronal Theories of the Brain. Cambridge, MA, MIT Press, 1994, p 201.
132. Kanwisher N, McDermott J, Chun MM: The fusiform face area: A module in human extrastriate cortex specialized for face perception. J Neurosci 17:4302, 1997.
133. Maunsell JH, Van Essen DC: Functional properties of neurons in middle temporal visual area of the macaque monkey. I. Selectivity for stimulus direction, speed, and orientation. J Neurophysiol 49:1127, 1983.
134. Tanaka K: Neuronal mechanisms of object recognition. Science 262:685, 1993.
135. Hebb DO: The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory. New York, Wiley, 1949.
136. Gray CM: The temporal correlation hypothesis of visual feature integration: Still alive and well. Neuron 24:31, 1999.
137. Joliot M, Ribary U, Llinas R: Human oscillatory brain activity near 40 Hz coexists with cognitive temporal binding. Proc Natl Acad Sci U S A 91:11748, 1994.
138. Rodriguez E, George N, Lachaux JP, et al: Perception's shadow: Long-distance synchronization of human brain activity. Nature 397:430, 1999.
139. Newman J, Baars BJ: A neural attentional model of access to consciousness: A global workspace perspective. Concepts Neurosci 4:255, 1993.
140. Bogen JE: On the neurophysiology of consciousness, parts I and II. Conscious Cogn 4:52 1995.
141. Edelman GM: The Remembered Present: A Biological Theory of Consciousness. New York, Basic Books, 1989.
142. Logothetis NK, Schall JD: Neuronal correlates of subjective visual perception. Science 245:761, 1989.
143. Tootell RB, Reppas JB, Dale AM, et al: Visual motion aftereffect in human cortical area MT revealed by functional magnetic resonance imaging. Nature 375:139, 1995.
144. Crick F, Koch C: Are we aware of neural activity in primary visual cortex? Nature 375:121, 1995.
145. Cotterill R: On the unity of conscious experience. J Consciousness Stud 2:290, 1994.
146. Cauller LJ, Kulics AT: The neural basis of the behaviorally relevant N1 component of the somatosensory-evoked potential in SI cortex of awake monkeys: Evidence that backward cortical projections signal conscious touch sensation. Exp Brain Res 84:607, 1991.
147. Rees G, Kreiman G, Koch C: Neural correlates of consciousness in humans. Nat Rev Neurosci 3:261, 2002.
148. Velly LJ, Rey MF, Bruder NJ, et al: Differential dynamic of action on cortical and subcortical structures of anesthetic agents during induction of anesthesia. Anesthesiology 107:202, 2007.
149. White NS, Alkire MT: Impaired thalamocortical connectivity in humans during general-anesthetic-induced unconsciousness. Neuroimage 19:402, 2003.
150. Friston KJ, Buechel C, Fink GR, et al: Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. Neuroimage 6:218, 1997.
151. Ying SW, Abbas SY, Harrison NL, et al: Propofol block of I(h) contributes to the suppression of neuronal excitability and rhythmic burst firing in thalamocortical neurons. Eur J Neurosci 23:465, 2006.
152. John ER, Prichep LS, Kox W, et al: Invariant reversible QEEG effects of anesthetics. Conscious Cogn 10:165, 2001.
153. Imas OA, Ropella KM, Ward BD, et al: Volatile anesthetics disrupt frontal-posterior recurrent information transfer at gamma frequencies in rat. Neurosci Lett 387:145, 2005.
154. Peltier SJ, Kerssens C, Hamann SB, et al: Functional connectivity changes with concentration of sevoflurane anesthesia. Neuroreport 16:285, 2005.
155. Mashour GA: Consciousness unbound: Toward a paradigm of general anesthesia. Anesthesiology 100:428, 2004.
156. Mashour GA: Integrating the science of consciousness and anesthesia. Anesth Analg 103:975, 2006.
157. Pack CC, Berezovskii VK, Born RT: Dynamic properties of neurons in cortical area MT in alert and anaesthetized macaque monkeys. Nature 414:905, 2001.
158. John ER, Prichep LS: The anesthetic cascade: A theory of how anesthesia suppresses consciousness. Anesthesiology 102:447, 2005.
159. Sakai T, Singh H, Mi WD, et al: The effect of ketamine on clinical endpoints of hypnosis and EEG variables during propofol infusion. Acta Anaesthesiol Scand 43:212, 1999.
160. Yamamura T, Fukuda M, Takeya H, et al: Fast oscillatory EEG activity induced by analgesic concentrations of nitrous oxide in man. Anesth Analg 60:283, 1981.
161. Walling PT, Hicks KN: Nonlinear changes in brain dynamics during emergence from sevoflurane anesthesia: Preliminary exploration using new software. Anesthesiology 105:927, 2006.
162. Schiff ND, Ribary U, Moreno DR, et al: Residual cerebral activity and behavioural fragments can remain in the persistently vegetative brain. Brain 125:1210, 2002.
163. Laureys S, Goldman S, Phillips C, et al: Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: Preliminary investigation using PET. Neuroimage 9:377, 1999.
164. Laureys S: The neural correlate of (un)awareness: Lessons from the vegetative state. Trends Cogn Sci 9:556, 2005.
165. Laureys S, Faymonville ME, Luxen A, et al: Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state. Lancet 355:1790, 2000.
166. Lydic R, Baghdoyan HA: Sleep, anesthesiology, and the neurobiology of arousal state control. Anesthesiology 103:1268, 2005.
167. Massimini M, Ferrarelli F, Huber R, et al: Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. Science 309:2228, 2005.
168. Leslie K, Skrzypek H, Paech MJ, et al: Dreaming during anesthesia and anesthetic depth in elective surgery patients: A prospective cohort study. Anesthesiology 106:33, 2007.
169. Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, et al: The incidence of awareness during anesthesia: A multicenter United States study. Anesth Analg 99:833, 2004.
170. Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, et al: Awareness during anaesthesia: A prospective case study. Lancet 355:707, 2000.
171. Pollard RJ, Coyle JP, Gilbert RL, et al: Intraoperative awareness in a regional medical system: A review of 3 years' data. Anesthesiology 106:269, 2007.
172. Osterman JE, van der Kolk BA: Awareness during anesthesia and posttraumatic stress disorder. Gen Hosp Psychiatry 20:274, 1998.
173. Samuelsson P, Brudin L, Sandin RH: Late psychological symptoms after awareness among consecutively included surgical patients. Anesthesiology 106:26, 2007.
174. Gibbs FA, Gibbs LE, Lennox WG: Effect on the electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity. Arch Intern Med 60:154, 1937.
175. Rampil IJ: A primer for EEG signal processing in anesthesia. Anesthesiology 89:980, 1998.
176. Rosow C, Manberg PJ: Bispectral index monitoring. Anesthesiol Clin North Am 19:947, 2001.
177. Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, et al: Application of Bispectral Index and Narcotrend index to the measurement of the electroencephalographic effects of isoflurane with and without burst suppression. Anesthesiology 101:847, 2004.
178. Dressler O, Schneider G, Stockmanns G, et al: Awareness and the EEG power spectrum: Analysis of frequencies. Br J Anaesth 93:806, 2004.
179. Shannon CE: A mathematical theory of communication. Bell System Technical J 27:379, 623, 1948.
180. Vakkuri A, Yli–Hankala A, Talja P, et al: Time-frequency balanced spectral entropy as a measure of anesthetic drug effect in central nervous system during sevoflurane, propofol, and thiopental anesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 48:145, 2004.
181. Scheller B, Schneider G, Daunderer M, et al: High-frequency components of auditory evoked potentials are detected in responsive but not in unconscious patients. Anesthesiology 103:944, 2005.
182. Schneider G, Hollweck R, Ningler M, et al: Detection of consciousness by electroencephalogram and auditory evoked potentials. Anesthesiology 103:934, 2005.
183. Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, et al: A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. Anesth Analg 84:891, 1997.
184. Flaishon R, Windsor A, Sigl J, et al: Recovery of consciousness after thiopental or propofol. Bispectral index and isolated forearm technique. Anesthesiology 86:613, 1997.
185. Glass PS, Bloom M, Kearse L, et al: Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. Anesthesiology 86:836, 1997.
186. Katoh T, Bito H, Sato S: Influence of age on hypnotic requirement, bispectral index, and 95% spectral edge frequency associated with sedation induced by sevoflurane. Anesthesiology 92:55, 2000.
187. Kearse LA Jr, Rosow C, Zaslavsky A, et al: Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis. Anesthesiology 88:25, 1998.
188. Denman WT, Swanson EL, Rosow D, et al: Pediatric evaluation of the bispectral index (BIS) monitor and correlation of BIS with end-tidal sevoflurane concentration in infants and children. Anesth Analg 90:872, 2000.
189. Whyte SD, Booker PD: Bispectral index during isoflurane anesthesia in pediatric patients. Anesth Analg 98:1644, 2004.
190. Myles PS, Leslie K, McNeil J, et al: Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: The B-Aware randomised controlled trial. Lancet 363:1757, 2004.
191. Chen X, Tang J, White PF, et al: A comparison of

patient state index and bispectral index values during the perioperative period. Anesth Analg 95:1669, 2002.
192. White PF, Tang J, Ma H, et al: Is the patient state analyzer with the PSArray2 a cost-effective alternative to the bispectral index monitor during the perioperative period? Anesth Analg 99:1429, 2004.
193. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, et al: Comparative evaluation of Narcotrend, Bispectral Index, and classical electroencephalographic variables during induction, maintenance, and emergence of a propofol/remifentanil anesthesia. Anesth Analg 98:1346, 2004.
194. Ellerkmann RK, Liermann VM, Alves TM, et al: Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of sevoflurane. Anesthesiology 101:1275, 2004.
195. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, et al: Comparative evaluation of the Datex–Ohmeda S/5 Entropy Module and the Bispectral Index monitor during propofol-remifentanil anesthesia. Anesthesiology 101:1283, 2004.
196. Iannuzzi M, Iannuzzi E, Rossi F, et al: Relationship between Bispectral Index, electroencephalographic state entropy and effect-site EC_{50} for propofol at different clinical endpoints. Br J Anaesth 94:492, 2005.
197. White PF, Tang J, Romero GF, et al: A comparison of state and response entropy versus bispectral index values during the perioperative period. Anesth Analg 102:160, 2006.
198. Dahaba AA: Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state. Anesth Analg 101:765, 2005.
199. Rampil IJ, Kim JS, Lenhardt R, et al: Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. Anesthesiology 89:671, 1998.
200. Vereecke HE, Struys MM, Mortier EP: A comparison of bispectral index and ARX-derived auditory evoked potential index in measuring the clinical interaction between ketamine and propofol anaesthesia. Anaesthesia 58:957, 2003.
201. Hering W, Geisslinger G, Kamp HD, et al: Changes in the EEG power spectrum after midazolam anaesthesia combined with racemic or *S*- (+) ketamine. Acta Anaesthesiol Scand 38:719, 1994.
202. Sato Y, Kobayashi E, Murayama T, et al: Effect of *N*-methyl-D-aspartate receptor ε1 subunit gene disruption of the action of general anesthetic drugs in mice. Anesthesiology 102:557, 2005.
203. Goto T, Nakata Y, Saito H, et al: Bispectral analysis of the electroencephalogram does not predict responsiveness to verbal command in patients emerging from xenon anaesthesia. Br J Anaesth 85:359, 2000.
204. Hans P, Dewandre PY, Brichant JF, et al: Comparative effects of ketamine on Bispectral Index and spectral entropy of the electroencephalogram under sevoflurane anaesthesia. Br J Anaesth 94:336, 2005.
205. Hans P, Dewandre PY, Brichant JF, et al: Effects of nitrous oxide on spectral entropy of the EEG during surgery under balanced anaesthesia with sufentanil and sevoflurane. Acta Anaesthesiol Belg 56:37, 2005.
206. Messner M, Beese U, Romstock J, et al: The bispectral index declines during neuromuscular block in fully awake persons. Anesth Analg 97:488, 2003.
207. Liu N, Chazot T, Huybrechts I, et al: The influence of a muscle relaxant bolus on bispectral and Datex–Ohmeda entropy values during propofol-remifentanil induced loss of consciousness. Anesth Analg 101:1713, 2005.
208. Niedhart DJ, Kaiser HA, Jacobsohn E, et al: Intrapatient reproducibility of the BISxp monitor. Anesthesiology 104:242, 2006.

David B. Glick
Перевод Н.В. Трембача
Редактор перевода А.Т. Марьянович

12 Автономная (вегетативная) нервная система

Ключевые моменты

1. Автономная нервная система работает во взаимодействии с ренином, кортизоном и другими гормонами в том, чтобы отвечать на внутренние и внешние стрессоры.
2. Отличительный признак симпатической нервной системы – генерализация ответа на стимул, а парасимпатической – узконаправленное тонкое реагирование.
3. Ингаляционные и внутривенные анестетики могут влиять на гемодинамику через воздействие на автономную нервную систему.
4. Блокада β-адренорецепторов – важный компонент профилактики ишемии миокарда и терапии артериальной гипертензии, инфаркта миокарда и застойной сердечной недостаточности.
5. Симпатическая нервная система адаптируется к острому и хроническому стрессу как пресинаптически, так и постсинаптически (например, синтезом трансмиттеров, регуляцией чувствительности рецепторов)
6. Пресинаптические α-рецепторы играют важную роль в регуляции высвобождения трансмиттера в симпатических синапсах.
7. Многие схемы лечения гипертензии основываются на прямых или опосредованных влияниях на симпатическую нервную систему.
8. Блуждающий нерв – магистраль парасимпатической нервной системы; он вмещает 75% парасимпатического трафика.
9. Старение и многие заболевания (например, сахарный диабет, травма спинного мозга) сопровождаются значимыми изменениями функции автономной нервной системы.

Автономная нервная система (АНС) контролирует непроизвольную (т.е. бессознательную) деятельность организма. Это одновременно и самая примитивная, и одна из наиболее существенных систем организма. Примитивна она тем, что ее характеристики в значительной степени сохранились у всех видов млекопитающих, а существенна из-за того, что контролирует ответы организма на внезапные и опасные для жизни вызовы, а также удовлетворение жизненно важных потребностей организма (в том числе сердечно-сосудистый, желудочно-кишечный и тепловой гомеостаз). АНС делится на две подсистемы – симпатическую и парасимпатическую. Третья подсистема, энтеральная, была позже добавлена к исходной классификации АНС. Активация симпатической нервной системы вызывает то, что традиционно называется реакцией борьбы или бегства, в том числе перераспределение кровотока от внутренних органов к скелетным мышцам, активизацию сердечной деятельности, потоотделение и расширение зрачков. Парасимпатическая система управляет деятельностью организма, более тесно связанной с обеспечением таких функций, как пищеварительная и мочеполовая. Главная цель введения анестетиков – поддержание оптимального гомеостаза у пациентов, несмотря на мощные воздействия на иногда неустойчивый физиологический баланс. Разумная организация анестезиологического ведения пациентов требует знания фармакологии АНС, позволяющего добиться желаемого взаимодействия анестетиков с системой непроизвольного контроля и избежать реакций или взаимодействий, производящих вредные эффекты. Заболевания могут привести к значительному нарушению функции АНС и тем самым изменить ожидаемые ответы на хирургическую операцию и анестезию. Кроме того, давно оценены возможные вредные последствия стресс-реакций, и значительные усилия были затрачены на изучение того, насколько изменение или устранение реакции на стресс может фактически улучшить периоперационный исход.

История и определения

Первоначально считалось, что нервы связаны в гигантский синцитий. Клод Бернар, ученик Мажанди, разработал теорию передачи сигнала через синапсы путем высвобождения химических трансмиттеров. Позже Шеррингтон начал систематическое изучение рефлексов и описал некоторые характеристики рефлекторной функции. Химик Дж.Дж. Абель впервые в 1899 г. синтезировал адреналин, а его ученик Лэнгли доказал, что он вызывает эффекты, аналогичные тем, что производятся при стимуляции постганглионарных симпатических нейронов. Кроме того, Лэнгли обнаружил, что если перерезать нерв, введение адреналина производит более

глубокое воздействие, тем самым продемонстрировав денервационную гиперчувствительность. На основе этих наблюдений была разработана концепция химической передачи в АНС. Сэр Генри Дэйл выделил холин и изучил влияние эфира – ацетилхолина – на животных, и показал, что он вызывает заметное снижение артериального давления и вазодилатацию.

Нервы традиционно классифицируются по химическим трансмиттерам, которые они содержат. Нервы, содержащие ацетилхолин, называют *холинергическими*, а содержащие норадреналин – *адренергическими*. В дополнение к классификации нервов, термин «холинергический» относится и к другим структурам или функциям, которые связаны в какой-то степени с ацетилхолином. Например, холинергические рецепторы (т.е. холинорецепторы) являются мембранными белками, которые реагируют на ацетилхолин и заставляют клетку реагировать характерным образом (например, сокращение мышц, секреция желез). Холинергическими антагонистами называют препараты, которые подобно ацетилхолину действуют на холинорецепторы, побуждая клетку к характерной для нее реакции. Иногда их называют холиномиметиками. Холинергические антагонисты – это препараты, которые взаимодействуют с холинорецепторами и блокируют доступ к ним ацетилхолина, тем самым предотвращая его действие. Эти препараты называют также холинолитиками, холиноблокаторами или антихолинергическими препаратами.

Поскольку мускарин, выделенный из гриба, вызывает эффекты, подобные тем, что производятся активацией парасимпатической нервной системы, он считался эндогенным парасимпатическим трансмиттером. Таким образом, препараты, которые имитируют эффекты мускарина на иннервируемые парасимпатической нервной системой структуры, включая сердце, гладкие мышцы и железы, были названы *мускариновыми*.

В начале 1900-х гг. было открыто, что никотин способен действовать на синапсы в ганглиях и скелетных мышцах, а также на мембраны нервов и чувствительные окончания. Соответственно, препараты, которые действуют на эти части холинергической системы, называют *никотиновыми*. Никотиновые препараты, более специфичные в своем действии, были впоследствии выделены и стали обозначаться по имени системы, на которую они влияют, например, ганглионарные или нейромышечные лекарственные препараты. Агонисты и антагонисты существуют в каждой категории, с небольшим перекрестом эффектов между препаратами, действующими на нервные ганглии, и препаратами, действующими в нервно-мышечном синапсе.

Холинергическая система включает в себя следующие структуры (Рис. 12-1):

1. Все двигательные нервы, которые иннервируют скелетную мускулатуру
2. Все постганглионарные парасимпатические нейроны
3. Все преганглионарные парасимпатические и симпатические нейроны
4. Некоторые постганглионарные симпатические нейроны, например, иннервирующие потовые железы и некоторые кровеносные сосуды
5. Преганглионарные симпатические нейроны, которые отходят от большего чревного нерва и иннервируют мозговое вещество надпочечников
6. Центральные холинергические нейроны.

Препараты, имитирующие действие норадреналина, называют *симпатомиметиками*, в то время как препараты, подавляющие эффекты норадреналина, называют *симпатолитиками*. Адренергические нервы высвобождают норадреналин в нейроэффекторных соединениях, в то же время адреналин и норадреналин выделяются мозговым веществом надпочечников.

Адренергические рецепторы были идентифицированы и разделены на α- и β-рецепторы и далее подразделены на α_1, α_2, β_1, β_2 и другие субтипы. α_2-адренорецепторы в основном расположены на пресинаптической мембране и модулируют высвобождение норадреналина, тогда как постсинаптические α_1-адренорецепторы опосредуют гладкомышечную вазоконстрикцию (Рис. 12-2). β_1-адренорецепторы находятся в основном в тканях сердца, а β_2-адренорецепторы обеспечивают релаксацию гладких мышц в некоторых органах. Адренергические нейроны подразделяются на (см. Рис. 12-1):

1. Постганглионарные симпатические нейроны
2. Некоторые интернейроны
3. Соответствующие центральные нейроны.

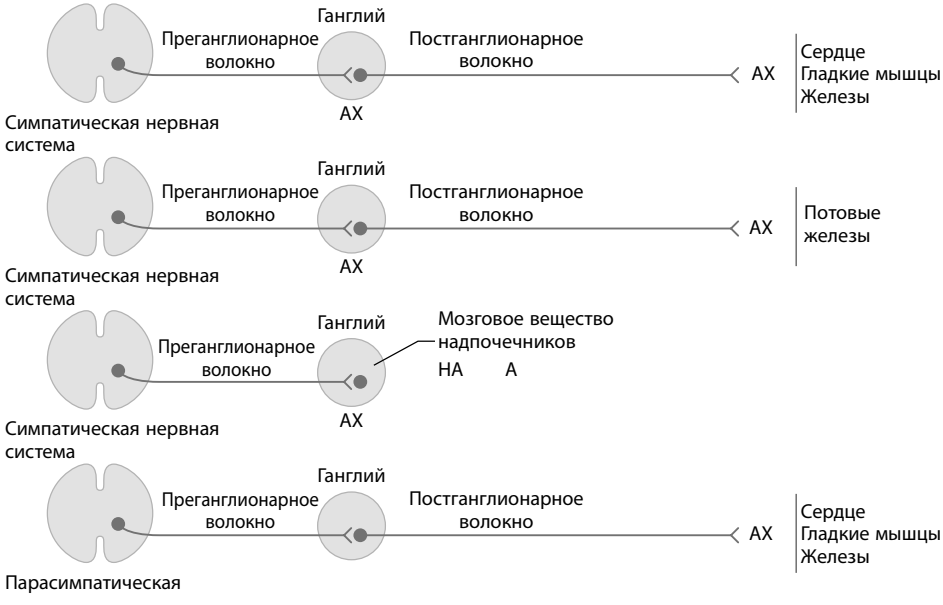


Рис. 12-1 Передача нервного импульса в автономной нервной системе. АХ – ацетилхолин; А – адреналин; НА – норадреналин

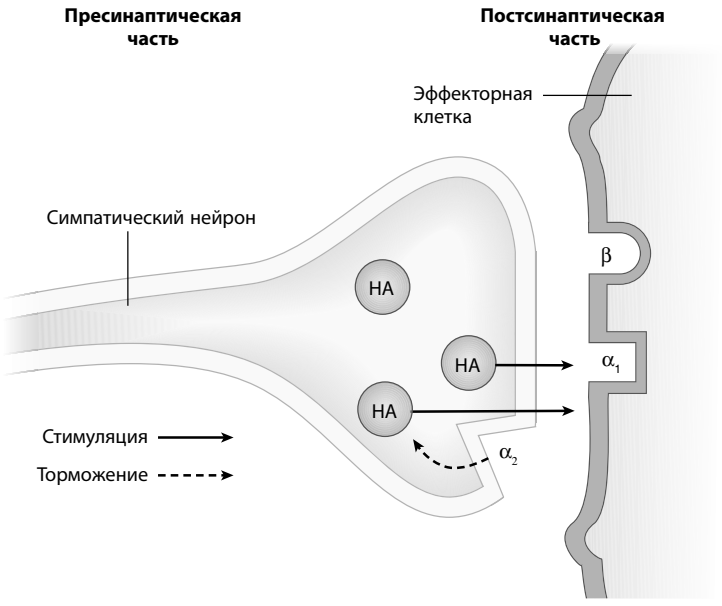


Рис. 12-2 Преганглионарные и постганглионарные α-рецепторы симпатической нервной системы. α_1-рецепторы расположены постсинаптически на мембране эффекторной клетки, в то время как α_2-рецепторы – пресинаптически на клеточной мембране симпатического нерва, иннервирующего эффекторную клетку. НА – норадреналин

Функциональная анатомия

Каждая ветвь АНС имеет своеобразный анатомический мотив, который повторяется на клеточном и молекулярном уровнях. Основная характеристика симпатической нервной системы – усиление ответа, тогда как ответ парасимпатической нервной системы – дискретный и узконаправленный. Энтеральная нервная система устроена нетопографически, как бы собственно для внутренних органов, и полагается на механизм химического кодирования с целью разделить нервы, выполняющие различные функции.

Симпатическая нервная система

Симпатическая нервная система исходит из спинного мозга в грудопоясничной области, от первого грудного до второго или третьего поясничного сегмента. Тела преганглионарных симпатических нейронов располагаются в рогах серого вещества спинного мозга (т.е. в срединно-латеральных столбах). Нервные волокна от этих клеточных тел распространяются на три типа ганглиев, сгруппированных в парные симпатические цепочки, различные непарные дистальные сплетения, а также терминальные или коллатеральные ганглии вблизи органа-мишени.

По обе стороны от позвоночника лежат 22 парных ганглия. Нервные стволы соединяют эти узлы друг с другом, а серые соединительные ветви связывают ганглии со спинномозговыми нервами. Преганглионарные волокна покидают спинной мозг в составе передних корешков, присоединяются к спинномозговым нервным стволам и входят в нервный узел на соответствующем уровне через белую (миелинизированную) соединительную ветвь. Покинув ганглий, постсинаптические волокна снова входят в спинномозговой нерв через серую (немиелинизированную) соединительную ветвь, а затем иннервируют пиломоторные и судомоторные (потовые железы) эффекторы, а также кровеносные сосуды скелетных мышц и кожи (Рис. 12-3). Симпатические постганглионарные волокна иннервируют туловище и конечности через спинномозговые нервы.

Симпатическая иннервация области головы и шеи, обеспечивающая вазомоторную, секреторную и пиломоторную функции, а также расширение зрачка, происходит из трех ганглиев шейной симпатической цепи. Преганглионарные волокна этих структур шеи отходят от верхних грудных сегментов. У 80% людей звездчатый узел образован слиянием нижнего шейного ганглия с первым грудным ганглием на каждой стороне.

Непарные превертебральные ганглии находятся в брюшной полости и полости таза кпереди от позвоночника и включают чревный, верхнее-брыжеечный, аорто-почечный и нижне-брыжеечный ганглии. Постганглионарные волокна, возникающие из синаптических связей верхних грудных симпатических волокон в позвоночных ганглиях, образуют терминальные сплетения: сердечное, пищеводное и легочное. Постганглионарные волокна от чревного, верхнего и нижнего брыжеечных сплетений иннервируют внутренние органы брюшной полости и таза (Рис. 12-4).

Ганглии третьего типа – терминальные или коллатеральные – маленькие, немногочисленные, располагаются рядом с органами-мишенями (например, рядом с мозговым веществом надпочечников). Мозговое вещество надпочечников и другие хромаффинные ткани гомологичны симпатическим ганглиям, и все они в процессе эмбриогенеза развиваются из нервного гребня. Однако, в отличие от симпатических постганглионарных волокон, мозговое вещество надпочечников выделяет адреналин и норадреналин.

Симпатические преганглионарные волокна относительно коротки, потому что симпатические ганглии, как правило, расположены близко к центральной нервной системе (ЦНС), но далеки от эффекторных органов; поэтому постганглионарные волокна проходят длинный путь до иннервируемого органа. Распределение диффузно и способно к усилению. Преганглионарные симпатические волокна могут проходить сквозь несколько узлов перед тем, как образовать синапс, и их терминальные волокна могут контактировать с большим количеством постганглионарных нейронов. Терминальные волокна преганглионарных

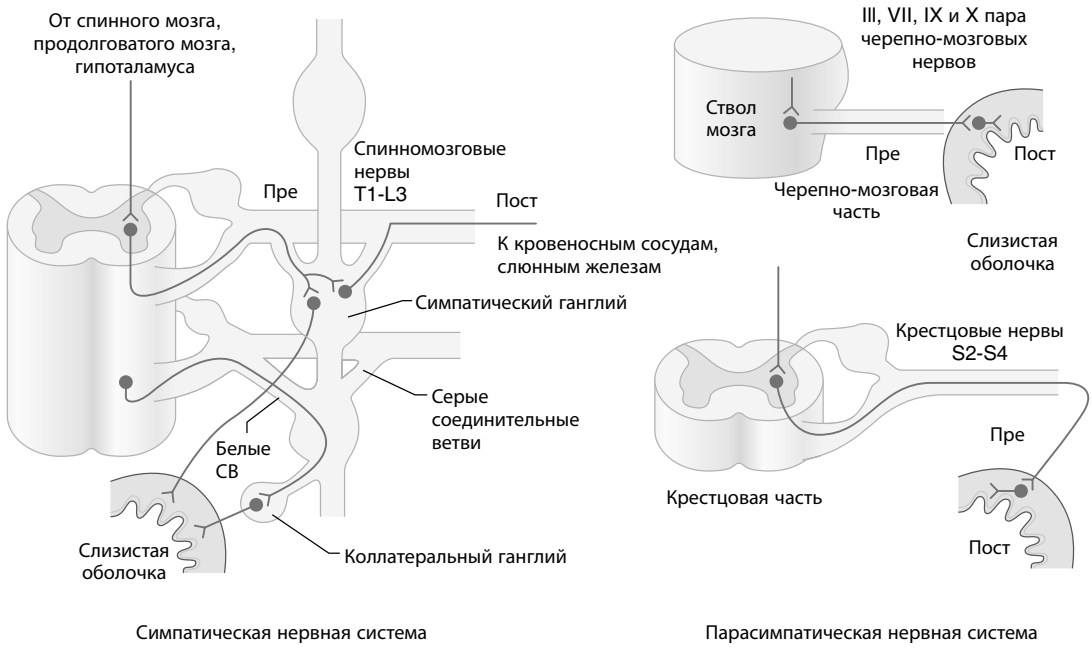


Рис. 12-3 Автономная нервная система. Пре – преганглионарный нейрон; Пост – постганглионарный нейрон; СВ – соединительные ветви. *(Из: Ganong W: The autonomic nervous system. In Ganong W [ed]: Review of Medical Physiology, 15th ed. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1991, p 210.)*

аксонов могут образовывать синапсы с более чем 20 ганглиями, и одна клетка может быть обеспечена несколькими преганглионарными волокнами. Таким образом, преганглионарные симпатические волокна не только соединяются синаптически с ганглием на уровне их отхождения из спинного мозга, но также могут идти кверху и книзу к парным ганглиям. Следовательно, симпатический ответ не ограничивается сегментом, из которого берет свое начало стимул, обеспечивая тем самым усиленный, диффузный нервный разряд.

Парасимпатическая нервная система

Парасимпатическая нервная система начинается из III, VII, IX и X черепных нервов, а также из крестцовых сегментов спинного мозга. В отличие от симпатической нервной системы, ганглии парасимпатической нервной системы находятся в непосредственной близости от иннервируемых органов или внутри них. Такое расположение ганглиев делает парасимпатическую нервную систему более узконаправленной и менее сильной, чем симпатическая нервная система.

Преганглионарные волокна парасимпатической нервной системы происходят из трех областей центральной нервной системы – среднего мозга, продолговатого мозга и сакрального отдела спинного мозга. Волокна, начинающиеся в ядре Эдингера–Вестфаля* – ядре глазодвигательного нерва, проходят в среднем мозге к синапсу в ресничном ганглии. Этот проводящий путь иннервирует гладкие мышцы радужки и ресничной мышцы. В продолговатом мозге лежат парасимпатические компоненты нервов: лицевого (слезное ядро), языкоглоточного и блуждающего (дорсальное ядро). Лицевой нерв выделяет парасимпатические волокна барабанной струне, которая впоследствии образует синапсы в ганглиях подчелюстной или подъязычной желез, и большему поверхностному каменистому нерву, который образует синапс в небном ганглии. Языкоглоточный нерв образует синапсы в слуховом ганглии. Эти постганглионарные волокна иннервируют слизистые, слюнные и слезные железы, они также содержат сосудорасширяющие волокна.

Блуждающий нерв – самый важный из парасимпатических нервов, через него проходят практически три четверти всего трафика парасимпатической нервной системы. Он иннервирует сердце, трахеобронхиальное дерево, печень, селезенку, почки и весь желудочно-кишечный тракт, за исключением дистальной части толстой кишки. Преганглионарные волокна вагуса длинные, а постганглионарные – короткие. Большинство волокон блуждающего нерва не образует синапсов, пока не достигнет небольших ганглиев в или около внутренних органов грудной и брюшной полостей. Хотя парасимпатические нервы могут синаптировать с нервами эффекторных клеток в соотношении 1:1, вагусная иннервация ауэрбахова сплетения может соединять одно нервное волокно с 8 000 клеток.

Со второго по четвертый крестцовый сегменты спинного мозга формируют тазовые внутренностные нервы. Они образуют синапсы в терминальных ганглиях, связанных с прямой кишкой и мочеполовыми органами.

Энтеральная нервная система

Учитывая важность таких клинических явлений, связанных с анестезией, как тошнота и рвота, нарушение мочеиспускания и дефекации, становится удивительным, как мало известно о третьей части АНС. Энтеральная нервная система представляет собой сеть нейронов и поддерживающих их клеток, обнаруженных в пределах стенки органов желудочно-кишечного тракта, включая нейроны поджелудочной железы и желчного пузыря. Эта сеть содержит столько же нервных клеток, сколько и спинной мозг. Она происходит из нейробластов нервного гребня, которые мигрируют в желудочно-кишечный тракт по блуждающим нервам.

Одно из основных отличий энтеральной нервной системой от симпатической и парасимпатической частей АНС – чрезвычайно высокий уровень ее местной автоно-

* Якубовича *(Прим. пер.)*

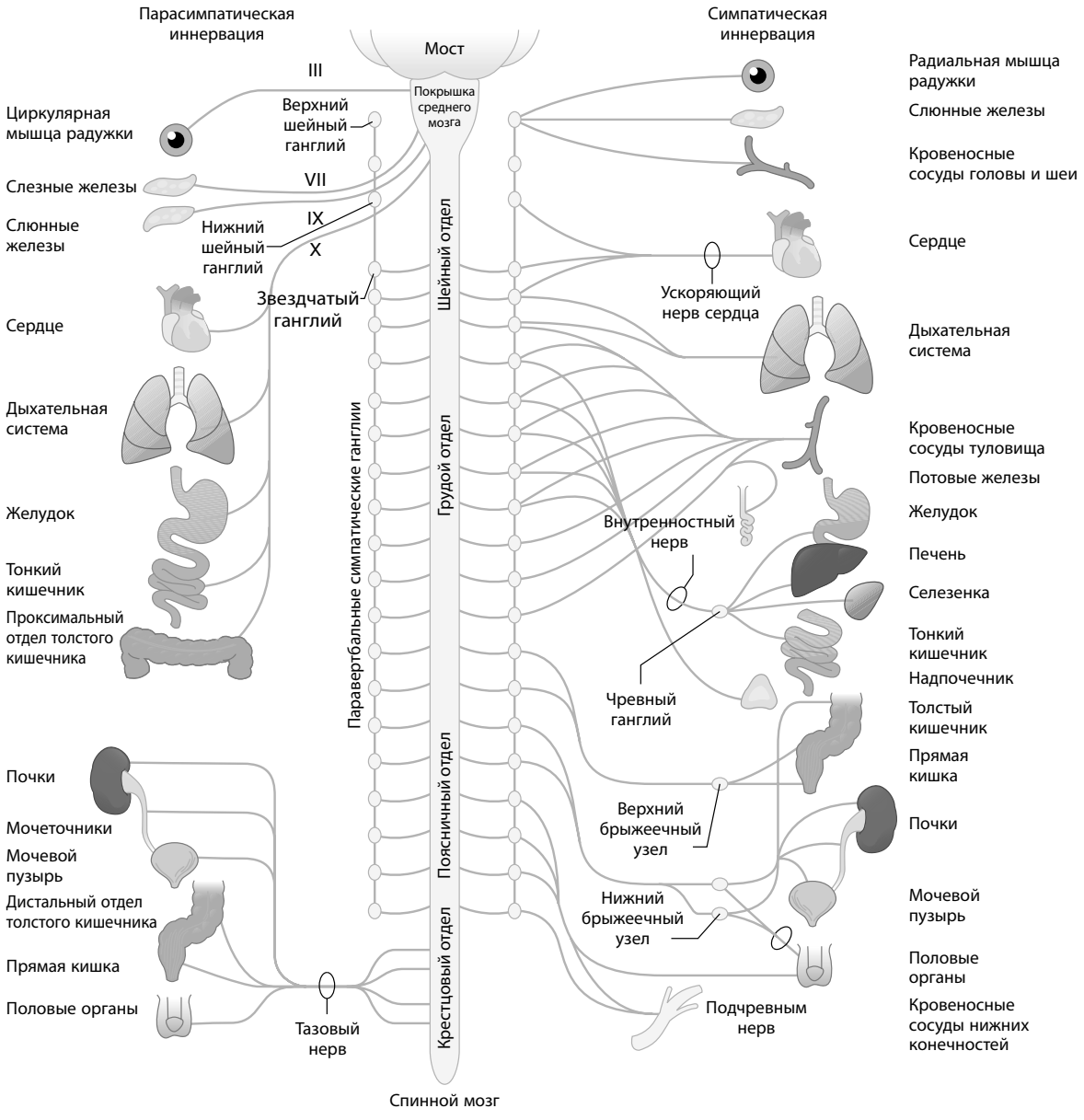


Рис. 12-4 Схема, демонстрирующая функциональную иннервацию автономной нервной системой периферических эффекторных органов и области происхождения периферических автономных нервов в спинном мозге. Хотя представлены обе цепи паравертебральных парасимпатических ганглиев, симпатическая иннервация периферических эффекторных органов представлена только справа, а парасимпатическая – только слева. Римскими цифрами в области покрышки ствола мозга обозначены черепные нервы, обеспечивающие парасимпатическую импульсацию к эффекторам головы, шеи и туловища. *(Из Ruffolo R: Physiology and biochemistry of the peripheral autonomic nervous system. In Wingard L, Brody T, Larner J, et al [eds]: Human Pharmacology: Molecular to Clinical. St. Louis, Mosby–Year Book, 1991, p 77.)*

мии. Пищеварение и перистальтика сохраняются даже после травмы спинного мозга или во время спинальной анестезии, хотя функция сфинктеров может быть нарушена.

Хотя активность кишечника носит дискретный характер, она находится под постоянным влиянием симпатической и парасимпатической нервных систем. Симпатические преганглионарные волокна от T8 до L3 снижают активность кишечника через чревный, верхний и нижний брыжеечные ганглии; спинальная и эпидуральная анестезия, захватывающие среднегрудной уровень, устраняют это влияние и позволяют тонкому кишечнику сократиться, что обеспечивает более приемлемые условия для проведения операции в сочетании с глубоким расслаблением мускулатуры, свойственным спинальной анестезии. Сфинктеры при этом находятся в расслабленном состоянии, а перистальтика обычно активна.

Норадреналин в кишечнике – трансмиттер постганглионарных симпатических нейронов, снабжающих кишечник. Например, если содержимое верхней части кишечника становится чрезмерно кислым или гиперосмолярным, включается адренергически-опосредованный энтерогастральный рефлекс, снижающий скорость опорожнения желудка. Адренергические нейроны, которые идут к ганглиям мышечного слоя желудочно-кишечного тракта от грудного и поясничного сегментов спинного мозга, как правило, неактивны, когда человек находится в состоянии покоя. Рефлекторные пути, внутренние и внешние

по отношению к пищеварительному тракту, вызывают разряд этих нейронов. Когда внутренние органы травмируются в ходе абдоминальной операции, рефлекторная импульсация по адренергическим нервам тормозит двигательную активность кишечника на длительный период. Это адренергическое торможение, как полагают, лежит в основе распространенного состояния, известного как послеоперационный парез кишечника. Утрата парасимпатического нервного контроля обычно снижает тонус кишечника и перистальтику, но со временем повышенная активность кишечного сплетения компенсирует утрату. Поражения спинного мозга могут устранить крестцовую парасимпатическую импульсацию, но краниальные парасимпатические влияния будут по-прежнему приноситься ветвями блуждающего нерва к ганглиям периферических органов; дилятация толстого кишечника и копростаз (который может ускорить развитие гипертензии у больных с автономной дисрефлексией) встречаются чаще, чем дисфункция тонкого кишечника.

Энтеральные нейроны могут быть сенсорными и мониторировать напряжение в стенке кишки или химический состав ее содержимого; ассоциативными и действовать как интернейроны или двигательными и сокращать мышцы кишки, расширять сосуды или транспортировать воду и электролиты. Мотонейроны энтеральной нервной системы могут быть возбуждающими или тормозными.

Некоторые сплетения играют важную роль в энтеральной нервной системе. Межмышечное сплетение, которое также называется ауэрбаховым, представляет собой сеть нервных волокон и малых ганглиев, лежащих в плоскости между внешним продольным и кольцевым слоями мышц кишечника. Подслизистое сплетение (мейсснерово сплетение) состоит из тел нервных клеток, глиальных клеток и глиальных и нейрональных отростков, но не содержит соединительной ткани или кровеносных сосудов. В ганглиях множество нейрональных отростков содержат пузырьки, в которых хранятся нейротрансмиттеры.

В отличие от симпатической и парасимпатической нервной систем, в которых топографическое положение позволяет осуществлять избирательное действие, в кишечнике это анатомически невозможно, в этом случае важную организационную роль принимает на себя альтернативный способ химического кодирования функций. Сочетание аминов и пептидов и их относительные концентрации в энтеральном нейроне определяют его функции.

Ацетилхолин, основной возбуждающий триггер внесфинктерной части энтеральной нервной системы, вызывает мышечное сокращение. Холинергические нейроны играют несколько ролей в энтеральной нервной системе, обеспечивая возбуждение наружной мышцы, активацию двигательных нейронов, увеличивающих секрецию воды и электролитов, а также стимуляцию клеток желудка. Нейрональный контроль моторики желудочно-кишечного тракта опосредован двумя типами моторных нейронов: возбуждающими и тормозными. Эти нейроны действуют согласованно на циркулярный гладкомышечный слой кишечной стенки в сфинктерных и несфинктерных зонах по всему пищеварительному тракту и иннервируют мышцы желчевыводящих путей и мышечный слой слизистой оболочки. Хотя возбуждающие нейроны иннервируют внешний продольный мышечный слой, роль тормозных нейронов в иннервации данного слоя не до конца определена. Энтеральные двигательные нейроны, действующие на циркулярный мышечный слой тонкой и толстой кишки, активируются местными рефлекторными путями, находящимися в стенке кишки. Растяжение вызывает противоположно направленные рефлексы – сокращение проксимально и релаксацию дистально, которые, действуя синхронно, создают перистальтику. Никотиновые антагонисты прерывают кишечные рефлексы, доказывая то, что сенсорные нейроны или интернейроны в рефлекторной дуге являются холинергическими. В случаях избыточной холинергической стимуляции, таких как отравление инсектицидами или «сверхреверсия» миорелаксантов, кишечник (в котором холинэстераза ингибирована) имеет тенденцию к гиперактивности.

Кроме адреналина и ацетилхолина, существует множество других нейроактивных соединений, которые участвуют в управлении автономной функцией кишечника. Преобладает среди этих неадренергических нехолинергических (НАНХ) нейротрансмиттеров оксид азота (NO) – основной эндогенный ингибитор, однако присутствуют также и другие НАНХ-нейротрансмиттеры, такие как субстанция Р, различные опиоидные пептиды, вазоактивный интестинальный полипептид (VIP) и растущая популяция пептидных гормонов (Табл. 12-1) (см. Гл. 31).

Функции

Организация и интеграция

Симпатическая нервная система в ответ на внутренние или внешние проблемы вызывает увеличение частоты сердечных сокращений, артериального давления и сердечного выброса, расширение бронхов и перераспределение крови от кишечника и других внутренних органов к произвольной мускулатуре. Парасимпатическая иннервация

Табл. 12-1 Нейропептиды и их воздействие на желудочно-кишечный тракт

Пептид	Действие(я)
Бомбезин	Множественные стимулирующие эффекты (включая выделение гастрина)
Кальцитонин-ген родственный пептид	Секреция кислоты желудком, сокращение мышц
CCK8	Неизвестно
Динорфин	Опиатные эффекты
Эндотелин-1	Вазоконстрикция
Галанин	Сокращение мышц
Лей-энкефалин	Опиатные эффекты
Мет-энкефалин	Опиатные эффекты
Нейромедин U	Сокращение мышц, вазоконстрикция
Нейропептид Y	Вазоконстрикция
Гипофизарная аденилатциклаза	Аденилатциклазу активирующий пептид Гипофизарная аденилатциклаза
Пептид гистидин-метионин	Расслабление мышц, секреция
Соматостатин	Множественные тормозные эффекты (включая подавление гастрина)
Субстанция Р	Вазодилятация, сокращение мышц
Вазоактивный интестинальный полипептид	Вазодилятация, расслабление мышц, секреция

Модифицировано из: Bishop A, Polak J: The gut and the autonomic nervous system. In Mathias C, Bannister R (eds): Autonomic Failure: A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System, 4th ed. Oxford, Oxford University Press, 1999, p 120

Табл. 12-2 Реакции, вызываемые в эффекторных органах стимуляцией симпатических и парасимпатических нервов

Эффекторный орган	Адренергическая реакция	Вовлекаемый рецептор	Холинергическая реакция	Доминирующая реакция (А или Х)
Сердце				
Частота сокращений	Увеличение	β_1	Снижение	Х
Сила сокращений	Увеличение	β_1	Снижение	Х
Кровеносные сосуды				
Артерии (бóльшая часть)	Вазоконстрикция	α_1		А
Скелетные мышцы	Вазодилятация	β_2		А
Вены	Вазоконстрикция	α_2		А
Бронхиальное дерево	Бронходилятация	β_2	Бронхоконстрикция	Х
Капсула селезенки	Сокращение	α_1		А
Матка	Сокращение	α_1	Вариабельна	А
Семявыносящий проток	Сокращение	α_1		А
Капсула простаты	Сокращение	α_1		А
Желудочно-кишечный тракт	Расслабление	α_2	Сокращение	Х
Глаз				
Радиальная мышца (радужная оболочка)	Сокращение (мидриаз)	α_1		А
Циркулярная мышца (радужная оболочка)			Сокращение (миоз)	Х
Ресничная мышца	Расслабление	β	Сокращение (аккомодация)	Х
Почка	Секреция ренина	β_1		А
Мочевой пузырь				
Мышца-детрузор	Расслабление	β	Сокращение	Х
Треугольник и сфинктер	Сокращение	α_1	Расслабление	А, Х
Мочеточники	Сокращение	α_1	Расслабление	А
Выделение инсулина поджелудочной железой	Снижение	α_2		А
Жировые клетки	Липолиз	β_1		А
Гликогенолиз в печени	Увеличение	α_1		А
Гладкие мышцы волосяных фолликулов	Сокращение (пилоэрекция)	α_1		А
Секреция слизистой носа			Повышение	Х
Слюнные железы	Увеличение секреции	α_1	Повышение секреции	Х
Потовые железы	Увеличение секреции	α_1	Повышение секреции	Х

Из Ruffolo R: Physiology and biochemistry of the peripheral autonomic nervous system. In Wingard L, Brody T, Larner J, et al (eds): Human Pharmacology: Molecular to Clinical. St. Louis, Mosby–Year Book, 1991, p 77
А – адренергическая реакция; Х – холинергическая реакция

функционирует в первую очередь с целью сохранить энергию и функцию органов, а также поддерживать вегетативные процессы.

Большинство органов человека имеют двойную иннервацию, управляясь как симпатической, так и парасимпатической системой, которые часто вызывают противоположные эффекты (Табл. 12-2)[1]. Стимуляция одной системы может приводить к возбуждающему эффекту в иннервируемом органе, стимуляция другой системы – к тормозному. Например, симпатическая стимуляция, действуя на сердце, увеличивает скорость и силу сокращения и улучшает проводимость атриовентрикулярного (АВ) узла, тогда как парасимпатическая стимуляция приводит к уменьшению частоты сердечных сокращений, сократимости предсердий и проводимости АВ-узла. Одна из двух систем обычно преобладает в контроле функции органа и таким образом обеспечивает ее «тонус покоя» (Табл. 12-3). В некоторых органах симпатическая система обеспечивает самостоятельную иннервацию – это, например, большинство кровеносных сосудов, селезенка и мышцы-пилоэректоры.

Для прогнозирования эффектов лекарственных препаратов необходимо понимать взаимодействие симпатической и парасимпатической систем в различных органах. Блокада симпатических функций демаскирует существующую парасимпатическую активность и наоборот. Например, введение атропина блокирует м-холинергический тонус покоя, доминирующий в иннервации сердца, и тогда тонус симпатической нервной системы, не встречая сопротивления, вызывает тахикардию. В клинике автономная денервация сердца происходит при трансплантации сердца, это может произойти при нейроаксиальной анестезии, диабете и ИМ, и она может быть оценена по изменению интервала между последовательными ударами сердца (т.е. по вариабельности сердечного ритма), являющегося мерой симпатовагального баланса.[2]

Табл. 12-3 Преобладание симпатического или парасимпатического контроля в специфических эффекторных зонах

Эффекторная зона	Преобладающий тонус
Ресничная мышца	Парасимпатический
Радужная оболочка глаза	Парасимпатический
Синоатриальный узел	Парасимпатический
Артериолы	Симпатический
Вены	Симпатический
Желудочно-кишечный тракт	Парасимпатический
Матка	Парасимпатический
Мочевой пузырь	Парасимпатический
Слюнные железы	Парасимпатический
Потовые железы	Симпатический (холинергический)

Адренергическая функция

Обзор эффектов симпатических трансмиттеров

Адренергические нейроны влияют на функции организма и регулируют их; симпатическое влияние на кровообращение и дыхание – одно из наиболее важных (Табл. 12-4).

Эндогенные катехоламины – норадреналин и адреналин – обладают активностью агонистов α- и β-адренорецепторов. Норадреналин характеризуется минимальной β_2-активностью, тогда как адреналин стимулирует и β_1-, и β_2-рецепторы (Табл. 12-5). α_2-опосредованная активность отвечает за большую часть сокращений гладкой мускулатуры, индуцированных симпатической нервной системой, в том числе ресничной мышцы глаза, мышц сосудов, бронхов, мочеточников. Сфинктеры желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы также стимулируются α-адренорецепторами. α-рецепторный агонизм – часть симпатической регуляции секреции инсулина поджелудочной железой; стимуляция α_2-рецепторов снижает высвобождение инсулина β-клетками железы).

Табл. 12-4 Эффекты активации симпатической нервной системы

Место действия	Стимуляция	Торможение
Сердце	Частота сокращений, проводимость, сократимость	
Кровеносные сосуды	Вазоконстрикция (кожа, кишечник, печень, сердце, почки)	Вазодилятация (скелетные мышцы, сердце, мозг)
Дыхательная система	Дыхательный центр Бронходилятация	
Желудочно-кишечный тракт	Сфинктеры	Гладкие мышцы
Мочеполовая система	Сфинктеры	Мышцы мочеточников и матки
Метаболические и эндокринные эффекты	Гликогенолиз (мышцы, печень)	Выброс инсулина (α-стимуляция илиг β1-антагонизм)
	Глюконеогенез Выброс инсулина (β_1) Выброс ренина Выброс АДГ	Липолиз

АДГ – антидиуретический гормон, или аргинин-вазопрессин

Табл.12-5 Дифференциация адренергических рецепторов

Рецептор	Стимуляция	Торможение
Альфа		
Сердце		
Кровеносные сосуды	Вазоконстрикция (кожа, кишечник, почки, печень, сердце)	
Желудочно-кишечный тракт	Сфинктеры	
Мочеполовая система	Сфинктеры	
Метаболические и эндокринные эффекты		Выделение инсулина
Бета		
Сердце	(1) Частота сокращений, проводимость, сократимость	
Кровеносные сосуды		(2) Вазодилятация (скелетные мышцы, сердце, мозг)
Дыхательная система	(?) Дыхательный центр (2) Бронходилятация	
Желудочно-кишечный тракт		(2) Гладкая мускулатура
Мочеполовая система		(2) Мышцы матки и мочеточников
Метаболические и эндокринные эффекты	(2) Гликогенолиз (мышцы, печень) (1) Липолиз (2) Глюконеогенез (1) Выделение инсулина (?) Выделение ренина (?) Выделение антидиуретического гормона	

(1) – опосредовано β_1-рецепторами; (2) – опосредовано β_2-рецепторами; (?) – данные противоречивы

В периферической сосудистой сети α_1- и α_2-рецепторы модулируют сосудистый тонус в ответ на действие гуморальных нейротрансмиттеров и экзогенно введенных препаратов.

β-рецепторы в первую очередь отвечают за симпатическую стимуляцию сердца, расслабление гладких мышц сосудов и бронхов, стимуляцию секреции ренина почками, а также за некоторые метаболические реакции, в том числе липолиз и гликогенолиз. Считается, что β_1-рецепторный механизм в первую очередь участвует в регуляции деятельности сердца[3] и выбросе жирных кислот и ренина, тогда как β_2-рецепторы ответственны главным образом за расслабление гладких мышц и гипергликемию. Однако при некоторых обстоятельствах β_2-рецепторы могут также участвовать в регуляции сердечной деятельности. Хотя резкие изменения артериального давления и частоты сердечных сокращений могут быть вызваны норадреналином или адреналином, хроническая артериальная гипертензия, скорее всего, не связана с уровнем этих гормонов в циркуляции. На 85% артериальное давление в покое определяется уровнем активности ренина (Рис. 12-5). Еще один важный эффект адреналина – повышение проницаемости

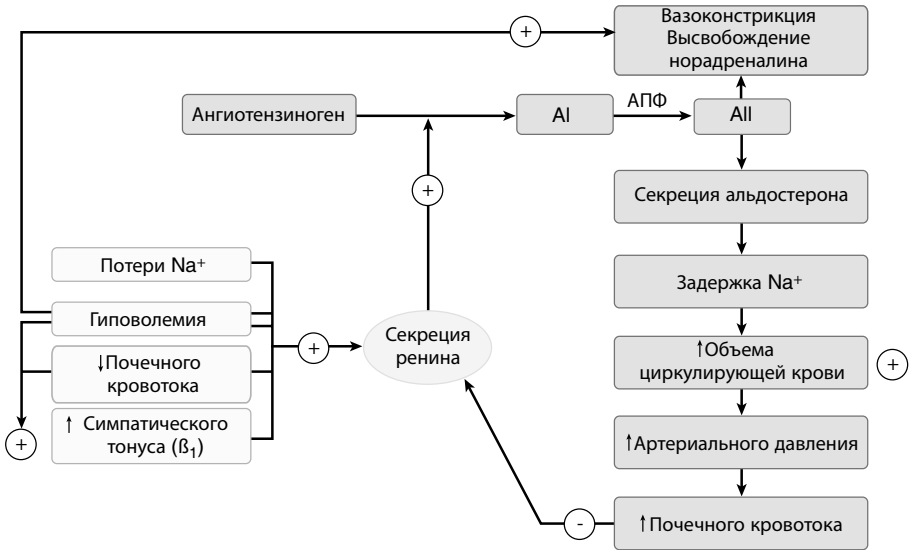


Рис. 12-5 Взаимодействие ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы в поддержании кровяного давления и объема. AI – ангиотензин I; AII – ангиотензин II; АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; НА – норадреналин; «+» – стимулирующие эффекты; «-» – тормозные эффекты

щелевых контактов в костях, что приводит к увеличению циркулирующих в крови форменных элементов.[4]

Психические и физические раздражители могут вызывать различные симпатические компенсаторные реакции. Публичное выступление активизирует надпочечники с преимущественным увеличением концентрации адреналина в сыворотке крови, тогда как физическое упражнение в первую очередь вызывает заметное увеличение концентрации норадреналина.[5] Таким образом, стрессовый ответ не должен рассматриваться как типовая реакция, он может различаться по механизму, интенсивности и проявлениям.

Глюкоза крови

Стимуляция симпатической нервной системой β-рецепторов приводит к усилению гликогенолиза в печени и мышцах и высвобождению свободных жирных кислот из жировой ткани, тем самым, в конечном счете, повышая уровень глюкозы в крови. У новорожденных адреналин играет вспомогательную роль в экзотермическом расщеплении бурого жира для поддержания температуры тела (т.е. в несократительном термогенезе).

В поджелудочной железе присутствуют также α_2 и β_2-рецепторы. Активация α_2-рецепторов подавляет секрецию инсулина клетками панкреатических островков; блокада этих рецепторов может увеличивать секрецию инсулина и, следовательно, может быть связана со значительным снижением уровня глюкозы в крови. Стимуляция β_2-рецепторов увеличивает секрецию глюкагона и инсулина и уменьшает периферическую чувствительность к инсулину.[6]

Сдвиги концентрации калия

Адреналин принимает участие в регуляции концентрации калия в сыворотке крови. β-адренергическая активность может инициировать транзиторную гиперкалиемию вследствие перемещения калия из печеночных клеток с выходом глюкозы, усиливаемым β_2-адренергической стимуляцией. За этим эффектом следует более длительная гипокалиемия, поскольку β_2-адренергическая стимуляция приводит к перемещению калия в эритроциты и миоциты. Стимуляция эритроцитарных β_2-рецепторов адреналином (введенным экзогенно или секретированным эндогенно) активирует аденилатциклазу и натрий-калиевую аденозинтрифосфатазу (АТФазу), что вызывает перемещение калия в клетку. Это приводит к снижению концентрации калия в сыворотке крови и может стать причиной сердечной аритмии, сопровождающей ИМ и другие патологические состояния. β_2-адреноблокаторы теоретически более эффективны в противостоянии данному нарушению обмена калия. Тем не менее, селективные и неселективные β-блокаторы оказались эквивалентны в защите постинфарктного сердца от аритмии.[7-11]

Холинергическая функция

Обзор эффектов ацетилхолина

В отличие от диффузной иннервации (характерной для симпатической нервной системы), которая обеспечивает реакцию борьбы или бегства, парасимпатическая система анатомически и функционально локализована ближе к своим эффекторам. Парасимпатическая активация сохраняет энергию и поддерживает функцию органа. Массированный парасимпатический ответ вверг бы организм в состояние прострации, обрекая его на беспомощное слюно- и слезотечение, рвоту, мочеиспускание и дефекацию. Несмотря на то, что симпатическая нервная система необходима для экстренного реагирования на стрессовые ситуации, она не является необходимой для выживания; однако парасимпатическая система необходима для поддержания жизни.

Выделение ацетилхолина – отличительная черта парасимпатической активации. Действие ацетилхолина практически диаметрально противоположно тому, что демонстрируют норадреналин и адреналин. В целом, мускариновые эффекты ацетилхолина качественно те же, что и эффекты стимуляции вагуса.

Ацетилхолин уменьшает частоту сердечных сокращений, скорость проводимости в синоатриальном и АВ-узлах, а также сократимость предсердий (хотя это влияние не так выражено, как увеличение сократимости при симпатической стимуляции). В синоатриальном узле ацетилхолин вызывает гиперполяризацию мембран, которая задерживает достижение порогового потенциала и способности генерировать другой потенциала действия, тем самым замедляя сердечные сокращения. В АВ-узле ацетилхолин уменьшает скорость проведения и увеличивает эффективный рефрактерный период. Это уменьшение АВ-узловой проводимости приводит к полной блокаде сердца, наблюдаемой при введении больших доз холинергических агонистов. В желудочке ацетилхолин уменьшает автоматизм в системе Пуркинье, тем самым увеличивая порог фибрилляции. В формировании этих эффектов участвуют сердечные пресинаптические

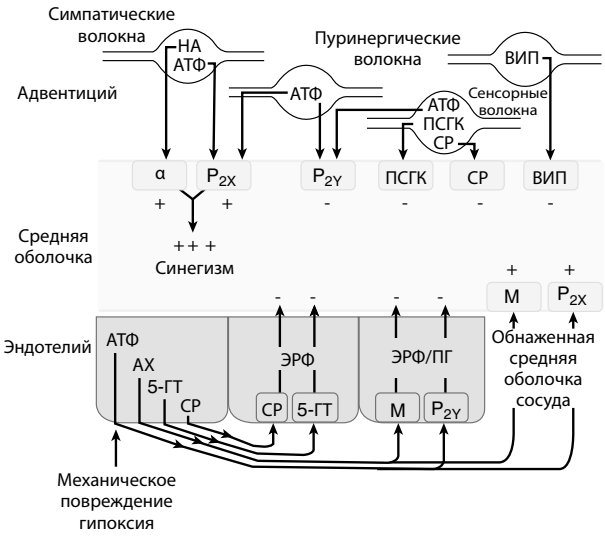


Рис. 12-6 Схема возможных путей регуляции сосудистого тонуса эндотелиоцит-опосредованными механизмами. Норадреналин (НА), аденозинтрифосфат (АТФ), кальцитонин-ген родственный пептид (CGRP), субстанция P (SP) и вазоактивный интестинальный полипептид (VIP) могут выделяться нервами в адвентиции, чтобы воздействовать на соответствующие специфические рецепторы в средней оболочке сосуда и вызывать вазоконстрикцию или вазодилятацию. АТФ, ацетилхолин (АХ), 5-гидрокситриптамин (5-НТ) и SP, выделенные эндотелиоцитами вследствие механического растяжения или гипоксии, действуют на соответствующие рецепторы на эндотелиоцитах, вызывая выброс эндотелиальных релаксирующих факторов (EDRF) или простагландинов (PG), которые действуют на гладкомышечные клетки и вызывают их релаксацию. В областях, освобожденных от эндотелиоцитов, противоположные эффекты могут вызываться рецепторами, находящимися на гладких мышцах. α – норадреналиновый рецептор; M – мускариновый рецептор; P2X – P2X-пуринорецептор; P2Y – P2Yпуринорецептор. *(Из Lincoln J, Burnstock G: Neural-endothelial interactions in control of local blood flow. In Warren J [ed]: The Endothelium: An Introduction to Current Research. New York, Wiley–Liss, 1990, p 21.)*

и постсинаптические мускариновые рецепторы. Ацетилхолин тормозит адренергическую стимуляцию сердца пресинаптически, ингибируя высвобождение норадреналина из симпатических нервных окончаний, и постсинаптически, противостоя действию катехоламинов на миокард.

Парасимпатическая активация вызывает множество эффектов за пределами сердечно-сосудистой системы. Холинергическая стимуляция приводит к сокращению гладких мышц, в том числе мышц в стенках бронхов. В стенках органов желудочно-кишечного и мочеполового трактов гладкие мышцы также сокращаются, но мышцы сфинктеров расслабляются, что приводит к недержанию. Примененный местно ацетилхолин приводит к сокращению гладкой мускулатуры радужки и вызывает миоз.

Симптомы холинергической передозировки отражают все эти эффекты, включая также тошноту и рвоту, кишечные колики, отрыжку, мочеиспускание и срочную дефекацию. Стимулируется секреция всех желез, иннервируемых парасимпатической нервной системой, в том числе слезных, трахеобронхиальных, слюнных, пищеварительных и экзокринных.

Местная регуляция сосудистого тонуса

В дополнение к фармакологическим эффектам ацетилхолина, которые реализуются парасимпатической нервной системой, циркулирующий в крови ацетилхолин оказывает существенное влияние на кровеносные сосуды, *in vivo* расширяя практически все из них. Эндотелиальные клетки реагируют на ацетилхолин, выделяя один или несколько эндотелиальных релаксирующих факторов (EDRFs).[12] В настоящее время считается, что эндотелиоциты имеют рецепторы к многочисленным агонистам, включая серотонин, аденозин, гистамин и катехоламины (Рис. 12-6). NO-радикал был первым открытым EDRF (подробнее см. в Гл. 31). Когда эндотелий повреждается, например, при атеросклерозе, уменьшается секреция EDRF и усиливается вазоконстрикция. Этот механизм объясняет, почему пациенты с поврежденными или больными сосудами имеют разную сосудистую реактивность.

Понимание биохимии NO имеет основополагающее значение для оценки многих жизненно важных функций организма (см. Гл. 31).[13] Эндотелиоциты, помимо секреции NO, играют роль в контроле циркуляции. Эндотелиоциты метаболизируют многие вазоактивные амины, преобразуют ангиотензин I в ангиотензин II, а также секретируют простациклин и сосудосуживающий пептид эндотелин-1 (ET-1). NO, ET-1 и простациклин – местные гормоны, секретируемые эндотелоцитами для влияния на микросреду, непосредственно их окружающую. Простациклин и NO расслабляют гладкие мышцы сосудов, в просвете же сосудов они действуют по отдельности или вместе в предотвращении прилипания тромбоцитов к эндотелию. Существует четкий синергизм между антиагрегационным эффектом простациклина и подпороговыми концентрациями NO. Вещества, активирующие простациклин, обычно стимулируют выделение NO. Растяжение или сдавление приводит к увеличению концентрации NO как адаптивному механизму, активно увеличивающему кровообращение. Оксид азота работает через гуанилатциклазный механизм; простациклин – активацией аденилатциклазы. Таким образом, хотя они работают сообща, данные гормоны активируют различные вторичные посредники.

Хотя простациклин и NO – короткоживущие вазодилятаторы, введение вазоконстриктора ET-1 вызывает мощный и длительный сосудосуживающий эффект. ET-1, который состоит из 21 аминокислоты, имеет две дисульфидных связи, генерируется ферментативно из 39-аминокислотного предшественника, известного, как big ET-1. Сосудосуживающее действие ET-1 – результат активации эндотелиновых рецепторов на гладкомышечных клетках .[14]

Выходит, что NO, простациклин и ET-1 поддерживаются в рабочем состоянии для локального контроля циркуляции. Простациклиновая система может быть дополнительным механизмом, усиливающим действие NO-системы в случае повреждении эндотелия. Действуя сообща, эти два вазодилятатора также представляют собой мощный механизм защиты от внутрисосудистого тромбоза. ET-1 может продуцироваться локально в ответ на травму, такую как повреждение стенки сосуда, и это, возможно, снижает кровопотерю. Долгосрочные функции этих локальных гормонов представляют значительный интерес в патофизиологии некоторых патологических состояний, включая септический шок, легочную гипертензию и почечную недостаточность.[15,16] Более подробно биология NO описана в Гл. 31.

Фармакология

Адренергическая фармакология

Синтез норадреналина

Норадреналин синтезируется из тирозина, который активно транспортируется в утолщение постганглионарных симпатических нервных окончаний (Рис. 12-7).

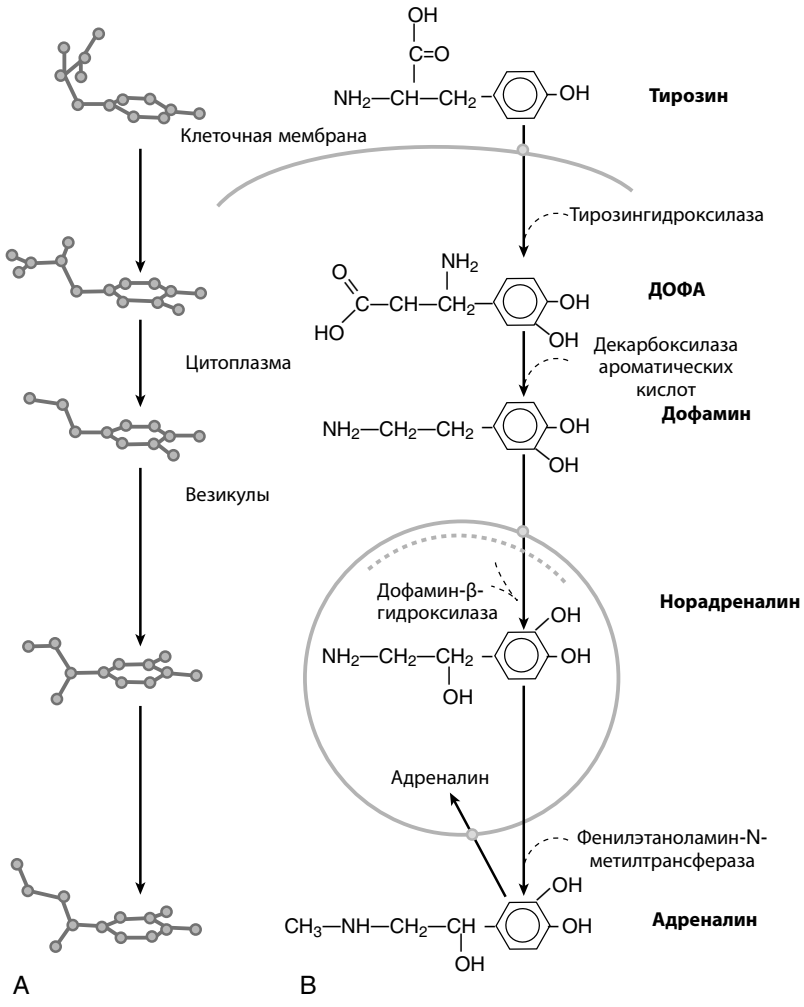


Рис. 12-7 Биосинтез норадреналина и адреналина в симпатическом нервном окончании (и в мозговом веществе надпочечников). **A,** Внешний вид молекул. **B,** Ферментативный процесс. *(Из Tollenaeré JP: Atlas of the Three–Dimensional Structure of Drugs. Amsterdam, Elsevier North–Holland, 1979; as modified by Vanhoutte PM: Adrenergic neuroeffector interaction in the blood vessel wall. Fed Proc 37:181, 1978.)*

Тирозин синтезируется из фенилаланина. У крыс с артериальной гипертензией тирозин может увеличивать центральную адренергическую передачу, в то же время уменьшая симпатическую импульсацию из мозга на периферию.[17] У крыс с артериальной гипотензией (в результате кровотечения) тирозин может увеличивать периферический синтез и высвобождение катехоламинов. Прекурсоры появляются в больших количествах при шоке и могут оказывать благотворное влияние на усилия симпатической нервной системы по поддержанию перфузионного давления.

Превращение тирозина в норадреналин в мозговом веществе надпочечников проходит в несколько этапов. Первый из них включает в себя цитоплазматический скорость-лимитирующий цитоплазматический фермент тирозингидроксилазу (TG). Высокие уровни норадреналина подавляют TG, а низкий уровень стимулирует этот фермент. При стимуляции симпатической нервной системы увеличенное поступление тирозина также увеличивает синтез норадреналина. Активность TG модифицируется фосфорилированием. Активность TG зависит от кофактора птеридина и наличия молекулярного кислорода. Когда количество молекулярного кислорода уменьшается, синтез норадреналина может значительно снижаться. В то время как кратковременная регуляция TG осуществляется путем изменения его активности, хронический стресс может приводить к увеличению уровня TG, стимулируя синтез новых количеств фермента. Под воздействием TG тирозин превращается в дигидроксифенилаланин (ДОФА), который декарбоксилируется до дофамина декарбоксилазой ароматических аминокислот (ДОФА-декарбоксилазой) – ферментом, субстратспецифичность которого относительно невелика.

Дофамин может действовать и действует как нейротрансмиттер в некоторых клетках, но большая часть продуцируемого дофамина β-гидроксилируется в везикулах до норадреналина ферментом дофамин-β-гидроксилазой (DβH). В мозговом веществе надпочечников и в меньшей степени в некоторых областях мозга, другой фермент, фенилэтаноламин-N-метилтрансфераза (PNMT), метилирует около 85% норадреналина в адреналин. Глюкокортикоиды из коры надпочечников проходят сквозь мозговое вещество надпочечников и могут активировать данный механизм; таким образом, стресс-индуцированное выделение стероидов может увеличивать производство адреналина. Эта локальная циркуляция усиливает эффекты выброса глюкокортикоидов.[18]

Запасы норадреналина

Норадреналин хранится в больших плотноядерных везикулах. Электронная микроскопия показывает, что плотные ядра этих пузырьков заполнены не только норадреналином, но и связывающим белком. Кроме того, везикулы содержат кальций, множество пептидов и аденозин-5'-трифосфат (АТФ). В зависимости от характера и частоты физиологических стимулов АТФ может высвобождаться довольно избирательно для инициации постсинаптического эффекта через пуриновые рецепторы. Однако нора-

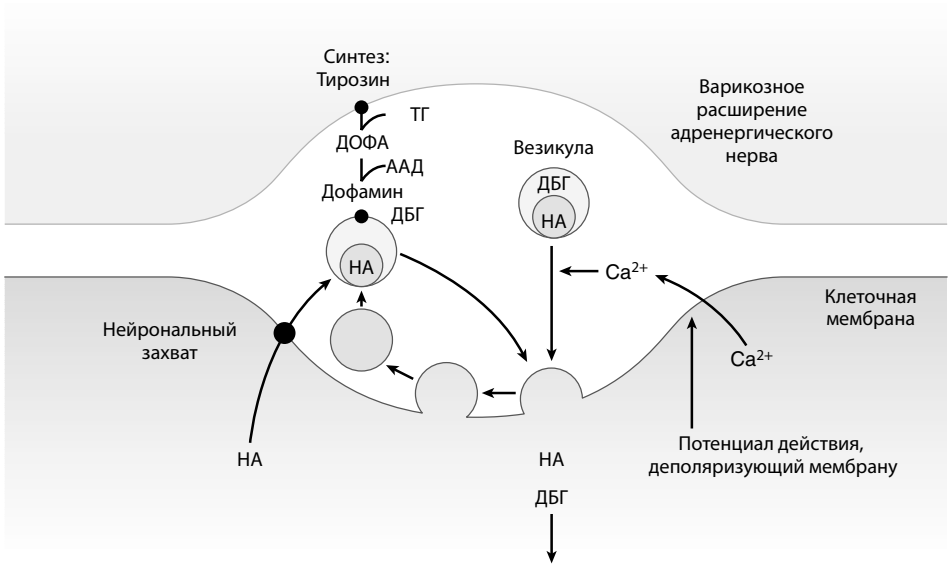


Рис. 12-8 Высвобождение и обратный захват норадреналина в симпатических нервных окончаниях. aad – ароматическая L-амино декарбоксилаза; DβH – дофамин-β-гидроксилаза; ДОФА – L-дигидроксифенилаланин; НА – норадреналин; tyr hyb – тирозингидроксилаза; черный круг – активный переносчик. *(Из Vanhoutte PM: Adrenergic neuroeffector interaction in the blood vessel wall. Fed Proc 37:181, 1978; as modified by Shepherd J, Vanhoutte P: Neurohumoral regulation. In Shepherd S, Vanhoutte P [eds]: The Human Cardiovascular System: Facts and Concepts. New York, Raven Press, 1979, p 107.)*

дреналин – преобладающий нейротрансмиттер в симпатических нервных окончаниях.

Синаптические пузырьки гетерогенны и находятся в функционально определенных компартментах. Обнаружена активно обновляемая популяция синаптических пузырьков, а также резервная популяция, которые мобилизуются только при интенсивной стимуляции. Функционально норадреналин хранится в компартментах, 10% которых готовы к выбросу. В общем, с каждой деполяризацией высвобождается 1% норадреналина, находящегося в запасе, что предполагает значительный функциональный резерв.

Высвобождение норадреналина

Существует несколько различных процессов, посредством которых содержимое пузырька выводится в синаптическую щель. Доминирующий физиологический механизм высвобождения – экзоцитоз, в ходе которого везикулы реагируют на входящий ток кальция, инициируя стыковку, соединение везикулы с мембраной и высвобождение везикулярного содержимого, и наконец эндоцитоз (процесс, в котором везикулярная мембрана и белки захватываются назад) (Рис. 12-8). Содержимое пузырьков высвобождается стимуляцией нерва. Биология везикулярного выброса – не случайное событие, но высоко дифференцированный процесс. Тот факт, что экзоцитоз настолько широко представлен у разных видов, свидетельствует о его биологической значимости. Ангиотензин II, простациклин и гистамин потенцируют выделение трансмиттера, в то время как ацетилхолин и простагландин E – угнетают.

Более подробно процесс выделения нейротрансмиттеров описан в Гл. 23.

Хотя адреналин и норадреналин синтезируются хромаффинными клетками в мозговом веществе надпочечников, эти два соединения хранятся и высвобождаются хромаффинными клетками разных субтипов. Фармакологические различия между клетками, содержащими норадреналин и адреналин, описаны, и данные свидетельствуют о том, что может происходить преимущественное высвобождение из той или иной формы контингента хромаффинных клеток – в зависимости от природы стимула. Никотиновые агонисты или деполяризующие вещества вызывают в большей степени высвобождение норадреналина, тогда как гистамин вызывает преимущественно выделение адреналина.[19-21] Протеинкиназа C играет важную роль в регуляции выброса катехоламинов из норадреналин-содержащих хромаффинных клеток.[22]

Инактивация

Бóльшая часть высвобождаемого норадреналина быстро удаляется из синаптической щели аминным механизмом (т.е. механизм захвата-1) или ненейрональных клеток (т.е. механизмом захвата-2). Механизм захвата-1 представляет собой первый и самый важный этап в инактивации выделенного норадреналина. Большая часть выделенного норадреналина транспортируется «на склад» – в везикулы для повторного использования. Это поглощение нейротрансмиттера в синаптические везикулы приводится в движение чрезмембранным электрохимическим градиентом протонов мембраны синаптических везикул. Вакуолярный протонный насос представляет собой большой гетеро-олигомерный комплекс, который содержит от восьми до девяти различных субъединиц. После обратного захвата небольшие количества норадреналина, не забранного пузырьками, дезаминируется цитоплазматической моноаминоксидазой (МАО). Существует несколько орган-специфических форм этого фермента.

С момента его выделения и клонирования в 1991 г. накоплен значительный объем информации о человеческом транспортном белке норадреналина.[23,24] Его фармакологические характеристики определяют его как кокаин-связывающий сайт, хотя трициклические антидепрессанты (т.е. дезипрамин и нортриптилин) также являются мощными антагонистами.

Захват норадреналина в нервное окончание и его возвращение на хранение в пузырьки хотя и эффективно,

Табл. 12-6 Сравнение прямых и непрямых симпатомиметиков

	Реакция эффекторного органа на	
Сопутствующие условия	**Прямые симпатомиметики (например, адреналин): действуют на рецептор**	**Непрямые симпатомиметики (например, тирамин): приводит к высвобождению норадреналина после его захвата (захватом-1)**
Денервация Потеря зон, осуществляющих захват-1 Повышение чувствительности рецепторов	Повышение	Снижение
Применение резерпина Блокирует везикулярный захват Истощает запасы НА Может вызывать повышение чувствительности	Умеренное повышение	Снижение
Кокаин Блокирует захват-1 Истощает запасы НА	Повышение	Снижение

Адаптировано из: Moore K: Drugs affecting the sympathetic nervous system. In Wingard L, Brody T, Larner J, et al (eds): Human Pharmacology: Molecular to Clinical. St. Louis, Mosby–Year Book, 1991, p 114. НА – норадреналин

не специфично для нейротрансмиттера. Некоторые соединения, структурно подобные норадреналину, могут входить в нерв по тому же механизму и приводить к истощению нейротрансмиттера. Эти ложные трансмиттеры могут иметь большое клиническое значение. Более того, некоторые препараты, блокирующие обратный захват в пузырек или в само синаптическое окончание, могут повысить ответ на катехоламины; т.е. больше норадреналина становится доступно для рецепторов. К таким препаратам относятся кокаин и трициклические антидепрессанты (Табл. 12-6).

Активность системы захвата-1 значительно варьирует в различных тканях. Из-за анатомических барьеров обратный захват норадреналина почти не происходит в периферических кровеносных сосудах, и, следовательно, здесь необходима высокая скорость синтеза норадреналина – для модулирования сосудистого тонуса. Наибольшая скорость обратного захвата обнаружена в сердце. Препараты или патологические состояния, которые изменяют биосинтез или хранение (например, метилдопа уменьшает хранение), имеют более выраженное влияние на артериальное давление; от тех, что влияют на обратный захват, можно ожидать действия на частоту и ритм сердечных сокращений.

Обычно легкие удаляют 25% норадреналина, проходящего через легочный кровоток, в то время как адреналин и дофамин проходят неизменными. Легочное поглощение норадреналина, по-видимому, – это натрий-зависимый облегченный транспортный процесс в эндотелиоцитах пре- и посткапиллярных сосудов и легочных вен. Там нет значительного поглощения нервными окончаниями. Первичная или вторичная легочная гипертензия уменьшает поглощение норадреналина – предположительно, из-за сопутствующего утолщения легочной сосудистой сети. Хотя функциональное значение эндотелиального механизма поглощения в легочной сосудистой стенке неизвестно, поглощение других мощных вазоактивных соединений указывает на то, что легочный эндотелий защищает левое сердце.

Дефекты АНС часты у пациентов с застойной сердечной недостаточностью (ЗСН). Запасы катехоламинов в сердце истощаются, обратный захват норадреналина снижается.[25] Длительное возбуждение симпатической нервной системы приводит к увеличению выброса норадреналина нейронами.[26] Скорость перенасыщения сердца норадреналином колеблется в широких пределах даже среди пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности, ожидающих трансплантации сердца, но некоторые исследования показывают, что повышение уровня катехоламинов плазмы возвещает худший прогноз, чем тот, которого можно ожидать по традиционным сердечно-сосудистым индексам.[27,28] Поскольку способность увеличивать выброс катехоламинов заметно нарушена у больных с ЗСН, компенсация дальнейшего снижения системного сосудистого сопротивления требует активации ренин-ангиотензиновой системы. Вместе эти события приводят к повышению адренергического тонуса, десенситизации β-рецепторов и истощению запасов норадреналина, что вносит вклад в снижение инотропной функции сердца.[29,30]

Метаболизм

Во время хранения и обратного захвата небольшое количество норадреналина избегает поглощения нервными окончаниями и поступает в кровоток, где метаболизируется МАО, катехол-О-метилтрансферазой (COMT) либо и тем, и другим – в крови, печени и почках (Рис. 12-9).

Адреналин, который выделяется мозговым веществом надпочечников, инактивируется теми же ферментами. Конечный метаболический продукт инактивации – ванилилминдальная кислота (VMA). Ввиду ее быстрого клиренса, период полураспада норадреналина (и большинства биогенных аминов) в плазме короткий, менее 1 *мин*. Короткий период полужизни требует введения этих препаратов инфузией. Другим следствием короткого периода полужизни является то, что идеальной мерой продукции катехоламинов может быть концентрация их метаболитов, а не самих катехоламинов. Например, скрининг норадреналин-продуцирующей феохромоцитомы часто проводится путем измерения в моче уровней метанефрина и VMA. Только небольшой процент норадреналина обнаруживается в моче.

Ингибирование МАО сильно влияет на симпатическую функцию пациента. Ингибиторы МАО (ИМАО), как правило, хорошо переносятся, но стабильность пациента свидетельствует о том, что обмен аминов коренным образом не изменился. Клинически важные опасные для жизни лекарственные взаимодействия будут рассмотрены ниже в разделе «Лекарственные препараты и автономная нервная система».

Другие соединения могут метаболизироваться катаболическими ферментами с образованием ложных трансмиттеров. Тирамин изучается как прототипный препарат, хотя и не используется с терапевтической целью. Тирамин присутствует во многих пищевых продуктах, особенно в выдержанных сыре и вине, и он может синтезироваться из тирозина. Тирамин входит в симпатическое нервное окончание путем механизма захвата-1 и вытесняет норадреналин из пузырьков в цитоплазму. Выброшенный норадреналин вытекает из цитоплазмы, он ответственен за гипертензивный эффект тирамина. Однако может возникать и вторичный эффект. В везикуле DβH превращает тирамин в октопамин, который, в конечном счете, высвобождается как ложный трансмиттер вместо норадреналина, но без гипертензивного эффекта, поскольку имеет только 10% силы норадреналина.

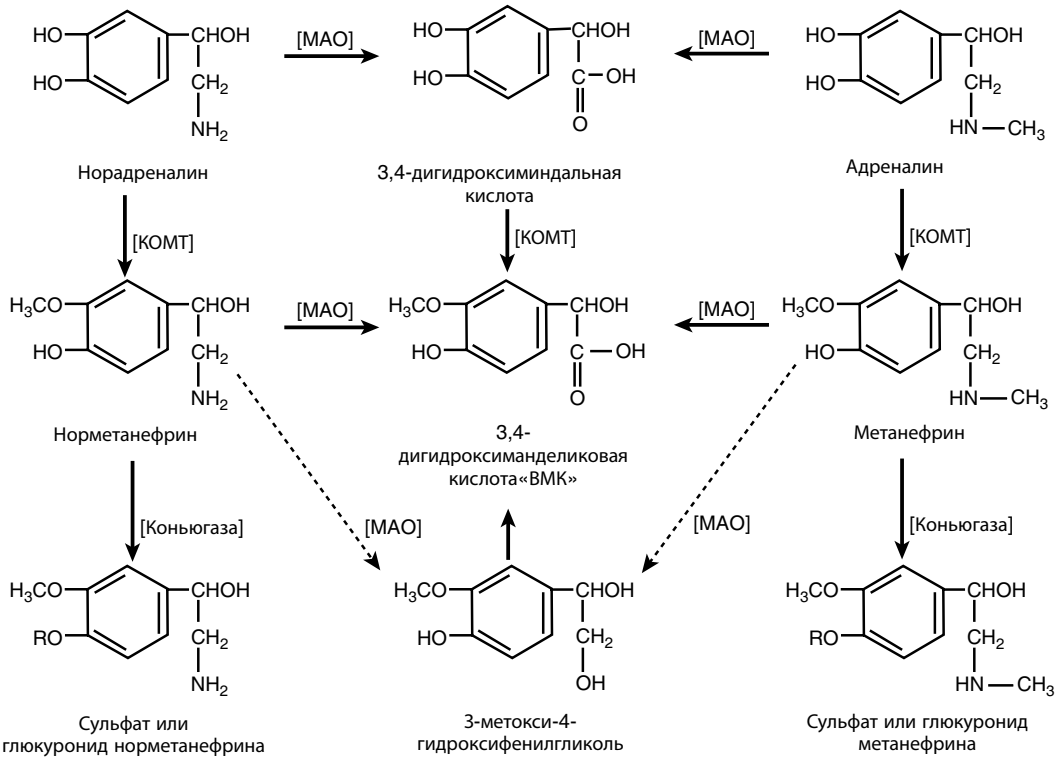


Рис. 12-9 Метаболизм катехоламинов. КОМТ – катехол-О-метилтрансфераза; МАО – моноаминоксидаза. *(Из Lake CR, Chernow B, Feuerstein G, et al: The sympathetic nervous system in man, its evaluation and the measurement of plasma norepinephrine. In Zigler M, Lake C [eds]: Frontiers of Clinical Neuroscience, vol 2. Baltimore, Williams & Wilkins, 1984, p 1.)*

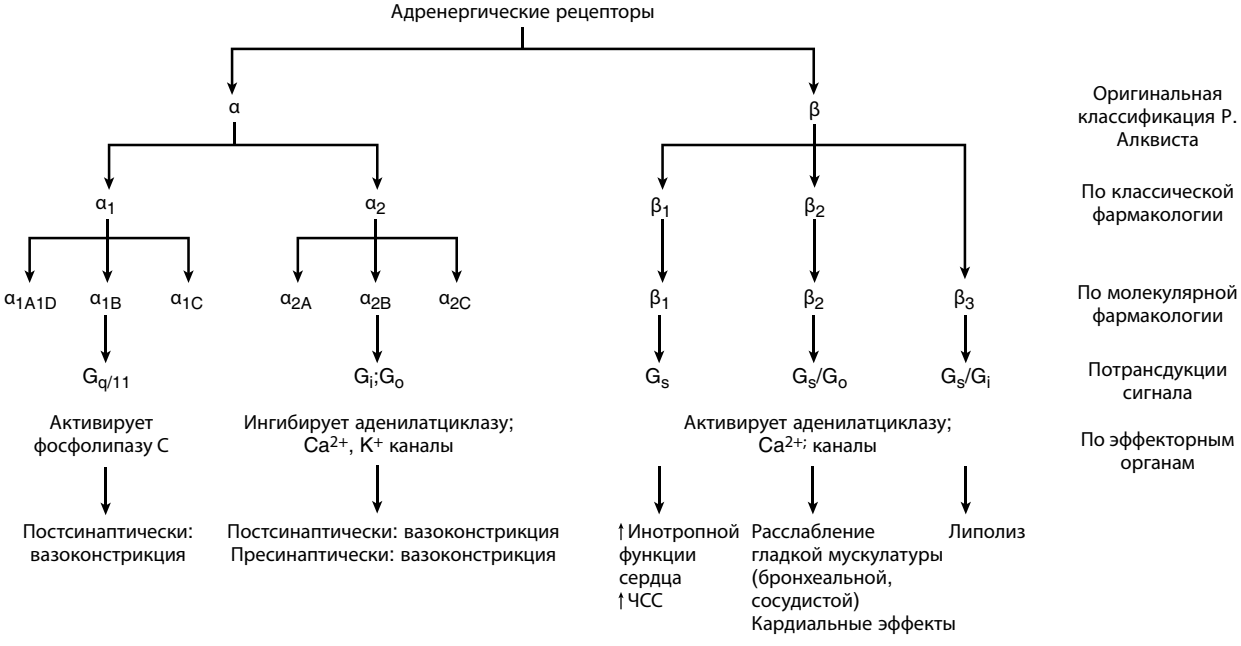


Рис. 12-10 Классификация адренергических рецепторов. ЧСС – частота сердечных сокращений

Адренорецепторы

Первоначально α-адренорецепторы отличали от β-адренорецепторов по их большему ответу на адреналин и норадреналин, чем на изопротеренол. Развитие α- и β-антагонистов подтвердило существование отдельных α-рецепторов. Традиционно адренорецепторы классифицируются как α или β, и более современно как α_1, α_2, β_1, β_2 – в зависимости от реакции на определенные лекарственные препараты. С технологическими успехами в молекулярной биологии классификация расширилась до трех основных субтипов и девяти субсубтипов (Рис. 12-10).[31] Табл. 12-7 описывает распределение, ответ, типичные агонисты и антагонисты α_1-, α_2-, β_1- и β_2-рецепторов.

α–адренорецепторы

Изучение связывания, функциональные и молекулярно-биологические методы исследования определенно подтвердили разделение *α*-адренорецепторов на субтипы.[32]

Табл. 12-7 Распределение α- и β-рецепторов

Рецептор	Локализация	Ответ	Агонист	Антагонист
α_1	Гладкая мышца	Сокращение	Метоксамин Фенилэфрин	Празозин
α_2	Пресинаптические	Тормозит высвобождение норадреналина	Клонидин Дексмедетомидин	Йохимбин
β_1	Сердце	Инотропный эффект Хроноторпный эффект	Добутамин	Метопролол
β_2	Гладкая мышца	Дилятация Расслабление	Тербуталин	

Среди α_1-адренорецепторов выделяют $\alpha_{1a/d}$-, α_{1b}- и α_{1c}-рецепторы. Также описано несколько α_2-изорецепторов (α_{2a}-, α_{2b}- и α_{2c}-). α_2-рецепторы располагаются пресинаптически или даже вне нервной ткани. α_2-рецепторы обнаружены в периферической нервной системе, в ЦНС и во многих других органах, включая тромбоциты, печень, поджелудочную железу, почки и глаза, где выполняют специфические физиологические функции.[33] Позже преобладающие в спинном мозге α_2-рецепторы были идентифицированы как принадлежащие к α_{2a}-субтипу.[31,34] Похоже, что геномы млекопитающих содержат по два набора по меньшей мере трех уникальных генов, кодирующих α-адренорецепторы. Гены, кодирующие α_2-рецепторы, локализованы во 2, 4 и 10-й хромосомах. Подробная классификация рецепторов имеет не только теоретическое значение[35] – мутации, которые снижают α_{2c}-пресинаптическую функцию и усиливают связывание с β_1-рецепторами, обусловливают адренергическую гиперактивность и предрасполагают к ЗСН.[36]

Исследование аминокислотной последовательности показывает, что α-рецепторы – члены суперсемейства генов, кодирующих белки с семью трансмембранными сегментами, которое для трансдукции сигнала использует G-белок. Ядро из 175 аминокислот включает семь трансмембранных сегментов и довольно консервативно у разных членов семейства. Изобилие субтипов рецепторов пока не полностью объяснено, но отмечается, что различные механизмы передачи сигнала обеспечивают более точное управление и имеют физиологическое значение. Возможно, важен тот факт, что существуют значительная вариабельность субтипов α-адренорецепторов среди разных биологических видов.[37]

Рецепторы могут быть как пресинаптическими, так и постсинаптическими. Пресинаптические рецепторы могут действовать в качестве гетеро- и ауторецепторов. Ауторецептор – пресинаптический рецептор, который реагирует с нейротрансмиттером, высвобождаемым из своего же нервного окончания для обеспечения обратной связи. Гетерорецептор – пресинаптический рецептор, который отвечает на вещества, отличные от нейротрансмиттера, выделяющегося из данного специфического нервного окончания. Такая схема регуляции присутствует по всей нервной системе, но особенно важна в симпатической ее части.[38]

Хотя выявлено несколько пресинаптических рецепторов, α_2-рецепторы могут иметь наибольшее клиническое значение. Пресинаптические α_2-рецепторы регулируют высвобождение норадреналина и АТФ посредством отрицательной обратной связи.[39] Активация пресинаптических α_2-рецепторов норадреналином ингибирует последующее высвобождение норадреналина в ответ на стимуляцию нерва. Аналогичный ингибирующий ответ отмечается при взаимодействии ацетилхолина с пресинаптическими холинергическими рецепторами. Лигандный анализ показывает высокую плотность α_2-рецепторов в головном мозге человека, в частности, в коре и продолговатом мозге.[40] Таким распределением можно объяснить брадикардию и гипотензию, возникающие в ответ на α_2-агонисты.

β-адренорецепторы

Как и α-рецептор, β-рецептор – один из представителей суперсемейства белков, которые имеют семь спиралей, пронизывающих клеточную мембрану. Эти трансмембранные домены обозначаются, как M_1-M_7; антагонисты имеют специфические участки связывания, тогда как агонисты более диффузно прикрепляются к гидрофобным доменам, охватывающим мембрану (Рис. 12-11). Внеклеточная часть рецептора заканчивается аминогруппой. Карбоксильная группа занимает внутриклеточный конец молекулы, где происходит фосфорилирование. На цитоплазматических доменах осуществляется взаимодействие с G-белком и киназами, включая β-адренергическую рецепторную киназу. β-рецептор имеет функциональное и структурное сходство с мускариновым, но не никотиновым рецептором – прежде всего в трансмембранной части.

β-рецепторы прежде делили на β_1-, β_2- и β_3-субтипы, все они повышают циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) с помощью аденилатциклазы и при посредничестве G-белка.[41] Хотя традиционно считалось, что распространение β_1-рецепторов ограничено сердечной тканью, а β_2-рецепторов – гладкими мышцами сосудов и бронхов, мы теперь знаем, что популяция β_2-рецепторов в сердечной ткани человека существенна и составляет 15% от всех β-рецепторов в желудочках и от 30 до 40% – в предсердиях.[42] β_2-рецепторы могут помочь компенсировать заболевание, поддерживая ответ на катехоламины в ситуации, когда β_1-рецепторы подавлены хронической стимуляцией катехоламинами и при ЗСН.[43] Популяция β_2-рецепторов почти неизменна даже в терминальной стадии застойной кардиомиопатии.[44] В дополнение к положительному инотропному эффекту β_2-рецепторы в предсердиях человека участвуют в регуляции частоты сердечных сокращений. Считается, что генерация цАМФ в сердце человека опосредована главным образом β_2-рецепторами, хотя это может быть артефактом, относящимся к лабильности β_1-рецепторов.[44] Наличие β_3-рецепторов в жировых клетках представляет интерес для лечения ожирения. Полиморфизм этого субтипа β-рецепторов ассоциируется с ожирением и несет потенциальный риск развития сахарного диабета.[45-47] Точечные мутации в генах, кодирующих β_2-рецепторы, коррелируют со снижением возможности подавления β-рецепторов и ночной астмой.[48,49]

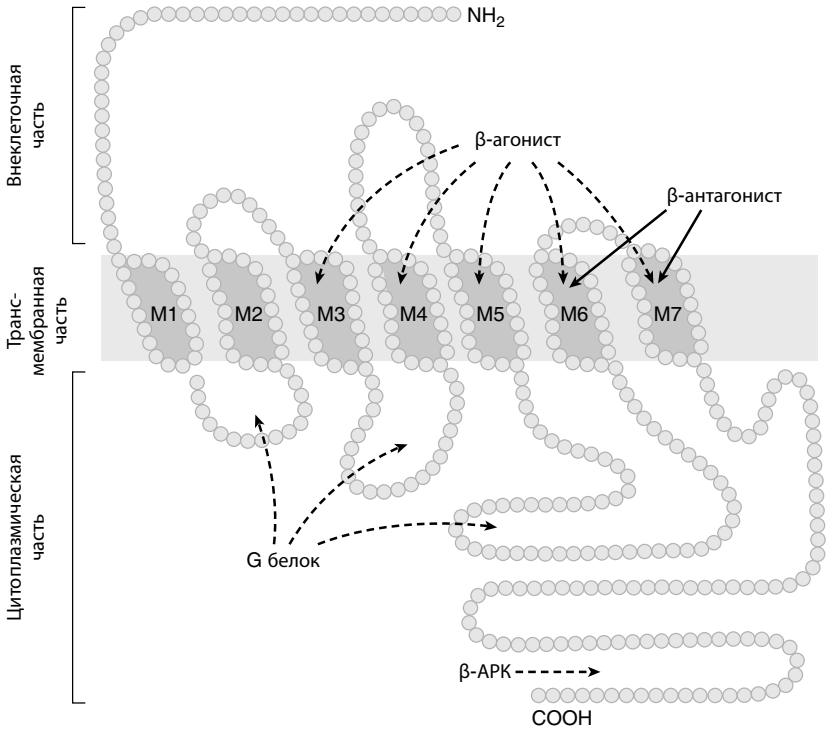


Рис. 12-11 Молекулярная структура β-адренергического рецептора. Обратите внимание на три части домена. Трансмембранные домены работают как лиганд-связывающий карман. Цитоплазматические домены могут взаимодействовать с G-белком и киназами, такими как β-адренорецепторная киназа (β-ARK). Последняя способна фосфорилировать и десенситизировать рецептор. *(Из Opie L: Receptors and signal transduction. In Opie LH [ed]: The Heart: Physiology and Metabolism. New York, Raven Press, 1991.)*

Дофаминовые рецепторы

Дофамин – промежуточный продукт в биосинтезе норадреналина, и, кроме того, экзогенный дофамин оказывает α- или β-адренергические эффекты (в зависимости от вводимой дозы). Более того, Goldberg и Raifer[50] продемонстрировали физиологически различные дофаминовые рецепторы: 1-го (DA_1) и 2-го (DA_2) типов – наиболее важные из пяти клонированных дофаминовых рецепторов (Рис. 12-12). DA_1-рецепторы – постсинаптические, они действуют на гладкие мышцы почечных, мезентеральных, селезеночных и коронарных сосудов, приводя к вазодилятации через стимуляцию аденилатциклазы и увеличение продукции цАМФ. Сосудорасширяющее действие имеет тенденцию наиболее сильно проявляться в почечных артериях. Именно из-за этого его свойства, и в частности, из-за перераспределения кровотока к почкам, дофамин чаще всего и используется. Дополнительные почечные DA_1- рецепторы, расположенные в канальцах, модулируют натрийурез посредством натрий-калиевой АТФазного насоса и натрий-водородного обменника.[50-53] DA_2 – пресинаптические рецепторы; они могут ингибировать высвобождение норадреналина и, возможно, ацетилхолина.

Существуют также центральные DA_2-рецепторы, которые могут опосредовать тошноту и рвоту, чем можно объяснить представление о том, что противорвотная активность дроперидола связана с его DA_2-активностью.

ГТФ-связывающие регуляторные белки (G-белки)

После стимуляции адренергических рецепторов внеклеточный сигнал преобразуется во внутриклеточный вследствие процесса, известного как трансдукция сигнала, при котором α_1- и β-рецепторы присоединяются к G-белкам. Активированные G-белки могут модулировать синтез или доступность внутриклеточных вторичных посредников (Рис. 12-13). Активированный вторичный посредник диффундирует сквозь цитоплазму и стимулирует фермен-

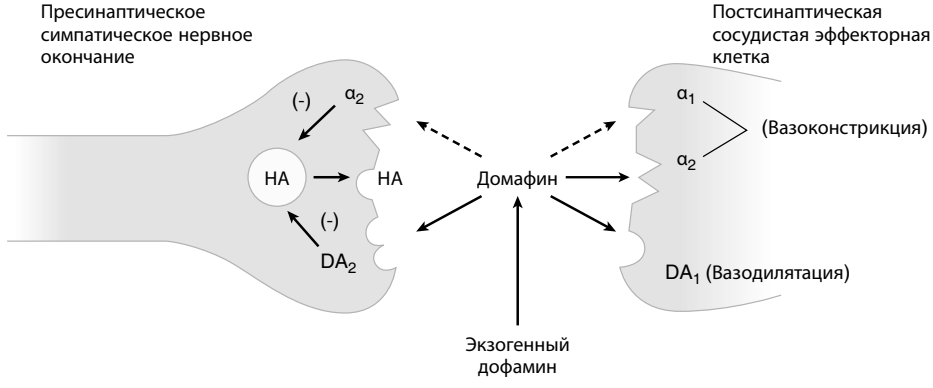


Рис. 12-12 Локализация дофаминовых рецепторов 1-го типа (DA1), α1- и α2-адренорецепторов на постганглионарных эффекторных клетках сосудов и DA2-рецепторов и α2-адренорецепторов на пресинаптическом симпатическом нервном окончании. При введении дофамина активация DA1–рецепторов приводит к вазодилятации, тогда как активация DA2-рецепторов подавляет (-) высвобождение норадреналина (НА) из хранящих его гранул. Бóльшая доза дофамина активирует α1- и α2-адренорецепторы на постсинаптических эффекторных клетках, что вызывает вазоконстрикцию, и α2-адренорецепторы на пресинаптическом симпатическом нервном окончании, что тормозит высвобождение НА. НА – выделенный пресинаптическим симпатическим нервным окончанием, также действует на α1- и α2-адренорецепторы. *(Из Goldberg LI, Rajfer SI: Dopamine receptors: Applications in clinical cardiology. Circulation 72:245, 1985.)*

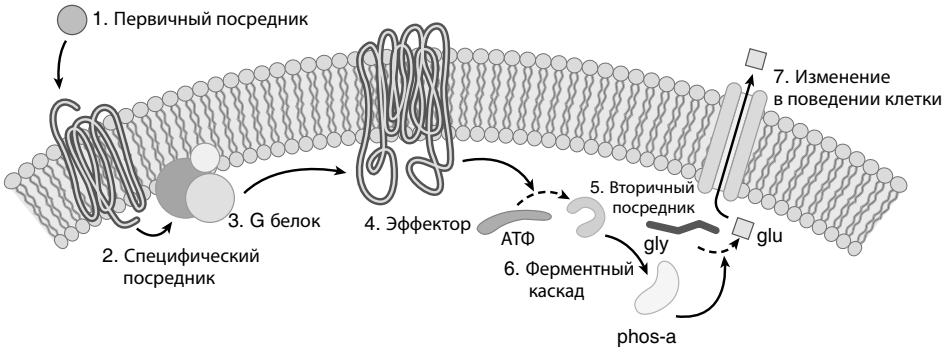


Рис. 12-13 Стимулируемый адреналином гликогенолиз в гепатоците демонстрирует роль G-белков в функционировании клетки. Первичный посредник (адреналин) связывается со специфическим рецептором и стимулирует G-белок (в данном случае – Gs), который активирует аденилатциклазу эффекторной клетки. Этот фермент превращает аденозинтрифосфат (АТФ) в циклический аденозинмонофосфат, вторичный посредник, который запускает каскад ферментативных реакций, стимулирующих фермент фофорилазу (phos-a), чтобы превратить гликогена в глюкозу: последняя клеткой экскретируется. *(Из Linder ME, Gilman AG: G Proteins. Sci Am 267:56, 1992.)*

тативный каскад. Последовательность «первичный посредник → рецептор → G-белок → эффектор → вторичный посредник → ферментативный каскад» обнаружена в большом разнообразии клеток; специфические участники, выполняющие отдельные роли, варьируют от клетки к клетке.[54] G-белки, расположенные на внутренней поверхности клеточной мембраны, могут также непосредственно изменять активность трансмембранных ионных каналов.

G-белки – гетеротримерные соединения, состоящие из трех субъединиц – α, β и γ. Субъединицы β- и γ- образуют стабильный комплекс, α–субъединица соединяется с ними обратимо. Субъединицы β- и γ- незначительно варьируют по структуре. В противоположность этому, идентифицировано 20 различных α-субъединиц. Структура присоединяемой α-субъединицы определяет функцию G-белка. Выявлены четыре класса α-субъединиц: α_s,α_i, α_q, α_{12}. Соответствующие G-белковые комплексы, образующиеся, когда эти α-субъединицы связываются с βγ-структурой, называются G_s, G_i, G_q и G_o.[55]

Каждый класс адренергических рецепторов соединяется со «своим» большим подсемейством G-белков, которые связаны со «своими» эффекторами. Основные субтипы α_1-, α_2- и β-рецепторов связаны с G_q, G_i, и G_s, соответственно, которые приводят к активации фосфолипазы С (α_1), ингибированию (α_2) или стимуляции (β) аденилилциклазы (см. Рис. 12-10). В состоянии покоя G-белок связан с гуанозиндифосфатом (ГДФ) и не контактирует с рецептором. Когда рецептор активирован первичным посредником, он стимулирует G-белок к высвобождению ГДФ и связыванию гуанозинтрифосфата (ГТФ) с его α-субъединицей, тем самым активируя себя самого. Связанный ГТФ сигнализирует G-белку разделиться на две части, состоящие из α-ГТФ-структуры и βγ-субъединицы. Высвобожденная α-субъединица связывается с эффектором, активирует его, затем преобразует соединенный с ней ГТФ в ГДФ, тем самым возвращаясь в состояние покоя. α-субъединица соединяется с βγ-единицей, и восстановленный G-белок снова находится в режиме ожидания на внутренней мембране.

Стимуляция β-рецептора G-белком усиливает активность аденилатциклазы и образование цАМФ. Кратчайший контакт β-адренорецепторов плазматической мембраны с адреналином или норадреналином приводит к значительному увеличению (до 400 раз относительно фонового уровня за несколько минут) внутриклеточной концентрации цАМФ. Усиленный синтез цАМФ активирует протеинкиназы, которые фосфорилируют белки-мишени, чтобы вызывать различные клеточные реакции, которые завершают путь от рецептора до эффекта. Стимуляция α_2-рецепторов приводит к ингибированию аденилатциклазы белком G_i. Относительное увеличение содержания G-белков усиливает рецепторный агонизм на этапе трансдукции сигнала. Число молекул G-белка значительно превышает число β-адренорецепторов и молекул аденилатциклазы. Концентрация рецепторов и, в конечном счете, активность аденилатциклазы ограничивают ответ на катехоламины, что, возможно, объясняет эффективность ингибиторов фосфодиэстеразы.[56,57]

Клетки миокарда отвечают на стимуляцию рецепторов по-разному, в зависимости от типа первичного посредника. Оба противоположных эффекта – торможение и стимуляция сократимости – производятся сочетанием «рецептор → G-белок → эффектор → ферментный каскад». Однако типы химических веществ в этой последовательности различаются.[58] Норадреналин заставляет клетки миокарда сокращаться с большей силой, когда α-субъединица стимулирующего белка (G_s) активирует аденилатциклазу. α-субъединицы этого белка заставляют калиевые каналы открыться и позволить иону калия выйти из клетки. Сила сокращения уменьшается, когда ацетилхолин выступает в качестве первичного посредника и стимулирует свой рецептор, чтобы активировать ингибирующий белок G_i или G_o. Клинически важные изменения частоты сердечных сокращений «с секунды на секунду» могут быть объяснены одновременной активацией G_s и G_o. Ток, вызванный G_o, больше, чем ток, вызванный G_s, что объясняет клиническое наблюдение, согласно которому вагусное торможение частоты сердечных сокращений преобладает в присутствии симпатической стимуляции, как это может случиться у пациентов, получивших избыточную премедикацию.[58]

Сенситизация и десенситизация

β-адренорецепторы не постоянны, они существенно изменяются в процессе динамического ответа на количество норадреналина, присутствующее в синаптической щели или плазме. Для β-адренорецепторов это быстрый ответ; за 30 *мин* после денервации или адреноблокады количество рецепторов увеличивается. Такая сенситизация может объяснить, почему внезапное прекращение приема β-адреноблокаторов вызывает рикошетную тахикардию и увеличивает частоту ИМ и ишемии. Многие хронические феномены, такие как варикозное расширение вен[59] или старение, могут системно снизить число адренергических рецепторов или адренергическую реактивность.

Клинически и на клеточном уровне ответы на многие гормоны и нейротрансмиттеры быстро ослабевают, несмо-

тря на постоянное воздействие адренергических агонистов.[60] Это явление, называемое десенситизацией, было особенно хорошо изучено при стимуляции цАМФ β-адренорецепторами плазматической мембраны. Механизмы, постулированные для десенситизации, включают разобщение (например, фосфорилирование), секвестрацию и подавление (downregulation). Молекулярные механизмы, лежащие в основе быстрой десенситизации β-адренорецепторов, по-видимому, не требуют интернализации рецепторов, а скорее приводят к изменению в работе самих рецепторов, которое разобщает рецепторы и стимулирующий G_s-белок. Индуцированная агонистом десенситизация включает в себя фосфорилирование рецепторов, соединенных с G-белком, двумя классами серин-треонинкиназ. Один из этих классов инициирует рецептор-специфическую, или гомологичную десенситизацию. Другой действует через киназы, зависимые от вторичных посредников, и опосредует общую клеточную гипореактивность, называемую гетерологичной десенситизацией. В конечном счете ингибирующий белок аррестин связывается с фосфорилированным рецептором и вызывает десенситизацию, блокируя трансдукцию сигнала. Поскольку ферментативное фосфорилирование происходит только в активированном состоянии, преходящая β-блокада используется в случаях рецепторной десенситизации, таких как ЗСН или сердечно-легочный шунт, для достижения «каникул для рецепторов».[61] Регенерация функционального β-адренорецептора зависит от секвестрации рецептора, с дефосфорилированием и предполагаемым рециклингом. Есть некоторые свидетельства того, что аррестины вносят вклад в десенситизацию, разобщая трансдукцию сигнала и участвуя в процессе интернализации рецептора.[62,63] Популяция рецепторов может быстро меняться с такой секвестрацией, которая не требует белкового синтеза.

Подавление можно отличить от этих быстрых механизмов по тому, что оно проявляется после нескольких часов воздействия агониста (как при хроническом стрессе или ЗСН) и рецепторы разрушаются. До возвращения к исходному состоянию должны быть синтезированы новые рецепторы.

Хроническая ЗСН – одно из наиболее важных и хорошо изученных патофизиологических состояний, в которых проявляется толерантность или подавление. Первоначально было обнаружено, что плотность сердечных β-рецепторов заметно уменьшается у больных с терминальной сердечной недостаточностью в ответ на повышенный уровень катехоламинов в плазме. Это открытие объяснило, почему введение экзогенных β-агонистов было относительно неэффективно при данном синдроме. Определив, что в предсердии сосуществуют β_1- и β_2-рецепторы,[64] и используя радиолигандный анализ, Bristow с соавт. подтвердили, что ЗСН снижает в желудочках плотность β_1-рецепторов без изменения плотности β_2-рецепторов. Таким образом, β_2-агонизму приписывается 60% общего инотропного эффекта, вызываемого изопротеренолом при сердечной недостаточности по сравнению с 40% в здоровом сердце.[65]

Активность щитовидной железы влияет на плотность рецепторов: гипертиреоз ее повышает, гипотиреоз – снижает. Клинически блокада β-рецепторов важна в экстренном лечении гипертиреоза. Есть некоторые доказательства того, что кортикостероиды уменьшают плотность рецепторов. Поэтому реакция организма на хорошо известные симпатические агонисты может существенно разниться в зависимости от патологического состояния и условий окружающей среды. Однако структурное сходство гормонов щитовидной железы и тирозина предполагает, что некоторую роль могут играть и ложные трансмиттеры (см. Гл. 75).[66]

Холинергическая фармакология

Синтез ацетилхолина

Многие из наших предположений о холинергической фармакологии списаны с нашего понимания холинорецепторов нервно-мышечного соединения. Биохимия холинергического синтеза и метаболизма подробно изложены в Гл. 14.

Холинорецепторы

Традиционно холинергические рецепторы подразделяют на никотиновые и мускариновые. Мускариновые рецепторы присутствуют главным образом в периферических внутренних органах; никотиновые находятся в парасимпатических и симпатических ганглиях (нейрональные субтипы) и нейромышечных синапсах скелетных мышц (нейрональные и мышечные субтипы).

Хотя эти два структурно и функционально различных класса рецепторов показывают существенно различные реакции на ацетилхолин, химически они не проявляют специфичности. Однако специфические антагонисты выявляют различия между мускариновыми и никотиновыми рецепторами. В результате могут проявиться структурно-активностные отношения. Все холинергические агонисты, по-видимому, нуждаются в четвертичной аммониевой группе, так же как и в атоме, способном к формированию водородной связи благодаря неподеленной паре электронов. Расстояние между этими двумя участками может определить, будет ли агонизм никотиновым или мускариновым. У мускариновых агонистов это расстояние составляет около 4,4 Å, у никотиновых – 5,9 Å.

Нейрональные и мышечные субтипы никотиновых рецепторов на ганглиях и двигательных концевых пластинках, соответственно, различны. Недеполяризующие нейромышечные блокирующие агенты блокируют нейрональные никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, находящиеся в ганглиях и нервно-мышечном соединении (см. Гл. 29)[67], в то время как гексаметоний блокирует ганглионарные рецепторы.

Некоторые данные свидетельствуют о том, что ганглионарные никотиновые рецепторы гораздо более чувствительны к анестетикам, чем рецепторы в нервно-мышечном соединении, однако клиническая значимость этого неясна.[68]

Никотиновые рецепторы в ганглиях и на двигательной концевой пластинке подробно обсуждаются в Гл. 14. Вкратце, они представляют собой пентамерные мембранные белки, которые образуют неселективные катионные каналы. Существует две α-субъединицы (каждая по 40 *кД*) и по одной β-, ε- и δ-субъединице. Эти пять субъединиц окружают каждый ионный канал, через который натрий или кальций входит в клетку, а калий – выходит. Каждый ион имеет свой отдельный канал. Чтобы канал открылся, ацетилхолин должен занять рецепторный участок на каждой из двух α-субъединиц рецептора.

В отличие от никотиновых рецепторов на воротах ионных каналов, мускариновые рецепторы принадлежат к суперсемейству рецепторов, сопряженных с G-белком. Мускариновые рецепторы поэтому имеют большую гомо-

логию к α- и β-адренорецепторам, чем к никотиновым рецепторам. Как и все прочие члены семейства рецепторов с семью спиралями (т.е. α_2, β_1, β_2, серотониновые, родопсиновые и опсиновые), мускариновые рецепторы используют G-белки для трансдукции сигнала. Существует пять мускариновых рецепторов (от M_1 до M_5), с основным структурным отличием, заключающимся в большой цитоплазматической петле между пятым и шестым трансмембранными доменами. Хотя молекулярные исследования описывают пять форм, четыре из которых определены фармакологически (M_1, M_2, M_3 и M_4), селективные мускариновые препараты не созданы. M_2-холинергические постсинаптические рецепторы преобладают во внутренних органах. M_2- и M_3-рецепторы обнаружены в гладких мышцах дыхательных путей многих биологических видов. Исследования *in vitro* показали, что M_3-рецептор опосредует сократительный и секреторный ответы. Однако избыток M_2-рецепторов может объяснить относительную неэффективность β-адренергических агонистов в купировании холинергической бронхоконстрикции.[69]

Мускариновые рецепторы имеют различные механизмы трансдукции сигнала. Нечетные рецепторы (т.е. M_1, M_3 и M_5) работают преимущественно через гидролиз полифосфоинозитида, тогда как четные рецепторы – через регуляцию аденилатциклазы.[70]

Когда активируются M_3-мускариновые рецепторы, G_q активирует фосфолипазу С, которая катализирует гидролиз фосфатидилинозитолдифосфата до диацилглицерина и инозитолтрифосфата. Рецепторы мускариновой группы связаны с системами вторичных посредников, таких как циклические нуклеотиды или фосфоинозитиды. Они соединены с ионными каналами. В других случаях триггером для клеточного ответа является входящий ток катиона. В некоторых случаях, однако, входящий ток ионов кальция действует как посредник, который взаимодействует с другими ионными каналами и открывает их. В дополнение к воздействию на ионные каналы кальций-посредник может стимулировать различные внутриклеточные белки, изменяя клеточную активность. В предсердиях активация мускариновых рецепторов приводит к исходящему току калия и гиперполяризации клеточной мембраны. Эта гиперполяризация замедляет проводимость и замедляет или останавливает предсердные водители ритма. В железах входящий ток кальция или натрия, или обоих, активирует внутриклеточные процессы и заставляет клетки секретировать. Аналогичным образом приток этих ионов в клетки гладких мышц заставляет их сокращаться.

Мускариновые рецепторы обнаружены на центральных и периферических нейронах; один и тот же нейрон может иметь мускариновые рецепторы как с возбуждающими, так и тормозными эффектами. Пресинаптические ауторецепторы в парасимпатической нервной системе не так хорошо изучены, как в симпатической. Пресинаптические мускариновые рецепторы могут подавлять высвобождение ацетилхолина из парасимпатических постганглионарных нейронов; пресинаптические никотиновые рецепторы могут увеличивать его выброс.

Ввиду сложного сопряжения реакция мускариновой системы протекает медленно; от момента приложения ацетилхолина до эффекта проходит несколько секунд или минут. Подобным же образом эффект продолжается намного дольше, чем присутствие агониста. Хотя трансмиттер разрушается быстро, цепочка событий, которую он инициирует, обусловливает клеточный ответ продолжительностью в несколько минут. Мускариновые рецепторы десенситизируются через агонист-зависимое фосфорилирование по механизму, подобному тому, что описан ранее для β-адренорецепторов.

Неадренергическая, нехолинергическая нейротрансмиссия в автономной нервной системе

НАНХ-компоненты, такие как моноамины, пурины, аминокислоты и полипептиды, являются частью АНС. Другие кандидаты в трансмиттеры, обнаруженные в периваскулярных нервах гистохимическими и иммуногистохимическими методами, включают АТФ, аденозин, VIP, субстанцию Р, 5-гидрокситриптамин (серотонин, 5-НТ), нейропептид Y (NPY) и кальцитонин-ген родственный пептид (CGRP). Иммунноцитохимическое исследование показывает, что в одном и том же нерве может находиться более одного трансмиттера или предполагаемого трансмиттера (колокализация). Наиболее распространенные

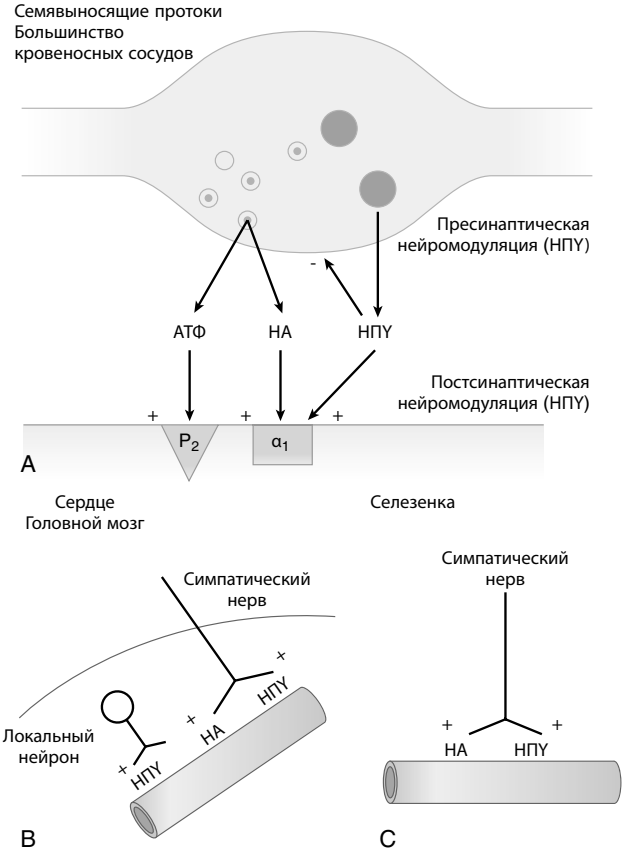


Рис. 12-14 Схематическое изображение различных взаимодействий, происходящих между нейропептидом Y (NPY), аденозинтрифосфатом (АТФ) и норадреналином (НА), выделенных из единичного нервного окончания. **A,** Схема, показывающая, как эти взаимодействия реализуются в выносящем сосуде почечного клубочка и многих кровеносных сосудах, где НА и АТФ, возможно, выделенные из небольших гранулированных везикул, действуют синергически, вызывая сокращение (+) гладкомышечных клеток через α1-адренорецепторы and P2- пуринорецепторы, соответственно. **B** и **C,** Симпатическая нейротрансмиссия в сердце, головном мозге (**B**) и селезенке (**C**). *(Из Lincoln J, Burnstock G: Neural-endothelial interactions in control of local blood flow. In Warren J [ed]: The Endothelium: An Introduction to Current Research. New York, Wiley–Liss, 1990, p 21.)*

комбинации трансмиттеров в периваскулярных нервах – это норадреналин, АТФ и NPY в симпатических нервах (Рис. 12-14), ацетилхолин и VIP – в парасимпатических (Рис. 12-15) и субстанция Р, CGRP и АТФ в чувствительно-двигательных нервах. Многие из этих предполагаемых трансмиттеров действуют через котрансмиссию, т.е. синтез, хранение и высвобождение нервом более чем одного трансмиттера. Первоначально многообразие трансмиттеров, выделяемых в различных комбинациях, вызывало недоумение, но картина постепенно складывается и ситуация проясняется. Автономные нервы демонстрируют химическое кодирование – отдельные нейроны, обеспечивающие конкретную физиологическую функцию, содержат различные комбинации трансмиттерных веществ.[71]

Концепции котрансмиссии и нейромодуляции стали общепринятыми механизмами в понимании автономной нервной регуляции. Чтобы установить, что трансмиттеры, присутствующие в одном и том же нерве, действуют как котрансмиттеры, необходимо показать, что по высвобождении каждое вещество для получения ответа действует постсинаптически на свой собственный специфический рецептор.

Для многих периваскулярных симпатических нервов есть данные, что норадреналин и АТФ действуют как котрансмиттеры и высвобождаются одним и тем же нервом, но действуют на α_1-адренорецепторы и P_2-пуриноцепторы, соответственно, приводя к сужению сосудов (см. Рис. 12-14).[72,73] Когда-то считалось, что АТФ выступает исключительно как электрический буфер для заряженного норадреналина, теперь же полагают, что он опосредует констрикцию через P_2-рецепторы с помощью потенциал-зависимых кальциевых каналов.[74] Быстрый компонент сокращения, вероятно, опосредуется этими пуриноцепторами, тогда как норадреналин поддерживает сокращение мышц, воздействуя на α_1-адренорецепторы через рецептор-управляемые кальциевые каналы. АТФ хранится в пузырьках в утолщениях нервных окончаний. Он высвобождается в синаптическую щель экзоцитозом и затем связывается с пуринергическими постсинаптическими рецепторами. Затем АТФ разрушается до аденозина связанными с мембранной АТФазами и 5`-нуклеотидазами. Аденозин забирается пресинаптическим нейроном, где АТФ ресинтезируется и заключается в везикулы для последующего высвобождения.[75]

Пуринергические рецепторы подразделяются на P_1 и P_2. P_1-рецепторы связывают аденозин, в то время как P_2 связывают АТФ. Идентифицировано четыре субтипа P_1-рецепторов (A_1, A_{2A}, A_{2B} и A_3). Все P_1-рецепторы сопряжены с мембраной G-белков. Существует два подкласса P_2-рецепторов (P2X и P2Y). P2X-рецепторы связывают АТФ и открывают лиганд-зависимые ионные каналы. В противоположность этому, P2Y-рецепторы сопряжены с G-белками и связанными с ними системами вторичных посредников. Обнаружено семь P2X субтипов ($P2X_{1\text{-}7}$) и восемь P2Y субтипов ($P2Y_{1,\ 2,\ 4,\ 6,\ 11,\ 12,\ 13,\ 14}$). Некоторые P2Y-рецепторы активируются более аденозиндифосфатом, чем АТФ, и некоторые из них могут быть активированы пиримидиновыми нуклеозидами (уридинтрифосфатом), а также пуринергическими агонистами.

АТФ, выделяемый нервными окончаниями в условиях гипертензии, приводит к заметному снижению артериального давления. АТФ, связанный с $MgCl_2$, – мощный легочный вазодилятатор, используемый для лечения пациентов с легочной гипертензией, вторичной по отношению к врожденной болезни сердца. Кроме того, он

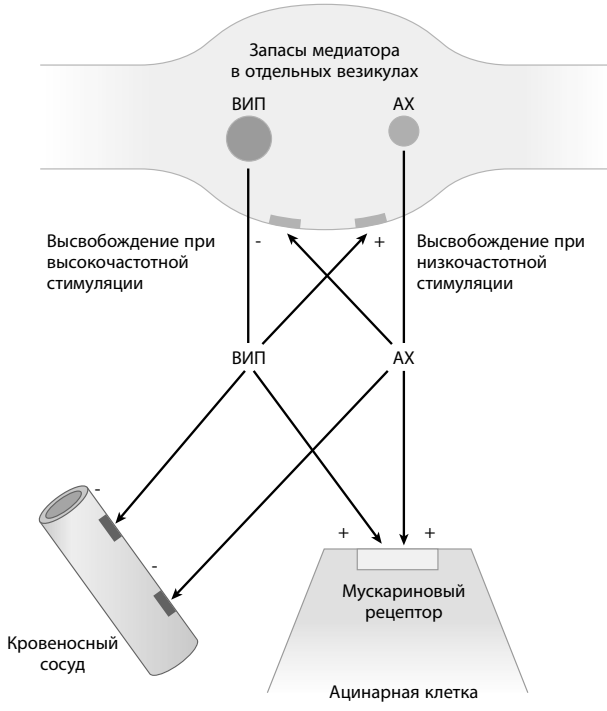


Рис. 12-15 Классический нейромедиатор ацетилхолин (АХ) сосуществует с вазоактивным интестинальным полипептидом (VIP) в парасимпатических нервах, иннервирующих слюнную железу кошки. АХ и VIP хранятся в разных везикулах; они могут быть высвобождены раздельно при разных частотах стимуляции, чтобы воздействовать на ацинарные клетки и кровеносные сосуды железы. Согласованность достигается избирательным высвобождением АХ при низкочастотных импульсах и VIP – при высокочастотных. Обозначены пресинаптическая и постсинаптическая модуляции. *(Из Burnstock G: Local mechanisms of blood flow control by perivascular nerves and endothelium. J Hypertens Suppl 8:S95, 1990.)*

используется для лечения постишемического поражения почек. Пуринергическая котрансмиссия обнаружена также в желудочно-кишечном тракте, где стимуляция рецепторов к АТФ (и NO) тормозит перистальтику.

Нейромодуляторы изменяют процесс нейротрансмиссии. Они могут быть циркулирующими нейрогормонами, местными агентами или нейротрансмиттерами, выделяемыми из этого же нерва или из других поблизости. Нейромодуляция может осуществляться пресинаптически путем уменьшения или увеличения количества трансмиттера, выделяемого при передаче сигнала, или постсинаптически путем изменения степени или длительности эффекта нейротрансмиттера. Во всех известных примерах, в которых происходит пресинаптическая и постсинаптическая нейромодуляция, эти вещества действуют совместно для ослабления или усиления эффективной передачи сигнала. Рациональность подобных эффектов может отражать вариабельную геометрию автономных нейроэффекторных синапсов.[76,77] В отличие от нейромышечного соединения, автономный нейроэффекторный синапс существует в динамическом состоянии и проявляет незначительную постсинаптическую специализацию. Биогенным аминам часто приходится преодолевать большие расстояния. Учитывая короткий период полураспада этих веществ, нейромодуляция обеспечивает биологический механизм усиления и продления их действия.[78]

NPY также располагается вместе с норадреналином и АТФ. Тем не менее, в некоторых сосудах NPY не оказы-

Табл. 12-8 Быстрые и медленные ответы постганглионарных нейронов симпатических ганглиев

Потенциал	Продолжительность	Медиатор	Рецептор
Быстрый ВПСП	30 *мс*	Ацетилхолин	Никотиновый холинергический
Медленный ТПСП	2 *с*	Дофамин	D_2
Медленный ВПСП	30 *с*	Ацетилхолин	M_1-холинергический
Поздний медленный ВПСП	4 *мин*	Гонадолиберин	Гонадолиберин-рецептор

Адаптировано из: Ganong W: The autonomic nervous system. In Ganong W (ed): Review of Medical Physiology, 15th ed. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1991, p 210.
D_2 – рецептор, ингибирующий аденилатциклазу через ингибирующий G-белок; ВПСП – возбуждающий постсинаптический потенциал; ТПСП – тормозный постсинаптический потенциал

вает или почти не оказывает прямого действия; вместо этого он действует как пресинаптический нейромодулятор, подавляя высвобождение норадреналина из нервов, или как постсинаптический нейромодулятор, усиливая действие норадреналина (см. Рис. 12-14A).[79,80] В других сосудах, особенно в селезенке, скелетных мышцах, церебральной и коронарной сосудистой сети, NPY обладает прямым сосудосуживающим действием. В сердце и головном мозге местные внутренние (несимпатические) нейроны используют NPY в качестве основного трансмиттера (см. Рис. 12-14B). В селезенке NPY, по-видимому, действует как подлинный котрансмиттер совместно с норадреналином в периваскулярных симпатических нервах (см. Рис. 12-14C).[81] Частота стимуляции определяет, которые пузырьки будут мобилизованы для высвобождения трансмиттера.

Классический трансмиттер, такой как ацетилхолин, сосуществует с VIP в парасимпатических нервах многих органов, но в данном случае два трансмиттера хранятся в раздельных пузырьках. Они могут быть высвобождены отдельно при разных частотах стимуляции, в зависимости от того, где они локализованы.[82,83] Например, в слюнной железе они могут действовать независимо на ацинарные клетки и кровеносные сосуды железы (см. Рис. 12-15).[73] Кооперация достигается за счет селективного выделения ацетилхолина на низких частотах стимуляции и VIP – на высоких. Также были описаны элементы пресинаптической и постсинаптической модуляции. Становится все более очевидным, что при многих биологических состояниях, включая беременность[84], гипертензию и старение, взаимоотношения между котрансмиттерами могут быть важным фактором, определяющим компенсаторный ответ, что позволяет более точно управлять важной физиологической функцией. Кроме того, большое количество различных рецепторов может дать цели для потенциальных фармакологических вмешательств.

Фармакология ганглиев

Ганглии выполняют гораздо более сложные функции, являясь более чем просто связующим звеном между нервным отростком одной клетки и телом следующего нейрона. Интегративная и проводящая функции вносят вклад в более тонкое реагирование и организацию АНС. Электрофизиология ганглионарной стимуляции сложна: есть по меньшей мере четыре разных типа ответов на электрическую стимуляцию (Табл. 12-8).[85]

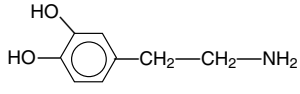
Центральное событие в ганглии – возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП), когда ацетилхолин взаимодействует с нейронального типа никотиновым рецептором, чтобы деполяризовать постсинаптическую мембрану. Деполяризация возникает в результате главным образом входящего тока ионов натрия по каналам, зависимым от никотиновых рецепторов, которые чувствительны к недеполяризующим N-холиноблокаторам, таким как гексаметоний. Другие изменения электрического потенциала связаны со вторичными или вспомогательными путями, которые усиливают или подавляют; эти пути не чувствительны к классическим никотиновым антагонистам.

Вторичные пути обозначаются следующими изменениями в потенциале, вызванном электрической стимуляцией ганглия: (1) медленный ВПСП, (2) поздний медленный ВПСП и (3) тормозный постсинаптический потенциал (ТПСП).

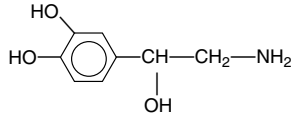
Автономные ганглии могут стимулироваться двумя группами препаратов – никотиновыми и мускариновыми агонистами. Никотиновые агонисты вызывают быстрое развитие возбуждающих эффектов, имитируют начальный ВПСП и блокируются классическими недеполяризующими ганглиоблокаторами. Мускариновые агонисты вызывают задержку возбуждающих эффектов и блокируются атропином.

Блокада ганглионарной передачи возникает в первую очередь в результате воздействия на никотиновые рецепторы, которое прекращает или тормозит передачу. Две группы ганглионарных препаратов блокируют передачу. Первая группа классически представлена никотином и сначала стимулирует рецептор, но потом блокирует его. Это действие аналогично действию стойкой деполяриза-

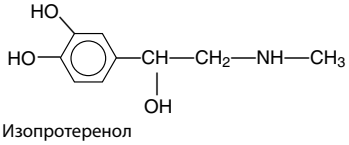
Дофамин



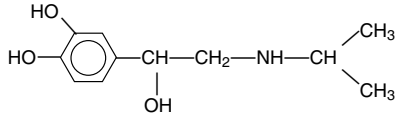
Норадреналин



Адреналин



Изопротеренол



Добутамин

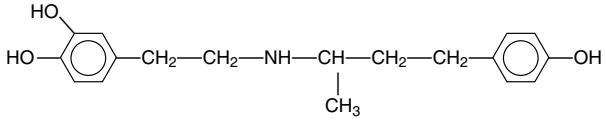


Рис. 12-16 Структура катехоламинов. Бензольное кольцо с двумя присоединенными гидроксильными группами формирует катехоловое ядро

ции. Вторая группа не вызывает начальной стимуляции или изменения в ганглионарных потенциалах. В эту группу входят препараты гексаметоний, триметафан и мекамиламин. Триметафан действует, конкурируя с ацетилхолином за холинергические рецепторные участки в ганглиях; гексаметоний блокирует канал, когда последний открыт. Любой из этих механизмов блокирует начальный ВПСП и ганглионарную передачу.

Мускариновые антагонисты или α-агонисты не способны полностью блокировать передачу, но они могут затормаживать нормальную модуляцию нервного импульса. β-адренергическая стимуляция облегчает никотиновую и мускариновую передачу, в то время как α-адренергическая стимуляция подавляет ее. 5-НТ в основном оказывает стимулирующий эффект, но в определенных областях может быть ингибитором. Дофамин может также быть ингибитором, стимулируя ТПСП. Мозговое вещество надпочечников – специализированный ганглионарный синапс, и, следовательно, подвергается тем же влияниям, что и автономные ганглии.

Лекарственные препараты и автономная нервная система

Структура и функции симпатической и парасимпатической систем обсуждались в предыдущих разделах. Фармакологическое воздействие на автономную функцию – основа терапии многих острых и хронических заболеваний. Сложная физиология АНС предоставляет множество точек для воздействия, включая усиление или торможение синтеза, хранение или рецептор-опосредованную активность. В следующих разделах мы обсудим представляющие интерес для анестезиологов специфичные для АНС препараты и механизмы, с помощью которых они работают.

Препараты, влияющие на адренергическую передачу

Эндогенные катехоламины

Эндогенные симпатические нейротрансмиттеры норадреналин, адреналин и дофамин – катехоламины, важный подкласс симпатомиметических препаратов (Рис. 12-16). Исходное соединение этой симпатомиметической группы – β-фенилэтиламин, структура которого включает бензольное кольцо и этиламиновую боковую цепь. Замещение гидроксильных групп в 3 и 4-м положениях бензольного кольца преобразует бензол в катехол (пирокатехин), и эти соединения известны как катехоламины. Хотя и синтетические, изопротеренол и добутамин также являются катехоламинами. Некатехоламиновые препараты могут также действовать как симпатомиметики и имеют сходную структуру.

Катехоламины по большей части метаболизируются при помощи COMT. Потеря обеих гидроксильных групп увеличивает пероральную эффективность и длительность действия, поскольку препарат более не метаболизируется COMT. Некатехоламины метаболизируются в первую очередь МАО. Некатехоламины, которые имеют замещенный α-углерод, имеют бóльшую продолжительность действия, поскольку не метаболизируются COMT или МАО.

Адреналин

Адреналин применяется внутривенно при угрожающих жизни состояниях, в том числе при остановке сердца, сосудистом коллапсе и анафилаксии, но он также широко используется местно – для ограничения распространения местных анестетиков или уменьшения кровопотери. Системные эффекты адреналина вариабельны и зависят от его концентраций в крови. Выбор дозировки и пути введения определяются показаниями к применению и его ургентностью.

Адреналин активирует все адренорецепторы: α_1, α_2, β_1, β_2 и β_3. Потенциальные терапевтические эффекты адреналина включают положительный инотропный и хронотропный, а также повышение проводимости в сердце (β_1); релаксацию гладких мышц сосудов и бронхиального дерева (β_2); вазоконстрикцию (α_1). При вазоконстрикции аортальное диастолическое давление повышается, тем самым способствуя улучшению коронарного кровотока во время остановки сердца, что может быть самым важным фактором, определяющим выживаемость.[86] Эндокринные и метаболические эффекты адреналина включают в себя повышенные уровни глюкозы, лактата и свободных жирных кислот.

Адреналин можно вводить внутривенно – болюсно или инфузией. Обычные болюсные дозы для поддержания давления начинаются с 2-8 *мкг* внутривенно; 0,02 *мг/кг* или примерно 1 *мг* вводят при сердечно-сосудистой недостаточности, асистолии, фибрилляции желудочков, электромеханическом разобщении или анафилактическом шоке[87] (см. также Гл. 97). Больший диапазон доз рекомендуется в этих критических ситуациях, чтобы поддержать миокардиальную и церебральную перфузию периферической вазоконстрикцией. Высокие дозы адреналина (0,1-0,2 *мг/кг*) были изучены в реанимации при остановке сердца, но это, по всей видимости, не улучшает выживаемости взрослых. В педиатрии исход асистолии и отсутствия пульса плачевен, текущие рекомендации заключаются в начальной дозе в 0,01 *мг/кг* с повторным введением каждые 3-5 *мин* в течение реанимационных попыток.[41,88] В необычных обстоятельствах можно повысить дозы,

Табл. 12-9 Дозозависимое действие инотропных и хронотропных препаратов

Препарат* (зарегистрированное фирменное название)	Рецепторы	Обычная скорость инфузии
Адреналин (адреналин)	β_2 $\beta_1 + \beta_2$ α_1	1-2 *мкг/мин* 2-10 *мкг/мин* ≥10 *мкг/мин*† (болюс: 2-10 *мкг*; 0,5-1,0 *мг*‡)
Норадреналин (левофед)	α_1, β_1, $>>\beta_2$	4-12 *мкг/мин*†
Дофамин (интропин)	Дофаминергические β α	0-3 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$ 3-10 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$ >10 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$†
Добутамин (добутрекс)	$\beta_1 \gg \beta_2$, α	2,5-10 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$†
Изопротеренол (изупрел)	$\beta_1 > \beta_2$	0,5-10 *мкг/мин*
Амринон (инокор)	Увеличивают циклический аденозинмонофосфата ингибированием фосфодиэстеразы	нагрузочная доза 0,75 *мг/кг* за 2-3 *мин*, инфузия – от 5 до 10 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$

*Все препараты имеют период полувыведения в несколько минут, кроме амринона (3,6 ч; 5,8 ч при застойной сердечной недостаточности)
†Значительно бóльшие дозы были использованы в клинической практике
‡При анафилаксии или остановке сердца
Данные из Hoffman BB, Lefkowitz RJ: Catecholamines and sympathetic drugs. In Goodman A, Rall T, Nies A, et al (eds): Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed. New York, Pergamon Press, 1990, p 187

и столь высокие дозы, как 0,2 *мг/кг* могут быть эффективны.[89] Пациенты чрезвычайно различны в их реакции на адреналин, и данные темпы инфузии не могут гарантировать ожидаемой концентрации в плазме крови у всех пациентов; в связи с этим «прессоры» должны тщательно титроваться, необходимо скорее ориентироваться на мониторинг почечной, церебральной и миокардиальной перфузии, чем следовать жесткой схеме дозирования (Табл. 12-9). Скорость от 1 до 2 *мкг/мин*, хотя и редко используется, должна преимущественно активировать β_2-рецепторы, приводя к расслаблению гладких мышц сосудов и бронхов. Скорость от 2 до 10 *мкг/мин* (от 25 до 120 *нг/кг/мин*) увеличивает частоту сердечных сокращений, сократимость и проводимость АВ-узла и сокращает рефрактерный период. Дозы свыше 10 *мкг/мин* (100 *нг/кг/мин*) приводят к значительной α-адренергической стимуляции и, как следствие, к генерализованной вазоконстрикции. Адреналин – мощный почечный вазоконстриктор, который действует непосредственно через стимуляцию α-рецепторов и опосредованно – стимулируя секрецию ренина. Хотя низкие дозы адреналина увеличивают частоту сердечных сокращений путем прямой β_1-адренергической стимуляции, при более высоких дозах наблюдается рефлекторная брадикардия из-за значительного повышения артериального давления – следствия периферической вазоконстрикции.

Рацемический адреналин (т.е. смесь левовращающего и правовращающего изомеров) сужает отечные слизистые оболочки и используется для лечения тяжелого крупа[90], а также постэкстубационного и травматического отека дыхательных путей. 2,25%-ный раствор адреналина (микронефрин или вапонефрин) разбавляют водой или физиологическим раствором в соотношении 1:8 и распыляют на слизистую через небулайзер. Лечение может применяться каждые 2 *ч*, с продолжительностью эффектов от 30 до 60 *мин*; пациент должен оставаться под наблюдением не менее 2 *ч*, потому что первоначальное улучшение может смениться рикошетным увеличением отека в течение 2 *ч* после введения. Хотя обычная клиническая практика – использование для этих целей рацемической формы адреналина, данные показывают, что L-адреналин в 15-30 раз мощнее, чем смесь[91], он настолько же эффективен и более дешев в лечении этих клинических осложнений.[92]

Бронхоспазм также может быть купирован подкожным введением адреналина в дозах 300 *мкг* каждые 20 *мин* (максимально – три введения). В дополнение к своему прямому бронхолитическому эффекту, адреналин может уменьшить антиген-индуцированный выброс эндогенных бронхоспастических веществ из тучных клеток, и он особенно полезен при анафилактических реакциях.[93] Относительные противопоказания включают пожилой возраст, значительную тахикардию, гипертензию и коронарную окклюзию. Подкожно введенный адреналин всасывается крайне медленно из-за интенсивного местного сужения сосудов, и эффект очень большой подкожной дозы (0,5-1,5 *мг*) примерно эквивалентен внутривенной инфузии 10-30 *мкг/мин*. Внутривенная инъекция адреналина в дозе, подходящей для подкожного введения, может привести к опасным для жизни желудочковым аритмиям, гипертензии и внутримозговому кровоизлиянию. Сус–Фрин – пролонгированная форма адреналина – может быть использован у детей путем подкожной инъекции, но никогда не следует вводить ее внутривенно.

Адреналин часто наносится местно на слизистые оболочки с целью уменьшить кровоточивость в месте операции. Его смешивают с местными анестетиками для инфильтрации тканей или для интратекального введения. α-опосредованная вазоконстрикция уменьшает кровоточивость в области и замедляет всасывание местного анестетика в сосуды, тем самым увеличивая продолжительность эффекта и уменьшая пиковую сывороточную концентрацию местного анестетика. Хотя клиницисты опасаются возможных системных эффектов таких инъекций из-за всасывания препарата в сосуды, повышение уровня адреналина в плазме относительно невелико и по существу ниже уровня, наблюдаемого во время психологического стресса.[94] Это заключение предполагает отсутствие прямого внутривенного введения.

Взаимодействия лекарственных препаратов с адреналином часто предсказуемы. Кокаин и другие ингибиторы захвата усиливают эффект и продолжительность действия экзогенного адреналина. Предшествующая α_1-блокада может привести к парадоксальному явлению – адреналиновой реверсии (ответу в виде тахикардии и гипотензии), поскольку демаскируются β_2-сосудорасширяющие эффекты. У пациентов, получающих неселективные β-блокаторы, могут наблюдаться не встречающие сопротивления α-ответы. Кардиоселективная (β_1) блокада такого эффекта не вызывает.[95]

Галотан сенситизирует сердце к катехоламинам, и потенциальная опасность аритмий под легкой ингаляционной анестезией уже давно по достоинству оценена специалистами. Адреналин уменьшает рефрактерный период, что делает сердце более восприимчивым к аритмии. У взрослых доза адреналина, необходимая для производства трех преждевременных сокращений желудочков, у 50% пациентов (ED_{50}) при 1,25 минимальной альвеолярной концентрации (МАК) составила 2,1 *мкг/кг* для галотана, 6,7 *мкг/кг* для изофлурана и 10,9 *мкг/кг* для энфлурана.[96] Дети переносят более высокие дозы, чем взрослые. Полагают, что дети, подвергнутые галотановой анестезии, должны получать максимум 10-15 *мкг/кг* адреналина подкожно каждые 10 *мин*.[89] Гипокапния усиливает взаимодействие этих препаратов.

Норадреналин

Норадреналин структурно отличается от адреналина только отсутствием метильной группы. Как и адреналин, норадреналин действует на α- и β-рецепторы, но обычно используется как мощный α-агонист. Чаще всего это препарат последней надежды в поддержании системного сосудистого сопротивления. Ввиду его короткого периода полураспада (2,5 *мин*), предпочтительна продолжительная инфузия. Тогда как доза менее 2 *мкг/мин* (30 *нг/кг/мин*) обладает эффектами β_1-адренергической стимуляции, доза, применяемая обычно, т.е. более 3 *мкг/мин* (50 *нг/кг/мин*), вызывает сужение периферических сосудов вследствие α-адренергической стимуляции.

Сужение периферических сосудов повышает артериальное давление и может вызвать рефлекторную брадикардию. Венозный возврат увеличивается мощной веноконстрикцией. Сердечный выброс часто остается без изменений или уменьшается; потребление кислорода заметно возрастает. Поскольку легочное сосудистое сопротивление может быть увеличено, норадреналин следует использовать с осторожностью у пациентов с легочной гипертензией.[97]

Как и адреналин, норадреналин – мощный констриктор сосудов почек и брыжейки – может вызвать почечную недостаточность, мезентеральный инфаркт и периферическую гипоперфузию. Снижение печеночного кровотока имеет клиническое значение, поскольку плазменный уровень

метаболизируемых печенью препаратов (например, лидокаина) заметно увеличивается. Для улучшения почечных эффектов к норадреналину можно добавить инфузию малых доз дофамина (см. Гл. 92 и 96).[98] Экстравазация норадреналина способна вызвать некроз ткани, лечить который можно местной инфильтрацией фентоламина. Длительная инфузия может вызвать гангрену пальцев. Возможность выраженной вазоконстрикции требует осторожности в отборе пациентов и тщательного мониторинга.

Дофамин

Дофамин действует на α-, β-адренорецепторы и дофаминовые рецепторы; он также способствует выделению норадреналина, таким образом он оказывает смешанное прямое и непрямое действие. Хотя дофамин – предшественник норадреналина, одним из его наиболее важных эффектов на АНС является периферическая вазодилятация. Улучшение кровотока в почечных и мезентеральных сосудах при шокоподобных состояниях ожидается как результат его действия на дофаминовые рецепторы постсинаптических мембран. Он быстро метаболизируется МАО и COMT и имеет период полураспада около 1 *мин*. Как и другие эндогенные катехоламины, его вводят непрерывной внутривенной инфузией без нагрузочной дозы. При низких дозах (0,5-2,0 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*) стимулируются DA_1-рецепторы и расширяются почечные и мезентеральные сосуды.[99] В дополнение к улучшению почечного кровотока увеличиваются скорость клубочковой фильтрации и экскреция натрия. При скорости инфузии от 2 до 10 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$* стимулируются β_1-адренорецепторы и увеличиваются сократительная способность миокарда и сердечный выброс. Скорости инфузии выше 5 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$* стимулируют высвобождение эндогенного норадреналина, что способствует стимуляции сердца. При бóльших дозах (10-20 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*) стимулируются и α-, и β_1-адренорецепторы; α-адренергический вазоконстрикторный эффект преобладает, и благоприятное действие на почечный кровоток может быть потеряно.[100]

В прошлом дофамин часто использовался в терапии шока (особенно в условиях вазодилятации, таких как сепсис). Было широко распространено мнение, что введение дофамина, увеличивая почечный кровоток, может защитить почки и помочь диурезу.[101] Однако более поздние исследованиях показали, что дофамин не оказывает благоприятного действия на функцию почек при шоковых состояниях, и его рутинное использование у этих больных было поставлено под сомнение (см. Гл. 92 и 96).[102,103]

Допексамина гидрохлорид (допакард) – вазодилятирующий инотропный препарат, синтетический парентеральный аналог дофамина (в США недоступен) – может быть полезен при ЗСН. Допексамин примерно в 60 раз сильнее по воздействию на β_2-адренорецепторы, чем дофамин, в три раза слабее по воздействию на DA_1-рецепторы и в семь раз слабее – на DA_2-рецепторы.[104,105] В отличие от дофамина, он не вызывает α-адренергических эффектов, вызывает незначительные β_1-адренергические эффекты, следовательно, лишен сосудосуживающего эффекта.[104,106] Допексамин имеет заявленный период полураспада 3-7 *мин* у здоровых пациентов и около 11 *мин* у больных с низким сердечным выбросом.[107] β_2-агонизм приводит к системной вазодилятации и непрямому инотропному эффекту (за счет подавления нейронального захвата норадреналина).[104-106,108,109] Стимуляция дофаминовых рецепторов приводит к селективной вазодилятации почечных и висцеральных сосудов и увеличивает скорость клубочковой фильтрации, диурез и натрийурез.[105,110-113]

Использование допексамина предпочтительно при высоком сосудистом сопротивлении. В диапазоне доз от 1 до 6 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$* его комбинированное инотропное, сосудорасширяющее, мочегонное и натрийуретическое действие может быть полезным при лечении ЗСН,[114-117] но применение его в лечении септического шока приводит к противоречивым результатам.[116,118-122] Использование допексамина ограничено дозозависимой тахикардией, в основном в дозах более 4 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*.[123,124] Эффекты препарата на слизистую оболочку кишки и перфузию печени остаются противоречивыми.[125-130] В целом, системная вазодилятация более выражена у допексамина, а положительный инотропный эффект проявляется больше при использовании дофамина[131] и добутамина.[132]

Фенолдопам – селективный агонист DA_1-рецепторов и мощный сосудорасширяющий препарат (от шести до девяти раз сильнее, чем дофамин), он повышает натрийурез, диурез и почечный кровоток.[133-137] Из-за плохой биодоступности и неоднозначных результатов клинических испытаний фенолдопам больше не исследуется в качестве кандидата для лечения гипертонической болезни или ЗСН. Вместо этого внутривенная инфузия фенолдопама со скоростью 0,1-0,8 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$* с шагом титрования в 0,1 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$* была одобрена для лечения тяжелой гипертензии. Это – альтернатива нитропруссиду натрия, с потенциально более редкими побочными эффектами (т.е. отсутствием тиоцианатной токсичности, эффекта рикошета или коронарного обкрадывания) и улучшением функции почек. Пиковый эффект развивается за 15 *мин*.[138,139]

Некатехоламиновые симпатомиметические амины

β-агонист изопротеренол и α-агонисты фенилэфрин и метоксамин действуют преимущественно на один только тип рецепторов, но большинство некатехоламиновых симпатомиметических аминов действует как на α-, так и на β-рецепторы, поскольку они имеют два механизма действия: непосредственно на рецептор и косвенно, через высвобождение эндогенного норадреналина.

Мефентермин (виамин), эфедрин и метараминол (арамин) – препараты смешанного действия. Эфедрин повышает артериальное давление и оказывает положительный инотропный эффект. Поскольку эфедрин не обладает вредным действием на маточный кровоток, его широко используют в качестве вазопрессора при гипотензии у рожениц (см. Гл. 69). Благодаря своему β_1-адреномиметическому действию эфедрин эффективен при лечении умеренной гипотензии, особенно если она сопровождается брадикардией. Он также обладает определенным прямым β_2-адреностимулирующим эффектом и иногда использовался перорально, как бронхолитик. Обычная доза составляет от 2,5 до 25 *мг* внутривенно или от 25 до 50 *мг* внутримышечно. Мефентермин схож в своих эффектах с эфедрином, в то время как метараминол имеет относительно более сильный прямой α_1-адреностимулирующий эффект и может ассоциироваться с рефлекторной брадикардией.

Тахифилаксия на непрямое действие может развиться через истощение запасов норадреналина. Хотя все симпатомиметические амины способны вызывать толерантность или тахифилаксию, механизм этого явления был лучше всего изучен для метараминола. Метараминол поступает в симпатические нервные окончания, откуда вытесняет норадреналин и произво-

дит свой симпатомиметический эффект. Однако через некоторое время препарат действует как ложный нейротрансмиттер, и последующая стимуляция симпатического нерва приводит к намного меньшему эффекту. Соответственно, препарат не будет использоваться широко, потому что доступны другие, более эффективные препараты. Его непрямое действие ослабляется при длительном применении резерпина или кокаина, но эти препараты могут сохранять эффективность при высоких дозах. Хотя препараты непрямого действия широко используются в качестве терапии первой линии для интраоперационной гипотензии, эпидемиологические исследования побочных реакций в ходе анестезии позволяют заключить, что приверженность данным препаратам в угрожающих жизни ситуациях может увеличивать частоту осложнений.[140]

Агонисты α-рецепторов

Фенилэфрин и метоксамин – селективные α_1-агонисты. Эти препараты, как правило, используются, когда необходимо обеспечить периферическую вазоконстрикцию, а сердечный выброс адекватен, как при гипотензии, которая может сопровождать спинальную анестезию, а также у пациентов с ишемической болезнью сердца или аортальным стенозом для увеличения коронарного перфузионного давления без побочных хронотропных эффектов. Фенилэфрин (нео-синефрин) имеет быстрое начало и относительно краткое действие (от 5 до 10 *мин*) при внутривенном введении. Он может быть введен болюсно в дозах от 40 до 100 *мкг* или инфузией с начальной скоростью от 10 до 20 *мкг/мин*. Бóльшие дозы (до 1 *мг*) используются для замедления суправентрикулярной тахикардии через рефлекторное действие. Фенилэфрин также используют как мидриатик и интраназальное противоотечное средство. В анестезиологической практике применяется местно, отдельно или в смеси с гелеобразным местным анестетиком для подготовки слизистой носовых ходов к назотрахеальной интубации. Его также добавляют к местному анестетику, чтобы продлить субарахноидальную блокаду. В противоположность этому, метоксамин (вазоксил) – намного более длительно действующий препарат (от 30 до 60 *мин*).[141] В бóльших дозах метоксамин обладает некоторым мембраностабилизирующим и β-блокирующим свойствами.

α_2-агонисты приобретают все большее значение в качестве анестетических адъювантов и аналгетиков. Их основной эффект – симпатолитический. Они сокращают периферическое высвобождение норадреналина через стимуляцию пресинаптических ингибирующих α_2-адренорецепторов. Они подавляют центральную нервную передачу в заднем роге спинного мозга по пресинаптическому и постсинаптическому механизмам, а также имеют прямое симпатолитическое действие на спинальные преганглионарные симпатические нейроны. Традиционно их использовали в качестве гипотензивных средств, но в настоящее время разрабатываются показания к применению, основанные на их седативном, анксиолитическом и обезболивающем свойствах.

Клонидин – прототипный препарат этого класса, селективный частичный агонист α_2-адренорецепторов с соотношением примерно 200:1 (α_2 к α_1). Его антигипертензивные эффекты обусловлены центральным и периферическим ослаблением симпатической импульсации на периферию и центральной активацией неадренергических рецепторов, предпочтительно связывающих имидазолин.[142-144] Снижение центрального тонуса симпатической нервной системы сокращает активность периферических симпатических нейронов, не затрагивая рефлексов с барорецепторов.[145] Артериальное давление тем самым снижается без развития ортостатической гипотензии, вызываемой многими антигипертензивными препаратами.[146] Поскольку клонидин растворим в липидах, он проникает сквозь гематоэнцефалический барьер, достигает гипоталамуса и продолговатого мозга, и, в отличие от метилдопы, ему не требуется преобразования в другое вещество.[147] Отмена клонидина может ускорять гипертонические кризы, поэтому его применение должно быть продолжено в течение всего периоперационного периода (возможно, в виде пластыря) или, по крайней мере, заменено тщательным мониторингом артериального давления и готовностью при необходимости купировать гипертензию. Введение неселективных β-блокаторов во время отмены клонидина может усилить гипертензию, оставляя α_1-опосредованную вазоконстрикцию без противодействия. Для лечения этого синдрома отмены используют лабеталол.

Хотя опыт применения α_2-агонистов в качестве единственного анестетика ограничен,[148] эти препараты уменьшают потребность в анестетиках и обеспечивают более стабильное состояние сердечно-сосудистой системы – предположительно из-за их симпатолитического эффекта и возможности использования более низких доз кардиоактивных анестетиков.[149,150] Данные исследований показывают, что пероральное, внутривенное, эпидуральное и интратекальное применение клонидина усиливает обезболивающее действие других анестетиков, ингаляционных или инъекционных, а также снижает общую и регионарную потребность в анестетиках с соответственно меньшими побочными эффектами.[149,151-158] Кроме того, мета-анализ периоперационного использования клонидина и других α_2-агонистов, дексмедетомидина и мивазерола указывает на заметное снижение частоты инфаркта миокарда и периоперационной смертности у пациентов, перенесших операции на сосудах (см. Гл. 62).[159]

Дексмедетомидин имеет в 1600 раз большее сродство к α_2–рецепторам, чем к α_1-рецепторам,[160] он был введен в клиническую практику в качестве дополнения к регионарным, местным и общим анестетикам.[161] Дексмедетомидин имеет период полураспада 2,3 *ч*, хотя его период полураспределения – менее 5 *мин*[162], что делает его клинический эффект весьма кратким.

У здоровых добровольцев дексмедетомидин усиливает седацию, аналгезию и амнезию, уменьшает частоту сердечных сокращений, сердечный выброс и концентрацию катехоламинов в крови в дозозависимой манере.[160] Предполагаемые снижающие МАК седативный и обезболивающий эффекты, продемонстрированные в исследованиях доклинических и на добровольцах, в значительной степени обнаружились в клинической практике. Хотя инфузии дексмедетомидина ослабляют гемодинамическую лабильность индукции, поддержания анестезии и пробуждения, доза других анестетиков должна быть осторожно сокращена,[163,164] поскольку потребность в них может снизиться. Еще одно применение этого препарата – в обеспечении седации при проведении искусственной вентиляции легких во время отлучения пациентов от вентилятора (см. Гл. 92).[165]

В дополнение к их использованию в условиях операционной, α_2-агонисты обеспечивают эффективную аналгезию острой и хронической боли, в частности, в качестве дополнения к местным анестетикам и опио-

идам. Добавление клонидина увеличивает продолжительность обезболивания и уменьшает потребность в местных анестетиках и наркотических аналгетиках.[155, 166-180] Эпидуральное введение клонидина показано в случае трудноизлечимой боли, которая в Соединенных Штатах является основной причиной назначения парентерально клонидина как одного из орфанных препаратов.[181] У пациентов с выраженной болью, которая не купируется максимальными дозами пероральных или эпидурально вводимых опиоидов, может успешно применяться клонидин: перорально, в виде пластыря, внутримышечно или нейроаксиально,[182-185] как и у пациентов с рефлекторной симпатической дистрофией[186] и нейропатической болью.[187] Собственный аналгетический эффект α_2-агонистов был продемонстрирован при введении больших доз одного лишь клонидина интратекально (450 *мг*) или эпидурально (1-2 *мкг/кг/ч*) для купирования интраоперационной и послеоперационной боли. Клонидин уменьшает послеоперационное потребление кислорода и выраженность адренергической стресс-реакции.[188,189] Хотя дозозависимые неблагоприятные эффекты, такие как гипотензия и седация, и идиосинкратические нежелательные эффекты, такие как брадикардия, действительно возникают, клонидин не вызывает глубокого угнетения дыхания и лишь слегка усиливает опиат-индуцированную депрессию дыхания.[190,191] Относительно небольшое воздействие α_2-индуцированной седации на дыхательную функцию в сочетании с короткой продолжительностью действия дексмедетомидина привело к нескольким сообщениям о применении его для фиброоптической интубации в состоянии сознания.[192,193] Авторы подчеркивают возможность поддержания спонтанной вентиляции на фоне адекватной седации для этой процедуры как причину выбора короткодействующих α_2-агонистов для седации пациентов с трудными или рискованными дыхательными путями. Инфузии дексмедетомидина использованы для периоперационного ведения пациентов с ожирением и обструктивным сонным апноэ, чтобы минимизировать их потребность в наркотических аналгетиках, но при этом обеспечить надлежащую аналгезию.[194]

Помимо своей роли в качестве адъюванта при анестезии и антигипертензивного препарата, клонидин был использован для лечения: панического расстройства[195]; синдрома отмены опиатов, бензодиазепинов и этанола[196]; тяги к сигаретам после отказа от курения[197]; рвоты у онкологических больных после химиотерапии и диабетической диареи. Клонидин может увеличить концентрации глюкозы в крови, подавляя выброс инсулина.[198] В отличие от опиоидов, клонидин при интратекальном введении не вызывает задержки мочи и может ускорить время первого мочеиспускания после спинальной анестезии.[199,200] Ввиду того, что он стал широко использоваться в клинике только в последние годы, объем знаний по поводу дексомедетомидина намного меньше, чем в случае с клонидином. Тем не менее, внутривенные инфузии короткодействующих α_2-агонистов использованы для седации во время отлучения от вентилятора в отделении интенсивной терапии[201], в нейрохирургии (для облегчения интраоперационных пробуждений и улучшения качества сигнала во время нейромониторинга)[202] (см. Гл. 46 и 63), а также как часть послеоперационного обезболивания.[203] Важной характеристикой дексмедетомидина, делающей его привлекательным препаратом в этих условиях, является то, что он вызывает «разбудимую» седацию. В частности, от словесных команд или легкой тактильной стимуляции пациенты будут просыпаться из состояния, по-видимому, глубокой седации.

Агонисты β-рецепторов

Неселективные агонисты β-рецепторов

Добутамин. Хотя в клинических дозах он может действовать как на β_2-, так и на α_1-рецепторы, добутамин, синтетический аналог дофамина, вызывает преимущественно β_1-адренергические эффекты. При сравнении с изопротеренолом он оказывает больше инотропный, чем хронотропный эффект, однако в той же степени он увеличивает скорость проведения сквозь ткань узла. Он оказывает меньший β_2-эффект, чем изопротеренол, и меньший α_1-эффект, чем норадреналин. В отличие от дофамина, он непосредственно не высвобождает эндогенный норадреналин, а также не действуют на дофаминовые рецепторы.

Добутамин особенно полезен при ЗСН и ИМ, осложненных низким сердечным выбросом, хотя в случаях тяжелой гипотензии он может быть неэффективен, поскольку не оказывает значительного α_1-эффекта. Добутамин относительно безопасен для пациентов с ишемией миокарда – не приводит к увеличению размера инфаркта или развитию аритмии. Дозы ниже 20 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$ не вызывают тахикардии, но при особо тяжелой ЗСН выраженная тахикардия – основной его неблагоприятный эффект. Так как добутамин непосредственно стимулирует β_1-рецепторы, он не зависит от запасов норадреналина и может быть эффективен при состояниях, связанных с истощением катехоламинов, таких как хроническая ЗСН. Тем не менее, при тяжелой ЗСН, подавление β-адренорецепторов может снижать их эффективность.

β_2-сосудорасширяющие эффекты добутамина почти полностью компенсируются его α_1-вазоконстрикторными эффектами, что может быть доказано экспериментально при введении неселективного β-блокатора. Его умеренная способность расширять периферические сосуды, вероятно, больше связана с влиянием на высокую адренергическую активность при декомпенсированной ЗСН, чем со специфической β_2-опосредованной вазодилятацией.[204] Клинические ситуации, которые требуют значительного снижения постнагрузки, могут быть лучше разрешены с помощью такого препарата, как нитропруссид.

Длительное лечение добутамином приводит к подавлению β-рецепторов; толерантность к его гемодинамическим эффектам значительна после трех дней и может быть временно компенсирована увеличением скорости инфузии.[205] Периодические инфузии добутамина были использованы в длительном лечении сердечной недостаточности и увеличили толерантность к физическим нагрузкам,[206] но не выживание.[207]

Изопротеренол. Изопротеренол (изупрел) обеспечивает относительно чистую неселективную β-адренергическую стимуляцию без значительного действия на α-рецепторы. Его β_1-адренергическая стимуляция значительно сильнее, чем его β_2-стимуляция, но все равно он вызывает бóльшую β_2-адренергическую активность, чем добутамин. С развитием других инотропных средств его популярность снизилась из-за негативных последствий – тахикардии и аритмии. Изопротеренол исторически использовался при брадикардии или блокаде сердца, устойчивых к атропину, но он больше не включается в протокол ACLS (Американской ассоциации сердца) (см. Гл. 97). В настоящее время его в основном применяют

как хронотропный агент у пациентов после трансплантации сердца. Эти пациенты не в состоянии генерировать эндогенный симпатический ответ на раздражители, поскольку симпатические волокна при удалении родного сердца перерезают. Доступность лучших фармакологических вариантов для большинства клинических назначений привела к исчезновению изопротеренола из многих больничных формуляров. Скорости инфузии взрослым начинаются с 0,5-5 *мкг/мин*. Поскольку он не поглощается адренергическими нервными окончаниями, продолжительность его действия несколько больше, чем у природных катехоламинов.

Селективные агонисты β_2-рецепторов

В прошлом изопротеренол использовали в лечении бронхоспазма ввиду его β_2-адренергического стимулирующего действия, но неприятные и опасные β_1-опосредованные побочные эффекты ограничили его использование. Развитие β_2-селективных препаратов сделало β-агонисты краеугольным камнем лечения бронхоспазма. Однако эта β_2-селективность только относительна и может быть утрачена при более высоких дозах; кроме того, стимуляция β_2-рецепторов в синусовом узле может вызвать тахикардию. Структура этих препаратов была изменена для замедления их метаболизма, что продлевает их терапевтический эффект и допускает пероральное введение. В частности, добавление объемных структур к аминогруппам катехоламинов увеличивает β_2-селективность, уменьшает сродство к α-рецепторам и защищает от метаболизации ферментом COMT. Эти препараты – аэрозоли, и применяются в виде ингаляций для быстрого начала и сведения к минимуму системных концентраций препарата и нежелательных эффектов.

Зафиксировано увеличение ежегодного числа случаев смерти от астмы, и было высказано предположение, что это увеличение может быть связано с применением β_2-агонистов.[208-210] Чувствительность к аритмии, вызываемая прямой стимуляцией сердца или β_2-индуцированной гипокалиемией, – предполагаемый механизм действия этих агентов. Также предположили, что длительное применение этих препаратов может увеличить гиперреактивность дыхательных путей. Тем не менее, их безопасное использование у многих тысяч пациентов – подтвержденный факт.

Часто используемые препараты включают метапротеренол (алупент, метапрел), тербуталин (бретин, бриканил) и альбутерол (провентил, вентолин). Метапротеренол, вероятно, менее β_2-селективен, чем альбутерол или тербуталин. Тербуталин – единственный β_2-селективный агент, который может быть введен подкожно и поэтому может быть особенно полезен при астматическом статусе. Нормальная доза для подкожного введения – 0,25 *мг*, она может быть повторена через 15-30 *мин*.

β_2-агонисты также используются в лечении угрозы преждевременных родов (см. Гл. 69). Ритодрин (ютопар) продавался для этой цели. β_2-адренергические побочные эффекты довольно распространены, в частности, когда препарат вводят внутривенно. Другие β_2-селективные препараты были также использованы как токолитики, и со всеми были связаны значительные β_1-адренергические нежелательные эффекты и эпизодическое развитие отека легких. Как следствие этого, их применение с целью токолизиса поставлено под сомнение.[211]

Антагонисты α–рецепторов

α_1-антагонисты уже давно используются в клинике как антигипертензивные препараты, но с годами они стали менее популярными. α_1-блокада приводит к вазодилятации, блокируя сужение артерий и вен, вызываемое эндогенными катехоламинами. Эффект усиливается в положении стоя или при наличии гиповолемии. Следует подстраховаться от рефлекторной тахикардии и задержки жидкости.

Феноксибензамин (дибензилин) – прототип α_1-антагонистов, хотя он необратимо связывается как с α_1-, так и α_2-рецепторами. Для полной регрессии его эффектов необходим синтез новых рецепторов. Период его полураспада после перорального приема неизвестен, но после внутривенного введения он составляет около 24 *ч*. Феноксибензамин уменьшает периферическое сопротивление и увеличивает сердечный выброс, а приток крови к коже и внутренним органам увеличивается. Как и ожидалось, его основной побочный эффект – ортостатическая гипотензия; также может развиться заложенность носа. В дополнение к блокаде рецепторов феноксибензамин тормозит нейрональное и экстранейрональное поглощение катехоламинов. Феноксибензамин используется для лечения феохромоцитомы; при длительном использовании позволяет достичь «химической симпатэктомии» перед операцией, что помогает в контроле артериального давления, обеспечивает коррекцию сокращенного объема плазмы и защищает от катехоламин-индуцированного повреждения сердца. Таким образом, терапия феноксибензамином позволяет сгладить периоперационный период у пациентов, перенесших удаление феохромоцитомы. При введении экзогенных симпатомиметиков после блокады α_1-рецепторов их сосудосуживающие эффекты заторможены. Эффект фенилэфрина полностью блокирован, тогда как блокада норадреналина ограничивается его кардиостимулирующим β_2-адренергическим эффектом. Отмена действия адреналина, вызванная лишенным противодействияβ_2-агонизмом при введении экзогенного адреналина, проявляется как тяжелые гипотензия и тахикардия. Несмотря на его необратимое связывание с рецептором, рекомендуемое лечение передозировки феноксибензамином заключается в инфузии норадреналина, поскольку некоторые рецепторы остаются свободными от препарата.[212]

Фентоламин (регитин) – препарат более короткого действия, который блокирует α_1- и α_2-рецепторы. Исторически используемый для лечения легочной гипертензии, он в значительной степени вытеснен нитроглицерином и нитропруссидом. Он также используется для лечения гипертензии, связанной с отменой клонидина или во время приема тирамина в ходе терапии ИМАО, но данные о его эффективности и безопасности в этих ситуациях немногочисленны. Фентоламин также использовали для инфильтрации тканей после экстравазации таких препаратов, как норадреналин, с целью расслабить вазоконстрикцию; для этого в 10 *мл* физиологического раствора разводят 5-10 *мг* препарата. Нежелательные эффекты фентоламина включают в себя гипотензию и желудочно-кишечные расстройства; в результате действия на α_2-рецепторы могут возникнуть рефлекторная тахикардия и аритмии. Ишемическая болезнь сердца и язвенная болезнь являются относительными противопоказаниями к его применению. Как и при передозировке феноксибензамина, тяжелая гипотензия может потребовать введения скорее норадреналина, чем адреналина.

Празозин (минипресс) – мощный селективный α_1-адреноблокатор, часто используемый как прототип антагонистов в фармакологических экспериментах. Он противо-

стоит сосудосуживающим эффектам норадреналина и адреналина, вызывая тем самым снижение периферического сосудистого сопротивления и венозного возврата к сердцу. Хотя частота сердечных сокращений обычно не увеличивается, ортостатическая гипотензия является главной проблемой. В отличие от других антигипертензивных препаратов, празозин улучшает липидный профиль, снижая концентрации липидов низкой плотности и в то же время повышая уровень липидов высокой плотности. Он в основном используется для лечения гипертензии. Его также использовали у пациентов с ЗСН, но, в отличие от ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), празозин не продлевает жизни. Он метаболизируется в печени. Выпускается в таблетках по 1, 2 и 5 *мг*, его начальная доза обычно составляет 0,5-1 *мг* перед сном (из-за опасности ортостатической гипотензии). Возможно применение дважды в день.

α_2-антагонисты, такие как йохимбин, увеличивают симпатическую импульсацию на периферию, повышая выброс норадреналина. Доказана низкая клиническая пригодность этих препаратов в анестезиологии, хотя они применяются в урологии.

Антагонисты β–рецепторов

Фармакология

Антагонисты β-адренергических рецепторов (т.е. β-блокаторы) – одни из наиболее назначаемых препаратов и часто принимаются пациентами, готовящимися к операции. Сейчас показания к применению β-блокаторов включают ишемическую болезнь сердца, постинфарктный период, нарушения ритма сердца, гипертрофическую кардиомиопатию, гипертензию, сердечную недостаточность и профилактику мигрени. Озабоченность тем, что пациенты, получающие β-блокаторы, будут гемодинамически нестабильны в ходе анестезии, оказалась в значительной степени необоснованной. Эти препараты – важная часть арсенала анестезиолога в продолжающихся попытках ограничить периоперационные реакции на стресс и защитить сердечно-сосудистую систему. Всесторонний анализ, произведенный Агентством по исследованиям в здравоохранении и качеству, выявил, что использование β-блокаторов периоперационно снижает заболеваемость и смертность в некардиальной хирургии у пациентов из группы риска.[213] Результаты нескольких известных клинических исследований[214-218] и опыт широкого и безопасного применения этих препаратов при сердечной недостаточности[219] сделали β-адреноблокаду стандартом лечения (см. Гл. 34).

В распоряжении врача имеется широкий спектр β-адреноблокаторов. Наиболее важные свойства, которые следует учитывать при выборе β-блокатора для долгосрочного использования, суть кардиоселективность, внутренняя симпатомиметическая активность (ВСА) и жирорастворимость. В анестезиологической практике решающие факторы: кардиоселективность, продолжительность действия и пригодность для внутривенного введения (Табл. 12-10). β-антагонисты напоминают по своей структуре изопротеренол и конкурентно связываются с β-рецепторами, тем самым блокируя доступ более мощных β-агонистов (Рис. 12-17). Конкурентное ингибирование β-рецептора может быть преодолено за счет увеличения концентрации доступного для реакции β-агониста. Сила β-блокатора часто определяется его способностью подавить индукцию тахикардии изопротеренолом. Пропранололу приписывают силу в 1 единицу, а другие препараты оценивают по отношению к нему.

Неселективные β-адреноблокаторы действуют на β_1- и β_2-рецепторы и включают в себя пропранолол, надолол,

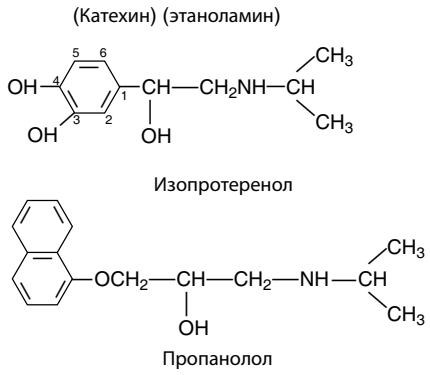


Рис. 12-17 Структура изопротеренола и пропанолола. *(Из Tollenaeré JP: Atlas of the Three–Dimensional Structure of Drugs. Amsterdam, Elsevier North–Holland, 1979.)*

пиндолол, соталол, окспренолол, пенбутолол и тимолол. Кардиоселективные β-адреноблокаторы обладают бóльшим сродством к β_1-адренорецепторам, чем к β_2-адренорецепторам, и потому кардиальные эффекты преобладают. При β_1-селективной блокаде снижаются скорость АВ-проведения, частота сердечных сокращений и сократительная способность миокарда, как и секреция ренина юкстагломерулярным аппаратом и липолиз в адипоцитах. При бóльших дозах относительная селективность к β_1-адренорецепторам теряется, и β_2-рецепторы также блокируются с возможным развитием бронхоспазма, сужением периферических сосудов и снижением гликогенолиза.

Кардиоселективные препараты включают атенолол, бетаксолол, бевантолол, эсмолол и метопролол. Эти препараты могут быть предпочтительными для пациентов с обструктивной болезнью легких, заболеваниями периферических сосудов, болезнью Рейно и сахарным диабетом. Хотя ранее это было предметом споров, но проведенный мета-анализ подтвердил, что кардиоселективные β-блокаторы могут быть безопасно использованы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.[220] Тем не менее, поскольку селективность – понятие относительное и может быть утрачена даже при применении обычных клинических доз, при наличии легочной патологии надо соблюдать крайнюю осторожность, вводя β-блокаторы. Некоторые β-антагонисты также вызывают сосудорасширяющие эффекты, что делает их особенно полезными при лечении гипертензии и ЗСН.[221,222] Лабеталол расширяет сосуды путем блокады α_1-рецепторов и прямого β_2-агонизма.

β-блокаторы, оказывающие частичное агонистическое действие на рецептор, блокируя доступ более мощных агонистов, обладают ВСА. Препараты с ВСА: ацебутолол, картеолол, целипролол, дилевалол, окспренолол, пенбутолол и пиндолол. Эти препараты в основном снижают артериальное давление и, в меньшей степени, частоту сердечных сокращений и функцию левого желудочка. Когда симпатическая активность высока, например, во время физической нагрузки, эти препараты ведут себя скорее как обычные β-блокаторы. Частичный β_2-агонизм пиндолола вызывает расширение бронхов. Таким образом, ВСА может быть полезна, если β-блокада необходима пациенту с брадикардией, заболеваниями периферических сосудов или легкой гиперреактивностью дыхательных путей. Препараты с ВСА могут быть не столь эффективными в борьбе с симптомами тяжелой стенокардии или в снижении смертности после ИМ.[223] ВСА может защитить от синдрома отмены β-блокаторов.[224]

Пропранолол и ацебутолол обладают мембраностабилизирующей активностью (МСА), также известной

как хинидиноподобное или местноанестезирующее действие. Этот эффект приводит к уменьшению скорости нарастания потенциала действия в сердце. Наличие у пропранолола МСА может объяснить снижение сродства гемоглобина к кислороду при использовании данного препарата. Тем не менее, МСА наблюдается только при концентрации в 10 раз выше, чем требуется для блокады β-рецепторов, и, возможно, имеет небольшое значение для клиники. Передозировка препаратов, которые проявляют МСА, ассоциируется с большей летальностью.[225]

Показания к применению

ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ß-БЛОКАДА. В конце 1990-х гг. два важных исследования установили значимость периоперационной β-блокады у пациентов с риском коронарной ишемии, которые подвергались некардиальным операциям (см. Гл. 34 и 35). Пациентов включают в «группу риска», если они соответствуют одному из двух критериев: они подвергаются сосудистым операциям высокого риска и не имеют признаков индуцибельной коронарной ишемии, либо они подвергаются несосудистым операциям, но имеют традиционные факторы риска развития ишемической болезни сердца (пожилой возраст, высокий уровень холестерина, гипертензия, курение, семейный анамнез ИБС или диабет).[226] Многоцентровое исследование Группы по изучению периоперационной ишемии[215] включило в себя 200 пациентов, подготавливаемых к операции и имевших факторы риска развития ишемической болезни сердца, рандомизировало их на получающих до и после операции либо плацебо, либо атенолол. Результаты показали, что хотя и не было улучшения в госпитальных исходах (сердечная смерть или инфаркт миокарда) в группе атенолола, в ней действительно были отмечены более низкий уровень сердечно-сосудистых осложнений к 6-8 месяцев наблюдения и снижение смертности от всех причин, сохранявшееся весь двухлетний период исследования (выживаемость через 2 года: 68% в группе плацебо и 83% в группе атенолола). Второе исследование[216] охватывало пациентов с ишемической болезнью сердца, установленной по предоперационной стресс-эхокардиографии. Пациенты группы лечения в данном исследовании получали бисопролол, а дозу титровали до достижения частоты сердечных сокращений ниже свойственного данному пациенту ишемического порога. Результаты этого исследования, участники которого имели намного более высокий, чем в предыдущем исследовании, риск развития ишемии, показали десятикратное снижение периоперационной сердечной смерти и ИМ (3,4% против 34%). Эти убедительные доказательства того, что β-блокаторы снижают периоперационный кардиальный риск и улучшают двухлетнюю выживаемость, привели к огромному политическому и административному давлению с целью увеличить периоперационное использование β-блокаторов.[227] К сожалению, более поздние исследования поставили значение рутинной периоперационной β-блокады под сомнение. Результаты исследования «POBBLE»[228] не показали снижения 30-дневной сердечно-сосудистой заболеваемости у пациентов, перенесших операции на сосудах (одна из «групп риска» в предыдущих исследованиях). Аналогично этому, исследование «DIPOM»[229] не выявило преимуществ использования β-блокаторов у больных сахарным диабетом (другая «группа риска»), подвергшихся обширным некардиальным операциям. Наконец, большое ретроспективное исследование госпитальной летальности у более чем 780 000 пациентов продемонстрировало нейтральное или даже негативное влияние периоперационной β-блокады у пациентов без убедительно доказанной ишемической болезни сердца. β-блокаду связали со снижением летальности только у 3% пациентов, имевших три или более факторов риска коронарной ишемии (на основе пересмотренного индекса кардиального риска).[230] Итак, пока не завершены более крупные исследования, единственное

Табл. 12-10 Фармакокинетика и фармакология избранных β-адреноблокаторов

Характеристика	Атенолол	Метопролол	Пропранолол гидрохлорид	Лабеталол	Эсмолол	Карведилол
Торговое название	Тенормин	Лопресор	Индерал Ипран	Трандат Нормодин	Бревиблок	Корег
Относительная β-чувствительность	+	+	0	0	+	0
Присущая симпатомиметическая активность	0	0	0	+	0	0
Мембраностабилизирующая активность	0	0	++	0	0	—*
Липофильность†	Низкая	Умеренная	Высокая	Низкая	Умеренная	Высокая
Преимущественный путь выведения	ПЭ (большей частью в неизмененном виде)	ПМ	ПМ	ПМ	Гидролиз эстеразой эритроцитов	ПМ
Аккумуляция при заболевании почек	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Период полувыведения (ч)	6-9	3-4	3-4	около 6	9 *мин*	2-8
Обычная пероральная поддерживающая доза	50-100 *мг* ежедневно	50-100 *мг* 4 раза в день	60 *мг* 4 раза в день	100-600 *мг* 2 раза в день	не применяется	25-50 *мг* 2 раза в день
Обычная внутривенная доза (осторожно)		5 *мг* за 5 *мин* х 3 раза	0,1 *мг/кг* (максимум)	1-2 *мг/кг*	50-300 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$ инфузией	15 *мг*

* Данные недоступны

† Определяется коэффициентом распределения между октанолом и водой

ПМ – печеночный метаболизм; ПЭ – почечная экскреция; 0 – нет эффекта; + – легкий эффект; ++ – умеренный эффект

строгое показание для начала использования β-блокаторов – у подвергающихся сосудистым операциям пациентов, имеющих высокий кардиальный риск (наличие ишемии по данным предоперационного обследования).[227]

Когда периоперационная β-блокаторная терапия начинается, следует подбирать дозу до достижения частоты сердечных сокращений, не вызывающей ишемии (как правило, 60-70 *уд/мин*), а не назначать в виде стандартной фиксированной дозы всем пациентам. Применение β-блокаторов должно быть продолжено у пациентов, которые уже принимают их в качестве лечения стенокардии, симптоматической аритмии или гипертензии.

Безопасность периоперационного продолжения применения β-блокаторов основательно доказана, первоначальные опасения в отношении взаимодействия с общей анестезией не подтвердились. Попытки отменить β-блокаторы повышают риск развития рикошетной тахикардии (с фибрилляцией предсердий или без) и ишемии миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца. Терапия этими препаратами должна продолжаться до момента операции, необходимо рассмотреть вопрос о применении внутривенных форм в соответствующих дозировках всякий раз, когда всасывание в желудочно-кишечном тракте вызывает сомнения. Если β-блокаторы были исключены из схемы предоперационной терапии, для экстренного купирования тахикардии и гипертензии можно применить эсмолол или лабеталол. Кардиоселективные и неселективные β-блокаторы оказываются эффективными в блокировании хронотропного эффекта интубации трахеи и хирургического стресса.[231]

ИШЕМИЯ МИОКАРДА. Пропранолол был впервые предложен для лечения ишемии миокарда более 3 десятилетий назад, и с тех пор β-блокаторы остаются важной частью лекарственной терапии ишемии миокарда (см. Гл. 35). Этот класс препаратов уменьшает потребность в кислороде за счет уменьшения частоты сердечных сокращений и сократимости миокарда. Эффективны и кардиоселективные, и неселективные β-блокаторы. Атенолол, метопролол, надолол и пропранолол одобрены в США для лечения стенокардии; метопролол и атенолол – единственные β-блокаторы, утвержденные для внутривенного применения у пациентов с острым инфарктом миокарда. Хотя первоначально было высказано опасение, что блокада β_2-рецепторов может усугубить ишемию из-за беспрепятственной α-опосредованной вазоконстрикции, это явление встречается редко даже у пациентов с нестабильной стенокардией. β-антагонисты используются для лечения острого инфаркта миокарда, а также на долговременной основе для сокращения числа повторных инфарктов и смертности у пациентов после ИМ.[232-235] Раннее внутривенное введение β-блокаторов пациентам, получающим тромболитическую терапию, может снижать частоту ишемии и повторного ИМ[236] и уменьшать риск серьезных желудочковых аритмий.[237] Длительное использование β-блокаторов (например, тимолола, пропранолола, метопролола и атенолола) снижает смертность после ИМ. В обычной клинической практике дозу увеличивают до тех пор, пока частота сердечных сокращений не установится в пределах 60-80 *уд/мин* в покое и не будет тахикардии при физических нагрузках.

ЗАСТОЙНАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. В течение последних 5-10 лет β-блокаторы стали препаратами первой линии для лечения ЗСН ишемического и неишемического происхождения. Врачи не были склонны использовать β-блокаторы у пациентов с сердечной недостаточностью из-за отрицательных инотропных эффектов этих препаратов. Названные эффекты не оказались значительной проблемой в клинической практике. Ранние исследования показали значимое снижение смертности от всех причин у пациентов с сердечной недостаточностью, получавших метопролол или бисопролол. Несколько крупных исследований[238,239] были остановлены, потому что снижение смертности в группах лечения β-блокаторами среди пациентов с умеренной и тяжелой сердечной недостаточностью было слишком выраженным. Положительные эффекты β-блокаторов у пациентов с сердечной недостаточностью приписывают нормализации и ремоделированию левого желудочка, которые начинаются после 1 месяц применения β-блокады,[240] снижению норадреналин-зависимого апоптоза кардиомиоцитов в присутствии β_1-блокады,[241] снижению частоты внезапной сердечной смерти вследствие антиаритмической активности β-блокаторов и – в самое последнее время – изменению экспрессии генов в миокарде, которые регулируют сократимость и патологическую гипертрофию.[242] Чтобы избежать ухудшения симптомов сердечной недостаточности и свести к минимуму отрицательное инотропное действие, терапию β-блокаторами начинают с очень низких доз и титруют до целевых.[243] Единственные β-блокаторы, одобренные для лечения ЗСН Администрацией по контролю за продуктами питания и лекарствами в США (FDA), – карведилол и метопролол, хотя их эффективность у больных с тяжелой (т.е. IV класса ЗСН по классификации Нью–Йоркской ассоциации сердца – NYHA) сердечной недостаточностью все еще изучается. Если при использовании β-блокаторов происходит декомпенсация, ингибиторы фосфодиэстеразы являются инотропными препаратами выбора, поскольку их эффекты не подавляются β-блокадой.[244]

ГИПЕРТЕНЗИЯ. Механизмы, посредством которых β-антагонисты лечат гипертензию, не полностью понятны. Снижение артериального давления специфично для больных гипертонической болезнью, потому что долгосрочное лечение лиц с нормальным артериальным давлением не приводит к его снижению. В качестве механизмов были предложены падение сердечного выброса и снижение секреции ренина. У больных с гипертензией β-антагонисты без ВСА могут снизить сердечный выброс на 15-20% и на 60% – выброс ренина. Тем не менее, пиндолол, который имеет ВСА и минимально влияет на ренин, также успешно показал себя в лечении гипертензии.[245] Максимальное подавление секреции ренина предшествует значительным изменениям артериального давления.[246] Сначала β-блокада увеличивает периферическое сосудистое сопротивление, а затем снижает его.[247] Снижение сердечного выброса и последующее снижение периферического сопротивления могут составлять бóльшую часть антигипертензивной эффективности этих препаратов. Тем не менее, это тоже неполное объяснение, потому что лабеталол – эффективный антигипертензивный препарат, несмотря на отсутствие влияния на сердечный выброс. Не похоже, что первичное центральное действие является основным механизмом, потому что антигипертензивная эффективность липофильных и гидрофильных соединений примерно одинакова. Как правило, β-блокада неэффективна в качестве монотерапии при гипертензии у афроамериканцев старше 60 лет.

СЕРДЕЧНЫЕ АРИТМИИ. β-блокаторы широко используются в лечении тахиаритмий как агенты II класса (см. Гл. 35, 60 и 61). Возможны два механизма действия: блокада эффектов катехоламинов и МСА, хотя последняя, скорее всего, клинически не значима, поскольку антиаритмические эффекты есть и у препаратов без МСА.[248] β-анта-

гонисты снижают скорость деполяризации клеток синусового узла и любых эктопических водителей ритма, замедляют проведение через ткань предсердий и АВ-узел, а также увеличивают рефрактерный период АВ-узла. Эти препараты могут переводить предсердные аритмии в синусовый ритм,[249] но β-блокада используется в основном для замедления желудочкового ответа. Тахиаритмии, развивающиеся по механизму *re-entry*, ассоциированные с синдромом Вольфа–Паркинсона-Уайта и пролапсом митрального клапана, а также с удлинением интервала QT, тоже могут отвечать на лечение этими препаратами. Следует соблюдать осторожность, если у больного имеется АВ-блокада (например, при проявлении токсичности сердечных гликозидов), хотя β-блокаторы могут быть эффективными и при тахиаритмиях, связанных с применением препаратов наперстянки. Соталол, β-блокатор с дополнительной активностью III класса, эффективен против желудочковых тахиаритмий; однако исследование, сравнившее рацемический соталол с D-соталолом у пациентов после ИМ, показало увеличение смертности при применении D-соталола.[250] Исследование было прекращено, когда у пациентов с самым низким риском развития аритмий после ИМ начала расти смертность, связанная с применением этого препарата.[251]

ТАХИКАРДИЯ. β-антагонисты часто используются в качестве вспомогательных препаратов для уменьшения выраженности рефлекторной тахикардии, связанной с введением вазодилятаторов (см. Гл. 61). В дополнение к потенцированию снижения артериального давления β-блокада также сокращает скорость изгнания крови из левого желудочка (*dp/dt*) и уменьшает сдвиг кривой сила-давление, связанный с повышенной скоростью сокращения желудочков, когда постнагрузка снижена нитропруссидом без сопутствующей β-блокады.[252] Лабеталол оказался особенно полезен в такой ситуации.[253]

ТИРЕОТОКСИКОЗ. Кардиальные осложнения – основная причина заболеваемости при тиреотоксикозе (см. Гл. 75). β-блокада может подавить тахикардию и нарушения ритма, хотя могут понадобиться очень большие дозы. β-антагонисты также могут комбинироваться с сердечными гликозидами ради их синергетического влияния на проводимость АВ-узла. Пропранолол тормозит превращение тироксина в активный трийодтиронин в периферических тканях.[254]

РАЗЛИЧНЫЕ СОСТОЯНИЯ. Тимолол (тимоптик) и бетаксолол (бетоптик) – β-блокаторы, применяемые топически для лечения глаукомы. Они сокращают продукцию водянистой влаги. Даже топическое применение этих препаратов связано со значительными системными эффектами β-блокады. β-блокаторы применяются у пациентов с идиопатическим гипертрофическим субаортальным стенозом для уменьшения динамического препятствия выбросу левого желудочка. Эти препараты также эффективны для профилактики, но не для лечения мигрени, в борьбе с острыми симптомами паники и эссенциальным тремором.

Побочные [нежелательные] эффекты

Побочные эффекты, влияющие на кардиореспираторную систему, вызывают наибольшее беспокойство. Тяжелые некардиопульмональные реакции, такие как кожные реакции или анафилаксия, достаточно редки. Может развиться жизнеугрожающая брадикардия и даже асистолия, а сниженная сократимость может ускорить ЗСН у предрасположенных к этому индивидов. У пациентов с обструктивным заболеванием легких β-блокада может оказаться фатальной. Центральные эффекты хотя и стоит учитывать при длительной терапии, можно не принимать во внимание при использовании этих препаратов в качестве обычных анестетиков в ходе анестезии. Сахарный диабет является относительным противопоказанием к долгосрочному использованию β-антагонистов из-за того, что гипогликемия на фоне симпатической блокады не сопровождается предупреждающими симптомами, такими как тахикардия и тремор, а также потому, что снижен компенсаторный гликогенолиз. Тем не менее, большинство пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом может переносить эти препараты, хотя в редких случаях β-блокаторы могут вызывать инсулиновую резистентность. В дополнение к потенциальному ухудшению периферической перфузии β-блокадой у пациентов с заболеванием периферических сосудов, у восприимчивых пациентов может развиться болезнь Рейно. Резкое прекращение приема β-блокаторов способно вызвать ишемию миокарда и, возможно, инфаркт, однако риск их меньше при применении β-блокаторов с САА, таких как пиндолол.[255] Хотя β-антагонисты могут снизить почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, их можно использовать при почечной недостаточности. Для таких пациентов дозы не растворимых в липидах препаратов должны быть уменьшены. Чтобы избежать усиления гипертензии, следует воздержаться от их использования при феохромоцитоме, если только α-рецепторы не были заранее заблокированы. Неизбирательные агенты могут вызывать гипертензивные ответы в случае высокой симпатической стимуляции.[256]

Возможны нежелательные лекарственные взаимодействия с β-блокаторами. Эффекты верапамила на частоту сердечных сокращений и сократимость добавляются к аналогичным эффектам β-блокаторов,[257,258] и следует соблюдать осторожность при комбинировании этих агентов, особенно внутривенных форм, в острых ситуациях, таких как суправентрикулярная [наджелудочковая] тахикардия. Комбинация дигоксина и β-блокаторов может иметь значительное влияние на частоту сердечных сокращений и проводимость и должна использоваться с особой осторожностью. Фармакокинетические взаимодействия можно предсказать по степени растворимости препарата в липидах. Циметидин и гидралазин могут сокращать печеночную перфузию, тем самым увеличивая концентрации в плазме и периоды полувыведения жирорастворимых β-антагонистов. Барбитураты, фенитоин, рифампицин и курение могут индуцировать печеночные ферменты и повышать метаболизм. Пропранолол может сократить печеночный клиренс лидокаина и увеличить риск токсичности.

Передозировку β-блокаторов можно лечить атропином, однако могут потребоваться инфузии изопротеренола, добутамина и глюкагона (или некоторые комбинации) вместе с кардиостимуляцией для обеспечения адекватной частоты сокращений.

Специфические препараты

Препараты пропранолол, метопролол, лабеталол и эсмолол особенно полезны в анестезиологической практике, поскольку они широко доступны во внутривенных формах и вызывают хорошо изученные эффекты. Если пациент долгое время принимал пропранолол, метопролол или лабеталол, терапия может быть продолжена их внутривенными формами. При принятии решения о назначении внутривенного β-блокатора пациенту, принимающему β-блокатор на долговременной основе, потребность в кардиоселективности имеет первостепенное значение. Кардиоселективность обеспечивается метопрололом или эсмололом. Если принимаемый длительное время препарат

обладает МСА, лучше всего использовать окспренолол и ацебутолол, они имеют внутривенные формы, но не являются легкодоступными. Во многих ситуациях эсмолол можно заменить и титровать до эффекта, в надежде на то, что его эффекты будут исчезать относительно быстро, если он плохо переносится.

ПРОПРАНОЛОЛ. Пропранолол (индерал, ипран) – прототипный β-блокатор, является неселективным β-блокатором с МСА, но без САМ. Он легко проникает в ЦНС. Из-за своей высокой растворимости в жирах он интенсивно метаболизируется в печени, но скорость метаболизма значительно варьирует от пациента к пациенту. Его эффективная доза чрезвычайно изменчива: можно давать ежедневно от 10 *мг* до 320 *мг* перорально. На клиренс препарата может подействовать заболевание печени или измененный печеночный кровоток. Почечная недостаточность не требует коррекции дозы. Несмотря на период полувыведения в 4 *ч*, его антигипертензивный эффект сохраняется достаточно долго, чтобы можно было вводить его один-два раза в день. Пропранолол доступен во внутривенной форме, и его вводили первоначально болюсно или инфузией. Инфузии пропранолола были по большей части вытеснены эсмололом. При болюсном введении могут быть применены дозы в 0,1 *мг/кг*, хотя большинство практикующих врачей начинает лечение с гораздо меньших доз, обычно с 0,25-0,5 *мг,* и титрует до эффекта. Пропранолол сдвигает кривую диссоциации оксигемоглобина вправо, что, возможно, обусловливает его эффективность при вазоспастических нарушениях.[259]

МЕТОПРОЛОЛ. Метопролол (лопресор) одобрен для лечения стенокардии и острого ИМ. Это кардиоселективный препарат без САМ и МСА. Ввиду того, что он метаболизируется в печени монооксигеназной системой, дозы не требуют коррекции при наличии печеночной недостаточности. Обычно пероральная доза составляет 100-200 *мг/сут*, даваемая один-два раза в день при гипертензии и два раза в день при стенокардии. Его можно вводить внутривенно в дозах 2,5-5 *мг* каждые 2-5 *мин* до 15 *мг* с титрованием по частоте сердечных сокращений и артериальному давлению.

ЛАБЕТАЛОЛ. Лабеталол (трандат, нормадин) – представитель класса лекарств, которые действуют как конкурентные антагонисты α_1- и β-адренорецепторов. Лабеталол состоит из четырех изомеров, которые блокируют α_1-, β_1- и β_2-рецепторы, тормозят нейрональный захват норадреналина (захват-1), действуют как частичные агонисты β_2-рецепторов и, возможно, обладают прямым расширяющим действием. Смесь в 5-10 раз сильнее в β-блокаде, чем в α-блокаде. Обычная пероральная доза лабеталола составляет 200-400 *мг* два раза в день, хотя используются и намного бóльшие дозы. Он метаболизируется в печени, и клиренс зависит от печеночной перфузии. Дозу не надо корректировать при нарушении функции почек. Лабеталол можно вводить внутривенно каждые 5 *мин* по 5-10 *мг* или инфузией до 2 *мг/мин*. Он значительно притупляет реакцию сердечно-сосудистой системы на интубацию трахеи.[260] Он может быть эффективным при лечении расслаивающейся аневризмы аорты,[252] гипертонического криза[261,262] и у больных после кардиохирургических операций,[263] особенно из-за того, что вазодилятация не сопровождается тахикардией. Он может быть использован во время беременности для лечения гипертензии на долгосрочной основе и в более экстренных ситуациях.[264] Маточный кровоток не изменяется даже при значительном снижении артериального давления (см. Гл. 69).[265]

КАРВЕДИЛОЛ. Карведилол – смешанный α- и β-антагонист – был предложен в качестве терапии легкой и средней гипертензии,[266-274] для управления стабильной или нестабильной стенокардией и для больных после острого ИМ.[275-279] Клинические испытания карведилола в лечении контролируемой ЗСН (II – IV классов по NYHA) показали существенное снижение смертности,[237, 238, 280, 281] особенно у пациентов с диабетом.[282]

ЭСМОЛОЛ. Из-за его гидролиза эстеразами эсмолол (бревиблок) имеет уникально короткий период полувыведения (9-10 *мин*), что делает его особенно полезным в анестезиологической практике. Его вводят при необходимости непродолжительной β-блокады или тяжелобольным пациентам, у которых неблагоприятные последствия (брадикардия, сердечная недостаточность или гипотензия) могут потребовать быстрой отмены препарата. Пиковые эффекты нагрузочной дозы проявляются за 5-10 *мин* и быстро уменьшаются (в пределах 20-30 *мин*). Это кардиоселективный препарат, его можно вводить болюсно 0,5 *мг/кг* для устранения сердечно-сосудистых ответов на интубацию трахеи. При использовании в виде инфузии для лечения суправентрикулярной тахикардии вводят 500 *мкг/кг* в течение 1 *мин* с последующей инфузией 50 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$ в течение 4 *мин*. Если скорость не контролируется, дают повторную нагрузочную дозу, за которой следует 4-минутная инфузия со скоростью 100 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$. Эта последовательность повторяется с поэтапным увеличением скорости на 50 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$ до 200 или 300 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$, если нужно. Эффект может сохраняться в течение 20-30 *мин* после прекращения инфузии. По сравнению с верапамилом, эсмолол лучше обращает фибрилляцию предсердий в синусовый ритм.[248] Эсмолол безопасен и эффективен в лечении интра- и послеоперационных гипертензии и тахикардии.[283-285] Если требуется продолжительное применение, разумно заменить его более длительно действующим кардиоселективным препаратом, таким как метопролол внутривенно. Он был безопасно использован даже у пациентов с риском нарушения функции левого желудочка.[286,287]

Препараты, блокирующие синтез, хранение или высвобождение норадреналина

Некоторые из первых антигипертензивных препаратов действовали, заменяя норадреналин в нервном окончании гораздо менее мощным ложным трансмиттером. Метилдопа (альдомет) – представитель данного класса – был одним из самых популярных немочегонных антигипертензивных препаратов, использовавшихся до развития β-блокаторов.[213] Как и ДОФА, метилдопа входит в цепочку биосинтеза норадреналина (см. Рис. 12-7). Подвергаясь декарбоксилированию, она превращается в α-метилнорадреналин. Первоначально считалось, что это вещество действует как ложный трансмиттер, но метилдопа оказалась почти столь же мощной, как и норадреналин. В ЦНС метилдопа может в дальнейшем метаболизироваться до α-метиладреналина, и он действует на α_2-рецепторы, уменьшая симпатическую импульсацию на периферию, что снижает артериальное давление. Из-за ее седативного эффекта, задержки жидкости, ортостатической гипотензии, а по некоторым данным, и некроза печени, метилдопа в настоящее время используется гораздо реже.

Метилпаратирозин (метирозин, дэмсер) – мощный ингибитор ТН, который катализирует образование ДОФА из тирозина (см. Рис. 12-7). Поскольку это стадия, ограничивающая скорость биосинтеза норадреналина, препарат значительно снижает уровень эндогенных катехоламинов

и эффективен при лечении неоперабельных или злокачественных феохромоцитом.

Резерпин влияет на захват норадреналина, но не на мембране нейрона, а на везикулярной мембране, тем самым тормозя транспорт и уменьшая запасы норадреналина и дофамина. Однако этот препарат редко используется в современной медицине.

Гуанетидин (исмелин) первоначально действует, блокируя высвобождение норадреналина, а затем захватывается адренергическими нервными окончаниями путем захвата-1 и истощает запасы норадреналина. Он используется для лечения гипертензии, обычно после того, как были использованы многие другие препараты. Его неспособность проникать через гематоэнцефалический барьер обусловливает отсутствие седативного эффекта. Гуанадрел (гилорел) схож с гуанетидином, но имеет более быстрое начало и короткую продолжительность действия.

Бретилий, антиаритмический препарат III класса, применяемый парентерально для лечения угрожающих жизни желудочковых тахиаритмий, сегодня представляет по большей части исторический интерес. Подобно гуанетидину, он захватывается адренергическими нервными окончаниями, но механизм дальнейшего его действия иной. Высвобождение норадреналина бретилий сначала вызывает, а затем блокирует, снижая возбудимость симпатического нерва. В отличие от гуанетидина, бретилий не истощает запасов норадреналина. Начальный выброс катехоламинов может привести к заметной гипертензии и усугубить некоторые аритмии, такие как те, что связаны с токсичностью гликозидов и ишемией миокарда.[234] Как следствие, бретилий, который был частью протоколов ACLS для лечения желудочковых аритмий, исключен из этого алгоритма.

МАО и COMT – важные ферменты в процессе деградации катехоламинов. ИМАО необратимо связываются с ферментом и увеличивают концентрацию аминов внутри пресинаптических окончаний. Длительное применение ИМАО вызывает гипотензивный, антидепрессантный и антинарколептический эффекты. Считается, что антигипертензивный эффект ИМАО реализуется через механизм ложного трансмиттера. Тирамин, как правило, окислительно дезаминируется в кишечнике под действием МАО. При введении ИМАО уровни тирамина повышаются. Когда тирамин проникает в симпатические нервные окончания через захват-1, он входит в варикозные расширения и преобразуется с помощью DβH в октопамин. Высвобождаясь впоследствии вместо норадреналина, октопамин лишь слабо взаимодействует с симпатическими рецепторами, что приводит к снижению артериального давления. ИМАО больше не используются в качестве антигипертензивных средств, поскольку создано большое количество других препаратов с лучшим соотношением риск-польза.

ИМАО в основном используются в психиатрической практике. Применение ИМАО в качестве антидепрессантов основано на теории, согласно которой депрессия обусловлена снижением аминов в синапсах ЦНС. Ингибирование МАО приводит к тому, что большее количество аминов становится доступным для высвобождения. Для лечения депрессии используют следующие ИМАО: изокарбоксазид (марплан), фенелзин сульфат (нардил) и транилципромин сульфат (парнат).

Основываясь на субстратной специфичности, выделяют по крайней мере две формы МАО. МАО-А действует на 5-НТ, адреналин, норадреналин, тирамин и дофамин, тогда как МАО-В специфична для тирамина и дофамина. Специфичный ингибитор МАО-В – селегилина гидрохлорид (депренил) – был разработан для лечения болезни Паркинсона в надежде, что, блокируя центральное расщепление дофамина, он сохранит больше дофамина в пострадавших областях.[288]

Реакции на лекарства и пищевые продукты следует строго контролировать, если пациенты принимают ИМАО. Пациентам, принимающим эти препараты, следует избегать тирамин-содержащих продуктов, таких как красное вино и выдержанный сыр. Потребление их доставляет огромное количество тирамина в адренергические нервные окончания с последующим массовым высвобождением норадреналина. Такое высвобождение проявляется клинически гипертоническим кризом с риском ИМ, внутримозгового кровоизлияния и смерти. Любое поступление предшественников биогенных аминов может приводить к значительному увеличению уровня катехоламинов, как в случае совместного применения леводопы и ИМАО. Эффекты симпатомиметических аминов, в особенности противоположно действующих препаратов, усиливаются. Наркотические аналгетики, в первую очередь меперидин, могут вызывать гиперпирексическую кому и смерть у пациентов, получавших ИМАО. У этих пациентов усиливаются депрессантные эффекты таких веществ, как седативные средства, алкоголь и общие анестетики. Взаимодействие между ИМАО и трициклическими антидепрессантами может быть катастрофическим. О взаимодействии анестетиков и депренила сообщений нет, но опыт работы с этим препаратом ограничен. Большую озабоченность вызывает риск развития жизнеугрожающих нарушений в течение анестезии у пациентов, длительно получающих ИМАО. Экстренная операция у пациентов, получающих ИМАО, может быть прервана нестабильностью гемодинамики. Тяжелые реакции на наркотики и симпатомиметики непрямого действия, так же как и нарушенный метаболизм эндогенных и экзогенных катехоламинов, делают анестезию у таких пациентов трудновыполнимой. Из-за потенциально опасных взаимодействий множества препаратов с ИМАО мнения об оптимальном способе анестезии для таких пациентов противоречивы.[289,290] Было высказано предположение, что уровень обеспокоенности, годами высказываемый по этому поводу может быть чрезмерным. Хотя благоразумие и правила диктуют нам прекратить прием ИМАО по крайней мере за две недели до плановой операции, в случаях, когда операция не может быть отложена или недоступны эффективные альтернативные психиатрические препараты, необходим рациональный выбор анестетиков на основе фармакологии и соотношения риск-польза для пациентов.

Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему

Ренин-ангиотензиновая система поддерживает артериальное давление и баланс жидкости. Основной конечный продукт системы – ангиотензин II – мощный вазоконстриктор, который также стимулирует высвобождение альдостерона из коры надпочечников. Альдостерон вызывает задержку соли и воды почками. Механизм, посредством которого продуцируется ангиотензин II, таков. Юкстагломерулярные клетки коркового слоя почки выделяют протеолитический фермент ренин, который расщепляет ангиотензиноген – белок, синтезируемый в печени, и продуцирует декапептид ангиотензин I. Ангиотензин I практически сразу превращается в ангиотензин II ангиотензин-превращающим фермен-

том (АПФ). Этот превращающий фермент находится преимущественно в эндотелиальной ткани легкого. В дополнение к своей прямой вазоконстрикторной активности, ангиотензин II увеличивает пресинаптическое высвобождение норадреналина из адренергических нервных окончаний и увеличивает эфферентную активность симпатических нервов. Ангиотензин II также оказывает влияние на обмен натрия и воды, прямо уменьшая канальцевую реабсорбцию натрия, увеличивая секрецию антидиуретического и адренокортикотропного гормонов и стимулируя секрецию альдостерона. АПФ также является киназой, которая разрушает вазодилятатор брадикинин. Ингибирование АПФ блокирует образование ангиотензина II и задерживает распад брадикинина, соответственно, вместе с воздействием на связанные с ним простагландины.[291]

Хотя только у небольшого процента пациентов с гипертонической болезнью наблюдается высокий уровень циркулирующего в плазме ренина, 70% пациентов отвечают на антигипертензивный эффект ИАПФ. У пациентов с повышенным уровнем ренина в плазме крови (например, у больных с ЗСН или в состоянии солевого истощения), терапию ИАПФ необходимо начинать с более низких доз, поскольку эти пациенты чрезвычайно чувствительны к действию ИАПФ и за введением стандартной начальной дозы может последовать значительная гипотензия.[213]

Ингибиторы АПФ хорошо зарекомендовали себя в лечении гипертензии и ЗСН, они приводят к снижению смертности после ИМ.[292] Каптоприл (капотен) был первым активным пероральным препаратом данной группы, за ним последовали эналаприл (вазотек) и лизиноприл (принивил, зестрил). ИАПФ влияют на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, подавляя активность АПФ.[293,294] Эналаприл на данный момент единственный ИАПФ, доступный во внутривенной форме. Лизиноприл предполагает применение один раз в сутки.

Все ИАПФ одобрены для лечения гипертензии. Каптоприл, эналаприл, рамиприл и трандолаприл – все они снижают заболеваемость и смертность у больных с ЗСН. Каптоприл чаще вызывает побочные эффекты, чем другие агенты, может чаще взаимодействовать с другими препаратами, а также имеет режим дозирования два или три раза в день, в отличие от других ингибиторов АПФ, которые применяются один-два раза в сутки.

Некоторые нежелательные эффекты, наблюдаемые при применении ИАПФ, такие как кашель, отек Квинке, острая почечная недостаточность и гиперкалиемия, являются общими для всего класса. Отек Квинке, особенно после первой дозы, захватывает лицо, конечности, губы, слизистые оболочки, язык, голосовую щель или гортань.[295,296] Некоторые случаи могут быть фатальными.[291,297] Сыпь и нарушение вкуса чаще характерны для каптоприла, чем для других ИАПФ. Поскольку нарушения функции почек, вызванные применением ИАПФ, обратимы в случае отмены препарата, следует мониторировать почечную функцию, и поскольку ингибирование секреции альдостерона может вызвать гиперкалиемию, необходимо мониторировать и сывороточные уровни калия. ИАПФ могут вызвать нарушения и гибель плода. Эти препараты нельзя использовать во время второго или третьего триместра беременности.[293] Наличие побочных эффектов у ИАПФ привело к развитию блокаторов рецепторов к ангиотензину II (ARBs). Лозартан был первым из этого нового класса антигипертензивных препаратов, который в настоящее время включает в себя шесть других ARBs. Первоначальные испытания не показали превосходства ARBs над ИАПФ; однако добавление этих препаратов в схему длительной терапии ИАПФ снизило смертность от всех причин и частоту госпитализации у пациентов с сердечной недостаточностью.[298]

Холинергические препараты

Обзор механизмов действия

Холинергические препараты действуют, имитируя, усиливая или ингибируя эффекты ацетилхолина. Холинергические препараты не ведут себя точно, как ацетилхолин; их действие более специфично, с меньшим количеством участков действия, чем у ацетилхолина, и продолжительность их действия в целом больше, чем у ацетилхолина.

В отличие от адренергической фармакологии, где клиницист может выбрать из широкого спектра лекарственных средств, существует относительная нехватка препаратов, влияющих на парасимпатическую функцию. В целом препараты, которые влияют на парасимпатическую систему, действуют одним из четырех способов:

1. В качестве агониста, стимулируя холинергические рецепторы
2. В качестве антагониста, блокируя или ингибируя действия, вызываемые активацией холинергического рецептора
3. Блокируя или стимулируя рецепторы автономных ганглиев
4. Ингибируя метаболизм ацетилхолина, тем самым усиливая и продлевая его действие.

Нет эффективных применимых в клинике препаратов, которые изменяли бы синтез ацетилхолина (ингибируя холинацетилтрансферазу) или опосредованно вызывающих выброс ацетилхолина. Гемихолин, который препятствует захвату холина и может истощать запасы ацетилхолина, в клинике не применяется. Аденозин может подавлять выброс ацетилхолина, уменьшая сродство связующих участков к ионам кальция; аминогликозидные антибиотики конкурируют с кальцием за мембранные кальциевые каналы, как это делает магний. Высвобождение ацетилхолина экзоцитозом подавляется ботулотоксином. Этот токсин, вводимый иногда местной инъекцией для лечения косоглазия и блефароспазма, также использовали в виде инъекций в триггерные точки при болевом синдроме и для устранения морщин. Популярность назначения данного токсина без показаний увеличивает шанс отравления им. При развитии полномасштабного синдрома отравления ботулотоксином смерть может наступить как результат мышечной слабости и дыхательной недостаточности.

Холинергические агонисты

Терапевтическое использование холинергических агонистов ограничено их вредными эффектами. Ввиду его диффузного неселективного действия и быстрого гидролиза ацетилхолинэстеразой и бутирилхолинэстеразой, ацетилхолин почти не используется в клинике, кроме внутриглазного введения для обеспечения транзиторного миоза в ходе офтальмологических операций.

Холинергические агонисты, используемые в клинической практике, были получены из ацетилхолина, но они устойчивы к гидролизу холинэстеразой, что позволяет увеличить продолжительность действия. Различные системные эффекты холинергических агонистов – больше количественные, чем качественные, но некоторая ограниченная органная

Табл. 12-11 Мускариновые антихолинергические препараты

Препарат	Время действия	Влияние на центральную нервную систему*	Антисаливационный эффект	Влияние на частоту сердечных сокращений
Атропин	Непродолжительное	Стимуляция	+	++
Гликопирролат	Значительное	0	++	+
Скополамин	Непродолжительное	Седация	++	0/+

*Эффекты атропина ограничены при применении обычной клинической дозы, но они могут быть значительными у пожилых
0 – нет эффекта; + – легкий эффект; ++ – умеренный эффект

селективность использоваться в лечении может, как, например, у синтетических эфиров холина – бетанехола и карбахола. Метахолин и бетанехол – преимущественно мускариновые агонисты; карбахол имеет значительные никотиновые и мускариновые эффекты. Добавление метильной группы к холину в β-положении превращает ацетилхолин в метахолин – почти исключительно мускариновый агонист, практически полностью устойчивый к гидролизу любой из двух холинэстераз. Внутривенная инфузия метахолина вызывает гипотензию и брадикардию; небольшая доза при подкожном введении вызывает преходящую гипотензию с рефлекторным увеличением частоты сердечных сокращений. Единственное на данный момент применение метахолина (провохолина) – в качестве провокационного агента в диагностике гиперреактивных дыхательных путей, тем самым берется на вооружение вредный бронхоконстрикторный эффект мускариновых агонистов. Он вводится только ингаляционно; при применении внутрь или парентерально возможны серьезные побочные эффекты: желудочно-кишечные симптомы, боль в груди, гипотензия, потеря сознания и полная блокада сердца. Чрезмерный бронхоконстрикторный ответ следует лечить ингаляцией β-агонистов; одновременное наличие β-блокады считается противопоказанием к использованию метахолина.

Карбаматное производное метахолина – бетанехол (урехолин) – иногда используется в послеоперационный период для возобновления перистальтической активности кишечника или при атонии мочевого пузыря. Бетанехол более действует на рецепторы кишечника и мочевого пузыря, чем сердца, так что стимуляция желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря достигается на фоне минимальных сердечно-сосудистых эффектов. Бетанехол применяется обычно перорально, но при неадекватной функции желудочно-кишечного тракта, обеспечивающей всасывание дозы, принятой внутрь, он может быть назначен и подкожно.

Карбахол применяется топически или интраокулярно для сужения зрачка при длительном лечении открытоугольной глаукомы. При топическом применении он часто переносится лучше, чем офтальмологические антихолинестеразные препараты, и может быть эффективен у больных, резистентных к пилокарпину и физостигмину. Быстрое сужение зрачка обусловлено сочетанием ганглионарной блокады и мускариновых эффектов. Другой естественный алкалоид, пилокарпин, использовался для лечения глаукомы до появления более современных препаратов.

Мускариновые антагонисты

Мускариновые антагонисты – активные ингредиенты некоторых распространенных растений, используемые с античности для лечения и в качестве ядов. Несмотря на свою долгую историю, мускариновые антагонисты остаются важным компонентом в анестезиологии и интенсивной терапии.

Мускариновые антагонисты конкурируют с нейрональ но выделяемым ацетилхолином за доступ к мускариновым холинорецепторам и блокируют его эффекты. Кроме того, они противодействуют влиянию мускариновых агонистов на неиннервируемые мускариновые холинорецепторы. Пресинаптические мускариновые рецепторы на адренергических нервных окончаниях могут препятствовать высвобождению норадреналина, и мускариновые антагонисты могут повышать симпатическую активность. За исключением четвертичных аммониевых соединений, которые с трудом проникают сквозь гематоэнцефалический барьер и имеют незначительные центральные эффекты, у этих препаратов нет значительной специфичности действия; они блокируют все мускариновые эффекты с равной эффективностью, хотя некоторые количественные различия в эффектах наблюдать можно (Табл. 12-11). Исследования выявили несколько субтипов мускариновых рецепторов, и были синтезированы агонисты и антагонисты, преимущественно связывающиеся с тем или иным из этих субтипов. Пирензепин избирательно блокирует M_1-рецепторы, трипитрамин показывает наивысшую аффинность в отношении M_2- рецепторов, а дарифенацин предпочтительно связывается с M_3-рецепторами. Особенности фармакологии различных антимускариновых средств сыграли важную роль в разработке новых методов лечения гиперактивности мочевого пузыря. Оксибутинин, толтеродин, дарифенацин, солифенацин и троспий – все эти препараты были разработаны, чтобы оптимизировать смягчение пузырных симптомов при минимальном воздействии на мускариновые рецепторы вне пузыря.

Исторически мускариновые антагонисты были использованы для лечения язвенной болезни, различных форм синдрома раздраженного кишечника, заболеваний верхних дыхательных путей и астмы. Тем не менее, учитывая наличие для лечения язвенной болезни специфичных гистаминовых (H_2) блокаторов, таких как циметидин, применение данных препаратов заметно уменьшилось. Атропин, когда-то использовавшийся для лечения бронхоспазма, был вытеснен β_2-агонистами, которые не снижали влажности секрета и не уменьшали подвижности ворсинок. Топическое использование аналогов атропина в офтальмологической практике для расширения зрачка все еще распространено.

Добавление мускаринового антихолинергического препарата в премедикацию для уменьшения секреции и предотвращения нежелательных вагусных рефлексов было обязательным в эпоху эфирного наркоза, но менее важно при применении современных ингаляционных анестетиков. Рутинное предоперационное применение этих препаратов как антисаливационных продолжается в некоторых педиатрических и ЛОР-случаях, а также если планируется фиброоптическая интубация.

Атропин имеет третичную структуру, которая легко преодолевает гематоэнцефалический барьер (Рис. 12-18). Центральные эффекты отмечаются при относительно больших дозах (1-2 *мг*), применяемых для блокирования неблагоприятных эффектов антихолинэстеразных препаратов, которые снимают нейромышечную блокаду (см.

Гл. 29). В отличие от него, один из синтетических антимускариновых препаратов, гликопирролат (робинул), не проникает сквозь гематоэнцефалический барьер из-за своей четвертичной структуры, что повысило его популярность для данных целей. Гликопирролат имеет большую продолжительность действия, чем атропин.

Скополамин, который похож на другие препараты этого класса по своим периферическими эффектам, обладает и выраженными центральными эффектами. Он является активным ингредиентом большинства продаваемых без рецепта снотворных средств, он также эффективен в профилактике болезни движения. Пластырь со скополамином может быть использован для профилактики болезни движения и послеоперационной тошноты и рвоты, но, подобно пероральным и парентеральным формам, он может быть связан с неблагоприятными глазными, мочепузырными, кожными и психологическими эффектами.[299,300]

Внедрение ипратропия (атровента) восстановило статус антимускариновых препаратов в лечении астмы и бронхоспастических нарушений.[301] Хотя ипратропий структурно схож с атропином и имеет, по существу, те же самые эффекты при парентеральном введении, важным отличием является то, что ипратропий – четвертичное аммониевое соединение. Он очень плохо всасывается при ингаляции и вызывает мало внелегочных эффектов, даже в очень больших дозах при таком введении. Девяносто процентов вдыхаемого препарата достигает альвеол [проглатывается], но только 1% от общей дозы всасывается в системный кровоток.

Введенный здоровым добровольцам, ипратропий обеспечивает почти полную защиту от бронхоспазма, вызываемого различными провокационными веществами. Тем не менее, у астматиков результаты различны. Бронхоспастические эффекты некоторых веществ, таких как метахолин или диоксид серы, полностью блокируются, в то время как на развитие лейкотриен-индуцированного бронхоспазма он влияет мало. Расширение бронхов медленное, и максимальный эффект меньше, чем у β-агонистов. В отличие от атропина, ипратропий не оказывает отрицательного влияния на цилиарный клиренс. В целом, терапевтический эффект антимускариновых препаратов, в том числе ипратропия, более выражен у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, чем у астматиков.[298] Ипратропий выпускается в виде дозированного ингалятора, который выдает по 18 *мкг* за одну ингаляцию. Применяется по две ингаляции четыре раза в день. Максимальная бронходилятация развивается за 30-90 *мин* и может длиться 4 *ч.*

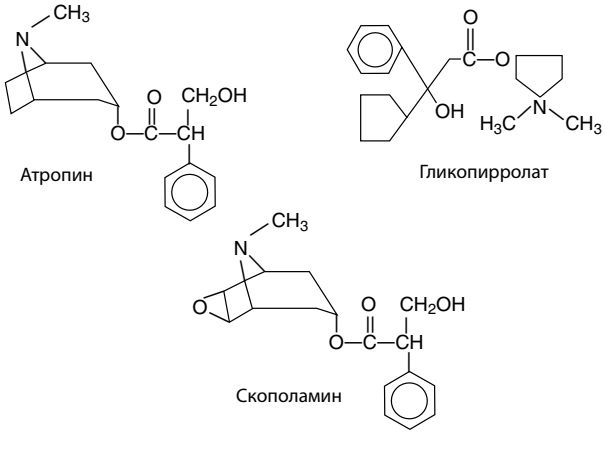


Рис. 12-18 Структура клинически полезных антимускариновых препаратов

Токсические эффекты мускариновых антагонистов вызываются блокадой мускариновых холинорецепторов на периферии и в ЦНС. Периферические эффекты (например, сухость во рту), могут раздражать человека, но для жизни здоровых взрослых не опасны. Однако дети больше, чем взрослые, зависят от потоотделения для терморегуляции и могут достигать опасной гипертермии при приеме этих препаратов. Кроме того, пожилые люди могут оказаться неспособными переносить кардиальные, глазные или мочепузырные эффекты мускариновой блокады.

Центральные эффекты – обычная причина смерти или серьезных нарушений. В возрастающих дозах атропин или скополамин вызывают бóльшие нарушения мышления, которые прогрессируют от мыслительных расстройств до галлюцинаций, бреда, делирия и тяжелых психозов. Эти эффекты обратимы, но психическая дисфункция может сохраняться в течение недель. Оставленный в одиночестве интоксицированный индивид может умереть от голода, обезвоживания или травмы. Пациенты, получавшие более 500 *мг* атропина (что более чем в 1000 раз выше обычной дозы), были недееспособны несколько недель, затем восстанавливались полностью.

Малые дозы атропина (0,05 *мг*) могут вызвать брадикардию; учитывая этот факт, некоторые клиницисты увеличивают дозу для детей. Считалось, что за это ответственны центральные эффекты атропина, но временные характеристики этого феномена, а также то, что брадикардия развивается у ваготомированных животных, ставят под сомнение это объяснение. Является ли эта парадоксальная брадикардия центральным или периферическим эффектом, или тем и другим, а также, какова роль мускариновых субтипов, остается предметом спора.[302]

Токсичность атропина и скополамина в течение десятилетий лечили с помощью естественного алкалоида физостигмина (антилирий), который является антихолинэстеразным препаратом, проникающим сквозь гематоэнцефалический барьер. Использование этого препарата в дозах 1-2 *мг* внутривенно для лечения послеоперационных центральных эффектов внутривенного введения атропина или скополамина было успешным. Физостигмин может также приводить к реверсии центральных эффектов других соединений с антихолинергической активностью, включая трициклические антидепрессанты, некоторые большие транквилизаторы и антигистаминные препараты. Физостигмин может также противодействовать седативному эффекту бензодиазепинов, но специфичный антагонист бензодиазепина флумазенил (ромазикон) полностью физостигмин вытеснил.[303] Физостигмин должен применяться с осторожностью из-за его потенциально смертельных никотиновых эффектов, которые не предотвращаются мускариновыми антагонистами, а также потому, что период его полураспада редко соответствует таковому для интоксиканта.

Ингибиторы холинэстеразы

Антихолинэстеразные препараты – распространенные средства получения устойчивого, системного холинергического агонизма. Эти препараты используются для реверсии блокады нервно-мышечной блокады и для лечения миастении и некоторых тахиаритмий.

Три класса химических соединений используются в качестве ингибиторов холинэстеразы: карбаматы, фосфорорганические соединения и четвертичные спирты аммония. Физостигмин, неостигмин и пиридостигмин суть карбаматы, в то время как эдрофоний представляет собой четвертичный аммониевый спирт. Фермент холинэстераза

ингибируется до тех пор, пока эстеразный сайт связан с ацетатом, карбаматом или фосфатом. Карбаматные и фосфатные связи гораздо более устойчивы к атаке гидроксильных групп, чем ацетатные связи. Ацетилированная форма существует лишь несколько миллисекунд, тогда как карбамилированная форма – 15-20 *мин*. Фосфорорганические соединения, включая диизопропилфторфосфат, паратион, малатион, зоман, зарин, VX и множество других соединений, используются в качестве инсектицидов. Хотя токсичность фосфорорганических инсектицидов в первую очередь связана с их антихолинэстеразной активностью, механизм этого эффекта иной, чем у используемых в клинике антихолинэстеразных препаратов (см. Гл. 74). Фосфорорганические соединения производят необратимое ингибирование фермента и обладают центральными эффектами. Следовательно, для лечения отравления фосфорорганическими инсектицидами полагается применять химические соединения, способные оттеснять инсектициды от фермента и реактивировать холинэстеразную активность. Наиболее исследованное из этих химических веществ – пралидоксим (2-PAM). Физостигмин и большинство фосфатов не являются соединениями четвертичного аммония и главное действие оказывают на холинергические функции в ЦНС (см. Гл. 74).

Поскольку эти соединения могут усиливать эффект и продолжительность действия высвобождаемого нейронами ацетилхолина, они полезны в ситуациях, когда такое высвобождение недостаточно, например, при миастении. Антихолинэстеразные препараты иногда используются для стимуляции работы кишечника и применяются топически в глаз для сужения зрачка. Необратимое антихолинэстеразное фосфорорганическое вещество, используемое в клинике, – эхотиофат йодид (фосфолин), доступный в качестве местных капель для лечения глаукомы. Его основным преимуществом перед другими местными препаратами является бóльшая продолжительность действия. Поскольку это вещество также инактивирует холинэстеразу плазмы, оно может продлить действие сукцинилхолина. Хотя осторожность предписывает отменять эхотиофат за 1 неделю до операции, имеются многочисленные сообщения о случаях успешной анестезии без прекращения приема эхотиофата в экстренных ситуациях.

Ганглионарные препараты

Ганглионарные агонисты

Ганглионарные агонисты важны для понимания механизма ганглионарной функции, но не имеют терапевтического применения. Никотин – классический ганглионарный агонист, и его эффекты хорошо описаны.

Парасимпатические препараты стимулируют ганглии, но это действие обычно маскируется их другими парасимпатомиметическими эффектами. В эксперименте относительно большие дозы ацетилхолина, введенного внутривенно после блокады мускариновых рецепторов атропином, приводят к ганглионарной стимуляции и высвобождению адреналина мозговым веществом надпочечников.

Ганглионарные антагонисты (ганглиоблокаторы)

Ганглионарные антагонисты были первыми эффективными препаратами в лечении гипертензии и широко использовались в 1950-е и 1960-е гг. Однако из-за вмешательства в нервную передачу в симпатических и парасимпатических ганглиях, их антигипертензивное действие сопровождалось многочисленными нежелательными эффектами. Гексаметоний, прототип препаратов этого класса, обладает минимальной нейромышечной и мускариновой активностью. Системные эффекты ганглиоблокады определяются фоновым тонусом конкретной системы организма перед началом ганглиоблокады (см. Табл. 12-3). С исчезновением триметофана из клинической практики эти препараты представляют в основном исторический интерес.

Вегетативная дисфункция

Оценка автономной функции

Повышенный операционный риск у пациентов с вегетативной дисфункцией, которая может возникнуть при старении и при диабете,[304] делает диагностику вегетативной нейропатии чрезвычайно важной. Для оценки автономной функции у больных сахарным диабетом разработан набор из пяти тестов сердечно-сосудистой функции (см. Гл. 35).[305] Тесты включают оценку ответа частоты сердечных сокращений на прием Вальсальвы, принятие вертикального положения и глубокое дыхание, а также оценку реакции артериального давления на принятие вертикального положения и сжатие кисти в кулак. Тесты, связанные с изменением частоты сердечных сокращений, служат для оценки нарушений в парасимпатической системе, которые предшествуют изменениям в оценках артериального давления, отражающим симпатические нарушения. Ранняя вегетативная дисфункция определяется, когда в тестах на изменение частоты сердечных сокращений один результат находится вне нормальных значений или два результата находятся на грани нормы. Окончательную вовлеченность диагностируют, когда за границы нормы выходят результаты двух тестов на изменение частоты сердечных сокращений. Тяжелая дисфункция определяется как отклонение в результатах тестов на изменение артериального давления. Применение этих стандартов требует, чтобы исследователь понимал соответствующие методики для выполнения пяти тестов и знал, какими должны быть результаты у пациентов без вегетативной нейропатии (Табл. 12-12). Если пациенты демонстрируют увеличение частоты сердечных сокращений более чем на 20 *уд/мин* при сильном сжатии кисти в кулак, можно заключить, что примененная β-блокада является неполной. Простота и эффективность этой клинической оценки привели к ее использованию в исследовании пациентов с вегетативной дисфункцией не диабетического генеза.

Катехоламины плазмы

Точные и чувствительные методы измерения уровня катехоламинов в плазме крови существуют уже три десятилетия, но интерпретация данных остается противоречивой. Нормальный уровень адреналина и норадреналина находятся, как правило, в диапазоне от 100 до 400 *пг/мл*, и они могут увеличиваться при стрессе в шесть и более раз.

Плазменные концентрации адреналина, которые отражают активность мозгового вещества надпочечников, если не всю симпатическую активность, лабильны. Значительная изолированная секреция мозгового вещества надпочечников – результат определенных стрессовых ситуаций, таких, как публичное выступление.[5] Более того, образцы венозной крови могут отражать фармакокинетику адреналина в исследуемом органе, а не во всем теле,

поэтому артериальный забор крови может быть более надежным.

Значение концентрации норадреналина в плазме крови еще более спорно. Даже если мозговое вещество надпочечников выделяет какое-то количество норадреналина, уровни его в плазме в целом отражают излишек от симпатической стимуляции, который не был захвачен нервными окончаниями. Хотя обратный захват может быть тканеспецифичным и находиться под сильным влиянием физиологических или патологических изменений, излишек составляет у людей от 10 до 20% скорости синтеза норадреналина в исходном состоянии и может значительно увеличиваться в периоды симпатической активации.[306] Наиболее убедительный аргумент за использование уровня норадреналина в плазме в качестве маркера симпатической активности получен в экспериментах на животных, в которых концентрации норадреналина в плазме прямо отражали нервную стимуляцию. Множество исследований показало корреляцию повышения катехоламинов плазмы с острым и хроническим стрессом, что привело к созданию концепции анестезии, свободной от стресса. Очевидная взаимосвязь смертности больных с ЗСН и повышенных плазменных уровней норадреналина привела к использованию β-адренергических антагонистов для лечения желудочковой дисфункции.[307,308]

Развитие экспериментальных методик радиоактивных индикаторов для оценки фармакокинетики катехоламинов *in vivo* дало дополнительную информацию, имеющую клиническое значение, особенно в отношении региональной кинетики. Например, результаты исследования, оценивавшего только содержание катехоламинов в артериальной и венозной крови, позволили предположить, что гепатомезентеральное ложе вносит значительный вклад в общий клиренс катехоламинов, но лишь в минимальной степени (<8%) – в их избыток. Однако более поздние исследования региональной фармакокинетики норадреналина показали, что высвобождение норадреналина из кишечника (≤25% от общего содержания в организме) в значительной степени скрыто эффективной (>80%) экстракцией его печенью. Аналогичным образом, избирательное увеличение высвобождения норадреналина из сердца, которое может быть связано с ишемией, ранним началом ЗСН и тахиаритмиями, может не быть очевидным по измерениям его артериальных или венозных концентраций.[309] Наблюдения, включавшие региональный избыток катехоламинов, привели к осознанию того, что хотя стресс и может активировать общий симпатический ответ, существуют различные его паттерны в зависимости от стимула. Возможно, что отсутствие согласованности плазменных уровней норадреналина в присутствии клинически значимой активации симпатической нервной системы может быть функцией техники измерений или конкретного стрессора.

Я глубоко убежден, что, учитывая влияния возраста, положения тела и гидратации, небольшие изменения в плазменном уровне катехоламинов слабо коррелируют с гемодинамическими изменениями и заслуживают осторожной интерпретации, тогда как значительные увеличения (>1000 *пг/мл*) суть хорошие маркеры активации симпатической нервной системы.

Табл. 12-12 Неинвазивные тесты для оценки автономной нервной системы

Клиническое исследование	Методика	Норма
Парасимпатическая нервная система		
Ответ ЧСС на прием Вальсальвы	Сидящий пациент дует в мундштук (поддерживая давление в 40 *мм рт. ст.*) в течение 15 *с*. Отношение Вальсальвы – это отношение самого длинного R-R интервала (непосредственно после пробы) к самому короткому R-R интервалу (который появляется во время пробы)	отношение > 1,21
Ответ ЧСС на принятие вертикального положения	ЧСС измеряется при перемене пациентом положения тела из горизонтального в вертикальное. Нормальный ответ – увеличение ЧСС – достигает максимума приблизительно к 15-му сердечному циклу после принятия вертикального положения. Относительная брадикардия наиболее выражена около 30-го сокращения. Ответ на вставание выражается как отношение 30:15 – отношение самого длинного R-R интервала около 30-го сердечного сокращения к самому короткому R-R интервалу около 15-го сокращения	отношение > 1,04
Ответ ЧСС на глубокое дыхание	Пациент делает шесть глубоких вдохов в 1 *мин*. Измеряют максимальную и минимальную частоты сердечных сокращений в течение каждого цикла, и среднюю разницу (максимальная ЧСС – минимальная ЧСС) в течение трех последовательных циклов дыхания – показатель «максимум-минимум ЧСС»	Средняя разница > 15 *уд/мин*
Симпатическая нервная система		
Ответ АД на принятие вертикального положения	Пациент меняет положение тела из горизонтального в вертикальное, и САД в вертикальном положении вычитают из САД в положении лежа	Разница < 10 *мм рт. ст.*
Ответ АД на сжатие кисти в кулак	Пациент сжимает кисть в кулак примерно на 30% максимальной силы в течение 5 *мин*. АД измеряют каждую минуту, и начальное ДАД вычитают из ДАД непосредственно перед расслаблением	Разница > 16 *мм рт. ст.*

АД – артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление

Клинические синдромы

Реакция на хирургический стресс

Хирургический стресс, особенно связанный с большими операциями, приводит к глубоким метаболическим и эндокринным нарушениям. Сочетание вегетативных, гормональных и катаболических изменений, которые сопровождают операции, было названо хирургической стресс-реакцией.[310] Несмотря на широко распространенное клиническое интуитивное представление, согласно которому ослабление реакции на стресс полезно, ведется давняя дискуссия о том, влияет ли такая стратегия на исход. Существует три отдельных группы доказательств того, что ослабление хирургической стресс-реакции может привести к улучшению результатов. В серии исследований прерывание симпатического ответа на хирургическое вмешательство заметно снижало хирургический стресс во время операции и после нее. Использование длительной торакальной эпидуральной инфузии местных анестетиков минимизировало подъем плазменных катехоламинов, кортизола и глюкагона и улучшало результаты лечения. Улучшение результатов не зависело от уровня боли, поскольку метаболические

и эндокринные ответы на операцию не были аналогичным образом снижены у пациентов, к которым применяли иные методы обезболивания, включая нестероидные противовоспалительные препараты и опиоиды.[311] Продолжение эпидуральной инфузии в послеоперационный период основательно рассматривается как существенное для улучшения результата. Воспалительные и иммунологические реакции, необходимые для борьбы с инфекцией и заживления ран, по-видимому, задействованы не были. С использованием подобных методик и других стресс-лимитирующих приемов было получено более быстрое и полное восстановление пожилых пациентов, перенесших резекцию толстой кишки.[312]

Отдельная группа доказательств, подтверждающих гипотезу, что долгосрочное ослабление стресс-реакции влияет на результат лечения, приходит из педиатрической литературы. Когда новорожденные со сложными врожденными пороками сердца подвергались кардиохирургическим операциям, у тех, кто получал высокие дозы суфентанила инфузионно во время операции и в течение первых 24 *ч* после нее с целью уменьшения стресс-реакции, уровни β-эндорфина, норадреналина, адреналина, глюкагона, альдостерона и кортизола были ниже, чем в контрольной группе.[310] Смертность в группе, получавшей опиаты, была значительно ниже, чем в группе контроля и по сравнению с архивным контролем, тем самым демонстрируя, что методы анестезии могут оказать глубокое воздействие на метаболические и эндокринные реакции на операцию и что эффективное управление этими рефлексами может изменить результаты лечения.

Третья группа доказательств включает результаты многоцентрового исследования Группы по изучению периоперационной ишемии (см. «Периоперационная β-блокада»).[215] Способность периоперационного режима β-блокады изменять общую выживаемость в течение двух лет представила убедительное доказательство полезности ослабления стресс-реакции,[216,217,219] и изменила клиническую практику ведения пациентов с кардиальным риском. Похожие результаты были получены и при периоперационном назначении α_2-агонистов пациентам из группы риска.[313] Предположительно, снижение симпатического тонуса, сопровождающее применение β-блокатора или α_2-агониста, подавляло стресс-реакцию и улучшало результаты.

Сахарный диабет

Диабетическая вегетативная нейропатия – наиболее распространенная и наиболее изученная форма вегетативной нейропатии (см. Гл. 35). Она развивается у 20-40% инсулин-зависимых диабетиков. Симптомы, связанные с диабетической вегетативной нейропатией, увеличивают риск во время анестезии и операции как непосредственно, так и через вторичные механизмы. Общие проявления диабетической вегетативной нейропатии включают импотенцию, ортостатическую гипотензию, парез желудка, понос и нарушения потоотделения. Раннее повреждение тонких нервных волокон проявляется потерей или ухудшением контролируемой вагусом нормальной вариабельности сердечного ритма, сниженным периферическим симпатическим тонусом с последующим увеличением кровотока и снижением потоотделения. При диабетической нейропатической стопе болевая и температурная чувствительности снижаются прежде нарушения тактильной и вибрационной. При симпатической денервации симпатические нервы, обычно сопровождающие мелкие артериолы, полностью отсутствуют или находятся аномально далеко от своих эффекторных участков. Когда импотенция или диарея являются единственным проявлением, это мало влияет на выживаемость, однако при ортостатической гипотензии или парезе желудка 5-летние показатели смертности составляют более 50%.

Большинство клиницистов признает, что больные сахарным диабетом и вегетативной нейропатией могут иметь дополнительный риск при общей анестезии.[314] Парез желудка, вероятно, вызван вагусной дегенерацией и имеет клиническое значение, поскольку может потребоваться интубация в сознании или быстрая последовательная индукция. Системное повреждение vasa vasorum у пациентов с ортостатической гипотензией повышает риск нестабильности гемодинамики и сердечно-сосудистой недостаточности в периоперационном периоде. Механизмы, поддерживающие нормальное артериальное давление у стоящего человека, изменены, и нормальная прекапиллярная вазоконстрикция в стопе при стоянии может быть снижена. Барорецепторы каротидного синуса и дуги аорты подвержены риску при диабетической нейропатии. У больных диабетом с ортостатической гипотензией обычно наблюдаются более низкие уровни норадреналина.

Даже при, казалось бы, незначительных операциях диабетическая вегетативная нейропатия может привести к значительным осложнениям.

У диабетиков с вегетативной нейропатией может наблюдаться значительно большее снижение артериального давления в течение индукции и бóльшая потребность в вазопрессорах, чем у больных сахарным диабетом без вегетативной нейропатии.[314] Page и Watkins[315] сообщили о пяти случаях внезапной кардиореспираторной недостаточности у молодых пациентов с диабетом, все они имели симптомы вегетативной нейропатии. В большом проспективном исследовании диабетической вегетативной нейропатии, включающем использование пяти клинических тестов, описанных ранее, парасимпатическая дисфункция предшествовала симпатической у 96% пациентов.[316] Этот набор вегетативных тестов выявляет пациентов с вегетативной нейропатией и высоко прогностичен в плане смертности и периоперационного риска.[304]

Вегетативные изменения при старении

Со старением связаны сдвиги в сосудистой реактивности, проявляющиеся клинически как крайние варианты изменения артериального давления – гипертензия и ортостатическая гипотензия (см. Гл. 71). Ортостатическая гипотензия довольно часто (около 20%) встречается у пожилых людей и может быть результатом сниженной реактивности барорецепторов. Ответы частоты сердечных сокращений на изменение артериального давления, пробу Вальсальвы и дыхательный цикл с возрастом снижаются.[317]

Уровень норадреналина в покое и при физической нагрузке у здоровых людей с возрастом увеличивается (примерно на 13% за десятилетие), отчасти из-за снижения его клиренса.[318] Прежде это был предмет споров, а ныне полагают доказанным, что, помимо хорошо документированного снижения активности блуждающего нерва, связанного со старением,[319] основное изменение автономной нервной системы при старении – ухудшение обратного захвата норадреналина, возможно, вследствие снижения плотности нервной сети. Хотя нет никакого

видимого возрастного снижения в частоте импульсации по симпатическим эфферентам к скелетным мышцам,[320] фармакокинетические исследования показывают избирательное и резкое увеличение избытка норадреналина в сердце, приписываемое снижению его обратного захвата у пожилых пациентов, подвергающихся психологическим стрессам или во время физических упражнений.[306] Это может проявляться клиническими осложнениями (т.е. аритмогенезом и внезапной остановкой сердца) у пациентов с заболеваниями сердца. Тем не менее, реактивность органов-мишеней снижается в результате компенсаторного подавления β_1-адренорецепторов (т.е. снижения плотности рецепторов и их сродства) и разобщения β_2-адренорецепторов за счет снижения активности G_s-белка.[321] Несмотря на увеличение избытка норадреналина в сердце, потребление кислорода сердцем не изменяется.[322]

Ослабление пресинаптического опосредованного α_2–адренорецепторами торможения выброса норадреналина нейронами,[323-325] также вносит свой вклад в повышение уровня норадреналина, наблюдаемое с возрастом. Сниженная постсинаптическая активность α-адренорецепторов уменьшает вазоконстрикторный ответ и дополнительно ослабляет сосудосуживающий тонус. В этом, по-видимому, порочном круге увеличение циркулирующего норадреналина сочетается со снижением плотности и реактивности α_2-адренорецепторов в тромбоцитах. Утрата с возрастом адренергического контроля из-за уменьшения α_2- и β-опосредованных ответов снижает способность симпатической нервной системы поддерживать сердечно-сосудистый гомеостаз, что подразумевает или объясняет увеличение у пожилых частоты сердечно-сосудистых расстройств, таких как ЗСН.

Вегетативные изменения при разрыве спинного мозга

При полном разрыве спинного мозга анестезиолог может столкнуться с наиболее резкими изменениями в АНС из всех возможных (см. Гл. 46, 63 и 72). Разрыв спинного мозга воздействует на моторные и сенсорные функции, и это может привести к глубоким изменениям в автономной активности, которые могут изменить анестезиологическое пособие. Как видно из анатомии симпатической и парасимпатической иннерваций, травмы спинного мозга или его пересечение могут привести к различным степеням вегетативной дисфункции, в зависимости от места, размера и времени поражения. Многие вегетативные рефлексы подавляются супраспинальной обратной связью, которая теряется после разрыва спинного мозга. У пациентов с параплегией слабые стимулы могут вызвать чрезмерный симпатический ответ.

У пациентов с разрывом шейного отдела спинного мозга симпатическая и парасимпатическая импульсации на периферию отделяются от центральных механизмов регуляции. В дополнение к ожидаемым моторным и сенсорным изменениям развиваются глубокие нарушения, изменяющие сердечно-сосудистую систему, терморегуляцию, желудочно-кишечный тракт и мочевую систему. Последствия разрыва не всегда очевидны, поскольку дистальная часть спинного мозга может сохранить некоторую функцию и тем самым привести к непредсказуемым вегетативным нарушениям.

Существуют фундаментальные различия между острыми и хроническими последствиями разрыва спинного мозга. Первоначально наступает преходящее состояние пониженной возбудимости. Это явление, известное как спинальный шок, обычно развивается сразу же после поражения и может длиться несколько дней или недель. У таких больных периферические органы находятся в состоянии атонии, а периферические кровеносные сосуды расширены. У пациентов с высокими грудными поражениями, которые перенесли травму недавно, базальный уровень артериального давления в положении лежа, как правило, невысок и сопровождается плазменным уровнем катехоламинов, составляющим примерно 35% от нормы.[326] У пациентов с недавней травмой нижних отделов позвоночника может наблюдаться компенсаторная тахикардия, генерируемая неповрежденными отделами АНС.

Пациенты с хроническими высокими поражениями спинного мозга могут оказаться неспособны реагировать на гиповолюмию повышением частоты сердечных сокращений, у них может наблюдаться и брадикардия. Единственный интактный эфферентный компонент барорефлекторного пути у парализованных пациентов – это блуждающий нерв. Брадикардия возникает при изменении положения тела и при проведении пробы Вальсальвы или увеличении внутригрудного давления.[327]

Один из аспектов ухода, который часто упускается из виду, – эффект санации трахеи у пациентов с высоким разрывом спинного мозга. Учитывая, что многие из этих пациентов зависят от искусственной вентиляции легких, вследствие паралича дыхательной мускулатуры, не встречающие противодействия вагусные стимулы могут способствовать глубокой брадикардии. Этот вагусный ответ особенно выражен во время гипоксемии.

Из-за возможной дисфункции симпатической нервной системы у этих пациентов поддержанию артериального давления способствует ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Пациенты с разрывом спинного мозга могут быть исключительно чувствительны к ИАПФ, даже при небольшом изменении внутрисосудистого объема или позы. Высвобождение ренина может быть независимым от симпатической стимуляции и вызваться стимуляцией почечных барорецепторов, сопровождающей снижение почечного перфузионного давления.

Хотя прессорные стимулы выше места поражения обычно не влияют на артериальное давление, феномен вегетативной дисрефлексии может возникать при стимуляции ниже места поражения. Растяжение мочевого пузыря или кишечника может вызывать так называемый масс-рефлекс. Этот вегетативный рефлекс включает в себя резкое повышение артериального давления, выраженное снижение кровотока, идущего к периферии, покраснение кожи и потоотделение в областях выше места поражения. Кроме того, часто развиваются сокращение мочевого пузыря и прямой кишки, спазм скелетных мышц и эрекция полового члена.

Частота сердечных сокращений у пациента может рефлекторно снижаться. Удивительно, но данные микронейрографических исследований показывают лишь незначительное повышение симпатической нервной активности во время активации масс-рефлекса,[328] и концентрация норадреналина в плазме крови повышается несильно. В связи с этим возникло умозрительное суждение, что чрезмерная реакция артериального давления может быть вызвана повышенной чувствительностью адренорецепторов. Как и ожидалось, у пациентов с квадриплегией повышена чувствительность к экзогенным вазопрессорам.[326] Артериальное давление у пациентов с квадриплегией может увеличиться в 5-10 раз в ответ на введение экзогенного ангиотензина и катехоламинов. Повреждение нисходящих тормозных рефлекторных

путей, которые активируются при гипертензии, может способствовать гиперчувствительности. Эта гипотеза подтверждается тем фактом, что чувствительность редко увеличивается при поражении ниже Т5. У пациентов с низкой спинальной травмой имеется, по всей видимости, нормальное количество адренорецепторов даже при длительной тетраплегии.

Лечение вегетативной дисрефлексии имеет клиническое значение. Хотя у анестезиолога может возникнуть соблазн сделать выбор в пользу минимальной анестезии, у пациентов без чувствительных и двигательных функций могут возникать значительные по силе висцеральные рефлексы. Анестезиолог может использовать спинномозговую анестезию, общую анестезию или вазодилятаторы, такие как нитроглицерин или нитропруссид, для ослабления этого рефлекса, даже если боль не принимается во внимание. Есть некоторый энтузиазм относительно профилактического использования клонидина, чтобы ослабить этот ответ.

Еще одна проблема, связанная с вегетативной денервацией при разрыве спинного мозга, – термогенез. У этих больных гипотермия может быть следствием вазодилятации кожных сосудов и неспособности дрожать. Аналогичным образом гипертермия может возникнуть из-за того, что нарушен нормальный механизм потоотделения. У таких пациентов надо с особой тщательностью следить за температурой тела в ходе анестезии.

Новые концепции автономной активности

Вклад генетических факторов в автономную функцию и чувствительность к лекарственным препаратам

В течение последних пяти лет наблюдается прорыв в понимании неменделеевских генетических факторов, влияющих на физиологию патофизиологию человека. Проект «Геном человека» стал отправной точкой в выявлении генетических аномалий. Следующий логический шаг – определение вклада наследственной изменчивости в физиологические и фармакологические реакции. Наследственная изменчивость, от столь малой, как однонуклеотидный полиморфизм (single-nucleotide polymorphism – SNP), до бóльших генетических вставок или делеций, была обнаружена в генах, кодирующих основные компоненты АНС. SNP, а также, но в меньшей степени, последовательности бóльших делеций и вставок обнаружены в генах, кодирующих почти каждый субтип адренергических и дофаминергических рецепторов (все, кроме α_{1d}-рецептора). Генетическое кодирование субтипов мускариновых рецепторов, с другой стороны, удивительно консервативно.[329] В дополнение к вариантам кодирования вегетативных рецепторов генетические мутации обнаружены в кодах белков, ответственных за синтез, обратный захват и разрушение катехоламинов, также существуют варианты кодирования рецепторов, сопряженных с G-белками.[330] Хотя идентифицированы многие потенциально генетические вклады в связанные с автономной нервной системой болезненные состояния (например, эссенциальную гипертензию, липидный и углеводный обмен и синдром ортостатической тахикардии[331]), ни одна генетическая мутация не смогла полностью объяснить какую-либо из исследованных вегетативных дисфункций. Почти не вызывает сомнений то, что отклонения от нормы в автономной функции полигенны по происхождению, а также находятся под значительным влиянием окружающей среды. Таким образом, дальнейшие исследования, которые попытаются объяснить вегетативные болезни, потребуют оценки бóльших генетических последовательностей (не SNP или других короткосегментных вариантов), которые содержат множественные связанные генетические варианты. После выявления генетических вариантов, ответственных за большинство вегетативных нарушений, свойственных конкретному заболеванию, необходимо будет в направленных клинических испытаниях оценить сочетанный генетический вклад в реакцию на конкретный препарат или класс препаратов.

Литература

1. Ruffolo R: Physiology and biochemistry of the peripheral autonomic nervous system. *In* Wingard L, Brody T, Larner J, et al (eds): Human Pharmacology: Molecular-to-Clinical. St. Louis, Mosby–Year Book, 1991, p 77.
2. Fleisher LA, Frank SM, Shir Y, et al: Cardiac sympathovagal balance and peripheral sympathetic vasoconstriction: Epidural versus general anesthesia. Anesth Analg 79:165, 1994.
3. Hoffman B, Lefkowitz R: Adrenergic receptors in the heart. Annu Rev Physiol 44:475, 1982.
4. Radu A, Dahl G, Loewenstein WR: Hormonal regulation of cell junction permeability: Upregulation by catecholamine and prostaglandin E_1. J Membr Biol 70:239, 1982.
5. Dimsdale J, Moss J: Plasma catecholamines in stress and exercise. JAMA 243:340, 1980.
6. Philipson LH: β-Agonists and metabolism. J Allergy Clin Immunol 110:S313, 2001.
7. Kharasch ED, Bowdle T: Hypokalemia before induction of anesthesia and prevention by β_2 adrenoceptor antagonism. Anesth Analg 72:216, 1991.
8. Williams ME, Gervino EV, Rosa RM, et al: Catecholamine modulation of rapid potassium shifts during exercise. N Engl J Med 312:823, 1985.
9. Struthers AD, Reid JL: The role of adrenal medullary catecholamines in potassium homoeostasis. Clin Sci 66:377, 1984.
10. Brown M: Hypokalemia from β_2-receptor stimulation by circulating epinephrine. Am J Cardiol 56:3D, 1985.
11. Vincent HH, ManIn't Veld AJ, Boomsma F, et al: Prevention of epinephrine-induced hypokalemia by nonselective beta blockers. Am J Cardiol 56:10D, 1985.
12. Johns RA: EDRF/nitric oxide: The endogenous nitrovasodilator and a new cellular messenger. Anesthesiology 75:927, 1991.
13. Snyder SH, Bredt DS: Biological roles of nitric oxide. Sci Am 266:68, 1992.
14. Sakurai T, Yanagisawa M, Masaki T: Molecular characterization of endothelin receptors. Trends Pharmacol Sci 13:103, 1992.
15. Nava E, Palmer R, Moncada S: Inhibition of nitric oxide synthesis in septic shock: How much is beneficial? Lancet 338:1555, 1991.
16. Moore K, Wendon J, Frazer M, et al: Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and the hepatorenal syndrome. N Engl J Med 327:1774, 1992.
17. Conlay L, Maher TJ, Wurtman RJ: Tyrosine increases blood pressure in hypotensive rats. Science 212:559, 1981.
18. Nussdorfer GG: Pancrine control of adrenal cortical function by medullary chromaffin cells. Pharmacol Rev 48:495, 1996.
19. Livett BG, Marley PD: Effects of opioid peptides and morphine on histamine-induced catecholamine secretion from cultured, bovine adrenal chromaffin cells. Br J Pharmacol 89:327, 1986.
20. Marley PD, Livett BG: Differences between the mechanism of adrenaline and noradrenaline secretion from isolated, bovine, adrenal chromaffin cells. Neurosci Lett 77:81, 1987.
21. Owen PJ, Plevin R, Boarder MR: Characterization of bradykinin-stimulated release of noradrenaline from cultured bovine adrenal chromaffin cells. J Pharmacol Exp Ther 248:1231, 1989.
22. Cahill A, Perlman RL: Phorbol esters cause preferential secretion of norepinephrine from bovine chromaffin cells. J Neurochem 58:768, 1992.
23. Pacholczyk T, Blakely RD, Amara SG: Expression cloning of a cocaine and antidepressant sensitive human noradrenaline transporter. Nature 350:350, 1991.
24. Eisenhofer G: The role of neuronal and extraneuronal plasma membrane transporters in the inactivation of peripheral catecholamines. Pharmacol Ther 91:35, 2001.
25. Moss J, Lappas D, Slater E: Role of the rennin catecholamine system in hemodynamic performance in man. *In* Usdin E, Kvetnansky R, Kopin IJ (eds): Catecholamines and Stress: Recent Advances in Neurosciences. New York, Elsevier, 1980, p 513.
26. Kaye DM, Lambert GW, Lefkovits J, et al:

Neurochemical evidence of cardiac sympathetic activation and increased central nervous system norepinephrine turnover in severe congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 23:570, 1994.
27. Cohn J, Levine T, Olivari M, et al: Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. N Engl J Med 311:819, 1984.
28. Bristow M: The adrenergic nervous system in heart failure [editorial]. N Engl J Med 311:850, 1984.
29. Eisenhofer G, Friberg P, Rundqvist B, et al: Cardiac sympathetic nerve function in congestive heart failure. Circulation 93:1667, 1996.
30. Port JD, Gilbert EM, Larrabee P, et al: Neurotransmitter depletion compromises the ability of indirect-acting amines to provide inotropic support in the failing human heart. Circulation 81:929, 1990.
31. Lawhead R, Blaxall H, Bylund D: α_{2A} is the predominant α_2-adrenergic receptor subtype in human spinal cord. Anesthesiology 77:983, 1992.
32. Bylund DB: Subtypes of α_1 and α_2 adrenergic receptors. FASEB J 6:832, 1992.
33. Szabo B, Hedler L, Starke K: Peripheral presynaptic and central effects of clonidine, yohimbine and rauwolscine on the sympathetic nervous system in rabbits. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 340:648, 1989.
34. Ongioco RR, Richardson CD, Rudner XL, et al: α_2-Adrenergic receptors in human dorsal root ganglia: Predominance of α_{2b} and α_{2c} subtype mRNAs. Anesthesiology 92:968, 2000.
35. Michelotti GA, Price DT, Schwinn DA: α_1-Adrenergic receptor regulation: Basic science and clinical implications. Pharmacol Ther 88:281, 2000.
36. Small KM, Wagoner LE, Levin AM, et al: Synergistic polymorphisms of β_1- and α_{2c}-adrenergic receptors and the risk of congestive heart failure. N Engl J Med 347:1135, 2002.
37. Michel MC, Kenny B, Schwinn DA: Classification of α_1-adrenoceptor subtypes. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 352:1, 1995.
38. Boehm S, Kubista H: Fine tuning of sympathetic transmitter release via ionotropic and metabotropic presynaptic receptors. Pharmacol Rev 54:43, 2002.
39. Szabo B, Schramm A, Starke K: Effect of yohimbine on renal sympathetic nerve activity and renal norepinephrine spillover in anesthetized rabbits. J Pharmacol Exp Ther 260:780, 1992.
40. Limberger N, Singer EA, Starke K: Only activated but not non-activated presynaptic α_2-autoreceptors interfere with neighbouring presynaptic receptor mechanisms. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 338:62, 1988.
41. Raymond J, Hnatowich M, Lefkowitz R, et al: Adrenergic receptors: Models for regulation of signal transduction processes. Hypertension 15:119, 1990.
42. Vanhees L, Aubert A, Fagard R, et al: Influence of β_1- versus β_2-adrenoceptor blockade on left ventricular function in humans. J Cardiovasc Pharmacol 8:1086, 1986.
43. Opie L: Ventricular overload and heart failure. *In* Opie LH (ed): The Heart: Physiology and Metabolism, 2nd ed. New York, Raven Press, 1991, p 386.
44. Brodde O: The functional importance of β_1 and β_2 adrenoceptors in the human heart. Am J Cardiol 62:24C, 1988.
45. Walston J, Silver K, Bogardus C, et al: Time of onset of non-insulin dependent diabetes mellitus and genetic variation in the β_3-adrenergic-receptor gene. N Engl J Med 333:343, 1995.
46. Widen E, Lehto M, Kanninen T, et al: Association of a polymorphism in the β_3-adrenergic receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. N Engl J Med 333:348, 1995.
47. Clement K, Vaisse C, Manning BSF, et al: Genetic variation in the β_3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. N Engl J Med 333:352, 1995.
48. Hall IP, Wheatley A, Wilding P, et al: Association of Glu27 β_2-adrenoceptor polymorphism with lower airway reactivity in asthmatic subjects. Lancet 345:1213, 1995.
49. Turki J, Pak J, Green SA, et al: Genetic polymorphisms of the β_2-adrenergic receptor in nocturnal and non-nocturnal asthma: Evidence that Gly 16 correlates with the nocturnal phenotype. J Clin Invest 95:1635, 1995.
50. Goldberg LI, Rajfer SI: Dopamine receptors: Applications in clinical cardiology. Circulation 72:245, 1985.
51. Bertorello A, Aperia A: Both DA_1 and DA_2 receptor agonists are necessary to inhibit Na^+/K^+ ATPase activity in proximal tubules from the rat kidney. Acta Physiol Scand 132:441, 1988.
52. Bertorello A, Aperia A: Regulation of Na^+/K^+ ATPase activity in kidney proximal tubules: Involvement of GTP binding proteins. Am J Physiol 256:F57, 1989.
53. Gesek FA, Schoolwerth AC: Hormonal interactions with the proximal Na^+/H^+ exchanger. Am J Physiol 258:F514, 1990.
54. Linder ME, Gilman AG: G Proteins. Sci Am 267:56, 1992.
55. Sprang SR: G protein mechanisms: Insights from structural analysis. Annu Rev Biochem 66:639, 1997.
56. Alousi AA, Jasper JR, Insel PA, et al: Stoichiometry of receptor G_s-adenylate cyclase interactions. FASEB J 5:2300, 1991.
57. Post SR, Hilal–Dandan R, Urasawa K, et al: Quantification of signaling components and amplification in the β-adrenergic receptor-adenylate cyclase pathway in isolated adult rat ventricular myocytes. Biochem J 311:75, 1995.
58. Yatani A, Okabe K, Codina J, et al: Heart rate regulation by G proteins acting on the cardiac pacemaker channel. Science 249:1163, 1990.
59. Blochl–Daum B, Schuller–Petrovic S, Wolzt M, et al: Primary defect in α-adrenergic responsiveness in patients with varicose veins. Clin Pharmacol Ther 49:49, 1991.
60. Insel PA: Adrenergic receptors: Evolving concepts and clinical implications. N Engl J Med 334:580, 1996.
61. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, et al: Decreased catecholamine sensitivity and β-adrenergic receptor density in failing human hearts. N Engl J Med 307:205, 1982.
62. Menard L, Ferguson SS, Zhang J, et al: Synergistic regulation of β_2-adrenergic receptor sequestration: Intracellular complement of β-adrenergic receptor kinase and β-arrestin determine kinetics of internalization. Mol Pharmacol 51:800, 1997.
63. Ferguson SS, Barak LS, Zhang J, et al: G-protein-coupled receptor regulation: Role of G-protein-coupled receptor kinases and arrestins. Can J Physiol Pharmacol 74:1095, 1996.
64. Bristow M, Ginsburg R, Umans V, et al: β_1- and β_2-adrenergic receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: Coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective β_1 receptor downregulation in heart failure. Circ Res 59:297, 1986.
65. Hedberg A, Kemp F Jr, Josephson ME, et al: Coexistence of β_1 and β_2-adrenergic receptors in the human heart: Effects of treatment with receptor antagonists or calcium entry blockers. J Pharmacol Exp Ther 234:561, 1985.
66. Dratman M, Crutchfield F, Axelrod J, et al: Localization of triiodothyronine in nerve ending fractions of rat brain. Proc Natl Acad Sci U S A 73:941, 1976.
67. Jonsson M, Gurley D, Dabrowski M, et al: Distinct pharmacologic properties of neuromuscular blocking agents on human neuronal nicotinic acetylcholine receptors: A possible explanation for the train-of-four fade. Anesthesiology 105:521, 2006.
68. Tassonyi E, Charpantier E, Muller D, et al: The role of nicotinic acetylcholine receptors in the mechanisms of anesthesia. Brain Res Bull 57:133, 2002.
69. Eglen RM, Hedge SS, Watson N: Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function. Pharmacol Rev 48:531, 1996.
70. Hosey MM: Diversity of structure, signaling and regulation within the family of muscarinic cholinergic receptors. FASEB J 12:845, 1992.
71. Bartfai T, Iverfeldt K, Fisone G, et al: Regulation of the release of coexisting neurotransmitters. Annu Rev Pharmacol Toxicol 28:285, 1988.
72. Von Kügelgen I, Starke K: Noradrenaline–ATP co-transmission in the sympathetic nervous system. Trends Pharmacol Sci 12:319, 1991.
73. Burnstock G: Local mechanisms of blood flow control by perivascular nerves and endothelium. J Hypertens Suppl 8:S95, 1990.
74. Ralevic V, Burnstock G: Receptors for purines and pyrimidines. Pharmacol Rev 50:413, 1998.
75. Jacobson KA, Trivedi BK, Churchill PC, et al: Novel therapeutics acting via purine receptors. Biochem Pharmacol 41:1399, 1991.
76. Burnstock G: Overview: Purinergic mechanisms. Ann N Y Acad Sci 603:1, 1990.
77. Goncalves J, Guimaraes S: Influence of neuronal uptake on pre- and postjunctional effects of α-adrenoceptor agonists in tissues with noradrenaline: ATP cotransmission. Nauryn Schmiedebergs Arch Pharmacol 344:532, 1991.
78. Hirst G, Bramich N, Edwards F, et al: Transmission at autonomic neuroeffector junctions. Trends Neurosci 15:40, 1992.
79. Walker P, Grouzmann E, Burnie M, et al: The role of neuropeptide Y in cardiovascular regulation. Trends Pharmacol Sci 12:111, 1991.
80. Lincoln J, Burnstock G: Neural-endothelial interactions in control of local blood flow. *In* Warren J (ed): The Endothelium: An Introduction to Current Research. New York, Wiley–Liss, 1990, p 21.
81. Lundberg JM, Rudehill A, Sollevi A, et al: Frequency- and reserpine-dependent chemical coding of sympathetic transmission: Differential release of noradrenaline and neuropeptide Y from pig spleen. Neurosci Lett 63:96, 1986.
82. Bloom S, Edwards A: Vasoactive intestinal polypeptide in relation to atropine resistant vasodilatation in the submaxillary gland of the cat. J Physiol 300:41, 1980.
83. Lundberg JM: Evidence for coexistence of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) and acetylcholine in neurons of cat exocrine glands: Morphological, biochemical and functional studies. Acta Physiol Scand Suppl 112:1, 1981.
84. Mione M, Cavanagh J, Lincoln J, et al: Pregnancy reduces noradrenaline but not neuropeptide levels in the uterine artery of the guinea-pig. Cell Tissue Res 259:503, 1990.
85. Glusman S: Electrophysiology of ganglionic transmission in the sympathetic nervous system. Int Anesthesiol Clin 27:273, 1989.
86. Paradis NA, Martin GB, Rivers EP, et al: Coronary perfusion pressure and the return of spontaneous circulation in human cardiopulmonary resuscitation. JAMA 263:1106, 1990.
87. Management of cardiac arrest. Circulation 112:IV58, 2005.
88. Pediatric advanced life support. Circulation 112:IV167, 2005.
89. Goetting M, Paradis N: High-dose epinephrine improves outcome from pediatric cardiac arrest. Ann Emerg Med 20:22, 1991.
90. Berry F: Clinical pharmacology of inhalational anesthetic, muscle relaxants, vasoactive agents, and narcotics, and techniques of general anesthesia. *In* Berry F (ed): Anesthetic Management of Difficult and Routine Pediatric Patients, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 1990, p 64.

91. Waisman Y, Klein BL, Boenning DA, et al: Prospective randomized double-blind study comparing L-epinephrine and racemic epinephrine aerosols in the treatment of laryngotracheitis (croup). Pediatrics 89:302, 1992.
92. Nutman J, Brooks LJ, Deakins KM, et al: Racemic versus L-epinephrine aerosol in the treatment of postextubation laryngeal edema: Results from a prospective, randomized double-blind study. Crit Care Med 22:1591, 1994.
93. Bochner BS, Lichtenstein L: Anaphylaxis. N Engl J Med 324:1785, 1991.
94. Donlon J, Moss J: Plasma catecholamine levels during local anesthesia for cataract operations. Anesthesiology 51:471, 1979.
95. Houben H, Thien T, van't Laar A: Effect of low-dose epinephrine on hemodynamics after selective and nonselective beta-blockade in hypertension. Clin Pharmacol Ther 31:685, 1982.
96. Johnston R, Eger E, Wilson C: A comparative interaction of epinephrine with enflurane, isoflurane, and halothane in man. Anesth Analg 55:709, 1976.
97. O'Neill MJ Jr, Pennock JL, Seaton JF, et al: Regional endogenous plasma catecholamine concentrations in pulmonary hypertension. Surgery 84:140, 1978.
98. Schafer G, Fink M, Parillo J: Norepinephrine alone versus norepinephrine plus low dose dopamine: Enhanced renal blood flow with combination pressor therapy. Crit Care Med 13:492, 1985.
99. Goldberg L: Dopamine: Clinical uses of an endogenous catecholamine. N Engl J Med 291:707, 1974.
100. Goldberg LI, Hsieh Y-Y, Resnekov L: Newer catecholamines for treatment of heart failure and shock: An update on dopamine and a first look at dobutamine. Prog Cardiovasc Dis 19:327, 1977.
101. Maskin C, Oken S, Chadwick B, et al: Comparative systemic and renal effects of dopamine and angiotensin-converting enzyme inhibitor with enalapril in patients with heart failure. Circulation 72:846, 1985
102. Holmes CL, Walley KR: Bad medicine: Low-dose dopamine in the ICU. Chest 123:1266, 2003.
103. Jones D, Bellomo R: Renal-dose dopamine: From hypothesis to paradigm to dogma to myth and finally, superstition? J Int Care Med 20:199, 2005.
104. Brown RA, Dixon J, Farmer JB, et al: Dopexamine: A novel agonist at peripheral dopamine receptors and β_2-adrenoceptors. Br J Pharmacol 85:599, 1985.
105. Foulds RA: Clinical development of dopexamine hydrochloride (Dopacard) and an overview of its hemodynamic effects. Am J Cardiol 62:41C, 1988.
106. Smith GW, O'Connor SE: An introduction to the pharmacologic properties of Dopacard (dopexamine hydrochloride). Am J Cardiol 62:9C, 1988.
107. Fitton A, Benfield P: Dopexamine hydrochloride: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in acute cardiac insuffiency. Drugs 39:308, 1990.
108. Smith GW, Hall JC, Farmer JB, et al: The cardiovascular actions of dopexamine hydrochloride, an agonist at dopamine receptors and β_2 adrenoceptors in the dog. J Pharm Pharmacol 39:636, 1987.
109. Mitchell PD, Smith GW, Wells E, et al: Inhibition of uptake 1 by dopexamine hydrochloride *in vitro*. Br J Pharmacol 92:265, 1987.
110. Lokhandwala MF: Renal actions of dopexamine hydrochloride. Clin Intensive Care 1:163, 1990.
111. Vyas SJ, Lokhandwala MF: Role of tubular dopamine-1 receptors in the natriuretic and diuretic response to dopexamine. Pharmacologist 31:378, 1989.
112. Bass AS: Contrasting effects of dopexamine hydrochloride on electrolyte excretion in canine kidneys. J Pharmacol Exp Ther 253:798, 1990.
113. Chintala MS, Lokhandwala MF, Jandhyala BS: Protective effects of dopexamine hydrochloride in renal failure after acute hemorrhage in anesthetized dogs. J Auton Pharmacol 10(Suppl):S95, 1990.
114. Leier CV, Binkley PF, Carpenter J, et al: Cardiovascular pharmacology of dopexamine in low output congestive heart failure. Am J Cardiol 62:94, 1988.
115. Baumann G, Felix SB, Filcek SAL: Usefulness of dopexamine hydrochloride versus dobutamine in chronic congestive heart failure and the effects on hemodynamics and urine output. Am J Cardiol 65:748, 1990.
116. Colardyn FC, Vandenbogaerde FE: Use of dopexamine hydrochloride in intensive care patients with low-output left ventricular heart failure. Am J Cardiol 62:68C, 1988.
117. Friedel N, Wenzel R, Matheis G, et al: Haemodynamic effects of different doses of dopexamine hydrochloride in low cardiac output states following cardiac surgery. Eur Heart J 13:1271, 1992.
118. Bredle DL, Cain SM: Systemic and muscle oxygen uptake delivery after dopexamine infusion in endotoxic dogs. Crit Care Med 19:198, 1991.
119. Cain SM, Curtis SE: Systemic and regional oxygen uptake and delivery and lactate flux in endotoxic dogs infused with dopexamine. Crit Care Med 19:1552, 1991.
120. Colardyn FC, Vandenbogaerde JF, Vogelaers DP, et al: Use of dopexamine hydrochloride in patients with septic shock. Crit Care Med 17:999, 1989.
121. Preiser JC, Arminstead C, Le Minh T, et al: Increase in oxygen supply during experimental septic shock: The effects of dobutamine versus dopexamine. J Crit Care 4:40, 1989.
122. Webb AR, Moss RF, Tighe D, et al: The effects of dobutamine, dopexamine and fluid on hepatic histological response to porcine faecal peritonitis. Intensive Care Med 17:487, 1991.
123. Hakim M, Foulds R, Latimer RD, et al: Dopexamine hydrochloride, a β_2-adrenergic and dopaminergic agonist: Haemodynamic effects following cardiac surgery. Eur Heart J 9:853, 1988.
124. Macgregor DA, Butterworth JF IV, Zaloga GP, et al: Hemodynamic and renal effects of dopexamine and dobutamine in patients with reduced cardiac output following coronary artery bypass grafting. Chest 106:835, 1994.
125. Smithies M, Yee TH, Jackson L, et al: Protecting the gut and the liver in the critically ill: Effects of dopexamine. Crit Care Med 22:789, 1994.
126. Lund N, de Asla RJ, Papadakos PJ, et al: Dopexamine hydrochloride in septicemia: Effects on gut, liver and muscle oxygenation [abstract]. Crit Care Med 20(Suppl 4):46, 1992.
127. Trinder TJ, Lavery GG, Fee JPH, et al: Correction of splanchnic oxygen deficit in the intensive care unit: Dopexamine and colloid versus placebo. Anaesth Intensive Care 23:178, 1995.
128. Kuhly P, Oschmann G, Specht M, et al: Dopexamine hydrochloride does not improve gastric and sigmoid mucosal acidosis in patients with sepsis [abstract]. Br J Anesth 74(Suppl 1):121, 1995.
129. Schmidt H, Secchi A, Wellmann R, et al: Dopexamine maintains intestinal villus blood flow during endotoxemia in rats. Crit Care Med 24:1233, 1996.
130. Maynard N, Bihari D, Dalton RN, et al: Increasing splanchnic blood flow in the critically ill. Chest 108:1648, 1995.
131. Jackson NC, Taylor SH, Frais MA: Hemodynamic comparison of dopexamine hydrochloride and dopamine in ischemic left ventricular dysfunction. Am J Cardiol 62:73, 1988.
132. Tan LB, Littler WA, Murray RG: Comparison of the haemodynamic effects of dopexamine and dobutamine in patients with severe congestive heart failure. Int J Cardiol 30:203, 1991.
133. Young JB, Leon CA: Fenoldopam. *In* Messerli FH (ed): Cardiovascular Drug Therapy. Philadelphia, WB Saunders, 1990.
134. Lokhandwala MF: Pre-clinical and clinical studies on the cardiovascular and renal effects of fenoldopam: A DA-1 receptor agonist. Drug Dev Res 10:123, 1987.
135. Goldberg LI: Dopamine and new dopamine analogs: Receptors and clinical applications. J Clin Anesth 1:66, 1988.
136. Aronson S, Goldberg L, Roth S, et al: Preservation of renal blood flow during hypotension induced with fenoldopam in dogs. Can J Anaesth 37:380, 1990.
137. Aronson S, Goldberg LI, Roth S, et al: Effects of fenoldopam on renal blood flow and systemic hemodynamics during isoflurane anesthesia in dogs. J Cardiothorac Vasc Anesth 5:29, 1991.
138. Shusterman NH, Elliott WJ, White WB: Fenoldopam, but not nitroprusside, improves renal function in severely hypertensive patients with impaired renal function. Am J Med 95:161, 1993.
139. Pilmer BL, Green JA, Panacek EA, et al: Fenoldopam mesylate versus sodium nitroprusside in the acute management of severe system hypertension. J Clin Pharmacol 33:549, 1993.
140. Caplan R, Ward R, Posner K, Cheney F: Unexpected cardiac arrest during spinal anesthesia: A closed claims analysis of predisposing factors. Anesthesiology 68:5, 1988.
141. Shibata S, Seriguchi DG, Iwadare S, et al: The regional and species differences on the activation of myocardial α-adrenoreceptors by phenylephrine and methoxamine. Gen Pharmacol 11:173, 1980.
142. DeVos H, Bricca G, DeKeyser J, et al: Imidazoline receptors, non-adrenergic idazoxan binding sites and α_2-adrenoceptors in the human central nervous system. Neuroscience 59:589, 1994.
143. Hamilton CA: The role of imidazoline receptors in blood pressure regulation. Pharmacol Ther 54:231, 1992.
144. Guyenet PG, Cabot JB: Inhibition of sympathetic preganglionic neurons by catecholamines and clonidine: Mediation by an α-adrenergic receptor. J Neurosci 1:908, 1981.
145. Ruffolo RR Jr: Distribution and function of peripheral α-adrenoceptors on the cardiovascular system. Pharmacol Biochem Behav 22:827, 1985.
146. Muzi M, Goff D, Kampine J, et al: Clonidine reduces sympathetic activity but maintains baroreflex responses in normotensive humans. Anesthesiology 77:864, 1992.
147. Aho M, Erkola O, Korttila K: α_2-Adrenergic agonists in anaesthesia. Curr Opin Anesthesiol 5:481, 1992.
148. Ramsay MA, Luterman DL: Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic. Anesthesiology 101:787, 2004.
149. Flacke J, Bloor BC, Flacke WE, et al: Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery. Anesthesiology 67:11, 1987.
150. Maze M, Tranguilli W: α_2-Adrenoreceptor agonists: Defining the role in clinical anesthesia. Anesthesiology 74:581, 1991.
151. Ghignone M, Quintin L, Duke P, et al: Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation. Anesthesiology 64:36, 1986.
152. Aantaa RE, Kanto JH, Scheinin M: Dexmedetomidine premedication for minor gynecologic surgery. Anesth Analg 70:407, 1990.
153. Richard MJ, Skues MA, Jarvis AP, Prys–Roberts C: Total i.v. anaesthesia with propofol and alfentanil: Dose requirements for propranolol and the effect of premedication with clonidine. Br J Anaesth 65:157, 1990.
154. Murga G, Samso E, Valles J, et al: The effect of clonidine on intra-operative requirements of fentanyl during combined epidural/general anesthesia. Anaesthesia 49:999, 1994.
155. Klimscha W, Chiari A, Drafft P, et al: Hemodynamic and analgesic effects of clonidine added

repetitively to continuous epidural and spinal blocks. Anesth Analg 80:322, 1995.
156. Racle JP, Benkhadra A, Poy JY, Bleizal B: Prolongation of isobaric bupivacaine spinal anesthesia with epinephrine and clonidine for hip surgery in the elderly. Anesth Analg 66:442, 1987.
157. Niemi L: Effects of intrathecal clonidine on duration of bupivacaine spinal anaesthesia, haemodynamics, and postoperative analgesia in patients undergoing knee arthroscopy. Acta Anaesthesiol Scand 38:724, 1994.
158. Singelyn FJ, Dangoisse M, Bartholomee S, Gouverneur JM: Adding clonidine to mepivacaine prolongs the duration of anesthesia and analgesia after axillary brachial plexus block. Reg Anesth 17:148, 1992.
159. Wijeysundera D, Naik J, Beattie W: Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications—a meta-analysis. Am J Med 114:742, 2003.
160. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, et al: The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. Anesthesiology 93:382, 2000.
161. Arain SR, Ebert TJ: The efficacy, side effects, and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation. Anesth Analg 95:461, 2002.
162. Bekker A, Kaufman B, Samir H, Doyle W: The use of dexmedetomidine infusion for awake craniotomy. Anesth Analg 92:1251, 2001.
163. Talke P, Chen R, Thomas B, et al: The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. Anesth Analg 90:834, 2000.
164. Peden CJ, Cloote AH, Stratford N, et al: The effect of intravenous dexmedetomidine premedication on the dose requirement of propofol to induce loss of consciousness in patients receiving alfentanil. Anaesthesia 56:408, 2001.
165. Triltsch AE, Welte M, von Homeyer P, et al: Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: A prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study. Crit Care Med 30:1007, 2002.
166. DeKock M, Pichon G, Scholtes JL: Intraoperative clonidine enhances postoperative morphine patient-controlled analgesia. Can J Anaesth 39:537, 1992.
167. Motsh J, Graber E, Ludwig K: Addition of clonidine enhances postoperative analgesia from epidural morphine: A double blind study. Anesthesiology 73:1066, 1990.
168. Bernard JM, Hommeril JL, Passuti N, Pinaud M: Postoperative analgesia by intravenous clonidine. Anesthesiology 75:577, 1991.
169. Carabine UA, Milligan KR, Moore J: Extradural clonidine and bupivacaine for postoperative analgesia. Br J Anaesth 68:132, 1992.
170. Carabine UA, Milligan KR, Mulholland D, Moore J: Extradural clonidine infusions for analgesia after total hip replacement. Br J Anaesth 68:338, 1992.
171. Rostaing S, Bonnet F, Levron JC: Effect of epidural clonidine on analgesia and pharmacokinetics of epidural fentanyl in postoperative patients. Anesthesiology 75:420, 1991.
172. Bonnet F, Boico O, Rostaining S: Clonidine-induced analgesia in postoperative patients: Epidural versus intramuscular administration. Anesthesiology 72:423, 1990.
173. Tryba M, Zenz M, Strumpf M: Clonidine i.v. is equally effective as morphine i.v. for postoperative analgesia—a double blind study [abstract]. Anesthesiology 75:A1085, 1991.
174. DeKock M, Crochet B, Morimont C, Scholtes JL: Intravenous or epidural clonidine for intra- and postoperative analgesia. Anesthesiology 79:525, 1993.
175. Mogensen T, Eliasen K, Ejlersen E, et al: Epidural clonidine enhances postoperative analgesia from a combined low-dose epidural bupivacaine and morphine regimen. Anesth Analg 75:607, 1992.
176. Vercauteren M, Lauwers E, Meert T, et al: Comparison of epidural sufentanil plus clonidine with sufentanil alone for postoperative pain relief. Anaesthesia 45:531, 1990.
177. Rockemann MG, Seeling W, Brinkmann A, et al: Analgesic and hemodynamic effects of epidural clonidine, clonidine/morphine and morphine after pancreatic surgery: A double-blind study. Anesth Analg 80:869, 1995.
178. O'Meara ME, Gin T: Comparison of 0.125% bupivacaine with 0.125% bupivacaine and clonidine as extradural analgesia in the first stage of labour. Br J Anaesth 71:651, 1993.
179. Brichant JF, Bonhomme V, Mikulski M, et al: Admixture of clonidine to epidural bupivacaine for analgesia during labor: Effect of varying clonidine doses [abstract]. Anesthesiology 81:A1136, 1994.
180. Cigarini I, Kaba A, Bonnet F, et al: Epidural clonidine combined with bupivacaine for analgesia in labor: Effects on mother and neonate. Reg Anesth 20:113, 1995.
181. Eisenach JC, DePen S, Dubois M, et al: Epidural Clonidine Study Group: Epidural clonidine anesthesia for intractable cancer pain. Pain 61:391, 1995.
182. Petros AJ, Wright RMB: Epidural and oral clonidine in domiciliary control of deafferentation pain. Lancet 1:1034, 1987.
183. Eisenach JC, Rauck RL, Buzzanell C, Lysak S: Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain: Phase I. Anesthesiology 71:647, 1989.
184. Ferit PA, Aydinli I, Akra S: Management of cancer pain with epidural clonidine [abstract]. Reg Anesth 17(Suppl 3S):173, 1992.
185. Lund C, Hansen O, Kehlet H: Effect of epidural clonidine on somatosensory evoked potentials to dermatomal stimulation. Eur J Anaesth 6:207, 1989.
186. Rauck RL, Eisenach JC, Jackson K, et al: Epidural clonidine treatment for refractory reflex sympathetic dystrophy. Anesthesiology 79:1163, 1993.
187. Zeigler D, Lynch SA, Muir J: Transdermal clonidine versus placebo in painful diabetic neuropathy. Pain 48:403, 1992.
188. Slogoff S: Perioperative ischemia. Semin Anesth 9:107, 1990.
189. Quintin L, Viale JP, Annat G: Oxygen uptake after major abdominal surgery: Effect of clonidine. Anesthesiology 74:236, 1991.
190. Bailey PL, Sperry RJ, Johnson GK, et al: Respiratory effects of clonidine alone and combined with morphine in humans. Anesthesiology 74:43, 1991.
191. Ooi R, Pattison J, Feldman SA: The effects of intravenous clonidine on ventilation. Anaesthesia 46:632, 1991.
192. Bergese S, Khabiri B, Roberts W, et al: Dexmedetomidine for conscious sedation in difficult awake fiberoptic intubation cases. J Clin Anesth 19:141, 2007.
193. Avitsian R, Lin J, Lotto M, Ebrahim Z: Dexmedetomidine and awake fiberoptic intubation for possible cervical spine myelopathy: A case series. J Neurosurg Anesthesiol 17:97, 2005.
194. Ramsay M, Saha D, Hebeler R: Tracheal resection in the morbidly obese patient: The role of dexmedetomidine. J Clin Anesth 18:452, 2006.
195. Uhde TW, Stein MB, Vittone BJ, et al: Behavioral and physiologic effects of short-term and long-term administration of clonidine in panic disorder. Arch Gen Psychiatry 46:170, 1989.
196. Gold MS, Pottash AC, Sweeney DR, Klever HD: Opiate withdrawal using clonidine. A safe, effective, and rapid nonopiate treatment. JAMA 243:343, 1980.
197. Hughes JR: Clonidine, depression, and smoking cessation. JAMA 259:2901, 1988.
198. Metz SA, Halter JB, Robertson RP: Induction of defective insulin secretion and impaired glucose tolerance by clonidine. Selective stimulation of metabolic α-adrenergic pathways. Diabetes 27:554, 1978.
199. Gentili M, Mamelle JC, Le Foll G: Combination of low-dose bupivacaine and clonidine for unilateral spinal anesthesia in arthroscopic knee surgery. Reg Anesth 20:169, 1995.
200. Kapral S, Kocek S, Krafft P, et al: Intrathecal clonidine delays motor onset of bupivacaine [abstract]. Anesthesiology 81:A935, 1994.
201. Venn R, Hell J, Grounds R: Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. Crit Care 4:302, 2000.
202. Bekker A, Sturaitis M: Dexmedetomidine for neurological surgery. Neurosurgery 57(Suppl):1, 2005.
203. Wahlander S, Frumento R, Wagener G, et al: A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study of dexmedetomidine as an adjunct to epidural analgesia after thoracic surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 19:630, 2005.
204. Opie L, Pode–Wilson P: Beta-blocking agents. *In* Opie LH, Gersh B (eds): Drugs for the Heart, 6th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005.
205. Unverferth DV, Blanford M, Kates RE, et al: Tolerance to dobutamine after a 72 hour continuous infusion. Am J Med 69:262, 1980.
206. Leier CV, Huss P, Lewis RP, Unverferth DV: Drug-induced conditioning in congestive heart failure. Circulation 65:1382, 1982.
207. Krell MJ, Kline EM, Bates ER, et al: Intermittent, ambulatory dobutamine infusions in patients with severe congestive heart failure. Am Heart J 112:787, 1986.
208. Spitzer W, Suissa S, Ernst P, et al: The use of β-agonists and the risk of death and near death from asthma. N Engl J Med 326:501, 1992.
209. Robin E, McCauley R: Sudden cardiac death in bronchial asthma, and inhaled with β-adrenergic agonists. Chest 101:1699, 1992.
210. Ziment I: Infrequent cardiac deaths occur in bronchial asthma. Chest 101:1703, 1992.
211. Yaju Y, Nakayama T: Effectiveness and safety of ritodrine hydrochloride for the treatment of preterm labour: A systematic review. Pharmacoepidemiol Drug Saf 15:813, 2006.
212. Westfall T, Westfall D: Adrenergic agonists and antagonists. *In* Brunton L, Lazo J, Parker K (eds): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed. New York, McGraw–Hill, 2006, p 268.
213. Shojania KG, Duncan BW, McDonald KM, et al: Making health care safer: A critical analysis of patient safety practices. Evidence report/technology assessment No. 43 (Prepared by the University of California at San Francisco–Stanford University Evidence–Based Practice Center under Contract No. 290-97-0013), AHRQ Publication No. 01-E058. Rockville, MD, Agency for Healthcare Research and Quality, July 2001.
214. Stone JG, Foex P, Sear JW, et al: Myocardial ischemia in untreated hypertensive patients: Effect of a single small oral dose of a beta-adrenergic blocking agent. Anesthesiology 68:495, 1988.
215. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, et al: Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. N Engl J Med 335:1713, 1996.
216. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al: The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. N Engl J Med 341:1789, 1999.
217. Raby KE, Brull SJ, Timimi F, et al: The effect of heart rate control on myocardial ischemia among high-risk patients after vascular surgery. Anesth Analg 88:477, 1999.
218. Urban MK, Markowitz SM, Gordon MA, et al: Postoperative prophylactic administration of beta-

adrenergic blockers in patients at risk for myocardial ischemia. Anesth Analg 90:1257, 2000.
219. Stevenson LW: Beta-blockers for stable heart failure. N Engl J Med 346:1346, 2002.
220. Salpeter SS, Ormiston T, Salpeter E, et al: Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2:CD003566, 2002.
221. MERIT–HF Study Group: Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT–HF). Lancet 353:2001, 1999.
222. CIBIS–II Investigators and Committees: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS–II): A randomised trial. Lancet 353:9, 1999.
223. Furberg C: Secondary prevention trials after myocardial infarction. Am J Cardiol 60:28A, 1987.
224. Rango R, Langlois S: Comparison of withdrawal phenomena after propranolol, metroprolol, and pindolol. Am Heart J 104:437, 1982.
225. Henry J, Cassidy S: Membrane stabilizing activity: A major cause of fatal poisoning. Lancet 1:1414, 1986.
226. London MJ: Con: Beta-blockers are indicated for all adults at increased risk undergoing noncardiac surgery, Anesth Analg 104:11, 2007.
227. Fleisher L, Beckman JA, Brown KA, et al. for the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines: ACC/AHA 2006 guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: Focused update on perioperative beta-blocker therapy—a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). Anesth Analg 104:15, 2007.
228. The POBBLE study (POBBLE Trial Investigators): Perioperative β-blockade (POBBLE) for patients undergoing infrarenal vascular surgery: Results of a randomized double-blind controlled trial. J Vasc Surg 41:602, 2005.
229. Juul AB, Wetterslev J, Gluud C, et al. for the DIPOM Trial Group. Effect of perioperative β blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgry: Randomized placebo controlled blinded multicentre trial. BMJ 332:1482, 2006.
230. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, et al: Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. N Engl J Med 353:349, 2005.
231. DeBruijn N, Reves JG, Croughnell N, Knopes K: Comparison of hemodynamic responses to isoproterenol infusion and surgical stress in patients given cardioselective and noncardioselective β-adrenergic antagonists. Anesth Analg 66:637, 1987.
232. Olsson G, Rehnqvist N, Sjogren A, et al: Long-term treatment with metoprolol after myocardial infarction: Effect on 3 year mortality and morbidity. J Am Coll Cardiol 5:1428, 1985.
233. Yusuf S: Interventions that potentially limit myocardial infarct size: Overview of clinical trials. Am J Cardiol 60:11A, 1987.
234. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomised trial of intravenous atenolol among 16,027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. Lancet 1:57, 1986.
235. Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al: Beta blockade during and after myocardial infarction: An overview of the randomized trials. Prog Cardiovasc Dis 27:335, 1985.
236. The TIMI Study Group: Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. N Engl J Med 320:618, 1989.
237. Ryden L, Ariniego R, Arnman K, et al: A double-blind trial of metoprolol in acute myocardial infarction. Effects on ventricular tachyarrhythmias. N Engl J Med 308:614, 1983.
238. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al: Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. Circulation 94:2807, 1996.
239. Packer M, Colucci WS, Sackner–Bernstein JD, et al: Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise. Circulation 94:2793, 1996.
240. Eichhorn EJ, Bristow MR: Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart. A new era in the treatment of heart failure. Circulation 94:2285, 1996.
241. Communal C, Singh K, Sawyer D, et al: Opposing effects of β_1- and β_2-adrenergic receptors on cardiac myocyte apoptosis: Role of a pertussis toxin–sensitive G protein. Circulation 100:2210, 1999.
242. Lowes B, Gilbert E, Abraham W, et al.: Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with beta-blocking agents. N Engl J Med 346:1357, 2002.
243. Eichhorn EJ, Bristow MR: Practical guidelines for initiation of beta-adrenergic blockade in patients with chronic heart failure. Am J Cardiol 79:794, 1997.
244. Bristow MR: β-Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. Circulation 101:558, 2000.
245. Frishman W: Pindolol: A new β-adrenoceptor antagonist with partial agonist activity. N Engl J Med 308:940, 1983.
246. Van den Meiracker AH, Man in't Veld AJ, Ritsema van Eck HJ, et al: Hemodynamic and hormonal adaptations to β-adrenoceptor blockade. A 24-hour study of acebutolol, atenolol, pindolol, and propranolol in hypertensive patients. Circulation 78:957, 1988.
247. Man in't Veld AJ, Van den Meiracker AH, Schalekamp MA: Do beta-blockers really increase peripheral vascular resistance? Review of the literature and new observations under basal conditions. Am J Hypertens 1:91, 1988.
248. Shand D: Propanolol. N Engl J Med 293:280, 1975.
249. Platia E, Fitzpatrick P, Wallis D, et al: Esmolol vs verapamil for the treatment of recent-onset atrial afibrillation/flutter. J Am Coll Cardiol 11:170A, 1988.
250. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, et al: Effect of D-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. Lancet 348:7, 1996.
251. Doggrell SA, Brown L: D-Sotalol: Death by the SWORD or deserving of further consideration for clinical use? Expert Opin Investig Drugs 9:1625, 2000.
252. DeSanctis RW, Doroghazi RM, Austen WG, Buckley MJ: Aortic dissection. N Engl J Med 317:1060, 1987.
253. Grubb BP, Sirio C, Zelis R: Intravenous labetalol in acute aortic dissection. JAMA 258:78, 1987.
254. Wiersinga WM, Touber JL: The influence of β-adrenergic blocking agents on plasma thyroxine and triiodothyronine. J Clin Endocrinol Metab 45:293, 1977.
255. Psaty B, Koepsell T, Wagner E, et al: The relative risk of incident coronary heart disease associated with recently stopping the use of β-blockers. JAMA 263:1653, 1990.
256. Cleophas T, Kauw F: Pressor responses from noncardioselective beta-blockers. Angiology 39:587, 1988.
257. Strauss W, Parisi A: Combined use of calcium-channel and β-adrenergic blockers for the treatment of chronic stable angina. Ann Intern Med 109:570, 1988.
258. Wayne VS, Harper RW, Laufer E, et al: Adverse interaction between β-adrenergic blocking drugs and verapamil: Report of three cases. Aust N Z J Med 12:285, 1982.
259. Pendleton RG, Newman DJ, Sherman SS, et al: Effect of propranolol upon the hemoglobin-oxygen dissociation curve. J Pharmacol Exp Ther 180:647, 1972.
260. Bernstein JS, Ebert TJ, Stowe DF, et al: Partial attenuation of hemodynamic responses to rapid sequence induction and intubation with labetalol. J Clin Anesth 1:444, 1989.
261. Huey J, Thomas JP, Hendricks DR, et al: Clinical evaluation of labetalol for the treatment of hypertensive urgency. Am J Hypertens 1:284S, 1988.
262. Gabrielson G, Lingham R, Dimich I, et al: Comparative study of labetalol and hydralazine in the treatment of postoperative hypertension [abstract]. Anesth Analg 66:S63, 1987.
263. Skrobic J, Cruise C, Webster R, et al: Labetalol vs nitroprusside in hypertension post coronary-bypass surgery. Am J Hypertens 2:1295, 1989.
264. Lavies NG, Meiklejohn BH, May AE, et al: Hypertensive and catecholamine response to tracheal intubation in patients with pregnancy-induced hypertension. Br J Anaesth 63:429, 1989.
265. Jouppilla P, Kirkinen P, Koivula A: Labetalol does not alter the placental and fetal blood flow or maternal prostanoids in pre-eclampsia. Br J Obstet Gynaecol 93:543, 1986.
266. Dupont AG, Van der Niepen P, Taeymans Y, et al: Effect of carvedilol on ambulatory blood pressure, renal hemodynamics, and cardiac function in essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 10(Suppl 1):S130, 1987.
267. Eggertsen R, Sivertsson R, Adren L, et al: Haemodynamic effects of carvedilol, a new β-adrenoceptor blocker and precapillary vasodilator in essential hypertension. J Hypertens 2:529, 1984.
268. Leonetti G, Sempieri L, Cuspidi C, et al: Resting and postexercise hemodynamic effects of carvedilol, a β-adrenergic blocker and precapillary vasodilator in hypertensive patients. J Cardiovasc Pharmacol 10(Suppl 1)1:S94, 1987.
269. Omvik P, Lund–Johansen P: Acute haemodynamic effects of carvedilol in essential hypertension at rest and during exercise. Eur Heart J 12:736, 1991.
270. Cervantes Escarcega JL, Ruiz de Chavez A, Guadalajara Boo J: Double-blind study of the efficacy and tolerability of carvedilol vs nifedipine S.R. in uncomplicated essential hypertension [in spanish]. Invest Med Int 19:142, 1992.
271. Ostergren J, Storstein L, Karlberg BE, et al: Quality of life in hypertensive patients treated with either carvedilol or enalapril. Blood Press 5:41, 1996.
272. Ruilope LM, Group CS: Comparison of a new vasodilating beta blocker, carvedilol, with atenolol in the treatment of mild to moderate essential hypertension. Am J Hypertens 7:129, 1994.
273. Weber K, Bohmeke T, van der Does R, et al: Comparison of the hemodynamic effects of metoprolol and carvedilol in hypertensive patients. Cardiovasc Drug Ther 10:113, 1996.
274. Albergati F, Paterno E, Venuti RP, et al: Comparison of the effects of carvedilol and nifedipine in patients with essential hypertension and non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Cardiovasc Pharmacol 19(Suppl 1):S86, 1992.
275. Louis WJ, Krum H, Conway EL: A risk-benefit assessment of carvedilol in the treatment of cardiovascular disorders. Drug Saf 11:86, 1994.
276. van der Does R, Eberhardt R, Derr I, et al: Efficacy and safety of carvedilol in comparison with nifedipine sustained-release in chronic stable angina. J Cardiovasc Pharmacol 19(Suppl 1):S122, 1992.
277. Basu S, Senior R, van der Does R, et al: Carvedilol reduces adverse cardiac events following acute myocardial infarction [abstract]. Circulation 92(Suppl 1):1, 1995.

278. Senior R, Basu S, Lahiri A: Carvedilol prevents remodeling and improves prognosis in patients with left ventricular dysfunction following acute myocardial infarction [abstract]. J Am Coll Cardiol 27(Suppl A):319A, 1996.
279. Zehender M, Faber T, Schnabel P, et al: Benefits and hazards of carvedilol in unstable angina: A double-blind placebo controlled, randomized study [abstract]. Circulation 92(Suppl 1):I, 1995.
280. Cohn JN, Fowler MB, Bristow MA, et al: Effect of carvedilol in severe chronic heart failure [abstract]. J Am Coll Cardiol 27(Suppl A):169A, 1996.
281. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, et al: Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. Circulation 94:2800, 1996.
282. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al: Effects of carvedilol on LV function and mortality in diabetic versus nondiabetic patients with ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy [abstract]. Circulation 94(Suppl 1):I, 3879, 1996.
283. Gray R, Bateman T, Czer L, et al: Comparison of esmolol and nitroprusside for acute post-cardiac surgical hypertension. Am J Cardiol 59:887, 1987.
284. Reves JG, Croughwell ND, Hawkins E, et al: Esmolol for treatment of intraoperative tachycardia and/or hypertension in patients having cardiac operations, bolus loading technique. J Thorac Cardiovasc Surg 100:221, 1990.
285. Oxorn D, Knox JW, Hill J: Bolus doses of esmolol for the prevention of perioperative hypertension and tachycardia. Can J Anaesth 37:206, 1990.
286. Wallis DE, Littman WJ, Scanlon PJ: Safety and efficacy of esmolol for unstable angina pectoris. Am J Cardiol 62:1033, 1988.
287. Kirshenbaum JM, Kloner RJ, McGowan N, Antman EM: Use of an ultrashort-acting β-receptor blocker (esmolol) in patients with acute myocardial ischemia and relative contraindications to beta-blockade therapy. J Am Coll Cardiol 12:773, 1988.
288. The Parkinson Study Group: Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. N Engl J Med 321:1364, 1989.
289. Roizen MF: Monoamine oxidase inhibitors: Are we condemned to relive history, or is history no longer relevant [letter]? J Clin Anesth 2:293, 1990.
290. Doyle DJ: Ketamine induction and monoamine oxidase inhibitors. J Clin Anesth 2:324, 1990.
291. Materson BJ: Adverse effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in antihypertensive therapy with focus on quinapril. Am J Cardiol 69:46C, 1992.
292. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. Lancet 345:669, 1995.
293. Nash DT: Comparative properties of angiotensin-converting enzyme inhibitors: Relations with inhibition of tissue angiotensin-converting enzyme and potential clinical implications. Am J Cardiol 69:26C, 1992.
294. Raia JJ Jr, Barone JA, Byerly WG, Lacy CR: Angiotensin-converting enzyme inhibitors: A comparative review. DICP 24:506, 1990.
295. Weber MA: Safety issues during antihypertensive treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. Am J Med 84(Suppl 4A):16, 1988.
296. Warner JN, Rush JE: Safety profiles of the angiotensin-converting enzyme inhibitors. Drugs 35(Suppl 5):89, 1988.
297. Ferner RE: Adverse effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitors. Adverse Drug React Acute Poisoning Rev 141:528, 1990.
298. Jong P, Demers C, McKelvie RS, et al: Angiotensin receptor blockers in heart failure: Meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Coll Cardiol 39:463, 2002.
299. Ziskind A: Transdermal scopolamine-induced psychosis. Postgrad Med 84:73, 1988.
300. Wilkinson JA: Side-effects of transdermal scopolamine. J Emerg Med 5:389, 1987.
301. Gross NJ: Ipratroprium bromide. N Eng J Med 319:486, 1988.
302. Alcalay M, Izraeli S, Wallach–Kapon R, et al: Paradoxical pharmacodynamic effect of atropine on parasympathetic control: A study by spectral analysis of heart rate fluctuations. Clin Pharmacol Ther 52:518, 1992.
303. Ghoneim MM, Dembo JB, Block RI: Time course of antagonism of sedative and amnesic effects of diazepam by flumazenil. Anesthesiology 70:899, 1989.
304. Charlson ME, MacKenzie CR, Gold JP: Preoperative autonomic function abnormalities in patients with diabetes mellitus and patients with hypertension. J Am Coll Surg 179:1, 1994.
305. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ: The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. Diabetes Care 8:491, 1985.
306. Esler M, Thompson J, Kaye D, et al: Effects of aging on the responsiveness of the human cardiac sympathetic nerves to stressors. Circulation 91:351, 1995.
307. Adams K: Current perspectives on β-receptor antagonists in the treatment of symptomatic ventricular dysfunction. Pharmacotherapy 16:69S, 1996.
308. Eichhorn EJ: Do β-blockers have a role in patients with congestive heart failure? Cardiol Clin 12:133, 1994.
309. Rundqvist B, Eisenhofer G, Elam M, Friberg P: Attenuated cardiac sympathetic responsiveness during dynamic exercise in patients with heart failure. Circulation 95:940, 1997.
310. Anand K, Hickey P: Halothane-morphine compared with high dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. N Engl J Med 326:1, 1992.
311. Kehlet H: Manipulation of the metabolic response in clinical practice. World J Surg 24:690, 2000.
312. Bardram L, Funch–Jensen P, Jensen P, et al: Recovery after laparoscopic colonic surgery with epidural analgesia, and early oral nutrition and mobilisation. Lancet 345:763, 1995.
313. Wallace A, Galindez D, Salahieh A, et al: Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after non-cardiac surgery. Anesthesiology 101:284, 2004.
314. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, et al: Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. Anesthesiology 70:591, 1989.
315. Page MM, WatKins PJ: Cardiorespiratory arrest and diabetic autonomic neuropathy. Lancet 1:14, 1978.
316. Ewing DJ, Clarke BF: Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. BMJ 285:916, 1982.
317. Sato I, Hasegawa Y, Takahashi N, et al: Age-related changes of cardiac control function in man. With special reference to heart rate control at rest and during exercise. J Gerontol 36:564, 1981.
318. Esler MD, Turner AG, Kaye DM, et al: Aging effects on human sympathetic neuronal function. Am J Physiol 268:R278, 1995.
319. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, et al: Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. Circ Res 53:96, 1983.
320. Ng AV, Callister R, Johnson DG, et al: Sympathetic neural reactivity to stress does not increase with age in healthy humans. Am J Physiol 267:H344, 1994.
321. White M, Roden R, Minobe W, et al: Age-related changes in β-adrenergic neuroeffector systems in the human heart. Circulation 90:1225, 1994.
322. Vaz M, Rajkumar C, Wong J, et al: Oxygen consumption in the heart, hepatomesenteric bed, and brain in young and elderly human subjects, and accompanying sympathetic nervous activity. Metabolism 45:1487, 1996.
323. Buchholz J, Duckles SP: Effect of age on prejunctional modulation of norepinephrine release. J Pharmacol Exp Ther 252:159, 1990.
324. Hyland L, Docherty JR: Further examination of the effects of ageing on the adrenoceptor responsiveness of the rat vas deferens. Eur J Pharmacol 110:241, 1985.
325. Fernandes F, Salaices CF, Sanchez–Ferrer JL, et al: Effect of aging and hypertension on [^{3}H] noradrenaline release in rat mesenteric artery. J Hypertens 10(Suppl 4):S65, 1992.
326. Mathias CJ, Christensen NJ, Frankel HL, et al: Cardiovascular control in recently injured tetraplegics in spinal shock. Q J Med 48:273, 1979.
327. Van Lieshout JJ, Imholz BPM, Wesseling KH, et al: Singing-induced hypotension: A complication of high spinal cord lesion. Neth J Med 38:75, 1991.
328. Stjernberg L, Blumberg H, Wallin B: Sympathetic activity in man after spinal cord injury: Outflow to muscle below the lesion. Brain 109:695, 1986.
329. Kirstein S, Insel P: Autonomic nervous system pharmacogenomics: A progress report. Pharmacol Rev 56:31, 2004.
330. Zhu H, Poole J, Lu Y, Harshfield G, et al: Sympathetic nervous system, genes and human essential hypertension. Curr Neurovasc Res 2:303, 2005.
331. Jacob G, Garland E, Costa F, et al: β_2-Adrenoceptor genotype and function affect hemodynamic profile heterogeneity in postural tachycardia syndrome. Hypertension 47:421, 2006.

Piyush M. Patel и John C. Drummond
Перевод А.Н. Кондратьева
Редакторы перевода А.В. Щеголев и К.М. Лебединский

13 Физиология мозга и эффекты используемых в анестезиологии препаратов

Ключевые моменты

1. Головной мозг – орган с высокой метаболической активностью. На мозговой кровоток (МК) приходится приблизительно 15% сердечного выброса. В норме МК составляет 50 *мл* на 100 *г* ткани в минуту. При этом соотношение МК в сером и белом мозговом веществе – 80% и 20%, соответственно.

2. Приблизительно 60% потребляемой мозгом энергии расходуется на биоэлектрические процессы, остальное – на поддержание гомеостаза клеток.

3. МК жестко сопряжен с локальным метаболизмом. Увеличение функциональной активности различных структур мозга приводит к повышению в них локального МК. И наоборот, состояние функционального покоя сопровождается снижением метаболизма и кровотока.

4. Ауторегуляция МК обеспечивает его независимость от среднего артериального давления (САД) в диапазоне от 65 до 150 *мм рт. ст.* (при нормальном венозном оттоке). В тех случаях, когда показатели выходят за обозначенные выше границы, МК начинает прямолинейно зависеть от САД.

5. Сопряженность локального МК и метаболизма в основном регулируется химически, через напряжение двуокиси углерода в артериальной крови. МК линейно зависит от $PaCO_2$ в диапазоне 25-70 *мм рт. ст.* Снижение напряжения кислорода в артериальной крови ниже 60 *мм рт. ст.* сопровождается резким увеличением МК. Влияние температурных колебаний на МК опосредовано изменениями метаболической активности.

6. Сосудорасширяющие препараты, такие как нитроглицерин, нитропруссид натрия, гидролазин, блокаторы кальциевых каналов в той или иной степени расширяют церебральные сосуды и могут увеличить МК. Сосудосуживающие препараты фенилэфрин, эфедрин, норэпинефрин и допамин не оказывают существенного прямого влияния на сосуды мозга. Их влияние на МК опосредовано системной гемодинамикой. Повышение САД вазопрессорами до уровня, необходимого для восстановления ауторегуляции, приводит к увеличению МК. Если при использовании сосудосуживающих препаратов колебания САД не выходят за пределы ауторегуляции, МК практически не меняется.

7. Все современные ингаляционные анестетики снижают мозговой метаболизм (ММ). Исключением является галотан. Препараты этой группы вызывают эффект «burst suppression» на ЭЭГ. При этом ММ снижается примерно до 60%. Влияние ингаляционных анестетиков на МК зависит от дозы. При использовании концентрации ниже минимальной альвеолярной концентрации (МАК) МК существенно не меняется. В концентрации выше 1 МАК мозговые сосуды расширяются, что приводит к увеличению МК и внутричерепного объема крови (ВОК).

8. Барбитураты, этомидат, пропофол снижают МК. Они уменьшают ММ до 60% в дозах, вызывающих эффект «burst suppression» на ЭЭГ. При этом взаимосвязь между метаболизмом и кровотоком сохраняется, МК и ВОК снижаются. Опиаты и бензодиазепины незначительно снижают, а кетамин существенно повышает ММ и МК.

9. Запасы кислорода и буферных систем в тканях мозга ограничены, поэтому они очень чувствительны к снижению кровотока. Нейроны погибают при МК ниже 10 *мл*/100 *г/мин*. Основной причиной гибели нейронов в очаге ишемии в острой фазе является эксайтотоксичность, в отсроченном периоде – апоптоз.

10. Внутривенные анестетики (барбитураты, пропофол, кетамин), инертный газ ксенон обладают нейропротекторными свойствами и способны уменьшить объем ишемического очага. Использовать эти препараты с целью защиты мозга целесообразно только в случаях очаговой ишемии. Для долгосрочной защиты мозга их применение ограничено. Действие этомидата сопряжено со снижением локального МК, что потенциально может усиливать ишемическое повреждение мозга.

В этой главе рассматривается действие общих анестетиков, наркотиков и технических приемов на некоторые параметры жизнедеятельности головного мозга, в частности, их влияние на МК и метаболизм. В заключении кратко обсуждаются вопросы патофизиологии, в том числе и церебральной ишемии. В этом же контексте рассматривается проблема церебропротекции. Акцент сделан на информации, необходимой для проведения общей анестезии и интенсивной терапии у пациентов с внутричерепной патологией. В Гл. 63 более подробно анализируются практические аспекты этой проблемы. В Гл. 46 обсуждаются различные аспекты нейрофизиологического, неврологического мониторинга, в частности, влияние общих анестетиков на спонтанную и вызванную биоэлектрическую активность головного мозга.

Регуляция МК

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

Мозг взрослого человека весит приблизительно 1350 *г*, что составляет 2% от массы тела. При этом мозг получает 12-15% сердечного выброса. Такое распределение обусловлено высокой скоростью ММ. В покое мозг потребляет приблизительно 3,5 *мл* кислорода на 100 *г* мозговой ткани в минуту или 50 *мл/мин* на весь мозг, что составляет приблизительно 20% от потребности в кислороде всего организма. Нормальные значения МК, ММ и некоторых других показателей представлены в Табл. 13-1.

Приблизительно 60% потребляемой мозгом энергии расходуется на биоэлектрическую активность. Процессы, отражающиеся на ЭЭГ, – деполяризация и реполяризация – очень энергоемки. Основные механизмы биоэлектрогенеза – это восстановление ионных градиентов, синтез и транспорт нейромедиаторов. Остаток расходуемой мозгом энергии используется для поддержания клеточного гомеостаза. Регионарное распределение МК и метаболической активности очень гетерогенно. В сером веществе эти показатели приблизительно в 4 раза больше, чем в белом. Потребление кислорода различными клетками мозгового вещества также существенно отличается. Клетки нейроглии, составляющие приблизительно половину объема мозга, расходуют меньше энергии, чем нейроны. Основными функциями нейроглии являются: каркасная, обеспечивающая «решетку» для нейронов; захват и метаболизм нейромедиаторов и других веществ; поддержание функции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

Табл. 13-1 Некоторые показатели нормальной жизнедеятельности головного мозга

МК	
общий	45-55 *мл*/100 *г/мин*
МК корковый (серое вещество)	75-80 *мл*/100 *г/мин*
МК подкорковый (белое вещество)	20 *мл*/100 *г/мин*
Потребление O_2	3-3,5 *мл*/100 *г/мин*
Сопротивление церебральных сосудов	1,5-2,1 *мм рт. ст.*/100 *г/мин/мл*
Напряжение кислорода в венозной крови PvO_2	32-44 *мм рт. ст.*
Сатурация кислорода в венозной крови SvO_2	55-70%
ВЧД (лежа на спине)	8 *мм рт. ст.*

МК – мозговой кровоток; ВЧД – внутричерепное давление

Табл. 13-2 Факторы, влияющие на МК*

Фактор	Комментарий
Химические/метаболические/гуморальные	
Скорость ММ Общие анестетики Температура Пробуждение/Судороги	Уровень ММ жестко сопряжен с МК. Механизм этого сопряжения до конца не изучен
Напряжение CO_2	
Напряжение O_2	
Сосудистый эффект наркотиков Общие анестетики Вазодилятаторы Вазопрессоры	
Миогенный	
Ауторегуляция/САД	Механизм саморегуляции хрупок, и при многих патологических состояниях МК пассивно зависит от давления
Реология	
Вязкость крови	
Нейрогенные	
Экстракраниальная парасимпатическая и симпатическая иннервации	Вклад и клиническое значение определены плохо
Внутримозговые центры	

МК – мозговой кровоток; ММ – мозговой метаболизм; САД – среднее артериальное давление

*См. обсуждение в тексте

Необходимым условием жизнедеятельности головного мозга является адекватное поступление кислорода и глюкозы. Однако пространственные ограничения (нерастяжимые черепная коробка и твердая мозговая оболочка) ставят предел увеличению МК (кровенаполнению мозга). Существуют различные сложные механизмы регуляции МК, химический, миогенный и нейрогенный перечислены в Табл. 13-2.

Химическая регуляция МК

Такие факторы, как скорость ММ, напряжение CO_2 и O_2, изменяют некоторые биохимические параметры мозга и являются регуляторами МК.

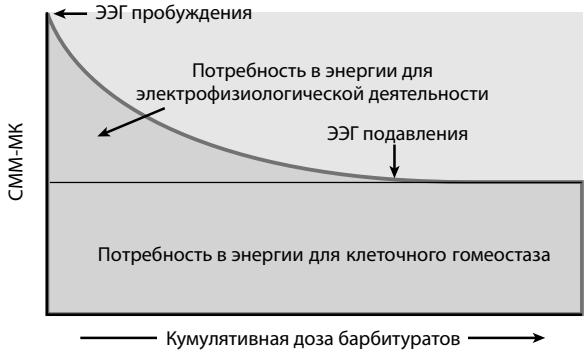


Рис. 13-1 Взаимозависимость между биоэлектрической активностью мозга и скоростью метаболизма

Скорость ММ

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

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

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

Общие анестетики. Во второй части этой главы представлены детальные сведения о влиянии используемых в анестезиологии препаратов на скорость метаболизма. Практически все общие анестетики снижают скорость метаболизма головного мозга. Исключением являются кетамин и закись азота. По-видимому, общие анестетики блокируют ту часть энергетического метаболизма, которая обеспечивает процессы биоэлектрогенеза. Увеличение концентрации в плазме таких препаратов, как барбитураты, изофлуран, севофлуран, десфлуран, пропофол и этомидат, вызывает прогрессивное угнетение ЭЭГ и снижение скорости метаболизма. Исследования показали, что после появления признаков полного подавления ЭЭГ, дальнейшее увеличение плазменной концентрации препаратов не сопровождается снижением скорости метаболизма. Энергетический метаболизм, обеспечивающий процессы клеточного гомеостаза, не подвержен влиянию общих анестетиков (Рис. 13-1).

Скорость потребления мозгом кислорода после полного подавления ЭЭГ практически одинакова вне зависимости от используемого общего анестетика. Однако физиологические механизмы, лежащие в основе подавления ЭЭГ, различаются в зависимости от применяемого препарата. При введении барбитуратов в дозах, подавляющих биоэлектрическую активность, снижение скорости метаболизма и МК происходит равномерно во всех отделах головного мозга. Изофлуран вызывает большее сокращение потребления кислорода и кровотока в коре мозга. Показатели вызванной биоэлектрической активности (вызванные потенциалы) головного мозга также различаются в зависимости от используемого препарата. Так, корковые соматосенсорные потенциалы хорошо регистрируется при раздражении срединного нерва на фоне введения тиопен-

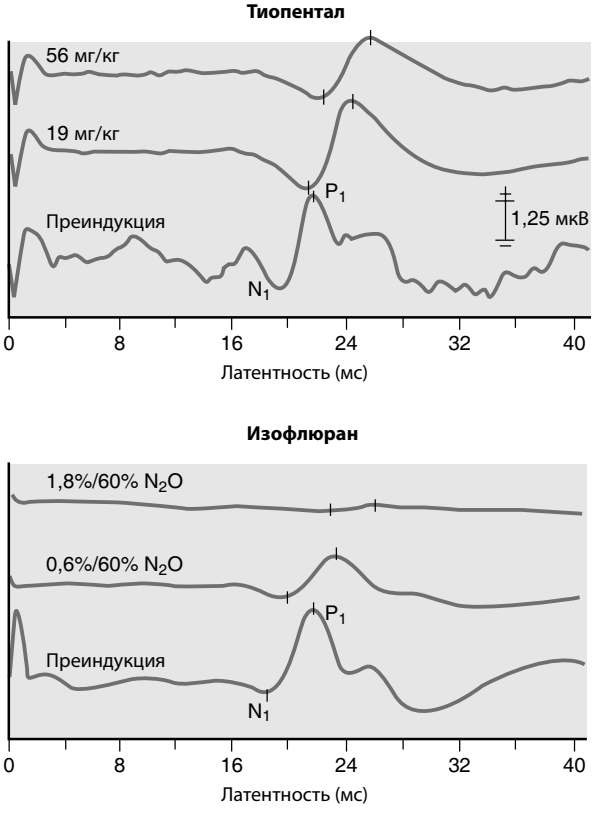


Рис. 13-2 Корковые соматосенсорные вызванные потенциалы в ответ на стимуляцию срединного нерва у человека до и во время наркоза тиопенталом и изофлураном с закисью азота. Несмотря на одинаковое (или бóльшее) снижение скорости метаболизма при использовании тиопентала, корковые вызванные потенциалы сохранены лучше, чем у пациентов, получавших изофлуран с закисью азота[2]. Это доказывает, что угнетение ЭЭГ, вызываемое различными общими анестетиками, обусловлено не идентичными нейрофизиологическими функциональными состояниями мозга. Кумулятивная доза тиопентала и концентрации изофлурана и закиси азота на выдохе показаны на рисунке

тала в дозе выше необходимой для подавления ЭЭГ. Но эти потенциалы трудно зарегистрировать на фоне действия изофлурана в дозе (1,5 МАК), вызывающей на ЭЭГ феномен «взрыв-угнетение» (неполное угнетение ЭЭГ) (Рис. 13-2). Кроме того, имеются особенности формирования ЭЭГ феномена «взрыв-угнетение», который предшествует полному подавлению ЭЭГ, в зависимости от препарата. Эти различия могут оказывать определенное влияние на нейропротекторный потенциал общих анестетиков, способных вызвать полное подавление ЭЭГ.

Температура. Влияние на мозг гипотермии изучено достаточно подробно[3]. Скорость ММ уменьшается на 6-7% на каждый °*C* снижения температуры. Так же как и общие анестетики, гипотермия в диапазоне 18-20°*C* вызывает полное подавление ЭЭГ. Но, в отличие от общих анестетиков, охлаждение уменьшает все клеточные энергозатраты (связанные с биоэлектрогенезом и поддержанием гомеостаза) (Рис. 13-3). Предполагалось, что влияние гипотермии на оба эти компонента одинаково. Однако исследования последних лет показали, что умеренная гипотермия преимущественно снижает основной (поддерживающий клеточный гомеостаз) метаболизм. При снижении температуры до 18°*C* скорость потребления мозгом кислорода составляет менее 10% от уровня затрат в условиях нормотермии. Вероятно, этим определяется устойчивость охлажденного мозга к кратковременным остановкам кровообращения.

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

$PaCO_2$. МК прямо пропорционально зависит от напряжения двуокиси углерода в артериальной крови (Рис. 13-4). Наиболее отчетливо эта взаимосвязь проявля-

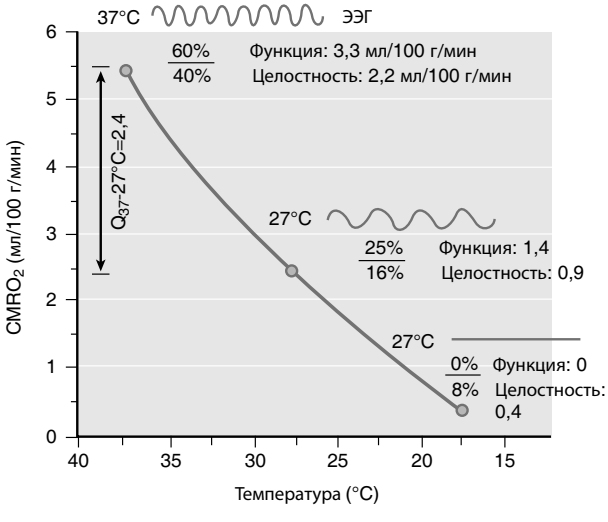


Рис. 13-3 Влияние снижения температуры на скорость потребления мозгом кислорода. Гипотермия уменьшает оба компонента ММ, представленные на Рис. 13-1: обеспечивающий биоэлектрогенез («Функция») и связанный с поддержанием клеточного гомеостаза («Целостность»). Это является основным отличием действия на метаболизм мозга гипотермии от общих анестетиков, влияющих только на функциональный компонент. Динамика соотношения компонентов метаболизма при изменении температуры от 37 до 27°*C* (отношение Q_{10}) показано графически. *(Адаптировано из Michenfelder JD: Anesthesia and the Brain: Clinical, Functional, Metabolic, and Vascular Correlates. New York, Churchill Livingstone, 1988.)*

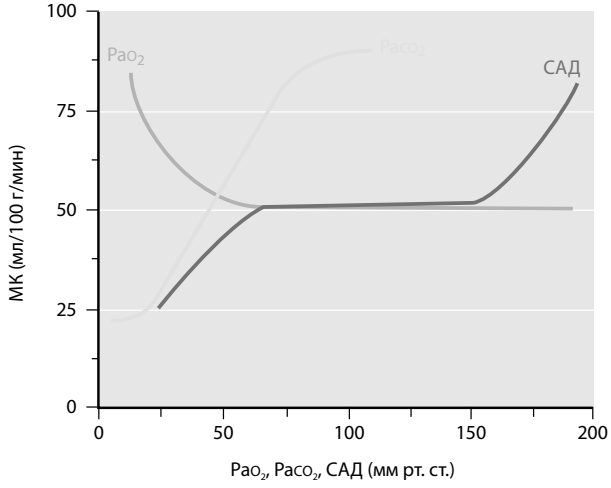


Рис. 13-4 Изменения МК, вызываемые колебаниями (независимыми) $PaCO_2$, PaO_2 и среднего артериального давления (САД)

ется в пределах физиологической нормы колебаний $PaCO_2$. При изменении $PaCO_2$ на 1 *мм рт. ст.* МК возрастает или уменьшается на 1-2 *мл/100 г/мин*. Соотношение между изменениями $PaCO_2$ и МК уменьшается при $PaCO_2$ ≤ 25 *мм рт. ст.* В норме чувствительность МК к изменениям $PaCO_2$ имеет положительную корреляцию с исходным уровнем МК ($4CBF/4PaCO_2$). Общие анестетики, меняющие исходный уровень МК, вызывают и изменения ответа МК на колебания $PaCO_2$. Величина изменения МК в ответ на колебания $PaCO_2$ больше, если МК в покое (исходный) выше (так бывает при использовании ингаляционных анестетиков). И, наоборот, при исходно низком МК его дополнительное понижение в ответ на гипокапнию будет меньше. Однако следует отметить, что реактивность МК на изменения $PaCO_2$ сохраняется при использовании всех современных общих анестетиков.

Реактивность МК на $PaCO_2$ зависима от изменений pH внеклеточной жидкости мозга. NO, в том числе NO нейронального происхождения, – важный, хотя и не единственный медиатор CO_2-зависимой вазодилатации. Так, расширение сосудов при гиперкапнии, по-видимому, частично обусловлено действием простагландинов. Вслед за изменением уровня $PaCO_2$ быстро меняются pH внеклеточной жидкости и МК. Это связано со свободным прохождением двуокиси углерода через эндотелий церебральных сосудов. Примечательно, что острый системный метаболический ацидоз, в отличие от респираторного (гиперкапнии), имеет незначительное влияние на МК, так как гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) не пропускает ионы H^+ в периваскулярное пространство. Изменения МК в ответ на изменения $PaCO_2$ быстры, но нестойки. При гипервентиляции (гипокапния) повышение артериального pH приводит к сужению церебральных сосудов и снижению МК. Несмотря на продолжение гипервентиляции, МК в течение 6-8 *ч* возвращается к исходному. За это время из спинномозговой жидкости вытесняется бикарбонат и pH ликвора становится нормальным. Пациенты, находившиеся длительное время в состояние гипери гиповентиляции, требуют особого внимания при коррекции параметров КОС крови. Длительная гипервентиляция сопровождается развитием выраженного ацидоза ликвора. Продолжительная гиперкапния (гиповентиляция) приводит к алкалозу ликвора. Быстрая нормализация $PaCO_2$ после гипокапнии может быть причиной

резкого увеличения ацидоза ликвора, а после гиперкапнии – алкалоза. Это может сопровождаться резким возрастанием МК, что при сниженной податливости мозга приведет к повышению внутричерепного давления (ВЧД). Снижение мозгового перфузионного давления (МПД) повышает риск дополнительного ишемического повреждения мозга.

PaO_2. Изменения PaO_2 в диапазоне от 60 до более чем 300 *мм рт. ст.* оказывают несущественное влияние на МК. При PaO_2 ниже 60 *мм рт. ст.* МК быстро увеличивается (Рис. 13-4). Механизм расширения церебральных сосудов при гипоксии до конца не изучен. Есть данные о ее нейрогенном влиянии через периферические и центральные хеморецепторы, большое внимание уделяется локальным гуморальным изменениям. По крайней мере, какая-то часть гипоксической гиперемии обусловлена действием NO, продуцируемого нейронами (см. Гл. 31). Вызванная гипоксией гиперполяризация гладкой мускулатуры мозговых сосудов с открытием АТФ-зависимых калиевых каналов также сопровождается расширением сосудов. Недавние исследования показали, что ростральная вентро-латеральная часть продолговатого мозга работает как датчик кислорода для головного мозга. Гипоксия стимулирует этот «датчик», в результате увеличивается МК, но скорость метаболизма не изменяется. Повреждение этого отдела продолговатого мозга приводит к уменьшению прироста МК на гипоксию. Увеличение МК при гипоксии потенцируется гиперкапнией и ацидозом. Выраженная гипероксия умеренно снижает МК. При дыхании кислородом под давлением 1 *атм* МК снижается на 12%.

Миогенная регуляция (ауторегуляция) МК

Ауторегуляцией называется способность церебральных сосудов изменять сопротивление таким образом, что МК остается практически постоянным при колебаниях САД в довольно широком диапазоне. В норме у человека ауторегуляция обеспечивает стабильность МК в диапазоне изменений САД от 70 до 150 *мм рт. ст.* (см. Рис. 13-4). В литературе приводятся данные о том, что нижним порогом ауторегуляции является САД = 50 *мм рт. ст.* Эти данные относятся к МК некоторых животных, у человека нижний порог ауторегуляции МК выше[4]. Следует подчеркнуть, что показатели, используемые на оси абсцисс (X) кривой ауторегуляции, могут влиять на корректность точек изгибов кривой. Когда на этой оси «САД», нормальное среднее значение нижнего порога ауторегуляции не ниже 70 *мм рт. ст.* (с существенными индивидуальными различиями). Поскольку ВЧД у здорового человека обычно не измеряется, МПД (= САД – ВЧД) – редко доступный показатель. Если принять нормальный уровень ВЧД у человека в положении лежа от 5 до 15 *мм рт. ст.*, то нижний порог ауторегуляции, составляющий 70 *мм рт. ст.*, если выражать его в значениях САД, соответствует 55-60 *мм рт. ст.*, если выражать его в значениях МПД.

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

«Пределы ауторегуляции» являются концептуальными моделями, используемыми для анализа. Они не относятся к физиологическим «категорическим» ответам типа «все или ничего». Вероятно, существует определенный диапазон реактивности церебральных сосудов в пределах нижнего и верхнего порогов ауторегуляции, когда способность артериол расширяться или сокращаться исчерпана. Кроме того, морфология ауторегуляции жестко зависит от исходного уровня расширения или сужения церебральных сосудов (например, от уровня $PaCO_2$ или действия используемых анестетиков).

Точный механизм, обеспечивающий ауторегуляцию и ее взаимодействие с сопряженностью метаболизма и МК, неизвестен. Согласно миогенной гипотезе, колебания МПД приводят к прямым изменениям тонуса гладкой мускулатуры сосудистой стенки, по-видимому, это пассивный процесс. В реакции расширения сосудов может принимать участие NO. Вегетативная иннервация сосудов также может принимать участие в процессе ауторегуляции (этот вопрос обсуждается далее).

Нейрогенное регулирование МК

Сосудистое русло головного мозга имеет богатую иннервацию[5]. Плотность иннервации снижается по мере уменьшения размера сосудов. Максимальному нейрогенному влиянию подвержены крупные церебральные артерии. Иннервация включает холинергическую (парасимпатическую и непарасимпатическую), адренергическую (симпатическую и несимпатическую), серотонинергическую и пептидергическую системы внемозгового и мозгового происхождения. Доказано, что у животных на мозговые сосуды экстракраниальное симпатическое воздействие оказывается через верхний шейный узел, а парасимпатическое – через сфено-палатинный узел. Внутримозговые центры и проводники иннервации церебральных сосудов изучены меньше, хотя можно считать доказанным участие в иннервации нескольких ядер, включая голубое пятно, фастигиальное ядро, дорсальные ядра шва, базальные гигантоклеточные ядра Мейнерта. Доказательства значимости нейрогенного воздействия на церебральные сосуды были получены при изучении ауторегуляции МК и ишемического повреждения мозга. МК при геморрагическом шоке (состояние с высоким симпатическим тонусом) ниже в сравнении с тем же уровнем САД, но вызванным введением гипотензивных препаратов (без повышения тонуса симпатической нервной системы). По-видимому, это объясняется тем, что при шоке вызванное симпатотонией сужение сосудов смещает нижний порог плато ауторегуляции вправо (см. Рис. 13-5). Остается неясным соотношение значимости нейрональных и гуморальных механизмов в этом феномене. Однако участие нейрогенного компонента не вызывает сомнений, симпатическая денервация увеличивает МК при геморрагическом шоке. Более того, у людей симпатическая денервация при блокаде звездчатого узла увеличивает МК[6]. Активация мозговой симпатической иннервации также смещает вправо верхний порог ауторегуляции, что обеспечивает определенную защиту ГЭБ от прорыва при артериальной гипертензии. Нарушение нейрогенного контроля в эксперименте оказывало влияние на исход стандартизированного ишемического инсульта, по-видимому, за счет изменения тонуса сосудов и, как следствие, изменения МК. Природа влияния таких внутримозговых центров на сосуды у человека остается неизвестной, и воздействие на них с лечебной целью является предметом систематических исследований.

Влияние вязкости крови на МК

Вязкость крови может влиять на МК. Гематокрит является единственным и самым важным фактором, определяющим вязкость крови[7]. У здоровых людей колебания гематокрита в нормальных пределах от 33% до 45%, по-видимому, сопровождаются весьма умеренными изменениями МК. За пределами нормальных значений гематокрита изменения МК более значительны. При анемии сопротивление мозговых сосудов снижается и МК увеличивается. Но это может быть не только следствием уменьшения вязкости крови, но и результатом уменьшения ее способности доставлять кислород[8]. Влияние снижения вязкости крови на МК более очевидно при локальной ишемии мозга. В этом состоянии расширение сосудов в ответ на снижение доставки кислорода уже реализовано полностью. В таких условиях снижение вязкости крови сопровождается увеличением МК в очаге ишемии. Показано, что у пациентов с очаговым ишемическим инсультом гематокрит от 30% до 34% способствует оптимальной доставке кислорода. Однако изменения вязкости крови у больных с острым ишемическим инсультом не уменьшали распространенности повреждения мозга[9]. Поэтому вязкость крови не является целевым показателем у пациентов с риском ишемии мозга, возможно, исключением является уровень гематокрита выше 55%.

Вазоактивные препараты

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

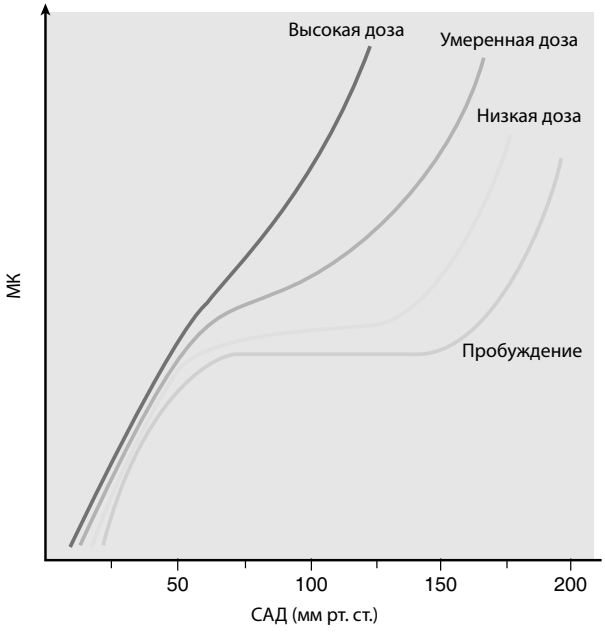


Рис. 13-5 Схема влияния повышения концентрации ингаляционных анестетиков на регуляцию МК. Дозозависимое расширение сосудов приводит к ослаблению возможностей ауторегуляции. Верхний и нижний пороги смещаются влево. САД – среднее артериальное давление

Системные вазодилататоры

Большинство лекарственных препаратов, используемых для снижения АД (включая нитропруссид натрия, нитроглицерин, гидролазин, аденозин и блокаторы кальциевых каналов), вызывают расширение и церебральных сосудов. В результате МК или увеличивается, или остается на уровне, предшествующем развитию артериальной гипотонии. Кроме того, когда гипотония вызвана препаратами, расширяющими мозговые сосуды, МК остается стабильным на более низких значениях САД в сравнении с гипотонией после кровотечения или вызванной препаратами без расширяющего действия на мозговые сосуды. В отличие от прямых вазодилататоров, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента эналаприл не оказывает значительного влияния на МК[10]. Общие анестетики, расширяющие церебральные сосуды, повышают ВОК, что потенциально может быть причиной увеличения ВЧД. Влияние таких препаратов на ВЧД не столь драматично, если артериальная гипотензия развивается медленно. По-видимому, это связано с более эффективным взаимодействием компенсаторных механизмов (вытеснение из черепной коробки ликвора и венозной крови) при постепенном изменении САД.

Агонисты и антагонисты рецепторов катехоламинов

В клинической практике широко используется множество лекарственных препаратов, обладающих свойствами агонистов и антагонистов к катехоламиновым рецепторам (α_1, β_2, β, дофаминовым). Их влияния на физиологию мозга зависят от исходного уровня АД, амплитуды изменений системного АД в ответ на введение препарата, состояния ауторегуляции и ГЭБ. Препарат может оказывать прямое влияние на гладкие мышцы церебральных сосудов или непрямое (опосредованное ауторегуляцией в ответ на изменения системного АД), или то и другое. Если ауторегуляция сохранена, то при повышении системного АД можно ожидать увеличения МК, если исходное АД ниже или выше нижнего или верхнего порога ауторегуляции. Если исходное АД находится в пределах нормального плато ауторегуляции, повышение системного АД существенно не влияет на МК, потому что в норме реакция ауторегуляции на повышение САД вызывает сужение мозговых сосудов (повышение сопротивления церебрального сосудистого русла) для поддержания стабильного МК. Когда ауторегуляция нарушена, МК может изменяться в линейной зависимости от САД. Данные, приведенные в следующем подразделе и в Табл. 13-3, получены при исследовании прессорных эффектов препаратов на здоровых животных и придают бóльший вес результатам, полученным у человека и высших приматов.

α1-агонисты. В клинической практике часто считают, что введение препаратов, действующих на α_1-рецепторы (фенилэфинефрин, норэпинефрин), приведет к снижению МК. Данные, полученные в исследованиях и на людях, и на приматах, не подтверждают это предположение. Интракаротидная инфузия норэпинефрина в дозировках, значительно повышающих САД, не сопровождается изменениями МК. Введение фенилэфрина пациентам в условиях экстракорпорального кровообращения не уменьшает МК[11]. Однако есть некоторые видовые различия ответа МК на α-агонисты. Так, α_1-агонисты не вызывают сужения мозговых сосудов у крыс, но умеренно снижают МК у собак и коз; этот эффект можно блокировать α_1-блокаторами.

Считается, что введение норэпинефрина может вызвать увеличение МК. Это может произойти, если

Табл. 13-3 Оценка влияния селективных агонистов катехоламиновых рецепторов и отдельных препаратов, поднимающих АД, на МК и ММ*

Агонист	МК	Скорость ММ
Селективный		
α_1	0/–	0
α_2	–	0
β	+	+
β («открытый» ГЭБ)	+++	+++
Дофамин	++	0
Дофамин (большая доза)	?–	?0
Фенолдопам	–	?0
Смешанные		
Норэпинефрин	0/–	0/+
Норэпинефрин («открытый» ГЭБ)	+	+
Эпинефрин	+	+
Эпинефрин («открытый» ГЭБ)	+++	+++

Если имелись различия в результатах исследований, то предпочтение отдавалось данным, полученным на приматах, см. обсуждение в тексте; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; + повышение, – понижение, 0 – нет эффекта; количество символов отражает выраженность эффекта

имеются дефекты ауторегуляции или ее верхний порог превышен. В ряде случаев увеличение МК является результатом нарушения функций ГЭБ. Некоторые данные дают основания предполагать, что β-миметики (норэпинефрин обладает β_1-миметической активностью) вызывают активацию ММ[12], сопряженную с повышением МК. Этот эффект более очевиден, когда препараты более массивно проникают в паренхиму мозга через поврежденный ГЭБ (см. последний раздел по эпинефрину).

Таким образом, в настоящее время считается, что у людей α_1-агонисты имеют небольшое прямое влияние на МК, за исключением случаев, когда норэпинефрин проникает в мозг через поврежденный ГЭБ и вызывает сужение церебральных сосудов.

β-агонисты. Агонисты β-адренорецепторов в небольших дозах обладают незначительным влиянием на сосуды мозга. В бóльших дозах и в сочетании с физиологическим стрессом эти препараты могут вызывать повышение ММ, сопряженное с увеличением МК[13]. Вероятно, этот эффект реализуется через β_1-рецепторы. Интракаротидное введение людям в состоянии бодрствования эпинефрина в дозах, не вызывающих существенного изменения САД, не сопровождается изменением МК. Однако в бóльших дозах эти препараты могут повысить САД, МК и СКММ до 20% от исходного уровня.

Существуют доказательства того, что нарушение функций ГЭБ увеличивает эффект β-агонистов[14]. Интракаротидное введение норэпинефрина, который в норме не влияет на МК и метаболизм, повышает эти показатели, если проницаемость ГЭБ нарушена гипертензивными препаратами. Artru и соавт. продемонстрировали, что эпинефрин вызывает увеличение скорости ММ, но только когда проницаемость ГЭБ повышена[14]. Эти исследования доказывают, что β-агонисты могут повысить МК и кислородный метаболизм только тогда, когда повышена проницаемость ГЭБ. Однако в исследованиях на людях King с соавт.[15] показали, что при введении эпинефрина в дозах, не вызывающих значительного увеличения САД, наблюдается повышение МК и метаболизма. Соответственно, у людей повреждение ГЭБ, возможно, не является необходимым условием для того, чтобы β-миметики повысили МК и метаболизм, хотя повреждение, вероятно, усиливает действие препаратов.

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

Дофамин. Дофамин широко используется для лечения нарушений гемодинамики. Кроме того, препарат применяется для стимуляции сердечно-сосудистой системы, когда поддержание САД выше «нормальных» значений показано как дополнительная терапия для улучшения перфузии фокальных очагов ишемии в головном мозге, особенно при вазоспазме. Тем не менее, о влиянии дофамина на МК и метаболизм нельзя говорить с полной уверенностью. Обобщая опубликованные данные[18], можно предположить, что на неизмененные церебральные сосуды дофамин в небольших дозах оказывает легкий дилятационный эффект, с минимальным изменением скорости метаболизма. Описано повышение скорости метаболизма в отдельных участках мозга, таких как хориоидальное сплетение и базальные ганглии, но при этом корковый кровоток остается неизменным[19]. Сужения церебральных сосудов не наблюдали, даже когда дофамин вводился в дозах до 100 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$. В том же самом исследовании использование добутамина сопровождалось увеличением МК и скорости метаболизма от 20% до 30%.[18]. Фенолдопам является агонистом допамина с преимущественным действием на ДА-1 и α_2-рецепторы. Введение фенолдопама вызывает системную вазодилатацию и снижает системное артериальное давление, но не ниже нижнего порога ауторегуляции МК. У людей фенолдопам снижает АД до уровня, который выше нижнего предела ауторегуляции; тем не менее, наблюдается умеренное (до 15%) снижение МК, который не повышается до исходного уровня, когда системное АД уже восстановлено[20]. Это снижение МК, по-видимому, связано с действием фенолдопама на α_2-адренорецепторы. Функциональные воздействия снижения МК, вызываемого этим препаратом, на поврежденный головной мозг не изучены.

α_2-агонисты. В настоящее время к α_2-адреноагонистам появляется пристальный интерес в связи с их аналгетическим и седативным действиями. Этот класс препаратов включает дексмедетомидин и клонидин, у последнего действие на α_2-рецепторы существенно слабее и менее избирательно. Два исследования на здоровых добровольцах подтвердили способность дексмедетомидина уменьшать МК. Препарат дозозависимо снижает скорость кровотока

в средней мозговой артерии, максимально – до 25%[21]. Дексмедетомидин в нагрузочной дозе 1 *мкг/кг* с последующей инфузией в дозе от 0,2 до 0,6 *мкг/кг/ч* снижал МК до 30% у здоровых добровольцев[22]. В обоих исследованиях ММ не измеряли, и остается неизвестным, было ли снижение МК связано с прямым сосудосуживающим действием или вторичным, в ответ на снижение скорости кислородного метаболизма. В дальнейшем было показано, что у здоровых добровольцев при введении дексмедетомидина понижение МК и скорости метаболизма происходит параллельно[23]. Эти данные дают основания полагать, что влияние дексмедетомидина на МК первично опосредовано его способностью понижать ММ. У пациентов, зависящих от коллатерального кровоснабжения (давления в коллатеральных сосудах), следует соблюдать осторожность при применении дексмедетомидина (особенно во время выведения пациента из наркоза) из-за его хорошо известного системного гипотензивного эффекта.

Возраст

В течение жизни, начиная с детского возраста, происходит прогрессивное понижение МК и скорости кислородного ММ[24]. Возможно, это связано с возрастной прогрессивной потерей нейронов.

Эффекты общих анестетиков на МК и скорость ММ

В этом подразделе обсуждается влияние анестезиологических препаратов на МК и скорость ММ. Проводится краткий анализ их влияния на ауторегуляцию, ВОК и реактивность мозговых сосудов на двуокись углерода. Влияние препаратов на ликвородинамику, проницаемость ГЭБ и судорожную активность обсуждается позже.

В нейроанестезиологии большое значение придается тому, как используемые препараты и технические приемы влияют на МК. Причина двоякая. Во-первых, доставка энергетических субстратов зависит от МК, и в условиях ишемии малейшее дополнительное понижение МК может существенно сказаться на выживаемости нейронов. Во-вторых, контроль над МК и воздействие на него является основой управления ВЧД, потому что МК изменяется в ответ на расширение или сужение сосудов, и ВОК меняется в зависимости от этого[25]. ВОК является наиболее легко изменяемой составляющей ВЧД. В норме ВОК составляет приблизительно 5 *мл*/100 *г* вещества мозга[26], и при колебаниях $PaCO_2$ в диапазоне от 25 до 70 *мм рт. ст.* ВОК изменяется на 0,049 *мл*/100 *г* на каждый 1 *мм рт. ст.* изменения $PaCO_2$. У взрослого человека мозг весит в среднем 1400 *г*, повышение $PaCO_2$ в пределах от 25 до 55 *мм рт. ст.* может увеличить ВОК на 20 *мл*. На практике ВОК измерить намного труднее, чем МК, поэтому имеется относительно немного данных об этом показателе, особенно у людей.

Хотя изменения МК и ВОК обычно идут параллельно, ВОК меняется в меньшей степени, чем МК (Рис. 13-6). Кроме того, при некоторых обстоятельствах МК и ВОК изменяются независимо. Например, в ходе ишемии мозга ВОК увеличивается, в то время как МК значительно снижается[27]. Зависящее от САД повышение ВОК обычно предотвращается ауторегуляцией МК. Фактически церебральные сосуды сужаются, чтобы сохранить постоянный МК при увеличении САД, при этом ВОК реально уменьшается[28]. Когда ауторегуляция нарушена или превышен ее верхний предел (=150 *мм рт. ст.*), МК и ВОК повышаются параллельно с повышением системного АД (см. Рис. 13-5). Снижение САД вызывает расширение мозговых сосудов (с целью сохранения постоянного МК), что сопровождается прогрессивным увеличением ВОК. Наибольшее повышение ВОК происходит при снижении САД ниже нижнего порога ауторегуляции[28]. У здоровых людей увеличение ВОК вначале не приводит к существенному подъему ВЧД, потому что существуют компенсаторные механизмы, направленные на изменение объемов других составляющих внутричерепного содержимого (например, вытеснение венозной крови и ликвора во внемозговые сосуды и спинальное ликворное пространство соответственно). Когда комплайнс внутричерепных структур уменьшен, увеличение ВОК может привести к дислокации мозга или уменьшить ПМД до уровня, приводящего к развитию ишемии.

Было проведено несколько исследований влияния общих анестетиков на ВОК в нормальном мозге[30,31]. В общем, полученные результаты подтвердили параллелизм между изменениями МК и ВОК. Однако они не всегда соотносятся 1:1[25,32], и могут происходить независимые от МК изменения ВОК. Существует еще неизученная возможность воздействия анестезиологических препаратов на венозный бассейн церебрального сосудистого русла. Хотя интракраниальные вены по большей части представляют собой пассивные резервуары, есть доказательства, что диаметр некоторых из них находится под активным либо нейрогенным, либо гуморальным контролем. В настоящее время нет доказательств, что это прямое воздействие имеет клиническое значение. Тем не менее, нельзя оставлять без внимания важность объема крови, находящегося в венозном русле. Пассивное расширение этих сосудов в результате опускания головы, сдавления яремных вен или высокого внутригрудного давления может вызвать серьезное, драматическое по своим последствиям повышение ВЧД (см. Рис. 63-5).

Внутривенные общие анестетики

Все внутривенные анестетики вызывают параллельное изменение скорости ММ и МК. Подавляющее большинство этих препаратов способствуют снижению обоих

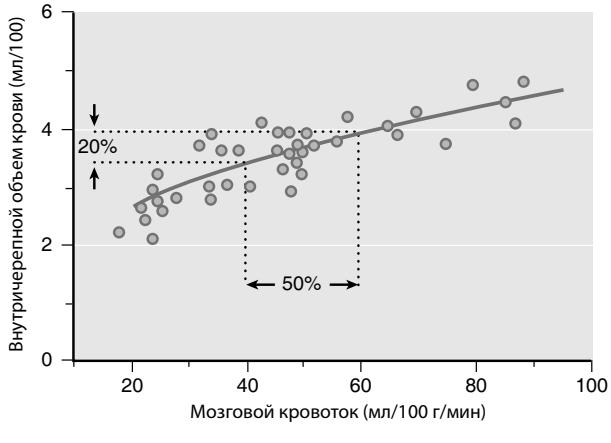


Рис. 13-6 Взаимосвязь между МК и внутричерепным объемом крови (ВОК). Обратите внимание, что хотя и имеется линейная зависимость между МК и ВОК, величина изменений ВОК значительно меньше соответствующего изменения МК. На рисунке видно, что повышение МК на 50% увеличивает ВОК только на 20%

показателей. Исключением является кетамин, повышающий ММ и МК. Сравнение влияния отдельных внутривенных анестетиков на МК у людей представлено на Рис. 13-7.

Изменения МК, вызываемые внутривенными анестетиками, вероятно, являются в значительной степени результатом влияния препаратов на скорость ММ с вторичными параллельными изменениями МК. Если бы это объяснение было исчерпывающим, то соотношение МК/скорость метаболизма было бы практически одинаковым для всех внутривенных анестетиков. Это не так. Реализация системного эффекта препаратов осуществляется путем их прямого воздействия на гладкую мускулатуру мозговых сосудов (например, сужение, расширение, нарушение ауторегуляции). Известно, что барбитураты сужают церебральные сосуды, но некоторые из них в препарате *in vitro* вызывают расслабление гладкой мускулатуры сосуда[45]. Однако в организме (*in vivo*) происходит существенное понижение скорости ММ, и системный эффект в точке подавления ЭЭГ заключается в сужении сосудов и существенном уменьшении МК[46]. Обобщая вышеизложенное, можно сказать, что ауторегуляция и реактивность на CO_2 мозговых сосудов при использовании внутривенных анестетиков сохраняется.

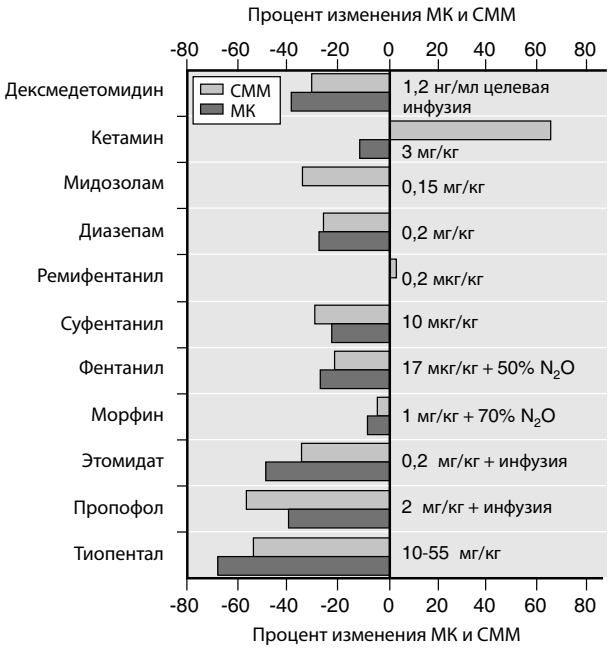


Рис. 13-7 Изменения МК и скорости кислородного метаболизма, вызываемые внутривенными анестетиками. Данные получены в исследованиях на людях и представлены в процентах изменений от исходного (донаркозного) уровня. Изменение скорости метаболизма на введение дексмедетомидина определено на фоне анестезии изофлураном в дозе 0,5%. См. более подробно в тексте. Данных о влиянии мидазолама на СКММ у людей нет. *(Данные из источников 22 и 33-44.)*

Барбитураты

При введении барбитуратов происходит зависимое от дозы понижение МК и ММ. С началом наркоза МК и СКММ снижаются на 30%[47]. При использовании больших доз тиопентала, вызывающих угнетение ЭЭГ, МК и СКММ понижаются на 50%[46,48]. Дальнейшее увеличение дозы барбитурата не сопровождается дополнительным влиянием на СКММ[46]. Эти данные подчеркивают, что наибольшим эффектом нетоксических доз общих анестетиков является подавление компонента ММ, связанного с биоэлектропродукцией (нейрофизиологической активностью), с минимальным воздействием на метаболизм, обеспечивающий гомеостаз клеток (см. Рис. 13-1).

Толерантность к действию барбитуратов на МК и скорость метаболизма развивается достаточно быстро[49]. Как показали исследования, у пациентов с тяжелой ЧМТ, которым «барбитуратовая кома» поддерживалась в течение 72 *ч*, концентрация в плазме тиамилала, необходимая для поддержания ЭЭГ на уровне «взрыв-угнетение», начинала повышаться к концу первых 24 *ч*. Это повышение продолжалось в течение последующих 48 *ч*[50]. В ходе глубокого наркоза пентобарбиталом ауторегуляция сохранялась вплоть до снижения АД до 60 *мм рт. ст.*, реактивность на CO_2 также сохранялась.

Пропофол

Действие пропофола (2,6-диизопропилфенола) на МК и скорость метаболизма представляется весьма сходным с эффектами барбитуратов. Исследования на людях показали существенное снижение МК и метаболизма после введения пропофола[51]. У здоровых добровольцев введение пропофола в дозе, вызывающей хирургическую стадию наркоза, приводило к снижению регионарного МК (в сравнении с уровнем бодрствования) на 53-79%[52,53]. Alkire и соавт. оценивали ММ глюкозы у добровольцев с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) до и во время инфузии пропофола вплоть до момента сознания[54]. ММ снижался на 48-58%, при этом уменьшалась региональная гетерогенность кровотока. У больных с внутричерепными опухолями комбинация пропофола и фентанила вызывала снижение субдурального давления и повышение артерио-венозной разницы содержания кислорода в сравнении с фентанил-изофлурановой и фентанил-севофлурановой анестезией[55]. Таким образом, приведенные выше исследования на людях показывают, что пропофол понижает скорость ММ и вторично приводит к уменьшению МК, ВОК и ВЧД.

При введении пропофола ауторегуляция и реактивность на CO_2, по-видимому, сохраняются[56,57], даже при введении его в дозе, вызывающей «взрыв-угнетение» на ЭЭГ[58]. Величина снижения МК в ответ на гипокапнию во время введения пропофола уменьшается. Вероятно, это связано с тем, что вызванное пропофолом снижение скорости метаболизма приводит к сужению сосудов, что ограничивает их дополнительное сужение на гипокапнию.

Этомидат

Влияние этомидата на МК и скорость метаболизма сходно с барбитуратами. У людей наблюдали практически параллельное понижение этих показателей[33,59], сопровождающееся угнетением ЭЭГ. Индукция анестезии тиопенталом или этомидатом вызывала снижение скорости кровотока в средней мозговой артерии приблизительно на 27%[60]. Таким образом, изменения МК и скорости метаболизма при использовании этомидата достаточно существенны. Renou и соавт.[33], вводя взрослым пациентам этомидат в дозе примерно 0,2 *мг/кг,* наблюдали снижение МК и ММ на 34% и 45%, соответственно. Так же как при использовании барбитуратов, после достижения на ЭЭГ эффекта «взрыв-угнетение» дальнейшее увеличение дозы препарата к дополнительному снижению скорости метаболизма не приводило. Но на людях этот феномен показан не был. Bingham и соавт.[61] заметили, что у пациентов с тяжелой ЧМТ, если ЭЭГ была сохранной, этомидат понижал ВЧД, и не оказывал такого действия при угнетенной ЭЭГ. Общее понижение ММ при использовании этомидата несколько меньше в сравнении с изофлураном и барбитуратами. Это

согласуется с данными о том, что в отличие от барбитуратов, вызывающих равномерное снижение скорости метаболизма во всех отделах головного мозга, этомидат вызывает регионально неоднородные изменения с наибольшим эффектом в структурах переднего мозга.

Этомидат эффективно понижал ВЧД, не изменяя МПД, у больных с внутричерепными опухолями[62] и ЧМТ[63]. Однако было показано, что введение этомидата приводило к нарастанию гипоксии и ацидоза в мозговой ткани, если в ходе хирургического вмешательства средняя мозговая артерия была временно окклюзирована[64]. Дополнительные проблемы, связанные с угнетением коры надпочечников и повреждением почек, вызываемые консервантом пропиленгликолем[65], вероятно, станут менее значимы, если препарат не использовать для длительной инфузии.

У людей при введении этомидата реактивность на $PaCO_2$ сохраняется[33,59]. Ауторегуляция не изучалась. Миоклонии и судороги обсуждаются далее.

Наркотические аналгетики

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

Морфин. При введении морфина людям в дозе 1 *мг/кг* (без сочетания с другими препаратами) Moyer и соавт.[66] не наблюдали изменений общего МК, а СКММ снижалась на 41%. Это очень существенное понижение, и отсутствие одновременного уменьшения МК удивительно. Других исследований, в которых морфин использовался как монопрепарат, на людях не проводилось. Jobes и соавт. вводили пациентам морфин (1 и 3 *мг/кг*) на фоне дыхания 70% закисью азота и не наблюдали существенных изменений МК или скорости метаболизма[34]. Можно было ожидать, что использование закиси азота приведет к повышению МК и скорости метаболизма. Относительное отсутствие системных изменений этих переменных в сравнении с исходными данными доказывает, что морфин в больших дозах обладает весьма умеренным угнетающим влиянием на МК и скорость ММ. Однако полезно вспомнить, что морфин обладает выраженным гистамин-освобождающим действием. Гистамин обладает сосудорасширяющим действием и может вызвать увеличение ВОК и МК. Величина изменений этих показателей зависит от уровня системного АД, также меняющегося под действием гистамина.

В исследованиях на добровольцах показана сохранность ауторегуляции МК при колебаниях САД от 60 до 120 *мм рт. ст.* на фоне действия морфина в дозе 2 *мг/кг* и 70% закиси азота[67].

Фентанил. Данные, полученные в исследованиях на людях, немногочисленны. Vernhiet и соавт.[35] измерили МК и СКММ до и во время анестезии (при проведении церебральной ангиографии) фентанилом в дозе 12-30 (в среднем 16) *мкг/кг* и 50% N_2O. Другие адьювантные препараты, кроме атропина и панкурониума, не использовались. У 5 исследованных пациентов в сравнении с исходным уровнем ни МК, ни скорость метаболизма существенно не изменялись. Однако у одного больного (страдающего эпилепсией, но с нормальными данными компьютерной томографии) резко и необъяснимо повысились как МК, так и ММ. В оставшихся пяти наблюдениях МК и СКММ снизились на 21% и 26%, соответственно ($P<0,5$). Представленные на Рис. 13-7 данные по фентанилу (средняя доза 17 *мкг/кг)* получены у этих пяти пациентов. Murkin и соавт. измерили МК до и после индукции анестезии большой дозой фентанила, 100 *мкг/кг*, и диазепама 0,4 *мг/кг*[68]. МК снизился на 25%, хотя возможно, отчасти этот эффект был результатом действия бензодиазепина (см. далее), а не фентанила. Firestone и соавт., используя ПЭТ, наблюдали гетерогенный ответ МК на введение 1,5 *мкг/кг* фентанила здоровым добровольцам. Увеличение МК произошло в лобных, теменных и мозжечковой долях с одновременным снижением в отдельных областях, связанных с обработкой болевого сигнала[69]. Реактивность церебральных сосудов на $PaCO_2$, ауторегуляция и гиперемия в ответ на гипоксию остались без изменений.

Обобщая приведенные данные, можно сказать, что фентанил вызывает умеренное снижение общего МК и ММ в нормальном мозге в покое и так же, как морфин, приводит к выраженному понижению МК и скорости метаболизма на фоне возбуждения.

Альфентанил. McPherson и соавт.[70] вводили альфентанил (320 *мкг/кг*) собакам на фоне действия пентобарбитала. Они не наблюдали изменений МК, скорости метаболизма, реактивности на CO_2, ауторегуляции, гиперемии в ответ на гипоксию. Исследований влияния альфентанила на ММ у людей не проводилось. Schregel и соавт. вводили 25-50 *мкг/кг* альфентанила пациентам, получавшим 60% закись азота после вводного наркоза тиопенталом[71]. Скорость МК уменьшалась кратковременно. Измеренный одновременно по допплеру диаметр средней мозговой артерии оставался неизменным, это позволяло заключить, что снижение скорости кровотока было обусловлено уменьшением МК. Mayberg и соавт. также не наблюдали изменений скорости МК в ответ на введение 25-50 *мкг/кг* альфентанила пациенту на фоне действия изофлурана и закиси азота[72].

Хотя данных немного, общие результаты и выводы схожи с заключениями по суфентанилу (см. следующий подраздел)[73-77]. Альфентанил, фентанил и суфентанил были включены в два исследования, проводимых во время нейрохирургических вмешательств, никаких отрицательных эффектов препаратов не обнаружено[78,79]. Подробнее – в следующем подразделе.

Суфентанил. Большинство исследований как на животных[80,81], так и на людях показывают, что суфентанил в зависимости от дозы или не вызывает никаких изменений или уменьшает МК и скорость метаболизма. Stephan и соавт.[36] до и после вводного наркоза с 10 *мкг/кг* суфентанила измеряли МК и СКММ у больных. Авторы наблюдали снижение МК на 29% и скорости метаболизма на 22%. Murkin и соавт. при использовании той же дозы суфентанила в исследовании со сходным дизайном сделали практически такие же выводы[82]. Mayer с соавт. вводили добровольцам суфентанил в дозе 0,5 *мкг/кг* и не

наблюдали изменений МК[83]. Weinstabl и соавт. наблюдали уменьшение скорости МК при введении суфентанила в дозе 1,0 и 2,0 *мкг/кг* у пациентов в отделении интенсивной терапии с повышенным ВЧД[84]. Ни Weinstabl с соавт.[84], ни Mayer с колл.[83] не наблюдали изменений скорости кровотока, когда вводили суфентанил в дозе 0,5 *мкг/кг* здоровым добровольцам.

Результаты приведенных исследований дают основания предполагать, что введение суфентанила или альфентанила или не изменяет ВЧД, или вызывает его снижение. Относительно суфентанила, большая часть полученных на людях данных показывает, что препарат не влияет на ВЧД[84-88]. Однако в некоторых исследованиях на людях суфентанил вызывал умеренное увеличение ВЧД[73,89]. Последующие исследования показывали, что увеличение ВЧД после введения суфентанила происходит вследствие нормальной реакции ауторегуляции, в ответ на быстрое уменьшение САД. Артериальная гипотония иногда возникает после введения препарата[90]. Следовательно, методика введения суфентанила (так же как и фентанила[87]) должна предусматривать профилактику внезапного снижения САД. Очевидно, что снижение САД приведет к снижению МПД и повышению ВЧД, каждый из этих сдвигов может привести к повреждению головного мозга. Однако нужно отметить, что приписываемое суфентанилу увеличение ВЧД было небольшим. Кроме того, четыре исследования[78,79,91,92], в ходе которых сравнивали условия для проведения хирургических манипуляций в мозговой ране, включая давление под нейрохирургическими ретракторами[78], не обнаружили связанных с суфентанилом отрицательных эффектов. Соответственно, суфентанил не должен рассматриваться как препарат, имеющий какие-либо противопоказания к применению в нейрохирургии, хотя следует принимать во внимание его влияние на САД.

Ремифентанил. Исследования, посвященные применению небольших доз ремифентанила, показали, что этот препарат, при существенно более коротком времени действия, так же как и другие синтетические наркотики, оказывает минимальное влияние на физиологию мозга. У пациентов, оперированных по поводу супратенториальных объемных процессов, ремифентанил в дозе 1 *мкг/кг* не вызывал изменений ВЧД[93]. В следующем подобном исследовании ремифентанил в дозе 0,35 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$* вызывал изменения МК, почти идентичные тем, которые развивались при применении изофлурана-закиси азота и фентанила-закиси азота, в дозах, вызывающих наркоз умеренной глубины, реактивность на $PaCO_2$ сохранялась[94]. Бóльшие дозы ремифентанила могут оказывать более существенное воздействие. У пациентов в ходе формирования коронарных сосудистых шунтов скорость кровотока в средней мозговой артерии снижалась на 30% при неизменном САД после введения ремифентанила в дозе 5 *мкг/кг* с последующей инфузией в темпе 3 *мкг/кг/мин*[37]. Более низкая доза – 2 *мкг/кг*, с последующей инфузией препарата в темпе 3 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*, не приводила к изменениям скорости кровотока. Подобные данные были получены при изучении эффектов больших доз суфентанила в кардиоанестезиологии (см. выше)[36].

Нужно отметить, что в вышеупомянутых исследованиях ремифентанил вводили с другими анестетиками, которые могли влиять на мозговое кровообращение. Более свежие исследования на добровольцах продемонстрировали, что введение ремифентанила в дозе, вызывающей легкую седацию, увеличивает МК. Исследования на людях с помощью ПЭТ показали, что введение ремифентанила в дозе 0,05 и 0,15 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$* повышает МК в префронтальной, нижней париетальной и дополнительной моторной коре; снижение МК наблюдается в мозжечке, верхних отделах теменной доли и в сером веществе среднего мозга[95]. Чем выше доза ремифентанила, тем больше увеличение МК. Сходные результаты были получены Lorenz с соавт., которые для регистрации МК использовали магнитно-резонансную томографию (МРТ)[96]. В исследовании на добровольцах с использованием ПЭТ Kofke и соавт. наблюдали вызванное ремифентанилом увеличение регионального МК в лимбической системе[97]. Хотя механизмы, лежащие в основе вызванного ремифентанилом повышения МК, неясны, растормаживание коры, вызываемое инфузией препарата в небольших дозах, или, возможно, повышение чувствительности к побочным эффектам (чувство жара, эйфория, зуд) могут играть определенную роль[96]. Следует отметить, что в сравнении с изолированным введением ремифентанила или фентанила, введение препарата в комбинации с закисью азота не меняет МК и реактивность на CO_2[98]. По совокупности данных, полученных при исследованиях на человеке, – небольшие седативные дозы ремифентанила могут вызвать минимальное повышение МК. Введение препарата в бóльших дозах в сочетании с адьювантными лекарствами или не влияет на МК, или умеренно его понижает.

Бензодиазепины

Бензодиазепины у людей вызывают параллельные снижения МК и скорости метаболизма. Введение 15 *мг* диазепама пациенту с тяжелой ЧМТ снижает на 25% МК и СКММ[38]. Также было исследовано на людях влияние мидазолама на МК (но не на метаболизм). Forster и соавт. наблюдали снижение МК на 30-34% после введения 0,15 *мг/кг* мидазолама здоровым бодрствующим добровольцам[39,99]. Veselis и соавт., используя ПЭТ, наблюдали понижение на 12% общего МК после такой же дозы препарата и отметили, что это произошло преимущественно в отделах мозга, связанных с пробуждением, вниманием и памятью[100]. Реактивность на $PaCO_2$ сохраняется[101].

Приведенные результаты исследований показывают, что бензодиазепины вызывают у людей умеренное понижение МК, по-видимому, этот эффект сопряжен со снижением скорости метаболизма. Степень максимального снижения МК и скорости метаболизма у бензодиазепинов находится, вероятно, где-то между наркотиками (умеренное) и барбитуратами (существенное). Вероятно, бензодиазепины безопасны для больных с внутричерепной гипертензией при условии, что не происходит угнетения дыхания с последующей гиперкапнией.

Флумазенил

Флумазенил является высокоспецифичным конкурентным антагонистом бензодиазепиновых рецепторов. Введение флумазенила не оказывало никакого влияния на МК у здоровых волонтеров[99,102]. Однако флумазенил купирует вызываемое мидазоламом снижение МК, скорости метаболизма и ВЧД. В то время как Knudsen и соавт.[103] не наблюдали никаких изменений МК и скорости метаболизма при введении флумазенила (для выведения больного из наркоза мидазоламом после удаления внутричерепной опухоли), Chiolero с соавт.[104] сообщили о выраженном повышении ВЧД у пациентов, седатированных мидазоламом, у которых ВЧД плохо контролировалось перед введением флумазенила. Последнее наблюдение совпадает с результатами исследований у животных, у которых флумазенил не только купировал вызванные мидазоламом изменения МК и ММ, но и вызывал существенное, хотя и непродолжи-

тельное, превышение исходных (до введения мидазолама) уровней МК и ВЧД на 44-56% и 180-217%, соответственно. ММ при этом не увеличивался, и увеличение МК, таким образом, не было метаболически обусловленным. Подъем МК трудно объясним, но, возможно, связан с нейрогенным влиянием феномена возбуждения. Для купирования действия бензодиазепинов у пациентов со сниженным внутричерепным комплайнсом флумазенил следует использовать с большой осторожностью.

Дроперидол

Исследований действия дроперидола на МК и ММ при изолированном введении препарата у человека не проводилось. Однако информация, полученная в экспериментах на животных, и использование препарата в комбинации с другими лекарствами у людей[105,106] дают основания полагать, что дроперидол не расширяет мозговые сосуды и, вероятно, оказывает небольшое влияние на МК и ММ у людей. Единичные случаи повышения ВЧД[105], видимо, вызваны нормальной реакцией ауторегуляции (расширение мозговых сосудов) в ответ на резкое падение САД.

Кетамин

Среди внутривенных анестетиков кетамин уникален по своей способности вызывать увеличение и МК, и скорости метаболизма[107]. Исследования на животных показали, что изменения скорости метаболизма регионально гетерогенны. У крыс существенные увеличения происходят в структурах лимбической системы, с умеренными изменениями или минимальным снижением в коре[108]. Исследования на людях с использованием ПЭТ показали, что кетамин в субнаркозных дозах (0,2-0,3 *мг/кг*) может повысить общий уровень ММ на 25%[109]. Наибольшее повышение происходит в лобных долях и в коре передних отделов опоясывающей извилины. Относительное снижение общего уровня ММ наблюдалось в мозжечке. Коммерческий препарат содержит оба – (S)- и (R)-кетамин – энантиомера. (S)-энантиомер существенно увеличивает скорость метаболизма, тогда как (R)-энантиомер имеет тенденцию уменьшать ее, особенно в теменно-медиальной коре и в мозжечке[110]. Эти изменения скорости метаболизма сопряжены с соответствующими изменениями МК[111]. После введения (S)-кетамина повышение как общего, так и регионарного МК у людей не сопровождается соответствующим возрастанием скорости кислородного ММ. Однако большинство исследований показывают, что в ходе анестезии кетамином ауторегуляция МК сохраняется[112]. Кетамин повышает скорость метаболизма, МК увеличивается вторично, реактивность на CO_2 сохраняется.

Ожидаемая корреляция между повышением МК и увеличением ВЧД была подтверждена в исследованиях на людях. Однако другие анестезиологические препараты (диазепам, мидазолам, изофлуран-закись азота, пропофол) или ослабляют, или полностью устраняют связанное с кетамином повышение ВЧД или МК[113-115]. На самом деле, снижение ВЧД наблюдали в ответ на введение относительно большой дозы кетамина (1,5-5 *мг/кг* пациенту, находившемуся в состоянии седации пропофолом[116]. Соответственно, хотя кетамин, по-видимому, не следует использовать как единственный анестетик у больных с нарушенным внутричерепным комплайнсом, его применение может быть оправдано, если одновременно вводятся перечисленные выше препараты.

Лидокаин

Лидокаин в эксперименте на животных вызывает дозозависимое снижение скорости кислородного ММ[117]. У собак в дозе 3 *мг/кг* он снижает СКММ на 10%, а в дозе 15 *мг/кг* – на 27%. При введении очень больших доз лидокаина (160 *мг/кг*) находящимся на искусственном кровообращении собакам СКММ понижалась более существенно, чем при применении больших доз барбитуратов[118]. Это объяснимо тем, что мембраностабилизирующее действие лидокаина снижает количество энергии, расходуемой на поддержание клеточного гомеостаза. При введении бодрствующим волонтерам лидокаина в дозе 5 *мг/кг* за 30 *мин* с последующей инфузией в дозе 45 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$* Lam и колл. наблюдали понижение МК и скорости метаболизма на 24% и 20%, соответственно[119].

Bedford и соавт.[120] сравнили эффективность болюсных доз тиопентала 3 *мг/кг* и лидокаина 1,5 *мг/кг* для профилактики острого повышения ВЧД, которое может возникнуть при установке головодержателя или разрезе кожи у нейрохирургических больных. Эти два варианта были одинаково эффективны для профилактики и купирования острого повышения ВЧД. Однако после введения тиопентала наблюдалось более выраженное снижение САД. Соответственно, болюсное введение лидокаина является разумным дополнительным методом предотвращения или купирования острого повышения ВЧД. Такая методика рекомендуется и для профилактики повышения ВЧД при санации трахеи и бронхов. В ряде исследований введение больших доз лидокаина вызывало судороги у людей и некоторых экспериментальных животных. У людей в состоянии наркоза лидокаин не вызывает судорожной активности. Тем не менее, кажется уместным ограничить дозы лидокаина количеством, которое обеспечивает концентрацию препарата в сыворотке ниже, чем порог судорожной активности (от >5 до 10 *мкг/мл*) у бодрствующих людей. После введения болюса лидокаина в дозе 2 *мг/кг*, пиковые концентрации в сыворотке достигают уровня 6,6-8,5 *мкг/мл* – ниже судорожного порога. Поэтому болюс 1,5-2,0 *мг/кг* представляется приемлемым.

Ингаляционные анестетики

Летучие анестетики

Влияния летучих анестетиков на мозговую физиологию поразительно отличаются от того, что наблюдается при использовании внутривенных анестетиков, которые вызывают параллельное понижение скорости ММ и МК. Все летучие анестетики дозозависимо, подобно внутривенным седативно-гипнотическим препаратам, понижают скорость ММ[121-125]. Летучие анестетики также обладают расширяющим действием на мозговые сосуды за счет прямого влияния на гладкую мускулатуру сосудов. Поэтому результирующее влияние летучих анестетиков на МК – это баланс между снижением МК в ответ на уменьшение скорости ММ и возрастанием МК, вызванного прямым расширением церебральных сосудов. Когда анестетик вводится в дозе 0,5 МАК, преобладает вызванное понижением ММ уменьшение МК, который становится существенно ниже в сравнении с уровнем бодрствования. При использовании 1,0 МАК сохраняется баланс между снижением скорости метаболизма и сосудорасширяющим действием препаратов, и МК остается неизменным. При дозе выше 1,0 МАК преобладает сосудорасширяющий эффект, МК значительно увеличивается даже при том, что скорость ММ существенно снижена.

Летучие анестетики в дозе больше 1 МАК вызывают увеличение МК, что свидетельствует об отсутствии сопряженности между кровотоком и метаболизмом. В то же время ряд исследований показывает, что сопряженность между МК и скоростью метаболизма при использовании летучих анестетиков сохраняется[126-129]. Соответственно, наиболее вероятно, что летучие анестетики увеличивают соотношение между МК и скоростью метаболизма. Это изменение сопряженности зависит от дозы препарата. В стабильных условиях имеется положительная корреляция между МАК и величиной соотношения МК/ММ; чем выше доза, тем больше это соотношение, иными словами, больше уровень «роскошной» перфузии[123,130].

Важным клиническим последствием применения летучих анестетиков является повышение ВЧД. Это может произойти в результате увеличения МК и ВОК. Распределение наиболее распространенных летучих анестетиков по способности расширять церебральные сосуды приблизительно следующее: галотан >> энфлуран > десфлуран = изофлуран > севофлуран.

Влияние на МК. Летучие анестетики обладают сосудорасширяющим действием, и они не только модифицируют ауторегуляцию МК, но и вызывают дозозависимое понижение системного АД. Поэтому влияние этих препаратов на МК и метаболизм лучше оценивать, когда артериальное давление поддерживается на «рабочем» уровне. Кроме того, влияние летучих анестетиков на церебральные сосуды модулируется одновременно используемыми препаратами, действующими на ЦНС. Поэтому важно понимать, какое состояние берется в качестве контроля – бодрствование, седация или наркоз. С каким из них сравниваются влияние летучих анестетиков на МК и скорость ММ. Наиболее ценная информация о цереброваскулярных эффектах летучих анестетиков получается в исследованиях, где в качестве контроля берется состояние бодрствования.

Данные о цереброваскулярных эффектах галотана и энфлурана немногочисленны. Ранние исследования на людях показали, что введение 1 МАК галотана значительно увеличивает МК в сравнении с исходным, даже если системное АД существенно уменьшается по сравнению с исходным[131]. Те же самые исследователи впоследствии показали, что у людей, когда САД поддерживается на уровне 80 *мм рт. ст.*, галотан в дозе 1,1 МАК увеличивает МК на 191% и уменьшает скорость ММ примерно на 10% (Рис. 13-8)[131,132]. При сравнении с уровнем бодрствования энфлуран в дозе 1,2 МАК также увеличивает МК и уменьшает скорость метаболизма на 45% и 15%, соответственно[136]. Критические увеличения МК с одновременным умеренным понижением скорости метаболизма свидетельствуют о сосудорасширяющем действии галотана и энфлурана. Изофлуран, напротив, не увеличивает МК столь существенно, как это делают галотан и энфлуран. Исследования на людях показали, что изофлуран в дозе 1,1 МАК увеличивает МК примерно на 19%, если системное АД поддерживается на нормальном уровне. Скорость ММ снижается на 45%[129].

Более свежие исследования показали, что и севофлуран и десфлуран могут значительно (в сравнении с МК в состоянии активного бодрствования) уменьшить МК у людей. В концентрации 1 МАК севофлуран[134] и десфлуран[136] уменьшали МК на 38% и 22%, соответственно, а СКММ на 39% и 35%, соответственно. Эти результаты, полученные при регистрации кровотока с помощью инертного газа, демонстрируют, что изофлуран вызывает более выраженное расширение мозговых сосудов в сравнении с севофлураном и десфлураном. При этой технике измерения МК определяется преимущественно в коре головного мозга, поэтому может произойти существенная ошибка при оценке общего МК. Исследования на здоровых людях с использованием ПЭТ показали, что севофлуран в дозе 1 МАК дозозависимо понижает СКММ и МК. МК и скорость метаболизма понижаются приблизительно на 50% и 50-60% соответственно[52,53]. Кроме того, другие исследования на людях с использование транскраниальной допплерографии показали, что различия в эффектах изофлурана, десфлурана и севофлурана в лучшем случае умеренные (Рис. 13-9)[137,138,151]. Нужно отметить, что строго количественное сравнение между этими летучими анестетиками невозможно, потому что изменения уровня системного АД в исследуемых группах были различны. Кроме того, в опубликованных исследованиях есть некоторые несоответствия относительно величины изменений МК при использовании различных летучих анестетиков. По большей части это может быть результатом различий между данными, получаемыми с помощью методик, регистрирующих регионарный кровоток, и гетерогенностью изменений МК при введении летучих анестетиков в принципе. См. далее раздел «Распределение изменений МК/Скорость ММ».

Последнее время появляется большой интерес к использованию в анестезиологической практике инертного газа ксенона. Анестезирующее действие ксенона было открыто несколько десятилетий назад, но только сейчас этот газ стали рассматривать с позиций его использования у пациентов. МАК ксенона составляет 63-71%, у женщин МАК ксенона значительно ниже – 51%[152]. Анестезирующее действие ксенона, по-видимому, реализуется прежде всего через неконкурентный антагонизм к N-метил-D-аспартатным (НМДА) рецепторам[153], хотя определенную роль также играет активация двухпросветных K^+-каналов (TREK)[154]. У здоровых людей введение 1 МАК ксенона сокращает МК приблизительно на 15% в коре и на 35% в мозжечке; интересно, что при этом кровоток в белом веществе увеличивается на 22%[155]. Это понижение МК сопровождается параллельным сокращением на 26% скорости мозгового метаболизма глюкозы (СММГл)[156]. У животных ауторегуляция МК и реактивность на $PaCO_2$ во время анестезии ксеноном сохранены[157]. В экспериментальной модели повышения ВЧД на фоне пентобарбиталовой анестезии введение ксенона не повышало ВЧД, реакция как на гипокапнию, так и на гиперкапнию сохранялась[158]. Ксенон проникает в закрытые содержащие воздух пространства, например, в толстый кишечник, хотя увеличение при этом объема такого пространства значительно меньше в сравнении с закисью азота[159]. Следует соблюдать осторожность при использовании ксенона у пациентов с пневмоцефалией. Хотя окончательно все эффекты ксенона при нейрохирургических операциях не были изучены, имеющиеся данные дают основание полагать, что этот газ имеет благоприятный профиль для нейроанестезиологии.

Влияние на скорость ММ. Все летучие анестетики вызывают снижение скорости ММ. У четырех других летучих анестетиков степень понижения скорости кислородного метаболизма мозга (СКММ) при определенной МАК меньше, чем у галотана (см. Рис. 19-8). Влияние севофлурана на СКММ очень сходно с изофлураном. Обобщая информацию отдельных исследований, можно сказать, что десфлуран вызывает чуть меньшее понижение СКММ, чем изофлуран, особенно в концентрации выше 1 МАК[124].

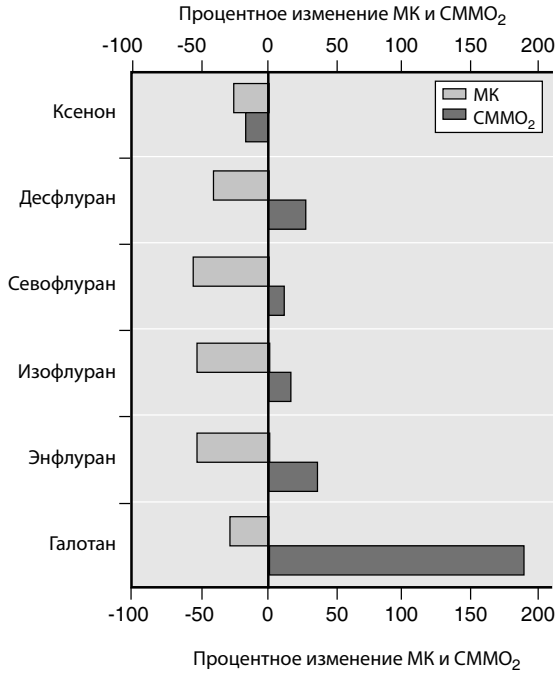


Рис. 13-8 Оценка вызываемых летучими анестетиками изменений МК и скорости кислородного ММ. Значения МК для галотана, энфлурана и изофлурана были получены у пациентов[132] в ходе анестезии с использованием препаратов в дозе 1,1 МАК со стабилизацией системного АД и показаны в виде процентного отклонения от контрольного уровня в состоянии бодрствования. Данные о скорости кислородного ММ для галотана, энфлурана и изофлурана получены в эксперименте на кошках[123,133] и представлены в виде процентного отклонения от контрольного уровня седации N_2O. Данные для севофлурана получены при анестезии с использованием препарата в дозе 1,1 МАК у кроликов и представлены в виде процентного отклонения от контрольного уровня анестезии морфином-закисью азота[125]. МК измеряли у пациентов во время анестезии севофлураном в дозе 1 МАК[134]. Данные по десфлурану получены у пациентов, получавших препарат в дозе 1 МАК[135]

Хотя у людей прямого сравнения влияния на СКММ всех летучих анестетиков не проводилось, сопоставление данных многочисленных отдельных исследований показало, что в дозах 1,0 МАК, изофлуран, севофлуран и десфлуран понижают СКММ (по разнице содержания кислорода в артериальной и венозной крови из луковицы яремной вены) на 25%[139], 38%[134] и 22%[160], соответственно. Данные ПЭТ у людей показали, что галотан (0,9 МАК) и изофлуран (0,5 МАК) могут понизить скорость метаболизма глюкозы в мозге на 40% и 46%, соответственно[54,140]. Уменьшение СКММ зависит от дозы. При использовании изофлурана (и почти наверняка десфлурана и севофлурана) максимальное понижение возникает практически одновременно с угнетением ЭЭГ[124]. Этот эффект в клинической практике развивается при концентрации препаратов 1,5-2,0 МАК. У собак увеличение концентрации изофлурана до 6,0% в конце выдоха не сопровождается дальнейшим понижением ММ, признаками токсического влияния на метаболизм. Действие галотана существенно отличается от этого паттерна. В концентрации выше 4,0 МАК галотан у собак подавляет ЭЭГ до изоэлектрической линии, и дополнительное повышение концентрации еще более понижает СКММ и нарушает энергетический метаболизм. Эти изменения обратимы. Они связаны с воздействием на окислительное фосфорилирование. Галотан, в отличие от изофлурана, в больших дозах может вызвать обратимый токсический эффект.

В вызываемых летучими анестетиками изменениях МК и ММ существует некоторая нелинейность. При начальном появлении паттерна ЭЭГ, связанного с развитием анестезии галотаном, энфлураном и изофлураном, СКММ резко снижается[47]. В дальнейшем СКММ снижается медленнее в зависимости от дозы препарата. Таким же действием обладает севофлуран. У людей в исследованиях с увеличением дозы препарата наибольшее снижение энтропии (показателя глубины анестезии) наблюдалось при концентрации севофлурана 1 МАК; при дальнейшем увеличении концентрации препарата снижение происходило медленнее[161]. В других исследованиях во время вводного наркоза галотаном было выявлено существенное

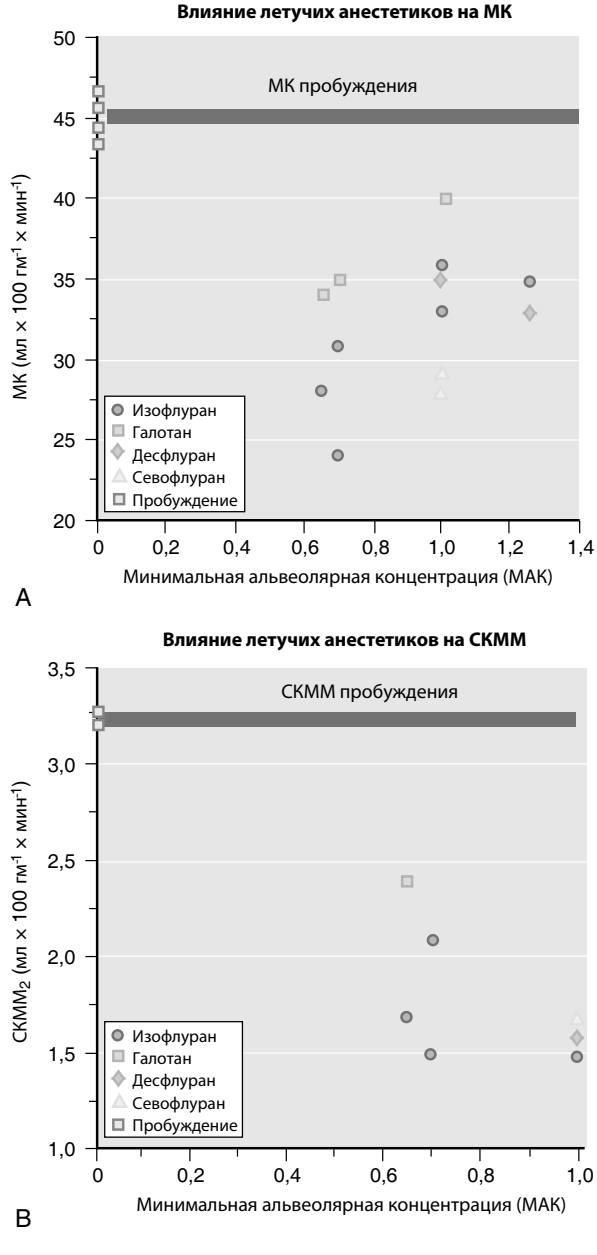


Рис. 13-9 Влияние летучих анестетиков на МК – (**A**) и СКММ – (**B**) у людей. Приведенные данные являются обобщением результатов нескольких самостоятельных исследований МК и СКММ[54,96,134,135,138-150]. В этих исследованиях $PaCO_2$ поддерживалось на уровне нормокапнии (35-40 *мм рт. ст.*), САД – на исходном уровне. В большинстве исследований для регистрации МК использовалась методика с инертным газом. Этот метод преимущественно регистрирует кровоток в коре мозга, поэтому могут быть неточности при расчете общего МК

повышение МК, предшествующее любым изменениям ММ. Вероятно, прямое влияние летучих анестетиков на гладкую мускулатуру сосудов возникает быстрее, чем эффект снижения ММ.

Распределение изменений МК/ММ. Региональное распределение изменений МК и ММ существенно различаются между галотаном и изофлураном. Галотан вызывает относительно гомогенные изменения по всему мозгу. Общий МК повышается, общий ММ уменьшается. Изменения, вызываемые изофлураном, более гетерогенны. МК увеличивается больше в подкорке и задних отделах мозга в сравнении с корой головного мозга[128,162,163]. Для ММ верно обратное, более выраженное понижение в коре мозга в сравнении с подкоркой[164]. У людей севофлуран в концентрации 1 МАК (Рис. 13-10) вызывает понижение МК в коре и увеличение в мозжечке[141]. У севофлурана и изофлурана эти эффекты сходны[141,163]. Действие десфлурана на локальный МК не изучалось. Однако, учитывая подобие его влияния на ЭЭГ (предполагающее сходные изменения коркового МК и ММ), предположение о такой же гетерогенности в распределении МК кажется резонным. Эти различия распределения могут объяснить очевидные противоречия в результатах исследований влияния изофлурана на МК. Методы, позволяющие оценить общий МК, показывают более выраженные изменения в сравнении с регистрацией коркового МК. Например, Eintrei и соавт. не нашли увеличения МК методом поверхностного вымывания ксенона, когда изофлуран использовали в ходе краниотомии[165]. Практически во всех других исследованиях[166-168] наблюдали повышение ликворного давления при использовании изофлурана у пациентов с внутричерепной патологией в условиях нормокапнии.

Расширение мозговых сосудов летучими анестетиками – клиническое значение. Изофлуран, десфлуран и севофлуран могут вызывать у людей умеренное расширение церебральных сосудов в коре головного мозга, если применяются в концентрации 1 МАК или меньше. Фактически, введение летучих анестетиков может вызвать уменьшение общего МК (см. Рис. 13-9). Эти данные, однако, должны интерпретироваться с осторожностью, потому что критической переменной, которая представляет реальный интерес в клинической практике, является ВОК. Хотя, как было отмечено выше, есть прямая корреляция между МК и ВОК, соотношение этих показателей не строго 1:1. Величина изменений ВОК значительно меньше, чем величина изменений МК, и умеренное понижение МК не обязательно сопровождается уменьшением ВОК. Это подтверждается клиническими исследованиями, в которых существенное повышение ВЧД (а, следовательно, ВОК) наблюдалось при введении изофлурана в дозах, которые должны были бы вызвать сокращение МК[166,168]. Хотя в этом исследовании гипервентиляция (гипокапния) несколько уменьшала подъем ВЧД, по другим публикациям – гипервентиляция оказывалась не всегда эффективной для контроля ВЧД у больных с внутричерепными опухолями[167]. При повреждении мозга в эксперименте летучие анестетики значительно увеличивали ВЧД, гипокапния не купировала это повышение[169]. Обобщая приведенные данные, можно сказать, что летучие анестетики оказывают минимальное воздействие на МК у пациентов с нормальным внутричерепным комплайнсом. Однако у пациентов с нарушенной интракраниальной податливостью при использовании летучих анестетиков возможно повышение ВОК и ВЧД. Соответственно, летучие анестетики должны использоваться дифференцированно у пациентов с большими или быстро увеличивающимися дополнительными ВО, нестабильным ВЧД или другими нарушениями физиологии мозга, приводящими к нарушению реактивности МК на $PaCO_2$ и сопряженности между кровотоком и метаболизмом. Когда такие нарушения имеются (нарушения сознания, отек дисков зрительных нервов и рвота, большой дополнительный ВО, сдавливающий ликворные цистерны), клиницист должен быть однозначно настроен на применение до рассечения твердой мозговой оболочки тотальной внутривенной анестезии. При этом и податливость головного мозга можно будет оценивать непосредственно.

Осторожность в использовании летучих анестетиков также оправдана у пациентов с ММ, сниженной вследствие приема лекарственных препаратов или патологического процесса. Если летучий анестетик имеет существенное прямое расширяющее действие на сосуды мозга, то в определенной степени этому противодействует вазоконстрикция, связанная с уменьшением ММ. Можно предположить,

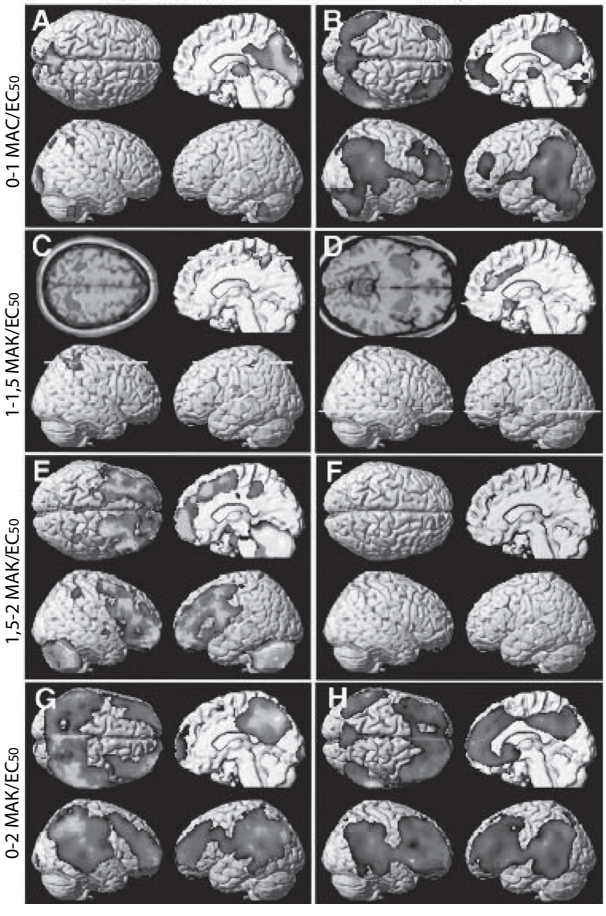


Рис. 13-10 Зависящее от дозы перераспределение МК у людей. От **A** до **H,** позитронно-эмиссионное томографическое (ПЭТ) сканирование показывает зависящее от дозы снижение МК для анестезии как и севофлураном (*слева*), так и пропофолом (*справа*). Во время анестезии севофлураном повышение минимальной альвеолярной концентрации препарата от 1,5 до 2,0 сопровождалось увеличением МК в подкорке и в большей степени в мозжечке. При повышении концентрации севофлурана наблюдалось постепенное снижение САД, которое фармакологически не поддерживалось. Возможно, что МК был бы существенно выше, если бы САД поддерживалось на исходном уровне. Вероятно, представленные на рисунке значения МК недостоверно отражают изменения МК во время анестезии севофлураном. В группе пропофола МК равномерно понижался, и его перераспределения не наблюдалось. *(Из Kaisti K., Metsahonkala L., Teras M. et al. Effects of surgical levels of propofol and sevoflurane anesthesia on cerebral blood fl ow in healthy subjects studied with positron emission tomography. Anesthesiology 2002; 96: 1358-1370.)*

что при максимально возможном исходном снижении ММ введение летучего анестетика вызывает преимущественно сосудорасширяющий эффект[58,127]. Есть данные, поддерживающие это предположение. Maekawa и соавт.[164] измеряли МК и локальный ММ глюкозы у крыс как в состоянии бодрствования, так и во время анестезии с увеличивающейся концентрацией изофлурана. Изофлуран в дозе 1 МАК уменьшал локальный ММ глюкозы в среднем на 54% от контрольного уровня бодрствования в пяти областях коры, при этом общий (усредненный) МК оставался без изменений. Увеличение концентрации на 1,0 МАК (т.е. в общей сложности 2,0 МАК) приводило к дальнейшему сокращению локального ММ глюкозы только на 20% от контрольного уровня, одновременно МК повышался на 70% (Рис. 13-11). Обобщая эти данные, можно предположить, что изофлуран является мощным мозговым вазодилятатором, если вводится в концентрации выше максимально понижающей ММ или, возможно, когда препарат применяется на фоне угнетения компонента метаболизма, обеспечивающего биоэлектрогенез действием других анестетиков[58,127] или патологическими процессами, такими как ЧМТ.

В экви-МАК концентрациях у людей сосудорасширяющий эффект галотана более выражен в сравнении с изофлураном, десфлураном и севофлураном, поэтому последние предпочтительней для проведения анестезии у пациентов с нарушенным внутричерепным комплайнсом. Это не значит, что галотан противопоказан в этих обстоятельствах. Было убедительно показано, что при введении галотана на фоне гипокапнии повышение ВЧД, которое весьма вероятно в условиях нормокапнии, не происходит вообще или проявляется очень умеренно. Тем не менее, большинство клиницистов предпочитают изофлуран, десфлуран или севофлуран, потому что диапазон безопасности для этих препаратов шире, чем у галотана.

Зависимость изменений МК от времени. В исследованиях на животных было показано, что изменения МК под действием летучих анестетиков зависят от времени. После первоначального увеличения, МК существенно снижается и стабилизируется на уровне близком к исходному, в среднем в течение 2,5-5 *ч* после прекращения введения препарата[162,170,171]. Механизм этого явления непонятен, и такой эффект не наблюдается у людей в течение 3-6 *ч* анестезии галотаном, изофлураном, десфлураном или севофлураном[151,172].

ВОК. В основе многочисленных исследований влияния летучих анестетиков на МК лежит представление о том, что вызываемое ими расширение мозговых сосудов приводит к увеличению ВЧД. Однако следует заметить, что на уровень ВЧД оказывает влияние именно ВОК, а не в чистом виде МК. Бóльшая часть ВОК находится в венозном русле, и хотя имеется определенная корреляция между связанным с расширением сосудов увеличением МК и ВОК, величина изменений МК существенно больше, чем ВОК (см. Рис. 13-6). Следовательно, изменения МК далеко не всегда достоверно прогнозируют изменения ВОК, а, следовательно, и ВЧД. Тем не менее, по данным литературы, ВОК значительно больше во время анестезии изофлураном в сравнении с пропофолом и пентобарбиталом[25]. В исследовании на добровольцах было показано, что изофлуран в концентрации 1 МАК уменьшал региональный МК, но не региональный ВОК; в отличие от этого, пропофол понижал и региональный МК, и региональный ВОК (Рис. 13-12)[53]. Кроме того, ВОК реагирует на изменения $PaCO_2$, при гипокапнии уменьшается и увеличивается при гиперкапнии. Однако величина изменений ВОК меньше, чем МК. В совокупности эти данные четко показывают, что, хотя в ходе анестезии и операции МК и ВОК могут изменяться параллельно, качественные и количественные характеристики этих изменений могут существенно различаться.

Реактивность на CO_2 и ауторегуляция. Реактивность МК на CO_2 хорошо сохраняется во время анестезии с использованием всех летучих анестетиков[142,173,174]. Как и при введении сосудорасширяющих препаратов, при анестезии летучими анестетиками МК сохраняется, пока САД не снижается до нижнего порога ауторегуляции. По показателям САД при этом различий в действии препаратов не найдено. Прямых сравнений МК в условиях гипотонии на фоне анестезии изофлураном, десфлураном и севофлураном не проводилось. В отличие от этого, ауторегуляция МК при повышении АД нарушается. Это ухудшение, по-видимому, наиболее выражено при использовании анестетиков, обладающих более сильным сосудорасширяющим действием, и зависит от дозы (см. Рис. 13-5). Севофлуран в сравнении с другими летучими анестетиками меньше нарушает ауторегуляцию МК. Недавние исследования во время анестезии севофлураном в концентрации 1,2-1,5 МАК, к удивлению, не обнаружили изменений скорости МК при повышении САД (введение фенилэфрина)[175,176], или МК, при вызванной кровотечением артериальной гипотонии[177]. Реакция ауторегуляции МК на повышающееся САД может быть весьма полезной в ходе манипуляций, вызывающих эпизоды артериальной гипертензии: ларингоскопия, несоответствие глубины анестезии травматичности действий хирурга. Состояние гиперемии может оказаться значимым при эндартерэктомии или удалении артериовенозной мальформации (см. Гл. 63).

Закись азота

Данные литературы показывают, что закись азота может вызывать повышение МК, ММ и ВЧД. По крайней мере, частичное увеличение МК и ММ может быть результатом стимулирующего действия N_2O на симпато-адреналовую систему. Величина изменений значительно варьирует

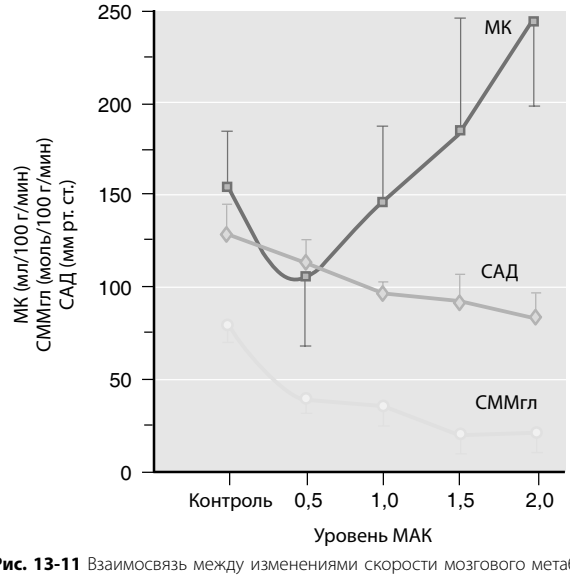


Рис. 13-11 Взаимосвязь между изменениями скорости мозгового метаболизма глюкозы (ММгл) и МК в моторно-сенсорной коре у крыс во время анестезии изофлураном. Наибольшее угнетение ММгл изофлуран вызывает в дозе 1 МАК, и при этой концентрации МК не увеличивается. После этого дополнительное введение изофлурана сопровождается небольшим снижением ММгл, и возникает расширение мозговых сосудов. Эти данные (±SD) Maekawa с соавт.[164] показывают важность сопряженности метаболизма в реализации эффектов изофлурана на МК и среднее АД

в зависимости от одновременного присутствия или отсутствия других анестетиков (Рис. 13-13). Когда закись азота используется как единственный анестетик, может возникнуть существенное увеличение МК и ВЧД. Если N_2O применяется в сочетании с внутривенными анестетиками, включая барбитураты, бензодиазепины, наркотики и пропофол, то расширяющее действие закиси азота на мозговые сосуды уменьшено или даже полностью подавлено. Дополнение N_2O на фоне анестезии летучими анестетиками сопровождается умеренным увеличением МК.

Применение N_2O без других анестетиков. Большинство описанных в литературе драматических подъемов ВЧД или МК у людей[181] и экспериментальных животных[182] происходили, когда N_2O применяли как единственный анестетик или с минимальной поддержкой другими анестетиками. Например, Henriksen и Jorgensen[181] регистрировали ВЧД у пациентов с внутричерепными опухолями до и во время спонтанного дыхания 66% смесью N_2O и кислорода. В среднем повышение ВЧД составило от 13 до 40 *мм рт. ст*. Увеличение МК у людей было более умеренным, чем у животных, но все же достаточно существенным[178]. Является ли такое значимое повышение эффектом N_2O как таковой или отражением неспецифического возбуждения второй стадии наркоза, остается неизвестным.

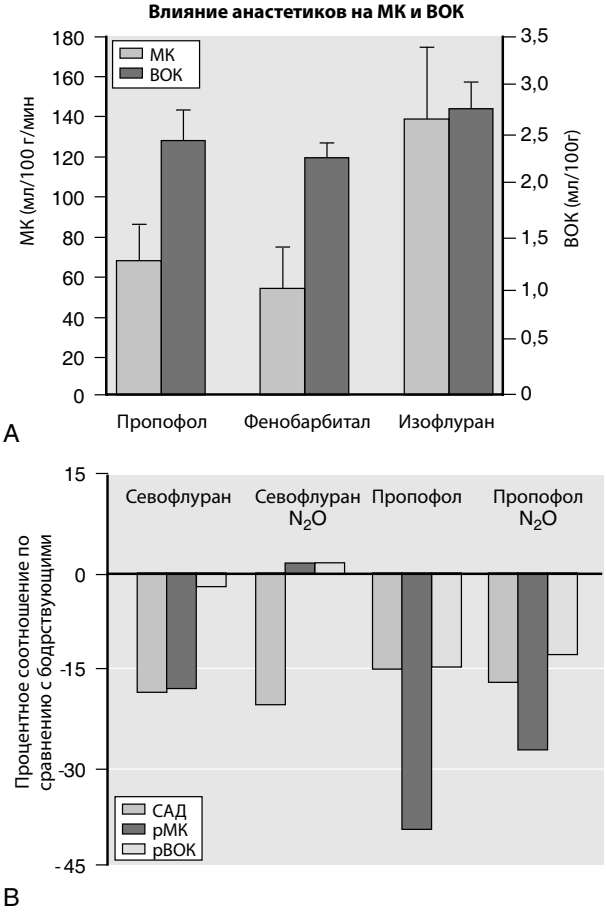


Рис. 13-12 Влияние анестетиков на МК и ВОК. **А**, при сравнении в условиях анестезии изофлураном, пропофолом и пентобарбиталом, вызывающими существенное снижение МК. Однако, снижение ВОК намного умереннее[156]. **В**, Хотя севофлуран вызывает существенное уменьшение регионального МК (рМК), региональный ВОК (рВОК) при этом не изменяется; если системное артериальное давление поддерживается на нормальном уровне, рВОК может быть больше, чем в состоянии бодрствования. И наоборот, пропофол вызывает существенное снижение как рМК, так и рВОК. Приведенные данные показывают, что под влиянием анестетиков величина изменений рМК существенно выше, чем рВОК. Таким образом, снижение рМК не обязательно приводит к сопоставимому снижению рВОК. САД – среднее артериальное давление

Применение N_2O с внутривенными анестетиками. Когда N_2O вводят в сочетании с определенными внутривенными анестетиками, то ее влияние на МК может быть значительно слабее. Phirman и Shapiro[183] заметили, что у находящегося в коме пациента воспроизводимое увеличение ВЧД в ответ на ингаляцию 70% N_2O может быть предотвращено предварительным введением комбинации тиопентала и диазепама, при этом базовое ВЧД остается на прежнем уровне. У пациентов с внутричерепными опухолями и сниженным внутричерепным комплайнсом (среднее ВЧД до индукции 27 *мм рт. ст.*)[184] подключение 50% закиси азота на фоне действия предварительно введенного барбитурата и гипервентиляции (гипокапнии) оказывало незначительное влияние на ВЧД. Jung и соавт. сравнили люмбальное ликворное давление у пациентов с опухолями головного мозга во время введения 0,7% изофлурана и 70% N_2O после индукции барбитуратом. Люмбальное ликворное давление изменялось умеренно, но относительно больше при использовании N_2O[185]. Это увеличение было менее существенным, чем в проводимых ранее исследованиях по использованию N_2O как единственного анестетика, что объясняется, по-видимому, остаточным действием барбитурата. Бензодиазепины блокируют действие N_2O на МК как у животных, так и у людей[96]. Наркотики, по-видимому, действуют так же. Jobes и соавт.[34] сообщили, что анестезия с 1 *мг/кг* морфина в сочетании с 70% N_2O не сопровождается какими-либо изменениями МК по сравнению с контрольным уровнем в состоянии бодрствования. Так как морфин оказывает незначительное влияние на МК, эти данные показывают, что N_2O не вызывала существенного расширения церебральных сосудов. Хотя подключение N_2O к анестезии пропофолом у детей увеличивало скорость кровотока в средней мозговой артерии[186], но в других исследованиях такого увеличения не наблюдали[180].

Применение N_2O в комбинациями с летучими анестетиками. В большинстве исследований, включая несколько на людях, было показано, что при добавлении N_2O к анестезии летучим анестетиком в концентрации 1 МАК или больше, МК существенно увеличивается[179-187-190]. Algotsson и соавт.[143] исследовали эффект приблизительно экви-МАК концентраций N_2O для изофлурана. Они сравнили МК у пациентов, обезболенных с 1,5 МАК изофлурана и 0,75 МАК изофлурана с 65% N_2O. В последней комбинации МК был на 43% выше, что вновь подтвердило существенный сосудорасширяющий эффект N_2O в сочетании с летучим анестетиком. Подобные наблюдения были сделаны Lam, Strebel и соавт.[179,190] Несколько исследований подтвердили, что МК меньше при анестезии 1,0 МАК изофлурана, чем при комбинации 1 МАК изофлурана с 50% и 65% N_2O[143,144,191].

Результаты исследований на людях показывают, что сосудорасширяющий эффект N_2O имеет положительную корреляцию с концентрацией ингаляционного препарата[190], и дают основания предполагать, что в общем вызванное N_2O увеличение МК возрастает при более высоких концентрациях и галотана, и изофлурана. Важное наблюдение опубликовано Reinstrup и соавт., которые продемонстрировали, что введение здоровым добровольцам 50% N_2O существенно не изменяло ВОК[192]. Публикация

Kaisti и колл. поддерживает это наблюдение, авторы не наблюдали влияния N_2O на ВОК при подключении к анестезии 1 МАК севофлурана[53]. Эти данные показывают, что, хотя N_2O может увеличить МК, ее влияние на ВОК в лучшем случае умеренное.

Эффект N_2O на СММ. Единое мнение об эффекте N_2O на ММ отсутствует. Опубликованы результаты исследований, в которых показаны параллельные изменения МК и ММ[182], повышение МК без изменения ММ[193], нарушения ММ без изменения МК[194]. Несомненно, что эти различия являются следствием использования различных моделей, методик, глубины основной анестезии, взаимодействия с одновременно используемыми препаратами. В недавнем исследовании у человека введение 70% N_2O на фоне анестезии севофлураном или пропофолом привело к умеренному увеличению скорости O_2-ММ, это доказывает, что N_2O действительно увеличивает ММ[53].

Реактивность МК на $PaCO_2$ во время применения закиси азота сохраняется[195].

Клиническое значение. Несмотря на очевидные противоречия, приведенные данные показывают, что сосудорасширяющее действие N_2O может быть клинически существенным у нейрохирургических пациентов с уменьшенным внутричерепным комплайнсом. Однако создается впечатление, что вызываемое N_2O расширение мозговых сосудов может быть значительно уменьшено одновременным введением внутривенных анестетиков, хотя не все анестетики были изучены с этой точки зрения, и соотношения доза – эффект четко не определены. Напротив, использование N_2O в сочетании с летучими анестетиками может умеренно увеличить ММ и МК. N_2O широко используется в нейрохирургии, и накопленный практический опыт не всегда согласуется с приведенными данными. Тем не менее, когда ВЧД постоянно и стойко повышено или открытый мозг напряжен, N_2O следует рассматривать как потенциальный фактор, усугубляющий эти нарушения. Поскольку N_2O быстро проникает в закрытые пространства, содержащие газ, следует избегать ее применения или резко его прекращать, если воздух появился внутри черепа или предполагается воздушная эмболия.

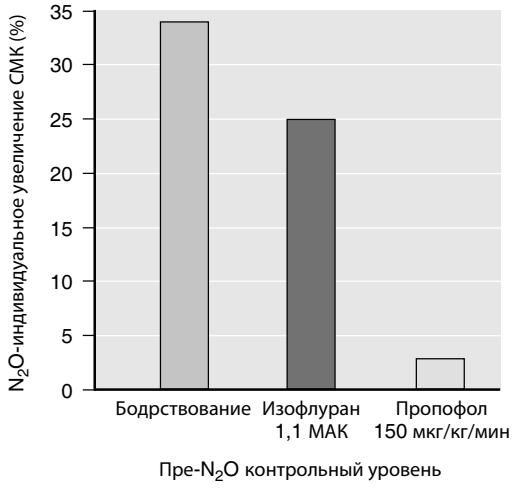


Рис. 13-13 Среднее значение (в %) повышения скорости мозгового кровотока (СМК) в средней мозговой артерии при применении закиси азота в концентрации 60% в условиях нормокапнии у бодрствующих[178], при анестезии изофлураном 1,1 МАК[179] и пропофолом в темпе 150 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$[180]

Мышечные релаксанты

Недеполяризующие миорелаксанты

Единственный выявленный эффект миорелаксантов недеполяризующего механизма действия на мозговое сосудистое русло связан с освобождением гистамина (см. Гл. 29). Гистамин может вызывать снижение МПД за счет одновременного увеличения ВЧД (расширение церебральных сосудов) и понижения САД[196]. При неповрежденном ГЭБ не до конца понятно, вызывает ли гистамин расширение мозговых сосудов за счет прямого воздействия на них или это приспособительная реакция ауторегуляции МК в ответ на снижение САД. Среди недеполяризующих миорелаксантов самым мощным гистамин-освобождающим эффектом обладает d-тубокурарин. Метокурин, атракуриум и мивакуриум освобождают гистамин в меньших количествах. Этот эффект, вероятно, будет клинически незначимым, если перечисленные выше препараты не вводятся в больших дозах, например, необходимых для того, чтобы обеспечить хорошие условия для быстрой интубации трахеи. Цисатракуриум обладает наименьшим гистамин-реализующим эффектом из этой группы препаратов. Никаких признаков выброса гистамина не было замечено после введения нейрохирургическим пациентам в палате интенсивной терапии цисатракуриума в дозе 0,15 *мг/кг* (в три раза больше $ЭД_{95}$ для предотвращения реакции отдергивания)[197].

Верокуроний в относительно больших дозах 0,1-0,14 *мг/кг* не оказывал никакого существенного эффекта на мозговую физиологию у пациентов с опухолями головного мозга[198]. Пипекуроний и рокуроний с этих позиций не были изучены, но они также не должны оказывать прямого влияния на головной мозг, и ни о каких неблагоприятных эффектах на ЦНС не сообщалось.

Возможно косвенное воздействие мышечных релаксантов на функции головного мозга. Панкуроний, введенный в большой дозе болюсом, может вызвать резкое повышение АД. Это могло бы быть причиной острого повышения ВЧД у пациентов со сниженным внутричерепным комплайнсом и нарушенной ауторегуляцией, однако ни о чем подобном никогда не сообщалось. Мышечные релаксанты могут снизить ВЧД за счет предотвращения кашля и мышечного напряжения, снижения центрального венозного давления из-за уменьшения сопротивления венозному оттоку из мозга.

Метаболит атракуриума лауданозин может быть причиной судорог. Однако, хотя у собак большие дозы атракуриума вызывали паттерн пробуждения на ЭЭГ, МК, СММ и ВЧД оставались неизменными[199]. У кроликов введение лауданазина не увеличивало порог и выраженность судорожной активности, вызванной прямой аппликацией цефалоспорина на кору мозга[200]. Кажется маловероятным, чтобы введение атракуриума вызвало судороги у людей[201].

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

Сукцинилхолин

Сукцинилхолин может вызвать умеренное повышение ВЧД (=5 *мм рт. ст.*) у пациентов в состоянии поверхност-

ной анестезии. Этот эффект, по-видимому, является результатом активации мозга (о чем свидетельствует динамика ЭЭГ и увеличение МК), вызванной афферентацией от веретенного аппарата мышц[202]. Однако замечено, что корреляция между выраженностью видимых мышечных сокращений и повышением ВЧД очень слабая. У собак глубокая анестезия предотвращала увеличение ВЧД после введения сукцинилхолина, что ожидаемо, так как предотвращается феномен возбуждения. У людей увеличение ВЧД также блокировалось миорелаксацией векурониумом или профилактикой фасциляций метокурином в дозе 0,03 *мг/кг*[198]. Эффективность других препаратов для профилактики фасциляций у людей не изучалась.

Хотя сукцинилхолин может вызвать увеличение ВЧД, это не должно рассматриваться как противопоказание для его использования тогда, когда необходимо как можно быстрее расслабить мускулатуру. При таких обстоятельствах его использование оправданно. Kovarik и соавт. не наблюдали никаких изменений ВЧД после введения сукцинилхолина в дозе 1 *мг/кг*. Исследование проводилось у десяти нейрохирургических пациентов интенсивной терапии, без предварительной миорелаксации, шесть из них имели ЧМТ[203]. Это наблюдение очень ценно, потому что именно у больных с ЧМТ наиболее часто встречаются проблемы при использовании сукцинилхолина. Учитывая, что действие сукцинилхолина на ВЧД связано с возбуждением мозга за счет повышения афферентации от мышечных веретен[202], резонно предположить, что патологические состояния, существенно понижающие уровень сознания, могли бы также ослабить и этот ответ. Как со многими другими препаратами, настороженность должен вызывать не сам факт их применения, а то, как они применяются. Если препарат вводится под контролем уровня $PaCO_2$, АД, при достаточной глубине анестезии и с профилактикой мышечных фасцикуляций возникновение каких-либо связанных с сукцинилхолином опасностей маловероятно.

Другие эффекты анестетиков на физиологию мозга

Ликвородинамика

У взрослого человека циркулирует приблизительно 150 мл спинномозговой жидкости (СМЖ), одна половина в пределах черепа, другая – в спинальном ликворном пространстве. Ликвор продуцируется в основном хориоидальными сплетениями и в небольшом количестве в интерстициальном пространстве мозга, откуда проникает через эпендиму в желудочковую систему. Приблизительно три-четыре раза в день СМЖ обновляется. Ликвор служит для ЦНС как своеобразной подушкой, так и средой выделения. Анестетики, как было показано, оказывают влияние как на скорость продукции, так и на скорость реабсорбции СМЖ. В Табл. 13-3 предоставлены неколичественные данные о направленности влияния обычных анестезиологических препаратов. Они были получены в экспериментах на животных[30,204-209], у людей эти процессы не исследовались. Летучие анестетики: галотан понижает продукцию СМЖ, изофлуран не оказывает никакого влияния, а энфлуран и десфлуран повышают. Абсорбция СМЖ понижается галотаном и энфлураном, не изменяется десфлураном и повышается изофлураном. Хотя, вероятно, в клинической практике значение приведенных данных минимально, но теоретически настороженность оправданна в ходе длительных манипуляций при закрытом черепе у больных с низким внутричерепным комплайнсом. У собак этот паттерн вызывается энфлураном, что, по-видимому, является второй причиной (первая – эпилептогенность препарата при гипокапнии и ЧМТ) для отказа от применения энфлурана в этих обстоятельствах.

Гематоэнцефалический барьер

Большая часть капиллярного русла тела имеет фенестрации между эндотелиальными клетками, приблизительно 65Å в диаметре. В мозге, за исключением хориоидального сплетения, гипофиза и *area postrema*, размер таких пор уменьшается за счет плотных контактов между клетками приблизительно до 8Å. Это препятствует проникновению в интерстициальное пространство мозга больших молекул и большинства ионов. Практически нет данных о том, чтобы общие анестетики в каких-либо условиях изменяли функцию этого «гематоэнцефалического барьера». Однако острое повышение АД может нарушить барьер, и определенные анестетики способствуют этому[210]. Forster и соавт.[211] заметили, что распространение синьки Эванса за пределы сосудистого русла головного мозга было более выраженным при остром повышении АД во время анестезии галотаном, чем тиопенталом. Вероятно, этот эффект является следствием вазодилятации, а не специфического действия галотана на ГЭБ. Эти результаты были получены при экстремальной, острой гипертонии в животных с первоначально интактным ГЭБ. Насколько мы знаем, ни в одном из рассмотренных исследований не делалось попытки сравнения влияния анестетиков на ГЭБ у людей в условиях нормотензии.

Эпилептогенез

Существуют обширные обзоры исследований судорожного и противосудорожного действия анестетиков и адъювантных препаратов[212,213]. У нескольких часто используемых анестетиков есть определенный эпилептогенный потенциал, особенно выраженный у предрасположенных людей. У пациентов в состоянии анестезии и мышечной релаксации судорожная активность головного мозга может быть не замечена, резкое повышение ММ при неадекватной доставке кислорода и глюкозы может привести к повреждению нейронов, особенно если это состояние длится долго[214]. Судорожный эффект может сохраняться и в постанестетическом периоде, когда судороги возникают в условиях, менее контролируемых в сравнении с операционной. На практике судороги как в ходе операции, так и в послеоперационном периоде встречаются чрезвычайно редко. Тем не менее, у пациентов с предрасполагающими к судорогам процессами, по-видимому, благоразумно избегать использования потенциально эпилептогенных анестетиков, особенно если им имеется альтернатива.

Летучие анестетики

В клинической практике энфлуран является потенциально эпилептогенным препаратом. Специфической особенностью нейроанестезиологии является целенаправленное использование гипокапнии, которая повышает вероятность развития судорог при введении энфлурана[215]. У волонтеров при анестезии 3% энфлураном ММ снижался на 50%, но возвращался к исходному уровню при появлении судорожной активности на ЭЭГ, это говорит о сохранности сопряжения между ММ и МК[216]. Следует отметить, что нет доказательств

повреждающего действия на мозг судорожной ЭЭГ-активности, если обеспечивается адекватная доставка кислорода. Однако, поскольку судорожная активность может увеличить ММ до 400%, у пациентов, предрасположенных к судорогам и с окклюзивными церебро-васкулярными заболеваниями, следует избегать применения энфлурана, особенно в больших дозах и в сочетании с гипокапнией.

Способность энфлурана активизировать ЭЭГ использовалась во время операции для идентификации очага судорожной активности, подлежащего хирургической резекции, и в такой ситуации отсутствовавшая перед операцией спайковая активность сохранялась и в послеоперационном периоде[217]. Также было два сообщения о развитии судорог непосредственно после выхода из анестезии энфлураном как у предрасположенных, так и у непредрасположенных к этому пациентов[218,219]. Никаких стойких последствий в результате этих событий не произошло, и фактически эту взаимосвязь нельзя считать строго доказанной. Такие наблюдения чрезвычайно необычны.

Изофлуран может вызвать спайковую активность на ЭЭГ и миоклонус, но в экспериментальном исследовании это не было связано с прямым эпилептогенным влиянием, как у энфлурана. Клинический опыт применения изофлурана очень большой, и необъясненная «судорожно-подобная активность» была описана только у двух пациентов, у одного во время операции[220], у другого – сразу после ее окончания[221]. Поэтому кажется, что у клиницистов изофлуран не должен вызывать настороженности с позиций развития судорожных припадков. Фактически изофлуран успешно применялся под контролем ЭЭГ для купирования судорожных припадков при медикаментозно рефрактерном эпилептическом статусе[222].

У детей, включая тех, у которых до операции не было никаких диагностированных судорожных состояний, во время индукции анестезии с высокими концентрациями севофлурана развивались судороги[223]. У двух здоровых людей на фоне картины «взрыв-угнетение» на ЭЭГ при анестезии севофлураном в концентрации 2 МАК появлялась эпилептиформная активность в виде судорожных разрядов[224]. Эти разряды совпадали с существенным увеличением МК, указывая, таким образом, на сохранность сопряжения между метаболизмом и кровотоком. У пациентов с височной эпилепсией введение севофлурана в концентрации 1 МАК выявляло широко распространенную судорожную активность на ЭЭГ в межприступном периоде. Особенно интересным в этом наблюдении было то, что судорожная активность не ограничивалась локальным судорожным очагом, и применение севофлурана не помогло в локализации очага эпилептогенной активности[225]. У изначально здоровых пациентов описано развитие тонико-клонических движений, свидетельствующих о судорожной активности головного мозга на выходе из анестезии севофлураном[226,227]. Во всех случаях, в которых сообщается о судорогах, связанных с анестезией севофлураном, не наблюдали никаких неблагоприятных последствий. Эти данные подчеркивают хотя и небольшую, но все же способность севофлурана вызывать эпилептиформную активность и, соответственно, применять этот препарат у пациентов с эпилепсией следует с осторожностью.

Метогекситал

При введении метогекситала иногда наблюдается миоклония. Этот препарат использовался для того, чтобы повысить судорожную активность во время картирования коры мозга[224,228]. У нейрохирургических пациентов, которым метогекситал вводился в больших дозах с целью получить на ЭЭГ паттерн «взрыв – угнетение», развивались медикаментозно рефрактерные судорожные припадки[229]. Соответственно, у пациентов с височной эпилепсией, особенно при психомоторных припадках или при введении больших доз метогекситала, судорожная активность может усилиться. Однако нужно отметить, что при однократном введении метогекситала пациентам для проведения электросудорожной терапии длительных судорожных припадков не наблюдали.

Кетамин

Кетамин может выявить судорожную активность у больных эпилепсией[230]. Запись ЭЭГ с глубинных электродов у больных эпилепсией показала возникновение очаговой судорожной активности в структурах лимбической системы и в зрительных буграх во время анестезии кетамином, при этом активация подкорковых структур не отражалась в скальповой ЭЭГ[231]. У пациентов без неврологических отклонений судороги после анестезии кетамином описаны только в двух случаях[232,233], и в одном из них порог судорожной активности, возможно, был понижен введением аминофиллина.

Этомидат

Этомидат часто вызывает миоклонию без появления эпилептиформной активности на ЭЭГ[234]. Описан один случай тяжелого, длительного миоклонического припадка после анестезии этомидатом[235]. Также показано, что этомидат провоцирует генерализованную судорожную активность на ЭЭГ у больных эпилепсией[236]. Таким образом, у этих пациентов препарат лучше не применять. Однако иногда этомидат в маленьких дозах использовали в целях активизации очаговой судорожной активности на ЭЭГ во время операции, для локализации подлежащего резекции очага[237]. Наш опыт (неопубликованный) показал, что селективная активация устойчивого очага может возникнуть при введении препарата в дозе 0,1 *мг/кг*. Бóльшие дозы, более вероятно, приведут к генерализованной активации.

При проведении электросудорожной терапии после применения этомидата наблюдается более продолжительный судорожный период в сравнении с метогекситалом или пропофолом. Примечательно, что во время электросудорожной терапии этомидат в дозировках от 0,15 до 0,3 *мг/кг* не вызывает зависимое от дозы угнетение судорожной активности на ЭЭГ, что отчетливо наблюдается при применении двух других названных препаратов.

Приведенная информация не противоречит накопленному опыту, нет никаких убедительных сообщений об эпилептогенной активности этомидата у нормальных людей, поэтому нет и ограничений по использованию препарата. Фактически он даже используется при лечении рефрактерного эпилептического статуса.

Пропофол

После анестезии пропофолом наблюдали судороги и опистотонус. Однако систематические исследования и у человека[238], и у животных[239] выявляли возникновение случайных дистонических и хореиформных движений, но не подтвердили того, что пропофол обладает судорожной активностью. Фактически пропофол, по-видимому, является противосудорожным препаратом у мышей[239]. Более того, при проведении электрошоковой терапии судорожный период был короче при использовании пропофола в сравнении с метогекситалом[240], который более органичен в своем противосудорожном действии. Кроме

того, седация пропофолом широко используется во время резекции очага эпилепсии на фоне бодрствования и при различных повреждениях мозга. Хотя на ЭЭГ регистрировали высокоамплитудную активность β-диапазона[241], неожиданных случаев судорог не наблюдалось.

Наркотические аналгетики

При введении наркотиков судороги или гиперметаболизм (или то и другое вместе) в структурах лимбической системы могут наблюдаться у некоторых видов животных. Хотя увеличение МК в глубоких структурах мозга, связанных с обработкой болевого сигнала, наблюдалось у добровольцев[69], у человека нет клинически очевидного коррелята эффекта гиперметаболизма, наблюдаемого у животных. В нескольких казуистических наблюдениях, не сопровождавшихся записью ЭЭГ, сообщали о возникновении больших эпилептических припадков у пациентов, которые получали как большие, так и маленькие дозы фентанила. Однако систематические исследования изменений ЭЭГ у людей во время введения относительно больших доз фентанила, суфентанила и альфентанила не зарегистрировали их активирующего действия[242-244], и «судороги», возможно, были преувеличенным феноменом мышечной ригидности. Есть исключения. Tempelhoff и соавт. сообщили о случаях индукции анестезии фентанилом для повторной краниотомии и резекции полюса височной доли у пациентов с парциальными комплексными припадками. У восьми из этих девяти пациентов наблюдалась судорожная активность на ЭЭГ при использовании фентанила в диапазоне принятых в клинике доз (средняя – 26 *мкг/кг*)[245]. В другом исследовании у пациентов с височной эпилепсией было показано увеличение спайковой активности в височной доле при введении альфентанила в дозе 50 *мкг/кг*[246]. Отметим, что некупированная мышечная ригидность может сама по себе привести к значительным последствиям для ЦНС. Повышение ВЧД может быть одним из таких осложнений, связанных с переполнением внутричерепного венозного русла.

Атракуриум

Дискуссию по атракуриуму и его метаболиту лауданозину см. в разделе «Недополяризующие мышечные релаксанты».

Нейротоксичность анестетиков у новорожденных

Этот предмет подробно рассмотрен в Гл. 82.

Функции мозга при патологических состояниях

Патофизиология ишемии мозга

Критические пороги МК

Мозг потребляет много энергии при очень ограниченной возможности ее запасать. Поэтому он чрезвычайно уязвим к любым перерывам в доставке энергетических субстратов (кислород, глюкоза). В норме общий кровоток поддерживается на уровне приблизительно 50 *мл*/100 *г/мин*. При уменьшении МК и, следовательно, доставки кислорода, функционирование нейронов ухудшается постепенно, а не по принципу «все или ничего» (Рис. 13-14). Существенный значительный резерв жизнеспособности при МК ниже нормальных значений, и только когда МК снижается приблизительно до 20 *мл*/100 *г/мин*, на ЭЭГ появляются признаки ишемии. При МК около 15 *мл*/100 *г/мин* корковая ЭЭГ угнетается до изолинии. Однако только когда МК уменьшен приблизительно до 6 *мл*/100 *г/мин,* появляются признаки потенциально необратимого изменения клеточных мембран (уровень внеклеточного калия повышается[247] и корковая биоэлектрическая активность исчезает). При снижении МК до уровня между 15 и 10 *мл*/100 *г/мин,* происходит постепенное ухудшение энергоснабжения и в конечном счете, с течением времени, которое может длиться не минуты, а часы, функционирование клеточных мембран прекращается и нейроны погибают. В участках головного мозга, попавших в диапазон МК 6-15 *мл/100 г/мин*, функции нейронов нарушаются обратимо, но они погибнут, если МК не будет восстановлен, такие участки получили название «ишемическая пенумбра»[247,251]. Исследования динамики инфаркта мозга в пределах пенумбры проводились на коре мозга животных, преимущественно приматов; фактические уровни МК, при которых происходят различные нарушения функции нейронов, могут меняться в зависимости от использованного анестетика[250] и от вида животного. Однако у человека при анестезии галотаном и N_2O порог МК, при котором появляются первые признаки ишемии на ЭЭГ[252], близок к наблюдаемому в исследованиях на животных.

Модели мозговой ишемии

Было проведено много исследований для выяснения различий между полной (как, например, во время остановки сердца) и неполной мозговой ишемией, которая развивается при окклюзии крупного церебрального сосуда или тяжелой артериальной гипотензии. Однако с позиций клинициста важнейшее различие состоит в том, что остаточный кровоток во время неполной ишемии обеспечивает достаточную для образования какого-то количества АТФ доставку кислорода, что защищает клеточные мембраны от катастрофического необратимого повреждения, которое при полной ишемии в условиях нормотермии развивается в течение нескольких минут. Это различие в скорости прекращения энергоснабжения[253,254] (Рис. 13-15) обеспечивает намного бóльшую толерантность к локальной или неполной ишемии в сравнении с полной общей ишемией (например, при остановке сердца).

Прекращение энергообеспечения и эксайтотоксичность

Прекращение энергообеспечения является основным последствием ишемии мозга[255]. АТФ необходим для поддержания нормального трансмембранного ионного градиента. Прекращение энергоснабжения быстро приводит к деполяризации мембран и притоку в нейрон натрия и кальция. Потенциалзависимые кальциевые каналы при этом активируются, и в цитозоль входит большое количество кальция. Деполяризация пресинаптических терминалей также приводит к выбросу большого количества возбуждающих медиаторов, особенно глутамата, в синаптическую щель. Активация глютаматергических рецепторов NMDA и а-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазопропионовой кислоты (AMPA) рецепторов увеличивает приток в клетки Na^+ и Ca^{2+} (Рис. 13-16). Активированные сигналами клеток метаболотропные рецепторы с помощью инозитол-1,4,5-трифосфат (IP_3) рецепторов освобождают запасы кальция эндоплазматического ретикулума. Приток ионов в клетки сопровождается притоком воды, и после деполяризации мембран

быстро развивается внутриклеточный отек нейронов. Вызываемые чрезмерной активацией глютаматергических рецепторов повреждения мозга рассматривают как эксайтотоксические.

Кальций в клетках – вездесущий вторичный посредник и кофактор, необходимый для активации многих ферментных систем. Быстрое, безудержное увеличение концентрации свободного Ca^{2+} в цитозоле инициирует множество способствующих повреждению клетки процессов. Такие белки цитоскелета, как актин, расщепляются активизированными протеазами. Эти ферменты также действуют на другие белки нейронов. Липазы атакуют клеточные липиды и повреждают мембраны. Большое значение имеет фосфолипаза A_2, которая освобождает из клеточных мембран жирные кислоты, такие как арахидоновая кислота. Эта кислота под действием цикооксигеназы и липооксигеназы метаболизируется в простагландины и лейкотриены; побочным продуктом этого процесса являются супероксидные свободные радикалы. Последние в комбинации со свободными радикалами из поврежденных митохондрий, приводят к перекисному окислению липидов и повреждению оболочек клеток. Простагландины и лейкотриены также вызывают воспалительный ответ и являются сильными хемотаксическими медиаторами. Активация тромбоцитов в микрососудах мозга, как и скопление лейкоцитов в поврежденных участках, усиливает ишемическое повреждение, окклюзируя микрососуды.

Повреждение ДНК – также важное звено в патогенезе ишемического повреждения головного мозга. Образование свободных радикалов в ходе метаболизма арахидоновой кислоты, из поврежденных митохондрий и в результате образования пероксинитрита из NO приводит к окислительному повреждению ДНК. Активация эндонуклеаз также вызывает разрушение структуры ДНК. В норме поврежденная ДНК активирует поли-(АДФ-рибозо)-полимеразу (ПАРП), фермент, который участвует в репарации ДНК. При чрезмерном повреждении ДНК ПАРП резко активируется, это может привести к истощению никотинамидадениндинуклеотида (НАД), основы ПАРПР. НАД является важным коферментом в энергетическом метаболизме, и его истощение дополнительно усиливает энергетический дефицит.

Образование лактата является дополнительным элементом патофизиологического процесса. Молочная кислота образуется в результате анаэробного гликолиза, который включается при недостатке поступления кислорода. Неизбежное при этом снижение уровня pH способствует ухудшению качества внутриклеточной среды. Повышение содержания в крови глюкозы перед развитием ишемии мозга ускоряет эти процессы, обеспечивая дополнительное поступление субстрата для анаэробного гликолиза.

NO, который рассматривается как вероятный посредник изменений МК при многих нормальных физиологических состояниях (см. предыдущие разделы), также имеет отношение к патофизиологии ишемии. NO сам по себе слабый свободный радикал, образует более активные вещества (пероксинитриты), и эти «вещества-убийцы» используются макрофагами. В патогенезе мозговой ишемии NO, вероятно, и друг, и противник. По-видимому, во время фокальной ишемии сосудорасширяющий эффект NO (в основном эндотелиального происхождения) способствует увеличению коллатерального МК. Однако в постишемическом периоде NO (из нейронов или макрофагов) способствует повреждению нейронов.

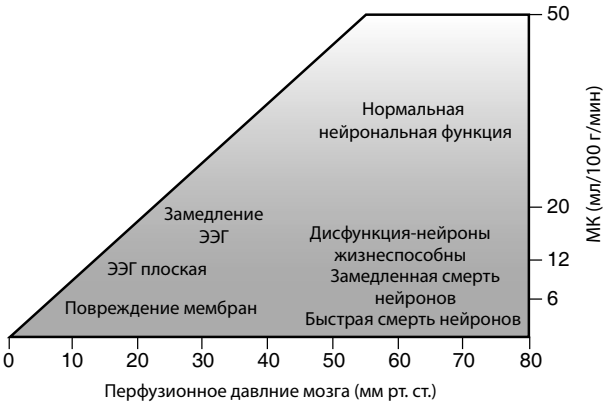


Рис. 13-14 Взаимосвязь между перфузией мозга, МК, электроэнцефалограммой (ЭЭГ) и функциональным состоянием/жизнеспособностью нейронов. Видно, что при МК в диапазоне приблизительно от 6 до 12 *мл/кг/мин* доставка энергии недостаточна для обеспечения электрофизиологической активности (ЭЭГ плоская), но определенный уровень функционирования мембран сохраняется, и нейроны гибнут постепенно, отсроченно (см. Рис. 13-15). Эта зона рассматривается как пенумбра[247]. Эти данные были получены у павианов в условиях анестезии барбитуратами[247,248] и у обезьян без анестезии[249]. Пороги МК и САД могут изменяться в зависимости от анестетика и вида животного[250]

Одновременная и нерегулируемая активация многих клеточных патологических процессов преобладает над защитными и репаративными процессами и в конечном счете приводит к гибели нейронов.

Природа гибели нейронов

Связанная с вышеописанными процессами гибель нейронов по своей природе или некротическая, или апоптотическая (см. Гл. 98). Некротическая смерть нейронов, вызываемая эксайтотоксическими повреждениями, характеризуется быстрым отеком клеток, уплотнением и пикнозом клеточного ядра, отеком митохондрий и эндоплазматического ретикулума. Характерным для некротизированных нейронов является наличие ацидофильной цитоплазмы[256]. Некротическая нейронная смерть приводит к локальной инфильтрации мозга воспалительными клетками. Последствием такого воспаления является значительное повреждение коллатералей.

Апоптоз нейронов, своеобразный суицид клеток, также был продемонстрирован в различных моделях ишемии мозга. Апоптоз характеризуется уплотнением хроматина, инволюцией клеточной оболочки, отеком митохондрий и сморщиванием клеток. В поздней стадии апоптоза нейроны фрагментируются на несколько апоптозных тел, которые впоследствии удаляются из мозга[256]. Слабая воспалительная реакция при апоптозе сохраняет нейроны, выжившие в острой стадии ишемии, объем ишемического повреждения не увеличивается.

Было описаны много биохимических процессов, которые приводят к апоптозу. Наиболее изучена инициация апоптоза выброшенным из поврежденных митохондрий цитохромом С (Рис. 13-17). Цитохром отграничен от протоплазмы внешней митохондриальной мембраной[257]. Когда митохондрия повреждена, поры в этой мембране позволяют цитохрому проникнуть в цитоплазму, где он взаимодействует с прокаспазой-9 и фактором активации апоптоза (APAF), вызывая апоптоз нейронов. Прокаспаза-9 активируется процессом протеолиза. Активизированная каспаза-9, в свою очередь, активизирует каспазу-3. Последняя является триггером апоптоза, расщепляя множество белков, которые важны для репарации ДНК (таких как ПАРП). Воспаление также вызывает

активацию каспазы-3, сигнальным веществом при этом является фактор некроза опухоли (TNF) и активированная каспаза-8[258]. Следует отметить, что разделить вызываемое ишемией повреждение нейронов на некроз и апоптоз довольно непросто. Природа нейронной смерти, вероятно, различна, некоторые нейроны подвергаются либо некрозу, либо апоптозу, тогда как другие погибают с признаками как некроза, так и апоптоза.

Временны́е аспекты смерти нейронов

Традиционная концепция ишемического повреждения мозга основывалась на том, что нейроны погибают непосредственно во время ишемии и в периоде ранней реперфузии. Однако более свежие данные указывают, что постишемическое повреждение нейронов является динамичным процессом и нейроны продолжают умирать в течение длительного периода после ишемического повреждения (Рис. 13-18)[259]. Эта отсроченная гибель нейронов, которая вначале была обнаружена в моделях глобальной мозговой ишемии, найдена также и при фокальной ишемии. Время отсроченной гибели нейронов зависит от тяжести ишемического инсульта. При тяжелой ишемии большинство нейронов погибает быстро. При более умеренном повреждении пережившие первоначальный удар нейроны подвержены отсроченной смерти. Продолжающаяся гибель нейронов способствует постепенному расширению инфаркта вещества мозга после очаговой ишемии. В экспериментальных исследованиях признаки воспаления в мозге (воспаление теоретически может способствовать дополнительному повреждению) были найдены даже спустя 6-8 месяцев после первичной ишемии.

Развитие отсроченной гибели нейронов имеет большое значение для оценки результатов исследований методов нейропротекции. Множество различных вмешательств продемонстрировали нейропротекторный эффект, если тяжесть повреждения оценивалась в течение 3-4 дней после ишемии. Этот эффект защиты мозга, однако, не может

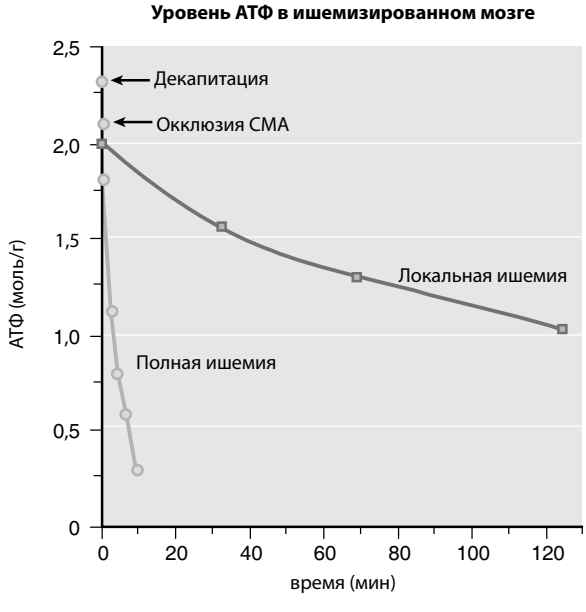


Рис. 13-15 Сравнение скорости прекращения энергоснабжения (аденозин трифосфат) при полной ишемии (декапитация у собак[254]) и при неполной фокальной ишемии (окклюзия средней мозговой артерии [СМА] у обезьян[253]). В присутствии остаточного кровотока полное прекращение энергетического обеспечения происходит с существенной отсрочкой

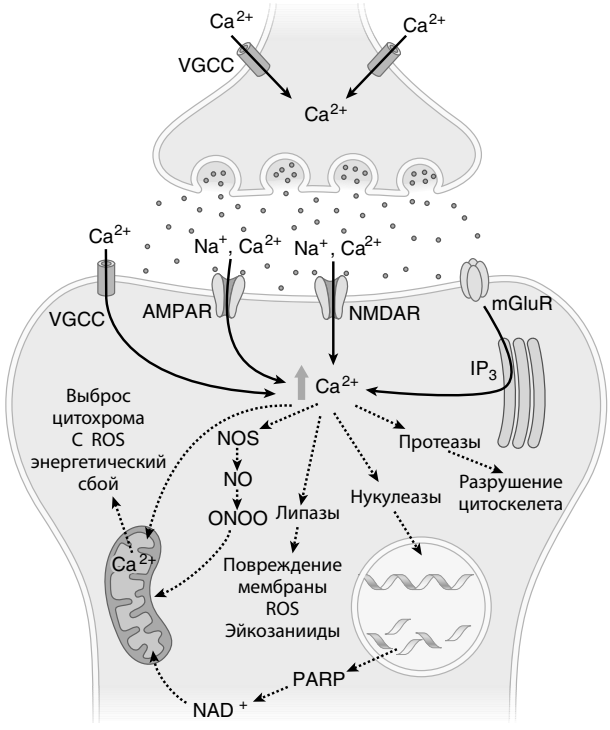


Рис. 13-16 Истощение запаса АТФ при ишемии сопровождается деполяризацией нейронов и последующим выбросом чрезмерного количества медиаторов, особенно глютамата. Чрезмерная стимуляция лиганд-зависимых каналов и одновременное открытие потенциалзависимых Ca^{2+}-каналов обусловливает быстрое проникновение кальция в нейроны. Стимуляция метаболотропных глютаматных рецепторов через инозитол-1,4,5-трифосфат (IP3) вызывает освобождение Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума (ЭР) и митохондрий. Активация рецепторов а-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазопропионовой кислоты (AMPA, подвид глютаматергических рецепторов) также способствует активному проникновению натрия в нейроны. Большое количество свободного кальция активирует множество ферментов: активация протеаз вызывает распад цитоскелета нейронов; липазы повреждают мембранные липиды и освобождают арахидоновую кислоту, которая под действие циклооксигеназы и липооксигеназы метаболизируется в свободные радикалы и другие медиаторы повреждения клеток; активация NOS приводит к освобождению NO, и, в свою очередь, к образованию пероксинитрита (ONOO) – свободного радикала с высокой реактивностью; активация эндонуклеаз повреждает ДНК, предрасполагая нейроны к апоптозу. Повреждение митохондрий приводит к энергетической недостаточности, образованию свободных радикалов и освобождению цитохрома С из митохондрий; последний является одним из триггеров апоптоза нейронов. mGluR – метаболотропные глютаматные рецепторы, NAD – окисленная форма никотинамидадениндинуклеотида; NMDAR – N-метил-d-аспартатный рецептор; PARP – поли-(АДФ-рибозо)-полимераза; ROS – активные радикалы кислорода; VGCC – потенциалзависимые («открываемые вольтажом») кальциевые каналы

считаться надежным. Недавние исследования показывают, что зона инфаркта мозга постепенно расширяется, и что уменьшение повреждения, приписываемое применению каких-либо лечебных методик, становится неочевидным, если тяжесть повреждения оценивается в течение длительного периода восстановления после ишемии[259]. Поэтому важно, чтобы оценка эффективности специфических воздействий была долгосрочной (>1 месяца).

Защита мозга

Литература по ишемии мозга и церебропротекции обширна, и детальное обсуждение этой темы лежит за пределами задач данного подраздела. Доступно множество прекрасных свежих обзоров по этой тематике[256,260-262].

Соображения относительно полной глобальной ишемии (остановка кровообращения)

Поддержание адекватного МПД после остановки кровообращения имеет существенное значение. Развивающаяся после сердечно-легочной реанимации (СЛР) артериальная гипотония может усугубить нарушения микроциркуляции и спазм сосудов, а также тяжесть повреждения головного мозга. Последняя фаза внутричерепной гипертензии может возникнуть и возникает вследствие массивного отека головного мозга, вероятно, и вазогенной и цитотоксической этиологии, связанной с некрозом мозга. Попытки контролировать такую внутричерепную гипертензию осмотерапией, как правило, неудачны. Мониторинг ВЧД при таких состояниях используется редко, поэтому у пациентов с отсроченным увеличением ВЧД имеется массивное повреждение вещества мозга.

После остановки сердца применяли и барбитураты, и блокаторы кальциевых каналов. Первые оказались неэффективными[263]. Нимодипин после остановки кровообращения улучшил показатели МК, но не неврологический результат, в небольшой группе пациентов (n=51)[264]. Во втором исследовании, включавшем приблизительно 150 пациентов, после остановки кровообращения в целом не наблюдалось никакого положительного влияния нимодипина на неврологический статус[265]. Однако в подгруппе пациентов, у которых начало расширенной СЛР было задержано более чем на 10 *мин*, выживаемость на фоне использования нимодипина была выше. Это единственное исследование не может служить оправданием для введения нимодипина после остановки кровообращения, особенно после получения однозначно отрицательного результата, полученного при многоцентровом исследовании применения лидофлазина после остановки кровообращения[266]. Еще раз, важнейшими терапевтическими целями являются: поддержание нормокапнии и нормотензии, нормализация системного pH, предотвращение гипертермии, профилактика и купирование судорог.

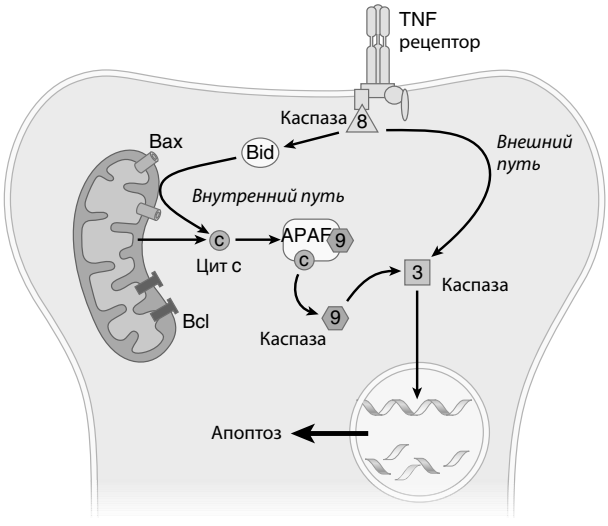


Рис. 13-17 Клеточные процессы, приводящие к апоптозу нейронов. Цитохром С в норме отграничен от клеточного пространства внутренней и наружной оболочками митохондрии и освобождается при повреждении последней. Цитохром С в комбинации с фактором активации апоптоза (APAF) с помощью протеолиза активирует каспазу-9. В свою очередь, активированная каспза-9 активирует каспазу-3. Этот фермент расщепляет множество веществ, включая необходимые для репарации ДНК. В митохондриях Bax усиливает, а Bcl предотвращает выход в цитоплазму цитохрома С. Выход цитохрома С также может инициироваться Bid, веществом активируемым каспазой-8 посредством сигнального действия фактора некроза опухоли (TNF). Кроме того, каспаза-8 может напрямую активировать каспазу-3. Чрезмерная активации поли-(АДФ-рибозо)-полимеразы (ПАРП), фермента, участвующего в репарации ДНК, истощает запасы окисленного никотинамидадениндинуклеотида (НАД). В свою очередь, недостаток НАД усиливает энергетическую недостаточность, т.к. он играет ключевую роль в энергетическом метаболизме

Искусственная умеренная гипотермия эффективна для снижения смертности и инвалидизации у пациентов после остановки кровообращения[267]. По сравнению с нормотермической группой, пациенты, находившиеся в умеренной гипотермии (в диапазоне от 32 до 34°*C* в течение приблизительно 24 *ч*), показывали лучший неврологический результат и выживание спустя 6 месяцев после остановки кровообращения. Проведение умеренной гипотермии не вызывало особых трудностей. Пассивное согревание пациентов происходило медленно в течение 8 *ч*. Частота осложнений была подобна таковой в контрольной нормотермической группе. Это важное исследование одним из первых продемонстрировало практичность и эффективность искусственной гипотермии как лечебной методики, предотвращающей повреждение, вызванное глобальной ишемией. Несомненно, искусственная гипотермия теперь будет добавлена к арсеналу врачебных средств для лечения мозговых осложнений остановки кровообращения.

Соображения относительно фокальной (неполной) ишемии

Прежде чем обсуждать отдельные анестетики, нужно отметить, что общий вывод, который может быть получен из литературы, посвященной использованию общих анестетиков для нейропротекции, в особенности ингаляционных анестетиков, это то, что анестезия является защитой. Представляется, что по невыясненным причинам уменьшение уровня системного стресса, связанного со стандартизированным экспериментальным повреждением, приводит к улучшению результатов лечения[268,269]. Анализируя литературу, посвященную защите мозга анестетиками, читатели должны сознавать, что полезные церебропротекторные эффекты, приписываемые действию анестетиков, на самом деле объясняются контрастным усугублением повреждения в стрессовой контрольной группе (например, «седация» N_2O).

Барбитураты. Многочисленные публикации демонстрируют эффективность защиты барбитуратами при фокальной ишемии мозга у животных[270-272]. Эффективность у человека показана только в одном исследовании[273]. Защитное действие связывали в основном со снижением ММ. Однако перераспределение МК и инактивация свободных радикалов[274], по-видимому, играли не последнюю роль. Имеются доказательства того, что понижение ММ – не единственный механизм защитного действия барбитуратов[275]. Снижение ММ, как логично было бы ожидать, прежде всего должно быть полезным для участков головного мозга, в которых кислородная доставка не соответствует нормальному уровню потребления, но достаточна, чтобы обеспечить энергией нарушенную электрофизиологическую активность (т.е. ЭЭГ патологически изменена, но не плоская). Размеры таких участков при фокальной ишемии, вероятно, будут стабилизированы. Несколько исследований на животных показали очень существенный защитный эффект барбитуратов[270,271]. Обзор этих экспериментов показывает, что методы мониторирования и поддержания температуры, используемые в то время, уступали стандартам, используемым в более поздних исследованиях искусственной и спонтанной гипотермии[276,277]. Нераспознанная мозговая гипотермия, вероятно, являлась в этих наблюдениях дополнительным положительным фактором, и поэтому, возможно, эффективность защиты барбитура-

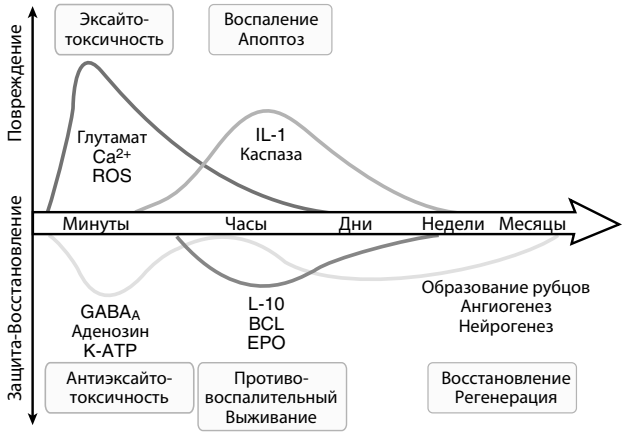


Рис. 13-18 Временно́е течение гибели нейронов. Эксайтотоксическое (опосредованное глютаматом) повреждение приводит к гибели нейронов в течение первых нескольких часов после начала ишемии. Поврежденные ткани мозга формируют воспалительную реакцию, которая играет важную роль в удалении поврежденных тканей и в выздоровлении, но это же приводит и к существенному количеству сопутствующих повреждений. Вызванная воспалением гибель нейронов может продолжаться в течение нескольких дней. Может возникнуть апоптоз пострадавших нейронов, которые выжили после первоначального удара. Связанная с апоптозом гибель нейронов нередко происходит в течение многих дней после первоначального повреждения. В настоящее время очевидно, что ишемическая гибель нейронов является динамическим процессом, который может продолжаться длительное время. *(Из Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz M: Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view // Trends Neurosci 1999; 22: 391-397.)*

тами была завышена. Хотя более свежие исследования, проводимые с использованием адекватных методов контроля температуры, также продемонстрировали защитное действие барбитуратов[275,278,279]. Величина этого эффекта была скромной при сравнении с результатами более ранних исследований. Вызванное барбитуратом подавление ЭЭГ у пациентов, уже находящихся в состоянии анестезии, может быть все же логичной терапией, если она может быть применена перед или сразу после временной окклюзии мозгового сосуда (например, временное клипирование при выделении шейки аневризмы). Однако решение о проведении такой терапии должно быть принято только после рассмотрения риска окклюзии, сердечно-сосудистого статуса пациента и готовности врача к возможному замедленному пробуждению пациента, вместе с объективным представлением о вероятной величине защитного эффекта.

Многочисленные исследования на животных и на людях не показали какого-нибудь защитного действия барбитуратов при глобальной мозговой ишемии (например, остановка сердца)[263].

Поскольку предполагаемым механизмом защитного действия считалось понижение ММ, барбитураты традиционно вводили с целью максимального снижения метаболизма (почти полное, когда на ЭЭГ появляется картина «взрыв-угнетение»). Однако представленные Warner и соавт.[275] данные продемонстрировали, что такой же защитный эффект (сокращение объема инфаркта мозга) можно получить от введения одной трети дозы, необходимой для подавления ЭЭГ до уровня «взрыв-угнетение». Это поднимает клинически важную проблему. У различных барбитуратов (тиопентал, тиаминал, метогекситал, пентобарбитал) имеются сходные эффекты на СММ, и, как в общем предполагалось, они обладают равной эффективностью как церебропротекторы. Однако, если механизм защиты – это не только снижение ММ, но и другие фармакологические эффекты, разумно ли считать барбитураты эквивалентными по эффективности защитного действия? Недавние исследования показали, что нейропротективная эффективность барбитуратов не одинакова. При прямом сравнении трех используемых в клинике барбитуратов, в эксперименте на животных метогекситал и тиопентал уменьшали тяжесть повреждения при фокальной ишемии. Пентобарбитал такого действия не оказывал[280]. Эти данные предполагают, что механизмы, дополняющие снижение ММ, способствуют реализации защитного эффекта барбитуратов.

Летучие анестетики. Изофлуран также обладает мощным угнетающим действием на ЭЭГ и на ММ в коре мозга, что наводит на мысль о церебропротекторном эффекте анестетика у людей[250]. По сравнению с состоянием бодрствования или анестезии N_2O-фентанилом, изофлуран проявил нейропротекторное действие на модели полушарной[281], фокальной[282] и почти полной ишемии[283,284]. Интересно, что в одном из недавних наблюдений эффективность изофлурана как нейропротектора не подтвердилась[285]. Существенное улучшение отмечалось при применении анестезии изофлураном, когда тяжесть повреждения была оценена спустя 2 дня после ишемии. Однако через 14 дней это улучшение не было заметным. Эти данные показывают, что в постишемическом периоде продолжается гибель нейронов, и защитный эффект, очевидный вскоре после ишемии, не сохраняется на длительный срок. Возможно, что долгосрочная нейропротекция при использовании изофлурана достижима при условии полного восстановления кровотока и умеренной тяжести ишемического повреждения[286]. Нейропротекторная эффективность изофлурана существенно не отличается от таковой у других летучих анестетиков. Севофлуран в эксперименте на животных уменьшал тяжесть повреждения при фокальной[287] и полушарной ишемии[288]; его эффективность не отличается от эффективности галотана. Десфлуран уменьшает тяжесть ишемического повреждения с такой же эффективностью, как и изофлуран[289]. Поэтому в литературе преобладает мнение, что в сравнении с состоянием бодрствования адекватная анестезия сама по себе обладает защитным действием[268,269], при этом различий в церебропротекторной эффективности между различными летучими анестетиками, по сути, нет.

Ксенон. Инертный газ ксенон обладает свойствами летучего анестетика, что связано, по-видимому, с тем, что ксенон вызывает неконкурентную блокаду NMDA-рецепторов. Также логично предположить, что это свойство ксенона делает его нейропротектором при эксайтотоксическом повреждении головного мозга. Защитное действие ксенона было продемонстрировано как *in vitro* (при прекращении доставки кислорода и глюкозы в пробирке)[290], так и *in vivo* у мышей при фокальной ишемии[291] и при вызванной искусственным кровообращением когнитивной дисфункции у крыс[292]. Представляют интерес наблюдения, в которых одновременно вводились субнаркотические дозы ксенона в комбинации или с гипотермией[293] или с изофлураном[294], что значительно уменьшало повреждение нейронов и улучшало неврологический исход у новорожденных грызунов, подвергшихся ишемии-гипоксии. Этот защитный эффект был очевиден и через 30 дней после повреждения. Кроме того, введение ксенона, как оказалось, вызывает эффект прекондиционирования мозга[295]; предварительное введение повышало устойчивость к ишемическому повреждению. Анестезиологические препараты,

воздействующие на NMDA-рецепторы (кетамин) и ГАМК$_A$-рецепторы (летучие анестетики, барбитураты, бензодиазепины, пропофол), как показано, вызвали повреждение нейронов у новорожденных грызунов и щенков во время критического периода синаптогенеза[296]. По имеющемся в настоящее время данным, хотя у ксенона есть свойства антагониста NMDA-рецепторов, но это не приводит к апоптозу в развивающемся мозге[297]. Следует заметить, что в экспериментах с взрослыми особями эффекта долгосрочной нейропротекции не наблюдали. Целенаправленное применение ксенона для защиты мозга у людей еще нуждается в исследованиях, в частности, в изучении отдаленных результатов.

Пропофол. Подавление ЭЭГ также может быть достигнуто введением пропофола в применяемых в клинике дозировках. Появляются эпизодические публикации об использовании пропофола с целью церебропротекции в хирургии аневризм мозговых сосудов[298] и во время эндартерэктомии сонной артерии. В экспериментальных моделях мозговой ишемии степень тяжести неврологического повреждения у животных под анестезией пропофолом была сходна с тем, что наблюдали при анестезии галотаном[299]. Учитывая приведенные ранее данные о том, что галотан уменьшает тяжесть ишемического повреждения, одинаковый эффект пропофола можно рассматривать как косвенное доказательство его церебропротекторного действия. В более позднем исследовании у животных мозговой инфаркт был значительно уменьшен в объеме при анестезии пропофолом в сравнении с бодрствованием[300]. Прямое сравнение пропофола и пентобарбитала также продемонстрировало, что повреждение мозга после фокальной ишемии сходно у животных, анестезированных этими двумя препаратами[301]. Так же как и при использовании летучих анестетиков, защитный эффект пропофола не долговременный[302]. При умеренной ишемии пропофол вызывает достаточно продолжительный защитный эффект[303]. Эти данные позволяют предположить, что пропофол способен уменьшить тяжесть ишемического повреждения головного мозга.

Этомидат. Этомидат рассматривался как препарат, обладающий потенциальной нейропротекторной активностью в хирургии аневризм сосудов головного мозга[304]. Этомидат вызывает сходное с барбитуратами понижение ММ, и, так же как и барбитураты, является агонистом ГАМК$_A$-рецепторов (тормозных). И наоборот, в экспериментальной модели фокальной ишемии объем инфаркта мозга при использовании этомидата не уменьшался в сравнении с контролем, где применялся галотан в дозе 1,2 МАК. Фактически объем инфаркта в группе этомидата был значительно больше, чем в контрольной группе. У пациентов с временным клипированием внутричерепных сосудов введение этомидата приводило к более тяжелым гипоксии и ацидозу вещества мозга, в сравнении с тем, что наблюдали в подобных условиях у собак, анестезированных десфлураном. Связанное с этомидатом (производное имидазола) нарастание тяжести повреждения мозга может быть обусловлено прямым блокирующим воздействием на NO, вызываемым этомидатом гемолизом и угнетением фермента синтетазы оксида азота (NOS)[305]. Поэтому нет никаких научных оснований для использования этомидата как нейропротектора в клинике.

Блокаторы кальциевых каналов. В настоящее время применение нимодипина в таблетках в течение 21 дня после субарахноидального кровоизлияния является общепринятым в клинической практике (в Северной Америке внутривенная форма препарата не зарегистрирована). Первый прием желателен как можно раньше после установления диагноза[306]. Однако кальциевые блокаторы пока еще не стали стандартной терапией при других формах нарушения МК, таких как ишемический инсульт, интраоперационные ситуации. Несмотря на благоприятные данные, полученные в небольших исследованиях, результаты изучения блокаторов кальциевых каналов у больных с ишемическим инсультом не всегда подтверждают их полезное влияние на результаты лечения[307].

Другие используемые в анестезиологии лекарственные препараты. Множество лекарственных препаратов в экспериментах на животных оказались эффективными церебропротекторами. Однако до настоящего времени крупномасштабные рандомизированные исследования разнообразных веществ у пациентов с повреждением мозга различной этиологии не подтвердили церебропротекторной эффективности ни у одного из изученных препаратов, за исключением тканевого активатора плазминогена (тАП) для лизиса тромба и блокаторов кальциевых каналов (нимодипина и никардипина) для лечения пациентов после субарахноидального кровоизлияния. Эффективность других лекарственных средств в терапии больных с ишемическим повреждением мозга не доказана. Более детально об уже законченных исследованиях лекарственных препаратов на людях и о тех, которые продолжаются в настоящее время, можно узнать при регистрации в Stroke Trials Registry (www.strokecenter.org/trials/TrialDetail.aspx?tid=338) университета Вашингтона, Сент–Луис, штат Миссури, США.

Ишемия мозга: влияние физиологических переменных

МПД. Действия, направленные на увеличение МК (необходимое условие энергоснабжения), также важны. В пенумбре (см. выше) небольшое увеличение МК потенциально должно существенно повысить выживаемость нейронов. Поддержание МПД на нормальном или повышенном уровне может увеличить ПД в коллатералях и поддержать МК,[308] что, как было показано, улучшает различные нейрофизиологические параметры и неврологический статус[309,310]. В отличие от этого, гипотония может уменьшить МК и усилить повреждение. При исследовании применения нимодипина у пациентов с острым инсультом оказалось, что понижение АД на 10-20% четырехкратно увеличило вероятность неблагоприятного исхода (или смерть или глубокая инвалидизация)[311]. Это подчеркивает неблагоприятное воздействие снижения АД на поврежденный головной мозг. Поэтому у пациентов с мозговой ишемией артериальную гипотонию необходимо быстро корригировать, восстанавливая нормальный уровень АД. Хотя очевидно, что выбор целевого уровня САД должен быть основан на знании «рабочего» АД конкретного пациента, часто имеется недостаток информации, что не позволяет индивидуализировать план лечения. У большинства пациентов поддержание САД на цифрах 70-80 *мм рт. ст.* можно считать адекватным. Данные литературы показывают, что для снижения частоты кровоизлияний в зону инфаркта при попытке лизиса тромба введением тАП АД целесообразно поддерживать на уровне ниже 180/105 *мм рт. ст.*[312]. Кроме того, увеличение систолического АД до 180-220 *мм рт. ст.* у пациентов с вазоспазмом на фоне субарахноидального кровоизлияния и поддержание МПД выше 60 *мм рт. ст.* у больных с ЧМТ можно считать оправданным[312]. Однако следует отметить, что повышение САД выше нормального уровня таит в себе недостаточно изученный риск усиления отека

и геморрагического инфаркта в очаге ишемии, поэтому повышенное АД следует поддерживать в течение достаточно короткого периода, особенно если после появления первых симптомов инсульта прошло несколько часов.

Напряжение CO_2. Гиперкапния потенциально может быть причиной труднопредсказуемых вариантов «обкрадывания» МК и может снизить внутриклеточный pH. Несмотря на определенный оптимизм, связанный с т.н. обратным обкрадыванием или феноменом Робина Гуда, возникающим при гипокапнии[313], гипокапния оказалась неэффективной как в лабораторных, так и в клинических исследованиях[314-316]. Необходимы дальнейшие исследования, и пока нет подтверждения положительного влияния манипуляций с $PaCO_2$ на перфузию мозга, следует поддерживать нормокапнию.

Температура. Однозначно и доказательно установлено, что гипотермия является основной методикой защиты мозга после остановки сердца (см. Гл. 48). Гипотермия, без сомнений, повышает устойчивость мозга к эпизодам ишемии. Для глубокой гипотермии этот эффект, как и предполагали, в значительной степени связан с уменьшением ММ. Фармакологические препараты, такие как барбитураты, уменьшают компонент ММ, связанный с биоэлектрогенезом, что составляет примерно 60% кислородного ММ в состоянии бодрствования. Гипотермия вызывает сокращение потребления энергии как на электрофизиологические процессы, так и на поддержание клеточного гомеостаза. Умеренная гипотермия, по-видимому, преимущественно понижает компонент ММ, связанный с поддержанием целостности клеток[317,318]. В настоящее время наблюдается всплеск интереса к умеренной гипотермии как к методике, эффективно защищающей головной мозг. Значительное число исследований продемонстрировало на животных, что умеренные степени гипотермии (на 2-4°C) во время эпизода ишемии могут обеспечить эффективную защиту, что было доказано и при гистологических исследованиях[276,277]. Кроме того, есть также полученные в исследованиях на животных доказательства того, что гипотермия, начатая в непосредственный после начала ишемии период, оказывает защитное действие[319,320].

В свете этого драматического защитного эффекта умеренной гипотермии было предложено использовать ее в операционной. Сторонники ее использования утверждают, что гипотермия легко достигается и не сопровождается значимой депрессией миокарда или аритмиями. Кроме того, пациент в операционной может быть легко согрет, после того как риск ишемии уменьшился. Результаты предварительного исследования ясно продемонстрировали тенденцию к улучшению неврологического результата при использовании гипотермии у пациентов с разрывом артериальной аневризмы[321]. К сожалению, последующие целенаправленные исследования не показали улучшения результатов лечения, которое можно было бы связать с действием гипотермии[322]. Однако нужно отметить, что у большинства пациентов в этом исследовании было субарахноидальное кровоизлияние I, II, и III степени. Кроме того, число пациентов, у которых вре́менное клипирование длилось более 20 *мин*, было весьма небольшим (пять-шесть больных). Следовательно, было высказано предположение, что умеренная гипотермия может быть эффективна у пациентов, находящихся после разрыва аневризмы в тяжелом состоянии или когда в связи с трудностью выключения аневризмы предполагается длительное временное клипирование несущего аневризму сосуда. Учитывая, что понижение температуры тела занимает время, решение о применении гипотермии должно быть принято заранее. Поэтому терапевтическое использование гипотермии можно ограничить пациентами с высоким риском плохого исхода.

Применение гипотермии после ЧМТ снижало ВЧД[323] и улучшало неврологический результат[324] в пилотных исследованиях. Привлекает внимание, что связанных с гипотермией осложнений не наблюдали. Однако последующие многоцентровые исследования применения гипотермии у пациентов с ЧМТ не подтвердили результатов, полученных в пилотных работах[325]. Использование умеренной гипотермии не улучшило долгосрочный неврологический результат. Однако следует отметить, что ретроспективный анализ показал, что результат у пациентов моложе 45 лет, которые изначально поступили в состоянии гипотермии и затем согревались, был хуже; по-видимому, согревать их надо было намного медленнее.

Было проведено много клинических исследований искусственной гипотермии у небольших групп пациентов, перенесших инсульт. К настоящему времени эти исследования показали, что гипотермия уровня 33-35°*C* может быть проведена даже у пациентов без интубации трахеи и ИВЛ[326]. Гипотермия способствовала снижению ВЧД и стабилизации МПД. Однако осложнения, особенно тромбоцитопения, брадикардия, желудочковая экстрасистолия, гипотония и инфекция, встречались довольно часто. Кроме того, труднообъяснимое повышение ВЧД может возникнуть во время согревания, даже если температура тела повышается медленно в течение нескольких часов. Эти побочные эффекты требуют проведения целенаправленных рандомизированных исследований для объективной оценки эффективности умеренной гипотермии у пациентов, перенесших инсульт. Такие исследования в настоящее время идут полным ходом.

Более оптимистичные результаты получены при использовании умеренной гипотермии у пациентов после остановки сердца. В двух недавних исследованиях показано, что искусственная гипотермия (32-34°*C*) после успешной реанимации привела к значительному улучшению результатов лечения оцененных по неврологическому статусу спустя 6 месяцев после остановки сердца[267,327]. Эти исследования демонстрируют клиническую эффективность применения гипотермии в целях уменьшения ишемического повреждения мозга и дают основания для использования этого метода во время хирургического вмешательства у пациентов с высоким риском развития ишемии мозга.

В отличие от этого, повышение температуры мозга во время и после ишемии усугубляет ишемическое повреждение головного мозга[328]. Увеличение всего лишь на 1°C может резко увеличить тяжесть повреждения. Ишемия, которая обычно приводит к точечным некрозам нейронов, при повышении температуры тела вызывает массивный инфаркт. Поэтому благоразумно избегать повышения температуры тела у пациентов с ишемическим инсультом или с высоким риском развития церебральной ишемии. В операционной гипертермия встречается редко (скорее надо заниматься профилактикой спонтанной гипотермии). Только в одном случае повышение температуры тела считается допустимым – во время согревания больного после аорто-коронарного шунтирования, выполненного в условиях гипотермии. В этой ситуации гипертермия (центральная температура тела выше 38°*C*) развивается достаточно часто. Предположение о том, что повышение температуры тела выше 37-38°*C* отрицательно влияет на результаты лечения больных с ишемиче-

ским повреждением мозга, подтверждается последними исследованиями о деструктивном действии гипертермии.

Глюкоза. Отказ от использования содержащих глюкозу растворов в настоящее время является установившейся клинической практикой у пациентов с ишемией мозга. В основе такого подхода лежат результаты многочисленных экспериментальных исследований, показавших, что повышение концентрации глюкозы в крови приводит к углублению тяжести повреждения головного и спинного мозга как при полной, так и при неполной ишемии. Однако нужно отметить, что большинство исследований проводилось на взрослых животных. Данные об отрицательном влиянии гипергликемии на развивающийся мозг и у новорожденных немногочисленны и не так однозначны[329]. Кроме того, нужно отметить, что только некоторые[330,331], а не все[332] исследования на людях подтвердили экспериментальные данные независимого влияния уровня глюкозы крови на результат неврологического исхода. Тем не менее, при изучении долгосрочных результатов лечения гипергликемия (диабетической и иной природы) оказалась независимым предиктором плохого исхода[331]. В исследованиях по использованию рекомбинантного тАП у больных ишемическим инсультом, спонсированных Национальным институтом здоровья (NIH), при гипергликемии шансы на хороший клинический исход были существенно ниже, а частота встречаемости внутричерепных кровоизлияний – выше[333]. Эти данные побудили к проведению рандомизированного клинического исследования эффективности введения инсулина пациентам с острым инсультом. Хотя исследование было неполным, результаты показали, что введение инсулина для контроля уровня глюкозы крови у пациентов, перенесших инсульт, не улучшало результат спустя 3 месяца после инсульта[334]. В этих исследованиях неизбежно поднимается вопрос: повышение уровня глюкозы крови – это результат связанного с тяжелым повреждением мозга (ишемического или травматического) стресса, или это причина дополнительного повреждения. Кроме того, однозначного ответа на вопрос, влияет ли и как быстро влияет коррекция уровня глюкозы до нормального на риск развития ишемии, до сих пор нет. На наш взгляд, на данный момент экстренное введение инсулина (с сопутствующим этому риском гипогликемии) у пациентов с умеренным повышением уровня глюкозы в крови (=8,3 *ммоль/л*) в ходе хирургического вмешательства неоправданно.

Гипогликемия также связана с повреждением головного мозга. При постепенном снижении уровня глюкозы в крови до приблизительно 2,2 *ммоль/л*, происходит смешение частотного спектра ЭЭГ от α- и β- до θ- и δ-диапазона[335]. Подавление ЭЭГ (плоская кривая) развивается при концентрации глюкозы крови 1,1 *ммоль/л*. Если этот уровень гипогликемии сохраняется длительное время, то развиваются судороги и повреждение нейронов, особенно в гиппокампе.

Судороги, pH. При отсутствии фармакологической «серебряной пули» такие меры, как нормализация системного pH, предотвращение и купирование резко повышающих ММ судорог, контроль ВЧД и МПД, все вместе взятые являются обязательными и важными для защиты мозга и восстановления его функций.

Воздействие на объем и гематокрит. Хотя эффективность гемодилюции у пациентов с ишемическим инсультом не доказана, экспериментальные и клинические данные показывают целесообразность применения этого метода. При ишемии, связанной с вазоспазмом, гемодилюция входит в стандарт лечения таких пациентов. Однако имеющиеся в настоящее время данные не оправдывают рутинное применение гемодилюции (гематокрит 30-35% – теоретический оптимум) у пациентов с высоким риском развития фокальной ишемии в ходе хирургического вмешательства[336]. С другой стороны, потенциально вредные последствия сгущения крови должны помочь преодолеть устаревшее представление о том, что нейрохирургические пациенты должны быть «сухими». Повышенный гематокрит увеличивает вязкость крови и уменьшает МК[7]. Не имея четких доказательств, мы полагаем, что если ожидается операция, в ходе которой может возникнуть неполная ишемия (например, эндартерэктомия сонной артерии), а гематокрит у больного выше 55%, то для снижения гематокрита полезно сделать кровопускание.

Резюме об анестетиках и нейропротекции

По сравнению с бодрствующим состоянием или легкой седацией общая анестезия снижает уязвимость головного мозга к ишемии. Летучие анестетики, барбитураты, пропофол, ксенон и кетамин, как было показано, уменьшают повреждение в экспериментальных исследованиях, и есть основания полагать, что введение любого из этих анестетиков снижает тяжесть повреждения в сравнении с анестезией только закисью азота. Однако прямое сравнение перечисленных препаратов между собой не выявило превосходство какого-либо анестетика (или комбинации). Поэтому, основываясь на доступных данных, нельзя рекомендовать использование определенного анестетика или методики анестезии для церебропротекции в клинической практике. Возможное исключение – применение барбитуратов. В кардиохирургии при аорто-коронарном шунтировании было показано, что введение барбитуратов снижает частоту и тяжесть повреждения головного мозга[273]. Сопутствующие введению барбитуратов угнетение деятельности сердечно-сосудистой системы, нестабильность системной гемодинамики существенно ограничивают применение этих препаратов. Принципиально важно, что нейропротекторное действие общих анестетиков становится реальностью только при строгом и педантичном внимании к поддержанию физиологического гомеостаза; фактически потенциал для усиления повреждения мозга – как механического, так и ишемического – при физиологически неадекватном ведении больного значительно больше, чем скромная защита, предоставляемая фармакологическими средствами. Соответственно, относительно защиты мозга основные усилия должны быть сосредоточены прежде всего на поддержании физиологических параметров (МПД, оксигенация, нормокапния, поддержание заданной температуры тела, контроль гипергликемии и профилактика судорог) в оптимальных пределах и в меньшей степени – на анестетиках или иных препаратах, обладающих церебропротекторным действием.

Отсрочка плановых вмешательств после инсульта

Систематических исследований риска увеличения мозгового инфаркта в случае последующей хирургической операции в условиях общей анестезии не проводилось. В пострадавшем мозге имеются зоны как с высоким, так и с низким МК, стабилизация регионального МК и ММ происходит приблизительно после двух недель[337]. Потеря нормальных вазомоторных реакций (реактивность на $PaCO_2$, ауторегуляция) в раннем периоде после инсульта встречается довольно часто[338-340], и эти изменения у небольшого

процента перенесших инсульт продолжаются более двух недель[339,340]. Нарушения ГЭБ, которые проявляется накоплением контраста при проведении КТ или изотопов для сканирования мозга, сохраняются в течение четырех недель после инсульта[341], и разрешение большого инфаркта по гистологическим данным не завершается в течение нескольких месяцев. Доступная информация не позволяет утверждать определенно, на какой срок должны быть отсрочены плановые вмешательства. Шестинедельная задержка должна дать некоторую гарантию более вероятного восстановления ауторегуляции, реактивности на $PaCO_2$ и целостности ГЭБ. Однако необходимо учитывать размеры и локализацию инфаркта. Небольшой инфаркт в немой зоне коры дает бóльший диапазон выбора времени, чем большой инфаркт с парезами, которые еще не разрешились. Небольшое проспективное исследование показало, что у пациентов, перенесших инсульт без инвалидизации, ранняя эндартерэктомия может быть безопасно выполнена в течение двух недель после инсульта[342]. Однако у пациентов с большими инсультами, пока нет других данных, по-видимому, целесообразно отсрочить плановую хирургию, по крайней мере, на четыре недели после мозгового сосудистого нарушения и, что предпочтительнее, на шесть недель после стабилизации неврологического статуса.

Хроническая артериальная гипертензия

Основная проблема – приемлемый уровень снижения АД у пациентов с хронической артериальной гипертензией. Жесткие рекомендации здесь не установлены. Однако, основываясь на представлениях об оптимальных условиях для головного мозга, целесообразно не снижать САД больше, чем на 30-35% от его уровня в покое, как у нормотоников, так и у гипертоников. Использование относительно одинаковой величины снижения АД у нормо- и гипертоников оправдано тем, что при хронической артериальной гипертензии кривая ауторегуляции МК сдвигается вправо, очевидно, с небольшими искажениями[343].

Имеются следующие обоснования для выбора в качестве предела 30-35%. Было показано, что снижение САД на 50% у бодрствующих пациентов, как нормотоников, так и гипертоников, сопровождается обратимыми признаками гипоперфузии мозга[343-345]. Хотя и более выраженные снижения САД могут остаться без последствий, если периоды гипотензии краткие, гематокрит приемлемый и сосудистое русло мозга сохранено, мы советуем этого не допускать. Это может существенно повысить вероятность приближения МПД к нижнему порогу ауторегуляции, что уменьшает церебрально-васкулярный резерв. Было продемонстрировано, что и у нормотоников, и у гипертоников снижение САД на 25% приведет порог ауторегуляции МК ближе к нижним границам (а в некоторых случаях и ниже)[343]. Когда снижение САД больше 25% от «рабочего», значение МК будет ниже нормального даже у пациентов без окклюзивных заболеваний, но выше порога, когда возникают нейрофизиологические нарушения или повреждение нейронов (см. Рис. 13-4). Однако физиологический резерв подходит к пределу, и остается слишком узкий коридор как для возможных ошибок ведения больного, так и для изменений физиологических показателей, влияющих на снабжение мозга кислородом, например, понижение гематокрита, нераспознанные заболевания церебральных сосудов.

В экспериментах на животных было показано, что лечение хронической артериальной гипертензии может восстановить нижний порог ауторегуляции до нормального уровня[346,347]. Подобное явление наблюдалось у людей Strandgaard, хотя восстановление было неполным, и в отдельных случаях не наступало даже после 12 месяцев лечения[343]. По-видимому, степень восстановления нижнего порога ауторегуляции зависит от применяемого препарата. Одни из них восстанавливают этот порог лучше, чем другие. В частности, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента уменьшали нижний порог ауторегуляции остро как у нормо-, так и у гипертоников[348,349].

Внутричерепная гипертензия

Контроль внутричерепной гипертензии подробно обсужден в Гл. 63.

Опухоли головного мозга

Опубликовано немного данных относительно физиологии внутричерепных опухолей. Arbit и колл.[350] измеряли МК в мозговых опухолях методом лазерной допплерографии. В среднем, кровоток в опухолях был меньше, чем в нормальном мозге. В некоторых случаях сохранялась ауторегуляция. Реактивность на изменения $PaCO_2$[352] и PaO_2[351] у больных с глиомами была в общем сохранена. При некоторых обстоятельствах гипервентиляция может время от времени вызывать парадоксальное увеличение скорости кровотока в СМА на стороне опухоли[353]. Измерение регионального МК в области опухоли могло бы также быть полезным предиктором степени злокачественности глиом; и региональный МК, и региональный ВОК тем больше, чем выше степень злокачественности глиомы[354]. Часто наблюдаемый выраженный перифокальный отек и признаки отека на КТ (предположительно отражающие степень повышения проницаемости сосудов) коррелируют с выраженностью повышения ВЧД, которое происходит при увеличении АД во время интубации трахеи[355]. Формирование отека в перифокальной зоне может иметь сосудистую природу, обусловленную утечкой плазменных белков из сосудистого русла, вторичной гидроцефалией в результате вторичной обструкции ликворных путей или стазом из-за нарушения опухолью венозного оттока[356]. Хотя точные механизмы формирования перитуморозного отека неясны, потеря целостности плотных соединений компонентов ГЭБ, увеличивающая проницаемость за счет действия эндотелиального фактора роста, выделяемого опухолью, и повышение экспрессии лейкотриена C_4 в перитуморозной жидкости, вероятно, играют свою роль[357]. Осмотерапия маннитолом может быть эффективной для лечения перитуморозного отека; однако при нарушении ГЭБ маннитол может проникнуть в перитуморозное пространство и вызвать вторичное увеличение отека[356]. В операционной при введении маннитола для быстрого снижения ВЧД «феномен отдачи» с вторичным отеком не имеет существенного значения. Дексаметазон остается основой лечения перитуморозного отека; препарат вызывает сокращение формирования отека с небольшим влиянием на его реабсорбцию, понижает проницаемость ГЭБ, что проявляется достаточно быстро, уже через 1 *ч* после введения[358], размер опухоли также умеренно уменьшается. См. детальное обсуждение в Гл. 63.

Кома и эпилепсия

Независимо от этиологии, кома вызывает понижение ММ. При повреждении активирующей системы ретикулярной формации понижение ММ, вероятно, является нормальной физиологической реакцией на снижение функциональной активности. Генерализованный судорожный припадок вызывает резкое повышение ММ и МК[200]. Интенсивная моторная и мозговая активность, связанная с судорожным припадком, приводит к развитию системного и церебрального ацидоза, часто сопровождаемого снижением содержания в крови кислорода, повышением $PaCO_2$ и периферическим лактат-ацидозом. Если генерализованные судороги длительно не купируются, развивается артериальная гипотония. Использование мышечных релаксантов, поддержание адекватной вентиляции, доставки кислорода помогает избежать системного ацидоза и гипотонии, выраженность мозгового ацидоза при этом также уменьшается. Во время относительно кратких эпизодов судорог мозг, кажется, способен справиться с высокой метаболической активностью[214]. Однако даже при эффективной вентиляции и поддержании адекватного МПД, если судороги продолжаются длительное время, может возникнуть необратимое повреждение нейронов[359]. Разработана терапия, направленная на прерывание судорог и восстановление нормального баланса между скоростью потребления кислорода мозгом и кровотоком. Барбитураты, бензодиазепины или другие мощные антиконвульсанты являются препаратами выбора. Адекватная вентиляция, доставка кислорода и поддержание АД – это важные вспомогательные меры. Мышечные релаксанты в этой ситуации являются симптоматическими препаратами, так как они не оказывают влияния на патологическую биоэлектрическую деятельность головного мозга.

Потенциально повреждающая природа судорог вполне оправдывает внимание к их предотвращению. Клиническая практика изменчива. Однако пациенты после тяжелой ЧМТ или субарахноидального кровоизлияния и любой больной, которому планируется разрез коры мозга, находятся в группе риска, и проведение в этих случаях профилактической противосудорожной терапии вполне разумно.

Литература

1. Drummond JC, Todd MM, U HS: The effect of high dose sodium thiopental on brain stem auditory and median nerve somatosensory evoked responses in humans. Anesthesiology 63:249-254, 1985.
2. Peterson DO, Drummond JC, Todd MM: Effects of halothane, enflurane, isoflurane, and nitrous oxide on somatosensory evoked potentials in humans. Anesthesiology 65:35-40, 1986.
3. Michenfelder JD: Anesthesia and the Brain: Clinical, Functional, Metabolic, and Vascular Correlates. New York, Churchill Livingstone, 1988.
4. Drummond JC: The lower limit of autoregulation: Time to revise our thinking? Anesthesiology 86:1431-1433, 1997.
5. Branston NM: Neurogenic control of the cerebral circulation. Cerebrovasc Brain Metab Rev 7:338-349, 1995.
6. Gupta MM, Bithal PK, Dash HH, et al: Effects of stellate ganglion block on cerebral haemodynamics as assessed by transcranial Doppler ultrasonography. Br J Anaesth 95:669-673, 2005.
7. Harrison MJ: Influence of haematocrit in the cerebral circulation. Cerebrovasc Brain Metab Rev 1:55-67, 1989.
8. Cole DJ, Drummond JC, Patel PM, et al: Effects of viscosity and oxygen content on cerebral blood flow in ischemic and normal rat brain. J Neurol Sci 124:15-20, 1994.
9. Aichner FT, Fazekas F, Brainin M, et al: Hypervolemic hemodilution in acute ischemic stroke: The Multicenter Austrian Hemodilution Stroke Trial (MAHST). Stroke 29:743-749, 1998.
10. Akopov S, Simonian N: Comparison of isradipine and enalapril effects on regional carotid circulation in patients with hypertension with unilateral carotid artery stenosis. J Cardiovasc Pharmacol 30:562-570, 1997.
11. Rogers AT, Stump DA, Gravlee GP, et al: Response of cerebral blood flow to phenylephrine infusion during hypothermic cardiopulmonary bypass: Influence of $Paco_2$ management. Anesthesiology 69:547-551, 1988.
12. Nemoto EM, Klementavicius R, Melick JA, et al: Norepinephrine activation of basal cerebral metabolic rate for oxygen ($CMRO_2$) during hypothermia in rats. Anesth Analg 83:1262-1267, 1996.
13. Bryan RM Jr: Cerebral blood flow and energy metabolism during stress. Am J Physiol 259:H269-H280, 1990.
14. Artru AA, Nugent M, Michenfelder JD: Anesthetics affect the cerebral metabolic response to circulatory catecholamines. J Neurochem 36:1941-1946, 1981.
15. King BD, Sokoloff L, Wechsler RL: The effects of L-epinephrine and L-norepinephrine upon cerebral circulation and metabolism in man. J Clin Invest 31:273-279, 1952.
16. Madsen PL, Vorstrup S, Schmidt JF, et al: Effect of acute and prolonged treatment with propranolol on cerebral blood flow and cerebral oxygen metabolism in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol 39:295-297, 1990.
17. Schroeder T, Schierbeck J, Howardy P, et al: Effect of labetalol on cerebral blood flow and middle cerebral arterial flow velocity in healthy volunteers. Neurol Res 13:10-12, 1991.
18. Bandres J, Yao L, Nemoto EM, et al: Effects of dobutamine and dopamine on whole brain blood flow and metabolism in unanesthetized monkeys. J Neurosurg Anesthesiol 4:250-256, 1992.
19. Townsend JB, Ziedonis DM, Bryan RM, et al: Choroid plexus blood flow: Evidence for dopaminergic influence. Brain Res 290:165-169, 1984.
20. Prielipp RC, Wall MH, Groban L, et al: Reduced regional and global cerebral blood flow during fenoldopam-induced hypotension in volunteers. Anesth Analg 93:45-52, 2001.
21. Zornow MH, Maze M, Dyck JB, et al: Dexmedetomidine decreases cerebral blood flow velocity in humans. J Cereb Blood Flow Metab 13:350-353, 1993.
22. Prielipp RC, Wall MH, Tobin JR, et al: Dexmedetomidine-induced sedation in volunteers decreases regional and global cerebral blood flow. Anesth Analg 95:1052-1059, 2002.
23. Drummond JC, Dao AV, Roth DM, et al: The effect of dexmedetomidine on cerebral blood flow velocity, cerebral metabolic rate and CO_2 response in normal humans. Anesthesiology 108:225-232, 2008.
24. Meyer JS, Terayama Y, Takashima S: Cerebral circulation in the elderly. Cerebrovasc Brain Metab Rev 5:122-146, 1993.
25. Todd MM, Weeks J: Comparative effects of propofol, pentobarbital, and isoflurane on cerebral blood flow and blood volume. J Neurosurg Anesth 8:296-303, 1996.
26. Powers WJ, Raichle ME: Positron emission tomography and its application to the study of cerebrovascular disease in man. Stroke 16:361-376, 1985.
27. Gibbs JM, Wise RJ, Leenders KL, et al: Evaluation of cerebral perfusion reserve in patients with carotid-artery occlusion. Lancet 1:310-314, 1984.
28. Ferrari M, Wilson DA, Hanley DF, et al: Effects of graded hypotension on cerebral blood flow, blood volume, and mean transit time in dogs. Am J Physiol 262:H1908-H1914, 1992.
29. Lanier WL, Warner DO: Intracranial elastance versus intracranial compliance: Terminology should agree with that of other disciplines. Anesthesiology 77:403-404, 1992.
30. Artru AA: Relationship between cerebral blood volume and CSF pressure during anesthesia with isoflurane or fentanyl in dogs. Anesthesiology 60:575-579, 1984.
31. Archer DP, Labrecque P, Tyler JL, et al: Cerebral blood volume is increased in dogs during administration of nitrous oxide or isoflurane. Anesthesiology 67:642-648, 1987.
32. Weeks JB, Todd MM, Warner DS, et al: The influence of halothane, isoflurane, and pentobarbital on cerebral plasma volume in hypocapnic and normocapnic rats. Anesthesiology 73:461-466, 1990.
33. Renou AM, Vernhiet J, Macrez P, et al: Cerebral blood flow and metabolism during etomidate anaesthesia in man. Br J Anaesth 50:1047-1051, 1978.
34. Jobes DR, Kennell EM, Bush GL, et al: Cerebral blood flow and metabolism during morphine-nitrous oxide anesthesia in man. Anesthesiology 47:16-18, 1977.
35. Vernhiet J, Macrez P, Renou AM, et al: [Effects of high doses of morphinomimetics (fentanyl and fentathienyl) on the cerebral circulation in normal subjects.] Ann Anesthesiol Fr 18:803-810, 1977.
36. Stephan H, Groger P, Weyland A, et al: [The effect of sufentanil on cerebral blood flow, cerebral metabolism and the CO_2 reactivity of the cerebral vessels in man.] Anaesthesist 40:153-160, 1991.
37. Paris A, Scholz J, von Knobelsdorff G, et al: The effect of remifentanil on cerebral blood flow velocity. Anesth Analg 87:569-7563, 1998.
38. Cotev S, Shalit MN: Effects on diazepam on cerebral blood flow and oxygen uptake after head

injury. Anesthesiology 43:117-122, 1975.
39. Forster A, Juge O, Morel D: Effects of midazolam on cerebral blood flow in human volunteers. Anesthesiology 56:453-455, 1982.
40. Pierce EC, Lambertsen CJ, Deutsch S, et al: Cerebral circulation and metabolism during thiopental anesthesia and hyperventilation in man. J Clin Invest 41:1664-1671, 1962.
41. Takeshita H, Okuda Y, Sari A: The effects of ketamine on cerebral circulation and metabolism in man. Anesthesiology 36:69-75, 1972.
42. Stephan H, Sonntag H, Schenk HD, et al: [Effect of Disoprivan (propofol) on the circulation and oxygen consumption of the brain and CO_2 reactivity of brain vessels in the human.] Anaesthesist 36:60-65, 1987.
43. Kofke WA, Attaallah AF, Kuwabara H, et al: The neuropathologic effects in rats and neurometabolic effects in humans of large dose remifentanil. Anesth Analg 94:1229-1236, 2002.
44. Zornow MH, Fleischer JE, Scheller MS, et al: Dexmedetomidine, an alpha 2 adrenergic agonist, decreases cerebral blood flow in the isoflurane anesthetized dog. Anesth Analg 70:624-630, 1990.
45. Ogura K, Takayasu M, Dacey RG Jr: Differential effects of pentobarbital on intracerebral arterioles and venules of rats *in vitro*. Neurosurgery 28:537-541, 1991.
46. Michenfelder JD: The interdependency of cerebral functional and metabolic effects following massive doses of thiopental in the dog. Anesthesiology 41:231-236, 1974.
47. Stullken EH Jr, Milde JH, Michenfelder JD, et al: The nonlinear responses of cerebral metabolism to low concentrations of halothane, enflurane, isoflurane, and thiopental. Anesthesiology 46:28-34, 1977.
48. Astrup J, Rosenorn J, Cold GE, et al: Minimum cerebral blood flow and metabolism during craniotomy. Effect of thiopental loading. Acta Anaesthesiol Scand 28:478-481, 1984.
49. Gronert GA, Michenfelder JD, Sharbrough FW, et al: Canine cerebral metabolic tolerance during 24 hours deep pentobarbital anesthesia. Anesthesiology 55:110-113, 1981.
50. Sawada Y, Sugimoto H, Kobayashi H, et al: Acute tolerance to high-dose barbiturate treatment in patients with severe head injuries. Anesthesiology 56: 53-54, 1982.
51. Vandesteene A, Trempont V, Engelman E, et al: Effect of propofol on cerebral blood flow and metabolism in man. Anaesthesia 43(Suppl):42-43, 1988.
52. Kaisti KK, Metsahonkala L, Teras M, et al: Effects of surgical levels of propofol and sevoflurane anesthesia on cerebral blood flow in healthy subjects studied with positron emission tomography. Anesthesiology 96:1358-1370, 2002.
53. Kaisti KK, Langsjo JW, Aalto S, et al: Effects of sevoflurane, propofol, and adjunct nitrous oxide on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. Anesthesiology 99:603-613, 2003.
54. Alkire MT, Haier RJ, Barker SJ, et al: Cerebral metabolism during propofol anesthesia in humans studied with positron emission tomography. Anesthesiology 82:393-403, 1995.
55. Petersen KD, Landsfeldt U, Cold GE, et al: Intracranial pressure and cerebral hemodynamic in patients with cerebral tumors. Anesthesiology 98:329-336, 2003.
56. Fox J, Gelb AW, Enns J, et al: The responsiveness of cerebral blood flow to changes in arterial carbon dioxide is maintained during propofol-nitrous oxide anesthesia in humans. Anesthesiology 77:453-456, 1992.
57. Craen RA, Gelb AW, Murkin JM, et al: Human cerebral autoregulation is maintained during propofol air/O_2 anesthesia [abstract]. J Neurosurg Anesthesiol 4:298, 1992.
58. Matta BF, Mayberg TS, Lam AM: Direct cerebrovasodilatory effects of halothane, isoflurane and desflurane during propofol-induced isoelectric electroencephalogram in humans. Anesthesiology 83:980-985, 1995.
59. Cold GE, Eskesen V, Eriksen H, et al: CBF and $CMRO_2$ during continuous etomidate infusion supplemented with N_2O and fentanyl in patients with supratentorial cerebral tumour. A dose-response study. Acta Anaesthesiol Scand 29:490-494, 1985.
60. Kofke WA, Dong ML, Bloom M, et al: Transcranial Doppler ultrasonography with induction of anesthesia for neurosurgery. J Neurosurg Anesth 6:89-97, 1994.
61. Bingham RM, Procaccio F, Prior PF, et al: Cerebral electrical activity influences the effects of etomidate on cerebral perfusion pressure in traumatic coma. Br J Anaesth 57:843-848, 1985.
62. Modica PA, Tempelhoff R: Intracranial pressure during induction of anaesthesia and tracheal intubation with etomidate-induced EEG burst suppression. Can J Anaesth 39:236-241, 1992.
63. Dearden NM, McDowall DG: Comparison of etomidate and althesin in the reduction of increased intracranial pressure after head injury. Br J Anaesth 57:361-368, 1985.
64. Hoffman WE, Charbel FT, Edelman G, et al: Comparison of the effect of etomidate and desflurane on brain tissue gases and pH during prolonged middle cerebral artery occlusion. Anesthesiology 88:1188-1194, 1998.
65. Levy ML, Aranda M, Zelman V, et al: Propylene glycol toxicity following continuous etomidate infusion for the control of refractory cerebral edema. Neurosurgery 37:363-369; discussion 369-371, 1995.
66. Moyer JH, Pontius R, Morris G, et al: Effect of morphine and *n*-allylnormorphine on cerebral hemodynamics and oxygen metabolism. Circulation 15:379-384, 1957.
67. Jobes DR, Kennell E, Bitner R, et al: Effects of morphine-nitrous oxide anesthesia on cerebral autoregulation. Anesthesiology 42:30-34, 1975.
68. Murkin JM, Farrar JK, Tweed WA, et al: Relationship between cerebral blood flow and O_2 consumption during high-dose narcotic anesthesia for cardiac surgery [abstract]. Anesthesiology 63:A44, 1985.
69. Firestone LL, Gyulai F, Mintun M, et al: Human brain activity response to fentanyl imaged by positron emission tomography. Anesth Analg 82:1247-1251, 1996.
70. McPherson RW, Krempasanka E, Eimerl D, et al: Effects of alfentanil on cerebral vascular reactivity in dogs. Br J Anaesth 57:1232-1238, 1985.
71. Schregel W, Schafermeyer H, Muller C, et al: [The effect of halothane, alfentanil and propofol on blood flow velocity, blood vessel cross section and blood volume flow in the middle cerebral artery.] Anaesthesist 41:21-26, 1992.
72. Mayberg TS, Lam AM, Eng CC, et al: The effect of alfentanil on cerebral blood flow velocity and intracranial pressure during isoflurane-nitrous oxide anesthesia in humans. Anesthesiology 78:288-294, 1993.
73. Marx W, Shah N, Long C, et al: Sufentanil, alfentanil, and fentanyl: Impact on cerebrospinal fluid pressure in patients with brain tumors. J Neurosurg Anesthesiol 1:3-7, 1989.
74. Jung R, Shah N, Reinsel R, et al: Cerebrospinal fluid pressure in patients with brain tumors: Impact of fentanyl versus alfentanil during nitrous oxide-oxygen anesthesia. Anesth Analg 71:419-422, 1990.
75. Moss E: Alfentanil increases intracranial pressure when intracranial compliance is low. Anaesthesia 47:134-136, 1992.
76. Markovitz BP, Duhaime AC, Sutton L, et al: Effects of alfentanil on intracranial pressure in children undergoing ventriculoperitoneal shunt revision. Anesthesiology 76:71-76, 1992.
77. Souter MJ, Andrews PJ, Piper IR, et al: Effects of alfentanil on cerebral haemodynamics in an experimental model of traumatic brain injury. Br J Anaesth 79:97-102, 1997.
78. Herrick IA, Gelb AW, Manninen PH, et al: Effects of fentanyl, sufentanil and alfentanil on brain retractor pressure. Anesth Analg 72:359-363, 1991.
79. From RP, Warner DS, Todd MM, et al: Anesthesia for craniotomy: A double blind comparison of alfentanil, fentanyl and sufentanil. Anesthesiology 73:896-904, 1990.
80. Keykhah MM, Smith DS, Carlsson C, et al: Influence of sufentanil on cerebral metabolism and circulation in the rat. Anesthesiology 63:274-277, 1985.
81. Werner C, Hoffman WE, Baughman VL, et al: Effects of sufentanil on cerebral blood flow, cerebral blood flow velocity and metabolism in dogs. Anesth Analg 72:177-181, 1991.
82. Murkin JM, Farrar JK, Tweed WA: Sufentanil anaesthesia reduces cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption [abstract]. Can J Anaesth 35:S131, 1988.
83. Mayer N, Weinstabl C, Podreka I, et al: Sufentanil does not increase cerebral blood flow in healthy human volunteers. Anesthesiology 73:240-243, 1990.
84. Weinstabl C, Mayer N, Spiss CK: Sufentanil decreases cerebral blood flow velocity in patients with elevated intracranial pressure. Eur J Anaesthesiol 9:481-484, 1992.
85. Weinstabl C, Mayer N, Richling B, et al: Effect of sufentanil on intracranial pressure in neurosurgical patients. Anaesthesia 46:837-840, 1991.
86. Werner C, Kochs E, Hoffman WE, et al: Sufentanil does not change cerebral hemodynamics and ICP in head injured patients [abstract]. J Neurosurg Anaesthesiol 4:313, 1992.
87. Jamali S, Ravussin P, Archer D, et al: The effects of bolus administration of opioids on cerebrospinal fluid pressure in patients with supratentorial lesions. Anesth Analg 82:600-606, 1996.
88. Lauer KK, Connolly LA, Schmeling WT: Opioid sedation does not alter intracranial pressure in head injured patients. Can J Anaesth 44:929-933, 1997.
89. Sperry RJ, Bailey PL, Reichman MV, et al: Fentanyl and sufentanil increase intracranial pressure in head trauma patients. Anesthesiology 77:416-420, 1992.
90. Werner C, Kochs E, Bause H, et al: Effects of sufentanil on cerebral hemodynamics and intracranial pressure in patients with brain injury. Anesthesiology 83:721-726, 1995.
91. Bristow A, Shalev D, Rice B, et al: Low-dose synthetic narcotic infusions for cerebral relaxation during craniotomies. Anesth Analg 66:413-416, 1987.
92. Shupak RC, Harp JR: Comparison between high-dose sufentanil-oxygen and high-dose fentanyl-oxygen for neuroanaesthesia. Br J Anaesth 57: 375-381, 1985.
93. Warner DS, Hindman BJ, Todd MM, et al: Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. Anesth Analg 83: 348-353, 1996.
94. Ostapkovich N, Baker KZ, Fogerty–Mack P, et al: Cerebral blood flow and CO_2 reactivity is similar during remifentanil/N_2O and fentanyl/N_2O anesthesia. Anesthesiology 89:358-363, 1998.
95. Wagner K, Wiloch F, Kochs E, et al: Dose-dependent regional cerebral blood flow changes during remifentanil infusion in humans. Anesthesiology 94:732-739, 2001.
96. Lorenz I, Kolbitsch C, Hormann C, et al: The influence of nitrous oxide and remifentanil on cerebral hemodynamics in conscious human volunteers. Neuroimage 17:1056-1064, 2002.

97. Kofke WA, Blissitt PA, Rao H, et al: Remifentanil-induced cerebral blood flow effects in normal humans: Dose and ApoE genotype. Anesth Analg 105:167-175, 2007.
98. Ostapkovich ND, Baker KZ, Fogarty–Mack P, et al: Cerebral blood flow and CO_2 reactivity is similar during remifentanil/N_2O and fentanyl/N_2O anesthesia. Anesthesiology 89:358-363, 1998.
99. Forster A, Juge O, Louis M, et al: Effects of a specific benzodiazepine antagonist (RO 15-1788) on cerebral blood flow. Anesth Analg 66:309-313, 1987.
100. Veselis RA, Reinsel RA, Beattie BJ, et al: Midazolam changes cerebral blood flow in discrete brain regions: an $H_2{}^{15}O$ positron emission tomography study. Anesthesiology 87:1106-1117, 1997.
101. Forster A, Juge O, Morel D: Effects of midazolam on cerebral hemodynamics and cerebral vasomotor responsiveness to carbon dioxide. J Cereb Blood Flow Metab 3:246-249, 1983.
102. Wolf J, Friberg L, Jensen J, et al: The effect of the benzodiazepine antagonist flumazenil on regional cerebral blood flow in human volunteers. Br J Anaesth 34:628-631, 1990.
103. Knudsen L, Cold GE, Holdgard HO, et al: Effects of flumazenil on cerebral blood flow and oxygen consumption after midazolam anaesthesia for craniotomy. Br J Anaesth 67:277-280, 1991.
104. Chiolero RL, Ravussin P, Anderes JP, et al: The effects of midazolam reversal by RO 15-1788 on cerebral perfusion pressure in patients with severe head injury. Intensive Care Med 14:196-200, 1988.
105. Misfeldt BB, Jorgensen PB, Spotoft H, et al: The effects of droperidol and fentanyl on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in neurosurgical patients. Br J Anaesth 48:963-968, 1976.
106. Michenfelder JD, Theye RA: Effects of fentanyl, droperidol, and Innovar on canine cerebral metabolism and blood flow. Br J Anaesth 43:630-636, 1971.
107. Strebel S, Kaufmann M, Maitre L, et al: Effects of ketamine on cerebral blood flow velocity in humans. Influence of pretreatment with midazolam or esmolol. Anaesthesia 50:223-228, 1995.
108. Cavazzuti M, Porro CA, Biral GP, et al: Ketamine effects on local cerebral blood flow and metabolism in the rat. J Cereb Blood Flow Metab 7:806-811, 1987.
109. Vollenweider FX, Leenders KL, Oye I, et al: Differential psychopathology and patterns of cerebral glucose utilisation produced by (*S*)- and (*R*)-ketamine in healthy volunteers using positron emission tomography (PET). Eur Neuropsychopharmacol 7:25-38, 1997.
110. Vollenweider FX, Leenders KL, Scharfetter C, et al: Metabolic hyperfrontality and psychopathology in the ketamine model of psychosis using positron emission tomography (PET) and [^{18}F] fluorodeoxyglucose (FDG). Eur Neuropsychopharmacol 7:9-24, 1997.
111. Holcomb HH, Lahti AC, Medoff DR, et al: Sequential regional cerebral blood flow brain scans using PET with $H_2{}^{15}O$ demonstrate ketamine actions in CNS dynamically. Neuropsychopharmacology 25:165-172, 2001.
112. Schmidt A, Ryding E, Akeson J: Racemic ketamine does not abolish cerebrovascular autoregulation in the pig. Acta Anesthesiol Scand 47:569-575, 2003.
113. Mayberg TS, Lam AM, Matta BF, et al: Ketamine does not increase cerebral blood flow velocity or intracranial pressure during isoflurane/nitrous oxide anesthesia in patients undergoing craniotomy. Anesth Analg 81:84-89, 1995.
114. Strebel S, Kaufmann M, Maître L, et al: Effects of ketamine on cerebral blood flow velocity in humans. Influence of pretreatment with midazolam or esmolol. Anaesthesia 50:223-228, 1995.
115. Sakai K, Cho S, Fukusaki M, et al: The effects of propofol with and without ketamine on human cerebral blood flow velocity and CO_2 response. Anesth Analg 90:377-382, 2000.
116. Albanese J, Arnaud S, Rey M, et al: Ketamine decreases intracranial pressure and electroencephalographic activity in traumatic brain injury patients during propofol sedation. Anesthesiology 87:1328-1334, 1997.
117. Sakabe T, Maekawa T, Ishikawa T, et al: The effects of lidocaine on canine cerebral metabolism and circulation related to the electroencephalogram. Anesthesiology 40:433-441, 1974.
118. Astrup J, Sorensen PM, Sorensen HR: Inhibition of cerebral oxygen and glucose consumption in the dog by hypothermia, pentobarbital, and lidocaine. Anesthesiology 55:263-268, 1981.
119. Lam AM, Donlon E, Eng CC, et al: The effect of lidocaine on cerebral blood flow and metabolism during normocapnia and hypocapnia in humans [abstract]. Anesthesiology 79:A202, 1993.
120. Bedford RF, Persing JA, Pobereskin L, et al: Lidocaine or thiopental for rapid control of intracranial hypertension? Anesth Analg 59:435-437, 1980.
121. Michenfelder JD, Milde JH: Influence of anesthetics on metabolic, functional and pathological responses to regional cerebral ischemia. Stroke 6:405-410, 1975.
122. Michenfelder JD, Sundt TM, Fode N, et al: Isoflurane when compared to enflurane and halothane decreases the frequency of cerebral ischemia during carotid endarterectomy. Anesthesiology 67:336-340, 1987.
123. Todd MM, Drummond JC: A comparison of the cerebrovascular and metabolic effects of halothane and isoflurane in the cat. Anesthesiology 60:276-282, 1984.
124. Lutz LJ, Milde JH, Milde LN: The cerebral functional, metabolic, and hemodynamic effects of desflurane in dogs. Anesthesiology 73:125-131, 1990.
125. Scheller MS, Tateishi A, Drummond JC, et al: The effects of sevoflurane on cerebral blood flow, cerebral metabolic rate for oxygen, intracranial pressure, and the electroencephalogram are similar to those of isoflurane in the rabbit. Anesthesiology 68:548-551, 1988.
126. Michenfelder JD, Cucchiara RF: Canine cerebral oxygen consumption during enflurane anesthesia and its modification during induced seizures. Anesthesiology 40:575-580, 1974.
127. Drummond JC, Todd MM, Scheller MS, et al: A comparison of the direct cerebral vasodilating potencies of halothane and isoflurane in the New Zealand white rabbit. Anesthesiology 65:462-467, 1986.
128. Hansen TD, Warner DS, Todd MM, et al: Distribution of cerebral blood flow during halothane versus isoflurane anesthesia in rats. Anesthesiology 69:332-337, 1988.
129. Lenz C, Rebel A, Klaus V, et al: Local cerebral blood flow, local cerebral glucose utilization, and flow-metabolism coupling during sevoflurane versus isoflurane anesthesia in rats. Anesthesiology 89:1480-1488, 1998.
130. Heath KJ, Gupta S, Matta BF: The effects of sevoflurane on cerebral hemodynamics during propofol anesthesia. Anesth Analg 85:1284-1287, 1997.
131. Wollman H, Alexander SC, Cohen PJ, et al: Cerebral circulation of man during halothane anesthesia. Anesthesiology 25:180-184, 1964.
132. Murphy FL, Kennell EM, Johnstone RE, et al: The effects of enflurane, isoflurane, and halothane on cerebral blood flow and metabolism in man [abstract]. Paper presented at the Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists, October 1974, pp 62-63.
133. Todd MM, Drummond JC, Shapiro HM: Comparative cerebrovascular and metabolic effects of halothane, enflurane, and isoflurane [abstract]. Anesthesiology 57:A332, 1982.
134. Mielck F, Stephan H, Weyland A, et al: Effects of one minimum alveolar anesthetic concentration sevoflurane on cerebral metabolism, blood flow, and CO_2 reactivity in cardiac patients. Anesth Analg 89:364-369, 1999.
135. Mielck F, Stephan H, Buhre W, et al: Effects of 1 MAC desflurane on cerebral metabolism, blood flow and carbon dioxide reactivity in humans. Br J Anaesth 81:155-160, 1998.
136. Sakabe T, Maekawa T, Fujii S, et al: Cerebral circulation and metabolism during enflurane anesthesia in humans. Anesthesiology 59:532-536, 1983.
137. Johnson J, Sperry RJ, Lam A, et al: A phase III, randomized, open-label study to compare sevoflurane and isoflurane in neurosurgical patients. Anesth Analg 80(Suppl):S214, 1995.
138. Ornstein E, Young WL, Fleischer LH, et al: Desflurane and isoflurane have similar effects on cerebral blood flow in patients with intracranial mass lesions. Anesthesiology 79:498-502, 1993.
139. Fraga M, Maceiras P, Rodino S, et al: The effects of isoflurane and desflurane on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and cerebral arteriovenous oxygen content differences in normocapnic patients with supratentorial brain tumors. Anesthesiology 98:1085-1090, 2003.
140. Alkire MT, Haier RJ, Shah NK, et al: Positron emission tomography study of regional cerebral metabolism in humans during isoflurane anesthesia. Anesthesiology 86:549-557, 1997.
141. Kaisti K, Metsahonkala L, Teras M, et al: Effects of surgical levels of propofol and sevoflurane anesthesia on cerebral blood flow in healthy subjects studied with positron emission tomography. Anesthesiology 96:1358-1370, 2002.
142. Ornstein E, Young WL, Ostapkovich N, et al: Comparative effects of desflurane and isoflurane on cerebral blood flow [abstract]. Anesthesiology 75:A209, 1991.
143. Algotsson L, Messeter K, Rosen I, et al: Effects of nitrous oxide on cerebral haemodynamics and metabolism during isoflurane anaesthesia in man. Acta Anaesthesiol Scand 36:46-52, 1992.
144. Reinstrup P, Ryding E, Algotsson L, et al: Regional cerebral blood flow (SPECT) during anaesthesia with isoflurane and nitrous oxide in humans. Br J Anaesth 78:407-411, 1997.
145. Bundgaard H, von Oettingen G, Larsen KM, et al: Effects of sevoflurane on intracranial pressure, cerebral blood flow and cerebral metabolism. A dose-response study in patients subjected to craniotomy for cerebral tumours. Acta Anaesthesiol Scand 42:621-627, 1998.
146. Madsen JB, Cold GE, Hansen ES, et al: The effect of isoflurane on cerebral blood flow and metabolism in humans during craniotomy for small supratentorial cerebral tumors. Anesthesiology 66:332-336, 1987.
147. Kolbitsch C, Lorenz IH, Hormann C, et al: Sevoflurane and nitrous oxide increase regional cerebral blood flow (rCBF) and regional cerebral blood volume (rCBV) in a drug-specific manner in human volunteers. Magn Reson Imaging 19:1253-1260, 2001.
148. Kolbitsch C, Lorenz IH, Hormann C, et al: A subanesthetic concentration of sevoflurane increases regional cerebral blood flow and regional cerebral blood volume and decreases regional mean transit time and regional cerebrovascular resistance in volunteers. Anesth Analg 91:156-162, 2000.
149. Alkire MT, Pomfrett CJ, Haier RJ, et al: Functional brain imaging during anesthesia in humans: Effects of halothane on global and regional cerebral glucose metabolism. Anesthesiology 90:701-709, 1999.
150. Young WL, Prohovnik I, Ornstein E, et al: The effect of arteriovenous malformation resection on cerebrovascular reactivity to carbon dioxide.

Neurosurgery 27:257-267, 1990.
151. Kuroda Y, Murakami M, Tsuruta J, et al: Blood flow velocity of middle cerebral artery during prolonged anesthesia with halothane, isoflurane, and sevoflurane in humans. Anesthesiology 87:527-532, 1997.
152. Sanders RD, Maze M: Xenon: From stranger to guardian. Curr Opin Anaesthesiol 18:405-411, 2005.
153. Franks NP, Dickinson R, de Sousa SL, et al: How does xenon produce anaesthesia? Nature 396:324, 1998.
154. Gruss M, Bushell TJ, Bright DP, et al: Two-pore-domain K^+ channels are a novel target for the anesthetic gases xenon, nitrous oxide, and cyclopropane. Mol Pharmacol 65:443-452, 2004.
155. Laitio RM, Kaisti KK, Laangsjo JW, et al: Effects of xenon anesthesia on cerebral blood flow in humans: A positron emission tomography study. Anesthesiology 106:1128-1133, 2007.
156. Rex S, Schaefer W, Meyer PH, et al: Positron emission tomography study of regional cerebral metabolism during general anesthesia with xenon in humans. Anesthesiology 105:936-943, 2006.
157. Schmidt M, Marx T, Papp–Jambor C, et al: Effect of xenon on cerebral autoregulation in pigs. Anaesthesia 57:960-966, 2002.
158. Schmidt M, Marx T, Armbruster S, et al: Effect of xenon on elevated intracranial pressure as compared with nitrous oxide and total intravenous anesthesia in pigs. Acta Anaesthesiol Scand 49:494-501, 2005.
159. Reinelt H, Schirmer U, Marx T, et al: Diffusion of xenon and nitrous oxide into the bowel. Anesthesiology 94:475-477; discussion 6A, 2001.
160. Milde LN, Milde JH: Cerebral effects of sufentanil in dogs with reduced intracranial compliance. Anesth Analg 68(Suppl):S196, 1989.
161. Maksimow A, Kaisti K, Aalto S, et al: Correlation of EEG spectral entropy with regional cerebral blood flow during sevoflurane and propofol anaesthesia. Anaesthesia 60:862-869, 2005.
162. Boarini DJ, Kassell NF, Coester HC, et al: Comparison of systemic and cerebrovascular effects of isoflurane and halothane. Neurosurgery 15:400-409, 1984.
163. Reinstrup P, Ryding E, Algotsson L, et al: Distribution of cerebral blood flow during anesthesia with isoflurane or halothane in humans. Anesthesiology 82:359-366, 1995.
164. Maekawa T, Tommasino C, Shapiro HM, et al: Local cerebral blood flow and glucose utilization during isoflurane anesthesia in the rat. Anesthesiology 65:144-151, 1986.
165. Eintrei C, Leszniewski W, Carlsson C: Local application of ^{133}xenon for measurement of regional cerebral blood flow (rCBF) during halothane, enflurane, and isoflurane anesthesia in humans. Anesthesiology 63:391-394, 1985.
166. Adams RW, Cucchiara RF, Gronert GA: Isoflurane and cerebrospinal fluid pressure in neurosurgical patients. Anesthesiology 54:97, 1981.
167. Grosslight K, Foster R, Colohan AR, et al: Isoflurane for neuroanesthesia: Risk factors for increases in intracranial pressure. Anesthesiology 63:533, 1985.
168. Campkin TV, Flinn RM: Isoflurane and cerebrospinal fluid pressure—a study in neurosurgical patients undergoing intracranial shunt procedures. Anaesthesia 44:50-54, 1989.
169. Scheller MS, Todd MM, Drummond JC: A comparison of the ICP effects of isoflurane and halothane after cryogenic brain injury in rabbits. Anesthesiology 67:507-512, 1987.
170. Warner DS, Boarini DJ, Kassell NF: Cerebrovascular adaptation to prolonged halothane anesthesia is not related to cerebrospinal fluid pH. Anesthesiology 63:243-248, 1985.
171. Albrecht RF, Miletich DJ, Madala LR: Normalization of cerebral blood flow during prolonged halothane anesthesia. Anesthesiology 58:26-31, 1983.
172. Fleischer LH, Young WL, Ornstein E, et al: Cerebral blood flow in humans does not decline over time during isoflurane or desflurane anesthesia [abstract]. Anesthesiology 77:A167, 1992.
173. Madsen JB, Cold GE, Hansen ES, et al: The effect of isoflurane on cerebral blood flow and metabolism in humans during craniotomy for small supratentorial cerebral tumors. Anesthesiology 66:332, 1987.
174. Drummond JC, Todd MM: The response of the feline cerebral circulation to $Paco_2$ during anesthesia with isoflurane and halothane and during sedation with nitrous oxide. Anesthesiology 62:268-273, 1985.
175. Gupta S, Heath K, Matta BF: Effect of incremental doses of sevoflurane on cerebral pressure autoregulation in humans. Br J Anaesth 79:469-472, 1997.
176. Vavilala MS, Lee LA, Lee M, et al: Cerebral autoregulation in children during sevoflurane anaesthesia. Br J Anaesth 90:636-641, 2003.
177. Lu H, Werner C, Englehard K, et al: The effects of sevoflurane on cerebral blood flow autoregulation in rats. Anesth Analg 87:854-858, 1998.
178. Field LM, Dorrance DE, Krzeminska EK, et al: Effect of nitrous oxide on cerebral blood flow in normal humans. Br J Anaesth 70:154-159, 1993.
179. Lam AM, Mayberg TS, Eng CC, et al: Nitrous oxide-isoflurane anesthesia causes more cerebral vasodilation than an equipotent dose of isoflurane in humans. Anesth Analg 78:462-468, 1994.
180. Eng C, Lam AM, Mayberg TS, et al: The influence of propofol with and without nitrous oxide on cerebral blood flow velocity and CO_2 reactivity in humans. Anesthesiology 77:872-879, 1992.
181. Henriksen HT, Jorgensen PB: The effect of nitrous oxide on intracranial pressure in patients with intracranial disorders. Br J Anaesth 45:486-492, 1973.
182. Pelligrino DA, Miletich DJ, Hoffman WE, et al: Nitrous oxide markedly increases cerebral cortical metabolic rate and blood flow in the goat. Anesthesiology 60:405-412, 1984.
183. Phirman JR, Shapiro HM: Modification of nitrous oxide-induced intracranial hypertension by prior induction of anesthesia. Anesthesiology 46:150-151, 1977.
184. Misfeldt BB, Jorgensen PB, Rishoj M: The effect of nitrous oxide and halothane upon the intracranial pressure in hypocapnic patients with intracranial disorders. Br J Anaesth 46:853-858, 1974.
185. Jung R, Reinsel R, Marx W, et al: Isoflurane and nitrous oxide: Comparative impact on cerebrospinal fluid pressure in patients with brain tumors. Anesth Analg 75:724-728, 1992.
186. Wilson–Smith E, Karsli C, Luginbuehl IA, et al: The effect of nitrous oxide on cerebral blood flow velocity in children anesthetized with propofol. Acta Anaesthesiol Scand 47:307-311, 2003.
187. Manohar M, Parks C: Porcine regional brain and myocardial blood flows during halothane-O_2 and halothane-nitrous oxide anesthesia: Comparisons with equipotent isoflurane anesthesia. Am J Vet Res 45:465-473, 1984.
188. Drummond JC, Todd MM, Schubert A, et al: Effect of the acute administration of high dose pentobarbital on human brain stem auditory and median nerve somatosensory evoked responses. Neurosurgery 20:830-835, 1987.
189. Todd MM: The effects of $Paco_2$ on the cerebrovascular response to nitrous oxide in the halothane-anesthetized rabbit. Anesth Analg 66:1090-1095, 1987.
190. Strebel S, Kaufmann M, Anselmi L, et al: Nitrous oxide is a potent cerebrovasodilator in humans when added to isoflurane. A transcranial Doppler study. Acta Anaesthesiol Scand 39:653-658, 1995.
191. Lam AM, Mayberg TS, Eng CC, et al: Nitrous oxide-isoflurane anesthesia causes more cerebral vasodilation than an equipotent dose of isoflurane in humans. Anesth Analg 78:462-468, 1994
192. Reinstrup P, Ryding E, Ohlsson T, et al: Cerebral blood volume (CBV) in humans during normo- and hypocapnia: Influence of nitrous oxide (N_2O). Anesthesiology 95:1079-1082, 2001.
193. Baughman VL, Hoffman WE, Miletich DJ, et al: Cerebrovascular and cerebral metabolic effects of N_2O in unrestrained rats. Anesthesiology 73:269-272, 1990.
194. Wollman H, Alexander C, Cohen PJ, et al: Cerebral circulation during general anesthesia and hyperventilation in man.: Thiopental induction to nitrous oxide and D-tubocurarine. Anesthesiology 26:329-334, 1965.
195. Drummond JC, Scheller MS, Todd MM: The effect of nitrous oxide on cortical cerebral blood flow during anesthesia with halothane and isoflurane, with and without morphine, in the rabbit. Anesth Analg 66:1083-1089, 1987.
196. Tarkkanen L, Laitinen L, Johansson G: Effects of *d*-tubocurarine on intracranial pressure and thalamic electrical impedance. Anesthesiology 40:247-251, 1974.
197. Schramm WM, Papousek A, Michalek–Sauberer A, et al: The cerebral and cardiovascular effects of cisatracurium and atracurium in neurosurgical patients. Anesth Analg 86:123-127, 1998.
198. Stirt JA, Grosslight KR, Bedford RF, et al: «Defasciculation» with metocurine prevents succinylcholine induced increases in intracranial pressure. Anesthesiology 67:50, 1987.
199. Lanier WL, Milde JH, Michenfelder JD: The cerebral effects of pancuronium and atracurium in halothane-anesthetized dogs. Anesthesiology 63:589-597, 1985.
200. Tateishi A, Fleischer JE, Drummond JC, et al: Nimodipine does not improve neurologic outcome after 14 minutes of cardiac arrest in cats. Stroke 20:1044-1050, 1989.
201. Standaert FG: Magic bullets, science, and medicine. Anesthesiology 63:577-578, 1985.
202. Lanier WL, Iaizzo PA, Milde JH, et al: The cerebral and systemic effects of movement in response to a noxious stimulus in lightly anesthetized dogs. Possible modulation of cerebral function by muscle afferents. Anesthesiology 80:392-401, 1994.
203. Kovarik WD, Mayberg TS, Lam AM, et al: Succinylcholine does not change intracranial pressure, cerebral blood flow velocity, or the electroencephalogram in patients with neurologic injury. Anesth Analg 78:469-473, 1994.
204. Artru AA: Relationship between cerebral blood volume and CSF pressure during anesthesia with halothane or enflurane in dogs. Anesthesiology 58:533-539, 1983.
205. Artru AA: Isoflurane does not increase the rate of CSF production in the dog. Anesthesiology 60:193-197, 1984.
206. Artru AA: Effects of halothane and fentanyl anesthesia on resistance to reabsorption of CSF. J Neurosurg 60:252-256, 1984.
207. Artru AA, Nugent M, Michenfelder JD: Enflurane causes a prolonged and reversible increase in the rate of CSF production in the dog. Anesthesiology 57:255-260, 1982.
208. Maktabi MA, Elbokl FF, Faraci FM, et al: Halothane decreases the rate of production of cerebrospinal fluid. Possible role of vasopressin V_1 receptors. Anesthesiology 78:72-82, 1993.
209. Artru AA: Rate of cerebrospinal fluid formation, resistance to reabsorption of cerebrospinal fluid, brain tissue water content, and electroencephalogram during desflurane anesthesia in dogs. J Neurosurg Anesthesiol 5:178-186, 1993.
210. Johansson BB, Linder LE: Do nitrous oxide and lidocaine modify the blood-brain barrier in acute hypertension in the rat? Acta Anaesthesiol Scand 24:65-68, 1980.

211. Forster A, Van Horn K, Marshall LF, et al: Anesthetic effects on blood-brain barrier function during acute arterial hypertension. Anesthesiology 49:26-30, 1978.
212. Modica PA, Tempelhoff R, White PF: Pro- and anticonvulsant effects of anesthetics (Part I). Anesth Analg 70:303-315, 1990.
213. Modica PA, Tempelhoff R, White PF: Pro- and anticonvulsant effects of anesthetics (Part II). Anesth Analg 70:433-444, 1990.
214. Kreisman NR, Magee JC, Brizzee BL: Relative hypoperfusion in rat cerebral cortex during recurrent seizures. J Cereb Blood Flow Metab 11:77-87, 1991.
215. Neigh JL, Garman JK, Harp JR: The electroencephalographic pattern during anesthesia with Ethrane: Effects of depth of anesthesia, $Paco_2$, and nitrous oxide. Anesthesiology 35:482-487, 1971.
216. Wollman H, Smith AL, Hoffman JC: Cerebral blood flow and oxygen consumption in man during electroencephalographic seizure patterns induced by anesthesia with Ethrane [abstract]. Fed Proc 28:356, 1967.
217. Flemming DC, Fitzpatrick J, Fariello RG, et al: Diagnostic activation of epileptogenic foci by enflurane. Anesthesiology 52:431-433, 1980.
218. Opitz A, Brecht S, Stenzel E: [Enflurane anaesthesia for epileptic patients (author's transl).] Anaesthesist 26:329-332, 1977.
219. Kruczek M, Albin MS, Wolf S, et al: Postoperative seizure activity following enflurane anesthesia. Anesthesiology 53:175-176, 1980.
220. Hymes JA: Seizure activity during isoflurane anesthesia. Anesth Analg 64:367-368, 1985.
221. Harrison JL: Postoperative seizures after isoflurane anesthesia. Anesth Analg 65:1235-1236, 1986.
222. Kofke WA, Young RS, Davis P, et al: Isoflurane for refractory status epilepticus: A clinical series. Anesthesiology 71:653-659, 1989.
223. Komatsu H, Nogaya J, Ogli K: Volatile anaesthetics as central nervous system excitants. Ann Acad Med Singapore 23:130-138, 1994.
224. Kaisti K, Jaaskelainen S, Rinne JO, et al: Epileptiform discharges during 2 MAC sevoflurane anesthesia in two healthy volunteers. Anesthesiology 91:1952-1955, 1999.
225. Hisada K, Morioka T, Fukui K, et al: Electrocorticographic activities in patients with temporal lobe epilepsy. J Neurosurg Anesthesiol 13:333-337, 2001.
226. Hilty CA, Drummond JC: Seizure-like activity on emergence from sevoflurane anesthesia. Anesthesiology 93:1357-1358, 2000.
227. Terasako K, Ishii S: Postoperative seizure-like activity following sevoflurane anesthesia. Anesth Analg 96:1239-1240, 2003.
228. Archer DP, McKenna JM, Morin L, et al: Conscious-sedation analgesia during craniotomy for intractable epilepsy: A review of 354 consecutive cases. Can J Anaesth 35:338-344, 1988.
229. Todd MM, Drummond JC, U HS: The hemodynamic consequences of high-dose methohexital anesthesia in humans. Anesthesiology 61:495-501, 1984.
230. Bennett DR, Madsen JA, Jordan WS, et al: Ketamine anesthesia in brain-damaged epileptics. Electroencephalographic and clinical observations. Neurology 23:449-460, 1973.
231. Ferrer–Allado T, Brechner VL, Dymond A, et al: Ketamine-induced electroconvulsive phenomena in the human limbic and thalamic regions. Anesthesiology 38:333-344, 1973.
232. Steen PA, Michenfelder JD: Neurotoxicity of anesthetics. Anesthesiology 50:437-453, 1979.
233. Hirshman CA, Krieger W, Littlejohn G, et al: Ketamine-aminophylline-induced decrease in seizure threshold. Anesthesiology 56:464-467, 1982.
234. Ghoneim MM, Yamada T: Etomidate: A clinical and electroencephalographic comparison with thiopental. Anesth Analg 56:479-485, 1977.
235. Laughlin TP, Newberg LA: Prolonged myoclonus after etomidate anesthesia. Anesth Analg 64:80-82, 1985.
236. Ebrahim ZY, DeBoer GE, Luders H, et al: Effect of etomidate on the electroencephalogram of patients with epilepsy. Anesth Analg 65:1004-1006, 1986.
237. Gancher S, Laxer KD, Krieger W: Activation of epileptogenic activity by etomidate. Anesthesiology 61:616-618, 1984.
238. Samra SK, Sneyd JR, Ross DA, et al: Effects of propofol sedation on seizures and intracranially recorded epileptiform activity in patients with partial epilepsy. Anesthesiology 82:843-851, 1995.
239. Lowson S, Gent JP, Goodchild CS: Convulsive thresholds in mice during the recovery phase from anaesthesia induced by propofol, thiopentone, methohexitone and etomidate. Br J Pharmacol 102:879-882, 1991.
240. Rampton AJ, Griffin RM, Stuart CS, et al: Comparison of methohexital and propofol for electroconvulsive therapy: Effects on hemodynamic responses and seizure duration. Anesthesiology 70:412-417, 1989.
241. Drummond JC, Iragui–Modoz VJ, Alksne JF, Kalkman CJ: Masking of epileptiform activity by propofol during seizure surgery. Anesthesiology 77:837-838, 1992.
242. Murkin JM, Moldenhauer CC, Hug CC Jr, et al: Absence of seizures during induction of anesthesia with high-dose fentanyl. Anesth Analg 63:489-494, 1984.
243. Smith NT, Westover CJ Jr, Quinn M, et al: An electroencephalographic comparison of alfentanil with other narcotics and with thiopental. J Clin Monit 1:236-244, 1985.
244. Smith NT, Dec–Silver H, Sanford TJ Jr, et al: EEGs during high-dose fentanyl-, sufentanil-, or morphine-oxygen anesthesia. Anesth Analg 63:386-393, 1984.
245. Tempelhoff R, Modica PA, Bernardo KL, et al: Fentanyl-induced electrocorticographic seizures in patients with complex partial epilepsy. J Neurosurg 77:201-208, 1992.
246. Cascino GD, So EL, Sharbrough FW, et al: Alfentanil-induced epileptiform activity in patients with partial epilepsy. J Clin Neurophysiol 10:520-525, 1993.
247. Astrup J, Symon L, Branston NM, et al: Cortical evoked potential and extracellular K^+ and H^+ at critical levels of brain ischemia. Stroke 8:51-57, 1977.
248. Branston NM, Symon L, Crockard HA, et al: Relationship between the cortical evoked potential and local cortical blood flow following acute middle cerebral artery occlusion in the baboon. Exp Neurol 45:195-208, 1974.
249. Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, et al: Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. J Neurosurg 54:773-782, 1981.
250. Michenfelder JD, Sundt TM, Fode N, et al: Isoflurane when compared to enflurane and halothane decreases the frequency of cerebral ischemia during carotid endarterectomy. Anesthesiology 67:336-340, 1987.
251. Hossmann KA: Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. Ann Neurol 36:557-565, 1994.
252. Sundt TM Jr, Sharbrough FW, Piepgras DG, et al: Correlation of cerebral blood flow and electroencephalographic changes during carotid endarterectomy with results of surgery and hemodynamics of cerebral ischemia. Mayo Clin Proc 56:533-543, 1981.
253. Michenfelder JD, Sundt TM Jr: Cerebral ATP and lactate levels in the squirrel monkey following occlusion of the middle cerebral artery. Stroke 2:319-326, 1971.
254. Michenfelder JD, Theye RA: The effects of anesthesia and hypothermia on canine cerebral ATP and lactate during anoxia produced by decapitation. Anesthesiology 33:430-439, 1970.
255. Siesjo BK: Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology. J Neurosurg 77:169-184, 1992.
256. Lipton P: Ischemic cell death in brain neurons. Phys Rev 79:1431-1568, 1999.
257. Fiskum G, Murphy AN, Beal MF: Mitochondria in neurodegeneration: Acute ischemia and chronic neurodegenerative diseases. J Cereb Blood Flow Metab 19:351-369, 1999.
258. Velier JJ, Ellison JA, Kikly KK, et al: Caspase-8 and caspase-3 are expressed by different populations of cortical neurons undergoing delayed cell death after focal stroke in the rat. J Neurosci 19:5932-5941, 1999.
259. Kawaguchi M, Kimbro JR, Drummond JC, et al: Isoflurane delays but does not prevent cerebral infarction in rats subjected to focal ischemia. Anesthesiology 92:1335-1342, 2000.
260. Zauner A, Daugherty WP, Bullock MR, et al: Brain oxygenation and energy metabolism: Part I—biological function and pathophysiology. Neurosurgery 51:289-301, 2002.
261. Mattson MP, Duan W, Pedersen WA, et al: Neurodegenerative disorders and ischemic brain diseases. Apoptosis 6:69-81, 2001.
262. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz M: Pathobiology of ischaemic stroke: An integrated view. Trends Neurosci 22:391-397, 1999.
263. Abramson NA: Randomized clinical study of thiopental loading in comatose survivors of cardiac arrest. N Engl J Med 314:397-403, 1986.
264. Forsman M, Aarseth HP, Nordby HK, et al: Effects of nimodipine on cerebral blood flow and cerebrospinal fluid pressure after cardiac arrest: Correlation with neurologic outcome. Anesth Analg 68:436-443, 1989.
265. Roine RO, Kaste M, Kinnunen A, et al: Nimodipine after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial. JAMA 264:3171-3177, 1990.
266. A randomized clinical study of a calcium-entry blocker (lidoflazine) in the treatment of comatose survivors of cardiac arrest. Brain Resuscitation Clinical Trial II Study Group. N Engl J Med 324:1225-1231, 1991.
267. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group: Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. N Engl J Med 346:549-656, 2002.
268. Hoffman WE, Cheng MA, Thomas C, et al: Clonidine decreases plasma catecholamines and improves outcome from incomplete ischemia in the rat. Anesth Analg 73:460-464, 1991.
269. Hoffman WE, Thomas C, Albrecht RF: The effect of halothane and isoflurane on neurologic outcome following incomplete cerebral ischemia in the rat. Anesth Analg 76:279-283, 1993.
270. Smith AL, Hoff JT, Nielsen SL, et al: Barbiturate protection in acute focal cerebral ischemia. Stroke 5:1-7, 1974.
271. Michenfelder JD, Milde JH, Sundt TM: Cerebral protection by barbiturate anesthesia. Arch Neurol 33:345-350, 1976.
272. Nehls DG, Todd MM, Spetzler RF, et al: A comparison of the cerebral protective effects of isoflurane and barbiturates during temporary focal ischemia in primates. Anesthesiology 66:453-464, 1987.
273. Nussmeier NA, Arlund C, Slogoff S: Neuropsychiatric complications after cardiopulmonary bypass: Cerebral protection by a barbiturate. Anesthesiology 64:165-170, 1986.
274. Shapiro HM: Barbiturates in brain ischaemia. Br J Anaesth 57:82-95, 1985.
275. Warner DS, Takaoka S, Wu B, et al: Electroencephalographic burst suppression is not required to elicit maximal neuroprotection from pentobar-

bital in a rat model of focal cerebral ischemia. Anesthesiology 84:1475-1484, 1996.
276. Busto R, Dietrich WD, Globus MY, et al: Small differences in intraischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. J Cereb Blood Flow Metab 7:729-738, 1987.
277. Sano T, Drummond JC, Patel PM, et al: A comparison of the cerebral protective effects of isoflurane and mild hypothermia in a rat model of incomplete forebrain ischemia. Anesthesiology 76:221-228, 1992.
278. Warner DS, Zhou J, Ramani R, et al: Reversible focal ischemia in the rat: Effects of halothane, isoflurane, and methohexital anesthesia. J Cereb Blood Flow Metab 11:794-802, 1991.
279. Drummond JC, Cole DJ, Patel PM, et al: Focal cerebral ischemia during anesthesia with etomidate, isoflurane, or thiopental: A comparison of the extent of cerebral injury. Neurosurgery 37:742-748; discussion 748-749, 1995.
280. Cole DJ, Cross LM, Drummond JC, et al: Thiopentone and methohexital, but not pentobarbitone, reduce early focal cerebral ischemic injury in rats. Can J Anaesth 48:807-814, 2001.
281. Baughman VL, Hoffman WE, Miletich DJ, et al: Neurologic outcome in rats following incomplete cerebral ischemia during halothane, isoflurane or N_2O. Anesthesiology 69:192-198, 1988.
282. Soonthan–Brant V, Patel PM, Drummond JC, et al: Fentanyl does not increase brain injury after focal cerebral ischemia in rats. Anesth Analg 88:49-55, 1999.
283. Mackensen GB, Nellgard B, Kudo M, et al: Periischemic cerebral blood flow (CBF) does not explain beneficial effects of isoflurane on outcome from near complete forebrain ischemia in rats. Anesthesiology 93:1102-1106, 2000.
284. Nellgard B, Mackensen GB, Pineda J, et al: Anesthetic effects on cerebral metabolic rate predict histologic outcome from near-complete forebrain ischemia in the rat. Anesthesiology 93:431-436, 2000.
285. Kawaguchi M, Kimbro JR, Drummond JC, et al: Effects of isoflurane on neuronal apoptosis in rats subjected to focal ischemia. J Neurosurg Anesthesiol 12:385, 2000.
286. Sakai H, Sheng H, Yates RB, et al: Isoflurane provides long-term protection against focal cerebral ischemia in the rat. Anesthesiology 106:92-99; discussion 8-10, 2007.
287. Warner DS, McFarlane C, Todd MM, et al: Sevoflurane and halothane reduce focal ischemic brain damage in the rat. Anesthesiology 79:985-992, 1993.
288. Werner C, Mollenberg O, Kochs E, et al: Sevoflurane improves neurological outcome after incomplete cerebral ischaemia in rats. Br J Anaesth 75:756-760, 1995.
289. Engelhard K, Werner C, Reeker W, et al: Desflurane and isoflurane improve neurological outcome after incomplete cerebral ischaemia in rats. Br J Anaesth 83:415-421, 1999.
290. Wilhelm S, Ma D, Maze M, et al: Effects of xenon on *in vitro* and *in vivo* models of neuronal injury. Anesthesiology 96:1485-1491, 2002.
291. Homi HM, Yokoo N, Ma D, et al: The neuroprotective effect of xenon administration during transient middle cerebral artery occlusion in mice. Anesthesiology 99:876-881, 2003.
292. Ma D, Yang H, Lynch J, et al: Xenon attenuates cardiopulmonary bypass-induced neurologic and neurocognitive dysfunction in the rat. Anesthesiology 98:690-698, 2003.
293. Ma D, Hossain M, Chow A, et al: Xenon and hypothermia combine to provide neuroprotection from neonatal asphyxia. Ann Neurol 58:182-193, 2005.
294. Ma D, Hossain M, Rajakumaraswamy N, et al: Combination of xenon and isoflurane produces a synergistic protective effect against oxygen-glucose deprivation injury in a neuronal-glial co-culture model. Anesthesiology 99:748-751, 2003.
295. Ma D, Hossain M, Pettet GK, et al: Xenon preconditioning reduces brain damage from neonatal asphyxia in rats. J Cereb Blood Flow Metab 26:199-208, 2006.
296. Jevtovic–Todorovic V, Beals J, Benshoff N, et al: Prolonged exposure to inhalational anesthetic nitrous oxide kills neurons in adult rat brain. Neuroscience 122:609-616, 2003.
297. Williamson PB, Ma D, Hossain M, et al: Xenon does not cause apoptotic neurodegeneration in the neonatal rat and protects against isoflurane-induced apoptosis [abstract]. Anesthesiology 101(Suppl):A864, 2004.
298. Ravussin P, de Tribolet N: Total intravenous anesthesia with propofol for burst suppression in cerebral aneurysm surgery: Preliminary report of 42 patients. Neurosurgery 32:236-240; discussion 240, 1993.
299. Ridenour TR, Warner DS, Todd MM, et al: Comparative effects of propofol and halothane on outcome from temporary middle cerebral artery occlusion in the rat. Anesthesiology 76:807-812, 1992.
300. Gelb AW, Bayona NA, Wilson JX, et al: Propofol anesthesia compared to awake reduces infarct size in rats. Anesthesiology 96:1183-1190, 2002.
301. Pittman JE, Sheng H, Pearlstein RD, et al: Comparison of the effects of propofol and pentobarbital on neurologic outcome and cerebral infarction size after temporary focal ischemia in the rat. Anesthesiology 87:1139-1144, 1997.
302. Bayona NA, Gelb AW, Jiang Z, et al: Propofol neuroprotection in cerebral ischemia and its effects on low-molecular-weight antioxidants and skilled motor tasks. Anesthesiology 100:1151-1159, 2004.
303. Engelhard K, Werner C, Eberspacher E, et al: Influence of propofol on neuronal damage and apoptotic factors after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats: A long-term observation. Anesthesiology 101:912-917, 2004.
304. Batjer HH, Frankfurt AI, Purdy PD, et al: Use of etomidate, temporary arterial occlusion, and intraoperative angiography in surgical treatment of large and giant cerebral aneurysms. J Neurosurg 68:234-240, 1988.
305. Nebauer AE, Doenicke A, Hoernecke R, et al: Does etomidate cause haemolysis? Br J Anaesth 69:58-60, 1992.
306. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, et al: Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British Aneurysm Nimodipine Trial. BMJ 298:636-642, 1989.
307. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of nimodipine in acute stroke. Trust Study Group. Lancet 336:1205-1209, 1990.
308. Drummond J, Oh Y-S, Cole D, et al: Phenylephrine-induced hypertension decreases the area of ischemia following middle cerebral artery occlusion in the rat. Stroke 20:1538-1544, 1989.
309. Wise G, Sutter R, Burkholder J: The treatment of brain ischemia with vasopressor drugs. Stroke 3:135-140, 1972.
310. Young WL, Solomon RA, Pedley TA, et al: Direct cortical EEG monitoring during temporary vascular occlusion for cerebral aneurysm surgery. Anesthesiology 71:794-799, 1989.
311. Ahmed N, Nasman P, Wahlgren NG: Effect of intravenous nimodipine on blood pressure and outcome after acute stroke. Stroke 31:1250-1255, 2000.
312. Rose JC, Mayer SA: Optimizing blood pressure in neurological emergencies. Neurocrit Care 1:287-299, 2004.
313. Artru AA, Merriman HG: Hypocapnia added to hypertension to reverse EEG changes during carotid endarterectomy. Anesthesiology 70:1016-1018, 1989.
314. Waltz AG, Sundt TM Jr, Michenfelder JD: Cerebral blood flow during carotid endarterectomy. Circulation 45:1091-1096, 1972.
315. Christensen MS, Paulson OB, Olesen J, et al: Cerebral apoplexy (stroke) treated with or without prolonged artificial hyperventilation: 1. Cerebral circulation, clinical course and cause of death. Stroke 4:568, 1973.
316. Ruta TS, Drummond JC, Cole DJ: The effect of acute hypocapnia on local cerebral blood flow during middle cerebral artery occlusion in isoflurane anesthetized rats. Anesthesiology 78:134-140, 1993.
317. Nemoto EM, Klementavicius R, Melick JA, et al: Suppression of cerebral metabolic rate for oxygen ($CMRO_2$) by mild hypothermia compared with thiopental. J Neurosurg Anesthesiol 8:52-59, 1996.
318. Klementavicius R, Nemoto EM, Yonas H: The Q_{10} ratio for basal cerebral metabolic rate for oxygen in rats. J Neurosurg 85:482-487, 1996.
319. Boris–Moller F, Smith ML, Siesjo BK: Effects of hypothermia on ischemic brain damage: A comparison between preischemic and postischemia cooling. Neurosci Res Commun 5:87-94, 1989.
320. Buchan A, Pulsinelli WA: Hypothermia but not the *N*-methyl-D-aspartate antagonist, MK-801, attenuates neuronal damage in gerbils subjected to transient global ischemia. J Neurosci 10:311-316, 1990.
321. Hindman BJ, Todd MM, Gelb AW, et al: Mild hypothermia as a protective therapy during intracranial aneurysm surgery: A randomized prospective pilot trial. Neurosurgery 44:23-32; discussion 32-33, 1999.
322. Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, et al: Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. N Engl J Med 352:135-145, 2005.
323. Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M, et al: Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury. J Neurosurg 79:363-368, 1993.
324. Clifton GL, Allen S, Barrodale P, et al: A phase II study of moderate hypothermia in severe brain injury. J Neurotrauma 10:263-271, 1993.
325. Clifton GL, Miller ET, Choi SC, et al: Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. N Engl J Med 344:556-563, 2001.
326. Kammersgaard LP, Rasmussen BH, Jorgensen HS, et al: Feasibility and safety of inducing modest hypothermia in awake patients with acute stroke through surface cooling: A case-control study. Stroke 31:2251-2256, 2000.
327. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al: Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. N Engl J Med 346:557-563, 2002.
328. Wass CT, Lanier WL, Hofer RE, et al: Temperature changes of > or = 1 degree C alter functional neurologic outcome and histopathology in a canine model of complete cerebral ischemia. Anesthesiology 83:325-335, 1995.
329. Vannucci RC, Brucklacher RM, Vannucci SJ: The effect of hyperglycemia on cerebral metabolism during hypoxia-ischemia in the immature rat. J Cereb Blood Flow Metab 16:1026-1033, 1996.
330. Mullner M, Sterz F, Binder M, et al: Blood glucose concentration after cardiopulmonary resuscitation influences functional neurological recovery in human cardiac arrest survivors. J Cereb Blood Flow Metab 17:430-436, 1997.
331. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, et al: Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. BMJ 314:1303-1306, 1997.
332. Matchar DB, Divine GW, Heyman A, et al: The influence of hyperglycemia on outcome of cerebral infarction. Ann Intern Med 117:449-456, 1992.
333. Bruno A, Levine SR, Frankel MR, et al: Admission glucose level and clinical outcomes in the

NINDS rt-PA Stroke Trial. Neurology 59:669-674, 2002.
334. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, et al: Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST–UK). Lancet Neurol 6:397-406, 2007.
335. Auer RN: Hypoglycemic brain damage. Metab Brain Dis 19:169-175, 2004.
336. Archer DP: The role of bloodletting in the prevention and treatment of asthenic apoplexy. J Neurosurg Anesthesiol 6:51-53, 1994.
337. Lenzi GL, Frackowiak RS, Jones T: Cerebral oxygen metabolism and blood flow in human cerebral ischemic infarction. J Cereb Blood Flow Metab 2:321-335, 1982.
338. Paulson OB: Regional cerebral blood flow in apoplexy due to occlusion of the middle cerebral artery. Neurology 20:63-77, 1970.
339. Agnoli A, Fieschi C, Bozzao L, et al: Autoregulation of cerebral blood flow. Studies during drug-induced hypertension in normal subjects and in patients with cerebral vascular diseases. Circulation 38:800-812, 1968.
340. Fieschi C, Agnoli A, Prencipe M, et al: Impairment of the regional vasomotor response of cerebral vessels to hypercarbia in vascular diseases. Eur Neurol 2:13-30, 1969.
341. Olsen TS: Regional cerebral blood flow after occlusion of the middle cerebral artery. Acta Neurol Scand 73:321-337, 1986.
342. Ballotta E, Da Giau G, Baracchini C, et al: Early versus delayed carotid endarterectomy after a non-disabling ischemic stroke: A prospective, randomized study. Surgery 131:287-293, 2002.
343. Strandgaard S: Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients. The modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, drug-induced hypotension. Circulation 53:720-727, 1976.
344. Finnerty FA Jr, Witkin L, Fazekas JF: Cerebral hemodynamics during cerebral ischemia induced by acute hypotension. J Clin Invest 33:1227-1232, 1954.
345. Njemanze PC: Critical limits of pressure-flow relation in the human brain. Stroke 23:1743-1747, 1992.
346. Vorstrup S, Barry DI, Jarden JO, et al: Chronic antihypertensive treatment in the rat reverses hypertension-induced changes in cerebral blood flow autoregulation. Stroke 15:312-318, 1984.
347. Toyoda K, Fujii K, Ibayashi S, et al: Attenuation and recovery of brain stem autoregulation in spontaneously hypertensive rats. J Cereb Blood Flow Metab 18:305-310, 1998.
348. Larsen FS, Olsen KS, Hansen BA, et al: Transcranial Doppler is valid for determination of the lower limit of cerebral blood flow autoregulation. Stroke 25:1985-1988, 1994.
349. Waldemar G, Schmidt JF, Andersen AR, et al: Angiotensin converting enzyme inhibition and cerebral blood flow autoregulation in normotensive and hypertensive man. J Hypertens 7:229-235, 1989.
350. Arbit E, DiResta GR, Bedford RF, et al: Intraoperative measurement of cerebral and tumor blood flow with laser-Doppler flowmetry. Neurosurgery 24:166-170, 1989.
351. Julien C, Payen JF, Tropres I, et al: Assessment of vascular reactivity in rat brain glioma by measuring regional blood volume during graded hypoxic hypoxia. Br J Cancer 91:374-380, 2004.
352. Packard SD, Mandeville JB, Ichikawa T, et al: Functional response of tumor vasculature to $Paco_2$: Determination of total and microvascular blood volume by MRI. Neoplasia 5:330-338, 2003.
353. Schregel W, Geissler C, Winking M, et al: Transcranial Doppler monitoring during induction of anesthesia: Effects of propofol, thiopental, and hyperventilation in patients with large malignant brain tumors. J Neurosurg Anesthesiol 5:86-93, 1993.
354. Shin JH, Lee HK, Kwun BD, et al: Using relative cerebral blood flow and volume to evaluate the histopathologic grade of cerebral gliomas: preliminary results. AJR Am J Roentgenol 179:783-789, 2002.
355. Bedford RF, Morris L, Jane JA: Intracranial hypertension during surgery for supratentorial tumor: Correlation with preoperative computed tomography scans. Anesth Analg 61:430-433, 1982.
356. Kaal EC, Vecht CJ: The management of brain edema in brain tumors. Curr Opin Oncol 16:593-600, 2004.
357. Stummer W: Mechanisms of tumor-related brain edema. Neurosurg Focus 22:E8, 2007.
358. Shapiro WR, Hiesiger EM, Cooney GA, et al: Temporal effects of dexamethasone on blood-to-brain and blood-to-tumor transport of ^{14}C-alpha-aminoisobutyric acid in rat C6 glioma. J Neurooncol 8:197-204, 1990.
359. Wasterlain CG: Mortality and morbidity from serial seizures. An experimental study. Epilepsia 15:155-176, 1974.

J. A. Jeevendra Martyn
Перевод О.А. Тарабрина, С.С. Щербакова, Д.Г. Гавриченко
Редакторы перевода И.Г. Хамин, В.В. Лазарев

14 Нейро-мышечная физиология и фармакология

Ключевые моменты

1. Нейро-мышечное соединение (синапс) представляет собой большое скопление рецепторов и субстратов, на которые могут воздействовать различные препараты. Большинство медикаментов, применяемых в клинике, в том числе и миорелаксанты, обычно имеют несколько механизмов действия и множество точек приложения. За последние десятилетия были описаны основные эффекты деполяризующих и недеполяризующих релаксантов, которые осуществляются с помощью как агонистического, так и антагонистического влияния на постсинаптические рецепторы. Однако это одно из упрощенных описаний механизма действия препаратов на нервно-мышечный синапс. Недеполяризирующие релаксанты предотвращают доступ ацетилхолина к месту его распознавания на постсинаптических рецепторах, тем самым вызывая угнетение нервно-мышечной передачи.
2. При увеличении концентрации недеполяризирующих релаксантов наблюдается другой, «неконкурентный», механизм их действия – блокада ионных каналов, которая осуществляется благодаря предотвращению высвобождения ацетилхолина из пресинаптических окончаний. Описываемый эффект подобен истощению работы синапсов под действием увеличения частоты стимуляции. Более глубокие исследования действия релаксантов на нейромышечный синапс показали, что нервно-мышечное соединение является сложной и динамичной системой, в которой эффекты миорелаксантов зависят от препарата, дозы, функционального состояния синапса и мышцы, времени после введения препаратов, наличия анестетиков или других лекарственных средств, а также от возраста и состояния пациента.
3. Процесс блокады нейромышечной проводимости обратим. При ингибировании антихолинэстеразой постсинаптической ацетилхолинэстеразы повышается концентрация ацетилхолина, который конкурирует с недеполяризирующими миорелаксантами и, вытесняя их, вызывает инверсию нейромышечного блока. Антихолинэстеразы обладают также и другими эффектами, включая воздействие на нервные окончания и рецепторы по аллостерическому механизму. Циклодекстрины – это новый класс соединений, которые способны ликвидировать мышечную блокаду, вызванную воздействием стероидных миорелаксантов, путем прямого связывания с ними.
4. Деполяризующие соединения, подобно трансмиттеру, первоначально вступают в реакцию с местом распознавания ацетилхолина, открывают ионные каналы, что вызывает деполяризацию концевой пластинки мембраны. Однако, в отличие от трансмиттера, они не подвергаются гидролизу ацетилхолинэстеразой, что позволяет им оставаться в синапсах. Вскоре после введения препарата некоторые рецепторы теряют чувствительность (десенситизируются), несмотря на то, что они находятся под действием агониста. Вследствие этого ионные каналы не открываются, тока ионов не происходит, деполяризация не развивается.
5. При применении деполяризующих миорелаксантов в высоких концентрациях молекулы вещества находятся в синапсах в течение длительного времени, что позволяет им проникать в ионные каналы, вызывая их обструкцию, или сквозь ионные каналы проникать в цитоплазму. Деполяризующие релаксанты также воздействуют и на пресинаптические структуры, и сочетание пре- и постсинаптических эффектов, а также вторичного влияния на мышцы и гомеостаз нервной системы вызывает развитие сложного феномена, известного как «вторая фаза блока».
6. Исследования в области нервно-мышечной передачи продолжаются в весьма интенсивном темпе. Новые результаты изучения природы рецепторов, ионных каналов, мембран и пресинаптических процессов выявили гораздо более широкий спектр механизмов действия и точек приложения агонистов и антагонистов.
7. Некоторые препараты других групп, которые широко используются в клинической практике (например, ботулинический токсин), влияют на нервные окончания и опосредованно на мышцы. Системная инфекция с наличием токсинов, выделяемых клостридиями (Clostridium tetanus, Clostridium botulinum), может привести к тотальной мышечной блокаде в результате снижения выброса ацетилхолина из нервных окончаний. Недеполяризующие миорелаксанты, при их применении в течение 12 и более ч, могут оказывать эффекты, подобные химической денервации, путем воздействия

на постсинаптические рецепторы. Изучая эти механизмы и точки их приложения, мы приближаем наши теоретические знания вплотную к объяснению явлений, наблюдаемых при введении данных препаратов в организм человека.

8. Последние исследования сосредоточены на изучении постсинаптических мембран и возможности контроля экспрессии рецепторов ацетилхолина при нормальных состояниях и различных заболеваниях. Наличие или отсутствие зрелых и незрелых изоформ рецепторов усложняют данный процесс. При некоторых патологических состояниях (например, инсульт, сепсис, ожоги, иммобилизация, постоянное использование миорелаксантов) ацетилхолиновые рецепторы становятся неконтролируемыми, часто с экспрессией незрелых изоформ. Совсем недавно в мышцах была обнаружена изоформа рецептора ацетилхолина, α7–нейрональный рецептор ацетилхолина, ранее описываемый только в тканях нервной системы. Данный рецептор имеет существенные функциональные и фармакологические отличия от постсинаптических рецепторов обычной мышечной ткани. Измененные функциональные и фармакологические характеристики незрелых (γ субъединиц) и нейрональных (α7–субъединиц) рецепторов обусловливают повышенную чувствительность к сукцинилхолину с развитием гиперкалиемии и устойчивость к недеполяризирующим миорелаксантам.

9. Областью повышенного научного внимания является возможность контроля экспрессии зрелой изоформы рецепторов. Реэкспрессия незрелых изоформ γ и α7–рецепторов, вероятно, связана с передачей аберрантных сигналов факторами роста. Мутации ацетилхолиновых рецепторов могут вызвать удлинение времени открытия канала, что очень сходно с физиологией незрелых рецепторов. В свою очередь, удлиненное время открытия канала ведет к развитию мышечной слабости и миастения-подобных состояний, даже при наличии нормального количества рецепторов. Роль незрелых изоформ рецепторов в процессе возникновения мышечной слабости при критических заболеваниях, например ожогах, к сожалению, неизвестна.

10. Несмотря на то, что физиология нервно-мышечного соединения достаточно хорошо изучена, полного понимания его работы достичь не удалось. Эта область науки вызывает интерес у многих исследователей по всему миру.

Физиологию нервно-мышечной передачи можно проанализировать и понять на самом простом уровне с помощью классической модели передачи нервных импульсов к мышцам через рецептор ацетилхолина (АХР). Прототипным и наиболее изученным является нервно-мышечный синапс млекопитающих. Результаты проведенных исследований выявили более подробную информацию о процессах, которые в рамках классической схемы могут модифицировать нейромышечную передачу и реакцию на лекарственные препараты. Одним из примеров является выяснение роли качественных или количественных изменений в ацетилхолиновых рецепторах, которые изменяют процесс передачи нервных импульсов и реакцию на введение лекарственного препарата[1-3]. Например, при миастении gravis уменьшение количества АХР приводит к снижению эффективности передачи нервных импульсов (что ведет к мышечной слабости)[4] и, как следствие, изменению чувствительности к миорелаксантам[3]. Другим примером является исследование процессов в пресинаптическом отделе нервных окончаний, которые изменяют процесс передачи нервных импульсов и ответ на введение лекарственных препаратов[3,5]. Однако существуют доказательства того, что некоторые аспекты механизма действия миорелаксантов выходят за переделы классической схемы их действия. Некоторые исследователи отмечают, что миорелаксанты могут оказывать влияние на пресинаптическую часть нейромышечного синапса[6]. Описано также, что некоторые недеполяризующие миорелаксанты могут оказывать агонист-подобный стимулирующий эффект на рецепторы[7], в то время как другие обладают эффектами, которые нельзя объяснить только постсинаптическими воздействиями[8]. Эти данные позволяют по-новому взглянуть на некоторые до сих пор не изученные эффекты. Кроме известных влияний миорелаксантов на пре- и постсинаптические структуры нервно-мышечного соединения, недавно были получены доказательства того, что они могут оказывать влияние на никотиновые и мускариновые ацетилхолиновые рецепторы другой, «немышечной» локализации: области каротидного синуса, блуждающего нерва, гладкой мускулатуры бронхов[9-11]. Хотя эта многогранная схема «действие – реакция» существенно осложняет понимание физиологического и фармакологического механизма нейропередачи, полученные экспериментальные данные позволили значительно приблизиться к пониманию клинических проявлений.

Решающее значение для возникновения новых конструктивных концепций, которые сложились относительно нейромедиатора ацетилхолина и его рецепторных систем, сыграло применение мощных и современных методов исследования в области молекулярной биологии, иммунологии и электрофизиологии, а также более детальных технологий наблюдения за нервно-мышечным соединением *in vivo*[12]. Применение этих методов значительно усиливает традиционные фармакологические, химические, морфологические и цитологические подходы[13,14]. Исследования проливают свет на саму теорию: каким образом нервные окончания регулируют синтез и освобождение нейромедиатора и трофических факторов, каждый из которых контролирует мышечную функцию, и как эти процессы зависят от эндогенных и экзогенных веществ[14-17]. Продолжается изучение механизма формирования рецепторов, их прикрепления к концевой пластинке, роли нервных окончаний в процессе созревания. Также исследуются синтез и контроль уровня ацетилхолинэстеразы – фермента, который расщепляет ацетилхолин. Существует несколько научных обзоров литературы, в которых проводится детальный анализ этих явлений[15-19].

Нервно-мышечная передача

Механизмы нервно-мышечной передачи довольно просты и понятны. Нерв синтезирует ацетилхолин

и группирует его в небольшие, однородные по размеру скопления, которые называются пузырьками или везикулами. Стимуляция нерва заставляет эти пузырьки мигрировать к поверхности мембраны нервного окончания и путем экзоцитоза выбрасывать ацетилхолин в щель, отделяющую нерв от мышцы. АХР, расположенные на концевой пластинке мышечной клетки, реагируют на стимуляцию открыванием ионных каналов для натрия, что обеспечивает процесс деполяризации мышечной мембраны. Созданный потенциал концевой пластинки распространяется вдоль мышечной оболочки путем открытия натриевых каналов, присутствующих на всем ее протяжении, вызывая сокращение мышцы[17]. Ацетилхолин достаточно быстро отсоединяется от рецептора и разрушается под действием фермента ацетилхолинэстеразы, который также присутствует в синаптической щели. Некоторые лекарственные препараты, особенно деполяризующие миорелаксанты, никотин, карбахол (синтетический аналог ацетилхолина, который не разрушается ацетилхолинэстеразой), также могут воздействовать на рецепторы, симулируя эффекты ацетилхолина и вызывая деполяризацию концевой пластинки. Данные препараты называются агонистами рецепторов, поскольку в большей или меньшей степени их действие приводит к стимуляции рецепторов, по крайней мере, на начальных этапах. Недеполяризующие миорелаксанты (NDMRs) также действуют на рецепторы, но они предотвращают связывание ацетилхолина с рецептором и тем самым препятствуют процессу деполяризации мембраны агонистами. Поскольку недеполяризующие миорелаксанты предотвращают действие агонистов (например, ацетилхолина, карбахола, сукцинилхолина), они называются антагонистами ацетилхолинового рецептора. Другие соединения, которые часто называют препаратами обратного действия или антагонистами нервно-мышечной блокады (например, неостигмин, простигмин), ингибируют ацетилхолинэстеразу, ухудшая гидролиз ацетилхолина. Повышенное количество накопленного нерастворившегося ацетилхолина может эффективно конкурировать с недеполяризующими миорелаксантами, вытесняя их из рецептора (закон действующих масс) и устраняя эффект.

Морфология

Нервно-мышечный синапс находится между нервным окончанием и мышечным волокном и служит для передачи и приема химических соединений[12-17]. Каждый двигательный нейрон выходит из вентрального рога вещества спинного мозга и направляется к нервно-мышечному соединению в виде большого аксона, покрытого миелином. (Рис. 14 – 1A). Достигая мышцы, он многократно разветвляется, охватывая множество мышечных клеток и формируя функциональные группы, называемые моторными единицами (см. Рис. 14 – 1B). Строение нервного оконча-

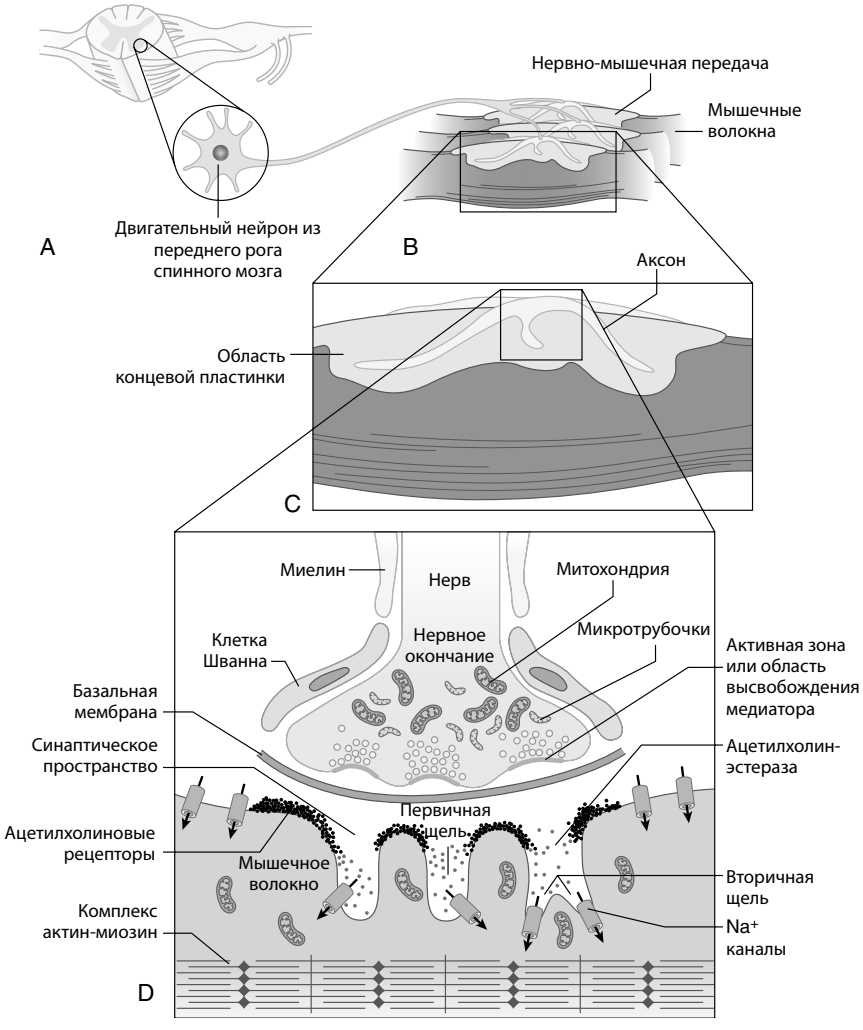


Рис. 14-1 Структура нервно-мышечного синапса у взрослых, состоит из трех частей: двигательного нейрона (т.е. нервное окончание), мышечных волокон и шванновских клеток. **A**, Двигательный нерв выходит из вентрального рога спинного мозга или ствола мозга, **B,** достигает мышечных волокон и перед присоединением к их поверхности делится на ветви, которые впоследствии иннервируют широкий ряд отдельных мышечных волокон. **C**, Каждая мышца имеет только одно место контакта (синапс). Двигательный нерв теряет миелин, делится на много нервных окончаний, заканчивающихся на поверхности мышечных волокон. **D**, нервное окончание, покрытое шванновскими клетками, содержит сгруппированные пузырьки, расположенные возле мембранных утолщений, которые являются активными зонами, с одной стороны, по отношению к ее синаптической стороне, митохондриям и микроканальцам, с другой. Синаптическая выемка или щель состоит из первичных и вторичных щелей, которые отделяют нерв от мышцы. Мышечная поверхность складчатая, плотные возвышенные участки каждой складки содержат рецепторы ацетилхолина. Натриевые каналы присутствуют в нижней части щели и распространяются по всей мышечной оболочке. В синаптической щели также присутствуют ацетилхолинэстераза, белки и протеогликаны, которые стабилизируют нервно-мышечное соединение

ния существенно отличается от остальной части аксона. Нервное окончание, достигая мышечного волокна, теряет миелин, образует пучок концевых веточек, покрытых шванновскими клетками. Это расположение соответствует строению синаптической области мышечной мембраны (см. Рис. 14 – 1C). Нервное окончание находится от поверхности мышцы на расстоянии 20 *нм*, и данный промежуток называется соединительной или синаптической щелью. Нервы и мышцы удерживаются в тесном соединении белковыми нитями (филаментами), получившими название базальной пластины. Они участвуют в формировании синаптического пространства между нервом и концевой пластинкой. Поверхность мышцы складчатая, с глубокими инвагинациями синаптической щели, что существенно увеличивает общую площадь поверхности концевой пластинки. Глубина складки зависит от типа и вида мышцы. Нервно-мышечный синапс человека относительно размера мышцы меньше, чем у мышей, хотя он располагается на мышечных волокнах, размер которых у человека намного больше. У человека наблюдаются более длинные соединительные складки и глубокие выемки[12]. Функциональное значение этих складок до конца не изучено. Возвышенные участки складок полностью заполнены АХР, около 5 *млн* на каждом соединении. АХР не так многочисленны в глубине между складками, вместо этого эти глубокие области содержат натриевые каналы (Рис. 14 – 1D).

Трофическая функция нерва является жизненно важной для развития и поддержания адекватной нервно-мышечной функции. В процессе эмбрионального развития каждая мышечная клетка обычно контактирует с несколькими нервными волокнами и имеет несколько нейромышечных синапсов[17,19]. После рождения остаются один нерв и одна концевая пластинка. Однажды сформированное, нейромышечное соединение, особенно концевая пластинка, остается очень прочным. Даже если первичный нерв умирает, следующий заменяет его путем иннервирования той же области мышц. Нервные окончания на быстрых мышечных волокнах больше, и по функциональным свойствам они сложнее, чем те, что располагаются на медленных мышцах. Причина этого до сих пор не выяснена. Однако различия в строении нервных окончаний на поверхности мышц могут играть роль в разнице ответной реакции быстрых и медленных мышечных волокон на действие миорелаксантов. Поскольку все мышечные клетки двигательной единицы иннервируются одним нейроном, электрическая стимуляция нерва, или потенциал действия из спинного мозга, или действие какого-либо агониста, в том числе деполяризующих миорелаксантов (например, сукцинилхолина), заставляет все мышечные клетки единицы сокращаться синхронно. Такое синхронное сокращение называется фасцикуляцией. Часто она достаточно сильная и заметна через кожу. Большинство мышц взрослого человека имеют только один нервно-мышечный синапс на одну мышечную клетку, исключением являются некоторые клетки в мышцах глазного яблока. Глазные мышцы являются «тоническими», и, в отличие от других поперечно-полосатых мышц млекопитающих, имеют множественную иннервацию, с несколькими нейромышечными синапсами, расположенными вдоль поверхности каждой мышечной клетки[20,21]. В отличие от других мышц, глазные мышцы даже взрослого человека содержат зрелые и незрелые фетальные рецепторы (см. «постсинаптические рецепторы ацетилхолина»), разделенные в особые синапсы на различных волокнах[20]. Глазные мышцы сокращаются и расслабляются более медленно, чем другие поперечно-полосатые мышцы; они могут поддерживать длительное сокращение, или контрактуру, сила которого пропорциональна полученному стимулу. Данная физиологическая особенность позволяет поддерживать глазное яблоко в устойчивом положении. Эти мышцы имеют важное значение для анестезиолога, поскольку деполяризующие релаксанты влияют на них иначе, чем на другие скелетные мышцы. Вместо короткого мышечного сокращения, за которым наступает блокада, они вызывают длительную контрактуру, которая выталкивает глаз из орбиты и может увеличить давление внутриглазной жидкости[22]. Клиническое значение сукцинилхолин-индуцированного увеличения внутриглазного давления спорно. Хотя многие руководства упоминают о сдавлении внутриглазного содержимого под воздействием сукцинилхолина, основания для этого эффекта выглядят весьма сомнительными. Перисинаптической зоной считается область мышцы, расположенная непосредственно за синаптической щелью, и она имеет особое значение для функционирования нервно-мышечного соединения[23].

Перисинаптическая зона содержит несколько типов рецепторов – меньшее число АХР и больше натриевых каналов (см. Рис. 14 – 1D). Неоднородность рецепторов данной области повышает способность перисинаптической зоны реагировать на процесс локальной деполяризации (т.е. потенциал концевой пластинки), продуцируемый АХР, и преобразовывать его в распространяющуюся волну деполяризации, которая перемещается вдоль мышц, инициируя мышечное сокращение. Число натриевых каналов в перисинаптической зоне намного больше, чем в более отдаленных участках мышечной мембраны[17,24]. Перисинаптическая зона располагается достаточно близко к нервным окончаниям, чтобы реагировать на освобождающийся из них медиатор. Кроме того, особые типы (т.е. изоформы) рецепторов и натриевые каналы могут возникать в этой области на разных этапах жизни, а также в ответ на аномальное снижение нервной активности (см. «Биология пресинаптических и постсинаптических никотиновых рецепторов»). Также широко известны врожденные аномалии АХР[4,5] или натриевых и кальциевых каналов (например, мутации)[25,26]. Эти особенности, вероятно, способствуют формированию разного ответа на введение миорелаксантов, которые наблюдаются у пациентов с различными патологическими состояниями в разных возрастных группах[1-3,27].

Квантовая теория

Содержимое нервных окончаний не является однородным. Как показано на Рис. 14-1 и 14-2, пузырьки скапливаются в зонах, прилегающих к синапсу, а микротрубочки, митохондрии и другие вспомогательные структуры расположены на противоположной стороне. Пузырьки, содержащие медиатор, сгруппированы в скопления (кластеры), расположенные вдоль небольших, утолщенных, электронно-плотных участков мембраны, так называемых активных или секреционных зон. Эти утолщенные участки расположены на всем поперечном сечении нервных окончаний со стороны их синаптической поверхности и, как полагают, являются структурами (активными зонами), к которым прикрепляются пузырьки, перед тем как активируется процесс экзоцитоза с выходом содержимого везикул в синаптическую щель (см. «Процесс экзоцитоза»). Электронные микрофотографии, сделанные

с помощью микроскопов с большим разрешением, позволили обнаружить маленькие белковые частицы, расположенные вдоль активной зоны между пузырьками. Эти частицы являются потенциал-зависимыми кальциевыми каналами, через которые кальций попадает в нервное окончание, вызывая процесс высвобождения содержимого пузырьков[28,29]. Скорость, с которой высвобождается медиатор (200 *мксек*), позволяет предположить, что потенциал-зависимые кальциевые каналы расположены очень близко к участкам высвобождения медиатора. Протеомные исследования показывают, что, по крайней мере, 26 генов кодируют пресинаптические белки, а мутации в 12 из них вызывают дефекты пресинаптических структур, которые могут привести к снижению высвобождения ацетилхолина и мышечной слабости[30]. Эти дефекты могут быть связаны с процессами экзоцитоза, эндоцитоза, формированием активной и периактивной зон, транспортом пузырьков и модуляцией нейропептида[30].

При наблюдении за электрофизиологической активностью скелетных мышц можно заметить небольшой, спонтанный потенциал деполяризации в нервно-мышечных синапсах. Данный потенциал соответствует лишь сотой части амплитуды, которая вызывает возникновение потенциала действия концевой пластинки при стимуляции двигательного нерва. За исключением амплитуды, в механизме возникновения и реакции на введение препаратов данный потенциал похож на потенциал действия концевой пластинки. Этот малоамплитудный потенциал называют малым потенциалом действия концевой пластинки (МПДКП). Статистический анализ показал, что существует минимальный размер МПДКП и размеры всех МПДКП равны или кратны этому минимальному размеру. Поскольку МПДКП является слишком большим, чтобы быть индуцированным одной молекулой ацетилхолина, был сделан вывод, что он производится из однородных по размеру комплексов, или квантов медиатора, высвобождающихся из нерва (при отсутствии стимуляции). Полученный при стимуляции потенциал действия концевой пластинки – это дополнительная деполяризация, которая вызывается одновременным выбросом квантов из нескольких сотен пузырьков. Потенциал действия, который распространяется по мембране нервного волокна, позволяет кальцию проникать в нервные окончания через потенциал-зависимые кальциевые каналы, что вызывает транспорт пузырьков в активную зону, их связывание с мембраной нерва и выброс содержащегося в них ацетилхолина в синаптическую щель[28,29]. Поскольку участки экзоцитоза расположены непосредственно напротив рецепторов на постсинаптической поверхности, теряется незначительное количество медиатора и мышечный ответ напрямую сопряжен с нервным сигналом[17,28].

Фиксация пресинаптических рецепторов определенной области достигается за счет адгезивных молекул или специальных поверхностных белков, расположенных по обе стороны синапса и соединяющихся друг с другом через синаптическую щель, что удерживает пре-, пост- и синаптические структуры вместе[15,31-33]. Одним из таких адгезивных белков является неурексин, который связан с нейролигинами на постсинаптической мембране. Количество ацетилхолина, высвобождаемого при каждом нервном импульсе, достаточно велико, не менее 200 *квантов,* содержащих около 5000 молекул каждый, а количество АХР, активируемых медиатором нервного импульса, достигает 500000 молекул. Ионы (главным образом, Na^+ и иногда Ca^{2+}) проходят через каналы активированного АХР и создают максимальную деполяризацию концевой пластинки, что приводит к возникновению ее потенциала действия, превышающего пороговое значение для возбуждения мышцы. Сигнал передается большим количеством молекул трансмиттера, чем требуется, и вызываемая ими ответная реакция также более сильная, чем это фактически необходимо. В то же время, лишь небольшая часть существующих везикул, рецепторов или каналов используются для передачи каждого сигнала. Следовательно, процесс передачи импульса имеет значительный резерв безопасности и в то же время обладает существенным потенциалом[34].

Нейро-мышечное соединение

Структура нейромедиатора в нейро-двигательных окончаниях

Аксон двигательного нерва передает электрические сигналы от спинного мозга к мышцам и имеет все биохимические структуры, необходимые для преобразования электрического сигнала в химический. Ионные каналы, ферменты, другие белки, макромолекулы и компоненты мембраны, необходимые для синтеза, хранения и высвобождения ацетилхолина и других трофических факторов, продуцируются в теле клетки и транспортируются в нервные окончания путем аксональной передачи (Рис. 14-2)[19,31,33]. Простые молекулы холина и ацетата поступают из среды, окружающей нервные окончания, благодаря специальной системе, которая перемещает их из внеклеточной жидкости в цитоплазму, а позже в форме ацетил-коэнзима А из *митохондрий*. Образование ацетилхолина происходит из холина и ацетата при помощи фермента холинацетилтрансферазы; ацетилхолин накапливается в цитоплазме до перемещения в везикулы, из которых и происходит экзоцитоз.

Потенциал действия нерва

Во время возникновения потенциала действия нерва натрий извне проходит через мембрану и в результате воздействия деполяризационного потенциала открывает кальциевые каналы, что позволяет поступать ионам кальция в нервные окончания и вызывать высвобождение ацетилхолина. Потенциал действия нерва является стимулом для выделения ацетилхолина. Число квантов, выделенных активированным нервным окончанием, в значительной степени зависит от концентрации ионизированного кальция во внеклеточной жидкости. В случае отсутствия кальция, даже при электрической стимуляции нерва, высвобождения медиатора не происходит. Увеличение же концентрации внеклеточного кальция в 2 раза приводит к увеличению содержания квантов медиатора в концевой пластинке в 16 раз[35]. Ток кальция через мембрану продолжается до момента открытия калиевых каналов и выхода калия из клетки во внешнюю среду, что приводит к возвращению мембранного потенциала в исходное состояние. Вместе с кальциевыми каналами, расположенными на нервных окончаниях, находятся калиевые каналы (потенциал-зависимые и кальций-активируемые калиевые каналы), функция которых заключа-

ется в ограничении входа кальция в нерв и последующей деполяризации[31,36]. Период активности кальциевого тока может удлиняться с помощью блокаторов калиевых каналов (например, 4 – аминопиридина, тетраэтиламмония), которые замедляют или предотвращают выход калия из нерва. Количество квантов медиатора, возникающее в данном случае, может увеличиваться до значительных величин[25,37]. Эффект увеличения кальция в нервных окончаниях может проявляться клинически в виде так называемого «посттетанического потенцирования», наблюдаемого, когда после введения недеполяризующего миорелаксанта нерв пациента стимулируется высокими, тетаническими, частотами. Кальций поступает в нерв с каждым стимулом, и так как он не может быть выведен так же быстро, как стимулируется нерв, он накапливается в течение тетанического периода. Поскольку нервные окончания содержат кальция больше нормального количества в течение некоторого времени после сокращения, стимуляция нерва вызывает высвобождение большего количества ацетилхолина. Аномально большое количество ацетилхолина вступает в антагонизм с релаксантом, вызывая характерное увеличение размера сокращений.

Кальций поступает в нерв через специализированные белки, называемые кальциевыми каналами[15,25]. Из существующих типов для высвобождения медиатора важны два: P-каналы и медленные L-каналы. Каналы P типа, возможно, отвечающие за нормальное высвобождение медиатора, встречаются только в нервных окончаниях[13,38]. В окончаниях двигательных нервов они расположены в непосредственной близости от активной зоны (см. Рис. 14-2). P-каналы открываются и закрываются при изменении потенциала мембраны, вызванного нервным импульсом. Кроме кальциевых каналов, в нервных окончаниях присутствуют некоторые формы калиевых каналов, в том числе потенциал-зависимые и кальций-активируемые калиевые каналы. Калиевые каналы ограничивают продолжительность деполяризации нервного окончания, а следовательно, и вход кальция, и высвобождение медиатора[25,31]. Изменения в поступлении кальция в нервное окончание могут также повлиять на высвобождение медиатора. Миастенический синдром Итона–Ламберта, который не следует путать с миастенией gravis, является приобретенным аутоиммунным заболеванием, при котором антитела направлены против потенциал-зависимых кальциевых каналов в нервных окончаниях[39]. При этом синдроме сниженная функция кальциевых каналов вызывает снижение количества выделяемого медиатора, что приводит к недостаточной деполяризации и мышечной слабости. Пациенты с миастеническим синдромом имеют повышенную чувствительность к деполяризующим и недеполяризующим релаксантам[3,4,31].

Более высокая концентрация двухвалентных неорганических катионов (например, магний, кадмий, марганец) также может блокировать вход кальция через P-каналы и нарушать нейромышечную передачу. Этот механизм мышечной слабости наблюдается у матери и плода при

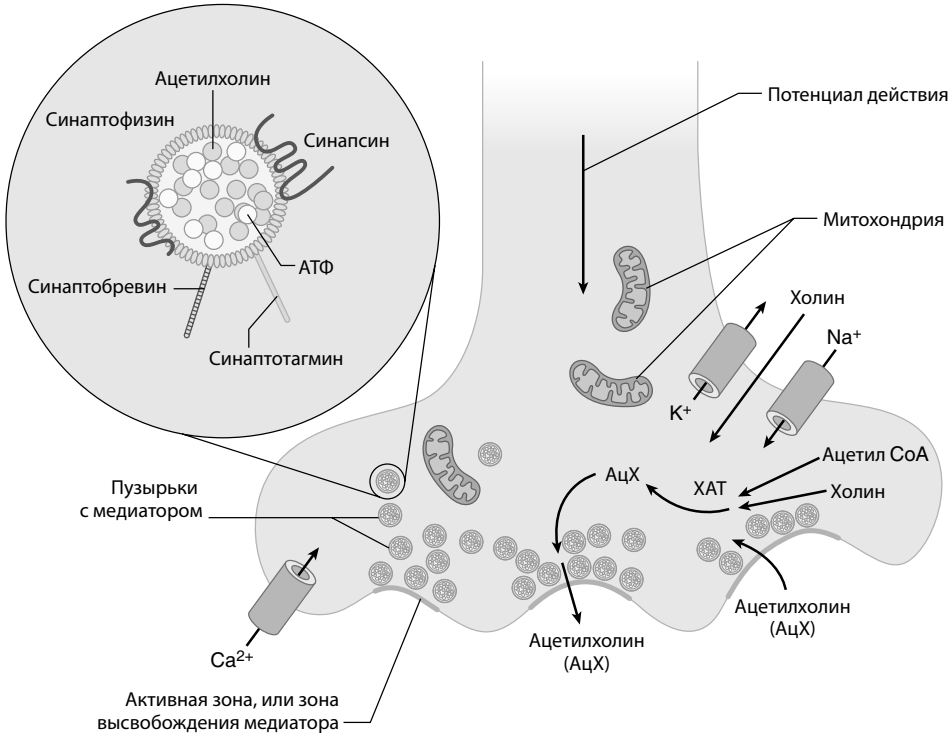


Рис. 14-2 Работа химического синапса, окончания двигательного нерва, в том числе некоторых частей аппарата, предназначенных для синтеза медиатора. Митохондрии являются большими внутриклеточными структурами. Ацетилхолин (АХ) синтезируется из холина и ацетата при участии ацетилкоензима А (ацетил – СоА), транспортируется в составе везикул, покрытых мембраной, которые перемещаются к участкам высвобождения медиатора. Пресинаптический потенциал действия вызывает приток кальция через специализированные белки (каналы Ca^{2+}), заставляя пузырьки сливаться с мембраной и выделять медиатор. Мембрана пузырька отделяется от мембраны нерва и затем метаболизируется. Каждый пузырек в различной степени освобождается от своего содержимого – от частичного высвобождения до полного. Медиатор инактивируется путем диффузии, катаболизма или обратного захвата. Квант АХ вместе с аденозинтрифосфатом (АТФ) содержится в везикулах, покрытых белковыми мембранами. Синаптофизин представляет собой гликопротеин, являющийся компонентом мембраны пузырька. Синаптотагмин является рецептором кальция в пузырьках. Фосфорилирование другого мембранного белка, синапсина, облегчает транспорт везикул к участкам экзоцитоза. Синаптобревин (пузырек-ассоциированный мембранный белок [ПАМБ] или фактор) является растворимым чувствительным к N-этилмалеимиду связывающим белковым рецептором (РНСБР), который участвует в прикреплении пузырьков к участкам экзоцитоза (см. также Рис. 14-3)

использовании сульфата магния для лечения преэклампсии. На Р-каналы, однако, не влияет такая группа препаратов, как блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем и нифедипин). Эти препараты оказывают более выраженное действие на медленные L-каналы, присутствующие в сердечно-сосудистой системе. Блокаторы кальциевых каналов L–типа, применяемые в терапевтических дозах, не оказывают значительного эффекта на нормальное высвобождение ацетилхолина и нейромышечную передачу. Однако существует мнение, что применение блокаторов кальциевых каналов может увеличить интенсивность нейромышечной блокады, индуцированной недеполяризующими миорелаксантами. Данный эффект оказался незначительным, и не все исследователи смогли его детально изучить. Объяснение может заключаться в том, что нервные окончания также содержат кальциевые каналы L-типа.

Синаптические пузырьки и рециркуляция

Существует два типа везикул, которые высвобождают ацетилхолин, первые – это готовые к высвобождению пузырьки, вторые – везикулы резервного типа, называемые соответственно VP2 и VP1[40,41]. В первом случае пузырьки немного меньшего размера и расположены в непосредственной близости от мембраны нерва, где они связываются с активными зонами. Эти пузырьки обычно и выделяют медиатор. Электронно-микроскопические исследования показали, что большинство синаптических пузырьков (VP1) сосредоточены в резервный пул и фиксированы к нитевидной сети цитоскелета, состоящей в основном из актина, синапсина (актин-связывающий белок), синаптотагмина и спектрина[40-42].

Высвобождение происходит при поступлении ионов кальция в нервное окончание через Р-каналы, выстроенные по бокам активных зон с помощью растворимого белка SNARE[40-42]. SNARE (растворимый N-этилмалеимид-чувствительный протеиновый рецептор фиксации) участвует в транспортировке, слиянии и высвобождении ацетилхолина в активной зоне. Кальцию необходимо перемещаться только на очень коротком расстоянии (т.е. на нескольких атомных радиусах), чтобы, сталкиваясь напрямую с пузырьками, активировать белки на их стенке, участвующие в процессе, известном как «стыковка» (см. «Процесс экзоцитоза»)[43]. Реактивированные белки вступают в реакцию с мембраной нерва для формирования пор, через которые пузырьки выбрасывают ацетилхолин в синаптическую щель. Исследования с использованием флуоресцентных белков показали, как синаптические пузырьки, связываясь с участками экзоцитоза, выпускают свое содержимое, которое затем утилизируется для повторного использования[41]. Некоторые пузырьки остаются открытыми на короткое время перед восстановлением и не спадаются полностью в поверхностной мембране («целуй и беги»). Другие пузырьки остаются открытыми намного дольше и также не полностью спадаются («компенсаторные»). Третьи полностью разрушаются и не восстанавливаются, пока не поступает другой стимул («выброшенные на мель»)[41].

Чем больший запас (VP1) пузырьков находится на определенной позиции, отдаленной от нервных окончаний и твердо привязанных к цитоскелету белков, в том числе к актину, синапсину (актин-связывающий белок), *синаптотагамину* и спектрину[40-42], тем больше их может быть перемещено в активную зону, чтобы заменить отработанные пузырьки или принять участие в транспорте, особенно в момент высокой функциональной активности нервного волокна (например, когда оно стимулируется высокими частотами или в течение очень длительного времени). При такой активности кальций может проникать более глубоко в нервное волокно, чем обычно, или может входить через L-каналы, чтобы активировать кальций-зависимые ферменты, расщепляющие соединения синапсина, фиксирующие пузырьки к цитоскелету, тем самым позволяя пузырькам переместиться в участки экзоцитоза. Повторная стимуляция требует, чтобы нервные окончания вновь пополнились пузырьками, наполненными медиатором, – процесс известный как «мобилизация». Термин обычно применяется для описания всех этапов поддержания способности нервных окончаний к высвобождению медиатора: от сбора холина и синтеза ацетата до движения пузырьков к участкам высвобождения. Поглощение холина и активность ацетилхолинтрансферазы – фермента, который синтезирует ацетилхолин, вероятно, являются ограничивающими факторами[13,29,38].

Процесс экзоцитоза

Пул готовых к выбросу везикул – это пузырьки, полностью готовые к выбросу медиатора. Во время возникновения потенциала действия и притока кальция высвобождается нейромедиатор. Исследования проливают свет на внутренние процессы, с помощью которых пузырьки выделяют все свое содержимое. Весь процесс называется экзоцитозом. SNARE содержит синаптобревин – белок синаптических пузырьков и плазмолемма-ассоциированные белки синтаксин и синаптосом-ассоциированный белок 25 *кД* (SNAP-25)[42]. Суть такой белок-опосредованной модели слияния мембран при экзоцитозе заключается в следующем. Синтаксин и SNAP-25 представляют собой комплексы, прикрепленные к плазматической мембране. После первого контакта синаптобревин на пузырьке образует тройной комплекс взаимодействия с синтаксином и SNAP-25. *Синаптотагмин* является белком, расположенным на мембране пузырька, который действует как кальциевый «сенсор» (рецептор) и обеспечивает расположение синаптических пузырьков в синаптических зонах, где находится большое количество кальциевых каналов. Также он стабилизирует пузырьки в закрепленном состоянии[44]. Скопление тройных комплексов заставляет пузырьки приближаться к терминальной мембране нервного окончания (т.е. активной зоне), где пузырек готовится к высвобождению (Рис. 14-3). Потенциал действия нервных окончаний вызывает вхождение кальция. Непосредственная близость участков экзоцитоза, кальциевых каналов, синаптических пузырьков, а также активность кальциевых рецепторов приводят к выделению новых порций медиаторов синхронно со стимулирующим воздействием[42,44]. Пузырек может выделить часть или все свое содержимое, затем некоторые из них могут быть переработаны, чтобы участвовать в формировании новых групп пузырьков, как было описано ранее («целуй и беги» и т.д.)[40,41].

Ботулотоксин и столбнячный нейротоксин избирательно расщепляют один или все SNARE-белки, тем самым блокируя экзоцитоз везикул[45,46]. В результате чего развивается мышечная слабость или паралич. Вышеуказанные токсины вызывают частичную или полную химическую денервацию. Ботулотоксин в клинике применяется для лечения спастических проявлений или спазма при различных неврологических и хирургических заболеваниях, а также в косметологии для коррекции морщин[47,48]. Боту-

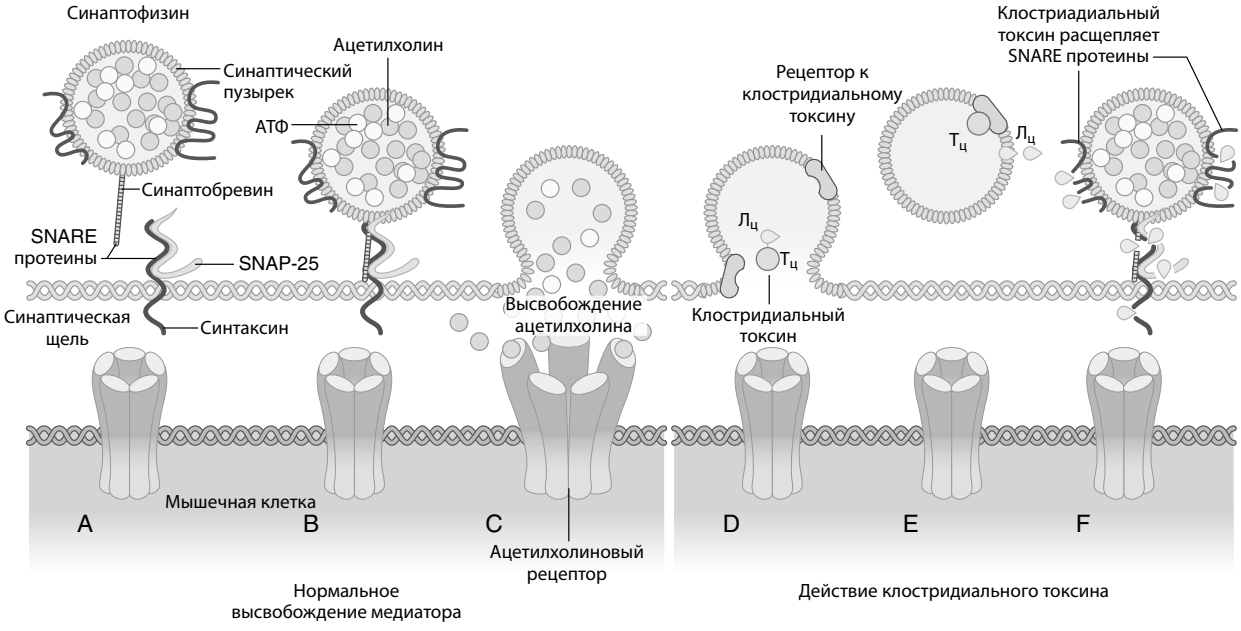


Рис. 14-3 Модель белок-опосредованного слияния мембран при экзоцитозе. **A**, высвобождение ацетилхолина из пузырьков детерминируется серией белков, называемых SNAP-25. Синаптотагмин является нейрон-кальциевым рецептором, который регулирует вход кальция. Синаптобревин (т.е. везикуло-ассоциированный мембранный белок [ВАМБ]) является ниткоподобным белком пузырька. **B**, в течение процесса деполяризации и высвобождения кальция синаптобревин на пузырьках образует тройной комплекс во взаимодействии с синтаксином / SNAP-25. Этот процесс способствует фосфорилированию синапсина, также присутствующего на мембране пузырьков. **C**, Скопления тройных комплексов стимулируют накопление пузырьков близко к мембране нерва в ее активной зоне с дальнейшим высвобождением их содержимого – ацетилхолина. В результате этого разрушается соединение и метаболизируется пузырек. Токсины клостридии, столбняка и ботулизма ингибируют высвобождение ацетилхолина и тем самым вызывают мышечный паралич. Токсин состоит из легкой (L_C) и тяжелой (H_C) цепи. **D**, в первой фазе интоксикации происходит взаимодействие токсина с до сих пор неизвестным рецептором. **E**, за этим следует внедрение токсина в везикулы и высвобождение легкой цепи из пузырька. Освобожденные L-цепи расщепляют разнообразные SNARE белки, в зависимости от типа высвобожденного токсина, тем самым предотвращая скопление слившихся комплексов и, таким образом, блокируя высвобождение ацетилхолина

лотоксин состоит из двух белковых сегментов, известных как тяжелая и легкая цепи. Тяжелая цепь взаимодействует с молекулами липидов, называемых полисиалоганглиозидами, расположенными в клеточных мембранах, и синаптотагмином, расположенным на пузырьках, чтобы проникнуть в везикулы. Проникнув в везикулу, легкая цепь инактивирует нейромышечную передачу путем разрушения и подавления функции SNARE-белков (Рис. 14-4). Последние наблюдения указывают на рост в Канаде и Соединенных Штатах заболеваний, вызванных *Clostridium botulinum*. Обычно эти инфекции развиваются после травматических повреждений, при наркотической зависимости, после аллогенной трансплантации тканей опорно-двигательного аппарата[49]. Таким образом, вследствие развития клостридиальной инфекции может развиться генерализованный паралич. Терапевтическое применение местных инъекций токсина вызывает локальный парез, хотя сообщается и о системных эффектах[50].

Ацетилхолинэстераза

Ацетилхолин, выделенный из нервного волокна, диффундирует через синаптическую щель, где, взаимодействуя со специализированными рецепторными белками концевой пластинки, вызывает сокращение мышц. Медиатор, не вступивший в реакцию с рецепторами или освободившийся после взаимодействия с рецептором, практически мгновенно в синаптической щели разрушается ацетилхолинэстеразой. Ацетилхолинэстераза, находящаяся в синаптической щели, является асимметричной или А12 – формой белка, синтезируемого в мышцах под концевой пластинкой. Ее меньшая концентрация определяется в экстрасинаптической области. Ацетилхолинэстераза (фермент классификации 3.1.1.7) представляет собой карбоксилэстеразу типа В. После синтеза в мышце фермент остается прикрепленным к базальной мембране тонкими нитями коллагена[13,17]. Большинство высвобожденных из нерва молекул ацетилхолина проходят между молекулами ферментов и достигают постсинаптических рецепторов. Однако после взаимодействия, при потере связи с рецепторами они мгновенно разрушаются ацетилхолинэстеразой. В норме каждая молекула ацетилхолина вступает в реакцию только с одним рецептором, после чего гидролизируется ацетихолинэстеразой. Ацетилхолин является очень мощным трансмиттером, однако вызванные им эффекты чрезвычайно кратковременны, поскольку медиатор разрушается менее чем за 1 *мсек* после высвобождения.

Некоторые врожденные и приобретенные заболевания обусловлены изменениями активности ацетилхолинэстеразы. Врожденный дефицит синтезируемых ферментов приводит к нарушениям нейромышечной трансмиссии и нарушению структуры синапсов[51]. Многие синдромы, вызванные врожденными аномалиями функции холинэстеразы, реализуются в виде определенных «нейромышечных расстройств», напоминающих миастению gravis или миастенический синдром[52,53]. Денервация приводит к уменьшению количества ацетилхолинэстеразы в синапсах и экстрасинаптических областях[31]. Другие приобретенные заболевания, обусловленные нарушением функции холинэстеразы, связаны с ингибированием ацетилхолинэстеразы фосфорорганическими пестицидами, нейропаралитическим газом (например, зарином) или хроническим применением пиридостигмина, применяемым в качестве профилактики отравления нейропаралитическими газами[54,55].

Симптомы хронического ингибирования холинэстеразы варьируют от хронической усталости до мышечной слабости, тем самым подчеркивая важность ацетилхолинэстеразы в процессе нейромышечной передачи.

Постсинаптические рецепторы ацетилхолина

Сходство АХР у представителей разных видов животного мира и разнообразие АХР у электрических рыб *Torpedo* значительно облегчили исследования в этой области. Наличие предшественника РНК у человека и других видов, а также ДНК позволило исследовать рецептор в искусственной системе ооцитов лягушки и в других клетках, таких как COS или клетки фибробластов, млекопитающих, которые не экспрессируют рецептор. Кроме того, появилась возможность моделировать мутации рецепторов с помощью молекулярных методик с целью изучения различных патологических состояний и функции рецепторов в этих искусственных системах. С помощью этих и других методов исследователи узнали о синтезе, структуре, биологических функциях и механизмах, лежащих в основе физиологических и фармакологических реакций АХР[56-59]. Существуют три изоформы постсинаптических никотиновых АХР: синаптические или зрелые рецепторы, экстрасинаптические или незрелые (фетальные) рецепторы и недавно описанные нейрональные α7-рецепторы (см. «Биология пресинаптических и постсинаптических никотиновых рецепторов»)[1-3]. Их различиями можно пренебречь при оценке их роли в процессе нейромышечной передачи.

АХР синтезируются в мышечных клетках и фиксируются к концевой пластинке мембраны специальным 43-*кДа* белком, известным под названием «рапсин». Этот цитоплазматический белок связан с АХР в соотношении 1:1[31]. Рецептор имеет форму цилиндра, сформированного из пяти субъединиц белков с центральным каналом для прохождения ионов[2]. Основные характеристики обозначены на Рис. 14-4. Белок рецептора имеет молекулярную массу около 250000 дальтон. Каждый рецептор имеет пять субъединиц. Зрелый рецептор состоит из α, β, δ и ε субъединиц, а фетальный (незрелый, экстрасинаптический) рецептор из α, β, δ и γ субъединиц. Каждый рецепторный комплекс содержит две α-субъединицы и по одной субъединице остальных видов. Нейрональный α7-АХР состоит из пяти α7-субъединиц. Каждая из субъединиц рецептора состоит приблизительно из 400-500 аминокислот. Белковый комплекс рецептора полностью проходит через мембрану и выступает на внеклеточной поверхности мембраны и в цитоплазму. Места связывания ацетилхолина есть на каждой α-субъединице, являясь участками для конкурентного взаимодействия агонистов и антагонистов рецепторов. Агонисты и антагонисты могут взаимодействовать с местами связывания, локализованными рядом с остатками цистеина (уникальных для α-цепи) в позиции аминокислот 192-193 α-субъединицы[60]. Для количественного анализа рецепторов используется радиомаркированный α-бунгаротоксин кобры, связывающийся с гептапептидной областью 189-199 α-субъединицы[61]. Нейрегулин – 1β (NRβ – 1), продуцируемый мотонейронами, первоначально описан как индуцирующий активность – АХР (ARIA)-, вызывает транскрипцию гена АХР в субсинаптическом миоядре путем активации рецепторов ErbB[62].

Синтез и стабилизация постсинаптических рецепторов

Мышечная ткань формируется из мезодермы и первоначально появляется в виде миобластов, которые в последующем превращаются в многоядерные миотубулы. По мере созревания миотубулы развиваются саркомеры[63], являющиеся сократительными элементами мышц, состоящие из актина и миозина, а для слияния миобластов и сборки саркомеров необходим белок β-интегрин[63]. Вскоре после этого аксоны двигательного нерва прорастают в развивающиеся мышцы, по которым поступают нервные импульсы

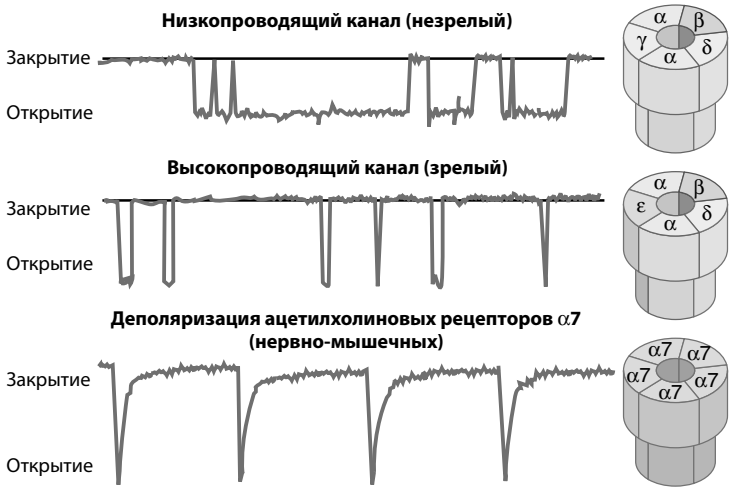


Рис. 14-4 Схема каналов ацетилхолинового рецептора (АХР) (*с правой стороны*) и потенциалы открытия и закрытия рецептора (*с левой стороны*). Зрелый, или синаптический, рецептор состоит из двух α-субъединиц и по одной из β-, δ- и ε-субъединиц. Незрелые, экстрасинаптические или фетальные рецепторы состоят из двух α- и по одной из β-, δ- и γ-субъединиц. В последнее время рецепторы нейронов, состоящие из пяти α7-субъединиц, были описаны как мышечные. Все субъединицы расположены вокруг центрального катионного канала. Незрелая изоформа, содержащая γ-субъединицы, является низкоамплитудной и открыта на более длинный период. Зрелая изоформа, содержащая ε-субъединицу, является более высокоамплитудной и открыта на более короткий период времени. Замена ε-субъединицы на γ-субъединицу делает ионный канал быстрее закрываемым и повышает его проводимость. Как и ожидалось, воздействие ацетилхолина на α7-АХР также приводит к быстро затухающему току ионов внутрь. Процессы деполяризации нечувствительны к воздействию атропина, но чувствительны к воздействию α-бунгаротоксина или мышечных релаксантов, блокирующих формирование потенциала действия

и факторы роста, в том числе агрин и нейрегулин (NRβ-1 и NRβ-2), которые играют ключевую роль в созревании трубочек в мышцах[62]. Агрин является белком, который стимулирует постсинаптическую дифференциацию путем активации мышце-специфической киназы (МСК), а тирозинкиназа экспрессируется исключительно в мышцах. В отличие от АХР, которые разбросаны по всей мембране мышечного волокна, агриновые рецепторы находятся непосредственно в нервном волокне. Агрин, наряду с другими факторами роста (нейрегулин и т.д.), также вызывает группировку других важных протеинов, в том числе МСК, рапсина и ErbB-белков, необходимых для созревания и стабилизации АХР в синапсе (Рис. 14-5). Помимо воздействия на процессы дифференциации в постсинаптических отделах, агрин и МСК воздействуют на процессы дифференциации и в пресинаптических отделах. Агрин и МСК индуцируют ретроградные сигналы, которые вызывают терминальную дифференцировку аксонов нейронов[19]. На данный момент молекулярные механизмы развития пресинаптического отдела нейромышечного соединения являются намного менее понятными, нежели механизмы развития постсинаптического отдела. Непосредственно перед и сразу после рождения незрелая γ- субъединица, которая входит в состав АХР, преобразовывается в зрелую, ε-субъединицу, которая является компонентом зрелого рецепторного комплекса. Хотя механизм этого изменения неясен, нейрегулин, NRβ-1, также называемый ARIA (АХРИА), связывается с одним из рецепторов ErbB – и, по-видимому, играет важную роль[44,62-65].

Основы электрофизиологии нейропередачи импульса

Активное развитие электрофизиологических методов исследования идет одновременно с прогрессивным развитием молекулярных методов изучения пресинаптических и постсинаптических рецепторов. Patch-clamping или «фиксация потенциала» является методом, в котором используется стеклянная микропипетка для зондирования поверхности мембраны, охватывая при этом один функциональный рецептор. Кончик пипетки вдавливается в липидную мембрану, и электронное устройство, с возможностью поддержания мембранного потенциала, измеряет ток, протекающий через канал рецептора. Раствор в пипетке может содержать ацетилхолин, мышечный релаксант, другой лекарственный препарат или их смесь. Таким образом, данный метод позволяет отслеживать изменения электрической активности, возникающие при воздействии этих лекарств на рецептор.

Рис. 14-5 иллюстрирует классическое деполяризующее действие ацетилхолина на концевую пластинку рецепторов. Как правило, поры каналов закрыты из-за близкого расположения цилиндров (т.е. субъединиц) к друг другу (аппроксимации). Когда агонист взаимодействует с обеими α-субъединицами, молекула белка претерпевает изменения (так называемая конформация), в результате которых формируется центральный канал, через который начинается движение ионов по градиенту концентрации. Когда канал открыт, натриевые и кальциевые потоки двигаются внутрь клетки, а калий из клетки во внеклеточное пространство. Ионный канал достаточно большой для того, чтобы пропустить большое количество катионов и электрически нейтральных молекул, но непроходим для анионов (например, хлоридов). Заряд, переносимый ионами, деполяризует прилежащие участки мембраны и формирует потенциал действия концевой пластинки, который стимулирует сокращение мышцы. В этом примере нисходящий процесс деполяризации может быть зафиксирован с использованием описанной ранее электрофизиологической методики (см. Рис. 14-4).

Когда молекулы одного или обоих агонистов отделяются от рецептора, ионный канал закрывается. Сила тока, проходящего через каждый открытый канал, ничтожно мала, всего несколько пикоампер (около 10^4 *ионов/мс*). Тем не менее, каждый выброс ацетилхолина из нервного волокна обычно открывает около 500000 каналов одновременно, а уровень общего тока более чем достаточен для формирования деполяризации концевой пластинки и сокращения мышц. Открытие канала вызывает преобразование химических сигналов от нервных волокон в электрический потенциал действия концевой пластинки, что приводит к мышечному сокращению. Мы привыкли

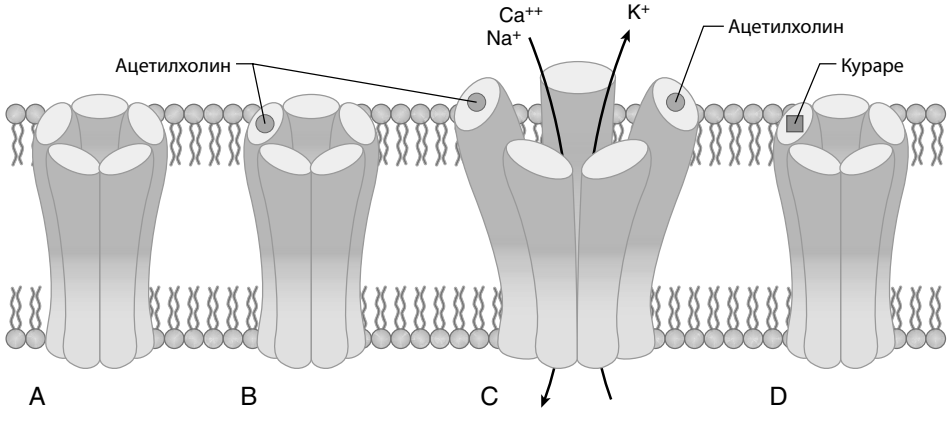


Рис. 14-5 Действие ацетилхолина или кураре (миопаралитических ядов, содержащихся в некоторых растениях рода *Chondodendron* и *Strychnos*) на концевую пластинку рецепторов. **A,** ионный канал неактивен и не открывается в отсутствие ацетилхолина. **B**, связывание одной молекулы ацетилхолина (*закрашенные кружки*) с одной из двух областей связывания не открывает канал. **C**, когда ацетилхолин связывается одновременно с двумя субъединицами (*закрашенные кружки*), это вызывает изменение конфигурации, открытие канала и позволяет ионам проходить через мембрану. **D**, действие антагонистов, таких как кураре (*закрашенный квадрат*). Ацетилхолин с тубокурарином являются конкурентными антагонистами для рецепторов. Тубокурарин является прототипом недеполяризующих миорелаксантов. Ингибирование фермента увеличивает длительность существования ацетилхолина и вероятность того, что он будет вступать в реакцию с рецептором. Когда одно из двух мест занимает кураре, рецептор будет закрытым, даже если другое место занимает ацетилхолин

думать о потенциале действия концевой пластинки как о дискретном процессе, который может быть уменьшен по силе или растянут во времени воздействием лекарственных препаратов, но в действительности потенциал действия концевой пластинки является суммой процессов, охватывающих бессчетное количество ионных каналов, по принципу «все или ничего». Именно на эти «мини»-процессы мы и воздействуем лекарственными препаратами.

Рецепторы, которые не связались с двумя молекулами агониста, остаются закрытыми (неактивными). Для активации рецептора необходимо воздействие одновременно двух молекул агонистов на обе α-субъединицы, если с агонистом связана только одна субъединица, канал остается закрытым (см. Рис. 14-5). Это является основой для предотвращения деполяризации, вызванной антагонистами. Недеполяризующие миорелаксанты, механизм действия которых сходен с механизмом действия тубокурарина, связываясь с одной или обоими α-субъединицами рецептора, предотвращают взаимодействие рецептора и ацетилхолина и дальнейшее открытие ионного канала. Это взаимодействие между агонистами и антагонистами является конкурентным, и результат взаимодействия – активация рецепторов или их блокада – зависит от относительной концентрации и характеристик лекарственных препаратов (см. «Действие лекарственных препаратов на постсинаптические рецепторы»).

Ионные каналы способны к широкому спектру конформаций[66-68]: они могут открываться или оставаться закрытыми, тем самым влияя на общий поток ионов через мембрану. Но на самом деле они могут делать больше. Ионные каналы могут открываться на более или менее продолжительное время, чем в норме; открываться или закрываться более постепенно, чем обычно, открываться быстро и многократно или пропускать большее или меньшее количество ионов. Их функции также зависят от влияния лекарственных препаратов, изменений в «жидкотекучести» мембран, от температуры, электролитного баланса, а также других физических и химических факторов[68]. Любое воздействие на активность ионного канала в конечном счете отражается на силе нейромышечной передачи и сокращении мышцы.

Эффекты лекарственных препаратов на постсинаптические рецепторы

Классические эффекты недеполяризующих мышечных релаксантов

Нейротрансмиссия происходит в момент, когда ацетилхолин, высвобожденный потенциалом действия нерва, связывается с АХР. Все недеполяризующие мышечные релаксанты тормозят или блокируют нейротрансмиссию путем конкурентного взаимодействия с АХР, предотвращая связывание ацетилхолина с его рецепторами. Конечный результат (т.е. блокада или передача) зависит от относительных концентраций химических веществ и их сродства к рецептору. Рис. 14-5 показывает рецепторную систему под воздействием ацетилхолина и тубокурарина. Один рецептор связывается с двумя молекулами ацетилхолина, что приводит к открытию ионного канала, через который будут проходить ионы, вызывая деполяризацию этого сегмента мембраны. Другой рецептор связан с одной молекулой тубокурарина, что не приведет к открытию ионного канала, и ионы не будут проходить через канал, даже если со вторым местом рецептора свяжется молекула ацетилхолина. Третий рецептор связан с ацетилхолином только одной α-субъединицей, вторая осталась свободной. Результат зависит от того, какая из молекул свяжется с рецептором. При связывании молекулы ацетилхолина канал откроется, что приведет к деполяризации мембраны; если связывается молекула тубокурарина, канал будет оставаться закрытым и деполяризации мембраны не произойдет. В другом случае с рецептором могут связаться одна или две молекулы тубокурарина и рецептор будет недоступен для агонистов, что делает невозможным ток ионов через канал и формирование деполяризации мембраны. При наличии умеренной концентрации тубокурарина величина тока ионов, проходящих через концевую пластинку, уменьшается по сравнению с нормальным показателем, что приводит к уменьшению потенциала концевой пластинки или блокаде нейротрансмиссии и нейромышечному параличу.

Как правило, ацетилхолинэстераза разрушает ацетилхолин, поэтому молекула тубокурарина при уменьшении количества конкурентного агониста имеет больше шансов ингибировать трансмиссию. Однако, если введен ингибитор ацетилхолинэстеразы, такой как неостигмин, холинэстераза не может разрушить ацетилхолин. Вследствие этого концентрация агониста в синаптической щели остается высокой, и это сдвигает конкурентное взаимодействие ацетилхолина и тубокурарина в пользу первого, тем самым повышая шансы двух молекул ацетилхолина к связыванию с рецептором и проявлению своих эффектов, даже в присутствии тубокурарина. Ингибиторы холинэстеразы нивелируют нейромышечный паралич, вызванный недеполяризующими миорелаксантами по этому механизму. Ионный канал открывается только в случае, если ацетилхолин связан с двумя местами взаимодействия. Однако оказалось, что для предотвращения деполяризации данного рецептора достаточно одной молекулы антагониста. Это смещает преимущества в конкурентном взаимодействии с рецептором в пользу антагониста. Математически, если концентрация тубокурарина удваивается, концентрация ацетилхолина должна быть увеличена вчетверо для того, чтобы ацетилхолин сохранил свою конкурентоспособность. Мышечный блок, вызванный высокими концентрациями антагониста, труднее подвергается реверсу, чем вызванный низкими концентрациями. При применении больших доз непрямых миорелаксантов ингибиторы холинэстеразы могут быть неэффективными, пока концентрация релаксанта в перисинаптической области не уменьшится до более низкого уровня путем перераспределения или его элиминации.

Классические действия деполяризующих мышечных релаксантов

Деполяризующие релаксанты, по крайней мере на начальных этапах, оказывают эффект, подобный действию ацетилхолина, и поэтому их можно рассматривать как агонисты, несмотря на вызываемую ими блокаду нейротрансмиссии после начальной стимуляции. По своей структуре сукцинилхолин представляет собой две моле-

кулы ацетилхолина, связанные друг с другом. Таким образом, неудивительно, что он может имитировать эффекты ацетилхолина. Сукцинилхолин или декаметоний (decamethonium) может связываться с рецептором, открывать ионный канал, с последующим движением ионов, развитием деполяризации мембраны и формированием потенциала действия концевой пластинки. Этот агонист, подобно ацетилхолину, действует кратковременно; каждое открытие ионного канала занимает 1 *мс* или даже меньше. Ответ на воздействие ацетилхолина длится в миллисекундах из-за быстрого разрушения ацетилхолинэстеразой, и потенциал действия концевой пластины возвращается в исходное состояние задолго до того, как поступает следующий нервный импульс. Для сравнения, деполяризующие миорелаксанты имеют двухфазное действие на мышечное волокно – первоначальное сокращение, сменяющееся релаксацией, которая длится от нескольких минут до нескольких часов. Так как они не гидролизуются ацетилхолинэстеразой, деполяризующие релаксанты не выводятся из синаптической щели, пока они не элиминируются из плазмы. Время, необходимое для выведения препарата из организма, является основной детерминантой, определяющей длительность действия препарата на организм. Общий клиренс релаксанта достаточно медленный по сравнению с ацетилхолином, даже при условии достаточной активности плазменной холинэстеразы. Из-за того, что молекулы релаксанта долго не выводятся из синапса, он неоднократно вступает в реакцию с рецепторами, вызывая тем самым многократный процесс деполяризации концевой пластинки и открытие каналов.

Быстрый переход от индукции мышечного сокращения к блокаде нейротрансмиссии, вызванной деполяризующими релаксантами, происходит потому, что концевая пластинка непрерывно подвергается деполяризации. Это возможно в результате сопоставления края концевой пластинки с мышечными мембранами, содержащими различного вида ионные каналы, в том числе натриевые, которые не реагируют на химические вещества, но открываются при воздействии трансмембранного потенциала. Натриевый канал также является цилиндрическим трансмембранным белком, через который могут проходить ионы натрия[69]. Две части его структуры действуют как ворота, которые пропускают или блокируют поток ионов натрия. Обе половины ворот должны быть открыты для прохождения натрия через канал, закрытие любой из половин прекращает ток натрия. Так как обе половины действуют последовательно, натриевый канал имеет три возможных конфигурации и может постепенно переходить из одного состояния в другое (Рис. 14-6).

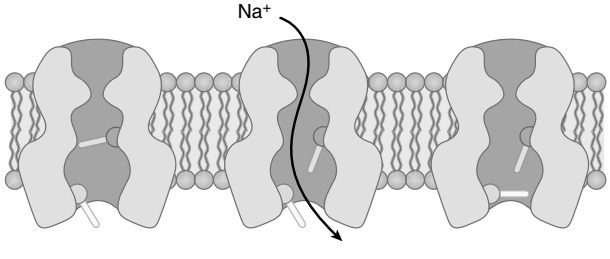


Рис. 14-6 Схема натриевого канала. *Дуги* представляют собой части молекул, которые действуют как защитные ворота. *Верхний затвор* является потенциал-зависимым, *нижний затвор* зависит от показателя времени. Левая сторона рисунка отражает состояние покоя. После активации путем изменения трансмембранного потенциала, молекула изменяется, как показано на рисунке (слева направо). См. подробности в тексте

Когда натриевый канал находится в состоянии покоя, нижний затвор (т.е. зависящий от времени или затвор инактивации) открыт, а верхний затвор (т.е. потенциал-зависимый затвор) закрыт, в таком случае ионы натрия не могут пройти через канал. Когда молекула подвергается внезапному изменению трансмембранного потенциала вследствие деполяризации прилежащих участков мембраны, верхний затвор открывается, нижний (зависящий от времени) затвор остается открытым, через канал начинается движение ионов натрия. Потенциал-зависимый затвор остается открытым, пока молекула поддается деполяризующему влиянию со стороны окружающей мембраны, и он не будет закрываться до тех пор, пока деполяризация не исчезнет. Тем не менее, вскоре после того, как потенциал-зависимый затвор открывается, нижний затвор закрывается и поток ионов снова прекращается. Он не может открыться снова, пока не закроется потенциал-зависимый затвор. Когда процесс деполяризации концевой пластинки останавливается, потенциал-зависимый затвор закрывается, зависящий от времени затвор открывается и натриевые каналы возвращаются в состояние покоя. Весь процесс является кратковременным в случае, когда деполяризация вызывается ацетилхолином. Первоначальная реакция деполяризующих мышечных релаксантов напоминает ацетилхолин, но, в отличие от ацетилхолина, релаксант не гидролизуется быстро и процесс деполяризации длится дольше.

Деполяризация концевой пластины, вызванная действием деполяризующих миорелаксантов, приводит к открытию потенциал-зависимого затвора, прилегающих натриевых каналов, вызывая волну деполяризации, которая проходит вдоль мышцы, вызывая мышечное сокращение. Но вскоре после того, как потенциал-зависимый затвор открывается, инактивирующий затвор, зависимый от времени, закрывается. Поскольку релаксант не удаляется из щели, концевая пластинка продолжает оставаться деполяризованной. Так как натриевые каналы, непосредственно прилегающие к концевой пластинке, находятся под влиянием деполяризации, их потенциал-зависимый затвор остается открытым, а инактивирующий затвор, зависимый от времени, остается закрытым. Поскольку натрий не может проходить сквозь канал с закрытым инактивирующим затвором, перисинаптическая мышечная мембрана не деполяризуется. Когда поток ионов, проходящий через натриевые каналы в перисинаптической зоне останавливается, каналы значительно сужаются и освобождаются от деполяризующего влияния. Фактически, перисинаптическая зона становится буфером, который защищает остальную часть мышцы от эффектов концевой пластинки. Следовательно, мышечная мембрана разделяется на три зоны: концевая пластинка, которая деполяризуется сукцинилхолином; перисинаптическая мышечная мембрана, в которой натриевые каналы будут в инактивированном состоянии, и остальная часть мышечной мембраны, в которой натриевые каналы находятся в состоянии покоя. Поскольку процесс выхода ацетилхолина из нервных волокон не может активировать инактивированные натриевые каналы в перисинаптической зоне, нейромышечная передача блокируется. Это явление также называется аккомодацией. Во время аккомодации, когда синапс не поддается процессам нейротрансмиссии, прямая электрическая стимуляция мышц вызывает сокращение мышц, так как натриевые каналы перисинаптической зоны находятся в состоянии покоя и могут отвечать на стимулы. Экстраокулярные мышцы содержат тонические мышцы, имеющие множественную иннервацию

и чувствительные к химическим субстратам на большей части своей поверхности[20,21]. Несмотря на многостороннюю иннервацию, глазные мышцы экспрессируют зрелые и фетальные рецепторы[20]. Процесс аккомодации не происходит и эти мышцы могут подвергаться стойкому сокращению при действии сукцинилхолина, что вызывает повышение внутриглазного давления в ответ на действие деполяризующих миорелаксантов. Существует также доказательство того, что мышцы глазного яблока содержат особый тип рецептора, который не теряет чувствительность (см. ниже) при воздействии ацетилхолина или других агонистов[21]. Играют ли роль в устойчивости к десенсибилизации глазных мышц незрелые – γ-субъединицы АХР или α7-АХР, пока неизвестно.

Неклассические и неконкурентные действия миорелаксантов

Некоторые лекарственные препараты могут взаимодействовать с рецепторами, непосредственно или через липиды мембраны, и изменять процессы нейротрансмиссии. Эти препараты вступают в реакцию с нейромышечными рецепторами, изменяют их функцию и блокируют процесс трансмиссии, но их механизм действия не связан с АХР. Они вызывают изменения в динамической структуре рецептора и, вместо быстрого открытия и закрытия ионных каналов, реакция каналов на стимул становится вялой. Каналы открываются медленнее и остаются открытыми дольше или закрываются медленнее и в несколько этапов, или возможна реализация обоих этих механизмов. Эти эффекты на каналы вызывают соответствующие изменения в потоке ионов, изменяя потенциал действия концевой пластинки. Клинический эффект зависит от молекулярных механизмов. Например, прокаин, кетамин, ингаляционные анестетики или другие жирорастворимые препараты могут изменять процесс открытия или закрытия канала[70,71]. Если канал защищен от открытия, нейротрансмиссия замедляется, а в случае замедления процесса закрытия нейротрансмиссия может усиливаться. Механизм действия этих препаратов выходит за рамки классической модели работы синапса, а нарушение нейромышечной проводимости будет происходить не по принципу антагонизма с ацетилхолином. Такие препараты могут быть вовлечены в две клинически важные реакции: десенсибилизация рецепторов и блокада каналов. Первая реакция связана с молекулой рецептора, а вторая – с ионным каналом.

Десенситизационный блок

АХР способен существовать в нескольких конфигурационных (конформационных) состояниях благодаря пластичности и вязкости окружающих липидов[68-73]. Поскольку рецептор, находящийся в состоянии покоя свободен от агониста, его ионный канал полностью закрыт. Вторым состоянием является состояние активации, когда две молекулы агониста взаимодействуют с двумя α-субъединицами рецептора, вызывая конформационные изменения, которые приводят к открытию ионного канала и запускают ток ионов. Эти реакции являются основами нормальной нейромышечной передачи. Однако некоторые рецепторы, связываясь с агонистами, не претерпевают конформационных изменений, приводящих к открытию канала. В данном состоянии рецепторы называются десенситизированными (т.е. они нечувствительны к действию агонистов). Они связывают молекулы агонистов с высоким сродством, но это не приводит к открытию канала. Механизмы, посредством которых происходит десенситизация, неизвестны. Макромолекула рецептора в 1000 раз больше по массе, чем большинство лекарственных препаратов или газов, и предоставляет множество участков, с которыми могут взаимодействовать более мелкие молекулы. Поверхность между липидным слоем и рецепторным белком является дополнительным потенциальным местом воздействия. Известно несколько различных конфигураций белков, при которых процесс открытия ионного канала невозможен, все они объединены в функциональный термин «десенситизация». Некоторые результаты исследований свидетельствуют о том, что десенситизация сопровождается фосфорилированием тирозина в молекуле рецептора[74,75].

Несмотря на то, что агонисты (например, сукцинилхолин) индуцируют десенситизацию, рецепторы находятся в состоянии постоянного перехода между покоем и состоянием десенситизации, независимо от того, присутствуют ли агонисты. Агонисты способствуют переходу рецептора в состояние десенситизации, или, благодаря

Блок 14-1 Препараты, которые могут вызывать или содействовать десенситизации никотиновых холинорецепторов:

- Летучие анестетики
  - Галотан
  - Севофлуран
  - Изофлуран
- Антибиотики
  - Полимиксин б
- Кокаин
- Спирты
  - Этанол
  - Бутанол
  - Пропанол
  - Октанол
- Барбитураты
  - Тиопентал
  - Пентобарбитал
- Агонисты
  - Ацетилхолин
  - Декаметоний
  - Карбохолин
  - Сукцинилхолин
- Ингибиторы ацетилхолинэстеразы
  - Неостигмин
  - Пиридостигмин
  - Дифторфосфат
  - Эдрофоний
- Местные анестетики
  - Дибукаин
  - Лидокаин
  - Прилокаин
  - Этидокаин
- Фенотиазины
  - Хлорпромазин
  - Трифторперазин
  - Прохлорперазин
  - Фенциклидин
- Блокаторы кальциевых каналов
  - Верапамил

тому, что их связь с рецепторами достаточно сильная, рецептор попадает в «ловушку» десенситизации. Подобно агонистам, в сильную связь с десенситизированными рецепторами вступают и антагонисты, причем как для агонистов, так и для антагонистов данное взаимодействие не является конкурентным с ацетилхолином. Десенситизация может привести к неправильной интерпретации эффектов в результате измененной способности реагировать на действие агонистов или антагонистов. Реакция может развиваться очень быстро, в течение нескольких миллисекунд после применения агониста. Это может объяснить повышенную чувствительность к недеполяризирующим препаратам после предварительного введения сукцинилхолина. Существует также феномен, вызванный длительным применением деполяризующих релаксантов, известный также как «2-я фаза блока» (см. «II фаза блока»). Этот процесс часто упоминают как «десенситизированный блок», хотя он и не должен так называться, поскольку десенситизация рецепторов является лишь одним из многих явлений, которые способствуют развитию данного процесса.

Многие другие препараты, используемые анестезиологами, могут способствовать переходу рецепторов от нормального состояния к состоянию десенситизации. Эти препараты, некоторые из которых представлены в Табл. 14-1, могут ослабить нейромышечную передачу, уменьшая запас прочности, который обычно присутствует в синапсе, или они могут вызывать заметное увеличение мощности недеполяризующих агентов, блокирующих процесс трансмиссии. Эти эффекты не зависят от классических эффектов, основанных на конкурентном ингибировании ацетилхолина. Наличие десенситизированных рецепторов означает, что меньшее, чем обычно, количество ионных каналов в рецепторах способствует проведению трансмембранного потенциала. Формирование десенситизированных рецепторов снижает эффективность нейромышечной передачи. Если десенситизировано большое количество рецепторов, процесс нейромышечной передачи не происходит. Даже если десенситизированы только некоторые рецепторы, нейромышечная трансмиссия будет снижена и организм будет более восприимчив к блокирующему воздействию традиционных антагонистов, таких как тубокурарин или панкурониум.

Блокада каналов

Местные анестетики и блокаторы кальциевых каналов предотвращают поток натрия и кальция через соответствующие каналы, что объясняет термин «препараты-блокаторы каналов», о чем и говорит название этой группы препаратов. Аналогично этому, прекращение тока ионов в АХР может происходить при использовании клинических концентраций препаратов и может способствовать формированию некоторых феноменов и взаимодействию лекарств в зоне рецептора. Существуют два основных типа блокады ионных каналов: закрытый и открытый[76,77]. При закрытом типе блокады некоторые медицинские препараты закрывают вход в ионный канал, чем блокируют прохождение ионов, и деполяризации концевой пластинки не происходит. Процесс может происходить, даже если канал закрыт. При открытом типе блокады молекулы препарата входят в открытый ацетилхолином канал, но могут не преодолевать весь путь сквозь канал. Открытый тип блокады является зависимым от задействованности процессом, что означает, что молекулы могут входить в канал, только если он открыт. При открытом и закрытом типах блокады каналов нормальный поток ионов через рецепторы нарушается, что приводит к прекращению деполяризации концевой пластинки, уменьшению или блокированию нейромышечной передачи. Однако поскольку весь процесс происходит не на местах связывания ацетилхолина, то в этих случаях не принимают участия механизмы конкурентного антагонизма с ацетилхолином и увеличение концентрации ацетилхолина под воздействием антихолинэстеразных препаратов. Повышение концентрации ацетилхолина приводит к более частому открытию каналов, следовательно, они становятся более восприимчивыми к формированию блокады. Существует доказательство того, что неостигмин и другие антихолинэстеразные препараты могут выступать в качестве блокаторов каналов[76].

Нарушение нейромышечной передачи из-за развития блокады ионных каналов может происходить под действием таких препаратов, как: антибиотики, кокаин, хинидин, пиперокаин, трициклические антидепрессанты, налтрексон, налоксон. В противоположность этому, миорелаксанты воздействуют на АХР за счет связывания с местами распознавания ацетилхолина, что вызывает блок канала. Панкуроний преимущественно связывается с зоной распознавания в канале, а галламин действует на две зоны распознавания в области канала одновременно. Тубокурарин, являясь антагонистом по механизму действия, в низких дозах вызывает минимально клинически значимую блокаду нейромышечной передачи, а в больших дозах он вызывает полную блокаду ионных каналов. Декаметоний и сукцинилхолин, как агонисты, могут открывать канал и за счет небольшого размера молекулы проникают в каналы, блокируя их. Декаметоний и некоторые другие длинные тонкие молекулы могут проходить весь путь сквозь открытый канал и проникать в цитоплазму мышечной клетки. Реализуется ли длительное использование недеполяризующих миорелаксантов, например, в отделениях реанимации, во вхождении релаксанта в канал, в блокаду канала или проникновение релаксанта в цитозоль, неизвестно. Этот эффект частично объясняет мышечную слабость, связанную с применением миорелаксантов в отделениях интенсивной терапии.

Вторая фаза блокады ионных каналов

Вторая фаза блокады ионных каналов представляет собой сложный процесс, медленно протекающий в синапсах в результате непрерывного воздействия деполяризующих средств. При первом применении миорелаксанта происходит деполяризация синапса. Затем мембранный потенциал постепенно возвращается к нормальным показателям, несмотря на непрекращающееся воздействие на синапс лекарственного препарата. Нейромышечная трансмиссия остается блокированной и в это вовлечено несколько механизмов. Повторное открытие каналов способствует непрерывному перемещению K^+ из клетки и Na^+ в клетку. Это приводит к нарушению электролитного баланса, значительно искажая функцию синаптической мембраны. Кальций, входящий в мышцу через открытые каналы, может вызывать разрушение рецепторов и элементов субконцевой пластинки. Во время этого нейромышечная передача невозможна. С увеличением внутриклеточного натрия в мембране возрастает активность АТФ натрий-калиевого насоса, что направлено на восстановление ионного баланса и мембранного потен-

циала. До тех пор, пока присутствует деполяризующее вещество, рецепторные каналы остаются открытыми и поток ионов, проходящих через них, остается достаточно высоким[78].

На развитие 2-й фазы блокады ионных каналов влияют такие факторы, как длительность действия препарата, сам препарат, его концентрация, тип мышечной реакции (быстрая или медленная). Анестетики и другие лекарственные препараты, действуя в пресинаптическом отделе, влияют на частоту и объем высвобождаемого мобилизированного медиатора. Так как в нейромышечной передаче участвует множество переменных, 2-я фаза блокады ионных каналов является сложным и постоянно меняющимся процессом. Ответную реакцию 2-й фазы блока, спровоцированную деполяризующими мышечными релаксантами, при применении ингибиторов холинэстеразы трудно предсказать.

Природа пресинаптических и постсинаптических никотиновых рецепторов ацетилхолина

Сравнение экстрасинаптических рецепторов ацетилхолина с нейронными рецепторами ацетилхолина в мышцах

В настоящее время существует три варианта постсинаптических АХР. Зрелый, или синаптический рецептор, – это изоформа АХР, которая присутствует во «взрослом» иннервированном нейромышечном синапсе и рассматривается как «взрослый», зрелый рецептор. При снижении мышечной активности возникает вторая изоформа АХР – незрелая, экстрасинаптическая или фетальная форма, которую можно наблюдать у плода до развития иннервации. В мышцах незрелые изоформы АХР экспрессируются после химически или физически вызванной иммобилизации, при повреждении двигательных нейронов, ожогах, а также под воздействием факторов, которые вызывают повышение катаболизма мышечного белка, например, сепсис или генерализованное воспаление[1-3]. Есть данные, что незрелые изоформы не выявляются в процессе катаболизма мышечного белка и при истощении, связанных с недоеданием[79]. Различия в белковой структуре двух изомеров определяют значительные качественные отличия в индивидуальном ответе различных пациентов на введение релаксантов (различные по длительности и качеству реакции, нетипичные реакции). Эти же отличия в структуре изоформ могут определять и функциональные отличия мышц[52,53].

Помимо отличий в строении, две изоформы имеют другие характерные отличия[1-3,31]. Оба типа рецепторов на молекулярном уровне состоят из пяти субъединиц (см. Рис. 14-4). Зрелый синаптический рецептор является пентамером, состоящим из двух α-субъединиц и по одной из β-, δ, и ε- субъединиц. Незрелый рецептор имеет такое же строение, только вместо ε-субъединицы присутствует γ-субъединица. γ- и ε-субъединицы незначительно отличаются друг от друга по составу аминокислот, однако эти отличия существенно влияют на физиологию и фармакологию рецептора и его ионных каналов. Синаптические рецепторы всегда находятся в пределах синапса (перисинаптической зоне), а именно его концевой пластинки, а незрелые или экстрасинаптические рецепторы могут находиться в любой области мембраны мышечного волокна. Хотя незрелые АХР называют «экстрасинаптическими», тем не менее они располагаются на концевой пластинке. В процессе развития и при некоторых патологических состояниях синаптические и экстрасинаптические рецепторы могут сосуществовать в перисинаптической зоне мышечной мембраны (Рис. 14-7).

В отличие от классических мышечных АХР, состоящих из α1, β1, δ, и γ-/ε- субъединиц, недавно были обнаружены рецепторы, сформированные из α7-субъединиц[80,81]. Данную форму АХР наблюдали в скелетных мышцах в процессе развития и при денервации. Предва-

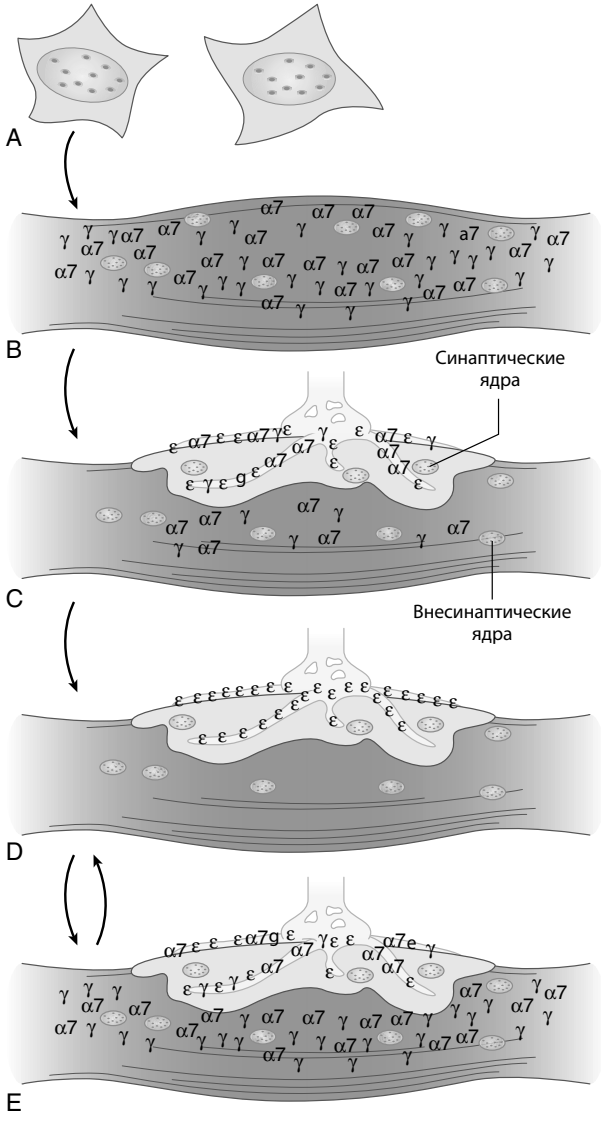


Рис. 14-7 Распределение АХР в денервированных, иммобилизированных воспалительно-катаболизированных мышцах взрослых. **A** и **B**, на раннем эмбриональном этапе развития, мезодермальные миобласты, соединенные в многоядерные мышечные трубки. Незрелые АХР, содержащие γ-субъединицы и нейронные α7-АХР, располагаются на мышечной мембране до развития иннервации в процессе эмбриогенеза. **C**, группировка рецепторов происходит в синапсах с потерей экстрасинаптических рецепторов, при иннервации мышцы в процессе эмбриогенеза. **D**, созревание синапса происходит в тот момент, когда ε-субъединицы заменяют γ-субъединицы и α7-АХР синапса. Зрелая мышца является многоядерной, она лишена экстрасинаптических рецепторов ацетилхолина. **E**, При денервации и других патологических состояниях, с анатомической денервацией или без нее (например, ожоги, иммобилизация, воздействие мышечных релаксантов, инсульт, сепсис) экспрессируются и перераспределяются γ-субъединицы и α7-содержащие АХР в синапсе и экстрасинаптических областях. Последние изменения потенциально обратимы, при утрате провоцирующих факторов (денервация, иммобилизация, воспалительный катаболизм)

рительные данные (Мартин Джадж, аннотация ASA 2007) указывают на повышенную экспрессию белка (вестерн-блоттинг) α7-АХР в мышцах после ожогов и иммобилизации. α7-АХР являются гомомерными каналами (т.е. сформированными из аналогичных субъединиц) и формируют пентамеры (см. Рис. 14-4). Считается, что лиганд (лекарственные препараты) связывающие карманы формируются у отрицательно и положительно заряженных поверхностей межсторонней совокупности α7-субъединиц. Ацетилхолин (эндогенный агонист) или сукцинилхолин может связаться с каждой из пяти субъединиц α7-АХР.[82,83] Другие агонисты (включая никотин и холин), а также антагонисты, в том числе миорелаксанты, панкуроний, яд кобры и α-бунгаротоксина, также связываются с α7-АХР[81-83].

α7-АХР мышц имеют функциональные и фармакологические отличия от обычных АХР (α1, β1, δ, ε/γ) или α7-АХР головного мозга. Холин, предшественник и метаболит ацетилхолина и сукцинилхолина, является чрезвычайно слабым агонистом по отношению к мышечным АХР, но имеет максимально сильную степень агонизма на α7 мышечные АХР. Т.о. концентрация холина, активирующая α7 мышечные АХР, неспособна активировать «обычные» мышечные АХР[81]. Более того, не происходит десенситизация α7-АХР даже при постоянном присутствии холина[81], усиливающего выход калия из клетки (около 145 *ммоль/л* в клетке) в межклеточное пространство и плазму (примерно 4,5 *ммоль/л*), снижая градиент его концентрации. Химический α-конотоксин GI специфически ингибирует обычные (зрелые и незрелые) АХР в мышцах, но не ингибирует α7-АХР. Мышечные α7-АХР отличаются от нейрональных α7-АХР (вегетативных ганглиев и мозга) тем, что первые слабо ингибируются метилликаконитином, селективным антагонистом нейронных α7-АХР. α7-АХР нервной ткани легко десенситизируются холином[83], в отличие от α7-АХР мышц (которые холином не десенситизируются[81]). α7-АХР в мышцах также имеют низкое сродство к его антагонистам, в том числе и к панкурониуму, и α-бунгаротоксину. Требуется более высокая концентрация этих препаратов для блока агонист-индуцированной деполяризации в α7-АХР, чем в «обычных» мышечных АХР (α1, β1, δ, ε/γ)[81]. В традиционном («обычном») АХР связывание хотя бы одной из α-субъединиц с антагонистом приводит к инактивации данного рецептора. Это связано со свойствами ацетилхолина, который должен связаться с двумя α-субъединицами АХР для его активации. В α7-АХР, даже при наличии трех связанных с антагонистом субъединиц, происходит процесс связывания антагониста (например, мышечного релаксанта) с двумя оставшимися субъединицами, что приводит к процессу деполяризации. Это может быть причиной резистентности α7-АХР к антагонистам, таким как панкуроний[2].

Клиническая фармакология мышечных α7-АХР до сих пор полностью не изучена, но его основные фармакологические свойства могут пролить свет на сукцинилхолин-обусловленную гиперкалиемию. Химическая или физическая денервация мышц приводит не только к изменению качественного (ε-субъединица → γ-субъединица) и количественного состава АХР, но также и к перерегуляции α7-АХР в синапсах мышц. Сукцинилхолин, синтетический аналог ацетилхолина, состоящий из двух молекул ацетилхолина, соединенных вместе, способен деполяризировать не только обычные АХР, но и α7-АХР в мышцах[83]. Кроме того, метаболит сукцинилхолина, холин, может деполяризировать α7-АХР с небольшой десенсибилизацией. Деполяризующие эффекты сукцинилхолина и холина, которые активируют α7-АХР, могут привести к продолжительному выходу внутриклеточного калия в межклеточное пространство и плазму, что приводит к гиперкалиемии.

Обеспечение деятельности нервно-мышечных синапсов

Мышечные клетки, в отличие от других клеток, имеют сотни ядер. Каждое ядро содержит гены, кодирующие оба типа рецепторов. Множество факторов, таких как электрическая активность, факторы роста (например, инсулин, агрин, нейрегулин), наличие или отсутствие иннервации контролируют экспрессию трех типов изоформ рецепторов[19,31]. Наиболее наглядно этот феномен представлен в развивающемся эмбрионе в процессе образования нейромышечного синапса. Перед процессом иннервации эмбриональные мышечные клетки синтезируют только незрелые и α7-АХР рецепторы. Отсюда и следует название – эмбриональная изоформа. Синтез регулируется всеми ядрами клетки, а рецепторы экспрессируются по всей мембране мышечной клетки (см. Рис. 14-7). В процессе развития эмбриона с началом процесса иннервации мышечной клетки, начинают синтезироваться зрелые изоформы рецепторов, которые располагаются исключительно в развивающейся зоне концевой пластинки. Нерв вырабатывает несколько факторов роста, которые влияют на близлежащие ядра. Изначально вырабатываемые нервами факторы

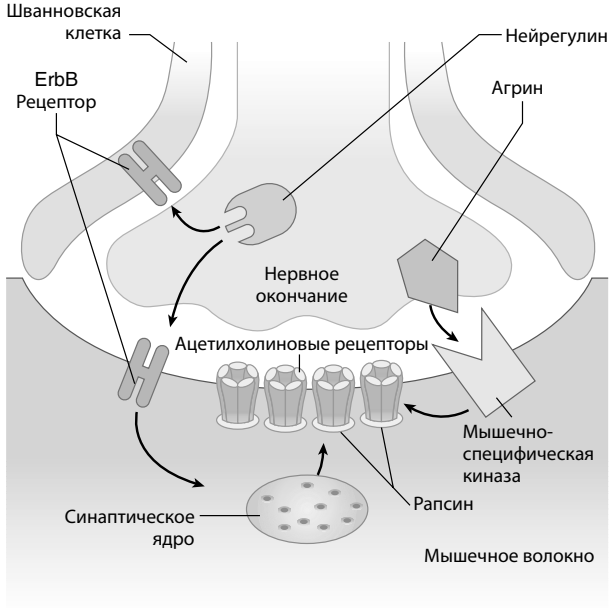


Рис. 14-8 Схема агрин, АХР-индуцирующей активности (АХРИА) и нейрегулин-зависимого созревания нейромышечного соединения. После образования нерва на мышце высвобождаются факторы роста, в том числе агрин и нейрегулин. Нейрегулин имеет весомое значение для жизнедеятельности Шванновских клеток, которые со своей стороны обеспечивают поддержку аксонов. Агрин, взаимодействуя со своим рецептором МСК (мышце-специфичная киназа), усиливает кластеризацию синаптических белков, в том числе рецепторов ацетилхолина (АХР), рапсина и рецепторов эпидермального фактора роста. АХРИА/нейрегулин являются лучшими стимуляторами преобразования γ-субъединицы незрелого рецептора в ε-субъединицу зрелого (инервируемого) рецептора синапса

роста активируют субсинаптические ядра, которые увеличивают синтез АХР. В дальнейшем под влиянием электрических импульсов нерва происходит угнетение рецепторов в экстрасинаптической области. Вырабатываемые нервом факторы роста, в том числе агрин, нейрегулин вызывают группировку АХР в субсинаптической области с формированием зрелых изоформ (Рис. 14-8)[62-65]. При инсулинорезистентности, которая может иметь место при иммобилизации, ожогах и денервации, происходит пролиферация АХР за пределами синаптической щели, а также происходит экспрессия незрелых и α7-изоформ АХР[84-86]. Поэтому агрин и нейрегулин могут играть очень важную роль в подавлении α7-АХР[1-3].

До завершения формирования иннервации АХР присутствуют на всем протяжении мышечной мембраны. После завершения иннервации АХР концентрируются на постсинаптической мембране и практически отсутствуют в пресинаптической области у новорожденного. Внутриутробно процесс иннервации происходит несколько медленнее по сравнению с младенчеством и ранним детством[15,27,33]. Со временем концентрация незрелых рецепторов уменьшается и исчезает с периферической части мышцы. В активной, зрелой, нормально иннервированной мышечной ткани ядра за пределами синапса являются неактивными, и потому экспрессии рецепторов за пределами перисинаптической зоны не происходит. Преобразование γ-субъединиц в ε-субъединицы АХР продолжается после рождения. У грызунов этот процесс занимает около 2 недель[15], у человека этот процесс более длительный. Сроки исчезновения α7-АХР у плода или новорожденного неизвестны.

При рождении постсинаптическая мембрана не является столь специализированной; новообразованный синапс является по строению более упрощенным за счет более широкого синаптического пространства, в котором снижено число АХР. Морфологически постсинаптическая мембрана новорожденного и пациента с миастенией не слишком отличаются. У пациентов с миастенией число рецепторов, как правило, уменьшается из-за аутоантител к АХР, вследствие этого нейротрансмиссия не так эффективна у новорожденных и пациентов с миастенией. Большинство нейромышечных рецепторов у ребенка созревает к возрасту 2-х лет[27].

Белки атрофин, α- и ß-дистрогликан и рапсин участвуют в соединении зрелых рецепторов с цитоскелетом клетки. Некоторые результаты исследований показывают, что группировку, экспрессию и стабилизацию зрелых рецепторов контролируют по крайней мере два фактора роста: агрин, нейрегулин/АХРИА и, возможно, кодируемый геном кальцитонина пептид[62-65]. Нейрегулин и агрин также высвобождаются из мышц, но агрин, похоже, не играет столь важную роль в кластеризации и созревании рецепторов. АХРИА продуцируется нервом и играет важную роль в созревании незрелых изоформ, а также преобразовании γ-субъединиц в ε-субъединицы[65]. Все эти факторы роста взаимодействуют с различными мембранами и цитозольными белками, вызывая фосфорилирование и активацию транскрипции генов. Агрин воздействует через МСК, а нейрегулин через рецепторы эпидермального фактора роста (см. Рис. 14-8). Эти рецепторы контролируют качественные и количественные изменения в синапсе. Этот процесс является постоянным, и ядра синаптической области продолжают экспрессировать зрелые рецепторы на протяжении долгого периода.

Реэкспрессия незрелых γ-субъединиц и α7-АХР у взрослых

Экстрасинаптические незрелые рецепторы могут снова появиться после двигательной денервации и при некоторых патологических состояниях (например, при ожогах, иммобилизации, длительной терапии с использованием мышечных релаксантов, потере электрической активности). Предотвратить появление незрелых рецепторов может стимуляция денервированных мышц внешним электрическим импульсом. Доказано, что входящий в мышечную клетку кальций во время сокращения важен для подавления экспрессии незрелых рецепторов[16,17]. Во время вышеперечисленных патологических процессов, при их тяжелой степени и длительном течении, незрелые рецепторы появляются на всей поверхности мышечной мембраны, включая перисинаптическую область (см. Рис. 14-7). Ядра в области синапса продолжают экспрессировать зрелые рецепторы, а концевая пластинка содержит как зрелые, так и незрелые рецепторы. Периода бездействия в несколько часов достаточно для инициации синтеза незрелых рецепторов, однако для полного заполнения мышечной мембраны незрелыми рецепторами требуется несколько дней. Эта регуляция рецепторов играет роль при использовании деполяризующих и недеполяризующих миорелаксантов. Изменения в α7-АХР происходят параллельно с экспрессией незрелых рецепторов, хотя до сих пор этот процесс полностью не изучен.

Изменения в составе субъединиц рецептора (γ- и ε-субъединицы) обусловливают изменения в электрофизиологических (функциональных), фармакологических и метаболических свойствах[1,33]. Зрелые рецепторы являются метаболически стабильными, с периодом полураспада около 2 недель, в то время как незрелые рецепторы имеют метаболический полураспад длительностью менее 24 *ч*. Незрелые рецепторы имеют меньшую одноканальную проводимость, в 2-10 раз больший период времени открытия канала, чем у зрелых рецепторов (см. Рис. 14-4). Изменения в составе субъединиц рецептора могут также изменить его чувствительность и\ или сродство к специфическим лигандам. Под влиянием деполяризующих веществ или агонистов, таких как сукцинилхолин и ацетилхолин, незрелые рецепторы легче деполяризуются, в результате чего увеличивается поток катионов, причем доза, необходимая для деполяризации, уменьшается от одной десятой до одной сотой части[2]. Как показали проведенные исследования, у пациентов с ожогами, денервацией и иммобилизацией наблюдается устойчивость к воздействию недеполяризующих релаксантов и уменьшение их эффекта[1,3]. Эта устойчивость может быть связана со сниженным сродством незрелых и α7-АХР к недеполяризующим миорелаксантам и активацией рецепторов в перисинаптической области. Некоторые недеполяризующие миорелаксанты также могут вызвать частичную ответную реакцию по типу агонизма у незрелых рецепторов, что объясняет снижение потенциального эффекта[7]. Изменение чувствительности к холинергическим лигандам может также возникнуть в результате изменения состава липидной мембраны, окружающей рецептор, что может иметь место при некоторых патологических процессах[68].

Изменение чувствительности к миорелаксантам может возникнуть только в определенных частях тела или в определенных мышцах, в которых произошло снижение нервной активности (например, после

инсульта). Чувствительность к миорелаксантам начинает меняться в период от 24 до 72 ч после травмы или госпитализации. Наиболее частым и жизнеугрожаемым побочным эффектом при использовании сукцинилхолина является гиперкалиемия[1-3]. Каналы АХР, открытые с помощью агониста (сукцинилхолин), позволяют калию выйти из мышечной клетки и попасть в кровь. Количество калия, который диффундирует в кровь, значительно возрастает при увеличении числа незрелых рецепторов на поверхности мышечной мембраны, которые остаются открытыми на протяжении более длительного времени. Гиперкалиемия может вызвать тяжелые нарушения сердечного ритма, в том числе фибрилляцию желудочков. Кроме того, гиперкалиемию трудно предотвратить предварительным введением недеполяризующих миорелаксантов, потому что экстрасинаптические рецепторы слабочувствительны к блокаде недеполяризующими миорелаксантами в обычных дозах[1]. Введение больших доз недеполяризующих миорелаксантов может снизить уровень калия в крови, но неспособно полностью предупредить развитие гиперкалиемии. Тем не менее, гиперкалиемия и остановка сердца могут наблюдаться после введения сукцинилхолина, даже в отсутствие денервации, что можно наблюдать при некоторых врожденных мышечных дистрофиях, когда мышечная мембрана склонна к повреждению калием, высвобожденным под действием сукцинилхолина[87].

Пресинаптические рецепторы ацетилхолина

Помимо имеющихся в мышцах, существуют и другие формы АХР[6,88]. Эти рецепторы экспрессируются в периферических нейронах, вегетативных и чувствительных ганглиях, в центральной нервной системе. Существуют также прямые и косвенные доказательства их существования в составе лимфоцитов, фибробластов, хондроцитов, макрофагов и гранулоцитов[14]. Различные гены кодируют гетерогенные АХР, а их ионный канал состоит из множества субъединиц (мультимеров). Семнадцать генов АХР были клонированы у позвоночных. Они включают в себя различные комбинации α-субъединиц (от α1 до α10), и β-субъединиц (от β-1 до β-4) и по одному γ-, δ- и ε-субъединиц. γ-, δ- и ε-субъединицы встречаются только в мышцах.

При помощи фармакологических и молекулярно-биологических методик изучаются свойства пресинаптических или связанных с нервным окончанием АХР, но их формы и функции до сих пор не полностью понятны в сравнении с рецепторами, находящимися в постсинаптической зоне. Препараты с несколькими механизмами действия влияют на способность нервных окончаний выполнять свои функции. Трофическая функция поддержания нейромышечного контакта включает в себя высвобождение и восполнение ацетилхолина вместе с трофическими факторами, которые требуются для трансмиссии импульса через множество рецепторов, одним из которых является пресинаптический никотиновый АХР. Сукцинилхолин вызывает фасцикуляции (мышечные сокращения), которые предупреждаются введением недеполяризующих мышечных релаксантов. Поскольку фасцикуляция, по определению, является одновременным сокращением множества мышечных клеток в одной двигательной единице, очевидно, что сукцинилхолин действует также и на нервные окончания, так как только нерв может синхронизировать все мышцы в моторной единице. Недеполяризующие миорелаксанты предотвращают мышечные фасцикуляции, следовательно, они действуют в той же области пресинаптических рецепторов. Многократно было показано, что даже очень малые дозы холинергических агонистов (например, сукцинилхолина) и антагонистов (например, недеполяризующих миорелаксантов) влияют на никотиновые рецепторы нервных окончаний, деполяризируя конечную пластинку, а иногда и приводят к возбуждению нерва и предотвращают воздействие агонистов[6].

Другим объяснением различий между пресинаптическими и постсинаптическими АХР может быть факт, что пресинаптические АХР могут связываться только с β-бунгаротоксином, тогда как постсинаптические рецепторы связываются только с α-бунгаротоксином. Дополнительные сведения были обнаружены при сравнении многих количественных различий функциональных реакций пресинаптических и постсинаптических никотиновых холинергических рецепторов на агонисты и антагонисты[82,88]. Например, было показано, что тубокурарин плохо связывается с областями распознавания ганглиозных никотиновых холинорецепторов и не является конкурентным антагонистом ацетилхолина в данной области. Декаметоний является селективным ингибитором мышечных рецепторов, а гексаметоний – селективным ингибитором никотиновых рецепторов в вегетативных ганглиях[89,90]. Вместо этого D-тубокурарин и гексаметоний блокируют открытые каналы этих рецепторов и способны блокировать трансмиссию в ганглиях. Функциональные характеристики каналов пресинаптических рецепторов также могут быть разными. Например, деполяризацию двигательных нервных окончаний, инициированных применением ацетилхолина, можно нивелировать тетродотоксином, специфическим блокатором потока натрия без эффекта на концевую пластинку.

Полные данные о молекулярном строении нейрональных никотиновых рецепторов моторных нейронов по-прежнему отсутствуют. Некоторые субъединицы по составу аналогичны постсинаптическим рецепторам, другие субъединицы отличаются от них. Из 16 различных генов, участвующих в экспрессии никотиновых АХР в нейронах, определено только 12 (от α2 до α10 и от β2 до β4). Примечательно, что нервная ткань не содержит генов, кодирующих ε-, γ- и δ-субъединицы рецепторов, она содержит гены, кодирующие только α- и β-субъединицы. Гены α- и β-субъединиц в нервах и в мышце неидентичны, они разные. Мышцы содержат гены α1- и α7-субъединиц. В противоположность этому, нервная ткань не содержит ген α1-субъединицы, но вместо этого содержит ряд других генов, от α2 до α10. Чтобы подчеркнуть различие между нервными и мышечными никотиновыми рецепторами, раннее они обозначались как Nn и Nm. При наличии такого разнообразия субъединиц, возможно большое количество их комбинаций. И неизвестно, какие комбинации находятся в двигательных нервах. Их физиологическая роль также полностью не изучена. Экспрессия нейрональных никотиновых АХР *in vitro* подтвердила, что миорелаксанты и их метаболиты могут связываться с некоторыми из нейрональных АХР[89,90].

Никотиновый рецептор на поверхности синапса, «реагируя» на присутствие медиатора в синаптическом пространстве, по принципу положительной обратной связи вызывает высвобождение еще большего количества медиатора. В других частях нервной системы эта положительная обратная связь дополняется системой отрицательной обрат-

ной связи, которая, «реагируя» на увеличение концентрации нейромедиатора в синаптической щели, «отключает» систему экзоцитоза. Считается, что тетаническое угнетение и «train-of-four fade» во время нейромышечной блокады, вызванной недеполяризующими миорелаксантами, обусловлены пресинаптическими холинергическими ауторецепторами на двигательных нервных окончаниях[58,59].

Подтип нейрональных АХР на нервных окончаниях, который вызывает угнетение нейромышечной блокады, был определен как α3β2[90-93]. И наоборот, сукцинилхолин не ингибирует пресинаптические α3β2 ауторецепторы в клинически значимых концентрациях. Это может быть причиной недостаточности нейромышечной блокады при применении сукцинилхолина. Сукцинилхолин не взаимодействует с α3β4 АХР, найденных в вегетативных ганглиях[59]. Было показано, что недеполяризующие миорелаксанты снижают гипоксический гипервентиляционный ответ у частично парализованных людей[94]. Механизм депрессии может быть связан с ингибированием никотиновых рецепторов каротидного синуса[9]. Известно также, что окончания двигательного нерва включают в себя другие рецепторы, такие как опиоидные, адренергические, дофаминовые, пуриновые и аденозиновые рецепторы, а также рецепторы для эндогенных гормонов, нейропептидов, а также ряда белков. Физиологическая роль этих рецепторов и действия на них анестетиков неизвестны.

Антагонизм нейро-мышечной блокады

Механизм антагонизма

Недеполяризующие миорелаксанты блокируют нейромышечную передачу путем конкурентного антагонизма с ацетилхолином на постсинаптическом рецепторе. Наиболее простым способом преодоления их эффектов является повышение конкурентоспособности ацетилхолина. Важны два фактора, одним из которых является концентрация ацетилхолина. Увеличение количества молекул ацетилхолина в синапсе изменяет соотношение агонист-антагонист и увеличивает вероятность того, что агонисты будут занимать зону распознавания рецептора. Это также увеличивает вероятность того, что незанятые рецепторы свяжутся с агонистом. Как правило, только около 500 *тыс.* из 5 *млн* доступных рецепторов активируются от одного нервного импульса, большее же количество рецепторов остается в «запасе» и может быть занято агонистами. Вторым фактором, важным для конкурентоспособности ацетилхолина, является длительность нахождения ацетилхолина в синапсе. Ацетилхолин должен ждать, пока антагонист спонтанно отсоединится от места распознавания на рецепторе. Недеполяризующие миорелаксанты связываются с рецептором менее чем за 1 *мс*, что значительно больше обычной продолжительности жизни молекулы ацетилхолина. Разрушение ацетилхолина обычно происходит так быстро, что большинство его молекул разрушаются еще до того, как молекулы антагониста начнут отделяться от рецептора. Увеличение времени, в течение которого ацетилхолин находится в синапсе, увеличивает возможность связывания рецептора с ацетилхолином при отсоединении антагониста от зон связывания.

Классы используемых препаратов

Три класса лекарственных препаратов могут быть использованы для восстановления нейромышечной проводимости после воздействия недеполяризующих миорелаксантов: блокаторы калиевых каналов, ингибиторы ацетилхолинэстеразы и производные γ-циклодекстрина[95,96]. Одним из самых известных блокаторов калиевых каналов является 4 – аминопиридин. Его эффекты являются преимущественно пресинаптическими; он препятствует оттоку калия из нервных окончаний, это останавливает потенциал действия нервного окончания и пролонгирует деполяризацию нерва. Препараты этого класса опосредованно увеличивают поток кальция в нервные окончания во время процесса деполяризации, в результате из нервного окончания высвобождается большое количество ацетилхолина в течение более длительного времени, вызывая антагонизм с недеполяризующими миорелаксантами. Поскольку они действуют в пресинаптических отделах, эти препараты могут противодействовать блокаде, вызванной определенными антибиотиками, которые действуют на нервные окончания, в частности полимиксинам. Хотя 4-аминопиридин и лекарственные препараты, по свойствам схожие с ним, могут быть использованы в практике, их применение строго ограничено, так как они не являются специфическими. Они влияют на выделение медиаторов из всех нервных окончаний, в том числе двигательных нервов, вегетативных нервов и компонентов центральной нервной системы. Их применение сопровождается различными нежелательными эффектами, и на практике они используются только в особых случаях. Наиболее жизнеугрожающим побочным эффектом блокаторов калиевых каналов являются судороги.

Наиболее часто используемые антагонисты нейромышечной блокады (например, неостигмин, пиридостигмин, эдрофония) ингибируют ацетилхолинэстеразу с помощью механизмов, которые схожи, но не идентичны[95]. Неостигмин и пиридостигмин образуют электростатическое взаимодействие между положительно заряженным азотом в молекулах и отрицательно заряженными каталитическими областями фермента. Это приводит к карбамилированию фермента, который неспособен выполнять свои функции (т.е. каталитическая область заблокирована, фермент ингибируется). Эдрофоний не имеет ни эфирной, ни карбонатной группы, но он связывается с каталитической областью фермента путем электростатического притяжения между положительно заряженным азотом в лекарственном препарате и отрицательно заряженными областями ацетилхолинэстеразы. Эдрофоний также оказывает свое влияние на уровне пресинаптических отделов синапса, которое усиливает высвобождение ацетилхолина из нервных окончаний. Этот эффект может быть полезным при необходимости инверсии глубокой нейромышечной блокады. Как один из трех наиболее широко используемых антихолинэстеразных препаратов, эдрофоний демонстрирует более высокую селективность, чем ацетилхолинэстераза и бутирилхолинэстераза, сывороточная эстераза, которая гидролизует сукцинилхолин и мивакуриум, являясь наиболее сильным антагонистом мивакуриума. Данный факт может способствовать тому, что вышеупомянутый фермент может использоваться в качестве препарата для реверса блока, вызванного мивакурием. Однако, если у пациента сывороточная эстераза находится на нормальном уровне, основными детерминантами продолжительности блока являются фармакокинетические факторы,

а активность сывороточной эстеразы или ее недостаток играют незначительную роль в проявлении нейромышечной блокады. Этот факт играет незначительную роль в выборе препарата для реверса нейромышечного блока. Антихолинэстеразные препараты длительно назначают для лечения миастении gravis и в качестве профилактического средства в случае отравлений нервно-паралитическим газом[54,55]. Как ни странно, длительное применение ингибиторов холинэстеразы может также привести к миастения-подобным состояниям с мышечной слабостью.

Ингибиторы холинэстеразы действуют преимущественно в нейромышечном синапсе, но и также в других синапсах, которые используют тот же нейромедиатор, в том числе и мускариновые рецепторы. Атропиноподобные препараты следует вводить с ингибиторами холинэстеразы с целью устранения последствий ацетилхолина, который накапливается в мускариновых синапсах кишечника, бронхов, а также сердечно-сосудистой системы. Три ингибитора антихолинэстеразы не влияют на синапсы в центральной нервной системе, так как все являются четвертичными аммониевыми соединениями, которые с трудом проникают через гематоэнцефалический барьер. Четвертичные аммониевые производные атропина, такие как гликопирролат, не диффундируют через гематоэнцефалический барьер, поэтому их часто используют для нивелирования антихолинергических эффектов в периферической нервной системе. Другие ингибиторы холинэстеразы, в частности физостигмин и такрин, не являются четвертичными аммониевыми соединениями, следовательно, не могут воздействовать на центральную нервную систему. В отличие от других ингибиторов холинэстеразы, физостигмин и такрин также являются мощными ингибиторами фермента фосфодиэстеразы, который играет важную роль в регуляции высвобождения медиатора во многих синапсах центральной нервной системы, что может быть связано с эффективностью этих двух препаратов при лечении болезни Альцгеймера.

Ингибиторы холинэстеразы действуют также на постсинаптическую мембрану, независимо от их воздействия на фермент. Некоторые из этих соединений содержат метильные группы положительно заряженного азота, которые могут действовать на каналы рецептора путем инициирования потока ионов и увеличивать таким образом нейромышечную передачу. Прозерин, физостигмин и некоторые органофосфаты могут увеличивать частоту МЕЕР и квантового числа потенциалов концевой пластинки, но важность увеличенного высвобождения медиатора для реверса нейромышечной блокады неясна. Продолжительное воздействие карбонат- или фосфорорганически-содержащих ингибиторов вызывает дегенерацию пресинаптических и постсинаптических мембран, так как они накапливают токсическое количество кальция[54,55]. Блокаторы кальциевых каналов, такие как верапамил, предотвращают нейронные воздействия этих препаратов. Все препараты этого класса также действуют на рецепторы и влияют на кинетику цикла открытия-закрытия и блокады ионного канала[76,77]. Клиническое значение препаратов этой группы на реверс блока, вызванного недеполяризующими миорелаксантами, неизвестно.

Новый подход к реверсии остаточного нейромышечного блока – прямое связывание релаксанта посредством химических взаимодействий. Антидоты, которые действуют путем связывания других препаратов, включают такие препараты, как протамин, цитратные антикоагулянты, хелаторы свинца или меди, рекомбинантные РНК-молекулы, разработанные для связывания препаратов. Циклодекстрины (например, маленькие, циклические полисахариды) являются одними из таких соединений, которые синтезированы из крахмала бактерий еще в 1891 г. Дериват γ-циклодекстрина ORG25969 (сугаммадекс) связывает стероидные релаксанты с высоким сродством к ним, приводя к инактивации миорелаксантов. Почки затем удаляют эти комплексы. Сугаммадекс является препаратом который может кардинально изменить клинические способы применения миорелаксантов и их антагонистов (т.е. неостигмин).

Литература

1. Martyn JAJ, Fukushima Y, Chon JY, Yang S: Up-and-down regulation of skeletal muscle acetylcholine receptors. Intl Anesthesiol Clin 44:123, 2006.
2. Martyn JAJ, Richtsfeld M: Succinylcholine-induced hyperkalemia in acquired pathologic states: Etiologic factors and molecular mechanisms. Anesthesiology 104:158, 2006.
3. Martyn JAJ, White DA, Gronert GA, et al: Up-and down-regulation of skeletal muscle acetylcholine receptors. Anesthesiology 26:872, 1992.
4. Conti–Fine BM, Milani M, Kaminski HJ: Myasthenia gravis: Past, present, and future. J Clin Invest 116:2843, 2006.
5. Vincent A, Dalton P, Clover L, et al: Antibodies to neuronal targets in neurological and psychiatric diseases. Ann N Y Acad Sci 992:48, 2003.
6. Johnson WC, Prior C, Marshall IG: Presynaptic receptors in the neuromuscular junction. Ann N Y Acad Sci 604:69, 1990.
7. Fletcher GH, Steinbach JH: Ability of depolarizing neuromuscular blocking drugs to act as partial agonists at fetal and adult mouse muscle nicotinic receptors. Mol Pharmacol 49:938, 1996.
8. Paul M, Kindler CH, Fokt RM, et al: Isobolographic analysis of non-depolarising muscle relaxant interactions at their receptor site. Eur J Pharmacol 438:35, 2002.
9. Jonsson M, Wyon N, Lindahl SGE: Neuromuscular blocking agents block carotid body neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Eur J Pharmacol 497:173, 2004.
10. Jooste E, Zhang Y, Emala CW: Neuromuscular blocking agents' differential bronchoconstrictive potential in Guinea pig airways. Anesthesiology 106:763, 2007.
11. Fryer AD, Maclagan J: Pancuronium and gallamine are antagonists for pre- and post-junctional muscarinic receptors in the guinea-pig lung. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 335:367, 1987.
12. Lichtman JW, Conchello JA: Fluorescence microscopy. Nat Methods 2:910, 2005.
13. Kelly RB: The cell biology of the nerve terminal. Neuron 1:431, 1988.
14. Kalamida D, Poulas K, Avramopoulou V, et al: Muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors: Structure, function and pathogenicity. FEBS Lett 274:3799, 2007.
15. Sanes JR, Lichtman JW: Induction, assembly, maturation and maintenance of a postsynaptic apparatus. Nat Rev Neurosci 2:791, 2001.
16. Bruneau EG, Akaaboune M: The dynamics of recycled acetylcholine receptors at the neuromuscular junction *in vivo*. Development 133:4485, 2006.
17. Cohen–Cory S: The developing synapse: Construction and modulation of synaptic structures and circuits. Science 298:770, 2002.
18. Aldunate R, Casar JC, Brandan E, Inestrosa NC: Structural and functional organization of synaptic acetylcholinesterase. Brain Res Brain Res Rev 47:96, 2004.
19. Song Y, Panzer JA, Wyatt RM, Balice–Gordon RJ: Formation and plasticity of neuromuscular synaptic connections. Int Anesthesiol Clin 44:145, 2006.
20. Fraterman S, Khurana TS, Rubinstein NA: Identification of acetylcholine receptor subunits differentially expressed in singly and multiply innervated fibers of extraocular muscles. Invest Ophthalmol Vis Sci 47:3828, 2006.
21. Buttner–Ennever JA, Horn AK: Oculomotor system: A dual innervation of the eye muscles from the abducens, trochlear, and oculomotor nuclei. Mov Disord 2:S2, 2002.
22. Durant NN, Katz RL: Suxamethonium. Br J Anaesth 54:195, 1982.
23. Vachon CA, Warner DO, Bacon DR: Succinylcholine and the open globe. Tracing the teaching. Anesthesiology 99:220, 2003.
24. Betz WJ, Caldwell JH, Kinnamon SC: Increased sodium conductance in the synaptic region of rat skeletal muscle fibers. J Physiol (Lond) 352:189, 1984.
25. Engel AG: The therapy of congenital myasthenic syndromes. Neurotherapeutics 4:252, 2007.
26. Yu FH, Catterall WA: Overview of the voltage-gated sodium channel family. Genome Biol 4:207, 2003.
27. Goudsouzian NG, Standaert FG: The infant and the myoneural junction. Anesth Analg 65:1208, 1986.
28. Heuser JE, Reese TS: Structural changes after transmitter release at the frog neuromuscular junction. J Cell Biol 88:564, 1981.
29. Rash JE, Walrond JP, Morita M: Structural and

functional correlates of synaptic transmission in the vertebrate neuromuscular junction. J Electron Microsc Tech 10:153, 1988.
30. Sieburth D, Ch'ng Q, Dybbs M, et al: Systematic analysis of genes required for synapse structure and function. Nature 436:510, 2005.
31. Naguib M, Flood P, McArdle JJ, Brenner HR: Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: Implications for the anesthesiologist. Anesthesiology 96:202, 2002.
32. Littleton JT, Sheng M: Neurobiology: Synapses unplugged. Nature 424:931, 2003.
33. Hall Z, Merlie JR: Synaptic structure and development: The neuromuscular junction. Cell 72:99, 1993.
34. Rich MM: The control of neuromuscular transmission in health and disease. Neuroscientist 12:134, 2006.
35. Wang X, Engisch KL, Li Y, et al: Decreased synaptic activity shifts the calcium dependence of release at the mammalian neuromuscular junction *in vivo*. J Neurosci 24:10687, 2004.
36. Ryan AM, Matthews E, Hanna MG: Skeletal-muscle channelopathies: Periodic paralysis and nondystrophic myotonias. Curr Opin Neurol 20:558, 2007.
37. Katz B, Miledi R: Estimates of quantal content during «chemical potentiation» of transmitter release. Proc R Soc Lond [Biol] 215:369, 1979.
38. Uchitel OD, Protti DA, Sanchez V, et al: P-type voltage dependent calcium channel mediates presynaptic calcium influx and transmitter release in mammalian synapses. Proc Natl Acad Sci U S A 89:3330, 1992.
39. Vincent A: Immunology of disorders of neuromuscular transmission. Acta Neurol Scand Suppl 183:1, 2006.
40. Sudhof TC: Synaptic vesicles: An organelle comes of age. Cell 127:671, 2006.
41. Rizolli SO, Betz WJ: All change at the synapse. Nature 423:591, 2003.
42. Lang T, Jahn R: Core proteins of the secretory machinery. Handb Exp Pharmacol 184:107, 2008.
43. Valtorta F, Jahn R, Fesce R, et al: Synaptophysin (p38) at the frog neuromuscular junction: Its incorporation into the axolemma and recycling after intense quantal secretion. J Cell Biol 107:2717, 1988.
44. Heidelberger R: Neuroscience: Sensors and synchronicity. Nature 450:623, 2007.
45. Turton K, Chaddock JA, Acharya KR: Botulinum and tetanus neurotoxins: Structure, function and therapeutic utility. Trends Biochem Sci 27:552, 2002.
46. Schiavo G: Structural biology: Dangerous liaisons on neurons. Nature 444:1019, 2006.
47. Schurch B: The role of botulinum toxin in neurourology. Drugs Today (Barc) 40:205, 2004.
48. Lowe NJ: Overview of botulinum neurotoxins. J Cosmet Laser Ther 9(Suppl 1):11, 2007.
49. Frick CG, Richtsfeld M, Martyn JAJ, et al: Long-term effects of botulinum toxin on neuromuscular function. Anesthesiology 106:1139, 2007.
50. Lange DJ, Rubin M, Gelb DJ, et al: Distant effects of locally injected botulinum toxin: A double-blind study of single fiber EMG changes. Muscle Nerve 14:672, 1991.
51. Heeroma JH, Plomp JJ, Roubos EW, Verhage M: Development of the mouse neuromuscular junction in the absence of regulated secretion. Neuroscience 120:733, 2003.
52. Engel AG, Ohno K, Sine SM: Congenital myasthenic syndromes: Progress over the past decade. Muscle Nerve 27:4, 2003.
53. Engel AG, Sine SM: Current understanding of congenital myasthenic syndromes. Curr Opin Pharmacol 5:308, 2005.
54. Abraham RB, Rudick V, Weinbroum AA: Practical guidelines for acute care of victims of bioterrorism: Conventional injuries and concomitant nerve agent intoxication. Anesthesiology 97:989, 2002.
55. Karwa M, Currie B, Kvetan V: Bioterrorism: Preparing for the impossible or the improbable. Crit Care Med 33:S75, 2005.
56. Gu Y, Forsayeth JR, Verall S: Assembly of the mammalian muscle acetylcholine receptor in transfected COS cells. J Cell Biol 114:799, 1991.
57. Kopta C, Steinbach JH: Comparison of mammalian adult and fetal nicotinic acetylcholinic receptors stably expressed in fibroblasts. J Neurosci 14:3922, 1994.
58. Jonsson M, Gulrey D, Dabrowski M, et al: Distinct pharmacologic properties of neuromuscular blocking agents on human neuronal nicotinic acetylcholine receptors: A possible explanation for the train-of-four fade. Anesthesiology 105:521, 2006.
59. Jonsson M, Dabrowski M, Gurley DA, et al: Activation and inhibition of human muscular and neuronal nicotinic acetylcholine receptors by succinylcholine. Anesthesiology 104:724, 2006.
60. Pedersen SE, Cohen JB: D-Tubocurarine binding sites are located at alpha-gamma and alpha-delta subunit interfaces of the nicotinic acetylcholine receptor. Proc Natl Acad Sci U S A 87:2785, 1990.
61. Griesmann GE, McCormick DJ, De Aizpurua HJ, et al: α-Bungarotoxin binds to human acetylcholine receptor α-subunit peptide 185-199. J Neurochem 54:1541, 1990.
62. Escher P, Lacazette E, Courtet M, et al: Synapses form in skeletal muscles lacking neuregulin receptors. Science 308:1920, 2005.
63. Gullberg D: Cell biology: The molecules that make muscle. Nature 424:138, 2003.
64. Missias AC, Chu GC, Klocke BJ, et al: Maturation of the acetylcholine receptor in skeletal muscle: Regulation of the AChR γ-to-ε switch. Dev Biol 179:223, 1996.
65. Tansey MG, Chu GC, Merlie JP: ARIA/HRG regulates AChR epsilon subunit gene expression at the neuromuscular synapse via activation of phosphatidylinositol 3-kinase and Ras/MAPK pathway. J Cell Biol 134:46, 1996.
66. Lukas RJ, Bencherif M: Heterogeneity and regulation of nicotinic acetylcholine receptors. Int Rev Neurobiol 34:25, 1992.
67. McCarthy MP, Stroud RM: Conformational states of the nicotinic acetylcholine receptor from *Torpedo californica* induced by the binding of agonist, antagonists, and local anesthetics. Equilibrium measurements using tritium-hydrogen exchange. Biochemistry 28:40, 1989.
68. Karlin A, DiPaola M, Kao PN, Lobel P: Functional sites and transient states of the nicotinic acetylcholine receptor. *In* Hille B, Fambrough DM (eds): Proteins of Excitable Membranes. Society of General Physiologists. New York, Wiley Interscience, 1987, p 43.
69. Yamaoka K, Vogel SM, Seyama I: Na^+ channel pharmacology and molecular mechanisms of gating. Curr Pharm Des 12:429, 2006.
70. Raines DE: Anesthesia and nonanesthetic volatile compounds have dissimilar activities on nicotinic acetylcholine receptor desensitization kinetics. Anesthesiology 84:663, 1996.
71. Sine SM: The nicotinic receptor ligand binding domain. J Neurobiol 53:431, 2002.
72. Gage PW: Ion channels and postsynaptic potentials. Biophys Chem 29:951, 1988.
73. Gage PW, Hammill OP: Effects of anesthetics on ion channels in synapses. Int Rev Neurophysiol 25:3, 1981.
74. Swope SL, Qu Z, Huganir RL: Phosphorylation of nicotinic acetylcholine receptor by protein tyrosine kinases. Ann N Y Acad Sci 757:197, 1995.
75. Plested CP, Tang T, Spreadbury I, et al: AChR phosphorylation and indirect inhibition of AChR function in seronegative MG. Neurology 59:1682, 2002.
76. Albuquerque EX, Alkondon M, Pereira EF, et al: Properties of neuronal nicotinic acetylcholine receptors: Pharmacologic characterization and modulation of synaptic function. J Pharmacol Exp Ther 280:1117, 1997.
77. Maelicke A, Coban T, Storch A, et al: Allosteric modulation of *Torpedo* nicotinic acetylcholine receptor ion channel activity by noncompetitive agonists. J Receptor Signal Transduc Res 17:11, 1997.
78. Creese R, Head SD, Jenkinson DF: The role of the sodium pump during prolonged end-plate currents in guinea-pig diaphragm. J Physiol 384:377, 1987.
79. Ibebunjo C, Martyn JAJ: Thermal injury induces greater resistance to D-tubocurarine in local than in distant muscles in the rat. Anesth Analg 91:1243, 2000.
80. Fischer U, Reinhardt S, Albuquerque EX, Maelicke A: Expression of functional alpha7 nicotinic acetylcholine receptor during mammalian muscle development and denervation. Eur J Neurosci 11:2856, 1999.
81. Tsuneki H, Salas R, Dani JA: Mouse denervation increases expression of alpha 7 nicotinic receptor with unusual pharmacology. J Physiol 547:169, 2003.
82. Lindstrom JM: Nicotinic acetylcholine receptors of muscles and nerves: Comparison of their structures, functional roles, and vulnerability to pathology. Ann N Y Acad Sci 998:41, 2003.
83. Placzek AN, Grassi F, Papke T, et al: A single point mutation confers properties of the muscle-type nicotinic acetylcholine receptor to homomeric alpha7 receptors. Mol Pharmacol 66:169, 2004.
84. Hirose M, Kaneki M, Martyn JAJ, et al: Immobilization depresses insulin signaling in skeletal muscle. Am J Physiol 279:E1235, 2000.
85. Sugita H, Kaneki M, Martyn JAJ, et al: Burn injury impairs insulin-stimulated Akt/PKB activation in skeletal muscle. Am J Physiol Endocrinol Metab 288:E585, 2005.
86. Hirose M, Kaneki M, Martyn JAJ, et al: Long-term denervation impairs insulin receptor substrate (IRS)-1–mediated insulin signaling in skeletal muscle. Metabolism 50:216, 2001.
87. Gronert GA: Cardiac arrest after succinylcholine: Mortality greater with rhabdomyolysis than receptor upregulation. Anesthesiology 94:523, 2001.
88. Lukas RJ, Changeux J-P, Novère NL, et al: International union of pharmacology. XX. Current status of the nomenclature for nicotinic acetylcholine receptors and their subunits. Pharmacol Rev 51:397, 1999.
89. Chiodini F, Charpantier E, Muller D, et al: Blockade and activation of the human neuronal nicotinic acetylcholine receptors by atracurium and laudanosine. Anesthesiology 94:643, 2001.
90. Vizi ES, Lendvai B: Side effects of nondepolarizing muscle relaxants: Relationship to their antinicotinic and antimuscarinic actions. Pharmacol Ther 73:75, 1997.
91. Tsuneki H, Kimura I, Dezaki K, et al: Immunohistochemical localization of neuronal nicotinic receptor subtypes at the pre- and postjunctional sites in mouse diaphragm muscle. Neurosci Lett 196:13, 1995.
92. Faria M, Oliveira L, Timoteo MA, et al: Blockade of neuronal facilitatory nicotinic receptors containing alpha 3 beta 2 subunits contribute to tetanic fade in the rat isolated diaphragm. Synapse 49:77, 2003.
93. Martyn J, Durieux ME: Succinylcholine: New insights into mechanisms of action of an old drug. Anesthesiology 104:633, 2006.
94. Eriksson LI: Reduced hypoxic chemosensitivity in partially paralysed man. A new property of muscle relaxants? Acta Anaesthesiol Scand 40:520, 1996.
95. Taylor P: Anticholinesterase agents. *In* Bruton LL, Lazo JS, Parker KL (eds): Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed. New York, McGraw Hill, 2006, p 201.
96. de Boer HD, Driessen JJ, Marcus MA, et al: Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg/kg) profound neuromuscular block by sugammadex: A multicenter, dose-finding and safety study. Anesthesiology 107:239, 2007.
97. Richtsfeld M, Blobner M, Martyn JAJ: Chronic administration of pyridostigmine leads to a myasthenia-like state with down-regulation of acetylcholine receptors. Young Investigator Award for abstract presented at ASCCA at the ASA Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists, October 2003, San Francisco.

Göran Hedenstierna
Перевод Е.В. Суборова
Редактор перевода К.Н. Храпов

15 Физиология дыхания

Ключевые моменты

1. Выведение CO_2 определяется альвеолярной вентиляцией, а не общим минутным объемом вентиляции.
2. Вентиляция мертвого пространства может существенно вырасти у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и легочной эмболией, в самых тяжелых случаях до 80-90% от минутного объема вентиляции.
3. Дыхание при низком объеме легких повышает сопротивление дыхательных путей и способствует закрытию дыхательных путей.
4. Гипоксемия может быть вызвана альвеолярной гиповентиляцией, нарушениями диффузии и вентиляционно-перфузионного соотношения, а также шунтированием крови справа налево.
5. Почти все анестетики снижают мышечный тонус, что приводит к уменьшению функциональной остаточной емкости (ФОЕ) до значений, близких к остаточному объему легких бодрствующего человека.
6. Снижение ФОЕ во время анестезии, наряду с проведением вентиляции смесью газов с высоким содержанием O_2, приводит к формированию ателектазов.
7. Преоксигенация до индукции и во время индукции анестезии является основной причиной развития ателектазов.
8. Общая анестезия приводит к нарушению вентиляционно-перфузионного соотношения (закрытие дыхательных путей) и шунтированию крови (ателектазы).
9. Гипоксическая легочная вазоконстрикция подавляется большинством анестетиков, тем самым усиливая несоответствие вентиляции и перфузии в легких.
10. Повышение работы дыхания во время анестезии является результатом снижения респираторного комплайнса (уменьшение доступного для вентиляции объема легких?) и повышения сопротивления дыхательных путей (снижение ФОЕ и последующее уменьшение размеров дыхательных путей?).

Функция дыхания у пациентов в сознании

Основной задачей легких является оксигенация крови и удаление углекислого газа путем газообмена между альвеолами и кровью легочных капилляров. Воздух поступает в альвеолы в результате периодического дыхания, а кислород из вдыхаемого воздуха диффундирует через альвеолярный эпителий, интерстициальную ткань, эндотелий легочного капилляра, попадает в плазму и, наконец, достигает гемоглобина внутри эритроцитов. Углекислый газ диффундирует в противоположном направлении, из эритроцитов и плазмы в альвеолярный газ, а затем выводится с дыханием. Для обеспечения газообмена в легких необходима адекватная вентиляция альвеол, диффузия через альвеоло-капиллярную мембрану, а также сохраненная перфузия легочного капиллярного русла.

При проведении анестезии и искусственной вентиляции легкие постоянно повреждаются. Это происходит даже у здоровых добровольцев или пациентов без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Иногда нарушение функции легких может быть настолько значительным, что способно привести к жизнеугрожающей гипоксемии. У пациентов с заболеваниями легких газообмен во время анестезии, по сравнению с состоянием бодрствования, нарушается более выраженно. Понимание функциональных нарушений, происходящих во время анестезии и искусственной вентиляции, позволит проводить респираторную поддержку, способствующую предотвращению опасных расстройств газообмена у большинства пациентов.

Вентиляция

Мертвое пространство и альвеолярная вентиляция

Свежий газ поступает в легкие с периодическим дыханием. Нормальный дыхательный объем в покое у взрослого примерно равен 0,5-0,6 *л*, а частота дыхания – около 16/*мин*, с варьированием в диапазоне от 12 до 22/*мин*. При условии интактного и нормально функционирующего дыхательного центра, расположенного в продолговатом мозге, величину и частоту вдохов определяют метаболиче-

ская потребность и функция легких. В результате, минутный объем вентиляции равняется примерно 7-8 *л/мин*.[1]

Вдыхаемый объем воздуха не достигает альвеол полностью. Приблизительно 100-150 *мл* остается в дыхательных путях и не участвует в газообмене. Это так называемое «мертвое пространство», составляющее примерно 30% от дыхательного объема; таким образом, соотношение V_{DS}/V_T составляет 0,3. (Различные формы мертвого пространства представлены на Рис. 15-1.)[2] Оставшаяся часть дыхательного объема достигает альвеол и дыхательных бронхиол (некоторые альвеолы имеют коническую форму и располагаются в стенках дыхательных путей). Таким образом, «альвеолярная вентиляция» составляет примерно 5 *л/мин*, подобно сердечному выбросу, который также равен 5 *л/мин*. Отсюда, общее вентиляционно-перфузионное отношение равно 1.

Существует несколько причин повышения минутного объема вентиляции, таких как физические упражнения, сниженная концентрация кислорода во вдыхаемой смеси (или парциальное давление O_2), увеличение вентиляции мертвого пространства, а также метаболический ацидоз.

Увеличение вентиляции мертвого пространства

Если происходит увеличение мертвого пространства, вентиляция тоже должна быть увеличена, чтобы компенсировать «потери» и поддержать P_{aCO2} на нормальном уровне. Мертвое пространство может увеличиваться при проведении вентиляции через мундштук с клапаном или лицевую маску. Это «аппаратное мертвое пространство» иногда может составлять от 25 до нескольких сотен *мл*, по сравнению со 100-150 *мл* мертвого пространства, сформированного дыхательными путями («анатомическое мертвое пространство»).[3] Бронхоэктазы увеличивают объем анатомического мертвого пространства, однако их вклад в общий объем мертвого пространства незначителен. Гораздо большее увеличение может быть вызвано вентиляцией неперфузируемых альвеол, например, при эмболии легочной артерии, когда кровоток в некоторых легочных единицах прекращается («альвеолярное мертвое пространство») (Рис. 15-1). Наихудший сценарий – полный тромбоз правой или левой легочных артерий, что приводит к полному прекращению перфузии одного из легких. В этом случае фракция мертвого пространства увеличивается вдвое от нормального значения, примерно от 0,3 до 0,6.[4] Пациенты, страдающие от рецидивирующей тромбоэмболии легочной артерии, часто имеют отношение V_{DS}/V_T, превышающее 0,7-0,8, и для поддержания обычной альвеолярной вентиляции, равной 5 *л/мин*, минутная вентиляция должна быть увеличена с 7-8 до 20 *л/мин*. Даже при отсутствии тяжелой гипоксемии пациенты с рецидивирующей эмболией часто жалуются на диспноэ. Причиной этого может быть увеличение потребности в вентиляции. Увеличенное мертвое пространство также наблюдается у пациентов с обструктивными заболеваниями легких, включая астму, хронический бронхит и эмфизему. Основной проблемой у таких больных является плохая вентиляция некоторых областей легких, вследствие обструкции дыхательных путей, вентиляция в этих областях оказывается недостаточной по отношению к сохраненной перфузии, возникают нарушения вентиляционно-перфузионных отношений (несоответствие $\dot{V}_A/\dot{Q}$, характеризующееся низкими значениями отношения $\dot{V}_A/\dot{Q}$).[5] Гиповентиляция одних областей перемещает вдыхаемый воздух в другие области легких, которые могут получать избыточный по сравнению с их перфузией объем вентиляции. Подобные нарушения $\dot{V}_A/\dot{Q}$ (характеризующиеся высокими значениями отношения $\dot{V}_A/\dot{Q}$) влияют на газообмен подобно увеличенному мертвому пространству и расцениваются как объем мертвого пространства (см. Рис. 15-1). На самом деле, пациенты, длительно страдающие хроническим бронхитом, могут иметь высокое отношение $\dot{V}_A/\dot{Q}$, примерно равное 0,8-0,9. Такие пациенты должны получать 30-50 *л/мин* для поддержания нормального P_{aCO2}, что достаточно трудно обеспечить на короткий период времени даже при здоровых легких. Поэтому повышение P_{aCO2} в результате альвеолярной «гиповентиляции» не должно нас удивлять. Однако это может привести нас к ошибочным выводам о гиповентиляции пациентов с бронхитом, тогда как на самом деле они

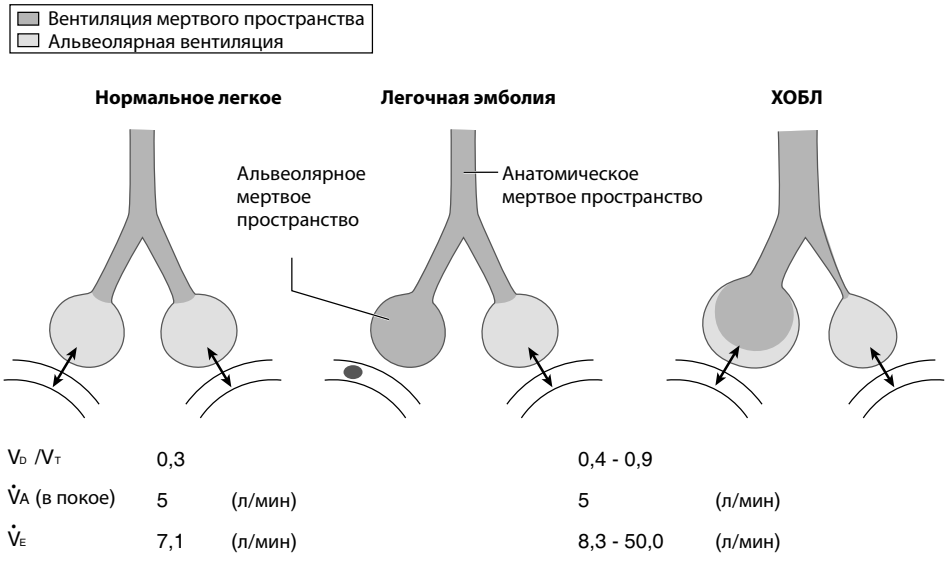


Рис. 15-1 Мертвое пространство и альвеолярная вентиляция в норме и при патологии. Обратите внимание, что прекращение кровотока и избыточная альвеолярная вентиляция по отношению к перфузии приводят к повышению объема мертвого пространства, что подтверждается обычной методикой, измеряющей выведение CO_2. Также обратите внимание на выраженное повышение минутной вентиляции, требующееся для поддержания альвеолярной вентиляции при увеличении мертвого пространства. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; V_A – альвеолярная вентиляция; V_D/V_T – отношение мертвого пространства к дыхательному объему; V_E – минутная вентиляция (сумма объема вентиляции мертвого пространства и альвеолярной вентиляции). *(Приведено с разрешения редактора BMJ series Respiratory Measurement.)*

Блок 15-1 Уравнение альвеолярного газа

Напряжение кислорода в альвеолах (P_{AO2})

$$P_{AO_2} = P_{IO_2} - \frac{P_{ACO_2}}{R} + \left[P_{ACO_2} \times F_{IO_2} \times \frac{1-R}{R} \right]$$

Где P_{IO2} – напряжение кислорода во вдыхаемой смеси, P_{ACO2} – альвеолярное напряжение CO_2 (условно равное артериальному P_{CO2}), R – дыхательный коэффициент (в норме равен 0,8-1,0), F_{IO2} – фракция вдыхаемого кислорода.

Выражение внутри скобок компенсирует большее потребление кислорода по сравнению с выведением углекислого газа через альвеолокапиллярную мембрану.

Упрощенное уравнение может быть написано без элемента компенсации:

$$P_{AO_2} = P_{IO_2} - \frac{P_{ACO_2}}{R}.$$

Альвеолярная вентиляция

Альвеолярная вентиляция ($\dot{V}_A$) может быть выражена в виде:

$$\dot{V}_A = f \times (V_T - V_{DS})$$

Где f – частота дыханий в минуту, V_T – дыхательный объем, V_{DS} – физиологическое мертвое пространство.

Альвеолярная вентиляция также может быть получена из уравнения:

$$\dot{V}_{CO_2} = c \times \dot{V}_A \times F_{ACO_2}$$

Где V_{CO2} – элиминация CO_2, c – постоянная преобразования, а F_{ACO2} – альвеолярная концентрация CO_2.

Если V_A выражена в *л/мин*, V_{CO2} в *мл/мин*, F_{ACO2} замещается P_{ACO2} в *мм рт. ст.*, а c = 0,863, получаем следующее выражение:

$$\dot{V}_A = \frac{\dot{V}_{CO_2} \times 0.863}{P_{ACO_2}}.$$

гипервентилируются! Некоторой помощью для этих пациентов служит тот факт, что при увеличении P_{aCO2} вдвое, он может быть выведен уменьшенной в два раза «нормальной» альвеолярной вентиляцией, что видно из приведенного ниже уравнения альвеолярного газа (Блок 15-1).

Поскольку все пациенты, даже со здоровыми легкими, имеют некоторое несоответствие $\dot{V}_A/\dot{Q}$, сумма анатомического мертвого пространства и альвеолярного мертвого пространства, формирующегося либо в результате эмболии, либо из-за неравномерной вентиляции и перфузии, называется «физиологическим мертвым пространством».

Гипервентиляция и физические упражнения

Можно произвольно увеличить минутный объем вентиляции до максимальных значений, в 20 раз превышающих вентиляцию в покое, что составит более 100 *л/мин* у женщин и 150 *л/мин* у мужчин. Однако подобное увеличение возможно только на короткий период времени, составляющий примерно половину минуты.[1] Вдобавок гипервентиляция без одновременного повышения метаболической потребности будет приводить к снижению P_{aCO2} и нарушению сознания. При исследовании вентиляционной способности необходимо проводить тестирование на фоне повторного использования выдыхаемого газа или добавлять CO_2 к дыхательной смеси, добиваясь, таким образом, поддержания P_{aO2} на нормальном или приблизительно нормальном уровне. Увеличение вентиляции достигается путем повышения V_T до объема, приблизительно равного двум третям жизненной емкости легких (ЖЕЛ) (см. дальше), или 2,5-4 *л* и увеличения частоты дыхания до 40/*мин* или больше. Однако во время максимальных физических нагрузок минутная вентиляция увеличивается менее выраженно, примерно до уровня двух третей от максимальной вентиляционной способности, что означает повышение минутного объема до 65-100 *л/мин* у хорошо тренированных женщин и мужчин. У профессиональных атлетов вентиляция может превышать 150 *л/мин*.

Легочные объемы

Функциональная остаточная емкость

После спокойного выдоха в легких остается некоторое количество воздуха. Этот объем называют функциональной остаточной емкостью (ФОЕ) (Рис. 15-2). Объем ФОЕ равняется примерно 3-4 *л*, в зависимости от пола, возраста, роста и веса. Изменения пропорциональны росту и возрасту и обратно пропорциональны весу, у женщин этот показатель ниже, чем у мужчин.[1,6] Величину этого объема определяет баланс между направленной внутрь силой, создаваемой легкими, и направленной кнаружи силой, создаваемой грудной клеткой. Направленная внутрь сила легких, «эластическая тяга», формируется эластическими волокнами ткани легких, а также сократительной способностью гладкой мускулатуры дыхательных путей и поверхностным натяжением альвеол. Направленная кнаружи сила грудной клетки формируется ребрами, суставами и мышцами. Может возникнуть вопрос, почему после выдоха в легких остается некоторый объем газа. Для этого есть, по крайней мере, две причины. Во-первых, если бы альвеолы спадались на выдохе, для их повторного раскрытия потребовалось бы приложение большого усилия, по сравнению с нормальным вдохом, когда не происходит коллабирования альвеол. Для увеличения объема альвеол в открытых легких с границей разделения между жидкой и газообразной фазой, требуется преодолеть меньшее сопротивление, чем при раскрытии коллабированных альвеол с границей разделения только между жидкими фазами. Другой причиной является то, что вдыхаемый воздух смешивается с остаточным газом в легких, выравнивая колебания концентраций O_2 и CO_2 во время дыхательного цикла. При наличии только небольшого объема воздуха в легких колебания состава альвеолярного газа при дыхании были бы гораздо больше и они вызвали бы схожие колебания P_{aO2} и P_{aCO2} в крови. Это явление можно наблюдать у пациентов со сниженным объемом легких (см. ниже).

При усилении вентиляции (выполнение физических упражнений) дыхательный объем (ДО) растет за счет увеличения как вдоха, так и выдоха, что приводит к сниже-

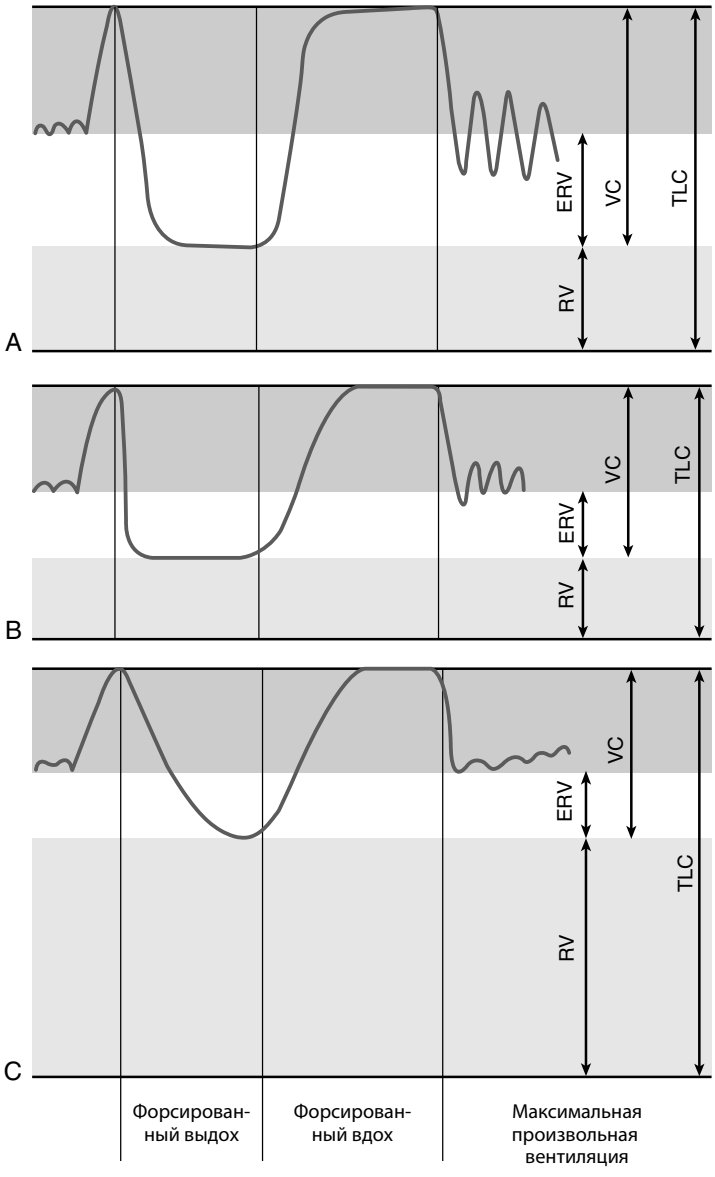


Рис. 15-2 Вентиляция и легочные объемы у здоровых пациентов с нормальными легкими (**A**), у пациентов с рестриктивной патологией (**B**) и у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (**C**). Обратите внимание на снижение жизненной емкости (ЖЕЛ) и повышение экспираторного потока (более крутая кривая, по сравнению с нормальной кривой форсированного выдоха) у пациента с легочным фиброзом. Обратите внимание также на увеличение остаточного объема (ОО), снижение ЖЕЛ и замедление форсированного выдоха у пациента с обструкцией и эмфиземой. У последнего пациента в ходе гипервентиляции сформировалась воздушная ловушка. РОВ – резервный объем выдоха; ОЕЛ – общая емкость легких. *(Приведено с разрешения редактора BMJ series Respiratory Measurement.)*

нию ФОЕ примерно на 0,5 *л*. Однако при наличии обструкции дыхательных путей (например, при астме) выдох замедляется, поэтому конечно-экспираторный объем воздуха увеличивается, вместо того, чтобы уменьшаться.[7] Этот феномен называется «воздушной ловушкой», он является средством уменьшения сопротивления потоку газа в суженных дыхательных путях (Рис. 15-2). Однако расплатой за увеличение вентиляции и увеличение конечно-экспираторного объема будет увеличение работы дыхания, затрачиваемой на преодоление эластического сопротивления.

Функциональная остаточная емкость (ФОЕ) увеличивается с возрастом, когда при сокращении эластического компонента легочной ткани уменьшается сила эластической тяги легких, а точка равновесия между направленной кнаружи силой эластической отдачи грудной клетки и направленной внутрь силой эластической тяги легких смещается по направлению к большим дыхательным объемам. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) ФОЕ с возрастом увеличивается быстрее, чем у здоровых людей, из-за эффекта хронической задержки воздуха и более выраженной потери эластической ткани (особенно при эмфиземе).[1]

ФОЕ уменьшается при заболеваниях легких, характеризующихся развитием фиброза, таких как идиопатический фиброз, пневмокониоз и различные формы гранулематоза и васкулитов.[7] В наиболее тяжелых случаях ФОЕ может уменьшаться до 1,5-2 *л* (см. Рис. 15-2). Очевидно, что пульмонэктомия (например, при лечении рака легкого) также будет приводить к снижению ФОЕ. Однако оставшееся легкое увеличится в размерах и заполнит часть объема, оставшегося после резекции ткани легкого – так называемая «компенсаторная эмфизема».

Общая емкость легких и ее составляющие

Объем газа в легких после максимального вдоха называется *общей емкостью легких* (ОЕЛ). Ее объем обычно равен 6-8 *л*.[1] ОЕЛ может увеличиваться у пациентов с ХОБЛ путем чрезмерного расширения либо гиперинфляции обычно нормальных альвеол или путем разрушения стенок альвеол и потери эластической ткани, как при эмфиземе (см. Рис. 15-2).[7] В наиболее тяжелых случаях ОЕЛ может увеличиваться на 50% или до 11-12 *л*. При рестриктивных расстройствах ОЕЛ снижается пропорционально тяжести фибротического процесса и может составлять всего 3-4 *л* (см. Рис. 15-2).[7]

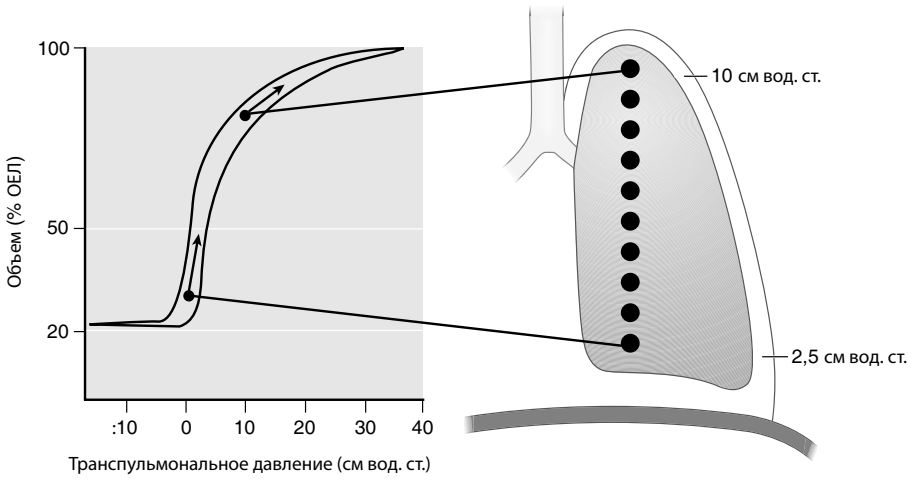


Рис. 15-3 Отношение давление-объем в легких. Обратите внимание на характерную для эластических структур форму кривой. Отметьте также более низкое (более субатмосферное) плевральное давление в верхних отделах. Таким образом, в вертикальном положении региональное транспульмональное давление (давление в ротовой полости минус плевральное давление) выше в апикальных легочных единицах по сравнению с базальными отделами. Это приводит к различному расположению верхних и нижних отделов легких на кривой давление-объем. В результате, при одинаковом повышении транспульмонального давления, нижние отделы легких увеличиваются в объеме больше, по сравнению с верхними отделами. Таким образом, вентиляция более эффективна в нижних отделах легких

Некоторый объем воздуха остается в легких даже после максимального выдоха, предотвращая развитие коллапса альвеол. Этот остающийся в легких объем газа называется *остаточным объемом* (ОО), он равняется 2-2,5 *л*. Существует две причины, почему выдох прекращается до того, как весь газ будет эвакуирован. Во-первых, дистальные дыхательные пути с диаметром 2 *мм* меньше закрываются до развития коллапса альвеол.[8] Этот «захваченный» газ предотвращает полное опустошение альвеол при их спадении. Во-вторых, грудная клетка, ребра и диафрагма не могут быть деформированы до такой степени, чтобы позволить газу быть вытесненным из легких полностью. Преимущества невозможности полного спадения легких на выдохе были представлены на Рис. 15-2.

Максимальный объем, который может вдохнуть и выдохнуть человек, называется *жизненной емкостью*. Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) – это разница между ОЕЛ и ОО, она составляет примерно 4-6 *л*. ЖЕЛ уменьшается при рестриктивной патологии легких, часто еще до того, как уменьшается ОО. Кроме того, ЖЕЛ также уменьшается и при обструктивной патологии легких. Это эффект так называемой хронической «воздушной ловушки», повышающей ОО в основном за счет ЖЕЛ.[7] Однако ранее отмечалось, что ОЕЛ также может увеличиваться, но в меньшей степени, чем ОО. Результатом может быть увеличение ОЕЛ до 12 *л*, состоящей из ОО объемом 11 *л* и сниженной до 1 *л* ЖЕЛ, что имеет место при тяжелых случаях эмфиземы.

Механика дыхания

Изучение механики дыхательной системы преследует, как минимум, две цели. Во-первых, дает ключ к пониманию, от чего зависит распределение вдыхаемого газа в легких, и во-вторых, измерение показателей механики дыхания может быть использовано в качестве диагностического и прогностического инструмента при заболеваниях легких. В этой главе разговор о механике дыхания мы начнем с анализа эластических и резистивных сил, которые необходимо преодолеть во время дыхания и того, как эти силы изменяются при возникновении легочных расстройств. После этого будет проанализировано влияние механики дыхания на распределение вдыхаемого воздуха.

Растяжимость (комплайнс) дыхательной системы

Эластическая отдача легких напоминает поведение резинового воздушного шара. Для поддержания их в расправленном состоянии необходимо приложить определенное давление. Давление, необходимое для поддержания определенного объема легких, равняется разнице плеврального и альвеолярного давлений и называется «транспульмональным давлением» (P_{TP}). Известно, что чем больше легкие раздуты, тем большее давление необходимо для увеличения объема на заданную величину (Рис. 15-3).[9] Описанная взаимосвязь давление-объем типична для эластических структур, а похожее по форме кривой отношение сила-длина будет наблюдаться, например, для резиновой ленты.

Эластическое поведение легких часто анализируется с помощью оценки комплайнса, величины, противоположной эластичности. Комплайнс, или растяжимость, выражается как отношение изменения объема легких к изменению давления, которое необходимо приложить для этого (или снижение давления, сопровождающего уменьшение объема легких). Нормальный комплайнс легких равняется 0,2-0,3 *л/см* H_2O (2-3 *л/кПа*).[9] Он изменяется в зависимости от объема легких (см. Рис. 15-3), снижаясь при увеличении легочного объема. Таким образом, комплайнс значимо зависит от того объема легких, при котором измеряется. Это необходимо помнить при планировании повторных измерений для отслеживания динамики данного показателя в ходе заболевания. В дополнение к этому, комплайнс, измеренный после резекции целого легкого или его части, будет снижен, несмотря на то, что оставшаяся ткань легкого не изменена и нормально функционирует.

При фиброзирующем заболевании легких комплайнс снижается, а кривая давление-объем уплощается и сдвигается вправо, как показано на Рис. 15-4 (очевидно, что направление изменений кривой давление-объем зависит от того, на какой оси отмечено давление, а на какой объем; на Рис. представлено стандартное обозначение).[9] Хотя кривая достаточно чувствительна к изменениям эластических свойств легких, с ее помощью не всегда удается провести дифференциальный диагноз различных легочных заболеваний. Например, идиопатический фиброз, альвеолярный протеиноз, гранулематозоподобный саркоидоз, интерстициальный и альвеолярный отек будут в равной мере вызы-

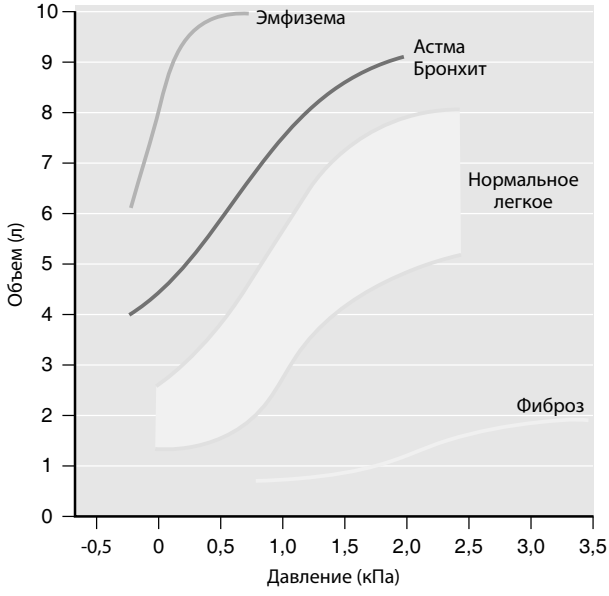


Рис. 15-4 Примеры кривых давление-объем для легких в норме и при патологии. При фиброзе легких кривая уплощается, что отражает значительный рост давления и увеличение работы дыхания. Обратите внимание на параллельный сдвиг кривой давление-объем у пациентов с астмой и бронхитом, что говорит о том, что при этих заболеваниях комплайнс изменяется необязательно, хотя объем легких может возрасти. Наконец, у эмфизематозных пациентов наклон кривой становится более крутым. Это указывает на потерю эластической соединительной ткани и отчасти на возможное снижение работы дыхания. Однако, как у пациентов с астмой, так и с бронхитом, сопротивление дыхательных путей повышено, что вызывает увеличение работы дыхания. *(Приведено с разрешения редактора BMJ series Respiratory Measurement.)*

вать снижение комплайнса и уплощение кривой давление-объем с правосторонним сдвигом.

Потеря эластической соединительной легочной ткани, например при эмфиземе, изменяет кривую, она становится более крутой и смещается влево (см. Рис. 15-4).[9] Подобные изменения не происходят при хроническом бронхите или астме. Запись кривой давление-объем может помочь в установлении диагноза эмфиземы, когда его невозможно поставить на основании обычной рентгенограммы. Избыточная аэрация, видимая на рентгенограмме грудной клетки, не позволяет дифференцировать обструктивную болезнь, с потерей или без потери эластической ткани. Для дифференциальной диагностики можно использовать компьютерную томографию (КТ) высокой четкости, позволяющую визуализировать мелкие структуры легких.[10]

Грудная стенка сама оказывает влияние на эластический импеданс дыхания, что крайне сложно определить при спонтанном дыхании, поскольку грудная стенка является частью «насоса». Механика грудной стенки может быть измерена у тренированных добровольцев, однако для корректного измерения необходимы сложные манипуляции, а необходимым условием является полная релаксация дыхательной мускулатуры.[11] С другой стороны, комплайнс грудной стенки может быть измерен во время искусственной вентиляции легких и релаксации мышц, потому что дыхательная мускулатура находится в состоянии покоя, а ребра и диафрагма влияют на эластический импеданс только когда легкие раздуты и грудная клетка увеличена в объеме. Изменение объема легких, деленное на изменение плеврального давления, даст значение комплайнса грудной стенки. Комплайнс грудной стенки практически равен по величине комплайнсу легких и составляет 0,2 *л/см* H_2O. Он может уменьшаться при ожирении и в условиях генерализованного отека, а также при заболеваниях, повреждающих суставы, таких как анкилозирующий спондилит.[11]

Сопротивление дыхательной системы

Для преодоления сопротивления потоку газа при его прохождении через дыхательные пути необходимо приложить давление. Кроме того, на сопротивление влияет и скольжение разных компонентов легочной ткани и грудной клетки во время вдоха и выдоха.[12] Это сопротивление рассчитывается как движущее давление, деленное на поток газа. Поток можно измерить в открытых дыхательных путях, ротовой полости или носу, допускается использовать его для расчета всех трех типов сопротивления (в дыхательных путях, легочной ткани и грудной клетке). Движущее давление для сопротивления дыхательных путей равняется давлению в ротовой полости (или в носу) минус альвеолярное давление, другие движущие давления будут частью изменений транспульмонального и плеврального давлений.

Поток газа может быть турбулентным, с неорганизованным профилем в виде завихрений, или ламинарным, с упорядоченным однонаправленным потоком. Турбулентный поток пропорционален квадрату величины давления, а ламинарный поток, требующий меньшего давления, связан с ним линейно. Турбулентный поток характерен для больших по диаметру дыхательных путей, а также встречается в местах бифуркаций и отклонения бронхов. В более мелких дыхательных путях поток ламинарный. Таким образом, большая часть энергии, или давления, вовлеченного в создание потока, растрачивается на преодоление сопротивления в дыхательных путях большого диаметра.[12] В норме лишь около 20% измеряемого сопротивления дыхательных путей приходится на мелкие бронхи. Удвоение «периферического» сопротивления или сопротивления мелких дыхательных путей достаточно трудно обнаружить стандартными методиками мониторинга. Трудность в определении изменений в мелких дыхательных путях, диаметром примерно 2 *мм* и меньше, привела к появлению термина «немая зона легких».

Сопротивление потоку равняется примерно 1 *см* H_2O/*л*/*с*. При обструктивных заболеваниях легких этот показатель возрастает до 5 *см* H_2O/*л*/*с*, например, при легкой и среднетяжелой астме и бронхите, а в более тяжелых случаях повышается до 10 *см* H_2O/*л*/*с*.[13] Стоит отметить, что при дыхании через эндотрахеальную трубку размера 8,0 сопротивление равняется 5 *см* H_2O/*л*/*с* при потоке 1 *л*/*с*, а трубка размера 7,0 увеличивает сопротивление до 8 *см* H_2O/*л*/*с*, что сравнимо с показателями при среднетяжелой астме.[14]

Сопротивление потоку воздуха может быть выше на выдохе, по сравнению с вдохом, особенно во время форсированного дыхания и у пациентов с обструктивной болезнью, поскольку усилие мышц выдоха будет действовать не только на альвеолы, опорожняя их, но также и на дыхательные пути, уменьшая их диаметр.[12] С другой стороны, усилие вдоха помогает расширить дыхательные пути в грудной клетке через снижение плеврального давления, действующего снаружи на стенки дыхательных путей. Дыхательные пути, находящиеся не в грудной полости, в частности глотка, гортань и трахея, во время вдоха подвергаются воздействию более низкого внутреннего давления, по сравнению с внешним, поскольку снаружи на стенку действует атмосферное давление, а в просвете давление ниже атмосферного (в противном

случае воздух не засасывался бы в этом отделе трахеобронхиального дерева).[12] Эти физиологические особенности также могут быть использованы для того, чтобы различить повышение внегрудного сопротивления от повышения сопротивления дыхательных путей в грудной клетке. Если сопротивление повышается во время вдоха, вполне возможно, что причиной является сужение внегрудных дыхательных путей (например, всасывание парализованных голосовых связок в просвет). Сужение верхних дыхательных путей, возникающее в результате увеличения инспираторного усилия, также может наблюдаться в неонатальной практике у пациентов с респираторным дистрессом (см. Гл. 84).

Сопротивление легочной ткани и грудной стенки было изучено в меньшей степени. Сопротивление ткани легкого в норме равняется примерно 1 *см* H_2O/*л*/*с* и может увеличиваться в три-четыре раза при хронических заболеваниях легких.[15] Еще меньше было исследовано сопротивление грудной стенки. Тем не менее, при острой дыхательной недостаточности, требующей проведения респираторной поддержки, сумма сопротивлений легочной ткани и грудной стенки может увеличиваться, и иногда достаточно значимо.[16]

Дыхательное сопротивление, в особенности сопротивление дыхательных путей, зависит от объема легких. Необходимо понимать, что во время вдоха дыхательные пути и альвеолы расширяются, а сопротивление в них падает. Во время выдоха дыхательные пути сужаются, что приводит к соответствующему росту сопротивления. Это наглядно показано на Рис. 15-5. Сопротивление дыхательных путей составляет около 1 *см* H_2O/*л*/*с* на уровне ФОЕ и продолжает снижаться, хоть и в меньшей степени, когда дыхание происходит при больших легочных объемах. В противоположность этому, выдох от уровня ФОЕ быстро приводит к увеличению сопротивления, которое может составлять 5-8 *см* H_2O/*л*/*с* при достижении остаточного объема (ОО). На самом деле, график зависимости сопротивления от объема легких, показанный на Рис. 15-5, стремится к бесконечности в конце максимального выдоха. Это необходимо помнить, измеряя сопротивления дыхательных путей при разных дыхательных объемах. Наглядный пример – сравнение сопротивления у человека в состоянии бодрствования и во время анестезии.

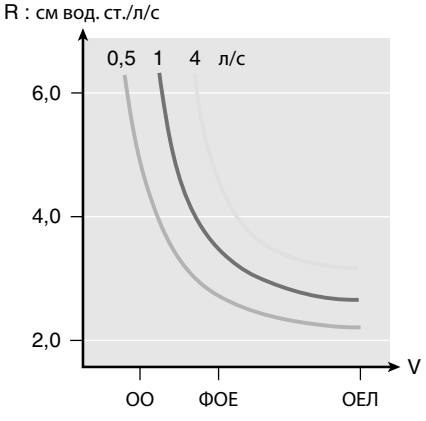


Рис. 15-5 Схематическое изображение зависимости сопротивления от объема легких при различных скоростях потока. Сопротивление повышается по мере уменьшения объема легких, более выражено при объемах ниже ФОЕ, по сравнению с большими объемами легких. Сопротивление повышается с увеличением скорости потока. При низких легочных объемах сопротивление высокое, сравнимое с сопротивлением дыхательных путей при среднетяжелой или тяжелой астме (6-8 *см* H_2O/*л*/*сек*). ОО – остаточный объем; ОЕЛ – общая емкость легких

В последнем случае ФОЕ снижен, что будет обсуждаться ниже.

Инертность или ускорение газа и ткани

Существует еще один компонент общего импеданса дыхания, который называется инертность, или давление, необходимое для ускорения движения воздуха и ткани во время вдоха и выдоха. Однако вклад этого компонента достаточно мал и едва ли может быть измерен в условиях спокойного дыхания, вне зависимости от того, здоровые легкие или нет. Во время очень быстрого дыхания, например при высокочастотной осцилляторной ИВЛ в отделении интенсивной терапии или во время занятий йогой в условиях частого поверхностного дыхания с частотой примерно 4 *вдоха*/*с*, ускорение становится более важным и может составлять от 5% до 10% от общего импеданса дыхания.[17]

Распределение газа

Распределение вдыхаемого газа: эффект комплайнса, сопротивления и закрытия дыхательных путей

Вдыхаемый воздух распределяется в легких неравномерно. Во время спокойного дыхания, если больной находится в положении стоя или сидя, большая часть газа идет в нижние, зависимые области – базальные и диафрагмальные, а в положении больного лежа – в дорсальные области.[18] Это означает, что левое легкое будет получать большую часть вдыхаемого объема, если пациент будет лежать на левом боку, а правое легкое будет преимущественно вентилироваться при положении пациента на правом боку. Причиной этой, по-видимому, гравитационной ориентации такого легкого вещества, как газ, является комбинированный эффект нелинейного отношения давление-объем для легочной ткани и повышения плеврального давления по направлению к нижележащим отделам легких. Более подробно этот вопрос будет рассмотрен ниже.

Во-первых, изогнутая форма кривой давление-объем, типичная для эластической ткани, означает, что с увеличением объема легких требуется все большее и большее давление для дальнейшего увеличения объема на заданную величину (на определенном отрезке отношение давление-объем может быть линейным). Во-вторых, повышение плеврального давления при постоянном уровне альвеолярного давления в легких приводит к снижению транспульмонального давления от верхушки к базальным отделам легкого. В положении стоя, в апикальных (верхушечных) областях легких транспульмональное давление более высокое, по сравнению с зависимыми, базальными отделами. Следовательно, верхние и нижние области легких расположены на разных уровнях кривой давление-объем (см. Рис. 15-3). Во время вдоха плевральное давление снижается, что приводит к большему раздуванию нижних областей легких по сравнению с верхними, при одинаковом изменении транспульмонального давления (предполагается, что плевральное давление изменяется в плевральной полости равномерно).[18] Так, у здорового человека преимущественно вентилируются базальные отделы легких, как можно видеть на Рис. 15-3 (большая стрелка в нижних,

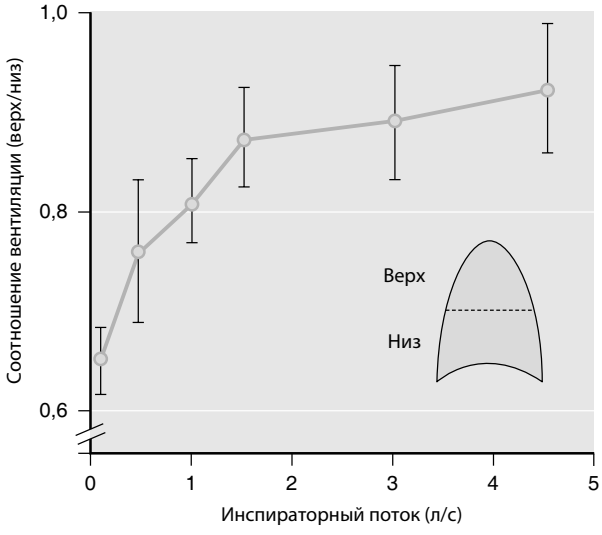


Рис. 15-6 Соотношение вентиляции верхних и нижних отделов легких при изменении инспираторного потока. Обратите внимание, что вентиляция распределяется в нижние отделы легких при низком потоке. Более равномерное распределение вентиляции происходит при увеличении потока, например, в ходе выполнения физических упражнений. Это обеспечивает более эффективное использование легочной ткани и альвеоло-капиллярных мембран для переноса газа (при условии, что легочный кровоток имеет схожее распределение). *(Данные из Bake B, Wood L, Murphy B, et al: Effect of inspiratory flow-rate on regional distribution of inspired gas. J Appl Physiol 37:8-17, 1974.)*

базальных отделах легких означает больший объем вентиляции по сравнению с верхними, апикальными отделами у человека в положении стоя; Рис. 15-6). Градиент плеврального давления ориентирован в вертикальном (гравитационном) направлении, вот почему распределение вентиляции меняется при изменении положения тела.

Что вызывает формирование градиента плеврального давления? Главный фактор – вес самого легкого, поскольку на вышерасположенные отделы грудной полости оказывает давление меньший объем легочной ткани, по сравнению с нижележащими отделами. Это давление распространяется во всех направлениях, включая и плевральную полость. Специфическая плотность заполненных воздухом и перфузируемых легких в среднем равняется 0,3, и это приводит к повышению плеврального давления на 0,3 *см* H_2O/*см* вертикальной дистанции. Если легкое тяжелее, например, при развитии отека, градиент плеврального давления увеличивается, как и вертикальная разница в размере альвеол. Если вес уменьшается или исчезает, например, при нулевой гравитации или микрогравитации, не должно быть никакого вертикального градиента плеврального давления, а расширение легких и распределение газа должно быть более равномерным. Во время коротких параболических полетов, в условиях очень низкой гравитации, вдох и выдох газовой смеси с различными характеристиками демонстрирует сниженную негомогенность распределения вентиляции.[19] Однако некоторая негомогенность все-таки остается, и это говорит о вкладе в распределение вентиляции иных, негравитационных факторов. Такими факторами могут быть неравномерные конвекционный и диффузионный потоки в маленьких легочных единицах, которые связаны

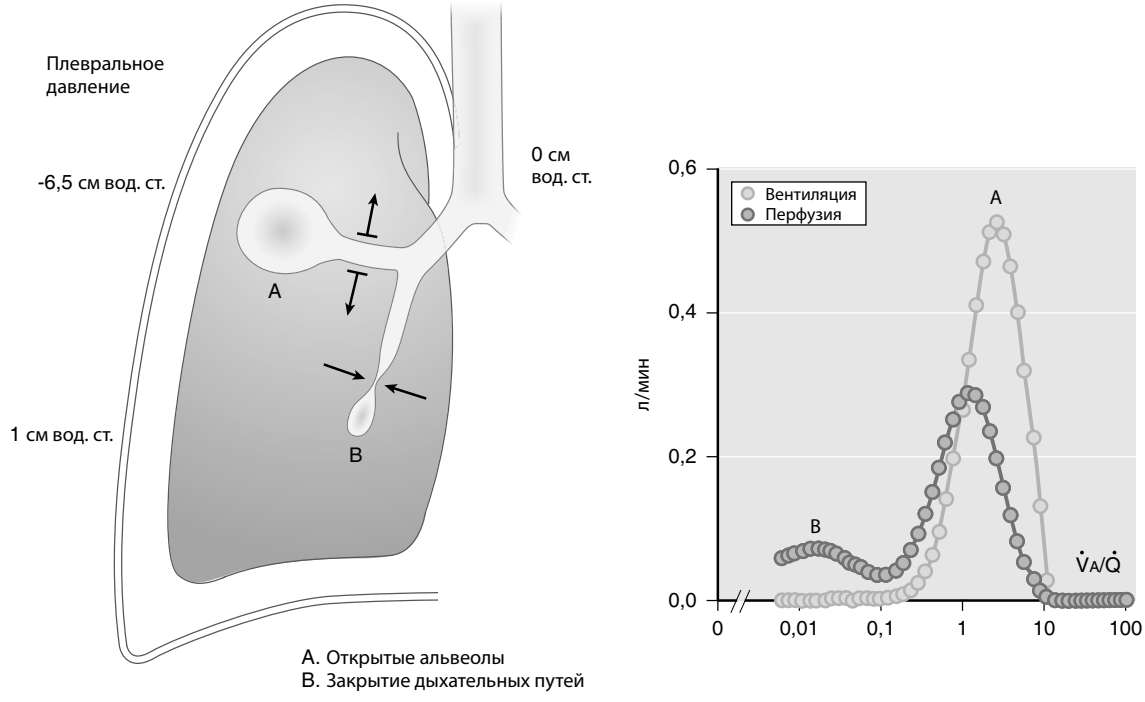


Рис. 15-7 Схематическое изображение региональных объемов альвеол и дыхательных путей в верхнем (A) и нижнем (B) отделах легкого, *левая часть* рисунка. Имеется вертикальный градиент плеврального давления с разницей примерно в 7,5 *см* H_2O между выше- и нижележащими областями. Как следствие, формируется градиент транспульмонального давления с более высоким давлением внутри дыхательных путей и альвеол в верхних отделах легких и более высоким давлением снаружи альвеол и дыхательных путей в нижних отделах легких. Это приводит к закрытию дыхательных путей, и образуются условия для медленной адсорбции альвеолярного газа дистальнее закрытых дыхательных путей. *Правая часть* рисунка показывает распределение соотношений вентиляции и кровотока, полученного с помощью техники элиминации нескольких инертных газов (MIGET). «Нормальное» соотношение вентиляции и кровотока (A) можно увидеть в раскрытых и вентилируемых альвеолах в верхних отделах легких. Кроме того, соотношение альвеолярная вентиляция/кровоток (V_A/Q) может быть низким, с преобладанием перфузии над вентиляцией (B). Эта ситуация нередко развивается у пожилых здоровых людей с периодическим закрытием дыхательных путей

с различиями анатомической структуры дыхательных путей (и паренхимы?).[20]

Вертикальный градиент плеврального давления меньше в положении больного на животе (пронпозиция), по сравнению с положением на спине.[21] Причина этого может быть в весе сердца, которое в положении на спине сдавливает зависимые области легких и позволяет расширяться независимым. В пронпозиции сердце лежит на грудине и меньше воздействует на форму легких. Единственная сила, которая может деформировать легкие, – это их собственный вес. Кроме того, как уже обсуждалось ранее, различия в анатомии дыхательных путей могут влиять на разницу в распределении вентиляции как в пронпозиции, так и при положении на спине. Более равномерное распределение вдыхаемого газа в пронпозиции было продемонстрировано в исследовании с использованием изотопов.[22,23]

До сих пор мы имели дело с распределением вдыхаемого газа в статических, с технической точки зрения, условиях (не приводящих, однако, к формированию какого-либо потока газа). Такое же распределение газа будет и при спокойном дыхании со скоростью потока около 0,5 *л/с*. Однако при увеличении скорости потока региональные различия в сопротивлении дыхательных путей (и легочной ткани, и в какой-то степени грудной стенки; но в данном случае ими можно пренебречь) будут играть все большую роль в распределении вдыхаемого газа. Поскольку легочная ткань, как альвеолы, так и дыхательные пути, больше раскрыта в верхних отделах, по сравнению с нижними, сопротивление потоку газа в верхних отделах будет меньше. Это приводит к изменениям характера распределения, при котором больший объем газа поступает в верхние отделы легких.[24] Как показало исследование с помощью изотопов, при вентиляции с потоком 0,3 *л/с*, две трети объема поступало в нижнюю половину легкого, а при повышении потока до 4-5 *л/с*, распределение между верхней и нижней половиной легких становилось равномерным (см. Рис 15-6). Это выгодное свойство для оптимизации распределения газа в легких, например, во время выполнения физических упражнений, поскольку поверхность альвеолокапиллярной мембраны будет использоваться более эффективно. Распределение перфузии также может быть более равномерным. Подстройка перфузии и вентиляции идет по сходным принципам, этот вопрос будет рассмотрен позже.

Дыхательные пути всегда сужаются на выдохе, как было показано выше. Очевидно, что при достаточно глубоком выдохе дыхательные пути в зависимых областях будут закрываться. Объем выше ОО, при достижении которого дыхательные пути начинают закрываться, называется *объемом закрытия* (ОЗ), а сумма ОО и ОЗ называется *емкостью закрытия* (ЕЗ).[25] Закрытие дыхательных путей – нормальный физиологический феномен, происходящий из-за повышения плеврального давления во время выдоха. Когда плевральное давление становится «положительным» (или выше атмосферного), оно превышает давление внутри дыхательных путей, которое практически равно атмосферному при низких скоростях потока газа. Более высокое наружное давление, по сравнению с давлением внутри дыхательных путей, может привести к их компрессии и закрытию. Поскольку плевральное давление выше в зависимых областях легких, феномен закрытия начинается в базальных, нижних отделах легких. Таким образом, ключевым моментом здесь является создание «положительного» плеврального давления (Рис. 15-7). У молодых людей закрытие может не развиться до тех пор, пока они не выдохнут до уровня ОО. Однако с повышением возраста плевральное давление становится «положительным» при больших дыхательных объемах, и в возрасте 65-70 лет закрытие дыхательных путей может развиваться на уровне ФОЕ.[26] Это означает, что у пожилых людей зависимые области легких периодически закрываются во время дыхания. Эти области будут раскрываться во время вдоха при увеличении объема легких выше ОЗ. Препятствие вентиляции по причине закрытия дыхательных путей объясняет, почему оксигенация артериальной крови снижается с возрастом (см. Гл. 71).

Закрытие дыхательных путей играет еще большую роль в положении на спине, поскольку ФОЕ уменьшается, а ОЗ при изменении положения тела остается прежним. Закрытие дыхательных путей может происходить выше уровня ФОЕ, особенно в возрасте 45-50 лет, а у 70-летнего человека дыхательные пути могут постоянно оставаться закрытыми, если ОЗ превышает сумму ФОЕ и ДО. Это показано на Рис. 15-8.

Закрытие дыхательных путей развивается при более высоких объемах у пациентов с обструктивной болезнью легких. Гиперсекреция, отек стенки дыхательных путей и повышенный тонус бронхиальных мышц приводят к уменьшению просвета дыхательных путей, что облегчает их преждевременное закрытие.[25] Считается, что эти изменения начинаются в мелких дыхательных путях, поэтому определение объема закрытия (ОЗ) считается идеальным тестом для раннего распознавания патологии дыхательных путей. Тем не менее, определение ОЗ не так популярно, как раньше, из-за низкой воспроизводимости метода по сравнению с обычной спирометрией. Однако, даже если определение закрытия дыхательных путей как диагностическая и количественная мера выраженности патологии легких оказалась не такой полезной, как предполагалось, нельзя игнорировать тот факт, что закрытие дыхательных путей является достаточно важным феноменом. Его распознавание позволило понять

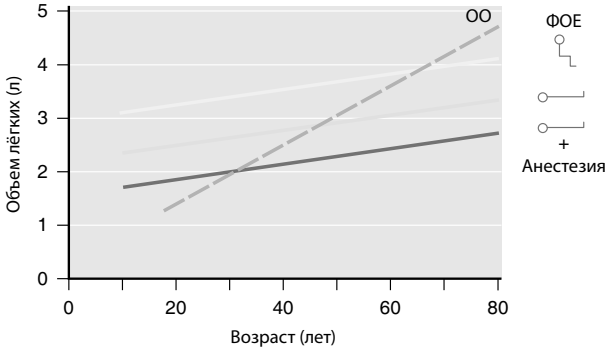


Рис. 15-8 Объем покоящихся легких (функциональная остаточная емкость [ФОЕ]) в вертикальном положении и на спине, а также объем закрытия (ОЗ, неизменен при изменении положения тела) в различном возрасте у здоровых людей. Самая низкая ФОЕ, примерно 0,7-0,8 *л*, – в положении на спине (эффект краниального смещения диафрагмы органами брюшной полости). Видно, что ФОЕ немного увеличивается с возрастом, при неизменном росте и весе. Это результат потери эластической соединительной ткани легких с возрастом. Обратите внимание, что быстрое увеличение ОЗ с возрастом приводит к закрытию дыхательных путей выше уровня ФОЕ в вертикальном положении в возрасте 65-70 лет или старше. В положении на спине закрытие дыхательных путей может развиваться во время дыхания даже у людей в возрасте 45-50 лет! Это отношение между ОЗ и ФОЕ отчасти объясняет снижение оксигенации крови с возрастом. Эффект анестезии, характеризующийся уменьшением ФОЕ, приводит к развитию феномена закрытия уже у 30-летних пациентов (см. раздел «Объемы легких и механика дыхания во время анестезии»). Форма кривых получена в результате обработки совокупности данных различных исследований

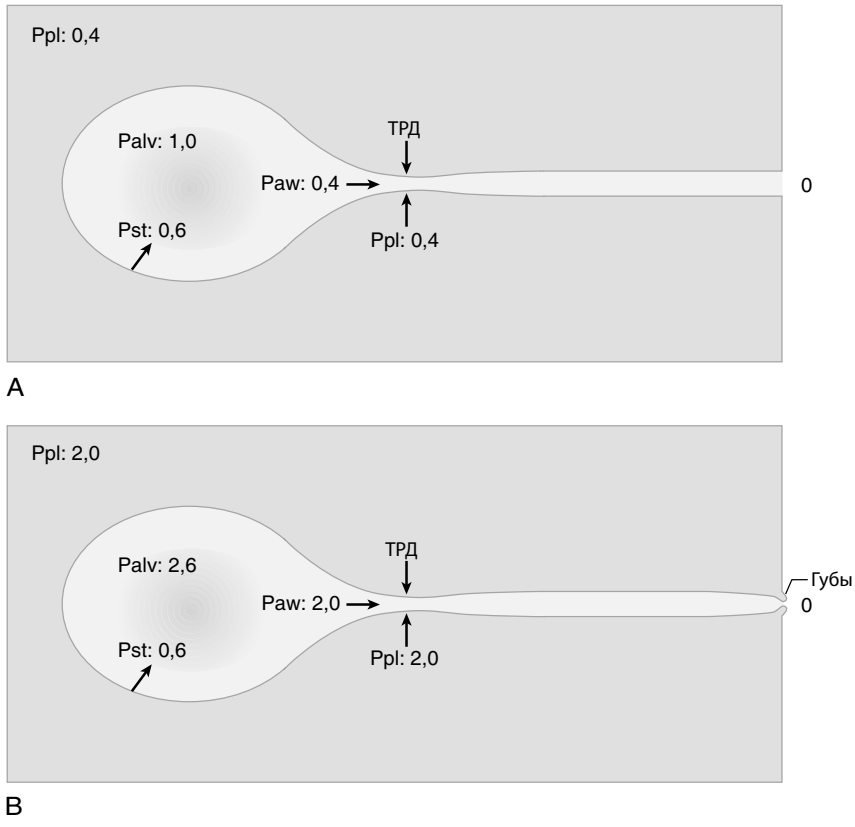


Рис. 15-9 Схематическое изображение концепции «точки равного давления» (ТРД) и динамической компрессии дыхательных путей. **A**, Слегка усиленный выдох в нормальных условиях. С приложением небольшого усилия мышц выдоха плевральное давление (Ppl) становится положительным, примерно 4 *см* H_2O (0,4 ***кПа***). Давление эластической отдачи (Pst) альвеол (6 *см* H_2O) и плевральное давление, сложенные вместе, формируют интраальвеолярное давление (Palv) (10 *см* H_2O). Это давление приводит к формированию экспираторного потока. В некоей точке, лежащей ниже по ходу дыхательных путей, давление в дыхательных путях (Paw) снизится на 6 *см* H_2O, таким образом, давление внутри просвета дыхательных путей и плевральное давление снаружи дыхательных путей будут одинаковыми. Это и есть точка равного давления (ТРД). От этой точки по направлению к ротовой полости давление внутри дыхательных путей ниже, чем снаружи, что может вызвать компрессию дыхательных путей. **B**, Попытка стабилизировать дыхательные пути, так называемое дыхание через «сморщенные губы». Повышение сопротивления экспираторному потоку требует повышения усилия выдоха для поддержания потока газа. Таким образом, по сравнению с нормальными условиями, плевральное давление повышается (Ppl = 20 *см* H_2O). Давление эластической отдачи альвеол (Pst) такое же, как и в описанных выше условиях, это означает, что объем легких одинаковый. Если экспираторный поток будет такой же, как и в нормальных условиях, давление вдоль дыхательных путей упадет на такую же величину, как и во время нормального дыхания. В этом случае ТРД будет находиться в том же месте, что и при нормальном дыхании, а это означает, что никакой стабилизации дыхательных путей не произошло. Существует два способа смещения ТРД по направлению к ротовой полости и менее коллабирующимся дыхательным путям – это повышение давления эластической отдачи альвеол (Pst) путем увеличения объема легких или уменьшение экспираторного потока газа, что замедляет падение давления в дыхательных путях

многие физиологические принципы, определяющие распределение вентиляции.

Как упоминалось ранее, гиперсекреция, отек и спазм уменьшают просвет дыхательных путей. Это будет нарушать распределение газа, а также приводить к уменьшению или исчезновению вентиляции в областях с обструкцией дыхательных путей и повышению вентиляции в областях с меньшей степенью обструкции.

Выдох против сопротивления, например, через полусомкнутые губы (дыхание через «сморщенные губы»), – это прием, которому иногда обучают пациентов с хронической обструктивной болезнью. Использование этого метода может облегчать дыхание. Кроме того, доступны различные приспособления, имитирующие выдох через сопротивление. Эти устройства формируют более высокое давление внутри дыхательных путей, что предотвращает их от закрытия во время выдоха, и по этой причине дыхание становится более комфортным. Таким образом, устройства «стабилизируют» дыхательные пути и облегчают выдох.[27] И хотя результат может быть очевиден, объяснение этому эффекту неверное. Более высокое давление в дыхательных путях может быть создано только путем повышения усилия выдоха, и это повышает как плевральное давление, так и давление в дыхательных путях. Уменьшение давления вдоль стенки дыхательных путей будет такое же, как и без сопротивления на выдохе, поэтому более высокое давление на фоне сопротивления на выдохе не сделает дыхательные пути более стабильными. Объяснить положительный результат может то, что экспираторное сопротивление увеличивает объем легких и замедляет сам выдох. Первое (увеличение объема легких) является единственным способом повышения транспульмонального давления и трансмурального давления в дыхательных путях, что стабилизирует их. Одновременно имеет место общее увеличение диаметра дыхательных путей, что еще больше снижает сопротивление, как обсуждалось ранее. Последнее (замедление выдоха) уменьшает выраженность снижения давления от альвеол до ротовой полости, поскольку более медленному потоку необходимо меньшее движущее давление. Благодаря этому, точка в воздухоносных путях, характеризующаяся более низким давлением внутри дыхательных

путей, по сравнению с окружающей средой (эквивалентно плевральному давлению), смещается по направлению к ротовой полости (Рис. 15-9). Таким образом, медленный выдох может привести к смещению «точки равного давления», в которой давления снаружи и внутри дыхательных путей равны, к крупным дыхательным путям или ротовой полости, что предотвратит спадение мягких дыхательных путей.[28]

Диффузия газов

Диффузия в дыхательные пути и альвеолы

Поток газа в крупных и средних дыхательных путях до 14 порядка является конвективным. На этом уровне дыхательные пути начинают содержать в своей стенке альвеолы и принимать участие в газообмене с легочным кровотоком. В дыхательных путях от 15 до 23 порядка общая площадь их поперечного сечения быстро нарастает, от 2,5 *см*^{2} в трахее до 70 *см*^{2} в путях 14 порядка, входящих в ацинус, а в путях 23 порядка общая площадь составляет уже 0,8 *м*^{2}.[29] Общая поверхность альвеол равна примерно 140 *м*^{2}. При увеличении площади скорость потока газа снижается. Для обычного вдоха средняя скорость потока газа в трахее равна 0,7 *м/с*, а на поверхности альвеолы она не более 0,001 *мм/с*. Это гораздо ниже, чем скорость диффузии O_2 и CO_2 в трахеобронхиальном дереве и альвеолах. Таким образом, транспорт O_2 и CO_2 в периферических дыхательных путях и альвеолах завершается путем диффузии, а не путем конвекции. Углекислый газ может быть обнаружен в ротовой полости после нескольких секунд задержки дыхания. Это является результатом не только диффузии, но и конвекции в результате работы сердца, которое действует как смешивающий насос. Даже в отсутствие сокращений сердца, через несколько секунд CO_2 обнаруживается в дыхательных путях. Это свойство быстрой диффузии используется при измерении мертвого пространства с помощью записи кривой выдыхаемого CO_2 – задержка дыхания на вдохе снижает измеряемое мертвое пространство до нуля, если вдох задерживается всего лишь на несколько секунд.

Часто обсуждается, полностью ли смешивается газ в альвеолах нормальных легких во время обычного вдоха или существуют градиенты концентрации, часто называемые «многослойной негомогенностью». Существует мнение, что альвеолярная концентрация газов гомогенная. Однако, если размер альвеол увеличивается за счет растяжения или слияния нескольких альвеол, например при эмфиземе, диффузионное расстояние может оказаться слишком большим для полного смешивания вдыхаемого и альвеолярного газа во время обычного вдоха. Это может вызвать негомогенность концентрации газа в альвеолярных единицах и препятствовать газообмену, подобно неравномерному распределению вентиляции, возникающему по другим причинам.[30]

Диффузия через альвеоло-капиллярную мембрану

Кислород пассивно диффундирует из альвеолярной газовой фазы в плазму и эритроциты, где связывается с гемоглобином. Двуокись углерода диффундирует в противоположном направлении, из плазмы в альвеолы. Количество газа, диффундирующего через мембраны за определенный период времени, определяется (1) площадью поверхности, доступной для диффузии, (2) толщиной мембраны, (3) разницей давлений газа по обе стороны барьера, (4) молекулярной массой газа и (5) растворимостью газа в тканях, которые ему нужно пройти.[31] Все эти факторы будут обсуждаться ниже.

Площадь поверхности. Очевидно, что наибольшее значение здесь будет иметь объем легких. Чем меньше легкое, тем меньше общая скорость диффузии. К этому необходимо добавить, что для диффузии газов может использоваться только перфузируемая поверхность легкого. Таким образом, важной детерминантой диффузии является объем крови в легочных капиллярах. Относительное влияние площади мембраны и ее характеристик, а также капиллярного объема крови может быть проанализировано раздельно, путем проведения теста на диффузию или перенос с использованием двух различных концентраций кислорода во вдыхаемом газе. В качестве тестового газа, как правило, используется монооксид углерода (CO), который вдыхается в небольших концентрациях (0,3%) до ОЕЛ, после предшествующего максимального выдоха, после чего дыхание задерживается на 10 *с*, а затем делается максимальный выдох до уровня ОО. Количество поглощенного CO может быть рассчитано по разнице концентраций между вдыхаемым и выдыхаемым газом. Большая часть CO диффундирует в кровь, где легко связывается с гемоглобином. Однако из-за разведения газа в объеме, который не выдыхается (ОО), возникает определенная разница концентраций. Эта разница может быть рассчитана путем вдыхания другого газа, который плохо или почти не растворяется, например гелий. Разведение гелия (и CO) может быть рассчитано также, как и диффузионная способность или фактор переноса для CO. Поскольку кислород и CO конкурируют за связывание с гемоглобином, измерение диффузионной способности при двух различных концентрациях кислорода во вдыхаемом газе, как было описано, может позволить разграничить вклад капиллярного объема крови и мембраны при подсчете диффузионной способности или фактора переноса. Более детальное рассмотрение этого процесса выходит за рамки данной главы, но заинтересовавшимся читателям рекомендуется статья Hughes и Bates.[32]

Толщина мембраны. Чем толще мембрана, тем длиннее будет расстояние для диффузии и ниже диффузионная способность. Кроме того, растворимость для O_2 (и CO_2) ниже в фиброзной ткани, по сравнению с водой. Утолщение мембраны может нарушить диффузию даже больше, чем удлинение диффузионного расстояния.

Градиент давления. Чем больше разница напряжений O_2 и CO_2 между газовой фазой альвеол и плазмой капилляров, тем больше скорость диффузии. Смешанная венозная кровь, попадающая в легочный капилляр, имеет PO_2 40 *мм рт. ст.* (5,3 *кПа*), а альвеолярный PO_2 примерно равен 100 *мм рт. ст.* (13,3 *кПа*), что создает движущее давление в 60 *мм рт. ст.* (8 *кПа*). При прохождении крови по капилляру происходит поглощение кислорода (и выведение CO_2), но поскольку давление кислорода в капилляре возрастает, скорость диффузии снижается и становится равной нулю, когда давления по обе стороны альвеолокапиллярной мембраны выравниваются (Рис. 15-10). В нормальном легком при низком сердечном выбросе равновесие достигается в пределах 25-30% от капиллярного расстояния, а в оставшейся части капилляра переноса газа или не происходит, или он очень незначителен. При повышении сердечного выброса, например во время физических нагрузок, кровь проходит через капилляры быстрее, а значит, необходима большая длина капилляра для достижения равновесия; время достижения равновесия не будет

отличаться от состояния покоя (более низкое венозное PO_2 будет ускорять диффузию в начале). Утолщение альвеолокапиллярной мембраны будет удлинять процесс достижения равновесия, что может привести к развитию гипоксемии.

Необходимо отметить, что большая часть кислорода, растворенного в плазме, диффундирует в эритроцит и связывается с гемоглобином. Один грамм гемоглобина может связать 1,36 *мл* кислорода (используются значения от 1,34 до 1,39). Это означает, что 1 *л* крови с содержанием гемоглобина 150 *г/л* может связать 204 *мл* кислорода при полном насыщении. При нормальной сатурации артериальной крови, равной 98%, в крови содержится 200 *мл* кислорода, связанного с гемоглобином. Для сравнения, только 3 *мл* кислорода физически растворено в 1 *л* плазмы при P_{aO_2} 100 *мм рт. ст.* (13,3 *кПа*). Кислород, связанный с гемоглобином, не создает давления в плазме, что важно, поскольку это позволяет большему количеству кислорода диффундировать через мембрану до достижения равновесия. Анемия снижает, а полицитемия увеличивает диффузионную способность.

Молекулярная масса. Диффузионная способность обратно пропорциональна квадратному корню молекулярной массы газа. Поэтому, чем больше молекула, тем более сложно для нее будет пройти через мембрану. Кислород – относительно легкий газ с молекулярной массой 32. Углекислый газ более тяжелый, его молекулярный вес равен 44, и поэтому его диффузия должна быть более лимитирована. Однако квадратный корень массы уменьшает разницу между газами, и на практике диффузионная способность CO_2 гораздо выше, чем у O_2, что описано ниже.

Растворимость. Диффузионная способность линейно связана с растворимостью в тканях. Растворимость обычно описывается для воды. CO_2 почти в 30 раз более растворим в воде, чем кислород, и диффундирует более чем в 20 раз быстрее (общий эффект всех перечисленных выше факторов).[31] На практике это означает, что нет легочного заболевания, совместимого с жизнью, вызывающего выраженные нарушения диффузии CO_2.

Перфузия легких

Отношение давление-поток

В противоположность большому кругу кровообращения, малый круг – это система низкого давления. Обычное систолическое давление в легочной артерии равно 20 *мм рт. ст.*, а диастолическое – 8 *мм рт. ст.*, что примерно в 6-10 раз ниже давления в системных артериях. Более низкое давление достигается благодаря большему диаметру и небольшой протяженности сосудов малого круга, по сравнению с большим кругом кровообращения. Больший просвет сосуда уменьшает требования к движущему давлению. При линейном профиле потока, в соответствии с законом Пуазейля, для поддержания строго определенного потока имеется обратная зависимость требуемого давления от радиуса сосуда в четвертой степени. При турбулентном потоке зависимость от размера сосуда будет еще больше. Как следствие более низкого сопротивления, кровоток в легочных капиллярах пульсирующий, в противоположность равномерному потоку в системных капиллярах.[33] Другое, более важное следствие низкого давления – это то, что капилляры и альвеолярные стенки могут быть очень тонкими и при этом не приводить к утечке плазмы; это облегчает диффузию O_2 и CO_2. Внезапное повышение давления в легочной артерии выше средних значений 30 *мм рт. ст.* приводит к истечению плазмы в интерстиций и просвет альвеол, способствуя развитию отека легких. Более медленное, за месяцы или годы, повышение давления стимулирует рост гладкой мускулатуры сосудов (сосудистая реконструкция) и утолщение сосудистой стенки.[34] Развитие отека предотвращается более эффективно, несмотря на тяжелую легочную гипертензию, но диффузионная способность легких нарушается.

Распределение легочного кровотока

Кровоток, проходящий через легкие, определяется движущим давлением и сосудистым сопротивлением. При неравномерном распределении этих факторов перфузия также может быть неравномерна. В последние годы активно изучается, как происходит распределение перфузии, и механизмы, лежащие в основе этого процесса. Так, прежде распространенное объяснение гравитационной ориентации перфузии, продемонстрированное в великолепной работе Permut, Wes, Hughes и соавторов (для подробного ознакомления см. ссылку 35 в списке литературы), было поставлено под сомнение другими исследователями, предложившими теорию «фрактального» распределения, где гравитация играет лишь незначительную роль.[36] Далее мы рассмотрим «гравитационную» концепцию и затем перейдем к «фрактальной» концепции.

Гравитационное распределение кровотока в легких

Давление в легочной артерии увеличивается по направлению к нижним отделам легких под влиянием гидростатического давления, которое также нарастает по направлению от верхушек к базальным отделам. Давление увеличивается на 1 *см вод. ст./см* расстояния по направлению к базальным отделам легких (или 0,74 *мм рт. ст./см* вертикального расстояния, плотность крови приближается к 1,0 или 1,04). Это приводит к разнице давлений в легоч-

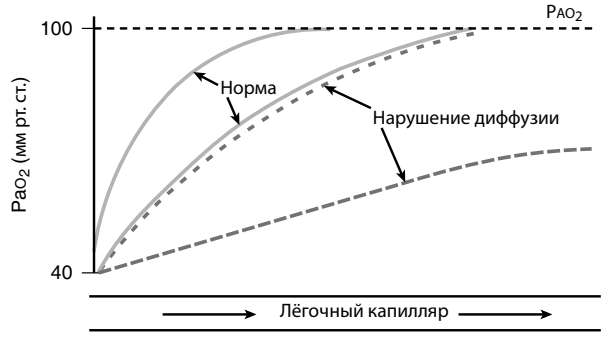


Рис. 15-10 Оксигенация крови легочных капилляров в покое и во время физической нагрузки у здорового человека и у пациента с фиброзом легких и нарушенной диффузией. У здорового пациента равновесие напряжений кислорода в капиллярной крови и альвеолярном газе наступает быстро, примерно на одной трети длины капилляра. Однако во время физической нагрузки для достижения равновесия между напряжением кислорода в капиллярной крови и альвеолах должна использоваться почти вся длина капилляра. Это происходит из-за более короткого времени прохождения эритроцитов, вызванного повышенным сердечным выбросом. Растяжение и рекрутмент легочных капилляров в некоторой степени позволяют противостоять влиянию повышенного сердечного выброса на скорость кровотока в капиллярах. При нарушении диффузии установление равновесия происходит через более длительное время, но полное равновесие все еще возможно в состоянии покоя. Однако при повышении скорости кровотока во время нагрузки равновесие для кислорода может не быть достигнуто на конце капилляра, что приводит к десатурации артериальной крови, при этом процесс может утяжеляться с течением времени

ных артериальных сосудах между верхушкой и основанием легких 11-15 *мм рт. ст.*, в зависимости от вертикального размера легких. Соответственно, в верхних отделах легких движущее давление меньше. Поскольку среднее давление в легочной артерии на уровне сердца равняется примерно 12 *мм рт. ст.*, движущее давление может быть равным нулю на верхушках легких в вертикальном положении. Кроме того, при повышении альвеолярного давления, например, при проведении вентиляции с положительным давлением, оно может превышать давление в легочной артерии и сдавливать легочные капилляры. Это приведет к прекращению кровотока через сосуды этой области, которая получила название зона I, в соответствии с классификацией, предложенной West и соавторами (зоны West, Рис. 15-11).[35] Если давление в артерии и капиллярах будет превышать альвеолярное давление, что имеет место в нижележащих отделах легких из-за присоединения гидростатического давления, кровоток возобновляется. Перфузионное давление будет равняться разнице артериального и альвеолярного давлений до тех пор, пока последнее превышает давление в легочных венах. Это является отличием легочного кровотока и системного, где перфузионное давление рассчитывается как разница артериального и венозного давлений. Кроме того, за счет увеличения давления в легочной артерии в направлении нижележащих отделов легких и постоянного альвеолярного давления увеличивается перфузионное давление книзу от этой области легких, получившей название зона II. Для нее характерно увеличение кровотока. Далее, по направлению вниз находится область легких, в которой как артериальное, так и венозное давление превышают альвеолярное, поэтому перфузионное давление равняется разнице артериального и венозного давлений. Эта часть легких получила название зона III. Поскольку в зоне III артериальное и венозное давление увеличиваются в равной степени за счет прибавления гидростатического давления с обеих сторон, перфузионное давление не увеличивается на всем протяжении данной зоны. Тем не менее, перфузионное давление повышается по направлению к нижележащим отделам легких, хотя и в меньшей степени по сравнению с зоной II. Возможным объяснением служит повышение сосудистого давления, которое приводит к расширению сосудов и снижению сосудистого сопротивления.[35]

Через несколько лет после этих первых наблюдений было отмечено, что кровоток уменьшается в базальных отделах легких, таким образом, к модели перфузии легких возникла необходимость добавить зону IV.[35] Потребовалось объяснить происхождение новой зоны. Было высказано предположение, что повышение интерстициального давления в базальных отделах легких влияет на экстраальвеолярные сосуды, делая их просвет более узким и сдавливая их. Вертикальное распределение кровотока, таким образом, может быть объяснено влиянием гравитации на сосудистое, альвеолярное и интерстициальное давление.

Гомогенность распределения кровотока также была проверена в условиях нулевой гравитации или микрогравитации во время космического полета. Используя непрямую методику, основанную на анализе изменений в концентрациях выдыхаемого газа, синхронизированных с сердцебиением («кардиогенные осцилляции»), было зафиксировано более равномерное распределение кровотока.[37]

Негравитационная неравномерность распределения кровотока

В эксперименте на собаках группы исследователей в клинике Мэйо, а затем и в Сиэтле отметили, что вертикальное распределение кровотока в легких было почти равномерным и не изменялось при повороте из положения на спине в пронпозицию.[36] Группу из Сиэтла это привело к выводу о том, что гравитация имеет небольшое влияние на распределение перфузии. Та же группа продемонстрировала, что перфузия на выбранном вертикальном участке неравномерно распределена в горизонтальной плоскости, с негомогенностью, намного превышающей ту, которая была в вертикальном направлении (Рис. 15-12). В точности повторив эксперименты, они смогли воспроизвести характер негомогенности.[38] Это означает, что есть морфологические или функциональные различия (или те и другие) между сосудами легких, которые тоже – и, возможно, более существенно, чем гравитация – определяют характер распределения кровотока. В качестве примера, сосудистое сопротивление оказывается ниже в дорсальных областях легких лошади, по сравнению с их передней частью.[39] Таким образом, у животных, стоящих или отдыхающих на четырех ногах большую часть времени, сосудистое дерево подстраивается под такое положение и путем

$$\text{Легочное сосудистое сопротивление (ЛСС)} = \frac{\bar{P}_{PA} - P_{LA}}{\dot{Q}_T}$$

(истинное только в зоне III)

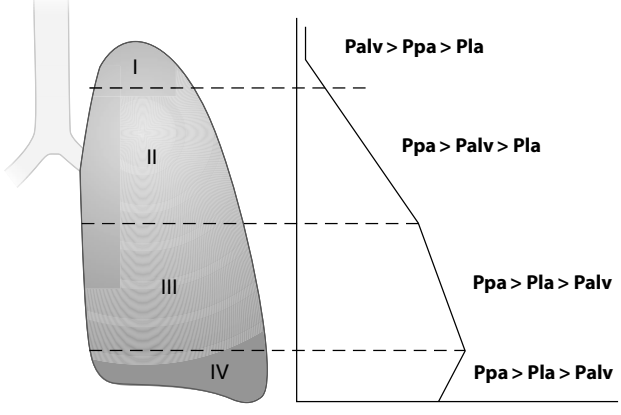


Рис. 15-11 Вертикальное распределение кровотока в легких. Так называемые зоны I, II, III, IV указаны на рисунке. Как вы видите, зона I соответствует области, где альвеолярное давление превышает сосудистое, что приводит к отсутствию перфузии легочной ткани. Зона II характеризуется давлением в легочной артерии, превосходящим альвеолярное, которое, в свою очередь, выше венозного. Движущее давление здесь будет равняться разнице артериального и альвеолярного давления. Ниже, в зоне III как артериальное, так и венозное давление превышают альвеолярное. Разница между артериальным и венозным давлением создает движущую силу в этой зоне. В базальных отделах легких кровоток уменьшается, что можно объяснить повышением интерстициального давления, сдавливающего внеальвеолярные сосуды. Для более подробного описания смотрите текст. Q_T – сердечный выброс; Palv – альвеолярное давление; Pla – давление в левом предсердии; Ppa – давление в легочной артерии

увеличения сопротивления в его передней части позволяет кровотоку распределиться более равномерно.

Другие исследовательские группы также наблюдали неравномерное распределение кровотока, которое не могло быть объяснено влиянием гравитации, с большим количеством крови, идущим к центру легких, и меньшим – к периферии.[40] Большее расстояние до периферического сосудистого русла было выдвинуто в качестве объяснения высокому сосудистому сопротивлению по направлению к периферическим областям легких. Однако ряд авторов обнаружил менее выраженные различия между центральными и периферическими областями легких. Использование положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) у собак в условиях анестезии и искусственной вентиляции способствовало смещению перфузии к периферическим областям.[41] Как обычно, надежность использованных методик имеет важное значение. Похоже, что пространственное распределение кровотока, измеряемое с помощью фотонно-эмиссионной компьютерной томографии (SPECT), технологии, которая использовалась в некоторых исследованиях, подвержено влиянию артефактов при реконструкции. Другие авторы использовали введение меченых микросфер с последующим измерением их распределения в удаленных легких. И хотя все эти методики могут быть неточны из-за определенных ограничений, можно заключить, что накоплено достаточно данных о существовании негравитационной негомогенности легочной перфузии.

Гипоксическая легочная вазоконстрикция

Гипоксическая легочная вазоконстрикция (ГЛВ) – это компенсаторный механизм, направленный на снижение кровотока в гипоксической области легких. Главный стимул для запуска механизма ГЛВ – низкое альвеолярное напряжение кислорода, вызванное гиповентиляцией или вдыханием газа с низким PO_2. Стимуляция PO_2 смешанной венозной крови намного слабее.[42,43] Сила сокращения сосудов также зависит от размеров сегмента легкого, страдающего от гипоксии; она тем сильнее, чем меньше размер этой области легкого. Так, в исследованиях на пациентах во время внутривенной анестезии, которая не нарушает формирование механизма ГЛВ, однолегочная гипоксия 8% или 4% O_2 во время контралатеральной гипероксии (F_{IO2} 1,0) вызывала смещение кровотока в объеме от 52% до 40% и 30% от сердечного выброса от легкого, подвергнутого гипоксии к гипероксичному легкому.[44]

В условиях высокогорья у человека могут развиться легочная гипертензия и отек легких по причине генерализованной легочной вазоконстрикции.[45] Хронические заболевания легких с гипоксемией также вызывают формирование ГЛВ, но медленное прогрессирование болезни позволяет стенке легочных сосудов перестроиться, с утолщением стенок, что предотвращает развитие отека.[32]

Причины гипоксемии и гиперкапнии

В предыдущих разделах мы обсуждали вентиляцию, распределение газа и респираторную механику, которые регулируют распределение и диффузию газа, а также перфузию легких. Все эти компоненты легочных функций могут влиять на оксигенацию крови и, за исключением диффузии, значимо изменять выведение CO_2. Различные механизмы, лежащие в основе гипоксемии и задержки CO_2, гиперкапнии или гиперкарбии, были упомянуты ранее, но в этом разделе они будут рассмотрены более подробно.

Причины гипоксемии могут быть классифицированы следующим образом: гиповентиляция, несоответствие альвеолярной вентиляции и перфузии ($\dot{V}_A/\dot{Q}$), нарушение диффузии и право-левый шунт. Гиперкапния может быть вызвана гиповентиляцией, несоответствием $\dot{V}_A/\dot{Q}$ и шунтом, хотя на практике самой важной причиной является гиповентиляция (Табл. 15-1 и 15-2).

Гиповентиляция

Если вентиляция, по сравнению с метаболическими потребностями, снижена, выведение CO_2 будет неадекватно, газ будет накапливаться в альвеолах, крови и других тканях организма. Нарушения вентиляции, характеризующиеся повышением P_{aCO_2} выше 45 *мм рт. ст.* (6 *кПа*), называют гиповентиляцией. Согласно этому определению, гиповентиляция может присутствовать, даже когда минутный объем вентиляции высокий, если метаболическая потребность или вентиляция мертвого пространства увеличились больше, чем минутная вентиляция.

Повышенный альвеолярный PCO_2 уменьшает доступное для кислорода пространство в альвеолах. P_{AO2} можно рассчитать с помощью уравнения альвеолярного газа, показанного в Блоке 15-1, а упрощенная форма уравнения приведена ниже. Так, при нормальном дыхательном коэффициенте P_{AO2} можно рассчитать следующим образом:

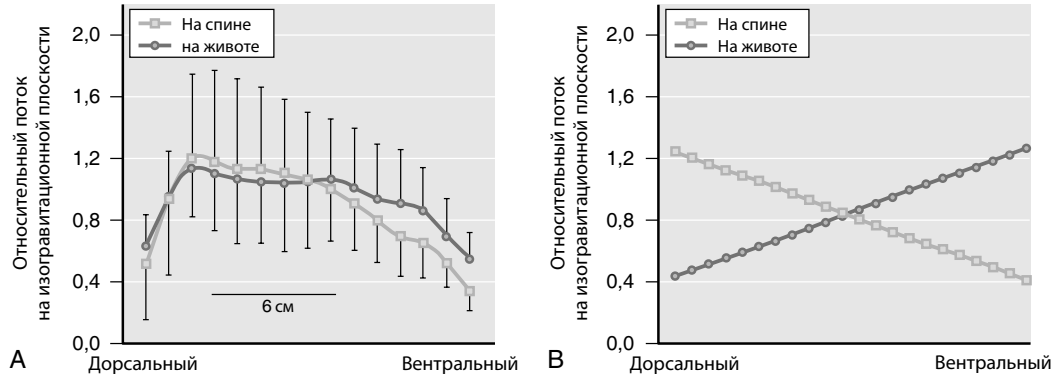


Рис. 15-12 Распределение кровотока от вентральных к дорсальным областям легких в эксперименте на лошади, с животным, лежащим на спине или на животе (**A**). Отметьте похожее распределение от вентральных к дорсальным областям, независимо от положения. Это может говорить о том, что распределение перфузии в вертикальном направлении определяется анатомическими различиями сосудистого русла, а не гравитацией. Столбцы показывают распределение перфузии около средних значений. Видно, что эта негравитационная неравномерность выражена в большей степени, чем это могло бы быть вызвано гравитацией (**B**). (*Из Glenny RW, Lamm WJE, Albert RK, et al: Gravity is a minor determinant of pulmonary blood-flow distribution. J Appl Physiol 71:620-629, 1991.*)

Табл. 15-1 Причины гипоксемии

Нарушение	P_{aO2} в покое (дыхание воздухом)	P_{aO2} в покое (дыхание кислородом)	P_{aO2} (дыхание воздухом) и физическая активность (против значений в покое)	$PaCO_2$
Гиповентиляция	Снижено	Норма	Нет изменений или дальнейшее уменьшение	Повышен
Несоответствие V_A/Q	Снижено	Норма	Нет или небольшое повышение или снижение	Норма
Шунт	Снижено	Снижено	Нет изменений или дальнейшее уменьшение	Норма
Нарушение диффузии	Снижено	Норма	От маленького до большого уменьшения	Норма

Табл. 15-2 Механизмы гипоксемии при различных заболеваниях легких

Нарушение	Гиповентиляция	Нарушение диффузии	Несоответствие V_A/Q	Шунт
Хронический бронхит	(+)	–	++	–
Эмфизема	+	++	+++	–
Астма	–	–	++	–
Фиброз	–	++	+	+
Пневмония	–	–	+	++
Ателектаз	–	–	–	++
Отек легких	–	+	+	++
Эмболия легких	–	–	++	+
Острый респираторный дистресс-синдром	–	–	+	+++

$$P_{AO_2} = P_{IO_2} - (1.25 \times P_{ACO_2})$$

Фактор 1,25 может использоваться при значении дыхательного коэффициента 0,8, это значение будет истинным в состоянии покоя человека. Условно, P_{ACO2} принимают равным P_{aCO2}. Таким образом, с P_{IO2}, равным 149 *мм рт. ст.* (19,9 *кПа*), и P_{aCO2} 40 *мм рт. ст.* (5,3 *кПа*) P_{AO2} будет равен 99 *мм рт. ст.* (13,2 *кПа*), а при гиповентиляции с P_{aCO2} 60 *мм рт. ст.* (8 *кПа*) P_{AO2} будет равен 74 *мм рт. ст.* (9,9 *кПа*). Эта формула позволяет рассчитать максимально возможное значение P_{aO2}, которое может существовать при данном уровне альвеолярной вентиляции. С помощью этой формулы легко проверить, может ли гиповентиляция быть причиной низкого P_{aO2}. При существовании разницы между расчетным и измеренным P_{AO2} необходимо искать другую, дополнительную причину гипоксемии. Также очевидно, что снижение P_{aO2}, вызванное гиповентиляцией, легко преодолевается повышением P_{IO2} (что, с другой стороны, может уменьшить стимуляцию дыхания и привести к дальнейшему накоплению CO_2).

Вентиляционно-перфузионные несоответствия

Для осуществления оптимального газообмена вентиляция и перфузия должны соответствовать друг другу во всех областях легких. В покое как вентиляция, так и перфузия увеличиваются по направлению к нижним отделам легких. Перфузия увеличивается больше вентиляции, и разница между выше- и нижележащими соседними 5-сантиметровыми сегментами будет в 3 раза больше для вентиляции и в 10 раз больше для перфузии. Это приводит к тому, что отношение $\dot{V}_A/\dot{Q}$ приблизительно равно 1,0 где-то в средней части легкого, а разброс показателей отношения $\dot{V}_A/\dot{Q}$ составляет от 0,5 в базальных отделах до 5,0 в независимых отделах, как показано на верхней части рисунка 15-13 (распределение перфузии представляет собой упрощенную схему, показанную на Рис. 15-11). Другой способ показать соответствие между вентиляцией и кровотоком – провести мультикомпартментный анализ вентиляционного распределения кровотока по отношению к $\dot{V}_A/\dot{Q}$. Это можно сделать, используя технику элиминации множественных инертных газов (MIGET).[46] В общих чертах, технология MIGET основана на постоянной инфузии нескольких (обычно шести) инертных газов с различной растворимостью в крови. Эти газы элиминируются через альвеолы при прохождении через легкие и выдыхаются в соответствии с их растворимостью. Плохо растворимые газы будут покидать кровоток и элиминироваться практически полностью (например, гексафторид серы). Газ со средней растворимостью будет задерживаться в той или иной степени (например, галотан), а газ с высокой растворимостью в крови будет удерживаться практически полностью (например, ацетон). Это означает, что концентрация различных газов в артериальной крови будет различаться, более высокая концентрация – у газов с лучшей растворимостью. Задержка может быть рассчитана как отношение концентраций артериальной и смешанной венозной крови. Схожим образом можно подсчитать отношение выдыхаемой концентрации газа и концентрации газа в смешанной венозной крови, что позволяет определять экскрецию каждого газа. Имея информацию относительно задержки, экскреции и растворимости каждого из газов можно реконструировать непрерывное распределение кровотока по отношению к коэффициенту $\dot{V}_A/\dot{Q}$. На нижней части Рис. 15-13 показан пример, основанный на данных, полученных у здорового человека. Необходимо отметить, что вентиляция и кровоток соот-

Табл. 15-3 Среднее отклонение (SD) вентиляционно-перфузионных отношений у пациентов без сердечно-легочной патологии (n=45), в сознании и во время общей анестезии с использованием миорелаксантов

	$\dot{Q}$среднее	log SD$\dot{Q}$	$\dot{V}$среднее	log SD$\dot{V}$	Шунт (% Qт)	Мертвое пространство (% Vт)	PaO_2/FiO_2* (*кПа*)
В сознании	0,76 (0,33)	0,68 (0,28)	1,11 (0,52)	0,52 (0,15)	0,5 (1,0)	34,8 (14,2)	59,5 (8,1)
Анестезия	0,65 (0,34)	1,04 (0,36)	1,38 (0,76)	0,76 (0,31)	4,8 (4,1)	35,0 (9,9)	50,9 (15,2)

*FiO_2 (фракция вдыхаемого кислорода): в сознании – 0,21, во время анестезии – 0,42

log SD$\dot{Q}$ – стандартное отклонение логарифмического распределения перфузии; log SD$\dot{V}$ – стандартное отклонение логарифмического распределения вентиляции; Q среднее – среднее значение распределения перфузии; V среднее – среднее значение распределения вентиляции

ветствуют друг другу, распределяясь в ограниченном количестве компартментов, характеризующихся отношением $\dot{V}_A/\dot{Q}$, равным единице. С помощью MIGET возможно селективно определить различные вентиляционно-перфузионные нарушения, но невозможно указать на их локализацию в легких. Это как смотреть на отпечатки пальцев вентиляционно-перфузионного соответствия или несоответствия. Могут быть рассчитаны различные переменные, отражающие степень несоответствия, примеры которых приведены в Табл. 15-3. Далее мы обсудим различные варианты нарушений отношения $\dot{V}_A/\dot{Q}$.

Если вентиляция и перфузия не соответствуют друг другу, газообмен будет нарушен. Наиболее частой причиной нарушения оксигенации является несоответствие альвеолярной вентиляции и перфузии (отношение $\dot{V}_A/\dot{Q}$). Низкое отношение $\dot{V}_A/\dot{Q}$ будет ухудшать оксигенацию, потому что маленький объем вентиляции не позволит полностью насытить кровь кислородом. Выраженность нарушения зависит от степени несоответствия вентиляции и перфузии; даже в нормальных легких существуют области с отношением $\dot{V}_A/\dot{Q}$ между 0,5 и 1,0, которые неспособны обеспечить полное насыщение крови кислородом. Таким образом, P_{aO2} не всегда равен P_{AO2} и в нормальных легких всегда существует разница (P_{AO2}-P_{aO2}) от 3 до 5 *мм рт. ст.* (0,4-0,7 *кПа*). Чем больше несоответствие вентиляции и перфузии, тем больше увеличивается разница (P_{AO2}-P_{aO2}). Несоответствие $\dot{V}_A/\dot{Q}$ может быть основной причиной гипоксемии, развивающейся у пациентов с тяжелыми обструктивными расстройствами.[47] Считается, что шунт, который, возможно, развивается у пациентов с ХОБЛ, в основном отсутствует при анализе более сложными методиками, например MIGET. На самом деле, шунт у пациентов с обструктивной патологией должен расцениваться как фактор, осложняющий течение заболевания (Рис. 15-14, нижний левый график).

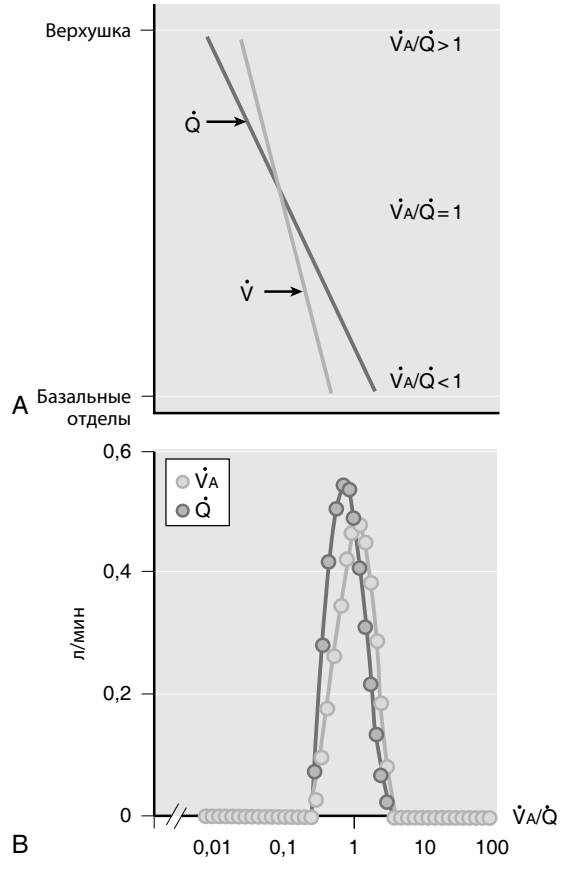


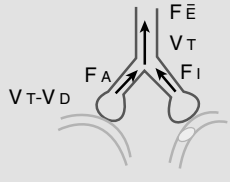
Рис. 15-13 Схематическое изображение вертикального распределения вентиляции ($\dot{V}$) и кровотока через легкие ($\dot{Q}$) (**A**) и вентиляционно-перфузионное распределение ($\dot{V}_A/\dot{Q}$) (**B**). Обратите внимание на умеренное повышение вентиляции в нижележащих отделах легких и большее увеличение кровотока. Распределение $\dot{V}_A/\dot{Q}$ в центре равно 1, что соответствует пересечению кривых распределения вентиляции и перфузии. Небольшое преобладание вентиляции над перфузией в верхних отделах легкого приводит к отношению $\dot{V}_A/\dot{Q}$ выше 1, тогда как преобладание перфузии над вентиляцией в нижних отделах легких приводит к уменьшению отношения $\dot{V}_A/\dot{Q}$ до значений ниже 1

У больных с тяжелой астмой при исследовании с помощью методики MIGET часто наблюдаются изменения распределения вентиляционно-перфузионных отношений с появлением фракции с низким значением $\dot{V}_A/\dot{Q}$.[48] Таким образом, может наблюдаться бимодальное распределение отношений $\dot{V}_A/\dot{Q}$ (Рис. 15-14, верхний правый график). Возможное объяснение – сохранение вентиляции альвеол, находящихся позади полностью спавшихся дыхательных путей (отек, слизистая пробка, спазм) через альвеолярные поры и межбронхиальные соединения, или так называемая коллатеральная вентиляция. Этот факт объясняет обычное отсутствие шунта у пациентов с ХОБЛ. Однако, при использовании таких методик, как подсчет шунта с помощью уравнения, низкое отношение $\dot{V}_A/\dot{Q}$ невозможно отличить от шунта. В подобных случаях правильнее использовать выражение «венозное примешивание».

Обструкция дыхательных путей неравномерно распределена в легких, поэтому у одного пациента могут наблюдаться значительные вариации отношений $\dot{V}_A/\dot{Q}$. На самом деле, вентиляция перераспределяется из областей с высоким сопротивлением дыхательных путей в другие области, которые могут стать избыточно вентилируемыми по отношению к их перфузии. Это приведет к увеличению отношений $\dot{V}_A/\dot{Q}$. В норме в верхних отделах легких есть области, где значение отношения $\dot{V}_A/\dot{Q}$ может доходить до 5, но у пациентов с обструкцией показатель $\dot{V}_A/\dot{Q}$ может увеличиваться до 100 и выше, что делает их практически неотличимыми от мертвого пространства. Это является причиной увеличения «физиологического» мертвого пространства при обструктивной болезни легких. Эффект высокого $\dot{V}_A/\dot{Q}$ такой же, как и для мертвого пространства дыхательных путей, т.е. вентиляция перестает участвовать в газообмене («неэффективная вентиляция»). Следовательно, пациенты с обструкцией одно-

Блок 15-2 Выведение уравнения физиологического мертвого пространства

$$F\bar{E} \times V_T = F_A(V_T - V_{DS}) + (F_I \times V_{DS})$$



При перестановке получаем

$$\frac{V_{DS}}{V_T} = \frac{F_A - F\bar{E}}{F_A - F_I}$$

Если Fi = 0, F заменяем переменной P, PA заменяется на Pa, для CO_2,

$$\frac{V_{DS}}{V_T} = \frac{Paco_2 - P\bar{E}co_2}{Paco_2}$$

где F_E, Fi и F_A – соответственно смешанная выдыхаемая, альвеолярная и вдыхаемая концентрации газа, а V_T, V_{DS} и V_A – соответственно дыхательный объем, объем мертвого пространства и часть дыхательного объема, идущего к перфузируемым альвеолам

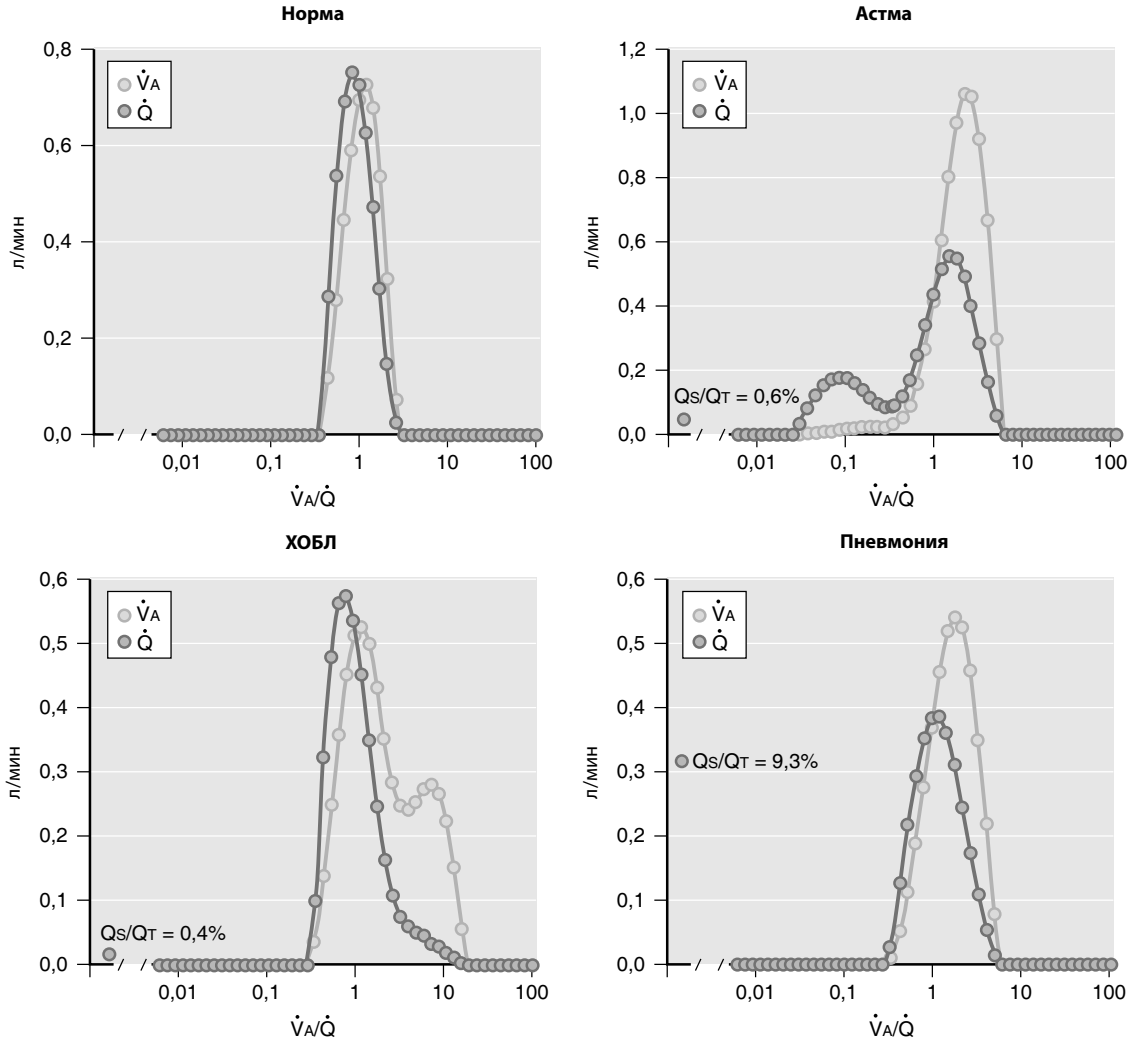


Рис. 15-14 Распределение вентиляции и перфузии у нормального пациента (*верхний левый график*), у пациента с астмой (*верхний правый график*), у пациента с хронической обструктивной болезнью легких (*нижний левый график*) и у пациента с пневмонией (*нижний правый график*). Отметьте хорошее соответствие вентиляции и перфузии со средними значениями отношения $\dot{V}_A/\dot{Q}$, расположенными вокруг значения 1,0 у нормального пациента. Это приводит как к практически оптимальной оксигенации крови, так и к удалению CO_2. Пациенты с астмой имеют более широкое распределение отношений $\dot{V}_A/\dot{Q}$ с областями избыточной, по сравнению с перфузией, вентиляции ($\dot{V}_A/\dot{Q}$ = 10 и более) и областями легких, характеризующимися низким отношением $\dot{V}_A/\dot{Q}$, со средним значением около 0,1. Это может быть объяснено наличием коллатеральной вентиляции, поддерживающей определенный уровень газообмена даже при закрытых дыхательных путях. Кроме того, возможна ситуация, когда шунт полностью отсутствует. Пациенты с хроническим бронхитом могут иметь картину распределения вентиляции и перфузии, не отличающуюся от таковой у астматиков, но может быть и более отчетливый вариант с высоким отношением $\dot{V}_A/\dot{Q}$, что увеличивает вентиляцию мертвого пространства. Шунт может быть не виден, однако, если он обнаруживается, это указывает на осложнение заболевания (пневмония, ателектаз или что-то еще?). Паттерн изменений отношения $\dot{V}_A/\dot{Q}$, показанный на рисунке не должен приводить к развитию какой-либо значимой гипоксемии. Пациент с пневмонией может демонстрировать небольшое расширение границ отношения $\dot{V}_A/\dot{Q}$, а важной находкой будет чистый шунт, вызванный консолидацией легочной ткани, которая по-прежнему перфузируется, но не вентилируется. Qs/Q_T – отношение шунтирующейся крови к сердечному выбросу

временно будут страдать от низкого $\dot{V}_A/\dot{Q}$, вызывающего гипоксемию, и высокого $\dot{V}_A/\dot{Q}$, напоминающего вентиляцию мертвого пространства и ухудшающего выведение CO_2. Однако сложность технологии MIGET, по существу, делает ее инструментом для научных исследований, а для клинических условий и многих научных исследований расчет мертвого пространства должен основываться на измерении выдыхаемого CO_2. Расчет мертвого пространства, основанного на анализе CO_2, показан в Блоке 15-2.

Нарушение отношений $\dot{V}_A/\dot{Q}$ в определенной степени существует у всех пациентов с ХОБЛ и, как говорилось ранее, может объяснять наличие гипоксемии у большинства этих пациентов. Гиповентиляция может быть фактором, способствующим развитию гипоксемии, тогда как нарушение диффузии (до такой степени, чтобы вызвать гипоксемию) и шунт являются менее частыми причинами гипоксемии (см. далее).

Легочные сосуды могут поражаться при различных заболеваниях легких и быть причиной несоответствия $\dot{V}_A/\dot{Q}$ из-за нарушения регионального кровотока. Системные заболевания с вовлечением сосудов, например узелковый периартериит, рассеянная красная волчанка, склеродермия и ревматоидные заболевания могут вызвать тяжелые легочные расстройства с нарушением отношения $\dot{V}_A/\dot{Q}$ и диффузии, развитием шунта. Нарушение отношений $\dot{V}_A/\dot{Q}$ является причиной большинства случаев развития гипоксемии у пациентов с легочным фиброзом в состоянии покоя.[49] Кроме того, гипоксемия может быть вызвана нарушенной диффузией (в особенности, во время выполнения физических упражнений, когда этот механизм доминирует) и шунтом различной степени (см. ниже).

Легочные эмболы вызывают несоответствие $\dot{V}_A/\dot{Q}$, потому что перекрытое в одном месте сосудистое русло выталкивает кровоток в другие, открытые области, превращая их в избыточно перфузируемые по отношению к их вентиляции. Это, в свою очередь, снова приводит к уменьшению отношения $\dot{V}_A/\dot{Q}$. Пока давление в легочной артерии значимо не повысится, шунт может быть небольшой.[50]

Пневмония и различные формы острых респираторных нарушений подразумевают наличие шунта и различной степени выраженности нарушений соответствия вентиляции и перфузии (Рис. 15-14, нижний правый график). Это легко распознать при наличии ателектазов, заполнения альвеол жидкостью и консолидации ткани легкого, развивающихся в ходе этих заболеваний.[51]

Меньше ли страдает выведение CO_2, по сравнению с оксигенацией, при нарушении соответствия$\dot{V}_A/\dot{Q}$? Возможно, если содержание CO_2 в крови более линейно связано с напряжением CO_2, чем содержание O_2 в крови связано с PO_2, в соответствии с кривой диссоциации кислорода. Однако, это неправда. Выведение CO_2 даже более ограничено нарушением соответствий $\dot{V}_A/\dot{Q}$, чем перенос кислорода.[31] Опять же, гиперкапния, вызванная несоответствием, наблюдается редко, поскольку любое повышение напряжения CO_2 стимулирует вентиляцию для того, чтобы вернуть P_{aCO_2} к норме. Если альвеолярная вентиляция уже нарушена и не может быть увеличена, присоединение несоответствия $\dot{V}_A/\dot{Q}$ может лишь ухудшить ситуацию.

Нарушение диффузии

Выраженные нарушения диффузии, приводящие к снижению P_{aO_2}, могут развиваться при утолщении альвеолокапиллярной мембраны, например, при фиброзе и системных васкулитах. Диффузия замедляется, а для полного насыщения капиллярной крови кислородом, даже в состоянии покоя, может понадобиться вся длина капилляра. С другой стороны, это означает, что диффузионный барьер может не приводить к развитию гипоксемии достаточно долго, пока времени и длины капилляра достаточно для достижения состояния равновесия (см. Рис. 15-10). Однако, когда весь резерв исчерпан, P_{aO_2} начинает снижаться. Это особенно заметно у пациентов с легочным фиброзом, которые могут иметь нормальный P_{aO_2} в состоянии покоя, но при физической нагрузке этот показатель резко снижается, иногда до 40-45 *мм рт. ст.* (≈ 5-6 *кПа*).[31,49] Другие состояния, приводящие к подобному снижению, практически не встречаются, и при обнаружении факта уменьшения оксигенации необходимо подумать о нарушении диффузии. Обструктивная болезнь легких не вызывает подобного нарушения оксигенации; изменения P_{aO_2} небольшие, а оксигенация может даже улучшаться! Единственное состояние, которое может привести к столь же выраженному падению P_{aO_2}, – появление или усиление шунтирования крови в сердце справа налево, например, при дефекте межпредсердной перегородки с шунтированием крови слева направо в состоянии покоя и изменением направления шунтирования во время физической нагрузки в результате повышения давления в легочной артерии.

Шунт справа налево

Если кровь проходит через легкие без контакта с вентилируемыми альвеолами, то оксигенации крови или выведения CO_2 не произойдет. Это шунт, который снижает P_{aO_2} и увеличивает, хотя и менее заметно, P_{aCO_2}. Небольшой шунт, от 2% до 3% от сердечного выброса, может быть в норме, он вызван дренированием сердца тебезиевыми венами, которые сбрасывают кровь в левое предсердие. При патологии шунт может изменяться в широких пределах, от практически нормального до 50% и более от сердечного выброса. Шунт можно охарактеризовать как экстремальный вариант несоответствия вентиляции и перфузии, со значением $\dot{V}_A/\dot{Q}$, равным нулю. Однако есть очевидная разница между концепцией несоответствия и шунтом. Во-первых, анатомическая разница. Области с низким отношением $\dot{V}_A/\dot{Q}$ могут возникать ввиду сужения дыхательных путей и сосудов. Это уменьшает вентиляцию и кровоток в некоторых областях и повышает их в других. Примеры – обструктивная болезнь легких и сосудистые расстройства. Шунты вызваны полным прекращением вентиляции в какой-то области легких, обычно в результате коллапса (ателектаза) или консолидации (пневмония, отек, облитерирующий процесс). В противоположность сложившемуся мнению, астма, бронхит и эмфизема не вызывают развития шунта.[47] Если шунт обнаруживается, это говорит об осложнении заболевания. Во-вторых, эффект низкого $\dot{V}_A/\dot{Q}$ на оксигенацию крови может быть в значительной степени нивелирован путем увеличения концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе. Даже в плохо вентилируемой легочной единице P_{AO_2} может быть увеличен практически до нормальных цифр, а разница будет вызвана более высоким P_{ACO_2} в плохо вентилируемых единицах. Эффект умеренного шунта может быть уменьшен, но не устранен полностью увеличением концентрации кислорода во вдыхаемой смеси, потому что газ не может попасть в невентилируемые области. Таким образом, шунт всегда снижает P_{aO_2} при любом P_{IO_2}, по сравнению с цифрами, полученными при отсутствии шунта. Когда шунт увеличивается до 25%, повышение P_{aO_2} будет небольшим, а при шунте 30% и выше, эффекта от повышения фракции кислорода во вдыхаемой смеси практически не будет.[51] Это общий эффект смешивания крови с нормальными значениями конечно-капиллярного P_{aO_2} и шунтированной крови со значениями PO_2 смешанной венозной крови. Если фракция шунтированной крови достаточно выражена в общем кровотоке, количество дополнительного O_2, который может быть физически растворен путем увеличения P_{IO_2}, настолько мало, что его практически не измерить. В этом случае говорят о рефрактерном шунте.

Респираторные функции во время анестезии

Анестезия вызывает ухудшение респираторной функции, вне зависимости от того, дышит ли пациент самостоятельно или ему проводится искусственная вентиляция в условиях миорелаксации. Ухудшение оксигенации крови имеет место у большинства пациентов во время анестезии.[52] Таким образом, обычной практикой стало добавление кислорода во вдыхаемую смесь и поддержание фракции вдыхаемого кислорода (F_{IO_2}) от 0,3 до 0,4. Несмотря на это, примерно у половины пациентов, подвергающихся плановому оперативному вмешательству, развивается легкая или среднетяжелая гипоксемия, характеризующаяся снижением сатурации артериальной крови до 85-90%, а длительность гипоксемии может составлять от нескольких секунд до 30 *мин*. Около 20% пациентов могут страдать от тяжелой гипоксемии, характеризую-

щейся сатурацией артериальной крови ниже 81% продолжительностью до 5 *мин*.[53] Функция легких остается нарушенной в послеоперационном периоде, а клинически значимые легочные осложнения встречаются в 1-2% случаев после небольших хирургических вмешательств и до 20% после абдоминальных и торакальных оперативных вмешательств.[54]

В этом разделе будет рассмотрено влияние анестезии и искусственной вентиляции на функцию легких. Порядок различных параграфов будет соответствовать порядку, связанному с очередностью явлений, которые нарушают способность легких оксигенировать кровь и удалять углекислый газ. Так, первым феноменом, который может развиваться при анестезии, является потеря мышечного тонуса с последующим изменением баланса между силами, направленными наружу (т.е. дыхательными мышцами) и внутрь (т.е. эластической тканью легкого), вызывающего уменьшение ФОЕ. Это приводит или развивается параллельно с увеличением эластичности легких (снижение комплайнса) и повышением респираторного сопротивления. Уменьшение ФОЕ нарушает «раскрытость» легких, что приводит к формированию ателектазов (ситуация ухудшается при использовании высоких концентраций кислорода) и закрытию дыхательных путей. Это нарушает распределение вентиляции, соответствие вентиляции и кровотока, затрудняет оксигенацию крови и удаление углекислого газа.

Объем легких и респираторная механика во время анестезии

Объем легких

Объем легких в покое (ФОЕ) снижается на 0,8-1 *л* при изменении положения тела из вертикального в горизонтальное (положение на спине), а дальнейшее уменьшение еще на 0,4-0,5 *л* происходит после начала анестезии.[55] Конечно-экспираторный объем легких снижается с 3,5 до 2 *л*, становясь близким или равным остаточному объему. Анестезия сама по себе вызывает снижение ФОЕ, несмотря на сохранение спонтанного дыхания,[56,57] кроме того, снижение ФОЕ происходит вне зависимости от типа используемого анестетика (внутривенные или ингаляционные).[58] Миорелаксация и искусственная вентиляция не вызывают дальнейшего снижения ФОЕ. В среднем, уменьшение ФОЕ составляет примерно 20% от ФОЕ в состоянии бодрствования и может способствовать нарушению распределения вентиляции и оксигенации крови, как обсуждалось ранее.

Снижение ФОЕ, по всей видимости, связано с потерей тонуса дыхательных мышц, что смещает баланс между силой эластической тяги легких и направленной кнаружи силой эластической отдачи грудной клетки в сторону более низких объемов грудной клетки и легких. При сохранении мышечного тонуса, например, во время анестезии кетамином, ФОЕ не снижается.[58] Влияние положения тела и анестезии на ФОЕ показано в Рис. 15-8. Как можно видеть, ФОЕ повышается с возрастом при неизменном весе и росте.

Снижение ФОЕ вызывается краниальным смещением диафрагмы и небольшим уменьшением поперечного размера грудной клетки, что показало большинство исследований с использованием динамической оценки КТ.[58,59] Однако некоторые противоречивые результаты были получены относительно диафрагмы, поскольку в других исследованиях было отмечено лишь небольшое ее смещение, а передняя часть оказалась смещенной каудально.[60] Такое каудальное смещение теоретически может развиваться при наклоне ребер книзу во время анестезии.

Комплайнс и сопротивление дыхательной системы

Во время анестезии статический комплайнс (растяжимость) всей дыхательной системы (легкие и грудная клетка) снижается в среднем с 95 до 60 *мл/см вод. ст.*[61] В большинстве работ, изучавших изменения легочного комплайнса во время анестезии, было продемонстрировано снижение этого показателя по сравнению с состоянием бодрствования (при обобщении данных нескольких исследований оказалось, что статический легочный комплайнс в среднем снижался со 187 *мл/см вод. ст.* во время бодрствования до 149 *мл/см вод. ст.* во время анестезии).[61]

Кроме того, в исследованиях, посвященных изменениям сопротивления дыхательной системы и легких во время анестезии, было показано значительное его повышение как во время спонтанного дыхания, так и при искусственной вентиляции.[61] Однако исследования сопротивления во время анестезии характеризовались разными условиями проведения экспериментов у пациентов в сознании и во время анестезии. Таким образом, необходимо исследование, которое позволило бы сравнить сопротивление в условиях идентичного объема и потока. Возможно, что повышение сопротивления легких просто отражает уменьшение ФОЕ во время анестезии (Рис. 15-15).

Ателектазы и закрытие дыхательных путей во время анестезии

Ателектазы

В классической работе Bendixen «концепция ателектазов» была предложена в качестве причины нарушения оксигенации во время анестезии.[62] Авторы наблюдали последовательное снижение комплайнса дыхательной системы и артериальной оксигенации во время анестезии, как у пациентов, так и у лабораторных животных. Это было расценено как формирование ателектазов. Однако другие группы исследователей не смогли воспроизвести предыдущие данные и отметили более выраженное падение комплайнса и P_{aO2} при индукции анестезии. Кроме того, ателектазы могут быть не обнаружены при обычном рентгенографическом исследовании.

Результаты новых наблюдений, полученные в середине восьмидесятых, смогли объяснить нарушение функции легких во время анестезии. На КТ с поперечным срезом грудной клетки хорошо видно формирование участков уплотнения в обоих легких. Для более детального изучения смотрите исследование ISPOCD1 со ссылками на статьи до 1990 г.[53] Морфологические исследования этих участков уплотнения у различных животных подтвердили диагноз ателектазов. Пример ателектазов, которые видны на скане КТ, представлен на Рис. 15-16.

Ателектазы развиваются примерно у 90% пациентов во время анестезии.[63] Они возникают как у спонтанно дышащих, так и у пациентов на ИВЛ в условиях миорелаксации, вне зависимости от того, использовались ли внутривенные или ингаляционные анестетики.[58] Зона ателектазов на срезе КТ, близком к диафрагме, составляет примерно 5-6% от общей площади легких, но легко

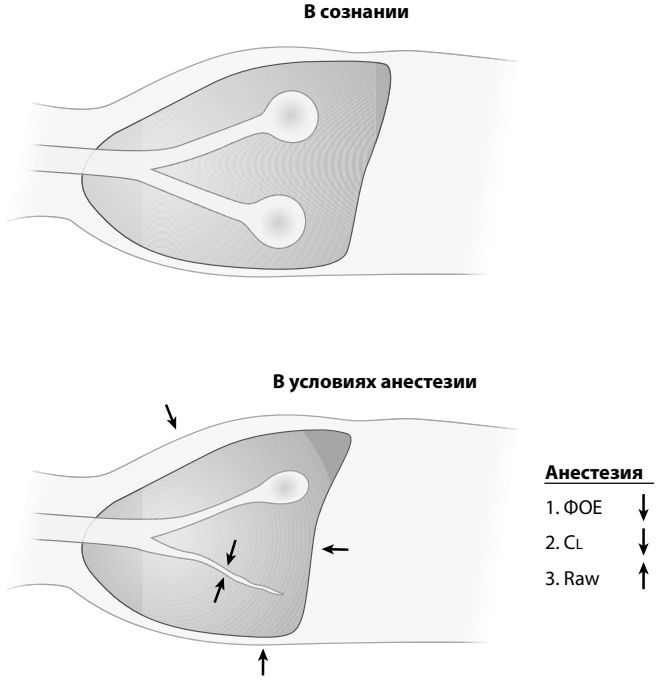


Рис. 15-15 Краниальный сдвиг диафрагмы и снижение поперечного размера грудной клетки способствуют снижению функциональной остаточной емкости (ФОЕ) во время анестезии. Уменьшение вентилируемого объема (ателектазы и объем закрытия) – вероятная причина снижения комплайнса легких (C_L). Уменьшение размера дыхательных путей вследствие снижения ФОЕ должно вносить свой вклад в повышение сопротивления дыхательных путей (Raw)

может превышать 15-20%. Необходимо помнить, что фактический объем коллабированной ткани достаточно большой, поскольку ателектазированная область состоит в основном из ткани легкого, тогда как аэрированная область включает в себя 20-40% легочной ткани, а остальное составляет воздух. Так, от 15% до 20% легкого обычно коллабировано в базальных отделах во время неосложненной анестезии, еще до начала оперативного вмешательства! Абдоминальные оперативные вмешательства не способствуют развитию дополнительных ателектазов, но после таких операций ателектазы могут сохраняться в течение нескольких дней.[64] Вполне вероятно, что они могут выступить в качестве очага инфекции, который может привести к формированию легочных осложнений.[65] Заметим, что после торакальных оперативных вмешательств и искусственного кровообращения более чем 50% легкого может быть коллабировано даже в течение нескольких часов после операции.[66] Объем ателектазов уменьшается по направлению к верхушке, которая обычно не поражена (полностью аэрирована) (Рис. 15-17).

Существует слабая корреляционная связь между размером ателектаза и массой тела или индексом массы тела (ИМТ)[58,67] с большим количеством ателектазов, формирующихся у пациентов с избыточной массой тела по сравнению с худыми пациентами. Хотя это и предполагалось, но стало сюрпризом то, что количество ателектазов не зависит от возраста: у детей и молодых людей количество ателектазов такое же, как и у пожилых.[63] Другим неожиданным результатом было то, что у пациентов с ХОБЛ выявили меньшее количество или полное отсутствие ателектазов после 45 минут анестезии.[68] Механизм, препятствующий коллабированию легких не совсем ясен, но возможно, что закрытие дыхательных путей у таких больных случается раньше альвеолярного коллапса, или имеет место нарушенный баланс между грудной клеткой и легкими, препятствующий уменьшению размера легких.

Исследование с использованием технологии MIGET показало, что имеется хорошая корреляция между количеством ателектазов и легочным шунтом. Уравнение регрессии, выведенное на основании данных 45 пациентов, наблюдавшихся во время анестезии с использованием ингаляционных анестетиков, было рассчитано как шунт = 0,8 × ателектаз + 1,7 (r = 0,81, P < 0,01) с ателектазом, выраженным в виде процента от площади легкого сразу выше диафрагмы на скане КТ, и шунт, выраженный как процент от сердечного выброса. Интересно, что шунт не увеличивается с возрастом.[63] Путем комбинирования КТ-исследования и SPECT* было подтверждено распределение шунта и его расположение внутри области ателектаза (Рис. 15-18).[69]

Профилактика ателектазирования во время анестезии

Несколько приемов, обсуждение которых представлено ниже, помогут предотвратить ателектазирование или даже заново раскрыть коллабированную ткань.

Положительное давление в конце выдоха. Использование ПДКВ 10 *см вод. ст.* было протестировано в нескольких исследованиях, и в большинстве из них было обнаружено раскрытие коллабированной ткани легкого. Скорее всего, этот эффект был обусловлен повышенным инспираторным давлением в дыхательных путях, а не самим ПДКВ.[58] Кроме того, у большинства пациентов сохраняется некоторая степень ателектазирования. В приведенных исследованиях не анализировалось, сможет ли дальнейшее повышение ПДКВ способствовать раскрытию этой ткани. Очевидно, что использование ПДКВ не является идеальной методикой. Во-первых, может не наблюдаться пропорционального уменьшения шунта и улучшения артериальной оксигенации. В связи с этим, Hewlett и соавт. еще в 1974 г. предостерегали от «беспоря-

* Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, single-photon emission computed tomography *(Прим. пер.)*

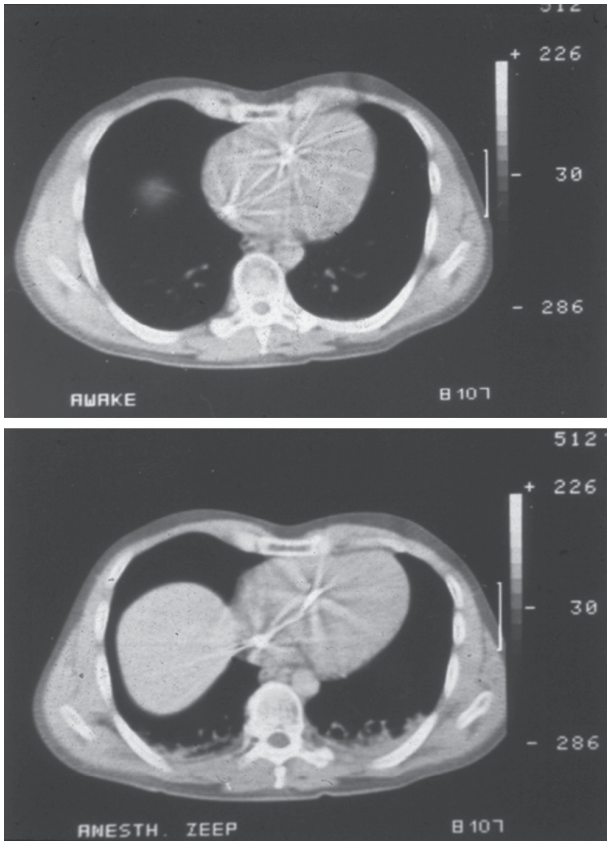


Рис. 15-16 Компьютерная томография с поперечным срезом грудной клетки пациента в состоянии бодрствования (*верхний рисунок*), а затем в условиях анестезии (*нижний рисунок*). Обратите внимание на хорошо аэрированные легкие в состоянии бодрствования. В нижних отделах легких видно меньшее количество легочных сосудов. Расходящиеся лучи в сердце вызваны катетером, кончик которого находится в легочной артерии. Во время анестезии ателектазы развиваются в наиболее зависимых областях обоих легких (видны как серые/белые области). Большая серая/белая область в середине правого легкого вызвана краниальным сдвигом диафрагмы и печени. Уровни сканирования на двух изображениях одинаковы относительно позвоночного столба

дочного использования ПДКВ при плановой анестезии».[70] Сохранение шунта может объясняться перераспределением крови к более зависимым областям легких под влиянием повышения внутригрудного давления, вызванного ПДКВ (Рис. 15-19). В этих условиях любые сохраняющиеся ателектазы в базальных отделах получат большую часть кровотока, по сравнению с ситуацией, когда ПДКВ не используется.[71] Кроме того, повышенное внутригрудное давление будет препятствовать венозному возврату, что вызовет снижение сердечного выброса. Это приведет к снижению напряжения кислорода в венозной крови при данном уровне потребления кислорода и уменьшит напряжение кислорода в артериальной крови. Во-вторых, легкие быстро повторно спадаются после прекращения использования ПДКВ. Через 1 *мин* после прекращения использования ПДКВ, коллапс легких будет таким же, каким он был до начала использования ПДКВ.[58]

Поддержание тонуса мышц. Использование анестетика, который способствует поддержанию тонуса дыхательных мышц, позволит предотвратить формирование ателектазов. Кетамин не влияет на мышечный тонус и не является причиной ателектазирования. На сегодняшний момент это единственный известный анестетик, не вызывающий коллабирование легочной ткани. Однако, учитывая необходимость релаксации мышц, ателектазы при использовании кетамина будут появляться так же, как при введении других анестетиков.[58]

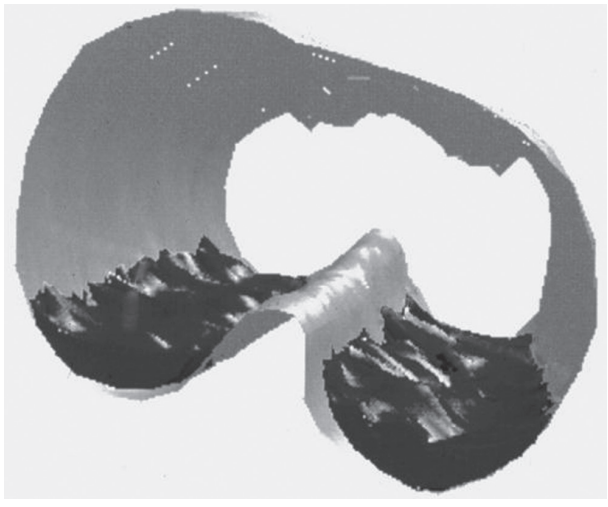


Рис. 15-17 Трехмерная реконструкция грудной клетки во время анестезии у пациента с ателектазами в зависимых областях обоих легких. Обратите внимание на неправильную форму ателектазов. Есть небольшое уменьшение количества ателектазов по направлению к верхушке, которая на изображении находится на дистальном конце грудной клетки. (*С изменениями из Reber A, Nylund U, Hedenstierna G: Position and shape of the diaphragm: Implications for atelectasis formation. Anaesthesia 53:1054-1061, 1998.)*

Другой методикой, использующейся для сохранения тонуса дыхательных мышц, является стимуляция диафрагмы. Стимуляция диафрагмального нерва позволяла уменьшать площадь ателектазов.[72] Однако эффект был невыраженным, а сама технология довольно сложна для планового использования во время анестезии и хирургического вмешательства.

Маневры рекрутмента. Использование маневра вздоха (sigh) или удвоения V_T было рекомендовано для повторного раскрытия коллабированной легочной ткани.[73] Однако количество ателектазов при использовании двойного дыхательного объема или периодических вздохов с подъемом давления в дыхательных путях до уровня 20 *см вод. ст.* не уменьшается.[67] Лишь после достижения давления в дыхательных путях, равного 30 *см вод. ст.*, количество ателектазов уменьшается вдвое от начального объема. Для полного раскрытия коллабированной легочной ткани требуется давление вдоха, равное 40 *см вод. ст.* (Рис. 15-20). Такой объемный вдох соответствует максимальному спонтанному вдоху и называется «маневром жизненной емкости» (ЖЕЛ).

Из-за того, что маневр ЖЕЛ может привести к развитию нежелательных сердечно-сосудистых эффектов, была проанализирована динамика разрешения ателектазов в ходе данного маневра.[74] Было обнаружено, что у взрослых со здоровыми легкими раздувание легких до достижения давления 40 *см вод. ст.*, поддерживаемое в течение 7-8 *с*, может заново раскрыть всю коллабированную легочную ткань.

Минимизация реабсорбции газа. Вентиляция легких чистым кислородом после маневра ЖЕЛ, который раскрыл коллабированную ткань легкого, приводит к быстрому повторному формированию ателектазов.[75] С другой стороны, если использовать смесь 40% кислорода и азота для вентиляции легких, ателектазы формируются медленнее и через 40 *мин* после выполнения маневра ЖЕЛ только 20% ателектазов появляются снова. Таким образом, вентиляция во время анестезии должна проводиться смесью

Скан КТ и вертикальное распределение вентиляции перфузии в лёгочном сегменте

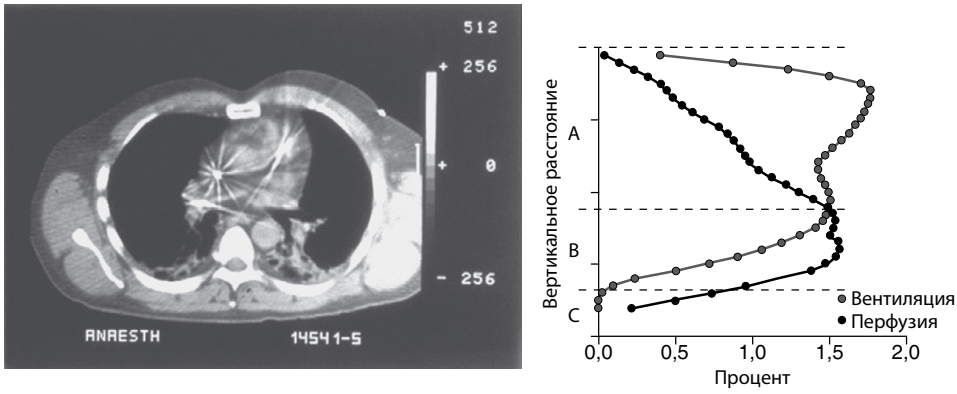


Рис. 15-18 Поперечный скан компьютерной томографии (КТ) с ателектазами в зависимых областях обоих легких (*левое изображение*) и соответствующим вертикальным распределением вентиляции и кровотока (*правое изображение*) у пациента во время анестезии. Обратите внимание, что вентиляция распределяется преимущественно в верхних областях легких, в противоположность тому, что можно наблюдать у бодрствующих пациентов. Вентиляция превышает перфузию на этом уровне, что приводит к формированию эффекта мертвого пространства, или неэффективной вентиляции (зона A на правом изображении). Обратите внимание также на уменьшение вентиляции и больший объем перфузии в нижней половине легких. Это приводит к низкому отношению $\dot{V}_A/\dot{Q}$ и приводит к нарушению оксигенации крови. Периодическое закрытие дыхательных путей – возможная причина уменьшения вентиляции (зона B). Полное прекращение вентиляции в базальных отделах соответствует зоне ателектаза. Однако остаточная перфузия сохраняется, что приводит к формированию шунта (зона C). Видно также, что перфузия увеличивается сверху вниз, за исключением базальных отделов, где видно ее уменьшение. Это так называемая зона IV, сформированная благодаря увеличенному интерстициальному давлению, сдавливающему внеальвеолярные сосуды, и гипоксической легочной вазоконстрикции. *(С изменениями из Tokics L, Hedenstierna G, Svensson L, et al: V/Q distribution and correlation to atelectasis in anesthetized paralyzed humans. J Appl Physiol 81:1822-1833, 1996.)*

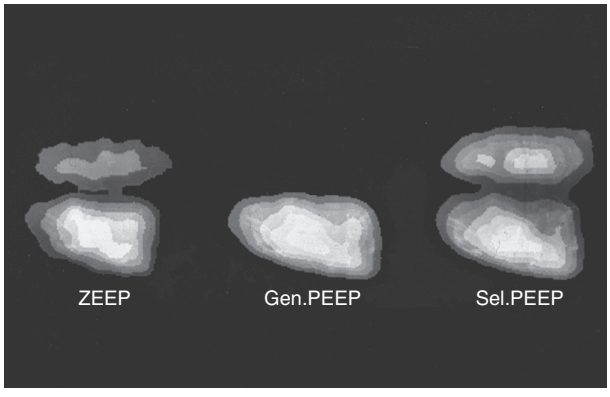


Рис. 15-19 Изображения, полученные с помощью гамма-камеры. Распределение кровотока у пациента в латеральной позиции во время анестезии. Во время искусственной вентиляции с нулевым ПДКВ (ZEEP) в основном перфузируется нижняя часть легких, но перфузия в верхних отделах еще сохранена, со средним распределением к верхним отделам от 33% до 40% от общей перфузии легких. При использовании ПДКВ 10 *см вод. ст.* перфузия выдавливается по направлению к нижним отделам, и в этом примере перфузия верхних отделов практически отсутствует. Это вызывает значимое увеличение эффекта мертвого пространства. Если, с другой стороны, ПДКВ применяется селективно к нижним отделам легких, в этом примере 10 *см вод. ст.*, перфузия может перераспределяться к верхним отделам, таким образом приводя к формированию более равномерного распределения между двумя легкими. Должно быть понятно, что размер верхних и нижних отделов легких, как показано на рисунке, отражает не объем легких, а перфузию легочной ткани. Верхнее легкое должно быть больше нижнего в латеральной позиции. *(Из Hedenstierna G, Baehrendtz S, Klingstedt C, et al: Ventilation and perfusion of each lung during differential ventilation with selective PEEP. Anesthesiology 61:369-376, 1984.)*

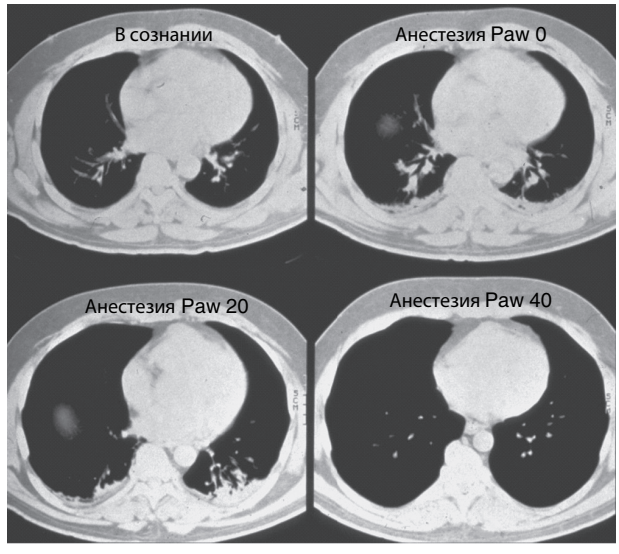


Рис. 15-20 Скан компьютерной томограммы у пациента в сознании (*верхняя левая картинка*); во время анестезии с нулевым давлением в конце выдоха (*верхняя правая картинка*); во время анестезии с давлением в дыхательных путях 30 *см вод. ст.*, что соответствует двойному дыхательному объему (*нижняя левая картинка*); и во время анестезии с максимальным раздуванием легких до достижения давления в дыхательных путях 40 *см. вод. ст.* (*нижняя правая картинка*). Обратите внимание, что у пациента в сознании не формируются ателектазы, а в нижних областях легких видны только сосуды. Во время анестезии с нулевым ПДКВ ателектазы формируются в зависимых областях обоих легких. Раздувание до давления в дыхательных путях 10 *см вод. ст.*, соответствующее обычному дыхательному объему, не приводит к раскрытию ткани легкого (здесь не показано). Давление 20 *см вод. ст.* также не позволяет раскрывать коллабированную легочную ткань. Лишь при достижении давления в дыхательных путях 30 *см вод. ст.* (не показано), коллабированная ткань легкого начинает раскрываться. Максимальное раздувание до давления в дыхательных путях (P_{AW}) 40 *см вод. ст.* потребовалось для полного раскрытия легких. Таким образом, для раскрытия легких потребовался «маневр жизненной емкостью» (вдуваемый объем, соответствующий максимальному вдоху пациентом в сознании до начала анестезии). *(Из Rothen HU, Sporre B, Engberg G, et al: Reexpansion of atelectasis during general anaesthesia: A computed tomography study. Br J Anaesth 71:788-795, 1993.)*

с умеренной фракцией вдыхаемого кислорода (т. е. F_{IO2} 0,3-0,4), которая должна увеличиваться только в случае снижения артериальной оксигенации.

Наблюдаемый эффект от использования кислорода во время анестезии заставляет задуматься, влияет ли преоксигенация во время индукции на формирование ателектазов. Вдыхание 100% O_2 в течение нескольких минут до и во время начала анестезии повышают безопасную границу в случае трудной интубации с продленным апноэ, однако организму за это придется «платить». Избегание процедуры преоксигенации (вентиляция с 30% O_2) препятствует формированию ателектазов во время индукции и поддержания анестезии.[76] В одном из проведенных исследований 12 пациентов дышали 100% O_2 во время индукции анестезии, другая группа дышала 80% O_2, третья группа из 12 пациентов дышала 60% O_2.[77] Ателектазы развились у всех пациентов, которые дышали 100% O_2, были значительно менее выражены в группе с 80% O_2 и практически полностью отсутствовали в группе с 60% O_2 (Рис. 15-21).

Преоксигенация может вообще не вызывать формирования ателектазов, если проводится с постоянным повышенным давлением в дыхательных путях, например при использовании режима вентиляции с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (CPAP). Применяя CPAP 10 *см вод. ст.*, Rusca и колл. смогли провести индукцию анестезии с использованием 100% кислорода без формирования ателектазов.[78] Эта техника может обеспечить высокий уровень безопасности без формирования ателектазов, но для ее выполнения необходимо иметь герметичную систему, что на практике осуществить иногда довольно сложно.

Постанестетическая оксигенация. Преоксигенация способствует не только формированию ателектазов, но и так называемой постанестетической оксигенации в конце оперативного вмешательства. Эта процедура часто совмещается с санацией дыхательных путей, и трудно найти другую методику, которая приводила бы к формированию ателектазов так же, как санация вместе с постанестетической оксигенацией! Вероятнее всего, это приведет к переводу пациента в палату посленаркозного пробуждения с большим количеством ателектазов, чем в любой другой момент анестезии и оперативного вмешательства. Постанестетическая оксигенация (100% O_2) в течение 10 *мин* до окончания анестезии вместе с маневром ЖЕЛ в конце анестезии не защищает от формирования ателектазов.[79] Скорее всего, эффект первого раскрытия коллабированной легочной ткани под влиянием 100% кислорода нивелируется и легкие снова коллабируются. Маневр ЖЕЛ с последующим использованием более низкой концентрации кислорода (40%) поддерживает легкие раскрытыми после рекрутмента до конца анестезии. Это не выглядит неожиданным в свете ранее опубликованных «находок» при проведении анестезии.

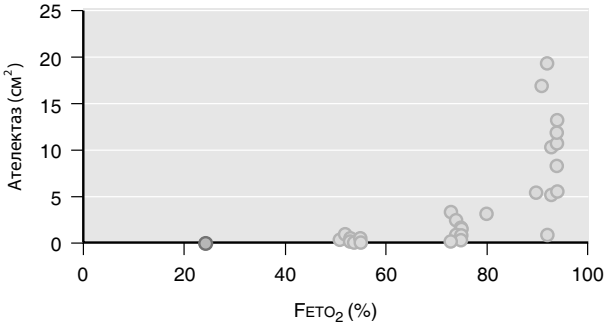


Рис. 15-21 Формирование ателектазов у пациентов во время анестезии, когда во время индукции (во время преоксигенации) были использованы различные фракции вдыхаемого кислорода. Двенадцать пациентов получали 100% кислород, другие 12 пациентов 80%, а третья группа из 12 пациентов – 60% кислород. График демонстрирует выдыхаемые концентрации, которые объясняют, почему индивидуальные символы не 60%, 80% и 100%. Отметьте, более выраженные ателектазы в группе преоксигенации 100% кислородом (хотя существует большой разброс), чем в группах 80% и 60% кислорода, а при преоксигенации 60% кислородом ателектазы почти не формировались. *Голубой кружок* вокруг концентрации кислорода в конце выдоха (F_{ETO2}) 25% соответствует данным, полученным Rothen и коллегами, которые проводили индукцию анестезии с использованием 30% кислорода. *(Из Rothen HU, Sporre B, Engberg G, et al: Prevention of atelectasis during general anesthesia. Lancet 345:1387-1391, 1995.)*

Закрытие дыхательных путей

В дополнение к ателектазам, периодическое закрытие дыхательных путей может способствовать уменьшению вентиляции зависимых областей легких. Впоследствии эти области легких затем могут стать единицами с низким отношением $\dot{V}_A/\dot{Q}$, если перфузия поддерживается или не снижается в той же степени, как и вентиляция. Закрытие дыхательных путей усиливается с возрастом[25] (см. также Рис. 15-7), как и перфузия областей с низким отношением $\dot{V}_A/\dot{Q}$.[47] Поскольку анестезия вызывает уменьшение ФОЕ на 0,4-0,5 *л*,[55] вполне ожидаемо, что закрытие дыхательных путей будет более выражено у пациента во время анестезии. Существует достаточное количество данных, подтверждающих наличие этого механизма.[80,81] Уменьшение вентиляции в нижней половине легких, сразу выше ателектазов, которое показано на Рис. 15-18, логично объясняется закрытием дыхательных путей. Также можно заметить, что вентиляция меньше перфузии, и это вызывает формирование областей с низким отношением $\dot{V}_A/\dot{Q}$, которые тоже вносят вклад в нарушение оксигенации во время анестезии.

Примерно 74% нарушений артериальной оксигенации может быть объяснено развивающимися совместно ателектазами и закрытием дыхательных путей, в соответствии со следующим уравнением[57]:

$$Pa_{O_2}\left(\text{mm Hg}\right) = 218 - 22 \cdot \ln\ \text{atelectasis}\left(\text{cm}^2\right) - 0.06\left(\text{CV} - \text{ERV}\right)\left(\text{mL}\right),$$

где (CV–ERV) обозначает величину закрытия дыхательных путей свыше FRC, CV означает закрытый объем, ERV (expiratory reserve volume) – выдыхаемый резервный объем, ателектазы измеряются как область коллабируемых участков легких выше диафрагмы, ln = натуральный логарифм. Для объяснения нарушенной оксигенации во время анестезии может быть построена простая трехкомпартментная модель легких. Модель состоит из одного компартмента с «нормальной» вентиляцией и перфузией, одного компартмента с закрытием дыхательных путей, приводящим к нарушению вентиляции, и компартмента с коллабированной тканью легкого, где вентиляция отсутствует. Это показано на Рис. 15-22, левая часть, вместе с последующим влиянием на распределение $\dot{V}_A/\dot{Q}$.

Распределение вентиляции и кровотока во время анестезии

Распределение вентиляции

С помощью изотопной техники, использованной во время анестезии у лежащих на спине пациентов, было описано перераспределение вдыхаемого газа от зависимых к неза-

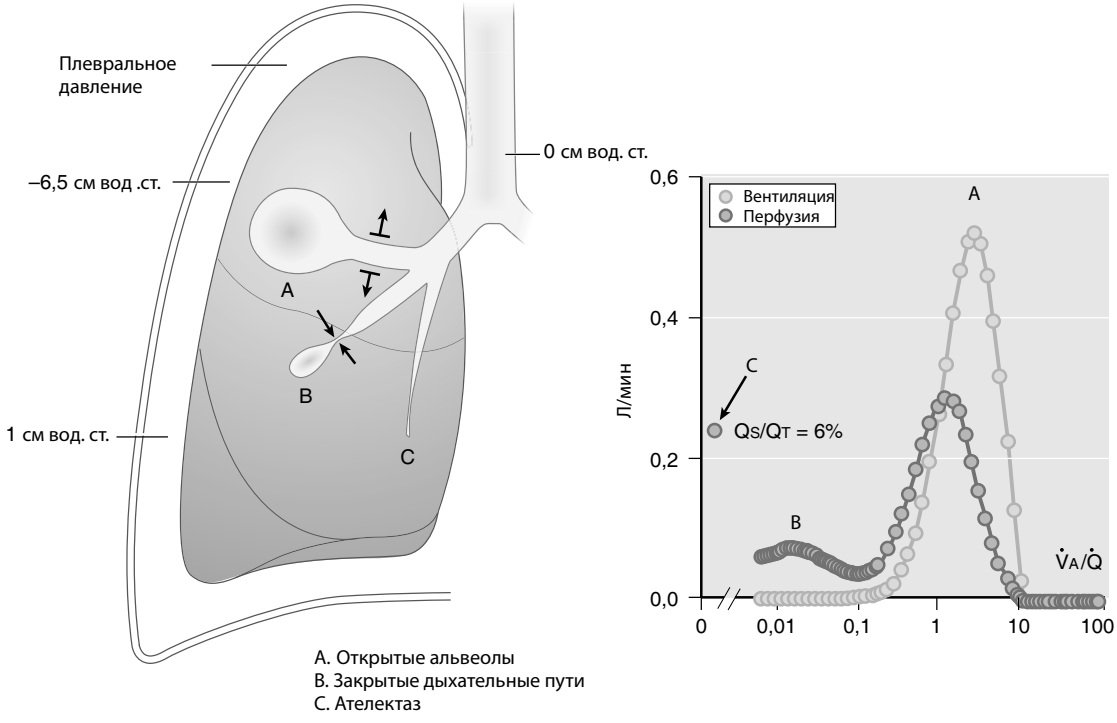


Рис. 15-22 Трехкомпартментная модель легких у пациента во время анестезии. В верхней части легких альвеолы и дыхательные пути раскрыты (зона A). В средней и нижней частях дыхательные пути периодически закрыты и вентиляция нарушается (Зона B), а в базальных областях легких альвеолы коллабированы (ателектазы, Зона C). Ср. с Рис. 15-7. Соответствующее распределение вентиляции и перфузии оценивается с помощью методики элиминации множественных инертных газов (MIGET), это показано в *правой части* рисунка. Режимы A и B, соответственно, относятся к хорошо вентилируемым и перфузируемым областям легких и областям с периодическим закрытием дыхательных путей, они схожи с теми, что были представлены на Рис. 15-7. В дополнение, присутствует шунт, вызванный перфузией зоны ателектаза (Зона C) в базальных отделах легких

висимым областям легких. При помощи радиоизотопного аэрозоля и технологии SPECT было показано, что вентиляция распределяется в основном в верхние области легких, с последующим уменьшением вентиляции по направлению к нижележащим областям.[69] Кроме того, в базальных отделах легких вентиляция отсутствовала вообще, что соответствовало локализации ателектазов, наличие которых одновременно диагностировали с помощью КТ (см. Рис. 15-18).

ПДКВ улучшает вентиляцию зависимого легкого у пациента во время анестезии в положении на боку, таким образом, распределение вентиляции становилось более похожим на имеющееся у пациента в сознании.[82] Схожая картина более равномерного распределения между верхними и нижними областями легких во время анестезии описана у лежащих на спине пациентов, после предшествующего раздувания легких, схожего с использованием ПДКВ.[83] Таким образом, полное восстановление ФОЕ до или выше уровня, имеющегося у человека в сознании, возвращает распределение газа к нормальному паттерну, характерному для состояния бодрствования. Очевидно, что здесь играет роль эффект рекрутмента коллабированных, зависимых областей легких (ателектазы), повторного открытия закрытых дыхательных путей в нижних областях легких и, возможно, увеличенный объем верхних областей легких, которые становятся менее растяжимыми (и менее вентилируемыми).

Распределение легочного кровотока

Как обсуждалось ранее, распределение кровотока в легких у пациентов, находящихся на ИВЛ во время анестезии, изучали с использованием введения меченых радиоизотопами макроагрегатов альбумина и технологии SPECT.[69] Наблюдали последовательное увеличение перфузии по направлению к нижним отделам легких, от вентральных к дорсальным областям, с некоторым уменьшением перфузии в самых нижних отделах легких. Таким образом, самые нижние области легких, которые, согласно данным КТ, были ателектазированными, продолжали перфузироваться (см. Рис. 15-18).

Использование ПДКВ ухудшает венозный возврат к правому сердцу, что приводит к снижению сердечного выброса. Кроме того, ПДКВ влияет на сопротивление легочному кровотоку, хотя этот эффект менее выражен по сравнению с влиянием на сердечный выброс. В дополнение к этому, ПДКВ вызывает перераспределение кровотока в направлении к зависимым областям легких.[71,83] В результате верхние отделы легких могут кровоснабжаться хуже, что приводит к формированию эффекта, подобного мертвому пространству. Кроме того, форсированное перераспределение кровотока по направлению к дорсальным отделам легких может повышать фракцию кровотока через ателектазированную область.

Гипоксическая легочная вазоконстрикция

В исследованиях с применением модели изолированных легких было обнаружено, что некоторые ингаляционные анестетики подавляют развитие гипоксической легочной вазоконстрикции (ГЛВ). Однако подобного эффекта не отмечалось при использовании внутривенных анестетиков (барбитураты).[84] Результаты исследований на пациентах неоднородны, что объясняется сложностью эксперимента, вызывающего изменение различных переменных в одно и то же время. Развитие ГЛВ может быть не замечено на фоне одновременных изменений сердечного выброса, миокардиальной сократимости, сосуди-

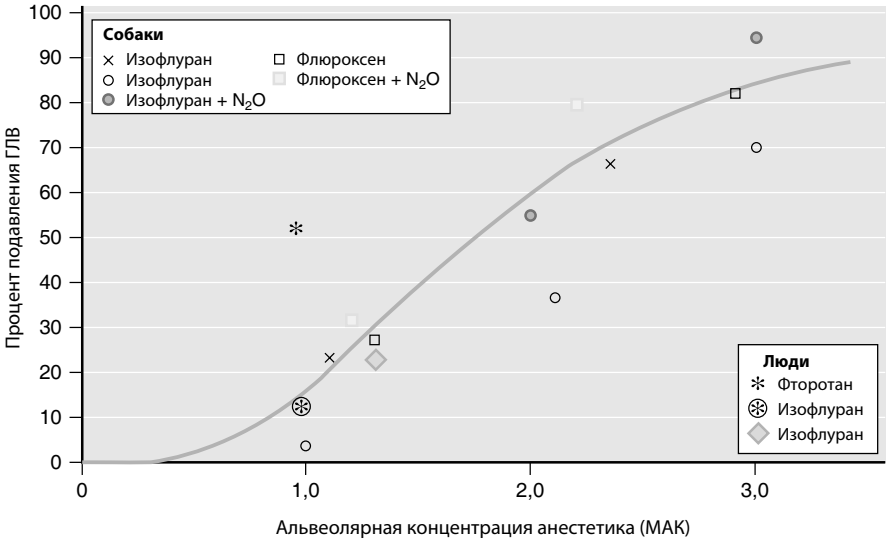


Рис. 15-23 График, отражающий изменения гипоксической легочной вазоконстрикции (ГЛВ) при изменениях минимальной альвеолярной концентрации (МАК). Обратите внимание, что во время анестезии с использованием различных ингаляционных анестетиков в концентрации, равной 1 МАК, депрессия ГЛВ составляет от 20% до 30%, с повышением концентрации анестетика, ГЛВ подавляется еще сильнее. Как следствие этого, при повышении концентрации анестетика, перфузия через невентилируемые области, такие как ателектазы, уменьшаться не будет. (*Из Marshall BE. Hypoxic pulmonary Vasoconstriction. Acta Anaesthesiol Scand 94:37-41, 1990.)*

стого тонуса, распределения кровотока, pH крови, напряжения CO_2 и механики легких. В исследованиях без выраженного изменения сердечного выброса изофлуран и галотан подавляли ответ в виде ГЛВ на 50% при достижении концентрации, равной 2 МАК (минимальная альвеолярная концентрация) (Рис. 15-23).[85]

Вентиляционно-перфузионные соотношения во время анестезии

Мертвое пространство, шунт и вентиляционно-перфузионное соотношение

Во время анестезии у большинства пациентов нарушается как выведение CO_2, так и оксигенация крови. Нарушение элиминации CO_2 может развиваться в результате увеличения вентиляции мертвого пространства. Запись с помощью теста вымывания при единичном вдохе* показала, что «анатомическое» мертвое пространство не изменяется, что указывает на увеличение «альвеолярного» или параллельного мертвого пространства во время анестезии.[73] С помощью методики MIGET было продемонстрировано, что повышение CO_2 при анестезии происходит не из-за реального увеличения объема мертвого пространства, а скорее из-за существования плохо перфузируемых областей легких, характеризующихся высокими соотношениями $\dot{V}_A/\dot{Q}$ (Рис. 15-24). Такие «высокие соотношения $\dot{V}_A/\dot{Q}$ могут объясняться очень маленькой перфузией угловых сосудов в межальвеолярных перегородках верхних областей легких (где альвеолярное давление может превышать давление в легочной артерии [зона I]).[52] Нарушение элиминации CO_2 наиболее легко корректировать увеличением вентиляции, это редко является проблемой при плановой анестезии с искусственной вентиляцией.

Нарушение артериальной оксигенации во время анестезии более выражено в пожилом возрасте, ожирение ухудшает оксигенацию крови, курильщики демонстрируют более выраженные нарушения газообмена, чем некурящие.[86,87] Венозное примешивание, рассчитанное согласно стандартному уравнению шунта, также увеличивается во время анестезии примерно до 10% от сердечного выброса. Однако венозное примешивание включает в себя не только перфузию невентилируемой ткани легких (истинный шунт), но также и области, которые плохо вентилируются или перфузируются избыточно по отношению к вентиляции (области с низким $\dot{V}_A/\dot{Q}$). Вклад областей с низким $\dot{V}_A/\dot{Q}$ в венозное примешивание зависит от фракции вдыхаемого кислорода (F_{IO2}). Чем выше фракция вдыхаемого кислорода, тем меньше доля областей с низким $\dot{V}_A/\dot{Q}$. Однако при высоком F_{IO2} области с низким $\dot{V}_A/\dot{Q}$ могут коллабироваться из-за абсорбции газа, что приводит к трансформации их в шунт.[88] Хорошая корреляция между венозным примешиванием и суммой «истинного» шунта и перфузии регионов с низким $\dot{V}_A/\dot{Q}$ была обнаружена в исследовании, куда были включены 45 пациентов во время анестезии (Рис. 15-25).[63] Выведение формулы «кислородного шунта» или венозного примешивания показано в Блоке 15-3.

У молодых здоровых добровольцев во время анестезии с использованием тиопентала и метоксифлурана как вентиляция, так и перфузия были распределены в более широком диапазоне значений отношения $\dot{V}_A/\dot{Q}$, что может быть выражено в виде увеличения логарифма стандартного отклонения распределения перфузии (log SDQ). В схожей группе пациентов в условиях анестезии с использованием галотана и миорелаксантов log SDQ практически удваивался с 0,43 в состоянии бодрствования до 0,8 в условиях анестезии. Кроме того, истинный шунт увеличился до среднего значения 8%. Похожее увеличение шунта с 1% в состоянии бодрствования до среднего значения 9% во время анестезии было зафиксировано в исследовании, включавшем хирургических пациентов среднего возраста (37-64 года), кроме этого, имело место расширение распределения значений $\dot{V}_A/\dot{Q}$ (log SDQ 0,47 в состоянии бодрствования и 1,01 во время анестезии). У пожилых пациентов с наиболее тяжелыми нарушениями функции легких проведение анестезии с использованием галотана и миорелаксантов, как с использованием, так и без применения закиси азота, вызывает значительное расширение распределения значений $\dot{V}_A/\dot{Q}$, с увеличением log SDQ с 0,87 в состоянии бодрствования до 1,73 во время анестезии. В дополнение к этому, имело место увеличение шунта до средних значений 15%, с большими вариациями между пациентами (0-30%). Наиболее характерной находкой во время анестезии является повышение несоответствия $\dot{V}_A/\dot{Q}$, выраженное повышением log SDQ, а также увеличение шунта. Для более подробного обзора смотрите статью Hedenstierna и соавт.[52]

* Скорее всего, имеется в виду тест с вымыванием азота при единичном вдохе – single breath nitrogen washout test *(Прим. пер.)*

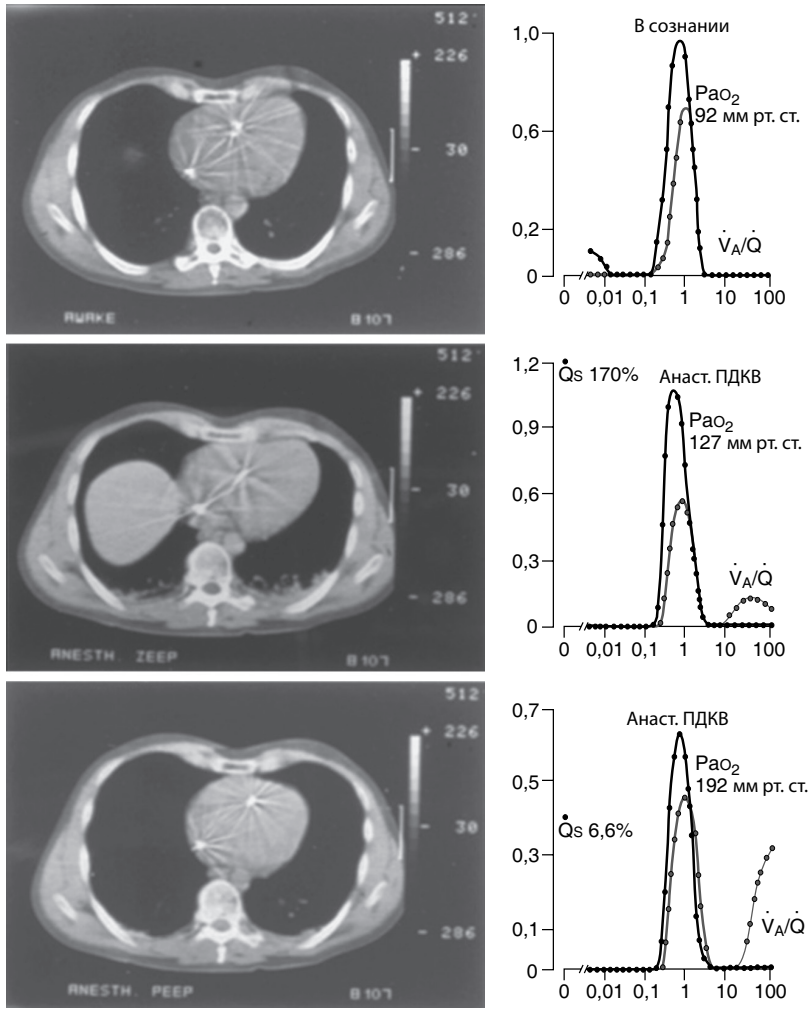


Рис. 15-24 Скан компьютерной томограммы и распределение $\dot{V}_A/\dot{Q}$ в легких здорового пациента в состоянии бодрствования, во время анестезии с нулевым давлением в конце выдоха и во время анестезии с ПДКВ 10 *см вод. ст.* Отметьте полное отсутствие ателектазов в состоянии бодрствования и соответствующее распределение $\dot{V}_A/\dot{Q}$ с небольшим количеством областей с низким $\dot{V}_A/\dot{Q}$, который может объясняться периодическим закрытием дыхательных путей. Во время анестезии с нулевым ПДКВ ателектазы можно увидеть в нижних отделах легких, а также диафрагмы в середине правой части легких (диафрагма может смещаться краниально во время анестезии). Развивается большой шунт, тогда как области с «низким $\dot{V}_A/\dot{Q}$» практически исчезают, возможно, путем конверсии в ателектаз и шунт. Кроме того, небольшое количество областей с «высоким $\dot{V}_A/\dot{Q}$» могут отражать альвеолярное мертвое пространство в верхних областях легких. При использовании ПДКВ коллабированная ткань легкого рекрутируется и выраженность шунта уменьшается. Кроме того, область с высоким отношением $\dot{V}_A/\dot{Q}$ увеличивалась в объеме и могла отражать дальнейшее увеличение неперфузируемых областей в легких, что вызывает эффект, подобный мертвому пространству

Влияние анестетиков на дыхательный центр

Во время анестезии самостоятельное дыхание часто угнетено. Таким образом, ингаляционные,[89] а также внутривенные анестетики (например, барбитураты),[90] уменьшают чувствительность к CO_2. Ответ является дозозависимым, вызывая уменьшение вентиляции с углублением анестезии. Анестезия также снижает выраженность ответа на гипоксию. Угнетение гипоксического ответа может развиваться из-за влияния анестетиков на хеморецепторы каротидных телец.[91]

Влияние анестетиков на дыхательные мышцы неравномерное. Амплитуда движений грудной клетки уменьшается с углублением анестезии.[92] Нормальный вентиляторный ответ на CO_2 развивается при участии межреберных мышц,[93,94] без явного увеличения движения грудной клетки во время галотановой анестезии с рециркуляцией CO_2. Таким образом, уменьшение выраженности вентиляторного ответа на CO_2 во время анестезии развивается из-за нарушения функции межреберных мышц.

Факторы, влияющие на респираторную функцию во время анестезии

Спонтанное дыхание

Большинство исследований, посвященных функции легких, было проведено на пациентах или животных в условиях анестезии и искусственной вентиляции. Относительно небольшое количество данных было получено при сохраненном спонтанном дыхании. Во время анестезии ФОЕ уменьшается вне зависимости от использования миорелаксантов,[56,58] а развитие ателектазов одинаково как в условиях спонтанного дыхания, так и после введения миорелаксантов.[95] Кроме того, смещение диафрагмы в краниальном направлении, как показали в классической работе Froese и Bryan,[96] было выражено примерно одинаково как во время общей анестезии с сохранением спонтанного дыхания, так и при использовании миорелаксантов, несмотря на отмеченную разницу в движении диафрагмы из положения покоя. Во время спонтанного дыхания нижняя, зависимая часть диафрагмы движется в большей степени, а в условиях миорелаксации верхняя, независимая часть демонстрирует наибольшее смещение.

Все эти находки заставляют задаться вопросом, различается ли регионарная вентиляция при спонтанном дыхании и искусственной вентиляции и ухудшается ли отношение $\dot{V}_A/\dot{Q}$ как следствие худшей вентиляции хорошо перфузируемых, зависимых областей легких? В литературе не встречается большого количества данных, свидетельствующих об ухудшении газообмена в условиях миорелаксации, это не подтверждается и данными нескольких исследований, изучавших распределение вентиляции и перфузии в легких (отношение $\dot{V}_A/\dot{Q}$). В исследовании на овцах Dueck и соавт.[97] обнаружили одинаковое увеличение несоответствия $\dot{V}_A/\dot{Q}$ в ходе анестезии, независимо от того, дышали ли животные спонтанно или использовалась искусственная вентиляция легких.

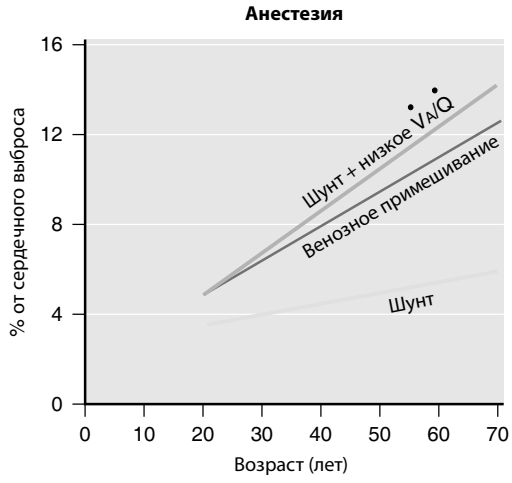


Рис. 15-25 Влияние возраста на шунт, комбинации шунт + низкое $\dot{V}_A/\dot{Q}$ и венозного примешивания у пациента во время анестезии. Существует небольшое и недостоверное увеличение шунта с возрастом, тогда как комбинация шунт + низкое $\dot{V}_A/\dot{Q}$ увеличивается быстро. Обратите внимание, что характер изменения венозного примешивания больше похож на изменение комбинации шунт + перфузия областей с низким $\dot{V}_A/\dot{Q}$, чем на изменение одного шунта. *(Из Gunnarsson L, Tokics L, Gustavsson H, et al: Influence of age on atelectasis formation and gas-exchange impairment during general-anesthesia. Br J Anaesth 66:423-432, 1991.)*

Показатель log SDQ, характеризующий степень несоответствия $\dot{V}_A/\dot{Q}$, увеличился с 0,66 в состоянии бодрствования до 0,83 и 0,89 во время ингаляционной анестезии с сохранением спонтанного дыхания и применения искусственной вентиляции, соответственно. Кроме того, увеличение шунта происходит при отсутствии достоверных различий при разных вариантах анестезии (от 1% в состоянии бодрствования до 11% и 14% во время анестезии с сохранением спонтанного дыхания и искусственной вентиляцией). В исследовании на пациентах в условиях анестезии шунт и log SDQ повышались с 1% и 0,47 во время спонтанного дыхания, до 6% и 1,03 во время анестезии с сохранением спонтанного дыхания и 8% и 1,01 во время искусственной вентиляции легких.[52] Таким образом, основные эффекты анестезии на газообмен могут наблюдаться даже при сохраненном спонтанном дыхании, с небольшим или даже без дальнейшего ухудшения в результате применения миорелаксантов и искусственной вентиляции.

Блок 15-3 Выведение уравнения венозного примешивания (шунт)

$$Ca \times \dot{Q}_T = (Cc' \times \dot{Q}c) + (C\bar{v} \times \dot{Q}s) \quad (1)$$

$$\dot{Q}c = \dot{Q}_T - \dot{Q}s \quad (2)$$

Подставляя уравнение (2) в уравнение (1), получаем:,

$$Ca \times \dot{Q}_T = (Cc \times [\dot{Q}_T - \dot{Q}s]) + (C\bar{v} \times \dot{Q}s)$$

При перегруппировке получаем:

$$\frac{\dot{Q}s}{\dot{Q}_T} = \frac{Cc' - Ca}{Cc' - C\bar{v}}$$

Где Cc′, Ca и Cv – содержание кислорода в легочной конечно-капиллярной, артериальной и смешанной венозной крови, соответственно; Q_T – сердечный выброс; Q_c – капиллярный поток; Q_s – шунт

Повышение фракции вдыхаемого кислорода

В цитируемых исследованиях авторы использовали фракцию вдыхаемого кислорода (F_{IO2}), равную 0,4. Anjou–Lindskog и соавт.[98] использовали воздух (F_{IO2} 0,21) для индукции анестезии в группе пациентов среднего и пожилого возрастов в условиях внутривенной анестезии перед плановыми вмешательствами на легких и выявили только небольшое шунтирование от 1% до 2%, хотя log SDQ повышался с 0,77 до 1,3. Когда F_{IO2} повышали до 0,5, было отмечено повышение шунта до 3% – 4%. В исследовании, проведенном в условиях галотановой анестезии у пожилых пациентов (см. Hedenstierna[52]), повышение F_{IO2} с 0,53 до 0,85 вызвало повышение шунта с 7% до 10% от сердечного выброса. Таким образом, существует определенная зависимость от F_{IO2}, возможно, объясняемая угнетением механизма гипоксической легочной вазоконстрикции (ГЛВ) при повышении F_{IO2}[85] или дальнейшим развитием ателектазов и шунта в легочных единицах с низким отношением $\dot{V}_A/\dot{Q}$.[88]

Положение тела

Поскольку ФОЕ резко уменьшается из-за сочетания эффектов положения на спине и анестезии (см. Гл. 36), при проведении анестезии может быть полезным использовать более вертикальное положение пациента с целью сохранения ФОЕ. Этот вопрос был изучен Heneghan и колл.[99] на пациентах со здоровыми легкими в условиях общей анестезии. Однако явного улучшения оксигенации у пациентов в полулежачем положении, по сравнению с положением на спине, отмечено не было. Вероятно, что легочный кровоток нарушается в полулежачем положении из-за возможного снижения сердечного выброса и увеличения негомогенности в распределении кровотока. В положении полулежа возрастает фракционная перфузия наиболее зависимых областей легких, которые могут плохо вентилироваться или вообще не вентилироваться. В положении на боку была продемонстрирована разница в механике легких, объемах легких в состоянии покоя и формировании ателектазов между зависимыми и независимыми частями легких[100], что будет приводить к дальнейшему нарушению вентиляционно-перфузионных отношений и тяжелым расстройствам артериальной оксигенации у некоторых пациентов. Однако, существуют большие и непредсказуемые индивидуальные вариации.[101] Используя изотопную технику, увеличение несоответствия $\dot{V}_A/\dot{Q}$ было также продемонстрировано у пациентов в ходе анестезии с использованием миорелаксантов в положении на боку,[102] а в положении на животе отмечалось улучшение.[103] Есть данные, указывающие на то, что вертикальная негомогенность в распределении перфузии менее очевидна в положении на животе.[104] Это может указывать на регионарные различия в конфигурации сосудов, которые обеспечивают перфузию дорсальных областей легких, вне зависимости от того, находятся ли они в зависимом или независимом положении. Стоит также отметить и тот факт, что распределение вентиляции в условиях анестезии было более однородным у пациентов в положении на животе.[105]

Возраст

Хорошо известно, что артериальная оксигенация ухудшается с возрастом (см. Гл. 71 и 82).[73] Как было упомянуто ранее, формирование ателектазов с возрастом не увеличивается, а немногочисленные исследования, проведенные на младенцах во время анестезии при помощи КТ, выявили больший процент развития ателектазов в трансторакаль-

ной области, по сравнению с пациентами других возрастов.[63] Развитие шунта также не зависит от возраста в изученном возрастном диапазоне от 23 до 69 лет. Напротив, вероятность развития несоответствия $\dot{V}_A/\dot{Q}$ увеличивается с возрастом, с усилением перфузии областей с низким коэффициентом $\dot{V}_A/\dot{Q}$, как у пациентов в сознании, так и в условиях последующей анестезии. Рис. 15-25 показывает отношение между шунтом, перфузией областей с низким отношением $\dot{V}_A/\dot{Q}$ и возрастом пациента. Таким образом, главной причиной нарушения газообмена во время анестезии у пациентов *мл*адше 50 лет является шунт, тогда как у более пожилых пациентов основной причиной становится вентиляционно-перфузионное несоответствие (повышение log SDQ). Поскольку корреляционная зависимость между log SDQ и возрастом во время анестезии практически аналогична той, которая наблюдается во время бодрствования, можно утверждать, что во время анестезии соответствие вентиляции и кровотока ухудшается так же, как это происходит за 20 лет старения. К счастью, показатель log SDQ возвращается к исходным цифрам после окончания оперативного вмешательства!

Ожирение

Ожирение ухудшает оксигенацию крови (см. Гл. 64).[106,107] Причина, по всей видимости, в выраженном снижении ФОЕ, которое способствует развитию закрытия дыхательных путей в большей степени, нежели у здорового человека.[108] Использование высоких концентраций вдыхаемого кислорода способствует формированию ателектазов дистальнее закрытых дыхательных путей.[57,77] Существует взаимосвязь между индексом массы тела (ИМТ) и размером ателектазов во время анестезии и в послеоперационном периоде[67,109], а также между ИМТ и легочным шунтом (Рис. 15-26).[108] Недопущение уменьшения ФОЕ с помощью CPAP во время анестезии вероятно предотвращает или уменьшает формирование ателектазов и помогает поддерживать оксигенацию артериальной крови на прие*мл*емом уровне.[87,110,111] Более быстрое развитие десатурации во время индукции анестезии, наблюдаемое у тучных пациентов, также может быть предотвращено путем

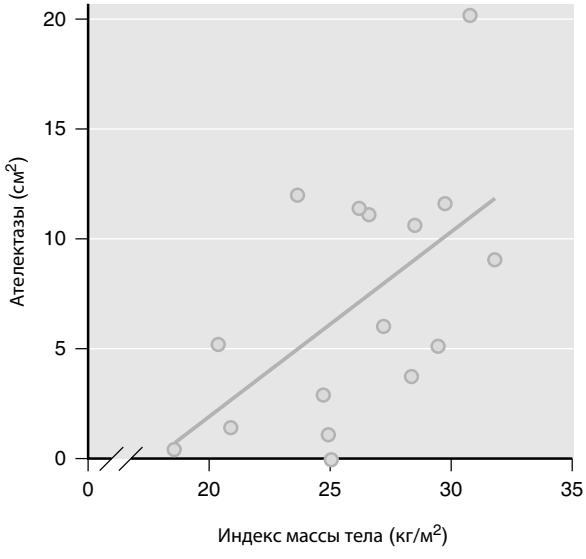


Рис. 15-26 График, отражающий взаимосвязь между площадью ателектазов, формирующихся во время анестезии, и размерами тела, выраженными индексом массы тела (ИМТ). Обратите внимание, что с увеличением ИМТ увеличивается количество ателектазов. *(Из Rothen HU, Sporre B, Engberg G, et al: Reexpansion of atelectasis during general anaesthesia: A computed tomography study. Br J Anaesth 71:788-795, 1993.)*

использования ПДКВ или CPAP.[112] Это можно объяснить увеличением объема легких при использовании ПДКВ или CPAP, вследствие чего больше кислорода становится доступно для диффузии в легочные капилляры.

Использование высоких концентраций вдыхаемого кислорода, обычно 100%, для поддержания прие*мл*емого уровня оксигенации во время анестезии и оперативного вмешательства может быть самым простым, но не обязательно лучшим способом. Это может способствовать дальнейшему развитию ателектазов,[75] а при доле шунта более 30%, что вполне может быть у подобных пациентов, дальнейшее добавление кислорода во вдыхаемую смесь внесет весьма незначительный вклад в оксигенацию артериальной крови.[51] В качестве еще одного метода улучшения оксигенации у таких пациентов было предложено использование ПДКВ. Достаточно высокое ПДКВ может способствовать уменьшению выраженности ателектазов[86,108,110], но также привести к развитию таких нежелательных эффектов, как снижение сердечного выброса и перераспределение крови по направлению к зависимым, еще коллабированным областям. Вентиляция с объемом вдоха около ЖЕЛ для повторного раскрытия коллабированной ткани с дальнейшим использованием ПДКВ является еще одним возможным вариантом. Положение тела может существенно влиять на объем легких и должно быть принято во внимание, если позволяют условия проведения предстоящего оперативного вмешательства.[113]

Сопутствующие заболевания легких

Курильщики и пациенты с заболеваниями легких имеют более выраженные нарушения газообмена в состоянии бодрствования по сравнению со здоровыми пациентами, и эта разница сохраняется и во время анестезии.[73] Интересно, что курильщики с умеренным ограничением воздушного потока, могут иметь меньший шунт, измеренный с помощью технологии MIGET, по сравнению с пациентами со здоровыми легкими. Таким образом, у пациентов с легким или среднетяжелым бронхитом, подвергающихся вмешательствам на легких или сосудистым реконструктивным операциям на ногах, может наблюдаться лишь небольшой шунт, но log SDQ будет повышенным (для подробного изучения см. публикацию Hedenstierna[52]). У пациентов с хроническим бронхитом, обследованных с помощью MIGET и КТ, во время анестезии ателектазы не развивались или были незначительными, а шунт был небольшим или полностью отсутствовал.[68] Однако наблюдалось значительное несоответствие $\dot{V}_A/\dot{Q}$ с большой фракцией перфузии в областях с низким отношением $\dot{V}_A/\dot{Q}$. Следовательно, оксигенация артериальной крови была нарушена больше, чем у пациентов со здоровыми легкими, но причина была иной, в отличие от здоровых пациентов. Возможной причиной отсутствия ателектазов и шунта у таких пациентов может быть хроническая гиперинфляция, которая изменяет механические свойства легких и их взаимодействие с грудной клеткой таким образом, что тенденция к спадению снижается. Необходимо помнить, что пациент с ХОБЛ может иметь большие участки легких с низким отношением $\dot{V}_A/\dot{Q}$, которые со временем могут превратиться в резорбционные ателектазы. Таким образом, «защита» от образования ателектазов во время анестезии у пациентов с ХОБЛ не действует долго. Позднее, во время операции и в послеоперационном периоде, области с низким отношением $\dot{V}_A/\dot{Q}$ могут быть заменены ателектазами, как результат резорбции газа дистальнее спавшихся дыхательных путей.

Региональная анестезия

Влияние региональной анестезии на вентиляцию зависит от типа и выраженности моторной блокады (см. Гл. 51 и 52). При выраженном блоке, охватывающем все грудные и поясничные сегменты, емкость вдоха уменьшается на 20% и резервный объем выдоха приближается к нулю.[114,115] Функция диафрагмы, однако, часто сохранена даже в случае непреднамеренного распространения субарахноидального или эпидурального сенсорного блока до шейных сегментов.[114] Квалифицированно выполненная региональная анестезия оказывает минимальное влияние на газообмен в легких. Артериальная оксигенация и выведение CO_2 хорошо поддерживаются во время спинальной и эпидуральной анестезии. Это соответствует полученным с помощью MIGET данным о неизмененном соотношении ОЗ и ФОЕ[116] и ненарушенном распределении вентиляционно-перфузионных отношений во время эпидуральной анестезии.[52]

Респираторная функция после кардиохирургических операций

Кардиохирургические операции чаще других приводят к формированию обширных ателектазов в послеоперационном периоде (см. Гл. 60).[117] Подобные вмешательства обычно выполняются в условиях коллабирования двух легких, а пациент подключается к аппарату искусственного кровообращения и оксигенатору. Если не предпринимать никаких мер профилактики в ближайшем послеоперационном периоде, легкие будут рекрутироваться очень медленно и более половины легкого может быть коллабировано в течение 1-2 дней, а шунт может составлять 20-30% от сердечного выброса.[118,119] Маневр рекрутмента, состоящий из раздувания легких до достижения давления в дыхательных путях 30 *см вод. ст.* на 20 *с*, считается достаточным для повторного раскрытия спавшихся легких.[118] Использование более низкого давления в дыхательных путях действует так же эффективно, как и давление 40 *см вод. ст.* у пациентов во время абдоминальных оперативных вмешательств, поскольку маневр рекрутмента выполнялся на открытой грудной клетке до ее закрытия и возврата к искусственной вентиляции легких. Клиническая польза и влияние на оксигенацию артериальной крови подобных маневров были изучены в различных клинических исследованиях, некоторые из которых будут рассмотрены подробнее.[120-122] Dyhr и соавт.[123] наблюдали 30 пациентов, разделив их на три группы после кардиохирургических вмешательств. В одной группе проводился маневр рекрутмента альвеол (МРА, состоящий из четырех 10-секундных инсуффляций, до подъема давления в дыхательных путях до 45 *см вод. ст.*) и последующего снижения ПДКВ до нуля, во второй группе был использован ПДКВ 12 *см вод. ст.*, а в третьей группе – комбинация МРА и ПДКВ. За пациентами наблюдали в течение 75 *мин*. В группе МРА было отмечено лишь кратковременное улучшение P_{aO2} и увеличение конечно-экспираторного объема легких (КЭОЛ). В группе ПДКВ не было отмечено улучшения P_{aO2}, хотя КЭОЛ увеличился более чем на 50%. Наконец, в группе МРА и ПДКВ P_{aO2} увеличился более чем вдвое, а КЭОЛ увеличился на 75-80%, и оба показателя удерживались на новых значениях в течение всего периода наблюдения. Фракция вдыхаемого кислорода была 1,0. Использование ПДКВ 12 *см вод. ст.* в исследовании Dyhr и соавт. привело к значительному повышению КЭОЛ (+55%), но оно было меньше, чем при использовании комбинации ПДКВ и МРА (+80%). Респираторный комплайнс быстро увеличился после маневра рекрутмента, тогда как в группе ПДКВ он повышался постепенно в течение одного часа. Эти находки могут говорить о том, что маневр рекрутмента приводил к истинному раскрытию коллабированной ткани легкого, тогда как ПДКВ без МРЛ вызывал гиперинфляцию уже раскрытых альвеол, но с медленным рекрутментом в течение последующего часа.

Pasquina и соавт. сравнили эффекты CPAP и неинвазивной вентиляции с поддержкой давлением (NIPSV), проводимых в течение 30 *мин* 4 раза в день после выполненных кардиохирургических вмешательств.[124] Они исследовали большую группу из 150 пациентов, которые были разделены поровну между двумя протоколами ведения. В двух группах был использован ПДКВ 5 *см вод. ст.* и ДО 8-10 *мл/кг* в группе NIPSV. Рентгенография грудной клетки показала уменьшение ателектазирования на 60% в группе NIPSV и лишь на 40% в группе CPAP. Однако никакой разницы в оксигенации артериальной крови в показателях легочных функциональных тестов или длительности пребывания пациента в стационаре обнаружено не было. Авторы пришли к выводу, что использование NIPSV в клинике не несет каких-либо преимуществ. Похоже однако, что фракция вдыхаемого кислорода устанавливалась по показателям газового состава крови и при высоком F_{IO2} ПДКВ 5 *см вод. ст.*, использовавшийся в настоящем исследовании, может быть недостаточным для полного эффекта при формировании ателектазов. С другой стороны, пациенты могут не принимать более высокий уровень CPAP.

Miranda и соавт. сфокусировались на другом потенциальном эффекте маневров рекрутмента после кардиохирургических операций – возможном повышении постнагрузки правого желудочка.[125] Они использовали концепцию открытых легких с интенсивным использованием маневра рекрутмента с пиковым давлением 46 *см вод. ст.* для достижения P_{aO2}/F_{IO2} более 50 *кПа**. Кроме того, для поддержания легких открытыми (т. е. без ухудшения P_{aO2}) требовался ПДКВ, равный 17 *см вод. ст.* Несмотря на проведенный маневр рекрутмента, легочное сосудистое сопротивление и фракция выброса правого желудочка достоверно не изменились во время последующего трехчасового периода наблюдения.

Другой подход к проведению кардиохирургических операций предполагает использование аппарата искусственного кровообращения. Tschernko и соавт.[126] показали, что те пациенты, кому кардиохирургические операции выполняли на работающем сердце, имели лишь небольшое увеличение шунта. Кроме того, длительность нахождения в госпитале была меньше после операций на работающем сердце (7,5 против 10,3 дней у пациентов при использовании АИК с маневром рекрутмента в объеме ЖЕЛ). Интересно, что в контрольной группе пациентов, которой не проводились какие-либо маневры ЖЕЛ, длительность нахождения в госпитале была больше (12,6 дней).

Респираторная функция во время однолегочной вентиляции

В хирургии легких поддержание оксигенации часто сопряжено с трудностями, даже во время анестезии. Одно легкое не вентилируется, но продолжает перфузироваться, а в

* 375 *мм рт. ст. (Прим. пер.)*

послеоперационном периоде восстановление целостности легкого и восстановление соотношения вентиляции и перфузии может занять время (см. Гл. 59).[127]

Методика проведения однолегочной анестезии и вентиляции подразумевает, что только одно легкое вентилируется и обеспечивает оксигенацию и удаление CO_2 из крови. Сохраняющаяся перфузия через невентилируемое легкое приводит к образованию шунта и снижению P_{aO2} (Рис. 15-27). Для уменьшения кровотока через невентилируемое легкое могут быть использованы как фармакологические, так и механические способы, рассматриваемые в коротком обзоре.[128] Однако зависимое, вентилируемое легкое также будет вносить свой вклад в нарушение оксигенации путем формирования ателектазов в зависимых областях.[101] Таким образом, при однолегочной вентиляции (ОЛВ) также можно использовать маневр рекрутмента альвеол. Tusman и колл.[129] тестировали «стратегию альвеолярного рекрутмента» (CAP) на 10 пациентах, которым была выполнена открытая лобэктомия, сначала в условиях вентиляции двух легких, а затем во время ОЛВ до и после использования CAP. Маневр рекрутмента выполнялся путем повышения пикового давления в дыхательных путях на минуту с 25 до 30, 35 и в конечном счете до 40 *см вод. ст.* с одновременным повышением ПДКВ с 5 до 10, 12 и 20 *см вод. ст.* Затем давление в дыхательных путях было снижено до 25 и ПДКВ до 5 *см вод. ст.* Это приводило к повышению P_{aO2} с 217 *мм рт. ст.* до 470 *мм рт. ст.* после использования CAP. Такое значительное улучшение оксигенации говорит о большей, чем предполагалось, выраженности шунта в зависимом легком.

В другом исследовании Tusman и соавт. оценивали эффект CAP на газообмен и эффективность вентиляции, особенное значение придавалось вентиляции мертвого пространства.[130] И вновь использование CAP улучшало оксигенацию. Кроме того, мертвое пространство уменьшилось и наклон кривой CO_2 во время спокойного выдоха (фаза III) был более плоским, что указывало на равномерное распределение вдыхаемого газа по отношению к региональному альвеолярному объему (или имело место более синхронизированное опорожнение альвеол). Эффект продолжался во время всего периода использования ОЛВ, от 50 до 105 *мин*. Таким образом, вторичный эффект рекрутирования спавшейся легочной ткани – это более равномерное распределение вентиляции и уменьшение фракции мертвого пространства. Во всяком случае это позволяет использовать меньший дыхательный объем.

Ishikawa и соавт. исследовали эффект компрессии независимого легкого у пациентов, подвергавшихся эзофагэктомии.[131] При помощи внутриартериального датчика для постоянного измерения показателей газового состава крови они отметили, что при использовании ретрактора для выделения невентилируемого правого легкого и его компрессии P_{aO2} повышался, причем у одних пациентов сильнее, чем у других. Возможно, механизм, ответственный за это явление, – сдвиг кровотока из одного, независимого и невентилирующегося легкого в другое. Клиническая ценность этого исследования в том, что оно может указывать на значение умышленной компрессии независимого легкого во время оперативного вмешательства для уменьшения шунтирования и улучшения оксигенации. Однако имеет ли ручная компрессия невентилируемого легкого какие-либо преимущества перед тотальным абсорбционным ателектазом, остается предметом дискуссий.[132]

Пациенты, подвергающиеся ОЛВ для проведения торакальных оперативных вмешательств, получали либо нулевой ПДКВ на вентилируемое легкое, либо ПДКВ, отрегулированный для достижения наилучшего респираторного комплайнса.[133] Использованный ПДКВ равнялся в среднем 4,3 *см вод. ст.* во время вентиляции двух легких, 6,2 *см вод. ст.* во время ОЛВ при закрытой грудной клетке и 6,0 *см вод. ст.* при ОЛВ с открытой грудной клеткой. В среднем на 10% больший комплайнс был зафиксирован в группе ПДКВ, но P_{aO2} был лучше в группе нулевого ПДКВ (11,7 против 10,5 *кПа* при F_{IO2} 0,5). Противоречивые результаты могут не показаться неожиданными; ПДКВ должен перераспределять кровоток из одного легкого в другое, невентилируемое, что сопровождается определенным ухудшением оксигенации. Логическое обоснование нахождения и использования оптимального ПДКВ обсуждалось в статье Slinger и соавт.[134]

Другие исследования оксигенации во время ОЛВ были сфокусированы на симпатолитическом эффекте торакальной эпидуральной анестезии. Некоторые иссле-

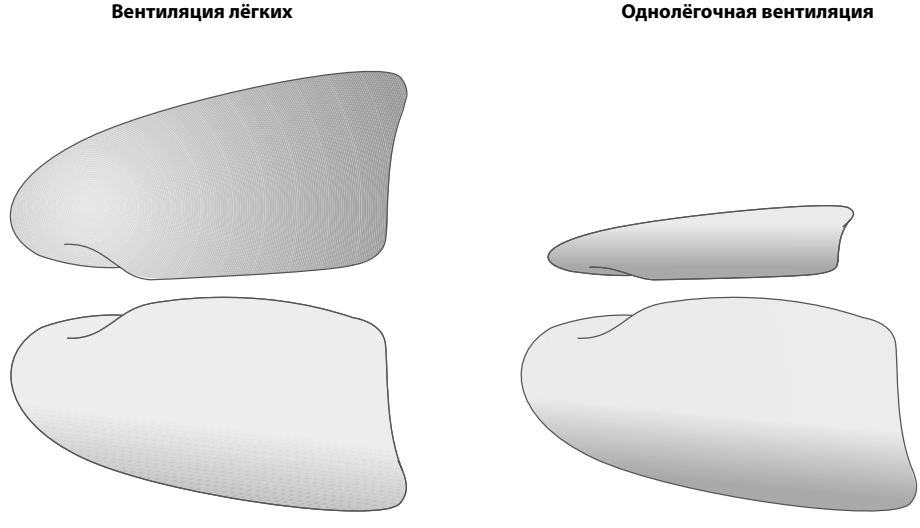


Рис. 15-27 Схематическое изображение распределения шунта во время анестезии в условиях вентиляции двух и одного легкого. Область шунта обозначена *темным* и располагается в нижележащем легком во время анестезии с вентиляцией двух легких, но в нижнем и во всех отделах верхнего легкого при проведении однолегочной вентиляции. То, что верхнее, невентилируемое легкое выступает в качестве области шунтирования, хорошо известно, но нельзя забывать о том, что нижняя часть зависимого легкого тоже будет вносить свой вклад в шунтирование

дования показали повышение венозного примешивания и снижения P_{aO2} при использовании торакальной эпидуральной анестезии,[135] отсутствие эффекта[136,137] или улучшение.[138] Однако однозначного вывода при анализе этих исследований сделано не было.

Другим методом для контроля деоксигенации во время ОЛВ во время анестезии является фармакологическое воздействие на легочный кровоток. В одном исследовании оценивался эффект ингаляции 20 *ppm** оксида азота или его комбинации с внутривенным введением легочного вазоконстриктора алмитрина. Было продемонстрировано, что введение алмитрина приводит к дозозависимому увеличению давления в легочной артерии и улучшению оксигенации как у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, так и у пациентов с сепсисом. Полученный эффект связали с усилением ГЛВ, уменьшением кровотока в невентилируемых областях легких и улучшением вентиляционно-перфузионного соотношения. Отмечался небольшой эффект от изолированного использования NO,[139] но оксигенация была значительно лучше при использовании комбинации оксида азота и алмитрина.[140,141] Был изучен и эффект изолированного использования алмитрина во время ОЛВ.[142] Отмечалось значительное улучшение оксигенации и уменьшение венозного примешивания в группе алмитрина против плацебо. Давление в легочной артерии или сердечный выброс не менялись при выбранной дозе алмитрина.

Было изучено, может ли внутривенный алмитрин использоваться для лечения гипоксии, при этом наблюдали умеренный положительный результат.[143]

Тщательный анализ механической обструкции, вызванной пережатием легочных сосудов и ГЛВ, показал, что ГЛВ является важной детерминантой отведения кровотока от невентилируемого легкого (хотя и неполного).[144] Кроме того, позиция пациента может влиять на выраженность и степень шунтирования.[145]

Эффект селективной вазодилатации легочного кровотока при ОЛВ и при кардиохирургических вмешательствах был подробно разобран в разных публикациях, две из которых приведены в списке литературы.[146,147]

Пневмоперитонеум

Лапароскопические операции быстро набирают популярность. Для их выполнения необходима инсуффляция CO_2 в брюшную полость (см. Гл. 68). Однако инсуффляция CO_2 может влиять на функцию сердца и кровообращения, а также на респираторную функцию. Наложение пневмоперитонеума с использованием CO_2 (карбоксиперитонеум) может привести к гиперкапнии и ацидозу.[148,149] Прямой эффект двуокиси углерода и ацидоз ведут к снижению сердечной сократимости, сенситизации миокарда к аритмогенным эффектам катехоламинов и системной вазодилатации.[150] Кроме того, может иметь место продолжительное по времени влияние на контроль дыхания.[151]

Пневмоперитонеум также может вызвать ряд респираторных нарушений, таких как снижение ФОЕ и ЖЕЛ,[152] формирование ателектазов,[153] снижение респираторного комплайнса[154] и повышение пикового давления в дыхательных путях.[155] Тем не менее, во время карбоксиперитонеума шунт обычно уменьшается, а артериальная оксигенация улучшается.[156] Большее количество ателектазов и меньшее шунтирование предполагают более эффективное перераспределение крови от коллабированных областей легких. Объяснить данный парадокс можно улучшением ГЛВ, вызывающимся CO_2.

Физиотерапия

Использование физиотерапии после хирургических вмешательств, в том числе и кардиохирургических, обсуждается довольно часто (см. Гл. 93). В недавнем обзоре даже была высказана точка зрения о том, что физиотерапия может приносить не пользу, а вред.[157] Westerdahl и соавт. с помощью КТ показали, что дыхательные упражнения, включающие в себя максимальный вдох, как с помощью приспособлений, так и без них (спонтанный маневр ЖЕЛ) способствуют рекрутированию спавшейся легочной ткани сразу после выполнения упражнений.[158] Таким образом, как можно более глубокие вдохи и как можно раньше в послеоперационном периоде являются двумя важными факторами, предотвращающими развитие осложнений легких после операции. Скорее всего неважно, используются ли какие-либо приспособления для выполнения подобных дыхательных упражнений или нет.

Нормальный сон

Сон влияет на вентиляцию.[159] Показано значительное уменьшение ДО и инспираторного драйва, а также снижение минутной вентиляции примерно на 5-16%, в зависимости от стадии сна; наиболее выраженное снижение развивается во время фазы быстрого движения глаз (REM-сон). Объем легких также уменьшается во время сна, что проявляется уменьшением ФОЕ.[160] Уменьшение ФОЕ происходит практически сразу же после начала сна, а наиболее выраженное падение имеет место во время REM-сна, когда ФОЕ составляет примерно 0,3 *л*, или 10% от объема в состоянии бодрствования.[161]

Исследование на здоровых добровольцах с использованием КТ показало, что падение ФОЕ во время сна сопровождается снижением аэрации зависимых областей легких.[162] Потеря аэрации была так же выражена, как и у пациентов во время проведения анестезии при вдыхании умеренных концентраций кислорода (F_{IO2} 0,3). Когда пациентов во время анестезии переключали на 100% кислород, отмечалось быстрое развитие ателектазов.[75] Таким образом, можно предположить, что вдыхание чистого кислорода во время нормального сна также будет приводить к формированию ателектазов.

* Частей на миллион (parts per million) *(Прим. пер.)*

Литература

1. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al: Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party «Standardization of Lung Function Tests." European Community for Steel and Coal. Eur Respir J Suppl 16:5-40, 1993.
2. Astrom E, Niklason L, Drefeldt B, et al: Partitioning of dead space—a method and reference values in the awake human. Eur Respir J 16:659-664, 2000.
3. Broughton SJ, Sylvester KP, Page CM, et al: Problems in the measurement of functional residual capacity. Physiol Meas 27:99-107, 2006.
4. Hogg K, Dawson D, Tabor T, et al: Respiratory dead space measurement in the investigation of pulmonary embolism in outpatients with pleuritic chest pain. Chest 128:2195-2202, 2005.
5. Wilschut FA, van der Grinten CPM, Lamers RJS, et al: Intrapulmonary gas mixing and the sloping alveolar plateau in COPD patients with macroscopic emphysema. Eur Respir J 14:166-171, 1999.
6. Roca J, Burgos F, Barbera JA, et al: Prediction equations for plethysmographic lung volumes. Respir Med 92:454-460, 1998.
7. Pellegrino R, Brusasco V: On the causes of lung hyperinflation during bronchoconstriction. Eur Respir J 10:468-475, 1997.
8. Leith D, Mead J: Mechanisms determining residual volume of the lungs in normal subjects. J Appl Physiol 23:221-227, 1967.
9. Grassino AE, Roussos C: Static properties of the lung and chest wall. *In* Crystal RG, West JB, Weibel ER, Barnes PJ (eds): The Lung: Scientific Foundations, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott–Raven, 1997, pp 1187-1202.
10. Goldin JG: Quantitative CT of the lung. Radiol Clin North Am 40:145-162, 2002.
11. Van–Lith P, Johnson FN, Sharp JT. Respiratory elastances in relaxed and paralyzed states in normal and abnormal men. J Appl Physiol 23:475-486, 1967.
12. Pedley TJ, Kamm RD: Dynamics of gas flow and pressure-flow relationships. *In* Crystal RG, West JB, Weibel ER, Barnes PJ (eds): The Lung: Scientific Foundations, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott–Raven, 1997, pp 1365-1380.
13. Slats AM, Janssen K, van Schadewijk A, et al: Bronchial inflammation and airway responses to deep inspiration in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 176:121-128, 2007.
14. Holst M, Striem J, Hedenstierna G: Errors in tracheal pressure recording in patients with a tracheostomy tube—a model study. Intensive Care Med 16:384-389, 1990.
15. Verbeken EK, Cauberghs M, Mertens I, et al: Tissue and airway impedance of excised normal, senile, and emphysematous lungs. J Appl Physiol 72:2343-2353, 1992.
16. Tantucci C, Corbeil C, Chasse M, et al: Flow and volume dependence of respiratory system flow resistance in patients with adult respiratory-distress syndrome. Am Rev Respir Dis 145:355-360, 1992.
17. Frostell C, Pande J, Hedenstierna G: Effects of high frequency breathing on pulmonary ventilation and gas exchange. J Appl Physiol 55:1374-1378, 1983.
18. Milic Emili J: Ventilation distribution. *In* Hammid Q, Shannon J, Martin J (eds): Physiologic Bases of Respiratory Disease. Hamilton, Ontario, BC Decker, 2005, pp 133-141.
19. Guy HJB, Prisk GK, Elliott AR, et al: Inhomogeneity of pulmonary ventilation during sustained microgravity as determined by single-breath washouts. J Appl Physiol 76:1719-1729, 1994.
20. Prisk GK: Physiology of a microgravity environment, microgravity and the lung. J Appl Physiol 89:385-396, 2000.
21. Ganesan S, Lai–Fook S: Finite element analysis of regional lung expansion in prone and supine positions: Effect of heart weight and diaphragmatic compliance. Physiologist 32:191, 1989.
22. Mayo JR, MacKay AL, Whittall KP, et al: Measurement of lung water content and pleural pressure gradient with magnetic resonance imaging. J Thorac Imaging 10:73-81, 1995.
23. Petersson J, Sánchez–Crespo A, Rohdin M, et al: Physiological evaluation of a new quantitative SPECT method measuring regional ventilation and perfusion. J Appl Physiol 96:1127-1136, 2004.
24. Bake B, Wood L, Murphy B, et al: Effect of inspiratory flow-rate on regional distribution of inspired gas. J Appl Physiol 37:8-17, 1974.
25. Milic–Emili J, Torchio R, D'Angelo E: Closing volume: A reappraisal (1967-2007). Eur J Appl Physiol 99:567-583, 2007.
26. Teculescu DB, Damel MC, Costantino E, et al: Computerized single-breath nitrogen washout: Predicted values in a rural French community. Lung 174:43-55, 1996.
27. Nield MA, Hoo GWS, Roper JM, et al: Efficacy of pursed-lips breathing—a breathing pattern retraining strategy for dyspnea reduction. J Cardiopulm Rehabil Prev 27:237-244, 2007.
28. Mead J, Turner JM, Macklem PT, Little JB: Significance of relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. J Appl Physiol 22:95-108, 1967.
29. Haefeli–Bleuer B, Weibel ER: Morphometry of the human pulmonary acinus. Anat Rec 220:401-414, 1988.
30. Adaro F, Piiper J: Limiting role of stratification in alveolar exchange of oxygen. Respir Physiol 26:195-206, 1976.
31. West JB: Respiratory Physiology—The Essentials, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1990.
32. Hughes JMB, Bates DV: Historical review: The carbon monoxide diffusing capacity (D_{LCO}) and its membrane (D-M) and red cell (Theta $\dot{V}$) components. Respir Physiol Neurobiol 138:115-142, 2003.
33. Dawson CA, Linehan JH: Dynamics of blood flow and pressure-flow relationships. *In* Crystal RG, West JB, Weibel ER, Barnes PJ (eds): The Lung: Scientific Foundations, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott–Raven, 1997, pp 1503-1522.
34. Jeffery PK: Remodeling and inflammation of bronchi in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 1:176-183, 2004.
35. Hughes JMB. Distribution of pulmonary blood flow. *In* Crystal RG, West JB, Weibel ER, Barnes PJ (eds): The Lung: Scientific Foundations, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott–Raven, 1997, pp 1523-1536.
36. Glenny RW, Lamm WJE, Albert RK, et al: Gravity is a minor determinant of pulmonary blood-flow distribution. J Appl Physiol 71:620-629, 1991.
37. Dutrieue B, Paiva M, Verbanck S, et al: Tidal volume single-breath wash-in of SF6 and CH4 in transient microgravity. J Appl Physiol 94:75-82, 2003.
38. Glenny RW, Bernard S, Robertson HT, et al: Gravity is an important but secondary determinant of regional pulmonary blood flow in upright primates. J Appl Physiol 86:623-632, 1999
39. Hlastala MP, Bernard SL, Erickson HH, et al: Pulmonary blood flow distribution in standing horses is not dominated by gravity. J Appl Physiol 81:1051-1061, 1996.
40. Hakim TS, Lisbona R, Dean GW: Gravity-independent inequality in pulmonary blood-flow in humans. J Appl Physiol 63:1114-1121, 1987.
41. Hedenstierna G, White FC, Wagner PD: Spatial-distribution of pulmonary blood-flow in the dog with peep ventilation. J Appl Physiol 47:938-946, 1979.
42. Marshall BE, Hanson CW, Frasch F, et al: Role of hypoxic pulmonary vasoconstriction in pulmonary gas-exchange and blood-flow distribution 2. Pathophysiology. Intensive Care Med 20:379-389, 1994.
43. Moudgil R, Michelakis ED, Archer SL: Hypoxic pulmonary vasoconstriction. J Appl Physiol 98:390-403, 2005.
44. Hambraeus–Jonzon K, Bindslev L, Jolin Mellgård Å, et al: Hypoxic pulmonary vasoconstriction in human lungs. Anesthesiology 86: 308-315, 1997.
45. Sartori C, Allemann Y, Scherrer U. Pathogenesis of pulmonary edema: Learning from high-altitude pulmonary edema. Respir Phys Neurobiol 159:338-349, 2007.
46. Roca J, Wagner PD: Contribution of multiple inert gas elimination technique to pulmonary medicine. 1. Principles and information content of the multiple inert gas elimination technique. Thorax 49:815-824, 1994.
47. Agustí AG, Barberà JA: Contribution of multiple inert gas elimination technique to pulmonary medicine. 2. Chronic pulmonary diseases: Chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis. Thorax 49:924-932, 1994.
48. Rodriguez–Roisin R, Roca J: Contributions of multiple inert gas elimination technique to pulmonary medicine. 3. Bronchial asthma. Thorax 49:1027-1033, 1994.
49. Agustí AG, Roca J, Gea J, et al: Mechanisms of gas-exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. Am Rev Respir Dis 143:219-225, 1991.
50. Manier G, Castaing Y: Contribution of multiple inert gas elimination technique to pulmonary medicine. 4. Gas exchange abnormalities in pulmonary vascular and cardiac disease. Thorax 49:1169-1174, 1994.
51. Melot C: Contribution of multiple inert gas elimination technique to pulmonary medicine. 5. Ventilation-perfusion relationships in acute respiratory failure. Thorax 49:1251-1258, 1994.
52. Hedenstierna G: Contribution of multiple inert gas elimination technique to pulmonary medicine. 6. Ventilation-perfusion relationships during anesthesia. Thorax 50:85-91, 1995.
53. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al: Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. Lancet 351:857-861, 1998.
54. Kroenke K, Lawrence VA, Theroux JF, et al: Postoperative complications after thoracic and major abdominal-surgery in patients with and without obstructive lung-disease. Chest 104:1445-1451, 1993.
55. Wahba RWM: Perioperative functional residual capacity. Can J Anaesth 38:384-400, 1991.
56. Westbrook PR, Stubbs SE, Sessler AD, et al: Effects of anesthesia and muscle paralysis on respiratory mechanics in normal man. J Appl Physiol 34:81-86, 1973.
57. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, et al: Airway closure, atelectasis and gas exchange during general anaesthesia. B J Anaesth 81:681-686, 1998.
58. Hedenstierna G, Edmark L: The effects of anesthesia and muscle paralysis on the respiratory system. Intensive Care Med 31:1327-1335, 2005.
59. Reber A, Nylund U, Hedenstierna G: Position and shape of the diaphragm: Implications for atelectasis formation. Anaesthesia 53:1054-1061, 1998.
60. Warner DO, Warner MA, Ritman EL: Atelectasis and chest wall shape during halothane anesthesia. Anesthesiology 85:49-59, 1996.
61. Don H: The mechanical properties of the respiratory system during anesthesia. Int Anesthesiol Clin 15:113-126, 1977.
62. Bendixen HH, Hedleywhyte J, Laver MB: Impaired oxygenation in surgical patients during general anesthesia with controlled ventilation—a concept of atelectasis. N Engl J Med 269:991-996, 1963.
63. Gunnarsson L, Tokics L, Gustavsson H, et al: Influence of age on atelectasis formation and gas-exchange impairment during general-anesthesia. Br J Anaesth 66:423-432, 1991.
64. Lindberg P, Gunnarsson L, Tokics L, et al: Atelec-

tasis and lung-function in the postoperative period. Acta Anaesthesiol Scand 36:546-553, 1992.
65. van Kaam AH, Lachmann RA, Herting E, et al: Reducing atelectasis attenuates bacterial growth and translocation in experimental pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 169:1046-1053, 2004.
66. Tenling A, Hachenberg T, Tyden H, et al: Atelectasis and gas exchange after cardiac surgery. Anesthesiology 89:371-378, 1998.
67. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, et al: Reexpansion of atelectasis during general anaesthesia: A computed tomography study. Br J Anaesth 71:788-795, 1993.
68. Gunnarsson L, Tokics L, Lundquist H, et al: Chronicobstructivepulmonary-diseaseandanesthesia-formation of atelectasis and gas-exchange impairment. Eur Respiry J 4:1106-1116, 1991.
69. Tokics L, Hedenstierna G, Svensson L, et al: V/Q distribution and correlation to atelectasis in anesthetized paralyzed humans. J Appl Physiol 81:1822-1833, 1996.
70. Hewlett AM, Hulands GH, Nunn JF, et al: Functional residual capacity during anesthesia III: Artificial ventilation. Br J Anaesth 46:495-503, 1974.
71. West JB, Dollery CT, Naimark A: Distribution of blood flow in isolated lung—relation to vascular + alveolar pressures. J Appl Physiol 19:713-724, 1964.
72. Hedenstierna G, Tokics L, Lundquist H, et al: Phrenic-nerve stimulation during halothane anesthesia. Anesthesiology 80:751-760, 1994.
73. Nunn JF: Nunn's applied respiratory physiology, 4th ed. London, Butterworth Heinemann, 1993.
74. Rothen HU, Neumann P, Berglund JE, et al: Dynamics of re-expansion of atelectasis during general anaesthesia. B J Anaesth 82:551-556, 1999.
75. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, et al: Influence of gas-composition on recurrence of atelectasis after a reexpansion maneuver during general-anesthesia. Anesthesiology 82:832-842, 1995.
76. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, et al: Prevention of atelectasis during general anesthesia. Lancet 345:1387-1391, 1995.
77. Edmark L, Kostova–Aherdan K, Enlund M, et al: Optimal oxygen concentration during induction of general anesthesia. Anesthesiology 98:28-33, 2003.
78. Rusca M, Proietti S, Schnyder P, et al: Prevention of atelectasis formation during induction of general anesthesia. Anesth Analg 97:1835-1839, 2003.
79. Benoît Z, Wicky S, Fischer JF, et al: The Effect of increased F_{IO_2} before tracheal extubation on postoperative atelectasis. Anesth Analg 95:1777-1781, 2002.
80. Dueck R, Prutow RJ, Davies NJH, et al: The lung-volume at which shunting occurs with inhalation anesthesia. Anesthesiology 69:854-861, 1988.
81. Hedenstierna G: Alveolar collapse and closure of airways: Regular effects of anaesthesia. Clin Physiol Funct Imaging 23:123-129, 2003.
82. Hedenstierna G, Baehrendtz S, Klingstedt C, et al: Ventilation and perfusion of each lung during differential ventilation with selective PEEP. Anesthesiology 61:369-376, 1984.
83. Hulands GH, Greene R, Iliff LD, et al: Influence of anaesthesia on regional distribution of perfusion and ventilation in lung. Clin Sci 38:451-460, 1970.
84. Marshall BE: Effects of anesthetics on pulmonary gas exchange. *In* Stanley TH, Sperry RJ (eds): Anesthesia and the Lung. London, Kluwer Academic, 1989, pp 117-125.
85. Marshall BE: Hypoxic pulmonary vasoconstriction. Acta Anaesthesiol Scand 94:37-41, 1990.
86. Pelosi P, Ravagnan I, Giurati G, et al: Positive end-expiratory pressure improves respiratory function in obese but not in normal subjects during anesthesia and paralysis. Anesthesiology 91:1221-1231, 1999.
87. Coussa M, Proietti S, Schnyder P, et al: Prevention of atelectasis formation during the induction of general anesthesia in morbidly obese patients. Anesth Analg 98:1491-1495, 2004.
88. Dantzker DR, Wagner PD, West JB: Instability of lung units with low $\dot{V}_A/\dot{Q}$ ratios during O_2 breathing. J Appl Physiol 38:886-895, 1975.
89. Sakai EM, Connolly LA, Klauck JA: Inhalation anesthesiology and volatile liquid anesthetics: Focus on isoflurane, desflurane, and sevoflurane. Pharmacotherapy 25:1773-1788, 2005.
90. von Ungern–Sternberg BS, Frei FJ, Hammer J, et al: Impact of depth of propofol anaesthesia on functional residual capacity and ventilation distribution in healthy preschool children. Br J Anaesth 98;503-508, 2007.
91. Ide T, Sakurai Y, Aono M, Nishino T: Contribution of peripheral chemoreception to the depression of the hypoxic ventilatory response during halothane anesthesia in cats. Anesthesiology 90:1084-1091, 1999.
92. Morton CP, Drummond GB: Change in chest wall dimensions on induction of anaesthesia: A reappraisal. Br J Anaesth 73:135-139, 1994.
93. Warner DO, Warner MA: Human chest wall function while awake and during halothane anesthesia. II. Carbon dioxide rebreathing. Anesthesiology 82:20-31, 1995.
94. Warner DO, Joyner MJ, Ritman EL: Anesthesia and chest wall function in dogs. J Appl Physiol 76:2802-2813, 1994.
95. Strandberg A, Tokics L, Brismar B, et al: Atelectasis during anesthesia and in the postoperative period. Acta Anaesthesiol Scand 30:154-158, 1986.
96. Froese AB, Bryan CH: Effects of anesthesia and paralysis on diaphragmatic mechanics in man. Anesthesiology 41:242-255, 1974.
97. Dueck R, Rathbun M, Greenburg AG: Lung-volume and $\dot{V}_A/\dot{Q}$ distribution response to intravenous versus inhalation anesthesia in sheep. Anesthesiology 61:55-65, 1984.
98. Anjou–Lindskog E, Broman L, Broman M, et al: Effects of intravenous anesthesia on $\dot{V}_A/\dot{Q}$ distribution—a study performed during ventilation with air and with 50-percent oxygen, supine and in the lateral position. Anesthesiology 62:485-492, 1985.
99. Heneghan CPH, Bergman NA, Jones JG: Changes in lung-volume and (P_{AO_2}–P_{aO_2}) during anesthesia. B J Anaesth 56:437-445, 1984.
100. Klingstedt C, Hedenstierna G, Lundquist H, et al: The influence of body position and differential ventilation on lung dimensions and atelectasis formation in anesthetized man. Acta Anaesthesiol Scand 34:315-322, 1990.
101. Klingstedt C, Hedenstierna G, Baehrendtz S, et al: Ventilation-perfusion relationships and atelectasis formation in the supine and lateral positions during conventional mechanical and differential ventilation. Acta Anaesthesiol Scand 34:421-429, 1990.
102. Landmark SJ, Knopp TJ, Rehder K, et al: Regional pulmonary perfusion and V-Q in awake and anesthetized-paralyzed man. J Appl Physiol 43:993-1000, 1977.
103. Mure M, Glenny RW, Domino KB, et al: Pulmonary gas exchange improves in the prone position with abdominal distension. Am J Respir Crit Care Med 157:1785-1790, 1998.
104. Glenny RW, Robertson HT: Fractal modeling of pulmonary blood-flow heterogeneity. J Appl Physiol 70:1024-1030, 1991.
105. Mure M, Nyrén S, Radell P, et al: Regional lung perfusion is more uniform in the prone than in the supine posture in healthy subjects during anesthesia and mechanical ventilation. (Abstract). Paper presented at the 9th Congress of the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine, 2006, Buenos Aires, Argentina.
106. Brooks–Brunn JA: Predictors of postoperative pulmonary complications following abdominal surgery. Chest 111:564-571, 1997.
107. Yoshino J, Akata T, Takahashi S: Intraoperative changes in arterial oxygenation during volume-controlled mechanical ventilation in modestly obese patients undergoing laparotomies with general anesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 47:742-750, 2003.
108. Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, et al: The effects of body mass on lung volumes, respiratory mechanics, and gas exchange during general anesthesia. Anesth Analg 87:654-660, 1998.
109. Eichenberger A, Proietti S, Wicky S, et al: Morbid obesity and postoperative pulmonary atelectasis: An underestimated problem. Anesth Analg 95: 1788-1792, 2002.
110. Cressey DM, Berthoud MC, Reilly CS: Effectiveness of continuous positive airway pressure to enhance pre-oxygenation in morbidly obese women. Anaesthesia 56:680-684, 2001.
111. Gander S, Frascarolo P, Suter M, et al: Positive end-expiratory pressure during induction of general anesthesia increases duration of nonhypoxic apnea in morbidly obese patients. Anesth Analg 100:580-584, 2005.
112. Berthoud MC, Peacock JE, Reilly CS: Effectiveness of preoxygenation in morbidly obese patients. B J Anaesth 67:464-466, 1991.
113. Mynster T, Jensen LM, Jensen FG, et al: The effect of posture on late postoperative oxygenation. Anaesthesia 51:225-227, 1996.
114. Warner DO, Warner MA, Ritman EL. Human chest wall function during epidural anesthesia. Anesthesiology 85:761-773, 1996.
115. Yamakage M, Namiki A, Tsuchida H, et al: Changes in ventilatory pattern and arterial oxygen-saturation during spinal-anesthesia in man. Acta Anaesthesiol Scand 36:569-571, 1992.
116. McCarthy GS: Effect of thoracic extradural analgesia on pulmonary gas distribution, functional residual capacity and airway-closure. B J Anaesth 48:243-248, 1976.
117. Hachenberg T, Brussel T, Roos N, et al: Gas-exchange impairment and pulmonary densities after cardiac-surgery. Acta Anaesthesiol Scand 36:800-805, 1992.
118. Tenling A, Hachenberg T, Tyden H, et al: Atelectasis and gas exchange after cardiac surgery. Anesthesiology 89:371-378, 1998.
119. Hachenberg T, Tenling A, Hansson HE, et al: The ventilation-perfusion relation and gas exchange in mitral valve disease and coronary artery disease—implications for anesthesia, extracorporeal circulation, and cardiac surgery. Anesthesiology 86:809-817, 1997.
120. Murphy GS, Szokol JW, Curran RD, et al: Influence of a vital capacity maneuver on pulmonary gas exchange after cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth 15:336-340, 2001.
121. Dyhr T, Laursen N, Larsson A: Effects of lung recruitment maneuver and positive end-expiratory pressure on lung volume, respiratory mechanics and alveolar gas mixing in patients ventilated after cardiac surgery. Acta Anaesthesiol Scand 46:717-725, 2002.
122. Claxton BA, Morgan P, McKeague H, et al: Alveolar recruitment strategy improves arterial oxygenation after cardiopulmonary bypass. Anaesthesia 58:111-116, 2003.
123. Dyhr T, Nygard E, Laursen N, et al: Both lung recruitment maneuver and PEEP are needed to increase oxygenation and lung volume after cardiac surgery. Acta Anaesthesiol Scand 48:187-197, 2004.
124. Pasquina P, Merlani P, Granier JM, et al: Continuous positive airway pressure versus noninvasive pressure support ventilation to treat atelectasis after cardiac surgery. Anesth Analg 99:1001-1008, 2004.
125. Miranda DR, Gommers D, Struijs A, et al: The open lung concept: Effects on right ventricular afterload after cardiac surgery. B J Anaesth 93:327-332, 2004.
126. Tschernko EM, Bambazek A, Wisser W, et al: Intrapulmonary shunt after cardiopulmonary bypass: The use of vital capacity maneuvers versus off-pump coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 124:732-738, 2002.

127. Benumof JL: One-lung ventilation and hypoxic pulmonary vasoconstriction—implications for anesthetic management. Anesth Analg 64:821-833, 1985.
128. Hedenstierna G, Reber A: Manipulating pulmonary blood flow during one-lung anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 40:2-4, 1996.
129. Tusman G, Bohm SH, Melkun F, et al: Alveolar recruitment strategy increases arterial oxygenation during one-lung ventilation. Ann Thorac Surg 73:1204-1209, 2002.
130. Tusman G, Bohm SH, Sipmann FS, et al: Lung recruitment improves the efficiency of ventilation and gas exchange during one-lung ventilation anesthesia. Anesth Analg 98:1604-1609, 2004.
131. Ishikawa S, Nakazawa K, Makita K: Progressive changes in arterial oxygenation during one-lung anaesthesia are related to the response to compression of the non-dependent lung. Br J Anaesth 90:21-26, 2003.
132. Ishikawa S, Nakazawa K, Makita K: Acute lung injury following one-lung anaesthesia. Br J Anaesth 91:153-154, 2003.
133. Mascotto G, Bizzarri M, Messina M, et al: Prospective, randomized, controlled evaluation of the preventive effects of positive end-expiratory pressure on patient oxygenation during one-lung ventilation. Eur J Anaesthesiol 20:704-710, 2003.
134. Slinger PD, Kruger M, McRae K, et al: Relation of the static compliance curve and positive end-expiratory pressure to oxygenation during one-lung ventilation. Anesthesiology 95:1096-1102, 2001.
135. Garutti I, Quintana B, Olmedilla L, et al: Arterial oxygenation during one-lung ventilation: Combined versus general anesthesia—in response. Anesth Analg 89:1332, 1999.
136. Garutti I, Cruz P, Olmedilla L, et al: Effects of thoracic epidural meperidine on arterial oxygenation during one-lung ventilation in thoracic surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 17:302-305, 2003.
137. Chow MYH, Goh MH, Boey SK, et al: The effects of remifentanil and thoracic epidural on oxygenation and pulmonary shunt fraction during one-lung ventilation. J Cardiothorac Vasc Anesth 17:69-72, 2003.
138. Von Dossow V, Welte M, Zaune U, et al: Thoracic epidural anesthesia combined with general anesthesia: The preferred anesthetic technique for thoracic surgery. Anesth Analg 92:848-854, 2001.
139. Schwarzkopf K, Klein U, Schreiber T, et al: Oxygenation during one-lung ventilation: The effects of inhaled nitric oxide and increasing levels of inspired fraction of oxygen. Anesth Analg 92:842-847, 2001.
140. Moutafis M, Liu N, Dalibon N, et al: The effects of inhaled nitric oxide and its combination with intravenous almitrine on Pao_2 during one-lung ventilation in patients undergoing thoracoscopic procedures. Anesth Analg 85:1130-1135, 1997.
141. Silva–Costa-Gomes T, Gallart L, Vallès J, et al: Low- vs high-dose almitrine combined with nitric oxide to prevent hypoxia during open-chest one-lung ventilation. B J Anaesth 95:410-416, 2005.
142. Moutafis M, Dalibon N, Liu N, et al: The effects of intravenous almitrine on oxygenation and hemodynamics during one-lung ventilation. Anesth Analg 94:830-834, 2002.
143. Dalibon N, Moutafis M, Liu N, et al: Treatment of hypoxemia during one-lung ventilation using intravenous almitrine. Anesth Analg 98:590-594, 2004.
144. Friedlander M, Sandler A, Kavanagh B, et al: Is hypoxic pulmonary vasoconstriction important during single lung ventilation in the lateral decubitus position? Can J Anesth 41:26-30, 1994.
145. Choi Y, Bang S, Shim J, et al: Effects of head-down tilt on intrapulmonary shunt fraction and oxygenation during one-lung ventilation in the lateral decubitus position. J Thorac Cardiovasc Surg 134:613-618, 2007.
146. Dembinski R, Henzler R, Roissant R: Modulating the pulmonary circulation: An update. Minerva Anesthsiol 70:239-243, 2004.
147. Schilling T, Kozian A, Huth C, et al: The pulmonary immune effects of mechanical ventilation in patients undergoing thoracic surgery. Anesth Analg 101:957-965, 2005.
148. McMahon AJ, Fischbacher CM, Frame SH, et al: Impact of laparoscopic cholecystectomy: A population-based study. Lancet 356:1632-1637, 2000.
149. Neudecker J, Sauerland S, Neugebauer E, et al: The European Association for Endoscopic Surgery clinical practice guideline on the pneumoperitoneum for laparoscopic surgery. Surg Endosc Other Intervent Tech 16:1121-1143, 2002.
150. Gutt CN, Oniu T, Mehrabi A, et al: Circulatory and respiratory complications of carbon dioxide insufflation. Dig Surg 21:95-105, 2004.
151. Bablekos GD, Michaelides SA, Roussou T, et al: Changes in breathing control and mechanics after laparoscopic vs open cholecystectomy. Arch Surg 141:16-22, 2006.
152. Hirvonen EA, Nuutinen LS, Kauko M: Ventilatory effects, blood-gas changes, and oxygen-consumption during laparoscopic hysterectomy. Anesth Analg 80:961-966, 1995.
153. Andersson LE, Baath M, Thorne A, et al: Effect of carbon dioxide pneumoperitoneum on development of atelectasis during anesthesia, examined by spiral computed tomography. Anesthesiology 102:293-299, 2005.
154. Makinen MT, Yli–Hankala A: Respiratory compliance during laparoscopic hiatal and inguinal hernia repair. Can J Anaesth 45:865-870, 1998.
155. Sharma KC, Brandstetter RD, Brensilver JM, et al: Cardiopulmonary physiology and pathophysiology as a consequence of laparoscopic surgery. Chest 110:810-815, 1996.
156. Andersson L, Lagerstrand L, Thorne A, et al: Effect of CO_2 pneumoperitoneum on ventilation-perfusion relationships during laparoscopic cholecystectomy. Acta Anaesthesiol Scand 46:552-560, 2002.
157. Pasquina P, Tramer MR, Walder B: Prophylactic respiratory physiotherapy after cardiac surgery: Systematic review. BMJ 327:1379-1381, 2003.
158. Westerdahl E, Lindmark B, Eriksson T, et al: Deep-breathing exercises reduce atelectasis and improve pulmonary function after coronary artery bypass surgery. Chest 128:3482-3488, 2005.
159. Douglas NJ, White DP, Pickett CK, et al: Respiration during sleep in normal man. Thorax 37:840-844, 1982.
160. Hudgel DW, Devadatta P: Decrease in functional residual capacity during sleep in normal humans. J Appl Physiol 57:1319-1322, 1984.
161. Ballard RD, Irvin CG, Martin RJ, et al: Influence of sleep on lung-volume in asthmatic-patients and normal subjects. J Appl Physiol 68:2034-2041, 1990.
162. Appelberg J, Pavlenko T, Bergman H, et al: Lung aeration during sleep. Chest 131:122-129, 2007.

Lena S. Sun и Johanna C. Schwarzenberger
Перевод К.В. Паромова
Редактор перевода М.Ю. Киров

16 Физиология сердечно-сосудистой системы

Ключевые моменты

1. Один сердечный цикл представляет собой последовательность электрических и механических процессов, происходящих в ходе одного сокращения.
2. Сердечный выброс определяется частотой сердечных сокращений, сократимостью миокарда, а также преднагрузкой и постнагрузкой.
3. Большинство кардиомиоцитов состоят из миофибрилл, которые связаны в пучки, формирующие сократительные элементы внутри кардиомиоцита.
4. Базовой действующей единицей сокращения является саркомер.
5. Щелевидные контакты отвечают за электрическое взаимодействие малых молекул между клетками.
6. Потенциалы действия имеют четыре фазы во время сердечного сокращения.
7. Ключевую роль в процессе возбуждения-сокращения играет распространенный вторичный мессенджер – кальций.
8. β-адренорецепторы опосредуют хронотропный, инотропный, люзитропный и дромотропный эффекты.
9. Гормоны, необходимые для работы сердца, синтезируются и секретируются кардиомиоцитами или вырабатываются другими тканями, а потом доставляются к сердцу.
10. Кардиальные рефлексы являются быстродействующими рефлексами, формируя связь между сердцем и центральной нервной системой, которая отвечает за регуляцию функции сердца и поддержание физиологического гомеостаза.

Современная концепция физиологии кровообращения, основанная на том, что его генератором является сердце, первоначально была предложена Гарвеем в 1628 г. С того времени физиология кровообращения постоянно развивается и в настоящее время включает в себя физиологию сердца как насоса, клеточную и молекулярную биологию кардиомиоцитов и регуляцию кардиальной функции нервными и гуморальными механизмами. В данном разделе обсуждаются только вопросы физиологии сердца. В первой части этой главы описана физиология интактного сердца. Во второй части внимание уделено клеточной физиологии сердца. В заключении авторы обсудят различные факторы, которые регулируют кардиальную функцию.

Основа структурной анатомии заключается в том, что сердце состоит из двух предсердий и двух желудочков, обеспечивающих два различных круга кровообращения. Легочная циркуляция характеризуется низким сопротивлением и высокой емкостью сосудистого русла, получает кровь от правых отделов сердца, а ее основная функция заключается в двустороннем газообмене. Левая половина сердца обеспечивает сердечный выброс для большого круга кровообращения. Ее функция заключается в доставке кислорода и нутриентов, а также в удалении CO_2 и продуктов метаболизма от различных тканей.

Физиология интактного сердца

Для понимания механической работы интактного сердца важно иметь представление о фазах сердечного цикла и детерминантах функции желудочка.

Цикл сердечного сокращения

Сердечный цикл представляет собой последовательность электрических и механических процессов в ходе одного сокращения. Рис. 16-1 показывает (1) электрические процессы одного кардиального цикла, представленные на электрокардиограмме (ЭКГ), и (2) механические процессы сердечного цикла, представленные изменением давления в левом предсердии и левом желудочке, которые связаны по времени с потоком крови в аорте и объеме желудочка[1].

Кардиальный цикл запускается с началом сердечного сокращения. Специализированному участку миокарда – пейсмейкеру присущи свойства автоматизма и ритмичности. Обычно пейсмейкером является синоатриальный (СА) узел; он может генерировать импульсы большой частоты и служит естественным водителем ритма.

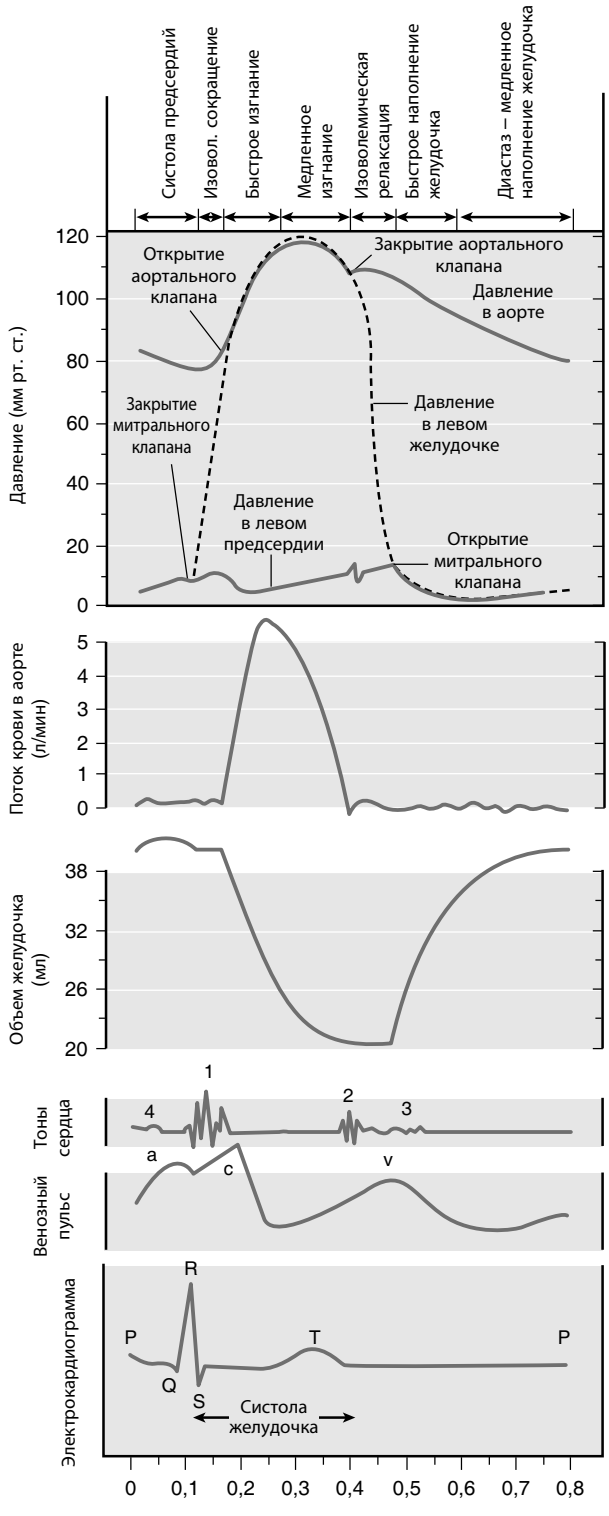


Рис. 16-1 Электрические и механические события в ходе одного сердечного цикла. Представлены графики изменения потока крови в аорте, объема желудочка, венозного пульса и электрокардиограммма. *(Из Berne RM, Levy MN: The cardiac pump. In Cardiovascular Physiology, 8th ed. St Louis, CV Mosby, 2001, pp 55-82.)*

Электрические процессы и электрокардиограмма

Электрические процессы, происходящие с водителем ритма и специализированной системой проведения, отображаются на ЭКГ с поверхности тела (см. также Гл. 42 и 43). ЭКГ является результатом измерения различий электрических потенциалов, генерируемых сердцем, в тех точках поверхности тела, в которых производится запись. Потенциалы действия берут начало в синоатриальном узле и распространяются на оба предсердия по специализированным проводящим тканям, что приводит к систоле (сокращению) предсердий, проявляющейся на ЭКГ зубцом Р. На границе межпредсердной и межжелудочковой перегородок специализированная проводящая ткань объединяется в атриовентрикулярный (АВ) узел, который дистально соединяется с пучком Гиса. АВ узел является зоной с относительно медленным проведением. В норме на уровне АВ соединения осуществляется задержка сокращения между предсердиями и желудочками. В оценке времени задержки между систолой предсердий и желудочков на уровне АВ узла может оказаться полезным интервал PR. Из дистальной части пучка Гиса электрический импульс распределяется по его левой и правой ветвям, которые заканчиваются отдельными волокнами системы Пуркинье – конечной частью специализированной проводящей системы. Наконец, электрические сигналы передаются от системы Пуркинье к каждому кардиомиоциту желудочков сердца. Распространение деполяризации по желудочкам миокарда характеризуется комплексом QRS на электрокардиограмме. После деполяризации желудочков наступает реполяризация, на ЭКГ появляется зубец Т[2].

Механические процессы

Механические процессы кардиального цикла начинаются с возвращения крови к правому и левому предсердиям из систем большого и малого кругов кровообращения соответственно. По мере наполнения предсердий в них повышается давление; при достижении давления в предсердии, равного давлению в соответствующем желудочке, открывается атриовентрикулярный клапан. Сначала кровь пассивно наполняет желудочек, этот поток составляет около 75% от общего объема желудочка[3]. Оставшаяся часть крови выталкивается в желудочек за счет активной систолы или сокращения предсердия. Начало систолы предсердия совпадает с деполяризацией синусового узла и зубцом Р на ЭКГ. По мере наполнения желудочков створки атриовентрикулярных клапанов перемещаются вверх, а сокращение (систола) желудочков начинается с закрытия трикуспидального и митрального клапанов, что соответствует окончанию зубца R на ЭКГ. Начальная часть систолы желудочков известна как изоволемическое или изометрическое сокращение. Электрические импульсы проходят область АВ узла и проходят по правой и левой ветвям пучка Гиса к волокнам Пуркинье. Этот процесс приводит к сокращению миокарда желудочков и прогрессивному повышению давления в них. Когда внутрижелудочковое давление превысит давление в легочной артерии и аорте, откроются легочный и аортальный клапаны, начнется изгнание крови из желудочка, что соответствует второй части систолы желудочка.

Период изгнания может быть разделен на фазу быстрого изгнания и фазу медленного изгнания. В течение фазы быстрого изгнания антеградный кровоток находится на пиковом уровне и соответствует максимальным значениям давлений в легочной артерии и аорте. В фазу медленного изгнания поток и артериальное давление уменьша-

ются по мере прогрессирования систолы. Давление в обоих желудочках падает по мере изгнания крови из сердца, диастола желудочков начинается с закрытия легочного и аортального клапанов. Начальный период диастолы желудочков состоит из фазы изоволемической/изометрической релаксации. Эта фаза сопровождается реполяризацией миокарда желудочков и соответствует концу зубца Т на ЭКГ. Последняя часть диастолы желудочка характеризуется быстрым снижением внутрижелудочкового давления до тех пор, пока оно не окажется меньше по сравнению с давлением в предсердиях; в это время происходит повторное открывание атриовентрикулярных клапанов, начинается наполнение желудочков, и весь цикл повторяется снова.

Структура и функция желудочков

Структура желудочка

Специфическая архитектурная структура сердечной мышцы обеспечивает основу функционирования сердца как насоса. Эллипсоидная форма левого желудочка (ЛЖ) является результатом расположения спиралеобразных пучков кардиальных мышечных волокон (Рис. 16-2). Ориентация мышечного пучка оказывается продольной в субэпикардиальном слое миокарда, круговой в среднем сегменте и снова становится продольной в субэндокардиальном участке миокарда. Вследствие эллипсоидной формы ЛЖ толщина миокарда в различных участках миокарда отличается, что приводит к соответствующим различиям поперечного радиуса полости левого желудочка. Эти регионарные отличия могут служить адаптационным фактором для различных условий преднагрузки ЛЖ[4]. Кроме того, такая анатомия позволяет ЛЖ выталкивать кровь по траектории, напоминающей штопор, начиная от основания и заканчивая в области верхушки. Таким образом, сложная с точки зрения архитектуры структура ЛЖ позволяет при максимальном укорочении миоцитов достигать увеличения толщины стенки миокарда и формировать движущую силу в ходе систолы. Более того, расслабление переплетенных между собой пучков миокарда может создавать присасывающую силу, облегчая наполнение левого желудочка во время диастолы. Свободная стенка ЛЖ и перегородка имеют схожую структурную ориентацию мышечных волокон. В результате при нормальной работе сердца перегородка движется внутрь полости в ходе систолы. Толщина стенки миокарда на различных участках отражает производительность работы миокарда и может быть оценена клинически, например, посредством периоперационной эхокардиографии или магнитно-резонансной томографии.

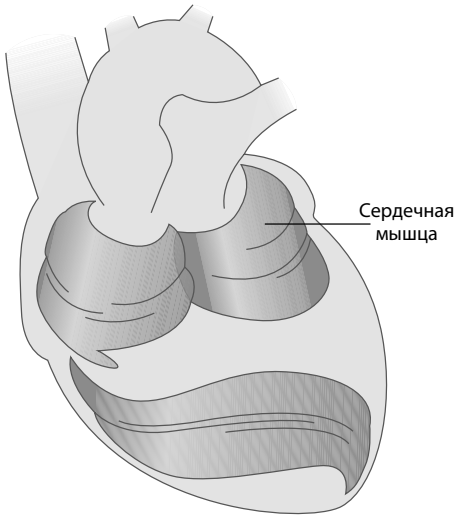


Рис. 16-2 Пучки мышечных волокон. *(Из Marieb EN: Human Anatomy & Phisiology, 5th ed. San Francisco, Pearson Benjamin Cummings, 2001, p.684.)*

В отличие от ЛЖ, которому необходимо преодолевать высокое сопротивление артериального русла большого круга кровообращения, правый желудочек (ПЖ) противодействует сопротивлению малого круга кровообращения, в котором давление гораздо ниже. Вследствие этого толщина стенки ПЖ значительно меньше. В отличие от эллипсоидной формы ЛЖ правый желудочек имеет форму полумесяца, в результате чего механика сокращения ПЖ более сложна. Сокращение входного и выходного тракта правого желудочка происходит неодновременно, при этом большая часть движущей силы, вероятно, берет начало от межжелудочковой перегородки в основании ЛЖ.

Сложная матрица коллагеновых волокон формирует поддерживающий каркас для сердца и магистральных сосудов. Эта матрица обеспечивает достаточную прочность для того, чтобы противодействовать эластичному расширению. Коллагеновые волокна сформированы в большей степени из наиболее толстых нитей коллагена I типа, которые переплетаются с тонкими нитями коллагена III типа, другим видом коллагена[5]. В тесной связи с коллагеновыми волокнами существуют эластиновые волокна, которые содержат эластин; они придают эластичность миокарду[6].

Систолическая функция

Сердце обеспечивает движущую силу для доставки крови по системе циркуляции с целью обеспечения клеток нутриентами и удаления продуктов метаболизма. Ввиду сложности анатомии правого желудочка, традиционное описание систолической функции сердца зачастую ограничивается левым желудочком. Систолическая производительность сердца зависит от состояния преднагрузки и сократимости. Преднагрузка и постнагрузка являются двумя независимыми факторами, внешними по отношению к сердцу, которые обеспечивают его производительность.

Преднагрузка и постнагрузка

Преднагрузка определяется как приток объема к желудочку в конце диастолы, до начала его сокращения. Существует линейная зависимость между длиной саркомера и силой сокращения миокарда, впервые описанная Старлингом (Рис. 16-3). В клинической практике для определения преднагрузки широко используются суррогатные детерминанты, характеризующие объем левого желудочка, – давление заклинивания легочной артерии или центральное венозное давление[3]. По мере развития чреспищеводной эхокардиографии становится доступным прямое измерение объема желудочка.

Постнагрузка определяется как систолическая нагрузка на левый желудочек, возникающая после начала сокращения. Дополнительной детерминантой постнагрузки является податливость аорты – способность аорты дать продвижение систолическому усилию, исходящему из желудочка[1]. Изменения стенки аорты (расширение или ригидность) могут влиять на податливость аорты и, тем самым на постнагрузку. Примерами патологических состояний, нарушающих постнагрузку, являются аортальн-

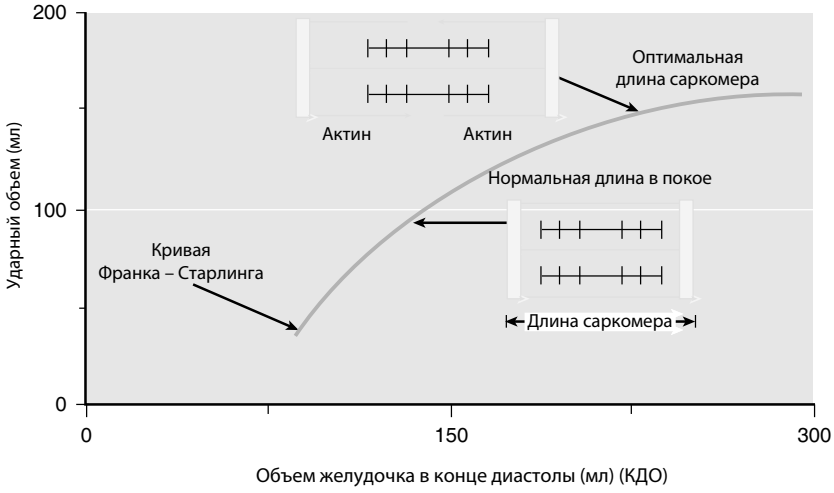


Рис. 16-3 Соотношение Франка–Старлинга. Показана взаимосвязь между длиной саркомера и напряжением, развивающимся в мышце сердца. Повышение конечно-диастолического объема эквивалентно повышению растяжимости миокарда; это, согласно закону Старлинга, позволяет генерировать увеличенный ударный объем

ный стеноз и хроническая гипертензия. Эти два состояния затрудняют изгнание крови из желудочка, тем самым повышая постнагрузку. Сопротивление аорты или частное от деления давления в аорте на поток в тот же момент времени – это наиболее точная формула определения постнагрузки. В клинических условиях точное измерение сопротивления аорты возможно только инвазивными методами. Тем не менее, эхокардиография также может рассчитать сопротивление в аорте путем определения потока крови в аорте в момент его максимального повышения. Как правило, если нет аортального стеноза, приблизительную величину постнагрузки можно оценить путем измерения систолического артериального давления.

Преднагрузку и постнагрузку характеризует напряжение сосудистой стенки, возникающее в конце диастолы и в процессе изгнания крови из ЛЖ. В целом напряжение сосудистой стенки отражает преднагрузку, постнагрузку и энергию, необходимую для осуществления сокращения. Напряжение стенки сосудов и частота сокращений являются двумя наиболее значимыми показателями, которые отражают изменения в потребности миокарда в кислороде. Закон Лапласа утверждает, что напряжение стенки (**σ**) рассчитывается как произведение давления (P) на радиус (R), поделенное на толщину стенки (h)[3]:

$$\sigma = P \times R/2h$$

Эллипсоидная форма левого желудочка обеспечивает наименьшее напряжение стенки, при изменении формы желудочка от эллипсоидной до сферической увеличивается и напряжение стенки. С учетом использования отношения размера ЛЖ по длинной оси к размеру по короткой оси для оценки эллипсоидной формы уменьшение этого соотношения характеризует изменение формы желудочка от эллипсоидной до сферической.

Толщина мышцы левого желудочка является важным параметром напряжения стенки. Так, при аортальном стенозе происходит увеличение постнагрузки. Желудочек вынужден производить значительно большее давление для преодоления повышенной нагрузки, противостоящей систолическому изгнанию крови. Для осуществления такого повышенного усилия желудочек повышает свою толщину (возникает гипертрофия ЛЖ). Согласно закону Лапласа, повышение толщины стенки желудочка приведет к уменьшению напряжения стенки, несмотря на необходимость увеличения давления в ЛЖ, обязательного для преодоления аортального стеноза (Рис. 16-4)[7]. При сердечной недостаточности радиус левого желудочка повышается, следовательно, растет и напряжение стенки желудочка.

Взаимоотношение Франка–Старлинга

Закон Франка–Старлинга описывает присущие миокарду свойства, заключающиеся в том, что в ответ на растяжение миокардиального саркомера происходит увеличение производительности миокарда при последующем сокращении (см. Рис. 16-3). Отто Франк в 1985 г. впервые отметил, что изменение напряжения скелетной мышцы напрямую зависит от ее длины, а в сердце по мере изменения давления отмечается соответствующее изменение объема[8]. Э.Г. Старлинг, используя в качестве модели препарат изолированного сердца и легких, еще в 1914 г. отметил, что «механическая энергия, высвобождающаяся при переходе из расслабленного состояния в состояние сокращения, является производной от длины мышечного

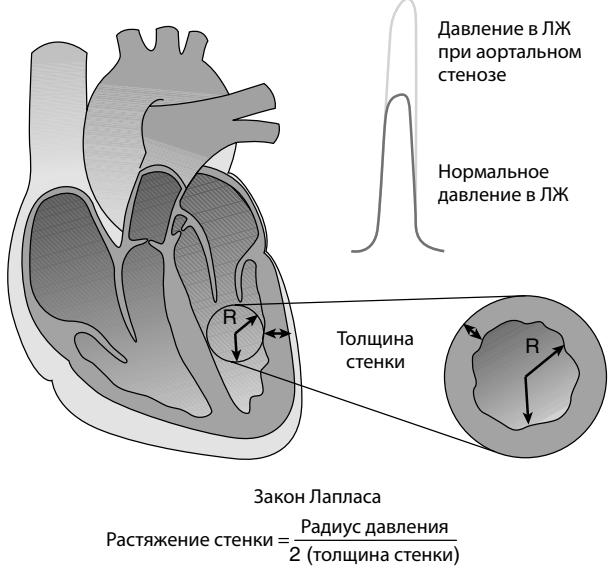


Рис. 16-4 В ответ на развитие аортального стеноза повышается давление в левом желудочке (ЛЖ). Для поддержания напряжения стенки на стабильном уровне развивается компенсаторная гипертрофия. В соответствии с законом Лапласа, напряжение стенки = давление x радиус / (2 x толщину стенки). Следовательно, повышение толщины стенки компенсирует повышение давления, тем самым позволяя напряжению стенки оставаться на постоянном уровне. *(Из Opie LH: Ventricular function. In the Heart. Physiology from Cell to Circulation, 4th ed. Philadelphia, Lippincott–Raven, 2004, pp 355-401.)*

Рис. 16-5 Изображен ряд кривых Старлинга. Слева показана кривая, обозначающая повышение инотропного статуса сердца, а кривая, расположенная справа, указывает на снижение сократительной способности миокарда. *(Из Opie LH: Ventricular function. In the Heart. Physiology from Cell to Circulation, 4th ed. Philadelphia, Lippincott–Raven, 2004, pp 355-401.)*

волокна»[9]. Если полоску сердечной мышцы поместить в мышечную камеру с созданием изометрических условий и стимулировать ее с фиксированной частотой, увеличение длины саркомера приведет к увеличению силы сокращения. Это позволило Старлингу сделать заключение, что увеличение силы сокращения является результатом тесного взаимодействия мышечных волокон.

Электронная микроскопия демонстрирует, что длина саркомера (2,0-2,2 *нм*) напрямую связана с количеством актина и миозина, связанных друг с другом. Существует оптимальная длина саркомера, при котором эффективность этого взаимодействия максимальна. Эта концепция основана на предположении, что увеличение поперечных связей эквивалентно повышению производительности мышечного усилия. Несмотря на то, что теория справедлива для скелетной мускулатуры, взаимоотношения силы и длины волокна в миокарде более сложны. Сравнивая эту зависимость в скелетной мышце и миокарде, следует отметить, что при сокращении длины саркомера на 80% происходит уменьшение силы сокращения только на 10%[8]. Клеточная основа механизма, описанного законом Франка – Старлинга, до настоящего времени изучается и будет кратко обсуждена далее. Распространенным клиническим примером использования закона Старлинга является соотношение конечно-диастолического объема левого желудочка (КДО ЛЖ) и ударного объема (УО). Тем не менее, механизм Франка–Старлинга может быть неосуществим при сердечной недостаточности[10]. Так, ремоделирование миокарда после его повреждения или возникновение сердечной недостаточности могут модифицировать взаимоотношения, описанные Франком и Старлингом.

Сократимость

Каждая кривая Франка–Старлинга указывает на уровень сократимости или инотропный уровень сердца, который определяется работой, произведенной каждым волокном сердечной мышцы в конце диастолы. Факторы, изменяющие сократимость, создают несколько кривых Франка–Старлинга с различной сократимостью (Рис. 16-5)[7]. К факторам, способным изменять сократимость, относятся физическая активность, адренергическая стимуляция, изменения pH, температуры, а также влияние лекарственных препаратов, например, дигиталиса. Способность левого желудочка создавать и развивать давление и поддерживать его в ходе выброса крови является собственным инотропным уровнем сердца.

В изолированной мышце максимальная скорость сокращения или Vmax определяется как максимальная скорость изгнания при нулевом сопротивлении. Vmax определяется скоростью укорочения изолированной сосочковой мышцы при усилии различной интенсивности. Хотя эти взаимоотношения могут быть воспроизведены в изолированных миоцитах, Vmax нельзя измерить на интактном сердце ввиду невозможности полной разгрузки сердца. Для измерения внутренней контрактильной активности интактного сердца использовался ряд методов с различной степенью достоверности. В настоящее время оптимальным способом определения сократимости интактного сердца является оценка кривых «давление-объем», несмотря на то, что они требуют катетеризации левых отделов сердца (Рис. 16-6)[7]. Эти кривые представляют непрямое измерение взаимоотношения Старлинга между силой (давление) и длиной мышцы (объем). Клинически наиболее часто используемым неинвазивным показателем сократительной функции желудочка является фракция выброса, определяемая посредством эхокардиографии, ангиографии или радионуклидной вентрикулографии.

$$\text{Фракция выброса} = (\text{КДО ЛЖ} - \text{КСО ЛЖ})/\text{КДО ЛЖ},$$

где КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка.

Работа сердца

Работу сердца можно разделить на внутреннюю и внешнюю. Внешнюю работу определяет выброс крови под давлением, а внутренняя работа связана с функцией желудочков и заключается в изменении формы сердца и его подготовке к фазе изгнания. При этом внутренняя работа сердца отвечает за эффективность его производи-

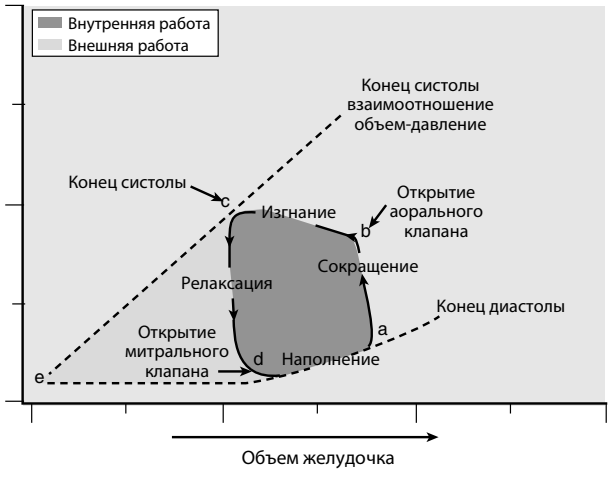


Рис. 16-6 Кривые давление-объем. Точка a отражает начало изоволемического сокращения. Аортальный клапан открывается в точке b, вслед за этим следует изгнание крови (интервал b-c). Митральный клапан открывается в точке d, при этом происходит наполнение желудочка. Наружная работа определяется точками a, b, c и d, а внутренняя работа – точками e, d и c. Площадь, ограниченная кривой, характеризует сумму наружной и внутренней работы сердца. *(Из Opie LH: Ventricular function. In the Heart. Physiology from Cell to Circulation, 4th ed. Philadelphia, Lippincott–Raven, 2004, pp 355-401.)*

тельности. Напряжение стенки прямо пропорционально внутренней работе сердца[11].

Внешняя работа, или ударная работа, равна произведению величин ударного объема (УО) и давления (Р), развивающегося при выбросе ударного объема:

Ударная работа = УО × Р = (КДО ЛЖ – КСО ЛЖ) × Р

Как наружная, так и внутренняя работа желудочка требует затрат кислорода. Клиническую значимость внутренней работы можно проиллюстрировать на примере нарушения дренирования ЛЖ при искусственном кровообращении (ИК). Несмотря на то, что при этом наружная работа сердца обеспечивается роликовым насосом аппарата ИК, при затруднении оттока крови от ЛЖ возможно развитие ишемии миокарда. Это происходит вследствие растяжения стенки левого желудочка и повышения его внутренней работы.

Эффективность сердечного сокращения определяется следующей формулой[12]:

Эффективность сокращения = Наружная работа/энергетический эквивалент потребления кислорода.

Штопорообразное движение сердца в процессе изгнания крови является наиболее предпочтительным в контексте эффективности его работы на основании архитектуры нормального левого желудочка (пучки мышечных волокон в сердце организованы таким образом, что радиально расположенные мышечные волокна среднего слоя с двух сторон окружены продольно расположенными пучками волокон). При сердечной недостаточности дилатация полости левого желудочка уменьшает эффективность работы сердца, поскольку увеличивается напряжение стенки миокарда, что в свою очередь увеличивает потребление кислорода[11].

Частота сердечных сокращений и соотношение частота-сила

В изолированной сердечной мышце повышение частоты стимуляции приводит к повышению силы сокращения. Этот феномен обозначается термином «лестница» или соотношением сила-частота[12,13]. При частоте от 150 до 180 в *мин*, максимальная сила сокращения достигается при фиксированной длине мышцы. Таким образом, повышенная частота постепенно увеличивает сократительную способность, а стимуляция при малой частоте уменьшает силу сокращения. Однако, когда стимуляция становится слишком частой, сила сокращения уменьшается. В клинических условиях индуцированный внешней стимуляцией положительный инотропный эффект может быть эффективен лишь до определенной величины частоты сердечных сокращений на основании соотношения сила-частота. При сердечной недостаточности это соотношение может быть еще менее эффективным для обеспечения положительного инотропного эффекта[12].

Диастолическая функция

Диастола – это расслабление желудочка, она представлена 4 отдельными фазами: (1) изоволемическая релаксация; (2) фаза быстрого наполнения (т.е. наполнение полости ЛЖ происходит при изменяющемся давлении в ЛЖ); (3) медленное наполнение; (4) заключительная фаза наполнения ЛЖ за счет систолы предсердий. Фаза изоволемической релаксации является энергетически затратной. В ходе фаз анизотонической релаксации (со 2 по 4 фазы) наполнение желудочка происходит против повышающегося давления. При этом возникает период, в ходе которого миокард неспособен генерировать усилие и происходит наполнение полости желудочка. Большая часть наполнения желудочка происходит во вторую фазу. В третью фазу дополнительно притекает лишь 5% от общего диастолического объема, а в четвертую фазу за счет систолы предсердий добавляется еще 15% от объема желудочка.

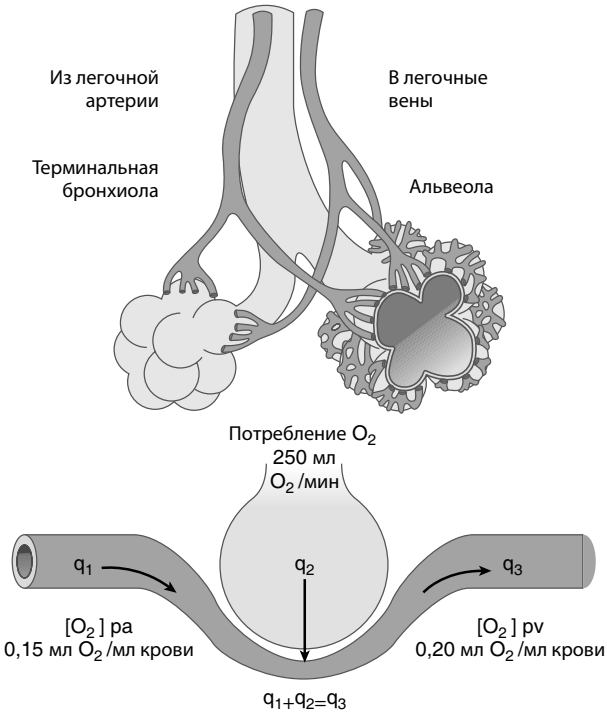


Рис. 16-7 Иллюстрация демонстрирует принцип определения сердечного выброса в соответствии с уравнением Фика. Если известны концентрация кислорода в легочной артерии ($СлаО_2$), концентрация кислорода в легочной вене ($СлвО_2$) и потребление кислорода, то можно рассчитать сердечный выброс. *(Из Berne RM, Levy MN: The cardiac pump. In Cardiovascular Physiology, 8th ed. St Louis, CV Mosby, 2001, pp 55-82.)*

Для оценки диастолической функции разработано несколько показателей. Наиболее широко используемый критерий для исследования фазы изоволемической релаксации диастолы рассчитывается на основании пиковых мгновенных степеней снижения давления в левом желудочке (-dP/dt) или времени постоянной изоволемического снижения давления в левом желудочке (**τ**). Интервал между закрытием аортального и открытием митрального клапана, а также время изоволемической релаксации и пиковая скорость уменьшения толщины стенки ЛЖ определяются путем эхокардиографического исследования и используются для оценки диастолической функции в течение анизотонической релаксации. Податливость стенки желудочка можно оценить посредством соотношения давление-объем, определяющего функционирование мышцы сердца в ходе анизотонических фаз диастолы[12,14].

На диастолическую функцию сердца влияет целый ряд факторов: систолическая объемная нагрузка, пассивная ригидность полости желудочка, эластичное восстановление полости желудочка, взаимодействие между полостями двух желудочков в диастолу, свойства предсердий, а также влияние катехоламинов. Поскольку систолическая дисфункция проявляется в сниженной способности сердца к изгнанию ударного объема, диастолическая дисфункция заключается в сниженной способности сердца к наполнению. Аномальная диастолическая функция

в настоящее время считается превалирующей причиной в патогенезе застойной сердечной недостаточности[15].

Взаимоотношения между желудочками в ходе систолы и диастолы функционируют как внутренняя реакция по моделированию ударного объема. В систолу движение межжелудочковой перегородки оказывает влияние на функционирование обоих желудочков. Поскольку межжелудочковая перегородка анатомически является частью обоих желудочков, она представляет часть нагрузки, которую необходимо преодолеть каждому из желудочков. Таким образом, любые изменения в одном желудочке найдут отражение в функции другого желудочка. В диастолу дилатация как правого, так и левого желудочка повлияет на эффективность наполнения противоположного желудочка и тем самым изменит его функционирование.

Сердечный выброс

Сердечный выброс – это количество крови, прокачанное сердцем за единицу времени (Q). Сердечный выброс определяется 4 факторами: двумя внутренними по отношению к работе сердца, частотой сокращений и сократимостью миокарда, и двумя внешними относительно сердца, но функционально с ним тесно связанными, преднагрузкой и постнагрузкой.

Частота сердечных сокращений определяется количеством ударов в минуту, на нее влияет преимущественно вегетативная нервная система. Повышение частоты сокращений повышает сердечный выброс до той поры, пока достаточно наполнение сердца в ходе диастолы. Сократимость может определяться как уровень производительности сердца вне зависимости от условий преднагрузки и постнагрузки. Сократимость сложно определить на интактном сердце, поскольку его невозможно отделить от других структур, формирующих нагрузку на сердце[12,13]. Так, взаимоотношения Франка–Старлинга определяются сократительной производительностью на основании изменений преднагрузки. Сердечный выброс в живом организме можно измерить по принципу Фика, схематично описанному на Рис. 16-7[1].

Принцип Фика основывается на законе сохранения массы. Так, количество кислорода, полученного из крови легочной вены (q_3), равно общему количеству кислорода, доставленному к легочным капиллярам через систему легочной артерии (q_1) и через альвеолы (q_2).

Количество кислорода, доставленного через легочные капилляры по системе легочной артерии, равно произведению общего потока крови через легочную артерию $(\dot{Q})$ на концентрацию кислорода в образце крови из легочной артерии ($C_{ла}O_2$):

$$q_2 = \dot{Q} \times C_{ла}O_2$$

Количество кислорода, унесенного по системе легочной вены (q_3), равно общему потоку крови по легочной вене $(\dot{Q})$, умноженному на концентрацию кислорода в легочной вене ($C_{лв}O_2$):

$$q_3 = \dot{Q} \times C_{лв}O_2$$

Концентрация кислорода в легочной артерии характеризует кислород смешанной венозной крови организма, а концентрация кислорода в легочной вене эквивалентна периферической артериальной сатурации. Потребление кислорода – это количество кислорода, доставленного в легочные капилляры из альвеол (q_2). Так как $q_1+q_2=q_3$,

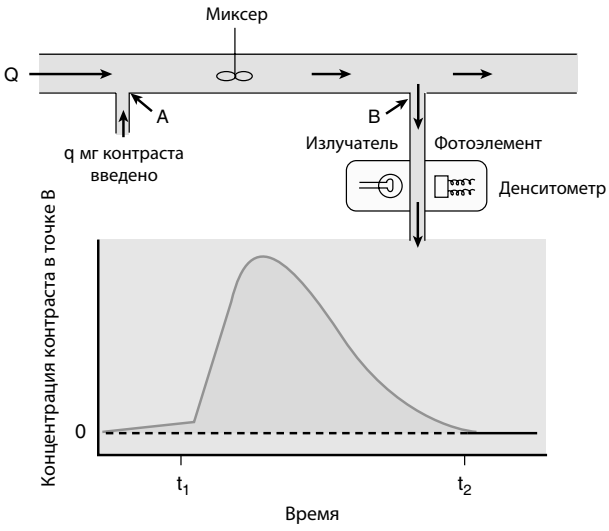


Рис. 16-8 Иллюстрация демонстрирует принцип определения сердечного выброса на основании метода разведения индикатора. Эта модель подразумевает отсутствие рециркуляции. Известное количество индикатора (q) вводится в точке A в кровоток с общим потоком Q (*мл/мин*). Образец смешанной крови с разведенным индикатором в точке B анализируется при помощи денситометра с определенной частотой. Изменение концентрации индикатора с течением времени описывается в виде графика. Поток можно рассчитать путем разделения количества индикатора, введенного в точке A, на площадь под кривой изменения концентрации. *(Из Berne RM, Levy MN: The cardiac pump. In Cardiovascular Physiology, 8th ed. St Louis, CV Mosby, 2001, pp 55-82.)*

$$\dot{Q}\,(C_{ла}O_2) + q_2 = \dot{Q}\,(C_{лв}O_2)$$

$$q_2 = \dot{Q}(C_{лв}O_2) - \dot{Q}(C_{ла}O_2)$$

$$q_2 = \dot{Q}(C_{лв}O_2 - C_{ла}O_2)$$

$$\dot{Q} = q_2(C_{лв}O_2 - C_{ла}O_2)$$

Таким образом, если известны концентрация кислорода в легочной артерии ($C_{ла}O_2$), концентрация кислорода в легочной вене ($C_{лв}O_2$) и потребление кислорода (q_2), можно рассчитать сердечный выброс.

Другой метод определения сердечного выброса основан на алгоритме разведения индикатора; он также основан на законе сохранения массы. Две наиболее часто используемые дилюционные методики – это разведение индикатора-красителя и термодилюция. Рис. 16-8 иллюстрирует принципы метода разведения индикатора[1].

Клеточная физиология сердца

Клеточная анатомия

На клеточном уровне сердце состоит из трех основных компонентов: ткань сердечной мышцы (кардиомиоциты сокращения), проводящая ткань (проводящие клетки) и внеклеточная соединительная ткань. Группа кардиомиоцитов с поддерживающей ее сетью из соединительной ткани, или внеклеточным матриксом, формирует миофибриллу (Рис. 16-9). Смежные миофибриллы соединены между собой коллагеном. Внеклеточный матрикс представляет собой синтетический продукт фибробластов, содержит коллаген, который в большей степени отвечает за ригидность миокарда, а также другие главные матричные белки. Одним из таких белков является эластин, из которого преимущественно и состоят эластиновые волокна.

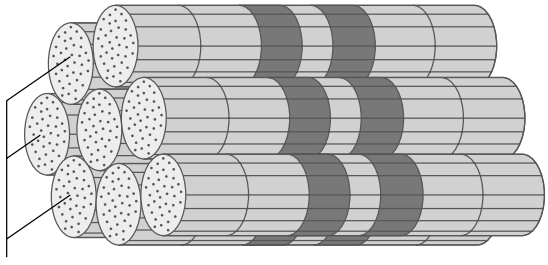


Рис. 16-9 Организация кардиомиоцитов. Пятьдесят процентов от объема кардиомиоцита занимают миофибриллы; остальную часть составляют митохондрии, ядра, саркоплазматический ретикулум и цитозоль

Эластиновые волокна частично отвечают за эластические свойства миокарда[6]. Кроме того, матричными белками являются гликопротеины, или протеогликаны, и матричные металлопротеины. Протеогликаны – это белки с короткой гликемической цепочкой, включающей гепарина сульфат, хондроитин, фибронектин и ламинин. Матричные металлопротеины являются ферментами, расщепляющими коллаген и другие внеклеточные белки. Баланс между биосинтезом белков внеклеточного матрикса и их деградацией за счет матричных металлопротеинов формирует механические свойства сердца и обеспечивает его нормальную работу[6].

Структура и функция кардиомиоцита

Каждый кардиомиоцит сокращения представляет собой скопление клеток длиной от 20 *нм* (кардиомиоцит предсердий) до 140 *нм* (кардиомиоцит желудочка). Около половины клеточного объема в кардиомиоците сокращения выполнено миофибриллами, остальная часть представлена митохондриями, ядрами, саркоплазматическим ретикулумом (СР) и цитозолем. Миофибрилла представляет собой цилиндрический пучок, формирующий сократительный элемент внутри кардиомиоцита. Внутри каждого сократительного элемента имеются сократительные белки, регуляторные белки и структурные протеины. Сократительные белки составляют около 80% белков миофибрилл, а остальные выполняют роль регуляторных и структурных[16,17]. Базовой единицей сокращения является саркомер, о котором пойдет речь ниже.

Сарколемма, или наружная плазматическая мембрана, разделяет внеклеточное и внутриклеточное пространство. Она окружает кардиомиоцит и проникает в миофибриллы через разветвленную сеть трубочек, известных как поперечные или Т-трубочки, а также формирует специализированные межклеточные контакты между клетками[18,19].

Поперечные, или Т-трубочки, находятся в тесной связи с межмембранным пространством и СР, который играет важную роль в метаболизме кальция, необходимого в процессе возбуждения-сокращения кардиомиоцита. Саркоплазматический ретикулум может быть разделен на продольный (сеть) и соединительный. Продольный саркоплазматический ретикулум участвует в захвате кальция для начала релаксации. Соединительный СР содержит большое количество кальций-высвобождающих каналов (рианодиновых рецепторов), которые способствуют высвобождению кальция из депо СР в ответ на приток кальция через кальциевые каналы сарколеммы в процессе деполяризации. Рианодиновые рецепторы не только являются каналами, высвобождающими кальций, они также формируют протеиновый каркас, который включает множество ключевых регуляторных белков[20].

Митохондрии обнаруживаются непосредственно под сарколеммой, клинообразно внедряясь между миофибрилл внутрь клетки. Они содержат ферменты, которые стимулируют синтез аденозинтрифосфата (АТФ), являясь энергетической фабрикой кардиомиоцита. Кроме того, митохондрии могут кумулировать кальций, тем самым отвечая за регуляцию цитозольной концентрации кальция. Почти вся генетическая информация находится в центрально расположенном ядре. Цитозоль – это среда в сарколемме, заполненная жидкостью, без учета органелл, контрактильного аппарата и белков.

Клетки сердечной мышцы формируют три различных типа контактов: щелевые контакты, «точечные» десмосомы и «листовидные» десмосомы (или адгезионные контакты) (Рис. 16-10)[19,21]. Щелевые контакты отвечают за электрическое взаимодействие и перенос маленьких молекул между клетками, в то время как десмосомоподобные соединения обеспечивают механическую связь. Места адгезии формируют «точечные десмосомы», удерживающие цитоскелет клетки промежуточными филаментами; они формируют адгезионные контакты, связывающие сократительный аппарат. Щелевые контакты состоят из кластеров плазменных мембранных каналов, напрямую связывающих цитоплазматические компартменты соседних клеток. Их основной компонент – белки коннексины. Принципиальной изоформой коннексина сердца млекопитающих является коннексин 43; другими важными кон-

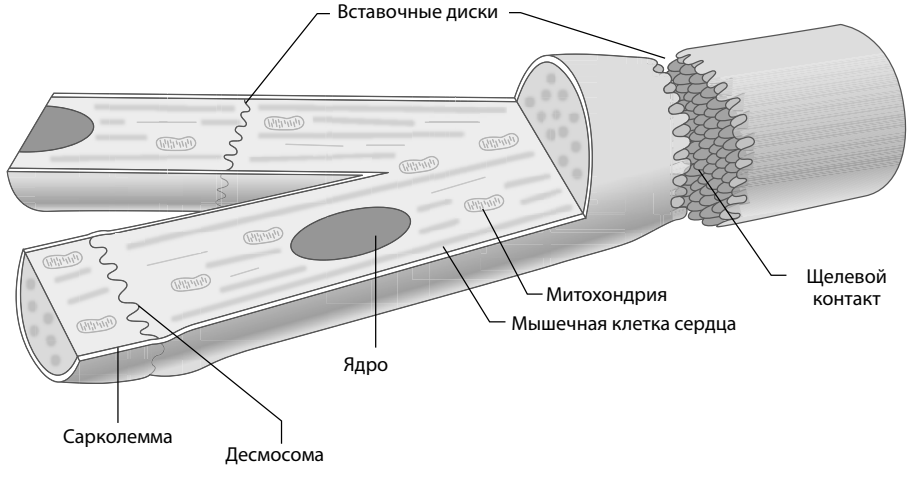


Рис. 16-10 Сарколемма, окружающая кардиомиоцит, становится высокоспециализированной и формирует диски, за счет которых контактируют соседние клетки. Эти диски содержат щелевидные контакты, «точечные» и «листовидные» десмосомы

нексинами являются коннексины 40, 45 и 37, они также экспрессируются, но в меньших количествах[20,21].

Проводящие кардиомиоциты, или клетки Пуркинье, специализируются на проведении потенциала действия. Эти клетки содержат малое количество миофибрилл и ядро, но у них большое количество щелевых контактов. Кардиомиоциты могут быть функционально разделены на систему возбуждения (1), возбуждения-сокращения (2) и систему сокращения (3).

Система возбуждения

Клеточный потенциал действия генерируется в специализированной проводящей ткани и распространяется до отдельных клеток, где запускаются внутриклеточные процессы, приводящие к сокращению клетки через систему возбуждения сарколеммы.

Потенциал действия

Ионы проникают через плазменную мембрану, приводя к деполяризации (достигая менее отрицательного мембранного потенциала) и реполяризации (приобретая более отрицательный потенциал мембраны). Это происходит за счет мембранных белков с ион-селективными каналами. Поскольку белки ионных каналов способствуют их открытию и закрытию в ответ на изменения мембранного потенциала, каналы являются вольтажными воротами. Доказано, что в сердце за потенциал действия отвечают натриевые, калиевые, кальциевые и хлоридные каналы.

Типы потенциала действия в сердце можно разделить на две категории: потенциалы быстрого ответа, которые расположены в системе Гиса–Пуркинье и кардиомиоцитах желудочков и предсердий, а также потенциалы действия медленного ответа, которые обнаруживаются в клетках водителей ритма – синоатриальном (СА) и атриовентрикулярном (АВ) узлах. Типичное развитие потенциала действия в системе Гиса–Пуркинье изображено на Рис. 16-11[12]. Электрохимический трансмембранный градиент для калия является определяющим для мембранного потенциала покоя. Преимущественно на фоне притока ионов Na^+ мембрана становится деполяризованной, что приводит к резкому росту трансмембранного потенциала (фаза 0). Как только мембранный потенциал достигает критического уровня, или предела в процессе деполяризации, начинается потенциал действия. За вертикальной чертой на графике следует временная реполяризация (фаза 1). Это период короткой и ограниченной реполяризации, возникающей в большей степени за счет активации временного внешнего калиевого тока, i_{to}. Фаза плато (фаза 2) наступает на фоне притока ионов Ca^{2+} через кальциевые каналы L-типа и оттока K^+ через несколько видов калиевых каналов: внутрь выпрямляющий i_k, отсроченный выпрямляющий i_{k1} и i_{to}. Реполяризация (фаза 3) начинается, когда выход K^+ за счет трех наружных калиевых токов превысит приток ионов Ca^{2+}, тем самым возвращая мембрану к потенциалу покоя. В ходе диастолы (фаза 4) при возникновении потенциала действия быстрого ответа возникает слабый ионный ток.

Напротив, в ходе диастолы (фазы 4) клетки водителя ритма, формирующие потенциал действия медленного ответа, обладают возможностью спонтанной диастолической деполяризации и генерации автоматического ритма сердца. Ионные токи в клетках зоны пейсмейкера в фазе 4 являются результатом усиления трех входящих токов и сокращения двух выносящих токов. Среди трех входящих токов, отвечающих за спонтанную активность водителя ритма, выделяют два кальциевых, i_{CaL} и i_{CaT}, и один

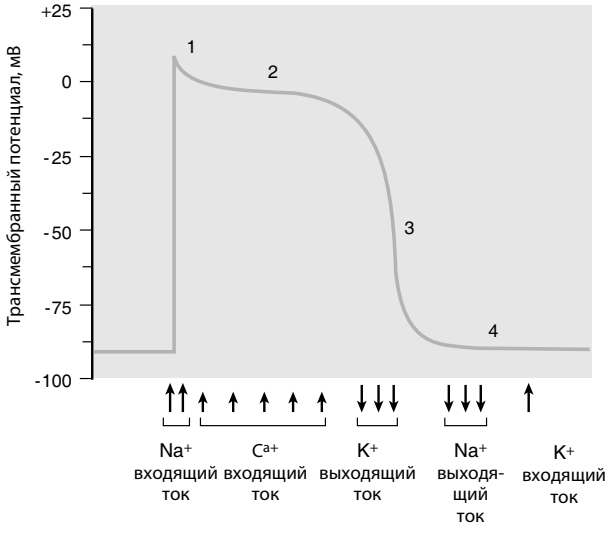


Рис. 16-11 Фазы клеточного потенциала действия и основные ионные токи в миоцитах желудочка. Начальная фаза 1 обусловлена быстрым входящим током Na^+, фаза плато (2) – медленным током Ca^{2+} через каналы L-типа, а реполяризация (фаза 3) – выходящим током K^+. Фаза 4, потенциал покоя (выход Na^+, вход K^+) поддерживается активностью Na^+-K^+-АТФазы. Na^+-Ca^{2+} насос в большей степени отвечает за выведение Ca^{2+}. В специализированной проводящей ткани спонтанная деполяризация наступает в ходе фазы 4 после того, как достигается заряд мембраны, открывающий Na^+-канал. *(Из LeWinter MM, Osol G: Normal physiology of the cardiovascular system. In Fuster [ed]: Hurst`s The Heart, 10 eg. New York, McGraw–Hill, 2001, pp 63-94.)*

со смесью катионов, I_f. Два выносящих тока включают отсроченный выпрямляющий калиевый ток i_K и входящий выпрямляющий ток калия i_{K1}. Сравнивая с потенциалом действия быстрого ответа, фаза 0 гораздо менее вертикальна, фаза 1 отсутствует, а фаза 2 неотличима от фазы 3 при описании потенциала действия с медленным ответом[22].

При формировании в сердце потенциала действия движение кальция внутрь клетки и натрия из клетки создает ионный дисбаланс. Na^+-Ca^{2+} насос восстанавливает баланс ионов за счет активного транспорта Ca^{2+} из клетки против градиента концентрации и одновременного движения Na^+ внутрь клетки, которое требует затрат энергии.

Возбуждение-сокращение

Структурами, участвующими в этом процессе, являются сарколемма, поперечные трубочки, саркоплазматический ретикулум и миофиламенты (Рис. 16-12А)[23]. Процесс начинается с деполяризации плазменной мембраны и распространения электрического возбуждения по сарколемме кардиомиоцитов. Кальций проникает через мембранные каналы, концентрирующиеся в Т-трубочках; кроме того, он высвобождается из саркоплазматического ретикулума и стимулирует сокращение миофибриллы[24].

Кальций является распространенным вторичным мессенджером и играет ключевую роль в процессе возбуждения-сокращения в сердце (см. Рис. 16-12В)[23]. Круговорот кальция между структурами, участвующими в этих процессах, начинает и завершает сокращение. Активация контрактильных систем зависит от увеличения концентрации цитозольного кальция и его последующего связывания с сократительными белками. Поток кальция внутрь клетки через вольтажные ворота кальциевых каналов L-типа (дигидропиридиновые рецепторы) приводит к начальному незначительному повышению внутриклеточного кальция. Локальное повышение концентрации Ca^{2+}

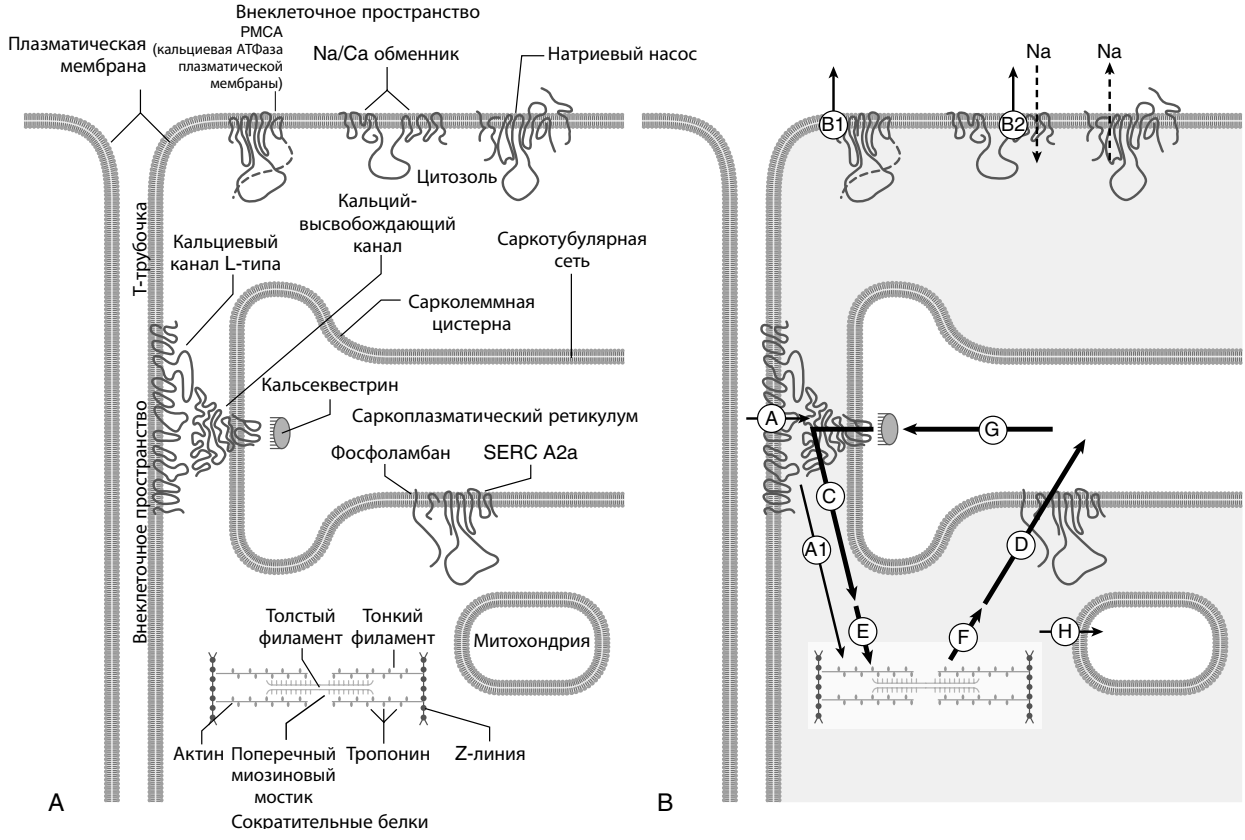


Рис. 16-12 A, Диаграмма, описывающая компоненты системы возбуждения-сокращения в сердце. Кальциевые депо выделены **жирным** шрифтом. **B**, Указаны кальциевые токи из клетки (*стрелки* A, B1, B2) и внутрь клетки (*стрелки* C, D, E, F, G). Толщина стрелок пропорциональна интенсивности тока ионов кальция, а их вертикальная направленность описывает энергетический потенциал: *стрелками, направленными вниз*, показан пассивный кальциевый ток, *стрелки, направленные вверх*, указывают на энергетически зависимый транспорт кальция. Кальций заходит в клетку из внеклеточного пространства через каналы L-типа, которые индуцируют высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума. Лишь малая часть из поступающего в клетку кальция напрямую активирует сократительные белки (A1). *Стрелка* B1 описывает активный транспорт во внеклеточное пространство с помощью плазменной мембранной насосной АТФазы и Na^+-Ca^{2+} насоса. Натрий, входящий в клетку вместо кальция (*пунктирная линия*), выбрасывается из цитозоля натриевыми насосами. Саркоплазматический ретикулум регулирует перенос кальция из клетки из субсарколеммной цистерны (*стрелка C*) и захват кальция в саркотубулярной сети (*стрелка D*). *Стрелка G* показывает на ток кальция, диффундирующего внутри ретикулума. Связывание кальция (*стрелка E*) и диссоциация из высокоаффинных участков тропонина C могут активировать и подавлять связи сократительных белков. *Стрелка H* описывает движение кальция через митохондрии, направленное на поддержание цитозольной концентрации кальция. *(Из Katz AM: Calcium fluxes. In Physiology of the Heart, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott–Raven, 2001, pp 232-233.)*

в результате вхождения кальция через вольтажные ворота кальциевых каналов L-типа активирует каналы, высвобождающие кальций (рианодиновые рецепторы), и запускает дальнейшее высвобождение кальция из субсарколеммной цистерны саркоплазматического ретикулума, тем самым приводя к значительному нарастанию концентрации кальция внутри клетки. Однако увеличение содержания кальция внутри клетки носит транзиторный характер, поскольку он удаляется тремя путями: (1) аденозинтрифосфатазой (АТФаза) саркоплазматического ретикулума, (2) выведением кальция из цитозоля через Na^+-Ca^{2+} насос и (3) связыванием с белками[25].

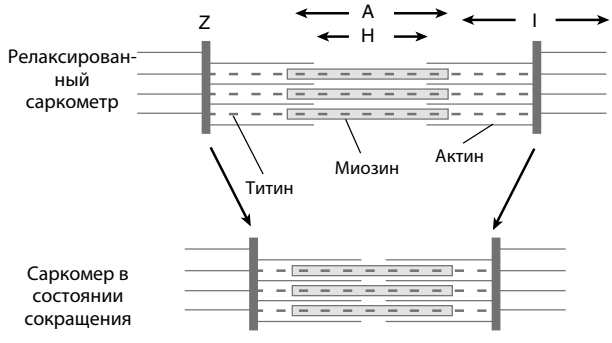


Рис. 16-13 Основной структурной единицей сокращения является саркомер. Изображен саркомер в состоянии сокращения и расслабления. Z линии расположены на концах саркомера. Полосы A представляют собой участки, где актиновые и миозиновые филаменты накладываются друг на друга. Полосы I находятся на обоих концах полос A и содержат только волокна актина. Зона H расположена в центре полосы A и представлена только волокнами миозина

Саркоплазматический ретикулум обеспечивает анатомический каркас и является главной органеллой по переносу кальция; при этом он служит депо для создания запаса кальция внутри клетки. Цикличное высвобождение и обратный захват кальция СР регулируют концентрацию кальция в цитозоле, а также процессы возбуждения-сокращения. Физическое соседство кальциевых каналов L-типа и рианодиновых рецепторов на мембране СР облегчает кальций-индуцированное высвобождение кальция. Основание рианодиновых рецепторов находится на участке от мембраны саркоплазматического ретикулума до Т-трубочек, где расположены кальциевые каналы L-типа[16,25,26].

Саркоплазматический ретикулум также участвует в повторном захвате кальция, что запускает расслабление мышцы или прекращает ее сокращение. АТФаза саркоплазматического (эндоплазматического) ретикулума (SERCA) является АТФ-зависимым насосом, активно переносящим большую часть кальция обратно в СР после

его высвобождения. SERCA заменяет около 90% всех белков саркоплазматического ретикулума и ингибируется фосфопротеином фосфоламбаном в состоянии покоя. Фосфоламбан является мембранным белком, который активен в дефосфорилированном состоянии. Фосфорилирование различными киназами в результате β-адренергической стимуляции или действие других стимулов инактивируют фосфоламбан, нивелируя его ингибирующее действие на SERCA. Фосфорилирование фосфоламбана происходит по принципу положительной обратной связи, что усиливает активность SERCA. Активный захват кальция этой АТФазой запускает процесс мышечного расслабления[16,25,26].

Поступивший в СР кальций хранится в нем до наступления следующего цикла, запускающего его высвобождение. Сохранность кальция в СР обеспечивают белки кальсеквестрин и кальретикулин. Кальсеквестрин представляет белок, обладающий достаточно высоким зарядом и располагающийся в цистернах ретикулума около Т-трубочек. Ввиду его расположения рядом с каналами, высвобождающими кальций, запасы Ca^{2+} можно быстро активировать для стимуляции открытия кальциевых каналов.

Кальций из цитозолей также можно удалить путем транспорта через кальциевый насос сарколеммы и за счет активности натрий-кальциевого насоса. Важным «сенсором» и регулятором содержания кальция внутри клетки служит белок кальмодулин[18].

Сократительная система

Сократительные элементы

Основной рабочей единицей сокращения является саркомер. Саркомер определяется расстоянием между Z линиями (Z является начальной буквой немецкого слова «Zuckung», означающего сокращение), которые объединяют саркомеры в серии. Каждый саркомер состоит из центральной А полосы, разделяющей половины полос I, поскольку линия Z делит полосу I ровно пополам. Схематическое представление о структуре саркомера представлено на Рис. 16-13[12]. Внутри каждого саркомера присутствуют два основных белка (см. следующий раздел) и один белок, не участвующий в сокращении, – тинин[25]. Два сократительных протеина – это актин, тонкий филамент, и миозин – толстый филамент. Актиновые филаменты и тинин прикрепляются к Z линии, в то время как миозиновые филаменты ее не достигают. Тинин, третий филаментный белок, связывают с Z линией толстые филаменты миозина. В ходе сокращения Z линии на двух концах саркомера становятся ближе друг другу за счет взаимодействия толстых миозиновых волокон с тонкими актиновыми филаментами, в результате возникает скольжение волокон относительно друг друга[27,28].

Семейная гипертрофическая кардиомиопатия представляет собой врожденное заболевание с наследованием по аутосомно-доминантному типу и является наиболее распространенной причиной внезапной смерти у здоровых людей[29]. Клиническими проявлениями этого заболевания служат гипертрофия ЛЖ и нарушения миоцитов/миофибрилл. Обнаружено, что молекулярная основа кардиомиопатии – нарушения мутации по крайней мере в восьми генах, кодирующих белки саркомера. Этими генами являются тяжелая цепь β-миозина, кардиальный тропонин Т (TnT), α-тропомиозин, кардиальный миозин-связывающий протеин С, легкая цепь эссенциального или регуляторного миозина, кардиальный тропонин I (TnI), α-кардиальный актин и тинин[29].

Сократительные белки

Сократительный аппарат кардиомиоцита состоит из сократительных и регуляторных белков[18,30,31]. Наиболее важными сократительными белками являются тонкие волокна актина и толстые волокна миозина. Актин представлен двумя спиралевидными цепями. Тропомиозин, двухспиральный, α-закрученный регуляторный белок, вращающийся вокруг актиновой матрицы, формирует остов для тонкой нити актина. Толстая нить миозина сформирована из 300 миозиновых молекул. Каждая молекула миозина имеет две функциональные зоны: тело, или филамент, и двухдолевую головку миозина. Головка молекулы миозина состоит из одной тяжелой и двух легких цепей. Первая имеет две зоны. Большая зона взаимодействует с актином на актиновой ямке и имеет АТФ-связывающий карман, где находится миозиновая АТФаза. Вторая зона меньше по размеру, подвижна и прикрепляется к двум легким цепям. Вдоль тропомиозина на равных расстояниях находятся регуляторные гетеротримерные тропониновые комплексы. Гетеротримерные тропонины сформированы из тропонина С (TnC), кальциевого рецептора, тропонина I (ингибитора взаимодействия актина и миозина) и тропонина Т, связывающего тропониновый комплекс с тропомиозином. Еще одним регуляторным протеином является тропомодулин. Он находится на конце тонкой актиновой нити и покрывает его, предотвращая любое чрезмерное удлинение тонкого филамента[27,28].

Сокращение и релаксация миоцита

В состоянии покоя поперечного взаимодействия мышечных волокон и возникновения двигательного усилия не происходит вследствие блокирования связи миозиновых головок с тонкими нитями актина, или их очень слабой связи с актином (Рис. 16-14)[16]. Поперечное взаимодействие начинается после связывания кальция и TnC, что усиливает взаимодействие TnC и TnI, тем самым уменьшая ингибирование взаимодействия тропонина I с актином. Эти реакции происходят в результате связи Ca^{2+} и TnC, что приводит к конформационным изменениям тропомиозина и разблокирует возможность связи головки миозина и актина. Кроме того, данный процесс включает отделение головки миозина от актина и повторное соединение миозина с другой молекулой актина при гидролизе АТФ миозиновой АТФ-азой. Связывание АТФ с нуклеотидным карманом миозиновой головки приводит к активации миозиновой АТФ-азы[26-28], гидролизу АТФ и изменению конфигурации миозиновой головки; все эти процессы усиливают связь миозиновой головки с актином. На основании этой модели очевидно, что количество таких циклов зависит от активности миозиновой АТФазы[31]. Прекращение данных взаимодействий в значительной мере индуцируется падением концентрации кальция в цитозоле.

Расслабление миоцита – процесс энергозависимый, поскольку восстановление концентрации ионов кальция в цитозоле в состоянии покоя требует расходования АТФ. Падение содержания кальция в цитозоле происходит за счет активного захвата кальция в саркоплазматический ретикулум за счет SERCA и выведения кальция через Na^+-Ca^{2+} насос. Эти процессы приводят к высвобождению связанного кальция от TnC и разделения связи актина-миозина. Расслабление миоцита зависит от кинетики поперечного взаимодействия, аффинности кальция к тропонину С и активности механизмов обратного захвата кальция. Релаксация усиливается увеличенной кинетикой поперечного взаимодействия, сниженной аффинностью

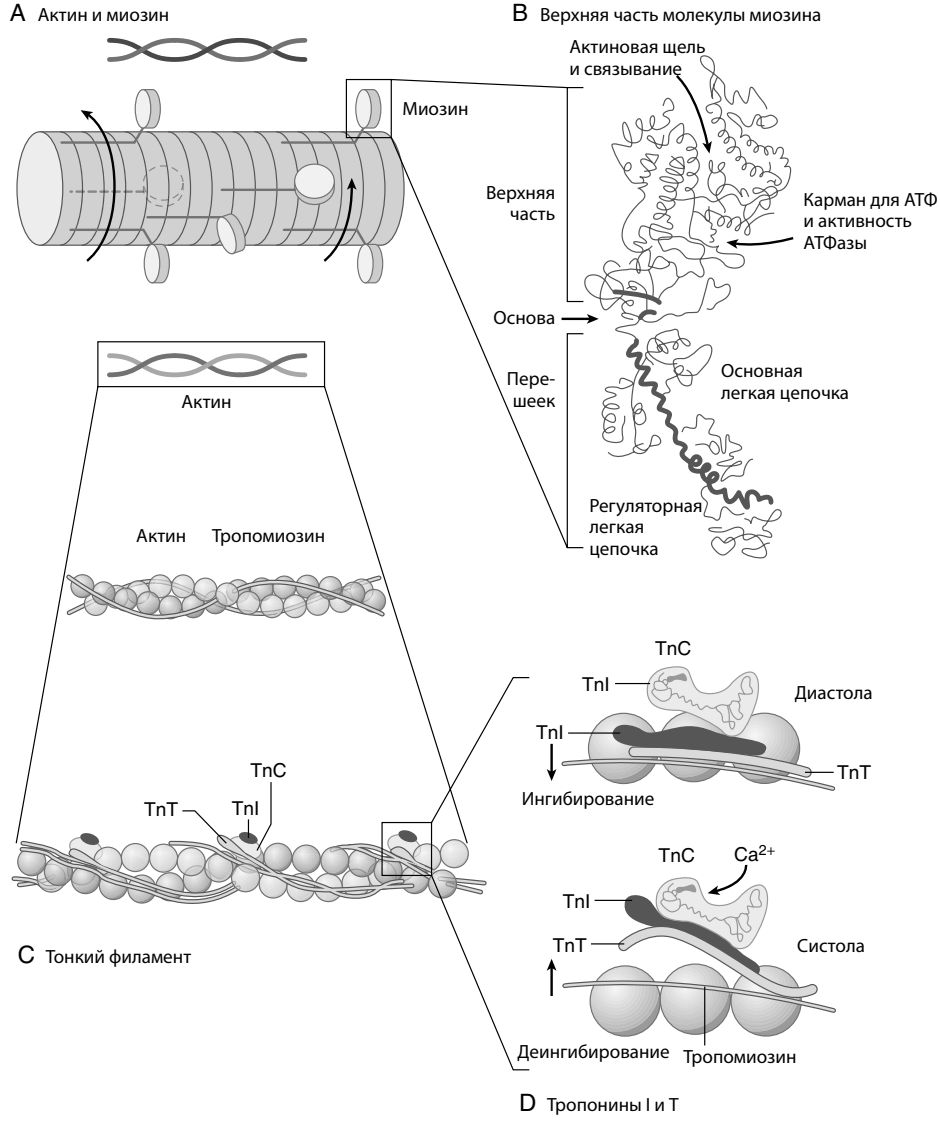


Рис. 16-14 Молекулы сократительной системы. TnC, TnI, TnT – тропонины C, I, T. *(Из Opie LH: Myocardial contraction and relaxation. In the Heart. Physiology from Cell to Circulation, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott–Raven, 1998, pp 209-231.)*

Ca^{2+} к TnC и повышенной активностью механизмов обратного захвата кальция[25].

Еще один мышечный белок – титин; он является гигантским протеином, напоминающим веревку. Титин функционирует как третий филамент в саркомере, при этом одна молекула титина распространяется на половину саркомера. Структурно титин состоит из нерастяжимого сегмента, напоминающего по функции якорь, и растяжимого эластичного сегмента. В этом и заключаются две его основные функции – формирование мышцы и эластичность. Так, титин служит важным белком, определяющим пассивные свойства миокарда при малом объеме желудочка[32].

Взаимоотношения Франка–Старлинга указывают, что повышение конечно-диастолического объема приводит к усилению систолической функции[33,34]. На уровне клетки ключевым компонентом, объясняющим эти взаимоотношения, является изменение чувствительности к Ca^{2+} в ответ на увеличение длины мышечного волокна[35-37]. Изменение чувствительности к Ca^{2+} происходит благодаря нескольким механизмам: (1) функционирование интервала миофиламентной решетки, (2) поперечное связывание с актином и (3) зависимость от натяжения эластичного сегмента титина[31,36].

Белки цитоскелета

Цитоскелет – это белковый каркас внутри цитоплазмы, который связывает, удерживает и стабилизирует структурные компоненты внутри клетки[17,18]. Микрофиламенты (нити актина), микротрубочки и промежуточные филаменты составляют три класса белков цитоскелета, обнаруженных в цитоплазме. Белками микрофиламентов являются нити актина, как саркомерные, так и кортикальные, в зависимости от их расположения. Нити актина в саркомере представлены тонкими филаментами, участвующими в механизмах мышечного сокращения, которые уже были описаны ранее. Кортикальные нити актина обнаружены под плазменной мембраной на поверхности клетки, они связаны с несколькими протеинами других филаментов, включая дистрофин, винкулин и анкирин. Микротрубочки организуются путем полимеризации альфа- и бета-димеров тубулина и играют значимую роль во внутриклеточном транспорте. Прикрепление концов микротрубочек к клеточным структурам заставляет микротрубочки растяги-

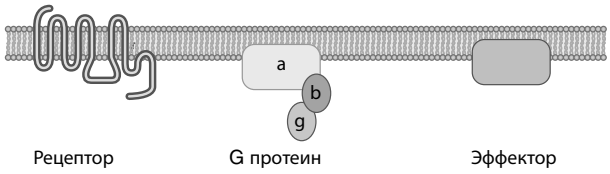


Рис. 16-15 Общая схема взаимодействия рецептора и G-протеина. На рисунке представлены рецептор, гетеротримерный G-протеин и эффектор. *(Напечатано с разрешения Bers DM: Cardiac excitation-contraction coupling. Nature 415: 198-205, 2002. Copyright MacMillan Magazines Ltd.)*

ваться и сокращаться, тем самым растягивая и раздвигая эти структуры вокруг клетки. Промежуточные филаменты относительно нерастворимы. Доказано, что они играют важную роль в нормальном функционировании митохондрий[38]. Промежуточный филамент десмин в кардиомиоцитах соединяет ядро с плазменной мембраной и участвует в передаче напряжения сократительных усилий между клетками[39]. Цитоскелет обеспечивает организацию микросреды внутри клетки для активности белков и их взаимодействий.

Если семейная гипертрофическая кардиомиопатия является генетической болезнью саркомера, то семейная дилатационная кардиомиопатия – это заболевание белков цитоскелета. Генетической основой для семейной дилатационной кардиомиопатии служат два гена, сцепленных с Х-хромосомой (дистрофин, G4,5), и четыре аутосомно доминантных гена (актин, десмин, ламин А/С, δ-саркогликан)[17].

Контроль функции сердца

Нервная регуляция функции сердца

Две составляющие автономной нервной системы вносят разнонаправленный вклад в регулирование функции сердца[40]. Нейротрансмиттером симпатической нервной системы является норадреналин, он обеспечивает положительный хронотропный (частота сокращений), инотропный (сократимость) и люзитропный (расслабление) эффекты. Парасимпатическая нервная система обладает ингибирующим воздействием на активность предсердий и желудочков сердца. Нейротрансмиттером парасимпатической нервной системы является ацетилхолин. Норадреналин и ацетилхолин взаимодействуют с рецепторами, связанными с G-протеинами, для проведения внутриклеточных сигналов и получения функциональных ответов на эти сигналы (Рис. 16-15)[41]. В состоянии покоя сердце находится под определенным влиянием парасимпатической иннервации и, в меньшей степени, симпатической активности. Таким образом, большее влияние на сердце в состоянии покоя оказывает парасимпатическая нервная система. При физической активности или стрессе влияние симпатической нервной системы становится более выраженным.

Парасимпатическое влияние на сердце распространяется по блуждающему нерву. Суправентрикулярные структуры получают значимо больше парасимпатической иннервации, чем желудочки сердца. Принципиальными целевыми парасимпатическими нейроэффекторами являются мускариновые рецепторы сердца[42,43]. Активация мускариновых рецепторов уменьшает активность водителя ритма, замедляет атриовентрикулярную проводимость, напрямую снижает сократительное усилие предсердий и угнетает сократительную способность желудочков. Существуют пять типов мускариновых рецепторов[44]. M_2-рецепторы являются доминирующими в сердце млекопитающих. В коронарной циркуляции обнаружены M_3-рецепторы. Более того, появились сообщения о наличии не-M_2-рецепторов в сердце. В целом, для формирования внутриклеточных сигналов M_1, M_3 и M_5 рецепторы образуют комплекс с протеином $G_{q/11}$ и активируют фосфолипазу С диацилглицерол-инозитол-фосфатной системы. С другой стороны, M_2- и M_4-рецепторы взаимодействуют с протеином $G_{i/o}$ протеина G, чувствительного к токсину коклюша для подавления аденилатциклазы. M_2-рецепторы могут образовывать комплекс с каналами, обеспечивающими ток K^+, и оказывают влияние на активность кальциевых каналов, токов I_f, фосфолипазы A_2, фосфолипазы D и тирозиновых киназ.

В отличие от иннервации блуждающим нервом, симпатическая иннервация сердца более значима в желудочках, чем в предсердиях. Норадреналин высвобождается

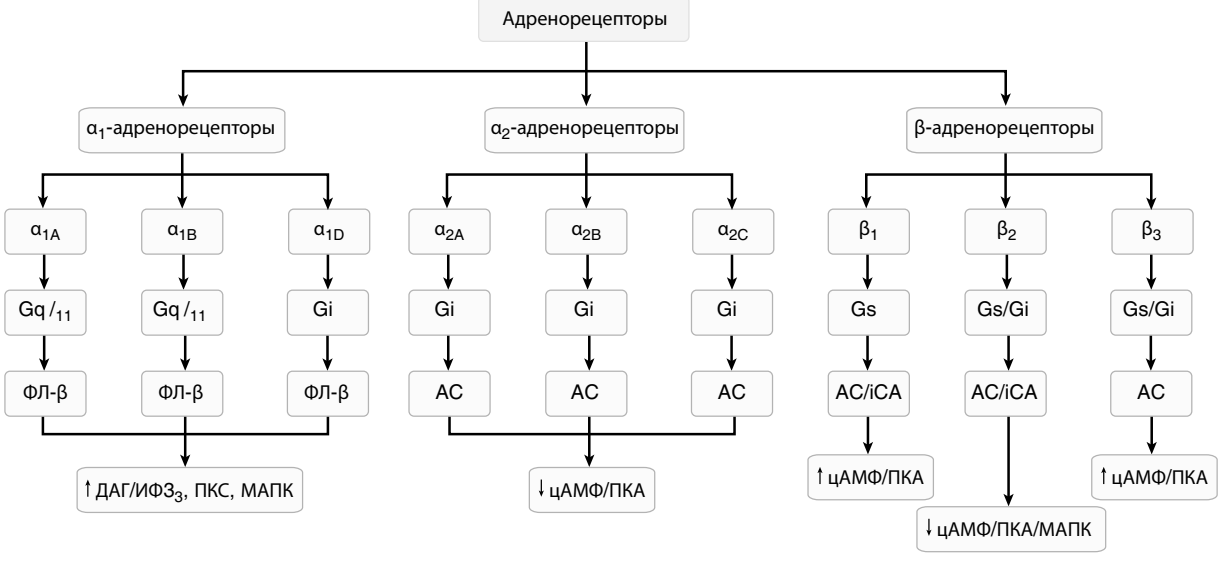


Рис. 16-16 Сигнальные каскады адренорецепторов, включающие G-протеины и эффекторы (АС – аденилатциклаза; i_{CaL} – кальциевый ток L типа; ФЛ-β – фосфолипаза β) в сердце. Внутриклеточными сигналами являются ДАГ (диацилглицерол), $ИФЗ_3$ (инозитол -1,4,5-трифосфат), ПКС (протеинкиназа С), цАМФ (циклический аденозинмонофосфат), ПКА (протеинкиназа А) и МАПК (митоген-активированная протеинкиназа)

из окончаний симпатических нервов и стимулирует адренергические рецепторы (адренорецепторы [АР]), расположенные в сердце. Два основных класса адренорецепторов – α и β; оба класса опосредуют свои эффекты через G-протеины, которые передают внутриклеточные сигналы за счет специфических сигнальных каскадов (Рис. 16-16).

Адренорецепторы могут быть разделены на субпопуляции β_1, β_2 и β_3[43,45]. Хотя большинство сердец млекопитающих содержат β_1- и β_2-адренорецепторы, в желудочках сердца многих млекопитающих также обнаруживаются и β_3-рецепторы. Относительный вклад каждого подтипа β-АР в модулирование функции сердца может различаться. У человека преобладающими подтипами в предсердиях и желудочках являются β_1-АР, однако значительная часть β_2-АР находится в предсердиях и около 20% β_2-АР обнаруживаются в ЛЖ. Гораздо меньше известно о β_3-АР, обнаруженных в желудочках сердца. Несмотря на то, что численность β_1-АР значительно превышает β_2-АР, кардиостимулирующий эффект не пропорционален плотности этих рецепторов. Считается, что он обусловлен более сильной связью β_2-АР с циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ) сигнального пути по сравнению с β_1-АР. Как β_1-АР, так и β_2-АР активируют цепочку, включающую G-протеин (G_s), активацию аденилатциклазы, накопление цАМФ, стимуляцию цАМФ-зависимой протеинкиназы А и фосфорилирование целевых протеинов, в том числе кальциевых каналов L-типа, фосфоламбана и TnI.

Согласно традиционным взглядам, β_1-АР и β_2-АР участвуют в реакциях, модулируемых через систему G_s-цАМФ. Однако последние работы показывают, что β_2-АР также вступают во взаимодействие с ингибиторным G-протеином G_i для активации цАМФ-независимого сигнального пути. Кроме того, β_2-АР могут включаться и в G-протеин-независимые пути в модуляции функции сердца. Стимуляция β-АР усиливает как сокращение, так и расслабление, эти эффекты описаны на Рис. 16-17.

Два основных типа α-адренорецепторов – α_1 и α_2. α_1-АР и α_2-АР можно еще подразделить на несколько подтипов. α_1-АР являются G-протеин-опосредованными рецепторами и включают подтипы α_{1A}, α_{1B} и α_{1D}. Эти подтипы α_1-АР отличаются по структуре, связыванию с G-протеином, распределению в тканях, клеточным сигналам, регуляции и функционированию. Как α_{1A}-, так и α_{1B}-адренорецепторы вызывают положительный инотропный эффект. Однако положительный инотропный эффект, опосредованный α_1-АР, вероятно, имеет относительно небольшую значимость для сердца. α_1-АР взаимодействуют с фосфолипазой С, фосфолипазой D и фосфолипазой A_2; они повышают внутриклеточное содержание Ca^{2+} и чувствительность миофибрилл к кальцию.

Гипертрофия миокарда первично регулируется α_{1A}-АР[46,47]. Эффекты α_1-АР в развитии гипертрофии миокарда включают активацию протеинкиназы С и митоген-активированной протеинкиназы через сигнальные механизмы G_q. Существуют три подтипа α_2-АР – α_{2A}, α_{2B} и α_{2C}. В сердце млекопитающих α_2-АР предсердий играют роль в пресинаптическом подавлении высвобождения норадреналина. Эти адренорецепторы выделяют в α_{2C}-подтип.

Нервная регуляция функции сердца включает комплекс взаимодействий между различными классами и субпопуляциями адренорецепторов и их сигнальных путей. Целенаправленная терапия в кардиологии основывается на клиническом применении базовых знаний в области фармакологии адренорецепторов.

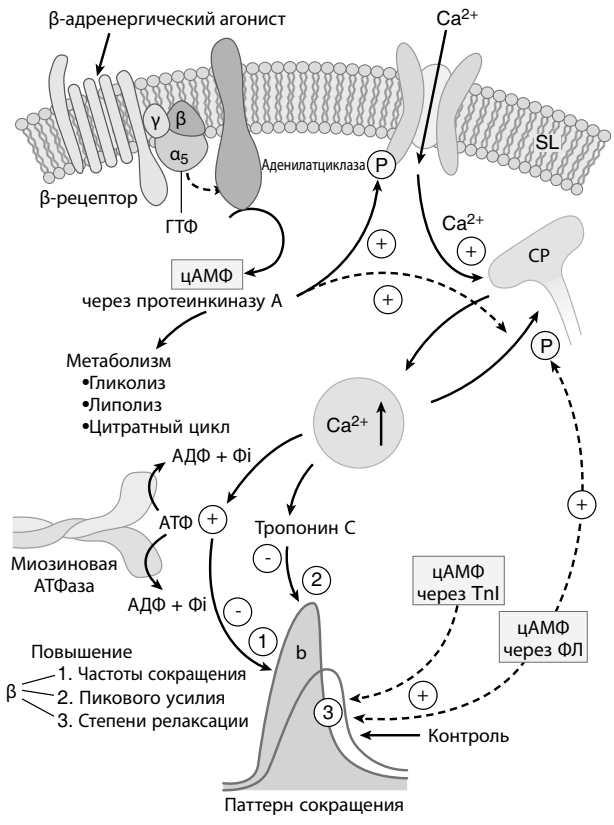


Рис. 16-17 Сигнальная система с участием β-адренорецепторов приводит к повышению частоты и силы сокращений, а также усиливает релаксацию. АДФ – аденозиндифосфат; АТФ – аденозинтрифосфат; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат; ГТФ – гуанозинтрифосфат; ФЛ – фосфолипаза; СЛ – сарколемма; СР – саркоплазматический ретикулум; TnI – тропонин I. *(Из Opie LH: Receptors and signal transduction. In the Heart. Physiology from Cell to Circulation, 4th ed. Philadelphia, Lippincott–Raven, 1998, p. 195.)*

Гормоны, влияющие на функцию сердца

Многие гормоны напрямую или опосредованно влияют на функцию сердца (Табл. 16-1). Гормоны, влияющие на сердце, могут синтезироваться и секретироваться кардиомиоцитами или вырабатываться другими тканями и доставляться к сердцу. Они действуют на специфические рецепторы, представленные в кардиомиоцитах. Подавляющее большинство этих рецепторов являются G-протеин-опосредованными рецепторами плазматической мембраны (GPCR). Другой тип рецепторов представлен рецепторами натрийуретических пептидов, действие которых связано с гуанилатциклазой и глюкокортикоидными/минералокортикоидными рецепторами. Эти рецепторы являются ядерными факторами транскрипции, на их функцию могут влиять андрогены и альдостерон. Гормоны участвуют в целом ряде физиологических процессов на уровне сердца, а также проявляют действие в различных патофизиологических состояниях. Большая часть современных представлений о действии гормонов, полученных за последние годы, основана на анализе эндокринных изменений, связанных с хронической сердечной недостаточностью.

Сердечные гормоны являются полипептидами, секретируемыми тканями сердца в кровь при нормальных условиях работы сердца. Натрийуретические пептиды,[51,52] альдостерон[53] и адреномедуллин[54] являются гормонами, секретируемыми кардиомиоцитами. Ангиотензин II, эффекторный гормон ренин-ангиотензиновой системы,

также синтезируется кардиомиоцитами[55,56]. Ренин-ангиотензиновая система является одним из важнейших регуляторов физиологии сердечно-сосудистой системы, ключевым модулятором роста сердца и его функционирования. Ангиотензин II стимулирует два отдельных подтипа рецепторов, AT_1 и AT_2, оба из которых представлены в сердце. Рецепторы AT_1 – превалирующий подтип, который экспрессируется в нормально функционирующем сердце человека. Стимуляция AT_1-рецепторов обеспечивает положительный хронотропный и инотропный эффекты. Ангиотензин II также влияет на рост клеток, пролиферацию кардиомиоцитов и фибробластов и вызывает высвобождение факторов роста альдостерона и катехоламинов через стимуляцию рецепторов AT_1. Активация AT_1-рецепторов напрямую участвует в развитии гипертрофии миокарда и сердечной недостаточности, а также в нежелательном ремоделировании миокарда. Напротив, активация рецепторов AT_2 носит контррегуляторный характер, обладая в основном антипролиферативным влиянием. Экспрессия рецепторов AT_2 в сердце взрослого человека относительно невысока, поскольку они в большом количестве представлены в сердце плода, а по мере взросления их число уменьшается. В ответ на повреждение или ишемию активируются рецепторы AT_2. Точную роль этих рецепторов в сердце еще предстоит выяснить.

Позитивные эффекты блокады ренин-ангиотензиновой системы ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента при терапии сердечной недостаточности обусловлены ингибированием активности AT_1-рецепторов. Кроме системы ренин-ангиотензин, активность других сердечных гормонов доказана в патогенезе роста кардиомиоцитов и развитии фиброза сердца, появлении гипертрофии и прогрессировании застойной сердечной недостаточности; такими гормонами являются альдостерон[53], адреномедуллин[57-59], натрийуретические пептиды[51,52], ангиотензин[60,61], эндотелин[62] и вазопрессин[63,64].

Повышенная растяжимость миокарда стимулирует выброс предсердного натрийуретического белка (ANP) и натрийуретического пептида В-типа (BNP), соответственно из предсердия и из желудочка. Как ANP, так и BNP связываются с рецепторами натрийуретических пептидов для образования вторичного переносчика – циклического гуанозинмонофосфата, представляя часть кардиального эндокринного ответа на гемодинамические изменения, связанные с перегрузкой давлением или объемом. Кроме того, натрийуретические пептиды принимают участие в органогенезе сердечно-сосудистой системы[51,52]. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью повышение плазменной концентрации ANP и BNP является доказанным предиктором повышения вероятности летального исхода.

Недавно в сердце был обнаружен еще один гормон – адреномедуллин, первично выделенный из ткани феохромоцитомы. Адреномедуллин повышает накопление цАМФ и обладает прямым хронотропным и инотропным действием[54,57,58]. Кроме того, адреномедуллин с его межвидовыми и регионарными отличиями повышает продукцию оксида азота и действует как потенциальный вазодилататор.

Одним из стероидов, синтезируемых в сердце, является альдостерон, его физиологическую значимость еще предстоит определить. Альдостерон связывается с минералокортикоидными рецепторами и может повышать экспрессию или активизацию (или оба процесса) кардиальных протеинов, участвующих в ионном гомеостазе или регуляции pH: Na^+/K^+-АТФазы, Na^+-K^+ насоса, каналов Cl^--HCO_3+ и Na^+-H^+ [53]. Альдостерон изменяет структуру сердца за счет развития кардиального фиброза в обоих желудочках и тем самым нарушает сократительную функцию миокарда.

Половые стероидные гормоны и сердце

Сократимость сердца сильнее у женщин в предменопаузе, чем у мужчин того же возраста, а отмена гормональной заместительной терапии в постменопаузе приводит к уменьшению сердечной сократимости. Половые различия в функции сердца и его адаптационные реакции на повреждение и заболевание частично находятся под влиянием половых гормонов.

Наиболее изученным половым гормоном являются эстрадиол-17β (E2) и его биоактивные метаболиты. Они взаимодействуют с двумя типами эстрогеновых рецепто-

Табл. 16-1 Влияние гормонов на функцию сердца

Гормон	Рецептор	Влияние на сердце	Повышение при ХСН
Адреномедуллин	GPCR	+инотропия/+хронотропия	+
Альдостерон	MR	?	+
Ангиотензин	GPCR	+инотропия/+хронотропия	+
Эндотелин	GPCR	?	+
Натрийуретические пептиды	GCCR		
ANP (ANF)			+
BNP			+
Нейропептид Y[48,49]	GPCR	-инотропия	+
Вазопрессин	GPCR	+инотропия/+хронотропия	+
Вазоактивный кишечный пептид[50]	GPCR	+инотропия	Нет
Половые стероидные гормоны			
Эстроген	ERR-α/ERR-β	Непрямое	Нет
Тестостерон	AR	Непрямое	Нет
Прогестерон	PR	Непрямое	Нет

ANF – предсердный натрийуретический фактор; ANP – предсердный натрийуретический пептид; AR – рецепторы андрогена; BNP – натрийуретический пептид В-типа; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ERR – эстроген-связанный рецептор; GCCR – рецептор, спаренный с гуанилатциклазой; GPCR – G-протеин-связанный рецептор; MR – цитозольный или ядерный минералокортикоидный рецептор; PR – прогестероновый рецептор

ров в сердце: ERα и ERβ. Прогестерон и тестостерон (два других половых гормона), а также ферментная ароматаза, которая превращает тестостерон в эстроген, изучены намного меньше. Прогестерон и тестостерон связываются с соответствующими прогестероновыми и андрогенными рецепторами в сердце. Половые стероидные гормоны взаимодействуют со своими рецепторами для обеспечения ответа постсинаптических клеток и оказывают влияние на пресинаптическую симпатоадренергическую функцию. Кардиомиоциты не только являются одной из точек действия половых стероидных гормонов в сердце, но и служат источником синтеза этих гормонов, а также являются местом, где происходит их метаболизм[65].

E2 образуется из тестотерона и метаболизируется в печени до гидроксиэстрадиола и метоксиэстрадиола. Метаболизм эстрадиола также происходит в клетках гладкой мускулатуры сосудов, сердечных фибробластах, эндотелиальных клетках и кардиомиоцитах. Кардиомиоциты экспрессируют ядерные рецепторы стероидных гормонов, которые модулируют экспрессию генов и неядерные рецепторы для негеномных эффектов стероидных половых гормонов. Они взаимодействуют с различными регуляторами, обеспечивающими тканевую и временную специфичность их транскрипционных действий. Эти клеточно-специфичные белки (ко-активаторы и ко-репрессоры) известны как эстроген-связанные рецепторы[66]. Половые стероидные гормоны способны активировать быстрые сигнальные пути без изменения экспрессии генов (Рис. 16-18). Одним из примеров действия половых гормонов является стимуляция эндотелиальной синтетазы оксида азота, приводящая к вазодилатации. Вазодилатирующим эффектом эстрогенов можно объяснить пониженное систолическое давление у женщин в предменопаузе по сравнению с мужчинами этого же возраста. У мужчин конверсия тестостерона в эстроген под действием ароматазы поддерживает нормальный сосудистый тонус. Дополнительно к стимуляции половыми стероидными гормонами ядерных и неядерных рецепторов эти рецепторы могут запускать быстрый ответ факторов роста в отсутствие лигандов.

Существуют половые отличия в электрофизиологии функционирования сердца. Модулирующее действие эстрогенов на кальциевые каналы, скорее всего, отвечает за половые различия в реполяризации сердца; примером служит бóльшая частота сокращений сердца в покое у женщин, а также бóльшая предрасположенность женщин к развитию синдрома удлиненного QT[67]. Посредством активации ERβ рецепторов эстроген обеспечивает защиту после ишемического и реперфузионного повреждения в модели инфаркта миокарда у мышей. Напротив, тестостерон в той же модели доказал противоположный эффект. Ароматаза также обладает протекторным действием, вероятно, за счет способности повышать количество эстрогена и уменьшать количество тестостерона.

При обсуждении половых отличий в физиологии сердца следует упомянуть о клеточной физиологии стероидных гормонов у мужчин и женщин, физиологических отличиях, присущих кардиомиоцитам, клеткам гладкой мускулатуры сосудов и эндотелиальным клеткам, половых различиях автономной модуляции физиологии сердца.

Сердечные рефлексы

Кардиальные рефлексы представляют быстродействующие пути взаимодействия между сердцем и центральной нервной системой (ЦНС), которая отвечает за регуляцию функций сердца и поддержание физиологического гомеостаза. Специфические кардиальные рецепторы запускают физиологические ответы различными путями. Кардиальные рецепторы связаны с ЦНС миелиновыми или немиелиновыми нервными волокнами, располагающимися вдоль блуждающего нерва. Кардиальные рецепторы можно обнаружить в предсердии, желудочках, перикарде и коронарных артериях. Экстракардиальные рецепторы располагаются в магистральных сосудах и каротидных артериях. Вклад симпатической и парасимпатической иннервации обрабатывается в ЦНС. После анализа эфферентные волокна, направленные к сердцу или сосудам, обеспечивают специфическую реакцию. Ответ сердечно-сосудистой системы на эфферентную стимуляцию зависит от возраста и длительности предшествующего состояния, а также факторов, которые изначально запускают рефлекс.

Барорецепторные рефлексы (рефлекс каротидного синуса)

Барорецепторные рефлексы отвечают за поддержание артериального давления. Данные рефлексы позволяют поддерживать артериальное давление приблизительно на одном уровне за счет механизма отрицательной обратной связи (Рис. 16-19)[68,69]. Кроме того, барорецепторный рефлекс способен установить новый целевой интервал артериального давления в случае, когда имеющийся диапазон требует коррекции на фоне хронической гипертензии. Изменение артериального давления мониторируется кольцевидными и продолговатыми рецепторами растяжения, располагающимися в каротидном синусе и дуге аорты. Одиночное ядро, находящееся в сердечно-сосудистом центре головного мозга, получает импульсы от этих рецепторов по афферентным волокнам языкоглоточного и блуждающего нервов. Сердечно-сосудистый центр состоит из двух функционально отличных областей: первая отвечает за повышение давления, расположена латерально и кпереди; вторая область, отвечающая за уменьшение давления, находится ближе к центру и каудально. Эта область также объединяет импульсы от гипоталамуса и лимбической системы. В норме рецепторы растяжения активируются при увеличении артериального давления выше 170 *мм рт. ст.* Ответ депрессорной системы состоит в снижении симпатической активности, что приводит к уменьшению сократимости сердца, частоты и сосудистого тонуса. Кроме того, активация парасимпатической системы еще больше снижает частоту сокращений сердца и сократимость миокарда. Обратные рефлексы проявляются на начальных стадиях гипотонии.

Барорецепторный рефлекс играет важную роль при острой кровопотере и шоке. Однако дуга рефлекса теряет свою функциональную емкость при артериальном давлении ниже 50 *мм рт. ст.* Гормональный статус и половые отличия могут изменять активность барорецепторного ответа[70]. Более того, ингаляционные анестетики (особенно галотан) подавляют компонент этого рефлекса, влияющий на частоту сердечных сокращений[71]. Одновременный прием антагонистов кальция, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или ингибиторов фосфодиэстеразы уменьшает гемодинамическую реакцию на повышение артериального давления, осуществляемую через механизм барорецепторного рефлекса. Уменьшенный ответ достигается как за счет прямого эффекта этих препаратов на тонус периферических сосудов, так и за счет их внедрения в сигнальные пути центральной нервной системы (кальций, ангиотензин)[72]. В результате у пациен-

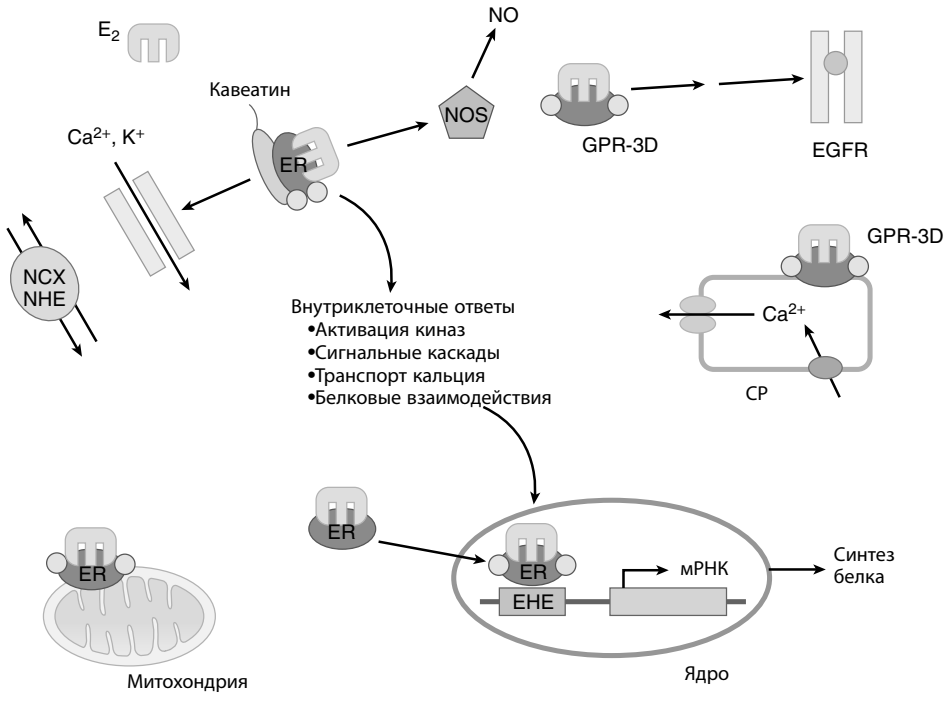


Рис. 16-18 Сигнальный механизм ядерных и неядерных эстрогеновых рецепторов (ER) и эстроген-связывающего рецептора GPR-30. Ядерные эстрогеновые рецепторы влияют на транскрипцию целевых генов за счет связывания с элементом ER (ERE) в пределах зоны промотера целевого гена. E2 – эстроген; EGFR – рецептор эпидермального фактора роста; NCX – Na^+-Ca^{2+} насос; NO – оксид азота; NOS – синтетаза оксида азота. *(Из Du XJ, Fang L, Kiriazis H: Sex dimorphism in cardiac pathophysiology: Experimental findings, hormonal mechanisms, and molecular mechanisms. Pharmacol Ther 111: 434-475, 2006.)*

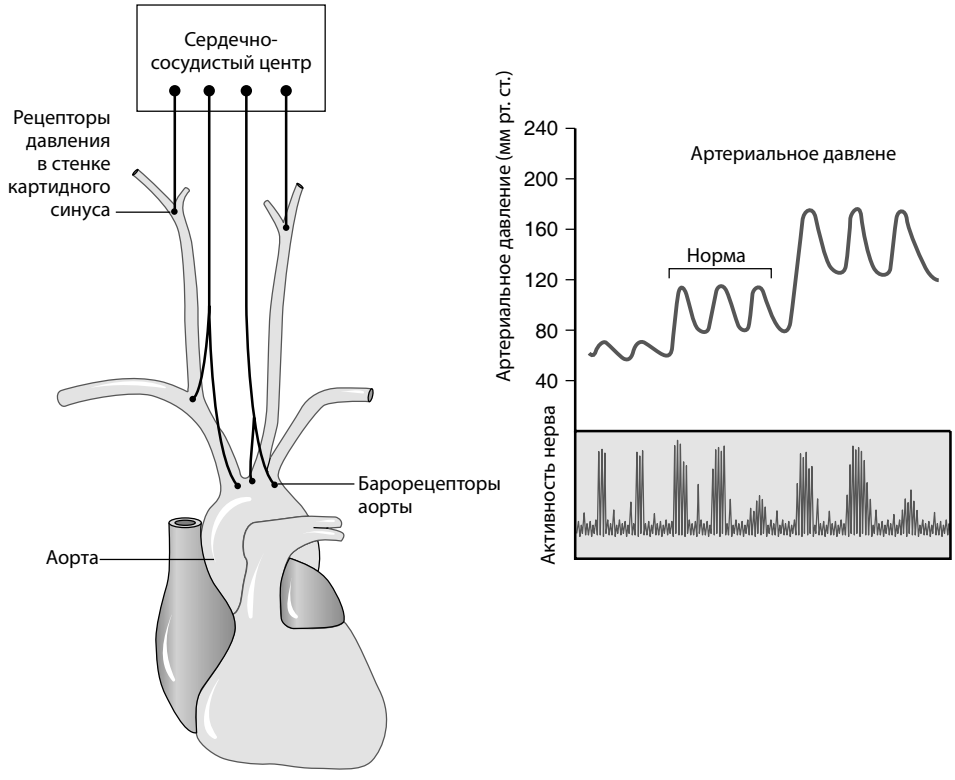


Рис. 16-19 Анатомическая схема барорецепторного рефлекса. Рецепторы давления в стенке каротидных синусов и аорте выявляют изменение артериального давления. Сигналы передаются в афферентные рецепторные зоны головного мозга по синокаротидному нерву (нерву Геринга) и блуждающему нерву. Выходя из эффекторных зон головного мозга, они изменяют периферический тонус и частоту. Повышение артериального давления приводит к активации рефлекса (*справа*), что запускает механизм снижения артериального давления. *(Из Campagna JA, Carter C: Clinical relevance of the Bezold–Jarish reflex. Anesthesiology 98: 1250-1260, 2003.)*

тов с хронической гипертензией в периоперационном периоде часто отмечается гемодинамическая нестабильность, обусловленная снижением реактивности барорецепторного рефлекса.

Хеморецепторный рефлекс

Хемочувствительные клетки находятся в каротидных тельцах и аорте. Эти клетки отвечают за изменения pH и оксигенации крови. При наличии ацидоза или снижения парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2) менее 50 *мм рт. ст.* хеморецепторы посылают импульсы по синокаротидному нерву (ветви языкоглоточного нерва) и X-й паре черепно-мозговых нервов в хемочувствительную зону головного мозга. Это сопровождается стимуляцией дыхательного центра, тем самым повышая работу системы дыхания. Кроме того, наступает активация парасимпатической системы, что ведет к уменьшению частоты сокращений и сократимости миокарда. При сохраняющейся гипоксии импульсы проходят в ЦНС напрямую, в результате чего повышается симпатический тонус.

Рефлекс Бейнбриджа

Рефлекс Бейнбриджа вызывается рецепторами растяжения, находящимися в стенке правого предсердия и кавопредсердном соединении. Повышение давления наполнения правого предсердия посылает афферентный сигнал по блуждающему нерву к сердечно-сосудистому центру в головном мозге. Афферентная стимуляция подавляет парасимпатическую активность, тем самым повышая частоту сердечных сокращений. Ускорение частоты сокращений также наступает после прямого воздействия на синоатриальный узел при растяжении предсердия. Изменение частоты сокращений зависимо от исходной частоты сердечных сокращений до стимуляции.

Рефлекс Бецольда–Яриша

Рефлекс Бецольда–Яриша отвечает на опасную для организма стимуляцию желудочка, которая воспринимается хеморецепторами и механорецепторами, находящимися в толще стенки левого желудочка. При этом запускаются три эффекта – гипотония, брадикардия и дилатация коронарных артерий[69]. Активированные рецепторы передают сигнал по безмиелиновым волокнам типа С блуждающего нерва. Этот рефлекс возникает при физиологическом ответе на различные состояния со стороны сердечно-сосудистой системы, например, ишемию или инфаркт миокарда, тромболизис, реваскуляризацию и обморок. Рецепторы натрийуретических пептидов, стимулированные эндогенными ANP и BNP, могут вызывать уменьшение выраженности рефлекса Бецольда–Яриша, поэтому этот рефлекс проявляется в меньшей степени у пациентов с гипертрофией миокарда или фибрилляцией предсердий[73].

Прием Вальсальвы

Форсированный выдох через сомкнутую голосовую щель приводит к повышению давления в грудной клетке, повышает центральное венозное давление и снижает венозный возврат. Сердечный выброс и артериальное давление после этого приема снижаются. Это улавливается барорецепторами и рефлекторно приводит к тахикардии, а также повышению сократимости миокарда за счет симпатической стимуляции. При открытии голосовой щели повышается венозный возврат, что вызывает повышение сократимости миокарда и артериального давления. Артериальная гипертензия активирует барорецепторы, приводя к усилению парасимпатической эфферентной стимуляции.

Рефлекс Кушинга

Рефлекс Кушинга является следствием ишемии головного мозга, приводящей к повышению внутричерепного давления. Ишемия головного мозга на уровне сосудодвигательного центра запускает активацию симпатической нервной системы. Эта активность приводит к повышению частоты сердечных сокращений, артериального давления и сократимости сердца с целью оптимизации церебральной перфузии. В результате высокого сосудистого тонуса за счет воздействия на барорецепторы возникает рефлекторная брадикардия.

Окулокардиальный рефлекс

Окулокардиальный рефлекс возникает при давлении на глазное яблоко или растяжении окружающих его структур. Рецепторы растяжения находятся в мышцах глаза. При активации эти рецепторы посылают афферентный сигнал по короткому и длинному ресничному нерву. Эти нервы соединяются с глазной веткой тройничного нерва в ресничном ганглии. Тройничный нерв передает эти импульсы в гассеров ганглий, тем самым вызывая повышение парасимпатического тонуса, проявляющееся брадикардией. Частота возникновения этого рефлекса при операциях на глазах колеблется от 30 до 90%. Назначение М-холиноблокаторов, например, гликопирролата или атропина, уменьшает частоту брадикардии при офтальмологических операциях (см. также Гл. 75).

Литература

1. Berne RM, Levy MN: The cardiac pump. *In* Cardiovascular Physiology, 8th ed. St Louis, CV Mosby, 2001, pp 55-82.
2. Berne RM, Levy MN: Electrical activity of the heart. *In* Cardiovascular Physiology, 8th ed. St Louis, CV Mosby, 2001, pp 7-32.
3. Katz AM: The heart as a muscular pump. *In* Physiology of the Heart, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott–Raven, 2001, pp 408-417.
4. Takayama Y, Costa KD, Covell JW: Contribution of laminar myofiber architecture to load-dependent changes in mechanics of LV myocardium. Am J Physiol Heart Circ Physiol 282:H1510-H1520, 2002.
5. Katz AM: Structure of the heart. *In* Physiology of the Heart, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott–Raven, 2001, pp 1-38.
6. Opie LH: Heart cells and organelles. *In* The Heart. Physiology from Cell to Circulation, 4th ed. Philadelphia, Lippincott–Raven, 2004, pp 42-69.
7. Opie LH: Ventricular function. *In* The Heart. Physiology from Cell to Circulation, 4th ed. Philadelphia, Lippincott–Raven, 2004, pp 355-401.
8. Frank O: Zur Dynamik des Herzmuskels. Z Biol 32:370, 1895.
9. Starling EH: Linacre Lecture on the Law of the Heart. London, Longmans Green, 1918.
10. Holubarsch C, Ruf T, Goldstein D, et al: Existence of the Frank–Starling mechanism in the failing human heart. Circulation 94:683-689, 1996.
11. Katz AM: The working heart. *In* Physiology of the Heart, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott–Raven, 2001, pp 418-443.
12. LeWinter MM, Osol G: Normal physiology of the cardiovascular system. *In* Fuster V (ed): Hurst's The Heart, 10th ed. New York, McGraw–Hill, 2001, pp 63-94.
13. Opie LH: Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. *In* Braunwald E (ed): Heart Disease, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001, pp 443-478.
14. Little WC: Assessment of normal and abnormal cardiac function. *In* Braunwald E (ed): Heart Disease, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001, pp 479-502.
15. Zile MR, Brutsaert DL: New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Circulation 105:1387-1393, 2002.
16. Opie LH: Myocardial contraction and relaxation.

In The Heart. Physiology from Cell to Circulation, 4th ed. Philadelphia, Lippincott–Raven, 2004, pp 221-245.
17. Roberts R: Principles of molecular cardiology. *In* Fuster V (ed): Hurst's The Heart, 10th ed. New York, McGraw–Hill, 2001, pp 95-112.
18. Katz AM: Contractile proteins and cytoskeleton. *In* Physiology of the Heart, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott–Raven, 2001, pp 123-150.
19. Severs NJ: The cardiac muscle cell. Bioessays 22:188-199, 2000.
20. Yeager M: Structure of cardiac gap junction intercellular channels. J Struct Biol 121:231-245, 1998.
21. Severs NJ: Intercellular junctions and the cardiac intercalated disk. Adv Myocardiol 5:223-242, 1985.
22. Fill M, Copello JA: Ryanodine receptor calcium release channels. Physiol Rev 82:893-922, 2002.
23. Kumar NM, Gilula NB: The gap junction communication channel. Cell 84:381-388, 1996.
24. Katz AM: The cardiac action potential. *In* Physiology of the Heart, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott–Raven, 2001, pp 478-516.
25. Katz AM: Calcium fluxes. *In* Physiology of the Heart, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott–Raven, 2001, pp 232-233.
26. Bers DM: Cardiac excitation-contraction coupling. Nature 415:198-205, 2002.
27. de Tombe PP: Cardiac myofilaments: Mechanics and regulation. J Biomech 36:721-730, 2003.
28. Opie LH: Excitation-contraction coupling. *In* The Heart. Physiology from Cell to Circulation, 4th ed. Philadelphia, Lippincott–Raven, 2004, pp 159-185.
29. Bonne G, Carrier L, Richard P, et al: Familial hypertrophic cardiomyopathy, from mutations to functional defect. Circ Res 83:580-593, 1998.
30. Solaro RJ, Rarick HM: Troponin and tropomyosin. Circ Res 83:417-480, 1998.
31. Fuchs F, Smith SH: Calcium, cross-bridges, and the Frank–Starling relationship. News Physiol Sci 16:5-10, 2001.
32. Trinick J, Tskhovrebova L: Titin: A molecular control freak. Trends Cell Biol 9:377-380, 1999.
33. Moss RL, Fitzsimons DP: Frank–Starling relationship. Circ Res 90:11-13, 2002.
34. Alvarez BV, Perez NG, Ennis IL, et al: Mechanisms underlying the increase in force and Ca^{2+} transient that follow stretch of cardiac muscle. Circ Res 85:716-722, 1999.
35. Fukuda N, Sasaki D, Ishiwata S, Kurihara S: Length dependence of tension generation in rat skinned cardiac muscle. Circulation 104:1639-1645, 2001.
36. Konhilas JP, Irving TC, de Tombe PP: Myofilament calcium sensitivity in skinned rat cardiac trabeculae. Circ Res 90:59-65, 2002.
37. Konhilas JP, Irving TC, de Tombe PP: Length-dependent activation in three striated muscle types of the rat. J Physiol 544:225-236, 2002.
38. Capetanaki Y: Desmin cytoskeleton: A potential regulator of muscle mitochondrial behavior and function. Trends Cardiovasc Med 12:339-348, 2002.
39. Howard J, Hyman AA: Dynamics and mechanics of the microtubule plus end. Nature 422:753-758, 2003.
40. Opie LH: Receptors and signal transduction. *In* The Heart. Physiology from Cell to Circulation, 4th ed. Philadelphia, Lippincott–Raven, 2004, p 187.
41. Rockman HA, Koch WJ, Lefkowitz RJ: Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function. Nature 415:206-212, 2002.
42. Mendelowitz D: Advances in parasympathetic control of heart rate and cardiac function. News Physiol Sci 14:155-161, 1999.
43. Brodde OE, Michel MC: Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. Pharm Rev 51:651-689, 1999.
44. Dhein S, Van Koppen CJ, Brodde OE: Muscarinic receptors in the mammalian heart. Pharm Res 44:161-182, 2001.
45. Kaumann AJ, Molenaar P: Modulation of human cardiac function through 4 β-adrenoceptor populations. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 355:667-681, 1997.
46. Endoh M: Cardiac α_1-adrenoceptors that regulate contractile function: Subtypes and subcellular signal transduction mechanisms. Neurochem Res 21:217-229, 1996.
47. Artega GM, Kobayashi T, Solaro RJ: Molecular actions of drugs that sensitize cardiac myofilaments to Ca^{2+}. Ann Med 34:248-258, 2002.
48. Maisel AS, Scott NA, Motulsky HJ, et al: Elevation of plasma neuropeptide Y levels in congestive heart failure. Am J Med 86:43-48, 1989.
49. Grundemar L, Hakanson R: Multiple neuropeptide Y receptors are involved in cardiovascular regulation. Peripheral and central mechanisms. Gen Pharmacol 24:785-796, 1993.
50. Henning RJ, Sawmiller DR: Vasoactive intestinal peptide: Cardiovascular effects. Cardiovasc Res 49:27-37, 2001.
51. de Bold AJ, Bruneau BG, Kuroski de Bold M: Mechanical and neuroendocrine regulation of the endocrine heart. Cardiovasc Res 31:7-18, 1996.
52. Cameron VA, Ellmers LJ: Minireview: Natriuretic peptides during development of the fetal heart and circulation. Endocrinology 144:2191-2194, 2003.
53. Delcayre C, Silvestre JS: Aldosterone and the heart: Towards a physiological function? Cardiovasc Res 42:7-12, 1999.
54. Martinez A: Biology of adrenomedullin. Microsc Res Tech 57:1-2, 2002.
55. Schuijt MP, Jan Danser AH: Cardiac angiotensin II: An intracrine hormone? Am J Hypertens 15:1109-1116, 2002.
56. Dinh DT, Frauman AG, Johnston CI, Fabiani ME: Angiotensin receptors: Distribution, signalling and function. Clin Sci 100:481-492, 2001.
57. Kitamura K, Kangawa K, Eto T: Adrenomedullin and PAMP: Discovery, structures, and cardiovascular functions. Microsc Res Tech 57:3-13, 2002.
58. Minamino N, Kikumoto K, Isumi Y: Regulation of adrenomedullin expression and release. Microsc Res Tech 57:28-39, 2002.
59. Smith DM, Coppock HA, Withers DJ, et al: Adrenomedullin: Receptor and signal transduction. Biochem Soc Trans 30:432-437, 2002.
60. Opie LH, Sack MN: Enhanced angiotensin II activity in heart failure. Circ Res 88:654-658, 2001.
61. De Mello WC: Cardiac arrhythmias: The possible role of the renin-angiotensin system. J Mol Med 79:103-108, 2001.
62. Kramer BK, Ittner KP, Beyer ME, et al: Circulatory and myocardial effects of endothelin. J Mol Med 75:886-890, 1997.
63. Walker BR, Childs ME, Adamas EM: Direct cardiac effects of vasopressin: Role of V_1 and V_2 vasopressinergic receptors. Am J Physiol 255:H261-H265, 1988.
64. Chandrashekhar Y, Prahash AJ, Sen A, et al: The role of arginine vasopressin and its receptors in the normal and failing rat heart. J Mol Cell Cardiol 35:495-504, 2003.
65. Mendelsohn ME: Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. Science 308:1583-1587, 2005.
66. Du XJ, Fang L, Kiriazis H: Sex dimorphism in cardiac pathophysiology: Experimental findings, hormonal mechanisms, and molecular mechanisms. Pharmacol Ther 111:434-475, 2006.
67. Pham TV, Rosen MR: Sex, hormones and repolarization. Cardiovasc Res 53:740-751, 2002.
68. Parlow JL, Bégou G, Sagnard P, et al: Cardiac baroreflex during the postoperative period in patients with hypertension. Anesthesiology 90:681-692, 1999.
69. Campagna JA, Carter C: Clinical relevance of the Bezold–Jarisch reflex. Anesthesiology 98:1250-1260, 2003.
70. Huikuri HV, Pikkujamsa SM, Airaksinen KE, et al: Sex-related differences in autonomic modulation of heart rate in middle-aged subjects. Circulation 94:122-125, 1996.
71. Keyl C, Schneider A, Hobbhahn J, Bernadi L: Sinusoidal neck suction for evaluation of baroreflex sensitivity during desflurane and sevoflurane anesthesia. Anesth Analg 95:1629-1636, 2002.
72. Devlin MG, Angus JA, Wilson KM, et al: Acute effects of L- and T-type calcium channel antagonists on cardiovascular reflexes in conscious rabbits. Clin Exp Pharmacol Physiol 29:372-380, 2002.
73. Thomas CJ, Woods RL: Guanylyl cyclase receptors mediate cardiopulmonary vagal reflex actions of ANP. Hypertension 41:279-285, 2003.

Phillip S. Mushlin и Simon Gelman
Перевод И.Н. Прохоровой
Редактор перевода А.Ф. Минов

17 Физиология и патофизиология печени

Ключевые моменты

1. Примерно 25% сердечного выброса приходится на двойное кровоснабжение печени. По портальной вене поступает 75% всего печеночного кровотока; остальной кровоток обеспечивается печеночной артерией. Тем не менее, по каждому сосуду доставляется около 50% кислорода.

2. Печеночные синусоиды являются капиллярами в печени. Кровь притекает к ним по терминальным ветвям портальной вены и печеночной артерии, а оттекает в печеночные венулы (т.е. в центральные вены) и проходит через венозную сеть перед тем, как попасть в нижнюю полую вену. Постсинусоидальные сосуды – главный источник общего печеночного сосудистого сопротивления.

3. Ацинус – функциональная микрососудистая единица печени. В зависимости от расположения гепатоцитов относительно портальной оси в ацинусе различают три циркуляторные зоны. Кровь, перфузирующая первую зону (перипортальную), богата кислородом и нутриентами. К третьей зоне (центролобулярной) поступает кровь, оттекающая от первой и второй зон, которая относительно бедна кислородом.

4. Гепатоциты третьей зоны, имеющие максимально высокую плотность цитохрома P450, наиболее восприимчивы к повреждающему действию метаболизируемых печенью лекарственных препаратов, оксидантного стресса, тяжелой гипотензии или гипоксии.

5. Буферная реакция печеночной артерии (БРПА, *англ.* HABR – hepatic arterial buffer response) – основной внутренний механизм регуляции печеночного кровотока. Так как в печени (в голодном состоянии) отсутствует ауторегуляция (поддержание постоянного потока крови независимо от давления), то снижение системного артериального давления приводит к снижению кровотока в воротной вене. БРПА вызывает компенсаторное повышение артериального кровотока в печени, тем самым сохраняется доставка кислорода к печени, несмотря на снижение общего печеночного кровотока. Патологические нарушения БРПА повышают восприимчивость печени к гипоксическому повреждению.

6. Печень является значимым резервуаром спланхнической крови, который при активации симпатоадреналовой системы у здоровых взрослых с нормоволемией может доставить в общий кровоток до 1 *л* крови в течение 30 *с*. Если данная функция нарушена, то резкая, даже незначительная потеря внутрисосудистого объема жидкости (10-15%), может привести к серьезной гипотензии.

7. Печень регулирует промежуточный метаболизм. Когда запасы гликогена в печени исчерпаны (например, при длительном голодании), уровень глюкозы в крови поддерживается за счет глюконеогенеза. Стресс индуцирует катаболические изменения в виде возрастания липолиза, окисления жирных кислот и продукции кетоновых тел. Развивается кетоз. Но кетоз является триггером выработки инсулина, тем самым снижается количество субстрата (жирных кислот) для кетогенеза. Таким образом, стресс-индуцированный кетоз имеет тенденцию к самоограничению, за исключением инсулино-дефицитных состояний, при которых может развиться диабетический кетоацидоз.

8. Гепатоциты играют главную роль в метаболизме азота. Они удаляют азот из различных молекул, преобразовывают его в аммиак, из которого в последующем синтезируют мочевину. При печеночной недостаточности (без тяжелой почечной недостаточности) уровень азота мочевины крови обычно остается низким, тем временем как азотистые шлаки накапливаются в крови и других тканях.

9. Альбумин – самый важный белок печени. Он является главным регулятором онкотического давления плазмы крови и основным переносчиком экзогенных субстратов и эндогенных соединений, таких как неконъюгированный билирубин и свободные жирные кислоты, в плазме крови.

10. В печени продуцируются большинство молекул, вовлеченных в процессы свертывания крови (за исключением факторов III, IV, VIII). Таким белкам, синтезируемым печенью, как факторы II, VII, IX, X, протеины C и S, требуется посттрансляционная витамин-K-зависимая модификация, без которой они не могут принимать активную форму и участвовать в процессах коагуляции.

11. Гепатоциты вырабатывают и регулируют продукцию желчных солей. Эти натуральные ионные детергенты имеют множество физиологических функций, среди которых абсорбции в кишечнике, транспорт

и секреция липидов. Нарушение циркуляции желчи приводит к дефициту витамина К: в печени не происходит реакция по γ-карбоксилированию прокоагулянтов, синтезируемых гепатоцитами. Парентеральное назначение витамина К позволяет устранить коагулопатию, обусловленную холестазом, до того момента, пока не развивается печеночная недостаточность.

12. В печени происходит биотрансформация ксенобиотиков. Разнообразные сложные химические реакции изменения лекарственных препаратов в печени соответствуют одной из трех основных категорий (или фаз) метаболических превращений: фаза 1 – окисление препаратов с помощью опосредованных цитохромом Р450 окислительно-восстановительных реакций; фаза 2 – конъюгирование препаратов (или их метаболитов) с эндогенными полярными молекулами; фаза 3 – использование аденозинтрифосфатных транспортных протеинов для облегчения элиминации с желчью эндогенных и экзогенных веществ.

13. Печень – самый большой ретикулоэндотелиальный орган в теле человека. Купферовские клетки (макрофаги) составляют около 10% массы печени. Эти клетки фильтруют венозную кровь, оттекающую от желудочно-кишечного тракта и при этом осуществляют фагоцитоз микробов, ликвидацию токсинов, обработку антигенов, модуляцию иммунитета и регуляцию воспалительного ответа. Купферовские клетки, активирующиеся в этом процессе, высвобождают нитро-радикалы, активные формы кислорода, протеазы, хемокины и цитокины, которые привлекают нейтрофилы к печени, тем самым усиливая воспалительные изменения. В случае утраты контроля за этим процессом, эти активированные макрофаги могут повреждать нормальную паренхиму печени.

14. При порто-системном шунтировании (как это происходит при портальной гипертензии вследствие цирроза) кровь не проходит процесс фильтрования в печени, поэтому лекарственные препараты, азотистые шлаки и токсины напрямую попадают в системный кровоток. Некоторые из этих веществ являются медиаторами печеночной энцефалопатии.

15. Стандартные функциональные печеночные тесты используются для обнаружения заболеваний гепатобилиарной системы и определения характера патологического процесса, как, например, печеночно-клеточное повреждение или билиарная дисфункция.

16. Появление портальной гипертензии служит маркером истощения нормального физиологического резерва печени. На данном этапе развиваются серьезные патофизиологические расстройства, которые могут инициировать опасные для жизни осложнения, такие как кровотечение из варикозно расширенных вен, печеночная энцефалопатия и почечная недостаточность.

17. Типичным изменением со стороны сердечно-сосудистой системы при циррозе является гипердинамический тип кровообращения, характеризующийся увеличением сердечного выброса, снижением общего периферического сопротивления и незначительным снижением системного артериального давления. Гемодинамический профиль напоминает таковой при большой артериовенозной фистуле из-за обширных артериовенозных коммуникаций в спланхническом бассейне и в других органах. Спланхнические сосуды могут быть кровенаполнены даже при критическом снижении эффективного объема плазмы. Ответ со стороны сердечно-сосудистой системы на физиологические и фармакологические вазоконстрикторы ослаблен вследствие избытка эндогенных вазодилататоров, нарушения функции спланхнического резервуара и иногда из-за сердечной недостаточности (например при цирротической кардиомиопатии).

Обзор

Печень – самый большой внутренний орган и самая большая железа человеческого тела. Она составляет 2% от общей массы тела здорового взрослого человека и 5% – у новорожденного[1]. Она расположена в грудной части брюшной полости, тем самым отражая свою физиологическую значимость, как граница между желудочно-кишечным трактом и легочным/системным кровообращением. Она фильтрует, выделяет или модифицирует широкий спектр приходящих из кишечника веществ – уничтожает бактерии, инактивирует антигены, нейтрализует химические вещества, которые иначе могли бы привести к повреждению сердца, легких и других жизненно важных органов. Печень – «эпицентр» промежуточного метаболизма, где происходит множество биохимических процессов по трансформации молекул. Эти процессы направлены на поддержание гомеостатического уровня питательных веществ в крови во время переедания и голода. Как описано в этой главе, множественные и разнообразные функции печени оказывают влияние на каждую ткань в организме. Необходимы фундаментальные знания анатомии и физиологии для понимания болезней печени, их клинической манифестации и подходов к терапии.

Анатомия печени

Макроскопическая анатомия

Печень – красновато-коричневая бумерангоподобная железа, занимающая все правое подреберье, большую часть эпигастральной области и небольшой участок в левом подреберье (Рис. 17-1). По правой средней подмышечной линии печень расположена от 7 до 11 ребра; ложе желчного пузыря находится под хрящом 9 ребра. Печень – хорошо васкуляризованный, рыхлый и легко травмируемый орган. Вследствие своей пористости она принимает контуры менее податливых рядом расположенных структур. Основываясь на данных аутопсии с использованием средств для фиксации, печень in situ имеет форму обращенной вправо трехгранной призмы (клина) с закруглен-

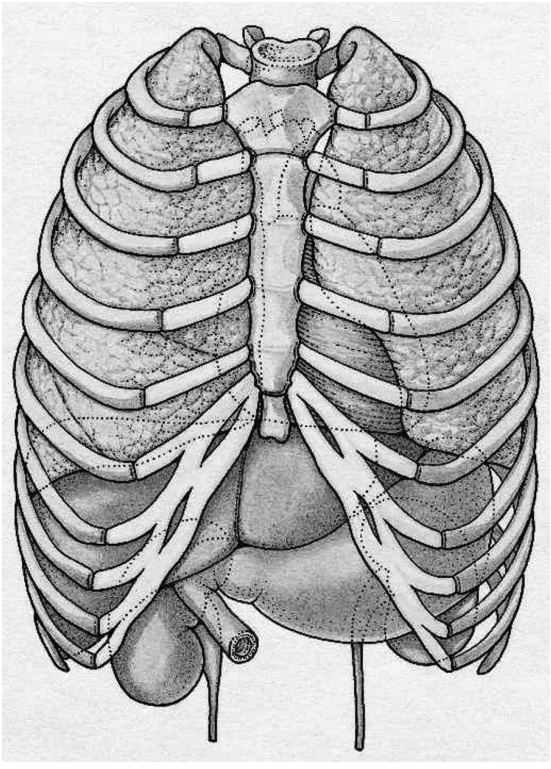


Рис. 17-1 Вид спереди на печень и грудную клетку. Печень занимает практически все правое подреберье, большую часть эпигастральной области и небольшую часть левого подреберья. *(Воспроизведено из © DK Images. Available from http://.dkimages.com/discover/previews/832/20113049.jpg/ Accessed October 23, 2000)*

ным правым углом. У этой призмы три поверхности: верхняя, нижняя и задняя; расположение структур печени соотносят с этими тремя поверхностями (Рис. 17-2 и 17-3).

Печеночные связки – это полоски соединительной ткани, соединяющие печень с соседними органами. Большинство связок представлены дупликатурой брюшины (т.е. мембранозные связки), а две – являются фиброзными тяжами, образованными облитерированными фетальными сосудами, а именно: пупочной веной (круглая связка) и венозным протоком (связка венозного протока). Несмотря на то, что есть связки, которыми печень прикрепляется к расположенным рядом органам (например, печеночно-желудочная и печеночно-двенадцатиперстная связки, которые соединяют печень соответственно с малой кривизной желудка и с двенадцатиперстной кишкой), большинство же связок служат для прикрепления печени к передней брюшной стенке или нижней стороне диафрагмы. К этой группе относятся: венечная, левая и правая боковые, серповидная и круглая связки.

Несколько факторов поддерживают печень в необходимой анатомической позиции. Например: заднюю поверхность печени поддерживает (1) диафрагма, посредством венечной и треугольной связок и соединительной ткани между диафрагмой и непокрытым брюшиной участком печени, и (2) нижняя полая вена, печеночные вены, окружающая их соединительная ткань. Верхняя поверхность печени своей формой повторяет нижнюю часть диафрагмы, что позволяет им тесно прилежать друг к другу при атмосферном давлении. Вследствие того, что органы брюшной полости заполняют всю брюшную полость, мышцы передней брюшной полости постоянно находятся в состоянии тонического сокращения. Это тоническое сокращение генерирует положительное давление в брюшной полости, которое прижимает печень к нижней поверхности диафрагмы и удерживает их поверхности вместе, даже несмотря на то, что отрицательное давление в плевральной полости смещает диафрагму кверху. Из-за своей слабости серповидная связка неспособна удерживать печень в нужном положении, однако может ограничивать боковое смещение.

Традиционная анатомия

В традиционной или классической анатомии используются топологические ориентиры для разделения печени на 4 доли: левую, правую, хвостатую и квадратную[2]. На верхней поверхности печени серповидная связка является границей между правой и левой долями (Рис. 17-2). На задне-нижней поверхности: (1) левая сагиттальная борозда (венозная и круглая связки), разделяет левую и правую доли; (2) поперечная борозда (ворота печени) является общей границей для квадратной и хвостатой

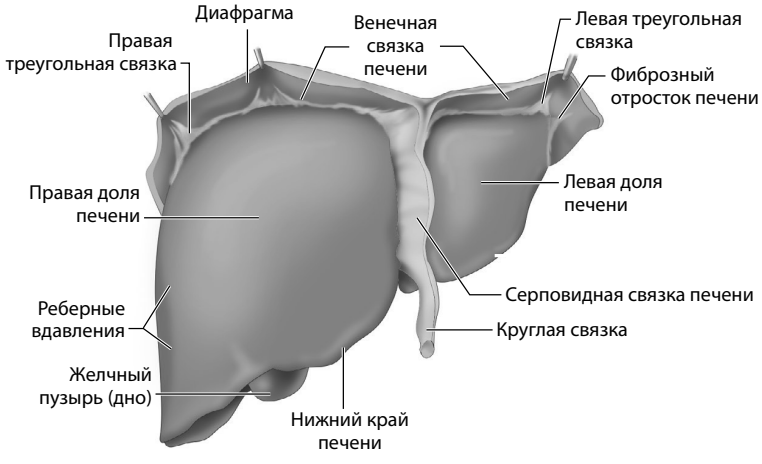


Рис. 17-2 Верхняя поверхность печени: фронтальный вид. Передний край печени (т.е. нижняя граница печени) является границей между верхней и нижней поверхностями печени. Серповидная складка брюшины (серповидная связка) делит печень на две неравные части – правую и левую доли. В пределах свободного края или основании серповидной связки находятся околопупочные вены и круглая связка, последняя представляет собой остаток облитерированной пупочной вены. *(Strunk H, Stuckmann G, Textor J, et al: Limitations and pitfalls of Couinaud's segmentation of the liver in transaxial imaging. Eur Radiol 13:2472-2482, 2003.)*

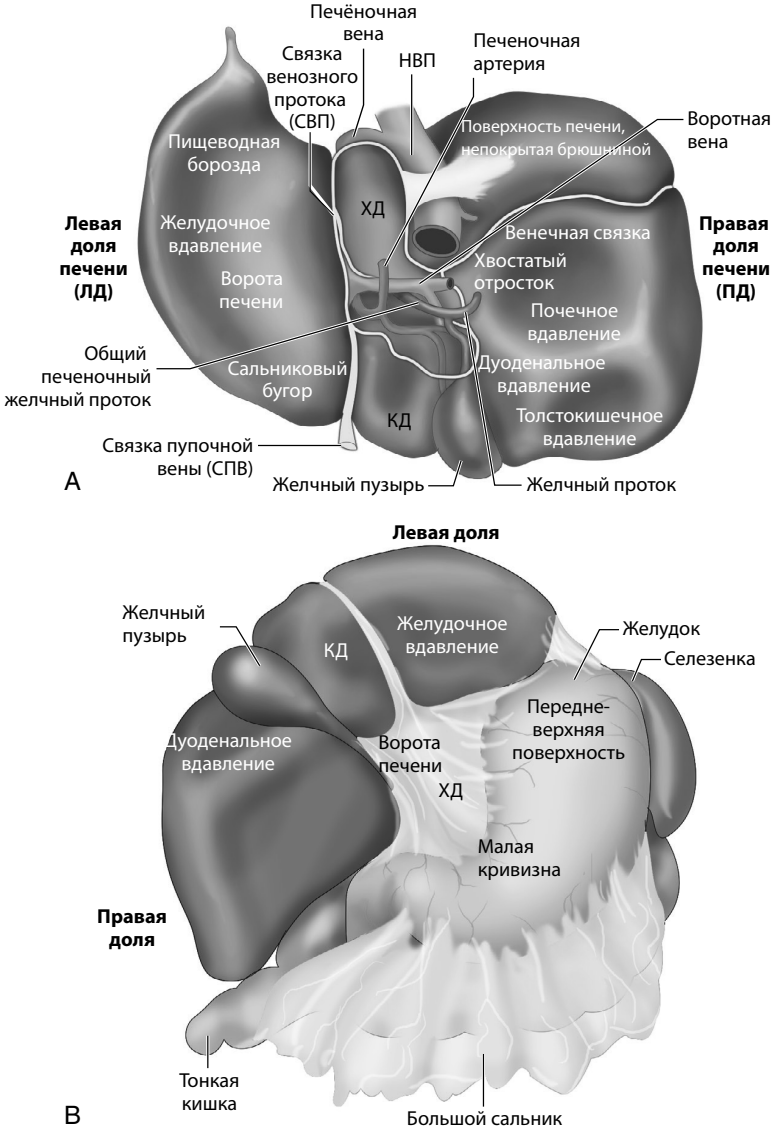


Рис. 17-3 А, На задней и нижней поверхности печени видно расположение четырех долей печени: левая доля (ЛД), хвостатая доля (ХД), квадратная доля (КД), правая доля (ПД). Они ограничены пятью структурами: связкой венозного протока (СВП), связкой пупочной вены (СПВ), воротами печени (ВП), нижней полой веной (НПВ), желчным пузырем (ЖП). Эти структуры расположены в форме буквы Н: левая вертикальная линия, состоящая из двух частей (СВП сзади и СПВ спереди) отделяет ЛД от других долей; Правая вертикальная линия, состоящая из трех частей (НПВ сзади, хвостатый отросток в середине, ЖП спереди), отделяет ПД от других долей. Хвостатый отросток, который соединяет правую и хвостатую доли, формирует верхнюю границу сальникового отверстия (брюшины). Поперечная складка (или поперечная борозда), формируемая воротной веной, отделяет ХД (спереди) от КД (сзади). Примечательны анатомические особенности (слева направо) – узкая ЛД, но широкая и закругленная ПД. Возвышения и вдавления на поверхности печени являются результатом соприкосновения со следующими органами: на ЛД – пищеводная борозда, желудочное вдавление и сальниковый бугор; на ПД – дуоденальное, надпочечниковое, почечное и толстокишечное вдавления. Позвоночник и ножки диафрагмы оставляют глубокие борозды слева от НПВ. Сальниковая сумка (верхняя часть) располагается между сосочковым отростком печени (возвышение ХД) и диафрагмой. Поверхность печени практически полностью покрыта брюшиной, кроме нескольких мест. Не покрытые брюшиной места: (1) место прикрепления ЖП, (2) ворота печени с сосудами и протоками, расположенными между двумя листками малого сальника, (3) вдавление правого надпочечника и (4) не покрытая брюшиной поверхность печени, ограниченная венечной связкой (верхние и нижние линии перехода), находящаяся в прямом контакте с диафрагмой. **В,** Нижняя (висцеральная) поверхность печени. Желудочное вдавление на печени формируется передне-верхней поверхностью желудка. Сальниковый бугор (печеночный выступ) соответствует вогнутой малой кривизне желудка; он располагается поверхностнее переднего слоя малого сальника и связан с двенадцатиперстной кишкой через печеночно-желудочную связку. *(Human Anatomy. http://theodora.com/anatomy/the_liver.html. Accessed February 11, 2009.)*

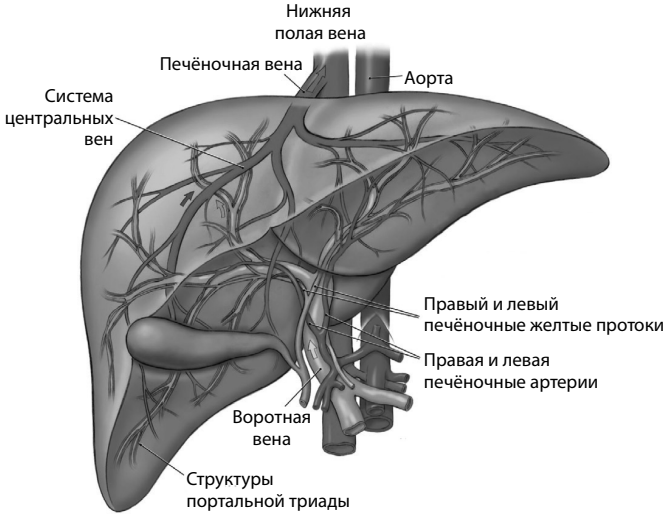


Рис. 17-4 Внутренняя анатомия печени. Воротная вена (*лавандовый*) и собственная печеночная артерия (*красный*) входят в ворота печени (hilum), там они делятся на левую и правую главные ветви. Эти ветви разветвляются в печени до впадения в синусоиды. Кровь покидает синусоиды через систему центральных вен в печеночные вены (*синий*), по которым кровь оттекает прямо в нижнюю полую вену (НПВ; *синий*). Гепатоциты продуцируют желчь и секретируют ее в канальцы; желчь оттекает от печени по желчным протокам в составе портальной триады, объединяющимся в более крупные протоки, в общий печеночный желчный проток (*серый*); последний выходит через ворота печени и спускается между слоями брюшины в малом сальнике. *(© MediVisuals, Inc.)*

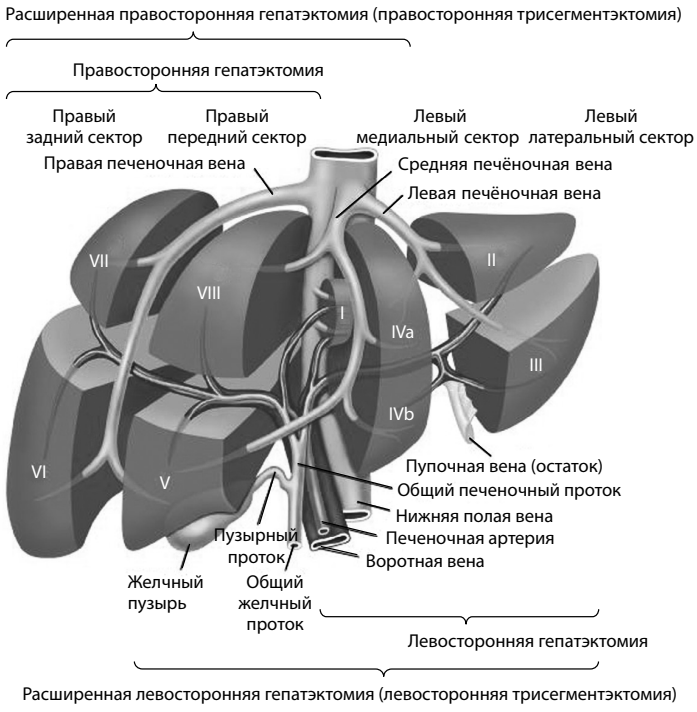


Рис. 17-5 Схематическое изображение сегментарной анатомии печени по Couinaud и нормальное внутрипеченочное деление портальной вены. Текст под скобками указывает сегменты печени, резецируемые при частичной гепатэктомии. *(Воспроизведено из Functional segments of the liver (Segmental_anatomy_of_liver). Management of potentially resectable colorectal cancer liver metastases. Alan P Venook, MD. Steven A Curley, MD, FACS.©2007 UpToDate.)*

долей; (3) ямка пупочной вены и желчного пузыря ограничивают квадратную долю; (4) ямка венозного протока (ligamentum venosum) и ямка нижней полой вены очерчивают хвостатую долю[3].

Внутренняя анатомия

После вхождения в ворота печени (hilum) воротная вена и собственная печеночная артерия делятся на ветви первого порядка – левую и правую воротные вены и левую и правую печеночную артерии. Эти сосуды проникают в печень и по мере разветвления внутри органа идут параллельно друг другу (Рис. 17-4). По их терминальным ветвям кровь притекает в синусоиды печени (т.е. печеночные капилляры). Из синусоидов кровь оттекает по внутридольковым (центральным) венам. Пройдя по ряду более крупных сосудов (субдольковым, междольковым и внутридолевым венам), она попадает в правую, среднюю или левую печеночную вену. Печеночные вены соединяются с нижней полой веной (Рис. 17-4).

Внутрипеченочный ток желчи происходит в направлении, противоположном току притекающей к печени крови. Клетки паренхимы печени вырабатывают желчь; она секретируется в канальцы (желчные капилляры), которые объединяются в мелкие желчные протоки в портальных областях печеночной дольки. Желчь оттекает через серию желчных протоков, расположенных в составе портальной триады, в левый или правый печеночный желчный проток. Эти протоки объединяются в общий печеночный желчный

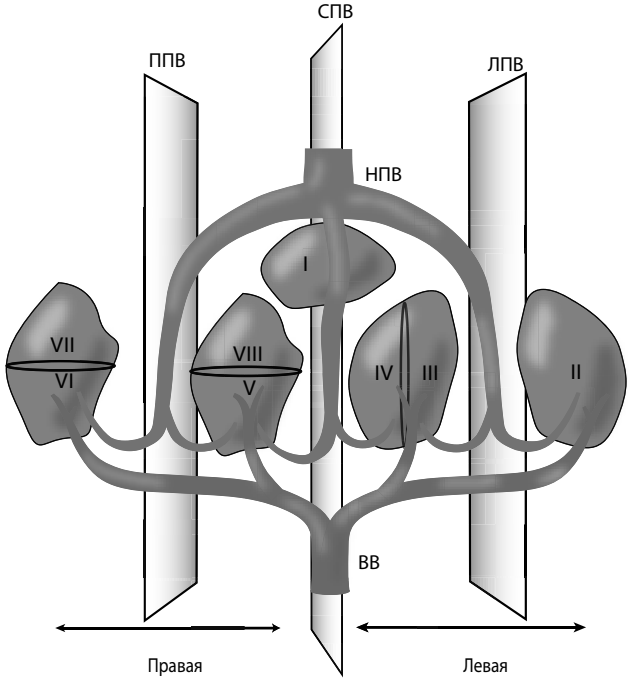


Рис. 17-6 Физиологическая анатомия печени: классификация Bismuth. Три параллельные плоскости проходят через печеночные вены (правую, ППВ; среднюю, СПВ, или левую, ЛПВ); каждая плоскость разделена поперечной плоскостью (не показано), проходящей через правую или левую главные воротные вены (ВВ); таким образом, получаются четыре сектора с воротными ножками (т.е. портальные сектора). СПВ делит печень на левую и правую доли: ЛПВ разделяет первую (на один латеральный (II) и два медиальных (III, IV) сегмента), а ППВ делит последнюю (на два передних (VI, VII) и два задних (V, VIII) сегмента). В отличие от других сегментов, первый сегмент (хвостатая доля) кровоснабжается и из левой, и правой главных воротных вен; и отток крови из него идет не через главные печеночные вены, а непосредственно в нижнюю полую вену (НПВ). *(Авторы выражают признательность Jennifer Mushlin за дизайн этого изображения)*

проток, который выходит из ворот печени и дает начало пузырному протоку и общему желчному протоку.

Физиологическая анатомия

Физиологическая анатомия – также называемая функциональной, сегментарной, современной или хирургической анатомией – сосредоточена на своеобразных независимых сегментах печени (Рис. 17-5). Каждый независимый сегмент имеет свое собственное афферентное кровоснабжение и пути оттока венозной крови и желчи, что позволяет сохранять их нормальное функционирование при хирургической резекции соседних сегментов. Вследствие многочисленных вариантов разветвления воротной вены, печеночной артерии и печеночного желчного протока, нет универсально принятой классификации сегментарной анатомии[4]. Самые распространенные классификации – такие как классификация Couinaud или Bismuth – базируются на анатомии воротной и печеночных вен. В классификации Couinaud, например, используется ветви воротной вены третьего порядка для разделения печени на восемь физиологически независимых сегментов (Рис. 17-5). Геометрия разделения печени на сектора и сегменты по методу Bismuth показана на Рис. 17-6[4].

Знание физиологической анатомии помогает планировать и выполнять оперативные вмешательства на печени. Например, хирургические разрезы через центр сегмента, вероятно, лишили бы весь сегмент жизнеспособности, потому что там проходит портальная триада (воротная вена, печеночная артерия, желчный проток). В отличие от этого, разрезы вдоль периферии сегментов минимизируют риск непреднамеренного повреждения крупных печеночных вен, которые обычно располагаются параллельно границам сегмента. Если хирургическая патология затрагивает какую-либо часть сегмента, главная задача обычно состоит в том, чтобы удалить весь сегмент, не повреждая здоровые соседние сегменты. Клинические исследования показали более низкую периоперационную заболеваемость и смертность в случаях, когда оперативное вмешательство на печени (удаление опухоли, травматические повреждения) проводилось по принципам физиологической анатомии[5-7].

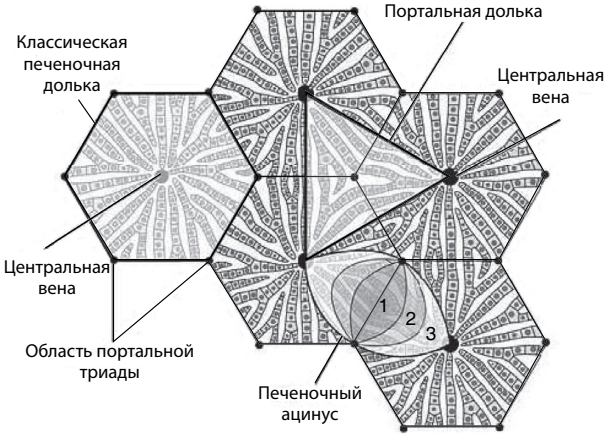


Рис. 17-7 Схематичное изображение структурной единицы печени: печеночная долька, портальная долька и печеночный ацинус. Дольки имеют хорошо различимые центральные структуры (центральная вена или портальный канал), тогда как в печеночном ацинусе (зоны 1, 2, 3; Рис. 17-10) имеется осевая линия, образованная двумя соседними классическими дольками *(Из Henrickson R, Kaye GI, Mazurkiewicz J: Liver and gallbladder. In Henrickson R, Kaye GI, Mazurkiewicz [eds]: NMS Histology, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1997.)*

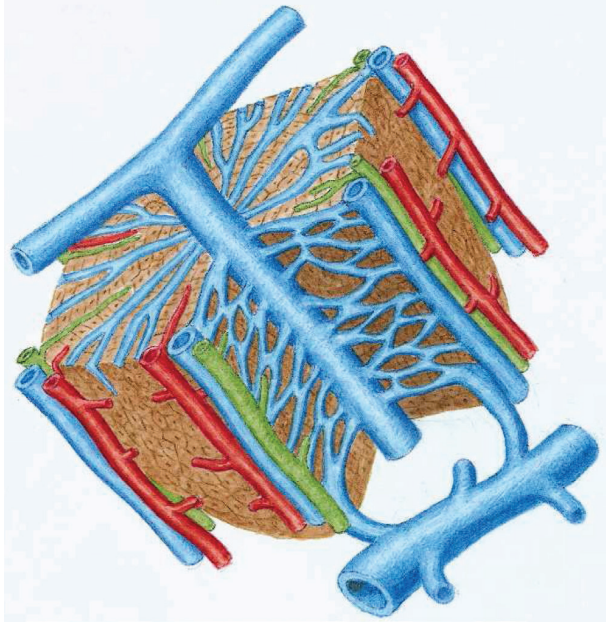


Рис. 17-8 *Идеализированное изображение классической дольки печени (© DK Images.)*

Реальная анатомия

Поскольку анатомия печени довольно вариабельна, узнать индивидуальные особенности физиологической анатомии печени пациента позволяют такие современные методы визуализации, как компьютерная томография с контрастным усилением. Благодаря этому методу можно получить точную информацию о расположении поверхностных ориентиров и внутренней анатомии печени. Фактически, данных томографии при наложении на них сегментов по классификации Couinaud достаточно для построения трехмерной модели печени пациента. Точная реконструкция дает четкое представление о физиологической анатомии печени пациента, позволяя увидеть индивидуальные особенности и определить локализацию повреждения. В дополнение, благодаря последним достижениям в ультразвуковой диагностике имеется возможность оценить реальную физиологическую анатомию во время хирургических процедур.

Микроанатомия

Классическая печеночная долька

За основную единицу строения печени может быть принята классическая долька, портальная долька или печеночный ацинус; на Рис. 17-7 показано, как условные печеночные дольки связаны друг с другом. Идеальная классическая печеночная долька представляет собой шестиугольную призму с центральной веной в центре и шестью вертикально расположенными воротными каналами (Рис. 17-8). Каждый портальный канал включает соединительную ткань, окружающую нервные волокна, лимфатические сосуды и портальную триаду. Последняя включает терминальные ветви портальной вены и печеночной артерии и желчный капилляр.

При поперечном разделении печеночной дольки видно множество анастомозирующих между собой нитей, образованных гепатоцитами кубической формы и отделенных друг от друга сосудистыми каналами (лакунами), которые радиально отходят от портальной области и соби-

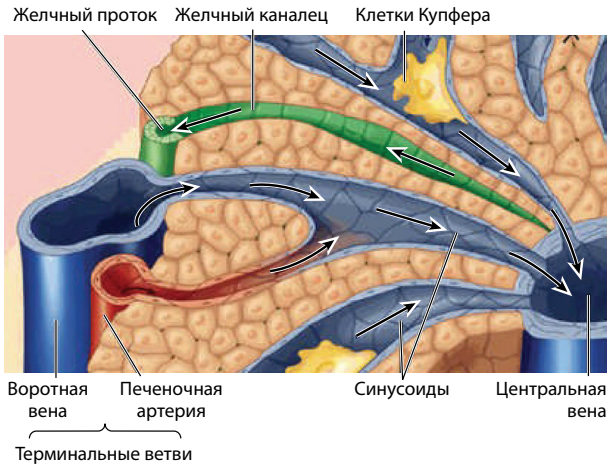


Рис. 17-9 Схематическое изображение портальной триады, поперечный срез. Кровь входит в синусоиды (*голубой, черные стрелки*) и выходит через центральную вену (*голубой*). В синусоидах располагаются клетки Купфера (*желтый*). Гепатоциты (*розоватые*) продуцируют желчь и секретируют ее в желчные канальцы (*зеленый, черные стрелки*), которая собирается в желчные протоки в портальной триаде. *(Из The Internet Encyclopedia of Science. http://daviddarling.info/encyclopedia/L/liver.html. Accessed February 11, 2009.)*

раются в центральной вене (Рис. 17-8). Лакуны пронизывают всю дольку, но на ее периферии они ограничены пластами гепатоцитов, которые формируют почти непрерывную стену, отделяющую внутреннее содержимое дольки от портального канала. Только очень маленькие ветви печеночной артерии, портальной вены и желчного протока могут проникнуть через фенестры в этом ограничительном слое гепатоцитов.

При микроскопическом исследовании печени человека трудно увидеть четко дифференцированные классические дольки из-за неразвитости соединительной ткани между дольками. Действительно, поиск границы между дольками приводит к обнаружению расположенных на периферии терминальных печеночных артериол, портальных венул и желчных капилляров (Рис. 17-9). Эти данные являются фундаментальными для концепции печеночных ацинусов, в основу которой положено то, что именно сосуды, окружающие дольку по периферии, а не расположенные в пределах портальных каналов, выступают в качестве важнейшего источника афферентного кровотока к гепатоцитам (Рис. 17-10, см. также Рис. 17-7). Другими словами, ток крови к долькам происходит вдоль общей границы классических долек, которая лежит между двумя центральными венами (Рис. 17-10).

Печеночный ацинус

Ацинус – это функциональная микрососудистая единица печени. Он формируется вокруг вертикальной оси (портального канала), представленной портальной венулой, печеночной артериолой, желчным протоком, лимфатическими сосудами и нервами. Ток крови внутри ацинуса направлен радиально к центральной вене и вертикально по отношению к портальному каналу.

Микроциркуляция

Ацинус имеет три гетерогенные циркуляторные зоны (Рис. 17-10)[1]: зона 1 – перипортальная, зона 2 – средняя* зона, 3 – перицентральная. Кровь, богатая кислородом и нутриентами, поступает в зону 1, которая расположена рядом с начальным отделом синусоида. В противополож-

* Средняя или промежуточная *(Прим. ред. пер.)*

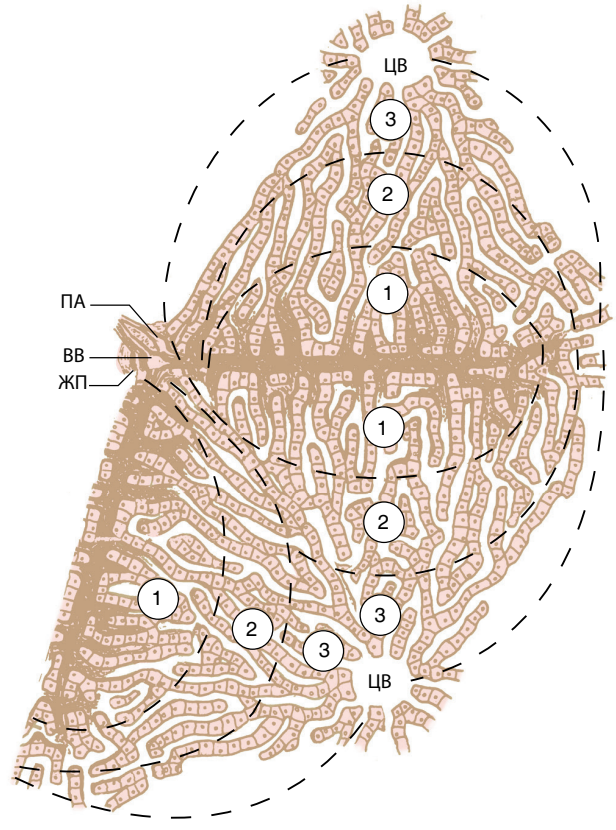


Рис. 17-10 Кровоснабжение печеночного ацинуса. Напряжение кислорода и уровень нутриентов внутри синусоидов снижается от первой к третьей зоне. На нижней части этого рисунка показаны 1, 2 и 3 зоны соседнего ацинуса. ЖП – желчный проток, ЦВ – центральная вена, ПА – печеночная артерия, ВВ – воротная вена. *(Воспроизведено с разрешения из Jones AL: Anatomy of the normal liver. In Zakim D, Boyer T [eds]: Hepatology: A Textbook of Liver Disease, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p 3.)*

ность, в зоне 3, по периферии ацинуса, кровь бедна кислородом, так как она уже прошла через гепатоциты зон 1 и 2.

Такая архитектура микрососудистого строения ацинуса позволяет увеличить эффективность утилизации субстратов и экскрецию продуктов обмена[8,9]. Ферменты цикла мочевины располагаются в зонах 1 и 2. Гепатоциты в этих зонах превращают аминокислоты в кетокислоты и аммиак; далее аммиак захватывается в цикл мочевины (высокая производительность, низкое сродство) и встраивается в молекулу мочевины. Аммиак, который не попал в цикл мочевины, вероятнее всего будет захвачен ферментом глутаминсинтетазой, расположенным в зоне 3. Этот фермент встраивает молекулу аммиака в молекулу глутамата с образованием глутамина**. Если бы глутамат располагался в зоне 1 или 2, то он бы конкурировал с ферментами цикла мочевины за аммиак и тем самым бы снижал его элиминацию печенью. Благодаря расположению глутаминсинтетазы в зоне 3, перицентральные гепатоциты повышают эффективность удаления аммиака, который иначе бы достигал центрального кровообращения[8].

В перипортальных гепатоцитах самое большое количество митохондрий и они являются главным участком окислительного метаболизма и синтеза гликогена. В противоположность, перицентральные гепатоциты, имеющие

** Дословно в английском варианте – glutamine substrate – субстрат для синтеза глутамина. Глутаминсинтетаза является ферментом реакции присоединения аммиака к глутамату с образованием глутамина. Логично заменить словосочетание «субстрат для синтеза глутамина» на «глутамат» *(Прим. ред. пер.)*

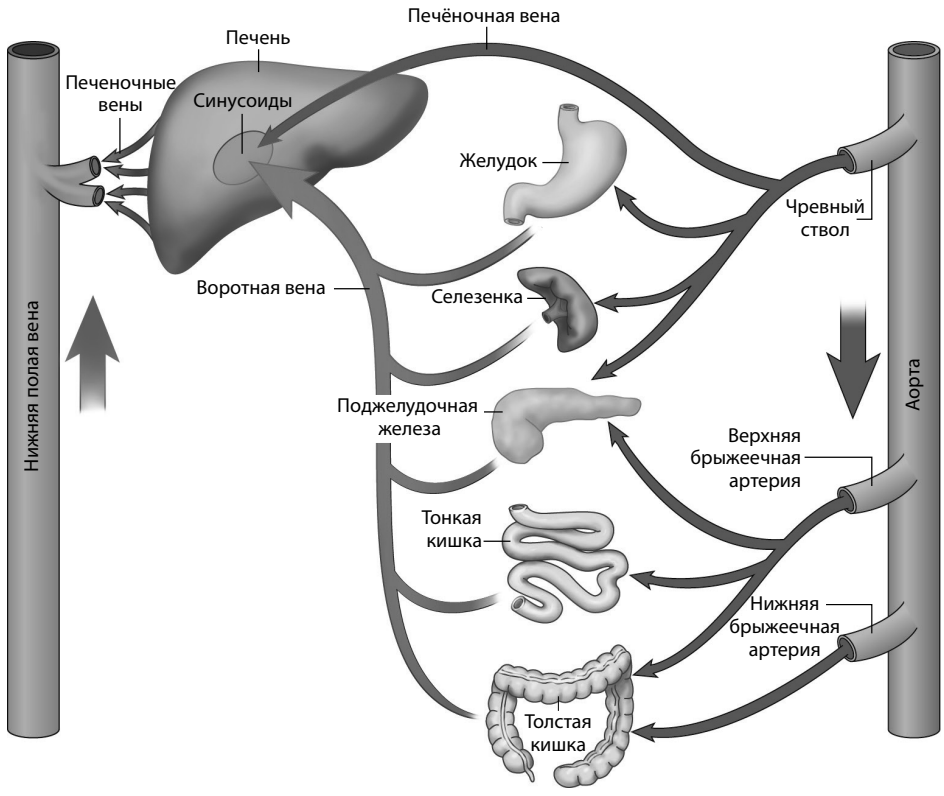


Рис. 17-11 Спланхнический кровоток. *(Перерисовано с разрешения из Gelman S, Mushlin PS: Catecholamine induced changes in the splanchnic circulation affecting systemic hemodynamics. Anesthesiology 100:434-439, 2004.)*

развитую гладкую эндоплазматическую сеть, большое количество восстановленного никотинамид аденин динуклеотид фосфата (НАДФН) и цитохрома P450 (CYP), являются главным участком анаэробного метаболизма и биотрансформации ксенобиотиков. Неудивительно, что на перицентральные гепатоциты приходится основное повреждение вследствие воздействия реактивных метаболитов ксенобиотиков или эпизодов гипоксии. При ишемическом повреждении или некрозе центральных отделов дольки уменьшается способность печени к экскреции многих лекарств и других ксенобиотиков.

Спланхнический и печеночный кровоток

Печеночный кровоток

Печень – коллектор спланхнической циркуляции. Кровоток в печени неразрывно связан и, следовательно, изменяется в зависимости от воздействия внешних, внутренних и внепеченочных факторов на спланхнический кровоток. Печень получает около 25% сердечного выброса (1 *мл* крови на 1 грамм печени) через двойную систему кровоснабжения. Артериальная кровь поступает по собственной печеночной артерии – ветви общей печеночной артерии, которая идет от чревного ствола брюшного отдела аорты (Рис. 17-11)[2,3]. С другой стороны, воротная вена имеет в качестве притоков верхнюю брыжеечную и селезеночную вены, по которым происходит отток венозной крови от всего спланхнического бассейна. Воротная вена переносит около 2/3 и печеночная артерия около 1/3 общего печеночного кровотока. Тем не менее, каждый сосуд доставляет около половины объема кислорода, потому что артериальная кровь гораздо богаче кислородом, чем кровь в воротной вене[10].

Спланхнический бассейн

В сосудистой сети спланхнических органов может находиться более 15% общего количества крови, тем самым создавая самый большой физиологический резервуар крови в человеческом теле[11]. Обычно 20% объема крови содержится в артериях, 10% – в капиллярах и 70% – в венах[10]. Следовательно, влияние нейроэндокринных, фармакологических и патофизиологических факторов на венозную емкость и сосудистое сопротивление в большей степени определяет тот объем крови, который в данный момент находится в спланхническом бассейне. Например, увеличение сопротивления внутри постсинусоидных вен печени может способствовать транссудации плазмы в лимфатические сосуды и брюшную полость (через капсулу Глиссона) и тем самым привести к отеку, асциту и гиповолемии. В самом деле, даже небольшие изменения в венозном давлении в печени приводят к большим изменениям в эффективном объеме циркулирующей крови[3,12].

Регуляция печеночного кровотока

Внутренние и внешние механизмы играют важную роль в регуляции печеночного кровотока. Внутренние механизмы, такие как буферная реакция печеночной артерии (БРПА), метаболическая регуляция и ауторегуляция (под-

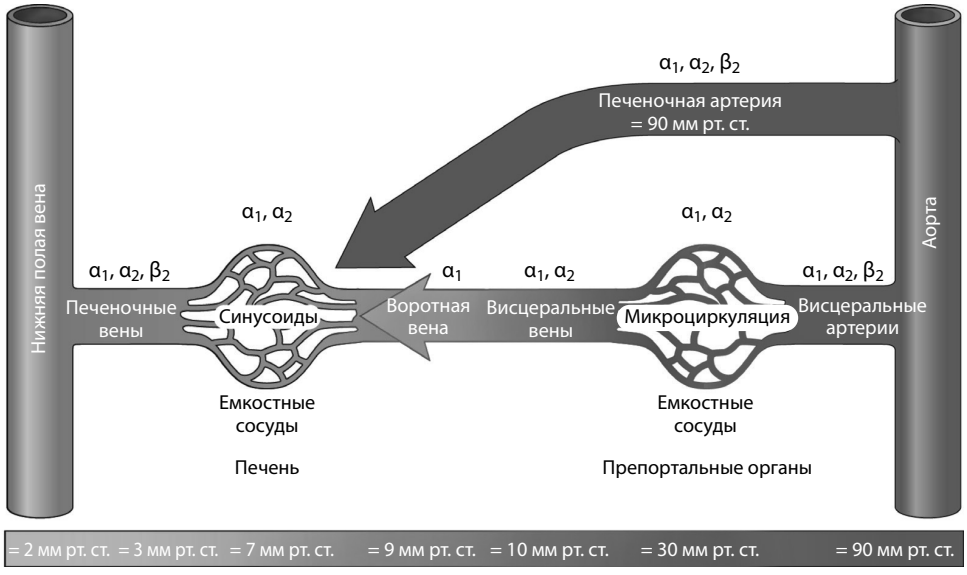


Рис. 17-12 Подтипы адренорецепторов (α_1, α_2, β_2) и давление внутри сосудов в спланхническом русле. По спланхническим артериям осуществляется кровоснабжение всех препортальных органов; по спланхническим венам происходит отток крови от всех этих органов. *(Перерисовано с разрешения из Gelman S, Mushlin PS: Catecholamine induced changes in the splanchnic circulation affecting systemic hemodynamics. Anesthesiology 100:434-439, 2004.)*

держание постоянного потока крови независимо от давления) – работают независимо от нейрогуморальных факторов.

Внутренняя регуляция

Буферная реакция печеночной артерии. БРПА – самый важный внутренний механизм. При неповрежденной БРПА изменения в портальном венозном кровотоке вызывают обратные изменения в печеночном артериальном кровотоке[13]. Это происходит так: при уменьшении венозного кровотока в портальной вене, БРПА компенсаторно увеличивает поток артериальной крови и наоборот. В механизм БРПА вовлечены синтез и распад аденозина (т.е. вазодилататора) в перипортальных областях[14]. Когда снижается ток венозной крови в воротной вене, аденозин аккумулируется в перипортальных областях, что понижает сопротивление в артериолах, таким образом увеличивая поток артериальной крови в печени. И наоборот, когда увеличивается поток венозной крови в воротной вене, аденозин вымывается из перипортальных областей, увеличивается сопротивление артериол и снижается поток артериальной крови. Максимально БРПА может удвоить печеночный кровоток. Таким образом, данный компенсаторный механизм не может полностью восстановить печеночный кровоток при снижении портального венозного кровотока более чем на 50%. Однако, так как артериальная кровь содержит больше кислорода, чем венозная кровь в портальной системе, БРПА более эффективно сохраняет доставку кислорода к печени, чем кровоток. Различные нарушения (например, эндотоксемия, спланхническая гипоперфузия) могут уменьшить или совсем прекратить работу БРПА и сделать печень более чувствительной к гипоксическим повреждениям[15,16].

Метаболическая регуляция. Многие компоненты крови оказывают действие на артериальный и портальный венозный кровоток в печени[17]. Снижение напряжения кислорода или pH в портальном венозном кровотоке обычно приводят к увеличению артериального кровотока в печени. Гиперосмолярность после приема пищи повышает печеночный артериальный и портальный венозный кровоток[17]. Метаболический и респираторный статус (например гиперкапния, алкалоз, артериальная гипоксемия) также оказывают влияние на распределение потока крови в печени.

Ауторегуляция. Ауторегуляция (поддержание кровотока независимо от изменения давления) позволяет специфичным для данной ткани регуляторам управлять кровотоком в органе, несмотря на колебания в системном артериальном давлении. В основе этого механизма лежит изменение миогенного тонуса гладкомышечной мускулатуры сосудов в ответ на растяжение. Так, при эпизодах гипертензии увеличивается трансмуральное давление, приводящее к растяжению гладкой мускулатуры артерий. В ответ на это происходит повышение миогенного тонуса (т.е. вазоконстрикция), которое предотвращает увеличение кровотока в органе. И наоборот, кратковременная гипотензия снижает трансмуральное давление и миогенный тонус (т.е. вазодилатация), что помогает органу сохранить кровоток во время системной гипотензии.

Ауторегуляция кровотока печеночной артерии имеется только в метаболически активной печени (после приема пищи) и отсутствует при голодном состоянии – весьма распространенном у хирургических пациентов[18]. Портальный кровоток лишен ауторегуляции. Таким образом, снижение системного давления – что часто происходит во время анестезии – обычно приводит к пропорциональному снижению кровотока в портальной вене[19,20]. В итоге, ауторегуляция не играет практически никакой роли в поддержании печеночного кровотока во время операции, возможно, за исключением экстренной операции у пациентов, принимавших пищу незадолго до операции*.

* В английском варианте – in the fed state – что соответствует русскому – «в сытом состоянии». Более литературно, но не совсем точно – «принимавших пищу незадолго до операции» *(Прим. ред. пер.)*

Вегетативная регуляция. В ворота печени входят волокна блуждающего нерва, диафрагмального нерва и спланхнических нервов (постганглионарные симпатические волокна от Т6 до Т10); они проходят в печени рядом с афферентными печеночными кровеносными сосудами и желчным протоком. Волокна формируют сообщающееся сплетение, которое иннервирует терминальные артериолы и венулы. Симпатическая нервная система является важным регулятором емкости спланхнического русла. Когда симпатический тонус снижен, объем спланхнического резервуара повышается. С другой стороны, при стимуляции симпатоадреналовой системы, кровь из спланхнического «депо» перемещается в центральный кровоток. Через несколько секунд после стимуляции спланхнических нервов до 80% объема крови в печени (400-500 *мл*) может перейти в центральный кровоток[10,21]. Стимуляция блуждающего нерва изменяет тонус пресинусоидальных сфинктеров[22]; в итоге происходит перераспределение внутрипеченочного кровотока без изменения общего печеночного кровотока.

Гуморальная регуляция. В артериях печени имеются α_1-, α_2- и β_2-адренэргические рецепторы, а в воротной вене только α-рецепторы (Рис. 17-12)[3,23]. Инъекция адреналина непосредственно в печеночную артерию вызывает двухэтапный ответ: вазоконстрикция (стимуляция α-рецепторов), за которой следует вазодилатация (стимуляция β-рецепторов). Однако при инъекции адреналина непосредственно в воротную вену происходит только вазоконстрикция (стимуляция α-рецепторов). Допамин, высвобождаемый при активации симпатоадреналовой системы, обладает более слабым вазоактивным эффектом в печени по сравнению с адреналином и норадреналином[17,23].

Глюкагон вызывает дозозависимую релаксацию гладкой мускулатуры печеночной артерии и блокирует эффекты физиологических вазоконстрикторов в печеночной артерии[24]. В противоположность, ангиотензин II вызывает сокращение печеночной артерии и воротной вены[25]. Терапевтические дозы ангиотензина II могут быть причиной резкого падения печеночного кровотока из-за способности данного препарата заметно снижать кровоток по брыжеечным артериям и воротной вене. В отличие от него, вазопрессин повышает сопротивление спланхнических артерий, но снижает сопротивление в воротной вене. Благодаря такому влиянию на тонус сосудов, вазопрессин может быть эффективен при лечении портальной гипертензии[26].

Биохимические и физиологические функции печени

Промежуточный метаболизм

Обмен белков

Печень играет центральную роль в синтезе и распаде аминокислот, пептидов и протеинов. Гепатоциты метаболизируют аминокислоты до кетокислот, глутамина и аммиака посредством реакций трансаминирования и окислительного дезаминирования. Цикл Кребса–Гензелейта – главный путь удаления аммиака и других азотистых шлаков. В этом механизме азот встраивается в молекулу мочевины. Таким образом, при печеночной недостаточности (и нормальной функции почек) азот мочевины остается низким, тогда как азотистые шлаки, такие как аммиак, накапливаются в крови и других тканях.

Производимые в печени протеины влияют на все органы человеческого тела. Эти протеины включают в себя прокоагулянты, гормоны, цитокины, хемокины, белки острой фазы и транспортные белки. Самый важный из них – альбумин, который составляет около 15% от всех вырабатываемых печенью протеинов. У здоровых взрослых людей вырабатывается 12-15 *г* альбумина каждый день; весь альбумин тела человека весит около 500 *г*[27]. Факторы, влияющие на синтез альбумина, включают в себя онкотическое давление плазмы, гормоны и количество аминокислот, поступающих с пищей*[28,29,30]. Главный регулятор внутрисосудистого содержания альбумина – онкотическое давление. Альбумин связывает и переносит большое количество веществ – свободные жирные кислоты, неконъюгированный билирубин, гормоны, ксенобиотики и металлы. Таким образом, альбумин проявляет биологическую активность и обеспечивает выведение самых разнообразных веществ.

α-Фетопротеин (АФП) сходен с альбумином генетически и функционально. АФП в основном образуется в желточном мешке, гепатоцитах и энтероцитах[31]. Во время фетального и неонатального периодов АФП играет важную роль как транспортный протеин и является главным фактором, определяющим онкотическое давление плазмы. В течение первого года жизни количество альбумина становится значительно больше АФП. Поэтому увеличение АФП в более поздние периоды жизни обычно отражает гепатоцеллюлярную пролиферацию как результат повреждения печени, воспаления или опухолевого процесса. Например, увеличение АФП наблюдается практически у всех пациентов с острым гепатитом[32]. Тем не менее, значительное, прогрессивное увеличение концентрации АФП в плазме (уровень свыше 400 *нг/мг*, который продолжает расти со временем) является отличительным признаком гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Обмен углеводов

Печень – эпицентр метаболизма углеводов. Она является важным регулятором содержания глюкозы в крови[33-35]. Является ли печень в данный момент производителем или потребителем глюкозы, зависит от многих факторов, в том числе от состояния нейроэндокринной системы (т.е. концентрации инсулина, катехоламинов, глюкагона) и содержания глюкозы в крови в синусоидах печени[9,36-44]. Степень выраженности гипергликемии или гипогликемии также оказывает влияние на скорость захвата или высвобождения глюкозы гепатоцитами. Продукция глюкозы в печени обратно пропорциональна синтезу в ней гликогена. После приема пищи гепатоциты полимеризуют глюкозу и запасают ее в виде гликогена; в состоянии голода гепатоциты расщепляют гликоген до глюкозы и выделяет ее в кровоток. В регуляции обмена гликогена участвуют два ключевых фермента, определяющих скорость протекания реакций: (1) гликогенсинтаза, которая катализирует синтез гликогена из мономеров уридиндифосфат-глюкозы (УДФ-глюкозы) и (2) гликогенфосфорилаза, которая ката-

* Dietary – дословно «диетические». В статье, на которую указывает сноска [29], говорится о том, что при недостаточном употреблении в пищу аминокислот замедляется катаболизм альбумина (*Прим. пер.*)

лизирует последовательное расщепление гликогена на мономеры глюкоза-1-фосфат.

Когда запасы гликогена в печени истощены – как, например, после длительной физической нагрузки или голодания в течение 24 *ч* – концентрация глюкозы в крови зависит от глюконеогенеза в печени. Субстратами для глюконеогенеза являются: (1) лактат, (2) глицерол, образующийся при гидролизе триглицеридов, и (3) глюкогенные аминокислоты, такие как аланин и глутамин, продуцируемые в скелетной мускулатуре в результате катаболизма белков[9,45]. Эндокринными модуляторами глюкенеогенеза являются глюкагон, катехоламины и инсулин. И глюкагон, и катехоламины стимулируют глюконеогенез. Глюкагон работает через циклическую аденозинмонофосфат (цАМФ) зависимую протеинкиназу, а катехоламины используют как цАМФ-зависимый, так и цАМФ-независимый механизмы[46,47]. В противоположность им, инсулин препятствует глюконеогенезу и блокирует стимулирующий эффект катехоламинов и глюкагона.

Обмен жиров

Печень синтезирует, захватывает, задерживает, высвобождает и окисляет жирные кислоты в зависимости от влияния алиментарных и эндокринных факторов[48-52]. Поступающие с пищей жирные кислоты абсорбируются из тонкого кишечника и с кровью и лимфой попадают в печень, преимущественно в виде хиломикронов. При достаточном количестве гликогена гепатоциты преобразовывают глюкозу в жирные кислоты – и могут хранить их в виде триглицеидов (жир). Таким образом, главными источниками внутрипеченочных жирных кислот являются (1) свободные жирные кислоты из крови, (2) de novo липогенез, (3) гидролиз цитоплазматических триглицеридов и (4) захват и метаболизм гепатоцитами поступающих с кровью липопротеинов[48].

Реакции этерификации и β-окисления определяют количество жирных кислот в печени. При этерификации глицерола и жирных кислот образуются триглицериды – главная форма хранения свободных жирных кислот в печени. Печень может аккумулировать триглицериды или перемещать их внутрь липопротеинов*, преимущественно в липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), для переноса их к другим тканям. Свободные жирные кислоты регулируют выработку ЛПОНП, а эндокринные и пищевые факторы регулируют секрецию ЛПОНП[48,53]. β-окисление – это путь катаболизма жирных кислот. Глюкагон активирует этот путь, тогда как инсулин ингибирует его. При β-окислении жирные кислоты последовательно расщепляются на мономеры ацетилкоэнзима А (ацетилКоА).

АцетилКоА находится в центре промежуточного метаболизма. Он является «строительным блоком» для липидов (триглицеридов, фосфолипидов, холестерина) и продуктом окисления жирных кислот и углеводов. В митохондриях происходит окисление ацетильных групп с образованием оксида углерода, воды и аденозинтрифосфата (АТФ). Если количество продуцируемого ацетилКоА превышает возможности цикла трикарбоновых кислот, то избыток его преобразуется в кетоновые тела, а именно ацетоацетат, β-гидроксибутират и ацетон[9]. Однако гепатоциты не могут извлекать энергию из кетонов, потому что в них отсутствует кетоацетилКоА-трансфераза (ацетоацетат-сукцинил-КоА-трансфераза). Этот фермент существует во всех органах, кроме печени[8]. Таким образом, кетоновые тела являются важным внепеченочным источником энергии при катаболических состояниях, особенно при голодании. Инсулин регулирует кетогенез путем ингибирования липолиза в адипоцитах[54]. Стресс-индуцированный кетоз – обычно самоограничивающийся процесс, потому что кетоновые тела стимулируют выработку инсулина, ограничивая тем самым доступность субстрата (жирных кислот) для печеночного кетогенеза[45]. Без инсулина такая ответная реакция невозможна и может развиться диабетический кетоацидоз[9].

Обмен желчи и энтерогепатическая циркуляция

Ежедневная выработка желчи составляет порядка 600-800 мл. Несмотря на то, что желчь состоит из множества различных веществ (например, электролитов, органических анионов, липидов), желчные соли (также называемые желчными кислотами) составляют около 85% желчи[55]. Желчные соли – это естественные ионные детергенты, играющие важную роль в абсорбции, транспорте и секреции липидов[56,57]. Они активируют липазы, способствуют формированию мицелл и делают возможным усвоение в кишечнике жирорастворимых витаминов, холестерина и других липидов. Желчные соли также содействуют выделению многочисленных липофильных веществ, включая экзогенные вещества, такие как ксенобиотики, и эндогенные молекулы, такие как билирубин, холестерин и амфифильные производные стероидных гормонов.

Желчные соли – конечные продукты синтеза холестерина и регуляторы обмена липидов. Желчные соли проявляют свои регулирующие эффекты, связываясь и активируя фарнезоидный Х-рецептор (FXR). После активации ядерные рецепторы (такие как FXR) перемещаются из цитоплазмы в ядро; там они связываются с определенным местом ДНК и индуцируют экспрессию или тормозят транскрипцию специфических генов. Важный эффект активации FXR состоит в уменьшении транскрипции фермента холестерин-7α-гидроксилазы (CYP7A1), которая катализирует реакцию, лимитирующую скорость превращения холестерина в желчные соли. Желчные соли регулируют уровень липидов плазмы, стабилизируя экспрессию рецепторов липопротеинов, что позволяет гепатоцитам удалять холестерин липопротеинов из кровотока[56,58].

В организме желчные соли тщательно сохраняются за счет циклического обращения (энтерогепатической рециркуляции) 20-30 раз в сутки. Печеночно-клеточные транспортные протеины (транспортеры) регулируют и захват (из синусоидов), и секрецию (в просвет канальцев) желчных солей. Активированные транспортеры на поверхности канальцев преодолевают большие осмотические градиенты для переноса желчных солей во внутрипеченочные желчные протоки. По мере прохождения желчи по системе желчных протоков, она разбавляется и ощелачивается[55]. При достижении общего печеночного желчного протока, желчь покидает его двумя путями: в пузырный проток (для накопления в желчном пузыре) или проходит через общий желчный проток в тонкий кишечник. В терминальных отделах подвздошной кишки (при помощи натрий-зависимых транспортеров желчных солей) происходит всасывание 95% желчных солей, которые возвращаются в печень с портальным кровотоком. Эти желчные соли захватываются транспортерами, расположенными на синусоидальной поверхности плазматической мембраны гепатоцитов. В последующем, те же самые желчные соли снова поступают в канальцы, таким образом, заканчивая один цикл энтерогепатической

* Дословно – «упаковывать их в липопротеины» (*Прим. пер.*)

циркуляции. Стоит отметить, что опиоидные аналгетики (μ-агонисты) могут нарушать движение желчи, вызывая интенсивные болезненные спазмы желчных протоков и сфинктера Одди[59]. К счастью, этот эффект опиоидов обычно быстро устраняется назначением таких препаратов, как глюкагон, антагонисты опиоидов (налоксон), релаксанты гладкой мускулатуры (нитроглицерин), антимускариновые препараты (атропин) и ингаляционые анестетики.

Коагуляция

Коагулянты и прокоагулянты

Гепатоциты синтезируют большинство прокоагулянтов, за исключением фактора III (тканевой тромбопластин), IV (кальций) и VIII (фактор фон Виллебранда). Печень также вырабатывает протеины – регуляторы свертывания и фибринолиза. К таким регуляторам относятся протеин S, протеин C, протеин Z, ингибитор активатора плазминогена (PAI) и антитромбин III. Так, протеин Z способствует деградации фактора Xa, а протеин S является кофактором активированного протеина C, который инактивирует комплекс факторов VIIIa – Va; дефицит протеина S повышает риск венозного тромбоза. PAI-1 является непрямым ингибитором фибринолиза. Этот ингибитор сериновых протеаз блокирует эффекты активаторов плазминогена, таких как урокиназа или тканевой активатор плазминогена, превращающие плазминоген в плазмин; дефицит PAI-1 увеличивает риск неконтролируемого фибринолиза. Резюмируя, гепатоциты вырабатывают большинство прокоагулянтов и протеинов, регулирующих потребление факторов свертывания[60].

Витамин К и γ–карбоксилирование

Витамин-К-зависимыми протеинами являются факторы свертывания II, VII, IX, X, а также протеины C и S. Эти белки подвергаются витамин-К-зависимой посттрансляционной модификации; этот процесс заключается в карбоксилировании γ-позиций остатков глутаминовой кислоты с образованием ди-γ-карбоксиглутамата[45,61]. Такая модификация (называемая γ-карбоксилированием) позволяет прокоагулянтам образовывать комплексы с кальцием или другими двухвалентными катионами[62]. Таким образом, γ-карбоксилированные прокоагулянты могут быть активированы (например, на внепеченочных фосфолипидах) до сериновых протеаз (своей активной формы) с последующим участием в каскаде свертывания[45,63].

Реакция γ-карбоксилирования является ключом к пониманию антикоагулянтного эффекта варфарина. Реакция γ-карбоксилирования реализуется в два этапа[63]. На первом этапе происходит γ-карбоксилирование предшественников протеинов посредством витамин-К-зависимой γ-карбоксилазы с окислением кофактора витамина К (нафтол гидрохинона) до 2,3-эпоксид витамина К. На втором этапе происходит восстановление кофактора витамина К через реакции, катализируемые витамин К 2,3–эпоксид редуктазой[64-67]. Варфарин воздействует на вторую стадию. Он ингибирует витамин К эпоксид редуктазу и таким образом задерживает витамин К в форме эпоксида. В конечном счете, запасы кофактора витамина К истощаются и реакция γ-карбоксилирования не осуществляется. Варфарин ингибирует γ-карбоксилирование практически сразу же после всасывания из кишечника, но для развития его антикоагулянтного эффекта требуется больше суток. Это несоответствие отражает низкий клиренс протромбинового комплекса из циркулирующей крови (т.е. период полураспада около 14 *ч*) и нечувствительность протромбинового времени (ПВ) к снижению количества прокоагулянтов. Как правило, ПВ остается в пределах нормальных значений, пока протромбиновый комплекс не снизится по крайней мере на 70% ниже нижней границы нормы.

Назначение витамина К может помочь установить причину необъяснимого удлинения ПВ. Например, отклонение ПВ, обусловленное недостаточным питанием или приемом варфарина, может быть скорректировано энтеральным или парентеральным введением витамина К. Если нарушение ПВ является результатом нарушения питания, то предпочтительнее парентральное назначение витамина К. Однако если удлинение ПВ обусловлено нарушением функции печени (острый гепатит, цирроз), назначение витамина К не даст эффекта, потому что проблема не в дефиците витамина К, а в дефиците печеночных прокоагулянтов.

Эритропоэз и эритроцитоз

Метаболизм гема

Печень – основное место выработки эритроцитов во время эмбрионального развития и в раннем детстве. Когда созревает костный мозг, гемопоэтические клетки начинают исчезать из печени, иногда, тем не менее, они могут персистировать или появиться снова в результате таких состояний, как врожденная гемолитическая анемия, недостаточность костного мозга или миелопролиферативные заболевания. Основное количество белка в эритроцитах представлено в виде глобулиновых цепей гемоглобина; гем – часть гемоглобина, состоящая из протопорфирина IX и двухвалентного железа. У здоровых взрослых людей 20% общей продукции гема происходит в печени; остальное вырабатывается в костном мозге. Биохимические пути производства гема схожи в этих двух органах[64,68,69].

Синтез гема начинается с объединения глицина и сукцинил-КоА с образованием 5-аминолевулиновой кислоты (АЛК). Эта реакция, катализируемая АЛК-синтетазой, определяет скорость образования гема. Гем ингибирует АЛК-синтетазу и, таким образом, регулирует свой собственный синтез. АЛК образуется в митохондриях, затем переходит в цитоплазму и там встречается с АЛК-дегидротазой. Этот фермент объединяет две молекулы АЛК с образованием порфобилиногена. Четыре линейно расположенные молекулы порфобилиногена под действием фермента порфобилиногендезаминазы превращаются в гидроксиметилбилан. Гидроскиметилбилан трансформируется в уропорфириноген III, который является предшественником копропорфириногена III. Последний поступает в митохондрии и преобразовывается посредством копропорфириногеноксидазы и протопорфириноксидазы в протопорфирин IX. На заключительном этапе этого пути феррохелатаза катализирует формирование комплекса двухвалентного железа и протопорфирина IX, т.е. образование гема.

Порфирии. Порфириногены под действием O_2 быстро окисляются до соответствующих порфиринов. Накопление порфиринов в тканях приводит к порфирии. Порфирии – довольно редкие генетические заболевания, характеризующиеся нарушениями выработки гема. У пациентов с такими болезнями обычно нет жалоб до тех пор, пока некоторые стрессовые факторы (экзогенные или эндогенные) не спровоцируют порфириновый криз[70]. Клиниче-

ский синдром включает повторяющиеся тяжелые, а иногда и фатальные, поражения нервной системы, сопровождающиеся абдоминальной болью (90%) и потемнением мочи (80%).

Острая перемежающаяся порфирия – наиболее частый вид порфирии. Распространение в общей популяции – около 1:10.000, но она может достигать 1:500 среди психиатрических пациентов. Частота острой перемежающейся порфирии в пять раз выше среди женщин.

К веществам, вызывающим развитие порфиринового криза, относятся половые гормоны, глюкокортикоиды, сигаретный дым и некоторые лекарственные препараты, в особенности барбитураты и другие индукторы CYP[57,71]. Необходимо вспомнить, что индукция CYP влечет за собой выработку CYP гемопротеинов. Когда гем встраивается во вновь синтезированные CYP белки, снижается внутриклеточная концентрация гема[71-74]. В результате чего происходит ослабление механизма обратного ингибирования АЛК-синтетазы, тем самым увеличивается продукция аминолевуленовой кислоты[75]. Дефекты в обмене гема приводят к накоплению его предшественников. Рассмотрим в качестве примера пациента с генетическим дефицитом порфобилиногендезаминазы; при повышении активности АЛК-синтетазы происходит увеличение уровня АЛК и порфобилиногена. Эти предшественники гема, имеющие химическую структуру, схожую с ингибирующим нейромедиатором γ-аминомасляной кислотой (ГАМК), вероятнее всего, и обуславливают нейротоксические проявления порфирии.

Обмен билирубина

Главный источник билирубина сыворотки крови – метаболизм гема. У здорового взрослого человека вырабатывается около 300 *мг* билирубина ежедневно, 80% которого получены при фагоцитозе макрофагами старых эритроцитов в селезенке, печени и костном мозге. Эти ретикулоэндотелиальные клетки извлекают белок из гемоглобина и превращают гем в билирубин[57]. Первая стадия является скорость-лимитирующей для всего процесса. Гем-оксигеназа, используя O_2 в качестве субстрата, подвергает окислительному расщеплению порфириновое макрокольцо гема; при этом образуются биливердин-IXα, угарный газ (CO) и свободное двухвалентное железо в эквимолярных количествах.

Основная выработка эндогенного CO происходит при реакциях с участием гемоксигеназы. Таким образом, биологическая важность гемоксигеназы заключается не только в разрушении гема. Так, CO выполняет много физиологических функций, включая регуляцию сосудистого тонуса (вазодилататор), агрегацию тромбоцитов, пролиферацию миоцитов в сосудах и высвобождение нейротрансмиттеров[76]. Более того, CO проявляет цитопротективные, антиапоптотические и антиоксидантные эффекты во всех органах организма[77,78]. Биливердин также обеспечивает защиту от оксидантного стресса, быстро преобразовываясь в билирубин цитоплазматическими редуктазами[77,79].

После выхода из ретикулоэндотелиальных клеток билирубин связывается с альбумином плазмы. Гепатоциты усиленно извлекают этот билирубин из альбумина. Они синтезируют конъюгаты билирубина (при участии глюкуроновой кислоты и билирубин-УДФ-глюкуронозилтрансферазы) и выделяют их в желчные канальцы. Хотя большая часть этого билирубина выделяется через кишечник, небольшая его часть возвращается в печень по энтерогепатической циркуляции. Таким образом, в кровотоке имеется совсем небольшое количество конъюгатов билирубина, которые попадают туда непосредственно за счет энтерогепатической циркуляции или опосредованно через желчные протоки и лимфатические сосуды.

Эндокринная физиология

Печень – самая большая железа у человека, и она играет важную роль в метаболизме гормонов и гормон-связывающих протеинов[60]. Гепатоциты вырабатывают целый ряд эндокринных веществ, включая ангиотензиноген, тромбопоэтин и инсулиноподобный фактор роста I (IGF-I)[80[1]]. Они захватывают тироксин (T_4), основной гормон, продуцируемый щитовидной железой, и могут активировать его до трийодтиронин (T_3) или инактивировать. Печень инактивирует большинство других гормонов, включая альдостерон, антидиуретический гормон, эстрогены, андрогены и инсулин. Почти половина инсулина, выделяемого поджелудочной железой, может не достичь системного кровотока из-за деградации в печени[81].

Иммунный и воспалительный ответ

Печень – самый большой ретикулоэндотелиальный орган в организме человека. Макрофаги печени (клетки Купфера) составляют около 10% всей массы печени. Клетки Купфера защищают и ограждают организм от чужеродных внедрений. Перед тем, как спланхническая венозная кровь попадает в системную циркуляцию, она фильтруется Купферовскими клетками, которые разрушают токсины, перерабатывают антигены и фагоцитируют бактерии[82]. Кроме того, клетки Купфера играют важную роль в качестве модуляторов воспаления[83]: они ослабляют воспалительный ответ, удаляя активирующие вещества из крови, но они могут усилить воспаление за счет образования и выброса в кровь провоспалительных медиаторов, а также привлечения нейтрофилов к печени[83]. Среди таких медиаторов – различные цитокины, хемокины, лейкотриены, протеазы, нитро-радикалы и активные формы кислорода. Если процесс должным образом не контролируется, то некоторые из этих медиаторов могут вызвать или ухудшить повреждение клеток печени[83-87]. Например, эндотелиальные клетки синусоидов и конечных печеночных вен – из-за низкого содержания в них глутатиона – сильно уязвимы от окислительного стресса и лекарственного повреждения сосудов[88]. Звездчатые клетки располагаются главным образом в пресинусоидальном пространстве и являются основным источником отложения печеночного матрикса. При активации под действием окислительного стресса или токсических веществ звездчатые клетки могут трансформироваться в коллаген-синтезирующие миофибробласты, что может привести к развитию обширного фиброза печени (например, метотриксат-индуцированный фиброз печени).

Метаболизм ксенобиотиков (лекарств) и экскреция

Хотя ксенобиотики могут быть и в других частях тела (легкие, печень, почки, кишечник, кожа), печень – главное место реакций биотрансформации. Большинство препаратов для перорального приема имеют липофильные

участки, что увеличивает их абсорбцию в желудочно-кишечном тракте, проницаемость через мембраны и биологическую активность. Растворимость в жирах также снижает скорость экскреции и увеличивает время пребывания лекарств в организме. Тогда как почки быстро экскретируют большое количество маленьких полярных молекул, они не могут эффективно элиминировать большинство липофильных веществ. Липофильные молекулы часто плотно связаны с белками плазмы, тем самым они ускользают от клубочковой фильтрации. Даже когда такие молекулы и фильтруются в клубочках, они обычно затем реабсорбируются в канальцах. В печени, с другой стороны, происходит химическая трансформация препаратов, направленная на повышение их растворимости в воде. Как правило, биотрансформация в печени не только повышает экскрецию препаратов, но и инактивирует или снижает биологическую активность препаратов. Тем не менее, при метаболизме ксенобиотиков вырабатываются реактивные химические соединения, способные серьезно повредить печень (прямо или опосредованно через иммунную сенсибилизацию, как, вероятно, и происходит при галотановом гепатите)[89-91].

Пути метаболизма лекарственных веществ

Огромное количество реакций, осуществляемых гепатоцитами и необходимых для элиминации лекарств, можно разделить на три категории (или фазы). В 1-й фазе метаболизма используются система цитохромов P450 (CYP) и оксидазы со смешанной функцией для повышения полярности лекарств. Во 2-й фазе метаболизма повышается полярность лекарственных веществ (или их метаболитов) за счет связывания их с эндогенными водорастворимыми субстратами. В 3-й фазе элиминации используются энергозависимые переносчики для выведения препаратов в желчные канальцы. При печеночном клиренсе лекарств используется по крайней мере одна из этих фаз[90,92,93].

1-я фаза метаболизма. Реакции 1-й фазы (окисление, восстановление, гидролиз) преобразовывают лекарственные препараты в более полярные структуры путем присоединения полярных групп (например: OH, NH_2, SH) или удаления неполярных групп. Как правило, продукты метаболизма 1-й фазы более подготовлены для экскреции в желчь или мочу, нежели их предшественники. Такие продукты также могут быть субстратами для 2-й фазы – конъюгации.

Микросомальные оксидазы и цитохром P450. Микросомальные оксидазы и гемопротеины суперсемейства гена CYP (цитохрома P450) принимают участие в биотрансформации более чем 90% лекарств. В печени человека имеется более 20 различных изозимов CYP, которые осуществляют окислительно-восстановительные реакции в различных путях метаболизма, включая метаболизм стероидов, жиров и желчных кислот[90-94]. В зоне 3 (центролобулярной) содержится самое большое количество CYP. Действительно, расположение в ацинусах специфических изозимов CYP может объяснять наличие связи между метаболизмом лекарств и повреждением печени[90]. Например, центролобулярный некроз является типичным проявлением повреждающего действия ацетаминофена; вероятное объяснение состоит в том, что CYP2E, вовлеченная в метаболизм ацетаминофена изоформа CYP, находится в зоне 3.

В реакциях с участием CYP вырабатываются метаболиты, которые высокореактивны и потенциально токсичны. Вкратце, цикл реакций CYP начинается со связывания кислорода железом гема; этот кислород становится активным после получения электрона от флавопротеинредуктазы – НАДФН: гемопротеин оксидоредуктазы (CYP)[91-94]. При добавлении активного кислорода к липофильным молекулам (например, ксенобиотикам) образуются субстраты для реакций с участием оксидаз со смешанной функцией. Эти оксидазы передают синглетный атом кислорода от O_2 к молекуле-мишени; одновременно с этим другой субстрат (например, НАДФН) поставляет электроны, которые восстанавливают оставшийся второй синглетный атом кислорода, тем самым позволяя ему встроиться в молекулу воды. Суммируя, оксидазы способствуют образованию очень активных химических соединений, включая реактивные формы кислорода и свободные радикалы, которые могут вызвать или усугубить повреждение печени[95].

Огромное количество субстанций – лекарства, пищевые добавки, загрязняющие примеси, инсектициды – изменяют микросомальный метаболизм лекарственных препаратов[91]. Ряд химических веществ, таких как фенобарбитал и фенитоин, индуцируют много разных изоформ CYP, другие – намного более селективные[91-94]. Алкоголь селективно индуцирует CYP2E1 и CYP3A4, сигаретный дым или марихуана – CYP1A, изониазид увеличивает CYP2E1; рифампин и зверобой (его активный компонент) селективно индуцируют CYP3A4[90,96-98]. При длительном использовании индукторы CYP часто повышают свой собственный метаболизм, одновременно стимулируя выработку щелочной фосфатазы и γ-глутамилтранспептидазы (GGTP). Последнее происходит вследствие активации транскрипционных регуляторов ядерных орфановых* рецепторов и является частью «печеночной адаптации» к хроническому назначению лекарства[90].

Молекулярно-генетическая основа индукции CYP. Изучение CYP3A4 – преобладающей формы CYP в печени человека – внесло ясность в молекулярно-генетическую основу индукции CYP[99]. Например, рифампицин, мощный индуктор CYP3A4, активирует прегнановый X рецептор** (PXR), который является регулятором транскрипции семейства ядерных орфановых рецепторов. Прегнановый X рецептор работает во взаимодействии с другим ядерным рецептором к ксенобиотикам, конститутивным андростановым рецептором (CAR), для координации защитных ответов печени на потенциально токсические стимулы[100]. Активированный прегнановый X рецептор, равно как и конститутивный андростановый рецептор, связываются с родственными им последовательностями нуклеотидов структурного гена CYP3A4 в пределах так называемого «модуля усиления ответа на ксенобиотики»*** (XREM)[99,101]. Такая связь активирует промоутер CYP3A4, и, таким образом, запускается синтез мРНК для белка CYP3A4. Подобные механизмы вовлечены в регуляцию и других изоформ CYP[99,101].

2-я фаза метаболизма. Во 2-й фазе осуществляется конъюгация ксенобиотиков (или их метаболитов) с эндогенными гидрофильными молекулами, такими как глюку-

* Orphan – дословно «сиротский». В медицинской литературе встречаются два варианта: орфановые рецепторы и сиротские рецепторы *(Прим. ред. пер.)*

** Перевод названий ядерных рецепторов (pregnane X receptor, constitutive androstane receptor) взят из литературного источника – Ивашкин В.Т. «Ядерные рецепторы и патология печени» // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. 20. – № 4. – С. 7-15 *(Прим. ред. пер.)*

*** Перевода в русскоязычной литературе нет. Встречается такой вариант, как «энхансерные модули». На взгляд редактора, наиболее полно отражает суть вариант «модуль усиления ответа на ксенобиотики» *(Прим. ред. пер.)*

роновая кислота, ацетат, сульфаты, аминокислоты и глутатион[90,102]. Многие реакции конъюгации происходят с участием глутатиона и УДФ-глюкуронозилтрансферазы, остальные катализируются сульфатазами, глутатион-S-трансферазами, ацетил-N-трансферазами или N-трансферазами аминокислот. По сравнению с самими ксенобиотиками, их конъюгаты обычно менее активны, менее токсичны, более гидрофильны и легче экскретируются с желчью или мочой.

3-я фаза – элиминация. В 3-й фазе участвуют специфические молекулярные переносчики – известные как кассетные АТФ-связывающие (ABC) транспортные белки – что облегчает экскрецию ксенобиотиков и эндогенных соединений. Эти протеины используют гидролиз АТФ для транспорта молекул. К основным кассетным АТФ-связывающим транспортным протеинам относятся трансмембранный регулятор муковисцидоза (CFTR), канальцевый переносчик меди и белок множественной лекарственной устойчивости (MDR). MDR-1 (ранее называвшийся Р-гликопротеин) находится на канальцевой поверхности гепатоцитов и опосредует выделение с желчью катионных соединений, в том числе противоопухолевых препаратов[103,104].

Другое семейство кассетных АТФ-связывающих транспортных белков – белки, ассоциированные с множественной лекарственной устойчивостью (MRP) – экскретируют конъюгированные молекулы. MRP-1, расположенный на боковой поверхности гепатоцитов, может транспортировать конъюгированные лекарственные вещества в синусоиды. MRP-2 (ранее – канальцевый мультиспецифический транспортер органических анионов [cMOAT]), находящийся на канальцевой поверхности гепатоцитов, выделяет конъюгаты лекарственных препаратов и эндогенные отходы (например, билирубин диглюкуронид, конъюгаты глутатионил-лейкотриены) в канальцевую желчь. Таким образом, дисфункция кассетных АТФ-связывающих транспортных белков может приводить к нарушению оттока желчи, снижению экскреции ксенобиотиков и эндогенных соединений и вызывать холестатическое повреждение печени[105,106].

Детерминанты метаболизма лекарственных веществ

Эффект от назначения одной и той же дозы лекарственного препарата часто подвержен значительной индивидуальной и популяционной вариабельности. Большая часть этой вариабельности обусловлена гетерогенностью распространения лекарственного препарата и метаболизма, который, главным образом, находится под влиянием генетических и внешних факторов. Экспрессия изозимов CYP контролируется на генетическом уровне. Внешние факторы (например, лекарства, другие химические вещества) модифицируют генетическую экспрессию, тем самым изменяя биотрансформацию[90,92,93]. Множество состояний и заболеваний способны изменить выработку CYP протеинов[107]. Например, ожирение, голодание или сахарный диабет могут привести к повышению синтеза CYP2E1[90,92,93]. С другой стороны, состояния, результатом которых может быть снижение регуляции CYP, включают системные воспалительные расстройства, лихорадку, безазотистые растворы, богатые азотом растворы, цирроз печени[92,93,108-111]. Гипотиреоидизм и гипопитуитаризм могут селективно понизить регуляцию CYP1A и CYP3A4 соответственно[92,93].

Фармакокинетика

Перфузионная модель элиминации лекарственных препаратов обычно фокусируется на трех основных параметрах: внутренний печеночный клиренс, печеночный кровоток и связывание с белками. Коэффициент экстракции препаратов – это отношение внутреннего печеночного клиренса лекарственных препаратов к печеночному кровотоку; коэффициент экстракции является мерой относительной эффективности, с которой печень экстрагирует или элиминирует данный препарат[112-116]. На схеме 17-1 показаны препараты с высоким и низким коэффициентом экстракции[116]. Эта информация позволяет сформулировать общие правила, касающиеся внутреннего клиренса приведенных на схеме лекарств. Например, гепатоциты эффективно экстрагируют из крови блокаторы кальциевых каналов, блокаторы β-адренорецепторов (за исключением атенолола), опиоидные аналгетики, трициклические антидепрессанты и органические нитраты. С другой стороны, печень плохо экстрагирует варфарин, аспирин, алкоголь и большинство антиконвульсантов. Для препаратов с низким коэффициентом экстракции скорость элиминации зависит от функциональной способности печени. При этом скорость элиминации изменяется, когда изменяется степень связывания с белками плазмы или внутренний печеночный клиренс, но она нечувствительна к колебаниям печеночного кровотока. Для препаратов с высоким коэффициентом экстракции скорость печеночной элиминации напрямую зависит от печеночного кровотока и не зависит от изменений в связывании с белками или активности ферментов, участвующих в метаболизме этих лекарств (Табл. 17-1).

Блок 17-1 Препараты с высоким и низким коэффициентом экстракции

Препараты с высоким коэффициентом экстракции	Препараты с низким коэффициентом экстракции
Амитриптилин	Ацетаминофен
Дезипрамин	Амобарбитал
Имипрамин	Антипирин
Лабетолол	Аспирин
Лидокаин	Клиндамицин
Меперидин	Диазепам
Метопролол	Дигитоксин
Морфин	Этанол
Нортриптилин	Гексобарбитал
Пентазоцин	Пентобарбитал
Пропоксифен	Фенитоин
Пропранолол	Толбутамид
Ранитидин	Вальпроевая кислота
Верапамил	Варфари
Зидовудин	

Оценка состояния печени

Клиническая оценка

Единственными признаками заболевания печени могут быть неспецифические, слабовыраженные симптомы, такие как потеря аппетита, повышенная утомляемость, недомогание, нарушение паттерна сна или тонкие измене-

ния личности. При сборе анамнеза следует обратить внимание на основные факторы риска поражения печени: (1) алкоголизм, (2) прием запрещенных препаратов, (3) беспорядочные половые связи, (4) переливание крови, (5) профессиональный контакт с гепатотоксинами, (6) предыдущие приступы желтухи, особенно после анестезии, и (7) генетические заболевания, такие как гемохроматоз, дефицит α_1-антитрипсина (α_1-АТ) и болезнь Вильсона. Клинические данные, выявляемые при болезнях печени, включают неспецифические симптомы (упомянутые выше), зуд, абдоминальную боль, диспепсические расстройства и изменение цвета мочи и кала. Физикальное обследование должно фокусироваться на определении стигм тяжелого поражения печени, таких как иктеричность склер, желтуха, асцит, звездчатые ангиомы, ксантелазмы, энцефалопатия, пальмарная эритема и печеночный запах.

Стандартные лабораторные тесты

Набор стандартных тестов, используемых для оценки состояния гепатобилиарной системы, часто называют «функциональными печеночными тестами» (Табл. 17-2)[27,117]. Если быть точным, то такая терминология неверна, потому что ни один из этих тестов не позволяет оценить какую-либо конкретную функцию печени. Вместо этого, они указывают на отдельные широкие категории гепатобилиарной патологии: гепатиты, гепатобилиарная дисфункция или недостаточный синтез белков. Каждая из категорий объединяет большое количество заболеваний, например все гепатиты (гепатиты любой этиологии).

Выявление печеночно-клеточных повреждений

Аминотрансферазы. Гепатоцеллюлярные повреждения обычно являются причиной повышения в сыворотке уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), прежде называвшихся глутамат-пируват трансаминазой и глутамат-окалоацетат трансаминазой, соответственно. Оба фермента участвуют в глюконеогенезе. Они катализируют перенос аминогруппы к α-кетоглутарату с образованием глутамата и или пирувата (при участии АЛТ), или оксалоацетата (при участии АСТ). АЛТ в основном располагается в цитоплазме гепатоцитов. Чаще располагается в цитоплазме. В противоположность этому, цитоплазматические и митохондриальные изозимы АСТ встречаются во многих органах и тканях, включая сердце, скелетную мускулатуру, мозг, почки, поджелудочную железу, жировую ткань и кровь. Редко можно наблюдать одновременное повышение АЛТ и АСТ, когда печень здорова. В этих редких случаях повышение АЛТ и АСТ, скорее всего, является следствием повреждения мышц.[117]

Повышение уровня АЛТ и АСТ иногда описывают в качественной форме: незначительное (100-249 *Ед/л*), умеренное (250-999 *Ед/л*), значительное (1000-1999 *Ед/л*) и экстремальное (более 2000 *Ед/л*). Незначительное увеличение АЛТ и АСТ может возникать при любой патологии, при которой повреждаются гепатоциты. Наиболее частые причины: стеатоз, прием медикаментов, употребление алкоголя, гемохроматоз, холестаз, хронический вирусный гепатит, новообразования и цирроз. Умеренное повышение АЛТ и АСТ характерно для острого вирусного гепатита, лекарственного повреждения печени и обострений хронических заболеваний печени (например, вирусных гепатитов, стеатогепатита). Значительное повышение часто отражает наложение острого гепатита на активную форму хронического заболевания печени. Экстремальное повышение характерно для массивного некроза печени. Типичные причины – фульминантный вирусный гепатит, тяжелое медикаментозное повреждение печени (например, ацетаминофеном), повреждение печени при шоке или гипоксический гепатит, и в редких случаях аутоиммунный гепатит или острая обструкция желчных путей[117].

Соотношение аминотрансфераз может быть ключом к диагностике заболеваний печени. Например, когда и АЛТ, и АСТ повышены и соотношение АСТ к АЛТ более 4 – это характерно для болезни Вильсона, соотношение между 2 и 4 – типично для алкогольного поражения печени, соотношение меньше 1 – следует думать о неалкогольном стеатогепатите (без цирроза). Если повышение АЛТ и АСТ незначительное и соотношение между ними больше 2, такое наблюдается при алкогольной болезни печени или циррозе любой этиологии[117]. Если соотношение увеличено и АЛТ в норме, повышение АСТ, наиболее вероятно, обусловлено внепеченочными причинами.

Хотя одновременное повышение АЛТ и АСТ – надежный показатель печеночно-клеточного повреждения, уровень аминотрансфераз редко отражает степень поражения печени. Например, у пациентов с уже развившейся печеночной недостаточностью может быть нормальный уровень ферментов – когда поражение печени настолько обширно, что небольшое количество оставшихся гепатоцитов неспособно привести к повышению АЛТ или АСТ. Кроме того, хронические вялотекущие болезни печени, такие как гепатит С, могут разрушать печень медленно и бессимптомно, без явного увеличения АЛТ и АСТ.

Лактатдегидрогеназа. Повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке может отражать печеночно-клеточное повреждение, внепеченочную патологию или и

Табл. 17-1 Типы элиминации лекарственных веществ печенью: поток-зависимая и ограниченная функциональной способностью

Тип элиминации из печени	Коэффициент экстракции (КЭ)	Скорость метаболизма лекарственного препарата в печени
Поток-зависимая элиминация	*Высокий КЭ*: в клинически значимых концентрациях, большая часть препарата из афферентого печеночного кровотока элиминируется при первом прохождении через печень	*Высокая*: поскольку лекарства с высоким КЭ быстро метаболизируются, то их печеночный клиренс примерно равен скорости прохождения через печень (т.е. печеночному кровотоку)
Элиминация, ограниченная функциональной способностью (также называемая дозозависимая, нелинейная, насыщаемая или элиминация нулевого порядка)	*Низкий КЭ*: Элиминация этих лекарств из печени определяется их концентрацией в плазме	*Низкая*: когда способность печени элиминировать препарат меньше, чем скорость его поступления в кровоток, равновесное состояние (равновесная концентрация) не может быть достигнуто; плазменная концентрация лекарства будет продолжать повышаться, если не снизится скорость поступления в кровоток. В таких условиях клиренс препарата незначим.

Табл. 17-2 Показатели крови, характеризующие работу печени, и дифференциальная диагностика болезней гепатобилиарной системы

	Превалирующая патология		
Показатель крови	**Повышение уровня билирубина (гемолиз)**	**Печеночно-клеточное повреждение**	**Холестаз**
Аминотрансферазы	Норма	Повышены – могут быть нормальными или пониженными на поздних стадиях	Норма – могут быть повышены на поздних стадиях
Альбумин сыворотки	Норма	Снижен – может быть в норме при острых фульминантных печеночной недостаточности	Норма – может быть снижен на поздних стадиях
Протромбиновое время*	Норма	Удлинено	Норма, может быть удлинено на поздних стадиях
Билирубин (основная фракция)	Неконъюгированный (также незначительное повышение конъюгированной фракции)	Конъюгированный	Конъюгированный
Щелочная фосфотаза	Норма	Норма – может повышаться при инфильтративных повреждениях	Повышена
-глутамилтранс-пептидаза, 5′ – нуклеотидаза	Норма	Норма	Повышена
Азот мочевины крови	Норма – может повышаться при повреждении почек	Норма – может снижаться при тяжелом поражении печени и нормальной функции почек	Норма
Бромсульфалеин/ индоцианин зеленый (краситель)	Норма	Задержка красителя	Норма или задержка красителя

* Вместо протромбинового времени может быть использовано международное нормализованное отношение (МНО)

то, и другое. Экстремальное повышение наблюдается при массивном повреждении печени, которое может быть результатом фульминантного вирусного гепатита, печеночной недостаточности, вызванной приемом лекарств, или гипоксического гепатита. Длительное одновременное повышение ЛДГ и ЩФ предполагает наличие злокачественной инфильтрации печени. Среди внепеченочной патологии, которая может приводить к умеренному повышению ЛДГ, следует отметить гемолиз, рабдомиолиз, опухолевый некроз, инфаркт почки, острые цереброваскулярные поражения и инфаркт миокарда. Эти патологические состояния вызывают более выраженное повышения ЛДГ у пациентов с острым повреждением печени (например, тяжелая преэклампсия). Увеличение ЛДГ, которое обусловлено исключительно печеночно-клеточным повреждением, обычно сопровождается параллельным повышением АЛТ и АСТ. Таким образом, ЛДГ редко представляет дополнительную информацию о повреждении печени к тому, что уже известно благодаря исследованию активности АЛТ и АСТ[27,117].

Глутатион-S-трансфераза. Глутатион-S-трансфераза (GST) – чувствительный и специфичный тест для некоторых видов лекарственного повреждения печени[118]. Этот фермент имеет короткий период полураспада в плазме (90 *мин*) и быстро выделяется в кровоток после печеночно-клеточного повреждения. Таким образом, при помощи периодического измерения глутатион-S-трансферазы можно проследить течение повреждения печени от его начала до его разрешения. В отличие от АЛТ и АСТ, которые расположены в ацинарной зоне 1, глутатион-S-трансфераза локализуется в ацинарной зоне 3 (центролобулярной)[119]. В этой зоне находятся гепатоциты с высокой восприимчивостью к гипоксическому повреждению или повреждению активными метаболитами препаратов. Соответственно, глутатион-S-трансфераза является более чувствительным, чем АСТ или АЛТ, маркером центролобулярного некроза на его начальных стадиях.

Оценка белково-синтетической функции печени

Сывороточный альбумин. Содержание альбумина в сыворотке может дать информацию о синтетической функции гепатоцитов (т.е. о синтезе протеинов) и используется для оценки тяжести хронических заболеваний печени – с учетом ряда оговорок. Во-первых, у гипоальбуминемии есть много причин, помимо низкого синтеза альбумина; например, почечные потери альбумина, увеличение катаболизма альбумина, увеличение объема плазмы и неравномерное распределение общего количества альбумина в организме. Действительно, общее количество альбумина в организме человека часто в норме у пациентов с циррозом печени, асцитом и гипоальбуминемией[120]. Во-вторых, нет четкой связи между концентрацией альбумина в сыворотке и скоростью его синтеза в настоящий момент, потому как период полураспада альбумин составляет почти 3 недели. Таким образом, если бы синтез протеинов в печени внезапно прекратился, то в виде снижения сывороточного альбумина это отразилось бы только через нескольких дней.

Протромбиновое время (ПВ). По сравнению с альбумином, синтезируемые печенью прокоагулянты имеют более короткий период полураспада, который колеблется от 4 часов для фактора VII до 4 дней для фибриногена. Уровень прокоагулянтов в плазме начинает снижаться вскоре после начала развития печеночной недостаточности. ПВ (или международное нормализованное отношение [МНО]) широко используется для оценки и мониторирования состояния пациентов с острой печеночной дисфункцией. Удлинение ПВ вследствие печеночной недостаточности обычно отражает низкий уровень в крови фактора VIIa, у которого самый короткий период полувыведения среди факторов свертывания[117]. Помимо диагностической пользы, ПВ используют как прогностический маркер. Этот показатель широко применяется в моделях и алгоритмах, разработанных для облегчения принятия своевременного

и правильного решения о необходимости выполнения трансплантации печени. В этом отношении большую ценность ПВ представляет для пациентов с печеночной недостаточностью, обусловленной приемом лекарств, а также для пациентов с острой хирургической патологией, развившейся на фоне активной болезни печени[121,122].

Диагностика холестатических состояний

Щелочная фосфотаза. Уровень ЩФ в сыворотке используется для скрининга патологии печени и желчных путей, включая гепатит, злокачественные новообразования и холестатические заболевания. Поскольку изоферменты ЩФ существуют в плазматических мембранах всех клеток организма, ЩФ не обладает специфичностью в отношении патологии гепатобилиарной системы[117]. Незначительное временное повышение ЩФ может наблюдаться почти у одной трети всех пациентов, кому выполняется лабораторное исследование. Главными источниками ЩФ являются кости, кишечник, почки, лейкоциты, плацента (в третьем триместре беременности) и новообразования. Увеличение метаболической активности в одной или более из этих тканей может привести к повышению уровня ЩФ. Например, прием жирной пищи увеличивает уровень ЩФ в плазме из-за выхода изозимов ЩФ из плазматических мембран энтероцитов тонкого кишечника.

Повышение уровня ЩФ при холестатических заболеваниях может отражать действие желчных солей на плазматические мембраны гепатоцитов. Уровень ЩФ в сыворотке может оставаться в норме пару дней после развития билиарной обструкции до тех пор, пока гепатоциты не синтезируют (и выделят) большое количество ЩФ. Поскольку у ЩФ период полувыведения составляет около недели, ее уровень в сыворотке может оставаться увеличенным в течение нескольких дней после восстановления пассажа желчи[117]. При экстремальном повышении уровня ЩФ можно предположить наличие (1) высокого блока оттока желчи в результате первичного билиарного цирроза и холедохолитиаза или (2) злокачественное новообразование печени (первичное или метастатическое), которое сдавливает мелкие внутрипеченочные протоки. Множественные мультифокальные блоки внутрипеченочных протоков могут повышать содержание ЩФ в сыворотке без повышения уровня билирубина. С другой стороны, концентрация ЩФ может быть нормальной при обширных метастатических поражениях печени или обструкции крупных протоков. Практическое значение состоит в том, что уровень ЩФ в сыворотке не позволяет отличить обструкцию желчных протоков (внутрипеченочных или внепеченочных) от злокачественной инфильтрации печени[117].

Определение источника повышения щелочной фосфотазы. Для поиска источника увеличения уровня ЩФ редко требуется больше, чем анамнез, физикальный осмотр и лучевые методы исследования. Анамнез помогает выявить частые внепеченочные причины повышения уровня ЩФ, такие как (1) нормальное состояние костной ткани, особенно во время полового созревания и интенсивного роста, (2) плацента, главным образом в третьем триместре беременности, (3) заболевания костной системы, такие как болезнь Педжета, рахит и остеомаляция, (4) кишечник (см. Табл. 17-2).

5′-нуклеотидаза и γ-глутамилтранспептидаза (ГГТП). Лабораторные тесты, используемые для дифференциальной диагностики печеночных и внепеченочных причин повышения ЩФ, включают исследование 5'-нуклеотидазы (5'-НТ) или лейцинаминопептидазы (ЛАП) и γ-глутамилтранспептидазы (ГГТП). В отношении диагностики гепатобилиарной патологии чувствительность 5'-НТ сопоставима с чувствительностью ЩФ, а специфичность значительно выше. Хотя 5'-НТ присутствует во многих тканях – в плаценте, костях, мозге, кишечнике, сердце, кровеносных сосудах, поджелудочной железе, наибольшая часть 5'-НТ сыворотки происходит из гепатобилиарного тракта. Одно из объяснений этому состоит в том, что для выделения 5'-НТ из плазматических мембран гепатоцитов требуется воздействие желчных солей как детергентов. Изменения уровня ЩФ вследствие заболеваний гепатобилиарной зоны обычно сопровождаются соответствующими изменениями уровня 5'-НТ[117].

Тем не менее, динамика повышения уровня ЩФ отличается от таковой у 5'-НТ, особенно в начале и при разрешении билиарной патологии. Например, вскоре после нарушения оттока желчи уровни ЩФ и ГГТП начинают одновременно повышаться, тогда как содержание 5'-НТ может оставаться неизменным в течение нескольких дней[117]. В этой связи, исследование концентрации ГГТП предпочтительнее 5'-НТ, потому как динамика изменения активности ГГТП близка к динамике изменения активности ЩФ. Тем не менее, ГГТП тоже имеет свои недостатки. Во-первых, это индуцируемый микросомальный фермент (например, алкоголем, антиконвульсантами, варфарином), что может затруднить правильную интерпретацию повышения его уровня в сыворотке. Во-вторых, ГГТП менее специфичен, чем 5'-НТ при гепатобилиарных заболеваниях. ГГТП может поступать в кровь из многих органов и тканей, включая почки, селезенку, поджелудочную железу, сердце, легкие и мозг. Однако в костях содержится очень мало ГГТП. Таким образом, исследование ГГТП в сыворотке может быть использовано для дифференциальной диагностики между костным и гепатобилиарным источниками повышения уровня ЩФ[117].

Билирубин сыворотки. Билирубин сыворотки широко используется для диагностики нарушения выделительной функции печени. Общее количество билирубина обычно ниже 17,1 *мкмоль/л*, но около 10% здоровых взрослых людей имеет более высокий уровень, в основном за счет неконъюгированного билирубина. Это обычно благоприятное состояние (синдром Жильбера), которое отражает генетически-обусловленный низкий уровень билирубин УДФ-глюкуронозилтрансферазы. Увеличение уровня билирубина в сыворотке до 68,4 *мкмоль/л* проявляется при физикальном осмотре в виде желтухи – желтоватое окрашивание кожных покровов. При естественном освещении иктеричность склер наблюдается при билирубине 51,3 *мкмоль/л* или ниже.[117,123]

Повышение уровня конъюгированного билирубина обычно является результатом одной или двух фундаментальных проблем: (1) блок тока желчи внутри гепатобилиарного тракта или (2) гепатоциты производят конъюгированного билирубина больше, чем они могут выделить его в желчные канальцы. Массивный гемолиз может стать причиной повышения в крови конъюгированного и неконъюгированного билирубина. Увеличение концентрации неконъюгированного билирубина наблюдается тогда, когда к гепатоцитам поступает больше билирубина, чем они могут конъюгировать. Увеличение концентрации конъюгированного билирубина может быть обусловлено тем, что гепатоциты конъюгируют билирубин быстрее, чем гепатоцеллюлярные переносчики

могут выделить его в желчные канальцы. Билирубинурия обычно отражает повышение уровня конъюгированного билирубина в крови. Почки быстро экскретируют конъюгированный билирубин, в то время как неконъюгированный, который плотно связан с альбумином плазмы, не фильтруется и не выделяется здоровыми почками[117,123].

Исследование на специфические заболевания

Целенаправленное исследование используется для идентификации специфических поражений печени или желчных путей. Примеры такого рода исследований: (1) серологические тесты для идентификации вирусной, бактериальной и аутоиммунной причины; (2) генетическое тестирование для диагностики генетических метаболических нарушений; и (3) исследование опухолевых маркеров для выявления злокачественного поражения печени[124,125].

Идентификация вирусных маркеров – антител, антигенов и генетического материала – это ключ к диагностике гепатитов, вызванных гепатотропными вирусами (A, B, C, E) и герпес-вирусами, такими как цитомегаловирус и вирус Эпштейна-Барра[32]. У пациентов с вирусным гепатитом B или C часто имеются маркеры иммунной патологии, включая антитела к гладкой мускулатуре, антинуклеарные антитела и смешанные криоглобулины[32,126]. При аутоиммунном гепатите и гепатите A часто обнаруживаются антитела к рецепторам, связанные с антителами к асиалогликопротеиновому рецептору. Аутоиммунный холангит имеет свой отличительный серологический профиль[127]. Например, антимитохондриальные антитела обычно образуются при первичном билиарном циррозе, но отсутствуют при первичном склерозирующем холангите[125,128-130]. Для первичного склерозирующего холангита характерно наличие антинуклеарных антител и антител к гладкой мускулатуре[125,131,132].

Для подтверждения диагноза врожденных нарушений метаболизма необходимы специальные тесты. Исследование при подозрении на врожденный дефицит α_1-АТ включает определение концентрации α_1-АТ в сыворотке и анализ фенотипа. Отличительными признаками болезни Вильсона (аутосомно рецессивного заболевания, характеризующегося нарушением обмена меди) являются низкая концентрация церулоплазмина и высокий уровень концентрации меди в мочи, особенно после назначения пеницилламина.

К маркерам злокачественного поражения печени относятся α-фетопротеин (АФП) и дез-γ-карбоксилированный протромбин[60,133-136]. В отношении гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), уровень АФП в плазме обладает специфичностью 90%; чувствительность варьирует от 50 до 90% и зависит от групп населения[60]. Другой тест на наличие ГЦР – уровень в плазме γ-карбоксилированного протромбина. Клетки ГЦР обычно вырабатывают прокоагулянты без последующего их γ-карбоксилирования[133,136]. Высокий уровень дез-γ-карбоксилированных витамин-К-зависимых протеинов встречается у 91% пациентов с ГЦР. По крайней мере, у двух третей этих пациентов уровень выше 300 *нг/мл*, что намного превышает концентрацию, характерную для пациентов с циррозом печени или острым гепатитом. После хирургического лечения ГЦР уровень дез-γ-карбоксилированных факторов начинает снижаться. Последующие увеличения предполагают рецидив опухоли[137].

Количественные тесты

Общее количество клеток печени можно оценить, измерив клиренс веществ, которые хорошо экстрагируются печенью из крови, таких как бромсульфалеин, индоцианин зеленый (ИЦЗ) и бенгальский розовый[138]. Тем не менее, это грубая оценка, так как клиренс этих веществ зависит от многих факторов. Например, печеночный клиренс веществ с высоким коэффициентом экстракции (1) напрямую зависит от печеночного кровотока, (2) изменяется при депонировании препарата вне печени или при его внепеченочном клиренсе, и (3) на расчетное значение печеночного клиренса может оказывать влияние аномальное функционирование гепатобилиарной системы.

Способность печени к метаболизму лекарственных веществ может быть измерена несколькими методами, такими как дыхательная проба с аминопирином, определение клиренса кофеина, скорости элиминации галактозы, клиренса антипирина, концентрации моноэтилглицинксилидида (МЭГК)[117,139-142]. Существуют неинвазивные способы измерения клиренса кофеина[140]. Например, исследуемый принимает перорально дозу кофеина (150-300 *мг*) и в течение 24 *ч* проводится измерение метаболитов кофеина в слюне. МЭГК – инвазивный метод, недавно получивший популярность, для измерения кровотока в печени у критически больных пациентов. Спустя 15 *мин* после внутривенного введения лидокаина (1 *мг/кг*) набирается образец крови и определяется концентрация МЭГК, основного метаболита лидокаина. В настоящее время количественные тесты в основном выполняются в рамках научных исследований; по сравнению со стандартными биохимическими исследованиями, они являются более дорогостоящими и занимают больше времени, при этом отсутствуют убедительные данные об их более высокой диагностической или прогностической значимости.

Измерение печеночного кровотока

Методы для измерения печеночного кровотока можно разделить на три большие категории: измерение клиренса, измерение дилюции индикатора, прямое измерение.

Методы, основанные на измерении клиренса

При помощи методов измерения экстракции, основанных на непрямом методе Фика, можно довольно точно определить величину печеночного кровотока. Применение этих методов обосновано для веществ с высоким внутренним печеночным и общим клиренсом. Такие вещества включают краситель индоцианин зеленый (ИЦЗ), пропранолол, лидокаин и коллоидные частицы. Постоянная инфузия индоцианина зеленого – один из самых надежных методов измерения экстракции. Гепатоциты поглощают практически весь ИЦЗ и выделяют его в неизмененном виде в желчь. Методы измерения клиренса могут также основываться на способности клеток Купфера фагоцитировать меченные радиоактивными изотопами коллоидные частицы, такие как золото 198 (Au-198). После введения подобных частиц можно вычислить площадь под начальной кривой (кривая радиоактивность-время) для получения актуального значения величины печеночного кровотока, при условии нормального функционирования ретикулоэндотелиальной системы[143]. Однако при тяжелых заболеваниях печени методы измерения клиренса ненадежны из-за неопределимого влияния болезни на печеночный кровоток

и способность печени элиминировать вещества. Последняя снижается прямо пропорционально уменьшению массы клеток печени[144].

Методы, основанные на дилюции индикатора

В отличие от методов, основанных на измерении клиренса, заболевания печени не оказывают влияние на точность измерения печеночного кровотока методом дилюции. После введения в селезенку меченого радиоактивным изотопом индикатора (например, йодированного альбумина) кровоток в печени рассчитывается по кривой дилюции индикатора. Эти кривые получаются путем постоянного забора образцов крови из печеночной вены или внешним подсчетом γ-сцинтилляций. Для точности этого метода необходимо, чтобы индикатор был равномерно перемешан перед инъекцией и был устойчив к печеночному клиренсу[145].

Прямое измерение

Электромагнитный датчик потока позволяет проводить прямое измерение тока крови через печеночную артерию или портальную вену[146]. Однако хирургическая манипуляция, необходимая для имплантации датчика, может сама по себе оказывать влияние на печеночный кровоток, поэтому после имплантации зонд часто оставляют для последующего дистанционного измерения кровотока.

Рентгенологические и эндоскопические методы

Рентгенологические и эндоскопические методы часто являются терапевтической альтернативой хирургии. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) и чрезкожная чреспеченочная холангиография (ЧЧХГ) используются для оценки заболеваний гепатобилиарной зоны. ЭРХПГ обеспечивает внутрипротоковый доступ к желчным путям и панкреатическому протоку. Главной задачей этого метода является диагностика и лечение патологии внепеченочных желчных путей, таких как желчные камни, опухоли, воспалительные стриктуры или несостоятельность желчного анастомоза. Успешная эндоскопическая папиллотомия может помочь избежать хирургического вмешательства при камнях в общем желчном протоке[147]. ЭРХПГ менее инвазивна, чем открытая операция, но и после нее могут быть серьезные осложнения, прежде всего панкреатит. Радиоизотопное и ультразвуковое сканирование позволяют обнаружить объемные образования гепатобилиарного тракта[147,148]. ЧЧХГ может помочь оценить состояние внутрипеченочных желчных протоков у пациентов с внутрипеченочным холестазом неясной этиологии или желтухой. Расширенные внутрипеченочные желчные протоки на ЧЧПГ указывают на механический блок этих протоков. Если такого блока нет, то наиболее вероятной причиной внутрипеченочного холестаза является заболевание паренхимы печени.

Эзофагогастроскопия – важный метод оценки и лечения подслизистого варикозного расширения вен у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией. Спленопортография может дать информацию о состоянии селезеночной и воротной вены. Воротная венография, получаемая при помощи трехмерной мультидетекторной спиральной компьютерной томографии с внутривенным контрастным усилением, по качеству объемного изображения сосудов превосходит классическую ангиографию[149]. Воротная венография позволяет увидеть: (1) протяженность и местоположение портосистемных коллатералей, которые могут быть образованы аномально расширенными желудочными венами, околопупочными венами и венами передней брюшной стенки; (2) варикозное расширение вен пищевода; (3) наличие сплено-ренального и гастро-ренального шунтов.

Патофизиология печени

Механизмы клеточной смерти

Некроз

Смерть гепатоцитов, как правило, является следствием гипоксии или аноксии. При гипоксии снижается содержание АТФ внутри клетки. Это стимулирует распад гликогена и анаэробный гликолиз, что приводит к повышению концентрации молочной кислоты и снижению внутриклеточного pH. Внезапное быстрое снижение АТФ запускает серию событий, которые могут закончиться гепатоцеллюлярным некрозом. Такие события включают резкий отказ энергозависимых ионных насосов, регулирующих внутриклеточный гомеостаз жидкости и электролитов. Нарушается функция плазменных мембран, гепатоциты быстро набухают, разрываются, и содержимое клетки выходит наружу. Осколки гепатоцитов, содержащие печеночные ферменты и активные соединения, такие как альдегиды, пероксидазы жирных кислот и эйкозаноиды, вызывают воспалительный ответ. Выброс цитокинов и хемоаттрактантов способствует привлечению новых нейтрофилов к печени и увеличению воспаления.

Апоптоз

В противоположность некрозу, апоптоз – энергозависимый процесс. Большинство агентов, являющихся причиной заболеваний печени (токсины, вирусы, оксиданты), могут активировать проапоптотические внутриклеточные сигнальные пути или проапоптотические рецепторы на поверхности клеток, такие как Fas-рецептор, рецептор фактора некроза опухоли и другие рецепторы суперсемейства фактора некроза опухоли.

Апоптоз имеет ряд отличительных морфологических признаков на ультраструктурном уровне, включающих (1) сморщивание клетки и ядра; (2) уплотнение, краевое расположение ядерного хроматина, (3) пузырьки на цитоплазматической мембране и (4) апоптотические тельца, состоящие из связанных с мембраной фрагментов клеток и интактных органелл. Эпителиальные и мезенхимальные клетки поглощают апоптотические тельца, и их лизосомы переваривают и утилизируют содержимое апоптотических телец, такое как неповрежденные митохондрии и нуклеиновые кислоты. Апоптоз и некроз относятся к противоположным концам спектра процессов морфологической и механической гибели клеток.[85,150]

Оксидантный стресс и система глутатиона

Гепатоциты постоянно продуцируют активные формы кислорода. Во время аэробного метаболизма митохондрии непрерывно переносят электроны от восстановленных субстратов к молекулярному кислороду (O_2). В этом

процессе участвует четырехвалентный восстановленный O_2; восстановленные атомы кислорода встраиваются в молекулу воды. Тем не менее, небольшое количество O_2 подвергается одновалентному или двухвалентному восстановлению, при котором образуются супероксид и пероксид водорода[151]. Непаренхиматозные клетки печени – клетки Купфера, эндотелиальные клетки, полиморфоядерные лейкоциты, макрофаги – могут также продуцировать большое количество восстановленных форм кислорода и нитро-радикалов[86,152-154].

В норме в гепатоцитах имеется много способов поддержания концентрации оксидантов в пределах безопасного диапазона (<1 μM)[90,155]. Их защитная способность против оксидантного повреждения включает (1) микронутриенты, такие как витамин С и Е; (2) металл-связывающие протеины, такие как ферритин; (3) ферменты, утилизирующие активные формы кислорода, такие как каталаза и супероксид дисмутаза; (4) ферменты, нейтрализующие пероксиды жирных кислот, такие как глутатион пероксидаза; и (5) богатые тиолом пептиды, особенно глутатион (γ-глутамил-цистеин-глицин). Глутатион является самым важным внутриклеточным антиоксидантом[150,156-160].

Печень – главное место синтеза глутатиона. Соответственно, в цитоплазме гепатоцитов высокая концентрация глутатиона, в пределах 5-10 *ммоль/л*[90]. Глутатион является кофактором для большинства ферментов, участвующих в элиминации оксидантов, – в частности глутатион пероксидазы и ферментов тиол-дисульфидного обмена. Глутатион пероксидаза играет ключевую роль как нейтрализатор токсичности органических пероксидаз и свободных радикалов. Другой фермент, глутатион-S-трансфераза (GST), помогает элиминировать токсические электрофильные соединения, связывая их со свободной тиоловой группой восстановленного глутатиона (GSH). GSH также участвует в неферментных реакциях детоксикации, в результате которых образуются окисленный глутатион (GSSG) и смешанные дисульфиды протеина с глутитионом.

Восстановленный глутатион (GSH) является преобладающей формой глутатиона в нормальных условиях; его содержание определяет окислительно-восстановительной потенциал гепатоцитов. При оксидантном стрессе уровень GSH снижается из-за его преобразования в окисленную форму (GSSG). Фермент глутатион редуктаза помогает восстановить GSH и вернуть нормальный окислительно-восстановительный статус. НАДФ-Н является кофактором глутатион редуктазы и для ее синтеза требуется АТФ. Высокоэнергетические фосфаты также необходимы для активного транспорта GSH в митохондрии. Нарушение процесса этого транспорта приводит к повреждению митохондрий[150]. Таким образом, условия, при которых уменьшается АТФ, делают гепатоциты более восприимчивыми к окислительным повреждениям[156]. Неблагоприятные условия, такие как нарушение питания, гепатиты и химически-индуцированные повреждения печени, могут быстро приводить к истощению GSH в печени. В таких случаях терапия препаратами, содержащими большое количество тиоловых групп, например цистиамином (меркаптоэтиламином) или N-ацетилцистеином, может помочь сохранить жизнь пациента. Благоприятный эффект назначения таких лекарств заключается в их способности увеличивать синтез глутатиона, пополнять внутриклеточные запасы GSH и восстанавливать способность печени противостоять оксидантному стрессу[156].

Ишемически-реперфузионное повреждение

Ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП) является результатом как гипоксии во время эпизода ишемии, так и цитотоксических повреждений во время реперфузии[153,161-163]. Реперфузия индуцирует выработку высокоактивных веществ, которые могут стать причиной некроза или апоптоза, таких как супероксид, пероксид водорода и гидроксильные радикалы. После относительно коротких эпизодов ишемии, большинство повреждений образуется при реперфузии. По мере удлинения периода ишемии, доля гипоксического повреждения в ишемически-реперфузионной травме возрастает.

Роль ксантиндегидрогеназы/ ксантиноксидазы

В печени и кишечнике содержится большое количество ксантиндегидрогеназы/ксантиноксидазы (XDH/XO)[164]. Ксантиндегидрогеназа (XDH) катализирует лимитирующую стадию процесса деградации нуклеиновой кислоты с использованием никотинамидадениндинуклеотида (НАД) вместо O_2 в качестве акцептора электронов. Таким образом, в норме кислородные радикалы в тканях не продуцируются. Тем не менее, в условиях ишемии ксантиндегидрогеназа трансформируется в ксантиноксидазу (XO). Поскольку в реакциях с XO участвует O_2, в них образуются свободные радикалы. Во время реперфузии произведенные XO оксиданты увеличивают выработку и выделение лейкотриена B_4 и фактора, активирующего тромбоциты, которые повышают адгезию и миграцию нейтрофилов. Активированные нейтрофилы могут наносить вред микрососудистой циркуляции, так как они выделяют протеазы и физически разрушают эндотелиальный барьер. Повреждение печени, независимо от причин, подвергает опасности внепеченочные ткани, потому что поврежденные гепатоциты выбрасывают XO и другие медиаторы воспаления[151,155,165-170]. XO проникает в кровоток и связывается с эндотелиальными клетками многих органов[164,171-173]. Эндотелиальные клетки вырабатывают супероксид, который вступает в реакцию с оксидом азота (NO) и образуется пероксинитрит ($OONO^-$)[152,174]. Пероксинитрит обладает высокой активностью и может увеличить тяжесть повреждения как в локальных, так и в отдаленных тканях.

К терапевтическим препаратам, которые могут защитить от ишемически-реперфузионного повреждения, относятся (1) антиоксиданты; (2) акцепторы кислородных радикалов, такие как супероксид дисмутаза и диметил сульфоксид; (3) ингибиторы миграции и адгезии лейкоцитов и (4) ингибиторы XO[175-177]. Например, в лабораторных исследованиях показано, что назначение аллопуринола (ингибитор XO) перед эпизодом ишемии предотвращает обычно обусловленное ишемией и реперфузией повышение микрососудистой проницаемости и некроз эндотелиальных клеток[175,178].

Повреждение печени при трансплантации

Повреждение при консервации. В консервирующем растворе, разработанном в Университете Висконсина,* донорская печень может храниться до 1 дня. Однако использование этого раствора более 24 *ч* может привести к нарушениям микроциркуляции (например, адгезии лейкоцитов и тромбоцитов) после трансплантации печени. Неблагоприятные эффекты консервации являются результатом (1) истощения запасов антиоксидантов в гепатоцитах с тече-

* Дословный перевод University Wisconsin solution – раствор, разработанный в Университете Висконсина. В литературе встречается и сокращенный вариант – раствор UW *(Прим. ред. пер.)*

нием времени и (2) биохимических изменений, которые приводят к образованию большого количества активных оксидантов во время реперфузии трансплантированной печени[178]. Гипотермические консервирующие растворы также индуцируют апоптотические изменения в клетках эндотелия донорского органа, тем самым создавая предпосылки для их разрушения после его имплантации.

Патогенез ишемически-реперфузионного повреждения сложен[179-182]. Характерные события включают в себя (1) активацию клеток Купфера; (2) образование ХО; (3) избыток оксидантов – супероксида, оксида азота, пероксинитрита и гидроксильных радикалов; (4) выход провоспалительных цитокинов в кровоток и (5) разрушение эндотелиальных клеток[170,183-190]. Отмывание донорского органа (после хранения в консервирующем растворе) при помощи промывных растворов может снизить активацию клеток Купфера, уменьшить повреждение эндотелиальных клеток и улучшить выживаемость трансплантата[191]. В состав промывного раствора Carolina входят: антиоксиданты, аденозин, блокаторы кальциевых каналов, энергетические субстраты и глицин, pH 6,5. Другим способом повышения выживаемости трансплантированного органа может быть снижение активации клеток Купфера при помощи таких препаратов, как пентоксифиллин, гадолиний или блокаторы кальциевых каналов.

Бактериальные, вирусные и иммунные повреждения

Эндотоксины – липополисахаридные комплексы наружных мембран грамотрицательных бактерий. У всех эндотоксинов есть общий липидный компонент (липид А), ядерный R антиген и два вариабельных полисахаридных региона – бактериальный штаммо-специфичный О-антиген. Липид А связывается с липопротеинами высокой плотности в крови и других тканях и опосредует биологические эффекты, общие для всех эндотоксинов. Эндотоксины сильнее связываются с клетками Купфера, чем с клетками паренхимы печени. Они могут вызывать гепатоцеллюлярные или холестатические нарушения напрямую или опосредованно через активацию клеток Купфера и выход провоспалительных медиаторов (например, цитокинов, эйкозаноидов)[192].

Как и эндотоксины, вирусы могут оказывать прямое или опосредованное повреждающее действие на гепатоциты. Гепатотропные вирусы и некоторые вирусы герпеса могут индуцировать продукцию цитокинов, что приводит к лимфоцит- или макрофаг-зависимой цитотоксичности. Антигены на мембранах гепатоцитов могут быть первичными целями клеточно-опосредованных повреждений. Часто у пациентов с аутоиммунным гепатитом и первичным билиарным циррозом отмечается селективный рост антител к таким антигенам. Другими потенциальными антигенами, против которых вырабатываются антитела, являются специфичные для печени липопротеины и лектины, что наблюдается при гепатите В и других заболеваниях печени.

Повреждение печени, индуцированное лекарственными препаратами

Неблагоприятные реакции на лекарственные препараты можно разделить на две основные категории: дозозависимая токсичность и идиосинкразическое индуцированное приемом лекарства повреждение. Первое – предсказуемо и развивается у всех пациентов при превышении дозы лекарственного препарата. Второе – редкий случай, индуцируемый субклиническими дозами лекарства; наиболее вероятно, что это иммунно-опосредованное повреждение, которое случается только у очень маленькой группы людей, получающих этот препарат. Несмотря на существующую очевидную разницу между двумя категориями реакций на лекарственные препараты, имеются и общие черты. Например, в обеих категориях происходит ковалентное связывание лекарств (или их метаболитов) с эндогенными макромолекулами. Такое связывание может приводить к инактивации важных ферментов, истощению внутриклеточных антиоксидантов и перекисному окислению липидов мембран. Именно ответ организма на такие молекулярные нарушения определяет, будет ли это лекарственное повреждение печени относиться к категории дозозависимого или идиосинкразического. Когда обусловленное лекарствами субклеточное повреждение индуцирует иммунную сенсибилизацию, повторное поступление в организм даже очень малой дозы такого препарата может привести к тяжелым повреждениям печени (например, галотановый гепатит).

Гепатотоксичные эффекты медикаментов и внешних факторов обычно вовлекают CYP-опосредованную продукцию оксидантов, таких как активные формы кислорода, углеродсодержащие радикалы и нитро-радикалы. Примеры включают: (1) метаболизм четыреххлористого углерода при участии CYP, в результате чего образуется трихлорметиловый радикал – высокотоксичное промежуточное вещество, вызывающее центролобулярный некроз; и (2) метаболизм нитрофурантоина или других ароматических соединений, в ходе которого на промежуточных стадиях образуются свободные радикалы, оказывающие повреждающее действие на печень. Подобно CYP в гладкой эндоплазматической сети, митохондриальные переносчики электронов трансформируют ксенобиотики в реактивные метаболиты. Например, нитро-радикалы, которые образуются при метаболизме кокаина или нитрофурантоина, восстанавливают O_2 при участии флавопротеин-редуктазы, что приводит к образованию супероксида и других активных форм кислорода[90,150]. Окислительно-восстановительные реакции, происходящие с химиотерапевтическими препаратами антрациклинового ряда и имидазольными антимикотиками, являются еще одним источником токсичных активных форм кислорода.

Образование оксидантов при метаболизме лекарственных препаратов способствует или является причиной повреждения печени, ослабляя антиоксидантную защиту гепатоцитов. Например, ацетаминофен и бромобензол вызывают дозозависимое снижение восстановленной формы глутатиона в гепатоцитах, что делает печень более восприимчивой к некрозу[193,194]. Это увеличивает вероятность повреждения оксидантами (1) протеинов и ферментов, (2) фосфолипидов мембран и (3) нуклеотидов посредством активации протеаз, фосфолипаз и эндонуклеаз. Оксидантный стресс также может вызвать патологическое увеличение Ca^{2+} в цитозоле, путем повышения захвата Ca^{2+} гепатоцитами и индуцируя выход Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума или митохондрий. Эти события могут привести к апоптозу, некрозу или и к тому, и другому.

Иногда реакции конъюгации приводят к образованию гепатотоксичных веществ[95,195-197]. Например, во 2-й фазе метаболизма лекарств, имеющих в своей структуре карбоксильную группу, образуются ацил глюкурониды. Эти молекулы могут индуцировать повреждение печени, так как они ковалентно связываются и инактивируют

нуклеофилы, богатые тиоловыми группами белки, и нуклеиновые кислоты. Промежуточные вещества 2-й фазы метаболизма также могут истощать запас антиоксидантов в гепатоцитах и способствовать образованию неоантигенов и аутоантигенов, которые вызывают иммунно-опосредованное поражение печени после повторного воздействия инициирующего агента.

Индуцированный лекарствами апоптоз

Пути апоптоза могут активироваться индуцированным приемом лекарственных веществ повреждением митохондрий[150,156,198]. Последовательность событий может развиваться так: (1) при метаболизме лекарств образуются оксиданты и истощаются запасы восстановленной формы глутатиона; (2) оксиданты вызывают повреждение митохондрий – повышение проницаемости их мембран и выход цитохрома С в цитозоль; и (3) цитохром С активирует каспазы, которые запускают апоптоз[198-201]. Среди патологических изменений в печени при синдроме Рейе может наблюдаться повреждение митохондрий в результате действия таких препаратов, как тетрациклин, аспирин, вальпроевая кислота и аналоги нуклеотидов (например, зидовудин)[201]. Ферменты митохондрий, вероятно, являются патогенными мишенями N-ацетил-р-бензохинон имина (NAPQI), метаболита ацетаминофена, с которым связывают развитие гепатоцеллюлярного некроза, индуцированного приемом данного лекарства. Приведет ли повреждение митохондрий к апоптозу или некрозу, зависит от энергетического статуса клетки и тяжести повреждения[150].

Иммунная патология

Иммунная патология часто лежит в основе реакций идиосинкразии, например, таких как галотановый гепатит. Клинически галотановый гепатит проявляется лихорадкой, сыпью, лимфаденопатией, эозинофилией и воспалительными инфильтратами в печени. Для этого синдрома характерно отсроченное начало при первом поступлении препарата в организм, а при последующих поступлениях синдром развивается быстрее и протекает тяжелее. Иммунопатологические реакции могут включать (1) выработку антител, которые лизируют гепатоциты за счет молекулярной мимикрии с ферментами хозяина; (2) антитело-зависимый клеточно-опосредованный иммунитет, как в случае с диклофенаком; (3) нарушение регуляции иммунной системы и (4) лекарственно-индуцированный аутоиммунитет[202-205].

Согласно концепции измененных антигенов, лекарственные средства (или их метаболиты) вступают в химическое взаимодействие с определенными внутриклеточными белками, тем самым модифицируя их, при этом образуются неоантигены или антигенные аддукты – продукты реакции присоединения лекарства (гаптена) к белку. В патогенез галотанового гепатита, например, вовлекаются трифлюороацилированные аддукты (TFA), которые формируются во время анестезии галотаном[206]. Все же специфичность и патогенность этих антител остаются неясными, потому что такие антитела образуются у большинства людей после анестезии галотаном и без заболеваний печени[206].

Нарушение регуляции иммунной системы способствует формированию аутоантигенов. Некоторые из них не обладают тканевой специфичностью (например, антинуклеарные или антитела к гладкой мускулатуре). Другие – органоспецифичны, такие как печеночно-почечные микросомальные (LKM) антитела, мишенями которых являются микросомальные ферменты; галотановый гепатит обусловлен образованием LKM антител, направленных против CYP2E1.

Алкоголь-ассоциированные заболевания

Алкоголизм (прием пяти или более доз алкоголя* в день) приводит к развитию некоторых форм поражения печени – в частности стеатозу (жировой дистрофии печени), алкогольному гепатиту и циррозу. Стеатоз имеется практически у всех, кто злоупотребляет алкоголем, а цирроз – только у 10-20%[207]. При сравнении с общей популяцией, у людей с алкогольными заболеваниями печени более высокая распространенность патологий, связанных с образом жизни, – недоедание, нарушение иммунного статуса, дисбаланс жидкости и электролитов. Такие люди находятся в области повышенного риска развития послеоперационных осложнений вследствие кровотечения, сепсиса или декомпенсации сердечно-легочной патологии (алкогольной или циррotической кардиомиопатии)[208].

При алкогольной болезни печени характерными патологическими изменениями являются (1) ацетальдегид-индуцированное субклеточное повреждение, (2) нарушения метаболизма, (3) микрососудистая гипоксия, (4) повышение продукции кислородных и азотных радикалов и (5) истощение антиоксидантной защиты. Метаболизм алкоголя является неотъемлемой частью патогенеза[209-213]. Скорость-лимитирующая реакция метаболизма этанола катализируется алкогольдегидрогеназой (ADH). Этот полиморфный, содержащий цинк, фермент имеет более 20 различных изозимов[207,214]. Несмотря на то, что он находится во многих тканях, гепатоциты метаболизируют более 95% поступающего алкоголя. Генетический полиморфизм ADH объясняет такую вариабельность взаимосвязи между потреблением этанола (дозой) и заболеванием печени (ответ)[214-216]. Например, риск развития алкогольного цирроза находится в прямой зависимости от полиморфизма локуса гена ADH2 (т.е. высокая частота аллели B)[217].

ADH цитоплазмы – главный фермент, вовлеченный в окисление этанола до ацетальдегида. При заболеваниях печени снижается активность ADH и увеличивается фракция алкоголя, окисляемого в пероксисомах при помощи каталазы и в эндоплазматической сети посредством этанол-индуцированного CYP2E1[218]. Заболевания печени подавляют активность митохондриального фермента – альдегиддегидрогеназы (ALDH), который катализирует превращение (детоксикацию) ацетальдегида в ацетат[215,218,219]. Дефицит ALDH приводит к повышению уровня ацетальдегида в крови и других тканях, что усиливает внутрипеченочную и внепеченочную токсичность алкоголя[220]. Ацетальдегид может вызвать повреждение тканей за счет (1) образования комплексов с внутриклеточными белками, (2) связывания с восстановленной формой глутатиона, (3) истощения запасов внутриклеточных антиоксидантов, (4) изменения цитоплазматических мембран с увеличением образования супероксида, (5) повышения продукции коллагена и развития фиброза, (6) стимуляции высвобождения хемоаттрактантов, привлекающих в печень нейтрофилы[221-225].

Сходство повреждений печени от гипоксии и этанола

Повреждения печени от эпизодов гипоксии и потребления этанола схожи во многих отношениях. Гипоксические повреждения стимулируют выброс провоспалительных цитокинов, α-ФНО и интерлейкинов 1 и 6. Выброс этих сигнальных молекул приводит к повышению экспрессии

* Drink – это доза, равная 10 *мл* чистого этилового спирта *(Прим. ред. пер.)*

молекул адгезии, снижению скорости и увеличению маргинации нейтрофилов, усилению адгезии тромбоцитов и снижению печеночного кровотока[226]. При печеночно-кишечной ишемии происходит выброс цитокинов и ксантиноксидазы и активация системы комплемента. Это усиливает локальное воспаление и может вызвать системный воспалительный ответ с последующим поражением легких и сердца[151,155,227,228].

Точно так же алкогольное повреждение печени способствует выходу провоспалительных медиаторов[229]. После приема алкоголя может заметно возрастать потребление кислорода печенью, что предрасполагает к гипоксическому повреждению[207,230]. Самые ранние признаки алкогольного повреждения наблюдаются в ацинарной зоне 3 (центролобулярная зона), в которой наибольшая концентрация алкогольдегидрогеназы и наименьшее поступление кислорода[90,218,231,232]. Длительный прием этанола приводит к увеличению экспрессии NO× синтетазы, повышению образования NO× и вазодилатации. Такой эффект алкоголя на обмен оксида азота может быть адаптацией микроциркуляторного русла на вызванную этанолом вазоконстрикцию[233,234].

Утверждение о том, что этанол подвергает гепатоциты значительному оксидантному стрессу, основывается на непрямых (перекисное окисление липидов) и прямых (данные электронного спинового резонанса) доказательствах[235,236]. Алкоголь стимулирует образование оксидантов и нарушает антиоксидантную защиту. Он повышает потребление антиоксидантов и одновременно уменьшает их продукцию[213,235]. Прием алкоголя может снижать экспрессию генов антиоксидантных ферментов за счет прямого гепатотоксического эффекта или за счет алкоголь-ассоциированных нарушений, например, мальнутриции[237]. Главным источником образования оксидантов после приема алкоголя является его метаболизм, а не он сам. Метаболизм этанола осуществляется при участии микросомальных и цитозольных оксидаз и приводит к образованию супероксида и других активных соединений, которые активируют клетки, участвующие в процессах воспаления, в том числе клетки Купфера. В свою очередь, эти клетки стимулируют синтетазу оксида азота (iNOS) и образование пероксинитрита в гепатоцитах, макрофагах, эндотелиоцитах и миоцитах сосудов[174,238,239]. Пероксинитрит – продукт реакции $NO^{\times}$ и $O_2^{-\times}$ – нестабильный анион, который окисляет и нитрозилирует липиды и белки[240-244]. При истощении запасов внутриклеточных антиоксидантов, таких как глутатион и α-токоферол, метаболизм алкоголя оказывает более мощное повреждающее действие на печень[235,245].

Цирроз и портальная гипертензия

Цирроз печени – хроническое заболевание, при котором нормальная ткань печени замещается фиброзной рубцовой тканью или узлами регенерации. По мере развития цирроза печени прогрессивно ухудшается функция печени и развивается портальная гипертензия. Наиболее частыми причинами цирроза являются алкоголизм, вирусные гепатиты и метаболические нарушения, хотя существует и много других причин[246]. Несмотря на то, что этиологические агенты цирроза различны, характер повреждений, которые они вызывают, очень сходен, что наводит на мысль о сходных или частично дублирующихся молекулярных механизмах. Так, фиброзные изменения в печени одинаковы при алкогольном циррозе и при циррозе, обусловленном неалкогольным стеатогепатитом.

Характерными чертами предшествующих циррозу изменений являются гипертрофия клеток, жировое перерождение, дисфункция митохондрий и лизосом, нарушение процессов транспорта и накопления, усиление фиброплазии. Когда гепатоциты во всей печени окружены фиброзной тканью, возникает цирроз[247].

Цирроз может развиваться и прогрессировать вяло и бессимптомно. Действительно, такое течение является одной из особенностей криптогенного цирроза и характерной чертой цирроза, вызванного вирусом гепатита С, который часто остается клинически незаметным даже при разрушении до 70% печени. Этому способствует значительный физиологический резерв печени, который хорошо компенсирует прогрессирующую потерю гепатоцитов. Развитие портальной гипертензии говорит об истощении резерва. Признаки и симптомы включают анорексию, тошноту, рвоту, дискомфорт в брюшной полости, слабость, желтуху, телеангиэктазии, асцит, спленомегалию, плотную печень, варикозное расширение вен пищевода и портосистемную энцефалопатию. Портальная гипертензия может осложниться внезапным развитием жизнеугрожающих осложнений, включая массивное кровотечение, сепсис, почечную недостаточность, кому и смерть[248].

Легочная дисфункция

Прогрессирующее поражение печени часто приводит к легочной дисфункции[249,250]. Гипоксемия может развиваться вследствие нескольких причин. Во-первых, за счет обширного артериовенозного шунтирования крови в легких. Во-вторых, за счет нарушения гипоксической легочной вазоконстрикции, обусловленного увеличением концентрации эндогенных вазодилататоров, таких как NO×, глюкагон, аденозин и простациклин. В-третьих, часто повышен уровень 2, 3 – дифосфоглицерата в эритроцитах, что смещает кривую диссоциации гемоглобина вправо. В-четвертых, изменяется вентилляционно-перфузионное отношение из-за ателектазов или рестриктивных нарушений – вследствие асцита или плеврального выпота. Так, гидроторакс (плевральный выпот при отсутствии сопутствующей сердечно-легочной патологии) имеется у 10% пациентов с циррозом[251].

Почечная дисфункция

Почечная дисфункция обычно развивается у пациентов с циррозом и портальной гипертензией. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) устойчиво снижается, в почечных канальцах происходит усиленная реабсорбция натрия при отсутствии явного повреждения клубочков или канальцев. Анализ мочи без особенностей, за исключением низкого содержания натрия.

Основные причины острой почечной недостаточности (ОПН) у этой группы пациентов – преренальные нарушения и острый тубулярный некроз (ОТН). Преренальные нарушения обычно являются результатом гиповолемии, сепсиса или гепаторенального синдрома 1-го типа (ГРС)[252-255]. Пациенты с терминальной стадией печеночной недостаточности относятся к группе высокого риска развития системной гиповолемии вследствие (1) образования большого количества асцитической жидкости, (2) агрессивной диуретической терапии, (3) желудочно-кишечного кровотечения и (4) секвестрации крови в спланхнических сосудах. Терапия преренальной ОПН проста; обычно, все что требуется, это восстановить адекватный почечный кровоток.

Самая частая причина острого тубулярного некроза (ОТН) – преренальная ОПН, в случаях, когда она достаточно длительная и тяжелая, чтобы вызвать ишемическое повреждение почечных канальцев. Другими причинами ОТН являются нефротоксичные вещества, такие как рентгеноконтрастные препараты или НПВС. В отличие от преренальной ОПН, специфического лечения ОТН нет, терапия в основном поддерживающая[256].

При преренальной почечной недостаточности в результате ГРС 1-го типа прогноз неблагоприятный. В большинстве случаев единственным эффективным методом лечения является трансплантация печени. Вмешательства, которые могут кратковременно улучшить работу почек, включают (1) внутривенное введение вазоконстрикторов, особенно терлипрессина, норадреналина и мидодрина в комбинации с октреотидом и (2) использование устройств или процедур, поддерживающих функцию печени, таких как молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система (MARS) или трансъюгулярное интрапеченочное портосистемное шунтирование (ТИПШ)[256-258].

Гематологические нарушения

Коагулопатии и другие гематологические нарушения являются характерными проявлениями терминальной стадии печеночной недостаточности[60]. Часто имеется анемия, которая обусловлена многими причинам, включая желудочно-кишечное кровотечение, гемолиз, гиперспленизм, недостаточность питания, дефицит витаминов, депрессию костного мозга и увеличение внутрисосудистого объема (плазмы). При развитии печеночной недостаточности печень неспособна синтезировать достаточное количество витамин-К-зависимых факторов свертывания. Когда уровень фактора VII снижен на 70% от нормы, удлиняется протромбиновое время. Тромбоцитопения и тромбоцитопатия развиваются в результате (1) секвестрации тромбоцитов в селезенке, (2) супрессии костного мозга в результате алкоголизма или приема препаратов, таких как интерферон, или (3) иммуноопосредованной деструкции тромбоцитов (за счет антитромбоцитарных IgG). Может развиться дисфибриногенемия – активация фибринолиза. При этом лабораторно отмечается повышенный уровень D-димеров и продуктов деградации фибрина и нормальный или почти нормальный уровень фибриногена. Тем не менее, прежде чем связывать нарушения фибринолитической системы с печеночной недостаточностью, важно провести тщательный поиск всех возможных обратимых причин диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта

Желудочно-кишечное кровотечение является жизнеугрожающим состоянием; около трети смертей от цирроза происходит в результате разрыва варикозно расширенных вен пищевода. Гастропатия вследствие портальной гипертензии, варикозное расширение вен пищевода или желудка развиваются у большинства пациентов с циррозом и портальной гипертензией[259]. Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода встречается чаще, чем кровотечение из варикозно расширенных вен желудка, но последнее гораздо серьезней первого. Размер варикозных вен является хорошим предиктором их возможного разрыва, а скорость увеличения размеров отражает тяжесть заболевания печени. Менее чем через 2 г. после выявления цирроза и портальной гипертензии у 20-30% пациентов случается кровотечение из варикозно расширенных вен[259]. Первое кровотечение приводит к смерти в 7% случаев, 6-недельная летальность составляет приблизительно 30%. У невылеченных оставшихся в живых пациентов риск повторного кровотечения в течение 2 лет составляет 60%; в случае его развития летальность равна 40-50%.

Эндокринопатии

Поскольку печень продуцирует, перерабатывает и метаболизирует многие эндокринные субстанции, развитие заболеваний печени приводит к эндокринным нарушениям. Например, уровень глюкагона и гормона роста в плазме увеличивается при заболеваниях печени и способствуют развитию инсулинорезистентности. У детей с заболеваниями печени снижен уровень инсулиноподобного фактора роста I (IGF-1), что оказывает неблагоприятное влияние на их рост и развитие[80]. Дисфункция половых желез развивается у мужчин и женщин из-за нарушения метаболизма половых гормонов. У мужчин происходит феминизация с развитием гинекомастии, атрофии яичек, бесплодия и импотенции. У женщин – олигоменорея, аменорея и бесплодие.

Дисфункция центральной нервной системы

Печеночная энцефалопатия представляет собой сложный нейропсихиатрический синдром, имеющийся у 50-70% пациентов с циррозом[252]. Патофизиологические явления, которые способствуют развитию синдрома, включают (1) дисфункцию гепатобилиарной системы, (2) снижение печеночного кровотока и (3) шунтирование венозной крови из воротной вены через коллатеральные сосуды в полые вены. Различные всасываемые из кишечника химические вещества, включая меркаптаны, фенолы, аммиак, короткоцепочечные жирные кислоты и марганец, участвуют в патогенезе печеночной энцефалопатии. Угнетение центральной нервной системы может быть результатом действия ложных нейромедиаторов (например, октопамина) или эндогенных лигандов, которые увеличивают центральный подавляющий ответ, такой же, как и при активации ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов. Другие возможные причины энцефалопатии – повреждение гематоэнцефалического барьера и нарушение обмена энергии в ЦНС. Патогенез и лечение печеночной энцефалопатии детально описаны в других источниках[60,252].

Сердечно-сосудистая дисфункция

Гипердинамический тип кровообращения, высокий сердечный выброс и низкое общее периферическое сопротивление сосудов являются отличительной чертой цирроза и портальной гипертензии[260]. Как правило, системное артериальное давление немного ниже нормального, частота сердечных сокращений незначительно увеличена и центральное давление наполнения в норме. Сатурация O_2 смешанной венозной крови повышена, а артериовенозная разница O_2 снижена. В целом, гемодинамический профиль напоминает таковой при периферической артериовенозной (AV) фистуле. Действительно, в терминальной стадии печеночной недостаточности развиваются обширные артериовенозные коммуникации (коллатеральные сосуды) в спланхнических органах, легких, мышцах и коже. Высокий кровоток по этим коллатеральным сосудам является результатом обусловленного циррозом увеличения концентрации эндогенных вазодилататоров, таких как глюкагон, NO×, вазоактивный интестинальный полипептид (VIP) и ферритин[261-265].

Наличие большого количества эндогенных вазодилататоров позволяет объяснить, почему при тяжелом поражении печени снижен ответ со стороны сердечно-сосудистой системы на физиологические и фармакологические вазоконстрикторы[266]. Лабораторные исследования показали, что NO, само по себе, может вызывать характерные для цирроза и портальной гипертензии изменения в почках и сердечно-сосудистой системе[267,268]. В экспериментальных моделях хронической портальной гипертензии – частичное лигирование воротной вены или CCl4-индуцированный цирроз – было показано, что NO×вызывает повышение циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), концентрация которого напрямую коррелирует со степенью периферической артериальной дилатации[268,269]. Ингибиторы NO-синтетазы позволяют (1) предотвратить характерное увеличение сердечного выброса и снижение сосудистого сопротивления, (2) восстановить уровень альдостерона и аргинин-вазопрессина в плазме и (3) скорректировать расстройства экскреции натрия и воды. Кроме того, в клинических исследованиях, в которых сравнивались здоровые люди с пациентами с циррозом печени, была отмечена прямая зависимость между выдыхаемым NO× и сердечным индексом[270].

Патогенез портальной гипертензии

Характерными особенностями цирроз-индуцированной портальной гипертензии являются (1) высокое сопротивление внутрипеченочному кровотоку, (2) высокий препортальный кровоток и (3) высокий кровоток через портокавальные коллатеральные сосуды. Патогенез цирроз-индуцированной портальной гипертензии сложен. Существует две концепции патогенеза, «обратная» и «прямая» теории, которые не являются взаимоисключающими. Согласно «обратной» теории, пролиферативный внутрипеченочный фиброз приводит к увеличению сопротивления кровотоку по воротной вене, что повышает в ней давление (т.е. при неизмененной скорости портального кровотока). Экспериментальное сужение воротной вены, ведущее к портальной гипертензии, характеризуется (1) увеличением сопротивления мезентериальных сосудов, (2) снижением мезентериального кровотока, (3) снижением сатурации спланхнической венозной крови и (4) увеличением артериовенозной разницы в мезентериальной крови. Однако такие изменения полностью противоположны тем, которые происходят при портальной гипертензии, развивающейся у пациентов с циррозом. «Прямая» теория позволяет объяснить спланхническую вазодилатацию. Согласно этой теории, портальная гипертензия развивается из-за цирроз-индуцированных изменений в системной и спланхнической артериальной циркуляции[271]. Концепция подтверждается наличием у пациентов с циррозом следующих изменений: (1) увеличение уровня эндогенных вазодилататоров в крови, (2) формирование обширных артериовенозных шунтов, (3) высокий сердечный выброс с низким общим периферическим сосудистым сопротивлением. Предполагаемыми медиаторами гипердинамического типа кровообращения являются NO×, глюкагон, простациклин, аденозин, CO и сероводород[272]. Эти вещества не только непосредственно вызывают вазодилатацию, но также могут способствовать формированию и функционированию артериовенозных шунтов (артериовенозных фистул) в кишечнике, селезенке и других органах. Увеличение системного и спланхнического артериального кровотока реализуется через активацию $K_{АТФ}$-зависимых каналов в гладкомышечных клетках артерий[272].

Контроль объема циркулирующей крови

Усиленная задержка натрия является неотъемлемой частью патофизиологии цирроза печени и портальной гипертензии. Волюморецепторы, которые распознают снижение эффективного объема плазмы, стимулируют симпатическую нервную систему и выделение почками ренина[273]. Это ведет к увеличению выработки ангиотензина II и альдостерона, которые повышают задержку натрия в почечных канальцах. Уровень норадреналина в крови обратно пропорционален почечному кровотоку. И норэпинефрин, и ангиотензин II перераспределяют интраренальный кровоток таким образом, что увеличивается задержка натрия почками. Дополнительными факторами, увеличивающими задержку натрия, являются калликреин-кининовая система и некоторые мощные почечные вазоконстрикторы, такие как $F_{2\alpha}$-изопростаны[274] и эндотелин. Почечные вазоконстрикторы, вероятно, индуцируют дисфункцию почек, которая часто наблюдается на фоне цирроза и асцита. В таких условиях повышается роль эндогенных вазодилататоров (например, простагландинов) в противодействии вазоконстрикции и защиты почечного кровотока. Соответственно, ингибиторы синтеза простагландинов могут значительно уменьшить кровоток в почках и скорость клубочковой фильтрации и тем самым увеличить риск острого почечного повреждения.

Патогенез асцита

Цирроз-индуцированная портальная гипертензия ведет к большому увеличению общего объема воды в организме, отекам и формированию асцита[275]. Патогенез асцита может быть прослежен до задержки натрия почками (Рис. 17-13)[2,276]. Однако основная причина задержки натрия почками неизвестна. Одно из объяснений – модель «переполнения» – при циррозе печени повышается содержание химических веществ, стимулирующих почки к задержке натрия. Второе объяснение – модель «недостаточного наполнения» – задержка натрия почками является нормальным физиологическим ответом на снижение эффективного объема крови[273].

Сущность модели «переполнения» состоит в том, что чрезмерная задержка натрия почками приводит к увеличению внутрисосудистого объема с двумя важными прямыми последствиями: (1) онкотическое давление плазмы снижается, а печень не может производить достаточное количество альбумина для коррекции его дефицита, и (2) повышается гидростатическое давление в воротной вене (т.е. портальная гипертензия). Комбинация низкого онкотического давления и портальной гипертензии ускоряет формирование отеков и асцита. Основное положение модели «переполнения» в том, что вещества, появляющиеся в результате цирроза, являются причиной того, что нормальные почки задерживают натрий и воду, несмотря на переполнение внутрисосудистого пространства. До настоящего времени такие субстанции (или процессы) не обнаружены.

В модели «недостаточного наполнения» говорится о том, что регуляция внутрисосудистого объема осуществляется посредством гомеостатических рефлексов, изменяющих работу почек. В теории утверждается, что цирроз является причиной снижения эффективного объема плазмы, вследствие чего активируются гомеостатические механизмы задержки натрия и воды. Как указывают Schrier и Abraham[273], «интегральный артериальный кровоток, зависящий от сердечного выброса и периферического артериального сопротивления, является основным фактором,

определяющим экскрецию натрия и воды». Таким образом, уменьшение объема крови в артериальном русле, либо в результате артериальной вазодилатации, либо вследствие низкого сердечного выброса, влечет за собой задержку почками натрия и воды. Вызванное циррозом снижение эффективного объема плазмы (или объема крови в артериальном русле) может быть результатом артериальной дилатации, или уменьшения внутрисосудистого объема, или и того, и другого вместе. Хотя для последнего имеется много причин, формирование отеков и асцита вследствие дисбаланса сил Старлинга приводит к выраженному уменьшению внутрисосудистого объема. Модели «переполнения» и «недостаточного наполнения» не являются взаимоисключающими. Первичный дефект выделения натрия может быть главным фактором на ранних стадиях цирроза, тогда как низкий эффективный объем плазмы играет более важную роль в прогрессировании заболевания к терминальной стадии печеночной недостаточности[275].

Холестатические заболевания печени

Холестаз указывает на нарушение тока желчи и имеет сложный патогенез (Табл. 17-2)[106,277-295]. Обычно причиной внутрипеченочного холестаза, врожденного или приобретенного, является дисфункция транспорта желчи[295,296]. В противоположность, внепеченочный холестаз чаще развивается в результате механической блокады желчевыводящих путей. При холестазе в крови повышается уровень компонентов желчи, включая печеночные ферменты (ЩФ, ГГТП, 5'-НТ, ЛАП), иммуноглобулина А, холестерина и различных форм желчных кислот и билирубина. Самый токсичный из них – неконъюгированный билирубин, высокие концентрации которого приводят к дисфункции мембран и нарушению основных путей метаболизма, таких как цикл трикарбоновых кислот и окислительное фосфорилирование. У пациентов с холестатическим синдромом повышен уровень желчных солей в сыворотке, но нормальный или незначительно увеличенный уровень билирубина.

Клинические данные при холестатическом синдроме зависят от тяжести холестатических нарушений и их патогенеза[297-301]. Зуд – характерный признак; основная причина – накопление желчных солей[277,284,302,303]. При нарастании тяжести холестатических расстройств развивается желтуха[304]. Цвет кала светлеет, а моча темнеет, так как желчные пигменты вместо кишечника выводятся почками.

Нарушения коагуляции

Для всасывания из кишечника таких липидов, как витамин К, требуется присутствие желчных солей и ненарушенный процесс их энтерогепатической циркуляции. При коагуло-

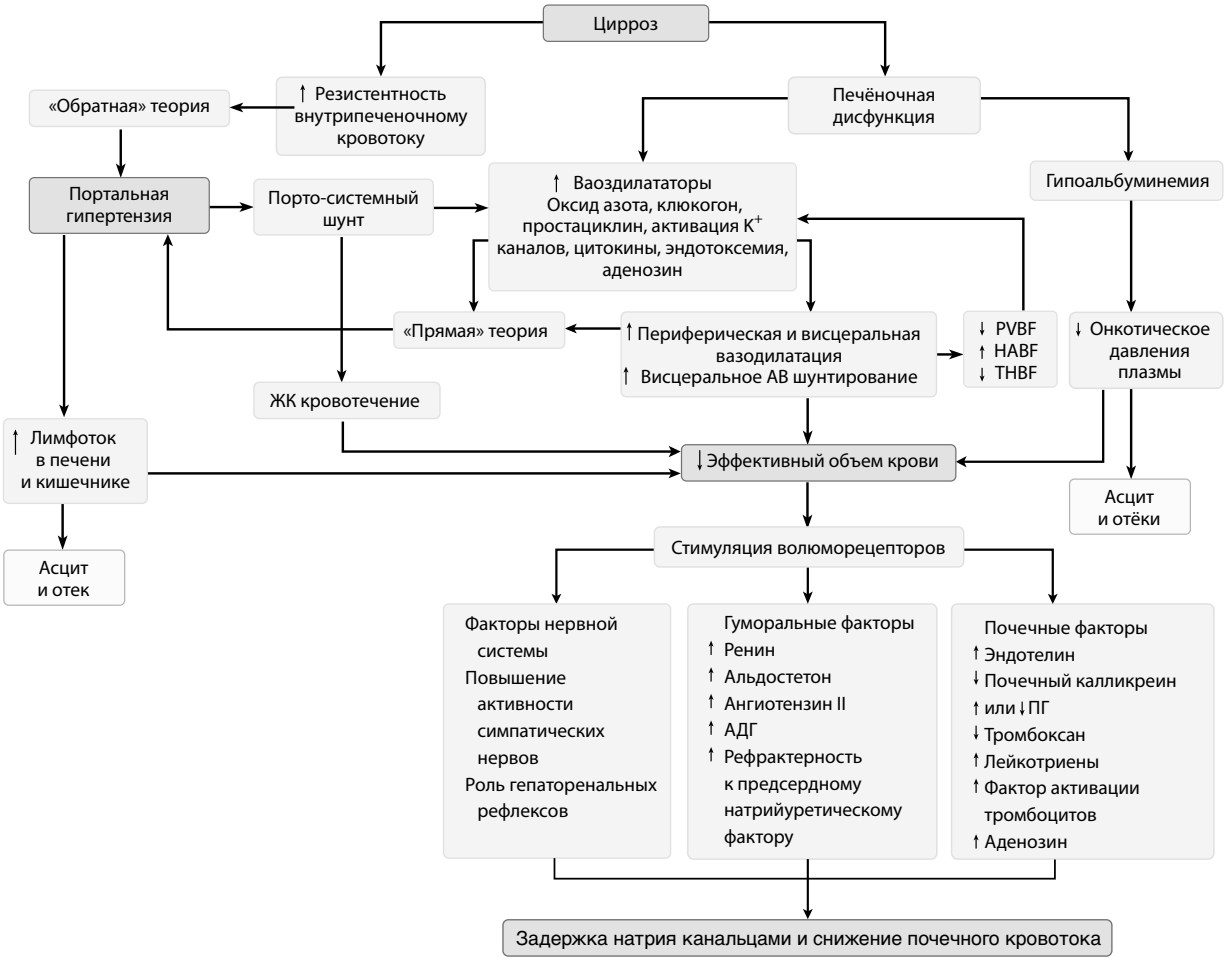


Рис. 17-13 Схематическое изображение формирования цирроз-индуцированной портальной гипертензии: «прямая» и «обратная» теории. Цирроз и портальная гипертензия вызывают циркуляторные изменения, которые приводят к снижению эффективного объема плазмы. В ответ на это происходит стимуляция волюморецепторов и активация нейрогуморальных и интраренальных реакций, приводящих к уменьшению почечного кровотока и увеличению задержки натрия почками. АДГ – антидиуретический гормон, АВ – артериовенозное, ПГ – простагландины, HABF – печеночный артериальный кровоток, PVBF – портальный венозный кровоток, THBF – общий печеночный кровоток. *(Воспроизведено с разрешения из Mushlin PS, Gelman S: Anesthesia and the liver. In Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK [eds]: Clinical Anesthesia, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, p 1088.)*

патиях, обусловленных холестазом, печень продолжает синтезировать прокоагулянты. Однако без витамина К гепатоциты не могут присоединить к ним остатки γ-карбоксигутамата, необходимые для их активации. Парентеральное назначение витамина К должно скорректировать такую коагулопатию, но если этого не происходит, значит следует искать другую причину. Длительный холестаз может вызвать дисфункцию печени и нарушения гемостаза, которые будут устойчивы к терапии витамином К.

Почечная дисфункция

Холестатические нарушения могут быть причиной дисфункции кровообращения в спланхническом бассейне. Поскольку этот бассейн не может эффективно передать объем крови в центральный кровоток, тяжелая гипотензия и гипоперфузия почек могут быть результатом даже незначительных потерь объема плазмы. Это предрасполагает к развитию ОПН и острого тубулярного некроза (вследствие преренальной ОПН). При печеночной дисфункции острый тубулярный некроз может быть результатом прямого повреждающего действия неконъюгированного билирубина на почечные канальцы.

Дисфункция сердечно-сосудистой системы

Холестатические синдромы вызывают гемодинамические изменения, которые похожи, но менее выражены, чем те, что наблюдаются при циррозе и портальной гипертензии. Сердечный выброс повышается, а периферическое сосудистое сопротивление снижается. Портальный венозный кровоток снижается, в то время как сопротивление в портальной системе повышается. Тем не менее, механизмы, лежащие в основе изменений параметров сердечно-сосудистой системы при холестазе, не полностью понятны и трудны для изучения по нескольким причинам. Во-первых, желчь – это гетерогенная жидкость с изменяющимся составом и множеством разных форм желчных солей и билирубина. Во-вторых, отдельные компоненты желчи оказывают неодинаковое влияние на сердечно-сосудистую систему. В-третьих, различные причины холестатических синдромов приводят к противоположным патофизиологическим изменениям, что затрудняет оценку прямых и непрямых сердечно-сосудистых эффектов компонентов желчи.

Прямые эффекты желчных солей (первичных, конъюгированных и вторичных) на сердце были изучены на изолированных препаратах сердца для устранения влияния непрямых эффектов. В изолированном миокарде желудочков желчные соли, в концентрации как у пациентов с холестатической желтухой, проявляют отрицательный инотропный эффект. Они уменьшают (1) пиковое напряжение, (2) максимальную скорость развития напряжения, (3) длительность сокращения и (4) продолжительность потенциала действия. Электофизиологическая активность таурохолата натрия, установленная при измерении потенциалов миоцитов желудочка, заключается в снижение медленного входящего тока калия и небольшом увеличении тока калия наружу. Суммируя, эти данные свидетельствуют о том, что желчные соли оказывают отрицательный инотропный эффект, который обусловлен нарушением мембранных токов[305].

Блок 17-2 Этиология холестатических нарушений печени

- Лекарственные вещества[106,279,280]
- Алкоголизм[281]
- Беременность[282,283]
- Воспаление[284]
- Сепсис[285-287]
- Парентеральное питание[288,289]
- Первичный билиарный цирроз[290]
- Первичный склерозирующий холангит[291]
- Генетические холестатические заболевания печени[292-295]

В экспериментах на животных показано, что высокое содержание желчных солей в крови (холемия) может блокировать сердечно-сосудистые эффекты таких веществ, как норадреналин, ангиотензин II и изопротеренол. Возможно, что такие эффекты холемии обусловлены ее разрушающим действием на рецепторные комплексы в цитоплазматических мембранах[305-307]. С другой стороны, острый холестаз может приводить к снижению сократимости сердца и без влияния на β-адренорецепторы, как было продемонстрировано в исследованиях на животных, у которых острый холестаз был вызван перевязкой желчного протока[306]. По истечении 3 дней внепеченочного холестаза снижалась глобальная сократимость миокарда, но β-адренорецепторы были интактны.

В экспериментах на животных было показано, что холестаз может изменять гомеостатические циркуляторные рефлекторные реакции[307]. Например, удаление 10% объема крови у здоровых крыс не оказывало влияния на артериальное давление, тогда как удаление этого же объема крови у крыс с холестазом вызывало снижение артериального давления на 50%. У здоровых животных потеря крови компенсировалась мобилизацией 15% крови из легочных и спланхнических сосудов; однако у животных с холестазом отмечена мобилизация только 7% объема крови в сосудах легких без участия спланхнического бассейна[307]. Эти данные указывают на то, что холестаз провоцирует дисфункцию физиологических резервуаров крови. Насколько важны эти результаты лабораторных исследований для пациентов с холестазом – неясно. В качестве последнего замечания о влиянии холестаза на сердечно-сосудистую систему следует отметить, что декомпрессия желчных путей, сама по себе, может привести к выраженной кардиоваскулярной депрессии[308].

Литература

1. Jones AL: Anatomy of the normal liver. In Zakim D, Boyer T (eds): Hepatology: A Textbook of Liver Disease, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p 3.
2. Mushlin PS, Gelman S: Anesthesia and the Liver. In Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (eds): Clinical Anesthesia, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, p 1067.
3. Gelman S, Mushlin PS: Catecholamine induced changes in the splanchnic circulation affecting systemic hemodynamics. Anesthesiology 100:434, 2004.
4. Rutkauskas S, Gedrimas V, Pundzius J, et al: Clinical and anatomical basis for the classification of the structural parts of liver. Medicina (Kaunas) 42:98, 2006.
5. Parks RW, Chrysos E, Diamond T: Management of liver trauma. Br J Surg 86:1121, 1999.
6. Gazelle GS, Lee MJ, Mueller PR: Cholangiographic segmental anatomy of the liver. Radiographics 14:1005, 1994.
7. Heriot AG, Karanjia ND: A review of techniques for liver resection. Ann R Coll Surg Engl 84:371, 2002.
8. Cooper AJL: Role of the liver in amino acid metabolism. In Zakim D, Boyer T (eds): Hepatology: A Textbook of Liver Disease, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p 563.
9. Zakim D: Metabolism of glucose and fatty acids by the liver. In Zakim D, Boyer T (eds): Hepatology: A Textbook of Liver Disease, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p 58.
10. Greenway C, Lautt W: Hepatic Circulation: Handbook of Physiology—The Gastrointestinal System, Motility and Circulation. Bethesda, MD, American Physiology Society, 1989.
11. Campra JL, Reynolds TB: The hepatic circulation. In Arias IM, Jakoby WB, Popper H, et al (eds): The Liver: Biology and Pathobiology. New York, Raven Press, 1988, p 911.
12. Greenway CV, Innes IR, Scott GD: Pre- and postsinusoidal origin of hepatic exudate in anesthetized cats. Can J Physiol Pharmacol 69:1914, 1991.
13. Lautt WW: Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: Hepatic arterial buffer response. Am J Physiol 249:G549, 1985.
14. Lautt WW: The 1995 Ciba–Geigy Award Lecture. Intrinsic regulation of hepatic blood flow. Can J Physiol Pharmacol 74:223, 1996.
15. Jakob SM: Splanchnic blood flow in low-flow states. Anesth Analg 96:1129, 2003.
16. Jakob SM: Clinical review: Splanchnic ischaemia. Crit Care (Lond) 6:306, 2002.
17. Richardson PD: Physiological regulation of the hepatic circulation. Fed Proc 41:2111, 1982.
18. Norris CP, Barnes GE, Smith EE, et al: Autoregulation of superior mesenteric flow in fasted and fed dogs. Am J Physiol 237:H174, 1979.
19. Richardson PD, Withrington PG: Liver blood flow. II. Effects of drugs and hormones on liver blood flow. Gastroenterology 81:356, 1981.
20. Richardson PD, Withrington PG: Liver blood flow. I. Intrinsic and nervous control of liver blood flow. Gastroenterology 81:159, 1981.
21. Carneiro JJ, Donald DE: Change in liver blood flow and blood content in dogs during direct and reflex alteration of hepatic sympathetic nerve activity. Circ Res 40:150, 1977.
22. Rappaport AM, Schneiderman JH: The function of the hepatic artery. Rev Physiol Biochem Pharmacol 76:129, 1976.
23. Richardson PD, Withrington PG: The role of beta-adrenoceptors in the responses of the hepatic arterial vascular bed of the dog to phenylephrine, isoprenaline, noradrenaline and adrenaline. Br J Pharmacol 60:239, 1977.
24. Richardson PD, Withrington PG: Glucagon inhibition of hepatic arterial responses to hepatic nerve stimulation. Am J Physiol 233:H647, 1977.
25. Cohen MM, Sitar DS, McNeill JR, et al: Vasopressin and angiotensin on resistance vessels of spleen, intestine, and liver. Am J Physiol 218:1704, 1970.
26. Richardson PD, Withrington PG: The effects of intra-arterial and intraportal injections of vasopressin on the simultaneously perfused hepatic arterial and portal venous vascular beds of the dog. Circ Res 43:496, 1978.
27. Friedman LS, Martin P, Munoz SJ: Liver function tests and the objective evaluation of the patient with liver disease. In Zakim D, Boyer T (eds): Hepatology: A Textbook of Liver Disease, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p 791.
28. Schreiber G, Urban J: The synthesis and secretion of albumin. Rev Physiol Biochem Pharmacol 82:27, 1978.
29. Kirsch R, Frith L, Black E, et al: Regulation of albumin synthesis and catabolism by alteration of dietary protein. Nature 217:578, 1968.
30. Kelman L, Saunders SJ, Frith L, et al: Effects of amino acids and hormones on the fractional catabolic rate of albumin by the isolated perfused rat liver. J Nutr 102:1045, 1972.
31. Kew MC: Hepatic tumors and cysts. In Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (eds): Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management, 7th ed. St Louis, WB Saunders, 2002, p 1577.
32. Seeff LB: Diagnosis, therapy, and prognosis of viral hepatitis. In Zakim D, Boyer T (eds): Hepatology: A Textbook of Liver Disease, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p 1067.
33. Tirone TA, Brunicardi FC: Overview of glucose regulation. World J Surg 25:461, 2001.
34. Galassetti P, Coker RH, Lacy DB, et al: Prior exercise increases net hepatic glucose uptake during a glucose load. Am J Physiol 276:E1022, 1999.
35. Nordlie RC, Foster JD, Lange AJ: Regulation of glucose production by the liver. Annu Rev Nutr 19:379, 1999.
36. Satake S, Moore MC, Igawa K, et al: Direct and indirect effects of insulin on glucose uptake and storage by the liver. Diabetes 51:1663, 2002.
37. Chu CA, Sindelar DK, Igawa K, et al: The direct effects of catecholamines on hepatic glucose production occur via alpha(1)- and beta(2)-receptors in the dog. Am J Physiol 279:E463, 2000.
38. Gustavson SM, Chu CA, Nishizawa M, et al: Interaction of glucagon and epinephrine in the control of hepatic glucose production in the conscious dog. Am J Physiol 284:E695, 2003.
39. Chu CA, Galassetti P, Igawa K, et al: Interaction of free fatty acids and epinephrine in regulating hepatic glucose production in conscious dogs. Am J Physiol 284:E291, 2003.
40. Chu CA, Sherck SM, Igawa K, et al: Effects of free fatty acids on hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis in conscious dogs. [erratum appears in Am J Physiol Endocrinol Metab 2002 Oct;283(4):section E following table of contents]. Am J Physiol 282:E402, 2002.
41. Cardin S, Walmsley K, Neal DW, et al: Involvement of the vagus nerves in the regulation of basal hepatic glucose production in conscious dogs. Am J Physiol 283:E958, 2002.
42. Rashid S, Shi ZQ, Niwa M, et al: Beta-blockade, but not normoglycemia or hyperinsulinemia, markedly diminishes stress-induced hyperglycemia in diabetic dogs. Diabetes 49:253, 2000.
43. Cardin S, Emshwiller M, Jackson PA, et al: Portal glucose infusion increases hepatic glycogen deposition in conscious unrestrained rats. J Appl Physiol 87:1470, 1999.
44. Hsieh PS, Moore MC, Neal DW, et al: Importance of the hepatic arterial glucose level in generation of the portal signal in conscious dogs. Am J Physiol 279:E284, 2000.
45. Stolz A: Liver physiology and metabolic function In Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (eds): Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management, 7th ed. St Louis, WB Saunders, 2002, p 1202.
46. Riou JP, Claus TH, Pilkis SJ: Stimulation of glucagon of *in vivo* phosphorylation of rat hepatic pyruvate kinase. J Biol Chem 253:656, 1978.
47. Sharma RJ, Rodrigues LM, Whitton PD, et al: Control mechanisms in the acceleration of hepatic glycogen degradation during hypoxia. Biochim Biophys Acta 630:414, 1980.
48. Lewis GF: Fatty acid regulation of very low density lipoprotein production. Curr Opin Lipidol 8:146, 1997.
49. Lewis GF, Vranic M, Harley P, et al: Fatty acids mediate the acute extrahepatic effects of insulin on hepatic glucose production in humans. Diabetes 46:1111, 1997.
50. Lewis GF, Vranic M, Giacca A: Role of free fatty acids and glucagon in the peripheral effect of insulin on glucose production in humans. Am J Physiol 275:E177, 1998.
51. Taghibiglou C, Rashid–Kolvear F, Van Iderstine SC, et al: Hepatic very low density lipoprotein-ApoB overproduction is associated with attenuated hepatic insulin signaling and overexpression of protein-tyrosine phosphatase 1B in a fructose-fed hamster model of insulin resistance. J Biol Chem 277:793, 2002.
52. Lam TK, Carpentier A, Lewis GF, et al: Mechanisms of the free fatty acid-induced increase in hepatic glucose production. Am J Physiol 284:E863, 2003.
53. Chan L, Jackson RL, O'Malley BW, et al: Synthesis of very low density lipoproteins in the cockerel. Effects of estrogen. J Clin Invest 58:368, 1976.
54. Miles JM, Haymond MW, Gerich JE: Suppression of glucose production and stimulation of insulin secretion by physiological concentrations of ketone bodies in man. J Clin Endocrinol Metab 52:34, 1981.
55. Fitz JG: Cellular mechanisms of bile secretion. In Zakim D, Boyer T (eds): Hepatology: A Textbook of Liver Disease, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p 362.
56. Dawson PA: Bile secretion and the enterohepatic circulation of bile acids. In Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (eds): Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management, 7th ed. St Louis, WB Saunders, 2002, p 1051.
57. Leonis MA, Balistreri WF: Inherited metabolic disorders of the liver. In Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (eds): Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management, 7th ed. St Louis, WB Saunders, 2002, p 1240.
58. Vlahcevic ZR, Heuman DM, Hylemon PB: Physiology and pathophysiology of enterohepatic circulation of bile acids. In Zakim D, Boyer T (eds): Hepatology: A Textbook of Liver Disease, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p 376.
59. Radnay PA, Duncalf D, Novakovic M, et al: Common bile duct pressure changes after fentanyl, morphine, meperidine, butorphanol, and naloxone. Anesth Analg 63:441, 1984.
60. Fitz JG: Hepatic encephalopathy, hepatopulmonary syndromes, hepatorenal syndrome, coagulopathy, and endocrine complications of liver disease. In Feldman M, Friedman LS, Sleisenger

MH (eds): Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management, 7th ed. St Louis, WB Saunders, 2002, p 1543.
61. Nelsestuen GL, Shah AM, Harvey SB: Vitamin K–dependent proteins. Vitam Horm 58:355, 2000.
62. Sunnerhagen M, Drakenberg T, Forsen S, et al: Effect of Ca2+ on the structure of vitamin K–dependent coagulation factors. Haemostasis 26:45, 1996.
63. Berkner KL: The vitamin K–dependent carboxylase. J Nutr 130:1877, 2000.
64. Dowd P, Ham SW, Naganathan S, et al: The mechanism of action of vitamin K. Annu Rev Nutr 15:419, 1995.
65. Furie BC, Furie B: Structure and mechanism of action of the vitamin K–dependent gamma-glutamyl carboxylase: Recent advances from mutagenesis studies. Thromb Haemost 78:595, 1997.
66. Suttie JW: Synthesis of vitamin K–dependent proteins. FASEB J 7:445, 1993.
67. Sugiura I, Furie B, Walsh CT, et al: Propeptide and glutamate-containing substrates bound to the vitamin K–dependent carboxylase convert its vitamin K epoxidase function from an inactive to an active state. Proc Natl Acad Sci U S A 94:9069, 1997.
68. Ponka P: Cell biology of heme. Am J Med Sci 318:241, 1999.
69. Ferreira GC, Gong J: 5-Aminolevulinate synthase and the first step of heme biosynthesis. J Bioenerg Biomembr 27:151, 1995.
70. Daniell WE, Stockbridge HL, Labbe RF, et al: Environmental chemical exposures and disturbances of heme synthesis. Environ Health Perspect 105:37, 1997.
71. Jensen NF, Fiddler DS, Striepe V: Anesthetic considerations in porphyrias. Anesth Analg 80:591, 1995.
72. Ashley EM: Anaesthesia for porphyria. Br J Hosp Med 56:37, 1996.
73. James MF, Hift RJ: Porphyrias. Br J Anaesth 85:143, 2000.
74. Baker SD, Taylor B: Anaesthesia is also risky in patients with porphyria. BMJ 321:1023, 2000.
75. Marks GS, McCluskey SA, Mackie JE, et al: Disruption of hepatic heme biosynthesis after interaction of xenobiotics with cytochrome P-450. FASEB J 2:2774, 1988.
76. Wu L, Wang R: Carbon monoxide: Endogenous production, physiological functions, and pharmacological applications. Pharmacol Rev 57:585, 2005.
77. Bauer M, Bauer I: Heme oxygenase-1: Redox regulation and role in the hepatic response to oxidative stress. Antioxid Redox Signal 4:749, 2002.
78. Morse D, Choi AM: Heme oxygenase-1: The «emerging molecule» has arrived. Am J Respir Cell Mol Biol 27:8, 2002.
79. Shibahara S, Kitamuro T, Takahashi K: Heme degradation and human disease: Diversity is the soul of life. Antioxid Redox Signal 4:593, 2002.
80. Moller S, Becker U: Insulin-like growth factor 1 and growth hormone in chronic liver disease. Dig Dis 10:239, 1992.
81. Rojdmark S, Bloom G, Chou MC, et al: Hepatic insulin and glucagon extraction after their augmented secretion in dogs. Am J Physiol 235:E88, 1978.
82. Laskin DL: Nonparenchymal cells and hepatotoxicity. Semin Liver Dis 10:293, 1990.
83. Dhainaut JF, Marin N, Mignon A, et al: Hepatic response to sepsis: Interaction between coagulation and inflammatory processes. Crit Care Med 29:S42, 2001.
84. Bosch–Morell F, Flohe L, Marin N, et al: 4-Hydroxynonenal inhibits glutathione peroxidase: Protection by glutathione. Free Radic Biol Med 26:1383, 1999.
85. Lemasters JJ: V. Necrapoptosis and the mitochondrial permeability transition: Shared pathways to necrosis and apoptosis. Am J Physiol 276:G1, 1999.
86. Bautista AP, Spitzer JJ: Role of Kupffer cells in the ethanol-induced oxidative stress in the liver. Front Biosci 4:D589, 1999.
87. Bailey SM, Reinke LA: Antioxidants and gadolinium chloride attenuate hepatic parenchymal and endothelial cell injury induced by low flow ischemia and reperfusion in perfused rat livers. Free Radic Res 32:497, 2000.
88. DeLeve LD, McCuskey RS, Wang X, et al: Characterization of a reproducible rat model of hepatic veno-occlusive disease. Hepatology 29:1779, 1999.
89. Mushlin PS, Mushlin SB, Olson RD: Acute liver dysfunction and anesthesia-induced hepatitis. In Lobato EB, Gravenstein N, Kirby RR (eds): Complications in Anesthesiology. Philadelphia, Lippincott Wiliams & Wilkens, 2008, p 590.
90. Farrell GC: Liver disease caused by drugs, anesthetics, and toxins. In Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (eds): Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management, 7th ed. St Louis, WB Saunders, 2002, p 1403.
91. Vessey DA: Metabolism of xenobiotics by the human liver. In Zakim D, Boyer T (eds): Hepatology: A Textbook of Liver Disease, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p 257.
92. Estabrook R: An introduction to the cytochrome P450s. Mol Aspects Med 20:5, 1999.
93. Murray M: Induction and inhibition of CYPs and implications for medicine. Mol Aspects Med 20:24, 1999.
94. Hasler JA: Pharmacogenetics of cytochromes P450. Mol Aspects Med 20:12, 1999.
95. Sies H: Oxidative stress: From basic research to clinical application. Am J Med 91:31S, 1991.
96. Sinclair JF, Szakacs JG, Wood SG, et al: Acetaminophen hepatotoxicity precipitated by short-term treatment of rats with ethanol and isopentanol: Protection by triacetyloleandomycin. Biochem Pharmacol 59:445, 2000.
97. Sesardic D, Boobis AR, Edwards RJ, et al: A form of cytochrome P450 in man, orthologous to that formed in the rat, catalyses the O-deethylation of phenacetin and is inducible by cigarette smoking. Br J Clin Pharmacol 26:363, 1988.
98. Moore LB, Goodwin B, Jones SA, et al: St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor. Proc Natl Acad Sci U S A 97:7500, 2000.
99. Goodwin B, Hodgson E, Liddle C: The orphan human pregnane X receptor mediates the transcriptional activation of CYP3A4 by rifampicin through a distal enhancer module. Mol Pharmacol 56:1329, 1999.
100. Moore LB, Parks DJ, Jones SA, et al: Orphan nuclear receptors constitutive androstane receptor and pregnane X receptor share xenobiotic and steroid ligands. J Biol Chem 275:15122, 2000.
101. del Castillo–Olivares A, Gil G: Role of FXR and FTF in bile acid-mediated suppression of cholesterol 7α-hydroxylase transcription. Nucleic Acids Res 28:3587, 2000.
102. Meech R, Mackenzie PI: Structure and function of uridine diphosphate glucuronosyltransferases. Clin Exp Pharmacol Physiol 24:907, 1997.
103. Lee J, Boyer JL: Molecular alterations in hepatocyte transport mechanisms in acquired cholestatic liver disorders. Semin Liver Dis 20:373, 2000.
104. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL: Molecular pathogenesis of cholestasis. N Engl J Med 339:1217, 1998.
105. Huang L, Smit JW, Meijer DK, et al: Mrp2 is essential for estradiol-17β(β-d-glucuronide)–induced cholestasis in rats. Hepatology 32:66, 2000.
106. Stieger B, Fattinger K, Madon J, et al: Drug- and estrogen-induced cholestasis through inhibition of the hepatocellular bile salt export pump (Bsep) of rat liver. Gastroenterology 118:422, 2000.
107. George J, Byth K, Farrell GC: Influence of clinicopathological variables on CYP protein expression in human liver. J Gastroenterol Hepatol 11:33, 1996.
108. Whitehouse MW, Beck FJ: Impaired drug metabolism in rats with adjuvant-induced arthritis: A brief review. Drug Metab Dispos 1:251, 1973.
109. Elin RJ, Vesell ES, Wolff SM: Effects of etiocholanolone-induced fever on plasma antipyrine half-lives and metabolic clearance. Clin Pharmacol Ther 17:447, 1975.
110. Alvares AP, Anderson KE, Conney AH, et al: Interactions between nutritional factors and drug biotransformations in man. Proc Natl Acad Sci U S A 73:2501, 1976.
111. Pantuck EJ, Pantuck CB, Weissman C, et al: Effects of parenteral nutritional regimens on oxidative drug metabolism. Anesthesiology 60:534, 1984.
112. Wilkinson GR, Schenker S: Drug disposition and liver disease. Drug Metab Rev 4:139, 1975.
113. Wilkinson GR, Shand DG: Commentary: A physiological approach to hepatic drug clearance. Clin Pharmacol Ther 18:377, 1975.
114. Williams RL, Mamelok RD: Hepatic disease and drug pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 5:528, 1980.
115. Williams RL: Drug administration in hepatic disease. N Engl J Med 309:1616, 1983.
116. Adedoyin A, Branch RA: Pharmacokinetics. In Zakim D, Boyer T (eds):Hepatology: A Textbook of Liver Disease, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p 307.
117. Davern TJ, Scharschmidt BF: Biochemical liver tests. In Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (eds): Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management, 7th ed. St Louis, WB Saunders, 2002, p 1227.
118. Hussey AJ, Aldridge LM, Paul D, et al: Plasma glutathione S-transferase concentration as a measure of hepatocellular integrity following a single general anaesthetic with halothane, enflurane or isoflurane. Br J Anaesth 60:130, 1988.
119. Redick JA, Jakoby WB, Baron J: Immunohistochemical localization of glutathione S-transferases in livers of untreated rats. J Biol Chem 257:15200, 1982.
120. Rothschild MA, Oratz M, Zimmon D, et al: Albumin synthesis in cirrhotic subjects with ascites studied with carbonate-14C. J Clin Invest 48:344, 1969.
121. Sussman NL: Fulminant hepatic failure. In Zakim D, Boyer T (eds): Hepatology: A Textbook of Liver Disease, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p 618.
122. Aranha GV, Greenlee HB: Intra-abdominal surgery in patients with advanced cirrhosis. Arch Surg 121:275, 1986.
123. Roy–Chowdhury J, Jansen PLM: Bilirubin metabolism and its disorders. In Zakim D, Boyer T (eds): Hepatology: A Textbook of Liver Disease, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p 323.
124. Zamanou A, Tsirogianni A, Terzoglou C, et al: Anti-smooth muscle antibodies (ASMAs) and anti-cytoskeleton antibodies (ACTAs) in liver diseases: A comparison of classical indirect immunofluorescence with ELISA. J Clin Lab Anal 16:194, 2002.
125. Strassburg CP, Manns MP: Autoimmune tests in primary biliary cirrhosis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 14:585, 2000.
126. Nocente R, Ceccanti M, Bertazzoni G, et al: HCV infection and extrahepatic manifestations. Hepatogastroenterology 50:1149, 2003.
127. Invernizzi P, Crosignani A, Battezzati PM, et al:

Comparison of the clinical features and clinical course of antimitochondrial antibody-positive and –negative primary biliary cirrhosis. Hepatology 25:1090, 1997.
128. Long SA, Van de Water J, Gershwin ME: Antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis: The role of xenobiotics. Autoimmun Rev 1:37, 2002.
129. Jones DE: Autoantigens in primary biliary cirrhosis. J Clin Pathol 53:813, 2000.
130. Nishio A, Bass NM, Luketic VA, et al: Primary biliary cirrhosis: From induction to destruction. Semin Gastrointest Dis 12:89, 2001.
131. Lacerda MA, Ludwig J, Dickson ER, et al: Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol 90:247, 1995.
132. Czaja AJ: Autoimmune hepatitis. In Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (eds): Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management, 7th ed. St Louis, WB Saunders, 2002, p 1462.
133. Ajisaka H, Shimizu K, Miwa K: Immunohistochemical study of protein induced by vitamin K absence or antagonist II in hepatocellular carcinoma. J Surg Oncol 84:89, 2003.
134. Fujioka M, Nakashima Y, Nakashima O, et al: Immunohistologic study on the expressions of alpha-fetoprotein and protein induced by vitamin K absence or antagonist II in surgically resected small hepatocellular carcinoma. Hepatology 34:1128, 2001.
135. Cui R, He J, Zhang F, et al: Diagnostic value of protein induced by vitamin K absence (PIVKAII) and hepatoma-specific band of serum gamma-glutamyl transferase (GGTII) as hepatocellular carcinoma markers complementary to alpha-fetoprotein. Br J Cancer 88:1878, 2003.
136. Sugimoto H, Takeda S, Inoue S, et al: Des-gamma-carboxy prothrombin (DCP) ratio, a novel parameter measured by monoclonal antibodies MU-3 and 19B7, as a new prognostic indicator for hepatocellular carcinoma. Liver Int 23:38, 2003.
137. Yamanaka J, Yamanaka N, Nakasho K, et al: Clinicopathologic analysis of stage II–III hepatocellular carcinoma showing early massive recurrence after liver resection. J Gastroenterol Hepatol 15:1192, 2000.
138. Barnes P, Lunzer M, O'Halloran M: Comparative sensitivity of serum cholylglycine concentration and bromsulphalein retention in patients with early and late alcoholic liver disease. Aust N Z J Med 16:785, 1986.
139. Denaro CP, Jacob P 3rd, Benowitz NL: Evaluation of pharmacokinetic methods used to estimate caffeine clearance and comparison with a Bayesian forecasting method. Ther Drug Monit 20:78, 1998.
140. Jover R, Carnicer F, Sanchez–Paya J, et al: Salivary caffeine clearance predicts survival in patients with liver cirrhosis. Am J Gastroenterol 92:1905, 1997.
141. Wahllander A, Mohr S, Paumgartner G: Assessment of hepatic function. Comparison of caffeine clearance in serum and saliva during the day and at night. J Hepatol 10:129, 1990.
142. Schnegg M, Lauterburg BH: Quantitative liver function in the elderly assessed by galactose elimination capacity, aminopyrine demethylation and caffeine clearance. J Hepatol 3:164, 1986.
143. Szabo G, Benyo I, Sandor J, et al: Estimation of the hepatic blood flow in the dog with the Xe133 and hydrogen wash-out Au190-colloid uptake techniques and with the electromagnetic flowmeter. Res Exp Med 169:69, 1976.
144. Kraul H, Truckenbrodt J, Sigusch H, et al: [Comparison of ICG elimination with biotransformation of model substances and histological features of liver biopsy in liver diseases.] Gastroenterol J 51:123, 1991.
145. Huet PM, Lavoie P, Viallet A: Simultaneous estimation of hepatic and portal blood flows by an indicator dilution technique. J Lab Clin Med 82:836, 1973.
146. Hopkinson BR, Schenk WG Jr: The electromagnetic measurement of liver blood flow and cardiac output in conscious dogs during feeding and exercise. Surgery 63:970, 1968.
147. Whitcomb DC: Hereditary and childhood disorders of the pancreas, including cystic fibrosis. In Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (eds): Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management, 7th ed. St Louis, WB Saunders, 2002, p 881.
148. Ostroff JW, LaBerge JM: Endoscopic and radiologic treatment of biliary disease. In Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (eds): Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management, 7th ed. St Louis, WB Saunders, 2002, p 1167.
149. Kang HK, Jeong YY, Choi JH, et al: Three-dimensional multi-detector row CT portal venography in the evaluation of portosystemic collateral vessels in liver cirrhosis. Radiographics 22:1053, 2002.
150. Kaplowitz N: Mechanisms of liver cell injury. J Hepatol 32:39, 2000.
151. Nielsen VG, McCammon AT, Tan S, et al: Xanthine oxidase inactivation attenuates postocclusion shock after descending thoracic aorta occlusion and reperfusion in rabbits. J Thorac Cardiovasc Surg 110:715, 1995.
152. Jaeschke H, Gores GJ, Cederbaum AI, et al: Mechanisms of hepatotoxicity. Toxicol Sci 65:166, 2002.
153. Carden DL, Granger DN: Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. J Pathol 190:255, 2000.
154. Arai M, Thurman RG, Lemasters JJ: Ischemic preconditioning of rat livers against cold storage-reperfusion injury: Role of nonparenchymal cells and the phenomenon of heterologous preconditioning. Liver Transpl 7:292, 2001.
155. Weinbroum A, Nielsen VG, Tan S, et al: Liver ischemia-reperfusion increases pulmonary permeability in rat: Role of circulating xanthine oxidase. Am J Physiol 268:G988, 1995.
156. Kaplowitz N, Tsukamoto H: Oxidative stress and liver disease. Prog Liver Dis 14:131, 1996.
157. Ursini F, Maiorino M, Roveri A: Phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (PHGPx): More than an antioxidant enzyme? Biomed Environ Sci 10:327, 1997.
158. Doroshow JH, Akman S, Chu FF, et al: Role of the glutathione-glutathione peroxidase cycle in the cytotoxicity of the anticancer quinones. Pharmacol Ther 47:359, 1990.
159. Michiels C, Raes M, Toussaint O, et al: Importance of Se-glutathione peroxidase, catalase, and Cu/Zn–SOD for cell survival against oxidative stress. Free Radic Biol Med 17:235, 1994.
160. Luo GM, Ren XJ, Liu JQ, et al: Towards more efficient glutathione peroxidase mimics: Substrate recognition and catalytic group assembly. Curr Med Chem 10:1151, 2003.
161. Kim JS, Qian T, Lemasters JJ: Mitochondrial permeability transition in the switch from necrotic to apoptotic cell death in ischemic rat hepatocytes. Gastroenterology 124:494, 2003.
162. Sawaya DE Jr, Brown M, Minardi A, et al: The role of ischemic preconditioning in the recruitment of rolling and adherent leukocytes in hepatic venules after ischemia/reperfusion. J Surg Res 85:163, 1999.
163. Kurose I, Argenbright LW, Wolf R, et al: Ischemia/reperfusion-induced microvascular dysfunction: Role of oxidants and lipid mediators. Am J Physiol 272:H2976, 1997.
164. Yokoyama Y, Beckman JS, Beckman TK, et al: Circulating xanthine oxidase: Potential mediator of ischemic injury. Am J Physiol 258:G564, 1990.
165. Nielsen VG, Tan S, Weinbroum A, et al: Lung injury after hepatoenteric ischemia-reperfusion: Role of xanthine oxidase. Am J Respir Crit Care Med 154:1364, 1996.
166. Nielsen VG, Tan S, Baird MS, et al: Gastric intramucosal pH and multiple organ injury: Impact of ischemia-reperfusion and xanthine oxidase. Crit Care Med 24:1339, 1996.
167. Nielsen VG, Tan S, Baird MS, et al: Xanthine oxidase mediates myocardial injury after hepatoenteric ischemia-reperfusion. Crit Care Med 25:1044, 1997.
168. Nielsen VG, Tan S, Kirk KA, et al: Halothane and xanthine oxidase increase hepatocellular enzyme release and circulating lactate after ischemia-reperfusion in rabbits. Anesthesiology 87:908, 1997.
169. Nielsen VG, Tan S, Brix AE, et al: Hextend (hetastarch solution) decreases multiple organ injury and xanthine oxidase release after hepatoenteric ischemia-reperfusion in rabbits. Crit Care Med 25:1565, 1997.
170. Pesonen EJ, Linder N, Raivio KO, et al: Circulating xanthine oxidase and neutrophil activation during human liver transplantation. Gastroenterology 114:1009, 1998.
171. Tan S, Yokoyama Y, Dickens E, et al: Xanthine oxidase activity in the circulation of rats following hemorrhagic shock. Free Radic Biol Med 15:407, 1993.
172. Radi R, Rubbo H, Bush K, et al: Xanthine oxidase binding to glycosaminoglycans: Kinetics and superoxide dismutase interactions of immobilized xanthine oxidase-heparin complexes. Arch Biochem Biophys 339:125, 1997.
173. Adachi T, Fukushima T, Usami Y, et al: Binding of human xanthine oxidase to sulphated glycosaminoglycans on the endothelial-cell surface. Biochem J 289:523, 1993.
174. Beckman JS, Koppenol WH: Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: The good, the bad, and ugly. Am J Physiol 271:C1424, 1996.
175. Toledo–Pereyra LH: Liver preservation: Experimental and clinical observations. Transplant Proc 20:965, 1988.
176. Jamieson NV, Sundberg R, Lindell S, et al: The 24- to 48-hour preservation of canine liver by simple cold storage using UW lactobionate solution. Transplant Proc 21:1292, 1989.
177. Marsh DC, Vreugdenhil PK, Mack VE, et al: Glycine protects hepatocytes from injury caused by anoxia, cold ischemia and mitochondrial inhibitors, but not injury caused by calcium ionophores or oxidative stress. Hepatology 17:91, 1993.
178. Adkison D, Hollwarth ME, Benoit JN, et al: Role of free radicals in ischemia-reperfusion injury to the liver. Acta Physiol Scand 548:101, 1986.
179. Jaeschke H, Lemasters JJ: Apoptosis versus oncotic necrosis in hepatic ischemia/reperfusion injury. Gastroenterology 125:1246, 2003.
180. Sindram D, Rudiger HA, Upadhya AG, et al: Ischemic preconditioning protects against cold ischemic injury through an oxidative stress dependent mechanism. J Hepatol 36:78, 2002.
181. Lehnert M, Arteel GE, Smutney OM, et al: Dependence of liver injury after hemorrhage/resuscitation in mice on NADPH oxidase-derived superoxide. Shock 19:345, 2003.
182. Schemmer P, Connor HD, Arteel GE, et al: Reperfusion injury in livers due to gentle in situ organ manipulation during harvest involves hypoxia and free radicals. J Pharmacol Exp Ther 290:235, 1999.
183. Lee YG, Lee SH, Lee SM: Role of Kupffer cells in cold/warm ischemia-reperfusion injury of rat liver. Arch Pharmacol Res 23:620, 2000.
184. Schauer RJ, Bilzer M, Kalmuk S, et al: Microcirculatory failure after rat liver transplantation is related to Kupffer cell-derived oxidant stress but not involved in early graft dysfunction. Transplantation 72:1692, 2001.

185. Radi R, Cassina A, Hodara R: Nitric oxide and peroxynitrite interactions with mitochondria. Biol Chem 383:401, 2002.
186. Warle MC, Farhan A, Metselaar HJ, et al: In vitro cytokine production of TNFα and IL-13 correlates with acute liver transplant rejection. Hum Immunol 62:1258, 2001.
187. Imamura H, Sutto F, Brault A, et al: Role of Kupffer cells in cold ischemia/reperfusion injury of rat liver. Gastroenterology 109:189, 1995.
188. Kerkweg U, Jacob M, De Groot H, et al: Cold-induced apoptosis of rat liver endothelial cells: Contribution of mitochondrial alterations. Transplantation 76:501, 2003.
189. Doeppner TR, Grune T, de Groot H, et al: Cold-induced apoptosis of rat liver endothelial cells: Involvement of the proteasome. Transplantation 75:1946, 2003.
190. Sindram D, Porte RJ, Hoffman MR, et al: Platelets induce sinusoidal endothelial cell apoptosis upon reperfusion of the cold ischemic rat liver. Gastroenterology 118:183, 2000.
191. Lemasters JJ, Thurman RG: Reperfusion injury after liver preservation for transplantation. Annu Rev Pharmacol Toxicol 37:327, 1997.
192. Shedlofsky SI, Israel BC, McClain CJ, et al: Endotoxin administration to humans inhibits hepatic cytochrome P450–mediated drug metabolism. J Clin Invest 94:2209, 1994.
193. Gerson RJ, Casini A, Gilfor D, et al: Oxygen-mediated cell injury in the killing of cultured hepatocytes by acetaminophen. Biochem Biophys Res Commun 126:1129, 1985.
194. Casini A, Giorli M, Hyland RJ, et al: Mechanisms of cell injury in the killing of cultured hepatocytes by bromobenzene. J Biol Chem 257:6721, 1982.
195. Tang W, Stearns RA, Bandiera SM, et al: Studies on cytochrome P-450–mediated bioactivation of diclofenac in rats and in human hepatocytes: Identification of glutathione conjugated metabolites. Drug Metab Dispos 27:365, 1999.
196. Wang M, Dickinson RG: Disposition and covalent binding of diflunisal and diflunisal acyl glucuronide in the isolated perfused rat liver. Drug Metab Dispos 26:98, 1998.
197. Tang W, Borel AG, Abbott FS: Conjugation of glutathione with a toxic metabolite of valproic acid, (E)-2-propyl-2,4-pentadienoic acid, catalyzed by rat hepatic glutathione-S-transferases. Drug Metab Dispos 24:436, 1996.
198. Patel T: Apoptosis in hepatic pathophysiology. Clin Liver Dis 4:295, 2000.
199. Fau D, Lekehal M, Farrell G, et al: Diterpenoids from germander, an herbal medicine, induce apoptosis in isolated rat hepatocytes. Gastroenterology 113:1334, 1997.
200. Haouzi D, Lekehal M, Moreau A, et al: Cytochrome P450–generated reactive metabolites cause mitochondrial permeability transition, caspase activation, and apoptosis in rat hepatocytes. Hepatology 32:303, 2000.
201. Lewis W, Dalakas MC: Mitochondrial toxicity of antiviral drugs. Nat Med 1:417, 1995.
202. Gut J, Christen U, Huwyler J, et al: Molecular mimicry of trifluoroacetylated human liver protein adducts by constitutive proteins and immunochemical evidence for its impairment in halothane hepatitis. Eur J Biochem 210:569, 1992.
203. Kretz–Rommel A, Boelsterli UA: Cytotoxic activity of T cells and non-T cells from diclofenac-immunized mice against cultured syngeneic hepatocytes exposed to diclofenac. Hepatology 22:213, 1995.
204. Bourdi M, Larrey D, Nataf J, et al: Anti-liver endoplasmic reticulum autoantibodies are directed against human cytochrome P-450IA2. A specific marker of dihydralazine-induced hepatitis. J Clin Invest 85:1967, 1990.
205. Lecoeur S, Bonierbale E, Challine D, et al: Specificity of *in vitro* covalent binding of tienilic acid metabolites to human liver microsomes in relationship to the type of hepatotoxicity: Comparison with two directly hepatotoxic drugs. Chem Res Toxicol 7:434, 1994.
206. Mushlin PS, Gelman S: Liver dysfunction after anesthesia. In Benumof JL, Saidman LJ (eds): Anesthesia & Perioperative Complications, 2nd ed. St Louis, CV Mosby, 1999, p 441.
207. Bardag–Gorce F, French BA, Li J, et al: The importance of cycling of blood alcohol levels in the pathogenesis of experimental alcoholic liver disease in rats. Gastroenterology 123:325, 2002.
208. Tonnesen H, Kehlet H: Preoperative alcoholism and postoperative morbidity. Br J Surg 86:869, 1999.
209. Nanji AA, Su GL, Laposata M, et al: Pathogenesis of alcoholic liver disease—recent advances. Alcohol Clin Exp Res 26:731, 2002.
210. Lieber CS: Alcoholic liver injury: Pathogenesis and therapy in 2001. Pathol Biol 49:738, 2001.
211. Lieber CS: Microsomal ethanol-oxidizing system (MEOS): The first 30 years (1968-1998)—a review. Alcohol Clin Exp Res 23:991, 1999.
212. Lieber CS: Cytochrome P-4502E1: Its physiological and pathological role. Physiol Rev 77:517, 1997.
213. Zima T, Fialova L, Mestek O, et al: Oxidative stress, metabolism of ethanol and alcohol-related diseases. J Biomed Sci 8:59, 2001.
214. Bosron WF, Li TK: Genetic polymorphism of human liver alcohol and aldehyde dehydrogenases, and their relationship to alcohol metabolism and alcoholism. Hepatology 6:502, 1986.
215. Ehrig T, Bosron WF, Li TK: Alcohol and aldehyde dehydrogenase. Alcohol Alcohol 25:105, 1990.
216. Ramchandani VA, Bosron WF, Li TK: Research advances in ethanol metabolism. Pathol Biol 49:676, 2001.
217. Sherman DI, Ward RJ, Warren–Perry M, et al: Association of restriction fragment length polymorphism in alcohol dehydrogenase 2 gene with alcohol induced liver damage. BMJ 307:1388, 1993.
218. Panes J, Soler X, Pares A, et al: Influence of liver disease on hepatic alcohol and aldehyde dehydrogenases. Gastroenterology 97:708, 1989.
219. Poupon RE, Nalpas B, Coutelle C, et al: Polymorphism of alcohol dehydrogenase, alcohol and aldehyde dehydrogenase activities: Implication in alcoholic cirrhosis in white patients. The French Group for Research on Alcohol and Liver. Hepatology 15:1017, 1992.
220. Crabb DW, Edenberg HJ, Bosron WF, et al: Genotypes for aldehyde dehydrogenase deficiency and alcohol sensitivity. The inactive ALDH2(2) allele is dominant. J Clin Invest 83:314, 1989.
221. Thiele GM, Miller JA, Klassen LW, et al: Long-term ethanol administration alters the degradation of acetaldehyde adducts by liver endothelial cells. Hepatology 24:643, 1996.
222. Shaw S, Rubin KP, Lieber CS: Depressed hepatic glutathione and increased diene conjugates in alcoholic liver disease. Evidence of lipid peroxidation. Dig Dis Sci 28:585, 1983.
223. Williams AJ, Barry RE: Superoxide anion production and degranulation of rat neutrophils in response to acetaldehyde-altered liver cell membranes. Clin Sci 71:313, 1986.
224. Holt K, Bennett M, Chojkier M: Acetaldehyde stimulates collagen and noncollagen protein production by human fibroblasts. Hepatology 4:843, 1984.
225. Roll FJ, Bissell DM, Perez HD: Human hepatocytes metabolizing ethanol generate a non-polar chemotactic factor for human neutrophils. Biochem Biophys Res Commun 137:688, 1986.
226. Granger DN, Korthuis RJ: Physiologic mechanisms of postischemic tissue injury. Annu Rev Physiol 57:311, 1995.
227. Carden DL, Young JA, Granger DN: Pulmonary microvascular injury after intestinal ischemia-reperfusion: Role of P-selectin. J Appl Physiol 75:2529, 1993.
228. Mulligan MS, Smith CW, Anderson DC, et al: Role of leukocyte adhesion molecules in complement-induced lung injury. J Immunol 150:2401, 1993.
229. McClain C, Hill D, Schmidt J, et al: Cytokines and alcoholic liver disease. Semin Liver Dis 13:170, 1993.
230. Mezey E: Commentary on the hypermetabolic state and the role of oxygen in alcohol-induced liver injury. Recent Dev Alcohol 2:135, 1984.
231. Ito D, Ishii H, Kato S, et al: Significance of alcohol dehydrogenase (ADH) as a marker of hepatic centrilobular injury: A biochemical and immunohistochemical study. Alcohol Alcohol Suppl 1:523, 1987.
232. Nanji AA, Zakim D: Alcoholic liver disease. In Zakim D, Boyer T (eds): Hepatology: A Textbook of Liver Disease, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p 891.
233. Oshita M, Takei Y, Kawano S, et al: Endogenous nitric oxide attenuates ethanol-induced perturbation of hepatic circulation in the isolated perfused rat liver. Hepatology 20:961, 1994.
234. Nanji AA, Greenberg SS, Tahan SR, et al: Nitric oxide production in experimental alcoholic liver disease in the rat: Role in protection from injury. Gastroenterology 109:899, 1995.
235. Nordmann R: Alcohol and antioxidant systems. Alcohol Alcohol 29:513, 1994.
236. Reinke LA, Kotake Y, McCay PB, et al: Spin-trapping studies of hepatic free radicals formed following the acute administration of ethanol to rats: In vivo detection of 1-hydroxyethyl radicals with PBN. Free Radic Biol Med 11:31, 1991.
237. Nanji AA, Griniuviene B, Sadrzadeh SM, et al: Effect of type of dietary fat and ethanol on antioxidant enzyme mRNA induction in rat liver. J Lipid Res 36:736, 1995.
238. Rosser BG, Gores GJ: Liver cell necrosis: Cellular mechanisms and clinical implications. Gastroenterology 108:252, 1995.
239. Wang JF, Greenberg SS, Spitzer JJ: Chronic alcohol administration stimulates nitric oxide formation in the rat liver with or without pretreatment by lipopolysaccharide. Alcohol Clin Exp Res 19:387, 1995.
240. Skinner KA, White CR, Patel R, et al: Nitrosation of uric acid by peroxynitrite. Formation of a vasoactive nitric oxide donor. J Biol Chem 273:24491, 1998.
241. Beckman JS: Protein tyrosine nitration and peroxynitrite. FASEB J 16:1144, 2002.
242. Beckman JS: -OONO: Rebounding from nitric oxide. Circ Res 89:295, 2001.
243. Reiter CD, Teng RJ, Beckman JS: Superoxide reacts with nitric oxide to nitrate tyrosine at physiological pH via peroxynitrite. J Biol Chem 275:32460, 2000.
244. Beckman JS, Beckman TW, Chen J, et al: Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: Implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. Proc Natl Acad Sci U S A 87:1620, 1990.
245. Lauterburg BH, Davies S, Mitchell JR: Ethanol suppresses hepatic glutathione synthesis in rats *in vivo*. J Pharmacol Exp Ther 230:7, 1984.
246. Quinn PG, Johnston DE: Detection of chronic liver disease: Costs and benefits. Gastroenterologist 5:58, 1997.
247. McCaughan GW, Gorrell MD, Bishop GA, et al: Molecular pathogenesis of liver disease: An approach to hepatic inflammation, cirrhosis and liver transplant tolerance. Immunol Rev 174:172, 2000.
248. Chung RT, Jaffe DL, Friedman LS: Complications of chronic liver disease. Crit Care Clin 11:431, 1995.
249. Rakela J, Krowka MJ: Cardiovascular and pulmonary complications of liver disease. In Zakim D, Boyer T (eds): Hepatology: A Textbook of Liver Disease, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders,

1996, p 675.
250. Daoud FS, Reeves JT, Schaefer JW: Failure of hypoxic pulmonary vasoconstriction in patients with liver cirrhosis. J Clin Invest 51:1076, 1972.
251. Lazaridis KN, Frank JW, Krowka MJ, et al: Hepatic hydrothorax: Pathogenesis, diagnosis, and management. Am J Med 107:262, 1999.
252. Jalan R, Hayes PC: Hepatic encephalopathy and ascites. Lancet 350:1309, 1997.
253. Arroyo V, Gines P: Mechanism of sodium retention and ascites formation in cirrhosis. J Hepatol 17:S24, 1993.
254. Moreau R: Hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol 17:739, 2002.
255. Moore KP, Wong F, Gines P, et al: The management of ascites in cirrhosis: Report on the consensus conference of the International Ascites Club. Hepatology 38:258, 2003.
256. Moreau R, Lebrec D: Acute renal failure in patients with cirrhosis: Perspectives in the age of MELD. Hepatology 37:233, 2003.
257. Lotterer E, Wengert A, Fleig WE: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: Short-term and long-term effects on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis. Hepatology 29:632, 1999.
258. Wolff B, Machill K, Schumacher D, et al: MARS dialysis in decompensated alcoholic liver disease: A single-center experience. Liver Transpl 13:1189, 2007.
259. de Franchis R, Primignani M: Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. Clin Liver Dis 5:645, 2001.
260. Vaughan RB, Chin–Dusting JP: Current pharmacotherapy in the management of cirrhosis: Focus on the hyperdynamic circulation. Expert Opin Pharmacother 4:625, 2003.
261. Silva G, Navasa M, Bosch J, et al: Hemodynamic effects of glucagon in portal hypertension. Hepatology 11:668, 1990.
262. Cerini R, Koshy A, Hadengue A, et al: Effects of glucagon on systemic and splanchnic circulation in conscious rats with biliary cirrhosis. J Hepatol 9:69, 1989.
263. Moller S, Bendtsen F, Henriksen JH: Vasoactive substances in the circulatory dysfunction of cirrhosis. Scand J Clin Lab Invest 61:421, 2001.
264. Moller S, Bendtsen F, Henriksen JH: Splanchnic and systemic hemodynamic derangement in decompensated cirrhosis. Can J Gastroenterol 15:94, 2001.
265. Cahill PA, Redmond EM, Sitzmann JV: Endothelial dysfunction in cirrhosis and portal hypertension. Pharmacol Ther 89:273, 2001.
266. Bomzon A, Blendis LM: Vascular reactivity in experimental portal hypertension. Am J Physiol 252:G158, 1987.
267. Martin PY, Gines P, Schrier RW: Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. N Engl J Med 339:533, 1998.
268. Martin PY, Ohara M, Gines P, et al: Nitric oxide synthase (NOS) inhibition for one week improves renal sodium and water excretion in cirrhotic rats with ascites [published erratum appears in J Clin Invest 1998 Aug 1;102(3):inside back cover]. J Clin Invest 101:235, 1998.
269. Niederberger M, Martin PY, Gines P, et al: Normalization of nitric oxide production corrects arterial vasodilation and hyperdynamic circulation in cirrhotic rats. Gastroenterology 109:1624, 1995.
270. Matsumoto A, Ogura K, Hirata Y, et al: Increased nitric oxide in the exhaled air of patients with decompensated liver cirrhosis. Ann Intern Med 123:110, 1995.
271. Witte CL, Witte MH: Splanchnic circulatory and tissue fluid dynamics in portal hypertension. Fed Proc 42:1685, 1983.
272. Ebrahimkhani MR, Mani AR, Moore K: Hydrogen sulphide and the hyperdynamic circulation in cirrhosis: A hypothesis. Gut 54:1668, 2005.
273. Schrier RW, Abraham WT: Hormones and hemodynamics in heart failure. N Engl J Med 341:577, 1999.
274. Garcia–Estan J, Ortiz MC, Lee SS: Nitric oxide and renal and cardiac dysfunction in cirrhosis. Clin Sci 102:213, 2002.
275. Heneghan MA, Harrison PM: Pathogenesis of ascites in cirrhosis and portal hypertension. Med Sci Monit 6:807, 2000.
276. Levy M, Wexler MJ: Renal sodium retention and ascites formation in dogs with experimental cirrhosis but without portal hypertension or increased splanchnic vascular capacity. J Lab Clin Med 91:520, 1978.
277. Kullak–Ublick GA, Meier PJ: Mechanisms of cholestasis. Clin Liver Dis 4:357, 2000.
278. Strazzabosco M: Transport systems in cholangiocytes: Their role in bile formation and cholestasis. Yale J Biol Med 70:427, 1997.
279. Velayudham LS, Farrell GC: Drug-induced cholestasis. Expert Opin Drug Saf 2:287, 2003.
280. Levy C, Lindor KD: Drug-induced cholestasis. Clin Liver Dis 7:311, 2003.
281. Tung BY, Carithers RL Jr: Cholestasis and alcoholic liver disease. Clin Liver Dis 3:585, 1999.
282. Mullally BA, Hansen WF: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of the literature. Obstet Gynecol Surv 57:47, 2002.
283. Reyes H, Sjovall J: Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Ann Med 32:94, 2000.
284. Trauner M, Fickert P, Stauber RE: Inflammation-induced cholestasis. J Gastroenterol Hepatol 14:946, 1999.
285. Gilroy RK, Mailliard ME, Gollan JL: Gastrointestinal disorders of the critically ill. Cholestasis of sepsis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 17:357, 2003.
286. Hirata K, Ikeda S, Honma T, et al: Sepsis and cholestasis: Basic findings in the sinusoid and bile canaliculus. J Hepatobiliary Pancreat Surg 8:20, 2001.
287. Moseley RH: Sepsis and cholestasis. Clin Liver Dis 3:465, 1999.
288. Sandhu IS, Jarvis C, Everson GT: Total parenteral nutrition and cholestasis. Clin Liver Dis 3:489, 1999.
289. Teitelbaum DH, Tracy T: Parenteral nutrition-associated cholestasis. Semin Pediatr Surg 10:72, 2001.
290. Jansen PL: The pathophysiology of cholestasis with special reference to primary biliary cirrhosis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 14:571, 2000.
291. Casali AM, Carbone G, Cavalli G: Intrahepatic bile duct loss in primary sclerosing cholangitis: A quantitative study. Histopathology 32:449, 1998.
292. Luketic VA, Shiffman ML: Benign recurrent intrahepatic cholestasis. Clin Liver Dis 3:509, 1999.
293. Trauner M, Fickert P, Stauber RE: Hepatocellular bile salt transport: Lessons from cholestasis. Can J Gastroenterol 14:99D, 2000.
294. Jansen PL, Muller M: Genetic cholestasis: Lessons from the molecular physiology of bile formation. Can J Gastroenterol 14:233, 2000.
295. Thompson R, Strautnieks S: BSEP: Function and role in progressive familial intrahepatic cholestasis. Semin Liver Dis 21:545, 2001.
296. Shaffer EA: Cholestasis: The ABCs of cellular mechanisms for impaired bile secretion—transporters and genes. Can J Gastroenterol 16:380, 2002.
297. Carulli N, Manenti F, Ponz de Leon M, et al: Alteration of drug metabolism during cholestasis in man. Eur J Clin Invest 5:455, 1975.
298. Richter E, Breimer DD, Zilly W: Disposition of hexobarbital in intra- and extrahepatic cholestasis in man and the influence of drug metabolism-inducing agents. Eur J Clin Pharmacol 17:197, 1980.
299. Miguet JP, Vuitton D, Deschamps JP, et al: Cholestasis and hepatic drug metabolism. Comparison of metabolic clearance rate of antipyrine in patients with intrahepatic or extrahepatic cholestasis. Dig Dis Sci 26:718, 1981.
300. Kawata S, Imai Y, Inada M, et al: Selective reduction of hepatic cytochrome P450 content in patients with intrahepatic cholestasis. A mechanism for impairment of microsomal drug oxidation. Gastroenterology 92:299, 1987.
301. Chen J, Farrell GC: Bile acids produce a generalized reduction of the catalytic activity of cytochromes P450 and other hepatic microsomal enzymes *in vitro*: Relevance to drug metabolism in experimental cholestasis. J Gastroenterol Hepatol 11:870, 1996.
302. Basso D, Fabris C, Plebani M, et al: Alterations in bilirubin metabolism during extra- and intrahepatic cholestasis. Clin Invest 70:49, 1992.
303. Glasova H, Beuers U: Extrahepatic manifestations of cholestasis. J Gastroenterol Hepatol 17:938, 2002.
304. Berk PD, Javitt NB: Hyperbilirubinemia and cholestasis. Am J Med 64:311, 1978.
305. Binah O, Rubinstein I, Bomzon A, et al: Effects of bile acids on ventricular muscle contraction and electrophysiological properties: Studies in rat papillary muscle and isolated ventricular myocytes. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 335:160, 1987.
306. Jacob G, Nassar N, Hayam G, et al: Cardiac function and responsiveness to beta-adrenoceptor agonists in rats with obstructive jaundice. Am J Physiol 265:G314, 1993.
307. Bomzon A, Monies–Chass I, Kamenetz L, et al: Anesthesia and pressor responsiveness in chronic bile-duct-ligated dogs. Hepatology 11:551, 1990.
308. Tamakuma S, Wada N, Ishiyama M, et al: Relationship between hepatic hemodynamics and biliary pressure in dogs: Its significance in clinical shock following biliary decompression. Jpn J Surg 5:255, 1975.

Robert N. Sladen
Перевод С.А. Комарова
Редактор перевода В.В. Кузьков

18 Физиология почек

Ключевые моменты

1. Чтобы преодолеть фильтрационный барьер между плазмой и канальцевой жидкостью, молекула должна последовательно пройти через эндотелиальные фенестрации, базальную мембрану клубочка, а также эпителиальную щелевую диафрагму. Эндотелий капилляров препятствует прохождению клеток, а базальная мембрана не пропускает белки плазмы. Все три слоя содержат отрицательно заряженные гликопротеины, которые препятствуют прохождению отрицательно заряженных белков. Следовательно, фильтрационный барьер является избирательным по отношению к заряду и размеру молекул.[1]

2. Основным фактором, определяющим скорость клубочковой фильтрации (СКФ), является давление фильтрации, которое зависит не только от перфузионного давления в почечной артерии, но и от соотношения тонуса приносящей и выносящей артериол. При снижении давления или кровотока в приносящей артериоле, низком уровне катехоламинов, ангиотензина и вазопрессина (АДГ) происходит преимущественное сужение выносящей артериолы, что поддерживает давление клубочковой фильтрации на прежнем уровне (Рис. 18-4A). Это отражается в увеличении расчетной фракции фильтрации (ФФ), которая представляет собой СКФ, выраженную в виде доли почечного плазмотока (ППТ), т.е. ФФ = СКФ/ППТ. Высокая концентрация катехоламинов и ангиотензина (но не АДГ) повышает тонус приносящей артериолы, снижает давление клубочковой фильтрации (и СКФ) диспропорционально ППТ и уменьшает ФФ (Рис. 18-4B).

3. Механизм тубулогломерулярной обратной связи может являться основным механизмом ауторегуляции почечного кровотока.[3] При повышении СКФ поступление NaCl в дистальные канальцы усиливается. Клетки плотного пятна реагируют на увеличение концентрации ионов хлора стимуляцией высвобождения ренина из соседней приносящей артериолы. Последующее усиление выработки ангиотензина и сужение артериол снижает СКФ. При развитии ишемии толстой восходящей части петли Генле реабсорбция NaCl прекращается, канальцы теряют способность концентрировать мочу, вследствие чего, теоретически, должна возникнуть стойкая полиурия. Thurau и Boylan[5] предположили, что усиленное поступление NaCl к клеткам плотного пятна вызывает ангиотензин-опосредованное сужение артериол, что снижает СКФ, вызывает олигурию, поддерживает внутрисосудистый объем и защищает организм от дегидратации – так называемый феномен «компенсаторной эффективности почек» *(«acute renal success»)*.

4. Ауторегуляция позволяет почке поддерживать процессы обмена растворенных веществ и воды вне зависимости от выраженных колебаний артериального давления. Следует отметить, что темп диуреза не подлежит ауторегуляции – он определяется канальцевой реабсорбцией воды и тесно связан с гидростатическим давлением в перитубулярных капиллярах. Спонтанная или индуцированная гипотензия приводит к снижению темпа диуреза, коррекция которого возможна только при нормализации артериального давления.

5. Канальцы имеют огромный потенциал для реабсорбции воды и NaCl. Каждый день в клубочках образуется 180 *л* безбелкового ультрафильтрата, при этом почти 99% воды и натрия, содержащихся в нем, подвергается реабсорбции. Некоторые вещества, прошедшие фильтрацию, реабсорбируются полностью, а некоторые, такие как глюкоза, имеют максимальную скорость канальцевой реабсорбции – тубулярный максимум. Канальцевая реабсорбция глюкозы возрастает со скоростью, равной скорости фильтрации.

6. Способность почек концентрировать мочу зависит от взаимодействия по меньшей мере трех процессов: 1) создания гипертонической среды в интерстиции мозгового вещества с помощью противоточного механизма и оборота мочевины, 2) концентрации, а затем разведения канальцевой жидкости в петле Генле и 3) действия антидиуретического гормона (известного как аргинин-вазопрессин), направленного на увеличение проницаемости второй половины дистальных канальцев и собирательных протоков для воды.

7. Концентрация креатинина сыворотки отражает баланс между образованием креатинина в мышцах и почечной экскрецией креатинина, которая зависит от СКФ. Скорость образования креатинина зависит от мышечной массы, физической активности, потребления белка и скорости катаболизма. Однако

когда эти процессы находятся в равновесии и почки работают стабильно, креатинин сыворотки является удобным показателем для оценки СКФ. Отношение между концентрацией креатинина сыворотки и СКФ носит обратную экспоненциальную зависимость. Удвоение концентрации креатинина сыворотки приводит к уменьшению СКФ вдвое. Увеличение концентрации креатинина с 70 до 140 *мкмоль/л* может остаться без должного внимания, но оно указывает на снижение СКФ на 50%. Гораздо более значимое увеличение – с 350 до 700 *мкмоль/л* также представляет собой 50%-ное снижение СКФ, но к этому времени почечная недостаточность уже ярко выражена (Рис. 18-11). После кратковременного нарушения почечного кровообращения (например, пережатия аорты выше уровня отхождения почечных артерий) концентрация креатинина сыворотки может увеличиваться в течение нескольких дней, в то время как СКФ на самом деле восстанавливается.

8. Юкстагломерулярный аппарат состоит из трех типов специализированных тканей: 1) модифицированные зернистые клетки эндотелия приносящих артериол вырабатывают ренин 2) лежащие рядом в дистальных канальцах клетки плотного пятна действуют как хеморецепторы и 3) мезангиальные клетки клубочков имеют сократительные свойства (Рис. 18-3). Вместе они образуют важную систему регуляции артериального давления и водно-солевого равновесия.[46]

9. Осморецепторы гипоталамуса реагируют на прирост осмоляльности сыворотки, составляющий всего 1% выше нормального значения. Как показано на Рис. 18-21A, порог секреции АДГ (и возникновения чувства жажды) находится между 280 и 290 *мОсм/кг*. При превышении этого значения скорость его секреции быстро нарастает.[52] Даже легкое обезвоживание приводит к быстрому антидиурезу, при этом осмоляльность мочи может увеличиться с 300 до 1200 *мОсм/кг* при нарастании плазменного уровня АДГ с 0 до 5 *пг/мл* (Рис. 18-21B). Снижение внутрисосудистого объема жидкости также стимулирует секрецию АДГ, что опосредовано стимуляцией рецепторов растяжения, передающейся по афферентным волокнам блуждающего нерва из левого предсердия и легочных вен. Секреция АДГ в ответ на гиповолемию перевешивает осмолярные реакции и вносит свой вклад в периоперационый синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH): задержку жидкости, гипоосмолярность и гипонатриемию. Ситуацию усугубляет назначение больших объемов гипотонических растворов, уменьшающих осмоляльность сыворотки. Психический стресс также вызывает секрецию АДГ, которая может перевешивать сигналы с осмо- и волюморецепторов.

10. Все методики и препараты, применяемые в анестезиологической практике, имеют тенденцию снижать СКФ и интраоперационный диурез. Некоторые препараты также уменьшают почечный кровоток, но фракция фильтрации обычно растет, что обусловлено ангиотензин-индуцированным сокращением выносящих артериол, ограничивающим снижение СКФ. Вместе с тем, эти эффекты намного менее значимы, чем эффекты, вызванные стрессом от оперативного вмешательства или пережатием аорты, и обычно быстро разрешаются после завершения общей анестезии. Любые анестезиологические воздействия, вызывающие гипотензию, приводят к снижению диуреза вследствие изменения гидростатических градиентов перитубулярных капилляров, даже при сохранной почечной ауторегуляции (как это обычно бывает во время анестезии). Необратимое повреждение развивается редко, за исключением случаев, когда имеются изначальные нарушения функции почек или же гиповолемия носила продолжительный характер и усилилась нефротоксическим повреждением.

11. Даже при наличии у пациентов умеренной почечной дисфункции до операции не наблюдалось клинически значимого повреждения почек при проведении низкопоточной анестезии севофлураном. Взаимосвязь между образованием соединения A, биохимическим повреждением и клинически значимой почечной дисфункцией остается неясной и не доказана. Тем не менее, представляется разумным следовать рекомендациям FDA – использовать поток свежего газа не менее 2 *л/мин*, чтобы снизить образование соединения A, его повторное вдыхание пациентом и повысить его вымывание.

12. Независимо от положения зажима на аорте во время хирургических манипуляций, почечный кровоток снижается на 50% от нормального, что, по-видимому, обусловлено пережатием или рефлекторным спазмом почечных артерий. После снятия зажима с аорты, стоявшего выше уровня отхождения почечных артерий, почечный кровоток возрастает выше нормы (рефлекторная гиперемия), однако СКФ остается сниженной до одной трети от нормальных значений в течение 2 *ч*. Спустя сутки СКФ составляет лишь две трети от нормального значения. Канальцевые функции (концентрационная способность, способность задерживать натрий и воду) заметно ухудшаются, однако темп диуреза сохраняется. Myers и Moran[106] обратили внимание, что эти изменения напоминают легкую форму острого канальцевого некроза. В их исследовании все пациенты получали предварительную подготовку маннитолом, которая, вероятно, уменьшала повреждение канальцев, так как олигурия развивалась достаточно редко и восстановление почечных функций происходило относительно быстро. Продолжительность пережатия аорты более 50 *мин* сопровождается длительным снижением СКФ и преходящей азотемией.[107]

13. В отличие от допамина, в последнее время появляется все больше доказательств нефропротективного действия фенолдопама, вводимого в низких дозировках (0,1-0,3 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$) в ходе кардиохирургических вмешательств. Мета-анализ, включивший 13 рандомизированных и обсервационных исследований, включающих 1059 пациентов, показал, что инфузия фенолдопама сопровождалась значительным уменьшением потребности в диализе, времени нахождения в отделении интенсивной терапии и госпитальной летальности.[136] В большинстве этих относительно небольших исследований обращалось внимание на снижение концентрации сывороточного креатинина и уменьшение его клиренса, а не на почечные исходы.[137,138] Наиболее убедительные

доказательства были получены в рандомизированном, двойном слепом исследовании, включившем 193 пациента высокого риска, проведенном Cogliati и соавт.[139] Факторы риска включали повышенную концентрацию креатинина сыворотки перед операцией (более 132 *мкмоль/л*), возраст старше 70 лет, диабет и предшествующие вмешательства на сердце. У пациентов, которые получали фенолдопам, отмечалось снижение частоты развития острого повреждения почек (12,6% против 27,6%, p = 0,02) и потребности в проведении диализа (0% против 8,2%, p = 0,004).

14. Положительное влияние АДГ на функцию почек при сепсисе может быть частично обусловлено его способностью возвращать сниженное перфузионное давление почек в пределы ауторегуляции. Другим важным фактором является то, что даже при высокой местной концентрации АДГ, в отличие от норадреналина, преимущественно сужает выносящие артериолы, повышая фракцию фильтрации и СКФ.[53] Однако в большом проспективном рандомизированном слепом исследовании 778 пациентов с тяжелым септическим шоком, введение низких доз АДГ (0,01-0,03 *Ед/мин*) не приводило к снижению летальности или снижению потребности в диализе по сравнению с инфузией норадреналина (5-15 *мкг/мин*).[194]

В почках находится приблизительно два миллиона нефронов, каждый из которых состоит из клубочка и канальцев, впадающих в собирательный проток. Вместе они участвуют в регуляции внутрисосудистого объема, осмолярности, кислотно-щелочного и электролитного равновесия, а также выделении конечных продуктов обмена веществ и лекарственных препаратов. Моча образуется в результате сочетания процессов клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции и секреции. Кроме того, в нефроне вырабатываются гормоны, которые регулируют водный баланс (ренин, простагландины, кинины), метаболизм костной ткани (1,25-дигидроксихолекальциферол) и кроветворение (эритропоэтин). Функции нефрона тесно связаны с кровоснабжением почек (Рис. 18-1).

Анатомия и физиология

Клубочек (почечное тельце)

В клубочке выделяют пять отделов: эндотелий капилляров, базальная мембрана, висцеральный эпителий (вместе образующие фильтрационный барьер), клетки париетального эпителия (капсула Боумена) и мезангий (интерстициальные клетки)[1,2]. Клубочковый пучок капилляров, на которые разветвляется приносящая артериола, состоит из сплетения капиллярных петель, впадающих в выносящую артериолу (Рис. 18-2).

Эндотелий капилляров синтезирует оксид азота и эндотелин-1, которые, регулируя сужение и расширение сосудов, осуществляют контроль почечного кровотока. Эндотелий располагается на базальной мембране клубочков с поперечным сечением около 350 *нм* и имеет поры (фенестрации) диаметром примерно от 70 до 100 *нм*. Висцеральный эпителий, который прилегает к нижней стороне базальной мембраны, состоит из подоцитов с переплетающимися отростками – «ножками», которые содержат сократительные нити актина. Между отростками подоцитов формируются фильтрационные щели диаметром от 25 до 60 *нм*, образующие щелевые диафрагмы, покрытые белком, размер и проницаемость которых изменяется во время сокращения «ножек».

Заканчивающийся слепо мешок из париетального эпителия почечного канальца вмещает пучок капилляров, образуя капсулу Боумена, и соприкасается с висцеральным эпителием сосудистого полюса клубочка. Пространство Боумена между висцеральным и париетальным листками капсулы становится просветом проксимального канальца мочевого полюса клубочка, а париетальный эндотелий переходит в кубические клетки проксимального канальца.

Центральные или интерстициальные мезангиальные клетки – это специализированные перициты с многочисленными функциями, включающими структурную поддержку, выработку матрикса и фагоцитоз. Они содержат нити актина и миозина, подобные миофиламентам. Сокращение мезангиальных клеток в ответ на выработку вазоактивных веществ, таких как ангиотензин II, ограничивает приток крови к меньшим капиллярным петлям. Таким образом, мезангиальные клетки регулируют эффективную площадь поверхности клубочковой фильтрации и, как следствие, клубочковую проницаемость.[3]

Образование гломерулярного ультрафильтрата

Чтобы преодолеть фильтрационный барьер между плазмой и канальцевой жидкостью, молекула должна последовательно пройти через эндотелиальные фенестрации, базальную мембрану клубочка, а также эпителиальную щелевую диафрагму. Эндотелий капилляров препятствует прохождению клеток, а базальная мембрана не пропускает белки плазмы. Все три слоя содержат отрицательно заряженные гликопротеины, которые препятствуют прохождению других отрицательно заряженных белков. Таким образом, фильтрационный барьер является избирательным в отношении заряда и размера молекул[1]. Молекулы с эффективным радиусом менее 1,8 *нм* (например, вода, натрий, мочевина, глюкоза, инулин) фильтруются свободно. Молекулы размером больше, чем 3,6 *нм* (например, гемоглобин, альбумин) не фильтруются. Фильтрация молекул от 1,8 до 3,6 *нм* зависит от их электрического заряда. Катионы фильтруются, в то время как анионы – нет. При гломерулонефрите отрицательно заряженные гликопротеины разрушаются, происходит фильтрация полианионных белков, в результате чего возникает протеинурия.

Клубочковая ультрафильтрация определяется балансом сил Старлинга, регулирующих поток жидкости через фильтрационный барьер[4]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) зависит от проницаемости фильтрационного барьера и разницы между гидростатическими силами, направляющими жидкость в пространство Боумена, и осмотическими силами, удерживающими жидкость в сосуде:

$$СКФ = K_{уФ} [(P_{КК} - P_{ПБ}) - (\pi_{КК} - \pi_{ПБ})],$$

где УФ – ультрафильтрация, КК – капилляры клубочка, а ПБ – пространство Боумена, Р – гидростатическое давление, π – онкотическое давление.

Коэффициент ультрафильтрации $К_{уф}$ зависит от проницаемости капилляров и площади поверхности клубочка. Давление в почечных артериях определяет гидростатическое давление в клубочковых капиллярах $Р_{КК}$. Скорость кровотока в приносящей артериоле влияет на онкотическое давление плазмы ($π_{кк}$): быстрый ток крови вымывает осмотически активные молекулы и снижает $π_{кк}$ и наоборот.

Юкстагломерулярный аппарат

Юкстагломерулярный аппарат обеспечивает интеграцию канальцевой и клубочковой структур и их функций (Рис. 18-3). Видоизмененная часть дистального мочевого канальца – плотное пятно, находится в области сосудистого полюса клубочка между приносящей и выносящей артериолами[1]. Клетки плотного пятна являются хеморецепторами, способными реагировать на концентрацию хлорида натрия (NaCl) в канальце, а прилежащие друг к другу отделы приносящей и выносящей артериол содержат модифицированные гладкомышечные клетки (зернистые клетки), секретирующие ренин. Артериолы иннервируются симпатическими нервными волокнами и содержат барорецепторы, реагирующие на изменение артериального давления внутри просвета сосудов. Ренин усиливает образование ангиотензина, который влияет на тонус приносящей и выносящей артериол и СКФ (см. ниже).

Механизмы, контролирующие тонус приносящей и выносящей артериол

Основным фактором, определяющим СКФ, является давление клубочковой фильтрации, которое зависит не только от перфузионного давления в почечной артерии, но и от соотношения тонусов приносящей и выносящей артериол. При снижении давления в приносящей артериоле или почечного кровотока, низкий уровень катехоламинов, ангиотензина и АДГ вызывает преимущественно сужение выносящей артериолы, что поддерживает давление клубочковой фильтрации на прежнем уровне (Рис. 18-4А). Это отражается в увеличении расчетной фракции фильтрации (ФФ), которая представляет собой СКФ, выраженную в виде доли от почечного плазмотока (ППТ), т.е. ФФ = СКФ/ППТ. Высокий уровень катехоламинов и ангиотензина (но не АДГ) увеличивает тонус приносящей артериолы, снижает давление клубочковой фильтрации (и СКФ) диспропорционально ППТ и уменьшает ФФ (Рис. 18-4В).

Тубулогломерулярная обратная связь

Механизм тубулогломерулярной обратной связи может являться основным механизмом ауторегуляции почечного кровотока.[3] При повышении СКФ поступление NaCl в дистальные канальцы усиливается. Клетки плотного пятна реагируют на увеличение концентрации ионов хлора (Cl^-)

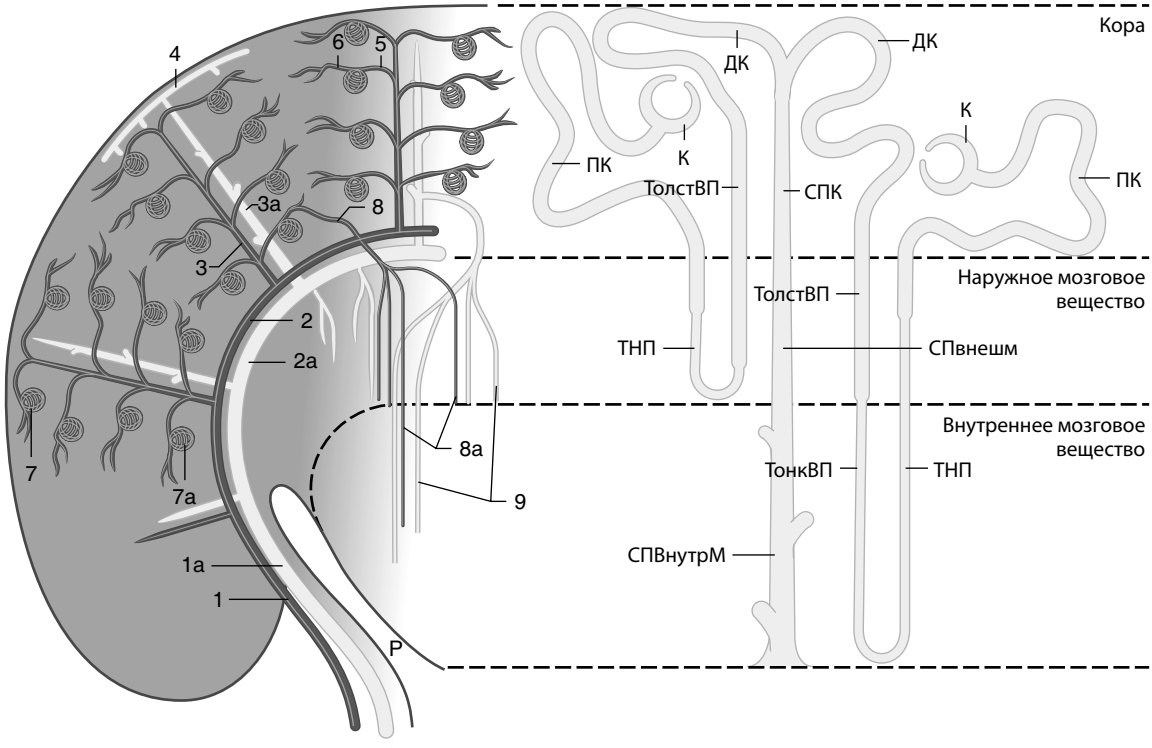


Рис. 18-1 Анатомическое взаимоотношение нефрона и почечных сосудов. На левой стороне рисунка представлены почечные сосуды, проходящие во внутреннем мозговом веществе, наружном мозговом веществе и коре. Артерии показаны в виде *сплошных линий*, вены – в виде *полых трубок*. Почечная артерия постепенно делится на междолевые артерии (1), дугообразные артерии (2) и междольковые артерии (3). Далее в обе стороны отходят приводящие артериолы (5), разветвляющиеся на капиллярные пучки в почечных клубочках в наружном слое коры (7), отводящие артериолы которых (6) образуют корковую капиллярную сеть (не показана). В юкстамедуллярной зоне (7а) отводящие артериолы становятся прямыми сосудами, которые тесно примыкают к длинным петлям Генле (8, 8а, 9). Венозный отток обеспечивают звездчатые вены (4), междольковые вены (3а), дугообразные вены (2а) и междолевые вены (1а). В правой части рисунка показано два нефрона. Слева располагаются более многочисленные поверхностные нефроны коры с короткой петлей Генле. Справа показаны юкстамедуллярные нефроны с длинной петлей Генле, которая спускается глубоко во внутреннее мозговое вещество для создания гиперосмотической среды в интерстиции, необходимой для концентрирования мочи в канальцах. ТонкВП – тонкая часть восходящей петли Генле; СПК – собирательный проток коркового слоя; ДК – дистальный каналец; ТНП – тонкая часть нисходящей петли Генле; К – клубочек; СПВнутрМ – собирательный проток внутреннего мозгового вещества; СПВнешМ – собирательный проток внешнего мозгового вещества; ПК – проксимальный каналец; ТолстВП – толстая часть восходящей петли. *(Из Kriz W: A standard nomenclature for structures of the kidney. Kidney Int 33:1-7, 1988.)*

Рис. 18-2 Микрофотография клубочка без капсулы Боумена. В левом нижнем углу приносящая артериола (**A**) отходит от междольковой артерии и входит в клубочек, разветвляясь на многочисленные капиллярные петли. В верхнем левом углу выносящая артериола (**E**) покидает клубочек с образованием перитубулярного капиллярного сплетения (увеличение × 300). *(Из: Tisher CC, Madsen KM: Anatomy of the kidney. In Brenner BM [ed] : Brenner & Rector's The Kidney, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, стр. 3-67.)*

стимуляцией высвобождения ренина в области соседней приносящей артериолы. Происходит образование ангиотензина и сужение артериол, что снижает СКФ.

При развитии ишемии толстой части восходящей петли Генле реабсорбция NaCl прекращается, канальцы теряют способность концентрировать мочу, что, теоретически, должно привести к возникновению стойкой полиурии. Thurau и Boylan[5] выдвинули предположение, что увеличенное поступление NaCl к клеткам плотного пятна вызывает ангиотензин-опосредованное сужение артериол, снижающее СКФ, вызывающее олигурию, поддерживающее внутрисосудистый объем и защищающее организм от дегидратации – так называемый феномен *острой адаптивной олигурии*[*].

Ауторегуляция почечного кровотока

Ауторегуляция позволяет почке поддерживать процессы обмена растворенных веществ и воды в широких пределах колебаний артериального давления. В 1951 г. в классическом исследовании на собаках Shipley и Study[6] продемонстрировали, что почки поддерживают постоянство почечного кровотока и СКФ при колебаниях артериального давления в диапазоне от 80 до 180 *мм рт. ст.* (Рис. 18-5). Темп диуреза не подлежит ауторегуляции. Он определяется канальцевой реабсорбцией воды и тесно связан с гидростатическим давлением в перитубулярных капиллярах. Спонтанная или индуцированная гипотензия приводит к снижению темпа диуреза, коррекция которого возможна только при нормализации артериального давления.

Есть множество данных, говорящих в пользу существования двух основных механизмов почечной ауторегуляции[3]. При снижении среднего артериального давления почечное сосудистое сопротивление уменьшается и почечный кровоток остается прежним. Наиболее вероятное объяснение данного механизма заключается в развитии миогенного ответа, т.е. сужении артериол в ответ на повышение артериального давления и наоборот. Также в этом процессе играет роль тубулогломерулярная обратная связь через юкстагломерулярный аппарат.[3,4,7] Когда артериальное давление возвращается в пределы диапазона ауторегуляции, доставка хлорида натрия к хеморецепторам плотного пятна увеличивается. Этот процесс вызывает выработку аденозинтрифосфата (АТФ) и аденозина, которые стимулируют аденозиновые A_1-рецепторы и вызывают сужение приносящих артериол (Рис. 18-6), что, в свою очередь, снижает почечный кровоток и СКФ до первоначального уровня. Противоположный эффект возникает при снижении артериального давления. Местное высвобождение оксида азота ослабляет обратную тубулогломерулярную связь, в то время как секреция ангиотензина II усиливает ее.[4]

Большинство анестетиков не влияет на ауторегуляцию, но она нарушается при блокаде кальциевых каналов, что говорит об участии в процессе кальций-зависимого механизма. При хронической гипертензии механизм ауторегуляции страдает и может исчезать при наличии «диабетической нефропатии». Существуют экспериментальные доказательства того, что при острой почечной недостаточности ауторегуляция утрачивается,[8] что может отчасти

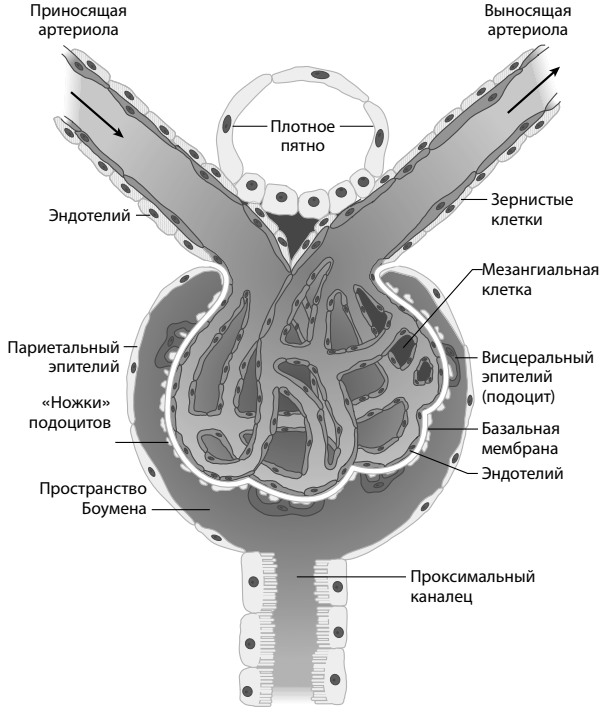


Рис. 18-3 Юкстагломеруллярный аппарат. *(Из: Stanton BA, Koeppen BM: Elements of renal function. In: Berne RM, Levy MN [eds]: Physiology, 4th ed. St. Louis, Mosby, 1998, 677-698.)*

* «Acute renal success» – феномен обратимой олигурии на фоне уменьшения почечного кровотока, что является, в конечном итоге, выигрышным с точки зрения нефропротекции на фоне преренального повреждения (*Прим. ред. пер.*)

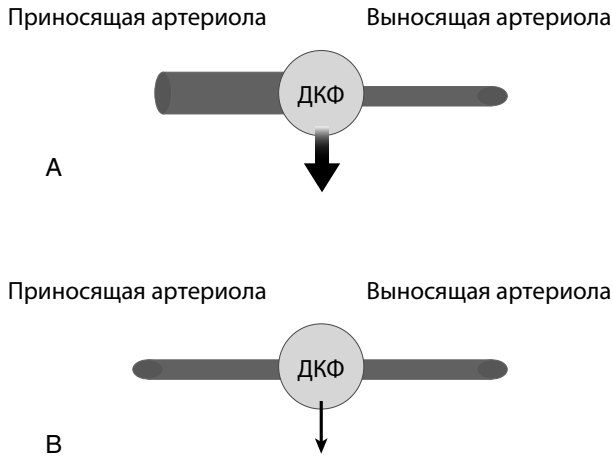


Рис. 18-4 Механизмы, контролирующие тонус приносящей и выносящей артериол. Примечание: ДКФ – давление клубочковой фильтрации. *(Из: Sladen RN, Landry D: Renal blood flow regulation, autoregulation, and vasomotor nephropathy. Anesthesiol Clin North Am 18:791-807, ix, 2000)*

быть связано с эндотелиальной дисфункцией в результате чрезмерного выделения оксида азота вследствие выработки индуцируемой синтазы оксида азота при почечной ишемии/реперфузии.[9] Зависимость почечного кровотока от давления наблюдается во время искусственного кровообращения (ИК)[10] и при тяжелом сепсисе,[11] что может быть в большей степени вызвано снижением артериального давления ниже диапазона ауторегуляции, чем изменением границ ауторегуляции. Нормализация почечного перфузионного давления повышает почечный кровоток, даже если это достигается за счет применения сосудосуживающей терапии.

Мочевые канальцы

Мочевой каналец состоит из четырех отделов: проксимальный каналец, петля Генле, дистальный каналец и собирательные трубочки. В строении петли Генле выделяют прямую часть (прямая часть проксимального канальца), тонкие сегменты нисходящего и восходящего отделов и толстый сегмент восходящего отдела. Каждый дистальный каналец впадает в собирательный проток, который проходит через корковое вещество, внешнее мозговое и внутреннее мозговое вещество, открываясь в почечную лоханку на вершине сосочка (Рис. 18-1).

Различают два вида нефронов. Многочисленные кортикальные нефроны располагаются в наружной и средней части коркового вещества почки. Они получают около 85% почечного кровотока и имеют короткие петли Генле. Юкстамедуллярные нефроны находятся во внутреннем слое коры, получают около 10% почечного кровотока, имеют клубочки большего размера и длинные петли Генле, которые проникают глубоко во внутреннее мозговое вещество[2]. Их выносящие артериолы переходят в прямые сосуды, которые располагаются очень близко от петель Генле. Хотя по прямым сосудам проходит менее 1% от почечного кровотока, они играют важную роль в создании противоточного механизма для поддержания гипертоничности мозгового вещества и концентрационной способности почек (см. ниже).

Канальцевая реабсорбция и секреция

Канальцы обладают огромным потенциалом для реабсорбции воды и NaCl. Каждый день в клубочках образуется около 180 *л* безбелкового ультрафильтрата, из которого подвергается реабсорбции почти 99% воды и натрия.

Некоторые вещества, прошедшие фильтрацию, реабсорбируются полностью, а некоторые, такие как глюкоза, имеют максимальную скорость канальцевой реабсорбции – тубулярный максимум*. Канальцевая реабсорбция глюкозы возрастает со скоростью, равной скорости фильтрации. При постоянной величине СКФ скорость прямо пропорциональна концентрации глюкозы в плазме. Как только концентрация глюкозы в плазме превышает тубулярный максимум 20,8 *ммоль/л*, глюкоза сверх этого объема не реабсорбируется и возникает глюкозурия. В результате этого процесса содержание глюкозы в моче увеличивается в прямой зависимости от ее количества, прошедшего фильтрацию.

В просвет канальцев из капиллярной крови выделяется множество важных эндогенных и экзогенных веществ. Некоторые из них также имеют тубулярный максимум для секреции, например пара-аминогиппуровая кислота (ПАГ), которая используется для расчета почечного плазмотока. Существует поразительная связь между структурой и функцией различных сегментов канальцев (Рис. 18-7). К наиболее метаболически активным отделам канальцев относятся проксимальный каналец, толстая часть восходящего отдела петли Генле и начальная часть дистального канальца.

На Рис. 18-8 показана канальцевая клетка толстой части восходящего отдела петли Генле, которая выполняет все основные механизмы реабсорбции и секреции. На апикальной мембране каждой клетки находится первичная ресничка, оснащенная чувствительным к потоку механо- и хеморецептором, связанными с кальций-зависимыми сигнальными путями, которые контролируют клеточную функцию и апоптоз[1].

Существует несколько систем активного транспорта, происходящего при участии белков. Наиболее важной среди них является система натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы (Na^+-K^+-АТФаза), располагающаяся в базолатеральной мембране. Она откачивает натрий из клетки канальца в интерстициальную жидкость (и капиллярную кровь) против концентрации и электри-

* Старое название – почечный порог *(Прим. пер.)*

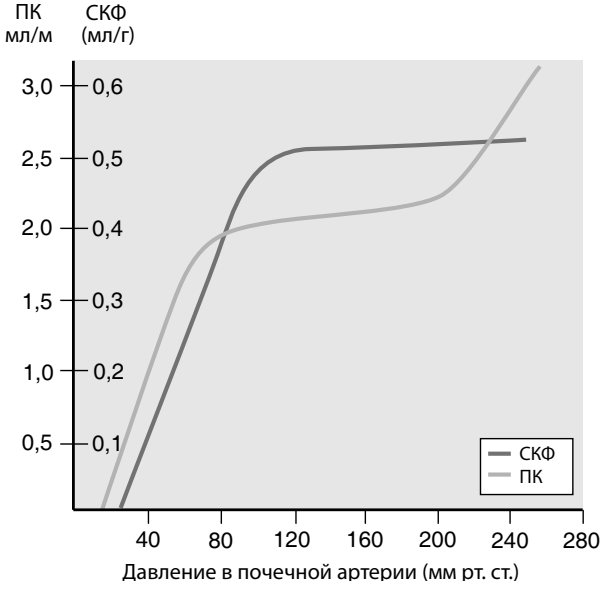


Рис. 18-5 Ауторегуляция скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и почечного кровотока (ПК). При давлении в почечной артерии от 80 до 180 *мм рт. ст.* изменений почечного кровотока и СКФ не происходит

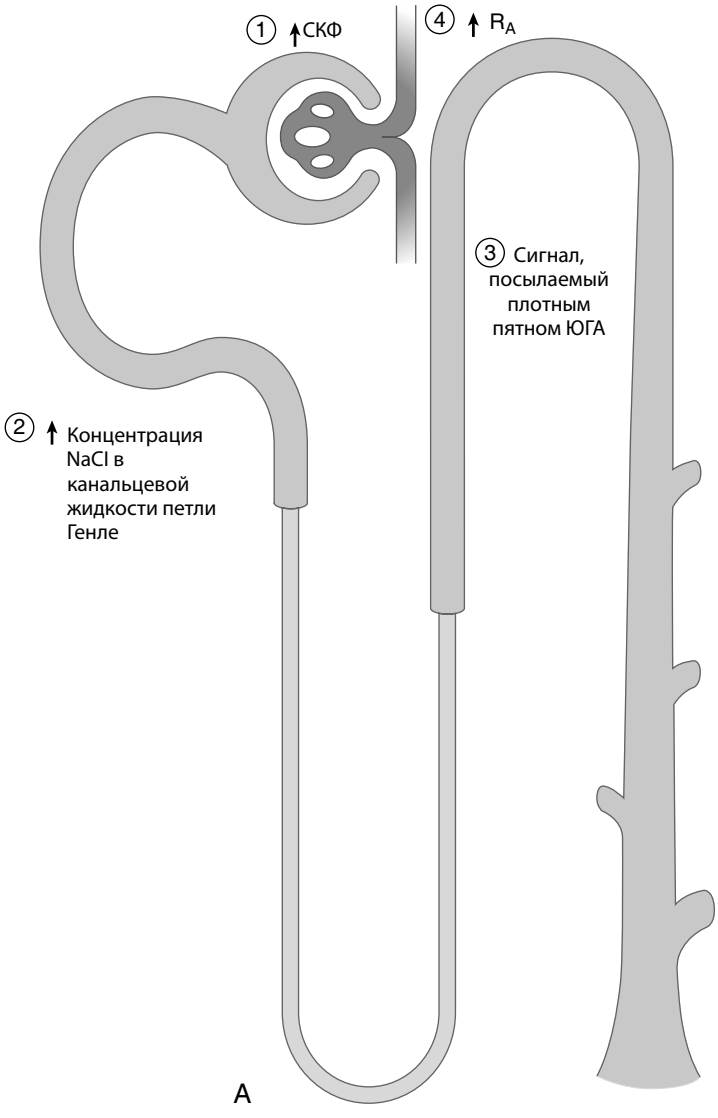
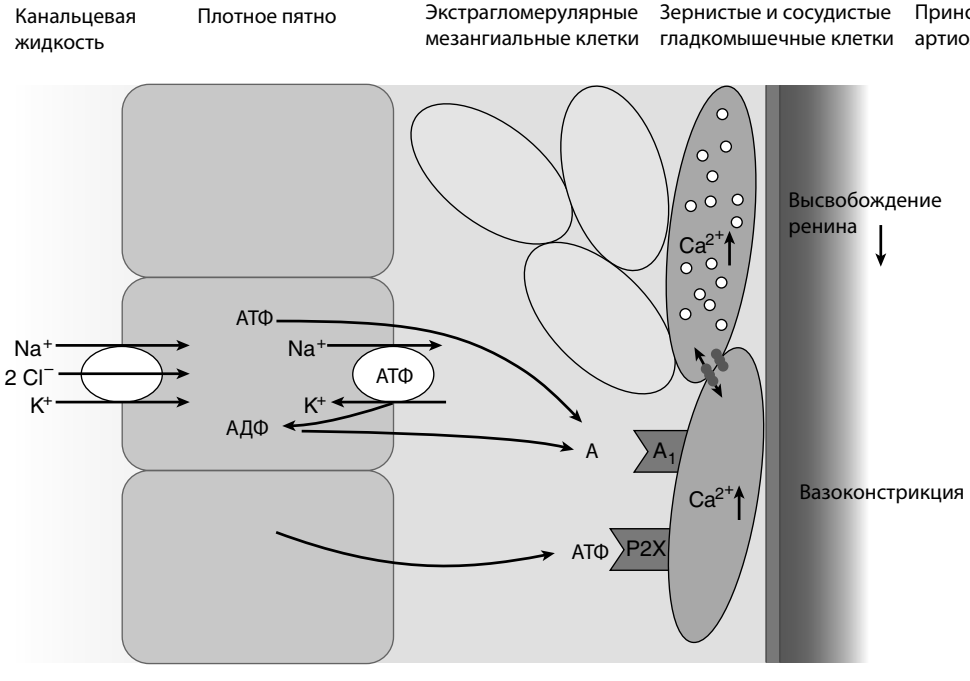


Рис. 18-6, A и **B,** тубулогломерулярная обратная связь. Увеличение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (1) повышает концентрацию хлорида натрия (NaCl) в канальцевой жидкости петли Генле. Это воздействует на хеморецепторы модифицированных клеток дистальных канальцев плотного пятна юкстагломерулярного аппарата (ЮГА) (3). Клетки плотного пятна вырабатывают аденозинтрифосфат (АТФ) и аденозин (А), которые вызывают сужение приносящих артериол и увеличивают их сопротивление (RA) (4). Это механизм возвращает СКФ к исходным значениям. Снижение СКФ вызывает обратный эффект. *(Из: Koeppen BM, Stanton BA: Glomerular filtration and renal blood flow. B Koeppen BM, Stanton BA [eds]: Renal Physiology, 4th ed. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2007, cmp. 31-46.)*



ческого градиента в обмен на калий, поступающий внутрь канальцевой клетки. Последующее снижение внутриклеточной концентрации натрия облегчает пассивную реабсорбцию натрия из просвета канальца в клетку. Транспорт практически всех растворенных веществ связан с транспортом натрия.

Системы активного транспорта растворенных веществ, перемещающихся в одном направлении в клетку или из клетки, носят название «симпортные системы», а те, которые перемещают растворенные вещества в противоположных направлениях, называются антипортными. Растворенные вещества переносятся с помощью активного или пассивного транспорта, но вода перемещается вдоль осмотического градиента всегда пассивно.

Проксимальный каналец

В начальной части проксимального канальца путем связывания с симпортной натриевой системой реабсорбируется примерно 100% прошедших фильтрацию глюкозы, лактата и аминокислот, а также некоторая часть фосфата.[12] Ионы водорода выводятся в каналец антипортной Na^+/H^+ системой в обмен на бикарбонат. Абсорбция органических анионов и бикарбоната в начальной части проксимального канальца приводит к относительно высокой концентрации хлоридов по мере продвижения по канальцу, что способствует пассивному току Cl^-. Это приводит к положительному заряду канальцевой жидкости относительно крови, что еще больше усиливает движение натрия из канальцевой жидкости в клетку.

Большая часть NaCl абсорбируется через клетку с помощью Na^+/H^+ и основанной на хлоре антипортной системы на апикальной мембране клетки. Система Na^+-K^+–АТФазы откачивает натрий в интерстициальное пространство, а симпортная система K^+-Cl^- выводит хлориды. Возникающее в результате повышение осмоляльности также притягивает воду. В итоге около двух третей фильтрованной воды, хлоридов и калия реабсорбируется в проксимальном канальце в тесной связи и зависимости от абсорбции натрия.[12]

В проксимальном канальце также секретируется множество эндогенных анионов (соли желчных кислот, ураты), катионов (креатинин, допамин) и лекарственных средств (диуретики, пенициллин, пробенецид, циметидин). Органические ионы конкурируют между собой за белковые транспортные системы. Например, назначение пробенецида снижает канальцевую секрецию пенициллина и продлевает его действие. При хронической почечной недостаточности наблюдается накопление органических кислот, которые конкурируют с лекарствами, такими как фуросемид, за секреторные белки, таким образом, внося вклад в «резистентность» к петлевым диуретикам.

Толстая восходящая часть петли Генле

Толстая восходящая часть является метаболически активным сегментом петли Генле, в которой реабсорбируется около 20% отфильтрованного натрия, хлоридов, калия и бикарбоната. Только нисходящая часть проницаема для воды. В водонепроницаемой толстой восходящей части натрий активно реабсорбируется, а вода остается. В этом,

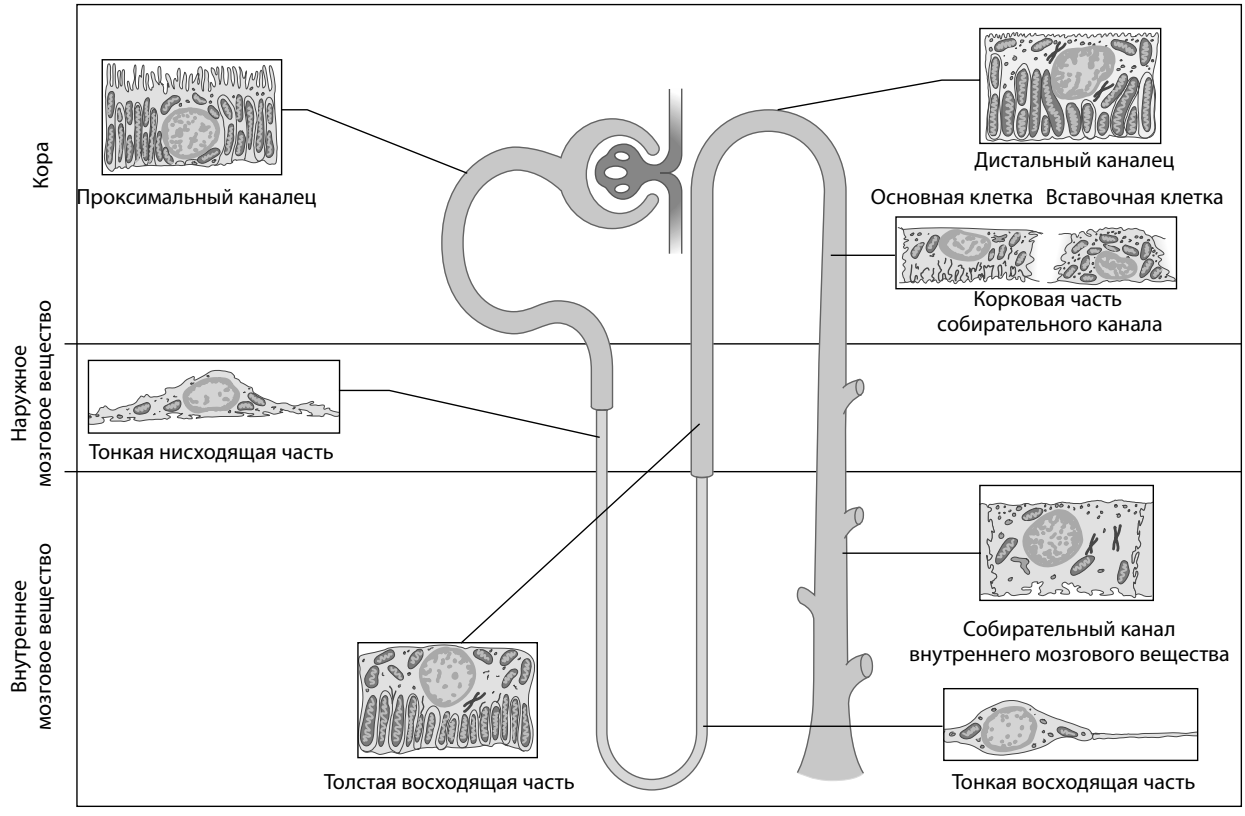


Рис. 18-7 Структурно-функциональное взаимоотношение канальцев почки. Наиболее метаболически активными компонентами канальцевого аппарата являются проксимальные канальцы, толстая восходящая часть петли Генле и начальный отдел дистального канальца. Капиллярная поверхность (базолатеральная мембрана) крупных клеток этих отделов имеет множество инвагинаций с большим количеством митохондрий. Клетки проксимальных канальцев имеют щеточную каемку на поверхности, обращенную в просвет канальца (апикальной мембране клеток), в то время как поверхность клеток нисходящей и тонкой восходящей частей петли Генле – гладкая с небольшим числом митохондрий. Вторая часть дистального канальца и собирательный канал занимают промежуточное положение. Вставочные клетки дистального канальца имеют большое число митохондрий, а в основных клетках их относительно мало. *(Из: Stanton BA, Koeppen BM: Elements of renal function. In Berne RM, Levy MN [eds]: Physiology, 4th ed. St. Louis, Mosby, 1998, с. 667-698).*

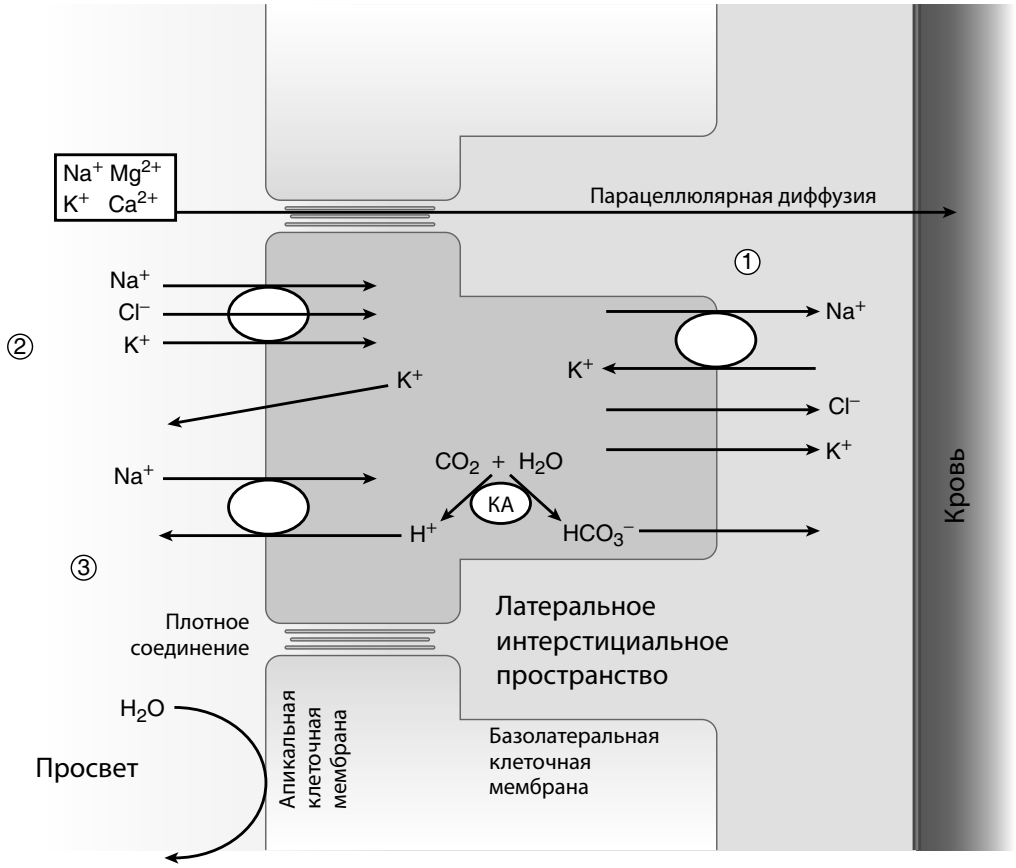


Рис. 18-8 Механизмы канальцевой секреции и реабсорбции. На рисунке представлена клетка канальца в толстой восходящей части петли Генле, в которой показаны основные механизмы секреции и реабсорбции, один или несколько из которых происходят в различных сегментах канальцев. Наиболее распространенным и важным механизмом транспорта является энергозависимый Na^+–K^+ насос базолатеральной мембраны клетки (1), который откачивает натрий из клетки в интерстиций против градиента концентрации и поддерживает низкую его внутриклеточную концентрацию. Это способствует движению натрия внутрь клетки из просвета канальца, опосредованному симпортной системой хлорида натрия на апикальной мембране клеток (2), создающей достаточную потенциальную энергию для движения калия внутрь клетки против градиента концентрации. Эта система является основным приложением ингибирующего действия петлевых диуретиков. Работа системы Na^+–H^+ антипорта на апикальной мембране клетки (3), выводя H^+, способствует реабсорбции натрия, что упрощает реакцию воды с углекислым газом с образованием H^+ и HCO_3^- под действием карбоангидразы (КА). HCO_3^- посредством диффузии переходит в капилляр. Реабсорбция натрия, таким образом, связана с потерей H^+ и реабсорбцией HCO_3^-. Транспортные белки создают положительный заряд в просвете канальца, что приводит к пассивному перемещению ионов, таких как натрий, кальций, калий и магний, через плотные соединения путем парацеллюлярной диффузии. Толстая восходящая часть петли Генле является крайне водонепроницаемой, так что осмоляльность в просвете канальца постепенно снижается до значения менее 150 *мОсм/кг* («разводящий сегмент»). *(С изменениями из: Stanton BA, Koeppen BM: Elements of renal function. In Berne RM, Levy MN [eds]: Physiology, 4th ed. St. Louis, Mosby, 1998, 677-698.)*

так называемом дилюционном, сегменте почки осмоляльность канальцевой жидкости снижается до 150 *мОсм/кг* H_2O.

Как и в проксимальном канальце, Na^+-K^+-АТФазный насос, локализованный в базолатеральной мембране является движущей силой, управляющей резорбционной емкостью толстой восходящей петли.[12] Натрий посредством пассивной диффузии переходит из просвета канальца по концентрационному градиенту. Одновременно Na^+-H^+ антипортная система апикальной мембраны клетки служит посредником между секрецией H^+ и реабсорбцией бикарбоната.

Симпортная белковая система связывает реабсорбцию натрия, хлоридов и калия (последнего против градиента концентрации) через апикальную мембрану. Блокада действия этой системы является основным местом приложения петлевых диуретиков, подавляющих реабсорбцию NaCl в толстой восходящей части петли Генле.

Баланс кислорода в толстой восходящей части петли Генле, проходящей в мозговом веществе

Почки получают около 20% от сердечного выброса, но потребляют относительно небольшое количество кислорода. Почечная артериовенозная разница по содержанию кислорода ($C(a\text{-}v)O_2$) составляет всего 1,5 *мл/дл*. Вместе с тем, существует значительное несоответствие между кровотоком, доставкой и потреблением кислорода в мозговом и корковом веществе почек (Рис. 18-9 и Табл. 18-1). Мозговое вещество получает всего 6% почечного кровотока и характеризуется средним парциальным напряжением кислорода (PO_2) 8 *мм рт. ст.* Таким образом, несмотря на относительно адекватный общий почечный кровоток существует вероятность развития тяжелой гипоксии мозгового вещества, а находящаяся в нем метаболически активная толстая восходящая часть петли Генле особенно уязвима.[13]

Толстая восходящая часть петли Генле мозгового вещества может становиться объектом нефротоксического повреждения. Внутрипочечный кровоток регулируется эндогенными вазоактивными соединениями. В наружном корковом слое аденозин, который обычно обладает сосудорасширяющим действием, вызывает вазоконстрикцию путем стимуляции аденозиновых A_1 рецепторов. В юкстагломерулярном слое действие эндогенных простагландинов и оксида азота стимулирует вазодилатацию. Конечная цель состоит в том, чтобы направить к мозговому веществу максимально возможное количество крови. Лекарственные

вещества, подавляющие синтез простагландина, такие как нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), могут нарушать данный компенсаторный механизм, что приводит к ишемии мозгового вещества.

Стресс (боль, травма, кровотечение, гипоперфузия, сепсис, застойная сердечная недостаточность) активирует симпатоадреналовую систему и приводит к вазоконстрикции в корковом веществе почек и риску возникновения ишемии канальцев. В почках практически отсутствуют β_2-рецепторы, в связи с чем высвобождение адреналина вызывает вазоконстрикцию преимущественно через α-рецепторы или активацию ангиотензина.

При гемодинамически опосредованном почечном повреждении первоначальной реакцией почек на гипоперфузию становится увеличение активной абсорбции NaCl в толстой восходящей ветви. Это увеличивает потребление кислорода в условиях его сниженной доставки. Следующая за этим реакция симпатоадреналовой системы и вазоконстрикция сосудов коркового слоя может быть попыткой компенсаторного перераспределения кровотока к мозговому веществу. В конечном счете, запасы АТФ истощаются и активная реабсорбция NaCl прекращается. Это увеличивает концентрацию NaCl в канальцевой жидкости в области плотного пятна на уровне дистальных канальцев, приводя к высвобождению ангиотензина и сужению приносящих артериол (тубулогломерулярная обратная связь). Возникающее в результате снижение СКФ улучшает баланс кислорода путем уменьшения реабсорбции растворенных веществ и потребления кислорода в толстой восходящей части петли Генле, проходящей в мозговом веществе.[13]

Согласно этой гипотезе, влияние ишемических или нефротоксических воздействий на почечные канальцы может быть уменьшено путем введения петлевых диуретиков или дофаминергических препаратов. Эти препараты подавляют активную реабсорбцию натрия в толстой восходящей ветви, снижая потребление кислорода и улучшая кислородный баланс в канальцах.

Дистальный каналец и собирательный проток

Реабсорбция натрия опосредуется симпортной системой NaCl апикальной клеточной мембраны, которая является местом действия тиазидных диуретиков.[12] Вторая половина дистального канальца состоит из двух типов клеток. Главные клетки реабсорбируют натрий и воду и секретируют калий посредством Na^+-K^+–АТФазы, а вставочные клетки секретируют H^+ и реабсорбируют бикарбонат через работу H^+–АТФазы в апикальной мембране клетки.

Табл. 18-1 Распределение почечного кровотока между корковым и мозговым веществом

Показатель	Корковое вещество	Мозговое вещество
Почечный кровоток (%)	94	6
Кровоток *(мл/мин/г)*	5,0	0,03
PO_2 *(мм рт. ст.)*	50	8
Коэффициент экстракции O_2 (VO_2/DO_2)	0,18	0,79

DO_2 – доставка кислорода, O_2 – кислород; VO_2 – потребление кислорода; PO_2 – напряжение кислорода

Мозговое вещество почки получает лишь малую часть от общего почечного кровотока, и скорость кровотока в нем крайне мала. В результате тканевое напряжение кислорода становится чрезвычайно низким, при этом мозговое вещество извлекает почти 80% поступающего кислорода. В связи с этим даже незначительное снижение общего и коркового почечного кровотока может вызвать ишемию и гипоксию в мозговом веществе почек

Механизмы регуляции реабсорбции солей и воды

Осмотическое равновесие

Способность почек концентрировать мочу зависит от взаимодействия, по меньшей мере, трех процессов: 1) создания гипертонической среды в интерстиции мозгового вещества с помощью противоточного механизма и обмена мочевины, 2) концентрирования, а затем разведения канальцевой жидкости в петле Генле и 3) действия антидиуретического гормона (известного также как аргинин-вазопрессин АДГ), приводящего к увеличению

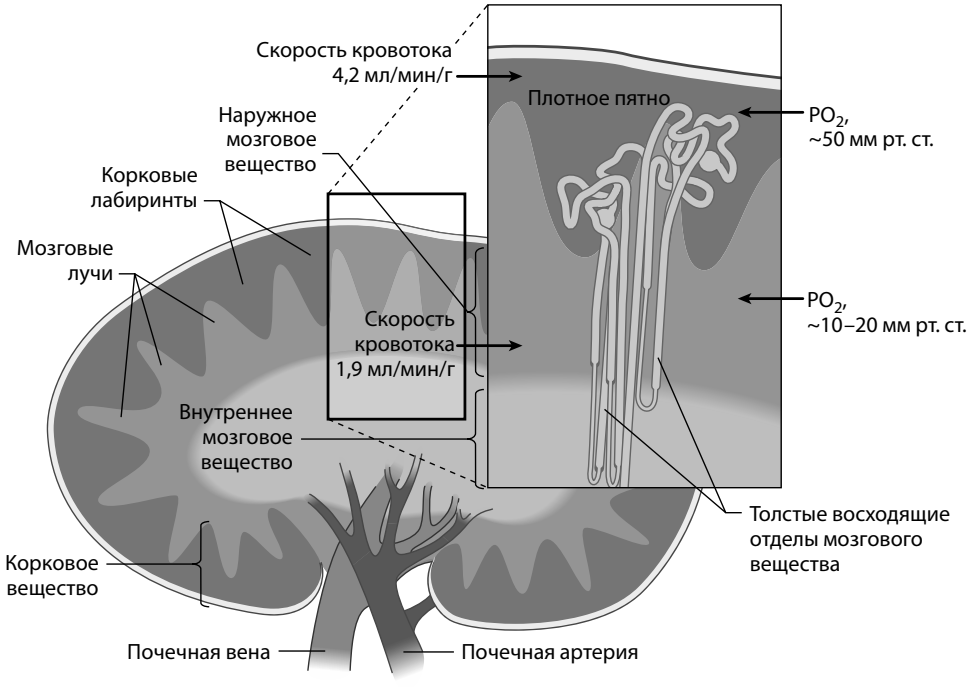


Рис. 18-9 Олигемия мозгового вещества. Для создания и поддержания противоточного механизма, который обеспечивает концентрационную функцию почки, кровоток в мозговом веществе должен быть низким. Зоны в области юкстамедуллярных нефронов и мозгового вещества являются регионами с низким кровотоком и относительной тканевой гипоксией. Отделы нефрона, обладающие высоким потреблением кислорода, такие как толстая часть восходящей петли, имеют высокий риск возникновения несоответствия соотношения между доставкой и потреблением кислорода и развития ишемического повреждения. *(Из: Brezis M,Rosen S: Hypoxia of the renal medulla – its implications for disease. N Engl J Med 332:647-655, 1995.)*

проницаемости второй половины дистальных канальцев и собирательных протоков для воды.

Жидкость интерстиция мозгового вещества становится гипертонической за счет противоточно-множительного механизма на уровне петли Генле, основным механизмом которого является отделение растворенных веществ от воды (single effect) путем сочетания реабсорбции NaCl и водонепроницаемости стенки восходящей части петли. Это приводит к повышенной концентрации NaCl и осмоляльности интерстиция мозгового слоя. Нисходящая часть петли свободнопроницаема для воды, которая диффундирует в интерстиций по осмотическому градиенту, и осмоляльность канальцевой жидкости возрастает по мере приближения к точке перегиба петли.

Прямые сосуды, которые располагаются очень близко от петли Генле юкстамедуллярных нефронов, проходя через интерстиций мозгового слоя, поддерживают это состояние путем удаления воды и добавления электролитов. Таким образом, возникает осмотический градиент между корой (300 *мОсм/кг*), юкстамедуллярной зоной (600 *мОсм/кг*) и глубоким мозговым слоем (1200 *мОсм/кг*), который усиливается за счет пассивного обмена мочевины, диффундирующей из собирательного протока в интерстиций, а затем в дистальную часть петли Генле. Эти процессы представлены на Рис. 18-10.

Канальцевая концентрация и разведение

Гиповолемия

Уменьшение объема внеклеточной жидкости (гиповолемия) активирует ряд сосудосуживающих нейрогормональных систем, участвующих в сохранении солей: симпатоадреналовую, ренин-ангиотензин-альдостероновую и систему АДГ. Первоначально СКФ и фильтруемое количество натрия снижается. Реабсорбция натрия в проксимальных канальцах увеличивается примерно с 66% до 80% под влиянием симпатической активности и ангиотензина II, а также из-за снижения давления в околоканальцевых капиллярах, вызванного почечной вазоконстрикцией. Доставка натрия к толстой восходящей части петли Генле, дистальным канальцам и собирательному протоку уменьшается, но действие альдостерона способствует реабсорбции натрия в этих отделах. Кроме того, под воздействием АДГ в собирательном протоке активно реабсорбируется вода, в связи с чем моча становится высококонцентрированной (осмолярность 600 *мОсм/кг*), но в ней практически отсутствует натрий (10 *ммоль/л*).

Диуретики препятствуют способности почек концентрировать мочу, «промывая» гипертоническое мозговое вещество. Это достигается либо за счет осмотического эффекта, который предотвращает реабсорбцию воды (например, маннитол), либо подавления активного транспорта NaCl в толстой восходящей петле (фуросемид) или начальной части дистальных канальцев (гидрохлортиазид). Важным ранним проявлением острого канальцевого некроза является потеря способности почки концентрировать мочу, что связано с угнетением работы энергозависимого натрий-калиевого насоса в толстой восходящей части петли Генле.

Гиперволемия

Увеличение внеклеточного объема жидкости или гиперволемия контролируется рядом сосудорасширяющих нейропептидов, участвующих в экскреции солей, из которых наибольшее влияние имеет предсердный натрийуретический пептид типа А (ANP). В результате высвобождения предсердного натрийуретического пептида, снижения симпатической активности и выделения ангиотензина II происходит увеличение СКФ и количества фильтруемого натрия. Вместе с ростом гидростатического давления в перитубулярных капиллярах эти реакции приводят к снижению реабсорбции натрия в проксимальных канальцах с 67% до 50%. Снижение концентрации альдостерона в плазме уменьшает абсорбцию натрия, начиная с толстой восходящей петли Генле и вплоть до собирательного канальца. В результате действия предсердного натрийуретического гормона в отсутствии АДГ абсорбция воды в собирательном канале снижается, что приводит к выделению разведенной мочи (осмолярность 300 *мОсм/кг*) с высокой концентрацией натрия (80 *ммоль/л*). Назначение петлевых диуретиков, уменьшающих резорбционную способность канальцев, и развитие острого канальцевого некроза, который угнетает ее полностью, может приводить к развитию идентичной картины (низкая осмоляльность и высокое содержание натрия в моче) даже при наличии гиповолемии.

Оценка функции почек

Клинические параметры функции почек

Диурез

Олигурия, возникающая в периоперационном периоде, почти всегда имеет преренальный генез и редко вызвана острой почечной недостаточностью. С другой стороны, сохранение диуреза не исключает повреждения почек. Периоперационная олигурия определяется как снижение скорости диуреза менее 0,5 *мл/кг/ч* и часто расценивается как признак почечной дисфункции. Однако, возникновение олигурии в периоперационном периоде практически неизбежно. Она вызывается гипотензией, возникает в качестве адекватного преренального ответа на внутрисосудистую гиповолемию или как проявление физиологической реакции на хирургический стресс[14] (см. «Нейрогормональная регуляция функции почек»).

Полное, часто резкое прекращение диуреза предполагает наличие постренального препятствия оттоку мочи, возникающее на уровне почечной лоханки, мочеточников, мочевого пузыря, мочеиспускательного канала или мочевого катетера. Несмотря на сохраненный отток мочи, хотя и при сниженном темпе диуреза, субтотальная обструкция может также приводить к возникновению острой почечной недостаточности.

Скорость диуреза не является надежным маркером острой почечной недостаточности и может варьировать от анурии (отсутствие мочи), олигурии (темп диуреза < 15 *мл/ч*), нормальной скорости (15-80 *мл/ч*) до полиурии (> 80 *мл/ч*). Была предпринята попытка стандартизировать определение острого повреждения почек с помощью критериев RIFLE, основанных на изменении концентрации креатинина сыворотки крови и темпа диуреза.[15] Первые три стадии («Риск», «Повреждение», «Недостаточность») определяются как олигурия (< 0,5 *мл/кг/ч*) на протяжении 6, 12 и 24 *ч*, соответственно. Тем не менее, эта классификация не учитывает, что неолигурическая почечная недостаточность является наиболее распространенным проявлением острого почечного повреждения в периоперационном периоде.

Азот мочевины крови

Мочевина постоянно образуется в ходе метаболизма аммиака в печени. Реакции дезаминирования в печени представляют собой отщепление амидных ($-NH_2$) групп от аминокислот и их превращение в аммиак, который поступает в цикл орнитина, в ходе которого преобразуется в мочевину. Мочевина представляет собой небольшую, не имеющую заряда молекулу, не связанную с белками, которая быстро выводится из крови путем клубочковой фильтрации. Впоследствии она подвергается реабсорбции в канальцах, в связи с чем азот мочевины крови (АМК) не коррелирует напрямую с СКФ.

Нормальный диапазон значений АМК составляет от 1,7 до 3,5 *ммоль/л*. Учитывая, что в норме концентрация креатинина сыворотки составляет 44-88 *мкмоль/л*, нормальное отношение концентрации мочевины к креатинину сыворотки составляет около 10 : 1. Увеличение индекса отношения мочевины в сыворотке к креатинину выше 20 : 1 говорит о наличии преренальной причины (преренальной азотемии). Однако непропорциональное к уменьшению СКФ повышение концентрации мочевины происходит при увеличении катаболизма белка с образованием азота мочевины. Такую картину можно наблюдать при всасывании крови из желудочно-кишечного тракта, лечении глюкокортикоидами, тяжелой травме и сепсисе. В противоположность этому, АМК может быть обманчиво низким, когда его образование нарушено в результате тяжелой недостаточности питания (белково-энергетическая недостаточность) или тяжелом заболевании печени (неспособность преобразовывать аммиак в мочевину).

Креатинин сыворотки

Концентрация креатинина сыворотки отражает баланс между образованием креатинина в мышцах и его почечной экскрецией, которая, в свою очередь, зависит от СКФ. Скорость образования креатинина зависит от мышечной массы, физической активности, потребления белка и активности катаболизма. Однако, когда эти процессы находятся в равновесии и почки работают стабильно, концентрация креатинина сыворотки является удобным показателем для оценки СКФ.

Концентрация креатинина сыворотки и СКФ находятся в обратной и экспоненциальной зависимости. Удвоение концентрации креатинина приводит к умень-

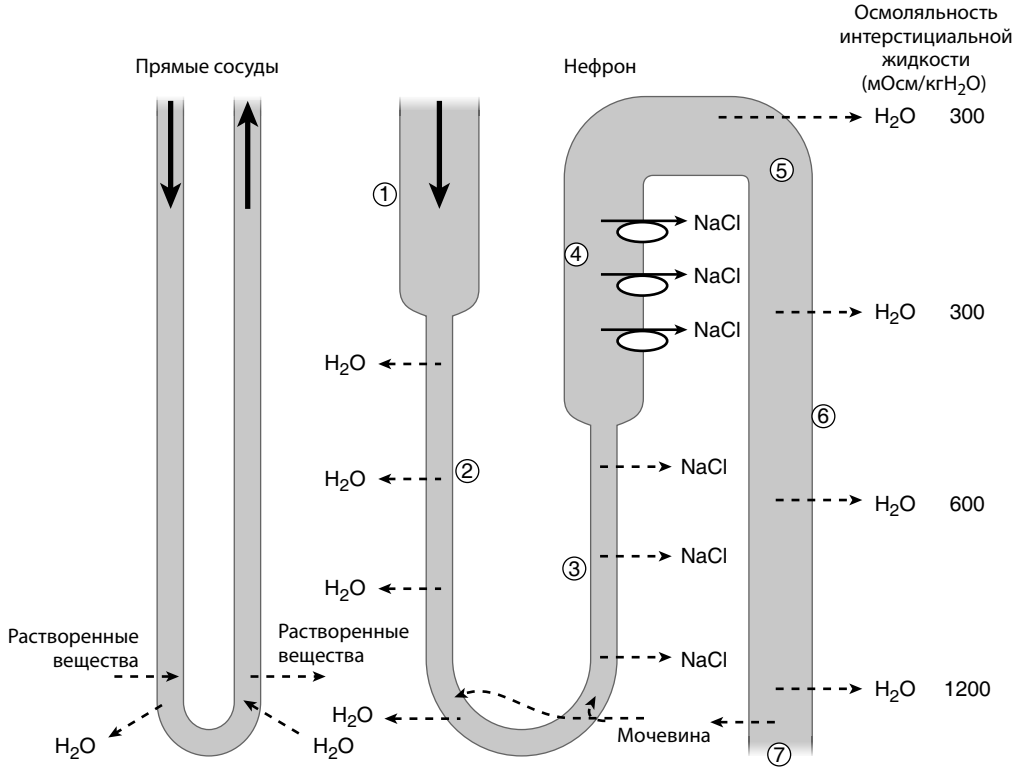


Рис. 18-10 Концентрирование мочи в канальцах. Юкстамедуллярные нефроны имеют длинные петли Генле, проходящие рядом с прямыми сосудами. *Пунктирными стрелками* обозначено пассивное движение жидкости или растворенных веществ по градиенту концентрации или осмолярному градиенту. *Сплошными стрелками* показан активный транспорт. (1) Канальцевая жидкость в проксимальном канальце изоосмолярна по отношению к плазме (300 *мОсм/кг*). В нисходящей части петли Генле (2) вода быстро диффундирует наружу в становящееся все более «гипертоническим» мозговое вещество и удаляется с помощью прямых сосудов, делая гипертонической канальцевую жидкость, главным образом благодаря концентрации хлорида натрия (NaCl). Мочевина диффундирует в просвет канальца из гипертонического интерстиция, еще больше увеличивая осмоляльность канальцевой жидкости (1200 *мОсм/кг*). В тонкой части восходящей петли Генле (3) NaCl пассивно диффундирует в интерстиций по градиенту концентрации, но вода остается в ловушке водонепроницаемой стенки канальца, что постепенно уменьшает осмоляльность канальцевой жидкости. Мочевина пассивно диффундирует в канальцевую жидкость (обмен мочевины). В толстой части восходящей петли (разводящий сегмент) и в дистальных канальцах разбавление трубчатой жидкости ускоряется активной реабсорбцией NaCl (4). Жидкость, достигающая дистального канальца, достаточно гипоосмотична (100 *мОсм/кг*). В собирательном сегменте (5) осмолярность канальцевой жидкости возвращается к сходной с плазмой (300 *мОсм/кг*), но, в отличие от жидкости в проксимальном канальце, растворенные вещества представляют собой в основном мочевину, креатинин и другие продукты экскреции. Повышенная концентрация антидиуретического гормона в плазме делает собирательные протоки проницаемыми для воды (6), которая пассивно диффундирует в гипертонический мозговой интерстиций. Несмотря на то, что некоторое количество мочевины диффундирует в мозговое вещество, максимальная осмоляльность концентрированной мочи (7) приближается к таковой мозгового интерстиция (около 1200 *мОсм/кг*). В отсутствие антидиуретического гормона, собирательные протоки остаются водонепроницаемыми и моча продолжает разбавляться. *(Из Stanton BA, Koeppen BM: Control of body fluid osmolality and volume. In Berne RM, Levin HR [eds] : Physiology, 4th ed. St. Louis, Mosby, 1998, 715-743.)*

шению СКФ вдвое. Увеличение значения сывороточного креатинина с 70 до 140 *мкмоль/л* может не привлечь большого внимания, но оно указывает на снижение СКФ на 50%. Гораздо большее увеличение с 354 до 710 *мкмоль/л* также представляет собой 50-процентное снижение СКФ, но к этому времени почечная недостаточность уже ярко выражена (Рис. 18-11). После кратковременного нарушения почечного кровообращения (например, пережатия аорты выше уровня отхождения почечных артерий) концентрация креатинина сыворотки может увеличиваться в течение нескольких дней, в то время как СКФ на самом деле восстанавливается. При олигурической острой почечной недостаточности концентрация креатинина в сыворотке прямо пропорциональна скорости его образования. Клиренс креатинина низкий, но связан с широким диапазоном концентрации сывороточного креатинина.

Ограничения при использовании креатинина сыворотки в качестве отражения СКФ

Креатинин сыворотки обычно измеряется с помощью реакции Яффе – хромогенного анализа, основанного на красном окрашивании комплекса креатинина с пикриновой кислотой в щелочной среде. Она также определяет другие встречающиеся в норме хромогены, такие как глюкоза, белки, кетоны и аскорбиновая кислота, составляющие около 14% от определяемой концентрации креатинина при неизмененной функции почек, хотя и существенно меньше при повышении его концентрации. Кетоацидоз, барбитураты и антибиотики цефалоспоринового ряда могут завышать реальную концентрацию креатинина вплоть до 100%, а циметидин и триметоприм блокировать его секрецию в канальцах. N-ацетилцистеин – антиоксидант, выступающий в качестве нефропротектора при контраст-индуцированной нефропатии,[16] снижает концентрацию креатинина сыворотки, что отчасти можно объяснить его положительным влиянием на функцию почек.[17]

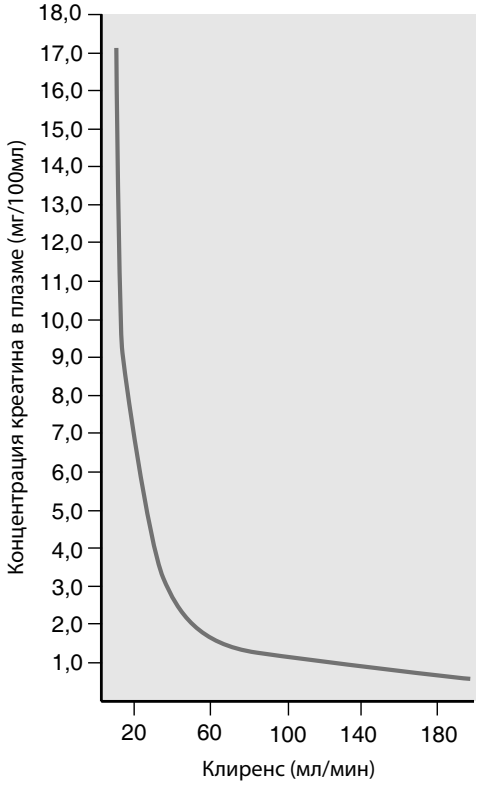


Рис. 18-11 Взаимосвязь между концентрацией креатинина сыворотки и СКФ. Отношение между концентрацией креатинина и СКФ, измеренное путем клиренса креатинина, имеет обратную и экспоненциальную зависимость. При удвоении уровня креатинина сыворотки СКФ уменьшается вдвое. Наблюдается выраженное снижение СКФ по сравнению с нормой на фоне небольшого прироста концентрации креатинина, пока СКФ не падает ниже 60 *мл/мин*; дальнейшее падение связано со значительным увеличением креатинина сыворотки. *(Из: Alfrey AC, Chan L: Chronic renal failure: Manifestations and pathogenesis. In: Schrier RW [ed]: Renal and Electrolyte Disorders, 4th ed. Boston, Little, Brown, 1992, стр. 541.)*

Концентрация креатинина сыворотки не поднимается выше нормальных значений до тех пор, пока СКФ не снизится менее 50 *мл/мин*, а резкое снижение СКФ может происходить ниже этого уровня без сопутствующего увеличения уровня сывороточного креатинина. Скорость образования креатинина относительно устойчива у каждого человека и зависит от мышечной массы, скорости катаболизма, физической активности и потребления белка.[18] У истощенного, кахексичного пациента с очень низкой мышечной массой образование креатинина может быть настолько снижено, что концентрация креатинина в сыворотке остается «нормальной» (< 80 *мкмоль/л*) даже при СКФ менее 25 *мл/мин*. СКФ снижается постепенно и предсказуемо с возрастом, примерно со 125 *мл/мин* у здорового человека 20 лет до 60 *мл/мин* в 80 лет (или 60-летнего пациента с атеросклерозом). Поскольку эти процессы происходят при СКФ, превышающей 50 *мл/мин*, возрастные изменения не отражаются на концентрации креатинина сыворотки.

Креатинин растворим в воде, свободно распределяется в общей воде организма и может быть разведен при увеличении концентрации общей воды тела на 10-15%. Этот эффект возникает на фоне инфузионной терапии и задержки жидкости во время больших операций. Нередко наблюдается уменьшение концентрации креатинина сыворотки в первые сутки после операции по сравнению с исходной (например, от 133 до 106 *мкмоль/л*). Впоследствии, при уменьшении общего содержания воды в организме вследствие мобилизации жидкости и диуреза концентрация креатинина в сыворотке увеличивается (например, с 106 до 130 *мкмоль/л*), что может являться признаком гемоконцентрации и возвращения равновесия к исходному и не обязательно означает развитие острого повреждения почек со снижением СКФ.

Креатинин сыворотки является удобным показателем для оценки стабильности функции почек, но его значение ненадежно при быстро меняющейся СКФ.[18] Если изменений в его объеме распределения не происходит (см. ранее), концентрация креатинина в сыворотке представляет собой равновесие между скоростью образования креатинина, зависящей от мышечной массы и уровня катаболизма, и скорости экскреции креатинина, зависящей от (и отражающей) СКФ. Вмешательство, например, пережатие аорты выше уровня отхождения почечных артерий, вызывает мгновенное прекращение почечного кровотока, клубочковой фильтрации и экскреции креатинина. Тем не менее, измеренная в этот момент концентрация креатинина не будет отличаться от исходной, а ее повышения не произойдет еще в течение нескольких часов. В связи с тем, что возвращение к исходным цифрам СКФ занимает до двух суток, значение креатинина сыворотки в послеоперационном периоде может увеличиваться в течение нескольких дней, в то время как СКФ на самом деле восстанавливается.

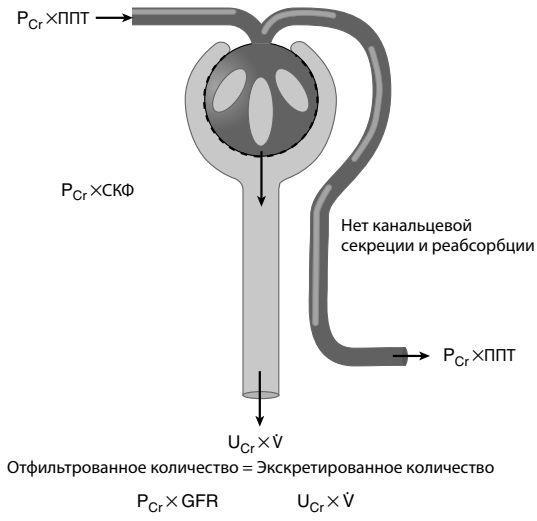


Рис. 18-12 Почечная экскреция креатинина. Креатинин свободно фильтруется в клубочках и в норме в очень малых количествах секретируется или реабсорбируется канальцами. Таким образом, количество креатинина, прошедшего фильтрацию, равно количеству, выведенному с мочой. Для более подробного объяснения см. текст. PCr – концентрация креатинина в плазме; ППТ – почечный плазмоток, UCr – концентрация креатинина в моче, V – темп диуреза. *(Из: Koeppen BM, Stanton BA: Glomerular filtration and renal blood flow B Koeppen BM, Stanton BA [eds]: Renal Physiology, 4th ed. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2007, 31-46.)*

Цистатин С

Существует большой интерес к исследованиям, связанным с поиском в плазме эндогенных маркеров, которые смогут служить более надежными и ранними индикаторами изменения СКФ, особенно при остром почечном повреждении.[19] Наиболее известным из таких маркеров является цистатин С, ингибитор цистеиновой протеиназы, который выделяется в кровоток всеми клетками, имеющими ядра. Он полностью фильтруется клубочками и не секретируется эпителием канальцев, так что его уровень в сыворотке тесно связан с уровнем сывороточного креатинина, а значит и СКФ.[20] Однако, в отличие от креатинина сыворотки, концентрация цистатина С не зависит от мышечной массы, возраста или пола и в некоторых клинических ситуациях может становиться более точным предиктором низкой СКФ.[21,22] Вместе с тем, существуют данные, что такие факторы, как курение, воспалительные реакции (повышение концентрации С-реактивного белка) и иммуносупрессивная терапия оказывают влияние на концентрацию цистатина С независимо от СКФ.[23] На данный момент исследования цистатина С продолжаются и оценка его концентрации в клинической практике пока не играет особой роли.

Оценка скорости клубочковой фильтрации

Номограммы, основанные на концентрации креатинина сыворотки

В клинической практике для оценки СКФ обычно используются номограммы, созданные на основе популяционных исследований, что позволяет избежать необходимости в сборе мочи за определенные промежутки времени. Одним из примеров является формула Кокрофта–Голта, учитывающая возраст, вес, концентрацию креатинина сыворотки и пол:

$$\text{СКФ в (мл/мин)} = [140 - \text{возраст}] \times \text{вес в (кг)} / \text{креатинин сыворотки} \times 72$$

Для женщин результат необходимо умножить на 0,85.

При расчете СКФ по этой формуле показатель массы тела может существенно влиять на полученный результат. У пациентов с избыточной массой тела или наличием отеков общий вес тела гораздо больше реальной мышечной массы, которая синтезирует креатинин, что может привести к переоценке СКФ. У кахексичных пациентов со сниженной мышечной массой образование креатинина настолько низкое, что его концентрация в сыворотке часто составляет менее 88 *мкмоль/л*, что также ведет к переоценке истинной СКФ. Robert и соавт.[24] скорректировали формулу Кокрофта–Голта, подставив идеальную массу тела, взятую из номограммы и увеличив концентрацию сывороточного креатинина до 88 *мкмоль/л* (при значениях менее 88 *мкмоль/л*). Используя эту модификацию, они обнаружили, что одиночные измерения у гемодинамически стабильных пациентов более тесно коррелируют с клиренсом инулина, чем с клиренсом креатинина в моче, собранной за 30 *мин* или за 24 *ч*.

В более сложной номограмме, созданной на основе исследования модификации диеты при заболеваниях почек (MDRD)[25], не используется показатель массы тела:

$$\text{СКФ (в мл/мин)} = 170 \times \text{креатинин сыворотки}^{-0,999} \times \text{возраст}^{-0,176} \times \text{мочевина}^{-0,170} \times \text{альбумин}^{0,318}$$

Для женщин результат умножается на 0,762, а для чернокожих пациентов – на 1,18.

При быстроменяющейся функции почек номограммы, основанные на концентрации креатинина имеют те же ограничения, что и собственно его концентрация. На самом деле, концентрация креатинина не поднимается выше нормы, пока СКФ не снижается менее 50 *мл/мин*/1,73

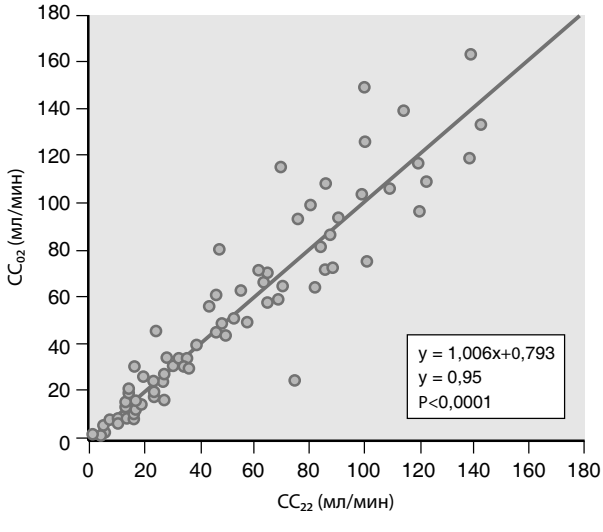


Рис. 18-13 Клиренс креатинина: сравнение значений при сравнении тестов, выполненных за 2 и 22 *ч*. Существует тесная и выраженная взаимосвязь между клиренсом креатинина при сборе мочи в течение 2 и за 22 *ч*. CC_{02} – сбор мочи за 2 ч; CC_{22} – сбор мочи за 22 *ч*. *(Из: Sladen RN, Endo E, Harrison T: Two-hour versus 22-hour creatinine clearance in critically ill patients. Anesthesiology 67:1013-1016, 1987.)*

м². В некоторых случаях его концентрация будет оставаться в пределах нормы, даже при снижении СКФ до 20-40 *мл/мин*/1,73 *м²*.

Методы, основанные на почечном клиренсе

При оценке клиренса, который является наиболее широко используемым методом расчета СКФ, используются соединения, которые фильтруются преимущественно в клубочках и при этом не подвержены как секреции, так и реабсорбции в почечных канальцах.[26]

В соответствии с принципом Фика, количество вещества *x*, выделенного почками, равно количеству, доставленному с артериальной кровью, минус количество, унесенное с венозной кровью:

$$\text{Экскреция}_x = \text{доставка}_x - \text{венозный возврат}_x$$

следовательно,

$$\text{Доставка}_x = \text{венозный возврат}_x + \text{экскреция}_x$$

Количество вещества *x*, доставляемого к почкам, является произведением его концентрации в плазме артериальной крови (Pa_x) и скорости почечного кровотока. Количество вещества, возвращающегося из почки, является произведением его концентрации в плазме венозной крови (Pv_x) и скорости почечного кровотока (RBF). Скорость выведения вещества *x* с мочой является произведением его концентрации в моче (U_x) и темпа диуреза в миллилитрах в минуту (V).

Таким образом,

$$(Pa_x \times RBF) = (Pv_x \times RBF) + (U_x \times V)$$

Однако на практике скорость почечного кровотока и количество вещества в венозной крови не измеряются. Вместо этого, удаление вещества *x* из плазмы почкой рассчитывается из концепции клиренса. Клиренс (С) определяется как объем плазмы крови, очищенной от вещества *x* за единицу времени (в миллилитрах в минуту). Это позволяет скорость выведения вещества *x* с мочой приравнять к его плазменной концентрации в почечной артерии:

$$Pa_x \times C = U_x \times V$$

Если предположить, что плазменная концентрация вещества *x* в артериальной и венозной крови почки идентичны, клиренс вещества *x* может быть рассчитан на основании результата анализа мочи и венозной крови (из периферической вены), а также известного темпа диуреза:

$$\mathbf{C_x = U_x \times V / Pa_x}$$

Клиренс инулина

Инулин является инертным полисахаридом фруктозы, который полностью фильтруется в клубочках, не секретируется и не реабсорбируется в почечных канальцах. Объем плазмы (в миллилитрах), очищенной от инулина за минуту, представляет собой СКФ (в *мл/мин*). После внутривенной нагрузочной дозы в 30-50 *мг/кг* проводится непрерывное введение инулина до достижения его стабильной концентрации в плазме от 150 до 200 *мг/л*. В мочевой пузырь обычно вводят воздух для удаления остаточной мочи. После сбора мочи за определенный промежуток времени (который может быть всего 30 *мин*) измеряется концентрация инулина в плазме и моче (U_{in}, P_{in}) и рассчитывается клиренс инулина (C_{in}):

$$\text{СКФ} = C_{in} = U_{in} \times V / P_{in}$$

Нормальные значения клиренса инулина составляют 110-140 *мл/мин*/1,73 *м²* (мужчины) и 95-125 *мл/мин*/1,73 *м²* (в оригинале опечатка. – *прим. перев.*) (женщины).

Хотя клиренс инулина является «золотым стандартом» измерения СКФ, в клинической практике этот метод используется редко, в связи с тем, что его точное измерение является трудоемким и требует внимания к деталям. На результат могут влиять выраженные колебания концентрации глюкозы в крови в ходе исследования. Предсказанная вариабельность клиренса инулина при сравнении двух измерений у одного человека за разные промежутки времени составляет 20%, а при сравнении результатов двух человек – 40%.[26]

Использование иоталамата натрия, рентгеноконтрастного красителя, наряду с использованием этого изотопа, облегчает точную оценку быстрых изменений СКФ при остром повреждении почек.[27]

Клиренс креатинина

Креатинин – конечный эндогенный продукт метаболизма креатинфосфата, в норме образуется в мышцах с постоянной скоростью и экскретируется почками по принципу, сходному с инулином (Рис. 18-12). Таким образом, исследование клиренса креатинина (C_{CR}) позволяет просто и недорого оценить СКФ. Для расчета СКФ необходимо однократно забрать образец крови в середине временного промежутка сбора мочи, оценить концентрацию креатинина в плазме крови и моче (P_{CR}, U_{CR}), а также темп диуреза в *мл/мин* (V):

$$\text{СКФ} = C_{CR} = U_{CR} \times V / P_{CR}$$

Расчет клиренса креатинина позволяет значительно быстрее выявлять изменения СКФ, чем изолированное исследование креатинина сыворотки, потому что при изменении СКФ сразу меняется *скорость экскреции креатинина*, которая в вышеприведенном уравнении выглядит, как $U_{CR} \times V$.

Крайне важны точное начало и окончание, а не продолжительность сбора мочи. Если перед процедурой опорожняется мочевой пузырь и создается необходимый темп диуреза, оценка клиренса креатинина в интервале 1 *ч* не менее точна, чем при условии 24-часового промежутка сбора мочи. У катетеризированных больных с темпом диуреза более 15 *мл/ч* значения клиренса креатинина, измеренные за два часа сбора мочи, эквивалентны полученным за 22-часовой промежуток.[28] Исходя из предыдущего примера, клиренс креатинина, исследованный в первые и последние два часа 24-часового периода будет действительно отражать сокращение вдвое СКФ при удвоении сывороточного креатинина с 88 до 177 *мкмоль/л*. У пациентов в критическом состоянии изменения СКФ можно контролировать путем динамической оценки анализа мочи, собранной за точные короткие временные промежутки (Рис. 18-13, 18-14, 18-15). У пациентов с травмой клиренс креатинина менее 25 *мл/мин* с периодом сбора мочи 1 *ч*, измеренный в течение 6 *ч* после операции, позволяет достоверно предсказать развитие послеоперационной острой почечной недостаточности, несмотря на отсутствие олигурии.[29]

Клиренс креатинина в норме значительно варьирует. Tobias и соавт. обнаружили, что у здорового чело-

века в течение пяти лет клиренс креатинина колеблется между 88 и 148 *мл/мин*, а концентрация сывороточного креатинина – между 80 и 133 *мкмоль/л*. Существуют также суточные колебания, с более высокими показателями днем и отклонением до 25% от средних значений. Для минимизации погрешности из-за суточных колебаний следует измерять клиренс креатинина ежедневно за короткий промежуток времени в одно и то же время. «Нормальный» клиренс креатинина связан с площадью поверхности тела и весом, в связи с чем у пациентов с кахексией или отеками значения могут изменяться в широких пределах.

Оценка клиренса креатинина имеет ряд ограничений, даже если ошибок при проведении исследования и заборе образцов нет. Прежде всего, ей присущи многие ограничения, возникающие в связи с измерением самой концентрации креатинина (см. ранее). В отличие от инулина, около 20% креатинина секретируется в проксимальных канальцах, поэтому при оценке клиренса креатинина завышается значение СКФ, а соотношение между клиренсом креатинина и инулина составляет 1,2 : 1. По мере снижения СКФ канальцевая секреция креатинина увеличивается. При СКФ менее 40 *мл/мин*/1,73 $м^2$ может быть достигнуто соотношение клиренса креатинин : инулин, равное 1,81 к 2,51. У пациентов с нормальной функцией почек недооценка СКФ, возникающая при использовании метода Яффе уравновешивается завышением значений СКФ, связанным с канальцевой секрецией креатинина, и итоговый клиренс креатинина дает адекватное представление о СКФ. Однако, широкое использование таких препаратов, как триметоприм, H_2-антагонисты и салицилаты, блокирующих канальцевую секрецию креатинина, может повышать концентрацию креатинина в сыворотке и уменьшать его клиренс. Когда концентрация креатинина в сыворотке становится очень высокой, он выделяется в просвет кишечника и подвергается экстраренальному метаболизму микрофлорой.

Учитывая данные ограничения, однократная оценка клиренса креатинина может не выявить раннюю почечную дисфункцию. Тем не менее, динамическая оценка клиренса креатинина удобна в плане диагностики изменения функции почек и прогноза. В послеоперационном периоде ежедневное измерение клиренса креатинина может помочь в подборе дозы экскретируемых почками, потенциально нефротоксичных антибиотиков группы аминогликозидов (гентамицин, тобрамицин, амикацин) или антагонистов кальциневрина (циклоспорин, такролимус). Поскольку СКФ может снижаться до уровня менее 50% от нормальных значений до того, как уровень сывороточного креатинина возрастет выше нормы, наблюдаемое снижение клиренса креатинина может позволить снизить дозу препарата до возникновения нефротоксичности и еще большего накопления лекарственного средства.

Колебания клиренса креатинина уменьшаются по мере снижения СКФ; в действительности потеря вариабельности является показателем ухудшения функции почек. Повышение или снижение клиренса креатинина и инулина происходят параллельно. При низком значении СКФ соотношение клиренса креатинин : инулин, равное 2 : 1 (например 12 к 6 *мл/мин*) вряд ли приведет к изменению в тактике лечения.

Плазменный клиренс

Измерение скорости исчезновения (плазменный клиренс) вещества, которое полностью удаляется путем клубочковой фильтрации, является альтернативным методом измерения СКФ без необходимости одновременного сбора

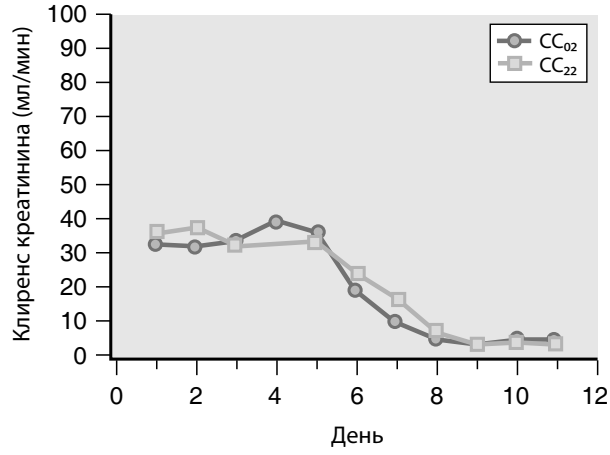


Рис. 18-14 Впервые возникшее острое повреждение почек. У пациента отделения интенсивной терапии с ОПП экспоненциальное снижение клиренса креатинина прослеживается одинаково хорошо при исследовании мочи, собранной за 2 (CC_{02}) или за 22 ч (CC_{22}). Тем не менее, данные двухчасового анализа мочи доступны задолго до окончания сбора, длящегося 22 ч

мочи. После внутривенного введения болюса и/или на фоне постоянного капельного введения вещества следует многократное исследование концентрации вещества в плазме для измерения скорости его элиминации. Полученный результат зависит от поддержания стабильной концентрации вещества в плазме, что может быть труднодостижимо при быстро меняющейся СКФ.[27]

Для исследования используется большое количество веществ, в том числе нерадиоактивный инулин и иоталамат, а также радиоизотопы, такие как ^{51}Cr-этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), ^{99m}Tc-диэтилентриаминпентауксусная кислота (ДТПА) и ^{125}I-иоталамат. Исследование радиоактивного распада последних двух маркеров дает многообещающие результаты для быстрой оценки СКФ.

Исследование функции канальцевого аппарата почек

Канальцевую функцию почек оценивают при помощи определения концентрационной способности почек и экскреции натрия и мочевины. Это помогает отличить олигурию, вызванную обезвоживанием (преренальная острая почечная недостаточность) от олигурии, вызванной поражением канальцев (острый канальцевый некроз).

При развитии преренальной олигурии функция канальцев сохраняется, в действительности она «включается» для задержки соли и воды в организме, приводя к появлению концентрированной мочи с низким содержанием натрия. За исключением состояний, вызывающих рефрактерную преренальную почечную недостаточность, таких как тяжелый сепсис и терминальная стадия печеночной недостаточности (см. ниже), нормализация гемодинамики приводит к восстановлению диуреза и останавливает активацию канальцевого аппарата. Назначение сильных диуретиков может «перевесить» этот канальцевый механизм, приводя к появлению разбавленной мочи с высоким содержанием натрия (натрийурез), как при остром канальцевом некрозе (см. ниже). Однако при выраженной гиповолемии задержка натрия в канальцах и низкое содержание натрия в моче может сохраняться, несмотря на введение диуретиков, например низких доз допамина.[30]

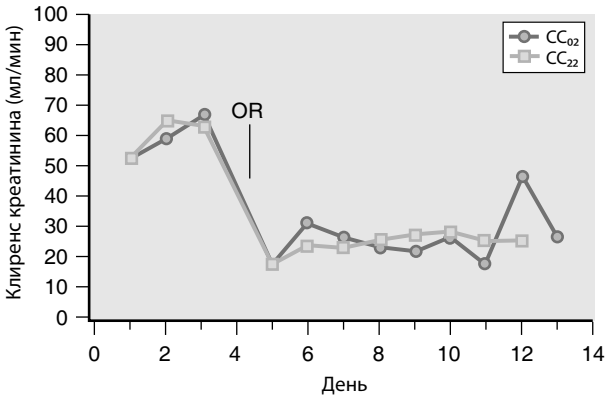


Рис. 18-15 Почечная реваскуляризация. Пациент с реноваскулярной гипертензией и почечной недостаточностью был госпитализирован в ОИТ для предоперационного мониторинга и стабилизации состояния. Была выполнена двусторонняя почечная реваскуляризация, а в послеоперационном периоде наблюдалось значительное снижение почечной функции. Эти изменения одинаково хорошо прослеживаются по клиренсу креатинина, измеренному из анализа мочи, полученной за 2 (CC_{02}) и 22 *ч* (CC_{22})

При остром канальцевом некрозе концентрационную функцию и способность задерживать натрий невозможно восстановить нормализацией почечного кровотока, что приводит к появлению разбавленной мочи с высоким содержанием натрия. Тем не менее, при почечной недостаточности без развития олигурии, на которую в клинической практике приходится 75% случаев острого канальцевого некроза,[31] изменения функции канальцевого аппарата практически не отличаются от изменений при возникновении преренальной почечной недостаточности.

Способность почек концентрировать мочу

Концентрационная функция является крайне чувствительным показателем работы канальцев. При состояниях, сопровождающихся преренальной почечной недостаточностью, осмолярность мочи значительно повышена. При остром канальцевом некрозе способность почки концентрировать мочу может быть потеряна за 24-48 *ч* до повышения концентрации креатинина и мочевины в сыворотке.

Отношение между осмолярностью мочи и плазмы

В норме канальцы отвечают на развитие дегидратации или гиповолемии концентрованием и увеличением осмолярности мочи выше 450 *мОсм/кг*, по сравнению с нормальной осмолярностью сыворотки крови или плазмы (280-300 *мОсм/кг*). Таким образом, соотношение осмолярности мочи и плазмы более чем 1,5 указывает на преренальную почечную недостаточность. Потеря концентрационной способности или изостенурия (отношение = 1,0) при наличии олигурии говорит о поражении канальцев и развитии острой почечной недостаточности. Однако изостенурия может возникать и при использовании у больных с преренальной почечной недостаточностью диуретиков (см. ранее).

Клиренс свободной воды

Клиренс свободной воды (C_{H_2O}) является мерой почечной регуляции содержания воды в организме путем разведения и концентрации мочи в канальцах. В сущности, свободная вода выводится канальцами в ответ на гиперволемию («положительный клиренс свободной воды») или задерживается в ответ на гиповолемию («отрицательный клиренс свободной воды»). Способность почки к регуляции водного обмена огромна, и C_{H2O} может варьировать от +18 до –8 *л/день*.[32] C_{H2O} рассчитывается путем разделения почечного клиренса растворенных веществ и клиренса свободной воды.

Клиренс осмотически активных веществ или осмолярный клиренс (C_{OSM}) рассчитывается с помощью стандартных методов, с использованием осмолярности мочи в *мОсм/кг* (U_{OSM}), осмолярности плазмы в *мОсм/кг* (P_{OSM}) и темпа диуреза в *мл/мин* (V):

$$C_{OSM} = (U_{OSM} \times V) / P_{OSM} \text{ (мл/мин)}$$

Разность темпа диуреза и осмолярного клиренса дает клиренс свободной воды:

$$C_{H2O} = V - C_{OSM} \text{ (мл/мин)}$$

Это означает, что при разбавлении мочи и минутном объеме диуреза больше осмолярного клиренса C_{H2O} будет положительным, а при концентрировании мочи и минутном объеме диуреза меньше осмолярного клиренса C_{H2O} становится отрицательным. Отрицательный клиренс свободной воды (т.е. задержка свободной воды) или величина канальцевой задержки свободной воды (TC_{H2O}) представляет собой объем жидкости, который нужно добавить к моче, чтобы сделать ее осмолярность равной осмолярности плазмы.[32]

При возникновении острого канальцевого некроза и утрате концентрационной способности почки моча становится изоосмолярной и C_{H2O} приближается к нулю (±0,25 *мл/мин*). Тем не менее, при дифференциальном диагнозе преренального и ренального генеза олигурии определение C_{H2O} не предоставляет больше информации о концентрационной функции, чем соотношение осмолярности мочи и плазмы, и, кроме того, его исследование требует сбора мочи за определенное время.

Задержка воды

Отношение креатинина мочи и плазмы

Отношение концентраций креатинина в моче и плазме (U : P_{CR}) отражает количество воды, отфильтрованной клубочком, абсорбированное на протяжении всего канальца. В норме всасывается около 98% воды и креатинин мочи намного выше креатинина плазмы. При тяжелом преренальном синдроме это отношение может повышаться в 100 раз. При утрате функции канальцевого аппарата соотношение становится менее 20 : 1.

Например, у двух пациентов наблюдается олигурия с повышением концентрации креатинина сыворотки до 177 *мкмоль/л*. У пациента А креатинин в моче 884 *мкмоль/л*, а у пациента В – 1768 *мкмоль/л*. У пациента А, скорее всего, имеет место состояние, сопровождающееся преренальной почечной недостаточностью, потому что абсорбция воды в канальцах высока (U : P креатинина = 50 : 1), в то время как у пациента В более вероятно развитие острого канальцевого некроза, так как абсорбция воды в канальцах снижена (U : P креатинина всего 10 : 1).

Задержка натрия и мочевины

Натрий в моче

Обезвоживание или гиповолемия значимо стимулируют реабсорбцию натрия в толстой восходящей части петли Генле мозгового вещества почки и дистальных канальцах. При преренальной почечной недостаточности развитие олигурии сопровождается очень низким содержанием натрия в моче (U_{Na}) – менее 20 *ммоль/л*. Как правило, это

состояние устраняется при восстановлении внутрисосудистого объема. Тем не менее, в двух ситуациях – при тяжелом сепсисе и гепаторенальном синдроме с печеночной недостаточностью, олигурия с низким содержанием натрия в моче сохраняется, несмотря на агрессивную инфузионную терапию. Патогенез включает множество факторов, но общим для обоих состояний является эндотоксемия, которая вызывает почечную вазоконстрикцию и усиленную реабсорбцию натрия в канальцах.

При развитии острой почечной недостаточности способность канальцев задерживать натрий и сохранять внутрисосудистый объем теряется и содержание натрия в моче превышает 60-80 *ммоль/л.* Обратите внимание, что на фоне одновременного назначения диуретиков высокое содержание натрия в моче не может однозначно указывать на поражение канальцев. Сохраняющееся низкое значение натрия мочи предполагает наличие выраженного состояния, сопровождающегося преренальной почечной недостаточностью (см. ранее)[30].

Фракционная экскреция натрия

Расчет *фракционной экскреции натрия* (FE_{Na}) является еще одним методом оценки реакции канальцевого аппарата на гипо- и гиперволемию. FE_{Na} отражает клиренс натрия в процентах от клиренса креатинина. При гиповолемии клиренс натрия (а значит и FE_{Na}) не отражает задержку натрия канальцами, а при гиперволемии – наоборот.

FE_{Na} рассчитывается, как:

$$FE_{Na} = (\text{клиренс натрия} / \text{клиренс креатинина}) \times 100\%$$

На основании указанного ранее отношения:

$$FE_{Na} = (U_{Na} \times V / P_{Na}) / (U_{Cr} \times V / P_{Cr}) \times 100\%$$

Темп диуреза (V) в числителе и знаменателе можно сократить:

$$FE_{Na} = (U_{Na} / P_{Na}) / (U_{Cr} / P_{Cr}) \times 100\%$$

Таким образом, FE_{Na} можно вычислить путем однократного забора крови и мочи без необходимости сбора мочи за определенное время.

При дегидратации или гиповолемии клиренс натрия и FE_{Na} снижаются менее чем до 1% от клиренса креатинина. Когда способность канальцев задерживать натрий теряется при развитии острой почечной недостаточности, FE_{Na} увеличивается до более чем 3%. Однако увеличение FE_{Na} наблюдается при нормальной работе канальцевого аппарата после назначения диуретиков и при мобилизации натрия в послеоперационном периоде. Постепенное увеличение FE_{Na}, связанное со снижением клиренса креатинина, является более надежным показателем ухудшения функции почек, чем изолированная высокая FE_{Na}.

Фракционная экскреция мочевины

В отличие от натрия, экскреция мочевины в восходящей петле Генле и дистальных канальцах происходит пассивно и мало зависит от назначения петлевых диуретиков. Фракционная экскреция мочевины (FE_{UN}) связана с реабсорбцией воды в проксимальных канальцах, которая повышается, чтобы компенсировать нарушение почечной перфузии при преренальной почечной недостаточности. Также происходит реабсорбция мочевины, что приводит к увеличению соотношения мочевины : SCr и снижению FE_{UN}. Было высказано предположение, что FE_{UN} обладает большей чувствительностью и специфичностью, чем FE_{Na} в дифференциации генеза олигурии вследствие острого тубулярного некроза или преренальной почечной недостаточности, особенно при одновременном назначении петлевых диуретиков.[33]

FE_{UN} рассчитывается подобно FE_{Na}:

$$FE_{UN} = (U_{UN} / \text{мочевина}) / (U_{Cr} / P_{Cr}) \times 100\%,$$

где U_{UN} – азот мочевины в моче, U_{Cr} – креатинин мочи, а P_{Cr} – концентрация креатинина в плазме.

У пациентов с олигурией FE_{UN} менее 35% указывает на преренальную почечную недостаточность, в то время как FE_{UN} от 50% до 65% свидетельствует о наличии острой почечной недостаточности, даже при терапии петлевыми диуретиками.[33]

Основным ограничением интерпретации FE_{UN} является одновременное назначение диуретиков, действующих на уровне проксимальных канальцев, таких как ацетазоламид, и осмотических диуретиков, например маннитола. Эти вещества угнетают реабсорбцию воды в проксимальных канальцах и потенцируют снижение FE_{UN} при преренальной почечной недостаточности. Чрезмерное образование мочевины при состояниях, сопровождающихся повышенным катаболизмом, само по себе может вызывать осмотический диурез и делать значения FE_{UN} неточными.

Показатели повреждения канальцев

β_2-микроглобулин

β_2-микроглобулин – небольшой белковый компонент главного комплекса гистосовместимости, который присутствует на поверхности почти всех клеток организма. В норме он подвергается фильтрации в клубочках, а затем частично реабсорбируется в канальцах. Соотношение концентраций β_2-микроглобулина в сыворотке и моче может помочь дифференцировать повреждение клубочков от поражения канальцев, хотя четкой ассоциации между ростом концентрации β_2-микроглобулина в моче и последующим острым канальцевым некрозом не описано.

При повреждении клубочка концентрация β_2-микроглобулина в сыворотке и в моче уменьшается. Это наблюдение используется как ранний признак отторжения при трансплантации почки.[34]

При первичных тубулопатиях реабсорбция β_2-микроглобулина нарушается, в связи с чем его концентрация в моче увеличивается, а в сыворотке снижается. При исследовании функции почек на фоне искусственного кровообращения в режиме пульсирующего потока выявлено значительное снижение активности ренина плазмы, тогда как концентрация β_2-микроглобулина в моче увеличивалась, независимо от использования режима пульсирующего или непульсирующего потока.[35] Был сделан вывод, что хотя пульсирующий поток лучше поддерживает почечную перфузию, он не предотвращает субклиническое повреждение почечных канальцев.

N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза мочи

Обнаружение повышенной концентрации канальцевого фермента N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы (НАГ) в моче является достоверным признаком субклинического повреждения канальцев. Оценка активности НАГ в моче или соотношения ее изоферментов позволяет на раннем этапе выявить отторжение почки после трансплантации или при наблюдении за течением хронической почечной недостаточности (например, при волчаночном нефрите).[36] Вместе с тем, данных о взаимосвязи между канальцевой ферментурией

и клиническими показателями исхода почечного повреждения в периоперационном периоде, к примеру потребности в заместительной почечной терапии, недостаточно.

Нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин

Нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин (NGAL) – это небольшой полипептид (25 кДа), который экспрессируется клетками проксимальных канальцев, чьи мРНК подвергаются резкой активации после ишемического повреждения.[37] Активация может быть обнаружена спустя несколько минут после ишемического/реперфузионного повреждения и увеличивается в 3-4 раза через 2-3 *ч* и в 10000 раз спустя сутки. NGAL стоек к воздействию протеаз и легко обнаруживается в крошечных (микромиллилитр) количествах мочи почти сразу после почечного повреждения и до появления НАГ и β_2-микроглобулина.

Было показано значительное увеличение концентрации NGAL в моче в течение двух часов после операций с искусственным кровообращением у педиатрических и взрослых пациентов, у которых в дальнейшем было выявлено нарастание сывороточного креатинина на 50%, пик которого пришелся на период от 1 до 3 дней после операции.[38,39] Апротинин является антифибринолитическим ингибитором калликреина, который связан с острым повреждением почек.[40] В исследовании 369 пациентов, перенесших операцию на сердце в условиях искусственного кровообращения, концентрация NGAL в моче была в 18 раз выше через три часа после операции у пациентов (n = 205), получавших апротинин, по сравнению с теми, кому назначалась ε-аминокапроновая кислота.[41] Эти данные позволяют предположить, что определение биомаркера NGAL в моче может являться чувствительным и неинвазивным методом раннего выявления ишемического и нефротоксического повреждения почек.

Почечная гемодинамика

Ренальный плазмоток и кровоток

Клиренс пара-аминогиппурата

Пара-аминогиппурат (ПАГ) – это органический анион, который удаляется из плазмы при однократном прохождении через почки за счет гломерулярной фильтрации и секреции в проксимальных канальцах. Таким образом, клиренс ПАГ ($C_{ПАГ}$) соответствует почечному плазмотоку.

Как и при определении клиренса инулина, тест является трудоемким и требует постановки внутривенного и мочевого катетеров. Для поддержания постоянной концентрации около 20 *мг/л* ПАГ вводится путем внутривенной инфузии одновременно с точным по времени сбором мочи.[26] Так как 10% почечного плазмотока минует перитубулярные капилляры, ($C_{ПАГ}$) недооценивает истинный плазмоток и называется *эффективным* почечным плазматоком:

$$\text{Эффективный почечный плазмоток} = C_{ПАГ} = U_{ПАГ} \times V / P_{ПАГ}$$

У молодых здоровых взрослых эффективный почечный плазмоток составляет 660 *мл/мин*/1,73 $м^2$.

Эффективный почечный кровоток может быть рассчитан, если известен уровень гематокрита (Hct), выраженный в относительном виде (т.е. 35% = 0,35):

$$\text{Эффективный почечный кровоток} = \text{эффективный почечный плазмоток} / 1 - Hct$$

Например, если эффективный почечный плазмоток равен 600 *мл/мин*, а Hct = 30% (0,3), эффективный почечный кровоток будет равен 600/0,7, т.е. 860 *мл/мин*.

К сожалению, $C_{ПАГ}$ является ненадежным показателем почечного плазмотока во время хирургического стресса, в связи с тем, что гиповолемия и олигурия вызывают секвестрацию ПАГ в почках. Как ни странно, самым главным ограничением использования $C_{ПАГ}$ является повреждение почек, так как около 80% ПАГ выводится за счет канальцевой секреции. При наличии поражения проксимальных канальцев происходит снижение секреции ПАГ и недооценка почечного плазмотока при использовании $C_{ПАГ}$.[42]

Этих ошибок можно избежать при возможности взятия анализа крови из почечной вены (например, во время большой абдоминальной операции на сосудах). Измерение разницы между ПАГ в почечной артерии и вене позволяет рассчитать величину экстракции ПАГ почками ($E_{ПАГ}$) – показатель функции проксимального канальца:

$$E_{ПАГ} = \text{ПАГ в артериальной крови} - \text{ПАГ в венозной крови} / \text{ПАГ в артериальной крови}$$

При нормальной функции почек ПАГ в почечной вене близка к нулю, а $E_{ПАГ}$ приближается к 100% (1,0). При снижении функции проксимального канальца концентрация ПАГ в почечной вене постепенно увеличивается, а $E_{ПАГ}$ снижается.

Истинный почечный плазмоток рассчитывается путем деления клиренса ПАГ на его экстракцию:

$$\text{Почечный плазмоток} = C_{ПАГ} / E_{ПАГ}$$

Фракция фильтрации

Часть почечного плазмотока, которая подвергается фильтрации в клубочках, называется фракция фильтрации (ФФ) и может быть косвенно измерена с помощью $C_{ПАГ}$ и C_{IN}:

$$ФФ = СКФ/\text{почечный плазмоток} = C_{IN} / C_{ПАГ}$$

В норме СКФ составляет около 125 *мл/мин*, а почечный плазмоток около 660 *мл/мин*, поэтому фракция фильтрации приблизительно равна 0,2 (125 / 660). Считается, что изменения фракции фильтрации отражают изменения тонуса перигломерулярных артериол (см. ранее «Механизмы, контролирующие тонус приносящей и выносящей артериол»). Увеличение фракции фильтрации указывает на повышение СКФ относительно почечного плазмотока. Это достигается констрикцией выносящей или расширением приносящей артериолы для поддержания давления клубочковой фильтрации в условиях снижения почечного плазмотока. И наоборот, уменьшение фракции фильтрации означает, что СКФ снизилась относительно почечного плазмотока за счет констрикции приносящей или расширения выносящей артериолы.

Общий почечный кровоток

Датчики потока

Измерение скорости потока с помощью электромагнитных датчиков потока основано на создании магнитного поля по окружности сосуда. Однородность поля наруша-

ется током крови, создавая напряжение, пропорциональное скорости кровотока. В ультразвуковых датчиках потока используется эффект Допплера, при котором высокочастотные звуковые колебания проходят через просвет сосуда. Изменение частоты звуковых колебаний создается движением крови и пропорционально скорости кровотока.

$$\text{Поток (мл/мин)} = \text{скорость кровотока (см/мин)} \times \text{площадь сосуда (см}^2\text{)}$$

Установка датчика потока является инвазивным вмешательством и требует хирургического вмешательства на почечных артериях. Датчики должны быть откалиброваны *in vitro* до и после измерений. Однако их показания, как правило, точны.

Оценка кровотока в почечной вене с помощью термодилюции

Schaer и соавт.[43] вводили двухпросветный катетер типа pigtail с термистором в почечную вену собак под контролем зрения или рентгеноскопии. Почечный кровоток рассчитывался при проведении термодилюции холодным физиологическим раствором, что позволяло проводить серии измерений у животных в сознании. Влияние самого датчика, находящегося в сосуде, на кровоток неизвестно. Похожая методика была использована Haywood и соавт.[44] для измерения доставки и потребления кислорода почками при септическом шоке у свиней.

Контрастная эхография

Aronson и соавт.[45] попытались измерить почечный кровоток *in vivo*, используя контрастную эхографию. Они вводили микровезикулы альбумина, подвергнутые воздействию ультразвука, в аорту собак во время анестезии, получали одновременные ультразвуковые изображения почек и аорты, а затем рассчитывали скорость почечного кровотока с помощью математической модели. Скорость почечного кровотока изменялась с помощью окклюдера почечных артерий или вазоактивных препаратов (допамина или фенолдопама), и результаты сравнивались с измерениями, полученными электромагнитным датчиком потока. Несмотря на хорошую корреляцию скорости почечного кровотока, полученную ультразвуковым методом и при использовании датчика потока (0,84), наблюдался большой разброс показателей (во многих случаях превышающий 200 *мл/мин*). Ультразвуковые методы имеют склонность завышать значения скорости почечного кровотока, особенно при изменяющемся сердечном выбросе. Авторы делают вывод, что данный метод позволяет дать общую оценку скорости почечного кровотока и может быть полезным для качественной оценки распределения кровотока между корковым и мозговым веществом.

Нейрогуморальная регуляция функции почек

Существует две зависимые друг от друга, но противоположные по своим функциям нейрогуморальные системы, ответственные за поддержание артериального давления, внутрисосудистого объема и водно-электролитного баланса (Рис. 18-16). Симпатоадреналовая, ренин-ангиотензин-альдостероновая системы и антидиуретический гормон препятствуют гипотензии и гиповолемии, стимулируя вазоконстрикцию, а также задержку солей и воды. Простагландины и натрийуретический гормон защищают организм от гипертензии и гиперволемии, вызывая вазодилатацию и экскрецию солей и воды с мочой (Рис. 18-17).

Проведение анестезии существенно не влияет на работу этих систем. В интактном организме анестетики, по-видимому, влияют на функцию почек не напрямую, а через экстраренальные изменения гемодинамики. С другой стороны, хирургическое или травматическое повреждение может вызывать значительную вазоконстрикцию, сопровождающуюся задержкой солей и воды, которая может сохраняться в течение нескольких дней, клинически проявляясь в послеоперационном периоде олигурией и отеками. Почечная вазоконстрикция также является фактором риска для дальнейшего периоперационного ишемического и нефротоксического поражения почки. Выделение эндогенных натрийуретических пептидов при растяжении предсердий и желудочков подтверждает гипотезу, что почечную вазоконстрикцию можно предотвратить или ослабить путем поддержания естественного или повышенного внутрисосудистого объема жидкости.

Системы, стимулирующие вазоконстрикцию и задержку солей

Симпатоадреналовая система

Воздействие симпатической нервной системы на почки опосредуется циркулирующим адреналином и нейрональной секрецией норадреналина. В корковом веществе почек находится густое сплетение вегетативных нервных волокон, проходящих от сегментов спинного мозга T12-L4 через солнечное сплетение. Главным стимулом для симпатической реакции является снижение артериального давления, воспринимаемое барорецепторами, находящимися

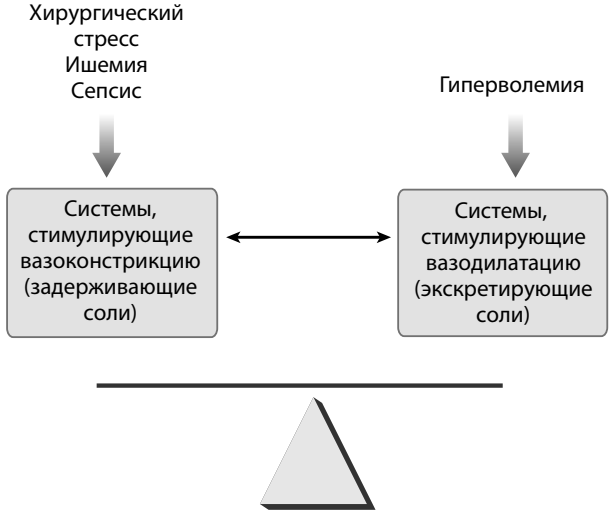


Рис. 18-16 Нейрогуморальная регуляция функции почек. Как правило, действие систем, отвечающих за почечную вазоконстрикцию и задержку натрия, и систем, отвечающих за почечную дилатацию и экскрецию натрия, находится в равновесии. Влияние хирургического стресса, ишемии и сепсиса склоняет чашу весов в сторону вазоконстрикции и задержки натрия. С другой стороны, гиперволемия (или растяжение предсердий) изменяет баланс в пользу расширения сосудов и экскреции натрия

Системы, стимулирующие вазоконстрикцию	Системы, стимулирующие вазодилатацию
Симпатоадреналовая система Ренин-ангиотензиновая система Альдостерон Антидиуретический гормон (АДГ)	Простагландины Кинины Предсердный натрийуретический пептид (ПНП)
↓ ПКТ ↓ СКФ ↓ Диурез ↓ Экскреция Na	↑ ПКТ ↑ СКФ ↑ Диурез ↑ Экскреция Na

Рис. 18-17 Системы почечной нейрогуморальной регуляции. СКФ – скорость клубочковой фильтрации; Na – натрий; ПКТ – почечный кровоток; ↓ – снижение; ↑ – увеличение. *(Из: Sladen RN: Effect of anesthesia and surgery on renal function. Crit Care Clin 3:380, 1987 с изменениями)*

в дуге аорты, каротидном синусе, и приносящих артериолах. Афферентные волокна, идущие в составе блуждающего нерва, уменьшают частоту передачи импульсов в гипоталамус, что приводит к повышенной активности адренергической нервной системы. Почки не имеют парасимпатической иннервации.

G-белок-связанные рецепторы фосфолипазы С, располагающиеся в гладких мышцах сосудов и мезангии, отвечают на α-адренергическую стимуляцию адреналином и норадреналином. Через них также осуществляется вазоконстрикция, вызываемая множеством других гормонов и пептидов, включающих ангиотензин II, вазопрессин, эндотелин, фактор активации тромбоцитов и лейкотриены.[3] Субъединица рецептора в клеточной мембране соединяется через G_q белок с фосфолипазой С, которая гидролизует фосфатидилинозитолбифосфат (PIP_2) на инозитолтрифосфат (IP_3) и диацилглицерин (DAG). В свою очередь, ДАГ активирует протеинкиназу, открывая кальциевый канал в мембране, а IP_3 вызывает высвобождение кальция из саркоплазматического или эндоплазматического ретикулума. Оба механизма приводят к быстрому увеличению внутриклеточной концентрации кальция, который связывается с кальмодулином и, тем самым, активирует легкую цепь миозинкиназы, что приводит к сокращению гладких мышц. Одновременно кальций-кальмодулиновый активирует фосфолипазу A_2, приводящей к высвобождению сосудорасширяющих простагландинов (см. ниже).

Умеренная α-адренергическая стимуляция приводит, в основном, к сужению выносящих артериол, что поддерживает фракцию фильтрации. Значительная α-адренергическая стимуляция приводит к сужению преимущественно выносящих артериол и снижает фракцию фильтрации. Таким образом, адренергический ответ на умеренное снижение почечной перфузии (например, при общей анестезии) способствует поддержанию СКФ. В противоположность этому, адренергическая реакция на шок усиливает снижение СКФ, вызванное почечной гипоперфузией (Рис. 18-4).

Адренергические нервные волокна также подходят к проксимальнам канальцам, толстой восходящей части петли Генле и собирающему протоку, и их стимуляция повышает реабсорбцию NaCl в этих отделах. Исследования с использованием радиоактивного газа показали, что активация симпатической нервной системы вызывает задержку натрия путем перераспределения почечного кровотока внутри почки от наружной коры к задерживающим соль нефронам юкстамедуллярной коры, однако этого не было подтверждено при исследовании с помощью микросфер.

Существует тесная взаимосвязь между симпатической стимуляцией и активацией ренин-ангиотензиновой системы. При адренергической стимуляции происходит высвобождение ренина из юкстагломерулярного аппарата и адренергически индуцированная вазоконстрикция может быть заблокирована ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), такими как каптоприл.

Эффективность действия адренергических препаратов зависит от их агонистической активности. Препараты с преимущественно α-адренергическим действием, такие как норадреналин, адреналин, мезатон и допамин в высоких дозах (> 10 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$) усиливают эндогенную симпатическую реакцию в ответ на гипотензию. Препараты с преимущественно β_1- и β_2-адренергической активностью, к примеру, добутамин или изопротеренол, вызывают выраженное увеличение сердечного выброса и, следовательно, почечного кровотока, но их воздействие на сами почки установить трудно. Агонисты дофаминовых рецепторов (Табл. 18-2) избирательно усиливают почечный кровоток и могут противодействовать альфа-адренергической почечной вазоконстрикции.[43]

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Ренин и ангиотензин

Юкстагломерулярный аппарат состоит из трех типов специализированных тканей. В приносящих артериолах модифицированные зернистые клетки эндотелия вырабатывают ренин. Лежащие рядом, находящиеся в дистальных канальцах клетки плотного пятна действуют как хеморецепторы; в клубочках мезангиальные клетки имеют сократительные свойства (Рис. 18-3). Вместе они обеспечивают важную систему регуляции артериального давления, водно-солевого равновесия.[46]

Секреция ренина стимулируется гиповолемией, которая может быть явной (кровоизлияние, диурез, потеря натрия или ограничение его потребления) или скрытой (вентиляция с положительным давлением, застойная сердечная недостаточность, сепсис или асцит на фоне цирроза). Снижение перфузионного давления в почечной артерии вызывает стимуляцию бароцепторов приносящих артериол. Стимуляция симпатической нервной системы и циркулирующие катехоламины действуют на β-адренорецепторы в приносящих артериолах. Увеличение концентрации хлоридов в дистальных канальцах активирует клетки плотного пятна, которые вызывают

Табл. 18-2 Допамин и его аналоги

Препарат	DA_1	DA_2	β_1	β_2	α_1
Допамин	+++	++	++	±	+++
Добутамин	0	0	+++	++	±
Допексамин	++	+	±	+++	0
Фенолдопам	++++	0	0	0	0

Добутамин, допексамин и фенолдопам являются фармакологическими аналогами допамина. Тем не менее, у добутамина отсутствует дофаминергическая активность, допексамин имеет около одной трети дофаминергической активности допамина, а фенолдопам является чистым, селективным агонистом дофаминовых рецепторов D1.

α_1 – альфа1-рецептор, β_1 – бета1-рецептор, β_2 – бета2-рецептор, DA_1 – дофаминовые рецепторы 1-го типа, DA_2 – дофаминовые рецепторы 2-го типа

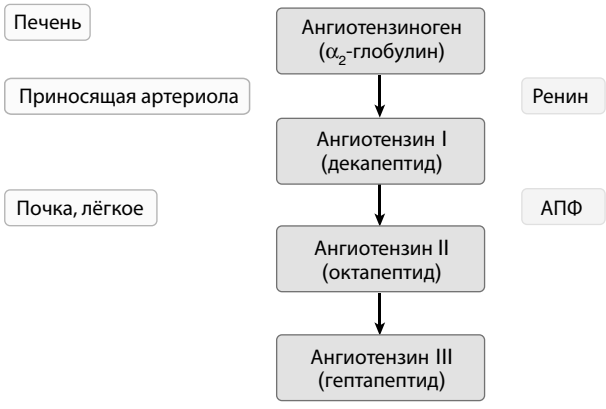


Рис. 18-18 Ренин-ангиотензиновая система. См. объяснение в тексте. АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

высвобождение ренина из приносящих артериол. Такая тубулогломерулярная обратная связь, по-видимому, играет значительную роль в регуляции СКФ при нормальной и патологической почечной функции через длинную петлю обратной связи.[4,5]

Ренин действует на ангиотензиноген, крупный циркулирующий гликопротеин, который синтезируется в печени, и, отщепляя от него декапептид, превращает в ангиотензин I. В почках и в легких ангиотензин I далее преобразуется с помощью ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) с образованием октапептида ангиотензина II, обладающего сильным сосудосуживающим эффектом (Рис. 18-18). Ренин является ферментом, ограничивающим скорость образования ангиотензина II.[47]

Активация умеренного количества ангиотензина II вызывает сужение сосудов коры почек преимущественно на уровне выносящих артериол (Рис. 18-4). Это необходимо для поддержания фракции фильтрации клубочков при наличии слабого или умеренного снижения почечного кровотока или перфузионного давления. Важность этого защитного механизма подчеркивается ухудшением СКФ, которое возникает, когда ингибиторы АПФ назначаются пациентам с артериальной гипотензией, почечной недостаточностью или односторонним стенозом почечных артерий.[48,49] При тяжелом стрессе образуется большое количество ангиотензина II, который вызывает сокращение мезангиальных клеток клубочка и снижение его фракции фильтрации. Ангиотензин II влияет на системную вазоконстрикцию с силой, равной примерно одной десятой от его действия на почки. Действие ангиотензина II, вызывающее задержку соли и воды, усиливается его стимуляцией секреции альдостерона корой надпочечников и АДГ задней долей гипофиза, а также реабсорбцией NaCl в проксимальных канальцах.[46]

Ангиотензин II запускает ряд реакций, которые изменяют его собственное действие или обладают противоположными эффектами. Он подавляет секрецию ренина по механизму отрицательной обратной связи. Блокада образования ангиотензина ингибиторами АПФ вызывает расширение кровеносных сосудов, но увеличивает уровень ренина в плазме. Ангиотензин II активирует фосфолипазу A_2, которая вызывает образование внутрипочечных простагландинов. Сосудорасширяющие простагландины изменяют действие ангиотензина II и могут являться причиной его преимущественного действия на выносящие артериолы при низкой плазменной концентрации.[47] Вазоконстрикция, вызванная ангиотензином, увеличивает предсердное давление и выделение предсердного натрийуретического пептида (ПНП), который обладает противоположным действием по отношению к ренин-ангиотензин-альдостероновой системе.

Последствия подавления действия АПФ для функции почек зависят от волемического статуса пациента, системной гемодинамики и изначальной почечной перфузии. При длительном лечении гипертензии и застойной сердечной недостаточности, особенно у больных диабетом, назначение ингибиторов АПФ уменьшает почечное сосудистое сопротивление и улучшает функцию почек. Краткосрочная предварительная терапия каптоприлом может предотвратить снижение почечного кровотока и СКФ и сохранить экскрецию натрия во время операций с искусственным кровообращением.[50] Тем не менее, есть сообщения об ухудшении функции почек и развитии гиперкалиемии при использовании ингибиторов АПФ у пациентов с гипотензией, почечной недостаточностью или односторонним стенозом почечных артерий, которое, вероятно, связано с блокадой компенсаторного опосредованного ангиотензином сужения выносящих артериол.[49] Следует избегать их использования при неустойчивой гемодинамике в раннем периоперационном периоде.

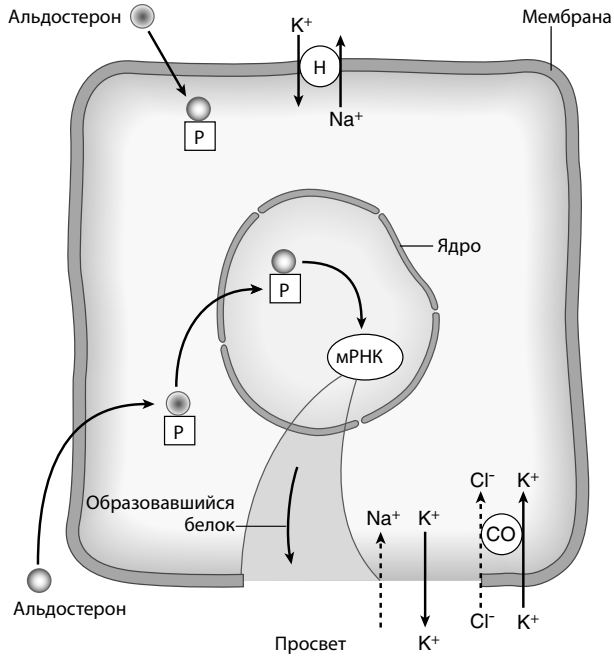


Рис. 18-19 Действие альдостерона. Альдостерон проникает в цитоплазму клеток дистального канальца, соединяется с рецептором и перемещается в ядро, запуская процесс образования матричной РНК (мРНК). мРНК, в свою очередь, индуцирует образование белка, который увеличивает проницаемость апикальной (обращенной в просвет) мембраны для натрия и калия. Реабсорбция натрия стимулирует работу Na^+-K^+-насоса базолатеральной мембраны, внутриклеточная концентрации калия возрастает, и он переходит в просвет канальца по градиенту концентрации. Основное действие альдостерона заключается в стимуляции реабсорбции натрия и экскреции калия. Cl^- – хлорид; CO – котранспортер (= симпортер); K^+ – калий; мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота; Na^+ – натрий, H – натрий-калиевый насос (натрий-калиевая АТФаза), P – рецептор. *(Из: Wingard LB, Brody TM,Larner J, Schwartz A: Diuretics: Drugs that increase excretion of water and electrolytes. B Wingard LB, Brody TM, Larner J, Schwartz A [eds]: Human Pharmacology: Molecular-to-Clinical. London, Wolfe Publishing, 1991, 249.)*

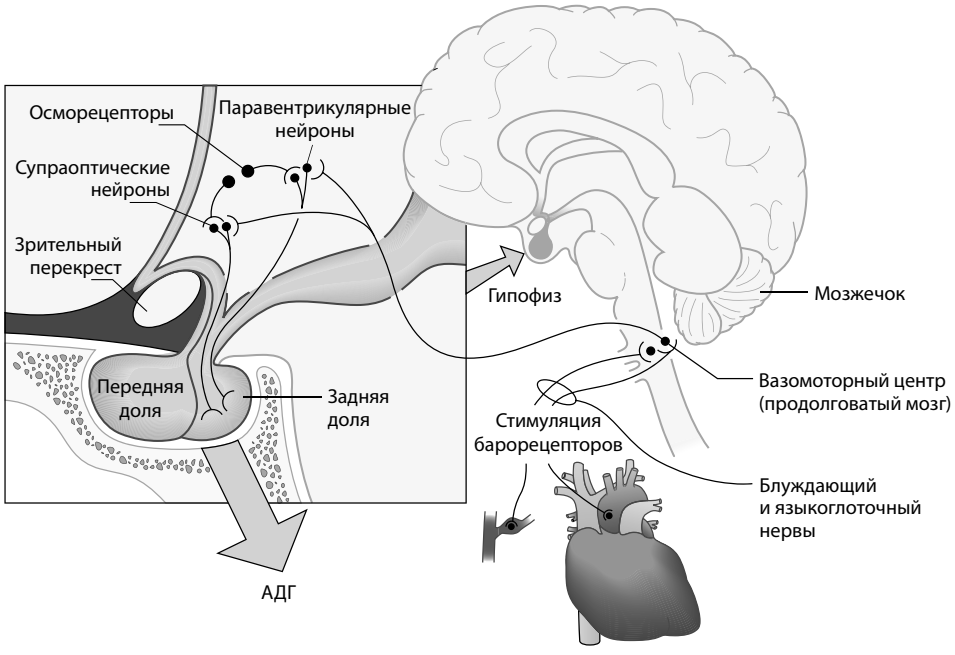


Рис. 18-20 Выработка и регуляция синтеза антидиуретического гормона (АДГ, аргинин-вазопрессин).
Осмотическая регуляция. Осморецепторы, расположенные в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса регистрируют увеличение осмолярности сыворотки. Гранулы, содержащие АДГ, вырабатываются и аксонально транспортируются в заднюю долю гипофиза, откуда они попадают в кровь и достигают V2-рецепторов в дистальных канальцах. Активация этих рецепторов стимулирует задержку воды, восстанавливая осмоляльность сыворотки. *Гемодинамическая регуляция.* Уменьшение венозного наполнения воспринимается рецепторами растяжения в предсердиях и крупных венах, а барорецепторы дуги аорты и каротидного синуса реагируют на снижение артериального давления. Афферентная дуга рефлекса проходит через блуждающий и языкоглоточный нерв до одиночного ядра в продолговатом мозге (вазомоторный центр). Эфферентная дуга, проходя от сосудодвигательного центра к ядрам гипоталамуса, вызывает высвобождение АДГ. При низкой концентрации АДГ (< 5 *пг/мл*) стимуляция V2-рецепторов может вызывать недостаточную задержку воды. При высокой концентрации (> 20 *пг/мл*) стимуляция V1a рецепторов вызывает вазоконстрикцию и участвует в осуществлении барорецепторного рефлекса. *(Из: Koeppen BM, Stanton BA: Regulation of body fl uid osmolality: regulation of water balance. В Koeppen BM, Stanton BA [eds]: Renal Physiology, 4th ed. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2007, 71-90.)*

Альдостерон

Альдостерон – это стероидный гормон, секретируемый клубочковой зоной коры надпочечников в ответ на возникновение гиперкалиемии или гипонатриемии. Ангиотензин II и адренокортикотропный гормон (АКТГ) также стимулируют его высвобождение. Он действует на толстую восходящую часть петли Генле, главные клетки дистальных канальцев и собирательный канал, усиливая активную абсорбцию натрия и пассивную абсорбцию воды, что приводит к увеличению объема крови. Задержка натрия в стенках сосудов повышает их ответ на вазоконстрикторы.

В отличие от немедленного симпатического ответа на гиповолемию через ангиотензин II, от секреции альдостерона до его влияния на реабсорбцию натрия проходит от 1 до 2 *ч*. Как показано на Рис. 18-19, альдостерон образует комплекс с рецептором на клеточной мембране главных клеток дистальных канальцев. Альдостерон-рецепторный комплекс перемещается в клеточное ядро, где вызывает цитоплазматическую транскрипцию матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК). Это запускает синтез белков, которые образуют натриевые каналы в апикальной мембране клеток, и увеличивает количество Na+-K+-АТФазы в базолатеральной мембране клетки.[51]

Натрий транспортируется из канальцевой жидкости в перитубулярные капилляры в обмен на калий. Продолжительная стимуляция секреции альдостерона, характерная для длительного снижения внутрисосудистого объема (например, при асците), приводит к истощению запасов калия и гипокалемическому алкалозу.

Аргинин-вазопрессин

Аргинин-вазопрессин, также называвшийся антидиуретическим гормоном (АДГ), регулирует объем мочи и ее осмоляльность, диурез и антидиурез. Это пептид, синтезируемый в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах переднего отдела гипоталамуса и состоящий из 9 аминокислот, в позиции 8 которого находится аргинин-вазопрессин.[51] Эти ядра являются скоплениями тел нервных клеток, чьи аксоны образуют нервные окончания в задней доли гипофиза, вместе составляя нейрогипофиз (Рис. 18-20). После синтеза АДГ путем аксонального транспорта поступает в заднюю долю гипофиза, где хранится в виде гранул. При возбуждении тела нейрона АДГ из везикул посредством экзоцитоза поступает в системный кровоток.

АДГ действует на специфические V_2-рецепторы в собирательных трубочках и способствует усилению реабсорбции воды, концентрированию мочи и снижению диуреза. Он также увеличивает реабсорбцию NaCl в толстой восходящей части петли Генле в интерстиций мозгового вещества, что поддерживает его гипертоническую среду и облегчает движение воды из собирательного канала по осмотическому градиенту. Это приводит к задержке воды в канальцах и задержке свободной воды

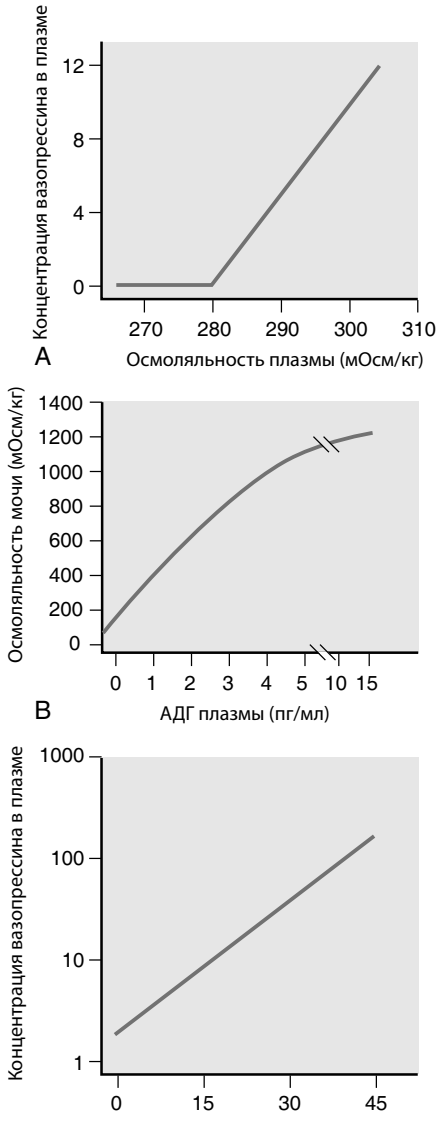


Рис. 18-21 A-C, Регуляция выработки аргинина-вазопрессина (АДГ). Объяснение в тексте. *(Из Landry DW: Vasopressin deficiency and hypersensitivity in vasodilatory shock: Discovery of a new clinical syndrome. P & S Med Rev 3: 3-7, 1996)*

(отрицательный клиренс свободной воды). Основное действие АДГ заключается в увеличении осмоляльности мочи и уменьшении осмоляльности плазмы без значительного изменения экскреции растворенных веществ.

Реакция V_2-рецепторов базолатеральной мембраны клеток собирательных трубочек в ответ на действие АДГ протекает по механизму, схожему с β-адренергическим рецептором.[51] Через активацию G-белок-связанной аденилатциклазы АТФ превращается в циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Это активирует протеинкиназу, которая вызывает транспорт пузырьков с водными каналами аквапорина-2 и встраивание их в апикальную мембрану. Это приводит к резкому увеличению проницаемости мембраны для воды, которая реабсорбируется в клетку, а затем в перитубулярные капилляры. Поступив в плазму, АДГ имеет короткий период полураспада, составляющий от 5 до 15 *мин*, и проницаемость быстро уменьшается при снижении плазменного уровня АДГ.

Регуляция секреции АДГ

Осморецепторы гипоталамуса реагируют на повышение осмоляльности сыворотки всего на 1% выше нормы. Как показано на Рис. 18-21A, порог для секреции АДГ (и возникновения чувства жажды) находится между 280 и 290 *мОсм/кг*. При превышении этого значения скорость секреции быстро нарастает.[52] Даже легкое обезвоживание приводит к быстрому возникновению антидиуреза, и осмоляльность мочи может увеличиться с 300 до 1200 *мОсм/кг* при нарастании плазменного уровня АДГ с 0 до 5 *пг/мл* (Рис. 18-21B).

Снижение внутрисосудистого объема жидкости также стимулирует секрецию АДГ, опосредованную стимуляцией рецепторов растяжения, передающегося по афферентным волокнам блуждающего нерва из левого предсердия и легочных вен. Секреция АДГ в ответ на гиповолемию перевешивает осмотические реакции и вносит свой вклад в периоперационый синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH): задержку жидкости, гипоосмолярность и гипонатриемию. Ситуацию усугубляет назначение больших объемов гипотонических растворов, уменьшающих осмоляльность сыворотки. Психический стресс также вызывает секрецию АДГ, которая может перевешивать сигналы с осмо- и волюморецепторов.

Но, безусловно, основным фактором, запускающим синтез АДГ, является снижение системного артериального давления, воспринимаемое барорецепторами аорты и каротидного синуса. Оно сильнее всех остальных раздражителей, и уровень АДГ в плазме может превышать норму в 10-1000 раз (Рис. 18-21C). При таких концентрациях АДГ действует как вазоконстриктор, особенно для наружного слоя коркового вещества почек. Это достигается путем стимуляции V_{1a} рецепторов, локализованных в гладких мышцах сосудов, мезангиальных клетках клубочков и прямых сосудах, вызывающей вазоконстрикцию посредством фосфатидилинозитольного пути.[52] Являясь чрезвычайно мощным констриктором выносящих артериол и, в отличие от катехоламинов и ангиотензина, не оказывая действия на приносящие артериолы, даже при высоких плазменных концентрациях, АДГ поддерживает эффективное клубочковое фильтрационное давление.[53]

Анестетики практически не оказывают прямого воздействия на секрецию АДГ, воздействуя на нее косвенно, через изменение артериального давления, объема венозного русла и осмоляльности сыворотки. Хирургическая стимуляция в данном случае является основным фактором секреции АДГ. Эта реакция на стресс, вызванная болью или изменением волемического статуса, длится от 2 до 3 дней после хирургического вмешательства.

Системы, стимулирующие вазодилатацию и экскрецию солей

Простагландины и кинины

Простагландины

Внутрипочечные простагландины играют важную роль в осуществлении эндогенной почечной защиты, главным образом, путем расширения юкстамедуллярных кровеносных сосудов и поддержания кровотока во внутреннем слое коркового вещества.[54] Простагландины называют физиологически активными веществами, так как в отличие от настоящих гормонов они образуются в небольших количествах и оказывают местное непродолжительное действие. В связи

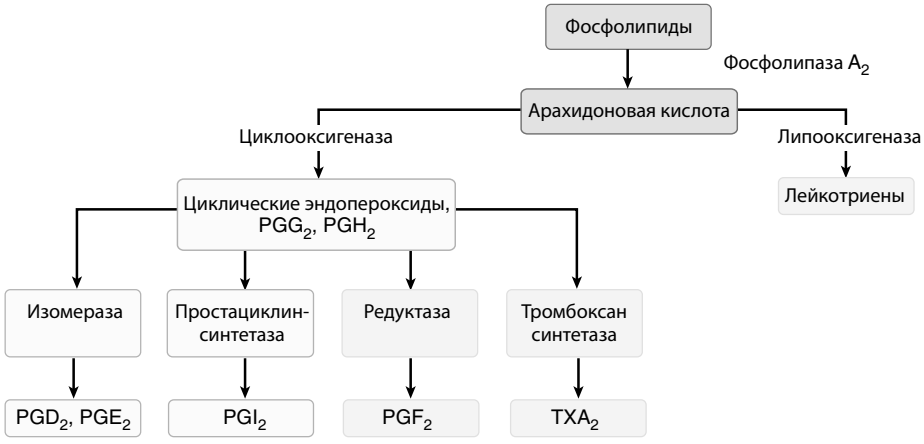


Рис. 18-22 Образование почечных простагландинов. Фосфолипаза A_2 вырабатывается под действием ишемии, норадреналина и ангиотензина II и высвобождает арахидоновую кислоту из ее связи с фосфолипидом мембраны. Циклооксигеназа воздействует на арахидоновую кислоту с образованием нестойких циклических эндопероксидов (простагландины G_2 и H_2). Под действием изомеразы и простациклин-синтетазы синтезируются сосудорасширяющие простагландины D_2, E_2, и I_2 (простациклин), которые противодействуют влиянию ренин-ангиотензиновой системы на почки и способны защищать ее от ишемического стресса. Ингибирование циклооксигеназы нестероидными противовоспалительными препаратами предрасполагает к повреждению почки. Во время гипоксии или ишемии циклические эндопероксиды подвергаются преобразованию в обладающий сосудосуживающими свойствами PGF_2, который действует на тромбоксановые рецепторы. Влияние эндотоксинов повышает активность липоксигеназы лейкоцитов и тромбоксансинтетазы. Лейкотриены (особенно C_4 и D_4) и тромбоксан (TXA_2) вызывают почечную вазоконстрикцию и играют роль в развитии вазомоторной нефропатии при сепсисе

с тем, что их субстратом является жирная кислота с 20 атомами углерода, они также относятся к эйкозаноидам (от греч. «*эйкоза*», что означает «двадцать»). Синтез внутрипочечных простагландинов представлен на Рис. 18-22.

Фосфолипаза A_2, которая находится во внутреннем липидном слое клеточной мембраны, контролирует образование простагландинов через их построение из первичного предшественника – арахидоновой кислоты. Этот процесс стимулируется ишемией, гипотензией, а также норадреналином, ангиотензинном II и АДГ. Таким образом, факторы, вызывающие стрессорный ответ, одновременно запускают активацию простагландинов, которые защищают почку от их воздействия. Циклооксигеназа-1 превращает арахидоновую кислоту в простагландин G_2 – предшественник ряда сосудорасширяющих простагландинов, включающих простагландины D_2, E_2 и I_2 (простациклин). Они вызывают вазодилятацию через активацию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который блокирует реабсорбцию натрия дистальными канальцами, а также вызывают эффекты, противоположные действию норадреналина, ангиотензина II и АДГ. Простагландины могут играть особенно важную роль в снижении сосудосуживающего действия ангиотензина II на приносящие артериолы и мезангиальные клетки клубочков.[47] Продукция простагландинов стимулирует расширение сосудов почки, поддерживает внутрипочечную гемодинамику и усиливает экскрецию натрия и воды. Вазодилатация сосудов почки при гипоперфузии в ответ на маннитол, по-видимому, связана с активацией простагландинов.[55] В то же время простагландины также стимулируют секрецию ренина, таким образом, эти две системы постоянно находятся в равновесии.[56]

При воздействии циклооксигеназы-2 образуются производные арахидоновой кислоты, которые вызывают воспаление и почечную вазоконстрикцию и играют важную роль при патологических состояниях. Тромбоксан (TXA_2) образуется из циклических эндопероксидов под воздействием тромбоксансинтетазы. Он вызывает сужение сосудов, агрегацию тромбоцитов и является причиной сокращения мезангиальных клеток почки. Это снижает СКФ, что обусловлено уменьшением площади эффективной клубочковой поверхности и константы фильтрации (K_f). Уровень почечного тромбоксана повышается в экспериментальной модели острой почечной недостаточности и сепсиса. При экспериментах на животных назначение специфического ингибитора тромбоксансинтетазы предотвращает снижение почечной функции, вызванное введением эндотоксина.[57] Другой вазоконстрикторный простагландин – PGF_2, который действует на тромбоксановые рецепторы, образуется в ходе окисления арахидоновой кислоты свободными радикалами, возникающими при лейкостазе во время острого воспаления. Лейкотриены, которые образуются из арахидоновой кислоты под воздействием липооксигеназы, также высвобождаются из активированных эндотоксинами лейкоцитов. Как и тромбоксан, лейкотриены C_4 и D_4 вызывают сокращение мезангиальных глеток и снижение СКФ.

Кинины

Кинины являются вазодилататорами, которые взаимодействуют с простагландинами и усиливают их эффекты во время модуляции ренин-ангиотензиновой системы.[58,59] Например, кинины симулируют выработку фосфолипазы A_2 и простациклина, а также эндотелиального оксида азота. Кининаза, которая контролирует внутрипочечную концентрацию кинина, блокируется ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, что ведет к повышению уровня брадикинина. Это может быть полезным при таких заболеваниях, как диабет и артериальная гипертония, так как два типа важных почечных кининов – брадикинин и каллидин – снижают почечную вазоконстрикцию и задержку натрия, вызванные действием адренергических гормонов и ангиотензина II.

Натрийуретические пептиды

В 1972 Gorfinkel и соавт.[59a] продемонстрировали значительное различие почечного ответа на шок у собак в зависимости от давления в предсердиях. Гиповолемический

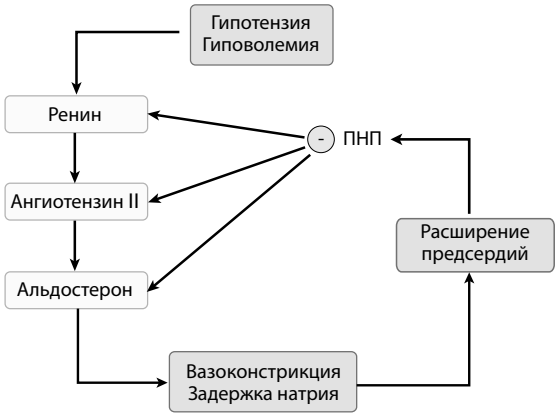


Рис. 18-23 Взаимодействие между ПНП и ренин-ангиотензин-альдостероновой системой. Гипотония или гиповолемия вызывают высвобождение ренина из приносящей артериолы, запуская образование ангиотензина II, который стимулирует выброс альдостерона из коры надпочечников. Ангиотензин II и альдостерон вызывают сужение сосудов и задержку натрия, в конечном итоге приводя к перераспределению внутрисосудистого объема, что приводит к растяжению предсердий и выделению ПНП. ПНП подавляет высвобождение ренина, влияние ренина на ангиотензин с образованием ангиотензина II, ангиотензин-индуцированную вазоконстрикцию, стимуляцию секреции альдостерона ангиотензином II и эффекты альдостерона на собирательные протоки. Таким образом, действие ПНП направлено на расширение сосудов и экскрецию натрия. Инфузионная терапия, направленная на расширение предсердий и высвобождение ПНП, является важной мерой борьбы с почечной вазоконстрикцией и задержкой натрия. ПНП – предсердный натрийуретический пептид

шок приводил к быстрому снижению почечного кровотока до 10% от первоначального, в то время как при кардиогенном шоке почечный кровоток поддерживался на 75% от контрольного. Основное различие заключалось в том, что при кардиогенном шоке давление в предсердиях было повышено, наводя на мысль, что растяжение предсердий вызывает высвобождение нефропротективного фактора. В 1981 г. de Bold и соавт.[60] подтвердили существование предсердного натрийуретического пептида (ПНП), продемонстрировав, что удаление тканей предсердий вызывает натрийурез у крыс, и описали действие ПНП на почечную гемодинамику и экскрецию натрия.[61, 62]

Впоследствии был найден целый ряд пептидов со схожими предшественниками с ядром, состоящим из 25-32 аминокислотных остатков. Он включает в себя ANP (ПНП), высвобождающийся из электронно-плотных гранул кардиомиоцитов предсердий в ответ на локальное растяжение стенки и увеличение объема предсердий; BNP (мозговой или натрийуретический пептид В-типа), высвобождающийся из желудочков при их растяжении; CNP (натрийуретический пептид С-типа), высвобождающийся из эндотелия магистральных сосудов, и уродилатин – натрийуретический пептид, образующийся в нижних мочевыводящих путях.[63] Для экзогенного введения были разработаны их человеческие рекомбинантные аналоги, в том числе анаритид, выделенный из ANP, и несиритид, полученный из BNP. Все эти вещества вызывают расширение артерий и вен, повышение почечного кровотока и СКФ, а также подавляют действие норадреналина, ангиотензина и эндотелина.[64]

Натрийуретические пептиды вызывают растяжение гладкой мускулатуры сосудов посредством активации гуанилатциклазы и образования циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). На фосфолопаза-С-связанном рецепторе натрийуретические пептиды конкурентно блокируют норадреналин и неконкурентно ангиотензин II, вызывая расслабление гладкой мускулатуры сосудов. Эти факторы вызывают быстрое стойкое повышение СКФ и клубочковой фракции фильтрации, даже в отсутствии повышенного почечного кровотока или при сниженном артериальном давлении. Это позволяет предположить, что натрийуретические пептиды стимулируют расширение приносящих артериол вне зависимости от наличия или отсутствия сужения выносящих артериол. Повышение СКФ вызывает повышение объема фильтруемого натрия, однако натрийурез может быть обусловлен усилением кровотока в мозговом веществе, который изменяет градиент концентрации.

Натрийуретические пептиды, по-видимому, действуют как антагонисты эндотелина – эндогенного вазоконстрикторного пептида, который вырабатывается эндотелием сосудов.[47] Их эффекты в нескольких этапах

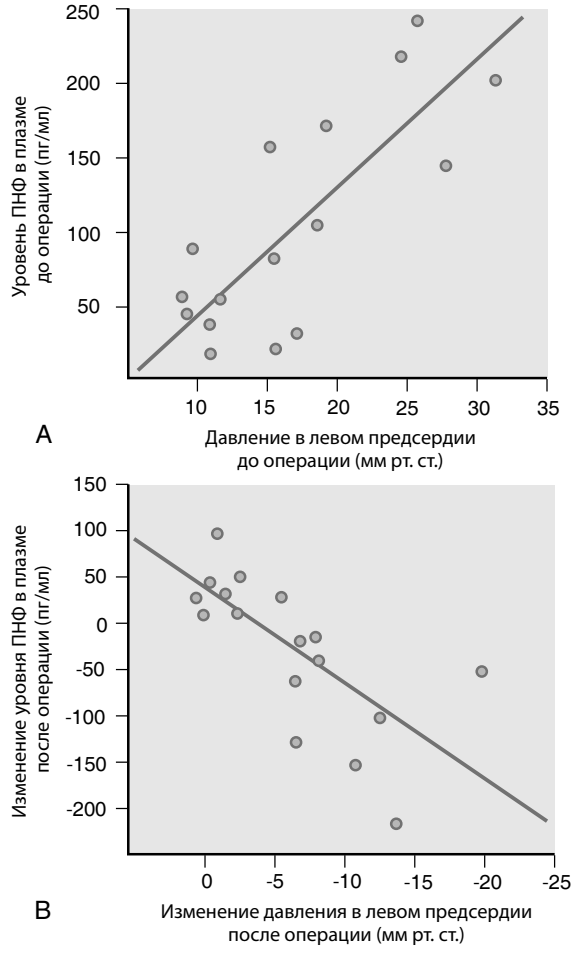


Рис. 18-24 Взаимосвязь между давлением в левом предсердии и концентрацией ПНП у пациентов в периоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. **А** – наблюдается выраженная взаимосвязь ($r = 0,8$, $p < 0,001$) между абсолютными цифрами давления в левом предсердии и концентрацией ПНП в плазме до операции. **В** – отмечается значительная взаимосвязь ($r = 0,72$, $p < 0,002$) между снижением давления в левом предсердии и снижением плазменной концентрации ПНП в послеоперационном периоде. ПНФ – предсердный натрийуретический фактор, синоним ПНП; ПНП – предсердный натрийуретический пептид. *(Из: Shannon RP, Libby E, Elahi D, et al: Impact of acute reduction in chronically elevated left atrial pressure on sodium and water excretion. Ann Thorac Surg 46:430-437, 1988.)*

противоположны факторам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (Рис. 18-23). Натрийуретические пептиды подавляют секрецию ренина и снижают выработку альдостерона, стимулируемую ангиотензином. Также они напрямую ингибируют высвобождение альдостерона в клубочковой зоне коры надпочечников и блокируют влияние альдостерона в дистальных канальцах и собирательном канале, задерживающее соль. Они подавляют реабсорбцию NaCl в той части собирательного канала, которая проходит в мозговом веществе путем активации цГМФ.[12] Также натрийуретические пептиды усиливают диурез, ингибируя секрецию АДГ в задней доле гипофиза, и противостоят его действию на антидиуретические V_2-рецепторы собирательных трубочек.

Нефропротективная роль эндогенных натрийуретических пептидов была описана Shannon и соавт.[65], которые отметили, что у пациентов после протезирования митрального клапана диурез был ниже, чем у пациентов после протезирования аортального клапана или коронарной реваскуляризации. Они обнаружили, что у пациентов со снижением среднего давления в левом предсердии более 7 *мм рт. ст.* в послеоперационном периоде, по сравнению с предоперационным уровнем (что обычно возникает при коррекции пороков митрального клапана), значительно снижались экскреция натрия с мочой и диурез. Более того, наблюдалась прямая зависимость между количественным снижением давления в левом предсердии и снижением уровня циркулирующих ПНП в послеоперационном периоде (Рис. 18-24). Другими словами, у пациентов с пороками митрального клапана и высоким давлением в левом предсердии постоянно стимулируется образование ПНП. Пластика или пересадка клапана приводит к уменьшению давления в левом предсердии, снижению уровня ПНП и, следовательно, к снижению экскреции натрия с мочой и диуреза.

Дофаминэргическая система

Существует два подтипа дофаминергических (DA) рецепторов (см. Гл. 12).[66] В органе-мишени DA_1-рецепторы имеются не только в почечных и висцеральных сосудах, но и в самих проксимальных канальцах.[67] Раздражение DA_1-рецепторов активирует цАМФ и вызывает расширение почечных сосудов, повышение почечного кровотока, СКФ, натрийуреза и диуреза. Однако натрийурез может возникать и независимо от повышения скорости почечного кровотока и СКФ и устраняется специфическими антагонистами DA_1-рецепторов.[68] В проксимальных канальцах дофамин ингибирует Na^+/H^+ систему антипорта на щеточной каемке. В толстой восходящей части петли Генле мозгового вещества он также подавляет работу Na^+/K^+ насоса на базолатеральной мембране.[68]

Нейрональные DA_2-рецепторы находятся на пресинаптических окончаниях постганглионарных симпатических нервов. По механизму, схожему с возникающим при стимуляции пресинаптических α_2-рецепторов, раздражение DA_2-рецепторов ингибирует высвобождение норадреналина из пресинаптических пузырьков. Через подавление выработки норадреналина активация DA_2-рецепторов вызывает расширение кровеносных сосудов.

Дофаминергическая система обеспечивает интеграцию в системе процессов эндогенной вазодилятации-натрийуреза и поддержания нормального артериального давления. Эндогенный дофамин, по-видимому, конститутивно активирует DA_2-рецепторы, которые, действуя в качестве синергистов, упрощают активацию DA_1-рецепторов.[69] Дофамин действует как аутокринный и паракринный натрийуретический фактор, ингибируя активность Na^+/K^+-АТФы, особенно при повышенном потреблении натрия.[70] Его действие также противоположно антинатрийуретическим эффектам норадреналина, ангиотензина II и альдостерона. Имеются данные, что эндогенный ПНП, действуя через дофаминовую систему почки, привлекает «молчащие» DA_1-рецепторы изнутри клетки к плазматической мембране[70], а также усиливает накопление дофамина.[71]

Экскреция дофамина с мочой возрастает при солевой нагрузке; снижение дофаминэргической активности может вносить вклад в патогенез идиопатических отеков, которые проявляются задержкой соли и воды в вертикальном положении. Существуют данные, что эндогенная дофаминовая система активизируется при компенсированном циррозе и помогает поддерживать почечную экскрецию натрия.[72]

Оксид азота

Эндогенное образование оксида азота (см. Гл. 31) контролируется ферментом синтаза оксида азота, который катализирует гидроксилирование заменимой аминокислоты L-аргинина в L-цитруллин.[73] Большинство эффектов оксида азота реализуются посредством его активации растворимой гуанилатциклазы, которая катализирует трансформацию гуанозинтрифосфата (ГТФ) в циклический ГМФ. Два основных действия цГМФ заключаются в расслаблении гладких мышц сосудов и подавлении воспалительного ответа. Он ингибирует адгезию лейкоцитов, активацию и агрегацию тромбоцитов и пролиферацию клеток. Циклический ГМФ превращается в ГМФ под воздействием фосфодиэстеразы I и V. Следовательно, локальное действие оксида азота может быть усилено назначением селективных ингибиторов фосфодиэстеразы V, таких как силденафил. Сам оксид азота быстро инактивируется при связывании с внутриклеточным гемом и гемопротеинами (оксигемоглобин, оксимиоглобин, гуанилатциклаза, циклооксигеназа, цитохром P_{450}).

Синтаза оксида азота

Существует несколько определенных подтипов синтазы оксида азота, которые определяют место и назначение синтеза оксида азота. Конститутивная синтаза оксида азота зависима от кальцийкальмодулина и высвобож-

Табл. 18-3 Типы аденозиновых рецепторов и их функции

Рецептор	Функция	Ишемическое повреждение
A_1	Вазоконстрикция сосудов внешней коры Снижение высвобождения рентина Подавление диуреза и натрийуреза	Обладают высокими защитными свойствами
A_{2a}	Вазодилатация сосудов юкстамедуллярного слоя Усиление высвобождения ренина Усиление диуреза и натрийуреза	Обладают высокими защитными свойствами
A_{2b}	Неизвестна	
A_3	Неизвестна	Потенцируют повреждение

Из: Fozard JR, Hannon JP: Adenosine receptor ligands: potential as therapeutic agents in asthma and COPD. Pulm Pharmacol Ther 12: 111-114, 1999.

дает небольшие количества оксида азота за короткий период времени («тоническое» высвобождение). Конститутивная синтаза оксида азота имеет два подтипа: нейрональная NO-синтаза, которая выступает в качестве периферического нейротрансмиттера и вызывает расширение сосудов головного мозга, и эндотелиальная NO-синтаза, которая находится в эндотелии сосудов и осуществляет деятельность, ранее приписываемую эндотелиальному фактору расслабления сосудов (EDRF). Последний является важным модулятором сосудистого сопротивления в малом и большом кругах кровообращения. В почке эндогенный оксид азота поддерживает кровоток в слабо кровоснабжаемой юкстамедуллярной коре и в мозговом веществе, а также может обеспечивать эндогенную защиту от ишемии и нефротоксического повреждения мозгового вещества[74-76].

Индуцируемая синтаза оксида азота не зависит от кальция и кальмодулина и образуется под действием цитокинов, преимущественно в клетках, участвующих в воспалительном процессе (макрофаги, гранулоциты), а также в гладких мышцах сосудов. При низком уровне активации индуцируемая NO-синтаза усиливает воспалительную реакцию и заживление ран. При тяжелом сепсисе индуцируемая NO-синтаза вызывает образование большого количества оксида азота в течение длительного промежутка времени («фазное» высвобождение) и во многом ответственна за характерную тяжелую системную вазодилатацию, рефрактерную к введению норадреналина.[77] Высокое содержание оксида азота и его реактивных форм диоксида азота и пероксинитрита вызывает перекисное окисление липидов и денатурацию белков, приводящие к синдрому системного воспалительного ответа (ССВО) и сопутствующему острому почечному повреждению.

Двойственность роли оксида азота в функции и повреждении почек

Голигорский и соавт.[78] выдвинули гипотезу, что несоответствие между выделением и активностью конститутивной и индуцируемой NO-синтазы играет важную роль в патофизиологии острой почечной недостаточности. В экспериментальной модели сепсиса неселективные ингибиторы конститутивной и индуцируемой NO-синтазы увеличивали артериальное давление, но ухудшали перфузию в целом, включая перфузию почек. Использование селективных ингибиторов индуцируемой NO-синтазы дает обещающие результаты для подавления тяжелого воспаления и вазодилатации, обеспечивая поддержание тонической перфузии жизненно-важных органов, включая почки.[79]

Аденозиновая система почек

Аденозиновые рецепторы

Аденозин, эндогенный продукт распада АТФ, вырабатывается всеми типами клеток организма млекопитающих и считается сильным вазодилататором. В почках он играет существенную роль в регуляции внутрипочечного кровотока, вызывая сужение сосудов внешнего слоя коры почки и сохраняя перфузию юкстамедуллярного слоя. Такая разница в его эффектах объясняется наличием как минимум четырех подтипов аденозиновых рецепторов: A_1, A_{2a}, A_{2b}, и A_3 (Табл. 18-3). Активация A_1 аденозиновых рецепторов вызывает расширение сосудов наружного слоя коры почек, а также подавляет образование ренина, диурез и натрийурез. Напротив, активация A_{2a} аденозиновых рецепторов повышает кровоток в мозговом веществе почки и усиливает секрецию ренина, диурез и натрийурез.

Ишемическое и нефротоксическое повреждение в периоперационном периоде

В этом разделе рассматриваются процессы и состояния, которые могут нарушать нормальное функционирование почки в периоперационном периоде. При наличии предрасположенности или достаточной тяжести повреждения может развиться ишемический или нефротоксический острый канальцевый некроз – наиболее распространенная форма острого повреждения почек в периоперационном периоде.

Патогенез

Ишемическое/реперфузионное повреждение

Во многих клинических ситуациях (например, гиповолемический шок, пережатие аорты выше уровня отхождения почечных артерий) почки являются объектом классического ишемического и реперфузионного повреждения, которое протекает в несколько стадий.[80] Острое повреждение эпителия канальцев и сосудистого эндотелия вызывает быстрое снижение СКФ. Повреждение расширяется за счет апоптоза и некроза эпителиальных и эндотелиальных клеток. Повреждение регрессирует в течение стадии стабилизации, с началом клеточной реорганизации, которая заканчивается в восстановительной стадии. Начальная стадия часто является стертой, в связи с чем стадия расширения повреждения – наиболее важное «окно возможностей» для проведения терапевтических мероприятий, которые могут повернуть вспять острое почечное повреждение. Это подчеркивает важность использования чувствительных методов для раннего определения быстрого снижения СКФ.[27]

Нефротоксическое повреждение

Предполагаемые механизмы нефротоксического повреждения канальцев обсуждались ранее (см. «Баланс кислорода в толстой восходящей части петли Генле мозгового вещества»). Риск острого нефротоксического повреждения почек экспоненциально возрастает с ростом числа нефротоксических воздействий.[13] При хорошей почечной перфузии изолированное воздействие нефротоксического вещества (например, рентгенконтрастного красителя) вряд ли вызовет острое почечное повреждение. При моделировании острого канальцевого некроза на экспериментальных животных однократное введение рентгенконтрастного вещества обуславливало повреждение более чем 50% толстых восходящих петель мозгового вещества почек, только если почки предварительно последовательно «обрабатывались» тремя другими повреждающими факторами, такими как дегидратация, L-NG-монометил аргинин (LMMA, ингибитор NO-синтазы) и индометацин (ингибитор синтеза простагландинов)[81].

Анестетики

Выбор тактики анестезии для поддержания почечной функции во время и после оперативного вмешательства основывается на необходимости поддержания почечного кровотока и перфузионного давления, подавления актив-

ности вазоконстрикторов, стрессовой реакции на хирургическую стимуляцию и послеоперационную боль, сопровождающуюся задержкой солей, а также предотвращение или уменьшение нефротоксических воздействий. Ни один анестетик не отвечает всем этим критериям полностью.

Регионарная анестезия

Спинальная или эпидуральная анестезия, при которой достигается симпатическая блокада IV-X грудных сегментов (см. Гл. 51 и 52), крайне эффективно угнетает симпатоадреналовую стрессовую реакцию и высвобождение катехоламинов, ренина и АДГ. Во время больших операций почечный кровоток и СКФ остаются стабильными до тех пор, пока поддерживается адекватное почечное перфузионное давление.[82] Это требует тщательного выбора уровня блока, особенно у пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, и может потребовать повышения объема интраоперационной инфузионной терапии на 25-50%. Однако Gamulin и соавт.[83] показали, что почечная симпатическая блокада во время эпидуральной анестезии не препятствует повышению почечного сосудистого сопротивления, вызванного пережатием аорты ниже уровня отхождения почечных артерий, а также не предотвращает послеоперационного снижения клиренса креатинина. Комбинированная спинально-эпидуральная анестезия при нефрэктомии у живых родственных доноров повышала почечный кровоток в трансплантате в большей степени, чем общая анестезия, но значимых различий в почечной функции или исходах у реципиентов не отмечалось.[84]

Общая анестезия

Влияние на почечную функцию широко используемых анестетиков хорошо описано.[85,86] Все методики и препараты, применяемые в анестезиологической практике, имеют тенденцию снижать СКФ и интраоперационный диурез. Некоторые препараты также уменьшают почечный кровоток, но фракция фильтрации обычно повышается, что обусловлено ангиотензин-индуцированным сокращением выносящих артериол, ограничивающим снижение СКФ. Однако эти эффекты намного менее значимы, чем эффекты, вызванные стрессом от оперативного вмешательства или пережатием аорты, и обычно быстро разрешаются после завершения общей анестезии. Любые анестезиологические воздействия, вызывающие гипотензию, приводят к снижению диуреза вследствие изменения гидростатических градиентов на уровне перитубулярных капилляров, даже при сохранной почечной ауторегуляции (как это обычно бывает во время анестезии). Необратимое повреждение развивается редко, за исключением случаев, когда в почках изначально были аномалии, либо гиповолемическое повреждение было длительным и усилилось нефротоксическим повреждением (см. Гл. 24).

Галотан, энфлуран или изофлуран с закисью азота вызывают легкое или умеренное снижение почечного кровотока и СКФ, действуя, главным образом, на центральное кровообращение (депрессия миокарда, венозная гиперемия).[85] Действие этих эффектов можно ослабить путем инфузии до операции. Методики, использующие опиоиды, например, фентанил или суфентанил в высоких дозах, не снижают сократимость миокарда и оказывают минимальный эффект на почечный кровоток и СКФ. Они также значительно более эффективны, чем ингаляционные анестетики в угнетении высвобождения катехоламинов, ангиотензина II, альдостерона и АДГ во время операции. Однако, при операциях с искусственным кровообращением, концентрация как АДГ, так и катехоламинов значимо повышается, несмотря на проведение анестезии с использованием высоких доз опиоидов. Внутривенные препараты, такие как тиопентал и диазепам, вызывают минимальные изменения почечной функции, составляющие 10-15% от нормы. Кетамин повышает почечный кровоток, но снижает темп диуреза, вероятно, посредством активации симпатической нервной системы; это поддерживает почечный кровоток при геморрагической гиповолемии.[86]

Нефротоксичность ингаляционных анестетиков

Потенциальная нефротоксичность ингаляционных анестетиков (см. Гл. 24) обусловлена их распадом в ходе метаболизма с образованием свободных ионов фтора, вызывающих повреждение канальцев, которое приводит к острой почечной недостаточности с потерей концентрационной функции и полиурией. Токсичность усиливается аминогликозидами или наличием почечной дисфункции. Уровень ионов фтора менее 50 *мкмоль/л* редко вызывает повреждение, в то время как уровень больше 150 *мкмоль/л* ассоциирован с высокой частотой полиурической острой почечной недостаточности[87]. Анестезия метоксифлураном в дозе более 1 минимальной альвеолярной концентрации (МАК) в течение более 2 *ч* способна создать пиковый уровень ионов фтора более 100 *мкмоль/л*, поэтому данный анестетик больше не используется. Метаболизм энфлурана протекает быстрее, и в большинстве исследований было продемонстрировано, что уровень ионов фтора редко поднимается выше 25 *мкмоль/л*. Противотуберкулезный препарат изониазид усиливает образование ионов фтора, но известны единичные сообщения о фторид-индуцированной нефротоксичности, вызванной энфлураном. При анестезии изофлураном образуется не более 4 *мкмоль/л* ионов фтора, а метаболизм галотана проходит и вовсе без образования ионов фтора.[88]

Вопрос потенциальной нефротоксичности севофлурана остается спорным. Хотя в ходе его метаболизма образуется больше ионов фтора, чем при метаболизме энфлурана, клинически значимой фторид-индуцированной нефротоксичности отмечено не было. Соединение А – продукт деградации севофлурана, образующийся при низкопоточной анестезии через поглотитель CO_2, способен вызывать повреждение почек у крыс. Хотя нет данных о развитии острой почечной недостаточности у людей, Eger и соавт. описали случай транзиторной почечной недостаточности (альбуминурия, канальцевая ферментурия) у добровольцев, получавших в течение 8 *ч* 1,25 МАК севофлурана с потоком свежей газовой смеси 2 *л/мин*.[89] Изменений в концентрационной функции почек, уровне мочевины и сывороточного креатинина не было. Впоследствии Eger и соавт.[90] описали дозазависимое отношение между биохимическими маркерами гломерулярного и канальцевого повреждения (альбумин мочи, α-глутатион-S-трансфераза) и воздействием соединения А, выраженное в количестве частей на миллион (ppm) за час. На основании наблюдения за изменением данных биохимических маркеров при 1,25 МАК севофлурана при потоке свежей газовой смеси 2 *л/мин* в течение четырех часов, не отмечавшегося через 2 *ч* и отсутствовавшего у десфлурана, они предположили, что порог почечного повреждения составляет 80-168 *ppm/ч*.

Данные других лабораторий не подтверждают данные, полученные Egler и соавт. В свою очередь, Bito

и соавт. сравнили пациентов, которые подвергались 6-часовому воздействию низко- и высокопоточной анестезии севофлураном, с воздействием низкопоточной анестезии изофлураном и не нашли различий в уровнях мочевины, креатинина и канальцевых ферментов в течение трех суток после операции.[91] Kharasch и соавт.[92] получили аналогичные результаты в исследовании 73 пациентов во время операций, длившихся более двух часов с использованием севофлурана и изофлурана при потоке 1 *л/мин*. Они сделали вывод, что низкопоточная анестезия севофлураном средней длительности, несмотря на образование соединения А, также безопасна, как и низкопоточная анестезия изофлураном. Ebert и соавт.[93] пытались повторить оригинальное 8-часовое исследование севофлурана Eger и соавт. на добровольцах в двух центрах с ослеплением результатов лабораторных анализов. Биохимические нарушения были минимальны и транзиторны, а значительных различий в уровнях мочевины, креатинина и клиренса креатинина не наблюдалось. Несмотря на сходный дизайн исследований, средний уровень соединения А был на 25% ниже, а среднее артериальное давление на 10% выше, чем в исследовании Eger и соавт., что может объяснить разницу полученных результатов.

Таким образом, даже при наличии у пациентов умеренной почечной дисфункции до операции при проведении низкопоточной анестезии севофлураном не наблюдалось клинически значимого повреждения почек. Взаимосвязь между образованием соединения А, биохимическим повреждением и клинически значимой почечной дисфункцией остается неясной и недоказанной. Тем не менее, представляется разумным следовать текущим рекомендациям Управления по пищевым продуктам и лекарственым препаратам США (FDA), которые советуют использовать поток свежего газа со скоростью как минимум 2 *л/мин*, чтобы снизить образование соединения А, его повторное вдыхание пациентом и повысить его вымывание.

Ингаляционные анестетики и ишемическое/реперфузионное повреждение

Существуют данные, что ингаляционные анестетики могут защищать почки от ишемического/реперфузионного повреждения. В эксперименте на мышах Lee и Emala продемонстрировали, что при анестезии десфлураном, севофлураном, изофлураном и галотаном наблюдается значительно меньшее повышение сывороточного креатинина по сравнению с фенобарбиталом или кетамином.[94] По-видимому, механизм не зависит от K^+-АТФ каналов и связан с подавлением провоспалительных цитокинов и активацией хемокинов в ответ на ишемию-реперфузию.

Искусственная вентиляция легких

Искусственная вентиляция (см. Гл. 93) и положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) могут вызывать снижение почечного кровотока, СКФ, экскреции натрия, диуреза и даже острое повреждение почек.[95] Передача повышенного давления в дыхательных путях и плевральной полости к внутрисосудистому пространству ведет к снижению венозного возврата, трансмурального (т.е. эффективного) давления наполнения камер сердца, сердечного выброса. Она может быть ослаблена при остром повреждении легких вследствие снижения комплайнса легких. Высокий уровень среднего давления в дыхательных путях может повышать постнагрузку правого желудочка, приводить к застою в малом круге кровообращения и вызывать смещение межжелудочковой перегородки в сторону левого желудочка, снижая его наполнение и уменьшая сердечный выброс.[96] Вентиляция с положительным давлением увеличивает давление в нижней полой вене, почечное венозное давление и может повышать канальцевую реабсорбцию натрия путем повышения давления в перитубулярных капиллярах.

Снижение сердечного выброса и системного артериального давления приводит к повышению тонуса почечных симпатических нервов, вызванного рефлексами с каротидных и аортальных барорецепторов, сопровождающегося почечной вазоконстрикцией, снижением диуреза и выведения натрия. Предсердные волюморецепторы реагируют на снижение наполнения уменьшением секреции предсердного натрийуретического пептида (ПНП), приводящей к повышению симпатического тонуса, активности АДГ и активации ренина.

Задержка солей и воды во время вентиляции с положительным давлением первоначально считалась следствием действия АДГ.[97] На данный момент считается, что большую роль играет симпатическая реакция, а задержка натрия является в большей мере результатом снижения его доставки в канальцы. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система несомненно усиливает реакцию почек на вентиляцию с положительным давлением. Annat и соавт.[98] обнаружили, что ПДКВ 15 *см вод. ст.* снижает сердечный выброс, почечный кровоток, СКФ и объем мочи на 20-30% и связано с повышением ренина и альдостерона, а не АДГ. Нарушение функции почек, вызванное вентиляцией с положительным давлением, можно предупредить или обратить поддержанием адекватной гемодинамики либо с помощью инфузии[99], либо с использованием допамина.[100]

Хотя в теории степень снижения почечной функции зависит от среднего давления в дыхательных путях, различий в клиренсе креатинина и FE_{Na} при использовании вентиляции, контролируемой по объему и по давлению, не выявляется.[101] Лечебные мероприятия, используемые при тяжелом остром респираторном дистресс-синдроме, такие как пермиссивная гиперкапния или пермиссивная гипоксемия, могут способствовать почечной вазоконстрикции.[95]

Наконец, есть данные, полученные на экспериментальной модели повреждения легких, что травматичные режимы вентиляции вызывают острую воспалительную реакцию, связанную с апоптозом клеток почечного эпителия и почечной дисфункцией.[102] Эти данные согласуются с клиническими наблюдениями полиорганной недостаточности у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом и улучшением их состояния при использовании стратегии защиты легких при искусственной вентиляции.[95]

Наведенная гипотензия

Во время проведения анестезии с индуцированной гипотензией наблюдается значительное снижение СКФ и темпа диуреза. Однако при длительности гипотензии менее двух часов необратимого нарушения функции почек не происходит, даже у пожилых пациентов.[103] Вазодилататоры, использующиеся для развития гипотензии, различаются

по своему влиянию на почечный кровоток. Назначение нитропруссида натрия снижает почечное сосудистое сопротивление, но ведет к шунтированию крови в обход почки. Более того, его введение связано с выраженной активацией ренин-ангиотензинвой системы, высвобождением катехоламинов, что ведет к рикошетной гипертензии при внезапном прекращении инфузии. Нитроглицерин снижает почечный кровоток в меньшей степени, чем нитропруссид натрия.[104] Селективный агонист DA_1 дофаминовых рецепторов фенолдопам обеспечивает индуцированную гипотензию без значительного снижения почечного кровотока.[105]

Пережатие аорты

Влияние пережатия аорты на уровне выше и ниже отхождения почечных артерий (см. Гл. 62) на функцию почек у пациентов, перенесших операции на магистральных сосудах, изучено достаточно хорошо. Вне зависимости от положения зажима, почечный кровоток снижается на 50% от нормального во время хирургических манипуляций на аорте, что обусловлено, по-видимому, пережатием или рефлекторным вазоспазмом почечных артерий. После снятия зажима с аорты на уровне выше отхождения почечных артерий почечный кровоток возрастает выше нормы (рефлекторная гиперемия), однако СКФ остается сниженной до одной трети от нормальных значений в течение двух часов. Через сутки СКФ составляет только две трети от нормы. Канальцевые функции (концентрационная способность, способность задерживать натрий и воду) заметно ухудшаются, однако темп диуреза сохраняется. Myers и Moran[106] обратили внимание, что эти изменения напоминают легкую форму острого канальцевого некроза. В их исследовании все пациенты получали предварительную подготовку маннитолом, которая, вероятно, уменьшала повреждение канальцев, так как олигурия развивалась достаточно редко и восстановление почечных функций происходило относительно быстро. Продолжительность пережатия аорты более 50 *мин* сопровождается длительным снижением СКФ и преходящей азотемией.[107]

В исследованиях на животных пережатие аорты на уровне выше отхождения почечных артерий вызывало снижение почечного уровня эндотелиального оксида азота; синтез оксида азота и кровоток в корковом веществе почек повышаются при введении его субстрата аргинина.[108] Поможет ли эта методика ослабить почечное повреждение при пережатии аорты, покажут дальнейшие исследования.

Пережатие аорты ниже отхождения почечных артерий также может ухудшить почечный кровоток и СКФ за счет снижения сердечного выброса в ответ на повышение системного сосудистого сопротивления.[109] Атероматозная эмболия почечных артерий может быть вызвана пережатием аорты или манипуляциями в области атеросклеротической бляшки. В этих случаях может развиваться частичный или полный некроз коркового вещества, который, как правило, носит необратимый характер.

Нефропротекция во время пережатия аорты

Маннитол используется для нефропротекции при пережатии аорты более чем 40 лет (см. Гл. 62). Его защитные эффекты были продемонстрированы на моделях острого ишемического канальцевого некроза у животных[110], однако существует всего несколько проспективных контролируемых исследований на людях. Низкие дозы допамина часто используются во время операций на магистральных сосудах. В исследовании на собаках при пережатии грудной аорты почечный кровоток, СКФ и темп диуреза оставались сниженными в течение длительного времени после снятия зажима. Причем профилактическое назначение допамина не предотвращало развитие этих эффектов.[111] В клиническом исследовании при пережатии аорты ниже отхождения почечных артерий *Paul* и соавт.[112] сравнили два метода профилактики: назначение диуретиков в комбинации с маннитолом и допамином и инфузионную нагрузку кристаллоидными растворами до достижения давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) от 12 до 15 *мм рт. ст.* Несмотря на то, что инфузия маннитола и допамина значительно увеличивала темп диуреза и экскрецию натрия во время пережатия аорты, этот метод, также как и инфузионная нагрузка, не влияли на остаточную депрессию СКФ после снятия зажима.

Фенолдопам является синтетическим аналогом допамина, селективным агонистом DA_1-рецепторов, повышающим почечный кровоток в зависимости от используемой дозы.[113] Инфузия фенолдопама продемонстрировала нефропротективный эффект в эксперименте при пережатии аорты на уровне выше отхождения почечных артерий.[114] В контролируемом рандомизированном слепом исследовании 28 пациентам, которым выполнялось пережатие аорты ниже отхождения почечных артерий, проводилась внутривенная инфузия фенолдопама в дозе 0,1 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$ или плацебо, начинавшаяся перед разрезом кожи и продолжавшаяся до снятия зажима с аорты.[115] Инфузия фенолдопама значительно снижала уменьшение клиренса креатинина и рост его сывороточной концентрации, отмечавшиеся у пациентов, получавших плацебо. Требуются более крупные исследования эффективности этого препарата.

Искусственное кровообращение

Частота развития острой почечной недостаточности после неосложненных кардиохирургических вмешательств у пациентов с ранее нормальной функцией почек является очень низкой (менее 2%). Однако при увеличении сложности операции (например, комбинированные вмешательства в сравнении с простой реваскуляризацией) их количество увеличивается. В проспективном исследовании более 4000 пациентов клиники Кливленда Higgins и соавт. обнаружили, что риск почечных осложнений и летальности увеличивается в геометрической прогрессии, когда предоперационная концентрация креатинина превышает 168 *мкмоль/л*.[116] Возникновение почечной недостаточности после операции на сердце вызывает огромное повышение летальности, которая увеличивается в 15 раз при остром повреждении почек (пиковый послеоперационный SCr > 88 *мкмоль/л* и в 30 раз при потребности в заместительной почечной терапии.[117] Во время искусственного кровообращения в непульсирующем режиме (см. Гл. 60) артериальная гипотензия способствует почечной вазоконстрикции и снижению почечного кровотока. Уровни циркулирующего норадреналина постепенно увеличиваются в ходе перфузии, кроме того, происходит активация ренин-ангиотензиновой системы. Острая почечная недостаточность сопровождается стойким повышением уровня ренина плазмы.[106] Тромбоксан, высвобождающийся из активированных тромбоцитов, а также сосудистая секреция эндотелина могут усиливать почечную вазоконстрик-

цию при искусственном кровообращении. Канальцевая ферментурия и микроальбуминурия – показатели субклинического повреждения нефрона, постоянно наблюдаются во время ИК.[118]

Защита почек во время искусственного кровообращения

Пульсирующий режим перфузии

В исследованиях на животных и человеке было показано, что пульсирующий кровоток в ходе перфузии усиливает кровоток в корковом веществе почек, а также уменьшает уровни циркулирующих катехоламинов, эндотелина и препятствует активации цитокинов (см. Гл. 60).[119,120] Тем не менее, эти физиологические преимущества не имеют клинического значения. Хотя отмечается угнетение активности ренина плазмы при проведении перфузии в пульсирующем режиме, повреждение клубочков, которое проявляется микроальбуминурией, сохраняется.[35] В рандомизированном проспективном исследовании, включившем 215 детей, перенесших хирургическую коррекцию врожденных пороков сердца, использование пульсирующего режима перфузии сопровождалось снижением потребности в инотропной поддержке, сокращением длительности пребывания в отделении интенсивной терапии и госпитализации, а также увеличением темпа диуреза, при этом отсутствовали различия в концентрациях креатинина сыворотки.[121] В рандомизированном проспективном исследовании, включившем 100 взрослых пациентов, оперированных на сердце, для обеспечения пульсирующего кровотока во время искусственного кровообращения использовалась внутриаортальная балонная контрпульсация.[122] Пульсирующий кровоток уменьшал снижение СКФ, но различий в темпе диуреза и почечном исходе не было. В большом нерандомизированном обсервационном исследовании пульсирующий режим перфузии в ходе ИК использовался у 915 из 1820 пациентов, но не продемонстрировал повышенного нефропротективного эффекта при периоперационном почечном повреждении.[123]

Отказ от использования ИК

Отсутствие отрицательного влияния на функцию почек операций без искусственного кровообращения (АКШ на работающем сердце) также остается предметом дискуссий. У пациентов с низким риском частота развития периоперационного острого повреждения почек, по-видимому, не зависит от того, проводилась операция на работающем сердце или в условиях ИК.[124] Большинство опубликованных на сегодняшний день исследований были небольшими (менее 60 пациентов), и хотя они демонстрируют, что АКШ на работающем сердце сопровождается меньшей степенью острого повреждения почек, что проявляется снижением уровня сывороточного креатинина, цистатина С, микроальбуминурии и NAG, это не приводит к улучшению почечных исходов и снижению заболеваемости или смертности.[125,126] В большом исследовании, включавшем 201 пациента, использование ИК приводило к значительному увеличению частоты острого повреждения почек, которое определялось как увеличение более чем на 50% концентрации сывороточного креатинина после операции (27,7% против 14,0%, $p < 0,03$).[127] Хотя методика реваскуляризации миокарда на работающем сердце была определена как единственный независимый фактор, связанный со снижением частоты острого повреждения почек, исследование не было рандомизированным, а все операции были выполнены одним и тем же опытным хирургом.

Перфузионное давление во время искусственного кровообращения

В исследованиях на животных при проведении искусственного кровообращения было отмечено, что почечный кровоток зависит от почечного перфузионного давления, а инфузия допамина не приводит к его увеличению при гипотензии.[10] Эти наблюдения говорят о нарушении ауторегуляции почечного кровотока во время ИК. Тем не менее, Hilberman и соавт.[128] не обнаружили взаимосвязи между низким минутным объемом кровообращения (менее 50 *мл/кг/мин*), низким средним артериальным давлением (менее 50 *мм рт. ст.*) и послеоперационной острой почечной недостаточностью. Вместо этого, тяжесть послеоперационной почечной дисфункции и ее исходы были взаимосвязаны с тяжестью сердечной недостаточности в постперфузионном периоде.[129]

Дофаминергические и диуретические препараты

В сравнительном исследовании равных доз допамина и добутамина после кардиохирургических вмешательств оба препарата одинаково влияли на СКФ, почечный кровоток, почечное сосудистое сопротивление и фракцию фильтрации, однако инфузия допамина в большей степени увеличивала темп диуреза, натрийуреза, FE_{Na} и экскреции калия, что указывает на мочегонный эффект, который не зависит от изменений почечного кровотока и СКФ.[130] Тем не менее, нет доказательств того, что «профилактическое» назначение малых доз допамина оказывает нефропротективное действие во время ИК у пациентов с ранее нормальной[131,132] или нарушенной функцией почек.[124,133]

Отчасти отсутствие клинического эффекта может быть связано с переменной фармакокинетикой допамина. В исследовании на здоровых добровольцах McGregor и соавт. выявили тридцатикратную индивидуальную вариабельность уровня допамина в плазме.[134] У некоторых исследуемых инфузия «малых доз» допамина сопровождалась повышением концентрации этого препарата в плазме до значений, характерных для высоких дозировок в α-адренергическом диапазоне. При использовании даже в низких дозах допамин может вызывать нежелательную тахикардию, а при его применении в послеоперационном периоде существенно увеличивается частота суправентрикулярных и желудочковых аритмий.[135]

В отличие от допамина, в последнее время появляется все больше доказательств нефропротективного действия инфузии фенолдопама в низких дозировках (0,1-0,3 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$) в ходе кардиохирургических вмешательств. Мета-анализ 13 рандомизированных и обсервационных исследований, включающих 1059 пациентов, показал, что инфузия фенолдопама сопровождалась значительным уменьшением потребности в диализе, времени нахождения в отделении интенсивной терапии и госпитальной летальности.[136] В большинстве этих относительно небольших исследований обращалось внимание на снижение концентрации сывороточного креатинина и уменьшение его клиренса, а не на почечные исходы.[137,138] Наиболее убедительные доказательства были получены в рандомизированном, двойном слепом исследовании 193 пациентов высокого риска, проведенном Cogliati и соавт.[139] Факторы риска включали повышенный предоперационный уровень креатинина сыворотки > 133 *мкмоль/л*, возраст старше 70 лет, диабет и предшествую-

щую операцию на сердце. У пациентов, которые получали фенолдопам, отмечалось снижение частоты развития острого повреждения почек (12,6% против 27,6%, $p = 0,02$) и потребности в проведении диализа (0% против 8,2%, $p = 0,004$).

Профилактическое назначение диуретиков во время ИК может фактически ухудшать функцию почек: в исследовании 126 пациентов, оперированных на сердце в плановом порядке, периоперационная инфузия фуросемида (0,5 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$) приводила к повышению уровня креатинина по сравнению с пациентами, которым проводилась инфузия низких доз допамина или плацебо.[131]

Натрийуретические пептиды

Назначение анаритида (рекомбинантного человеческого предсердного натрийуретического пептида) приводит к снижению системного артериального давления за счет артериальной и венозной вазодилатации. Большой интерес вызывают сообщения о способности анаритида купировать развившееся острое повреждение почек *(«renal rescue»)*. Исследования ишемического и нефротоксического острого канальцевого некроза на животных,[140] а также предварительные результаты клинических исследований,[141] внушают оптимизм. Крупное проспективное исследование продемонстрировало значительно меньшую потребность в диализе и снижение летальности на фоне инфузии анаритида при олигурической форме острого повреждения почек, однако в случае неолигурической формы применение этого препарата приводило к увеличению летальности.[31] Впоследствии рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование 222 пациентов с олигурическим ОПП не обнаружило различий в потребности в диализе, выживаемости без диализа или 60-дневной летальности при сравнении анаритида и плацебо.[142] Тем не менее, у пациентов, получавших анаритид, значительно чаще развивалась гипотензия во время инфузии препарата.

Проводилось исследование влияния анаритида на функцию почек во время ИК.[143] По сравнению с контрольной группой, пациенты, которые получали анаритид, имели значительно более низкие плазменные уровни ренина, ангиотензина II и альдостерона и более высокую СКФ и темп диуреза.

Несиритид (человеческий рекомбинантный мозговой натрийуретический пептид) утвержден FDA для парентерального введения для лечения поздних стадий декомпенсированной сердечной недостаточности. Использование этого препарата снижает повышенную преднагрузку и постнагрузку сердца, увеличивает производительность сердца, стимулирует диурез, а также снимает симптомы, связанные с застоем в малом круге кровообращения и отеком легких.[144] Основным побочным эффектом этого препарата является дозозависимая гипотензия, которая может приводить к нарушению функции почек.[145] Мета-анализ исследований, посвященных использованию несиритида у пациентов с тяжелой декомпенсированной сердечной недостаточностью, показал, что его назначение сопровождается ростом уровня сывороточного креатинина.[146] Тем не менее, есть доказательства того, что периоперационная инфузия низких доз (0,01 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$) несиритида у кардиохирургических пациентов высокого риска может оказывать нефропротективное действие.[147] В проспективном рандомизированном слепом исследовании 279 пациентов с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса < 40%), перенесших коронарную реваскуляризацию или коррекцию митрального порока сердца, больные, которые получали инфузию несиритида, имели больший темп диуреза, меньший послеоперационный рост уровня сывороточного креатинина, а также лучшую выживаемость в течение 6 месяцев после операции. В связи с этим дальнейшие исследования несиритида являются оправданными.

N-ацетилцистеин

N-ацетилцистеин является антиоксидантом, который непосредственно блокирует активные формы кислорода, и на сегодняшний день существует достаточно доказательств в пользу его применения с целью профилактики контраст-индуцированной нефропатии (см. ниже). Тем не менее, его положительные эффекты не были продемонстрированы при использовании в периоперационном периоде у кардиохирургических пациентов. В двух проспективных слепых рандомизированных исследованиях ни болюсное введение[148], ни продленная инфузия[149] N-ацетилцистеина не оказывали какого-либо влияния на функцию почек или исходы после операции. Крупное исследование, проведенное на 254 пациентах с хронической болезнью почек (СКФ < 60 *мл/мин*), также не продемонстрировало положительного влияния болюсного введения N-ацетилцистеина.[150]

Токсическое повреждение почек

Лекарственная нефротоксичность

Нефротоксическое действие лекарственных средств или контрастных веществ редко возникает без наличия факторов риска[13], включающих шок, гиповолемию, застойную сердечную недостаточность, пожилой возраст, сахарный диабет или хроническую болезнь почек. Риск развития нефротоксичности возрастает экспоненциально числу факторов риска или комбинации нефротоксических препаратов.

Нефротоксическое острое повреждение почек, как правило, не сопровождается олигурией, протекает со снижением концентрационной способности и медленно прогрессирующей азотемией. По мере снижения СКФ накопление препаратов, выводимых почками, усугубляет нефротоксичность, если их концентрация в крови не контролируется и дозировка не подвергается постоянной коррекции. Тем не менее, при отсутствии сопутствующей органной патологии и в случае своевременной отмены препарата, прогноз для восстановления благоприятный.[151]

Аминогликозиды

Аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин, амикацин) являются поликационными соединениями, которые фильтруются в проксимальных канальцах, где они связываются с анионными фосфолидами щеточной каемки апикальной мембраны. Их нефротоксичность напрямую связана с поликатионным строением, поэтому неомицин (шестивалентный) является более токсичным, чем гентамицин (пятивалентный) или стрептомицин (трехвалентный)[152]. Они абсорбируются внутриклеточными лизосомами путем эндоцитоза и затем попадают в цитозоль, вызывая образование активных форм кислорода, которые повреждают лизосомы, плазматические мембраны и митохондрии, в частности, ингибируя окислительное фосфорилирование и синтез макроэргических

фосфатных соединений, таких как АТФ. Нефротоксичность, вызванная приемом аминогликозидов, напрямую связана с поддерживаемой минимальной концентрацией вещества в крови (перед его следующим введением), особенно в сочетании с такими факторами, как преклонный возраст, существующее заболевание почек, состояния, сопровождающиеся почечной вазоконстрикцией (сепсис, гиповолемия, заболевания печени, застойная сердечная недостаточность), сопутствующая лекарственная терапия (петлевые диуретики, ванкомицин, цефалоспорины, НПВП, циклоспорин, амфотерицин В) и электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомагниемия, гиперкальциемия и метаболический ацидоз).[153]

Профилактика нефротоксического действия аминогликозидов включает в себя поддержание адекватной гидратации, а также устранение или снижение влияния вышеперечисленных факторов риска и тщательного мониторинга концентрации аминогликозидов в сыворотке крови. Ежедневное измерение клиренса креатинина за 2 *ч* также может помочь в раннем выявлении повреждения почек, вызванного приемом аминогликозидов, и коррекции дозы препарата по СКФ. Введение аминогликозидов один раз в сутки для достижения высокой терапевтической концентрации с периодом минимальной концентрации, достаточным для восстановления почек, может снизить риск возникновения нефротоксичности.[154]

Нестероидные противовоспалительные препараты

Такие НПВП, как индометацин, меклофенамат и кеторолак, ингибируют циклооксигеназу-1 в течение 8-24 *ч* (см. Гл. 26). При однократном введении аспирина происходит ее необратимое ацетилирование. Почки повторно синтезируют циклооксигеназу в течение 24-48 *ч*, но воздействие на тромбоциты длится на протяжении всей их жизни (от 7 до 10 дней). Нефропротективный эффект простагландинов «запускается» при повреждении, о чем свидетельствует тот факт, что НПВП вызывает нефротоксичность у ишемизированной, но не у интактной почки. При стрессе нарушение активности простагландинов приводит к снижению почечного кровотока и СКФ, повышению сопротивления почечных сосудов, снижению ответа на введение диуретиков и гиперкалиемии.

Побочные эффекты НПВС и аспирина проявляются в экспериментах у животных с кровотечением, эндотоксемией, повышенным венозным давлением и низким сердечным выбросом. У людей с почечной дифункцией легкой степени они возникают при наличии застойной сердечной недостаточности, асцита или системной красной волчанки.[155] Обезболивание в послеоперационном периоде с помощью одного аналгетика, такого как кеторолак, крайне редко приводит к повреждению почек у молодых, здоровых, волемически восполненных пациентов. Риск нефротоксического повреждения возрастает в геометрической прогрессии при введении дополнительных веществ, обладающих нефротоксическим действием (например, контрастного вещества, аминогликозидов) при наличии острой или хронической сердечно-сосудистой недостаточности.

Нестероидные противовоспалительные препараты, селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб), как правило, реже вызывают раздражение слизистой желудка и возникновение эрозий. Тем не менее, уменьшение риска нефротоксического повреждения при их введении, по сравнению с неселективными ингибиторами циклооксигеназы, не доказано. [156] Их использование было серьезно ограничено после сообщения об увеличении частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при клинических исследованиях.

Антагонисты кальциневрина (циклоспорин, такролимус)

Циклоспорин, являясь чрезвычайно мощным иммунодепрессантом, обычно используется вместе с кортикостероидами и азатиоприном для предотвращения отторжения органов после трансплантации. Действительно, количество операций трансплантации таких органов, как сердце, легкие и печень, увеличилось в геометрической прогрессии после открытия этого препарата в 1981 г. Он вызывает повреждение почек, отчасти, в связи с индукцией гиперактивности симпатической нервной системы, гипертонии и почечной вазоконстрикции. Имеющаяся в анамнезе почечная дисфункция, гиповолемия и другие нефротоксические факторы усиливают его нефротоксические эффекты. Многим пациентам после трансплантации приходится жить с умеренно повышенным уровнем креатинина (133-177 *мкмоль/л*) для поддержания адекватной иммуносупрессии. Другой ингибитор кальциневрина – такролимус (FK-506), чуть менее нефротоксичен, чем циклоспорин, и все чаще применяется вместо него при трансплантации печени.

У пациентов, перенесших трансплантацию почки от трупа, блокатор кальциевых каналов дилтиазем добавлялся к консервирующему раствору, проводилась его инфузия донору в течение 48 *ч*, а затем он назначался перорально[157]. Частота возникновения острого канальцевого некроза трансплантата уменьшилась с 41% до 10%, а при развитии острой почечной недостаточности потребность в гемодиализе была значительно меньше. Несмотря на то, что дилтиазем угнетает метаболизм циклоспорина, что приводит к повышению его плазменной концентрации и меньшему количеству эпизодов раннего острого отторжения трансплантата, он также снижает нефротоксическое действие циклоспорина.[158] Доза циклоспорина может быть снижена на 30% для достижения необходимой концентрации, что приведет к значительной экономии для пациентов.

Альтернативный подход, который набирает популярность, заключается в замене циклоспорина или такролимуса на несвязанный с кальциневрином препарат – сиролимус, который имеет схожий по силе иммуносупрессивный эффект, но при этом значительно реже вызывает повреждение почек.[159]

Контраст-индуцированная нефропатия

Патогенез нефротоксичности рентгеноконтрастных средств (см. Гл. 79), вероятно, включает в себя обструкцию микроциркуляторного русла эхиноцитами и прямое токсическое действие на эпителий канальцев, вызванное высвобождением свободных радикалов кислорода. Риск значительно повышается при наличии диабетической почечной недостаточности, гиповолемии, застойной сердечной недостаточности и миеломы.[160] Рентгеноконтрастные средства являются гипертоническими растворами, вызывая осмотический диурез, что может внушать ложное чувство безопасности, при этом они усиливают гиповолемию и повреждение почек. Через 24-48 *ч* после введения возникает азотемия с пиком на 3-5 *сут*. Операции, которые проводятся в это время, значительно повышают риск развития периоперационной острой почечной недостаточности.

Профилактика контраст-индуцированной нефропатии состоит в адекватной гидратации (например, 1 *мл/кг* физиологического раствора вводится минимум за 4 *ч* до введения и продолжается в течение 12 *ч* после введения рентгеноконтрастного средства).[161] Плановые хирургические вмешательства следует отложить, пока действие контраста не будет устранено. Неионные гипо- или изоосмолярные рентгеноконтрастные препараты обладают меньшей нефротоксичностью, но более высокой ценой и дают оптимальное соотношение выгода-затраты только при использовании в ситуациях высокого риска (например, при диабетической нефропатии).[154]

Существуют лекарственные препараты, играющие определенную роль в снижении или профилактике повреждения почек, но ни один из них не заменяет адекватную гидратацию, которая является первой линией защиты. Внутривенное введение маннитола, использовавшееся в течение многих лет, может усиливать повреждение почек в случае дегидратации вследствие чрезмерного осмотического диуреза.

N-ацетилцистеин

По сообщению Tepel и соавт., в ходе исследования 83 пациентов с хронической почечной недостаточностью (средний уровень сывороточного креатинина 212 *мкмоль/л*, которым проводилась контрастная рентгенография, профилактическое назначение антиоксиданта N-ацетилцистеина (600 *мг* внутрь два раза в сутки) снижало повреждение почек.[163] Только у 2% больных, получавших N-ацетилцистеин, отмечалось повышение уровня сывороточного креатинина более чем на 44 *мкмоль/л*, по сравнению с 21% больных, получавших плацебо (физиологический раствор), а средний уровень сывороточного креатинина даже снизился. Последующие исследования либо не подтверждали эти результаты[164], либо показывали, что N-ацетилцистеин обеспечивает лучшую защиту, чем физиологический раствор, только при использовании контраста в низких дозах.[165] Кроме того, есть данные, что N-ацетилцистеин сам по себе снижает уровень сывороточного креатинина.[17] Однако в исследовании 354 пациентов, перенесших первичную ангиопластику, N-ацетилцистеин значимо снижал количество случаев контраст-индуцированной нефропатии, потребность в гемодиализе и госпитальную смертность прямо пропорционально вводимой дозе.[166]

Фенолдопам

Предварительные данные показали, что инфузия фенолдопама предотвращает снижение почечного плазмотока, вызванное применением рентгеноконтрастных средств.[167] Однако, по результатам крупного многоцентрового рандомизированного клинического исследования, в котором приняли участие 315 пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 60 *мл/мин*), фенолдопам не имел положительного влияния на функцию почек в сравнении с плацебо.[168]

Острая пигментная нефропатия

Пигментная нефропатия – это острое повреждение почек вследствие нефротоксического действия гемсодержащих пигментов: миоглобина, гемоглобина и билирубина.

Рабдомиолиз и миоглобинемия

Некроз скелетных мышц (рабдомиолиз) чаще всего возникает вследствие прямой травмы, происходящей при сдавлении или термическом повреждении (см. Гл. 72). Однако он также может быть следствием острой ишемии мышечной ткани, вызванной заболеванием или травмой сосудов или длительной иммобилизацией. Развитие компартмент-синдрома усиливает рабдомиолиз. Возникновение компартмент-синдрома происходит чаще при значительном кровоизлиянии в конечности или в случае сосудистой недостаточности в сочетании с отеком тканей (например, установка внутриаортального баллона через бедренную артерию после выделения вены). Резкое увеличение скорости обмена веществ (чрезмерные нагрузки, длительная лихорадка, эпилептический статус или миоклонус), грубая гипофосфатемия или протеолиз (острый панкреатит) могут усиливать рабдомиолиз.[169]

Миоглобин – гемсодержащий пигмент мышц, являющийся переносчиком кислорода, выделяется в кровь (миоглобинемия) и быстро экскретируется клубочками при пороговой концентрации в плазме 0,3 *мг/л*. Доставка миоглобина к проксимальным канальцам у человека с развитой мускулатурой и нормальной СКФ выше, чем у кахексичных пациентов с низкой СКФ. При значении pH мочи менее 5,6, миоглобин превращается в ферригематин, который осаждается в проксимальных канальцах.[170] Повреждение почек усиливается гиповолемией (т. е. низким кровотоком в канальцах) и повышенной кислотностью мочи. На фоне сопутствующего гиперкатаболизма олигурия сопровождается острой гиперкалиемией, гипокальциемией, метаболическим ацидозом с высокой анионной разницей и нарастающей азотемией. Концентрация креатинина сыворотки и мочевины повышается очень быстро (88-133 *мкмоль/л/сут*).

Самый важный аспект диагностики рабдомиолиза – сохранять высокую степень настороженности. Пораженная мышца может выглядеть ишемизированной, отечной и болезненной. Часто тесты на миоглобин в моче могут давать положительный результат без красного окрашивания мочи. Сыворотка прозрачна по причине низкого почечного порога для экскреции миоглобина, в то время как гемоглобинемия может вызывать ее розовое окрашивание. Исследование уровня общей креатинфосфокиназы (КФК) в динамике может помочь в определении тяжести рабдомиолиза (т. е. высвобождение КФК–ММ).[171] Повреждение почек более вероятно при уровне общей КФК выше 10000 *ЕД/л*.

Профилактика острого канальцевого некроза состоит в поддержании высокого почечного и канальцевого кровотока. Темп диуреза должен поддерживаться на уровне 100-150 *мл/ч* созданием осмотического диуреза путем внутривенного введения маннитола в дозе 6,25-12,5 *г* каждые 6 *ч*, с добавлением при необходимости фуросемида внутривенно в дозе 10-20 *мг*.[172] Значение pH мочи необходимо поддерживать выше 5,6 внутривенным введением бикарбоната натрия (в дозе 50 *мЭкв* по мере необходимости) и/или ацетазоламида (250 *мг* каждые 6 *ч*). Так как не существует данных проспективных исследований, доказывающих положительное действие защелачивания мочи, не следует повышать pH мочи в ущерб кислотно-щелочному равновесию. Назначение препаратов кальция допустимо только для лечения гиперкалиемии.

Гемолиз и гемоглобинемия

Острый внутрисосудистый гемолиз (см. Гл. 52) вследствие переливания несовместимой крови (АВО-несовместимости) оказывает огромное прямое повреждающее действие на почки. Считается, что повреждение почек вызывает строма эритроцитов, а не свободный гемоглобин. Терапия включает те же мероприятия, что и при рабдомиолизе.

Желтуха и билирубинемия

Существует прямая взаимосвязь между выраженностью предоперационной подпеченочной желтухи и послеоперационной почечной дисфункции.[173] При повышении конъюгированного билирубина вследствие холестаза более 137 *мкмоль/л* прекращается экскреция солей желчных кислот, что приводит к портальной септицемии и повреждению почек. Это состояние схоже с гепаторенальным синдромом и сепсисом, при которых циркулирующие в крови эндотоксины вызывают почечную вазоконстрикцию и повреждение (вазомоторная нефропатия).

Назначение солей желчных кислот (например таурохолата натрия) внутрь или внутривенное введение маннитола перед операцией может защитить почки в периоперационном периоде у пациентов с тяжелой механической желтухой. В проспективном, рандомизированном исследовании, сравнивающем эффективность двух этих методов, Plusa и Clark[174] не выявили различий в почечных исходах у пациентов с тяжелой механической желтухой, перенесших оперативное вмешательство. Тем не менее, маннитол вызывает выраженный осмотический диурез, вызывая необходимость адекватного восполнения потерь жидкости. Диурез-индуцированная гиповолемия сводит на нет протективное действие маннитола[175].

Сепсис

Сепсис является наиболее частой причиной впервые возникшей острой почечной недостаточности в послеоперационном периоде (см. Гл. 91 и 92). Почечная функция может прогрессивно ухудшаться без наличия эпизодов гипотензии. Кроме того, возникновение сепсиса предрасполагает к дополнительному ишемическому и нефротоксическому повреждению почек (например, при одновременном использовании аминогликозидов)[176]. Острая почечная недостаточность и проведение гемодиализа усугубляют течение сепсиса путем активации лейкоцитов. Существует множество данных, что при сепсисе вместе со снижением системного сосудистого сопротивления и среднего артериального давления возникает нарушение почечной ауторегуляции, почечного кровотока и СКФ. Гипотензия запускает каскад нейрогуморальных реакций (активация симпатоадреналовой системы, ренин-ангиотензиновой системы, вазопрессина и тромбоксана), что приводит к снижению СКФ и почечного кровотока, уменьшению скорости выведения бикарбоната и темпа диуреза. Тяжесть почечной дисфункции напрямую связана с тяжестью сепсиса и плазменной концентрацией активного ренина.[177]

Почечная недостаточность при сепсисе характеризуется вазомоторной нефропатией, которая представляет собой почечную вазоконстрикцию в ответ на повышение сердечного индекса. Почечная вазоконстрикция, сокращение мезангиальных клеток, снижение коэффициента ультрафильтрации, а также уменьшение СКФ вызывается действием эндотоксинов и соединений, высвобождающихся при развитии сепсиса.[178] Они включают в себя эндотелин и эйкозанойды, такие как тромбоксан, простагландин F_2 и лейкотриены C4 и D4. Простагландин F_2 образуется во время лейкостаза при окислении арахидоновой кислоты свободными радикалами кислорода и действует подобно тромбоксану.

У септических пациентов, получающих аминогликозидные антибиотики, нефротоксическая почечная недостаточность развивается, примерно, в 10-26% случаев[153]. Нефротоксическое действие аминогликозидов усиливается под влиянием повышенной температуры, почечной вазоконстрикции, гиповолемии и воздействия эндотоксинов. При наличии этих и других факторов риска (см. выше) следует рассмотреть вопрос о назначении альтернативных антибиотиков для лечения инфекции, вызванной грамотрицательной флорой, не обладающих нефротоксическим эффектом, таких как пенициллины (тикарциллин), цефалоспорины (цефтазидим), карбапенемы (имипенем) или монобактамы (азтреонам).

Нефропротекция при септическом шоке

Противовоспалительные вещества

Cumming и соавт.[179] продемонстрировали выраженный нефропротективный эффект селективного ингибитора тромбоксансинтетазы (U63557A) при лапаротомии в экспериментальной модели перитонита с перегрузкой объемом у овец. Назначение селективного ингибитора тромбоксансинтетазы как перед, так и спустя 30 *мин* после операции предотвращало снижение клиренса креатинина, диуреза и экскреции натрия с мочой. Положительные эффекты также наблюдались при использовании апротинина, что, возможно, связано с его противовоспалительным действием.[57] В противоположность этому, НПВС, неселективно ингибируя циклооксигеназу, ухудшают почечную функцию при сепсисе, снижая синтез почечного вазодилататора простациклина.[180]

Целесообразность использования метилпреднизолона в фармакологических дозах при септическом шоке была подвергнута сомнению в двух больших многоцентровых исследованиях, показавших отсутствие положительного влияния на исход.[181,182] Более того, у пациентов, получавших кортикостероиды, наблюдалось значительное повышение уровня мочевины без повышения сывороточного креатинина, что говорит об экстраренальной причине, повышенном катаболизме белка.[183] Другие возможные нежелательные эффекты высоких доз кортикостероидов включают нарушение функций митохондрий, снижение функциональной активности лейкоцитов и подавление фосфолипазы A_2, приводящее к снижению синтеза внутрипочечных вазодилататорных простагландинов.

Супранормальная доставка кислорода

В течение последнего десятилетия ведется активная дискуссия относительно концепции супранормальной доставки кислорода к тканям с целью преодоления его неадекватной утилизации при сепсисе[184]. При этом подходе инотропная поддержка и гемотрансфузии используются для приведения глобальной доставки кислорода (DO_2) к одной из трех целевых точек: 1) уровню DO_2, который обнаруживается у выживших пациентов (600 *мл/мин/м*^{2}) 2) когда глобальное потребление кислорода (VO_2) больше не повышается вслед за повышением DO_2 (независимость потребления) или 3) когда уровень лактата в крови начинает снижаться. Положительное влияние на исходы супранормальной доставки кислорода подвергается критике, так как высокие дозы инотропных и вазопрессорных препаратов сами по себе могут вызвать неблагоприятные последствия. Более того, значения почечных DO_2 и VO_2 заметно отличаются от системных. Почечное VO_2 в значительной степени определяется метаболической функцией канальцев, которая регулируется изменением водно-электролитных показателей. В экспериментальной модели

сепсиса с перегрузкой объемом у свиней инотропная поддержка добутамином повышала системные DO_2 и VO_2 без повышения почечных показателей.[44] Кроме того, снижение глобальной почечной DO_2, по-видимому, не вызывает канальцевого повреждения, что может быть обусловлено уменьшением работы канальцев и VO_2 при снижении СКФ.[185]

Дофаминэргические препараты

Допамин в низких дозах (1-3 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$) часто назначается пациентам с сепсисом в надежде, что он обеспечит защиту почки вследствие почечной вазодилатации или, возможно, подавления функции Na^+/ K^+-насоса и снижения канальцевого VO_2.

У пациентов с тяжелым сепсисом (признаки сепсиса без гипотензии) инфузия допамина в низких дозах удваивает величину диуреза и повышает клиренс креатинина на 60% без каких-либо изменений со стороны системной гемодинамики.[186] Однако реакция почек на введение допамина значительно снижается после 48 *ч* инфузии, что, возможно, связано с подавлением почечных допаминовых рецепторов или диурез-индуцированным снижением внутрисосудистого объема. У пациентов с развившимся септическим шоком, требующим введения катехоламинов для поддержания артериального давления, низкие дозы допамина не влияют на системную гемодинамику или функцию почек.

Профилактическое назначение низких доз допамина при сепсисе, похоже, было окончательно «похоронено» результатами большого проспективного контролируемого исследования Общества интенсивной терапии Австралии и Новой Зеландии (ANZICS). 328 пациентов с признаками синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и ранней почечной дисфункции (олигурия или повышение сывороточного креатинина) получали допамин в дозе 2 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$ или плацебо. Межгрупповых различий уровня сывороточного креатинина, потребности в диализе, длительности пребывания в отделении интенсивной терапии и в больнице и летальности обнаружено не было[187].

Роль назначения допексамина при септическом шоке остается предметом дискуссий. Большинство исследований посвящено его влиянию на висцеральную и печеночную перфузию, нежели нефропротекции. В моделях сепсиса у экспериментальных животных допексамин увеличивал висцеральную и печеночную DO_2, но его применение при сепсисе в клинической практике может быть ограничено ввиду его β_2-адренергической активности, вызывающей тахикардию и гипотензию. Smithies и соавт.[188] назначали допексамин пациентам с септическим синдромом, острой дыхательной недостаточностью и недостаточностью еще как минимум одной системы органов. При этом отмечалось повышение сердечного индекса и значительное повышение интрамурального pH слизистой оболочки желудка (показатель висцеральной перфузии).

Норадреналин

У пациентов с септическим шоком, тяжелой гипотензией и олигурией вазопрессорная терапия норадреналином может улучшить функцию почек путем повышения почечного перфузионного давления. Desjars и соавт.[11] исследовали группу септических пациентов с олигурией, сохраняющейся несмотря на проводимую инфузионную терапию и использование допамина в дозе до 15 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$. Добавление норадреналина и снижение дозы допамина привели к повышению среднего артериального давления с 50 до 70 *мм рт. ст.*, увеличению объема диуреза в три раза и удвоению клиренса креатинина. Норадреналин повышал общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), незначительно изменяя сердечный индекс или DO_2. Дальнейшие исследования подтвердили, что использование норадреналина для поддержания среднего артериального давления выше 60 *мм рт. ст.* приводит к улучшению функции сердца (повышению ударного объема и снижению частоты сердечных сокращений) и СКФ без отрицательного влияния на сердечный индекс, VO_2 и утилизацию кислорода.[189] Для достижения этих эффектов могут потребоваться значительные дозы норадреналина, так как при септическом шоке периферические сосуды печально известны рефрактерностью к вазоконстрикции, вызываемой норадреналином. Это происходит вследствие массивного высвобождения оксида азота при недостатке вазопрессина (см. ниже). Тем не менее, эти данные подтверждают, что при сепсисе страдает почечная ауторегуляция и важным компонентом нефропротекции является поддержание адекватной почечной перфузии.

Антидиуретический гормон (аргинин-вазопрессин)

Пациенты с дистрибутивным шоком имеют низкий уровень АДГ в плазме и выраженную чувствительность сосудов к его введению в низких дозах.[190] Дистрибутивный шок характеризуется гипотензией, повышением сердечного индекса и низким общим периферическим сосудистым сопротивлением, рефрактерным к вазопрессорам типа норадреналина. Самым частым его проявлением является септический шок, но он может также проявляться синдромом контактной активации в условиях искусственного кровообращения и использовании вспомогательных систем желудочкового обхода.[191]

Landry и соавт.[192] описывают высокую чувствительность к вазоконстрикторному эффекту АДГ у пациентов с септическим шоком и тяжелой гипотензией, устойчивой к введению катехоламинов. Введение АДГ в дозе 2,4 *Ед/ч*, составляющей менее 1/10 дозы при терапии кровотечения из расширенных вен пищевода, привело к значительному повышению систолического артериального давления с 92±4 до 146±4 *мм рт. ст.* (среднее ± стандартная ошибка среднего, $p < 0{,}001$), что позволило прекратить инфузию катехоламинов. В следующем докладе[193] авторы также отмечают увеличение диуреза у 3 из 5 пациентов в среднем с 30 *мл/ч* до 110 *мл/ч*.

Уровень АДГ в плазме был заметно и значимо ниже (3,1±1,0 *пг/мл*), чем у пациентов с кардиогенным шоком, которым также назначались катехоламины (22,7±2,2 *пг/мл*, $p < 0{,}001$)[192]. Было высказано предположение, что подобная «недостаточность АДГ» может быть результатом чрезмерного высвобождения АДГ, опосредованного рефлексами с барорецепторов, при длительной гипотензии. Это в значительной степени подтверждается исследованием, проведенным на собаках, в котором было продемонстрировано практически полное истощение запасов меченного АДГ в задней доле гипофиза через час после развития геморрагического шока.[190]

Другой механизм восприимчивости к АДГ у пациентов с сепсисом объясняется его действием на K^+-АТФ-каналы ($K_{АТФ}$)[190]. Внутриклеточный ацидоз, накопление молочной кислоты и истощение запасов АТФ закрывают $K_{АТФ}$ каналы в сарколемме гладких мышц сосудов. Это не дает калию попасть внутрь клетки и вызывает гиперполяризацию клеточной мембраны, что, в свою очередь, закрывает кальциевые каналы, необходимые для норадре-

налин-индуцированной вазоконстрикции. АДГ связывается с $K_{АТФ}$ каналами и открывает их, вызывая реполяризацию мембраны и восстанавливая чувствительность к норадреналину.

Положительное влияние АДГ на функцию почек при сепсисе может быть частично обусловлено его способностью возвращать низкое почечное перфузионное давление обратно в пределы ауторегуляции. Другим важным фактором является то, что даже при высокой местной концентрации АДГ, в отличие от норадреналина, преимущественно сужает выносящие артериолы, повышая фракцию фильтрации и СКФ.[53] Однако в большом проспективном рандомизированном слепом исследовании 778 пациентов с тяжелым септическим шоком введение низких доз АДГ (0,01-0,03 *Ед/мин*) не приводило к снижению летальности или снижению потребности в диализе по сравнению с инфузией норадреналина (5-15 мкг/мин).[194]

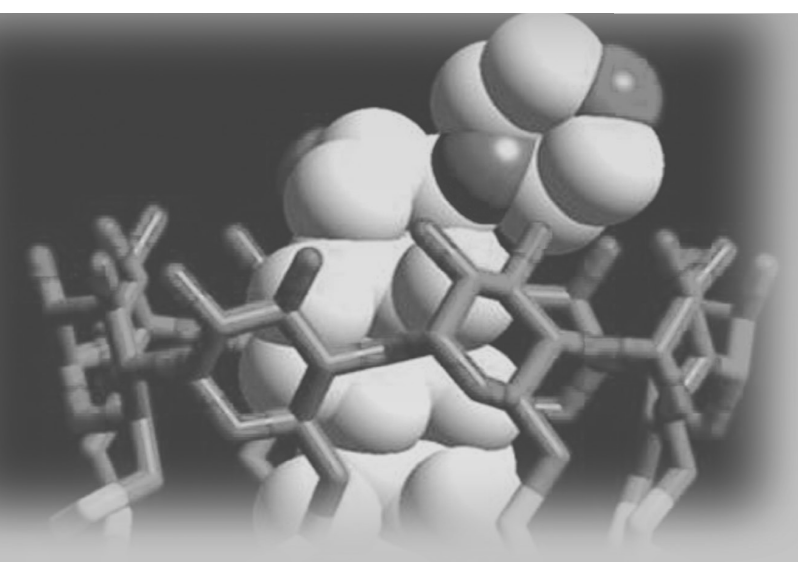
Литература

1. Koeppen BM, Stanton BA: Structure and function of the kidneys. *In* Koeppen BM, Stanton BA (eds): Renal Physiology, 4th ed. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2007, pp 19-30.
2. Madsen KM, Nielsen S, Tisher CC: Anatomy of the kidney. *In* Brenner BM (ed): Brenner & Rector's The Kidney, 8th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2008, pp 25-90.
3. Gong R, Dworkin LD, Brenner BM, et al (eds): The renal circulations and glomerular ultrafiltration. *In* Brenner BM (ed): Brenner & Rector's The Kidney, 8th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2008, pp 91-129.
4. Koeppen BM, Stanton BA: Glomerular filtration and renal blood flow. *In* Koeppen BM, Stanton BA (eds): Renal Physiology, 4th ed. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2007, pp 31-46.
5. Thurau K, Boylan JW: Acute renal success: The unexpected logic of oliguria in acute renal failure. Am J Med 61:308-315, 1976.
6. Shipley RE, Study RS: Changes in renal blood flow, extraction of inulin, glomerular filtration rate, tissue pressure and urine flow with acute alterations of renal artery pressure. Am J Physiol 167:676-688, 1951.
7. Aukland K, Oien AH: Renal autoregulation: models combining tubuloglomerular feedback and myogenic response. Am J Physiol 252:F768-F783, 1987
8. Kelleher SP, Robinette JB, Miller F, et al: Effect of hemorrhagic reduction in blood pressure on recovery from acute renal failure. Kidney Int 31:725-730, 1987.
9. Guan Z, Gobe G, Willgoss D, et al: Renal endothelial dysfunction and impaired autoregulation after ischemia-reperfusion injury result from excess nitric oxide. Am J Physiol Renal Physiol 291:F619-F628, 2006.
10. Mackay JH, Feerick AE, Woodson LC, et al: Increasing organ blood flow during cardiopulmonary bypass in pigs: comparison of dopamine and perfusion pressure. Crit Care Med 23:1090-1098, 1995.
11. Desjars PH, Pinaud M, Bugnon D, et al: Norepinephrine has no deleterious renal effects in human septic shock. Crit Care Med 17:426-429, 1989.
12. Koeppen BM, Stanton BA: Renal transport mechanisms: NaCl and water reabsorption along the nephron. In Koeppen BM, Stanton BA (eds): Renal Physiology, 4th ed. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2007, pp 47-70.
13. Brezis M, Rosen S: Hypoxia of the renal medulla—its implications for disease. N Engl J Med 332:647-655, 1995.
14. Sladen RN: Oliguria in the ICU: systematic approach to diagnosis and treatment. Anesthesiol Clin North Am 18:739-752, viii, 2000.
15. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al: Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 8:R204-R212, 2004.
16. Tepel M, Zidek W: *N*-Acetylcysteine in nephrology; contrast nephropathy and beyond. Curr Opin Nephrol Hypertens 13:649-654, 2004.
17. Hoffmann U, Fischereder M, Kruger B, et al: The value of *N*-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. J Am Soc Nephrol 15:407-410, 2004.
18. Moran SM, Myers BD: Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. Kidney Int 27:928-937, 1985.
19. Trof RJ, Di Maggio F, Leemreis J, et al: Biomarkers of acute renal injury and renal failure. Shock 26:245-253, 2006.
20. Uchida K, Gotoh A: Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. Clin Chim Acta 323:121-128, 2002.
21. Ylinen EA, Ala–Houhala M, Harmoinen AP, et al: Cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in pediatric patients. Pediatr Nephrol 13:506-509, 1999.
22. Hojs R, Bevc S, Ekart R, et al: Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment ofkidney function. Nephrol Dial Transplant 21:1855-1862, 2006.
23. Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, et al: Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. Kidney Int 69:399-405, 2006.
24. Robert S, Zarowitz BJ, Peterson EL, et al: Predictability of creatinine clearance estimates in the critically ill. Crit Care Med 21:1487-1495, 1993.
25. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 130:461-470, 1999
26. Kasiske BL, Keane WF: Laboratory assessment of renal disease: Clearance, urinalysis and renal biopsy. *In* Brenner BM (ed): Brenner & Rector's The Kidney, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 1129-1170.
27. Dagher PC, Herget–Rosenthal S, Ruehm SG, et al: Newly developed techniques to study and diagnose acute renal failure. J Am Soc Nephrol 14:2188-2198, 2003.
28. Sladen RN, Endo E, Harrison T: Two-hour versus 22-hour creatinine clearance in critically ill patients. Anesthesiology 67:1013-1016, 1987.
29. Shin B, Mackenzie C, Helrich M: Creatinine clearance for early detection of posttraumatic renal dysfunction. Anesthesiology 64:605-609, 1986.
30. Bryan AG, Bolsin SN, Vianna PTG, et al: Modification of the diuretic and natriuretic effects of a dopamine infusion by fluid loading in preoperative cardiac surgical patients. J Cardiothorac Vasc Anesth 9:158-163, 1995.
31. Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN, et al: Anaritide in acute tubular necrosis. Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. N Engl J Med 336:828-834, 1997.
32. Koeppen BM, Stanton BA: Regulation of body fluid osmolality: regulation of water balance. *In* Koeppen BM, Stanton BA (eds): Renal Physiology, 4th ed. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2007, pp 71-90.
33. Carvounis CP, Nisar S, Guro–Razuman S: Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. Kidney Int 62:2223-2229, 2002.
34. Garcia–Garcia M, Garcia–Valero J, Mourad G, et al: Urinary and serum beta 2-microglobulin in living related kidney donors and in renal failure. Contrib Nephrol 112:77-82, 1995.
35. Canivet JL, Larbuisson R, Damas P, et al: Plasma renin activity and urine beta 2-microglobulin during and after cardiopulmonary bypass: pulsatile vs non-pulsatile perfusion. Eur Heart J 11:1079-1082, 1990.
36. Price RG: Urinary *N*-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) as an indicator of renal disease. Curr Probl Clin Biochem (9):150-163, 1979.
37. Mishra J, Ma Q, Prada A, et al: Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. J Am Soc Nephrol 14:2534-2543, 2003.
38. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. Lancet 365:1231-1238, 2005.
39. Wagener G, Jan M, Kim M, et al: Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. Anesthesiology 105:485-491, 2006.
40. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C: The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. N Engl J Med 354:353-365, 2006.
41. Wagener G, Gubitosa G, Wang S, et al: Increased incidence of acute kidney injury with aprotinin use during cardiac surgery detected with urinary NGAL. Am J Nephrol 28:576-582, 2008.t
42. Stanton BA, Koeppen BM: Elements of renal function. *In* Berne RM, Levy MN (eds): Physiology, 4th ed. St. Louis, Mosby, 1998, pp 677-698.
43. Schaer GL, Fink MP, Parrillo JE: Norepinephrine alone versus norepinephrine plus low-dose dopamine: Enhanced renal blood flow with combination pressor therapy. Crit Care Med 13:492-496, 1985.
44. Haywood GA, Tighe D, Moss R, et al: Goal directed therapy with dobutamine in a porcine model of septic shock: Effects on systemic and renal oxygen transport. Postgrad Med J 67(S1):S36, 1991.
45. Aronson S, Wiencek JG, Feinstein SB, et al: Assessment of renal blood flow with contrast ultrasonography. Anesth Analg 76:964, 1993.
46. Levens NR, Peach MJ, Carey RM: Role of the intrarenal renin-angiotensin system in the control of renal function. Circ Res 48:157-167, 1981.
47. Ballerman BJ, Zeidel ML, Gunning ME, et al: Vasoactive peptides and the kidney. *In* Brenner BM, Rector FCJ (eds): The Kidney, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991, pp 510-583.
48. Hricik D, Browning P, Kopelman R, et al: Captopril-induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal-artery stenoses or renal-artery stenosis in a solitary kidney. N Engl

J Med 308:373-376, 1983.
49. Wynckel A, Ebikili B, Melin JP, et al: Long-term follow-up of acute renal failure caused by angiotensin converting enzyme inhibitors. Am J Hypertens 11:1080-1086, 1998.
50. Colson P, Ribstein J, Mimran A, et al: Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on blood pressure and renal function during open heart surgery. Anesthesiology 72:23-27, 1990.
51. Genuth SM: The adrenal glands. *In* Berne RM, Levy EM (eds): Physiology, 4th ed. St. Louis, Mosby, 1998, pp 930-964.
52. Baylis PH: Posterior pituitary function in health and disease. Clin Endocrinol Metab 12:747-770, 1983.
53. Edwards RM, Trizna W, Kinter LB: Renal microvascular effects of vasopressin and vasopressin antagonists. Am J Physiol 256: F274-F278, 1989.
54. Levenson DJ, Simmons CEJ, Brenner BM: Arachidonic acid metabolites, prostaglandins and the kidney. Am J Med 72:354-374, 1982.
55. Johnston PA, Bernard DB, Perrin NS, et al: Prostaglandins mediate the vasodilatory effect of mannitol in the hypoperfused rat kidney. J Clin Invest 68:127-133, 1981.
56. Gerber JG, Olsen RD, Nies AS: Interrelationship between prostaglandins and renin release. Kidney Int 19:816-821, 1981.
57. Cumming AD: Acute renal failure and sepsis: Therapeutic approaches. Nephrol Dialysis Transplant 4:159-163, 1994.
58. Licker M, Morel DR: Inhibitors of the renin angiotensin system: Implications for the anaesthesiologist. Curr Opin Anaesthesiol 11:321-326, 1998.
59. Madeddu P, Emanueli C, El–Dahr S: Mechanisms of disease: The tissue kallikrein-kinin system in hypertension and vascular remodeling. Nat Clin Pract Nephrol 3:208-221, 2007.
59a. Gorfinkel HJ, Szidon JP, Hirsch LJ, et al: Renal performance in experimental cardiogenic shock. Am J Physiol 222:1260-1268, 1972.
60. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, et al: A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. Life Sci 28:89-94, 1981.
61. Laragh J: Atrial natriuretic hormone, the renin-angiotensin axis, and blood-pressure electrolyte homeostasis. N Engl J Med 313:1330-1340, 1985.
62. Maack T, Camargo MJF, Kleinert HD, et al: Atrial natriuretic factor: structure and functional properties. Kidney Int 27:607-615, 1985.
63. Baughman KL: B-type natriuretic peptide—a window to the heart. N Engl J Med 347:158-159, 2002.
64. Baxter GF: The natriuretic peptides. Basic Res Cardiol 99:71-75, 2004.
65. Shannon RP, Libby E, Elahi D, et al: Impact of acute reduction in chronically elevated left atrial pressure on sodium and water excretion. Ann Thorac Surg 46:430-437, 1988.
66. Goldberg L, Rajfer S: Dopamine receptors: Applications in clinical cardiology. Circulation 72:245-248, 1985.
67. Bello–Reuss E, Higashi Y, Kaneda Y: Dopamine decreases fluid reabsorption in the straight portions of the rabbit proximal tubule. Am J Physiol 242:(Renal Fluid Electrolyte Physiol): F634-F640, 1982.
68. Olsen NV: Effects of dopamine on renal haemodynamics tubular function and sodium excretion in normal humans. Dan Med Bull 45:282-297, 1998.
69. Eklof AC: The natriuretic response to a dopamine DA1 agonist requires endogenous activation of dopamine DA2 receptors. Acta Physiol Scand 160:311-314, 1997.
70. Holtbäck U, Kruse MS, Brismar H, et al: Intrarenal dopamine coordinates the effect of antinatriuretic and natriuretic factors. Acta Physiol Scand 168:215-218, 2000.
71. Correa AH, Choi MR, Gironacci M, et al: Atrial natriuretic factor decreases renal dopamine turnover and catabolism without modifying its release. Regul Pept 146:238-242, 2008.
72. Sansoe G, Ferrari A, Baraldi E, et al: Dopaminergic control of renal tubular function in patients with compensated cirrhosis. Dig Dis Sci 47:392-400, 2002.
73. Steudel W, Hurford WE, Zapol WM: Inhaled nitric oxide: Basic biology and clinical applications. Anesthesiology 91:1090-1121, 1999.
74. Brezis M, Heyman SN, Dinour D, et al: Role of nitric oxide in renal medullary oxygenation: studies in isolated and intact rat kidneys. J Clin Invest 88:390-395, 1991.
75. Ito S, Carretero OA, Abe K: Nitric oxide in the regulation of renal blood flow. New Horizons 3:615-623, 1995.
76. Lieberthal W: Biology of ischemic and toxic renal tubular cell injury: Role of nitric oxide and the inflammatory response. Curr Opin Nephrol Hypertens 7:289-295, 1998.
77. Landin L, Lorente JA, Renes E, et al: Inhibition of nitric oxide synthesis improves the vasoconstrictive effect of noradrenaline in sepsis. Chest 106:250-256, 1994.
78. Goligorsky MS, Noiri E: Duality of nitric oxide in acute renal injury. Semin Nephrol 19:263-271, 1999.
79. Noiri E, Peresleni T, Miller F, et al: In vivo targeting of inducible NO synthase with oligodeoxynucleotides protects rat kidney against ischemia. J Clin Invest 97:2377-2383, 1996.
80. Molitoris BA: Transitioning to therapy in ischemic acute renal failure. J Am Soc Nephrol 14:265-267, 2003.
81. Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z, et al: Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. J Clin Invest 94:1069-1075, 1994.
82. Ecoffey C, Edouard A, Pruszczynski W, et al: Effects of epidural anesthesia on catecholamines, renin activity and vasopressin changes induced by tilt in elderly men. Anesthesiology 62:294-297, 1985.
83. Gamulin Z, Forster A, Simonet F, et al: Effects of renal sympathetic blockade on renal hemodynamics in patients undergoing major aortic abdominal surgery. Anesthesiology 65:688-692, 1986.
84. Sener M, Torgay A, Akpek E, et al: Regional versus general anesthesia for donor nephrectomy: Effects on graft function. Transplant Proc 36:2954-2958, 2004.
85. Gelman S, Gowler KC, Smith LR: Regional blood flow during isoflurane and halothane anesthesia. Anesth Analg 63:557-565, 1984.
86. Priano LL: Alteration of renal hemodynamics by thiopental, diazepam and ketamine in conscious dogs. Anesth Analg 61:853-862, 1982.
87. Cousins MJ, Mazze RI: Methoxyflurane nephrotoxicity: A study of dose response in man. JAMA 225:1611-1616, 1973.
88. Mazze RI, Cousins MJ, Barr GA: Renal effects and metabolism of isoflurane in man. Anesthesiology 40:536-542, 1974.
89. Eger EI, Koblin DD, Bowland T, et al: Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. Anesth Analg 84:160-168, 1997.
90. Eger EI, Gong D, Koblin DD, et al: Dose-related biochemical markers of renal injury after sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. Anesth Analg 85:1154-1163, 1997.
91. Bito H, Ikeuchi Y, Ikeda K: Effects of low-flow sevoflurane anesthesia on renal function. Anesthesiology 86:1231-1237, 1997.
92. Kharasch ED, Frink EJJ, Zager R, et al: Assessment of low-flow sevoflurane and isoflurane effects on renal function using sensitive markers of tubular toxicity. Anesthesiology 86:1238-1253, 1997.
93. Ebert TJ, Frink EJ, Kharasch ED: Absence of biochemical evidence for renal and hepatic dysfunction after 8 hours of 1.25 minimum alveolar concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. Anesthesiology 88:601-610, 1998.
94. Lee HT, Ota–Setlik A, Fu Y, et al: Differential protective effects of volatile anesthetics against renal ischemia-reperfusion injury *in vivo*. Anesthesiology 101:1313-1324, 2004.
95. Kuiper JW, Groeneveld AB, Slutsky AS, et al: Mechanical ventilation and acute renal failure. Crit Care Med 33:1408-1415, 2005.
96. Jardin F, Forest JC, Boisante L, et al: Influence of positive end-expiratory pressure on left ventricular performance. N Engl J Med 304:387-392, 1981.
97. Sladen A, Laver MB, Pontoppidan H: Pulmonary complications and water retention in prolonged mechanical ventilation. N Engl J Med 279:448-453, 1968.
98. Annat G, Viale JP, Xuan BB, et al: Effect of PEEP ventilation on renal function, plasma renin, aldosterone, neurophysins and urinary ADH, and prostaglandins. Anesthesiology 58:136-141, 1983.
99. Venus B, Mathru M, Smith RA, et al: Renal function during application of positive end-expiratory pressure in swine: Effects of hydration. Anesthesiology 62:765-769, 1985.
100. Hemmer M, Suter PM: Treatment of cardiac and renal effects of PEEP with dopamine in patients with acute respiratory failure. Anesthesiology 50:399-403, 1979.
101. Botha J, Mudholkar P, Le Blanc V: The effect of changing from pressure support ventilation to volume control ventilation on renal function. Crit Care Resusc 7:303-309, 2005.
102. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, et al: Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. JAMA 289:2104-2112, 2003.
103. Thompson GE, Miller RD, Stevens WC, et al: Hypotensive anesthesia for total hip arthroplasty: A study of blood loss and organ function, brain, heart, liver and kidneys. Anesthesiology 48:91-96, 1978.
104. Colley PS, Silvarjan M: Regional blood flow in dogs during halothane anesthesia and controlled hypotension produced by nitroprusside or nitroglycerin. Anesth Analg 63:503-510, 1984.
105. Aronson S, Goldberg LI, Glock D, et al: Effects of fenoldopam on renal blood flow and systemic hemodynamics during isoflurane anesthesia. J Cardiothorac Vasc Anesth 5:29-32, 1991.
106. Myers BD, Moran SM: Hemodynamically mediated acute renal failure. N Engl J Med 314:97-105, 1986.
107. Kudo FA, Nishibe T, Miyazaki K, et al: Postoperative renal function after elective abdominal aortic aneurysm repair requiring suprarenal aortic cross-clamping. Surg Today 34:1010-1013, 2004.
108. Myers SI, Wang L, Liu F, et al: Suprarenal aortic clamping and reperfusion decreases medullary and cortical blood flow by decreased endogenous renal nitric oxide and PGE_2 synthesis. J Vasc Surg 42:524-531, 2005.
109. Gamulin Z, Forster A, Morel D, et al: Effects of infra-renal aortic cross-clamping on renal hemodynamics in humans. Anesthesiology 61:394-399, 1984.
110. Burke TJ, Cronin RE, Duchin KL, et al: Ischemia and tubule obstruction during acute renal failure in dogs: Mannitol in protection. Am J Physiol 238:F305-F314, 1980.
111. Pass LJ, Eberhart RC, Brown JC, et al: The effect of mannitol and dopamine on the renal response to thoracic aortic cross-clamping. J Thorac Cardiovasc Surg 95:608-612, 1988.
112. Paul MD, Mazer CD, Byrick RJ, et al: Influence of mannitol and dopamine on renal function during elective infrarenal aortic clamping in man. Am J

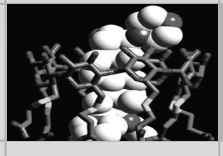
Nephrol 6:427-434, 1986.
113. Mathur VS, Swan SK, Lambrecht LJ, et al: The effects of fenoldopam, a selective dopamine receptor agonist, on systemic and renal hemodynamics in normotensive subjects. Crit Care Med 27:1832-1837, 1999.
114. Miller Q, Peyton BD, Cohn EJ, et al: The effects of intraoperative fenoldopam on renal blood flow and tubular function following suprarenal aortic cross-clamping. Ann Vasc Surg 17:656-662, 2003.
115. Halpenny M, Rushe C, Breen P, et al: The effects of fenoldopam on renal function in patients undergoing elective aortic surgery. Eur J Anaesthesiol 19:32-39, 2002.
116. Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD, et al: Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients: A clinical severity score. JAMA 267:2344-2348, 1992.
117. Conlon PJ, Stafford–Smith M, White WD, et al: Acute renal failure following cardiac surgery. Nephrol Dialysis Transplant 14:1158-1162, 1999.
118. Ip–Yam PC, Murphy S, Baines M, et al: Renal function and proteinuria after cardiopulmonary bypass: The effects of temperature and mannitol. Anesth Analg 78:842-847, 1994.
119. Nakamura K, Harasaki H, Fukumura F, et al: Comparison of pulsatile and non-pulsatile cardiopulmonary bypass on regional renal blood flow in sheep. Scand Cardiovasc J 38:59-63, 2004.
120. Sezai A, Shiono M, Nakata K, et al: Effects of pulsatile CPB on interleukin-8 and endothelin-1 levels. Artif Organs 29:708-713, 2005.
121. Alkan T, Akcevin A, Undar A, et al: Benefits of pulsatile perfusion on vital organ recovery during and after pediatric open heart surgery. Asaio J 53:651-654, 2007.
122. Onorati F, Presta P, Fuiano G, et al: A randomized trial of pulsatile perfusion using an intra-aortic balloon pump versus nonpulsatile perfusion on short-term changes in kidney function during cardiopulmonary bypass during myocardial reperfusion. Am J Kidney Dis 50:229-238, 2007.
123. Abramov D, Tamariz M, Serrick CI, et al: The influence of cardiopulmonary bypass flow characteristics on the clinical outcome of 1820 coronary bypass patients. Can J Cardiol 19:237-243, 2003.
124. Woo EB, Tang AT, el-Gamel A, et al: Dopamine therapy for patients at risk of renal dysfunction following cardiac surgery: Science or fiction? Eur J Cardiothorac Surg 22:106-111, 2002.
125. Abu–Omar Y, Mussa S, Naik MJ, et al: Evaluation of Cystatin C as a marker of renal injury following on-pump and off-pump coronary surgery. Eur J Cardiothorac Surg 27:893-898, 2005.
126. Loef BG, Epema AH, Navis G, et al: Off-pump coronary revascularization attenuates transient renal damage compared with on-pump coronary revascularization. Chest 121:1190-1194, 2002.
127. Massoudy P, Wagner S, Thielmann M, et al: Coronary artery bypass surgery and acute kidney injury—impact of the off-pump technique. Nephrol Dial Transplant 2008 Apr 3 [Epub ahead of print].
128. Hilberman M, Myers B, Carrie G, et al: Acute renal failure following cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 77:880-888, 1979.
129. Hilberman M, Derby GC, Spencer RJ, et al: Sequential pathophysiological changes characterizing the progression from renal dysfunction to acute renal failure following cardiac operation. J Thorac Cardiovasc Surg 79:838-844, 1980.
130. Hilberman M, Maseda J, Stinson E, et al: The diuretic properties of dopamine in patients after open-heart operation. Anesthesiology 61:489-494, 1984.
131. Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, et al: Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. J Am Soc Nephrol 11:97-104, 2000.
132. Myles PS, Buckland MR, Schenk NJ, et al: Effect of «renal-dose» dopamine on renal function following cardiac surgery. Anaesth Intensive Care 21:56-61, 1993.
133. Costa P, Ottino GM, Matani A, et al: Low-dose dopamine during cardiopulmonary bypass in patients with renal dysfunction. J Cardiothorac Anesth 4:469-473, 1990.
134. MacGregor DA, Smith TE, Prielipp RC, et al: Pharmacokinetics of dopamine in healthy male subjects. Anesthesiology 92:338-346, 2000.
135. Chiolero R, Borgeta A, Fisher A: Postoperative arrhythmias and risk factors after open heart surgery. Thorac Cardiovasc Surg 39:81-84, 1991.
136. Landoni G, Biondi–Zoccai GG, Marino G, et al: Fenoldopam reduces the need for renal replacement therapy and in-hospital death in cardiovascular surgery: A meta-analysis. J Cardiothorac Vasc Anesth 22:27-33, 2008.
137. Caimmi PP, Pagani L, Micalizzi E, et al: Fenoldopam for renal protection in patients undergoing cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth 17:491-494, 2003.
138. Ranucci M, Soro G, Barzaghi N, et al: Fenoldopam prophylaxis of postoperative acute renal failure in high-risk cardiac surgery patients. Ann Thorac Surg 78:1332-1337; discussion 1337-1338, 2004.
139. Cogliati AA, Vellutini R, Nardini A, et al: Fenoldopam infusion for renal protection in high-risk cardiac surgery patients: A randomized clinical study. J Cardiothorac Vasc Anesth 21:847-850, 2007.
140. Seki G, Suzuki K, Nonaka T, et al: Effects of atrial natriuretic peptide on glycerol induced acute renal failure in the rat. Jpn Heart J 33:383-393, 1992.
141. Rahman SN, Kim GE, Mathew AS, et al: Effects of atrial natriuretic peptide in clinical acute renal failure. Kidney Int 45:1731-1738, 1994.
142. Lewis J, Salem MM, Chertow GM, et al: Atrial natriuretic factor in oliguric acute renal failure. Anaritide Acute Renal Failure Study Group. Am J Kidney Dis 36:767-774, 2000.
143. Sezai A, Shiono M, Orime Y, et al: Low-dose continuous infusion of human atrial natriuretic peptide during and after cardiac surgery. Ann Thorac Surg 69:732-738, 2000.
144. Mills RM, LeJemtel TH, Horton DP, et al: Sustained hemodynamic effects of an infusion of nesiritide (human b-type natriuretic peptide) in heart failure: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Natrecor Study Group. J Am Coll Cardiol 34:155-162, 1999.
145. Colucci WS: Nesiritide for the treatment of decompensated heart failure. J Card Fail 7:92-100, 2001.
146. Sackner–Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD: Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. Circulation 111:1487-1491, 2005.
147. Mentzer RM Jr, Oz MC, Sladen RN, et al: Effects of perioperative nesiritide in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery: The NAPA Trial. J Am Coll Cardiol 49:716-726, 2007.
148. Burns KE, Chu MW, Novick RJ, et al: Perioperative *N*-acetylcysteine to prevent renal dysfunction in high-risk patients undergoing CABG surgery: A randomized controlled trial. JAMA 294:342-350, 2005.
149. Haase M, Haase–Fielitz A, Bagshaw SM, et al: Phase II, randomized, controlled trial of high-dose *N*-acetylcysteine in high-risk cardiac surgery patients. Crit Care Med 35:1324-1331, 2007.
150. Sisillo E, Ceriani R, Bortone F, et al: *N*-acetylcysteine for prevention of acute renal failure in patients with chronic renal insufficiency undergoing cardiac surgery: A prospective, randomized, clinical trial. Crit Care Med 36:81-86, 2008.
151. Pannu N, Nadim MK: An overview of drug-induced acute kidney injury. Crit Care Med 36:S216-S223, 2008.
152. Wardle N: Acute renal failure in the 1980s: The importance of septic shock and of endotoxemia. Nephron 30:193-200, 1982.
153. Zager RA: Endotoxemia, renal hypoperfusion, and fever: Interactive risk factors for aminoglycoside and sepsis-associated acute renal failure. Am J Kidney Dis 20:223-230, 1992.
154. Wetzels JF, Burke TJ, Schrier RW: Prevention and attenuation of acute renal failure. Curr Opin Nephrol Hypertens 1:133-140, 1992.
155. Clive D, Stoff J: Renal syndromes associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med 310:563-572, 1984.
156. Ahmad SR, Kortepeter C, Brinker A, et al: Renal failure associated with the use of celecoxib and rofecoxib. Drug Saf 25:537-544, 2002.
157. Kunzendorf U, Walz G, Brockmoeller J, et al: Effects of diltiazem upon metabolism and immunosuppressive action of cyclosporine in kidney graft recipients. Transplantation 52:280-284, 1991.
158. Neumayer HH, Kunzendorf U, Schreiber M: Protective effects of calcium antagonists in human renal transplantation. Kidney Int Suppl 36:87-93, 1992.
159. Raichlin E, Bae JH, Khalpey Z, et al: Conversion to sirolimus as primary immunosuppression attenuates the progression of allograft vasculopathy after cardiac transplantation. Circulation 116:2726-2733, 2007.
160. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al: Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency or both: A prospective, controlled study. N Engl J Med 320:143, 1989.
161. Morcos SK: Prevention of contrast media nephrotoxicity—the story so far. Clin Radiol 59:381-389, 2004.
162. Eisenberg RL, Bank WO, Hedgecock MW: Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. Am J Radiol 136:859, 1981.
163. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, et al: Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. N Engl J Med 343:180-184, 2000.
164. Allaqaband S, Tumuluri R, Malik AM, et al: Prospective randomized study of *N*-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. Cathet Cardiovasc Interv 57:279-283, 2002.
165. Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, et al: Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. J Am Coll Cardiol 40:298-303, 2002.
166. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, et al: *N*-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. N Engl J Med 354:2773-2782, 2006.
167. Tumlin JA, Wang A, Murray PT, et al: Fenoldopam mesylate blocks reductions in renal plasma flow after radiocontrast dye infusion: A pilot trial in the prevention of contrast nephropathy. Am Heart J 143:894-903, 2002.
168. Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA, et al: Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: A randomized controlled trial. JAMA 290:2284-2291, 2003.
169. Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP: The spectrum of rhabdomyolysis. Medicine (Baltimore) 61:141, 1982.
170. Clyne DH, Kant KS, Pesce AJ, et al: Nephrotoxicity of low molecular weight serum proteins: Physicochemical interactions between myoglobin, hemoglobin, Bence–Jones protein and Tamm–Horsfall mucoprotein. Curr Prob Clin Biochem 9:299, 1979.
171. Ellinas PA, Rosner F: Rhabdomyolysis: Report of eleven cases. J Natl Med Assoc 84:617-624, 1992.
172. Ron D, Taitelman U, Michaelson M, et al: Preven-

tion of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. Arch Intern Med 144:277, 1984.
173. Wait RB, Kahng KU: Renal failure complicating obstructive jaundice. Am J Surg 157:256-263, 1989.
174. Plusa SM, Clark NW: Prevention of postoperative renal dysfunction in patients with obstructive jaundice: A comparison of mannitol-induced diuresis and oral sodium taurocholate. J R Coll Surg Edinb 36:303-305, 1991.
175. Gubern JM, Martinez–Rodenas F, Sitges–Serra A: Use of mannitol as a measure to prevent postoperative renal failure in patients with obstructive jaundice. Am J Surg 159:444-445, 1990.
176. Zager RA: Sepsis-associated acute renal failure: Some potential pathogenetic and therapeutic insights. Nephrol Dial Transplant 4:164-167, 1994.
177. Cumming AD, Driedger AA, McDonald JW, et al: Vasoactive hormones in the renal response to systemic sepsis. Am J Kidney Dis 11:23-32, 1988.
178. Badr KF: Sepsis-associated renal vasoconstriction: Potential targets for future therapy. Am J Kidney Dis 20:207-213, 1992.
179. Cumming AD, McDonald JW, Lindsay RM, et al: The protective effect of thromboxane synthetase inhibition on renal function in systemic sepsis. Am J Kidney Dis 13:114-119, 1989.
180. Garella S, Matarese RA: Renal effects of prostaglandins and clinical adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents. Medicine 63:165-181, 1984.
181. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, et al: A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 317:653-658, 1987.
182. Veteran's Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group: Effect of high-does glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. N Engl J Med 317:659-665, 1987.
183. Slotman GJ, Fisher CJJ, Bone RC, et al: Detrimental effects of high-dose methylprednisolone sodium succinate on serum concentrations of hepatic and renal function indicators in severe sepsis and septic shock. The Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. Crit Care Med 21:191-195, 1993.
184. Rudis MI, Basha MA, Zarowitz BJ: Is it time to reposition vasopressors and inotropes in sepsis? Crit Care Med 24:525-537, 1996.
185. Weber A, Schwieger IM, Poinsot O, et al: Sequential changes in renal oxygen consumption and sodium transport during hyperdynamic sepsis in sheep. Am J Physiol 262 (RFEP 31):F965, 1992.
186. Lherm T, Troche G, Rossignol M, et al: Renal effects of low-dose dopamine in patients with sepsis syndrome or septic shock treated with catecholamines. Intens Care Med 22:213-219, 1996.
187. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al: Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: A placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. Lancet 356:2139-2143, 2000.
188. Smithies M, Yee TH, Jackson L, et al: Protecting the gut and the liver in the critically ill: Effects of dopexamine. Crit Care Med 22:789-795, 1994.
189. Hesselvik JF, Brodin B: Low-dose norepinephrine in patients with septic shock and oliguria: Effects on afterload, urine flow and oxygen transport. Crit Care Med 17:179-180, 1989.
190. Landry DW, Oliver JA: The pathogenesis of vasodilatory shock. N Engl J Med 345:588-595, 2001.
191. Argenziano M, Choudri AF, Oz MC, et al: A prospective randomized trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after left ventricular assist device placement. Circulation 96[Suppl II]:II-286-II-290, 1997.
192. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al: Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. Circulation 95:1122-1125, 1997.
193. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al: Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. Crit Care Med 25:1279-1282, 1997.
194. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al: Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. N Engl J Med 358:877-887, 2008.



Фармакология в анестезиологии

Раздел III



Steven L. Shafer, Pamela Flood и Debra A. Schwinn
Перевод Ю.А. Колесникова
Редактор перевода Е.В. Суборов

19 Основные принципы фармакологии

Ключевые моменты

1. Растворение в объемах распределения и очищение являются фундаментальными процессами фармакокинетики. Эти процессы регулируются физическими свойствами препарата и особенностями метаболизма пациента. Анестезиологические препараты стремятся образовывать сильные связи с белками плазмы и с липидами периферических тканей. Большинство анестезиологических препаратов метаболизируются в печени.
2. Как правило, фармакокинетика анестетиков описывается математическими моделями с центральным и одним или двумя периферическими компартментами. Эти компартменты не обязательно напрямую соответствуют каким-нибудь анатомическим или физиологическим структурам. Для предсказания временных изменений плазменной концентрации и эффекта препарата после введения любой дозы может быть использовано компьютерное моделирование.
3. Лекарственные препараты оказывают свои эффекты путем связывания с рецепторами. Связывание препарата определяется законом действующих масс, что выражается сигмоидальной кривой отношения между концентрацией лекарства и той его фракцией, которая связана.
4. Препараты могут быть агонистами, частичными агонистами, нейтральными антагонистами и обратимыми агонистами. Рецепторы могут находиться во многих состояниях, но для простоты можно думать о них как об имеющих только два состояния: активное и неактивное. Внутренняя эффективность препарата определяется тем, насколько молекула стабилизирует активную форму рецептора (агонисты) или неактивную форму (обратимые агонисты) или просто вытесняет агонист из мест его связывания без предпочтения какой-либо формы рецептора (нейтральный антагонист).
5. При воздействии лекарственного средства часть рецепторов переходит в активное состояние. Таким образом, «начальный эффект» при отсутствии препарата не является истинно начальным, если все рецепторы инактивированы. Это может наблюдаться только при введении обратимого агониста, который способствует переводу почти всех рецепторов в неактивное состояние.
6. Четыре основных типа рецепторов, имеющих отношение к анестезии, – это рецепторы, связанные с G-протеином (опиоиды, катехоламины), лиганд-управляемые ионные каналы (гипнотики, бензодиазепины, мышечные релаксанты, кетамин) и энзимы (неостигмин, амринон, кофеин). Первые три локализуются на клеточных мембранах. Энзимы могут находиться в любом месте.
7. Многие препараты действуют через вторичных мессенджеров, которые усиливают действие препарата. Распространенными вторичными мессенджерами являются G-протеины, которые при связывании рецептора с лекарством освобождают стимулирующие или ингибирующие пептиды; циклические аденозинмонофосфаты, которые часто являются целью G-протеиновой стимуляции или ингибирования; инозитол 1,4,5-трифосфат и диацилглицерол, также являющиеся мишенями G-протеинового регулирования, и внутриклеточные ионы, особенно кальций.
8. Достижения в области молекулярной фармакологии помогают идентифицировать специфические функции индивидуальных рецепторов, роль отдельных аминокислот в функционировании рецепторов и специфические места действия многих анестетиков. Инструменты для исследования механизма действия лекарств включают сайт-специфический мутагенез для создания «конструкторского» рецептора и выбитых/разрушенных (низкая экспрессия) или трансгенных (сверхэкспрессия) мышиных моделей и для понимания физиологического действия изолированного рецептора.
9. Фундаментальными свойствами отношения концентрация – ответ являются сила действия и эффективность. Сила действия – это концентрация, связанная с 50% эффекта препарата. Эффективность – это максимально возможный эффект препарата.
10. Препараты могут взаимодействовать как фармакокинетически, через индукцию или ингибирование энзимов, так и фармакодинамически, через синергизм или антагонизм. Анестезиологические методики используют преимущества синергизма между гипнотиками и опиоидами для достижения

определенного уровня анестезии при более низких дозах каждого из препаратов, по сравнению с дозировкой, которая потребовалась бы при использовании каждого препарата отдельно.

11. Фармакогенетика постепенно проясняет некоторую вариабельность в ответе на введенный препарат. Генетическая изменчивость в фармакокинетике может быть связана с генетической изменчивостью печеночных цитохромов (например, CYP2D6, CYP2C19), циркулирующих ферментов (например, псевдохолиноэстеразы) или белков-транспортеров. Генетическая изменчивость в фармакодинамике может быть связана с изменениями в рецепторах, как это было продемонстрировано для многочисленных типов адренергических рецепторов. Злокачественная гипертермия четко связана с вариабельностью рианодиновых рецепторов.

12. Изменчивость ответа на препарат также может быть связана с негенетическими причинами, такими как старение, наличие различных заболеваний, воздействие токсинов окружающей среды, и с фармакокинетическим или фармакодинамическим влиянием других препаратов. Изменчивость также развивается при длительном приеме одного препарата, который запускает механизм десенситизации (толерантность), или в случае, если препарат – антагонист, увеличения чувствительности рецептора к агонисту.

Анестезиологи вводят препараты для вызывания сна, амнезии, аналгезии, мышечной релаксации и поддержки физиологического гомеостаза, минимизируя при этом токсичные и побочные эффекты. Выбор соответствующих доз происходит через комбинирование научно-обоснованного введения и эмпирического подбора. Качество обоих подходов увеличивается за счет глубокого понимания основных принципов фармакологии.

Эта глава подразделяется на три большие секции: принципы фармакокинетики, принципы фармакодинамики и принципы, лежащие в основе изменчивости ответа на введение препаратов. Фармакокинетика – это взаимоотношение между введенным лекарством и концентрацией препарата в месте действия. Фундаментальные концепции включают в себя объемы распределения, клиренс лекарственного средства, транспорт препаратов между плазмой и тканями и связывание препаратов с циркулирующими белками плазмы. В разделе, посвященном фармакокинетике, обсуждаются как физиологические процессы, определяющие фармакокинетику, так и математические модели, используемые для связи дозы и концентрации. Фармакодинамика – это отношение между концентрацией препарата и фармакологическим эффектом. В разделе представлены широкие области трансдукции биологических сигналов, фундаментальные основы теории и структуры рецепторов, роль новых разработок в молекулярной биологии и клиническая оценка эффектов лекарственных препаратов. В последнем отделе расматриваются процессы, которые вносят вклад в возникновение изменчивости ответа на введение лекарственных средств, включая фармакогенетику, влияние физиологии пациента на фармакокинетику и фармакодинамику и взаимодействие лекарств.

Фармакокинетика

Фармакокинетика – это отношение между дозой вводимого препарата и его концентрацией в плазме или в месте действия препарата. Эти отношения определяются процессами абсорбции, распределения и клиренса. Процессы абсорбции незначимы при внутривенном введении препаратов, но представляют интерес для всех других путей доставки препаратов. Время действия внутривенно введенного препарата является функцией объемов распределения и клиренса. Сначала мы обсудим физиологические основы фармакокинетики, а затем рассмотрим фармакокинетические модели, которые соотносят дозу препарата к концентрации в плазме или ткани.

Фундаментальные концепции фармакокинетики

Объем распределения

Распределение препарата во всем объеме плазмы и тканей может быть представлено как процесс разведения из высококонцентрированного раствора в шприце в менее концентрированный раствор в плазме. При разведении происходит смешивание лекарства с кровью и транспорт препарата в ткани. Фармакокинетическая концепция обьема – это просто видимый размер резервуара, требуемого для объяснения наблюдаемой концентрации препарата. Рис. 19-1 показывает разведение введенного препарата в резервуаре с жидкостью. По определению,

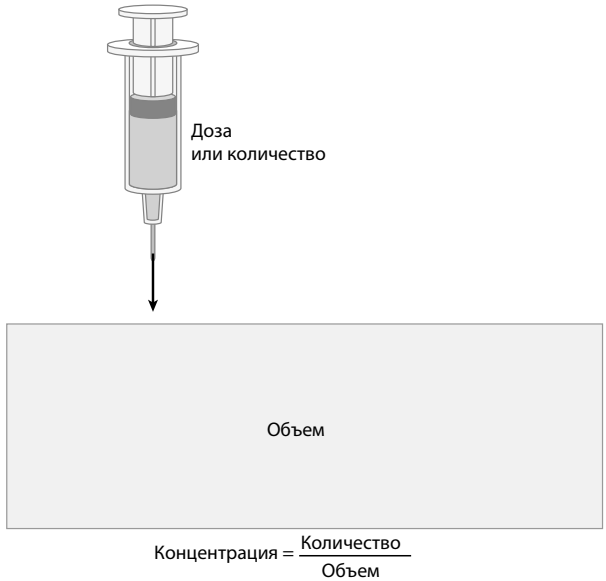


Рис. 19-1 Объем представляет разведение препарата из более концентрированной формы, находящегося в шприце, в разбавленную форму в крови

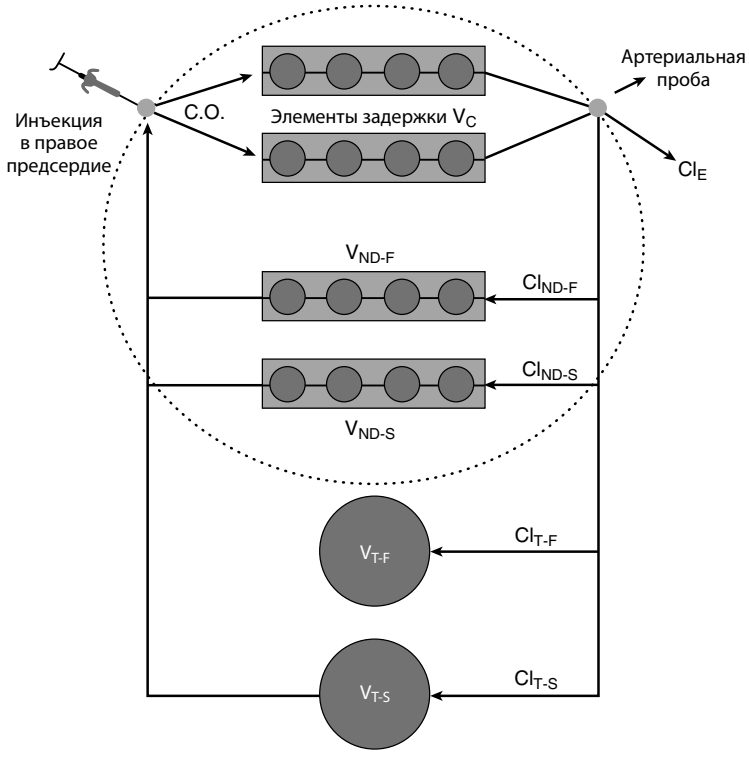


Рис. 19-2 Рециркуляторная модель, принимающая в расчет сердечный выброс (СО), транзитные задержки и легочное поглощение (Элементы задержки V_C) и недистрибутивные пути смешения (V_{ND} и Cl_{ND}).[1] Все компоненты внутри пунктирной окружности необходимы для точного моделирования центрального объема распределения. В большинстве случаев подобная сложность не требуется и более простым подходом является предположение, что мгновенное смешивание внутри центрального объема является адекватным приближением. Cl_{ND-F} и Cl_{ND-S} – быстрые и медленные недистрибутивные клиренсы, Cl_{T-F} и Cl_{T-S} – быстрые и медленные тканевые клиренсы; V_{ND-F} и V_{ND-S} – быстрые и медленные недистрибутивные объемы; V_{T-F} и V_{T-S} – быстрые и медленные объемы тканей. (*Из Krejcie TC, Avram MJ, Gentry WB, et al: A recirculatory model of the pulmonary uptake and pharmacokinetics of lidocaine based on analysis of arterial and mixed venous data from dogs. J Pharmacokinet Biopharm 25:169-190, 1997)*

концентрация в резервуаре является количеством введенного препарата, деленного на объем резервуара. Если мы не знаем объем до введения препарата, но можем измерить концентрацию, мы можем изменить определение концентрации для расчета объема резервуара:

$$\text{Объем} = \frac{\text{Количество (или доза)}}{\text{Концентрация}} \qquad (1)$$

Как только объем в резервуаре становится известным, концентрация после введения любого болюса препарата может быть рассчитана как доза, деленная на объем. Так же, как и резервуар, обладающий объемом независимо от того, есть ли в нем препарат, объем распределения препарата является внутренним свойством лекарства и индивидуума, независимо от того, какое лекарство введено.

Центральный объем распределения

Если мы предположим, что препарат введен в вену руки, а первоначальная концентрация препарата измеряется в артерии, то центральный объем распределения включает в себя объем сердца, крупных артериальных сосудов и венозный объем верхней части руки. Он также отражает поглощение препарата легкими. Например, альфентанил менее липофильный, чем фентанил или суфентанил, что приводит к меньшему захвату легкими и меньшему центральному объему для альфентанила, по сравнению с фентанилом или суфентанилом. Центральный объем также отражает любые метаболические изменения, происходящие между инъекцией препарата в вену и забором пробы в артерии.

Центральный объем распределения является наиболее проблематичной концепцией фармакокинетики. Центральный объем предполагает, что внутривенный болюс мгновенно смешивается в данном объеме, при этом пиковая концентрация наблюдается в момент инъекции. Очевидно, что смешивание не мгновенно и препарат появляется в артериальной крови через 30-40 *с* после введения. Эта 30-40-секундная задержка не имеет никакого значения за пределами анестезии, но во время анестезии фармакокинетические детерминанты индукции анестезии являются клинически важными. Математическая модель истинных временных изменений, включая время задержки и пики рециркуляции, подробно разработана Henthorn, Avram и Krejcie и показана на Рис. 19-2.[1]

Несмотря на допущения о мгновенном смешивании, понятие центрального объема распределения является полезным. Центральный объем представляет обратную (и направленную вверх) экстраполяцию кривой концентрация-время от своего пика на уровне около 30 *с* на ось *y*. Это может рассматриваться как начальная концентрация, при условии бесконечно быстрой циркуляции. Из-за обратной экстраполяции оценка центрального объема сильно зависит от дизайна исследования. В исследованиях с артериальными образцами первоначальная концентрация выше, следовательно, будет определяться меньший центральный объем, чем в исследованиях с венозными пробами. Время взятия проб крови также оказывает влияние на центральный объем распределения. В течение первых нескольких минут после болюса концентрация анестетика падает очень быстро, возможно, на порядок величины. Если первая проба берется на 30 секунде, обратная экстраполяция кривой концентрация – время на ось *y* предскажет высокую концентрацию в нулевой точке и, следовательно, меньший центральный объем. Если же первая проба берется на 5 минуте, обратная экстраполяция кривой концентрация – время на ось *y* предскажет гораздо меньшую концентрацию и, следовательно, больший центральный объем.

Периферический объем распределения

Анестезиологические препараты в значительной степени распределяются в периферической ткани. Это распределение на периферии фармакокинетически представлено как дополнительные объемы распределения, соединенные с центральным объемом. Периферические объемы связаны с центральным компартментом (плазмой) кровотоком,

этот процесс называется «межкомпартментный клиренс». Связь периферических объемов с центральным называется «мамиллярной» моделью. Эту модель можно описать, как поросят, располагающихся на периферии и сосущих грудь у свиньи, находящейся в центре.

Размер периферических объемов распределения отражает растворимость препарата в ткани по отношению к крови или плазме. Чем более растворим препарат в периферических тканях по отношению к крови или плазме, тем больше периферические объемы распределения. Поскольку растворимость в ткани зависит от простых физико-химических констант, представляется вероятным, что изменчивость в периферических объемах распределения отражает различия в телосложении.

Периферические объемы распределения объясняют несомненное разведение препарата во всех тканях организма. Однако мы обычно не знаем фактической растворимости препаратов в периферических тканях или не особенно обращаем на это внимание. Условно предполагается, что растворимость лекарственного средства в ткани такая же, как растворимость в плазме. Это предположение не преуменьшает роли периферических камер в описании разведения препаратов в тканях, но приводит к очень большим объемам распределения для высокорастворимых лекарственных препаратов (например, 5000 *л* для пропофола).

Объем распределения в равновесном состоянии (Vd_{ss}) – это объем, который соотносит концентрацию препарата в плазме в равновесном состоянии (например, в течение очень долгой инфузии) к общему количеству лекарственного средства в организме. Vd_{ss} отражает общее количество препарата в организме в равновесном состоянии, деленное на концентрацию препарата в плазме. Отсюда, Vd_{ss} равен сумме центрального и периферических объемов.

Клиренс

При помощи клиренса лекарство удаляется из объема. Системный клиренс полностью удаляет препарат из организма либо путем устранения исходной молекулы, либо путем преобразования ее в метаболиты. Межкамерный (межкомпартментый) клиренс перемещает препарат между плазмой и периферическими тканями. Клиренс выражается в единицах потока, т.е. объем полностью очищенного лекарственного средства на единицу времени (например, *л/мин*). Клиренс легче всего представить как поток через орган выделения, как показано на Рис. 19-3[2]. Клиренс описывает способность организма удалять лекарство, независимо от того, есть ли препарат в организме. Фактической скоростью удаления лекарства является произведение клиренса и концентрации препарата. Если клиренс равен 1 *л/мин*, фактическая скорость выведения составляет 0 *мг/мин* при концентрации 0 *мг/л*, 1 при концентрации 1, 10 при концентрации 10 и т.д.

Печеночный клиренс

Большинство анестетиков выводятся при помощи печеночной биотрансформации. Пути синтеза для биотрансформации подробно описаны во многих учебниках по биохимии. Вкратце, печень метаболизирует препараты посредством окисления, восстановления, гидролиза или конъюгации. Окисление и восстановление происходят в системе цитохрома P450. Эти ферменты могут быть индуцированы воздействием определенных лекарств и увеличить внутреннюю метаболическую способность печени. С другой стороны, лекарства или заболевания

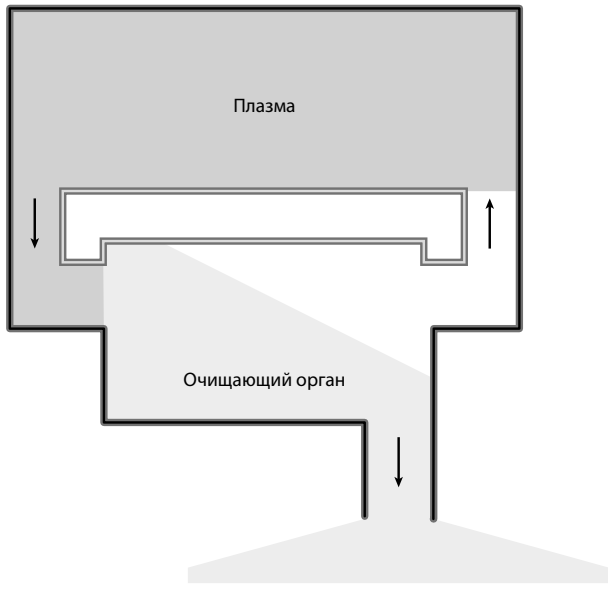


Рис. 19-3 Клиренс представляет поток крови или плазмы, который полностью очищен от препарата. Если все лекарственное средство извлекается очищаемым органом (т.е. коэффициент экстракции ≈ 1), клиренс – просто кровоток к органу, как показано здесь. (*С изменениями из Shafer S: Principles of pharmacokinetics and pharmacodynamics. In Longnecker DE, Tinker JH, Morgan GE [eds] : Principles and Practice of Anesthesiology, 2nd ed. St. Louis, Mosby – Year Book, 1997.)*

печени могут подавлять активность этих ферментов. Пути окислительного метаболизма включают в себя гидроксилирование, деалкилирование, дезаминирование, десульфурацию, эпоксидирование и дегалогенирование. Конъюгация и гидролиз часто происходят вне системы цитохрома P450, хотя глюкуронизация и вовлекает систему цитохрома P450. Эффект конъюгации – это преобразование гидрофобных молекул в водорастворимые молекулы путем добавления полярных групп, что способствует формированию метаболитов, легко выделяющихся через почки. Метаболиты, сформированные печенью, обычно неактивны, хотя некоторые препараты (например, морфин, мидазолам) имеют метаболиты, которые столь же сильны, как и исходные препараты. Генетический полиморфизм может наблюдаться во всех этих путях, и это частично вносит свой вклад в изменчивость клиренса в популяции, что подробно обсуждается в последнем разделе этой главы.

Хотя большинство анестетиков выводятся путем печеночного метаболизма, ремифентанил, сукцинилхолин и эсмолол очищаются в плазме и тканях эфирным гидролизом и панкуроний очищается через почки. Между метаболизмом и клиренсом имеется комплексная связь. В дальнейшем, объяснение этой связи будет предполагать печеночный метаболизм, хотя общие принципы применимы к метаболизму препарата в любой ткани.

Скорость метаболизма для большинства анестезиологических препаратов пропорциональна концентрации лекарственного средства, распределенного через кровоток в печень. Как будет показано ниже, это значит, что метаболический клиренс постоянен и не зависит от дозы. Это настолько общее и фундаментальное допущение для фармакокинетики анестетиков, что мы рассмотрим условия, необходимые для его выполнения.

Не всегда справедливо то, что метаболизм пропорционален концентрации, потому что метаболическая емкость печени не бесконечна. При определенной скорости поступления препарата в печень, метаболическая спо-

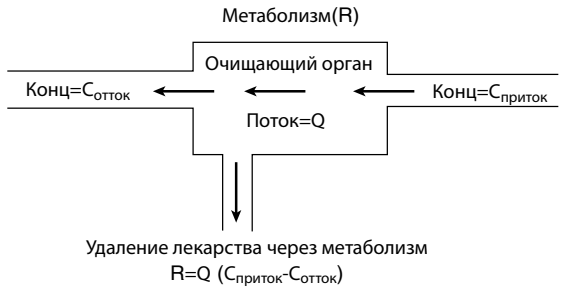


Рис. 19-4 Скорость метаболизма может быть вычислена как скорость печеночного кровотока, умноженная на разницу концентраций препарата на входе и выходе. Это общий подход к анализу метаболизма препарата или поглощения тканями органа в весовых фармакокинетических исследованиях

собность становится насыщенной и скорость метаболизма перестает быть пропорциональной концентрации. Чтобы понять скорость метаболизма количественно, мы начнем с простого наблюдения за балансом массы: скорость, с которой препарат выходит из печени, должна равняться скорости, с которой лекарственное средство поступает в печень, минус скорость метаболизма. Скорость, с которой лекарственное средство поступает в печень, равняется кровотоку печени, Q, умноженному на концентрацию поступающего препарата, $C_{приток}$. Скорость, с которой лекарственное средство выходит из печени, равняется кровотоку печени, Q, умноженному на концентрацию выходящего препарата, $C_{отток}$. Суммируя это вместе, скорость печеночного метаболизма, R, – это разница между концентрацией препарата, поступающего в печень и концентрацией препарата, выходящего из печени, умноженная на скорость печеночного кровотока:

$$\text{Скорость метаболизма препарата} = R = \dot{Q}(C_{приток} - C_{отток}) \quad (2)$$

Эта связь показана на Рис. 19-4. Поскольку печеночный метаболизм не обладает бесконечной емкостью, отношение между скоростью печеночного метаболизма, R, и концентрацией должно быть насыщающимся. Уравнение насыщения неоднократно появляется в фармакокинетике и фармакодинамике, поэтому мы внимательно его рассмотрим:

$$\text{Ответ} \approx \frac{C}{C_{50} + C} \quad (3)$$

«Ответ» в этом уравнении варьирует от 0 до 1, в зависимости от значения C. Если C равен 0, то и ответ 0. Если C больше 0, но намного меньше, чем C_{50}, ответ почти пропорционален C: $\text{Ответ} \approx \frac{C}{C_{50}}$. Если C равен C_{50}, то ответ $= \frac{C_{50}}{C_{50} + C_{50}}$ и просто равен 0,5. Это то, откуда происходит термин «C_{50}»; т.е. это концентрация, связанная с 50% ответом. Как только C становится намного больше, чем C_{50}, то уравнение приобретает вид $\frac{C}{C}$, что соответствует 1. Графически это взаимоотношение показано на Рис. 19-5. При низких концентрациях оно линейное, но при высоких концентрациях ответ насыщается при 1.

Мы можем смоделировать отношение между печеночным метаболизмом и концентрацией лекарственного средства, используя уравнение насыщения, но какая концентрация определяет скорость обмена веществ: концентрация препарата поступающего в печень, средняя его концентрация в печени или концентрация препарата на выходе из печени? Использовались все три, но наиболее широко используемая модель метаболизма рассматривает скорость метаболизма в зависимости от концентрации на выходе из печени, $C_{отток}$. Более подробно это обсуждается в работе Wagner.[3]

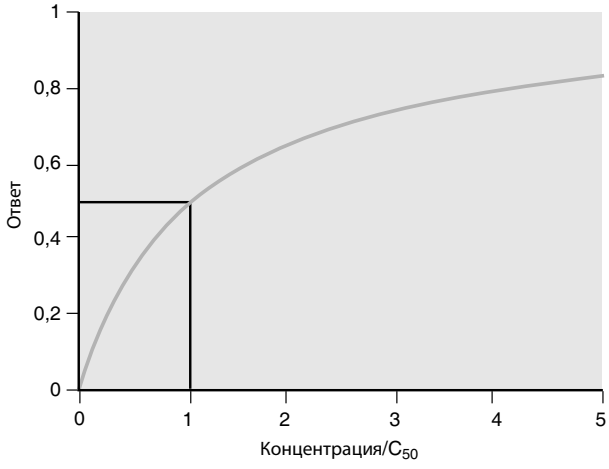


Рис. 19-5 Уравнение насыщения, ответ = C/(C_{50} + C), показывает постепенное снижение ответа по мере приближения системы к насыщению. Вариации этого уравнения неоднократно появляются в фармакокинетике и фармакодинамике препарата

Мы можем расширить наше уравнение метаболизма, включив наблюдение о том, что скорость метаболизма, R, стремится к насыщению при максимальной скорости метаболизма, V_m, в зависимости от $C_{отток}$:

$$\text{Скорость метаболизма лекарств} = R = \dot{Q}(C_{приток} - C_{отток}) = V_m \frac{C_{отток}}{K_m + C_{отток}} \quad (4)$$

V_m является максимально возможной скоростью метаболизма. Часть уравнения, описывающая насыщение, $\frac{C_{отток}}{K_m + C_{отток}}$, определяет долю максимальной скорости метаболических процессов. K_m, также известная, как константа Michaelis, является концентрацией на выходе, при которой скорость метаболизма составляет 50% от максимальной (V_m). Эта зависимость графически показана на Рис. 19-6. По оси *x* – концентрация на выходе, $C_{отток}$, как доля от K_m, концентрации, которая дает 50% от максимальной скорости метаболизма. По оси *y* – скорость метаболизма препарата, как доля от K_m, максимальной скорости метаболизма препарата. В результате нормализации $C_{отток}$ к K_m и скорости метаболизма к V_m отношение на Рис. 19-6 верно для всех значений V_m и K_m. Рис. 19-6 показывает, что до тех пор, пока концентрация на выходе меньше, чем половина K_m, существует почти пропорциональное изменение скорости метаболизма с пропорциональным изменением концентрации на выходе. Для большинства анестезиологических препаратов клинические концентрации не превышают половины K_m и, следовательно, метаболизм анестетиков приблизительно пропорционален концентрации. Мы также можем интерпретировать Рис. 19-6 в плане скорости метаболизма лекарств (ось *y*). До тех пор, пока скорость метаболизма меньше трети максимальной мощности метаболизма, скорость метаболизма возрастает пропорционально концентрации. Клинически важно, что метаболизм будет пропорционален концентрации и поэтому

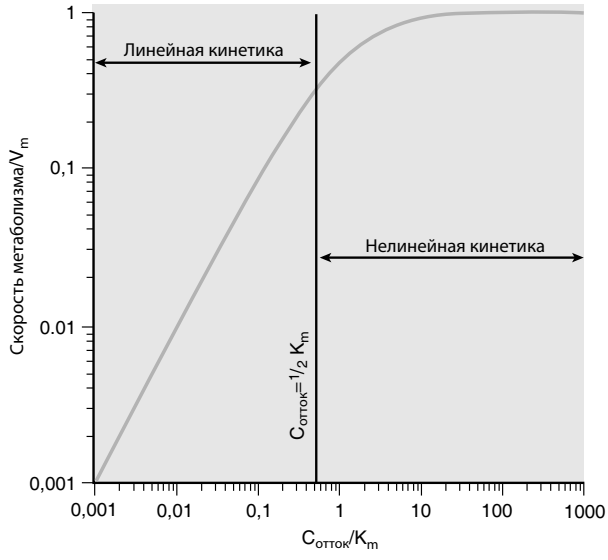


Рис. 19-6 Связь между концентрацией в виде доли от K_m (константа Михаэлиса) и метаболизмом препарата в виде доли от V_m (максимальная частота). Пока концентрация оттока составляет менее половины K_m, изменение концентрации будет сопровождаться пропорциональным изменением скорости обмена веществ. Это справедливо относительно почти всех анестезиологических препаратов. (*Из Shafer S: Principles of pharmacokinetics and pharmacodynamics. In Longnecker DE, Tinker JH, Morgan GE [eds] : Principles and Practice of Anesthesiology, 2nd ed. St. Louis, Mosby – Year Book, 1997)*

фармакокинетика останется линейной, при условии, что скорость внутривенного введения в состоянии равновесия не превышает трети максимальной мощности метаболизма.

Если бы печень могла полностью извлекать лекарство из афферентного потока, то в таком случае клиренс равнялся бы кровотоку в печени, $\dot{Q}$. Однако печень не может удалить все до последней молекулы препарата. В оттекающей плазме всегда остаются какие-нибудь остатки препарата. Фракция притекающего к печени препарата, удаленного печенью, рассчитывается как:

$$\frac{C_{приток} - C_{отток}}{C_{приток}}$$

Это называется коэффициентом извлечения. Клиренс – это количество крови, полностью очищенное от препарата за единицу времени. Мы можем рассчитать клиренс как печеночный кровоток, умноженный на коэффициент извлечения (ER):

$$\text{Клиренс} = \dot{Q} \times ER = \dot{Q}\left(\frac{C_{приток} - C_{отток}}{C_{приток}}\right) \quad (5)$$

Учитывая это базовое понимание клиренса, разделим каждую часть уравнения 4 на $C_{приток}$:

$$\frac{\text{Скорость метаболизма}}{C_{приток}} = \frac{R}{C_{приток}} = \dot{Q}\left(\frac{C_{приток} - C_{отток}}{C_{приток}}\right) = \frac{C_{отток}}{C_{приток}}\left(\frac{V_m}{K_m + C_{отток}}\right) \quad (6)$$

Третье выражение представляет собой клиренс, как он был определен в уравнении 5: произведение Q и коэффициента извлечения. Таким образом, каждое слагаемое должно быть клиренсом.

Рассмотрим первое слагаемое,

$$\text{Клиренс} = \frac{\text{Скорость метаболизма лекарств}}{C_{отток}}$$

Это означает, что клиренс пропорционально постоянен относительно входящей (например, артериальной) концентрации к скорости метаболизма. Если мы хотим поддерживать заданную равновесную концентрацию препарата в артериальной крови, мы должны вводить препарат с той же скоростью, с которой он метаболизируется. Таким образом, скорость инфузии, необходимая для поддержания заданной концентрации, – это клиренс, умноженный на желаемую концентрацию.

Что мы должны понять, анализируя третье и четвертое слагаемые, $\text{Клиренс} = \dot{Q}\left(\frac{C_{приток} - C_{отток}}{C_{приток}}\right)$ и клиренс $= \frac{C_{оттокw}}{C_{приток}}\left(\frac{V_m}{K_m + C_{отток}}\right)$?

Взятые вместе, эти уравнения относят клиренс к кровотоку печени и коэффициенту извлечения, как показано на Рис. 19-7[4]. Для препаратов с коэффициентом извлечения около 1 (например, пропофол) изменения в кровотоке печени приводят к почти пропорциональным изменениям клиренса. Для препаратов с низким коэффициентом извлечения (например, альфентанил) клиренс почти не зависит от скорости кровотока печени. В этом есть свой смысл. Если почти 100% препарата экстрагируется печенью, это означает, что печень имеет огромную метаболическую емкость для препарата. В этом случае ограничивающим скорость фактором метаболизма является поток препарата через печень и подобные препараты называются «ограниченные потоком». Любое уменьшение кровотока печени, которое обычно сопровождает анестезию, может привести к снижению клиренса. Тем не менее, умеренные изменения в метаболической функции печени *per se* будут иметь незначительное влияние на клиренс, потому что метаболическая емкость

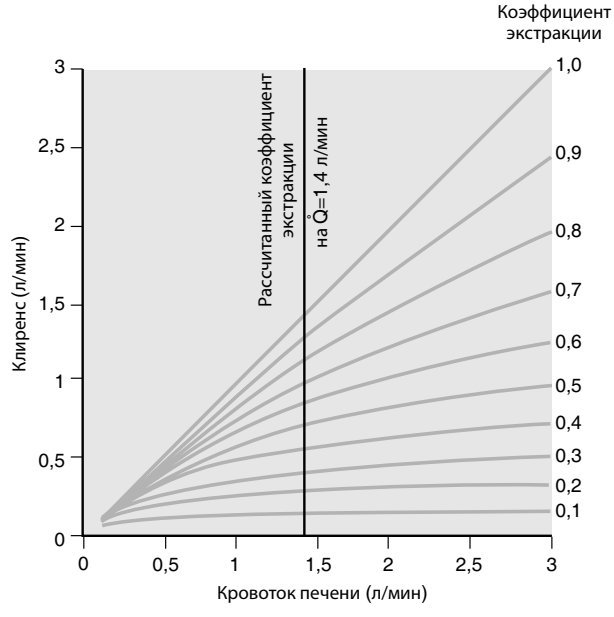


Рис. 19-7 Отношение между печеночным кровотоком ($\dot{Q}$), клиренсом и коэффициентом экстракции. Для препаратов с высокой степенью экстракции клиренс почти идентичен кровотоку печени. Для препаратов с низкой степенью экстракции изменения кровотока печени не имеют почти никакого влияния на клиренс. (*Адаптировано из Wilkinson GR, Shand DG: Commentary: A physiological approach to hepatic drug clearance. Clin Pharmacol Ther 18:377-390, 1975.)*

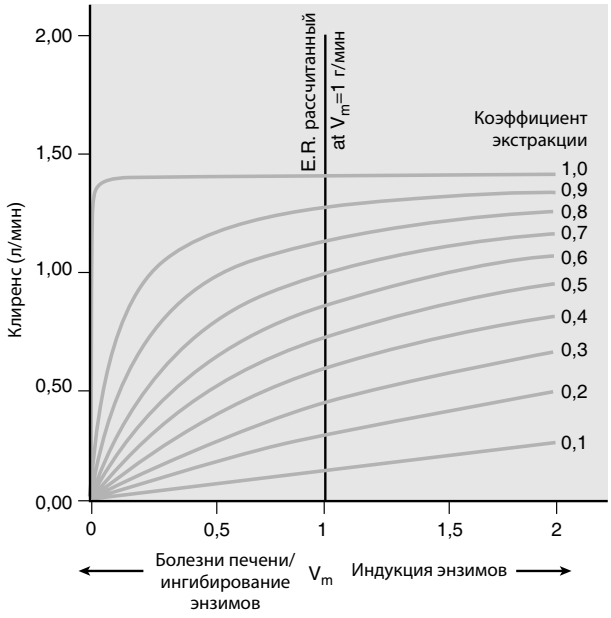


Рис. 19-9 Отношение между внутренним клиренсом и коэффициентом экстракции, рассчитанное для печеночного кровотока 1400 *мл/мин*

печени обычно избыточна по отношению к потребностям организма.

Для многих препаратов (например, альфентанил) коэффициент извлечения значительно меньше единицы. Для этих препаратов клиренс ограничен способностью печени поглощать и метаболизировать препарат. Эти препараты, как говорят, «ограничены емкостью». Клиренс изменится в ответ на любое изменение в способности печени метаболизировать такие препараты, например, при заболевании печени или индукции ферментов. Однако изменения в печеночном кровотоке, которые могут развиваться в ходе анестезии, как правило, имеют небольшое влияние на клиренс, так как печень перерабатывает только ту часть препарата, которая через нее проходит.

Последние два компонента уравнения 6 также могут быть использованы, чтобы показать, как коэффициент извлечения регулирует реакцию клиренса на изменения в метаболической емкости (V_m). Рис. 19-8 показывает клиренс препаратов с коэффициентом извлечения от 0,1 до 1, основанный на кровотоке печени в 1,4 *л/мин*. Коэффициенты извлечения были рассчитаны для V_m 1. Изменения в V_m, которые могут быть вызваны заболеванием печени (снижение V_m) или ферментативной индукцией (увеличение V_m), мало влияют на препараты с высокой степенью извлечения. Тем не менее, препараты с низким коэффициентом извлечения имеют почти линейное изменение клиренса при изменении внутренней метаболической емкости (V_m).

Поскольку V_m и K_m часто неизвестны, иногда полезно свести их в единый термин, который суммирует метаболическую емкость печени: «внутренний клиренс». Так как

$$\text{Клиренс} = \frac{C_{\text{отток}}}{C_{\text{приток}}}\left(\frac{V_m}{K_m + C_{\text{отток}}}\right),$$

представьте, что произойдет, если печеночный кровоток увеличивается до бесконечности без изменения метаболической емкости печени. Показатель $C_{\text{отток}}$ становится неотличимым от $C_{\text{приток}}$, так как при ограниченной емкости печени усваивается только бесконечно малая часть препарата, протекающего через печень. Как результат, клиренс становится $\frac{V_m}{K_m + C_{\text{отток}}}$. Мы можем решить это в «линейной области», находя клиренс, когда $C_{\text{приток}} = 0 : \frac{V_m}{K_m}$. Это внутренний клиренс, $Cl_{\text{внтр}}$. Вкратце, это может быть легко продемонстрировано (хотя мы не будем вдаваться в детали) из определения $Cl_{\text{внтр}}$, что в линейной области $Cl_{\text{внтр}}$ напрямую связан с коэффициентом извлечения:

$$\text{Коэффициент извлечения} = \frac{Cl_{\text{внтр}}}{\dot{Q} + Cl_{\text{внтр}}} \quad (7)$$

Комбинируя это уравнение с уравнением (6), мы получаем связь между печеночным клиренсом и $Cl_{\text{внтр}}$:

$$\text{Печеночный клиренс} = \frac{\dot{Q}\, Cl_{\text{внтр}}}{\dot{Q} + Cl_{\text{внтр}}} \quad (8)$$

Взаимосвязь между внутренним клиренсом и коэффициентом извлечения показана на Рис. 19-9 и была рассчитана при печеночном кровотоке в 1400 *мл/мин*. В общем, истинный печеночный клиренс и коэффициент извлечения – более полезные концепции для анестетиков, чем внутренний клиренс. Тем не менее, внутренний клиренс представлен здесь, потому что он иногда используется в фармакокинетическом анализе анестетиков.

До сих пор мы обращали внимание на линейную фармакокинетику, т.е. на фармакокинетику препаратов, скорость метаболизма которых в клинических дозах меньше, чем $V_m/3$. Клиренс таких препаратов, как правило, выражается как константа (например, клиренс пропофола = 1,6 *л/мин*). Некоторые лекарства, такие как фенитоин, демонстрируют фармакокинетику насыщения (т. е. имеют такие низкие V_m, что типичные дозы превышают линейную часть – Рис. 19-6). Клиренс препаратов с насыщаемым метаболизмом является функцией концентрации лекарственного средства, а не константой.

Почечный клиренс

Почки очищают препараты из плазмы путем фильтрации в клубочках и прямого транспорта в канальцы. Почечный кровоток обратно пропорционально коррелирует с возрастом, как и клиренс креатинина, который может быть

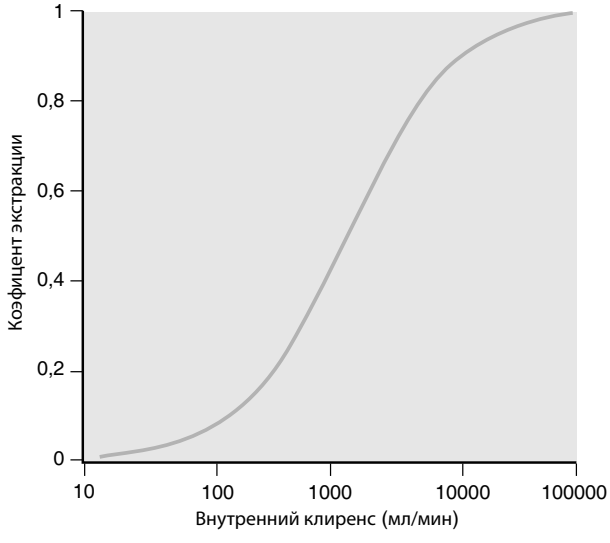


Рис. 19-9 Отношение между внутренним клиренсом и коэффициентом экстракции, рассчитанное для печеночного кровотока 1400 *мл/мин*

предсказан, исходя из возраста и веса в соответствии с уравнением Cockroft и Gault[5]:

Мужчины:

$$\text{Клиренс креатина (мл/мин)} = \frac{140 - \text{возраст [лет]} \times \text{Вес [кг]}}{72 \times \text{Креатин сыворотки (мг\%)}} \quad (9)$$

Женщины:
85% от клиренса креатинина по уравнению 9.

Уравнение 9 показывает, что возраст является независимым предиктором клиренса креатинина. Таким образом, пожилые пациенты имеют сниженный клиренс креатинина, даже при наличии нормального уровня креатинина в плазме. Ингаляционные анестетики также уменьшают почечный кровоток. Сниженный почечный клиренс будет задерживать смещение эффекта для препаратов, выводимых почками или их метаболитов.

Тканевой клиренс

Клиренс некоторых анестетиков происходит в таких тканях, как кровь, мышцы и легкие. Например, клиренс ремифентанила происходит при участии неспецифических эстераз, локализованных в основном в мышечной ткани и кишечнике, тогда как легкие, печень, почки и кровь вносят лишь минимальный вклад в клиренс ремифентанила. Сукцинилхолин, мивакуриум и 2-хлорпрокаин метаболизируются бутирилхолиностеразами плазмы (прежнее название – псевдохолинэстераза). Период полужизни сукцинилхолина, мивакуриума и 2-хлорпрокаина в плазме составляют примерно 3 *мин*, 5 *мин* и 25 *с*, соответственно. Около половины метаболизма атракуриума происходит в печени, а баланс обеспечивается в крови с помощью неспецифических холинэстераз (но не бутирихолиностеразами). Деградация Hofmann является спонтанным процессом в плазме при нормальном pH и температуре и не зависит от любых циркулирующих эстераз. Деградация Hofmann играет лишь незначительную роль в метаболизме атракуриума, но является основным путем метаболизма для цисатракуриума, изомера атракуриума. Это важное различие: в отличие от атракуриума и мивакуриума, метаболизм цисатракуриума не зависит от заболевания или генетических вариантов метаболизма холинэстераз.

Клиренс тканями, отличными от крови, может быть проанализирован с использованием моделей, аналогичных таковым при описании печеночного клиренса. Клиренс ткани может быть ограничен кровотоком, емкостью или обоими. Клиренс в крови сам по себе не может быть ограничен потоком и, таким образом, полностью зависит от внутренней метаболической емкости крови.

Клиренс распределения

Клиренс распределения – это транспорт препарата между кровью или плазмой и периферическими тканями. В отличие от метаболического клиренса, клиренс распределения не удаляет препарат из организма навсегда. Клиренс распределения является функцией сердечного выброса, тканевого кровотока и проницаемости стенок капилляров для препарата. Для препарата, легко проникающего в периферические ткани, например пропофола, сумма метаболического клиренса и клиренса распределения достигает сердечного выброса. Для препаратов, метаболизирующихся непосредственно в плазме или во многих других периферических тканях, таких как сукцинилхолин и ремифентанил, сумма метаболического клиренса и клиренса распределения может превышать сердечный выброс.

Связывание с белками

Многие лекарственные препараты связываются с белками плазмы, особенно с альбумином и α_1-кислым гликопротеином. Отношение между препаратами и их связывающими белками может быть описано как:

$$[\text{Свободный препарат}] + [\text{свободное место связывания белка}] \underset{k_{off}}{\overset{k_{on}}{\rightleftharpoons}} [\text{Связанный препарат}]$$

где [Свободный препарат] – это концентрация несвязанного лекарства, [свободное место связывания белка] – это концентрация доступных мест связывания свободного белка, [связанный препарат] – это концентрация связанного с белками плазмы препарата, k_{on} – константа скорости при связывании препаратов с протеинами плазмы и k_{off} – константа скорости диссоциации связанного препарата от протеина плазмы. Из этих отношений может быть выведена формула, описывающая скорость образования связанного препарата:

$$\frac{d \times [\text{Связанный препарат}]}{dt} = [\text{Свободный препарат}] \times [\text{Свободное место связывания белка}] \times k_{on} [\text{Связанный препарат}] \times k_{off} \quad (10)$$

При равновесии (которое достигается почти мгновенно) $d \times [\text{связанный препарат}]/dt = 0$, что позволяет нам найти решение для k, отношение k_{on}/k_{off}, как

$$k = \frac{k_{on}}{k_{off}} = \frac{[\text{Связанный препарат}]}{[\text{Свободный препарат}][\text{Свободное место связывания белка}]} \quad (11)$$

Белки плазмы могут иметь более чем одно место связывания. Таким образом, общее количество мест связывания – это концентрация белков, [Белок], умноженное на n, среднее количество мест связывания на одну молекулу белка. Для препаратов, используемых при анестезии, количество мест связывания на самом деле представляет только незначительную часть общедоступных мест связывания, и таким образом мы можем корректно выразить [свободное место связывания белка] в виде n×[Белок]. Поскольку n, количество мест связывания в молекуле, постоянно, мы можем использовать n в константе скорости k, определив константу ассоциации K_a как

$$K_a = n\frac{k_{on}}{k_{off}} = \frac{[\text{Связанный препарат}]}{[\text{Связанный препарат}] + [\text{Белок}]} \quad (12)$$

Определим f_u как свободную фракцию препарата:

$$f_u = \frac{[\text{Свободный препарат}]}{[\text{Связанный препарат}] + [\text{Свободный препарат}]} \quad (13)$$

Комбинируя уравнения 12 и 13, мы можем решить для f_u с точки зрения концентрации несвязанного препарата:

$$f_u = \frac{1}{1 + K_a[\text{ Белок }]} \quad (14)$$

Из уравнения 14 следуют два наблюдения. Во-первых, доля связанной с белками плазмы препарата зависит исключительно от концентрации белка, а не от концентрации препа-

рата, при условии, что [связанный препарат]<< n[Белок]. Это приближение всегда справедливо для анестезиологических препаратов из-за их высокой активности. Даже для тиопентала, возможно, наименее сильного препарата, используемого в современной анестезиологической практике, [связанный препарат] << n [Белок] и связывание с белками не зависит от концентрации тиопентала. Во-вторых, если мы решаем уравнение 14 для f_u = 0,5, то мы получаем, что

$$K_a = \frac{1}{[\text{Белок}]_{50}} \qquad (15)$$

где $[\text{Белок}]_{50}$ – это концентрация белка, при которой 50% препарата связано. Таким образом, другим способом представления константы ассоциации является то, что она является величиной, обратной концентрации белка, связанной с 50% связыванием. Если мы заменим $\frac{1}{[\text{Белок}]_{50}}$ для K_a в уравнении 14, то мы получим следующее уравнение:

$$f_u = \frac{[\text{Белок}]_{50}}{[\text{Белок}]_{50} + [\text{Белок}]} \qquad (16)$$

Эта зависимость графически показана на Рис. 19-10. С левой стороны на Рис. 19-10 [Белок] намного меньше, чем $[\text{Белок}]_{50}$. В этом случае препарат имеет малое сродство для связывания с белками, так что вокруг имеется гораздо меньшее количество белка, чем требуется для связывания 50% препарата. Препарат в основном свободен, и значение f_u около 1. С правой стороны Рис. 19-10 [Белок] намного больше, чем $[\text{Белок}]_{50}$. Это означает, что есть гораздо большее количество белка, чем потребовалось бы, чтобы связать 50% препарата. Результатом является то, что препарат в основном будет связан с белками плазмы и f_u почти равно 0.

Константа ассоциации и ее обратное значение $[\text{Белок}]_{50}$ отражает аффинитет препарата к белкам плазмы. Они не должны изменяться в присутствии болезни. Тем не менее, [Белок] может измениться с заболеванием, возрастом или при наличии параллельно использующихся препаратов. Рис. 19-11 показывает отношение между изменением концентрации белка и изменением свободной фракции препарата для препаратов с различной степенью связывания с белком при обычном клиническом использовании. Линии на графике соответствуют различным препаратам, чьи свободные фракции в плазме колеблются от 1,0 (горизонтальная линия) до примерно 0,0 (прямая диагональная линия).

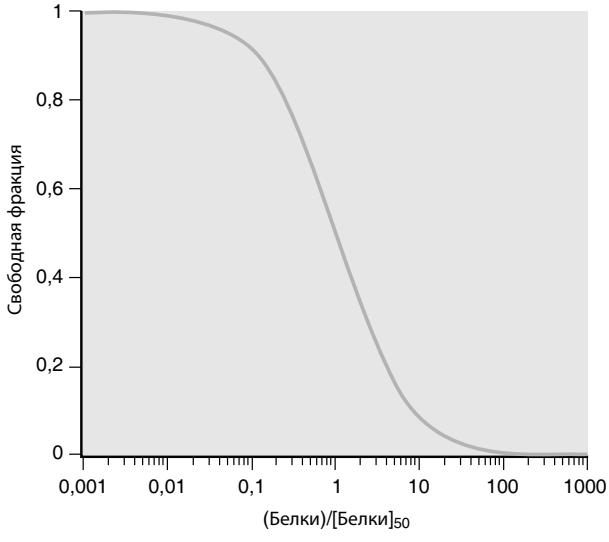


Рис. 19-10 Связь между концентрацией белков плазмы в виде доли от концентрации, связанной с 50% связыванием, и доли несвязанного препарата. Это еще один пример уравнения насыщения, показанного на Рис. 19-5

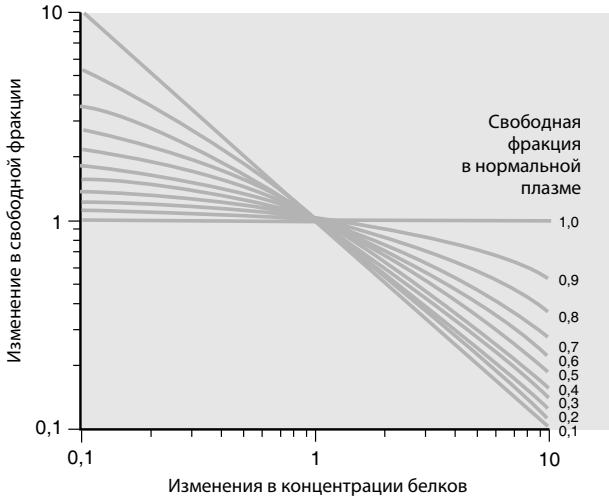


Рис. 19-11 Отношение между изменениями концентрации белка и изменениями свободной фракции. Отношение зависит от свободной фракции в нормальной плазме при типичных клинических дозах. Для препарата, который не связан (свободная фракция ≈ 1), нет никаких изменений в свободной фракции с изменением концентрации белков. При более высокой степени связывания лекарства свободная фракция равняется почти 0, любое изменение в концентрации белков плазмы вызывает почти обратно пропорциональное изменение в свободной фракции. (*Из Shafer S: Principles of pharmacokinetics and pharmacodynamics. In Longnecker DE, Tinker JH, Morgan GE [eds] : Principles and Practice of Anesthesiology, 2nd ed. St. Louis, Mosby – Year Book, 1997.)*

Для препаратов, которые не связаны (свободная фракция = 1,0), нет никакой связи между свободной фракцией и концентрацией белка, как указано прямой горизонтальной линией. Для препаратов, свободная фракция которых, как правило, 90%, при изменении концентрации белка будет лишь небольшое изменение концентрации свободного препарата. Для препаратов, сильно связанных с белками, концентрация свободной фракции изменяется практически обратно пропорционально изменениям концентрации белка. Как только связанная часть достигает 100% (свободный препарат стремится к 0), отношение между изменением концентрации белка и изменением свободной фракции становится обратно пропорциональным. Следует отметить, что никогда не бывает большего, чем пропорциональное изменение концентрации свободного препарата с изменением концентрации в плазме. Например, самое большее, что могло бы вызвать 10% изменение концентрации белка, это 10% изменение концентрации свободного препарата, и это было бы справедливо лишь в том случае, если препарат почти на 100% был связан с белками плазмы.

Наблюдение *in vitro*, что изменение концентрации белка приводит к изменению концентрации свободного препарата, как это показано на Рис. 19-11, не обязательно применимо к ситуации *in vivo*. Именно свободный (т.е. не связанный) препарат находится в равновесии между плазмой и тканью. Если связывание с белками уменьшается, то увеличивается градиент концентрации свободного препарата между плазмой и тканью. В результате, когда связывание с белками уменьшается, равновесие

достигается между плазмой и тканью концентрации свободного препарата при более низкой общей концентрации препарата в плазме. Эта более низкая концентрация создает видимость того, что препарат распространился в большем тотальном пространстве. Поэтому уменьшение связывания с белками вызывает повышение видимого объема распределения, когда соотносится с общей, а не со свободной концентрацией препарата.

Увеличенный объем распределения в состоянии равновесия, Vd_{ss}, наблюдаемый при уменьшении связывания с белками, в основном является иллюзией. Если бы была измерена только несвязанная концентрация препарата, то для липофильных препаратов (как наиболее часто использующихся в анестезиологической практике) не было бы почти никаких изменений в кажущемся объеме распределения из-за распределения препаратов в периферических тканях, которое в основном регулирует свободную концентрацию липофильных препаратов.

Изменения в связывании белков могут влиять на клиренс препаратов. Если препарат имеет высокую степень экстракции, то печень будет удалять практически весь препарат, проходящий через печень, независимо от степени связывания с белками. Однако, если лекарственное средство имеет низкий коэффициент печеночной экстракции, увеличение свободной фракции препарата приведет к увеличению движущего градиента вместе с увеличением клиренса. Связывание с белками также влияет на очевидную силу действия препарата при обращении к общей концентрации лекарства в плазме. Увеличение свободной фракции увеличивает движущее давление в месте действия препарата. Таким образом, изменение в свободной фракции приведет к увеличению концентрации препарата в месте действия. Из-за этого изменения в очевидной силе действия препарата снижение в связывании с белками может уменьшить дозу, необходимую для вызывания эффекта, даже в отсутствие других фармакокинетических изменений.

Стереохимия

Типичный фармакокинетический анализ описывает воображаемые препараты. Например, фармакокинетика и фармакодинамика тиопентала, кетамина и бупивакаина описывают препараты, которых не существует. Причина в том, что многие анестетики являются хиральными и доставляются в виде рацемических смесей. Организм – это хиральная среда, и препараты взаимодействуют с ферментами, белками и рецепторами стереоспецифически. Фармакокинетика и фармакодинамика оптических изомеров могут отличаться. Стереоизомеры бупивакаина и кетамина были исследованы достаточно хорошо, и левовращающий изомер бупивакаина коммерчески доступен как левобупивакаин. Хотя важность изучения фармакокинетики и фармакодинамики индивидуальных стереоизомеров широко приветствуется, трудности проведения таких исследований препятствуют их широкому распространению.

Фармакокинетические модели

Процессы нулевого и первого порядка

Потребление организмом кислорода и выработка углекислого газа – это процессы, протекающие с постоянной скоростью. Это так называемые процессы нулевого порядка.

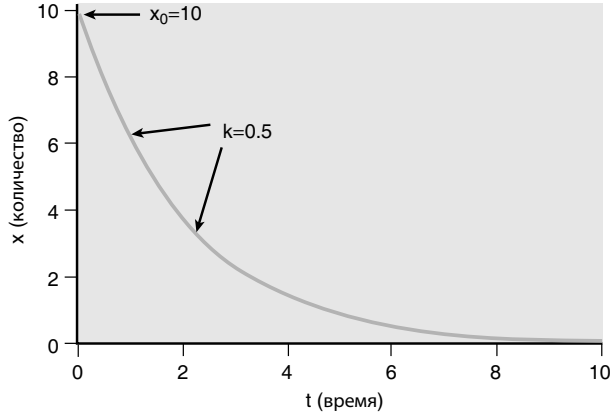


Рис. 19-12 Экспоненциальная кривая затухания, выраженная в виде $x(t) = x_0e^{-kt}$, построенные на стандартных осях, с $x_0 = 10$ и $k = 0,5$

Скорость изменения (dx/dt) для процесса нулевого порядка является

$$\frac{dx}{dt} = k \qquad (17)$$

Уравнение 17 гласит, что скорость изменения – это константа. Если x представляет собой количество препарата и t представляет время, единица k – это количество/время. Если мы хотим знать значение x в момент времени t, x(t), мы можем вычислить его как интеграл уравнения 17 от времени 0 до времени t:

$$x(t) = x_0 + k \times t \qquad (18)$$

где x_o – значение x в точке 0. Это уравнение прямой линии с углом k и пересечением x_o.

Много процессов совершается со скоростью, пропорциональной количеству. Например, оплата процента по кредиту пропорциональна остатку задолженности, скорость, с которой вода бежит из ванны, пропорциональна количеству (высоте) воды в ванне. Это примеры процессов первого порядка. Скорость изменения в процессе первого порядка является лишь немного более сложной, чем для нулевого порядка:

$$\frac{dx}{dt} = k \times x \qquad (19)$$

Здесь значение k равно 1/время, поскольку x в правой части уравнения уже включает в себя единицу количества. Если мы хотим знать значение x в момент времени t, x(t),

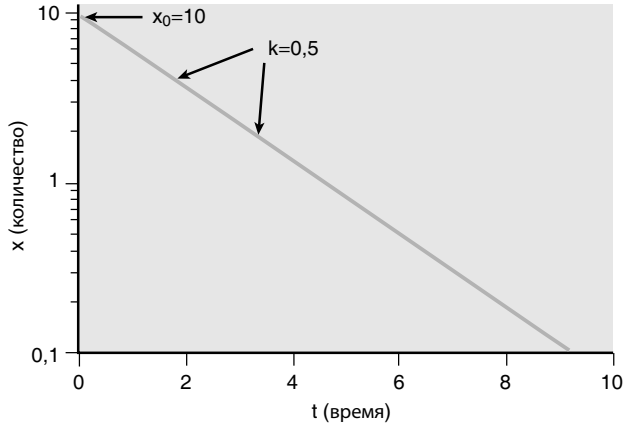


Рис. 19-13 Та же экспоненциальная кривая затухания, $x(t) = x_0e^{-kt}$, что и на Рис. 19-12, но теперь нанесенные на логарифмическую ось y

это может быть вычислено как интеграл от времени 0 до времени t:

$$x(t) = x_0 \times e^{kt} \tag{20}$$

где x_o является значением x в нулевой точке времени. Если k больше, чем 0, x(t) увеличивается экспоненциально. Если k меньше, чем 0, x(t) уменьшается экспоненциально. В фармакокинетике k отрицательно, поскольку концентрация уменьшается со временем. Для четкости знак минус выражается в явной форме, так что k выражается как положительное число. Таким образом, идентичное уравнение в фармакокинетике с явно написанным знаком минус является:

$$x(t) = x_0 \times e^{-kt} \tag{21}$$

Рис. 19-12 показывает взаимоотношение между x и временем, как описано в уравнении 21. На Рис. 19-12 x постоянно уменьшается со временем. Однако наклон кривой непрерывно увеличивается (т. е. становится менее отрицательным). Взяв натуральный логарифм от обеих частей уравнения 21, получаем:

$$\begin{aligned} \ln(x[t]) &= \ln\left(x_0 \times e^{-kt}\right) \\ &= \ln(x_0) + \ln(e^{-kt}) \\ &= \ln(x_0) - (k \times t) \end{aligned} \tag{22}$$

Это уравнение прямой линии, как показано на Рис. 19-13, где вертикальная ось ln (x[t]), горизонтальная ось t, пересечение $\ln(x_o)$ и наклон линии – это k.

Сколько времени займет для x переход от определенного значения x_1 до половины этого значения, $(x_1/2)$? Поскольку k – это наклон прямой линии, относящий ln (x) ко времени,

$$k = \frac{\Delta \ln(x)}{\Delta t} = \frac{\ln(x_1) - \ln\left(\frac{x_1}{2}\right)}{t_{1/2}} \tag{23}$$

где $t_{1/2}$ является «периодом полужизни», или временем, требуемым для 50% уменьшения x. Мы можем упростить числитель

$$\begin{aligned} \ln(x_1) - \ln\left(\frac{x_1}{2}\right) &= \ln\left(\frac{x_1}{\frac{x_1}{2}}\right) \\ &= \ln(2) \\ &\approx 0.693 \end{aligned} \tag{24}$$

Это близко связывает линию (или «константу скорости») k с периодом полураспада, $t_{1/2}$:

$$k = \frac{0.693}{t_{1/2}} \tag{25}$$

Таким образом, если мы измерим время, необходимое для снижения x на 50%, $t_{1/2}$, мы знаем константу скорости k. Если мы знаем k, из уравнения 25 мы можем легко подсчитать время, которое будет необходимо x для того, чтобы снизиться на 50%:

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k} \tag{26}$$

Физиологические фармакокинетические модели

Для каждого органа возможно проанализировать объемы и клиренсы и построить фармакокинетические модели путем сборки моделей органов в физиологически и анатомически точные модели целого животного. Рис. 19-14 показывает такую модель для тиопентала у крыс[6]. Последующие исследования показали, что масштаб отдельных объемов тканей и кровотока может быть увеличен от крыс к человеку, что, в конечном итоге, позволит точно отобразить модели фармакокинетики человека[7]. Это иллюстрирует потенциальную пользу физиологически обоснованных фармакокинетических моделей в развитии человеческих моделей на основании моделей животных.

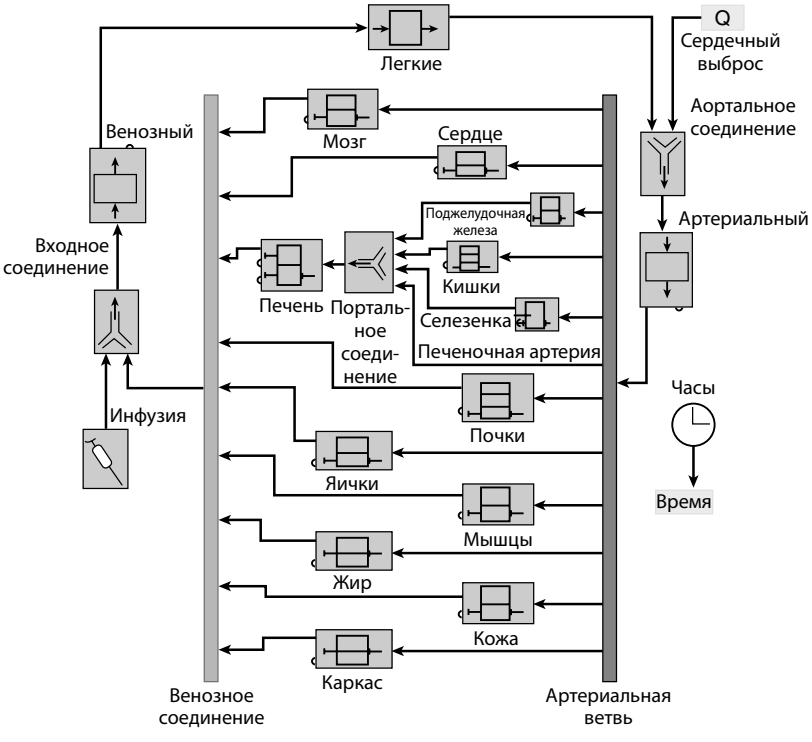


Рис. 19-14 Физиологическая модель для тиопентала у крыс. Фармакокинетика распределения препарата в каждый орган была определена индивидуально. Компоненты модели связаны посредством процессов нулевого порядка (поток) и первого порядка (диффузия). (*Из Ebling WF, Wada DR, Stanski DR: From piecewise to full physiologic pharmacokinetic modeling: Applied to thiopental disposition in the rat. J Pharmacokinet Biopharm 22:259-292, 1994.*)

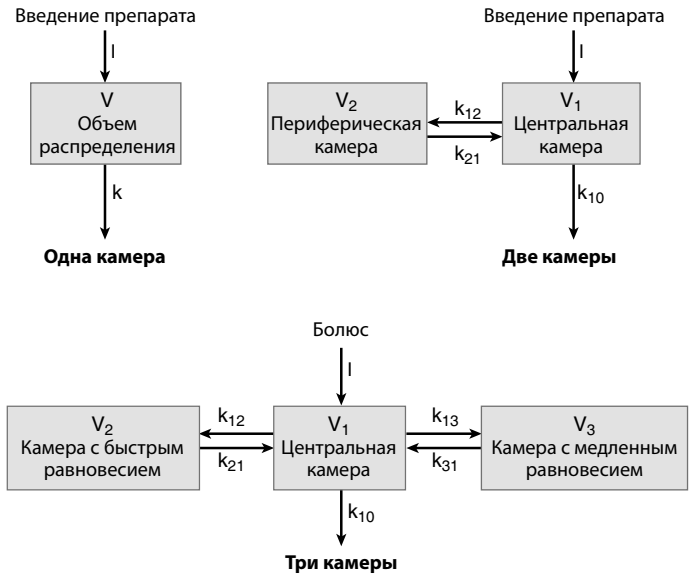


Рис. 19-15 Одно-, двух- и трехкомпартментные модели млекопитающих

Модели, которые работают с индивидуальными органами, являются математически громоздкими и не предлагают более точный расчет концентрации препарата в плазме, по сравнению с моделями, в которых органы объединены в несколько компартментов. Если целью является определить, как нужно вводить препараты для достижения терапевтической дозы в плазме, все, что требуется, – это математически соотнести дозу к концентрации в плазме. Для этих целей вполне подходят традиционные «компартментные» модели.

Компартментные фармакокинетические модели

Компартментные модели построены на тех же базовых понятиях, что и физиологические модели, но только с сильным упрощением. «Однокомпартментная» модель, показанная на Рис. 19-15, состоит из одного объема и клиренса, как будто мы устроены как ведра. Для анестетиков мы напоминаем несколько ведер, соединенных трубами. Они, как правило, представляют собой двух- или трехкомпартментные модели, также показанные на Рис. 19-15. Объем справа в двухкомпартментной модели и в центре трехкомпартментной модели – это центральный объем. Другие объемы – это периферические объемы. Суммой всех объемов является объем распределения в состоянии равновесия, Vd_{ss}. Клиренс, в котором центральный компартмент остается снаружи, является «центральным» или «метаболическим» клиренсом. Клиренсы между центральным компартментом и периферическими компартментами являются «межкомпартментными» клиренсами.

Однокомпартментная модель

Фармакокинетика болюса. Представьте, что тело – это ведро, в которое мы наливаем лекарство. Давайте обозначим количество препарата, которое мы наливаем в ведро, как x_o (x в точке времени 0). Первоначальной концентрацией является x_o/V, где V – это объем жидкости внутри ведра. Возвращаясь к уравнению 1, если мы знаем желаемую концентрацию, C_T (целевая концентрация), и V, объем в ведре, мы сможем рассчитать дозу для достижения C_T путем изменения определения концентрации: Доза = $C_T \times V$.

Предположим, что жидкость циркулирует через «очищающий» орган с постоянной скоростью, которую мы называем клиренсом, Cl. Какова скорость, dx/dt, с которой препарат покидает ведро? Так как концентрацией является x/V и Cl – это скорость жидкости в ведре, протекающей через орган очищения, то скорость, с которой препарат уходит, должна быть $x/V \times Cl$. Эта скорость является процессом первого порядка, если и только если она равна постоянной k, умноженной на количество препарата в ведре. Так ли это?

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \frac{x}{V}Cl \\ &= \frac{Cl}{V}x \\ &= kx?\end{aligned} \qquad (27)$$

Ранее мы утверждали, что поток через орган очищения, Cl, был постоянен. Объем V – постоянный, потому что орган очищения возвращает поток в ведро. Поскольку и Cl, и V – постоянные величины, отношение Cl/V также постоянно. Возвращаясь обратно к уравнению 27, k, постоянная по определению процесса первого порядка, равна Cl/V, константе по определению клиренса и объема. Это может быть изменено для получения фундаментального тождества линейной фармакокинетики:

$$\begin{aligned}\text{Cl (клиренс)} = \text{k (константа скорости)} \\ \times \text{V(объем распределения)}\end{aligned} \qquad (28)$$

Что это тождество говорит нам о взаимоотношении между периодом полужизни, объемом и клиренсом? Изменяя вышеуказанное как k = Cl/V и помня, что $t_{½} = 0{,}693/k$, мы можем заключить, что период полужизни пропорционален объему и обратно пропорционален клиренсу:

$$\begin{aligned}t_{½} &= 0.693\frac{V}{Cl} \\ t_{½} &\propto \frac{V}{Cl}\end{aligned} \qquad (29)$$

Рис. 19-16 показывает однокомпартментную модель с идентичным клиренсом, но с большим, по сравнению с представленным на Рис. 19-3, объемом. Для очищения препарата из большего объема необходимо большее время, таким образом, период полужизни будет увеличен, как и предсказывает уравнение 29. Рис. 19-17 показывает однокомпартментную модель с идентичным объемом, но с более быстрым клиренсом, по сравнению с Рис. 19-3. Концентрации будут снижаться намного быстрее (более короткий период полужизни) с большим клиренсом, как предсказывает уравнение 29.

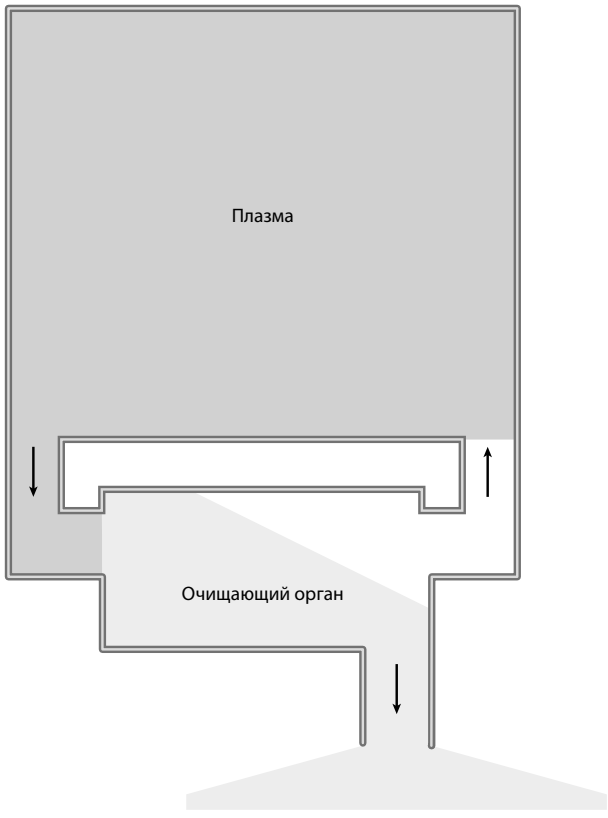


Рис. 19-16 Однокомпартментная модель, похожая на представленную на Рис. 19-3, но с увеличенным объемом распределения. После введения препарата концентрации в этой модели понижаются более медленно, чем в модели, показанной на Рис. 19-3

Так как это процесс первого порядка, $\frac{dx}{dt} = kx$, и интеграл этого процесса дает нам количество препарата в момент времени t с точки зрения количества в момент времени 0, $x(t) = x_o e^{-kt}$. Если мы разделим обе стороны на V, помня, что x/V является определением концентрации, мы получим уравнение, связывающее концентрацию после внутривенного болюса со временем и начальной концентрацией:

$$C(t) = C_0 e^{-kt} \quad (30)$$

Это уравнение определяет кривую концентрация-время для однокомпартментной модели и имеет линейную логарифмическую форму, показанную на Рис. 19-13. Мы сможем рассчитать клиренс, Cl, одним из двух путей. Во-первых, мы можем рассчитать V путем перестановки в определении концентрации, V = доза/первоначальная концентрация = доза/C_o. Обращаясь снова к уравнению 28, если мы измерим наклон, –k, мы сможем рассчитать клиренс как k x V. Более общее решение – рассмотреть интеграл кривой концентрация-время, уравнение 30, известное в фармакокинетике как площадь под кривой (AUC):

$$\begin{aligned} AUC &= \int_0^\infty C_0 e^{-kt} dt \\ &= \int_0^\infty \frac{x_0}{V}\left(e^{-\frac{Cl}{V}t}\right) \text{ (замещая } C_0 \text{ и k)} \\ &= \frac{x_0}{V} \times \frac{V}{Cl} \text{ (оценивая вышеуказанный интеграл)} \\ &= \frac{x_0}{Cl} \end{aligned} \quad (31)$$

Для вычисления клиренса, Cl, мы можем изменить уравнение 31:

$$Cl = \frac{x_0}{AUC} \quad (32)$$

Так как x_0 является дозой препарата, клиренс равен дозе, разделенной на AUC (площадь под кривой). Это фундаментальное свойство линейных фармакокинетических моделей применимо к однокомпартментной, многокомпартментной моделям и к любым другим внутривенным способам дозирования препаратов (при условии, что общая доза, назначаемая систематически, используется как числитель). Из этого следует, что для линейных моделей AUC пропорциональна дозе (т.е. модели, в которых клиренс постоянен).

Фармакокинетика инфузии. Если мы назначаем инфузию препарата со скоростью I (введение), т.к.нцентрация в плазме будет увеличиваться до тех пор, пока скорость поступающего в организм препарата, I, превышает скорость, с которой препарат покидает организм, C × Cl, где C – концентрация препарата. Когда I = C × Cl, лекарство поступает и выходит с той же скоростью, а организм находится в состоянии равновесия. Мы можем рассчитать концентрацию в равновесном состоянии, имея в виду, что скорость поступления и выделения лекарства должны быть равны. Из уравнения 6 мы знаем, что скорость метаболизма лекарств в состоянии равновесия равна:

$$\text{Скорость метаболизма} = C_{ss} \times Cl \quad (33)$$

где C_{ss} – концентрация в артериальной крови в равновесном состоянии. Поскольку, по определению, в состоянии равновесия скорость инфузии должна быть равна скорости метаболизма, скорость инфузии I при состоянии равновесия должна быть $I = C_{ss} \times Cl$. Решая это уравнение для концентрации в равновесном состоянии, C_{ss}, получаем I/Cl. Таким образом, концентрация в равновесном состоянии при инфузии определяется скоростью вводимого пре-

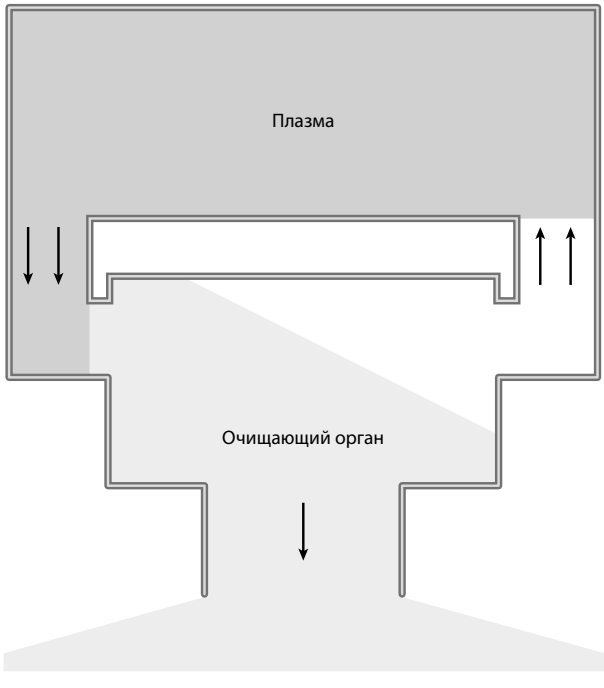


Рис. 19-17 Однокомпартментная модель, похожая на Рис. 19-3, но с повышенным клиренсом. После введения препарата в этой модели концентрация будет падать быстрее, чем в модели, показанной на Рис. 19-3

парата, деленной на клиренс. Это означает, что если мы хотим рассчитать скорость инфузии, при которой достигается нужная концентрация C_T в состоянии равновесия, скорость инфузии должна быть $C_T \times Cl$.

Выражение $C_\infty = \frac{I}{Cl}$ по форме близко к уравнению, описывающему концентрацию после болюсного введения: $C_0 = \frac{x_0}{V}$. Таким образом, объем – это численно-связанный болюс к первоначальной концентрации и клиренс – численно-связанная скорость инфузии к концентрации в равновесном состоянии. Из этого следует, что первоначальная концентрация после болюса не зависит от клиренса и что концентрация равновесного состояния во время непрерывной инфузии не зависит от объема.

Во время инфузии скорость изменения количества препарата, x, равна скорости притока, I, минус скорость оттока, $k \times x$.

$$\frac{dx}{dt} = I - k\,x \tag{34}$$

Мы можем рассчитать x в любое время t как интеграл от времени 0 до времени t. Предположим, что $x_0 = 0$ (т.е. начальное полное отсутствие препарата в организме), что приведет к:

$$x(t) = \frac{I}{k}\left(1 - e^{-k\,t}\right) \tag{35}$$

Так как $t \to \infty$, $e^{-kt} \to 0$ и уравнение 35 сокращается до

$$x_{ss} = \frac{I}{k} \tag{36}$$

Сколько необходимо времени для достижения 50% от конечной концентрации состоянии равновесия (т. е. достигнуть концентрации $\frac{x_{ss}}{2}$2) при проведении инфузии? Из уравнения 36 мы знаем, что $\frac{x_{ss}}{2} = \frac{I}{2k}$. Заменяя $\frac{I}{2k}$ на x(t) в уравнении 35, мы получим

$$A(t) = f \times D_{oral} \times k_a \times e^{-k_a t} \tag{37}$$

Решая уравнение 37 для t, мы получаем $\frac{\ln(2)}{k}$. Из уравнения 26 известно, что период полужизни $t_{½}$ после болюсной инъекции был $\frac{\ln(2)}{k}$. Здесь мы опять видим параллели между инфузией и болюсной инъекцией препарата. Для достижения 50% от концентрации равновесного состояния во время инфузии требуется время, равное одному периоду полужизни. Подобно этому, два периода полужизни необходимо для достижения 75%, три периода полужизни для 87,5% и пять периодов полужизни для достижения 97% концентрации состояния равновесия. В среднем считается, что необходимо от четырех до пяти периодов полужизни для достижения состояния равновесия у пациента, хотя концентрации достигают состояния равновесия только асимптотически.

Фармакокинетика абсорбции. Когда препараты вводятся внутривенно, все они достигают системной циркуляции. Когда препараты вводятся другими путями, например перорально, трансдермально, эпидурально или внутримышечно, лекарства сначала должны достигнуть системной циркуляции. Препараты, вводимые перорально, могут абсорбироваться только частично, а то, что абсорбировалось, подвергается печеночному метаболизму первого порядка до того, как препарат достигнет системной циркуляции. Препараты, вводимые трансдермально, могут не абсорбироваться, ввиду препятствия при прохождении через роговой слой эпидермиса. При использовании альтернативных путей введения, мы не можем полагать, что доза, введенная больному, равняется дозе, которая достигнет системной циркуляции. Доза, которая достигает системной циркуляции, равна введенной дозе, умноженной на f, «биодоступной» фракции.

Альтернативные пути доставки препарата часто моделируются путем предположения о том, что препарат абсорбируется из резервуара или депо, который обычно моделируется как дополнительный компартмент с моноэкспоненциальной скоростью доставки в системную циркуляцию:

$$A(t) = f \times D_{oral} \times k_a \times e^{-k_a t} \tag{38}$$

где A(t) – скорость абсорбции во время t, f – фракция биодоступности, D_{oral} – доза перорально принимаемого лекарства (или внутримышечного, трансдермального и т.д.), k_a – константа скорости абсорбции. Так как интеграл $k_a \times e^{-k_a t} = 1$, то общее количество абсорбированного препарата равно $f \times D_{oral}$. Чтобы вычислить изменения концентрации во времени, мы сначала сведем задачу к дифференциальным уравнениям (т.е. уравнениям 19 и 34) и совместим их. Дифференциальное уравнение для количества, x, с пероральной абсорбцией в модель однокомпартментного расположения является

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \text{приток-отток} \\ &= A(t) - k \times x \\ &= D_{oral} \times f \times k_a \times e^{-k_a t} - k \times x \end{aligned} \tag{39}$$

Это просто скорость абсорбции препарата во время t, A(t), минус скорость выхода, $k \times x$. Чтобы решить уравнение для количества препарата x в компартменте во время t мы интегрируем это от 0 до времени t, зная, что x(0) = 0:

$$x(t) = \frac{D_{oral} \times f \times k_a}{k - k_a}\left(e^{-k_a t} - e^{-kt}\right) \tag{40}$$

Уравнение 40 описывает количество препарата в системной циркуляции после абсорбции первого порядка из депо, таких как желудок, внутримышечная инъекция, кожа или даже доза, введенная эпидурально. Чтобы описать концентрацию препарата вместо количества, необходимо разделить обе стороны уравнения 40 на V, объем распределения.

Это описывает стандартные фармакокинетические уравнения для однокомпартментной модели. Однокомпартментная модель представляет концепцию константы скорости и периода полужизней и связывает их с физиологической концепцией объема и клиренса. К сожалению, ни один из препаратов, используемых в анестезиологии, не может быть точно описан с помощью однокомпартментной модели. Распределение анестезиологических препаратов внутрь и из периферических тканей играет существенную роль в длительности действия анестестезиологического препарата. Для описания внутривенных анестетиков мы должны расширить однокомпартментную модель, принимая во внимание распределение препарата в ткани.

Многокомпартментные модели

Изменения плазменной концентрации во времени после внутривенного болюсного введения напоминают кривую из Рис. 19-18. В противоположность Рис. 19-13, на Рис. 19-18 изображена не прямая линия, даже если гра-

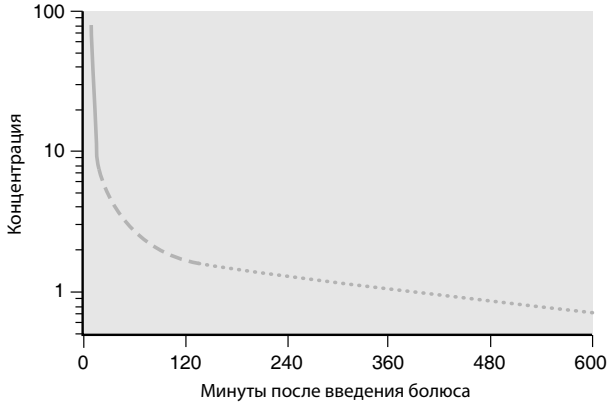


Рис. 19-18 Отношение концентрация – время показывает очень быстрое первоначальное снижение после введения болюса. Конечная логарифмическая часть видна только после того, как большая часть препарата покинет плазму. Это характерно для большинства анестезиологических препаратов. Различные типы линий обозначают быструю, среднюю и медленную (логарифмическая) части кривой

фически нанести ее на логарифм оси *y*. Эта кривая имеет характеристики, общие для всех препаратов, вводимых внутривенно болюсно. Во-первых, концентрация непрерывно понижается в течение времени. Во-вторых, первоначальная скорость снижения очень быстрая, однако постепенно скорость уменьшается, пока мы не достигаем «логарифмической» части.

Для многих препаратов можно выделить три различных фазы, как показано на Рис. 19-18. Имеется фаза «быстрого распределения» (сплошная линия на Рис. 19-18), которая начинается сразу после введения болюса. Эту фазу характеризует очень быстрое движение препарата из плазмы в быстро уравновешивающиеся ткани*. Часто существует вторая фаза, «медленного распределения» (штриховая линия на Рис. 19-18), которая характеризует движение препарата в ткани с более медленным процессом уравновешивания и возвращение препарата в плазму из большинства тканей с быстрым процессом уравновешивания. Конечная (терминальная) фаза (пунктирная линия на Рис. 19-18) представляет собой прямую линию при построении на полулогарифмическом графике. Терминальную фазу часто называют «фазой элиминации», потому что первичным механизмом уменьшения концентрации препарата в терминальной фазе является элиминация препарата из организма. Отличительной особенностью конечной фазы элиминации является то, что концентрация в плазме ниже, чем в ткани, и относительное соотношение препарата в плазме и периферических объемах распределения остается постоянным. Во время этой «терминальной фазы» препарат возвращается из быстрого и медленного объемов распределения в плазму и навсегда удаляется из плазмы с помощью метаболизма или экскреции.

Наличие трех различных фаз после болюсной инъекции является определяющей характеристикой мамиллярной модели с тремя камерами. Для внутривенных препаратов возможно разработать гидравлические модели, как показано на Рис. 19-19[8]. В этой модели имеются три резервуара, соответствующие (слева направо) периферическому компартменту с медленным процессом уравновешивания, центральному компартменту (плазма, в которую введен препарат) и периферическому компартменту с быстрым процессом уравновешивания. Горизонтальные трубы представляют межкомпартментный клиренс или (для труб, дренирующихся на страницу) метаболический клиренс. Объем каждого резервуара соответствует объемам компартментов для фентанила. Площади поперечных сечений труб коррелируют с системным и межкомпартментным клиренсом фентанила. Высота воды в каждом резервуаре соответствует концентрации препарата.

Используя эту гидравлическую модель, мы можем следить за процессами, приводящими к снижению концентрации препарата через какое-то время после болюсного введения. Первоначально препарат поступает из центрального компартмента в оба периферических путем межкомпартментного клиренса и полностью покидает систему с помощью метаболического клиренса. Поскольку имеется три места, куда поступает препарат, концентрация в центральном компартменте очень быстро уменьшается. На переходе между сплошной и пунктирной линией наблюдается изменение роли компартмента с наиболее быстрым процессом уравновешивания. На этом переходе концентрация в центральном компартменте падает ниже концентрации в компартменте с быстрым процессом уравновешивания и направление потока между ними меняется на противоположное. После этого перехода (пунктирная линия) препарат в плазме имеет только два места перемещения: в компартмент с медленным процессом уравновешивания или через дренажную трубу. Эти процессы частично компенсируются возвращением препарата в плазму из быстро уравновешивающегося компартмента. В итоге получается, что как только в быстро уравновешивающемся компартменте наступает равновесие, концентрация в центральном компартменте падает медленнее, чем раньше.

Как только концентрация препарата в центральном компартменте падает ниже концентрации в компартментах как с быстрым, так и с медленным процессом уравновешивания (точечная линия), единственным методом снижения плазменной концентрации является метаболический клиренс или дренажная труба. Возвращение препарата из обоих периферических компартментов в центральный сильно замедляет скорость уменьшения концентрации препарата в плазме.

Кривые, которые постоянно уменьшаются с течением времени, с непрерывно увеличивающимся наклоном (т.е. кривые, которые представлены на Рис. 19-18 и 19-19), могут быть описаны суммой отрицательных экспоненциалов. В фармакокинетике один из способов обозначения этой суммы экспоненциалов – показать, что концентрация в плазме с течением времени равняется

$$C(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Ce^{-\gamma t} \qquad (41)$$

где t –время с момента болюса, C(t) –концентрация препарата после введения болюсной дозы, A, α, B, β, C и γ – параметры фармакокинетической модели. A, B и C называются коэффициентами, тогда как α, β и γ являются экспонентами. После болюсной инъекции все шесть параметров из уравнения 41 будут больше, чем 0.

Основной причиной использования полиэкспоненциальных уравнений является то, что они описывают концентрацию лекарства в плазме, наблюдаемую после болюсной инъекции, за исключением неправильной спецификации в первые несколько минут, о которых упоминалось ранее. Фармакокинетика компартментов строго эмпирическая: модели описывают данные, а не процессы, посредством которых наблюдения стали данными. К счастью, полиэкспоненциальные уравнения позволяют применять только что разработанные однокомпартмент-

* Имеются в виду богато васкуляризованные ткани, такие как головной мозг (*Прим. пер.*)

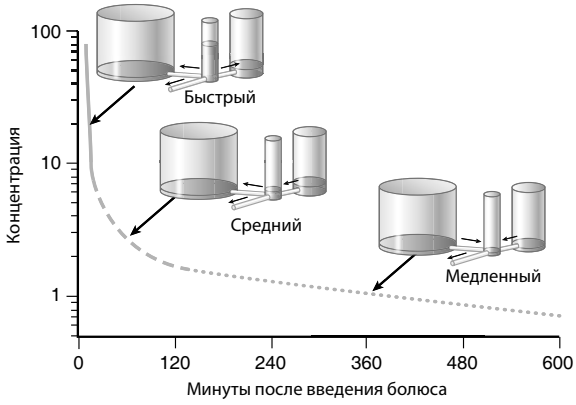


Рис. 19-19 Гидравлическая модель фармакокинетики фентанила. Препарат вводили в центральный резервуар, из которого фентанил может распределиться в два периферических резервуара или может быть выведен. Объем резервуаров пропорционален объемам распределений. Площадь поперечного сечения труб пропорциональна клиренсу. (*С изменениями из Youngs EJ, Shafer SL: Basic pharmacokinetic and pharmacodynamic principles. In White PF [ed] : Textbook of Intravenous Anesthesia. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997, p 10.)*

ные модели с некоторым обобщением концепций. Это включает в себя перевод уравнения 41 в модель объемов и клиренсов, что имеет привлекательный, хотя и неточный физиологический аромат.

Уравнение 41 говорит о том, что изменение концентрации препарата с течением времени являются суммой трех отдельных функций, $Ae^{-\alpha t}$, $Be^{-\beta t}$ и $Ce^{-\gamma t}$. Очень часто $\alpha > \beta > \gamma$ приблизительно на один порядок величины. Мы можем описать каждую из этих функций по отдельности как в виде графиков, так и их суммы, как показано на Рис. 19-19. В момент времени 0 (t = 0) уравнение 41 приводится к $C_0 = A + B + C$ (42)
Сумма коэффициентов A, B и C равна концентрации сразу после болюса. Отсюда следует, что A + B + C = количество болюса V_1.

Особое значение часто приписывается наименьшим показателям. Эта экспонента определяет наклон конечной логарифмической части кривой. Когда медицинская литература упоминает период полужизни лекарственного средства, если не указано иное, период полужизни будет конечным периодом полужизни (т. е. 0,693/наименьшей экспоненты). Тем не менее, терминальный период полувыведения для препаратов с более чем одним экспоненциальным элементом почти не интерпретируемый. Конечный период полувыведения устанавливает верхний предел на время, необходимое для снижения концентрации препарата на 50% после введения лекарственного средства. Как правило, время, необходимое для 50% снижения, будет намного быстрее, чем верхний предел. Это обсуждается далее в Гл. 28.

Построение фармакокинетических моделей представляет собой компромисс между точностью описываемых данных, имея доверие к результатам, и математической трактовкой. Добавление экспоненты к модели дает более точное описание наблюдаемых концентраций. Тем не менее, добавление большего количества экспонентных элементов обычно снижает нашу уверенность в том, как хорошо мы знаем каждый коэффициент и экспоненту, и значительно увеличивает математическую нагрузку моделей. Вот почему математические модели ограничиваются двумя или тремя экспонентами.

Частично причиной продолжающейся популярности полиэкспоненциальных фармакокинетических моделей является то, что они могут быть математически преобразованы из общепринятой ненаглядной экспоненциальной формы в уравнении 41 в более понятную компартментную форму, показанную на Рис. 19-15. Микроконстанты скорости, выраженные как k_{ij}, определяют скорость переноса препаратов из компартмента i в компартмент j. Компартмент 0 является компартментом вне модели, т.е. k_{10} – микроконстанта скорости процессов, действующих через метаболизм или выведение, которые необратимо удаляют препарат из центрального компартмента (аналогично k для однокомпартментной модели). Межкомпартментные микроконстанты скорости (k_{12}, k_{21}, и т.д.) описывают движение препарата между центральными и периферическими компартментами. Каждый периферический компартмент имеет, по крайней мере, две микроконстанты скорости, одна для поступления препарата и другая для выхода. Микроконстанты скорости для двух- и трехкомпартментных моделей представлены на Рис. 19-15. Дифференциальные уравнения, описывающие скорость изменения количества препаратов в компартментах 1, 2, и 3 непосредственно вытекают из микроконстант скорости. Для двухкомпартментных моделей дифференциальными уравнениями для каждого компартмента являются

$$\frac{dx_1}{dt} = I + x_2 k_{21} - x_1 k_{10} - x_1 k_{12}$$
$$\frac{dx_2}{dt} = x_1 k_{12} - x_2 k_{21} \quad (43)$$

где I – скорость поступления препарата. Для трехкомпартментных моделей дифференциальные уравнения для каждого компартмента имеют вид

$$\frac{dx_1}{dt} = I + x_2 k_{21} + x_3 k_{31} - x_1 k_{10} - x_1 k_{12} - x_1 k_{13}$$
$$\frac{dx_2}{dt} = x_1 k_{12} - x_2 k_{21} \quad (44)$$
$$\frac{dx_3}{dt} = x_1 k_{13} - x_3 k_{31}$$

Простой способ моделирования фармакокинетики заключается в преобразовании этих дифференциальных уравнений в разностные уравнения так, чтобы dx становился Δx и dt становился Δt. С Δt в 1 секунду погрешность от линеаризации дифференциальных уравнений составляет менее 1%. Таким образом, настольные компьютеры могут легко имитировать фармакокинетику, используя крупноформатную таблицу.

Для однокомпартментной модели k была как константой скорости, так и экспонентой. Для многокомпартментных моделей взаимоотношение более сложное. Взаимное превращение между микроконстантой скорости и экспонентой становятся чрезвычайно сложными, поскольку добавляется больше экспонент, так как каждая экспонента является функцией каждой микроконстанты скорости и наоборот. Лица, заинтересованные в таких взаимопревращениях, могут найти их в таблице Excel, которую можно загрузить по ссылке: http://www.opentci.org/doku.php?id=code:code.

Продолжительность эффекта лекарственного средства

Плазма не является местом действия анестезиологических препаратов. Существует задержка по времени между кон-

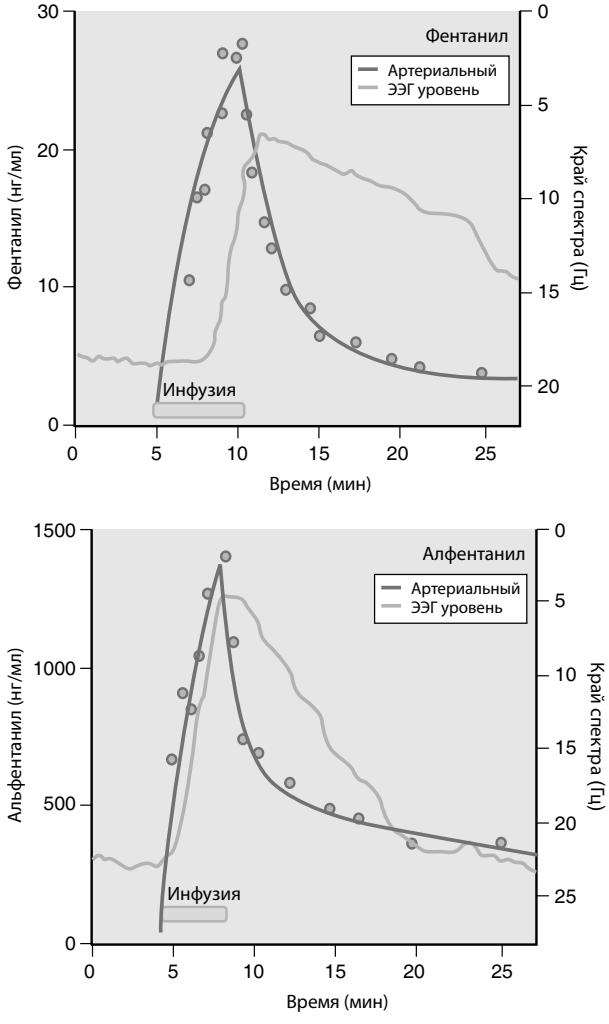


Рис. 19-20 Артериальные концентрации фентанила и альфентанила (*кружки*) и электроэнцефалографический (ЭЭГ) ответ (*неправильная линия*) на внутривенную инфузию. У каждого препарата есть временная задержка между ростом и падением артериальной концентрации и реакцией ЭЭГ, но отставание по времени гораздо больше для фентанила, чем для альфентанила. (*С изменениями из Scott JC, Ponganis KV, Stanski DR: EEG quantitation of narcotic effect: The comparative pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil. Anesthesiology 62:234-241, 1985.)*

центрацией препарата в плазме и концентрацией препарата в точке приложения. Например, существенным различием между фентанилом и альфентанилом является более быстрое начало действия альфентанила. Оранжевая полоса в верхней части графика на Рис. 19-20 показывает продолжительность инфузии фентанила[9]. Быстро взятые артериальные пробы показывают повышение концентрации фентанила. Продолжительность электроэнцефалографического эффекта (спектральный край) отстает на 2-3 *мин* от быстрого роста артериальных концентраций. Это отставание называется гистерезис. Концентрация в плазме достигает пика в момент прекращения инфузии. После пика концентрации в плазме (и силуэта Микки Мауса, появляющегося на пике концентрации в плазме крови) концентрация фентанила быстро уменьшается. Однако смещение эффекта фентанила снова значительно отстает от уменьшения концентрации препарата. На нижнем графике Рис. 19-20 показан схожий дизайн исследования у пациентов, получающих альфентанил. Из-за быстрого гематоэнцефалического уравновешивания альфентанила после его введения наблюдается меньший гистерезис, по сравнению с фентанилом.

Как правило, отношение между плазмой и местом действия препарата моделируется с помощью модели «эффект – место действия», показанной на Рис. 19-21. Место действия лекарственного средства связано с плазмой процессом первого порядка. Уравнение, соотносящее концентрацию препарата в месте действия к концентрации в плазме, имеет вид:

$$\frac{dCe}{dt} = k_{e0} \times Cp - k_{e0} \times Ce \qquad (45)$$

где Ce – концентрация в месте эффекта, Cp – концентрация в плазме и k_{e0} – константа скорости элиминации препарата из места действия. Это проще всего понять с точки зрения его эквивалента, 0,693 /$к_{e0}$, периода полужизни для установления равновесия между плазмой и местом действия лекарственного средства.

Постоянная k_{e0} имеет большое влияние на скорость нарастания лекарственного эффекта, на скорость смещения эффекта препарата и на дозу, необходимую для получения желаемого эффекта препарата. Математические основы этих отношений объясняются в Гл. 28.

Резюме

Фармакокинетика включает в себя фундаментальные физиологические процессы, включая метаболизм, связывание с белками, распределение в тканях и транспорт лекарства к месту действия лекарственного средства. Фармакокинетические модели – это математические соотношения между дозой и концентрацией либо в плазме, или в месте действия лекарственного средства. Такие модели могут быть использованы для определения наилучшего

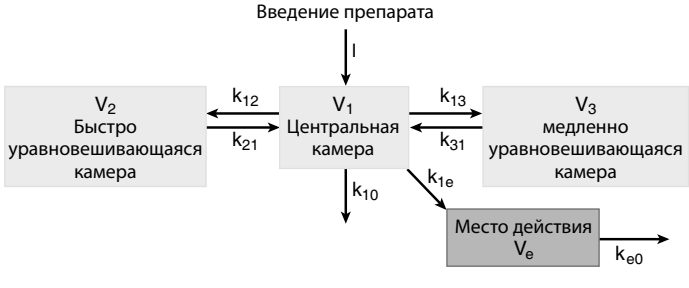


Рис. 19-21 Трехкомпартментная модель с добавленным местом действия, вносящим вклад в задержку уравновешивания между ростом и падением артериальных концентраций препарата и началом и окончанием действия лекарственного средства. Предполагается, что объемом места действия можно пренебречь

способа введения препарата для достижения терапевтического эффекта, но только при условии хорошего понимания отношений между концентрацией лекарственного средства и эффекта препарата. Это является темой следующего раздела.

Фармакодинамика

Фармакодинамика описывает взаимоотношение между концентрацией препарата в плазме и фармакологическим эффектом. Проще говоря, фармакокинетика описывает то, что делает организм с препаратом, в то время как фармакодинамика описывает то, что препарат делает с организмом. Хотя исследование клинически значимых эффектов препарата является многогранным процессом, мы разделим фармакодинамику на три основные области: трансдукцию биологических сигналов (теория рецепторов и структур), достижения в молекулярной фармакологии и клиническую оценку эффектов препаратов.

Трансдукция биологических сигналов

Рецепторная теория

Определение

В самом широком смысле, рецептор представляет собой компонент клетки, который избирательно взаимодействует с внеклеточным соединением, инициируя каскад биохимических процессов, которые проявляются фармакологическими эффектами соединения. Связывание препарата с рецептором определяет (1) количественное соотношение между введенной дозой препарата и полученным эффектом, (2) избирательностью данной активности препарата и его эффекта и (3) фармакологической активностью агонистов, антагонистов и обратных агонистов рецепторов. Поэтому рецепторы служат для опосредования и усиления эффекта препарата на биологическую систему.

Историческая перспектива

Хотя общую концепцию рецепторов обычно связывают с Paul Ehrlich (1854-1915), ранее выполненные работы Claude Bernard (1813-1878) проложили путь для рецепторной теории. Эта ранняя работа представляет особый интерес для анестезиологов, поскольку она сосредоточена на выяснении механизма действия кураре в отравленных стрелах. В своих экспериментах Claude Bernard лигировал сосуды, идущие к одной из задних конечностей лягушки, оставляя нетронутыми входные нервы. После этого он вводил кураре внутривенно. Защемление парализованной задней конечности приводило к рефлекторным движениям в противоположной, непарализованной задней конечности с лигированным сосудом. Эти и другие эксперименты впервые показали разделение между сенсорной и моторной нервной системой, а также показали, что циркулирующие «вещества» производили избирательное действие на органы и системы, а эта концепция сыграла важную роль в развитии рецепторной теории.

Концепция селективности эффекта в конечном итоге привела Paul Ehrlich к заключению, что «агенты не могут действовать, если они не связаны», что является краеугольным камнем теории рецепторов. Современник Ehrlich, John Newport Langley (1852-1926), ввел новый термин «рецептивная субстанция». Лэнгли показал, что никотин и кураре имеют взаимно антагонистический эффект на одну и ту же рецептивную субстанцию и что эта субстанция не была ни нервом, ни мышцей. Сегодня эта «рецептивная субстанция» известна нам как никотиновый ацетилхолиновый рецептор в нервно-мышечном соединении. Несколько десятилетий исследований усовершенствовали теорию рецепторов до того, что рецепторы в настоящее время признаются дискретными возбудимыми белками.

Классическая рецепторная теория

Связывание лиганда, L, с его рецептором, R, следует закону действующих масс и может быть выражено отношением

$$[L]+[R]\underset{k_{off}}{\overset{k_{on}}{\rightleftarrows}}[LR] \qquad (46)$$

где k_{on} – константа скорости для связывания лиганда с рецептором, k_{off} – это константа скорости диссоциации лиганда с рецептором, [L] – концентрация лиганда, [R] – концентрация несвязанного рецептора и [LR] – концентрация связанного рецептора. Обратите внимание, что единицей измерения k_{on} является время$^{-1}$×единица [L]$^{-1}$. Единица измерения для L обычно *нМоль/л*. Единица измерения для k_{off} – время$^{-1}$. Скорость образования комплекса [LR] является $\frac{d[LR]}{dt} = [L][R]k_{on} - [LR]k_{off}$. В состоянии равновесия, достигающегося почти мгновенно, чистая скорость образования равна 0, следовательно, $[L][R]k_{on} = [LR]k_{off}$.

Термином K_d, или константа диссоциации, определяют характеристики лиганд/рецепторных взаимодействий при равновесии. Математически

$$K_d = \frac{[L][R]}{[LR]} = \frac{k_{off}}{k_{on}} \qquad (47)$$

Единицы измерения K_d являются единицами измерения [L], т.е. единицами концентрации. Когда вводится количество препарата, достаточное для занятия ровно 50% рецепторов (т.е. [R] = [LR]), то измеряемое K_d равно концентрации препарата. Низкий K_d означает, что необходимо меньше препарата, чтобы занять 50% рецепторов, подразумевая, что каждая молекула препарата тесно связана с рецептором. Высокий K_d означает, что требуется больше препарата, чтобы занять 50% рецепторов, подразумевая слабое связывание с рецептором. Величина, обратная K_d, K_a, константа связывания, которая в точности аналогична K_a, определенной для связи с белками. K_a является мерой химического сродства препарата к рецептору. Следовательно, препарат с низким K_d имеет высокий K_a и, следовательно, высокое химическое сродство к рецептору.

На практике трудно точно измерить степень занятости комплекса препарат-рецептор. Часто предполагается, что комплекс препарат-рецептор представляет собой промежуточную стадию в производстве специфического эффекта. Поэтому многие исследователи применяют фармакодинамические теории для сравнения данной дозы лекарственного средства с результирующим эффектом. В качестве эффекта может быть любая биохимическая или физиологическая измеряемая переменная. Измеряемым эффектом может быть изменение в биохимическом соединении или уровне фермента, физиологические переменные, такие как сердечный ритм или артериальное давление, либо ответ на любой ступенчатый вход

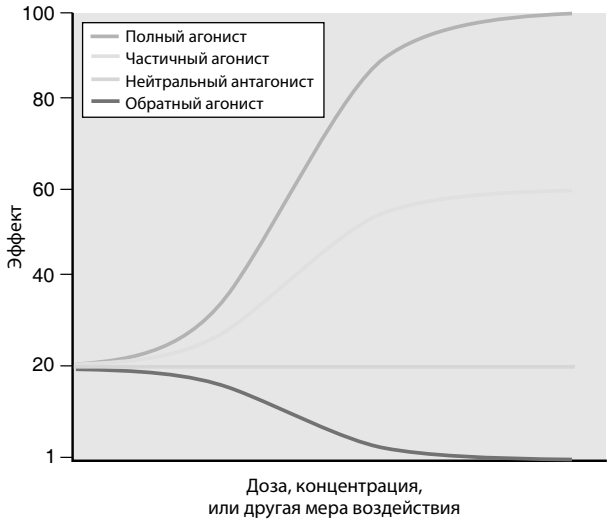


Рис. 19-22 Влияние различных типов лигандов на ответ рецепторов. Полный агонист вызывает полную (100%) активацию рецепторов при высоких концентрациях, в то время как связывание с частичным агонистом приводит к менее чем 100% активации, даже при очень высоких концентрациях. Нейтральный антагонист сам по себе не имеет активности. Тем не менее, отметьте, что в отсутствие препарата все еще существует 20% эффект, потому что некоторые рецепторы находятся в активированном состоянии при отсутствии лекарственного средства. Обратные агонисты могут рассматриваться как «супер-антагонисты», так как связывание этих лигандов вызывает реакцию ниже базового уровня, измеряемого в отсутствие препарата, поскольку почти все рецепторы переведены обратным агонистом в неактивированное состояние. Если физиологический эффект базового уровня активированного рецептора мал, антагонисты и обратные агонисты могут не различаться клинически

в биологическую систему. Например, при оценке фармакодинамики мышечных релаксантов измеряемый эффект не является прямым измерением комплексов препарат-рецептор, а скорее ответом на нервно-мышечный стимул, доставляемый стимулятором нерва.

Количество препарата на рецепторе является функцией дозы, времени и фармакокинетических свойств препарата. Если рецепторы расположены внутри центрального компартмента, они могут почти мгновенно уравновешиваться после внутривенного введения препарата, поэтому максимальный эффект наблюдается мгновенно. Если препарат должен перейти из центрального компартмента в периферические ткани для достижения места своего действия, это замедлит наступление эффекта. Начало действия лекарственного средства может также задерживаться на время, необходимое для того, чтобы организм отреагировал на препарат. Эта задержка может произойти в любом месте на пути между местом связывания препарата с рецептором и клиническим проявлением эффекта препарата. Примером пост-трансдукционной задержки во времени являются изменения во вторичных мессенджерах, запущенные комплексом препарат – рецептор, повышение синтеза ферментов, а также время, необходимое для физиологических изменений (например, снижение содержания жидкости).

Агонисты и антагонисты рецепторов. Препараты, являющиеся агонистами, при связывании с рецептором имитируют действия эндогенных гормонов или нейротрансмиттеров. Этот эффект может быть возбуждающим или ингибирующим. Как было описано ранее, термин «*сродство*» («аффинитет»), связанный с конкретным агонистом, представляет собой меру притяжения между данным препаратом и рецептором. Препарат с низким сродством к данному рецептору имеет тенденцию не связываться с рецептором, производя либо небольшой, или практически никакого эффекта. Агонист, который активно связывается (или с высоким сродством) с данным рецептором, вызывает опосредованный рецептором эффект при более низкой дозе.

Полные агонисты активируют рецептор полностью, тогда как частичные агонисты активируют рецептор лишь частично, даже при очень высоких концентрациях (Рис. 19-22). Разница между полными и частичными агонистами заключается в различной внутренней эффективности для каждого препарата. Эффективность не должна путаться со сродством. Два лекарства могут иметь одинаковое сродство к рецептору (и, следовательно, связываться одинаково при данной концентрации препарата), но они могут активировать рецепторы в различной степени. Оба являются агонистами, но препарат, который производит максимальную активацию рецептора, называется полным агонистом и обладает высокой эффективностью, в то время как препарат, который вызывает активацию, которая меньше максимальной, называется частичным агонистом с меньшей внутренней эффективностью. Механизмы, лежащие в основе того, является ли препарат полным или частичным агонистом, не ясны, но они могут быть связаны со способностью препарата стабилизировать высокоактивное состояние рецептора (описано в следующем разделе, «Состояние рецептора»).

Препараты, которые являются конкурентными антагонистами, ингибируют или предотвращают рецептор-опосредованные эффекты агониста, конкурируя за место связывания на рецепторе. Конкурентный антагонист, как правило, может быть смещен из рецепторного комплекса при введении достаточно большой концентрации агониста, позволяя агонисту вызвать ожидаемый эффект, несмотря на наличие антагониста. Неконкурентный антагонист обычно связывается с рецептором необратимо и вызывает потерю ожидаемого эффекта, который не может быть компенсирован путем введения высоких концентраций агониста. Например, векуроний является конкурентным антагонистом ацетилхолина. Ацетилхолин опосредует сокращение мышц через постсинаптические никотиновые ацетилхолиновые рецепторы в нервно-мышечном соединении. Когда векуроний занимает постсинаптический ацетилхолиновый рецептор, агонизм ацетилхолина блокируется и нервно-мышечная передача подавляется. Результатом является вялый паралич. Нервно-мышечная передача может быть восстановлена путем введения ингибитора ацетилхолинэстеразы. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы препятствуют распаду ацетилхолина, что способствует эффективному увеличению концентрации агониста, ацетилхолина, на рецепторе, приводя к смещению векурония из рецепторного комплекса. Когда достаточное количество векурония смещено, сокращение мышц восстанавливается. Большинство препаратов-антагонистов, используемых в клинической медицине, являются конкурентными антагонистами.

Обратные агонисты могут рассматриваться как «суперантагонисты», поскольку они уменьшают реакцию рецепторов на уровень меньше, чем «исходный» (см. Рис. 19-22), наблюдаемый в отсутствие препарата. Рис. 19-23 показывает электроэнцефалографический ответ на четыре различных бензодиазепина[10]. Мидазолам является полным агонистом, тогда как RO 19-4063 – обратный агонист. Обратите внимание, что на Рис. 19-22 «исходный» эффект при отсутствии препарата составляет 20% от полного эффекта, потому что некоторые рецепторы в активированном состоянии. Только в присутствии

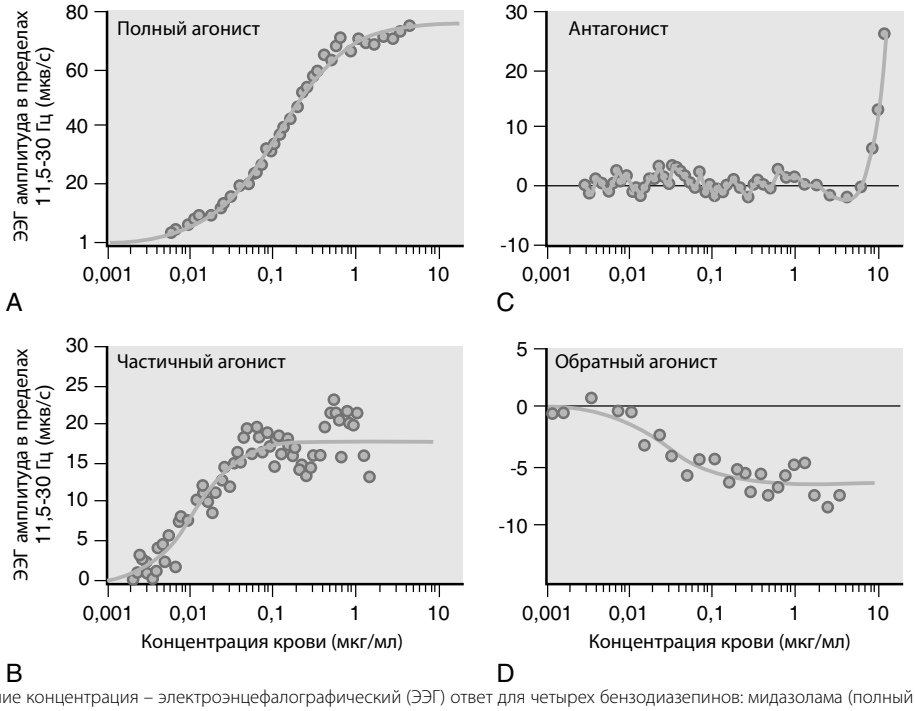


Рис. 19-23 Отношение концентрация – электроэнцефалографический (ЭЭГ) ответ для четырех бензодиазепинов: мидазолама (полный агонист) (**A**), бретазенил (частичный агонист) (**B**), флумазенил (антагонист) (**C**) и RO 19-4063 (обратный агонист) (**D**). Максимальный эффект, наблюдаемый на электроэнцефалограмме, коррелирует с клиническим действием (полный агонист > частичный агонист > антагонист > обратные агонисты). (*Из Shafer S: Principles of pharmacokinetics and pharmacodynamics. In Longnecker DE Tinker JH, Morgan GE [eds] : Principles and Practice of Anesthesiology, 2nd ed. St Louis, Mosby – Year Book, 1997; based on Mandema JW, Kuck MT, Danhof M: Differences in intrinsic effi cacy of benzodiazepines are refl ected in their concentration-EEG effect relationship. Br J Pharmacol 105:164-170, 1992)*

обратного агониста почти все рецепторы принудительно переводятся в неактивированное состояние, тем самым вызывая физиологический ответ на полное отсутствие активности рецептора.

СОСТОЯНИЕ РЕЦЕПТОРОВ. Классическая теория рецепторов описывает взаимодействие лиганда и рецептора согласно закону действующих масс. На молекулярном уровне предположение, что связывание агониста с рецептором инициирует изменение конформации рецептора, которое преобразует рецептор из неактивного (R) в активированное (R*) состояние, было интерпретировано спустя годы (Рис. 19-24). В этой модели изменение конформации рецептора облегчает связывание активированного рецептора с белками-посредниками (например, гуанозин нуклеотид-связанные [G] белки) или с вторичными мессенджерами (эффекторы, E), которые затем инициируют быстрый каскад клеточных реакций.

Эксперименты на трансгенных животных пролили свет на взаимодействия лиганда с рецептором. В элегантной серии экспериментов β_2-адренорецепторы (β_2 AP) были массово сверхэкспрессированы в миокарде мышей[11]. Реакции вторичных мессенджеров были увеличены в отсутствие лиганда, по сравнению с миокардом нормальной мыши. Фактически, активность аденилатциклазы (наиболее часто изучаемый вторичный мессенджер для β_2 AP) была такой же у трансгенных животных в исходном состоянии (при отсутствии лекарства), как у нормальных мышей, стимулированных изопротеренолом (агонист β_2 AP). Кроме того, стимуляция трансгенных животных изопротеренолом не привела к дальнейшему увеличению активности аденилатциклазы на уровень более высокий, чем уже повышенный базовый уровень. Эти находки позволили предположить, что субпопуляция рецепторов уже была активирована полностью у трансгенных животных.

Эти данные указывают на то, что небольшой процент рецепторов спонтанно существует в активированном (R*) состоянии. Поскольку часть рецепторов находится в активном состоянии, активность этих R*-рецепторов является частью исходного эффекта, измеряемого в отсутствие препарата. Тем не менее, после сверхэкспрессии β_2 AP у трансгенных животных эта доля от общего количества рецепторов становится очень большим количеством активированных рецепторов. Это имитирует эффект мак-

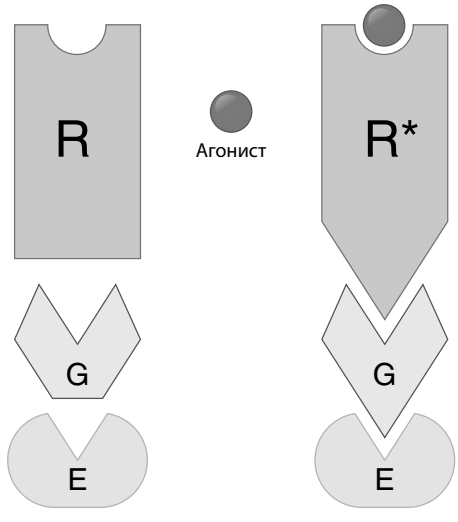


Рис. 19-24 Схема классической активации рецептора. В течение многих лет полагалось, что связывание лиганда вызывает переход рецептора из неактивного состояния (R) к активированному состоянию (R*). Активированный рецептор затем взаимодействует с посредником гуанин нуклеотидом (G)-протеином или напрямую с каскадами вторичного мессенджера (эффекторы, E), или с обоими. Более свежая информация предполагает наличие более сложного равновесия между R и R*, как показано на Рис. с 19-25 по 19-27

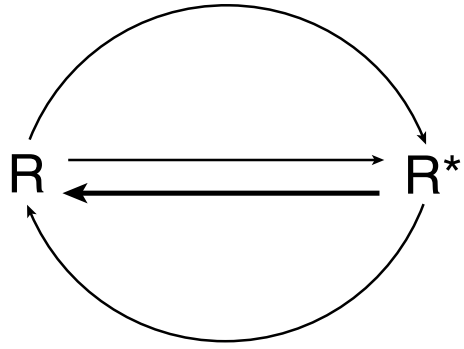


Рис. 19-25 Спонтанное преобразование рецепторов из неактивного (R) в активное (R*) состояние. В большинстве тканей R* представляет собой небольшую часть от общего количества рецепторов

симальной дозы агониста, который привел бы схожее количество рецепторов в состояние R*.

Эти находки имеют большое значение для понимания состояния рецепторов и взаимодействий препарат-рецептор. Вместо того, что связывание лиганда вызывает изменения от R до R* (как это было предложено на Рис. 19-24), эти данные свидетельствуют о спонтанном переходе из состояния R в R* (Рис. 19-25). Лиганд влияет на стабилизирование положения R*, что увеличивает долю активированных рецепторов. В большинстве тканей концентрация R* представляет собой небольшую долю от общего количества рецепторов (отсюда и направление большой стрелки в сторону R на Рис. 19-25). Это открытие объясняет действие обратных агонистов как препаратов, стабилизирующих R, тем самым уменьшая количество рецепторов в активированном состоянии и снижая физиологическую реакцию до меньшего, чем «клинический исходный», уровня. Это также предполагает, что есть «истинный исходный уровень», который является клиническим состоянием при полном отсутствии активированных рецепторов. Самое большое различие между «клиническим исходным уровнем» и «истинно исходным уровнем», вероятно, наблюдается в тканях с наибольшей концентрацией спонтанной R*. Поэтому обратные агонисты будут наиболее эффективны в таких тканях.

Рис. 19-23D иллюстрирует ткань, центральную нервную систему (ЦНС), с активированными в достаточной степени (R*) лиганд-связанными ионными каналами γ-аминомасляной кислоты типа A ($GABA_A$), для наблюдения изменения электроэнцефалограммы при использовании обратного агониста. Наконец, важно отметить, что обсуждение до сих пор предполагало наличие только двух состояний рецептора, R (полностью неактивный) и R* (полностью активированный). Может существовать много переходных состояний между R и R* (отсюда и использование изогнутых линий в дополнение к прямым линиям на Рис. 19-25). Тем не менее, для простоты изложения, в данной главе рассматриваются только R и R*.

Как показано на Рис. 19-26, агонисты стабилизируют (или энергетически способствуют) состояние R*, тем самым удаляя рецептор из состояния мгновенного уравновешивания с состоянием R и сдвигая (по закону действующих масс) больше рецепторов к состоянию R* (Рис. 19-27). Следовательно, вероятность существования в состоянии R* увеличивается в присутствии агонистов. Обратные агонисты сдвигают уравнение влево, стабилизируя, таким образом, конфигурацию R. Нейтральные антагонисты в равной степени связываются с R и R*, тем самым предотвращая связывание агониста, не изменяя равновесие между R и R*. Поэтому нейтральные антагонисты не изменяют наблюдаемый исходный ответ (см. Рис. 19-22).

Было установлено, что многие классические «антагонисты» являются обратными агонистами, а не нейтральными антагонистами. Например, широко распространенные антагонисты β_2AP метопролол и бисопролол демонстрируют достоверную активность обратных агонистов. Карведилол обладает более слабыми свойствами обратного агониста β_2AP и демонстрирует активность нейтрального антагониста β_1AP. Альпренолол имеет еще более слабую (20%) активность обратного агониста β_2AP. Ксамотерол демонстрирует активность частичного агониста β1AP.[12,13] Так как обратные агонисты могут иметь теоретические преимущества при лечении некоторых заболеваний (например, судороги, застойная сердечная недостаточность), клиницисты должны критически оценивать последние фармакологические данные перед назначением антагониста, для того, чтобы различать, является ли препарат нейтральным антагонистом или обратным агонистом.

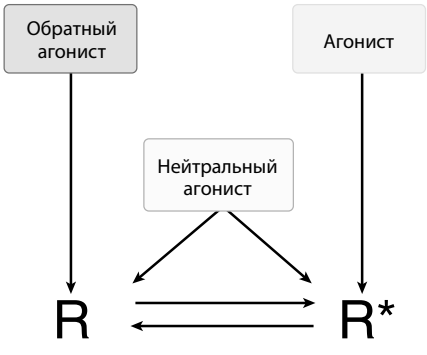


Рис. 19-26 Стабилизация состояния рецептора лигандом. Агонисты стабилизируют активные рецепторы (R*), обратные агонисты стабилизируют неактивные рецепторы (R), и нейтральные антагонисты связываются в равной степени с R и R*, не влияя на равновесие между двумя состояниями рецепторов

Рис. 19-27 Равновесие между неактивными рецепторами (R) и активными рецепторами (R*) зависит от типа ткани и от типа вводимого лиганда. Стабилизируя R*, агонисты сдвигают равновесие вправо. Напротив, обратные агонисты стабилизируют R, что приводит к сдвигу равновесия влево. Поскольку нейтральные антагонисты связываются в равной степени с R и R*, они не влияют на специфическое для ткани равновесие между R и R*

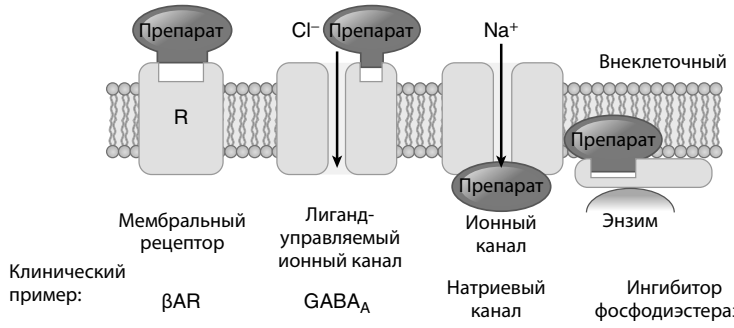


Рис. 19-28 Схема из четырех типов связанных с мембраной мишеней лекарственных препаратов в анестезиологии: мембранные (G-протеин-связанные) рецепторы, управляемые лигандами ионный канал, потенциалочувствительный ионный канал и фермент. Показаны потенциальные места действия препаратов. βAP – β-адренергический рецептор, $GABA_A$ – γ-аминомасляная кислота

Структура рецепторов

Рецепторы широко распространены в клетке, они представлены в клеточных мембранах, цитоплазме, мембранах внутриклеточных органелл и на ядре клетки. Общая физическая структура рецептора зависит от типа рецептора и его местонахождения. Цитоплазматические и ядерные рецепторы связывают лиганды, которые легко пересекают клеточные мембраны. Следовательно, эти лиганды должны содержать значительное количество гидрофобных (липофильных) компонентов. Примерами цитоплазматических и ядерных рецепторов являются стероидные рецепторы и рецепторы гормона щитовидной железы. В отличие от них, рецепторы, представляющие наибольший интерес для анестезиологов, расположены на клеточных мембранах и включают в себя мембранные рецепторы, управляемые лигандами ионные каналы и потенциализависимые ионные каналы (Рис. 19-28). Рецепторы на клеточной мембране связывают водорастворимые лиганды, которые обычно не в состоянии пересечь двойной липидный слой, и вызывают клеточный ответ через белки-посредники (например, рецепторы, связанные с протеином G) или с помощью изменения потока ионов (например, управляемые лигандами ионные каналы). Каждый из этих типов мембранных рецепторов играет роль в опосредовании действия различных препаратов, использующихся в анестезиологии. Перечисление всех известных в настоящее время рецепторных белков выходит за рамки этой главы. Однако для иллюстрации важных фармакодинамических принципов будут использоваться общие примеры.

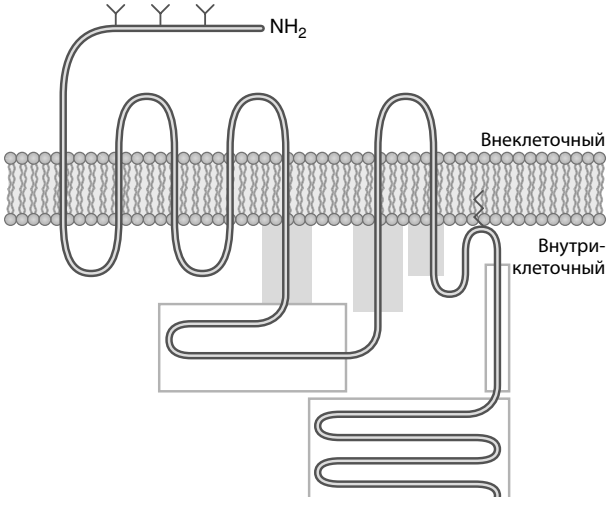


Рис. 19-29 Схема G-протеин-связанного рецептора. Двухмерная версия структуры рецептора показана с семью трансмембранными доменами, внеклеточным участком аминной группы (NH_2) (с соответствующими местами гликозилирования [Y]), внутриклеточным участком карбоксильной группы (COOH), пальмитоилированным цистеиновым остатком (обозначается *кривой линией*, проходящей в мембрану), три внеклеточных петли и четыре внутриклеточных петли. Основные места взаимодействия G-протеина с рецептором *испещрены*; потенциальные места фосфорилирования в третьей внутриклеточной петле и в карбоксильном участке обведены *прямоугольниками*

Отношения структура-активность между препаратом и трехмерной конфигурацией места связывания на рецепторе являются критически важными в определении связывающих свойств. Совершенно очевидно, что химическая структура препарата должна соответствовать трехмерной конфигурации зоны связывания рецептора. Таким образом, тонкие изменения в структуре препарата могут резко изменить его способность связываться со специфической популяцией рецепторов. Кроме того, два препарата с, казалось бы, непохожими двухмерными химическими структурами могут связываться с тем же рецептором, если их трехмерные структуры и заряженные области схожи. Трехмерные компоненты лиганда, которые взаимодействуют с частью рецептора, ответственной за распознавание лиганда, называется «фармакофор».

Рецепторы, связанные с гуанин-нуклеотидным (G) протеином

Один из наиболее общих методов, с помощью которого мембранные рецепторы переводят связывание агонистов во внутриклеточное «действие», осуществляется при посредничестве G-протеина. Рецепторы, связанные с G-протеином, являются наиболее часто встречающимся типом рецептора. Общая структура рецепторов, связанных с G-протеином, схематически показана на Рис. 19-29. Двухмерное представление рецептора обнаруживает внеклеточное аминное окончание, содержащее места гликозилирования, внутриклеточное карбоксильное окончание, место прикрепления жирных кислот (обычно через пальмитоирование или миристоилирование карбоксильного окончания цистеинового остатка), три внеклеточных петли и четыре внутриклеточных петли. Основные участки взаимодействия G-протеина с рецептором находятся в третьей и четвертой (и в меньшей степени во второй) внутриклеточных петлях, в то время как основные места фосфорилирования (часто коррелируют с десенситизацией [или приглушением реакции рецепторов]) обычно находятся в третьей внутриклеточной петле и на карбоксильном окончании.

Хотя на Рис. 19-29 показана двухмерная схема, важно помнить, что рецепторы, связанные с протеином G, обладают трехмерной структурой с трансмембранными сегментами, сливающимися вокруг центрального связывающего кармана (Рис. 19-30)[14]. И хотя трансмембранные аминокислоты в целом должны быть гидрофобными (чтобы иметь энергетическую выгоду в липидной мембране), боковые цепи отдельных аминокислот могут быть заряжены и действовать как противостоящие ионы для крепления заряженных (водорастворимых) гормонов или препарата к рецептору.

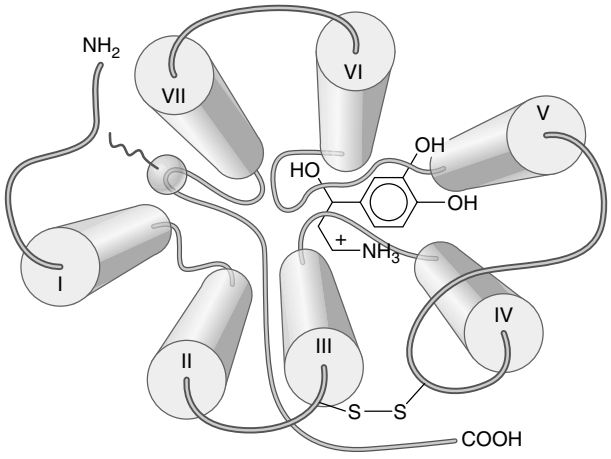


Рис. 19-30 Схема трехмерной структуры β_2-адренергических рецепторов (прототип G-протеин-связывающего рецептора), глядя извне вовнутрь клетки. Трансмембранные домены (обозначаются *цилиндрами* и пронумерованы *римскими цифрами*) сливаются в связывающий карман. Показано правильное расположение агониста норэпинефрина. Следует отметить, что химическое сродство агониста определяется специфическими аминокислотами, расположенными в трансмембранах III, IV и VII. Эти критические места в трансмембранных доменах были определены экспериментально с помощью химерных рецепторов и мутагенеза в сочетании со сложной технологией компьютерного моделирования. Для окончательного подтверждения этих структур потребуются кристаллографические данные. В настоящее время такая попытка предпринимается в нескольких лабораториях. (*Из Stapelfeldt WH: The autonomic nervous system. In Schwinn DA [ed]: Scientifi c Principles of Anesthesia, vol 2. Philadelphia, Current Medicine, 1998.)*

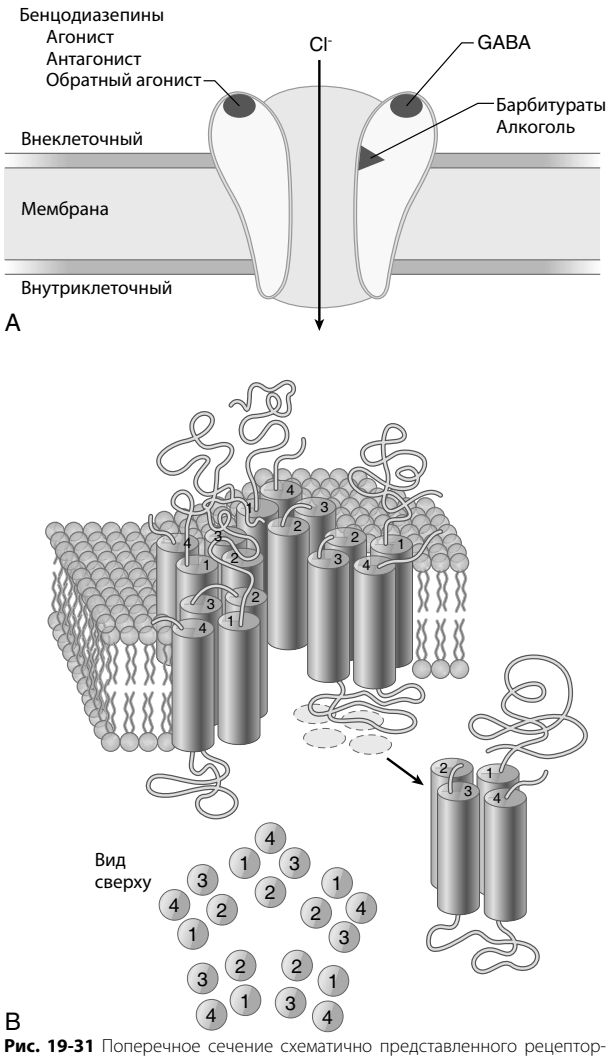


Рис. 19-31 Поперечное сечение схематично представленного рецепторного комплекса γ-аминомаслянная кислота (GABA) – бензодиазепин (прототип комплекса управляемого лигандом ионного канала). Связывание бензодиазепиновых агонистов к $GABA_A$-управляемому лигандом ионному каналу облегчает действие эндогенной GABA. Это приводит к увеличению потока ингибирующего хлорид-иона в центральную нервную систему. **A**, Схема комплекса управляемого лигандом ионного канала $GABA_A$, показывающая места связывания рецептора для бензодиазепина и GABA, а также различные места связывания рецептора для барбитуратов и алкоголя. **B**, модель белкового комплекса $GABA_A$ рецептор – хлоридный ионный канал, состоящего из гетеро-олигомера, включающего пять субъедениц, в том числе α, β и γ, а также δ или ρ-полипептиды. Каждая субъединица имеет четыре предполагаемых мембранных области (пронумерованных от 1 до 4, представленных в виде ***цилиндров***). (***A,*** *Из Berkowitz DE: Cellular signal transduction. In Schwinn DA [ed]: Scientific Principles of Anesthesia, vol 2. Philadelphia, Current Medicine, 1998****; B,*** *Из Firestone L, Quinlan J, Gyulai F: Mechanisms of anesthetic action. In Schwinn DA [ed] : Scientifi c Principles of Anesthesia, vol 2. Philadelphia, Current Medicine, 1998.)*

Ионные каналы

Целью некоторых анестезиологических препаратов являются потенциалзависимые ионные каналы. Эти рецепторы опосредуют нейронные сигналы путем модуляции ионной проницаемости в электрически возбудимых мембранах в ответ на изменение мембранного потенциала. Потенциалзависимые ионные каналы, такие как натриевые каналы, имеют заряженные участки, которые пронизывают клеточную мембрану. Образование ионных пар между многочисленными положительными и отрицательными зарядами помогает стабилизировать поры, проводящие ионы. Потенциалуправляемый воротный механизм натриевых каналов стал возможен благодаря наличию датчика напряжения, скопления зарядов, перемещающихся под влиянием электрического поля клеточной мембраны, отсюда и название – потенциалзависимый ионный канал. Во время деполяризации положительно заряженные ионы натрия перемещаются внутрь клетки. Изменение мембранного потенциала вызывает конформационное изменение в центральной поре, состоящее в перестановке ионных пар, способствующее увеличению проницаемости для ионов натрия. Локальные анестетики работают, блокируя потенциалзависимые натриевые каналы, что обсуждается более подробно в Гл. 30.

Лиганд-управляемый ионный канал является комбинацией классического рецепторного белка и ионного канала. Лиганд-управляемые ионные каналы позволяют некоторым препаратам напрямую влиять на мембранный потенциал. Многие анестетики действуют на лиганд-управляемые ионные каналы, такие как никотиновые ацетилхолиновые рецепторы и $GABA_A$-рецепторы. Структура $GABA_A$-рецепторов показана на Рис. 19-31[15,16]. Лиганд-управляемый ионный канал имеет как гидрофобные, так и заряженные трансмембранные участки. Гидрофобные участки стабилизируют структуры в мембране, тогда как центрально заряженные участки служат в качестве пор для потока ионов. Связывание препарата с лиганд-управляемым ионным каналом обычно усиливает или ослабляет уже существующий поток ионов, вызванный нейромедиатором. Например, нейротрансмиттер GABA* связывается со своим рецептором внутри $GABA_A$ лиганд-управляемого комплекса ионных каналов и вызывает внутриклеточный поток ионов хлора. Это действие приводит к гиперполяризации мембранного потенциала, что является отличитель-

* GABA – ГАМК, гамма-аминомасляная кислота *(Прим. пер.)*

ной чертой ингибирующей нейротрансмиссии. Препараты, связывающиеся с другими участками на $GABA_A$-рецепторах, облегчают действие эндогенных лигандов GABA (см. Рис. 19-31). Большинство гипнотических препаратов (бензодиазепины, барбитураты, пропофол, этомидат и, возможно, гипнотическое действие ингаляционных анестетиков) действуют через потенцирование эндогенных GABA на $GABA_A$ лиганд-управляемых ионных каналов.

Ионные насосы

Другим типом возбудимого мембранного белка является ионный насос. Натрий-калиевый-аденозинтрифосфатазный (Na-K-АТФаза) насос является, пожалуй, самым знакомым ионным насосом для анестезиолога, поскольку он ингибируется дигиталисом. Внеклеточная жидкость содержит большое количество натрия и низкое количество калия, тогда как во внутриклеточной жидкости – высокое содержание калия и низкое содержание натрия. Поскольку нервы в покое избирательно проницаемы для калия, но не для натрия, калий перемещается внутрь клетки и создает суммарный положительный внеклеточный заряд и суммарный отрицательный внутриклеточный заряд. Потенциалы действия активируют натриевые каналы, позволяя тем самым натрию проникнуть внутриклеточно, используя комбинированный химический и электрический градиенты. После этого, натрий-калий-АТФазный насос быстро выводит натрий из клетки в обмен на калий, тем самым возвращая клетку в исходное состояние по катионному составу и электрическому градиенту. Лекарства, действующие на ионные насосы, изменяют внутриклеточное/внеклеточное катионное соотношение, приводя к изменению мембранного потенциала покоя.

Дигиталис действует путем ингибирования натрий-калий-АТФазного насоса. Это имеет особое значение для миокардиальных клеток, где натрий-калий-АТФазный обмен заменяется медленным натрий-кальциевым обменом, тем самым увеличивая внутриклеточную концентрацию кальция. Так как кальций повышает сократительную способность миокарда, результатом является улучшение насосной функции миокарда.

Вторичные мессенджеры

Связывание лиганда с рецептором не приводит к мгновенному клиническому эффекту. Вместо этого серия быстрых биохимических процессов соединяет связывание рецептора с конечным клиническим эффектом. Эти биохимические процессы называются вторичными мессенджерами. Поскольку нарушение связывания вторичных посредников может изменить эффективность препарата, для анестезиолога важно понимать основные принципы действия вторичных мессенджеров.

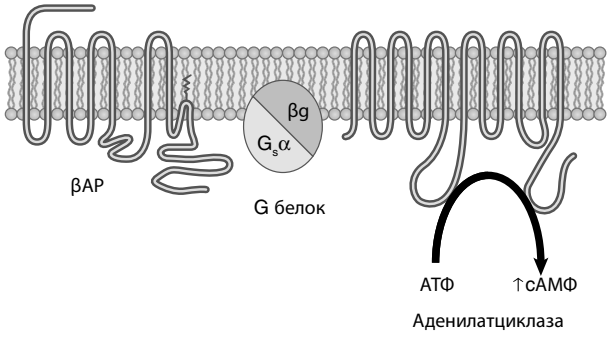


Рис. 19-32 Схема каскада трансдукции сигнала β-адренергического рецептора. βAP – β-адренергический рецептор; АТФ – аденозинтрифосфат; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат, $G_s\alpha$ – α-субъединицы стимулирующего G-протеина (G_s); βγ – стимулирующий G-протеин, βγ-субъединицы

Многие мембранные рецепторы связаны со своими вторичными мессенджерами через G-протеины, которые являются промежуточными регуляторными молекулами. Взаимодействие G-протеинов с комплексами рецептор – гормон требует затрат энергии в виде гуанозинтрифосфата (ГТФ). Гидролиз G-протеин-связанного ГТФ до гуанозиндифосфата (ГДФ) регулируется еще одним набором белков, которые называются RGS-*белками*. Как только рецептор связывается с G-протеином, запускается биохимическая реакция в эффекторном каскаде. Различают стимулирующие (например, G_s, G_q) и ингибирующие (например, G_i, G_o) G-протеины. Физиологический эффект определяется специфическим G-протеином и последующим клеточным ответом. G-протеины являются гетеротримерными, состоящими из трех субъединиц – α, β и γ. Взаимодействие рецептор – G-протеин приводит к диссоциации субъединиц G-протеина на α и βγ. α-субъединицы большинства G-протеинов определяют специфичность взаимодействия между рецептором и эффекторами. Хотя изначально предполагалось, что βγ-субъединицы просто прикрепляют G-протеины к клеточной мембране, теперь очевидно, что диссоциированные βγ-субъединицы способны напрямую стимулировать вторичных мессенджеров. Кроме того, βγ-субъединицы играют роль в закреплении регуляторных киназ на клеточной мембране, что приводит к усилению фосфорилирования мембранных рецепторов.

Одной из наиболее понятных систем вторичных мессенджеров является система аденилатциклазы. В этой системе комплексы стимулирующий G-протеин – рецептор – гормон повышают активность фермента аденилатциклазы, что приводит к повышению уровней циклического аденозин 3',5'-монофосфата (цАМФ) в клетках (Рис. 19-32). Комплексы ингибирующий G-протеин – рецептор – гормон снижают активность аденилатциклазы, что приводит к снижению уровней клеточного цАМФ. В общем, внутриклеточная цАМФ активирует протеинкиназы, которые фосфорилируют различные белки, ионные каналы и энзимы вторичных мессенджеров.

Другим примером системы вторичного мессенджера является система фосфатидилинозитола. Здесь гидролиз фосфатидилинозитол 4,5-дифосфата (PIP_2) в клеточной мембране, катализируемый активацией фосфолипазы С через G_q, образует две основных молекулы вторичного мессенджера, инозитол 1,4,5-трифосфат (IP_3) и 1,2-диацилглицерол (DAG). После этого, IP_3 мобилизует внутриклеточный кальций из немитохондриальных внутриклеточных запасов путем взаимодействия с отдельными IP_3-рецепторами на поверхности этих органелл. Результирующее увеличение уровня внутриклеточного кальция приводит к развитию биологических эффектов, таких как сокращение гладких мышц. Агонисты α_1-адренергических рецепторов, эндотелина и мускариновых рецепторов (M_1, M_3, M_5) опосредуют гидролиз фосфатидилинозитола.

Стимуляция рецепторов и вторичных мессенджеров в конечном счете приводит к физиологическим эффектам в данной ткани. Вызываемые физиологические эффекты зависят от наличия специфических подтипов рецепторов, G-протеинов и вторичных мессенджеров в данной ткани. Пример широкого диапазона сердечно-сосудистых эффектов, вызываемых норадреналином, нейротрансмиттером,

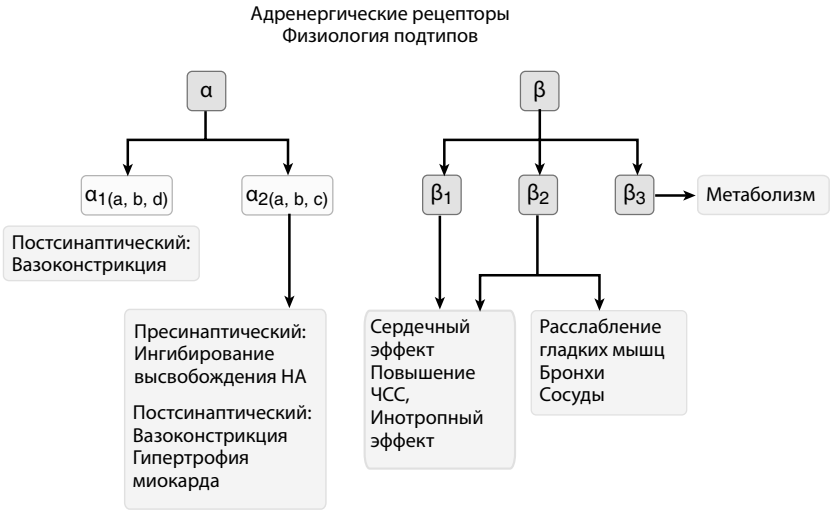


Рис. 19-33 Физиология подтипов адренергических рецепторов. ЧСС – частота сердечных сокращений; НА – норадреналин

преобладающим в симпатической нервной системе, можно увидеть на Рис. 19-33.

Развитие молекулярной фармакологии

Область молекулярной фармакологии продвинула наше понимание возбудимых мембранных белков и механизмов их действия. Новые молекулярные методики предоставляют уникальные возможности узнать больше о рецепторах, в том числе об их структуре и функции вплоть до уровня ДНК. Продолжают обнаруживаться до сих пор неизвестные рецепторы и их подтипы, прокладывая путь для будущего развития рецептор-специфичных фармакологических препаратов. Мы вкратце рассмотрим общую область молекулярной фармакологии, потому что будущие препараты для периоперационного использования, вероятно, будут взаимодействовать с рецепторами и их подтипами, обнаруженными с помощью подобных молекулярных методов.

Молекулярная фармакология использует тот факт, что все белки, в том числе возбудимые мембранные белки, закодированы в геноме человека, как нуклеиновые кислоты. Каждая аминокислота, присутствующая в белке, кодируется определенной комбинацией трех нуклеотидов в ДНК. Таким образом, если можно определить последовательность ДНК, которая кодирует белок рецептора, может быть выведена предполагаемая первичная структура рецептора (последовательность аминокислот). Кроме того, кодирующая последовательность ДНК (т. е. гены) может быть вставлена в специальные клетки, которые экспрессируют (производство, сборка и доставка в нужное место клетки) рецепторный белок в большом количестве. Такой подход имеет несколько преимуществ.

Во-первых, можно проводить исследования самих рецепторов. Изменяя (мутация) последовательность нуклеотидов, можно создать аномальный (синтетический или «дизайнерский») рецептор. Затем этот аномальный рецептор может сравниваться с оригинальным рецептором для того, чтобы увидеть, повлияло ли внесенное изменение на связывание препарата с рецептором или его соединение с вторичными мессенджерами. Таким же способом может быть исследована функция любой части рецептора. Этот тип информации часто называют отношения структура-активность. Подобным образом могут быть исследованы G-протеины и вторичные мессенджеры. Совсем недавно проводились исследования естественных вариантов рецепторов человека, а также их тестирование на изменчивость фармакологических свойств (см. ниже в разделе «Фармакогенетика»).

Второе преимущество использования молекулярных технологий в фармакологии – это возможность обнаружения новых рецепторов и их подтипов путем исследования генома на предмет последовательностей ДНК, похожих на последовательности известных рецепторов. После того, как эти новые рецепторы обнаружены, они легко могут быть охарактеризованы, поскольку высокий уровень экспрессии в клетках дает возможность отфильтровать их с помощью различных фармакологических агентов. Недавно появившаяся доступность последовательности ДНК для полного генома человека ускорила открытие новых рецепторов через поиск гомологии ДНК.

Наконец и, возможно, наиболее существенное для клинической работы – это то, что новые исследуемые препараты могут быть быстро отфильтрованы по эффектам на целый спектр естественных и вариантных рецепторов. В этом случае фармакологические эффекты отдельных рецепторов могут быть изучены в контролируемых условиях, в изолированном состоянии от других рецепторов и подтипов рецепторов. Такие исследования, как правило, ведут к разработке новых лекарственных препаратов, использующихся в периоперационном периоде, а также к пониманию эффектов этих препаратов у пациентов с вариантными рецепторами.

Хотя есть много преимуществ в использовании молекулярных подходов для понимания физиологии отдельных рецепторов и для открытия новых препаратов, существуют и некоторые недостатки. Клеточные линии не являются интегрированными организмами, поэтому функции рецепторного белка в структуре физиологических систем не могут быть оценены. Подход к пониманию функции ранее обнаруженных и новых генных продуктов, ставший сейчас классическим, состоит в разработке мышиных (крысиных) моделей, в которых интересующий нас ген был устранен (мышь с выбитым геном) или чрезмерно экспрессирован (трансгенная мышь). После этого изучаются физиологические последствия такого изменения экспрессии белков. Хотя детали этих технологий выходят за рамки этой главы, они стали стандартизированными и широко доступными. Трансгенные мышиные модели и модели с выбитым геном являются надежными и полезными, но они также имеют важные ограничения. Во-первых, генетическая основа созданных животных должна быть тщательно исследована.

Табл. 19-1 Итоговые результаты исследований на трансгенных и нокаутных мышах, у которых различные участки адренергических сигнальных путей подвергались генетическим манипуляциям (Ударение на сердечно-сосудистые эффекты)

Модель	Мишень	Эффект
Трансгенный	↑β_2AR	↑базального уровня АЦ, ↑функции ЛЖ, ↑сократимость предсердия, ↑суправентрикулярные экстрасистолы, ↓изменчивость ЧСС
Нокаут	↓β_2AR	Отсутствие клинического эффекта (за исключением физических упражнений)
Трансгенный	↑β_1AR	Дилатационная кардиомиопатия и ранняя смерть, фиброз
Нокаут	↓β_1AR	70% смертей в пренатальном периоде, выжившие: nl AC, уменьшение действия изопротеренола (ИЗО стим)
Трансгенный	↑AC-V	↑ЧСС, ↑фракционного укорочения, отсутствие стимулирующего действия изопротеренола
Трансгенный	↑GRK2	↓АЦ активности, ↓fn βARs, ↓стимулирующего действия ISO (его защищает βARK-ct, ингибирующий GRK2)
Трансгенный	↑GRK5	Усиление βAR десенситизации, но не десенситизация ангиотензина-II
Трансгенный	↑GRK2-ингибитора	Усиление сердечной сократимости изопротеренолом (функциональное ↓GRK2)
Нокаут	↓GRK2	Летальный фенотип, внутриутробная гиперплазия LV, LVEF ↓70% у эмбрионов
Трансгенный	↑$G_s\alpha$	Отсутствие изменений исходной порции фракции изгнания, ↑ ISO-стимулирующего эффекта, миокардиальный фиброз
Нокаут	↓Фосфоламбана	↓βAR-опосредованной сократительной реакции
Трансгенный	↑α_{1A}AR	Гипертензия, ↑инотропного эффекта
Трансгенный	↑α_{1B}AR	Миокардиальная гипертрофия, гипертензия, ноцицепция, память (постоянно активна)
Трансгенный	↑α_{1B}AR	Миокардиальная гипертрофия отсутствует, умеренная гипертензия
Трансгенный	↑α_{1D}AR	Ноцицепция, память
Трансгенный	↑G_q	Гипертрофия миокарда при ≈ 4-х кратной экспрессии, высшее проявление приводит к сердечной недостаточности
Трансгенный	↑G_q-ингибитора	Предотвращение сердечной гипертрофии (функциональная ↓G_q)
Нокаут	↓α_{2A}AR	Пресинаптические α2AR опосредуют седацию и сон, ↓АД (центральная гипотензия), аналгезию, регуляцию DA/5-HT, антиэпилептогенный эффект NE
Нокаут	↓α_{2B}AR	Опосредуют ↑АД (периферическая вазоконстрикция)
Нокаут	↓α_{2C}AR	Опосредуют гипотермию, синтез и метаболизм DA, также пресинаптические α2AR (низкочастотная стимуляция)

АЦ – аденилатциклаза; AR – адренергические рецепторы; βARK-ct – конечный участок, β-адренергический рецептор; BP – артериальное давление; DA – допамин; EF – фракция выброса; fn – функция; HR – частота сердечных сокращений; 5-HT – 5-гидрокситриптамин; ISO – Изопротеренол; LV – левый желудочек; GRK – G-белок, связывающий рецептор киназы; LVEF – фракция выброса левого желудочка; NE – норэпинефрин

Если не контролировать тщательно, измененные фенотипы могут возникнуть в результате различий в «штамме» животного (или генетической основе), а не от избыточной экспрессии или выбитого генного продукта. Во-вторых, удаление специфического рецептора может быть компенсировано изменениями в других генных продуктах. В этом случае конечный фенотип представляет не только эффект отсутствия гена, но и компенсационную экспрессию других генов. Компенсация представляет особый интерес, когда устранение гена является летальным и выжившие потомки компенсировали отсутствие гена путем усиления выживаемости и поэтому не могут представлять собой результат выбивания единственного гена. И наконец, многие рецепторы и белки у человека имеют разную тканевую локализацию, по сравнению с животными. Поэтому результаты исследований у трансгенных животных и моделей с выбитыми генами нужно осторожно экстраполировать на человека.

Несмотря на эти потенциальные ограничения, трансгенные и нокаутные модели животных оказались очень важными для выяснения новых функций рецепторов и белков. Было обнаружено много неожиданных физиологических функций рецепторов, а на многие важные физиологические вопросы были получены ответы, подтвержденные этими подходами. В Табл. 19-1 указан список выводов, сделанных на основании результатов исследований трансгенных мышей и мышей с выбитыми генами, базирующихся на изменениях адренорецепторов и их каскаде трансдукции сигналов. Были обнаружены новые функции для конкретных подтипов адренергических рецепторов (например, роль α_{2A} AP в седации и ЦНС-опосредованной гипотензии, α_{2B} AP в вазоконстрикции и α_{2C} AP в контроле температуры). Табл. 19-1 показывает, что изменения в путях передачи сигнала в адренергических рецепторах и модуляция киназ влияют на физиологию животного.

В результате этих достижений мы знаем точное место действия анестезиологических препаратов (Табл. 19-2)[17]. Это включает идентификацию рецептора, характеристику места связывания и изучение последствий связывания с рецептором, ответственных за эффект препарата. Например, Jurd и колл. показали, что этомидат и пропофол связываются с тем же карманом β_3-субъединицы $GABA_A$-рецептора и создали генетически измененную мышь, которая была относительно устойчива к гипнотическому эффекту обоих препаратов[18]. Хотя большинство гипнотических и седативных средств действуют путем потенцирования действия GABA (наиболее важного ингибирующего нейротрансмиттера в центральной нервной системе), продолжается поиск места действия ингаляционных анестетиков.

Клиническая оценка эффектов препаратов

Основные принципы

Как только фармакологические препараты оказали свое действие на молекулярном уровне, стимулировали их цели и вызвали физиологические эффекты, важно оценить

Табл. 19-2 Место действия седативных и снотворных препаратов

Анестетик	$GABA_A$	Глицин	Нейрональный nAChR	$5\text{-}HT_3$	AMPA (GluR1-4)	NMDA
Барбитураты	+++	+/0	−−−	–/0	−−−	0
Хлороформ	+++	+++	−−−	Неизвестно	−−−	0
Диэтиловый эфир	+++	+++	−−−	+++	−−−	−−−
Энфлуран	+++	+++	−−−	+++	−−−	–/0
Этомидат	+++	+/0	–/0	0	Неизвестно	Неизвестно
Галотан	+++	+++	−−−	+++	−−−	–/0
Изофлуран	+++	+++	−−−	+++	−−−	–/0
Кетамин	+/0	0	−−−	+/0	0	−−−
Метоксифлуран	+++	+++	−−−	+++	Неизвестно	Неизвестно
Закись озота	+++	+/0	Неизвестно	Неизвестно	–/0	−−−
Пропофол	+++	+++	–/0	0	–/0	–/0
Севофлуран	+++	+++	−−−	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Стеродные анестетики	+++	0	–/0	–/0	0	0
Ксенон	0	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	0	−−−

AMPA – рецептор α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропиновой кислоты; GABA – γ-аминомасляная кислота; 5-HT – 5-гидрокситриптамин; nAChR – никотиновый ацетилхолиновый рецептор; NMDA – ***N***-метил-D-аспартат; +++ – потенцирование агонистом; −−− – ингибирование агонистом; +/0 и –/0 – небольшое потенцирование или ингибирование, за исключением концентраций, намного превышающих клинический диапазон; 0 – нет эффекта при любой концентрации. (*Из Krasowski MD, Harrison NL: General anaesthetic actions on ligand-gated ion channels. Cell Mol Life Sci 55:1278-1303, 1999.)*

эффект препарата на организм в целом. Этот раздел сфокусирован на методах оценки клинических эффектов препаратов, таких как кривые доза-ответ, эффективность, сила действия, средняя эффективная доза (ED_{50}), средняя летальная доза (LD_{50}) и терапевтический индекс.

Отношения концентрация – ответ

Стандартное сравнение препарата с его клиническим действием представляет собой кривую концентрация-ответ, показанную на Рис. 19-34. Показанное отношение является не зависящей от времени связью между дозой, концентрацией или некоторыми другими параметрами воздействия препарата (ось *x*) и измеряемого эффекта (ось *y*). Измеряемый эффект может быть абсолютным ответом (например, величина мышечного сокращения), нормализованным ответом (например, процент депрессии величины мышечного сокращения) или популяционным ответом (например, число пациентов, реагирующих движением на разрез). Стандартным уравнением для этого отношения является уравнение Хилла, которое иногда называют «сигмоидным $E_{макс}$-отношением».

$$\text{Эффект} = E_0 + (E_{макс} - E_0)\frac{C^{\gamma}}{C_{50}{}^{\gamma} + C^{\gamma}} \qquad (48)$$

Это еще один пример уравнения насыщения, приведенного на Рис. 19-5. В этом уравнении E_o является базовым эффектом при отсутствии лекарства и $E_{макс}$ является максимально возможным эффектом препарата. Показатель C, как правило, обозначает концентрацию или дозу препарата, хотя могут быть использованы и другие параметры воздействия лекарственного средства (например, пиковая концентрация, площадь под кривой концентрация – время). C_{50} представляет собой концентрацию препарата, который вызывает 50% от максимального эффекта лекарственного средства и представляет собой меру активности лекарства. Показатель γ, так называемый «коэффициент Хилла», связан с формой и крутизной кривой. Если γ меньше 1, а кривая построена на стандартной оси *x*, т.к.ивая становится гиперболической (см. Рис. 19-5). Если γ больше 1, кривая становится сигмоидальной, как показано на Рис. 19-34. Если ось *x* построена на логарифмической шкале, кривая будет всегда выглядеть сигмоидальной, независимо от значения γ.

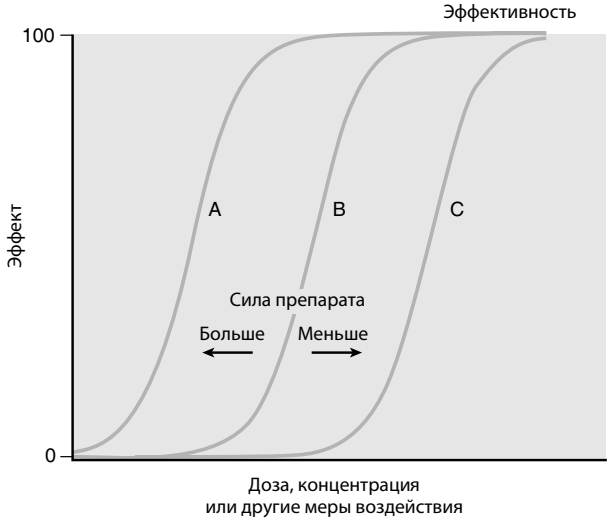


Рис. 19-34 Отношение доза – ответ или концентрация – ответ. Сигмоидальная кривая концентрация – ответ образуется, когда логарифм концентрации препарата построен относительно клинического ответа или эффекта. Кривая концентрация – ответ смещена вправо (B → C) в присутствии конкурентного антагониста после десенситизации. Кривая C также может представлять агониста с более низким сродством к рецептору (K_a) или высокой активностью, чем кривая B (или оба). Кривая A представляет агониста с более высоким сродством к рецептору или активностью препарата, по сравнению с кривой B

Активность и эффективность

Существует значительная путаница вокруг понятия активность, ввиду наличия конкурирующих определений этого термина. Одно из использований термина активность – описание эффекта данной дозы препарата. Рассмотрим две различные пероральные формы одного и того же препарата: один из них быстро растворяется в желудке

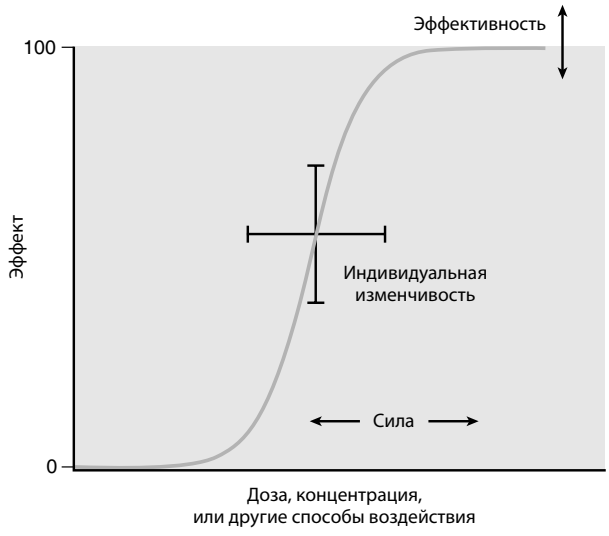


Рис. 19-35 Взаимосвязь между эффективностью, активностью и индивидуальной изменчивостью, по отношению к типичной сигмоидальной кривой доза – ответ или концентрация – ответ

и быстро всасывается, а другой никогда не растворяется полностью и плохо всасывается. Доза быстро абсорбирующегося препарата вызовет более сильный эффект и поэтому будет считаться более активной (сильной), по сравнению с идентичной дозой медленно всасывающегося препарата. Следовательно, с терапевтической точки зрения, активность препарата часто определяется в виде отношения доза – ответ.

Тем не менее, с точки зрения фармакологии, активность препарата лучше всего описывается с помощью отношения концентрация – ответ. Как показано на Рис. 19-34, препарат со смещенной влево кривой концентрация – ответ (т.е. меньшая C_{50}) считается более активным (мощным), тогда как сдвинутая вправо кривая концентрация – ответ характерна для менее сильного препарата. Чтобы быть точным, активность должна определяться в единицах конкретного эффекта препарата (например, 50% от максимального эффекта). Это особенно важно, если два препарата имеют различные коэффициенты Hill или различную эффективность ($E_{макс}$).

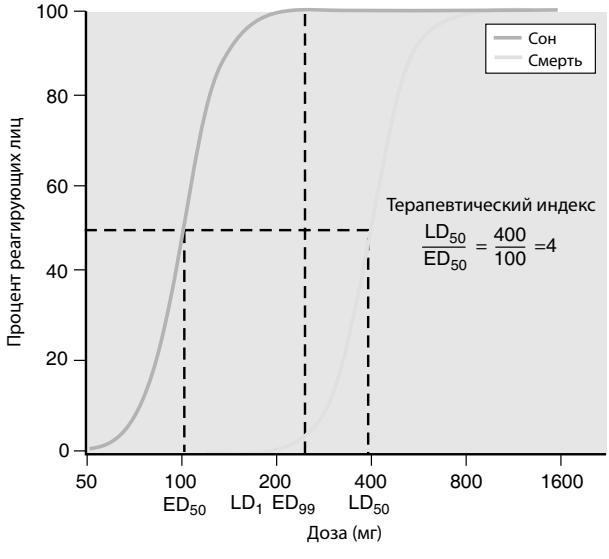


Рис. 19-36 Отношение между средней эффективной дозой (ED_{50}), средней летальной дозой (LD_{50}) и терапевтическим индексом. Эти кривые были получены из экспериментов, в которых животным вводили различные дозы седативных-гипнотических препаратов, после чего был оценен клинический ответ. ED_{50} представляет собой дозу лекарственного средства, необходимого для вызывания специфического эффекта (гипноз) у 50% животных после его введения (*левая кривая*). LD_{50} представляет собой дозу лекарственного средства, необходимого для вызывания смерти у 50% животных после его введения (*правая кривая*). Терапевтический индекс препарата представляет собой отношение между LD_{50} и ED_{50} (LD_{50}/ED_{50}). LD_1 – смертельная доза в 1% населения. ED_{99} является эффективной дозой в 99% населения. Как показано на рисунке, LD_1 меньше ED_{99}, что клинически неприемлемо

Эффективность – это мера внутренней способности препарата вызывать данный физиологический или клинический эффект (Рис. 19-35). Например, в рецепторах, связанных с G-протеинами, эффективность зависит от связывания рецептора с G-протеином, активации вторичных мессенджеров и способности вызывать максимальные физиологические реакции. Шкала, использующаяся для описания внутренней эффективности данного рецептора, имеет диапазон от 0 до 1. Эффективность препарата, равная 1,0, характерна для полных агонистов, 0 для нейтральных антагонистов, а значения между 0 и 1,0 характерны для частичных агонистов. В противоположность этому, термин «*активность*» относится к количеству препарата, которое должно быть введено для получения определенного эффекта. Два препарата могут иметь одинаковую эффективность, но если один препарат вызывает максимальный эффект в дозе 1 мг, в то время как второй препарат вызывает максимальный эффект только в дозе 100 мг, второй препарат является менее активным. Разница между полным агонистом и частичным агонистом (см. Рис. 19-22 и 19-23) представляет собой разницу в эффективности.

Эффективная доза и летальная доза

Показатель ED_{50} – это доза препарата, необходимая для получения определенного эффекта у 50% пациентов, которым вводят этот препарат. LD_{50} – это доза препарата, вызывающая смертельный исход у 50% пациентов (или, чаще, животных) при введении. Терапевтический индекс препарата – это отношение между LD_{50} и ED_{50} (LD_{50}/ED_{50}). Чем больше терапевтический индекс препарата, тем безопаснее препарат для клинического применения. Отношения между ED_{50}, LD_{50} и терапевтическим индексом показаны на Рис. 19-36.

Взаимодействие лекарств

Действие на тот же рецептор

Агонисты и антагонисты изменяют отношения доза-ответ для препаратов, вводимых одновременно. Если два агониста имеют одинаковое сродство (K_a) к данному рецептору и идентичную эффективность связывания с вторичными мессенджерами, их результирующие кривые доза-эффект должны быть наложимы друг на друга. Однако если два агониста имеют различное сродство к рецептору, несмотря на идентичную эффективность в связывании с вторичными мессенджерами, их кривые доза-эффект будут параллельны (со сдвигом вправо кривой, соответствующей препарату с более низким сродством к рецептору; см. Рис. 19-34, кривые B и C). Когда два агониста вводят одновременно, клинический эффект зависит от общего количества образованных комплексов препарат-рецептор.

Как утверждалось ранее, полные агонисты вызывают максимальный эффект, в то время как частичные агонисты вызывают субмаксимальный эффект при той же занятости рецепторов. Точный молекулярный механизм, объясняющий субмаксимальный эффект частичных агонистов не известен, но он может быть связан со способ-

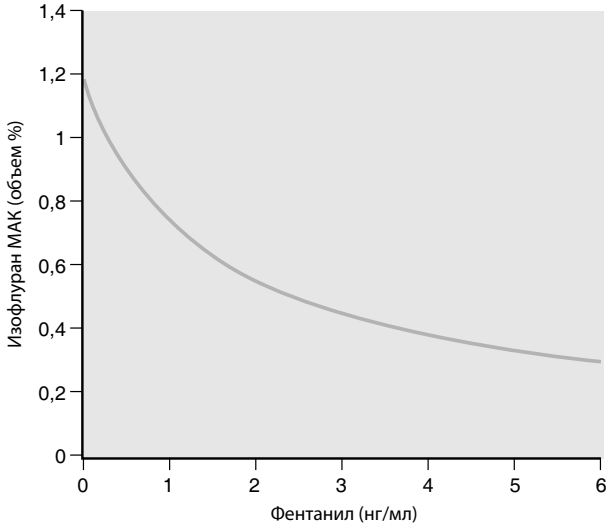


Рис. 19-37 Влияние фентанила на минимальную альвеолярную концентрацию (МАК) изофлурана связано с 50% вероятностью движения в ответ на разрез. Умеренное количество фентанила значительно уменьшает МАК изофлурана, но потолок в сокращении МАК достигается достаточно быстро. Даже при больших дозах опиоида какое-то количество изофлурана потребуется для предотвращения реакции на разрез. (*Адаптировано из McEwan Al, Smith C, Dyar O, et al: Isofl urane minimu alveolar concentration reduction by fentanyl. Anesthesiology 78:864-869, 1993.)*

ностью полных агонистов более эффективно стабилизировать активированное состояние, R*. Частичные агонисты сдвигают кривую агониста доза-эффект вправо (B → C на Рис. 19-34).

Добавление конкурентного антагониста также сдвигает кривую доза-реакция вправо (B → C на Рис. 19-34). С другой стороны, добавление неконкурентного агониста сдвигает кривую вправо и снижает эффективность агониста, поскольку максимальный ответ не может быть достигнут при любой дозе агониста, так как блокада эффекта (неконкурентный антагонизм) необратима.

Действия на различные рецепторы

Анестезия является практикой применения взаимодействия препаратов. Как отмечалось в Гл. 39, общий наркоз является, как минимум, сочетанием гипноза, неподвижности и антиноцицепции. В связи с этим, была проделана большая работа по исследованию взаимодействия гипнотических средств, которые включают в себя ингаляционные анестетики и агонисты гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) (пропофол, барбитураты, этомидат и бензодиазепины), миорелаксанты и аналгетики.

Прототипом работ, исследующих взаимосвязь между ингаляционным анестетиком и опиоидами, являются исследования McEwan и коллег, охарактеризовавших взаимодействие между изофлураном и фентанилом[19]. Зависимость концентрации изофлурана, связанной с 50% вероятностью реакции (движения) на разрез (минимальная альвеолярная концентрация [МАК]) от плазменной концентрации фентанила, показана на Рис. 19-37. Первоначально взаимодействие сильное, с 50% снижением МАК изофлурана при плазменной концентрации фентанила 1,7 *нг/мл* и 63% снижением МАК изофлурана, связанной с концентрацией фентанила в плазме 3 *нг/мл*. При концентрации выше 3 *нг/мл* добавление фентанила дает очень небольшой эффект. Первым клиническим значением этого взаимодействия является то, что умеренное количество фентанила резко снижает концентрацию ингаляционного анестетика, необходимого для предотвращения движения больного при разрезе кожи. Вторым клиническим значением является то, что даже с большими дозами опиоидов для предотвращения движения больного к анестетику необходимо добавлять какой-либо гипнотический компонент.

Подобная работа была проведена для пропофола. В ряде исследований Vuyk и колл. охарактеризовали взаимодействие пропофола с альфентанилом[20]. Как показано на Рис. 19-38, взаимодействие явно синергетическое, небольшое количество альфентанила значительно уменьшает количество пропофола, связанного с 50% вероятностью ответа на интубацию или хирургический разрез. Vuyk и его колл. также описали взаимодействие пропофола и альфентанила и влияние на восстановление сознания, подобно тому, как показано на Рис. 19-38. Как отмечалось в Гл. 28, такие исследования обеспечивают основу для рационального выбора опиоидов и создания оптимальных схем для инфузии аналгетиков.

Hendrickx и колл. недавно опубликовали обзор по взаимодействию анестетиков, оказывающих влияние на ноцицепцию, аналгезию и седацию[21]. Они оценивали две конечных точки: «гипноз», определяемый как потеря сознания у людей и выпрямительного рефлекса у животных, и неподвижность, которая определяется как потеря двигательного ответа на болезненную стимуляцию у нерелаксированного больного[21]. Как показано на Рис. 19-39, взаимодействие между парами внутривенных препаратов и между внутривенными препаратами и ингаляционными анестетиками типично синергетическое. Исключением являются антагонисты N-метил-D-аспартата (NMDA), кетамин и закись азота, которые демонстрируют синергизм, аддитивность или суб-аддитивность в различных моделях. В противоположность этому, ингаляционные анестетики демонстрируют строго аддитивный эффект при взаимодействии с другими

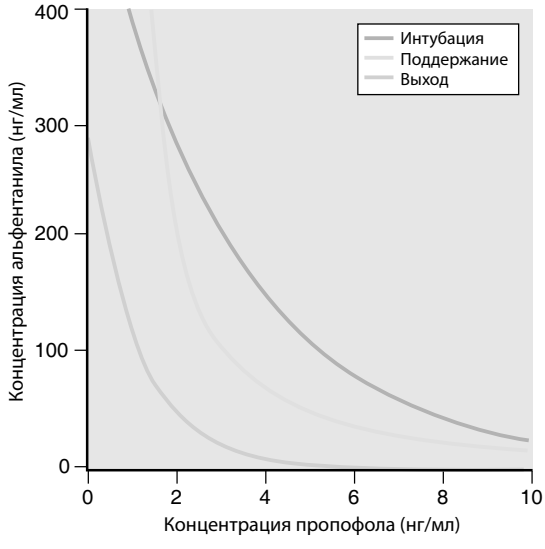


Рис. 19-38 Влияние альфентанила на концентрацию пропофола, связанного с 50% вероятностью ответа на интубацию и разрез, а также с 50% вероятностью пробуждения в конце операции. Умеренные дозы альфентанила значительно уменьшают дозу пропофола, необходимого для подавления реакции на вредную стимуляцию. Тем не менее, при концентрации пропофола ниже 2 *мкг/мл* даже большие дозы альфентанила не могут полностью ингибировать ответ на вредную стимуляцию. (*Адаптировано из Vuyk J, Lim T, Engbers FH, et al: The pharmacodynamic interaction of propofol and alfentanil during lower abdominal surgery in women. Anesthesiology 83:8-22, 1995.)*

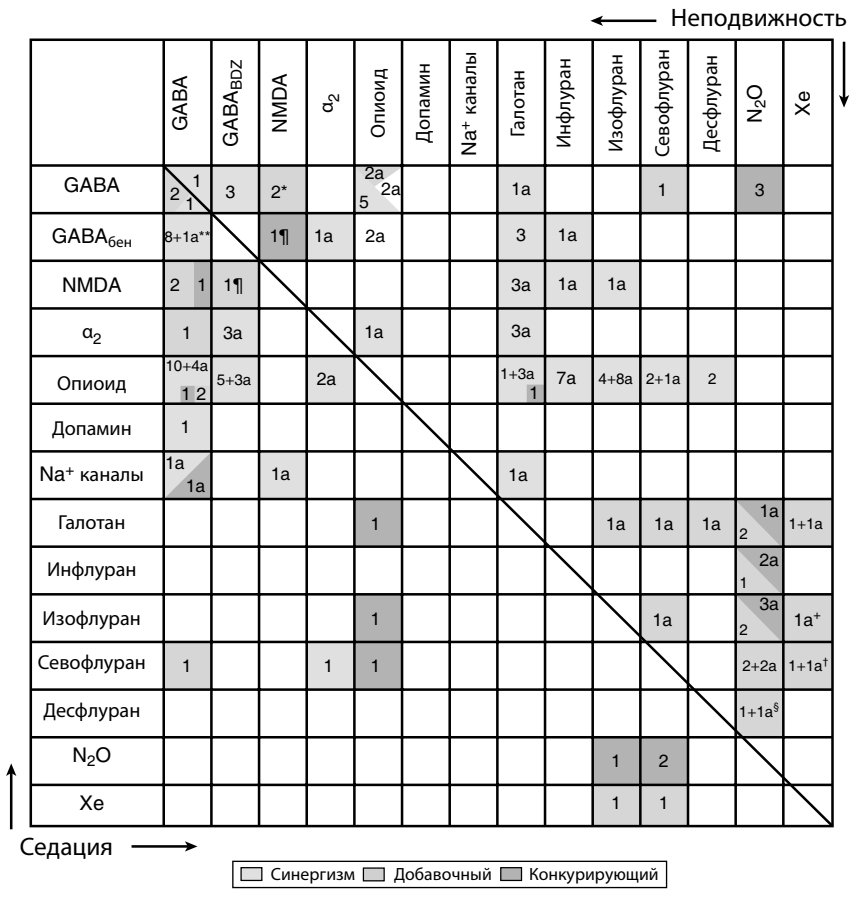


Рис. 19-39 Резюме лекарственных взаимодействий у человека и животных для гипноза (потеря сознания у людей, потеря выпрямительного рефлекса у животных) и неподвижности (потеря движения в ответ на вредную стимуляцию). Числа в каждой ячейке относятся к числу статей, поддерживающих вывод. γ-аминомасляная кислота (GABA) = пропофол, тиопентал, метогекситал, этомидат; $GABA_{бензо}$ = мидазолам, диазепам; N-метил-D-аспартат (NMDA) = кетамин; α_2 = дексмедетомидин, клонидин; опиоиды = морфин, альфентанил, фентанил, суфентанил, ремифентанил; допамин = дроперидол, метоклопрамид; Na^+ канал = лидокаин, бупивакаин. (*Из Hendrickx JFA, Eger EI, Sonner JM, Shafer SL: Is synergy the rule? A review of anesthetic interactions producing hypnosis and immobility. Anesth Analg 107:494-506, 2008.)*

ингаляционными анестетиками, предполагая общий механизм действия.

Классические исследования взаимодействий, подобные только что описанным, рассматривают концентрации, связанные с конкретным ответом (такие как 50% вероятность движения) для двух препаратов, оцененных раздельно и в комбинации. Однако, в более общем представлении, любая комбинация двух препаратов связана с ответом. Это лучше всего рассматривать как «поверхность отклика», в которой оси *x* и *y* поверхности являются концентрациями (или дозами) препаратов A и B, а ось *z* является ответом на конкретную комбинацию. Minto и колл. предложили математическую основу для поверхностей отклика различных поверхностей взаимодействия, вызывающих интерес у анестезиологов[22]. Рис. 19-40 показывает шесть примеров возможных поверхностей отклика, в зависимости от характера взаимодействия.

Вариабельность ответа на препарат

Каждый день анестезиологи наблюдают индивидуальные различия в клинической реакции на вводимые препараты. Эта изменчивость может развиваться в результате различий в фармакокинетических процессах, таких как абсорбция, распределение, метаболизм и выведение препарата. Индивидуальная изменчивость может быть также связана с различиями в фармакодинамике, такими как внутренние различия в чувствительности рецепторов, в повышенной и в пониженной регуляции рецепторов, а также изменения в других мишенях, влияющих на действие препарата. Отношение между изменчивостью у пациентов и типичной кривой доза-реакция показано на Рис. 19-35. Источники фармакокинетической и фармакодинамической изменчивости включают в себя генетику, физиологию пациента и взаимодействие лекарств.

Фармакогенетика

Область фармакологии, которая описывает изменчивость действия препарата, связанную с генетикой человека, называется *фармакогенетикой*. Фармакогенетика относится к генетическому разнообразию абсорбции, метаболизма и распределения препаратов в организме (врожденная фармакокинетическая изменчивость) или в реакции организма на препарат, которая может быть вызвана различиями в структуре рецептора или физиологии пациента (врожденная фармакодинамическая изменчивость). Для понимания эффектов генетической изменчивости на фармакокинетику и фармакодинамику важно сначала определить генетические варианты или полиморфизмы.

Генетическим полиморфизмом называют любой тип вариации в гене. Более точные термины используются для описания каждого конкретного типа генетической изменчивости. Когда один нуклеотид обменивается на другой, этот вариант называется *полиморфизмом одного нуклеотида* (SNP). Редко замещающийся нуклеотид определяется как малая аллель, тогда как более общий, так называемый «дикий тип» нуклеотида опре-

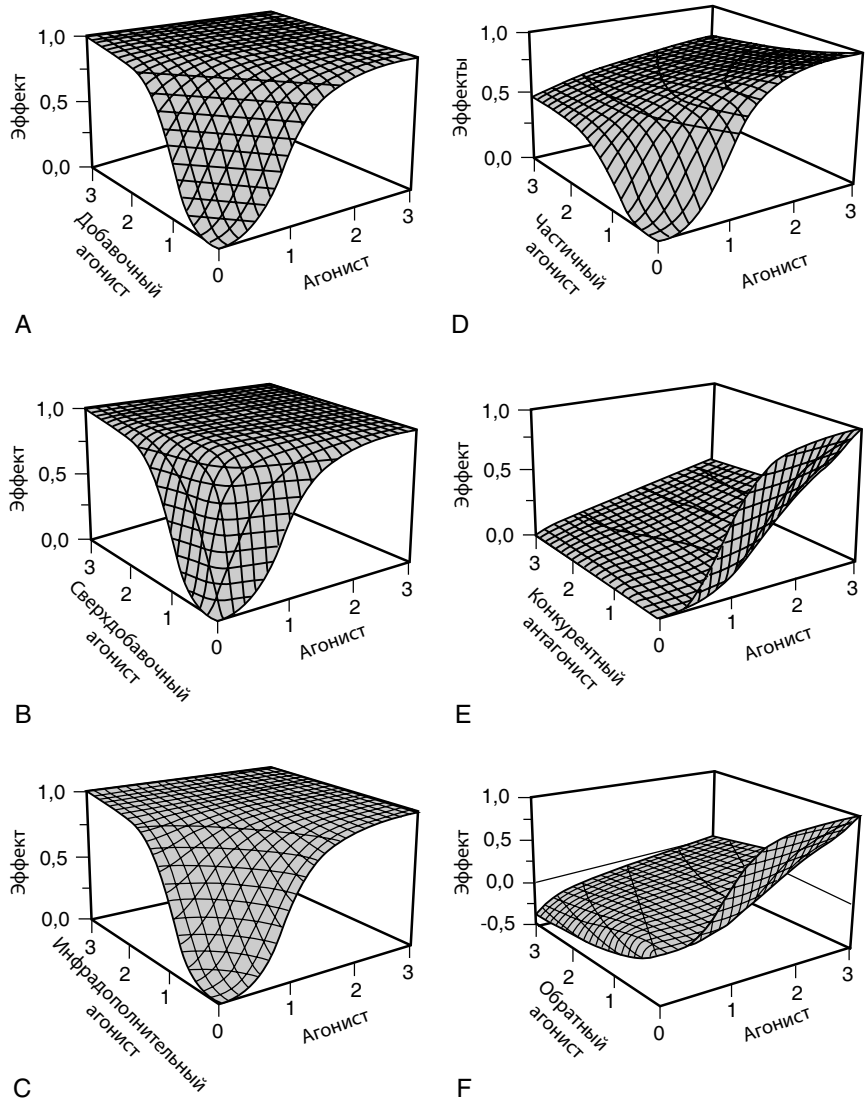


Рис. 19-40 Поверхности ответов для потенциальных фармакодинамических взаимодействий анестезиологических препаратов. **A**, Аддитивное взаимодействие между двумя агонистами, которые имеют одинаковый механизм действия (например, взаимодействие фентанила и альфентанила). **B**, Супрааддитивное взаимодействие между двумя агонистами (например, изофлуран и фентанил). **C**, Инфрааддитивное взаимодействие между двумя агонистами (описанное для циклопропана и закиси азота). **D**, частичный агонист и полный агонист (например, гипотетическое взаимодействие налбуфина и фентанила). **E**, конкурентный антагонист и полной агонист (например, налоксон и фентанил). **F**, обратный агонист и полный агонист (например, RO 19-4063 и мидазолам)

деляется как основная аллель. Большинство SNP являются би-аллельными, только с двумя возможными нуклеотидами, малой или основной аллелью. В редких случаях SNP может быть три-аллельным, с двумя возможными малыми аллелями и наличием трех нуклеотидов в общем. Поскольку в ДНК доступно четыре нуклеотида, теоретически возможно иметь представленным каждый из четырех нуклеотидов, но на практике этого почти никогда не происходит. Мы продолжим обсуждать би-аллельные SNP, потому что они являются наиболее распространенными.

Частота аллели относится к частоте малой аллели, обозначаемой как f(-). Следовательно, частота основной аллели –1- f(-). Поскольку это малая аллель, по определению, она меньше 0,5. Люди имеют две копии каждой аллели, так что есть три возможных комбинации биаллельных SNP: AA, Aa, aa, в которых A является большой аллелью и a является малой аллелью. Уравнение Hardy–Weinberg рассчитывает частоту каждой из этих комбинаций, основанных на обычно корректном предположении, что спаривание аллелей произвольно:

aa (гомозиготы с малой аллелей): $f(-)^2$

AA (гомозиготы с основной аллелей): $(1–f[-])^2$

Aa (гетерозиготы): $2\ f(-)\ (1– f[-])$

Сумма этих частот равна 1.

В дополнение к SNP, другие типы генетических вариаций включают вставки/удаления, при этом участки в геномной ДНК отсутствуют или добавляются, а также микросателлитные повторы, в которых повторяются несколько нуклеотидов (например, динуклеотид повторяется GCGCGCGC [n= 4 GC повтора] или тринуклеотид TACTACTACTACTACTAC [n = 6 TAC повторов]). Количество повторов в микросателлитах коррелирует с некоторыми заболеваниями и может быть использовано для сканирования всего генома с целью идентификации хромосомных областей, связанных с заболеванием.

Катастрофические изменения в ДНК часто включают в себя удаления или вставки ДНК, которые не кратны трем в кодирующей области. Такие изменения приводят к сдвигу рамки считывания для тройной нуклеотидной последовательности, используемой для кодирования аминокислот в белках, в результате чего возможно появление бессмысленного белка. SNP, которые изменяют закодированную аминокислоту на терминальный кодон, также могут быть катастрофическими, поскольку это может привести к формированию процессированного белка.

Не все генетические изменения имеют биологические последствия. Так же, как и различия в цвете глаз или рисунке отпечатка пальцев, не имеющие никаких медицинских последствий, многие генетические изменения обеспечивают

«фоновую» вариацию без биологических последствий. Фактически, генетические отклонения с биологическим/медицинским эффектами представляют меньшинство из всех известных генетических вариаций. Общее количество генетических вариаций (с наличием или без наличия биологических последствий) образовывают уникальный генетический отпечаток, этот факт используется в судебной медицине для определения подозреваемого или родственника (или обоих).

Определить связи между генетическими вариантами и болезнью, лекарственной терапией или исходом заболевания непросто, и в идеале должна использоваться помощь генетика – эпидемиолога. Клинические коварианты и даже генетическая структура популяции (приблизительно определяемая как генетическая вариация, вызванная глобальным движением населения) должны быть приняты во внимание при фармакогенетических исследованиях. В зависимости от количества исследуемых генов, статистические тестирования связей ранжируются от простых статистических анализов (с помощью метода хи-квадрата проверяется, является ли вариант или гаплотип [группы SNPs] основным в целевой группе) до очень сложных анализов (комплексное моделирование, перестановка тестирования, проспективной последовательной проверки и т. д.). В клинически-ориентированных исследованиях важно убедиться, что клинические конечные результаты воспроизводимы и в идеале включают в себя промежуточные результаты, такие как содержание белка или активность фермента. Поскольку становится известным все больше клинически значимых генетических вариаций человека, наши знания о роли генетики в действии лекарств и исхода заболевания должны быть значительно расширены.

Генетическая изменчивость в фармакокинетике

Естественно наблюдаемые генетические вариации могут влиять на активность энзимов, участвующих в метаболизме лекарств, чаще путем изменения ключевой аминокислоты в месте действия энзима или рядом с ним. В практическом плане это ферментное разнообразие редко проявляется в отсутствие лекарственной терапии. При проведении лекарственной терапии фармакогенетические изменения в метаболизме проявляются в виде неожиданной токсичности, продолжительности действия или в отсутствии эффективности назначенных препаратов.

Особый интерес для анестезиологов представляет активность цитохрома P450 (CYP) 3A. Это наиболее распространенный цитохром в печени и кишечнике, он отвечает за метаболизм почти половины всех препаратов, включая многие препараты, важные для анестезии: опиоиды (фентанил, альфентанил, суфентанил, метадон), бензодиазепины (диазепам, мидазолам, алпразолам, триазолам), местные анестетики (кокаин, лидокаин, ропивакаин), стероиды, блокаторы кальциевых каналов, галоперидол и галотан. Из многих описанных генетических мутаций фермента CYP3A4 только две изменяют активность ферментов, с CYP3A4*18 уменьшающего и CYP3A4*19 увеличивающего метаболизм препаратов[23,24]. Важно отметить, что большинство исследований по CYP3A4 до сих пор изучало только гетерозиготных (Aa генотип) особей. Этот фермент легко индуцируется и ингибируется множеством веществ. Индукция и ингибирование CYP3A4 значительно затмевает эффекты уже описанных генетических вариантов.

В противоположность отсутствию генетически важных вариантов CYP3A4, совсем другая ситуация с CYP2C19, ферментной системой, ответственной за метаболизм мефенитоина, омепразола, диазепама, прогуанила, пропранолола и некоторых антидепрессантов. Недавно описанные SNP в этом гене, экспрессированные в основном у афро-американцев, обладает способностью снижать метаболизм этих препаратов *in vitro*[25]. Для оценки влияния энзима на концентрацию препарата в плазме, клиническую эффективность и токсичность необходимо проведение дальнейших проспективных клинических исследований на пациентах.

Одним из наиболее изученных фармакогенетических вариантов является CYP2D6, также называемая «дебризохин гидроксилазой» или «спартеин оксигеназой». Около 7-10% белого населения являются гомозиготами по неактивному варианту CYP2D6. Это нарушает метаболизм по крайней мере 40 препаратов. Например, кодеин является пролекарством без внутренней аналгетической активности. Кодеин, оксикодон и гидрокодон – все они подвергаются O-деметилированию с помощью CYP2D6 в морфин, оксиморфин и гидроморфон, их более фармакологически активные метаболиты. У людей, являющихся гомозиготами для неактивных форм CYP2D6, аналгетический эффект после введения кодеина либо не развивается, либо выражен очень слабо[26]. Такие люди, скорее всего, получают минимальный эффект от перорального кодеина и нуждаются в других обезболивающих агентах. Было показано, что полиморфизм CYP2D6 также нарушает метаболизм дектрометорфана и метопролола. В противоположность этому, другие варианты полиморфизма CYP2D6 приводят к формированию фенотипа с быстрым метаболизмом, что ведет к высоким уровням морфина после введения кодеина и может привести к токсичности препарата. Если пациенту может быть проведен скрининг активности CYP2D6, это будет полезным тестом до начала терапии боли с использованием опиатов.

Анестезиологи знакомы с ролью генетики в определении активности бутирилхолинэстеразы (псевдохолинэстеразы). Люди с аномальной бутирилхолинэстеразой подвержены риску длительного обездвиживания после введения сукцинилхолина и усиленным системным эффектам после использования местных анестетиков на основе сложного эфира. Неудивительно, что существуют этнические различия в активности холинэстеразы. Так например, люди ближневосточного происхождения, скорее всего, имеют меньшую активность бутирилхолинэстеразы, по сравнению с людьми европейского происхождения. Молекулярные подходы позволяют исчерпывающе характеризовать варианты холинэстеразы плазмы. Большинство из этих вариантов не относятся к группе «все или ничего», а скорее отражают спектр ферментативной активности.

Может существовать эволюционное объяснение фармакогенетической изменчивости метаболизма. Возможно, что изменчивость метаболизма препарата – это естественный адаптивный ответ на окружающую среду, в которой может находиться огромное количество токсинов. Ферментативное разнообразие, вероятно, поддерживается путем естественного отбора для обеспечения выживания, когда мы сталкиваемся с новыми токсинами в окружающей среде.

Генетическая изменчивость в фармакодинамике

В дополнение к вариантам, которые влияют на фармакокинетику, сейчас хорошо известно, что генетическая вариабельность может изменять активность препаратов через фармакодинамические механизмы. Биологически активные генетические полиморфизмы были обнару-

жены в многочисленных рецепторах, вторичных мессенджерах и ионных каналах. Одним из наиболее изученных рецепторов в этом смысле является β_2 адренорецептор (β_2AP). Некоторые варианты полиморфизма одного нуклеотида (SNP) β_2AP имеют особую значимость для этой дискуссии[27]. Один вариант, расположенный на -47 (T/C) в 5'-нетранслируемой последовательности (называемый 5'-лидер цистрон), повышает уровни нормальных (невариантных) β_2AP иРНК и белка на 72%. Это увеличение экспрессии β_2AP «дикого типа» в дыхательных путях является защитой от воздействия метахолина. Другой SNP β_2AP, представленный на аминном окончании, это Arg16Gly. Экспрессия Gly в положении 16 повышает чувствительность к агонистам [28] и усиливает вызванное агонистом понижение регуляции[29]. Поскольку стимуляция β_2AP сосудов играет важную роль в возникновении вазодилатации, SNP типа Gly16, усиливающие десенситизацию (следовательно, ослабляя чувствительность рецептора), совершенно логично связаны с более высокой частотой повышенного артериального давления, гипертензией и кардиомиопатией. В отличие от этого, пациенты, которые являются гомозиготными для Arg в положении 16 плохо реагируют на β-агонисты при лечении астмы[30]. Интересно, что Arg16Gly обычно встречается совместно с еще одним β_2AP, Gln27Glu, так что Gly16 обычно встречается с Glu27. Вариант Glu27 также связан с повышенной чувствительностью к агонистам β_2AP[29]. Говорят, что эта область β_2AP находится в неустойчивом сцеплении с тремя SNP, определяющими гаплотип (участки ДНК, которые перемещаются вместе). Gly16, Arg19 (другой вариант SNP) и Glu27 или Arg16, Cys19 и Gln27 являются двумя возможными гаплотипами. Это имеет практическую значимость, так как только один из SNP в гаплотипе должен быть генотипирован для обозначения целого гаплотипа. Это значительно повышает мощность и уменьшает стоимость в исследованиях генетических связей. Наконец, еще один β_2AP SNP (Thr164Ile), расположенный в четвертом трансмембранном домене, изменяет связывание с катехоламинами (низкое химическое сродство к изопротеренолу, адреналину и норадреналину), наряду со значительно подавленной базальной и стимулированной агонистами активностью аденилатциклазы по сравнению с диким типом Thr164. Это более слабое соединение приводит к депрессии функции миокарда и застойной сердечной недостаточности, вариация, чрезвычайно выраженная у кандидатов на трансплантацию сердца.

Вполне вероятно, что многие формы генетически обусловленной изменчивости в ответе на лекарственные препараты отражают взаимодействие многих полиморфизмов, которые тонко влияют на структуру рецепторов, на клеточную функцию и физиологический ответ. Понимание взаимодействия множества генов и его влияние на изменчивость ответа на препараты представляет сложную техническую проблему в фармакогенетических исследованиях.

Физиология пациента

Возраст

У пожилых пациентов общее количество воды уменьшается. Одним из фармакокинетических последствий этого становится уменьшение первоначального объема смешения. Этот уменьшенный центральный объем распределения приводит к повышению максимальной концентрации после болюса или в начальной части инфузии у пациентов пожилого возраста. Пониженный центральный объем распределения частично объясняет повышенную чувствительность пожилых пациентов ко многим анестетикам (см. также Гл. 71).

Старение также связано с уменьшением массы тела и увеличением содержания жировой прослойки. Поскольку содержание липидов у пациентов пожилого возраста выше, чем у молодых пациентов, пожилые люди имеют большую склонность к накоплению липофильных препаратов в периферических объемах распределения, что может быть одним из факторов, объясняющих повышенную продолжительность эффекта многих анестезиологических препаратов у пожилых людей.

Объем печени, кровоток печени и метаболическая емкость печени снижаются с возрастом. Эти изменения в печеночной физиологии ответственны за снижение клиренса опиоидов, гипнотиков, бензодиазепинов и миорелаксантов и способствуют повышению чувствительности пожилых субъектов к анестезиологическим препаратам.

Сам по себе, возраст лишь незначительно снижает сердечный выброс при отсутствии гипертензии, заболеваниях коронарных артерий, клапанов сердца или других сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, с возрастом можно ожидать умеренное снижение межкомпартментного клиренса анестезиологических препаратов. Последствием снижения межкомпартментного клиренса является повышенная начальная концентрация препарата в плазме во время введения. После прекращения введения препарата роль уменьшенного межкомпартментного клиренса является сложной. В целом, при снижении межкомпартментного клиренса плазменная концентрация будет уменьшаться более быстро после длительных инфузий.

Альбумин и α1-кислый гликопротеин являются основными местами связывания с белками. Концентрация альбумина уменьшается с преклонным возрастом, при заболеваниях печени и при нарушении питания. В противоположность этому, концентрация α1-кислого гликопротеина увеличивается с возрастом и при острых заболеваниях. Таким образом, влияние возраста и заболевания на связывание с белками зависит от того, какой белок связывается с препаратом. Например, поскольку диазепам связывается главным образом с альбумином, свободная фракция диазепама увеличивается у пожилых пациентов. Это частично объясняет повышенную чувствительность к препарату у пожилых больных. В противоположность этому, лидокаин преимущественно связывается с α1-кислым гликопротеином. У возрастных больных повышенный α1-кислый гликопротеин уменьшает свободную фракцию лидокаина, тем самым способствуя снижению клиренса лидокаина.

Хотя важные возрастные фармакокинетические различия были подробно исследованы, существует мало данных относительно фармакодинамических различий между возрастными группами. В целом, наличие или отсутствие возрастных фармакодинамических различий, скорее всего, зависит от препарата. Например, противоэпилептические агенты и дигоксин, исследованные как у взрослых, так и у детей, показали одинаковые эффективные концентрации в плазме. Эти результаты позволяют предположить, что для этих препаратов нет фармакокинетических различий, связанных с возрастом. Однако многие препараты с действием на ЦНС (например, тиопентал[31], мидазолам[32], опиоиды[33,34], пропофол[35]) оказывают принципиально более мощный эффект у пожилых, и эти изменения в мощности были подвергнуты количественному анализу в фар-

макодинамических моделях. Понимание биологической основы повышенной чувствительности в пожилом возрасте для анестетиков и препаратов, использующихся в периоперационном периоде, является областью активных исследований для многих ученых.

Болезненные состояния

Различные заболевания вносят вклад в вариабельность ответа на лекарственные средства. Хотя заболевания часто приводят к фармакокинетическим вариациям (например, снижение перфузии печени при сердечной недостаточности или пониженное выведение препарата при почечной недостаточности), также наблюдаются и фармакодинамические изменения. Такие состояния, как сахарный диабет, заболевания щитовидной железы и надпочечников, миастения гравис и гипертония изменяют функцию рецептора, представляя, таким образом, фармакодинамические эффекты. Некоторые заболевания оказывают влияние на рецепторы напрямую. Например, у пациентов с миастенией гравис антитела к постсинаптическому никотиновому ацетилхолиновому рецептору эффективно уменьшают число представленных рецепторов. Это заболевание характеризуется мышечной слабостью. Как результат, эти пациенты имеют меньший запас в нервно-мышечном соединении и чрезвычайно чувствительны к миорелаксантам, которые действуют на никотиновый ацетилхолиновый рецептор.

Взаимодействие лекарств

Фармакокинетические взаимодействия

Исторически установлено, что определенные пищевые продукты и лекарства ингибируют метаболизм препаратов. Среди этих взаимодействий ингибирование CYP3A4 грейпфрутовым соком является одним из наиболее существенных. Ранее упоминалось, что CYP3A4 ответственен за метаболизм почти половины имеющихся лекарств. Было показано, что употребление грейпфрутового сока увеличивает плазменную концентрацию препаратов, метаболизируемых CYP3A4[36]. Многие лекарства также ингибируют CYP3A4, в частности, противогрибковые препараты кетоконазол и итраконазол; ингибиторы протеаз ритонавир, индинавир и саквинавир; антибиотики троле-андомицин, кларитромицин, эритромицин; и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRIs) флуоксетин и сертралин. Пропофол также ингибирует CYP3A4, хотя неизвестно, приводит ли это к каким-нибудь клиническим последствиям. Наоборот, некоторые препараты индуцируют CYP3A4, тем самым увеличивая метаболизм 3A4 субстратов. Среди таких препаратов рифампицин, рифабутин, тамоксифен, глюкокортикоиды, карбамазепин, барбитураты и зверобой (трава Святого Джона).

Фермент CYP2D6, ответственный за превращение кодеина в морфин, также подвергается ингибированию. В частности, хинидин и SSRIs флуоксетин и пароксетин вызывают значительное ингибирование в стандартных клинических дозах. Поэтому выбор кодеина, оксикодона и гидрокодона в качестве аналгетиков будет не совсем правильным у пациентов, принимающих SSRI.

Анестетики также фармакокинетически взаимодействуют со многими препаратами путем снижения сердечного выброса и печеночного кровотока. Снижение сердечного выброса, вероятно, уменьшает межкамерный клиренс большинства препаратов, тогда как от снижения печеночного кровотока можно было бы ожидать снижения метаболического клиренса препаратов с высокой скоростью печеночной экстракции.

Фармакодинамическое взаимодействие лекарств

Взаимодействие препарат – время: десенситизация

Десенситизация в широком смысле определяется как ослабление физиологической восприимчивости к препарату по прошествии какого-то времени. Например, острая десенситизация («тахифилаксия») обычно происходит при использовании нитропруссида натрия. Таким образом, часто возникает необходимость увеличить скорость инфузии нитропруссида натрия с течением времени для поддержания нужного уровня вазодилатации.

В общем, стимуляция рецепторных путей приводит к активации киназ (например, протеинкиназы A, G протеин-связанной рецепторной киназы, протеинкиназы C), которые фосфорилируют конкретные области рецептора, тем самым предотвращая дальнейшее взаимодействие рецептора с G-протеинами, вторичными мессенджерами или с обоими. Таким образом, непрерывная стимуляция рецепторов обеспечивает механизм отрицательной обратной связи для стимуляции рецепторов, что приводит к десенситизации. Хотя изначально считалось, что десенситизация происходит только на уровне рецепторов, в настоящее время хорошо известно, что изменения в G-протеинах и вторичных мессенджерах также происходят в ответ на стимуляцию агонистом. Фактически, десенситизация сдвигает кривую доза-ответ вправо (например, Рис. 19-34, кривая B → C) или уменьшает максимальный эффект лекарственного средства (или и то, и другое). Таким образом, как эффективность, так и активность могут быть уменьшены десенситизацией.

Десенситизация ответов рецептора является особенностью многих заболеваний, присутствующих в стареющем населении, и поэтому целесообразно считаться с этим в периоперационном периоде. Общие заболевания, при которых десенситизация играет важную роль, включают в себя застойную сердечную недостаточность, гипертензию и диабет. Отличительной чертой каждого из этих заболеваний является повышение концентрации гормона (агониста). В случае застойной сердечной недостаточности низкий сердечный выброс вызывает компенсаторную стимуляцию симпатической нервной системы, что зачастую приводит к удвоению концентрации циркулирующих катехоламинов (в частности, симпатического нейромедиатора норадреналина). На долговременной основе это приводит к десенситизации путей передачи сигнала миокардиальных βAP, а именно, плотность и функция β_1AP снижается (75%) при относительной сохранности β_2AP (25%). Уровни G_i также увеличиваются без изменения G_s. Кроме того, концентрация G-протеин-связанной рецепторной киназы увеличивается и происходит модуляция изоформ аденилатциклазы. Физиологические последствия важных изменений в десенсибилизации миокардиальных βAP были изучены с использованием трансгенных и нокаутных мышей (см. Табл. 19-1 и ранее обсуждение в разделе молекулярной фармакологии). Чтобы разорвать круг повышенного воздействия агониста и развивающейся в результате десенситизации, кардиологи теперь с предосторожностью используют длительно действующие βAP-антагонисты в низких дозировках (примерно десятая часть от обычной дозы при лечении гипертензии или ишемии миокарда) у пациентов с застойной сердечной недостаточностью. Как было показано, эта

терапия улучшает функциональную классификацию и долгосрочную выживаемость.

Взаимодействие время-препарат: повышенная чувствительность рецептора

Противоположностью десенситизации является повышенная чувствительность рецептора. Длительное применение лекарств приводит к компенсаторным ответам системы рецепторов. Например, если антагонист рецептора используется длительное время, количество (плотность) рецепторов часто увеличивается. Если же использование антагониста рецептора внезапно прекратить, может наблюдаться чрезмерный ответ на введение агониста. Это является обоснованием для продолжения использования антагонистов βАР продленного действия в периоперационном периоде. Резкое прекращение введения этих препаратов оставляет миокард уязвимым к повышенной частоте сердечных сокращений и инотропным ответам на обычные процедуры, такие как интубация трахеи, что потенциально может привести к ишемии миокарда и инфаркту. Наконец, внушающий всем страх анестезиологический пример повышенной чувствительности рецептора – усиление активности никотиновых рецепторов в нервно-мышечном соединении у больных с травмами спинного мозга, ожогами или длительной иммобилизацией. Вероятность возникновения у таких пациентов жизнеугрожающего гиперкалиемического ответа на сукцинилхолин подробно описана в Гл. 29.

Взаимодействие препарат-препарат

Существует множество механизмов, с помощью которых лекарства взаимодействуют фармакодинамически. Характер фармакодинамических взаимодействий между препаратами настолько разнообразен, что анестезиолог может смело предположить, что там будут какие-то взаимодействия между анестетиками и практически всеми лекарствами, имеющими действие либо на ЦНС, либо на сердечно-сосудистую систему.

Некоторые из этих лекарственных взаимодействий, например, между опиоидами и гипнотиками, имеют основополагающее значение для практики анестезии и обсуждались ранее. Примером взаимодействия между анестетиками и не анестетиками является влияние неанестезиологических препаратов на МАК ингаляционных анестетиков. Препараты, которые увеличивают концентрацию центральных катехоламинов, в целом увеличивают МАК. Это было четко продемонстрировано для амфетаминов (острое воздействие), эфедрина и ингибиторов моноаминоксидазы. Наоборот, препараты, которые уменьшают содержание центральных катехоламинов, уменьшают МАК. Это было показано для метилдопы, резерпина и α2-адренергических агонистов. Также это было продемонстрировано при хроническом употреблении амфетамина.

Резюме

В этой главе рассматривается общая фармакология путем изучения основных принципов фармакокинетики, фармакодинамики и источников фармакологической изменчивости. Внимательное изучение этих принципов должно позволить анестезиологу понять движение препаратов от места введения через различные компартменты организма к месту действия, а также механизмы, с помощью которых препараты действуют на рецепторы, чтобы вызвать желаемый клинический эффект. Многие факторы могут влиять на фармакокинетические и фармакодинамические процессы, посредством которых препараты проявляют свое действие, включая генетику, возраст, болезни и сопутствующую лекарственную терапию. Понимание основных фармакологических процессов и того, как они могут отличаться между людьми, должно облегчить титрование препарата для каждого пациента. Существует биологическая основа для нахождения исключительно правильного препарата в нужной дозе для обеспечения безопасной и эффективной помощи периоперационным пациентам. В настоящее время наши знания о биологическом базисе для нахождения правильной дозы нужного препарата для каждого отдельного пациента находятся в зачаточном состоянии, но новые открытия обеспечивают быстрый рост этих знаний.

Рекомендуемые источники

Boroujerdi M: Pharmacokinetics. New York, McGraw–Hill, 2002.

Bowdle TA, Horita A, Kharasch ED: The Pharmacologic Basis of Anesthesiology. New York, Churchill Livingstone, 1994.

Chalmers DT, Behan DP: The use of constitutively active GPCRs in drug discovery and functional genomics. Nat Rev Drug Discov 1:599-608, 2002.

Clarke WP, Bond RA: The elusive nature of intrinsic efficacy. Trends Pharmacol Sci 19:270-276, 1998.

Conti–Tronconi BM, McLane KE, Raftery MA, et al: The nicotinic acetylcholine receptor: Structure and autoimmune pathology. Crit Rev Biochem Mol Biol 29:69-123, 1994.

Eckhart AD, Koch WJ: Transgenic studies of cardiac adrenergic receptor regulation. J Pharmacol Exp Ther 299:1-5, 2001.

Eger EI: Anesthetic Uptake and Action. Baltimore, Williams & Wilkins, 1974.

Freedman NJ, Lefkowitz RJ: Desensitization of G protein-coupled receptors. Recent Prog Horm Res 51:319-351, 1996.

Greco WR, Bravo G, Parsons JC: The search for synergy: A critical review from a response surface perspective. Pharmacol Rev 47:331-385, 1995.

Hamm HE: The many faces of G protein signaling. J Biol Chem 273:669-672, 1998.

Jenkinson DH, Barnard EA, Hoyer D, et al: International Union of Pharmacology Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification. IX. Recommendations on terms and symbols in quantitative pharmacology. Pharmacol Rev 47:255-266, 1995.

Kalow W: Pharmacogenetics in biological perspective. Pharmacol Rev 49:369-379, 1997.

Kenakin T: Inverse, protean, and ligand-selective agonism: Matters of receptor conformation. FASEB J 15:598-611, 2001.

Kenakin T: Efficacy at G-protein-coupled receptors. Nat Rev Drug Discov 1:102-110, 2002.

Kenakin T, Onaran O: The ligand paradox between affinity and efficacy: Can you be there and not make a difference? Trends Pharmacol Sci 23:275-280, 2002.

Krumins AM, Barber R: The stability of the agonist beta$_2$-adrenergic receptor–G$_s$ complex: Evidence for agonist-specific states. Mol Pharmacol 52:144-154, 1997.

Lambert JJ, Belelli D, Hill–Venning C, et al: Neurosteroid modulation of native and recombinant GABA$_A$ receptors. Cell Mol Neurobiol 6:155-174, 1996.

Landry Y, Gies JP: Heterotrimeric G proteins control diverse pathways of transmembrane signaling, a base for drug discovery. Mini Rev Med Chem 2:361-372, 2002.

Liu JG, Anand KJ: Protein kinases modulate the cellular adaptations associated with opioid tolerance and dependence. Brain Res Rev 38:1-19, 2001.

Perry SJ, Lefkowitz RJ: Arresting developments in heptahelical receptor signaling and regulation. Trends Cell Biol 12:130-138, 2002.

Pierce KL, Premont RT, Lefkowitz RJ: Seven-transmembrane receptors. Nat Rev Mol Cell Biol 3:639-650, 2002.

Rathz DA, Gregory KN, Fang Y, et al: Hierarchy of polymorphic variation and desensitization permutations relative to beta-1 and beta-2 adrenergic signaling

J Biol Chem 278:10784-10789, 2003.

Rescigno A: Foundations of Pharmacokinetics. New

York, Kluwer Academic/Plenum, 2003.
Rockman HA, Koch WJ, Lefkowitz RJ: Cardiac function in genetically engineered mice with altered adrenergic receptor signaling. Am J Physiol 272:H1553-H1559, 1997.
Rogers JF, Nafziger AN, Bertino JS Jr: Pharmacogenetics affects dosing, efficacy, and toxicity of cytochrome P450–metabolized drugs. Am J Med 113:746-750, 2002.
Ross EM, Kenakin TP: Pharmacodynamics: Mechanisms of drug action and the relationship between drug concentration and effect. *In* Hardman JG, Limbird LE (eds): The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed. New York, McGraw–Hill, 2002.
Rowland M, Tozer TN: Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications, 3rd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995.
Schwinn DA (ed): Scientific Principles of Anesthesia, vol 2. Philadelphia, Current Medicine, 1997.
Shuldiner AR: Transgenic animals. N Engl J Med 334:653-655, 1996.
Skiba NP, Hamm HE: How $G_s\alpha$ activates adenylyl cyclase. Nat Struct Biol 5:88-92, 1998.
Svoboda P, Novotny J: Hormone-induced subcellular redistribution of trimeric G proteins. Cell Mol Life Sci 59:501-512, 2002.
Tang WJ, Hurley JH: Catalytic mechanism and regulation of mammalian adenylyl cyclases. Mol Pharmacol 54:231-240, 1998.
Tucek S, Michal P, Vlachova V: Modelling the consequences of receptor–G-protein promiscuity. Trends Pharmacol Sci 23:171-176, 2002.
Vaughan M: Signaling by heterotrimeric G proteins minireview series. J Biol Chem 273:17297, 1998.
Watson J, Gilman M, Witkowski J, et al: Recombinant DNA, 3rd ed. New York, Scientific American, 2007.
Weinshilboum R: Inheritance and drug response. N Engl J Med 348:529-537, 2003.
Wilkinson GR: Pharmacokinetics: The dynamics of drug absorption, distribution, and elimination. *In* Hardman JG, Limbird LE (eds): The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed. New York, McGraw–Hill, 2002.

Литература

1. Krejcie TC, Avram MJ, Gentry WB, et al: A recirculatory model of the pulmonary uptake and pharmacokinetics of lidocaine based on analysis of arterial and mixed venous data from dogs. J Pharmacokinet Biopharm 25:169-190, 1997.
3. Wagner JG: Pharmacokinetics for the Pharmaceutical Scientist. Lancaster, PA, Technomic Publishing, 1993.
4. Wilkinson GR, Shand DG: Commentary: A physiological approach to hepatic drug clearance. Clin Pharmacol Ther 18:377-390, 1975.
5. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 16:31-41, 1976.
6. Ebling WF, Wada DR, Stanski DR: From piecewise to full physiologic pharmacokinetic modeling: Applied to thiopental disposition in the rat. J Pharmacokinet Biopharm 22:259-292, 1994.
7. Bjorkman S, Wada DR, Stanski DR: Application of physiologic models to predict the influence of changes in body composition and blood flows on the pharmacokinetics of fentanyl and alfentanil in patients. Anesthesiology 88:657-667, 1998.
8. Youngs EJ, Shafer SL: Basic pharmacokinetic and pharmacodynamic principles. *In* White PF (ed): Textbook of Intravenous Anesthesia. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997, p 10.
9. Scott JC, Ponganis KV, Stanski DR: EEG quantitation of narcotic effect: The comparative pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil. Anesthesiology 62:234-241, 1985.
10. Mandema JW, Kuck MT, Danhof M: Differences in intrinsic efficacy of benzodiazepines are reflected in their concentration-EEG effect relationship. Br J Pharmacol 105:164-170, 1992.
11. Milano CA, Allen LF, Rockman HA, et al: Enhanced myocardial function in transgenic mice overexpressing the beta 2-adrenergic receptor. Science 264:582-586, 1994.
12. Engelhardt S, Grimmer Y, Fan G-H, Lohse MJ: Constitutive activity of the human β_1-adrenergic receptor in β_1-receptor transgenic mice. Mol Pharmacol 60:712-717, 2001.
13. Liu X, Callaerts–Vegh Z, Evans KLJ, Bond RA: Chronic infusion of β-adrenoceptor antagonist and inverse agonists decreases elevated protein kinase A activity in transgenic mice with cardiac-specific overexpression of human β_2ARs. J Cardiovasc Pharmacol 40:448-455, 2002.
14. Stapelfeldt WH: The autonomic nervous system. *In* Schwinn DA (ed): Scientific Principles of Anesthesia, vol 2. Philadelphia, Current Medicine, 1998.
15. Berkowitz DE: Cellular signal transduction. *In* Schwinn DA (ed): Scientific Principles of Anesthesia, vol 2. Philadelphia, Current Medicine, 1998.
16. Firestone L, Quinlan J, Gyulai F: Mechanisms of anesthetic action. *In* Schwinn DA (ed): Scientific Principles of Anesthesia, vol 2. Philadelphia, Current Medicine, 1998.
17. Krasowski MD, Harrison NL: General anaesthetic actions on ligand-gated ion channels. Cell Mol Life Sci 55:1278-1303, 1999.
18. Jurd R, Arras M, Lambert S, et al: General anesthetic actions *in vivo* strongly attenuated by a point mutation in the GABA(A) receptor beta3 subunit. FASEB J 17:250-252, 2003.
19. McEwan AI, Smith C, Dyar O, et al: Isoflurane minimum alveolar concentration reduction by fentanyl. Anesthesiology 78:864-869, 1993.
20. Vuyk J, Lim T, Engbers FH, et al: The pharmacodynamic interaction of propofol and alfentanil during lower abdominal surgery in women. Anesthesiology 83:8-22, 1995.
21. Hendrickx JFA, Eger EI, Sonner JM, Shafer SL: Is synergy the rule? A review of anesthetic interactions producing hypnosis and immobility. Anesth Analg 107:494-506, 2008.
22. Minto CF, Schnider TW, Short TG, et al: Response surface model for anesthetic drug interactions. Anesthesiology 92:1603-1616, 2000.
23. Lamba JK, Lin YS, Thummel K, et al: Common allelic variants of cytochrome P4503A4 and their prevalence in different populations. Pharmacogenetics 12:121-132, 2002.
24. Dai D, Tang J, Rose R, et al: Identification of varints of CYP3A4 and characterization of their abilities to metabolize testosterone and chlorpyrifos. J Pharmacol Exp Ther 299:825-831, 2001.
25. Blaisdell J, Mohrenweiser H, Jackson J, et al: Identification and functional characterization of new potentially defective alleles of human CYP2C19. Pharmacogenetics 12:703-711, 2002.
26. Poulsen L, Brosen K, Arendt–Nielsen L, et al: Codeine and morphine in extensive and poor metabolizers of sparteine: Pharmacokinetics, analgesic effect and side effects. Eur J Clin Pharmacol 51:289-295, 1996.
27. Johnson JA, Terra SG: β-Adrenergic receptor polymorphisms: Cardiovascular disease associations and pharmacogenetics. Pharm Res 19:1779-1787, 2002.
28. Large V, Hellstrom L, Reynisdottir S, et al: Human beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte beta-2 adrenoceptor function. J Clin Invest 100:3005-3013, 1997.
29. Dishy V, Sofowora GG, Xie HG, et al: The effect of common polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor on agonist-mediated vascular desensitization. N Engl J Med 345:1020-1035, 2002.
30. Israel E: Genetics and the variability of treatment response in asthma. J Allergy Clin Immunol 115:S532-S538, 2005.
31. Homer TD, Stanski DR: The effect of increasing age on thiopental disposition and anesthetic requirement. Anesthesiology 62:714-724, 1985.
32. Bell GD, Spickett GP, Reeve PA, et al: Intravenous midazolam for upper gastrointestinal endoscopy: A study of 800 consecutive cases relating dose to age and sex of patient. Br J Clin Pharmacol 23:241-243, 1987.
33. Scott JC, Stanski DR: Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age. A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. J Pharmacol Exp Ther 240:159-166, 1987.
34. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, et al: Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. Anesthesiology 86:10-23, 1997.
35. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, et al: The influence of age on propofol pharmacodynamics. Anesthesiology 90:1502-1516, 1999.
36. Bailey DG, Malcolm J, Arnold O, Spence JD: Grapefruit juice-drug interactions. Br J Clin Pharmacol 46:101-110, 1998.

Misha Perouansky, Robert A. Pearce и Hugh C. Hemmings, Jr.
Перевод Т.В. Линьковой
Редактор перевода А.М. Варвинский

20 Ингаляционные анестетики: механизмы действия

Ключевые моменты

1. Анестезия представляет собой совокупность отдельных и независимых компонентов, или субсостояний, каждое из которых включает в себя определенные, возможно, в чем-то пересекающиеся друг с другом механизмы воздействия на различные участки центральной нервной системы.
2. Сила действия общих анестетиков коррелирует с их жирорастворимостью, в связи с чем становится важным аспект их взаимодействия с гидрофобными мишенями.
3. Общие анестетики действуют, прямо связываясь с амфифильными полостями протеинов. Участки связывания идентифицированы методами целенаправленного мутагенеза и структурного анализа в высоком разрешении.
4. Не существует единого молекулярного механизма, объясняющего действие ингаляционных анестетиков. Скорее, многочисленные мишени – точки приложения – способствуют развитию эффектов каждого препарата.
5. Обездвиживающий эффект ингаляционных анестетиков связан с воздействием на структуры спинного мозга, тогда как развитие седации/сна и амнезии обусловлено супраспинальными механизмами.
6. Летучие анестетики постсинаптически усиливают ингибирующую синаптическую передачу, потенцируя лиганд-управляемые ионные каналы, активированные гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК) и глицином; действуют экстрасинаптически, активируя ГАМК-рецепторы и трансмембранные ионные токи; и пресинаптически – усиливая базальное высвобождение ГАМК.
7. Ингаляционные анестетики пресинаптически подавляют передачу возбуждения в синапсах, уменьшая высвобождение глутамата (летучие анестетики), и постсинаптически – ингибируя ионотропные рецепторы возбуждения, активируемые глутаматом (газообразные анестетики).
8. В настоящее время не существует исчерпывающей теории анестезии, описывающей последовательность событий от момента взаимодействия молекулы анестетика с его мишенью до развития клинической картины анестезии.

Несмотря на широкое клиническое применение общих анестетиков, на сегодняшний день все еще нет полного понимания механизмов их действия на молекулярном и клеточном уровне. Этот критический пробел в фармакологии одного из важнейших в медицине классов препаратов не только затрудняет рациональное применение имеющихся в распоряжении врача анестетиков, но и препятствует разработке новейших препаратов для избирательного достижения желаемых конечных результатов анестезии, с наименее выраженным побочным влиянием на сердечно-сосудистую, дыхательную, нервную системы, психологическую и когнитивную сферы.

И хотя благодаря методам молекулярной генетики уже сделан большой шаг вперед в понимании фармакологии внутривенных анестетиков (см. Гл. 26), действие ингаляционных анестетиков на молекулярном и клеточном уровнях все еще представляет множество загадок. До сих пор нет возможности установить четкую последовательность событий, от начала взаимодействия ингаляционного анестетика с мишенью, через каскад сложных биологических процессов к вариабельным поведенческим проявлениям, характеризующим совокупное состояние клинической анестезии у человека. Однако продолжающиеся научные исследования, затрагивающие основные элементы этого процесса, уже привели к созданию системы взглядов, трактующих действие анестетиков на различных анатомо-функциональных уровнях. В данной главе основное внимание сосредоточено на механизмах, вызывающих развитие главных терапевтических эффектов (анестезия) и побочных эффектов ингаляционных анестетиков (Рис. 20-1), химически и фармакологически разнородной группы препаратов, включающей мощные галогенизированные эфирные (изофлуран, севофлуран, десфлуран, энфлуран) и алкановые (галотан) летучие анестетики и газообразные анестетики (закись азота и ксенон). Это крайне важное изложение сегодняшней точки зрения начинается с исторического обзора и взгляда на анестезию в ее конечном поведенческом результате. Далее мы проследим, где это возможно, эффекты воздействия ингаляционных анестетиков на всех уровнях биологической организации: от молекул и клеток, циклов и цепей, органов и систем до поведения млекопитающих; кратко данный обзор представлен в Табл. 20-1. И лишь очень кратко затронута огромная тема исследования эффектов анестетиков на моделях организмов, для которых еще не известны окончательно конечные точки приложения наркозного действия[1].

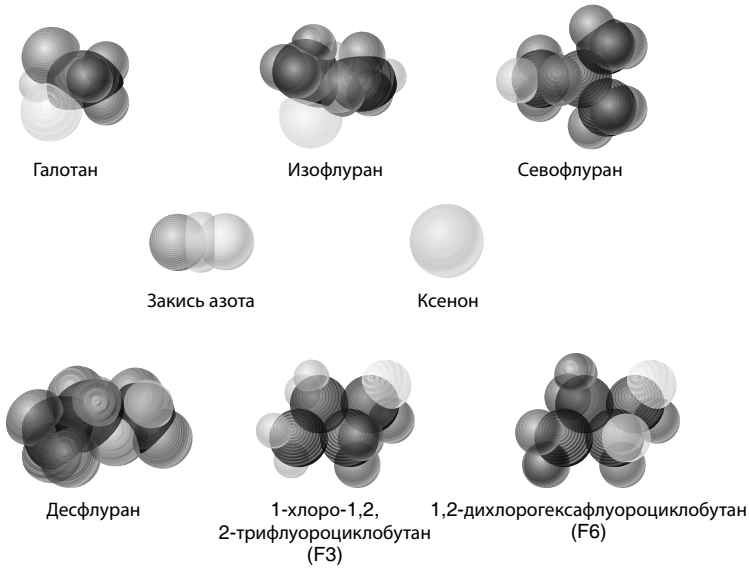


Рис. 20-1 Структура типичных общих анестетиков и неймобилайзера F6*** в виде пространственных моделей

* Вещества, не блокирующие двигательную реакцию пациента в ответ на болевое раздражение; см. далее прим. пер. *(Прим. гл. ред. пер.)*

История

Унитарные теории, основанные на липидах

Впервые ингаляционные общие анестетики были применены в клинической практике более 160 лет назад, немедленно возбудив живой интерес к механизмам, ответственным за столь удивительные эффекты. Вскоре стало известно о сродстве анестетиков к липидам, что привело к возникновению одной из ранних (липидной) теорий общей анестезии. Корреляция Мейера–Овертона, сформулированная в конце XIX в., стала водоразделом в работе исследователей, привнеся скрупулезный научный подход в развитие анестезиологии. В 1899 г. Мейер сделал следующий вывод: «Все химически индифферентные суб-

Табл. 20-1 Обзор предполагаемых точек действия анестетиков

	Точка приложения	Эффект	Мишени
Протеины (белки)	Амфифильные связующие участки	Конформационная пластичность, связывание лигандов	Ионные каналы, рецепторы, сигнальные белки
Потенциал действия	Нервная система	Небольшое снижение амплитуды ионных токов	Na^+-каналы
	Сердечно-сосудистая система	Снижение амплитуды, длительность	Ca^{2+}-каналы, K^+-каналы
Синаптическая передача			
Тормозящая	Пресинаптическое нервное окончание	Усиление освобождения трансмиттера	?
	Постсинаптический рецептор	Усиление эффектов трансмиттера	Глицин-, ГАМК-рецепторы
Возбуждающая	Пресинаптическое нервное окончание	Снижение освобождения трансмиттера	Na^+ каналы, K_{2P}-каналы
	Постсинаптический рецептор	Снижение эффектов трансмиттера	NMDA-рецепторы, никотиновые ацетилхолиновые рецепторы
Нейрональные сети	Нейрональные цепи	Изменение LTP/LTD	Синаптическая пластичность
	Нейрональная интеграция	Изменение ритмичности, связей, согласованности	HCN-каналы, K_{2P}-каналы, экстрасинаптические $ГАМК_A$-рецепторы и т.д.
ЦНС	Неокортекс, гиппокамп, миндалевидное тело	Седация, амнезия	θ-ритмы, γ-ритмы, синхронизм
	Диэнцефальная область (таламус), ствол мозга (ретикулярная формация)	Утрата сознания	γ-связанный перенос энтропии?
	Спинной мозг	Обездвижение (иммобилизация)	Таламическая деафферентация? Защитно-приспособительный рефлекс
Сердечно-сосудистая система			
	Миокард	Отрицательный инотропный	Сопряжение возбуждения-сокращения
	Проводящая система	Аритмии	Потенциальное действие
	Сосудистая сеть	Вазодилатация	Прямая и непрямая регуляция сосудистого тонуса

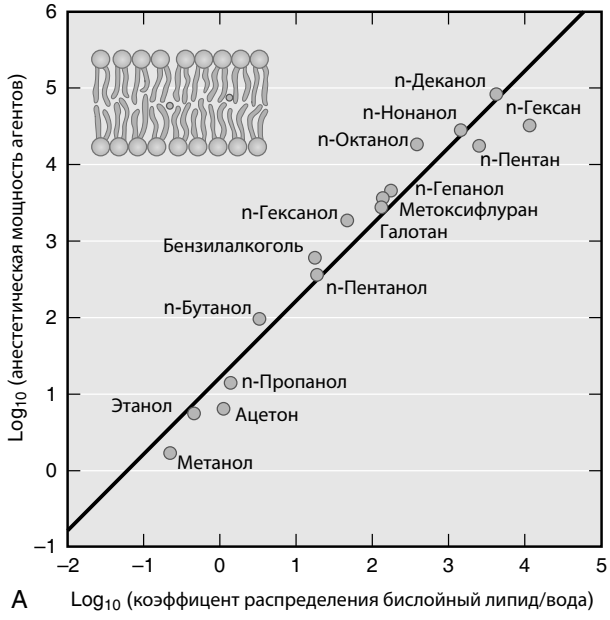
станции, растворимые в жирах, являются анестетиками… их относительная анестетическая мощность, с одной стороны, будет зависеть от их сродства к жиру, с другой стороны, к воде, что выражается коэффициентом распределения жир/вода»[2], к этому же утверждению независимо пришел Овертон[3]. Поразительная простота теории Мейера–Овертона о наличии корреляции (Рис. 20-2A) между силой действия анестетика и его растворимостью в оливковом масле привела к заключению, что мишенью анестетиков являются липиды. Это сфокусировало внимание ученых на влиянии анестетиков на физическое изменение объемных свойств клеточных мембран, которые, как было известно в то время, состояли главным образом из молекул липидов. Это неспецифичное, «унитарное» объяснение механизмов действия анестетиков господствовало в течение последующих десятилетий.

Минимальная альвеолярная концентрация: мост между прошлым и настоящим

Введение концепции минимальной альвеолярной концентрации (МАК) как универсальной меры силы ингаляционных анестетиков в 1960-е гг. сыграло огромную роль в развитии как прикладной анестезиологии, так и анестезиологической науки. Анестетическая сила ингаляционных агентов, необходимая для обездвиживания, установлена в классических работах Eger и его колл.,[4,5] давших определение «минимальной альвеолярной концентрации» ингаляционного анестетика при атмосферном давлении, необходимой для предотвращения двигательной реакции в ответ на болевой стимул у 50% субъектов. Поскольку альвеолярные концентрации ингаляционных анестетиков соответствуют их концентрациям в других органах после наступления равновесия, которое наиболее быстро достигается в органах с богатой перфузией, таких как мозг и сердце, МАК является аналогом плазменной EC_{50} (концентрация, эффективная в 50%) для внутривенных анестетиков. В клиническом применении МАК обычно выражают в объемных процентах, которые могут значительно варьировать с температурой, из-за изменений водорастворимости, тогда как эквивалентные молярные концентрации жидкой фазы не зависят от температуры.[6] Концепция МАК дает ученым и клиницистам универсальный стандарт для оценки четкого конечного эффекта анестетика (неподвижность), делая возможными содержательные сравнения экспериментальных данных и ускоряя лабораторные и клинические исследования механизмов действия анестетиков. На сегодняшний день наиболее тонкая интерпретация МАК принимает во внимание все структурное и функциональное разнообразие биологических субстратов различных компонентов анестетического состояния.

Эволюция механизмов анестезии: от липидных к протеиновым

Вслед за формулировкой концепции МАК были получены данные о том, что вполне убедительной альтернативой липидам как точке приложения действия анестетика могут являться белки. Неконкурентное ингибирование растворимого фермента светлячка люциферазы выявило влияние анестетиков на активность не содержащих липидов протеинов[7]. Тщательные измерения силы действия анестетических препаратов также выявили такие противоречия в липидной теории анестезии, как прекращение действия анестетика в среде гомологичных спиртов с длинной цепью и выявление ряда препаратов, не подчинявшихся правилу корреляции Мейера-Овертона[8,9]. В 1980-х гг. произошло смещение интереса в сторону белковых мишеней, толчком к которому в значительной мере послужили работы Franks и Lieb[10], убедительно показавших, что про-



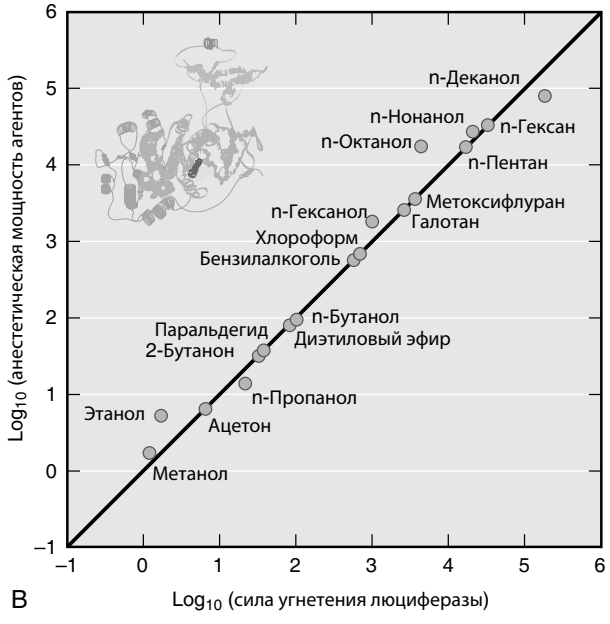


Рис. 20-2 Общий анестетик действует, связываясь непосредственно с белком. **A**, Культовая корреляция Мейера–Овертона (около 1900) изначально интерпретировалась как очевидный факт того, что липиды клеточных мембран нейронов являются главными мишенями воздействия анестетиков, на основании зависимости мощности анестетика от его коэффициента распределения жир/вода. **B**, Прогресс XX в. демонстрирует, что мощность общих анестетиков с тем же успехом коррелирует с их способностью угнетать активность растворимого фермента светлячка люциферазы. Пространственная структура люциферазы показана в левом верхем углу графика, где анестетик выделен красным. *(Представлено с разрешения Franks NP, Lieb WR: Molecular and cellular mechanisms of general anesthesia. Nature 367:607-614, 1994.)*

теиновые мишени также совместимы с корреляцией Мейера–Овертона (см. Рис. 20-2B), и предположивших, что анестетики обладают конкурентным антагонизмом в отношении функций белков[11]. Энантиометрическая избирательность некоторых анестетиков в дальнейшем укрепила доводы в пользу существования специфичных связывающих участков у протеинов, таких как ионные каналы, собственно, и являющихся главными молекулярными мишенями для ингаляционных анестетиков.[12] Сегодня широко (но не повсеместно) принята точка зрения, что важнейшие сигнальные белки (например, ионные каналы и рецепторы) являются вполне подходящими точками приложения действия анестетика, даже несмотря на то, что механизмы их модуляции анестетиками оспариваются; и огромная часть текущих исследований направлена на получение данных о том, каким именно образом осуществляется взаимодействие белка и анестетика.

Сбивающее с толку многообразие анестетических мишеней

In vitro высокие концентрации большинства ингаляционных анестетиков влияют на множество различных протеинов, многие из которых, вероятно, могут иметь отношение к развитию состояния анестезии. Однако при рассмотрении некоего конкретного конечного результата видно, что *in vivo* анестетики вызывают эффект в очень узком диапазоне концентраций. Это делает эффективное значение концентрации важнейшим предметом обсуждения[13]. Механистическое соотнесение малозаметных эффектов с соответствующими концентрациями менее понятно; т.е. нет четкого представления о том, какой наименьший эффект можно считать имеющим отношение к анестезии.[13-15] Противоречие, является ли анестезия результатом совокупности незначительных пертурбаций на множестве участков, перерастающих в каскады реакций, проходящих через многие уровни интеграций, вызывая в итоге макроскопический эффект, или же она развивается вследствие мощного воздействия на небольшое количество мишеней, должно быть разрешено постольку, поскольку редукционистские молекулярные исследования интегрируются в более сложные молекулярные и клеточные сети, а генетические исследования расширяются, объемля ингаляционные анестетики. Возникающая в целом картина сложного анестетического состояния совместима с современным представлением о том, что все многообразие клеточных и молекулярных мишеней в различных зонах головного мозга вовлечено в реализацию как желаемых, так и побочных эффектов анестетиков.

Анестезия: сложное комплексное состояние

Наряду с прогрессом в идентификации молекулярных механизмов анестезии развивалось и понимание природы самого состояния анестезии. Поскольку при применении в соответствующих концентрациях (приблизительно 1,3 МАК, что эквивалентно EC_{95} для ингаляционных анестетиков) развивается состояние общей анестезии, подобное коме, использование таких высоких концентраций чревато развитием краткосрочных и, возможно, долгосрочных побочных эффектов. Сегодня уже ясно, что анестезия состоит из отдельных и частично независимых компонентов – субсостояний, каждое из которых вызвано особыми, хотя, возможно, частично дублирующими друг друга механизмами в различных участках центральной нервной системы (ЦНС), с вариабельностью проявлений в зависимости от относительной мощности каждого из агентов.[16] Иммобилизация, суть измеренного значения МАК, в большой степени опосредована действием ингаляционных анестетиков на спинальном уровне[17,18]; данный механизм не имеет отношения к барбитуратам.[19] С другой стороны, маловероятно, чтобы спинной мозг являлся главной мишенью действия анестетиков, вызывающих развитие амнезии, седации, утраты сознания – феноменов, которые мы связываем с деятельностью коры головного мозга (Рис. 20-3). Функциональные отличия между амнезией и седацией были показаны на примере внутривенных анестетиков[20], не исключены таковые и для ингаляционных анестетиков. Эти и подобные им данные привели к представлению о том, что общая анестезия состоит из отдельных независимых компонентов, которые можно распознать и в эксперименте, и в клинической практике. Теоретически каждый компонент предпочтительно может быть вызван определенной концентрацией специфичного препарата путем использования своих индивидуальных клеточно-молекулярных путей в различных регионах ЦНС. Например, инъекция пентобарбитала в некоторые участки покрышки среднего мозга (mesopontine tegmentum) вызывает состояние анестезии, тогда как седацию, вызванную внутривенным введением пропофола, можно устранить микроинъекциями антагонистов $ГАМК_A$-рецепторов в область ядра сосцевидного тела (nucleus tuber-

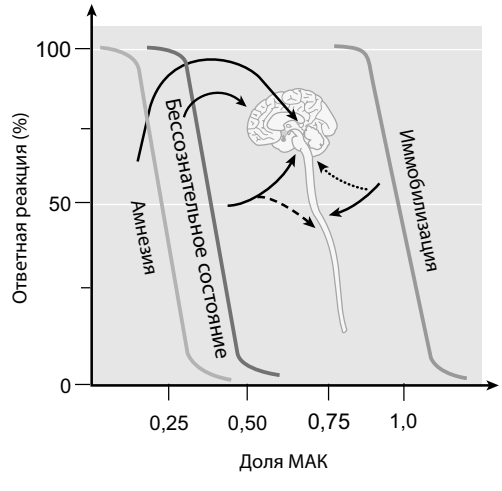


Рис. 20-3 Совокупность конечных поведенческих целей и участков воздействия (точек приложения), лежащих в основе действия ингаляционных анестетиков. Амнезия – наиболее чувствительная конечная цель действия анестетика с вовлечением, вероятно, гиппокампа, миндалевидного тела, средне-височной доли и, возможно, других корковых структур. Утрата сознания, вероятнее всего, связана с вовлечением коры головного мозга, таламуса и ретикулярной формации. Седация и сон являются частью перехода от сознания к бессознательному состоянию и здесь не показаны. Обездвиженность является результатом воздействия анестетика на спинной мозг, хотя некоторым анестетикам, вероятно, присущи и супраспинальные эффекты (*стрелка с точечным пунктиром*). Действие анестетика на спинной мозг угнетает восходящие импульсы, возникающие под воздействием повреждающего стимула, и может непрямым образом способствовать индуцированной анестетиком амнезии и потере сознания *(стрелка с крупным пунктиром)*. Кардиоваскулярный ответ может возникать даже при значительно превышающих МАК концентрациях анестетика (не показано). *(С любезного разрешения Joseph Antognini, University of California, Davis)*

omammillaris), ядра регуляции сна в гипоталамусе[21,22]. Таким образом, общие анестетики вызывают отдельные определенные анестетические субсостояния через агент-специфичное воздействие на различные молекулярные мишени разных анатомических участков ЦНС. Важный вывод из этих построений заключается в том, что МАК, концепция которой базируется исключительно на моторном ответе, не могла бы пропорционально отразить другие компоненты анестезии. Но несмотря на то, что эта разнородность анестетического воздействия усложняет механистическое понимание предмета, она открывает возможности для поиска высокоспецифичных (для субсостояний) препаратов.

Общее действие на функции центральной нервной системы

Обездвижение (иммобилизация)

Безуспешные попытки найти взаимосвязь между количественными показателями электрической активности головного мозга и иммобилизацией в ответ на повреждающий стимул породили до некоторой степени радикальную (в то время) гипотезу о том, что иммобилизация не является «церебральным» феноменом.[23] Экспериментальные доказательства действия ингаляционных анестетиков[17,18], угнетающего двигательную активность на уровне спинного мозга, поддержали эту гипотезу и стали главным фактором, приведшим к одновременному подразделению анестезии на субсостояния, из которых иммобилизация требует более высоких концентраций анестетических веществ (см. Рис. 20-3). Используя преимущество необычного кровоснабжения ЦНС у коз, которое заключается в возможности раздельной перфузии головного и спинного мозга, Antognini и его колл.и установили, что для иммобилизации необходима доставка анестетика в ткань спинного мозга; поскольку изолированное насыщение

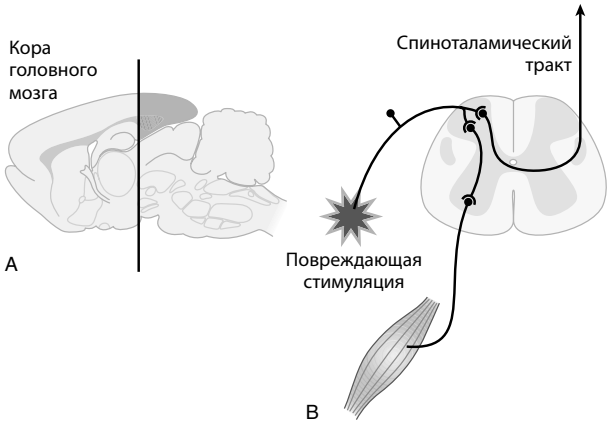


Рис. 20-4 Ингаляционные анестетики обеспечивают иммобилизацию на спинальном уровне. **A**, Децеребрация путем отделения переднего мозга ростральнее от жирной черной линии не меняет МАК изофлурана у крыс, демонстрируя, что вызванная летучим анестетиком неподвижность не зависит от активности коры головного мозга. **B**, Анестетик подавляет защитно-приспособительный рефлекс отдергивания в ответ на болевую стимуляцию, передающуюся по чувствительным нервным волокнам в задние рога спинного мозга. В настоящее время научный поиск нацелен на выявление молекулярных, клеточных и анатомических субстратов, опосредующих этот эффект. (**A**, *взято с поправками из Rampil IJ, Mason P, Singh H: Anesthetic potency [MAK] is independent of forebrain structures in the rat. Anesthesiology 78: 707-712, 1993.)*

изофлураном и галотаном только лишь головного мозга для развития неподвижности требовало концентраций в 2,5-4 раза превышающих таковые для действия анестетика на спинальном уровне.[17,24] Исследования с хирургическим отделением переднего мозга от спинной хорды у крыс также подтверждают, что развитие иммобилизации главным образом связано с угнетением дуги защитно-приспособительного рефлекса отдергивания конечности на уровне спинного мозга (Рис. 20-4)[18].

Современные исследования сфокусированы на механизмах, благодаря которым ингаляционные анестетики вызывают иммобилизацию. Фармакологический подход к выявлению связи МАК с определенным рецепторным уровнем включает интратрахеальное применение *in vivo* антагонистов нейромедиаторных рецепторов. При использовании данной стратегии обнаружено, что воздействия на спинальные N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторы глутамата[25] и глицина[26] приводят к развитию иммобилизации под действием изофлурана, тогда как воздействие на $ГАМК_A$-рецепторы, вероятно, не имеет значения.[27] Также, по всей вероятности, глициновые и $ГАМК_A$-рецепторы играют незначительную роль и в иммобилизации, вызванной циклопропаном[26], который, тем не менее, отчасти проявляет свойства антагониста NMDA-рецепторов[28]. Дополнительные исследовательские стратегии позволили исключить другие возможные мишени. Чувствительность к соединениям-неиммобилайзерам исключила роль угнетения н-холинорецепторов в развитии иммобилизации[29], а в эксперименте у трансгенных устойчивых к анестезии мышей подтверждено отсутствие связи между $ГАМК_A$-рецепторами, содержащими α_1- либо α_3-субъединицы, и иммобилизирующим действием изофлурана.[30,31] Наоборот, у мутантных мышей с отсутствующими TASK-1, TASK-2 и TREK-1 K_{2P} каналами отмечались более высокие значения МАК для летучих, но не внутривенных анестетиков,[32-34] выявляя значимость этих каналов, вероятно, благодаря пресинаптическому механизму[35]. На сегодняшний день, несмотря на то, что уже выявлен макроскопический анатомический участок, ответственный за развитие обездвиживания, заключающий в себе специфические молекулярные мишени, обобщенной гипотезы о механизме иммобилизации, вызываемой ингаляционными анестетиками, все еще нет (см. обзор[36]).

Бессознательное состояние

Сознание, как свойство разума, легко поддается распознаванию, но трудно – определению (см. Гл. 39). Как нейробиологический процесс, реализуемый в головном мозге, оно находится в сфере интересов объективной науки, хотя в настоящее время понимается с трудом. Утрата сознания (или сон) является критерием наступления анестезии, а это увеличивает волнующую вероятность того, что препараты для анестезии могут быть полезными инструментами для проникновения в понимание сознания путем определения «невральных связей сознания» (НСС).[37] И хотя не существует общепринятого научного определения, сознание состоит из внутренних, качественных, субъективных состояний «чувствительности или осознания»[38] или «определенного осознания»[39].

Понимание того, как анестетики отключают сознание, тесно переплетается с теориями о том, как возникает сознание; многие из них не имеют ни экспериментального подкрепления, ни аналитического прогноза. Наоборот, нейробиологические научные подходы к сознанию могут

быть истолкованы в эксперименте. «Таламическая теория» предполагает, что механизм действия анестетика, вызывающий бессознательное состояние, заключается в соматосенсорной дифференциации.[40] В поддержку этой гипотезы установлено, что изофлуран вызывает гиперполяризацию и «обход» таламических нейронов[41], это действие согласуется с уменьшением передачи информации в таламусе, наблюдаемым *in vivo*.[42] Визуализация функциональной активности мозга человека выявила угнетение преимущественно таламических структур под воздействием некоторых, но не всех анестетиков, что привело к возникновению гипотезы «переключения гипоталамуса»[43] Однако потеря сознания наступает под воздействием анестетиков в очень узких пределах концентраций,[44,45] как правило, не превышающих 0,5 МАК,[46,47] в то время как таламические эффекты (реакции угасания) количественно проявляются при использовании концентраций, превышающих значения этого коридора, и носят скорее постепенно нарастающий характер, нежели внезапный («переключательный»). Всеобщая теория бессознательного состояния, вызванного анестетиками, должна иметь более всестороннее и исчерпывающее описание, чем просто блок передачи информации через таламус, чтобы быть совместимой с существующими доказательствами[48]; а также должна объяснять причины угнетения эндогенной кортикальной активности, развивающейся без влияния внешней стимуляции.

Современная нейробиология заменила картезианский взгляд* об анатомически дискретной структуре мозга как центра сознания концепцией о сознании, требующем интеграции информации между различными разнородными зонами головного мозга с помощью многоуровневых нейрональных сетей.[49,50] Вмешательство анестетика в рабочую синхронизацию и связь этих сетей с последовательным разобщением функциональной корковой активности, наблюдаемой во время естественного сна[51] и при вегетативных состояниях, могут приводить к «когнитивному разобщению»[52] с потерей сознания[38]. Бессознательное состояние[53] должно характеризоваться не отсутствием, а дезинтеграцией корковых процессов.[39] Хотя механизм «связывания» (т.е. создания единицы восприятия) не уточнен, вероятным его кандидатом может являться синхронизация нейрональной активности с частотой колебаний в диапазоне 40-90 *Гц* в функционально связанных областях коры (обычно называемых 40-герцовым, или γ-ритмом). Данные, полученные в исследованиях у животных[54-56] и человека,[44] позволяют судить об активности всей коры головного мозга в γ-диапазоне как о мишени нейрально-сетевого уровня для общих анестетиков. Воздействие анестетика на корковые процессы обработки информации, возможно, включает в себя не только подавление реакций, но и уменьшение их разнообразия и изменчивости, парадоксально отраженных в усилении надежности и четкости вызванных потенциалов.[57]

Обучение и память

Для достижения антероградной амнезии, одного из основных желаемых анестетических эффектов, требуются более низкие концентрации анестетика (0,25 МАК), нежели таковые, необходимые для утраты сознания (0,5 МАК). Пожалуй, ближайшим аналогом декларативной памяти (explicit memory) человека может служить гиппокамп-зависимое пространственное обучение у грызунов. В этом можно убедиться на примере разнообразных эксперимен-

* Взгляд последователей Декарта (*Прим. ред. пер.*)

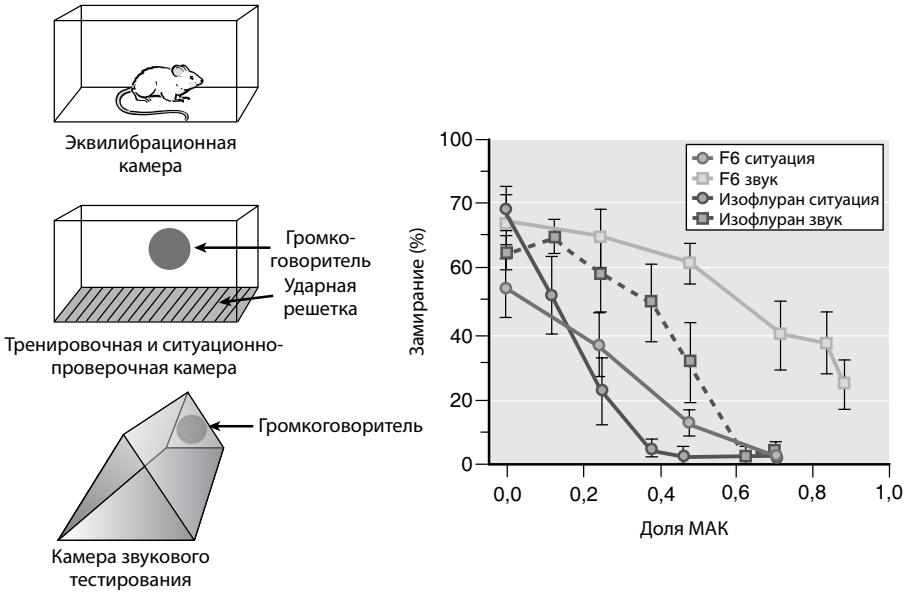


Рис. 20-5 Различная чувствительность к анестетикам и неиммобилайзерам при разных типах обучения. Замирание в ожидании повреждающего стимула – показатель обучаемости у крыс. **Слева**: обучающий протокол включает пре-эквилибрацию животного в эквилибрационной камере при заданных концентрациях изофлурана или неиммобилайзера F6 перед помещением в тренировочную камеру. Для тестирования ситуационной памяти подбираются идентичные тренировочная и тестовая камеры. При исследовании памяти к звуковому раздражителю тренинг и тестирование проводятся в различных камерах. **Справа**: гиппокамп-зависимое обучение (условно-рефлекторная реакция страха на ситуацию, *сплошная линия*) подавляется более низкими концентрациями изофлурана *(фиолетовые кружки)*, нежели гиппокамп-независимое обучение (условно-рефлекторная реакция страха на звуковой раздражитель, фиолетовые квадратики). Эта дифференцированная чувствительность аналогично воспроизводится при применении неиммобилайзера F6 (*голубые кружки и желтые квадратики* для ситуационного и звукового раздражителей, соответственно). (***Левая часть*** *рисунка, с поправками, приведена с разрешения Eger EI 2nd, et al: Isoflurane antagonizes the capacity of flurothyl or 1,2-dichlorohexafluorocyclobutane to impair fear conditioning to context and tone. Anesth Analg 96: 1010-1018, 2003. Данные графика в* ***правой части*** *воспроизведены из Dutton RC, et al: Short-term memory resists the depressant effect of the nonimmobilizer 1,2-dic hlorohexafluorocyclobutane (2N) more than long-term memory. Anesth Analg 94: 631-639, 2002, и Dutton RC, et al: The concentration of isoflurane required to suppress learning depends of the type of learning. Anesthesiology 94: 514-519, 2001.)*

тальных образцов, включающих условно-рефлекторную реакцию страха животного на окружающую ситуацию (Рис. 20-5). Напротив, другие примеры обучения, где обстоятельством, вызывающим испуг, является звук, не зависят от гиппокампа. Изофлуран и неиммобилайзер F6 тормозят гиппокамп-зависимое обучение в концентрации вполовину меньшей, чем та, которая необходима для подавления гиппокамп-независимого обучения.[58] Поскольку концентрации анестетика, угнетающие декларативную память у человека, подобным же образом ниже, чем концентрации, ухудшающие недекларативную память (implicit memory),[47] влияние анестетиков на функции гиппокампа заключается в подавлении декларативной памяти. Воздействие анестетика на другие структуры, такие как миндалевидное тело, может быть ключевым моментом в нарушении недекларативной и/или других типов памяти.[59]

Сравнение пяти ингаляционных анестетиков по способности вызывать амнезию с использованием парадигмы тормозного уклонения выявило, что наибольшие амнестические свойства (выражаемые в долях МАК) присущи закиси азота, наименьшие – галотану, галогенизированные эфиры заняли промежуточное положение.[60] Поскольку ингаляционные анестетики воздействуют на многие разнородные клеточные мишени, сложно объяснить амнезию какими-либо специфичными клеточными механизмами. Также не ясно, существует ли распределение общих механизмов угнетения обучаемости и памяти препаратами, известными своим сродством к различным рецепторам, на какие-либо уровни интеграции. Немного ясности может внести сравнение с более избирательно действующими препаратами. Имеющиеся во множестве доказательства свидетельствуют, что θ-ритмы (4-12 *Гц*) важны для гиппокамп-зависимых обучения и памяти.[61] Бензодиазепины[62] и каннабиноиды[63] замедляют и подавляют гиппокампальные θ-ритмы пропорционально их способности нарушать гиппокамп-зависимое обучение. Изофлуран и неиммобилайзер F6 в амнестических концентрациях оказывают сопоставимое влияние на θ-ритмы, имея при этом иные профили рецепторных уровней и противоположное влияние на развитие седации.[56] Таким образом, изменение нейрональной синхронизации создает всеобщий, сетевого уровня, субстрат для нарушения памяти. Синхронизация между θ-ритмами миндалевидного тела и гиппокампа, возникающая при воспоминании страха, означает, что этот принцип может также лежать в основе других видов памяти и их нарушений анестетиками.[64] Что касается других компонентов анестетического состояния, то еще только предстоит пролить свет на полное представление о точных механизмах памяти как таковой и нарушений памяти, вызванных анестетиками.

Седация

Седация (определяемая как снижение активности, бдительности, возбуждения и/или настороженности, развитие сонливости) и ее поведенческий континуум – гипноз – достигаются применением низких (<0,5 МАК) концентраций анестетика, близких по значениям к таковым, вызывающим амнезию. Не существует четкого и ясного механистического либо клинического разобщения между седацией и гипнозом. В противоположность этому, даже если седацию с трудом можно было бы отделить от амнезии, данные, полученные при изучении действия внутривенных анестетиков, свидетельствуют о существовании независимых, хотя частично совпадающих субстратов для этих двух конечных результатов.[20,65] Механизмы, участвующие в развитии этих поведенческих проявлений, возможно, схожи с механизмами действия малочисленной группы разнородных препаратов, информация о которых получена благодаря генетическим методикам. Искусственно вызванная аминокислотная мутация (H101R) у мышей, которая делает α_1-субъединицу $ГАМК_A$-рецептора нечувствительной к модуляции бензодиазепинами, вызывает невосприимчивость к седативному и амнестическому действию бензодиазепинов, но при этом сохраняются другие поведенческие эффекты, в том числе анксиолизис.[66] Субъединицы α_1 в изобилии представлены в ЦНС, главным образом в корковом веществе и таламусе. Летучие анестетики оказывают качественно схожее воздействие на $ГАМК_A$-рецепторы, содержащие α_1-субъединицы (но также влияют и на рецепторы с другими субъединицами) в низких концентрациях. Результаты исследования, показавшие, что неиммобилайзер F6, лишенный седативных свойств[56], обладает амнестическими свойствами[67], но не модулирует бензодиазепин-чувствительные α_1-содержащие $ГАМК_A$-рецепторы[68,69], совместимы с ролью α_1-содержащих рецепторов в седации, вызываемой ингаляционными анестетиками, поскольку вряд ли можно назвать другие мишени, поддающиеся влиянию исключительно седативных концентраций. Мишени седативного воздействия газообразных анестетиков – закиси азота и ксенона, не влияющих на $ГАМК_A$-рецепторы, возможно, включают антагонизм к NMDA-рецепторам[70,71] и активацию K_{2P}-каналов[72]. Будучи совместимой с данным специфичным фармакологическим профилем, закись азота поразительно отличается от бензодиазепинов эффектами, которые она вызывает у мышей в поведенческих тестах, направленных на оценку седации[73].

Отдадим должное тому, что, возможно, существует нечто большее, чем поверхностное сходство между естественным сном и вызванной анестетиками седацией и гипнозом; некоторые анестетики явно вторгаются в механизмы физиологического сна, прямо активируя дискретные ядра регуляции цикла сна-бодрствования в гипоталамусе[22,74]. Обнаружено некоторое сходство типов ЭЭГ во время естественного медленно-волнового сна и анестезии[75], в пользу этой концепции говорят и эпизоды пробуждения, иногда наблюдаемые при анестезии пропофолом[76]. Влияние анестетиков на другие корковые[77] и подкорковые[21] структуры также способствует развитию седации и гипнотического состояния.

Нейротоксичность и нейропротекция, связанные с анестетиками

Недавние экспериментальные исследования у животных выявили, что общие анестетики могут вызывать стойкие неврологические изменения в сроки, превышающие таковые для классических обратимых анестетических эффектов (см. Гл. 46). Клиническое значение данных проявлений большей частью мало изучено, но внимание исследователей заостряется на потенциальных побочных эффектах[78]. В последнее время скрупулезно изучается возможное повреждающее действие анестетиков на развивающуюся ЦНС грызунов, хотя клинические исследования у человека отсутствуют. Постнатальная экспозиция в течение нескольких часов высоких доз обычно применяемых препаратов для анестезии, по отдельности и в комбинации, в отношении развивающегося мозга грызунов может приводить к гибели клеток в результате апоптоза и потенциально долговременным последствиям.[79] Однако подобное не характерно для выводковых видов

животных.[80] Также нет ясности в вопросе, способствуют ли анестетики развитию клинического синдрома постоперационной когнитивной дисфункции при воздействии на мозг пожилых, в основном по причине трудности создания устойчивой экспериментальной модели животного. Большее количество данных свидетельствует о пагубном влиянии закиси азота, нежели летучих анестетиков, на пожилых животных.[81] Недавно получены данные, также указывающие на иммуноопосредованные изменения, запускаемые хирургической травмой, как на потенциальный механизм послеоперационной когнитивной дисфункции (см. также Гл. 89).[82]

Фармакологическая нейропротекция, защита от церебральной ишемии – быстро развивающееся направление научного поиска, характеризующееся большими возможностями, но и большими же разочарованиями, когда, например, из многообещающих экспериментальных данных не удается извлечь пользу для клинической медицины. Несмотря на большую научную работу, клинические свидетельства о защите мозга от ишемии под влиянием ингаляционных анестетиков остаются спорными.[83] Ишемическое нейрональное повреждение развивается в результате ранней гибели клеток от перевозбуждения, опосредованной избыточным выбросом аминокислот-медиаторов возбуждения, таких как глутамат, и замедленной гибели клеток посредством апоптоза.[84,85] Летучие анестетики (напр., изофлуран) и ксенон обнаруживают нейропротекторные свойства в раннем периоде применения на модели животного, что подтверждено только для легких повреждений. Это совместимо с положительным воздействием на процессы эксайтотоксичности*, но мало влияет на отсроченную гибель клеток в результате апоптоза.

Терапевтическая стратегия, направленная на усиление и распространение этого раннего нейропротективного действия, зародилась как результат открытия того факта, что комбинация изофлурана с ингибиторами каспаз** для профилактики апоптоза приводит к более длительной и устойчивой нейропротекции.[86] Напротив, ксенону явно присуще собственное антиапоптотическое действие, способствующее проявлению нейропротективных свойств, согласующихся с его индивидуальными молекулярными механизмами.[87] Добавим, что защита, которую обеспечивают ингаляционные анестетики, вероятно, связана со снижением энергетических потребностей головного мозга, обусловленных угнетением передачи возбуждения и потенцированием ингибирующих рецепторов и ионных каналов.[84] Кроме того, в последнее время большого внимания заслуживают возможности благоприятного влияния вызванного анестетиком прекондиционирования миокарда, о чем рассказывается в следующем разделе.

Комплексное воздействие на сердечно-сосудистую и дыхательную системы

Мы классически оцениваем сердечно-сосудистые эффекты ингаляционных анестетиков как неблагоприятные и нежелательные побочные эффекты, ограничивающие их применение у пациентов в критическом состоянии, но недавние исследования выявили прямое кардиопротективное действие ингаляционных анестетиков.[88] Все ингаляционные анестетики вызывают препарат-зависимое и дозозависимое уменьшение сократительной способности миокарда, системного сосудистого сопротивления и сердечной преднагрузки с закономерным снижением среднего артериального давления; но существуют значительные различия в относительной мощности этих эффектов между препаратами (см. Гл. 23).[89] Ингаляционные анестетики угнетают сократимость, снижая приток ионов Ca^{2+} и/или чувствительность контрактильного аппарата к Ca^{2+}.[90] Кальциевые каналы кардиомиоцитов, перемещение кальция в саркоплазме и контрактильный аппарат, собственно, и являются основными мишенями, отвечающими за отрицательный инотропный эффект ингаляционных анестетиков. Торможение обусловленного деполяризацией нарастания концентрации Ca^{2+} в миоплазме наступает, главным образом, посредством угнетения потенциалзависимых Ca^{2+}-каналов L-типа и укорочения длительности потенциала действия.[91] Также летучие анестетики угнетают сарко-эндоплазматическую Ca^{2+}-АТФазу (SERCA), при этом галотан (но не изофлуран или севофлуран) открывает Ca^{2+}-освобождающие каналы саркоплазматического ретикулума (CP, SR) (рианодиновые рецепторы), снижая содержание ионов Ca^{2+} в CP и уменьшая вызываемое возбуждением высвобождение Ca^{2+} в CP.[90] Следующий за этим снижением доступности Ca^{2+} отрицательный инотропный эффект усугубляется за счет снижения чувствительности миофибрилл к ионам кальция. Напротив, ксенон не оказывает влияния ни на сократимость желудочков, ни на проводимость, ни на основные катионные токи,[91,92] что согласуется с отсутствием у него значимых сердечно-сосудистых эффектов. Закись азота незначительно угнетает функцию желудочков[92] за счет недостаточно описанных влияний на обмен Ca^{2+}. Обычно это сопровождается стимуляцией симпатической нервной системы, что приводит к увеличению общего периферического сосудистого сопротивления и нивелирует депрессию миокарда.[93,94]

Ингаляционные анестетики могут вызывать вазодилятацию в клинических концентрациях.[95] Сосудистые эффекты летучих анестетиков имеют многофакторную природу и обладают тканевой специфичностью, на клеточном уровне точные механизмы этих эффектов недостаточно изучены.[96,97] Периферическая вазодилятация опосредована как прямым эндотелий-независимым сосудорасширяющим действием на гладкомышечные клетки сосудистой стенки, так и непрямыми воздействиями, затрагивающими симпатическую нервную систему и эндотелий сосудов. Механизмы данных эффектов включают препарат-специфичное воздействие на пресинаптическое высвобождение норадреналина, угнетение тока ионов Ca^{2+} через кальциевые каналы L-типа в гладких мышцах, активацию гиперполяризующих АТФ-активируемых и Ca-активируемых K^+-каналов и эндотелий-зависимых факторов, включая оксид азота (NO).[98]

Как и в ЦНС, деятельность сердечно-сосудистой системы зависит от совместного функционирования множества ионных каналов, многие виды которых широко представлены в обеих этих возбудимых тканях. Летучие анестетики оказывают препарат-специфичное влияние на частоту сердечных сокращений и, воздействуя на ионные каналы миокарда, способны провоцировать аритмии. Поскольку множество миокардиальных ионных

* Excitotoxicity (эксайтотоксичность, «глутаматергический шторм») – патологический процесс повреждения и гибели нейронов, вызванный длительной стимуляцией (гиперактивацией) рецепторов (например, NMDA и AMPA) медиаторами возбуждения, такими как глутамат, и подобными субстанциями, в результате их избыточного выброса в синаптическую щель (Jaiswal et al., 2009) *(Прим. пер.)*

** Семейство цистеиновых протеаз, играющих роль в процессах апоптоза и некроза клеток *(Прим. пер.)*

каналов чувствительны к клиническим концентрациям ингаляционных анестетиков, и поскольку большинство воздействий на работу кардиальных ионных каналов потенциально проаритмичны, сложно привязать аритмогенность анестетиков к воздействию на какие-либо определенные типы каналов.[99] Исследования электрофизиологии выявили, что летучие анестетики ингибируют миокардиальные Ca^{2+}-каналы L-типа, принципиально важные для фазы плато миокардиального потенциала действия и электромеханического сопряжения, что приводит к укорочению рефрактерного периода. Летучие анестетики угнетают также многочисленные потенциалзависимые K^+-каналы, что приводит к замедлению реполяризации и предрасполагает к развитию аритмий. С другой стороны, ингаляционные анестетики могут защитить сердце от ишемии и реперфузионного повреждения, вероятно, за счет антиоксидантного, противовоспалительного и/или прекондиционирующего механизмов.[100,101] Летучие анестетики[102] и ксенон[103] могут имитировать мощные кардиопротекторные эффекты, вызванные ишемическим прекондиционированием (аналогично употребляется термин *анестетическое прекондиционирование*) путем активации разнообразных защитных рецепторов, сопряженных с G-белком и протеинкиназ, включая протеинкиназу C (PKC), митоген-активируемые протеинкиназы (MAP-киназы), экстрацеллюлярные сигнал-регулируемые киназы (ERK), протеинкиназу B (Akt) и тирозиновые киназы.[88,104] Также не вполне ясно, являются ли активация АТФ-зависимых калиевых ($K_{АТФ}$) каналов сарколеммы и, предположительно, митохондрий, и следующие за этим активация PKC (протеинкиназы C), увеличение образования свободных радикалов и оксида азота, вероятными конечными эффекторами прекондиционирования миокарда.

Ингаляционные анестетики также оказывают выраженное влияние на систему дыхания. Все ингаляционные анестетики вызывают выраженное угнетение дыхания в концентрациях, необходимых для хирургической стадии анестезии. Периферические хеморецепторы и проходимость верхних дыхательных путей чрезвычайно чувствительны к субанестетическим концентрациям летучих анестетиков.[105] Механизмы, участвующие в реализации данных, потенциально опасных эффектов включают депрессию дыхательного центра за счет угнетения возбуждающей и облегчения ингибирующей передачи. Что представляют собой отдельно взятые молекулярные мишени, ответственные за столь высокую восприимчивость центральных звеньев регуляции дыхания к низким концентрациям летучих анестетиков, нам еще предстоит обсудить (см. Гл. 22).

Идентификация молекулярных мишеней действия анестетиков

Критерии распознавания мишеней, имеющих значение для анестезии

Для оценки значимости многочисленных возможных молекулярных мишеней для анестетиков были предложены специфические критерии.[106] Эти критерии включают:

1. Обратимое изменение целевой функции при использовании клинически значимых концентраций. Этот критерий требует сопоставимой *in vivo* и *in vitro* чувствительности и зависит от рассматриваемого конечного результата действия анестетика. Например, мишени, вовлеченные в конечный результат – обездвижение, должны быть восприимчивы к концентрациям анестетиков, близким к МАК, тогда как на мишени, опосредующие нарушения памяти, воздействие должно оказываться концентрацией, составляющей лишь часть МАК. Недавние факты, свидетельствующие о развитии стойких эффектов ингаляционных анестетиков, доказуемые в отсутствие длительной экспозиции анестетиков, меняют наше представление об обратимости некоторых их эффектов.
2. Наличие в соответствующих анатомических областях мишени как промежуточного звена между анестетиком и специфическим целевым результатом его действия. Например, иммобилизация под действием ингаляционных агентов включает в себя главным образом угнетение рефлекторных путей в спинном мозге, независимо от воздействия препарата на головной мозг.
3. Сходная стереоселективность анестетических эффектов при воздействии *in vivo* и на мишень *in vitro*. При отсутствии специфического фармакологического антагониста анестезии корреляция между стереоселективными влияниями общих анестетиков *in vivo* и *in vitro* является полезным тестом на фармакологическую значимость предполагаемых молекулярных мишеней. Из полученных стереоселективных данных, соотносящихся по эффективности *in vivo* и по действию на рецепторы *in vitro*, вытекает, что $ГАМК_A$-рецепторы являются мишенью анестетического действия для этомидата, пентобарбитала, нейростероидов-анестетиков* и, вероятно, изофлурана, а NMDA-рецепторы – для действия кетамина.
4. Соответствующая чувствительность либо нечувствительность к образцам анестетиков и неанестетических соединений. Галогенизированные циклобутаны, обладающие анестетическими свойствами, вместе с их структурными аналогами, не вызывающими анестезию в концентрациях, предполагаемых анестетическими согласно корреляции Мейера – Овертона (неиммобилайзеры), могут быть использованы для различения значимых по отношению к ингаляционным анестетикам мишеней *in vitro*. Например, анестетик F3 (1-хлоро-1,2,2-трифлуороциклобутан), но не структурно с ним схожий неанестетик (неиммобилайзер) F6 (1,2-дихлорогексафлуороциклобутан), воздействует на $ГАМК_A$-, глициновые, AMPA-, каинатные и $5\text{-}HT_3$-рецепторы и натриевые каналы, что логично согласуется с их ролью в иммобилизации, тогда как и F3, и F6 влияют на нейрональные никотиновые, мускариновые M1, $5\text{-}HT_{2C}$ и mGluP5-рецепторы, свидетельствуя о том, что эти мишени в иммобилизации не участвуют. F6 представляет интерес, т.к. будучи лишенным седативных и иммобилизирующих свойств, тем не менее обладает амнестическими эффектами, поэтому более точный термин для него «неиммобилайзер»; соответственно, это делает его полезным фармакологическим инструментом разделения мишеней для данных эффектов.

* Например, вышедшие из употребления виадрил (предион) и альтезин (альфаксолон и альфадолон) *(Прим. пер.)*

Физико-химические свойства анестетик-связывающих участков

Сопоставление данных, полученных методами радиокристаллографии, молекулярного моделирования и результатов структурно-функциональных исследований позволило установить, что ингаляционные анестетики связываются с гидрофобными полостями, сформированными внутри белковой молекулы.[107] Липофильной (т.е. гидрофобной) природой этих связующих участков объясняется соответствие условиям корреляции Мейера–Овертона. Элемент амфифильности (проявление одновременно полярных и неполярных свойств) также необходим для эффективного взаимодействия с этими полостями, как указано в усовершенствованном описании корреляции Мейера–Овертона для более полярных растворителей.

От модели белка к рецепторам

Довольно сложно идентифицировать связующие участки для ингаляционных анестетиков на молекулах подходящих по назначению белков из-за малой аффинности их взаимодействий и невозможности достаточного атомарного увеличения структур фармакологически значимых белковых мишеней. Поэтому бóльшая часть связующих участков была установлена на хорошо описанных моделях белка, таких как люцифераза и альбумин,[107] для которых доступна трехмерная атомная реконструкция молекул. Эти исследования выявили, что анестетики связываются с зонами как неполярного, так и полярного нековалентного химического взаимодействия. Связывание включает в себя: слабое взаимодействие водородных связей с полярными остатками аминокислот и молекулами воды, неполярные взаимодействия Ван-дер-Ваальса и поляризующее влияние амфифильных связующих полостей на относительно гидрофобные молекулы анестетика. Внутренние полости играют важную роль в конформационной пластичности, участвующей в управлении ионными каналами и лиганд-опосредованной сигнальной трансдукции белков-рецепторов. Заполнение анестетиком критического объема внутри данных полостей запускает вероятный механизм изменения рецептора и работы ионного канала путем избирательной стабилизации некоего определенного состояния (например, открытое или неактивное состояние ионного канала). Также анестетики получают энергию связи из энтропии, генерируемой вытеснением связанной воды из этих относительно неспецифичных связующих участков. В работах по исследованию глициновых, $ГАМК_A$- и NMDA-рецепторов получены убедительные доказательства существования анестетик-связующих участков в нейрональных критических сигнальных белках.[108] Аминокислотные остатки, необходимые для действия летучих анестетиков, и, предположительно, для связывания, обнаружены в α-субъединице $ГАМК_A$-рецептора.[108-110]

Молекулярное моделирование на основе структурно гомологичных протеинов также используется для идентификации предполагаемых анестетик-связующих участков в трансмембранных доменах $ГАМК_A$- и глициновых рецепторов (Рис. 20-6).[111] Данная модель позволяет предположить, что различные препараты могут связываться в различных ориентациях внутри одиночной амфифильной полости, либо захватывать разные полости внутри белковой молекулы, вызывая сходные функциональные эффекты. Усовершенствование этих молекулярных моделей позволит продолжить глубокое изучение молекулярных основ действия общих анестетиков, которое можно проводить в эксперименте. Также благодаря этому подходу установлены вероятные участки взаимодействия ксенона и изофлурана с NMDA-рецептором. Один участок, который способен удерживать до трех атомов ксенона либо одну молекулу изофлурана, частично совпадает с уже известным связующим участком для ко-агониста глицина в субъединице NR1 (Рис. 20-7).[112] Это дает основания полагать, что два химически разнородных ингаляционных анестетика угнетают NMDA-рецепторы путем прямого конкурентного ингибирования связи (рецептора) с агонистом.

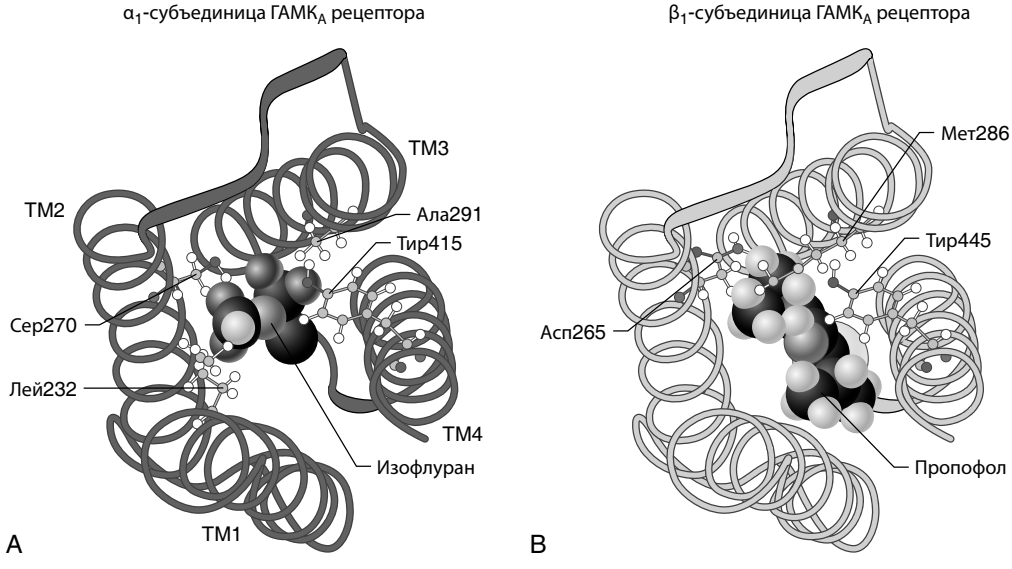


Рис. 20-6 Предполагаемые анестетик-связующие участки в $ГАМК_A$-рецепторах. **A**, Модель α_1-субъединицы $ГАМК_A$-рецептора крысы с Лей232, Сер270, АЛА291 и Тир415, отображенными в виде шариков и палочек. Молекула изофлурана, показанная в том же масштабе, располагается в предполагаемом связующем участке. Трансмембранные (TM) α-спирали пронумерованы 1-4. **B**, Соответствующая модель β_2-субъединицы $ГАМК_A$-рецептора с Асп265, Мет286 и Тир445, представленными в виде шариков и палочек. Так же схематично показанная модель пропофола расположена в предполагаемом связующем участке. *(Взято из: Hemmings HC Jr , Akabas MH, Goldastein PA, et al: Emerging molecular mechanisms of general anesthetic action. Trends Pharmacol Sci 26:503-510, 2005.)*

Молекулярные мишени ингаляционных анестетиков

Ионные каналы представляются наиболее перспективными молекулярными мишенями для ингаляционных анестетиков. Медиатор-зависимые ионные каналы, в частности $ГАМК_A$-, глициновые и рецепторы глутамата NMDA-типа, являются главными подходящими кандидатами благодаря их достаточно широкой экспрессии в ЦНС, основной физиологической роли в синаптической передаче возбуждения и торможения и чувствительности к клинически значимым концентрациям анестетиков.[16,113,114] В число других ионных каналов, чувствительным к ингаляционным анестетикам, входят: HCN (активируемые гиперполяризацией каналы, управляемые циклическими нуклеотидами; циклонуклеотидзависимые каналы) – семейство каналов, запускающих токи водителей ритма[115] и регулирующих возбудимость дендритов; двухпоровые домены (K_{2P}) калиевых каналов утечки, поддерживающих мембранный потенциал покоя многих клеток[116]; и потенциалзависимые натриевые и кальциевые каналы.[117]

На основании различных фармакологических свойств ингаляционные анестетики могут быть подразделены на два класса. Первый класс – это мощные летучие анестетики, вызывающие положительную модуляцию $ГАМК_A$-рецепторов, также вызывающие значимые сочетанные с анестезией воздействия на ряд других рецепторов/каналов, включая потенцирование угнетения глициновых рецепторов, ингибирование рецепторов возбуждения – NMDA и центральных Н-холинорецепторов, активацию K_{2P}-каналов и угнетение пресинаптических Na^+-каналов. Внутривенные анестетики, такие как пропофол и этомидат, являются более мощными и специфическими модуляторами $ГАМК_A$-рецепторов. Второй класс – это газообразные ингаляционные анестетики, сюда входят циклопропан, закись азота и ксенон. Данные анестетики неактивны в отношении $ГАМК_A$-рецепторов, но блокируют NMDA-рецепторы и активируют определенные K_{2P}-каналы в клинических концентрациях. Наиболее мощным и специфичным блокатором NMDA-рецепторов является внутривенный анестетик кетамин.

Лиганд-управляемые ионные каналы

Потенцирование рецепторов торможения – $ГАМК_A$- и глициновых рецепторов

Эфирные анестетики (включая изофлуран, севофлуран и десфлуран), анестетик группы алканов галотан, большая часть внутривенных анестетиков (включая пропофол, этомидат, барбитураты) и нейростероидные анестетики усиливают функцию $ГАМК_A$- и глициновых рецепторов (GlyR). $ГАМК_A$- и GlyR входят в то же суперсемейство лиганд-управляемых ионных каналов с цистеиновой петлей, к которому относятся и катионпроницаемые Н-холино- и $5HT_3$-рецепторы. $ГАМК_A$-рецепторы являются основными медиатор-зависимыми хлорными каналами в неокортексе и аллокортексе, тогда как GlyR (глициновые рецепторы) выполняют эту же функцию в спинном мозге, некоторое наложение областей распространения тех и других рецепторов отмечается в диэнцефальной зоне и в стволе головного мозга. Активированные рецепторы пропускают ионы хлора, смещая мембранный потенциал в сторону равновесного потенциала Cl^-. Считается, что оба

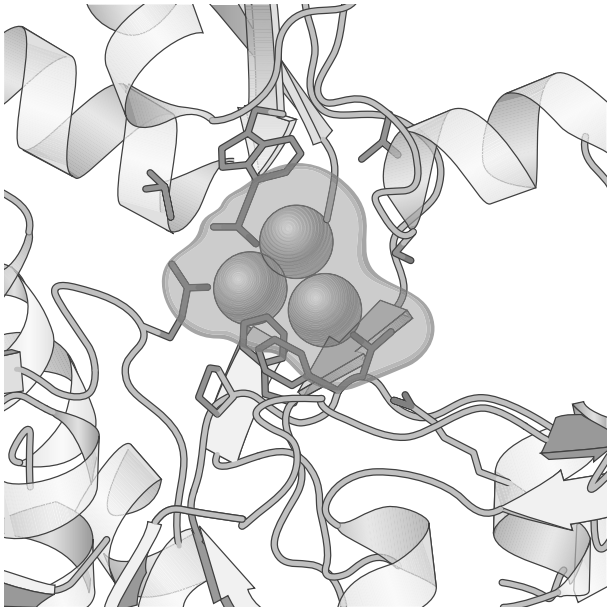


Рис. 20-7 Кристалическая структура лиганд-связующего домена NMDA-рецептора, демонстрирующая ксенон-связующие участки, спрогнозированные молекулярным моделированием. Красные шары представляют атомы ксенона в центре кластеров плотности, которые и составляют связующие участки. Спрогнозированные ксенон-связующие участки занимают участок, обычно захватываемый глицином. Этот же участок достаточно большой, чтобы в нем могла разместиться молекула изофлурана. *(Взято с изменениями из: Dickinson R, Peterson BK, et al: Competitive inhibition at the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor by the anesthetics xenon and isoflurane. Anesthesiology 107:756-767, 2007.)*

вида рецепторов относятся к рецепторам торможения, поскольку равновесный Cl^--потенциал обычно более отрицателен, чем нормальный потенциал покоя. Открытие каналов также приводит к снижению сопротивления мембран и «шунтированию» реакций возбуждения. Наиболее функциональные рецепторы $ГАМК_A$ и GlyR являются гетеропентамерами, типично состоящими из трех видов $ГАМК_A$-субъединиц (например, двух α, двух β и одной γ или δ) либо двух видов GlyR-субъединиц (трех α и двух β).[118] Состав субъединиц $ГАМК_A$-рецепторов определяет их физиологические и фармакологические свойства и варьирует внутри и между областями мозга так же, как и между различными компартментами отдельных нейронов. Примерами служат предпочтительное распространение α_5-субъединиц в дендритном поле гиппокампальной области CA1 (регион, важный для формирования памяти), α_4-субъединиц в таламусе и α_6-субъединиц в мозжечке. Наличие γ-субъединицы необходимо для модуляции $ГАМК_A$-рецепторов бензодиазепинами и может также влиять на модуляцию ингаляционными анестетиками. Пока еще не установлены окончательно молекулярные механизмы модуляции рецепторов ингаляционными анестетиками, данные рецепторы стали ключевыми к нашему пониманию взаимодействия «анестетик-рецептор». Используя рекомбинантные рецепторные конструкции между чувствительными к анестетикам $ГАМК_A$- и невосприимчивыми GlyR-субъединицами, ученым удалось идентифицировать специфичные аминокислотные остатки в трансмембранных доменах 2 и 3, крайне необходимых для действия ингаляционных анестетиков.[119] Эти исследования заложили основу для создания невосприимчивых к анестетикам $ГАМК_A$-рецепторов и поколения трансгенных мышей с измененной чувствительностью к анестетикам (см. далее).

Родственные катион-проницаемые 5-гидрокситриптаминовые (серотониновые) рецепторы 3-го типа ($5HT_3$) подобным же образом потенцируются летучими анестетиками.[120-122] $5HT_3$-рецепторы участвуют в вегетативных рефлексах и, вероятно, способствуют проявлению эметогенных свойств летучих анестетиков (см. Гл. 86).

Угнетение ацетилхолиновых и глутаматных рецепторов возбуждения

Нейрональные н-холинорецепторы (ннАХР), как и другие члены семейства рецепторов с цистеиновой петлей, являются гетеропентамерами. Они состоят из α- и β-субъединиц, но функциональные гомомерные рецепторы могут формироваться только из α-субъединиц. В ЦНС ннАХР локализуются преимущественно пресинаптически.[123] Гомомерные α_7-рецепторы обладают высокой проницаемостью для ионов кальция, превышающей таковую у NMDA-рецепторов.[123] В отличие от $ГАМК_A$- и глициновых (GlyR) рецепторов, ннАХР пропускают катионы при активации, и этим деполяризуют мембранный потенциал. Рецепторы, содержащие субъединицы $\alpha_4\beta_2$, весьма чувствительны к блоку, вызываемому изофлураном и пропофолом.[124,125] Значимость блокады ннАХР для развития иммобилизации, седации и утраты сознания, вызываемых ингаляционными анестетиками, маловероятна, поскольку ннАХР также блокируются неиммобилайзерами, хотя, возможно, они действительно способствуют развитию амнезии.[9]

Среди ионотропных рецептов глутамата, главного медиатора возбуждения в ЦНС млекопитающих, NMDA (N-метил-D-аспартат) рецепторы относятся к наиболее важному подтипу постсинаптических рецепторов.[126] Типичные NMDA-рецепторы, фармакологически определяемые в результате их избирательной активации экзогенными агонистами NMDA, являются гетеромерами, состоящими из обязательной NR1-субъединицы и модулируемых NR2-субъединиц. Для открытия канала необходимо, чтобы глутамат (либо другой агонист, например, NMDA) связался с субъединицей NR2, в то время как ко-агонист глицин соединяется с субъединицей NR1. Кроме того, NMDA-рецепторам требуется деполяризация мембраны для облегчения потенциалзависимого блока ионами магния. Деполяризация мембраны типично происходит при связывании глутамата с не-NMDA-глутаматными рецепторами (см. далее). Благодаря такому «двойному» условию (высвобождение медиатора и деполяризация постсинаптической мембраны), синаптические NMDA-рецепторы функционируют как детекторы синхронности, и данная характеристика считается одной из важнейших в их роли в процессах обучения и памяти. NMDA-рецепторы также участвуют в развитии хронической боли, возможно, благодаря сходству процессов трансдукции сигнала при их активации и пропускания вездесущего внутриклеточного Ca^{2+}, с механизмами, лежащими в основе синаптической пластичности и ишемической эксайтотоксичности. Негалогенизированные ингаляционные анестетики ксенон, закись азота и циклопропан, так же как и внутривенный анестетик кетамин, почти не влияют на $ГАМК_A$-рецепторы, но, блокируя NMDA-глутаматные рецепторы, подавляют глутаматергическую передачу возбуждения на постсинаптическом уровне (Рис. 20-7 и 20-8).[70,71,127] Парообразные анестетики также угнетают изолированные NMDA-рецепторы в высоких концентрациях.[128] Вместе с угнетением пресинаптического высвобождения глутамата это может способствовать подавлению опосредованной NMDA-рецепторами передачи возбуждения.

Во второй класс ионотропных рецепторов глутамата входят не-NMDA-рецепторы, которые подразделяются на AMPA- и каинатные, на основании опять-таки их селективной чувствительности к экзогенным агонистам.[126] Ингаляционные анестетики лишь незначительно ингибируют AMPA-рецепторы, и маловероятно, что данный эффект может иметь большое значение.[129] Интересно, что каинатные рецепторы подвергаются значительному влиянию ингаляционных анестетиков, но вряд ли это имеет значение для иммобилизации, поскольку для мышей с отсутствующей в (каинатном) рецепторе субъединицей GluR6 МАК анестетика не меняется.[130] Наибольшая часть научных данных позволяет предположить, что основной механизм подавления глутаматергической передачи ингаляционными анестетиками – пресинаптический, а постсинаптическая блокада рецепторов играет лишь второстепенную роль[117,131-133] (см. «Клеточные механизмы»).

Потенциал-управляемые и другие ионные каналы

Натриевые каналы

Потенциалзависимые натриевые (Na^+) каналы играют важнейшую роль в аксональном проведении импульса,

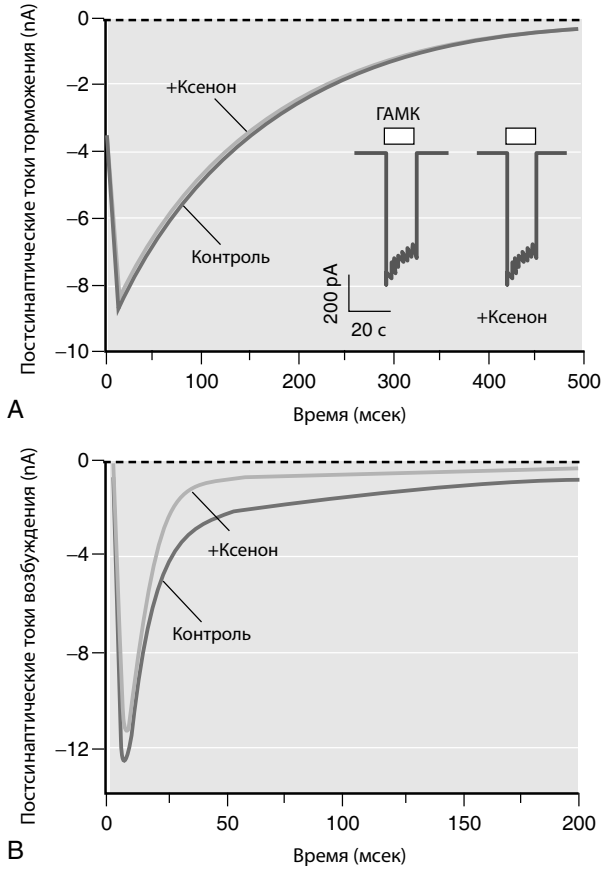


Рис. 20-8 Действие ксенона на ГАМК-ергические синапсы торможения и глутаматергические синапсы возбуждения в культивированных нейронах гиппокампа крысы. Ксенон (3,4 мМ ≈ 1 МАК) не имеет существенного влияния на постсинаптические токи торможения (**A**), но вызывает выраженное угнетение синаптического глутаматергического тока возбуждения, практически единственного медленного NMDA-рецептор-опосредованного компонента мембранного тока (**B**). Напротив, основными эффектами изофлурана в концентрации ≈ 1 МАК являются пролонгация затухания тока торможения и снижение максимального пика тока возбуждения с незначительными изменениями с течением времени (не показано, см. Рис. 20-10). *(Перепечатано с изменениями с любезного разрешения Sousa SLM et al: Contrasting synaptic activityof the inhalational general anesthetics isoflurane and xenon. Anesthesiology 92: 1055-1066, 2000.)*

синаптической интеграции и возбудимости нейронов. В отличие от находок в гигантских аксонах беспозвоночных,[134] у млекопитающих в малых (0,1-0,2 *мкм*) немиелинизированных аксонах гиппокампа аксональное проведение подавляется действием ингаляционных анестетиков,[135,136] а небольшое снижение амплитуды претерминального потенциала действия в синапсах приводит к выраженному угнетению высвобождения медиаторов и, следовательно, постсинаптического ответа.[137]

Разнородные потенциалзависимые Na^+-каналы млекопитающих чувствительны к клинически значимым концентрациям летучих анестетиков. Семейство Na^+-каналов состоит из девяти пороформирующих α-субъединиц с различным клеточным и субклеточным распределением.[138] Изофлуран и другие парообразные анестетики угнетают наиболее важные изоформы Na^+-каналов млекопитающих, включая нейрональные ($Na_v1.2$), каналы скелетных мышц ($Na_v1.4$) и кардиальные ($Na_v1.5$), однако периферическая изоформа $Na_v1.8$ обладает очевидной устойчивостью к их действию.[139] Летучие анестетики (но не неиммобилайзеры!) также подавляют активность нативных Na^+-каналов нейронов и терминалей нервов,[140-143] что говорит в пользу нашего представления об участии блокады натриевых каналов в угнетении выброса медиаторов в синапсах.[143] Напротив, у ксенона не обнаружено заметного влияния на Na^+, Ca^{2+} либо K^+-каналы в изолированных кардиомиоцитах.[92] В недавних исследованиях выявлено, что парообразные анестетики также вызывают угнетение NaChBac, гомолога потенциал-зависимых Na^+-каналов у прокариот. Это открывает путь к структурно-функциональным исследованиям данного вида каналов.[141]

Кальциевые каналы

Множество клеточных функций зависит от строго контролируемой внутриклеточной концентрации свободных ионов Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_i$), которая, в свою очередь, зависит от согласованной совместной деятельности разнообразных структур: потенциал-управляемых и емкостных Ca^{2+}-каналов, Ca^{2+}-АТФазы (кальциевой помпы) плазматических мембран и сарко/эндоплазматического ретикулума, Na^+/Ca^{2+}-обменников и митохондриальных Ca^{2+} депо. Изменение любого из этих механизмов под действием анестетиков может влиять на многие клеточные процессы, регуляция которых осуществляется с участием Ca^{2+} как вторичного посредника, такие как синаптическая передача, экспрессия генов, цитотоксичность, сопряжение процессов возбуждения и сокращения в миоцитах. Возбудимые клетки преобразовывают свою электрическую активность в действие посредством поступления Ca^{2+}, главным образом, через потенциал-управляемые кальциевые каналы плазмолеммы. В различных клетках и тканях представлены разные подтипы Ca^{2+}-каналов, которые классифицируются фармакологически и функционально по степени деполяризации, необходимой для открывания каналов, например, низковольтные (LVA, T-тип) и высоковольтные (HVA; L-, N-, R- и P/Q-типы) каналы. В недавних исследованиях на эту тему для классификации использовалась молекулярная идентификация их пороформирующих α-субъединиц.[144] Получены убедительные доказательства, что летучие анестетики ингибируют строго определенные изоформы Ca^{2+}-каналов (и никакие другие, см. обзор[145]).

Предполагается, что ингибирование пресинаптических потенциалзависимых Ca^{2+}-каналов, связанных с высвобождением медиаторов, и есть тот механизм, посредством которого летучие анестетики угнетают передачу возбуждения.[146] Действительно, кальциевые каналы N-типа ($Ca_v2.2$) и P-типа ($Ca_v2.1$), опосредующие вхождение Ca^{2+} в связи с выбросом нейромедиаторов, умеренно чувствительны к летучим анестетикам,[147,148] но не во всех типах нейронов, что предполагает необходимость присутствия вспомогательных субъединиц, посттрансляционной модификации либо других возможных модуляторов чувствительности к анестетикам. Что касается кальциевых каналов R-типа ($Ca_v2.3$)[149], предполагается их ограниченное участие в развитии анестезии, благодаря чувствительности этих каналов к летучим анестетикам и малозначительному повышению МАК анестетиков для мышей с удалением соответствующего гена.[150] Ca^{2+}-каналы T-типа чрезвычайно чувствительны к летучим анестетикам[151] и к закиси азота.[152] Однако у мутантных мышей, лишенных важнейшей нейрональной изоформы ($Ca_v3.1$) Ca^{2+}-каналов T-типа, наблюдается нормальная чувствительность к летучим анестетикам, хотя при этом наступление анестезии у них отсрочено.[153] Таким образом, роль, которую играет угнетение тех или иных кальциевых каналов в реализации эффектов ингаляционных анестетиков в ЦНС, до сих пор неясна.

Напротив, достаточно хорошо изучена роль угнетения кальциевых каналов в развитии отрицательного инотропного эффекта летучих анестетиков, весьма заметного при использовании их высоких доз. Сила сокращения миокарда определяется амплитудой нарастания концентрации Ca^{2+} в цитозоле после электрического стимула, чувствительностью контрактильных белков к Ca^{2+} и длиной саркомера. Отрицательный инотропный эффект летучих анестетиков развивается в результате снижения доступности Ca^{2+}, уменьшения реактивности контрактильных белков к Ca^{2+} и скорости цитозольного клиренса Ca^{2+}. Под действием летучих анестетиков происходит уменьшение переноса Ca^{2+} и укорочение длительности потенциала действия кардиомиоцитов, главным образом за счет угнетения мембранных токов через кальциевые каналы L-типа ($Ca_v1.2$), следствием чего являются отрицательный инотропный эффект и аритмогенность.[90,99,154] И наоборот, ксенон не подавляет сократимость миокарда, не вызывает угнетения ионных токов в L-типа кальциевых, натриевых и калиевых каналах в изолированных кардиомиоцитах.[91,92] Подавление транс-сарколеммального прохождения Ca^{2+} через миокардиальные кальциевые каналы L-типа играет важнейшую роль в развитии отрицательного инотропного эффекта летучих анестетиков, наиболее выраженного у галотана, совместно с влиянием на чувствительность миофиламентов к Ca^{2+} и выход ионов Ca^{2+} в сарколеммы.[99,155]

В отличие от потенциалзависимых Ca^{2+}-каналов, регулирующих приток внеклеточного Ca^{2+}, внутриклеточные Ca^{2+}-каналы контролируют высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточных депо, особенно из эндоплазматического ретикулума (ЭР) и саркоплазматического ретикулума (СР). Эти каналы включают инозитол-1,4,5-трифосфатные рецепторы (IP_3R), регулируемые вторичным посредником IP_3, и рианодиновые рецепторы (RyR), опосредующие быстрый выброс внутриклеточного кальция, что крайне важно для сопряжения процессов возбуждения и сокращения в мышечной ткани. Вызванная летучими анестетиками утечка Ca^{2+} происходит через оба вида каналов – IP_3R и RyR, что приводит к истощению внутриклеточных запасов кальция и в ЭР, и в СР. Это нивелирует изменения содержания внутриклеточного Ca^{2+} в ответ на стимуляцию и также вызывает расслабляющее действие ингаляционных анестетиков на гладкую мускулатуру, лежащее в основе бронходилатации и вазодилатации.[156] Предрасположенность к злокачественной гипертермии – это фармакогенетическое

расстройство, проявляющееся потенциально смертельным гиперметаболическим кризом, триггером которого могут являться летучие анестетики, особенно галотан. Это часто связано с мутацией гена RyR1 и физически сопряжено с кальциевым каналом L-типа ($Ca_v1.1$), функционирующим как сенсор потенциала.[157] Активация патологических RyR приводит к неконтролируемому высвобождению внутриклеточного Ca^{2+}, контрактуре мышц и интенсивному метаболизму[158] (см. также Гл. 37).

Калиевые каналы и HCN-каналы

Калиевые (K^+) каналы – это семейство чрезвычайно разнотипных ионных каналов, которые активируются также различными способами. Они регулируют электрическую возбудимость, мышечную сократимость и высвобождение нейротрансмиттеров, играют важную роль в установлении входного сопротивления мембран и прохождении реполяризации и поэтому определяют возбудимость и длительность потенциала действия. Неудивительно, что при исходном огромном разнообразии калиевых каналов по структуре, функциям и чувствительности к анестетикам отмечаются и существенные различия в их чувствительности и реакциях на ингаляционные анестетики[159]: от относительно невосприимчивых (потенциалзависимые K^+-каналы $K_v1.1$, K_v3)[160] до высокочувствительных (ряд представителей семейства K^+-каналов с двухпоровыми доменами [K_{2P}]), что приводит к угнетению, активации либо отсутствию влияния на трансмембранные токи ионов K^+.

Впервые активация определенных калиевых каналов утечки под действием летучих анестетиков была обнаружена у брюхоногих *Lymnea*,[161] хотя молекулярная идентичность исследуемых ионных каналов была неизвестна. Впоследствии активация K_{2P}-каналов летучими и газообразными (включая ксенон, закись азота и циклопропан) анестетиками была изучена у млекопитающих.[162] Повышенная проницаемость для K^+ может вызвать гиперполяризацию нейронов, уменьшая их реактивность на входящие синаптические импульсы возбуждения и изменяя синхронизацию нейрональных сетей. Прицельное удаление генов, кодирующих TASK-1, TASK-3 и TREK-1 K_{2P}-каналы у мышей, приводит к уменьшению чувствительности к иммобилизации ингаляционными анестетиками; исходя из этого, можно рассматривать данные каналы как анестетические мишени *in vivo*.[32-34] Другие представители этого большого семейства калиевых каналов также чувствительны к ксенону и летучим анестетикам.[163]

Понимание того, что наследственные каналопатии связаны с аритмогенностью и создают существенные предпосылки для синдрома внезапной сердечной смерти,[164] особенно у маленьких детей,[165] подчеркивает важность изучения модуляции миокардиальных ионных каналов анестетиками. Галотан вызывает умеренное угнетение рекомбинантных HERG(human ether-a-go-go related gene)-каналов*, и, вероятно, это угнетение способствует развитию аритмогенных эффектов парообразных анестетиков.[99,166] С функцией HERG-каналов связаны также наследственная и приобретенная (лекарственная) формы синдрома удлиненного интервала QT. Миокардиальные каналы входящего выпрямления (K_{IR}), потенциалзависимые (K_v) и кальций-активируемые калиевые каналы в основном относительно нечувствительны к клиническим концентрациям летучих анестетиков и ксенона.[91,99,167] И напротив, получены убедительные доказательства, что летучие анестетики и ксенон активируют миокардиальные АТФ-зависимые калиевые каналы ($K_{АТФ}$) митохондрий и сарколеммы,[100] этот эффект играет важнейшую роль в прекондиционировании анестетиками. Прямые электрофизиологические эффекты анестетиков с прекондиционирующими свойствами уже были продемонстрированы как на митохондриальных каналах $K_{АТФ}$, так и на $K_{АТФ}$-каналах сарколеммы, тем не менее эти механизмы еще нуждаются в детальном и скрупулезном изучении.

Летучие анестетики также ингибируют пейсмейкерные HCN-каналы, уменьшая скорость спонтанной деполяризации и частоту разрядов пейсмейкерных клеток, способных к генерации ауторитмов. Они снижают нейрональную I_h проводимость**[168] и модулируют рекомбинантные HCN1- и HCN2-изоформы каналов в клинически значимых концентрациях.[169] Поскольку HCN-каналы содействуют формированию мембранного потенциала покоя, контролируют запуск потенциала действия, дендритическую интеграцию, автоматизм нейронов и временную суммацию и определяют периодичность и синхронизацию осцилляций множества нейрональных сетей,[170] модуляция этих каналов анестетиками может играть важную роль во влиянии анестетиков на интегративные функции нервной системы.

Внутриклеточные сигнальные механизмы

Клеточные сигнальные механизмы, крайне важные для всех фаз органных функций, являются заманчивыми мишенями для разнообразных эффектов ингаляционных анестетиков. Предполагается (хотя эта область мало изучена), что анестетики воздействуют на внутриклеточные сигнальные пути, которые включают процессы, идущие вслед за модуляцией поверхностных клеточных рецепторов и ионных каналов: действия вторичных посредников, пути фосфорилирования протеинов и другие регуляторные механизмы.[171]

Рецепторы, сопряженные с G-белком (GPCR)

Множество сигналов, включая гормоны, нейротрансмиттеры (медиаторы), цитокины, феромоны, одоранты и фотоны, функционируют внутри клетки, взаимодействуя с метаботропными рецепторами, что приводит к активации гетеротримерных гуанин-нуклеотид (GTP)-связывающих белков (G-белки). В отличие от ионотропных рецепторов, прямо связанных с селективными ионными каналами, G-белок действует как непрямое молекулярное реле, передающее информацию от активированных рецепторов плазменной мембраны к соответствующим внутриклеточным мишеням. Гетеротримерная молекула G-белка состоит из большой α-субъединицы и субъединицы меньшего размера β/γ-димера, каждая из которых представлена в виде множества изоформ

* Ген, кодирующий калиевые каналы, при мутации которого мушки дрозофилы под воздействием паров эфира производят движения лапками, напоминающие танец go-go; термин предложен в 1960-х гг. W.D. Kaplan. Ген расположен на длинном плече 7-й хромосомы, кодирует структуру α-субъединицы быстрых калиевых каналов, определяющих быстрый компонент калиевого тока фазы реполяризации. Мутация гена может приводить к уменьшению общего количества быстрых калиевых каналов или к снижению их функциональной активности. (Splawsky I., Shen J., Timothy K.W. et al. Spectrum of mutations in long QT-syndrome genes. KVLQS1, HERG, SCN5A, KCNE1 and KCNE2.// Circulation.-2000.-Sep 5; 102(10).-P. 1178-1185.) *(Прим. пер.)*

** Токи через HCN-каналы, играющие ключевую роль в формировании ритмов *(Прим. пер.)*

с отдельными (индивидуальными) свойствами и нижестоящими мишенями. G-белки воздействуют на множество нижестоящих эффекторов, контролируя уровни вторичных посредников в цитозоле, таких как ионы кальция (Ca^{2+}), циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) и инозитол трифосфат (IP_3). Вторичные посредники, в свою очередь, регулируют активность эффекторных белков, таких как ионные каналы и энзимы, воздействуя либо прямо, либо через путь фосфорилирования белка, также регулируемый вторичными посредниками. Препараты, действующие через GPCR, например агонисты опиоидных μ-рецепторов и α_2-адренорецепторов, могут оказывать влияние на чувствительность к анестетикам (снижают МАК). Ингаляционные анестетики также могут влиять на передачу сигнала через GPCR.[172] Например, летучие анестетики активируют многие ольфакторные GPCR у крыс *in vivo* рецептор-селективным и агент-селективным способом.[173] Не исключено аналогичное влияние на родственные GPCR, более значимые для важнейших конечных точек приложения анестетиков, но это еще необходимо установить. И летучие анестетики, и неиммобилайзеры ингибируют глутаматные mGluR5-рецепторы, 5-HT_{2A}-рецепторы серотонина и м-холинорецепторы; из этих наблюдений следует, что иммобилизация под действием общих анестетиков не связана с данными GPCR-эффектами.[174-176]

Фосфорилирование белков

Фосфорилирование специфических остатков аминокислот белковой молекулы (серина, треонина и тирозина), имеющих гидроксильные группы, – посттрансляционная модификация белка, вовлеченная в регуляцию активности множества восприимчивых к анестетикам рецепторов и ионных каналов, – это основа синаптической пластичности (например, ДВП). Контроль фосфорилирования осуществляется соотношением активности протеинкиназ и фосфатаз, некоторые из которых могут быть вероятными анестетическими мишенями. Протеинкиназа С (PKC) из семейства мультифункциональных протеинкиназ активируется сигнальной липидной молекулой – диацилглицеролом – и участвует в регуляции множества ионных каналов и рецепторов. Галотан[177] и севофлуран[178] усиливают активность некоторых изоформ PKC и стимулируют фосфорилирование ее специфических субстратов. При исследовании молекулярных структур выявлены потенциальные связующие участки в диацилглицерол-связывающем домене протеинкиназы Cδ (PKCδ), что логично согласуется со способностью определенных анестетиков связываться с активирующим участком и имитировать этот природный регулятор.[179] Конкретную роль опосредованной анестетиками прямой, фармакологически значимой активации протеинкиназы С, или любой другой киназы, все еще предстоит установить. *In vivo* интратрахеальное введение изоформ-специфичных ингибиторов PKC не влияет на чувствительность к галотану.[180] У мышей под анестезией, лишенных изоформы PKCγ, в бессознательном состоянии обнаруживалась нормальная чувствительность к галотану и десфлурану, в то время как МАК изофлурана повышалась,[181] из чего можно предполагать отсутствие сколь-либо значимой роли протеинкиназы С в иммобилизации, обусловленной действием парообразных анестетиков.

Обнаружено, что влияние парообразных анестетиков и ксенона на механизмы клеточной передачи сигнала играет важную роль в анестетическом прекондиционировании миокарда (см. Гл. 23) и мозга на фоне ишемического повреждения.[83,87,102] Анестетическое и ишемическое прекондиционирование миокарда используют совместно важнейшие сигнальные механизмы, включая активацию множества GPCR (напр., аденозиновых, опиоидных, адренергических) и протеинкиназ (например, src киназы, PKCδ, PKCε, Akt, митоген-активируемой протеинкиназы [MAPKs]), и их нижестоящих мишеней, особенно сарколеммных и/или митохондриальных $K^+_{АТФ}$-каналов, что, вероятно, может быть инициировано изменением содержания активных форм кислорода как основных вторичных посредников.[88] Летучие анестетики и ксенон обеспечивают кардиопротективный и нейропротективный эффекты, используя эти пути передачи сигнала.[102]

Влияние анестетиков на фосфорилирование отдельных радикалов в специфических субстратах можно изучать, используя статус-специфические антитела, способные распознавать фосфорилированные формы субстратов киназ. При сравнении влияния трех механистически различных анестетиков (изофлурана, пропофола и кетамина) на основные внутриклеточные пути фосфорилирования белков, известных своей ролью в интеграции многочисленных систем вторичных посредников, *in vivo* выявлены как перекрестные, так и агент-специфичные эффекты.[182] Все три анестетика уменьшают фосфорилирование активирующих сайтов NMDA- (S897) и AMPA- (S831) глутаматных рецепторов и нижестоящих внеклеточных сигнал-регулируемых киназ ERK2 (extracellular signal-regulated kinase), участвующих в синаптической пластичности, что согласуется с подавлением нормальной глутаматергической синаптической передачи в коре головного мозга анестезированных мышей. Данный эффект отчасти селективен, это выражается в том, что некоторые другие изученные субстраты PKA не подвержены данному влиянию, что говорит скорее в пользу субстрат-специфичного действия, нежели общего угнетения активности PKA.[183] Нам еще понадобятся дополнительные исследования, чтобы определить, какие эффекты анестетиков на активность киназ являются прямыми, как влияние на PKC, а какие – опосредованными, в результате изменения анестетиком сигнальных молекул, например, ионов Ca^{2+} и других вторичных посредников, регулирующих, в свою очередь, активность протеинкиназ и фосфатаз.

Экспрессия генов

Способность общих анестетиков изменять экспрессию генов в мозге впервые была обнаружена на примере высокореактивных генов раннего реагирования c-fos и c-jun.[184] С тех пор проводится изучение влияния анестетиков на генную экспрессию для различных препаратов и в различных органах.[185] В гиппокампе пожилых крыс после экспозиции изофлурана и закиси азота изменения экспрессии генов сохранялись до 2 дней,[186] изменения в экспрессии белков наблюдались в течение 3 суток после применения десфлурана.[187] Значение этих изменений, сохраняющихся после выхода из классической ингаляционной анестезии, остается малоизученным и нуждается в дальнейшем осмыслении (см. обзор проблемы[78]).

Клеточные механизмы

Возбудимость нейронов

Возбудимость нейронов определяется мембранным потенциалом покоя, порогом инициации потенциала действия и входным сопротивлением (показатель общей активности ионных каналов), которые могут отличаться между разными

частями внутри отдельного нейрона в соответствии с их субклеточными специализациями (например, сома и дендрит). Высокие концентрации летучих анестетиков вызывают гиперполяризацию пирамидальных клеток гиппокампа в тонких срезах до значений менее 5 *мВ* при более чем пятикратном увеличении МАК.[188,189] При соответствующих концентрациях ни мембранный потенциал покоя, ни входное сопротивление нейронов гиппокампа[190] и спинного мозга[191] существенно не меняются. Анестетики оказывают комплексное влияние на способность к генерации запускающего импульса в нейронах гиппокампа: получены сообщения как о снижении, так и о повышении порога возбудимости (для энфлурана).[190,192] Напротив, в присутствии изофлурана таламические нейроны гиперполяризуются, снижается их способность к генерации потенциала действия из-за уменьшения входного сопротивления (увеличения шунтирования), что может быть связано с увеличением проводимости для K^+.[193] Схожие эффекты наблюдаются в моторных нейронах ядер подъязычного нерва и в нейронах голубого пятна (*locus coeruleus*), где причинно обусловлено участие калиевых каналов K_{2P} TASK-типа.[115]

Недавно выдвинуто предположение о роли экстрасинаптических $ГАМК_A$-рецепторов в реализации эффектов летучих анестетиков (Рис. 20-9). Эти рецепторы, отличающиеся от синаптических комбинацией субъединиц, опосредуют тоническое торможение (процесс, противоположный фазному торможению, посредниками которого являются синаптические $ГАМК_A$-рецепторы) и в высшей степени чувствительны ко многим общим анестетикам. Экстрасинаптические $ГАМК_A$-рецепторы имеют высокое сродство к ГАМК, медленно десенсибилизируются и тонически подвержены воздействию окружающих малых концентраций ГАМК,[194] максимально потенцирующих действие анестетиков. Описано влияние анестетиков на процессы тонического торможения в гиппокампе, который является областью мозга, критически важной для обучения и памяти. Активация содержащих α_5-субъединицу $ГАМК_A$-рецепторов, высокочувствительных к этомидату, пропофолу, мидазоламу и изофлурану, приводит к генерации тонического устойчивого ионного тока в нейронах гиппокампа.[195-199] $ГАМК_A$-рецепторы, содержащие α_5-субъединицу, крайне чувствительны к низким концентрациям пропофола и изофлурана, вызывающим амнезию, но не потерю сознания. Таким образом, эти рецепторы могут считаться субстратом для реализации амнестических свойств анестетиков.

Пресинаптические и постсинаптические эффекты синаптической передачи

Общие анестетики оказывают мощное и специфичное воздействие на синаптическую передачу, включая пресинаптичесие эффекты (в результате изменения выброса медиаторов) и постсинаптическое действие (вследствие изменения реакций нейронов на специфические медиаторы). Сложно вычленить по отдельности вклады пре- и постсинаптических анестетических влияний на синаптическую передачу, возможно, потому, что эти воздействия являются медиатор- и синапс-специфичными.[117] Нейрально-сетевое влияние анестетиков на синаптическую передачу определяется относительной амплитудой и направлением обоих (пре- и постсинаптического) эффектов.

Синаптическое возбуждение уменьшается под действием ингаляционных анестетиков (Рис. 20-10). Эксперименты с различными препаратами срезов позволили выявить, что уменьшение возбуждения, в основном, связано с пресинаптическими механизмами (Рис. 20-11).[131,191,200-202] Постсинаптический механизм также вовлечен, поскольку в ответ на прямое применение глутамата нейрональное возбуждение до некоторой степени уменьшается.[202-204] Влияние ингаляционных анестетиков на клонированные AMPA- и NMDA-глутаматные рецепторы противоречиво, но каинатные рецепторы эти препараты потенцируют,[112,205-207] что вполне согласуется с преимущественно пресинаптическим механизмом торможения глутаматергических синапсов, тогда как эффекты негалогенизированных ингаляционных анестетиков (ксенона, закиси азота, циклопропана) опосредуются, в основном, торможением постсинаптических NMDA-рецепторов (см. выше). Напротив, усиление ГАМК-ергического торможения большинством общих анестетиков обеспечивается и пресинаптическим, и постсинаптическим механизмами. Усиление активности постсинаптических и экстрасинаптических $ГАМК_A$-рецепторов хорошо изучено.[113] Примечательно, однако, что под действием летучих анестетиков увеличивается также и спонтанное высвобождение ГАМК, и частота постсинаптических тормозных токов (IPSC)[208-212], т.е. пресинаптические эффекты парообразных анестетиков на ГАМК-ергические окончания отличаются от таковых в глутаматергических синапсах.

Механизмы пресинаптического действия ингаляционных анестетиков, как и их постсинаптические эффекты, сложны и задействуют множество мишеней. Помимо вероятного синапс-специфичного вклада пресинаптических Ca^{2+}-каналов, пресинаптические Na^+-каналы являются более чувствительными, чем Ca^{2+}-каналы, сопряженные с высвобождением глутамата. Это согласуется с данными о нечувствительности к изофлурану преимущественно Ca^{2+}-каналов, связанных с выбросом медиатора в глутаматергических (P/Q-тип) синапсах гиппокампа.[149] Другие пресинаптические механизмы предположительно включают воздействие на процесс слияния везикул, как продемонстрировано на модели организма *Caenorhabditis elegans.**[213,214]. Однако влияние изофлурана на экзоцитоз в нейронах гиппокампа крыс происходит, главным образом, до слияния везикул[137,245] (см. обзор[117]).

Действие ингаляционных анестетиков заключается в усилении тормозной синаптической передачи и угнетении возбуждающей синаптической передачи (Рис. 20-12). Сравнительная важность влияния анестетиков на соотношение этих процессов и механизмы этого влияния, вероятно, различны для разных анестетиков и для специфических синапсов и нейрональных сетей.[105,215] Эта концепция распространяется и на другие предполагаемые мишени и механизмы и включена в гипотезу анестезии – «агент-специфичность и множество сайтов приложения».[215,216]

Простые нейронные цепи и комплексные сети

Феномен простой нейронной цепи

Чтобы достичь механистического понимания феномена, затрагивающего множество элементов сложной схемы,

* Вид круглых червей *(Прим. пер.)*

анатомически уменьшенные (*in vitro*) или физиологически упрощенные (*in vivo*) препараты были дополнены симуляционными моделями (*in silico*).* Эти методы незаменимы для интеграции обобщения упрощенных исследований множества молекулярных эффектов анестетиков в функциональные модели, имеющие значение для конечных поведенческих реакций. С точки зрения анатомии упрощенные препараты, содержащие природные связи, типично представляют собой изолированные тканевые срезы. Эффекты анестетиков изучались на препаратах тонких мозговых срезов, взятых из различных областей ЦНС (гиппокамп, миндалевидное тело, кора, таламус, ствол мозга, спинной мозг). В тонких срезах сохраняются природные связи, но отсутствуют естественные возможности приема и выхода сигнала. Срезы из развивающегося мозга млекопитающих можно культивировать *in vitro*. Эти «органотипические культуры срезов» сохраняют высокую

* Термин, обозначающий компьютерное моделирование эксперимента, чаще биологического. Фраза была создана по аналогии с *in vivo* и *in vitro*, которые часто используются в биологии, и не является латинской. По написанию близка к латинскому выражению *in silicio* – «в кремнии», поскольку кремний играет важную роль в производстве полупроводников – элементной базы компьютеров *(Прим. пер.)*

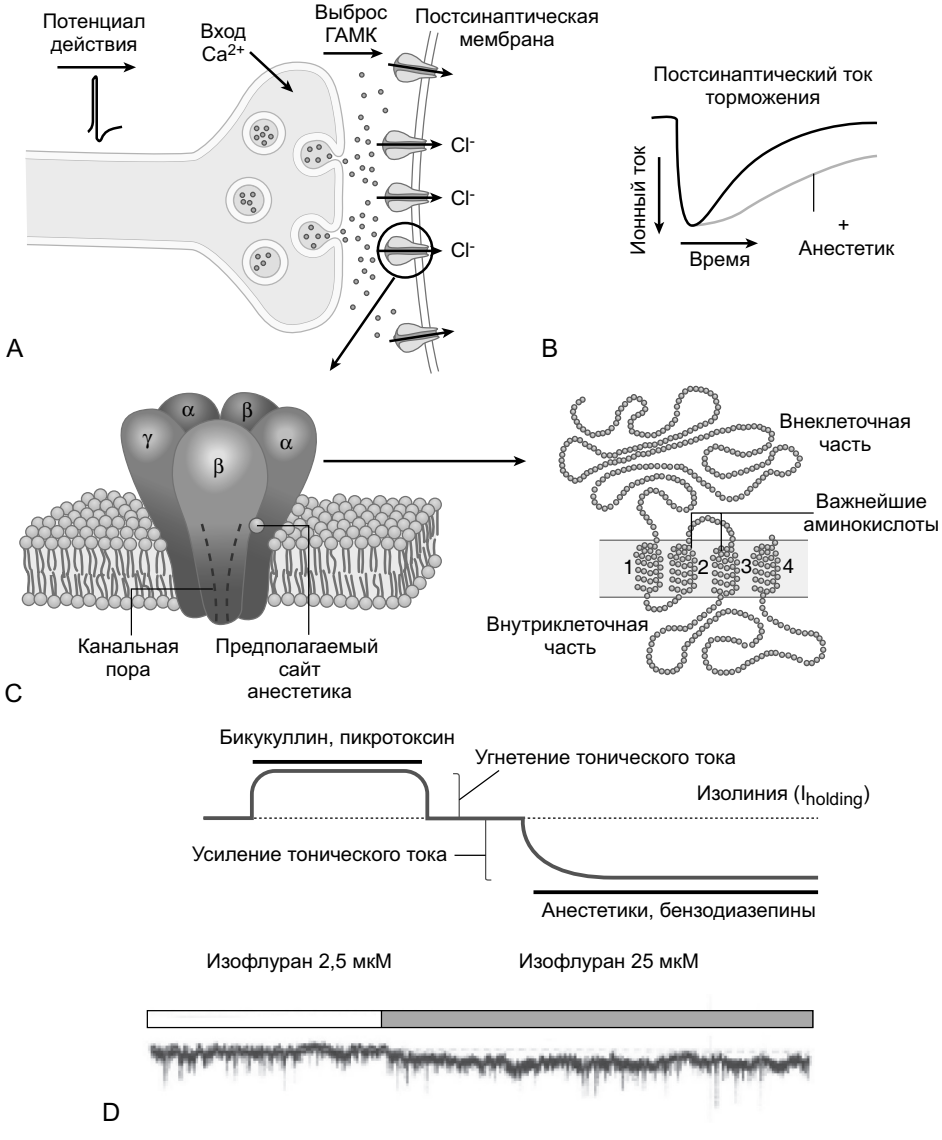


Рис. 20-9 Синаптические и экстрасинаптические $ГАМК_A$-рецепторы – мишени ингаляционных анестетиков. **A**, Во время связывания ГАМК (γ-аминомасляной кислоты) с $ГАМК_A$-рецептором открывается его хлорид-проницаемый канал, что приводит к гиперполяризации. Ингаляционные анестетики обладают относительно невысокой мощностью, но весьма значимой эффективностью воздействия на синаптические $ГАМК_A$-рецепторы, и наоборот, высокой мощностью и низкой эффективностью в отношении экстрасинаптических $ГАМК_A$-рецепторов. **B**, Общие анестетики удлиняют время открытия каналов и усиливают постсинаптическое торможение. Рисунок отображает пролонгацию малых тормозных синаптических токов (mIPSCs) путем замедления их угасания. **C**, пентамерный $ГАМК_A$-рецепторный комплекс в двухслойной липидной мембране (*слева*), со «вспучиванием» одной из субъединиц и указанием местоположения аминокислотных остатков, играющих важнейшую роль во взаимодействии с анестетиками, во втором и третьем трансмембранных доменах (*справа*). **D**, Тоническая проводимость торможения обнаружена благодаря применению антагонистов $ГАМК_A$-рецепторов (бикукуллина, пикротоксина), как показано восходящей от базовой линии частью кривой тока. Анестетики и бензодиазепины усиливают тоническую проводимость, как показывает нисходящая часть графической кривой тока. *(Заимствовано с изменениями из Hemmings HC Jr, Akabas MH, Goldstein PA et al.: Emerging molecular mechanisms of general anesthetic action. Trends Pharmacol Sci 26: 503-510, 2005)*

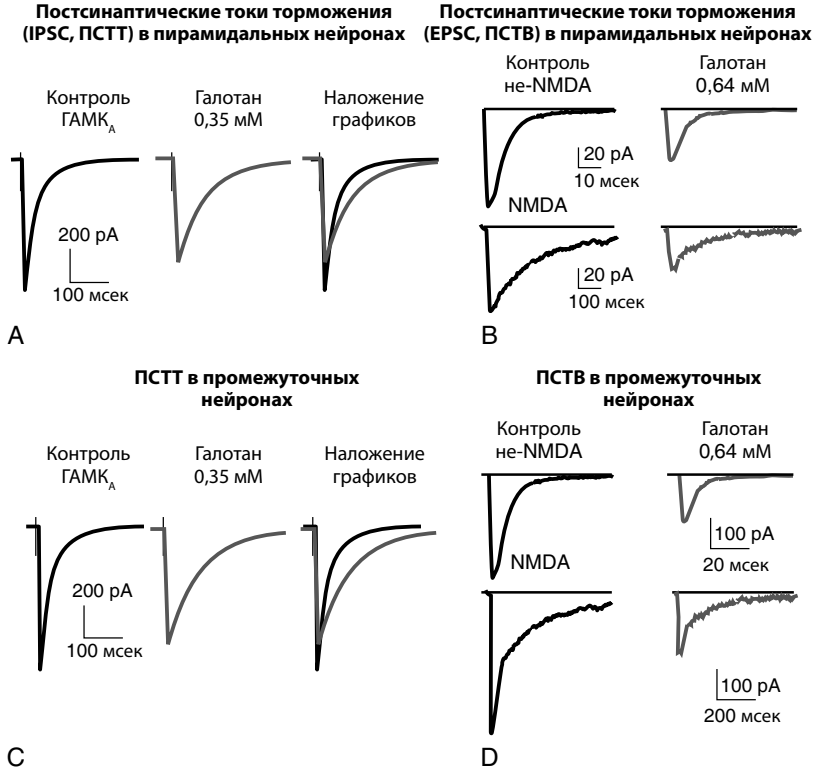


Рис. 20-10 Галогенизированные анестетики усиливают тормозную передачу и подавляют возбуждающую передачу в синапсах. Галотан замедляет угасание ГАМК$_A$-рецептор-опосредованных постсинаптических токов торможения (IPSCs, **A**) и уменьшает амплитуду глутаматергических постсинаптических токов возбуждения, не влияя на их угасание (EPSC, **B**, **D**) в пирамидальных (**A**, **B**) и вставочных (промежуточных) (**C**, **D**) нейронах гиппокампа. *(Части A и C заимствованы с любезного разрешения Nishikawa K, MacIver MB: Membrane and synaptic actions of halothane on rat hippocampal pyramidal neurons and inhibitory interneurons. J Neurosci 20:5915-5923, 2000. Части B и D заимствованы с любезного разрешения Perouansky M, et al: Effects of halothane on glutamate receptor-mediated excitatory postsynaptic currents: A patch-clamp study in adult mouse hippocampal slices. Anesthesiology 83:109-119, 1995.)*

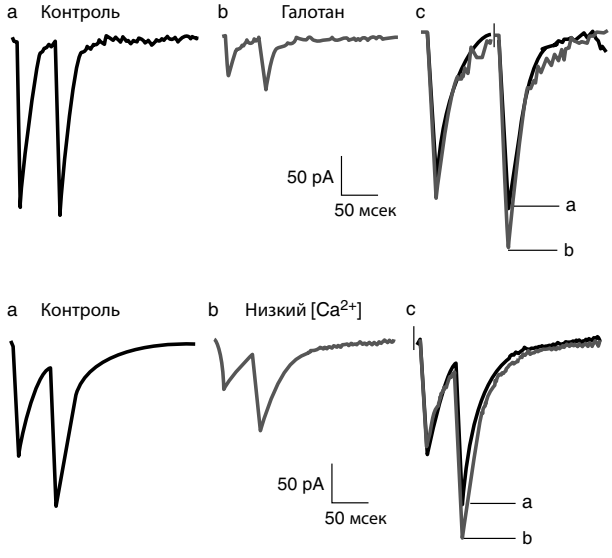


Рис. 20-11 Передача возбуждения в синапсе подавляется пресинаптическим воздействием. На примере облегчения прохождения парного импульса галотан (0,64 мМ; ≈2 МАК) увеличивает амплитуду второго парного ответа; подобный же ответ вызывается снижением содержания внеклеточного Ca^{2+} (низкий Ca^{2+}), что указывает на пресинаптическую локализацию воздействия. Ответы на применение экзогенного воздействия на AMPA- и NMDA-рецепторы методом ионофореза намного менее чувствительны, чем снижение пресинаптического высвобождения медиаторов (не показано). *(Заимствовано с любезного разрешения у Kirson ED, et al: Presynaptic and postsynaptic actions of halothane at glutamatergic synapses in the mouse hippocampus. Br J Pharmacol 124:1607-1614, 1998.)*

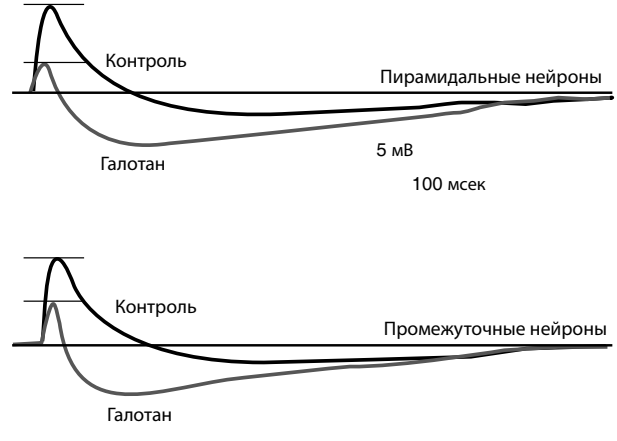


Рис. 20-12 Анестетики влияют одновременно на процессы возбуждения и торможения. Галотан угнетает возбуждающую деполяризацию и усиливает тормозящую гиперполяризацию и в пирамидальных, и в промежуточных нейронах гиппокампа. Результат нейронально-сетевой активности будет зависеть от лежащих в основе сетей рефлекторных дуг и их функции. *(Взято с разрешения Nishikawa K, MacIver MB: Membrane and synaptic actions of halothane on rat hippocampal pyramidal neurons and inhibitory interneurons. J Neurosci 20:5915-5923, 2000.)*

степень синаптической связности и демонстрируют спонтанную нейронально-сетевую активность, которой не наблюдается в типичных тонких срезах. С точки зрения физиологии, упрощенные препараты затрагивают феномен (обычно вызванные потенциалы) с *относительно* хорошо понимаемой схемой. Примерами являются подавление парных импульсов (PPD), синаптическая пластичность (долговременная потенциация, ДВП, и долговременное угнетение, ДВУ) и достоверные вызванные сенсорные ответы. Компьютерные модели и симуляции могут помочь в создании гипотез для экспериментальной проверки и проверить гипотезы, основанные на экспериментальных данных.

Синаптическая пластичность

Парная депрессия (PPD) и парное усиление (PPF) являются примерами кратковременной пластичности в ответ на внешнюю стимуляцию. Летучие анестетики пролонгируют синаптическое торможение *in vivo*[217] и *in vitro*[218], что, в общем, согласуется с представлениями об усилении функционального торможения в ЦНС под их влиянием. Усиление PPF приписывается пресинаптическому угнетающему действию летучих агентов (см. Рис. 20-11).[131,201]

Долговременная потенциация (ДВП, клеточная модель обучения и памяти) состоит из *зависимого от использования* (use-dependent) усиления возбуждающих синаптических связей, опосредуемых рецепторами глутамата (см. Гл. 11). В ряде экспериментов, при исследовании влияния летучих анестетиков на ДВП, были получены результаты отчасти противоречивые: галотан, энфлуран и изофлуран не блокируют индукцию ДВП *in vivo*, в отличие от кетамина.[217] Напротив, в препаратах срезов гиппокампа изофлуран блокирует ДВП посредством усиления $ГАМК_A$-рецептор-опосредованного торможения (Рис. 20-13).[220] Долговременное угнетение (ДВУ), *зависимое от использования* ослабление возбуждающих связей, является, в сущности, зеркальным гомеостатическим двойником ДВП, и также блокируется изофлураном.[220] Несоответствие между этими находками *in vivo* и *in vitro*, вероятно, отражает различия в балансе активности цепей возбуждения и торможения, вызываемые применяемыми стимулами. Этомидат в амнестических концентрациях блокирует ДВП, усиливая активацию специфических подтипов $ГАМК_A$-рецепторов,[199] тогда как кетамин угнетает ДВП у анестезированных уретаном животных, блокируя NMDA-рецепторы.[221,222]

Спонтанная активность нейрональных цепей

Спонтанная нейрональная активность снижается под действием ряда летучих анестетиков как *in vivo*, так и в срезах коры головного мозга. Этот эффект в значительной степени зависим от $ГАМК_A$-рецепторов и заметен даже при низких «седативных» концентрациях.[77] Поскольку культивированный срез лишен подкоркового входящего сигнала, эти результаты означают, что летучие анестетики могут вызывать некоторые эффекты (например, седацию) непосредственным воздействием на кору. Однако изменения необработанных частот импульсации нейронов не могут служить точной количественной мерой высшей нервной деятельности. Действие анестетиков изучалось также на нейрональных сетях, лежащих в основе двигательной активности – хорошо известного генератора центрального паттерна активности. Результаты, полученные *in vitro* на препаратах спинной хорды миноги обыкновенной, поддерживают представление о спинном мозге как основной мишени для обездвижения, вызываемого летучими анестетиками.[223]

Ритмы и симуляции (имитационное моделирование)

Головной мозг непрерывно генерирует сложные электрические ритмы, колеблющиеся по частоте осцилляций от долей до сотен герц. Их физиологические роли до сих пор не ясны, но преобладает точка зрения, что они отражают, поддерживают либо создают фундаментальные, высшего порядка процессы обработки информации в мозге млекопитающих. Следовательно, модуляция этих ритмов под действием анестетиков заслуживает пристального внимания. В контексте механизмов действия анестетических препаратов два вида ритмов были изучены и *in vivo*, и *in vitro*: это γ-ритмы и θ-ритмы.

γ-ритмы

Изофлуран вызывает замедление частоты вызванных γ-осцилляций у людей (30-90 *Гц*, известные также

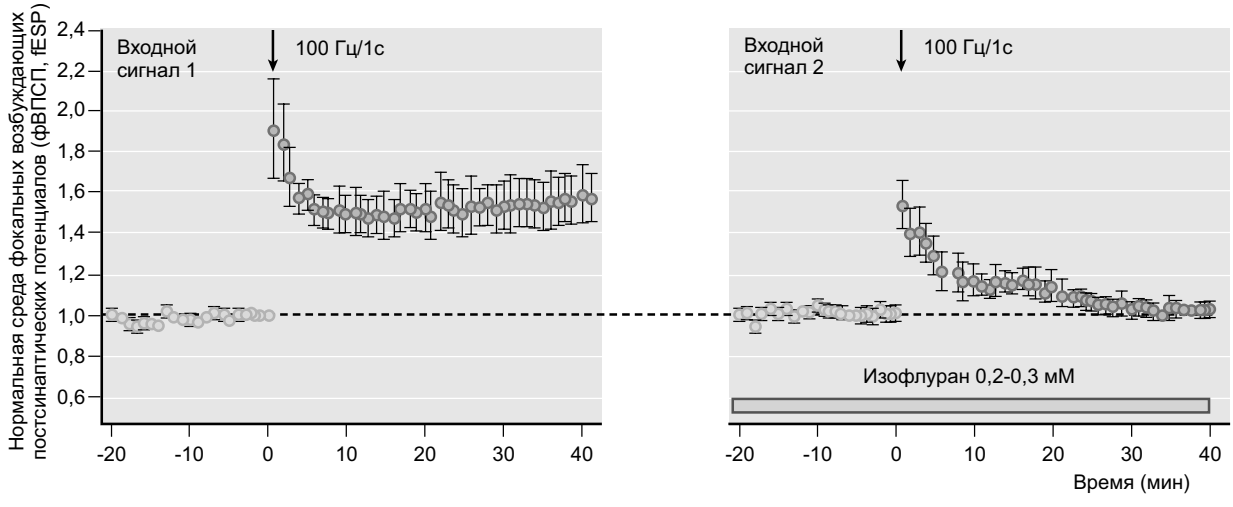


Рис. 20-13 Изофлуран блокирует индукцию синаптической пластичности (модель обучения и памяти ***in vitro***). Долговременная потенциация (увеличение синаптической силы), вызванная тетанической стимуляцией возбуждающих синапсов в срезах гиппокампа, блокирована изофлураном в концентрации 200-300 *мкМ. (Заимствовано с любезного разрешения Simon W, et al: Isofluran blocks synaptic plasticity in the mouse hippocampus. Anesthesiology 94: 1058-1065, 2001.)*

как «40-герцовые» ритмы).[224] Исследования γ-осцилляций *in vitro* позволяют предположить, что их частота зависит от временно́й константы затухания $ГАМК_A$-рецептор-опосредованных токов в тормозных сетях[225]. При сравнении с показателями, полученными при исследованиях у людей[224], под действием изофлурана γ-ритмы замедляются в сопоставимой степени на срезах гиппокампа[226] и неокортекса[227], что позволяет предположить связь между рецепторным и нейронально-сетевым уровнями анестетических эффектов. Маловероятно, однако, что только взаимодействие между анестетиками и нейрональными сетями приводит к поведенчески значимым ответам, поскольку на γ-осцилляции в первичной зрительной коре, вызванные вспышечной стимуляцией*, ингаляционные препараты не влияют[54], тогда как передача информации между зрительной и фронтальной корой по принципу обратной связи на γ-частотах нарушается.[228]

θ-ритмы (тета-ритмы)

θ-ритмы, присутствующие в различных корковых структурах, наиболее характерны для гиппокампа, где являются показателем его активности («on-line статуса»). Эти ритмы ассоциируются с сенсорно-двигательными и мнемоническими функциями у бодрствующих, активных животных.[229] В амнестических концентрациях изофлуран, так же как и вызывающий амнезию неиммобилайзер F6[56], могут оказывать влияние на один из компонентов θ-ритма (тип I, или атропин-резистентный), выявляя возможный нейронально-сетевой эффект, характерный для амнезии, вызванной анестетиками. θ-ритм тип II (атропин-чувствительный) может быть вызван в состоянии анестезии; галотан оказывает замедляющее и потенциирующее действие на этот ритм.[230] И γ-, и θ-ритмы имеют множество вариантов сложных взаимосвязей, но природа их модуляции анестетиками, равно как и значение этих процессов, пока далеки от понимания.

Модели и симуляции

В результате моделирования взаимодействия молекул анестетика с мишенеподобными протеинами на атомарном уровне была определена «идея связывания», которая характеризует наличие амфифильных связующих полостей для молекул анестетических препаратов (см. выше, «Идентификация молекулярных точек приложения действия анестетиков»).[107] Моделирование взаимодействия анестетика с белком – люциферазой светлячка, с использованием гауссовского и анизотропного сетевого моделирования, позволяет предположить, что анестетик действует, нарушая основные режимы рабочего цикла белков.[231]

На макроскопическом уровне компьютерные симуляции дают обобщенную картину модуляции динамической нейронной и нейронально-сетевой активности. В научных публикациях рассматриваются две разные стратегии, лежащие в основе симуляций. Восходящий («bottom-up») метод «от нейрона к нейрону» основан на вычисляемых моделях отдельных нейронов, известных анестетических воздействиях на внутреннюю и синаптическую проводимость мембран и моделях простых нейрональных сетей. Могут быть воссозданы компьютерные симуляции влияния анестетиков на комплексный конечный продукт клеточной деятельности (например, импульсация нейронов-пейсмейкеров).[232] Эти модели явно зависимы от аккуратности выведенных характеристик реальных нейронов и нейронных сетей, а уровень симуляции ограничивается сложностью ее элементов. Альтернативным подходом является нисходящий метод («top-down»), как, например, моделирование методом динамического поля, при котором тщательность индивидуальных расчетов приносится в жертву глобальной динамике. Глобальный кортикальный феномен, провоцируемые анестетиком судороги[233], моделируется как фазовые преобразования, основанные на усредненных взаимодействиях между популяциями усредненных нейронов (аналогично тому, как ЭЭГ-сигнал также усредняет импульсы от популяций нейронов). Данный метод можно распространять и на другие глобальные кортикальные феномены, например, сознание.[234] В дальнейших исследованиях нейрональное моделирование и компьютерные симуляции, вероятно, будут еще более важны как мосты между теорией и экспериментальной анестезией.

* Вспышечный стимул – вспышка светодиода длительностью 20 *мс (Прим. пер.)*

Стратегии будущего научного поиска

Изучение механизмов действия анестетиков движется благодаря прогрессу базовых наук. Ряд научных подходов, способных облегчить понимание этих механизмов, включают применение агонистов/антагонистов *in vivo*, неанестетиков/неиммобилайзеров, использование трансгенных животных и современных методов приборной визуализации функционирующего мозга в высоком пространственном разрешении.

Фармакологические методы

Агонисты/антагонисты и экспериментальные анестетики

Использование рецептор-специфичных агонистов и антагонистов обеспечивает фармакологический подход к сопоставлению данных, полученных в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Рецептор, вовлеченный в специфический конечный результат (например, обездвижение), отбирается в соответствии с критериями, представленными ранее, например, стрихнин-чувствительный глициновый рецептор (GlyR). О вкладе глициновых рецепторов в развитие вызываемого изофлураном обездвижения можно говорить в том случае, если селективный GlyR-антагонист, воздействующий *in vivo* на спинной мозг, влияет на иммобилизацию изофлураном сильнее, чем на иммобилизацию, вызываемую *in vitro* неактивным в отношении GlyR анестетиком. Данный метод оказался непродуктивным в отношении конечных результатов изучения роли $ГАМК_A$-рецепторов и GlyR в иммобилизации,[27,235,236] вероятно, в связи со сложностью взаимодействий препарат-рецептор на различных уровнях интеграции комплексных нейрональных сетей, таких как спинной мозг. Тот же фармакологический подход совершенно исключает важную роль блокады NMDA-рецепторов в иммобилизирующем действии летучих анестетиков.[28] С помощью дополнительного фармакологического метода с применением экспериментальных анестетиков, структурно разнотипных препаратов, ингибирующих с различной силой NMDA-рецепторы *in vitro*, сделан вывод, что блокада NMDA-рецепторов не имеет большого значения в обез-

движении, связанном с применением традиционных летучих анестетиков.[28] Усовершенствование этого метода включает анатомически раздельное применение препарата к нервным центрам с известной функцией. Так, для некоторых внутривенных анестетиков (например, пропофол), было выдвинута идея, что через туберомаммилярное ядро (часть проводящего пути сна) опосредуется седативный компонент анестезии.[22] Также на основании данного метода предполагается существование дискретного «участка общей анестезии» для ГАМК-ергических препаратов в покрышке моста мозга.[21,234]

Неиммобилайзеры

Неиммобилайзеры – это соединения, схожие по физико-химическим характеристикам с традиционными ингаляционными анестетиками, но рассчитанные анестезирующие концентрации ($МАК_{прог}$, прогнозируемая согласно их жирорастворимости и в соответствии с корреляцией Мейера–Овертона) этих препаратов не приводят к обездвижению (Рис. 20-14).[8] Сначала они были названы *неанестетиками*, но термин пришлось исправить, когда выяснилось, что в концентрациях, составляющих часть $МАК_{прог}$, эти препараты вызывают амнезию, как и классические летучие анестетики.[67] Если и анестетик, и неиммобилайзер похожим образом влияют на молекулярный или клеточный процесс, этот процесс не важен для анестетического состояния, со значительной оговоркой для амнезии. Несмотря на это элегантное обоснование, удалось исключить только некоторое число рецепторов, поскольку по сравнению с летучими анестетиками неиммобилайзеры лишь относительно избирательны к мишеням. Возможно, с помощью этих соединений ученым удастся проникнуть в сущность происходящих процессов более глубоко, чем это было изначально намечено в исследованиях на уровне рецепторов, отделяя седацию от анестезии, для изучения лежащей в их основе нейронально-сетевой активности *in vivo*.[56]

Генетические методы

Существуют два вида генетических подходов, известных как «прямая» генетика и «реверсивная» генетика.[238] Методы реверсивной генетики фокусируются на определенном гене, который выбирается по причине того, что кодируемый им продукт мог бы быть важен для анестезии. Примерами этой стратегии являются целенаправленные мутации, которые изменяют чувствительность медиатор-специфичных рецепторов к анестетикам.[119] Вначале подобные мутации использовались для идентификации анестетик-связующих сайтов. Впоследствии у трансгенных животных была выявлена резистентность к анестетикам, как при исключении предполагаемого белка-мишени из генома, так и в результате экспрессии модифицированного рецептора-мишени, ставшего нечувствительным к анестетику; далее изучались поведенческие ответы этих животных с целью определения значимости продукта измененного гена для анестетического фенотипа. Наоборот, прямая генетика изучает мутации, случайным образом возникшие в популяции (как индуцированные экспериментально, так и естественным образом проявляющиеся полиморфизмы) и влияющие на интересующий нас фенотип.

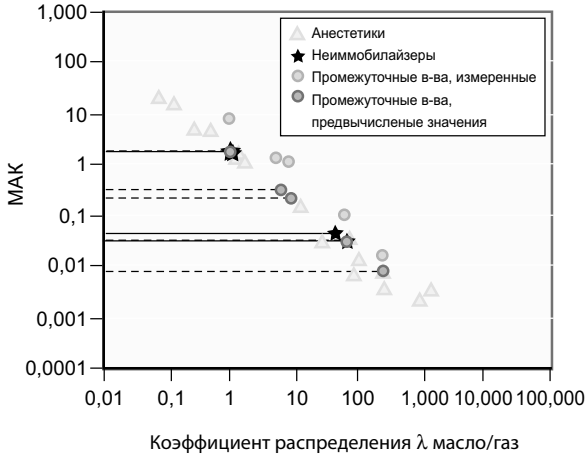


Рис. 20-14 Неиммобилайзеры не подчиняются корреляции Мейера–Овертона. Растворимость в жирах хорошо коррелирует с МАК у традиционных ингаляционных анестетиков (*зеленые треугольники*), но не позволяет адекватно определять экспериментально установленные МАК у промежуточных соединений (*оранжевые кружки*). Голубые кружки и пунктирные линии показывают спрогнозированные на основании жирорастворимости значения МАК для промежуточных соединений, а черные звездочки со сплошными линиями показывают спрогнозированные на основании жирорастворимости значения МАК для неиммобилайзеров. Заметьте, что прогнозируемые МАК ниже, чем установленные экспериментально для промежуточных веществ; тогда как МАК для неиммобилайзеров могут быть только рассчитаны, поскольку эти препараты не вызывают иммобилизацию в концентрациях, исследуемых в эксперименте. Значения МАК (в объемных процентах, об.%) определены для грызунов. *(Данные для промежуточных соединений и неиммобилайзеров взяты у Koblin DD, et al: Polyhalogenated and perfluorinated compounds that disobey the Meyer–Overton hypothesis. Anesth Analg 79: 1043-1048, 1994.)*

Методы генной инженерии «knock-out» и «knock-in»

При методе «knock-out»* экспрессия гена, кодирующего интересующий белковый объект, нарушается специфическим исключением или вставкой. Хорошо известная проблема в случае глобального knock-out-подхода заключается в том, что иногда в протеоме** животного могут запускаться распространенные компенсаторные изменения, от внутриутробных летальных аномалий до бессимптомных, но смешивающихся в эксперименте признаков, отличных от природного типа. К дополнительным методам относится условный knock-out, при котором выключение гена осуществляется ограниченно – как анатомически (в пределах определенных зон головного мозга), так и по времени (т.е. выключение гена в известный момент времени). Такой подход позволяет минимизировать экспериментальные аномалии и сократить вероятность компенсаторных изменений. При методе «knock-in»*** мутация, обычно затрагивающая один аминокислотный остаток, нацелена на синтез белка с измененной чувствительностью к интересующему исследователя препарату. В идеале эта мутация должна быть совершенно латентной при отсутствии препарата, т.е. она не должна нарушать нормальную экспрессию и функцию белка – объекта изучения, и не должна изменять экспрессию других генов.

$ГАМК_А$-рецепторы

Результаты, полученные у трансгенных животных, демонстрируют как практичность, так и возникающие сложности

* *Букв.* выключение (*Прим. пер.*)

** Протеом – вся совокупность белков, экспрессируемая геномом, клеткой, тканью или организмом в определенное время; термин аналогичен слову «геном» *(Прим. пер.)*

*** *Букв.* включение (*Прим. пер.*)

генетического подхода по отношению к ингаляционным анестетикам. Трансгенная по knock-out-условиям мышь с ограничением α_1-субъединиц $ГАМК_A$-рецепторов переднего мозга менее чувствительна к вызванной изофлураном амнезии, чем ее природные сородичи; из этого можно сделать вывод, что воздействие на данные рецепторы способствует амнестическим эффектам анестетика.[239] Напротив, у мыши с наличием мутации в α_1-субъединице $ГАМК_A$-рецепторов, приводящей к нечувствительности рецептора к изофлурану *in vitro*, не происходит снижения чувствительности ни к амнестическому, ни к иммобилизирующему эффектам изофлурана; это позволяет заключить, что данная субъединица не является посредником ухудшения обучения и памяти под влиянием изофлурана.[31] Сходные эксперименты свидетельствуют, что воздействие на β_3-субъединицу $ГАМК_A$-рецепторов не связано с амнезией и/или иммобилизацией под действием изофлурана.[30] Такой «восходящий» подход в генетике является трудоемким, но мощным инструментом, уже принесшим отчетливые результаты при изучении рецептор-специфичных внутривенных анестетиков,[16] но, как оказалось, требующим большего напряжения сил при применении его в отношении более разнородной группы ингаляционных агентов.

K^+-каналы с двухпоровыми доменами

Эксперименты с мышами, несущими knock-out-мутации нескольких членов семейства K_{2P} – калиевых каналов с двухпоровыми доменами (TASK-1, TASK-3, TREK-1), выявили значение этих каналов для ингаляционной анестезии.[32-34] Например, мыши, трансгенные по TREK-1, частично устойчивы ко всем летучим анестетикам при тестировании на потерю выпрямительного рефлекса (мера оценки уровня сознания) и на обездвижение, хотя при применении более высоких концентраций развитие анестезии все же возможно. Интересно, что ответы на пентобарбитал остаются неизменными, это говорит о том, что данная мутация не вызывает тотальной резистентности к анестезии.

Прямая и популяционная генетика

Как и другие виды, нематода *Caenorhabditis elegans* и плодовая мушка *Drosophila melanogaster*, имеющие соответственно 300 и 100 000 нейронов, используются в качестве моделей организма в экспериментальных анестезиологических исследованиях. У обоих организмов были последовательно установлены геномы, и для множества генов могут быть выявлены гомологичные им гены в высших организмах. Мутации в ряде генов *C. elegans,* таких как *unc64*,[214] *stomatin*[240] и *gas1*, влияют на чувствительность к летучим анестетикам. Мутации в последнем гене вызывают гиперчувствительность к энфлурану. При клонировании данного гена обнаружено, что у червей он кодирует гомолог субъединицы NADH-гидрогеназы, экспрессируемой в нейронах.[241] Также в качестве моделей организма использовались дрожжевые грибки, и даже с более четкими ограничениями идентификации соответствующих конечных точек приложения анестетиков.

Чувствительность к анестетикам – это количественный признак, постоянно варьирующий в популяции. Количественная генетика – это раздел науки о наследуемости постоянных признаков. Данные признаки контролируются генами, представленными в локусах количественных признаков (quantitative trait loci, QTLs). Как и у низших организмов, так и у высокоорганизованных для определения местонахождения QTLs, определяющих восприимчивость индивидуума к анестетикам, был использован нисходящий популяционный подход. Исходя из наблюдения, что у инбредных линий мышей выражены различия в их чувствительности к изофлурану, с помощью микросателлит-связанного анализа, с одной стороны, и анализа однонуклеотидного полиморфизма генетических аберраций (вариаций), с другой стороны, удалось установить локализацию QTLs для вызываемого изофлураном обездвижения у мышей в проксимальной части 7-й хромосомы.[242] В перспективе этот тип анализа сможет помочь определить генетическую основу вариабельности в восприимчивости к основным конечным эффектам анестетиков и к их побочным эффектам.

Визуализация

Идентификация анатомических субстратов для воздействия анестетиков на сознание, память и иммобилизацию сегодня является возможной благодаря функционально продвинутым технологиям визуализации. Визуализация основана на картировании гемодинамических и/или метаболических изменений как косвенных критериев нейрональной активности – позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и функциональная МРТ (фМРТ), картировании электрической активности с помощью ЭЭГ высокой плотности и электромагнитной томографии низкого разрешения (low-resolution brain electromagnetic tomography, LORETA). Свойства рецепторов можно исследовать с помощью радиоактивных лигандов (ПЭТ). Данные технологии способны обеспечить идентификацию нейроанатомических субстратов действия препаратов, но с присущими каждому из методов ограничениями. На основании результатов функционального ПЭТ-картирования предполагается, что пропофол подавляет эпизодическую память, влияя на префронтальную и заднюю теменную кору, в противоположность средней височной доле[243], и что угнетение сознания прямо связано с действием анестетика на таламус, области средней и задней теменной коры и/ или заднюю часть поясной извилины и заднюю теменную кору (см. обзор[244]). Несмотря на то, что исследования региональных специфичных и глобальных угнетающих метаболическую активность эффектов анестетиков вряд ли помогут обеспечить окончательное механистическое понимание происходящих процессов, подобная информация может облегчить выдвижение гипотез и доступных для проверки в эксперименте прогнозов.

Резюме

Орешек под названием «механизмы действия ингаляционных анестетиков» доказал, что он намного тверже, чем это представлялось ученым прошлых поколений, когда взгляды на мишени анестетиков перемещались от липидов к амфифильным полостям в молекулах белка. Несмотря на заметное обогащение фактической базы знаний, до сих пор еще не сформулирована полная, всесторонняя *теория действия общих анестетиков.* Почему столь трудно продвижение к этой цели? Препятствием для идентификации значимых молекулярных мишеней ингаляционных анестетиков служат их же важнейшие фармакологические характеристики: эффективность в низких концентрациях (*ммоль*), разнотипная активность в отношении множества

мишеней, отсутствие специфических антагонистов. В случае с внутривенными анестетиками ситуация иная, так как их фармакологическое взаимодействие с рецепторами укладывается в более традиционные схемы. Более того, накопление экспериментальных данных свидетельствует о том, что не существует универсальной мишени для объяснения механизма действия каждого общего анестетика или даже какого-либо одного анестетического препарата. Сейчас уже понятно, что сложное по структуре состояние анестезии и его основные компоненты (т.е. амнезия, седация/утрата сознания, иммобилизация) являются отдельными поведенческими состояниями *in vivo*, которые невозможно полностью воспроизвести *in vitro*. Анализ этого феномена на молекулярном и клеточном уровнях представляет собой передовой край современной нейробиологии. Пока неясно, какие из множества выявленных молекулярных и клеточных эффектов анестетиков являются важнейшими для конечных поведенческих результатов, какие – безвредными либо даже выгодными с клинической точки зрения побочными эффектами (например, прекондиционирование), а какие, если таковые имеют место, могут привести к долговременным или отсроченным нежелательным последствиям (например, смерть клеток, когнитивная дисфункция). Прогресс в распознавании молекулярных мишеней общих анестетиков обеспечивает фундамент для выявления нейрально-сетевых и системных уровней анестетического воздействия, имеющих значение для их конечных поведенческих результатов и периферических эффектов. И как только биологические основы поведения, которые станут когда-нибудь исключительно сферой психологии, будут раскрыты, в том числе с помощью столь ценного исследовательского инструмента, как анестетики, будет создана и всеобъемлющая теория анестезии.

Литература

1. Humphrey JA, Sedensky MM, Morgan PG: Understanding anesthesia: Making genetic sense of the absence of senses. Hum Mol Genet 11:1241-1249, 2002.
2. Meyer H: Welche Eigenschaft der Anästhetica bedingt ihre narkotische Wirkung? Arch Exp Pathol Pharmakol 42:109-118, 1899.
3. Overton E: Studien über die Narkose. Jena, Gustav Fischer, 1901.
4. Eger EI: A brief history of the origin of minimum alveolar concentration (MAC). Anesthesiology 96:238-239, 2002.
5. Eger EI, Saidman LJ, Brandstater B: Minimum alveolar anesthetic concentration: A standard of anesthetic potency. Anesthesiology 26:756-763, 1965.
6. Franks NP, Lieb WR: Temperature dependence of the potency of volatile general anesthetics: Implications for *in vitro* experiments. Anesthesiology 84:716-720, 1996.
7. Ueda I, Kamaya H: Kinetic and thermodynamic aspects of the mechanism of general anesthesia in a model system of firefly luminescence *in vitro*. Anesthesiology 38:425-436, 1973.
8. Koblin DD, Chortkoff BS, Laster MJ, et al: Polyhalogenated and perfluorinated compounds that disobey the Meyer–Overton hypothesis. Anesth Analg 79:1043-1048, 1994.
9. Raines DE, Miller KW: On the importance of volatile agents devoid of anesthetic action. Anesth Analg 79:1031-1033, 1994.
10. Franks NP, Lieb WR: Seeing the light: Protein theories of general anesthesia: 1984. Anesthesiology 101:235-237, 2004.
11. Franks NP, Lieb WR: Do general anaesthetics act by competitive binding to specific receptors? Nature 310:599-601, 1984.
12. Hall AC, Lieb WR, Franks NP: Stereoselective and non-stereoselective actions of isoflurane on the $GABA_A$ receptor. Br J Pharmacol 112:906-910, 1994.
13. Eger EI 2nd, Fisher DM, Dilger JP, et al: Relevant concentrations of inhaled anesthetics for *in vitro* studies of anesthetic mechanisms. Anesthesiology 94:915-921, 2001.
14. Eckenhoff RG, Johansson JS: On the relevance of «clinically relevant concentrations» of inhaled anesthetics in in-vitro experiments. Anesthesiology 91:856-860, 1999.
15. Eckenhoff RG, Johansson JS: What are «relevant» concentrations? Anesthesiology 95:1537-1539, 2001.
16. Rudolph U, Antkowiak B: Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. Nat Rev Neurosci 5:709-720, 2004.
17. Antognini JF, Schwartz K: Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. Anesthesiology 79:1244-1249, 1993.
18. Rampil IJ, Mason P, Singh H: Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. Anesthesiology 78:707-712, 1993.
19. Stabernack C, Zhang Y, Sonner JM, et al: Thiopental produces immobility primarily by supraspinal actions in rats. Anesth Analg 100:128-136, 2005.
20. Veselis RA, Reinsel RA, Feshchenko VA: Drug-induced amnesia is a separate phenomenon from sedation—electrophysiologic evidence. Anesthesiology 95:896-907, 2001.
21. Devor M, Zalkind V: Reversible analgesia, atonia, and loss of consciousness on bilateral intracerebral microinjection of pentobarbital. Pain 94:101-112, 2001.
22. Nelson LE, Guo TZ, Lu J, et al: The sedative component of anesthesia is mediated by GABA(A) receptors in an endogenous sleep pathway. Nat Neurosci 5:979-984, 2002.
23. Rampil IJ, Laster MJ: No correlation between quantitative electroencephalographic measurements and movement response to noxious stimuli during isoflurane anesthesia in rats. Anesthesiology 77:920-925, 1992.
24. Antognini JF, Carstens E, Atherley R: Does the immobilizing effect of thiopental in brain exceed that of halothane? Anesthesiology 96:980-986, 2002.
25. Stabernack C, Sonner JM, Laster M, et al: Spinal *N*-methyl-D-aspartate receptors may contribute to the immobilizing action of isoflurane. Anesth Analg 96:102-107, 2003.
26. Zhang Y, Laster MJ, Hara K, et al: Glycine receptors mediate part of the immobility produced by inhaled anesthetics. Anesth Analg 96:97-101, 2003.
27. Zhang Y, Sonner JM, Eger EI, et al: Gamma-aminobutyric acidA receptors do not mediate the immobility produced by isoflurane. Anesth Analg 99:85-90, 2004.
28. Eger EI, Liao M, Laster MJ, et al: Contrasting roles of the *N*-methyl-D-aspartate receptor in the production of immobilization by conventional and aromatic anesthetics. Anesth Analg 102:1397-1406, 2006.
29. Raines DE, Claycomb RJ, Forman SA: Nonhalogenated anesthetic alkanes and perhalogenated nonimmobilizing alkanes inhibit alpha(4)beta(2) neuronal nicotinic acetylcholine receptors [comment] [erratum appears in Anesth Analg 2002 95:869]. Anesth Analg 95:573-577, 2002.
30. Liao M, Sonner JM, Jurd R, et al: Beta-3-containing gamma-aminobutyric acid A receptors are not major targets for the amnesic and immobilizing actions of isoflurane. Anesth Analg 101:412-418, 2005.
31. Sonner JM, Werner DF, Elsen FP, et al: Effect of isoflurane and other potent inhaled anesthetics on minimum alveolar concentration, learning, and the righting reflex in mice engineered to express alpha1 gamma-aminobutyric acid type A receptors unresponsive to isoflurane. Anesthesiology 106:107-113, 2007.
32. Heurteaux C, Guy N, Laigle C, et al: TREK-1, a K(+) channel involved in neuroprotection and general anesthesia. EMBO J 23:2684-2695, 2004.
33. Linden AM, Aller MI, Leppa E, et al: The *in vivo* contributions of TASK-1-containing channels to the actions of inhalation anesthetics, the alpha(2) adrenergic sedative dexmedetomidine, and cannabinoid agonists. J Pharmacol Exp Ther 317:615-626, 2006.
34. Linden AM, Sandu C, Aller MI, et al: TASK-3 knockout mice exhibit exaggerated nocturnal activity, impairments in cognitive functions, and reduced sensitivity to inhalation anesthetics. J Pharmacol Exp Ther 323:924-934, 2007.
35. Westphalen RI, Krivitski M, Amarosa A, et al: Reduced inhibition of cortical glutamate and GABA release by halothane in mice lacking the K(+) channel, TREK-1. Br J Pharmacol 152:939-945, 2007.
36. Sonner JM, Antognini JF, Dutton RC, et al: Inhaled anesthetics and immobility: Mechanisms, mysteries, and minimum alveolar anesthetic concentration. Anesth Analg 97:718-740, 2003.
37. Crick F, Koch C: A framework for consciousness. Nat Neurosci 6:119-126, 2003.
38. Searle JR: Consciousness. Annu Rev Neurosci 23:557-578, 2000.
39. Mashour GA: Integrating the science of consciousness and anesthesia. Anesth Analg 103:975-982, 2006.
40. Angel A: Central neuronal pathways and the process of anesthesia. Br J Anesth 71:148-163, 1993.
41. Ries CR, Puil E: Mechanism of anesthesia revealed by shunting actions of isoflurane on thalamocortical neurons. J Neurophysiol 81:1795-1801, 1999.
42. Detsch O, Vahle–Hinz C, Kochs E, et al: Isoflurane induces dose-dependent changes of thalamic somatosensory information transfer. Brain Res 829:77-89, 1999.
43. Alkire MT, Haier RJ, Fallon JH: Toward a unified theory of narcosis: Brain imaging evidence for a thalamocortical switch as the neurophysiologic

basis of anesthetic-induced unconsciousness [see comments]. Conscious Cogn 9:370-386, 2000.
44. John ER, Prichep LS, Kox W, et al: Invariant reversible QEEG effects of anesthetics. Conscious Cogn 10:165-183, 2001.
45. Veselis RA: Anesthesia—a descent or a jump into the depths? Conscious Cogn 10:230-235, 2001.
46. Chortkoff BS, Eger EI 2nd, Crankshaw DP, et al: Concentrations of desflurane and propofol that suppress response to command in humans. Anesth Analg 81:737-743, 1995.
47. Dwyer R, Bennett HL, Eger EI 2nd, et al: Effects of isoflurane and nitrous oxide in subanesthetic concentrations on memory and responsiveness in volunteers. Anesthesiology 77:888-898, 1992.
48. Hudetz AG: Suppressing consciousness: Mechanisms of general anesthesia. Semin Anesth 25:196-204, 2006.
49. Tononi G: An information integration theory of consciousness. BMC Neurosci 5:42, 2004.
50. Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E, et al: The brainweb: Phase synchronization and large-scale integration. Nat Rev Neurosci 2:229-239, 2001.
51. Massimini M, Ferraretti F, Huber R, et al: Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. Science 309:2228-2232, 2005.
52. Mashour GA: Consciousness unbound—Toward a paradigm of general anesthesia. Anesthesiology 100:428-433, 2004.
53. Lydic R, Biebuyck JF: Sleep neurobiology: Relevance for mechanistic studies of anaesthesia. Br J Anaesth 72:506-508, 1994.
54. Imas OA, Ropella KM, Ward BD, et al: Volatile anesthetics enhance flash-induced gamma oscillations in rat visual cortex. Anesthesiology 102:937-947, 2005.
55. Imas OA, Ropella KM, Wood JD, et al: Isoflurane disrupts anteroposterior phase synchronization of flash-induced field potentials in the rat. Neurosci Lett 402:216-221, 2006.
56. Perouansky M, Hentschke H, Perkins M, et al: Amnesic concentrations of the nonimmobilizer 1,2-dichlorohexafluorocyclobutane (F6, 2N) and isoflurane alter hippocampal theta oscillations *in vivo*. Anesthesiology 106:1168-1176, 2007.
57. Ter Mikaelian M, Sanes DH, Semple MN: Transformation of temporal properties between auditory midbrain and cortex in the awake Mongolian gerbil. J Neurosci 27:6091-6102, 2007.
58. Dutton RC, Maurer AJ, Sonner JM, et al: The concentration of isoflurane required to suppress learning depends on the type of learning. Anesthesiology 94:514-519, 2001.
59. Alkire MT, Nathan SV: Does the amygdala mediate anesthetic-induced amnesia? Basolateral amygdala lesions block sevoflurane-induced amnesia. Anesthesiology 102:754-760, 2005.
60. Alkire MT, Gorski LA: Relative amnesic potency of five inhalational anesthetics follows the Meyer–Overton rule. Anesthesiology 101:417-429, 2004.
61. Vertes RP: Hippocampal theta rhythm: A tag for short-term memory. Hippocampus 15:923-935, 2005.
62. Pan WX, McNaughton N: The medial supramammillary nucleus, spatial learning and the frequency of hippocampal theta activity. Brain Res 764:101-108, 1997.
63. Robbe D, Montgomery SM, Thome A, et al: Cannabinoids reveal importance of spike timing coordination in hippocampal function. Nat Neurosci 9:1526-1533, 2006.
64. Seidenbecher T, Laxmi TR, Stork O, et al: Amygdalar and hippocampal theta rhythm synchronization during fear memory retrieval. Science 301:846-850, 2003.
65. Pryor KO, Murphy E, Reinsel RA, et al: Heterogeneous effects of intravenous anesthetics on modulatory memory systems in humans. Anesthesiology 107. 2007.
66. Rudolph U, Crestani F, Benke D, et al: Benzodiazepine actions mediated by specific gamma-aminobutyric acid(A) receptor subtypes. Nature 401:796-800, 1999.
67. Kandel L, Chortkoff BS, Sonner J, et al: Nonanesthetics can suppress learning. Anesth Analg 82:321-326, 1996.
68. Mihic SJ, McQuilkin SJ, Eger EI 2nd, et al: Potentiation of gamma-aminobutyric acid type A receptor-mediated chloride currents by novel halogenated compounds correlates with their abilities to induce general anesthesia. Mol Pharmacol 46:851-857, 1994.
69. Zarnowska ED, Pearce RA, Saad AA, et al: The gamma-subunit governs the susceptibility of recombinant gamma-aminobutyric acid type A receptors to block by the nonimmobilizer 1,2-dichlorohexafluorocyclobutane (F6, 2N). Anesth Analg 101:401-406, 2005.
70. Jevtovic–Todorovic V, Todorovic SM, Mennerick S, et al: Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. Nat Med 4:460-463, 1998.
71. Mennerick S, Jevtovic–Todorovic V, Todorovic SM, et al: Effect of nitrous oxide on excitatory and inhibitory synaptic transmission in hippocampal cultures. J Neurosci 18:9716-9726, 1998.
72. Gruss M, Bushell TJ, Bright DP, et al: Two-pore-domain K^+ channels are a novel target for the anesthetic gases xenon, nitrous oxide, and cyclopropane. Mol Pharmacol 65:443-452, 2004.
73. Gries DA, Condouris GA, Shey Z, et al: Anxiolytic-like action in mice treated with nitrous oxide and oral triazolam or diazepam. Life Sci 76:1667-1674, 2005.
74. Nelson LE, Lu J, Guo T, et al: The alpha-2-adrenoreceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. Anesthesiology 98:428-436, 2003.
75. Lydic R: Sleep and anesthesia. *In* Hemmings HC Jr, Hopkins PM (eds): Foundations of Anesthesia, 2nd ed. London, Elsevier, 2006, pp 373-383.
76. Tung A, Bergmann BM, Herrera S, et al: Recovery from sleep deprivation occurs during propofol anesthesia. Anesthesiology 100:1419-1426, 2004.
77. Hentschke H, Schwarz C, Antkowiak B: Neocortex is the major target of sedative concentrations of volatile anaesthetics: Strong depression of firing rates and increase of $GABA_A$ receptor-mediated inhibition. Eur J Neurosci 21:93-102, 2005.
78. Perouansky M: Liaisons dangereuses? General anaesthetics and long-term toxicity in the CNS. Eur J Anaesthesiol 24:107-115, 2007.
79. Jevtovic–Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, et al: Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. J Neurosci 23:876-882, 2003.
80. Slikker W Jr, Zou X, Hotchkiss CE, et al: Ketamine-induced neuronal cell death in the perinatal rhesus monkey. Toxicol Sci 98:145-158, 2007.
81. Culley DJ, Raghavan SV, Waly M, et al: Nitrous oxide decreases cortical methionine synthase transiently but produces lasting memory impairment in aged rats. Anesth Analg 105:83-88, 2007.
82. Wan Y, Xu J, Ma D, et al: Postoperative impairment of cognitive function in rats: A possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus. Anesthesiology 106:436-443, 2007.
83. Kitano H, Kirsch JR, Hurn PD, et al: Inhalational anesthetics as neuroprotectants or chemical preconditioning agents in ischemic brain. J Cereb Blood Flow Metab 27:1108-1128, 2006.
84. Fukuda S, Warner DS: Cerebral protection. Br J Anaesth 99:10-17, 2007.
85. Kawaguchi M, Furuya H, Patel PM: Neuroprotective effects of anesthetic agents. J Anesth 19:150-156, 2005.
86. Inoue S, Drummond JC, Davis DP, et al: Combination of isoflurane and caspase inhibition reduces cerebral injury in rats subjected to focal cerebral ischemia. Anesthesiology 101:75-81, 2004.
87. Preckel B, Weber NC, Sanders RD, et al: Molecular mechanisms transducing the anesthetic, analgesic, and organ-protective actions of xenon. Anesthesiology 105:187-197, 2006.
88. Zaugg M, Lucchinetti E, Uecker M, et al: Anaesthetics and cardiac preconditioning: I. Signalling and cytoprotective mechanisms. Br J Anaesth 91:551-565, 2003.
89. Pagel PS, Warltier DC: Ventricular function. *In* Warltier DC (ed): Anesthetics and Left Ventricular Function. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995, pp 213-252.
90. Hanley PJ, ter Keurs HE, Cannell MB: Excitation-contraction coupling in the heart and the negative inotropic action of volatile anesthetics. Anesthesiology 101:999-1014, 2004.
91. Huneke R, Jungling E, Skasa M, et al: Effects of the anesthetic gases xenon, halothane, and isoflurane on calcium and potassium currents in human atrial cardiomyocytes. Anesthesiology 95:999-1006, 2001.
92. Stowe DF, Rehmert GC, Kwok WM, et al: Xenon does not alter cardiac function or major cation currents in isolated guinea pig hearts or myocytes. Anesthesiology 92:516-522, 2000.
93. Ebert TJ, Kampine JP: Nitrous oxide augments sympathetic outflow: Direct evidence from human peroneal nerve recordings. Anesth Analg 69:444-449, 1989.
94. Stowe DF, Monroe SM, Marijic J, et al: Effects of nitrous oxide on contractile function and metabolism of the isolated heart. Anesthesiology 73:1220-1226, 1990.
95. Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, et al: Alteration of left ventricular diastolic function by desflurane, isoflurane, and halothane in the chronically instrumented dog with autonomic nervous system blockade. Anesthesiology 74:1103-1114, 1991.
96. Tanaka K, Kawano T, Nakamura A, et al: Isoflurane activates sarcolemmal adenosine diphosphate-sensitive potassium channels in vascular smooth muscle cells—A role for protein kinase A. Anesthesiology 106:984-991, 2007.
97. Yoshino J, Akata T, Izumi K, et al: Multiple actions of halothane on contractile response to noradrenaline in isolated mesenteric resistance arteries. Naunyn Schmied Arch Pharmacol 371:500-515, 2005.
98. Vulliemoz Y: The nitric oxide-cyclic 3′,5′-guanosine monophosphate signal transduction pathway in the mechanism of action of general anesthetics. Toxicol Lett 100-101:103-108, 1998.
99. Huneke R, Fassl J, Rossaint R, et al: Effects of volatile anesthetics on cardiac ion channels. Acta Anaesthesiol Scand 48:547-561, 2004.
100. Stadnicka A, Marinovic J, Ljubkovic M, et al: Volatile anesthetic-induced cardiac preconditioning. J Anesth 21:212-219, 2007.
101. Suleiman MS, Zacharowski K, Angelini GD: Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: The importance of anaesthetics. Br J Pharmacol 153:21-33, 2008.
102. Pratt PF Jr, Wang C, Weihrauch D, et al: Cardioprotection by volatile anesthetics: new applications for old drugs? Curr Opin Anaesth 19:397-403, 2006.
103. Weber NC, Toma O, Awan S, et al: Effects of nitrous oxide on the rat heart *in vivo*—Another inhalational anesthetic that preconditions the heart? Anesthesiology 103:1174-1182, 2005.
104. Tanaka K, Ludwig LM, Kersten JR, et al: Mechanisms of cardioprotection by volatile anesthetics. Anesthesiology 100:707-721, 2004.
105. Stuth EAE, Krolo M, Tonkovic–Capin M, et al: Effects of halothane on synaptic neurotransmission to medullary expiratory neurons in the ventral respiratory group of dogs. Anesthesiology 91:804-814, 1999.

106. Franks NP, Lieb WR: Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. Nature 367:607-614, 1994.
106. Franks NP, Lieb WR: Volatile general anaesthetics activate a novel neuronal K+ current. Nature 333:662-664, 1988.
107. Bertaccini EJ, Trudell JR, Franks NP: The common chemical motifs within anesthetic binding sites. Anesth Analg 104:318-324, 2007.
108. Jenkins A, Greenblatt EP, Faulkner HJ, et al: Evidence for a common binding cavity for three general anesthetics within the GABAA receptor. J Neurosci 21:RC136, 2001.
109. Koltchine VV, Finn SE, Jenkins A, et al: Agonist gating and isoflurane potentiation in the human gamma-aminobutyric acid type A receptor determined by the volume of a second transmembrane domain residue. Mol Pharmacol 56:1087-1093, 1999.
110. Wick MJ, Mihic SJ, Ueno S, et al: Mutations of gamma-aminobutyric acid and glycine receptors change alcohol cutoff: Evidence for an alcohol receptor? Proc Natl Acad Sci U S A 95:6504-6509, 1998.
111. Trudell JR, Bertaccini E: Comparative modeling of a GABAA alpha1 receptor using three crystal structures as templates. J Mol Graph Model 23:39-49, 2004.
112. Dickinson R, Peterson BK, Banks P, et al: Competitive inhibition at the glycine site of the *N*-methyl-D-aspartate receptor by the anesthetics xenon and Isoflurane. Anesthesiology 107:756-767, 2007.
113. Hemmings HC Jr, Akabas MH, Goldstein PA, et al: Emerging molecular mechanisms of general anesthetic action. Trends Pharmacol Sci 26:503-510, 2005.
114. Krasowski MD, Harrison NL: General anaesthetic actions on ligand-gated ion channels. Cell Mol Life Sci 55:1278-1303, 1999.
115. Sirois JE, Lei Q, Talley EM, et al: The TASK-1 two-pore domain K^+ channel is a molecular substrate for neuronal effects of inhalation anesthetics. J Neurosci 20:6347-6354, 2000.
116. Patel AJ, Honore E, Lesage F, et al: Inhalational anesthetics activate two-pore-domain background K^+ channels. Nat Neurosci 2:422-426, 1999.
117. Perouansky M, Hemmings HC: Presynaptic actions of general anesthetics. *In* Antognini JF, Carlens E, Raines D (eds): Neural Mechanisms of Anesthesia. Totowa, NJ, Humana Press, 2003, pp 345-370
118. Lynch JW: Molecular structure and function of the glycine receptor chloride channel. Physiol Rev 84:1051-1095, 2004.
119. Mihic SJ, Ye Q, Wick MJ, et al: Sites of alcohol and volatile anaesthetic action on GABA(A) and glycine receptors. Nature 389:385-389, 1997.
120. Jenkins A, Franks NP, Lieb WR: Actions of general anaesthetics on 5-HT3 receptors in N1E-115 neuroblastoma cells. Br J Pharmacol 117:1507-1515, 1996.
121. Machu TK, Harris RA: Alcohols and anesthetics enhance the function of 5-hydroxytryptamine(3) receptors expressed in *Xenopus laevis it* oocytes. J Pharmacol Exp Ther 271:898-905, 1994.
122. Solt K, Stevens RJ, Davies PA, et al: General anesthetic-induced channel gating enhancement of 5-hydroxytryptamine type 3 receptors depends on receptor subunit composition. J Pharmacol Exp Ther 315:771-776, 2005.
123. Role LW, Berg DK: Nicotinic receptors in the development and modulation of CNS synapses. Neuron 16:1077-1085, 1996.
124. Flood P, Ramirez–Latorre J, Role L: Alpha 4 beta 2 neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the central nervous system are inhibited by isoflurane and propofol, but alpha 7-type nicotinic acetylcholine receptors are unaffected. Anesthesiology 86:859-865, 1997.
125. Violet JM, Downie DL, Nakisa RC, et al: Differential sensitivities of mammalian neuronal and muscle nicotinic acetylcholine receptors to general anesthetics. Anesthesiology 86:866-874, 1997.
126. Dingledine R, Borges K, Bowie D, et al: The glutamate receptor ion channels. Pharmacol Rev 51:7-61, 1999.
127. Franks NP, Dickinson R, de Sousa SL, et al: How does xenon produce anaesthesia? Nature 396:324, 1998.
128. Solt K, Eger EI, Raines DE: Differential modulation of human *N*-methyl-D-aspartate receptors by structurally diverse general anesthetics. Anesth Analg 102:1407-1411, 2006.
129. Harris RA, Mihic SJ, Dildy–Mayfield JE, et al: Actions of anesthetics on ligand-gated ion channels: Role of receptor subunit composition. FASEB J 9:1454-1462, 1995.
130. Sonner JM, Vissel B, Royle G, et al: The effect of three inhaled anesthetics in mice harboring mutations in the GluR6 (kainate) receptor gene. Anesth Analg 101:143-148, 2005.
131. MacIver MB, Mikulec AA, Amagasu SM, et al: Volatile anesthetics depress glutamate transmission via presynaptic actions. Anesthesiology 85:823-834, 1996.
132. Perouansky M, Hemmings HC Jr, Pearce RA: Anesthetic effects on glutamatergic neurotransmission: Lessons learned from a large synapse. Anesthesiology 100:470-472, 2004.
133. Winegar BD, MacIver MB: Isoflurane depresses hippocampal CA1 glutamate nerve terminals without inhibiting fiber volleys. BMC Neurosci 7:5, 2006.
134. Haydon DA, Urban BW: The effects of some inhalation anaesthetics on the sodium current of the squid giant axon. J Physiol (Lond) 341:429-439, 1983.
135. Berg–Johnsen J, Langmoen IA: The effect of isoflurane on unmyelinated and myelinated fibres in the rat brain. Acta Physiol Scand 127:87-93, 1986.
136. Mikulec AA, Pittson S, Amagasu SM, et al: Halothane depresses action potential conduction in hippocampal axons. Brain Res 796:231-238, 1998.
137. Wu XS, Sun JY, Evers AS, et al: Isoflurane inhibits transmitter release and the presynaptic action potential. Anesthesiology 100:663-670, 2004.
138. Yu FH, Catterall WA: The VGL-chanome: A protein superfamily specialized for electrical signaling and ionic homeostasis. Sci STKE 2004:re15, 2004.
139. Shiraishi M, Harris RA: Effects of alcohols and anesthetics on recombinant voltage-gated Na^+ channels. J Pharmacol Exp Ther 309:987-994, 2004.
140. OuYang W, Hemmings HC Jr: Depression by isoflurane of the action potential and underlying voltage-gated ion currents in isolated rat neurohypophysial nerve terminals. J Pharmacol Exp Ther 312:801-808, 2005.
141. OuYang W, Jih T-Y, Zhang T-T, et al: Isoflurane inhibits NaChBac, a prokaryotic voltage-gated sodium channel. J Pharmacol Exp Ther 322:1076-1083, 2007.
142. Ouyang W, Hemmings HC Jr: Isoform-selective effects of isoflurane on voltage-gated Na^+ channels. Anesthesiology 107:91-98, 2007.
143. Ratnakumari L, Vysotskaya TN, Duch DS, et al: Differential effects of anesthetic and nonanesthetic cyclobutanes on neuronal voltage-gated sodium channels. Anesthesiology 92:529-541, 2000.
144. Catterall WA: Structure and regulation of voltage-gated Ca^{2+} channels. Annu Rev Cell Dev Biol 16:521-555, 2000.
145. Topf N, Recio–Pinto E, Blanck TJ, et al: Actions of general anesthetics on voltage-gated ion channels. *In* Antognini JF, Carlens E, Raines D (eds): Neural Mechanisms of Anesthesia. Totowa, NJ, Humana Press, 2003, pp 299-318.
146. Miao N, Frazer MJ, Lynch C 3rd: Volatile anesthetics depress Ca^{2+} transients and glutamate release in isolated cerebral synaptosomes. Anesthesiology 83:593-603, 1995.
147. Kameyama K, Aono K, Kitamura K: Isoflurane inhibits neuronal Ca^{2+} channels through enhancement of current inactivation. Br J Anaesth 82:402-411, 1999.
148. Study RE: Isoflurane inhibits multiple voltage-gated calcium currents in hippocampal pyramidal neurons [see comments]. Anesthesiology 81:104-116, 1994.
149. Hall AC, Lieb WR, Franks NP: Insensitivity of P-type calcium channels to inhalational and intravenous general anesthetics. Anesthesiology 81:117-123, 1994.
150. Takei T, Saegusa H, Zong S, et al: Increased sensitivity to halothane but decreased sensitivity to propofol in mice lacking the N-type Ca^{2+} channel. Neurosci Lett 350:41-45, 2003.
151. Joksovic PM, Brimelow BC, Murbartian J, et al: Contrasting anesthetic sensitivities of T-type Ca^{2+} channels of reticular thalamic neurons and recombinant Ca(v)3.3 channels. Br J Pharmacol 144:59-70, 2005.
152. Todorovic SM, Jevtovic–Todorovic V, Mennerick S, et al: Ca(v)3.2 channel is a molecular substrate for inhibition of T-type calcium currents in rat sensory neurons by nitrous oxide. Mol Pharmacol 60:603-610, 2001.
153. Petrenko AB, Tsujita M, Kohno T, et al: Mutation of alpha(1G) T-type calcium channels in mice does not change anesthetic requirements for loss of the righting reflex and minimum alveolar concentration but delays the onset of anesthetic induction. Anesthesiology 106:1177-1185, 2007.
154. Rithalia A, Hopkins PM, Harrison SM: The effects of halothane, isoflurane, and sevoflurane on Ca^{2+} current and transient outward K^+ current in subendocardial and subepicardial myocytes from the rat left ventricle. Anesth Analg 99:1615-1622, 2004.
155. Davies LA, Gibson CN, Boyett MR, et al: Effects of isoflurane, sevoflurane, and halothane on myofilament Ca^{2+} sensitivity and sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} release in rat ventricular myocytes. Anesthesiology 93:1034-1044, 2000.
156. Pabelick CM, Prakash YS, Kannan MS, et al: Effects of halothane on sarcoplasmic reticulum calcium release channels in porcine airway smooth muscle cells. Anesthesiology 95:207-215, 2001.
157. Roberts MC, Mickelson JR, Patterson EE, et al: Autosomal dominant canine malignant hyperthermia is caused by a mutation in the gene encoding the skeletal muscle calcium release channel (*RYR1*). Anesthesiology 95:716-725, 2001.
158. Mickelson JR, Louis CF: Malignant hyperthermia: Excitation-contraction coupling, Ca^{2+} release channel, and cell Ca^{2+} regulation defects. Physiol Rev 76:537-592, 1996.
159. Yost CS: Potassium channels: Basic aspects, functional roles, and medical significance. Anesthesiology 90:1186-1203, 1999.
160. Friederich P, Benzenberg D, Trellakis S, et al: Interaction of volatile anesthetics with human Kv channels in relation to clinical concentrations. Anesthesiology 95:954-958, 2001.
161. Franks NP, Lieb WR: Volatile general anesthetics activate a novel neuronal K^+ current. Nature 333:662-664, 1988.
162. Franks NP, Honore E: The TREK K-2P channels and their role in general anaesthesia and neuroprotection. Trends Pharmacol Sci 25:601-608, 2004.
163. Patel AJ, Honore E: Anesthetic-sensitive 2P domain K^+ channels. Anesthesiology 95:1013-1021, 2001.
164. Farwell D, Gollob MH: Electrical heart disease:

Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias in normal structural hearts. Can J Cardiol 23(Suppl A):16A-22A, 2007.
165. Antzelevitch C: Molecular biology and cellular mechanisms of Brugada and long QT syndromes in infants and young children. J Electrocardiol 34(Suppl):177-181, 2001.
166. Li J, Correa AM: Kinetic modulation of HERG potassium channels by the volatile anesthetic halothane. Anesthesiology 97:921-930, 2002.
167. Davies LA, Hopkins PM, Boyett MR, et al: Effects of halothane on the transient outward K(+) current in rat ventricular myocytes. Br J Pharmacol 131:223-230, 2000.
168. Sirois JE, Lynch C III, Bayliss DA: Convergent and reciprocal modulation of a leak K^+ current and I(h) by an inhalational anaesthetic and neurotransmitters in rat brainstem motoneurones. J Physiol 541:717-729, 2002.
169. Chen X, Sirois JE, Lei Q, et al: HCN subunit-specific and cAMP-modulated effects of anesthetics on neuronal pacemaker currents. J Neurosci 25:5803-5814, 2005.
170. Robinson RB, Siegelbaum SA: Hyperpolarization-activated cation currents: From molecules to physiological function. Annu Rev Physiol 65:453-480, 2003.
171. Girault JA, Hemmings HC Jr: Cell signaling. *In* Hemmings HC Jr, Hopkins PM (eds): Foundations of Anesthesia, 2nd Edition. London, Mosby, 2005, pp 31-50.
172. Rebecchi MJ, Pentyala SN: Anaesthetic actions on other targets: protein kinase C and guanine nucleotide-binding proteins. Br J Anaesth 89:62-78, 2002.
173. Peterlin Z, Ishizawa Y, Araneda R, et al: Selective activation of G-protein-coupled receptors by volatile anesthetics. Mol Cell Neurosci 30:506-512, 2005.
174. Minami K, Gereau RW, Minami M, et al: Effects of ethanol and anesthetics on type 1 and 5 metabotropic glutamate receptors expressed in *Xenopus laevis* oocytes. Mol Pharmacol 53:148-156, 1998.
175. Minami K, Minami M, Harris RA: Inhibition of 5-hydroxytryptamine type 2A receptor-induced currents by n-alcohols and anesthetics. J Pharmacol Exp Ther 281:1136-1143, 1997.
176. Minami K, Vanderah TW, Minami M, et al: Inhibitory effects of anesthetics and ethanol on muscarinic receptors expressed in *Xenopus* oocytes. Eur J Pharmacol 339:237-244, 1997.
177. Hemmings HC Jr: General anesthetic effects on protein kinase C. Toxicol Lett 100:89-95, 1998.
178. Hasegawa J, Takekoshi S, Nagata H, et al: Sevoflurane stimulates MAP kinase signal transduction through the activation of PKC alpha and betaII in fetal rat cerebral cortex cultured neuron. Acta Histochem Cytochem 39:163-172, 2006.
179. Das J, Addona GH, Sandberg WS, et al: Identification of a general anesthetic binding site in the diacylglycerol-binding domain of protein kinase C-delta. J Biol Chem 279:37964-37972, 2004.
180. Shumilla JA, Sweitzer SM, Eger EI 2nd, et al: Inhibition of spinal protein kinase C-epsilon or -gamma isozymes does not affect halothane minimum alveolar anesthetic concentration in rats. Anesth Analg 99:82-84, 2004.
181. Sonner JM, Gong D, Li J, et al: Mouse strain modestly influences minimum alveolar anesthetic concentration and convulsivity of inhaled compounds. Anesth Analg 89:1030-1034, 1999.
182. Snyder GL, Galdi S, Hendrick JP, et al: General anesthetics selectively modulate glutamatergic and dopaminergic signaling via site-specific phosphorylation *in vivo*. Neuropharmacology 53:619-630, 2007.
183. Hemmings HC Jr, Adamo AI: Effects of halothane and propofol on purified brain protein kinase C activation. Anesthesiology 81:147-155, 1994.
184. Marota JJ, Crosby G, Uhl GR: Selective effects of pentobarbital and halothane on c-fos and jun-B gene expression in rat brain. Anesthesiology 77:365-371, 1992.
185. Hamaya Y, Takeda T, Dohi S, et al: The effects of pentobarbital, isoflurane, and propofol on immediate-early gene expression in the vital organs of the rat. Anesth Analg 90:1177-1183, 2000.
186. Culley DJ, Yukhananov RY, Xie ZC, et al: Altered hippocampal gene expression 2 days after general anesthesia in rats. Eur J Pharmacol 549:71-78, 2006.
187. Fütterer CD, Maurer MH, Schmitt A, et al: Alterations in rat brain proteins after desflurane anesthesia. Anesthesiology 100:302-308, 2004.
188. Nicoll RA, Madison DV: General anesthetics hyperpolarize neurons in the vertebrate central nervous system. Science 217:1055-1057, 1982.
189. Southan AP, Wann KT: Inhalation anaesthetics block accommodation of pyramidal cell discharge in the rat hippocampus. Br J Anaesth 63:581-586, 1989.
190. Fujiwara N, Higashi H, Nishi S, et al: Changes in spontaneous firing patterns of rat hippocampal neurones induced by volatile anaesthetics. J Physiol (Lond) 402:155-175, 1988.
191. Kullmann DM, Martin RL, Redman SJ: Reduction by general anaesthetics of group Ia excitatory postsynaptic potentials and currents in the cat spinal cord. J Physiol (Lond) 412:277-296, 1989.
192. MacIver MB, Roth SH: Inhalation anaesthetics exhibit pathway-specific and differential actions on hippocampal synaptic responses *in vitro*. Br J Anaesth 60:680-691, 1988.
193. Ries CR, Puil E: Ionic mechanism of isoflurane's actions on thalamocortical neurons. J Neurophysiol 81:1802-1809, 1999.
194. Semyanov A, Walker MC, Kullmann DM, et al: Tonically active GABA(A) receptors: Modulating gain and maintaining the tone. Trends Neurosci 27:262-269, 2004.
195. Bai D, Zhu G, Pennefather P, et al: Distinct functional and pharmacological properties of tonic and quantal inhibitory postsynaptic currents mediated by γ-aminobutyric $acid_A$ receptors in hippocampal neurons. Mol Pharmacol 59:814-824, 2001.
196. Bieda MC, MacIver MB: Major role for tonic $GABA_A$ conductances in anesthetic suppression of intrinsic neuronal excitability. J Neurophysiol 92:1658-1667, 2004.
197. Caraiscos VB, Elliott EM, You T, et al: Tonic inhibition in mouse hippocampal CA1 pyramidal neuronsismediatedbyα5subunit-containinggamma-aminobutyric acid type A receptors. Proc Natl Acad Sci U S A 101:3662-3667, 2004.
198. Caraiscos VB, Newell JG, You T, et al: Selective enhancement of tonic GABAergic inhibition in murine hippocampal neurons by low concentrations of the volatile anesthetic isoflurane. J Neurosci 24:8454-8458, 2004.
199. Cheng VY, Martin LJ, Elliott EM, et al: Alpha5$GABA_A$ receptors mediate the amnestic but not sedative-hypnotic effects of the general anesthetic etomidate. J Neurosci 26:3713-3720, 2006.
200. Berg–Johnsen J, Langmoen IA: The effect of isoflurane on excitatory synaptic transmission in the rat hippocampus. Acta Anaesthesiol Scand 36:350-355, 1992.
201. Kirson ED, Yaari Y, Perouansky M: Presynaptic and postsynaptic actions of halothane at glutamatergic synapses in the mouse hippocampus. Br J Pharmacol 124:1607-1614, 1998.
202. Richards CD, Smaje JC: Anaesthetics depress the sensitivity of cortical neurones to L-glutamate. Br J Pharmacol 58:347-357, 1976.
203. Wakamori M, Ikemoto Y, Akaike N: Effects of two volatile anesthetics and a volatile convulsant on the excitatory and inhibitory amino acid responses in dissociated CNS neurons of the rat. J Neurophysiol 66:2014-2021, 1991.
204. Yang J, Zorumski CF: Effects of isoflurane on *N*-methyl-D-aspartate gated ion channels in cultured rat hippocampal neurons. Ann NY Acad Sci 625:287-289, 1991.
205. de Sousa SLM, Dickinson R, Lieb WR, et al: Contrasting synaptic actions of the inhalational general anesthetics isoflurane and xenon. Anesthesiology 92:1055-1066, 2000.
206. Dildy–Mayfield JE, Eger EI 2nd, Harris RA: Anesthetics produce subunit-selective actions on glutamate receptors. J Pharmacol Exp Ther 276:1058-1065, 1996.
207. Minami K, Wick MJ, Stern–Bach Y, et al: Sites of volatile anesthetic action on kainate (Glutamate receptor 6) receptors. J Biol Chem 273:8248-8255, 1998.
208. Banks MI, Pearce RA: Dual actions of volatile anesthetics on GABA(A) IPSCs: Dissociation of blocking and prolonging effects. Anesthesiology 90:120-134, 1999.
209. Murugaiah KD, Hemmings HC Jr: Effects of intravenous general anesthetics on [^{3}H]GABA release from rat cortical synaptosomes. Anesthesiology 89:919-928, 1998.
210. Nishikawa K, MacIver MB: Agent-selective effects of volatile anesthetics on GABA(A) receptor-mediated synaptic inhibition in hippocampal interneurons. Anesthesiology 94:340-347, 2001.
211. Westphalen RI, Hemmings HC: Selective depression by general anesthetics of glutamate versus GABA release from isolated cortical nerve terminals. J Pharmacol Exp Ther 304:1188-1196, 2003.
212. Westphalen RI, Hemmings HC Jr: Volatile anesthetic effects on glutamate versus GABA release from isolated rat cortical nerve terminals: basal release. J Pharmacol Exp Ther 316:208-215, 2006.
213. Nagele P, Mendel JB, Placzek WJ, et al: Volatile anesthetics bind rat synaptic snare proteins. Anesthesiology 103:768-778, 2005.
214. van Swinderen B, Saifee O, Shebester L, et al: A neomorphic syntaxin mutation blocks volatile-anesthetic action in *Caenorhabditis elegans*. Proc Natl Acad Sci U S A 96:2479-2484, 1999.
215. Pittson S, Himmel AM, MacIver MB: Multiple synaptic and membrane sites of anesthetic action in the CA1 region of rat hippocampal slices. BMC Neurosci 5:52, 2004.
216. Eckenhoff ME, Chan K, Eckenhoff RG: Multiple specific binding targets for inhaled anesthetics in the mammalian brain. J Pharmacol Exp Ther 300:172-179, 2002.
217. Pearce RA, Stringer JL, Lothman EW: Effect of volatile anesthetics on synaptic transmission in the rat hippocampus. Anesthesiology 71:591-598, 1989.
218. Pearce RA: Volatile anaesthetic enhancement of paired-pulse depression investigated in the rat hippocampus *in vitro*. J Physiol 492:823-840, 1996.
219. Malenka RC, Bear MF: LTP and LTD: An embarrassment of riches. Neuron 44:5-21, 2004.
220. Simon W, Hapfelmeier G, Kochs E, et al: Isoflurane blocks synaptic plasticity in the mouse hippocampus. Anesthesiology 94:1058-1065, 2001.
221. Desmond NL, Colbert CM, Zhang DX, et al: NMDA receptor antagonists block the induction of long-term depression in the hippocampal dentate gyrus of the anesthetized rat. Brain Res 552:93-98, 1991.
222. Maren S, Baudry M, Thompson RF: Differential effects of ketamine and MK-801 on the induction of long-term potentiation. Neuroreport 2:239-242, 1991.
223. Jinks SL, Atherley RJ, Dominguez CL, et al: Isoflurane disrupts central pattern generator activity and coordination in the lamprey isolated spinal cord. Anesthesiology 103:567-575, 2005.
224. Munglani R, Andrade J, Sapsford DJ, et al: A measure of consciousness and memory during isoflurane administration: The coherent frequency. Br J Anaesth 71:633-641, 1993.

225. Traub RD, Spruston N, Soltesz I, et al: Gamma-frequency oscillations: A neuronal population phenomenon, regulated by synaptic and intrinsic cellular processes, and inducing synaptic plasticity. Prog Neurobiol 55:563-575, 1998.
226. Dickinson R, Awaiz S, Whittington MA, et al: The effects of general anaesthetics on carbachol-evoked gamma oscillations in the rat hippocampus *in vitro*. Neuropharmacology 44:864-872, 2003.
227. Antkowiak B, Hentschke H: Cellular mechanisms of gamma rhythms in rat neocortical brain slices probed by the volatile anaesthetic isoflurane. Neurosci Lett 231:87-90, 1997.
228. Imas OA, Ropella KM, Ward BD, et al: Volatile anesthetics disrupt frontal-posterior recurrent information transfer at gamma frequencies in rat. Neurosci Lett 387:145-150, 2005.
229. Buzsaki G: Theta oscillations in the hippocampus. Neuron 33:325-340, 2002.
230. Bland BH, Bland CE, Colom LV, et al: Effect of halothane on type 2 immobility-related hippocampal theta field activity and theta-on/theta-off cell discharges. Hippocampus 13:38-47, 2003.
231. Szarecka A, Xu Y, Tang P: Dynamics of firefly luciferase inhibition by general anesthetics: gaussian and anisotropic network analyses. Biophys J 93:1895-1905, 2007.
232. Gottschalk A, Haney P: Computational aspects of anesthetic action in simple neural models. Anesthesiology 98:548-564, 2003.
233. Wilson MT, Sleigh JW, Steyn–Ross DA, et al: General anesthetic-induced seizures can be explained by a mean-field model of cortical dynamics. Anesthesiology 104:588-593, 2006.
234. Steyn–Ross ML, Steyn–Ross DA, Sleigh JW: Modelling general anaesthesia as a first-order phase transition in the cortex. Prog Biophys Mol Biol 85:369-385, 2004.
235. Zhang Y, Stabernack C, Sonner J, et al: Both cerebral GABA(A) receptors and spinal GABA(A) receptors modulate the capacity of isoflurane to produce immobility. Anesth Analg 92:1585-1589, 2001.
236. Zhang Y, Wu S, Eger EI 2nd, et al: Neither GABA(A) nor strychnine-sensitive glycine receptors are the sole mediators of MAC for isoflurane. Anesth Analg 92:123-127, 2001.
237. Sukhotinsky I, Zalkind V, Lu J, et al: Neural pathways associated with loss of consciousness caused by intracerebral microinjection of GABA A-active anesthetics. Eur J Neurosci 25:1417-1436, 2007.
238. Nash HA: *In vivo* genetics of anaesthetic action. Br J Anaesth 89:143-155, 2002.
239. Sonner JM, Cascio M, Xing Y, et al: Alpha 1 subunit-containing GABA type A receptors in forebrain contribute to the effect of inhaled anesthetics on conditioned fear. Mol Pharmacol 68:61-68, 2005.
240. Sedensky MM, Siefker JM, Morgan PG: Model organisms: New insights into ion channel and transporter function: Stomatin homologues interact in *Caenorhabditis elegans*. Am J Physiol Cell Physiol 280:C1340-C1348, 2001.
241. Kayser EB, Morgan PG, Sedensky MM: GAS-1: A mitochondrial protein controls sensitivity to volatile anesthetics in the nematode *Caenorhabditis elegans*. Anesthesiology 90:545-554, 1999.
242. Cascio M, Xing Y, Gong D, et al: Mouse chromosome 7 harbors a quantitative trait locus for isoflurane minimum alveolar concentration. Anesth Analg 105:381-385, 2007.
243. Veselis RA, Reinsel RA, Feshchenko VA, et al: A neuroanatomical construct for the amnesic effects of propofol. Anesthesiology 97:329-337, 2002.
244. Alkire MT, Miller J: General anesthesia and the neural correlates of consciousness. Prog Brain Res 150:229-244, 2005.
245. Hemmings HC Jr, Yan-W, Westphalen RI, Ryan TA: The general anesthetic isoflurane depresses synaptic vesicle exocytosis, Mol Pharmacol 67: 1591-1599, 2005.

Edmond I Eger II
Перевод В.Н. Лазаревой
Редактор перевода А.М. Варвинский

21 Ингаляционные анестетики: поглощение и распределение

Ключевые моменты

1. Во время индукции и поддержания анестезии вентиляция, первый из пяти факторов, которые определяют концентрацию ингаляционного анестетика в легких, доставляет анестетик в легкие и тем самым увеличивает его альвеолярную концентрацию.
2. Поглощение анестетика кровью в легких противодействует эффекту вентиляции путем удаления анестетика из легких с током крови.
3. Повышенная вдыхаемая концентрация анестетика снижает эффект поглощения (концентрационный эффект), и при 100% вдыхаемой концентрации поглощение больше не противодействует эффекту вентиляции.
4. Метаболизм анестетиков может усилить их поглощение.
5. Поглощение анестетика может быть усилено перемещением анестетика между тканями (межтканевая диффузия), а именно из хорошо кровоснабжаемых тканей (напр., кишечник) в ткани с меньшим кровотоком и высокой емкостью для анестетика (напр., брыжеечный жир).
6. Три фактора определяют поглощение кровью: растворимость (коэффициент распределения кровь-газ), легочный кровоток (сердечный выброс) и разница между парциальным давлением анестетика в легких и в поступающей в легкие венозной крови.
7. Растворимость определяет отличие анестетиков друг от друга в том плане, что более низкая растворимость обеспечивает более быстрый выход из анестезии.
8. Изменения в вентиляции и распределение вентиляции, сердечный выброс (и его распределение) и скорость газотока предсказуемо изменяют концентрацию анестетика.

Современный анестезиолог оперативно достигает достаточной для хирургического вмешательства концентрации анестетика в ЦНС, и поддерживает ее используя методы и препараты, которые обычно обеспечивают быстрый выход из анестезии. Достижение достаточной концентрации анестетика требует его адекватной доставки, не приводящей к чрезмерному угнетению ЦНС. Понимание факторов, регулирующих зависимость между доставкой анестетика и концентрациями его в тканях мозга (или сердца, или мышечной ткани) позволяет добиться оптимального пути проведения общей анестезии.

Взаимосвязь между вдыхаемой и альвеолярной концентрациями анестетика

Из этапов от подачи анестетика до достижения определенного парциального давления анестетика в тканях мозга наиболее важным является этап между вдыхаемым и альвеолярным газом. Альвеолярное парциальное давление определяет парциальное давление анестетика во всех тканях организма: все они начинают приближаться к альвеолярному парциальному давлению и в конечном счете уравниваться с ним. Используя высокую скорость газотока (и, следовательно, нереверсивный дыхательный контур), анестезиолог может точно контролировать парциальное давление анестетика во вдыхаемой газовой смеси.

Эффект вентиляции

Два фактора, определяющие, как быстро альвеолярная концентрация анестетика (F_A) будет приближаться к концентрации анестетика во вдыхаемой газовой смеси (F_I) это сама по себе концентрация анестетика во вдыхаемой газовой смеси (см. «Концентрационный эффект») и альвеолярная вентиляция. Вентиляция оказывает мощный эффект. При индукции, не встречающей противодействия, эффект вентиляции быстро повышает альвеолярную концентрацию (т.е. F_A/F_I быстро приближаются к 1). То же самое происходит с кислородом во время проведения преоксигенации. Обычно 95% или более высокая концентрация кислорода достигается в течение 2 *мин* или менее, при использовании нереверсивных (или с высоким газотоком) систем (Рис. 21-1).

Однако отношение F_A/F_I для ингаляционных анестетиков не сходно с отношением F_A/F_I для кислорода.

Табл. 21-1 Коэффициенты распределения при 37°C

Анестетик	Кровь-газ	Мозг-кровь	Печень-кровь	Почки-кровь	Мышцы-кровь	Жир-кровь
Десфлуран	0,45	1,3	1,4	1,0	2,0	27
Закись азота	0,47	1,1	0,8	—	1,2	2,3
Севофлуран	0,65	1,7	1,8	1,2	3,1	48
Изофлуран	1,4	1,6	1,8	1,2	2,9	45
Энфлуран	1,8	1,4	2,1	—	1,7	36
Галотан	2,5	1,9	2,1	1,2	3,4	51
Диэтиловый эфир	12	2,0	1,9	0,9	1,3	5
Метоксифлуран	15	1,4	2,0	0,9	1,6	38

Данные из использованной литературы[1-8]

В отличие от кислорода заметные количества ингаляционных анестетиков поглощаются, потому что растворимость их намного превышает растворимость кислорода (или азота). При низких вдыхаемых концентрациях, баланс между доставкой анестетика и его удалением вследствие поглощения определяет отношение F_A/F_I. Эта взаимосвязь является простой. К примеру, если поглощение удаляет треть вдыхаемых молекул анестетика, F_A/F_I равняется двум третям; если поглощение удаляет две трети вдыхаемых молекул, F_A/F_I равняется трети.

Факторы, определяющие поглощение анестетика

Три фактора определяют поглощение анестетика: растворимость (λ), сердечный выброс (Q) и альвеолярно-венозная разница по парциальному давлению ($P_A - P_v$).[1] Поглощение равно произведению этих факторов λ x Q x ($P_A - P_v$), разделенных на барометрическое давление.

Поскольку поглощение является произведением этих факторов, а не суммой, если один из факторов будет стремиться к нулю, поглощение будет стремиться к нулю, и вентиляция быстро приведет отношение F_A/F_I к 1,0. Таким образом, если растворимость низкая (как в случае с кислородом), если сердечный выброс стремится к нулю (как при выраженной депрессии миокарда или смерти) или если альвеолярно-венозная разница становится незначительной (как может произойти при необычно долгом течении анестезии), поглощение будет минимальным, и F_A/F_I будет составлять 1,0.

Растворимость

Коэффициент распределения характеризует относительное сродство анестетика к двум фазам и, следовательно, как анестетик распределяется между этими двумя фазами после того, как достигнуто равновесие. Коэффициент распределения кровь-газ (λ, или растворимость в крови) характеризует распределение анестетика между кровью и газом. Например, коэффициент распределения кровь-газ изофлурана составляет 1,4. Это означает, что концентрация изофлурана в крови в 1,4 раза превышает его концентрацию в альвеолярном газе. «Равновесие» означает отсутствие разницы в парциальном давлении (т.е. коэффициент распределения кровь-газ 1,4 не означает, что парциальное давление анестетика в крови в 1,4 раза выше, чем в альвеолярном газе). Коэффициент распределения может быть рассмотрен в другом смысле – он указывает на относительную емкость двух фаз. Таким образом, значение 1,4 означает, что в каждом миллилитре крови содержится в 1,4 раза больше изофлурана, чем в миллилитре альвеолярного газа.

Высокий коэффициент распределения кровь-газ приводит к большему поглощению анестетика и, соответственно, к более низкому отношению F_A/F_I. Поскольку парциальное давление анестетика в альвеолярном газе передается крови и затем всем тканям (особенно центральной нервной системе), рост парциального давления анестетика в центральной нервной системе может быть замедлен в случае высокой растворимости в крови используемого анестетика, такого как эфир или метоксифлуран. (Табл. 21-1).[1-8]

Именно задержка возрастания анестезирующего церебрального парциального давления способствовало изъятию таких высоко растворимых в крови анестетиков из анестезиологической практики. Даже умеренная растворимость изофлурана может замедлить индукцию в анестезию, если бы не использование избыточного давления анестетика – т.е. мы компенсируем поглощение анестетика подачей более высокой концентрации, чем мы надеемся достичь в альвеолах, а именно 2% изофлурана для достижения альвеолярной концентрации в 1%.

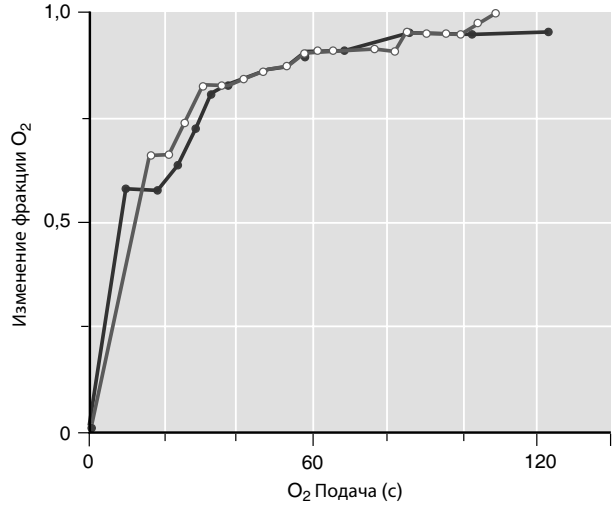


Рис. 21-1 Концентрация кислорода, измеренная у двоих пациентов, дышавших через маску. Изменение на 63% было достигнуто через 30 *сек*, на 86% – через 1 *мин*, и от 95 до 98% было достигнуто через 2 *мин*. *(Из Eger EI II [неопубликованные данные].)*

Сердечный выброс

Эффект изменения сердечного выброса интуитивно понятен. Если больше крови проходит через легкие, больше крови способно удалять анестетик и таким образом снижать отношение F_A/F_I. Для изучающих закономерности поглощения и распределения это может показаться противоречием. Казалось бы, чем больше анестетика было взято и чем быстрее доставлено к тканям, тем быстрее будет расти парциальное давление анестетика в тканях. В каком-то смысле так и есть: увеличение сердечного выброса ускоряет достижение равновесия парциальных давлений анестетика в тканях и артериальной крови.[9] Однако это рассуждение игнорирует более низкое соотношение F_A/F_I, наблюдаемое при нормальном сердечном выбросе. Парциальное давление анестетика в центральной нервной системе не может превышать парциальное давление в крови и, таким образом, более низкое F_A/F_I приводит к более низкому парциальному давлению анестетика в тканях мозга – хотя это более низкое парциальное давление может быть достигнуто быстрее.

Эффект изменения сердечного выброса аналогичен эффекту изменения растворимости. Как уже отмечалось, удвоение растворимости удваивает емкость того же объема крови. Удвоение сердечного выброса также будет удваивать емкость, но в данном случае путем удвоения объема крови, контактировавшей с анестетиком.

Альвеолярно-венозный градиент

Альвеолярно-венозный градиент парциального давления анестетика, или разница между парциальным давлением анестетика в альвеолярном газе и в венозной крови, является следствием поглощения анестетика тканями. Если бы не было этого поглощения, поступающая в легкие венозная кровь содержала бы столько же анестетика, сколько покидающая легкие артериальная кровь. Т.е. альвеолярно(артериально)-венозная разница парциального давления была бы равна нулю. Предположение, что альвеолярное и артериальное парциальное давление анестетика равны, разумно у обычных пациентов, не имеющих препятствий для диффузии анестетика из альвеол в легочный капиллярный кровоток и вентиляционно-перфузионных нарушений. Позднее мы рассмотрим влияние вентиляционно-перфузионных нарушений на поглощение анестетика.

Факторы, влияющие на то, какая часть анестетика будет поглощена из крови, проходя через определенные ткани, аналогичны факторам, которые регулируют поглощение анестетика в легких: растворимость в ткани, тканевый кровоток, разница парциальных давлений анестетика в артериальной крови и в ткани. Опять же, поглощение является результатом этих трех факторов. Если один какой-то фактор приближается к нулю, к нулю приближается и поглощение. В последующих параграфах обсуждаются характеристики каждого из этих факторов и то, как поглощение анестетика отдельными тканями может быть суммировано для получения венозного компонента артериально-венозной разницы парциальных давлений.

Коэффициенты распределения кровь-газ для различных анестетиков находятся в пределах от 0,45 для десфлурана до 15 для метоксифлурана (см. Табл. 21-1), с 33-кратной разницей. Значения же коэффициентов распределения кровь-ткань (т.е. растворимость в ткани) лежат в диапазоне от 1 до 2 для всей мышечной ткани за исключением скелетной мускулатуры, для которой они составляют от 2 до 3,4 (см. Табл. 21-1), – таким образом, различные мышечные ткани имеют аналогичную емкость на миллилитр ткани. Иначе говоря, данный анестетик обладает примерно одинаковым сродством к мышечной ткани и крови. Как и коэффициент распределения газ-кровь, коэффициент распределения кровь-ткань характеризует соотношение концентраций анестетика в равновесии между двумя фазами. Например, коэффициент распределения мозг-кровь для изофлурана составляет 1,6 и это означает, что 1 *см*^{3} ткани мозга может содержать в 1,6 раза больше изофлурана, чем 1 *см*^{3} крови при одинаковом парциальном давлении изофлурана.

Мышечные ткани отличаются в отношении объема мышечной ткани к объему проходящей через ткань крови. Больший объем ткани относительно кровотока (как в случае с мышечной тканью) имеет два последствия. Во-первых, большая тканевая емкость увеличивает поступление анестетика (больше теряется) из крови в ткань. Во-вторых, требуется больше времени, чтобы насытить анестетиком ткань с большей емкостью (т.е. требуется больше времени для достижения равновесия парциального давления анестетика в ткани и в артериальной крови). Таким образом, большой объем ткани относительно кровотока поддерживает разницу парциального давления анестетика между артериальной кровью и тканью (и, следовательно, поглощение анестетика) в течение более длительного времени. В отличие от этого в ткани мозга, с ее высокой перфузией на кубический сантиметр ткани, парциальное давление анестетика в крови и в ткани быстро уравновешивается. В расчете на кубический сантиметр, перфузия мышечной ткани в 20 раз превышает перфузию ткани мозга, и из этого следует, что достижение равновесия парциального давления для мышечной ткани займет в 20 раз больше времени. Коэффициент распределения мышцы-кровь по сравнению с коэффициентом распределения мозг-кровь является причиной дополнительной задержки. Например, коэффициент распределения мышцы-кровь для севофлурана составляет 3,1 и означает, что 100 *см*^{3} мышечной ткани имеют емкость в 310 *мл* крови, а коэффициент распределения мозг-кровь составляет 1,7. Таким образом, установление равновесия не просто в 20 раз дольше, оно в 20 х 3,1/1,7, т.е. в 36 раз дольше, чем для ткани мозга.

Коэффициент распределения ткань-кровь значительно превышает 1 для более сильнодействующих анестетиков (см. Табл. 21-1). Коэффициент распределения жир-кровь варьирует в диапазоне от 2,3 (закись азота) до 48 (севофлуран). Т.е. каждый кубический сантиметр жировой ткани содержит в 2,3 раза больше закиси азота или в 48 раз больше севофлурана, чем миллилитр крови с тем же парциальным давлением закиси азота или севофлурана. Эта огромная емкость жировой ткани для ингаляционных анестетиков означает, что бóльшая часть анестетика, содержащегося в крови, перфузирующей жировую ткань, перейдет в жировую ткань. Хотя бóльшая часть анестетика перейдет из крови в жировую ткань, парциальное давление анестетика в ней будет расти медленно, поскольку жировая ткань имеет большую емкость и низкий кровоток на кубический сантиметр.

Группы тканей

Алгебраическая сумма поглощения отдельными тканями определяет альвеолярно-венозную разницу парциальных давлений и, следовательно, поглощение в легких. Однако нам не нужно анализировать каждую ткань по отдельности, чтобы получить алгебраическую сумму, вместо этого мы можем сгруппировать ткани по их перфузии и растворимости в них анестетика (т.е. по показателям, которые определяют длительность сохранения разницы парциаль-

ного давления анестетика в крови и в ткани). При этом выделяются четыре группы тканей (Табл. 21-2).[1]

Мозг, сердце, печень, почки, эндокринные железы составляют группу богато васкуляризованных тканей. Эти органы составляют менее 10% от веса тела, но получают 75% сердечного выброса. Высокая перфузия приводит к некоторым особенностям. Интенсивный кровоток позволяет этой группе тканей получать относительно большой объем анестетика в ранние моменты индукции. Однако из-за небольшого объема ткани относительно перфузии быстро достигается равновесие между количеством анестетика в этой группе тканей и доставляемым с артериальной кровью. Время достижения полуравновесия (т.е. время, когда парциальное давление анестетика в группе хорошо васкуляризованных тканей равно половине парциального давления анестетика в артериальной крови) варьирует от 1 *мин* для закиси азота до 2 *мин* для севофлурана (т.к. у севофлурана выше коэффициент растворимости кровь-ткань – см. Табл. 21-1). Для достижения равновесия парциального давления анестетика в этой группе тканей и артериальной крови более чем на 90% требуется от 4 до 8 *мин*. Таким образом, после 8-й минуты поглощение анестетика в группе хорошо васкуляризованных тканей слишком мало (т.е. разница парциальных давлений слишком мала), чтобы влиять на альвеолярную концентрацию. В течение значительного периода времени после 8 *мин* наибольшее количество анестетика поглощается группой мышечных тканей.

Мышцы и кожа, составляющие группу мышечных тканей (МТ), имеют схожие характеристики кровотока и растворимости. Наиболее низкая перфузия (около 3 *мл* крови на 100 $см^3$ ткани в *мин*) отличает МТ от группы хорошо васкуляризованных тканей (70 *мл* на 100 $см^3$ ткани в *мин*). Хотя МТ составляет около половины массы тела, она получает лишь 1 *л/мин* кровотока в покое. Т.е. количество доставляемого к мышечным тканям анестетика составляет четверть от того количества, которое доставляется к хорошо васкуляризованным тканям, и изначально МТ получает только четверть от общего количества анестетика. Большой объем перфузии означает, что: (1) во время индукции доставленный к МТ анестетик удаляется из МТ потоком крови, и (2) МТ продолжает забирать анестетик из поступающей крови в течение длительного времени. Время достижения полуравновесия колеблется от 20-25 *мин* (закись азота) до 70-80 *мин* (севофлуран и изофлуран). Таким образом, еще долгое время после достижения равновесия в группе хорошо васкуляризованных тканей МТ продолжает поглощать значительное количество анестетика, и для достижения равновесия требуется от 2 до 4 *ч*.

Когда равновесие для группы мышечных тканей достигнуто, только жир (т.е. группа жировой ткани – ЖТ) продолжает активно поглощать анестетик. У обычного пациента жировая ткань составляет пятую часть массы тела, и кровоток в ней составляет около 400 *мл/мин* (т.е. перфузия на 100 $см^3$ жира приблизительно равна перфузии 100 $см^3$ мышечной ткани в состоянии покоя). Таким образом, во время первой поставки анестетика к тканям ЖТ получает только 40% от того количества анестетика, которое доставляется к МТ (т.е. кровоток в ЖТ составляет 40% от кровотока в МТ). Жировая ткань имеет гораздо большее сродство к анестетику, чем мышечная, что значительно удлиняет время поглощения ею анестетика. Время для достижения полуравновесия для жировой ткани составляет от 70-80 *мин* для закиси азота до 30 *ч* для севофлурана. Состояние равновесия для жировой ткани во время анестезии любым ингаляционным анестетиком недостижимо.

Осталось дать определение группе слабо васкуляризованных тканей. В нее входят связки, сухожилия, кости и хрящи (т.е. те ткани, в которых перфузия крайне мала или вовсе отсутствует). Отсутствие кровотока означает, что данная группа тканей не участвует в процессе поглощения анестетика, несмотря на то, что она составляет пятую часть массы тела.

Сумма факторов, определяющих рост отношения F_A/F_I

Теперь рассмотрим суммарное влияние вентиляции, объема тканей, растворимости и распределения кровотока на скорость возрастания F_A/F_I. Начальная скорость одинаково велика для всех препаратов, независимо от их растворимости (Рис. 21-2).[10,11] В начале анестезии эта скорость – результат отсутствия альвеолярно-венозной разницы парциального давления (в легких нет анестетика, чтобы создать градиент) и, следовательно, отсутствия поглощения. Без поглощения эффект вентиляции для создания резкого роста F_A/F_I беспрепятственен и рост вначале такой же, как был отмечен для кислорода (см. Рис 21-1). По мере того как вентиляция доставляет анестетик в альвеолы, постепенно увеличивается альвеолярно-венозная разница парциального давления. Связанный с этим рост поглощения анестетика начинает все сильнее противостоять положительному эффекту вентиляции на рост альвеолярной концентрации. В конечном счете, достигается приблизительный баланс между поступлением анестетика с вентиляцией и удалением его путем поглощения. Величина отношения F_A/F_I, при котором баланс достигнут, зависит от фактора растворимости в уравнении поглощения (см. выше уравнение для поглощения анестетика). Более высокая растворимость увеличивает поглощение при данной альвеолярно-венозной разнице парциального давления. Следовательно, первоначальный бурный рост F_A/F_I остановится на более низком уровне при использовании более растворимого препарата. Это отражается в виде первого «колена» кривой – выше для десфлурана, чем для севофлурана, выше для севофлурана, чем для изофлурана, выше для изофлурана, чем для метоксифлурана. Положение закиси азота обсуждаются ниже (см. «Эффект концентрации»). На 1 минуте F_A/F_I составляет приблизительно 0,6 для десфлурана, и это означает то, что поглощение удаляет 40% доставленного с вентиляцией десфлурана.

Табл. 21-2 Характеристика групп тканей

	Группа			
	Богато васкуляризованные	**Мышцы**	**Жир**	**Слабо васкуляризованные**
Процент от массы тела	10	50	20	20
Перфузия как процент от сердечного выброса	75	19	6	0

По материалам Eger EI II: Uptake of inhaled anesthetics: The alveolar to inspired anesthetic difference. In Eger EI II: Anesthetic Uptake and Action. Baltimore, Williams & Wilkins, 1974, pp 77-96

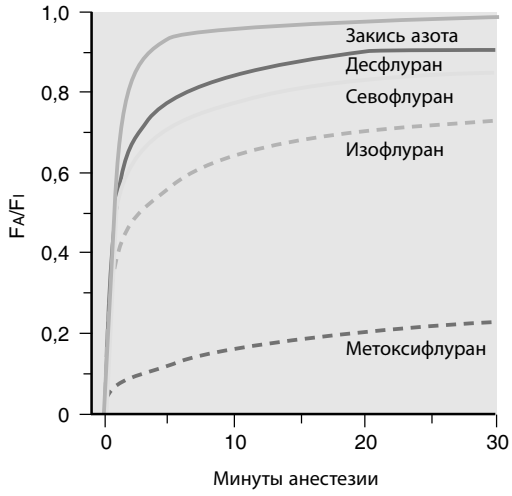


Рис. 21-2 Рост альвеолярной концентрации (FA) анестетика по отношению к вдыхаемой концентрации (FI) наиболее быстрый у наименее растворимого анестетика – закиси азота, и наиболее медленный у наиболее растворимого анестетика метоксифлурана. Данные исследований на человеке. *(Данные Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI II, et al: Kinetics of desflurane, isoflurane, and halothane in humans. Anesthesiology 74:489-498, 1991; and Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI II, et al: Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. Anesth Analg 72:316-324, 1991.)*

Для сравнения – F_A/F_I для метоксифлурана составляет всего 6,5%, т.е. поглощается 93,5% доставленного с вентиляцией метоксифлурана.

Баланс, установившийся между вентиляцией и поглощением, не остается неизменным. F_A/F_I продолжает расти, хоть и не так быстро, как в первую минуту. Этот рост – следствие все большего снижения поглощения анестетика группой хорошо васкуляризованных тканей, до несущественного после 8-й минуты. Таким образом, после примерно 8 *мин* три четверти сердечного выброса, возвращающегося к легким (т.е. кровь, оттекающая от хорошо васкуляризованных тканей), содержат почти столько же анестетика, сколько содержали, покидая легкие. Последующее повышение парциального давления анестетика в венозной крови уменьшает альвеолярно-венозную разницу парциального давления и, следовательно, поглощение, тем самым позволяя вентиляции повышать альвеолярную концентрацию до второго «колена» примерно на 8-й минуте.

С прекращением активного поглощения группой хорошо васкуляризованных тканей основное поглощение идет в группах мышечной и жировой тканей. Медленный темп изменения разницы парциального давления анестетика между артериальной кровью и мышечной или жировой тканью приводит к постепенному подъему последней порции F_A/F_I, пока группа мышечных тканей и, еще медленнее, группа жировых тканей приближаются к равновесию с парциальным давлением анестетика в артериальной крови. Если бы графики были продлены на несколько часов, обнаружилось бы третье «колено», отмечающее достижение равновесия для группы мышечных тканей. После этого поглощение будет в основном зависеть от разницы парциального давления между артериальной кровью и жировой тканью.

Концентрационный эффект

Предыдущий анализ игнорирует влияние концентрационного эффекта на F_A/F_I. Концентрация анестетика на вдохе влияет и на скорость роста, и на уровень F_A/F_I.[12] Увеличение концентрации на вдохе увеличивает скорость подъема. При вдыхаемой концентрации в 100% скорость роста диктуется исключительно скоростью, с которой вентиляция приносит газ в легкие; т.е. на 100% вдыхаемой концентрации поглощение больше не противостоит уровню, до которого может подняться F_A/F_I. Причины такого эффекта вполне понятны. На 100% вдыхаемой концентрации поглощение анестетика создает пустоту в дыхательных путях, которая должна быть заполнена достаточным количеством газа, чтобы заместить газ поглощенный. Поскольку концентрация замещающего газа составляет 100%, поглощение не может изменить альвеолярную концентрацию. Это объясняет, почему рост F_A/F_I для закиси азота, показанный на Рис. 21-2, происходит более быстрыми темпами, чем для десфлурана, несмотря на их почти равные коэффициенты распределения кровь-газ: закись азота была дана с концентрацией на вдохе 70%, а десфлуран – 2%.

Концентрационный эффект является результатом действия двух факторов (Рис. 21-3).[13] Первый прямоугольник (см. Рис. 21-3A) представляет легкие, содержащие 80% (объемов на 100 объемов) закиси азота. Если половина этого газа будет поглощена, оставшиеся 40 объемов находятся в общих 60 объемах, до концентрации в 67% (см. Рис. 21-3B). Т.е. поглощение половины закиси азота не уменьшает ее концентрации вдвое, потому что оставшиеся газы получаются «сконцентрированы» в меньшем объеме. Если пустота, оставшаяся после поглощения 40 объемов, заполняется поступающим в легкие равным объемом газа, итоговая концентрация получается равна 72% (см. Рис. 21-3C).

Это объяснение было подвергнуто критике как чрезмерно упрощенное и игнорирующее реалии некоторых аспектов вентиляции.[14] Например, если вентиляция проводится в режиме ограничения вдоха по объему, увеличение вентиляции на вдохе лимитировано периодом экспираторной паузы. Спонтанная вентиляция минимизирует это ограничение. В любом случае, читатель должен знать, что, хотя Рис. 21-3 описывает основные факторы, влияющие на концентрацию (и эффект второго газа – см. следующий раздел), в реальности ситуация является более сложной.

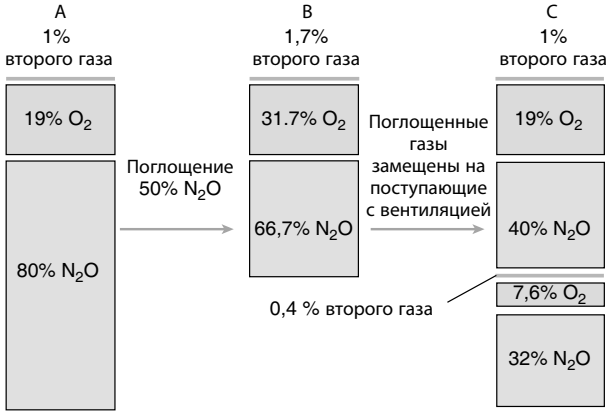


Рис. 21-3 Прямоугольник *слева* (**A**) представляет собой легкие, наполненные на 80% закисью азота плюс один процент второго газа. Поглощение 50% закиси азота не снижает вдвое ее концентрацию (**B**), потому что сокращение в объеме увеличивает тем самым ее концентрацию, а также концентрации всех «вторых» газов (кислорода и второго газа). Восстановление объема газа в легких за счет поступления газа с такой же концентрацией, как представлена в прямоугольнике **A**, будет увеличивать концентрацию закиси азота и добавлять второго газа к количеству, уже имеющемуся в легких (**C**). *(С изменениями по Stoelting RK, Eger EI II: An additional explanation for the second gas effect: A concentrating effect. Anesthesiology 30:273-277, 1969.)*

Влияние концентрационного эффекта на F_A/F_I может считаться идентичным влиянию изменений в растворимости[15]: если вдыхаемая концентрация увеличивает, эффективная растворимость уменьшает. Таким образом, на 50% вдыхаемой закиси азота F_A/F_I растет так же быстро, как F_A/F_I анестетика, имеющего растворимость вдвое меньшую, чем у закиси азота, и подающегося с концентрацией 1%, и закись азота с концентрацией на вдохе 75% действует, как анестетик, подающийся с концентрацией 1% и имеющий растворимость вчетверо меньшую, чем у закиси азота.

Эффект второго газа

Факторы, которые регулируют концентрационный эффект, также оказывают влияние на концентрацию анестетика, подаваемого одновременно с закисью азота.[13] Потеря объема, связанная с поглощением закиси азота, приводит к концентрированию этого анестетика (см. Рис. 21-3B). Замена поглощенного газа поступающим с вентиляцией на вдохе увеличивает находящееся в легких количество этого анестетика.

Эксперименты на собаках[16] и на людях[17] продемонстрировали и концентрационный эффект, и эффект второго газа. У людей, получавших 5% десфлурана с 5% или с 65% закиси азота, был отмечен более быстрый рост F_A/F_I и для закиси азота, и для десфлурана в том случае, когда подавалась смесь с 65% закиси азота.

Hendrickx и колл.[18] подтвердили наличие эффекта второго газа, но в дальнейшем они обнаружили, что данный эффект сохраняется долгое время после того, как большая часть закиси азота уже поглощена. Они не дали объяснений этому явлению. Объяснение будет исходить из предполагаемых вентиляционно-перфузионных нарушений. Представьте, что одна половина легких хорошо вентилируется, другая – плохо, и обе части хорошо перфузируются. В плохо вентилируемой половине поглощение кислорода приводит к повышению концентрации закиси азота, возможно даже выше вдыхаемой концентрации. Повышенная концентрация закиси азота увеличит его поглощение и таким образом обеспечит оба фактора, лежащие в основе концентрационного эффекта и эффекта второго газа (см. Рис. 21-3). Кроме того, та половина легких, которая плохо вентилируется, как правило, плохо вентилируется из-за повышения сопротивления дыхательных путей. При возросшем сопротивлении дыхательных путей у людей с хроническими обструктивными заболеваниями легких кривая концентрации углекислого газа на выдохе имеет характерный вид с положительным наклоном. Таким образом, плохо вентилируемое легкое обеспечивает увеличение мониторируемых (буквально в конце выдоха) значений для закиси азота и второго газа.

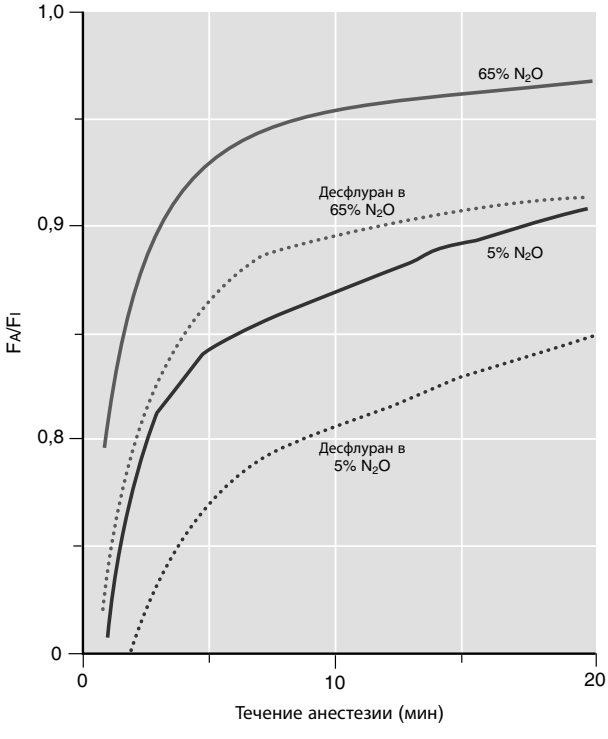


Рис. 21-4 У людей подача 65% закиси азота дает более быстрый рост соотношения F_A/F_I, чем подача 5% закиси азота (концентрационный эффект, *две сплошные кривые*). F_A/F_I для 4% десфлурана растет быстрее, когда он подается с 65% закисью азота, чем с 5% закисью азота (эффект второго газа, *две пунктирные кривые*). *(Отредактировано от Taheri S, Eger EI II: A demonstration of the concentration and second gas effects in humans anesthetized with nitrous oxide and desflurane. Anesth Analg 89:774-780, 1999.)*

Чрескожная и органная элиминация анестетика

Анестетики могут теряться тремя путями, помимо легких: (1) чрескожная диффузия, (2) через внутренние органы и (3) метаболизм. Хотя чрескожная диффузия и происходит, она мала.[19-21] Наибольшая потеря через кожу происходит с закисью азота, и в среднем она составляет от 5 до 10 *мл/мин* при альвеолярной концентрации 70%. Диффузия анестетика через висцеральную или париетальную плевру во время оперативных вмешательств на брюшной или грудной полостях больше, чем диффузия через кожу, но такие потери, как правило, небольшие по отношению к общему поглощению анестетика.[22]

Метаболизм анестетиков

Хотя чрескожные потери не могут значимо повлиять на поглощение анестетика, потери анестетика путем биотрансформации могут оказать существенное влияние на поглощение, особенно у анестетиков с интенсивной биотрансформацией. Carpenter и соавт.[23] обнаружили, что почти половина поглощенного галотана и три четверти метоксифлурана подвергаются биотрансформации. Они предположили, что эта биотрансформация могла бы объяснить тот факт, что альвеолярная концентрация галотана на выходе из анестезии падает быстрее, чем альвеолярная концентрация изофлурана, который значительно менее растворим в крови.[24,25] Есть две причины полагать, что такие анестетики, как изофлуран и десфлуран, в меньшей степени будут подвержены потерям: во-первых, они не метаболизируются так быстро, как галотан и метоксифлуран,[24,25] и во-вторых, анестезирующие концентрации являются насыщающими для ферментов, отвечающих за метаболизм анестетиков.[26] Насыщение ферментов, в частности, может ограничить влияние метаболизма во время поступления анестетика, в отличие от его выведения. Суммарный эффект этих факторов еще предстоит определить, но похоже, что метаболизм не оказывает существенного влияния на F_A/F_I во время анестезии изофлураном или десфлураном.[10,11] Небольшое влияние на фармакокинетику севофлурана

может иметь место, и это объясняет наличие более существенной разницы между F_A/F_I для севофлурана и десфлурана во время индукции и поддержания анестезии, чем во время выхода из анестезии.[11]

Межтканевая диффузия

Карпентер и соавторы[24] исследовали поступление и выведение изофлурана, энфлурана, галотана и метоксифлурана, вводимых одновременно за определенное время здоровым молодым пациентам. За выведением наблюдали в течение нескольких дней после прекращения подачи анестетиков. Анализ показал, что модель с пятью отделами лучше всего объяснила полученные данные для всех анестетиков (т.е. модель была независима от растворимости и метаболизма анестетиков). Четыре из этих отделов частично согласуются с моделью, описанной в этой главе ранее: отделы, иллюстрирующие поступление и выведение анестетика из легких, хорошо кровоснабжаемых тканей, мышечной и жировой тканей.

Дополнительный пятый отдел было объяснить труднее. Время достижения полуравновесия для этого отдела составило около 300 *мин*, где-то между значений для жировой и мышечной групп тканей. Этот дополнительный отдел был важен, поскольку на него приходилась почти треть поглощенного анестетика. Частично это могло быть объяснено поглощением анестетика хорошо перфузируемым жиром, например, тем, который можно найти в костном мозге. Однако жир костного мозга в одиночку не смог бы поглотить такой объем анестетика. Carpenter и соавт.[24] предположили, что это поглощение – результат диффузии анестетика из мышечных тканей в прилегающие тонкие слои жировой ткани. Подобная диффузия может происходить из ткани сердца в перикардиальный жир, из почек в паранефральную жировую ткань, из кишечника в жировую ткань брыжейки и сальника, и из кожи в подкожную жировую клетчатку. Yasuda и соавт.[10,11] подтвердили эти выводы, и распространили их на севофлуран и десфлуран.

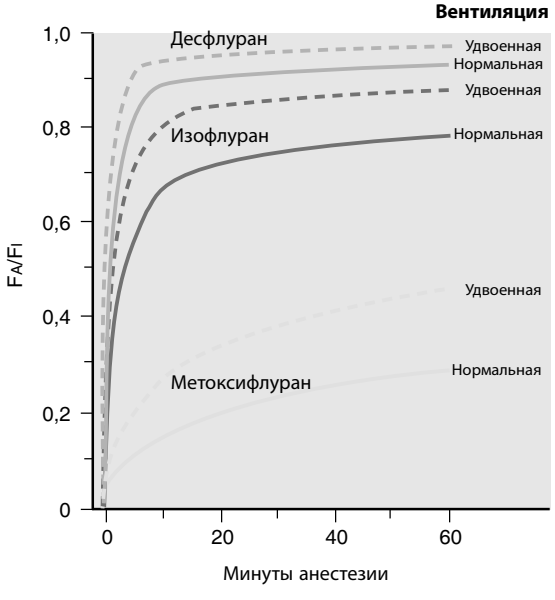


Рис. 21-5 F_A/F_I растет быстрее, если увеличивается вентиляция, в данном случае удваивается. Растворимость меняет этот эффект: влияние на парциальное давление наиболее выражено при использовании наиболее растворимого анестетика, а наименьшее – наименее растворимого. *(Данные получены с помощью имитационной модели GAS MAN, Philip JH: GAS MAN Computer Program. Chestnut Hill, MA, Med Man Simulations, Inc., 2002.)*

Факторы, определяющие скорость роста F_A/F_I

Изменение факторов, которые регулируют скорость доставки анестетика или выведения его из легких, приводят к изменению альвеолярной концентрации анестетика. Мы убедились в значимости различий в растворимости (см. Рис. 21-2). В последующих разделах мы рассмотрим влияние различий в вентиляции и кровообращении и взаимодействие этих различий с такими факторами, как растворимость.

Эффект изменений вентиляции

За счет увеличения доставки анестетика в легкие, увеличивающаяся вентиляция ускоряет темпы роста F_A/F_I (Рис. 21-5)[1,27]. Изменение вентиляции приводит к относительно большему изменению F_A/F_I для более растворимого анестетика. На Рис. 21-5 показано, что удвоение вентиляции увеличивает концентрацию метоксифлурана к 10-й минуте анестезии на 75%, увеличивает концентрацию изофлурана на 18% и увеличивает концентрацию десфлурана только на 6%.

Влияние растворимости можно объяснить следующим образом. С плохо растворимым анестетиком, таким как десфлуран, F_A/F_I растет стремительно даже в условиях гиповентиляции. Поскольку F_A, как правило, не может превышать F_I, повышение вентиляции имеет мало возможностей для дальнейшего роста F_A/F_I. С хорошо растворимым анестетиком, таким как метоксифлуран, бóльшая часть доставляемого в легкие анестетика поглощается, так что если поглощение при вентиляции 4 *л/мин* равно x, поглощение на 8 *л/мин* будет равно 2x. Таким образом, если сердечный выброс остается постоянным, вентиляция 8 *л/мин* создает концентрацию метоксифлурана в артериальной крови почти вдвое большую, чем вентиляция 4 *л/мин*. Поскольку артериальная и альвеолярная концентрации находятся в равновесии, наш пример показывает, что удвоение вентиляции должно удвоить концентрацию в альвеолах и в крови хорошо растворимого анестетика.

Эти наблюдения показывают, что заданные изменения вентиляции (например, увеличение вследствие перехода со спонтанной вентиляции на управляемую) приводят к большим изменениям концентрации анестетика (и, таким образом, эффекту) при большей растворимости анестетика. Поскольку эффект включает в себя и общую глубину анестезии, и депрессию кровообращения, следует соблюдать большую осторожность, увеличивая вентиляцию при проведении анестезии хорошо растворимым анестетиком.

Анестетики сами по себе могут изменить вентиляцию и таким образом изменить собственное поглощение.[9,28] Современные мощные анестетики (десфлуран, галотан, изофлуран, севофлуран) вызывают выраженную респираторную депрессию, которая является дозозависимой.[29-32] В определенной концентрации все ингаляционные анестетики способны вызывать апноэ, и это их свойство ограничивает максимальную альвеолярную концентрацию, которая может быть достигнута при спонтанной вентиляции.

Таким образом, подача концентрации анестетика, которая вызывает угнетение дыхания, приводит к снижe-

нию доставки анестетика в альвеолы.[9,33] В результате удвоение вдыхаемой концентрации не удваивает альвеолярную концентрацию, достигнутую на данный момент. При высокой вдыхаемой концентрации анестетика ее дальнейшее повышение приводит к очень маленькому изменению альвеолярной концентрации (Рис. 21-6). Анестетики таким образом могут регулировать свою альвеолярную концентрацию по принципу отрицательной обратной связи, что увеличивает безопасность спонтанной вентиляции путем ограничения максимальной концентрации, которая может быть достигнута в альвеолах.

Эффект изменений сердечного выброса

В предыдущем разделе мы предполагали, что сердечный выброс постоянен, и исследовали эффекты вентиляции; в данном разделе мы будем считать параметры вентиляции неизменными и будем изучать эффект изменений сердечного выброса. Увеличение сердечного выброса увеличивает поглощение и таким образом тормозит рост F_A/F_I.[1,33] Так же как и с вентиляцией, изменение сердечного выброса меньше влияет на альвеолярную концентрацию малорастворимого анестетика, чем на альвеолярную концентрацию анестетика с высокой растворимостью (Рис. 21-7). Причина этого подобна той, что и в случае с вентиляцией. Снижение сердечного выброса может совсем немного увеличить F_A/F_I в случае с плохо растворимым анестетиком, так как скорость его роста велика при любом сердечном выбросе. В отличие от этого, почти весь хорошо растворимый анестетик будет поглощен, и уменьшение вдвое кровотока

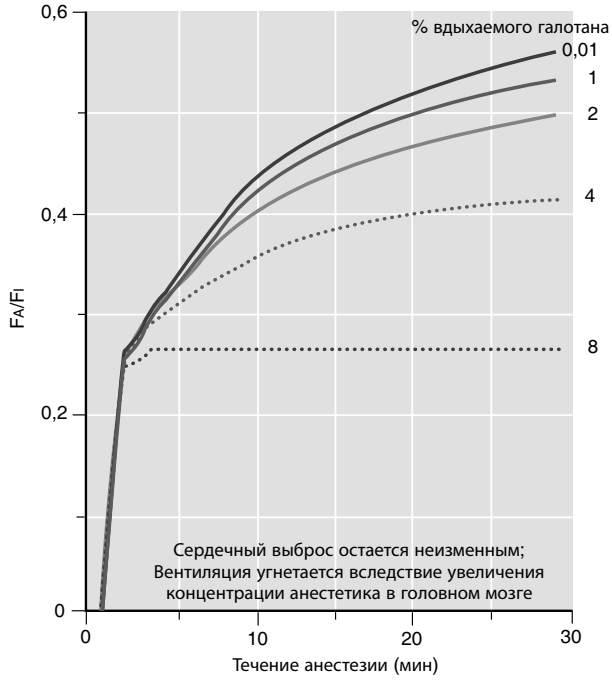


Рис. 21-6 Повышение вдыхаемой концентрации галотана не приводит к пропорциональному повышению его альвеолярной концентрации из-за прогрессирующей респираторной депрессии, вызванной повышением альвеолярной концентрации галотана. Первоначальный «взлет», видимый при повышении концентрации с 10% до 20%, связан с задержкой достижения альвеолярного парциального давления анестетика в ткани мозга (т. е. должно пройти время, прежде чем мозг получит и будет угнетен очень высокой концентрацией анестетика, достигнутой в легких). *(Из Munson ES, Eger EI II, Bowers DL: Effects of anesthetic-depressed ventilation and cardiac output on anesthetic uptake. Anesthesiology 38:251-259, 1973.)*

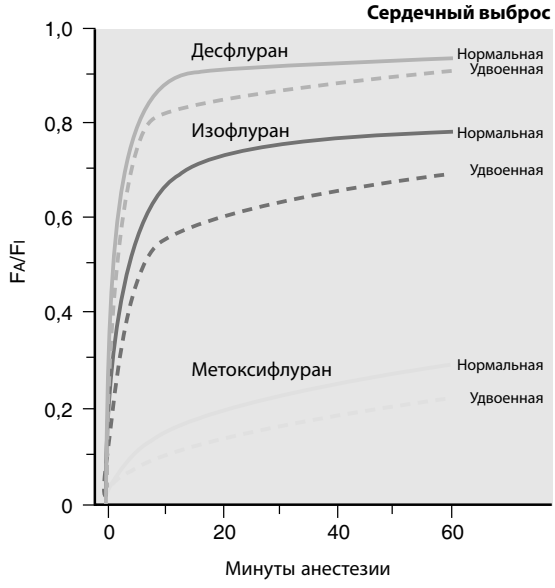


Рис. 21-7 Если увеличение сердечного выброса не встретит противодействия в виде сопутствующего увеличения вентиляции, оно будет снижать альвеолярную концентрацию анестетика за счет увеличения поглощения. Итоговое изменение альвеолярной концентрации анестетика пропорционально больше у более растворимого анестетика. *(Данные получены с помощью имитационной модели GAS MAN, Philip JH: GAS MAN Computer Program. Chestnut Hill, MA, Med Man Simulations, Inc., 2002.)*

через легкие приведет к увеличению парциального давления анестетика в артериальной крови (и в альвеолах) почти вдвое в случае с хорошо растворимым анестетиком.

Этот эффект растворимости означает, что в условиях с низким сердечным выбросом (например, шок) альвеолярная концентрация анестетика будет выше у анестетика с высокой растворимостью. Более высокое F_A/F_I должно быть спрогнозировано, и концентрация анестетика на вдохе должна быть соответственно понижена для предупреждения последующей депрессии кровообращения. Поскольку при шоке имеется тенденция к повышению вентиляции и снижению сердечного выброса, это представляет собой «двойную» проблему: и увеличение вентиляции, и снижение сердечного выброса ускоряют рост F_A/F_I. Возможно, это аргумент для использования закиси азота у пациентов в состоянии шока. В отличие от более растворимых анестетиков (например, изофлурана) на альвеолярную концентрацию закиси азота кардиореспираторные изменения влияют крайне мало.

Анестетики всегда влияют на кровообращение. Они могут снижать сердечный выброс.[34] В отличие от отрицательной обратной связи при респираторной депрессии депрессия кровообращения создает положительную обратную связь: депрессия кровообращения снижает поглощение, и это повышает альвеолярную концентрацию, что в свою очередь затем снижает поглощение. Потенциально смертельное ускорение роста F_A/F_I является следствием снижения сердечного выброса (Рис. 21-8).[9,28,35] Влияние этого ускорения становится более значимым у анестетиков с высокой растворимостью.

Эффект одновременных изменений вентиляции и перфузии

Предыдущие соображения по поводу изменений в вентиляции и кровообращении предполагают, что одно изменя-

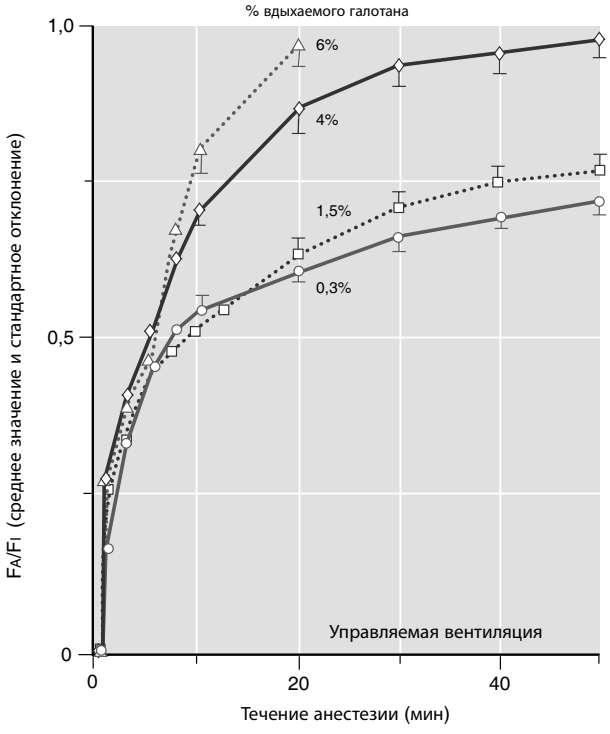


Рис. 21-8 Отмечается разная скорость роста F_A/F_I у собак на управляемой вентиляции. Скорость роста зависит от вдыхаемой концентрации галотана. Две наибольшие концентрации ускоряют темп роста F_A/F_I за счет снижения сердечного выброса и, соответственно, уменьшения поглощения. *(Из Gibbons RT, Steffey EP, Eger EI II: The effect of spontaneous versus controlled ventilation on the rate of rise of alveolar halothane concentration in dogs. Anesth Analg 56:32-34, 1977.)*

ется, а другое остается неизменным. На самом деле оба они могут изменяться одновременно. Если и вентиляция, и сердечный выброс увеличиваются пропорционально, интуитивно можно ожидать, что F_A/F_I не изменится. В конечном итоге поглощение равно произведению растворимости, сердечного выброса и альвеолярно-венозной разницы парциального давления (см. ранее формулу, определяющую поглощение анестетика). В отсутствие других изменений удвоение сердечного выброса удваивает поглощение, и это должно уравновесить влияние на F_A/F_I удвоенной вентиляции. Т.е. удвоение и доставки анестетика в легкие, и удаления анестетика из легких не изменит альвеолярную концентрацию.

Это рассуждение игнорирует еще один фактор в уравнении, которое определяет поглощение. Увеличение сердечного выброса увеличивает тканевый кровоток и таким образом ускоряет достижение равновесия в ткани. Таким образом, увеличение сердечного выброса ускоряет снижение артериально-венозной разницы парциального давления[36], и, следовательно, ослабляет влияние увеличенного сердечного выброса на поглощение. В итоге получается, что пропорциональное увеличение вентиляции и сердечного выброса увеличивает скорость нарастания F_A/F_I.

Степень ускорения роста F_A/F_I зависит, в частности, от распределения увеличенного сердечного выброса. Если он распределяется пропорционально на все ткани (т.е. увеличение сердечного выброса сопровождается увеличением кровотока во всех тканях), ускорение является совсем небольшим (Рис. 21-9)[36,37]. Таким образом, например, гипертермия и тиреотоксикоз лишь незначительно влияют на концентрацию анестетика через влияние на F_A/F_I. Тем не менее, если увеличение сердечного выброса отводится в хорошо васкуляризованные ткани, наблюдается больший эффект. Перфузия в группе хорошо васкуляризованных тканей, как правило, высока, и равновесие достигается быстро. Дальнейшее увеличение перфузии может ускорить наступление равновесия, но это происходит быстро как для нормального, так и для ускоренного достижения равновесия. Так как кровь, возвращающаяся от хорошо васкуляризованных тканей, вскоре имеет то же парциальное давление, что на выходе из легких, она не может забрать из них больше анестетика. Таким образом, через несколько минут увеличение вентиляции не соответствует даже частично увеличению поглощения. Результатом является значительное ускорение роста F_A/F_I. Этот эффект можно увидеть при сравнении кривых F_A/F_I для детей и подростков (Рис. 21-10). Дети (особенно первого года жизни) имеют относительно большее кровоснабжение хорошо васкуляризованных тканей и, следовательно, демонстрируют более быстрый рост F_A/F_I[6,38,39]. Клиническим проявлением этого ускоренного роста является более быстрое наступление анестезии у молодых пациентов. Более высокая перфузия в ткани мозга ускоряет наступление анестезии.

Вентиляционно-перфузионные нарушения

До этого момента я допускал, что альвеолярное и артериальное парциальное давление анестетика равны (т.е. уравновешено количество анестетика в альвеолярном газе и крови, проходящей через легкие). Для здоровых пациентов это допущение является правильным, но такие заболевания, как эмфизема и ателектазы, а также врожденные пороки сердца, приводят к серьезным отклонениям от равновесия. Сопутствующие вентиляционно-перфузионные нарушения приводят к: (1) увеличению альвеолярного (в конце выдоха) парциального давления анестетика

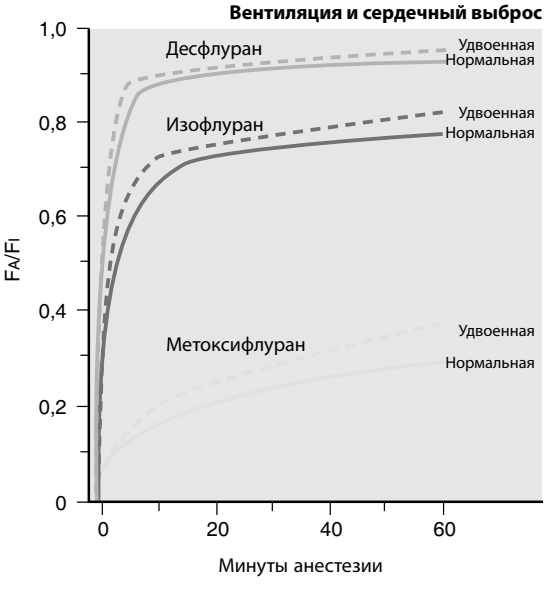


Рис. 21-9 Пропорциональное увеличение альвеолярной вентиляции (VA) и сердечного выброса (Q) приведет к увеличению скорости роста F_A/F_I[37]. Как показано на рисунке, эффект может быть относительно небольшим, если увеличенный сердечный выброс распределяется пропорционально по всем тканям (т. е. если сердечный выброс удвоен, удвоен и кровоток во всех тканях). Наибольший эффект возникает с более растворимым анестетиком. *(Данные получены с помощью имитационной модели GAS MAN, Philip JH: GAS MAN Computer Program. Chestnut Hill, MA, Med Man Simulations, Inc., 2002.)*

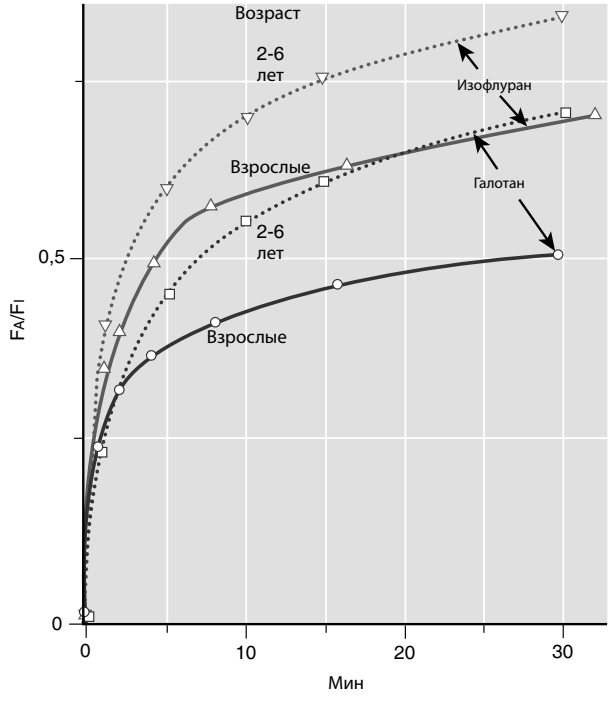


Рис. 21-10 Скорость роста альвеолярной концентрации для галотана выше у детей *(верхняя кривая)*, чем у подростков (*нижняя кривая*). Разница, вероятно, обусловлена большей вентиляцией и перфузией на кг ткани у детей и тем, что перфузия хорошо васкуляризованных тканей непропорционально велика. *(По данным из нескольких источников[6,38,39])*

и (2) снижают парциальное давление анестетика в крови (т.е. появляется разница парциального давления между альвеолярным газом и артериальной кровью). Степень изменения зависит от растворимости анестетика. С плохо растворимым анестетиком концентрация в конце выдоха увеличивается слегка, но артериальное парциальное давление снижается значительно. Противоположное происходит с хорошо растворимым анестетиком.[40]

Значительное снижение парциального давления плохо растворимого анестетика в артериальной крови можно объяснить следующим образом. При вентиляционно-перфузионных нарушениях в одних альвеолах происходит увеличение вентиляции относительно перфузии, в то время как в других альвеолах происходит обратное. С плохо растворимым анестетиком увеличение вентиляции относительно перфузии не приводит к значимым изменениям альвеолярного или артериального парциального давления анестетика в тех альвеолах (см. эффект для десфлурана на Рис. 21-5). Однако когда вентиляция снижается относительно перфузии, могут иметь место значительные изменения; в частности, при отсутствии вентиляции, как, например, в ателектазированном сегменте легкого. Кровь покидает этот сегмент без дополнительной порции анестетика. Такая бедная анестетиком кровь затем смешивается с кровью из вентилируемых сегментов, содержащих нормальное количество анестетика. В итоге получается смесь с артериальным парциальным давлением анестетика значительно ниже нормы.

С хорошо растворимыми анестетиками при аналогичных вентиляционно-перфузионных нарушениях получается другая ситуация. В альвеолах, где вентиляция преобладает над перфузией, парциальное давление анестетика поднимается выше обычного (см. эффект для метоксифлурана на Рис. 21-5). Т.е. кровь, оттекающая от этих альвеол, имеет увеличенное содержание анестетика, и это увеличение почти пропорционально увеличению вентиляции. Если предположить, что вентиляция в целом остается нормальной, увеличение содержания анестетика в крови, оттекающей от гипервентилируемых альвеол, компенсирует отсутствие поглощения анестетика кровью в невентилируемых альвеолах.

Эти эффекты показаны на Рис. 21-11 при ятрогенном состоянии – эдобронхиальной интубации. Так как вся вентиляция теперь сосредоточена в интубированном легком, в нем вентиляция преобладает над перфузией. F_A/F_I для этого легкого несколько увеличено (см. данные выше, полученные при отсутствии эндобронхиальной интубации) для плохо растворимого циклопропана (растворимость почти равна растворимости севофлурана) и значительно увеличена для хорошо растворимого эфира. Как отмечалось ранее, это увеличение для эфира компенсируется отсутствием поглощения в невентилируемом легком, компенсаторный механизм, который невозможен с циклопропаном. В результате артериальное парциальное давление циклопропана значительно ниже нормы, тогда как артериальное парциальное давление эфира почти не меняется.

Эти положения были подтверждены экспериментально путем сравнения скорости роста артериальной концентрации анестетика с и без эндобронхиальной интубации у собак.[41] Эндобронхиальная интубация значительно замедляла рост артериальной концентрации циклопропана, и практически не изменяла рост артериальной концентрации метоксифлурана. Промежуточный

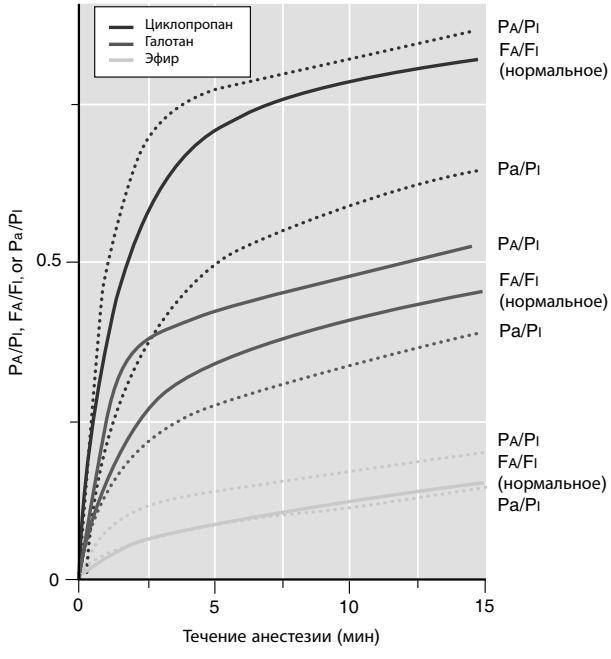


Рис. 21-11 При отсутствии вентиляционно-перфузионных нарушений, альвеолярное (PA или PET) и артериальное (Pa) парциальное давление анестетика растут одновременно (*сплошные линии*) по отношению к парциальному давлению на вдохе (P_I). Шунтирование через легкие 50% сердечного выброса увеличивает скорость роста парциального давления в конце выдоха (*пунктирные линии*) и замедляет скорость повышения артериального парциального давления (*штрих-пунктирные линии*). Наибольшее замедление роста P_A/P_I происходит с наименее растворимым анестетиком, циклопропаном, а наименьшее – с очень хорошо растворимым эфиром. *(Из Eger EI II, Severinghaus JW: Effect of uneven pulmonary distribution of blood and gas on induction with inhalation anesthetics. Anesthesiology 25:620-626, 1964.)*

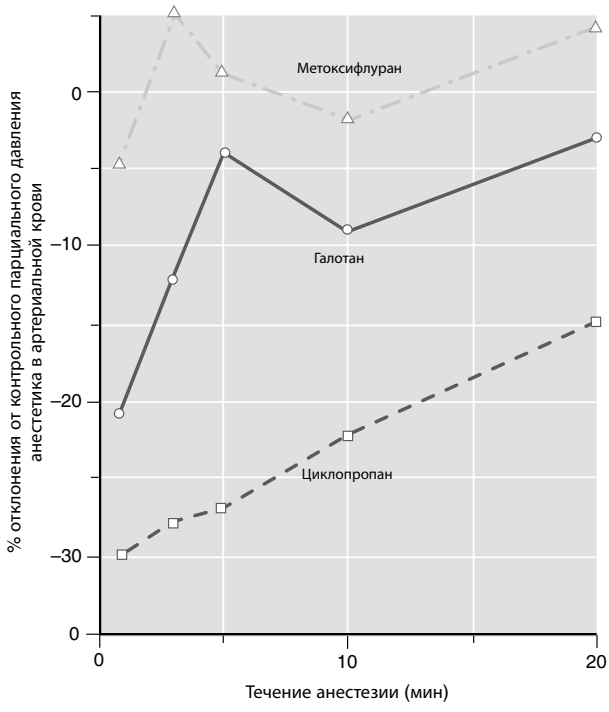


Рис. 21-12 У собак, когда вентилировалось только правое легкое, рост парциального давления в артериальной крови очень хорошо растворимого анестетика метоксифлурана был нормальным (т.е. не отклонялся от контрольного), тогда как рост парциального давления плохо растворимого анестетика циклопропана (коэффициент распределения кровь-газ идентичен севофлурану) был значительно замедлен. *(Из Stoelting RK, Longnecker DE: Effect of right-to-left shunt on rate of increase in arterial anesthetic concentration. Anesthesiology 36:352-356, 1972.)*

результат был получен с галотаном (Рис. 21-12). Эти данные показывают, что при наличии вентиляционно-перфузионных нарушений анестезирующее действие таких анестетиков, как закись азота, десфлуран и севофлуран, может наступать позднее, чем анестезирующее действие изофлурана.

Влияние закиси азота на замкнутые газовые пространства

Изменение объема высокоподатливых газовых пространств

В ходе течения анестезии значительные объемы закиси азота могут перемещаться в закрытые газовые пространства. Хотя такое перемещение не влияет на F_A/F_I, оно может иметь важные последствия. В организме есть два типа замкнутых газовых пространств, с податливыми стенками и с неподатливыми стенками. Заполняющий пространство газ (кишечный газ, пневмоторакс, пневмоперитонеум, воздушный эмбол) изменяется в объеме вследствие поступления в это пространство закиси азота.[42] Эти пространства обычно содержат азот (из воздуха), газ, чья низкая растворимость (коэффициент распределения газ-кровь равен 0,015) ограничивает его удаление кровью. Гораздо большая растворимость в крови закиси азота (коэффициент распределения газ-кровь 0,47) позволяет крови принести гораздо больше закиси азота в замкнутое пространство, чем она может унести оттуда азота, вследствие этого объем пространства увеличивается. Теоретический лимит увеличения объема зависит от альвеолярной концентрации закиси азота, так как эта концентрация в конечном счете находится в замкнутом газовом пространстве. Т.е. при достижении равновесия, концентрация закиси азота в замкнутом газовом пространстве равна концентрации закиси азота в альвеолах. Альвеолярная концентрация в 50% может удвоить объем газа замкнутого пространства, а 75% концентрация может увеличить его в четыре раза.

К этим теоретическим пределам можно приблизиться, если равновесие достигается быстро, как при пневмотораксе или газовой эмболии. Подача 75% закиси азота в случае пневмоторакса может удвоить объем пневмоторакса за 10 *мин* и утроить за 30 *мин* (Рис. 21-13).[42] Поскольку такое увеличение объема может значительно ухудшить сердечно-легочную деятельность[43], использование закиси азота противопоказано при значительном пневмотораксе.

Еще более быстрое увеличение объема происходит, если воздух случайно попадает в кровоток у пациента под наркозом с закисью азота. Конечное увеличение объема может быть достигнуто за секунды, а не за минуты. Объем летального воздушного эмбола меньше у животных, дышащих закисью азота, по сравнению с дышащими кислородом,[44] это может быть рассчитано с учетом максимального теоретически возможного увеличения объема эмбола (Рис. 21-14). Эти результаты призывают к осторожности использования закиси азота при процедурах, во время которых велик риск воздушной эмболии (например, краниотомии в области задней черепной ямки, лапароскопии). Также рекомендовано немедленно прекратить подачу закиси азота при подозрении на воздушную эмболию. С другой стороны, закись азота может быть использована для определения, произошла ли воздушная эмболия.[45]

Манжета эндотрахеальной трубки, заполненная воздухом, также может расширяться под воздействием закиси

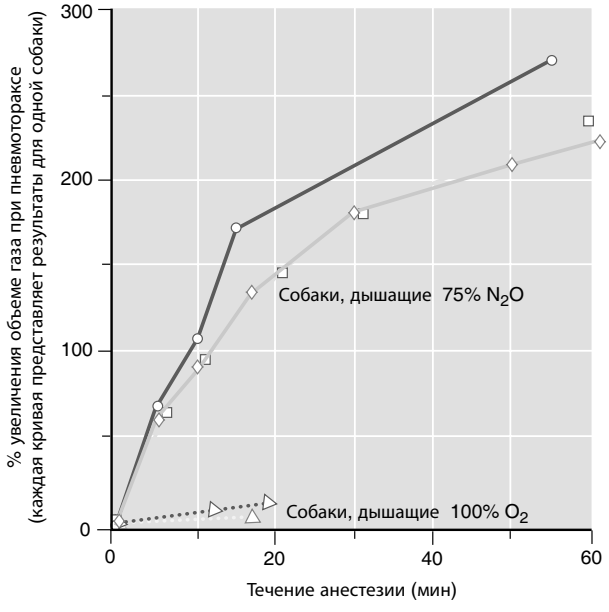


Рис. 21-13 Объем пневмоторакса, созданный инъекцией воздуха, мало изменяется после дыхания кислородом *(закрашенные треугольники и кружки)*. Однако после дыхания 75% закисью азота объем увеличивается вдвое за 10 *мин* и втрое за полчаса (пустые квадраты, кружки и треугольники). *(Из Eger EI II, Saidman LJ: Hazards of nitrous oxide anesthesia in bowel obstruction and pneumothorax. Anesthesiology 26:61-66, 1965.)*

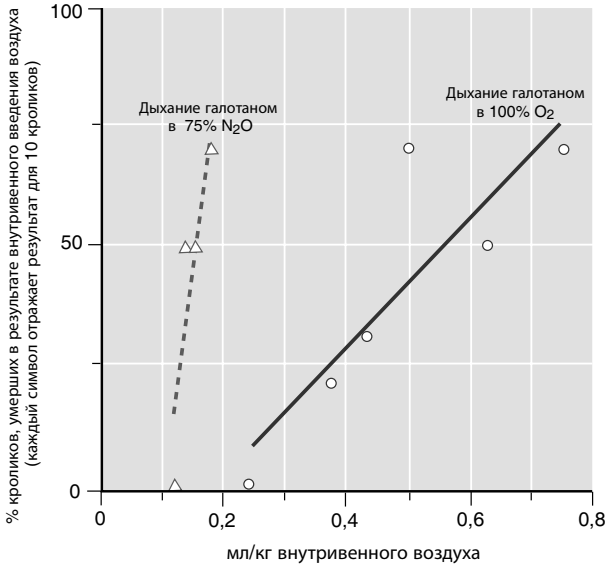


Рис. 21-14 Внутривенное введение воздуха в объеме 0,55 *мл/кг* привело к летальному исходу у половины кроликов, дышавших кислородом. Если же они дышали 75% закисью азота, к летальному исходу у половины кроликов приводил объем 0,16 *мл/кг. (С изменениями из Munson ES, Merrick HC: Effect of nitrous oxide on venous air embolism. Anesthesiology 27:783-787, 1966.)*

азота.[46] 75% закись азота, окружающая манжету, может удвоить или утроить ее объем. Результатом может быть нежелательное увеличение давления на слизистую оболочку трахеи. Кроме того, закись азота может увеличить объем баллона на наконечнике катетера (например, катетера Сван-Ганца)[47], когда баллон заполнен воздухом. Увеличение объема происходит быстро, его удвоение может наступить в течение 10 *мин*, что вызывает беспокойство, если баллон находится в легочной артерии. Наконец, поступление закиси азота в заполненную воздухом манжету ларингеальной маски может увеличить объем и давление газа в манжете.[48]

Изменение объема малоподатливых газовых пространств

Поступление закиси азота в газовые полости, окруженные малоподатливыми стенками, может увеличивать внутриполостное давление. Подача закиси азота может привести к нежелательному повышению внутриглазного давления после введения в стекловидное тело гексафторида серы.[49] Другие примеры включают газовое пространство, создаваемое во время пневмоцефалографии (в настоящее время – редкая процедура), и воздушное пространство полости среднего уха. Внутричерепное давление или давление в полости среднего уха из-за поступления закиси азота могут увеличиться с 20 до 50 *мм рт. ст.*[50,51] Признание этой проблемы привело к уменьшению использования закиси азота во время тимпанопластики, так как повышение давления может привести к смещению трансплантата. Увеличение давления в среднем ухе может привести к неблагоприятному воздействию на слух.[52] Способность закиси азота увеличивать объем газа в среднем ухе также использовалась, чтобы приподнять барабанную перепонку над промонториумом и слуховыми косточками при адгезивном процессе в среднем ухе.[53]

Оборудование для ингаляционного наркоза

В предыдущих обсуждениях было принято считать, что альвеолярная концентрация анестетика (F_A) стремится к постоянной вдыхаемой концентрации анестетика (F_I). На практике же вдыхаемая концентрация не всегда постоянна, поскольку не используется нереверсивный дыхательный контур. Рециркуляция газа в дыхательном контуре является причиной того, что вдыхаемая концентрация анестетика меньше, чем концентрация, подаваемая в контур наркозным аппаратом. Вдыхаемая концентрация таким образом зависит от подаваемой концентрации, от необходимости заполнить дыхательный контур и от сниженной концентрации анестетика в рециркулирующем газе в связи с его поглощением.

Заполнение дыхательного контура

Перед началом анестезии анестетик должен заполнить объем дыхательного контура. При скорости газотока от 1 до 5 *л/мин* и объеме дыхательного контура от 7 *л* (3 *л* – дыхательный мешок, 1 *л* – поглотитель углекислого газа, 1 *л* – разные детали и переходники, 2 *л* – гофрированные шланги) дыхательный контур будет заполнен на 75-100% в течение 10 *мин* (Рис. 21-15). Более высокая скорость газотока ускоряет темп роста вдыхаемой концентрации, из чего можно сделать вывод, что индукция анестезии будет более быстрой и более управляемой при высокой скорости газотока.

Потери анестетика в пластик и натронную известь

Поглощение анестетика некоторыми частями дыхательного контура также может являться препятствием

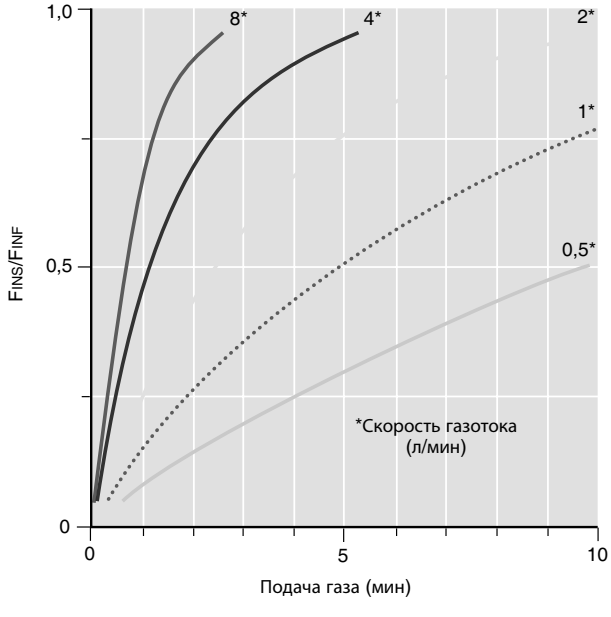


Рис. 21-15 Скорость газотока и объем дыхательного контура определяют скорость, с которой вдыхаемая концентрация анестетика (FINS) приближается к подаваемой концентрации (FINF). В данном случае объем дыхательного контура составляет 7 *л. (Из Eger EI II: Effect of anesthetic circuit on alveolar rate of rise. In Eger EI [ed]: Anesthetic Uptake and Action. Baltimore, Williams & Wilkins, 1974, pp 192-205.)*

для достижения адекватной вдыхаемой концентрации анестетика. Резиновые или пластиковые части контура могут поглощать значительное количество некоторых старых анестетиков. Тем не менее поглощение ими закиси азота, десфлурана и севофлурана слишком незначительно, чтобы оказывать влияние на вдыхаемую концентрацию анестетика.[54,55]

Старые обычные (влажные) поглотители углекислого газа (напр., натронная известь), содержащие от 13 до 15% воды, могли разрушать севофлуран, тем самым несколько увеличивая потребность в нем.[56] При разрушении происходит удаление фторида водорода и образование ненасыщенного соединения (субстанция А). Закись азота, десфлуран и изофлуран существенно не разрушаются. Деградация севофлурана стала предметом особого внимания, поскольку субстанция А нефротоксична.[57] Но токсичность проявляется только при длительной анестезии высокими концентрациями севофлурана, при использовании устаревших абсорбирующих смесей.[58] Некоторые новые абсорбенты, с недостатком моновалентных оснований (напр., NaOH), не разрушают севофлуран[59].

В отличие от обычных (влажных) поглотителей углекислого газа, более старые сухие абсорбенты существенно разрушают все мощные ингаляционные анестетики.[60] Старые сухие абсорбенты разрушают все анестетики, содержащие CHF2-O-фрагмент (т.е. десфлуран и изофлуран), с выделением угарного газа.[60] Разрушение натронной известью минимально при влажности около 10% или более.[60] Некоторые новые абсорбенты (опять же с недостатком моновалентных оснований) не вызывают образования клинически значимых концентраций угарного газа, даже если они абсолютно сухие.[61]

Эффект рециркуляции газовой смеси

Вдыхаемый газ содержит как бы два газа: поступающий из наркозного аппарата и ранее выдыхаемый пациентом, и затем рециркулирующий. Поскольку пациент получил (поглотил) анестетик из рециркулирующего газа, количество поглощенного и рециркулирующего анестетика влияет на его вдыхаемую концентрацию. Увеличение поглощения или рециркуляции снижает вдыхаемую концентрацию хорошо растворимого газа сильнее, чем плохо растворимого. Этот эффект поглощения может быть уменьшен путем увеличения скорости газотока для снижения рециркуляции. Скорость газотока, равная минутной вентиляции или превышающая ее, исключает рециркуляцию.[62]

Высокая скорость газотока (т.е. больше 5 *л/мин*) имеет то преимущество, что делает более управляемой вдыхаемую концентрацию анестетика, но недостатком является увеличение расхода анестетика и повышение риска загрязнения воздуха операционной. Высокая скорость газотока может быть неприемлемо дорогостоящей, поскольку увеличивает расход дорогостоящих ингаляционных анестетиков. Высокая скорость газотока может снизить влажность вдыхаемого газа и затруднить оценку эффективности вентиляции по экскурсии дыхательного мешка. Эти несколько недостатков подталкивают к использованию низкой скорости газотока.

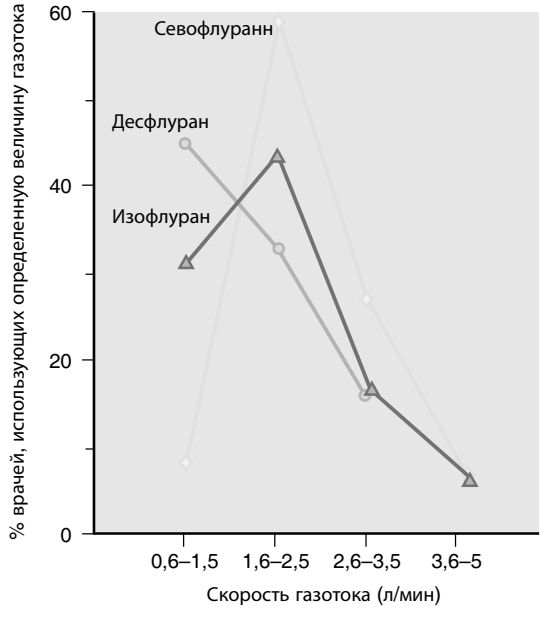


Рис. 21-16 В 2005 г. анестезиологи были опрошены относительно того, какую скорость газотока они обычно используют при поддержании анестезии. Ответы широко варьировали, но большинство использовало системы с низким газотоком, 2 *л/мин* или менее. *(Неопубликованные данные из Inform Research Flow Rate Tracking Study, May 2005, в виде личного сообщения от Baxter Healthcare Corp. для E. I. Eger II.)*

Ингаляционная анестезия с низким газотоком или по закрытому контуру

Многое из предыдущей дискуссии предполагает использование нереверсивного дыхательного контура и фиксированную вдыхаемую концентрацию анестетика. Хотя этот подход не отменяет принципов, описанных ранее, он также не отражает различные подходы, применяемые на практике. На практике часто происходят отклонения в двух направлениях: (1) большинство анестезиологов использует низкий газоток (приток свежего газа), для более экономичного проведения анестезии (Рис. 21-16), и (2) большинство анестезиологов обращают внимание на постоянную альвеолярную, а не постоянную вдыхаемую концентрацию, поскольку постоянная альвеолярная концентрация более точно отражает постоянную глубину анестезии.

Низкая скорость газотока обеспечивает определенные преимущества и несколько недостатков. Преимущества анестезии с низким газотоком (поток свежего газа составляет менее половины минутного объема, обычно ниже 3 *л/мин*) или анестезии по закрытому контуру (определяемой как поставка газов в количестве, достаточном только чтобы заменить поглощенные пациентом анестетик и кислород) включают более низкую стоимость, лучшее увлажнение газовой смеси, снижение теплопотери, уменьшение поступления анестетика в окружающую среду, лучшие условия для оценки физиологических параметров, таких как вентиляция. Среди недостатков – большее беспокойство об уровне кислорода (особенно если используется закись азота, так как азот, перемещающийся из газовых пространств в теле пациента, может немного уменьшить вдыхаемую концентрацию кислорода). Самым большим недостатком является ухудшение контроля при проведении низкопоточной анестезии и анестезии по закрытому контуру.

Анестезия с использованием закрытого контура

Анестезия по закрытому контуру является редко применяемой крайностью, потому что немногие системы способны предотвратить утечку газа из дыхательного контура. К тому же анестезиологи часто отводят из контура примерно 200 *мл/мин* для анализа уровня кислорода, углекислого газа и концентрации анестетика.

Обычно анестезия по закрытому контуру требует восполнения трех газов: (1) кислорода, (2) закиси азота и (3) мощного ингаляционного анестетика. Каждое восполнение имеет свои особенности. Восполнение кислорода остается постоянным, за исключением изменения метаболизма в результате ответа симпатической нервной системы на стимуляцию, изменение температуры тела или дрожь. Восполнение закиси азота идет довольно предсказуемо, отчасти потому, что применяемая концентрация обычно неизменна. Кроме того, закись азота является одним из наименее растворимых анестетиков, особенно в жире, и наиболее подвержена потерям через кожу (постоянная величина). Вызывает наибольший интерес и обладает наибольшей изменчивостью поглощение мощных ингаляционных анестетиков.

Поглощение мощных ингаляционных анестетиков может быть оценено с помощью значений (констант), полученных Yasuda и колл.[10,11] при исследовании на добровольцах. Эти значения можно применить для поглощения при постоянной альвеолярной вентиляции. Для достижения надлежащего уровня для сравнения я предположил альвеолярную вентиляцию равной МАК. На рисунке (Рис. 21-17) получаются параллельные кривые для каждого анестетика, форма кривых продиктована перфузией, характеристиками растворимости для трех основных отделов (плюс межтканевая диффузия). Таким образом, большое первоначальное поглощение быстро снижается до значительно более низкого уровня в течение от 5 то 10 *мин*, в результате высокого первоначального поглощения группой хорошо васкуляризованных тканей (высокого за счет активной перфузии); быстрое снижение поглощения продиктовано короткой временной константой (временная константа получается как отношение емкости системы к потоку через систему). Последующее медленное снижение прежде всего связано с большой временной константой в группе мышечных тканей, которая доминирует, пока поглощение в ней не станет ниже, чем в четвертой камере и в группе жировой ткани.

Хотя кривые для каждого анестетика не отличаются по форме, они отличаются своим расположением. Высота каждой кривой (т.е. поглощение) прямо пропорциональна двум факторам: растворимости и МАК. Эта связь стремится минимизировать различия между анестетиками, поскольку МАК и растворимость имеют тенденцию изменяться в противоположном направлении. Например, хотя МАК десфлурана в пять раз выше, чем МАК изофлурана, его поглощение менее чем в два раза ниже, чем поглощение изофлурана, за счет более низкой растворимости в крови и тканях.

Поглощение может быть оценено с помощью «правила квадратного корня из времени», впервые предложенного Severinghaus[63] и значительно расширенного Lowe и Ernst[64] в их классическом описании анестезии по закрытому контуру. Это правило гласит, что поглощение в любой момент времени может быть оценено как поглощение в течение первой минуты анестезии, деленное на корень квадратный из времени в минутах. Определенные допущения позволяют оценить поглощение в течение первой минуты. В общем случае поглощение равно произведению растворимости анестетика в крови, сердечного выброса и альвеолярно-венозной разницы парциального давления. Несколько источников предоставляют стандартные показатели растворимости и сердечного выброса, и альвеолярно-венозная разница может быть оценена, если мы определим, какого альвеолярного парциального давления стремимся достичь, и допустим, что венозное парциальное давление несущественно. В начале анестезии венозное парциальное давление действительно несущественно, поскольку никакой анестетик не может появиться в венозной крови прежде, чем пройдет через малый круг кровообращения (около 30 *с*), и количество появившегося анестетика мало, поскольку поглощение его тканями в первую минуту максимально. Таким образом, мы можем оценить поглощение изофлурана у здорового взрослого человека как 1,4 x 5400 x 0,0115, или 87 *мл*, где 1,4 – коэффициент распределения кровь/газ, 5400 – сердечный выброс и 0,0115 – МАК в виде доли от 1 *атм*. Через 4 *мин* поглощение будет равно 87 *мл/2*, через 9 *мин* – 87 *мл/3*, через 64 *мин* – 87 *мл/8*.

Hendricks и соавт.[65] поставили под сомнение точность «правила квадратного корня из времени» и предположили, что оно переоценивает снижение поглощения с течением времени. Этот автор[66] опровергал доказательства «правила квадратного корня из времени», предостав-

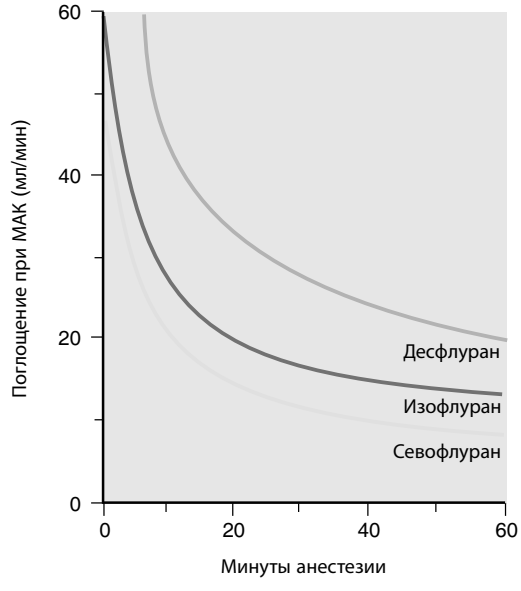


Рис. 21-17 Поглощение (в *мл/мин*), представленное на этом графике, получено в результате использования констант, полученных Yasuda и соавт.[10,11] в их исследовании на добровольцах. Их использование также предполагает, что альвеолярная концентрация равна минимальной альвеолярной концентрации (МАК), необходимой для обеспечения неподвижности у 50% пациентов при проведении хирургического разреза. Поглощение зависит как от МАК, так и от растворимости анестетика в крови и тканях. Таким образом, впятеро более высокая МАК десфлурана по сравнению с севофлураном компенсируется втрое меньшей растворимостью, что приводит к разнице в поглощении менее чем вдвое в любой момент времени. Поглощение для всех анестетиков вначале быстро снижается, в зависимости от скорости, с которой наступает равновесие для хорошо васкуляризованных тканей. *(Данные Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI II, et al: Kinetics of desflurane, isoflurane, and halothane in humans. Anesthesiology 74:489-498, 1991; и Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI II, et al: Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. Anesth Analg 72:316-324, 1991.)*

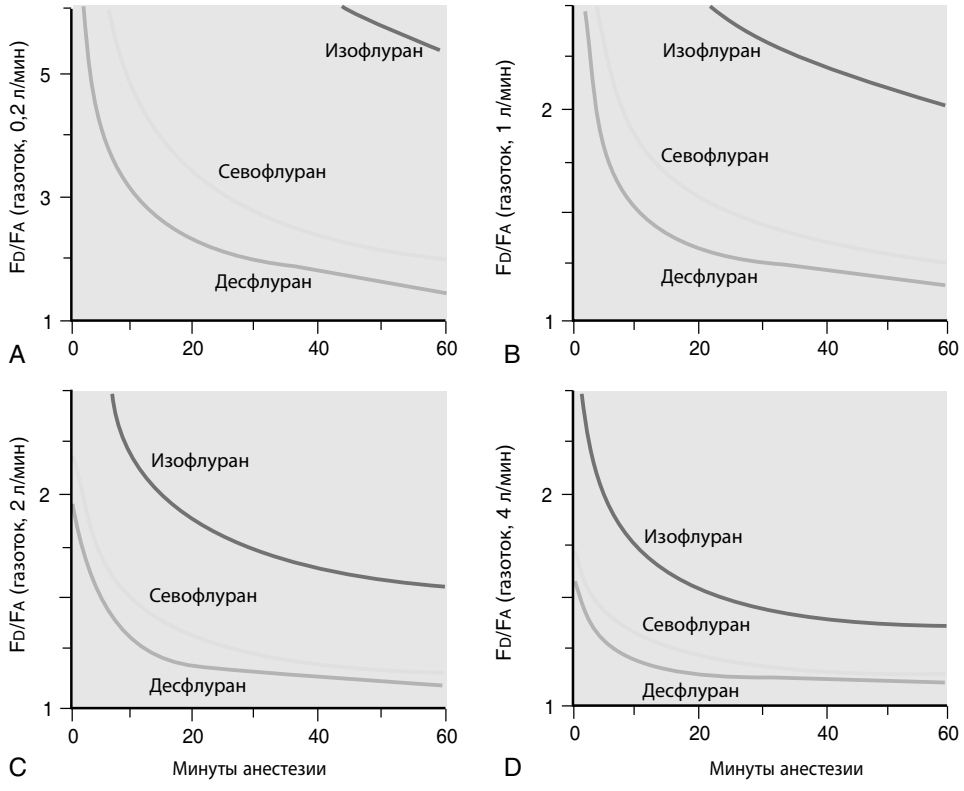


Рис. 21-18 A-D, Отношение доставленной концентрации к альвеолярной (FD/FA), необходимое для поддержания постоянной альвеолярной концентрации, например, минимальной альвеолярной концентрации (МАК), является результатом нескольких факторов. Во-первых, оно определяется поглощением (см. Рис. 21-17), и, следовательно, оно наибольшее для наиболее растворимого анестетика изофлурана. Во-вторых, оно определяется рециркуляцией и, соответственно, снижается при увеличении скорости газотока. Хотя эти графики имеют одинаковую форму, концентрации в каждой точке постепенно снижаются по мере увеличения скорости газотока. Самые низкие значения для любого анестетика получаются при использовании нереверсивного дыхательного контура (т.е. когда приток свежего газа равен или превышает минутную вентиляцию)

ленные Hendricks и соавт., и данной вопрос обсуждается до сих пор.

Восполнение поглощенного анестетика может быть осуществлено путем инфузии жидкого анестетика непосредственно в дыхательный контур, непрерывно или в виде болюсов. Болюсное введение с помощью шприца отличается простотой, но имеет два недостатка: (1) концентрация в контуре немного колеблется и (2) анестезиолог обязан помнить, когда и сколько вводить. В качестве альтернативного метода можно использовать испарители с переменным обходным потоком (байпас), способные доставлять анестетик в точных концентрациях при низком газотоке (напр., 200 *мл/мин*). Этот способ не может быть использован на начальной стадии анестезии, поскольку потребность в парах анестетика может превышать возможности таких испарителей. Например, максимальный выход из стандартного испарителя для изофлурана – 5%, а при потоке кислорода в 200 *мл/мин* только 10 *мл* изофлурана могут быть получены в минуту, гораздо меньше, чем 87 *мл*, рассчитанные ранее. Даже после 1 *ч* анестезии испаритель для изофлурана едва способен удовлетворить потребность в анестетике (Рис. 21-18A). Эту проблему можно преодолеть несколькими способами. Если допустима концентрация менее МАК, требуется меньшая доставка паров анестетика. Одновременное использование закиси азота уменьшает потребность в парах анестетика из испарителя. Кроме того, использование закиси азота также увеличивает поток свежего газа, чтобы компенсировать значительно поглощение закиси азота. Если поток свежего газа возрастает до 1500 *мл/мин*, может быть получено 79 *мл* паров изофлурана. Другой вариант – выбор анестетика с возможностями испарителя, близкими к потребностям. Такой вариант, как правило, доступен для менее растворимых анестетиков. Например, мы рассчитаем поглощение десфлурана в первую минуту течения анестезии: 0,45 x 5400 x 0,06 = 146 *мл*. При потоке газа в 200 *мл/мин* максимальная возможность испарителя для десфлурана в 18% обеспечит доставку 44 *мл*. Хотя этого по-прежнему недостаточно, чтобы удовлетворить потребность в первую минуту, этот показатель в 2,6 раза ближе к требуемому, чем показатель для испарителя изофлурана, и в течение 10 *мин* испаритель десфлурана поставит требуемый объем.

Рис. 21-18A показывает одну из основных трудностей, связанных с анестезией по замкнутому контуру, а именно управление. Очевидно, что существует огромная разница между поставляемой (на шкале испарителя) и альвеолярной концентрациями. Разница меньше для менее растворимых анестетиков, но даже для такого анестетика, как десфлуран, и даже после начального периода высокого поглощения концентрация на шкале испарителя заметно превышает альвеолярную концентрацию, которую она поддерживает. Это означает, что изменения поглощения (например, вторичные по отношению к увеличению сердечного выброса в ответ на хирургическую стимуляцию) могут значительно изменять альвеолярную концентрацию анестетика, даже если подаваемая концентрация не изменится. Альвеолярная концентрация изменяется по двум причинам: (1) при условии, что параметры вентиляции не меняются, разница между альвеолярной и вдыхаемой концентрациями напрямую зависит от поглощения (т.е. увеличение поглощения увеличивает разницу), и (2) из-за рециркуляции газовой смеси вдыха-

емая концентрация изменяется обратно пропорционально поглощению (т.е. увеличенное поглощение снижает вдыхаемую концентрацию). Таким образом, сумма этих эффектов уменьшает либо увеличивает альвеолярную концентрацию. Замкнутый дыхательный контур имеет неотъемлемый элемент нестабильности, которого нет у открытого контура.

Низкопоточная анестезия

Нестабильность замкнутого контура может быть значительно уменьшена при проведении анестезии по контуру с низким газотоком (составляющим менее половины минутной вентиляции). Низкопоточная анестезия может обеспечить бóльшую часть преимуществ замкнутого контура, сохраняя при этом преимущество перед открытым контуром в экономичности, поддержании температуры и влажности дыхательной смеси и ограничении загрязнения окружающей среды. Низкопоточная анестезия также уменьшает недостатки замкнутого контура в области поддержания постоянной концентрации кислорода и ингаляционных анестетиков и удалении углекислого газа и токсичных продуктов распада анестетиков.

В дыхательном контуре с низким газотоком два фактора контролируют отношение между подаваемой из испарителя концентрацией (F_D) и концентрацией в альвеолах (F_A), это отношение лучше всего можно описать как отношение двух переменных (F_D/F_A). Во-первых, мы уже видели, как поглощение управляет этим отношением в замкнутом контуре (см. Рис. 21-18A). Таким образом, F_D/F_A выше для более растворимых анестетиков, и независимо от растворимости, F_D/F_A наивысшее в начале анестезии, быстро снижается в первые 5-10 *мин* (когда поглощение группой хорошо васкуляризованных тканей снижается до момента, близкого к установлению равновесия) и затем снижается более медленно (когда уменьшается поглощение группами тканей с более длительными временными константами, таких как мышечная ткань, четвертая камера, жировая ткань).

Во-вторых, скорость газотока также регулирует F_D/F_A. Здесь наблюдается обратная связь: чем выше скорость газотока, тем ниже соотношение (ср. Рис. 21-18 B-D с Рис. 21-16A). Увеличение скорости газотока уменьшает F_D/F_A путем уменьшения рециркуляции газовой смеси. Рециркуляция имеет большое значение, поскольку поглощение анестетика снижает его концентрацию в рециркулирующей газовой смеси и, следовательно, концентрация в доставляемой газовой смеси (F_D) должна быть достаточной, чтобы компенсировать это снижение. Чем выше скорость газотока, тем меньше рециркуляция и тем меньшая компенсация нужна.

Однако увеличение скорости газотока не приводит к пропорциональному снижению F_D/F_A. Наибольшее снижение F_D/F_A достигается при небольшом увеличении скорости газотока. Большое снижение происходит, когда скорость газотока повышается с требуемой для замкнутого контура (Рис. 21-18A) до 1 *л/мин* (Рис. 21-18B), тогда как лишь небольшое снижение происходит с возрастанием скорости газотока с 2 до 4 *л/мин* (Рис. 21-18 C, D). Как только скорость газотока превышает минутную вентиляцию (т.е. в дыхательном контуре нет рециркуляции газовой смеси), дальнейшее увеличение скорости не влияет на F_D/F_A, и F_D/F_A становится таким же, как отношение вдыхаемой концентрации (F_I) к альвеолярной ($F_D/F_A = F_I/F_A$).

Я использовал термин «анестезиологический трос» в качестве метафоры для отношения F_D/F_A.[67] Высокое F_D/F_A приравнивается к длинному тросу, допускающему значительные изменения альвеолярной концентрации. При длинном тросе изменение поглощения вследствие изменений физиологических параметров (например, увеличение сердечного выброса в ответ на хирургическую стимуляцию) может заметно повлиять на альвеолярную концентрацию и на глубину анестезии. В только что приведенном примере имеет место положительная обратная связь, поскольку хирургическая стимуляция за счет увеличения поглощения уменьшает альвеолярную концентрацию и усиливает ответ на стимуляцию. Большинство анестезиологов предпочитает короткий «анестезиологический трос» для более жесткого контроля глубины анестезии. «Укорочение троса» достигается использованием малорастворимых анестетиков или высокой скорости газотока, или и того, и другого.

Еще одно преимущество «короткого троса» могут оценить те редкие анестезиологи, которые не имеют возможности использовать препарат-специфические анализаторы. При отсутствии такого анализатора анестезиологу для оценки концентрации анестетика в легких пациента приходится полагаться на показатель на шкале испарителя (т.е. предполагать, что $F_D=F_A$). Хотя показатели на шкале испарителя коррелируют с концентрацией в легких, корреляция может быть довольно отдаленной. Слабая корреляция имеет место быть (1) в начале анестезии для всех анестетиков, (2) при анестезии по закрытому контуру или с очень низким газотоком и (3) в течение анестезии для более растворимых анестетиков, таких как изофлуран, даже при высокой скорости газотока. Следует отметить, что при использовании малорастворимых анестетиков, таких как севофлуран и десфлуран, после 30-60 *мин* от начала подачи анестетика концентрация на испарителе менее чем на 20% превышает концентрацию в альвеолах (т.е. F_D/F_A = 1,2), даже при скорости газотока от 1 до 2 *л/мин*.

Экономические интересы все больше влияют на практическую анестезиологию. Читатель может оценить различия в потреблении анестетика в зависимости от скорости газотока, длительности анестезии и выбора самого анестетика. В докладах Yasuda и соавт.[10,11] представлены константы, позволяющие оценить поглощение наиболее используемых ингаляционных анестетиков. Используя уравнение состояния газа и опубликованные показатели удельного веса, значения поглощения пара могут быть преобразованы в миллилитры поглощенной жидкости. Объединив эту информацию со знанием особенностей анестезии по замкнутому контуру[68], можно оценить количество жидкого анестетика в мл, которое потребуется для поддержания альвеолярной концентрации, равной МАК (Табл. 21-3)[68]. Относительную стоимость анестезии можно оценить, исходя из стоимости интересующего нас анестетика и его количества, необходимого для поддержания анестезии.

Если желательны и экономичность, и низкое F_D/F_A, из вышепредставленных соображений ясно, что хорошим компромиссом является низкопоточная анестезия после начального периода с более высоким газотоком. Более высокий газоток (4-6 *л/мин*) может быть использован в начальном этапе анестезии (т.е. во время высокого поглощения), а затем постепенно уменьшен вместе с уменьшением поглощения. Скорость газотока 2-4 *л/мин* может быть дана на период 5-15 *мин* после индукции анестезии, и затем можно перейти на 1-2 *л/мин*. Если средняя

Табл. 21-3 Количество в *мл* жидкого анестетика при различной скорости газотока, необходимое для поддержания альвеолярной концентрации, равной минимальной альвеолярной концентрации

Анестетик	Длительность анестезии (*мин*)	Скорость газотока (*л/мин*, исключая анестетик)				
		0,2	1,0	2,0	4,0	6,0
Галотан	30	3,0	4,1	5,4	8,0	10,5
	60	4,6	6,5	9,0	13,9	18,8
Изофлуран	30	4,0	5,8	8,0	12,3	16,7
	60	6,3	9,6	13,9	22,3	30,7
Севофлуран	30	3,3	6,3	10,1	17,6	25,2
	60	4,9	10,9	18,2	33,0	47,8
Десфлуран	30	6,7	14,8	25,0	45,2	65,4
	60	10,1	26,1	46,0	85,8	126

Из Weiskopf RB, Eger EI II: Comparing the costs of inhaled anesthetics. Anesthesiology 79:1413-1418, 1993

скорость газотока составляла 1 *л/мин*, на 1 *ч* анестезии с использованием одного из четырех анестетиков, представленных в Табл. 21-3, потребуется от 9 до 46 *мл* жидкого анестетика. Этот пятикратный диапазон значений меньше, чем девятикратный диапазон МАК, поскольку количество доставленного анестетика имеет большее значение, чем мощность. Доставляемое количество также должно компенсировать поглощение анестетика и его потери через клапан сброса. Относительно меньшее поглощение и потери менее растворимых анестетиков, таких как десфлуран и севофлуран и есть то, что снижает разницу с восьмикратной до пятикратной. Эта разница будет еще ниже при низкой скорости газотока – всего лишь двукратная при анестезии по замкнутому контуру. Однако севофлуран не рекомендуется использовать с низким газотоком из-за повышения концентрации соединения А.

Выход из анестезии

Почти все факторы, которые регулируют рост альвеолярной концентрации анестетика во время индукции, играют роль и на выходе из анестезии. Поэтому непосредственное снижение альвеолярной концентрации происходит быстро, так как она «вымывается» из функциональной остаточной емкости легких так же быстро, как и поступает. Требуется всего две минуты, чтобы элиминировать 95-98% азота из легких при дыхании чистым кислородом.

Однако азот является плохо растворимым газом по сравнению с ингаляционными анестетиками. Как только вентиляция вымывает анестетик из альвеол, появляется разница парциальных давлений анестетика между притекающей венозной кровью и парциальным давлением в альвеолах. По этому градиенту анестетик переходит в альвеолы, противодействуя снижающей альвеолярную концентрацию вентиляции. Эффективность альвеолярно-венозного градиента концентрации в противодействии вентиляции частично определяется растворимостью анестетика – анестетик с большей растворимостью, такой как изофлуран, противостоит удалению при помощи вентиляции сильнее, чем анестетики с меньшей растворимостью, такие как десфлуран и севофлуран, поскольку резерв в крови для более растворимых анестетиков больше. Таким образом, падение альвеолярного парциального давления изофлурана происходит медленнее, чем у десфлурана и севофлурана. Скорость выхода из анестезии во многом зависит от растворимости анестетика.[69]

Различия между индукцией и выходом из анестезии

Выход из наркоза отличается от индукции в двух важнейших пунктах. Во-первых, во время индукции отрицательный эффект растворимости на рост альвеолярной концентрации анестетика может быть преодолен путем повышения вдыхаемой концентрации анестетика (напр., применяя повышенное давление). Такая роскошь недоступна во время выхода – вдыхаемая концентрация не может быть ниже нуля. Во-вторых, во время индукции все ткани имеют одинаковое парциальное давление анестетика, равное нулю. На выходе из наркоза парциальное давление анестетика в тканях варьирует. Хорошо васкуляризованные ткани обычно имеют то парциальное давление анестетика, которое необходимо для анестезии, т.е. равное альвеолярному парциальному давлению. В группе мышечных тканей парциальное давление может быть таким же, как в альвеолах, а может отличаться. При длительной анестезии (от 2 до 4 *ч*) равновесие, скорее всего, будет достигнуто, при более короткой – нет. Высокая емкость жировой ткани для всех анестетиков, за исключением закиси азота, исключает достижение равновесия парциального давления анестетика в жировой ткани с альвеолярным парциальным давлением за несколько часов или даже дней.

Отсутствие достижения равновесия парциального давления анестетика в мышечной и жировой ткани и альвеолярного парциального давления означает, что эти ткани не могут изначально способствовать передаче анестетика обратно в легкие. Пока существует градиент парциального давления между артериальной кровью и тканью, ткань продолжает поглощать анестетик. Таким образом, в течение первых нескольких часов выхода из анестезии жировая ткань продолжает поглощать анестетик из крови, тем самым ускоряя пробуждение. Только после того как альвеолярное (равное артериальному) парциальное давление становится ниже парциального давления в ткани, ткань начинает отдавать анестетик.

Отсутствие достижения равновесия парциального давления с альвеолярным для некоторых тканей означает, что темп снижения альвеолярного парциального давления анестетика при выходе из анестезии выше, чем темп роста при индукции, и что скорость пробуждения частично зависит от продолжительности анестезии.[70,71] При более длительной анестезии большее количество анестетика оказывается в медленно заполняемых мышечных и жировых депо. Очевидно, что эти депо могут поставлять больше анестетика в кровь, возвращающуюся к легким, когда они заполнены, чем когда они пусты, и тем самым удлинять время пробуждения.[69]

Эффект продолжительности анестезии связан с влиянием растворимости на скорость снижения альвеолярного парциального давления анестетика.[71] Парциальное давление малорастворимого анестетика снижается быстро в любом случае, и ускорение, связанное с продолжающимся поглощением анестетика тканями, не достигшими состояния равновесия, не оказывает значительного влияния на время пробуждения.

Приближение к равновесию становится важным с увеличением растворимости. Для хорошо растворимого анестетика выход из анестезии может быть быстрым при небольшой продолжительности анестезии и медленным – после длительной анестезии. Выход из анестезии десфлураном и севофлураном является более быстрым и менее подвержен влиянию длительности анестезии, чем выход из анестезии изофлураном.[69] Например, у детей время экстубации после анестезии изофлураном больше, чем после анестезии десфлураном (Рис. 21-19).[72] Кроме того, длительность анестезии практически не влияет на время экстубации при анестезии десфлураном, но оказывает существенное влияние при анестезии изофлураном (см. Рис. 21-19).[72] Аналогично, у добровольцев, получивших анестезию 1,25 МАК десфлурана, по сравнению с анестезией изофлураном ответ на команды и способность ориентироваться в пространстве восстановились быстрее, и продолжительность анестезии оказала на это меньшее влияние (Рис. 21-20).[73]

Значимость растворимости и длительности анестезии для скорости выхода из анестезии может быть оценена по времени достижения определенного уровня выведения из альвеол или хорошо васкуляризованных тканей после определенной продолжительности подачи анестетика.[74,75] Независимо от длительности анестезии альвеолярные концентрации малорастворимых анестетиков (закись азота, десфлуран, севофлуран) и умеренно растворимых анестетиков (изофлуран) снижаются на 60% за приблизительно одинаковый период (Рис. 21-21).[75] Если желаемый выход из анестезии был достигнут при 60% снижении, выбор анестетика мало влияет на время выхода, даже после длительной анестезии. Если требуется 80% снижение, увеличение длительности заметно влияет на выход

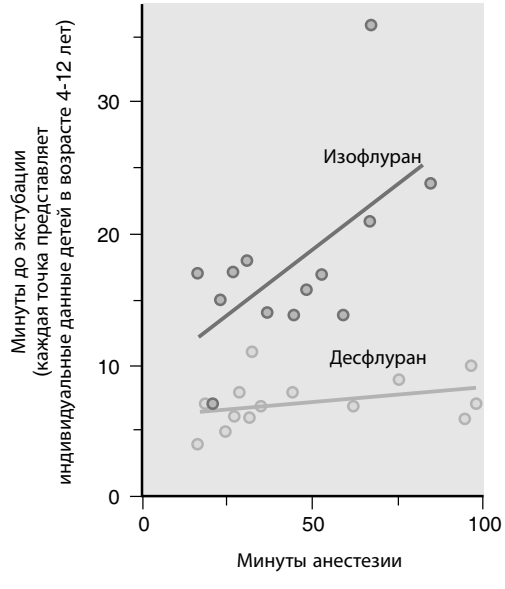


Рис. 21-19 Растворимость и продолжительность анестезии оказывают влияние на снижение альвеолярной концентрации при выходе из анестезии и, соответственно, на время, требуемое для пробуждения. Время экстубации трахеи после проведения анестезии анестетиками с разной растворимостью иллюстрирует эти два аспекта выхода из анестезии.[72] Время экстубации длиннее у детей после анестезии изофлураном (более растворимый анестетик), чем после анестези десфлураном. Кроме того, продолжительность анестезии оказывает меньшее влияние после анестезии менее растворимым десфлураном. *(Данные Nordmann GR, Read JA, Sale SM, et al: Emergence and recovery in children after desflurane and isoflurane anaesthesia: Effect of anaesthetic duration. Br J Anaesth 96:779-785, 2006.)*

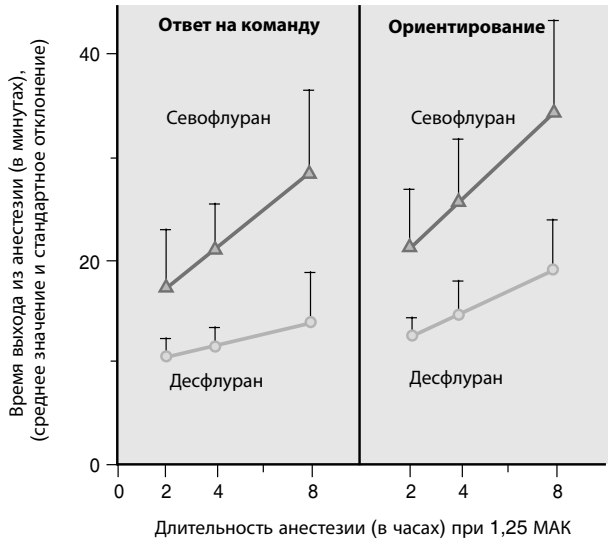


Рис. 21-20 Различное время пробуждения и различное влияние длительности анестезии представлено после 2, 4 или 8 ч анестезии с 1,25 МАК (минимальной альвеолярной концентрации) десфлураном по сравнению с севофлураном. Пробуждение в ответ на команду или ориентация в пространстве быстрее после анестезии менее растворимым десфлураном, а продолжительность анестезии имеет меньшее влияние. *(Из Eger EI II, Gong D, Koblin DD, et al: Effect of anesthetic duration on kinetic and recovery characteristics of desflurane vs. sevoflurane [plus compound A] in volunteers. Anesth Analg 86:414-421, 1998.)*

из анестезии изофлураном, но практически не влияет на выход из анестезии десфлураном и севофлураном (см. Рис 21-21). При 90% снижении, длительность анестезии существенно влияет на выход из анестезии изофлураном и севофлураном, и при 92% снижении появляется влияние на выход из анестезии десфлураном (см. Рис 21-21).

Выведение более чем 90% анестетика может потребоваться для восстановления глоточных рефлексов. Значительное нарушение глоточных рефлексов может быть обнаружено у 25% достигших «МАК пробуждения» (т.е. альвеолярной концентрации анестетика от 5% до 8% МАК)[76]. При таких низких процентах МАК контекст-зависимое снижение начинает оказывать большее влияние на время пробуждения. McKay и соавт.[77] обнаружили, что способность выпить 20 *мл* воды без кашля и слюнотечения восстанавливается раньше после анестезии десфлураном, чем после анестезии севофлураном (Рис. 21-22).

Фармакодинамика вносит свои добавления к определению выхода из анестезии. Если неподвижность достигается с помощью ингаляционного анестетика, концентрация его превышает МАК. Выход из анестезии устанавливает различные задачи, например, пробуждение – т.е. достигнув МАК пробуждения, концентрация анестетика позволяет адекватно реагировать на команды 50% пациентов. МАК пробуждения у разных анестетиков не одинакова. Как доля от МАК, МАК пробуждения закиси азота (65% от МАК) превышает МАК пробуждения десфлурана, изофлурана и севофлурана (в среднем 33% от МАК).[78-80] МАК пробуждения пропофола еще ниже (20%).[81] Более низкое значение МАК пробуждения коррелирует с большей способностью обеспечивать амнезию: пропофол является самым мощным, закись азота – наименее мощной. Однако высокая МАК пробуждения означает, что пробуждение произойдет при более высокой концентрации анестетика относительно той, которая требуется для анестезии. При прочих равных пробуждение после анестезии закисью азота происходит

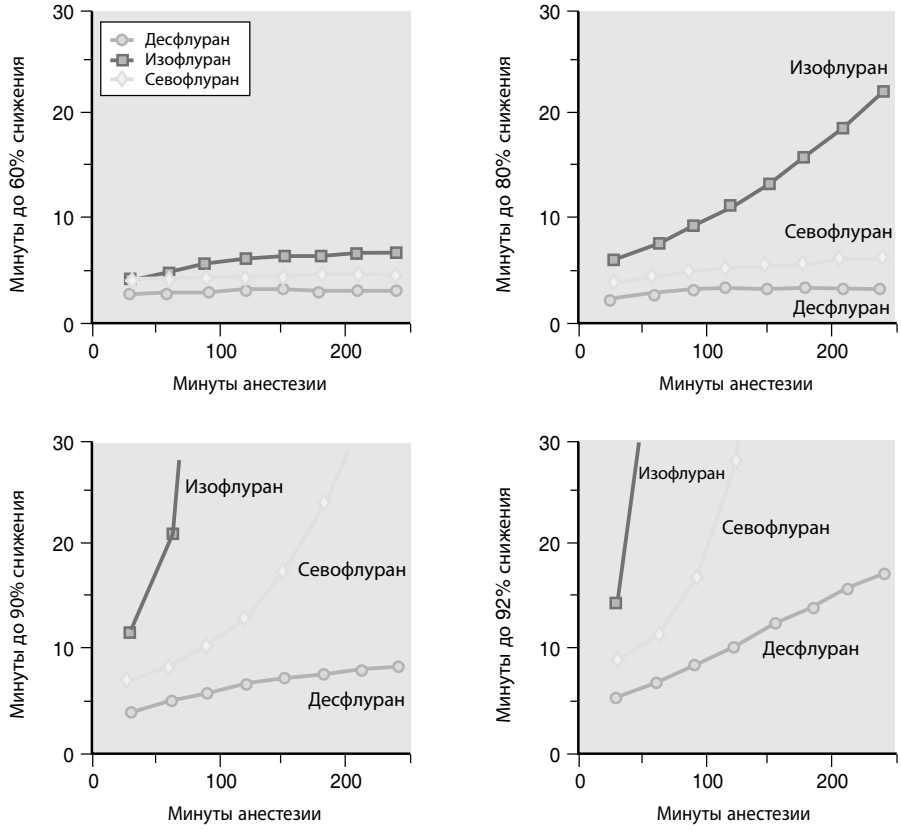


Рис. 21-21 Время, необходимое для определенного снижения парциального давления в альвеолах или хорошо васкуляризованных тканях, непосредственно зависит от нескольких факторов, и основные – это растворимость анестетика и длительность анестезии. Если необходимо снижение на 60%, то будет наблюдаться небольшая разница во времени пробуждения при сравнении изофлурана, десфлурана и севофлурана. Если для пробуждения необходимо снижение на 80%, пробуждение после анестезии изофлураном потребует больше времени, чем длительнее была анестезия, на пробуждение же после анестезии севофлураном и десфлураном длительность анестезии окажет минимальное влияние. Если же 90% анестетика должно быть выведено, пробуждение после анестезии изофлураном и севофлураном будет все более и более медленным по мере увеличения продолжительности анестезии (для изофлурана более выражено, чем для севофлурана), но на пробуждение после анестезии десфлураном длительность анестезии по-прежнему влияния не окажет. Но на снижении на 92% длительность анестезии окажет влияние и на скорость пробуждения после анестезии десфлураном. *(С изменениями из Eger EI II, Shafer SL: Tutorial: Context-sensitive decrement times for inhaled anesthetics. Anesth Analg 101:688-696, 2005.)*

быстрее, чем после анестезии десфлураном, севофлураном или изофлураном.

«Можно, я тоже съем свой кусок пирога?»

Такие менее растворимые новые ингаляционные анестетики, как десфлуран и севофлуран, характеризуются более быстрым выходом из анестезии, чем более растворимые старые анестетики типа изофлурана. Однако быстрый выход из анестезии тоже имеет свою цену: новые анестетики являются более дорогими. Может быть, можно взять лучшее от обоих поколений, используя изофлуран для поддержания анестезии, оставляя десфлуран (или севофлуран) для финала? Такой подход обеспечит экономию за счет изофлурана и быстрый выход из анестезии за счет десфлурана. Neumann и колл.[82] проверили эту идею. Добровольцам проводилась анестезия в течение 2 *ч*, трижды: с 1,25 МАК изофлурана, с 1,25 МАК десфлурана, и 1,5 *ч* с 1,25 МАК изофлурана с последующим переходом на комбинацию изофлурана и десфлурана в течение 0,5 *ч* («кроссовер»). Комбинация содержала в общем 1,25 МАК (т.е. десфлуран был добавлен по мере того, как был выведен изофлуран, в количестве, достаточном для общей суммы 1,25 МАК). С целью экономии все анестетики подавались при скорости газотока 2 *л/мин*. Цель не была достигнута, выход из анестезии после «кроссовера» был не быстрее, чем после анестезии одним изофлураном (Рис. 21-23). Выход из анестезии десфлураном был значительно быстрее, чем после анестезии как одним изофлураном, так и после перехода с изофлурана на десфлуран.

Влияние метаболизма

Насыщение ферментов, ответственных за метаболизм анестетиков, может ограничить способность метаболизма существенно влиять на скорость роста альвеолярного парциального давления анестетиков. Это ограничение отсутствует при выходе из анестезии, и метаболизм может быть важным фактором, определяющим скорость снижения альвеолярного парциального давления. Однако такой метаболизм имеет большое значение только для устаревших анестетиков, таких как галотан и метоксифлуран.[23] Севофлуран метаболизируется незначительно, изофлуран и десфлуран метаболизируются настолько мало, что это не может повлиять на их кинетику.[10,11]

Диффузионная гипоксия

Поглощение больших объемов закиси азота во время индукции анестезии приводит к росту концентрации и эффекту второго газа. Во время выхода из анестезии

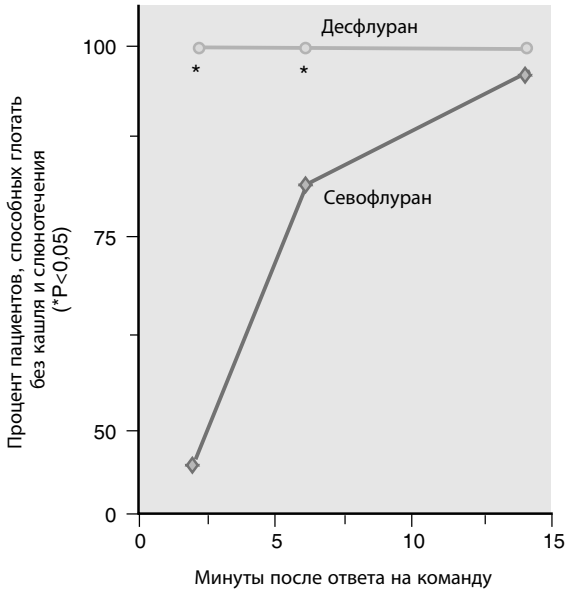


Рис. 21-22 Восстановление функций мышц глотки может потребовать снижения концентрации анестетика с 92% до 95%.[76] При таком значительном количестве выводимого анестетика время контекст-зависимого снижения подразумевает более быстрое восстановление рефлексов дыхательных путей при использовании менее растворимого десфлурана, хотя оба анестетика малорастворимы. McKey и соавт.[77] замеряли время с начала ответа на команды до того момента, когда пациенты могли проглотить 20 *мл* воды без кашля или слюнотечения. Пациенты, анестезия которым проводилась десфлураном, могли проглотить 20 *мл* воды без кашля или слюнотечения через 2 *мин* после ответа на команды, а из пациентов, получивших анестезию севофлураном – менее 50%. Через 6 *мин* после начала ответа на команды значительный процент пациентов, получавших анестезию севофлураном, все еще не мог проглотить воду без кашля или слюнотечения

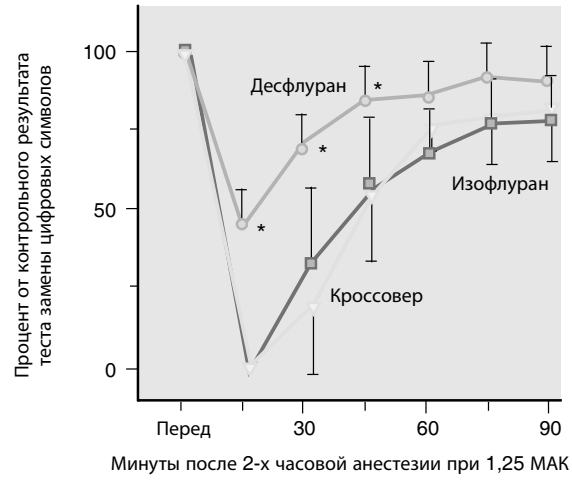


Рис. 21-23 Добровольцам проводилась анестезия в течение 2 *ч* трижды: один раз с 1,25 МАК изофлурана, один раз с 1,25 МАК десфлурана, и один раз 1,5 *ч* с 1,25 МАК изофлурана, затем 0,5 *ч* с комбинацией изофлурана и десфлурана («кроссовер»). Комбинация содержала в общем 1,25 МАК (т. е. десфлуран был добавлен по мере того, как был выведен изофлуран, в количестве, достаточном для общей суммы 1,25 МАК). Все анестетики подавались со скоростью газотока 2 *л/мин*. По прошествии 2 *ч* подача анестетика была прекращена, и далее использовался нереверсивный дыхательный контур. Тест замены цифровых символов проводился с 15-минутным интервалом, и результаты были представлены в виде процента от контрольных результатов (перед проведением анестезии). Восстановление когнитивных функций, как было определено тестом, происходило быстрее всего на 15, 30 и 45 минутах после мононаркоза десфлураном (звездочки указывают на значительные отличия от результатов при применении изофлурана или кроссовера), и десфлуран оказал наименьшее влияние на их восстановление. (*Данные Neumann MA, Weiskopf RB, Gong DH, et al: Changing from isoflurane to desflurane towards the end of anesthesia does not accelerate recovery in humans. Anesthesiology 88:914-921, 1998.)*

выделение больших объемов закиси азота может вызывать то, что Fink[83] назвал диффузионной аноксией. Эти объемы могут вызывать гипоксию (Рис. 21-24) двумя способами. Во-первых, они могут непосредственно влиять на оксигенацию, вытесняя кислород.[83] Во-вторых, путем разбавления альвеолярной концентрации углекислого газа, они могут привести к снижению активности дыхательного центра и, следовательно, к снижению вентиляции.[83,84] Оба эти эффекта требуют большого объема закиси азота, вышедшего в альвеолы. Поскольку большие объемы закиси азота выводятся в первые 5-10 *мин* выхода из анестезии, они являются периодом наибольшего беспокойства. Беспокойство усиливает тот факт, что в эти первые 5-10 *мин* может быть наиболее выражена респираторная депрессия. По этим причинам многие анестезиологи дают 100% кислород в первые 5-10 *мин* выхода из анестезии. Это может быть особенно показано пациентам с легочными заболеваниями или пациентам, у которых заведомо ожидается послеоперационная респираторная депрессия (например, после анестезии закисью азота в сочетании с наркотическими аналгетиками).

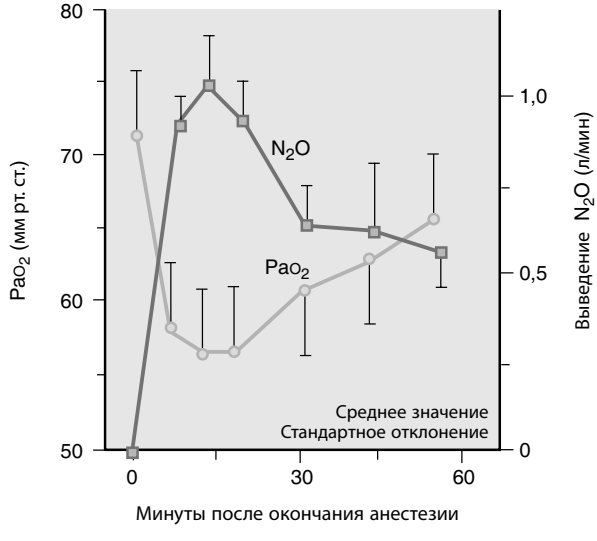


Рис. 21-24 В нулевой момент времени состав вдыхаемого газа изменился с 21%кислород/79% закись азота на 21% кислород/79% азот. Содержание кислорода в артериальной крови снизилось вследствие выхода в кровь закиси азота. *(С изменениями из Sheffer L, Steffenson JL, Birch AA: Ni-trous-oxide-induced diffusion hypoxia in patients breathing spontaneously. Anesthesiology 37:436-439, 1972.)*

Влияние наркозного контура

Наркозный контур может ограничить скорость пробуждения так же, как и скорость индукции. Если больной не отключен от дыхательного контура после прекращения подачи анестетика, то он будет продолжать вдыхать анестетик. Для снижения вдыхаемой концентрации анестетика до нуля или близкого к нулю значения следует принять во внимание два фактора: анестетик должен быть вымыт из дыхательного контура, и не должно быть рециркуляции выдыхаемого пациентом воздуха, который содержит анестетик. Влияние этих факторов на вдыхаемую концентрацию анестетика может быть преодолено использованием высокой скорости газотока (5 *л/мин* и выше).

Литература

1. Eger EI II: Uptake of inhaled anesthetics: The alveolar to inspired anesthetic difference. In Eger EI II (ed): Anesthetic Uptake and Action. Baltimore, Williams & Wilkins, 1974, pp 77-96.
2. Eger EI II: Partition coefficients of I-653 in human blood, saline, and olive oil. Anesth Analg 66:971-973, 1987.
3. Eger RR, Eger EI II: Effect of temperature and age on the solubility of enflurane, halothane, isoflurane and methoxyflurane in human blood. Anesth Analg 64:640-642, 1985.
4. Eger EI II, Shargel RO, Merkel G: Solubility of diethyl ether in water, blood and oil. Anesthesiology 24:676-678, 1963.
5. Eger EI II, Shargel R: The solubility of methoxyflurane in human blood and tissue homogenates. Anesthesiology 24:625-627, 1963.
6. Cromwell TH, Eger EI II, Stevens WC, Dolan WM: Forane uptake, excretion and blood solubility in man. Anesthesiology 35:401-408, 1971.
7. Yasuda N, Targ AG, Eger EI II: Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane, and halothane in human tissues. Anesth Analg 69:370-373, 1989.
8. Lerman J, Schmitt–Bantel BI, Gregory GA, et al: Effect of age on the solubility of volatile anesthetics in human tissues. Anesthesiology 65:307-311, 1986.
9. Munson ES, Eger EI II, Bowers DL: Effects of anesthetic-depressed ventilation and cardiac output on anesthetic uptake. Anesthesiology 38:251-259, 1973.
10. Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI II, et al: Kinetics of desflurane, isoflurane, and halothane in humans. Anesthesiology 74:489-498, 1991.
11. Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI II, et al: Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. Anesth Analg 72:316-324, 1991.
12. Eger EI II: The effect of inspired concentration on the rate of rise of alveolar concentration. Anesthesiology 24:153-157, 1963.
13. Stoelting RK, Eger EI II: An additional explanation for the second gas effect: A concentrating effect. Anesthesiology 30:273-277, 1969.
14. Korman B, Mapleson WW: Concentration and second gas effects: Can the accepted explanation be improved? Br J Anaesth 78:618-625, 1997.
15. Eger EI II, Smith RA, Koblin DD: The concentration effect can be mimicked by a decrease in blood solubility. Anesthesiology 49:282-284, 1978.
16. Epstein RM, Rackow H, Salanitre E, Wolf GL: Influence of the concentration effect on the uptake of anesthetic mixtures: The second gas effect. Anesthesiology 25:364-371, 1964.
17. Taheri S, Eger EI II: A demonstration of the concentration and second gas effects in humans anesthetized with nitrous oxide and desflurane. Anesth Analg 89:774-780, 1999.
18. Hendrickx JF, Carette R, Lemmens HJ, De Wolf AM: Large volume N2O uptake alone does not explain the second gas effect of N2O on sevoflurane during constant inspired ventilation. Br J Anaesth 96:391-395, 2006.
19. Cullen BF, Eger EI II: Diffusion of nitrous oxide, cyclopropane, and halothane through human skin and amniotic membrane. Anesthesiology 36:168-173, 1972.
20. Lockhart SH, Yasuda Y, Peterson N, et al: Comparison of percutaneous losses of sevoflurane and isoflurane in humans. Anesth Analg 72:212-215, 1991.
21. Fassoulaki A, Lockhart S, Freire BA, et al: Percutaneous loss of desflurane, isoflurane and halothane in humans. Anesthesiology 74:479-483, 1991.
22. Laster MJ, Tahari S, Eger EI II, et al: Visceral losses of desflurane, isoflurane, and halothane in swine. Anesth Analg 73:209-212, 1991.
23. Carpenter RL, Eger EI II, Johnson BH, et al: The extent of metabolism of inhaled anesthetics in humans. Anesthesiology 65:201-205, 1986.
24. Carpenter RL, Eger EI II, Johnson BH, et al: Pharmacokinetics of inhaled anesthetics in humans: Measurements during and after the simultaneous administration of enflurane, halothane, isoflurane, methoxyflurane, and nitrous oxide. Anesth Analg 65:575-582, 1986.
25. Carpenter RL, Eger EI II, Johnson BH, et al: Does the duration of anesthetic administration affect the pharmacokinetics or metabolism of inhaled anesthetics in humans. Anesth Analg 66:1-8, 1987.
26. Halsey MJ, Sawyer DC, Eger EI II, et al: Hepatic metabolism of halothane, methoxyflurane, cyclopropane, Ethrane and Forane in miniature swine. Anesthesiology 35:43-47, 1971.
27. Yamamura H, Wakasugi B, Okuma Y, Maki K: The effects of ventilation on the absorption and elimination of inhalation anaesthetics. Anaesthesia 18:427-438, 1963.
28. Fukui Y, Smith NT: Interactions among ventilation, the circulation, and the uptake and distribution of halothane—use of a hybrid computer multiple model: I. The basic model. Anesthesiology 54:107-118, 1981.
29. Doi M, Ikeda K: Respiratory effects of sevoflurane. Anesth Analg 66:241-244, 1987.
30. Fourcade HE, Stevens WC, Larson CP Jr, et al: The ventilatory effects of Forane, a new inhaled anesthetic. Anesthesiology 35:26-31, 1971.
31. Munson ES, Larson CP Jr, Babad AA, et al: The effects of halothane, fluroxene and cyclopropane on ventilation: A comparative study in man. Anesthesiology 27:716-728, 1966.
32. Lockhart S, Rampil IJ, Yasuda N, et al: Depression of ventilation by desflurane in humans. Anesthesiology 74:484-488, 1991.
33. Yamamura H: The effect of ventilation and blood volume on the uptake and elimination of inhalation anesthetic agents. In Progress in Anaesthesiology. Proceedings of the Fourth World Congress of Anesthesiologists. Amsterdam, Excerpta Medica, International Congress Series 200, 1968, pp 394-399.
34. Eger EI II, Smith NT, Stoelting RK, et al: Cardiovascular effects of halothane in man. Anesthesiology 32:396-409, 1970.
35. Gibbons RT, Steffey EP, Eger EI II: The effect of spontaneous versus controlled ventilation on the rate of rise of alveolar halothane concentration in dogs. Anesth Analg 56:32-34, 1977.
36. Eger EI II, Bahlman SH, Munson ES: Effect of age on the rate of increase of alveolar anesthetic concentration. Anesthesiology 35:365-372, 1971.
37. Wahrenbrock EA, Eger EI II, Laravuso RB, Maruschak G: Anesthetic uptake—of mice and men (and whales). Anesthesiology 40:19-23, 1974.
38. Munson ES, Eger EI II, Tham MK, Embro WJ: Increase in anesthetic uptake, excretion and blood solubility in man after eating. Anesth Analg 57:2221-2231, 1978.
39. Gallagher TM, Black GW: Uptake of volatile anaesthetics in children. Anaesthesia 40:1073-1077, 1985.
40. Eger EI II, Severinghaus JW: Effect of uneven pulmonary distribution of blood and gas on induction with inhalation anesthetics. Anesthesiology 25:620-626, 1964.
41. Stoelting RK, Longnecker DE: Effect of right-to-left shunt on rate of increase in arterial anesthetic concentration. Anesthesiology 36:352-356, 1972.
42. Eger EI II, Saidman LJ: Hazards of nitrous oxide anesthesia in bowel obstruction and pneumothorax. Anesthesiology 26:61-66, 1965.
43. Hunter AR: Problems of anaesthesia in artificial pneumothorax. Proc R Soc Med 48:765, 1955.
44. Munson ES, Merrick HC: Effect of nitrous oxide on venous air embolism. Anesthesiology 27:783-787, 1966.
45. Shapiro HM, Yoachim J, Marshall LF: Nitrous oxide challenge for detection of residual intravascular pulmonary gas following venous air embolism. Anesth Analg 61:3021-3026, 1982.
46. Stanley TH, Kawamura R, Graves C: Effects of nitrous oxide on volume and pressure of endotracheal tube cuffs. Anesthesiology 41:256-262, 1974.
47. Kaplan R, Abramowitz MD, Epstein BS: Nitrous oxide and air-filled balloon-tipped catheters. Anesthesiology 55:71-73, 1981.
48. Algren JT, Gursoy F, Johnson TD, Skjonsby BS: The effect of nitrous oxide diffusion on laryngeal mask airway cuff inflation in children. Paediatr Anaesth 8:31-36, 1998.
49. Wolf GL, Capuano C, Hartung J: Nitrous oxide increases intraocular pressure after intravitreal sulfur hexafluoride injection. Anesthesiology 59:547-548, 1983.
50. Thomsen KA, Terkildsen K, Arnfred J: Middle ear pressure variations during anesthesia. Arch Otolaryngol 82:609-611, 1985.
51. Saidman LJ, Eger EI II: Change in cerebrospinal fluid pressure during pneumoencephalography under nitrous oxide anesthesia. Anesthesiology 26:67-72, 1965.
52. Waun JE, Sweitzer RS, Hamilton WK: Effect of nitrous oxide on middle ear mechanics and hearing acuity. Anesthesiology 28:846-850, 1987.
53. Graham MD, Knight PR: Atelectative tympanic membrane reversal by nitrous oxide supplemented general anesthesia and polyethylene ventilation tube insertion. A preliminary report. Laryngoscope 41:1469, 1981.
54. Eger EI II, Ionescu P, Gong D: Circuit absorption of halothane, isoflurane and sevoflurane. Anesth Analg 86:1070-1074, 1998.
55. Targ AG, Yasuda N, Eger EI II: Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane, and halothane in plastics and rubber composing a conventional anesthetic circuit. Anesth Analg 68:218-225, 1989.
56. Strum DP, Johnson BH, Eger EI II: Stability of sevoflurane in soda lime. Anesthesiology 67:779-781, 1987.
57. Higuchi H, Sumita S, Wada H, et al: Effects of sevoflurane and isoflurane on renal function and on possible markers of nephrotoxicity. Anesthesiology 89:307-322, 1998.
58. Eger EI II, Gong D, Koblin DD, et al: Dose-related biochemical markers of renal injury after sevoflurane vs. desflurane anesthesia in volunteers. Anesth Analg 85:1154-1163, 1997.
59. Kobayashi S, Bito H, Obata Y, et al: Compound A concentration in the circle absorber system during low-flow sevoflurane anesthesia: Comparison of Dragersorb Free, Amsorb, and Sodasorb II. J Clin Anesth 15:33-37, 2003.
60. Fang ZX, Eger EI II, Laster MJ, et al: Carbon monoxide production from degradation of desflurane, enflurane, isoflurane, halothane, and sevoflurane by soda lime and Baralyme. Anesth Analg 80:1187-1193, 1995.
61. Knolle E, Heinze G, Gilly H: Small carbon monoxide formation in absorbents does not correlate with small carbon dioxide absorption. Anesth Analg 95:650-655, 2002.
62. Harper M, Eger EI II: A comparison of the efficiency of three anesthesia circle systems. Anesth Analg 55:7221-7229, 1976.
63. Severinghaus JW: The rate of uptake of nitrous oxide in man. J Clin Invest 33:1183-1189, 1954.
64. Lowe HJ, Ernst EA: The Quantitative Practice of Anesthesia: Use of Closed Circuit. Baltimore, Williams & Wilkins, 1981.
65. Hendrickx JFA, Soetens M, VanderDonck A, et al: Uptake of desflurane and isoflurane during closed-circuit anesthesia with spontaneous and controlled mechanical ventilation. Anesth Analg 84:413-418, 1997.
66. Eger EI II: Complexities overlooked: Things may

not be what they seem. Anesth Analg 84:239-240, 1997.
67. Eger EI II: Desflurane (Suprane). A Compendium and Reference. Rutherford, NJ, Healthpress Publishing, 1993, pp 1-119.
68. Weiskopf RB, Eger EI II: Comparing the costs of inhaled anesthetics. Anesthesiology 79:1413-1418, 1993.
69. Eger EI II, Johnson BH: Rates of awakening from anesthesia with I-653, halothane, isoflurane, and sevoflurane: A test of the effect of anesthetic concentration and duration in rats. Anesth Analg 66:977-982, 1987.
70. Mapleson WW: Quantitative prediction of anesthetic concentrations. In Papper EM, Kitz RJ (eds): Uptake and Distribution of Anesthetic Agents. New York, McGraw–Hill, 1963, pp 1021-1119.
71. Stoelting RK, Eger EI II: The effects of ventilation and anesthetic solubility on recovery from anesthesia: An *in vivo* and analog analysis before and after equilibration. Anesthesiology 30:290-296, 1969.
72. Nordmann GR, Read JA, Sale SM, et al: Emergence and recovery in children after desflurane and isoflurane anaesthesia: Effect of anaesthetic duration. Br J Anaesth 96:779-785, 2006.
73. Eger EI II, Gong D, Koblin DD, et al: Effect of anesthetic duration on kinetic and recovery characteristics of desflurane vs. sevoflurane (plus compound A) in volunteers. Anesth Analg 86:414-421, 1998.
74. Bailey JM: Context-sensitive half-times and other decrement times of inhaled anesthetics. Anesth Analg 85:681-686, 1997.
75. Eger EI II, Shafer SL: Tutorial: Context-sensitive decrement times for inhaled anesthetics. Anesth Analg 101:688-696, 2005.
76. Sundman E, Witt H, Sandin R, et al: Pharyngeal function and airway protection during subhypnotic concentrations of propofol, isoflurane, and sevoflurane. Volunteers examined by pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry. Anesthesiology 95:1125-1132, 2001.
77. McKay RE, Large MJC, Balea MC, McKay WR: Airway reflexes return more rapidly after desflurane anesthesia than after sevoflurane anesthesia. Anesth Analg 100:697-700, 2005.
78. Katoh T, Suguro Y, Nakajima R, et al: Blood concentration of sevoflurane and isoflurane on recovery from anaesthesia. Br J Anaesth 69:259-262, 1992.
79. Dwyer R, Bennett HL, Eger EI II, Heilbron D: Effects of isoflurane and nitrous oxide in subanesthetic concentrations on memory and responsiveness in volunteers. Anesthesiology 77:888-898, 1992.
80. Katoh T, Suguro Y, Ikeda T, et al: Influence of age on awakening concentrations of sevoflurane and isoflurane. Anesth Analg 76:348-352, 1993.
81. Chortkoff BS, Eger EI II, Crankshaw DP, et al: Concentrations of desflurane and propofol that suppress response to command in humans. Anesth Analg 81:737-743, 1995.
82. Neumann MA, Weiskopf RB, Gong DH, et al: Changing from isoflurane to desflurane towards the end of anesthesia does not accelerate recovery in humans. Anesthesiology 88:914-921, 1998.
83. Fink BR: Diffusion anoxia. Anesthesiology 16:511-519, 1955.
84. Rackow H, Salanitre E, Frumin MJ: Dilution of alveolar gases during nitrous oxide excretion in man. J Appl Physiol 16:723-728, 1961.

Neil E. Farber, Paul S. Pagel и David C. Warltier
Перевод Е.С. Яковлевой
Редакторы перевода А.М. Варвинский и К.М. Лебединский

22 Ингаляционные анестетики: фармакология дыхательной системы

Ключевые моменты

1. Ингаляционные анестетики воздействуют на все звенья физиологии дыхания, от различных сил, контролирующих вентиляцию и легочный кровоток, до поверхностного натяжения, секреции слизи, тонуса гладкой мускулатуры дыхательных путей и развития воспалительной реакции.
2. Бронходилатирующее действие летучих анестетиков осуществляется посредством различных сложных механизмов, которые включают в себя как снижение внутриклеточной концентрации кальция, так и снижение чувствительности к кальцию. Летучие анестетики повышают базисный легочный динамический комплайнс, но эти вещества более эффективно снижают возрастающее легочное сопротивление, если оно вызвано химическими или механическими раздражителями. Ингаляционные анестетики преимущественно расширяют дистальные отделы дыхательных путей в большей степени, чем проксимальные.
3. Ингаляционные анестетики уменьшают скорость мукоцилиарного клиренса за счет снижения частоты биения ресничек, нарушения синхронизма их работы или изменения свойств слизи.
4. Легочный сурфактант уменьшает работу дыхания посредством снижения альвеолярного поверхностного натяжения. Летучие анестетики вызывают постепенное, обратимое уменьшение фосфатидилхолина, основного липидного компонента сурфактанта. Какова роль угнетения мукоцилиарной функции и изменений в функции альвеолоцитов II типа в развитии послеоперационных осложнений со стороны легких после применения ингаляционных анестетиков, пока неизвестно.
5. Действие ингаляционных анестетиков на паренхиму легких и легочный кровоток многогранно, и это осложняет непосредственную оценку изменений в сосудистом сопротивлении легких, возникших в результате применения анестетиков. Летучие анестетики вызывают двухфазный ответ гладкой мускулатуры сосудов легких в виде сокращения и расслабления, регулируемый различными способами через кальций-опосредованные сигнальные пути. В целом конечный эффект изменений легочного сосудистого сопротивления, индуцированных ингаляционными анестетиками, относительно мал.
6. Гипоксическая легочная вазоконстрикция (ГЛВ) – это важный механизм, посредством которого происходит перераспределение легочного кровотока из плохо вентилируемых областей легких в области с адекватной альвеолярной вентиляцией. Большинство ингаляционных анестетиков снижают ГЛВ *in vitro* и оказывают относительно небольшой ингибирующий эффект на ГЛВ, шунтирование или оксигенацию *in vivo*.
7. Ингаляционные анестетики (за исключением ксенона) дозозависимым образом снижают дыхательный объем и минутную вентиляцию и становятся причиной тахипноэ. Относительная способность ингаляционных анестетиков повышать напряжение диоксида углерода в артериальной крови (как индекс депрессии дыхания) распределяется следующим образом: энфлуран > десфлуран = изофлуран > севофлуран = галотан > закись азота.
8. Ингаляционные анестетики воздействуют на инспираторную и экспираторную мускулатуру в различной степени, что, возможно, является результатом изменения чувствительности бульбоспинальных инспираторных и экспираторных нейронов.
9. Ингаляционные анестетики дозозависимым образом угнетают дыхательный ответ на гиперкапнию и гипоксию посредством различных центральных и периферических хеморецепторных механизмов. Эффект субанестетической концентрации летучих анестетиков на гиперкапническую реакцию весьма спорен. Подавление гипоксической реакции путем применения субанестетической концентрации летучих анестетиков зависит от используемого вещества и, возможно, от исходного уровня возбуждения ЦНС. Эти находки могут иметь важное клиническое значение в периоперационном периоде.
10. Летучие анестетики могут проявлять провоспалительное влияние и усугублять острое повреждение легких. В то же время, напротив, было продемонстрировано, что летучие анестетики могут уменьшать воспаление и улучшать как химическую, так и физиологическую функцию легких при остром повреждении легких.

Эта глава посвящена описанию респираторной фармакологии ингаляционных анестетиков. Легкие уникальны в своей незащищенности по отношению ко множеству различных физических факторов, включая вентиляцию, кровоток, поверхностное натяжение, и ингаляционные анестетики активно модулируют каждое из этих воздействий. Отдельные разделы этой главы сфокусированы на вопросах тонуса дыхательных путей, легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), мукоцилиарной функции, продукции сурфактанта, контроля вентиляции и острого повреждения легких. Обсуждаются эффекты летучих анестетиков в каждом из этих аспектов.

Бронхиальный тонус

Временное повышение сопротивления дыхательных путей может быть вызвано, по крайней мере отчасти, повышением тонуса гладкой мускулатуры бронхов. У пациентов, не имеющих в недавнем прошлом симптомов астмы, частота возникновения периоперационных респираторных осложнений очень низка, в то время как приблизительно у 6% пациентов с астмой в периоперационном периоде развивался бронхоспазм. В ходе проспективных исследований было продемонстрировано, что у 1,7% пациентов с астмой отмечаются респираторные проблемы[1] и у 25% – стридорозное дыхание после вводного наркоза.[2] Из 40 случаев развития бронхоспазма, приведших в итоге к судебному урегулированию претензий по поводу врачебной халатности, как сообщает ASA Closed Claims Project[3], 88% повлекло за собой повреждение мозга или смерть, и только у половины этих пациентов в анамнезе имелась астма или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Поскольку клинически значимый бронхоспазм может возникнуть у нормальных субъектов без предшествующих заболеваний легких, понимание физиологического воздействия ингаляционных препаратов на гладкую мускулатуру бронхов имеет важное значение.

Фармакология гладкой мускулатуры бронхов

Pinto–Pereira с соавт.[4] суммировали механизмы, которые могут приводить к увеличению сопротивления дыхательных путей. Гладкая мускулатура дыхательных путей распространяется дистально до уровня терминальных бронхиол и иннервируется вегетативной нервной системой, а также неадренергическими и нехолинергическими механизмами. Парасимпатические нервы, которые берут начало в вагусном центре в ЦНС, обеспечивают поддержание базового тонуса дыхательных путей и рефлекс бронхоконстрикции. Изменение уровня внутриклеточного кальция (ICa^{2+}) и поступления Ca^{2+} может быть вызвано изменениями соотношения циклических нуклеотидов в гладких мышцах бронхов. Агонист-индуцированное сокращение осуществляется посредством увеличения активности киназы легких цепей миозина, фосфорилированием регуляторной легкой цепи миозина с молекулярной массой 20 *кД* и увеличением чувствительности к Ca^{2+}.[5] Экзогенное влияние ацетилхолина или стимуляция вагуса увеличивают уровень циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) по отношению к циклическому аденозинмонофосфату (цАМФ) и приводят к сокращению гладкой мускулатуры бронхов. Процесс активации гладкомышечных клеток бронхов агонистом также включает вторичный мессенджер – циклический аденозиндифосфат, который косвенно способствует высвобождению Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума (СР) посредством активации каналов – рианодиновых рецепторов.[6] Агонист-индуцированная стимуляция нерастворимой гуанилатциклазы вызывает расслабление гладкомышечных мышечных волокон бронхов путем снижения потока Ca^{2+}. В противоположность этому стимуляция растворимой гуанилатциклазы такими веществами, как оксид азота (NO), снижает концентрацию ICa^{2+} и чувствительность к Ca^{2+}.[7]

Высвобождение гистамина в дыхательных путях или различные виды механического или химического раздражения могут усиливать афферентную стимуляцию блуждающего нерва и приводить к развитию рефлекторного бронхоспазма. Это увеличение бронхиального тонуса блокируется при введении антагониста холинергических рецепторов атропина. Мускариновые рецепторы M_2 и M_3 на гладких мышцах бронхов обеспечивают бронхоконстрикцию путем увеличения чувствительности к Ca^{2+}.[8] Кроме того, было выявлено блокирующее действие пресинаптических M_2 мускариновых рецепторов на освобождение ацетилхолина, и потому действие препаратов, преимущественно ингибирующих M_2 мускариновые рецепторы (например, ипратропиум бромид), может парадоксальных образом приводить к бронхоспазму[9], хотя данный эффект у пациентов наблюдался редко.

В гладкой мускулатуре бронхов представлены адренорецепторы классов α и β_2. α-адренорецепторы представлены в бронхиальном дереве человека, но клиническая значимость их действия невелика. В противоположность α-рецепторам, β_2-адренорецепторы играют важную роль в развитии реакции гладких мышц бронхов. Стимуляция β_2-адренорецепторов вызывает цАМФ-обусловленную релаксацию посредством активации протеинкиназы А и последующего оттока Ca^{2+} из клетки в саркоплазматический ретикулум. Примечательно, что астма, так же как аллергический и метахолин-обусловленный бронхоспазм, не связана генетически с доминантным геном β_2-адренорецепторов.[10] Респираторный эпителий выделяет вещество, которое модулирует тонус гладких мышц бронхов. При удалении эпителия усиливается ответная сократительная реакция на воздействие ацетилхолина, гистамина и серотонина в верхних дыхательных путях и ослабляется реакция расслабления при воздействии изопротеренола в нижних дыхательных путях. Эти процессы аналогичны воздействиям, оказываемым на тонус гладких мышц сосудов, возникающим при повреждении эндотелия. Тем не менее в опытах на свиньях активность, направленная на изменение просвета бронхов, опосредованная бронхиальным эпителием, незначительно зависит от экстракорпорального кровообращения, в отличие от дисфункции гладких мышц бронхов, обусловленной сосудистым эндотелием.[11] Несмотря на то, что были определены эндогенные эпителиальные факторы, NO может играть важную роль в процессе вазодилатации респираторного эпителия, аналогичную таковой в сосудистом эндотелии. Эндотелин-1 также является потенциальным эндогенным бронхоконстриктором, как и вазоконстриктором, действие которого осуществляется посредством активации метаболического пути инозитолтрифосфата (IP_3).[12]

Летучие анестетики

Все ингаляционные анестетики являются бронходилататорами, но продолжаются дискуссии на предмет того, какой ингаляционный анестетик обладает наибольшей бронхорасширяющей активностью. Во многих исследованиях с использованием животных было выявлено, что наиболее выраженным эффектом релаксации гладкой мускулатуры бронхов обладает галотан. При исследовании воздействия ингаляционных анестетиков на тонус бронхов необходимо исключить косвенное влияние напряжения двуокиси углерода в артериальной крови, особенно в процессе спонтанного дыхания, т.к. и бронхоконстрикция, вызванная гипокапнией, и бронходилатация, вызванная гиперкапнией, ослабевают при применении изофлурана.[13] То, что может быть расценено как дозозависимое воздействие на углубление уровня наркоза при использовании ингаляционных анестетиков, может на самом деле быть обусловлено непрямым воздействием прогрессирующего увеличения напряжения двуокиси углерода. Изофлуран и галотан (1,5 минимальной альвеолярной концентрации, МАК) оказывают схожий эффект снижения сопротивления в дыхательных путях при бронхоспазме в экспериментах на собаках, после впрыскивания им антигена аскарид. Аналогичные результаты были получены при использовании в качестве бронхоконстриктора метахолина. Приведенные выше факты позволяют предположить, что изофлуран и галотан непосредственно вызывают бронходилатацию и угнетают рефлексы дыхательных путей. Как оказалось, изофлуран обладает таким же значимым бронхорасширяющим действием, как галотан и энфлуран, но галотан увеличивает динамический комплайнс (показатель сопротивления нижних дыхательных путей)* в бóльшей степени, чем изофлуран. Эти данные могут иметь особое значение в свете того факта, что изофлуран *in vitro* расширяет бронхиолы в бóльшей степени, чем бронхи.[14] Структура эпителия респираторного тракта меняется от псевдослоистых цилиндрических клеток верхних дыхательных путей до более тонких кубических клеток на уровне бронхиол, и между этими областями имеется сравнительно большое количество гистологических отличий. И хотя все летучие анестетики оказывают бронходилатирующий эффект, их специфическое действие на бронхиолы зависит от области и структуры бронхиального дерева. Park с соавт.[15] продемонстрировали, что изофлуран и галотан расширяют бронхи четвертого порядка при эквивалентных значениях МАК. Галотан, изофлуран, севофлуран и десфлуран в концентрациях до 1 МАК также ослабляют бронхоконстрикцию, вызванную метахолином, в опыте на крысах с открытой грудной клеткой, находящихся под пентобарбиталовым наркозом.[16]

Используя данные компьютерной томографии (КТ), Brown с соавт.[17,18] показал, что галотан при более низких концентрациях оказывает более выраженное бронхорасширяющее действие, чем изофлуран (Рис. 22-1). При эквивалентных МАК галотан также оказывал более выраженный бронходилатирующий эффект, как было выявлено по КТ с высокой разрешающей способностью.[19] Все ингаляционные анестетики, включая севофлуран[20,21] и десфлуран[22,23], вызывают расслабление гладкой мускулатуры дыхательных путей. Севофлуран (1 МАК) снижает сопротивление дыхательных путей (что было установлено посредством техники равных объемов) у 15% пациентов, подвергшихся плановому оперативному вмешательству. Десфлуран же, наоборот, снижает сопротивление в незначительной степени.[24] Галотан, десфлуран и изофлуран, как оказалось, расширяют дистальные отделы дыхательных путей (т.е. бронхиолы) в бóльшей степени, чем проксимальные (т.е. бронхи)[22]. Таким же образом изофлуран и севофлуран в бóльшей степени препятствуют сокращению гладких мышц на уровне бронхиол, нежели на уровне трахеи.[25] Вышеуказанные эффекты, как оказалось, непосредственно связаны с типом потенциалзависимых Ca^{2+}-каналов (VDCs), представленных в этих областях дыхательных путей. Применение летучих анестетиков у детей, подвергающихся плановым визуализирующим исследованиям, приводит к прогрессирующему уменьшению поперечного сечения мускулатуры верхних дыхательных путей** и последующему коллапсу дыхательных путей на глоточном уровне.[26] Как было установлено в исследованиях на животных применительно к изофлурану и галотану, эффект севофлурана у детей распределялся на протяжении верхних дыхательных путей неравномерно (см. также Гл. 82).

Ингаляция 1 МАК или 2 МАК галотана, энфлурана, севофлурана или изофлурана не изменяет исходное легочное сопротивление и динамический легочный комплайнс. Тем не менее данные анестетики значительно смягчают реакцию увеличения легочного сопротивления и сниже-

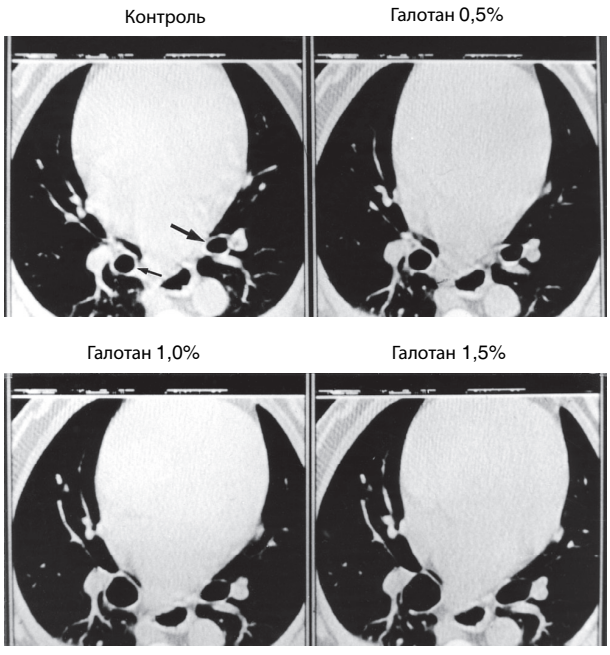


Рис. 22-1 Компьютерная томография высокого разрешения (КТ снимок одной собаки). **Верхний левый снимок** – контроль; **верхний правый снимок** – в ходе применения галотана в концентрации 0,5%; н**ижний левый снимок** – при применении галотана в концентрации 1,0%; **нижний правый снимок** – при концентрации галотана 1,5%. Обратите внимание на прогрессирующую дилатацию дыхательных путей, указанную стрелками. *(Представлены данные авторов Brown RH, Mitzner W, Zerhouni E, et al: Direct **in vivo** visualization of bronchodilation induced by inhalational anesthesia using high-resolution computed tomography. Anesthesiology 78:295, 1993, с разрешения авторов)*

* Показатель динамического комплайнса скорее смешивает между собой аэродинамическое сопротивление и растяжимость, нежели позволяет избирательно оценить сопротивление именно мелких бронхов. В респираторной механике задача раздельной оценки сопротивления дыхательных путей разного калибра решается анализом показателей петли «поток-объем» – максимальных объемных скоростей выдоха на разных уровнях его объема по отношению к ЖЕЛ – МОС25, МОС50, МОС75 *(Прим. гл. ред. пер.)*

** Так в тексте оригинала *(Прим. гл. ред. пер.)*

ния динамического легочного комплайнса, возникшую в ответ на внутривенное введение гистамина. Галотан оказывал самый выраженный бронходилатирующий эффект, в то время как показатели бронходилатации у изофлурана, энфлурана и севофлурана практически идентичны.[21] С другой стороны, десфлуран оказывает бронходилатирующий эффект при концентрациях 1 МАК, но увеличивает сопротивления дыхательных путей при 2 МАК[27]. *In vivo* фиброоптическим бронхоскопом было выявлено, что галотан, энфлуран и севофлуран обладают схожим бронхорасширяющим эффектом на бронхи 3- и 4-го порядка.[28]

Механизм действия

Летучие анестетики вызывают расслабление гладких мышц дыхательных путей посредством прямого снижения их сократительной способности. Этот эффект возникает вследствие прямого воздействия на бронхиальный эпителий и на гладкомышечные клетки дыхательных путей, а также путем непрямого ингибирования рефлекторных нервных путей. Механизмы, отвечающие за прямой релаксирующий эффект, включают в себя снижение уровня ICa^{2+}, который является важным регулятором реактивности гладких мышц. Некоторые внутриклеточные медиаторы, способствующие мобилизации Ca^{2+}, являются потенциальными точками приложения действия летучих анестетиков, но преобладающим является механизм ингибирования мембрано-ассоциированных потенциал-зависимых Ca^{2+} каналов, что приводит к снижению выхода Ca^{2+} в цитозоль[29]. Вызванное летучими анестетиками повышение концентрации цАМФ приводит к снижению содержания свободного Ca^{2+} путем стимуляции выхода Ca^{2+} и увеличения обратного захвата Ca^{2+} саркоплазматическим ретикулумом. Все это способствует расслаблению гладкой мускулатуры.[30] В дополнение к снижению уровня ICa^{2+} ингаляционные анестетики снижают чувствительность к кальцию, что является следствием ингибирования

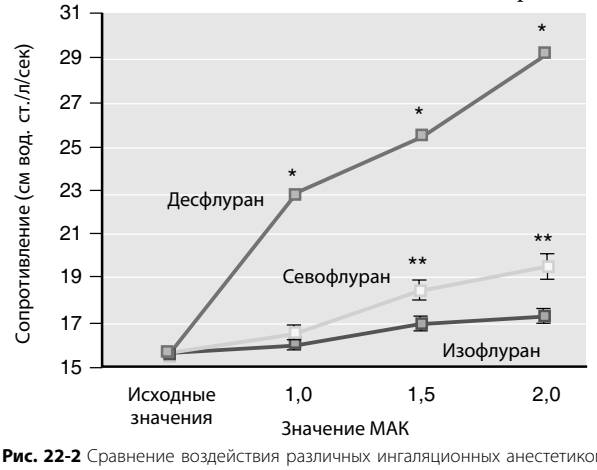


Рис. 22-2 Сравнение воздействия различных ингаляционных анестетиков в эквивалентных концентрациях на общее легочное сопротивление. При 1 минимальной альвеолярной концентрации (МАК) только десфлуран достоверно увеличивал легочное сопротивление при сравнении с изофлураном и севофлураном. При 1,5 и 2 МАК севофлуран достоверно увеличивал общее легочное сопротивление по сравнению с изофлураном, тогда как десфлуран вызывал более выраженное увеличение сопротивления, чем два других препарата.

*Увеличенное легочное сопротивление в сравнении с севофлураном и изофлураном;

** Увеличенное легочное сопротивление в сравнении с изофлураном. *(Данные Nyktari VG, Papaioannou AA, Prinianakis G, et al: Effect of the physical properties of isoflurane, sevoflurane and desflurane on pulmonary resistance in a laboratory lung model. Anesthesiology 104:1202, 2006, с разрешения авторов.)*

активности протеинкиназы C[31] и ингибирования функции белка G.[32] Предполагается, что летучие анестетики дифференцированно изменяют легочное сопротивление путем изменения плотности газовой смеси (Рис. 22-2).[31] На модели легких с фиксированным сопротивлением в лабораторных условиях высокие концентрации летучих анестетиков увеличивают плотность газовой смеси и расчетное сопротивление, и десфлуран увеличивал эти показатели в бóльшей степени по сравнению со всеми остальными анестетиками при всех исследованных МАК.

Воздействие летучих анестетиков на проксимальные дыхательные пути отличается от эффекта, оказываемого ими на дистальные дыхательные пути, что может быть связано с характерными воздействиями на потенциалзависимые Ca^{2+}-каналы (VDCs) и с распределением этих каналов. Медленные потенциалзависимые Ca^{2+}-каналы (L-типа) обеспечивают основной путь поступления Ca^{2+} в гладкую мускулатуру трахеи, в то время как в гладкомышечных клетках бронхов представлены оба вида каналов: и медленные каналы (L-типа), и транзиторные или быстрые (T-типа).[25,33] Yamakage с соавт.[25] продемонстрировали, что изофлуран и севофлуран ингибируют оба типа VDCs-каналов дозозависимым образом, но в значительно бóльшей степени воздействует на T-тип VDCs-каналов бронхиальных гладкомышечных клеток (Рис. 22-3). Воздействие ингаляционных анестетиков на гладкие мышцы трахеи противоположно эффекту на гладкие мышцы бронхов, что также может быть связано с их влиянием на активность активируемых Ca^{2+} хлорных каналов[34,35] или различной чувствительностью подтипов K^+-каналов.[34] В более ранних исследованиях выдвигалось предположение, что ингаляционные анестетики оказывает миорелаксирующий эффект на гладкую мускулатуру дыхательных путей путем открытия АТФ-чувствительных калиевых каналов ($K_{АТР}$). Как бы то ни было, было выявлено, что галотан оказывает минимальное воздействие на $K_{АТР}$-каналы в гладких мышцах трахеи.[36]

Предполагаемый сигнальный путь, лежащий в основе бронходилатации, обусловленной летучими анестетиками, изображен на Рис. 22-4. Галотан, помимо воздействия на VDCs-каналы, также снижает уровень Ca^{2+}, уменьшая его содержание в саркоплазматическом ретикулуме.[37,38] Оказалось, что галотан-индуцированное снижение Ca^{2+} саркоплазматического ретикулума происходит посредством повышения IP_3 и каналов рианодиновых рецепторов,[38] но прямое воздействие на концентрацию IP_3 остается спорным. Warmer с соавт.[39] в исследовании гладкой мускулатуры трахеи собак продемонстрировали, что галотан снижает чувствительность к Ca^{2+}, вызванную ацетилхолином, в большей степени, чем изофлуран и севофлуран. Сходные выводы можно сделать и относительно миорелаксирующих эффектов ингаляционных анестетиков на гладкую мускулатуру всех отделов дыхательных путей. Галотан может снижать уровень свободного Ca^{2+} в цитоплазме или ограничивать поступление его через клеточную мембрану. Изменение чувствительности к Ca^{2+} является важным механизмом, благодаря которому ингаляционные анестетики вызывают релаксацию гладких мышц. Этот процесс обеспечивается, по крайней мере частично, увеличением содержания в гладкой мускулатуре протеина фосфатазы[40] и модуляцией белков G, которые воздействуют на цГМФ, особенно G_q и G_i.[32,41] Летучие анестетики затрагивают функцию белков G в различных тканях, но галотан-индуцированная релаксация гладкой мускулатуры дыхательных путей происходит независимо от ингибиторного белка G, чувствительного к токсину

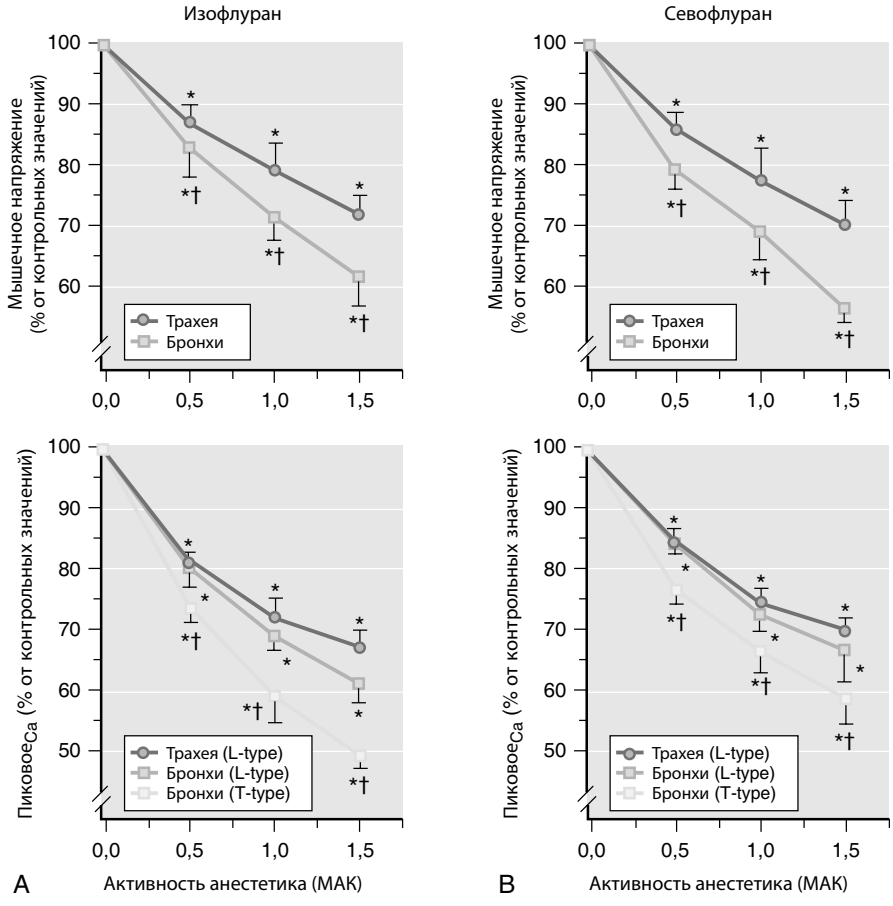


Рис. 22-3 Воздействие изофлурана и севофлурана на гладкие мышцы трахеи у свиней, в отличие от воздействия на сокращение гладких мышц или на входящий поток iCa^{2+} через потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа. Разницы в ингибировании потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа нет было. Оба анестетика оказывали более значимый ингибиторный эффект на кальциевые каналы гладких мышц Т-типа. Представленные символы означают ±SD. *P<0,05 против 0 МАК. †P<0,05 против гладкой мускулатуры на Рис. **A** и †P<0,05 против кальциевых каналов L-типа на Рис. **B**. *(Данные Yamakage M, Chen X, Tsuijiguchi N, et al: Different inhibitory effects of volatile anesthetics on T- and L-type voltage-dependent Ca^{2+} channels in porcine tracheal and bronchial smooth muscles. Anesthesiology 94:683, 2001, с разрешения авторов)*

коклюша, который чувствителен к релаксирующему эффекту агонистов β-адренорецепторов.[42] Летучие анестетики взаимодействуют с комплексом мускаринового рецептора с гетеротримерным белком G с целью предотвращения агонист-индуцированной замены нуклеотида в G_{α}-субъединице белка G.[43] Это возможно благодаря механизму ингибирования летучими анестетиками сигнальных белков, таких как фосфолипаза С, протеинкиназа С и ионные каналы. В дополнение к ингибирующему воздействию летучих анестетиков на мускариновый агонист-индуцированный нуклеотидный обмен гуанина они оказывают непосредственное влияние на комплекс белка G с рецептором.[42] Последним этапом в сокращении гладких мышц дыхательных путей является создание силы и укорочение гладких мышц, которое регулируется числом миозиновых поперечных мостиков и их кинетикой. На модели изолированных гладких мышц дыхательных путей у крыс было выявлено, что изофлуран модулирует и число поперечных миозиновых мостиков, и скорость обмена.[44]

Эффект бронхоконстрикции, вызываемый ингаляцией низких концентраций двуокиси углерода, ослаблялся при ингаляционном введении галотана, но не при внутривенном, что свидетельствует о его непосредственном воздействии на мускулатуру дыхательных путей или на нейронные рефлекторные дуги на местном, а не на центральном уровне. Галотан-, изофлуран-, севофлуран- и десфлуран-индуцированная дилатация дистальных сегментов бронхов частично зависит от наличия в них бронхиального эпителия.[15,45] Простаноиды (например, простагландины E_2 или I_2) или NO могут быть посредниками в развитии бронходилатационного эффекта, вызываемого летучими анестетиками. Например, бронхорасширяющий эффект при использовании изофлурана в большей степени зависит от наличия NO, чем простаноидов, а при использовании галотана наблюдается обратная ситуация. У пациентов с астмой или после контакта с аллергеном в нижних отделах дыхательных путей может развиться фокальное повреждение эпителия или воспалительная реакция, и, как следствие, может ослабевать бронходилатирующий эффект летучих анестетиков.[46] У пациентов с хронической реактивной болезнью дыхательных путей при применении летучих анестетиков бронхолитический эффект в большей степени развивается в проксимальных отделах дыхательных путей, а не в дистальных. Стимуляция нервов дыхательных путей *in vitro* приводит к холинергической сократительной реакции, ингибируемой атропином. В дополнение к непосредственному воздействию, которое только что было описано, индуцированная летучими анестетиками бронходилатация также возникает путем холинергической нервной передачи, осуществляемой посредством пресинаптических и постсинаптических механизмов.[47,48] Сочетание атропина и галотана не увели-

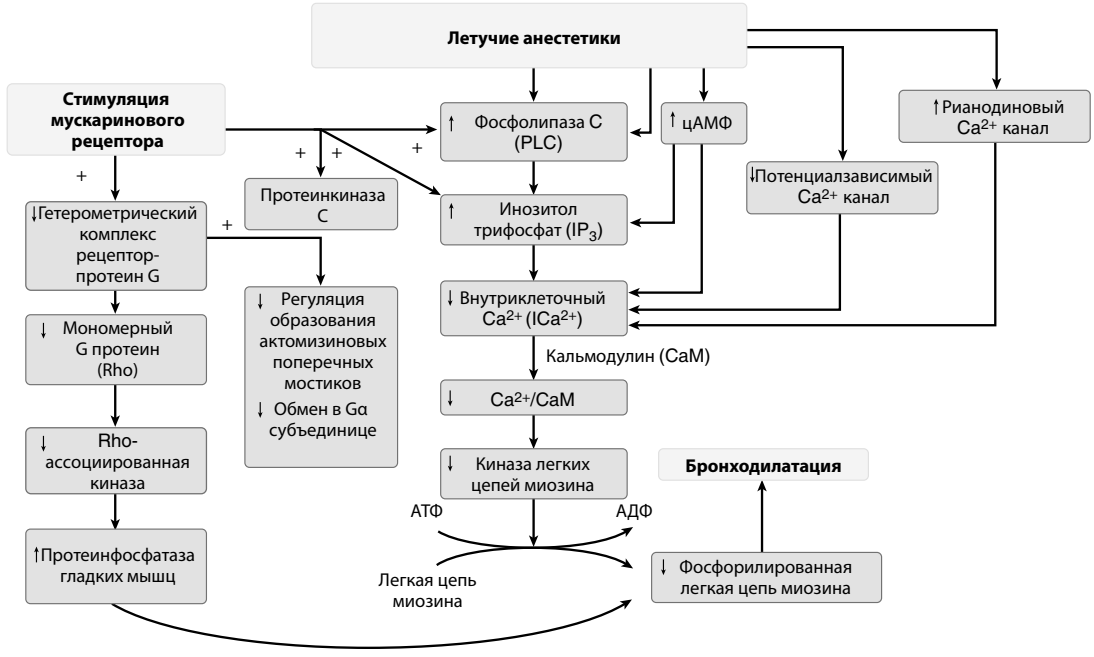


Рис. 22-4 Предполагаемая схема сигнальных путей индуцированной анестетиками (особенно галотаном) бронходилатации или ингибирования сокращения гладкой мускулатуры дыхательных путей, индуцированного агонистами мускариновых рецепторов (или обоих процессов). + возбуждающее действие агонистов мускариновых рецепторов ↑ – активация или увеличение, обусловленное ингаляционными анестетиками; ↑ – ингибирование или снижение, обусловленное ингаляционными анестетиками. Трансдукция сигнала по пути А, как описал Warner с соавт. в своей работе, поддерживается благодаря тому, что галотан в большей степени снижает чувствительность к Ca^{2+}, чем изменяет содержание iCa^{2+}. *(Взято из Pabelick CM, Prakash YS, Kannan MS, et al: Effects of halothane on sarcoplasmic reticulum calcium release channels in porcine airway smooth muscle cells. Anesthesiology 95:207, 2001; and Hanazaki M, Jones KA, Perkins WJ, et al: Halothane increases smooth muscle protein phosphatase in airway smooth muscle. Anesthesiology 94:129, 2001, с согласия авторов.)*

чивало внутренний диаметр дыхательных путей выше значений, достигнутых применением только одного из двух препаратов. Эти данные позволяют предположить, что галотан расширяет дыхательные пути путем блокирования тонуса вагуса в отсутствие раздражения.[17] Высвобождение гистамина и неадренергический, нехолинергический бронходилаторный нервный рефлекс, которые, как считалось, регулируются NO,[49] не играют существенной роли в бронходилатации, индуцированной введением галотана в низких концентрациях. Мощная констрикция трахеи возникает в ответ на эндогенный полипептид эндотелин-1. Применение изофлурана в клинически значимой дозе (2%) угнетало сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей, индуцированное эндотелином-1, в кольцах трахеи крысы, что позволяет предположить другой потенциальный механизм релаксации гладкой мускулатуры дыхательных путей.[50]

Влияние ингаляционных анестетиков на бронхиальный тонус в организме человека

Применение летучих анестетиков может быть эффективным методом купирования астматического статуса, когда более традиционные методы оказались неэффективны.[51] Применение одного процента галотана у 12 пациентов со стремительно развивающимся бронхоспазмом в ходе астматического статуса снижало число случаев баротравмы и улучшало газовый состав артериальной крови в отсутствии неблагоприятных гемодинамических эффектов.[52] Тем не менее, учитывая возможность развития аритмии, снижения сократительной способности миокарда и отсутствие данных о применении подобного метода в США, более предпочтительно применение других средств для лечения астматического статуса.

Rooke с соавт.[53] сравнили бронхолитический эффект галотана, изофлурана, севофлурана и сочетания тиопентала с закисью азота у 66 здоровых пациентов, перенесших вводный наркоз и интубацию трахеи (Рис. 22-5). В отличие от комбинации тиопентала с закисью азота все летучие анестетики значительно снижали сопротивление дыхательных путей. При эквивалентных значениях МАК сево-

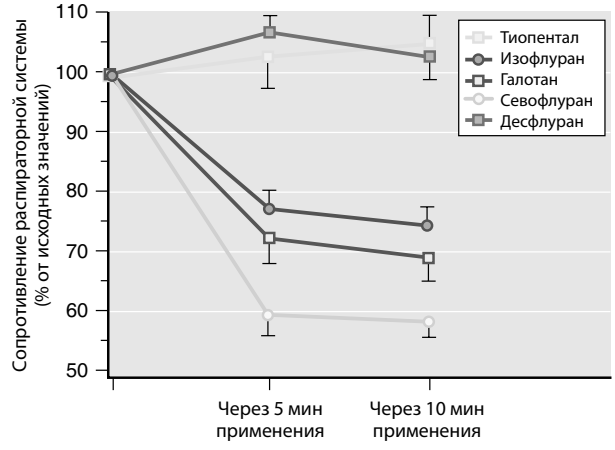


Рис. 22-5 Процентное изменение в сопротивлении дыхательной системы у пациентов после 5 и 10 *мин* при поддерживающей анестезии либо сочетанием тиопентала в дозировке 0,25 *мг/кг/мин* с 50% закисью азота, либо севофлураном, галотаном или изофлураном при 1 МАК или десфлураном при примерно 1 МАК. Все ингаляционные анестетики, за исключением десфлурана, снижали сопротивление. Севофлуран снижал сопротивление в большей степени, чем изофлуран. *(В модификации работы Rooke GA, Choi J-H, Bishop MJ: The effect of isoflurane, halothane, sevoflurane, and thiopental/nitrous oxide on respiratory system resistance after tracheal intubation. Anesthesiology 86:1294, 1997; and Goff MJ, Arain SR, Ficke DJ, et al: Absence of bronchodilation during desflurane anesthesia: A comparison to sevoflurane and thiopental. Anesthesiology 93:404, 2000, с разрешения.)*

флуран и галотан снижали сопротивление в одинаковой степени, в то время как изофлуран продемонстрировал значительно меньший бронхолитический эффект *in vivo*. Описанные выше исследования, проведенные на животных, демонстрируют, что севофлуран и изофлуран обладают одинаковой бронхолитической активностью, а галотан – относительно бóльшей, но эти данные следует с осторожностью экстраполировать на людей, так как вызванный антигенами аскариды или гистамин-индуцированный бронхоспазм, представленный в эксперименте, не может в точности имитировать бронхоспазм, развивающий в ответ на интубацию трахеи. В противоположность этим данным, полученным в экспериментах на животных, Arakawa с соавт.[51] продемонстрировали, что при равных концентрациях галотан, изофлуран и севофлуран снижают сопротивление дыхательных путей у пациентов в астматическом статусе практически в одинаковой степени.

Хотя использование β-адреномиметиков может быть полезно для лечения бронхоспазма у пациентов, находящихся под галотановой анестезией,[42,54] при их применении в сочетании с другими ингаляционными препаратами эффект может быть иным. Агонист β_2-адренорецептора фенотерол снижает сопротивление в дыхательных путях после эндотрахеальной интубации, но при применении с 1,3% изофлурана не вызывает дальнейшего снижения сопротивления.[55] Эти данные следует интерпретировать с осторожностью, так как методика, которая используется для определения сопротивления дыхательной системы, может частично быть причиной этих результатов, поскольку этот показатель включает изменения сопротивления легких и стенки грудной клетки, а также вязкость тканей.

Влияние летучих анестетиков на бронхиальный тонус зависит от того, какое вещество вызывает бронхоконстрикцию *in vitro*.[19] В бóльшей степени расслабление мышц трахеи при применении галотана и изофлурана происходит в присутствии эндогенного медиатора серотонина (потенциально представляющего анафилактическую или иммунологическую реакцию), чем в присутствии ацетилхолина (представляющего собой вторичный медиатор в развитии бронхоспазма). Ингаляционные анестетики могут оставаться эффективными бронходилататорами при тяжелом серотониновом или гистамин-индуцированном бронхоспазме, рефрактерном к терапии, направленной на воздействие на β_2-адренорецепторы.

У пациентов, находящихся под наркозом, индуцированному ингаляционными анестетиками снижению бронхиального тонуса и нейрон-опосредованного рефлекса дыхательных путей может отчасти противодействовать снижение функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ). Это снижение ФОЕ увеличивает сопротивление дыхательных путей. У пациентов с астмой был установлен возрастающий риск осложнений и смерти в течение периоперационного периода, что может быть обусловлено указанным увеличением сопротивления дыхательных путей, вызванным снижением ФОЕ. Воздействие низких температур на гладкую мускулатуру дыхательных путей может устранять ингибирующий эффект ингаляционных анестетиков или карбахолин-индуцированное сокращение.[56] Эти данные позволяют предположить, что интраоперационная гипотермия также может снижать бронхолитический эффект ингаляционных анестетиков.

Бронхоспазм может возникнуть не только на фоне астмы, но и при других респираторных заболеваниях. Например, у пациентов, подвергающихся хирургическому раздражению паренхимы легких или дыхательных путей (включая раздражение трахеи эндотрахеальной трубкой), есть риск развития бронхоспазма. Выбор премедикации, препарата для вводного наркоза, миорелаксанта и вида ингаляционного препарата являются важными факторами, определяющими развитие бронхоспазма у пациентов с известным реактивным заболеванием дыхательных путей. Недавно Iwasaki с соавт.[29] продемонстрировали, что севофлуран-индуцированная релаксация гладкой мускулатуры дыхательных путей и VDCs-каналов зависела от вида гиперреактивности на модели дыхательных путей. На модели хронического курильщика (расширенные альвеолярные ходы, меньшая мускариновая гиперреактивность) севофлуран оказывает меньший эффект, чем в случае модели острой сенсибилизации (астматической антиген-обусловленной) к яичному альбумину. Морфологические изменения в периферических отделах дыхательных путей могут в некоторой степени являться причиной снижения бронходилатационного воздействия ингаляционных анестетиков на курильщиков, но севофлуран и изофлуран снижают сопротивление дыхательной системы у пациентов с ХОБЛ.[57] В противоположность модели острого астматического бронхоспазма, характеризующейся эозинофильной воспалительной реакцией и изменениями в стенке дыхательных путей, при хроническом течении астмы в воспалительный процесс вовлекаются тучные клетки, макрофаги, эпителиальные клетки и гладкомышечные клетки бронхов. К тому же хронический воспалительный процесс ассоциируется с ремоделированием бронхиального эпителия с гипертрофией гладкомышечных клеток, гиперплазией желез и неоваскуляризацией. В опыте на мышах на модели хронической астмы при применении севофлурана, по сравнению с животными, находящимися под анестезией фенобарбиталом, на уровне дыхательных путей и периферических отделов легких развивалось снижение как резистивного и вязкоэластического сопротивления, так и статического комплайнса легких.[58]

Несмотря на то, что галотан обладает бóльшим бронходилатирующим потенциалом, чем другие ингаляционные анестетики, вызываемое им раздражение верхних дыхательных путей (хотя и переносимое легче, чем при использовании изофлурана и десфлурана) может перевесить благоприятный эффект прямого бронхорасширяющего действия. Таким образом, тонкие различия в бронхолитическом эффекте у летучих анестетиков имеются, но наибольшее клиническое значение имеет снижение до минимального уровня или полное исключение раздражения дыхательных путей и поддержание глубины наркоза.

Последние технологические достижения в производстве систем очистки сделали применение ксенона экономически более осуществимым (см. также Гл. 21)[59]. Использование ксенона в клинической практике в США остается все еще ограниченным. Ксенон обладает важными нейропротективными и сердечно-сосудистыми преимуществами над летучими анестетиками.[60] Воздействие ксенона на сопротивление дыхательных путей существенно отличается от такового у других ингаляционных препаратов, так как этот газ обладает бóльшей плотностью и вязкостью относительно воздуха.[61-63] В опыте на свиньях, находившихся под анестезией фенобарбиталом, фоновое сопротивление дыхательных путей было значительно выше при применении 70% ксенона с кислородом, чем при анестезии 70% закисью азота с кислородом, хотя измеренные P_{peak} и P_{mean} не менялись. В противоположность этому

давление и сопротивление в дыхательных путях было умеренно повышено на фоне анестезии ксеноном при бронхоконстрикции, вызванной метахолином.[62] Кроме того, при ингаляции 50% ксенона легочное сопротивление было таким же, как при ингаляции 50% оксида азота или 70% азота у собак, которым вводился метахолин.[64] В ходе рандомизированного двойного слепого исследования по сравнению ксенона и оксида азота было выявлено, что, хотя оба эти вещества вызывают аналогичное повышение легочного сопротивления на выдохе, среди пациентов, у которых применялся ксенон, было меньше случаев снижения сатурации гемоглобина кислородом.[65] Применение 33% ксенона у пациентов, долгое время находящихся на вентиляции, может временно, но значительно повышать P_{peak}.[61] Это увеличение давления может быть снижено путем уменьшения частоты дыхания. Большая плотность и вязкость ксенона способствует увеличению значения числа Рейнольдса и, возможно, вызывает смещение области перехода турбулентного потока в ламинарный в более глубокие отделы дыхательных путей. Теоретически это действие может приводить к обострению бронхоспазма у пациентов с преморбидным фоном в виде заболеваний нижних дыхательных путей или к снижению напряжения кислорода в артериальной крови. Другие исследования продемонстрировали, что при использовании смеси ксенона и N_2O[66] уровни напряжения кислорода и углекислого газа в артериальной крови не менялись, но тем не менее у пациентов с бронхоспастическими или обструктивными заболеваниями легких ксенон следует применять с осторожностью.

Мукоцилиарная функция и сурфактант

Нормальная мукоцилиарная функция

Чужеродные твердые частицы, микроорганизмы и мертвые клетки удаляются из трахеобронхиального дерева слизью благодаря ее элиминации в восходящем направлении, и этот процесс является первым этапом реализации защитного механизма дыхательной системы. Реснитчатый эпителий представлен в респираторном тракте вплоть до уровня терминальных бронхиол, а плотность клеток увеличивается по мере продвижения от трахеи к альвеолам. Движение ресничек состоит из быстрого удара в краниальном направлении, за которым следует более медленный возврат в исходное положение. Движения ресничек четко скоординированы в проксимально-дистальном направлении для эффективного перемещения слизи к трахее. Возникающее при этом волнообразное движение известно как *метахронизм*. Изгиб каждой отдельной реснички является результатом АТФ-зависимого скольжения двух параллельных волокон внутри ресничной нити.

Слизь (бронхиальный секрет) является смесью воды, электролитов и макромолекул (например, липидов, муцина, ферментов), секретируется бокаловидными клетками и бронхиальными железами. Более густой слой слизи (гель) замедляет удаление поверхностных частиц из дыхательных путей, в то время как слой слизи, обладающий меньшей вязкостью (золь), способствует более быстрому цилиарному транспорту. Объем слоя слизи и его физические свойства также могут содействовать координации биения ресничек.[67] Оценить состояние мукоцилиарной функции и изучить частоту биения ресничек позволяет высокочастотная видеомикроскопия. *In vivo* в эксперименте на животных использовалась модель трахеального «окна». У людей скорость движения слизи была измерена с помощью радиоактивных маркеров при фиброоптической бронхоскопии.

Нарушение мукоцилиарной функции верхних дыхательных путей коррелирует с низким уровнем назального NO, но клиническое значение этого вывода еще предстоит оценить.[68] Поддержание бронхиальной перфузии также очень важно для сохранения нормальной мукоцилиарной функции.[69] Несмотря на то, что у позвоночных не была выявлена нервная реакция координации движения ресничек, мукоцилиарный клиренс тесно связан с вегетативной нервной системой, которая, наиболее вероятно, изменяет физические характеристики секрета дыхательных путей.[67]

Послеоперационная гипоксемия и ателектазы являются распространенными причинами периоперационных осложнений. При проведении пациентам ИВЛ возникает много факторов, которые могут повлиять на мукоцилиарную функцию и потенциально способствовать развитию

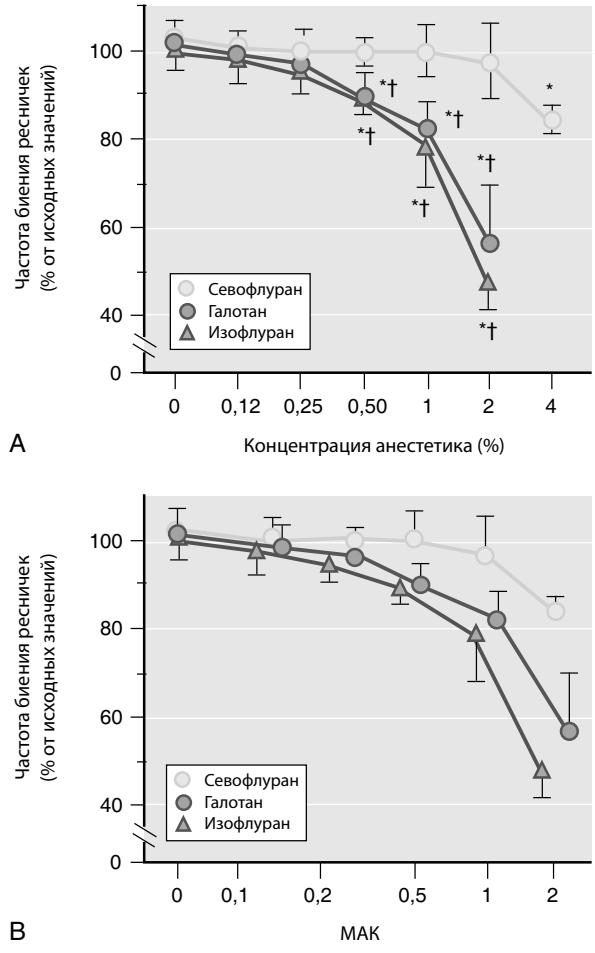


Рис. 22-6 Воздействие севофлурана, галотана и изофлурана на частоту биения ресничек (ЧБР) в культуре эпителиальных клеток трахеи крысы. ЧБР была измерена на исходном уровне и после 30-*минутного* воздействия анестетиков в различной концентрации. Представлены средние величины ±SD. **A**, участок процентов исходного значения ЧБР против концентрации анестетика.*P < 0,05 против 0% скорости и †P < 0,05 против севофлурана в той же концентрации. **B**, процент исходного значения ЧБР против минимальной альвеолярной концентрации (МАК). *(Данные в модификации – Matsuura S, Shirakami G, Iada H, et al: The effect of sevoflurane on ciliary motility in rat cultured tracheal epithelial cells: A comparison with isoflurane and halothane. Anesth Analg 102:1703, 2006, с разрешения авторов.)*

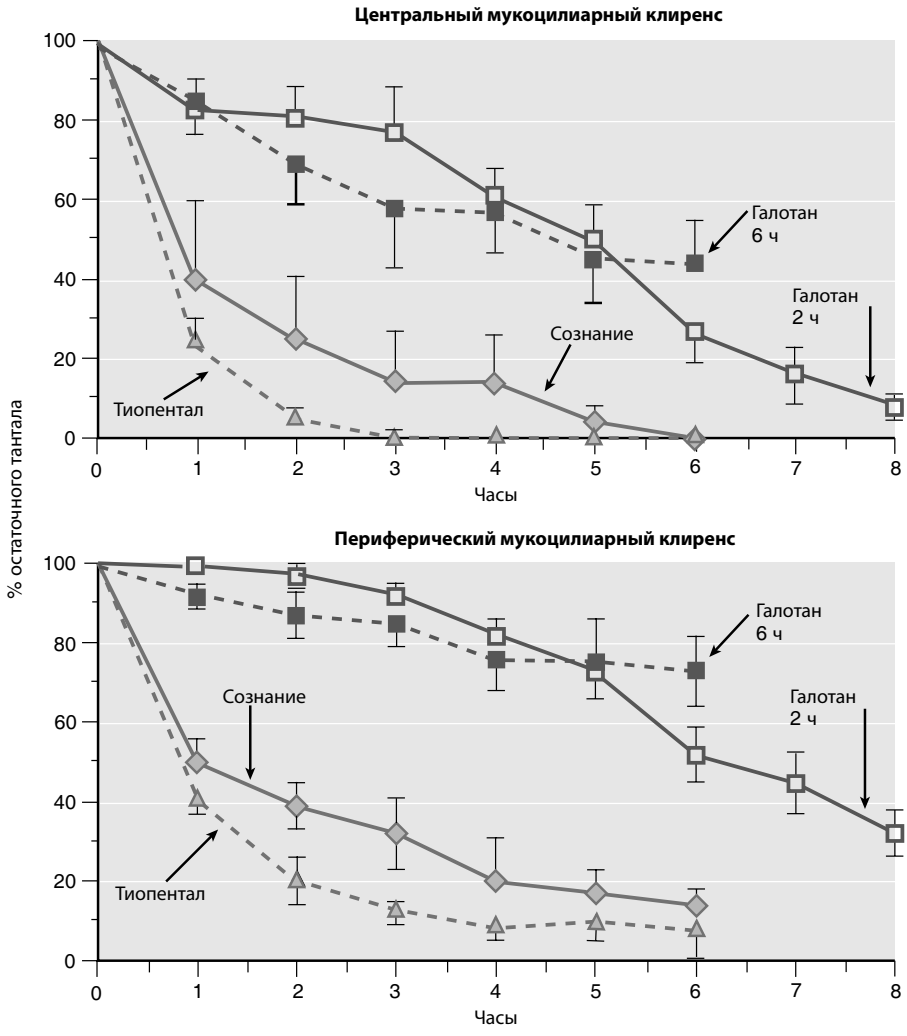


Рис. 22-7 Мукоцилиарный клиренс, измеренный как танталовый клиренс у пациентов, подвергшихся оперативному лечению как под общей, так и под местной анестезией (т.е. находящихся в сознании). Отмечается увеличение мукоцилиарного клиренса и в периферических, и в центральных дыхательных путях в процессе анестезии галотаном. *(Работа Forbes AR, Gamsu G: Mucociliary clearance in the canine lung during and after general anesthesia. Anesthesiology 50:26, 1979 – в модификации, с разрешения авторов.)*

данных осложнений. Плохо увлажненный вдыхаемый газ снижает скорость движения ресничек и пересушивает слой слизи. У собак скорость тока слизи поддерживалась в пределах нормальных значений в течение 40-минутного воздействия при температуре вдыхаемого воздуха больше 32°*C*. Тем не менее, ингаляция сухого воздуха в течение 3 *ч* привела к полному прекращению тока трахеального секрета, который был восстановлен при последующем использовании для вентиляции газа с относительной влажностью 100% и при температуре 38°*C*. Скорость движения слизи снижают также и другие факторы, связанные с проведением наркоза, такие как ингаляция кислорода в высоких концентрациях, применение адъювантных препаратов (кортизол, атропин, β-адреноблокаторы), наличие эндотрахеальной трубки с манжетой и вентиляция с положительным давлением.[70]

Влияние ингаляционных анестетиков на мукоцилиарную функцию

Летучие анестетики и закись азота могут уменьшать скорость мукоцилиарного клиренса посредством снижения частоты биения ресничек, нарушая метахронизм или изменяя физические свойства слизи или ее количество. Галотан, энфлуран, изофлуран и севофлуран в отличие от многих внутривенных анестетиков[71,72] *in vitro* ослабляли движение ресничек и частоту их биения.[73-75] При исследовании *in vitro* на культуре эпителиальных клеток трахеи крысы севофлуран продемонстрировал самое слабое ингибирующее воздействие на реснички (Рис. 22-6).[75]

Gramsu с соавт.[76] сравнили скорость выведения тантала из легких у пациентов после интраабдоминальных операций или после операций на нижних конечностях, перенесших общую анестезию. Тантал использовался в виде порошка, который смешивается со слизью дыхательных путей и может использоваться при изучении мукоцилиарного транспорта. Было выявлено, что после внутрибрюшных операций тантал задерживался в дыхательных путях вплоть до 6 дней, что в 3 раза дольше, чем в контрольной группе. Задержка тантала тесно связана с задержкой секрета (Рис. 22-7). Для изучения показателей скорости удаления секрета трахеи молодым женщинам, перенесшим гинекологическую операцию[77], на слизистую трахеи были помещены тефлоновые микродиски, которые в последующем наблюдались с помощью фиброоптической бронхоскопии. При применении галотана (1-2%) или закиси азота (60%) скорость движения слизи резко уменьшалась. После экспозиции смеси галотана и N_2O в течение 90 *мин* движение слизи отсутствовало или было незначительным. Вдыхаемая газовая смесь была увлажнена, но имелись факторы, мешающие исследованию, а именно применение кислорода в высоких концентрациях, использование эндотрахеальной трубки с манжетой

и вентиляция с положительным давлением. Скорость перемещения бронхиального секрета была также определена с помощью меченых радиоактивных микросфер альбумина, введенных здоровым пациентам[78] в дистальные отделы главных бронхов с помощью фиброоптической бронхоскопии. В отличие от данных, полученных при исследовании галотана, скорость движения слизи оставалась неизменной в процессе применения изофлурана (1,5 МАК). Связано ли это отсутствие воздействия изофлурана на мукоцилиарный транспорт непосредственно с типом анестетика или нет, было неясно. Тем не менее аккумулирование слизи наблюдалось во время проведения наркоза и после него, и была выявлена связь между скоростью транспорта слизи и увеличением числа легочных осложнений.

Konrad с соавт.[79] в своем исследовании показали, что среди пациентов, перенесших абдоминальную или торакальную операцию, у курильщиков скорость транспорта бронхиального секрета была существенно ниже, чем у некурящих пациентов, а частота осложнений существенно выше. Специфические эффекты летучих анестетиков на движение слизи у курильщиков не были изучены в достаточной мере, но можно предположить, что у них будет наблюдаться более значительное уменьшение показателей мукоцилиарного транспорта. Нарушение мукоцилиарной функции также имеет место после трансплантации легких. Механизм данной дисфункции может быть связан с изменениями поверхностных свойств секрета и с выраженными нарушениями мукоцилиарного транспорта дистальнее места пересечения бронхов и реанастомоза.[80] Эффекты летучих анестетиков на мукоцилиарный транспорт в трансплантате не были описаны; однако фоновое снижение мукоцилиарной моторики дает предпосылки для развития послеоперационных респираторных осложнений.

Воздействие севофлурана и ремифентанила на бронхиальный транспорт сравнивалось с таковым при тотальной внутривенной анестезии (состоящей из пропофола и ремифентанила) у пациентов, подвергающихся оперативному лечению.[81] В отличие от результатов, полученных *in vitro*, у пациентов, у которых применялся во время анестезии севофлуран, скорость транспорта бронхиального секрета была значительно снижена через 30 *мин* после интубации трахеи. Эти данные указывают на то, что терапия, направленная на увеличение клиренса секрета дыхательных путей в ближайшем послеоперационном периоде, может быть полезна независимо от типа выбранного ингаляционного анестетика.

Воздействие ингаляционных анестетиков на сурфактант

Легочный сурфактант снижает работу дыхания путем ослабления поверхностного натяжения на границе фаз газ-жидкость. Сурфактант представляет собой смесь протеинов и фосфолипидов, синтезированных альвеолярными клетками II типа. Аналогично мокроте сурфактант участвует в удалении из дыхательных путей посторонних частиц и в то же время усиливает бактерицидное действие альвеолярных макрофагов. При попадании в дыхательные пути галотана[82] и изофлурана[83] оба препарата вызывали снижение синтеза фосфатидилхолина альвеолярными клетками, которое зависело от дозы препарата при четырехчасовом воздействии. Высокие концентрации галотана также нарушали энергетический метаболизм культивированных альвеолярных клеток, о чем свидетельствовали пониженное содержание АТФ и усиление гликолитического обмена. Галотан и изофлуран создавали условия для уменьшения уровня фосфатидилхолина в альвеолярных клетках II типа с участием пероксида водорода в качестве медиатора[83,84], возможно, за счет специфического воздействия галотана на энергетические процессы клетки. Галотан снижал активность Na^+/K^+-АТФ-азы и активность натриевых каналов в альвеолярных клетках II типа – эффект, который, возможно, был связан с изменениями концентраций ICa^{2+} или со снижением содержания АТФ[85]. Аналогичное снижение содержания Na^+/K^+-АТФ-азы в альвеолярных клетках II типа было обнаружено после применения изофлурана[86]. Трансэпителиальный транспорт Na^+ помогает регулировать жидкостный баланс в альвеолах, таким образом, существенное ухудшение этого транспорта может способствовать развитию отека альвеол[87]. Это наблюдение особенно важно, поскольку галотан и изофлуран уменьшают очищение альвеол от жидкости эпителиальной выстилки. Тот факт, что в состав сурфактанта входят фосфолипиды, принципиально важен для обеспечения его функциональной целостности. Однако гидрофобный протеин С, связанный с сурфактантом и синтезируемый исключительно альвеолярными клетками II типа, придает фосфолипидам свойства быстрого поверхностного адсорбирования и уменьшения поверхностного натяжения, способствует адсорбированию фосфолипидов и образованию из них монослоя сурфактанта, а также захвату липидов альвеолярными клетками II типа. Кроме того, экзогенный сурфактант, содержащий сурфактант-ассоциированный протеин С, эффективен для снижения частоты развития баротравмы и смертности *in vivo*. Клинически значимые концентрации галотана увеличивали содержание мРНК сурфактант-ассоциированного протеина С *in vitro*, но вызывали противоположный эффект у крыс в условиях механической вентиляции[88]. Напротив, назначение тиопентала увеличивало содержание мРНК сурфактант-ассоциированного протеина С как *in vitro*, так и *in vivo* (в условиях механической вентиляции) (Рис. 22-8)[88]. Экстраполировать данные наблюдения на пациентов, подвергающихся анестезии, следует с осторожностью, но полученные результаты позволяют предположить, что применение галотана и механической вентиляции в сумме оказывают негативное влияние на выработку сурфактанта и гомеостаз альвеолярной области, особенно при острых легочных заболеваниях. Воздействия десфлурана и севофлурана на метаболизм сурфактанта в легких еще предстоит оценить.

Специфическое воздействие подавления муколитической функции и изменений в альвеолярных клетках II типа на развитие осложнений со стороны легких остается неясным, но ухудшение подвижности ресничек, транспорта бронхиального секрета и выделения сурфактанта, возможно, является существенным фактором возникновения периоперационных осложнений. Как будет показано ниже, ингаляционные анестетики, по-видимому, оказывают значительный иммуномодулирующий эффект на альвеолярные клетки II типа при легочных заболеваниях.

Пролонгированное применение ингаляционных анестетиков может вызывать скопление слизи и оказывать неблагоприятное воздействие на метаболизм сурфактанта в альвеолярных клетках. Эти последствия могут отрицательно сказываться на функции легких и привести к ателектазу и развитию инфекций. Как выяснилось,

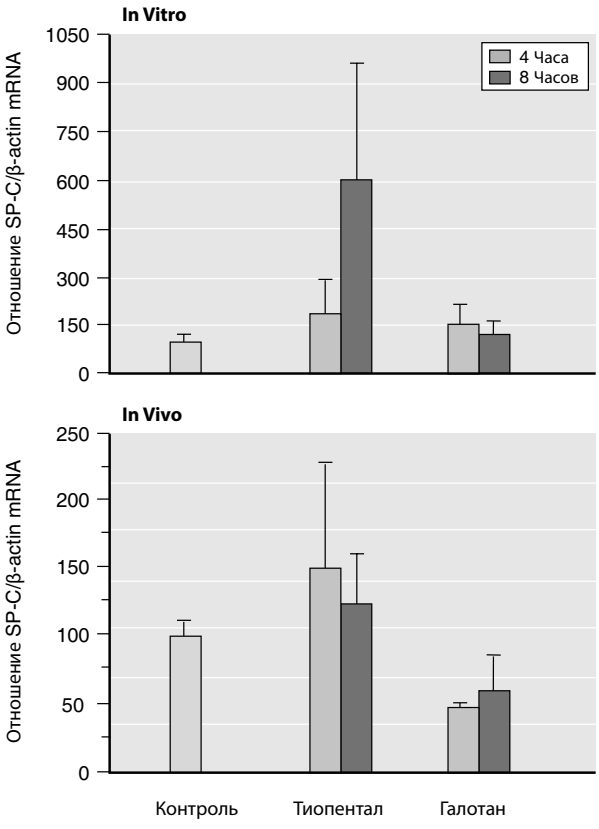


Рис. 22-8 Галотан увеличивает содержание сурфактант-ассоциированного протеина С (SP-C) мРНК *in vitro*, но дает противоположный эффект у крыс в условиях механической вентиляции. Назначение тиопентала увеличивало содержание сурфактант-ассоциированного протеина С мРНК как в моделях ***in vitro***, так и в моделях *in vivo. (Модифицировано из Paugam–Burtz C, Molliex S, Lardeux B, и др: Differential effects of halothane and thiopental on surfactant protein C messenger RNA* ***in vivo*** *and* ***in vitro*** *in rats. Anesthesiology 93:805, 2000, с разрешения авторов.)*

наибольшему риску развития осложнений подвергаются больные с избыточным или патологическим выделением мокроты или сурфактанта, а также пациенты с острыми заболеваниями легких (например, хроническим бронхитом, астмой, муковисцидозом и продленной механической вентиляцией). Тем не менее, контролируемые исследования по воздействию ингаляционных анестетиков на функцию реснитчатого эпителия, метаболизм сурфактанта и иммуномодуляцию у пациентов с нарушенной функцией легких, а также на моделях с животными, еще предстоит провести.

Сосудистое сопротивление в легких

Факторы, определяющие сосудистый тонус в легких

Сосудистое сопротивление в легких (ССЛ) оказывается наименьшим при объеме легких, равном функциональной остаточной емкости (ФОЕ). Легочные кровеносные сосуды сжимаются при больших объемах легких; тогда как при малых объемах легких сосуды становятся короче, более узкими и искривленными из-за потери поддерживающей функции окружающей легочной паренхимы. Изменения давления в легочных артериях и сосудистого сопротивления в легких существенно влияют на газообмен и обмен жидкости в легких. Увеличение сосудистого сопротивления вызывает соответствующее увеличение легочного артериального давления, которое способствует развитию интерстициальной транссудации. Сосудистое сопротивление в легких увеличивается также за счет положительного давления в конце выдоха, альвеолярной гипоксии и гиперкапнии, а также критического давления закрытия. Ингаляционные анестетики имеют склонность уменьшать легочный объем и вследствие этого могут оказывать косвенный эффект на сосудистое сопротивление в легких также благодаря этому механизму.

Прямое изменение тонуса легочных сосудов меняет сосудистое сопротивление в легких через изменение кривой «давление – поток»*. Такие прямые изменения могут быть вызваны резким ростом ICa^{2+} либо изменениями тонуса симпатической нервной системы, напряжения кислорода и углекислого газа в легочных артериях, кислотно-основного равновесия или концентраций катехоламинов в циркулирующей крови. Гиперкапния при постоянном pH (т.е. изогидрия) не изменяет легочный артериальный тонус, но нормокапнический ацидоз расслабляет изолированные легочные артерии посредством эндотелий-независимого механизма.[89] Однако эндотелиальная дисфункция, как уже сообщалось, тоже может потенцировать респираторную вазоконстрикцию[90].

Вазоактивные вещества также могут оказывать влияние на тонус сосудов. Ферменты индуцируемые NO-синтетазы (iNOS) в эндотелии и нейронах широко распространены в легких, активно участвуют в вазогомеостазе и самым непосредственным образом связаны кислородной средой в легких (см. также Гл. 31). NO-синтетаза, как выяснилось, не играет особой роли в регуляции сосудистого тонуса в здоровых легких с нормальной циркуляцией кислорода, но этот фермент и продукт его работы NO оказывают самое прямое воздействие на сосудистое сопротивление при гипоксии.[93] Помимо расширения сосудов в вентилируемых участках легких с нормальным уровнем кислорода при гипоксии в одном легком, NO может также высвобождать эндогенный ингибитор NO-синтетазы, который вызывает сужение сосудов в невентилируемых гипоксических участках легкого.[94] NO может оказаться эффективным при лечении высокогорных отеков легких[95] и неонатальной легочной гипертензии, являющейся следствием различных врожденных болезней сердца, гипоплазии легких и мекониальной аспирации. NO также эффективен при лечении легочной гипертензии у взрослых, когда сопротивление не «фиксированное», как, например, при острой тяжелой недостаточности митрального клапана, застойной сердечной недостаточности, а также при трансплантации сердца или легких. Однако, как ни парадоксально, ингаляция NO при остром бронхоспазме может усугубить гипоксемию.[96] Является ли такой отрицательный эффект следствием прямого бронходилататорного воздействия на менее суженные периферические дыхательные пути или же результатом усугубления внутрилегочного шунта, пока не ясно. Эндотелиальная дисфункция легких, связанная с экстракорпоральным кровообращением, ухудшает эндотелиально-зависимое сужение сосудов.[97] Тем не менее применение NO у хирургических кардиологических пациентов, как взрослых, так и детей, является обычным способом

* Хотя эта фраза и звучит несколько метафизично, очевидно, авторы подчеркивают здесь тот факт, что ОЛСС – расчетный показатель, представляющий отношение падения давления на протяжении малого круга кровообращения к потоку через него (т.е. МОК) *(Прим. гл. ред. пер.)*

снижения сосудистого сопротивления легких в таких ситуациях. Аналогично NO окись углерода (CO) стимулирует гуанилатциклазу и повышает уровень цГМФ в клетках гладких мышц легочных артерий, что регулирует тонус сосудов. Вдыхаемая окись углерода ослабляет увеличение сосудистого сопротивления, спровоцированное гипоксемией, через указанный механизм.[98] Простациклин – это еще одно эндогенное вазодилататорное вещество, высвобождаемое из эндотелия, которое вызывает расслабление гладкой мускулатуры путем стимуляции аденилатциклазы и выработки цАМФ. Недавно было установлено, что эндотелиальный гиперполяризующий фактор (EDHF) играет роль третьего пути вазорелаксации, опосредованного эндотелием.[99] EDHF осуществляет релаксацию путем гиперполяризации гладкой мускулатуры сосудов в процессе, включающем активацию калиевых каналов. Выработка EDHF может быть вызвана эндотелиальными агонистами или изменениями в нагрузке деформации стенки сосудов[99]. Хотя EDHF оказывается существенным регулятором легочного кровотока, его роль в модуляции сосудистого сопротивления определена не совсем точно.

Механизм гипоксической легочной вазоконстрикции

Региональные изменения сосудистого сопротивления оказывают влияние на региональное распределение кровотока в легком, вносят изменения вентиляционно-перфузионный баланс и одновременно воздействуют на газообмен (см. также Гл. 15). Распределение легочного кровотока и вентиляции в легком, которое ранее считалось в первую очередь явлением, связанным действием силы тяжести, как теперь оказалось, также может зависеть от региональной неоднородности, вызванной ассиметричным ветвлением воздухоносных путей и сосудов.[100] Увеличение сосудистого сопротивления, развившееся в области ателектаза, вызывает локализованную тканевую гипоксию, но в то же время оптимизирует общий газообмен (например, снижает альвеолярно-артериальный градиент напряжения кислорода $PAO_2–PaO_2$) за счет вытеснения кровотока за пределы ателектатического сегмента в хорошо вентилируемые участки легкого. Это явление, названное гипоксической легочной вазоконстрикцией (ГЛВ), уникально и возникает только в системе легочной циркуляции крови, в то время как другие сосудистые русла (например, коронарные и церебральные), имеют свойство расширяться в ответ на гипоксию. Таким образом, ГЛВ поддерживает оксигенацию, а лекарственные препараты (в том числе анестетики), которые мешают этому процессу, могут неблагоприятно влиять на газообмен.

ГЛВ представляет собой локально опосредованное явление, которое возникает, когда напряжение кислорода в альвеолах падает ниже уровня 100 *мм рт. ст.*, и достигает максимума, когда оно составляет 30 *мм рт. ст.* Специфические механизмы, лежащие в основе этого явления, и точная локализация кислородных сенсоров пока остаются невыявленными.[101,102] Смешанное венозное напряжение кислорода может оказывать влияние на ГЛВ в спавшемся легком, поскольку при данных условиях альвеолярное напряжение кислорода приближается к венозному. Ацидоз, вызванный гиперкапнией, усиливает ГЛВ у интактных животных и в изолированном легком с искусственным кровотоком. Ацидоз-индуцированное повышение ССЛ сравнительно невелико, но значительно усиливается при альвеолярной гипоксии. Местный ацидоз и повышение альвеолярного напряжения углекислого газа может усилить ГЛВ и еще более улучшить артериальную оксигенацию в здоровых легких. Высокие концентрации двуокиси углерода снижают уровень NO,[103] однако отвечает ли это воздействие за вызванные гиперкапнией улучшения вентиляционно-перфузионного отношения, неизвестно.[104]

Ингаляционные анестетики и гипоксическая легочная вазоконстрикция

Все летучие анестетики расширяют сосуды легочного кровеносного русла. Akata [105] представил подробное описание механизмов, посредством которых ингаляционные анестетики вызывают расширение сосудов, в том числе снижение уровня кальция в цитозоле и подавление чувствительности

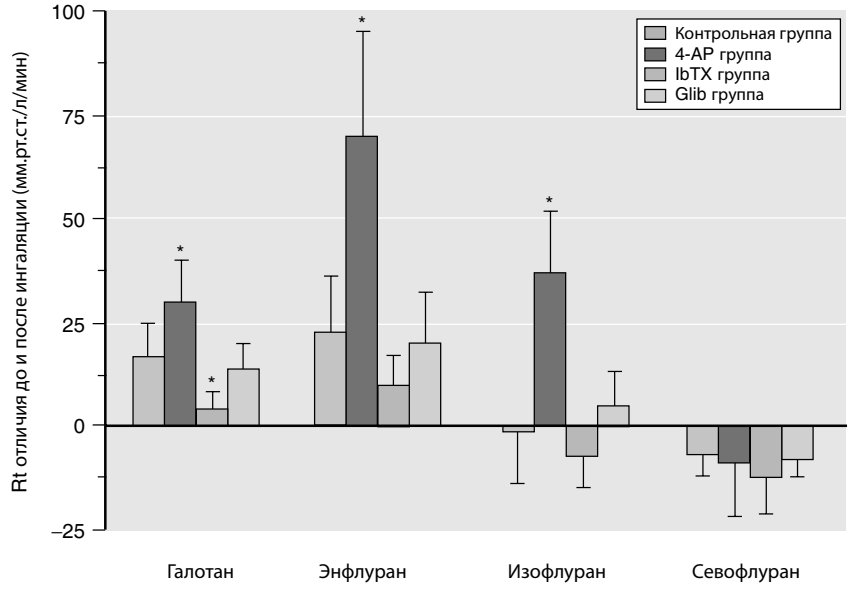


Рис. 22-9 Суммарное сосудистое сопротивление в легких (Rt) до и после ингаляции анестетиков. Данные представлены средними значениями ±SD. *P < 0,01 против контрольной группы. 4 AP – ингибитор потенциал-зависимого K+-канала, Glib – глибенкламид, ингибитор K^+-канала, чувствительного к аденозин-трифосфату; Rt – разность, сопротивление после назначения анестетика минус сопротивление до назначения анестетика. *(Модифицировано из Liu R, Ishibe Y, Okazaki N, et al: Volatile anesthetics regulate pulmonary vascular tension through different potassium channel subtypes in isolated rabbit lungs. Can J Anaesth 50:301, 2003, с разрешения авторов.)*

миофиламентов к кальцию. Несмотря на то, что закись азота увеличивает легочное сосудистое сопротивление, эффект расширения легочных кровеносных сосудов летучими анестетиками сравнительно невелик в здоровых легких. Ограниченное уменьшение легочного сосудистого сопротивления, вызванное применением летучих анестетиков, часто компенсируется сопутствующим уменьшением сердечного выброса *in vivo*. Совокупный эффект от этих действий выражается в ничтожном изменении давления в легочной артерии и небольшом уменьшении общего легочного кровотока. В отличие от своего прямого вазодилататорного воздействия галотан, изофлуран, энфлуран и десфлуран ослабляют расширение легочных сосудов посредством активации $K_{АТР}$-каналов и эндотелия у собак, находившихся под постоянным мониторингом.[106-108] Подавление эффекта расширения легочных сосудов при применении летучих анестетиков наблюдалось не всегда и не при любых условиях. Например, изофлуран и галотан усиливали расширение сосудов при посредстве изопротеренола, чего не происходило в случае применения энфлурана.[109,110] В отличие от испытаний с другими летучими веществами при применении анестезии севофлураном эффект расширения легочных сосудов посредством активации $K_{АТР}$-каналов в ответ на лемакалим сохранялся.[108] Действительно, имеются сведения, что галотан, энфлуран и изофлуран в отличие от севофлурана дифференцированно модулируют давление в легочных сосудах через кальций-активированные или потенциал-зависимые K^+-каналы, по крайней мере в изолированных легких кроликов.[111] В изолированных легких сужение легочных сосудов в ответ на галотан и энфлуран было вызвано ингибицией K_v-канала. Вазоконстрикция при использовании галотана была также ослаблена за счет блокады K_{Ca}-канала. Изофлуран не оказывал воздействия на легочные сосуды, когда K_v-каналы были ингибированы. Было обнаружено, что в отличие от галотана и энфлурана севофлуран вызывал расширение легочных сосудов и это расширение не зависело от ингибиторов K^+-канала (Рис. 22-9). Изофлуран также ослаблял легочную вазоконстрикцию, вызванную гипертензией.[112]

Вместо простого расширения сосудов летучие анестетики вызывали парадоксальное увеличение степени расширения в зависимости от первоначальной дозы препарата в изолированных участках легочных артерий по причине высвобождения Ca^{2+} из внутриклеточных запасов. А затем происходит уменьшение степени расширения (в связи с активацией Ca^{2+}-кальмодулин-зависимой протеин-киназы II) (Рис. 22-10).[113,114] Необходимо с осторожностью экстраполировать данные результаты на людей *in vivo*, однако проведенные исследования наводят на мысль, что вазодилататорный ответ может оказаться более значительным у пациентов со сниженными запасами Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме (например, у новорожденных) или у больных с угнетенной активностью протеинкиназы (например, страдающих первичной легочной гипертензией).

Целый ряд механизмов в совокупности приводит к уменьшению функциональной остаточной емкости (ФОЕ), снижению оксигенации и увеличению альвеолярно-артериального градиента во время анестезии. Летучие анестетики участвуют в этих процессах за счет воздействия на ГЛВ. Эти эффекты вызваны целым набором факторов и включают как непосредственное воздействие на сосудистую сеть легких, так и косвенное, опосредованное системной гемодинамикой, автономной нервной системой и гуморальными механизмами. В целом исследования *in vitro* показали, что все известные ингаляционные анестетики в какой-то степени ослабляют ГЛВ в изолированных легких с перфузией или в препаратах in situ с постоянной перфузией (Рис. 22-11), в то время как большая часть внутривенных анестетиков такого эффекта не вызывает. При добавлении к летучему анестетику блокатора Ca^{2+}-каналов верапамила происходило дальнейшее снижение ГЛВ дополнительно на 35-40%, что позволяет предположить, что летучие анестетики и блокаторы Ca^{2+}-каналов, возможно, ингибируют различные механизмы развития ГЛВ. Механизм непосредственного ингибирующего воздействия летучих анестетиков на ГЛВ пока остается неясным, но, возможно, оно объясняется усилением метаболизма арахидоновой кислоты или другими факторами, связанными с сосудорасширяющим действием производных эндотелия.[115,116] Напротив, имеются другие наблюдения, дающие основание предполагать, что ингибирование ГЛВ после применения летучих анестетиков может развиваться независимо от легочного сосудистого эндотелия, NO или гуанилатциклазы.[117-119]

Летучие анестетики также вызывают нарушение гомеостаза Ca^{2+} в гладкой мускулатуре стенок сосудов и тем самым препятствуют легочной вазоконстрикции. Галотан и изофлуран ослабляли связанный с эндотелием эффект расширения сосудов тем, что препятствовали накоплению цГМФ[119] и опосредованному $K_{АТР}$-каналами взаимодействию NO и простациклина в изолированных кольцах легочной артерии собаки.[120] Напротив, изофлуран модулировал отклик ГЛВ, по крайней мере частичный, посредством активированных Ca^{2+}- и потенциал-зависимых K^+-каналов в изолированных легких кролика, чего не наблюдалось в отношении$K_{АТР}$-каналов. Ослабление ГЛВ севофлураном возникало независимо от функции K^+-каналов.[121] Крысы с циррозом печени демонстрировали притупленный эффект ГЛВ и артериальную гипоксемию. У этих крыс с циррозом печени были обнаружены повышенное содержание NO и пониженное содержание эндотелина, но снижение ГЛВ, наблюдавшееся у этих животных, не затрагивало эти системы и, напротив, было связано с активацией $K_{АТР}$-каналов, активированных кальцием.[122]

Воздействие летучих анестетиков на ГЛВ *in vivo* описано весьма приблизительно, отчасти из-за ряда факторов, которые, как известно, ослабляют ГЛВ, например, температура, pH, напряжение двуокиси углерода, относительная степень гипоксии, размеры области гипоксии, хирургические травмы и сопутствующий прием лекарственных препаратов. В процессе однолегочной вентиляции прямое воздействие летучих анестетиков на ГЛВ может усилить кровоснабжение в невентилируемом легком. Такое усиление кровотока может привести к увеличению фракции шунта и уменьшению артериальной оксигенации. Однако летучие анестетики могут также оказывать влияние на ГЛВ, легочный кровоток и оксигенацию путем косвенного воздействия на сердечный выброс и сатурацию гемоглобина в смешанной венозной крови.[123] Следует учитывать прямое воздействие ИА на ГЛВ, косвенным же, возникающим посредством изменения легочного кровотока, можно пренебречь. Эффективность ГЛВ меняется обратно пропорционально изменениям кровотока в легочных артериях, так что прямое ингибирование ГЛВ с помощью анестетиков может быть компенсировано одновременным уменьшением сердечного выброса таким образом, что ГЛВ может оказаться незатронутой. Следовательно, конечный ответ ГЛВ на применение летучих анестетиков может остаться неизменным в том случае, если сердечный выброс снижен, однако он может быть таким же, как исходный,

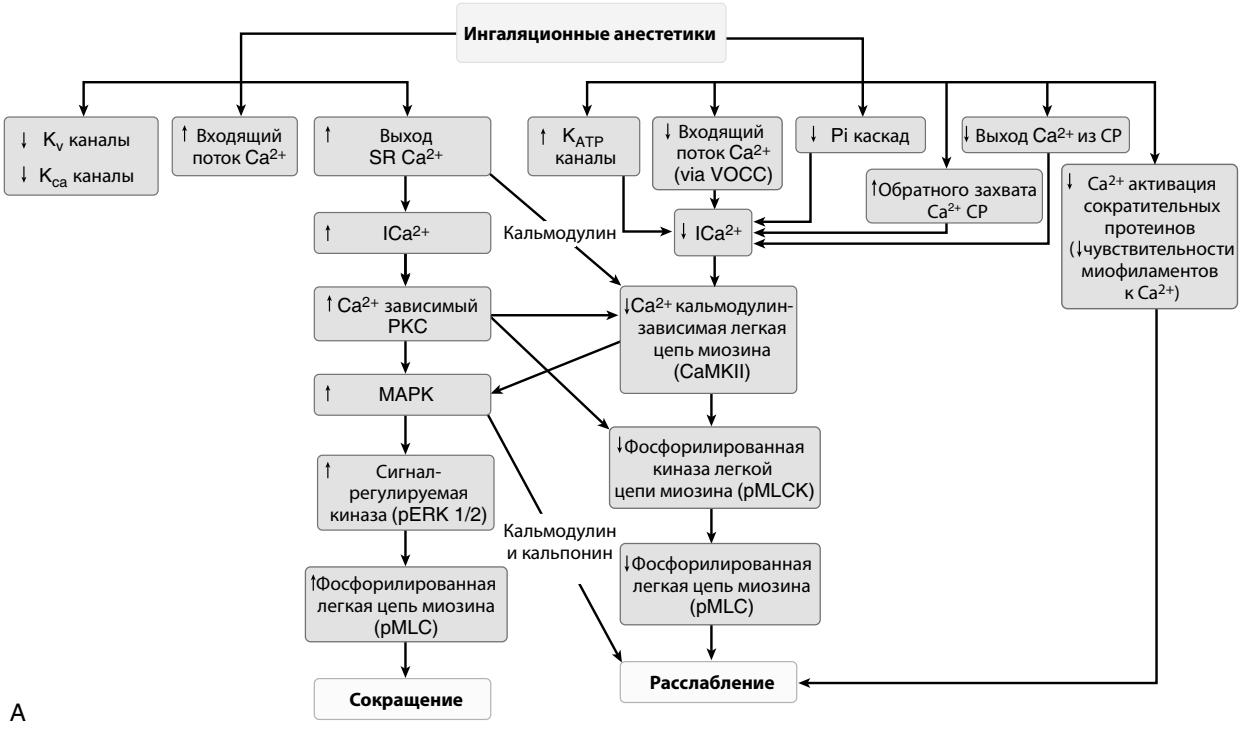


Рис. 22-10 А, предложенные сигнальные пути, отвечающие за сокращение и расслабление гладкой мускулатуры стенок легочной артерии в ответ на воздействие летучих анестетиков. Содержание внутриклеточного кальция (iCa^{2+}) может быть увеличено за счет высвобождения из саркоплазматического ретикулума (СР) посредством ингибирования потенциал-зависимых (Kv) или активированных кальцием (KCa) калиевых каналов, или Ca^{2+}-каналов, активируемых рецептором. Увеличение iCa^{2+} приводит к возрастанию интенсивности воздействия в зависимости от начальной дозы препарата (что связано с активацией протеинкиназы С и увеличением содержания митоген-активированной протеинкиназы, MAPK). Летучие анестетики также уменьшают содержание iCa^{2+} посредством активации KATP-каналов, тем самым вызывая снижение потока Ca^{2+} через потенциалзависимые Ca^{2+}-каналы (VOCC), снижение высвобождения Ca^{2+} из СР через ингибирование фосфатидилинозитол (Pi)-каскада, и усиливая захват Ca^{2+} в СР. Возникающее в результате уменьшение интенсивности воздействия связано с активацией Ca^{2+}-кальмодулин-зависимой протеинкиназы II. Очень важно подчеркнуть, что наблюдались самые разные эффекты, специфичные для конкретного действующего вещества на каждый компонент этих цепочек. **В**, пример двухфазного (сокращение/расслабление) эффекта галотана на гладкую мускулатуру стенки легочной артерии. Галотан в концентрациях 0%, 1%, 2% и 3%, ss, контрольная сила в стационарном состоянии до воздействия галотана. В зависимости от дозы препарата, галотан вызывал увеличение пика интенсивности воздействия за счет активации Ca^{2+}, а также последующую релаксацию. *(Модифицировано из Akata[105], Su and Vo[113], and Zhong and Su,[114] с разрешения авторов.)*

или лишь минимально ослаблен, когда легочный кровоток неизменен. Уменьшение сердечного выброса также уменьшает сатурацию смешанной венозной крови кислородом, что в свою очередь приводит к легочной вазоконстрикции. Эти данные ясно свидетельствуют о том, что при применении летучих анестетиков ГЛВ зависит от легочного кровотока. Исходные показатели легочного кровотока и давления также влияют на ГЛВ. Повышенное легочное артериальное давление может вызвать пассивное расширение суженного кровеносного русла и, следовательно, «повернуть вспять» процесс ГЛВ. В качестве альтернативы рефлекторная легочная и системная вазоконстрикция в ответ на гипотензию может увеличить сопротивление кровотоку в сосудах здоровых сегментов легкого, тем самым провоцируя изменения легочного кровотока к участкам легкого, находящимся в состоянии гипоксии.

Проведенные ранее исследования свидетельствуют о том, что закись азота ослабляет ГЛВ в моделях на животных *in vivo*. Испытания же на добровольцах показали, что клинически значимые концентрации галотана, изофлурана, энфлурана, севофлурана и десфлурана производят минимальный

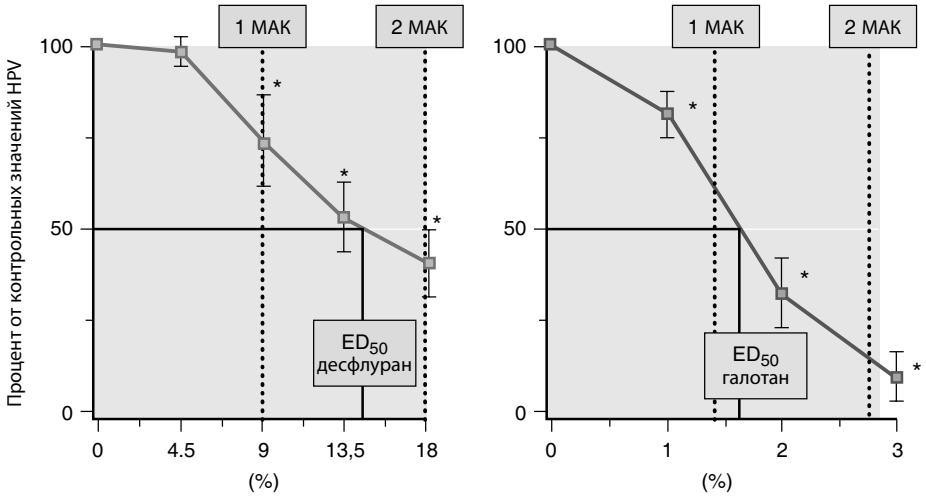


Рис. 22-11 Ингибирование гипоксической легочной вазоконстрикции в зависимости от концентрации препарата в изолированных легких кролика с помощью десфлурана (синие квадраты) и галотана (красные квадраты). Приводятся средние значения ±SEM, выраженные в процентах от контрольных. *P < 0,05 против контрольной HPV (ГЛВ). Значения полумаксимума ингибирования (ED50) попадали в диапазон от 1 до 2 минимальных значений альвеолярной концентрации (МАК, для кроликов) для обоих агентов. *(Приводится по данным Loer SA, Scheeren T, Tarnow J: Desflurane inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction in isolated rabbit lungs. Anesthesiology 83:552, 1995, с разрешения авторов.)*

эффект на процесс ГЛВ *in vivo* (Рис. 22-12).[124,125] В отличие от результатов, полученных при испытаниях изофлурана[115], не наблюдалось ингибирования процесса ГЛВ при применении в качестве анестетика севофлурана и десфлурана у собак, подвергавшихся постепенной окклюзии правой главной легочной артерии при постоянном мониторинге[124]. Закись азота[126], десфлуран и изофлуран[127] в отличие от ксенона[126] уменьшали сатурацию смешанной венозной крови, снижали сердечный выброс и артериальную оксигенацию во время однолегочной вентиляции в опытах на свиньях. Тем не менее под воздействием закиси азота,[126] ксенона[126], десфлурана[127,128] и изофлурана[127,129] не происходило изменения в кровоснабжении невентилируемого легкого или уменьшения фракции шунта в процессе однолегочной вентиляции. У животных, уже имевших нарушения газообмена в результате пневмоперитонеума, применение севофлурана (но не изофлурана) вызвало развитие более явных нарушений газообмена, чем при применении пропофола.[130] Таким образом, несмотря на то, что уменьшение ГЛВ при применении ингаляционных анестиков, предполагавшееся испытаниями *in vitro*, оказалось относительно незначительным в исследованиях *in vivo*, наличие сопутствующих легочных заболеваний может усугубить нарушения газообмена, вызванные применением анестетиков.

Воздействие ингаляционных анестетиков на легочную сосудистую сеть человека

Изофлуран не меняет фракцию шунта в легких здоровых людей даже при концентрациях препарата, которые вызывают системную гипотензию.[131] В большинстве случаев хирургическое вмешательство при торакальных операциях осуществляется при положении пациента лежа на боку с открытой грудной клеткой, что резко изменяет относительное распределение вентиляции и кровотока. В таких условиях больное легкое, находящееся без вентиляции, может существенно повлиять на ответ легочных сосудов на гипоксию, как и само хирургическое вмешательство на легком. Большинство наблюдений за экспериментальными животными или за пациентами, перенесшими однолегочную вентиляцию, не обнаружили клинически значимого ослабления ГЛВ при применении летучих анестетиков. Не было обнаружено существенных различий во фракции шунта, легочном сосудистом сопротивлении или процессе оксигенации при проведении ингаляционной анестезии изофлураном и севофлураном у пациентов с диагнозом рака легкого, подвергавшихся однолегочной вентиляции во время лобэктомии.[132] Два исследования показали, что фракция шунта оставалась приблизительно одинаковой у больных, получавших во время однолегочной вентиляции либо пропофол, либо изофлуран[133], либо севофлуран.[134] Также никаких существенных различий во фракции шунта или в напряжении кислорода в артериальной крови не было обнаружено, когда сравнивали показатели легочного газооб-

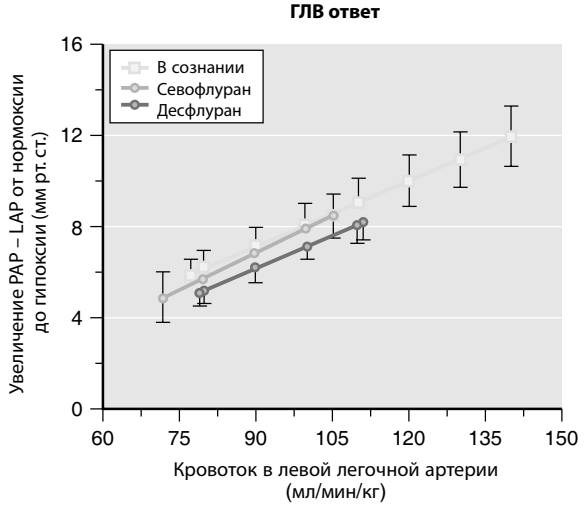


Рис. 22-12 Совокупная реакция гипоксической легочной вазоконстрикции (ГЛВ) – увеличение разности давлений в легочной артерии (PAP) и в левом предсердии (LAP), как функция от легочного кровотока у одних и тех же 7 собак, находящихся в сознании и под воздействием анестезии севофлураном и десфлураном, при постоянном мониторинге. Ни один из анестетиков не оказал влияния на величину ГЛВ по сравнению с реакциями, полученными в сознании. *(Из работ Lesitsky MA, Davis S, Murray PA: Preservation of hypoxic pulmonary vasoconstriction during sevoflurane and desflurane anesthesia compared to the conscious state in chronically instrumented dogs. Anesthesiology 89:1501, 1998, с разрешения авторов.)*

мена при внутривенном введении кетамина (который не вызывает ингибирования ГЛВ) и при использовании энфлурана. А изофлуран[135,136] и севофлуран[136], напротив, отрицательно влияли на оксигенацию и уменьшали фракцию шунта в значительно бóльшей степени, чем при внутривенном введении пропофола во время однолегочной вентиляции у людей. Однако наблюдавшиеся различия в оксигенации были невелики и клинически незначимы. Интерпретация полученных в ходе данных исследований различий между внутривенными и летучими анестетиками может быть осложнена тем, что глубина анестезии разная. Напротив, выбранные дозы пропофола и севофлурана базировались на аналогичной глубине анестезии (определявшийся с помощью монитора биспектрального индекса, BIS), и при этом наблюдалось сопоставимое уменьшение артериальной оксигенации у пациентов, подвергавшихся однолегочной вентиляции.[137] Аналогичные и весьма скромные различия во фракции шунта и оксигенации были замечены при применении галотана[138], изофлурана[132,138,139], десфлурана[139] и севофлурана[132] у пациентов, подвергавшихся однолегочной вентиляции (Рис. 22-13).

Имеются убедительные данные о том, что все летучие анестетики можно без риска назначать пациентам, подвергавшимся торакотомии и однолегочной вентиляции (также см. Гл. 59). Увеличение шунта и уменьшение оксигенации, вызванные галотаном или изофлураном[138], соответствовали приблизительно 20% ингибированию ГЛВ при 1 МАК. Вместо того, чтобы сократиться на 50% при отсутствии летучего анестетика, легочный кровоток в условиях гипоксии падает только на 40% в присутствии 1 МАК изофлурана. Такое изменение кровотока соответствует увеличению легочного шунта примерно на 4% от сердечного выброса. Carlsson с колл.[140] применяли метод элиминации многочисленных инертных газов, чтобы измерить истинную фракцию шунта у пациентов, которым проводилась ингаляционная анестезия, причем исследования выявили увеличение фракции шунта на 2-3% в соответствии с ингибированием ГЛВ на 20% в присутствии 1,5% изофлурана. Применение изофлурана или энфлурана даже в клинически значимых концентрациях не оказывало существенного влияния на артериальную оксигенацию. В самом деле применение исключительно внутривенной анестезии пропофолом и альфентанилом в противовес ингаляционной анестезии не снижало риск развития гипоксии в процессе однолегочной вентиляции.[133] Обнаружено, что изофлуран не только оказывается надежным средством анестезии во время однолегочной вентиляции, но также использование его до развития легочной ишемии оказывает защитное действие против повреждений, вызываемых ишемией или реперфузией. Изофлуран ослаблял увеличение легочного сосудистого сопротивления, но также уменьшал коэффициент фильтрации и соотношения «мокрой части легкого к сухой» в изолированных легких кролика, подвергавшихся ишемии и реперфузии.[141]

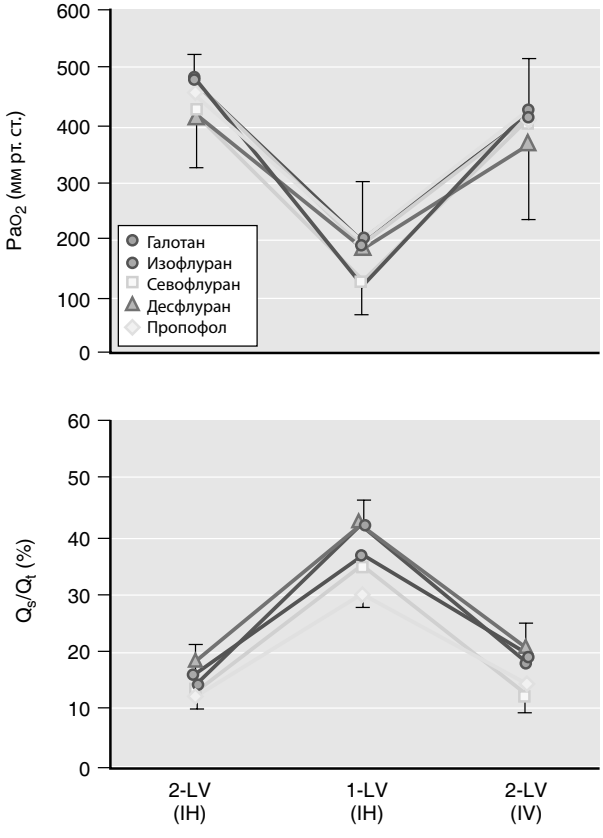


Рис. 22-13 Артериальная оксигенация (PaO_2) и внутрилегочный шунт (Q_s/Q_t) у пациентов с вентиляцией обоих легких (2-LV) либо с однолегочной вентиляцией (1-LV). Пациенты получали некий ингаляционный наркоз (IH) – галотан, изофлуран, севофлуран или десфлуран – либо внутривенный наркоз пропофолом. Следует отметить минимальный эффект на PaO_2 и шунт, который возникает при переходе с ингаляционной анестезии на внутривенную. *(Адаптировано из Abe et al.,[132,136] Benumof et al.,[138] and Pagel et al.,[139] с разрешения авторов.)*

Заметное увеличение сброса крови через шунт было выявлено при назначении препаратов, обладающих сосудорасширяющим эффектом на сосуды легких (например, нитропруссид натрия, нитроглицерин) у собак с отеком легких, вызванным олеиновой кислотой. Теоретически летучие анестетики могут вызывать сходные реакции у взрослых пациентов с симптомами нарушения респираторной функции или с другими типами легочной патологии, связанными с крупными внутрилегочными шунтами справа налево, но эту гипотезу еще надо всесторонне изучить. Изофлуран не ослаблял усиленную легочную вазоконстрикторную реакцию на стимуляцию симпатических α-адренорецепторов, а также не оказывал влияния на повышенный тонус легочных сосудов при увеличении легочного сосудистого сопротивления вследствие активации эндотелиновых рецепторов[142] после трансплантации одного легкого.[143] Эти наблюдения могут оказаться очень важными для выбора тактики анестезии во время операции у пациентов со сходными отклонениями в легочной вазорегуляции, т.к. летучие анестетики могут вызывать меньшее снижение легочного сосудистого сопротивления, чем можно было бы ожидать.

Точные эффекты ингаляционных анестетиков на ГЛВ и легочный шунт у пациентов, уже страдавших легочными заболеваниями, еще остаются не определенными, но действие этих веществ на саму сосудистую сеть легких нельзя не учитывать при оценке причин развития гипоксии во время наркоза. Клинические наблюдения дают основания полагать, что летучие анестетики оказывают лишь мягкое, малозаметное воздействие на ГЛВ и оксигенацию. Такое относительно малое ослабление ГЛВ летучими анестетиками не должно оказывать существенного влияния на выбор клинической тактики, особенно если учесть эффективность непрерывного положительного давления в дыхательных путях для улучшения оксигенации независимого легкого. Таким образом, суммарный эффект летучих анестетиков на ГЛВ является многофакторным и зависит не только от непосредственного действия этих веществ на вазомоторный тонус, но также определяется и косвенными воздействиями, обычно имеющими место во время наркоза при проведении операции.

Контроль вентиляции

Регуляция газообмена в легких зависит от сложного взаимодействия множества различных раздражителей. Традиционный подход к исследованию воздействия лекарственных препаратов на вентиляцию состоит в измерении вентилятóрной реактивности (например, минутный объем выдоха, частота дыхания, напряжение CO_2 в артерии) до и после назначения препаратов. Полное описание регуляции вентиляции выходит за рамки данной главы, к тому же уже опубликовано несколько блестящих обзоров по данному вопросу.[144-150] Тем не менее понимание нормальных реакций и регулирующих механизмов необходимо, чтобы оценивать сами воздействия анестетиков, а также методы измерения.

Регуляция дыхания – центральные регуляторы, сенсоры, эффекторы

Организму требуется система, которая будет модулировать вентиляцию, чтобы поддерживать стабильность напряжения газов в артериальной крови и кислотно-основного состояния, а также чтобы интегрировать интенсивность дыхания и дыхательный объем, что необходимо для минимизации работы дыхания в ответ на изменения общей картины условий вентиляции (Рис. 22-14). Система, отвечающая за получение и интеграцию входящих сигналов и в конечном итоге производящая движение воздуха в легкие и из легких, состоит из следующих компонентов:

Сенсорная система может быть химической (а именно, через периферические и центральные хеморецепторы), либо механической (а именно через рецепторы растяжения, находящихся в дыхательных путях, альвеолах и респираторных мышцах).

Система регуляции дыхания интегрирует входящий сигнал от тех участков, где находятся рецепторы, из центров сознания и от прочих источников воздействия (например, боль) и впоследствии обеспечивает нервный путь к мышцам, отвечающим за дыхание.

Двигательная система состоит из грудной стенки, межреберных, диафрагмальных мышц и брюшных мышц, и все они получают сигналы из центра регулирования через диафрагмальные и спинномозговые нервы.

Генератор дыхательного ритма находится внутри ствола головного мозга и состоит из респираторных нейронов двух основных типов: дорсальной (спинной) респираторной группы (DRG), которая главным образом отвечает за вдох, и из вентральной (брюшной) респираторной группы (VRG), которая содержит нейроны, отвечающие и за вдох, и за выдох. Кора головного мозга способна аннулировать сигналы этих стволовых центров в том случае, если желательно произвольное регулирование. Другие отделы головного мозга, такие как гипоталамус и лимбическая система, могут модулировать вентиляцию во время определенных эмоциональных состояний. Точный механизм генерации ритма дыхания остается неизвестным, но некоторые участки в вентролатеральном секторе продолговатого мозга (включая ростральную VRG) содержат ритмогенерирующие автоколебательные нейроны. Центральные окончания афферентных чувствительных волокон дыхательных путей обнаружены в каудальной части ядра солитарного тракта. Нейроны второго порядка затем иннервируют нейроны, расположенные в связанных с дыханием участках варолиева моста, продолговатого мозга и спинного мозга. Участки продолговатого мозга, отвечающие за генерацию и модуляцию респираторной функции и вазомоторной функции

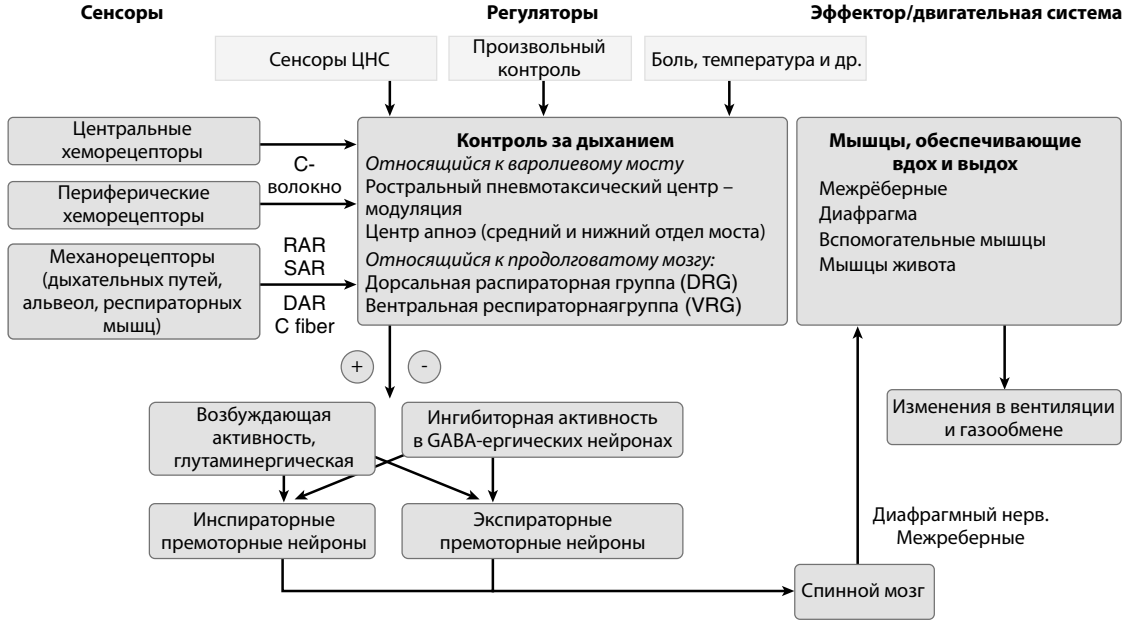


Рис. 22-14 Некоторые аспекты рефлекторной регуляции вентиляции. Сенсоры включают центральные и периферические хеморецепторы, а также целый ряд механорецепторов. Входящий сигнал от этого множества источников взаимодействует и изменяет выходной сигнал вентиляторного регулятора от понтомедуллярных участков к мышцам, обеспечивающим дыхание, тем самым изменяя вентиляцию и в конечном итоге весь газообмен. Центральные и периферические хеморецепторы передают информацию по С-волокнам, не имеющим миелиновой оболочки. Механорецепторы, такие как тензорецепторы быстрой адаптации (RAR) и тензорецепторы медленной адаптации (SAR), а также рефлекторы, активируемые спадением (DAR), обнаружены в гладких мышцах дыхательных путей, альвеолах и респираторных мышцах. Инспираторные бульбоспинальные нейроны в продолговатом мозге – это премотонейроны, которые активируют диафрагмальные и межреберные мотонейроны и, в конечном итоге, диафрагму и мышцы, участвующие во вдохе. Возбуждение к этим мотонейронам проводится через глутаматергическую нейротрансмиссию. Нейроны, отвечающие за синхронизацию и паттерн, так же как и премотонейроны, тоже подвержены ингибиции мышечного тонуса посредством γ-аминомасляной кислоты (GABA)

симпатической нервной системы, такой как ретротрапезоидное ядро, также могут содержать нейроны, действующие как главные детекторы кислорода.[151] Ростральный варолиев мост содержит пневматаксический центр, который включает экспираторные и инспираторные нейроны и играет ключевую роль в модуляции дыхания, т.к. отвечает за настройку респираторного ритма и интегрирование сигналов хеморецепторов и вагуса. Апнеистический центр, расположенный в нижней части варолиева моста, по-видимому, оказывает возбуждающее действие на участок продолговатого мозга, ответственный за вдох. Насколько его роль существенна при нормальной респираторной функции, неизвестно. Центральные механизмы регуляции дыхания отвечают за дыхательный объем и время вдоха и выдоха, чтобы обеспечить адекватную вентиляцию и газообмен. Импульс возбуждения передается к бульбоспинальным инспираторным нейронам из каудальной группы VRG через тонический (медленный, за счет работы NMDA-рецепторов) и фазный (быстрый, в основном состоящий из не-NMDA глутаматных рецепторов) входы.[152,153] Передача нервного импульса в бульбоспинальные экспираторные нейроны осуществляется через NMDA-тип глутамат-чувствительных рецепторов и модулируется $GABA_A$ рецепторами.[152]

Входящие сигналы возникают в хеморецепторах и механорецепторах верхних дыхательных путей, легких и грудной стенки и передаются через вагус и спинномозговые нервы. Всестороннее обсуждение этих рецепторов и физиологических реакций на их сигналы не входит в задачи данной главы. Тем не менее, поскольку летучие анестетики могут неоднозначно влиять на легочные сенсорные рецепторы, представляется важным общее понимание типов, функций и мест нахождения этих рецепторов. Традиционно легочные сенсорные рецепторы принято делить на три группы: медленно адаптирующиеся рецепторы растяжения и быстро адаптирующиеся рецепторы растяжения (SARs и RARs соответственно) и бронхолегочные С-волокна. SARs находятся внутри гладких мышц дыхательных путей, вырабатывают сигналы регулярно во время наполнения воздухом и проявляют слабую адаптацию. Стимуляция этих рецепторов путем наполнения легких воздухом выражается в замедлении частоты дыхания за счет уменьшения времени выдоха. Противоположный эффект наблюдается при спадении легкого, т.к. оно, в свою очередь, инициирует дыхательную активность. Это явление, известное как рефлекс Геринга – Брейера, как правило, малозначимо для взрослых людей, но, как оказалось, оно ярко проявляется у новорожденных и потому может быть существенным. Активация SARs тензорецепторов путем постоянного увеличения легочного конечно-экспираторного объема производила тормозящий эффект на центральный драйв (а именно увеличение порога апноэ) и ослабление вентиляторной реакции на прогрессирующую гиперкапнию.[154] RARs-тензорецепторы, также известные как рецепторы раздражения, находятся между клетками эпителия дыхательных путей и стимулируются попаданием пыли, холодного воздуха и прочих вредных раздражителей дыхательных путей. Данные рецепторы сначала выдают мощный сигнал и вызывают бронхоспазм и гиперпноэ, но эти реакции быстро затухают.[147] RARs-тензорецепторы в бронхах обладают бóльшей хемочувствительностью, чем их аналоги, находящиеся в более проксимальных отделах дыхательных путей, но они также всегда вызывают кашель, секрецию слизи, бронхоспазм и ларингоспазм. Кроме того, RARs-тензорецепторы, находящиеся в бронхах, стимулируют гипервентиляцию.[155] Рецепторы С-волокон – это хемосенсоры, не имеющие миелиновой оболочки, но они также могут реагировать на высокообъемное наполнение легкого воздухом. Активация этих рецепторов приводит к тахипноэ, бронхоспазму и выделению слизи. Имеются описания еще нескольких типов рецепторов, в том числе Aδ-болевые рецепторы, «кашлевые»рецепторы, J-рецепторы, DAR, активирующиеся при спадении легкого, и различные рецепторы, отвечающие на механическое раздражение и находящиеся в верхних дыхательных путях, межреберных мышцах и диафрагме.[146,148]

Изменения позиции грудной стенки вызывают изменения в эфферентных импульсах от рецепторов растяжения веретена межреберных мышц, которые поддерживают относительное постоянство дыхательного объема при изменении сопротивления на вдохе. Усиление импульса от нервно-мышечного веретена увеличивает двигательную активность мышечных волокон до тех пор, пока укорочение мышц не ослабит напряжение в веретене. В условиях увеличенного сопротивления на вдохе нервно-мышечные волокна обнаруживают невозможность укорочения на необходимую величину и усиливают нервные импульсы к гомогенной группе мотонейронов. Вспомогательные дыхательные мышцы также могут быть задействованы. Это рефлекторное увеличение инспираторного усилия поддерживает на определенном уровне дыхательный объем и минутную вентиляцию, несмотря на возросшее сопротивление на вдохе. Эти и другие силы поддерживают нормальную вентиляцию при смене положения тела, инспираторного сопротивления и изменении объема легких при колебаниях давления. Экстраполирование приведенных данных, полученных в опытах с животными, на человека требует большой осторожности. Например, рецепторы растяжения диафрагмы, но не нервно-мышечных веретен, порождают рефлекторное затухание инспираторной деятельности в межреберных мышцах, связанное с уменьшением продолжительности вдоха у собак, но не у человека. Как оказалось, этот эффект регулируется на супраспинальном уровне.[156]

Центральные и периферические хеморецепторы реагируют на изменение химического состава крови или другой окружающей их жидкости. Более подробное обсуждение химического регулирования процесса вентиляции можно найти в нескольких превосходных обзорах.[157-160] Коротко говоря, центральные и периферические хеморецепторы играют ключевую роль в химическом регулировании дыхания. Центральные хеморецепторы находятся поблизости от вентролатеральной области продолговатого мозга и других участков ствола мозга и реагируют на изменения в концентрации ионов водорода (H^+) в спинномозговой жидкости, а вовсе не на напряжение двуокиси углерода в артериальной крови или же на pH. В отличие от ионов водорода углекислый газ быстро проникает через гематоэнцефалический барьер. На центральные хеморецепторы гораздо более сильное воздействие оказывают не метаболические, а респираторные изменения напряжения углекислого газа в артериальной крови. Напротив, периферические хеморецепторы, находящиеся в каротидных гломусах, чувствительны к изменениям напряжения углекислого газа в артериальной крови, pH, а также, что важнее всего, к напряжению кислорода в артериальной крови. Как оказалось, механизмы, по которым реализуется чувствительность клеток периферических хеморецепторов к гипоксии и гиперкапнии, автономны, но действуют синергически, поскольку гипоксемия усиливает химическую реакцию на воздей-

ствие углекислого газа. За счет периферических хеморецепторов обеспечивается примерно одна треть от общего объема минутной вентиляции в состоянии полного покоя при нормокапнии и нормальном содержании кислорода, как было выявлено респираторными функциональными тестами. Однако вклад периферических рецепторов падает до 15% во время гипероксии и нормокапнии, что дает основание предполагать, что 85% сигналов о содержании двуокиси углерода во время гипероксии приходится на центральные хеморецепторы. Обе группы сигналов вызывают деполяризацию мембран и активацию передачи импульса афферентными нервами.

Изменения вентиляции, производные от изменений напряжения двуокиси углерода в артериальной крови, осуществляются главным образом на уровне продолговатого мозга. У пациентов, у которых периферические хеморецепторы были денервированы в результате билатеральной эндартерэктомии сонной артерии, реакция увеличения вентиляции в ответ на вдыхание двуокиси углерода была несколько ослаблена. Вдыхание углекислого газа здоровыми людьми увеличивает минутную вентиляцию примерно на 3 *л/мин/мм рт. ст.* напряжения двуокиси углерода в артериальной крови. Эти данные демонстрируют значительное увеличение сигнала из центральных хеморецепторов в ответ на варьирование значений напряжения двуокиси углерода в артериальной крови. Наклон кривой отношения минутной вентиляции к напряжению углекислого газа в артериальной крови есть показатель работы дыхания, в том случае, если удалось избежать условий гипоксии, чтобы минимизировать стимуляцию периферических хеморецепторов. Во время гипоксии[161] содержание NO в каротидных тельцах возрастает и он играет роль ингибитора хеморефлекса при прохождении сигнала как по периферическим, так и по центральным нервным путям,[162] а при нормальном содержании кислорода NO может выступать в роли стимулятора дыхания.[163] Эксперименты, направленные на определение взаимосвязи минутной вентиляции и напряжения двуокиси углерода в артериальной крови, необходимо интерпретировать с учетом этих переменных.

Двухфазный ответ на гипоксию наблюдается и у человека. Как взрослые, так и новорожденные демонстрируют сходное начальное увеличение вентиляции, вызванное гипоксией, но ухудшение вентиляции в ответ на недостаточное содержание кислорода у новорожденных происходит гораздо заметнее, чем у взрослых. Такая реакция, возможно, демонстрирует баланс между активным ингибированием деятельности нейронов стволовой части мозга и усилением функции периферических хеморецепторов. Острая гипоксия стимулирует в кислородчувствительных (гломерулярных I типа) клетках, имеющихся в каротидных тельцах, каскад реакций, в том числе закрытие K^+-каналов и последующую деполяризацию мембран. Предположительно, посредниками в этих реакциях могут быть активные формы кислорода, генерируемые восстановленной никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат (NADPH) оксидазой, митохондриями или гем-оксигеназой.[158] Высвобождение АТФ затем вызывает активацию афферентных волокон хеморецепторов нерва каротидного синуса для передачи информации к центрам регуляции дыхания ствола мозга.[160] Аналогичным образом высвобождение АТФ центральными хеморецепторами вентральной поверхности ствола мозга после стимуляции, вызванной гиперкапнией, предшествует усилению респираторного драйва.[160]

Общее воздействие анестетиков на вентиляцию

В целом весь спектр летучих анестетиков уменьшает дыхательный объем в зависимости от дозы препарата. Сопутствующее этому учащение дыхания лишь частично компенсирует снижение минутной вентиляции. В результате возникает увеличение напряжения двуокиси углерода в артериальной крови в состоянии покоя (Рис. 22-15). В более ранних публикациях сообщалось, что изофлуран вызывает более существенное угнетение дыхания, чем галотан, но в отличие от последнего изофлуран не вызывал постепенного учащения дыхания.[164] Подобно галотану, энфлуран уменьшает дыхательный объем и минутную вентиляцию, что сопровождается компенсаторным тахипноэ, причем сила реакции зависит от дозы препарата.[165] Применение галотана либо энфлурана в течение длительного времени (3-7 *ч*) снижает степень угнетения дыхания, о чем свидетельствует напряжение двуокиси углерода в артериальной крови в состоянии покоя.[165,172]

Десфлуран и севофлуран также вызывали угнетение вентиляции в зависимости от дозы препарата, прежде всего за счет снижения дыхательного объема.[166,167,173] В отличие от изофлурана, севофлуран и десфлуран вызывают дозозависимое учащение дыхания. Итак, десфлуран незначительно уменьшает минутную вентиляцию при МАК меньше 1,6. Снижение частоты дыхания, вызываемое десфлураном при более высоких МАК, было менее значительным, чем вызываемое галотаном. Относительный эффект ингаляционных анестетиков (<1,24 МАК), выражающийся в увеличении напряжения углекислого газа в артериальной крови (как показатель угнетения функции дыхания) выглядит следующим образом: энфлуран > десфлуран = изофлуран > севофлуран = галотан > закись азота. Галотан и севофлуран также вызывают сходные респираторные изменения у детей со спонтанным дыханием. Тем не менее между этими двумя анестетиками были выявлены потенциально важные различия, выражающиеся в уменьшении минутной вентиляции и частоты дыхания, в задержке достижения пикового инспираторного потока и в более раннем развитии пикового экспираторного потока при применении севофлурана в отличие от галотана.[174] Угнетение вентиляции, развивающееся при повышении концентрации десфлурана и севофлурана, аналогично реакции на увеличение дозировки энфлурана и изофлурана. Угнетение дыхания, провоцируемое изофлураном, уменьшается путем хирургической стимуляции (Рис. 22-16)[175]. Угнетение респираторной функции при анестезии десфлураном или севофлураном уменьшается в присутствии закиси азота при одинаковых значениях МАК.[176] Это явление в основном связано с уменьшением дозы летучих анестетиков, необходимым при добавлении закиси азота во вдыхаемую газовую смесь. Варьирование режима вентиляции, вызванное анестетиками, предположительно объясняется относительной сенсибилизацией легочных рецепторов растяжения, которая вызывает тахипноэ и снижение дыхательного объема. Присутствие ингаляционных анестетиков вызывало афферентный импульс вагуса при различных объемах легких у кошек с удаленными полушариями головного мозга (т.е. с сенсибилизацией легочных рецепторов растяжения)[177], однако нет достаточного количества подтверждений существования подобного механизма у человека. Тахипноэ, развивающееся под воздействием анестетиков, главным образом связано с областью мозга выше варолиева моста, и это явление может наблюдаться у кошек однако вопрос о том, бывает ли тахипноэ связано

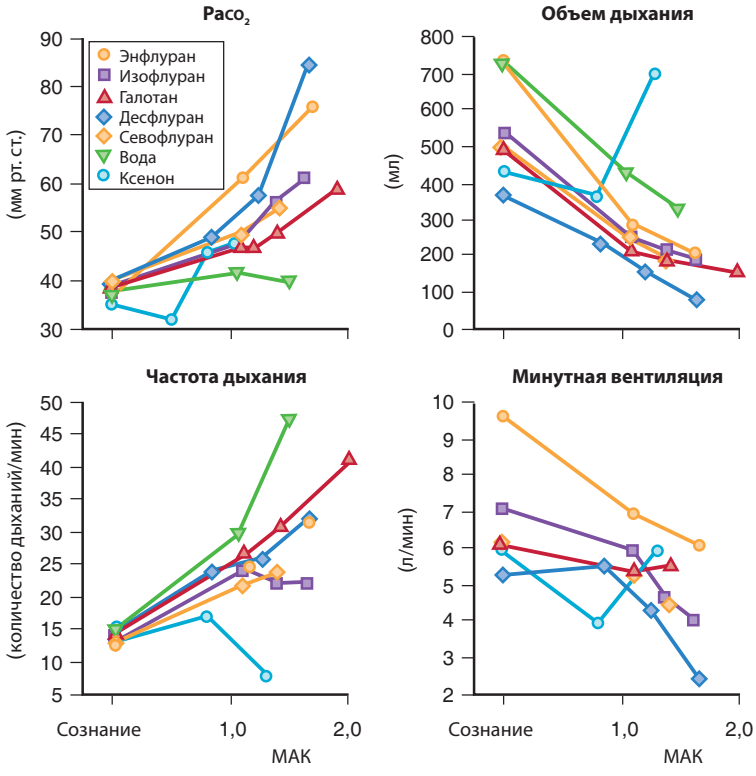


Рис. 22-15 Сравнение средних величин изменений $PaCO_2$, дыхательного объема, интенсивности дыхания и минутной вентиляции у больных в состоянии покоя при наркозе одним из перечисленных ниже анестетиков: галотан, изофлуран, энфлуран, севофлуран, десфлуран, закись азота, ксенон. Вызванное анестетиком тахипноэ лишь частично компенсирует угнетение дыхания, возникающее в ответ на анестезию любым анестетиком (уменьшение минутной вентиляции и дыхательного объема и сопутствующий рост $PaCO_2$). Десфлуран вызывает самое значительное увеличение $PaCO_2$ и соответствующее уменьшение дыхательного объема и минутной вентиляции. Аналогично всем прочим ингаляционным анестетикам изофлуран увеличивает интенсивность дыхания, однако он не приводит к развитию тахипноэ дозозависимым образом. МАК, минимальная альвеолярная концентрация. (Данные из литературы[164-169]. Обращаем внимание на то, что данные по ксенону были экстраполированы из нескольких источников[63,170,171], поскольку не нашлось достоверных исследований по всем переменным.)

с уменьшением дыхательного объема у человека во время проведения анестезии, пока остается без ответа.

Угнетающее действие ксенона на функцию дыхания было впервые описано более 50 лет назад. Ксенон (1 МАК) вызывает снижение минутной вентиляции и подъем напряжения углекислого газа в артериальной крови. Однако в отличие от других ингаляционных анестетиков уменьшение минутной вентиляции есть следствие уменьшения частоты дыхания, которое частично компенсируется увеличением дыхательного объема.[170] При более низких концентрациях ксенона (33% или приблизительно 0,5 МАК) снижение частоты дыхания может полностью компенсироваться увеличением дыхательного объема. В основе этого «эффекта ксенона» может быть угнетение пневморегулирующего центра в варолиевом мосте. На самом деле у здорового человека минутная вентиляция может увеличиваться, а напряжение двуокиси углерода в артериальной крови может оставаться неизменным, а может и уменьшаться.[171]

Рецепторы легких и дыхательных путей

Рецепторы, отвечающие за формирование защитных рефлексов, размещены в дыхательных путях неравномерно. Чувствительность к раздражению дыхательных путей в бóльшей степени проявлялась у рецепторов, расположенных в гортани и трахее, по сравнению с рецепторами более дистальных отделов дыхательных путей, как показали наблюдения за пациентами, находившимися во время анестезии на спонтанном дыхании с ларингеальной маской (ЛМ). Увеличение концентрации севофлурана не внесло значимого вклада в изменение этих реакций. Непосредственное действие галотана, изофлурана и энфлурана на легочные и ларингеальные рецепторы раздражения, а также SARs-тензорецепторы, расположенные в бронхах, исследовали в экспериментах на собаках со спонтанным дыханием, парализованных и после ваготомии.[178,179] Ингаляционные анестетики усиливают деятельность ларингеальных рецепторов раздражения[178] и ингибируют легочные рецепторы раздражения.[179] Ингаляционные анестетики также повышают порог возбуждения и усиливают чувствительность рецепторов растяжения, имеющих низкий порог возбуждения. Галотан и в меньшей степени севофлуран снижают частоту разрядов конца выдоха, исходящую от SARs-тензорецепторов.[179,180] Эти препараты могут не оказывать никакого воздействия на процесс вдоха, а могут, наоборот, его усилить. Какие практические выводы сделают для себя клиницисты на основании этих наблюдений, еще предстоит уточнить, но вышеуказанные

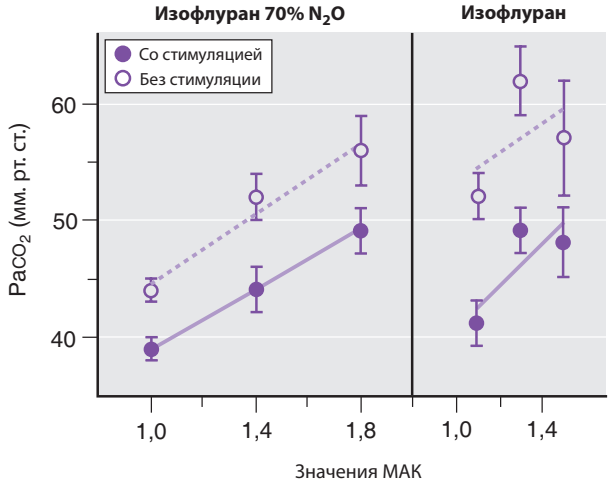


Рис. 22-16 Влияние хирургической стимуляции на угнетение вентиляции во время ингаляционной анестезии изофлураном в присутствии и в отсутствии закиси азота. Хирургическая стимуляция вызывала увеличение альвеолярной вентиляции и уменьшение $PaCO_2$ на всех исследуемых уровнях глубины наркоза. МАК минимальная альвеолярная концентрация. *(В модификации из Eger EI, Dolan WM, Stevens WC, et al: Surgical stimulation antagonizes the respiratory depression produced by Forane. Anesthesiology 36:544, 1972, с разрешения авторов.)*

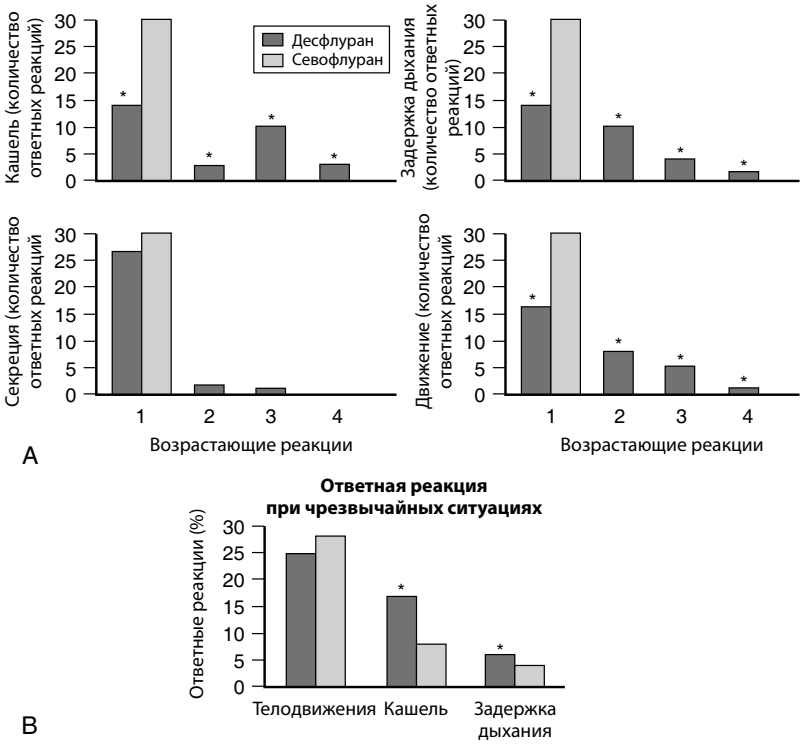


Рис. 22-17 А, Возрастающие реакции на движение тела, кашель, задержку дыхания и секреции во время перехода к анестезии десфлураном и севофлураном в концентрации 2 МАК. **В**, Процентное отношение числа пациентов, производивших телодвижения, кашель и задержку дыхания в момент возникновения чрезвычайных обстоятельств, связанных с применением севофлурана и десфлурана. *Десфлуран вызывал большее количество чрезвычайных ситуаций, чем севофлуран, в группе плановых хирургических больных. *(В модификации Arain S, Shankar H, Ebert TJ: Desflurane enhances reactivity during the use of the laryngeal mask airway. Anesthesiology 103:495, 2005, с разрешения авторов.)*

изменения функции SARs-рецепторов растяжения, вследствие применения анестетиков, возможно, играют свою роль в снижении бронхиального тонуса, которое было обнаружено при использовании ингаляционных анестетиков. Тяжесть гиперреактивности дыхательных путей была определена при наблюдении за 123 детьми со спонтанным дыханием через ларингеальную маску, для проведения наркоза у которых применялся либо изофлуран, либо севофлуран.[181] Изофлуран вызывал более значительную гиперреактивность дыхательных путей и более неблагоприятные события в них после удаления ЛМ. Длительное время в литературе по анестезиологии не прекращается дискуссия по поводу реакционной способности верхних дыхательных путей в отношении севофлурана и десфлурана. У плановых хирургических больных севофлуран (1 МАК), возможно, обеспечивает более существенное блокирование реакций на трахеальную стимуляцию[182] и стимуляцию ларингеальной маской[183], чем десфлуран (Рис. 22-17). Более высокие концентрации (1,8 МАК) этих препаратов вызывают аналогичное снижение кашлевого рефлекса, тахикардии и гипертензии, связанных с трахеальной стимуляцией, однако десфлуран при концентрациях более 1 МАК может раздражать дыхательные пути. Тем не менее, не было замечено никаких различий в раздражении дыхательных путей при дыхании через ЛМ у плановых хирургических больных, получавших либо десфлуран, либо севофлуран в малых концентрациях.[184] Однако существенный рост раздражимости дыхательных путей был замечен у группы курильщиков вне зависимости от типа летучего анестетика.[185] Одновременное назначение пропофола и фентанила в этой группе пациентов и применение сравнительно с севофлураном более низких концентраций десфлурана, возможно, ограничивали возможность выявления различия между этими двумя видами анестетиков в данном исследовании. Мощная сердечно-сосудистая стимуляция за счет быстрых подъемов концентрации десфлурана объясняется активацией RAR-тензорецепторов, расположенных в трахее и легких.[186]

Летучие анестетики вызывали более значимое по величине угнетение нервной деятельности[188] участков верхних дыхательных путей, а также деятельности, зафиксированной электромиографически[187] в тех же участках, по сравнению с угнетением диафрагмальной деятельности у кошек со спонтанным дыханием (Рис. 22-18) под анестезией или у парализованных после ваготомии кошек на искусственной вентиляции. То, насколько глубоко такое угнетение затрагивает деятельность мотонейронов

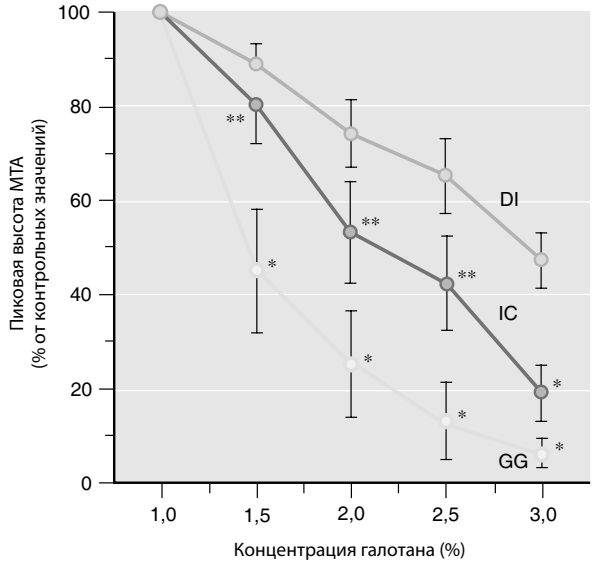


Рис. 22-18 Уменьшение инспираторной мышечной активности, выраженное как пиковая высота графика средних значений времени движения (МТА), в виде процентного изменения от контрольных значений (1% галотан), во время анестезии галотаном у взрослых кошек. Величины представлены как средние ±SEM. IC – межреберная мышца. *P < 0,05 против диафрагмы (DI), **P < 0,05 против подбородочно-язычной мышцы (GG). Отметим характерность чувствительности каждой из этих дыхательных мышц. *(Из Ochiai R, Guthrie RD, Motoyama EK: Effects of varying concentrations of halothane on the activity of the genioglossus, intercostals, and diaphragm in cats: An electromyographic study. Anesthesiology 70:812, 1989, с разрешения авторов.)*

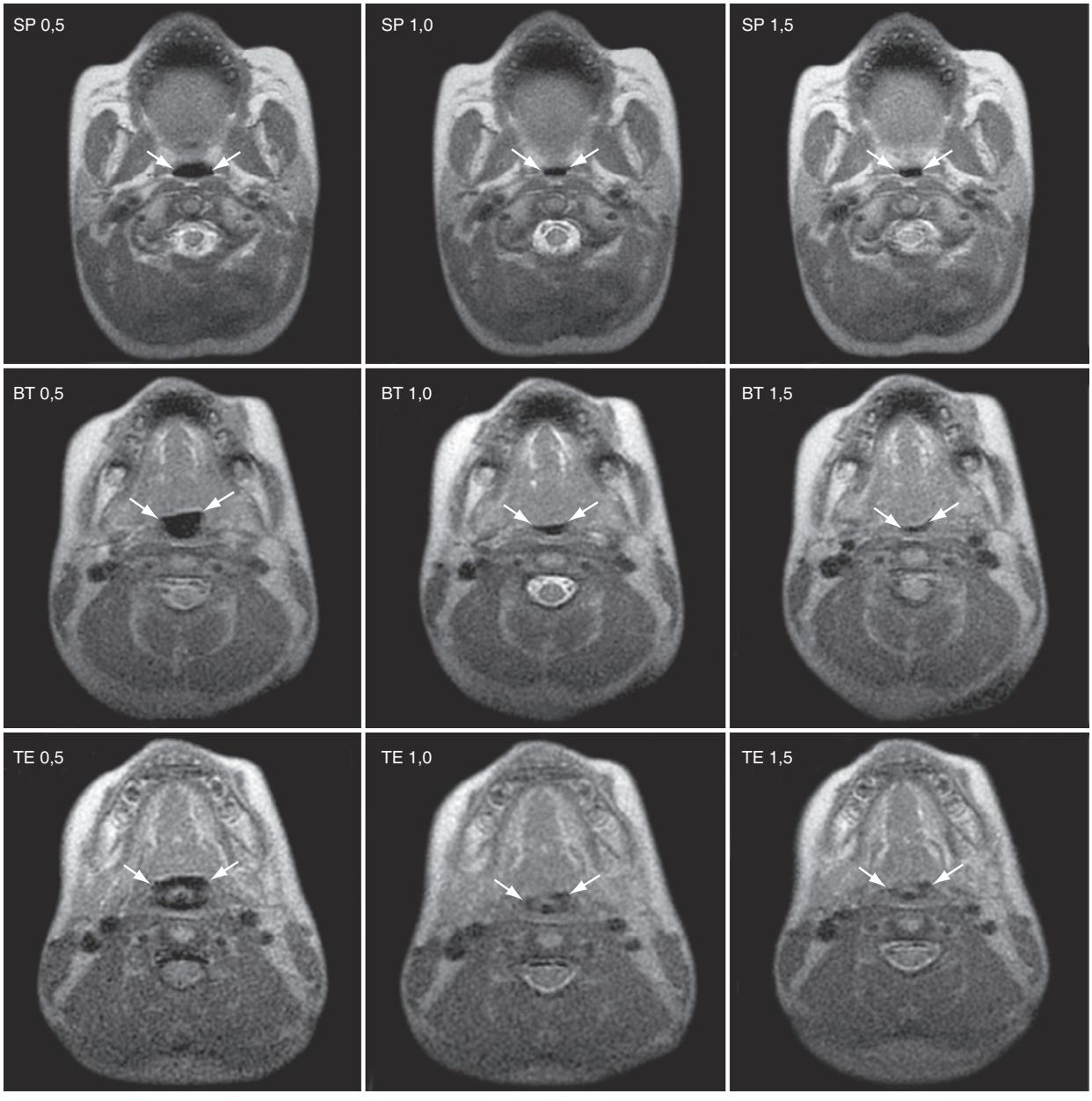


Рис. 22-19 Изображения, полученные методом ядерного магнитного резонанса, на уровне мягкого неба (SP), корня языка (BT) и кончика надгортанника (TE), у ребенка в начале выдоха, показывающие прогрессирующее уменьшение площади поперечного сечения по мере возрастания концентрации севофлурана (0,5; 1 и 1,5 МАК). Стрелки указывают на область спадения глоточного дыхательного пути. *(Из Crawford MW, Arrica M, Macgowan CK, Yoo S-J: Extent and localization of changes in upper airway caliber with varying concentrations of sevoflurane in children. Anesthesiology 105:1147, 2006, с разрешения авторов.)*

верхних дыхательных путей вследствие вызванного анестетиками торможения сложной активирующей системы, пока неизвестно. Внутренний диаметр верхних дыхательных путей представляет соотношение сил, вызывающих их расширение и сужение. Силы, направленные на расширение вовне, порождаются нейрогенной деятельностью в подбородочно-подъязычной, задней перстнечерпаловидной и подъязычной мышцах, тогда как в момент вдоха отрицательное давление в просвете дыхательных путей создает условия для возникновения силы спадения, направленной внутрь. Есть предположение, что ингаляционные анестетики, возможно, вызывают расслабление подбородочно-подъязычной мышцы, что ведет к изменению положения задней части языка, уменьшению просвета дыхательных путей и, следовательно, к обструкции верхних дыхательных путей. Исследования показали, что и галотан, и севофлуран, и изофлуран вызывали релаксацию мышц верхних дыхательных путей. Воздействие изофлурана не зависело от дозы, причем даже недостаточные для анестезии концентрации этого препарата полностью отключали подбородочно-подъязычную мышцу.[189] Напротив, воздействие севофлурана на калибр верхних дыхательных путей у детей[26] зависело от дозировки (Рис. 22-19) и главным образом проявлялось в изменении передне-задних размеров. Вдобавок к вышеназванным непосредственным воздействиям на мышцы верхних дыхательных путей, севофлуран также мог увеличивать сопротивление верхних дыхательных путей за счет уменьшения объема легких (что вызывает ростральное трахеальное смещение) или за счет увеличения мышечной активности фарингеального сфинктера.[26] Интересно отметить, что пропофол главным образом

вызывал сужение гортаноглотки на уровне надгортанника[190], а севофлуран вызывал самое существенное уменьшение просвета дыхательных путей на уровне мягкого неба. Респираторные премотонейроны ингибируются под воздействием летучих анестетиков путем усиления ГАМКергической ингибиторной активности и одновременного угнетения возбудительных глутаминергических механизмов.[153,191] Однако подъязычные мотонейроны (которые иннервируют все мышцы языка и самым непосредственным образом связаны с поддержанием дыхательных путей в раскрытом состоянии во время вдоха) исключительно чувствительны к ингаляционным анестетикам в субанестетических концентрациях.[192] Такое ингибирование летучими анестетиками подъязычных мотонейронов не связано с событиями в канале утечки K^+, но может объясняться усилением тонического модуляторного ингибирования (Рис. 22-20).

Механизмы вентиляции и механорецепторы в стенке грудной клетки

Индукция наркоза снижает функциональную остаточную емкость (ФОЕ). Потеря тонизирующей активности парастернальной межреберной мускулатуры,[193,194] развитие фазовой экспираторной активности дыхательных мышц (Рис. 22-21)[194], изменение положения диафрагмы[193] и изменение объема крови в грудной клетке рассматривались в качестве механизмов ответа на индуцированное анестетиками снижение ФОЕ. В отличие от функции межреберных мышц, при анестезии галотаном диафрагмальная активность относительно сохранна.[194] В процессе анестезии происходит изменение формы диафрагмы, зависимые участки смещаются в краниальном направлении, а независимые – в каудальном (Рис. 22-22).[195] Увеличение активности экспираторных мышц под влиянием анестезии приводит к спадению грудной клетки и, как следствие, к уменьшению ФОЕ. В противоположность этому инспираторное расширение грудной клетки может оставаться относительно сохранным за счет фазовой инспираторной активности лестничной мышцы вопреки истощению активности парастернальной межреберной мускулатуры.[193] Зоны ателектазов в зависимых областях легких часто встречаются во время анестезии у пациентов, находящихся на спонтанном дыхании, что может быть связано с изменением тонуса респираторных мышц, но это не является специфичным для любой отдельно взятой структуры стенки грудной клетки.[195] Не выявлена прямая корреляция между изменениями ФОЕ и наличием ателектазов, обусловленных анестезией.[196] Как результат уменьшения объема легких, возникающего вследствие снижения ФОЕ, возрастает сопротивление дыхательных путей. Это явление может частично нейтрализовать прямой бронходилатационный эффект летучих анестетиков.

Причины различного воздействия ингаляционных анестетиков на инспираторные и экспираторные мышцы неизвестны, но могут быть связаны с прямым воздействием на участки ствола мозга, контролирующие эти процессы, или за счет различной чувствительности

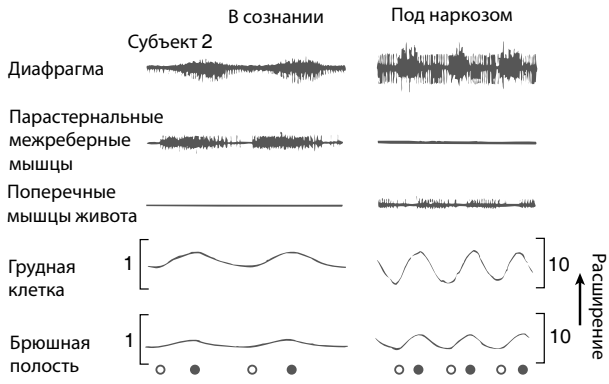


Рис. 22-21 Типичная запись показателей субъекта в состоянии бодрствования и в процессе галотановой анестезии. Верхние три кривые – электромиограммы. Нижние кривые представляют размеры грудной клетки и брюшной полости, измеренные с помощью респираторной импедансной плетизмографии. Пустые кружочки и заштрихованные кружочки отмечают начало и конец вдоха соответственно. Отмечается, что амплитуда экскурсии грудной клетки и брюшной стенки в процессе галотановой анестезии снижается, но соотношение между их амплитудами сохраняется. *(Из Warner DO, Warner MA, Ritman EL: Human chest wall function while awake and during halothane anesthesia. I. Quiet breathing. Anesthesiology 82:6, 1995, с разрешения авторов.)*

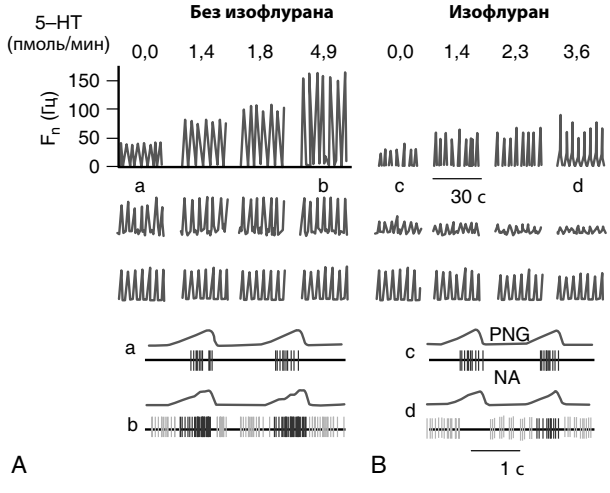


Рис. 22-20 Ингибирование подъязычных мотонейронов (XII) на вдохе изофлураном в субанестетической концентрации (0,3 МАК) при отсутствии или в присутствии возрастающих доз серотонина (5-НТ). Такое ингибирование в присутствии 5-НТ исключает самый существенный вклад каналов утечки K^+. Отметим значительное снижение нервной активности в подъязычной зоне (≈60%) под воздействием изофлурана, в отличие от активности диафрагмальных нервов (PNG) (<10%). Fn представляет частоту спонтанных пиковых сигналов нейронов. Буквы от a до d обозначают те участки записи, для которых сделано увеличенное изображение (по временному параметру). NA – активность нейронов. *(Из Brandes IF, Zuperku EJ, Stucke AG, et al: Isoflurane depresses the response of inspiratory hypoglossal motoneurons to serotonin **in vivo**. Anesthesiology 106:736, 2007, с разрешения авторов.)*

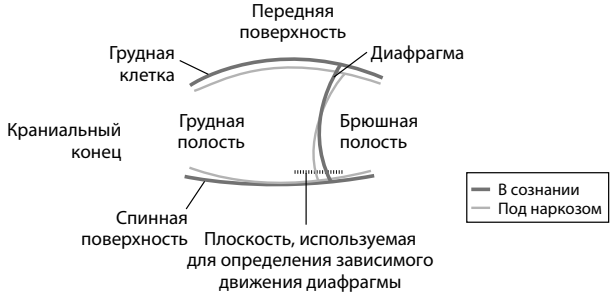


Рис. 22-22 Диаграмма срединного саггитального сечения грудной клетки в состоянии бодрствования (*голубые линии*) и в процессе анестезии (желтые линии) при 1,2 МАК галотана. Конфигурация грудной стенки была определена посредством использования изображения грудной клетки в результате трехмерной быстрой компьютерной томографии. *(Адаптировано из Warner DO, Warner MA, Ritman EL: Atelectasis and chest wall shape during halothane anesthesia. Anesthesiology 85:49, 1996,с разрешения авторов.)*

премоторных и моторных нейронов. Stuth с соавт.[197-199] показали, что бульбоспинальные респираторные нейроны более устойчивы, чем диафрагмальный нерв, к депрессорному эффекту летучих анестетиков у ваготомированных, децеребрированных собак. Ингибирование экспираторных премоторных нейронов ингаляционными препаратами достигается опосредованно за счет пресинаптического уменьшения глутаматергической возбудимости и улучшения функции $GABA_A$-ергических ингибиторных рецепторов (Рис. 22-23).[152,153,191] Севофлуран также снижал активность диафрагмального нерва и увеличивал общее угнетение инспираторных двигательных нейронов в бóльшей степени, чем галотан. Увеличение напряжения углекислоты только частично компенсируется в процессе эти депрессорных действий, индуцированных анестетиками. Оказывается, депрессорное действие галотана проявляется в меньшей степени на экспираторные, чем на инспираторные бульбоспинальные премоторные нейроны. Эти данные позволяют предположить, что воздействит ингаляционных препаратов на функцию дыхательной мускулатуры может быть обусловлено относительно более значительным влиянием на двигательные эфферентные проводящие пути (включая респираторные нейроны спинного мозга), чем на механизмы, обусловленные работой ствола головного мозга (Рис. 22-24).[198]

Летучие анестетики по-разному снижают нейромышечную проводимость и сократимость скелетной мускулатуры. Галотан ослабляет взаимосвязь «возбуждение-сокращение» и нейромышечное возбуждение в равной степени, тогда как изофлуран, севофлуран и энфлуран снижают напряжение диафрагмы в первую очередь через изменения нейромышечной проводимости.[200,201] Изофлуран, энфлуран и севофлуран ослабляют напряжение диафрагмы в ответ на стимуляцию диафрагмального нерва. Эти результаты можно частично объяс-

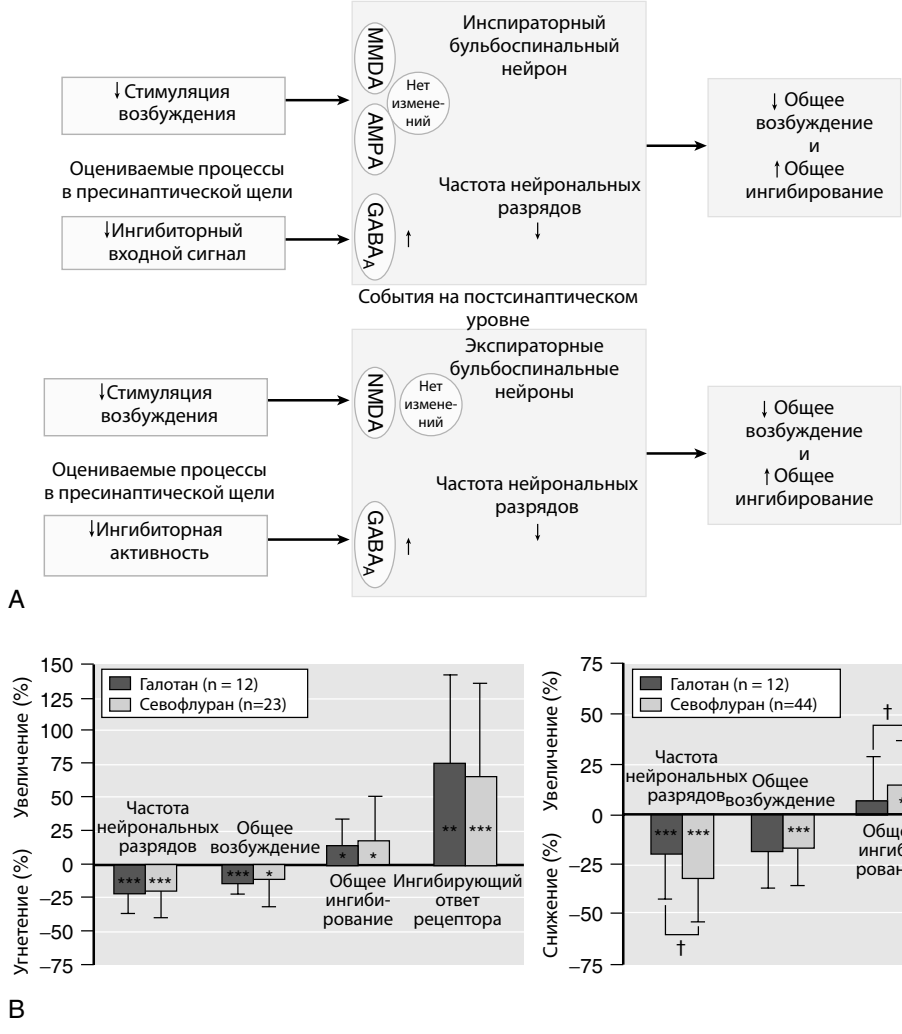


Рис. 22-23 A, Схематическая диаграмма воздействий ингаляционных анестетиков на синаптическую трансмиссию к экспираторным и инспираторным премотонейронам в каудальной вентральной респираторной группе. В экспираторных нейронах общее глутаматергическое возбуждение снижается без нарушения функции N-метил-D-аспартат рецепторов (NMDA), общая ингибиция увеличивается за счет усиления функции рецепторов-аминомасляной кислоты типа A ($GABA_A$-рецепторы). Пресинаптическая ингибиция тоже снижается и приводит к уменьшению контрольной частоты возникновения импульсов премоторных нейронов. В инспираторных нейронах отмечается редукция глутаматергического возбуждения с возрастанием общего ингибиторного входного сигнала. Ответы постсинаптических α-амино-3-гидрокси-5-метиллизоксазол-4-пропионат- (AMPA-) и NMDA-рецепторов не изменились, что позволяет предположить, что пресинаптический возбуждающий стимул был ослаблен. **B,** Эффекты галотана и севофлурана на возбуждение и ингибирование нейротрансмисии к экспираторным спинномозговым нейронам (левая колонка) и инспираторным (правая колонка) нейронам. Величины средних изменений ±SD контрольной частоты нейрональных разрядов частоты, общего возбуждения, общего ингибирования и ответ ингибиторных рецепторов на введение 1 МАК галотана и севофлурана. Не было разницы между изменениями, индуцированными галотаном и севофлураном в экспираторных нейронах. †P < 0,05 севофлурана увеличивает общее ингибирование и угнетает частоту нейрональных разрядов в инспираторных нейронах в большей степени, чем это делал галотан. *(Адаптировано из Stucke and colleagues[152,153,189], с разрешения авторов)*

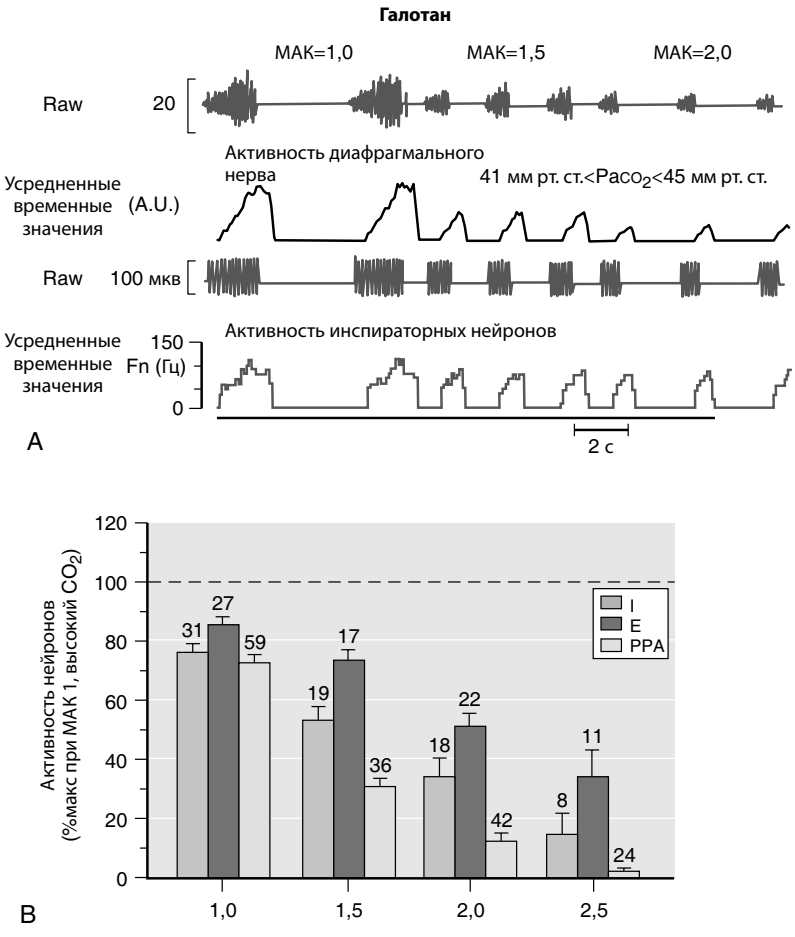


Рис. 22-24 Эффект увеличения концентрации галотана на активность диафрагмального нерва и нейронов. С увеличением глубины анестезии галотаном и пиковая активность диафрагмального нерва (PPA), и пиковая активность нейронов снижаются. PPA показывает наивысшую чувствительность к галотану. **A,** Активность диафрагмального нерва и частоты разрядов испираторных бульбоспинальных нейронов. Продолжительность вдоха уменьшается с увеличением глубины анестезии. **B,** Пиковая активность экспираторных (E) нейронов, пиковая активность инспираторных (I) нейронов и PPA. Экспираторная нейрональная активность была наиболее резистентна к воздействию галотана. Столбики показывают нормализованные значения ±SEM, а цифры над столбиками указывают количество нейронов, которые были исследованы для каждого условия. Raw, сопротивление дыхательных путей. *(Адаптировано из Stuth EAE, Tonkovic–Capin M, Kampine JP, et al: Dose-dependent effects of halothane on expiratory and inspiratory bulbospinal neurons and the phrenic nerve activities in dogs. Anesthesiology 81:1470, 1994, с разрешения авторов)*

нить данными клинического наблюдения за пациентами, но существует широкий ряд специфических отличий, что затрудняет экстраполяцию результатов, полученных в ходе экспериментов на животных, на человека. Подобно летучим препаратам, закись азота воздействует на функцию стенки грудной клетки и дыхание за счет изменения распределения и синхронизации нейронной активности на дыхательную мускулатуру.[202] Закись азота снижает дыхательный объем за счет уменьшения экскурсии грудной клетки и увеличения фазовой активности выдоха у людей. В противоположность этому ксенон не влияет на трансдиафрагмальное давление или диафрагмальную электромиограмму, потому что этот инертный газ сохраняет нейромышечную проводимость.[63]

Работа дыхания, выраженная в джоулях, определяется как давление или сила, умноженная на дыхательный объем на вдохе.* Работа дыхания в дальнейшем делится на эластическую работу (необходимую для преодоления эластической тяги легкого) и работу сопротивления (необходимую для преодоления сопротивления дыхательных путей и вязкоэластического сопротивления легочной ткани при отсутствии или в присутствии дыхательной аппаратуры). Работа дыхания обычно является производной от кривых «транспульмональное давление – дыхательный объем». Летучие анестетики увеличивают работу дыхания у взрослых и детей. Анестезия севофлураном увеличивает вязкоэластическое и эластическое давление в легких, что указывает на снижение легочного комплайнса, связанного в большей степени с периферическими отделами легких, чем состоянием дыхательных путей у здоровых (нормальных) крыс.[203] Эти данные были подтверждены гистологически путем исследования обширных областей спавшихся альвеол, перемежающихся с областью гиперинфляции. В противоположность этому бóльшая часть исследований у людей демонстрирует, что низкие концентрации летучих анестетиков значительно снижают сопротивление верхних и нижних отделов дыхательной системы (Рис. 22-25).[204] В модели хронической астмы на мышах анестезия севофлураном значительно снижала резистентность центральных и дистальных дыхательных путей в дополнение к снижению резистентности в периферических отделах легких.[58] Эти данные позволяют предположить, что севофлуран оказывает благотворное влияние при наличии у пациента хронических обструктивных процессов в дыхательных путях и подразумевают, что ингаляционные анестетики снижают работу дыхания (Рис. 22-26).

Выдох пассивно зависит от характеристик эластической тяги легкого в процессе нормального дыхательного цикла. У пациентов, находящихся под наркозом, дыхательная реакция на сопротивление выдоху снижается в бóльшей степени, чем ответ на сопротивление вдоху. У пациентов, находившихся в сознании, и у пациентов под наркозом частота дыхания, как было обнаружено, уменьшалась в процессе экспираторной нагрузки, но асинхронность движений грудной клетки и брюшной стенки, которая стала причиной снижения эффективности дыхания и увеличение уровня углекислого газа, как оказалось, имела место только у пациентов, находившихся под наркозом.[205] Эта концепция может быть особенно важна для пациентов, находящихся

* Так в тексте оригинала; точное определение – интеграл давления (не силы!) по объему *(Прим. гл. ред. пер.)*

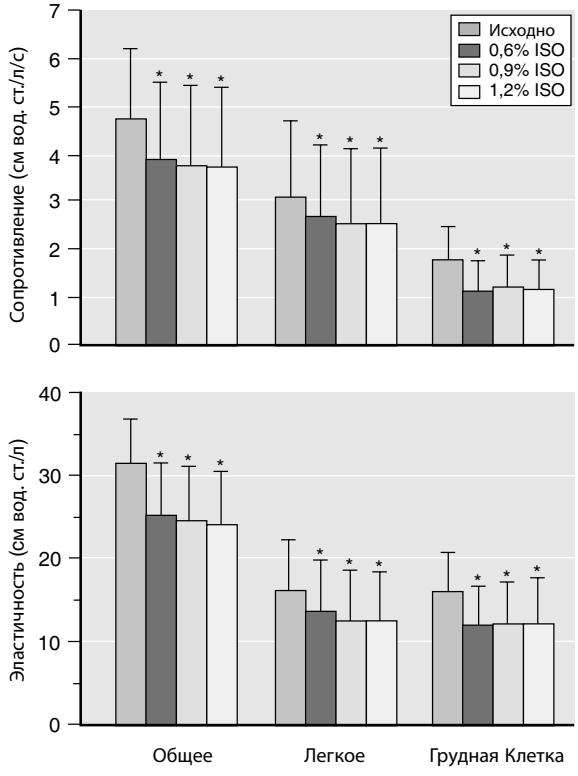


Рис. 22-25 Изофлуран в концентрации 0,6% снижал эластичность дыхательной системы (E в *см вод. ст./л*) и сопротивление (R в *см вод. ст./л/с*). «Общая» таблица демонстрирует дыхательную систему в общем (легкие и грудная клетка). Величины – средние ±SD. *P < 0,05 против исходных данных. Дальнейшего снижения при увеличении концентрации изофлурана не наблюдалось. *(Адаптировано из P, Chartrand D: The effect of isoflurane 0.6% on respiratory mechanics in anesthetized-paralyzed humans is not increased at concentrations of 0.9% and 1.2%. Can J Anaesth 50:67, 2003, с разрешения авторов)*

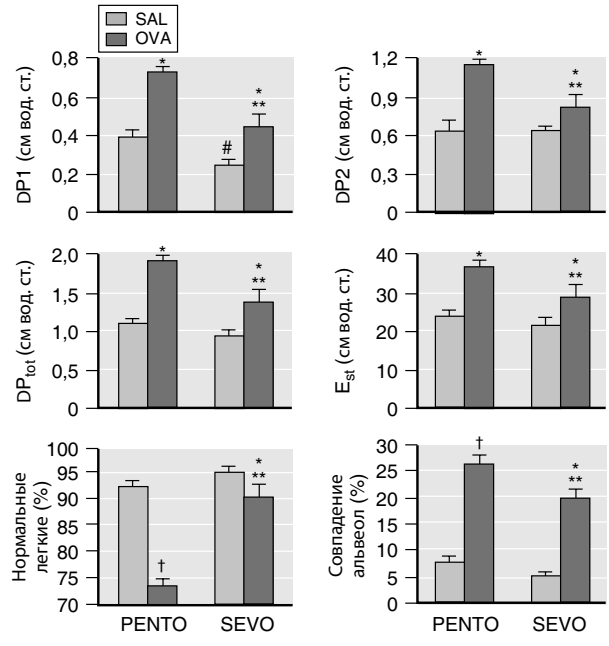


Рис. 22-26 Средние значения ±SEM для ΔP2 (вязкоэластические свойства легких), ΔPtot (общее ΔP1 и ΔP2), и Est, статический эластанс легких. Также показаны процентное соотношение нормальной площади и процент площади альвеолярного коллапса у мышей, которым неоднократно малыми дозами вводили физиологический раствор (SAL) или яичный альбумин (OVA). Животные подвергались анестезии пентобарбиталом (PENTO) или севофлураном (SEVO) в 1 МАК. *P < 0,05 в сравнении с соответствующей группой SAL. **P < 0,001 против OVA–PENTO группы. #P < 0,05 против SAL–PENTO группы. †P < 0,001 против SAL–PENTO группы. *(Адаптировано Burburan SM, Xisto D, Ferreira HC, et al: Lung mechanics and histology during sevoflurane anesthesia in a model of chronic allergic asthma. Anesth Analg 104:631, 2007, с разрешения авторов.)*

в процессе анестезии на спонтанном дыхании, у которых выявили экспираторную обструкцию, что может встречаться при окклюзии дыхательного контура, астме, эмфиземе или при наличии отделяемого в дыхательных путях. Интересно, что негомогенность вентиляции/перфузии, обусловленная летучими анестетиками, может быть предложена в качестве нового механизма, по которому закись азота оказывает эффект «второго газа» в присутствии севофлурана.[206]

Влияние анестетиков на вентиляторную реакцию в ответ на химические раздражители

Воздействие ингаляционных анестетиков на респираторный драйв обычно характеризуется вентиляторной реакцией на изменение напряжения двуокиси углерода в артериальной крови или гипоксию. Напряжение углекислого газа в артериальной крови – самый важный стимулятор дыхания. Порог апноэ, который определяется как максимальное напряжение двуокиси углерода в артериальной крови, при котором субъект остается в состоянии апноэ, составляет примерно 4 или 5 *мм рт. ст.* ниже значения напряжения двуокиси углерода в артериальной крови в состоянии покоя. Соотношение между порогом апноэ и напряжением двуокиси углерода в артериальной крови почти не зависит от глубины анестезии или от специфического препарата, в случае применения эфира, галотана или изофлурана у людей. Угнетение дыхания, вызванное ингаляционными анестетиками, увеличивает напряжение двуокиси углерода в состоянии покоя и порог апноэ приблизительно в одинаковой степени. Таким образом, *вспомогательная* вентиляция, которая понижает напряжение двуокиси углерода в артериальной крови ниже порога апноэ во время наркоза, в конечном счете становится *управляемой* вентиляцией. Возвращение на спонтанное дыхание пациента с механической гипервентиляцией зависит от возврата напряжения двуокиси углерода к порогу апноэ после прекращения вентиляции с постоянным положительным давлением на вдохе. Продолжительность периода апноэ, который должен пройти прежде, чем пациент начнет дышать самостоятельно, зависит от глубины наркоза. Продолжительность вентиляции с положительным давлением на выдохе (или преднамеренная гипервентиляция) с целью выведения ингаляционных препаратов, а также поддержание относительной гиперкапнии во время механической вентиляции – вот два клинических решения, которые обычно используются для сокращения времени выхода пациентов из наркоза. Такие мероприятия снижают порог апноэ или же увеличивают напряжение углекислого газа в артериальной крови в состоянии покоя, сокращают время выхода из наркоза после анестезии изофлураном, десфлураном или севофлураном (Рис. 22-27).[207,208] Повторное вдыхание двуокиси углерода[209] или постепенное увеличение концентрации севофлурана[210] может снизить частоту развития апноэ во время индукции наркоза ингаляционными анестетиками. Активность нейронов стволовой части мозга, ответственных за выдох, можно временно «отключить» во время быстрого увеличения концентрации анестетика

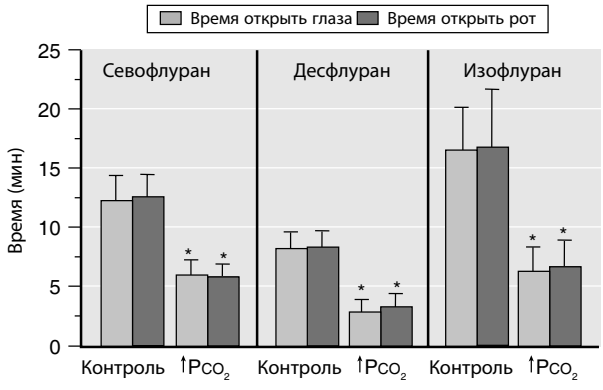


Рис. 22-27 Средняя продолжительность времени между отключением испарителя и моментом, когда пациент откроет глаза или рот во время контрольных условий (мягкая гипокапния) и во время гиперкапнии (-PCO_2). Пациенты получали наркоз изофлураном, либо севофлураном, либо десфлураном. Данные представлены средними величинами ±SD.
*P < 0,05 против контрольных условий – гипокапнии. *(Адаптировано из работ Sakata DJ, Golapakrishnan NA, Orr JA, et al: Rapid recovery from sevoflurane and desflurane with hypercapnia and hyperventilation. Anesth Analg 105:79, 2007; и Sakata DJ, Golapakrishnan NA, Orr JA, et al: Hypercapnic hyperventilation shortens emergence time from isoflurane anesthesia. Anesth Analg 104:587, 2007, с разрешения авторов)*

и тем самым способствовать развитию апноэ в этих условиях.[210]

Кривые ответа на двуокись углерода

Ингаляционные анестетики угнетают вентилято́рную реакцию на гиперкапнию дозозависимым образом. Умеренные концентрации (<1 МАК) ингаляционного препарата заметно ослабляют или вовсе устраняют увеличение вентиляторного драйва, вызванного гиперкапнией. Даже низкие концентрации закиси азота способны значительно изменить реакцию на гиперкапнию. Кривая соотношения минутной вентиляции к напряжению двуокиси углерода в артериальной крови возвращается к нормальному виду после 6 *ч* анестезии галотаном, но вентилято́рная реакция на CO_2 тем не менее остается серьезно угнетенной. Добавление закиси азота к галотану угнетает вентиляцию в меньшей степени, чем один галотан в той же концентрации, чего нельзя сказать о десфлуране: график оставался неизменным как при применении одного только десфлурана, так и при использовании его в сочетании с закисью азота.[166] Интересно отметить, что реакция на гиперкапнию была подавлена в бо́льшей степени при анестезии десфлураном, чем при использовании в качестве анестетика изофлурана или севофлурана при 0,5 МАК у С3 мышей (С3 мыши выдают притупленную реакцию на гиперкапнию и гипоксию по исходным показателям).[211]

Субанестетические концентрации ингаляционных анестетиков (<0,2 МАК) могут угнетать периферический ганглий, отвечающий за хеморефлекс, и ослаблять вентиляторную реакцию на гиперкапнию.[212,213] При более высоких концентрациях препарата центральные хеморецепторы также могут быть затронуты. Однако Pandit с соавт.[214], напротив, показали, что субанестетические концентрации севофлурана не влияли на реакцию на острую или длительную гиперкапнию. Очевидное несоответствие этих результатов может быть связано со стабильностью реакций на гиперкапнию или с различиями в состоянии возбуждения центральной нервной системы в исходных условиях. Обзор всех опубликованных исследований, описывающих воздействие субанестетических концентраций ингаляционных анестетиков на гиперкапнический стимул дает основание полагать, что сколько-нибудь значительный подавляющий эффект практически отсутствует.[166]

Подавление вентиляторной реакции на ингаляцию двуокиси углерода имеет большое клиническое значение. Накопление CO_2, сопровождающееся ацидемией, может вызвать нарушение функции нескольких систем органов, в том числе нарушение работы сердца (например, аритмии), легких (например, легочную гипертензию), а также мозга (например, повышение внутричерепного давления) у пациентов при наличии или отсутствии у них сопутствующих заболеваний. Неадекватная компенсация со стороны респираторной системы подъема напряжения двуокиси углерода в артериальной крови может возникнуть в ответ на повторное вдыхание углекислого газа из-за неисправности контура наркозного аппарата, из-за инсуффляции CO_2 в брюшную полость во время лапароскопических операций или по причине увеличения его продукции в результате усиленного метаболизма во время наркоза. Снижение респираторного драйва, вызванное гиперкапнией, может также возникнуть в раннем послеоперационном периоде и вызвать серьезные осложнения, особенно у пациентов с хроническими легочными заболеваниями.

Эксперименты показали, что повторное вдыхание CO_2 усиливает работу дыхательных мышц, отвечающих за выдох, в том числе внутренних межреберных, но оно не способно аннулировать глубокое угнетение активности парастернальных межреберных мышц, вызванное галотаном.[215] Трансдукция периферических хеморецепторов (а именно реакция диафрагмального нерва) в ответ на острую стимуляцию двуокисью углерода была также дозозависимым образом подавлена галотаном у парализованных собак после ваготомии.[216] Чувствительность к двуокиси углерода была снижена, но не полностью отсутствовала при применении галотана в концентрациях, использующихся обычно для проведения наркоза во время операции. Более того, галотан угнетал чувствительность к CO_2 как периферических, так и центральных хеморецепторов приблизительно в одинаковой степени, но периферические хеморецепторы обеспечивают примерно 15% чувствительности к углекислому газу. Эти данные дают основания предположить, что реакция периферических хеморецепторов на двуокись углерода может иметь минимальное клиническое значение. Тем не менее даже в тех случаях, когда реакция периферических хеморецепторов на гипоксию блокируется низкими концентрациями ингаляционных анестетиков, не следует исключать риск ухудшения работы дыхательной системы во время эпизодов гиперкапнии и гипоксии (с которыми можно столкнуться в послеоперационном периоде).

Вентиляторные реакции на гипоксемию

Летучие анестетики и закись азота ослабляют вентиляторные реакции на гипоксемию у экспериментальных животных и человека дозозависимым образом.[217,218] Периферические хеморецепторы являются главной точкой приложения ингибирующего действия. При стимуляции периферических хеморецепторов децеребрированных кошек галотаном (0,5-1%) наблюдалось быстрое угнетение (30 *с*) реакции на гипоксию и уменьшение сигнала от синокаротидного узла.[219] В качестве альтернативы, Stuth с соавт.[220] продемонстрировали, что при применении галотана у собак после ваготомии реакция диафрагмального нерва на гипоксию бывает ослаблена, но не блокируется

полностью. Причина столь различных результатов, возможно, состоит в том, что у экспериментальных животных степень гипоксемии (напряжение кислорода в артериальной крови <40 *мм рт. ст.*) была выше, чем у человека (PaO_2 = 45 *мм рт. ст.*). Ингаляционные анестетики ослабляли синергическое действие гипоксии и гиперкапнии на вентиляцию, но вентиляторная реакция на гипоксию зависит от того, насколько напряжение двуокиси углерода в артериальной крови превышает пороговое значение для периферических хеморецепторов, а не от того, насколько напряжение двуокиси углерода в артериальной крови выше ее парциального давления в состоянии покоя.[221] На реакцию также оказывает влияние присутствие NO (и, предположительно, полноценно функционирующий эндотелий легочной артерии).[222] Вышеназванная роль NO может быть гораздо более сложной, так как помимо локального выброса NO происходит также выброс NO в вентролатеральной части продолговатого мозга после активации периферических хеморецепторов во время гипоксии в ответ на возбуждение симпатической нервной системы.[223]

Галотан также провоцировал двухфазную вентиляторную реакцию (похожую на реакцию, наблюдаемую у новорожденных) у котят, которые сначала реагировали на гипоксию гипервентиляцией подобно взрослым.[224] Действительно ли причина такой меняющейся реакции при анестезии галотаном обусловлена периферическими хеморецепторами, неизвестно, но не похоже, чтобы активность на уровне стволовой части мозга являлась единственной причиной этого явления.[225] Вентиляторная реакция на гипоксию гораздо больше подвержена влиянию ингаляционных анестетиков, чем реакция на гиперкапнию.[217,226] Ослабление реакции со стороны периферических хеморецепторов наблюдается уже тогда, когда концентрация ингаляционных анестетиков составляет всего лишь 0,1 МАК. Как и в случае вентиляторной реакции на гиперкапнию, исследователи не пришли к единой точке зрения относительно влияния субанестетических концентраций ингаляционных анестетиков на вентиляторную реакцию на гипоксию. Применение севофлурана[227] или изофлурана в концентрации 0,1 МАК имело незначительное или почти нулевое влияние на реакцию на гипоксию у человека.[228] Другие авторы[229] показали, что притупление вентиляторной реакции на острую гипоксемию, которое было спровоцировано анестетиками, случалось при использовании любого ингаляционного препарата, кроме десфлурана.[230] Один из авторов, Pandit, проанализировал целый ряд исследований, посвященных влиянию малых концентраций анестетиков на вентиляторную реакцию на гипоксию (включая отрицательные результаты) и предположил следующий порядок по чувствительности: галотан (самый сильный депрессант, 42%) > энфлуран (52%) > изофлуран (71%) > севофлуран (72%) > десфлуран (96%) (рис. 22-28). Следует отметить, что десфлуран в субанестетических концентрациях увеличивает чувствительность к гипоксии во время гиперкапнии, что наводит на предположение о влиянии этого препарата на периферические хеморецепторы.[230] Причины того, что результаты различных исследований не совпадают, возможно, следующие: различия в состоянии пациентов при назначении субанестетических концентраций ингаляционных анестетиков; специфическое воздействие конкретного препарата; скорость приложения гипоксического стимула; наличие или отсутствие сопутствующей гиперкапнии. Предполагается, что ослабление вентиляторной реакции на острую гипоксию зависит от конкретного препарата, поскольку воздействие именно изофлурана, но не галотана или севофлурана, было ослаблено в присутствии аудиовизуальной стимуляции.[217] Механизмы, лежащие в основе эффекта низких концентраций ингаляционных анестетиков, состоящего в ослаблении вентиляторной реакции на гипоксию, остаются невыясненными, несмотря на усиленное изучение данного вопроса. Интересно отметить, что назначение антиоксидантов здоровым волонтерам поворачивало вспять процесс ослабления вентиляторной реакции на гипоксию, спровоцированную галотаном и изофлураном.[218] Эти результаты дают основания предполагать, что ингаляционные анестетики могут угнетать реакцию на гипоксию, воздействуя на окислительно-восстановительные реакции кислородных сенсоров в каротидных тельцах (Рис. 22-29). Каким образом антиоксиданты осуществляют свое влияние, остается неизвестным, но есть предположения, что они оказывают воздействие на митохондриальную транспортную цепь электронов, сайты связывания ингаляционных анестетиков или на функцию калиевого канала.

Глубокое подавление реакции на гипоксию, вызванное летучими анестетиками (за исключанием десфлурана, как было отмечено ранее), дает основание полагать, что у пациентов может развиваться сниженная вентиля́торная реакция на гипоксемию в послеоперационной палате в течение некоторого времени после того, как применение препарата было прекращено. Аудиовизуальная стимуляция может ослабить эффект малых остаточных концентраций анестетиков у пациентов после операции. Напротив, боль оказалась плохим стимулом для ослабления депрессии вентиля́торной реакции на гипоксию, вызванной ингаляционными анестетиками. Это явление

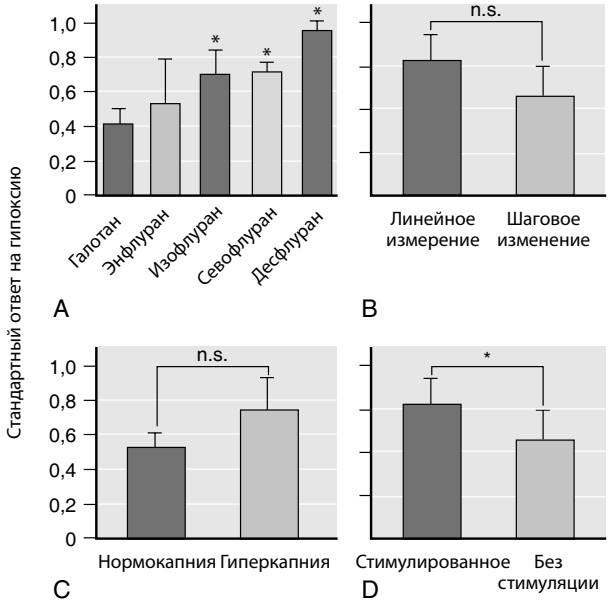


Рис. 22-28 Анализ групп данных из 27 отдельных исследований, направленных на изучение эффекта малых концентраций анестетиков на острую гипоксию у человека. **A,** Анестетики угнетают вентиляторную реакцию на гипоксию в следующем порядке: галотан > энфлуран > изофлуран > севофлуран > десфлуран. *P < 0,05 против галотана. **B,** Данные, сгруппированные в соответствии со скоростью гипоксического раздражителя. **C,** Данные, сгруппированные в соответствии с исходными значениями двуокиси углерода. **D,** Данные, сгруппированные в соответствии с тем, осуществлялось ли введение вещества, провоцирующего гипоксию, в присутствии или в отсутствие стимуляции субъекта. *P < 0,05. Планки погрешностей представляют 95-процентные доверительные интервалы. *(Адаптировано из работ Pandit JJ: The variable effect of low-dose volatile anaesthetics on the acute ventilatory response to hypoxia in humans: A quantitative review. Anaesthesia 57:632, 2002,с согласия авторов)*

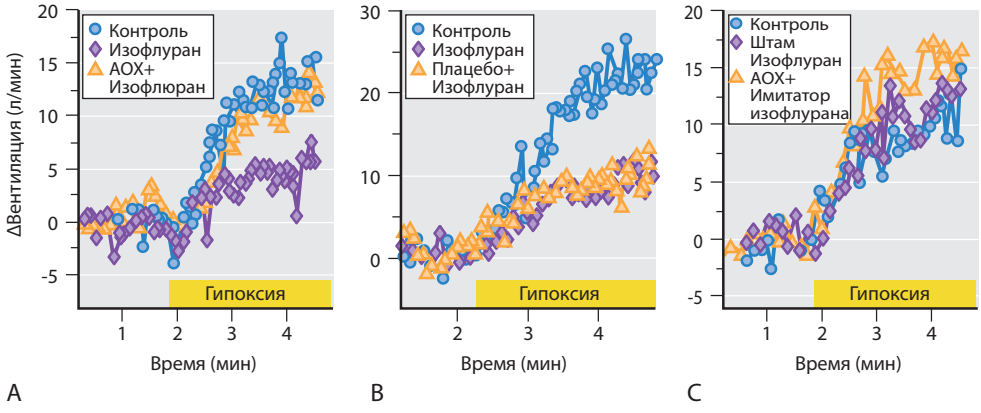


Рис. 22-29 Воздействие имитатора изофлурана, антиоксиданта (AOX) и плацебо на острую гипоксическую реакцию у одного пациента. **A,** Угнетение гипоксической реакции изофлураном и обратное действие антиоксидантов. **B,** Изофлуран уменьшает гипоксическую реакцию, а плацебо (PLCB) не оказывает обратного воздействия. **C,** Симуляция изофлурана и антиоксидант не изменяли существенно ответ на гипоксию. *(Из работ Terpera LJ, Romber RR, Dahan A: Antioxidants reverse reduction of the human hypoxic ventilatory response by subanesthetic isoflurane. Anesthesiology 102:747, 2005,с разрешения авторов.)*

может оказаться особенно важным для пациентов, у которых установление собственного уровня дыхания зависит в какой-то степени от гипоксического драйва (например, пациенты с хронической дыхательной недостаточностью). В этих условиях способность таких пациентов к поддержанию адекватного спонтанного дыхания в присутствии ингаляционного анестетика может резко снизиться. Хотя у нормальных субъектов при вызванной гипоксией депрессии вентиляторной реакции различия между ингаляционными анестетиками в клиническом плане незначительны, эффекты у пациентов с заболеваниями легких недостаточно изучены.

Гипоксия может развиваться в послеоперационном периоде по нескольким причинам. Диффузионная гипоксия хорошо известна и может возникнуть во время выхода из анестезии закисью азота. Быстрое удаление закиси азота из крови в альвеолы в сочетании с более медленной диффузией азота снижает концентрацию кислорода в альвеолах. И наоборот, диффузионная гипоксия может и не развиться при анестезии ксеноном, так как альвеолярно-капиллярный коэффициент распределения для этого инертного газа (0,12) близок к альвеолярно-капиллярному коэффициенту распределения для азота, и, следовательно, диффузия в альвеолы может проходить медленнее.[66] Специфическое воздействие ксенона на вентиля́торную реакцию на гипоксию еще четко не определено.

Острое повреждение легких

Механизмы острого повреждения легких

Острое повреждение легких и острый респираторный дистресс-синдром – это воспалительные расстройства, характеризующиеся повышенной инфильтрацией нейтрофилов, высвобождением медиаторов воспаления и разрушением альвеолярно-капиллярной мембраны (также см. Гл. 91 и 93). Эта цепь событий приводит к нарушению газообмена и отеку легких. Существует множество причин острого повреждения легких, включая сепсис и ИВЛ с положительным давлением. Повреждение легких, обусловленное эндотоксином, возникает из-за гипоксемии, возникшей из-за вентиляционно-перфузионного несоответствия со сбросом крови через спавшиеся альвеолы. Эта клиническая ситуация, ассоциированная с сепсисом, может быть смоделирована в лабораторных условиях путем введения или ингаляции липополисахарида, являющегося компонентом наружной мембраны грамотрицательных микроорганизмов. Липополисахариды присоединяются к Toll-like рецептору типа 4 для активации ядерного фактора кВ, активируя адгезивные молекулы и стимулируя цитокин-индуцированную миграцию нейтрофилов в легочную паренхиму. Эпителий альвеол, который может повреждаться эндотоксином, играет решающую роль в поддержании альвеолярного гомеостаза путем выработки специальных белков, включая сурфактант и различные виды цитокинов, и устранения излишков альвеолярного секрета. В значительной мере недостаточность функции альвеолярного эпителия часто ассоциируется с повышением смертности.[232]

Острое вентилятор-ассоциированное повреждение легких манифестирует как тяжелое растяжение и повреждение бронхоальвеолярных структур с перерастяжением легких и бронхоэктазами[233]. Кавеолы – это колбообразные инвагинации плазматической мембраны, принимающей активное участие в эндоцитозе, передаче сигнала и трансэндотелиальном транспорте альбуминов. Кавеолин-1 – интегральный белок и компонент эндотелиальной кавеолы, регулирующий эндотелиальный захват и транспорт альбумина[234]. Цитокины воспаления, включая фактор некроза опухолей α, интерлейкин-1β и воспалительный белок макрофагов 2 могут высвобождаться из альвеолярных эпителиоцитов, нейтрофилов и макрофагов. Цитокины являются важными медиаторами вовлечения и активации лейкоцитов. Как правило, уменьшение цитокинового ответа рассматривается как благоприятный процесс с точки зрения уменьшения потенциального повреждения легких. С другой стороны, в определенных клинических ситуациях, например, в случае с иммунокомпрометированными пациентами, снижение высвобождения медиаторов воспаления и недостаточность миграции нейтрофилов в область воспаления в легких может предрасполагать к бóльшему риску возникновения легочной инфекции. К сожалению, высвобождение цитокинов очень изменчиво и зависит от условий эксперимента. Например, изменение режима вентиляции само по себе может изменять цитокиновый ответ легких на липополисахариды[231], а ИВЛ с положительным давлением без анестезии может усиливать воспалительный ответ[235]. Молекулярные механизмы, при помощи которых развива-

ется острое повреждение легких, четко не определены. Оксид азота, получаемый с помощью индуцибельной NO-синтетазы (iNOS) в ответ на воспаление и действие эндотоксина, по-видимому, играет важную роль в остром повреждении легких, так как ингибирование iNOS значительно уменьшает легочную лимфофильтрацию и улучшает оксигенацию при эндотоксинемии у овец, находящихся в сознании[236].

Наличие такой предшествующей легочной патологии, как хронический бронхит, пневмония, ХОБЛ или курение, может усиливать поражение легочной ткани, которое возникает в ответ на острое повреждение легких[185]. Так же как и острое повреждение легких, курение усиливает воспаление. В отличие от острого повреждения легких злоупотребление курением увеличивает количество, но уменьшает ответ макрофагов и нейтрофилов. Таким образом, эти клетки менее способны к выделению цитокинов при инфекционном процессе. К тому же имеют место гипертрофия бокаловидных клеток, уменьшенный мукоцилиарный клиренс и повышенная реактивность дыхательных путей, что также способствует потенциальному развитию инфекции, бронхоспазму и острому повреждению легких[237].

Влияние ингаляционных анестетиков на острое повреждение легких

Предыдущие исследования показали, что летучие анестетики могут усиливать воспалительный ответ во время механической вентиляции[238-240], но данные другого исследования свидетельствуют о том, что кратковременная вентиляция с положительным давлением и большим дыхательным объемом не оказывает системного эффекта на провоспалительные и противовоспалительные цитокины в легких здоровых пациентов при анестезии изофлураном[241]. Было доказано, что летучие анестетики повышают агрегацию макрофагов, усиливают экспрессию генов провоспалительных цитокинов[238,242] (Рис. 22-30), увеличивают степень повреждения легких и увеличивают смертность после аспирации в эксперименте[240]. Галотан вызывает также повреждение ДНК и клеток, фрагментацию ядер и апоптозоподобные изменения в изолированных клетках легочного эпителия[243]. Одним из механизмов, по которому летучие анестетики усугубляют острое повреждение легких, может быть увеличение проницаемости альвеолярной мембраны. При радионуклидном сканировании обнаружилось, что галотан и изофлуран временно усиливают повреждение эндотелия сосудов легких[244]. Изофлуран также увеличивает проницаемость альвеолярного эпителия у оперированных пациентов[245]. Десфлуран повышал липидную пероксидацию, как было доказано пробами, полученными при бронхо-альвеолярном лаваже у здоровых хирургических больных.[246] Согласно полученным данным, десфлуран может стимулировать повреждение альвеолярной мембраны. Напротив, севофлуран влиял менее выраженно, что свидетельствует о том, что он может оказывать защитный эффект. Кроме того, изофлуран, в отличие от севофлурана, увеличивает проницаемость и транспорт альбуминов в изолированных легких крыс[234]. Это негативное воздействие, возможно, связано с повышением поглощения кавеолин-1-опосредованного альбумина. Также воздействие изофлураном, в отличие от севофлурана, усиливало нейрогенный отек легких у крыс[247]. После анестезии десфлураном провоспалительный ответ и повышение уровня цитокинов

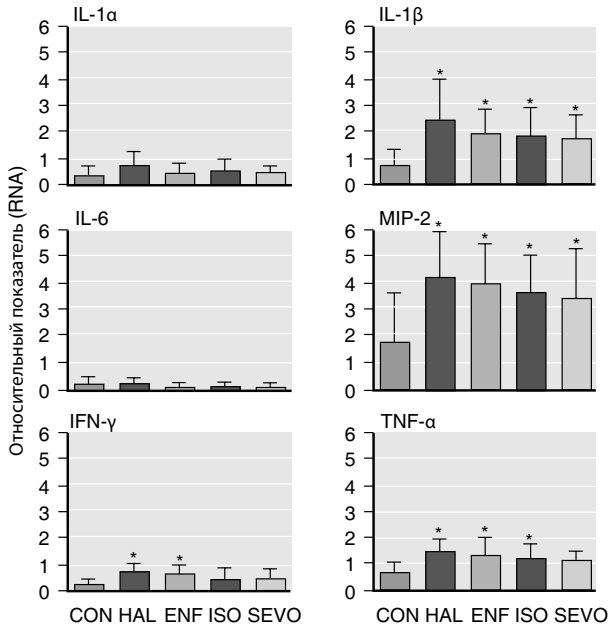


Рис. 22-30 Изменения в экспрессии провоспалительных цитокинов и их макрофагов во время механической вентиляции без летучих анестетиков (контроль) и с ними (HAL-галотан, ENF-энфлуран, ISO-изофлуран, SEVO-севофлуран). Показатели – отношение цитокиновых мРНК к β-актиновым РНК, (стандартные отклонения).
*P < 0,05 по сравнению с контрольной группой (механическая вентиляция без летучих анестетиков). Экспрессия гена интерлейкина 1-β (IL-1β), макрофагального воспалительного белка 2 (MIP-2), интерферона-γ (IFN-γ) и фактора некроза опухолей-α (TMF-α) возрастают соответственно вместе с вентиляцией. *(Согласно Kotani N, Takahashi S, Sessler DI, et al: Volatile anesthetics augment expression of proinflammatory cytokines in rat alveolar macrophages by mechanical ventilation. Anesthesiology 91:187, 1999, с разрешения авторов.)*

было более выражено, чем после анестезии севофлураном[242]. По сравнению с преходящим действием галотана и изофлурана не было отмечено достоверного влияния на целостность альвеол и ультраструктур легких после высоких концентраций севофлурана в эксперименте на свиньях[248]. Однако применение севофлурана у свиней[238] и у здоровых хирургических пациентов[242] умеренно активирует медиаторы воспаления, такие как лейкотриен С4, нитраты, нитриты, фактор некроза опухолей-а, интерлейкин-1с и интерлейкин-6. Ингаляция летучих анестетиков, включая севофлуран, была связана с усилением секреции провоспалительного белка цитокина и экспрессии генов в макрофагах у механически вентилируемых крыс[239]. Как и в предыдущих исследованиях, севофлуран проявлял менее выраженный эффект, чем другие летучие анестетики. Повреждение легких, индуцированное олеиновой кислотой, ассоциировалось с уменьшением легочного газообмена в связи с вентиляционно-перфузионной недостаточностью и шунтом у вентилируемых собак. Низкие концентрации изофлурана усиливали это патологическое состояние и ухудшали транспорт кислорода[249].

Воздействие летучих анестетиков на воспалительные реакции в легких до конца не ясно. При определенных условиях они могут оказывать противовоспалительное и защитное действие при повреждении легких. Одним из способов определения, усиливают ингаляционные анестетики образование цитокинов в легких или ослабляют, является изучение типов клеток и состояний, при которых измеряли экспрессию цитокинов. Летучие анестетики увеличивают секрецию и экспрессию генов некоторых

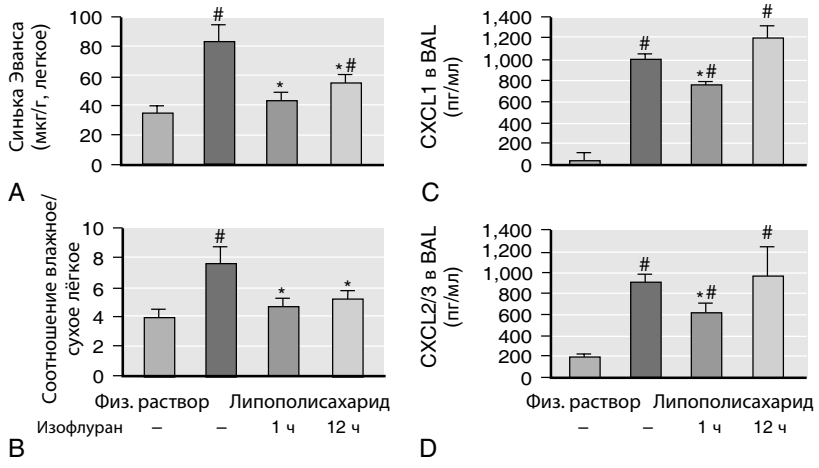


Рис. 22-31 Капиллярное пропотевание белков, измеренное при истечении красителя синька Эванса (**A**) и формирование отека легких, измеренное соотношением сухой к влажной легочной ткани (**B**) у мышей, получавших физиологический раствор, липополисахарид или изофлуран за 1 и 12 *ч* до введения липополисахарида. Эндотоксин, вводимый аэрозольно, значительно увеличивал и капиллярное пропотевание белков, и формирование отека, что уменьшалось при предшествующем введении изофлурана. **C** и **D** – альвеолярное высвобождение двух главных нейтрофил-привлекающих хемокинов CXCL1 и CXXL2/3, измеренное твердофазным иммуносорбентным анализом через 2 *ч* после введения липополисахарида. Раннее, но не позднее (12 *ч*) введение изофлурана значительно уменьшало секрецию хемокина. Величины – средние ±SD. # Значимое различие между мышами контрольной группы и мышами, которым вводили эндотоксин. *Значимое различие между животными с введением изофлурана и без введения. *(В соответствии с Reutershan J, Chang D, Hayes JK, Ley K: Protective effects of isoflurane pretreatment in endotoxin-induced lung injury. Anesthesiology 104:511, 2006, с разрешения авторов.)*

цитокинов в альвеолярных макрофагах, но уменьшают образование провоспалительных цитокинов в альвеолярных клетках II типа[235,250,251]. По сравнению с анестезией тиопенталом у свиней при анестезии севофлураном было выявлено снижение экспрессии фактора некроза опухолей и интерлейкина-1β в легочной ткани[252]. Предварительное введение 1,1% севофлурана также значительно снижало воспалительный ответ альвеолярных клеток II типа, подверженных воздействию липополисахаридов и уменьшало эндотоксин-индуцированный хемотаксис нейтрофилов[253]. Последние данные позволили предположить другую возможную роль летучих анестетиков, которая заключается в потенцировании воспалительных реакций.

В контролируемых условиях летучие анестетики увеличивают выделение цитокинов и предположительно усиливают воспалительный ответ. Наоборот, в моделировании острого воспаления, симулированного липополисахаридами эндотоксина *E. coli* или интерлейкином 1β, летучие анестетики, по-видимому, оказывали противовоспалительный эффект, включая ингибирование выделения цитокинов, уменьшение миграции нейтрофилов в интерстиций легких и просвет альвеол и ослабление экстравазации белка и отека легких (Рис. 22-31)[235,250,251]. Периишемическое вдыхание малых концентраций севофлурана, как оказалось, обеспечивает защиту эндотелия у людей, подвергшихся ишемической реперфузионной травме предплечья.[254] Ингибирование адгезии лейкоцитов обусловлено механизмом их защиты. Изофлуран, вводимый после начала ишемии, также предохранял против нормотермической ишемии с реперфузионным повреждением в изолированной перфузионной модели легких у крыс[255]. Данный защитный эффект может быть связан с модулированием калиевых каналов и предотвращением чрезмерной кальциевой нагрузки. Гипоксия индуцирует серию реакций, включая эритропоэз, ангиогенез и гликолиз для поддержания гомеостаза. При гипоксических состояниях фактор, индуцируемый гипоксией, обуславливает активацию генов, восприимчивых к гипоксии, таких как iNOS, гемоксидаза и фактор роста эндотелия сосудов легких. Экспозиция изолированных клеток к изофлурану достоверно увеличивает уровень фактора, индуцируемого гипоксией 1α, и усиливает экспрессию генов, восприимчивых к гипоксии[256]. Влияние этих эффектов летучих анестетиков на защитные механизмы при остром повреждении легких до сих пор остается неясным. Специфические эффекты закиси азота и ксенона на реакции воспаления в легких при остром их повреждении требуют дальнейшего исследования.

Заключение

Летучие анестетики оказывают значительный эффект на дыхательную функцию. Они снижают тонус гладких мышц бронхов, оказывают негативное влияние на мукоцилиарный клиренс, расширяют легочную сосудистую систему. Также летучие анестетики изменяют активность дыхательных рецепторов, ЦНС и дыхательной мускулатуры. Эти эффекты усиливаются прямым воздействием на паренхиму легких и опосредованным воздействием на афферентные, центральные и эфферентные нервные пути. Негативные эффекты этих анестетиков усиливаются у пациентов с патологией легких. Закись азота и ксенон, выступающие в роли ингаляционных анестетиков, также оказывают влияние на дыхательную систему. Несмотря на то, что многие эффекты ксенона недостаточно изучены, отличие ксенона от других анестетиков заключается в увеличении ДО и снижении частоты дыхания (его урежении). Были описаны как провоспалительный, так и противовоспалительный эффекты летучих анестетиков при остром повреждении легких. Дальнейшие исследования необходимы для установления дружественной или враждебной роли данных препаратов. Понимание многофакторного воздействия ингаляционных анестетиков на дыхательную систему является критически важным для проведения безопасной анестезии.

Литература

1. Forrest JB, Rehder K, Cahalan MK, et al: Multicenter study of general anesthesia. III Predictors of severe perioperative adverse outcomes. Anesthesiology 76:3, 1992.
2. Pizov R, Brown RH, Weiss YS, et al: Wheezing during induction of general anesthesia in patients with and without asthma. A randomized, blinded trial. Anesthesiology 82:1111, 1995.
3. Cheney FW, Posner KL, Caplan RA: Adverse respiratory events infrequently leading to malpractice suits. A closed system analysis. Anesthesiology 75:932, 1991.
4. Pinto–Pereira LM, Orrett A, Balbirsingh M: Physiological perspectives of therapy in bronchial hyperreactivity. Can J Anaesth 43:700, 1996.
5. Kai T, Yoshimura H, Jones KA, et al: Relationship between force and regulatory myosin light chain phosphorylation in airway smooth muscle. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 279:L52, 2000.
6. Prakash YS, Kannan MS, Walseth TF, et al: Role of cyclic ADP ribose in the regulation of $[Ca^{2+}]i$ in porcine tracheal smooth muscle. Am J Physiol Cell Physiol 274:C1653, 1998.
7. Rho EH, Perkins WJ, Lorenz RR, et al: Differential effects of soluble and particulate guanylyl cyclase on Ca^{2+} sensitivity in airway smooth muscle. J Appl Physiol 92:257, 2002.
8. Hirshman CA, Lande B, Croxton TL: Role of M_2 muscarinic receptors in airway smooth muscle contraction. Life Sci 64:443, 1999.
9. Groeben H, Brown RH: Ipratropium decreases airway size in dogs by preferential M_2 muscarinic receptor blockade *in vivo*. Anesthesiology 85:867, 1996.
10. Emala CW, McQuitty CK, Eleff SM, et al: Asthma, allergy, and airway hyperresponsiveness are not linked to the beta(2)-adrenoceptor gene. Chest 121:722, 2002.
11. Park KW, Sato K, Dai HB, et al: Epithelium-dependent bronchodilatory activity is preserved in pig bronchioles after normothermic cardiopulmonary bypass. Anesth Analg 90:778, 2000.
12. Fehr JJ, Hirshman CA, Emala CW: Cellular signaling by the potent bronchoconstrictor endothelin-1 in airway smooth muscle. Crit Care Med 28:1884, 2000.
13. D'Angelo E, Calderini IS, Tavola M: The effects of CO_2 on respiratory mechanics in anesthetized paralyzed humans. Anesthesiology 94:604, 2001.
14. Mazzeo AJ, Cheng EY, Stadnicka A, et al: Topographic differences in the direct effects of isoflurane on airway smooth muscle. Anesth Analg 78:948, 1994.
15. Park KW, Dai HB, Lowenstein E, et al: Isoflurane- and halothane-mediated dilation of distal bronchi in the rat depends on the epithelium. Anesthesiology 86:1078, 1997.
16. Habre W, Petak F, Sly PD, et al: Protective effects of volatile agents against methacholine-induced bronchoconstriction in rats. Anesthesiology 94:348, 2001.
17. Brown RH, Mitzner W, Zerhouni E, et al: Direct *in vivo* visualization of bronchodilation induced by inhalational anesthesia using high-resolution computed tomography. Anesthesiology 78:295, 1993.
18. Brown RH, Zerhouni E, Hirshman CA: Comparison of low concentrations of halothane and isoflurane as bronchodilators. Anesthesiology 78:1097, 1993.
19. Yamamoto K, Morimoto N, Warner DO, et al: Factors influencing the direct actions of volatile anesthetics on airway smooth muscle. Anesthesiology 78:1102, 1993.
20. Mitsuhata H, Saitoh J, Shimizu R, et al: Sevoflurane and isoflurane protect against bronchospasm in dogs. Anesthesiology 81:1230, 2004.
21. Katoh T, Ikeda KCJA: A comparison of sevoflurane with halothane, enflurane, and isoflurane on bronchoconstriction caused by histamine. Can J Anaesth 41:1214, 1994.
22. Cheng EY, Mazzeo AJ, Bosnjak ZJ, et al: Direct relaxant effects of intravenous anesthetics on airway smooth muscle. Anesth Analg 83:162, 1996.
23. Mazzeo AJ, Cheng EY, Bosnjak ZJ, et al: Differential effects of desflurane and halothane on peripheral airway smooth muscle. Br J Anaesth 76:841, 1996.
24. Goff MJ, Arain SR, Ficke DJ, et al: Absence of bronchodilation during desflurane anesthesia: A comparison to sevoflurane and thiopental. Anesthesiology 93:404, 2000.
25. Yamakage M, Chen X, Tsuijiguchi N, et al: Different inhibitory effects of volatile anesthetics on T- and L-type voltage-dependent Ca^{2+} channels in porcine tracheal and bronchial smooth muscles. Anesthesiology 94:683, 2001.
26. Crawford MW, Arrica M, Macgowan CK, Yoo S-J: Extent and localization of changes in upper airway caliber with varying concentrations of sevoflurane in children. Anesthesiology 105:1147, 2006.
27. Dikmen Y, Eminoglou E, Salihoglou Z, Demiroluk S: Pulmonary mechanics during isoflurane, sevoflurane and desflurane anesthesia. Anaesthesia 58:745, 2003.
28. Hashimoto Y, Hirota K, Ohtomo N, et al: In vivo direct measurement of the bronchodilating effect of sevoflurane using a superfine fiberoptic bronchoscope: Comparison with enflurane and halothane. J Cardiothorac Vasc Anesth 10:213, 1996.
29. Iwasaki S, Yamakage M, Satoh J-I, Namiki A: Different inhibitory effects of sevoflurane on hyperreactive airway smooth muscle contractility in ovalbumin-sensitized and chronic cigarette-smoking guinea pig models. Anesthesiology 105:753, 2006.
30. Yamakage M: Direct inhibitory mechanisms of halothane on canine tracheal smooth muscle contraction. Anesthesiology 77:546, 1992.
31. Nyktari VG, Papaioannou AA, Prinianakis G, et al: Effect of the physical properties of isoflurane, sevoflurane and desflurane on pulmonary resistance in a laboratory lung model. Anesthesiology 104:1202, 2006.
32. Kai T, Jones KA, Warner DO: Halothane attenuates calcium sensitization in airway smooth muscle by inhibiting G-proteins. Anesthesiology 89:1543, 1998.
33. Janssen LJ: T-type and L-type Ca^{2+} currents in canine bronchial smooth muscle: Characterization and physiological roles. Am J Physiol Cell Physiol 272:C1757, 1997.
34. Chen X, Yamakage M, Namiki A: Inhibitory effects of volatile anesthetics on K^+ and Cl^- channel currents in porcine tracheal and bronchial smooth muscle. Anesthesiology 96:458, 2002.
35. Yamakage M, Chen X, Kimura A, et al: The repolarizing effects of volatile anesthetics on porcine tracheal and bronchial smooth muscle cells. Anesth Analg 94:84, 2002.
36. Fukushima T, Hirasaki A, Jones KA, et al: Halothane and potassium channels in airway smooth muscle. Br J Anaesth 76:847, 1996.
37. Pabelick CM, Prakash YS, Kannan MS, et al: Effect of halothane on intracellular calcium oscillations in porcine tracheal smooth muscle cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 276:L81, 1999.
38. Pabelick CM, Prakash YS, Kannan MS, et al: Effects of halothane on sarcoplasmic reticulum calcium release channels in porcine airway smooth muscle cells. Anesthesiology 95:207, 2001.
39. Kai T, Bremerich DH, Jones KA, Warner DO: Drug-specific effects of volatile anesthetics on Ca^{2+} sensitization in airway smooth muscle. Anesthesiology 87:425, 1998.
40. Hanazaki M, Jones KA, Perkins WJ, et al: Halothane increases smooth muscle protein phosphatase in airway smooth muscle. Anesthesiology 94:129, 2001.
41. Jones KA, Wong GY, Jankowski CJ, et al: cGMP modulation of Ca^{2+} sensitivity in airway smooth muscle. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 276:L35, 1999.
42. Morimoto N, Yamamoto K, Jones KA, et al: Halothane and pertussis toxin-sensitive G proteins in airway smooth muscle. Anesth Analg 78:328, 1994.
43. Sakihara C, Perkins WJ, Warner DO, Jones KA: Anesthetics inhibit acetylcholine-promoted guanine nucleotide exchange of heterotrimeric G proteins of airway smooth muscle. Anesthesiology 101:120, 2004.
44. Duracher C, Blanc F-X, Gueugniaud P-Y, et al: The effects of isoflurane on airway kinetics in Fisher and Lewis rats. Anesth Analg 101:136, 2005.
45. Park KW, Dai HB, Lowenstein E, et al: Epithelial dependence of the bronchodilatory effect of sevoflurane and desflurane in rat distal bronchi. Anesth Analg 86:646, 1998.
46. Mougdil GC: The patient with reactive airways disease. Can J Anaesth 44:R77, 1997.
47. Warner DO, Brichant J-F, Rehder K: Direct and neurally mediated effects of halothane on pulmonary resistance *in vivo*. Anesthesiology 72:1057, 1990.
48. Wiklund CU, Lim S, Lindsten U, et al: Relaxation by sevoflurane, desflurane and halothane in the isolated guinea-pig trachea via inhibition of cholinergic neurotransmission. Br J Anaesth 83:422, 1999.
49. Lindeman KS, Baker SG, Hirshman CA: Interaction between halothane and the nonadrenergic, noncholinergic inhibitory system in porcine trachealis muscle. Anesthesiology 81:641, 1994.
50. Akhtar S, Brull SJ: Effect of isoflurane on endothelin-1 mediated airway smooth muscle contraction. Pulm Pharmacol Ther 11:227, 1998.
51. Arakawa H, Takizawa T, Tokuyama K, et al: Efficacy of inhaled anticholinergics and anesthesia in treatment of a patient in status asthmaticus. J Asthma 39:77, 2002.
52. Saulnier FF, Durocher AV, Deturck RA, et al: Respiratory and hemodynamic effects of halothane in status asthmaticus. Intensive Care Med 16:104, 1990.
53. Rooke GA, Choi J-H, Bishop MJ: The effect of isoflurane, halothane, sevoflurane, and thiopental/nitrous oxide on respiratory system resistance after tracheal intubation. Anesthesiology 86:1294, 1997.
54. Tobias JD, Hirshman CA: Attenuation of histamine-induced airway constriction by albuterol during halothane anesthesia. Anesthesiology 72:105, 1990.
55. Wu RSC, Wu KC, Wong TKM, et al: Isoflurane anesthesia does not add to the bronchodilating effect of a beta 2-adrenergic agonist after tracheal intubation. Anesth Analg 83:238, 1996.
56. Yamakage M, Tsujiguchi N, Hattori J-I, et al: Low-temperature modification of the inhibitory effects of volatile anesthetics on airway smooth muscle contraction in dogs. Anesthesiology 93:179, 2000.
57. Volta CA, Alvisi V, Petrini S, el al: The effect of volatile anesthetics on respiratory system resist-

ance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Anesth Analg 100:348, 2005.
58. Burburan SM, Xisto D, Ferreira HC, et al: Lung mechanics and histology during sevoflurane anesthesia in a model of chronic allergic asthma. Anesth Analg 104:631, 2007.
59. Goto T, Nakata Y, Morita, S: Will xenon be a stranger or a friend? The cost, benefit, and future of xenon anesthesia. Anesthesiology 98:1, 2003.
60. Preckel B, Weber NC, Sanders RD, et al: Molecular mechanisms transducing the anesthetic, analgesic, and organ-protective actions of xenon. Anesthesiology 105:187, 2006.
61. Rueckoldt H, Vangerow B, Marx G, et al: Xenon inhalation increases airway pressure in ventilated patients. Acta Anaesthesiol Scand 43:1060, 1999.
62. Calzia E, Stahl W, Handschuh T, et al: Respiratory mechanics during xenon anesthesia in pigs: Comparison with nitrous oxide. Anesthesiology 91:1378, 1999.
63. Fujii Y: Respiratory effects of xenon. Int Anesthesiol Clin 39:95, 2001.
64. Zhang P, Ohara A, Mashimo T, et al: Pulmonary resistance in dogs: A comparison of xenon with nitrous oxide. Can J Anaesth 42:547, 1995.
65. Lachmann B, Armbruster S, Schairer W, et al: Safety and efficacy of xenon in routine use as an inhalational anaesthetic. Lancet 335:1413, 1995.
66. Calzia E, Stahl W, Handschuh T, et al: Continuous arterial Po_2 and Pco_2 measurements in swine during nitrous oxide and xenon elimination: Prevention of diffusion. Anesthesiology 90:829, 1999.
67. Lund V: Nasal physiology: Neurochemical receptors, nasal cycle, and ciliary action. Allergy Asthma Proc 17:179, 1996.
68. Lindberg S, Cervin A, Runer T: Low levels of nasal nitric oxide (NO) correlate to impaired mucociliary function in the upper airways. Acta Otolaryngol 117:728, 1997.
69. Wagner EM, Foster WM: Importance of airway blood flow on particle clearance from the lung. J Appl Physiol 81:1878, 1996.
70. Keller C, Brimacombe J: Bronchial mucus transport velocity in paralyzed anesthetized patients: A comparison of the laryngeal mask airway and cuffed tracheal tube. Anesth Analg 86:1280, 1998.
71. Raphael JH, Butt MW: Comparison of isoflurane with propofol on respiratory cilia. Br J Anaesth 79:473, 1997.
72. Iida H, Matsuura S, Tanimoto K, Fukuda K: Differential effects of intravenous anesthetics on ciliary motility in cultured rat tracheal epithelial cells. Can J Anaesth 53:242, 2006.
73. Raphael JH, Selwyn DA, Mottram SD, et al: Effects of 3 MAC of halothane, enflurane and isoflurane on cilia beat frequency of human nasal epithelium *in vitro*. Br J Anaesth 76:116, 1996.
74. Raphael JH, Stupish J, Selwyn DA, et al: Recovery of respiratory depression by inhalation anaesthetic agents: An *in vitro* study using nasal turbinate explants. Br J Anaesth 76:854, 1996.
75. Matsuura S, Shirakami G, Iada H, et al: The effect of sevoflurane on ciliary motility in rat cultured tracheal epithelial cells: A comparison with isoflurane and halothane. Anesth Analg 102:1703, 2006.
76. Gamsu G, Singer MM, Vincent HH, et al: Postoperative impairment of mucous transport in the lung. Am Rev Respir Dis 114:673, 1976.
77. Lichtiger M, Landa JF, Hirsch JA: Velocity of tracheal mucus in anesthetized women undergoing gynecologic surgery. Anesthesiology 42:753, 1975.
78. Konrad F, Marx T, Schraag M, et al: Combination anesthesia and bronchial transport velocity. Effects of anesthesia with isoflurane, fentanyl, vecuronium and oxygen-nitrous oxide breathing on bronchial mucus transport. Anaesthesist 46:403, 1997.
79. Konrad FX, Shreiber T, Brecht–Kraus D, et al: Bronchial mucus transport in chronic smokers and nonsmokers during general anesthesia. J Clin Anesth 5:375, 1993.
80. Rivero DH, Lorenzi–Filho G, Pazetti R, et al: Effects of bronchial transection and reanastomosis on mucociliary system. Chest 119:1510, 2001.
81. Ledowski T, Paech MJ, Patel B, Schug SA: Bronchial mucus transport velocity in patients receiving propofol and remifentanil versus sevoflurane and remifentanil anesthesia. Anesth Analg 102:1427, 2006.
82. Molliex S, Cresani B, Dureuil B, et al: Effects of halothane on surfactant biosynthesis by rat alveolar type II cells in primary culture. Anesthesiology 81:668, 1994.
83. Yang T, Li Y, Liu Q, et al: Isoflurane aggravates the decrease of phosphatidylcholine synthesis in alveolar type II cells induced by hydrogen peroxide. Drug Metab Drug Interact 18:243, 2001.
84. Patel AB, Sokolowski J, Davidson BA, et al: Halothane potentiation of hydrogen peroxide-induced inhibition of surfactant synthesis: The role of type II cell energy status. Anesth Analg 94:943, 2002.
85. Molliex S, Dureuil B, Aubier M, et al: Halothane decreases Na,K-ATPase, and Na channel activity in alveolar type II cells. Anesthesiology 88:1606, 1998.
86. Li Y, Yang T, Liu Q, et al: Effect of isoflurane on proliferation and Na^+, K^+-ATPase activity of alveolar type II cells injured by hydrogen peroxide. Drug Metabl Drug Interact 20:175, 2004.
87. Rezaiguai–Delclaux S, Jayr C, Feng Luo D, et al: Halothane and isoflurane decrease alveolar epithelial fluid clearance in rats. Anesthesiology 88:751, 1998.
88. Paugam–Burtz C, Molliex S, Lardeux B, et al: Differential effects of halothane and thiopental on surfactant protein C messenger RNA *in vivo* and *in vitro* in rats. Anesthesiology 93:805, 2000.
89. Sweeney M, Beddy D, Honner V, et al: Effects of changes in pH and CO_2 on pulmonary arterial wall tension are not endothelium dependent. J Appl Physiol 85:2040, 1998.
90. Myers JL, Wizorek JJ, Myers AK, et al: Pulmonary arterial endothelial dysfunction potentiates hypercapnic vasoconstriction and alters the response to inhaled nitric oxide. Ann Thorac Surg 62:1677, 1996.
91. Hampl V, Herget J: Role of NO in the pathogenesis of chronic pulmonary hypertension. Physiol Rev 80:1337, 2000.
92. Johns RA: New mechanisms for inhaled NO: Release of an endogenous NO inhibitor? Anesthesiology 95:3, 2001.
93. Wang T, El Kabir D, Blaise G: Inhaled nitric oxide in 2003: A review of its mechanisms of action. Can J Anaesth 50:315, 2003.
94. Hambraeus–Jonzon K, Chen L, Freden F, et al: Pulmonary vasoconstriction during regional nitric oxide inhalation. Evidence of a blood-borne regulator of nitric oxide synthase activity. Anesthesiology 95:102, 2001.
95. Scherrer U, Vollenweider L, Delabays A, et al: Inhaled nitric oxide for high-altitude pulmonary edema. N Engl J Med 334:624, 1996.
96. Takahashi Y, Kobatashi H, Tanaka N, et al: Worsening of hypoxemia with nitric oxide inhalation during bronchospasm in humans. Respir Physiol 112:113, 1998.
97. Zanaboni P, Murray PA, Simon BA, et al: Selective endothelial dysfunction in conscious dogs after cardiopulmonary bypass. J Appl Physiol 82:1776, 1997.
98. Nachar RA, Pastene CM, Herrera EA, et al: Low-dose inhaled carbon monoxide reduces pulmonary vascular resistance during acute hypoxemia in adult sheep. High Alt Med Biol 2:377, 2001.
99. Bryan RM Jr, You J, Golding EM, Marrelli SP: Endothelium-derived hyperpolarizing factor. Anesthesiology 102:1261, 2005.
100. Galvin I, Drummond GB, Nirmalan M: Distribution of blood flow and ventilation in the lung: Gravity is not the only factor. Br J Anaesth 98:420, 2007.
101. Preston JR: Clinical perspective of hypoxia-mediated pulmonary hypertension. Antioxid Redox Signal 9:711, 2007.
102. Weissmann N, Sommer N, Schermuly RT, et al: Oxygen sensors in hypoxic pulmonary vasoconstriction. Cardiovasc Res 71:620, 2006.
103. Adding LC, Agvald P, Persson MG, et al: Regulation of pulmonary nitric oxide by carbon dioxide is intrinsic to the lung. Acta Anaesthesiol Scand 167:167, 1999.
104. Yamamoto Y, Nakano H, Ide H, et al: Role of airway nitric oxide on the regulation of pulmonary circulation by carbon dioxide. J Appl Physiol 91:1121, 2001.
105. Akata T: General anesthetics and vascular smooth muscle. Direct actions of general anesthetics on cellular mechanisms regulating vascular tone. Anesthesiology 106:365, 2007.
106. Gambone LM, Fujiwara Y, Murray PA: Endothelium-dependent pulmonary vasodilation is selectively attenuated during isoflurane anesthesia. Am J Physiol Heart Circ Physiol 272:H290, 1997.
107. Seki S, Sato K, Nakayama M, et al: Halothane and enflurane attenuate pulmonary vasodilation mediated by adenosine triphosphate-sensitive potassium channels compared to the conscious state. Anesthesiology 86:923, 1997.
108. Nakayama M, Kondo U, Murray PA: Pulmonary vasodilator response to adenosine triphosphate-sensitive potassium channel activation is attenuated during desflurane but preserved during sevoflurane anesthesia compared with the conscious state. Anesthesiology 88:1023, 1998.
109. Lennon PF, Murray PA: Isoflurane and the pulmonary vascular pressure-flow relation at baseline and during sympathetic α- and β-adrenoceptor activation in chronically instrumented dogs. Anesthesiology 82:723, 1995.
110. Sato K, Seki S, Murray PA: Effects of halothane and enflurane anesthesia on sympathetic β-adrenoreceptor-mediated pulmonary vasodilation in chronically instrumented dogs. Anesthesiology 97:478, 2002.
111. Liu R, Ishibe Y, Okazaki N, et al: Volatile anesthetics regulate pulmonary vascular tension through different potassium channel subtypes in isolated rabbit lungs. Can J Anaesth 50:301, 2003.
112. Fujiwara Y, Murray PA: Effects of isoflurane anesthesia on pulmonary vascular response to K^+ ATP cannel activation and circulatory hypotension in chronically instrumented dogs. Anesthesiology 90:799, 1999.
113. Su JY, Vo AC: Ca^{2+}-calmodulin-dependent protein kinase II plays a major role in halothane-induced dose-dependent relaxation in the skinned pulmonary artery. Anesthesiology 97:207, 2002.
114. Zhong L, Su JY: Isoflurane activates PKC and Ca^{2+}-calmodulin-dependent protein kinase II via MAP kinase signaling in cultured vascular smooth muscle cells. Anesthesiology 96:148, 2002.
115. Lennon PF, Murray PA: Attenuated hypoxic pulmonary vasoconstriction during isoflurane anesthesia is abolished by cyclooxygenase inhibition in chronically instrumented dogs. Anesthesiology 84:404, 1996.
116. Johns RA: Endothelium, anesthetics, and vascular control. Anesthesiology 79:1381, 1993.
117. Marshall C, Marshall BE: Endothelium-derived relaxing factor is not responsible for inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by inhalational anesthetics. Anesthesiology 73:441, 1990.
118. Marshall C, Marshall BE: Inhalational anesthetics directly inhibit hypoxic pulmonary vasoconstriction. Anesthesiology 79:A1238, 1993.

119. Yoshida K, Tewari S, Kirby T, et al: Halothane attenuates acetylcholine-induced vasorelaxation and cyclic GMP accumulation in human pulmonary artery. Anesthesiology 87:A1104, 1997.
120. Gambone LM, Murray PA, Flavahan NA: Isoflurane anesthesia attenuates endothelium-dependent pulmonary vasorelaxation by inhibiting the synergistic interaction between nitric oxide and prostacyclin. Anesthesiology 86:936, 1997.
121. Liu R, Ueda M, Okazaki N, et al: Role of potassium channels in isoflurane- and sevoflurane-induced attenuation of hypoxic pulmonary vasoconstriction in isolated perfused rabbit lungs. Anesthesiology 95:939, 2001.
122. Carter EP, Sato K, Morio Y, et al: Inhibition of K_{Ca} channels restores blunted hypoxic pulmonary vasoconstriction in rats with cirrhosis. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 279:L903, 2000.
123. Eisenkraft JB: Effects of anaesthetics on pulmonary circulation. Br J Anaesth 65:63, 1990.
124. Lesitsky MA, Davis S, Murray PA: Preservation of hypoxic pulmonary vasoconstriction during sevoflurane and desflurane anesthesia compared to the conscious state in chronically instrumented dogs. Anesthesiology 89:1501, 1998.
125. Kerbaul F, Guidon C, Stephanazzi J, et al: Sub–MAC concentrations of desflurane do not inhibit hypoxic pulmonary vasoconstriction in anesthetized piglets. Can J Anaesth 48:760, 2001.
126. Schwarzkopf K, Shreiber T, Gaser E, et al: The effects of xenon or nitrous oxide supplementation on systemic oxygenation and pulmonary perfusion during one-lung ventilation in pigs. Anesth Analg 100:335, 2005.
127. Schwarzkopf K, Shreiber T, Preussler NP, et al: Lung perfusion, shunt fraction, and oxygenation during one-lung ventilation in pigs: The effects of desflurane, isoflurane, and propofol. J Cardiothorac Vasc Anesth 17:73, 2003.
128. Karzai W, Haberstroh J, Priebe HJ: The effects of increasing concentrations of desflurane on systemic oxygenation during one-lung ventilation in pigs. Anesth Analg 89:215, 1999.
129. Schwarzkopf K, Shreiber T, Bauer R, et al: The effects of increasing concentrations of isoflurane and desflurane on pulmonary perfusion and systemic oxygenation during one-lung ventilation in pigs. Anesth Analg 93:1434, 2001.
130. Kleinsasser A, Lindner KA, Hoermann C, et al: Isoflurane and sevoflurane anesthesia in pigs with a preexistant gas exchange defect. Anesthesiology 95:1422, 2001.
131. Nishiwaki K, Nyhan DP, Rock P, et al: *N*-nitro-L-arginine and pulmonary vascular pressure-flow relationship in conscious dogs. Am J Physiol Heart Circ Physiol 262:H1331, 1992.
132. Abe K, Mashimo T, Yoshiya I: Arterial oxygenation and shunt fraction during one-lung ventilation: A comparison of isoflurane and sevoflurane. Anesth Analg 86:266, 1998.
133. Reid CW, Slinger PD, Lenis S: A comparison of the effects of propofol-alfentanil versus isoflurane anesthesia on arterial oxygenation during one-lung ventilation. J Cardiothorac Vasc Anesth 10:860, 1996.
134. Beck DH, Doepner UR, Sinemus C, et al: Effects of sevoflurane and propofol on pulmonary shunt fraction during one-lung ventilation for thoracic surgery. Br J Anaesth 86:38, 2001.
135. Kellow NH, Scott AD, White SA, Feneck RO: Comparison of the effects of propofol and isoflurane anaesthesia on right ventricular function and shunt fraction during thoracic surgery. Br J Anaesth 75:578, 1995.
136. Abe K, Shimizu T, Takashina M, et al: The effects of propofol, isoflurane and sevoflurane on oxygenation and shunt fraction during one-lung ventilation. Anesth Analg 87:1164, 1998.
137. Pruszkowski O, Dalibon N, Moutafis M, et al: Effects of propofol vs sevoflurane on arterial oxygenation during one-lung ventilation. Br J Anaesth 98:539, 2007.
138. Benumof JL, Augustine SD, Gibbons JA: Halothane and isoflurane only slightly impair arterial oxygenation during one-lung ventilation in patients undergoing thoracotomy. Anesthesiology 67:910, 1987.
139. Pagel P, Fu FL, Damask MC, et al: Desflurane and isoflurane produce similar alterations in systemic and pulmonary hemodynamics and arterial oxygenation in patients undergoing one-lung ventilation during thoracotomy. Anesth Analg 87:800, 1998.
140. Carlsson AJ, Bindslev L, Hedenstierna G: Hypoxia-induced pulmonary vasoconstriction in the human lung: The effect of isoflurane anesthesia. Anesthesiology 66:312, 1987.
141. Liu R, Ishibe Y, Ueda M, et al: Isoflurane administration before ischemia and during reperfusion attenuates ischemia/reperfusion-induced injury of isolated rabbit lungs. Anesth Analg 89:561, 1999.
142. Doi S, Smedira N, Murray PA: Pulmonary vasoregulation by endothelin in conscious dogs after left lung transplantation. J Appl Physiol 88:210, 2000.
143. Lennon PF, Murray PA: Pulmonary vascular effects of isoflurane anesthesia after left lung autotransplantation in chronically instrumented dogs. Anesthesiology 85:592, 1996.
144. Forster HV, Pan L, Lowry TF, et al: Important role of carotid chemoreceptor afferents in control of breathing of adult and neonatal mammals. Respir Physiol 119:199, 2000.
145. Widdicombe J: Reflexes from the lungs and airways: Historical perspective. J Appl Physiol 101:628, 2006.
146. Yu J: Airway mechanosensors. Respir Physiol Neurobiol 148:217, 2005.
147. Kubin L, Alheid G, Zuperku EJ, McCrimmon DR: Central pathways of pulmonary and lower airway vagal afferents. J Appl Physiol 101:618, 2006.
148. Taylor–Clark T, Undem BJ: Transduction mechanisms in airway sensory nerves. J Appl Physiol 101:950, 2006.
149. Horner RL, Bradley TD: Update in sleep and control of ventilation 2006. Am J Respir Crit Care Med 175:426, 2007.
150. Ward DS, Temp JA: Neuropharmacology of the control of ventilation. *In* Yaksh TL, Lynch C III, Zapol WM, et al (eds): Anesthesia: Biologic Foundations. Philadelphia, Lippincott–Raven, 1997.
151. Solomon IC: Excitation of phrenic and sympathetic output during acute hypoxia: Contribution of medullary oxygen detectors. Respir Physiol 121:101, 2000.
152. Stucke AG, Zuperku EJ, Tonkovic–Capin V, et al: Sevoflurane depresses glutaminergic neurotransmission to brainstem inspiratory premotor neurons but not postsynaptic receptor function in a decerebrate dog model. Anesthesiology 103:50, 2005.
153. Stucke AG, Zuperku EJ, Krolo M, et al: Sevoflurane enhances γ-aminobutyric acid type A receptor function and overall inhibition of inspiratory premotor neurons in a decerebrate dog model. Anesthesiology 103:57, 2005.
154. Carl ML, Schelegle ES, Hollstein SB, et al: Control of ventilation during lung volume changes and permissive hypercapnia in dogs. Am J Respir Crit Care Med 158:742, 1998.
155. Sant'Ambrogia G, Widdecombe J: Reflexes from airway rapidly adapting receptors. Respir Physiol 125:33, 2001.
156. De Troyer A, Brunko E, Leduc D, et al: Reflex inhibition of canine inspiratory intercostals by diaphragmatic tension receptors. J Physiol 514:255, 1999.
157. Burton MD, Kazemi H: Neurotransmitters in central respiratory control. Respir Physiol 122:111, 2000.
158. Gonzalez C, Agapitoa M, Rochera A, et al: Chemoreception in the context of the general biology of ROS. Respir Physiol Neurobiol 157:30, 2007.
159. Parkes MJ: Breath-holding and its breakpoint. Exp Physiol 91:1, 2005.
160. Gourine AV: On the peripheral and central chemoreception and control of breathing: An emerging role of ATP. J Physiol 568:715, 2005.
161. Fung ML, Ye JS, Fung PC: Acute hypoxia elevates nitric oxide generation in rat carotid body *in vitro*. Pflugers Arch 442:903, 2001.
162. Teppema L, Berkenbosch A, Olievier C: Effect of *N* omega-nitro-L-arginine on ventilatory response to hypercapnia in anesthetized cats. J Appl Physiol 82:292, 1997.
163. Iturriaga R: Nitric oxide and carotid body chemoreception. Biol Res 34:135, 2001.
164. Fourcade HE, Stevens WC, Larson CPJ, et al: The ventilatory effects of Forane, a new inhaled anesthetic. Anesthesiology 35:26, 1971.
165. Calverley RK, Smith NT, Jones CW, et al: Ventilatory and cardiovascular effects of enflurane anesthesia during spontaneous ventilation in man. Anesth Analg 57:610, 1978.
166. Lockhart SH, Rampil IJ, Yasuda N, et al: Depression of ventilation by desflurane in humans. Anesthesiology 74:484, 1991.
167. Doi M, Ikeda K: Respiratory effects of sevoflurane. Anesth Analg 66:241, 1987.
168. Hickey RF, Severinghaus JW: Regulation of breathing: Drug effects. *In* Hornbein TF (ed): Regulation of Breathing. Lung Biology in Health and Disease, vol 17. New York, Marcel Dekker, 1981.
169. Eger EII: Isoflurane: A review. Anesthesiology 55:559, 1981.
170. Winkler SS, Nielsen A, Mesina J: Respiratory depression in goats by stable xenon: Implications for CT studies. J Comput Assist Tomogr 11:496, 1987.
171. Holl K, Nemati N, Kohmura E, et al: Stable-xenon-CT: Effects of xenon inhalation on EEG and cardio-respiratory parameters in the human. Acta Neurochir 87:129, 1987.
172. Fourcade HE, Larson C, Hickey RF, et al: Effects of time on ventilation during halothane and cyclopropane anesthesia. Anesthesiology 36:83, 1972.
173. Warltier DC, Pagel PS: Cardiovascular and respiratory actions of desflurane: Is desflurane different from isoflurane? Anesth Analg 75:517, 1992.
174. Brown K, Aun C, Stocks J, et al: A comparison of the respiratory effects of sevoflurane and halothane in infants and young children. Anesthesiology 89:86, 1998.
175. Eger EI, Dolan WM, Stevens WC, et al: Surgical stimulation antagonizes the respiratory depression produced by Forane. Anesthesiology 36:544, 1972.
176. Einarsson S, Bengtsson A, Stenqvst O, et al: Decreased respiratory depression during emergence from anesthesia with sevoflurane/N_2O than with sevoflurane alone. Can J Anaesth 46:335, 1999.
177. Whittenridge D, Bulbring E: Changes in the activity of pulmonary receptors in anesthesia and their influence on respiratory behavior. J Pharmacol Exp Ther 81:340, 1944.
178. Nishino T, Anderson JW, Sant'Ambrogio G: Effects of halothane, enflurane, and isoflurane on laryngeal receptors in dogs. Respir Physiol 91:247, 1993.
179. Nishino T, Anderson JW, Sant'Ambrogio G: Responses of tracheobronchial receptors to halothane, enflurane, and isoflurane in anesthetized dogs. Respir Physiol 95:281, 1994.
180. Moores C, Davies AS, Dallak M: Sevoflurane has less effect than halothane on pulmonary afferent activity in the rabbit. Br J Anaesth 80:257, 1998.
181. Pappas AL, Sukhani R, Lurie J, et al: Severity of airway hyperreactivity associated with laryngeal

mask airway removal: Correlation with volatile anesthetic choice and depth of anesthesia. J Clin Anesth 13:498, 2001.
182. Klock PAJ, Czeslick EG, Klafta JM, et al: The effect of sevoflurane and desflurane on upper airway reactivity. Anesthesiology 94:963, 2001.
183. Arain S, Shankar H, Ebert TJ: Desflurane enhances reactivity during the use of the laryngeal mask airway. Anesthesiology 103:495, 2005.
184. Eshima RW, Maurer A, King T, et al: A Comparison of airway responses during desflurane and sevoflurane administration via a laryngeal mask airway for maintenance of anesthesia. Anesth Analg 96:701, 2003.
185. McKay RE, Bostrom A, Balea MC, McKay WR: Airway responses during desflurane versus sevoflurane administration via a laryngeal mask airway in smokers. Anesth Analg 103:1147, 2006.
186. Weiskopf RB, Eger EI III, Daniel M, Noorani M: Cardiovascular stimulation induced by rapid increases in desflurane concentration in humans results from activation of tracheopulmonary and systemic receptors. Anesthesiology 83:1173, 1995.
187. Ochiai R, Guthrie RD, Motoyama EK: Effects of varying concentrations of halothane on the activity of the genioglossus, intercostals, and diaphragm in cats: An electromyographic study. Anesthesiology 70:812, 1989.
188. Nishino T, Kochi T, Yonezawa T, et al: Responses of recurrent laryngeal, hypoglossal, and phrenic nerves to increasing depths of anesthesia with halothane or enflurane in vagotomized cats. Anesthesiology 63:404, 1985.
189. Eastwood PR, Szollosi I, Platt PR, Hillman DR: Collapsibility of the upper airway during anesthesia with isoflurane. Anesthesiology 97:786, 2002.
190. Evans RG, Crawford MW, Noseworthy MD, Yoo S-J: Effect of increasing depth of propofol anesthesia on upper airway configuration in children. Anesthesiology 99:596, 2003.
191. Stucke AG, Stuth EAE, Tonkovic–Capin V, et al: Effects of halothane and sevoflurane on inhibitory neurotransmission to medullary expiratory neurons in a decerebrate dog model. Anesthesiology 96:955, 2002.
192. Brandes IF, Zuperku EJ, Stucke AG, et al: Isoflurane depresses the response of inspiratory hypoglossal motoneurons to serotonin *in vivo*. Anesthesiology 106:736, 2007.
193. Warner DO, Warner MA, Ritman EL: Mechanical significance of respiratory muscle activity in humans during halothane anesthesia. Anesthesiology 84:309, 1996.
194. Warner DO, Warner MA, Ritman EL: Human chest wall function while awake and during halothane anesthesia. I. Quiet breathing. Anesthesiology 82:6, 1995.
195. Warner DO, Warner MA, Ritman EL: Atelectasis and chest wall shape during halothane anesthesia. Anesthesiology 85:49, 1996.
196. Warner DO: Diaphragm function during anesthesia: Still crazy after all these years. Anesthesiology 97:295, 2002.
197. Stuth EAE, Tonkovic–Capin M, Kampine JP, et al: Dose-dependent effects of isoflurane on the CO_2 responses of expiratory medullary neurons and the phrenic nerve activities in dogs. Anesthesiology 76:763, 1992.
198. Stuth EAE, Tonkovic–Capin M, Kampine JP, et al: Dose-dependent effects of halothane on expiratory and inspiratory bulbospinal neurons and the phrenic nerve activities in dogs. Anesthesiology 81:1470, 1994.
199. Stucke AG, Stuth EAE, Tonkovic–Capin V, et al: Effects of sevoflurane on excitatory neurotransmission to medullary expiratory neurons and on phrenic nerve activity in a decerebrate dog model. Anesthesiology 95:485, 2001.
200. Kochi T, Ide T, Isono S, et al: Different effects of halothane and enflurane on diaphragmatic contractility *in vivo*. Anesth Analg 70:1990.
201. Ide T, Kochi T, Isono S, et al: Diaphragmatic function during sevoflurane anaesthesia in dogs. Can J Anaesth 38:116, 1991.
202. Warner DO, Warner MA, Joyner MJ, et al: The effect of nitrous oxide on chest wall function in humans and dogs. Anesth Analg 86:1058, 1998.
203. Correa FCF, Ciminelli PB, Falcao H, et al: Respiratory mechanics and lung histology in normal rats anesthetized with sevoflurane. J Appl Physiol 91:803, 2001.
204. Ruiz P, Chartrand D: The effect of isoflurane 0.6% on respiratory mechanics in anesthetized-paralyzed humans is not increased at concentrations of 0.9% and 1.2%. Can J Anaesth 50:67, 2003.
205. Isono S, Nishino T, Sugimori K, et al: Respiratory effects of expiratory flow-resistive loading in conscious and anesthetized humans. Anesth Analg 70:594, 1990.
206. Hendrickx JFA, Carette R, Lemmens HJM, De Wolf AM: Large volume N_2O uptake alone does not explain the second gas effect of N_2O on sevoflurane during constant inspired ventilation. Br J Anaesth 96:391, 2005.
207. Sakata DJ, Golapakrishnan NA, Orr JA, et al: Rapid recovery from sevoflurane and desflurane with hypercapnia and hyperventilation. Anesth Analg 105:79, 2007.
208. Sakata DJ, Golapakrishnan NA, Orr JA, et al: Hypercapnic hyperventilation shortens emergence time from isoflurane anesthesia. Anesth Analg 104:587, 2007.
209. Guracha Boru K, Drummond GB: Comparison of breathing methods for inhalation induction of anaesthesia. Br J Anaesth 83:650, 1999.
210. Pancaro C, Giovannoni S, Toscano A, Peduto VA: Apnea during induction of anesthesia with sevoflurane is related to its mode of administration. Can J Anaesth 52:591, 2005.
211. Groeben H, Meier S, Tankersley CG, et al: Influence of volatile anaesthetics on hypercapnoeic ventilatory responses in mice with blunted respiratory drive. Br J Anaesth 92:697, 2004.
212. Dahan A, van den Elsen MJLJ, Berkenbosch A, et al: Effects of subanesthetic halothane on the ventilatory responses to hypercapnia and acute hypoxia in healthy volunteers. Anesthesiology 80:727, 1994.
213. Dahan A, Teppema L: Influence of low-dose anaesthetic agents on ventilatory control: Where do we stand? Br J Anaesth 83:199, 1999.
214. Pandit JJ, Manning–Fox J, Dorrington KL, et al: Effects of subanaesthetic sevoflurane on ventilation. 1: Response to acute and sustained hypercapnia in humans. Br J Anaesth 83:204, 1999.
215. Warner DO, Warner MA: Human chest wall function while awake and during halothane anesthesia. II. Carbon dioxide rebreathing. Anesthesiology 82:20, 1995.
216. Stuth EAE, Dogas Z, Krolo M, et al: Effects of halothane on the phrenic nerve responses to carbon dioxide mediated by the carotid body chemoreceptors in vagotomized dogs. Anesthesiology 87:1440, 1997.
217. Pandit JJ, Moreau B, Donoghue S, Robbins PA: Effect of pain and audiovisual stimulation on the depression of acute hypoxic ventilatory response by low-dose halothane in humans. Anesthesiology 101:1409, 2004.
218. Teppema LJ, Romber RR, Dahan A: Antioxidants reverse reduction of the human hypoxic ventilatory response by subanesthetic isoflurane. Anesthesiology 102:747, 2005.
219. Davies RO, Edwards MW Jr, Lahiri S: Halothane depresses the response to carotid body chemoreceptors to hypoxia and hypercapnia in the cat. Anesthesiology 57:153, 1982.
220. Stuth EAE, Dogas Z, Krolo M, et al: Dose-dependent effects of halothane on the phrenic nerve responses to acute hypoxia in vagotomized dogs. Anesthesiology 87:1428, 1997.
221. Mohan R, Duffin J: The effect of hypoxia on the ventilatory response to carbon dioxide in man. Respir Physiol 108:101, 1997.
222. Kline DD, Yang T, Huang PL, et al: Altered respiratory responses to hypoxia in mutant mice deficient in neuronal nitric oxide synthase. J Physiol 511:273, 1998.
223. Zanzinger J, Czachurski J, Seller H: Nitric oxide in the ventrolateral medulla regulates sympathetic responses to systemic hypoxia in pigs. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 275:R33, 1998.
224. Morray JP, Nobel R, Bennet L, et al: The effect of halothane on phrenic and chemoreceptor responses to hypoxia in anesthetized kittens. Anesth Analg 83:329, 1996.
225. Maxova H, Vizek M: Ventilatory response to sustained hypoxia in carotid body denervated rats. Physiol Res 50:327, 2001.
226. Pandit JJ: Effect of low dose inhaled anaesthetic agents on the ventilatory response to carbon dioxide in humans: A quantitative review. Anaesthesia 60:461, 2005.
227. Pandit JJ, Mannington–Fox J, Dorrington KL, et al: Effects of subaenesthetic sevoflurane on ventilation. 2: Response to acute and sustained hypoxia in humans. Br J Anaesth 83:210, 1999.
228. Temp JA, Henson LC, Ward DS: Effect of a subanesthetic minimum alveolar concentration of isoflurane on two tests of the hypoxic ventilatory response. Anesthesiology 80:739, 1994.
229. Nagyova B, Dorrington KL, Poulin MJ, et al: Influence of 0.2 minimum alveolar concentration of enflurane on the ventilatory response to sustained hypoxia in humans. Br J Anaesth 78:707, 1997.
230. Dahan A, Sarton E, van den Elsen M, et al: Ventilatory response to hypoxia in humans. Influences of subanesthetic desflurane. Anesthesiology 85:60, 1996.
231. Pandit JJ: The variable effect of low-dose volatile anaesthetics on the acute ventilatory response to hypoxia in humans: A quantitative review. Anaesthesia 57:632, 2002.
232. Gropper MA, Wiener–Kronsh J: The alveolar epithelium: Suspect or innocent bystander? Anesthesiology 98:3, 2003.
233. Whitehead TC, Zhang H, Mullen B, Slutsky AS: Effect of mechanical ventilation on cytokine response to intratracheal lipopolysaccharide. Anesthesiology 101:52, 2004.
234. Hu G, Schwartz DE, Shajahan AN, et al: Isoflurane, but not sevoflurane, increases transendothelial albumin permeability in the isolated rat lung. Anesthesiology 104:777, 2006.
235. Reutershan J, Chang D, Hayes JK, Ley K: Protective effects of isoflurane pretreatment in endotoxin-induced lung injury. Anesthesiology 104:511, 2006.
236. Koizumi T, Ogasawara H, Yamamoto H, et al: Effect of ONO1714, a specific inducible nitric oxide synthase inhibitor, on lung lymph filtration and gas exchange during endotoxemia in unanesthetized sheep. Anesthesiology 101:59, 2004.
237. Warner DO: Perioperative abstinence from cigarettes: Physiologic and clinical consequences. Anesthesiology 104:356, 2006.
238. Takala RSK, Soukka H, Salo MS, et al: Pulmonary inflammatory mediators after sevoflurane and thiopentone anaesthesia in pigs. Acta Anaesthesiol Scand 48:40, 2004.
239. Kotani N, Takahashi S, Sessler DI, et al: Volatile anesthetics augment expression of proinflammatory cytokines in rat alveolar macrophages by mechanical ventilation. Anesthesiology 91:187, 1999.
240. Nader–Djalal N, Knight P, Bacon MF, et al: Alterations in the course of acid-induced lung injury in rats after general anesthesia: Volatile anesthetics versus ketamine. Anesth Analg 86:141, 1998.
241. Wrigge H, Zinserling J, Stuber F, et al: Effects of

mechanical ventilation on release of cytokines into systemic circulation in patients with normal pulmonary function. Anesthesiology 93:1413, 2000.
242. Koksal GM, Sayilgan C, Gungor G, et al: Effects of sevoflurane and desflurane on cytokine response during tympanoplasty surgery. Acta Anaesthesiol Scand 49:835, 2005.
243. Topouzova–Hristova T, Daza P, Garcia–Herdugo G, Stephanova E: Volatile anaesthetic halothane causes DNA damage in A549 lung cells. Toxicology In Vitro 20:585, 2006.
244. Hung CJ, Liu FY, Shaiu YC, et al: Assessing transient pulmonary injury induced by volatile anesthetics by increased lung uptake of technetium-99m hexamethylpropylene amine onime. Lung 181:1, 2003.
245. Hung CJ, Liu FY, Wu RS, et al: The influence of volatile anesthetics on alveolar epithelial permeability measured by noninvasive radionucleotide lung scan. Ann Nucl Med 17:213, 2003.
246. Koksal GM, Sayilgan C, Aydin S, et al: The effects of sevoflurane and desflurane on lipid peroxidation during laparoscopic cholecystectomy. Eur J Anaesthesiol 21:217, 2004.
247. Kandatsu N, Nan Y-S, Feng G-G, et al: Opposing effects of isoflurane and sevoflurane on neurogenic pulmonary edema development in an animal model. Anesthesiology 102:1182, 2005.
248. Takala RSK, Soukka HR, Kirvela OA, et al: Alveolar integrity and ultrastructure in pigs remain undamaged after exposure to sevoflurane. Acta Anaesthesiol Scand 46:1137, 2002.
249. Putensen C, Rasanen J, Putensen–Himmer G, et al: Effect of low isoflurane concentrations on the ventilation-perfusion distribution in injured canine lungs. Anesthesiology 97:652, 2002.
250. Giraud O, Molliex S, Rolland C, et al: Halogenated anesthetics reduce interleukin-1β–induced cytokine secretion by rat alveolar type II cells in primary culture. Anesthesiology 98:74, 2003.
251. Kidani Y, Taniguchi T, Kanakaura H, et al: Sevoflurane pretreatment inhibits endotoxin-induced shock in rats. Anesth Analg 101:1152, 2005.
252. Takala RSK, Soukka HR, Salo MS, et al: Gene expression of pulmonary cytokines after sevoflurane or thiopentone anaesthesia in pigs. Acta Anaesthesiol Scand 50:163, 2006.
253. Suter D, Spahn DR, Blumenthal S, et al: The immunomodulatory effect of sevoflurane in endotoxin-injured alveolar epithelial cells. Anesth Analg 104:638, 2007.
254. Lucchinetti E, Ambrosio S, Aguirre J, et al: Sevoflurane inhalation at sedative concentrations provides endothelial protection against ischemia-reperfusion injury in humans. Anesthesiology 106:262, 2007.
255. Fujinaga T, Nakamura T, Fukuse T, et al: Isoflurane inhalation after circulatory arrest protects against warm ischemia reperfusion injury of the lungs. Transplantation 82:1168, 2006.
256. Fang Q, Wang XR, Yang YW, Su DS: Up-regulation of hypoxia inducible factor 1α by isoflurane in Hep3B cells. Anesthesiology 105:1211, 2006.

Paul S. Pagel, Neil E. Farber, Phillip F. Pratt, Jr. и David C. Warltier
Перевод В.В. Лихванцева, О.А. Гребенчикова и Е.В. Суборова
Редактор перевода К.М. Лебединский

23 Ингаляционные анестетики: фармакология сердечно-сосудистой системы

Ключевые моменты

1. В нормальном сердце летучие анестетики вызывают дозозависимое снижение сократимости левого и правого желудочка, левого предсердия, диастолической функции левого желудочка и левожелудочково-артериального сопряжения.
2. Отрицательные инотропные эффекты летучих анестетиков связаны с нарушением внутриклеточного баланса кальция в кардиомиоцитах.
3. Летучие анестетики по-разному влияют на нормальный и скомпрометированный миокард, в разной степени изменяя показатели постнагрузки левого желудочка.
4. Системные гемодинамические эффекты летучих анестетиков сложны и складываются из миокардиальных эффектов, прямого воздействия на артериальную и венозную сосудистую сеть и нарушений активности вегетативной нервной системы.
5. Летучие анестетики в различной степени повышают чувствительность миокарда к аритмогенным эффектам эпинефрина и, в зависимости от концентрации последнего, степени и локализации повреждения внутри проводящих путей, могут предотвратить либо способствовать развитию предсердных или желудочковых аритмий при ишемии или инфаркте миокарда.
6. Летучие анестетики – относительно слабые коронарные вазодилататоры, и не вызывают феномен «обкрадывания» при использовании в рекомендуемых дозировках даже у пациентов, анатомия коронарных артерий которых предрасполагает к развитию данного синдрома.
7. При использовании до, во время или немедленно после окклюзии коронарной артерии и реперфузии летучие анестетики приводят к развитию важных кардиопротекторных эффектов против обратимой и необратимой ишемии миокарда у экспериментальных животных и людей.
8. Летучие анестетики в различной степени угнетают рефлекторный контроль артериального давления, опосредованный барорецепторами.
9. Закись азота вызывает прямой отрицательный инотропный эффект, существенно не влияет на диастолическую функцию и приводит к умеренному повышению легочного и системного артериального давления, за счет симпатомиметического эффекта. Эти влияния в некоторой степени зависят от основного анестетика.
10. Ксенон по существу не влияет на сердечно-сосудистую систему, но способен защищать миокард от инфаркта у экспериментальных животных.

Эта глава всесторонне описывает сердечно-сосудистую фармакологию современных летучих анестетиков (включая изофлуран, десфлуран и севофлуран), закиси азота и ксенона. Сравнение с более старыми анестетиками (галотан и энфлуран) будет сделано только при необходимости, т.к. в США они в клинике не используются. Детально будут рассмотрены: влияние летучих анестетиков на функцию сердечно-сосудистой системы, электрофизиологию сердца, коронарный кровоток и контроль кровообращения вегетативной нервной системой.

Летучие анестетики и функция сердечно-сосудистой системы

Сократимость миокарда

Изофлуран, десфлуран и севофлуран угнетают сократимость миокарда *in vivo* и *in vitro*. Исследования, проведенные в 1960-х гг., продемонстрировали, что более старые летучие анестетики галотан и энфлуран вызывают дозоза-

висимое угнетение сило-скоростных взаимоотношений и кривых Франка-Старлинга в препаратах изолированной сердечной мышцы и у интактных собак, которым не производили торакотомию, соответственно. Эти результаты подтвердили наблюдаемое в клинике угнетения кровообращения во время галотановой и энфлурановой анестезии у людей. Изофлуран оказывает прямой отрицательный инотропный эффект, что манифестирует снижением максимальной скорости укорочения, пиковой развиваемой силы и максимального темпа нарастания силы во время изотонического сокращения изолированной папиллярной мышцы кошки. Уменьшение сократимости миокарда, вызываемое изофлураном, также способствует угнетению сердечно-сосудистой деятельности, наблюдаемому при применении этого анестетика у людей. Подобным же образом десфлуран и севофлуран угнетают внутренний инотропный статус изолированного миокарда, и эти влияния играют важную роль в определении характера гемодинамических эффектов этих летучих анестетиков у здоровых людей и пациентов с заболеваниями сердца.

Относительную степень угнетения миокарда, вызываемую летучими анестетиками *in vivo*, оказалось оказалось сложнее оценить, потому что одновременные нарушения в системной и легочной гемодинамике и активности вегетативной нервной системы затрудняют оценку систолической функции левого желудочка (ЛЖ). Измерения сократимости миокарда, сделанные в фазу изоволемического сокращения и фазу изгнания, показали, что галотан и энфлуран вызывают очень схожие отрицательные инотропные эффекты у экспериментальных животных и людей. Эти данные впоследствии были подтверждены при анализе наклона кривой (E_{es}) связи конечно-систолического давления и осевого диаметра как показателя инотропного статуса, относительно независящего от частоты сердечных сокращений и нагрузки у собак в хроническом эксперименте. В противоположность этому, изофлуран вызывает менее выраженную депрессию миокарда *in vivo*, чем более старые анестетики. К примеру, изофлуран вызывал меньшее понижение скорости нарастания давления в ЛЖ (dP/dt), чем галотан, когда идентичные минимальные альвеолярные концентрации (МАК) напрямую сравнивались в присутствии и отсутствии функции вегетативной нервной системы; это доказывает, что различия в депрессии миокарда, вызванной этими анестетиками, возникают независимо от активности вегетативной нервной системы. Различия негативных инотропных эффектов галотана и изофлурана были рассчитаны по наклону кривой (M_w) отношения региональной мобилизуемой преднагрузкой ударной работы ЛЖ, полученной из диаграмм давление-длина сегмента по-разному наполненных желудочков. В этих исследованиях, в хронических экспериментах на собаках изофлуран поддерживал сократимость в среднем на 20% больше, чем галотан при одинаковых МАК. Различия в относительной степени угнетения миокарда, вызываемой изофлураном и более старыми анестетиками галотаном и энфлураном, также подразумевались и у людей по измерениям сократительного статуса в фазе изоволемического сокращения и фазе изгнания. Негативные инотропные свойства всех летучих анестетиков усугубляются гипокальциемией, блокаторами кальциевых (Ca^{2+}) каналов и антагонистами β_1-адренорецепторов, и могут быть реверсированы введением экзогенного Ca^{2+}, ингибиторами сердечной фосфодиэстеразы-3, агонистами β_1-адренорецепторов, агонистами кальциевых каналов и сенсибилизаторами миофиламентов к Ca^{2+}. Различные эффекты изофлурана и более старых анестетиков галотана и энфлурана на сократимость миокарда сохраняются на фоне угнетения или усиления инотропного статуса, вызываемого вазоактивными препаратами.

Десфлуран вызывает системные и коронарные гемодинамические эффекты, удивительно сходные с таковыми у изофлурана. Измерения сократимости в фазе изоволемического сокращения и фазе изгнания продемонстрировали, что десфлуан и изофлуран в равной степени угнетают функцию миокарда у лабораторных животных и людей. Эти наблюдения были проверены с помощью как отношения конечно-систолического давления ЛЖ к его объему, так и мобилизуемой преднагрузкой ударной работой ЛЖ (Рис. 23-1) при наличии и отсутствии влияния вегетативной нервной системы.[1] Однако уникальная сердечно-сосудистая симуляция, связанная с быстрым повышением концентрации вдыхаемого десфлурана, может привести к временному повышению сократимости миокарда в результате усиления тонуса симпатической нервной системы. Эффекты севофлурана на сократимость миокарда также фактически не отличались от эффектов изофлурана у собак. Севофлуран угнетал миокард свиней в меньшей степени, чем эквивалентные МАК галотана, и приводил к меньшему угнетению сократимости миокарда, чем энфлуран у людей, что оценивалось электрокар-

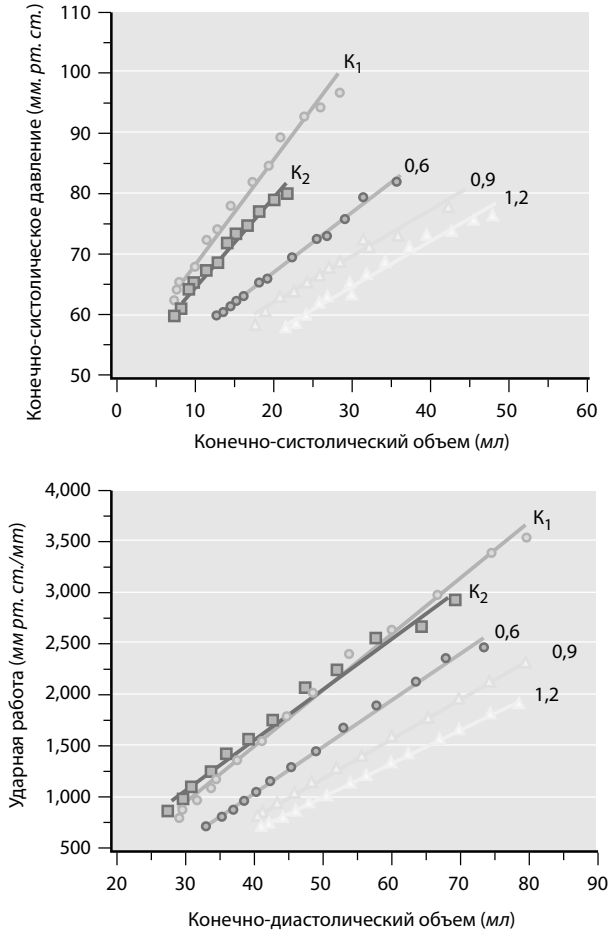


Рис. 23-1 Взаимосвязь конечно-систолического давления-объема ЛЖ (сверху) и ударной работы-конечно-диастолического объема (снизу) до (контроль 1, К1), на фоне воздействия 0,6, 0,9 и 1,2 минимальных альвеолярных концентраций и после воздействия изофлурана (контроль 2, К2) в эксперименте на собаках с торакотомией. *(По материалам Hettrick DA, Pagel PS, Warltier DC: Desflurane, sevoflurane, and isoflurane impair canine left ventricular-arterial coupling and mechanical efficiency. Anesthesiology 85:403-413, 1996)*

диографически. В дозе 1,75 МАК севофлуран угнетал сократительную функцию примерно на 40-45% от контрольных значений при наличии и отсутствии тонуса автономной нервной системы, как показано региональной мобилизуемой преднагрузкой ударной работой ЛЖ у собак. Эта степень угнетения миокарда согласуется с полученными ранее данными для изофлурана и десфлурана в сходных экспериментальных моделях. Таким образом, подавляющее большинство доказательств накопленных на сегодняшний день указывают, что изофлуран, десфлуран и севофлуран в равной степени угнетают контрактильный статус нормального миокарда желудочка.

Влияние летучих анестетиков на сократимость миокарда у животных или людей с дисфункцией ЛЖ менее изучено. Раннее исследование *in vitro* продемонстрировало, что в сердцах с развивающейся сердечной недостаточностью, испытывающих постоянную перегрузку давлением, изофлуран вызывает бóльшее снижение максимальной скорости укорочения и пиковой скорости развития силы папиллярной мышцы кошки, чем в нормальных сердцах. Более старый летучий анестетик галотан также вызывал более выраженную депрессию миокарда в ишемизированных, нежели нормальных сердцах. В отношении миокарда желудочков, взятого у хомяков с кардиомиопатией, изофлуран и галотан приводили к относительно более выраженным негативным инотропным эффектам, чем у нормальных хомяков (Рис. 23-2).[2] Изофлуран и севофлуран также вызывали более значительное угнетение сократимости папиллярных мышц правого желудочка (ПЖ) у хорьков с экспериментальной гипертрофией, вызванной перегрузкой давлением, чем у хорьков с нормальным миокардом.[3] Эти результаты говорят о том, что депрессия миокарда, вызываемая летучими анестетиками, была акцентирована в миокарде с развивающейся сердечной недостаточностью и гипертрофированном миокарде, и предоставляют непрямые доказательства того, что пациенты с исходной контрактильной дисфункцией могут быть более чувствительными к отрицательным инотропным эффектам летучих анестетиков. Тем не менее эта гипотеза не была всесторонне изучена iv vivo. В противоположность этому изофлуран, севофлуран и десфлуран вызывали сходное снижение сократимости миоцитов желудочков, взятых у крыс с химически индуцированной хронической гипергликемией и без нее.[4] Эти данные свидетельствуют, что летучие анестетики не вызывают в этой модели сахарного диабета более выраженного отрицательного инотропного эффекта на миокард.

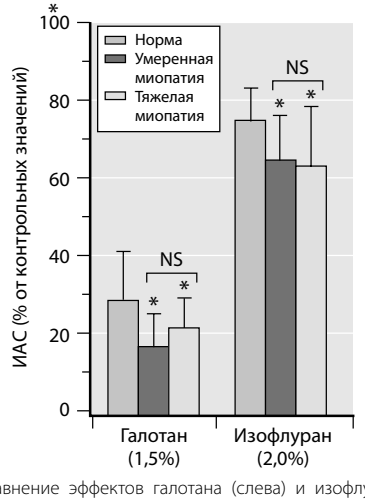


Рис. 23-2 Сравнение эффектов галотана (слева) и изофлурана (справа) на изометрическую активную силу (ИАС) папиллярной мышцы здоровых хомяков (желтые столбцы) и хомяков с кардиомиопатией (синие и зеленые столбцы). Значения вероятностей относятся к межгрупповым различиям. * – значимые различия по сравнению с контрольными значениями ($p<0,05$). *(По материалам Vivien B, Hanouz J-L, Gueugniaud P-Y, et al: Myocardial effects of halothane and isoflurane in hamsters with hypertrophic cardiomyopathy. Anesthesiology 87:1406-1416, 1997)*

Вызываемое летучими анестетиками снижение сократительной функции хорошо переносилось и не провоцировало явной систолической дисфункции в экспериментальных моделях ишемии и инфаркта миокарда. Было показано, что летучие анестетики оказывают важные благоприятные влияния на механическую функцию во время ишемического и реперфузионного повреждения миокарда. Летучие анестетики уменьшали размер инфаркта в эксперименте[5], сохраняли метаболическую и структурную целостность миокарда во время регионарной ишемии и реперфузии, улучшали функциональное восстановление «оглушенного» миокарда и повышали показатели производительности ЛЖ во время кратковременной окклюзии коронарной артерии. Изофлуран также вызывал благоприятное снижение пред- и постнагрузки ЛЖ у пациентов с ишемической болезнью сердца. Эти улучшения нагрузочных условий у пациентов со скомпрометированной функцией ЛЖ могут служить противовесом прямым негативным инотропным эффектам анестетиков и способствовать относительному поддержанию производительности сердца путем оптимизации рабочего диапазона Старлинга или через улучшение диастолической функции ЛЖ. Изофлуран вызывал дозозависимую депрессию сократимости миокарда на модели умеренной дисфункции ЛЖ собаки, вызванной постоянной быстрой электростимуляцией ЛЖ, но анестезия на основе изофлурана хорошо переносилась и не приводила к явной недостаточности ЛЖ.[6] Эти данные об изофлуране были приписаны одновременному улучшению нагрузочных условий ЛЖ и динамики наполнения, которые способствовали относительному поддержанию сердечного выброса в условиях умеренной дисфункции ЛЖ, несмотря на сопутствующее угнетение сократимости.

Клеточные механизмы депрессии миокарда

Летучие анестетики угнетают сократимость миокарда путем нарушения гомеостаза Ca^{2+} в нескольких субклеточных структурах нормального кардиомиоцита. Летучие анестетики вызывают дозозависимое угнетение транспорта Ca^{2+} через сарколемму, воздействуя на кальциевые каналы L- и T-типов. Изофлуран способствует менее выраженному снижению внутриклеточного транспорта Ca^{2+}, чем анестетики первого поколения. Структурная конформация и функциональная целостность потенциал-зависимых кальциевых каналов напрямую изменяется летучими анестетиками, на что указывает ослабленное связывание блокаторов кальциевых каналов. Частичное угнетение транспорта Ca^{2+} через кальциевые каналы в сарколемме приводит к нескольким важным последствиям, включая уменьшение доступности Ca^{2+} для сократительной активации, угнетение кальцийзависимого выброса Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума (СР) и снижение количества Ca^{2+}, который впоследствии может быть запасен в СР. В отличие от более старых анестетиков галотана и энфлурана, изофлуран не стимулирует высвобождение Ca^{2+} из СР и не активирует напрямую чувствительные к рианодину высвобождающие Ca^{2+} каналы СР,

тем самым уменьшая накопление Ca^{2+} в СР. В отличие от галотана, изофлуран также, по-видимому, неспособен провоцировать неспецифическую утечку Ca^{2+} из СР, процесс который способствует дальнейшему снижению накопления Ca^{2+}, доступного для выброса во время сокращения в присутствии более старого летучего анестетика. В сочетании с уменьшенным потоком Ca^{2+} через сарколемму эти изменения функции СР представляют важный механизм, по которому более старые анестетики угнетают внутриклеточный транспорт Ca^{2+} и уменьшают сократимость миокарда в большей степени чем идентичные МАК изофлурана, десфлурана или севофлурана. Вдобавок показано, что изофлуран и севофлуран угнетают транспорт Ca^{2+} из клеток через кальциевую аденозинтрифосфатазу (АТФ-азу) сарколеммы, что частично компенсирует уменьшение запасов Ca^{2+} в СР. Частичное сохранение эффекта положительной частотной лестницы Боудича, наблюдаемое у новых летучих анестетиков, при физиологических темпах возбуждения *in vitro,* может также способствовать сравнительному поддержанию функции СР, в отличие от данных по галотану и энфлурану.

Летучие анестетики угнетают сократимость миокарда также за счет подавления Na^{+}-Ca^{2+} обмена и снижения внутриклеточной концентрации Ca^{2} независимо от потенциал-зависимого кальциевого канала *in vitro*. Этот эффект может быть особенно значим для миокарда новорожденных, поскольку он более чувствителен к отрицательным инотропным эффектам летучих анестетиков, чем миокард взрослых. Относительный вклад подавления Na^{+}-Ca^{2+} обмена в обусловленную анестетиками депрессию сократимости миокарда интактного сердца остается спорным, но недавно была продемонстрирована роль подавления Na^{+}-Ca^{2+} обмена в анестетическом прекондиционировании.[7] Летучие анестетики могут также напрямую воздействовать на сократительный аппарат, угнетая чувствительность миофиламентов к Ca^{2+}. Летучие анестетики уменьшают развитие напряжения изолированных сердечных миофибрилл и снижают активность АТФ-азы в них. Эти воздействия могут способствовать снижению кинетики перекрестных мостиков между актином и миозином во время сокращения, но не посредством прямого взаимодействия с механикой сердечных перекрестных мостиков.[8] Вдобавок летучие анестетики могут умеренно снижать чувствительность миофиламентов к Ca^{2+}, но этот механизм, вероятно, играет сравнительно малую роль в реализации отрицательных инотропных эффектов этих анестетиков при применении клинически значимых концентраций *in vivo*.

Клеточные механизмы, ответственные за вызываемое летучими анестетиками угнетение сократимости миокарда с развивающейся сердечной недостаточностью, не были детально изучены. Наиболее исчерпывающее исследование, опубликованное на сегодняшний день, описывало эффекты изофлурана и севофлурана на внутриклеточный гомеостаз Ca^{2+} на модели гипертрофии ПЖ хорька вследствие перегрузки давлением.[3] Изофлуран и севофлуран вызывали более выраженное уменьшение пиковой внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и увеличивали снижение чувствительности миофиламентов к Ca^{2+} в миоцитах желудочков гипертрофированных сердец, чем в нормальных миоцитах.[3] Сходные ли изменения внутриклеточной регуляции Ca^{2+} вызываются летучими анестетиками при других видах сердечной недостаточности, еще предстоит выяснить. Глубокие нарушения кальциевого гомеостаза – характерны для миокарда с развивающейся сердечной недостаточностью, и кажется весьма вероятным, что летучие анестетики будут приводить к дальнейшему уменьшению сократительной функции, создавая аддитивные или синергические эффекты на метаболизм Ca^{2+} при этих условиях.

Диастолическая функция

Определения сердечной недостаточности, основанные исключительно на сократительной дисфункции, неадекватны, потому, что функция ЛЖ во время диастолы значительно влияет на производительность сердца в целом. Сердце выполняет двойную роль: оно проталкивает кровь в артериальную сосудистую сеть высокого давления во время систолы и собирает ее из венозного русла низкого давления во время диастолы. Поэтому, сердечная недостаточность может возникнуть не только в результате ослабления сократимости, но также и в результате нарушения диастолической функции ЛЖ. Время, скорость и степень наполнения ЛЖ определяются несколькими основными факторами, включая скорость и степень расслабления миокарда, собственные и наложенные внешними ограничениями механические свойства ЛЖ, структуру и функцию левого предсердия, кровоток в легочных венах и через митральный клапан. Хотя аномалии диастолической функции ЛЖ могут быть связаны со снижением сократимости миокарда, сердечная недостаточность может возникнуть вследствие диастолической дисфункции в отсутствие или до появления нарушений систолической функции ЛЖ при разнообразных патологических состояниях, включая ишемическую болезнь сердца, гипертрофию вследствие перегрузки давлением или объемом, обструктивную гипертрофическую кардиомиопатию и рестриктивные заболевания.

Летучие анестетики вызывают дозозависимое удлинение изоволемического расслабления ЛЖ *in vivo*. Эта задержка изоволемического расслабления связана со снижением раннего наполнения ЛЖ, но недостаточно выражена, чтобы воздействовать на камеру ЛЖ. Коронарный кровоток наиболее высок во время изоволемического расслабления и задержка расслабления, вызываемая летучими анестетиками, способствует ухудшению коронарного кровотока во время ранней диастолы. Продление расслабления ЛЖ, вероятно, возникает в результате одновременного угнетения сократимости миокарда, а не по причине прямого люзитропного эффекта. На самом деле летучие анестетики умеренно усиливают расслабление изолированного миокарда хорьков *in vitro.* Летучие анестетики вызывают зависимое от концентрации снижение скорости и степени раннего наполнения ЛЖ, сопровождающееся отрицательными инотропными эффектами. Они также уменьшают наполнение ЛЖ во время систолы предсердия (предсердная надбавка).[9] Изофлуран, десфлуран и севофлуран не изменяют получаемые инвазивно индексы региональной жесткости миокарда или камеры, что свидетельствует о том, что растяжимость ЛЖ не затрагивается этими анестетиками. Более старый анестетик галотан также напрямую не изменяет внутренние вязкоэластические свойства миокарда вопреки тому, что вызывает сравнительно больший отрицательный инотропный эффект.

Были исследованы влияния изофлурана и галотана на диастолическую функцию ЛЖ на модели дилатационной кардиомиопатии у собак.[6] В отличие от данных, полученных у собак с нормальной функцией ЛЖ, изофлуран

улучшал несколько индексов наполнения и расслабления ЛЖ у собак с кардиомиопатией, несмотря на развитие одновременных отрицательных инотропных эффектов. К тому же галотан не усиливал существующую изначально диастолическую дисфункцию, присущую этой экспериментальной модели. Эти результаты по изофлурану и галотану, скорее всего, были связаны с благоприятным снижением преднагрузки ЛЖ, вызванным этими летучими анестетиками, а не прямым положительным люзитропным эффектом. Эти данные говорят о том, что вызываемое изофлураном улучшение изоволемического наполнения ЛЖ и динамики наполнения может способствовать относительному постоянству сердечного выброса при наличии дисфункции ЛЖ, несмотря на одновременное угнетение сократимости. Результаты, полученные у собак с кардиомиопатией, подтверждают ранние клинические наблюдения пациентов с острой ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью, переносивших изофлурановую и галотановую анестезию без острой гемодинамической декомпенсации.

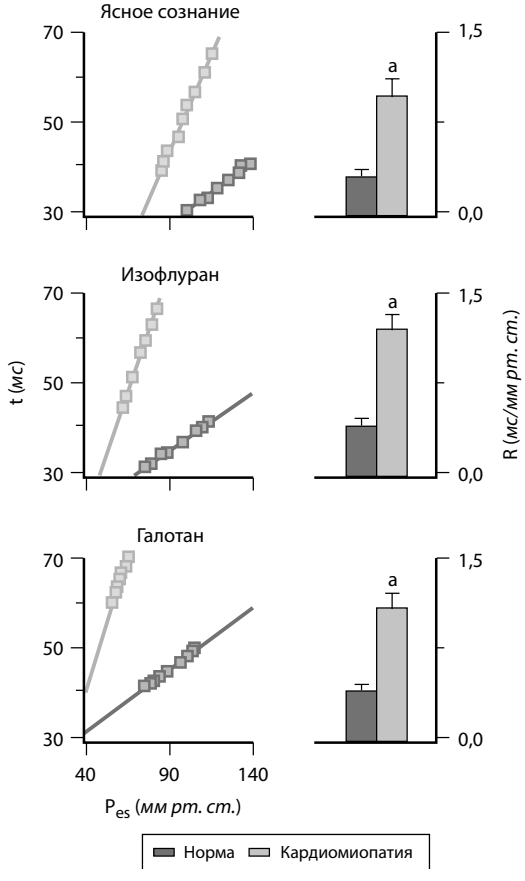


Рис. 23-3 Линейная зависимость между постоянной времени (t) и конечно-систолическим давлением левого желудочка (Pes) во время пережатия нижней полой вены (левые рисунки) у обычных собак в ясном сознании и во время изофлурановой и галотановой анестезии до (желтые прямоугольники) и после (синие прямоугольники) развития электростимуляционной кардиомиопатии. Гистограммы справа иллюстрируют наклонную кривую (R) взаимосвязи t и Pes в ясном сознании (верхний правый рисунок) и во время изофлурановой (средний правый рисунок) и галотановой (справа внизу) анестезии до (желтые прямоугольники) и после (синие прямоугольники) электростимуляции. a – значительно ($p<0,05$) отличается от нормального миокарда. *(По материалам Pagel PS, Hettrick DA, Kersten JR, et al: Isoflurane and halothane do not alter the enhanced afterload sensitivity of left ventricular relaxation in dogs with pacing-induced cardiomyopathy. Anesthesiology 87:952-962, 1997.)*

Зависимость расслабления ЛЖ от постнагрузки заметно усиливается в слабеющем миокарде. Поэтому, уменьшение постнагрузки может повысить не только систолическую деятельность ЛЖ, снижая сопротивление его выбросу, но и скорость расслабления ЛЖ, и способствовать улучшению диастолического наполнения ЛЖ и его растяжимости. Эффекты изофлурана и галотана на зависимость расслабления ЛЖ от постнагрузки были исследованы у собак до и после развития кардиомиопатии в результате быстрой электростимуляции ЛЖ[10]. Зависимость расслабления от постнагрузки была не затронута изофлурановой и галотановой анестезией у собак с дилатационной кардиомиопатией (Рис. 23-3), что говорит о том, что эти летучие анестетики не оказывают прямого влияния на изоволемическое расслабление ЛЖ в миокарде с развивающейся сердечной недостаточностью, независимо от отрицательных инотропных эффектов.

Левожелудочково-артериальное сопряжение и механическая производительность

Оптимальное перемещение ударного объема из левого желудочка в артериальный кровоток требует определенного согласования этих механических систем. ЛЖ-артериальная связь наиболее часто описывалась на модели ряда эластических камер сердечно-сосудистой системы. Эластичность сокращающегося левого желудочка (E_{es}) и артериальной сосудистой сети (E_a) определяются из отношений конечно-систолического давления ЛЖ к объему и конечно-систолического артериального давления к ударному объему соответственно. Отношение E_{es} к E_a определяет взаимосвязь между левым желудочком и артериальной циркуляцией и предоставляет полезный способ для оценки действия препаратов, включая летучие анестетики, на ЛЖ-артериальное соответствие *in vivo*. Анализ взаимосвязи давления и объема также создает основу для изучения механической производительности ЛЖ, что определено соотношением ударной работы к площади давление-объем. ЛЖ-артериальную взаимосвязь теоретически можно поддержать во время анестезии, потому что уменьшение постнагрузки ЛЖ может уравновесить одновременное снижение сократимости миокарда. Низкие концентрации изофлурана (1 МАК), но не галотана, поддерживали $E_{es}/E_{a,}$ что выражалось в сохранении механической взаимосвязи между левым желудочком и артериальной циркуляцией у анестезированных барбитуратом собак в остром эксперименте. Однако изофлуран снижал E_{es}/E_a в дозе 2 МАК; таким образом, вазодилатационные эффекты этого анестетика неспособны компенсировать сравнительно большее снижение сократимости. Десфлуран, севофлуран и изофлуран при низких концентрациях анестетика (<0,9 МАК) поддерживали оптимальное ЛЖ-артериальное сопряжение и механическую производительность, вызывая одновременное снижение сократимости миокарда и постнагрузки ЛЖ, что оценивалось по отношениям E_{es}/E_a и ударной работы к площади давление-объем.[1] Тем не менее механическое соответствие между левым желудочком и артериальной сосудистой сетью и общая эффективность преобразования энергии левым желудочком во внешнюю ударную работу ухудшается при более высоких концентрациях анестетиков, указывая таким образом, что снижение сократимости, вызываемое анестетиками, не в должной степени уравно-

вешивается снижением постнагрузки. Галотан (< 1,0 МАК), но не изофлуран, также снижал отношение колебательной составляющей к средней величине гидравлической силы *in vivo*, что указывает на то, что этот анестетик тоже снижает механическую производительность ЛЖ. Вредные изменения ЛЖ-артериальной взаимосвязи, вызываемые летучими анестетиками, способствуют снижению общей производительности сердца, наблюдаемой при высоких концентрациях этих анестетиков *in vivo*.

Постнагрузка левого желудочка

Определение постнагрузки ЛЖ, описывающее механическое свойство артериальной сосудистой сети противостоять выбросу ЛЖ, понятно, но количественная оценка постнагрузки *in vivo* остается сложной задачей, решение которой часто сложнее этой интуитивно понятной клиницисту идеи. Системное сосудистое сопротивление, рассчитанное как отношение среднего артериального давления к сердечному выбросу, – наиболее часто используемый показатель постнагрузки ЛЖ. Однако системное сосудистое сопротивление неадекватно описывает постнагрузку ЛЖ, потому что этот показатель пренебрегает механическими характеристиками крови и артериальных стенок, не способен подсчитать частотозависимую, фазную природу давления артериальной крови и кровоток и не учитывает потенциальные эффекты отражения артериальной волны. В итоге системное сосудистое сопротивление не может быть использовано для надежного количественного анализа изменений постнагрузки ЛЖ, вызываемых препаратами, в том числе летучими анестетиками, или сердечно-сосудистым заболеванием. Входное сопротивление аорты ($Z_{in}(\omega)$), полученное из силового спектрального или последовательного Фурье – анализа форм волн давления и кровотока, предоставляет комплексное описание постнагрузки ЛЖ, потому что $Z_{in}(\omega)$ объединяет вязкоэластичность артерий, частотную зависимость и отражение волны. Однако анализ $Z_{in}(\omega)$ проводится в терминах частот и не как функция времени, и в результате $Z_{in}(\omega)$ очень тяжело применить в клинических условиях. $Z_{in}(\omega)$ наиболее часто интерпретируют использованием трехэлементной модели артериального кровотока с эластичным ресивером (нем. Windkessel), описывающей характеристики сопротивления аорты (Z_c), общую артериальную податливость (C) и общее артериальное сопротивление (R). Z_c отражает аортальное сопротивление выбросу ЛЖ, C определяется, в первую очередь, податливостью аорты и отражает компонент сохранения энергии артериального кровотока, и R равно объединенному сопротивлению остальной артериальной сосудистой сети. Трехэлементная модель с ресивером наиболее приближена к $Z_{in}(\omega)$ в разнообразных физиологических условиях.

Летучие анестетики изменяют $Z_{in}(\omega)$, воздействуя на механические свойства артериального сосудистого дерева. В отличие от результатов, полученных при применении более старого анестетика галотана, изофлуран на модели собак вызывал дозозависимое снижение R, соответствующее известным эффектам этого препарата на системное сосудистое сопротивление. Изофлуран и галотан также вызывали сходные увеличения C и Z_c, сопровождающиеся снижением среднего артериального давления. Таким образом, основное отличие между эффектами изофлурана и галотана на постнагрузку ЛЖ, полученными из $Z_{in}(\omega)$ модели с ресивером, было связано с R, свойством артериолярных резистивных сосудов, а не C или Z_c, механическими характеристиками аорты. В отличие от данных по севофлурану десфлуран также снижал R у собак, указывая таким образом, что это вещество – более мощный периферический вазодилататор. Важно, что обратная взаимосвязь между C и средним артериальным давлением остается неизменной под воздействием летучих анестетиков, в отличие от результатов по артериальному вазодилататору нитропруссиду натрия или внутривенному анестетику пропофолу. Эти данные подчеркивают, что летучие анестетики принципиально не влияют на механические характеристики аорты.

Изофлуран и галотан вызывают изменения $Z_{in}(\omega)$ в экспериментальной модели сердечной недостаточности, отличные от тех, что наблюдаются в нормальной сердечно-сосудистой системе. Эти летучие анестетики снижают артериальное давление, но не влияют на C и Z_c при дисфункции ЛЖ. Изофлуран также не снижает R при дилатационной кардиомиопатии, в отличие от влияний этого анестетика на нормальную деятельность ЛЖ. Таким образом, ни изофлуран, ни более старый анестетик галотан не снижают гидравлическое сопротивление артерий и не улучшают буферные свойства аорты при индуцированной электростимуляцией кардиомиопатии. Данные указывают, что летучие анестетики не оказывают полезных влияний на постнагрузку ЛЖ при сердечной недостаточности.

Функция правого желудочка

Подобный по форме полумесяцу, правый желудочек состоит из эмбриогенетически отличных приточного и отточного трактов, различающихся по своей структуре и ответу на активность вегетативной нервной системы. Последовательное сокращение приточного и отточного трактов ПЖ создает градиент давления внутри правого желудочка во время систолы, что обеспечивает перистальтическую механическую деятельность этого насоса. Истинного изоволемического расслабления правого желудочка не происходит. Вместо этого выброс крови из отточного тракта в легочную артерию продолжается после того, как приточный тракт начал расслабляться. Эффекты летучих анестетиков на функцию и последовательность сокращений приточного и отточного трактов ПЖ были изучены не полностью. Галотан вызывал сходные угнетения сократительной функции приточного и отточного трактов ПЖ, когда единое определение конечно-систолического и конечно-диастолического объемов использовалось для обоих регионов ПЖ. Галотан также вызывал дозозависимое снижение сократимости ПЖ, что определялось с помощью региональной мобилизуемой преднагрузкой ударной работой, получаемой из диаграмм давление-длина сегмента ПЖ в приточном и отточном трактах ПЖ при наличии и отсутствии рефлексов вегетативной нервной системы.[11] Важно, что галотан также нарушал нормальный последовательный характер сокращения ПЖ без оказания негативных инотропных эффектов на различные регионы правого желудочка; это указывает, что летучие анестетики могут изменять динамику сокращения ПЖ, неблагоприятно воздействуя на вегетативную нервную систему. Изофлуран также оказывал качественно иные эффекты на постнагрузку и развитие гидравлической силы ПЖ и ЛЖ, которые также частично опосредованы вегетативной нервной системой.[12]

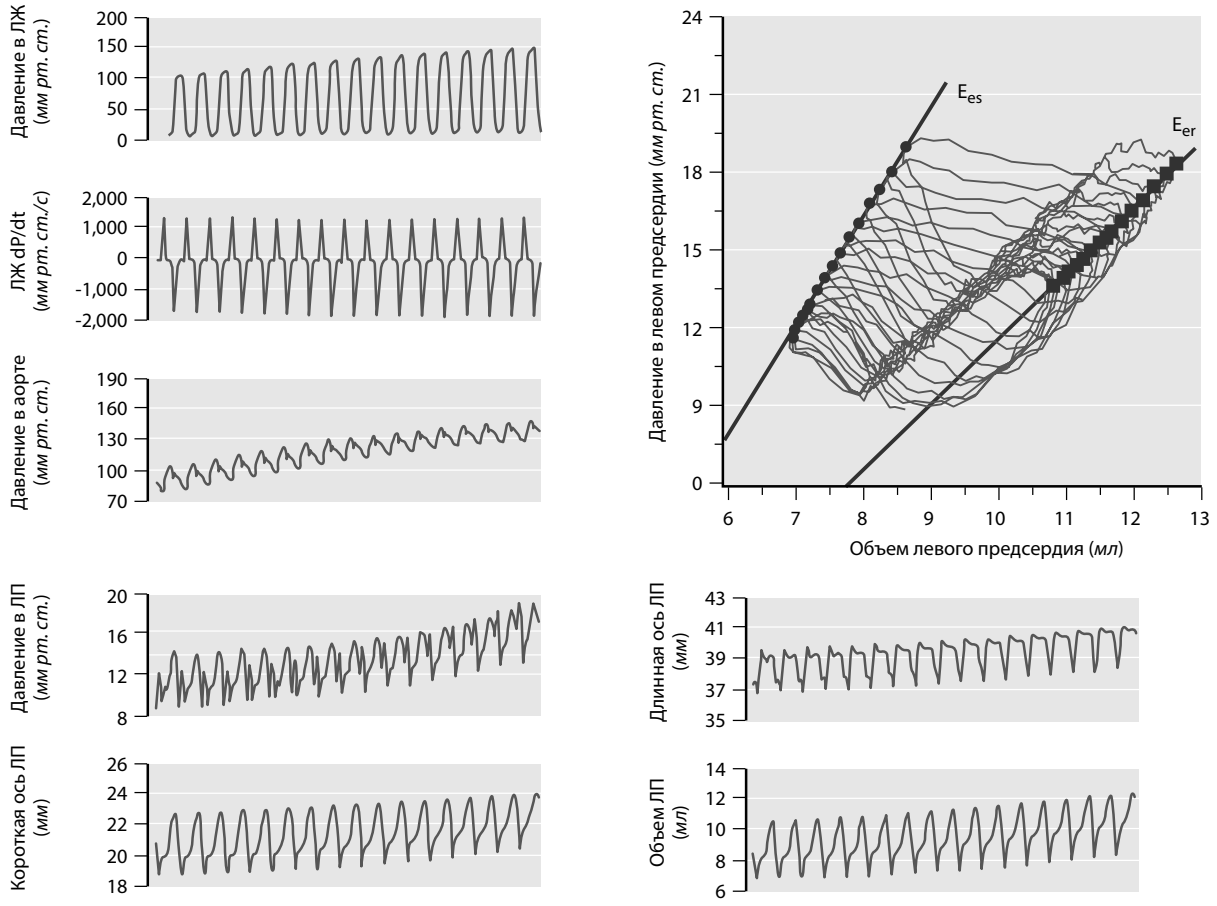


Рис. 23-4 Непрерывные кривые давления в левом желудочке (ЛЖ), dP/dt ЛЖ, давления в аорте, давления в левом предсердии (ЛП), короткой и длинной осей ЛП и объема ЛП и соответствующие диаграммы давление-объем ЛП (справа), наблюдаемые в типичном эксперименте в результате внутривенного введения фенилэфрина (200 *мкг*). Максимальные эластичность ЛП (закрашенные точки) и конечно-резервуарное давление и объем (закрашенные квадраты) для каждой диаграммы давление-объем были использованы для получения наклонов кривых (E_{es} и E_{er}) и экстраполированного отрезка прямой взаимосвязей конечно-систолического и конечно-резервуарного давления и объема ЛП для количественного определения сократимости миокарда и динамической жесткости камеры соответственно. *(По материалам Gare M, Schwabe DA, Hettrick DA, et al: Desflurane, sevoflurane, and isoflurane affect left atrial active and passive mechanical properties and impair left atrial-left ventricular coupling* ***in vivo****. Analysis using pressure-volume relations. Anesthesiology 95:689-698, 2001.)*

Следовательно, изофлуран, вероятно, оказывает принципиально иные влияния на сократительную динамику ПЖ и ЛЖ *in vivo*.

Функция левого предсердия

Левое предсердие выполняет три главные роли, которые оказывают глубокое влияние на наполнение ЛЖ и деятельность сердечно-сосудистой системы в целом. Левое предсердие – это сократительная камера, которая активно опустошается непосредственно перед началом систолы ЛЖ и создает финальный конечно-диастолический объем ЛЖ. Левое предсердие – это резервуар, который накапливает возврат легочных вен во время сокращения и изоволемического расслабления ЛЖ после закрытия и до открытия митрального клапана. Левое предсердие также и акведук, который опустошает свое содержимое в левый желудочек по градиенту давления после открытия митрального клапана и продолжает пассивно перемещать кровоток легочных вен во время диастолы ЛЖ. Эти функции сокращения, резервуара и акведука левого предсердия механически обеспечивают переход между почти непрерывным потоком через легочные вены и перемежающимся наполнением левого желудочка. Прогресс в понимании и клинической значимости механической функции левого предсердия (ЛП) был подробно описан относительно недавно.[9]

Отрицательные инотропные эффекты более старых анестетиков галотана и метоксифлурана первоначально были описаны на миокарде предсердия крысы *in vivo*. Летучие анестетики также угнетали сократительную функцию миокарда предсердия человека.[13] Эти влияния были приписаны уменьшению транссарколеммного притока Ca^{2+} через потенциал-зависимые Ca^{2+} каналы и снижению доступности Ca^{2+} из СР, механизмам, которые очень сходны с теми, что ответственны за угнетение миокарда ЛЖ, вызываемое анестетиками. Отрицательные инотропные эффекты летучих анестетиков на интактное левое предсердие были определены количественно по анализу давление-объем (Рис. 23-4).[14] Десфлуран, севофлуран и изофлуран снижали сократимость ЛП (т.е. E_{es}) приблизительно на 50% в концентрации в конце выдоха 1,2 МАК. Величина этого влияния на миокард ЛП была сходной со степенью угнетения сократимости ЛЖ этими анестетиками, как определено по взаимосвязи конечно-систолического давления с объемом.[1] Десфлуран, севофлуран и изофлуран также ухудшали расслабление ЛП и ЛЖ в равной степени. Эти данные показывают, что летучие анестетики вызывают эквивалентные изменения сократимости и расслабления миокарда ЛП и ЛЖ.[14] Величина снижения инотропного и люзитропного статуса

ЛП, вызываемого летучими анестетиками, была также аналогичной в интактном левом предсердии, подтверждая тем самым результаты, полученные в изолированном миокарде предсердия человека.[13]

Десфлуран, севофлуран и изофлуран изменяли пассивное механическое поведение левого предсердия.[14] Функция резервуара ЛП (площадь V петли и объем резервуара) поддерживалась во время использования анестетика в концентрации менее 1 МАК. Такое сохранение резервуарной функции способствовало сравнительному поддержанию ударного объема ЛЖ[1] за счет компенсации уменьшенного наполнения ЛЖ, связанного с уменьшенным вкладом сокращения ЛП. Летучие анестетики также снижают динамическую жесткость камеры ЛП, действие, которое, наиболее вероятно, способствует сохранению резервуарной функции, поскольку задержка расслабления ЛП и снижение систолической функции ЛЖ, которые также имеют место, ожидаемо снижают резервуарную функцию.[15] Однако резервуарная функция ЛП была снижена во время назначения более высоких концентраций летучих анестетиков, потому что возникало дальнейшее ухудшение расслабления ЛП и сократимости ЛЖ. Уменьшение отношения ударной работы ЛП к общей площади диаграммы давление-объем и повышение отношения потока через ЛП к общему резервуарному объему вызывалось также десфлураном, севофлураном и изофлураном. Эти данные указывают, что вклад ЛП в наполнение ЛЖ становится более пассивным во время назначения летучих анестетиков.

Десфлуран, севофлуран и изофлуран снижают отношение эластичности ЛП к эластичности ЛЖ (E_{es}/E_{LV}), ухудшая сопряжение между этими камерами. Как описывалось ранее, летучие анестетики способны вызывать диастолическую дисфункцию ЛЖ, задерживая его изоволемическое расслабление и ухудшая раннее наполнение ЛЖ в связи с прямыми негативными инотропными эффектами. Таким образом, ослабление передачи кинетической энергии от левого предсердия левому желудочку, вероятно, возникает в результате сочетания сократительной депрессии ЛП и систолической и диастолической дисфункции ЛЖ. Вызываемые летучими анестетиками аномалии ЛП–ЛЖ сопряжения были больше, чем аналогичное ухудшение ЛЖ-артериального сопряжения, оцененное с помощью сходной с предыдущим исследованием модели серии эластичных камер[1], потому что эти анестетики вызывают благоприятные изменения детерминант постнагрузки ЛЖ, что частично компенсируется одновременным снижением сократительной функции миокарда ЛЖ.

Также было исследовано влияние изофлурана на функцию ЛП при исходной дисфункции ЛЖ.[16] Изофлуран угнетал сократимость ЛП, изменял сопряжение ЛП–ЛЖ и снижал активный вклад ЛП в наполнение ЛЖ у собак с кардиомиопатией, вызванной электростимуляцией – результаты сходные по величине с теми, что наблюдались у здоровых собак.[14] В отличие от результатов у нормальных собак,[14] резервуарная функция ЛП была снижена у собак с дисфункцией ЛЖ при более низких концентрациях изофлурана (0,6 и 0,9 МАК).[16] Эти результаты указывают, что способность левого предсердия выступать в качестве резервуара для возврата из легочных вен ослабевает во время изофлурановой анестезии. Такое снижение способности ЛП к депонированию, вызванное изофлураном, указывает, что количество крови, перемещенной из левого предсердия в левый желудочек, когда митральный клапан открывается, может быть снижено, обеспечивая таким образом другой потенциальный механизм, по которому летучие анестетики могут снижать раннее наполнение ЛЖ при исходной дисфункции ЛЖ.

Системная гемодинамика

Летучие анестетики вызывают прямое негативное хронотропное влияние *in vitro*, угнетая активность синоатриального узла, но изменения частоты сердечных сокращений *in vivo* в первую очередь обусловлены взаимодействием летучих анестетиков и рефлекторной деятельности барорецепторов. Галотан заметно не изменяет частоту сердечных сокращений у людей, потому что этот анестетик ослабляет рефлекторные реакции барорецепторов. Напротив, изофлуран увеличивает частоту сердечных сокращений в ответ на одновременное снижение артериального давления. Этот эффект свойственен ему потому, что барорецепторные рефлексы относительно сохраняются в сравнении с более старыми анестетиками. Десфлуран также вызывает дозозависимое повышение частоты сердечных сокращений у людей. Тахикардия, вызываемая десфлураном и изофлураном, может быть более выраженной у педиатрических пациентов или в присутствии ваголитических веществ, напротив, она может быть ослаблена у новорожденных и гериатрических пациентов или при совместном назначении опиоидов (см. Гл. 71 и 82). Быстрое повышение вдыхаемой концентрации десфлурана свыше 1 МАК может быть связано с последующим преходящим повышением частоты сердечных сокращений и артериального давления в результате активации симпатической нервной системы. Интересно, что аналогичные повышения частоты сердечных сокращений также возникают, когда быстро увеличивается вдыхаемая концентрация изофлурана. Сердечно-сосудистая стимуляция, вызванная быстрым повышением концентрации десфлурана или изофлурана у людей, возникает в результате активации трахео-пульмональных и системных рецепторов и ослабляется предварительным введением антагонистов β_1-адренорецепторов, агонистов α_2-адренорецепторов или опиоидов. В отличие от результатов по изофлурану и десфлурану севофлуран не изменяет частоту сердечных сокращений и не вызывает сердечно-сосудистой стимуляции во время быстрого повышения концентрации анестетика у людей.

Все современные летучие анестетики вызывают зависящее от концентрации снижение артериального давления. Механизм, по которому эти анестетики снижают артериальное давление, рознится между анестетиками. Снижения артериального давления, вызываемые галотаном и энфлураном, были приписаны снижению сократимости миокарда и сердечного выброса, в то время как изофлуран, десфлуран и севофлуран снижали артериальное давление, в первую очередь, в результате уменьшения постнагрузки ЛЖ. Таким образом, изофлуран, десфлуран и севофлуран поддерживают сердечный выброс, потому что эти анестетики вызывают менее выраженное уменьшение сократимости миокарда и большее снижение системного сосудистого сопротивления у людей, чем галотан и энфлуран. Изофлуран и десфлуран также могут сохранять регуляцию вегетативной нервной системы в большей степени, чем другие анестетики. Вызываемая рефлексом с барорецепторов тахикардия, возникающая во время изофлурановой и десфлурановой анестезии, служит для поддержания сердечного выброса, несмотря на умеренное уменьшение сократимости и ударного

объема. Снижение артериального давления, вызываемое летучими анестетиками, может быть ослаблено хирургической стимуляцией или сопутствующим назначением закиси азота. Летучие анестетики также вызывают умеренное, дозозависимое повышение давления в правом предсердии у людей. Эти эффекты, вероятно, возникают в результате прямых негативных инотропных влияний. Сердечно-сосудистые эффекты летучих анестетиков изменяются с длительностью анестезии. Через несколько часов анестезии с постоянной МАК возникают повышение сократимости миокарда и сердечного выброса и снижение пред- и постнагрузки ЛЖ. Восстановление кровообращения после депрессии наиболее продолжительно после галотановой анестезии и несколько короче при продленном назначении изофлурана и десфлурана.

Системные гемодинамические эффекты летучих анестетиков при дисфункции ЛЖ сходны, но не идентичны тем, что наблюдаются в нормальном сердце. Летучие анестетики, включая изофлуран, умеренно повышают или не влияют на частоту сердечных сокращений у экспериментальных животных с дилатационной кардиомиопатией, вызванной электростимуляцией или доксорубицином, и у пациентов с ишемической болезнью сердца и дисфункцией ЛЖ. Эти результаты могут быть приписаны измененной рефлекторной активности барорецепторов, подавлению β_1-адренорецепторов, повышенной активности симпатической нервной системы и подавлению тонуса парасимпатической нервной системы, связанных с сердечной недостаточностью. Изофлуран и галотан вызывали выраженное уменьшение конечно-диастолического давления ЛЖ и размера его камеры у собак с кардиомиопатией, сопровождающиеся снижением среднего артериального давления.[6] Эти результаты подтверждают наблюдаемое ранее снижение давления в легочной артерии при изофлурановой анестезии у пациентов с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью и указывают, что венодилатация представляет главный гемодинамический эффект этих летучих веществ при сердечной недостаточности в эксперименте и клинике. В отличие от данных, полученных у нормальных собак изофлуран не улучшает, а более старый анестетик галотан даже ухудшает детерминанты постнагрузки ЛЖ у собак с кардиомиопатией. В результате этих влияний и одновременного снижения преднагрузки и сократимости ЛЖ сердечный выброс может быть более основательно снижен во время изофлурановой или галотановой анестезии при исходной дисфункции ЛЖ.

Летучие анестетики и электрофизиология сердца

Проводимость сердца

Летучие анестетики снижают частоту импульсов синоатриального узла, напрямую и косвенно воздействуя на автоматизм последнего. Эти воздействия *in vivo* могут быть изменены вазоактивными препаратами или активностью вегетативной нервной системы. Более старые летучие анестетики и, в меньшей степени изофлуран укорачивают сердечный потенциал действия и эффективную длительность рефрактерного периода в нормальных волокнах Пуркинье, но летучие анестетики также продлевают время проведения по волокнам Гиса – Пуркинье и желудочкам. Галотан, энфлуран и изофлуран также продлевают атриовентрикулярное проведение и рефрактерность. В сочетании с прямым влиянием летучих анестетиков на разрядку синусового узла эти данные указывают, что летучие анестетики обладают способностью вызывать брадикардию и аномалии атриовентрикулярного проведения. Однако первичные нарушения атриовентрикулярной проводимости, приводящие у людей к атриовентрикулярным блокадам 2-й и 3-й степени, вероятно, не появляются при отсутствии заболеваний, препаратов или веществ, напрямую замедляющих атриовентрикулярное проведение.

Летучие анестетики могут оказывать проаритмическое и противоаритмическое действие на аномальные электрофизиологические механизмы сердца, вызванные ишемией или инфарктом миокарда. Было показано, что галотан, энфлуран и изофлуран кардиопротективны против фибрилляции желудочков, вызванной окклюзией коронарной артерии и реперфузией. Защитный эффект против аритмий, вызванных уабаином, также был продемонстрирован у более старого летучего анестетика галотана. Летучие анестетики могут оказывать противоаритмическое действие, противодействуя активности дополнительных водителей ритма в миокарде, пораженном инфарктом. Напротив, галотан и в меньшей степени изофлуран могут быть проаритмогенными в отношении волокон Пуркинье при экспериментальном инфаркте миокарда, способствуя возникновению механизма re-entry или повышая временной разброс восстановления рефрактерного периода. Эти воздействия могут быть связаны с угнетением медленных потоков Na^+ в ложных сухожильных волокнах и стимуляцией повторного входа преждевременных импульсов в более рефрактерные волокна Пуркинье в пограничной зоне ишемизированной области. Галотан, энфлуран и изофлуран удлиняют интервал QT_c у людей. Эти данные указывают, что пациенты с идиопатическим или приобретенным синдромом удлиненного QT могут подвергаться большему риску развития желудочковой тахикардии типа «пируэт» во время анестезии этими веществами.

Аритмии, вызываемые эпинефрином

Галотан и в меньшей степени другие летучие анестетики сенсибилизируют миокард к аритмогенным эффектам эпинефрина. Сенсибилизация – это взаимодействие между летучими анестетиками и катехоламинами, которое ведет к понижению порога предсердных и желудочковых аритмий. Последовательно возрастающие дозы эпинефрина вызывают преждевременные сокращения желудочков и устойчивые желудочковые тахиаритмии во время анестезии галотаном. Вызываемые галотаном и эпинефрином аритмии ослабляются предварительным введением тиопентал-натрия, предположительно через воздействие на атриовентрикулярный узел или пучок Гиса. Взаимно усиливающее взаимодействие между α_1- и β-адренорецепторами имеет большое значение в патогенезе вызываемых галотаном и эпинефрином желудочковых аритмий. Стимуляция эпинефрином α_{1A}-адренорецепторов в системе Гиса – Пуркинье во время анестезии галотаном временно замедляет проведение по волокнам Пуркинье. Проаритмогенный эффект опосредуется через фосфолипазу С и внутриклеточный вторичный мессенджер инозитолтрифосфат(IP_3). Ускоренное проведение в соединениях волокон Пуркинье с мышцей желудочка, сопровождающе-

еся одновременной депрессией проведения по волокнам Пуркинье, опосредованной α_1-адренорецепторами, также играет важную роль в вызываемых галотаном и эпинефрином аритмиях. Дозы эпинефрина, необходимые для формирования желудочковых аритмий во время анестезии десфлураном или севофлураном, одинаковы, но значительно больше по сравнению с теми, что наблюдались во время назначения изофлурана и галотана. Сенсибилизация галотаном и катехоламинами также стимулирует аномальный автоматизм доминантных или латентных предсердных водителей ритма. Эти эффекты могут вызывать преждевременные сокращения желудочков и аритмии, исходящие из пучка Гиса. Интактная функция синусового узла снижает частоту желудочковых выскальзываний, вызываемых эпинефрином, во время галотановой анестезии и защищает от аритмий, исходящих из пучка Гиса.

Летучие анестетики и коронарный кровоток

Эффекты на коронарные сосуды *in vitro*

Летучие анестетики напрямую вызывают расширение коронарных артерий *in vitro*, однако одновременное уменьшение детерминант потребления кислорода миокардом (MVO_2), включая частоту сердечных сокращений, преднагрузку, постнагрузку и инотропный статус, вызываемое этими анестетиками, приводит к коронарной вазоконстрикции *in vivo* через метаболическую ауторегуляцию. Вызываемые летучими анестетиками изменения коронарного кровотока также зависят от вызываемого ими снижения коронарного перфузионного давления. Таким образом, комбинация прямых и непрямых влияний определяет конечный эффект летучих анестетиков на коронарный сосудистый тонус. Изофлуран и галотан вызывают расширение изолированных коронарных артерий. Галотан вызывал более сильное расширение коронарной артерии, чем сходные МАК изофлурана в изолированных коронарных артериях больше 2000 *мкм*. Напротив, изофлуран вызывал расширение преимущественно мелких (<900 *мкм*) эпикардиальных артерий собаки. Галотан может вызывать больший вазодилататорный эффект в больших коронарных артериях, чем изофлуран, потому что вызывает более выраженное угнетение вольтаж-зависимого Ca^{2+} потока.

Прямой отрицательный инотропный эффект летучих анестетиков вызывает уменьшение коронарного кровотока в изолированном сокращающемся сердце во время точного контроля нагрузочных условий желудочка через поток-метаболическое сопряжение. Таким образом, снижение потребности миокарда в O_2 сопровождалось повышением коронарного сосудистого сопротивления, результаты, которые могут быть неправильно интерпретированы, предполагая, что летучие анестетики вызывают коронарную вазоконстрикцию. Однако исследование влияний летучих анестетиков на отношение доставки O_2 к MVO_2 миокардом выявили, что эти вещества являются коронарными вазодилататорами. Галотан и изофлуран снижали экстракцию O_2 миокардом и повышали отношение доставки O_2 к потреблению в изолированных бьющихся сердцах.[17] Эти результаты указывают, что летучие анестетики вызывают прямую коронарную вазодилатацию в изолированных сердцах, потому что доставка O_2 превышает MVO_2 и напряжение O_2 в коронарном синусе повышается. Галотан, изофлуран и севофлуран также вызывали сходные уменьшения аденозин-индуцированного резерва коронарного кровотока на изолированных, остановленных тетродотоксином, сердцах. Поскольку механическая работа в этом эксперименте не выполнялась, эти результаты подтверждают гипотезу, что летучие анестетики вызывают прямую коронарную вазодилатацию одинаковой степени.

Эффекты на коронарные сосуды *in vivo*

Галотан оказывает изменчивые эффекты на коронарный кровоток и коронарное сосудистое сопротивление *in vivo*, которые происходят одновременно с изменениями MVO_2. Снижение MVO_2 вызывает уменьшение коронарного кровотока с относительным сохранением или умеренным повышением коронарного сосудистого сопротивления во время анестезии галотаном. Несмотря на уменьшение коронарного кровотока, галотан повышает напряжение O_2 в коронарном синусе и снижает экстракцию O_2, что указывает, что галотан – сравнительно слабый коронарный вазодилататор. Как и галотан, изофлуран переменно изменяет коронарный кровоток *in vivo*.[18,19] Изофлуран снижает MVO_2 и одновременно понижает экстракцию O_2 – результаты, указывающие на прямую коронарную вазодилатацию.[18] Изофлуран вызывает умеренное преходящее повышение коронарного кровотока, независимо от изменений MVO_2 и активности вегетативной нервной системы во время индукции анестезии этим летучим анестетиком. Перфузия левой передней нисходящей коронарной артерии кровью, заранее уравновешенной с изофлураном, резко увеличивала коронарный кровоток,[20] но только умеренная вазодилатация возникала после периода уравновешивания анестетика в похожей экспериментальной модели.[19] Вызываемое изофлураном увеличение коронарного кровотока не сопровождалось расширением эпикардиальных коронарных артерий, подтверждая таким образом, что изофлуран расширяет преимущественно мелкие коронарные артерии. Тем не менее, аденозин, мощный коронарный вазодилататор, вызывал значительно большее расширение коронарных микрососудов, чем изофлуран. Более выраженное снижение экстракции O_2 миокардом, вызываемое изофлураном, чем энфлураном, указывает, что изофлуран более мощный коронарный вазодилататор, чем его структурный изомер.

Влияния десфлурана и севофлурана на коронарный кровоток в интактной сердечно-сосудистой системе не были до конца исследованы. Десфлуран и изофлуран вызывают сходные повышения отношения доставки O_2 к его потреблению и снижают экстракцию O_2, что соответствует коронарной вазодилатации. Однако повышение коронарного кровотока, вызываемое десфлураном, но не изофлураном, ослабляется фармакологической блокадой вегетативной нервной системы, указывая на то, что изофлуран вызывает относительно бóльшую прямую коронарную вазодилатацию *in vivo*, чем десфлуран. Севофлуран не вызывает значительной коронарной вазодилатации, в отличие от данных по другим летучим анестетикам.

Резерв коронарной вазодилатации и ауторегуляция

Летучие анестетики изменяют резерв коронарной вазодилатации, определенный как отношение пикового коронар-

ного кровотока после кратковременной окклюзии коронарной артерии (реактивная гиперемия) к исходному коронарному кровотоку. Резерв коронарной вазодилатации был больше во время изофлурановой, чем галотановой анестезии. Это наблюдение указывает, что более старый анестетик галотан может быть более мощным коронарным вазодилататором, чем изофлуран, потому что бóльшая исходная коронарная вазодилатация должна сопровождаться уменьшенной способностью к последующему увеличению коронарного кровотока в ответ на кратковременный ишемический эпизод. Однако *in vivo* галотан также снижает детерминанты MVO_2 в большей степени, чем изофлуран. Пиковый коронарный кровоток во время реактивной гиперемии и процент возмещения долга потоком напрямую связаны с интенсивностью ишемического стимула и величиной O_2-долга, накопленного во время окклюзии коронарной артерии. Таким образом, различия в резерве коронарной вазодилатации, вызываемой изофлураном и галотаном, могут отражать разницу интенсивности ишемии во время коронарной окклюзии, а не относительную вазодилатационную эффективность этих летучих анестетиков.

Расширение коронарных артериальных резистивных сосудов летучими анестетиками изменяет ауторегуляцию давления в коронарной сосудистой сети.[21] Изменения ауторегуляции, вызываемые вазоактивными препаратами, включая летучие анестетики, обычно определяются наклоном кривой давление-поток созданной прогрессивным сужением коронарной артерии. Изменения кривых давление-поток демонстрируют, что ауторегуляция нарушена во время анестезии в противоположность сознательному состоянию (Рис. 23-5). Изофлуран вызывает более глубокие изменения ауторегуляции, чем более старые анестетики, как показано по большему увеличению наклона кривой взаимосвязи давление-объем. Коронарное перфузионное давление также играет более важную роль в определении коронарного кровотока во время анестезии. Летучие анестетики ухудшают коронарную ауторегуляцию в некоторой степени, но они не вызывают значительной коронарной вазодилатации и угнетения ауторегуляции, наблюдаемой у аденозина или дипиридамола.[21] В отличие от летучих анестетиков эти вещества вызывают максимальную коронарную вазодилатацию и подавляют ауторегуляцию давления в такой степени, что коронарный кровоток становится напрямую зависимым от коронарного перфузионного давления. Таким образом, летучие анестетики являются слабыми коронарными вазодилататорами.

Механизмы коронарной вазодилатации, вызываемой летучими анестетиками

Летучие анестетики вызывают прямое расслабление коронарных артерий, воздействуя на внутриклеточную регуляцию Ca^{2+} в нескольких местах гладкомышечных клеток сосудов. Летучие анестетики угнетают приток Ca^{2+} через потенциал- и рецептор-управляемые Ca^{2+}-каналы гладкомышечных клеток коронарных сосудов. Летучие анестетики также снижают накопление и высвобождение Ca^{2+} СР гладкомышечных клеток коронарных сосудов, угнетают связанные с фосфолипазой С G-белки и снижают образование вторичного мессенджера инозитол-трифосфата. Коронарные вазодилатационные влияния летучих анестетиков, вероятно, не связаны с образованием или выделением оксида азота (NO). Исследования, проведенные на изолированных коронарных и аортальных сосудистых препаратах и интактном коронарном кровотоке собаки[20], показали, что вызываемая летучими анестетиками коронарная вазодилатация возникает независимо от NO. Некоторые экспериментальные доказательства указывают, что прямой коронарный вазодилатационный эффект изофлурана может быть опосредован сосудистым эндотелием, но другие данные показывают, что летучие анестетики, включая изофлуран, могут негативно воздействовать на высвобождение или эффект NO.[22] Результаты одного исследования показали, что вызываемое NO образование циклического гуанозинмонофосфата частично ослабляется более старым анестетиком галотаном,[23] в то время как другие исследования указывают, что летучие анестетики не влияют на вазодилатацию, вызванную донорами NO нитропруссидом натрия и нитроглицерином.[24] Летучие анестетики могут также снижать стабильность NO, вырабатывая свободные кислородные радикалы[24], оставляя высвобождение NO и его эффект на гладкую мускулатуру сосудов нереализованными.[22] Являются ли результаты этих поздних исследований, проведенных на изолированных препаратах аорты, применимыми к коронарному кровообращению, требует дальнейшей оценки, но эти исследования предоставили важную информацию о потенциальных взаимодействиях между метаболизмом NO и летучими анестетиками в коронарном кровообращении.

Изофлуран и галотан вызывают коронарную вазодилатацию, активируя АТФ-чувствительные калиевые ($K_{АТФ}$) каналы.[25,26] Повышение коронарного кровотока в ответ на галотан и изофлуран было ослаблено неселективным антагонистом $K_{АТФ}$-каналов глибуридом в изолированных крысиных сердцах и у анестезированных свиней соответственно.[25,26] В сердцах собак глибурид также частично блокировал повышение коронарного кровотока во время интракоронарного введения крови, насыщенной летучим анестетиком.[27] Вызванное изофлураном умень-

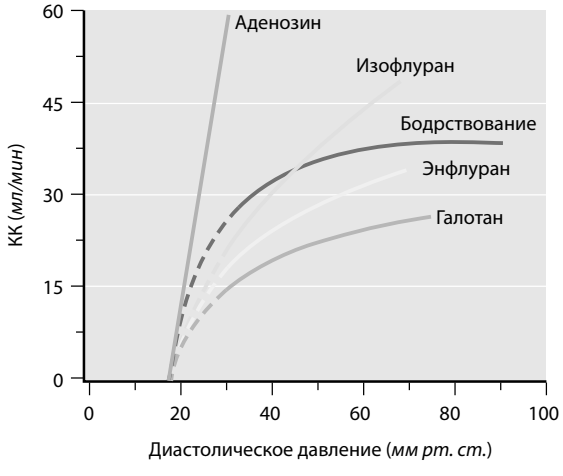


Рис. 23-5 Качественное описание эффектов летучих анестетиков на взаимосвязь коронарного кровотока (КК) и диастолического давления в сравнении с максимальным коронарным вазодилатационным эффектом, вызванным аденозином, у бодрствующих и анестезированных собак. Сплошные линии вычерчены из средних наклонов кривых, полученных линейным регрессионным анализом. Пунктирные линии представляют собой нелинейный участок кривой и являются оценочными. При сравнении с данными, полученными у бодрствующих собак, анестетики переменно влияют на абсолютный КК, но не повышают наклон участков кривой КК-давление. *(По материалам Hickey RF, Sybert PE, Verrier ED, Cason BA: Effects of halothane, enflurane, and isoflurane on coronary blood flow autoregulation and coronary vascular reserve in the canine heart. Anesthesiology 68:21-30, 1988.)*

шение коронарного сосудистого сопротивления было ослаблено селективным антагонистом рецепторов аденозина$_1$ (A_1) 8-циклопентил-1,3,дипропилксантином (DPCPX).[28] Эти данные позволяют предположить, что коронарная вазодилатация, вызываемая изофлураном, может возникать частично в результате стимуляции A_1 рецепторов, связанных с $K_{АТФ}$-каналами.[28]

Летучие анестетики и ишемизированный миокард

Изофлуран и галотан снижают субэндокардиальный кровоток и экстракцию лактата миокардом, вызывают сократительную дисфункцию и приводят к электрокардиографическим изменениям при коронарном стенозе, сочетающемся со снижением коронарного перфузионного давления. Регионарная ишемия во время вызванного изофлураном или галотаном снижения перфузионного давления была функционально определена по появлению парадоксального систолического удлинения и постсистолического укорочения.[29] Сократительная дисфункция в области дистальнее критического коронарного стеноза была более выраженной во время изофлурановой, чем галотановой анестезии, совпадающей с бóльшим потоком в нормальной зоне и меньшим потоком в ишемизированной зоне. Эти результаты указывают, что коронарная вазодилатация, вызываемая изофлураном, может вызвать нежелательное перераспределение коронарного кровотока от ишемизированного миокарда при возникновении гипотонии («феномен обкрадывания»). Однако этих потенциально неблагоприятных эффектов анестетиков на ишемизированный миокард можно избежать, если восстановить коронарное перфузионное давление. Субэндокардиальный кровоток в перфузируемом русле дистальнее критического коронарного стеноза был ослаблен при вызванном изофлураном снижении артериального давления, но лечение гипотензии фенилэфрином восстанавливало субэндокардиальный кровоток до значений, наблюдавшихся до назначения изофлурана. Трансмуральное распределение коронарного кровотока между субэндокардом и субэпикардом (соотношение эндо/эпи) снижалось во время анестезии изофлураном, несмотря на контроль артериального давления. Назначение фенилэфрина для поддержания артериального давления повышало субэпикардиальный кровоток больше, чем субэндокардиальный. Это повышение субэпикардиальной перфузии объясняет снижение соотношения эндо/эпи в отсутствие абсолютного угнетения субэндокардиального кровотока. Восстановление коронарного перфузионного давления до исходного уровня во время анестезии изофлураном также повышает коллатеральный коронарный кровоток и нормализует напряжение кислорода в ишемизированной зоне.[21]

Исследования на собаках со склонной к обкрадыванию анатомией (полная окклюзия коронарной артерии при коллатеральном кровотоке из соседнего сосуда с критическим стенозом) неоднократно демонстрировали, что изофлуран и галотан не изменяют кровоток в коллатераль-зависимой или ишемизированной зоне миокарда, распределение коронарного кровотока от эндокарда к эпикарду или электрокардиографические данные, когда диастолическое артериальное давление поддерживается на постоянном уровне. Коллатеральная коронарная перфузия не изменялась во время анестезии изофлураном или галотаном у собак при среднем артериальном давлении 50 *мм рт. ст.* Феномен обкрадывания не возникал на модели ишемической болезни сердца в хроническом эксперименте у собак при назначении изофлурана,[30] галотана,[31] десфлурана[32] или севофлурана[33] независимо от тяжести коронарного стеноза или развитости коронарных коллатералей. Эти результаты опровергли ранние доказательства у собак с амароидным констриктор-индуцированным усилением коронарного коллатерального кровотока, у которых было предположено, что изофлуран снижает коллатеральный кровоток и вызывает коронарное обкрадывание *in vivo*. Эти эффекты летучих анестетиков резко отличаются от тех, что получены с аденозином, мощным коронарным вазодилататором, вызывающим феномен обкрадывания, когда артериальное давление удерживалось на контрольном уровне на модели ишемической болезни сердца с многососудистым поражением (Рис. 23-6).

Защита миокарда, вызываемая летучими анестетиками

Раннее прекондиционирование летучими анестетиками

Спор о вызываемой летучими анестетиками коронарной вазодилатации и феномене обкрадывания был отодвинут на второй план существенными доказательствами, указывающими, что летучие анестетики вызывают важные защитные эффекты во время ишемии миокарда и реперфузии. Более старый анестетик галотан ослаблял изменения сегмента ST, вызванные кратковременной окклюзией артерии, и снижал подъем сегмента ST в большей степени, чем пропранолол и нитропруссид натрия, несмотря на сходные гемодинамические эффекты. Изофлуран и десфлуран оказывали благоприятные влияния на диастолическую механику ЛЖ во время острой регионарной ишемии миокарда.[29] Изофлуран и севофлуран уменьшали реперфузионное повреждение миокарда и улучшали функциональное восстановление после глобальной ишемии изолированных сердец.[34,35] Летучие анестетики также улучшали восстановление систолической функции перенесшего ишемию/реперфузию («оглушенного») миокарда, когда эти анестетики назначались до коротких периодов ишемии миокарда *in vivo*. Эти благотворные эффекты сопровождались поддержанием уровней высокоэнергетического фосфата.[36] Летучие анестетики, как было показано, ослабляют влияние свободных кислородных радикалов на создание ЛЖ давления в изолированных сердцах. Галотан также сохранял сократительную функцию и ультраструктурную целостность во время реперфузии после нормотермической кардиоплегии.[37] В 1997 г. три исследовательских группы независимо сообщили о том, что назначение галотана или изофлурана до продленной окклюзии коронарной артерии и реперфузии уменьшают размер инфаркта миокарда *in vivo* (Рис. 23-7).[5,38,39] Этот благотворный эффект, названный «анестетическим прекондиционированием», сохранялся несмотря на прекращение введения летучего анестетика до окклюзии коронарной артерии.[5] Эта краткосрочная фаза памяти была сходна с той, что наблюдалась при ишемическом прекондиционировании.

Анестетическое прекондиционирование оказалось дозозависимым у экспериментальных животных[40,41] независимо от изменений в системной гемодинамике или коронарного коллатерального кровотока. Изофлуран

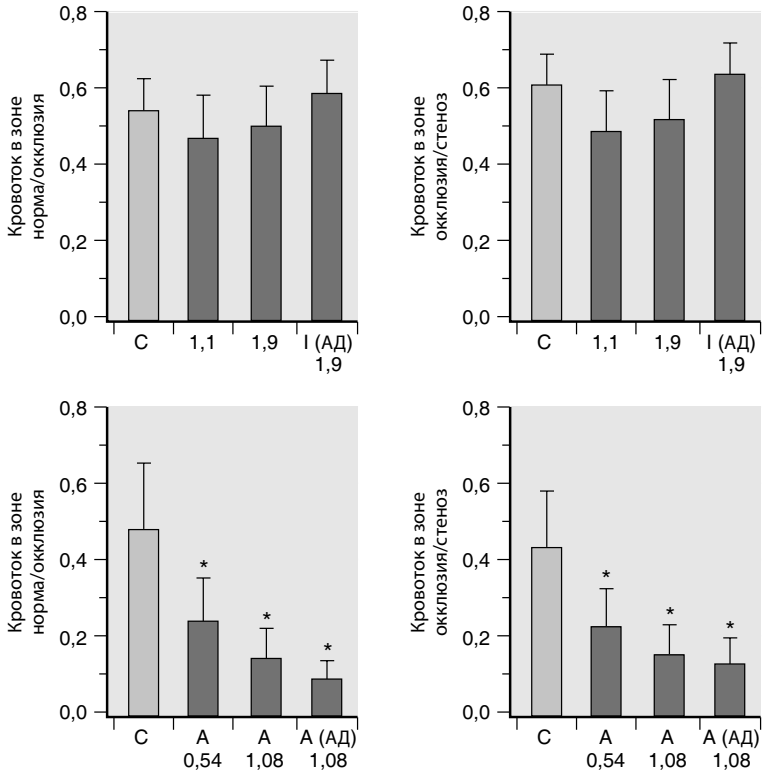


Рис. 23-6 Сравнение кровотока окклюзированной с нормальной и окклюзированной со стенозированной зонами у собак с предрасположенной к обкрадыванию анатомией коронарных артерий в сознании (С), во время назначения изофлурана 1,1 и 1,9 минимальных альвеолярных концентраций (И), инфузии аденозина (А) (0,54 и 1,08 *мг/мин*) и при поддержании частоты сердечных сокращений и артериального давления на уровне исходных значений при введении максимальных доз (АД). Изофлуран не вызывал феномена обкрадывания в противоположность значительному (* – p<0,05) уменьшению коронарного кровотока в коллатераль-зависимом миокарде, вызываемому аденозином. *(По материалам Hartman JC, Kampine JP, Schmeling WT, Warltier DC: Actions of isoflurane on myocardial perfusion in chronically instrumented dogs with poor, moderate, or well-developed coronary collaterals. J Cardiothorac Anesth 4:715-725, 1990.)*

и севофлуран также вызывали дозозависимое сохранение жизнеспособности изолированного миоцита желудочка во время ишемии *in vitro*.[42] Изофлуран формировал кардиопротекцию, когда введение летучего агента прекращали за 15 и 30 *мин* до продленной окклюзии коронарной артерии и реперфузии у кроликов[43] и собак[5] соответственно. Напротив, севофлурану не удалось уменьшить степень инфаркта миокарда, если анестетик прекращали вводить за 30 *мин* до начала продленной ишемии.[44] Эти данные указывают, что период памяти анестетического прекондиционирования различается между анестетиками на основе вида и фармакокинетики. Двойное, в отличие от одиночного, воздействие севофлураном улучшало анестетическое прекондиционирование миокарда у морских свинок, указывая таким образом, что повторяющееся использование летучего вещества, видимо, дает дополнительную пользу[45]. Кардиопротекция вследствие анестетического прекондиционирования оказалась ограниченной по размаху длительности ишемии между 25 и 40 *мин* в перфузируемых по Лангендорфу изолированных сердцах морских свинок[46]. Соответственно, анестетическое прекондиционирование может быть особенно полезным у пациентов с текущей ишемией миокарда промежуточной длительности. Интересно, что механизм вызываемой севофлураном кардиопротекции не зависел от типа ишемического стимула (гипоксия против метаболического угнетения) в изолированной желудочковой трабекуле крыс.[47] Эти результаты косвенно указывают, что анестетическое прекондиционирование может быть одинаково эффективным в сохранении целостности миокарда во время ишемии доставки или потребления у пациентов с ишемической болезнью сердца, но эта интригующая гипотеза остается лишь формально протестированной. Преклонный возраст и увеличенный размер сердца ослабляют эффективность севофлуранового прекондиционирования у крыс[48] и морских свинок.[49] Эти экспериментальные наблюдения также могут иметь важные клинические последствия у пожилых пациентов с риском развития ишемии миокарда. С другой стороны, севофлуран способен оказывать кардиопротекторный

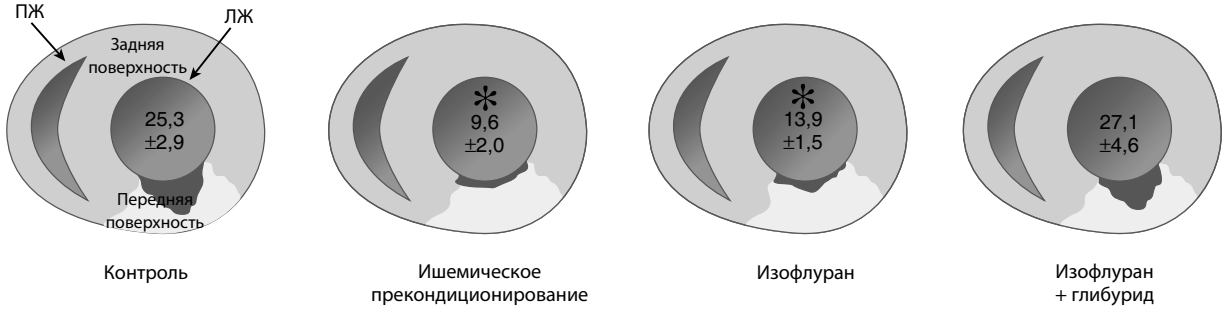


Рис. 23-7 Схематическая иллюстрация миокарда собаки, подвергнутого 60-*мин* окклюзии коронарной артерии и реперфузии, а затем окрашенного для идентификации области инфаркта миокарда (темная зона) внутри зоны риска развития инфаркта (светлая зона). Изофлуран уменьшал степень инфаркта миокарда. Защитные эффекты изофлурана были эквивалентны тем, что производит ишемическое прекондиционирование, и отменялись предварительным введением глибурида. * – значительно (p<0,05) отличается от контроля. *(По материалам Kersten JR, Schmeling TJ, Pagel PS, et al: Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of KATP channels. Reduction of myocardial infarct size with acute memory phase. Anesthesiology 87:361-370, 1997.)*

эффект на ишемизированный миокард новорожденного кролика.[50]

Летучие анестетики могут также оказывать благоприятные эффекты на приток крови к ишемизированному миокарду и взаимодействие нейтрофилов с ним. Летучие анестетики вызывали коронарную вазодилатацию, активируя $K_{АТФ}$-каналы или благоприятно влияя на внутриклеточный Ca^{2+} гомеостаз гладких мышц сосудов. Уменьшение коллатерального кровотока после окклюзии коронарной артерии оказалось менее выраженным, чем снижение притока крови к нормальному миокарду в присутствии более старого анестетика галотана. Отношение доставки O_2 миокарду к MVO_2 также повышалось в коллатераль-зависимом миокарде во время галотановой анестезии. Галотан угнетал образование тромбоцитарных тромбов через повышение концентрации тромбоцитарного циклического аденозин-монофосфата и таким образом снижал циклические изменения коронарного кровотока, связанные с критическим стенозом коронарной артерии. Севофлуран повышал кровоток в коллатераль-зависимом миокарде, когда артериальное давление поддерживалось на уровне цифр в сознании, что опосредовалось через Ca^{2+}-активируемые калиевые (BK_{Ca}) каналы.[51] Севофлуран также улучшал восстановление реактивности коронарных сосудов и повышал выброс NO эндотелием в изолированных сердцах, подвергнутых глобальной ишемии и реперфузии. Летучие анестетики ослабляют адгезию нейтрофилов и тромбоцитов в коронарном сосудистом русле после ишемии и реперфузии. Предварительная обработка изофлураном также подавляла цитокин-индуцированную клеточную гибель после повреждения ишемией/реперфузией *in vitro*.[52] Более того, изофлуран и севофлуран прекондиционировали от нейтрофил-индуцированной сократительной дисфункции изолированных сердец крыс через активацию аденозиновых рецепторов.[53] Взятые вместе, результаты этих исследований указывают, что благотворные влияния летучих анестетиков на коронарную перфузию и функцию нейтрофилов могут в некоторой степени быть ответственными за защиту, предоставляемую этими препаратами от повреждения ишемией/реперфузией.

Механизмы, ответственные за вызываемую летучими анестетиками защиту, интенсивно исследовались в последние годы и стали темой нескольких крупных обзоров.[54-57] Полезные эффекты летучих анестетиков могут быть объяснены благоприятному снижением потребности в кислороде, необходимом для активного сокращения, наряду с сопутствующим сохранением энергозависимых жизненных процессов клетки, потому что эти анестетики оказывают прямые отрицательные инотропные, люзитропные и хронотропные эффекты и снижают постнагрузку ЛЖ. Однако более старый анестетик галотан оказывал защитные влияния во время полного функционального ареста, вызванного кардиоплегией.[37] Изофлуран, десфлуран и севофлуран также вызывали кардиопротекцию, когда назначались исключительно во время реперфузии.[58] Эти данные указывают, что благоприятные изменения отношения доставки кислорода к потребности в нем не объясняют антиишемические эффекты летучих анестетиков. Изофлуран и галотан могут значительно снижать избыток внутриклеточного Ca^{2+} во время реперфузии путем прямого снижения конечного транспорта Ca^{2+} через сарколемму в результате частичного угнетения активности Ca^{2+} каналов или непрямого снижения образования свободных кислородных радикалов. В отличие от этой довольно неспецифичной гипотезы уменьшения Ca^{2+}, большое количество очень убедительных доказательств продемонстрировали, что кардиопротекция летучими анестетиками возникает вследствие активации эндогенных путей передачи сигнала. На сегодняшний день было показано, что $K_{АТФ}$-каналы,[5] лиганды связанных с G-белком рецепторов (например, аденозин, опиоиды),[39, 59] изоформы протеинкиназы С (PKC),[60] протеинтирозинкиназа (PTK),[60] реактивные формы кислорода и азота, нуклеарный фактор κB (НФ-κB)[61] и некоторые компоненты каскада киназ, защищающих от реперфузионного повреждения, опосредуют раннюю фазу прекондиционирования летучими анестетиками[62]. Ниже эти механимы будут обсуждены подробно.

$K_{АТФ}$-каналы митохондрий и сарколеммы

$K_{АТФ}$-каналы играют центральную роль в ишемическом и анестетическом прекондиционировании. $K_{АТФ}$-канал – это гетеромультимерный комплекс, состоящий из внутреннего выпрямляющего K^+ канала ($K_{вв}$) и рецептора сульфонилмочевины (SUR).[63] Фармакологически различные $K_{АТФ}$-каналы были обнаружены в мембранах сарколеммы и митохондрий сердца. Первоначально предполагалось, что открытие $K_{АТФ}$-каналов сарколеммы защищает ишемизированный миокард, укорачивая длительность потенциала действия и предотвращая внутриклеточную перегрузку Ca^{2+}. Однако последующие исследования, проведенные после открытия митохондриальных $K_{АТФ}$-каналов, показали, что благоприятный эффект открытия $K_{АТФ}$-каналов появляется независимо от длительности потенциала действия. Тем не менее ишемическое прекондиционирование не наблюдалось в отсутствие $K_{вв}$-каналов сарколеммы у трансгенных мышей.[64] Эти данные указывают, что защита от ишемического повреждения требует вклада $K_{АТФ}$-каналов сарколеммы. С другой стороны, митохондриальные $K_{АТФ}$-каналы представляются первичными медиаторами ишемического прекондиционирования.[65] Сохранение биоэнергетической функции митохондрий представляется жизненно важным для защиты клетки от ишемии миокарда.[66] Агонисты митохондриальных $K_{АТФ}$-каналов поддерживают Ca^{2+} гомеостаз и препятствуют перегрузке митохондрии Ca^{2+}.[67] Эти влияния усиливают выживаемость миоцитов, предотвращая некроз или апоптоз (запрограммированная гибель клеток) ткани.[68] В отличие от хорошо известных генерализованной деструкции клеток и выраженного воспалительного ответа, олицетворяющих некроз, строго регулируемый, АТФ-зависимый феномен апоптоза характеризуется селективным лизированием ДНК, связанным с образованием апоптотических телец, появлением конденсированного хроматина, отсутствием воспаления и сохранением структуры мембраны клетки.[69] Активация митохондриальных $K_{АТФ}$-каналов угнетала апоптоз в миоцитах желудочка крысы, ослабляя оксидативный стресс во время реперфузии.[70] Изменение митохондриального окислительно-восстановительного состояния активацией $K_{АТФ}$-каналов может также способствовать клеточной защите.[71] Эксперименты, проведенные на изолированных сердечных митохондриях показали, что деполяризация мембраны, набухание матрикса и разобщение синтеза АТФ, появляющиеся в результате повышенного потребления кислорода, связаны с открытием митохондриальных $K_{АТФ}$-каналов и могут опосредовать клеточную жизнеспособность во время ишемического прекондиционирования.[71] Открытие митохондриальных $K_{АТФ}$-каналов деполяризовало внутреннюю мембрану митохондрий и вызывало преходящее набухание митохондриального

матрикса[72] из-за сдвига в ионном балансе.[73] Открытие митохондриальных $K_{АТФ}$-каналов изначально снижает продукцию АТФ в результате деполяризации мембраны[74], но впоследствии стимулирует компенсаторное увеличения дыхания, которое оптимизирует окислительное фосфорилирование, частично путем регуляции энергозависимого объема матрикса. Приток калия в митохондрию появляется как следствие баланса между притоком K^+ через митохондриальный $K_{АТФ}$-канал и оттоком K^+, созданным митохондриальным K^+-H^+ антипортером. Агонист митохондриальных $K_{АТФ}$-каналов диазоксид повышал приток K^+ и вызывал подщелачивание матрикса изолированного миокарда желудочка крысы.[75] Эти влияния отменялись 5-гидроксидеканоатом (5-ГД) и АТФ. Таким образом, умеренное нарушение митохондриального гомеостаза открытием митохондриальных $K_{АТФ}$-каналов может способствовать толерантности миокарда к ишемическому стрессу, перенастраивая энергетические системы для уменьшения перегрузки Ca^{2+}, предотвращения активации некротического и апоптотического путей или ослабления окислительного стресса.

Эндогенные механизмы, вовлеченные в анестетическое прекондиционирование, поразительно сходны с теми, что участвуют в ишемическом прекондиционировании, хотя различия между этими феноменами были предположены по микрочиповому анализу обломков гена.[76] Было предположено, что «триггер» (например, кратковременный эпизод ишемии, воздействие летучего анестетика) запускает каскад сигнальных механизмов, ведущих к активации «конечного эффектора», ответственного за сопротивление повреждению. Активация $K_{АТФ}$-каналов была вовлечена как конечный эффектор в этой защитной схеме во время анестетического прекондиционирования. Назначение изофлурана и севофлурана сохраняло жизнеспособность миоцитов в клеточной модели ишемии, в сравнении с клетками, которые не подвергались воздействию летучего вещества.[42] Селективный антагонист митохондриальных $K_{АТФ}$-каналов 5-ГД, но не селективный блокатор $K_{АТФ}$-каналов сарколеммы HMR-1098, блокировал этот защитный эффект.[42] Неселективный блокатор $K_{АТФ}$-каналов глибурид (также известный как глибенкламид) ослаблял восстановление сократительной функции, вызванное изофлураном, в оглушенном миокарде (Рис. 23-8). Вызываемое изофлураном у собак уменьшение размера инфаркта и эффект экономии АТФ этим веществом были также блокированы глибуридом. 5-ГД угнетал прекондиционирование изофлураном у крыс, кроликов[5,40,77] и в изолированном миокарде человека.[78] И HMR-1098, и 5-ГД отменяли защитный эффект десфлурана у собак,[79] подтверждая, таким образом, роль как расположенных в сарколемме, так и митохондриальных $K_{АТФ}$-каналов в раннем анестетическом прекондиционировании. Однако HMR-1098 не влиял на десфлурановое прекондиционирование изолированного миокарда правого предсердия человека.[80] Таким образом, спор об относительной важности расположенных в сарколемме либо митохондриальных $K_{АТФ}$-каналов в анестетическом прекондиционировании продолжает существовать.

Результаты экспериментов *in vitro* убедительно показывают, что летучие анестетики оказывают глубокие эффекты на функцию $K_{АТФ}$-каналов сарколеммы. Изофлуран стимулирует поток K^+ наружу через $K_{АТФ}$-каналы сарколеммы в изолированных миоцитах желудочков во время локальной фиксации потенциала.[81] Летучие анестетики также снижают чувствительность $K_{АТФ}$-каналов сарколеммы к ингибированию АТФ, тем самым повышая вероятность их пребывания в открытом состоянии.[82] Однако в других экспериментах с локальной фиксацией потенциала не удалось подтвердить эти результаты, и возникло предположение, что летучие анестетики не открывают $K_{АТФ}$-каналы сарколеммы. Например, изофлуран не изменяет поток $K_{АТФ}$-канала сарколеммы в клетках предсердия человека[78] и, более того, угнетает активность $K_{АТФ}$-канала сарколеммы в миоцитах желудочка кролика.[82] Тем не менее было показано, что летучие анестетики повышают поток $K_{АТФ}$-канала сарколеммы, облегчая открытие канала после первоначальной активации. Было показано, что ε-изоформа PKC (PKC-ε) подготавливает $K_{АТФ}$-канал сарколеммы к открытию в присутствие изофлурана.[83] Облегчение потока $K_{АТФ}$-канала сарколеммы изофлураном во время сниженной внутриклеточной концентрации АТФ также зависело от PKC-зависимого сигнализирования.[84] Вдобавок активные формы кислорода (АФК) способствовали вызванной изофлураном сенсибилизации $K_{АТФ}$-канала сарколеммы к открывающему эффекту пинацидила.[85] Изофлуран также напрямую открывал $K_{АТФ}$-канал сарколеммы во время внутриклеточного ацидоза, сходного по силе с тем, что наблюдается во время ишемии.[86] $K_{АТФ}$-канал сарколеммы выступал в качестве эффектора во время прекондиционирования изофлураном против окислительного стресса в миоцитах желудочков взрослых.[87] Эффекты летучих анестетиков на функцию $K_{АТФ}$-канала сарколеммы могут сохраняться дольше продолжительности их применения,[84] предполагая клеточную основу ранней фазы «памяти» анестетического прекондиционирования *in vivo*. Прекондиционирование изофлураном вызывало длительную сенсибилизацию $K_{АТФ}$-канала сарколеммы к откры-

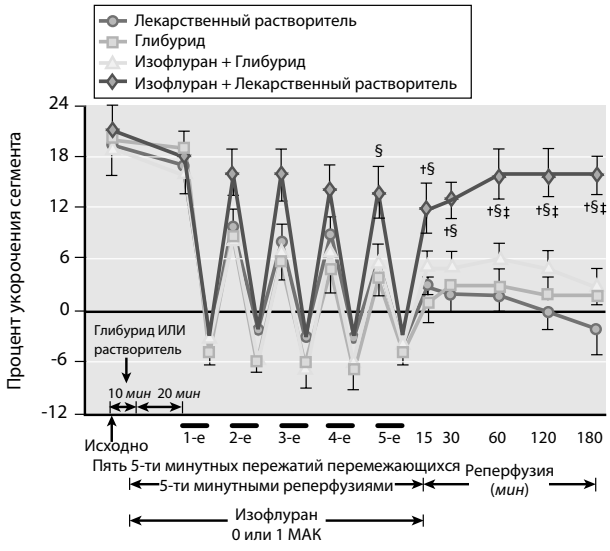


Рис. 23-8 Процент укорочения сегмента (%SS) в области прерывисто ишемизируемой и реперфузируемой левой передней нисходящей артерии (ПНА). %SS значительно ($p<0,05$) снижался по сравнению с исходными значениями во время каждой 5-*минутной* окклюзии ПНА и реперфузии во всех группах. Значительные снижения %SS наблюдались во время каждой 5-*минутной* реперфузии и на протяжении всех 180 *мин* финальной реперфузии у собак с предварительным введением глибурида, неселективного антагониста $K_{АТФ}$-каналов, в присутствии или отсутствии изофлурана. %SS восстанавливался до исходных значений после реперфузии у собак, получавших только изофлуран. † – значительно ($p<0,05$) отличается от собак, которым предварительно вводили лекарственный растворитель. ‡ – значительно ($p<0,05$) отличается от собак, получавших глибурид и изофлуран. § – значительно ($p<0,05$) отличается от собак, которым предварительно вводили глибурид. *(Из Kersten JR, Schmeling TJ, Hettrick DA, et al: Mechanism of cardioprotection by isoflurane: Role of adenosine triphosphate-regulated potassium [KATP] channels. Anesthesiology 85:794-807, 1996)*

тию по механизму, опосредованному δ-изоформой PKC (PKC-δ)[88], или через повышение стимуляции потока $K_{АТФ}$-канала сарколеммы через активатор PKC диацилглицерол.[84] Прекондиционирование изофлураном вызывало стойкое уменьшение чувствительности $K_{АТФ}$-канала сарколеммы к ингибированию АТФ и аденозин-5'-дифосфатом.[89] Было показано, что домены связывания нуклеотидов регуляторного рецептора сульфонилмочевины SUR2A играют важные роли в вызываемом изофлураном облегчении деятельности $K_{АТФ}$-канала сарколеммы во время умеренного внутриклеточного ацидоза, сходного с тем, что встречается во время ранней ишемии.[90] Эти данные подтверждают утверждение, что изофлуран напрямую взаимодействует с субъединицами $K_{АТФ}$-канала сарколеммы сердца.[90]

На основании нескольких экспериментальных исследований ясно также, что летучие анестетики напрямую или косвенно открывают митохондриальные $K_{АТФ}$-каналы *in vitro*. Изофлуран и севофлуран повышают митохондриальное окисление флавопротеинов, показатель активности митохондриальных $K_{АТФ}$-каналов, в кардиомиоцитах морских свинок, и это повышение флюоресценции угнеталось селективным блокатором митохондриальных $K_{АТФ}$-каналов 5-ГД.[91] Изофлуран также напрямую активировал митохондриальные $K_{АТФ}$-каналы, воссозданные в липидных бислоях.[92] Вызываемое изофлураном повышение митохондриальной флюоресценции флавопротеинов не угнеталось предварительным введением ингибиторов аденозина, PKC, PTK или p38 активируемой митогеном протеин киназы (MAPK), предполагая, что изофлуран может напрямую активировать митохондриальные $K_{АТФ}$-каналы.[93] С другой стороны, изофлуран и севофлуран не смогли напрямую усилить флюоресценцию флавопротеина в миоцитах желудочка крысы, но эти анестетики усиливали флюоресценцию, вызванную агонистом митохондриальных $K_{АТФ}$-каналов диазоксидом.[42] Эти данные позволяют предположить, что летучие анестетики могут напрямую не открывать, но вместо этого косвенно подготавливать митохондриальные $K_{АТФ}$-каналы, воздействуя на другие внутриклеточные сигнальные элементы, которые модулируют активность канала. $K_{АТФ}$-каналы сарколеммы могут также быть связаны с функцией внутренней митохондриальной мембраны. АФК, образованные митохондрией, могут открыть $K_{АТФ}$-каналы сарколеммы. Разобщитель митохондриального окислительного фосфорилирования (2,4-динитрофенол) обратимо активирует поток $K_{АТФ}$-канала сарколеммы, что сопровождается окислением никотинамидадениндинуклеотида. Эти и другие данные привели к утверждению, что перекрестная связь между митохондриальными и сарколеммальными $K_{АТФ}$-каналами может возникнуть во время феномена прекондиционирования.[94] Однако такую перекрестную связь еще предстоит конкретно продемонстрировать во время анестетического прекондиционирования. Подводя итог, экспериментальные результаты, собранные на сегодняшний день, предоставляют несколько противоречивые результаты о возможном прямом действии летучих анестетиков на активность $K_{АТФ}$-каналов сарколеммы и митохондрий. Тем не менее летучие анестетики четко подготавливают активацию этих каналов на мембранах сарколеммы и митохондрий.

$K_{АТФ}$-каналы в гладкомышечных клетках сосудов – это необходимые регуляторы коронарного сосудистого тонуса, когда производство АТФ снижено. Вызываемая летучими анестетиками коронарная вазодилатация[95] была ослаблена глибуридом, что указывает на важную роль $K_{АТФ}$-каналов в этом процессе. Поэтому благоприятные эффекты анестетического прекондиционирования могут быть частично отнесены к повышению доставки кислорода миокарду, опосредованному коронарной вазодилатацией, зависящей от $K_{АТФ}$-каналов. Однако факт того, что севофлуран приводил к повышению коронарного коллатерального кровотока *in vivo* в присутствие глибурида, показывает, что этот летучий анестетик может усиливать коронарный коллатеральный кровоток независимо от активации $K_{АТФ}$-каналов. Вызываемое севофлураном повышение коллатеральной перфузии появляется в результате воздействия на Ca^{2+}-регулируемый калиевый канал (BK_{Ca}), а не активации $K_{АТФ}$-каналов.[51] Таким образом, кардиопротекция, вызываемая летучими анестетиками, вряд ли связана исключительно с благоприятными изменениями сосудистого тонуса, вызванного $K_{АТФ}$-каналами.

G-белки и лиганды их рецепторов

Последовательная активация нескольких внутриклеточных элементов на пути передачи сигнала может способствовать усилению исходного сигнала между другими резервными системами. Эта концепция была четко проиллюстрирована наблюдением того, что прямой активатор $K_{АТФ}$-каналов никорандил усиливает кардиопротекторные эффекты изофлурана.[96] Было показано, что лиганды связанных с G-белком рецепторов и их нисходящие сигнальные элементы сходятся на $K_{АТФ}$-каналах во время анестетического прекондиционирования. Коклюшный токсин блокировал уменьшение зоны инфаркта, вызванное изофлураном, указывая таким образом, что ингибиторные гуанин (G_i) нуклеотид-связывающие белки связаны с путем передачи сигнала, опосредующего анестетическое прекондиционирование.[97] С другой стороны, коклюшный токсин не предотвращал благоприятных эффектов прямого открытия $K_{АТФ}$-каналов, вызываемого никорандилом. Эти данные решительно поддерживают утверждение, что летучие анестетики модулируют активность $K_{АТФ}$-каналов посредством вторичного мессенджера. Вызываемая галотаном защита против инфаркта была полностью отменена блокадой A_1-аденозиновых рецепторов[39], и селективный антагонист A_1-рецепторов DPCPX также частично ослаблял благоприятные эффекты изофлурана на оглушенный миокард.[98] Изофлуран ликвидировал избыток интерстициального аденозина во время повторяющихся периодов окклюзии коронарной артерии и реперфузии, как показано с помощью метода микродиализа миокарда.[98] Эти результаты позволяют предположить, что сохранение АТФ и последующее уменьшение высвобождения аденозина в интерстиций проявляются во время изофлурановой анестезии. Эти результаты были также очень сходны с полученными во время ишемического прекондиционирования и фармакологического прекондиционирования бимакалимом. Таким образом, летучие анестетики могут или напрямую активировать A_1-рецепторы, или косвенно повышать чувствительность A_1-рецепторов к уменьшенной эндогенной концентрации аденозина.[98] Сохранение жизнеспособности кардиомиоцита во время ишемии, вызванное летучими анестетиками, было также чувствительно к опосредованной через аденозиновые рецепторы и G_i-белки сигнальной блокаде.[42] Аденозин также усиливал прекондиционирование изофлураном через митохондриальные $K_{АТФ}$-канал-зависимые и канал-независимые механизмы в изолированных сердцах крыс, перфузированных буфером.[99]

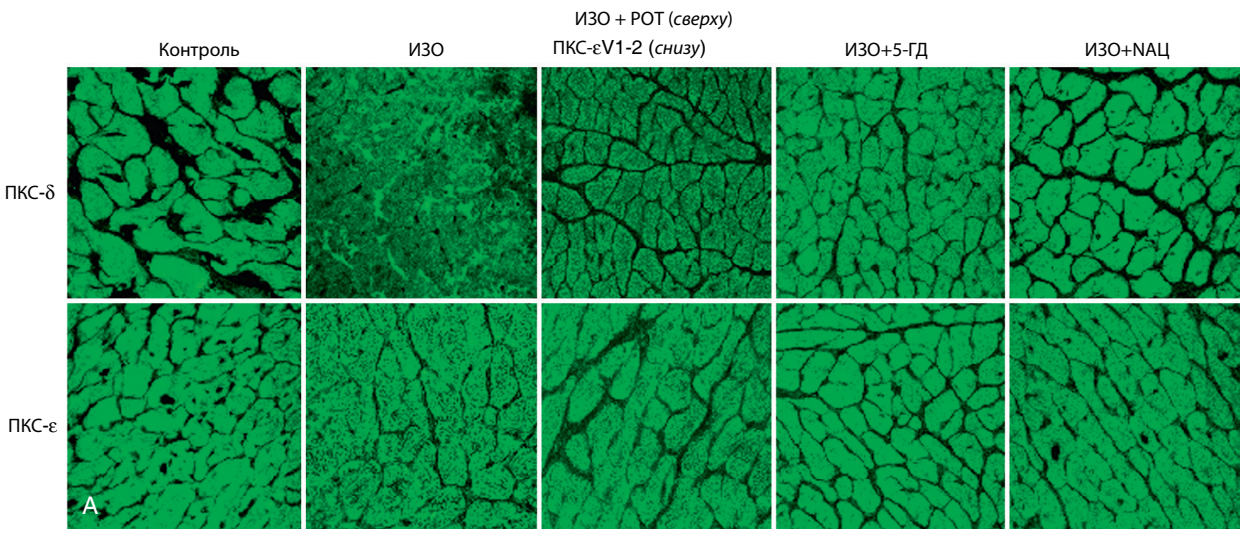
Неселективный опиоидный антагонист налоксон также блокировал вызванное изофлураном прекондиционирование у крыс.[40] Эти данные указывают на важную связь между летучими анестетиками и другим семейством связанных с G_i-белком рецепторов. Летучие анестетики полностью угнетали участки связывания лиганда рецепторов, связанных с G_i-белком.[100] Таким образом, анестетическое прекондиционирование, по-видимому, связано с активацией по меньшей мере двух отдельных рецептор-опосредованных путей (A_1 и опиоидного), которые связаны с G_i-белками. Интересно, что сочетание изофлурана и селективного агониста δ_1-опиоидных рецепторов повышало прекондиционирующий ответ у крыс.[59] Этот эффект был синергичен и чувствителен к угнетению глибуридом.[59] Сочетанное назначение изофлурана и морфина также заметно уменьшало размер инфаркта *in vivo,* и этот защитный эффект блокировался 5-ГД.[40] Следовательно, сочетанное назначение летучего анестетика и опиоида, способного к антагонистическому действию на δ_1-опиоидные рецепторы, может стимулировать сходные или совместные сигнальные каскады, которые усиливают активацию $K_{АТФ}$-каналов для глубокого усиления защиты миокарда сверх той, что вызывает каждое вещество в отдельности. Также недавно было показано, что лиганды системы рецепторов, связанных с G_c-белком, β_1-адренорецептор и его нисходящая мишень протеинкиназа А, опосредуют десфлурановое и севофлурановое, но не ишемическое прекондиционирование у кроликов.[101] Эти данные позволяют предположить, что G_i- и G_c-белки могут играть важные роли в анестетическом прекондиционировании *in vivo.*

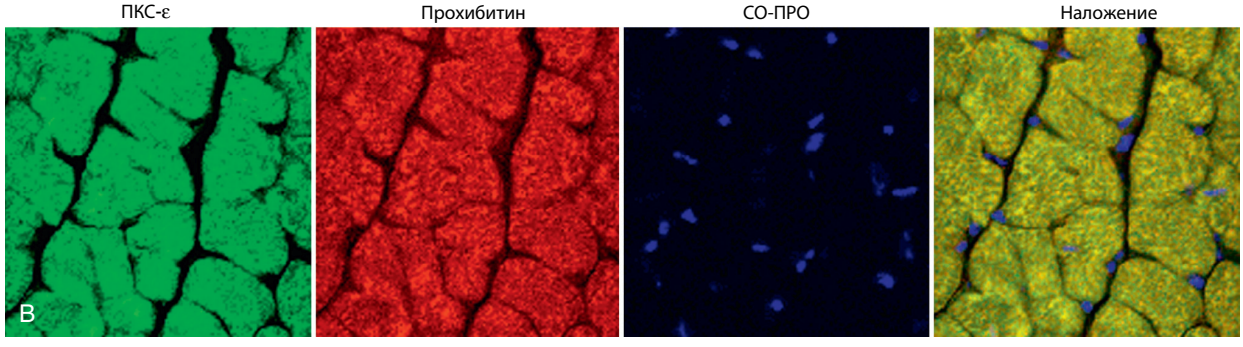
Протеинкиназы

Было показано, что ишемическое прекондиционирование вызывает транслокацию и фосфорилирование нескольких протеинкиназ, прежде всего PKC, вовлеченных в передачу кардиопротекторного сигнала. PKC – это основной компонент сигнального пути, вовлеченного в защиту миокарда против клеточной гибели во время ишемии и реперфузии.[102] Семейство различных изоформ PKC – это большая группа серин-треониновых киназ, которые отличаются переменными регуляторными доменами и ко-факторами и также демонстрируют различное тканевое и видовое распределение. Было показано, что лиганды связанных с G-белком рецепторов, в том числе A_1, δ_1-опиоидных и брадикининовых, активируют PKC во время ишемического прекондиционирования. Летучие анестетики стимулировали транслокацию и активность PKC, возможно, взаимодействуя с регуляторными доменами фермента. Угнетение PKC частично ослабляло вызванную изофлураном интенсификацию функционального восстановления оглушенного миокарда у собак.[103] Благоприятные воздействия более старого анестетика галотана были полностью блокированы селективным угнетением PKC у кроликов.[39] Колхицин, препарат, который деполимеризует скопления микротрубочек, предотвращал вызываемое изофлураном уменьшение размера инфаркта у кроликов. Эти интересные результаты дают возможность предполагать, что интактный цитоскелет необходим для транслокации PKC. На самом деле вызываемая летучими анестетиками транслокация и активация PKC, по-видимому, требуется для открытия $K_{АТФ}$-каналов и создания кардиопротекции. Например, неселективный антагонист PKC целеритрин блокировал вызванное севофлураном повышение активности митохондриальных $K_{АТФ}$-каналов миоцита желудочка крысы и предотвращал защиту от ишемического повреждения.[42] Эксперименты с локальной фиксацией потенциала продемонстрировали, что изофлуран не облегчает открытие $K_{АТФ}$-каналов в вырезанных мембранах, но в цельноклеточной конфигурации усиливает поток через $K_{АТФ}$-канал, сопровождающийся стимуляцией PKC.[104] Эти наблюдения были поддержаны результатами, что аденозин и PKC повышают активность $K_{АТФ}$-каналов во время ишемического прекондиционирования. Специфические участки соприкосновения с PKC были продемонстрированы на $K_{АТФ}$-каналах, предполагая таким образом молекулярную основу для фосфорилирования и активации канала этим решающим ферментом.[105] Транслокация PKC-δ, но не PKC-ε, играет важную роль в изофлурановом прекондиционировании изолированных перфузированных крысиных сердец.[106] Фосфорилирование 643 серинового остатка PKC-δ, кажется опосредует передачу прекондиционирующих стимулов (воздействие 1,5 MAK изофлурана) к митохондриальным $K_{АТФ}$-каналам.[106] Транслокация PKC-δ и PKC-ε были вовлечены в прекондиционирование изофлураном (1,0 MAK) у крыс *in vivo,* и было продемонстрировано, что открытие митохондриальных $K_{АТФ}$-каналов и выработка АФК являются последовательными событиями, которые сопровождали активацию PKC в этой модели (Рис. 23-9).[60] Другое исследование вовлекало только PKC-ε во время прекондиционирования севофлураном в изолированных перфузированных сердцах морских свинок.[107] Роль PKC-ε была также продемонстрирована в прекондиционировании изофлураном у крыс другой исследовательской группой,[108] но только в меньших концентрациях (<0,5 MAK) летучего анестетика. Прекондиционирование десфлураном вызывало время-зависимую транслокацию PKC-ε через активацию регулируемых внеклеточным сигналом киназ 1 и 2 (ERK1/2)[109]. С другой стороны, PKC-ε опосредовала прекондиционирование севофлураном через выработку АФК, независимую от митохондриальных $K_{АТФ}$-каналов в изолированной крысиной трабекуле.[110] В целом, эти экспериментальные данные убедительно показывают, что, по крайней мере, две разные изоформы PKC (ε и δ) кажутся важными медиаторами анестетического прекондиционирования.

Было продемонстрировано, что PKC стимулирует PTK[111] и некоторые части MAPK[112] во время ишемического прекондиционирования, некоторые доказательства также указывают на роль этих белков в индуцированной анестетиками кардиопротекции независимо от активации рецепторов. Ингибитор PTK лавендустин А и селективный ингибитор Src* PP1 блокировали прекондиционирование изофлураном у крыс.[60] С другой стороны, лавендустин А и другой неселективный ингибитор PTK (генистеин) не изменяли прекондиционирование десфлураном у кроликов.[113] Эти данные позволяют предположить, что роль PTK в анестетическом прекондиционировании может зависеть от биологического вида. Семейство белков MAPK играет важные роли в передаче сигнала с поверхности клетки к ядру и в инициации и прогрессировании апоптоза. ERK1 и ERK2 – это MAPK, которые опосредуют клеточное деление, пролиферацию и выживание.[62] Изначально они были вовлечены в ишемическое и вызываемое опиоидами прекондиционирование у крыс. Уменьшение размера

* Src – протоонкоген, кодирующий синтез т.н. нерецепторной (или Src-) тирозинкиназы. Участвует в эмбриогенезе, клеточном росте и канцерогенезе. Название (сокр. от sarcoma) связано с близким сходством этого клеточного гена с одним из генов вируса саркомы Рауса *(Прим. гл. ред. пер.)*





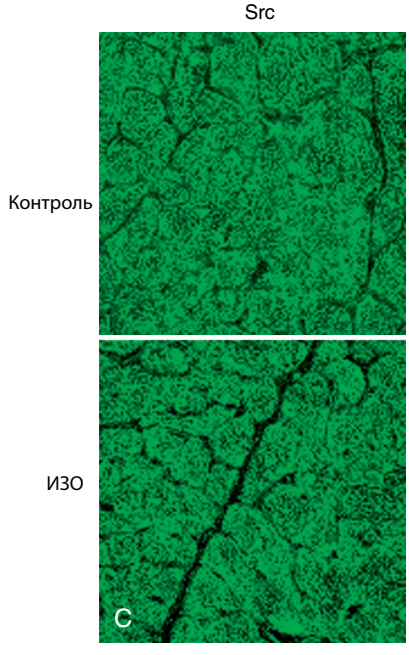


Рис. 23-9 Образец микрофотографий иммунофлюоресцентного окрашивания для PKC-δ, PKC-ε и Src. A, Иммунофлюоресценция PKC-δ была локализована в сарколемме и PKC-ε в митохондрии крысиного миокарда, обработанного 1,0 МАК изофлурана (ИЗО) в течении 30 *мин.* Ротлерин и PKC-εV1-2пептид в присутствии ИЗО (ИЗО+РОТ и ИЗО+εV1-2, соответственно) угнетали транслокацию PKC-δ и PKC-ε соответственно. B) Соокрашивание PKC-ε митохондриальным маркером прохибитином и окраска нуклеиновой кислоты СО–ПРОВ) ИЗО не стимулировал транслокацию Src. PKC – протеинкиназа C. *(Из Ludwig LM, Weihrauch D, Kersten JR, et al: Protein kinase C translocation and Src protein tyrosine kinase activation mediate isoflurane-induced preconditioning **in vivo**: Potential downstream targets of mitochondrial KATP channels and reactive oxygen species. Anesthesiology 100:532-539, 2004.)*

инфаркта и фосфорилирования ERK1/2, вызываемое назначением десфлурана до ишемии и реперфузии, было блокировано селективным ингибитором ERK1/2,[109] тем самым обеспечив первые доказательства, позволяющие предположить, что ERK1/2 опосредуют анестетическое прекондиционирование. Было также показано, что ERK1/2 запускают изофлурановое прекондиционирование у кроликов.[114] К тому же связанные с ERK1/2 сигнальные белки контролируют экспрессию нескольких генов, связанных с выживанием клетки, включая индуцируемый гипоксией фактор-1α (HIF-1α) и важный ДНК-связывающий комплекс, чья активность зависит от внутриклеточного напряжения кислорода. Гипоксия миокарда – это мощный индуктор экспрессии белка HIF-1α и известно, что комбинация сниженного напряжения кислорода и активация ERK1/2 сигнализирования, усиливают экспрессию и активность HIF-1α.[115] Более того, HIF-1α, активирует транскрипцию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF).[116] Этот важный ангиогенный белок играет ключевую роль в развитии коронарных коллатералей в ответ на хроническую ишемию миокарда,[117] и усиливает экспрессию HIF-1α и VEGF, происходящую во время ишемии миокарда у крыс.[118] Зависящая от ERK1/2 активация HIF-1α и VEGF была также продемонстрирована во время ишемического и гипоксического прекондиционирования.[119] Назначение изофлурана также вызывало временную активацию экспрессии HIF-1α и VEGF активируя ERK1/2 миокарда кроликов (Рис. 23-10 и 23-11).[114] Другая MAPK (p38), сильно вовлеченная в ишемическое прекондиционирование также, по-видимому, опосредует анестетическое прекондиционирование в изолированных крысиных сердцах.[120] Было показано, что p38 MAPK взаимодействует с актиновым цитоскелетом через MAPK-активированную протеин киназу 2 (MAPKAPK-2) и белок теплового шока 27 (HSP-27). Недавно было продемонстрировано, что прекондиционирование изофлураном и ксеноном активирует MAPKAPK-2 и HSP-27 нисходящим образом от PKC и p38MAPK.[121] Эти захватывающие данные предоставляют другую потенциальную связь между анестетическим прекондиционированием и цитоскелетом, позволяя таким образом предположить другой механизм, по которому сигнальные элементы, вовлеченные в кардиопротекцию, могут быть доставлены в соответствующие области внутри клетки. Было показано, что активированная протеин киназа G (PKG) открывает митохондриальные $K_{АТФ}$-каналы во время ишемического и фармакологического прекондиционирования. Недавно было продемонстрировано, что PKG передает лиганд связанного с G_i-белком рецептора из цитозоля к внутренней мембране митохондрий для формирования кардиопротекции по пути, который включает PKC-ε.[122] Опосредует ли PKG также анестетическое прекондиционирование, еще предстоит определить.

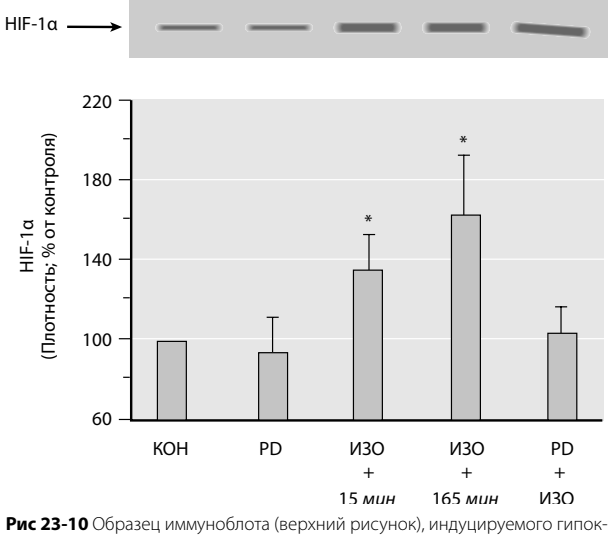


Рис 23-10 Образец иммуноблота (верхний рисунок), индуцируемого гипоксией фактор-1α (HIF-1α) у крыс, получающих 0,9% солевой раствор (КОН), PD 098059 (PD, 1,0 *мг/кг)*, 1,0 минимальную альвеолярную концентрацию изофлурана (*ИЗО*) в течение 30 *мин* и PD 098059 (1,0 *мг/кг*) назначенного до ИЗО. Образцы ткани левого желудочка были получены через 15 или 165 *мин* после назначения ИЗО или в соответствующие моменты времени у крыс, которые не получали летучий анестетик. Гистограммы, иллюстрирующие экспрессию HIF-1α в каждой экспериментальной группе, изображены на нижнем рисунке. Все данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение. * – значимо (p<0,05) отличается от контроля (КОН). *(Из Wang C, Weihrauch D, Schwabe DA, et al: Extracellular signal-regulated kinases trigger isoflurane preconditioning concomitant with upregulation of hypoxia-inducible factor-1a and vascular endothelial growth factor in rats. Anesth Analg 103:281-288, 2006.)*

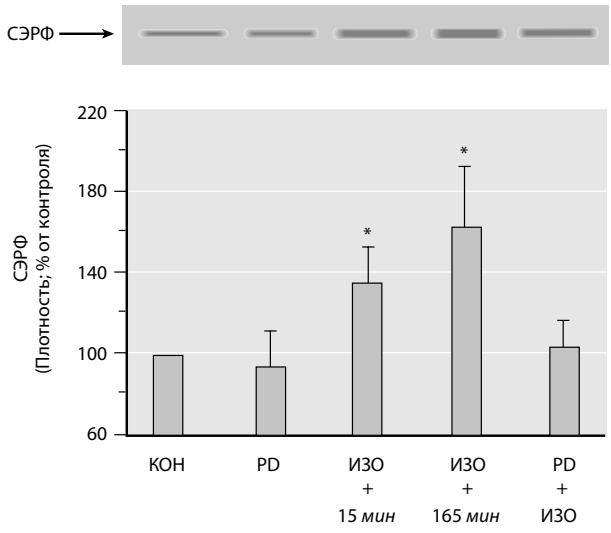


Рис. 23-11 Образец иммуноблота (верхняя панель) сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) у крыс, получающих 0,9% солевой раствор (КОН), PD 098059 (PD, 1,0 *мг/кг*), 1,0 минимальную альвеолярную концентрацию изофлурана (*ИЗО*) в течение 30 *мин* и PD 098059 (1,0 *мг/кг*), назначенного до ИЗО. Образцы ткани левого желудочка были получены через 15 или 165 *мин* после назначения ИЗО или в соответствующие моменты времени у крыс, которые не получали летучий анестетик. Гистограммы, иллюстрирующие экспрессию VEGF в каждой экспериментальной группе, изображены на нижней панели. (*Все данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение. * – значительно (p<0,05) отличается от КОН. (Из Wang C, Weihrauch D, Schwabe DA, et al: Extracellular signal-regulated kinases trigger isoflurane preconditioning concomitant with upregulation of hypoxia-inducible factor-1a and vascular endothelial growth factor in rats. Anesth Analg 103:281-288, 2006.)*

Было показано, что способствующий выживанию белок фосфотидилинозитол-3`-киназа (PI3K) ответственен за фосфорилирование разнообразных клеточных мишеней, вовлеченных в выживание клетки, синтез белков и метаболизм. Активация этого киназного пути не только уменьшает клеточный некроз, но также способствует сохранению жизнеспособного миокарда, путем ингибирования апоптоза и поддержания митохондриальной целостности.[62] PI3K превращает фосфотидилинозитол 4,5-бифосфат (PIP_2) в фосфотидилинозитол 3,4,5-трифосфат (PIP_3),[123] и PIP_3-стимулированное фосфорилирование серин-треониновой киназы Akt фосфоинозитид-зависимой киназой 1 (PDK1) впоследствии угнетает образование некоторых проапоптотических белков (например, Bad, Bax, каспазы). PDK1 также мощный активатор других киназ,[123] включая PKC и PTK,

вовлеченных в анестетическое прекондиционирование.[56] Недавно была продемонстрирована роль PI3K сигнализирования в прекондиционировании изофлураном. Селективный ингибитор PI3K (вортманин) блокировал уменьшение размера инфаркта и блокировал фосфорилирование мишени нижележащего фермента Akt, которые были вызваны назначением изофлурана до продленной окклюзии коронарной артерии у кроликов.[124] Прекондиционирование изофлураном увеличивало фосфорилирование Akt и экспрессию антиапоптотического белка Б-клеточной лимфомы-2 (Bcl-2) и снижало экспрессию апоптотического белка Bax у кроликов, сопровождающееся уменьшением размера инфаркта и количества апоптотических миоцитов.[125] Вортманин и другой селективный антагонист PI3K (LY294002) блокировали эти эффекты, указывая таким образом, что вызываемое PI3K модулирование баланса проапоптотических и антиапоптотических белков играет роль в изофлурановой кардиопротекции.[125] Было также продемонстрировано, что активация Akt изофлураном *in vitro* защищает миоциты предсердия и желудочка крыс от апоптоза, вызванного воздействием гипоксии, перекиси водорода или активированных нейтрофилов, сочетающегося с повышенной экспрессией Bcl-2.[126] Все вместе эти данные позволяют предположить, что способствующее выживанию сигнализирование PI3K играет центральную роль в анестетическом прекондиционировании.

Изменение в митохондриальной проницаемости, вызываемое открытием неспецифической митохондриальной поры (mPTP), может быть решающим конечным эффектором в митохондриальном некрозе и апоптозе, возникающем в результате повреждения ишемией/реперфузией. Было показано, что это событие модулируется PI3K-опосредованными сигнальными путями.[127] mPTP располагается на внутренней митохондриальной мембране, и открытие поры аннулирует потенциал митохондриальной мембраны ($\Delta\psi_m$), ингибирует окислительное фосфорилирование и способствует высвобождению или активации нескольких проапоптотических белков, включая цитохром С. Эти эффекты быстро вызывают гибель клетки. Открытие mPTP, по-видимому, происходит именно в начале реперфузии,[128] частично как следствие внутриклеточной перегрузки Ca^{2+} и присутствия больших количеств цитотоксических свободных кислородных радикалов. Защитные эффекты классического[127] и отсроченного[129] ишемического прекондиционирования были опосредованы угнетением неспецифической митохондриальной проницаемости. Роль угнетения mPTP была также предложена в прекондиционировании, вызываемом селективным агонистом митохондриальных $K_{АТФ}$-каналов диазоксидом.[127] Аналогично результатам по ишемическому прекондиционированию, прекондиционирование десфлураном улучшало сопротивление mPTP вызываемому Ca^{2+} открытию в изолированных митохондриях, полученных из предварительно прекондиционированных сердец кроликов.[130] Селективный антагонист митохондриальных $K_{АТФ}$-каналов 5-гидроксидеканоат (5-ГД) блокировал этот эффект.[130] Прекондиционирование изофлураном также вызывало частичное разобщение митохондриального дыхания и снижало поглощение митохондриями Ca^{2+} в интактных миоцитах желудочков,[131] предположительно, опосредованно через mPTP или митохондриальные $K_{АТФ}$-каналы.

Активные формы кислорода

Реперфузия ишемизированного миокарда связана с высвобождением больших количеств АФК, которые разрушают внутриклеточный гомеостаз Ca^{2+}, вызывают перекисное окисление липидов, повреждают клеточные мембраны, угнетают сократимость и вызывают обратимое и необратимое повреждение ткани.[132] Было показано, что изофлуран и более старые летучие анестетики ослабляют токсический эффект свободных кислородных радикалов на развитие ЛЖ давления в изолированных сердцах. Изофлуран уменьшал выработку гидроксильных радикалов в ишемизированных сердцах крыс, а галотан обладает сходным эффектом у собак.[133] Защитные эффекты севофлурана были связаны с уменьшением образования дитирозина, косвенного маркера активных форм кислорода и азота.[134] Эти результаты подтверждают, что летучие анестетики могут снижать выработку вредных количеств АФК немедленно после окклюзии коронарной артерии и реперфузии.

В отличие от этих данных, указывающих на патологическую роль больших количеств АФК, разнообразные прекондиционирующие стимулы, включая кратковременную ишемию, агонисты митохондриальных $K_{АТФ}$-каналов, опиоиды и летучие анестетики, стимулируют продукцию сигнальных количеств АФК, которые инициируют нисходящие сигнальные события и обеспечивают защиту от последующего ишемического повреждения. Предварительная обработка низкими концентрациями АФК имитировала благоприятные эффекты ишемического прекондиционирования,[135] и поглотители свободных радикалов, назначенные до или во время ишемии, ослабляли кардиопротекцию.[136] Эти результаты позволяют предположить, что ишемическое прекондиционирование опосредуется небольшими количествами АФК, высвобождаемыми во время прекондиционирующих стимулов. Поглотители супероксид-аниона и угнетение синтазы оксида азота (NOS) блокировали благоприятные эффекты севофлурана при ишемическом повреждении.[134] Аналогичным образом прекондиционирование десфлураном было опосредовано через NO.[137] Эти результаты показывают, что супероксид-анион может выступать в качестве триггера анестетического прекондиционирования и также позволяют предположить, что NO может поглощать супероксид анион при реперфузии и уменьшать повреждения. Поглотители АФК ослабляют вызываемое севофлураном уменьшение размера инфаркта миокарда у кроликов[138] (Рис. 23-12) и также угнетают благотворные действия агонистов митохондриальных $K_{АТФ}$-каналов.[139] С помощью флюоресцентного зонда дигидроэтидия и лазерной конфокальной микроскопии было показано, что изофлуран напрямую повышает образование супероксид аниона *in vivo* независимо от ишемии и реперфузии.[43] Таким образом, летучие анестетики могут быть способны образовывать небольшие количества супероксид-аниона радикала, которые оказывают защитное действие во время последующей ишемии. Эти данные предоставляют убедительные доказательства того, что небольшие количества АФК играют решающую роль в анестетическом прекондиционировании.

АФК выступают в качестве решающих регуляторных медиаторов во многих сигнальных процессах, которые защищают кардиомиоциты от окислительного стресса. Активация PKC[135] и MAPK[140] АФК была вовлечена в ишемическое и фармакологическое прекондиционирование. Перекись водорода активировала некоторые подтипы MAPK в миоцитах желудочка новорожденных крыс, но стимуляция p38 MAPK и последующее фосфорилирование HSP-25/27 оказались особенно важными в формировании кардиопротекции. АФК также активировали G-белки ($G_и\alpha$ и $G_o\alpha$), которые могут также играть роль

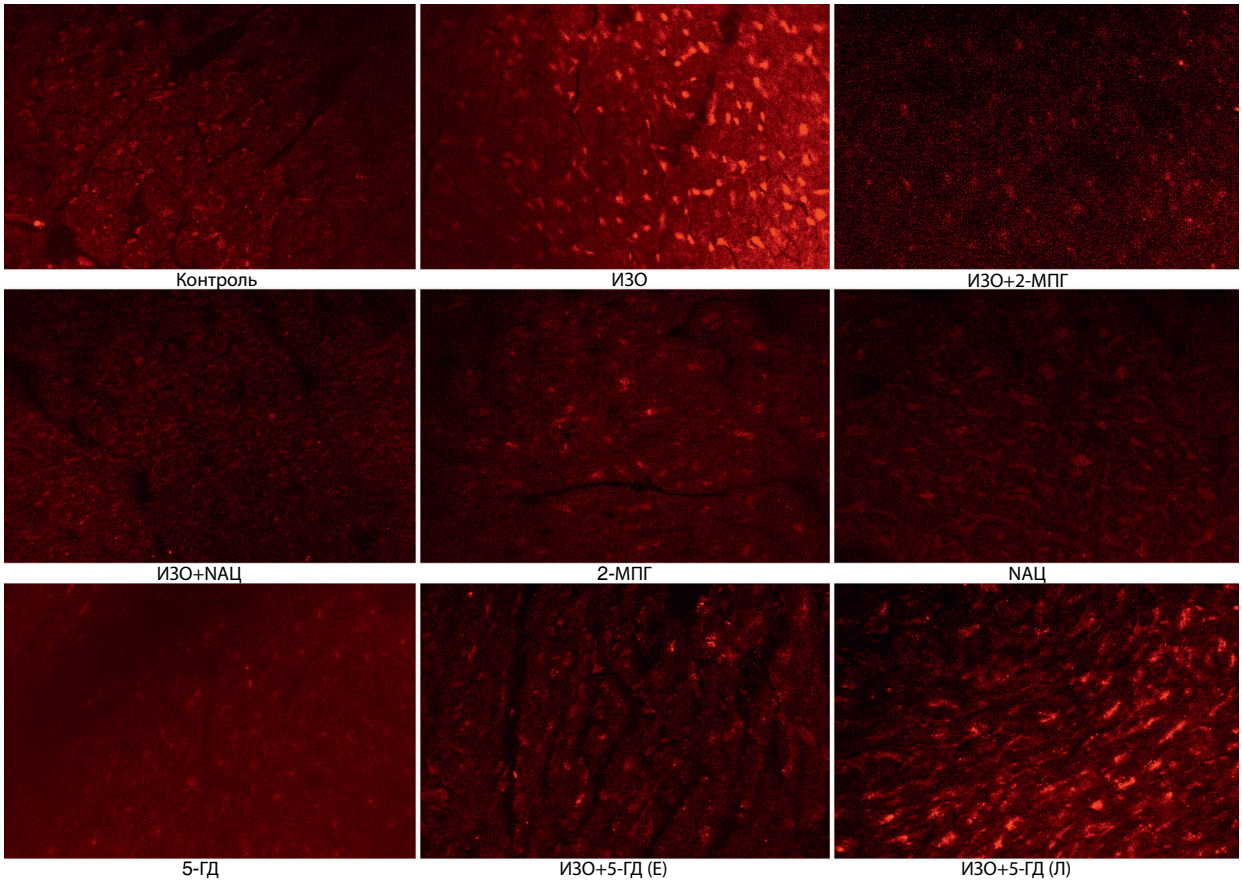


Рис. 23-12 Выработка супероксид-аниона, измеренная флюоресценцией дигидроэтидия у контрольных кроликов (КОН) и кроликов, получавших N-ацетилцистеин (NAЦ), N-2-меркаптопуринол глицин (2-МПГ) или 5-гидроксидеканоат (5-ГД) в присутствии или отсутствии 1,0 МАК изофлурана (ИЗО). * – значительно (p<0,05) отличается от изофлурана. (*Из Tanaka K, Weihrauch D, Ludwig LM, et al: Mitochondrial adenosine triphosphate-regulated potassium channel opening acts as a trigger for isoflurane-induced preconditioning by generating reactive oxygen species. Anesthesiology 98:935-943, 2003.*)

в прекондиционировании.[141] Более того, есть косвенные доказательства, связывающие выработку АФК летучими анестетиками с активацией протеинкиназ, вовлеченных в сигнальные пути, ответственные за анестетическое прекондиционирование. Например, поглотители АФК угнетали вызванную изофлураном транслокацию РКС.[60]

Временна́я связь между открытием митохондриальных $K_{АТФ}$-каналов и выработкой АФК во время ишемического и фармакологического прекондиционирования остается несколько спорной. Митохондриальные $K_{АТФ}$-каналы триггируют прекондиционирование, генерируя АФК.[139] Открытие митохондриальных $K_{АТФ}$-каналов селективными агонистами вырабатывало АФК, которые, кажется, необходимы для активации МАРК и последующий благоприятных эффектов против ишемического повреждения. Например, селективный агонист митохондриальных $K_{АТФ}$-каналов диазоксид усиливал жизнеспособность клеток после гипоксии и реоксигенации *in vitro* одновременно с выработкой свободных кислородных радикалов.[142] Эти благоприятные действия были ослаблены в клетках, предварительно обработанных 5-ГД или поглотителями АФК, позволяя, таким образом, предположить, что кардиопротекция, вызываемая агонистами митохондриальных $K_{АТФ}$-каналов, появляется в результате триггирования через АФК. Морфин усиливал интенсивность флюоресценции чувствительного к перекиси водорода зонда 2`,7`-дихлорфлюоресцеина, действие, которое было блокировано 5-ГД.[143] Эти данные также демонстрируют связь между активацией митохондриальных $K_{АТФ}$-каналов опиоидами и выработкой АФК. Диазоксид и другой открыватель митохондриальных $K_{АТФ}$-каналов (кромакалим) напрямую вызывали высвобождение супероксид-аниона из комплекса I цепи транспорта электронов в изолированных митохондриях сердца крысы, сочетающееся с подщелачиванием матрикса.[144] С другой стороны, другие исследования позволяют предположить, что АФК модулировали активность митохондриальных $K_{АТФ}$-каналов. Например, полученный из ксантиноксидазы супероксид-анион, активировал $K_{АТФ}$-каналы миокарда бычьих желудочков, воссозданного в липидных бислоях.[145] К тому же, АФК запускали открытие митохондриальных $K_{АТФ}$-каналов и это событие впоследствии вырабатывало дополнительные количества АФК и NO.[146] Таким образом, выступает ли открытие митохондриальных $K_{АТФ}$-каналов в качестве триггера или конечного эффектора ишемического или фармакологического прекондиционирования, остается неясным.[147] Однако, по-видимому, существует дополнительная взаимосвязь между АФК и митохондриальными $K_{АТФ}$-каналами, которая может создавать положительную обратную взаимосвязь между этими элементами и тем самым способствовать кардиопротекции.

Предшествует ли открытие митохондриальных $K_{АТФ}$-каналов летучими анестетиками выработке АФК или, напротив, следует за нею во время анестетического прекондиционирования, также остается непонятным. Предварительная обработка 5-ГД или поглотителями АФК (например, N-ацетилцистеин, N-2-меркаптопуринол

глицин) до воздействия изофлураном блокировала выработку АФК у кроликов.[77] Однако 5-ГД, назначенный после прекращения подачи изофлурана, но до продленной окклюзии коронарной артерии только частично ослаблял этот эффект, позволяя, таким образом, предположить, что открытие митохондриальных $K_{АТФ}$-каналов выступает в качестве триггера для анестетического прекондиционирования, вырабатывая АФК (Рис. 23-13). С другой стороны, вызываемая севофлураном выработка АФК только частично угнеталась предварительным введением 5-ГД в изолированных сердцах морских свинок.[148] Несмотря на достаточно двусмысленную природу этих двух исследований,[77,148] вполне очевидно, что АФК играют большую роль в анестетическом прекондиционировании совместно с митохондриальными $K_{АТФ}$-каналами. Интересно, что количество АФК, которое превышает критический предел, вызывало открытие mPTP и последующий всплеск АФК[149], которые стимулировали дальнейшее высвобождение АФК из митохондрий.[150] «АФК-индуцированный выброс АФК» способствовал mPTP-зависимой клеточной гибели миоцитов взрослых мышей после ишемии/реперфузии.[151] Таким образом, летучие анестетики или другие агонисты $K_{АТФ}$-каналов могут предотвращать открытие mPTP оксидант-чувствительным путем для создания кардиопротекции. Десфлурановое прекондиционирование повышало устойчивость mPTP к открытию ионами Ca^{2+}, но зависимость этого процесса от АФК не исследовалась. Дальнейшие исследования будут необходимы для более четкого определения точных взаимосвязей между АФК, митохондриальными $K_{АТФ}$-каналами и mPTP во время анестетического прекондиционирования.

Нуклеарный транскрипционный фактор каппа Б (НФ-κВ) – это важный транскрипционный фактор, активируемый во время повреждения ишемией-реперфузией, вовлеченный в воспалительный ответ на окислительный стресс. В нормальных условиях регуляторный белок IκB-α поддерживает НФ-κВ в его неактивной форме, но активация IκB-α АФК или воспалительными цитокинами во время ишемии удаляет это пассивное угнетение НФ-κВ. Диссоциированный НФ-κВ транслоцируется к ядру, связывается с промоутерными областями гена и запускает транскрипцию. Ишемическое прекондиционирование снижает активность НФ-κВ и ослабляет выработку воспалительных цитокинов, хемокинов и молекул адгезии, способствуя таким образом уменьшению некроза миокарда.

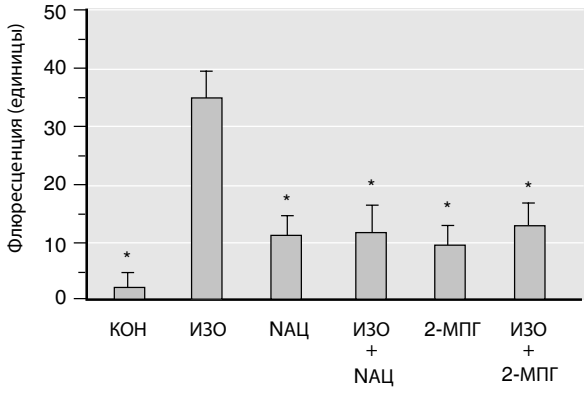


Рис. 23-13 Выработка супероксид-аниона, измеренная флюоресценцией дигидроэтидия у кроликов, получавших (КОН), N-ацетилцистеин (NAЦ) или N-2-меркаптопуринол глицин (2-МПГ) в присутствии или отсутствии 1,0 МАК изофлурана (ИЗО). *значительно ($p<0,05$) отличается от изофлурана. *(Из Tanaka K, Weihrauch D, Kehl F, et al: Mechanism of preconditioning by isoflurane in rabbits: a direct role for reactive oxygen species. Anesthesiology 97:1485-1490, 2002.)*

Севофлурановое прекондиционирование также ослабляло активацию НФ-κВ и снижало НФ-κВ-зависимую экспрессию воспалительных генов в изолированных сердцах крыс.[61] Эти данные позволяют предположить, что угнетение НФ-κВ также опосредует анестетическое прекондиционирование. Роль АФК в этом процессе в настоящее время неизвестна.

Было показано, что АФК, полученные при окислительном фосфорилировании митохондрий, опосредуют ишемическое[152] и фармакологическое прекондиционирование.[143] Ингибитор комплекса III миксотиазол угнетал вызванную гипоксией и ацетилхолином выработку АФК и отменял прекондиционирование *in vitro*[152,153]. Летучие анестетики угнетали комплексы I и II цепи транспорта электронов в изолированных сердечных митохондриях.[154,155] Угнетение комплекса I, вызванное севофлураном, было ослаблено миметиком супероксид дисмутазы[155] и ингибитором NOS,[156] позволяя таким образом предположить, что АФК, NO или продукты их реакций могут угнетать митохондриальное дыхание по механизму пассивной обратной связи для усиления сигналов свободных радикалов для запуска анестетического прекондиционирования. Напротив, потому что миксотиазол, а не ингибитор комплекса I блокировал изофлурановую кардиопротекцию и выработку АФК,[157] считалось, что комплекс III может быть источником АФК во время анестетического прекондиционирования. Эти данные позволяют предположить, что летучие анестетики могут модулировать несколько точек цепи транспорта электронов или напрямую, или косвенно через опосредованный АФК механизм обратной связи. Ингибитор циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) (целоксиб), но не ЦОГ-1 (аспирин) или ЦОГ-3 (ацетаминофен), блокировал вызванную изофлураном кардиопротекцию у кроликов,[158] таким образом, селективная модуляция метаболизма арахидоновой кислоты летучими анестетиками может представлять другой потенциальный источник АФК во время анестетического прекондиционирования. Следовательно, по крайней мере три источника свободных радикалов кислорода и азота (электрон-транспортная цепь митохондрий, NOS и ЦОГ-2) были определены на сегодняшний день, но вовлечены ли другие ферменты (например, НАДоксидаза, липоксигеназа, ксантиноксидаза, цитохром Р450), способные вырабатывать такие реактивные промежуточные продукты, в анестетическое прекондиционирование, остается неизвестным.

Точная идентичность АФК, вовлеченных в анестетическое прекондиционирование, также не была определена. Супероксид-анион напрямую открывал митохондриальные $K_{АТФ}$-каналы *in vitro*,[145] вовлекая этот реактивный промежуточный продукт в ишемическое прекондиционирование. Изофлуран напрямую усиливал флюоресценцию этидия в миокарде кроликов, независимо от последующей ишемии и реперфузии.[43,77] Дигидроэтидий окислялся внутриклеточным супероксид-анионом для создания этидия, который впоследствии связывался с ДНК, тем самым еще больше усиливая флюоресценцию. Эти данные убедительно показывают, что супероксид-анион опосредует анестетическое прекондиционирование. Севофлуран также вырабатывал супероксид-анион до ишемии и реперфузии в изолированных сердцах.[148] В отличие от результатов с супероксид-анионом другая АФК (перекись водорода) стимулировала РТК-зависимую активацию фосфолипазы С в фибробластах эмбрионов мышей и делала эти клетки устойчивыми к стрессу. Перекись водорода активировала Gi и G_o-белки,[141] а также про-

теинкиназы, вовлеченные в уменьшение клеточного повреждения.[159] Перекись водорода может также быть преобразована в более активные формы, которые впоследствии изменят цистеиновые остатки, специфичные к G-белкам, и селективно активируют эти белки.[160] Таким образом, перекись водорода или ее непосредственные свободно-радикальные метаболиты представляют другую группу АФК, влияющих, как известно, на многие сигнальные молекулы, вовлеченные в анестетическое прекондиционирование. Дисмутация супероксид-аниона ведет к выработке перекиси водорода, гидроксильных радикалов и пероксинитритов, и эти радикалы могут по-разному изменять активность канала или протеинкиназы. Например, супероксиданион и перекись водорода усиливали, а пероксинитрит снижал функцию Ca^{2+}-регулируемых K^+ каналов.[161] Вызывает ли анестетическое прекондиционирование также выработку других АФК, которые активируют митохондриальные $K_{АТФ}$-каналы, или угнетает образование промежуточных продуктов, которые неблагоприятно воздействуют на каналы, такие как пероксинитрит, еще предстоит выяснить.

Отсроченное прекондиционирование летучими анестетиками

Ишемическое прекондиционирование характеризуется ранней фазой (ограниченной 1-3 *ч* после короткого ишемического стимула) и поздней, «отсроченной», или фазой «второго окна» прекондиционирования, которая появляется через 24 *ч* и сохраняется до 72 *ч* после ишемического эпизода.[162] Некоторые протеинкиназы,[163,164] COX-2,[165] NOS,[166] и NF-κB[167] были вовлечены в передачу сигнала, ответственного за отсроченное прекондиционирование. Доноры NO, лиганды рецепторов, связанных с G-белком (например, δ-опиоидные, аденозиновые), и препараты, открывающие митохондриальные $K_{АТФ}$-зависимые каналы, имитируют защитные эффекты отсроченного прекондиционирования. Экспериментальные данные указывают, что летучие анестетики также могут быть способны к созданию позднего фармакологического прекондиционирования. Tonkovic–Capin и колл. первыми описали отсроченное прекондиционирование изофлураном в изолированных перфузируемых сердцах новорожденных кроликов, подвергнутых двухчасовому воздействию 1% летучего анестетика за 24 *ч* до начала ишемии.[168] Отсроченное назначение изофлурана уменьшало размер инфаркта миокарда и улучшало восстановление давления в ЛЖ в предварительно обработанных изофлураном сердцах кроликов по сравнению с теми, что не подвергались воздействию летучего анестетика.[168] Выраженность отсроченного кардиопротективного эффекта была сходна с той, что наблюдалась при ранней фазе прекондиционирования изофлураном. Второе окно кардиопротекции, вызванное изофлураном, блокировалось антагонистом митохондрильаных $K_{АТФ}$-каналов 5-ГД и частично ослаблялось селективным антагонистом сарколеммных $K_{АТФ}$-каналов HMR-1098.[168] Отсроченное прекондиционирование севофлураном также блокировалось предварительным применением 5-ГД.[169] Эти данные доказали центральную роль $K_{АТФ}$-каналов в позднем анестетическом прекондиционировании. Отсроченное воздействие 2,5% севофлураном в течение 1 *ч* уменьшало размер инфаркта, снижало выброс креатинкиназ, улучшало функцию ЛЖ, поддерживало внутриклеточную концентрацию АТФ и сохраняло внутриклеточный гомеостаз Na^+ и Ca^{2+} в изолированных сердцах крыс в отличие от тех, что не подвергались предварительному воздействию севофлурана.[170] Положительные эффекты севофлурана были более выраженными через 48, чем через 24 *ч* после воздействия летучего анестетика.[170] Раннее прекондиционирование севофлураном приводило к дополнительной кардиопротекции после позднего ишемического прекондиционирования у кроликов посредством активации митохондриальных $K_{АТФ}$-каналов.[171]

В противоположность данным, полученным у кроликов и крыс, воздействие 1 МАК изофлурана в течение 6 ч не вызывало защиты против инфаркта миокарда у собак, в случае, когда летучий анестетик применяли за 24 *ч* до продленной окклюзии коронарной артерии и реперфузии *in vivo*.[172] Результаты наблюдались вне зависимости от изменений системной гемодинамики или коронарной коллатеральной перфузии и указывали, что отсроченная кардиопротекция летучими анестетиками может быть видоспецифичной.[172] Внутривенный эмульгированный севофлуран вызывал отсроченное прекондиционирование в отношении инфаркта миокарда у кроликов.[173] Концентрация севофлурана в крови, необходимая для этих положительных эффектов, была эквивалентна примерно 0,17 МАК, указывая, что лишь небольшое количество летучего анестетика требуется для создания кардиопротекции. Также ингаляция субанестетических (0,5% и 1,0%) концентраций севофлурана здоровым добровольцам вызывала зависящие от времени изменения экспрессии генов в белых клетках крови, включая некоторые транскрипции, вовлеченные в позднее ишемическое прекондиционирование.[174] Севофлуран также снижал экспрессию провоспалительного L-селектина (CD62L) в гранулоцитах, сопровождающуюся повышением устойчивости к воспалительной лейкоцитарной активации через 24 и 48 *ч* после воздействия летучего анестетика.[174] Эти данные впервые доказывают наличие у летучих анестетиков способности вызывать второе окно кардиопротекции у человека.

Некоторые исследования были посвящены изучению механизмов, ответственных за отсроченное анестетическое прекондиционирование у экспериментальных животных. ЦОГ-2 опосредовала позднее ишемическое и δ-опиоид-индуцированное фармакологическое прекондиционирование у кроликов. Было также показано, что отсроченное ишемическое и δ-опиоид-индуцированное фармакологическое прекондиционирование повышает транскрипцию и трансляцию ЦОГ-2 и увеличивает концентрацию простогландина E_2 ($ПГЕ_2$) и 6-кето-$ПГF_2\alpha$ в миокарде через 24 *ч* после первоначального ишемического стимула.[165] Роль ЦОГ-2 была продемонстрирована во втором окне прекондиционирования изофлураном. Назначение селективного антагониста ЦОГ-2 целекоксиба после, но не до отсроченного воздействия изофлурана блокировало уменьшение размера инфаркта, связанное с использованием летучего анестетика.[175] Эти данные указывают, что ЦОГ-2 выполняет функцию медиатора, а не триггера отсроченной изофлурановой кардиопротекции.[175] В противоположность данным по позднему ишемическому и δ-опиоид-индуцированному прекондиционированию,[165] где экспрессия фермента ЦОГ-2 не изменялась, отсроченное назначение изофлурана указывало, что повышение активности ЦОГ-2 может обусловливать кардиопротективный эффект летучего анестетика в данных условиях.[175] Индуцибельная NOS (iNOS) регулирует активность ЦОГ-2 во время поздней фазы ишемического прекондиционирования.[176] NO выполняет функцию триггера и медиатора этого второго окна ишемического прекондиционирования.[177] Нейрональная NOS (nNOS) может также опосредовать позднюю фазу ишемического прекондиционирования совместно с ЦОГ-2.[178] Центральная

роль метаболизма NO была описана во время вызванного изофлураном отсроченного прекондиционирования у кроликов.[179] Назначение неселективного антагониста NOS L-аргинин метилового эфира (L-NAME), но не селективных ингибиторов iNOS или nNOS, перед отсроченным воздействием изофлурана перед окклюзией коронарной артерии и последующей реперфузией блокировало уменьшение зоны инфаркта, вызываемое летучим анестетиком.[179] Также во время второго окна прекондиционирования изофлураном наблюдалось повышение транскрипции и трансляции эндотелиальной NOS (eNOS), но не iNOS.[179] Эти данные демонстрируют, что NO, произведенный eNOS, запускает и опосредует позднее прекондиционирование изофлураном у кроликов. Назначение изофлурана за 24 и 72 *ч* до ишемии и реперфузии также уменьшало зону инфаркта и сохраняло функцию ЛЖ изолированных сердец крыс.[180] В противоположность данным по кроликам, восходящая регуляция и активация iNOS опосредует отсроченное прекондиционирование изофлураном у крыс.[180] Интересно, что второе окно прекондиционирования изофлураном не проявляется у самок кроликов.[181] Эта половая специфичность может быть связана с эстроген-зависимой регуляцией eNOS у самок кроликов, которая существенно защищает от инфаркта вне зависимости от последующего назначения летучего анестетика.[181]

У крыс была также продемонстрирована роль активных форм кислорода и азота в отсроченном прекондиционировании изофлураном.[182] Уменьшение зоны инфаркта возникало после отсроченной 2-х часовой ингаляции изофлурана в концентрации 0,8%, что подтверждает способность субанестетических концентраций летучего анестетика обеспечивать второе окно кардиопротекции.[173,174] Предварительное введение поглотителей супероксид-аниона или неселективного антагониста NOS блокировало защиту, вызываемую отсроченным воздействием изофлурана. Как наблюдалось при раннем прекондиционировании изофлураном,[77] предварительное введение ингибитора митохондриальной цепи переноса электронов угнетало этот ответ.[182] Отсроченная кардиопротекция, вызванная экспрессией и активностью 12-липоксигеназы, была связана с активацией опиоидных рецепторов.[183] Было также продемонстрировано, что 12-липоксигеназа опосредует отсроченное прекондиционирование изофлураном у мышей.[184] Селективный ингибитор 12-липоксигеназы блокировал уменьшение зоны инфаркта, вызываемое назначением изофлурана за 24 *ч* до продленной коронарной окклюзии и реперфузии. Эти кардиопротективные эффекты сопровождались усиленной экспрессией 12-липоксигеназы, локализованной во вставочных дисках миоцитов желудочков крыс.[184]

Посткондиционирование летучими анестетиками

Первые минуты реперфузии критичны для восстановления ишемизированного миокарда, но реперфузия также усугубляет исходное повреждение, вызванное ишемическим инсультом.[185] Модуляция условий во время реперфузии благотворно влияет на степень ишемического повреждения. Исследования контролируемой реперфузии после ишемии показали, что постепенная реперфузия при низком интракоронарном давлении снижает повреждение миокарда.[186,187] Такой контроль над коронарной гемодинамикой во время ранней реперфузии уменьшал размер инфаркта миокарда, сохранял постишемическую сократительную функцию, ограничивал повреждение эндотелия и ослаблял отек миокарда. Вопреки этим данным, большинство экспериментальных и клинических исследований, изучающих неблагоприятные последствия повреждения ишемией/реперфузией и то, как они могут быть минимизированы, вместо этого сфокусированы на вмешательствах, производимых до начала ишемии. Очевидно, что время окклюзии коронарной артерии не может быть предсказано у большинства пациентов с острым инфарктом миокарда с какой-либо долей точности, и в результате, применение стратегий прекондиционирования может быть изначально ограничено клиническими ситуациями, в которых точное время начала ишемии четко определено (например, раздутие ангиопластического баллона, наложение зажима на аорту во время искусственного кровообращения).

В 2003 г. Zhao и Vinten–Johansen сообщили, что короткие эпизоды окклюзии коронарной артерии во время ранней реперфузии после продленной ишемии уменьшали размер инфаркта, ослабляли накопление нейтрофилов, частично угнетали выработку цитотоксичных активных форм кислорода, снижали эндотелиальную дисфункцию и уменьшали апоптоз.[187-189] Этот феномен первоначально был назван «ишемическим посткондиционированием», а позднее название сократилось до просто «посткондиционирования». Было показано, что сокращение размера инфаркта, вызываемое посткондиционированием, было необыкновенно сходным с тем, что производило ишемическое прекондиционирование.[189] Первоначально было показано, что активация ERK1/2 и образование NO опосредуют эту форму кардиопротекции.[189,190] Впоследствии было продемонстрировано, что защитный сигнальный каскад PI3K-Akt, включая нисходящие ферменты eNOS и мишень рапамицина (TOP)/70-*кД* рибосомальную протеин-s6-киназу (p70s6K), играет центральную роль в посткондиционировании.[191] Эти сигнальные элементы являются критическими медиаторами клеточного некроза и апоптоза посредством их влияний на баланс проапоптотических и антиапоптотических белков, активность регуляторного фермента гликогенсинтетазыкиназы-3β (ГСК-3β) и переходное состояние mPTP (Рис. 23-14).[192,193] Было также показано, что посткондиционирование возникает в сердце человека.[194] Назначение множества различных препаратов (например, лиганды связанных с G-белком рецепторов (аденозин, брадикинин, опиоиды), инсулин, статины, урокортин, факторы роста (основной фактор роста фибробластов, инсулиноподобный фактор роста 1)) непосредственно перед или во время ранней реперфузии имитируют благоприятные влияния посткондиционирования. Многие элементы этого защитного сигнального каскада опосредуют «фармакологическое посткондиционирование».[195]

Хотя анестетическое прекондиционирование широко изучалось и многие механизмы, ответственные за этот феномен, были детально охарактеризованы, существенно меньше внимания было направлено в сторону исследования возможных полезных эффектов летучих анестетиков при их применении непосредственно до или во время реперфузии (что названо «анестетическим посткондиционированием». Тем не менее некоторые экспериментальные доказательства указывают, что летучие анестетики способны оказывать кардиопротективные эффекты в этих условиях. Более старый летучий анестетик галотан предотвращал вызванное реоксигенацией перерастяжение сердечных миоцитов – возможную причину некроза миоцитов во время ранней реперфузии.[196] Галотан также уменьшал реперфузионное повреждение после региональной ишемии в сердцах кроликов.[197] Десфлуран и севофлуран уменьшали размер инфаркта, когда назначались в первые 15 *мин* реперфузии у кроликов.[198] Изофлу-

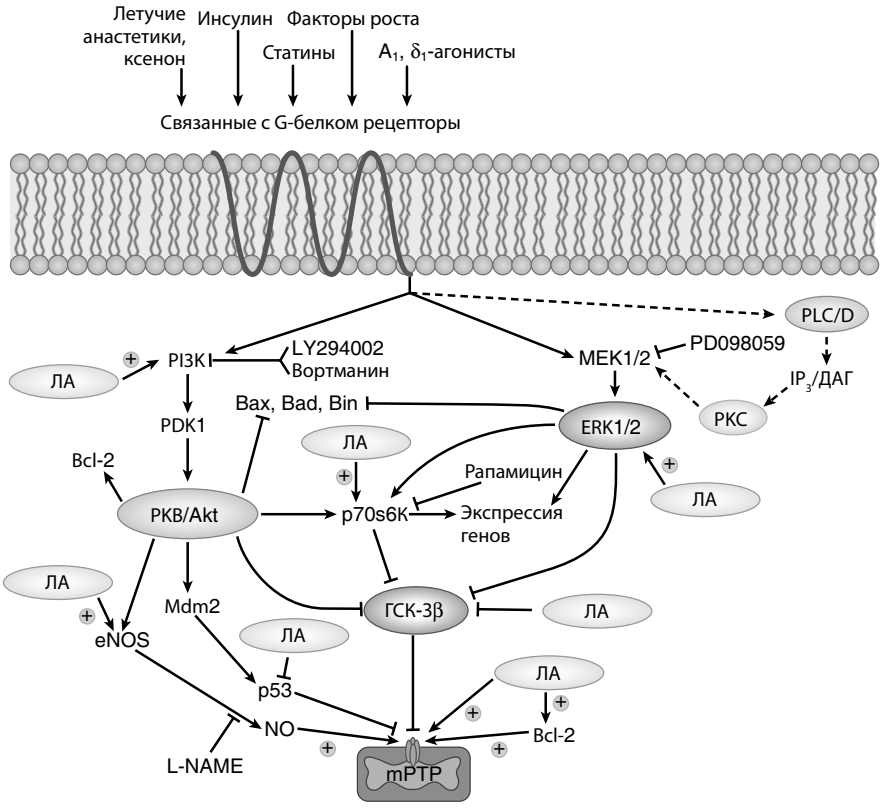


Рис. 23-14 Схематическая иллюстрация, отражающая потенциальные точки влияния летучих анестетиков (ЛА) на кардиопротективные сигналы во время ранней реперфузии. Лиганды связанных с G-белком рецепторов (например, аденозин A1, δ1-опиоид), ИА, инсулин, статины и факторы роста параллельно активируют каскады фосфоинозитол 3-киназы (PI3K) или внеклеточной, регулируемой сигналом киназы (ERK1/2) для создания защиты. Связанная с G-белком активация протеин киназы C (PKC) фосфолипазами (PLC/D) через вторичный посредник диацилглицерол (ДАГ) и инозитолтрифосфат (IP_3) также способствует активации PI3K и ERK1/2. PI3K фосфорилирует фосфоинозитид-зависимую киназу (PDK1), котрая активирует Akt (так же известную как протеинкиназа B (PKB)). Эта часть стимулирует антиапоптотические белки (например, Б-клеточная лимфома-2 (Bcl-2)) и одновременно угнетает активность проапоптотических белков (например, Bax, Bad, Bim, каспазы). Akt/ PKB так же угнетает β-изоформу гликогенсинтетазыкиназы (ГСК-3β) и активирует эндотелиальную синтазу окиси азота (eNOS), 70-*кД* рибосомальную протеинкиназу-6 (p70s6K) и мышиный двухминутный белок-2 (Mdm2). Оксид азота (NO), произведенный eNOS, угнетает, в то время как вызванное Mdm2 фосфорилирование проапоптотического белка p53 открывает неспецифическую митохондриальную пору (mPTP). Угнетение ГСК-3β и активация митохондриальных $K_{АТФ}$-каналов так же действует, чтобы закрыть mPTP. Переходное состояние митохондриальной поры критично для сохранения митохондриальной целостности и жизнеспособности клетки во время ишемии и реперфузии. Активация ERK1/2 так же угнетает ГСК-3β и блокирует образование проапоптотических белков. LY294002 и вортманин, рапамицин, PD098059 и L-аргинин метиловый эфир (L-NAME) блокируют активность PI3K, p70s6K, ERK1/2 и eNOS, соответственно. Летучие анестетики, предположительно, повышают активность PI3K-Akt, p70s6K, ERK1/2 и eNOS. Так же предполагается, что летучие анестетики напрямую угнетают ГСК-3β и mPTP, что сопровождается экспрессией Bcl-2 и угнетением p53. Вызванная летучими анестетиками активация митохондриальных $K_{АТФ}$-каналов также стабилизирует mPTP. Эти действия летучих анестетиков могут способствовать кардиопротективным эффектам во время ранней реперфузии

ран усиливал функциональное восстановление изолированных крысиных сердец при назначении исключительно во время реперфузии.[58] Было показано, что благотворные влияния севофлурана во время реперфузии у крыс дозозависимы.[199] Назначение севофлурана после ишемии также улучшало сократимость и метаболическую функцию в сочетании со сниженным миоплазматическим накоплением Ca^{2+} в изолированных сердцах морских свинок.[200]

Механизмы, посредством которых летучие анестетики создают кардиопротекцию во время реперфузии, пока твердо не установлены. Галотан блокировал вызванные реоксигенацией ослабления CP-зависимых колебаний внутримиоплазматической концентрации Ca^{2+} в изолированных сердечных миоцитах.[196] Эти[196] и другие данные[200] указывают, что летучие анестетики могут предотвращать внутриклеточную перегрузку Ca^{2+} во время ранней реперфузии. Изофлуран и севофлуран также снижают постишемическую адгезию полиморфно-ядерных лейкоцитов.[201] Однако точные механизмы, посредством которых летучие анестетики уменьшают перегрузку Ca^{2+} или ослабляют неблагоприятные эффекты высоких концентраций АФК во время ранней реперфузии, не были освещены в этих предшествующих исследованиях. Хотя заманчиво, конечно, предположить, что сходные сигнальные пути опосредуют анестетическое прекондиционирование и посткондиционирование, были продемонстрированы существенные различия геномных ответов, связанных с этими феноменами[202]. Эти данные указывают, что механизмы ответственные за анестетическое прекондиционирование и посткондиционирование, могут не быть идентичными.

Chiari и колл. продемонстрировали, что кратковременное воздействие 1,0 МАК изофлурана во время 3 заключительных минут окклюзии коронарной артерии и первых 2 минут реперфузии уменьшало размер инфаркта у кроликов.[203] Степень сохранения миокарда, наблюдаемая при посткондиционировании изофлураном, была сходной с выраженностью кардиопротекции, вызванной прекондиционированием изофлураном в идентичных экспериментальных условиях.[77] Посткондиционирование 0,5 МАК изофлурана (концентрация, которая сама по себе не вызывала кардиопротекции) также снижало порог времени, необходимый для ишемического посткондицио-

нирования. Благотворные влияния изофлурана до и во время ранней реперфузии при наличии или отсутствии подпорогового ишемического посткондиционирования были блокированы предварительным введением селективного антагониста PI3K вортманина. Изофлуран также повышал фосфорилирование зависимого от PI3K целевого белка Akt, и этот эффект также был угнетен предварительным введением вортманина. Эти данные впервые продемонстрировали, что активация сигнального пути PI3K напрямую опосредует защитные эффекты посткондиционирования изофлураном *in vivo*.[203] Центральная роль PI3K-Akt сигнального каскада в посткондиционировании изофлураном была впоследствии продемонстрирована также в миокарде, перенесшим инфаркт (Рис. 23-15), указывая, таким образом, что посткондиционирование летучими анестетиками может иметь место и в больном миокарде.[204]

Реперфузия после длительного ишемического повреждения инициирует и ускоряет апоптоз.[205] Посткондиционирование изофлураном уменьшает выход цитохрома С из митохондрий (важный маркер раннего апоптоза, опосредованный фосфатидилинозитол-3-киназой (PI3K-Akt) и снижает количество терминальной N-концевой дезоксинуклеотидилтрансферазы (TUNEL – окрашивание, еще один индикатор апоптоза) – на культуре кардиомиоцитов крысы[206]. Эти данные стали первыми прямыми доказательствами того, что посткондиционирование изофлураном защищает клетки миокарда при инфаркте, уменьшая гибель клеток от апоптоза. Прежде было показано, что летучие анестетики блокируют индуцированный норэпинефрином апоптоз кардиомиоцитов крысы, что определялось при помощи снижения TUNEL-положительного окрашивания клеток, уменьшения окрашивания аннексином-V и снижения активности каспазы-9.[207]

При однократном введении в дозе, которая не изменяла размер инфаркта, морфин усиливал эффект посткондиционирования изофлураном в отношении объема повреждения сердца при экспериментальном инфаркте[206]. Защитный эффект комбинации субпороговых доз морфина и изофлурана в начале реперфузии устранялся предварительным введением вортманина, указывая, что наблюдаемая кардиопротекция была опосредована активацией PI3K. Неселективный антагонист опиоидных рецепторов налоксон также ингибирует защитные эффекты морфина, летучего анестетика и их сочетания в начале реперфузии, что наводит на мысль, что опиоидные рецепторы опосредуют эффекты посткондиционирования изофлураном и их потенциирования морфином. Известно, что кардиопротекторный эффект опиоидов во время реперфузии опосредуется активацией δ-опиоидных рецепторов.[208] Можно думать, что прекондиционирование изофлураном и потенцирование этого эффекта морфином может опосредоваться также δ-опиоидными рецепторами, однако эта гипотеза нуждается в подтверждении, хотя роль δ_1-опиоидных рецепторов в анестетическом прекондиционировании была описана ранее.[59]

Активация ERK1/2 сигнального пути – резервный механизм, которым нижележащие элементы PI3K-каскада могут быть активированы, чтобы модулировать реперфузионные повреждения в благоприятную сторону.[62] ERK1/2 опосредует ишемическое[210] и анестетическое [209]посткондиционирование, а также играет важную роль в механизмах прекондиционирования летучими анестетиками.[109,114] Селективное ингибирование ERK1/2 сигнального пути блокируют уменьшение зоны инфаркта, вызванное посткондиционированием изофлураном[211]. Оба каскада PI3K и ERK1/2 фосфорилируют TOR/p70s6K – важный регулятор трансляции белков.[62] Селективный ингибитор этого фермента (рапамицин) отменял кардиопротекцию ишемического[191] и фармакологического[208] посткондиционирования. Посткондиционирование изофлураном также тормозилось рапамицином на нормальном и постинфарктном миокарде, что говорит о вовлечении фермента p70s6K в этот процесс.[211,212]

PI3K-Akt активирует эндотелиальную eNOS и увеличивает образование NO.[191] Центральная роль NO была продемонстрирована в механизмах ишемического[191] посткондиционирования и фармакологического посткондиционирования лигандами рецепторов, связанных с G-белком.[210] Неселективный ингибитор NOS, в отличие от селективных ингибиторов индуцибельной (iNOS) и нейрональной синтетазы оксида азота (nNOS), блокировал кардиопротекторные эффекты изофлурана до и во время ранней реперфузии у кроликов.[211] Эти находки подтвердили, что посткондиционирование изофлураном

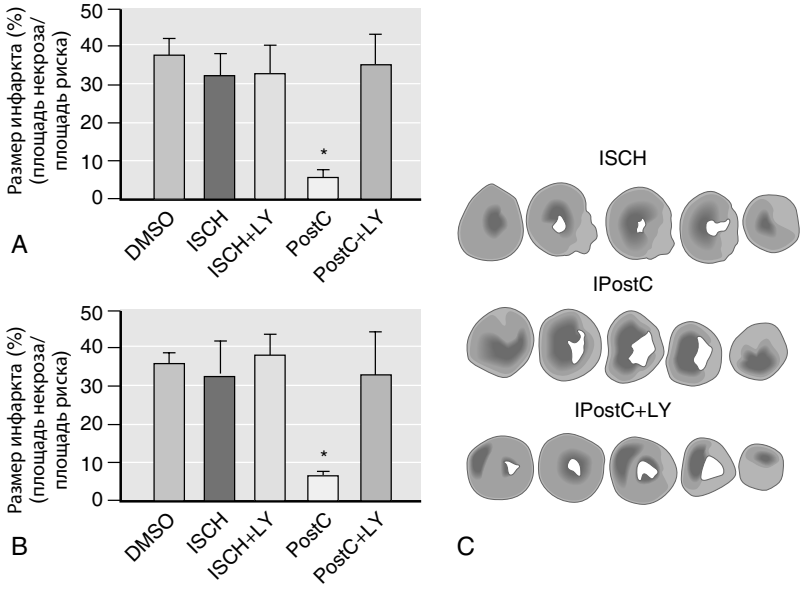


Рис. 23-15 Размер инфаркта определялся с помощью окрашивания 1% раствора трифенилтетразолия хлоридом. При перевязке коронарной артерии зоны инфаркта в условиях ***in vivo*** были исключены из определения размера инфаркта (**A**). Зоны старых инфарктов в результате перевязки коронарной артерии отличались от свежих инфарктов (оранжево-желтый). В качестве независимого метода оценки размера инфаркта использовали уровень активности лактатдегидрогеназы при реперфузии (**B**). **C**, Поперечные срезы сердец в репрезентативных опытах. DMSO-диметилсульфоксид (< 0,1%, используемый для растворения фосфатидилинозитол-3-киназы антагонист LY294002). PostC – ишемическое посткондиционирование, ISCH – незащищенные сердца, подвергшиеся однократной ишемии – реперфузии. LY, LY294002 (15 мкМ); PostC – анестетическое посткондиционирование. Данные приведены в виде среднего значения ± SD. (n = 5 в каждой из групп). P < 0,05 по сравнению с ISCH

опосредуется eNOS. Кроме того, применение изофлурана в начале реперфузии повышало защитное действие ишемического постишемического кондиционирования через NO-зависимый механизм у кроликов.[213] Постишемическое кондиционирование изофлураном увеличивало экспрессию eNOS в постинфарктной зоне миокарда крыс, а селективный антагонист PI3K при этом повышал вызванное изофлураном фосфорилирование eNOS[204]. Эти данные позволяют предположить, что NO, произведенный эндотелиальной eNOS, играет важную роль в анестетическом постишемическом кондиционировании как в здоровом, так и в постинфарктном миокарде.

Ранее было показано, что ингибированные mPTP (неспецифической митохондриальной проницаемости, неспецифической митохондриальной поры) опосредует эффекты ишемического постишемического кондиционирования.[214] Эффекты постишемического кондиционирования изофлураном блокируются атрактилозидом, препаратом, открывающим mPTP, и усиливаются ингибитором mPTP циклоспорином в миокарде кроликов. [215] Аналогично, атрактилазид и селективный антагонист PI3K (LY294002) блокировал постишемическое кондиционирование изофлураном у крыс.[212] LY294002 также ингибирует фосфорилирование регуляторного фермента ГСК-3b, открывая mPTP. Как маркер измерения использовался никотинамидадениндинуклеотид (Рис. 23-16).[212] Рассмотренные вместе,[212,215] эти указывают, что применение изофлурана во время ранней реперфузии защищает от реперфузионного повреждения, предотвращая открытие mPTP с помощью PI3K-зависимого механизма, посредством ингибирования.

Экспериментальные данные убедительно доказали, что митохондриальный K_{ATP} -зависимый канал активируется как конечное звено во время анестетического прекондиционирования.[56] Открытие митохондриальных K_{ATP} -зависимых каналов во время ишемического или фармакологического прекондиционирования вызывает небольшие изменения в гомеостазе митохондрий, которые способствуют защите от последующего ишемического повреждения через энерго-зависимую регуляцию объема

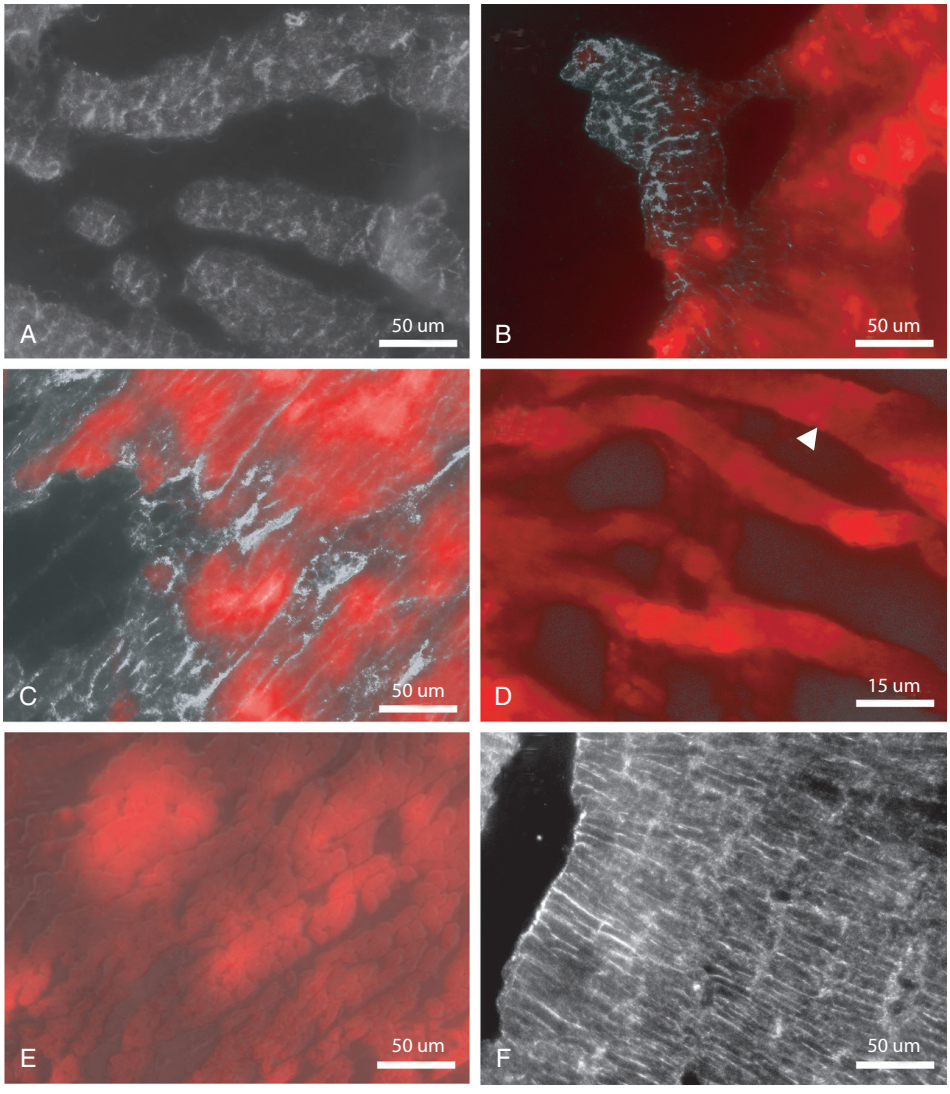


Рис. 23-16 Постишемическое поглощение флюоресцентного красителя MitoTracker Red 580 в митохондриях при изолированной перфузии сердца крысы. Незащищенные сердца не окрашивались (**A**), за исключением поверхностных слоев эпикарда (**B**). В противоположность этому, защищенные постишемическим кондиционированием сердца накапливают MitoTracker Red 580 в ткани (**C** и **D**), аналогично сердцам, не подвергшимся ишемии-реперфузии (время соответствует перфузии) (**E**). Атрактилозид, напрямую открывая митохондриальные поры и делает их проницаемыми, полностью отменяет эффекты изофлурана (**F**). От **A** до **F** было выполнено объединение эпифлуоресцентной микрофотографии (красный канал) с фазово-контрастными изображениями. **D** показывает при большом увеличении синцитиальную сеть постишемически кондиционированных миоцитов, содержащих ярко окрашенные митохондрии (красный канал). Стрелка указывает на пересечение дисков. *(Feng J, Lucchinetti E, Ahuja P, et al: Isoflurane postconditioning prevents opening of the mitochondrial permeability transition pore through inhibition of glycogen synthase kinase 3β. Anesthesiology 103:987-995, 2005.)*

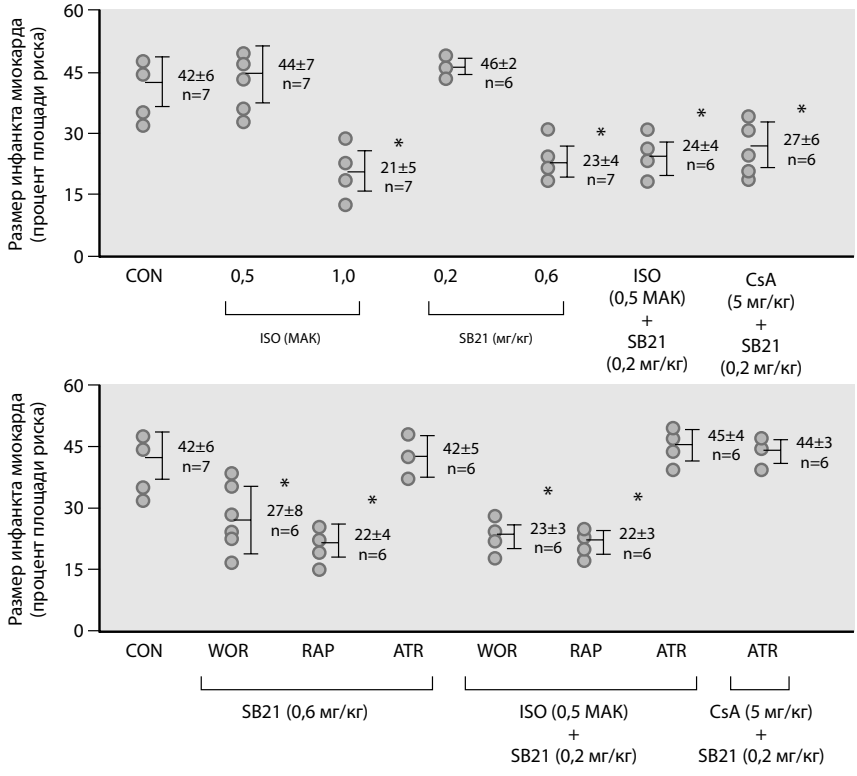


Рис. 23-17 Размер инфаркта миокарда был определен как процент от площади левого желудочка у кроликов, получавших 0,9% физ. раствор (контроль, CON), изофлуран (ISO, 0,5 или 1,0 MAK) SB 216763 (SB21, 0,2 или 0,6 *мг/кг*), 0,5 MAK ISO плюс 0,2 *мг/кг* SB21 или циклоспорина (CSA, 5 *мг/кг*), а также 0,2 *мг/кг* SB21 (верхний рисунок). Размеры инфаркта у кроликов, получающих 0,6 *мг/кг* или 0,5 SB21 MAK ISO плюс 0,2 *мг/кг* SB21 в присутствии вортманина (WOR, 0,6 *мг/кг*), рапамицина (RAP, 0,25 *мг/кг*) или атрактилозида (ATR, 5 *мг/кг*), изображены на нижнем рисунке. Размеры инфаркта у кроликов, получивших (CSA, 5 *мг/кг*), а также 0,2 *мг/кг* SB21 с предварительным введением атрактилозида также показаны на нижнем рисунке. Каждая точка представляет один опыт. Все данные представлены в виде среднего ± SD.
* Достоверно ($p < 0,05$) отличаются от CON.
*(Из Pagel PS, Krolikowski JG, Neff DA, et al: Inhibition of glycogen synthase kinase potentiates isoflurane-induced protection against myocardial infarction during early reperfusion **in vivo**. Anesth Analg 102:1348-1354, 2006.)*

матрикса митохондрий.[216] Опосредованный открытием каналов приток K^+ благоприятно регулирует объем матрикса и способствует улучшению функции во время ишемии и последующей реперфузии. Селективный антагонист митохондриальных $K_{АТФ}$-зависимых каналов 5-гидроксидеканоат (5-ГД) блокирует эффекты посткондиционирования изофлураном[215], что дает основание полагать, что открытие митохондриальных $K_{АТФ}$-зависимых каналов краткими воздействиями изофлурана в начале реперфузии может отвечать за кардиопротекцию у кроликов. Митохондриальные $K_{АТФ}$-зависимые каналы опосредовали эффект посткондиционирования севофлураном у крыс.[217] Тесная взаимосвязь митохондриальных $K_{АТФ}$-зависимых каналов с неспецифической митохондриальной по́рой mPTP была выявленна ранее в ходе прекондиционирования диазоксидом и десфлураном.[127,130] Следовательно, посткондиционирование изофлураном может быть не только связано с его действием изолированно на митохондриальные К-зависимые каналы, но и может определяться связью между их открытием и торможением mPTP.

ГСК-3β является важным медиатором клеточных функций, важная роль ее активности установлена в патогенезе сахарного диабета и болезни Альцгеймера. Ингибирование ГСК-3β существенно влияет на защиту от повреждения при ишемии-реперфузии, поскольку селективная блокада фермента усиливает полезные эффекты ишемического прекондиционирования[218] и опиоидного посткондиционирования.[208] Было показано, что ГСК-3β – центральный регулятор сигнальных каскадов, отвечающих за выживание клетки (например, PI3K, p70S6K, PKC, протеинкиназы) во время экспериментальной ишемии-реперфузии, выполненной на изолированных кардиомиоцитах крыс.[192] Селективное ингибирование ГСК-3 ограничивает открытие mPTP.[192] Таким образом, многие протективные сигнальные пути проявляют схожесть в регуляции активности ГСК-3β, ограничивая митохондриальную проницаемость и защищая клетки миокарда от ишемически-реперфузионных повреждений. Применение изофлурана в начале реперфузии фосфорилирует и инактивирует ГСК-3β через активацию фосфоинозитолкиназного пути PI3K и ограничение mPTP, что сопровождалось кардиопротективным эффектом на перфузируемых изолированных сердцах крыс.[212] Селективное ингибирование ГСК-3β (SB 216 763) также привело к снижению порога посткондиционирования для изофлурана в миокарде кроликов.[219] Защитные эффекты ингибирования ГСК-3β блокировались активатором митохондриальной проницаемости атрактилозидом, но не антагонистом PI3K пути вортманином или антагонистом p70S6K рапамицином.[219] Эти данные позволяют предположить, что посткондиционирование изофлураном, опосредованное совместным действием SB 216763 и летучего анестетика на mPTP, обеспечивает фармакологическое доказательства того, что изофлуран имеет прямое тормозящее действие на ГСК-3β, вне зависимости от его действия на активность PI3K и p70S6K (Рис. 23-17).

Митохондрии являются предполагаемой мишенью для различных апоптотических белков, которые могут повреждать мембраны митохондрий и опосредованно открывать ее поры, или же увеличивать неспецифическую митохондриальную проницаемость, что приводит к высвобождению цитохрома С. Фосфорилирование PI3-киназой апоптотического белка Bad вызывает его секвестрацию из митохондрий и тем самым ингибирует апоптоз.[220] Положительная активация PI3K предупреждает апоптоз, индуцированный белком Bax, благодаря блокаде его критически важных конформационных изменений, необходимых для транслокации к митохондриальной мембране.[221] Активация PI3K фосфорилирует и инактивирует прокаспазу-9, тем самым блокируя этот важный медиатор апоптоза.[222] Механизмы, с помощью которых ингибирование ГСК-3β благоприятно сказывается на mPTP и защищает от ише-

мически-реперфузионных повреждений, пока не установлены. Активирование ГСК-3β связывает и повышает активность белка опухолевого супрессора p53[223], о котором известно, что он взаимодействует с митохондрией и вызывает ее разрушение во время апоптоза.[224] Белок p53 повышает проницаемость митохондриальной мембраны, транслоцируясь в митохондрии и напрямую взаимодействует с Bax, снижая потенциал митохондриальной мембраны $_{\Delta}\Psi$ и вызывая освобождение цитохрома С.[225]

На сегодняшний момент установлено ключевое значение ингибирования p53 в мио- и нейропротекции. Гипоксия вызывает активацию белка p53 и увеличивает продукцию АФК[226], приводя к некротической или отсроченной программированной гибели клеток через апоптотические митохондриальные пути, также усиливая транскрипцию других проапоптотических белков (например, Bax – фактора, индуцирующего апоптоз [AIF]).[227] Усиление экспрессии p53 наблюдалось после ишемии и реперфузии в изолированных миоцитах желудочков крысы, в то время как ИПК существенно снижало этот эффект.[228] ИПК также ослабляло транскрипцию и транслокацию p53 в пирамидальных нейронах гиппокампа в модели глобальной ишемии – реперфузии головного мозга у крыс.[229] Торможение белка p53 селективным антагонистом пифитрином-β активировало или усиливало его деградацию через фосфорилирование (Mdm2), опосредованное PI3-киназой. Онкогенный фактор, способствующий деградации p53, защищал от ишемического повреждения в экспериментах с изолированными кардиомиоцитами крыс.[230] Фосфорилированный Mdm2 связывается с p53, инактивируя его, приводя к последующей деградации через механизм убиквитинирования.[231] Ишемическое прекондиционирование, возможно, отменяло вредное действие p53 с помощью PI3K-опосредованного фосфорилирования Mdm2.[230] Прямое ингибирование p53 пифитрином-β также защищало нейроны от гибели вследствие ишемии, эксайтотоксичности или амилоидного β-пептида[232]. Целевое удаление p53 у трансгенных мышей позволило избежать разрыва сердца после инфаркта, по-видимому, моделируя защитное действие ишемического прекондиционирования путем ингибирования апоптоза, тем самым сохраняя целостность миокарда.[233] Ингибирование p53 пифитрином-β приводило к снижению порога посткондиционирования изофлураном *in vivo*.[234] Блокирование этого процесса атрактилозидом показало, что наблюдаемая кардиопротекция была опосредована модулирующим действием селективного ингибитора p53 и летучиго анестетика на mPTP. Таким образом, экспериментальные данные показали, что введение изофлурана во время ранней реперфузии влияет на взаимодействие между p53 и модуляцией состояния mPTP.

Bcl-2 белок был обнаружен в наружной митохондриальной мембране, изучена его роль в регуляции работы mPTP и торможении апоптоза.[235] Избыточная экспрессия Bcl-2 ослабляла апоптоз и защищала от ишемически-реперфузионных повреждений трансгенных мышей.[236] Взаимодействие между Bcl-2 и ингибированием mPTP было отмечено ранее, при изучении поздней стадии ишемического прекондиционирования.[129] Селективный ингибитор Bcl-2(HA14-1) блокировал изофлуран-индуцированную экспрессию Bcl-2 и практически не снижал апоптоз (например, освобождение цитохрома С, TUNEL окрашивание) на изолированных миоцитах предсердий и желудочков крыс, подвергшихся травматическим повреждениям: гипоксии – реоксигенации или воздействию активированными нейтрофилами.[126] HA14-1 также тормозил ишемическое посткондиционирование и посткондиционирование изофлураном *in vivo*, но не влиял на кардиопротекцию, вызванную прямым ингибитором mPTP – циклоспорином.[237] Таким образом, благотворное действие изофлурана на транзиторные эпизоды ишемии во время ранней реперфузии может быть результатом косвенной модуляции mPTP, опосредованной через киназные каскады, предшествующие активации Bcl-2.[237] Фактически доказано, что PI3K фосфорилирует и активирует Bcl-2, одновременно с инактивацией проапоптотических белков, включающих Bad, Bax и p53.[238] Активация PI3K с помощью посткондиционирования изофлураном позволила реализовать эффект кардиопротекции с помощью нескольких механизмов, которые влияют на гомеостаз апоптотических белков.

Влияния летучих анестетиков на коронарные сосуды у человека

Оценка действия летучих анестетиков на коронарное кровообращение у человека трудна не только потому, что методы, используемые для определения коронарного кровотока у человека, ограничены, но и потому что интерпретация клинических данных во время анестезии осложняется изменением гемодинамики, последствиями операции и использованием адъювантов анестетиков или вазоактивных средств. Галотан уменьшает потребление кислорода миокардом (MVO_2) и по-разному влияет на коронарный кровоток у пациентов с ишемической болезнью сердца, но во время анестезии галотаном электрокардиографических и метаболических признаков ишемии не наблюдалось. В статье, опубликованной в 1983 г.[239], было описано возникновение ишемии миокарда, на что указывали свежие изменения на ЭКГ и рост лактата у 10 из 21 пациентов, оперированных в условиях анестезии изофлураном, которым выполнялись операции на магистральных сосудах. После лечения фенилэфрином пятерых пациентов артериальное давление и частота сердечных сокращений восстановились до контрольных значений. После этого у двух из пяти пациентов электрокардиографические и метаболические нарушение полностью разрешились. Несмотря на очевидную зависимость этих новых эпизодов ишемии миокарда от изменений системной гемодинамики, автор[239] предположил, что изофлуран у этих пациентов вызвал коронарное обкрадывание, хотя никаких конкретных доказательств перераспределения между зонами с нормальным и коллатеральным кровотоком не было представлено. В последующих исследованиях данные не были подтверждены. Коронарный кровоток оставался неизменным в течение анестезии изофлураном у пациентов, перенесших коронарное шунтирование (АКШ), но содержание O_2 в коронарном синусе увеличивалось в соответствии с умеренной коронарной вазодилатацией. При анестезии изофлураном признаков ишемии миокарда, по данным электрокардиографии и метаболическим изменениям, не наблюдалось. Вместо этого ишемия миокарда, происходящая во время анестезии изофлураном, чаще всего была связана с тахикардией или гипотонией. Кроме того, изофлуран действительно увеличивает толерантность к ишемии, вызванной ЭКС, у пациентов с ишемической болезнью сердца. Сравнение исследований, изучавших влияние изофлурана на частоту интраоперационной ишемии миокарда, осложняется различным возрастом пациентов, особенностями

хирургических вмешательств, продолжительностью операций, предоперационными показателями ФВ ЛЖ. Важно отметить, что убедительных доказательств, свидетельствующих о перераспределении коронарного кровотока от ишемизированного к нормальному миокарду у пациентов, оперированных с использованием анестезии изофлураном, до сих пор не получено.

Частоту встречаемости интраоперационной ишемии миокарда у пациентов, страдающих ИБС, определить достаточно трудно. Менее 50% интраоперационных эпизодов ишемии было связано с гемодинамическими нарушениями.[240] Самым важным предиктором интраоперационной ишемии остается тяжесть уже существующей ИБС на момент операции, а не техника анестезии.[241] Из всех гемодинамических событий только тахикардия была связанна с интраоперационной ишемией миокарда у пациентов, перенесших операцию АКШ.[241] Периоперационное использование β_1-адреноблокаторов для предотвращения ишемии миокарда только подтверждает это утверждение.[242] Вызываемые стернотомией увеличение расчетного индекса потребления миокардом кислорода (MVO_2), продукции лактата миокардом и частота эпизодов гипертензии, требующих применения вазоактивных препаратов, были выше во время анестезии морфином, чем во время галотановой анестезии. Напротив, индукция анестезии десфлураном у пациентов с АКШ, сопровождалась бóльшей частотой тахикардии, гипертензии, а также эпизодов интраоперационной ишемии, чем индукция суфентанилом.[243] Подтвержденный синдром обкрадывания был выявлен в 23% случаев у пациентов с ишемической болезнью сердца, взятых в исследование Coronary Artery Surgery Study.[244] Однако частота проявления ишемий, обусловленных коронарным обкрадыванием, в случае анестезии десфлураном, не превышала частоту таковых во всех остальных случаях заболеваний коронарных артерий.[243] Изучение частоты встречаемости ишемии миокарда и кардиальных осложнений у пациентов с заболеваниями сердца в некардиальной хирургии показало, что они одинаковы во время анестезии с использованием сево- и изофлурана. Новые изменения на ЭКГ, частота послеоперационных инфарктов миокарда и смертность были схожи у пациентов, перенесших АКШ, независимо от техники анестезии или наличия анатомически подтвержденного steal-синдрома или синдрома коронарного обкрадывания.[245] Несмотря на то, что летучие анестетики являются умеренными коронарными вазодилататорами, эти препараты не вызывают патологического перераспределения перфузии миокарда вследствие ишемии, вызываемой тахикардией и гипотонией, которых необходимо избегать у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Кардиопротекция летучими анестетиками у человека

Весьма вероятно, что анестетическое прекондиционирование существует и в миокарде человека, но оценка этого процесса у пациентов с риском ишемии миокарда осложняется изменениями системной и коронарной гемодинамики, использованием других анестетиков, аналгетиков и вазоактивных препаратов; сопутствующими заболеваниями, а также влиянием хирургических манипуляций на гемодинамику. Изофлуран[78] и десфлуран[80] улучшили сократительную функцию трабекул в предсердии человека путем активации аденозиновых рецепторов и открытия $K_{АТФ}$-зависимых каналов митохондрий. Ранее роль аденозиновых рецепторов, МАРК-киназного каскада, активных форм кислорода (АФК) была продемонстрирована в других вариантах прекондиционированния на изолированных миоцитах предсердия человека, содружественно с открытием митохондриальных $K_{АТФ}$-зависимых каналов. Изофлуран снизил послеоперационное высвобождение тропонина I и миокардиальной формы креатинкиназы (КФК–МВ) у пациентов, перенесших операции АКШ, что свидетельствует об уменьшении протяженности

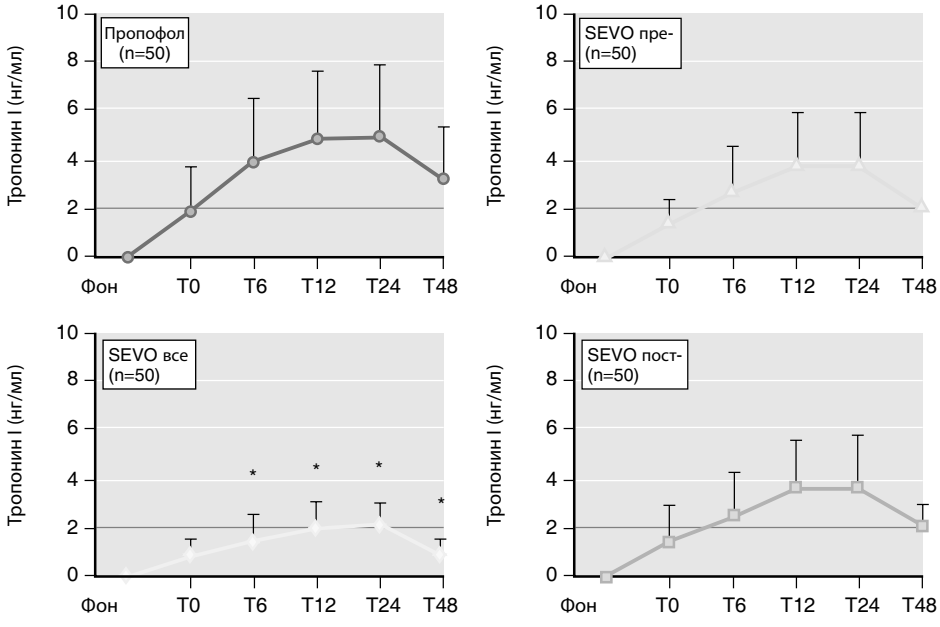


Рис. 23-18 концентрация сердечного тропонина I в четырех группах до операции (базовый уровень) по прибытии в отделение интенсивной терапии (T0), а так же после 6 (T6), 12 (T12), 24 (T24) и 48 (T48) ч. Данные представлены в виде среднего ± SD. * Статистически достоверная разница с группой пропофола ($P < 0,05$). Во всех группах наблюдалось кратковременное повышение концентрации тропонина I. Только в группах SEVO это увеличение было значительно меньше, чем в группе пропофола. *(Из De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E, et al: Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. Anesthesiology 97:42-49, 2002)*

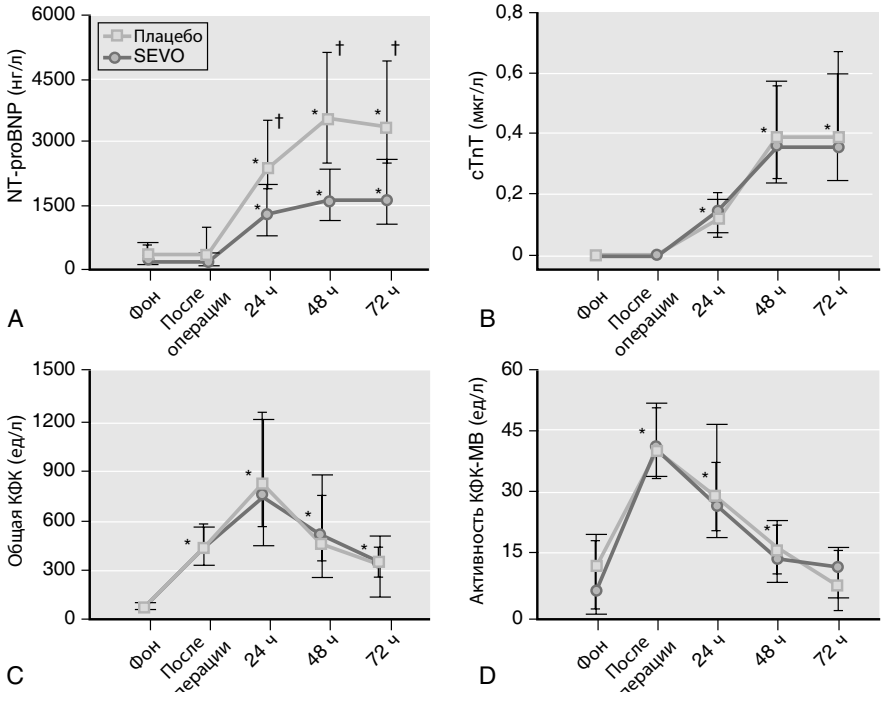


Рис. 23-19 Биомаркеры повреждения миокарда в различные моменты времени в группе плацебо (плацебо) и севофлурана (SEVO): N-концевой фрагмент натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP) (**A**), сердечный тропонин Т (cTnT) (**B**), общая креатинкиназа (CKtot) (**C**), изофермент креатинкиназы МВ (CK–MB) (**D**). При сравнении двух групп было показано значительное различие в концентрации NT-proBNP в плазме (временной эффект, P <0,001; эффект по группам, P < 0,001; взаимодействие группа-эффект, P <0,003). В концентрациях cTnT, CKtot и CK–MB никакой разницы не было. Был использован множественный t-тест с поправкой Бонферони для сравнения плазменных концентраций различных биомаркеров в каждый момент времени с соответствующими предоперационными значениями базового показателя внутри групп и сравнения их концентраций в плазме крови в контрольных временных точках. * Значительно увеличилась по сравнению с исходными значениями (p< 0,05).† Значительное различие между группами (P < 0,05). Из графика видны медианы, нижний и верхний квартили. *(Из Julier K, da Silva R, Garcia C, et al: Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: A double-blinded, placebo-controlled multicenter study. Anesthesiology 98:1315-1327, 2003.)*

некроза миокарда.[246] Применение устаревшего анестетика энфлурана до кардиоплегии также позволило улучшить постишемическое восстановление сократительной функции миокарда у пациентов, перенесших АКШ.[247] Севофлуран в отличие от внутривенного анестетика пропофола показал лучшую защиту сократительной функции миокарда у пациентов, перенесших АКШ и операции протезирования аортального клапана с сопутствующим снижением выброса тропонина I (Рис. 23-18).[248,249] В отличие от пропофола десфлуран и севофлуран лучше сохраняли сократительную функцию миокарда и вызывали менее выраженный выброс тропонина I после искусственного кровообращения у пожилых пациентов с трехсосудистым поражением коронарных артерий и дисфункцией ЛЖ, которым выполнялось АКШ.[250] Защитные свойства севофлурана были наиболее выражены, если анестетик применяли в течении всей операции по реконструкции коронарных артерий, а не однократно до начала искусственного кровообращения или после наложения коронарных анастомозов.[251] Частота фибрилляций предсердий в ранние сроки после операции АКШ также может быть уменьшена интраоперационным применением севофлурана вместо внутривенных анестетиков.[252]

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 72 пациентов, перенесших операции АКШ с искусственным кровообращением, предварительная ингаляция севофлурана (вдыхание паров севофлурана в концентрации 4 об% в течение 10 *мин* до искусственного кровообращения) в отличие от плацебо снижало послеоперационный выброс натрийуретического пептида типа В (BNP), биохимического маркера дисфункции ЛЖ и цистатина С – маркера нарушенной функции почек, с сопутствующей транслокацией в наружную мембрану митохондрий протеинкиназ PKC-δ и PKC-ε (Рис. 23-19).[253] Послеоперационные биохимические маркеры повреждения печени были также ниже в группе анестезии севофлураном, чем при внутривенной анестезии пропофолом у пациентов, перенесших АКШ.[254] По сравнению с плацебо, кратковременное (10 *мин*) введение 4 об% севофлурана уменьшало экспрессию молекул адгезии тромбоцитов к эндотелиальным клеткам (PECAM -1/CD31) и увеличивало экспрессию каталазы в биоптатах предсердий с сопутствующим снижением показателей повреждения миокарда (сердечный тропонин Т, NT- proBNP) у пациентов, перенесших операции АКШ.[255] Как было показано в предыдущих исследованиях, мембранный белок PECAM-1 играет важную роль в нестабильности атеросклеротической бляшки и миграции лейкоцитов через сосудистый эндотелий. Важно отметить, что количество сердечно-сосудистых осложнений, наблюдавшихся у пациентов в течении 1 года после операции, было значительно меньше в группе севофлурана.[255] Эти данные убедительно свидетельствуют, что летучие анестетики могут оказывать долговременный защитный эффект против ишемических повреждений у пациентов с ишемической болезнью сердца, в частности путем положительной модуляции транскрипции защитных и апоптотических белков.

Недавние исследования на добровольцах с 15-минутной ишемией и последующей реперфузией предплечья показали, что невысокие концентрации севофлурана (от 0,5% до 1,0%) защищают эндотелий от повреждения.[256] У добровольцев, предварительно вдыхавших севофлуран,

наблюдалось заметное уменьшение реактивной гиперемии (показатель ишемический травмы и эндотелиальной функции) и ослабление активации лейкоцитов (что было показано измерением экспрессии CD11a) в отличие от тех, которые не подвергались этому.[256] Индуцированные севофлураном изменения в генетическом регулирующем контроле метаболизма миокарда объясняют особенности послеоперационной сердечной функции миокарда у пациентов, перенесших АКШ без ИК.[257] Эти данные подтвердили и расширили предыдущие выводы о том, что десфлуран снижает выброс тропонина I, уменьшает использование инотропных средств и уменьшает число больных, нуждающихся в длительной госпитализации по сравнению с пациентами, анестезию которым проводили пропофолом с опиатами во время АКШ без ИК.[258] Мета-анализ 22 предыдущих исследований, включающих более 2800 пациентов, перенесших АКШ, показал, что анестезия севофлураном и десфлураном сокращает уровень послеоперационного тропонина I, однако связанно ли это снижение основного индекса некроза миокарда с улучшением отдаленного прогноза, остается неясным.[259] Таким образом, проведенные до настоящего времени клинические исследования дают основание предположить, что летучие анестетики могут представлять собой метод важного лечебного воздействия для снижения риска периоперационной ишемии миокарда. Однако для подтверждения этого утверждения требуются крупномасштабные рандомизированные клинические исследования.

Летучие анестетики и нейрогенный контроль системы кровообращения

В эксперименте на животных было показано, что летучие анестетики в разной степени подавляют опосредованный барорецепторами контроль артериального давления. Это подавление активности барорецепторного рефлекса происходит в результате депрессии интеграции афферентного барорецепторного сигнала в центральной нервной системе, ослабления эфферентной активности вегетативной нервной системы, а также уменьшения ганглионарной передачи и ответа органов-мишеней. Летучие анестетики повышают поток через афферентный нерв в состоянии покоя и усиливают чувствительность артериальных барорецепторов с помощью кальций-зависимого механизма. Это обусловленное анестетиками повышение чувствительности барорецепторов и частоты их разрядов уменьшает общую активность симпатической нервной системы и ее ответ на уменьшение артериального давления.[260] Изофлуран и более ранние анестетики галотан и энфлуран *in vivo* ингибируют преганглионарную симпатическую эфферентную активность в клинически значимых концентрациях. Снижение постганглионарной симпатической активности летучими анестетиками предполагает, что уменьшение ганглионарной передачи является основным механизмом, при помощи которого летучие анестетики подавляют пропускную способность симпатического нерва. Депрессия симпатического потока, вызванная летучими анестетиками, также имеет место, что было подтверждено путем наблюдения за кинетикой эндогенного эпинефрина плазмы. Изофлуран и галотан в различной степени понижают плазменные концентрации норэпинефрина преимущественно за счет уменьшения избытка норэпинефрина, а не его клиренса. Летучие анестетики также могут подавлять функцию парасимпатической нервной системы. С помощью прямого измерения парасимпатической активности было показано, что более старый агент галотан подавляет эфферентную активность блуждающего нерва. Эти находки были подтверждены результатами нескольких исследований, продемонстрировавших, что летучие анестетики подавляют рефлекторную брадикардию в ответ на повышение артериального давления. В ходе проведения анестезии галотаном или изофлураном, скорее всего, активность парасимпатической и симпатической нервной системы подавляются в равной степени.

Влияние летучих анестетиков на нейрогенный контроль сердечно-сосудистой системы у здоровых людей было изучено недостаточно, а также не было описано у пациентов с дисфункцией вегетативной нервной системы. Галотан и энфлуран вызывают бóльшее угнетение барорецепторной регуляции ЧСС, по сравнению с эквивалентными МАК изофлурана. Депрессия барорецепторной функции этими летучими анестетиками может быть более выраженной в сравнении с фентанилом, диазепамом и закисью азота. Во время анестезии галотаном, проводившейся у молодых добровольцев, отмечалось угнетение опосредованного барорецепторами контроля артериолярного тонуса. С помощью микронейрографии было показано, что в сравнении с десфлураном, равновесная концентрация севофлурана вызывает более выраженную депрессию симпатической активности при одинаковом уровне гипотензии.[261] Эти находки подтверждались данными исследований, продемонстрировавших выраженную симпатическую гиперактивность во время быстрого роста вдыхаемых концентрации десфлурана у пациентов.[262] Важно, что действие летучих анестетиков на контроль кровообращения при помощи барорецепторного рефлекса может быть сильно угнетено при наличии вегетативной дисфункции у пожилых пациентов, или у пациентов с эссенциальной гипертензией, сахарным диабетом или сердечной недостаточность.

Закись азота и кровообращение

Сократимость миокарда и диастолическая функция левого желудочка

Экспериментальные данные, полученные в исследовании на папиллярных мышцах и изолированных препаратах сердца продемонстрировали, что закись азота оказывает прямое отрицательное инотропное действие. Однако данные о влиянии закиси азота на сократимость, полученные на животных и здоровых добровольцах, оказались весьма противоречивы. Свой вклад в эти противоречия внесли некоторые проблемы, связанные с проведением исследований *in vivo*. Изменения сократительной функции миокарда зависят от действия закиси азота на системный кровоток и вегетативную нервную систему, давая рефлекторный эффект, что связано с увеличением тонуса симпатической нервной системы под действием закиси азота.[263] Исследования с использованием только закиси азота трудно выполнить и интерпретировать, так как этот газ не подходит для общей анестезии при парциальном давлении менее 1 *атм*. Эффект закиси азота на сократительную функцию может зависеть от влияния различных базовых препаратов для анестезии. В конечном итоге невозможность использования нагрузочных тестов для оценки сократительной способности миокарда позволило выпол-

нить только качественные оценки инотропного воздействия закиси азота на состояние интактного сердца.

Исследование связи между преднагрузкой и ударной работой показало, что закись азота угнетает сократимость миокарда у собак, находящихся под наркозом или изофлураном, или с суфентанилом в отсутствие активации вегетативной нервной системы.[264] Семидесятипроцентная закись азота снизила M_w до 28% и 41% в ходе анестезии суфентанилом и анестезии изофлураном соответственно. Результаты этих исследований показали, что 70% закись азота уменьшает сократимость примерно до той же степени, что и 1 МАК изофлурана. Похожие результаты были получены в ходе измерения соотношений объема ЛЖ с конечно-систолическим давлением, изученных в остром опыте на собаках. Депрессивный эффект закиси азота на миокард может быть компенсирован увеличением тонуса симпатической нервной системы. При наличии сопутствующей левожелудочковой недостаточности отрицательное инотропное действие закиси азота выражено более явно.[265] Кроме того, депрессия сократительной функции миокарда, вызванная закисью азота, превышает умеренный симпатомиметические эффект этого газа у пациентов с поражением коронарных артерий или клапанных пороков с дисфункцией ЛЖ, потому что в этих клинических условиях использование закиси азота не позволяет дополнительно увеличить активность симпатической нервной системы.

Влияние закиси азота на диастолическую функцию левого желудочка до конца не изучено. Умеренное повышение скорости удлинения и максимальной скорости снижения силы наблюдалось в папиллярных мышцах хорька в сочетании со снижением контрактильного статуса.[266] В этом исследовании не было отмечено изменений скорости изометрического и изотонического расслабления, что указывает на то, что закись азота существенно не влияет на релаксацию миокарда. Закись азота умеренно влияла на жесткость левого желудочка, снижая скорость его наполнения в остром эксперименте на собаках. Эти данные дают основание предположить, что закись азота способствует возникновению диастолической дисфункции левого желудочка после операций АКШ в условиях искусственного кровообращения.[267] Закись азота вызывает дозозависимое снижение внутриклеточного содержания кальция *in vitro*.[268] Данные исследований говорят о том, что депрессия миокарда, вызванная закисью азота, имеет отношение к уменьшению доступности кальция для сократительных элементов миокарда. Закись азота не влияет на чувствительность миофибрилл к кальцию, а также поглощение и высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума (SR). Закись азота не влияет на транспорт кальция во время диастолы, что говорит о ее индифферентности по отношению к расслаблению миокарда.[266,268]

Гемодинамика

Оценка гемодинамических эффектов закиси азота в организме человека часто осложняется одновременным применением летучих анестетиков, опиоидов или других адъювантных препаратов для анестезии и их сочетанием с наличием или отсутствием сердечно-сосудистых заболеваний. Клинически используемые концентрации закиси азота (например, от 40% до 70%) вызвали незначительное увеличение частоты сердечных сокращений у здоровых добровольцев. Небольшое увеличение частоты сердечных сокращений также было отмечено, когда использовали гипербарическую концентрацию закиси азота или когда этот газ использовался с другими ингаляционными анестетиками. Снижение частоты сердечных сокращений закисью азота наблюдалось у пациентов с ишемической болезнью сердца, которым проводился наркоз изофлураном. Умеренное снижение частоты сердечных сокращений также было зарегистрировано у пациентов под наркозом с использованием морфина или фентанила, проводимых в кардиохирургии. 60% закись азота вызвала небольшое повышение артериального давления в организме человека. Увеличение артериального давления также происходило при условии гипербарического введения у добровольцев, что соответствовало мягкому симпатомиметическому эффекту. Другие исследования также показали, что частичное замещение закисью азота летучих анестетиков либо не влияет, либо незначительно повышает артериальное давление во время анестезии изофлураном или десфлураном, проведенной при постоянной МАК. С другой стороны, снижение артериального давления наблюдалось у пациентов с ишемической болезнью сердца, закись азота у которых использовалась с опиоидами или без них.

При использовании 60% закиси азота у добровольцев наблюдалось небольшое повышение сердечного выброса и ударного объема, в то время как при использовании закиси азота в условиях гипербарии сердечный выброс оставался неизменным. Как было показано, сердечный выброс был больше у добровольцев, наркоз которым проводился закисью азота и галотаном, нежели у пациентов с сопутствующим повышенным тонусом симпатической нервной системы, анестезия у которых включала только галотан. Кроме того, закись азота в сочетании с анестезией изофлураном или десфлураном также умеренно увеличивала сердечный выброс. В противоположность этому закись азота уменьшала сердечный выброса и ударный объем у здоровых добровольцев и у пациентов с сердечным заболеванием, получавших опиоиды. Гипербарическая закись азота (1,5 МАК) вызывала умеренное снижение системного сосудистого сопротивления. С другой стороны, системное сосудистое сопротивление было выше в случае использования летучих анестетиков с добавлением закиси азота, чем при ее отсутствии. Предварительное введение ганглионарного блокатора гексаметония ослабляло относительное увеличение системного сосудистого сопротивления, наблюдаемое при введении галотана и закиси азота, что позволило сделать выводы о совместном снижении тонуса симпатической нервной системы. Закись азота индуцировала увеличение системного сосудистого сопротивления, что также отмечалось у добровольцев и пациентов с заболеваниями сердца, наркоз которым проводился с использованием опиатов.

Во время испытания на добровольцах закись азота увеличивала венозный тонус и снижала объем венозного русла. Было установлено повышение давления в легочной артерии и увеличение легочного сосудистого сопротивления у пациентов с поражениями коронарных артерий, анестезия которым проводилась морфином и диазепамом или летучими анестетиками. Таким образом, совокупное воздействие в виде увеличения венозного возврата, повышения легочного сосудистого сопротивления и депрессии сократительной функции миокарда, вероятно, приводило к увеличению центрального венозного давления при использовании закиси азота у человека. В условиях гипербарии закись азота повышает центральное венозное давление в связи с уве-

личением легочного сосудистого сопротивления. Закись азота уменьшает поглощение норэпинефрина в легких, в свою очередь приводя к последующему увеличению его концентрации в плазме, что и может частично объяснить характерное увеличение легочного сосудистого сопротивления, наблюдаемое во время введения этого препарата. Увеличение легочного сосудистого сопротивления закисью азота может быть более выражено у взрослых с легочной гипертензией и детей с повышенным легочным кровотоком. Увеличение давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления также были описаны при использовании закиси азота у новорожденных ягнят. Такое увеличение легочного сосудистого сопротивления потенциально может увеличить шунт справа налево в предсердиях и желудочках, тем самым улучшив артериальную оксигенацию у больных с врожденными пороками сердца.

Закись азота и электрофизиология сердца

Наркоз закисью азота, летучими или опиоидными анестетиками вызывает у человека обратимую атриовентрикулярную диссоциацию. Кроме того, закись азота в сочетании с анестезией галотаном снижает порог возникновения аритмий. Стимуляция симпатической нервной системы закисью азота и повышение чувствительности миокарда к адреналину, вызванное галотаном, могут объяснить это явление. Частота встречаемости аритмий была ниже во время комбинированной анестезии на основе закиси азота и опиоидов, чем при моноанестезии галотаном.

Закись азота и коронарное кровообращение

В условиях *in vitro* закись азота не оказывала никакого влияния на коронарные сосуды.[269] Этот анестетик изменял коронарный кровоток у собак соответственно с сопутствующими изменениями потребления кислорода миокардом MVO_2. Закись азота снижала сегментарную (локальную) сократимость миокарда, увеличивала постсистолическую сократимость, перераспределяя коронарный кровоток преимущественно в субэпикардиальную зону (со снижением эндо/эпикардиального соотношения) в экспериментальных моделях ИБС.[270] Закись азота снижала скорость восстановления миокарда собак после ишемического оглушения[271] и в отличие от экспериментальных данных, полученных на крысах с анестезией изофлураном, не показала уменьшения размеров инфаркта.[272] Эти данные свидетельствуют о том, что закись азота при введении ее как до, так и во время длительной ишемии с последующей реперфузией, не обладает кардиопротекторным эффектом. Активация симпатической нервной системы закисью азота и нарушение баланса доставки миокарду O_2 и его потребления являются потенциальной причиной отсутствия возможных защитных эффектов в случае как обратимых, так и необратимых ишемических повреждений. При использовании с летучим анестетиком закись азота уменьшала MVO_2 и экстракцию миокардом O_2, что, при сопутствующей гипотензии могло усугубить ишемию миокарда у пациентов с ИБС. Однако добавление закиси азота к летучим анестетикам или опиатам не приводило к регистрации новых участков акинезии стенок миокарда при выполнении чреспищеводной эхокардиографии у этой группы пациентов.

Закись азота и нейрогенный контроль кровообращения

Закись азота вызывает расширение зрачков, усиление потоотделения и увеличение системного сосудистого сопротивления, центрального объема крови и сосудистого сопротивления предплечья у добровольцев, которым проводили анестезию летучими анестетиками, предполагая, что закись азота активирует симпатическую нервную систему. Последующие исследования показали, что закись азота повышает симпатический тонус нерва, измеряемый с помощью симпатической микронейрографии у добровольцев, особенно в течение первых 15-30 *мин* от начала воздействия этого анестетика. Контроль частоты сердечных сокращений, опосредованный рефлексами с барорецепторов, был нарушен во время введения закиси азота, но регуляция симпатической нервной системы периферических кровеносных сосудов была сохранена[263]. Это данные подтверждают, что закись азота не оказывает влияния на поддержание артериального давления симпатическими вазоконстрикторами, что позволяет объяснить относительную стабильность гемодинамики во время наркоза закисью азота.

Ксенон

Анестетические свойства инертного газа ксенона были впервые описаны более 50 лет тому назад. Ксенон обладает коэффициентом распределения кровь-газ меньшим, чем закись азота, не подвергается биотрансформации, обеспечивает быструю индукцию и выход из анестезии,[273] и вызывает аналгезию,[274] независимую от α_2-адренергических и опиоидных рецепторов.[275] Несмотря на эти полезные свойства, ксенон не нашел рутинного применения для клинической анестезиологии в США, прежде всего из-за того, что его стоимость выше, чем стоимость закиси азота и других ингаляционных анестетиков. В последние годы более эффективные технологии изготовления ксенона и развитие методики низкопоточной анестезии и систем рециркуляции отработанного газа снизили стоимость ксенона и возродили интерес к его клиническому применению. Многие из этих вопросов подробно изложены в двух обзорах.[276,277]

Ксенон оказывает минимальное влияние на системную и легочную гемодинамику в организме животных и человека,[278] поддерживая или очень умеренно снижая сократимость миокарда,[279,280] ослабляет изменения гемодинамики и увеличение концентраций адреналина и кортизола в плазме крови в связи с хирургической агрессией.[281,282] Ксенон не изменял функции сердца и основных ионных каналов в экспериментах на изолированных

сердцах морских свинок и кардиомиоцитах крыс.[283] Похожие результаты были получены на изолированных кардиомиоцитах предсердия человека.[284] Несколько недавних исследований выявили кардио- и нейропротекторные эффекты Xe.[277] Клеточные механизмы, ответственные за эти полезные свойства ксенона, вначале были непонятны и основывались на данных, указывающих, что ксенон не оказывает влияния на амплитуду открытия Na^+ каналов, L-типа Ca^{2+} каналов и K^+ каналов с внутренним выпрямлением, оцененную методом фиксации потенциала цельных кардиомиоцитов.[283] Кардиопротекторный эффект ксенона впервые был установлен, когда инертный газ применялся в начале реперфузии на сердцах кроликов.[285] Впоследствии предварительная обработка 70% Xe до ишемии продемонстрировала его способность уменьшать размер инфаркта миокарда у крыс (от 51% до 28% площади риска) путем активации PKC-ε и нижележащих киназных каскадов p38 MAPK, MAPKAPK- и HSP-27[286,121]. В последующем была установлена роль митохондриальных каналов KATP, PDK1[287,288] и ERK1/2 в механизме прекондиционирования ксенона, что заставляет предполагать роль защитного киназного каскада в кардиопротекции Xe. Предохраняет ли ксенон целостность миокарда, благоприятно осуществляя модуляцию белков, ответственных за регуляцию апоптоза через mPTP (неспецифическая митохондриальная проницаемость), остается неясным. Ксенон и летучие анестетики оказывают похожее действие на эндогенные кардиопротективные киназные каскады, сокращая размер инфаркта, что можно было бы расценить как следствие их анестетической активности.[277] Однако другие инертные газы, не имеющие анестетических свойств (например, гелий, неон), также защищают сердце, активизируя протективные сигнальные механизмы выживания, приводящие к ингибированию mPTP.[289]

Эффекты ксенона в экспериментальных моделях или у пациентов с застойной сердечной недостаточностью подробно не изучены. Системная гемодинамика, систолическая и диастолическая функции и детерминанты постнагрузки ЛЖ изучались в хронических экспериментах на собаках до и после развития кардиомиопатии, вызванной избыточной электрической кардиостимуляцией.[279] Ксенон не оказывал гемодинамических эффектов на собак с кардиомиопатией и с нормальным сердцем, находящихся под наркозом изофлураном. Ксенон не изменял вызванного изофлураном снижения рекрутируемой преднагрузкой ударной работы (Mw) в присутствии и в отсутствие левожелудочковой недостаточности. Ксенон вызывал большее увеличение постоянной времени изоволемической релаксации у анестезированных изофлураном собак с кардиомиопатией, чем у собак со здоровым сердцем, но показатели раннего наполнения и растяжимости камеры ЛЖ остались неизменными, что позволило предположить, что ксенон не оказывает существенного влияния на диастолическую функцию ЛЖ во время анестезии изофлураном. Ксенон также приводил к относительно незначительному изменению детерминант постнагрузки ЛЖ у собак до и после кардиостимуляции. Взятые вместе, эти данные указывают на то, что ксенон оказывает очень незначительное влияние на сердечно-сосудистую систему собак при анестезии изофлураном с экспериментальной кардиомиопатией и без нее. И наконец ксенон в концентрации 56% (концентрация в конце выдоха) вызывал депрессию симпатической и парасимпатической иннервации в большей степени, чем 0,8 MAK изофлурана у здоровых пациентов, перенесших плановые операции.

Выводы

Летучие анестетики оказывают глубокое воздействие на сердечно-сосудистую систему, изменяя инотропное, хронотропное, дромотропное и люзитропное состояние сердца. Эти анестетики также оказывают значительное действие на пред- и постнагрузку сердечно-сосудистой системы. Эти фармакологические эффекты приводят к нежелательным изменениям гемодинамики, которые могут усиливаться у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Менее глубокие, но не менее важные эффекты наблюдаются при использовании закиси азота и ксенона. Летучие анестетики и ксенон, но не закись азота, обладают кардиопротективными эффектами и непосредственно уменьшают последствия ишемического и реперфузионного повреждения. Работа с летучими анестетиками требует ясного понимания их комплексного фармакологического влияния на сердечно-сосудистую систему.

Литература

1. Hettrick DA, Pagel PS, Warltier DC: Desflurane, sevoflurane, and isoflurane impair canine left ventricular-arterial coupling and mechanical efficiency. Anesthesiology 85:403-413, 1996.
2. Vivien B, Hanouz J-L, Gueugniaud P-Y, et al: Myocardial effects of halothane and isoflurane in hamsters with hypertrophic cardiomyopathy. Anesthesiology 87:1406-1416, 1997.
3. Hannon JD, Cody MJ, Sun DX, et al: Effects of isoflurane and sevoflurane on intracellular calcium and contractility in pressure-overload hypertrophy. Anesthesiology 101:675-686, 2004.
4. Graham M, Qureshi A, Noueihed R, et al: Effects of halothane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on contraction of ventricular myocytes from streptozocin-induced diabetic rats. Mol Cell Biochem 261:209-215, 2004.
5. Kersten JR, Schmeling TJ, Pagel PS, et al: Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of K_{ATP} channels. Reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase. Anesthesiology 87:361-370, 1997.
6. Pagel PS, Lowe D, Hettrick DA, et al: Isoflurane, but not halothane, improves indices of diastolic performance in dogs with rapid ventricular, pacing-induced cardiomyopathy. Anesthesiology 85:644-654, 1996.
7. An J, Rhodes SS, Jiang MT, et al: Anesthetic preconditioning enhances Ca^{2+} handling and mechanical and metabolic function elicited by Na^+-Ca^{2+} exchange inhibition in isolated hearts. Anesthesiology 105:541-549, 2006.
8. Vivien B, Lecarpentier Y, Riou B, et al: Halothane and isoflurane do not directly interact with cardiac cross-bridge function. Anesthesiology 102:364-370, 2005.
9. Pagel PS, Kehl F, Gare M, et al: Mechanical function of the left atrium: New insights based on analysis of pressure-volume relations and Doppler echocardiography. Anesthesiology 98:975-994, 2003.
10. Pagel PS, Hettrick DA, Kersten JR, et al: Isoflurane and halothane do not alter the enhanced afterload sensitivity of left ventricular relaxation in dogs with pacing-induced cardiomyopathy. Anesthesiology 87:952-962, 1997.
11. Heerdt PM, Pleimann BE: The dose-dependent effects of halothane on right ventricular contraction pattern and regional inotropy in swine. Anesth Analg 82:1152-1158, 1996.
12. Heerdt PM, Gandhi CD, Dickstein ML: Disparity of isoflurane effects on left and right ventricular afterload and hydraulic power generation in swine. Anesth Analg 87:511-521, 1998.
13. Hanouz JL, Massetti M, Guesne G, et al: In vitro effects of desflurane, sevoflurane, isoflurane, and halothane in isolated human right atria. Anesthesiology 92:116-124, 2000.
14. Gare M, Schwabe DA, Hettrick DA, et al: Desflurane, sevoflurane, and isoflurane affect left atrial active and passive mechanical properties and impair left atrial-left ventricular coupling *in vivo*. Analysis using pressure-volume relations. Anesthesiology 95:689-698, 2001.
15. Barbier P, Solomon SB, Schiller NB, et al: Left atrial relaxation and left ventricular systolic func-

tion determine left atrial reservoir function. Circulation 100:427-436, 1999.
16. Kehl F, LaDisa JF Jr, Hettrick DA, et al: Influence of isoflurane on left atrial function in dogs with pacing-induced cardiomyopathy: Evaluation with pressure-volume relations. J Cardiothorac Vasc Anesth 17:709-714, 2003.
17. Stowe DF, Marijic J, Bosnjak ZJ, et al: Direct comparative effects of halothane, enflurane, and isoflurane on oxygen supply and demand in isolated hearts. Anesthesiology 74:1087-1095, 1991.
18. Crystal GJ, Kim S-J, Czinn EA, et al: Intracoronary isoflurane causes marked vasodilation in canine hearts. Anesthesiology 74:757-765, 1991.
19. Hickey RF, Cason BA, Shubayev I: Regional vasodilating properties of isoflurane in normal swine myocardium. Anesthesiology 80:574-581, 1994.
20. Crystal GJ, Kim S-J, Salem MR, et al: Nitric oxide does not mediate coronary vasodilation by isoflurane. Anesthesiology 81:209-220, 1994.
21. Conzen PF, Habazettl H, Vollmar B, et al: Coronary microcirculation during halothane, enflurane, isoflurane, and adenosine in dogs. Anesthesiology 76:261-270, 1992.
22. Blaise G, To Q, Parent M, et al: Does halothane interfere with the release, action, or stability of endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide? Anesthesiology 80:417-426, 1994.
23. Hart JL, Jing M, Bina S, et al: Effects of halothane on EDRF/cGMP-mediated vascular smooth muscle relaxations. Anesthesiology 79:323-331, 1993.
24. Yoshida K-I, Okabe E: Selective impairment of endothelium-dependent relaxation by sevoflurane: Oxygen free radicals participation. Anesthesiology 76:440-447, 1992.
25. Larach DR, Schuler HG: Potassium channel blockade and halothane vasodilation in conducting and resistance coronary arteries. J Pharmacol Exp Ther 267:72-81, 1993.
26. Cason BA, Shubayev I, Hickey RF: Blockade of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels eliminates isoflurane-induced coronary artery vasodilation. Anesthesiology 81:1245-1255, 1994.
27. Crystal GJ, Gurevicius J, Salem MR, et al: Role of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in coronary vasodilation by halothane, isoflurane, and enflurane. Anesthesiology 86:448-458, 1997.
28. Kersten JR, Schmeling TJ, Hettrick DA, et al: Mechanism of cardioprotection by isoflurane: Role of adenosine triphosphate-regulated potassium (K_{ATP}) channels. Anesthesiology 85:794-807, 1996.
29. Pagel PS, Hettrick DA, Lowe D, et al: Desflurane and isoflurane exert modest beneficial actions on left ventricular diastolic function during myocardial ischemia in dogs. Anesthesiology 83:1021-1035, 1995.
30. Hartman JC, Kampine JP, Schmeling WT, et al: Steal-prone coronary circulation in chronically instrumented dogs: Isoflurane versus adenosine. Anesthesiology 74:744-756, 1991.
31. Hartman JC, Kampine JP, Schmeling WT, et al: Volatile anesthetics and regional myocardial perfusion in chronically instrumented dogs: Halothane versus isoflurane in a single-vessel disease model with enhanced collateral development. J Cardiothorac Anesth 4:588-603, 1990.
32. Hartman JC, Pagel PS, Kampine JP, et al: Influence of desflurane on the regional distribution of coronary blood flow in a chronically instrumented canine model of multivessel coronary artery obstruction. Anesth Analg 72:289-299, 1991.
33. Kersten JR, Brayer AP, Pagel PS, et al: Perfusion of ischemic myocardium during anesthesia with sevoflurane. Anesthesiology 81:995-1004, 1994.
34. Marijic J, Stowe DF, Turner LA, et al: Differential protective effects of halothane and isoflurane against hypoxic and reoxygenation injury in the isolated guinea pig heart. Anesthesiology 73:976-983, 1990.
35. Novalija E, Fujita S, Kampine JP, et al: Sevoflurane mimics ischemic preconditioning effects on coronary flow and nitric oxide release in isolated hearts. Anesthesiology 91:701-712, 1999.
36. Kanaya N, Fujita S: The effects of isoflurane on regional myocardial contractility and metabolism in «stunned» myocardium in acutely instrumented dogs. Anesth Analg 79:447-454, 1994.
37. Lochner A, Harper IS, Salie R, et al: Halothane protects the isolated rat myocardium against excessive total intracellular calcium and structural damage during ischemia and reperfusion. Anesth Analg 79:226-233, 1994.
38. Cason BA, Gamperl AK, Slocum RE, et al: Anesthetic-induced preconditioning. Previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. Anesthesiology 87:1182-1190, 1997.
39. Cope DK, Impastato WK, Cohen MV, et al: Volatile anesthetics protect the ischemic rabbit myocardium from infarction. Anesthesiology 86:699-709, 1997.
40. Ludwig LM, Gross GJ, Kersten JR, et al: Morphine enhances pharmacological preconditioning by isoflurane: Role of mitochondrial K_{ATP} channels and opioid receptors. Anesthesiology 98:705-711, 2003.
41. Kehl F, Krolikowski JG, Mraovic B, et al: Is isoflurane-induced preconditioning dose related? Anesthesiology 96:675-680, 2002.
42. Zaugg M, Lucchinetti E, Spahn DR, et al: Volatile anesthetics mimic cardiac preconditioning by priming the activation of mitochondrial K_{ATP} channels via multiple signaling pathways. Anesthesiology 97:4-14, 2002.
43. Tanaka K, Weihrauch D, Kehl F, et al: Mechanism of preconditioning by isoflurane in rabbits: A direct role for reactive oxygen species. Anesthesiology 97:1485-1490, 2002.
44. Toller WG, Kersten JR, Pagel PS, et al: Sevoflurane reduces myocardial infarct size and decreases the time threshold for ischemic preconditioning in dogs. Anesthesiology 91:1437-1446, 1999.
45. Riess ML, Kevin LG, Camara AK, et al: Dual exposure to sevoflurane improves anesthetic preconditioning in intact hearts. Anesthesiology 100:569-574, 2004.
46. Kevin LG, Katz P, Camara AK, et al: Anesthetic preconditioning: Effects on latency to ischemic injury in isolated hearts. Anesthesiology 99:385-391, 2003.
47. Bouwman RA, van't Hof FN, de Ruijter W, et al: The mechanism of sevoflurane-induced cardioprotection is independent of applied ischaemic stimulus in rat trabeculae. Br J Anaesth 97:307-314, 2006.
48. Sniecinski R, Liu H: Reduced efficacy of volatile anesthetic preconditioning with advanced age in isolated rat myocardium. Anesthesiology 100:589-597, 2004.
49. Riess ML, Camara AK, Rhodes SS, et al: Increasing heart size and age attenuate anesthetic preconditioning in guinea pig isolated hearts. Anesth Analg 101:1572-1576, 2005.
50. Liu H, Wang L, Eaton M, et al: Sevoflurane preconditioning limits intracellular/mitochondrial Ca^{2+} in ischemic newborn myocardium. Anesth Analg 101:349-355, 2005.
51. Kehl F, Krolikowski JG, Tessmer JP, et al: Increases in coronary collateral blood flow produced by sevoflurane are mediated by calcium-activated potassium (BK_{Ca}) channels *in vivo*. Anesthesiology 97:925-931, 2002.
52. de Klaver MJ, Manning L, Palmer LA, et al: Isoflurane pretreatment inhibits cytokine-induced cell death in cultured rat smooth muscle cells and human endothelial cells. Anesthesiology 97:24-32, 2002.
53. Hu G, Salem MR, Crystal GJ: Role of adenosine receptors in volatile anesthetic preconditioning against neutrophil-induced contractile dysfunction in isolated rat hearts. Anesthesiology 103:287-295, 2005.
54. Zaugg M, Lucchinetti E, Uecker M, et al: Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signaling and cytoprotective mechanisms. Br J Anaesth 91:551-565, 2003.
55. Zaugg M, Lucchinetti E, Garcia C, et al: Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part II. Clinical implications. Br J Anaesth 91:566-576, 2003.
56. Tanaka K, Ludwig LM, Kersten JR, et al: Mechanisms of cardioprotection by volatile anesthetics. Anesthesiology 100:707-721, 2004.
57. De Hert SG, Turani F, Mathur S, et al: Cardioprotection with volatile anesthetics: Mechanisms and clinical implications. Anesth Analg 100:1584-1593, 2005.
58. Schlack W, Preckel B, Stunneck D, et al: Effects of halothane, enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on myocardial reperfusion injury in the isolated rat heart. Br J Anaesth 81:913-919, 1998.
59. Patel HH, Ludwig LM, Fryer RM, et al: Delta opioid agonists and volatile anesthetics facilitate cardioprotection via potentiation of K_{ATP} channel opening. FASEB J 16:1468-1470, 2002.
60. Ludwig LM, Weihrauch D, Kersten JR, et al: Protein kinase C translocation and Src protein tyrosine kinase activation mediate isoflurane-induced preconditioning *in vivo*: Potential downstream targets of mitochondrial K_{ATP} channels and reactive oxygen species. Anesthesiology 100:532-539, 2004.
61. Zhong C, Zhou Y, Liu H: Nuclear factor κB and anesthetic preconditioning during myocardial ischemia-reperfusion. Anesthesiology 100:540-546, 2004.
62. Hausenloy DJ, Yellon DM: New directions for protecting the heart against ischaemia-reperfusion injury: Targeting the reperfusion injury salvage kinase (RISK)-pathway. Cardiovasc Res 61:448-460, 2004.
63. Inagaki N, Gonoi T, Clement JP, et al: Reconstitution of IK_{ATP}: An inward rectifier subunit plus the sulfonylurea receptor. Science 270:1166-1170, 1995.
64. Suzuki M, Sasaki N, Miki T, et al: Role of sarcolemmal K_{ATP} channels in cardioprotection against ischemia/reperfusion injury in mice. J Clin Invest 109:509-516, 2002.
65. Sato T, Sasaki N, Seharaseyon J, et al: Selective pharmacological agents implicate mitochondrial but not sarcolemmal K_{ATP} channels in ischemic cardioprotection. Circulation 101:2418-2423, 2000.
66. Dos Santos P, Kowaltowski AJ, Laclau MN, et al: Mechanisms by which opening the mitochondrial ATP-sensitive K^+ channel protects the ischemic heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol 283:H284-H295, 2002.
67. Holmuhamedov EL, Wang L, Terzic A: ATP-sensitive K^+ channel openers prevent Ca^{2+} overload in rat cardiac mitochondria. J Physiol 519:347-360, 1999.
68. Green DR, Reed JC: Mitochondria and apoptosis. Science 281:1309-1312, 1998.
69. Gottlieb RA, Engler RL: Apoptosis in myocardial ischemia-reperfusion. Ann N Y Acad Sci 874:412-426, 1999.
70. Ozcan C, Bienengraeber M, Dzeja PP, et al: Potassium channel openers protect cardiac mitochondria by attenuating oxidant stress at reoxygenation. Am J Physiol Heart Circ Physiol 282:H531-H539, 2002.
71. Minners J, Lacerda L, McCarthy J, et al: Ischemic and pharmacological preconditioning in Girardi cells and C2C12 myotubes induce mitochondrial

uncoupling. Circ Res 89:787-792, 2001.

72. Halestrap AP: The regulation of the matrix volume of mammalian mitochondria *in vivo* and *in vitro* and its role in the control of mitochondrial metabolism. Biochim Biophys Acta 973:355-382, 1989.
73. Garlid KD: Cation transport in mitochondria—the potassium cycle. Biochim Biophys Acta 1275:123-126, 1996.
74. Holmuhamedov EL, Jovanovic S, Dzeja PP, et al: Mitochondrial ATP-sensitive K^+ channels modulate cardiac mitochondrial function. Am J Physiol Heart Circ Physiol 275:H1567-H1576, 1998.
75. Costa AD, Quinlan CL, Andrukhiv A, et al: The direct physiological effects of mitochondrial K_{ATP} opening on heart mitochondria. Am J Physiol Heart Circ Physiol 290:H406-H415, 2006.
76. Sergeev P, da Silva R, Lucchinetti E, et al: Trigger-dependent gene expression profiles in cardiac preconditioning: Evidence for distinct genetic programs in ischemic and anesthetic preconditioning. Anesthesiology 100:474-488, 2004.
77. Tanaka K, Weihrauch D, Ludwig LM, et al: Mitochondrial adenosine triphosphate-regulated potassium channel opening acts as a trigger for isoflurane-induced preconditioning by generating reactive oxygen species. Anesthesiology 98:935-943, 2003.
78. Roscoe AK, Christensen JD, Lynch C 3rd: Isoflurane, but not halothane, induces protection of human myocardium via adenosine A_1 receptors and adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. Anesthesiology 92:1692-1701, 2000.
79. Toller WG, Gross ER, Kersten JR, et al: Sarcolemmal and mitochondrial adenosine triphosphate-dependent potassium (K_{ATP}) channels. Mechanism of desflurane-induced cardioprotection. Anesthesiology 92:1731-1739, 2000.
80. Hanouz JL, Yvon A, Massetti M, et al: Mechanisms of desflurane-induced preconditioning in isolated human right atria *in vitro*. Anesthesiology 97:33-41, 2002.
81. Kwok WM, Martinelli AT, Fujimoto K, et al: Differential modulation of the cardiac adenosine triphosphate-sensitive potassium channel by isoflurane and halothane. Anesthesiology 97:50-56, 2002.
82. Han J, Kim E, Ho WK, et al: Effects of volatile anesthetic isoflurane on ATP-sensitive K^+ channels in rabbit ventricular myocytes. Biochem Biophys Res Commun 229:852-856, 1996.
83. Aizawa K, Turner LA, Weihrauch D, et al: Protein kinase C-ε primes the cardiac sarcolemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channel to modulation by isoflurane. Anesthesiology 101:381-389, 2004.
84. Turner LA, Fujimoto K, Suzuki A, et al: The interaction of isoflurane and protein kinase C–activators on sarcolemmal K_{ATP} channels. Anesth Analg 100:1680-1686, 2005.
85. An J, Stadnicka A, Kwok WM, et al: Contribution of reactive oxygen species to isoflurane-induced sensitization of cardiac sarcolemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channel to pinacidil. Anesthesiology 100:575-580, 2004.
86. Stadnicki A, Bosjnak ZJ: Isoflurane decreases ATP sensitivity of guinea pig cardiac sarcolemmal KATP channel at reduced intracellular pH. Anesthesiology 98:396-403, 2003.
87. Marinovic J, Bosjnak ZJ, Stadnicka A: Distinct roles of sarcolemmal and mitochondial adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in isoflurane-induced protection against oxidative stress. Anesthesiology 105:98-104, 2006.
88. Marinovic J, Bosnjak ZJ, Stadnicka A: Preconditioning by isoflurane induces lasting sensitization of the cardiac sarcolemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channel by a protein kinase C-δ–mediated mechanism. Anesthesiology 103:540-547, 2005.
89. Stadnicka A, Marinovic J, Bienengraeber M, et al: Impact of *in vivo* preconditioning by isoflurane on adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in the rat heart: Lasting modulation of nucleotide sensitivity during early memory period. Anesthesiology 104:503-510, 2006.
90. Bienengraeber M, Warltier DC, Bosnjak ZJ, et al: Mechanism of cardiac sarcolemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channel activation by isoflurane in a heterogenous expression system. Anesthesiology 105:534-540, 2006.
91. Kohro S, Hogan QH, Nakae Y, et al: Anesthetic effects on mitochondrial ATP-sensitive K channel. Anesthesiology 95:1435-1440, 2001.
92. Nakae Y, Kwok WM, Bosnjak ZJ, et al: Isoflurane activates rat mitochondrial ATP-sensitive K^+ channels reconstituted in lipid bilayers. Am J Physiol Heart Circ Physiol 284:H1865-H1871, 2003.
93. Nakae Y, Kohro S, Hogan QH, et al: Intracellular mechanism of mitochondrial adenosine triphosphate-sensitive potassium channel activation with isoflurane. Anesth Analg 97:1025-1032, 2003.
94. Gross GJ, Peart JN: K_{ATP} channels and myocardial preconditioning: An update. Am J Physiol Heart Circ Physiol 285:H921-H930, 2003.
95. Crystal GJ, Zhou X, Gurevicius J, et al: Direct coronary vasomotor effects of sevoflurane and desflurane in in situ canine hearts. Anesthesiology 92:1103-1113, 2000.
96. Piriou V, Ross S, Pigott D, et al: Beneficial effect of concomitant administration of isoflurane and nicorandil. Br J Anaesth 79:68-77, 1997.
97. Toller WG, Kersten JR, Gross ER, et al: Isoflurane preconditions myocardium against infarction via activation of inhibitory guanine (G_i) nucleotide binding proteins. Anesthesiology 92:1400-1407, 2000.
98. Kersten JR, Orth KG, Pagel PS, et al: Role of adenosine in isoflurane-induced cardioprotection. Anesthesiology 86:1128-1139, 1997.
99. Wakeno–Takahashi M, Otani H, Nakao S, et al: Adenosine and a nitric oxide donor enhances cardioprotection by preconditioning with isoflurane through mitochondrial adenosine triphosphate-sensitive K^+ channel-dependent and -independent mechanisms. Anesthesiology 100:515-524, 2004.
100. Ishizawa Y, Pidikiti R, Liebman PA, et al: G protein-coupled receptors as direct targets of inhaled anesthetics. Mol Pharmacol 61:945-952, 2002.
101. Lange M, Smul TM, Blomeyer CA, et al: Role of the β_1-adrenergic pathway in anesthetic and ischemic preconditioning against myocardial infarction in the rabbit heart *in vivo*. Anesthesiology 105:503-510, 2006.
102. Liu H, McPherson BC, Yao Z: Preconditioning attenuates apoptosis and necrosis: Role of protein kinase C-epsilon and -delta isoforms. Am J Physiol Heart Circ Physiol 281:H404-H410, 2001.
103. Toller WG, Montgomery MW, Pagel PS, et al: Isoflurane-enhanced recovery of canine stunned myocardium: Role for protein kinase C? Anesthesiology 91:713-722, 1999.
104. Fujimoto K, Bosnjak ZJ, Kwok WM: Isoflurane-induced facilitation of the cardiac sarcolemmal K_{ATP} channel. Anesthesiology 97:57-65, 2002.
105. Light PE, Bladen C, Winkfein RJ, et al: Molecular basis of protein kinase C–induced activation of ATP-sensitive potassium channels. Proc Natl Acad Sci U S A 97:9058-9063, 2000.
106. Uecker M, Da Silva R, Grampp T, et al: Translocation of protein kinase C isoforms to subcellular targets in ischemic and anesthetic preconditioning. Anesthesiology 99:138-147, 2003.
107. Novalija E, Kevin LG, Camara AK, et al: Reactive oxygen species precede the epsilon isoform of protein kinase C in the anesthetic preconditioning signaling cascade. Anesthesiology 99:421-428, 2003.
108. Obal D, Weber NC, Zacharowski K, et al: Role of protein kinase C-ε in isoflurane-induced cardioprotection. Br J Anaesth 94:166-173, 2005.
109. Toma O, Weber NC, Wolter JI, et al: Desflurane preconditioning induces time-dependent activation of protein kinase C epsilon and extracellular-signal regulated kinase 1 and 2 in the rat heart *in vivo*. Anesthesiology 101:1372-1380, 2004.
110. Bouwman RA, Musters RJ, van Beek–Harmsen BJ, et al: Reactive oxygen species precede protein kinase C-δ activation independent of adenosine triphosphate-sensitive mitochondrial channel opening in sevoflurane-induced cardioprotection. Anesthesiology 100:506-514, 2004.
111. Baines CP, Wang L, Cohen MV, et al: Protein tyrosine kinase is downstream of protein kinase C for ischemic preconditioning's anti-infarct effect in the rabbit heart. J Mol Cell Cardiol 30:383-392, 1998.
112. Ping P, Zhang J, Cao X, et al: PKC-dependent activation of p44/p42 MAPKs during myocardial ischemia-reperfusion in conscious rabbits. Am J Physiol 276:H1468-H1481, 1999.
113. Ebel D, Mullenheim J, Sudkamp H, et al: Role of tyrosine kinase in desflurane-induced preconditioning. Anesthesiology 100:555-561, 2004.
114. Wang C, Weihrauch D, Schwabe DA, et al: Extracellular signal-regulated kinases trigger isoflurane preconditioning concomitant with upregulation of hypoxia-inducible factor-1α and vascular endothelial growth factor in rats. Anesth Analg 103:281-288, 2006.
115. Bilton RL, Booker GW: The subtle side to hypoxia inducible factor (HIFα) regulation. Eur J Biochem 270:791-798, 2003.
116. Liu Y, Cox SR, Morita T, et al: Hypoxia regulates vascular endothelial growth factor gene expression in endothelial cells. Identification of a 5′ enhancer. Circ Res 77:638-643, 1995.
117. Matsunaga T, Warltier DC, Weihrauch D, et al: Ischemia-induced coronary collateral growth is dependent on vascular endothelial growth factor and nitric oxide. Circulation 102:3098-3103, 2000.
118. Kim CH, Cho YS, Chun YS, et al: Early expression of myocardial HIF-1α in response to mechanical stresses: Regulation by stretch-activated channels and the phosphatidylinositol-3-kinase signaling pathway. Circ Res 90:E25-E33, 2002.
119. Maulik N, Das DK: Potentiation of angiogenic response by ischemia and hypoxic preconditioning of the heart. J Cell Mol Med 6:13-24, 2002.
120. da Silva R, Grampp T, Pasch T, et al: Differential activation of mitogen-activated protein kinases in ischemic and anesthetic preconditioning. Anesthesiology 100:59-69, 2004.
121. Weber NC, Toma O, Wolter JI, et al: Mechanisms of xenon- and isoflurane-induced preconditioning. A potential link to the cytoskeleton via the MAPKAPK-2/HSP27 pathway. Br J Pharmacol 146:445-455, 2005.
122. Costa AD, Garlid KD, West IC, et al: Protein kinase G transmits the cardioprotection signal from cytosol to mitochondria. Circ Res 97:329-336, 2005.
123. Cantley LC: The phosphoinositide 3-kinase pathway. Science 296:1655-1657, 2002.
124. Raphael J, Rivo J, Gozal Y: Isoflurane-induced myocardial preconditioning is dependent on phosphatidylinositol-3-kinase/Akt signaling. Br J Anaesth 95:756-763, 2005.
125. Raphael J, Abedat S, Rivo J, et al: Volatile anesthetic preconditioning attenuates myocardial apoptosis in rabbits after regional ischemia and reperfusion via Akt signaling and modulation of Bcl-2 family proteins. J Pharmacol Exp Ther 318:186-194, 2006.
126. Jamnicki–Abegg M, Weihrauch D, Pagel PS, et al: Isoflurane inhibits cardiac myocyte apoptosis during oxidative and inflammatory stress by activating Akt and enhancing Bcl-2 expression. Anesthesiology 103:1006-1014, 2005.

127. Hausenloy DJ, Maddock HL, Baxter GF, et al: Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening: A new paradigm for myocardial preconditioning? Cardiovasc Res 55:534-543, 2002.
128. Griffiths EJ, Halestrap AP: Mitochondrial non-specific pores remain closed during cardiac ischemia but open upon reperfusion. Biochem J 307:93-98, 1995.
129. Rajesh KG, Sasaguri S, Zhitian Z, et al: Second window of ischemic preconditioning regulates mitochondrial permeability transition pore by enhancing Bcl-2 expression. Cardiovasc Res 59:297-307, 2003.
130. Piriou V, Chiari P, Gateau–Roesch O, et al: Desflurane-induced preconditioning alters calcium-induced mitochondrial permeability transition. Anesthesiology 100:581-588, 2004.
131. Ljubkovic M, Mio Y, Marinovic J, et al: Isoflurane preconditioning uncouples mitochondria and protects against hypoxia-reoxygenation. Am J Physiol Cell Physiol 292:C1583-C1590, 2007.
132. Bolli R, Marban E: Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. Physiol Rev 79:609-634, 1999.
133. Glantz L, Ginosar Y, Chevion M, et al: Halothane prevents postischemic production of hydroxyl radicals in the canine heart. Anesthesiology 86:440-447, 1997.
134. Novalija E, Varadarajan SG, Camara AK, et al: Anesthetic preconditioning: Triggering role of reactive oxygen and nitrogen species in isolated hearts. Am J Physiol Heart Circ Physiol 283:H44-H52, 2002.
135. Tritto I, D'Andrea D, Eramo N, et al: Oxygen radicals can induce preconditioning in rabbit hearts. Circ Res 80:743-748, 1997.
136. Baines CP, Goto M, Downey JM: Oxygen radicals released during ischemic preconditioning contribute to cardioprotection in the rabbit myocardium. J Mol Cell Cardiol 29:207-216, 1997.
137. Smul TM, Lange M, Redel A, et al: Desflurane-induced preconditioning against myocardial infarction is mediated by nitric oxide. Anesthesiology 105:719-725, 2006.
138. Mullenheim J, Ebel D, Frassdorf J, et al: Isoflurane preconditions myocardium against infarction via release of free radicals. Anesthesiology 96:934-940, 2002.
139. Pain T, Yang XM, Critz SD, et al: Opening of mitochondrial K_{ATP} channels triggers the preconditioned state by generating free radicals. Circ Res 87:460-466, 2000.
140. Kulisz A, Chen N, Chandel NS, et al: Mitochondrial ROS initiate phosphorylation of p38 MAP kinase during hypoxia in cardiomyocytes. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 282:L1324-L1329, 2002.
141. Nishida M, Maruyama Y, Tanaka R, et al: G alpha(i) and G alpha(o) are target proteins of reactive oxygen species. Nature 408:492-495, 2000.
142. Carroll R, Gant VA, Yellon DM: Mitochondrial K_{ATP} channel opening protects a human atrial-derived cell line by a mechanism involving free radical generation. Cardiovasc Res 51:691-700, 2001.
143. McPherson BC, Yao Z: Morphine mimics preconditioning via free radical signals and mitochondrial K_{ATP} channels in myocytes. Circulation 103:290-295, 2001.
144. Andrukhiv A, Costa AD, West IC, et al: Opening mitoK_{ATP} increases superoxide generation from complex I of the electron transport chain. Am J Physiol Heart Circ Physiol 291:H2067-H2074, 2006.
145. Zhang DX, Chen YF, Campbell WB, et al: Characteristics and superoxide-induced activation of reconstituted myocardial mitochondrial ATP-sensitive potassium channels. Circ Res 89:1177-1183, 2001.
146. Lebuffe G, Schumacker PT, Shao ZH, et al: ROS and NO trigger early preconditioning: Relationship to mitochondrial K_{ATP} channel. Am J Physiol Heart Circ Physiol 284:H299-H308, 2003.
147. Gross GJ, Fryer RM: Mitochodrial K_{ATP} channels: Triggers or distal effectors of ischemic or pharmacological preconditioning? Circ Res 87:431-433, 2000.
148. Kevin LG, Novalija E, Riess M, et al: Sevoflurane exposure generates superoxide but leads to decreased superoxide during ischemia and reperfusion in isolated hearts. Anesth Analg 96:949-955, 2003.
149. Zorov DB, Filburn CR, Klotz LO, et al: Reactive oxygen species (ROS)-induced ROS release: A new phenomenon accompanying induction of the mitochondrial permeability transition in cardiac myocytes. J Exp Med 192:1001-1014, 2000.
150. Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ: Mitochondrial ROS-induced ROS release: An update and review. Biochim Biophys Acta 1757:509-517, 2006.
151. Kim JS, Jin Y, Lemasters JJ: Reactive oxygen species, but not Ca^{2+} overloading, trigger pH- and mitochondrial permeability transition-dependent death of adult rat myocytes after ischemia-reperfusion. Am J Physiol Heart Circ Physiol 290:H2024-H2034, 2006.
152. Vanden Hoek TL, Becker LB, Shao Z, et al: Reactive oxygen species released from mitochondria during brief hypoxia induce preconditioning in cardiomyocytes. J Biol Chem 273:18092-18098, 1998.
153. Yao Z, Tong J, Tan X, et al: Role of reactive oxygen species in acetylcholine-induced preconditioning in cardiomyocytes. Am J Physiol Heart Circ Physiol 277:H2504-H2509, 1999.
154. Hanley PJ, Ray J, Brandt U, et al: Halothane, isoflurane, and sevoflurane inhibit NADH:ubiquinone oxidoreductase (complex I) of cardiac mitochondria. J Physiol 544:687-693, 2002.
155. Riess ML, Eells JT, Kevin KG, et al: Attenuation of mitochondrial respiration by sevoflurane in isolated cardiac mitochondria is mediated in part by reactive oxygen species. Anesthesiology 100:498-505, 2004.
156. Riess ML, Kevin LG, McCormick J, et al: Anesthetic preconditioning: The role of free radicals in sevoflurane-induced attenuation of mitochondrial electron transport in Guinea pig isolated hearts. Anesth Analg 100:46-53, 2005.
157. Ludwig LM, Tanaka K, Eells JT, et al: Isoflurane-induced preconditioning is mediated by reactive oxygen species generated from mitochondrial electron transport chain complex III. Anesth Analg 99:1308-1315, 2004.
158. Alcindor D, Krolikowski JG, Pagel PS, et al: Cyclooxygenase-2 mediates ischemic, anesthetic, and pharmacologic preconditioning *in vivo*. Anesthesiology 100:547-554, 2004.
159. Aikawa R, Komuro I, Yamazaki T, et al: Oxidative stress activates extracellular signal-regulated kinases through Src and Ras in cultured cardiac myocytes of neonatal rats. J Clin Invest 100:1813-1821, 1997.
160. Nishida M, Schey KL, Takagahara S, et al: Activation mechanism of G_i and G_o by reactive oxygen species. J Biol Chem 277:9036-9042, 2002.
161. Liu Y, Gutterman DD: Oxidative stress and potassium channel function. Clin Exp Pharmacol Physiol 29:305-311, 2002.
162. Bolli R: The late phase of preconditioning. Circ Res 87:972-983, 2000.
163. Banerjee S, Tang XL, Qiu Y, et al: Nitroglycerin induced late preconditioning against myocardial stunning via a PKC-dependent pathway. Am J Physiol Heart Circ Physiol 277:H2488-H2494, 1999.
164. Dawn B, Takano H, Tang XL, et al: Role of Src protein tyrosine kinases in late preconditioning against myocardial infarction. Am J Physiol Heart Circ Physiol 283:H549-H556, 2002.
165. Shinmura K, Tang XL, Wang Y, et al: Cyclooxygenase-2 mediates the cardioprotective effects of the late phase of ischemic preconditioning in conscious rabbits. Proc Natl Acad Sci U S A 97:10197-10202, 2000.
166. Takano H, Manchikalapudi S, Tang XL, et al: Nitric oxide synthase is the mediator of late preconditioning against myocardial infarction in conscious rabbits. Circulation 98:441-449, 1998.
167. Xuan YT, Tang XL, Banerjee S, et al: Nuclear factor-κB plays an essential role in the late phase of ischemic preconditioning in conscious rabbits. Circ Res 84:1095-1109, 1999.
168. Tonkovic–Capin M, Gross GJ, Bosnjak ZJ, et al: Delayed cardioprotection by isoflurane: Role of K_{ATP} channels. Am J Physiol Heart Circ Physiol 283:H61-H68, 2002.
169. Masui K, Kashimoto S, Furuya A, et al: Isoflurane and sevoflurane during reperfusion prevent recovery from ischaemia in mitochondrial K_{ATP} channel blocker pretreated hearts. Eur J Anaesthesiol 23:123-129, 2006.
170. Lutz M, Liu H: Inhaled sevoflurane produces better delayed myocardial protection at 48 versus 24 hours after exposure. Anesth Analg 102:984-990, 2006.
171. Mullenheim J, Ebel D, Bauer M, et al: Sevoflurane confers additional cardioprotection after ischemic late preconditioning in rabbits. Anesthesiology 99:624-631, 2003.
172. Kehl F, Pagel PS, Krolikowski JG, et al: Isoflurane does not produce a second window of preconditioning against myocardial infarction *in vivo*. Anesth Analg 95:1162-1168, 2002.
173. Chiari PC, Pagel PS, Tanaka K, et al: Intravenous emulsified halogenated anesthetics produced acute and delayed preconditioning against myocardial infarction in rabbits. Anesthesiology 101:1160-1166, 2004.
174. Lucchinetti E, Aguirre J, Feng J, et al: Molecular evidence of late preconditioning after sevoflurane inhalation in healthy volunteers. Anesth Analg 105:629-640, 2007.
175. Tanaka K, Ludwig LM, Krolikowski JG, et al: Isoflurane produced delayed preconditioning against myocardial ischemia and reperfusion injury: role of cyclooxygenase-2. Anesthesiology 100:525-531, 2004.
176. Shinmura K, Xuan YT, Tang XL, et al: Inducible nitric oxide synthase modulates cyclooxygenase-2 activity in the heart of conscious rabbits during the late phase of ischemic preconditioning. Circ Res 90:602-608, 2002.
177. Bolli R, Manchikalapudi S, Tang XL, et al: The protective effect of late preconditioning against myocardial stunning in conscious rabbits is mediated by nitric oxide synthase: Evidence that nitric oxide acts both as a trigger and as a mediator of the late phase of ischemic preconditioning. Circ Res 81:1094-1107, 1997.
178. Wang Y, Kodani E, Wang J, et al: Cardioprotection during the final stage of the late phase of ischemic preconditioning is mediated by neuronal NOS in concert with cyclooxygenase-2. Circ Res 95:84-91, 2004.
179. Chiari PC, Bienengraeber MW, Weihrauch D, et al: Role of endothelial nitric oxide synthase as a trigger and mediator of isoflurane-induced delayed preconditioning in rabbit myocardium. Anesthesiology 103:74-83, 2005.
180. Wakeno–Takahashi M, Otani H, Nakao S, et al: Isoflurane induces second window of preconditioning through upregulation of inducible nitric oxide synthase in rat heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol 289:H2585-H2591, 2005.
181. Wang C, Chiari PC, Weihrauch D, et al: Gender-specificity of delayed preconditioning by isoflurane in rabbits: potential role of endothelial nitric oxide synthase. Anesth Analg 103:274-280, 2006.
182. Shi Y, Hutchins WC, Su J, et al: Delayed cardio-

protection with isoflurane: Role of reactive oxygen and nitrogen. Am J Physiol Heart Circ Physiol 288:H175-H184, 2005.
183. Patel HH, Fryer RM, Gross ER, et al: 12-Lipoxygenase in opioid-induced delayed cardioprotection: Gene array, mass spectrometric, and pharmacological analyses. Circ Res 92:676-682, 2003.
184. Tsutsumi YM, Patel HH, Huang D, et al: Role of 12-lipoxygenase in volatile anesthetic-induced delayed preconditioning in mice. Am J Physiol Heart Circ Physiol 291:H979-H983, 2006.
185. Vinten–Johansen J: Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury. Cardiovasc Res 61:481-497, 2004.
186. Sato H, Jordan JE, Zhao ZQ, et al: Gradual reperfusion reduces infarct size and endothelial injury but augments neutrophil accumulation. Ann Thorac Surg 64:1099-1107, 1997.
187. Vinten–Johansen J, Lefer DJ, Nakanishi K, et al: Controlled coronary hydrodynamics at the time of reperfusion reduces postischemic injury. Coron Artery Dis 3:1081-1093, 1992.
188. Kin H, Zhao ZQ, Sun HY, et al: Postconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting events in the early minutes of reperfusion. Cardiovasc Res 62:74-85, 2004.
189. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al: Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: Comparison with ischemic preconditioning. Am J Physiol Heart Circ Physiol 285:H579-H588, 2003.
190. Yang XM, Proctor JB, Cui L, et al: Multiple, brief coronary occlusions during early reperfusion protect rabbit hearts by targeting cell signaling pathways. J Am Coll Cardiol 44:1103-1110, 2004.
191. Tsang A, Hausenloy DJ, Mocanu MM, et al: Postconditioning: A form of «modified reperfusion» protects myocardium by activating the PI3K-Akt pathway. Circ Res 95:230-232, 2004.
192. Juhaszova M, Zorov DB, Kim SH, et al: Glycogen sythase kinase-3b mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore. J Clin Invest 113:1535-1549, 2004.
193. Gateau–Roesch O, Argaud L, Ovize M: Mitochondrial permeability transition pore and postconditioning. Cardiovasc Res 70:264-273, 2006.
194. Staat P, Rioufol G, Piot C, et al: Postconditioning the human heart. Circulation 112:2143-2148, 2005.
195. Hausenloy D, Yellon D: Survival kinases in ischemic preconditioning and postconditioning. Cardiovasc Res 70:240-253, 2006.
196. Siegmund B, Schlack W, Ladilov YV, et al: Halothane protects cardiomyocytes against reoxygenation-induced hypercontracture. Circulation 96:4372-4379, 1997.
197. Schlack W, Preckel B, Barthel H, et al: Halothane reduces reperfusion injury after regional ischaemia in the rabbit heart *in vivo*. Br J Anaesth 79:88-96, 1997.
198. Preckel B, Schlack W, Comfere T, et al: Effects of enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on reperfusion injury after regional myocardial ischaemia in the rabbit heart *in vivo*. Br J Anaesth 81:905-912, 1998.
199. Obal D, Preckel B, Scharbatke H, et al: One MAC of sevoflurane provides protection against reperfusion injury in the rat heart *in vivo*. Br J Anaesth 87:905-911, 2001.
200. Varadarajan SG, An J, Novalija E, et al: Sevoflurane before or after ischemia improves contractile and metabolic function while reducing myoplasmic Ca^{2+} loading in intact hearts. Anesthesiology 96:125-133, 2002.
201. Heindl B, Reichle FM, Zahler S, et al: Sevoflurane and isoflurane protect the reperfused guinea pig heart by reducing postischemic adhesion of polymorphonuclear neutrophils. Anesthesiology 91: 521-530, 1999.
202. Lucchinetti E, da Silva R, Pasch T, et al: Anaesthetic preconditioning but not postconditioning prevents early activation of the deleterious cardiac remodelling programme: Evidence of opposing genomic responses in cardioprotection by pre- and postconditioning. Br J Anaesth 95:140-152, 2005.
203. Chiari PC, Bienengraeber MW, Pagel PS, et al: Isoflurane protects against myocardial infarction during early reperfusion by activation of phosphatidylinositol-3-kinase signal transduction: Evidence for anesthetic-induced postconditioning in rabbits. Anesthesiology 102:102-109, 2005.
204. Feng J, Fischer G, Lucchinetti E, et al: Infarct-remodeled myocardium is receptive to protection by isoflurane postconditioning. Role of protein kinase B/Akt signaling. Anesthesiology 104:1004-1014, 2006.
205. Eefting F, Rensing B, Wigman J, et al: Role of apoptosis in reperfusion injury. Cardiovasc Res 61:414-426, 2004.
206. Weihrauch D, Krolikowski JG, Bienengraeber M, et al: Morphine enhances isoflurane-induced postconditioning against myocardial infarction: The role of phosphatidylinositol-3-kinase and opioid receptors in rabbits. Anesth Analg 101:942-949, 2005.
207. Zaugg M, Jamali NZ, Lucchinetti E, et al: Norepinephrine-induced apoptosis is inhibited in adult rat ventricular myocytes exposed to volatile anesthetics. Anesthesiology 93:209-218, 2000.
208. Gross ER, Hsu AK, Gross GJ: Opioid-induced cardioprotection occurs via glycogen synthase kinase β inhibition during reperfusion in intact rat hearts. Circ Res 94:960-966, 2004.
209. Darling CE, Jiang R, Maynard M, et al: Postconditioning via stuttering reperfusion limits myocardial infarct size in rabbit hearts: Role of ERK1/2. Am J Physiol Heart Circ Physiol 289:H1618-H1626, 2005.
210. Yang XM, Krieg T, Cui L, et al: NECA and bradykinin at reperfusion reduce infarction in rabbit hearts by signaling through PI3K, ERK, and NO. J Mol Cell Cardiol 36:411-421, 2004.
211. Krolikowski JG, Weihrauch D, Bienengraeber M, et al: Role of Erk1/2, p70s6K, and eNOS in isoflurane-induced cardioprotection during early reperfusion *in vivo*. Can J Anesth 53:174-182, 2006.
212. Feng J, Lucchinetti E, Ahuja P, et al: Isoflurane postconditioning prevents opening of the mitochondrial permeability transition pore through inhibition of glycogen synthase kinase 3β. Anesthesiology 103:987-995, 2005.
213. Tessier–Vetzel D, Tissier R, Waintraub X, et al: Isoflurane inhaled at the onset of reperfusion potentiates the cardioprotective effect of ischemic postconditioning through a NO-dependent mechanism. J Cardiovasc Pharmacol 47:487-492, 2006.
214. Argaud L, Gateau–Roesch O, Raisky O, et al: Postconditioning inhibits mitochondrial permeability transition. Circulation 111:194-197, 2005.
215. Krolikowski JG, Bienengraeber M, Weihrauch D, et al: Inhibition of mitochondrial permeability transition enhances isoflurane-induced cardioprotection during early reperfusion: Role of mitochondrial K_{ATP} channels. Anesth Analg 101:1590-1596, 2005.
216. Korge P, Honda HM, Weiss JN: K^+ dependent regulation of matrix volume improves mitochondrial function under conditions mimicking ischemia-reperfusion. Am J Physiol Heart Circ Physiol 289:H66-H77, 2005.
217. Obal D, Dettwiler S, Favoccia C, et al: The influence of mitochondrial K_{ATP}-channels in the cardioprotection of preconditioning and postconditioning by sevoflurane in the rat *in vivo*. Anesth Analg 101:1252-1260, 2005.
218. Tong H, Imahashi K, Steenbergen C, et al: Phosphorylation of glycogen synthase kinase-3β during preconditioning through phosphatidylinositol-3-kinase-dependent pathway is cardioprotective. Circ Res 90:377-379, 2002.
219. Pagel PS, Krolikowski JG, Neff DA, et al: Inhibition of glycogen synthase kinase potentiates isoflurane-induced protection against myocardial infarction during early reperfusion *in vivo*. Anesth Analg 102:1348-1354, 2006.
220. Zha J, Harada H, Yang E, et al: Serine phosphorylation of death agonist BAD in response to survival factor results in binding to 14-3-3 not BCL-X(L). Cell 87:619-628, 1996.
221. Tsuruta F, Masuyama N, Gotoh Y: The phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)-Akt pathway suppresses Bax translocation to mitochondria. J Biol Chem 277:14040-14047, 2002.
222. Cardone MH, Roy N, Stennicke HR, et al: Regulation of cell death protease caspase-9 by phosphorylation. Science 282:1318-1321, 1998.
223. Watcharasti P, Bijur GN, Song L, et al: Glycogen synthase kinase-3β (ГСК3β) binds to and promotes the actions of p53. J Biol Chem 278:48872-48879, 2003.
224. Hoshi M, Sato M, Kondo S, et al: Different localization of tau protein kinase I/glycogen synthase kinase-3β from glycogen synthase kinase-3α in cerebellum mitochondria. J Biochem (Tokyo) 118:683-685, 1995.
225. Chipuk JE, Kuwana T, Bouchier–Hayes L, et al: Direct activation of Bax by p53 mediates mitochondrial membrane permeabilization and apoptosis. Science 303:1010-1014, 2004.
226. Vousden KH: Activation of the p53 tumor suppressor protein. Biochem Biophys Acta 1602:47-59, 2002.
227. Vousden KH, Lu X: Live or let die: The cell's response to p53. Nat Rev Cancer 2:594-604, 2002.
228. Maulik N, Sasaki N, Addya S, et al: Regulation of cardiomyocyte apoptosis by redox-sensitive transcription factors. FEBS Lett 485:7-12, 2000.
229. Tomasevic G, Shamloo M, Israeli D, et al: Activation of p53 and its target genes p21WAF1/Cip1 and PAG608/Wig-1 in ischemic preconditioning. Brain Res Mol Brain Res 70:304-313, 1999.
230. Mocanu MM, Yellon DM: p53 down-regulation: A new molecular mechanism involved in ischaemic preconditioning. FEBS Lett 555:302-306, 2003.
231. Ogawara Y, Kishishita S, Obata T, et al: Akt enhances Mdm2-mediated ubiquitination and degradation of p53. J Biol Chem 277:21843-21850, 2002.
232. Culmsee C, Zhu X, Yu Q-S, et al: A synthetic inhibitor of p53 protects neurons against death induced by ischemic and excitotoxic insults, and amyloid β-peptide. J Neurochem 77:220-228, 2001.
233. Matsusaka H, Ide T, Matsushima S, et al: Targeted deletion of p53 prevents cardiac rupture after myocardial infarction in mice. Cardiovasc Res 70:457-465, 2006.
234. Venkatapuram S, Wang C, Krolikowski JG, et al: Inhibition of apoptotic protein p53 lowers the threshold of isoflurane-induced cardioprotection during early reperfusion in rabbits. Anesth Analg 103:1400-1405, 2006.
235. Fischer U, Schulze–Osthoff K: New approaches and therapeutics targeting apoptosis in disease. Pharmacol Rev 57:187-215, 2005.
236. Chen Z, Chua CC, Ho YS, et al: Overexpression of Bcl-2 attenuates apoptosis and protects against myocardial I/R injury in transgenic mice. Am J Physiol Heart Circ Physiol 280:H2313-H2320, 2001.
237. Wang C, Neff DA, Krolikowski JG, et al: The influence of B-cell lymphoma 2 protein, an antiapoptotic regulator of mitochondrial permeability transition, on isoflurane-induced and ischemic postconditioning in rabbits. Anesth Analg 102:1355-1360, 2006.
238. Adams JM, Cory S: The Bcl-2 protein family: Arbiters of cell survival. Science 281:1322-1326,

1998.
239. Reiz S: Nitrous oxide augments the systemic and coronary haemodynamic effects of isoflurane in patients with ischaemic heart disease. Acta Anaesthesiol Scand 27:464-469, 1983.
240. Tuman KJ, McCarthy RJ, Spiess BD, et al: Does choice of anesthetic agent significantly affect outcome after coronary artery surgery? Anesthesiology 70:189-198, 1989.
241. Slogoff S, Keats AS: Randomized trial of primary anesthetic agents on outcome of coronary artery bypass operations. Anesthesiology 70:179-188, 1989.
242. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, et al: Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Group. N Engl J Med 335:1713-1720, 1996.
243. Helman JD, Leung JM, Bellows WH, et al: The risk of myocardial ischemia in patients receiving desflurane versus sufentanil anesthesia for coronary artery bypass graft surgery. The S.P.I Research Group. Anesthesiology 77:47-62, 1992.
244. Buffington CW, Davis KB, Gillispie S, et al: The prevalance of steal-prone coronary anatomy in patients with coronary artery disease: An analysis of the Coronary Artery Surgery Study Registry. Anesthesiology 69:721-727, 1988.
245. Slogoff S, Keats AS, Dear WE, et al: Steal-prone coronary anatomy and myocardial ischemia associated with four primary anesthetic agents in humans. Anesth Analg 72:22-27, 1991.
246. Belhomme D, Peynet J, Louzy M, et al: Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass graft surgery. Circulation 100:II340-II344, 1999.
247. Penta de Peppo A, Polisca P, Tomai F, et al: Recovery of LV contractility in man is enhanced by preischemic administration of enflurane. Ann Thorac Surg 68:112-118, 1999.
248. De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E, et al: Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. Anesthesiology 97:42-49, 2002.
249. Cromheecke S, Pepermans V, Hendrickx E, et al: Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing aortic valve replacement with cardiopulmonary bypass. Anesth Analg 103:289-296, 2006.
250. De Hert SG, Cromheecke S, ten Broecke PW, et al: Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary artery surgery in elderly high-risk patients. Anesthesiology 99:314-323, 2003.
251. De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, et al: Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. Anesthesiology 101:299-310, 2004.
252. Cromheecke S, ten Broecke PW, Hendrickx E, et al: Incidence of atrial fibrillation early after cardiac surgery: Can choice of the anesthetic regimen influence the incidence? Acta Anaesthesiol Belg 56:147-154, 2005.
253. Julier K, da Silva R, Garcia C, et al: Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: A double-blinded, placebo-controlled multicenter study. Anesthesiology 98:1315-1327, 2003.
254. Lorsomradee S, Cromheecke S, Lorsomradee S, et al: Effects of sevoflurane on biochemical markers of hepatic and renal dysfunction after coronary artery surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 20:684-690, 2006.
255. Garcia C, Julier K, Bestmann L, et al: Preconditioning with sevoflurane decreases PECAM-1 expression and improves one-year cardiovascular outcome in coronary artery bypass graft surgery. Br J Anaesth 94:159-165, 2005.
256. Lucchinetti E, Ambrosio S, Aguirre J, et al: Sevoflurane inhalation at sedative concentrations provides endothelial protection against ischemia-reperfusion injury in humans. Anesthesiology 106:262-268, 2007.
257. Lucchinetti E, Hofer C, Bestmann L, et al: Gene regulatory control of myocardial energy metabolism predicts postoperative cardiac function in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery: Inhalational versus intravenous anesthetics. Anesthesiology 106:444-457, 2007.
258. Guarracino F, Landoni G, Tritapepe L, et al: Myocardial damage prevented by volatile anesthetics: A multicenter randomized controlled study. J Cardiothorac Vasc Anesth 20:477-483, 2006.
259. Yu CH, Beattie WS: The effects of volatile anesthetics on cardiac ischemic complications and mortality in CABG: A meta-analysis. Can J Anesth 53:906-918, 2006.
260. Ebert TJ, Seagard JL, Hopp FA Jr: Autonomic nervous system: Measurement and response under anesthesia. *In* Yaksh TL, Lynch C III, Zapol WM, et al (eds): Anesthesia: Biologic Foundations. Philadelphia, Lippincott–Raven, 1998, pp 1233-1255.
261. Ebert TJ, Muzi M, Lopatka CW: Neurocirculatory responses to sevoflurane in humans: A comparison to desflurane. Anesthesiology 83:88-95, 1995.
262. Weiskopf RB, Moore MA, Eger II EI, et al: Rapid increase in desflurane concentration is associated with greater transient cardiovascular stimulation than rapid increase in isoflurane concentration in humans. Anesthesiology 80:1035-1045, 1994.
263. Ebert TJ: Differential effects of nitrous oxide on baroreflex control of heart rate and peripheral sympathetic nerve activity in humans. Anesthesiology 72:16-22, 1990.
264. Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, et al: Effects of nitrous oxide on myocardial contractility as evaluated by the preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs. Anesthesiology 73:1148-1157, 1990.
265. Messina AG, Yao F-S, Canning H, et al: The effect of nitrous oxide on left ventricular pump performance and contractility in patients with coronary artery disease: Effect of preoperative ejection fraction. Anesth Analg 77:954-962, 1993.
266. Carton EG, Wanek LA, Housmans PR: Effects of nitrous oxide on contractility, relaxation and the intracellular calcium transient of isolated mammalian ventricular myocardium. J Pharmacol Exp Ther 257:843-849, 1991.
267. Houltz E, Caidahl K, Hellstrom A, et al: The effects of nitrous oxide on left ventricular systolic and diastolic performance before and after cardiopulmonary bypass: Evaluation by computer-assisted two-dimensional and Doppler echocardiography in patients undergoing coronary artery surgery. Anesth Analg 81:243-248, 1995.
268. Carton EG, Housmans PR: Role of transsarcolemmal Ca^{2+} entry in the negative inotropic effects of nitrous oxide in isolated ferret myocardium. Anesth Analg 74:575-579, 1992.
269. Stowe DF, Monroe SM, Marijic J, et al: Effects of nitrous oxide on contractile function and metabolism of the isolated heart. Anesthesiology 73:1220-1226, 1990.
270. Cason BA, Demas KA, Mazer CD, et al: Effects of nitrous oxide on coronary pressure and regional contractile function in experimental myocardial ischemia. Anesth Analg 72:604-611, 1991.
271. Siker D, Pagel PS, Pelc LR, et al: Nitrous oxide impairs functional recovery of stunned myocardium in barbiturate-anesthetized, acutely instrumented dogs. Anesth Analg 75:539-548, 1992.
272. Weber NC, Toma O, Awan S, et al: Effects of nitrous oxide on the rat heart *in vivo*. Another inhalational anesthetic that preconditions the heart? Anesthesiology 103:1174-1182, 2005.
273. Goto T, Saito H, Shinkai M, et al: Xenon provides faster emergence from anesthesia than does nitrous oxide-sevoflurane or nitrous oxide-isoflurane. Anesthesiology 86:1273-1278, 1997.
274. Yagi M, Mashimo T, Kawaguchi T, et al: Analgesic and hypnotic effects of subanaesthetic concentrations of xenon in human volunteers: Comparison with nitrous oxide. Br J Anaesth 74:670-673, 1995.
275. Ohara A, Mashimo M, Zhang P, et al: A comparative study of the antinociceptive action of xenon and nitrous oxide. Anesth Analg 85:931-936, 1997.
276. Lynch C III, Baum J, Tenbrinck R: Xenon anesthesia. Anesthesiology 92:865-870, 2000.
277. Preckel B, Weber NC, Sanders RD, et al: Molecular mechanisms transducing the anesthetic, analgesic, and organ-protective actions of xenon. Anesthesiology 105:187-197, 2006.
278. Marx T, Froeba G, Wagner D, et al: Effects on haemodynamics and catecholamine release of xenon anaesthesia compared to total i.v. anaesthesia in the pig. Br J Anaesth 78:326-327, 1997.
279. Hettrick DA, Pagel PS, Kersten JR, et al: Cardiovascular effects of xenon in isoflurane-anesthetized dogs with dilated cardiomyopathy. Anesthesiology 89:1166-1173, 1998.
280. Preckel B, Ebel D, Mullenheim J, et al: The direct myocardial effects of xenon in the dog heart *in vivo*. Anesth Analg 94:545-551, 2002.
281. Nakata Y, Goto M, Saito H, et al: Plasma concentration of fentanyl with xenon to block somatic and hemodynamic responses to surgical incision. Anesthesiology 92:1043-1048, 2000.
282. Nakata Y, Goto T, Morita S: Effects of xenon on hemodynamic responses to skin incision in humans. Anesthesiology 90:406-410, 1999.
283. Stowe DF, Rehmert GC, Kwok WK, et al: Xenon does not alter cardiac function or major cation currents in isolated guinea pig hearts or myocytes. Anesthesiology 93:1158-1159, 2000.
284. Huneke R, Jugling E, Skasa M, et al: Effects of the anesthetic gases xenon, halothane, and isoflurane on calcium and potassium currents in human atrial cardiomyocytes. Anesthesiology 95:999-1006, 2001.
285. Preckel B, Mullenheim J, Moloschavij A, et al: Xenon administration during early reperfusion reduces infarct size after regional ischemia in the rabbit heart *in vivo*. Anesth Analg 91:1327-1332, 2000.
286. Weber NC, Toma O, Wolter JI, et al: The noble gas xenon induces pharmacological preconditioning in the rat heart *in vivo* via induction of PKC-ε and p38 MAPK. Br J Pharmacol 144:123-132, 2005.
287. Weber NC, Stursberg J, Wirthle NM, et al: Xenon preconditioning differently regulates p44/42 MAPK (ERK1/2) and p46/54 MAPK (JNK 1/2 and 3) *in vivo*. Br J Anaesth 97:298-306, 2006.
288. Weber NC, Toma O, Damla H, et al: Upstream signaling of PKC-ε in xenon-induced pharmacological preconditioning. Implication of mitochondrial K_{ATP} channels and PDK-1. Eur J Pharmacol 539:1-9, 2006.
289. Pagel PS, Krolikowski JG, Venkatapuram S, et al: Noble gases without anesthetic properties protect myocardium against infarction by activating prosurvival signaling kinases and inhibiting mitochondrial permeability transition *in vivo*. Anesth Analg 105:562-569, 2007.

Jackie L. Martin
Перевод В.С. Голубевой
Редактор перевода А.М. Варвинский

24 Ингаляционные анестетики: метаболизм и токсичность

Ключевые моменты

1. Печень – основное место эндогенного и экзогенного метаболизма лекарственных веществ. Важнейшим результатом этого метаболизма является продукция более водорастворимых, а, следовательно, более легко экскретируемых метаболитов. Иногда лекарственные препараты биотрансформируются в более реактивные метаболиты, которые могут быть токсичными.
2. Катализатором для большинства лекарственных веществ являются ферменты 1-ой и 2-ой фазы. Самым важным ферментом 1-ой фазы является цитохром P450-зависимая монооксигеназа (цитохром P450, CYP). Приблизительно 50 из более чем 1000 изоформ CYP являются функционально активными в человеческом организме. Важнейшей изоформой, катализирующей процесс метаболизма ингаляционных анестетиков, является CYP2E1. Главным ферментом 2-ой фазы является уридиндифосфатглюкуронозил трансферазы (УДТ).
3. На метаболизм лекарств влияют много факторов. Возможно, самыми важными являются фармакогенетические факторы. Генетика обуславливает абсорбцию, распределение, метаболизм и экскрецию. Другими важными факторами являются условия окружающей среды, возраст, пол, стадия заболевания, применение других лекарственных веществ и медикаментов. Индукция и ингибирование ферментов CYP, в связи с применением конкурирующих препаратов, может оказывать существенное влияние на терапевтический уровень препарата и на его фармакологические эффекты.
4. Фармакогеномика, или воздействие порядка оснований в цепочке ДНК на действие лекарственного вещества, предоставляет основу для понимания межиндивидуальной вариабельности, наблюдаемой в реакциях на применение препарата.
5. Закись азота и ксенон не являются галогенсодержащими анестетиками. Ксенон в настоящее время не утвержден к применению в клинической практике; в то же время, не принимая во внимания затраты, связанные с его использованием, он может стать самым совершенным и экологичным анестетиком.
6. Комбинация антител, ассоциированных с препаратом, при очевидной необходимости в первичной сенсибилизации, и лихорадки с эозинофилией – все вместе составляют иммунную основу для развития анестетик-индуцированного гепатита.
7. Галотан, энфлуран, изофлуран и десфлуран метаболизируются до печеночных трифторацилированных белковых соединений, которые, как было описано, вызывают повреждение печени у восприимчивых пациентов. Предрасположенность к возникновению повреждения печени обнаруживается, если провести параллель в метаболизме родственных препаратов, соотвественно, галотан (20%) >>>> энфлуран (2,5%) >> изофлуран (0,2%) > десфлуран (0,02%). Заболеваемость галотановым гепатитом среди взрослого населения – приблизительно 1 на 10 000. Севофлуран не продуцирует ацилированных белковых соединений.
8. Галотановый гепатит был описан в детской популяции. Заболеваемость – ориентировочно 1 на 200 000.
9. Токсичность и поражение печени были зарегистрированы после повторного использования при последующих эпизодах применения различных фторсодержащих анестетиков. О таком феномене перекрестной сенсибилизации сообщалось также при использовании гидрохлорфторуглеродов, препаратов замещения хлорфторуглеродов.
10. Севофлуран метаболизируется до гексафторизопропанола (HFIP), формальдегида, неорганического фтора и двуокиси углерода. Несмотря на то, что после анестезии севофлураном отмечался высокий уровень фтора, о фтор-ассоциированном повреждении почек не сообщалось.
11. Основным продуктом распада севофлурана под действием оснований является соединение А. Соединение А – это нефротоксичный виниловый эфир, который индуцирует дозо- и времязависимое повреждение почек. Пороговый уровень для повреждения почек и у крыс, и у людей – около 150 *ppm/ч.*[*]
12. Взаимодействие обезвоженного адсорбента углекислого газа и ингаляционных анестетиков может привести к образованию монооксида углерода CO (угарного газа) в дыхательном контуре (десфлуран >>> энфлуран > изофлуран). Ничтожно малое количество монооксида углерода образуется из галотана и севофлурана.

* *Ppm/ч* – частиц на миллион/час *(Прим. ред. пер.)*

13. Новые адсорбенты на основе гидроксида кальция, такие как Amosorb и DragerSorb Free, не содержат ни NaOH, ни KOH и, следовательно, являются химически инертными и не разлагают ингаляционные анестетики до монооксида углерода или севофлуран до соединения А.

14. Взаимодействие ингаляционных анестетиков с адсорбентами дает экзотермическую реакцию с продукцией тепла. Температура емкостей с двуокисью углерода в рутинной клинической практике составляет в среднем от 25°.

15. По-видимому, нет риска, связанного с краткосрочными периодами незначительных профессиональных контактов с отходами ингаляционных анестетиков (операционная, палата пробуждения, отделение интенсивной терапии). С профессиональной экспозицией высоких концентраций (103 *ppm*) может быть связано увеличение числа выкидышей и снижение фертильности. Люди с дефицитом витамина B_{12} могут быть подвержены риску неврологических нарушений от применения закиси азота.

16. Фторсодержащие ингаляционные анестетики, содержащие бром и хлор, разрушают озоновый слой (галотан >>> энфлуран > изофлуран) и вносят свой вклад в развитие парникового эффекта и глобальное потепление. N_2O не разрушает озоновый слой, однако также влияет на усиление парникового эффекта и глобальное потепление.

После введения препарата он претерпевает процессы абсорбции, распределения и взаимодействия, включающие метаболизм и экскрецию. В отличие от большинства лекарственных препаратов ингаляционные анестетики вводятся в больших количествах, чем метаболизируются, таким образом, биотрансформация мало влияет на фармакологическую активность анестетиков, но может оказывать существенное влияние на токсичность анестетика. Когда-то считалось, что ингаляционные анестетики являются химически инертными. Однако сейчас мы знаем, что многие из этих анестетиков подвергаются значительному метаболизму и во многих случаях биотрансформации и химическому распаду на реактивные и потенциально токсичные промежуточные продукты. На процессы метаболизма оказывают влияние различные факторы, такие как возраст, заболевание, взаимодействие между лекарственными препаратами, и, возможно, самое значимое влияние оказывает генетика. Данная глава посвящена современному пониманию механизмов анестетик-ассоциированной токсичности, в частности поражению печени, и роли метаболизма лекарственных веществ во многих из этих процессов. Также будут рассмотрены механизмы и риски, связанные с взаимодействием адсорбентов двуокиси углерода и ингаляционных анестетиков и другие их побочные эффекты.

Метаболизм лекарственных препаратов и биотрансформация

Печень и метаболизм лекарств

Липофильные свойства лекарственных препаратов, которые способствуют их прохождению через биологические мембраны, препятствуют их экскреции из организма. Следовательно, метаболизм препаратов является определяющим для выведения и прекращения биологической активности липофильных веществ, потому что обычно он приводит к формированию более гидрофильных продуктов, обладающих меньшей фармакологической активностью и более готовых к экскреции из организма (Рис. 24-1). Метаболизм лекарственных веществ иногда приводит к образованию промежуточных продуктов, чья фармакологическая или токсическая активность такая же, как у исходного препарата, больше или отличается от нее.[1] В отличие от большинства лекарств, ингаляционные анестетики вводятся в большем количестве, чем могут метаболизироваться, и выводятся в основном при дыхании. Так что биотрансформация имеет незначительную роль в фармакологической активности ингаляционных анестетиков, однако может оказывать существенное влияние на их активность.[2] Ингаляционные анестетики абсорбируются через эпителий и слизистую оболочку дыхательных путей. Из-за большой поверхности легких они имеют быстрый доступ к кровотоку, мгновенно всасываются в кровь, избегая эффекта первого прохождения в печени. Поэтому фармакологический эффект ингаляционных ане-

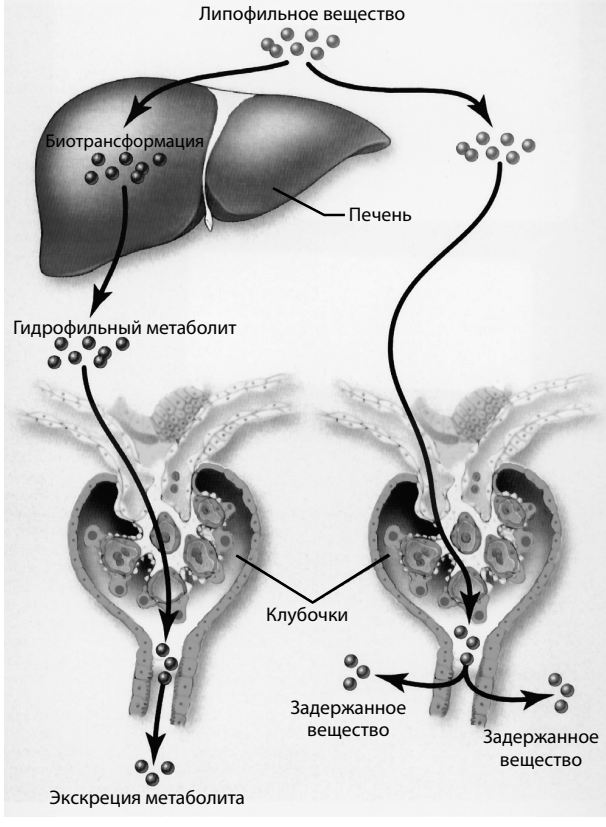


Рис. 24-1 Влияние метаболизма лекарственных веществ на экскрецию. Липофильные (жирорастворимые) вещества метаболизируются и образуют соответственно более гидрофильные метаболиты, нежели исходное вещество, и, таким образом, эти метаболиты легче подвергаются экскреции. *(Взято из Weinshilboum R: Inheritance and drug response. N Engl J Med 348:529-557, 2003.)*

стетиков довольно быстрый и менее зависимый от факторов, регулирующих активность других веществ, таких как количество введенного препарата, объем и быстрота всасывания, связывание с белками, экскреция, секреция и метаболизм.[3]

Печень – важнейший орган метаболизма из-за своего большого размера, высокой концентрации ферментов, участвующих в обмене, и уникального двойного кровоснабжения, состоящего на 70% из кровотока из воротной вены и на 30% – из печеночной артерии. Кровь в воротную вену попадает от желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и селезенки. Токсичные вещества, абсорбированные в ЖКТ, проходят через печень, прежде чем попасть в системный кровоток. Кровоток идет через печеночные синусоидные капилляры с периферии к печеночной дольке, которая кровоснабжается от воротной вены и печеночной артерии, далее к центрально-расположенным печеночным венулам или центральной вене. Гепатоциты, которые омываются синусоидными капиллярами, являются наиболее значимыми клетками для метаболизма лекарственных веществ в печени и в организме. Несколько ферментных систем, метаболизирующих лекарства, расположены внутри эндоплазматического ретикулума гепатоцитов, тогда как остальные находятся в цитозоле этих клеток. К другим органам с значительной активностью в отношении метаболизма лекарств, помимо печени, относятся желудочно-кишечный тракт, почки и легкие.[4,5]

Важнейшими ферментными реакциями биотрансформации лекарственных веществ являются окисление, гидролиз и конъюгация. Соотношения различных метаболитов вещества зависят от скорости ферментных реакций, концентрации препарата рядом с ферментами, физико-химических реакций между метаболитами и ферментами, конкуренциии между многочисленными лекарственными веществами или эндогенными субстратами для одного и того же фермента и многих других факторов.[5] Все реакции биотрансформации лекарственных веществ подразделяются на реакции функционализации фазы 1 и биосинтетические реакции конъюгации фазы 2. Реакции фазы 1 катализируются ферментами, которые или привносят, или предоставляют полярную группу, такую как гидроксильная или аминная, в препарат путем окисления или гидролитических реакций соответственно, тогда как реакции фазы 2 приводят к ферментной конъюгации этих полярных групп к крайне полярным молекулам. Конечный результат этих реакций – формирование молекул, более легко выводимых с мочой почками или с выделенной желчью через желудочно-кишечный тракт. N-ацетилирование – исключение, так как ведет к формированию менее водорастворимых метаболитов.

Ферментами, имеющими наибольшее отношение к метаболизму ингаляционных анестетиков, являются изоформы цитохрома P450 (CYP). Эти ферменты способны катализировать несколько различных типов реакций окисления, включая дегалогенизацию, N- и O-деалкилирование, N- и S-окисление и реакции дезаминирования. Все эти реакции требуют наличия CYP, O_2 и восстановленной никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФН)-зависимой цитохром-P450 редуктазы для активности и происходят в эндоплазматическом ретикулуме клеток, в особенности гепатоцитов. В условиях низкого парциального давления кислорода эти ферменты могут катализировать восстановительные реакции. Приблизительно 50 из более чем 1000 изоформ CYP обладают функциональной активностью в человеческом организме и подразделяются на 17 семейств и подсемейств. Структурные изоформы, сходные более чем на 40%, относятся к одному семейству и обозначаются арабской цифрой. Изоформы подсемейства идентичны как минимум на 55% и обозначаются большой буквой. Арабские цифры используются, чтобы различать отдельные изоформы в пределах подсемейства. Например, CYP2E1 является членом семейства CYP2, большой группы изоферментов, которые метаболизируют множество разнообразных лекарственных веществ и эндогенных химических соединений.[6] Примерно 10 изоформ из семейств CYP1, CYP2, CYP3 ответственны за метаболизм лекарственных препаратов в человеческом организме (Рис. 24-2). Большинство изоформ CYP метаболизируют несколько препаратов, и некоторое пересечение в субстратной специфичности можно заметить у разных изоформ. Таким образом, две или более CYP изоформ могут быть задействованы в общем метаболизме одного вещества. В печени человека подсемейства CYP3A4 и CYP3A5 составляют до 60% всех представленных CYP. CYP2E1 особенно важен для окислительного метаболизма галогенсодержащих ингаляционных анестетиков и, как и многие изоферменты CYP, сконцентрирован в перивенулярных гепатоцитах.

В реакциях фазы 2 такая полярная молекула, как глюкуроновая кислота, сульфат или глицин, конъюгирует/связывается с лекарственным веществом или его метаболитами для того, чтобы создать высокогидрофильный продукт, который легко экскретируется в мочу или, в некоторых случаях, в желчь и желудочно-кишечный тракт. Глюкуронирование – вероятно, самая важная реакция конъюгации, и уридин-5-дифосфатглюкуроносультрансфераза (UGT, УДФ-глюкуронилтрансфераза) катализирует перенос глюкуроновой кислоты к ароматическим и алифатическим спиртам, органическим кислотам, аминам и свободным сульфгидрильным группам, чтобы сформировать O-, N-, S-глюкурониды соответственно. УДФ-глюкуронилтрансфераза, как и цитохромы, существует в виде нескольких изоформ, которые различаются субстратной специфичностью и локализованы в эндоплазматическом ретикулуме, в то время как большинство других ферментов фазы 2 сконцентрированы в цитозоле. Глюкуронирование также играет важную роль в процессе ликвидации эндогенных стероидов, билирубина, желчных кислот и жирорастворимых витаминов. Образование сульфатов в цитозоле – другая важная реакция конъюгации, которая включает в себя каталитический перенос, с помощью различных элементов сульфотрансферазы, неорганического сульфата от активированного 3-фосфоаденозин-5-фосфосульфата к гидроксильным группам фенолов и алифатических спиртов. Таким образом, лекарственные вещества и первичные метаболиты с гидроксильной группой часто образуют глюкуронидные и сульфатные конъюгаты. Две N-ацетилтрансферазы, NAT1 и NAT2, включены в процесс ацилирования аминов, гидразинов и сульфаниламидов (см. Рис. 24-2)

Факторы, влияющие на метаболизм лекарств

Различные факторы могут оказывать влияние на метаболизм лекарственных веществ, включая условия окружающей среды, заболевания, возраст, пол и генетические факторы. Активность различных ферментов, участвующих в метаболизме препаратов, может быть повышена (индуцирована) или понижена (ингибирована) при одновременном введении различных веществ или препаратов. Индукция фермента происходит в результате усиления транскрипции гена после продолжительной экспозиции индуцирующего

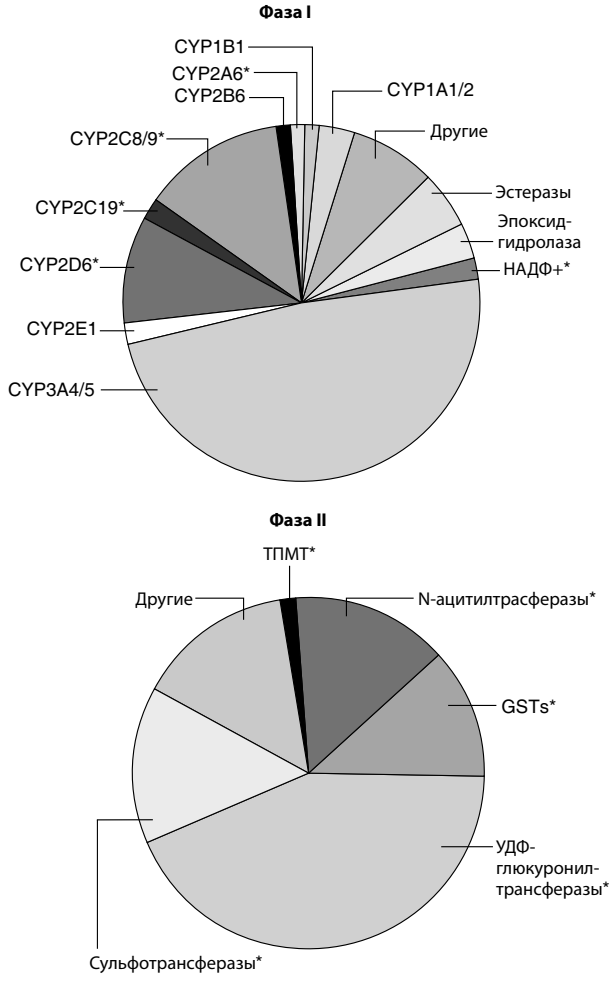


Рис. 24-2 Соотношение основных ферментов фазы 1 и фазы 2, метаболизирующих лекарственные вещества. Соответствующий размер каждого сектора указывает на предполагаемое процентное отношение метаболизма фазы 1 (*верхняя секция*) и фазы 2 (*нижняя секция*), где каждый фермент вносит свой вклад в обмен лекарственных веществ, согласно литературным данным. Ферменты, имеющие функциональные аллельные варианты, отмечены звездочкой. В большинстве случаев в обмене конкретного вещества задействовано более одного фермента. CYP – цитохром P450; DPYD, НАДФ+ – дигидропиридингидрогеназа; GST, глутатион-*S*-трансфераза; NAT, N-ацетилтрансфераза; STs – сульфотрансферазы; ТРМТ, ТПМТ – тиопуринметилтрансфераза; UGT – уридиндифосфатглюкуроносультрансферазы. *(Заимствовано из Wilkinson G: Pharmacokinetics: The dynamics of drug absorption, distribution and elimination. In Hardman JG, Limbird LE, Goodman GA [eds]: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed. New York, McGraw–Hill, 2001.)*

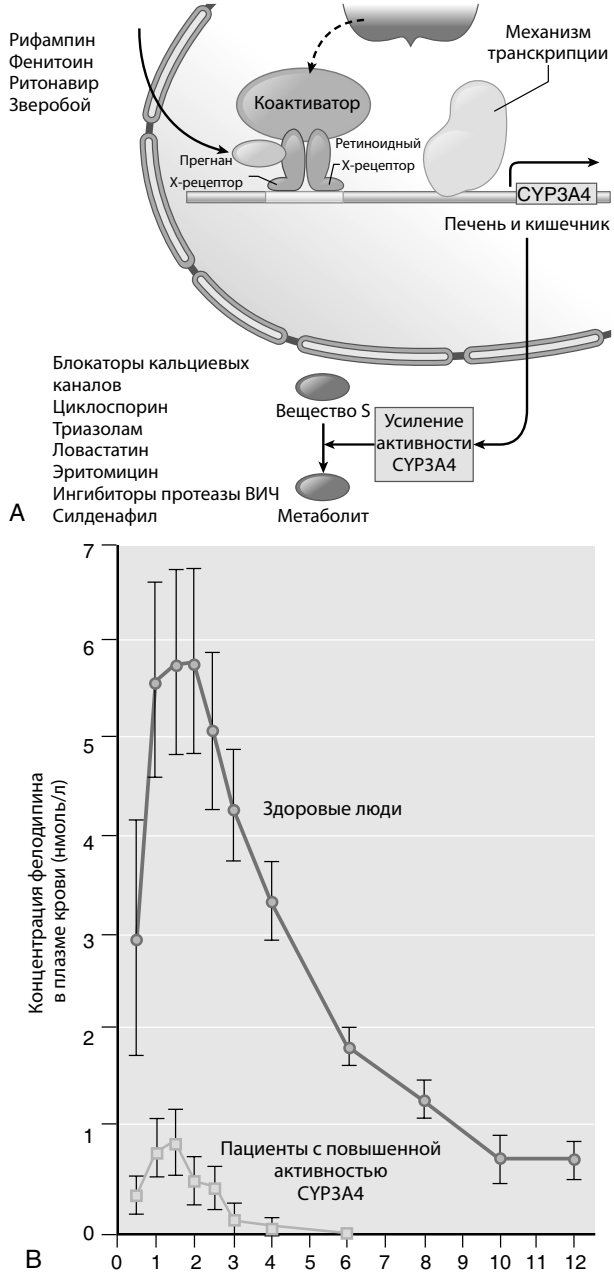


Рис. 24-3 Механизм индукции CYP3A4-опосредованного метаболизма лекарственных субстратов (**A**) и полученное в результате снижение концентрации препарата в плазме (**B**). В случае **A** провоцирующий агент (лекарственный препарат) взаимодействует с ядерным прегнан-Х-рецептором (PXR), чтобы создать гетеродимер с ретиноид-Х-рецептором (RXR); в свою очередь, гетеродимер связывается с родственными сайтами распознавания в 5-ой регуляторной области гена CYP3A4. В результате активируется транскрипция ДНК, что ведет к увеличению синтеза фермента CYP3A4 и усилению окислительного метаболизма субстрата (вещество S). Это ведет к снижению концентрации препарата в плазме крови, на примере фелодипина (**B**) и, соответственно, к снижению эффекта препарата. Такой же молекулярный механизм отвечает за индукцию других ферментов биотрансформации и мембранных переносчиков, важных для распределения лекарственного вещества. Сравнение профилей концентрация-время фелодипина в плазме крови в случае **B** и в случае **A** указывает на широкий спектр активности CYP3A, который возможен. I-полосы обозначают стандартные отклонения. *(Из Wilkinson GR: Drug metabolism and variability among patients in drug response. N Engl J Med 352:2211-2221, 2005.)*

агента или, в некоторых случаях, за счет снижения скорости деградации фермента. Индукция изоферментов CYP многочисленными препаратами и факторами окружающей среды была подробно изучена[7]. Индукторы ферментов – это обычно высоколипофильные препараты и природные соединения, которые метаболизируются изоферментами CYP, которые они активируют. Индуцирующие способности лекарственных веществ не связаны с природой их фармакологической и токсикологической активности и могут значительно отличаться от других препаратов этой же группы. Индукция такими препаратами, как фенобарбитал, приводит к пролиферации эндоплазматического ретикулума и увеличению веса печени. При таком типе индуктора преимущественно увеличивается количество НАДФН-цитохром-Р450-редуктазы и специфических изоферментов CYP. Хотя другие индукторы увеличивают синтез специфи-

ческих CYP изоферментов, они не оказывают влияния на цитохром-P450-редуктазу или массу печени. Механизм, с помощью которого активируется CYP3A4, показан на Рис. 24-3A, а влияние на плазменную концентрацию фелодипина у здоровых испытуемых показано на Рис. 24-4B[8]. Важно отметить, что индукция CYP3A4 – это результат синтеза белка de novo, поэтому для того, чтобы достигнуть устойчивого уровня (плато) концентрации, необходимо несколько недель. Кроме того, как только прекратится применение индуцирующего препарата, может потребоваться несколько недель, чтобы уровень CYP3A4 вернулся к исходному. Многие группы лекарственных веществ и природные соединения, включая анестетики, антиконвульсанты, инсектициды, седативные препараты, стероиды, транквилизаторы и анти-ВИЧ – препараты эфавиренз и невирапин, содержат одно или более соединений, которые считаются индукторами ферментов[7]. Зверобой также известен как индуктор CYP3A. Если исходное вещество токсично, усиление метаболизма может снизить его токсичность. В противоположность этому, когда метаболиты более токсичны, чем исходное соединение, метаболизм увеличивает токсичность. Во многих случаях с участием индукции доза препарата, на который оказывается воздействие, должна быть увеличена для того, чтобы достигнуть терапевтического эффекта. Фермент-индуцирующие препараты имеют потенциал изменять кратковременный или продолжительный токсический эффект анестетиков. В связи с современной практикой полипрагмазии индукция ферментов может более часто проявляться у пациентов, перенесших операцию, чем ранее предполагалось.

Ингибирование ферментов может оказывать на терапевтическую активность и токсичность такое же большое влияние, как и их индукция. Ингибирование ферментов может приводить к увеличению плазматической концентрации исходного препарата и снижению образования его метаболитов, а также усилению и продлению фармакологических эффектов и усилению потенциала токсичности. Многие соединения ингибируют активность ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных средств, и тем самым изменяют продолжительность и интенсивность фармакологического действия и тяжесть токсических эффектов. Существует несколько механизмов ингибирования. Ингибиторы синтеза белка, такие как циклогексимид, снижают синтез ферментов и таким образом снижают их концентрацию. Другие агенты являются обратимыми ингибиторами, которые конкурируют за активный центр одного и того же фермента, ответственного за метаболизм соответствующего препарата. Третьи препараты являются необратимыми ингибиторами, которые разрушают гем цитохрома P450. Ингибирование CYP3A – обычный и важный процесс, в связи с высокой экспрессией CYP3A в кишечном эпителии и тем фактом, что пероральный прием является наиболее распространенным путем введения лекарственных веществ. После перорального поступления биодоступность потенциально увеличивается, так как эффект первого прохождения ослабляется. Например, подавление CYP3A4 связано с употреблением грейпфрутового сока. Регулярное потребление 250 *мл* грейпфрутового сока ингибирует кишечную активность CYP3A4. Пациент, при-

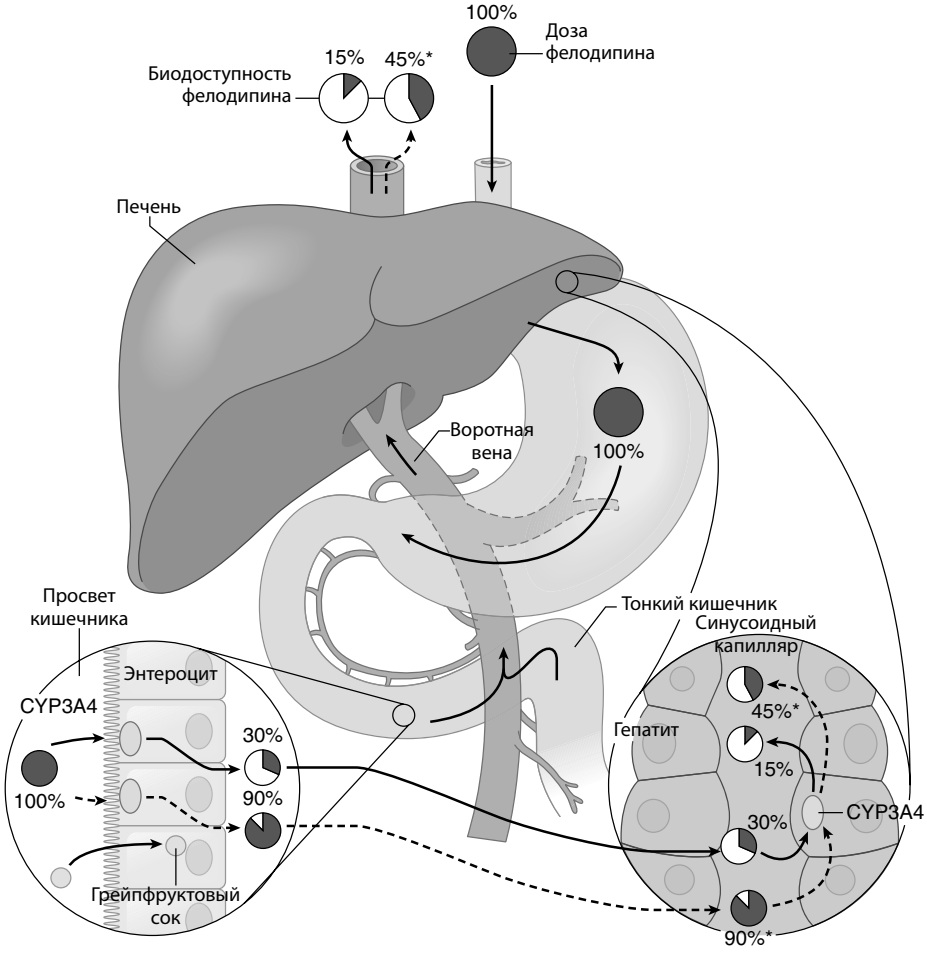


Рис. 24-4 Эффект первого прохождения после поступления лекарственного препарата через рот на примере фелодипина и его взаимодействия с грейпфрутовым соком. Ферменты CYP3A (например, CYP3A4) представлены в энтероцитах эпителия кишечника, они интенсивно метаболизируют фелодипин в процессе его всасывания, так что только 15% от дозы обладают биодоступностью и в итоге достигают системного кровотока, где препарат способен оказывать эффект. Грейпфрутовый сок селективно ингибирует CYP3A в энтероците, в конечном итоге увеличивая биодоступность фелодипина при оральном применении в 3 раза, что показано звездочками и подчеркнутыми линиями. *(Из Wilkinson GR: Drug metabolism and variability among patients in drug response. N Engl J Med 352:2211-2221, 2005.)*

нимающий перорально фелодипин и грейпфрутовый сок, будет испытывать побочные эффекты, связанные с передозировкой этого антагониста кальциевых каналов, такие как гипотензия и тахикардия, как результат снижения уровня CYP3A4 (Рис. 24-4)[8]. Мощные ингибиторы CYP – ритонавир, дилтиазем, никардипин, верапамил и некоторые анти-ВИЧ – препараты (делавирдин, индинавир, ритонавир, саквинавир). Более универсальные ингибиторы CYP включают амиодарон, циметидин, и антибиотики из группы макролидов – эритромицин, кларитромицин, тролеандомицин.

Некоторые половые различия наблюдались в метаболизме лекарственных препаратов, в частности у CYP3A, но они незначительны по сравнению с вышеописанными факторами. Исключение составляет лечение фенитоином пациентов с эпилептическими припадками во время беременности. Так как печень – основное место метаболизма лекарственных веществ, первичные заболевания печени, ведущие к ее дисфункции, могут привести к нарушению метаболизма препаратов. Такие заболевания, как гепатит, первичный билиарный цирроз, алкогольное поражение печени, цирроз и гепатокарцинома, могут приводить к патологическому снижению ферментной активности до 50%. Также случается тяжелая сердечная недостаточность со снижением перфузии печени и нарушением метаболизма, о чем свидетельствует двукратное различие в нагрузочной и поддерживающей дозе лидокаина для лечения пациентов с аритмией при сердечной недостаточности. Кроме того, вирусные заболевания могут приводить к ингибированию CYP-опосредованных реакций.

Возрастные различия у новорожденных и детей

Ферменты и фазы 1 и фазы 2 начинают созревать в течение постнатального периода (также см. Гл. 82), но их уровни могут быть достаточно низкими, что в некоторых случаях приводит к токсичности, если лекарственная терапия тщательно не контролируется. Например, нарушение глюкуронидации билирубина при рождении может привести к гипербилирубинемии новорожденных и синдрому «серого» ребенка, как результат высоких уровней антибиотика хлорамфеникола.[9,10] Предположительно с возрастом ферменты фазы 1 подвергаются воздействию в большей степени, нежели ферменты фазы 2. Преобладающей изоформой, выделяемой фетальной печенью, является CYP3A7, ее уровень достигает максимума вскоре после рождения и затем быстро снижается до уровней, не выявляемых у большинства взрослых.[11] Через несколько часов после рождения активность CYP2E1 возрастает, а затем и CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19. CYP1A2 является последней изоформой, которая появляется примерно в 2-месячном возрасте. CYP2C9 и CYP2C19 ответственны за биотрансформацию фенитоина. Период полураспада фенитоина удлиняется примерно до 75 *ч* у недоношенных новорожденных, но снижается примерно до 20 *ч* у доношенных новорожденных в течение первой недели жизни и до 8 *ч* в течение второй недели.[12]

Фармакогенетика метаболизма лекарственных веществ

Достижения в области генетики оказали большое воздействие на изучение метаболизма лекарственных препаратов и предоставили экспериментальные средства для исследования генетического обоснования у людей межличностной вариабельности фармакокинетики, метаболизма и токсичности препаратов[13]. Хотя считается, что CYP наиболее часто являются ответственными за дезактивацию токсичных соединений, на самом деле они также отвечают за метаболическую активацию препаратов и химических соединений до токсических форм. Любой фактор, влияющий на метаболизм, имеет потенциал для воздействия на токсичность. Как ранее обсуждалось, на биотрансформацию могут оказывать влияние различные факторы, включая способ введения, частоту введения, воздействие других препаратов, пол, возраст, диету и генетику. Концепция фармакогенетики возникла из клинического наблюдения – были пациенты с очень низкими или очень высокими уровнями концентрации лекарств в плазме или моче, что в свою очередь привело к пониманию того, что биохимические признаки, ведущие к этому разнообразию, наследуются. Вскоре после этого были идентифицированы ферменты, отвечающие за метаболизм лекарственных веществ, а затем были открыты гены, кодирующие белки и последовательности ДНК в генах. Большинство ранних фармакогенетических признаков было моногенно, с участием одного гена, и большинство было связано с генетическим полиморфизмом.

Более раннее открытие, что нарушение в фазе 1 гидролиза сукцинилхолина бутирилхолинэстеразой является наследственным, послужило ранним стимулом для развития фармакогенетики. Примерно 1 из 3500 белокожих индивидуумов является гомозиготным по гену, кодирующему атипичную форму бутирилхолинэстеразы. Эти люди имеют меньше возможностей для гидролиза сукцинилхолина, и, следовательно, эффект блокировки нервно-мышечной передачи этого препарата пролонгируется.[14,15] Более поздние исследования показали, что CYP2D6 представляет собой один из лучших примеров для понимания фармакогенетических различий в метаболизме лекарств. Субстратами для CYP2D6 являются кодеин, метопролол, нортриптилин, декстрометорфан, дебризохин и спартеин.[16] Примерно у 5-10% белокожих испытуемых обнаружена недостаточная способность метаболизировать антигипертензивный препарат дебризохин[16] и антиаритмический препарат спартеин, что приводило к низким уровням метаболитов в моче и высоким концентрациям исходных соединений в плазме. Было обнаружено, что эта недостаточность наследуется как аутосомно-рецессивный признак[17,18]. Была клонирована ДНК гена, кодирующего CYP2D6, и идентифицирован ряд генетических вариантов, ответственных за недостаточную активность CYP2D6. Другие субъекты имеют несколько копий активных форм CYP2D6, в результате происходит быстрая элиминация лекарственных препаратов, ведущая к их субтерапевтическим уровням концентрации. Так обстоит дело с антидепрессантом нортриптилином (Рис. 24-5). Были описаны многие другие примеры «медленных метаболизаторов» лекарственных препаратов, которые имеют генетические варианты других изоформ CYP. Например, разновидности CYP2C9 могут приводить к замедлению метаболизма варфарина и фенитоина и последующему токсическому уровню этих соединений. Аналогично, полиморфизмы фермента метаболизма NAT в фазе 2 могут приводить к бимодальным различиям в N-ацетилировании и инактивации противотуберкулезного препарата изониазида (Рис. 24-6). Более поздние исследования молекулярного клонирования показали, что в организме человека существуют два NAT гена, NAT1 и NAT2, и что обычный генотипический полиморфизм, ответственный за фармакогенетическую вариабельность метаболизма изониазида, включает ген NAT2.[19] Частота

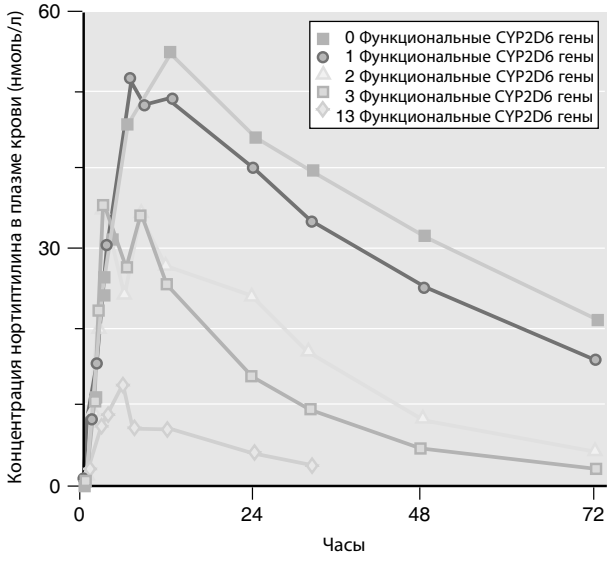


Рис. 24-5 Фармакогенетика нортриптилина. Средняя концентрация нортриптилина в плазме крови после однократной оральной дозы 25 *мг* показана у пациентов (исследуемых) с 0,1,2,3 или 13 функциональными CYP2D6 генами. *(Заимствовано из Weinshilboum R: Inheritance and drug response. N Engl J Med 348:529-537, 2003.)*

каждого ацетилирования фенотипа зависит от расы, но не от пола или возраста. Быстрое ацетилирование было обнаружено у инуитов и японцев, в то время как медленное ацетилирование преобладает среди скандинавов и белокожих жителей Северной Африки[20]. Другой пример роли генетики в метаболизме фазы 2 касается противоопухолевого препарата азатиоприна, пролекарства, которое превращается в активный препарат 6-меркаптопурин. Тиопурины, такие как 6-меркаптопурин, метаболизируется тиопурин-S-метилтрансферазой (TPMT)[21]. Эта ферментативная активность наследуется по аутосомно-кодоминантному типу наследования. Лица, гомозиготные по аллелям, кодирующим неактивную TPMT, и получающие стандартных дозы азатиоприна, подвержены риску развития тяжелой панцитопении.

Фармакогеномика метаболизма лекарственных веществ

Сближение фармакогенетики и геномики человека привело к появлению области фармакогеномики – термин, используемый для описания того, как варианты в последовательности ДНК влияют на эффективность лекарств. Фармакогеномика имеет хорошие перспективы в персонифицированной медицине: предоставление пациентам точно нацеленного препарата в точно рассчитанной дозировке, направленного на определенное состояние. Наука фармакогеномика вначале была сфокусирована на метаболизме лекарственных веществ, но затем расширилась и включила в себя весь спектр фармакокинетики, включая абсорбцию, перенос, экскрецию, лекарственные мишени и передачу сигнала. С завершением проекта «Геном человека» быстро приближается то время, когда последовательности практически все генов, кодирующих ферменты, катализирующие реакции и фазы 1 и фазы 2, станут известны. Во время первоначального скрининга генома человека было идентифицировано более 1,4 *млн* однонуклеотидных полиморфизмов с более 60 000 в кодирующей области генов. Некоторые из этих однонуклеотидных полиморфизмов уже были связаны с существенными изменениями в метаболизме или эффектах лекарственных препаратов, а некоторые в настоящее время используются для прогнозирования клинической реакции. У фармакогеномики есть потенциал предоставить мощный набор средств молекулярной диагностики, с помощью которых клиницисты будут выбирать препарат и дозировку индивидуально для каждого пациента. Например, все большее понимание фармакогеномики привело к внедрению клинического генотипирования определенных препаратов с узким терапевтическим диапазоном, таких как тиопурин, производное азатиоприна, и 6-меркаптопурина, для лечения острой лимфобластной лимфомы[22] и колоректальный препарат иринотекан.[23] Антикоагулянт варфарин, который имеет узкий терапевтический диапазон и большое разнообразие в потребностях индивидуального подбора дозировки для пациента, был изучен и было обнаружено, что средняя поддерживающая дозировка зависит от генотипа CYP2C9.[24] В отчетах об исследованиях генов, кодирующих CYP2C9 и витамин К-эпоксидредуктазу (VKORC1), было показано, что пациенты с аллельными вариациями CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гаплотип VKORC1 A/A требуют более низкой дозировки варфарина для достижения адекватного уровня варфарина с минимальным риском кровотечения.[25,26] В более современной публикации показано, что начальная вариабельность ответа в международном нормализованном отношении (МНО) на варфарин более тесно связана с генетической изменчивостью VKORC1, чем CYP2C9.[27] И генотип CYP2C9, и гаплотип VKORC1 оказывают существенное влияние на требуемую дозировку варфарина после первых двух недель применения. В сущности, поддерживающая дозировка у людей, гетерозиготных по CYP2C9*2/*3, ниже, чем дозировка у пациентов, гомозиготных по нормальному ферменту или сложных гетерозигот. Для генотипа-гомозиготы по CY3C9*3 требуются еще меньшие дозировки для достижения желаемого уровня МНО для торможения коагуляции. Летом 2007 г. Управление по продуктам питания и лекарствам США (FDA) обнаружило, что накопленные доказательства, связанные с дозированием варфарина, достаточно убедительны для того, чтобы обеспечить изменение маркировки на упаковке варфарина, «чтобы подчеркнуть потенциальную значимость

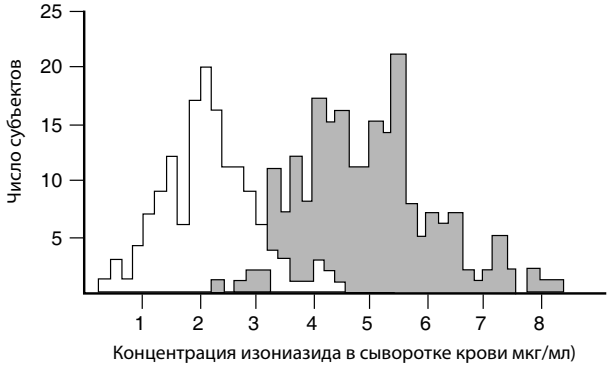


Рис. 24-6 Бимодальное распределение сывороточных концентраций изониазида в большой группе финских пациентов. Более чем 300 пациентам внутривенно была проведена инъекция изониазида в дозе 5 *мг/кг*. После инъекции много раз проводили анализ сывороточной концентрации изониазида. Распределение сывороточных концентраций демонстрируется через 180 *мин* после инъекции. На голубой гистограмме изображены быстрые инактиваторы, на черной – медленные. *(Из Petri WA Jr: Antimicrobial Mycobacterium complex disease and leprosy. In Hardman JG, Limbird LE, Goodman GA [eds]: Goodman and Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed. New York, McGraw–Hill, 2001.)*

генетической информации при решении о назначении». Как и ожидалось, препараты, ингибирующие CYP2C9, такие как амиодарон и флуконазол, при приеме с варфарином приводят к усилению антикоагулянтного эффекта и повышению риска кровотечения. Напротив, препараты, которые ухудшают метаболизм варфарина, такие как циметидин и омепразол, оказывают очень слабо потенцирующие эффекты на антикоагуляцию.

Метаболизм ингаляционных анестетиков

Негалогенсодержащие ингаляционные анестетики

Закись азота

Закись азота (N_2O) является единственным негалогенсодержащим анестетиком, который в настоящее время еще остался в повседневной клинической практике. Это вещество не метаболизируется в тканях человека. Тем не менее посредством физико-химической реакции N_2O с витамином B_{12} N_2O метаболизируется по восстановительному пути крысиными и человеческими бактериями кишечника до молекулярного азота (N_2). Восстановление N_2O в бактериях может происходить в процессе одноэлектронного переноса, что приводит к образованию газообразного азота (N_2) и свободных радикалов. N_2O может окислять витамин B_{12} и подавлять его коферментную функцию. Например, это может отразиться на активности метионинсинтетазы, которая катализирует процесс трансметилирования метилтетрагидрофолата и гомоцистеина для получения тетрагидрофолата и метионина. Ингибирование метионинсинтетазы может привести к снижению уровня тетрагидрофолата и метионина и последующему снижению синтеза ДНК и реакций одноуглеродного метаболизма, в том числе метилирования. Тем не менее оказание такого эффекта на активность витамина B_{12}, вероятно, является несущественным при короткой экспозиции N_2O во время анестезии.

Ксенон

Инертные газы гелий, неон, аргон, криптон, ксенон и радон нашли разнообразное и широкое применение в клинической медицине.[28] Ксенон, криптон и аргон в большинстве случаев химически инертны, и все они имеют анестезирующие свойства. Ксенон представляет особый интерес, поскольку он является единственным инертным газом, который является анестетиком в нормобарических условиях. Ксенон был впервые идентифицирован как анестетик в 1951 г.[29] Хотя он не одобрен для клинического использования, ксенон был заявлен на получение законодательного медицинского разрешения на использование в Европе. Ксенон является нормальной составляющей атмосферного воздуха в концентрации не более 0,086 *ppm* и, таким образом, в отличие от всех других ингаляционных анестетиков не является загрязнителем окружающей среды. Этот газ не может быть изготовлен, но его извлекают в процессе фракционной перегонки сжиженного воздуха, а после нескольких стадий разделения он может быть получен с чистотой выше 99,99%. Стоимость ксенона в настоящее время около $ 10,00 (США) за *л* (в 100 раз дороже, чем закиси азота), и возможно, что его повсеместное использование будет весьма маловероятным из-за расходов, связанных с его извлечением из воздуха. Если эта проблема может быть преодолена, то ксенон станет самым идеальным ингаляционным анестетиком, потому что ксенон (минимальная альвеолярная концентрация [МАК] 71%) является более мощным, чем закись азота, может обеспечить хирургическую стадию анестезии с 30% кислорода, очень малорастворим (коэффициент распределения кровь-газ 0,14) и оказывает положительное медицинское и экологическое воздействие (Табл. 24-1). Ксенон обладает минимальными сердечно-сосудистыми и гемодинамическими побочными эффектами, как известно, не подвергается метаболизму в печени или почках, не является тератогенным и не вызывает злокачественной гипертермии у восприимчивых свиней.[30] Последние данные свидетельствуют о нейропротекторном[31] и кардиопротекторном эффектах после применения ксенона[32]. Экологические положительные стороны заключаются в том, что ксенон не разрушает озон стратосферы и не вносит свой вклад в глобальное потепление и парниковый эффект. Уникальное сочетание обезболивания, гипнотического воздействия и отсутствие эффекта угнетения сердечно-сосудистой системы в одном препарате делает ксенон очень привлекательным выбором для пациентов с ограниченным резервом сердечно-сосудистой системы. Ксенон имеет плотность 5,887 *г/л*, тогда как закись азота и воздух имеют плотность 1,53 и 1,00 *г/л* соответственно. Из-за своей большей плотности ксенон ведет к увеличению легочного сопротивления, что приводит к увеличению работы дыхания.[33] Таким образом, ксенон следует использовать с осторожностью у пациентов с умеренной и тяжелой степенью хронической обструктивной болезни легких, ожирением, у недоношенных детей, а также у других пациентов, у которых увеличение работы дыхания может иметь неблагоприятные последствия.

Ксенон был впервые успешно испытан для общей анестезии у людей на добровольцах и пациентах в 1950-х гг.,[29,34] затем был забыт на 40 лет и заново открыт в 1990 г.[35] За последние 20 лет, ксенон интенсивно изучался в Европе и Японии в целом ряду клинических испытаний с очень перспективными результатами.[36-38] Lachmann и колл. показали, что пациентам, подвергавшимся анестезии с 70% ксенона и 30% кислорода, требуется на 80% меньше дополнительного фентанила, чем пациентам аналогичной группы с наркозом 70% закиси азота и 30% кислорода.[35] При сравнении 30 пациентов классов ASA I и II, перенесших тотальную абдоминальную гистерэктомию и получавших либо 60% ксенона, либо 60% закиси азота с 0,5% изофлурана, либо 60% закиси азота с 0,7% севофлурана (все пациенты получали эпидуральную анестезию мепивакаином, чтобы контролировать частоту сердечных сокращений и артериальное давление в пределах 20% от исходного), Goto и колл. обнаружили, что выход из ксеноновой анестезии в два-три раза быстрее, чем в любой сравнительной группе.[39] В рандомизированном контролируемом многоцентровом исследовании все 224 пациента из шести центров получали либо 60% ксенона и 40% кислорода либо 60% закиси азота и 0,5% изофлурана, с 1 *мкг* суфентанила, вводимым по четко определенным критериям.[40] Это исследование продемонстрировало значительно более быстрое восстановление после анестезии ксеноном, чем после наркоза изофлураном и закисью азота. Goto и колл. показали, что гемодинамическая стабильность была лучше при использовании ксенона, нежели закиси азота, с точки зрения сохранности систолической

Табл. 24-1 Преимущества ксенона перед другими ингаляционными анестетиками

	Ксенон	Закись азота	Изофлуран	Десфлуран	Севофлуран
Коэффициент распределения масло-газ	1,9	1,4	90	18,7	53,4
Коэффициент распределения кровь-газ	0,14	0,47	1,4	0,42	0,6
Минимальная альвеолярная концентрация (%)	71	≈105	1,15	6,0	1,71

функции левого желудочка.[41] Совсем недавно было проведено рандомизированное многоцентровое исследование для того, чтобы сравнить функцию левого желудочка у пациентов без заболеваний сердца, которые проходили плановые операции под наркозом либо ксеноном, либо изофлураном.[42] Ксенон не снижает сократительную способность, в то время как изофлуран снизил сократительный индекс, что дает основания предполагать, что ксенон обеспечивает благоприятную сердечно-сосудистую стабильность у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний. Хотя очевидно, что выход из ксеноновой анестезии происходит быстрее, чем выход из анестезии десфлураном или пропофолом, исследования не обнаружили существенных различий в послеоперационных когнитивных показателях у больных, получавших этих два препарата.[43] В недавнем исследовании с участием пациентов с ASA III, перенесших хирургическое вмешательство на аорте и получавших ксенон (N = 20) или ремифентанил (N = 19), не было продемонстрировано никаких преимуществ тотальной внутривенной анестезии над ксеноном.[44] Недавнее исследование включало 40 пациентов с ASA III и IV с известной ишемической болезнью сердца, которые были рандомизированы – анестезия ксеноном (N = 20) или пропофолом (N = 20), с добавлением ремифентанила в обоих случаях; оно показало более высокие цифры артериального давления и лучшую функцию левого желудочка, по оценке показателей эхокардиографа, при использовании ксенона, нежели пропофола.[45] Еще, конечно, слишком рано быть уверенными, что анестезия ксеноном действительно улучшает клинические исходы, особенно у пациентов с высоким риском, и таким образом оправдывать дополнительные затраты, связанные с его использованием в клинической анестезии.

Во время наркоза ксеноном из тела пациента высвобождается азот и накапливается в контуре. Следовательно, необходимо проводить продленную денитрогенизацию (удаление азота) перед началом подачи ксенона для снижения риска гипоксии. Еще одна техническая задача заключается в переходе от денитрогенизации к анестезии ксеноном с закрытым контуром. Можно было бы просто увеличить поток свежего газа (слишком дорого) или добавить ксенон в контур, тогда как кислород расходуется пациентом. Этот второй способ является слишком медленным, поскольку пациенты обычно потребляют только от 200 до 250 *мл* кислорода в минуту. Некоторые исследователи используют второй аппарат для анестезии, уже заправленный 4 *л* ксенона. Таким образом, ксенон нужно подавать по реверсивному дыхательному контуру, с низким потоком свежего газа, или по закрытому контуру. Закрытый контур является наиболее экономичной техникой для клинического использования ксенона. В 2-х-часовом исследовании в Японии Goto и колл, оценочная стоимость проведения анестезии на одного пациента составила 170,00$ для ксенона (17,00$/*л*), 57,00$ для изофлурана и 60,00$ для севофлурана.[39] Эти различия в стоимости будет отличаться в Соединенных Штатах, где ксенон стоит 10,00$ за *л*, и будут снижаться по мере увеличения продолжительности наркоза, так как скорость потребления ксенона падает экспоненциально с насыщением тканей организма в закрытом реверсивном дыхательном контуре. Общее годовое производство ксенона составляет около 6 *млн л*, или достаточное примерно для проведения 400000 наркозов. Если станут доступны системы доставки препарата, что позволит утилизировать газообразные анестетики, ксеноновая анестезия может стать более экономичной и доступной для отдельных групп пациентов, которые могли бы выиграть за счет отсутствие системных побочных эффектов.

Галогенсодержащие ингаляционные анестетики

Галотан

Примерно 25% введенного галотана ($CF_3CHBrCl$) метаболизируется до трифторуксусной кислоты, хлорида (Cl-) и бромида (Br-) (Рис. 24-7). Основным метаболитом в организме человека является трифторуксусная кислота (CF_3COOH), образованная путем окислительного метаболизма главным образом цитохромом CYP2E1 и в меньшей степени CYP2A6.[46] Стадией, лимитирующей скорость реакции окислительного метаболизма, является разрыв

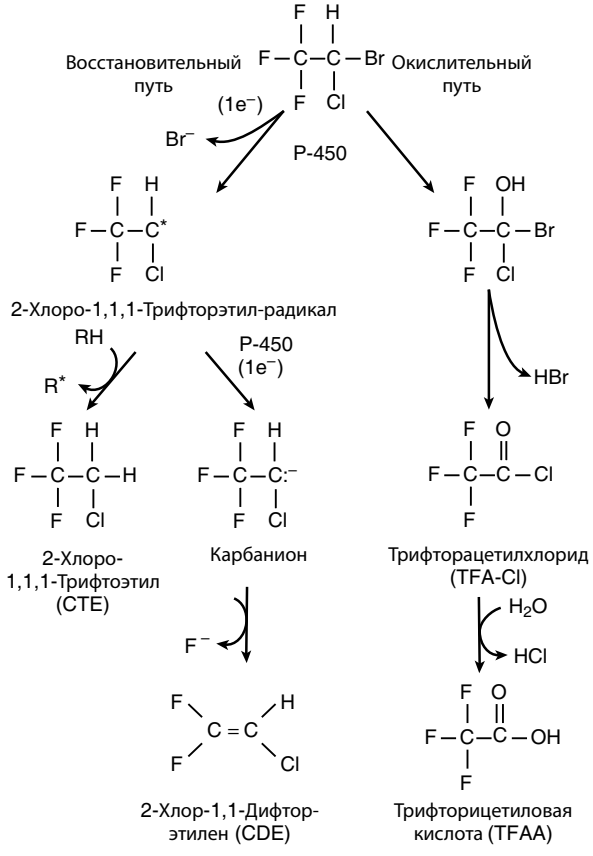


Рис. 24-7 Основные побочные продукты окислительного и восстановительного метаболизма галотана, катализируемые CYP4502E1

углерод-водородных связей. Первый образующийся промежуточный продукт, вероятно, 1,1,1-трифтор-2-хлор-2-бромэтанол, который, согласно предположениям, быстро разлагается и производит бромистый водород и реактивный метаболит трифторацетилхлорид (TFA–Cl). Этот последний метаболит реагирует с водой с образованием HCl и трифторуксусной кислоты и с фосфатидилэтаноламином, мембранным фосфолипидом, формирует N-трифторацетил-2-аминоэтанол, который определяется в моче. Галотановый метаболит TFA–Cl также реагирует с белками тканей с образованием трифторацетилированных (TFA)-белковых промежуточных продуктов, которые будут рассмотрены в разделе о гепатотоксичности. Хотя трифторэтанол определялся в моче экспериментальных животных, этот метаболит и его глюкуронид-конъюгат не были найдены в моче человека. Кроме того, трифторацетальдегид, другой возможный метаболит, не был выделен из мочи человека.

Альтернативным и второстепенным путем метаболизма галотана (т.е. <1% поглощенного галотана) является восстановительный путь, который требует низкого давления кислорода и может быть катализирован CYP2A6 и CYP3A4 (см. Рис. 24-7).[46] Неорганические Br-и F- являются конечными продуктами этого пути. Два летучих метаболита (2-хлор-1,1-дифторэтилен [CDE] и 2-хлор-1,1,1-трифторэтан [CTE]) и летучий продукт разложения галотана (2-бром-2-хлор-1,1-дифторэтилен [DBE]) впервые были определены в выдыхаемых газах пациентов, находившихся под наркозом галотаном. Формирование CDE и высвобождение F-, по-видимому, стали результатом CYP-опосредованного двухэлектронного восстановления галотана, тогда как образование CTE и продукция в тканях свободных радикалов – результат CYP-опосредованного одноэлектронного восстановления. Губительная инактивация CYP, наблюдаемая в условиях гипоксии (O_2 < 40 *мм рт. ст.*), по-видимому, является результатом ковалентного связывания реактивного промежуточного продукта CTE к CYP, образованного в процессе метаболизма CTE с помощью CYP. Основной путь формирования DBE – через катализируемое основаниями дегидрофторирование галотана, являющееся результатом его взаимодействия с натриевой известью. CYP2E1 индуцируется и этанолом и изониазидом и ингибируется дисульфирамом.[47] Продолжительная экспозиция субанестезирующей концентрации галотана приводит к повышению лекарственного метаболизма в организме человека.

Энфлуран

Фактически энфлуран (CHF_2-O-CF_2-CHClF) больше не используется в Соединенных Штатах, но рассмотрение его метаболизма служит иллюстрацией того, как относительно небольшие изменения в химической структуре могут существенно повлиять на степень метаболизма. Примерно 2,5% поглощенного энфлурана метаболизируется (Рис. 24-8). Пер-

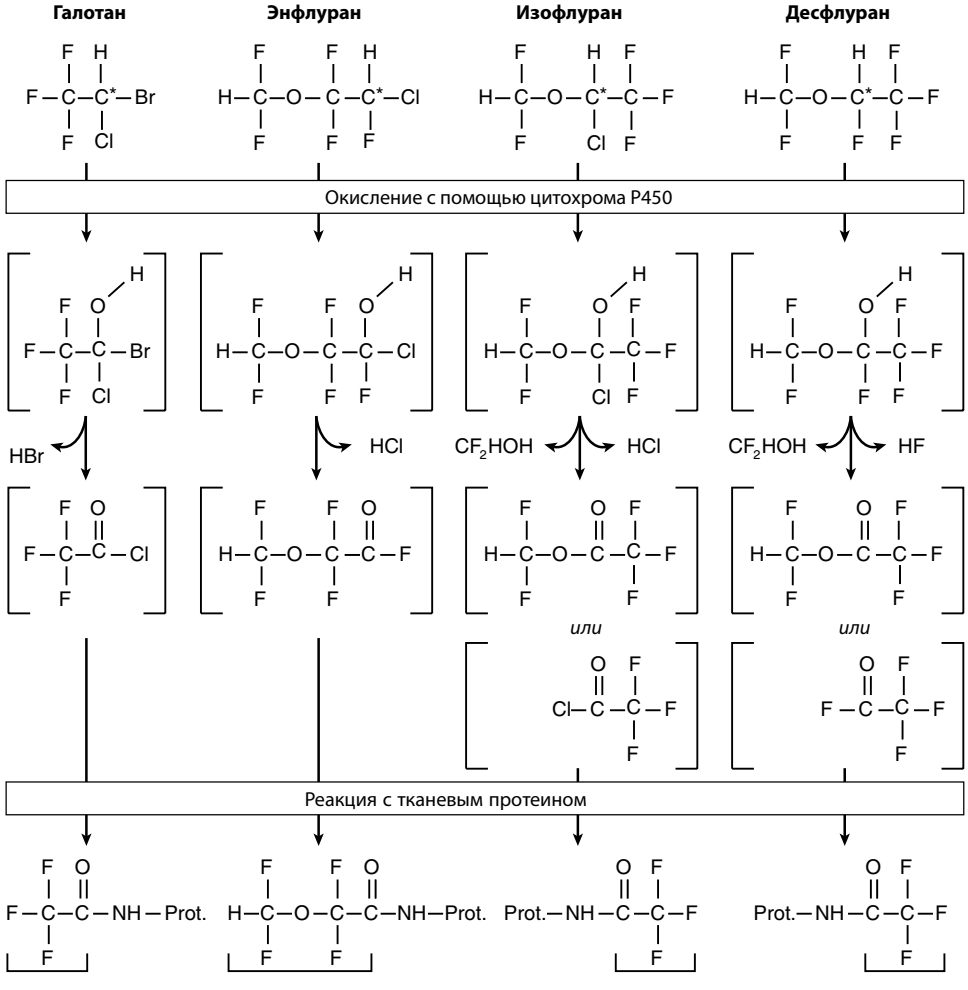


Рис. 24-8 Предполагаемые пути биотрансформации, катализируемой CYP4502E1, для галотана, энфлурана, изофлурана и десфлурана до ацилированных печеночных белков. Для галотана, изофлурана и десфлурана трифторацилированные промежуточные продукты идентичны по структуре, тогда как для энфлурана промежуточный продукт иммунологически подобен

вичное окисление и нарушение углерод-водородных связей может происходить либо в хлорфторметилуглероде либо в дифторметилуглероде. Исследования метаболизма энфлурана с человеческими микросомами[48] печени и выделение дифторометоксидифтороуксусной кислоты из печени крыс, мочи человека, микросом печени человека, а также кДНК-экспрессируемый CYP2E1[48] наводят на мысль, что первичный метаболизм происходит с хлорофторометилуглеродом. Обнаружение незначительных количеств хлорофтороуксусной кислоты дополнительно означает, что метаболизм дифторметилуглерода очень мал. Реактивное промежуточное соединение образуется при окислении хлорфторметилуглерода и может либо подвергнуться гидролизу с образованием дифторметоксидифторуксусной кислоты либо ацетилировать тканевой белок, чтобы получить аддукт с иммуногенным потенциалом.[49] В любом случае неорганический ион F^- является продуктом этих химических реакций.

Пациенты хирургического профиля, получавшие на долгосрочной основе фенобарбитал, фенитоин или диазепам, или те, кто употреблял этанол перед наркозом энфлураном, не имели повышенного уровня концентрации иона F^- в сыворотке по сравнению с контрольными пациентами. В противоположность этому около 50% хирургических больных, находившихся на постоянной терапии изониазидом, показали значительно повышенный уровень концентрации иона F^-.[50] Исследования с очищенным человеческим CYP2E1[51] показывают, что эта изоформа CYP, в основном, если не исключительно, ответственна за дефторирование энфлурана в печени человека. Терапия изониазидом, по-видимому, значительно повышает метаболизм энфлурана в организме человека[51].

Изофлуран

Изофлуран (CHF_2-O-CHCl-CF_3), изомер энфлурана, метаболизируется еще медленнее, чем галотан или энфлуран (≈0,2%) (см. Рис. 24-8). Метаболизм изофлурана происходит в результате окисление α-углерода в печени CYP2E1.[52,53] Начальное гидроксилированное промежуточное соединение может разлагаться, чтобы создавать реактивные метаболиты TFA–Cl, идентично галотану, или реактивное промежуточное соединение эфира трифторуксусной кислоты. Оба эти продукта, предположительно, вступают в реакцию с водой с образованием трифторуксусной кислоты или с белком для получения TFA-белковых аддуктов. Очень небольшое количество неорганического фторида, предположительно, образуется во время этого метаболизма.

Десфлуран

Десфлуран (CHF_2-O-CHF-CF_3), как полагают, метаболизируется аналогично изофлурану, потому что эти две молекулы отличаются только одним атомом в положении α-углерода: десфлуран имеет атом фтора, а изофлуран имеет атом хлора (см. Рис. 24-8). Тем не менее замещение атома фтора существенно снижает метаболизм в α-углеродном положении, так что иона F^- и нелетучих органических фторсодержащих соединений, образованных в результате метаболизма десфлурана, значительно меньше, чем у изофлурана. Максимальная сывороточная концентрация иона F^- отмечается сразу после экспозиции десфлурана.[54]

Севофлуран

Скорость дефторирования севофлурана (CH_2F-O-CH-$[CF_3]_2$) *in vitro* примерно такая же, как у метоксифлурана. Однако сывороточные концентрации иона F^- после введения севофлурана значительно меньше, чем у метоксифлурана,[55-57] предположительно, это результат больших различий в коэффициентах распределения кровь-газ этих двух препаратов (0,69 для севофлурана в сравнении с 10,2 для метоксифлурана). Приблизительно 5% поглощенного севофлурана подвергается биотрансформации.[57, 58] Фторметокси-С-Н связь является местом окислительного метаболизма севофлурана, что приводит к образованию гексафторизопропанола (HFIP) и неорганического иона F^- (Рис. 24-9).[59,60] Эксперименты с использованием очищенного человеческого CYP2E1 подтвердили результаты исследований *in vitro* – в микросомах печени этот изофермент является преобладающим, если не единственным CYP, участвующим в окислении севофлурана и образовании иона F^-.

В исследовании на добровольцах HFIP составил 80% от всех нелетучих органических фторсодержащих соединений, обнаруженных в крови и моче людей, которые подверглись анестезии севофлураном. HFIP не подлежит дальнейшей деградации, но он связывается с образованием конъюгата глюкуронида.[58,61] Исследования пациентов и добровольцев показали, что большая часть метаболизма севофлурана до иона F^- происходит во время экспозиции анестетика, по-видимому, из-за низкой растворимости севофлурана в тканях и стабильности его метаболитов.[62,63] Пик сывороточной концентрации иона F^- достигается в течение нескольких часов после окончания анестезии.

Стереоселективный метаболизм ингаляционных анестетиков

До недавнего времени стереохимией лекарств относительно пренебрегали при подготовке терапевтических препаратов. Многие препараты, в том числе фторсодержащие анестетики, изготавливаются в промышленных масштабах и используются в качестве терапевтических рацемических смесей. Рацемическая смесь содержит равные количества двух энантиомеров. Энантиомеры – это простые неналагающиеся/несовпадающие зеркальные отображения, такие как правая и левая рука. Клинический опыт более ясно показал, что энантиомерные формы препаратов могут отличаться по своей активности, токсичности, фармаколо-

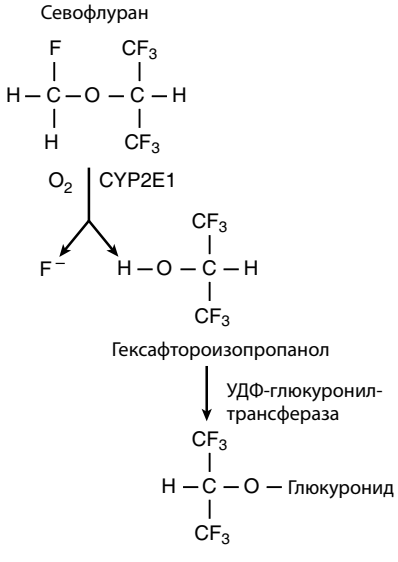


Рис. 24-9 *In vivo* метаболизм севофлурана до неорганического фторида и гексафторизопропанола

гическим, фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам и действиям.[64-67] Такие несовпадающие зеркально отображенные объекты называются хиральными. Наиболее распространенным механизмом хиральности является наличие асимметричного центра, где атом углерода присоединен к четырем различным замещаемым группам. Энантиомеры являются оптически активными, т.е. одна энантиомерная форма вращает плоскость поляризованного света, проходящего через водный раствор энантиомера по часовой стрелке или против часовой стрелки. Предпочтительный способ Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC) для классификации энантиомеров – классификация конвенции Cahn – Perlog – Ingold или (R/S)-классификация. В этой системе четырем замещениям вокруг хирального центра назначают приоритеты, которые зависят от атомного числа и атомной массы. При рассмотрении углеродной связи с замещающим атомом с самым низким приоритетом, если другие заместители упорядочены от более высоких до более низких по часовой стрелке, присваивается (R)-конфигурация, если против часовой стрелки – (S)-конфигурация.

Снижение стоимости производства очищенных энантиомерных растворов сделало эти соединения более доступными для клинического использования. Клиническое использование одного из двух отдельных стереоизомеров обеспечивает значительные преимущества, оно зависит как от фармакокинетических так и фармакодинамических свойств соответствующих энантиомеров. Например, (S)-пеницилламин применяют для лечения болезни Вильсона, цистинурии и ревматоидного артрита, в связи с токсичностью рацемического препарата.[68] Блокатор кальциевых каналов (S)-верапамил от 10 до 20 раз более мощный, чем (R)-верапамил и, таким образом, оказывается лучшим антиаритмическим, антиангинальным и антигипертензивным средством.[69] Сердечно-сосудистый препарат (S)-пропранолол клинически применяется в качестве антигипертензивного и антиангинального препарата, в то время как (R)-пропранолол, в котором отсутствуют сердечно-сосудистые эффекты, полезен в лечении гипотиреоза.[70,71] Кетамин предоставляется для клинического применения в виде рацемической смеси, хотя (S)-кетамин обладает более высокой эффективностью, более быстрым устранением и восстановлением и меньшим количеством побочных эффектов от беспокойства и возбуждения до отсроченных реакций, чем рацемический кетамин.[72] (S)-кетамин также в три раза более активный, чем (R)-кетамин, в качестве наркозного и обезболивающего средства, и была доказана энантиомерная стереоселективность печеночного метаболизма кетамина посредством микросомальных ферментов.[73] Ропивакаин, (S)-энантиомер гомолога бупивакаина, и левобупивакаин ((S)-бупивакаин), были разработаны в качестве альтернативы рацемическому бупивакаину из-за его известной токсичности в отношении сердечно-сосудистой и центральной нервной систем. Ропивакаин менее эффективен, чем (S)-бупивакаин или рацемический бупивакаин, в блокировании натриевых каналов, хотя анестетический и обезболивающий эффекты обоих препаратов одинаковы.[74] Хотя оба, и бупивакаин, и ропивакаин, демонстрируют схожее связывание с белками плазмы, ропивакаин имеет меньшую жирорастворимость, более высокий плазменный клиренс и более короткий период полувыведения, чем рацемический бупивакаин.[75] Как и ропивакаин, левобупивакаин, как было показано, имеет меньшую частоту токсичности по сравнению с его (R)-изомером.[76] (R)-цисатракуриум имеет клинические преимущества над рацемическим атракуриумом из-за отсутствия свойства высвобождения гистамина и более высокой эффективности нервного блока. Этанол широко используется в качестве фармацевтического растворителя, и недавно было показано, что он уменьшает несвязанную фракцию (S)-варфарина при одновременном повышении несвязанной части (R)-варфарина. Пожалуй, самый небезызвестный пример энантиомерного различия между оптическими изомерами наблюдался с препаратом талидомид. (R)- и (S)-изомеры талидомида, а также рацемические смеси – одинаково активные снотворные средства/гипнотики, однако (S)-талидомид трансформируется в метаболиты, которые оказались эмбриогенными и тератогенными.[77]

Коммерческий галотан представляет собой рацемическую смесь (R)- и (S)-энантиомеров (Рис. 24-10). Как обсуждалось ранее, исследования метаболизма показали, что рацемический галотан подвергается окислительному метаболизму, катализируемому CYP2E1 в TFA–Cl, которые ковалентно связываются с несколькими печеночными белками, которые, как полагают, участвуют в иммунной реакции, ведущей к гепатотоксичности галотана. Чтобы исследовать, катализирует ли CYP2E1 метаболизм галотана путем стереоселективности, были приготовлены и испытаны энантиомеры *in vivo* на их способность образовывать ковалентно-связанные аддукты TFA – белка в печени мышей. Было обнаружено, что галотан действительно подвергается стереоселективному метаболизму, при этом (R)-изомер производит значительно большее количество аддуктов TFA – протеина в печени, чем (S)-изомер (Рис. 24-11).[78] Так как анестетическая эффективность изомеров оказывается одинаковой,[79] эти результаты показывают, что (S)-изомер галотана может быть более безопасным ингаляционным анестетиком, чем (R) -изомер или рацемическая смесь. Эта идея подтверждается наблюдением, что гепатотоксичность, вызванная галотаном, энфлураном, изофлураном и десфлураном, связана с их относительной степенью окислительного метаболизма *in vivo* с реактивными метаболитами ацилгалогенида (см. Рис. 24-8). Поскольку энфлуран, изофлуран и десфлуран также содержат асимметричный атом углерода, потенциал для стереоселективного метаболизма также существует у этих препаратов. Более того, другие исследователи пришли к выводу, что отношение метаболизма (R)-энфлурана к метаболизму (S)-энфлурана в микросомах печени человека было 1,9:1.[48] Кроме того, было показано, что оптические изомеры изофлурана проявляют значительную разницу в анестетической активности,[80] дифференциально увеличивая время сна у мышей,[81] и продемонстрировали скромную, но значительную стереоселективность для рецепторов типа А γ-аминомасляной кислоты (ГАМК-А).[82 -84] Исследования с стереоизомерам и анестетиков, таких как этомидат[85], также помогают лучше понимать механизмы действия анестетиков. Клиническое применение хиральных анестетиков в смесях с равным количеством их энантиомеров стало принятой практикой в медицине и в анестезии. По мере накопления знаний и осведомленности о токсичности лекарственных препаратов будущие анестетики могут разрабатываться и продаваться в виде отдель-

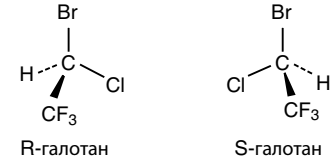


Рис. 24-10 (*R*)- и (*S*)-энантиомеры галотана

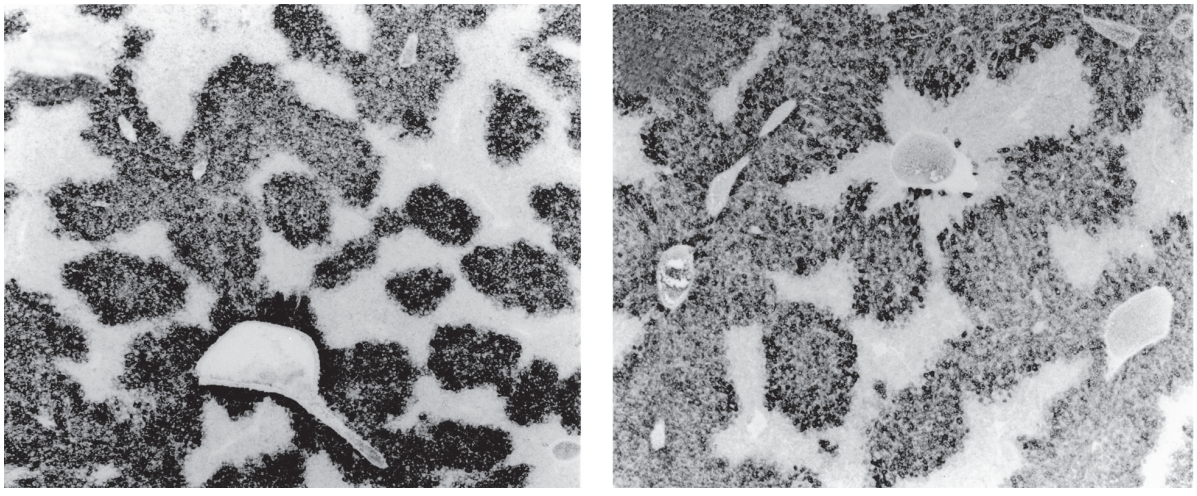


Рис. 24-11 Иммунохимическое определение трифторацилированных белков в печени мышей через 24 ч после применения (R)- или (S)-галотана. **A,** печень мыши после применения (R)-галотана. **B,** печень мыши после применения (S)-галотана (исходное увеличение ×50). *(Из Njoku D, Laster MJ, Gong DH, et al: Biotransformation of halothane, enflurane, isoflurane and desflurane to trifluoroacetylated liver proteins: Association between protein acylation and liver injury. Anesth Analg 84:173-178, 1997.)*

ных, более мощных и потенциально менее токсичных оптически активных изомеров.

Токсичность ингаляционных анестетиков

Гепатит

Летучие галогенсодержащие ингаляционные анестетики ассоциировались с гепатотоксичностью с момента появления хлороформа в 1847 г. От хлороформа, также как от четыреххлористого углерода и трихлорэтилена, отказались как от анестетиков из-за часто наблюдаемой гепатотоксичности, связанной с их использованием. С введением галотана в клиническую практику в 1956 г., это соединение быстро получило широкое признание и использование. Галотан был первым из группы фторированных алканов и представил собой большой шаг вперед в общей анестезии, потому что был безопасным, негорючим, невзрывоопасным и хорошо переносился пациентами. Однако в течение 2-х лет с момента его введения в медицинской литературе появились многочисленные сообщения о гепатотоксичности и массивном и часто фатальном некрозе печени, связанном с его использованием. В результате продолжающихся сообщений был проведен большой ретроспективный анализ, «Национальное исследование галотана» под эгидой Комитета по анестезиологии Национальной академии наук Национального исследовательского совета.[86] Целью данного исследования было сравнить смертность и частоту послеоперационных некрозов печени, связанных с галотаном и с другими общими анестетиками (эфиром, циклопропаном и сбалансированной анестезией). В исследовании рассматривалось 865515 общих анестезий с 1959 по 1962 гг. в 34 медицинских учреждениях, и было выявлено 82 случая фатального некроза печени. Лекарственно-индуцированное повреждение печени предполагалось в девяти из этих случаев, и семь из этих девяти пациентов получали галотан. Кроме того, четыре из семи пациентов получали галотан более одного раза в течение предыдущих 6 недель. В исследовании был сделан вывод, что смертность, связанная с использованием галотана, выгодно отличается от смертности от других общих анестетиков, используемых в то время, и оценили частоту летальных некрозов печени, связанных с галотаном, как 1 из 10 000 галотановых анестезий. В исследовании было сделано заключение, что «необъяснимая лихорадка и желтуха у конкретного больного после использования галотана должны служить предупреждением, чтобы избегать его последующего использования у этого пациента.«[86] Эти данные послужили толчком для большой работы, проделанной за последние 50 лет, об этиологии гепатотоксичности ингаляционных анестетиков, которая сейчас принята в качестве отдельной нозологической формы. Действительно, несколько сотен случаев гепатотоксичности были соотнесены с галотаном и около 50 случаев – с энфлураном, но при использовании изофлурана и десфлурана частота оказывается еще ниже.[87]

Лекарственно-индуцированное повреждение печени может быть обусловлено характерными (эндогенными) или специфическими (патологическими) механизмами. Повреждение печени, присущее конкретному фармакологическому препарату, предсказуемо и в значительной степени зависит от влияния организма. Ацетаминофен и хлороформ – примеры фармакологических препаратов, которые вызывают характерное повреждение печени. Пороговая доза специфической токсичности может быть достигнута в результате увеличения скорости образования, изменения проницаемости тканей или замедления элиминации токсичных метаболитов. Более того, другие фармакологические препараты или химические вещества, изменяющие физиологическое или патологическое состояния, могут повлиять на пороговую дозу для такой токсичности. Тем не менее, когда пороговая доза превышена, повреждение ткани может быть вызвано прямым действием метаболита, что может привести к ингибированию или изменению ферментативной и структурной системы, необходимой для поддержания целостности клеток. В отличие от характерных механизмов токсичности, многие фармакологические препараты вызывают побочные реакции по патологическому пути. Эти реакции, как правило, зависят от организма, относительно редки и трудно воспроизводимы у животных, на которых эти механизмы могут быть систематически изучены. Множе-

ство патологических реакций, в том числе поражение печени, вызванное ингаляционными анестетиками, могут иметь иммунную основу. Повреждение происходит не из-за пролекарства как такового, потому что маленькие молекулы не иммуногенны. Зато реактивные метаболиты необратимо связываются с белками тканей и производят лекарственно-белковый аддукт (или гаптен-содержащий конъюгат), который может индуцировать иммунный ответ. Гаптеновая теория включает в себя химически активный препарат или реактивный метаболит, действующий как гаптен, связываясь с белком, который затем поглощается антиген-представляющей клеткой и обрабатывается. Обработанный антиген представляется в контексте главного комплекса гистосовместимости Т-хелперам (сигнал 1). Теория опасности включает в себя повреждение клетки или стресс (возможно, вызванный лекарственным препаратом или реактивным метаболитом), что приводит к высвобождению сигналов опасности, которые приводят к повышению количества костимулирующих факторов (сигнал 2). Отсутствие сигнала 2 приводит к иммунной толерантности (Рис. 24-12).[88] В дополнение к ингаляционным анестетикам галотану, энфлурану, изофлурану и десфлурану, другими примерами препаратов с хорошо изученными иммуноопосредованными патологическими реакциями являются пенициллин и ацетаминофен.[89]

Иммуноопосредованная гепатотоксичность галотана

Два различных типа повреждения печени были связаны с клиническим использованием галотана (Табл. 24-2). Легкое повреждение встречается у 20% взрослых, которые получали галотан, лабораторные тесты у них показывают умеренное повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Второй тип повреждения – молниеносная (фульминантная) форма, широко известная как галотановый гепатит, который характеризуется повышенным уровнем АЛТ, АСТ, билирубина и щелочной фосфатазы; массивным некрозом печени и летальностью от 50% до 75%. Из-за возможного развития галотанового гепатита галотан обычно не рекомендуется для применения у взрослых. В нескольких судебных процессах по поводу врачебных ошибок против лечебных учреждений, предоставляющих услуги анестезиолога, повреждения или смерть в результате использования галотана успешно оспаривались. Хотя есть некоторые показания к использованию галотана у взрослых, они должны быть тщательно оценены и записаны в истории болезни перед каждым таким использованием.

Галотановая гепатотоксичность, по-видимому, связывает образование реактивных метаболитов с гаптеновой теорией. Галотан окисляется CYP2E1 до реактивного метаболита TFA–Cl (см. Рис. 24-12). Хотя заболеваемость печеночной недостаточностью является низкой, большинство пациентов, у которых развивается галотановый гепатит, имеют антитела к TFA-модифицированным белкам. Это означает, что модификация белка реактивным метаболитом приводит к иммунному ответу. Кроме того, многие пациенты имеют антитела к натуральным белкам. Пациенты часто имеют в анамнезе множественные анестезии галотаном и один или несколько симптомов, указывающих на продолжающиеся иммунные процессы, в том числе лихорадку, сыпь, боль в суставах и эозинофилию.[90-98] Нет никаких доказательств, что антитела, наблюдаемые при галотановом гепатите, на самом деле вызывают повреждения печени, вполне возможно, что они являются просто маркерами иммунного ответа. Похоже, что TFA-белковые аддукты (Табл. 24-3), вырабатываемые в процессе окислительного метаболизма галотана индуцируют цитотоксический Т-клеточный ответ у сенсибилизированных людей, у которых последующие анестезии приводят к галотановому гепатиту (Рис. 24-13).[99,100]

Галотановый гепатит в детской популяции

Первый случай галотанового гепатита у ребенка был зарегистрирован в 1959 г.[101] С тех пор появлялись многочисленные сообщения о гепатотоксичности и массивном некрозе печени после анестезии галотаном у детей (см. также Гл. 82). В двух ретроспективных исследованиях изучалась частота встречаемости галотан-ассоциированной гепатотоксичности у детей. В первом исследовались

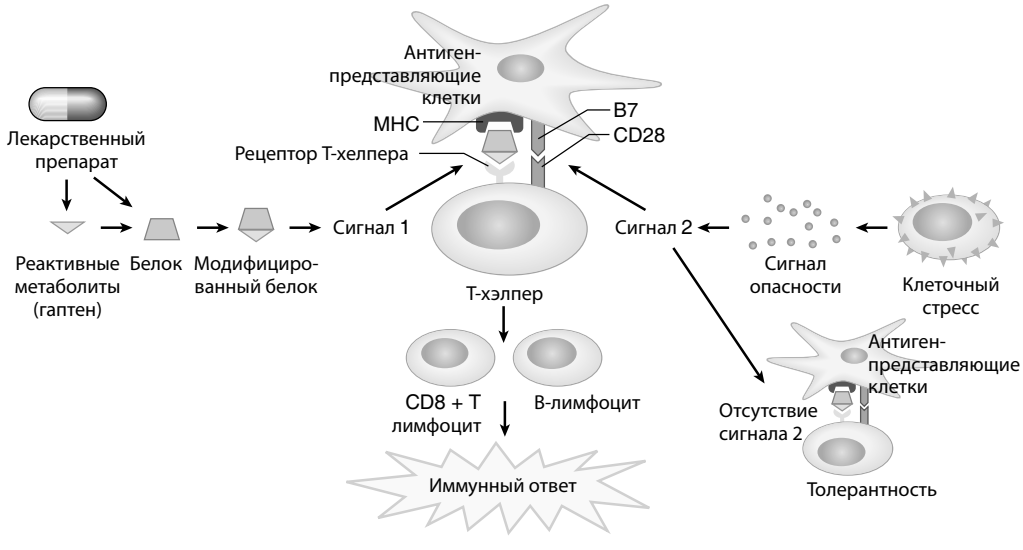


Рис. 24-12 Гаптеновая теория и теория опасности. Гаптеновая теория включает в себя химически активное вещество или реактивный метаболит, который действует как гаптен, связываясь с белками, которые потом прикрепляются к антигенп-редставляющим клеткам (APC) и переносятся. Переносимый антиген представляется в составе главного комплекса гистосовместимости (MHC) Т-хелперам; этот процесс отражается сигналом 1. Теория опасности включает в себя повреждение клетки или стресс (возможно, вызванный лекарственным веществом или реактивным метаболитом), который ведет в высвобождению сигналов опасности, что приводит к повышению регуляции костимулирующих факторов; это показано сигналом 2. Без сигнала 2 в результате возникает иммунная толерантность. *(Из Uetrecht J: Idiosyncratic drug reactions: Past, present, and future. Chem Res Toxicol 21:84-92, 2008.)*

Табл. 24-2 Клинические особенности галотанового гепатита

Легкая форма	Фульминантная форма
Заболеваемость 1:5	Заболеваемость 1:10,000
Повторная экспозиция не обязательна	Многократная экспозиция
Умеренный подъем АЛТ, АСТ	Существенный подъем АЛТ, АСТ, билирубина, щелочной фосфатазы
Фокальный некроз	Массивный некроз печени
Купируется самостоятельно	Смертность 50%
	Антитела к галотан-измененным белковым антигенам

АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза

Табл. 24-3 Галотановые антигены

Молекулярная масса (кД)	Белок
100	эндоплазмин
82	GRP-78
80	ERP-72
63	Кальретикулин
59	Кальретикулин
58	Протеиндисульфидизомераза (изоформа)
57	Протеиндисульфидизомераза
54	Цитохром P450

165,400 анестезий галотаном в детской больнице в Соединенном Королевстве за 23-летний период с 1957 по 1979 гг., и частота галотановых гепатитов у детей была определена как 1 к 82 000.[102] Во втором исследовании рассматривались 200 311 случаев с 1958 по 1983 гг. в Детской больнице в Соединенных Штатах. Был сделан вывод, что только у одного пациента в этом исследовании был галотановый гепатит.[103] В 1987 г. были представлены данные, описывающие галотановый гепатит у семи детей в возрасте от 11 месяцев до 15 лет, все из которых получали многократные анестезии галотаном.[104] Диагноз в данном исследовании был подтвержден у всех детей, кроме одного, присутствием сывороточных антител, которые реагировали с антигенами измененных галотаном гепатоцитов. В этой группе был один смертельный случай, другие причины заболевания печени были исключены исследователями. Эти данные показывают, что клинический синдром галотанового гепатита существует и у детей препубертатного возраста, хотя встречается гораздо реже, чем у взрослых. Причина разницы, наблюдаемой в заболеваемости галотановым гепатитом между взрослыми и детьми, в настоящее время не ясна, потому что галотан метаболизируется в равной степени у взрослых и у детей, а иммунная система, как известно, существует с рождения.

Энфлуран, изофлуран, десфлуран и севофлуран

Частота поражения печени, вызванного ингаляционными фторсодержащими анестетиками, соответствует такому порядку: галотан > энфлуран > изофлуран > десфлуран, и коррелирует со степенью их окислительного метаболизма (см. Рис. 24-8), т.е. галотан (≈20%), энфлуран (≈2,5%), изофлуран (≈0,2%) и десфлуран (≈0,01%).[105] Поскольку все эти ингаляционные анестетики, по-видимому, образуют белковые аддукты, которые идентичны или близки по структуре с таковыми у галотана, представляется возможным, что они могут вызвать повреждение печени с помощью механизма, аналогичного галотану, хотя с существенно более низкой частотой (Рис. 24-14). Такая более низкая заболеваемость может быть связана с более низким уровнем потенциально иммуногенных белковых аддуктов, образованных из этих препаратов, чем из галотана, когда они окислительно метаболизируются CYP2E1 (Рис. 24-15).

Энфлуран был впервые использован в Северной Америке в 1966 г. Хотя сегодня он используется гораздо реже, в период самого активного его использования было сравнительно мало сообщений о случаях повреждения печени, связанных с ним. В 1986 г. Eger и соавт. сделали обзор 10 опубликованных докладов и нескольких неопубликованных

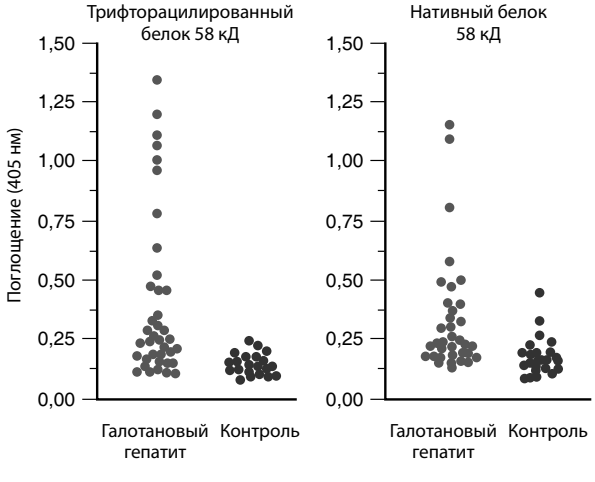


Рис. 24-13 Твердофазный иммуноферментный анализ для скрининга сывороток пациентов с галотановым гепатитом на антитела, которые вступают в реакцию с трифторацилированными 58 *кД* и нативными белками 58 *кД*. Все сыворотки от 40 пациентов с галотановым гепатитом и 32 из контрольной группы были исследованы в разведении 1:100. *(Заимствовано из Martin JL, Reed GF, Pohl LR: Association of anti-58 kDa endoplasmic reticulum antibodies with halothane hepatitis. Biochem Pharmacol 46:1247-1250, 1993.)*

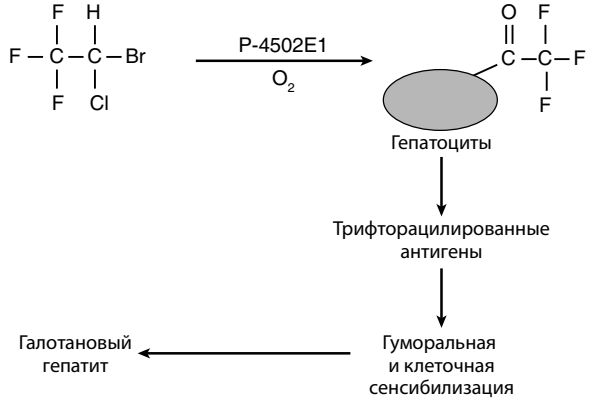


Рис. 24-14 Путь генерации иммуного ответа после экспозиции ингаляционного анестетика у восприимчивых пациентов. Галотан метаболизируется в трифторацетилированный промежуточный продукт (TFA), который связывается с белками печени. Измененный белок не распознается как свой и генерирует иммунный ответ, который при последующей экспозиции везет к токсичности и смерти клеток. Аналогичный процесс может иметь место после контакта с другими фторсодержащими препаратами, которые генерируют TFA или похожий промежуточный продукт. *(Взято из Njoku D, Laster MJ, Gong DH, et al: Biotransformation of halothane, enflurane, isoflurane and desflurane to trifluoroacetylated liver proteins: Association between protein acylation and liver injury. Anesth Analg 84:173-178, 1997.)*

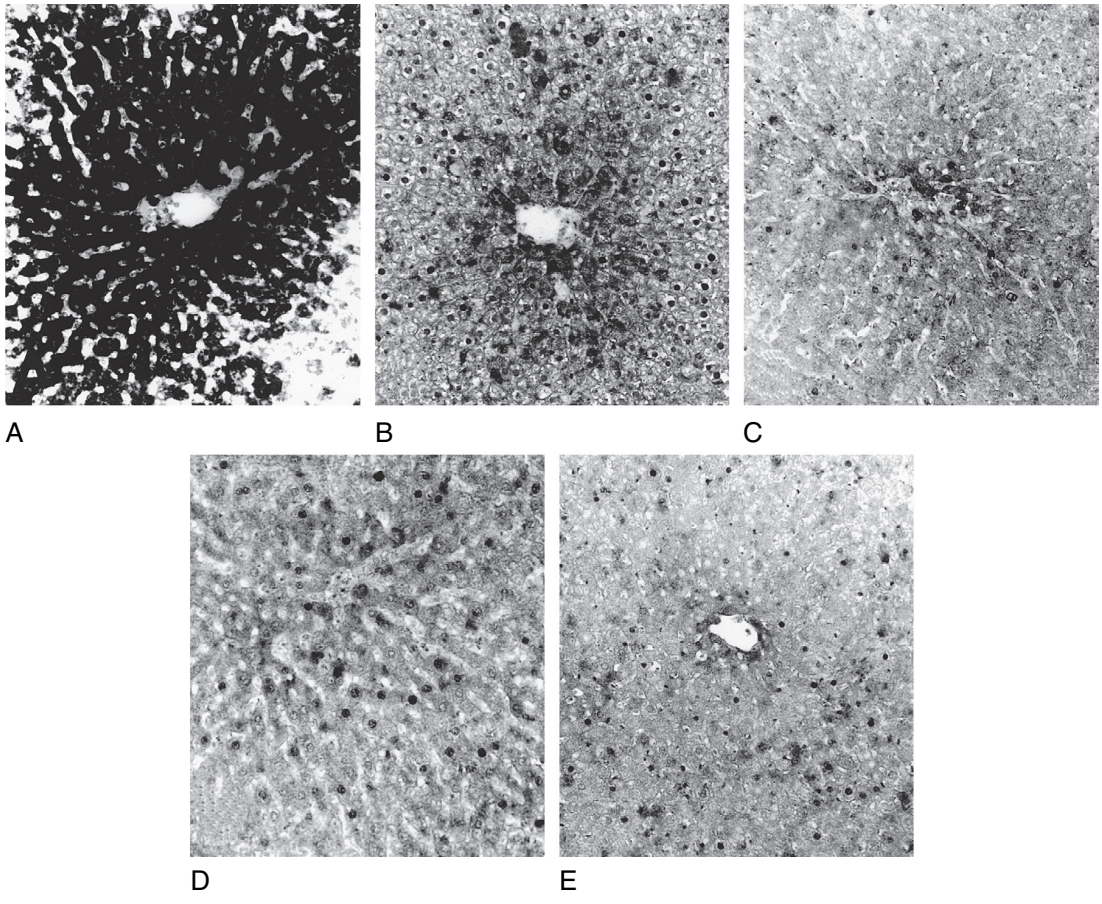


Рис. 24-15 Печени крыс, подвергнутых воздействию галотана (**A**), энфлурана (**B**), изофлурана (**C**), десфлурана (**D**) или кислорода (**E**), которые были инкубированы с антитрифторацетилированной кроличьей сывороткой для того, чтобы обнаружить присутствие трифторацетилированных белков печени после экспозиции ингаляционного анестетика. Доказательство иммуного ответа на трифторацетилированные печеночные белки представлены на **A**, **B** и **C**. На **D** и **E** иммунореактивность не подтверждена

отчетов о повреждении печени после применения энфлурана. Во многих случаях отсутствовали важнейшая информация о продолжительности экспозиции анестетика, гистологическое подтверждение поражения печени, заболевания печени и воздействие гепатотоксических веществ в анамнезе. Кроме того, у нескольких пациентов была гипотензия или тяжелое заболевание или они демонстрировали признаки шока и были оперированы при наличии потенциальной возможности развития печеночной дисфункции. Очевидно, что у этих исследователей не было выбора, кроме как заключить, что имеющиеся данные не подтверждают существования энфлуран-зависимой печеночной дисфункции, сходной с таковой у галотана. Тем не менее в нескольких публикациях высказывается мнение, что анестезия энфлураном, проведенная у пациентов, ранее перенесших анестезию галотаном или сенсибилизированным галотаном, может привести к гепатотоксичности. Например, было обнаружено, что белковые аддукты галотана и энфлурана, образующиеся в печени крыс, получавших по отдельности эти препараты, реагируют с сывороточными антителами пациентов, у которых был диагностирован галотановый гепатит.[106] Эта очевидная перекрестная реактивность может быть объяснена сходством в структуре белковых аддуктов галотана и энфлурана (см. Рис. 24-8).

Изофлуран, структурный изомер энфлурана, стал доступен для клинического применения в 1981 г. Сочетание его минимального окислительного метаболизма и низкой растворимости кровь-газ способствовало популярности этого анестетика. Кроме того, в течение нескольких лет после его внедрения не было опубликовано ни одного сообщения о повреждении печени после введения этого анестетика. В 1991 г. был описан и опубликован случай молниеносной печеночной недостаточности после повторного воздействия изофлурана.[107] У одного и того же пациента вторая анестезия изофлураном при пилоропластике длилась в течение 2-х *ч*, а третья, для создания гастроэнтероанастомоза, – изофлураном в течение 30 *мин*, что, в свою очередь, составляет 150 *мин* анестезии энфлураном. Этот пациент имел гораздо бóльшие сывороточные концентрации трансаминаз и щелочной фосфатазы после второй анестезии, чем после третьей. В 2000 г. было сообщено о случае фатальной гепатотоксичности после повторного воздействия изофлурана, были обнаружены гистологические признаки центролобулярного повреждения и микровезикулярных жировых изменений.[108] Похожие гистопатологические изменения наблюдались в другом случае повреждения печени изофлураном.[109] Кроме того, белковые TFA-аддукты были обнаружены в поврежденных митохондриях с помощью электронной микроскопии. Эта находка позволяет предположить, что белковые TFA-аддукты, возможно, способствовали повреждению митохондрий с помощью механизма, не связанного с иммунопатологическими реакциями, вызванными белковыми TFA-аддуктами.

Хотя более ранние исследования пациентов и добровольцев не предполагают, что десфлуран связан с гепатотоксичностью у людей,[110,111] есть несколько сообщений, описывающих послеоперационную гепатотоксичность

после экспозиции десфлурана. Первым был пациент, у которого развился фульминантный гепатит через 12 дней после анестезии десфлураном.[87] Поскольку этот пациент подвергался воздействию галотана 10 и 18 годами раньше на периоды менее 1 *ч*, возможно, что пациент был сенсибилизирован к галотану. После воздействия десфлурана могла произойти перекрестная сенсибилизация, потому что оба эти препарата, галотан и десфлуран, могут образовывать белковые TFA-аддукты. Во втором описанном случае была описана слабая связь между экспозицией десфлурана и гепатотоксичностью.[112] Совсем недавно были зарегистрированы еще два случая; первый у взрослого пациента,[113] а другой – первое сообщение о токсичности десфлурана у педиатрического пациента.[114]

Есть несколько более ранних описанных случаев в японской литературе о том, что севофлуран связан с послеоперационной печеночной дисфункцией у пациентов в возрасте от 11 месяцев до 63 лет.[115,116] Тем не менее во всех этих сообщениях связь между экспозицией севофлурана и поражением печени, проявляющимся повышением печеночных трансаминаз, крайне слаба. В одном недавнем докладе из этой страны послеоперационное поражение печени наблюдалось после анестезии севофлураном во время аппендэктомии. Однако эта 3-х летняя девочка страдала от ятрогенной интоксикации ацетаминофеном, и это может быть более вероятным, что поражение у нее было результатом воздействия ацетаминофена, а не севофлурана.[117] Произошел единственный случай фульминантной печеночной недостаточности и смерти, приписываемой анестезии севофлураном.[118] Этот пациент умер от полиорганной недостаточности, спровоцированной острой печеночной недостаточностью через 2 дня после операции на открытом сердце с анестезией севофлураном, суфентанилом и пропофолом. Другие возможные причины дисфункции печени были исключены. Стоит отметить еще раз, что севофлуран не метаболизируется до антигенных TFA-аддуктов, так что механизм повреждения в этом случае остается невыясненным. Тем не менее это подкрепляет точку зрения, что любой пациент, сенсибилизированный к любому из фторсодержащих ингаляционных анестетиков, не должен подвергаться воздействию какого-либо из этих препаратов. Несколько клинических соображений безопасного и разумного использования фторсодержащих анестетиков приведены в Блоке 24-1.

Гидрохлорфторуглероды

До 2000 г. хлорфторуглероды (CFC) широко использовались в качестве промышленных хладагентов, пенообразующих агентов при производстве пластмасс, аэрозольных пропеллентов, пищевых консервантов и очистительных и стерилизационных агентов. Основным источником загрязнения окружающей среды хлорфторуглеродами был выброс из кондиционеров автомобилей и грузовиков в атмосферу. CFC чрезвычайно устойчивы, нетоксичные, негорючие и впервые были определены как соединения, ответственные за разрушение озона стратосферы в 1985 г. Молекулам хлорфторуглеродов, выбрасываемым в нижние слои атмосферы, может потребоваться до 7 лет, чтобы диффундировать вверх, в стратосферу, где интенсивное ультрафиолетовое излучение высвобождает атомы хлора, которые катализируют реакции, разрушающие молекулы озона. Озоноразрушающий потенциал всех галогенсодержащих углеводородов является функцией их молекулярной стабильности, продолжительностью жизни в стратосфере и продуктов распада (бромиды являются наиболее разрушительными и фториды – наименее). После доставки эти соединения могут существовать в течение 100 лет и более. Разрушение озона стратосферы может иметь неблагоприятные последствия для здоровья во всем мире, такие как рост числа случаев рака кожи и развития катаракты. В результате, рекомендации, предложенные Монреальским протоколом по веществам, разрушающим озоновый слой, были приняты Агенством по охране окружающей среды в США и ряде других стран. Эти рекомендации призывали к полной ликвидации хлорфторуглеродов к 2000 г.

Присоединение атомов водорода к молекулам CFC с образованием молекул гидрохлорфторуглеродов (HCFC) (Рис. 24-16) позволяет этим соединениям деградировать в нижних слоях атмосферы с небольшим воздействием на озон стратосферы. HCFC-123 и HCFC-124 в настоящее время используются в качестве замены хлорфторуглеродам. Из-за поразительного структурного сходства между HCFC и галотаном представляется возможным, что HCFC так же образуют белковые TFA-аддукты, как и галотан (Рис. 25-17), и могут, вероятно, вызывать поражение печени. В исследованиях на крысах, относительные концентрации белковых TFA-аддуктов, образуемых в печени после введения этих соединений, были одинаковы у галотана и HCFC-123, намного ниже у HCFC-124 и почти не обнаруживались у HCFC-125.[119] Было показано, что острое воздействие HCFC-123 приводит к тяжелой гепатотоксичности у морских свинок, которая усугублялась предварительным истощением глютатиона.[120] В субхронических исследованиях, проведенных на крысах и собаках, были обнаружены увеличение веса печени, небольшой очаговый некроз печени, индукция пероксисомальной активности, гепатоцеллюлярная и тестикулярная аденомы.[121, 122]

Микросомы печени человека *in vitro* показывают гораздо более высокую способность к биоактивации HCFC-123 до реактивных метаболитов, чем микросомы печени крыс, что означает, что HCFC могут быть гепатотоксичными для человека. В связи с этим HCFC-123 и HCFC-124 связывались с поражением печени у людей.[123] В этом докладе девять рабочих случайно неоднократно

Блок 24-1 Клинические соображения

Галотан не должен использоваться у взрослых пациентов без конкретных, документально доказанных показаний.

У пациентов, переживших гепатотоксичность в послеоперационном периоде после применения фторсодержащих ингаляционных анестетиков, этих анестетиков следует избегать в будущем.

Несмотря на сообщения о галотановом гепатите у детей, галотан остается приемлемым выбором анестезии в детской практике.

Энфлуран, изофлуран и десфлуран остаются более безопасными ингаляционными анестетиками.

Гепатит, индуцированный анестетиками, остается диагнозом для исключения.

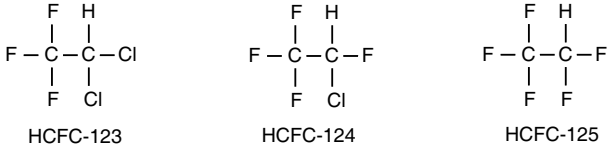


Рис. 24-16 Химические структуры гидрохлорофтороуглеродных аналогов галотана, HCFC-123, HCFC-124 и HCFC-125

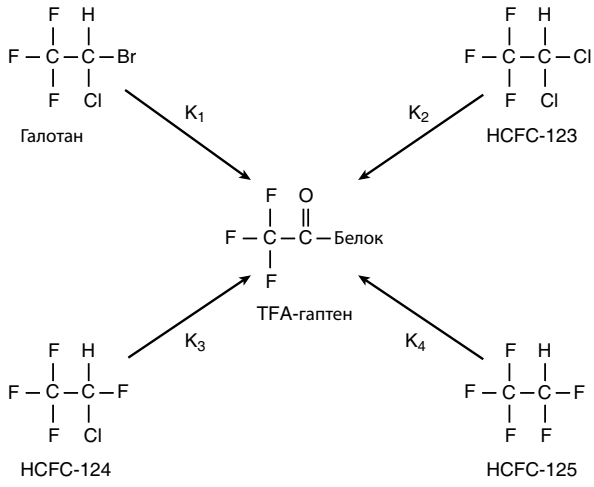


Рис. 24-17 Метаболизм галотана и гидрохлорофтороуглеводородных заместителей HCFC-123, HCFC-124 и HCFC-125 до идентичных трифторацелированных (TFA) метаболитов

подвергались воздействию смеси HCFC-123 и HCFC-124. Все девять рабочих, подвергавшихся воздействию, пострадали в разной степени. Одному сильно пострадавшему рабочему были сделаны биопсия печени и иммуногистохимическое окрашивание на наличие TFA-белковых аддуктов. В образце биоптата печени обнаружен гепатоцеллюлярный некроз, который был наиболее выражен в перивентрикулярной зоне 3 и очагово распространялся от одних портальных трактов к другим. TFA-присоединенные белки были обнаружены в выживших гепатоцитах. Аутоантитела к CYP2E1 или P58 были обнаружены в сыворотке пяти из девяти пострадавших рабочих. Этот отчет показывает, что многократное воздействие на человека HCFC-123 и HCFC-124 с большой вероятностью может привести к серьезному повреждению печени в популяции, подверженной воздействию. В противоположность этому галотановый гепатит возникает лишь у небольшой части лиц, которым проводилась повторная анестезия этим соединением. Возможным объяснением этого является то, что галотан вводят пациентам резко, в то время как пострадавшие работники субхронически подвергались воздействию HCFC. Вполне возможно, что продолжительное формирование TFA-присоединенного белка может приводить к непосредственно токсичности. Кроме того, на основе метаболических исследований *in vitro* с CYP2E1 человеческой печени воздействие на человека HCFC-123 может привести к более высокой концентрации TFA-белковых аддуктов печени, чем производится галотаном.[119] Присутствие аутоантител к P58 и CYP2E1 в сыворотке рабочих, подвергавшихся воздействию, указывает, что иммунный компонент может играть роль в патогенезе HCFC-гепатотоксичности.

В настоящее время HFC-134a используется практически во всех автомобильных кондиционерах. В 2006 г. Европейский Союз (ЕС) решил запретить любые фторсодержащие газы с потенциалом глобального потепления (GWP) в 150 раз больше, чем эквивалентное количество CO_2 (GWP CO_2 равен 1). Фактически HFC-134a будет отсутствовать в странах ЕС к 2011 г. Лучшим кандидатом на замену на сегодняшний день является гидрофторолефин (HFO) с GWP = 4, HFO-1234yf, хотя в отличие от HFC-134a это соединение умеренно воспламеняется. Интересно, что, начиная с 2011 г., немецкая ассоциация автомобильной промышленности, которая включает в себя Audi, BMW, Daimler, Porsche и Volkswagen, начнет замену HFC-134a на CO_2, известный в промышленности как R-744. Атмосферная нагрузка хлорфторуглеродами снижается в результате реализации Монреальского протокола. Роль летучих анестетиков в окружающей среде, в частности бромсодержащего галотана, по-прежнему вызывает некоторое беспокойство.

Метоксифлуран

Никакое обсуждение иммуноопосредованной гепатотоксичности ингаляционных галогенсодержащих анестетиков не будет полным без краткого обсуждения метоксифлурана. С исторической точки зрения метоксифлуран был введен в клиническую практику в Соединенных Штатах в 1960 г. Был ряд сообщений о нарушениях функции печени и смерти от печеночной комы после воздействия метоксифлурана. Обзор 24 случаев метоксифлуран-опосредованных гепатитов показал, что может иметь место синдром, похожий на галотановый гепатит.[124] Авторы предположили, что редкое и косвенное иммунологическое повреждение печени может случиться, и оно может иметь прямое влияние на печень, препятствуя спланхнической циркуляции. К счастью, у людей неблагоприятные незначительные изменения функции печени, по-видимому, обратимы и могут быть связаны с дозой, и до сих пор не ясно, является ли печеночная дисфункция, измеряемая задержкой бромсульфофталеина и подъемом уровня печеночных ферментов в сыворотке, результатом глубины и продолжительности экспозиции анестетика, типа операции, длительности предсуществующего заболевания печени или метоксифлурана как такового.

Факторы риска для развития анестетик-индуцированного гепатита

Физиологические эффекты ингаляционных галогенсодержащих анестетиков на печень могут влиять на подверженность печеночной дисфункции после их введения. Хорошо известно, что ингаляционные анестетики могут снижать печеночный кровоток до некоторой степени и могут таким образом способствовать послеоперационной печеночной дисфункции. Однако исследования здоровых добровольцев не нашли никаких доказательств гипоксии или анаэробного метаболизма в печени, но гипоксия или отклонения в синтетической функции печени могут иметь место у пациентов с предшествующим повреждением печени или другими болезнями. В общем хирургические манипуляции или вмешательство в месте операции представляются более важным фактором в снижении печеночного кровотока, чем анестетик или анестезия. Кроме того, предшествующие состояния, такое как хронические заболевания печени из-за алкоголизма, вирусных инфекций (например, вирусный гепатит и цитомегаловирус), септицемия, тяжелые ожоги, дефицит питательных веществ и предыдущее или сопутствующее лекарственное лечение, могут предрасполагать пациентов к послеоперационной печеночной дисфункции. К сожалению, пациент, демонстрирующий клинические признаки нарушения функции печени после воздействия галогенсодержащих ингаляционных анестетиков, представляет проблему для анестезиолога, потому что клинические анализы для оценки функции печени могут быть неспецифическими и отражать только тяжелую печеночную дисфункцию. Тем не менее традиционные способы измерения функции печени, такие как сывороточные ферменты, аминотрансферазы, белки, билирубин и щелочная фосфатаза, по-прежнему используются для оценки повреждения печени.

Блок 24-2 Факторы риска развития анестетик-индуцированного гепатита

Пол
Возраст
Ожирение
Ферментативная индукция
Предшествующие экспозиции анестетика
Генетика

Смертность, связанная с галотановым гепатитом, как сообщалось, находится в диапазоне от 40% до 75%. Были выявлены различные факторы риска, которые обычно связаны с этим клиническим синдромом[125] (Блок 24-2). Многочисленные исследования показали, что риск галотанового гепатита резко увеличивается при большом числе анестезий в течение короткого периода времени. Хотя основания для этого наблюдения неизвестны, возможно, что повышенное воздействие TFA-белковых аддуктов, как результат многократных экспозиций галотана, повышает вероятность реакции гиперчувствительности.

Галотановый гепатит может иметь наследственную основу. Низкая заболеваемость и снижение использования галотана сделало изучение генетических эффектов затруднительным и подчеркнуло важность развития животной модели этого заболевания. Есть несколько других ассоциаций для изучения этого заболевания. Четкое половое различие наблюдается у пациентов с галотановым гепатитом. Заболевание развивается примерно в два раза чаще у женщин, чем у мужчин, и в настоящее время причина этого не ясна. Кроме того, подавляющее большинство случаев галотанового гепатита произошло у взрослых людей среднего возраста, относительно небольшое число случаев было зарегистрировано у детей препубертатного возраста,[102,103] и заболевание чаще встречается у тучных, чем у не страдающих ожирением пациентов. В настоящее время нет доказательств того, что заболеваемость галотановым гепатитом увеличивается у пациентов с заболеваниями печени, не связанными с предыдущим воздействием галотана. Однако, так как галотан может обуславливать непосредственную гепатотоксичность, то существуют и другие альтернативы для обеспечения общей анестезии; разумно избегать галотана, а также других ингаляционных анестетиков, связанных с фторуглеродами, у пациентов с предшествующим нарушением функции печени.

Тесты для обнаружения больных, сенсибилизированных к фторсодержащим анестетикам

Диагноз галотанового гепатита всегда был исключением, тогда как другие потенциальные причины поражения печени, такие как гепатит A, гепатит B, гепатит C, цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр, гепатотоксические препараты, гипотония и гипоксия, систематически исключаются как отягчающие факторы. Одной из важных целей исследований галотанового гепатита является разработка теста, способного обнаружить сенсибилизированных пациентов, которые могут быть подвержены риску развития гиперчувствительности в ответ на повторное воздействие галотана или других фторсодержащих анестетиков, а также обнаружить пациентов с этим заболеванием (Блок 24-3). Тесты, которые были разработаны, измеряли уровень сывороточных антител у пациентов с галотановым гепатитом. Два основных типа иммунохимического анализа были представлены для обнаружения этих антител. Первый – иммуноблоттинг. В этом методе тестовые антигены – это микросомальные белки от подвергавшихся воздействию галотана крыс и кроликов, которые были разделены на составные полипептиды с помощью додецилсульфата натрия-полиакриламидно-гелевого электрофореза и перенесены электрофоретически на поверхность нитроцеллюлозных мембран. С помощью этой техники 42 из 68 (62%) пациентов с клиническим диагнозом галотанового гепатита имели положительный результат теста на галотан-индуцированные антитела.[92] Хотя этот подход предоставляет важную информацию об истинной молекулярной массе неоантигенов, реагирующих с антителами пациента, он трудоемкий и отнимает много времени. Он также имеет потенциальный недостаток, будучи менее чувствительным, чем другие методы, поскольку включает в себя белок-денатурирующие условия додецилсульфата натрия-полиакриламидногелевого электрофореза. Это может привести к снижению уровня ответа, если антитела пациента были направлены против, по крайней мере частично, конформационных эпитопов TFA неоантигенов.

Второй иммунохимический тест, который был использован для выявления антител в сыворотках пациентов с клиническим диагнозом галотанового гепатита, основан на более быстрой, легкой и, возможно, более чувствительной методике иммуноферментного абсорбционного анализа, в которой антиген наносится непосредственно в лунки планшета для микротитрования. В одном иммуноферментном абсорбционном методе анализа используются микросомы подвергавшихся воздействию галотаном кроликов в качестве тестового антигена. При таком подходе исследователи показали наличие антител в сыворотках 16 из 24 (67%)[126] и 28 из 39 (72%)[126] пациентов с клиническим диагнозом галотанового гепатита. В другом иммуноферментном абсорбционном тесте, который использует TFA-гаптен в качестве тестового антигена в виде TFA-кроличьей сыворотки, альбумин-положительные ответы у пациентов с клиническим диагнозом галотанового гепатита были обнаружены у двух из шести (33%) пациентов[127] и пяти из шести пациентов (83%).[128] Совсем недавно были использованы очищенные белки печени крыс в качестве тест-антигенов в иммуноферментном абсорбционном анализе. В исследовании с использованием трех очищенных TFA-белковых неоантигенов (100, 80 и 57 *кДа*) 79% из группы 24 пациентов с галотановым гепатитом дали положительный результат с этим тестом.[129]

Фторид-ассоциированная нефротоксичность

Опыт показывает, что ингаляционные анестетики могут оказывать различные влияния на почечную физиологию. Например, галотан и энфлуран уменьшают скорость клу-

Блок 24-3 Исследование послеоперационной дисфункции печени

Анамнез и физическое обследование
Лекарственные препараты
Предыдущие воздействия анестетика
Интраоперационный период
Послеоперационный период
Клинические тесты
Скрининг антител

бочковой фильтрации и почечный кровоток, тогда как изофлуран может также уменьшить скорость клубочковой фильтрации, но минимально воздействует на почечный кровоток. Наоборот, новейшие галогенсодержащие ингаляционные анестетики оказывают минимальное воздействие на почечную физиологию. Тем не менее, несмотря на эти физиологические эффекты, почечная ауторегуляция защищает почки от снижения кровотока, которое может быть вызвано ингаляционным анестетиком. Кроме того, было высказано предположение, что снижение скорости клубочковой фильтрации, вызванное снижением артериального давления, возвращается к исходному уровню, когда артериальное давление нормализуется. В процессе метаболизма некоторых ингаляционных галогенсодержащих анестетиков может производиться неорганический фторид, который может быть непосредственно нефротоксичным. Потенциал фторид-ассоциированной нефротоксичности после введения ингаляционных галогенсодержащих анестетиков рассматривается далее.

Метоксифлуран

Метоксифлуран больше не используются в клинической практике, однако, нефротоксичность неорганических фторидов, высвобождаемых после метаболизма метоксифлурана, рассматривается в качестве основы для понимания потенциала нефротоксичности всех существующих и будущих фторсодержащих анестетиков. Исследования метоксифлурана показали связь с полиурической почечной недостаточностью, как результат высоких уровней неорганического фторида. У пациентов с уровнем неорганического фторида менее чем 50 *мкмоль/л* не было никаких свидетельств повреждения почек. Уровни от 50 до 80 *мкмоль/л* были связаны с повреждением средней тяжести и от 80 до 120 *мкмоль/л* с тяжелым поражением. Несколько пациентов, у которых уровень неорганического фторида был выше 120 *мкмоль/л*, погибли.

Были предложены различные механизмы для объяснения повреждения почек неорганическими фторидами после введения метоксифлурана. Один механизм включает фторид-индуцированное снижение активности аденилатциклазы и последующее воздействие на антидиуретический гормон.[130] Другой механизм включает в себя воздействие на почечную противоточную систему концентрации с помощью фторид-индуцированного повышения почечного медуллярного кровотока. Тем не менее, механизм с участием внутрипочечного метаболизма метоксифлурана и последующего внутрипочечного производства фторид-ионов, как полагают, является одной из основных причин почечной токсичности метоксифлурана.[131]

Несмотря на общее соотношение между нефротоксичностью и пиковыми сывороточными концентрациями фторида, существуют индивидуальные различия в уровне нефротоксичности после применения метоксифлурана. Генетическая гетерогенность, лекарственные взаимодействия, предшествующие заболевания почек, а также множество других факторов, может объяснить наблюдаемые различия среди пациентов.

Энфлуран

В отличие от почечных эффектов метоксифлурана, энфлуран был связан только с транзиторным снижением почечной концентрационной функции. При сравнении с метоксифлураном, сывороточные концентрации фторидов после анестезии энфлураном достигают пика раньше и снижаются быстрее, подчеркивая тем самым важную роль жирорастворимости в определении общей экспозиции фторида (Рис. 24-18). Некоторые врачи полагают, что энфлуран у пациентов с серьезным предшествующим заболеванием почек может вызывать дополнительную почечную дисфункцию. Однако, такие опасения не подтвердились.

Изофлуран

Изофлуран, изомер энфлурана, подвергается дефторированию в гораздо меньшей степени, чем энфлуран. Из-за устойчивости к дефторированию и уменьшения возможности другой токсичности была исследована возможность длительного введения изофлурана для использования за пределами операционной. Изофлуран был изучен на предмет его эффективности в долгосрочной седации больных на ИВЛ.[132,133] В первом исследовании самая высокая концентрация сывороточного фторида была у 2-хлетнего ребенка, который получил 73 МАК-часа изофлурана и имел сывороточный уровень фторида 37,4 *мкмоль/л*.[134] Во втором исследовании педиатрические пациенты на механической вентиляции получали изофлуран от 13 до 497 МАК-часов. Самая высокая концентрация F^- в сыворотке составила 26,1 *мкмоль/л*, без изменений сывороточного креатинина или осмоляльности.[133] Из этих исследований мы можем с уверенностью заключить, что изофлуран можно вводить в течение длительных периодов времени, не достигая клинически значимых концентраций сывороточного фторида, однако должно быть тщательно учтено влияние на обмен веществ и функции почек и печени.

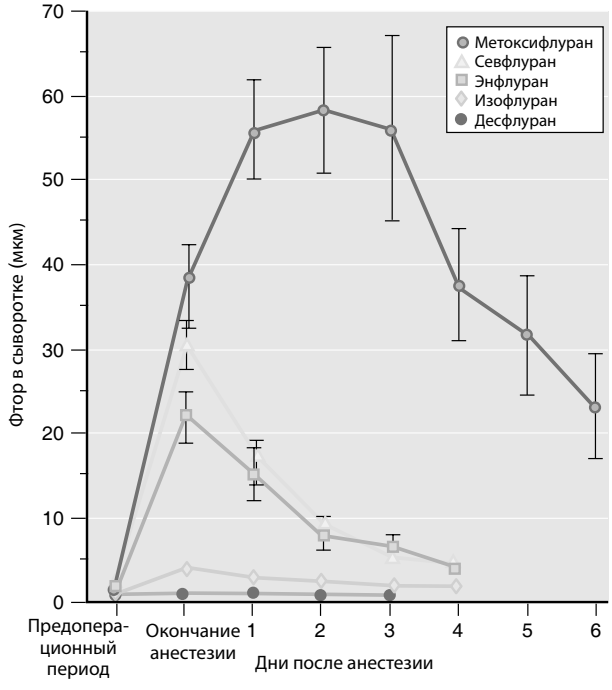


Рис. 24-18 Концентрация неорганического фторида в сыворотке до и после проведения анестезии метоксифлураном, севофлураном, энфлураном, изофлураном и десфлураном. Через 2-3 МАК × ч метоксифлурана средняя максимальная концентрация фторида была 61 ± 8 *мкмоль/л*, потом медленно снижалась. После анестезии севофлураном 3,7 МАК × ч средняя максимальная концентрация была 30,6 ± 2 *мкмоль/л* и снижалась быстрее, чем кривая метоксифлурана, но оставалась приподнятой несколько дней. Через 2,7 МАК × ч анестезии энфлураном средняя максимальная концентрация фторида была 22,2 ± 2,8 *мкмоль/л*, и ее кривая также снижалась в течение нескольких дней. Не было или практически не было увеличения концентрации фторида после анестезии десфлураном и изофлураном, соответственно

Севофлуран

Севофлуран подвергается дефторированию через окислительный метаболизм (см. Рис. 24-9) примерно в той же степени, как энфлуран.[135] Клинические исследования показывают, что пик сывороточной концентрации фторида часто выше 50 *мкмоль/л*, даже когда севофлуран вводят во время операции средней продолжительности.[134] Из-за низкой растворимости кровь-газ и его быстрой элиминации, концентрации фторида снижаются после операции очень быстро, и почечная токсичность не предполагается от воздействия севофлурана. Исследования *in vivo* показали, что хотя пиковые уровни фторида сопоставимы с энфлураном, севофлуран обладает меньшим нефротоксическим потенциалом, что было измерено максимальной концентрирующей способностью почек и производством N-ацетил-β-глюкозаминидазы (NAG), показателем повреждения почечных канальцев.[136-138]

В исследовании 1994 г. также сравнивали уровень неорганического фторида после анестезии севофлураном и изофлураном.[138] Период полувыведения фторида был 8 *ч*. Средние уровни фторида после севофлурана были 30 *мкмоль*/л, хотя пять из всех пациентов имели уровни выше 50 *мкмоль/л*. Среднее для изофлурана было значительно ниже – 3,9 *мкмоль/л*. Однако, несмотря на высокие уровни у пяти пациентов, не было никаких признаков поражения почек, что измерялось в данном исследовании уровнем азота мочевины крови (АМК) или креатинина. Аналогичное исследование по сравнению изофлурана и севофлурана с более длительной экспозицией МАК-часов (13,5 *ч*) привело к более длительному периоду полувыведения фторида, около 58 *ч* у пациентов, получавших севофлуран, и значительно более высоким средним уровням неорганического фторида (42,5 *мкмоль/л*).[134] У половины подвергшихся воздействию севофлурана пациентов уровень фторида превышал 50 *мкмоль/л*, но снова не было очевидным повреждение почек, о чем свидетельствует измерение уровня мочевины и креатинина. Higuchi и колл. измерили концентрационную функцию почек после 10,6 МАК-часов воздействия севофлурана или 8,5 МАК-часов воздействия изофлурана у хирургических больных. Средние пиковые уровни фторида были 41,9 ± 2,5 μM у группы, получавшей севофлуран, и 5,8 ± 0,4 μM – изофлуран.[139] Не было никакого различия в ответе на вазопрессин между этими группами. В большом мультинациональном открытом сравнительном исследовании пациенты получали либо низкопоточную анестезию (1 *л/мин*) севофлураном (n = 98), либо изофлураном (n = 90) в течение не менее 2 *ч*. Мочевина, креатинин, глюкоза мочи, pH белка и удельный вес были использованы для оценки функции почек в течение 3 дней после воздействия. Пиковые концентрации фторида были выше у севофлурана (40 ± 16 μM), чем у изофлурана (3 ± 2 μM). Мочевина и креатинин снизились в обеих группах, и не было найдено клинически значимых различий по отношению к любому из измеряемых параметров.[140]

Чтобы точно оценить возможность повреждения неорганическими фторидами после анестезии севофлураном, могут быть использованы более чувствительные методы измерения, в том числе клиренс креатинина (КК), максимальная осмоляльность мочи, экскреции с мочой NAG, β_2-микроглобулина и аланинаминопептидазы. В одном исследовании использовались некоторые из этих параметров и были найдены доказательства транзиторной субклинической нефротоксичности после анестезии севофлураном.[141] В этом исследовании пациенты подвергались ортопедическим операциям на конечностях длительностью более 5 *ч* под наркозом изофлураном или севофлураном. Результаты были представлены для двух групп пациентов после севофлурана, у которых уровни неорганического фтора были ниже 50 *мкмоль/л* ($sevo_{low}$) и выше 50 *мкмоль/л* ($sevo_{high}$). Эта классификация была основана на уровнях неорганического фторида, определяемого через 1 *ч* после операции: 4,8 *мкмоль/л* для изофлурана, 36,8 *мкмоль/л* для группы $sevo_{low}$ и 55,8 для $sevo_{high}$. Мочевина, креатинин и КК были нормальными во всех группах в течение всего исследования. Максимальная осмоляльность мочи показала тенденцию к развитию повреждения в группе $sevo_{high}$. Уровни NAG были вдвое выше, чем после изофлурана в группе $sevo_{low}$ и в три раза выше в группе $sevo_{high}$, последнее свидетельствует о субклиническом повреждении почек. Клинически транзиторное снижение почечной концентрирующей способности произошло у половины пациентов группы $sevo_{high}$. Дисфункция разрешилась в течение 6 дней. В сопровождающей колонке редактора было предположено, что это исследование увеличивает вероятность повреждения почек севофлураном у пациентов с нарушенной функцией почек и предостерегает от его использования у этой группы пациентов.[142] Второй доклад о фторид-индуцированном повреждении почек у пациентов после анестезии севофлураном был опубликован недавно.[143] Тем не менее ряд клинических отчетов демонстрирует очень высокие уровни неорганических фторидов у некоторых пациентов после анестезии севофлураном без видимых побочных эффектов. Доклад 1996 г. описывает двух таких пациентов с рефрактерным астматическим статусом, оба подвергались лечению путем длительной экспозии севофлурана по нереверсивному дыхательному контуру.[144] Несмотря на очень высокие уровни неорганических фторидов, очевидных повреждений не последовало. Похоже, что потенциал для развития значительной почечной недостаточности или повреждения после анестезии севофлураном у здоровых пациентов исключительно в результате воздействия неорганических фторидов не является важной клинической проблемой.

Однако оказывает ли севофлуран в дальнейшем воздействие на функцию почечных канальцев у пациентов с нарушенной функцией почек – это вопрос, который изучается несколькими группами ученых. Cozen и соавт. сравнили севофлуран (n = 21) с энфлураном (n = 20) при потоке свежего газа 4 *л/мин* у пациентов с хроническим нарушением функции почек (креатинин > 133 *мкмоль/л*). Хотя пиковые уровни фторида были значительно выше в группе севофлурана (25 ± 2,2 μM), чем в группе энфлурана (13,3 ± 1,1 μM), никаких различий в послеоперационном нарушении функции почек найдено не было.[145] Tsukamoto и колл. сравнили севофлуран (n = 7) с изофлураном (n = 7) у пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК от 10 до 55 *мл/мин**). Фторид, N-ацетил-β-глюкозаминидаза мочи, **γ**-глутамилтранспептидазы (**γ**-GTP), и β_2-микроглобулин измерялись в течение 2 недель после операции. За исключением фторида (группа севофлурана >>> группа изофлурана), никаких различий в почечных параметрах между группами не было отмечено.[146] В более позднем исследовании Morita и колл.[147] определили эффект анестезии севофлураном (N = 15) и пропофолом (N = 15) на концентрацию мочи и уровень аквапорина-2 (AQP2). AQP2 – это аргинин-вазопрессин (AVP)-регулируемый белок водных каналов, локализованных в апикальной части клеток почечных собирательных канальцев. В обеих группах концентрации AVP в плазме

* В оригинале опечатка – *мМ/мин (Прим. гл. ред. пер.)*

и моче увеличились, хотя осмоляльность плазмы осталась неизменной. Экскреция AQP2 с мочой увеличилась в группе пропофола вместе с изменениями в моче и плазме AVP. Уровень AQP2 в моче был значительно ниже через 90 *мин* в группе севофлурана, а осмоляльность мочи показала кратковременное, но значительное снижение параллельно с подавлением AQP2, тем самым можно предположить, что севофлуран, возможно, вызвал транзиторное снижение ответа APQ2 на увеличение внутренней AVP. Однако, поскольку другие ингаляционные анестетики не были проверены, неясно, относится ли это наблюдение только к севофлурану или это также характерный эффект других фторсодержащих ингаляционных анестетиков.

Десфлуран

Клинические исследования, проведенные с десфлураном до настоящего времени, не подтверждают его нефротоксичности. Десфлуран крайне устойчив к дефторированию, и сывороточные концентрации фторида у хирургических больных после воздействия десфлурана не превышают фоновых концентраций.[148] Исходя из этих данных, десфлуран, по-видимому, не является нефротоксичным.

Галотан

Галотан существенно не подвергается дефторированию при нормальных клинических условиях и не является нефротоксичным. У пациентов, которые получали галотан около 19 МАК-часов, пиковые плазменные уровни фторида были значительно выше в группе, получавшей изофлуран, чем в группе, получавшей галотан.[136]

Таким образом, фторид-индуцированная нефротоксичность является известной данностью, исторически связанной с использованием метоксифлурана и длительной экспозицией энфлурана. Во время воздействия севофлурана сывороточный уровень неорганического фторида может превышать 50 *мкмоль/л*, уровень, который как известно, приводит к нефротоксичности, однако никакой корреляции между севофлураном и полиурической почечной недостаточностью задокументировано не было . Два фактора могут помочь объяснить наблюдающиеся различия между метоксифлураном и севофлураном. Во-первых, не пиковые концентрации фторида в сыворотке определяют повреждение почек, а продолжительность системного повышенного уровня фторида (площадь под кривой сывороточного фторида). Кроме того, севофлуран на порядок менее растворимый, чем метоксифлуран, и, таким образом, выводится из организма гораздо быстрее. Во-вторых, печень является основным органом метаболизма севофлурана, в то время метоксифлуран метаболизируется в печени и почках, и считается, что высокое внутрипочечное выделение фторида из метоксифлурана способствует его нефротоксичности.

Деградация анестетиков в абсорбентах углекислого газа

Севофлуран и соединение А Некоторые продукты распада образуются при взаимодействии севофлурана с абсорбентами диоксида углерода, и фторметил-2-2-дифтор-1-(трифторметил) виниловый эфир (соединение А) является основным обнаруженным продуктом деградации (Рис. 24-19).[149-151] Дегидрофторирование севофлурана с образованием соединения А инициируется натронной известью путем отделения протона от изопропильной группы севофлурана путем, который аналогичен катализируемому основанием депротонированию галотана натронной известью с получением бромохлородифторэтана (BCDFE, $F_2C=CBrCl$).

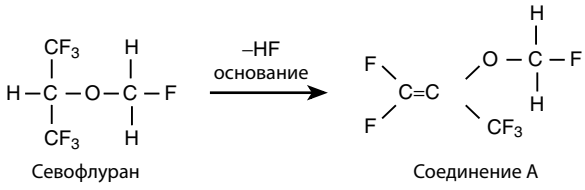


Рис. 24-19 Деградация севофлурана в присутствии основания

Соединение А было предметом интенсивных научных исследований и дискуссий с момента введения севофлурана в клиническую практику в Соединенных Штатах в 1995 г. Morio с колл. обнаружили, что высокая концентрация соединения А может привести к повреждению почек и смерти крыс.[142] Другие исследователи подтвердили выводы Morio и колл. и в дальнейшем показали, что повреждение почек происходит, когда уровень соединения А достигает от 25 до 50 *ppm* и больше.[152] Некроз обнаруживается в основном в клетках проксимальных канальцев в пределах наружного отдела мозгового слоя, а процент поврежденных клеток был ниже через 4 дня после экспозиции, чем через 1 день в соответствии с восстановительным периодом после повреждения почек.[153] Эти и другие исследования показывают, что порог повреждения почек находится на уровне от 150 до 300 *ppm-часов* экспозиции соединения А (например, 50 *ppm* соединения А вводилось в течение 3 *ч*).[153,154] Keller и соавт. сообщили, что вдыхаемая концентрация соединения А больше, чем 114 *ppm*, связана с концентрационно-зависимым увеличением азота мочевины, креатинина и коэффициента NAG/креатинин в моче.[153] Умеренно тяжелые гистопатологические изменения были отмечены при 202 *ppm*, и все химические и гистопатологические изменения восстанавливаются в течение 14 дней после контакта. Эта почечная токсичность является одновременно и дозо- и времязависимой: чем дольше воздействие, тем сильнее наблюдается повреждение. Во время анестезии севофлураном по закрытой или полузакрытой системе при низком потоке свежего газа пациенты регулярно подвергаются воздействию соединения А.

Было проведено несколько исследований с хирургическими больными и добровольцами для изучения возможной связи между анестезией севофлураном и поражением почек в результате воздействия соединения А во время анестезии севофлураном. В раннем исследовании Bito и Ikeda подвергали 10 пациентов воздействию севофлурана в течение более 5 *ч* по закрытому контуру с натронной известью в качестве абсорбента.[149] Пиковой концентрацией соединения А был уровень 19,5 ± 5,4 *ppm*, а мочевина сыворотки, креатинин и электролиты остались практически неизменными. В последующей научной работе тех же исследователей 10 пациентов подвергались воздействию севофлурана при потоке свежего газа 1 *л/мин* в течение 10 *ч*. Средний уровень соединения А был 24,3 ± 2,4 *ppm,* и контроль функции почек не показали, никаких изменений от предоперационных величин.[155] Frink и колл. измерили уровень соединения А у 16 хирургических пациентов во время низкопоточной анестезии севофлураном продолжительностью 3 *ч* с использованием натронной извести (n = 8) или бариевой извести (смесь гидроокиси кальция с октагидратом бария) (n = 8) в качестве абсор-

бента.[156] Максимальная концентрация соединения А – 8,16 ± 2,67 *ppm* с натронной известью и 20,28 ± 8,6 *ppm* с бариевой известью. Соединение А в концентрации 60,8 *ppm* было найдено в дыхательном контуре одного из восьми субъектов, которым давали севофлуран с поглотителем в виде бариевой извести. В том же исследовании не был обнаружен уровень соединения А, превышающий 50 *ppm* у восьми добровольцев, у которых для очистки от углекислого газа использовалась натронная известь.

В более обширном исследовании Bito и Ikeda изучили 100 пациентов, перенесших хирургическую резекцию опухоли головы и шеи, при которой операция, как ожидалось, не должна была продлиться больше 10 *ч*. Пациенты получали наркоз либо севофлураном (n = 50), либо изофлураном (n = 50) при низком потоке свежего газа (1 *л/мин*).[157] Средняя пиковая концентрация соединения А в группе, получавшей севофлуран, была 24,6 ± 7,2 *ppm*. Несмотря на это, билирубин, АСТ и АЛТ увеличились после операции в обеих группах, не было никаких существенных различий в этих параметрах между группами севофлурана и изофлурана. Предоперационный и послеоперационный уровни азота мочевины и креатинина остались без изменения. В ряде других сообщений использовали азот мочевины и креатинин сыворотки крови в качестве маркеров повреждения почек для оценки функции почек после использования закрытого контура или низкопоточной анестезии севофлураном,[158] и ни одно из этих исследований не показало какого-либо изменения в любом из этих маркеров в послеоперационном периоде в отличие от предоперационного.[157 -159]

Утверждалось, что азот мочевины и креатинин – не достаточно чувствительные пробы для обнаружения повреждения почек после воздействия соединения А.[157 -160] В одной из ранних попыток решить эту проблему Kumano и колл. измерили экскрецию с мочой нескольких ферментов почечных канальцев в качестве метода измерения повреждения почек. Почечная экскреция аланинаминопептидазы и NAG (ферментативных показателей почечной интактности) увеличилась через 7 дней после экспозиции 7,6 МАК-часов энфлурана, но никакого увеличения не наблюдалось у пациентов, получавших 9,6 МАК-часов севофлурана. Почечная экскреция γ-ГТФ, β_2-микроглобулина, азота мочевины и креатинина осталась неизменной.[161] Bito и колл. изучили 48 пациентов, перенесших гастрэктомию под наркозом севофлураном с низким потоком (1 *л/мин*) (N = 16) и высоким потоком (от 6 до 10 *л/мин*) (N = 16) и низкопоточной анестезией изофлураном (1 *л/мин*) (N = 16) и наблюдали не только за азотом мочевины и креатинином, но и за клиренсом креатинина, NAG и аланинаминопептидазой.[162] Средний вдыхаемый уровень соединения А был 20 *ppm* в группе $sevo_{low}$, а средняя продолжительность экспозиции этой концентрации – 6,11 *ч*. Единственным отмеченным различием между $sevo_{low}$ и $sevo_{high}$ группами была степень формирования соединения А. Лабораторные данные после наркоза не показали существенного воздействия соединения А во время анестезии севофлураном на какие-либо показатели почечной функции. После наркоза азот мочевины и креатинин в крови снизились, клиренс креатинина увеличился, и экскреция NAG и аланинаминопептидазы увеличилась во всех группах по сравнению с преднаркозными показателями, но не было никаких существенных различий между группами. Kharasch и колл.[163] завершили аналогичное исследование, в котором 73 хирургических пациента получали наркоз либо севофлураном, либо изофлураном при низком потоке свежего газа (1 *л/мин*). Продолжительность анестезии составляла 3,7-3,9 *ч*, а максимальная вдыхаемая концентрация соединения А составляла 27 *ppm* (в диапазоне от 10 до 67 *ppm*). На кривой концентрация-время площади под линиями вдыхаемой и выдыхаемой концентрации соединения А были 79 *ppm-часов* (от 10 до 223 *ppm-часов*) и 53 *ppm-часа* (от 6 до 159 *ppm-часов*) соответственно. Не было значительных различий между группами анестетиков в послеоперационном уровне азота мочевины, креатинина или мочевой экскреции белка, или глюкозы (маркеры резорбтивной функции проксимальных канальцев), или в NAG, проксимальной канальцевой α- глутатион-S-трансферазы (α-GST) или дистальной канальцевой π-GST (маркеры некроза клеток канальцев). Авторы пришли к выводу, что умеренная продолжительность низкопоточной анестезии севофлураном, в течение которой происходит образование соединения А, было так же безопасно, как низкопоточная анестезия изофлураном. Nishiyama и колл. изучили влияние повторных экспозиций севофлурана в течение от 30 до 90 дней у нейрохирургических пациентов.[164] Десять пациентов получали севофлуран при потоке свежего газа 6 л/мин в двух случаях. Сывороточный неорганический фторид измеряли через 1 день после операции, а азот мочевины, креатинин в сыворотке и моче, NAG мочи и сывороточные АСТ, АЛТ и общий билирубин были измерены через 7 дней после операции. β_2-микроглобулин мочи, АСТ, АЛТ были увеличены сверх нормы после воздействия обоих анестетиков, без различий, наблюдаемых между ними. Таким образом, повторное воздействие севофлурана не изменило печеночный или почечный метаболизм севофлурана. Эти изменения свидетельствуют об умеренной степени повреждения печени и почек. Продолжительность анестезии для первой и повторной анестезии составила 4,3±0,6 часа и 4,0±0,6 *ч,* соответственно.

Все более поздние исследования на людях, в которых сообщалось о почечных изменениях после введения севофлурана, происходили в условиях длительного воздействия севофлурана. Eger и колл.[165] и Ebert и колл.[166] подвергали добровольцев воздействию 1,25 МАК севофлурана и десфлурана в течение 8 *ч* при потоке 2 *л/мин* и исследовали азот мочевины, креатинин и ферментативные маркеры функции почек до анестезии и после анестезии в течении от 3 *сут* до 5-7 дней после воздействия (Табл. 24-4). Оба исследователя не обнаружили различий в уровнях мочевины или креатинина в крови в обеих группах до и после экспозиции, но они нашли существенные различия в ферментативных показателях почечной интактности (α-GST и π-GST), альбуминурию и глюкозурию в группе севофлурана. Все почечные изменения были транзиторными, с возвращением к нормальным показателям функции почек на 4 день после воздействия у всех, кроме одного добровольца, чья функция почек восстановилась через 2 недели после анестезии. У добровольцев Эгера вдыхание севофлурана по закрытому контуру приводило к средней вдыхаемой концентрации соединения А на уровне 41 *ppm* и общей экспозиции соединения А 328 *ppm-часов*. В исследовании Ebert добровольцы получали среднюю вдыхаемую концентрацию соединения А 27 *ppm,* и общая экспозиция составила 216 *ppm-часов.* За исключением азота мочевины и креатинина, оба исследования показали значительные изменения в маркерах фунции почек, а в исследовании Эберта у добровольцев была ниже кривая порога токсичности соединения А, они показали менее радикальные изменения по всем маркерам повреждения. Когда Goldberg и колл. повторили исследование Eger и колл., они получили более низкие средние

уровни соединения А (253 *ppm-часов*) и обнаружили подобные качественные результаты почечной функции.[167] Higuchi и колл.[168] обнаружили увеличение экскреции мочевых ферментов после воздействия соединения А средней концентрации 215 *ppm-часов*. В другом исследовании Higuchi и колл. также обнаружили протеинурию у пациентов, которым давалась низкопоточная анестезия севофлураном (1 *л/мин*) (n = 14), которые проходили лечение в ортопедических или стоматологических кабинетах, но не у тех, кому давался наркоз севофлураном с высоким потоком свежего газа (6 *л/мин*) (n = 14) или изофлураном с низким потоком (n = 14).[169] Повышенная экскреция с мочой NAG была замечена в группах низкопоточной и высокопоточной анестезии севофлураном, тогда как азот мочевины, креатинин и клиренс креатинина были неизменными во всех группах. У добровольцев, подвергавшихся 1,25 МАК севофлурана или десфлурана в течение 4 *ч* (n = 9) или 2 *ч* (n = 7) с потоком свежего газа 2 *л/мин,* Эгер и колл. обнаружили среднюю вдыхаемую концентрацию соединения А на уровне 40 *ppm*. По сравнению с десфлураном севофлуран, вдыхаемый в течение 4 *ч*, приводит к небольшому повышению альбумина мочи и креатинина сыворотки крови и повышению экскреции α-GST.[170] В более позднем исследовании Эберт и колл. обнаружили, что 5 МАК-*ч* воздействия севофлурана с потоком 1 *л/мин*, при котором средний пиковый уровень соединения А был 39 *ppm* и общее воздействие соединения А было 152 *ppm/ч*, не привели ни к каким изменениям азота мочевины в крови, креатинина или ферментативных маркеров почечного или печеночного (АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы) повреждения.[171]

В нескольких исследованиях изучалось использование севофлурана в педиатрической популяции (см. также Гл. 82). В недавнем докладе сравнивалась анестезия севофлураном с галотаном у детей со средним возрастом 6 лет.[172] При аналогичной экспозиции в группе севофлурана имелись значительно более высокие уровни неорганических фторидов. Не было никаких существенных различий в количестве азота мочевины и креатинине в крови, и не было никаких сообщений о почечной токсичности, связанной с фторидами у педиатрических больных после анестезии севофлураном. Другие тесты почечной интактности не проводились. В другом исследовании с участием детей с риском по ASA I и II в возрасте от 3 месяцев до 7 лет они получали 1 МАК севофлурана с потоком свежего газа 2 *л/мин*.[173] Средняя экспозиция анестетика составляла 240 *мин,* и для каждого пациента был использован свежий абсорбент углекислого газа. Температура натронной извести колебалась от 23°C до почти 41°C, а вдыхаемая и выдыхаемая концентрации соединения А были 5,4 и 3,7 *ppm* соответственно. Не было никаких различий в клинических химических параметрах, о чем свидетельствуют АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, билирубин, азот мочевины и креатинин. Максимальная температура натриевой извести коррелирует с максимальной концентрацией соединения А и площадью поверхности тела ребенка. Таким образом, на сегодняшний день не было никаких сообщений о существенно аномальных лабораторных показателях почечной функции у педиатрических больных после воздействия севофлурана.

Существуют потенциальные опасения у детей, связанные с гексафторизопропанолом (HFIP), основным метаболитом севофлурана, потому что уровень концентрации этого метаболита может стать относительно высоким в результате дефицита УДФ-глюкуронилтрансферазы (UGT), которая соединяет глюкуроновую кислоту с HFIP (см. Рис. 24-9). Например, в одном исследовании у новорожденных крыс были обнаружены высокие уровни свободного HFIP после экспозиции севофлурана до тех пор, пока им не исполнился 21 день.[174]

Была выдвинута гипотеза, что причиной того, что соединение А вызывает серьезные повреждения почек у крыс, но не у людей, является различие в уровнях почечного цистеина, конъюгируемого ферментами β-лиазы,[175] которые, предположительно, катализируют превращение соединения А в реактивный метаболит тионоацилфторид, который может ацилировать белки почек и вызвать токсичность (Рис. 24-20). Действительно, уровни почечной цитозольной и митохондриальной β-лиазы у крыс примерно от 20 до 30 раз выше, чем у людей.[176-178] Существует доказательство в поддержку β-лиазной теории ассоциированной с соединением А нефротоксичности. Почечная β-лиаза, по-видимому, является промежуточным звеном в проявлении почечной токсичности, вызываемой несколькими фторированными олефинами (алкенами), которые структурно похожи на соединение А,[179-181] и метаболические промежуточные продукты β-лиазного пути были определены в желчи и моче крыс и тканях человека после воздействия соединения А.[158,163,177,178,182] Кроме того, глутатион-S-конъюгат соединения А является нефротоксичным,[183] и введение аминооксиуксусной кислоты (АОАА), ингибитора β-лиазы (Рис. 24-21), защищает от нефротоксичности соединения А в опытах у крыс.[184] Тем не менее есть некоторые споры относительно важности β-лиазного пути в почечном повреждении, индуцированном соединением А.[182,185,186] Совсем недавно Altuntas и соавт. сообщили о дополнительном пути метаболизма соединения А, сульфоокислении.[187] Исследователи показали, что конъюгаты соединения А и цистеина или меркаптуровой кислоты метаболизируются как ферментативно, так и неферментативно до метаболитов сульфоксида. Ферментативный процесс катализируется

Табл. 24-4 Процентное соотношение добровольцев с отклонениями в почечных пробах через 8 ч после анестезии севофлураном 1,25 МАК

	Исследование Eger[165]			Исследование Ebert[166]		
Исследование	**День 1 (%)**	**День 2 (%)**	**День 3 (%)**	**День 1 (%)**	**День 2 (%)**	**День 3 (%)**
Глюкоза	75	50	80	15		
Альбумин	88	60	90	31	31	31
α-ГСТ	43	70	70	54	54	
π-ГСТ	25	38	38	*		
Экспозиция МАК-ч	328 *ppm/ч*			240 *ppm/ч*		

*Средняя величина в группе значительно превышала норму. Индивидуальных данных не поступало. Азот мочевины в крови и креатинин были в пределах нормы у всех пациентов во все моменты времени

ГСТ – глутатион-S-трансфераза; МАК – минимальная альвеолярная концентрация

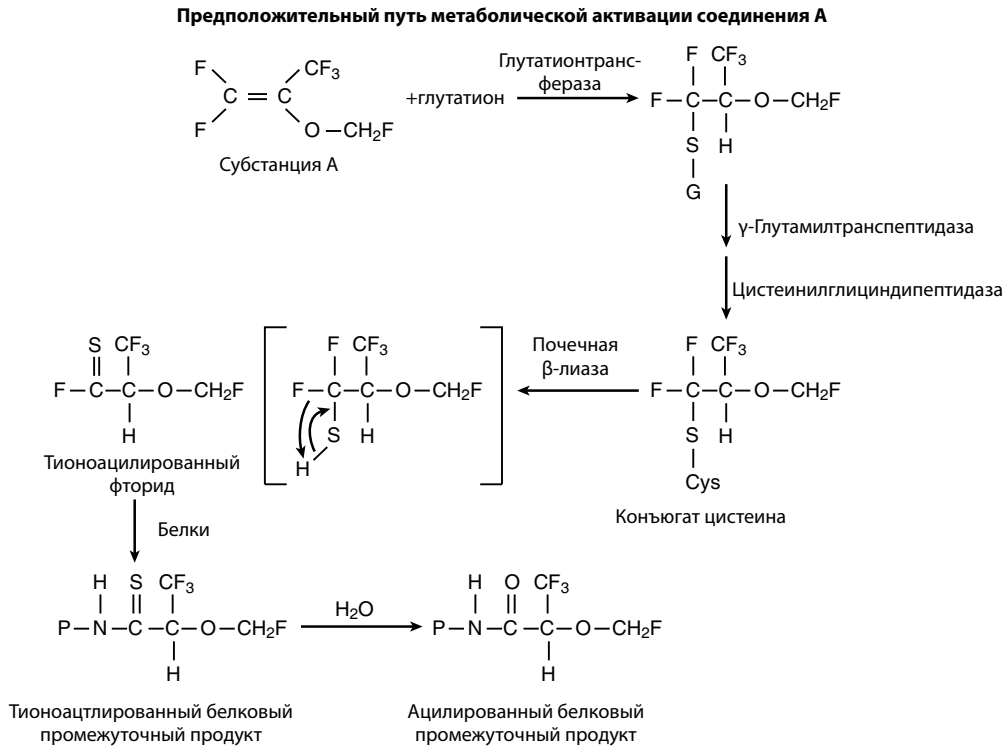


Рис. 24-20 Возможный путь метаболической активации соединения А, показывающий образование внутрипеченочного конъюгата глутатиона (GSH) соединения А, который перемещается в почки, где γ-глутамилтранспептидаза, цистеинилглициндипептидаза и почечный конъюгат β-лиазы катализируют формирование нефротоксичного тиола, который может ацилировать почечные белки. *(Из Martin JL, Kandel L, Laster, MJ, et al: Studies of the mechanism of nephrotoxicity of compound A in rats. J Anesth 11:32-37, 1997.)*

CYP3A1/2 и CYP3A4/5, и существует видовое различие в крысиных и человеческих печеночных и почечных микросомах (крысиные > человеческих, печеночные > почечных). Конъюгаты сульфоксида, как недавно было показано, являются более токсичными, чем соответствующие исходные конъюгаты соединения А и цистеина или меркаптуровой кислоты. Тем не менее токсикологическая значимость S-конъюгатов сульфоксидатированного соединения А остается неизвестной. Он представляет путь метаболизма, альтернативный по отношению к деацетилированию или β-лиазному пути. Происходит ли сульфокисление *in vivo*, остается неизвестным, как и его токсикологическое значение.

Исследователи сообщили, что предварительное введение крысам AOAA и ацивицина (AT-125), ингибиторов β-лиазного пути (см. Рис. 24-19),[185] не ослабляет нефротоксичности, вызванной соединением А, а скорее связано с почти трехкратным увеличением повреждения почек, с 19% до 53%. Эти результаты показывают, что β-лиазный путь может быть на самом деле путем детоксикации. В связи с этим доклад Kharasch и колл.[186] показал, что предварительное введение крысам AOAA частично защищает от индуцированного соединением А диуреза и протеинурии, но не защищает от глюкозурии. В другом докладе AOAA вновь не удалось уменьшить гистологические повреждения почек, и предварительное введение ацивицина значительно усилило почечное повреждение.[185] Кроме того, используя иммунохимический подход, другие исследователи не смогли обнаружить белковые аддукты тионоацилфторида, метаболита соединения А, в почках крыс после введения соединения А, предположив, таким образом, что β-лиазный путь метаболизма соединения А у крыс либо не протекает, либо является несовершенным путем метаболизма. Таким образом, эти результаты пока-

Рис. 24-21 Ключевые моменты в каскаде реакций β-лиазы: во-первых, конъюгация соединения А с глутатионом в печени при помощи глутатион-S-трансферазы; этот конъюгат затем транспортируется в почку. Во-вторых, глутатион-S-конъюгат преобразовывается в цистеин-S-конъюгат при участии γ-глутамилтранспептидазы. В итоге цистеин-S-конъюгат соединения преобразуется в реактивный тиол под воздействием почечного цистеин-конъюгата β-лиазы; DL-бутионин-(S,R) сульфоксимин (BSO) истощает эндогенные запасы глутатиона в организме, ацивицин (AT-125) ингибирует активность γ-глутамилтранспептидазы, аминооксиусусная кислота (AOAA) ингибирует активность β-лиазы. Предположительно соединение А, его конъюгаты и реактивный тиол являются причиной почечного некроза, который может возникнуть у крыс после введения соединения А, а также глюкозурии и энзимурии, которые происходят в результате введения соединения А и у людей, и у крыс

зывают, что за нефротоксичность соединения А может быть ответственен другой путь метаболизма.

Higuchi и колл. изучили влияние низкопоточной анестезии севофлураном или изофлураном (1 *л/мин*) на 17 пациентов со стабильной умеренной почечной недостаточностью (сывороточный креатинин > 133 *мкмоль/л*). Они не нашли никаких различий в азоте мочевины или креатинине в течение 14 дней после экспозиции или в клиренсе креатинина через 7 дней после воздействия ни в одной из групп пациентов, где они подвергались воздействию соединения А менее 130 *ppm/ч*.[188] В недавнем многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании Conzen и колл. изучили 116 пациентов со стабильной почечной недостаточностью (креатинин сыворотки > 133 *мкмоль/л*)*, которым проводилась низкопоточная анестезия (1 *л/мин*) севофлураном (n = 59) или изофлураном (n = 57).[189] Общая экспозиция севофлурана была 201,3 ± 98 *мин*, при средней общей экспозиции субстанции А 18,9 ± 7,6 *ppm*. Экспозиция изофлурана составляла в среднем 213,6 ± 83,4 *мин,* и в качестве поглотителя диоксида углерода была использована бариевая известь. Никаких существенных изменений относительно исходных значений сывороточного креатинина, мочевины, КК, белка в моче или глюкозы не было найдено через 24 или 72 *ч* после воздействия любого из анестетиков.

Итак, что же все это значит и как это приложить к клинической работе с больными? В реверсивном дыхательном контуре с поглотителем углекислого газа в виде извести (натронная известь или бариевая известь) пациенты, подвергающиеся воздействию севофлурана, будут также вдыхать соединение А. Типичные уровни, наблюдающиеся в клинических условиях, будут меняться и зависят от нескольких факторов, наиболее важным из которых является поток вдыхаемого свежего газа. Ключевым фактором в определении потенциальной токсичности севофлурана является общая экспозиция, а не абсолютная концентрация, при воздействии выражаемая как продукт концентрации и времени. Как это видно из многочисленных исследований, опубликованных до настоящего времени, нижний порог для почечных изменений, связанных с экспозицией севофлурана и соединения А, составляет около 150 *ppm/ч*. При потоке свежего газа 2 *л/мин* эти уровни можно было бы увидеть только в условиях длительного воздействия севофлурана, и они не актуальны для подавляющего большинства пациентов, перенесших наркоз и операцию. При длительном воздействии севофлурана, когда обнаруживаются почечные изменения, они являются транзиторными. Похоже, что соединение А является теоретическим вопросом и представляет академический интерес, и на сегодняшний день нет существенных клинических признаков почечной токсичности, которые были бы связаны с использованием севофлурана. Рекомендуется, чтобы пациенты с уже существующим заболеванием почек не подвергались воздействию севофлурана и чтобы севофлуран вводился в соответствии с инструкцией по применению, приложенной к упаковке.

Галотан и бромхлордифторэтан

Поглотители углекислого газа также подвергают галотан деградации по реакции дегидрофторирования с образованием BCDFE (F_2C=CBrCl). Потенциальная нефротоксичность BCDFE и соединения А сравнивалась в исследовании Eger и колл.,[190] которые обнаружил, что (1) BCDFE было на 80% менее реактивное, чем соединение А, (2) галотан деградирует до BCDFE в 20-40 раз меньше, чем севофлуран до соединения А в стандартном контуре, (3) BCDFE на 75% менее нефротоксична для крыс, чем соединение А, и (4) соединения, которые блокируют пути почечной β-лиазы либо не изменяют, либо снижают повреждения почек от BCDFE, тогда как такие же блокаторы либо не изменяют или увеличивают повреждения почек соединением А (см. Рис. 24-21), предполагая, что BCDFE и соединение А могут вызвать повреждение почек с помощью различных механизмов. Эти исследования ясно показывают, что вероятность BCDFE-обусловленной нефротоксичности галотана, когда тот используется в качестве анестетика, незначительна.

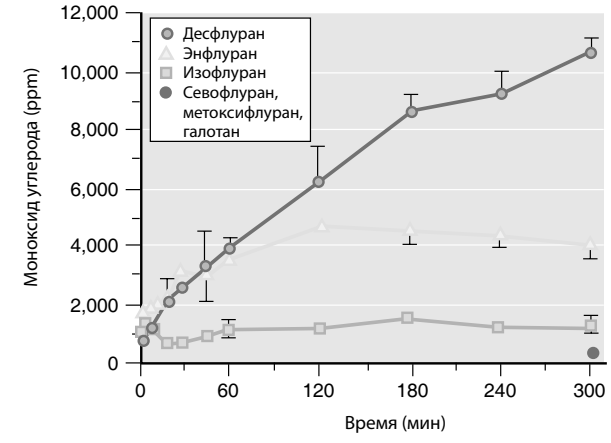
Монооксид углерода и тепло

Монооксид углерода (CO) не имеет запаха, это бесцветный газ, который ядовит, потому что он вытесняет кислород из гемоглобина в крови и таким образом приводит к образованию карбоксигемоглобина. Его сродство с гемоглобином в 250 раз выше, чем у кислорода. Все люди имеют некоторое количество CO, связанного с гемоглобином в крови, в среднем 1% у некурящих и целых 10% у некурящих. Высокий уровень CO может вызывать психоневрологические нарушения у пациентов, а когда уровень карбоксигемоглобина достигает 50%, может наступить смерть. О проблеме отравления окисью углерода во время анестезии сообщалось не раз.[191-196] Трудность в мониторинге уровня CO клинически выражается в том, что пульсоксиметры не видят различия между карбоксигемоглобином и оксигемоглобином. Masimo только недавно разработал такой пульсоксиметр, который должен решить эту проблему.

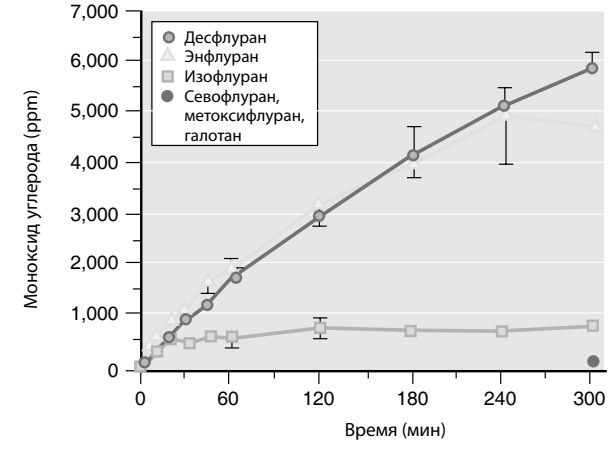
Все ингаляционные анестетики производят некоторое количество CO в результате их взаимодействия с сильными основаниями в относительно сухих абсорбентах (содержание воды <5%) углекислого газа (CO_2).[197] Несколько факторов влияют на уровень выделения CO, в том числе выбор анестетика, вдыхаемая концентрация анестетика, а также тип, температура и, что наиболее важно, степень сухости абсорбента.[198] Из ингаляционных анестетиков наибольшее количество CO производит десфлуран, затем энфлуран, изофлуран и незначительное количество – севофлуран и галотан (Рис. 24-22).[198,199] Об интраоперационном образовании CO сообщалось у десфлурана, энфлурана и изофлурана, при этом уровни CO превышали установленные как безопасные Управлением охраны окружающей среды США. Десфлуран, энфлуран и изофлуран – все дифторметилэтиловые эфиры, тогда как севофлуран – монофторметиловый эфир, а галотан – алифатический углеводород (алкан). Специфический механизм представляет собой отделение дифторметоксипротона от анестетика, катализируемое основанием (Рис. 24-23).[199] Кроме того, было показано, что отщепление протона от дифторметоксигруппы происходит активнее при участии калия (KOH), чем гидроксида натрия (NaOH).[199,200] Гидроксид бария ($Ba[OH]_2$) содержит 4,6% KOH, в то время как натронная известь содержит только 2,5 % KOH и 1,5% NaOH. В отличие от KOH и NaOH, $Ba(OH)_2$ не отделяет протона от дифторметокси-части и катализирует образование CO из ингаляционных анестетиков. Поскольку двухвалентные основания $Ca(OH)_2$ и $Ba(OH)_2$ являются основными активными компонентами абсорбентов, способность производить CO быстро исчерпывается, в то время как абсорбенты сохраняют свою способность удалять CO_2.

Новые абсорбенты CO_2 на основе гидроксида кальция, такие как Amsorb и Drägersorb Free, не содержат

* В тексте оригинала – клиренс креатинина > 1,5 *мг/дл*, т.е. очевидная ошибка *(Прим. гл. ред. пер.)*



A



B

Рис. 24-22 Деградация ингаляционных анестетиков до монооксида углерода CO при эквивалентных минимальных альвеолярных концентрациях (1,5 МАК) бариевой известью (**A**) и натронной известью (**B**). Каждая точка на графике – это среднее значение ± SD (стандартное отклонение) (n = 3). Единственная точка на 300 *мин* отражает неопределяемое количество монооксида углерода от севофлурана, метоксифлурана или галотана. *(Из Baxter PJ, Garton K, Kharasch ED: Mechanistic aspects of carbon monoxide formation from volatile anesthetics. Anesthesiology 89:929-941, 1998.)*

ни NaOH, ни KOH, химически инертны и не подвергают деградации ингаляционные анестетики до CO или севофлуран до соединения A.[201] Полностью гидратированные или регидратированные абсорбенты не разрушают ингаляционные анестетики до CO. Натронная известь содержит 15% воды по массе, и только после того как уровень гидратации будет уменьшен до примерно 1,4%, будет образовываться заметное количество CO. В противоположность этому бариевая известь содержит 13% воды по массе, а порог гидратации до формирования CO – 4,8%. Однако даже при этих пороговых уровнях фактически производится очень мало CO. Продукция большого количества CO требует полного или почти полного высыхания абсорбента, процесс, который требует большого потока сухого газа (10 *л/мин*) в течение длительного времени (от 1 до 2 дней). Некоторые пациенты имели высокие уровни CO, особенно те, кто был первым по понедельникам.[191] Это, вероятно, связано с практикой «промывки» наркозного аппарата высоким потоком свежего газа в течение выходных, что высушивает абсорбент. Более высокие температуры также связаны с увеличением производства CO.

В общем, токсичность CO имеет незначительную клиническую значимость, независимо от используемого анестетика, при условии, что соблюдаются простые правила, чтобы минимизировать или устранить продукцию CO, включая использование свежего абсорбента, использование натронной извести вместо бариевой извести или, возможно, еще лучше, использование гидроксида кальция в основе абсорбента углекислого газа. Избегание методов, которые приводят к обезвоживанию абсорбента в контуре, также полезно, например, низкий поток свежего газа, который является более экономичным и ограничивает высыхание абсорбента. Наконец, в качестве последнего средства регидратации абсорбента можно просто добавить примерно одну чашку воды (230 *мл*) на 1,2 *кг* абсорбента (стандартные канистры).

Взаимодействие ингаляционных анестетиков с абсорбентами CO_2 является экзотермической реакцией, что приводит к образованию тепла. Температура емкости с абсорбентом CO_2 во время рутинного клинического использования в среднем составляет от 25°*C* до 45°*C*, но возрастает обратно пропорционально уменьшению потока свежего газа; севофлуран связан с наибольшим производством тепла. Побочные продукты этой реакции включают также HFIP, формальдегид, метанол, формиат натрия и, что важно, водород. Высокий выход водорода, до 3 *моль* водорода на 1 *моль* севофлурана, легкость возгорания и низкая растворимость в тканях делают его наиболее вероятным источником при пожарах в наркозных аппаратах из-за реакции с высушенным абсорбентом CO_2 и севофлураном.[202] Эти реакции могут быть очень существенными и приводить к пожарам, выходу токсичных газов и травмам пациентов.[203,204] В лабораторных условиях длительная экспозиция 1 МАК севофлурана с высушенным абсорбентом CO_2 приводит к увеличению температуры емкости, превышающей 300°C.[205] При таких высоких температурах существует реальная возможность получения пациентом травм в результате взрывов, пожаров, тлеющих и плавящихся пластиковых компонентов анестезиологического оборудования. Два недавних исследования показали более низкие концентрации токсичных продуктов распада севофлурана с использованием нового поколения абсорбентов CO_2.[206,207] Возможно, на некоторое время в ближайшем будущем гидроксид натрия и гидроксид бария в основе абсорбентов CO_2 будут заменены

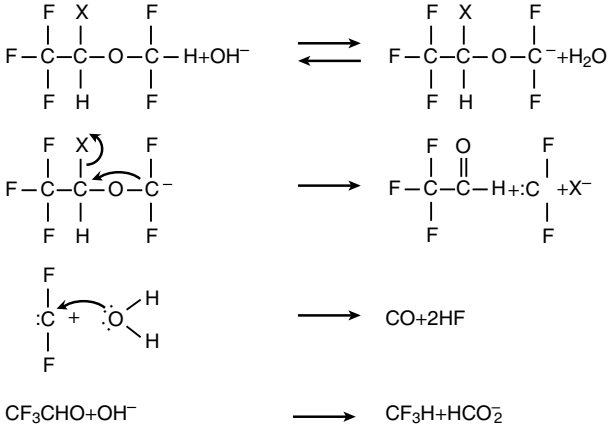


Рис. 24-23 Предполагаемый механизм формирования монооксида углерода CO из дифторметил-этиловых эфирных анестетиков. Показаны структуры основной цепи изофлурана (X=Cl) и десфлурана (X=F). Также показан предполагаемый механизм сопутствующего формирования трифторметана. Вода в 3-й строке может также реагировать как OH-. *(Из Baxter PJ, Garton K, Kharasch ED: Mechanistic aspects of carbon monoxide formation from volatile anesthetics. Anesthesiology 89:929-941, 1998.)*

на новые неразрушающие, менее реакционноспособные абсорбенты на основе гидроксида кальция.

Другая токсичность

Оксид азота и ингаляционные анестетики

Закись азота использовалась и ею злоупотребляли с момента ее внедрения в клиническую практику в 1845 г. Она уникальна в своей способности окислять витамин B_{12} и инактивировать метионинсинтетазу и является единственным известным анестетиком, обладающим гематологической токсичностью и нейротоксичностью при длительном введении. Оба эти вида токсичности являются результатом нарушения нескольких путей, участвующих в одноуглеродных химических реакциях. После нескольких часов рутинной анестезии N_2O активность метионинсинтазы очень низкая. Метионинсинтаза катализирует превращение метилтетрагидрофолатредуктазы и гомоцистеина в тетрагидрофолат и метионин. Неспособность производить эти продукты имеет ряд биохимических последствий, в том числе снижение синтеза тимидина, который является неотъемлемой базой ДНК. Снижение синтеза тимидина занимает несколько больше времени, но длится несколько дней. Клинический синдром, связанный с окислением витамина B_{12}, по существу, такой же, как при пернициозной анемии: мегалобластный гемопоэз и подострая комбинированная дегенерация спинного мозга. Время, необходимое для развития мегалобластного кроветворения при воздействии N_2O, варьирует среди пациентов. У здоровых пациентов, перенесших рутинные операции, слабо выраженные мегалобластные изменения костного мозга не видны через 6 *ч*, но они видны примерно после 12 *ч* экспозиции 50% N_2O, после 24 *ч* экспозиции изменения будут ясно различимы. Полного отказа костного мозга можно ожидать после нескольких дней непрерывного воздействия. Ограниченные данные показывают, что N_2O приводит к изменениям костного мозга раньше у тяжело больных пациентов, и данные также свидетельствуют о том, что изменения костного мозга можно предотвратить путем предварительного лечения пациентов большими дозами фолиевой кислоты. Этот препарат преобразуется в 5,10-метилентетрагидрофолат, необходимый для синтеза тимидина (Рис. 24-24). Неврологическое заболевание, подострая комбинированная дегенерация спинного мозга, развивается только после нескольких месяцев ежедневного воздействия N_2O. Симптомы и признаки включают онемение и парестезии в конечностях, потерю равновесия и неустойчивость походки, нарушение осязания и мышечную слабость. Ранее это заболевание распознавалось как похожее на дефицит витамина B_{12}, но курс лечения витамином B_{12} не облегчал симптомы и не улучшал процесс восстановления, таким образом, оно развивается у тех, кто злоупотребляет N_2O на долгосрочной основе.[208,209] Продолжают появляться отдельные сообщения о послеоперационных неврологических расстройствах у пациентов, подвергающихся воздействию N_2O.[210-212] По всем вышеописанным причинам и другим экологическим мотивам, которые будут обсуждаться в дальнейшем, существуют серьезные дискуссии в Европейском Союзе и Японии в отношении возможного исключения закиси азота из современной клинической анестезиологической практики.

Воздействие на репродуктивную функцию и развитие

Тысячи беременных женщин подвергаются анестезии и операциям во время беременности по показаниям, не связанным с беременностью. Частота неожиданных абортов или преждевременные роды явно выше после перенесенного наркоза. Что не очевидно это является ли отягчающим фактором болезнь пациента, хирургическое вмешательство, анестезия или их комбинация. Возможно, еще большее беспокойство вызывает то, что анестезия во время беременности может привести к увеличению частоты врожденных аномалий у детей пациента. Ряд исследований был предпринят за последние 40 лет для того, чтобы оценить распространенность различных опасностей, связанных с наркозом и с операциями

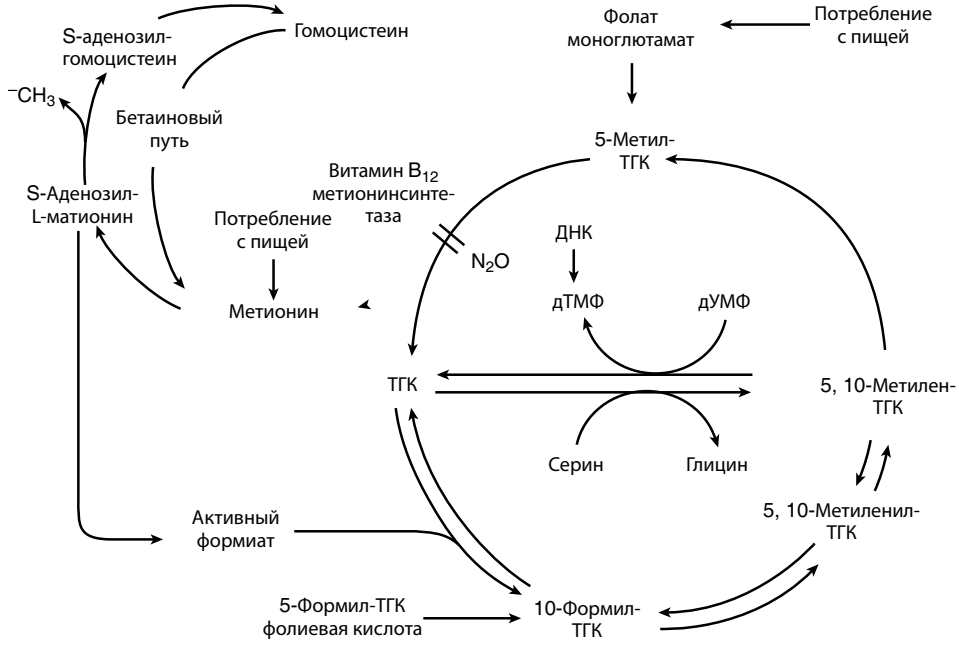


Рис. 24-24 Преобразование метилтетрагидрофолатредуктазы (5-Метил ТГФ) и гомоцистеина в тетрагидрофолат и метионин. дТМФ – D-тимидинмонофосфат; дУМФ – D-уридинмонофосфат; SAM – S-аденозилметионин

во время беременности. Вкратце эти исследования показали, что у женщин, которые перенесли операцию, не было отмечено увеличения числа случаев мертворождения или врожденных аномалий среди потомства. Напротив, частота послеродовых смертей в течение 7 дней после появления на свет возрастала, если операция произошла во втором или третьем триместре, но не в течение первого триместра. Частота рождения недоношенных детей и преждевременных родов увеличивалась независимо от триместра, в котором произошла операция. Причина этих случаев не была определена, однако вывод, что никакой конкретный тип операции или анестезии не был связан с более высокой частотой неблагоприятных исходов, показывает, что болезнь пациента играет важную роль в определении исхода.

В последние годы возросшая популярность экстракорпорального оплодотворения предоставила некоторые возможности для изучения влияния анестетиков на яйцеклетки. Были исследованы различные схемы анестезии, их влияние на скорость оплодотворения и дробления ооцитов, беременность и вынашивание до срока. Результаты с общим наркозом были различными, хотя есть некоторый консенсус в том, что схемы, включающие ингаляционные анестетики, имеют больше побочных эффектов.[213,214] В хорошо контролируемом исследовании экстракорпорального оплодотворения никакой разницы в оплодотворении или беременности не было найдено среди пациентов, подвергшихся анестезии изофлураном с или без N_2O, эти данные означают, что кратковременное воздействие N_2O не является опасным.[215] Публикации по поводу трансвагинального извлечения яйцеклетки и репродуктивного результата[216] сообщают, что общая анестезия с N_2O в комбинации с опиатами, барбитуратами и галотаном обеспечивает значительное снижение клинических беременностей (14,5%) по сравнению с пациентками, получающими местную анестезию (23,7%) или эпидуральную блокад (25,8%). Не было сообщено ни о каких неблагоприятных воздействиях на ооциты, количество жизнеспособных эмбрионов или перенос эмбрионов. Были опубликованы несколько докладов эпидемиологических исследований, в которых рассматривалась репродуктивная способность персонала операционных и стоматологических кабинетов, подвергавшегося воздействию отработанных газов. Заинтересованные читатели могут обратиться к пересмотру этих исследований.[217] Одним из признанных недостатков многих из ранее опубликованных исследований было отсутствие количественной меры измерения воздействия анестетика, на которую обратили внимание в двух последних ретроспективных анализах[217,218], в них пытались количественно посчитать воздействие N_2O на ассистентов стоматолога женского пола. Эти исследователи сообщили, что в стоматологических кабинетах, не очищаемых от отработанных газов, экспозиция более 5 и 3 *ч* N_2O в день, соответственно, была связана со снижением фертильности и увеличением частоты спонтанных абортов.

В общем, N_2O является единственным ингаляционным анестетиком, по поводу которого убедительно показано, что он является непосредственно тератогенным в опыте на животных, но только в экспериментальных условиях, которые считаются экстремальными. Высокие концентрации (50% до 75%) вводились крысам в течение 24-часового периода во время органогенеза, и низкие концентрации (0,1%) давались крысам непрерывно в течение всей беременности, в результате увеличилось количество случаев резорбции плода и висцеральных и скелетных аномалий. Особенно интересная аномалия в результате долгой экспозиции N_2O – *Situs viscerum inversus*, при которой нарушения происходят относительно левой/правой оси тела так, что органы, такие как сердце, находятся на неправильной стороне тела.[219] Хотя влияние на грызунов заметно только после длительного периода непрерывного воздействия, неизвестно, являются ли люди более чувствительными, чем грызуны, и проявится ли эффект после более коротких периодов экспозиции. Похоже, что отсутствие метионина, а не отсутствие тимидина, играет критическую роль во всех побочных эффектах на репродуктивную функцию, кроме *Situs inversus*.[220] Стимуляция α_1-адренорецепторов закисью азота, вероятно, является механизмом развития *Situs inversus*.[221] Эффект опосредован активацией кальмодулинкиназы-II.[222] Тератогенез N_2O активно исследуется, не только из-за его значимости для пациента и его безопасности, но также потому, что N_2O может использоваться для определения важности витамина B_{12}, фолатов, одноуглеродных химических соединений и адренергической системы в процессах развития. По общему мнению, тератогенные эффекты, наблюдаемые у животных, подвергавшихся воздействию ингаляционных анестетиков, вызваны физиологическими изменениями, связанными с анестезией как таковой, а не с присущими самим анестетикам тератогенными свойствами. Тем не менее все результаты подчеркивают возможность анестетиков вмешиваться в процессы развития независимо от механизма.

Исследования у людей обычно были сфокусированы на долгосрочных характерных эффектах препаратов акушерско-гинекологической практики, в том числе эпидуральной анестезии. Был сделан ряд заявлений о том, что лекарственное средство, введенное во время родов для матери, приводит к депрессии моторики и нарушению способности речи у младенцев и детей в течение нескольких лет. Такие заявления, однако, являются спорными. Поведенческие нарушения у детей, матери которых получали ингаляционные анестетики в любое время во время родов, не были хорошо изучены. Кроме того, не было проведено исследования для оценки нейроповеденческой функции детей персонала операционных, который подвергался экспозиции отработанных анестетических газов. Окончательные выводы о риске поведенческого тератогенеза у детей персонала или пациентов, повергавшихся экспозиции ингаляционных анестетиков, в силу вышесказанного, ожидают дальнейшего расследования. Наконец, нет никаких доказательств того, что современные фторсодержащие ингаляционные анестетики являются мутагенными или канцерогенными.

Общие анестетики и нейротоксичность

Вопрос об общих анестетиках и нейротоксичности является областью, которая вызывает у сообщества анестезиологов растущую озабоченность.[223] Все большее и большее количество экспериментальных данных исследований на животных показывают, что общие анестетики могут обладать нейротоксическим действием на развивающийся и стареющий мозг, обусловленным ускоренной нейродегенерацией путем апоптоза.[224] Настоящие доклинические данные включают в себя как агонисты N-метил-D-аспартат рецепторов, так и лекарственные препараты, которые усиливают передачу сигнала ГАМК, являясь потенциально опасными для развивающегося мозга.[225] Такой потенциал существует и для комбинаций анестетиков, которые обладают активностью в отношении обоих рецепторов, что может вызвать усиление токсичности. Важно отметить,

что последние данные свидетельствуют о том, что даже низкие неапоптотические концентрации анестетиков могут нарушать нейрональное разветвление и тем самым приводить к ухудшению развивающихся нейрональных связей.[226] Кроме того, у грызунов эта нейродегенерация связана с когнитивными нарушениями, характеризующимися нарушениями памяти и обучаемости, которые проявляются в зрелом возрасте.[227] Несколько когортных исследований у людей показали связь между хирургическим вмешательством в период новорожденности и плохим исходом в неврологическом развитии[228,229] (см. также Гл. 82). В большом когортном исследовании была обнаружена явная связь между плохим сенсоневрологическим исходом и хирургическим вмешательством у недоношенных детей[230], а в более поздних исследованиях новорожденные, которым закрывали незаращенный артериальный проток, как сообщалось, имели еще худший исход.[231] Эти исследования интересны, но не являются убедительным доказательством положительной связи. Эпидемиологические наблюдения показывают, что начало болезни Альцгеймера связано с кумулятивным воздействием анестетика в возрасте до 50 лет,[232] а галотан и изофлуран увеличивают выработку и токсичность β-амилоида, белка, участвующего в патогенезе болезни Альцгеймера. Исследования также подтвердили, что ингаляционные анестетики повышают продукцию, агрегацию и нейротоксичность β-амилоидных пептидов,[233] появление мозговых бляшек и дефицита, характерного для болезни Альцгеймера.[234]

Центральная нервная система, вероятно, наиболее восприимчива к нейротоксичности анестетиков в крайних возрастах, и общие анестетики являются нейротоксичными и вызывают стойкие когнитивные нарушения у молодых животных. Экстраполирование данных от животных к человеку, чтобы изучить их клиническое применение, является непростой задачей, и применение этих данных для врачей остается неясным. Имеющихся доказательств недостаточно, чтобы рекомендовать существенные изменения в современной клинической практике. Необходимы дальнейшие исследования на животных при соответствующих стадиях нервного развития, с клинически значимыми дозами анестетика и продолжительностью операции, подвергающихся хирургическому вмешательству с соответствующим мониторингом физиологических функций. Требуются дальнейшие клинические исследования у людей, и сравнение результатов в большом когортном исследовании новорожденных, перенесших операцию под общей или местной анестезией, вероятно, будет являться показательным. Изучение этой модели может оказаться полезным, помогая ответить на такой важный вопрос и предоставив данные, чтобы помочь принимать клинические решения и дальше разрабатывать стратегии для оценки безопасности анестетиков у новорожденных и детей.

Воздействие отходов ингаляционных анестетиков

Ингаляционные анестетики представляют потенциальную опасность развития побочных эффектов у пациентов, которым вводят ингаляционные анестетики, и у медицинского персонала, который подвергается воздействию отходов анестезирующих газов, как внутри, так и за пределами операционной. Признание воздействия в послеоперационном периоде выдыхаемых отходов анестезирующих газов в палатах пробуждения, отделениях интенсивной терапии и других отделениях представляет собой новую задачу. Рекомендуемые пороговые значения концентрации для следового вдыхания анестетика – менее 2 *ppm* для ингаляционных препаратов и менее 0,5 *ppm* при использовании N_2O. Рекомендуемая средневзвешенная во времени концентрация для N_2O составляет менее 25 *ppm*, что значительно ниже, чем уровень N_2O (1000 *ppm*), необходимый для обнаруживаемой инактивации метионинсинтетазы. Для контроля профессионального воздействия отходов наркозных газов недостаточно просто ввести системы очистки в операционных залах; соответствующие методы работы, технические средства контроля и профессиональные протоколы управления также необходимы в течение периоперационного процесса во всех отделениях. Многие факторы влияют на концентрацию отходов ингаляционных анестетиков, в том числе эффективность вентиляции, тип палаты (операционной комнаты) и размер, количество пациентов в комнате или палате и время, проведенное в конкретном отделении.

Несколько исследований показали чрезмерные уровни концентрации отходов ингаляционных анестетиков в плохо вентилируемых палатах пробуждения.[235-239] Тем не менее на сегодняшний день ни одно из этих исследований не зафиксировало существенных долгосрочных неблагоприятных последствий для здоровья.[235,236] Рост частоты обмена сестринских хроматид был обнаружен среди персонала операционных в трех из четырех последних исследований, но долгосрочные последствия этой находки в настоящее время неизвестны.[240-243] В единственном долгосрочном проспективном исследовании с наличие или отсутствием систем очистки от отходов летучих анестетиков, Spence[244] не обнаружил причинно-следственной связи между воздействием отходов наркозных газов и неблагоприятными последствиями для здоровья.

Табл. 24-5 Резюме о времени жизни в атмосфере, условном попадании в стратосферу, озон-разрушающей способности (ODP), потенциале глобального потепления (GWP). Значения для трихлорфторуглерода (CFC-11, Freon-11), дихлорфторуглерода (CFC-12, Freon-12) и галогенсодержащих ингаляционных анестетиков

Вещество	M *(г/моль)*	$T_{1/2}$ (годы)	Попадание в стратосферу	ODP	S (*см³/атм*)	GWP
CFC-11	137,5	50	100	1,00	2500	0,033
CFC-12	121,0	102	100	1,55	3300	1,00
Галотан	197,4	6,6	13,2	1,56	1400	0,02
Энфлуран	184,5	8,2	16,2	0,04	4800	0,08
Изофлуран	184,5	5,9	14,6	0,03	3900	0,05
Десфлуран	168,0	21,4	21,4	0,00	3000	0,14
Севофлуран	200,0	4,0	12,6	0,00	2550	0,02

Взято из Langbein T, Sonntag H, Trapp D, et al: Volatile anaesthetics and the atmosphere: Atmospheric lifetimes and atmospheric effects of halothane, enflurane, isoflurane, desflurane and sevoflurane. Br J Anaesth 82:66-73, 1999

CFC –хлорфторуглерод; S –интегрированное поглощение инфракрасного излучения в поперечном сечении

Табл. 24-6 Озон-разрушающий потенциал (PDP) и влияние на глобальное потепление (GWP) ингаляционных анестетиков

Химическое вещество	Формула	Продолжительность жизни (годы)	GWP (100-летний интеграл) в массовых эквивалентах CO_2	ODP (10-летний интеграл) в массовых эквивалентах CFC-11
Изофлуран	$CHF_2OCHICH$	2,6	350	≈0,02
Севофлуран	$CH_2FOCH(CF_3)_2$	≈3,7	420	0
Закись азота	N_2O	114	298	<0,01

Взято из McGain F: Why anaesthetists should no longer use nitrous oxide. Anaesth Intensive Care 35:808-809, 2007
CFC – хлорфторуглерод; GWP –потенциал глобального потепления; ODP – озон-разрущающий потенциал

Токсичное воздействие на окружающую среду

Парниковый эффект. Солнечное излучение нагружает Землю теплом, и для поддержания стабильной температуры Земля возвращает эту нагрузку в космос с помощью инфракрасного излучения. Первичные составляющие атмосферы, азот и кислород, являются прозрачными для этих лучей. При отсутствии других газов, температура Земли была бы –20°*C*. Природные газы, такие как метан, диоксид углерода, и N_2O поглощают инфракрасное излучение. Чтобы преодолеть это поглощение, Земля увеличила свою температуру до примерно 15°*C* – парниковый эффект*. Вклад основных газов в парниковый эффект оценивается в 60% для диоксида углерода, 20% для метана, 14% для хлорфторуглеродов и 6% для N_2O.[245] По оценкам с начала промышленной революции число молекул CO_2 на миллион молекул воздуха увеличилось с 280 до 385 *ppm*. *Глобальное потепление* – это увеличение средней температуры у поверхности Земли, воздуха и океанов, начиная с середины XX в. и его прогнозируемое продолжение. Глобальная температура воздуха выросла на 0,74°*C* в течение 100 лет, к 2005 г. Межправительственная группа экспертов по изменению климата (IPCC) пришла к выводу, что «бóльшая часть наблюдаемого роста глобальной средней температуры с середины двадцатого века, весьма вероятно, связана с наблюдаемым увеличением антропогенной концентрации парниковых газов» путем парникового эффекта. МГЭИК прогнозирует среднее повышение глобальной температуры на 1,4-5,8°*C* в период между 1990 и 2100 гг. Увеличение глобальной температуры будет уменьшать количество полярного льда и тем самым вызвать повышение уровня морей, и, как ожидается, изменится уровень осадков и увеличится интенсивность опасных погодных явлений. В результате Киотский протокол был заключен и ратифицирован 175 странами и вступил в силу 16 февраля 2005 г. Соединенные Штаты являются единственной крупной промышленно-развитой страной, которая не является участником этого соглашения. Соединенные Штаты подписали, но не ратифицировали его и были изъяты из протокола. По сути, это соглашение, по которому промышленно-развитые страны должны сократить свои совокупные выбросы парниковых газов на 5,2% по отношению к 1990 г. благодаря политике ограничения промышленных выбросов с помощью квот (по сути, на 29% меньше по сравнению с ожидаемым уровнем выбросов без сокращений). Цель состоит в том, чтобы снизить общие выбросы шести парниковых газов: диоксида углерода, метана, закиси азота, гексафторида серы, гидрофторуглеродов и перфторуглеродов, в среднем за период с 2008 по 2112 гг. Национальные ограничения находятся в диапазоне от 8% для Европейского Союза, 7% для США и 6% для Японии. Потенциал глобального потепления и озоноразрушающей способности нескольких галогенуглеводородов, в том числе общих фторсодержащих анестетиков и N_2O, приводится в Табл. 24-5[246] и 24-6.[247] N_2O является чрезвычайно стабильным в атмосфере – от 100 до 150 лет. Его единственный путь деградации – под воздействием ультрафиолетового излучения за пределами озонового слоя. На N_2O приходится около 5% от всех газов, обладающих парниковым эффектом, из них N_2O для медицинского использования – приблизительно от 0,35% до 2% от этого количества.[248,249] Как и N_2O, в дополнение к парниковому эффекту, хлорсодержащие летучие соединения, такие как галотан, энфлуран, изофлуран, а также десфлуран разрушают стратосферный озон.[246] Настоящий протокол призывает к ликвидации этих соединений к 2030 г. Кроме того, в настоящее время идет движение в Японии[250] и Европейском Союзе по сокращению и в конечном счете ликвидации N_2O из анестезиологической практики. Вклад наркозного N_2O и хлорсодержащих летучих веществ в глобальное потепление, парниковый эффект, истощение озонового слоя незначителен по сравнению с тем, что дает сжигание ископаемого топлива и азотсодержащих удобрений. Доля N_2O в разрушении озонового слоя и парниковом эффекте составляет 1% и 0,05% соответственно, в то время как вклад анестетиков в истощение озонового слоя – 0,01%, а в парниковый эффект – 0,1%. Мы снизили токсичность анестетиков для пациентов и медицинских работников с момента создания современной анестезии, однако экологическая токсичность может оказаться ахиллесовой пятой этих ценных препаратов. До тех пор, пока эти средства не исключены из практики, а лучше, будут доступны более стабильные препараты, мы как анестезиологи можем уменьшать отрицательные экологические последствия этих веществ с помощью низкопоточной анестезии всегда, когда это возможно, и таким образом можем оказывать небольшое, но важное положительное воздействие на окружающую среду.

Заключение

Ингаляционные анестетики, как и большинство препаратов, подвергаются метаболизму в организме и иногда связаны с токсическими реакциями. Научные изыскания и промышленные исследования привели к появлению и развитию более стабильных анестетиков с более желательными клиническими свойствами. Ингаляционные препараты, которые метаболизируются в большей степени, связаны с наибольшим числом зарегистрированных ток-

* Объяснение выглядит достаточно метафизическим: речь в данном случае идет просто о равновесной средневзвешенной температуре поверхности планеты, достигаемой при том или ином уровне концентраций в атмосфере газов, молекулы которых поглощают ИК-излучение, – среди которых, кстати, главную роль (вклад 36-72%) играют просто пары воды… *(Прим. гл. ред. пер.)*.

сичностей. Как и у большинства препаратов, эти токсические реакции возникают, когда анестетики даны в стандартной дозировке препарата, т.е. соответствующие лекарства и дозы приведены в надлежащее время, в правильном порядке, правильному пациенту. Таким образом, эта токсичность в большинстве случаев соответствуют определению неблагоприятных реакций на лекарства (побочных эффектов). Более чем о 2 *млн* побочных реакций сообщают каждый год в Соединенных Штатах, из них более чем 100 000 – случаев смертельный исход. Следует отметить, что 51% одобренных лекарств имеют серьезные побочные эффекты, не обнаруженные до их сертификации, и что побочные эффекты являются причиной до 6% от всех госпитализаций, встречаются у 10% – 20% госпитализированных пациентов и являются причиной смерти у 0,1% терапевтических и 0,01% хирургических больных. Они являются четвертой по значимости причиной смерти у госпитализированных пациентов (0,32% госпитализированных пациентов). По сравнению с большинством терапевтических препаратов, безопасность фторсодержащих ингаляционных анестетиков примечательна. Будущие разработки в области персонализированной медицины, в которой выбор конкретного терапевтического средства и его дозировка будут рассчитаны с учетом данного конкретного пациента на основе индивидуальных генетических профилей, приведут к повышению эффективности и безопасности пациентов. Идиосинкратическая токсичность, которая связана с иммунной системой человека, по-прежнему представляет одну из самых больших проблем для анестезиологии и медицины, но новый взгляд на структурообусловленную токсичность препаратов на молекулярном уровне может обеспечить необходимые инструменты для решения этой головоломки.

Использование любого анестетика должно быть основано на конкретных знаниях о его преимуществах и рисках, о том, какую токсическую реакцию он может вызывать и у какого конкретного пациента может быть наиболее безопасно использован. Очевидно, что идеального анестетика пока не существует, и индивидуальные особенности пациента будут продолжать диктовать выбор и использование ингаляционных анестетиков в клинической практике. В то время как в современных исследованиях пытаются выявить развитие токсичности, перед клиницистами стоит задача сбалансировать новую информацию с текущей клинической практикой и выбрать самый безопасный, эффективный препарат для каждого пациента.

Благодарность

Автор хотел бы выразить признательность и поблагодарить Dolores B. Njoku, MD, соавтора этой главы в шестом издании «Анестезии» Миллера, чей текст был сохранен в этом издании.

Литература

1. Wilkinson G: Pharmacokinetics: The dynamics of drug absorption, distribution and elimination. *In* Hardman J, Limbird LE, Goodman GA (eds): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed. New York, McGraw–Hill, 2001.
2. Weinshilboum R: Inheritance and drug response. N Engl J Med 348:529-537, 2003.
3. Gibson G, Skett P: Introduction to Drug Metabolism. Cheltenham, UK, Stanley Thornes Publishers, 1999.
4. Krishna DR, Klotz U: Extrahepatic metabolism of drugs in humans. Clin Pharmacokinet 26:144-160, 1994.
5. Lohr JW, Willsky GR, Acara MA: Renal drug metabolism. Pharmacol Rev 50:107-141, 1998.
6. Koop DR: Oxidative and reductive metabolism by cytochrome P450 2E1. FASEB J 6:724-730, 1992.
7. Jana S, Paliwal J: Molecular mechanisms of cytochrome P450 induction: Potential for drug-drug interactions. Curr Protein Pept Sci 8:619-628, 2007.
8. Wilkinson GR: Drug metabolism and variability among patients in drug response. N Engl J Med 352:2211-2221, 2005.
9. Young WS, Lietman PS: Chloramphenicol glucuronyl transferase: Assay, ontogeny and inducibility. J Pharmacol Exp Ther 204:203-211, 1978.
10. Weiss CF, Glazko AJ, Weston JK: Chloramphenicol in the newborn infant. A physiologic explanation of its toxicity when given in excessive doses. N Engl J Med 262:787-794, 1960.
11. Lacroix D, Sonnier M, Moncion A, et al: Expression of CYP3A in the human liver—evidence that the shift between CYP3A7 and CYP3A4 occurs immediately after birth. Eur J Biochem 247:625-634, 1997.
12. Loughnan PM, Greenwald A, Purton WW, et al: Pharmacokinetic observations of phenytoin disposition in the newborn and young infant. Arch Dis Child 52:302-309, 1977.
13. Baillie TA: Metabolism and toxicity of drugs. Two decades of progress in industrial drug metabolism. Chem Res Toxicol 21:129-137, 2008.
14. Kalow W, Gunn DR: The relation between dose of succinylcholine and duration of apnea in man. J Pharmacol Exp Ther 120:203-214, 1957.
15. Kalow W: The Pennsylvania State University College of Medicine 1990 Bernard B. Brodie Lecture. Pharmacogenetics: Past and future. Life Sci 47:1385-1397, 1990.
16. Ingelman–Sundberg M, Oscarson M, McLellan RA: Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: An opportunity for individualized drug treatment. Trends Pharmacol Sci 20:342-349, 1999.
17. Sata F, Sapone A, Elizondo G, et al: CYP3A4 allelic variants with amino acid substitutions in exons 7 and 12: Evidence for an allelic variant with altered catalytic activity. Clin Pharmacol Ther 67:48-56, 2000.
18. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, et al: Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. Nat Genet 27:383-391, 2001.
19. Blum M, Grant DM, McBride W, et al: Human arylamine *N*-acetyltransferase genes: Isolation, chromosomal localization, and functional expression. DNA Cell Biol 9:193-203, 1990.
20. Lin HJ, Han Cy, Lin BK, Hardy S: Slow acetylator mutations in the human polymorphic *N*-acetyltransferase gene in 786 Asians, blacks, Hispanics, and whites: Application to metabolic epidemiology. Am J Hum Genet 52:827-834, 1993.
21. Woodson LC, Weinshilboum RM: Human kidney thiopurine methyltransferase. Purification and biochemical properties. Biochem Pharmacol 32:819-826, 1983.
22. Evans WE: Pharmacogenetics of thiopurine *S*-methyltransferase and thiopurine therapy. Ther Drug Monit 26:186-191, 2004.
23. Bosch TM, Meijerman I, Beijnen JH, Schellens JH: Genetic polymorphisms of drug-metabolising enzymes and drug transporters in the chemotherapeutic treatment of cancer. Clin Pharmacokinet 45:253-285, 2006.
24. Daly AK, King BP: Pharmacogenetics of oral anticoagulants. Pharmacogenetics 13:247-252, 2003.
25. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, et al: Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. JAMA 287:1690-1698, 2002.
26. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, et al: Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. N Engl J Med 352:2285-2293, 2005.
27. Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, et al: Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. N Engl J Med 358:999-1008, 2008.
28. Harris PD, Barnes R: The uses of helium and xenon in current clinical practice. Anaesthesia 63:284-293, 2008.
29. Cullen SC, Gross EG: The anesthetic properties of xenon in animals and human beings, with additional observations on krypton. Science 113:580-582, 1951.
30. Froeba G, Marx T, Pazhur J, et al: Xenon does not trigger malignant hyperthermia in susceptible swine. Anesthesiology 91:1047-1052, 1999.
31. Laitio RM, Kaisti KK, Låangsjö JW, et al: Effects of xenon anesthesia on cerebral blood flow in humans: A positron emission tomography study. Anesthesiology 106:1128-1133, 2007.
32. Baumert JH, Hein M, Hecker KE, et al: Autonomic cardiac control with xenon anaesthesia in patients at cardiovascular risk. Br J Anaesth 98:722-727, 2007.
33. Zhang P, Ohara A, Mashimo T, et al: Pulmonary resistance in dogs: A comparison of xenon with nitrous oxide. Can J Anaesth 42:547-553, 1995.
34. Morris LE, Knott JR, Pittinger CB: Electro-

encephalographic and blood gas observations in human surgical patients during xenon anesthesia. Anesthesiology 16:312-319, 1955.
35. Lachmann B, Armbruster S, Schairer W, et al: Safety and efficacy of xenon in routine use as an inhalational anaesthetic. Lancet 335:1413-1415, 1990.
36. Luttropp HH, Thomasson R, Dahm S, et al: Clinical experience with minimal flow xenon anesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 38:121-125, 1994.
37. Hofland J, Gultuna I, Tenbrinck R: Xenon anaesthesia for laparoscopic cholecystectomy in a patient with Eisenmenger's syndrome. Br J Anaesth 86:882-886, 2001.
38. Burov NE, Molchanov IV, Nikolaev LL, Rashchupkin AB: [The method of low-flow xenon anesthesia.] Anesteziol Reanimatol 3:31-34, 2003.
39. Goto T, Saito H, Shinkai M, et al: Xenon provides faster emergence from anesthesia than does nitrous oxide-sevoflurane or nitrous oxide-isoflurane. Anesthesiology 86:1273-1278, 1997.
40. Rossaint R, Reyle–Hahn M, Schulte AM, et al: Multicenter randomized comparison of the efficacy and safety of xenon and isoflurane in patients undergoing elective surgery. Anesthesiology 98:6-13, 2003.
41. Goto T, Hanne P, Ishiguro Y, et al: Cardiovascular effects of xenon and nitrous oxide in patients during fentanyl-midazolam anaesthesia. Anaesthesia 59:1178-1183, 2004.
42. Wappler F, Rossaint R, Baumert J, et al: Multicenter randomized comparison of xenon and isoflurane on left ventricular function in patients undergoing elective surgery. Anesthesiology 106:463-471, 2007.
43. Coburn M, Baumert JH, Roertgen D, et al: Emergence and early cognitive function in the elderly after xenon or desflurane anaesthesia: A double-blinded randomized controlled trial. Br J Anaesth 98:756-762, 2007.
44. Bein B, Turowski P, Renner J, et al: Comparison of xenon-based anaesthesia compared with total intravenous anaesthesia in high risk surgical patients. Anaesthesia 60:960-967, 2005.
45. Baumert JH, Hein M, Hecker KE, et al: Xenon or propofol anaesthesia for patients at cardiovascular risk in non-cardiac surgery. Br J Anaesth 100:605-611, 2008.
46. Kharasch ED, Hankins DC, Fenstamaker K, Cox K: Human halothane metabolism, lipid peroxidation, and cytochromes P(450)2A6 and P(450)3A4. Eur J Clin Pharmacol 55:853-859, 2000.
47. Kharasch ED, Hankins D, Mautz D, Thummel KE: Identification of the enzyme responsible for oxidative halothane metabolism: Implications for prevention of halothane hepatitis. Lancet 347:1367-1371, 1996.
48. Garton KJ, Yuen P, Meinwald J, et al: Stereoselective metabolism of enflurane by human liver cytochrome P450 2E1. Drug Metab Dispos 23:1426-1430, 1995.
49. Christ DD, Satoh H, Kenna JG, Pohl LR: Potential metabolic basis for enflurane hepatitis and the apparent cross-sensitization between enflurane and halothane. Drug Metab Dispos 16:135-140, 1988.
50. Mazze RI, Woodruff RE, Heerdt ME: Isoniazid-induced enflurane defluorination in humans. Anesthesiology 57:5-8, 1982.
51. Thummel KE, Kharasch ED, Podoll T, Kunze K: Human liver microsomal enflurane defluorination catalyzed by cytochrome P-450 2E1. Drug Metab Dispos 21:350-357, 1993.
52. Kharasch ED, Thummel KE: Identification of cytochrome P450 2E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane, and methoxyflurane. Anesthesiology 79:795-807, 1993.
53. Kharasch ED, Hankins DC, Cox K: Clinical isoflurane metabolism by cytochrome P450 2E1. Anesthesiology 90:766-771, 1999.
54. Sutton TS, Koblin DD, Gruenke LD, et al: Fluoride metabolites after prolonged exposure of volunteers and patients to desflurane. Anesth Analg 73:180-185, 1991.
55. Cook TL, Beppu WJ, Hitt BA, et al: Renal effects and metabolism of sevoflurane in Fisher 3444 rats: An in-vivo and in-vitro comparison with methoxyflurane. Anesthesiology 43:70-77, 1975.
56. Cook TL, Beppu WJ, Hitt BA, et al: A comparison of renal effects and metabolism of sevoflurane and methoxyflurane in enzyme-induced rats. Anesth Analg 54:829-835, 1975.
57. Holaday DA, Smith FR: Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers. Anesthesiology 54:100-106, 1981.
58. Kharasch ED, Karol MD, Lanni C, Sawchuk R: Clinical sevoflurane metabolism and disposition. I. Sevoflurane and metabolite pharmacokinetics. Anesthesiology 82:1369-1378, 1995.
59. Kharasch ED, Armstrong AS, Gunn K, et al: Clinical sevoflurane metabolism and disposition. II. The role of cytochrome P450 2E1 in fluoride and hexafluoroisopropanol formation. Anesthesiology 82:1379-1388, 1995.
60. Baker MT, Ronnenberg WC Jr, Ruzicka JA, et al: Inhibitory effects of deuterium substitution on the metabolism of sevoflurane by the rat. Drug Metab Dispos 21:1170-1171, 1993.
61. Hoffman J, Konopka K, Buckhorn C, et al: Ethanol-inducible cytochrome P450 in rabbits metabolizes enflurane. Br J Anaesth 63:103-108, 1989.
62. Kikuchi H, Morio M, Fuijii K, et al: Clinical evaluation and metabolism of sevoflurane in patients. Hiroshima J Med Sci 36:93-97, 1987.
63. Frink EJ Jr, Ghantous H, Malan TP, et al: Plasma inorganic fluoride with sevoflurane anesthesia: Correlation with indices of hepatic and renal function. Anesth Analg 74:231-235, 1992.
64. Drayer DE: Pharmacodynamic and pharmacokinetic differences between drug enantiomers in humans: An overview. Clin Pharmacol Ther 40:125-133, 1986.
65. Tucker GT, Lennard MS: Enantiomer specific pharmacokinetics. Pharmacol Ther 45:309-329, 1990.
66. Birkett DJ: Racemates or enantiomers: Regulatory approaches. Clin Exp Pharmacol Physiol 16:479-483, 1989.
67. Ariens EJ, Testa B: Chiral aspects of drug metabolism. Trends Pharmacol Sci 7:60-64, 1986.
68. Howard–Lock HE, Lock CJ, Mewa A, Kean WF: D-Penicillamine: Chemistry and clinical use in rheumatic disease. Semin Arthritis Rheum 15:261-281, 1986.
69. Satoh K, Yanagisawa T, Taira N: Coronary vasodilator and cardiac effects of optical isomers of verapamil in the dog. J Cardiovasc Pharmacol 2:309-318, 1980.
70. Powell JR, Ambre JJ, Rud TI: Drug stereochemistry. *In* Wainer IW, Drayer DE (eds): Analytical Methods and Pharmacology. New York, Dekker, 1988, p 245.
71. Buchinger W, Ober O, Uray G, et al: Synthesis and effects on peripheral thyroid hormone conversion of (*R*)-4-hydroxypropanolol, a main metabolite of (*R*)-propranolol. Chirality 3:145, 1991.
72. Grisslinger G, Hering W, Thomann P, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ketamine enantiomers in surgical patients using a stereoselective analytical method. Br J Anaesth 70:666-671, 1993.
73. Kharasch ED, Labroo R: Metabolism of ketamine stereoisomers by human liver microsomes. Anesthesiology 77:1201-1207, 1992.
74. Brau ME, Branitzki P, Olschewski A, et al: Block of neuronal tetrodotoxin-resistant Na^+ currents by stereoisomers of piperidine local anesthetics. Anesth Analg 91:1499-1505, 2000.
75. Heavner JE: Local anesthetics. Curr Opin Anaesthesiol 20:336-342, 2007.
76. Thomas JM, Schug SA: Recent advances in the pharmacokinetics of local anaesthetics. Long-acting amide enantiomers and continuous infusions. Clin Pharmacokinet 36:67-83, 1999.
77. Blaschke G, Kraft HP, Fickentscher K, Kohler F: Chromatographic separation of racemic thalidomide and teratogenic activity of its enantiomers (author's transl). Arzneimittelforschung 29:1640-1642, 1979.
78. Martin JL, Meinwald J, Radford P, et al: Stereoselective metabolism of halothane enantiomers to trifluoroacetylated liver proteins. Drug Metab Rev 27:179-189, 1995.
79. Kendig JJ, Trudell JR, Cohen EN: Halothane stereoisomers: Lack of stereospecificity in two model systems. Anesthesiology 39:518-524, 1973.
80. Lysko GS, Robinson JL, Castro R, Ferrone RA: The stereospecific effects of isoflurane isomers *in vivo*. Eur J Pharmacol 263:25-29, 1994.
81. Harris B, Moody E, Skolnick P: Isoflurane anesthesia is stereoselective. Eur J Pharmacol 217:215-216, 1992.
82. Moody EJ, Harris BD, Skolnick P: Stereospecific actions of the inhalation anesthetic isoflurane at the $GABA_A$ receptor complex. Brain Res 615:101-106, 1993.
83. Jones MV, Harrison NL: Effects of volatile anesthetics on the kinetics of inhibitory postsynaptic currents in cultured rat hippocampal neurons. J Neurophysiol 70:1339-1349, 1993.
84. Harris BD, Moody EJ, Basile AS, Skolnick P: Volatile anesthetics bidirectionally and stereospecifically modulate ligand binding to GABA receptors. Eur J Pharmacol 267:269-274, 1994.
85. Tomlin SL, Jenkins A, Lieb WR, Franks NP: Stereoselective effects of etomidate optical isomers on gamma-aminobutyric acid type A receptors and animals. Anesthesiology 88:708-717, 1998.
86. Summary of the national Halothane Study. Possible association between halothane anesthesia and postoperative hepatic necrosis. JAMA 197:775-788, 1966.
87. Martin JL, Plevak DJ, Flannery KD, et al: Hepatotoxicity after desflurane anesthesia. Anesthesiology 83:1125-1129, 1995.
88. Uetrecht J: Idiosyncratic drug reactions: Past, present, and future. Chem Res Toxicol 21:84-92, 2008.
89. Park BK, Kitteringham NR, Maggs JL, et al: The role of metabolic activation in drug-induced hepatotoxicity. Annu Rev Pharmacol Toxicol 45:177-202, 2005.
90. Pohl LR, Pumford NR, Martin JL: Mechanisms, chemical structures and drug metabolism. Eur J Haematol Suppl 60:98-104, 1996.
91. Kenna JG: Immunoallergic drug-induced hepatitis: Lessons from halothane. J Hepatol 26(Suppl 1):5-12, 1997.
92. Kenna JG, Satoh H, Christ DD, Pohl LR: Metabolic basis for a drug hypersensitivity: Antibodies in sera from patients with halothane hepatitis recognize liver neoantigens that contain the trifluoroacetyl group derived from halothane. J Pharmacol Exp Ther 245:1103-1109, 1988.
93. Martin JL, Pumfoprd NR, LaRosa AC, et al: A metabolite of halothane covalently binds to an endoplasmic reticulum protein that is highly homologous to phosphatidylinositol-specific phospholipase C-alpha but has no activity. Biochem Biophys Res Commun 178:679-685, 1991.
94. Butler LE, Thomassen D, Martin JL, et al: The calcium-binding protein calreticulin is covalently modified in rat liver by a reactive metabolite of the inhalation anesthetic halothane. Chem Res Toxicol 5:406-410, 1992.
95. Martin JL, Reed GF, Pohl LR: Association of anti–58 kDa endoplasmic reticulum antibodies with halothane hepatitis. Biochem Pharmacol 46:1247-1250, 1993.
96. Martin JL, Kenna JG, Martin BM, et al: Halothane hepatitis patients have serum antibodies that react with protein disulfide isomerase. Hepatology 18:858-863, 1993.
97. Pumford NR, Martin BM, Thomassen D, et al: Serum antibodies from halothane hepatitis patients react with the rat endoplasmic reticulum protein

ERp72. Chem Res Toxicol 6:609-615, 1993.
98. Bourdi M, Demady D, Martin JL, et al: cDNA cloning and baculovirus expression of the human liver endoplasmic reticulum P58: Characterization as a protein disulfide isomerase isoform, but not as a protease or a carnitine acyltransferase. Arch Biochem Biophys 323:397-403, 1995.
99. Pohl LR: An immunochemical approach of identifying and characterizing protein targets of toxic reactive metabolites. Chem Res Toxicol 6:786-793, 1993.
100. Gut J, Christen U, Huwyler J: Mechanisms of halothane toxicity: Novel insights. Pharmacol Ther 58:133-155, 1993.
101. Barton J: Jaundice and halothane. Lancet 1:1097, 1959.
102. Wark HJ: Postoperative jaundice in children. The influence of halothane. Anaesthesia 38:237-242, 1983.
103. Warner LO, Beach TP, Garvin JP, Warner EJ: Halothane and children: The first quarter century. Anesth Analg 63:838-840, 1984.
104. Kenna JG, Neuberger J, Mieli–Vergani G, et al: Halothane hepatitis in children. Br Med J (Clin Res Ed) 294:1209-1211, 1987.
105. Njoku D, Laster MJ, Gong DH, et al: Biotransformation of halothane, enflurane, isoflurane, and desflurane to trifluoroacetylated liver proteins: Association between protein acylation and hepatic injury. Anesth Analg 84:173-178, 1997.
106. Christ DD, Kenna JG, Kammerer W, et al: Enflurane metabolism produces covalently bound liver adducts recognized by antibodies from patients with halothane hepatitis. Anesthesiology 69:833-838, 1988.
107. Brunt EM, White H, Marsh JW, et al: Fulminant hepatic failure after repeated exposure to isoflurane anesthesia: A case report. Hepatology 13:1017-1021, 1991.
108. Turner GB, O'Rourke D, Scott GO, Beringer TR: Fatal hepatotoxicity after re-exposure to isoflurane: A case report and review of the literature. Eur J Gastroenterol Hepatol 12:955-959, 2000.
109. Njoku DB, Shrestha S, Soloway R, et al: Subcellular localization of trifluoroacetylated liver proteins in association with hepatitis following isoflurane. Anesthesiology 96:757-761, 2002.
110. Jones RM, Koblin DD, Cashman JN, et al: Biotransformation and hepato-renal function in volunteers after exposure to desflurane (I-653). Br J Anaesth 64:482-487, 1990.
111. Wrigley SR, Fairfield JE, Jones RM, Black AE: Induction and recovery characteristics of desflurane in day case patients: A comparison with propofol. Anaesthesia 46:615-622, 1991.
112. Berghaus TM, Baron A, Geier A, et al: Hepatotoxicity following desflurane anesthesia. Hepatology 29:613-614, 1999.
113. Anderson JS, Rose NR, Martin JL, et al: Desflurane hepatitis associated with hapten and autoantigen-specific IgG4 antibodies. Anesth Analg 104:1452-1453, 2007.
114. Cote G, Bouchard S: Hepatotoxicity after desflurane anesthesia in a 15-month-old child with Möbius syndrome after previous exposure to isoflurane. Anesthesiology 107:843-845, 2007.
115. Watanabe K, Hatakenaka S, Ikemune K, et al: [A case of suspected liver dysfunction induced by sevoflurane anesthesia.] Masui 42:902-905, 1993.
116. Shichinohe Y, Masuda Y, Takahashi H, et al: [A case of postoperative hepatic injury after sevoflurane anesthesia.] Masui 41:1802-1805, 1992.
117. Bruun LS, ELKjaer S, Bitsch–Larsen D, Anderson O: Hepatic failure in a child after acetaminophen and sevoflurane exposure. Anesth Analg 92(6): 1446-1488, 2001.
118. Lehmann A, Neher M, Kiessling AH: Case report: fatal hepatic failure after aortic valve replacement and sevoflurane exposure. Can J Anaesth 54(11):917-921, 2007.
119. Harris JW, Pohl LR, Martin JL, Anders MW: Tissue acylation by the chlorofluorocarbon substitute 2,2-dichloro-1,1,1-trifluoroethane. Proc Natl Acad Sci U S A 88(4):1407-1410, 1991.
120. Lind RC, Gandolfi AJ, Hall PD: Biotransformation and hepatotoxicity of HCFC-123 in the guinea pig: Potentiation of hepatic injury by prior glutathione depletion. Toxicol Appl Pharmacol 134(1):175-181, 1995.
121. Rusch GM, Trochimonicz HJ, Malley LJ, et al: Subchronic inhalation toxicity studies with hydrochlorofluorocarbon 123 (HCFC 123). Fundam Appl Toxicol 23(2):169-178, 1994.
122. Dekant W: Toxicology of chlorofluorocarbon replacements. Environ Health Perspect 104(Suppl 1):75-83, 1996.
123. Hoet P, Graf ML, Bourdi M, et al: Epidemic of liver disease caused by hydrochlorofluorocarbons used as ozone-sparing substitutes of chlorofluorocarbons. Lancet 350:556-559, 1997.
124. Joshi PH, Conn HO: The syndrome of methoxyflurane-associated hepatitis. Ann Intern Med 80:395-401, 1974.
125. Martin JL: Halothane hepatitis: A possible immune-mediated hepatitis. *In* Newcombe DS, Rose NR, Bloom JC (eds): Clinical Immunotoxicology. New York, Raven Press, 1992, pp 155-175.
126. Kenna JG, Neuberger J, Williams R: Specific antibodies to halothane-induced liver antigens in halothane-associated hepatitis. Br J Anaesth 59: 1286-1290, 1987.
127. Nomura F, Hatano H, Ohnishi K, et al: Effects of anticonvulsant agents on halothane-induced liver injury in human subjects and experimental animals. Hepatology 6:952-956, 1986.
128. Hubbard AK, Roth AK, Gandolfi AJ, et al: Halothane hepatitis patients generate an antibody response toward a covalently bound metabolite of halothane. Anesthesiology 68:791-796, 1988.
129. Martin JL, Kenna JG, Pohl LR: Antibody assays for the detection of patients sensitized to halothane. Anesth Analg 70:154-159, 1990.
130. Njoku D: Effects of halogenated inhalation agents on the liver and kidneys. Probl Anesth Curr Issues Pediatr Anesth 10:478-487, 2000.
131. Kharasch ED, Hankins DC, Thummel KE: Human kidney methoxyflurane and sevoflurane metabolism. Intrarenal fluoride production as a possible mechanism of methoxyflurane nephrotoxicity. Anesthesiology 82:689-699, 1995.
132. Mazze RI, Cousins MJ, Barr GA: Renal effects and metabolism of isoflurane in man. Anesthesiology 40:536-542, 1974.
133. Arnold JH, Truog RD, Rice SA: Prolonged administration of isoflurane to pediatric patients during mechanical ventilation. Anesth Analg 76:520-526, 1993.
134. Kobayashi Y, Ochiai R, Takeda J, et al: Serum and urinary inorganic fluoride concentrations after prolonged inhalation of sevoflurane in humans. Anesth Analg 74:753-757, 1992.
135. Nuscheler M, Conzen P, Peter K: [Sevoflurane: Metabolism and toxicity.] Anaesthesist 47(Suppl 1):S24-S32, 1998.
136. Truog RD, Rice SA: Inorganic fluoride and prolonged isoflurane anesthesia in the intensive care unit. Anesth Analg 69:843-845, 1989.
137. Hara T, Fukusaki M, Nakamura T, Sumikawa K: Renal function in patients during and after hypotensive anesthesia with sevoflurane. J Clin Anesth 10:539-545, 1998.
138. Frink EJ Jr, Malan TP, Isner J, et al: Renal concentrating function with prolonged sevoflurane or enflurane anesthesia in volunteers. Anesthesiology 80:1019-1025, 1994.
139. Higuchi H, Arimura S, Sumikura H, et al: Urine concentrating ability after prolonged sevoflurane anaesthesia. Br J Anaesth 73:239-240, 1994.
140. Groudine SB, Fragen RJ, Kharasch ED, et al: Comparison of renal function following anesthesia with low-flow sevoflurane and isoflurane. J Clin Anesth 11:201-207, 1999.
141. Bito H, Ikeda K: Long-duration, low-flow sevoflurane anesthesia using two carbon dioxide absorbents. Quantification of degradation products in the circuit. Anesthesiology 81:340-345, 1994.
142. Morio M, Fujii K, Satoh N, et al: Reaction of sevoflurane and its degradation products with soda lime. Toxicity of the byproducts. Anesthesiology 77:1155-1164, 1992.
143. Artu A: Renal effects of sevoflurane during conditions of possible increased risk. J Clin Anesth 10:531-538, 1998.
144. Mori N, Nagata H, Ohta S, Suzuki M: Prolonged sevoflurane inhalation was not nephrotoxic in two patients with refractory status asthmaticus. Anesth Analg 83:189-191, 1996.
145. Conzen PF, Nuscheler M, Melotte A, et al: Renal function and serum fluoride concentrations in patients with stable renal insufficiency after anesthesia with sevoflurane or enflurane. Anesth Analg 81:569-575, 1995.
146. Tsukamoto N, Hirabayashi Y, Shimizu R, Mitsuhata H: The effects of sevoflurane and isoflurane anesthesia on renal tubular function in patients with moderately impaired renal function. Anesth Analg 82:909-913, 1996.
147. Morita K, Otsuka F, Ogura T, et al: Sevoflurane anaesthesia causes a transient decrease in aquaporin-2 and impairment of urine concentration. Br J Anaesth 83:734-739, 1999.
148. Smiley RM, Ornstein E, Pantuck EJ, et al: Metabolism of desflurane and isoflurane to fluoride ion in surgical patients. Can J Anaesth 38:965-968, 1991.
149. Bito H, Ikeda K: Closed-circuit anesthesia with sevoflurane in humans. Effects on renal and hepatic function and concentrations of breakdown products with soda lime in the circuit. Anesthesiology 80:71-76, 1994.
150. Cunningham DD, Huang S, Webster J, et al: Sevoflurane degradation to compound A in anaesthesia breathing systems. Br J Anaesth 77:537-543, 1996.
151. Bito H, Ikeda K: Degradation products of sevoflurane during low-flow anaesthesia. Br J Anaesth 74:56-59, 1995.
152. Gonsowski CT, Laster MJ, Eger EI, et al: Toxicity of compound A in rats. Effect of a 3-hour administration. Anesthesiology 80:556-565, 1994.
153. Keller KA, Callan C, Prokocimer P, et al: Inhalation toxicity study of a haloalkene degradant of sevoflurane, compound A (PIFE), in Sprague–Dawley rats. Anesthesiology 83:1220-1232, 1995.
154. Gonsowski CT, Laster MJ, Eger EI, et al: Toxicity of compound A in rats. Effect of increasing duration of administration. Anesthesiology 80:566-573, 1994.
155. Bito H, Ikeda K: Plasma inorganic fluoride and intracircuit degradation product concentrations in long-duration, low-flow sevoflurane anesthesia. Anesth Analg 79:946-951, 1994.
156. Frink EJ Jr, Isner RJ, Malan TP Jr, et al: Sevoflurane degradation product concentrations with soda lime during prolonged anesthesia. J Clin Anesth 6:239-242, 1994.
157. Bito H, Ikeda K: Renal and hepatic function in surgical patients after low-flow sevoflurane or isoflurane anesthesia. Anesth Analg 82:173-176, 1996.
158. Mazze RI, Callan CM, Galvez ST, et al: The effects of sevoflurane on serum creatinine and blood urea nitrogen concentrations: A retrospective, twenty-two-center, comparative evaluation of renal function in adult surgical patients. Anesth Analg 90:683-688, 2000.
159. Kharasch ED, Frink EJ Jr, Artru A, et al: Long-duration low-flow sevoflurane and isoflurane effects on postoperative renal and hepatic function. Anesth Analg 93:1511-1520, 2001.
160. Mazze RI, Jamison RL: Low-flow (1 l/min) sevoflurane: Is it safe? Anesthesiology 86:1225-1227, 1997.
161. Kumano H, Osaka S, Ishimura N, Nishiwada M: [Effects of enflurane, isoflurane, and sevoflurane on

renal tubular functions.] Masui 41:1735-1740, 1992.
162. Bito H, Ikeuchi Y, Ikeda K: Effects of low-flow sevoflurane anesthesia on renal function: Comparison with high-flow sevoflurane anesthesia and low-flow isoflurane anesthesia. Anesthesiology 86:1231-1237, 1997.
163. Kharasch ED, Frink EJ Jr, Zager R, et al: Assessment of low-flow sevoflurane and isoflurane effects on renal function using sensitive markers of tubular toxicity. Anesthesiology 86:1238-1253, 1997.
164. Nishiyama T, Hanaoka K: Inorganic fluoride kinetics and renal and hepatic function after repeated sevoflurane anesthesia. Anesth Analg 87:468-473, 1998.
165. Eger EI 2nd, Koblin DD, Rowland T, et al: Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. Anesth Analg 84:160-168, 1997.
166. Ebert TJ, Frink EJ Jr, Kharasch ED: Absence of biochemical evidence for renal and hepatic dysfunction after 8 hours of 1.25 minimum alveolar concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. Anesthesiology 88:601-610, 1998.
167. Goldberg ME, Cantillo J, Gratz I, et al: Dose of compound A, not sevoflurane, determines changes in the biochemical markers of renal injury in healthy volunteers. Anesth Analg 88:437-445, 1999.
168. Higuchi H, Wada H, Usui Y, et al: Effects of probenecid on renal function in surgical patients anesthetized with low-flow sevoflurane. Anesthesiology 94:21-31, 2001.
169. Higuchi H, Sumita S, Wada H, et al: Effects of sevoflurane and isoflurane on renal function and on possible markers of nephrotoxicity. Anesthesiology 89:307-322, 1998.
170. Eger EI 2nd, Gong D, Koblin DD, et al: Dose-related biochemical markers of renal injury after sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. Anesth Analg 85:1154-1163, 1997.
171. Ebert TJ, Messana LD, Uhrich TD, Staacke TS: Absence of renal and hepatic toxicity after four hours of 1.25 minimum alveolar anesthetic concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. Anesth Analg 86:662-667, 1998.
172. Levine MF, Sarner J, Lerman J, et al: Plasma inorganic fluoride concentrations after sevoflurane anesthesia in children. Anesthesiology 84:348-353, 1996.
173. Frink EJ Jr, Green WB Jr, Brown EA, et al: Compound A concentrations during sevoflurane anesthesia in children. Anesthesiology 84:566-571, 1996.
174. Payne AK, Morgan SE, Gandolfi AJ, Brendel K: Biotransformation of sevoflurane by rat neonate liver slices. Drug Metab Dispos 23:497-500, 1995.
175. Iyer RA, Anders MW: Cysteine conjugate beta-lyase-dependent biotransformation of the cysteine *S*-conjugates of the sevoflurane degradation product compound A in human, nonhuman primate, and rat kidney cytosol and mitochondria. Anesthesiology 85:1454-1461, 1996.
176. Spracklin DK, Kharasch ED: Evidence for metabolism of fluoromethyl 2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)vinyl ether (compound A), a sevoflurane degradation product, by cysteine conjugate beta-lyase. Chem Res Toxicol 9:696-702, 1996.
177. Jin L, Baillie TA, Davis MR, Kharasch ED: Nephrotoxicity of sevoflurane compound A (fluoromethyl-2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)vinyl ether) in rats: Evidence for glutathione and cysteine conjugate formation and the role of renal cysteine conjugate beta-lyase. Biochem Biophys Res Commun 210:498-506, 1995.
178. Jin L, Davis MR, Kharasch ED, et al: Identification in rat bile of glutathione conjugates of fluoromethyl 2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)vinyl ether, a nephrotoxic degradate of the anesthetic agent sevoflurane. Chem Res Toxicol 9:555-561, 1996.
179. Commandeur JN, Oostendorp RA, Schoofs PR, et al: Nephrotoxicity and hepatotoxicity of 1,1-dichloro-2,2-difluoroethylene in the rat. Indications for differential mechanisms of bioactivation. Biochem Pharmacol 36:4229-4237, 1987.
180. Vamvakas S, Kremling E, Dekant W: Metabolic activation of the nephrotoxic haloalkene 1,1,2-trichloro-3,3,3-trifluoro-1-propene by glutathione conjugation. Biochem Pharmacol 38:2297-2304, 1989.
181. Green T, Odum J, Nash JA, Foster JR: Perchloroethylene-induced rat kidney tumors: An investigation of the mechanisms involved and their relevance to humans. Toxicol Appl Pharmacol 103:77-89, 1990.
182. Iyer RA, Frink EJ Jr, Ebert TJ, Anders MW: Cysteine conjugate beta-lyase-dependent metabolism of compound A (2-(fluoromethoxy)-1,1,3,3,3-pentafluoro-1-propene) in human subjects anesthetized with sevoflurane and in rats given compound A. Anesthesiology 88:611-618, 1998.
183. Iyer RA, Baggs RB, Anders MW: Nephrotoxicity of the glutathione and cysteine *S*-conjugates of the sevoflurane degradation product 2-(fluoromethoxy)-1,1,3,3,3-pentafluoro-1-propene (compound A) in male Fischer 344 rats. J Pharmacol Exp Ther 283:1544-1551, 1997.
184. Kharasch ED, Thorning D, Garton K, et al: Role of renal cysteine conjugate beta-lyase in the mechanism of compound A nephrotoxicity in rats. Anesthesiology 86:160-171, 1997.
185. Martin JL, Laster MJ, Kandel L, et al: Metabolism of compound A by renal cysteine-*S*-conjugate beta-lyase is not the mechanism of compound A–induced renal injury in the rat. Anesth Analg 82:770-774, 1996.
186. Kharasch ED, Hoffman GM, Thorning D, et al: Role of the renal cysteine conjugate beta-lyase pathway in inhaled compound A nephrotoxicity in rats. Anesthesiology 88:1624-1633, 1998.
187. Altuntas TG, Park SB, Kharasch ED: Sulfoxidation of cysteine and mercapturic acid conjugates of the sevoflurane degradation product fluoromethyl-2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)vinyl ether (compound A). Chem Res Toxicol 17:435-445, 2004.
188. Higuchi H, Adachi Y, Wada H, et al: The effects of low-flow sevoflurane and isoflurane anesthesia on renal function in patients with stable moderate renal insufficiency. Anesth Analg 92:650-655, 2001.
189. Conzen PF, Kharasch ED, Czerner SF, et al: Low-flow sevoflurane compared with low-flow isoflurane anesthesia in patients with stable renal insufficiency. Anesthesiology 97:578-584, 2002.
190. Eger EI 2nd, Ionescu P, Laster MJ, et al: Quantitative differences in the production and toxicity of CF2=BrCl versus CH2F-O-C(=CF2)(CF3) (compound A): The safety of halothane does not indicate the safety of sevoflurane. Anesth Analg 85:1164-1170, 1997.
191. Moon RE: Cause of CO poisoning, relation to halogenated agents still not clear. J Clin Monit 11:67-71, 1995.
192. Woehlck HJ, Dunning M 3rd, Connolly LA: Reduction in the incidence of carbon monoxide exposures in humans undergoing general anesthesia. Anesthesiology 87:228-234, 1997.
193. Berry PD, Sessler DI, Larson MD: Severe carbon monoxide poisoning during desflurane anesthesia. Anesthesiology 90:613-616, 1999.
194. Lentz RE: Carbon monoxide poisoning during anesthesia poses puzzles. J Clin Monit 11:66-67, 1995.
195. Baum J, Sachs G, vd Driesch C, Stanke HG: Carbon monoxide generation in carbon dioxide absorbents. Anesth Analg 81:144-146, 1995.
196. Davies MW, Potter FA: Carbon monoxide, soda lime and volatile agents. Anaesthesia 51:90, 1996.
197. Strum DP, Eger EI 2nd: The degradation, absorption, and solubility of volatile anesthetics in soda lime depend on water content. Anesth Analg 78:340-348, 1994.
198. Wissing H, Kuhn I, Warnken U, Dudziak R: Carbon monoxide production from desflurane, enflurane, halothane, isoflurane, and sevoflurane with dry soda lime. Anesthesiology 95:1205-1212, 2001.
199. Baxter PJ, Garton K, Kharasch ED: Mechanistic aspects of carbon monoxide formation from volatile anesthetics. Anesthesiology 89:929-941, 1998.
200. Stabernack CR, Brown R, Laster MJ, et al: Absorbents differ enormously in their capacity to produce compound A and carbon monoxide. Anesth Analg 90:1428-1435, 2000.
201. Murray JM, Renfrew CW, Bedi A, et al: Amsorb: A new carbon dioxide absorbent for use in anesthetic breathing systems. Anesthesiology 91:1342-1348, 1999.
202. Dunning MB 3rd, Bretscher LE, Arain SR, et al: Sevoflurane breakdown produces flammable concentrations of hydrogen. Anesthesiology 106:144-148, 2007.
203. Fatheree RS, Leighton BL: Acute respiratory distress syndrome after an exothermic Baralyme-sevoflurane reaction. Anesthesiology 101:531-533, 2004.
204. Castro BA, Freedman LA, Craig WL, Lynch C 3rd: Explosion within an anesthesia machine: Baralyme, high fresh gas flows and sevoflurane concentration. Anesthesiology 101:537-539, 2004.
205. Holak EJ, Mei DA, Dunning MB 3rd, et al: Carbon monoxide production from sevoflurane breakdown: Modeling of exposures under clinical conditions. Anesth Analg 96:757-764, 2003.
206. Keijzer C, Perez RS, de Lange JJ: Compound A and carbon monoxide production from sevoflurane and seven different types of carbon dioxide absorbent in a patient model. Acta Anaesthesiol Scand 51:31-37, 2007.
207. Marini F, Bellugi I, Gambi D, et al: Compound A, formaldehyde and methanol concentrations during low-flow sevoflurane anaesthesia: Comparison of three carbon dioxide absorbers. Acta Anaesthesiol Scand 51:625-632, 2007.
208. Shulman RM, Geraghty TJ, Tadros M: A case of unusual substance abuse causing myeloneuropathy. Spinal Cord 45:314-317, 2007.
209. Iwata K, O'Keefe GB, Karanas A: Neurologic problems associated with chronic nitrous oxide abuse in a non-healthcare worker. Am J Med Sci 322:173-174, 2001.
210. El Otmani H, El Moutawakil B, Moutaouakil F, et al: [Postoperative dementia: Toxicity of nitrous oxide.] Encephale 33:95-97, 2007.
211. Cohen Aubart F, Sedel F, Vicart S, et al: [Nitric oxide-triggered neurological disorders in subjects with vitamin B_{12} deficiency.] Rev Neurol (Paris) 163:362-364, 2007.
212. Sethi NK, Mullin P, Torgovnick J, Capasso G: Nitrous oxide «whippit» abuse presenting with cobalamin responsive psychosis. J Med Toxicol 2:71-74, 2006.
213. Hayes MF, Sacco AG, Savoy–Moore RT, et al: Effect of general anesthesia on fertilization and cleavage of human oocytes *in vitro*. Fertil Steril 48:975-981, 1987.
214. Critchlow BM, Ibrahim Z, Pollard BJ: General anaesthesia for gamete intra-fallopian transfer. Eur J Anaesthesiol 8:381-384, 1991.
215. Rosen MA, Roizen MF, Eger EI, et al: The effect of nitrous oxide on *in vitro* fertilization success rate. Anesthesiology 67:42-44, 1987.
216. Gonen O, Shulman A, Ghetler Y, et al: The impact of different types of anesthesia on *in vitro* fertilization-embryo transfer treatment outcome. J Assist Reprod Genet 12:678-682, 1995.
217. Ebi K, Rice S: Reproductive and development toxicity of anesthetics in humans. In Rice S, Fish K (eds): Anesthetic Toxicity. New York, Raven Press, 1994, p 175.
218. Rowland AS, Baird DD, Shore DL, et al: Nitrous oxide and spontaneous abortion in female dental assistants. Am J Epidemiol 141:531-538, 1995.
219. Fujinaga M, Baden JM, Shepard TH, Mazze RI: Nitrous oxide alters body laterality in rats. Teratol-

ogy 41:131-135, 1990.
220. Baden JM, Fujinaga M: Effects of nitrous oxide on day 9 rat embryos grown in culture. Br J Anaesth 66:500-503, 1991.
221. Fujinaga M, Maze M, Hoffman BB, Baden JM: Activation of alpha-1 adrenergic receptors modulates the control of left/right sidedness in rat embryos. Dev Biol 150:419-421, 1992.
222. Fujinaga M, Hoffman BB, Baden JM: Receptor subtype and intracellular signal transduction pathway associated with situs inversus induced by alpha 1 adrenergic stimulation in rat embryos. Dev Biol 162:558-567, 1994.
223. Soriano SG, Loepke AW: Let's not throw the baby out with the bath water: Potential neurotoxicity of anesthetic drugs in infants and children. J Neurosurg Anesthesiol 17:207-209, 2005.
224. Anand KJ: Anesthetic neurotoxicity in newborns: Should we change clinical practice? Anesthesiology 107:2-4, 2007.
225. Mellon RD, Simone AF, Rappaport BA: Use of anesthetic agents in neonates and young children. Anesth Analg 104:509-520, 2007.
226. Gascon E, Klauser P, Kiss JZ, Vutskits L: Potentially toxic effects of anaesthetics on the developing central nervous system. Eur J Anaesthesiol 24:213-224, 2007.
227. Jevtovic–Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, et al: Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. J Neurosci 23:876-882, 2003.
228. Walker K, Holland AJ, Winlaw D, et al: Neurodevelopmental outcomes and surgery in neonates. J Paediatr Child Health 42:749-751, 2006.
229. Chacko J, Ford WD, Haslam R: Growth and neurodevelopmental outcome in extremely-low-birthweight infants after laparotomy. Pediatr Surg Int 15:496-499, 1999.
230. Surgery and the tiny baby: Sensorineural outcome at 5 years of age. The Victorian Infant Collaborative Study Group. J Paediatr Child Health 32:167-172, 1996.
231. Kabra NS, Schmidt B, Roberts RS, et al: Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: Results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. J Pediatr 150:229-234, 234, 2007.
232. Bohnen N, Warner MA, Kokman E, Kurland LT: Early and midlife exposure to anesthesia and age of onset of Alzheimer's disease. Int J Neurosci 77:181-185, 1994.
233. Eckenhoff RG, Johansson JS, Wei H, et al: Inhaled anesthetic enhancement of amyloid-beta oligomerization and cytotoxicity. Anesthesiology 101:703-709, 2004.
234. Xie Z, Dong Y, Maedu U, et al: The inhalation anesthetic isoflurane induces a vicious cycle of apoptosis and amyloid beta-protein accumulation. J Neurosci 27:1247-1254, 2007.
235. Sessler DI, Badgwell JM: Exposure of postoperative nurses to exhaled anesthetic gases. Anesth Analg 87:1083-1088, 1998.
236. McGregor DG, Senjem DH, Mazze RI: Trace nitrous oxide levels in the postanesthesia care unit. Anesth Analg 89:472-475, 1999.
237. Byhahn C, Wilke HJ, Westphal K: Occupational exposure to volatile anaesthetics: Epidemiology and approaches to reducing the problem. CNS Drugs 15:197-215, 2001.
238. Shuhaiber S, Einarson A, Radde IC, et al: A prospective-controlled study of pregnant veterinary staff exposed to inhaled anesthetics and x-rays. Int J Occup Med Environ Health 15:363-373, 2002.
239. Krenzischek DA, Schaefer J, Nolan M, et al: Phase I collaborative pilot study: Waste anesthetic gas levels in the PACU. J Perianesth Nurs 17:227-239, 2002.
240. Sardas S, Cuhruk H, Karakaya AE, Atakurt Y: Sister-chromatid exchanges in operating room personnel. Mutat Res 279:117-120, 1992.
241. Hoerauf K, Lierz M, Wiesner G, et al: Genetic damage in operating room personnel exposed to isoflurane and nitrous oxide. Occup Environ Med 56:433-437, 1999.
242. Hoerauf KH, Wiesner G, Schroegendorfer KF, et al: Waste anaesthetic gases induce sister chromatid exchanges in lymphocytes of operating room personnel. Br J Anaesth 82:764-766, 1999.
243. Bozkurt G, Memis D, Karabogaz G, et al: Genotoxicity of waste anaesthetic gases. Anaesth Intensive Care 30:597-602, 2002.
244. Spence AA: Environmental pollution by inhalation anaesthetics. Br J Anaesth 59:96-103, 1987.
245. Maskell K, Mintzer IM, Callander BA: Basic science of climate change. Lancet 342:1027-1031, 1993.
246. Langbein T, Sonntag H, Trapp D, et al: Volatile anaesthetics and the atmosphere: Atmospheric lifetimes and atmospheric effects of halothane, enflurane, isoflurane, desflurane and sevoflurane. Br J Anaesth 82:66-73, 1999.
247. McGain F: Why anaesthetists should no longer use nitrous oxide. Anaesth Intensive Care 35:808-809, 2007.
248. Sherman SJ, Cullen BF: Nitrous oxide and the greenhouse effect. Anesthesiology 68:816-817, 1988.
249. Ratcliff A, Burns C, Gwinnutt CL: The contribution of medical nitrous oxide to the greenhouse effect. Health Trends 23:119-120, 1991.
250. Yoshimura E, Ushijima K: [The consumption of nitrous oxide used for general anesthesia has been markedly reduced in recent years in our institute.] Masui 54:904-905, 2005.

Russell C. Brockwell и J. Jeff Andrews
Перевод А.М. Варвинского
Редактор перевода К.М. Лебединский

25 Системы, используемые для введения ингаляционных анестетиков

Ключевые моменты

1. Контур низкого давления (КНД) – это самая «уязвимая часть» наркозных аппаратов, поскольку там чаще всего происходят поломки и утечка газов. КНД находится после всех устройств безопасности, установленных на наркозных аппаратах, кроме анализатора кислорода, и именно эта часть наркозного аппарата чаще всего упускается при неправильной проверке КНД на утечку газов.

2. Нужно обязательно проверить КНД на предмет утечки газов до начала проведения анестезии потому, что утечка в КНД может приводить к доставке гипоксической газовой смеси или сохранению сознания во время анестезии (или к тому и другому).

3. Поскольку многие аппараты фирмы GE/Datex–Ohmeda имеют одноходовой клапан проверки в КНД, то необходимо проведение теста утечки газов с отрицательным давлением для обнаружения утечки в КНД. Тест утечки газов с положительным давлением не диагносцирует утечки в КНД большинства аппаратов GE/Datex–Ohmeda.

4. Внутренние утечки в испарителе могут быть обнаружены только при открытии испарителя.

5. Перед проведением анестезии круговой контур должен быть проверен на утечку и газоток. Для проверки на утечку в круговом контуре создается давление в 30 *см вод. ст.* и считываются данные на манометре (статический тест). Для проверки соответствующего газотока для исключения обструкции и нефункционирующих клапанов используются вентилятор и тестовые легкие (дыхательный мешок) как динамический тест.

6. Тесты автопроверки некоторых новых наркозных аппаратов не выявляют внутреннюю утечку в испарителях, если каждый из испарителей не открыть индивидуально при тесте автопроверки.

7. В случае присоединения несоответствующих шлангов центрального газоснабжения должны быть проведены два мероприятия. Нужно открыть запасной баллон кислорода сзади наркозного аппарата и отсоединить шланги центрального газоснабжения.

8. Клапаны безопасности и пропорциональные системы помогают свести к минимуму вероятность доставки гипоксической смеси газов, но они не гарантируют полной безопасности. Доставка гипоксической смеси газов может произойти в результате (1) подачи неправильного газа, (2) дефектного или сломанного механизма безопасности, (3) утечки ниже по газотоку за пределами устройств безопасности, (4) введения инертного газа и (5) разведения вдыхаемой концентрации кислорода высокой концентрацией ингаляционных анестетиков.

9. Из-за низкой температуры кипения и высокого давления насыщенного пара десфлурана его контролируемое испарение требует специального испарителя типа Datex–Ohmeda Tec 6 или кассетного испарителя Aladin.

10. Случайное заполнение традиционного байпасного испарителя с переменным потоком десфлураном теоретически может быть катастрофическим и привести к доставке гипоксической смеси газов и массивной передозировке десфлураном.

11. Ингаляционные анестетики могут взаимодействовать с абсорбентами углекислого газа и производить токсические субстанции. Во время анестезии севофлураном может формироваться соединение А, особенно при низком газотоке, а во время анестезии десфлураном может образовываться окись углерода, особенно с сухими абсорбентами.

12. Сухие абсорбенты с сильными щелочами (особенно Baralyme) могут реагировать с севофлураном и приводить к очень сильному нагреванию абсорбера и выработке воспламеняющихся продуктов разложения. В комбинации с кислородом или кислородно-закисной смесью в круговом контуре эти эффекты могут вызывать воспламенение в дыхательном контуре.

13. Анестезиологические вентиляторы с поднимающимися мехами (меха, которые поднимаются во время фазы выдоха) безопаснее опускающихся мехов потому, что рассоединение будет очень быстро замечено из-за невозможности заполнения поднимающихся мехов смесью газов.

14. У вентиляторов с поднимающимися мехами свежий поток газа и нажатие кнопки экстренной подачи кислорода (КЭПК) во время фазы вдоха участвуют в формировании дыхательного объема потому, что клапан сброса вентилятора закрыт. Нажатие КЭПК во время фазы вдоха может вызвать травму избыточным объемом и/или баротравму (особенно у детей). Поэтому КЭПК никогда не должна использоваться в фазу вдоха при ИВЛ.

15. Новые вентиляторы, использующие технологию разъединения потоков газа, практически устраняют возможность баротравмы при использовании КЭПК во время фазы вдоха потому, что поток свежего газа и газ при нажатии КЭПК направляются в дыхательный мешок. Однако, если в дыхательном мешке есть утечка или он отсутствует, то может возникнуть сохранение сознания во время анестезии и доставка газа с менее низким содержанием кислорода из-за подсасывания воздуха из атмосферы.

16. У новых вентиляторов фирмы GE/Datex–Ohmeda типа 7100 и 7900 SmartVent утилизация выдыхаемых газов от больного и газа, приводящего в действие вентилятор, приводит к значительному увеличению объема утилизируемых газов. Поэтому системы утилизации газов должны соответствовать этому повышенному объему, а иначе может произойти загрязнение атмосферы операционной.

В течение многих лет аппараты для проведения анестезии прошли путь от простых пневматических устройств до сложных мультисистемных станций, и новые технологии продолжают их быстро улучшать (Рис. 25-1 и 25-2). Эти постоянные изменения одного из важнейших составляющих анестезиологического инструментария, которым пользуются специалисты, может сделать поддержание знаний (достаточных для безопасной работы) довольно трудной задачей. Для предотвращения ошибок специалисты должны знать функциональное устройство анестезиологических рабочих станций (АРС). Более того, эти знания должны включать новейшую аппаратуру, если она используется в практике этого специалиста. К счастью, большинство базовых компонентов АРС в основном схожи. Эти базовые компоненты включают в себя те, что раньше входили в состав наркозного аппарата (т.е. компоненты регулировки давления и смеси газов), испарители, дыхательный контур, систему утилизации, респираторную и физиологическую систему мониторинга.

Чтобы анестезиологи могли безопасно использовать множество функций современных АРС, им необходимо глубокое понимание принципов их работы. Из-за наличия широких образовательных программ в дополнение к улучшению инженерных свойств и дизайна АРС обращения в суды, связанные с аппаратурой для наркоза, становятся более редкими. С другой стороны, из-за продолжающегося развития новых ингаляционных анестетиков установки дополнительных устройств после покупки аппаратуры и появления новых функций АРС, ошибки, связанные с аппаратурой, вряд ли исчезнут полностью. На практике, как показано в обзоре завершенных судебных случаев, связанных с анестезий, опубликованных Caplan с соавт., такие случаи хотя и происходят редко, но обычно приводят к тяжелым осложнениям и смерти или необратимому повреждению головного мозга.[1]

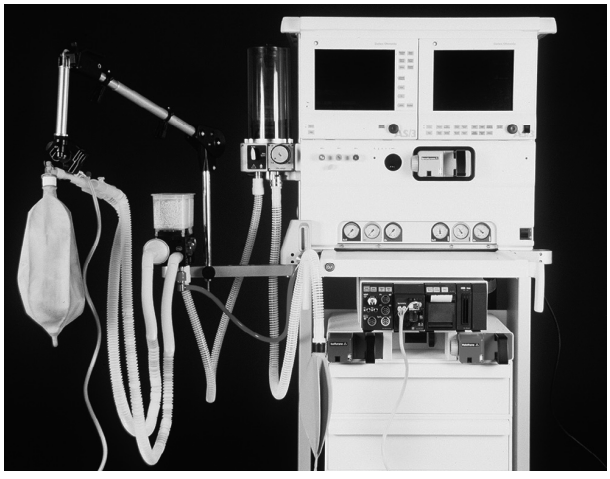


Рис. 25-1 Наркозный аппарат GE/Datex–Ohmeda S/5 Anesthesia Delivery Unit (ADU). *(С разрешения GE Medical.)*

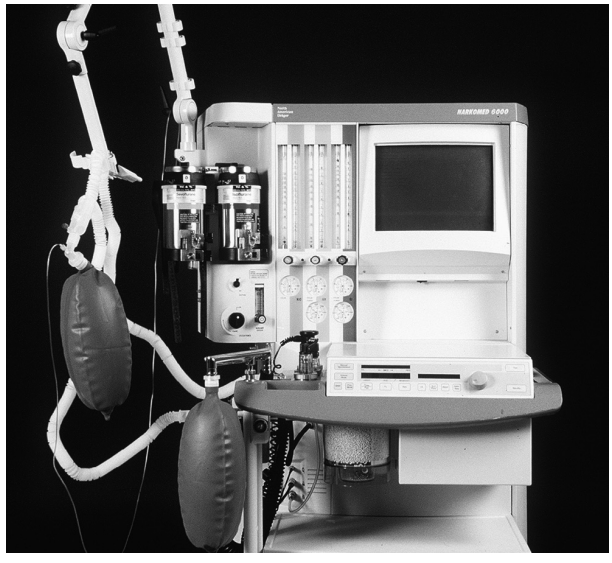


Рис. 25-2 Наркозный аппарат Dräger Narkomed 6000

В этой главе мы анализируем АРС шаг за шагом. Мы опишем их нормальное функционирование и интеграцию основных компонентов АРС. Более важно, что мы проиллюстрируем потенциальные проблемы и опасности, связанные с различными компонентами систем для проведения анестезии, и соответствующую предоперационную проверку их работы, которая может помочь выявить и предотвратить эти проблемы.

Стандарты АРС и процедура проверки перед применением

Несколько лет назад большинству анестезиологов было достаточно знать фундаментальные данные о пневматической составляющей базовых наркозных аппаратов. Сегодня детальное понимание пневматики, электроники и даже компьютерной составляющей полезно для понимания возможностей и всей сложности АРС. Наряду с изменениями в компоновке АРС, включая более сложные системы для вентиляции и интегрированный мониторинг, в последнее время наблюдаются все возрастающие расхождения конструкции АРС между разными производителями. В 1993 г. совместными усилиями ASA и FDA были

изданы Рекомендации по проверке наркозного аппарата (Прил. 1). Эта предоперационная проверка была универсальной и могла быть использована для большинства широкодоступных наркозных аппаратов одинаково хорошо, и специалистам не требовалось варьировать проверку в зависимости от вида аппарата.

Сегодня из-за возрастающих вариаций фундаментального дизайна АРС эти рекомендации 1993 могут не подходить для некоторых АРС. В этих случаях анестезиологи должны знать об этом и следовать рекомендациям производителя по проверке аппарата. Некоторые самые современные станции даже имеют компьютерное автотестирование, которое выполняет всю предоперационную проверку или ее часть. Наличие такого автотестирования еще добавляет сложности процессу выработки стандартной предоперационной проверки аппарата, к которой привыкли анестезиологи в последнее время. В конечном итоге ответственность за проведение адекватной проверки АРС лежит на анестезиологе. Именно анестезиолог должен знать, какие компоненты АРС тестируются автопроверкой, а какие нет. Из-за количества имеющихся аппаратов и вариабельности между процедурами автотестирования мы ограничим обсуждение общими темами, относящимися к этим аппаратам.

Стандарты наркозных аппаратов и рабочих станций

Стандарты наркозных аппаратов и рабочих станций обеспечивают рекомендации для производителей относительно их минимальной производительности, характеристик дизайна и требований безопасности. За последние 2 десятилетия прогресс стандартов наркозных аппаратов происходил следующим образом:

1979: Американский Национальный институт стандартов (ANSI) Z79.8-1979[2]
1988: Американское общество тестирования и материалов (ASTM) F1161-88[3]
1994: ASTM F1161-94[4] (подтверждено в 1994 и прекращено в 2000)
2000: ASTM F1850-00[5]

Чтобы соответствовать стандарту 2000 ASTM F1850-00, новые аппараты должны иметь мониторы, которые показывают следующие параметры: постоянное измерение давления в дыхательном контуре, выдыхаемый дыхательный объем, концентрация углекислого газа при вентиляции, концентрация ингаляционного анестетика, вдыхаемая концентрация кислорода, давление в системах доставки кислорода, пульсоксиметрическая сатурация гемоглобина кислородом, артериальное давление и постоянная кардиограмма. АРС должна иметь приоритетную систему тревог трех категорий: высокой, средней и низкой приоритетности. Эти мониторы и тревоги могут активироваться автоматически при включении АРС или вручную при проведении предоперационной проверки.[5]

Проверка анестезиологической рабочей станции

Полная процедура проверки наркозного аппарата должна выполняться каждый день перед первым использованием. Сокращенная процедура должна выполняться перед каждой последующей операцией. Существует несколько вариантов процедур проверки, но рекомендации по проверке наркозного аппарата 1993 FDA, представленные в Прил. 1, являются наиболее популярными и применимы к большинству наркозных аппаратов, используемых в мире.[6-10] Специалисты должны знать, что многие аппараты подверглись различной модификации. Установка послепродажных функций может потребовать модификации списка предоперационной проверки. Пользователь должен всегда обращаться к руководству по эксплуатации аппарата для специальных действий и соблюдения предосторожностей, связанных с конкретной АРС.

Из-за вариабельности дизайна современных АРС подход типа «один вариант процедуры проверки подходит для всех аппаратов» изменился на подход по принципу «не все АРС сконструированы одинаково». В результате этого в 2005 г. комитет ASA по аппаратуре начал разрабатывать усовершенствованный список проверки перед использованием, который был бы более специфичен для каждой АРС и был предназначен в конечном итоге заместить рекомендации по проверке наркозного аппарата 1993 FDA. Вместо рекомендаций 1993 г., которые концентрировались на конкретных шагах проверки и их выполнении, новые рекомендации касаются только конкретных компонентов, которые должны подвергаться проверке. В конечном итоге только пользователь в союзе с рекомендациями производителя и протоколом на местах определяет конкретные тесты, которые будут использоваться для тестирования этих компонентов. Прил. 2 содержит наиболее свежую версию этих рекомендаций. Хотя новые рекомендации также указывают на персонал, который должен выполнять эту проверку, но каждый специалист должен знать, что конечная ответственность за должную проверку работы аппарата перед выполнением анестезии лежит на том, кто использует этот аппарат для проведения анестезии. Текущие рекомендации для выработки местных протоколов проверки перед проведением анестезии могут быть найдены на вебсайте ASA www.asahq.org/clinical/fda.htm. На том же вебсайте имеются примеры предоперационной проверки наркозных аппаратов, разработанные в различных учреждениях, которые могут быть адаптированы/модифицированы для использования другими учреждениями.

Тестирование специфических компонентов системы доставки анестетиков

Три наиболее важных предоперационных теста – это (1) калибровка кислородного анализатора, (2) тест на утечку КНД и (3) тесты кругового контура. Каждый из них обсуждается в нижеследующих параграфах. Дополнительные детали, касающиеся этих компонентов, будут представлены в последующих разделах главы при описании анатомии станции анестезии. Упрощенную схему наркозного аппарата с подачей двух видов газа и его компонентов, описываемых в последующей главе, см. на Рис. 25-3. Подробная дискуссия по Рис. 25-3 также может быть найдена в разделе «Пневматика анестезиологической станции».

Калибровка кислородного анализатора

Кислородный анализатор – это один из наиболее важных мониторов в АРС. Это единственное устройство безо-

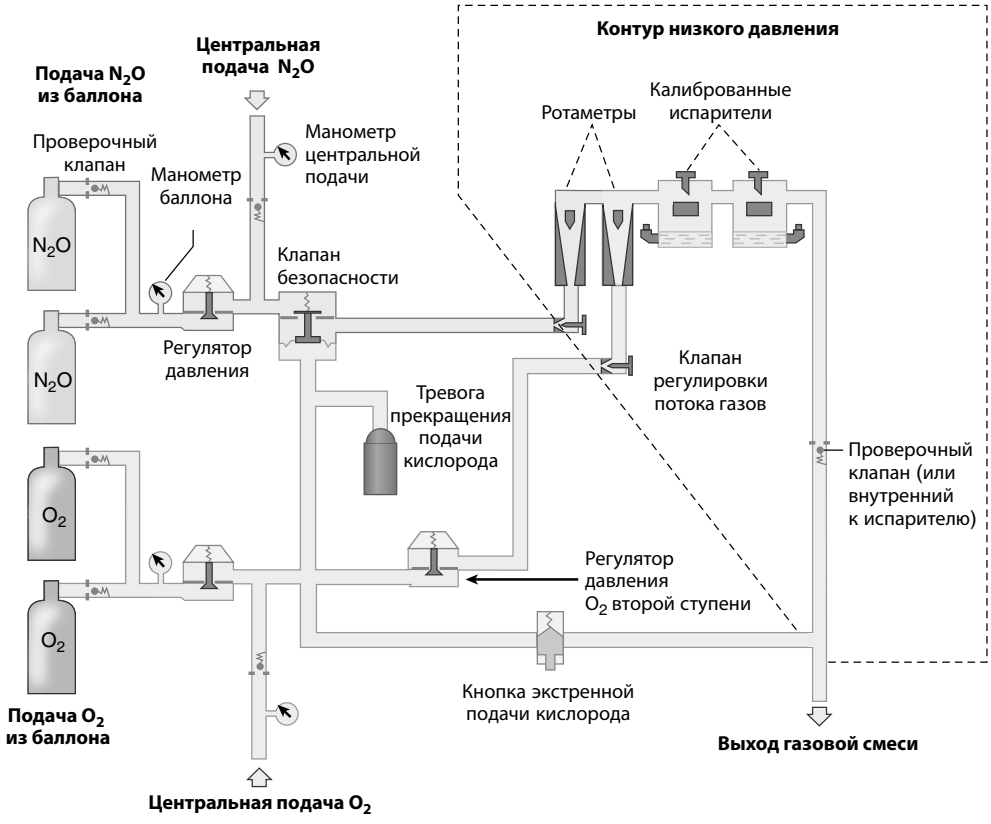


Рис. 25-3 Упрощенная схема наркозного аппарата с подачей двух видов газа. *(Модифицированная с разрешения группы по выработке рекомендаций по предоперационной проверке наркозного аппарата. Park Ridge, IL, ASA, 1987.)*

пасности в аппарате, которое оценивает целостность КНД в непрерывном режиме. Другие устройства безопасности, такие как клапан безопасности, тревога прекращения подачи кислорода и пропорционная система, находятся выше по газотоку по отношению к клапанам контроля газотока. Единственным монитором, определяющим проблемы ниже клапанов контроля газотока, является кислородный анализатор. Калибровка этого монитора описана в Прил. 1 (рекомендации по проверке наркозного аппарата, 1993, пункт 9). Конкретная процедура калибровки кислородного анализатора остается достаточно похожей во всех последних поколениях АРС. Кислород-чувствительный элемент по концентрации должен калиброваться по атмосферному воздуху, т.е. по 21%. У старых аппаратов может потребоваться ручная установка на эту концентрацию, но у современных аппаратов обычно временно извлекается сенсор, в меню монитора выбирается вариант калибровки и сенсор вставляется назад.

Тестирование контура низкого давления

Тест на утечку с использованием низкого давления проверяет целостность наркозного аппарата от клапанов контроля газотока до выхода газовой смеси. Он проверяет ту часть аппарата, которая находится ниже всех устройств безопасности, кроме кислородного анализатора. Компоненты, находящиеся в этой зоне аппарата, – это именно те, что больше всего подвержены поломкам и утечкам. Утечки в КНД могут вызвать гипоксию и/или сохранение сознания во время анестезии.[11,12] Трубки ротаметров – это наиболее деликатные пневматические компоненты наркозного аппарата, они могут трескаться или ломаться. Типичный трехгазовый наркозный аппарат имеет 16 О-образных прокладок в КНД. Утечки могут происходить на границе между стеклянными трубками ротаметров и подводкой к ним газов и на О-образных соединениях между испарителями и их соединительными трубками. Неплотные крышки на портах заполнения испарителей являются частыми причинами утечек и могут вызвать сохранение сознания во время анестезии.[11,13]

Имеется несколько способов проверки КНД на утечку, включая тест с экстренной подачей кислорода, тест с закрытием отверстия выхода газовой смеси, традиционный тест на утечку с положительным давлением, тест с положительным давлением североамериканского подразделения фирмы Dräger, тест с положительным давлением аппарата Ohmeda 8000, Ohmeda-тест с отрицательным давлением, универсальный тест 1993 FDA и другие. Одной из причин множества методов является большое различие во внутреннем дизайне наркозных аппаратов. Одним из самых ярких примеров является то, что большинство рабочих станций GE Healthcare/Datex–Ohmeda (в дальнейшем называемых в тексте Datex–Ohmeda) имеют проверочный клапан около отверстия выхода газов, а станции Dräger Medical его там не имеют. Наличие или отсутствие проверочного клапана имеет очень сильное влияние на выбор типа предоперационного теста.

Из-за выполнения неправильного теста на утечку возникают различные проблемы.[14-17] Поэтому обязательным является выполнение надлежащего теста на утечку в контуре с низким давлением каждый день. Чтобы это сделать, необходимо точно представлять себе местоположение и принципы работы проверочного клапана аппарата Datex–Ohmeda. Многие рабочие станции Datex–Ohmeda имеют проверочный клапан на выходе газов в КНД (см. Табл. 25-1). Проверочный клапан располагается ниже испарителей и выше кнопки экстренной

Табл. 25-1 Проверочные клапаны и тест на утечку, рекомендованный производителем

Наркозный аппарат	Проверочный клапан на выходе газовой смеси	Проверочный клапан на выходе испарителя	Тест на утечку, рекомендованный производителем	
			Положительное давление	Отрицательное давление (всасывание резиновой груши)
Dräger Narkomed 2A, 2B, 2C, 3, 4, GS	Нет	Нет	X	
Fabius GS	Нет	Нет	Автотест	
Narkomed 6000	Нет	Нет	Автотест	
Ohmeda Unitrol	Да	Варьирует		X
Ohmeda 30/70	Да	Варьирует		X
Ohmeda Modulus I	Да	Варьирует		X
Ohmeda Modulus II	Да	Нет		X
Ohmeda Excel series	Да	Нет		X
Ohmeda Modulus II Plus	Нет	Нет		X
Ohmeda CD	Нет	Нет		X
Datex–Ohmeda Aestiva	Да	Нет		X
Datex–Ohmeda S5/ADU	Нет	Нет	Автотест	

Данные от фирм Ohio Medical Products, Ohmeda, Datex–Ohmeda, North American Dräger, Dräger Medical

подачи кислорода (Рис. 25-3). Он открыт (Рис. 25-4, слева) при отсутствии противодавления. Газоток из центральной системы подачи газов смещает резиновую заслонку клапана с ее седла, и это позволяет газам свободно течь к выходу газовой смеси. Клапан закрывается (Рис. 25-4, справа), когда на него оказывается противодавление.[8] Противодавление, достаточное для закрытия клапана, может возникать при следующих ситуациях: экстренная подача кислорода, создание высокого пикового давления в контуре во время вентиляции с положительным давлением или применение теста на утечку с положительным давлением.

Вообще говоря, КНД рабочих станций без проверочного клапана на выходе можно тестировать с помощью теста с положительным давлением, а аппараты с проверочным клапаном должны тестироваться тестом с отрицательным давлением. При проведении теста с положительным давлением оно генерируется с помощью газотока от аппарата или с помощью резиновой груши для диагностики утечки. Два разных теста КНД описываются в нижеследующих параграфах.

Тест на утечку с созданием положительного давления кнопкой экстренной подачи кислорода. Исторически более старые аппараты не имели проверочных клапанов в КНД. Поэтому часто практиковалось создание давления в дыхательном контуре и КНД с помощью кнопки экстренной подачи кислорода для тестирования внутренних утечек в аппарате. Поскольку многие современные аппараты Datex–Ohmeda теперь имеют проверочные клапаны в КНД, то использование теста на утечку с положительным давлением у этих аппаратов может быть обманчивым или даже опасным (Рис. 25-5). Неправильное использование кнопки экстренной подачи кислорода

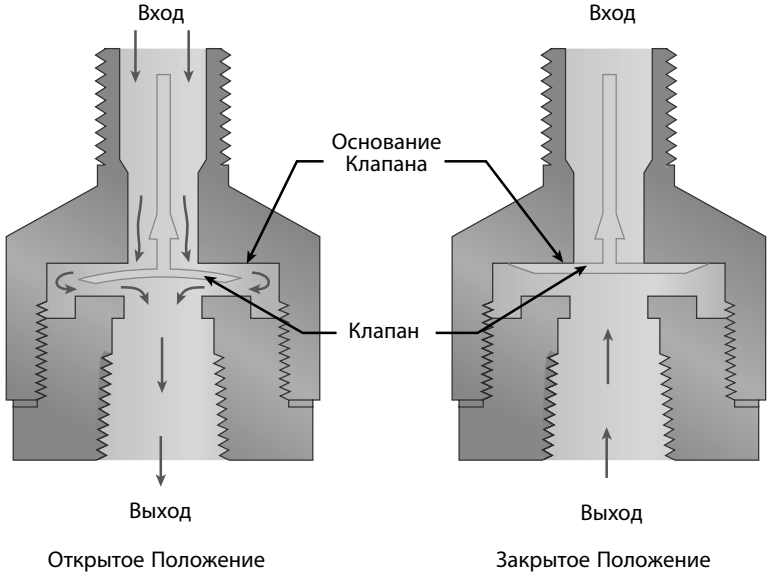


Рис. 25-4 Проверочный клапан на отверстии выхода газов. См. подробности в тексте. *(Воспроизведено с разрешения Bowie E, Huffman LM: The Anesthesia Machine: Essentials for Understanding. Madison, WI, Ohmeda, a Division of BOC Health Care, Inc.,1985.)*

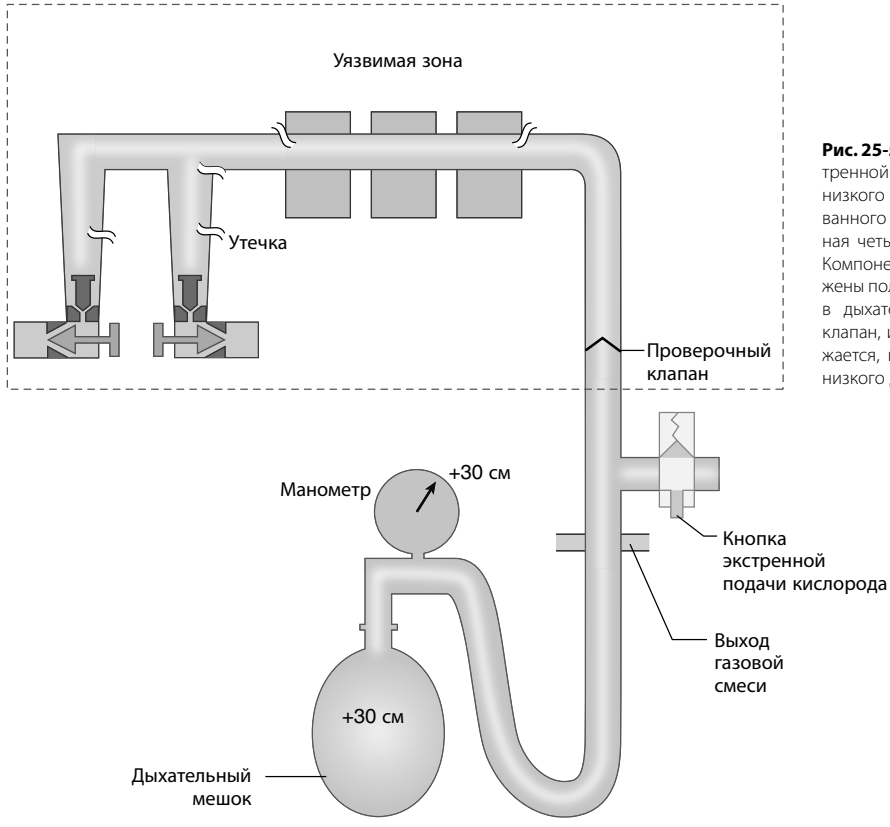


Рис. 25-5 Неправильное использование кнопки экстренной подачи кислорода для проверки контура низкого давления аппарата Ohmeda, укомплектованного проверочным клапаном. Зона, обозначенная четырехугольником, при этом не проверяется. Компоненты аппарата в этой зоне наиболее подвержены поломкам и утечкам. Положительное давление в дыхательном контуре закрывает проверочный клапан, и значение давления на манометре не снижается, несмотря на возможные утечки в контуре низкого давления

(КЭПК) с утечкой может привести к неадекватной проверке КНД на утечку. Это, в свою очередь, может успокоить специалиста и дать ему ложное чувство уверенности, несмотря на наличие значительной утечки.[15-19] Положительное давление из дыхательного контура приведет к закрытию проверочного клапана на выходе, и давление на манометре не будет падать. Система кажется непроницаемой, хотя в действительности только ее часть ниже проверочного клапана не имеет утечки.[20] Поэтому уязвимой зоной остается часть от проверочного клапана и выше, до клапанов контроля газотока, поскольку этот участок не проверяется тестом на утечку с положительным давлением.

1993 FDA тест на утечку с отрицательным давлением. Универсальный тест 1993 FDA на утечку с отрицательным давлением[10] (Прил. 1, Пункт 5) был назван «универсальным» потому, что в то время он мог использоваться для проверки всех современных аппаратов независимо от наличия или отсутствия проверочных клапанов в КНД. Он остается эффективным для многих рабочих станций и может применяться ко многим аппаратам фирм Datex–Ohmeda, Dräger Medical и другим. К сожалению, некоторые новые аппараты несовместимы с выполнением этого теста. Ожидается, что комитет ASA по аппаратуре в сотрудничестве с FDA обновит рекомендации по проверке наркозного аппарата 1993, когда эта глава будет напечатана*. Пока не вышли новые рекомендации, рекомендации 1993 г. должны строго соблюдаться, так как они остаются применимы к подавляющему большинству рабочих станций по всему миру.

Рекомендации 1993 FDA основываются на тесте с отрицательным давлением на аппарате Datex–Ohmeda (Рис. 25-6). Он выполняется с устройством, создающим отрицательное давление для проверки утечки, которое является обычной резиновой грушей. Основной выключатель наркозного аппарата, клапаны контроля газотока и испарители выключены. Резиновая груша присоединяется к отверстию выхода газов и несколько раз сжимается до полного сдавливания. Это приводит к созданию вакуума в контуре низкого давления. Считается, что у аппарата нет утечек, если груша остается полностью сжатой в течение минимум 10 *с*. Утечка имеется, если груша расправляется за этот период времени. Этот тест повторяется для каждого испарителя в положении «открыто», так как внутренние утечки испарителя могут быть обнаружены только в этом положении.

«Универсальный» тест FDA контура низкого давления с негативным давлением имеет несколько преимуществ.[21] Он прост и легок в исполнении, имеет очевидный конечный результат и может помочь определить неисправность. Например, если груша раздувается менее чем з а 10 *с*, то имеется утечка на каком-то участке контура низкого давления. Поэтому этот тест дифференцирует утечку в дыхательном контуре пациента от утечки в контуре низкого давления аппарата. «Универсальный» тест с негативным давлением наиболее чувствителен из всех современных тестов на утечку потому, что он не зависит от объема. Т.е. он не включает использование дыхательного мешка или гофрированных шлангов, комплайнс которых может замаскировать значительную утечку. Тест может определить даже такую малую утечку,

* Действительно, такие рекомендации появились даже раньше – в 2008 г., и любознательный читатель может скачать их здесь: https://www.asahq.org/For–Members/Clinical–Information/2008-ASA–Recommendations-for-PreAnesthesia-Checkout.aspx (*Прим. гл. ред. пер.*)

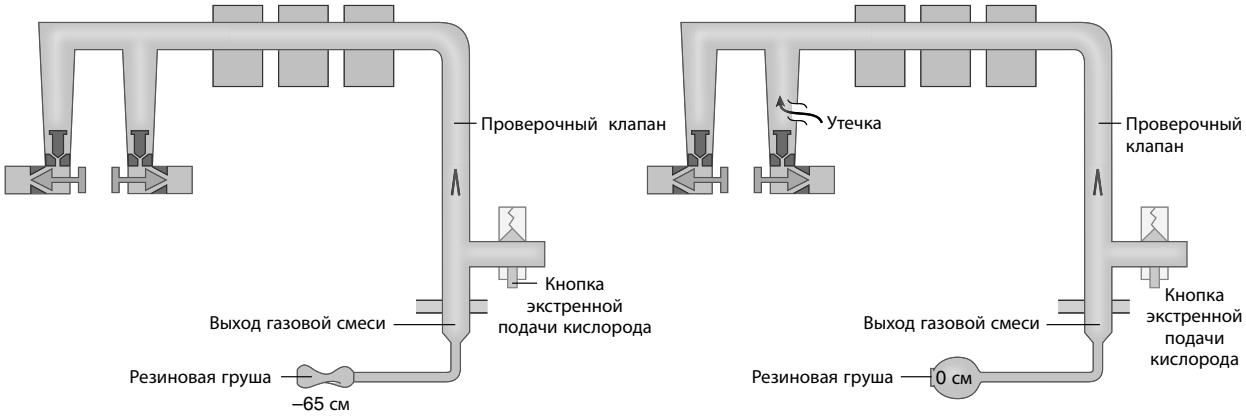


Рис. 25-6 FDA-Тест на утечку с отрицательным давлением. **Слева**, Устройство для тестирования утечек созданием отрицательного давления присоединено к отверстию выхода газовой смеси аппарата. Сжатие груши создает вакуум в контуре низкого давления и открывает проверочный клапан. **Справа**, При наличии утечки в контуре низкого давления подсасывается атмосферный воздух и груша расправляется. *(Перепечатано с разрешения из Andrews JJ: Understanding anesthesia machines. In 1988 Review Course Lectures. Cleveland, OH, International Anesthesia Research Society, 1988, p 78.)*

как 30 *мл/мин.* И, наконец, выполняющий этот тест не нуждается в детальном или глубоком понимании разницы в дизайне разных аппаратов. Если оператор выполняет универсальный тест правильно, то утечка будет обнаружена.

Тестирование дыхательного кругового контура

Тест кругового дыхательного контура (Прил. 1, пп. 11 и 12) оценивает целостность круговой дыхательной системы, которая находится между отверстием выхода газовой смеси до Y-образного коннектора (Рис. 25-7). Он состоит из двух частей – *тест на утечку* и *тест на газоток*. Чтобы тщательно проверить круговой контур на утечку, целостность клапанов и обструкцию, оба этих теста должны быть выполнены перед началом операции. *Тест на утечку* выполняется при закрытом клапане сброса, закрытием Y-образного коннектора и созданием давления до 30 *см вод. ст.* путем нажатия кнопки экстренной подачи кислорода. Давление на манометре не будет снижаться, если нет утечки, но это не гарантирует целостности клапанов. Манометр будет показывать 30 *см вод. ст.*, даже если обратные клапаны залипли в закрытом состоянии или вовсе не закрываются.

Тест на газоток проверяет целостность обратных клапанов и обструкцию в круговой системе. Чтобы его выполнить, нужно снять У-образный коннектор и провести дыхание через оба гофрированных шланга по очереди. Клапаны должны быть в наличии и свободно двигаться. Оператор должен иметь возможность вдыхать, но не выдыхать через шланг вдоха, и выдыхать, но не вдыхать через шланг выдоха. Этот тест также можно провести, используя вентилятор и дыхательный мешок, присоединенный к Y-образному коннектору, как описано в рекомендациях по проверке наркозного аппарата 1993 FDA (Прил. 1, пункт 12).[10]

Тесты автопроверки

Как упоминалось выше, многие новые рабочие станции имеют в своем устройстве возможность автоматически или вручную провести пользователя через серию тестов автопроверки электронных, механических и пневматических компонентов. Тестируемые компоненты обычно включают систему подвода газов, клапаны контроля газотока, круговой контур, вентилятор и, в случае аппарата Datex–Ohmeda Anesthesia Delivery Unit (ADU), даже кассетный испаритель типа Aladin. Тщательность этих тестов автопроверки варьирует от одной модели аппарата к другой. Если эти тесты используются, то надо строго следовать всем рекомендациям производителя. Хотя хорошее понимание того, что конкретно входит в тест автопроверки конкрет-

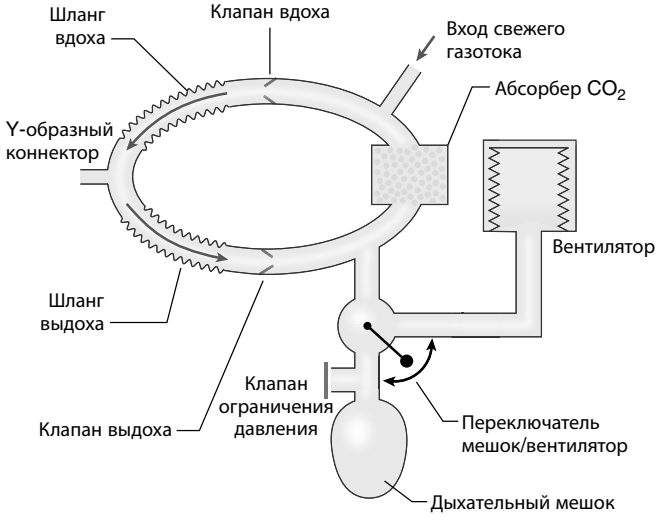


Рис. 25-7 Компоненты круговой системы. КОД – клапан ограничения давления; Д – дыхательный мешок; В – вентилятор. *(Воспроизведено с разрешения из Brockwell RC: Delivery systems for inhaled anesthesia. In Barash PG [ed]: Clinical Anesthesia, 5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006, cmp.562.)*

ного аппарата, может помочь пользователю, эту информацию часто бывает трудно получить, и она может сильно варьировать между разными устройствами.

Нужно принять во внимание один важный предостерегающий момент относительно теста автопроверки с системами коллекторной установки испарителей на аппаратах Dräger Medical Fabius GS и серии Narkomed 6000. Испаритель, установленный на коллекторе (раме крепления), не является частью системы газотока аппарата, пока не включена его ручка регулировки концентрации. Поэтому, чтобы определить утечку в испарителе в такой системе, «тест на утечку» как часть теста автопроверки должен быть повторен отдельно для каждого испарителя при открытом испарителе. Если это предостережение не соблюдено, то большая утечка, происходящая, например, от неплотно закрытой крышки отверстия заполнения испарителя или треснувшего индикатора заполнения, может потенциально привести к сохранению сознания во время анестезии.

Пневматическая система наркозных станций

Анатомия станции анестезии

Упрощенная схема наркозного аппарата с подачей двух газов изображена на Рис. 25-3. Давление внутри рабочей станции может быть разделено на три контура: контур высокого, среднего и низкого давления (см. Рис. 25-3). *Контур высокого давления* ограничен баллонами и первичными регуляторами давления баллонов. Для кислорода диапазон давления в контуре высокого давления простирается от 154 до 3 *атм*, что является выходным давлением баллона. Для закиси азота в контуре высокого давления давление варьирует от 52 до 3 *атм* в баллоне. *Контур среднего давления* начинается от выходного давления в баллоне в 3 *атм*, включает давление в трубах от 3,5 до 3,9 *атм* и продолжается до клапанов контроля газотока. В зависимости от производителя и дизайна конкретного аппарата могут использоваться вторичные регуляторы давления для снижения давления в трубах централизованного газоснабжения до клапанов контроля газотока еще ниже – до 0,9-1,8 *атм* внутри контура среднего давления.[22,23] *Контур низкого давления* простирается от клапанов контроля газотока до отверстия выхода газовой смеси. Поэтому контур низкого давления включает трубки ротаметров, коллектор испарителей, испарители и обратный проверочный клапан на большинстве аппаратов Datex–Ohmeda.[22]

Как кислород, так и закись азота могут подаваться из двух источников: по трубам централизованного газоснабжения и из баллонов. Основным источником является централизованное газоснабжение. Больничная система доставляет газы к аппарату под давлением примерно в 3,5 *атм*, что является нормальным рабочим давлением для большинства аппаратов. Источник подачи газов из баллонов служит в качестве резерва, если прекращается центральное газоснабжение или в качестве основного источника, если рабочая станция используется в местах с отсутствием централизованного газоснабжения. Как описывалось выше, давление в баллоне с кислородом регулируется от 154 до примерно 3 *атм*, а в баллоне с закисью азота – от 52 до 3 *атм*.[22-24]

Устройство, традиционно называемое *клапаном безопасности,* располагается ниже по газотоку от источника подачи закиси азота. Оно служит в качестве интерфейса между источниками кислорода и закиси азота. Этот клапан закрывает или пропорционально снижает газоток закиси азота (или других газов), если подача кислорода снижается. Чтобы соответствовать стандартам ASTM, современные аппараты должны иметь тревогу для мониторинга по давлению подачи кислорода. Эта высокоприоритетная тревога активируется при снижении давления подачи кислорода до уровня в 2 *атм*.[22-24]

Многие аппараты Datex–Ohmeda имеют вторичный регулятор по давлению кислорода в контуре среднего давления. Он регулируется точно до давления в 0,98 *атм*.[23] Этот регулятор обеспечивает постоянное давление кислорода до клапанов контроля газотока, независимо от колебаний давления в магистралях кислородоснабжения. Например, газоток от клапана контроля кислорода будет постоянным, если давление подачи кислорода выше 0,98 *атм*.

Клапаны газотока представляют собой важный анатомический ориентир внутри рабочей станции потому, что они отделяют контур среднего давления от контура низкого давления. Контур низкого давления – это часть аппарата, которая находится ниже клапанов контроля газотока. Пользователь регулирует газоток, входящий в контур низкого давления, путем регулировки клапанов контроля газотока. Клапаны регулировки газотока кислорода и закиси азота соединены механически или пневматически, чтобы предотвратить случайную доставку гипоксической смеси. После выхода из труб газопровода газовая смесь проходит через общий коллектор и может быть направлена к калиброванному испарителю. Может быть добавлено точное количество ингаляционного анестетика в зависимости от установки на регуляторе испарителя. Суммарный поток газа плюс пары анестетика затем поступают к общему отверстию выхода газовой смеси.[22,23]

Многие аппараты Datex–Ohmeda имеют обратный проверочный клапан, расположенный между испарителем и отверстием выхода газовой смеси. Его целью является предотвращение обратного газотока в испарители во время вентиляции с положительным давлением, сводя к минимуму эффекты перемежающихся колебаний давления на концентрацию вдыхаемого анестетика (см. «Перемежающееся противодавление» в разделе «Испарители»). Наличие или отсутствие этого проверочного клапана *значительно* влияет на то, какой предоперационный тест на утечку показан (см. «Проверка анестезиологической рабочей станции»). Экстренная подача кислорода соединяет газовую смесь от трубопроводов между обратным проверочным клапаном (если он имеется) и отверстием выхода газов. Поэтому, при активации кнопки экстренной подачи кислорода давление в кислородном газопроводе и на выходе газовой смеси одинаково.[22,23]

Источник централизованного газоснабжения

В обычных условиях централизованное газоснабжение является основным источником для наркозного аппарата. Большинство больниц в настоящее время имеют централизованную систему для подачи таких медицинских газов, как кислород, закись азота и сжатый воздух, в операцион-

ную. Централизованная система должна снабжать рабочие станции соответствующими газами под необходимым давлением для их бесперебойной работы. К сожалению, это происходит не всегда. События 2002 г. показали, что даже крупные медицинские центры с большими запасами сжиженного кислорода не застрахованы от поломок оборудования, которые приводят к сбою централизированной подачи кислорода.[25] В этом инциденте прорыв неисправного сочленения в основании первичного резервуара сжиженного кислорода выпустил 8000 галлонов жидкого кислорода и привел к затоплению близлежащих улиц. Эта авария неожиданно нарушила снабжение кислородом крупного медицинского центра.

В опросе примерно 200 больниц в 1976 г. 31% сообщили о проблемах с централизованным газоснабжением.[26] Наиболее частой проблемой было неадекватное давление кислорода. Наиболее трагическим случаем является перекрестное присоединение труб кислорода и закиси азота, что привело ко многим летальным исходам. Эта проблема вызвала 23 летальных исхода в новом крыле больницы в городе Sudbury, штат Ontario, за 5 месяцев.[26,27] Позднее, в 2002 г. две смерти из-за гипоксии произошли в городе New Haven, штат Connecticut. Эти летальные исходы произошли в результате неправильного присоединения видоизмененного ротаметра кислорода к центральной подаче закиси азота.[28]

В случае подозрения на неправильное присоединение шлангов пользователь должен немедленно предпринять два корригирующих маневра. Во-первых, должен быть открыт запасной баллон с кислородом. А затем шланг централизованного снабжения должен быть отсоединен. Этот второй шаг является обязательным потому, что аппарат предпочтительно использует централизованную подачу газа под давлением 3,5 *атм* вместо баллона с кислородом под давлением 3 *атм*, если не отсоединить шланг централизованной подачи.

Газ поступает в наркозный аппарат через коннекторы присоединения шлангов (стрелки на Рис. 25-3) Эти коннекторы индивидуальны для каждого газа по Системе безопасности индекса по диаметру (Diameter Index Safety System, DISS). DISS обеспечивает нарезные взаимонезаменяемые коннекторы для шлангов медицинских газов, чтобы свести к минимуму риск неправильного присоединения. Проверочный клапан, располагающийся дальше от входа, предотвращает обратный газоток от аппарата в шланги или атмосферу.

Источник газоснабжения из баллонов

Рабочие станции имеют баллоны размера E* для использования при отсутствии централизованного газоснабжения или в случае его отказа. Как вновь было опубликовано в современной литературе, пользователи могут легко убедиться, что запасные баллоны имеются сзади наркозного аппарата и что они содержат адекватное количество сжатого газа. Любой предоперационный протокол проверки должен содержать шаги для подтверждения обоих этих предположений.[29]

Баллоны размера E крепятся к наркозному аппарату с помощью системы подвесной развилки. Подвесная развилка ориентирует и поддерживает баллон, обеспечивает газонепроницаемое соединение и однонаправленный газоток в аппарат.[22] Каждая развилка снабжена штифтовой системой безопасности (PISS). Эта система предотвращает присоединение баллона с одним газом к развилке, предназначенной для другого газа. Два металлических штифта на подвесной вилке расположены таким образом, что они соответствуют отверстиям на клапане баллона. Каждый газ или комбинация газов имеет специфичную комбинацию штифтов.[30]

Когда баллоны открываются, газ под давлением поступает в наркозный аппарат (см. Рис. 25-3). Проверочный клапан располагается после каждого баллона, если используется двойная подвесная вилка. Этот проверочный клапан выполняет несколько функций. Во-первых, он минимизирует поступление газа из баллона под высоким давлением в другой баллон под более низким давлением. Во-вторых, он позволяет сменить пустой баллон на полный, продолжая подавать газоток из другого баллона в наркозный аппарат с минимальной потерей газа или давления. В третьих, он минимизирует утечку из открытого баллона в атмосферу, если один из баллонов не присоединен.[22,23] Манометр баллона расположен ниже по газотоку от проверочных клапанов. Манометр будет показывать давление в баллоне с более высоким давлением, если два резервных баллона с одинаковым газом открыты одновременно.

Каждый баллон имеет клапан, понижающий давление, известный как регулятор давления (редуктор). Он понижает высокое переменное давление в баллоне на низкое более постоянное давление, пригодное для использования наркозным аппаратом. Кислородный редуктор снижает давление с 154 *атм* до примерно 3 *атм*. Регулятор давления на баллоне с закисью азота снижает давление с 52 *атм* до примерно 3 *атм*.[22,23]

Вентили баллонов, не находящихся в активном использовании, должны быть закрыты, кроме как во время предоперационной проверки. Если вентили остаются открытыми, то резервные баллоны могут незаметно опустошиться, когда давление в наркозном аппарате опускается ниже уровня давления на выходе из баллона. Например, давление кислорода внутри наркозного аппарата может опуститься ниже 3 *атм* при нажатии КЭПК или при использовании пневматически управляемого вентилятора, особенно при высокой скорости газотока на вдохе. Плюс к этому давление во всех газопроводах централизованного снабжения может упасть ниже 3 *атм*, если имеются проблемы с самим централизованным газопроводом. Если баллоны остаются открытыми, то они в конце концов опустошатся и не останется резервного запаса кислорода на случай поломки централизованной системы газоснабжения.[20,23]

Время, в течение которого наркозный аппарат может функционировать на баллонах размера E, часто вызывает опасение. Это становится особенно важно для пользователей, поскольку аппараты все чаще используются в офисных типах операционной или в удалении от операционного блока в стационарах. Для кислорода объем газа, остающийся в баллоне, пропорционален давлению в баллоне. Один из авторов предложил следующую формулу для вычисления остающегося времени:[31]

$$\text{Примерное остающееся время (ч)} = \frac{\text{Давление в баллоне с кислородом (атм)} \times 0{,}08}{\text{газоток кислорода (л/мин)}^3}$$

Заметьте, что эта формула дает примерное время и может быть неточна. Более того, пользователи должны помнить, что применение вентиляторов с пневматическим приводом очень сильно увеличивает газоток кислорода, тем самым укорачивая время использования баллона. Ручная вентиляция с низким газотоком может

* Емкостью 4,7 *л (Прим. гл. ред. пер.)*

потреблять менее 5% от количества кислорода при среднем газотоке с пневматически приводимым вентилятором.[25] Поскольку поршневые вентиляторы, используемые в таких аппаратах, как Dräger Medical Fabius GS и Narkomed 6000, не влияют на потребляемый газоток кислорода, то они могут быть предпочтительнее традиционных вентиляторов, управляемых по газотоку, в отделениях, использующих баллоны со сжатым кислородом как основной источник медицинских газов.

Устройства безопасности прекращения подачи кислорода по давлению

Источники кислорода и закиси азота в старых моделях наркозных аппаратов существовали независимо друг от друга и не были пневматически или механически связаны. Поэтому неожиданное или незаметное падение давления кислорода может потенциально привести к подаче гипоксической газовой смеси. Стандарт 2000 ASTM F1850-00 гласит, что «газоснабжение наркозного аппарата должно быть сконструировано таким образом, чтобы при любом снижении давления в системе подачи кислорода ниже указанного производителем минимума доставляемая концентрация кислорода на выходе не снижалась ниже 19%»[5]. Современные наркозные аппараты имеют несколько устройств безопасности, которые действуют совместно каскадным образом, сводя к минимуму риск доставки гипоксической смеси газов при снижении давления кислорода. Несколько таких устройств описывается в нижеследующих разделах.

Пневматические и электронные устройства тревог

Многие старые наркозные аппараты имеют пневматическое устройство тревоги, которое дает звуковое предупреждение, когда давление подачи кислорода снижается ниже предельно установленного уровня в 2 *атм*. Стандарт 2000 ASTM F1850-00 диктует, что тревога среднего уровня срочности активируется в течение 5 *с*, если давление кислорода падает ниже предела, установленного производителем.[5] В настоящее время для этих целей используются электронные тревоги.

Клапаны безопасности

Клапан безопасности находится в каждом трубопроводе, кроме кислородного. Управляемый давлением подачи кислорода, этот клапан перекрывает или пропорционально снижает давление подачи других газов (закись азота, воздух, углекислый газ, гелий, азот) при снижении давления подачи кислорода. К сожалению, неправильное использование термина «клапан безопасности» привело к пониманию, что клапан предотвращает подачу гипоксической смеси. Это не так. Аппараты, не укомплектованные пропорциональной системой потока (см. «Пропорциональные системы») или система которых может быть отключена пользователем, могут доставлять гипоксическую смесь газов при обычных рабочих условиях. В таких системах клапан регулировки потока по кислороду может быть закрыт непреднамеренно или случайно. Нормальное давление кислорода будет держать все остальные трубопроводы открытыми, и может произойти формирование гипоксической смеси.[22,23]

Многие аппараты Datex–Ohmeda оснащены клапаном безопасности, более известным как сенсорный клапан давления (Рис. 25-8). Этот клапан работает по предельному принципу и находится либо в открытом, либо в закрытом состоянии. Давление в системе кислорода открывает клапан, а возвратная пружина внутри клапана – закрывает. На Рис. 25-8 изображен сенсорный клапан давления в системе подачи закиси азота с пределом по давлению в 1,4 *атм*. На Рис. 25-8A давление кислорода более 1,4 *атм* действует на мобильную диафрагму. Это давление двигает поршень и штифт вверх, и клапан открывается. Закись азота свободно поступает к ротаметрам. На Рис. 25-8B давление снабжения кислорода ниже 1,4 *атм,* и сила возвратной пружины клапана полностью закрывает его.[23] Газоток закиси азота останавливается перед закрытым клапаном и не идет далее к ротаметру закиси азота.

Североамериканский вариант аппарата Dräger использует другой клапан безопасности, известный как устройство защиты прекращения подачи кислорода (УЗППК), который сравнивает давление кислорода с другими газами типа закиси азота или другими газами. В отличие от сенсорного клапана давления аппарата Datex–Ohmeda, УЗППК базируется на пропорциональном, а не на пороговом принципе. Давление всех газов, контролируемых УЗППК, снижается пропорционально с давлением кислорода. УЗППК состоит из конструкции седла с подпружиненным клапаном, соединенным с поршнем (Рис. 25-9). Давление кислорода на левой части Рис. 25-9 составляет 3,5 *атм*. Это давление поднимает поршень вверх, что приподнимает клапан с его седла. Закись азота одна или в сочетании с другими газами

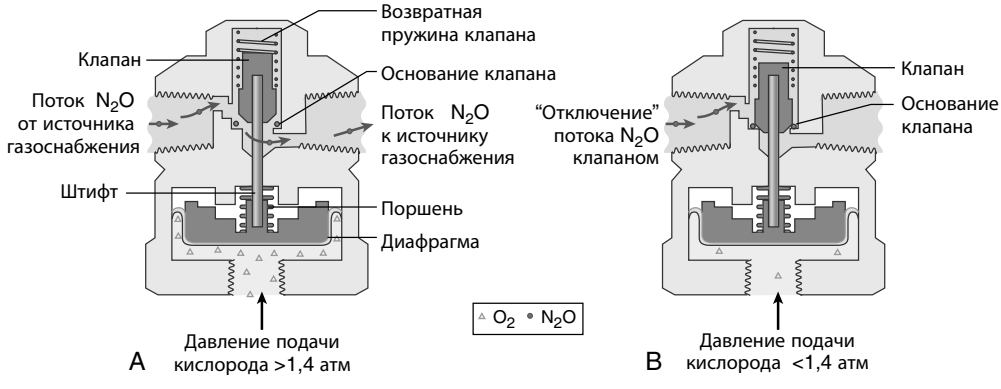


Рис. 25-8 Сенсорный клапан давления. На части рисунка **A,** Клапан открыт потому, что давление подачи кислорода выше порога в 1,4 *атм*. На части рисунка **B,** Клапан закрыт потому, что давление кислорода недостаточно. *(С разрешения Bowie E, Huffman LM: The Anesthesia Machine: Essentials for Understanding. Madison, WI, Ohmeda, A Division of BOC Health Care, Inc., 1985.)*

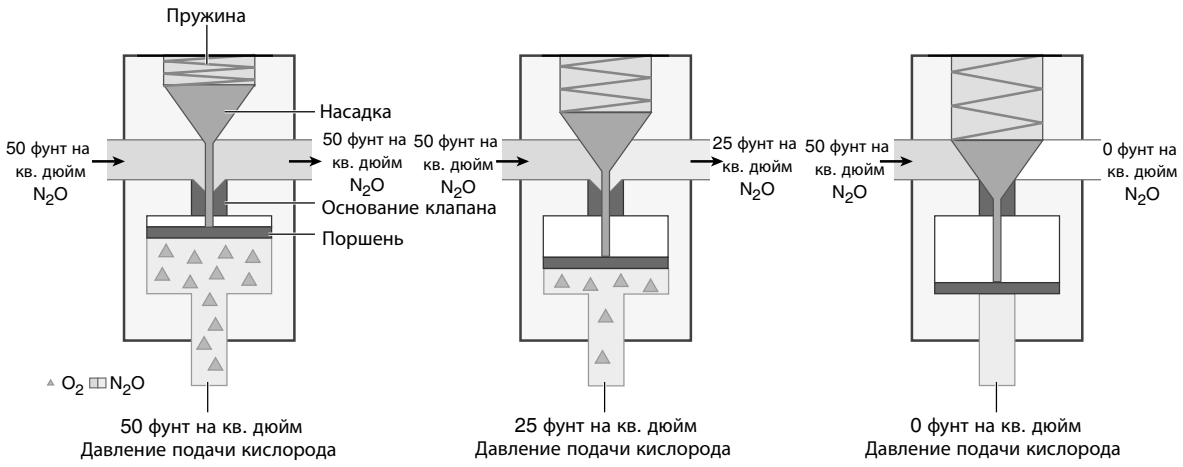


Рис. 25-9 Устройство защиты прекращения подачи кислорода, которое пропорционально реагирует на изменения давления подачи кислорода. См. детали в тексте. *(С разрешения от Narkomed 2A Anesthesia System. Technical Service Manual, 6th ed. Telford, PA, North American Dräger, June 1985.)*

поступает к ротаметрам под давлением в 3,5 *атм*. Давление кислорода на правой части рисунка 0 *атм*. Пружина расправлена и прижимает клапан к его седлу, предотвращая газоток внутри устройства. Центральная часть рисунка показывает промежуточную ситуацию с давлением кислорода в 1,8 *атм*. Сила пружины закрывает клапан частично. Давление закиси азота, поступающей к ротаметрам, составляет также 1,8 *атм*. Между 0 и 3,5 *атм* существует любое значение давления. Эти значения и определяют пропорциональную природу УЗППК. Важная концепция, которую нужно понять про эти клапаны безопасности, – это то, что сенсорный клапан давления аппарата Datex–Ohmeda по своей сущности работает по пределу (все или ничего), тогда как УЗППК аппарата Dräger – это тип пропорциональной системы переменного потока.

Регулятор давления кислорода второй ступени

Большинство современных рабочих станций Datex–Ohmeda имеют регулятор давления кислорода второй ступени, установленный в диапазоне от 0,84 до 1,34 *атм*. Выход из ротаметров постоянен, если давление в системе кислородоснабжения превышает значение минимального предела. Сенсорный клапан давления аппарата Datex–Ohmeda установлен на более высоком пределе (1,4-2,1 *атм*), чтобы гарантировать, что кислород будет последним газом, поступающим в аппарат при падении давления снабжения.

Блок ротаметров

Блок ротаметров (Рис. 25-10) точно контролирует и измеряет газоток на входе в аппарат. В традиционном стеклянном блоке ротаметров клапан газотока регулирует количество газа, поступающего в коническую прозрачную трубку, известную как трубка Thorpe. Свободно вращающийся «поплавок» внутри трубки указывает на количество газа, идущего через клапан газотока. Количество газа отражается на шкале, нанесенной на трубку.[22,23] У некоторых новых рабочих станций традиционные стеклянные трубки заменены на электронные сенсоры газотока, измеряющие поток конкретного газа. Эти данные затем выносятся для пользователя в цифровом, графическом формате или в комбинации обоих форматов. Введение этих «электронных ротаметров» является неотъемлемым шагом в эволюции рабочих станций, если они когда-нибудь станут полностью интегрированными системами анестезии со сбором данных для компьютеризированных карт анестезии.

Принципы работы современных ротаметров

Открытие контрольного клапана позволяет газу проходить через пространство между поплавком и стенкой трубки. Это пространство известно под названием кольцевого пространства (Рис. 25-11). Поплавок свободно вертится в положении равновесия, при котором сила,

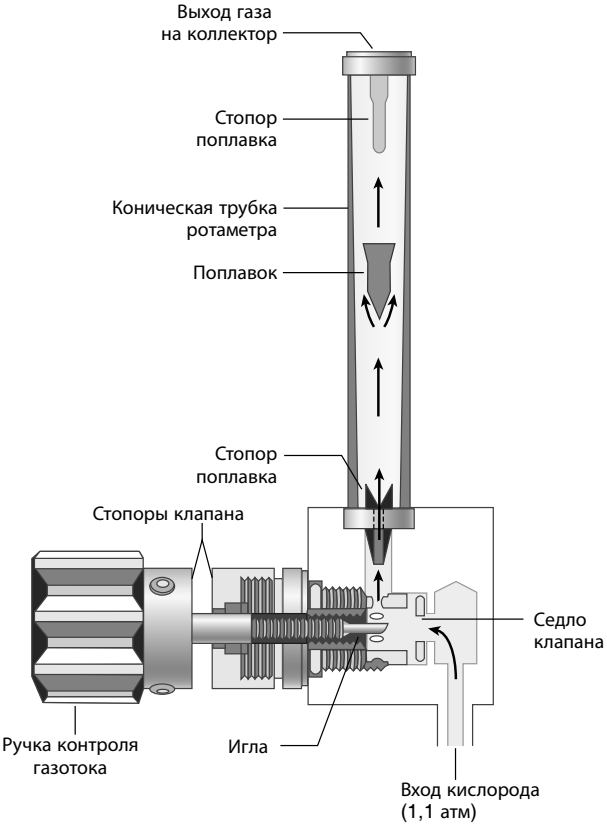


Рис. 25-10 Ротаметр кислорода. Ротаметр кислорода состоит из клапана контроля газотока плюс механизм измерения потока. *(Воспроизведено с разрешения Bowie E, Huffman LM: The Anesthesia Machine: Essentials for Understanding. Madison, WI, Ohmeda, A Division of BOC Health Care, Inc., 1985.)*

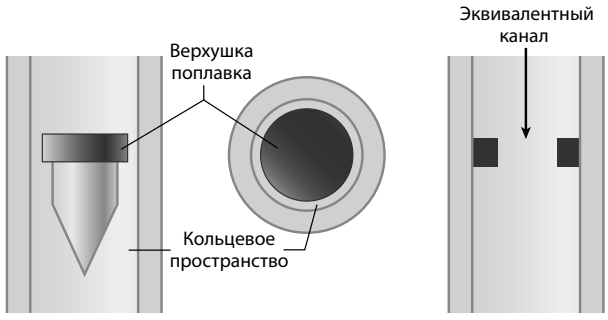


Рис. 25-11 Кольцевое пространство. Зазор между верхушкой поплавка и стенкой трубки ротаметра называется кольцевым пространством. Его можно считать эквивалентом кольцевого канала того же поперечного размера. *(Воспроизведено с разрешения Macintosh R, Mushin WW, Epstein HG: Physics for the Anaesthetist, 3rd ed. Oxford, Blackwell Scientific, 1963.)*

поднимающая его вверх за счет газотока, уравнивается с силой земного притяжения при конкретном значении газотока. Поплавок переходит в положение нового равновесия при изменении газотока. Эти ротаметры обычно называют ротаметрами *постоянного давления* потому, что перепад давления по длине поплавка остается постоянным при любом его положении внутри трубки.[22,30,32]

Трубки ротаметров имеют коническую форму с наименьшим диаметром у основания и наибольшим на верхушке трубки. Такую трубку характеризует термин *переменный зазор* потому, что кольцевое пространство между поплавком и внутренней стенкой трубки варьирует с изменением положения поплавка. Газоток через сужение, образованное поплавком, может быть ламинарным или турбулентным, в зависимости от скорости газотока (Рис. 25-12). Свойствами газа, влияющими на газоток через определенное сужение, являются вязкость (ламинарный поток) и плотность (турбулентный поток). Поскольку при низкой скорости газотока кольцевое пространство в сечении представляет собой трубку, то газоток *ламинарный* и его скорость определяется вязкостью газа. При высокой скорости газотока кольцевое пространство больше похоже на устье, и преобладает *турбулентный* поток, зависящий в основном от плотности газа.[22,32]

Компоненты блока ротаметров

Механизм клапана контроля газотока. Механизм клапана контроля газотока (см. Рис. 25-10) состоит из ручки контроля газотока, игольчатого клапана, основания клапана и пары стопоров клапана.[22] Это устройство получает газ или напрямую от централизованного источника (3,5 *атм*), или от регулятора давления второй ступени. Положение игольчатого клапана на седле меняется, чтобы устанавливать различный зазор при необходимости изменения газотока. Газоток увеличивается, когда клапан вращается против часовой стрелки, и уменьшается при вращении по часовой стрелке. Вращение по часовой стрелке до предела может повредить игольчатый клапан и основание клапана. Поэтому клапаны оснащены стопорами для предотвращения такой ситуации.[23]

Меры безопасности. Современные механизмы контроля газотока имеют множество устройств безопасности. Ручка контроля газотока кислорода физически отлична от других ручек. Она отчетливо рифленая, выступает дальше других ручек и больше других ручек по диаметру. Все ручки разного цвета для соответствующего газа, и на них выгравированы химическая формула или название газа. Ручки утоплены или защищены щитком или барьером для снижения непреднамеренного изменения положения ручки. Если какой-то газ имеет две трубки, то они расположены одна рядом с другой и управляются одной и той же ручкой.[5]

Блок трубок ротаметра. Блок трубок (см. Рис. 25-10) состоит из трубки, индикаторного поплавка с ограничителями и шкалы значений газотока.[22]

Трубки ротаметра. Современные трубки ротаметра делаются из стекла. Большинство из них представляют собой конус, в котором внутренний диаметр увеличивается от основания к верхушке. Производители делают по две трубки для кислорода и закиси азота для лучшего визуального различения значений при низком потоке. Малая трубка показывает газоток от 200 *мл/мин* до 1 *л/мин*, а большая – от 1 до 10-12 *л/мин*. Трубки соединены последовательно, расположены рядом и снабжаются от одного контрольного клапана. Суммарный газоток – это тот, что считывается с трубки высокого газотока.*

Индикаторные поплавки и ограничители. Современные наркозные аппараты могут иметь несколько различных типов поплавков, включая сливовидные, вращающиеся с «турбинкой» и шарообразные. Газоток считывается от верхушки у двух первых видов и от середины у шарообразных бобин.[22] Трубки оснащены ограничителями внизу и вверху трубки. Верхний стопор предотвращает подъем поплавка на самый верх и блокирование выхода. Он также гарантирует, что поплавок всегда виден при максимальном газотоке и не спрячется

* Имеется в виду ситуация, когда поплавок ротаметра низкого газотока находится в крайнем верхнем положении *(Прим. гл. ред. пер.)*

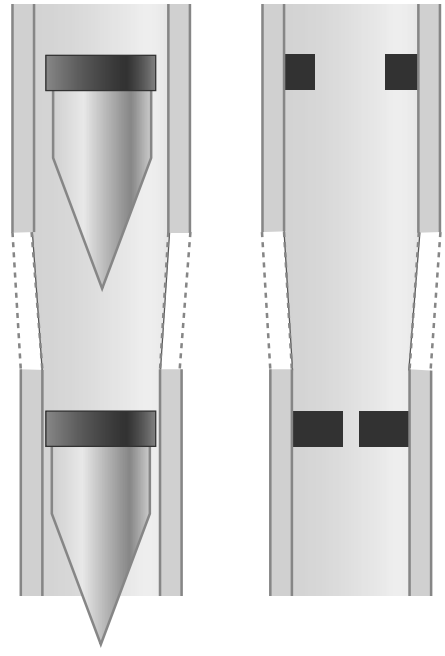


Рис. 25-12 Сужение трубки ротаметра. Нижняя пара на иллюстрации представляет собой нижнюю часть трубки ротаметра. Зазор между верхушкой поплавка и стенкой трубки узкий. Эквивалентный канал выглядит как трубка потому, что его диаметр меньше его длины. Вязкость газа доминирует при определении скорости газотока через такой тип сужения. Верхняя пара показывает верхнюю часть трубки ротаметра. Эквивалентный канал представляет собой устье потому, что его длина меньше его ширины. Плотность газа доминирует при определении скорости газотока через это отверстие. *(Воспроизведено с разрешения Macintosh R, Mushin WW, Epstein HG: Physics for the Anaesthetist, 3rd ed. Oxford, Blackwell Scientific, 1963.)*

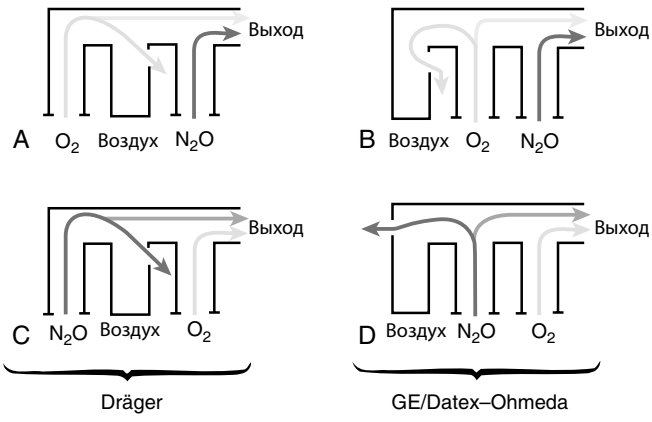


Рис. 25-13 Последовательность расположения ротаметров является потенциальной причиной гипоксии. В случае утечки в ротаметре потенциальная опасность имеется при положении ротаметра закиси азота ниже по газотоку (**A** и **B**). Наиболее безопасной конфигурацией является расположение кислорода ниже по газотоку (**C** и **D**). См. детали в тексте. *(Модифицировано с разрешения Eger EI II, Hylton RR, Irwin RH, et al: Anesthetic flow meter sequence—a cause for hypoxia. Anesthesiology 24:396, 1963.)*

в блоке ротаметров. Нижний стопор – это центральное седло для поплавка, когда газоток выключен.[22,23]

Шкала. Шкала трубки ротаметра может быть промаркирована прямо на трубке или справа от трубки.[5] Ступени, соответствующие равному повышению газотока, располагаются ближе друг к другу на верхушке шкалы потому, что круговое пространство увеличивается быстрее, чем внутренний диаметр от основания к верхушке. В некоторых трубках используются рубчиковые ориентиры, чтобы минимизировать этот компрессионный эффект. Они представляют собой конусообразные стеклянные рубчики по всей длине трубки. Обычно имеются три рубчиковых ориентира, расположенные на одинаковом расстоянии вокруг внутренней окружности трубки. В присутствии рубчиковых ориентиров круговое пространство от основания до верхушки увеличивается почти пропорционально с внутренним диаметром. Это ведет к почти линейной шкале.[22] Рубчиковые ориентиры используются во многих аппаратах Dräger.

Меры безопасности. Трубки ротаметров для каждого газа в аппаратах Datex–Ohmeda Modulus I, Modulus II, Modulus II Plus, CD и Aestiva помещены в модули со специфическими разъемами и помечены разными цветами. Трубки также расположены на фоне различного цветового заднего фона. Шкала потока и химическая формула (или название газа) перманентно выгравированы на заднем фоне справа от трубки. Шкалы газотока индивидуально и вручную откалиброваны к конкретному поплавку для обеспечения высокой степени точности. Трубка, поплавок и шкала представляют собой единый блок. Весь блок должен быть заменен, если ломается один из этих компонентов.

Dräger Medical не использует модульную систему для блока трубок ротаметров. Шкала газотока, химический символ и специфический цвет напрямую выгравированы на трубке. Какая из шкал находится в пользовании, становится очевидным при использовании двух трубок для одного и того же газа.

Проблемы с ротаметрами

Утечки. Утечки ротаметров – это серьезная опасность потому, что они расположены ниже по потоку от всех устройств безопасности аппарата, кроме анализатора кислорода.[33] Утечки могут возникнуть вокруг О-образной прокладки между стеклянной трубкой и металлическим коллектором или при поломке или трещинах стеклянных трубок, которые являются наиболее ломким пневматическим компонентом аппарата. Хотя грубое повреждение традиционных стеклянных трубок обычно очевидно, но небольшие трещины могут быть не замечены и привести к ошибкам в измерении газотока.[34] Использование электронных ротаметров и изъятие традиционных стеклянных трубок из новейших наркозных аппаратов (Datex–Ohmeda S/5 ADU and the Dräger Fabius) может помочь устранить этот потенциальный источник утечек (см. «Электронные ротаметры»).

Eger с колл. в 1963[35] продемонстрировали, что при наличии утечки в ротаметрах доставка гипоксической смеси маловероятна, если ротаметр кислорода располагается ниже по потоку от всех остальных ротаметров.[32] Рис. 25-13 является более современной версией рисунка в оригинальной публикации Eger. В неиспользуемой трубке доставки воздуха имеется большая утечка. Газоток закиси азота и кислорода установлен в соотношении 3:1. Потенциально опасная ситуация показана на Рис. 25-13 A и B потому, что ротаметр закиси азота расположен ниже по газотоку. Может сформироваться гипоксическая смесь потому, что значительная часть кислорода выходит с утечкой, а вся закись азота поступает к отверстию выхода газов. Более безопасная конфигурация представлена на Рис. 25-13 C и D. Ротаметр кислорода располагается ниже по газотоку. Часть закиси азота вытекает через отверстие утечки, а оставшийся газ поступает к отверстию выхода газов. Формирование гипоксической смеси менее вероятно потому, что газоток кислорода следует за газотоком закиси азота.[35] Ротаметры у североамериканского варианта аппарата Dräger расположены, как показано на Рис. 25-13C, а ротаметры аппарата Datex–Ohmeda – как показано на Рис. 25-13D.

Утечка в ротаметре кислорода может привести к формированию гипоксической газовой смеси, даже если кислород располагается ниже по газотоку (Рис. 25-14).[33,34] Кислород выходит через отверстие утечки, а закись азота продолжает поступать к отверстию выхода газовой смеси,

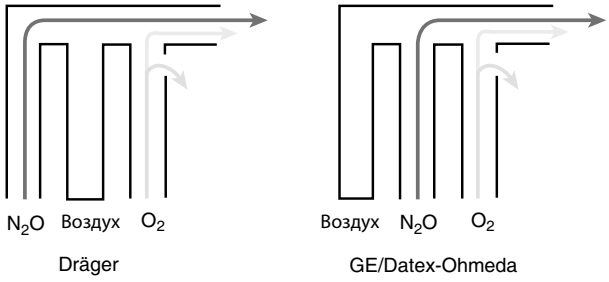


Рис. 25-14 Утечка кислорода из трубки ротаметра может привести к гипоксической смеси независимо от положения трубок

особенно при высоком соотношении закиси азота к кислороду.

Неточности. Неточности измерения газотока могут возникнуть, даже когда ротаметры установлены правильно с соответствующими им компонентами. Грязь или статическое электричество могут сделать поплавок липким, и действительный газоток может оказаться выше или ниже показываемого. Залипание поплавка чаще происходит при низком газотоке потому, что круговое пространство меньше. Поврежденный поплавок может привести к неточным считываниям данных потому, что точное взаимоотношение между ним и трубкой ротаметра нарушается. Противодавление из дыхательного контура может вызвать падение поплавка, и поэтому он станет показывать более низкий газоток, чем на самом деле. И наконец, если трубки ротаметров не установлены в строго вертикальном положении, то они могут показывать неверный газоток потому, что это нарушает круговое пространство.[17,22,34]

Неточная шкала. До стандартизации шкал ротаметров и широкого использования анализаторов кислорода произошло по крайней мере две смерти в результате непонимания, вызванного неточной шкалой.[17,34,36] Пользователь считывал показания поплавка со шкалы рядом с трубкой ротаметра, но в обоих случаях это была несоответствующая шкала. В настоящее время такая ошибка менее вероятна, потому что на современных ротаметрах шкалы либо нанесены прямо на трубку, либо располагаются справа от трубки.[5] Возможность ошибки сводится к минимуму при нанесении шкалы непосредственно на трубку.

Электронные ротаметры

Как упоминалось ранее, некоторые новейшие рабочие станции, такие как Datex–Ohmeda S/5 ADU и североамериканский Dräger Fabius GS, имеют традиционные ручки контроля газотока и клапаны газотока, но также имеют электронные сенсоры газотока и цифровые дисплеи, а не стеклянные трубки ротаметров. Выход от клапанов контроля газотока представлен в графическом и цифровом выражении или в том и другом в литрах в минуту на интегрированном в рабочую станцию интерфейсе. Эти системы зависят от электричества для точного выведения на дисплей данных газотока. Однако, даже когда подача электроэнергии полностью прекращается, кислород, поскольку клапаны контроля газотока сами по себе не электрические, будет продолжать поступать. Поскольку эти аппараты не имеют индивидуальных трубок ротаметров, которые физически определяют газоток каждого из газов, часто устанавливаются электронные сенсоры газотока и пневматические индикаторы «свежего газа» и «общего газотока», чтобы дать пользователю численное выражение общего газотока от всех клапанов контроля газотока. Этот миниатюрный индикатор служит, чтобы информировать пользователя о примерном количестве газа, покидающего отверстие выхода газов из рабочей станции, и функционирует даже в случае полного отключения электричества.

Пропорциональные системы

Производители оснащают рабочие станции пропорциональными системами в попытке предотвратить доставку гипоксической смеси. Закись азота и кислород соединены механически или пневматически (или обоими способами)

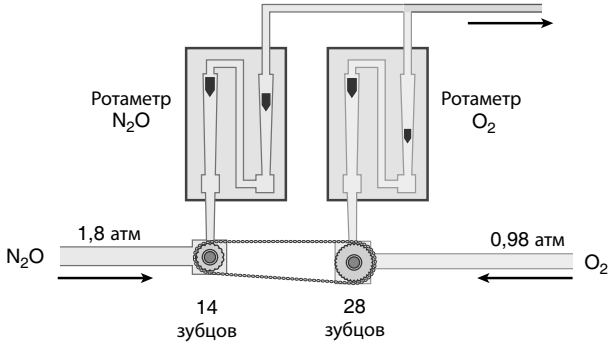


Рис. 25-15 Datex–Ohmeda Link-25 пропорционно-лимитирующая контрольная система. См. подробности в тексте

так, что минимальная концентрация кислорода на выходе из аппарата находится между 23% и 25%, в зависимости от производителя.

Пропорционально-лимитирующая контрольная система Datex–Ohmeda Link-25

Традиционный аппарат Datex–Ohmeda использует систему Link-25. Сердцем этой системы является механическая интеграция клапанов контроля газотока закиси азота и кислорода. Она допускает независимую регулировку любого из клапанов, но автоматически вступает в действие, чтобы поддерживать минимальную 25% концентрацию кислорода с максимальным соотношением закиси азота к кислороду 3:1. Link-25 автоматически повышает газоток кислорода для предотвращения доставки гипоксической смеси.

Рис. 25-15 иллюстрирует систему Datex–Ohmeda Link-25. Клапаны контроля закиси азота и кислорода идентичны. Цепной блок со звездочкой в 14 зубцов присоединен к клапану контроля потока закиси азота, а звездочка из 28 зубцов – к клапану контроля потока кислорода. Обе звездочки соединены цепью. Когда клапан контроля закиси азота поворачивается на два оборота или на 28 зубцов, клапан контроля кислорода повернется только на один оборот из-за соотношения передач 2 к 1. Финальное соотношение 3 к 1 образуется в результате подачи закиси азота под давлением примерно 1,8 *атм*, а кислорода – под давлением 0,98 *атм*. Поэтому комбинация механического и пневматического компонентов этой системы выдает конечную концентрацию кислорода. Пропорциональная система Datex–Ohmeda Link-25 может рассматриваться как система, увеличивающая при необходимости поток кислорода для предотвращения доставки газовой смеси с концентрацией кислорода ниже 25%.

В последнее время появилось несколько публикаций об отказе работы системы Datex–Ohmeda Link-25. Авторы этих сообщений описали отказ системы либо в виде невозможности подавать кислород без закиси азота, либо в результате создания гипоксической смеси. Эти публикации о системе Link-25 аппарата Datex–Ohmeda серии Excel должны повысить осведомленность клиницистов о возможности отказа этого типа пропорциональной системы.[36-40]

Монитор-регулятор соотношения кислорода североамериканского аппарата Dräger/ Чувствительная регуляторная система соотношения кислорода

Пропорциональная система североамериканского аппарата Dräger, Монитор-регулятор соотношения кислорода (MPCK) используется в североамериканском аппарате Dräger Narkomed серии 2A, 2B, 3 и 4. Эквивалентная

система, известная как чувствительный регулятор соотношения кислорода (ЧРСК), используется в некоторых новейших рабочих станциях аппарата Dräger типа Dräger Fabius GS и серии Narkomed 6000. МРСК и ЧРСК – это пневматические системы сопряжения закиси азота с кислородом для поддержания концентрации кислорода в дыхательной смеси не ниже 25% ± 3%. Они поддерживают концентрацию кислорода в дыхательной смеси на уровне значительно выше 25% при газотоке ниже 1 *л/мин*. МРСК и ЧРСК лимитируют газоток закиси азота для предотвращения доставки гипоксической смеси. Это их отличает от системы Datex–Ohmeda Link-25, которая активно увеличивает газоток кислорода.

Схема МРСК представлена на Рис. 25-16. Она состоит из кислородной камеры, камеры закиси азота и контрольного управляемого клапана по закиси азота. Все они соединены подвижным стержнем. Пневматическая составляющая этого устройства происходит из ротаметров кислорода и закиси азота. Эти ротаметры уникальны тем, что имеют специфические резисторы, расположенные ниже по газотоку от клапанов контроля газотока. Эти резисторы создают противодавление, направленное на камеры кислорода и закиси азота. Сопротивление резистора на ротаметре кислорода в три-четыре раза выше, чем резистора на ротаметре закиси азота и относительное значение этих резисторов определяет величину управляемой концентрации кислорода. Противодавление в камерах кислорода и закиси азота давит на резиновые диафрагмы, присоединенные к подвижному горизонтальному стержню. Движение стержня регулирует управляемый клапан закиси азота, который отвечает за газоток закиси азота к ее контрольному клапану.

Если давление кислорода пропорционально выше, чем давление закиси азота, то управляемый клапан закиси азота открывается шире, впуская больше закиси азота. Если газоток закиси азота увеличивается вручную, то давление закиси азота смещает стержень в сторону камеры кислорода. Открытие клапана уменьшается и ограничивает поступление закиси азота к ротаметру закиси азота.

Рис. 25-16 иллюстрирует механизм действия одного и того же МРСК/ЧРСК в разных обстоятельствах. Противодавление на диафрагму кислорода в верхней части рисунка выше, чем давление на диафрагму закиси азота. Это вызывает смещение горизонтального стержня влево, тем самым открывая управляемый клапан закиси азота. Теперь закись азота может поступать к клапану контроля газотока и затем в ротаметр. В нижней части рисунка управляемый клапан закиси азота закрыт из-за неадекватного противодавления кислорода.[24]

В заключение – в отличие от системы Datex–Ohmeda Link-25, которая активно увеличивает газоток кислорода для поддержания концентрации кислорода выше 25%, системы Dräger МРСК/ЧРСК лимитируют газоток закиси азота для предотвращения подачи газовой смеси с концентрацией кислорода менее 25%.

Ограничения

Пропорциональные системы не гарантируют 100% безопасности. Рабочие станции, оснащенные пропорциональными системами, все равно могут доставлять гипоксическую смесь газов при определенных условиях. В нижеследующих параграфах мы вкратце представим некоторые из подобных ситуаций.

Подключение неправильного газа. Как Datex–Ohmeda Link-25, так и Dräger МРСК/ЧРСК могут быть «обмануты», если другой газ, кроме кислорода, присутствует в трубопроводе кислородоснабжения. В системе Link-25 клапаны контроля закиси азота и кислорода всегда соединены механически. Тем не менее гипоксическая смесь может поступать к отверстию выхода газовой смеси. В случае системы Drager МРСК/ЧРСК резиновая диа-

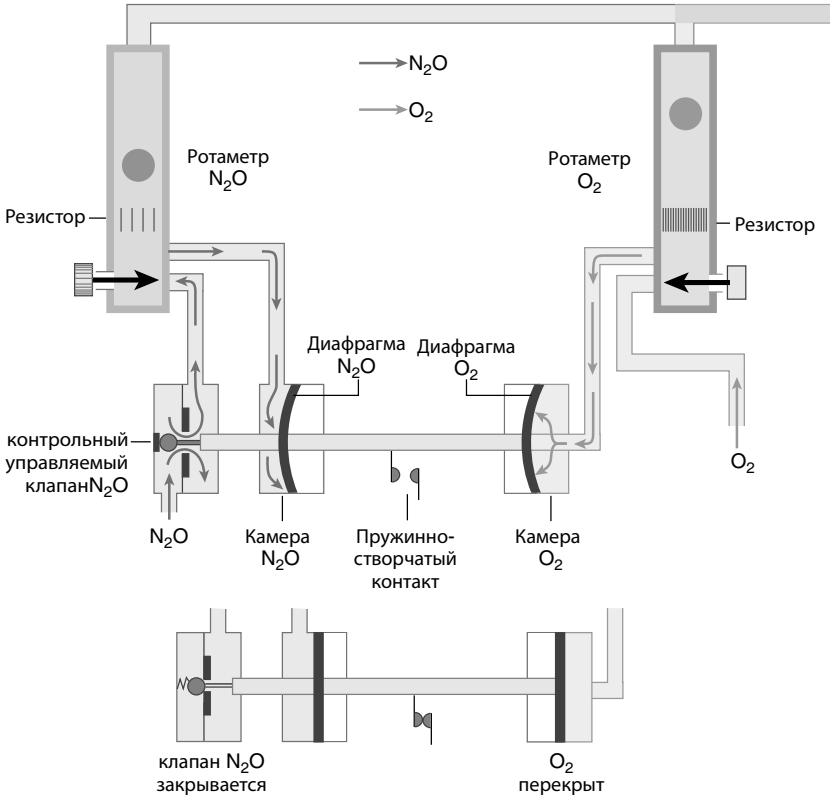


Рис. 25-16 Монитор-регулятор соотношения кислорода североамериканского аппарата Dräger. См. подробности в тексте. *(Воспроизведено с разрешения из Schreiber P: Safety Guidelines for Anesthesia Systems. Telford, PA, North American Dräger, 1984.)*

фрагма в камере кислорода будет отражать адекватное давление снабжения кислородом на стороне кислорода даже, если в системе присутствует несоответствующий газ, и поэтому будет возможен газоток этого газа и закиси азота. Анализатор кислорода – это единственный монитор в рабочей станции, кроме интегрированного мультигазового анализатора, который способен диагностировать эту ситуацию в обеих системах.

Дефектная пневматика или механика. Нормальная работа систем Datex–Ohmeda Link-25 и североамериканского Dräger MPCK/ЧРСК основывается на пневматической и механической целостности. Пневматическая целостность системы аппарата Datex–Ohmeda требует надлежащего функционирования регуляторов второй ступени. Другое соотношение закиси азота к кислороду, отличное от 3:1, образуется, если регуляторы работают неточно. Цепочка, соединяющая две звездочки, должна быть неповрежденной. Если она повреждается, то возможна доставка 97% концентрации закиси азота.[42] В системе североамериканского аппарата Dräger должно быть функционирующее устройство защиты от сбоя подачи кислорода (УЗСПК) для подачи соответствующего давления к MPCK. Механические части MPCK/ЧРСК, как, например резиновые диафрагмы, резисторы газотока и управляемый клапан закиси азота, тоже должны быть интактны.

Утечки ниже по газотоку. MPCK/ЧРСК и Link-25 функционируют на уровне клапанов газотока. Утечка ниже по газотоку от клапанов, как, например, треснувшая трубка ротаметра (см. Рис. 25-14), может привести к доставке гипоксической смеси. При этой ситуации кислород уходит через отверстие утечки и в газовой смеси преобладает закись азота. Монитор кислорода и интегрированный мультигазовый анализатор – два устройства, способные обнаружить эту проблему.[33] Для большинства своих аппаратов фирма Dräger Medical рекомендует предоперационный тест на утечку с положительным давлением. Однако в дополнение к этому тесту для многих аппаратов североамериканского варианта Dräger выполнение теста с отрицательным давлением может быть более чувствительным для диагностики утечки. Datex–Ohmeda почти универсально рекомендует предоперационный тест с отрицательным давлением для своих рабочих станций потому, что на них чаще всего имеется проверочный клапан на выходе газовой смеси (см. «Проверка рабочей станции»).

Подача других газов. Введение другого газа типа гелия, азота или двуокиси углерода может приводит к формированию гипоксической смеси, поскольку традиционные пропорциональные системы сопрягают только закись азота и кислород.[43] Использование анализатора кислорода обязательно (еще предпочтительнее мультигазовый анализатор при его наличии), если анестезиолог использует третий газ.

Разведение вдыхаемой концентрации кислорода летучими анестетиками. Ингаляционные анестетики добавляются к смеси газов ниже по газотоку от ротаметров и пропорционной системы. Концентрации менее мощных анестетиков типа десфлурана могут составлять бóльший процент от общего газотока по сравнению с более мощными. Это можно увидеть, если осмотреть цифровые значения на различных испарителях (например, максимальное значение шкалы для десфлурана составляет 18%, а для изофлурана 5%). Поскольку значительный процент этих ингаляционных анестетиков может добавляться ниже по газотоку от пропорционной системы, то конечная газо-паровая смесь может содержать вдыхаемую концентрацию кислорода менее 21%, несмотря на функционирующую пропорционную систему. Пользователь должен помнить об этом, особенно когда используются высокие концентрации менее мощных ингаляционных анестетиков.

Кнопка экстренной подачи кислорода

Клапан экстренной подачи кислорода (КЭПК) создает прямой доступ между контуром высокого давления кислорода и контуром низкого давления (см. Рис. 25-3). Газоток от этого клапана подается в контур низкого давления ниже по газотоку от испарителей и, что более важно, ниже от проверочного клапана на аппарате Datex–Ohmeda. КЭПК с внутренней пружиной остается в закрытом состоянии, пока пользователь не открывает его нажатием кнопки экстренной подачи. Включение клапана доставляет 100% кислород в дыхательный контур со скоростью от 35 до 75 *л/мин*.[23]

КЭПК может обеспечить кислород под давлением, необходимым для струйной вентиляции при следующих обстоятельствах: 1) наркозный аппарат оснащен обратным проверочным клапаном между испарителями и КЭПК и 2) когда имеется клапан сброса ниже по газотоку от испарителей, то он должен находиться выше клапана проверки на выходе газовой смеси. Поскольку аппарат Ohmeda Modulus II имеет такой обратный клапан и его клапан сброса находится выше проверочного клапана, то весь поток кислорода от 35 до 75 *л/мин* доставляется к отверстию выхода газовой смеси под высоким давлением в 3,5 *атм*. Аппараты Ohmeda Modulus II Plus и некоторые аппараты Ohmeda Excel неспособны функционировать как источник кислорода для струйной вентиляции. Аппарат Ohmeda Modulus II Plus, не имеющий проверочного клапана, обеспечивает давление на выходе только в 0,5 *атм* потому, что часть газотока кислорода поступает ретроградно через внутренний клапан сброса, расположенный выше КЭПК. Аппарат Ohmeda Excel 210, имеющий обратный проверочный клапан, также имеет клапан сброса ниже от проверочного клапана и поэтому непригоден для струйной вентиляции. Старые модели североамериканского аппарата Dräger типа Narkomed 2A (также не имеющие проверочного клапана на выходе) обеспечивают промежуточное давление в 1,3 *атм* на выходе газовой смеси потому, что часть давления сбрасывается ретроградно через клапан сброса, расположенный в испарителях.[44]

Имеются публикации о различных опасностях в связи с КЭПК. Дефектный или поврежденный клапан может залипнуть в открытом состоянии и привести к баротравме.[45] Клапан, залипший в полуоткрытом состоянии, может привести к сохранению сознания, так как газоток кислорода через поврежденный клапан разбавляет ингаляционный анестетик.[19,46] Неправильное использование нормально работающего клапана тоже может создать проблемы. Избыточная интраоперационная продувка кислородом может разводить ингаляционные анестетики. Продувка кислородом во время фазы вдоха при вентиляции с положительным давлением может привести к баротравме, если наркозный аппарат не имеет встроенной развязки газовой смеси или правильно настроенного ограничителя давления на вдохе. Рабочие станции (серия Dräger Narkomed 6000, Julian, Fabius GS и Datascope Anestar) с развязкой газотока гораздо более безопасны с точки зрения минимизации шансов баротравмы в результате неправильного использо-

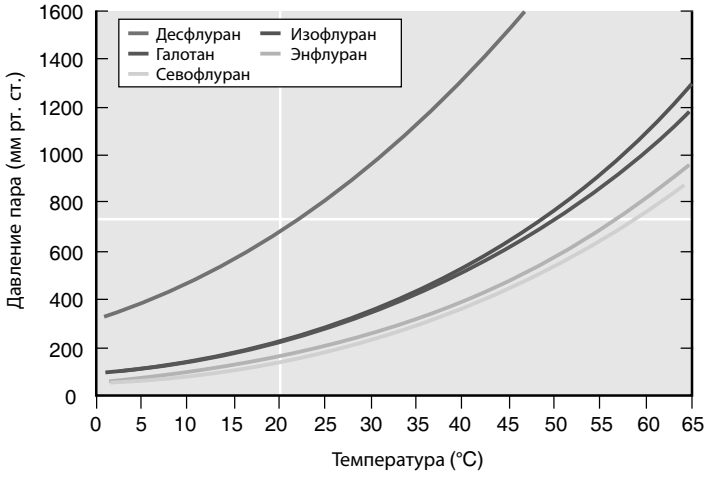


Рис. 25-17 Кривые давление насыщенного пара – температура для десфлурана, изофлурана, галотана, энфлурана и севофлурана. Кривая давления пара для десфлурана более крутая и сдвинута выше по давлению по сравнению с другими современными ингаляционными анестетиками. *(Из Inhaled anesthetic package insert equations and Susay SR, Smith MA, Lockwood GG: The saturated vapor pressure of desflurane at various temperatures. Anesth Analg 83:864-866, 1996.)*

вания КЭПК. Эти аппараты физически разводят газоток от ротаметров или КЭПК от доставляемого дыхательного объема в легкие больного (см. «Разделение газотока»). В традиционных дыхательных контурах излишний объем не может сбрасываться во время фазы вдоха механической вентиляции потому, что клапан сброса вентилятора закрыт, а клапан настройки давления в контуре отсутствует или закрыт.[47] Альтернативный путь решения этой проблемы имеется при использовании аппаратов Datex–Ohmeda S/5 ADU и Aestiva. Эти круговые системы используют интегрированный ограничитель давления. Если это устройство правильно настроено, то оно функционирует как клапан настройки давления, снижая максимальное давление в дыхательных путях до безопасного уровня, таким образом уменьшая возможность баротравмы.

Некоторые очень старые наркозные аппараты используют испаритель ниже по газотоку от отверстия выхода газовой смеси из КЭПК; в таких аппаратах продувка кислородом может быстро доставить большое количество ингаляционного анестетика больному. И последнее, неправильное предоперационное использование продувки кислородом для проверки контура низкого давления на утечки может быть дезинформирующим, особенно в аппаратах Datex–Ohmeda с одноходовым клапаном на выходе газов.[18] Поскольку противодавление из дыхательного контура плотно закрывает обратный клапан, то могут не обнаруживаться значительные утечки в контуре низкого давления при применении этого теста (см. «Проверка наркозного аппарата»).

Испарители

Как и в случае эволюции наркозных аппаратов в последние годы, испарители также изменились от антикварных испарителей эфира и медных емкостей до современных устройств с температурной компенсацией, компьютерным управлением и чувствительностью по потоку, которые мы используем в наши дни. В 1993 г. с внедрением десфлурана в клиническую практику появился еще более сложный испаритель, чтобы соответствовать уникальным физическими свойствам этого препарата. В настоящее время появилась новая генерация испарителей, соединяющая «старую» технологию медных котелков и «новую» компьютеризированную технологию в аппаратах Datex–Ohmeda в виде кассет Aladin. До начала обсуждения испарителей с переменным потоком, типа испарителя десфлурана Datex–Ohmeda Tec 6 и кассетного испарителя Datex–Ohmeda Aladin, будут вкратце рассмотрены основные принципы испарителей для улучшения понимания принципов работы, конструкции и дизайна современных испарителей.

Физика

Давление пара

Современные ингаляционные анестетики существуют в жидком состоянии при температуре ниже 20°*C*. Когда летучая жидкость находится в закрытом контейнере, молекулы переходят из жидкой фазы в парообразную фазу, пока количество молекул в парообразной фазе не станет постоянным. Эти молекулы в парообразной фазе бомбардируют стенки контейнера и создают давление, известное как давление насыщенного пара. При повышении температуры больше молекул переходит в парообразную фазу и давление пара возрастает (Рис. 25-17). Давление пара не зависит от атмосферного давления, а только от температуры и физических свойств жидкости. Точка кипения жидкости определяется как температура, при которой давление пара равно атмосферному.[48-50] При 760 *мм рт. ст.* точки кипения десфлурана, изофлурана, галотана, энфлурана и севофлурана составляют примерно 22,8°*C*, 48,5°*C*, 50,2°*C*, 56,5°*C* и 58,5°*C*, соответственно. В отличие от других современных ингаляционных анестетиков десфлуран кипит при температурах, которые могут встретиться в клинических условиях типа операционных для детей и ожоговых больных. Эти уникальные физические свойства требуют специального испарителя для контроля доставки десфлурана. Если специфичный по препарату испаритель случайно заполнить не тем жидким анестетиком, то эта смесь летучих анестетиков может демонстрировать свойства, совершенно отличные от индивидуальных составляющих эту смесь анестетиков. Измененное давление пара и другие физические свойства этих азеотропных смесей, получаемых при смешении различных анестетиков, могут изменить выходные характеристики испарителя (см. «Ошибочное заполнение» в разделе «Испарители переменного обходного потока»).[51]

Скрытая теплота парообразования

Когда молекулы переходят из жидкой фазы в газообразную, потребляется энергия потому, что молекулы жидкости имеют тенденцию к сцеплению друг с другом. Количество энергии, потребляемое для перехода конкретной жидкости в пар, называется скрытой теплотой паро-

образования. Более точно оно определяется как количество калорий, необходимых для перевода 1 *г* жидкости в пар без изменения температуры.* Энергия для испарения должна быть взята или из самой жидкости, или извне. Температура самой жидкости будет снижаться во время испарения при отсутствии внешнего источника энергии. Эта потеря энергии может привести к значительному снижению температуры оставшейся жидкости и сильно замедлить дальнейшее испарение.[48,50,52]

Теплоемкость

Теплоемкость вещества – это количество калорий, требуемое для повышения температуры 1 *г* вещества на 1°*C*.[21,48,50] Вещество может быть твердым, жидким или газообразным. Концепция теплоемкости важна для дизайна, работы и конструкции испарителей потому, что она применима двояко. Во-первых, теплоемкость ингаляционного анестетика важна потому, что указывает, сколько тепла требуется для поддержания жидкостью постоянной температуры, когда тепло теряется при испарении. Во-вторых, производители выбирают материалы для компонентов испарителей, имеющие высокую теплоемкость, чтобы свести к минимуму температурные изменения, связанные с испарением.

Теплопроводность

Теплопроводность – это мера скорости, с которой тепло проходит через вещество. Чем выше теплопроводность, тем лучше вещество проводит тепло.[48] Испарители сделаны из металлов, имеющих относительно высокую теплопроводность, что помогает поддерживать постоянную внутреннюю температуру.

Испарители с переменным потоком

Испарители Tec 4, Tec 5 и Tec 7, а также североамериканский Dräger Vapor 19.n и 20.n, классифицируются как испарители с переменным обходным потоком, температурной компенсацией, подхватывающего типа, специфичные по препарату испарители вне круга циркуляции.[48] *Переменный обходной поток* означает метод регулировки выходной концентрации анестетика из испарителя. Ручка контроля концентрации определяет соотношение газотока, проходящего через обходную камеру (камеру байпаса) и камеру испарения, когда свежая газовая смесь от ротаметров поступает в испаритель. Газ, идущий через камеру испарения, идет через систему фитилей, насыщенных жидким анестетиком, и соответственно тоже становится насыщенным парами анестетика. Таким образом, термин «подхватывающий» относится к методу испарения, контрастируя с пузырьковым методом, наблюдаемым у некоторых старых испарителей типа медного котелка. Испарители Tec 4, Tec 5, Tec 7 и Dräger Vapor 19.n and 20.n далее классифицируются как температурно-компенсированные. Каждый испаритель оснащен автоматическим устройством температурной компенсации, помогающим поддерживать концентрацию анестетика из испарителя при широком спектре рабочих температур. Эти испарители специфичны по препарату и находятся вне контура потому, что сконструированы для единственного анестетика и физически могут находиться только вне круга циркуляции дыхательных газов. Испарители переменного обходного потока используются для доставки галотана, энфлурана, изофлурана и севофлурана, но не десфлурана.

Основные принципы работы

Схема типичного испарителя с переменным обходным потоком приведена на Рис. 25-18. Компоненты испарителя включают регулятор концентрации, обходную камеру, камеру испарения, отверстие для заполнения анестетиком и крышку отверстия заполнения. Пользователь заполняет камеру испарения жидким анестетиком через отверстие для заполнения. Максимально безопасный уровень заполнения предопределен положением отверстия заполнения, расположенного таким образом, чтобы свести к минимуму шансы перезаполнения. Если испаритель перезаполняется или переворачивается, то жидкий анестетик может вылиться в обходную камеру. Если это произойдет, то газоток через камеру испарения и обходную камеру потенциально может насытиться парами анестетика, и тогда случится передозировка. Клапан управления концентрацией – это переменный ограничитель, он может рас-

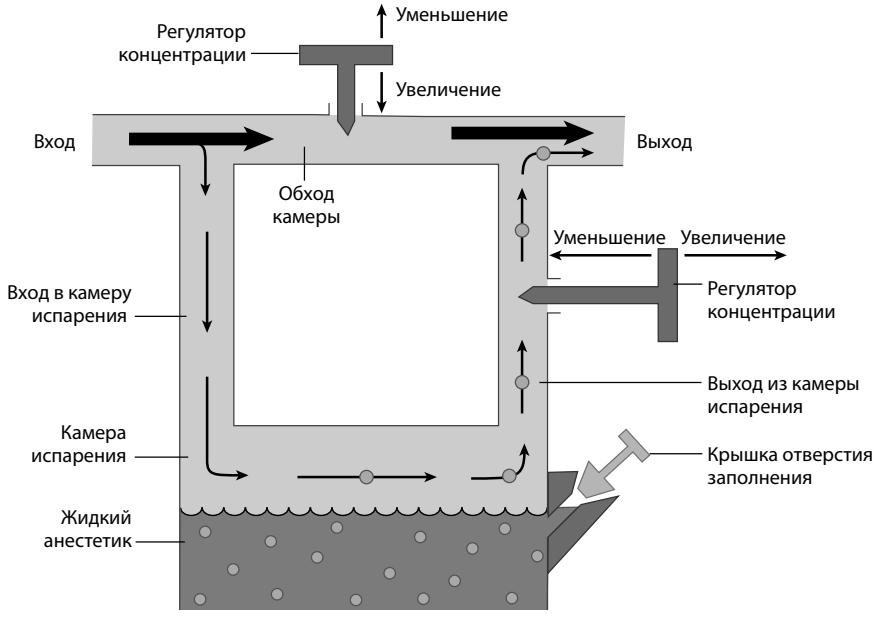


Рис. 25-18 Общая схема испарителя с переменным обходным потоком. См. подробности в тексте

* Отсюда странное на первый взгляд прилагательное «скрытая»: пока вся жидкость не выкипит, перейдя в пар, температура повышаться не будет, несмотря на подвод тепла извне! *(Прим. гл. ред. пер.)*

полагаться как в обходной камере, так и на выходе из камеры испарения. Функцией ручки контроля концентрации является регулировка соотношения скоростей газотока через обходную камеру и камеру испарения.

Газоток от ротаметров поступает в испаритель. Более 80% газотока проходит через обходную камеру на выход из испарителя, поэтому она и называется «обходной камерой». Менее 20% газотока направляется в камеру испарения. В зависимости от температуры и давления пара конкретного ингаляционного анестетика газоток, направляемый в камеру испарения, подхватывает различный поток ингаляционного анестетика. Смесь, существующая в испарителе, – это сумма газотока из обходной камеры, газотока через камеру испарения и потока подхваченного пара анестетика. Конечная концентрация ингаляционного анестетика – это соотношение потока ингаляционного анестетика к общему газотоку.[48,53]

Давление пара ингаляционного анестетика зависит от температуры окружающей среды (см. Рис. 25-17). Например, при 20°*C* давление пара изофлурана составляет 238 *мм рт. ст.*, а при 35°*C* это давление почти удваивается (450 *мм рт. ст.*). Испарители с переменным потоком имеют внутренний механизм компенсации для различной температуры окружающей среды. Клапан температурной компенсации испарителя Tec 4 аппарата Datex–Ohmeda показан на Рис. 25-19. При относительно высокой температуре воздуха, как, например, в операционных для детей и ожоговых больных, давление пара внутри камеры испарения высокое. Для компенсации этого повышенного давления пара, биметаллическая пластина клапана температурной компенсации отклоняется вправо, тем самым снижая сопротивление потоку через обходную камеру и позволяя большему количеству газа проходить через обходную камеру и меньшему через камеру испарения. При низкой температуре в операционной давление пара внутри камеры испарения снижено. Для компенсации этого снижения давления пара биметаллическая пластина отклоняется влево, увеличивая сопротивление газотоку через обходную камеру и направляя больше газотока через камеру испарения и меньше через обходную камеру. Общим результатом в обеих ситуациях является поддержание относительно постоянной выходной концентрации из испарителя.

Факторы, влияющие на производительность испарителя

Если бы существовал идеальный испаритель с фиксированными делениями на ручке управления, то выход из него был бы постоянным независимо от газотока, температуры, противодавления или типа газов. Сконструировать такой испаритель трудно потому, что условия окружающей среды меняются и физические свойства газов и испарителей тоже меняются.[53] Современные испарители приближаются к идеалу, но все равно имеют некоторые недостатки. Даже если наиболее сложные системы испарителей используют компоненты, управляемые компьютерами, и имеют многочисленные сенсоры, они все равно должны стать гораздо более точными, чем современные испарители. Некоторые факторы, которые влияют на работу испарителей в целом, описаны в нижеследующих параграфах.

Газоток. У испарителя с фиксированным значением на панели управления выходная концентрация (ВК) может варьировать с изменением газотока. Эта вариабельность особенно заметна при крайних значениях газотока. ВК из всех испарителей переменного потока меньше, чем значения на панели управления при низком потоке (<250 *мл/мин*) из-за относительно высокой плотности ингаляционных анестетиков. При низком газотоке создается недостаточная турбулентность в камере испарения, для продвижения молекул пара вверх. При очень высоком газотоке, например, 15 *л/мин,* ВК из большинства испарителей с переменным потоком меньше, чем значения на панели управления. Это несоответствие происходит из-за неполного перемешивания и сатурации газотока в камере испарения. Плюс к этому сопротивление обходной камеры и камеры испарения может варьировать при увеличении газотока.[53]

Температура. Из-за улучшения дизайна ВК у современных испарителей с температурной компенсацией почти линейна в широком спектре температур. Автоматические механизмы температурной компенсации в обходной камере поддерживают постоянную концентрацию на выходе испарителя при различных температурах.[23] Как описано выше, биметаллическая пластина (Рис. 25-19) или расширяющийся элемент (Рис. 25-20) направляет больше газа через обходную камеру при увеличении тем-

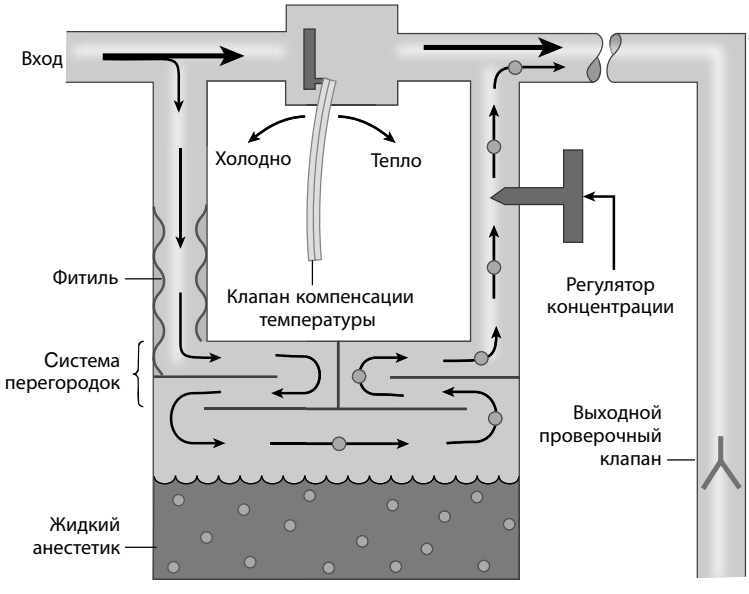


Рис. 25-19 Упрощенная схема испарителя Ohmeda типа Tec. См. подробности в тексте

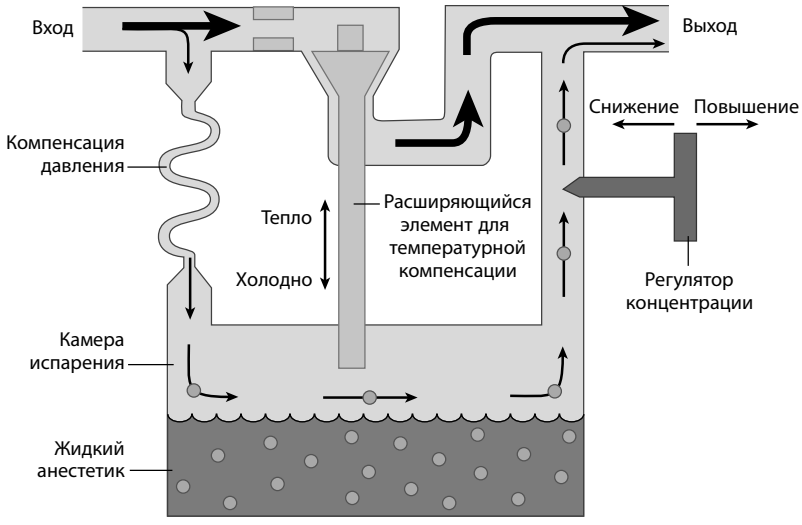


Рис. 25-20 Упрощенная схема североамериканских испарителей аппарата Dräger Vapor 19.n и 20.n. См. детали в тексте

пературы.[53] В дополнение к этому система фитилей размещена в прямом контакте с металлическими стенками испарителя, чтобы помочь возместить энергию (тепло), потребляемую при испарении. Материалы, из которых сделаны испарители, подобраны по принципу относительно высокой теплоемкости и высокой теплопроводности. Эти факторы позволяют свести к минимуму эффект охлаждения во время испарения.

Перемежающееся противодавление. Перемежающееся противодавление, возникающее в результате вентиляции с положительным давлением или использования КЭПК, может приводить к повышению концентрации анестетика на выходе из испарителя. Этот феномен, известный как эффект помпы, более выражен при низком газотоке, низких значениях на панели управления и низком уровне жидкого анестетика в камере испарения.[48,53-56] Плюс к этому эффект помпы усиливается при высокой частоте дыхания, высоком давлении на вдохе и быстром падении давления на выдохе.[46-50] Новейшие испарители переменного обходного потока типа Datex–Ohmeda Tec 4, Tec 5, Tec 7 и североамериканского Dräger Vapor 19.n and 20.n относительно защищены против эффекта помпы. Одним из возможных механизмов эффекта помпы является зависимость ретроградной передачи давления от дыхательного контура к испарителю во время фазы вдоха при вентиляции с положительным давлением. Молекулы газа сжимаются как в обходной, так и в камере испарения. Когда происходит резкое падение противодавления во время фазы выдоха при вентиляции с положительным давлением, пар покидает камеру испарения как через выходное отверстие, так и ретроградно через вход в камеру испарения, так как сопротивление на выходе из обходной камеры ниже, чем на выходе из камеры испарения, особенно при низких значениях на панели управления испарителя. Увеличение выходной концентрации возникает из-за порции газа, который поступает в ретроградном направлении в обходную камеру.[53-56]

Для снижения эффекта помпы камеры испарения новейших систем делаются меньше, чем у более ранних моделей типа Fluotec Mark II (750 *мл*).[55] Поэтому значительное количество пара не может выходить из камеры испарения во время фазы выдоха. Североамериканские испарители Dräger Vapor 19.n и 20.n (см. Рис. 25-20) имеют длинную спиральную трубку, которая служит как вход в камеру испарения.[55] Когда давление в камере испарения падает, немного пара поступает в эту трубку, но не достигает обходной камеры из-за длины трубки.[49] Испаритель Tec 4 (см. Рис. 25-19) имеет разветвленную систему каналов в камере испарения, а на выходе установлен обратный клапан для сведения к минимуму эффекта помпы. Этот клапан уменьшает, но не устраняет увеличения давления, поскольку газ все равно поступает от ротаметров в испаритель во время фазы вдоха при вентиляции с положительным давлением.[48,57]

Состав газа-носителя. Смесь, выходящая из испарителя, зависит от состава газа-носителя, проходящего через испаритель.[58-65] В экспериментальных условиях, если быстро изменить состав газа-носителя со 100% кислорода до 100% закиси азота, происходит неожиданное преходящее уменьшение концентрации на выходе из испарителя

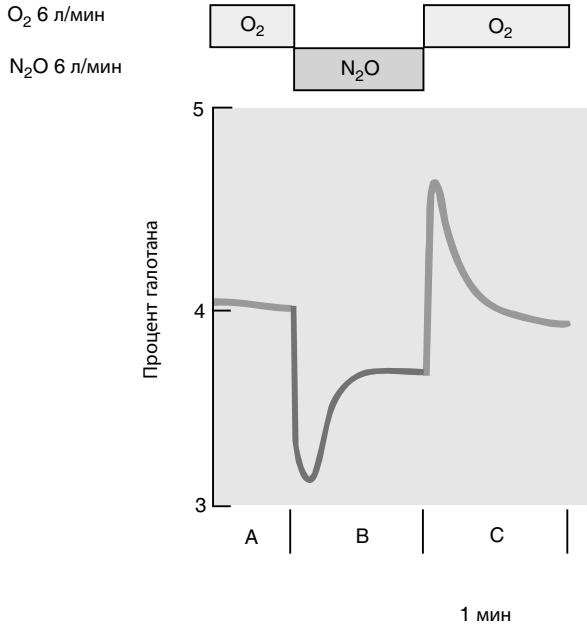


Рис. 25-21 Выход галотана из североамериканского испарителя Dräger Vapor 19.n с различными газами-носителями. Изначальная концентрация галотана на выходе примерно 4% при использовании кислорода со скоростью 6 *л/мин* (**A**). Когда газ-носитель быстро меняется на 100% закись азота (**B**), концентрация галотана снижается до 3% за 8-10 *с*. Новая стабильная концентрация в 3,5% достигается примерно за 1 *мин*. См. детали в тексте. *(Модифицировано с разрешения из Gould DB, Lampert BA, MacKrell TN: Effect of nitrous oxide solubility on vaporizer aberrance. Anesth Analg 61:939, 1982.)*

с последующим медленным увеличением до достижения нового стабильного значения (B на Рис. 25-21).[63,64] Поскольку закись азота более растворима в галогенизированной жидкости внутри испарителя, чем кислород, когда происходит это переключение, наблюдается преходящее снижение выходной концентрации.[63] Когда жидкий анестетик полностью насыщен закисью азота, выходная концентрация несколько увеличивается до достижения нового стабильного состояния.

Объяснение для установления новой стабильной концентрации на выходе менее изучено.[65] У современных испарителей типа североамериканского Dräger Vapor 19.n и 20.n и Ohmeda серии Tec, стабильная ВК меньше с закисью азота, чем с кислородом (см. B на Рис. 25-21). С другой стороны, ВК у некоторых старых испарителей усиливается при использовании закиси азота вместо кислорода.[58,60] Стабильное плато концентрации достигается быстрее при увеличении скорости газотока, независимо от конечного значения концентрации на выходе.[64] К факторам, влияющим на достижение стабильного состояния при использовании различных газов-носителей, относятся вязкость и плотность газов-носителей, их относительная растворимость в жидком анестетике, характеристики разделения потока конкретного испарителя и установка концентрации на панели управления испарителя.[60,63-65]

Меры безопасности

Новейшие поколения испарителей типа североамериканского Dräger 19.n и 20.n и Datex–Ohmeda Tec 4, Tec 5 и Tec 7 имеют встроенные устройства безопасности, сводящие к минимуму или полностью устраняющие многие опасности, когда-то связанные с использованием испарителей с переменным обходным потоком. Специфичные по препарату, кодированные устройства для заполнения испарителя помогают предотвратить использование несоответствующего испарителю анестетика. Перезаполнение испарителей сведено к минимуму, поскольку отверстие для заполнения расположено на максимально безопасном уровне жидкости. Современные испарители плотно фиксированы на раме крепления рабочей станции. Поэтому проблемы, связанные с переворачиванием испарителя, стали встречаться реже. Современные системы блокировки делают невозможным использование более чем одного ингаляционного анестетика.

Опасности

Несмотря на многие устройства безопасности, некоторые опасности, связанные с современными испарителями переменного обходного потока, все же сохраняются.

Ошибочное заполнение. Испарители, не оснащенные кодировкой отверстия заполнения, иногда заполнялись неподходящим жидким анестетиком.[66] Возможность неправильного заполнения существует даже у современных испарителей с кодированными заполнителями.[67-69] Когда случается неправильное заполнение, то происходит либо передозировка анестетика, либо недостаточная дозировка, если пользователь ориентируется только на панель управления испарителем для установки дозы анестетика. Использование дополнительного мониторинга типа мультигазового анализатора может предупредить пользователя о такой опасности.

Загрязнение. Загрязнение испарителя случалось в результате заполнения испарителя из загрязненной бутылки с изофлураном. Потенциально серьезного инцидента удалось избежать, поскольку пользователь не стал пользоваться этим испарителем, определив сильный едкий запах.[70]

Опрокидывание. Опрокидывание испарителя может произойти, когда он неправильно «переключается» или перемещается. Однако, если только не будет наклонен весь наркозный аппарат, опрокидывание маловероятно, если испаритель закреплен на раме наркозного аппарата. Избыточный наклон позволяет жидкому анестетику проникнуть в обходную камеру и приводить к экстремальным концентрациям анестетика на выходе.[71] Испаритель Tec 4 несколько более защищен от опрокидывания, чем североамериканский Dräger Vapor 19.n, из-за разветвленной системы каналов. Однако при опрокидывании любого из этих испарителей они не должны использоваться, пока они не продуты газотоком с высокой скоростью в течении 20-30 *мин*. Если при этой процедуре установить низкие значения на панели управления, то это увеличит газоток через обходную камеру и поможет устранить остаточный жидкий анестетик в этой зоне.[48] После этой процедуры настоятельно рекомендуется использование мультигазового анализатора. Испарители серии Dräger Vapor 20.n имеют на панели управления значок транспортного положения («T»), которое помогает предотвратить проблемы при опрокидывании. Когда ручка управления ставится в это положение, камера испарения изолируется от обходной камеры, снижая возможность случайной передозировки после опрокидывания. Поэтому, когда испаритель отсоединяется от рабочей станции, ручка управления должна ставиться в положение «T».

Конструкция испарителя Tec 6 и испарителя типа кассеты Aladin аппарата Datex–Ohmeda практически устранила риски опрокидывания. Поскольку обходная камера в кассете Aladin физически разобщена с «кассетой» и постоянно находится в рабочей станции, то возможность опрокидывания практически отсутствует, если только не переворачивается весь наркозный аппарат. Опрокидывание самой кассеты Aladin, не вставленной в испаритель, не представляет проблем.

Перезаполнение. Неправильное заполнение вместе с повреждением смотрового стекла испарителя может вызвать перезаполнение и передозировку. Жидкий анестетик проникает в обходную камеру, и может быть доставлена почти 10-кратная против заданной концентрация пара анестетика.[72] Большинство современных испарителей в настоящее время относительно защищены от перезаполнения из-за заполнения сбоку, а не сверху. Боковые системы заполнения почти устранили перезаполнение.

Недозаполнение. Как и в случае перезаполнения, недозаполнение испарителей может быть проблемой. Когда испаритель Tec 5 мало заполнен севофлураном и используется с высоким газотоком (>7,5 *л/мин*) и высокой концентрацией (как, например, при ингаляционной индукции), выходная концентрация может резко снизиться до менее чем 2%. Причина этого многофакторная. Однако комбинация малого заполнения (<25%) и высокого газотока через камеру испарения может привести к клинически значимому и воспроизводимому падению выходной концентрации.[73] Поскольку севофлуран особенно популярен при ингаляционной индукции, все пользователи должны знать об этой опасности.

Одновременное использование разных ингаляционных анестетиков. На некоторых более старых аппаратах Datex–

Ohmeda (оснащенных рамкой Select-a-Tec для трех испарителей), у которых отсутствовала система блокировки, можно было использовать два ингаляционных анестетика одновременно, когда был снят центральный испаритель. У таких аппаратов левый или правый испаритель надо было переставить в центральное положение, если снимался центральный испаритель (как указано на наклейке с предупреждением). Когда это сделано, система блокировки испарителей будет работать правильно и позволит открывать только один испаритель. Более современные рамки крепления испарителей типа Select-a-Tec на аппаратах GE и Dräger Medical имеют встроенную систему блокировки или устройство исключения испарителя, устраняющие эту проблему. На этих новейших двух или трех-испарительных системах испарители необязательно должны соседствовать, чтобы система блокировки правильно работала. В одном базовом типе ранних моделей фирмы GE использовался пластиковый соединитель в форме буквы U, соединявший выступающие стержни испарителей, даже когда они не были рядом друг с другом для предотвращения одновременного открытия двух испарителей. В такой системе рамка крепления и испарители и составляли систему блокировки. Этот тип системы снижал шансы случайного использования двух ингаляционных анестетиков одновременно.

Утечки. Утечки в испарителях происходят часто и могут вести к сохранению сознания во время анестезии.[11,15,54,74] Неплотно закрытая крышка на отверстии заполнения – наиболее частая причина утечек.[11] Утечка может возникнуть вокруг О-образной прокладки между испарителем и крепежной рамкой. Чтобы определить утечку внутри испарителя, ручка на панели управления должна быть в положении «Вкл». Хотя утечки в испарителе Dräger потенциально могут быть замечены при традиционном тесте на утечку с положительным давлением (из-за отсутствия проверочного клапана на выходе), тест на утечку с отрицательным давлением более чувствителен и позволяет улавливать даже очень небольшую утечку. Datex–Ohmeda рекомендует устройство для теста на утечку с отрицательным давлением (резиновую грушу) для диагностики утечек в аппаратах Modulus I, Modulus II, Excel и Aestiva, поскольку у них проверочный клапан располагается выше по газотоку, чем выходное отверстие газовой смеси (см. «Проверка наркозного аппарата»).

Многие новейшие рабочие станции способны выполнять автотесты, которые в некоторых случаях могут устранить необходимость традиционного теста на утечку с отрицательным давлением. Однако для пользователей жизненно важно понимать, что автотесты могут не диагностировать внутренние утечки в испарителях аппаратов с дополнительными испарителями. Чтобы с помощью автотеста установить внутреннюю утечку испарителя, тест необходимо повторить для каждого испарителя по очереди в открытом положении. Помните, что при закрытом испарителе иногда невозможно установить даже значительную утечку, типа отсутствующей или неплотной крышки отверстия заполнения.

Испарители и окружающая среда. В настоящее время более, чем когда-либо, анестезиологов просят обеспечивать анестезию вне операционной. Одним из таких мест, где бывает особенно тяжело работать, является отделение магнитно-резонансной томографии (МРТ). Дело осложняют наличие мощного магнитного поля, громкий шум и ограниченный доступ к больному во время процедуры. Пользователю важно понимать наличие очень сильного магнитного поля, используемого в этих устройствах. В этих условиях можно пользоваться только не железным (совместимым с МРТ) оборудованием. Несмотря на то, что некоторые испарители могут выглядеть как не содержащие железа, при тестировании магнитом они могут иметь внутренние железные компоненты. Неуместное использование таких устройств в отделении МРТ может сделать их потенциально опасными снарядами, если они ненадежно закреплены.[75]

Испаритель Datex–Ohmeda Tec 6 для десфлурана

Из-за уникальных физических свойств управляемое испарение десфлурана требует нестандартного подхода к устройству испарителя. Datex–Ohmeda разработала испаритель Tec 6, являющийся первым из таких устройств, и ввела его в клиническую практику в начале 1990-х гг. Испаритель Tec 6 – это электронное подогреваемое устройство под давлением, специально сконструированное для доставки десфлурана.[76,77] Давление пара десфлурана в три-четыре раза выше, чем у других современных ингаляционных анестетиков, а кипит он при температуре 22,8°C,[78] что близко к комнатной (см. Рис. 25-17). Минимальная альвеолярная концентрация (МАК) десфлурана – от 6% до 7%.[78] Десфлуран ценен тем, что его коэффициент растворимости кровь-газ – 0,45 при 37°C и выход из анестезии быстрее, чем у других ингаляционных анестетиков.[78] В 2004 г. Dräger Medical получил одобрение FDA на свою версию испарителя Tec 6 для десфлурана. Принципы работы, описываемые ниже, относятся к обоим устройства, хотя мы описывает конкретно испаритель Tec 6.

Непригодность традиционных испарителей переменного потока для контролируемого испарения десфлурана

Высокая испаримость десфлурана и умеренная мощность не позволяют использовать его с современными испарителями переменного обходного потока типа Datex–Ohmeda Tec 4, Tec 5 и Tec 7 или Dräger Vapor 19.n or 20.n по двум основным причинам[76]:

1. При 20°C давление насыщенного пара десфлурана – около 1 *атм*. Давление пара для энфлурана, изофлурана, галотана и десфлурана при 20°C составляет 172, 240, 244 и 669 *мм рт. ст.* соответственно (см. Рис. 25-17).[78] Одинаковый газоток через традиционный испаритель ведет к испарению бóльшего объема десфлурана, чем остальных анестетиков. Например, при 1 *атм* и 20°C газоток 100 *мл/мин*, проходящий через камеру испарения, подхватит 735 *мл/мин* десфлурана по сравнению с 29, 46 и 47 *мл/мин* энфлурана, изофлурана и галотана соответственно.[76] При прочих равных условиях для получения 1% десфлурана на выходе, необходимый газоток через обходную камеру для разведения бóльшего объема насыщенного пара десфлурана составит примерно 73 *л/мин* по сравнению с 5 *л/мин* или менее для остальных трех анестетиков. Также при температуре выше 22,8°C при 1 *атм* десфлуран закипает. Количество производимого пара будет ограничиваться только теплопроводностью испарителя из-за его теплоемкости.[76]
2. Современные испарители не имеют внешнего источника тепла. Скрытая теплота парообразования

десфлурана примерно равна таковой энфлурана, изофлурана и галотана, однако его МАК от четырех до девяти раз выше, чем у трех других анестетиков. Поэтому абсолютное количество испаряемого десфлурана в единицу времени гораздо выше, чем у других анестетиков. Подача десфлурана через традиционный испаритель в высоких (МАК-эквивалентных) концентрациях приведет к излишнему охлаждению испарителя и значительному понижению выходной концентрации. При отсутствии наружного источника тепла температурная компенсация традиционными механическими устройствами в этих условиях практически невозможна. Из-за широкого спектра температур, наблюдаемых в клинической практике, и крутой кривой отношения давления насыщенного пара к температуре (см. Рис. 25-17), подача десфлурана традиционным испарителем будет в лучшем случае непредсказуемой.[76,77]

Принципы работы Tec 6 и Tec 6 Plus

Чтобы достичь контролируемого испарения десфлурана, фирма Datex–Ohmeda выпустила испаритель Tec 6 в широкую практику в 1993 г. Это был первый клинически доступный испаритель под давлением с электрическим подогревом. Внешний вид и принципы использования испарителя Tec 6 и традиционных испарителей похожи, но некоторые аспекты внутреннего устройства и принципы работы радикально различны. Tec 6 Plus представляет собой более позднюю модель в сравнении с изначальным Tec 6. Испаритель Tec 6 Plus имеет такой же базовый дизайн, как Tec 6, но также имеет усиленную звуковую систему тревог, отсутствующую на Tec 6.

С функциональной точки зрения испаритель Tec 6 более точно описывается как смеситель двух газовых потоков, нежели как испаритель. Упрощенная схема испарителя Tec 6 показана на Рис. 25-22. Испаритель имеет два независимых газовых контура, работающих параллельно. Контур свежего газотока показан в оранжевом цвете, а контур испарения – в голубом. Свежий газоток от ротаметров поступает во входное отверстие, проходит через фиксированный резистор (R1) и выходит через выходное отверстие испарителя. Контур испарения начинается от камеры испарения, подогреваемой электрически с термостатом, установленным на 39°C, что значительно выше температуры кипения десфлурана. Подогреваемая камера испарения служит резервуаром *пара* десфлурана. При 39°C давление пара в камере примерно 1300 *мм рт. ст.*[79] или примерно 2 *атм* (см. Рис. 25-17). Сразу ниже по газотоку из камеры находится клапан-отсекатель. После полного согревания испарителя этот клапан полностью открывается, если открыть ручку управления концентрацией на испарителе. Клапан-регулятор давления располагается после клапана-отсекателя для снижения давления до примерно 1,1 *атм* (740 *мм рт. ст.*) при газотоке 10 *л/мин*. Пользователь контролирует выходную концентрацию десфлурана, варьируя сопротивление контрольного клапана концентрации – переменного резистора R2.[76]

Поток пара через R2 смешивается со свежим газотоком через резистор R1 в точке ниже по газотоку от обоих резисторов. До этой точки эти контуры физически разъединены. Тем не менее они соединяются пневматически и электронно посредством дифференциальных трансдьюсеров давления, электронной системы управления и клапана-регулятора давления. Когда постоянный свежий газоток подходит к постоянному резистору R1, специфическое противодавление, пропорциональное свежему газотоку, давит на диафрагму управляющего дифференциального трансдьюсера давления. Дифференциальный трансдьюсер давления передает разницу в давлении между контуром свежего газотока и контура испарения в электронную

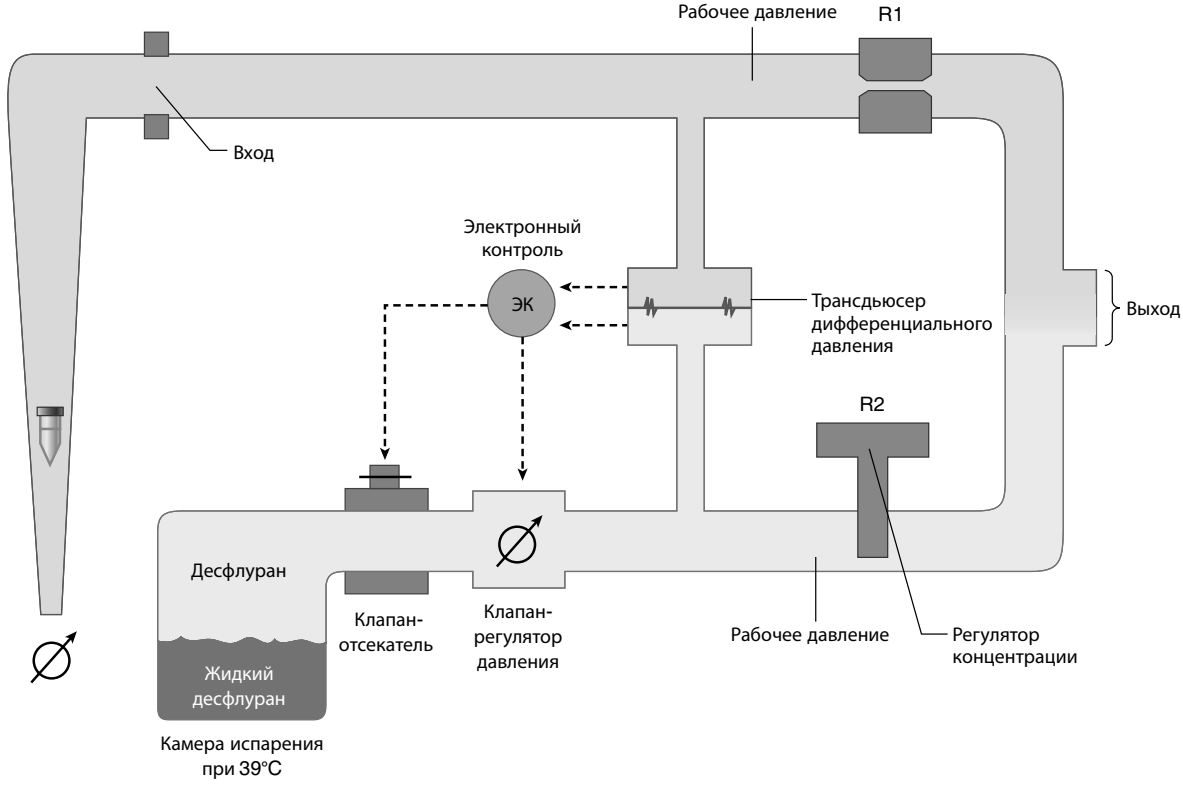


Рис. 25-22 Упрощенная схема испарителя десфлурана Tec 6. *(Из Andrews JJ: Operating Principles of the Ohmeda Tec 6 Desflurane Vaporizer: A Collection of Twelve Color Illustrations. Washington, DC, Библиотека Конгресса, 1996, с разрешения.)*

систему управления. Электронная система управления регулирует клапан-регулятор давления, уравновешивая давление в контуре испарения с давлением в контуре свежего газотока. Это выровненное давление, поступающее к резисторам R1 и R2, является рабочим давлением и постоянно при фиксированном свежем газотоке. Если пользователь увеличивает свежий газоток, противодавление на диафрагму управляющего дифференциального трансдьюсера возрастает и рабочее давление в испарителе увеличивается.[76]

Табл. 25-2 показывает примерную корреляцию между скоростью свежего газотока и рабочим давлением в типичном испарителе. При свежем газотоке в 1 *л/мин* рабочее давление 10 *мбар* или 7,4 *мм рт. ст.* При свежем газотоке в 10 *л/мин* рабочее давление 100 *мбар* или 74 *мм рт. ст.* Поэтому имеется линейная зависимость между свежим газотоком и рабочим давлением. При возрастании свежего газотока в 10 раз рабочее давление увеличивается в 10 раз.[76]

Ниже приведены два примера, демонстрирующие рабочие принципы испарителя Tec 6.[76]

Пример А: *Скорость постоянного свежего газотока в 1 л/мин с увеличением значений на панели управления.* При свежем газотоке в 1 *л/мин* рабочее давление в испарителе 7,4 *мм рт. ст.* Значит, давление на резисторы R1 и R2 – 7,4 *мм рт. ст.* Когда пользователь увеличивает значение на панели управления, резистор R2 открывается шире, позволяя бóльшему потоку пара проходить через R2. Конкретные значения потока пара при разных значениях на панели управления приведены в Табл. 25-3.

Пример В: *Постоянное значение на панели управления при увеличении свежего газотока с 1 до 10 л/мин.* При свежем газотоке в 1 *л/мин* рабочее давление 7,4 *мм рт. ст.* и значение на панели управления 6%, а поток пара через R2 составляет 64 *мл/мин* (см. Табл. 25-2 и 25-3). При увеличении свежего газотока в 10 раз происходит 10-кратное увеличение рабочего давления до 74 *мм рт. ст.* Соотношение сопротивления между R2 и R1 постоянно при фиксированном значении на панели управления в 6%. Поскольку на R2 поступает давление в 10 раз выше, то газоток через R2 возрастает в 10 раз до 640 *мл/мин*. Выходная концентрация из испарителя постоянна потому, что свежий газоток и поток пара увеличиваются пропорционально.

Факторы, влияющие на выходную концентрацию испарителя

Различные высоты и состав газа-носителя влияют на выходную концентрацию испарителя Tec 6. Оба вопроса обсуждаются в нижеследующих параграфах.

Табл. 25-2 Скорость газотока и рабочее давление

Свежий газоток (*л/мин*)	Рабочее давление на резисторах R1 и R2 (манометр) (давление на входе газотока)		
	Миллибар	*См вод. ст.*	*Мм рт. ст.*
1	10	10,2	7,4
5	50	51,0	37,0
10	100	102,0	74,0

Воспроизведено с разрешения из Andrews JJ, Johnston RV Jr: The new Tec 6 desflurane vaporizer. Anesth Analg 76:1338, 1993

Табл. 25-3 Значения регулятора и газоток через резистор R2

Значения панели управления (объемный %)*	Свежий газоток (*л/мин*)	Примерный поток пара через R2 (*мл/мин*)
1	1	10
6	1	64
12	1	136
18	1	220

$$^{*}\text{Объёмный процент} = \frac{\text{Скорость потока пара}}{\text{Скорость свежего газотока} + \text{Скорость потока пара}} \times 100\%$$

Воспроизведено с разрешения из Andrews JJ, Johnston RV Jr: The new Tec 6 desflurane vaporizer. Anesth Analg 76:1338, 1993

Различные высоты. Хотя изменение атмосферного давления значительно влияет на выход из традиционного испарителя в смысле объемного процента (объемный %/объем; т.е. концентрация), его эффект на мощность анестетика (парциальное давление) минимально. Этот эффект показан на примере изофлурана в Табл. 25-4. При постоянном значении в 0,89%, при 1 *атм* и отличной калибровке парциальное давление изофлурана будет 6,8 *мм рт. ст.* При том же значении на панели управления снижение атмосферного давления до 0,66 *атм* или 502 *мм рт. ст.* (примерно эквивалентно подъему на высоту 3 000 *м*) приведет к повышению выходной концентрации до 1,75% (почти удваивается), но парциальное давление возрастает только до 8,77 *мм рт. ст.* (повышение всего лишь на 29%) из-за пропорционального снижения атмосферного давления.

В целом считается, что парциальное давление ингаляционного анестетика в центральной нервной системе, а не его концентрация, ответственно за эффект анестезии. Поэтому, чтобы поддерживать постоянную глубину анестезии при значительном изменении барометрического давления, соотношение объемный%/объем должно изменяться в обратной пропорции к атмосферному давлению. В большинстве случаев традиционные испарители переменного потока автоматически компенсируют эти изменения, и практически эффекты барометрического давления можно игнорировать.

Вышесказанное отличается от поведения испарителя Tec 6 для десфлурана на различных высотах (Табл. 25-4). Нужно помнить, что этот испаритель более точно описывается как двухкамерный смеситель, нежели испаритель. Независимо от атмосферного давления Tec 6 будет поддерживать постоянную выходную концентрацию паров (объемный %/объем), а не постоянное парциальное давление. Это означает, что на высоте парциальное давление десфлурана будет повышаться в пропорции к снижению атмосферного давления, деленного на давление калибровки (в норме 760 *мм рт. ст.*) по следующей формуле:

$$\text{Необходимое значение на панели управления} = \text{Значение на панели управления в норме (объёмный\%)} \times \frac{760 \text{ мм рт.ст.}}{\text{Атмосферное давление (мм рт. ст.)}}$$

Например, на высоте 2000 *м* или 6564 *футов*, где атмосферное давление 608 *мм рт. ст.*, пользователю нужно увеличить

Табл. 25-4 Поведение испарителей типа «Tec» в сравнении с испарителем Tec 6 для десфлурана при различном атмосферном давлении

		Испаритель с изофлураном, открытый на 0,89%			Испаритель Tec 6 для десфлурана, открытый на 6%
Атмосферы	**Атмосферное давление, *мм рт. ст.* (высота подъема)**	**Объем паров изофлурана в мл, подхваченный 100 *мл* O_2**	**Выходная концентрация изофлурана в (%)**	**Выходное парциальное давление изофлурана (*мм рт. ст.*)**	**Выходное парциальное давление десфлурана (*мм рт. ст.*)**
0,66 (2/3)	500 (3000 *м*)	91	1,753	8,77	30
0,74	560	74	1,429	8,0	33,6
0,80	608 (2000 *м*)	64,32	1,25	7,6	36,5
1,0	760	46	0,89	6,8	45,6
1,5	1140	26,4	0,515	5,87	68,4
2	1520	19	0,36	5,5	91,2
3	2280	11,65	0,228	5,198	136

Взято из Ehrenwerth J, Eisenkraft J: Anesthesia vaporizers. In Ehrenwerth J, Eisenkraft J (eds): Anesthesia Equipment—Principles and Applications. St Louis, CV Mosby, 1993, pp 69-71

значения на панели управления с 10% до 12,5% для поддержания требуемого парциального давления анестетика. При гипербарических условиях пользователь должен снизить эти значения для предотвращения передозировки.

Состав газа-носителя. Выходная концентрация испарителя примерно равна значениям на панели управления, если газом-носителем является кислород, потому что испаритель Tec 6 откалиброван по 100% кислороду. Однако при низком газотоке и использовании другого газа-носителя, кроме кислорода, отчетливо наблюдается тенденция к снижению выходной концентрации испарителя. Это снижение идет параллельно с пропорциональным снижением вязкости газа-носителя. Вязкость закиси азота ниже, чем у кислорода, поэтому противодавление на резистор R1 (см. Рис. 25-22) меньше, если газом-носителем является закись азота, а рабочее давление уменьшается. При низком газотоке и с использованием закиси азота в качестве газа-носителя выходная концентрация испарителя примерно на 20% меньше, чем значения на панели управления. Это предполагает, что при клинически используемых скоростях газотока газоток через резистор R1 ламинарный и рабочее давление пропорционально как скорости свежего газотока, так и вязкости газа-носителя.[80]

Меры безопасности

Поскольку давление насыщенного пара десфлурана примерно 1 *атм*, то использование десфлурана с традиционными испарителями может привести как к передозировке десфлурана, так и к формированию гипоксической смеси газов.[81] Datex–Ohmeda внедрила уникальную специфическую по анестетику систему заполнения испарителя для сведения к минимуму этой потенциальной опасности. Специфичная насадка на бутылке с десфлураном, известная как «Saf-T-Fill», – адаптер, и предназначена для предотвращения введения его в традиционные испарители. Эта система также сводит к минимуму пролив жидкости или пара анестетика, создавая «закрытую систему» во время процесса заполнения. Каждый флакон с десфлураном имеет крышку заполнения с пружиной и О-образным кольцом. Пружина «запечатывает» флакон, пока он не приходит в контакт с портом для заполнения на испарителе. Таким образом, эта специфическая по анестетику заполняющая система соединяет испаритель и флакон, предотвращая утечку анестетика в атмосферу. В одной недавней публикации сообщалось о неправильном заполнении испарителя Tec 6 севофлураном вместо десфлурана. Эта ошибка была возможной из-за схожести между новым типом заполнителя для севофлурана и Saf-T-адаптера для десфлурана. В этом конкретном случае испаритель десфлурана обнаружил ошибку и автоматически отключился.[69]

Значительные поломки испарителя вызывают закрытие клапана-отсекателя, расположенного сразу ниже по газотоку от камеры испарения десфлурана (см. Рис. 25-22), и ситуацию с отсутствием выхода анестетика из испарителя. Клапан закрывается, и немедленно активизируется тревога «нет выхода анестетика», если возникают следующие ситуации: (1) уровень анестетика снижается ниже 20 *мл*, (2) испаритель наклоняется, (3) отключается электричество или (4) возникает несоответствие между давлением в контуре пара и контуре свежего газотока выше определенного уровня.

Вывод

Испаритель Tec 6 – это электрически подогреваемый, термостатически контролируемый смеситель газа и пара с постоянной температурой под давлением и электромеханическим соединением двух контуров. Давление в контуре пара регулируется электронно, чтобы быть равным давлению в контуре свежего газа. При постоянной скорости свежего газотока пользователь регулирует поток пара традиционной ручкой управления. Когда скорость свежего газотока возрастает, пропорционально увеличивается рабочее давление. Для конкретной концентрации на панели управления, даже при различной скорости свежего газотока, выходная концентрация постоянна потому, что скорости потока в каждом контуре остаются пропорциональными.[76]

Кассетный испаритель Aladin фирмы Datex–Ohmeda

Испарительная система, используемая в аппарате Datex–Ohmeda S/5 ADU, уникальна тем, что единственный электронно-управляемый испаритель сконструирован

для доставки пяти различных ингаляционных анестетиков, включая галотан, изофлуран, энфлуран, севофлуран и десфлуран. Испаритель состоит из постоянного внутреннего контрольного блока и заменяемой кассеты типа Aladin, содержащей жидкий анестетик. Кассеты Aladin с анестетиком кодированы цветами для различных препаратов, а также кодированы магнитами, чтобы испарительная система аппарата Datex–Ohmeda ADU смогла идентифицировать тип вставленной кассеты. Кассеты заполняются, используя специфичные по анестетику заполнители.[48,82]

Хотя снаружи кассетный испаритель S/5 ADU выглядит заметно отличающимся, его функциональная анатомия (Рис. 25-23) очень схожа с испарителями Dräger Vapor 19.n и 20.n, Datex–Ohmeda Tec 4, Tec 5 и Tec 7. Система Aladin функционально схожа с традиционными испарителями, поскольку она также состоит из обходной камеры и камеры испарения. Фиксированный резистор находится в обходной камере, а сенсоры-измерители газотока расположены как в обходной камере, так и на выходе из камеры испарения. Сердцем кассетного испарителя S/5 ADU является электронно-регулируемый клапан контроля газотока, находящийся на выходе из камеры испарения. Этот клапан контролируется центральным блоком управления (ЦБУ). ЦБУ получает информацию от разных источников, включая ручку управления концентрацией, сенсор по давлению внутри камеры испарения, температурный сенсор внутри камеры испарения, блок измерения газотока внутри обходной камеры и блок измерения газотока на выходе из камеры испарения. ЦБУ также получает информацию от ротаметров о составе газа-носителя. Используя всю эту информацию, ЦБУ способен точно регулировать клапан контроля газотока для формирования желаемой концентрации анестетика на выходе. Надлежащий электронный контроль клапана контроля газотока является основой правильного функционирования этого испарителя.[48,83]

Фиксированный резистор располагается в обходной камере и вызывает раздвоение газотока на входе в испаритель на два потока (см. Рис. 25-23). Один поток проходит через обходную камеру, а другая порция поступает в камеру испарения и проходит через обратный контрольный клапан. Наличие этого контрольного клапана является уникальным отличием системы Aladin. Этот обратный клапан препятствует ретроградному потоку пара анестетика назад в обходную камеру, и его наличие обязательно при подаче десфлурана, если температура окружающей среды выше точки кипения десфлурана (22,8°C).[48] Точное количество газа-носителя, насыщенного парами анестетика, проходит через контрольный клапан потока, регулируемый ЦБУ. Этот поток затем соединяется с обходным потоком и направляется на выход испарителя.[48]

Как уже упоминалось при обсуждении испарителя Tec 6, управляемое испарение десфлурана представляет уникальную задачу, особенно если температура окружающей среды выше точки кипения десфлурана (22,8°C). При высоких температурах давление внутри камеры испарения увеличивается. Когда давление в камере испарения превысит давление в обходной камере, обратный контрольный клапан, расположенный на входе в камеру испарения, закрывается, чтобы предотвратить проникновение газа-носителя в камеру испарения. В этот момент газ-носитель поступает через обходную камеру и ее сенсор потока. В этих условиях электронно-управляемый регулятор газотока просто измеряет надлежащий поток чистого пара десфлурана, необходимого для достижения желаемой конечной концентрации, избранной пользователем. По крайней мере в одной публикации описана поломка контрольного клапана на входе в испаритель. В этом случае произошла передозировка анестетика в результате заброса десфлурана из камеры испарения назад в обходную камеру. Как следует из этой публикации, пользователям кассетного испарителя надо быть осторожными из-за этой потенциальной проблемы, особенно при использовании десфлурана.[83]

Во время использования с высоким газотоком или при использовании высокой концентрации (или в обоих случаях) происходит быстрое испарение большого количества анестетика. В результате температура оставшегося жидкого анестетика и самого испарителя снижается из-за потребления энергии в форме скрытой теплоты

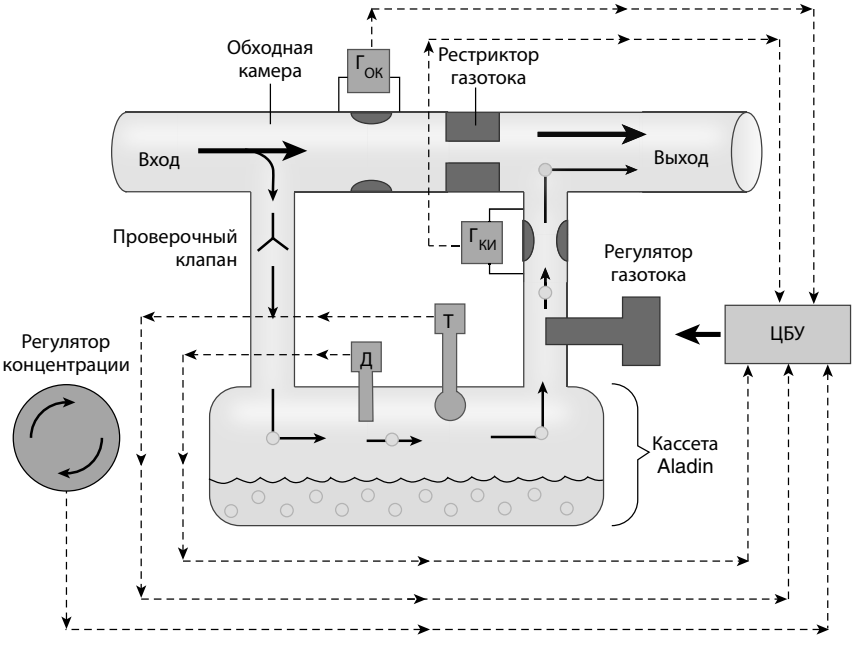


Рис. 25-23 Упрощенная схема кассетного испарителя Datex–Ohmeda Aladin. *Черные стрелки* внутри испарителя обозначают поток от ротаметров, а *желтые круги* обозначают пар анестетика. Сердцем испарителя является электронно-управляемый контрольный клапан газотока на выходе из камеры испарения. ЦБУ – центральный блок управления; $Г_{ОК}$ – блок измерения газотока, через обходную камеру; $Г_{КИ}$ – блок измерения газотока через камеру испарения; Д – сенсор давления; Т – температурный сенсор. *(Модифицированный материал из Andrews JJ: Operating Principles of the Datex–Ohmeda Aladin Cassette Vaporizer: A Collection of Color Illustrations. Вашингтон, Библиотека Конгресса, 2000.)*

парообразования. Чтобы устранить этот эффект охлаждения, кассета снабжена вентилятором, который подает теплый воздух от «резистора подогрева анестетика» через всю кассету для поднятия температуры, когда это необходимо. Этот вентилятор активируется при двух частых клинических ситуациях: (1) индукция и поддержание анестезии десфлураном и (2) индукция севофлураном.

Дыхательные контуры

Когда смесь газов от ротаметров и испарителя покидает наркозный аппарат, она затем поступает в дыхательный контур. Функция дыхательного контура заключается не только в том, чтобы доставить газы к больному, но также вывести углекислый газ. Углекислый газ можно убрать как продувкой адекватным количеством свежего газа, так и использованием абсорбентов (например, натронной извести). Нижеследующая дискуссия фокусируется на полузакрытых контурах и круговых системах.

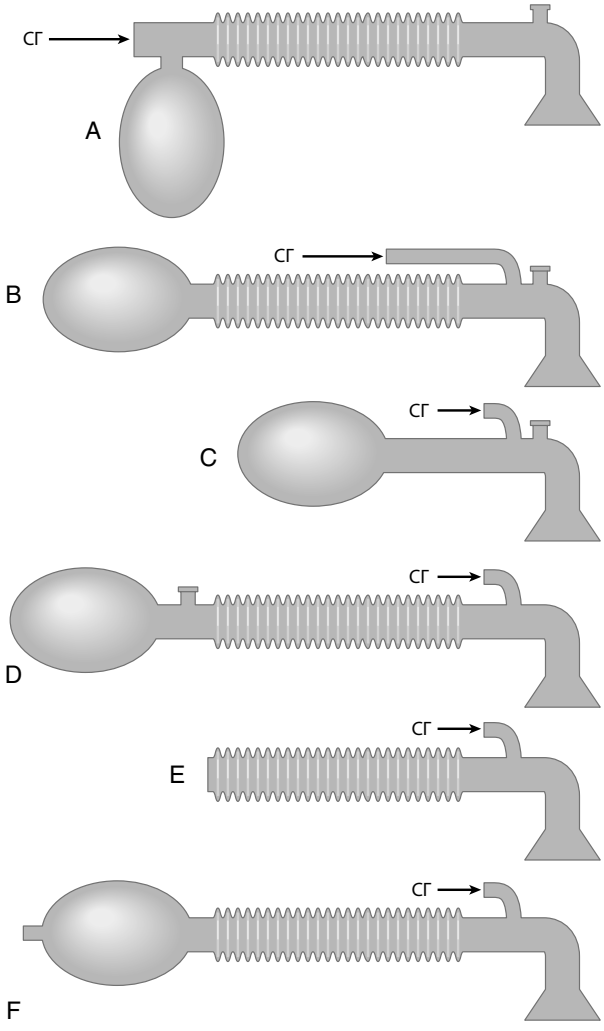


Рис. 25-24 Дыхательные контуры Мейплсона A-F. (*Воспроизведено с разрешения Willis BA, Pender JW, Mapleson WW: Rebreathing in a T-piece: Volunteer and theoretical studies of the Jackson–Rees Modification of Ayer's T-piece during spontaneous respiration. Br J Anesth 47:1239, 1975.*)

Контуры Мейплсона

В 1954 г. Mapleson описал и проанализировал пять различных полузакрытых анестезиологических контуров, и теперь они классически классифицируются как контуры Мейплсона и следуют под буквами от A до E (Рис. 25-24).[84] Позднее в 1975 г. Willis и соавт. описали контур F, который был добавлен к пяти изначальным контурам.[85] Контуры Мейплсона состоят из нескольких общих компонентов, включая лицевую маску, клапан сброса с пружиной, резервуарный шланг, шланг подачи свежего газа и резервуарный (дыхательный) мешок. Среди контуров Мейплсона выделяются три различные функциональные группы: A, BC и DEF. Контур Мейплсона A, также известный как контур Magill, имеет клапан сброса с пружиной, расположенный близко к лицевой маске, а свежий газоток поступает с противоположного конца контура около резервуарного мешка. В контурах B и C клапан сброса находится около маски, но шланг подачи свежего газа располагается ближе к больному. Резервуарный шланг и мешок служат в качестве слепого пространства, куда может собираться свежий газ, газ из мертвого пространства и альвеолярный газ. В контурах Мейплсона D, E и F или группе «T-образных» контуров свежий газ поступает ближе к больному, а избыток газа выбрасывается на противоположном конце контура.

Даже если компоненты и их комбинация выглядят просто, функциональный анализ контуров Мейплсона может быть сложным.[86,87] Количество повторно вдыхаемого углекислого газа в каждом типе контура зависит от многих факторов и включает следующие: (1) скорость свежего газотока, (2) минутную вентиляцию, (3) тип дыхания (спонтанное или управляемое), (4) дыхательный объем, (5) частоту дыхания, (6) соотношение вдоха к выдоху, (7) продолжительность паузы на выдохе, (8) пиковую скорость потока на вдохе, (9) объем резервуарного шланга, (10) объем дыхательного мешка, (11) масочную вентиляцию, (12) вентиляцию через эндотрахеальную трубку и (13) точку забора пробы CO_2.

Функционирование контуров Мейплсона лучше всего понимается при рассмотрении фазы выдоха респираторного цикла.[88] Иллюстрации различной компоновки контуров Мейплсона показаны на Рис. 25-24. Во время спонтанной вентиляции контур Мейплсона A является наиболее эффективным из всех шести контуров потому, что при этом требуется свежий газоток, равный всего лишь минутной вентиляции для предотвращения повторного вдыхания углекислого газа.[89] Однако при управляемой вентиляции этот контур является наименее эффективным потому, что требуется минутная вентиляция около 20 *л/мин* для предотвращения повторного вдыхания углекислого газа. Контуры D, E и F несколько более эффективны, чем B и C. Для предотвращения повторного вдыхания CO_2 контурам D, E и F требуется свежий газоток примерно в 2,5 раза выше минутной вентиляции, а для систем B и C – еще выше.[87]

Нижеследующее суммирует относительную эффективность различных контуров Мейплсона в отношении предотвращения повторного вдыхания углекислого газа при спонтанной вентиляции: A > DFE > CB. При управляемой вентиляции DFE > BC > A.[84,87] Контуры Мейплсона A, B и C в настоящее время используются редко, а контуры D, E и F достаточно часто. В США наиболее часто используемым контуром из группы DEF является контур Бейна.

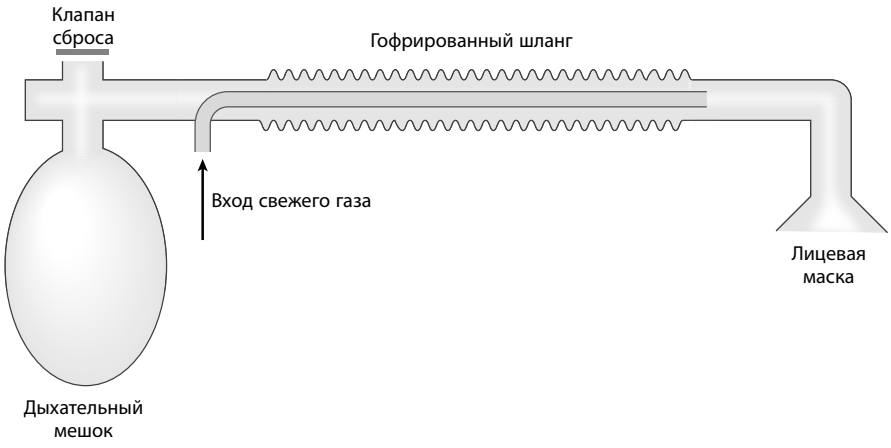


Рис. 25-25 Контур Бейна. (*Воспроизведено с разрешения из Bain JA, Spoerel WE: A streamlined anaesthetic system. Can Anaesth Soc J 19:426, 1972.*)

Контур Бейна

Контур Бейна – это пример коаксиального контура и модификация контура Мейплсона D. Свежий газоток поступает через узкую внутреннюю трубку, находящуюся внутри наружной гофрированной трубки.[90] Центральная трубка со свежим газом соединяется с наружной гофрированной трубкой около резервуарного мешка, но свежий газоток поступает в контур с конца пациента (Рис. 25-25). Выдыхаемые газы поступают в гофрированную трубку и выводятся через клапан выдоха около резервуарного мешка. Контур Бейна можно использовать для спонтанной и управляемой вентиляции. Свежий газоток, необходимый для предотвращения повторного вдыхания углекислого газа, должен в 2,5 раза превышать минутную вентиляцию.

Контур Бейна имеет много преимуществ перед другими контурами. Он легок, удобен, легко стерилизуется и может использоваться повторно. Сбор отработанных газов от клапана выдоха удобен, т.к. этот клапан располагается вдалеке от больного. Выдыхаемые газы в наружном шланге добавляют тепла к вдыхаемой свежей смеси при перекрестном теплообмене. Основными опасностями использования контура Бейна являются либо незамеченное рассоединение, либо пережимание внутреннего шланга. Эти проблемы могут привести к гиперкапнии в результате неадекватного газотока или увеличения сопротивления дыханию. Как и в случае с другими контурами, забитый антимикробный фильтр, расположенный между контуром Бейна и эндотрахеальной трубкой, может увеличить сопротивление в контуре. Это может вызвать гиповентиляцию и гипоксемию и даже имитировать симптомы и признаки тяжелого бронхоспазма.[91]

Наружный гофрированный шланг должен быть прозрачным, чтобы сделать возможным постоянный контроль за внутренней трубкой. Целостность внутреннего шланга можно оценить, как описал Pethick.[92] При этом способе в контур подается кислород с высокой скоростью, а конец со стороны больного обтурируется, пока полностью не заполнится резервуарный мешок. Затем отверстие открывается, и кислород поступает в контур. Если внутренний шланг не поврежден, со стороны конца пациента возникает эффект Вентури. Это вызывает снижение давления внутри контура, и в результате резервуарный мешок сдувается. С другой стороны, утечка во внутреннем шланге приводит к поступлению газотока в наружный шланг, и резервуарный мешок будет оставаться наполненным. Этот тест рекомендуется как часть преднаркозной проверки, если используется контур Бейна.

Круговые (циркуляционные) дыхательные контуры

За многие годы дизайн кругового дыхательного контура мало изменился от одного производителя к другому. Как индивидуальные компоненты, так и порядок их соединения одинаковы во многих основных компоновках. Однако в последние годы с усложнением технологической структуры рабочих станций в дизайне кругового контура произошли большие изменения. Эти изменения частично являются результатом попытки увеличить безопасность больного (например, внедрение разделителя свежего газотока и ограничителей давления на вдохе), но также позволяют внедрение других технологических изобретений. Двумя такими нововведениями в некоторых рабочих станциях явились (1) возврат к одноконтурным вентиляторам поршневого типа и (2) внедрение спирометрических устройств, расположенных в соединительном коннекторе вместо традиционного положения в шланге выдоха. Нижеследующая дискуссия фокусируется сначала на традиционном круговом контуре, а затем следует короткое обсуждение некоторых вариаций дизайна новейших круговых контуров.

Традиционный круговой дыхательный контур

Круговой контур остается наиболее популярной дыхательной системой в США. Он называется так потому, что его компоненты расположены по кругу (см. Рис. 25-7). Одна из версий традиционного кругового контура, часто называемая «универсальный F-контур» или «одноколенчатый контур», стала популярной в последние годы. Хотя эти контуры выглядят совсем иначе, по существу они имеют такую же функциональную организацию, как и традиционный круговой контур, и нижеследующее обсуждение применимо как к традиционному круговому контуру, так и к «универсальному F-контуру».

Круговой контур устраняет повторное вдыхание углекислого газа, используя абсорбенты, но допускает частичное вдыхание других выдыхаемых газов. Степень повторного вдыхания других выдыхаемых газов зависит от расположения компонентов контура и скорости свежего газотока. Круговой контур может быть полуоткрытым,

полузакрытым или закрытым в зависимости от количества поступающего свежего газотока.[93] В полуоткрытом контуре нет повторного вдыхания углекислого газа, и требуется очень высокий газоток. Полузакрытый контур ассоциируется с некоторым повторным вдыханием выдыхаемых газов и является наиболее широко используемым в США. В закрытом контуре свежий газоток точно соответствует потреблению газов больным. В закрытом контуре происходит полное повторное вдыхание выдыхаемых газов после абсорбции углекислого газа, и клапан сброса всегда остается закрытым.

Круговой контур (см. Рис. 25-7) состоит из семи первичных компонентов, включающих (1) источник свежего газотока, (2) обратный клапан вдоха и выдоха, (3) гофрированные шланги вдоха и выдоха, (4) Y-образный коннектор, (5) клапан сброса, типа клапана ограничения давления (КОД), (6) дыхательный мешок и (7) канистра, содержащая абсорбент углекислого газа. Клапаны вдоха и выдоха находятся в контуре, чтобы обеспечить однонаправленный газоток через гофрированные шланги. Свежий газоток подключают к круговому контуру присоединением его к отверстию выхода газов наркозного аппарата.

Возможны различные вариации кругового контура в зависимости от относительного положения обратных клапанов, клапана сброса, резервуарного мешка, абсорбера углекислого газа и места входа свежего газотока. Однако для предотвращения повторного вдыхания углекислого газа в *традиционном круговом контуре*, должны быть соблюдены три правила: (1) обратный клапан должен располагаться между больным и резервуарным мешком на шланге вдоха и шланге выдоха, (2) свежий газ не может поступать в контур между клапаном выдоха и больным и (3) клапан сброса не может располагаться между больным и клапаном вдоха. Если эти правила соблюдены, то любое расположение других компонентов предотвратит повторное вдыхание углекислого газа.[89] Некоторые новейшие рабочие станции используют менее традиционные круговые контуры. Два из таких контуров детально описываются ниже (см. «Вариации анестезиологических рабочих станций»).

Наиболее эффективное устройство кругового контура в отношении удержания свежего газотока – это когда один из обратных клапанов располагается ближе к пациенту, а клапан сброса находится сразу после клапана выдоха. Это расположение сводит к минимуму объем мертвого пространства и преимущественно выводит выдыхаемый альвеолярный газ. Более практичное расположение, используемое в большинстве современных наркозных аппаратов (см. Рис. 25-7), является несколько менее эффективным, поскольку допускает смешение альвеолярного газа и газа мертвого пространства до их выведения из контура.[94,95]

Основные преимущества кругового контура над другими дыхательными контурами включают (1) поддержание относительно стабильных концентраций вдыхаемого газа, (2) сохранение влаги и тепла и (3) предотвращение загрязнения операционной. Плюс к этому круговой контур можно использовать по закрытому или полузакрытому типу с очень низким газотоком. Основные недостатки кругового контура вытекают из сложности его устройства. Обычно круговой контур может иметь 10 или более соединений. Эти множественные места соединений могут привести к рассоединению, обструкции или утечке. В недавнем анализе неблагоприятных исходов анестезий, происходящих от аппаратуры доставки газов, более одной трети (25/72) исков были результатом рассоединений в дыхательном контуре.[1] Неисправность обратных клапанов может привести к проблемам, угрожающим жизни. Может возникнуть повторное вдыхание углекислого газа, если клапаны залипают в открытом положении, или полная окклюзия контура, если они залипают в закрытом положении. Если клапан выдоха залипает в закрытом положении, может произойти баротравма или травма объемом. Закупоренные фильтры в шланге выдоха кругового контура вызывают увеличение давление в дыхательных путях, гемодинамический коллапс и двухсторонний напряженный пневмоторакс. Причины обструкции и неисправностей в круговом контуре включают производственные дефекты, мусор, выделения больного и обструкцию при необычных обстоятельствах типа распыления альбутерола.[96-99] Некоторые аппараты типа Datex–Ohmeda 7900 SmartVent используют датчики в шланге вдоха и выдоха кругового контура. В одной публикации трещины в датчике потока вызывали утечку в круговом контуре, которую было трудно обнаружить.[100]

Абсорберы углекислого газа

В последнее время в литературе появилось много публикаций на тему неблагоприятных химических реакций между абсорбентами углекислого газа и ингаляционными анестетиками. Некоторые из этих неблагоприятных реакций довольно впечатляющие, как, например, взаимодействие севофлурана с высохшим абсорбентом Baralyme, приводящее к воспламенению в дыхательном контуре и серьезной травме для больного.[101,102] И хотя продолжают появляться другие источники воспламенения в дыхательном контуре,[103] проблема Baralyme-севофлуран уникальна в том смысле, что ничего необычного не добавляется или не убирается из дыхательного контура, чтобы произошла реакция между ними. Другие реакции десфлурана или севофлурана с высохшими абсорбентами, содержащими сильные щелочи, могут вызвать отсроченные проблемы или даже смерть больного от формирования побочных продуктов типа окиси углерода (CO) или соединения A[104]. Хотя абсорбенты могут вызывать проблемы, они являются важной составляющей кругового дыхательного контура. Различные дыхательные контуры выводят углекислоту с различной степенью эффективности. В закрытых и полузакрытых контурах требуется, чтобы углекислый газ абсорбировался из выдыхаемых газов во избежание гиперкапнии. Характеристиками идеального абсорбента углекислого газа являются отсутствие взаимодействия с широко применяемыми ингаляционными анестетиками, отсутствие токсичности, низкое сопротивление газотоку, низкая стоимость, простота в обращении и эффективность абсорбции углекислого газа.

Абсорбционная канистра

У современных наркозных аппаратов абсорбционная канистра (см. Рис. 25-7) состоит из одной или двух прозрачных канистр, соединенных друг с другом. Канистры могут заполняться сыпучим абсорбентом или картриджами, поставляемыми с фабрики уже заполненными. Гранулы сыпучего абсорбента могут создать клинически значительную утечку, если попадают между стенкой канистры и О-образной прокладкой абсорбера. Утечки также могут происходить при дефектном заполнении картрид-

жей, несоответствующем заводским спецификациям.[105] Картриджи также могут вызвать полную обструкцию кругового контура, если прозрачная упаковочная пленка не была удалена перед использованием.[106]

Химический состав абсорбентов

В настоящее время доступны две разновидности абсорбентов углекислого газа: натронная известь и гидроксид кальция (Amsorb). Наиболее широко используется натронная известь. Они служат для элиминации углекислого газа из дыхательного контура с различной степенью эффективности. Раньше часто использовался препарат под названием Baralyme или гидроксид бария. Это вещество в значительной степени взаимодействовало с современными ингаляционными анестетиками и было добровольно снято с продаж после нескольких публикаций в литературе о неблагоприятных последствиях (см. ниже).

Примерный состав натронной извести с высоким содержанием влаги: 80% гидроксида кальция, 15% воды, 4% гидроксида натрия и 1% гидроксида калия (в качестве катализатора). Добавляется небольшое количество силиката для получения силиката кальция и натрия. Эта добавка производит более твердые и стабильные гранулы и снижает формирование пыли. Абсорбционная эффективность натронной извести варьирует в обратной зависимости от твердости, и поэтому в современной натронной извести используется мало силиката. Гидроксид натрия является катализатором абсорбционных свойств натронной извести[107,108]. Baralyme – это смесь примерно 20% гидроксида бария и 80% гидроксида кальция. Она также может содержать немного гидроксида калия. Baralyme – абсорбент, обвиняемый в возникновении возгорания в дыхательном контуре при использовании с севофлураном. Гидроксид кальция – это новейший клинически доступный абсорбент углекислого газа. Он в основном состоит из гидроксида кальция и хлорида кальция и содержит два отвердителя: сульфат кальция и поливинилпирролидин. Эти два последних вещества служат для усиления твердости и пористости абсорбента.[109] Наиболее важным преимуществом извести гидроксида кальция является отсутствие сильных щелочей гидроксида натрия и калия. Отсутствие этих элементов устраняет нежелательную продукцию CO и нефротоксичного соединения A и может снизить или устранить возможность возгорания в дыхательном контуре.[110] Наиболее значительными недостатками извести гидроксида кальция являются (1) меньшая абсорбционная емкость – примерно на 50% ниже, чем у абсорбентов, содержащих сильные щелочи, и (2) более высокая стоимость.[111,112]

Размер абсорбтивных гранул был установлен со временем путем проб и ошибок. Размер гранул в настоящее время представляет собой компромисс между сопротивлением газотоку и абсорбционной эффективностью.[113] Чем меньше размер гранул, тем больше их поверхности используется для абсорбции. Однако при снижении размера гранул увеличивается сопротивление газотоку. Размер гранул натронной извести и бариевой извести (Baralyme), используемых клинически, колеблется между 4 и 8 mesh – размер, при котором абсорбционная поверхность и сопротивление газотоку оптимальны. Мера mesh – это количество отверстий на линейный дюйм сита, через которые могут пройти гранулы вещества. Размер в 4 mesh означает, что имеется четыре четвертьдюймовых отверстия на линейный дюйм. Соответственно, размер 8 mesh имеет восемь отверстий на линейный дюйм.[107]

Абсорбция углекислого газа абсорбентами типа натронной извести происходит посредством серии химических реакций, и это – не физический процесс типа впитывания в губку. Углекислый газ взаимодействует с водой с формированием угольной кислоты. Угольная кислота реагирует с гидроксидами с формированием карбоната натрия (или калия) и воды. Гидроксид кальция присоединяет карбонат с формированием карбоната кальция и гидроксида натрия (или калия). Уравнения выглядят следующим образом:

1. $CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3$
2. H_2CO_3 + 2NaOH (KOH) $\leftrightarrow$ Na_2CO_3 (K_2CO_3) + $2H_2O$ + Тепло
3. Na_2CO_3 (K_2CO_3) + $Ca(OH)_2 \leftrightarrow CaCO_3$ + 2NaOH (KOH)

Немного углекислого газа может реагировать напрямую с $Ca(OH)_2$, но эта реакция гораздо медленнее.

Абсорбционная емкость

Максимальное количество углекислого газа, которое способна абсорбировать натронная известь, составляет 26 *л* на 100 *г* абсорбента. Абсорбционная емкость гидроксида кальция значительно ниже и, согласно публикациям, составляет 10,2 *л* на 100 *г* абсорбента.[109,112] Однако, как упоминалось выше, абсорбционная емкость – это продукт как имеющейся химической реактивности, так и физического (гранулы) состояния. Когда гранулы слипаются в абсорбционных канистрах, неизбежно формируются небольшие проходы. Эти небольшие проходы направляют газы преимущественно через зоны более низкого сопротивления. Из-за этого явления функциональная абсорбционная емкость как натронной извести, так и гидроксида кальция может значительно снижаться. На практике в результате тунеллирования эффективность натронной извести может снижаться с 20 до 10 *л* углекислого газа на 100 *г* абсорбента.[114]

Индикаторы

Этиловый фиолетовый – это индикатор pH, добавляемый к натронной извести и гидроксиду кальция, чтобы помочь оценить функциональную целостность абсорбента. Это вещество представляет собой замещенный краситель трифенилметан с критической pH 10,3.[108] Этиловый фиолетовый меняет цвет с бесцветного на фиолетовый, когда pH абсорбента снижается в результате абсорбции углекислого газа. Когда абсорбент свежий, его pH превышает критический pH индикатора, который существует в бесцветной форме (Рис. 25-26A). Однако, когда абсорбент истощается, его pH падает ниже 10,3 и этиловый фиолетовый переходит в фиолетовую форму (Рис. 25-26B) из-за дегидратации алкоголя. Это изменение цвета указывает на то, что абсорбционная способность материала истощилась. К сожалению, в некоторых обстоятельствах этиловый фиолетовый не всегда может быть надежным индикатором функционального состояния абсорбента. Например, длительная экспозиция этилового фиолетового к флюоресцентному свету может привести к фотодеактивации этого красителя. Когда это происходит, абсорбент выглядит белым, даже если он имеет низкий pH и его абсорбционная емкость истощена.[115]

Некоторые новейшие абсорбционные материалы также могут включать индикаторы, которые могут

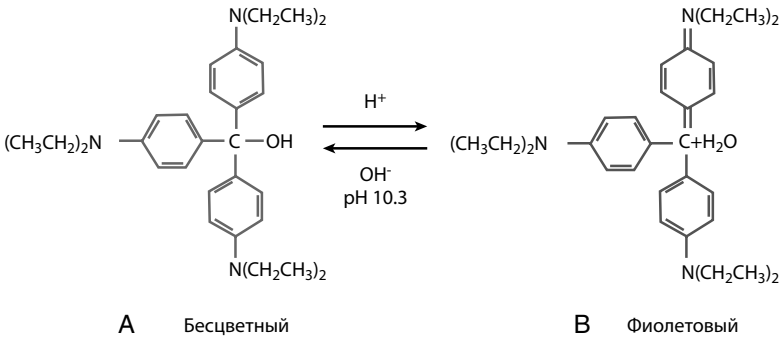


Рис. 25-26 A и **B**, Этиловый фиолетовый. См. подробности в тексте. *(Воспроизведено с разрешения из Andrews JJ, Johnston RV Jr, Bee DE, Arens JF: Photodeactivation of ethyl violet: A potential hazard of Sodasorb. Anesthesiology 72:59, 1990.)*

выявить, не произошло ли высушивания материала. Пользователи должны обратиться к руководству по эксплуатации от производителя, чтобы определить, используется ли в их абсорбентах этот тип индикаторов.

Взаимодействие ингаляционных анестетиков с абсорбентами

Очень важно иметь абсорбенты углекислого газа, которые не выделяют токсических частиц или паров и не производят токсических соединений при взаимодействии с ингаляционными анестетиками. Натронная известь и бариевая известь (Baralyme) в целом подходят под это описание, но ингаляционные анестетики в некотором роде взаимодействуют с абсорбентами. С исторической точки зрения трихлорэтилен реагировал с натронной известью с образованием токсических соединений. В присутствии щелочей и тепла трихлорэтилен разлагается на нейротоксин дихлорацетилен, который может вызывать повреждение черепно-мозговых нервов и энцефалит. Также образуется фосген, сильный легочной раздражитель, способный вызвать респираторный дистресс-синдром взрослых.[116]

Севофлуран выделяет продукты деградации при реакции с абсорбентами углекислого газа.[104,117,118] Основной продукт деградации – это соединение олефина, известное как флюорометил-2,2-дифлюоро-1-(трифлюорометил) виниловый эфир или соединение А. Во время анестезии севофлураном факторы, приводящие к увеличению концентрации соединения А, включают (1) методики с низким газотоком или по закрытому контуру, (2) использование извести бария, а не натронной извести, (3) высокие концентрации севофлурана в дыхательном контуре, (4) высокую температуру абсорбента и (5) свежий абсорбент.[117-120] Интересно, что дегидратация извести бария увеличивает концентрацию соединения А, а дегидратация натронной извести снижает ее концентрацию.[121,122] Очевидно, что продукты деградации, выделяемые в клинических ситуациях, не вызывают побочных эффектов у людей, даже при анестезии низким потоком,[119] но для полного подтверждения этого требуются дальнейшие исследования.[123-125]

Высохшие абсорбенты с сильными щелочами способны разлагать современные ингаляционные анестетики до клинически значимых концентраций CO, а также трифторметана, который может препятствовать мониторингу газов.[104] При определенных обстоятельствах этот процесс может произвести очень высокие концентрации карбоксигемоглобина, достигающие 35% и выше.[126] Высокие уровни CO более вероятны после продолжительного контакта между абсорбентом и анестетиками, а также после неиспользования абсорбера более 2 дней, особенно после выходных. Поэтому, публикации клинических случаев отравления CO описывали в основном больных, подвергавшихся анестезии в понедельник, по-видимому, из-за постоянного газотока из наркозного аппарата, который высушивал абсорбент за время выходных.[127,128] Свежий газоток со скоростью 5 *л/мин* или выше через дыхательный контур и абсорбент (без наличия больного) достаточен для критического высушивания абсорбционного материала. Ситуация ухудшается, если отсоединить дыхательный мешок от дыхательного контура. Отсутствие мешка способствует ретроградному газотоку через круговой контур (см. Рис. 25-7).[126] Поскольку створка клапана вдоха оказывает некоторое сопротивление газотоку, свежий газоток идет ретроградно по пути меньшего сопротивления через абсорбент и выходит через 22-*мм* отверстие, куда обычно прикрепляется мешок.

Несколько факторов увеличивают продукцию CO и, соответственно, уровень карбоксигемоглобина, включая (1) конкретный ингаляционный анестетик (для равной МАК, величина продукции CO по убывающей: десфлуран ≥ энфлуран > изофлуран >> галотан = севофлуран), (2) сухость абсорбента (полностью сухой абсорбент продуцирует больше CO, чем влажный), (3) тип абсорбента (при равном содержании воды Baralyme производит больше CO, чем натронная известь), (4) температуру (повышение температуры увеличивает продукцию CO), (5) концентрацию анестетика (больше CO производится при более высоких концентрациях анестетика),[129] (6) низкий газоток и (7) снижение размера экспериментального животного (пациента) на 100 *г* абсорбента.[104,130]

Было предложено несколько способов снижения частоты экспозиции пациентов к CO под общей анестезией.[128] Эти способы включают (1) образование персонала относительно причин продукции CO; (2) выключение наркозного аппарата в конце рабочего дня, чтобы газоток не иссушал абсорбент; (3) замену абсорбента, если во время утренней проверки было обнаружено, что через ротаметры идет газоток; (4) увлажнение сухого абсорбента добавлением воды[112]; (5) замену химического состава натронной извести для снижения или элиминации гидроксида калия (в настоящее время имеются такие абсорбенты: Dragersorb 800 Plus, Sofnolime и Spherasorb) и (6) использование абсорбента типа гидроксида кальция без гидроксидов натрия и калия. Изъятие гидроксидов натрия и калия из сухой натронной извести снижает или устраняет деградацию десфлурана до CO и севофлурана до соединения А, но не ухудшает абсорбцию углекислого газа.[110,131]

Одним из очень редких, но потенциально жизнеугрожающих осложнений, относящихся к использованию абсорбентов углекислого газа, является воспламенение в дыхательном контуре. Конкретно это может случиться в результате взаимодействия между абсорбентами с сильными щелочами (в особенности Baralyme) и сево-

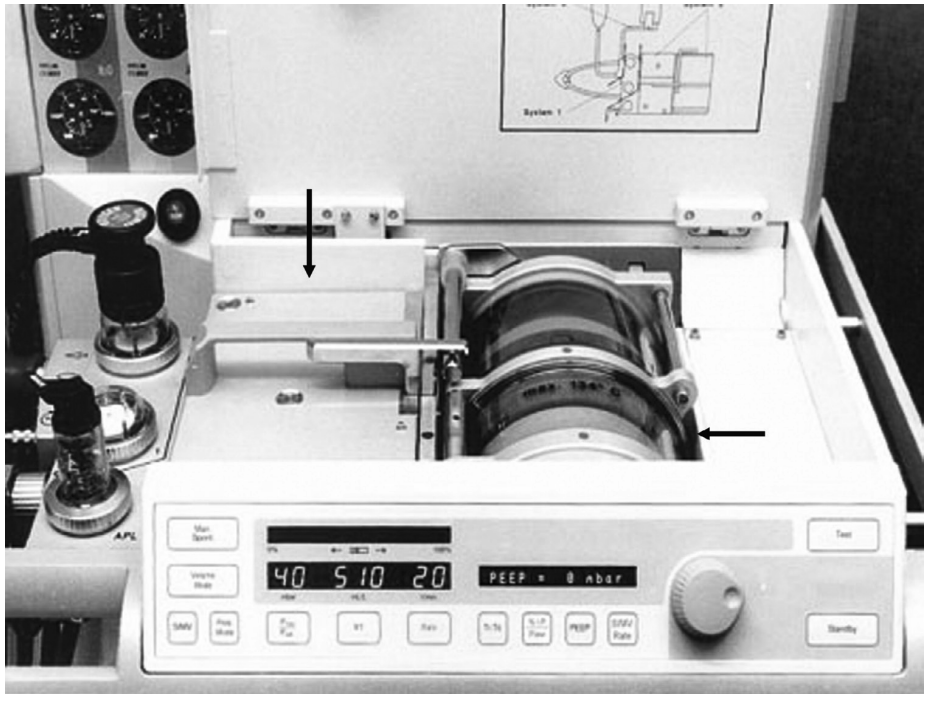


Рис. 25-27 Dräger Medical Narkomed 6000 с вентилятором одинарного контура. Горизонтальная стрелка указывает на блок поршневого цилиндра вентилятора Divan. Вертикальная стрелка указывает на прямоугольный клапан для разделения свежего газотока

флураном. В августе 2003 Abbott Laboratories изменила вкладыш к севофлурану, объясняющий это явление и условия, при котором оно может возникнуть. Почти год спустя, осенью 2004, появилось несколько сообщений, описывающих травмы у пациентов (все случаи были с Baralyme). Похоже, что когда сухой абсорбент с сильными щелочами взаимодействует с севофлураном, температура абсорбера может увеличиваться до нескольких сотен градусов.[102] Увеличение температуры, формирование воспламеняющихся продуктов деградации (формальдегид, метанол и муравьиная кислота) и наличие среды с кислородом или закисно-кислородной смеси обеспечивают все условия, необходимые для возникновения пожара.[104] Избегание комбинации севофлурана с сухими абсорбентами, содержащими сильные щелочи, в особенности Baralyme, – это наилучший способ предотвращения потенциально жизнеугрожающих осложнений.

Вентиляторы наркозных аппаратов

Вентилятор современного наркозного аппарата служит механической заменой ручной вентиляции мешком с использованием кругового контура, контура Бейна или другого дыхательного контура. Еще в конце 1980-х гг. вентиляторы наркозных аппаратов были всего лишь дополнением к аппарату. В настоящее время они приобрели центральную роль в новейших рабочих станциях анестезии. В дополнении к обычной роли вентилятора в современных рабочих станциях появились многие функции вентиляторов интенсивной терапии (Рис. 25-27). Пользователи должны помнить, что даже если между современными вентиляторами на наркозных аппаратах и вентиляторами в отделениях реанимации существует больше схожих функций, чем раньше, все же остается фундаментальная разница в параметрах вентиляции и системе управления вентиляторами. Это обсуждение фокусируется на классификации, принципах работы и опасностях, связанных с современными вентиляторами наркозных аппаратов.

Классификация

Вентиляторы могут квалифицироваться согласно источнику энергоснабжения, приводному механизму, механизму переключения с вдоха на выдох и типу мехов.[132,133] Нижеследующие параграфы описывают классификацию вентиляторов и терминологию прежде, чем перейти к описанию конкретных вентиляторов рабочих станций.

Источник энергии

Источник энергии, необходимый для работы вентилятора, может быть в виде сжатого газа, электричества или того и другого. Старым пневматическим вентиляторам требовался только пневматический источник энергии для нормального функционирования. Современные электронные вентиляторы фирм Dräger Medical, Datex–Ohmeda и других требуют только электроэнергии или сочетания электрического и пневматического привода.

Приводной механизм и описание контуров

В современных рабочих станциях чаще всего используются вентиляторы с двойным контуром. Обычно эти вентиляторы имеют пневматический привод. В вентиляторах с двойным приводом движущей силой является газ под давлением, сжимающий емкость, аналогичную дыхательному мешку и известную как мех вентилятора. Мех, в свою очередь, обеспечивает вентиляцию больного. Движущим газом в вентиляторах Datex–Ohmeda 7000, 7810, 7100 и 7900 является 100% кислород. В аппаратах североамериканского Dräger AV-E и AV-2+ устройство по принципу Вентури смешивает кислород и воздух. Некоторые новейшие рабочие станции позволяют пользователю выбирать между сжатым воздухом и кислородом в качестве движущего газа.

За последние годы с введением круговых контуров, включающих разделение свежего газотока, произошло

возрождение использования вентиляторов с механическим приводом. Эти вентиляторы «поршневого» типа используют вместо сжатого газа компьютерно-управляемый шаговый двигатель для приведения в движение газа в дыхательном контуре. В этих вентиляторах вместо двойного контура с газом больного в одном и приводным газом в другом существует единственный газовый контур больного. Поэтому они классифицируются как поршневые вентиляторы с единственным газовым контуром. Поршень работает по принципу поршня в шприце для доставки желаемого дыхательного объема или создания давления в дыхательных путях больного. Сложные компьютеризированные схемы управления способны обеспечить продвинутые режимы вентиляции типа синхронизированной перемежающейся минутной вентиляции (SIMV), вентиляции, управляемой по давлению (PCV) и вентиляции с поддержкой давлением в дополнение к традиционной механической вентиляции. Поскольку механический вдох доставляется больному без использования сжатого газа для раздувания меха, эти вентиляторы потребляют значительно меньше сжатого газа, чем традиционные пневматические вентиляторы. Это улучшение эффективности может иметь клиническое значение, когда рабочая станция используется в условиях отсутствия центральной подачи газов (например, вне операционной или при офисном типе анестезиологической практики).

Механизм переключения с вдоха на выдох

Большинство вентиляторов наркозных аппаратов имеют временно́й цикл и обеспечивают вентиляционную поддержку в управляемом режиме. Фаза вдоха инициируется временным устройством. Старые пневматические вентиляторы использовали жидкостное временно́е устройство. Современные электронные вентиляторы используют электронное временное устройство и поэтому классифицируются как циклические по времени и электронно-управляемые. Более продвинутые режимы типа SIMV, PCV и те, что имеют опцию поддержки давлением, могут также содержать переменный пороговый триггер по давлению. При таких режимах сенсоры давления обеспечивают обратную связь к системе управления вентилятором, чтобы определить, когда начать или завершить респираторный цикл.

Классификация мехов

Направление движения меха во время *фазы выдоха* определяет классификацию мехов. Поднимающийся (стоячий) мех поднимается во время фазы выдоха (Рис. 25-28B), а опускающийся (висячий) мех опускается во время фазы выдоха. Старые пневматические вентиляторы и некоторые новые рабочие станции используют утяжеленный опускающийся мех, но большинство современных электронных вентиляторов имеют поднимающийся мех. Из двух вариантов, поднимающийся мех более безопасен. Поднимающийся мех не будет заполняться, если происходит полное рассоединение контура. Однако опускающийся мех будет продолжать движение вверх и вниз, несмотря на рассоединение с пациентом. Газ под давлением поднимает мех вверх во время фазы вдоха. Во время фазы выдоха в дыхательный контур привлекается окружающий воздух в месте рассоединения, поскольку сила притяжения действует на утяжеленный мех. Монитор рассоединения по давлению и монитор по объему могут быть дезинформированы, даже если рассоединение полное (см. «Проблемы с дыхательными контурами»).[33]

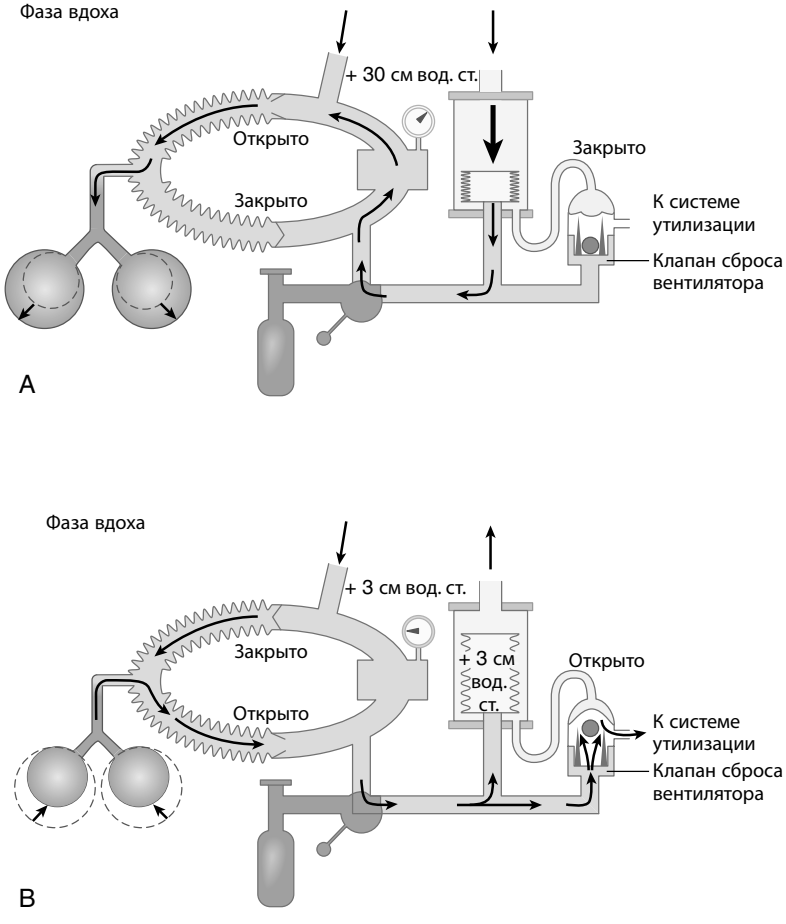


Рис. 25-28 Фазы вдоха (**A**) и выдоха (**B**) в традиционном круговом контуре с вентилятором с поднимающимся мехом. Мех физически отделяет приводной газ от газового контура пациента. Контур приводного газа располагается вне меха, а газовый контур пациента находится внутри меха. Во время фазы вдоха (**A**) приводной газ проникает в камеру меха, что вызывает увеличение давления внутри этой камеры. Это вызывает закрытие клапана сброса вентилятора, препятствуя выходу наркозной смеси в систему утилизации газов и сжатию меха, доставляя, таким образом, наркозную смесь внутри меха в легкие пациента. Во время фазы выдоха (**B**) давление внутри камеры меха и шланга, ведущего к клапану сброса, падает до нуля, что заставляет открываться часть клапана сброса вентилятора («шляпку гриба»). Выдыхаемый пациентом газ наполняет мех, прежде чем он начнет сбрасываться в систему утилизации, потому, что в основание клапана сброса вентилятора встроен утяжеленный шарик. Утилизация происходит только во время фазы выдоха потому, что клапан сброса вентилятора открывается только во время фазы выдоха. *(Перепечатано с разрешения из Andrews JJ: The Circle System. A Collection of 30 Color Illustrations. Washington, DC, Library of Congress, 1998.)*

Дизайн некоторых современных рабочих станций вернулся к опускающемуся меху, чтобы внедрить разделение свежего газотока (Dräger Medical Julian и Datascope Anestar). Неотъемлемой функцией безопасности любой рабочей станции анестезии, использующей опускающийся мех, является тревога по уровню CO_2 и апноэ, которую нельзя выключить при использовании вентилятора.

Рабочие принципы вентиляторов с поднимающимся мехом

Примерами современных электронных вентиляторов с поднимающимся мехом и двойным контуром являются Dräger Medical AV-E и AV-2+ и серии Datex–Ohmeda 7000, 7800 и 7900. Общая схема вентилятора с поднимающимся мехом приведена на Рис. 25-28. Его можно рассматривать как дыхательный мешок (мех) внутри прозрачной пластиковой коробки. Мех физически отделяет контур приводного газа от контура пациента. Приводной контур находится снаружи меха, а контур больного, внутри меха. Во время фазы вдоха (см. Рис. 25-28A) приводной газ поступает в камеру меха, что вызывает увеличение давления внутри нее. Это увеличение давления отвечает за два действия. Во-первых, закрывается клапан вентилятора, предотвращая выход наркозной смеси в систему утилизации. Во-вторых, мех сжимается и наркозная смесь доставляется в легкие пациента. Это сжатие аналогично сжатию дыхательного мешка рукой анестезиолога.[48]

Во время фазы выдоха (см. Рис. 25-28B) приводной газ выходит из меха. Это вызывает падение атмосферного давления внутри меха и в шланге, ведущем к клапану сброса вентилятора. Снижение давления на клапан сброса вентилятора побуждает часть клапана, называемую «шляпкой гриба», открыться. Выдыхаемые больным газы заполняют мех перед тем, как начнется их сброс в систему утилизации. Мех заполняется в первую очередь потому, что утяжеленный шарик (такой же, как используется в клапанах положительного давления в конце выдоха, ПДКВ) или похожее устройство вмонтировано в основание клапана сброса вентилятора. Поскольку этот шарик создает противодавление в 2-3 *см вод. ст.*, утилизация начинается только после того, как мех полностью наполнится и давление внутри меха превысит порог давления «шарикового клапана». Такое устройство приводит к созданию 2-3 *см вод. ст.* ПДКВ на всех вентиляторах с поднимающимся мехом в дыхательном контуре при использовании вентилятора. Утилизация газов происходит только во время фазы выдоха потому, что клапан сброса вентилятора открыт только во время выдоха.[47]

Для пользователей важно понимать, что на большинстве рабочих станций газоток от наркозного аппарата в дыхательный контур происходит постоянно и не зависит от активности вентилятора. Во время фазы вдоха при механической вентиляции клапан сброса вентилятора закрыт (см. Рис. 25-28A), а КОД дыхательной системы (клапан сброса) чаще всего находится вне контура. Поэтому легкие больного получают объем газа из меха плюс от ротаметров во время фазы вдоха. Факторы, влияющие на корреляцию между установленным дыхательным объемом и выдыхаемым дыхательным объемом, включают установки на ротаметрах, время вдоха, комплайнс дыхательного контура, наружные утечки и положение сенсора по дыхательному объему. Чаще всего объем, получаемый от ротаметров во время вдоха, нейтрализуется объемом, потерянным на комплайнс дыхательного контура, и установленный дыхательный объем обычно равен выдыхаемому дыхательному объему. Однако, при определенных условиях, как, например, при ненужной активации экстренной подачи кислорода во время фазы вдоха, может произойти баротравма или травма объемом (или обе) потому, что излишнее давление и объем не всегда смогут быть выпущены из кругового контура.[47]

Проблемы и опасности

С вентиляторами наркозных аппаратов связано большое количество проблем, включая проблемы с дыхательным контуром, мехом и панелью управления.

Проблемы традиционного кругового контура

Неправильная сборка и рассоединение дыхательного контура являются ведущими причинами критический ситуаций при анестезии.[1,134] Наиболее частым является рассоединение на уровне Y-образного коннектора. Рассоединение бывает полным или частичным (утечка). В прошлом, со старыми абсорберами, частой причиной утечки было незакрытие КОД (клапан сброса) при начале механической вентиляции легких. В современных рабочих станциях переключатель мешок/вентилятор практически устранил проблему потому, что КОД обычно располагается вне контура, когда выбран режим вентилятора. Предшествующие утечки могут существовать в сжатом, гофрированном, одноразовом дыхательном контуре.[135] Как упоминалось ранее, рассоединения и утечки быстро проявляются в вентиляторах с поднимающимся мехом, поскольку мех не будет наполняться.[33]

Существует несколько мониторов рассоединения. Наиболее важным монитором является бдительный анестезиолог, мониторирующий дыхание и движения грудной клетки в дополнение к механическим (спирометры и сенсоры давления) и физиологическим мониторам.

Пневматические и электронные мониторы давления помогают при диагностике рассоединений. Факторы, влияющие на эффективность монитора, включают место рассоединения, положение сенсора давления, уровень порога тревоги по пределу давления, инспираторный газоток и сопротивление рассоединенного дыхательного контура[136,137]. У разных рабочих станций и вентиляторов – разные расположения сенсоров давления в дыхательных путях и разные значения порога тревоги по пределу давления. Порог тревоги по пределу давления может быть установлен производителем или может быть настроен. Звуковая или визуальная тревога активируется, если пиковое давление на вдохе в дыхательном контуре не превышает порог тревоги по пределу давления. Когда настраиваемый порог тревоги по пределу давления имеется на аппарате, как на многих станциях Dräger Medical, пользователь должен настроить тревогу по пределу давления на 5 *см вод. ст.* ниже пикового давления на вдохе. В аппаратах с «автонастройкой» при включении пороговый предел автоматически устанавливается от 3 до 5 *см вод. ст.* ниже пикового давления на вдохе в настоящий момент. В таких аппаратах сбой перенастройки тревоги порогового давления может привести к сигналу тревоги типа «апноэ по давлению» или «низкий порог». Рис. 25-29 иллюстрирует, как частичное рассоединение (утечка) может быть не распознано монитором низкого давления,

если порог тревоги по пределу давления установлен слишком низко или слишком низки заводские установки.

Мониторы по объему помогают распознать рассоединения. Мониторы объема могут определять дыхательный объем на выдохе, дыхательный объем на вдохе, минутный объем или все три параметра. Пользователь должен установить рамки высокого и низкого пределов по объему слегка выше и ниже выдыхаемых объемов. Например, если выдыхаемый минутный объем 10 *л/мин*, то обоснованные пределы тревог могут быть 8-12 *л/мин*. Многие вентиляторы Datex–Ohmeda оснащены датчиками объема*, использующими турбинную технологию с инфракрасным светом. Эти датчики объема обычно располагаются в шланге выдоха дыхательного контура и поэтому измеряют дыхательный объем на выдохе. В дыхательном контуре аппарата Datex–Ohmeda S/5 ADU помещен специальный блок, известный как спирометрический коннектор D-Lite. Это устройство помещено на уровне соединения с больным и обеспечивает измерение объемов вдоха и выдоха, а также давления (см. «Вариации анестезиологических рабочих станций»). Если старые инфракрасные датчики подвергнуть воздействию прямых лучей хирургической лампы, то они будут выдавать неверные показания объемов, если хирургический свет взаимодействует с инфракрасным датчиком.[138] В аппаратах типа Datex–Ohmeda Aestiva, Aespire и других рабочих станциях с вентиляторами 7100 или 7900 SmartVent используются другие виды датчиков объема выдоха. Обычно эти аппараты используют технологию дифференциальных датчиков давления для определения объемов вдоха и выдоха и для измерения давления в дыхательных путях. Рабочие станции Dräger Medical Narkomed 6000 серии, 2B и GS обычно используют ультразвуковые датчики потока на шланге выдоха. Другие аппараты Dräger измеряют объем выдоха с помощью технологии датчика «горячего провода»**. При этом типе сенсора два небольших платиновых проводка нагреваются электричеством до высокой температуры. Когда газ проходит около этих нагретых проводков, они остывают. Количество энергии, необходимое для поддержания температуры проводка, пропорционально объему газа, протекающему мимо него. Эта система была описана в одной публикации о случайном воспламенении в дыхательном контуре.[103]

Мониторы углекислого газа являются, возможно, наилучшими приборами для диагностики рассоединения контура пациента. Концентрация углекислого газа измеряется около Y-образного коннектора напрямую (в основном потоке, *англ.* main stream) или путем аспирации пробы газа в прибор (боковой поток, *англ.* side stream). Неожиданное изменение разницы между концентрацией углекислого газа на вдохе и выдохе или полное отсутствие измеряемого углекислого газа указывают на рассоединение, отсутствие вентиляции или другие проблемы.[33]

К сожалению, нередко встречается неправильная сборка дыхательного контура. Несмотря на попытки комитетов по стандартам устранить эту проблему путем внедрения различных диаметров к различным шлангам и разъемам, эти случаи продолжаются. Рабочие станции, дыхательные контуры, вентиляторы и системы утилизации включают многие из этих специфичных по диаметру коннекторов. Мастерство пользователей в попытках перехитрить свои «защищенные от дурака» наркозные аппараты приводило к тому, что различные шланги либо по-умному, либо с помощью грубой силы присоединялись к несоответствующим коннекторам и даже к различным другим твердым цилиндрическим выпячиваниям наркозного аппарата.[33]

Может возникнуть окклюзия (обструкция) дыхательного контура. Эндотрахеальные трубки могут перегибаться. Шланги на протяжении дыхательного контура могут блокироваться либо изнутри, либо снаружи, что может отразиться на газотоке и иметь серьезные последствия. Например, блокада бактериального фильтра в шланге выдоха в круговом контуре может привести к двухстороннему напряженному пневмотораксу.[97] Неправильная установка компонентов, чувствительных к направлению газотока, может привести к состоянию полного отсутствия газотока.[33] Примеры этих компонентов включают некоторые клапаны ПДКВ и каскадные увлажнители. В зависимости от места окклюзии по отношению к сенсору давления тревога по высокому давлению может оповестить анестезиолога об этой проблеме.

Излишний газоток в дыхательный контур от наркозного аппарата во время фазы вдоха может вызвать баротравму. Наилучшим примером этого явления является экстренная подача кислорода. Излишний объем не может быть изгнан из системы во время вдоха потому,

* Строго говоря, речь здесь и далее идет о *датчиках потока*, а объем получается интегрированием их сигнала по времени *(Прим. гл. ред. пер.)*

** Описанный ниже датчик потока называется термоанемометром *(Прим. гл. ред. пер.)*

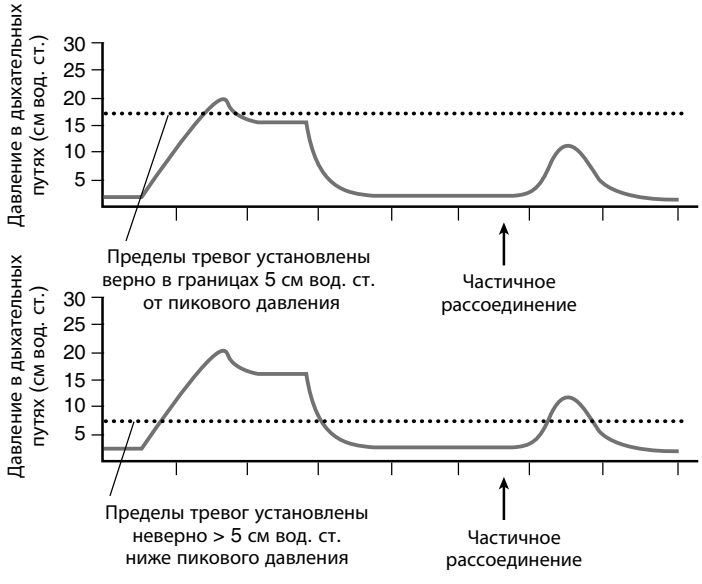


Рис. 25-29 Порог тревоги по пределу давления. **Верх**, Порог тревоги по пределу давления (точечная линия) настроен правильно. Тревога активируется, когда происходит частичное рассоединение (стрелка) потому, что порог тревоги по пределу давления не превзойден давлением внутри дыхательного контура. **Низ**, Частичное рассоединение не распознано монитором давления потому, что порог тревоги по пределу давления был установлен слишком низко. *(Воспроизведено с разрешения из Baromed Breathing Pressure Monitor. Operator's Instruction Manual. Telford, PA, North American Dräger, August 1986.)*

что клапан сброса вентилятора закрыт, а КОД находится вне контура.[47] Тревога по высокому давлению, если имеется, может активизироваться, если давление становится излишним. У многих аппаратов Dräger Medical активизируются звуковая и визуальная тревоги, когда превышается порог высокого давления. В аппарате Modulus II Plus System вентилятор Datex–Ohmeda 7810 автоматически переключается с фазы вдоха на фазу выдоха, когда превышается порог пикового давления.

На рабочих станциях, оснащенных регулируемыми ограничителями по давлению на вдохе (например, Datex–Ohmeda S/5 ADU, Aestiva, Dräger Medical Narkomed 6000 серии, 2B, 2C, GS и Fabius GS), максимальное давление на вдохе может быть установлено пользователем до желаемого пикового давления в дыхательных путях. Регулируемый клапан сброса давления будет открываться, когда достигается давление, установленное пользователем. Это теоретически предупреждает создание избыточного давления в дыхательных путях. К сожалению, эта функция зависит от того, что пользователь установит соответствующее давление «сброса». Если установка слишком низка, то может создаваться недостаточное давление вентиляции и приводить к неадекватной минутной вентиляции, а если установка слишком высока, избыточное давление в дыхательных путях все равно может создаться и привести к баротравме. Аппарат поршневого типа Fabius GS, как и другие, может также включать в себя установленный производителем клапан безопасности по давлению на вдохе, который открывается при определенном давлении, например, 75 *см вод. ст.*, чтобы снизить риск баротравмы. Все они, однако, не могут заменить бдительности анестезиолога.

Проблемы сборки меха

Вокруг меха также могут возникнуть утечки. Неправильное положение пластикового колпака может привести к неадекватной вентиляции потому, что часть приводного газа стравливается в атмосферу. Дырка в мехе может привести к перераздуванию альвеол, возможной баротравме при использовании некоторых вентиляторов потому, что приводной газ под высоким давлением может поступать в контур пациента. Концентрация кислорода в газовой смеси больного может возрасти, если приводной газ состоит из 100% кислорода, или снизится, если приводной газ состоит из смеси воздуха с кислородом.[139]

Клапан сброса вентилятора также может создать проблемы. Если клапан несостоятелен, то может развиться гиповентиляция потому, что газовая смесь будет поступать в систему утилизации, а не к пациенту во время фазы вдоха. Молекулы газа будут преимущественно идти в систему утилизации потому, что в ней меньше сопротивления, и давление в системе утилизации может быть ниже атмосферного. Несостоятельность клапана сброса может произойти из-за отсоединения соединительного шланга, разрыва клапана или повреждения его заслонки.[140,141] Залипший клапан сброса вентилятора в закрытом или частично закрытом состоянии может вызвать баротравму или нежелательное ПДКВ.[142] Излишнее отрицательное давление из системы утилизации может прижать заслонку клапана сброса вентилятора к ее седлу и закрыть клапан во время фаз вдоха и выдоха.[33] В этом случае давление в дыхательном контуре возрастает потому, что избыток наркозной смеси не может сбрасываться. Важно заметить, что во время фазы выдоха некоторые новейшие аппараты Datex–Ohmeda (S/5 ADU, 7100 и 7900 SmartVent) утилизируют как избыток газовой смеси пациента, так и избыток приводного газа вентилятора. Это означает, что когда клапан сброса вентилятора открывается и отработанная наркозная смесь стравливается из дыхательного контура, приводной газ из мехов соединяется с ней и тоже поступает в систему утилизации. При определенных обстоятельствах большие объемы отработанных газов могут переполнить систему утилизации и привести к загрязнению операционной наркозной смесью (см. «Системы утилизации»). Другие механические проблемы, которые могут возникнуть, включают утечку внутри системы, сломанные регуляторы давления и сломанные клапаны. Нечастые проблемы типа блокированного глушителя в вентиляторе Dräger AV-E тоже могут привести к баротравме. В этом случае обструкция выхода приводного газа закрывает клапан сброса и избыток газовой смеси пациента не может быть стравлен.[143]

Панель управления и проблемы энергоснабжения

Панель управления может быть источником электрических и механических проблем. Сбой электроснабжения может быть полным или частичным, где последний более очевиден. Поскольку рабочие станции анестезии становятся все более зависимыми от встроенной контрольно-управляемой системы, нарушения энергоснабжения могут стать более важными. Запасные батареи предназначены для продолжения функционирования необходимой электроники аппарата при коротких отключениях электричества (до нескольких часов). Однако даже при их наличии в случае отключения электричества иногда необходимо «перезагрузиться» после сбоя подачи электричества. В этот период времени наличие определенных функций аппарата типа ручной или механической вентиляции может быть вариабельным. Несколько случаев сбоя электроснабжения, который мог потенциально привести к воспламенению в операционной, было опубликовано вскоре после выпуска аппарата Dräger Medical Narkomed 6000. Проблемы с электрическим контуром этого аппарата привели к правильному решению отозвать эти аппараты из обращения в ноябре 2002 г.[144]

Вариации анестезиологических рабочих станций

С внедрением новых технологий часто появляется необходимость адаптации существующей технологии для их успешной интеграции в используемые аппараты. В противном случае может потребоваться более полное реконструирование всей рабочей станции. Одной из адаптаций в наркозном аппарате являются две новые вариации кругового контура. Первую вариацию можно найти в аппарате Datex–Ohmeda S/5 ADU (см. Рис. 25-1), а вторую в аппарате Dräger Narkomed 6000 серии (см. Рис. 25-2) и в станциях Fabius GS. Поскольку использование кругового контура – это фундаментальная ежедневная практика для большинства анестезиологов, то необходимо четкое понимание этих новых систем для их безопасной эксплуатации.

Аппарат Datex–Ohmeda S/5 ADU

Аппарат Datex–Ohmeda S/5 ADU (см. Рис. 25-1) впервые был выпущен как AS/3 ADU в 1998 г. Вместе с обстоятель-

ными функциями безопасности и интегрированным дизайном, устранившим стеклянные трубки ротаметров и традиционные испарители взамен на компьютерный экран с цифровым газотоком и встроенный кассетный испаритель Aladin, аппарат и внешне стал выглядеть радикально по-другому. Только после тщательного осмотра становится очевидным и другое уникальное свойство аппарата ADU. Принципиальным отличием кругового контура аппарата ADU является встроенный в контур специальный датчик потока и давления «D-lite» на уровне Y-образного коннектора. В большинстве традиционных круговых контуров дыхательный объем измеряется с помощью спирометрического сенсора, расположенного вблизи клапана выдоха. Установка трансдьюсера D-lite на уровне Y-образного коннектора обеспечивает наилучшее положение для измерения выдыхаемого объема, позволяет мониторировать состав газовой смеси из дыхательных путей и давление в них единственным прибором вместо многочисленных сенсоров, встроенных в дыхательный контур, и обеспечивает возможность оценивать газоток на вдохе и выдохе и поэтому выдавать полную петлю спирометрии поток-объем. Перемещение спирометрического сенсора к Y-образному коннектору также делает возможным переместить место входа свежего газотока со стороны «пациента» в шланге вдоха без нарушения точности измерения выдыхаемых объемов.

Это атипичное устройство кругового контура, когда свежий газоток поступает со стороны клапана вдоха пациента, имеет преимущества по нескольким причинам. Оно более эффективно для доставки свежего газотока больному, в то же время предпочтительно стравливая выдыхаемые газы. Важно, что это также с меньшей вероятностью вызовет иссушение абсорбента углекислого газа (см. «Взаимодействие ингаляционных анестетиков с абсорбентами»). Другими заметными изменениями в круговом контуре аппарата S/5 ADU являются компактный дизайн канистры с абсорбером углекислого газа без потери целостности кругового контура, а также перемещение обратных клапанов вдоха и выдоха из горизонтальной в вертикальную позицию на «компактном блоке» ниже канистры с абсорбентом. Переориентация обратных клапанов снижает сопротивление дыхательного контура при спонтанном дыхании больного. Вертикально расположенным обратным клапанам стоит всего лишь отклониться от вертикального положения, чтобы открыться, тогда как традиционные горизонтальные диски клапанов должны быть физически приподняты со своего основания против силы притяжения, чтобы открыться.

Серия Dräger Medical Narkomed 6000 и Fabius GS

Несколько важных различий существует между традиционными круговыми контурами новейших аппаратов фирмы Dräger. На первый взгляд, наиболее заметная разница лежит во внешнем виде и дизайне вентиляторов, используемых с этими контурами. От неприметного горизонтального поршневого вентилятора Divan аппарата серии Narkomed 6000 (см. Рис. 25-2) до вертикально расположенного поршневого вентилятора аппарата Fabius GS с отсутствующими трубками ротаметров и блестящими электронными индикаторами газотока эти системы выглядят радикально иначе, чем традиционные аппараты. Поршневой вентилятор аппаратов Dräger Narkomed 6000 и Fabius GS можно классифицировать как электрический поршневой вентилятор с одним контуром, электронным управлением и разделением свежего газотока.

Круговые контуры в аппаратах Dräger включают в себя функцию *разделения свежего газотока* (РСГ). Включение этой более безопасной технологии потребовало значительного редизайна традиционного кругового контура. Функциональная схема кругового контура, сходная с используемой аппаратом серии Dräger Narkomed 6000 при фазах вдоха и выдоха, показана на Рис. 25-30 A и B. Чтобы понять принципы работы РСГ, важно хорошее понимание газотока через традиционный круговой контур во время фаз вдоха и выдоха при механической вентиляции легких. Полное обсуждение этого предмета было представлено ранее в разделе «Рабочие принципы вентиляторов с поднимающимся мехом».

Ключевая концепция дыхательной системы РСГ может быть проиллюстрирована во время фазы вдоха искусственной вентиляции легких. В традиционном круговом контуре происходит несколько событий (см. Рис. 25-28A): (1) постоянный газоток от ротаметров или клапана экстренной подачи кислорода, или от обоих поступает в круговой контур в месте отверстия выхода газотока; (2) вентилятор доставляет установленный дыхательный объем в легкие пациента и (3) клапан сброса вентилятора закрыт, и значит, газовая смесь не выходит из кругового контура, кроме как в легкие пациента.[145] В традиционном круговом контуре, когда эти события происходят одновременно и свежий газоток поступает напрямую в круговой контур, дыхательный объем, доставляемый в легкие больного, является суммой объема от вентилятора плюс объем газа, поступающего в контур через отверстие выхода газотока. В отличие от этого, при наличии РСГ во время фазы вдоха (см. Рис. 25-30A) свежий газ, поступающий от рабочей станции, перенаправляется в дыхательный мешок разделяющим клапаном, расположенным между источником свежего газотока и контуром вентилятора. Резервуарный (дыхательный) мешок служит как накопитель свежего газа, пока не начинается фаза выдоха. Во время фазы выдоха (см. Рис. 25-30B) разделяющий клапан открывается, позволяя накопившемуся свежему газу в резервуарном мешке поступать в круговой контур, чтобы заполнить поршневую камеру вентилятора или опускающийся мех. Поскольку клапан сброса вентилятора также открывается во время фазы выдоха, излишек свежего газа и газ, выдыхаемый больным, способны стравливаться в систему утилизации.

Современные системы РСГ используются либо с пистонным типом вентиляторов, либо с вентилятором с опускающимся мехом. Поскольку мех в обоих этих типах систем заполняется под некоторым отрицательным давлением, то газ, собирающийся в резервуарном мешке, может поступать в вентилятор для доставки пациенту в следующем дыхательном цикле. В результате этого требования к дизайну маловероятно, что РСГ, как здесь описано, может использоваться с традиционными вентиляторами с поднимающимся мехом, который заполняется под небольшим положительным давлением.

Наиболее значительным преимуществом кругового контура с РСГ является снижение риска баротравмы и травмы объемом. В традиционном круговом контуре увеличение свежего газотока от ротаметров или неадекватное использование экстренной подачи кислорода могут напрямую влиять на дыхательный объем и при его увеличении приводить к пневмотораксу и другим повреждениям. Поскольку системы с РСГ изолируют свежий

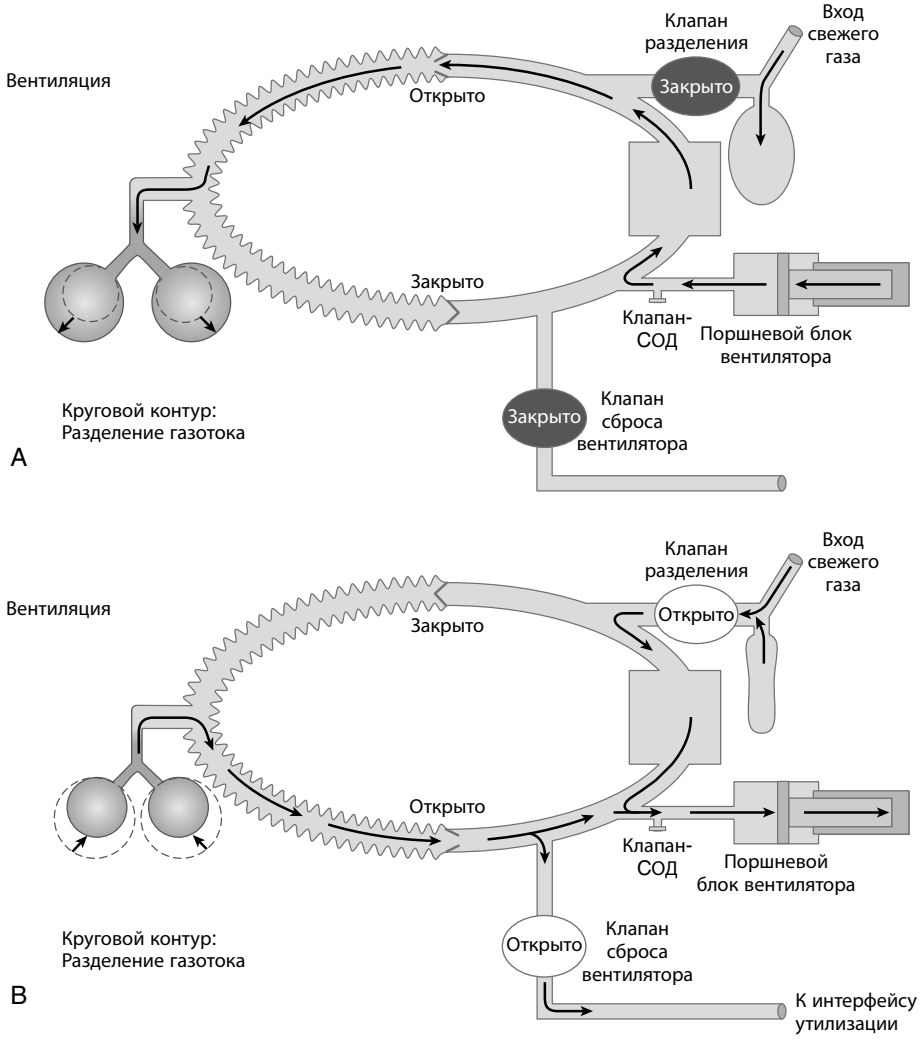


Рис. 25-30 A и **B**, Газоток в фазу вдоха и фазу выдоха в круговом контуре аппарата Dräger Narkomed 6000 с поршневым вентилятором и разделением газотока. Клапан–СОД – Клапан сброса с отрицательным давлением. См. детали в тексте. *(Перепечатано с разрешения из Andrews JJ: The Circle System. A Collection of 30 Color Illustrations. Washington, DC, Library of Congress, 1998.)*

газоток, поступающий в систему, от больного, когда клапан сброса вентилятора закрыт, риск баротравмы значительно ниже.

Возможно, наибольшим недостатком новых круговых контуров с РСГ является возможность подсоса комнатного воздуха в контур пациента. Как описано выше, в системе с РСГ мех или поршневой нагнетатель наполняются под небольшим отрицательным давлением. Если объем газа, содержащийся в резервуарном мешке, плюс возвращающийся газ из легких пациента недостаточны для заполнения меха или поршневой камеры, может создаться отрицательное давление в дыхательных путях больного. Для предотвращения этой проблемы в дыхательный контур помещается клапан сброса с отрицательным давлением (см. Рис. 25-30 A и B). Если давление в дыхательной системе падает ниже уровня настройки, например, 2 *см вод. ст.*, открывается клапан сброса и воздух из окружающей среды поступает в газовый контур пациента. Если это остается необнаруженным, атмосферные газы могут разводить как ингаляционные анестетики и газовую смесь, обогащенную кислородом, так и то и другое (снижая концентрацию кислорода до 21%). Если это проходит незамеченным, то может привести к интраоперационному сохранению сознания или гипоксии. Высокоприоритетные визуальные и звуковые тревоги должны известить пользователя, что свежий газоток неадекватен и что подсасывается атмосферный воздух.

Другой потенциальной проблемой с РСГ, наблюдаемой в аппаратах серии Narkomed 6000, является надежда на способность резервуарного мешка аккумулировать поступающий свежий газоток. Если резервуарный мешок убирается при механической вентиляции или если есть значительная утечка от плохой посадки мешка на основание или из-за перфорации, то комнатный воздух может проникать в дыхательный контур, когда поршневая камера вентилятора заполняется во время фазы выдоха. Это может привести к разведению ингаляционного анестетика или кислородной смеси и потенциально вызывать сохранение сознания во время анестезии или гипоксию. Далее это может приводить к значительному загрязнению атмосферы операционной наркозной смесью потому, что свежий газ сможет выходить в атмосферу. Другие конструкции с РСГ, как у аппарата Dräger Medical Fabius GS и как у скоро выходящих аппаратов Apollo, не используют дыхательный мешок как резервуар свежего газа, а вместо этого имеют альтернативное приспособление для накопления свежего газа во время фазы вдоха.

Системы утилизации

Утилизация – это сбор и последующее удаление отработанной наркозной смеси из операционной.[146] В большин-

Табл. 25-5 IOSH Рекомендации по уровню газов

Газ	Максимальная СВК (*ppm*)*
Галогенизированный анестетик	2
Закись азота	25
Комбинация галогенизированного анестетика с закисью азота	
Галогенизированный анестетик	0,5
Закись азота	25
Кабинет стоматолога (только закись)	50

* *Ppm* – частиц на миллион
Напечатано с разрешения из Департамента здравоохранения, образования и социального обеспечения: Criteria for a Recommended Standard: Occupational Exposure to Waste Anesthetic Gases and Vapors. Washington DC, US Department of Health, Education, and Welfare, March 1977
Средневзвешенная концентрация (СВК) – это метод забора проб, который оценивает среднюю концентрацию газообразного анестетика за продолжительной период времени, например, от 1 до 8 ч
NIOSH – Национальный институт профессиональной безопасности и здоровья

стве случаев количество наркозной смеси, используемое для анестезии, во много раз превышает минимально необходимое количество. Поэтому утилизация сводит к минимуму загрязнение операционной, удаляя избыток газов. В 1977 г. Национальный институт профессиональной безопасности и здоровья (NIOSH) выпустил документ, озаглавленный «Критерии для рекомендованного стандарта: экспозиция к отработанным наркозным газам и парам в профессиональной практике».[147] И хотя было сказано, что минимальный безопасный уровень экспозиции определить нельзя, NIOSH все же выпустил рекомендации, представленные в Табл. 25-5.[147] В 1991 г. ASTM выпустил стандарт ASTM F1343-91, озаглавленный «Стандартная спецификация для наркозного оборудования – системы утилизации для наркозных газов».[148] Этот документ содержал рекомендации для аппаратуры, которая безопасно и эффективно утилизирует отработанные наркозные газы, чтобы снизить загрязнение мест проведения анестезии.[148] В 1999 г. Рабочая группа по отработанным наркозным газам разработала буклет «Отработанные наркозные газы: информация для мест проведения анестезии и отделений выхода из анестезии». Эта публикация содержит анализ литературы, роль регулирующих органов, информацию об аппаратуре для утилизации и мониторинга и рекомендации.[149]

Двумя основными причинами загрязнения операционной отработанными газами являются методика анестезии и аппаратура.[149,150] Относительно методики анестезии, загрязнение операционной вызывают следующие факторы: (1) незакрытие ротаметров после окончания наркоза, (2) плохо подобранные лицевые маски, (3) продувка контура, (4) заполнение испарителей, (5) использование эндотрахеальных трубок без манжеток и (6) использование дыхательных контуров с трудностью утилизации, типа контура Джексона – Риса (Jackson–Rees). Сбой аппаратуры или недостаток понимания в использовании надлежащей аппаратуры также могут способствовать загрязнению операционной. Утечка может возникнуть в шлангах высокого давления, коллекторах закиси азота, контурах высокого и низкого давления наркозного аппарата или круговом контуре, особенно в области соединения с абсорбером углекислого газа. Пользователь должен быть уверен, что система утилизации работает и правильно настроена для адекватной утилизации. Если используются капнографы с боковым забором пробы или мультигазовые анализаторы, то газ, забранный для анализа (50-250 *мл/мин*), должен направляться в систему утилизации или возвращаться в дыхательный контур для предотвращения загрязнения операционной.[149,150]

Компоненты

Системы утилизации в основном имеют пять компонентов (Рис. 25-31): (1) газосборник, (2) транспортная магистраль, (3) интерфейс системы утилизации, (4) шланги утилизации отработанных газов и (5) механизм активной или пассивной утилизации.[148] «Активная система» использует центральную систему эвакуации для элиминации газов. «Вес» или давление отработанного газа сами по себе создают газоток через «пассивную систему».

Газосборник

Газосборник собирает излишки наркозных газов и доставляет их к транспортным шлангам.[133] Отработанные наркозные газы сбрасываются из наркозного аппарата через КОД или через клапан сброса вентилятора. Все излишки наркозной смеси от больного сбрасываются в атмосферу операционной (например, из-под лицевой маски или при утечке вокруг эндотрахеальной трубки) либо покидают контур через один из этих клапанов. Газ, поступающий

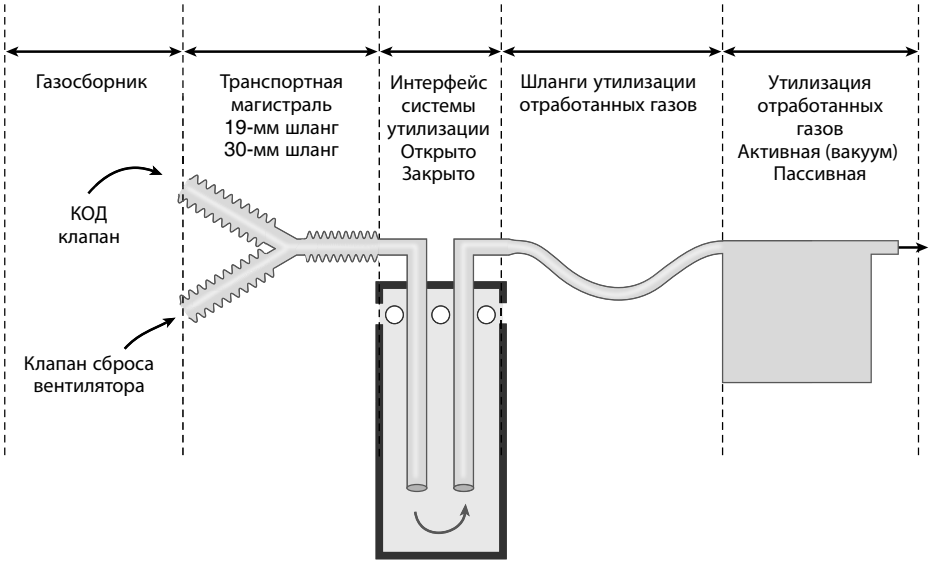


Рис. 25-31 Компоненты системы утилизации. КОД – клапан ограничения давления. *(Воспроизведено с разрешения из Brockwell RC: Delivery systems for inhaled anesthesia. In Barash PG [ed]: Clinical Anesthesia, 5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006, p 589.)*

через эти клапаны, накапливается в газосборнике и направляется к транспортным шлангам. В некоторых новейших аппаратах Datex–Ohmeda типа S/5 ADU, включающих в себя вентиляторы 7100 или 7900, приводной газ вентилятора также сбрасывается в систему утилизации. Это может стать важным в условиях высокого газотока и высокой минутной вентиляции, и тогда газы, проходящие через интерфейс системы утилизации, могут переполнить систему эвакуации. Если это происходит, то отработанные наркозные газы могут покидать систему через клапан сброса положительного давления (закрытые системы) или через атмосферные вентиляционные отверстия и загрязнять операционную. В отличие от этого варианта большинство других пневматических вентиляторов фирм Datex–Ohmeda и Dräger выводят свой приводной газ (100% кислород или кислородно-воздушную смесь) в операционную через небольшое отверстие сзади контрольной панели вентилятора.

Транспортная магистраль

Транспортная магистраль несет излишки газа от газосборника к интерфейсу утилизации. Ее размер должен быть 19 или 30 *мм*, как определено стандартом ASTM F1343-91.[148] Магистраль должна быть достаточно ригидной, чтобы не перегибаться, и как можно короче, чтобы не обтурироваться. Некоторые производители оборачивают транспортные магистрали желтой лентой, чтобы они отличались от 22-*мм* дыхательных шлангов. Многие аппараты имеют отдельные транспортные шланги для КОД и для клапана сброса вентилятора. Оба шланга часто соединяются в один до соединения с интерфейсом. Окклюзия магистрали может быть особенно проблематичной потому, что она находится выше по газотоку от устройств снижения давления на уровне интерфейса. Если магистраль блокируется, то повышается давление в дыхательном контуре и может возникнуть баротравма.

Интерфейс системы утилизации

Интерфейс системы утилизации – это наиболее важный компонент всей системы потому, что он защищает дыхательный контур или вентилятор от излишнего положительного или отрицательного давления.[146] Интерфейс должен ограничить давление сразу ниже по потоку от газосборника до между −0,5 и +10 *см вод. ст.* при нормальных рабочих условиях.[148] Сброс под положительным давлением обязателен независимо от типа системы утилизации, чтобы сбросить избыток газа в случае окклюзии ниже по газотоку от интерфейса. Если используется «активная система», то необходим сброс по отрицательному давлению для защиты дыхательного контура или вентилятора от излишнего субатмосферного давления. С активными системами крайне необходим резервуар потому, что он собирает отработанные газы, пока система эвакуации не сможет их вывести. Интерфейсы могут быть открытыми или закрытыми, в зависимости от метода создания позитивного или негативного сброса давления.[146]

Открытые интерфейсы. Открытый интерфейс не содержит клапанов и открыт атмосфере, допуская положительный и отрицательный сброс давления. Открытые интерфейсы должны использоваться только с активной системой централизованного типа. В открытых интерфейсах требуется резервуар потому, что отработанные газы вбрасываются порциями, тогда как газоток из системы эвакуации постоянен.[146]

Многие современные наркозные аппараты оснащены открытыми интерфейсами, как показано на Рис. 25-32 A и B.[151] Открытая канистра является резервуаром. Объем канистры должен быть достаточен, чтобы справиться с высоким объемом газотока отработанных газов. Газ поступает в систему сверху канистры и идет через нее до основания по тонкой внутренней трубке. Газы сохраняются в резервуаре между вдохами. Положительный

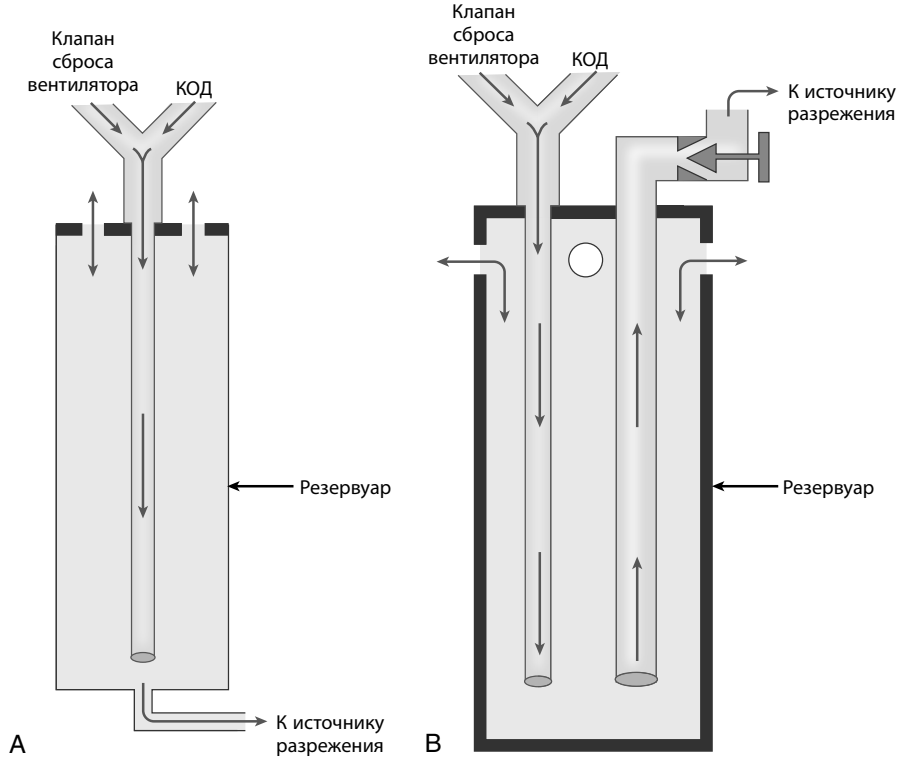


Рис. 25-32 A и **B**, Два открытых интерфейса утилизации. В каждом требуется активная система вывода газов. КОД – клапан ограничения давления; Клап – клапан сброса вентилятора. См. подробности в тексте. *(Модифицированно с разрешения из Dorsch JA, Dorsch SE: Controlling trace gas levels. In Dorsch JA, Dorsch SE [eds]: Understanding Anesthesia Equipment, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999, p 355.)*

и отрицательный сброс давления происходит через отверстия на верхушке канистры. Открытый интерфейс на Рис. 25-32A отличается от показанного на Рис. 25-32B. Пользователь может регулировать уровень вакуума, управляя клапаном, показанным на Рис. 25-32B.[151]

Эффективность открытого интерфейса зависит от нескольких факторов. Скорость потока в системе активного разрежения (вакуума) должна быть равна минутному объему излишка газов или превышать его для предотвращения выброса из системы. Объем резервуара и характеристики потока внутри интерфейса также важны. Выброс из системы случается, если один выдыхаемый объем превышает емкость резервуара. Характеристики потока в системе также важны потому, что утечки газа могут произойти задолго до того, как объем отработанного газа сравняется с объемом резервуара, если внутри резервуара возникает турбулентность.[152]

Закрытые интерфейсы. Закрытый интерфейс сообщается с атмосферой через клапаны. Все закрытые интерфейсы должны иметь клапан сброса положительного давления для сброса излишка давления в системе, если происходит обструкция ниже по газотоку от интерфейса. Обязателен клапан сброса негативного давления для защиты дыхательной системы от субатмосферного давления, если используется активная система утилизации.[146] На рынке имеются два типа закрытого интерфейса. Один имеет только клапан сброса положительного давления, а другой имеет клапаны сброса положительного и отрицательного давления. Каждый из типов описывается в нижеследующих параграфах.

Сброс под положительным давлением. Этот интерфейс (Рис. 25-33, слева) имеет единственный клапан сброса положительного давления и сконструирован для использования только с пассивными системами. Отработанные газы входят через отверстия входа отработанного газа. Трансфер газа от интерфейса к системе вывода газов основан на давлении отработанного газа потому, что в этой системе не используется отрицательное давление. Клапан сброса положительного давления открывается при 5 *см вод. ст.*, если возникает обструкция между интерфейсом и системой вывода газов.[153] В этой системе не требуется резервуарного мешка.

Сброс под положительным и отрицательным давлением. Этот интерфейс имеет клапан сброса положительного давления и по крайней мере один клапан сброса отрицательного давления, в дополнение к резервуарному мешку. Он используется с активными системами утилизации. Рис. 25-33 (справа) – это схема закрытого интерфейса с отрицательным давлением фирмы Dräger Medical. Различный объем газа периодически поступает в интерфейс через отверстия входа отработанного газа. Резервуар временно накапливает избыток газа, пока система эвакуации не вывела его. Оператор должен настроить клапан контроля вакуума, чтобы резервуарный мешок достаточно наполнялся (A), не переразувался (B) или полностью сдувался (C). Газ сбрасывается в атмосферу через клапан сброса положительного давления, если давление в системе превышает +5 *см вод. ст.* Подсос воздуха происходит через клапан сброса отрицательного давления, если отрицательное давление в системе опускается ниже −0,5 *см вод. ст.* В некоторых системах запасной клапан сброса отрицательного давления открывается при −1,8 *см вод. ст.*, если первичный клапан сброса отрицательного давления заблокировался.

Эффективность закрытой системы в предотвращении выброса отработанных газов в операционную зависит от скорости потока отработанного газа, скорости потока вывода газов и размеров резервуара. Утечка отработанных

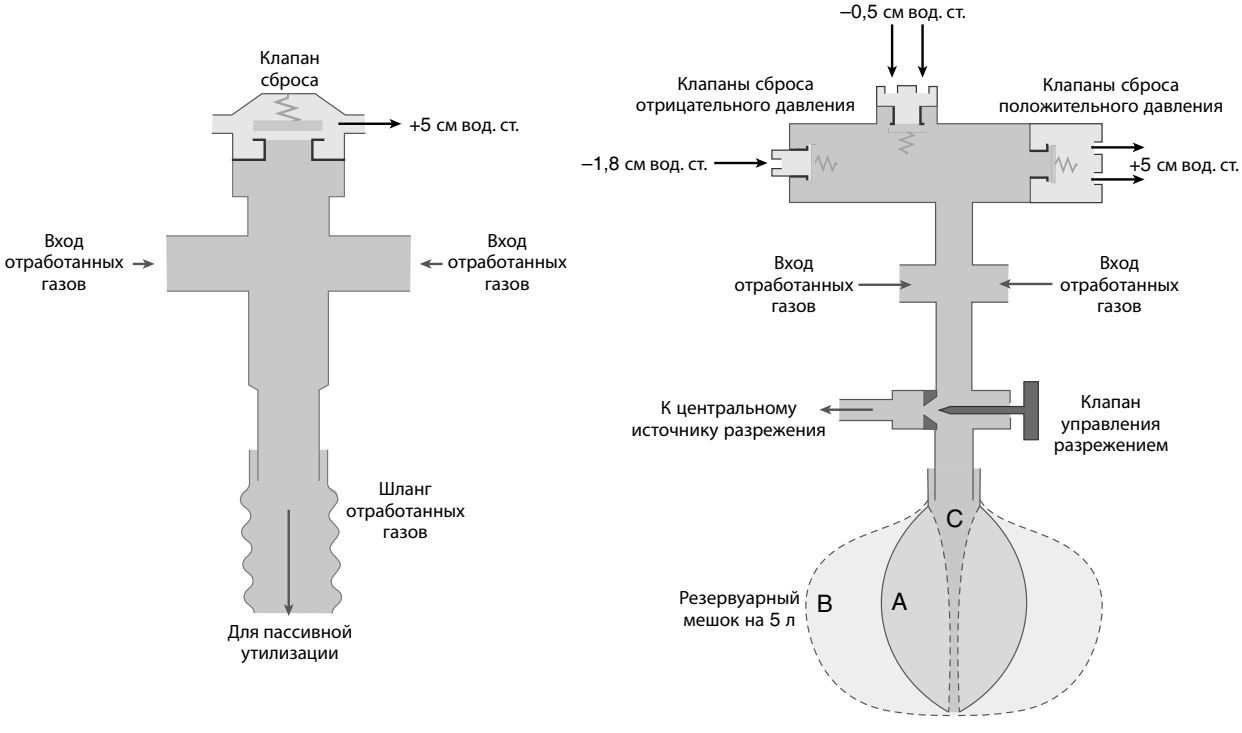


Рис. 25-33 Закрытые интерфейсы утилизации. **Слева**, Интерфейс, используемый с пассивной системой утилизации. **Справа**, Интерфейс с активной системой утилизации. См. подробности в тексте. (***Слева,*** *Модифицировано с разрешения из Scavenger Interface for Air Conditioning. Instruction Manual. Telford, PA, North American Dräger, October 1984;* ***справа****, из Narkomed 2A Anesthesia System. Technical Service Manual. Telford, PA, North American Dräger, 1985.)*

газов в атмосферу происходит, только когда резервуарный мешок полностью раздувается и давление повышается достаточно, чтобы открыть клапан сброса положительного давления. В отличие от этого, эффективность открытой системы в предотвращении утечки зависит не только от объема резервуара, но также от характеристик потока внутри интерфейса[152].

Шланги утилизации отработанных газов. Шланги утилизации отработанных газов (см. Рис. 25-31) направляют отработанные газы от интерфейса утилизации к механизму утилизации. Они не должны спадаться и при возможности должны быть проложены поверху для снижения до минимума шанса их случайной блокировки[148].

Механизм утилизации. Механизм утилизации – это конечный этап удаления излишка отработанных газов (см. Рис. 25-31). Существует два типа утилизации: активный и пассивный. Более распространенным методом является активный, использующий центральную эвакуационную систему. Вакуумный насос служит как механическое устройство создания потока, выводящего отработанные газы, которое обычно располагается снаружи здания. Необходим интерфейс с клапаном сброса отрицательного давления потому, что давление внутри системы отрицательное. Желательно, чтобы был резервуар, и чем он больше, тем ниже уровень необходимого отрицательного давления.[146,152]

Пассивная система утилизации не использует механического устройства для создания потока. Вместо этого «вес» или давление наркозных газов, которые тяжелее воздуха, создают поток в системе. Необходим клапан сброса положительного давления, а в клапане сброса отрицательного давления и в резервуаре необходимости нет. Избыток отработанных газов может выводиться из операционной несколькими путями. Они включают сброс через отверстия в стенах, потолке и полу или через отверстия нереверсивной системы кондиционирования воздуха.[146,152]

Опасности

Система утилизации сводит к минимуму загрязнение операционной, хотя добавляет сложности в наркозную аппаратуру. Система утилизации функционально продлевает наркозный контур от наркозного аппарата до места вывода отработанных газов. Это удлинение увеличивает потенциальные проблемы. Обструкция шлангов утилизации может вызвать излишнее положительное давление в дыхательном контуре или баротравму. Излишний вакуум в системе утилизации может привести к нежелательному отрицательному давлению внутри дыхательного контура. В 2004 г. *Новостном листе ASA* Lees с соавт. было опубликовано сообщение о необычной проблеме, связанной с отработанными газами в системе утилизации. Они сообщили о пожаре в помещении с вакуумным насосом для эвакуации отработанных газов. В некоторых больницах отработанные газы не выводятся напрямую наружу, а направляются в специальные машинные помещения, в которых имеются отверстия вывода наружу. Поскольку некоторые новые наркозные аппараты типа Datex–Ohmeda S/5 ADU и Aestiva также утилизируют приводной газ вентилятора (которым в основном является 100% кислород) в дополнение к газу из дыхательного контура, то атмосфера в этих машинных помещениях может стать перенасыщенгой кислородом. Результатом этого бывает возникновение пожара в этих помещениях вне операционной. Эти помещения могут содержать оборудование или материалы на основе бензина (насос/масло/смазка), которые в присутствии атмосферы, насыщенной кислородом, могут быть легко воспламеняемы и представлять опасность возникновения пожара.[154]

Вывод

Быстрые достижения в промышленных технологиях производства рабочих станций сделали трудным для пользователя поддержание знаний на современном уровне. Тем не менее глубокое понимание функционирования рабочей станции является обязательным для безопасной практики в нашей специальности. Аппараты оснащены дюжинами устройств безопасности – и все же ни одно из них не гарантирует полной безопасности. Пользователи должны продолжать проверять свои рабочие станции надлежащим образом перед операцией, используя установленные правила, чтобы обеспечить безопасную анестезию каждому пациенту.

Литература

1. Caplan RA, Vistica MF, Posner KL, et al: Adverse anesthetic outcomes arising from gas delivery equipment. Anesthesiology 87:741, 1997.
2. American National Standards Institute: Minimum Performance and Safety Requirements for Components and Systems of Continuous Flow Anesthesia Machines for Human Use (ANSI Z79.8-1979). New York, American National Standards Institute, 1979.
3. American Society for Testing and Materials: Standard Specification for Minimum Performance and Safety Requirements for Components and Systems of Anesthesia Gas Machines (ASTM F1161-88). Philadelphia, American Society for Testing and Materials, 1988.
4. American Society for Testing and Materials: Standard Specification for Minimum Performance and Safety Requirements for Components and Systems of Anesthetic Gas Machines (ASTM 1161-94). Philadelphia, American Society for Testing and Materials, 1994.
5. American Society for Testing and Materials: Standard Specification for Particular Requirements for Anesthesia Workstations and Their Components (ASTM F1850-00). West Conshohoken, PA, American Society for Testing and Materials, 2000.
6. Cooper JB: Toward prevention of anesthetic mishaps. Int Anesthesiol Clin 22:167, 1984.
7. Spooner RB, Kirby RR: Equipment related anesthetic incidents. Int Anesthesiol Clin 22:133, 1984.
8. Emergency Care Research Institute: Avoiding anesthetic mishaps through pre-use checks. Health Devices 11:201, 1982.
9. Food and Drug Administration: Anesthesia Apparatus Checkout Recommendations, FDA, 8th ed. Rockville, MD, Food and Drug Administration, 1986.
10. Food and Drug Administration: Anesthesia Apparatus Checkout Recommendations. Rockville, MD, Food and Drug Administration, 1993.
11. Lewis SE, Andrews JJ, Long GW: An unexpected Penlon Sigma Elite vaporizer leak. Anesthesiology 90:1221, 1999.
12. Myers JA, Good ML, Andrews JJ: Comparison of tests for detecting leaks in the low-pressure system of anesthesia gas machines. Anesth Analg 84:179, 1997.
13. Dorsch JA, Dorsch SE: Hazards of anesthesia machines and breathing systems. *In* Dorsch JA, Dorsch SE (eds): Understanding Anesthesia Equipment, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999, p 399.
14. Yasukawa M, Yasukawa K: Hypoventilation due to disconnection of the vaporizer and negative-pressure leak test to find disconnection. Masui—Jpn J Anesthesiol 41:1345, 1992.
15. Peters KR, Wingard DW: Anesthesia machine leakage due to misaligned vaporizers. Anesth Rev

14:36, 1987.
16. Comm G, Rendell–Baker L: Back pressure check valves a hazard. Anesthesiology 56:227, 1982.
17. Rendell–Baker L: Problems with anesthetic and respiratory therapy equipment. Int Anesthesiol Clin 20:1, 1982.
18. Dodgson BG: Inappropriate use of the oxygen flush to check an anaesthetic machine. Can J Anaesth 35:336, 1988.
19. Mann D, Ananian J, Alston T: Oxygen flush valve booby trap. Anesthesiology 101:558, 2004.
20. Dorsch JA, Dorsch SE: Equipment checking and maintenance. *In* Dorsch JA, Dorsch SE (eds): Understanding Anesthesia Equipment, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999, p 937.
21. Myers JA, Good ML, Andrews JJ: Comparison of tests for detecting leaks in the low-pressure system of anesthesia gas machines. Anesth Analg 84:179, 1997.
22. Dorsch JA, Dorsch SE: The anesthesia machine. *In* Dorsch JA, Dorsch SE (eds): Understanding Anesthesia Equipment, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999, p 75.
23. Bowie E. Huffman LM: The Anesthesia Machine: Essentials for Understanding. Madison, WI, Ohmeda, BOC Group, Inc, 1985.
24. Cicman JH, Jacoby MI, Skibo VF, et al: Anesthesia systems. Part 1: Operating principles of fundamental components. J Clin Monit 8:295, 1992.
25. Schumacher SD, Brockwell RC, Andrews JJ, et al: Bulk liquid oxygen supply failure. Anesthesiology 100:186, 2004.
26. Feeley TW, Hedley–Whyte J: Bulk oxygen and nitrous oxide delivery systems: Design and dangers. Anesthesiology 44:301, 1976.
27. Pelton DA: Non-flammable medical gas pipeline systems. *In* Wyant GM (ed): Mechanical Misadventures in Anesthesia. Toronto, University of Toronto Press, 1978, p 8.
28. Stassou A: Two Die in Hospital Mix-up. New Haven, CT, WTHN News, 1/16/2002, 11:05 PM. Available at http://www.wtnh.com/Global/story.asp?S=624589. Accessed 11/6/2004.
29. Serlin S: Check your tanks [letter]. Anesth Analg 98:870, 2004.
30. Adriani J: Clinical application of physical principles concerning gases and vapor to anesthesiology. *In* Adriani J (ed): The Chemistry and Physics of Anesthesia, 2nd ed. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1962, p 58.
31. Atlas G: A method to quickly estimate remaining time for an oxygen E-cylinder. Anesth Analg 98:1190, 2004.
32. Macintosh R, Mushin WW, Epstein HG: Flowmeters. *In* Macintosh R, Mushin WW, Epstein HG (eds): Physics for the Anaesthetist, 3rd ed. Oxford, Blackwell Scientific, 1963, p 196.
33. Schreiber P: Safety Guidelines for Anesthesia Systems. Telford, PA, North American Dräger, 1984.
34. Eger EI II, Epstein RM: Hazards of anesthetic equipment. Anesthesiology 24:490, 1964.
35. Eger EI II, Hylton RR, Irwin RH, et al: Anesthetic flowmeter sequence—a cause for hypoxia. Anesthesiology 24:396, 1963.
36. Mazze RI: Therapeutic misadventures with oxygen delivery systems. The need for continuous in-line oxygen monitors. Anesth Analg 51:787, 1972.
37. Cheng CJ, Garewal DS: A failure of the chain link mechanism of the Ohmeda Excel 210 anesthetic Machine. Anesth Analg 92:913, 2001.
38. Lohman G: Fault with an Ohmeda Excel 410 machine [letter and response]. Anaesthesia 46:695, 1991.
39. Kidd AG, Hall I: Fault with an Ohmeda Excel 210 anesthetic machine [letter and response]. Anaesthesia 49:83, 1994.
40. Paine GF, Kochan JJ: Failure of the chain link mechanism of the Ohmeda Excel 210 anesthesia machine [letter]. Anesth Analg 94:1374, 2002.
41. Richards C: Failure of a nitrous oxide-oxygen proportioning device. Anesthesiology 71:997, 1989.
42. Abraham ZA, Basagoitia B: A potentially lethal anesthesia machine failure. Anesthesiology 66:589, 1987.
43. Neubarth J: Another hazardous gas supply misconnection [letter]. Anesth Analg 80:206, 1995.
44. Gaughan SD, Benumof JL, Ozaki GT: Can an anesthesia machine flush valve provide for effective jet ventilation? Anesth Analg 76:800, 1993.
45. Anderson CE, Rendell–Baker L: Exposed O_2 flush hazard. Anesthesiology 56:328, 1982.
46. Internal leakage from anesthesia unit flush valves. Health Devices 10:172, 1981.
47. Andrews JJ: Understanding your anesthesia machine and ventilator. *In* 1989 Review Course Lectures. Cleveland, OH, International Anesthesia Research Society, 1989, p 59.
48. Dorsch JA, Dorsch SE; Vaporizers (anesthetic agent delivery devices). *In* Dorsch JA, Dorsch SE (eds): Understanding Anesthesia Machines, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999, p 121.
49. Macintosh R, Mushin WW, Epstein HG: Vapor pressure. *In* Macintosh R, Mushin WW, Epstein HG (eds): Physics for the Anaesthetist, 3rd ed. Oxford, Blackwell Scientific, 1963, p 68.
50. Adriani J: Principles of physics and chemistry of solids and fluids applicable to anesthesiology. *In* Adriani J (ed): The Chemistry and Physics of Anesthesia, 2nd ed. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1962, p 7.
51. Korman B, Richie IM: Chemistry of halothane-enflurane mixtures applied to anesthesia. Anesthesiology 63:152, 1985.
52. Macintosh R, Mushin WW, Epstein HG: Vaporization. *In* Macintosh R, Mushin WW, Epstein HG (eds): Physics for the Anaesthetist, 3rd ed. Oxford, Blackwell Scientific, 1963, p 26.
53. Schreiber P: Anaesthetic equipment: Performance, Classification, and Safety. New York, Springer–Verlag, 1972.
54. Hill DW, Lowe HJ: Comparison of concentration of halothane in closed and semi-closed circuits during controlled ventilation. Anesthesiology 23:291, 1962.
55. Hill DW: The design and calibration of vaporizers for volatile anaesthesia agents. *In* Scurr C, Feldman S (eds): Scientific Foundations of Anaesthesia, 3rd ed. London, William Heineman, 1982, p 544.
56. Hill DW: The design and calibration of vaporizers for volatile anaesthetic agents. Br J Anaesth 40:648, 1968.
57. Morris LE: Problems in the performance of anesthesia vaporizers. Int Anesthesiol Clin 12:199, 1974.
58. Stoelting RK: The effects of nitrous oxide on halothane output from Fluotec Mark 2 vaporizers. Anesthesiology 35:215, 1971.
59. Diaz PD: The influence of carrier gas on the output of automatic vaporizers. Br J Anaesth 48:387, 1976.
60. Nawaf K, Stoelting RK: Nitrous oxide increases enflurane concentrations delivered by ethrane vaporizers. Anesth Analg 58:30, 1979.
61. Prins L, Strupat J, Clement J: An evaluation of gas density dependence of anaesthetic vaporizers. Can Anaesth Soc J 27:106, 1980.
62. Lin CY: Assessment of vaporizer performance in low-flow and closed-circuit anesthesia. Anesth Analg 59:359, 1980.
63. Gould DB, Lampert BA, MacKrell TN: Effect of nitrous oxide solubility on vaporizer aberrance. Anesth Analg 61:938, 1982.
64. Palayiwa E, Sanderson MH, Hahn CEW: Effects of carrier gas composition on the output of six anaesthetic vaporizers. Br J Anaesth 55:1025, 1983.
65. Scheller MS, Drummond JC: Solubility of N_2O in volatile anesthetics contributes to vaporizer aberrancy when changing carrier gases. Anesth Analg 65:88, 1986.
66. Karis JH, Menzel DB: Inadvertent change of volatile anesthetics in anesthesia machines. Anesth Analg 61:53, 1982.
67. Riegle EV, Desertspring D: Failure of the agent-specific filling device [letter]. Anesthesiology 73:353, 1990.
68. George TM: Failure of keyed agent-specific filling devices. Anesthesiology 61:228, 1984.
69. Broka SM, Gourdange PA, Joucken KL: Sevoflurane and desflurane confusion. Anesth Analg 88:1194, 1999.
70. Lippmann M, Foran W, Ginsburg R, et al: Contamination of anesthetic vaporizer contents. Anesthesiology 78:1175, 1993.
71. Munson WM: Cardiac arrest: A hazard of tipping a vaporizer. Anesthesiology 26:235, 1965.
72. Sinclair A: Vaporizer overfilling. Can J Anaesth 40:77, 1993.
73. Seropian MA, Robins B: Smaller than expected sevoflurane concentrations using the SevoTec 5 vaporizer at low fill states and high fresh gas glows. Anesth Analg 91:834, 2000.
74. Meister GC, Becker KE Jr: Potential fresh gas flow leak through Dräger Vapor 19.1 vaporizer with key-index fill port. Anesthesiology 78:211, 1993.
75. Zimmer C, Janssen M, Treschan T, Peters J: Near-miss accident during magnetic resonance imaging. Anesthesiology 100:1329, 2004.
76. Andrews JJ, Johnston RV Jr: The new Tec 6 desflurane vaporizer. Anesth Analg 76:1338, 1993.
77. Weiskopf RB, Sampson D, Moore MA: The desflurane (Tec 6) vaporizer: Design, design considerations and performance evaluation. Br J Anaesth 72:474, 1994.
78. Eger EI: New inhaled anesthetics. Anesthesiology 80:906, 1994.
79. Susay SR, Smith MA, Lockwood GG: The saturated vapor pressure of desflurane at various temperatures. Anesth Analg 83:864, 1996.
80. Johnston RV Jr, Andrews JJ: The effects of carrier gas composition on the performance of the Tec 6 desflurane vaporizer. Anesth Analg 79:548, 1994.
81. Andrews JJ, Johnston RV Jr, Kramer GC: Consequences of misfilling contemporary vaporizers with desflurane. Can J Anaesth 40:71, 1993.
82. Rupani G: Refilling a Tec 6 desflurane vaporizer [letter]. Anesth Analg 96:1526, 2003.
83. Hendrickx JF, Carette RM, Deloof T, et al: Severe ADU desflurane vaporizing unit malfunction. Anesthesiology 99:1459, 2003.
84. Mapleson WW: The elimination of rebreathing in various semiclosed anaesthetic systems. Br J Anaesth 26:323, 1954.
85. Willis BA, Pender JW, Mapleson WW: Rebreathing in a T-piece: Volunteer and theoretical studies of the Jackson–Rees modification of Ayre's T-piece during spontaneous respiration. Br J Anaesth 47:1239, 1975.
86. Rose DK, Froese AB: The regulation of $Paco_2$ during controlled ventilation of children with a T-piece. Canad Anaesth Soc J 26:104, 1979.
87. Froese AB, Rose DK: A detailed analysis of T-piece systems. *In* Steward DJ (ed): Some Aspects of Paediatric Anaesthesia. Amsterdam, Elsevier North–Holland Biomedical Press, 1982, p 101.
88. Sykes MK: Rebreathing circuits: A review. Br J Anaesth 40:666, 1968.
89. Dorsch JA, Dorsch SE: The breathing system II. The Mapleson systems. *In* Dorsch JA, Dorsch SE (eds): Understanding Anesthesia Equipment, 2nd ed, Baltimore, Williams & Wilkins, 1984, p 182.
90. Bain JA, Spoerel WE: A streamlined anaesthetic system. Can Anaesth Soc J 19:426, 1972.
91. Aarhus D, Holst–Larsen E, Holst–Larsen H: Mechanical obstruction in the anaesthesia delivery-system mimicking severe bronchospasm.

Anaesthesia 52:992, 1997.
92. Pethick SL: Letter to the editor. Can Anaesth Soc J 22:115, 1975.
93. Moyers J: A nomenclature for methods of inhalation anesthesia. Anesthesiology 14:609, 1953.
94. Eger EI II: Anesthetic systems: Construction and function. *In* Eger EI II (ed): Anesthetic Uptake and Action. Baltimore, Williams & Wilkins, 1974, p 206.
95. Eger EI II, Ethans CT: The effects of inflow, overflow and valve placement on economy of the circle system. Anesthesiology 29:93, 1968.
96. Smith CR, Otworth JR, Kaluszyk GSW: Bilateral tension pneumothorax due to a defective anesthesia breathing circuit filter. J Clin Anesth 3:229, 1991.
97. McEwan AI, Dowell L, Karis JH: Bilateral tension pneumothorax caused by a blocked bacterial filter in an anesthesia breathing circuit. Anesth Analg 76:440, 1993.
98. Walton JS, Fears R, Burt N, Dorman BH: Intraoperative breathing circuit obstruction caused by albuterol nebulization. Anesth Analg 89:650, 1999.
99. Chacon A, Kuczkowski K, Sanchez R: Unusual case of breathing circuit obstruction: Plastic packaging revisited [letter]. Anesthesiology 100:753, 2004.
100. Dhar P, George I, Sloan P: Flow transducer gas leak detected after induction. Anesth Analg 89:1587, 1999.
101. Kanno T, Aso C, Saito S, et al: A combustive destruction of expiration valve in an anesthetic circuit. Anesthesiology 98:577, 2003.
102. Laster M, Roth P, Eger E II: Fires from the interaction of anesthetics with desiccated absorbent. Anesth Analg 99:769, 2004.
103. Fatheree R, Leighton B: Acute respiratory distress syndrome after an exothermic Baralyme-sevoflurane reaction. Anesthesiology 101:531, 2004.
104. Holak E, Mei D, Dunning M III, et al: Carbon monoxide production from sevoflurane breakdown. Anesth Analg 96:757, 2003.
105. Kshatri AM, Kingsley CP: Defective carbon dioxide absorber as a cause for a leak in a breathing circuit. Anesthesiology 84:475, 1996.
106. Norman PH, Daley MD, Walker JR, et al: Obstruction due to retained carbon dioxide absorber canister wrapping. Anesth Analg 83:425, 1996.
107. Adriani J: Carbon dioxide absorption. *In* Adriani J (ed): The Chemistry and Physics of Anesthesia, 2nd ed. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1962, p 151.
108. Dewey & Almy Chemical Division: The Sodasorb Manual of CO_2 Absorption. New York, W. R. Grace and Company, 1962.
109. Murray MM, Renfrew CW, Bedi A, et al: A new carbon dioxide absorbent for use in anesthetic breathing systems. Anesthesiology 91:1342, 1999.
110. Versichelen LF, Bouche MP, Rolly G, et al: Only carbon dioxide absorbents free of both NaOH and KOH do not generate compound-A during *in vitro* closed system sevoflurane. Anesthesiology 95:750, 2003.
111. Sosis M: Why not use Amsorb alone as the CO_2 absorbent and avoid any risk of CO production [letter]? Anesthesiology 98:1299, 2003.
112. Higuchi H, Adachi Y, Arimura S, et al: The carbon dioxide absorption capacity of Amsorb is half that of soda lime. Anesth Analg 93:221, 2001.
113. Hunt HE: Resistance in respiratory valves and canisters. Anesthesiology 16:190, 1955.
114. Brown ES: Performance of absorbents: Continuous flow. Anesthesiology 20:41, 1959.
115. Andrews JJ, Johnston RV Jr, Bee DE, et al: Photodeactivation of ethyl violet: A potential hazard of Sodasorb. Anesthesiology 72:59, 1990.
116. Case History 39: Accidental use of trichloroethylene (Trilene, Trimar) in a closed system. Anesth Analg 43:740, 1964.
117. Morio M, Fujii K, Satoh N, et al: Reaction of sevoflurane and its degradation products with soda lime. Anesthesiology 77:1155, 1992.
118. Kharasch ED, Powers KM, Artru AA, et al: Comparison of Amsorb, soda lime, Baralyme degradation of volatile anesthetics and formation of carbon monoxide and compound A in swine *in vivo*. Anesthesiology 96:173, 2002.
119. Frink EJ Jr, Malan TP, Morgan SE, et al: Quantification of the degradation products of sevoflurane in two CO_2 absorbents during low-flow anesthesia in surgical patients. Anesthesiology 77:1064, 1992.
120. Fang ZX, Kandel L, Laster MJ, et al: Factors affecting production of compound-A from the interaction of sevoflurane with Baralyme and soda lime. Anesth Analg 82:775, 1996.
121. Eger EI II, Ion P, Laster MJ et al: Baralyme dehydration increases and soda lime dehydration decreases the concentration of compound A resulting from sevoflurane degradation in a standard anesthetic circuit. Anesth Analg 85:892, 1997.
122. Steffey EP, Laster MJ, Ionescu P, et al: Dehydration of Baralyme increases compound A resulting from sevoflurane degradation in a standard anesthetic circuit used to anesthetize swine. Anesth Analg 85:1382, 1997.
123. Eger EL II, Koblin DD, Bowland T, et al: Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. Anesth Analg 84:160, 1997.
124. Kharasch ED, Frink EJ Jr, Zager R, et al: Assessment of low-flow sevoflurane and isoflurane effects on renal function using sensitive markers of tubular toxicity. Anesthesiology 86:1238, 1997.
125. Bito H, Ikeuchi Y, Ikeda K: Effects of low-flow sevoflurane anesthesia on renal function: Comparison with high-flow sevoflurane anesthesia and low-flow isoflurane anesthesia. Anesthesiology 86:1231, 1997.
126. Berry PD, Sessler DI, Larson MD: Severe carbon monoxide poisoning during desflurane anesthesia. Anesthesiology 90:613, 1999.
127. Baxter PJ, Kharasch ED: Rehydration of desiccated baralyme prevents carbon monoxide formation from desflurane in an anesthesia machine. Anesthesiology 86:1061, 1997.
128. Woehlick HJ, Dunning M, Connolly LA: Reduction in the incidence of carbon monoxide exposures in humans undergoing general anesthesia. Anesthesiology 87:228, 1997.
129. Fang ZX, Eger EI, Laster MJ, et al: Carbon monoxide production from degradation of desflurane, enflurane, isoflurane, halothane, and sevoflurane by soda lime and Baralyme. Anesth Analg 80:1187, 1995.
130. Bonome C, Belda J, Alavarez–Refojo F, et al: Low-flow anesthesia and reduced animal size increase carboxyhemoglobin levels in swine during desflurane and isoflurane breakdown in dried soda lime. Anesth Analg 89:909, 1999.
131. Neumann MA, Laster MJ, Weiskopf RB, et al: The elimination of sodium and potassium hydroxides from desiccated soda lime diminishes degradation of desflurane to carbon monoxide and sevoflurane to compound A but does not compromise carbon dioxide absorption. Anesth Analg 89:768, 1999.
132. Spearman CB, Sanders HG: Physical principles and functional designs of ventilators. *In* Kirby RR, Smith RA, Desautels DA (eds): Mechanical Ventilation. New York, Churchill Livingstone, 1985, p 59.
133. McPherson SP, Spearman CB: Introduction to ventilators. *In* McPherson SP, Spearman CB (eds): Respiratory Therapy Equipment, 3rd ed. St Louis, CV Mosby, 1985, p 230.
134. Cooper JB, Newbower RS, Kitz RJ: An analysis of major errors and equipment failures in anesthesia management. Consideration for prevention and detection. Anesthesiology 60:34, 1984.
135. Reinhart DJ, Friz R: Undetected leak in corrugated circuit tubing in compressed configuration. Anesthesiology 78:218, 1993.
136. Raphael DT, Weller RS, Doran DJ: A response algorithm for the low-pressure alarm condition. Anesth Analg 67:876, 1988.
137. Slee TA, Pavlin EG: Failure of low pressure alarm associated with use of a humidifier. Anesthesiology 69:791, 1988.
138. Sattari R, Reichard PS, Riddle RT: Temporary malfunction of the Ohmeda modulus CD series volume monitor caused by the overhead surgical lighting. Anesthesiology 91:894, 1999.
139. Feeley TW, Bancroft ML: Problems with mechanical ventilators. Int Anesthesiol Clin 20:83, 1982.
140. Khalil SN, Gholston TK, Binderman J: Flapper valve malfunction in an Ohio closed scavenging system. Anaesth Analg 66:1334, 1987.
141. Sommer RM, Bhalla GS, Jackson JM: Hypoventilation caused by ventilator valve rupture. Anesth Analg 67:999, 1988.
142. Bourke D, Tolentino D: Inadvertent positive end-expiratory pressure caused by a malfunctioning ventilator relief valve. Anesth Analg 97:492, 2003.
143. Roth S, Tweedie E, Sommer RM: Excessive airway pressure due to a malfunctioning anesthesia ventilator. Anesthesiology 65:532, 1986.
144. Usher A, Cave D, Finegan B: Critical incident with Narkomed 6000 anesthesia system [letter]. Anesthesiology 99:762, 2003.
145. Dorsch JA, Dorsch SE: Anesthesia ventilators. *In* Dorsch JA, Dorsch SE (eds): Understanding Anesthesia Equipment, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999, p 309.
146. Dorsch JA, Dorsch SE: Controlling trace gas levels. *In* Dorsch JA, Dorsch SE (eds): Understanding Anesthesia Equipment, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999, p 355.
147. US Department of Health, Education, and Welfare: Criteria for a Recommended Standard: Occupational Exposure to Waste Anesthetic Gases and Vapors. Washington, DC, US Department of Health, Education, and Welfare, March 1977.
148. American Society for Testing and Materials: Standard Specification for Anesthetic Equipment—Scavenging Systems for Anesthetic Gases (ASTM F1343-91). Philadelphia, American Society for Testing and Materials, 1991.
149. McGregor DG (chair): Waste Anesthetic Gases: Information for Management in Anesthetizing Areas and the Postanesthesia Care Unit (PACU). Park Ridge, IL, ASA Task Force on Trace Anesthetic Gases, American Society of Anesthesiologists, 1999, p 3.
150. Kanmura Y, Sakai J, Yoshinaka H, et al: Causes of nitrous oxide contamination in operating rooms. Anesthesiology 90:693, 1999.
151. Open Reservoir Scavenger: Operator's Instruction Manual. Telford, PA, North American Dräger, 1986.
152. Gray WM: Scavenging equipment. Br J Anaesth 57:685, 1985.
153. Scavenger Interface for Air Conditioning: Instruction Manual. Telford, PA, North American Dräger, 1984.
154. Allen M, Lees DE. Fires in medical vacuum pumps: Do you need to be concerned? ASA Newsl 68(10):22, 2004.

Приложение 1

Рекомендации по проверке наркозного аппарата 1993 г.

Подобная проверка или ее эквивалент должны проводиться перед началом анестезии. Эти рекомендации пригодны только для аппаратуры, соответствующей современным стандартам и включают вентилятор с поднимающимся мехом и следующий минимум мониторинга: капнограф, пульсоксиметр, анализатор кислорода, спирометр и монитор давления в дыхательном контуре тревогой по высокому и низкому давлениям. Мы поощряем пользователей модифицировать эти рекомендации, чтобы принять во внимание различие в дизайне аппаратуры и местные вариации в клинической практике. Подобные местные вариации должны подвергаться ревизии со стороны коллег. Пользователи должны обращаться к руководствам от производителя для специфических проверок и предосторожностей, особенно в отношении теста на утечку с низким давлением (п. 5).

Оснащение для неотложной вентиляции

***1. Убедитесь, что имеется в наличии и функционирует запасное оборудование для вентиляции.**

Контур высокого давления

***2. Проверьте кислород из баллона.**
- a. Откройте баллон с O_2 и убедитесь, что он наполнен хотя бы наполовину (≈70 *атм*).
- b. Закройте баллон.

***3. Проверьте систему центрального газоснабжения.**
- a. Убедитесь, что шланги присоединены и что манометры показывают около 3,5 *атм*.

Контур низкого давления

***4. Проверьте начальное состояние контура низкого давления.**
- a. Закройте ротаметры и выключите испарители.
- b. Проверьте уровень анестетика в испарителе и плотно затяните крышки на отверстиях заполнения.

***5. Выполните тест на утечку в контуре низкого давления.**
- a. Убедитесь, что основной тумблер включения наркозного аппарата и ротаметры выключены.
- b. Присоедините резиновую грушу к общему отверстию выхода газов.
- c. Сожмите грушу несколько раз, пока она полностью не спадется.
- d. Убедитесь, что груша остается полностью спавшейся по крайней мере 10 *с*.
- e. Откройте испарители по очереди и выполните пункты c и d снова.
- f. Отсоедините грушу и поставьте на место шланг подачи свежего газа.

***6. Включите наркозный аппарат и всю остальную электроаппаратуру.**

***7. Проверка ротаметров.**
- a. Опробуйте поток всех газов по полной шкале, проверив бесперебойную работу поплавков и целостность стеклянных трубок.
- b. Попытайтесь создать гипоксическую смесь O_2/N_2O и убедитесь в правильном изменении газотока и/или срабатывании тревоги.

Система утилизации

***8. Настройка и проверка системы утилизации.**
- a. Обеспечьте надлежащее соединение между системой утилизации и КОД и клапаном сброса вентилятора.
- b. Настройте уровень разрежения в системе сбора отработанных газов (если возможно).
- c. Полностью откройте КОД и заблокируйте Y-образный коннектор.
- d. При минимальном потоке O_2 позвольте резервуарному мешку утилизации полностью спасться и убедитесь, что давление на манометре абсорбера около ноля.
- e. Нажав кнопку экстренной подачи кислорода, полностью раздуйте резервуарный мешок утилизации и убедитесь, что манометр на абсорбере показывает ниже 10 *см вод. ст.*

Дыхательный контур

***9. Калибровка монитора O_2.**
- a. Убедитесь, что монитор показывает 21% на атмосферном воздухе.
- b. Убедитесь, что тревога низкого уровня O_2 активизирована и работает.
- c. Снова вставьте сенсор кислорода в контур и продуйте контур кислородом.
- d. Убедитесь, что монитор теперь показывает выше 90%.

10. Проверьте изначальный статус дыхательного контура.
- a. Поставьте селектор в положение «Дыхательный мешок».
- b. Убедитесь, что дыхательный контур соответствует комплектации, не поврежден и не обтурирован.
- c. Убедитесь, что абсорбент CO_2 адекватен.
- d. Установите дополнительные аксессуары дыхательного контура (например, увлажнитель, клапан ПДКВ), которые будут использоваться во время предстоящей анестезии.

11. Выполните тест на утечку дыхательного контура.
- a. Установите все ротаметры на ноль (или минимум).
- b. Закройте КОД и заблокируйте Y-образный коннектор.
- c. Увеличьте давление в дыхательном контуре до 30 *см вод. ст.* продувкой O_2.
- d. Убедитесь, что давление сохраняется на этом уровне минимум 10 *с*.
- e. Откройте КОД и убедитесь, что давление снижается.

* Если несколько раз подряд используется один и тот же аппарат, то эти этапы можно не повторять или сократить после первоначальной проверки (*Прим. авт.*)

Ручные и автоматические системы вентиляции

12. Тест систем вентиляции и обратных клапанов.

a. Поместите второй дыхательный мешок на Y-образный коннектор.
b. Установите соответствующие параметры вентиляции для следующего больного.
c. Переключитесь на автоматический режим вентиляции (Вентилятор).
d. Включите вентилятор и заполните мех и дыхательный мешок, нажав кнопку O_2 (КЭПК)
e. Установите поток O_2 на минимум, а другие газы на ноль.
f. Убедитесь, что при вдохе мех доставляет надлежащий дыхательный объем и что при выдохе мех полностью наполняется.
g. Установите газоток около 5 *л/мин*.
h. Убедитесь, что мех вентилятора и симулированные легкие наполняются и сдуваются как положено без избыточного давления в конце выдоха.
i. Убедитесь, что обратные клапаны работают правильно.
j. Проверьте правильность работы аксессуаров дыхательного контура.
k. Переключите режим вентиляции на ручной режим (Дыхательный мешок).
l. Вентилируйте вручную и убедитесь в раздувании и спадении искусственных легких и соответствующем ощущении сопротивления и комплайенса всей системы.
m. Отсоедините второй дыхательный мешок от Y-образного коннектора.

Мониторы

13. Проверьте, откалибруйте и/или установите пределы тревог на всех мониторах.

a. Капнометр.
b. Анализатор кислорода.
c. Монитор давления с тревогой по низкому высокому уровню давления.
d. Пульсоксиметр.
e. Монитор респираторного объема (спирометр).

Заключительный этап

14. Проверьте заключительное состояние наркозного аппарата

a. Испарители выключены.
b. КОД открыт.
c. Селектор в положении «Дыхательный мешок».
d. Все ротаметры на нуле (или на минимуме).
e. Отсос функционирует нормально.
f. Дыхательный контур готов к работе.

Приложение 2

Рекомендации по преднаркозной проверке 2007 г.

Исходные данные

Неадекватная проверка наркозной аппаратуры перед использованием может привести к вреду больному; также это связано с повышенным риском послеоперационных осложнений и смертности.[1,2] В 1993 г. преднаркозная проверка (ПНП) была внедрена и повсеместно воспринята как важный шаг в подготовке к проведению анестезии.[3] Несмотря на важность ПНП, имеются все свидетельства, предполагающие, что настоящая ее версия не до конца осмыслена и недостаточно используется анестезиологами.[4-6] Более того, наркозные аппараты усовершенствовались до такой степени, что один способ проверки не подходит для всех имеющихся на рынке аппаратов. По этой причине был выработан новый подход к ПНП. Целью было создать рекомендации, применимые для всех видов наркозных аппаратов, чтобы конкретные отделения смогли разработать ПНП, которую можно было бы выполнять последовательно и быстро.

Общие соображения

Нижеследующий документ предназначен служить не как ПНП, а как шаблон при разработке процедуры проверки, которая будет соответствовать каждому конкретному наркозному аппарату и отделению. При использовании этого шаблона для разработки процедуры проверки аппаратов, в которые включена автоматическая система проверки, должны быть индентифицированы пункты, не проверяемые автоматической проверкой и введены дополнительные проверочные пункты.

Сам по себе тот факт, что существует автоматическая система проверки, не означает, что она может полностью заменить процедуру ручной проверки или что она может быть безопасно проведена без адекватного тренинга и четкого понимания того, что достигается при автопроверке. Процедура автопроверки может быть неполной либо вводящей в заблуждение, либо и такой, и другой. Например, тест на утечку, выполняемый некоторыми автопроверками, не проверяет на утечку на уровне испарителей. Как результат, неплотно закрытая крышка отверстия заполнения испарителя или утечка на рамке крепления испарителя могут с легкостью остаться незамеченным.

В идеале автопроверка должна ясно выявлять для пользователя проверяемые функции, их любые неполадки и давать рекомендации по устранению проблем. Документирование процесса автопроверки должно предпочтительно выполняться в виде записи на карте проведения анестезии.

Руководства по эксплуатации, сопровождающие наркозные аппараты, включают пространные рекомендации, как проверять аппаратуру. Хотя эти рекомендации достаточно обширны и обычно не используются пользователями, они тем не менее являются важным подспорьем в разработке конкретных для аппарата и учреждения процедур проверки.

Персонал, выполняющий преднаркозную проверку

Внедренные ранее рекомендации по проверке наркозного аппарата возлагали всю ответственность за проведение проверки на пользователя. Настоящие рекомендации выявляют аспекты ПНП, которые могут быть выполнены помощником анестезиолога. Использование помощников для проведения некоторых аспектов ПНП может улучшить регулярность выполнения ПНП. Пункты, выполняемые помощником, могут быть частью утренней проверки или частью процедуры проверки в конце дня. Критические пункты проверки (например, наличие запасных устройств для вентиляции) могут выиграть от намеренного выполнения разными людьми. Независимо от уровня тренинга и поддержки со стороны помощников анестезиолога, конечная ответственность за надлежащее функционирование всей аппаратуры для проведения анестезии лежит на анестезиологе.

Адаптация ПНП для местных нужд, делегирование ответственности за процедуры проверки и тренинг, являются ответственностью отделений анестезиологии. Должно быть задокументировано проведение тренинга. Надлежащая документация должна включать запись о пройденном курсе (например, курсе, проводимом производителем) или тренинге на рабочем месте, список пунктов, по которым достигнута компетентность, и запись об успешном завершении.

Задачи новой преднаркозной проверки

- Наметить необходимую аппаратуру, которая должна быть в наличии, правильно функционировать перед началом каждой анестезии.
- Определить частоту, с которой эта аппаратура должна проверяться.
- Предложить, какая аппаратура должна проверяться квалифицированным помощником анестезиолога или техником, сертифицированным производителем.

Основные принципы

- Анестезиолог несет окончательную ответственность за безопасность наркозной аппаратуры и ее готовность к использованию. Эта ответственность включает хорошую осведомленность о работе аппаратуры, знание и соблюдение соответствующих местных рекомендаций по выполнению и документации.
- В зависимости от людских ресурсов в конкретном учреждении помощники анестезиолога или медтехники (или те и другие) могут участвовать в ПНП. Медтехники часто обучены и сертифицированы производителями для проведения технического обслуживания аппаратуры на местах и поэтому могут быть полезным ресурсом для выполнения регулярной проверки. Вовлечение помощников анестезиологов предназначено для улучшения периодичности проведения ПНП. Каждое отделение должно решить, могут и должны ли имеющиеся помощники анестезиолога быть обучены помогать в проведении процедуры проверки. Официальная сертификация помощников анестезиологов Американским обществом помощников анестезиологов и техников (ASATT) поощряется, но не гарантирует осведомленности о процедурах проверки.
- Наиболее важные пункты проверки лучше проверять разным пользователям, чтобы избежать ошибок и упущений.
- Когда за проверку отвечает более одного человека, если важен преднамеренный избыток, то все они должны провести проверку, или, в зависимости от располагаемых ресурсов, кто-то один может провести проверку.
- Кто бы ни проводил ПНП, он должен задокументировать ее успешное выполнение. Анестезиолог должен включить документирование в карту анестезии.
- При любом перемещении наркозного аппарата на новое место должна быть выполнена полная проверка, как выполняемая каждое утро.
- Автоматическая проверка должна четко разделять компоненты аппаратуры, проверяемые автоматически от проверяемых вручную.
- В идеале должны быть задокументированы дата, время и результат последней проверки, и эта информация должна быть легко доступна всем пользователям.
- Специфические процедуры для ПНП не могут быть описаны в этом документе потому, что они варьируют для разных аппаратов. Клиницисты должны научиться эффективно выполнять необходимые ПНП для всей используемой аппаратуры.
- Каждое отделение или лечебное учреждение должно сотрудничать с производителями их аппаратуры для разработки ПНП, удовлетворяющей рекомендациям и потребностям конкретного отделения.
- Настройки вентиляторов, мониторов и тревог по умолчанию должны быть проверены на их соответствие.
- Настоящие рекомендации предназначены заменить предшествующие рекомендации по проверке наркозного аппарата, одобренные FDA. Они не предназначены служить заменой профилактическому техобслуживанию.
- ПНП необходима для безопасной работы, но не должна задерживать начало лечения, если больной нуждается в нем настолько неотложно, что время, потраченное на ПНП, может ухудшить результат его лечения.

Рекомендации по разработке протокола проверки перед анестезией, специфичного для больницы

Эти рекомендации описывают базовый подход к процедурам проверки для гарантии соблюдения приоритетов. Они должны использоваться для разработки конкретных для каждого учреждения процедур проверки, в соответствии с аппаратурой и персоналом. (Примеры конкретных для каждого учреждения процедур для современных наркозных аппаратов опубликованы на www.ASAHQ.org/clinical/FDA.htm.)

Требования для безопасного проведения анестезии

- Надежная доставка кислорода в любой концентрации до 100%.
- Надежные устройства для вентиляции с положительным давлением.
- Запасное оснащение для вентиляции имеется в наличии и функционирует.
- Управляемый сброс положительного давления из дыхательного контура.
- Доставка парообразных анестетиков (если планируется как часть плана анестезии).
- Адекватная работа отсоса.
- Аппаратура, соответствующая стандартам мониторинга[7,8].

Конкретные пункты

Следующие пункты должны быть выполнены как часть полной ПНП. Целью является установить, что подлежит проверке, рекомендуемую периодичность проверки и персонал, ответственный за ее проведение. Для целей этих рекомендаций весь персонал подразделен на четыре категории: «Анестезиолог», «Медтехник», «Медтехник или анестезиолог» и «Медтехник и анестезиолог». Категория «Медтехник и Анестезиолог» означает, что анестезиолог должен выполнить проверку независимо от того, была ли она выполнена медтехником. У нас нет намерения сделать проверку медтехником обязательной. У нас есть намерение не детализировать, как выполнять проверку конкретного оборудования, потому что эти конкретные процедуры проверки будут зависеть от используемой аппаратуры.

Пункт 1: Убедитесь, что запасной баллон с кислородом и самораздувающийся мешок для ручной вентиляции имеются в наличии и функционируют.

Периодичность: Ежедневно.

Ответственные: Анестезиолог и медтехник.

Обоснование: Невозможность вентилировать является основной причиной осложнений и смертности во время анестезии. Поскольку отказ аппаратуры с невозможностью вентилировать пациента может случиться в любое время, самораздувающийся дыхательный мешок (мешок AMBU) должен присутствовать в любом месте, где проводится анестезия и должен проверяться на соответствие функции. В дополнение к этому в наличии должен всегда иметься проверенный источник кислорода, отличный от наркозного аппарата и центрального снабжения типа кислородного баллона с регулятором давления и приспособлением для открытия клапана баллона. После проверки давления в баллоне рекомендуется закрыть основной клапан баллона во избежание непреднамеренного опустошения баллона из-за протекающего или открытого регулятора.

Пункт 2: Убедитесь, что отсос для очистки дыхательных путей работает адекватно.

Периодичность: Перед каждым наркозом.

Ответственные: Анестезиолог или медтехник.

Обоснование: Безопасное проведение анестезии требует наличия отсоса для очистки дыхательных путей в случае необходимости.

Пункт 3: Безопасное проведение анестезии требует наличия отсоса для очистки дыхательных путей в случае необходимости.

Периодичность: Ежедневно.

Ответственные: Анестезиолог или медтехник.

Обоснование: Наркозные аппараты обычно функционируют на запасной батарее, если центральное электроснабжение отказывает. Если только не подтверждено нормальное энергоснабжение, то первым очевидным признаком его нарушения может быть полное отключение аппарата, когда батареи перестают обеспечивать питание системы. Многие наркозные аппараты имеют визуальные индикаторы энергоснабжения, показывающие наличие сетевого снаюжения или снабжения от батареек. Эти индикаторы должны быть проверены и подтверждено соединение сетевого шнура с функционирующим источником электроэнергии. Испарителям десфлурана требуется электроэнергия и должны быть соблюдены рекомендации по проверке электроснабжения этих испарителей

Пункт 4: Подтвердите наличие требуемых мониторов и проверьте настройки тревог.

Периодичность: Перед каждым использованием.

Ответственные: Анестезиолог или медтехник.

Обоснование: Четко определены стандарты мониторинга пациента во время анестезии.[7,8] Соответствие этим стандартам должно быть подтверждено перед каждой анестезией. Первым шагом является подтверждение наличия надлежащих аксессуаров для мониторинга (манжетки артериального давления, датчики пульсоксиметра и т.п.). Все мониторы должны быть включены и подтверждена правильная работа проверочных автотестов при включении. Принимая во внимание важность пульсоксиметрии и капнографии для безопасности пациента, необходимо подтверждение правильной работы этих устройств перед началом анестезии. Функция капнометра может быть верифицирована путем выдыхания через дыхательный контур или газовый сенсор, чтобы получить капнограмму или путем подтверждения, что дыхание больного генерирует капнограмму перед началом проведения анестезии. При рассоединении должны сработать сигналы визуальной и звуковой тревог. Функцию пульсоксиметра, включая звуковую тревогу, можно подтвердить, поместив датчик на палец и наблюдая правильные показания на мониторе. Тревога пульсоксиметра может тестироваться движением для создания артефакта или удалением датчика. Звуковые тревоги также были подтверждены как необходимые для безопасности больного Американским обществом анестезиологов (ASA), Американским обществом сестер-анестезистов (AANA), Организацией по безопасности больных во время анестезии (APSF) и Объединенной комиссией по аккредитации медицинских учреждений (JCAHO). Надлежащее функционирование монитора включает правильно работающие визуальные и звуковые сигналы тревог.

Пункт 5: Убедитесь, что в запасном баллоне кислорода сзади наркозного аппарата имеется достаточное давление.

Периодичность: Ежедневно.

Ответственные: Анестезиолог или медтехник.

Обоснование: Наркозные аппараты зависят от снабжения кислородом для своих различных функций. Кислород, как минимум, используется для снабжения кислородом пациента. Вентиляторы на пневматическом приводе также зависят от газоснабжения. Кислородный баллон (баллоны) должен находиться на наркозном аппарате и иметь приемлемое минимальное давление. Приемлемое давление зависит от намерений использования, устройства наркозного аппарата и наличия центрального снабжения кислородом.

- Обычно баллон с кислородом будет использоваться при отказе центрального снабжения.
- Если предполагается, что баллон является первичным источником кислорода (например, в удаленных от операционной местах), то требуется снабжение из баллона, достаточное для всей продолжительности вмешательства. Если будет использоваться вентилятор с пневматическим приводом по кислороду, то полный баллон размера «Е» обеспечит работу только на 30 *мин*. В этом случае максимальная продолжительность кислородоснабжения может быть получена из баллона с кислородом, если он обеспечивает только подачу свежего газа

больному в сочетании с ручной или спонтанной вентиляцией. Механические вентиляторы будут потреблять кислород, при использовании таких вентиляторов с пневматическим приводом, которые используют кислород. Вентиляторы с электрическим приводом не потребляют кислород, и поэтому продолжительность снабжения кислородом будет зависеть только от общего свежего газотока.

- Клапан кислородного баллона должен быть закрыт после того, как вы убедились в наличии адекватного давления, если только баллон не будет первичным источником кислорода (т.е. центральное снабжение недоступно). Если клапан остается открытым и центральное снабжение отказывает, то кислородный баллон может истощиться, в то время как анестезиолог не будет подозревать о наличии проблемы с кислородоснабжением.
- Баллоны с другими газами (например, гелиокс, CO_2, воздух, N_2O) надо проверять, только если требуется использование этого газа во время анестезии.

Пункт 6: Убедитесь, что давление в системе центральной подачи газов составляет 3,5 *атм* или выше.

Периодичность: Ежедневно.

Ответственные: Анестезиолог и медтехник.

Обоснование: Минимальное давление газоснабжения необходимо для надлежащего функционирования наркозного аппарата. Центральное газоснабжение может отказать по множеству причин. Поэтому, давление в линии центрального газоснабжения должно проверяться как минимум ежедневно.

Пункт 7: Убедитесь, что испарители адекватно заполнены и порты для заполнения плотно закрыты.

Периодичность: Перед каждым использованием.

Ответственные: Анестезиолог. Медтехник, если желателен избыток.

Обоснование: Если планируется использование парообразного анестетика, то надо обеспечить адекватное снабжение им для снижения риска поверхностной анестезии или сохранения сознания, особенно если не используется монитор концентрации анестетика с тревогой по низкому уровню. Частично открытые порты для заполнения являются распространенной причиной утечки, которая может остаться незамеченной, если контрольный регулятор испарителя не открыть при тесте на утечку. Этот источник утечки можно свести к минимуму, плотно закрыв все порты заполнения. Новейшие конструкции испарителей имеют системы заполнения, автоматически закрывающие порты заполнения после окончания заполнения.

Тревоги по высокому и низкому уровню анестетика полезны для предотвращения передозировки или недостачи парообразного анестетика. Использование этих тревог поощряется, и они должны быть установлены на соответствующий уровень и активированы.

Пункт 8: Убедитесь, что нет утечки газа между ротаметрами и отверстием выхода газовой смеси.

Периодичность: Ежедневно и когда меняется испаритель.

Ответственные: Анестезиолог и медтехник.

Обоснование: Газоток в этой части наркозного аппарата проходит через испарители. Чтобы провести тщательный тест на утечку, надо включить каждый испаритель по очереди, чтобы протестировать утечку на рамке крепления или внутри испарителя. Более того, у некоторых аппаратов имеется проверочный клапан между ротаметрами и отверстием выхода газовой смеси, для которого требуется тест с отрицательным давлением для адекватной проверки на утечку. Автотесты проверки обычно включают тест на утечку, но могут не определить утечку на уровне испарителя, если испаритель не включен во время этого теста. Если полагаться на автотест для оценки утечки, то его надо повторять для каждого испарителя отдельно. Этот тест также надо выполнять при смене испарителя. Риск утечки на уровне испарителя зависит от устройства испарителя. Испаритель, в котором порт заполнения закрывается автоматически после заполнения, может снизить шанс возникновения утечки.

Медтехники могут предоставить помощь в выполнении этого теста, поскольку он может занять много времени.

Пункт 9: Протестируйете адекватное функционирование системы утилизации.

Периодичность: Ежедневно.

Ответственные: Анестезиолог и медтехник.

Обоснование: Правильно функционирующая система утилизации предотвращает загрязнение воздуха операционной наркозными газами. Правильная функция зависит от правильного соединения между системой утилизации и наркозным аппаратом. Эти соединения должны ежедневно проверяться анестезиологом или медтехником. В зависимости от устройства системы утилизации бесперебойная работа требует адекватного уровня разрежения, который тоже надо проверять ежедневно. Некоторые системы утилизации имеют механические клапаны сброса положительного и отрицательного давления. Сброс положительного и отрицательного давления важен для защиты контура пациента от колебаний из-за системы утилизации. Тщательная проверка системы утилизации должна гарантировать, что сброс положительного и отрицательного давления находится в порядке. Из-за сложности проверки сброса положительного и отрицательного давления и вариаций устройства систем утилизации обученный медтехник может помочь в этой части процесса тестирования.

Пункт 10: Прокалибруйте монитор, кислород, или убедитесь в его правильной калибровке и проверьте тревогу по низкому уровню кислорода.

Периодичность: Ежедневно.

Ответственные: Анестезиолог и медтехник.

Обоснование: Постоянный мониторинг вдыхаемой концентрации кислорода – это последняя линия обороны против доставки гипоксической концентрации газов пациенту. Монитор кислорода необходим, чтобы заметить недостаток снабжения кислородом. Большинство мониторов кислорода нуждаются в ежедневной калибровке, хотя некоторые из них самокалибруются. Самокалибрующиеся мониторы должны показывать 21% при оценке комнатного воздуха. Этот этап может с легкостью выполнить обученный медтехник. Когда имеется более одного монитора кислорода, должен проверяться основной сенсор мониторинга кислорода.

Также в это же время нужно проверить тревогу по низкой концентрации кислорода, установив тревогу выше измеряемой концентрации кислорода и подтвердив слышимый сигнал тревоги.

Пункт 11: Подтвердите, что абсорбент углекислого газа не истощен.

Периодичность: Перед каждым использованием.

Ответственные: Анестезиолог или медтехник.

Обоснование: Надлежащее функционирование кругового контура основывается на абсорбенте для устранения углекислого газа из выдыхаемого газа. Истощенный абсорбент, на что указывает характерное изменение его цвета, должен быть заменен. Бывает так, что абсорбент теряет способность абсорбировать CO_2, хотя характерное изменение цвета может отсутствовать или его бывает трудно заметить. Некоторые новые абсорбенты изменяют цвет при высушивании. Капнография должна использоваться при каждой анестезии, при использовании кругового контура повторное вдыхание углекислого газа, видное по вдыхаемой концентрации CO_2 выше нуля, может указывать на истощение абсорбента (см. Примечание 2).

Пункт 12: Протестируйте дыхательный контур на давление и утечку.

Периодичность: Перед каждым использованием.

Ответственные: Анестезиолог и медтехник.

Обоснование: Тест дыхательного контура на давление и утечку должен быть выполнен на том контуре, который будет использоваться во время анестезии. Если любые компоненты контура заменяются после проведения теста, то тест должен быть повторен. Хотя анестезиолог должен выполнять тест перед каждым использованием, медтехники, сменяющие и собирающие контуры, тоже могут выполнить этот тест и добавить тщательности к этой важной процедуре проверки. Надлежащее тестирование должно продемонстрировать, что в контуре может быть создано давление во время ручной и механической вентиляции и что давление может быть снижено во время ручной вентиляции путем открытия клапана ограничения давления (КОД).

В новейших наркозных аппаратах часто встроено автоматическое тестирование для оценки аппарата на утечку и определения комплайнса дыхательной системы. Значение комплайнса, определенное во время тестирования, используется для автоматической подстройки объема, доставляемого вентилятором, чтобы обеспечить постоянный объем, доставляемый больному. Важно, чтобы конфигурация для анестезии была той же, что и при тестировании.

Пункт 13: Убедитесь, что газ проходит правильно сквозь дыхательный контур во время вдоха и выдоха.

Периодичность: Перед каждым использованием.

Ответственные: Анестезиолог и медтехник.

Обоснование: Тест на давление и утечку не выявляет всех непроходимостей в дыхательном контуре и не подтверждает надлежащего функционирования клапанов вдоха и выдоха. Для подтверждения бесперебойного газотока по контуру можно использовать тестовое легкое или второй дыхательный мешок. Полное тестирование включает ручную и механическую вентиляцию. Присутствие обратных клапанов может быть визуально оценено во время ПНП, однако надлежащее функционирование этих клапанов не оценить визуально потому, что небольшая несостоятельность клапана может быть не замечена. Можно провести процедуру проверки для определения несостоятельности клапана, которая может не быть очевидна визуально, но она обычной слишком сложна для ежедневного использования. Регулярные тесты клапанов может выполнить обученный медтехник (см. Примечание 4). При каждой анестезии должна использоваться капнография, и наличие углекислого газа во вдыхаемом газе может помочь определить несостоятельный клапан.

Пункт 14: Задокументируйте выполнение процедуры проверки.

Периодичность: Перед каждым использованием.

Ответственные: Анестезиолог и медтехник.

Обоснование: Каждый человек, ответственный за проверку, должен задокументировать выполнение процедуры проверки. Документирование дает уверенность в выполнении проверки и может помочь, если произойдет неблагоприятный случай. Некоторые системы автопроверки создают и поддерживают аудит выполненных проверок с датой и временем.

Пункт 15: Подтвердите настройки вентилятора и оцените готовность к проведению анестезии (ПРЕДНАРКОЗНАЯ ГОТОВНОСТЬ).

Периодичность: Сразу перед началом анестезии

Ответственные: Анестезиолог и медтехник.

Обоснование: Этот этап предназначен для того чтобы избежать ошибок в результате производственной нагрузки или других источников спешки. Целью является подтвердить, что были выполнены соответствующие тесты проверки и что необходимое оснащение имеется в наличии. Эта концепция аналогична проверке, проводимой для подтверждения личности больного и локализации хирургического разреза. Неверные установки вентилятора могут нанести вред, особенно если за больным с большим весом следует больной с малым весом, или наоборот. Должны использоваться установки предела давления (если они имеются) для предотвращения доставки избыточного объема при неправильных установках вентилятора.

Пункты проверки:

- Мониторы функционируют?
- Капнограмма присутствует?
- Измеряется ли сатурация гемоглобина пульсоксиметром?
- Правильны ли установки ротаметров и вентилятора?
- Переключатель Ручной/Механический режим установлен на Ручной режим?
- Испарители адекватно заполнены?

Суммарные рекомендации по проверке (периодичность и ответственные специалисты)

Для ежедневной проверки	Ответственные
Пункт 1: Убедитесь, что запасной баллон с кислородом и самораздувающийся мешок для ручной вентиляции имеются в наличии и функционируют.	Анестезиолог и медтехник
Пункт 2: Убедитесь, что отсос для очистки дыхательных путей работает адекватно.	Анестезиолог и медтехник
Пункт 3: Включите наркозный аппарат и подтвердите наличие электроснабжения.	Анестезиолог или медтехник
Пункт 4: Подтвердите наличие требуемых мониторов и проверьте настройки тревог.	Анестезиолог или медтехник
Пункт 5: Убедитесь, что в запасном баллоне кислорода сзади наркозного аппарата имеется достаточное давление.	Анестезиолог и медтехник
Пункт 6: Убедитесь, что давление в системе центральной подачи газов ≥ 3,5 *атм*	Анестезиолог и медтехник
Пункт 7: Убедитесь, что испарители адекватно заполнены и порты для заполнения плотно закрыты.	Анестезиолог или медтехник
Пункт 8: Убедитесь, что нет утечки газа между ротаметрами и отверстием выхода газовой смеси.	Анестезиолог или медтехник
Пункт 9: Протестируйте адекватное функционирование системы утилизации.	Анестезиолог или медтехник
Пункт 10: Прокалибруйте монитор кислорода или проверте его калибровку и проверьте тревогу по низкому уровню кислорода.	Анестезиолог или медтехник
Пункт 11: Подтвердите, что абсорбент углекислого газа не истощен.	Анестезиолог или медтехник
Пункт 12: Протестируйте дыхательный контур на давление и утечку.	Анестезиолог и медтехник
Пункт 13: Убедитесь, что газ проходит правильно сквозь дыхательный контур во время вдоха и выдоха.	Анестезиолог и медтехник
Пункт 14: Задокументируйте выполнение процедуры проверки.	Анестезиолог и медтехник
Пункт 15: Подтвердите настройки вентилятора и оцените готовность к проведению анестезии (ПРЕДНАРКОЗНАЯ ГОТОВНОСТЬ).	Анестезиолог

Выполнение перед каждой анестезией

Пункт для выполнения	Ответственные
Пункт 2: Убедитесь, что отсос для очистки дыхательных путей работает адекватно.	Анестезиолог и медтехник
Пункт 4: Подтвердите наличие требуемых мониторов и проверьте настройки тревог.	Анестезиолог и медтехник
Пункт 7: Убедитесь, что испарители адекватно заполнены и порты для заполнения плотно закрыты.	Анестезиолог
Пункт 11: Подтвердите, что абсорбент углекислого газа не истощен.	Анестезиолог или медтехник
Пункт 12: Протестируйте дыхательный контур на давление и утечку.	Анестезиолог и медтехник
Пункт 13: Убедитесь, что газ проходит правильно сквозь дыхательный контур во время вдоха и выдоха.	Анестезиолог и медтехник
Пункт 14: Задокументируйте выполнение процедуры проверки.	Анестезиолог и медтехник
Пункт 15: Подтвердите настройки вентилятора и оцените готовность к проведению анестезии (ПРЕДНАРКОЗНАЯ ГОТОВНОСТЬ).	Анестезиолог

Литература

1. Cooper JB, Newbower RS, Kitz RJ: An analysis of major errors and equipment failures in anesthesia management: Considerations for prevention and detection. Anesthesiology 60:34-42, 1984.
2. Arbous MS, Meursing AE, van Kleef JW, de Lange JJ: Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality. Anesthesiology 102:257-268, 2005.
3. Anesthesia Apparatus Checkout Recommendations, 1993. Available at http://www.fda.gov/cdrh/humfac/anesckot.html.
4. March MG, Crowley JJ: An evaluation of anesthesiologists' present checkout methods and the validity of the FDA checklist. Anesthesiology 75:724-729, 1991.
5. Lampotang S, Moon S, Lizdas DE, et al: Anesthesia machine pre-use check survey—preliminary results [abstract]) Anesthesiology A1195, 2005.
6. Larson ER, Nuttall GA, Ogren BD, et al: A prospective study on anesthesia machine fault identification. Anesth Analg 104:154-156, 2007.
7. American Society of Anesthesiologists: Standards for Basic Anesthetic Monitoring. October 25, 2005. Available at http://www.asahq.org/publicationsAndServices/standards/02.pdf.
8. Scope and standards for nurse anesthesia practice. *In* Professional Practice Manual for the Certified Registered Nurse Anesthetist. Park Ridge, IL, Ameican Association of Nurse Anesthetists, 2006.

Дополнительные примечания по преднаркозной проверке

Примечание 1. Тестирование ротаметров: этот этап присутствует в рекомендациях 1993 г. и предназначен для проверки пропорциональной системы доставки кислорода и закиси азота. Он был изъят из ПНП в настоящих рекомендациях потому, что правильное функционирование подтверждается во время профилактического обслуживания и сбой этой системы в правильно обслуживаемом наркозном аппарате крайне редок.

Примечание 2. Высохший абсорбент углекислого газа: было установлено, что абсорбенты углекислого газа, содержащие гидроксид натрия, калия или бария, могут стать опасными при высыхании и выделять окись углерода или избыток тепла, ведущие к возгоранию (или то и другое). К сожалению, невозможно надежно установить, когда абсорбент высох. Некоторые отделения планово заменяют все абсорбенты в понедельник утром, чтобы устранить возможность использования абсорбента, подверженного постоянному газотоку во время выходных. Другие отделения без проблем планово используют абсорбционные материалы при высыхании. Важно иметь стратегию предотвращения опасности в связи с использованием абсорбентов, содержащих проблемные гидроксиды, которые высохли. Не существует таких шагов, которые бы можно было включить в рекомендации по проверке для надежной идентификации высохшего абсорбента. Если отделение пользуется абсорбентом, который может стать опасным при высыхании, то может быть разумным заменять абсорбционный материал в том случае, когда длительность использования газотока установить невозможно, и она, скорее всего, была продолжительной.

Протокол предотвращения опасностей от абсорбентов должен быть частью протокола о снижении риска в любом отделении.

Примечание 3. Информационные системы анестезии и автоматической записи данных: эти системы начинают использоваться все возрастающим числом отделений анестезиологии и являются главным способом хранения информации. Поэтому, наличие надежно функционирующих систем важно для проведения анестезии, хотя и не так важно для безопасности больного по сравнению с наркозным аппаратом и мониторингом. Отделениям, полагающимся на такие системы, было бы разумно иметь протокол проверки соединений и надлежащего функционирования компьютеров, дисплеев и компьютерной сети.

Примечание 4. Проверка состоятельности клапанов кругового контура: как часть тестирования п. 13 Убедитесь, что газ проходит правильно сквозь дыхательный контур во время вдоха и выдоха, клапаны вдоха и выдоха визуально инспектируются на предмет правильной работы (полностью открываются и закрываются). Визуальный осмотр также может обнаружить отсутствующую заслонку клапана. Подтверждение полного закрытия клапана довольно субъективно. Несостоятельность клапана также может быть обнаружена во время п. 13 путем спирометрии на шланге выдоха. При сломанном клапане выдоха спирометр с детектором обратного газотока выдаст тревогу, если газ будет идти ретроградно по шлангу выдоха. Дисфункция клапана вдоха определяется тем, что измеряемый выдыхаемый объем будет меньше ожидаемого значения. Капнография также может помочь установить некомпетентность обратных клапанов. Интраоперационно дисфункция клапана вдоха может не быть замечена как подъем CO_2 выше изолинии. Если доставляемый дыхательный объем превосходит объем газа в шланге вдоха, содержащем CO_2, то повторное вдыхание CO_2 проявится на капнограмме как постепенное, а не резкое падение кривой. На дисфункцию клапана выдоха указывает подъем CO_2 выше основания потому, что обычно имеется большой объем выдыхаемого газа, содержащего CO_2, который может возвращаться к пациенту.

J.G. Reves, Peter S.A. Glass, David A. Lubarsky, Matthew D. McEvoy и Ricardo Martinez–Ruiz
Перевод А.К. Конкаева
Редактор перевода К.М. Лебединский

26 Внутривенные анестетики

Ключевые моменты

1. Введение тиопентала в клиническую практику в 1934 г. ознаменовало собой рождение современной внутривенной анестезии. Сегодня внутривенные анестетики используются для вводного наркоза, поддержания анестезии, а также для проведения седации.

2. Наиболее часто используемым внутривенным анестетиком остается пропофол (алкилфенол), представленный в виде липидной эмульсии. Пропофол быстро начинает действовать и имеет дозозависимое окончание действия в течение 10 *мин*, если вводился в течение 3 *ч*, и менее чем за 40 *мин*, когда вводился в течение 8 *ч*. Механизмом его действия, как полагают, является потенцирование действия γ-аминомасляной кислоты (ГАМК), что вызывает перемещение ионов хлора. В терапевтических дозах пропофол умеренно угнетает дыхание. Он также вызывает дозозависимое снижение артериального давления, главным образом, за счет уменьшения сердечного выброса и системного сосудистого сопротивления. Уникальным свойством пропофола является его противорвотное действие, которое проявляется в концентрациях, значительно меньше седативных. Индукционная доза, сопровождающаяся потерей сознания, составляет 1-2 *мг/кг* с поддерживающей скоростью инфузии 100-200 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*. Для продленной седации дозы от 25 до 75 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*, как правило, достаточны.

3. До недавних пор наиболее часто используемыми внутривенными анестетиками были барбитураты. Тиопентал обеспечивает быстрое начало анестезии при болюсном использовании, но он быстро накапливается при длительном применении и ведет к замедленному восстановлению. Метогекситал имеет быстрое начало действия и сходен с пропофолом для процедур продолжительностью менее 2 *ч*. Барбитураты используют в виде натриевой соли на водной основе при щелочном pH. Так же как и пропофол, барбитураты, как полагают, оказывают гипнотический эффект в значительной степени путем воздействия на ГАМК-рецепторы. Барбитураты преимущественно используются для защиты мозга и для вводного наркоза. Они вызывают умеренное дозозависимое снижение артериального давления (главным образом, в результате периферической вазодилатации) и респираторного драйва. Барбитураты противопоказаны пациентам с порфирией. Индукционная доза тиопентала составляет 4 *мг/кг*, метогекситала – 2 *мг/кг*. Метогекситал может быть использован для поддержания анестезии в дозе 100-200 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$* или для седации в дозе от 25 до 75 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*.

4. Бензодиазепины используются в основном для анксиолизиса и амнезии или седации. Водорастворимый бензодиазепин мидазолам является наиболее часто внутривенно вводимым препаратом из-за быстрого начала и окончания его действия и отсутствия активных метаболитов по сравнению с другими бензодиазепинами (например, диазепамом). Наступление эффекта мидазолама медленнее, чем у пропофола и барбитуратов, а восстановление сознания, особенно при использовании в больших дозах или при длительной инфузии, значительно медленнее, чем у пропофола или метогекситала. Бензодиазепины действуют через ГАМК-рецепторы. Флумазенил является специфическим антагонистом бензодиазепинов. Он может быть использован для устранения седативного эффекта бензодиазепинов. Бензодиазепины обычно незначительно снижают артериальное давление и в умеренной степени угнетают дыхание. Внутривенная доза мидазолама для анксиолизиса и легкой седации составляет 0,015-0,03 *мг/кг* с повторным введением через 30-60 *мин*.

5. Кетамин – производное фенциклидина, принципиально отличается от вышеперечисленных гипнотиков. Он вызывает диссоциативные состояния гипноза и аналгезии. Он используется для индукции и поддержания анестезии. Кетамин действует главным образом, но не исключительно, через N-метил-D-аспартатные (NMDA-) рецепторы. Действие кетамина в высоких дозах связано с выраженными неблагоприятными психологическими последствиями и рядом других побочных эффектов. На современном этапе он используется в первую очередь в качестве аналгетического компонента. Он имеет быстрое начало действия и относительно быстрое восстановление, даже после инфузии в течение нескольких часов. Он обладает симпатомиметическим эффектом, поддерживающим функцию сердца. Кетамин оказывает минимальное влияние на дыхание и состояние вегетативной нервной системы. Индукционная доза составляет 2-4 *мг/кг* внутривенно.

Инфузия кетамина обеспечивает аналгезию, и он может быть использован в сочетании с пропофолом для проведения тотальной внутривенной анестезии. Предоперационное введение кетамина в дозе 10-20 *мг* используется в качестве упреждающей аналгезии.

6. Этомидат является производным имидазола и используется в основном для вводного наркоза, особенно у пожилых и у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Он характеризуется быстрым началом действия и пробуждением даже после длительной инфузии. Продленная инфузия приводит к ингибированию синтеза гормонов корой надпочечников и повышению риска фатальных осложнений в отделении интенсивной терапии (ОИТ). Основным преимуществом этомидата является его минимальное воздействие на сердечно-сосудистую и дыхательную системы. Применение этомидата связано с высокой частотой местнораздражающего эффекта при внутривенной инъекции, тромбофлебита, а также послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР), что ограничивает его популярность. Индукционная доза составляет 0,2-0,3 *мг/кг*.
7. Дексмедетомидин является новым внутривенным анестетиком. Это высокоселективный α_2-агонист адренергических рецепторов, который вызывает седативный, снотворный эффекты и аналгезию. Дексмедетомидин в настоящее время применяется только для кратковременной (менее 24 *ч*) послеоперационной седации, хотя он находит все более широкое применение в послеоперационном периоде в качестве дополнительного седативного средства. Его основное действие проявляется стимуляцией α_2-рецепторов в голубоватом пятне головного мозга. Он оказывает минимальное влияние на дыхание. Дексмедетомидин оказывает двухфазный эффект на артериальное давление: при низких концентрациях среднее артериальное давление снижается, а при более высоких – повышается. Частота сердечных сокращений и сердечный выброс демонстрируют дозозависимое снижение. Дозирование для седации начинается с нагрузочной дозы 0,25-1 *мг/кг* в течение 10 *мин*, с последующим введением поддерживающей дозы 0,1-1 *мкг/кг/ч*.
8. Дроперидол – бутирофенон и большой транквилизатор – изначально использовался для нейролептанестезии. Позже было выявлено, что он удлиняет интервал QT, и это привело к его запрету в нескольких странах и к ограничению его использования только для лечения послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР), с предупреждением о возможных опасных для жизни осложнений (так называемая «черная метка» FDA) в Соединенных Штатах. Поскольку использование низких доз дроперидола (менее 1,25 *мг*), для лечения ПОТР не было одобрено FDA, предупреждение «черной меткой» не имеет отношения к его применению. Клинически значимое удлинение интервала QT в дозах, используемых для терапии ПОТР (от 0,625 до 1,25 *мг)* было оспорено несколькими редакционными статьями, к тому же этот эффект не был подтвержден обзором клинических случаев или другими литературными данными. Низкие дозы дроперидола остаются эффективными для противорвотной терапии.

Введение тиопентала в клиническую практику в 1934 г. стало отправной точкой для современной внутривенной анестезии. Однако, тиопентал и другие барбитураты не являются идеальными внутривенными анестетиками, в первую очередь потому, что обладают преимущественно снотворным действием. Идеальный внутривенный анестетик должен обеспечивать сон, амнезию, обезболивание, расслабление мышц и не обладать угнетающим действием на дыхательную и сердечно-сосудистую системы. Поскольку ни один препарат не является идеальным, многие новые внутривенные анестетики часто используются совместно для достижения нескольких или всех желаемых эффектов. Эти препараты вводились в клиническую практику постепенно и с различной степенью признания. С увеличением числа комбинаций анестетиков и совершенствованием методик анестезии использование внутривенных анестетиков становится все шире.

Будущее обезболивания предполагает одновременное использование нескольких препаратов, в том числе ингаляционных анестетиков. В 1988 г. исследование смертности в 100 000 случаях анестезии показало, что практика совместного использования препаратов для анестезии может быть безопаснее, чем использование только одного или двух препаратов;[1] относительная вероятность смерти в течение 7 дней в 2,9 раза больше при использовании одного или двух препаратов, чем в случае использования трех или более препаратов. Хотя интерпретация полученных данных чрезвычайно трудна, комбинация нескольких препаратов может быть полезной для проведения анестезиологического пособия. Умелое применение нескольких внутривенных анестетиков не только возможно, но и предпочтительно. В этой главе приведена информация об основных неопиоидных внутривенных анестетиках, применяемых в современной клинической практике.

Пропофол

История

Пропофол является наиболее часто используемым в настоящее время внутривенным анестетиком. Результатом работ начала 70-х гг. прошлого столетия на замещенных дериватах фенола с гипнотическими свойствами стала разработка 2,6-диизопропофола. Первое клиническое исследование, проведенное Kay и Rolly и опубликованное в 1977 г., подтвердило эффект пропофола как препарата для индукции в анестезию.[1a] Пропофол не растворим в воде и изначально готовился с кремофором (Cremophor EL, BASF A.G.). По причине анафилактоидных реакций, ассоциированных с кремофором в ранней химической формуле пропофола, препарат был преобразован в эмульсию. Пропофол используется для индукции, поддержания анестезии и для седации в условиях операционной и вне ее.

Физико-химические характеристики

Пропофол (Рис. 26-1) – препарат из группы алкилфенолов, проявляющих гипнотические свойства у животных.[2] Алкилфенолы – масла при комнатной температуре, не рас-

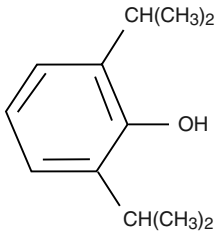


Рис. 26-1 Структура пропофола, деривата алкилфенола

творимые в водных растворах, но хорошо растворимые в жирах. В настоящее время продаются несколько химических составов препарата. В химическую формулу, не содержащую кремофор, входят 1% пропофола, 10% соевого масла, 2,25% глицерола, 1,2% очищенного яичного фосфатида. С учетом необходимости подавления микробного роста в эмульсии к ней был добавлен динатрия эдетат (0,005%). Данный состав имеет pH около 7,0 и выглядит несколько вязкой, молочного цвета субстанцией. В Европе также используются 2% составы и эмульсии, содержащие смеси из средне- и длинноцепочечных триглицеридов.

Все коммерчески доступные формулы стабильны при комнатной температуре и не чувствительны к свету. При необходимости разведения пропофола, он совместим с 5% водным раствором декстрозы. Изменения растворителя теоретически могут выражаться в изменении фармакокинетики, расслоении эмульсии, спонтанной деградации пропофола и возможном изменении фармакологического эффекта. Коммерчески доступные формы пропофола не имеют больших различий в клиническом использовании.

Возможноэ, наиболее интересной формой, одобренной FDA США, является фосфопропофол (Aquavan), фосфорилированный предшественник пропофола, который создает уникальный, отличный от других фармакокинетический и фармакодинамический профиль. В сравнении с эмульсией пропофола, фосфопропофол характеризуется некоторым удлинением времени пикового действия и более продолжительным фармакодинамическим эффектом.[3]

Метаболизм

Пропофол быстро метаболизируется в печени путем коньюгации с глюкуронидом и сульфатированием[4] до образования водорастворимых соединений, которые выводятся почками[4]. Менее 1% пропофола выводится с мочой в неизмененном виде и только 2% выводятся с калом[4]. Считается, что метаболиты пропофола неактивны. Поскольку метаболизм пропофола превышает скорость печеночного кровотока, предполагается внепеченочный метаболизм или внешняя элиминация. Внепеченочный метаболизм подтверждается во время внепеченочной фазы у пациентов при трансплантации печени[5]. В двух недавних исследованиях была показана роль почек в метаболизме пропофола, составляющая около 30% от общего клиренса[6,7]. Исследование *in vitro* показало возможность микросом тканей почек и тонкого кишечника человека образовывать глюкуронид пропофола[8].

Легкие также играют большую роль во внепеченочном метаболизме. Легкие отвечают приблизительно за 30% первоначальной элиминации после болюсной дозы[9]. Во время продленной инфузии пропофола наблюдается снижение концентрации пропофола от 20% до 30% после прохождения через легкие у людей, а также высокая концентрация метаболита 2,6-диизопропил-11,4-квинола в артериальной части циркуляции[10]. Также возможны другие места метаболизма пропофола. Сам пропофол в зависимости от концентрации может ингибировать цитохром P-450 и изменять метаболизм препаратов, зависимых от данной ферментной системы (например, опиаты)[11].

Фосфопропофол является предшественником пропофола и химически описывается как фосфоно-О-метил-2,6-диизопропилфенола двунатриевая соль. Предшественник пропофола фосфоно-О-метил подвергается гидролизу щелочной фосфатазой эндотелиальных клеток, освобождающих пропофол (активный метаболит), фосфат и формальдегид. Исходя из молекулярной массы около 332,24 *Да* для фосфопропофола и 171,27 *Да* для пропофола, можно подсчитать, что 1 *мг* фосфопропофола освобождает 0,54 *мг* пропофола. Освободившись, пропофол подвергается метаболическим изменениям, описанным ранее.[12]

Табл. 26-1 Фармакокинетика распространенных внутривенных анестетиков

Элиминация	Период полувыведения в фазу элиминации *(ч)*	Клиренс *(мл/кг/мин)*	Vd_{ss} *(л/кг)*
Дексмедетомидин	2-3	10-30	2-3
Диазепам	20-50	0,2-0,5	0,7-1,7
Дроперидол	1,7-2,2	14	2
Этомидат	2,9-5,3	18-25	2,5-4,5
Флумазенил	0,7-1,3	5-20	0,6-1,6
Кетамин	2,5-2,8	12-17	3,1
Лоразепам	11-22	0,8-1,8	0,8-1,3
Метогекситал	2-6	10-15	1,5-3
Мидазолам	1,7-2,6	6,4-11	1,1-1,7
Пропофол	4-7	20-30	2-10
Тиопентал	7-17	3-4	1,5-3

Vd_{SS} – реальный объем распределения в равновесном состоянии

Фармакокинетика

Фармакокинетика пропофола описывается как модель из двух и трех камер (Табл. 26-1). После болюсной инъекции уровень общего содержания пропофола в крови быстро снижается как результат перераспределения и элиминации (Рис. 26-2). Время полужизни пропофола при начальном распределении составляет от 2 до 8 *мин*[4,13]. Исследования, в которых распределение пропофола описывается как трехкамерная модель, отмечают время полужизни начального и медленного распределения от 1 до 8 *мин* и от 30 до 70 *мин,* соответственно, а время полуэлиминации – 4-23,5 *ч*[14,15]. Более длительное время полужизни указывает на глубокую камеру с ограниченной перфузией, которая приводит к медленному возвращению пропофола в центральную камеру.

По причине быстрого клиренса пропофола из центральной камеры медленный возврат пропофола из глубокой камеры мало влияет на начальное быстрое снижение

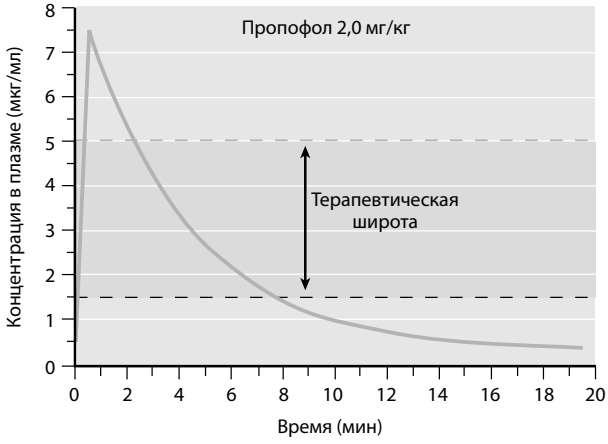


Рис. 26-2 Модель динамики уровня пропофола в крови после индукционной дозы 2 *мг/кг*. Уровень, необходимый для анестезии во время операции, составляет 2-5 *мкг/мл*, пробуждение происходит, как правило, при уровне в крови менее 1,5 *мкг/мл*

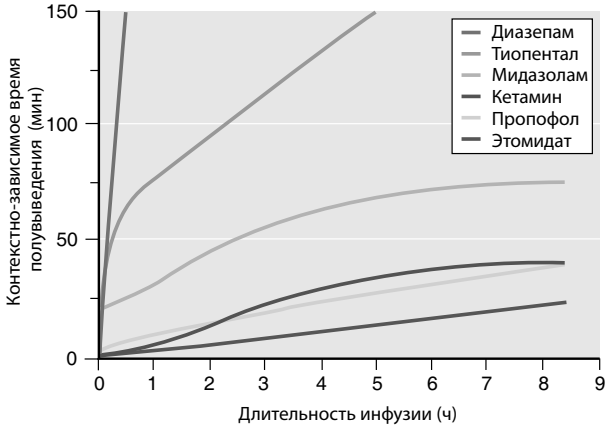


Рис. 26-3 Контекстнозависимое время полувыведения для распространенных внутривенных анестетиков. Контекстнозависимое время полувыведения является периодом, когда концентрация препарата в плазме крови уменьшается на 50% после прекращения инфузии. Длительность инфузии отмечена по горизонтальной оси. Скорость, с которой содержание препарата снижается, прямо связана со временем инфузии (т.е. чем дольше проводится инфузия препарата, тем дольше период полувыведения). Этомидат, пропофол и кетамин имеют значительно меньший период полувыведения, чем тиопентал и диазепам, что делает их более пригодными для продленной инфузии

концентрации пропофола. Контекстнозависимое время полувыведения для пропофола (Рис. 26-3) при инфузии до 8 *ч* составляет менее 40 *мин*[16].

Поскольку для восстановления сознания после анестезии или седации пропофолом необходимо снижение концентрации препарата, как правило, менее чем на 50%, пробуждение после использования пропофола быстрое даже после длительной инфузии. Объем распределения в центральной камере колеблется от 20 до 40 *л*, а объем распределения в равновесном состоянии – от 150 до 700 *л*. Клиренс пропофола чрезвычайно высок – от 1,5 до 2,2 *л/мин*. Как уже говорилось ранее, это превышает печеночный кровоток и указывает на внепеченочный метаболизм[5,17].

Константа равновесия пропофола, основанная на угнетении электроэнцефалограммы (ЭЭГ) (которое четко коррелирует с потерей сознания), составляет около 0,3 $мин^{-1}$, а период равновесного полураспада между концентрацией плазмы и эффектами ЭЭГ составляет 2,5 *мин*. Время, необходимое для максимального эффекта, составляет 90-100 *с*[18]. Начало ЭЭГ-изменений после применения пропофола, по-видимому, не зависит от возраста. Снижение артериального давления происходит гораздо медленнее (в два раза длительнее) и увеличивается с возрастом[19]. У пожилых пациентов изменения ЭЭГ и АД чувствительны к повышению концентрации препарата (см. Гл. 71)[19,20].

На фармакокинетику пропофола влияют различные факторы (например, пол, вес, предшествующие заболевания, возраст и применяемые препараты)[13,21-23]. Клиренс пропофола может ухудшаться при снижении печеночного кровотока[24]. Клиническое значение имеет тот факт, что пропофол может влиять на межкамерный клиренс из-за собственного воздействия на сердечный выброс. Изменения сердечного выброса меняют концентрацию пропофола после болюсной дозы и во время постоянной инфузии. Увеличение сердечного выброса приводит к снижению плазменной концентрации пропофола и наоборот[25,26]. В модели геморрагического шока с использованием пропофола происходит быстрое и значительное увеличение его концентрации, вплоть до 20% в случае некомпенсированного шока[27].

У доношенных и недоношенных новорожденных вариабельность клиренса пропофола учитывалась в основном в постменструальном и послеродовом периоде с быстрым восстановлением клиренса в неонатальном возрасте. Дозирование у новорожденных должно рассчитываться с крайней осторожностью[28]. Женщины имеют больший объем распределения и более высокий клиренс, но период полувыведения одинаков для мужчин и женщин[13,22]. Пожилые пациенты имеют сниженный клиренс, но меньший объем центральной камеры[21,22]. В ходе кардиопульмонального шунтирования центральный объем и начальный клиренс увеличиваются, что требует более высокой начальной скорости инфузии для поддержания той же плазменной концентрации пропофола[29]. Дети имеют бóльший объем центральной камеры (50%) и больший клиренс (25%)[30]. У детей старше 3-х лет объем распределения и клиренс должны быть скорректированы по весу[31]. Дети до 3-х лет также показывают пропорциональные весу фармакокинетические параметры, но с большой центральной камерой и системным клиренсом, чем у взрослых и детей старше 3 лет. Эти данные объясняют большие требования по дозированию в этой возрастной группе (см. Гл. 82)[32]. Болезни печени могут привести к увеличению устойчивости и объема центральной камеры; клиренс не меняется, а период полувыведения несколько удлиняется, как и время пробуждения[33].

Влияние фентанила на фармакокинетические параметры пропофола является спорным. Некоторые исследования показывают, что фентанил может уменьшить внутрикамерный и общий клиренсы и объем распределения[34]. Когда пропофол назначался вместе с альфентанилом с одинаковой скоростью инфузии, концентрация пропофола была на 22% больше, чем при изолированном введении пропофола[35]. В одном исследовании было обнаружено, что фентанил не изменяет фармакокинетики пропофола после введения одной дозы обоих препаратов[36]. Некоторые из этих различий в фармакокинетике пропофола при совместном введении с опиоидами объясняются в исследовании на кошках, которое показало, что поглощение легкими пропофола снижается на 30% в случае, если пропофол вводится сразу после фентанила, в отличие от ситуации, когда пропофол вводится на 3 *мин* позже[37]. Кроме того, в исследованиях *in vitro* на гепатоцитах человека было показано, что пропофол дозозависимо ингиби-

рует ферментативное расщепление суфентанила и альфентанила[38]. Фармакокинетика пропофола не изменяется при заболеваниях почек[23].

Распространение фосфопропофола (исходное соединение) лучше всего описывается в трехкамерной модели с относительно небольшим объемом распределения, быстрой дистрибуцией и коротким период полувыведения – приблизительно 40 *мин*. Вместе с тем фармакокинетика и фармакодинамика фосфопропофола отличаются от эмульсии пропофола. Снижение плазменной концентрации происходит медленнее у фосфопропофола и площадь под кривой значений больше, чем для эмульсии пропофола. Клиренс и объем распределения намного выше у фосфопропофола в сравнении с эмульсией пропофола. Пик концентрации пропофола в отличие от расчетных эквипотенциальных доз фосфопропофола также выше. Жиронесодержащие составы пропофола также характеризуются более высокой максимальной концентрацией, чем равные дозы липидной эмульсии.

Фосфопропофол также показал нелинейную зависимость между дозой и распределением пропофола. Максимальная концентрация пропофола была нелинейно связана с дозой. Время достижения максимальной концентрации фосфопропофола было приблизительно равным 7 *мин*, хотя за 2 *мин* было достигнуто 70% достижение максимальной концентрации. Болюсным введением фосфопропофола достигается уменьшение реакции на словесные команды за то же время и значений биспектрального индекса (BIS) до одинаковых цифр в сравнении с эквивалентным количеством эмульсии пропофола, но требуется больше времени на снижение BIS (почти в два раза) и более длительное восстановление (почти в два раза). Обнаружить различия в максимальной концентрации и нелинейности на основании простого преобразования дозирования липидных эмульсий пропофола и фосфопропофола трудно[12,39,40].

Фармакология

Влияние на центральную нервную систему

Гипнотическое действие пропофола в основном опосредовано повышением ГАМК-индуцированного тока хлоридов через его связывание с β-субъединицей рецепторов ГАМК. Расположенные на β_1-субъединице (M 286), β_2-субъединице (M 286) и β_3-субъединице (N 265) трансмембранные домены имеют решающее значение для формирования снотворного эффекта пропофола[41,42]. Подтипы α-субъединицы и γ_2-субъединицы, вероятно, также способствуют модуляции эффектов пропофола на ГАМК-рецепторы[43]. Пропофол посредством воздействия на ГАМК-рецепторы в гиппокампе ингибирует высвобождение ацетилхолина в гиппокампе и префронтальной коре[44]. Система α_2-адренорецепторов также может играть косвенную роль в развитии седативного эффекта пропофола[45]. Результат широкого ингибирования пропофолом N-метил-D-аспартата (NMDA) рецепторов глутамата посредством модуляции тока в натриевых каналах[46] также может проявляться влиянием на центральную нервную систему (ЦНС). Исследования показали, что пропофол имеет прямое угнетающее действие на нейроны спинного мозга[47]. При острой диссоциации нейронов заднего рога спинного мозга пропофол действует на $ГАМК_A$ и глициновые рецепторы[48]. Гипнотический эффект пропофола является обратимым, и он подчиняется корреляции, демонстрируемой и другими общими анестетиками между мощностью анестетика и коэффициентом распределения октанол/вода[49]. В отличие от барбитуратов пропофол не обладает аналнетическим эффектом.

Два значимых косвенных эффекта пропофола – это антиэметическое действие и ощущение хорошего самочувствия у пациентов. Пропофол повышает концентрацию дофамина в центре удовольствия (явление, наблюдаемое у препаратов, влияющих на центры поведения и удовольствия)[50]. Противорвотное действие пропофола может быть объяснено снижением уровня серотонина, продуцируемого в area postrema, вероятно, путем воздействия на ГАМК-рецепторы[51].

Наступление сна после дозы 2,5 *мг/кг* быстрое (один цикл кровообращения рука-мозг) с пиковым эффектом от 90 до 100 *с*. Средняя эффективная доза (ED_{50}) пропофола для утраты сознания равна 1-1,5 *мг/кг* после однократного введения. Продолжительность сна зависит от дозы, колеблясь от 5 до 10 *мин* после введения 2-2,5 *мг/кг*[52]. Возраст заметно влияет на индукционную дозу, которая максимальна в возрасте младше 2 лет (ED_{95} 2,88 *мг/кг*) и уменьшается с увеличением возраста[53]. При старении снижается концентрация пропофола, необходимая для утраты сознания пациентом[54]. В субгипнотических дозах пропофол способствует наступлению седации и амнезии[55-57]. Инфузия пропофола в дозировке 2 *мг/кг/ч* была необходима для развития амнезии у добровольцев[58]. Интраоперационное пробуждение наблюдалось при более высокой скорости инфузии[59]. Во время хирургических вмешательств для предотвращения интраоперационного пробуждения может понадобиться повышенная скорость введения пропофола в случаях, если препарат используется в качестве единственного анестетика[54]. После применения пропофола пациенты отмечают хорошее самочувствие. Галлюцинации[60], сексуальные фантазии[61] и опистотонус[62] были зарегистрированы после введения пропофола.

Действие пропофола на ЭЭГ, зарегистрированной после инфузии 2,5 *мг/кг*, показывает начальное увеличение α-ритма с последующим переходом на γ- и θ-ритм. При высоких скоростях инфузии отмечается резкое подавление[63]. Анализ мощности ЭЭГ показывает, что амплитуда возрастает после индукции, но впоследствии не изменяется при концентрации пропофола в крови от 3 до 8 *мкг/мл*[64]. При концентрации пропофола больше 8 *мкг/мл* амплитуда заметно уменьшается с периодами резкого подавления[64]. Пропофол вызывает зависимое от концентрации снижение BIS, при этом 50% и 95% пациентов в состоянии реагировать на словесные команды при значениях BIS от 63 до 51 балла. Концентрация пропофола, при которой 50% добровольцев не ответили на словесные команды, составляла 2,35 *мкг/мл*. Отсутствие ответа наблюдалось у 95% пациентов при значениях BIS 77[65]. Пропофол вызывает снижение амплитуды ранних компонентов соматосенсорных вызванных потенциалов[66] и незначительное увеличение латентного периода компонентов P_{40} и N_{50}[66].

Подобно другим внутривенным анестетикам, пропофол не изменяет слуховых вызванных потенциалов[67]. Существует, однако, дозозависимое удлинение латентного периода и уменьшение амплитуды корковых средних слуховых потенциалов, которые зависят от концентрации[67]. Эффективные концентрации пропофола вызывают уменьшение спектральной энтропии переменной на ЭЭГ, схожее с BIS, и аналогично дают возможность титровать седативный эффект пропофола[68]. Влияние пропофола на эпилептогенную ЭЭГ-активность является спорным. Судороги после введения пропофола наблюдались в основном

на индукцию или при выходе из наркоза, редко во время анестезии, иногда после операции. На различных моделях был показан прямой противосудорожный дозозависимый эффект пропофола[69,70]. В нескольких сообщениях указывается, что пропофол был использован для лечения эпилептических припадков[71]. Пропофол также приводит к более короткой продолжительности моторной и ЭЭГ-судорожной активности после электросудорожной терапии по сравнению с метогекситалом[72]. Использование пропофола было связано с большими эпилептическими припадками, однако он был использован для картирования эпилептогенных очагов коры головного мозга[73,74]. Также было несколько сообщений о судорогах после назначения пропофола, которые произошли через 6 дней после анестезии. Большинство из этих пациентов имели в анамнезе судороги. Частота этого негативного влияния незначительна (1 случай на 50 000 назначений).

Толерантность к влиянию пропофола остается спорной. Повторные дозировки для детей, получавших лучевую терапию, показали снижение толерантности для каждого сеанса терапии[75], в то время как все увеличивающиеся дозы были необходимы для повторной электросудорожной терапии[76]. Более важными являются сведения[77] о пристрастии к пропофолу. Пропофол использовался для лечения хронической рефрактерной головной боли в дозах от 20 до 30 *мг* каждые 3-4 *мин* (максимально до 400 *мг*)[78].

Пропофол уменьшает внутричерепное давление (ВЧД) у пациентов с нормальным или увеличенным ВЧД[79]. Однако снижение ВЧД (от 30% до 50%) было связано со значительным снижением церебрального перфузионного давления (ЦПД). Использование пропофола у пациентов с черепно-мозговой травмой должно быть ограничено дозами, обеспечивающими легкую или умеренную седацию (т.е. концентрация в крови должна быть 2 *мкг/мл* при скорости инфузии 25-75 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*) (см. Гл. 47 и 63)[80]. Меньший сосудорасширяющий эффект пропофола на церебральный кровоток по сравнению с ингаляционными анестетиками может предоставить преимущества при определенных хирургических вмешательствах. Пропофол быстро снижает внутриглазное давление на 30-40%. По сравнению с тиопенталом пропофол вызывает большее снижение внутриглазного давления и является более эффективным в предотвращении увеличения внутриглазного давления вследствие применения сукцинилхолина и эндотрахеальной интубации (см. Гл. 29)[81]. При инфузии пропофола сохраняются нормальная реакция мозгового кровотока на CO_2 и ауторегуляция[82].

Нейропротекторное действие пропофола остается спорным. Применение пропофола с быстрым подавлением ЭЭГ-активности сопровождается значительно лучшим неврологическим исходом и меньшим повреждением ткани мозга при модели неполной ишемии у крыс по сравнению с фентанилом[83]. Пропофол, введенный в концентрациях, необходимых для седации, с начала либо через 1 *ч* после ишемического инсульта значительно сокращал зону инфаркта по сравнению с бодрствующей контрольной группой, получавшей интралипид[84]. Предварительная инфузия пропофола была не в состоянии предупредить локальную ишемию[85]. В модели с повреждением спинного мозга пропофол снижал липопероксидацию без улучшения ультраструктуры через 1 *ч* после травмы по сравнению с тиопенталом, также снижавшим ПОЛ[86]. Нейропротективный эффект пропофола может быть связан с меньшими изменениями АТФ, кальция, натрия и калия, вызванных гипоксическим повреждением[87], а антиоксидантное действие – за счет ингибирования липопероксидации[88]. Современные данные показывают, что пропофол может защищать нейроны от ишемического повреждения, вызванного перевозбуждением, но нейропротективный эффект может быть устойчивым только в случае легкого ишемического инсульта и неустойчив при длительном восстановительном периоде[89]. Длительная седация пропофолом у детей связана с неврологическими осложнениями (см. Гл. 82)[90].

Многие анестетики уменьшают необходимую дозу или концентрацию в крови пропофола. Cp_{50} пропофола (концентрация в крови, необходимая для того, чтобы 50% субъектов не отвечали на определенный стимул), используемого в качестве единственного анестетика, в отношении отсутствия ответа на словесные команды колеблется от 2,3 до 3,5 *мкг/мл*[54,91,92]. Cp_{50} пропофола для предотвращения двигательной реакции на разрез кожи составляет 16 *мкг/мл*; этот показатель существенно снижается при повышении концентрации фентанила или альфентанила[54,91,92]. Cp_{50} пропофола для разреза кожи в сочетании с премедикацией бензодиазепинами (1-2 *мг* лоразепама) и применением 66% закиси азота составляет 2,5 *мкг/мл* (венозный)[22,92]. Эта концентрация снижается до 1,7 *мкг/мл* при использовании морфина (0,15 *мг/кг*) вместо лоразепама для премедикации[93]. Концентрация пропофола (в комбинации с 66% закисью азота), необходимая для «малых» операций, составляет 1,5-4,5 *мкг/мл*[15,22], а концентрация препарата для «большой» хирургии колеблется от 2,5 до 6 *мкг/мл*[54]. Пробуждение обычно происходит при концентрациях менее 1,6 *мкг/мл*[15,22,52], и, когда концентрация пропофола снижается менее 1,2 *мкг/мл*[15,22], пациент начинает ориентироваться. Однако, когда равновесие между кровью и точкой приложения нарушается, концентрации пробуждения (2,2 *мкг/мл*) гораздо ближе к концентрации, связанной с потерей ответа на словесные команды[94].

Воздействие на дыхательную систему

Апноэ наступает после индукционной дозы пропофола, частота и длительность апноэ зависят от дозы, скорости инъекции и предшествующей премедикации. Индукционная доза пропофола в 25-30% случаев приводит к апноэ[96]. Вместе с тем продолжительность апноэ при использовании пропофола может длиться более 30 *с*. Встречаемость длительного апноэ (более 30 *с*) увеличивается при комбинации с опиатами, использованными в качестве премедикации или непосредственно перед индукцией[96,97]. Частота апноэ при использовании пропофола выше, чем при применении других внутривенных анестетиков[96,98]. Наступлению апноэ обычно предшествует значимое снижение дыхательного объема и тахипноэ[97]. У добровольцев дозозависимое апноэ было более выраженным при использовании эмульсии пропофола по сравнению с фосфопропофолом[40].

Почти в каждом клиническом исследовании пропофола отмечается, что препарат вызывает депрессию дыхания. Проведение инфузии пропофола (100 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*) приводит к снижению дыхательного объема на 40% и увеличению частоты дыхания – на 20%, с непредсказуемым изменением минутной вентиляции[97]. Увеличение скорости инфузии от 100 до 200 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$* вызывает дальнейшее умеренное снижение дыхательного объема (455-380 *мл*), но без изменений частоты дыхания[97]. Респираторный ответ на двуокись углерода также уменьшается во время инфузии пропофола[97]. При инфузии со скоростью 100 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$* отмечается снижение наклона кривой ответа на содержание двуокиси углерода на 58%[97].

Табл. 26-2 Изменения гемодинамики после индукции в в анестезию небарбитуратовыми гипнотиками

	Диазепам	Дроперидол	Этомидат	Кетамин	Лоразепам	Мидазолам	Пропофол
ЧСС	–9 ± 13%	Не изменяется	–5 ± 10%	0-59%	Не изменяется	–14 ± 12%	–10 ± 10%
САД	0-19%	0-10%	0-17%	0 ± 40%	–7-20%	–12-26%	–10-40%
ССС	–22 ± 13%	–5-15%	–10 ± 14%	0 ± 33%	–10-35%	0-20%	–15-25%
ДЛА	0-10%	Не изменяется	–9 ± 8%	+44 ± 47%	—	Не изменяется	0-10%
ЛСС	0-19%	Не изменяется	–18 ± 6%	0 ± 33%	Не изменяется	Не изменяется	0-10%
ДЗЛА	Не изменяется	+25 ± 50%	Не изменяется	Не изменяется	—	0-25%	Не изменяется
ДПП	Не изменяется	Не изменяется	Не изменяется	+15 ± 33%	Не изменяется	Не изменяется	0-10%
СИ	Не изменяется	Не изменяется	–20 ± 14%	0 ± 42%	0 ± 16%	0-25%	–10-30%
УОК	0-–8%	0-10%	0-20%	0-21%	Не изменяется	0-18%	–10-25%
ИМЛЖ	0-36%	Не изменяется	0-33%	0 ± 27%	—	–28-42%	–10-20%
dP/dt	Не изменяется	—	0-18%	Не изменяется	—	0-12%	Снижается

СИ – сердечный индекс, dP/dt – производная от давления по времени, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИМЛЖ – индекс мощности левого желудочка, САД – среднее АД, ДЛА – давление в легочной артерии, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление, ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии, ДПП – давление в правом предсердии, УОК – ударный объем крови, ССС – системное сосудистое сопротивление. – более выраженные изменения у пациентов с заболеваниями клапанов сердца

Сходная депрессия дыхания наблюдается после короткой инфузии тиопентала в дозе 3 *мг/кг/мин*. Удвоение скорости инфузии (и, предположительно, уровня в крови) пропофола приводит лишь к минимальному дальнейшему снижению ответа на CO_2[97]. Использование пропофола в дозе 1,5-2,5 *мг/кг* приводит к быстрому (на 13-22%) увеличению $PaCO_2$ и снижению pH. PaO_2 существенно не меняется. Аналогичные изменения наблюдаются после индукции тиопенталом. Во время инфузии пропофола (54 *мкг×кг*$^{-1}$×*мин*$^{-1}$) $PaCO_2$ умеренно увеличилось с 39 до 52 *мм рт. ст.* При этом удвоение скорости инфузии не приводило к дальнейшему увеличению $PaCO_2$.

Пропофол (при скорости 50-120 *мкг×кг*$^{-1}$×*мин*$^{-1}$) также угнетает респираторный ответ на гипоксию, предположительно за счет прямого действия на хеморецепторы каротидных тел[99]. Пропофол вызывает расширение бронхов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких[100]. Пропофол ослабляет действие блуждающего нерва (при низких концентрациях) и метахолин-индуцированного бронхоспазма (при высоких концентрациях)[101] и, вероятно, имеет прямое действие на мускариновые рецепторы. Пропофол ингибирует рецептор-опосредованный путь трансдукции сигнала через продукцию инозитол фосфата и ингибирование высвобождения ионов кальция[102]. Консервант, входящий в состав пропофола, вероятно, играет важную роль в его бронхолитическом действии. Пропофол с метабисульфитом (в сравнении с пропофолом без метабисульфита) не ингибирует действие блуждающего нерва или метахолин-индуцированного бронхоспазма[103].

Пропофол также влияет на патофизиологию легких при ОРДС взрослых. В модели на животных с септической эндотоксемией пропофол (10 *мг/кг/ч*) существенно угнетает опосредованную свободными радикалами и индуцированную циклооксигеназой липопероксидацию. В дополнение к этому уровень PO_2 и гемодинамика остаются стабильными[104]. Эти преимущества пропофола еще не были подтверждены на людях. Пропофол в терапевтических концентрациях также защищает макрофаги мышей от индуцированного оксидом азота апоптоза и гибели клеток[105].

Пропофол снижает уровень гипоксической легочной вазоконстрикции[106]. Влияние пропофола на тонус легочных вазомоторов сопровождается ингибированием ацетилхолин-индуцированной легочной вазодилации через окись азота и метаболиты цитохрома P-450 (вероятно, гиперполяризующим фактором эндотелия)[107].

Воздействие на сердечно-сосудистую систему

Сердечно-сосудистые эффекты пропофола были оценены после его использования для индукции и поддержания анестезии (Табл. 26-2)[108]. Известным эффектом пропофола является снижение артериального давления во время вводного наркоза. Независимо от наличия сердечно-сосудистых заболеваний индукционная доза 2-2,5 *мг/кг* вызывает снижение систолического артериального давления на 25-40%[108,112,113]. Подобные изменения происходят и со средним и диастолическим артериальным давлением. Снижение артериального давления связано с уменьшением отношения сердечного выброса/индекса (±15%)[112,113], ударного индекса (±20%)[113] и системного сосудистого сопротивления (на 15-25%)[112]. Индекс мощности левого желудочка также уменьшается (±30%). При рассмотрении влияния на функции правого желудочка пропофол вызывает заметное снижение кривой отношения конечно-систолического давления/объем правого желудочка[114].

У больных с пороками сердца давление в легочной артерии и ДЗЛК также снижаются, это объясняет падение давления за счет снижения пред- и постнагрузки. Несмотря на снижение системного давления после индукционной дозы пропофола, обусловленное расширением кровеносных сосудов, прямой кардиодепрессивный эффект пропофола является спорным. Снижение сердечного выброса после введения пропофола может быть связано с его действием на симпатическую иннервацию сердца. Пропофол при высоких концентрациях (10 *мкг/мл*) отменяет инотропный эффект стимуляцией α-, но не β-аренорецепторов, и усиливает расслабляющий эффект β-стимуляцией[115]. Клинически кардиодепрессивный эффект и расширение кровеносных сосудов, вероятно, зависят от дозы и концентрации в плазме[116]. Сосудорасширяющее действие пропофола, по-видимому, обусловлено снижением симпатической активности[117], прямым влиянием на гладкую мускулатуру за счет внутриклеточной мобилизации кальция[118], ингибированием синтеза простациклина в эндотелиальных клетках[119], снижением

ангиотензина II, вызванным входом кальция[120], активацией АТФ-зависимых K^+-каналов и стимуляцией оксида азота. Стимуляция оксида азота может модулироваться больше интралипидом, а не пропофолом[121].

Частота сердечных сокращений существенно не меняется после применения индукционной дозы пропофола. Пропофол может либо снять, либо ингибировать барорефлексы, уменьшая тахикардию в ответ на гипотензию[122]. Пропофол также снижает парасимпатический тонус сердца в зависимости от дозы[123]. Пропофол имеет минимальное прямое влияние на функцию синусового узла или на атриовентрикулярную проводимость в норме[124]. Пропофол ослабляет ответ ЧСС на атропин в зависимости от дозы. Во время инфузии пропофола со скоростью 10 *мг/кг/ч* кумулятивная доза атропина 30 *мкг/кг* увеличивает ЧСС больше, чем на 20 *уд/мин* только у 20% пациентов по сравнению с 100% при отсутствии пропофола[125]. Пропофол подавляет предсердную (наджелудочковую) тахикардию, и, вероятно, следует избегать его применения во время электрофизиологических исследований[126].

В ретроспективном обзоре 2406 пациентов Reich и соавт. у 9% пациентов выявили тяжелую гипотензию длительностью 0-10 *мин* после индукции в наркоз. Статистически значимые предикторы гипотензии длительностью 0-10 *мин* после индукции включали: класс по ASA III-V, среднее АД менее 70 *мм рт. ст.*, возраст 50 лет и старше, использование пропофола для индукции, а также увеличенную индукционную дозу фентанила. Сочетание пропофола с фентанилом было особенно мощным фактором для гипотензии. Длительное послеоперационное наблюдение или летальный исход чаще встречались у пациентов с постиндукционной гипотензией по сравнению с пациентами без снижения АД, однако использование пропофола per se не было связано с повышением числа осложнений[127]. По данным Goh и соавт. кетамин в дозировке 0,5 *мг/кг* лучше предупреждает снижение АД после индукции пропофолом или в комбинации с фентанилом (1 *мкг/кг*)[128].

Во время поддержания анестезии инфузией пропофола систолическое артериальное давление снижается на 20%-30% от исходного уровня. У пациентов при дыхании атмосферным воздухом во время инфузии пропофола со скоростью 100 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$ наблюдается значительное снижение системного сосудистого сопротивления (на 30%), однако сердечный и ударный индексы не меняются. В противоположность этому у пациентов, получавших премедикацию наркотическими аналнетиками, с поддержанием анестезии во время операции закисью азота и инфузией пропофола (54 и 108 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$), системное сосудистое сопротивление существенно не менялось по сравнению с исходными значениями, но сердечный выброс и ударный объем снижались. Эта ситуация, вероятно, объясняется тем фактом, что инфузия пропофола вызывает дозозависимое снижение активности симпатической нервной системы, ослабляющее рефлекторные реакции на гипотензию. В условиях гиперкарбии рефлекторные реакции симпатической нервной системы сохраняются лучше[129].

Увеличение скорости инфузии пропофола от 54 до 108 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$ (концентрация в крови от 2,1 до 4,2 *мкг/мл*) дает ненамного большее снижение артериального давления (–10%). Пик концентрации препарата в плазме после болюсной дозы значительно выше, чем после непрерывной инфузии. Поскольку сосудорасширяющий и кардиодепрессивный эффекты зависимы от концентрации, снижение артериального давления во время инфузии пропофола (для поддержания анестезии) намного меньше, чем после болюсной индукционной дозы. При сравнении пропофола с мидазоламом для седации после коронарной реваскуляризации было выявлено, что после использования пропофола на 17% реже регистрировалась тахикардия, на 28% реже – эпизоды гипертензии и на 17% чаще – случаи гипотензии. Эти различия в гемодинамических нарушениях не приводили к разнице в количестве и тяжести эпизодов ишемии между двумя группами. Инфузия пропофола сопровождается значительным снижением миокардиального кровотока и потребления кислорода миокардом[108,111], предполагается, что отношение доставка-потребление кислорода миокарда сохраняется.

Кардиопротективный эффект пропофола в сравнении с ингаляционными анестетиками у пациентов в кардиохирургии или с выключением кровообращения остается спорным. В двух крупных исследованиях, сравнивавших анестезию пропофолом или севофлураном у кардиохирургических пациентов, было показано, что послеоперационный уровень тропонина был ниже и гемодинамика была стабильнее у пациентов, получавших севофлуран[130,131]. В исследовании с десфлураном и пропофолом у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование без выключения кровотока, были показаны аналогичные результаты[132]. В противоположность этому, в небольшом исследовании с применением высоких (120 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$), низких доз пропофола (60 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$) с титрованием изофлурана во время операции у пациентов с АИК было выявлено, что лучшие показатели тропонина и гемодинамики были при использовании больших доз пропофола по сравнению с группами изофлурана или низких доз пропофола[133]. Это исследование показывает, что кардиопротективный эффект пропофола зависит от дозы, что требует подтверждения.

Частота сердечных сокращений может увеличиваться[111], снижаться[110] или оставаться неизменной[109] во время пропофоловой анестезии. Выраженность гипотензии, компенсаторные возможности пациента, а также использование любых других препаратов, вероятно, являются наиболее важными факторами, определяющими ЧСС после использования пропофола.

Другие эффекты

Пропофол, подобно тиопенталу, не усиливает нервно-мышечную блокаду, вызванную миорелаксантами. Пропофол не оказывает влияния на вызванную электромиограмму или подергивание мышц, однако пропофол обеспечивает хорошие условия для интубации[134]. Пропофол не провоцирует развития злокачественной гипертермии и является препаратом выбора у пациентов с данным осложнением[135].

Пропофол после однократной дозы или длительной инфузии не влияет на синтез кортикостероидов или не изменяет нормальный ответ на стимуляцию адрено-кортикотропным гормоном (АКТГ)[136]. Эмульсия пропофола не влияет на функции печени, гематологические показатели или фибринолитическую активность. Однако, липидная эмульсия сама по себе уменьшает агрегацию тромбоцитов *in vitro*[137]. Анафилактоидные реакции на настоящую химическую формулу пропофола не наблюдались. По меньшей мере у нескольких пациентов иммунный ответ развивался на пропофол, а не на липидную эмульсию. У большинства пациентов с анафилактоидными реакциями на пропофол в анамнезе отмечались аллергические реакции. У пациентов с полиаллергией пропофол следует использовать с осторожностью[138]. Пропофол, растворенный в интралипиде, не вызывает

гистаминолиберацию[139]. Фосфопропофол метаболизируется до пропофола и формиата (соль муравьиной кислоты). Концентрация формиата не увеличивается после назначения фосфопропофола[40].

Пропофол также обладает значительной противорвотной активностью при низких (субгипнотических) дозах. Он успешно используется для лечения послеоперационной тошноты в болюсной дозе 10 *мг*[140]. Средняя концентрация пропофола, связанная с противорвотным действием, равнялась 343 *нг/мл*[141]. Эта концентрация может быть достигнута путем инфузии 10-20 *мг* пропофола в нагрузочной дозе, затем 10 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$. Пропофол, использованный для поддержания анестезии в торакальной хирургии, был более эффективен, чем профилактическое введение 4 *мг* ондансетрона, для предотвращения послеоперационной тошноты и рвоты. В этом же исследовании поддерживающая инфузия пропофола была лучше, чем добавление пропофола только в конце операции (методика наслоения)[142]. Инфузия пропофола из расчета 1 *мг/кг/ч* (17 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$) также обладала отличным противорвотным действием после химиотерапии. В субгипнотических дозах пропофол снимает холестатический зуд и так же эффективен, как налоксон, в лечении зуда при спинальном введении опиатов[143], хотя не все исследования подтвердили этот эффект пропофола.

Пропофол ингибирует хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов, но не фагоцитоз и killing. Это действие контрастирует с эффектом тиопентала, который ингибирует все хемотаксические реакции[144]. Вместе с тем пропофол ингибирует фагоцитоз и уничтожение золотистого стафилококка и кишечной палочки[145]. Эти данные особенно актуальны в связи с увеличением жизнеугрожающих системных инфекций, связанных с использованием пропофола[146]. В клиниках, где встречались эти инфекции, в открытых флаконах и шприцах пропофола были обнаружены культуры возбудителей. Интралипид, который действует, как растворитель для пропофола, является отличной питательной средой. Динатрий эдетат или метабисульфит добавлялись в состав пропофола в попытке замедлить подобный рост бактерий. Необходимо соблюдение строгой асептики.

Применение пропофола также было связано с развитием панкреатита[147]. Возникновение панкреатита, возможно, было связано с гипертриглицеридемией. Пациенты, у которых отмечали гипертриглицеридемию, были старше, дольше находились в отделении интенсивной терапии (ОИТ) и получали пропофол более длительно. Следует отметить, что при длительной седации пропофолом или при более высоких скоростях инфузии (особенно у пожилых пациентов) необходимо рутинно контролировать сывороточные концентрации триглицеридов[148].

Применение

Индукция и поддержания анестезии

Пропофол является препаратом выбора для индукции и поддержания анестезии (Табл. 26-3). Индукционная доза составляет 1-2,5 *мг/кг*. Физиологические параметры, которые лучше всего позволяют определить индукционную дозу – это возраст, мышечная масса тела, объем циркулирующей крови[149]. Премедикация опиатами и/или бензодиазепинами, заметно снижает индукционную дозу[150,151]. В дозе от 1 *мг/кг* (с премедикацией) до 1,75 *мг/кг* (без премедикации) препарат рекомендуется для анестезии у пациентов старше 60 лет (см. Гл. 71)[152]. Как отмечалось ранее, у возрастных и ослабленных пациентов (ASA III–IV) развивается более глубокая гипотензия, особенно когда пропофол комбинируется с опиатами[127]. Для предотвращения гипотонии у ослабленных пациентов или у кардиохирургических пациентов должна быть использована переносимая водная преднагрузка, и пропофол должен применяться в виде небольших дополнительных болюсов (10-30 *мг* или в виде инфузии), пока пациенты не потеряют сознание. Для ограничения дозы и сохранения быстрого эффекта препарата оптимальной является инфузия со скоростью 80 *мг/кг/ч*. Разведение пропофола до 0,5 *мг/мл* дополнительно уменьшает влияние индукционной дозы на гемодинамику[153]. Для индукции у детей ED_{95} (2-3 *мг/кг*) увеличивается, в первую очередь – из-за фармакокинетических различий (см. Гл. 82)[154].

Пропофол при использовании для индукции в анестезию при краткосрочных процедурах приводит к значительно более быстрому восстановлению психомоторных функций в сравнении с метогекситалом вне зависимости от поддержания анестезии. Эпизоды тошноты и рвоты при использовании пропофола для индукции также заметно меньше, чем после использования других внутривенных анестетиков, вероятно, из-за противорвотного действия пропофола[155].

С учетом фармакокинетики пропофол обеспечивает быстрое восстановление, превосходит барбитураты для поддержания анестезии и эквивалентен энфлурану, изофлурану и севофлурану[156]. Восстановление после десфлурана немного быстрее, чем после пропофола[157]. Пропофол может вводиться в виде болюсов или в виде непрерывной инфузии для поддержания анестезии. После адекватной индукционной дозы необходимо болюсное введение 10-40 *мг* препарата каждые несколько минут для поддержания анестезии. Поскольку эти дозы необходимо вводить часто, наиболее приемлемой является продленная внутривенная инфузия.

Было использовано несколько схем инфузии для достижения достаточной плазменной концентрации пропофола[158]. После индукционной дозы, как правило, необходима инфузия в дозе от 100 до 200 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$. Скорость инфузии титруют индивидуально и с учетом этапов операции. При сочетании с пропофолом требуемая скорость инфузии и концентрация опиатов, мидазолама, клонидина или кетамина снижаются. Так как опиоиды изменяют необходимую для адекватной анестезии концентрацию пропофола, соотношение дозы опиоидов и пропофола заметно влияет на продолжительность периода времени от прекращения введения препарата до пробуждения и восстановления. Скорости инфузии, необходимые для достижения комбинацией препаратов кратчайшего периода восстановления, составляют для пропофола от 1 до 1,5 *мг/кг*, затем 140 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$ в течение 10 *мин* с последующим введением 100 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$, а для альфентанила – 30 *мкг/кг* с последующей инфу-

Табл. 26-3 Дозы пропофола для внутривенного применения

Индукция в наркоз	1-2,5 *мг/кг*, внутривенная доза снижается с возрастом
Поддержание базис-наркоза	50-150 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$ внутривенно – комбинируется с N_2O или опиатами
Седация	25-75 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$ внутривенно
Противорвотный эффект	10-20 *мг* внутривенно, можно повторять каждые 5-10 *мин* или начать инфузию 10 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$

N_2O – закись азота

зией 0,25 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*, для фентанила – 3 *мкг/кг*, затем 0,02 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*. Пропофол также был использован в качестве смеси с альфентанилом, содержащей 1 *мг* альфентанила (2 *мл*) и 400 *мг* пропофола (40 *мл*). Когда этот раствор вводили со скоростью инфузии, обычно используемой для пропофола (т.е. 166 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$* в течение 10 *мин*, 133 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$* в течение 10 *мин* и 100 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$* после этого), он обеспечивал результат, эквивалентный полученному при использовании двух препаратов в отдельности[159].

С увеличением возраста требуется уменьшение скорости инфузии пропофола (см. Гл. 71), в то время как у детей и младенцев дозировки препарата выше (см. Гл. 82)[30]. При изолированном применении пропофола его уровень в крови, необходимый для утраты сознания, составляет 2,5-4,5 *мкг/мл*, а концентрации в крови (при сочетании с закисью азота), необходимые для достижения хирургического уровня анестезии – 2,5-8 *мкг/мл*[15, 22,52,93,160,161]. Аналогичные концентрации необходимы, когда пропофол комбинируется с опиоидами для тотальной внутривенной анестезии. Знание этих уровней и фармакокинетики позволяет использовать фармакокинетическую модель управляемой непрерывной инфузии пропофола для поддержания анестезии. Метаанализ полученных данных при использовании пропофола для поддержания анестезии по сравнению с современными ингаляционными анестетиками выявляет лишь незначительные различия для достижения быстрого восстановления, вместе с тем частота тошноты и рвоты остается значительно ниже у пациентов, получавших в качестве основного наркоза пропофол[162].

В нескольких исследованиях изучалась возможность использования пропофола для поддержания анестезии при кардиохирургических операциях. При использовании сниженной и титруемой дозы пропофола для индукции и при титровании скорости инфузии от 50 до 200 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$* в комбинации с опиоидами для основного наркоза интраоперационные показатели гемодинамики и частота эпизодов ишемии были сходны с таковыми при комбинации энфлуран/опиоиды или преимущественном применении опиоидов[163,164].

Седация

Проводилась оценка пропофола для седации в ходе хирургических процедур[55,56,165] и для пациентов, находящихся на искусственной вентиляции в отделении интенсивной терапии (см. Гл. 92)[166]. Пропофол при непрерывной инфузии предоставляет возможность титровать глубину седации до необходимого уровня и обеспечивать быстрое восстановление сознания после прекращения инфузии, независимо от ее продолжительности[56,168]. В исследовании у пациентов, которым проводилась седация пропофолом в ОИТ в течение 4 дней, пробуждение было быстрым (±10 *мин*). Скорость восстановления сознания и снижение плазменной концентрации были сходны после прекращения 24-х и 96-часовой инфузий. Кроме того, плазменные концентрации, необходимые для седации и пробуждения, были одинаковыми для 24-х и 96-часовой инфузий, что подтверждает отсутствие толерантности к пропофолу[168]. Вместе с тем, как отмечалось ранее, имелось несколько сообщений о развитии толерантности к пропофолу.

Скорость инфузии, необходимая для седации во время регионарной анестезии у здоровых пациентов, составляет половину или менее используемой для общей анестезии дозы (т.е. от 30 до 60 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*)[55]. У пожилых (старше 65 лет) и у ослабленных пациентов скорость инфузии значимо снижается[55,166,167]. Важно индивидуально титровать скорость инфузии до достижения желаемого эффекта. Parke и соавт. (1992)[169] доложили о 5 летальных исходах у детей, связанных с пропофолом, нуждавшихся в седации для проведения ИВЛ в связи с развитием вторичных инфекций верхних дыхательных путей. Этот редкий синдром (синдром инфузии пропофола) также может произойти и у взрослых (см. ниже). Потенциальным преимуществом пропофола для седации у пациентов в ОИТ, вероятно, являются его антиоксидантные свойства[170].

Хотя фармакокинетический профиль и в значительной степени фармакология пропофола делают его препаратом выбора для долгосрочной (в течение нескольких дней) седации, нужно всегда оценивать его гемодинамические эффекты, часто сопутствующую необходимость в аналнетиках, устойчивость к препарату, возможность гипертриглицеридемии (и потенциальное развитие панкреатита) или синдрома инфузии пропофола. Поддержание минимально возможной дозы, необходимой для желаемого уровня седации с потенциальными «днями отдыха от седации», должно рассматриваться как часть долгосрочного режима седации пропофолом. Кроме того, FDA имеет специальные рекомендации против использования пропофола для длительной седации в педиатрии. Рекомендации по седации Американского колледжа интенсивной терапии также свидетельствуют о том, «что пациенты, получающие пропофол для долгосрочной седации, должны мониторироваться для выявления необъяснимого метаболического ацидоза или аритмии. Необходимо рассмотреть альтернативные седативные препараты у пациентов, нуждающихся в вазопрессорах и инотропной поддержке или имеющих признаки сердечной недостаточности на фоне высоких доз пропофола»[171]. Рекомендуемая максимальная доза и темп инфузии пропофола составляет 80 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$* (менее 5 *мг/кг/ч*) [171].

Как правило, при скорости инфузии пропофола более 30 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*, у пациентов развивается амнезия[167]. По сравнению с мидазоламом, когда он используется в качестве основного препарата для седации, пропофол так же или лучше контролируем и обеспечивает более быстрое пробуждение[56,167]. При механической вентиляции быстрое пробуждение позволяет быстрее экстубировать пациентов после окончания седации[167]. Пропофол также успешно используется для контролируемой пациентом седации. Пропофол при этой методике был лучше, чем мидазолам, возможно, вследствие более быстрого начала и окончания его действия[172]. Контролируемая пациентом седация сравнивалась с седацией, проводимой анестезиологом. Как правило, сами пациенты используют меньше пропофола и быстрее просыпаются, поэтому различия в удовлетворенности пациента минимальны[173,174].

Побочные эффекты и противопоказания

Индукция анестезии с применением пропофола сопровождается следующими побочными эффектами: болями при инъекции, миоклонусом, апноэ, гипотензией и, реже, тромбофлебитом вен, в которые вводился пропофол. Боли при инъекции меньше или эквиваленты в сравнении с этомидатом, одинаковы при сравнении с метогекситалом и более выражены, чем после введения тиопентала[175,154]. Боли при инъекции меньше при использовании вены большего диаметра; не рекомендуются использование вен тыльной поверхности кисти, добавление лидокаина к рас-

твору пропофола или изменение химического состава пропофола. Было исследовано множество других препаратов и отвлекающих методик для уменьшения боли при инъекции пропофола. Изучалось предварительное применение небольших доз пропофола, опиатов, нестероидных противовоспалительных препаратов, кетамина, эсмолола/метопролола, магния, вспышки света, комбинации клонидина и эфедрина, дексаметазона и метоклопрамида с переменным успехом.

Фосфопропофол вызывает меньшие болевые ощущения при инъекции, но с равной частотой регистрируются ощущения покалывания/дискомфорта в области промежности[40]. Миоклонус возникает чаще после пропофола, чем после тиопентала, но реже, чем после этомидата или метогекситала[154]. Апноэ после индукции пропофолом является весьма распространенным явлением. Частота апноэ может быть такой же, как при использовании тиопентала или метогекситала, однако частота эпизодов апноэ продолжительностью более 30 *с* при использовании пропофола выше[98,160]. Добавление опиатов увеличивает частоту апноэ, особенно продленного апноэ[95,160].

Наиболее распространенным побочным эффектом во время вводного наркоза является гипотония, которая дополняется сопутствующим применением опиоидов[113]. И наоборот, при ларингоскопии и интубации трахеи изменения в среднем артериальном давлении, частоте сердечных сокращений и системном сосудистом сопротивлении менее значимы при использовании пропофола по сравнению с тиопенталом.[110,113]

Синдром инфузии пропофола является редким, но летальным осложнением, связанным с инфузией пропофола в дозе, равной или превышающей 4 *мг/кг/ч* в течение более 48 *ч*. Впервые он был описан у детей, но впоследствии наблюдался у тяжелобольных взрослых. Клиническими признаками синдрома инфузии пропофола являются острая рефрактерная брадикардия, приводящая к асистолии, в присутствии одного или более из следующих признаков: метаболический ацидоз (дефицит оснований более 10 *ммоль/л*), острый рабдомиолиз, гиперлипидемия, увеличение печени или жировой гепатоз[176]. Другие признаки включают: кардиомиопатию с острой сердечной недостаточностью, скелетную миопатию, гиперкалиемию, увеличение печени и липемию[151,177]. Теории о причинах его развития включают митохондриальную токсичность, дефекты митохондрий, нарушение оксигенации тканей и дефицит углеводов. Основными факторами риска для его развития, вероятно, являются сниженная доставка кислорода к тканям, сепсис, тяжелое повреждение головного мозга и высокие дозы пропофола. В некоторых исследованиях было отмечено нарастание липемии, вероятно, связанное с нарушением печеночной регуляции вследствие сниженной оксигенации, низкого уровня глюкозы или сочетания этих факторов. В некоторых случаях рост липемии был первым признаком развития синдрома инфузии пропофола, в связи с чем она не должна рассматриваться как неопасный признак[178].

Барбитураты

История

Тиопентал был введен клиническую практику Waters и Lundy (Рис. 26-4) и стал популярным из-за быстрого начала и короткой продолжительности действия, без возбуждающих эффектов, свойственных гексобарбиталу[179]. Несмотря на критику препарата после нападения на Перл–Харбор как «идеальную форму эвтаназии в военно-полевой хирургии», барбитураты по-прежнему широко используются в клинической практике[180]. Хотя многие другие производные барбитуратов синтезировались на протяжении последних десятилетий, ни один из них не имел такого клинического успеха и популярности, как тиопентал.

Физико-химические характеристики

Химический состав

Барбитураты являются гипнотиками, представляющими собой производные барбитуровой кислоты (2,4,6-триоксо-гексагидропиримидин), с гипнотически неактивным пиримидиновым ядром, которое образуется в результате конденсации малоновой кислоты и мочевины (Рис. 26-5). Имеются две основные группы барбитуратов: первые содержат кислород в положении 2, другие – серу в положении 2, они носят названия, соответственно, оксибарбитуратов и тиобарбитуратов. Через кето-енольную таутомеризацию кислород или сера во 2-м положении превращаются в активные енольные формы, что обеспечивает образование водорастворимых солей барбитуратов в щелочных растворах. Эта растворимость позволяет использовать барбитураты для внутривенного введения. Хотя таутомеризация в енольную форму позволяет создавать соли, это замещение водорода и присоединение к атому углерода в положении 5 арильной или алкильной группы дают барбитуратам их гипнотическую активность. Только тиопентал и тиамилал, относящиеся к тиобарбитуратам, и метогекситал, относящийся к оксибарбитуратам, обычно используются для введения в анестезию (Рис. 26-6).

Химическая формула барбитуратов включает получение их в виде натриевой соли (в смеси с 6% безводным карбонатом натрия), а затем восстановление водой или физиологическим раствором с получением 2,5%-ного раствора тиопентала, 2%-ного раствора тиамилала или 1% раствора метогекситала. Тиобарбитураты после приготовления стабильны в течение 1 недели в холодильнике, метогекситал может использоваться в течение 6 недель после приготовления. Снижение щелочности раствора может привести к осаждению барбитуратов в виде свободных кислот, поэтому они не могут быть приготовлены с раствором Рингера-лактата или в смеси с другими кислотными растворами. Барбитураты не должны совместно вводиться или смешиваться с рядом лекарственных средств: панкуронием, векуронием, атракурием, альфентанилом, суфентанилом и мидазоламом. Исследования показали, что при быстрой последовательной индукции смешивание тиопентала с векуронием или панкурониумом приводит к образованию осадка, который может преципитировать внутри вены[181].

Отношение структура-активность

Как отмечалось ранее, замещение атомов в позициях 5, 2 и 1 придает различные фармакологические свойства барбитуровому ядру. Замена в положении 5 с любой арильной или алкильной группой придает препарату снотворные и седативные свойства. Замещение фенильной группой в положении С5 придает препарату противосудорожную активность. Увеличение длины одной или обеих боковых цепей алкильной группы в положении С5 увеличивает

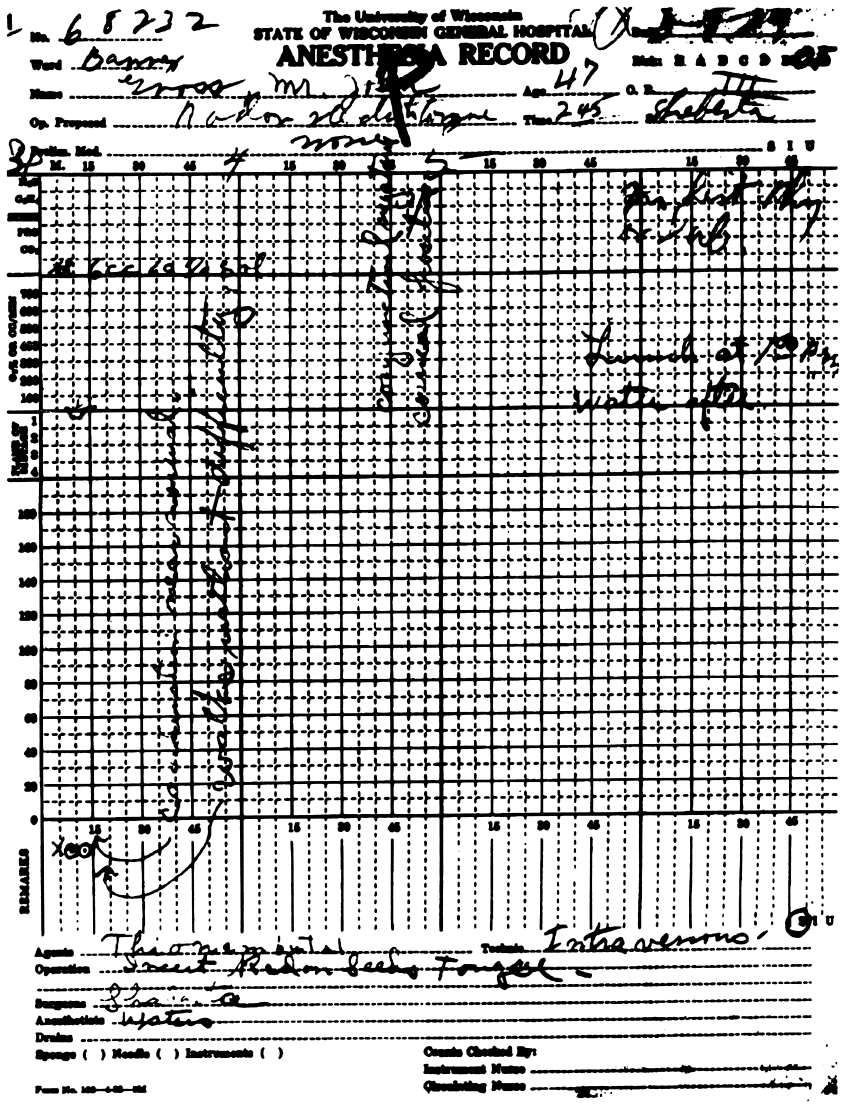


Рис. 26-4 Репродукция первого использования тиопентала Waters 8 марта 1934 г. *(Из Dundee JW, Wyant GM: Intravenous Anaesthesia. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1974.)*

гипнотическую активность. Барбитураты, применяемые в клинической практике, содержат в положении C2 кислород или серу. Замена серой в положении C2 ускоряет действие, как в случае с тиопенталом. Добавление метильной или этильной группы в положении C1 также может привести к более быстрому началу действия, а также к развитию побочных эффектов, включая возбуждение, тремор, гипертонус и непроизвольные движения, которые наблюдаются при использовании метогекситала.

Метаболизм

Барбитураты (за исключением фенобарбитала) метаболизируются печенью. Почти все образующиеся метаболиты неактивные, водорастворимые и выводятся с мочой. Барбитураты подвергаются биотрансформации через 4 основных процесса: (1) окисление арил, алкил или фенильного фрагмента в положении C5, (2) N-деалкилирование, (3) десульфирование тиобарбитуратов в участке C2 и (4) разрушение кольца барбитуровой кислоты[182]. Окисление является наиболее важным путем, производящим полярные (измененные) спирты, кетоны, фенолы или карбоновые кислоты. Эти метаболиты легко выводятся с мочой или в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой в желчи. Кольцо барбитуровой кислоты настолько стабильно *in vivo*, что гидролитическое расщепление вносит лишь минимальный вклад в общий метаболизм барбитуратов. Препараты, которые вызывают микросомальное окисление, повышают метаболизм барбитуратов. Длительное применение барбитуратов также вызывает индукцию ферментных систем[182]. У пациентов с острой интермиттирующей порфирией запрещено применение барбитуратов, поскольку индукция печеночных ферментов барбитуратами может спровоцировать криз, стимулируя синтетазу γ-аминолевулиновой кислоты, фермента, ответственного за синтез порфиринов[183].

Как упоминалось ранее, печеночный метаболизм играет важную роль в элиминации всех барбитуратов за исключением фенобарбитала. В его элиминации большую роль играет почечный метаболизм, составляющий 60-90% экскреции препарата в неизмененном виде. Только незначительное количество других барбитуратов выводится из организма почками в неизмененном виде. Подщелачивание мочи бикарбонатом усиливает почечную экскрецию фенобарбитала.

Метогекситал подвергается метаболизму в печени путем окисления до спирта и N-деалкилирования. По срав-

нению с тиопенталом метогекситал проявляет аналогичный период полураспада, объемы распределения и связывание с белком. Однако существует заметная разница по распределению в плазме и периоду полуэлиминации (4 *ч* для метогекситала и 12 *ч* для тиопентала). Это различие связано с трехкратно большим темпом печеночного клиренса метогекситала (в среднем от 7,8 до 12,5 *мл/кг/мин*)[184]. Отношение печеночной экскреции метогекситала (клиренс в печеночном кровотоке) составляет примерно 0,5, что указывает на разрушение 50% препарата, прошедшего через печеночный кровоток. Это соотношение контрастирует с низким отношением печеночной экстракции тиопентала (0,15).

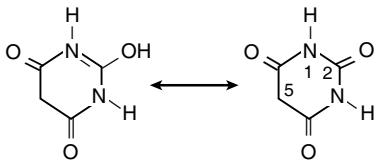
Фармакокинетика

Фармакокинетика барбитуратов была описана в физиологической и камерной моделях, причем последняя набирает все большую поддержку в последние годы[185]. Физиологические модели барбитуратов описывают быстрое распределение препарата в центральном объеме крови с последующим быстрым распределением препарата в хорошо перфузируемых, малообъемных тканях (например, в головном мозге) с медленным перераспределением препарата в слабоперфузируемые ткани (мышцы), которые прекращают действие индукционной дозы. В этих моделях поглощение жировой тканью и метаболический клиренс (элиминация) играют незначительную роль в прекращении действия индукционной дозы из-за минимального соотношения перфузии по сравнению с другими тканями и медленной скорости удаления. Показатели камерной модели тиопентала и метогекситала, наиболее часто используемых для индукции барбитуратов, приведены в Табл. 26-1.

Обе эти фармакокинетические модели описывают быстрое перераспределение в качестве основного механизма, который объясняет действие единичной индукционной дозы. Камерная модель объясняет задержку пробуждения при использовании барбитуратов в виде непрерывной инфузии. Эта модель объясняет феномен, при котором прекращение эффекта становится все более зависимым от медленного процесса поглощения в жировой ткани и клиренса элиминации через печеночный метаболизм. После длительной инфузии фармакокинетика метаболизма барбитуратов лучше всего описывается в виде нелинейного метаболизма Михаэлиса-Ментена.

В обычных дозах (от 4 до 5 *мг/кг*), тиопентал демонстрирует кинетику первого порядка (т.е. постоянная *фракция* препарата выводится из организма в единицу времени), но при очень высоких дозах тиопентала (300-600 *мг/кг*) с насыщением рецепторов – кинетику нулевого порядка (т.е. постоянное *количество* препарата удаляется в единицу времени). Объем распределения тиопентала выше у женщин, в результате чего увеличивается период полужизни[186]. Беременность также увеличивает объем распределения тиопентала, продлевая время полуэлиминации[187]. Как отмечалось ранее, скорость выведения тиопентала не изменяется у пациентов с циррозом печени, поскольку количество белка для связывания препарата остается адекватным даже на поздних стадиях заболевания[188].

Из-за аффинитета к липидам, относительно большого объема распределения и низкого уровня печеночного клиренса, тиопентал может накапливаться в тканях,



Енольная форма Кетоформа

Рис. 26-5 Кето- и енольная таутомерные формы барбитуровой кислоты с участками замещения для формирования гипнотической активности, определяемыми как 1, 2, и 5

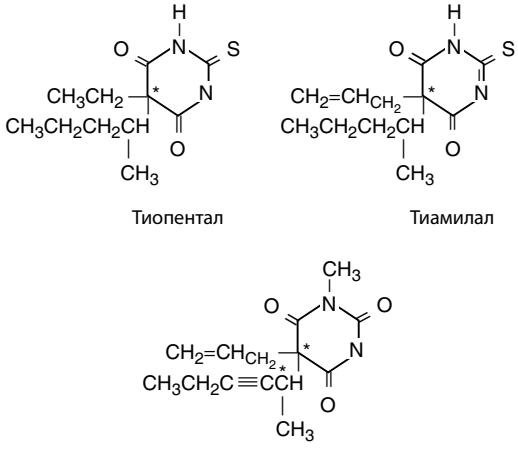
особенно если он применялся в больших дозах в течение длительного периода времени. Плазменный уровень препарата возрастает при введении повторных доз[189]. Правильно разработанные схемы инфузии должны обеспечить постоянный уровень препарата в крови, поддерживающий гипнотический эффект, хотя это не используется в повседневной клинической практике.

Фармакология

Механизм действия

Было проведено большое количество исследований для оценки механизма действия барбитуратов на центральную нервную систему, но за исключением их действия на рецепторы $ГАМК_А$, эти механизмы в большей степени остаются неизученными[190,191]. Многочисленные более поздние исследования позволили выяснить роль рецепторов NMDA в механизме действия барбитуратов[192-195]. Селективность действия барбитуратов на ЦНС можно разделить на две основные категории: (1) повышение синаптической активности *ингибирующих* нейротрансмиттеров и (2) блокада синаптического действия *возбуждающих* нейротрансмиттеров[196].

ГАМК является основным тормозным нейромедиатором в ЦНС млекопитающих, ГАМК-рецепторы выступают единственной точкой приложения, по которой было доказано действие барбитурат-индуцированной анестезии[191]. ГАМК-рецептором является канал иона хлора, который состоит из, по крайней мере, пяти субъединиц с конкретными участками действия для ГАМК, барбитуратов, бензодиазепинов и других молекул[179]. Барбитураты, связываясь с рецепторами ГАМК, усиливают и имитируют



Тиопентал Тиамилал

Метогекситал

Рис. 26-6 Гипнотически активные барбитураты, обычно используемые для анестезии, с их ассиметричными центрами, отмеченными звездочкой

действие ГАМК, увеличивая ток хлоридов через ионный канал, что приводит к гиперполяризации клеточной мембраны и увеличению порога возбудимости постсинаптического нейрона[197]. При низких концентрациях, барбитураты усиливают действие ГАМК, уменьшая скорость диссоциации ГАМК с его рецептором и увеличивая продолжительность ГАМК – активированного тока хлоридов через открытые ионные каналы. Это усиление действия ГАМК объясняет седативные эффекты барбитуратов. При более высоких концентрациях барбитураты непосредственно активируют хлоридные каналы без связывания ГАМК, действуя как агонисты. ГАМК-миметический эффект при несколько более высоких концентрациях может быть ответственным за так называемую *барбитуровую анестезию*[191].

Барбитураты также ингибируют синаптическую передачу возбуждающих нейромедиаторов, таких как глутамат и ацетилхолин[191]. Возможность барбитуратов блокировать передачу возбуждения в ЦНС является специфическим для синаптических ионных каналов. Однако тиопентал может оказывать ГАМК-независимые эффекты, влияя на глутаминергическую NMDA-систему[194]. В двух исследованиях на префронтальной коре головного мозга крыс тиопентал показал снижение внеклеточного уровня глутамата в ЦНС и уменьшение NMDA-опосредованного тока в зависимости от концентрации[192,193]. В аналогичном исследовании у мышей тиопентал показал ГАМК-независимый эффект с ингибированием возбуждения путем торможения NMDA-рецепторов[194].

Действие на центральную нервную систему

Барбитураты, равно как и депрессанты ЦНС, обладают мощным воздействием на мозговой метаболизм (см. Гл. 13 и 63). Дозозависимая депрессия потребления кислорода головным мозгом ($CMRO_2$) вызывает прогрессивное угнетение ЭЭГ, снижение скорости потребления аденозинтрифосфата и защищает от неполной церебральной ишемии[198]. Соотношение между подавлением метаболизма и дозировкой препарата было показано на собаках, у которых изучали циркуляцию при экстракорпоральном кровообращении на фоне высоких доз тиопентала[199]. Когда ЭЭГ становится изоэлектрической – это уровень, при котором церебральная метаболическая активность составляет примерно 50% от исходной[200] без дальнейшего уменьшения $CMRO_2$. Эти данные подтверждают гипотезу, что метаболизм и функция связаны. Эта часть метаболической активности связана с нейронным сигналом и распространением импульса, который угнетается барбитуратами, но не частью соответствующей функции основного обмена. Единственный способ для подавления базовой метаболической активности связан с клеточной активностью через гипотермию[200]. Влияние барбитуратов на мозговой метаболизм достигает максимума при 50% депрессии функции головного мозга, при котором снижение уровня кислорода определяется как уменьшение $CMRO_2$, высвобождая всю энергию метаболизма для поддержания интеграции клеток.

С уменьшением $CMRO_2$ отмечается параллельное снижение церебральной перфузии, которое выражается в уменьшении мозгового кровотока и внутричерепного давления (ВЧД). С ограничением $CMRO_2$ возрастает сопротивление сосудов головного мозга и снижается церебральный кровоток[201]. Соотношение церебрального кровотока и $CMRO_2$ остается неизменным. Снижение церебрального кровотока после введения барбитуратов вызывает одновременное снижение ВЧД. Несмотря на снижение среднего артериального давления (САД), барбитураты снижают общее ЦПД, поскольку ЦПД=САД–ВЧД. В этом отношении ВЧД снижается более выраженно по отношению к снижению САД после использования барбитуратов, при сохранении ЦПД.

Фармакодинамика

Барбитураты оказывают эффект седации и сна. Достаточные дозы вызывают угнетение центральной нервной системы, что называется *общей анестезией* и сопровождается потерей сознания, амнезией и депрессией дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Ответ на боль и другие патологические стимулы во время общей анестезии притупляются. Однако результаты по исследованию боли показывают, что барбитураты могут снижать болевой порог[202]. Этот противоаналгетический эффект возникает только при низких уровнях в крови барбитуратов при использовании малых индукционных доз тиопентала или после выхода из анестезии, когда содержание тиопентала в крови снижено. Эффект барбитуратовой амнезии еще недостаточно хорошо изучен, но он менее выражен, чем при использовании бензодиазепинов.

Начало действия на центральную нервную систему

Препараты с высокой растворимостью в липидах и низкой степенью ионизации легко проникают через гематоэнцефалический барьер, быстро начиная действовать[191]. Большинство барбитуратов существует в неионизированной форме. Степень растворимости в липидах неионизированной формы препарата соотносится с количеством лекарственного средства, которое существует в неионизированном виде (показатель pK_a), что позволяет определить скорость, с которой лекарственное средство проникает через гематоэнцефалический барьер. Тиопентал и метогекситал более жирорастворимы, чем фенобарбитал, что клинически соответствует более быстрому началу действия тиопентала и метогекситала по сравнению с фенобарбиталом[203,204].

Только неионизированные формы препарата могут непосредственно проходить через клеточные мембраны. Тиопентал имеет pK_a, равное 7,6. При физиологическом pH примерно 50% тиопентала являются неионизированными, часть его быстро накапливается в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) после внутривенного введения[205]. Метогекситал на 75% неионизирован при pH 7,4, и этот факт может объяснить несколько более быстрое действие данного препарата по сравнению с тиопенталом. При уменьшении pH, плохой перфузии удельный вес барбитуратов в неионизированной форме, способной пересечь гематоэнцефалический барьер, увеличивается[204,205].

Связывание с белками влияет на начало действия на ЦНС. Барбитураты имеют высокую степень связывания с альбумином и другими белками плазмы. Поскольку только несвязанный препарат (в свободной форме) может пересечь гематоэнцефалический барьер, существует обратная зависимость между степенью связывания с белками плазмы и скоростью прохождения препарата через гематоэнцефалический барьер[206]. Препараты имеют различную степень связывания с белками, и обычно тиобарбитураты обладают более высокой степенью связывания, чем оксибарбитураты[207]. Степень связывания препарата с белками препарата зависит от физиологического pH и наличия заболевания, которые изменяют абсолютное количество белка. Большинство барбитуратов, как правило, имеют пик связывания с белком при pH, близком 7,5.

Последним фактором, регулирующим скорость проникновения препарата через гематоэнцефалический барьер, является его плазменная концентрация. Согласно градиенту концентрации, более высокие уровни концентрации лекарственного средства в плазме способствуют диффузии большего количества препарата в цереброспинальную жидкость и головной мозг. Двумя основными детерминантами концентрации в плазме являются *доза* и *скорость* (быстрота) введения. Поскольку доза тиопентала за то же время увеличивается, увеличивается доля анестезированных пациентов[208]. В отношении абсолютной дозы: 2 *мг/кг* создают состояние анестезии у 20% пациентов, а 2,4 *мг/кг* – у 80% пациентов. Кроме того, скорость введения влияет на действие тиопентала[209]. При использовании фиксированной начальной дозы тиопентала около 2,75 *мг/кг*, при скорости введения свыше 5 *с* для развития анестезии было необходимо достоверно меньшее ($p<0,001$) количество препарата, в отличие от скорости свыше 15 *с*. Доза *и* скорость внутривенного введения могут существенно влиять на наступление эффекта барбитуратов на ЦНС.

Прекращение эффекта

По причине существования равновесия между концентрацией препарата в головном мозге и его плазменной концентрацией факторы, детерминирующие начало развития эффекта, также определяют и скорость его прекращения. Жирорастворимость, степени ионизации, концентрация препарата в СМЖ влияют на перемещение препарата из СМЖ в плазму. По мере уменьшения плазменного уровня препарата уменьшается его концентрация в головном мозге и СМЖ. Наиболее важными факторами в прекращении действия лекарственного препарата являются те, которые регулируют его исчезновение из плазмы. Обычно они делятся на фазу быстрого перераспределения и медленную фазу метаболизма и второго перераспределения.

В классическом фармакологическом исследовании, Brodie и соавт.[210] окончательно показали, что пробуждение после тиопентала происходит потому, что его уровень в плазме быстро сокращается. Они также показали, что причиной быстрого снижения плазменной концентрации является не метаболизм препарата, а скорее его перераспределение в тканях организма (мышечной ткани). Роль фазы медленного распределения в жировой ткани и элиминационный клиренс из плазмы через метаболизм были выяснены позже[207]. Взаимосвязь уровня препарата в крови с возникновением и прекращением эффекта и перераспределением препарата показаны на Рис. 26-7. Клинически у пациентов пробуждение от одной дозы тиопентала составляет 5-10 *мин* после введения препарата, так как снижается концентрация в головном мозге (наряду со снижением уровня препарата в крови). Препарат перераспределяется из хорошо перфузируемых тканей ЦНС в хорошо перфузируемые мышечные ткани. В случае постоянной инфузии или повторных введений препарата с насыщением всех тканей пациенты просыпаются с гораздо большей задержкой, так как печеночный метаболизм первого порядка начинает играть бóльшую роль в уменьшении плазменного уровня барбитуратов. Прекращение эффекта после многократного введения препарата или постоянной инфузии зависит от выведения препарата из крови, которое становится все более зависимым от обмена веществ, чем перераспределение, и является функцией его контекстнозависимого временного снижения (см. Рис. 26-3).

Пробуждение может быть удлинено у пожилых пациентов из-за повышенной чувствительности ЦНС, нарушений обмена веществ или уменьшения центрального объема распределения по сравнению с молодыми пациентами (см. Гл. 71)[211]. Начальный объем распределения у пожилых пациентов по сравнению с молодыми меньше, что объясняет более низкие дозы препарата, требующиеся для угнетения ЭЭГ и гипнотического эффекта[211]. Пациенты детского возраста (<13 лет), вероятно, имеют высокий общий клиренс и меньший плазменный клиренс тиопентала по сравнению со взрослыми, что теоретически может привести к более раннему пробуждению, особенно после неоднократного введения препарата (см. Гл. 82)[212].

Существует небольшая разница в отношении распределения тиопентала и метогекситала, которая объясняет сходное время пробуждения при применении обоих препаратов. Имеется, однако, разница в общем клиренсе, который выше у метогекситала. Это несоответствие объясняет разницу в психомоторных возможностях пациентов и более раннем пробуждении после использования метогекситала. Чувствительные психомоторные тесты, как правило, показывают лучшее выполнение их после метогекситала по сравнению с тиопенталом. Вместе с тем тест по вождению обнаруживал нарушения в течение 8 часов после наркоза, заставляя предположить, что, несмотря на плазменный клиренс, имеются остаточные нарушения ЦНС приблизительно в течение 1 дня[213]. Несмотря на эти остаточные явления, метогекситал метаболизиру-

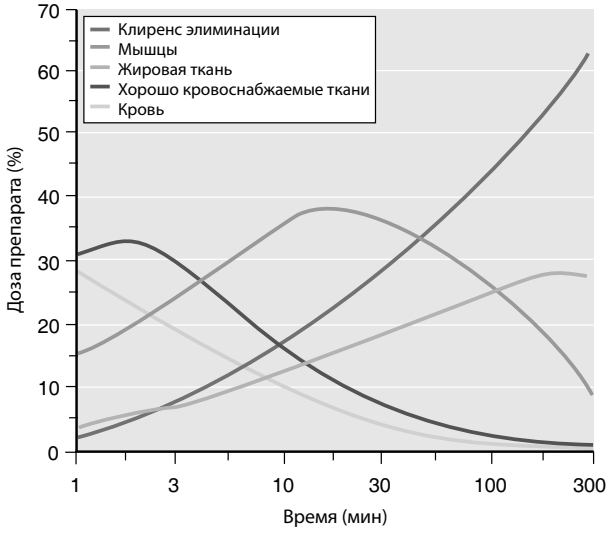


Рис. 26-7 После внутривенного струйного введения процент тиопентала, остающийся в крови, быстро уменьшается, так как лекарственное средство перемещается из крови в ткани организма. Время для достижения пиковых уровней в тканях находится в прямой зависимости от объема ткани для барбитуратов относительно кровотока. Больший объем или меньший кровоток связаны с большей длительностью достижения пикового уровня ткани. Вначале преобладающая доля тиопентала распределяется в хорошо кровоснабжаемых тканях из-за высокой скорости кровотока в них. Затем препарат перераспределяется в мышечную и в меньшей степени в жировую ткани. В течение этого периода небольшие, но значимые количества тиопентала удаляются и метаболизируются в печени. В отличие от элиминации в тканях, это удаление является кумулятивным. Скорость метаболизма эквивалентна скорости удаления препарата жировой тканью. Сумма этого раннего удаления жировой тканью и метаболизма такая же, как удаления мышцами. *(Заимствовано из Saidman LJ: Uptake, distribution and elimination of barbiturates. В кн. Eger E.I. [под ред.]:... Anesthetic Uptake and Action. Baltimore, Williams & Wilkins, 1974.)*

Табл. 26-4 Рекомендуемые дозы барбитуратов для индукции и поддержания анестезии

Препарат	Индукционная доза *(мг/кг)*†	Начало действия *(с)*	Внутривенная поддерживающая инфузия
Тиопентал	3-4	10-30	50-100 *мг* каждые 10-12 *мин*
Метогекситал	1-1,5	10-30	20-40 *мг* каждые 4-7 *мин*

Дозировки для взрослых и детей измеряются в *мг/кг*.
† Метогекситал может вводиться ректально детям в дозе 20-25 *мкг/кг/доза*

ется быстрее, чем тиопентал, что объясняет факт желательного его использования в ситуациях, когда необходимо раннее пробуждение, например, в амбулаторной анестезиологии. Эта пролонгация раннего и позднего пробуждения после барбитуратов объясняет повсеместную замену барбитуратов пропофолом.

Применение

Барбитураты используются в клинической практике для индукции в анестезию, поддержания анестезии и премедикации. Реже барбитураты используются для обеспечения защиты мозга у пациентов с риском развития неполной ишемии. Три препарата барбитуровой кислоты, которые чаще всего используются в Соединенных Штатах для внутривенного наркоза и поддержания анестезии, – это тиопентал, тиамилал и метогекситал.

Тиопентал является отличным препаратом, который следует использовать для индукции в анестезию. Быстрое начало действия (15-30 *с*) и гладкая индукция делают использование тиопентала превосходным среди большинства других доступных анестетиков. Быстрый эффект, даже после однократного введения для индукции, также был причиной широкого использования тиопентала в этой ситуации. Тиопентал не обладает болеутоляющими свойствами, и он должен быть дополнен введением аналнетиков для устранения рефлекторных реакций на болевые стимулы во время анестезии и хирургического вмешательства. Тиопентал может применяться для поддержания общей анестезии, поскольку введение повторных доз надежно угнетает сознание и поддерживает амнезию. Тиопентал не идеальный препарат, однако он может использоваться в качестве гипнотического компонента сбалансированной анестезии.

Метогекситал является единственным барбитуратом для внутривенной индукции, составляющим серьезную конкуренцию тиопенталу. В дозе 1-2 *мг/кг* вызывает гладкую и быструю индукцию. Метогекситал также может быть использован в качестве гипнотического компонента для поддержания анестезии. Подобно тиопенталу, он не аналнетик. Необходимо дополнение опиоидами или ингаляционными анестетиками для обеспечения сбалансированной анестезии, удовлетворяющей требованиям общей анестезии во время операции. Так как тиопентал выводится быстрее, чем тиопентал, он лучше тиопентала для поддержания анестезии, в связи с тем, что накопление и насыщение периферических камер занимает больше времени. Для кратковременной инфузии (менее 60 *мин*) восстановление после инфузии метогекситала поддерживается титрованием препарата (от 50 до 150 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*) до достижения гипноза, аналогично использованию пропофола. Есть, вероятно, верхние пределы безопасных доз, которые еще не определены, но у нейрохирургических пациентов судороги происходят после больших доз метогекситала (24 *мг/кг*)[214]. Наконец, некоторые клиницисты выступают за использование метогекситала в педиатрической практике для премедикации в ректальной форме (см. Гл. 82). Метогекситал может быть использован ректально и быстро всасывается. Средние пиковые уровни в плазме развиваются в течение 14 *мин* после ректального введения и вызывают быстрый снотворный эффект. Доза, рекомендуемая для такого использования, составляет 25 *мг/кг* в виде ректальной инстилляции (вводится 10% раствор через катетер 14 F, заведенный на 7 *см* в прямую кишку)[215]. При использовании этого способа введения сон наступает быстро.

Дозирование

Дозировки для наиболее часто используемых барбитуратов представлены в Табл. 26-4. Обычные дозы тиопентала (3-4 *мг/кг*) и тиамилала (3-4 *мг/кг*) вдвое больше, чем для метогекситала (1-2 *мг/кг*). В исследовании доза-ответ было выявлено, что ED_{50} для тиопентала колебалась от 2,2 до 2,7 *мг/кг*, а ED_{50} для метогекситала – 1,1 *мг/кг*[208]. Поскольку ED_{50} тиопентала вызывает развитие анестезии только у 50% больных, необходимы более высокие дозы для проведения надежной анестезии у всех пациентов. Обычная внутривенная доза тиопентала составляет 3-4 *мг/кг* и вводится в течение 5-15 *с*. Существует меньшая вариабельность среди пациентов в ответ на дозу барбитуратов по сравнению с бензодиазепинами, для введения в наркоз, но значительная вариабельность дозировки тиопентала, требуемой для индукции в анестезию[208], все еще существует.

Вариабельность дозировок препарата среди пациентов связана с наличием геморрагического шока, сердечным выбросом, мышечной массой тела, ожирением, полом и возрастом. Геморрагический шок, масса тела, возраст, ожирение объясняют изменчивость ответа пациента на снижение в центральном объеме распределения. С уменьшением объема крови (у пациентов с шоком, обезвоживанием) или уменьшением мышечной массы (тучные пациенты, больные пожилого возраста, женщины) уменьшается объем, в котором разводится препарат (меньший объем крови), или уменьшается объем, в который он перераспределяется (уменьшение мышечной массы). Наконец, пациенты с тяжелой анемией, ожогами, недостаточностью питания, метастазированием злокачественных новообразований, уремией, язвенным колитом, кишечной непроходимостью также требуют более низких доз барбитуратов для индукции.

Побочные эффекты

Действие барбитуратов на различные органы и системы хорошо изучено. Некоторые побочные эффекты возникают непредсказуемо, с различной частотой, в то время как побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем зависимы от дозы. Не существует существенных различий между барбитуратами с точки зрения их воздействия на различные органы и системы (дыхательную, сердечно-сосудистую системы, печень, почки и желудочно-кишечный тракт), но есть различия в других осложнениях между этими препаратами. Осложнения включают ощущение привкуса чеснока или лука

при введении (у 40% пациентов), аллергические реакции, местное раздражение тканей и – редко – некроз тканей. Сыпь по типу крапивницы может развиваться на голове, шее и туловище и сохраняться несколько минут. Могут иметь место более тяжелые реакции, такие как отек лица, крапивница, бронхоспазм и анафилаксия. Лечение анафилаксии – симптоматическое.

Тиопентал и тиамилал при индукции вызывают меньшее возбуждающее действие, чем метогекситал, который может провоцировать кашель, икоту, тремор и подергивания примерно в пять раз чаще. Раздражение ткани и местные осложнения могут возникнуть более часто при использовании тиопентала и тиамилала при сравнении с метогекситалом. В сравнительных исследованиях боли при инъекции были более выражены при введении метогекситала (12%), нежели тиопентала (9%). Результаты также показывают, что флебит развивается более часто при использовании метогекситала (8%), чем при использовании тиопентала (1%)[216]. Раздражение тканей и по ходу вен возникает чаще, если используется 5% раствор в сравнении со стандартным 2% раствором.

Редко может произойти внутриартериальное введение. Последствия случайной внутриартериальной инъекции могут быть весьма серьезными. Степень повреждения связана с концентрацией препарата. Лечение состоит из (1) дилюции препарата введением физиологического раствора в артерию, (2) гепаринизации для профилактики тромбозов и (3) блокады плечевого сплетения. В целом правильное внутривенное введение тиопентала лишено локальной токсичности.

Сердечно-сосудистая система

Угнетающее действие барбитуратов на сердечно-сосудистую систему является результатом центральных и периферических (прямой сосудистый и сердечный) эффектов. Гемодинамические изменения, вызванные барбитуратами, были изучены у здоровых лиц и у пациентов с заболеваниями сердца[217,218]. Первичным сердечно-сосудистым эффектом индукции барбитуратами является периферическая вазодилатация, что приводит к уменьшению заполнения венозной системы[219]. Другим эффектом является снижение сократительной способности миокарда, что связано с уменьшением доступности кальция для миофибрилл. Также отмечается увеличение частоты сердечных сокращений[218]. Механизмы снижения сердечного выброса включают: (1) прямое отрицательное инотропное действие, (2) уменьшение наполнения желудочков в связи с увеличением емкости и (3) временное уменьшение активности симпатической нервной системы[214,220].

Увеличение частоты сердечных сокращений (от 10% до 36%) при введении тиопентала, вероятно, является результатом барорецептор-опосредованной симпатической рефлекторной стимуляции сердца в ответ на снижение объема и давления. Тиопентал производит дозозависимые отрицательные инотропные эффекты, которые, возможно, обусловлены снижением притока ионов кальция в клетки с результирующим уменьшением количества кальция в сарколемме. Сердечный индекс не меняется или снижается, а САД сохраняется или несколько снижается. Инфузия тиопентала в более низких дозах, как правило, сопровождается меньшими изменениями гемодинамики, чем гипотония при быстрых струйных введениях. В исследованиях по дозированию препарата никакой связи между плазменным уровнем тиопентала и гемодинамическими эффектами не было выявлено. Симпатические нарушения в ответ на интубацию в виде повышения ЧСС и АД могут быть ослаблены введением фентанила (1-3 *мкг/кг*).

Существует небольшая разница в реакции на введение тиопентала и метогекситала у пациентов с заболеваниями сердца. Увеличение частоты сердечных сокращений (от 11% до 36%), встречающееся у пациентов с ишемической болезнью сердца при анестезии тиопенталом (1-4 *мг/кг*), потенциально опасно из-за обязательного увеличения потребности миокарда в кислороде, которое сопровождает тахикардию. В недавнем исследовании на собаках тиопентал увеличивал продолжительность интервала QT, уплощение зубцов T и увеличение дисперсии QT во время и после индукции[221]. Возможно, тиопентал не может быть препаратом выбора для пациентов, склонных к желудочковой аритмии или с удлиненным интервалом QT, таких как пациенты с ацидозом или с факторами удлинения интервала QT, а именно при длительном диализе или циррозе, однако это должно быть доказано на людях. Пациенты с неизмененными коронарными артериями не имеют трудностей в поддержании адекватного коронарного кровотока при возросшей потребности миокарда в кислороде[222]. Применения тиопентала следует избегать у пациентов с гиповолемией по причине значительного снижения сердечного выброса (69%) и значительного падения АД[223]. У декомпенсированных пациентов при индукции барбитуратами может наблюдаться выраженная депрессия гемодинамики.

Дыхательная система

Барбитураты вызывают дозозависимое центральное угнетение дыхания. Также часто развиваются транзиторные апноэ после назначения барбитуратов для индукции. Доказательством центральной депрессии является корреляция между подавлением ЭЭГ и минутной вентиляцией. С усилением седативного эффекта уменьшается минутная вентиляция. Временной промежуток для развития депрессии дыхания изучен не полностью, но, вероятно, пик угнетения дыхания (если судить по кривой концентрации углекислого газа в крови) и минутной вентиляции возникает через 1-1,5 *мин* после введения тиопентала (3,5 *мг/кг*). Эти изменения быстро возвращаются к исходному уровню, и через 15 *мин* эффект препарата мало заметен[224].

Пациенты с хроническими заболеваниями легких более восприимчивы к угнетению дыхания при применении тиопентала. Апноэ происходит во время индукции в анестезию тиопенталом, по крайней мере, в 20% случаев, но продолжительность апноэ короткая, примерно 25 *с*[225]. Обычный вентиляционный паттерн при индукции тиопенталом описан как «двойное апноэ». Начальная остановка дыхания происходит во время введения препарата, длится несколько секунд и сменяется несколькими вдохами достаточного дыхательного объема, за которыми следует длительный период апноэ. Во время вводного наркоза тиопенталом должна быть вспомогательная или контролируемая вентиляция для обеспечения адекватного дыхания.

Как и другие барбитураты, метогекситал является центральным депрессантом дыхательной системы. Индукционные дозы (1,5 *мг/кг*) существенно снижают дыхательный ответ на CO_2[226]. Максимальное снижение вентиляции на диоксид углерода происходит через 30 *с* после введения препарата и возвращается к нормальному уровню в течение 15 *мин*. Пик снижения дыхательного объема происходит через 60 *с* после введения метогекситала и возвращается к исходным значениям в течение 15 *мин*.

Табл. 26-5 Физико-химические характеристики бензодиазепинов

	Диазепам	Лоразепам	Мидазолам
Молекулярный вес (D)	284,7	321,2	362
pK_a	3,3 (20°)	11,5 (20°)	6,2 (20°)
Водорастворимость	Нет	Почти нерастворим	Да†
Жирорастворимость	Да	Да (но слабо)	Да†
	Высоко липофильный	Менее липофильный	Высоко липофильный

Данные из Moffet[581]
†pH зависимый: pH > 4 – жирорастворимый; pH < 4 – водорастворимый

В отличие от воздействия на вентиляцию, пациенты просыпаются в течение примерно 5 *мин* после введения метогекситала (1,5 *мг/кг*). Не отмечено разницы в продолжительности угнетения дыхания после использования метогекситала и тиопентала при одинаковом способе введения[224].

Противопоказания

Wood перечислил противопоказания к внутривенному использованию барбитуратов[227]: (1) когда есть обструкция или нарушения дыхания, тиопентал может ухудшить респираторную депрессию; (2) тяжелая сердечно-сосудистая недостаточность или шок могут препятствовать их использованию; (3) астматический статус является состоянием, при котором контроль дыхательных путей и вентиляции может усугубиться введением тиопентала; (4) может быть спровоцирован острый приступ порфирии после введения тиопентала; (5) без надлежащего оборудования (венозный доступ) и дыхательной аппаратуры (устройства для ИВЛ) тиопентал не должен применяться.

Бензодиазепины

История

Диазепам (валиум) был синтезирован Sternbach в 1959 г. в процессе поиска нового и лучшего соединения. Впервые он был описан для использования в качестве внутривенного анестетика для индукции в 1965 г.[228]. Оксазепам (серакс), метаболит диазепама, был синтезирован Bell в 1961 г. Лоразепам (ативан), 2-хлорозамещенное производное оксазепама, синтезированное в 1971 г. в попытке создать более мощные бензодиазепины. Следующим крупным достижением было создание Fryer и Walser в 1976 г. мидазолама, первого водорастворимого бензодиазепина, используемого в клинической практике[229]. Мидазолам был первым бензодиазепином, который был синтезирован в первую очередь для использования в анестезиологии[230].

Бензодиазепины имеют многие свойства, к которым стремятся анестезиологи. Специфические бензодиазепиновые рецепторы были описаны, когда были найдены лиганды, взаимодействующие с центральными рецепторами[231]. Открытие и понимание механизма действия бензодиазепиновых рецепторов позволили химикам разработать множество соединений-агонистов и создать специфический антагонист для клинического использования.

Физико-химические характеристики

В США обычно используют для анестезии три агониста бензодиазепиновых рецепторов: мидазолам, диазепам, лоразепам (Рис. 26-8 и Табл. 26-5). Все эти молекулы являются относительно небольшими и жирорастворимы при физиологическом pH. Каждый миллилитр раствора диазепама (5 *мг*) содержит 0,4 *мл* пропиленгликоля, 0,1 *мл* бензилового спирта и 0,015 *мл* бензоата натрия (бензойной кислоты в воде для инъекций, pH 6,2-6,9). Раствор лоразепама (2 или 4 *мг/мл*) содержит 0,18 *мл* полиэтиленгликоля и 2% бензиловый спирт в качестве консерванта. Раствор мидазолама (1 или 5 *мг/мл*) содержит 0,8% хлорида натрия, 0,01% динатрий-эдетат и 1% бензиловый спирт в качестве консерванта. pH доводили до 3,0 с помощью хлористоводородной кислоты и гидроксида натрия. Мидазолам является наиболее жирорастворимым из трех препаратов in vivo[232], но, в связи с его pH-зависимой растворимостью, водный раствор создается при средней буферной кислотности (pH 3,5). Имидазольное кольцо мидазолама обусловливает его стабильность в растворе и быстрый метаболизм. Высокая липофильность всех трех препаратов важна для быстрого действия на ЦНС и относительно больших объемов распределения[233].

Метаболизм

Биотрансформация бензодиазепинов происходит в печени. Выделяют два основных пути метаболизма: печеночное микросомальное окисление (N-деалкилирование или алифатическое гидроксилирование) или связывание с глюкуроновой кислотой. Разница между этими двумя механизмами существенная, поскольку окисление подвержено внешним влияниям и может быть нарушено у определенных категорий населения (например, у пожилых пациентов), при сопутствующей патологии (например, цирроз печени) или при одновременном применении других препаратов, которые могут нарушать окислитель-

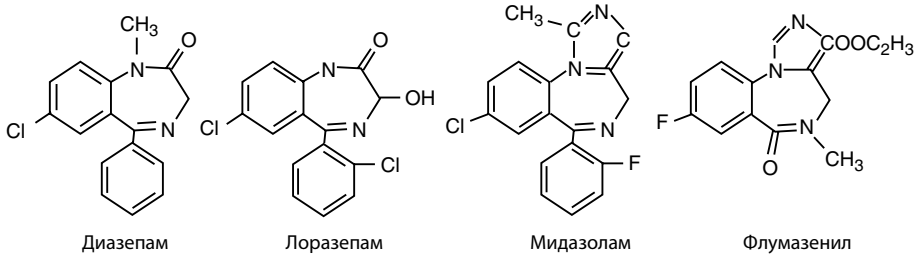


Рис. 26-8 Структура бензодиазепинов, используемых в анестезиологической практике

Табл. 26-6 Фармакокинетические и фармакодинамические свойства мидазолама и его активного метаболита

	EC_{50}^{EEG}	EC_{50}^{SVT}	Клиренс	V_{ss}	Время полуэлиминации
Мидазолам	1,8 *нг/мл*	0,9 *мг/мл*	523 *мл/мин*	60 *л*	98 *мин*
α-гидроксимидазолам	10,2 *нг/мл*	5,3 *нг/мл*	680 *мл/мин*	69 *л*	69 *мин*

Все значения достоверно ($P < 0,05$) различаются между мидазоламом и α-гидроксимидазоламом
EC_{50} – средняя эффективная концентрация; ЭЭГ – пик изменений на электроэнцефалограмме; SVT – саккадическая скорость (движение глаз); V_{ss}, – объем в стандартном состоянии. Из Mandema JW, Tuk B, van Steveninck AL, et al: Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the central nervous system effects of midazolam and its main metabolite alpha-hydroxymidazolam in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther 51:715-728, 1992

ный потенциал (например, циметидин). Связывание с глюкуроновой кислотой менее подвержено этим факторам. Мидазолам и диазепам подвергаются окислению или реакции I фазы в печени. Конденсированное имидазольное кольцо мидазолама быстро окисляется печенью, причем гораздо быстрее, чем метиленовая группа диазепинового кольца других бензодиазепинов. Это быстрое окисление связано с бóльшим печеночным клиренсом мидазолама по сравнению с диазепамом. Лоразепам менее подвержен влиянию индукции ферментов и некоторых других факторов, изменяющих активность цитохрома P-450 и других ферментов I фазы.

Циметидин ингибирует функцию окислительных ферментов, ухудшая клиренс диазепама[234], но это не имеет никакого влияния на лоразепам. Молодой возраст и курение увеличивают клиренс диазепама[235], но не имеют значительного влияния на биотрансформацию мидазолама. Злоупотребление алкоголем увеличивает клиренс мидазолама[236]. Из-за расовых различий изоферментов, ответственных за гидроксилирование, выявляются генетические отличия в метаболизме лекарственных препаратов[237]. Высокая частота мутации аллелей в генах у азиатов, кодирующих ген CYP2C19, объясняет снижение печеночной биотрансформации диазепама.

Метаболиты бензодиазепинов могут быть важны. Диазепам образует два активных метаболита: оксазепам и десметилдиазепам, которые продлевают эффект препарата. Мидазолам биотрансформируется в гидроксимидазоламы, которые обладают активностью, а при введении в течение более длительного времени могут аккумулироваться[238]. Эти метаболиты, однако, быстро конъюгируются и выводятся с мочой. Как было установлено, клинические эффекты α-гидроксимидазолама соответствуют 20-30% активности мидазолама[239]. Он выделяется в значительной степени через почки и может привести к глубокой седации у пациентов с почечной недостаточностью[240]. Первичный гидроксиметаболит выводится быстрее[90], чем мидазолам у здоровых пациентов (Табл. 26-6). Метаболиты являются менее мощными и обычно выводятся быстрее, чем мидазолам, что лишает их воздействия у пациентов с нормальной функцией печени и почек. Лоразепам имеет пять метаболитов, но главным является один, конъюгированный с глюкуронидом. Этот метаболит неактивен, растворим в воде и быстро выводится почками.

Фармакокинетика

Три препарата группы бензодиазепинов, используемые для анестезии, классифицируются как препараты короткого действия (мидазолам), средней продолжительности (лоразепам) и длительного действия (диазепам), в соответствии с их метаболизмом и плазменным клиренсом (см. Табл. 26-1). Кривые элиминации препарата из плазмы всех бензодиазепинов могут быть описаны в виде двух- или трехкамерной модели. Связывание с белками и объемы распределения мало чем отличаются у всех трех препаратов, но клиренс сильно различается. Клиренс мидазолама составляет от 6 до 11 *мл/кг/мин*, в то время как лоразепама – 0,8-1,8 *мл/кг/мин*, а клиренс диазепама равен 0,2-0,5 *мл/кг/мин*. Из-за этих различий в клиренсе препараты предсказуемо имеют различные кривые элиминации препаратов из плазмы (Рис. 26-9). Они также имеют различное контекстнозависимое время полувыведения (см. Рис. 26-3). Хотя прекращение действия этих препаратов в первую очередь является результатом перераспределения препарата из ЦНС в другие ткани после их использования для анестезии, после длительного повторного применения или после продленной непрерывной инфузии, уровень мидазолама в крови убывает быстрее, чем уровни других препаратов, из-за большего печеночного клиренса. Пациенты, получавшие продленную инфузию мидазолама или повторные болюсы в течение нескольких дней, пробуждались быстрее, чем пациенты, получавшие диазепам или лоразепам.

Факторами, которые могут влиять на фармакокинетику бензодиазепинов, являются возраст, пол, раса, индукция ферментов, печеночные и почечные заболевания. Диазепам чувствителен к некоторым из этих факторов, в частности, к возрасту. Старение ведет к значительному снижению клиренса диазепама[241] и в меньшей степени мидазолама[242]. Фармакокинетика лоразепама не зависима от возраста, пола и наличия заболевания почек. Фармакокинетика всех этих препаратов изменяется при ожирении. Объем распределения увеличивается, поскольку препарат выходит из плазмы в жировую ткань. Хотя клиренс у тучных пациентов не изменяется, период полувыведения удлиняется, что связано с замедленным возвращением препарата в плазму[242]. Как правило, чувствительность

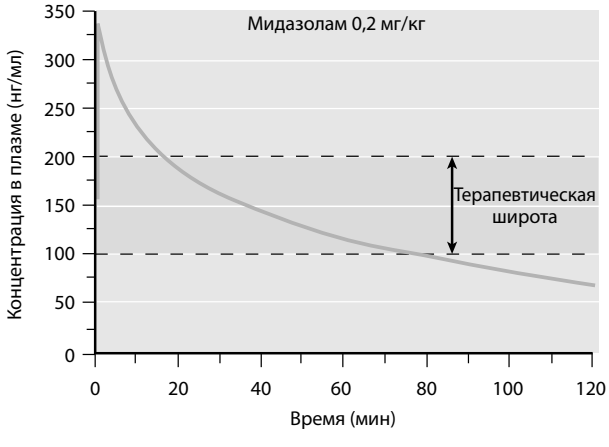


Рис. 26-9 Модель динамики плазменного уровня мидазолама после индукции в дозе 0,2 *мг/кг*. Плазменные уровни, необходимые для гипноза и амнезии во время операции, колеблются от 100 до 200 *нг/мл*, пробуждение, как правило, происходит на уровне менее 50 *нг/мл*

к бензодиазепинам в некоторых категориях, например, у пациентов пожилого возраста, больше, несмотря на замедленную фармакокинетику; другие факторы, помимо фармакокинетики, должны рассматриваться при использовании этих препаратов.

Фармакология

Все бензодиазепины оказывают снотворное, седативное, анксиолитическое, амнестическое, противосудорожное и центральное миорелаксирующее действие. Препараты различаются по своей активности и эффективности в отношении каждого из фармакодинамических действий. Химическая структура каждого препарата диктует особенности физико-химических свойств, фармакокинетических и рецептор-опосредованных характеристик. Присоединение бензодиазепинов к соответствующим рецепторам отличается высоким сродством, стереоспецифичностью и насыщаемостью; степень аффинитета к рецепторам трех агонистов представлена следующим образом: лоразепам >мидазолам> диазепам. Мидазолам примерно в 3-6 раз[243], а лоразепам в 5-10 раз мощнее диазепама.

Механизм действия бензодиазепинов достаточно хорошо изучен[244-246]. Взаимодействие лиганда с бензодиазепиновым рецептором является одним из немногих примеров, в которых сложные взаимодействия биохимии, молекулярной фармакологии, генетических мутаций и клинические поведенческие модели могут быть объяснены. Механизм действия бензодиазепинов более понятен, чем механизм действия многих других общих анестетиков. Недавние генетические исследования выявили подтипы $ГАМК_A$, вызывающие различные эффекты (амнестические, противосудорожные, анксиолитические и гипнотические) [246]. Седативный эффект, антероградная амнезия и противосудорожные свойства опосредованы α_1-рецепторами[246], анксиолизис и миорелаксация опосредованы α_2- $ГАМК_A$-рецепторами[246]. Эффект препарата зависим от его уровня в крови. При изучении плазменной концентрации и фармакокинетических схем моделирования было подсчитано, что замещение менее 20% может быть достаточным для получения анксиолитического действия, седативный эффект наблюдается при насыщении рецепторов на 30-50%, для угнетения сознания требуется насыщение рецепторов до 60% и более[247].

Бензодиазепиновые рецепторы обнаружены в высокой плотности в обонятельной луковице, коре головного мозга, мозжечке, гиппокампе, черной субстанции и нижних буграх, в более низкой плотности находятся в полосатом теле, стволе мозга и спинном мозге. Бензодиазепиновые рецепторы спинного мозга могут играть важную роль в обезболивании, однако необходимо дальнейшее выяснение механизма действия препаратов этого класса[248,249]. Интратекальное введение мидазолама уменьшает возбуждающий эффект ГАМК-опосредованной нейротрансмиссии в промежуточных нейронах, что приводит к снижению возбудимости нейронов задних рогов спинного мозга[248]. Добавление мидазолама при интратекальном введении бупивакаина увеличивает эффект обезболивания и сокращает время восстановления двигательной функции[249].

В отношении бензодиазепиновых рецепторов интересным и терапевтически значимым является открытие того, что спектр фармакологических лигандов включает в себя три различных типа или класса[244], которые были определены как агонисты, антагонисты и обратные агонисты (Рис. 26-10), названия которых отражают механизмы их действия. Агонисты (например, мидазолам) изменяют конформацию комплекса $ГАМК_A$-рецепторов так, что степень связывания ГАМК увеличивается, что влечет за собой открытие хлоридного канала. Агонистов и антагонистов связывает общая (или по крайней мере параллельная) площадь рецепторов за счет формирования различных обратимых взаимосвязей с рецептором. Затем развивается известный эффект агониста (седация, гипноз и противосу-

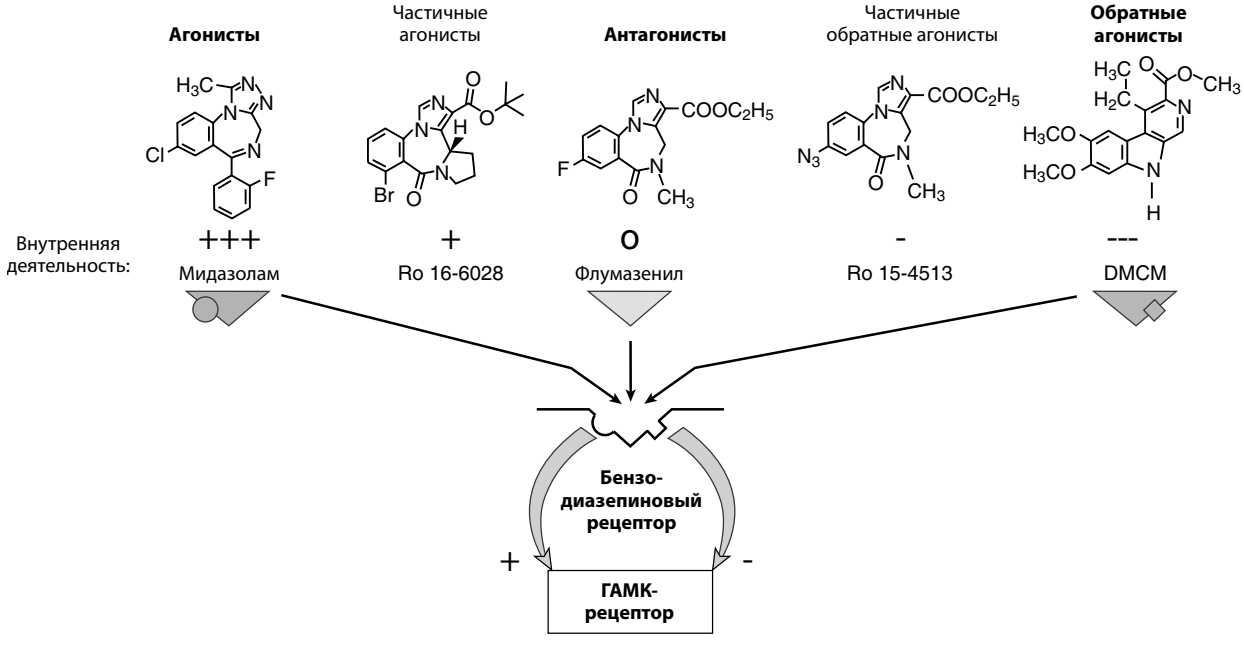


Рис. 26-10 Спектр внутренней активности лигандов бензодиазепиновых рецепторов, которые варьирует от агонистов до обратных агонистов. Показаны структуры соединений агонистов, частичных агонистов, антагонистов, частичных обратных агонистов и обратных агонистов. Наибольшая внутренняя активность среди агонистов, и наименьшая – среди обратных агонистов. Внутренняя положительная активность схематически отображается знаком плюс, а отрицательная – знаком минус, 0 – указывает на отсутствие собственной активности. DMCM – метил-6,7-диметокси-4-этил-бета-карболин-3-карбоксилат) ГАМК – гамма-аминомасляная кислота. *(Скопировано с модификациями из: Mohler H, Richards JG: The benzodiazepine receptor: A pharmacological control element of brain function. Eur J Anaesthesiol Suppl 2:15-24, 1988.)*

дорожное действие). Антагонисты (например, флумазенил) связываются с бензодиазепиновым рецептором, но они не обладают активностью и блокируют действие агонистов и обратных агонистов. Обратные агонисты снижают эффективность ГАМК-адренергической синаптической передачи, и так как ГАМК являются ингибирующими медиаторами, то подавление ГАМК сопровождается стимуляцией ЦНС. Эффективность лиганда обусловлена его сродством к бензодиазепиновому рецептору, а продолжительность эффекта зависит от скорости элиминации препарата из рецептора.

Длительное применение бензодиазепинов приводит к развитию устойчивости, которая определяется как снижение эффективности препарата в течение времени[250]. Хотя механизм хронической толерантности до конца не ясен, вероятно, что долгосрочное воздействие бензодиазепинов вызывает снижение функции и связывания с рецептором (т.е. подавление $ГАМК_A$-рецептор-бензодиазепинового комплекса). Это могло бы объяснить необходимость увеличения дозы бензодиазепинов для анестезии у пациентов, принимающих их в течение длительного времени. Похоже, что после прекращения длительного использования бензодиазепинов, существуют особенности регуляции рецепторного комплекса[250], которые могут объяснять повышенную восприимчивость к бензодиазепинам в течение определенного периода после недавнего использования.

Начало и продолжительность действия после болюсного внутривенного введения бензодиазепинов зависит от жирорастворимости препарата, что, вероятно, объясняет различия в начале и продолжительности действия мидазолама, диазепама и лоразепама. Мидазолам и диазепам характеризуются более быстрым началом действия (обычно в пределах 30-60 *с*), чем лоразепам (от 60 до 120 *с*). Полупериод равновесия между плазменной концентрацией и эффектами мидазолама на ЭЭГ составляет примерно 2-3 *мин* и не зависит от возраста[251]. Это примерно в два раза дольше[252], чем у диазепама, но по сравнению с диазепамом мидазолам в шесть раз более активен[243]. Аналогичные данные для других бензодиазепинов неизвестны. Подобно началу, продолжительность эффекта также связана с растворимостью в липидах и уровнем в крови. Более быстрое перераспределение мидазолама и диазепама по сравнению с лоразепамом (предположительно из-за более низкой растворимости лоразепама)[232] обусловливает меньшую продолжительность их действия.

Действие на центральную нервную систему

Бензодиазепины в зависимости от дозы уменьшают $CMRO_2$ и мозговой кровоток (см. Гл. 13, 46 и 63). Мидазолам и диазепам сохраняют относительно нормальное соотношение $МК/CMRO_2$. У здоровых добровольцев мидазолам в дозе 0,15 *мг/кг* вызывает сон и снижает мозговой кровоток на 34%, несмотря на некоторое увеличение $PaCO_2$ от 34 до 39 *мм рт. ст.*[253] Brown и соавт.[254] изучали ЭЭГ у здоровых добровольцев после внутривенного введения 10 *мг* мидазолама и показали появление ритмической бета-активности при 22 *Гц* через 15-30 *с* после введения. В течение 60 *с* появился второй бета-ритм при 15 *Гц*. Альфа-ритм начал появляться через 30 *мин*, однако после 60 *мин* была устойчивая ритмическая бета-активность с амплитудой 15-20 *мкВ*. Изменения ЭЭГ были сходны с ЭЭГ-эффектами диазепама и не были типичными для легкого сна, хотя пациенты клинически бодрствовали.

Мидазолам, диазепам, лоразепам повышают порог судорог, инициированных местными анестетиками, и снижают смертность у мышей, подвергнутых воздействию смертельных доз местного анестетика[255]. Мидазолам и диазепам вызывают дозозависимый защитный эффект против церебральной гипоксии, показанный в эксперименте на мышах, когда увеличилось время выживаемости животных при помещении их в атмосферу с 5% кислорода. Защита, обеспечиваемая мидазоламом, была лучше, чем у диазепама, но меньше, чем у фенобарбитала[255]. Противорвотные эффекты бензодиазепинов не выявлены.

Действие на дыхательную систему

Бензодиазепины, подобно большинству внутривенных анестетиков, вызывают дозозависимое угнетение дыхания. Лоразепам (2,5 *мг*) вызывает сходное, но меньшее по продолжительности снижение дыхательного объема и минутной вентиляции у пациентов с заболеваниями легких, по сравнению с диазепамом (10 *мг*)[256]. Пик снижения минутной вентиляции после введения мидазолама (0,15 *мг/кг*) практически идентичен таковому у здоровых пациентов, получавших диазепам (0,3 *мг/кг*), что определялось по ответу на углекислоту[257]. Кривые респираторного ответа на углекислый газ более плоские, чем контрольные, но без сдвига вправо, как при применении опиоидов. Судя по плазменному уровню и крутизне кривой доза-эффект на $PaCO_2$[258], мидазолам в 5 раз мощнее диазепама.

Пик угнетения дыхания мидазоламом (0,13-0,2 *мг/кг*) развивается быстро (около 3 *мин*), и выраженная депрессия сохраняется в течение 60-120 *мин*[224]. Скорость введения мидазолама влияет на время начала депрессии дыхания, при этом чем быстрее вводится препарат, тем раньше этот пик депрессии наступает. Угнетение дыхания мидазоламом более выражено и длительно у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, а продолжительность угнетения дыхания может быть больше у мидазолама (0,19 *мг/кг*), чем у тиопентала (3,3 *мг/кг*)[224,259]. Лоразепам (0,05 *мг/кг*) сам по себе не приводит к снижению ответа на нарастание углекислого газа, но в сочетании с меперидином наблюдается предсказуемая депрессия дыхания[259]. Бензодиазепины и опиаты вызывают дополнительную или синергичную депрессию дыхания, даже если они действуют на различные рецепторы.

Апноэ при применении бензодиазепинов зависит от дозы. Частота апноэ после применения индукционной дозы тиопентала или мидазолама одинакова. В клинических испытаниях мидазолама апноэ наблюдалось у 20% пациентов из 1130, получавших мидазолам для индукции, и у 27% пациентов из 580, получавших тиопентал[230]. Апноэ чаще развивается при совместном использовании с опиоидами. Пожилой возраст, кахексия, а также применение препаратов, угнетающих дыхание, также повышают вероятность развития апноэ.

Действие на сердечно-сосудистую систему

Бензодиазепины, используемые самостоятельно, слабо влияют на гемодинамику. Гемодинамические изменения при использовании индукционных доз диазепама, мидазолама и лоразепама отражены в Табл. 26-2. Эти значения представляют пик гемодинамического эффекта в первые 10 *мин* после введения и получены при обследовании здоровых лиц и пациентов с ишемической болезнью сердца и клапанной патологией[260-264]. Преобладающим гемодинамическим эффектом является незначительное снижение артериального давления в результате снижения системного сосудистого сопротивления. Механизм, посредством которого бензодиазепины в поддерживающих дозах обеспечивают стабильность гемодинамики, предполагает сохранение гомеостатических рефлекторных механиз-

Табл. 26-7 Применение и дозировки внутривенных бензодиазепинов

	Мидазолам	Диазепам	Лоразепам
Индукция	0,05-0,15 *мг/кг*	0,3-0,5 *мг/кг*	0,1 *мг/кг*
Поддержание анестезии	0,05 *мг/кг* prn 1 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$	0,1 *мг/кг* prn	0,02 *мг/кг* prn
Седация	0,5-1 *мг* повторно 0,07*мг/кг* в/м	2 *мг* повторно	0,25 *мг* повторно

Повышенные дозы даются перед достижением желаемого уровня седации
Prn – сколько требуется для поддержания гипнотического эффекта и амнезии пациента

мов[230], но имеются доказательства того, что барорефлексы нарушаются в результате применения мидазолама и диазепама[265]. Мидазолам вызывает несколько большее снижение артериального давления в сравнении с другими бензодиазепинами, но гипотензивный эффект минимален и примерно сходен с тиопенталом[266]. Несмотря на гипотензию, мидазолам даже в дозах 0,2 *мг/кг* является безопасным и эффективным для индукции анестезии даже у пациентов с выраженным стенозом аорты (см. Гл. 60).

Гемодинамические эффекты мидазолама и диазепама дозозависимы: чем выше уровень в плазме, тем больше снижается системное артериальное давление[258], однако существует эффект плато плазменной концентрации препарата, при котором происходят лишь незначительные изменения артериального давления. Плато плазменного уровня для мидазолама составляет 100 *нг/мл*, а для диазепама – около 900 *нг/мл*[258]. Частота сердечных сокращений, давления наполнения желудочков и сердечный выброс сохраняются стабильными после вводного наркоза бензодиазепинами. У пациентов с повышенным давлением наполнения левого желудочка диазепам и мидазолам вызывают «нитроглицериноподобный» эффект за счет уменьшения давления наполнения и увеличения сердечного выброса.

Стресс-ответ на интубацию трахеи и хирургические манипуляции не блокируются мидазоламом[260]. Дополнительные анестетики, как правило опиоиды, часто комбинируют с бензодиазепинами. Сочетание бензодиазепинов с опиоидами и закисью азота часто изучалось у пациентов с ишемической болезнью сердца и клапанной патологией[264,267]. Добавление закиси азота к мидазоламу (0,2 *мг/кг*) и диазепаму (0,5 *мг/кг*) незначительно влияет на гемодинамику, в то время как сочетание бензодиазепинов с опиатами имеет синергический эффект. Комбинация бензодиазепинов с опиатами вызывает большее снижение системного артериального давления, чем отдельное введение препаратов. Механизм этого синергического эффекта на гемодинамику недостаточно ясен, но он, вероятно, связан со снижением тонуса симпатической нервной системы при совместном введении препаратов[268]. Существуют доказательства того, что диазепам и мидазолам снижают уровень катехоламинов[269], имеющиеся данные согласуются с этой гипотезой.

Применение

Внутривенная седация

Бензодиазепины используются с седативной целью в составе предоперационной премедикации, интраоперационно во время региональной или локальной анестезии и в послеоперационном периоде. Седация, амнезия и повышение судорожного порога для локального анестетика – желательные эффекты бензодиазепинов. Для этих целей доза препаратов должна титроваться, конечные точки титрования – адекватная седация или дизартрия (Табл. 26-7). Начало действия – более быстрое у мидазолама, с достижением пикового эффекта в течение 2-3 *мин* после введения, в то время как пиковый эффект у диазепама немного продолжительнее и еще больше времени требуется для лоразепама. Продолжительность действия этих препаратов зависит в первую очередь от использованной дозы. Несмотря на более быстрое начало после болюсного введения мидазолама в сравнении с диазепамом, динамика восстановления сходная[270], вероятно, потому, что оба препарата имеют аналогичные модели ранней деградации (перераспределения) в плазме (см. Рис. 26-9). У лоразепама начало седативного эффекта и частично амнезии наступает медленнее и эффект длится дольше по сравнению с двумя другими бензодиазепинами[238,271].

Часто существует разница между уровнем седации и наличием амнезии (кажется, что пациенты в сознании и адекватны, но они не помнят события и инструкции) у всех трех бензодиазепинов. Лоразепам особенно непредсказуем в отношении продолжительности амнезии, и это нежелательно у тех пациентов, кто хочет быстрого пробуждения после операции или нуждается в нем. Уровень седации и надежной амнезии с сохранением спонтанного дыхания и стабильной гемодинамики лучше у всех бензодиазепинов по сравнению с другими седативными и гипнотическими препаратами. При сравнении мидазолама с пропофолом для седации находят много общего, за исключением того, что засыпание и пробуждение – более быстрое с пропофолом. Пропофол требует более внимательного медицинского наблюдения из-за респираторной депрессии[272] и когда эти препараты используются для седации функция дыхания должна мониторироваться для предотвращения нежелательного угнетения дыхания. Также может наблюдаться синергическое действие мидазолама и спинальной анестезии в отношении вентиляции[273]. Использование мидазолама для седации во время региональной и эпидуральной анестезии требует бдительности в отношении функции дыхания, а также в ситуации, когда эти препараты назначаются с опиатами.

Седация в течение более длительного времени, например, в отделении интенсивной терапии, также осуществляется бензодиазепинами. Продленная инфузия приводит к накоплению препарата, а в случае мидазолама – к значительным концентрациям активного метаболита. Обзоры указывали на проблемы и преимущества седации бензодиазепинами[238,274,275]. Основными преимуществами являются амнезия и стабильность гемодинамики, а недостатком по сравнению с пропофолом является несколько более длительное прекращение эффекта после окончания инфузии. Превосходство одного препарата над другим не было установлено, оба препарата должны всегда титроваться с уменьшением дозы для поддержания требуемой седации. Дозировки препарата не являются фиксированными, но они должны быть снижены при длительной инфузии для того, чтобы избежать накопления препарата или его метаболитов.

Наконец, два недавних исследования оспорили идею о том, что седация матери мидазоламом может быть небезопасна для новорожденных и детей, находящихся на грудном вскармливании (см. Гл. 69). Frolich и соавт.[276] показали, что однократная внутривенная доза мидазолама (0,02 *мг/кг*) в сочетании с однократным внутривенным введением фентанила (1 *мкг/кг*) до кесарева сечения была

безопасна, не сопровождаясь снижением результатов по шкале Апгар, нейроповеденческих оценок, насыщения кислородом или способности матери вспомнить рождение ребенка[276]. Nitsun и соавт.[277] обнаружили, что 0,005% от материнской дозы мидазолама передается через грудное молоко при 24-часовом сборе молока. Хотя требуется проверка этих данных, они подчеркивают важное клиническое значение мидазолама, который может быть безопасен для матери и ребенка.

Пероральная седация

На протяжении многих лет диазепам используется перорально для предоперационной седации. До сих пор для этих целей применяются дозы в 5-15 *мг* у взрослых. Совсем недавно была получена пероральная форма мидазолама, прежде всего, для пероральной премедикации в педиатрической практике (см. Гл. 82). Имеется доза в 0,5 *мг/кг*, а также один препарат в дозировке 0,5 *мг/мл* от фирмы Roche для парентерального введения (Roche Laboratories, Inc, Nutley, NJ), смешанный с 10 *мг/кг* перорального ацетаминофена (McNeil–PPC, Inc, Вашингтон, Пенсильвания)[278]. Разработаны и другие формы препарата, в том числе и на глюкозе со вкусом клубники (pH 4,5), которая является стабильной в течение 8 недель[279]. Пероральная доза в 0,5 *мг/кг* быстро действует, обеспечивая надежную амнезию в течение 10 *мин* и способствуя эффективной седации детей перед индукцией в анестезию[278].

Индукция и поддержание анестезии

Мидазолам – препарат выбора из бензодиазепинов для индукции в анестезию. Когда мидазолам используется в рекомедуемых дозировках (Табл. 26-7), индукция происходит медленнее, чем с тиопенталом[230], но амнезия более надежна. Многочисленные факторы влияют на быстроту действия мидазолама и других бензодиазепинов при их использовании для индукции общей анестезии, в том числе доза, скорость введения, уровень премедикации, возраст, физическое состояние по ASA, а также одновременное применение других анестетиков[230,280]. У соматически здорового пациента после адекватной премедикации мидазолам (в дозе 0,2 *мг/кг*, введенной за 5-15 *с*) индуцирует анестезию за 28 *с*, тогда как в случае диазепама – за 39 *с* (в дозе 0,5 *мг/кг*, введенной за 5-15 *с*)[260]. У пациентов пожилого возраста требуются меньшие дозы мидазолама, чем для более молодых пациентов (Рис. 26-11)[281,282]. У пациентов старше 55 лет и у пациентов с физическим статусом по ASA III и выше необходимо снижение индукционной дозы мидазолама на 20% и более[230]. Обычная индукционная доза мидазолама у пациентов после премедикации равна 0,05-0,15 *мг/кг*. Когда мидазолам применяется совместно с другими анестетиками (коиндукция), отмечается синергическое взаимодействие[254,283] и индукционная доза составляет менее 0,1 *мг/кг* (Рис. 26-12). Синергизм наблюдается, когда мидазолам используется с опиоидами или другими гипнотиками, такими как тиопентал и пропофол.

Пробуждение после анестезии бензодиазепинами (определяемое как ориентация во времени и пространстве) молодых, здоровых добровольцев, получавших внутривенно 10 *мг* мидазолама, происходило примерно через 15 *мин*[254], а после индукционной дозы 0,15 *мг/кг* – через 17 *мин*[284]. Период засыпания связан с дозой мидазолама и адъювантного анестетика[230]. Пробуждение после анестезии мидазоламом (0,32 *мг/кг*) и фентанилом примерно на 10 *мин* дольше, чем после анестезии тиопенталом (4,75

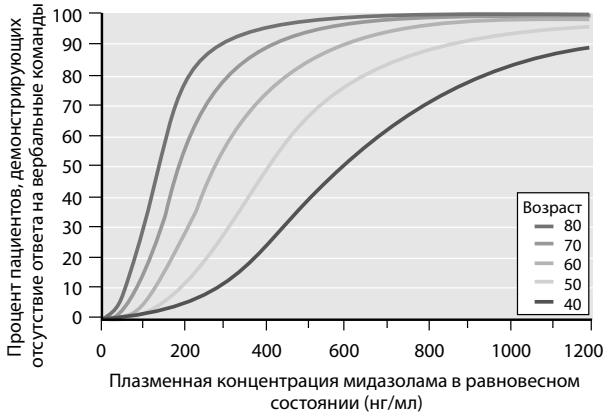


Рис. 26-11 Моделирование количественной кривой концентрация-ответ, сгенерированной на показательной фармакодинамической модели для мидазолама. *(Заимствовано из: Jacobs JR, Reves JG, Marty J, et al: Aging increases pharmacodynamic sensitivity to the hypnotic effects of midazolam. Anesth Analg 80:143-148, 1995)*

мг/кг) и фентанилом[262], и продолжительнее, чем с пропофолом[285]. Эта разница объясняет предпочтение анестезиологами пропофола для индукции при кратковременных вмешательствах.

Бензодиазепины – слабые аналнетики и должны использоваться с другими анестетиками для обеспечения адекватного обезболивания, однако во время общей анестезии бензодиазепины обеспечивают седацию и амнезию. При двойном слепом сравнительном исследования мидазолама и тиопентала в качестве гипнотического компонента для сбалансированной анестезии[262,286] было показано, что мидазолам больше подходит для этих целей из-за лучшей амнезии и стабильной гемодинамики.

Потребность в опиоидах меньше с мидазоламом. Мидазолам (0,6 *мг/кг*) снижает минимальную альвеолярную концентрацию ингаляционных анестетиков[287]. Период амнезии после анестетической дозы составляет 1-2 *ч*. Были использованы инфузии мидазолама для обеспечения постоянной и соответствующей глубины анестезии[287]. Наблюдения показали, что уровень в плазме более чем 50 *нг/мл* при использовании с опиоидными адъювантами (например, фентанилом) или ингаляционными анестетиками (например, закисью азота, летучими анестетиками) достигается болюсной нагрузочной дозой 0,05-0,15 *мг/кг* и поддерживающей инфузией в 0,25-1 *мкг/кг/мин*[283]. Этот плазменный уровень достаточен для сна и амнезии, вместе с тем пациент просыпается в конце операции. Меньшие дозы инфузии могут быть необходимы для отдельных пациентов и при использовании определенных опиоидов. Мидазолам, диазепам и лоразепам накапливаются в крови после повторного введения болюса или в случае непрерывной инфузии, что характерно для большинства внутривенных анестетиков. Поскольку бензодиазепины накапливаются после повторного введения, можно ожидать длительного времени пробуждения. Эти проблемы меньше с мидазоламом по сравнению с диазепамом и лоразепамом из-за более короткого контекстнозависимого времени полужизни и большего клиренса мидазолама.

Профилактика тошноты и рвоты

Многочисленные исследования в последние несколько лет подчеркнули роль, которую играют бензодиазепины, и в частности мидазолам, в профилактике ПОТР (см. Гл. 86). Jung и колл.[288] обнаружили, что у женщин, которым про-

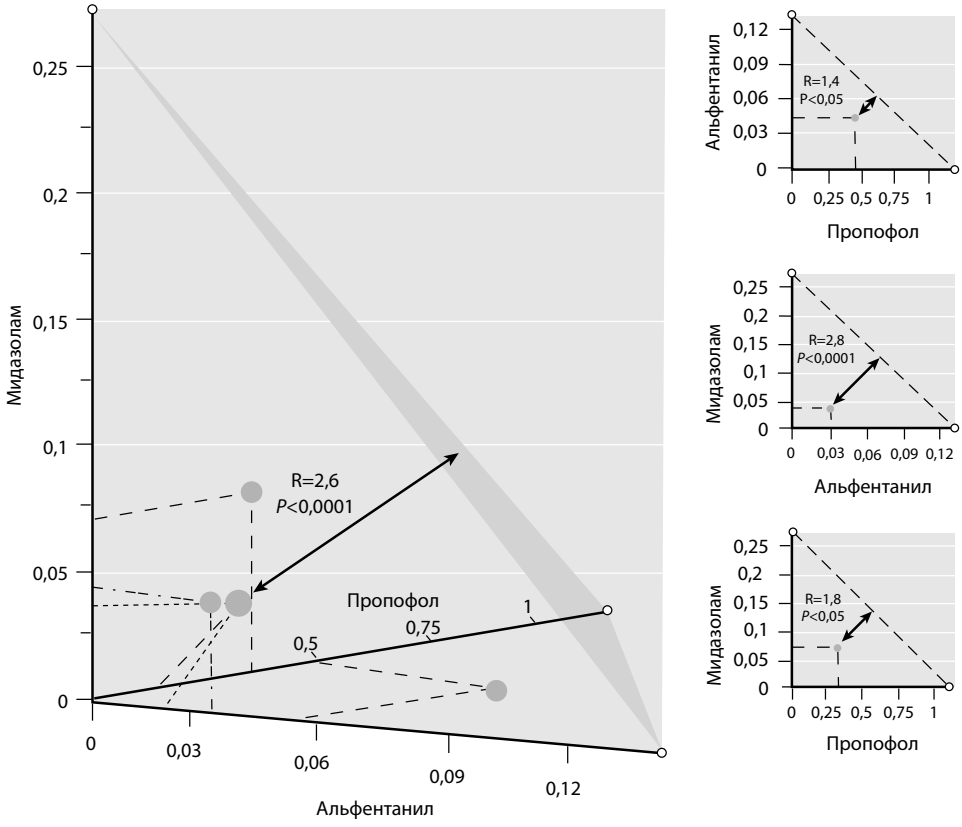


Рис. 26-12 Вертикальные оси представляют дозы препарата в миллиграммах на килограмм. Справа показаны изоболограммы средней эффективной дозы (ED_{50}) для гипнотического взаимодействия между мидазоламом, альфентанилом и пропофолом. Пунктирные линии обозначают линии аддитивного эффекта, все комбинации находятся в пределах линии, представляющей синергизм или сверхаддитивный эффект. Слева изображено тройное взаимодействие. Затененная область представляет собой добавочную плоскость, проходящую через три точки ED_{50} каждого препарата (малые кружки). Большой замкнутый круг (со *стрелками*) является точкой ED_{50} для тройной комбинации. Маленькие закрытые круги точек ED_{50} для двоичных комбинаций. Соотношение радиусов на всех графиках представляет собой взаимодействие различных комбинаций препарата (1,0 указывает на аддитивный эффект). Сочетание мидазолам и альфентанил имеет наибольший синергизм, но комбинация всех трех также является синергичной. Значения P показывают значимость дополнительных эффектов. *(Заимствовано с модификациями из Vinik HR, Bradley EL Jr, Kissin I: Triple anesthetic combination: Propofol-midazolam-alfentanil. Anesth Analg 76:S450, 1993)*

водилась операция на среднем ухе с внутривенным использованием мидазолама в дозе 0,075 *мг/кг* для индукции, снижалась частота ПОТР и необходимость в антиэметиках без разницы с плацебо по интенсивности боли или сонливости. Кроме того, Lee и соавт.[289] не обнаружили различий в частоте ПОТР после малых гинекологических или урологических операций при сравнении внутривенно введенных ондансетрона (4 *мг*) и мидазолама (2 *мг*). Наконец, Riad и колл.[289a] продемонстрировали, что внутривенно введенный мидазолам в дозе 0,05 *мг/кг* снижает частоту ПОТР после коррекции косоглазия в педиатрии (4-12 лет) по сравнению с плацебо или внутривенным дексаметазоном (0,5 *мг/кг*). Ни у одного ребенка не было рвоты при использовании мидазолама или мидазолама в комбинации с дексаметазоном.

Побочные эффекты и противопоказания

Бензодиазепины не обладают аллергенным эффектом и не подавляют функцию надпочечников[290]. Главной проблемой при использовании мидазолама является депрессия дыхания. Основными побочными эффектами лоразепама и диазепама в дополнение к угнетению дыхания являются раздражение вен и тромбофлебит, проблемы, связанные с нерастворимостью в воде и необходимостью растворителя[230]. При использовании в качестве гипнотиков или для индукции и поддержания анестезии бензодиазепины могут вызывать нежелательные по глубине или длительности послеоперационные амнезию, седацию и реже депрессию дыхания. Эти побочные эффекты могут быть устранены флумазенилом.

Флумазенил

Флумазенил (Anexate, Romazicon) является первым антагонистом бензодиазепинов, разрешенным для клинического использования[291]. Доклинические фармакологические исследования флумазенила показали, что это лиганд бензодиазепиновых рецепторов с высоким сродством, большой специфичностью и с минимальным внутренним эффектом. Флумазенил, так же как агонисты, занимает бензодиазепиновые рецепторы, взаимодействуя с рецептором в зависимости от концентрации. Поскольку он является конкурентным антагонистом бензодиазепинового рецептора, то его эффект обратим и преодолим. Флумазенил имеет минимальную внутреннюю активность[292], что означает, что его бензодиазепиновые эффекты очень слабые, значительно меньшие, чем у клинических агонистов. Флумазенил, как все аналогичные конкурентные антагонисты рецепторов, не замещает агонисты, а занимает рецептор, когда агонист отделяется от рецептора. Период полураспада

(или период полужизни) соединения рецептор-лиганд длится от нескольких миллисекунд до нескольких секунд, и новые связи лиганд-рецептор быстро образуются. Эта динамическая ситуация объясняет способность легко занимать рецептор агонистом или антагонистом.

Отношение агонистов к общему числу рецепторов вызывает эффект агониста, но антагонист может изменить это соотношение в зависимости от его концентрации и константы диссоциации. Флумазенил, который является активным (с высоким сродством) лигандом, замещает относительно слабый агонист, такой как диазепам, до тех пор, пока он дается в достаточной дозе. Флумазенил быстро выводится, однако доля рецепторов, занимаемая агонистами, увеличивается, и возможно развитие реседации (Рис. 26-13). Эта ситуация менее вероятна, когда флумазенил используется как антагонист мидазолама, который имеет более высокий клиренс, чем другие агонисты бензодиазепинов. Другим важным результатом является то, что в присутствии очень высоких доз агониста (например, в случае ошибки дозирования или попытки самоубийства) флумазенил в низких дозах ослабляет глубокую депрессию ЦНС (потерю сознания, угнетение дыхания) путем фракционного снижения занятости рецепторов агонистами без уменьшения агонистических эффектов, которые имеют место при низкой фракционного занятости рецепторов (сонливость, амнезия).

С другой стороны, большие дозы флумазенила в присутствии малых доз агониста полностью устраняют практически все эффекты агониста. Флумазенил может снять симптомы отмены у животных и человека, физически зависимых от агонистов бензодиазепиновых рецепторов[293,294]. Не является проблемой то, что флумазенил используется для устранения эффектов агонистов бензодиазепиновых рецепторов в анестезии.

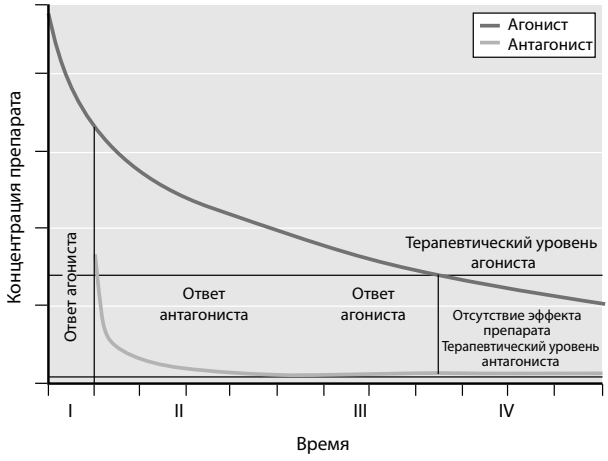


Рис. 26-13 Схематическое представление о взаимодействии короткодействующих антагонистов с длительно действующими агонистами, приводящее к реседации. *Верхняя кривая* показывает исчезновение агониста из крови, а *нижняя кривая* показывает исчезновение антагонистов из плазмы. Представлены четыре условия: I – ответ агонистов, II – ответ антагонистов (антагонист устраняет эффект агонистов); III – ответ агонистов (реседация или возобновление ответа агонистов с исчезновением короткодействующих антагонистов) и IV – ненаркотический эффект с исчезновением агонистов и антагонистов (оба препарата ниже терапевтического уровня)

Физико-химические характеристики

Флумазенил, синтезированный в 1979 г., подобен мидазоламу и другим классическим бензодиазепинам, за исключением отсутствия фенильной группы, которая заменена карбонильной группой (см. Рис. 26-8)[295]. Он представляет собой бесцветный кристаллический порошок с константой диссоциации 1,7 и обладает слабой, но достаточной растворимостью в воде, что позволяет его готовить в водном растворе. Его коэффициент распределения в октанол/водном буфере составляет 14, определяющий умеренную жирорастворимость при pH 7,4[295].

Метаболизм

Флумазенил, подобно другим бензодиазепинам, метаболизируется в печени, быстро выводится из плазмы и имеет три известные метаболита: N-дисметилфлумазенил, кислоты N-дисметилфлумазенила и флумазенила[296]. Активность этих метаболитов и их соответствующих глюкуронидов неизвестна в настоящее время. Глюкурониды, вероятно, выводятся с мочой.

Фармакокинетика

Флумазенил является короткоживущим соединением. Табл. 26-1 включает краткую характеристику его фармакокинетических свойств, которые описаны в различных клинических руководствах[251,296]. По сравнению с агонистами бензодиазепиновых рецепторов флумазенил имеет самый быстрый клиренс и самый короткий период полувыведения. Период плазменного полувыведения флумазенила составляет около 1 *ч* – это самый короткоживущий из всех бензодиазепинов, используемых в анестезиологической практике. Существует вероятность того, что когда антагонист разрушен, оставшиеся концентрации агониста достаточны, чтобы вызвать реседацию[293]. Для поддержания постоянного терапевтического уровня в крови в течение длительного времени могут потребоваться повторное введение или непрерывная инфузия. Скорость инфузии от 30 до 60 *мкг/мин* (0,5-1 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$) была использована для этой цели[297]. Быстрый клиренс флумазенила связан с печеночным кровотоком, данные показывают, что обезвреживание печенью частично зависит от печеночного кровотока. По сравнению с другими бензодиазепинами флумазенил имеет высокую долю несвязанного препарата, его связывание с белками низкое, со свободной фракцией в пределах 54-64%. Это свойство флумазенила может способствовать быстрому начало действия и быстрому клиренсу, но эта гипотеза не доказана.

Фармакология

При введении при отсутствии агониста бензодиазепиновых рецепторов флумазенил незначительно влияет на ЦНС. Хотя внутренние (агонист и обратный агонист) эффекты приписываются флумазенилу[292], они не имеют клинического значения. Высказывалось предположение, что в малых дозах можно наблюдать стимулирующий эффект, а в высоких дозах – вероятно центральное угнетающее действие[298]. Когда препарат применяли у добровольцев и пациентов в клинически значимых дозах, флумазенил не оказывал никакого влияния на ЭЭГ или метаболизм мозга[251,299]. На животных флумазенил не оказывал противосудорожного действия и не отменял противосудорож-

Табл. 26-8 Показания к применению и дозы флумазенила

Реверсия действия бензодиазепинов	0,2 *мг* повторяем† до 3 *мг*
Диагностика комы	0,5 *мг* повторяем до1 *мг*

Дозы, необходимые для реверсии каждого бензодиазепина (БЗД) зависят от остаточного БЗД и частичного БЗД (т.е. большие дозы требуются для более мощных БЗД) (см. текст)
† Степень реверсии должна титроваться повторным введением 0,2 *мг* с увеличением каждые 1-2 *мин* до достижения желаемого уровня восстановления

ных свойств бензодиазепинов при судорогах, индуцированных локальными анестетиками[300].

При использовании у пациентов с бензодиазепин-индуцированным угнетением ЦНС флумазенил вызывает быстрое и надежное восстановление сознания, дыхания, реверсию седативного эффекта, амнезии и психомоторной дисфункции[247]. Флумазенил может быть использован до, во время или после агонистов, чтобы заблокировать или отменить ЦНС-эффекты агониста. Рутинной практикой является реверсия действия агонистов, примененных до флумазенила. Флумазенил успешно отменяет эффекты мидазолама, диазепама, лоразепама и флунитразепама. Действие наступает быстро, с пиковым эффектом через 1-3 *мин*[247], который совпадает с обнаружением С-флумазенила в головном мозге[301]. Флумазенил отменяет эффекты агонистов путем замены его в бензодиазепиновых рецепторах, и начало и продолжительность его действия регулируются законом масс-эффекта. Предполагаемый терапевтический уровень в плазме флумазенила составляет 20 *нг/мл*, поскольку относительные характеристики связывания агонистов и антагонистов частично диктуются занятостью бензодиазепиновых рецепторов остаточными агонистами, а различные дозы и плазменные уровни флумазенила необходимы, чтобы реверсировать эффекты частичных агонистов.

Флумазенил не вызывает депрессии дыхания и сердечно-сосудистой системы, как агонисты бензодиазепиновых рецепторов. Большая доза флумазенила (0,1 *мг/кг*), использованная у добровольцев, не приводила к значимой депрессии дыхания[302]. Тем не менее, когда флумазенил вводится на фоне агонистов, имеются значительные респираторные нарушения, поскольку он реверсирует депрессию дыхания, вызванную агонистами (например, при введении добровольцам апноэтической дозы мидазолама)[303]. Реверсия мидазолам-индуцированного угнетения дыхания (0,13 *мг/кг*) флумазенилом (1 *мг*) длится от 3 до 30 *мин*. Другие агонисты и другие дозы будут иметь различную длительность реверсии респираторной депрессии. При респираторной депрессии, связанной с введением опиоидов, флумазенил неэффективен[304].

Дополнительные внутривенные дозы до 3 *мг* у пациентов с ишемической болезнью сердца не оказали существенного влияния на сердечно-сосудистую систему[303]. Примечательно, что назначение флумазенила у пациентов, получавших агонисты, не сопровождалось сердечно-сосудистыми нарушениями[247,305], в отличие от опиоидной реверсии налоксоном. Особый интерес представляет влияние на катехоламины плазмы агонистов бензодиазепиновых рецепторов, реверсированных флумазенилом, поскольку это влияет на катехоламины и является предполагаемым механизмом гипердинамического ответа на опиоидную реверсию. Хотя флумазенил отменяет седативный эффект, он не связан со значительно более высоким уровнем катехоламинов в сравнении с пациентами, получавшими физиологический раствор[305], однако увеличение содержания катехоламинов, которое сопровождает возбуждение, наступает быстрее после флумазенила[306].

Использование и дозы

Использование бензодиазепиновых антагонистов (Табл. 26-8) включает диагностическую и терапевтическую реверсию эффектов агонистов бензодиазепиновых рецепторов. Для диагностики при подозрении на передозировку бензодиазепинов флумазенил может быть использован внутривенно в возрастающих дозировках от 0,2-0,5 *мг* до 3 *мг*. Если не будет никаких изменений в состоянии ЦНС, маловероятно, что угнетение сознания основано исключительно на передозировке бензодиазепинами. Чаще всего в анестезии флумазенил используется для реверсии остаточной седации пациента после введения бензодиазепинов для седации или общей анестезии.

Флумазенил надежно отменяет седативный эффект, угнетение дыхания и амнезию, вызванные бензодиазепинами. В настоящее время существуют доказательства дифференцированной реверсии на различные эффекты агонистов. Флумазенил, как правило, отменяет гипнотический эффект и угнетение дыхания сильнее, чем амнезию бензодиазепиновых агонистов[304,307]. Рекомендации по дозировкам приведены в Табл. 26-8, но крупномасштабных исследований по этому вопросу еще не было проведено. Доза для реверсии варьирует в зависимости от конкретного бензодиазепина, а продолжительность отмены зависит от кинетики агониста и флумазенила. Мониторинг рекомендуется при реверсии длительно действующих бензодиазепинов однократным введением флумазенила из-за его относительно непродолжительного эффекта. Флумазенил можно вводить в виде непрерывной инфузии для предотвращения реседации после применения длительно действующих агонистов бензодиазепиновых рецепторов.

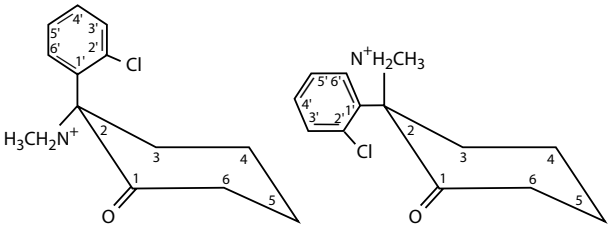
Побочные эффекты и противопоказания

Флумазенил используется в большинстве случаев в оральной или внутривенной форме, сопровождаясь малотоксичными реакциями[247]. Он не обладает местнораздражающими свойствами и не имеет органотоксичности. Как и все бензодиазепины, он, очевидно, имеет высокий профиль безопасности, вероятно, более высокий, чем у агонистов, так как он не вызывает депрессии ЦНС. Важной предосторожностью является развитие реседации из-за относительно короткого периода полужизни препарата.

Фенциклидины (кетамин)

История

Фенциклидин был первым препаратом этого класса, который использовался для анестезии, но имел неприемлемые побочные эффекты. Кетамин (кеталар) был синтезирован в 1962 г. Stevens и впервые был использован на людях в 1965 г. Corssen и Domino. Кетамин был выпущен для клинического использования в 1970 г. и до сих пор используется в различных клинических ситуациях. Кетамин отличается от большинства других препаратов,



S_1(+) Кетамина гидрохлорид R_1(-) Кетамина гидрохлорид

Рис. 26-14 Стереоизомеры кетамина согласно химической формуле

используемых для анестезии, наличием выраженного обезболивающего эффекта. Он, как правило, не угнетает сердечно-сосудистую и дыхательную системы[308], но обладает неблагоприятными психологическими эффектами, обнаруженными также у других фенциклидинов. Кетамин состоит из двух стереоизомеров: S (+) и R (-). S (+) является более мощным и связан с меньшим количеством побочных эффектов. Интерес к кетамину увеличился в последнее время из-за его влияния на состояние гипералгезии и толерантности к опиатам, использования при хронических болевых синдромах, потенциального нейропротекторного действия, роста популярности тотальной внутривенной анестезии, а также наличия (в некоторых странах) S (+)-кетамина.

Физико-химические характеристики

Кетамин (Рис. 26-14) имеет молекулярную массу 238 *кДа*, частично растворим в воде и образует белую кристаллическую соль с pKa 7,5[308]. Он имеет жирорастворимость в 5-10 раз больше, чем тиопентал[309].

Метаболизм

Кетамин метаболизируется в печени системой микросомальных ферментов. Основной путь включает N-деметилирование с образованием норкетамина (метаболит I), который затем подвергается гидроксилированию до гидроксиноркетамина. Эти продукты конъюгируются с водорастворимыми производными глюкуронида и выделяются с мочой[308]. Активность главных метаболитов кетамина изучена недостаточно, но норкетамин (метаболит I) значительно менее (на 20-30%) активен, чем исходное соединение. Более поздние исследования норкетамина позволяют предполагать, что он вносит определенный вклад в удлинение аналгезии после болюсного или инфузионного применения кетамина[310].

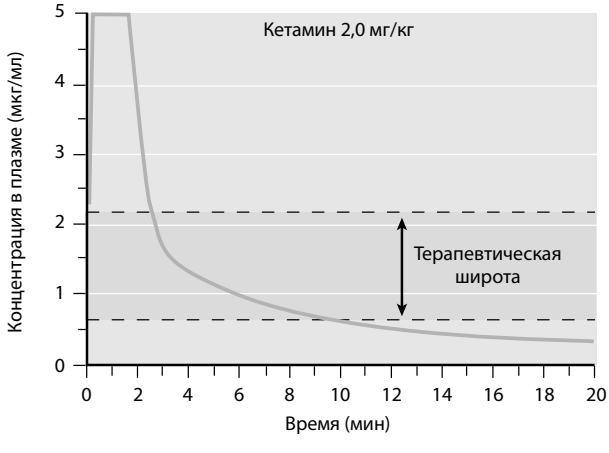


Рис. 26-15 Модель динамики плазменного уровня кетамина после индукционной дозы 2 *мг/кг*. Плазменные уровни, необходимые для гипноза и амнезии во время операции, колеблются от 0,7 до 2,2 *мкг/мл*, пробуждение, как правило, происходит на уровне менее 0,5 *мкг/мл*

Фармакокинетика

Фармакокинетика кетамина была изучена после болюсного применения анестезирующих доз (2-2,5 *мг/кг*)[311], после назначения субанестетических доз (0,25 *мг/кг*)[311,312] и непрерывной инфузии (плазменный уровень в равновесном состоянии 2000 *нг/мл*). Вне зависимости от дозы исчезновение кетамина из плазмы может быть описано двухкамерной моделью[311]. Табл. 26-1 содержит фармакокинетические параметры после болюсного применения. Следует отметить быстрое распределение, отраженное в относительно коротком периоде полувыведения от 11 до 16 *мин* (Рис. 26-15). Высокая жирорастворимость кетамина находит свое отражение в большем объеме распределения – около 3 *л/кг*. Клиренс также высок – от 890 до 1227 *мл/мин*, на долю которого приходится короткий период полувыведения от 2 до 3 *ч*. Средний общий клиренс (1,4 *л/мин*) приблизительно равен кровотоку печени, следовательно, изменения печеночного кровотока влияют на клиренс. Низкие дозы альфентанила увеличивают объем распределения и клиренс кетамина. Кроме того, альфентанил увеличивает распределение кетамина в головном мозге[313]. Наиболее точной была фармакокинетическая модель Clements[311] при использовании малых доз кетамина у добровольцев с инфузией по целевой концентрации[314].

Фармакокинетика двух изомеров различается. S (+) кетамин имеет больший клиренс элиминации и больший объем распределения, чем R (-) кетамин[315]. Когда фармакокинетика S (+) кетамина была изучена на устройстве с инфузией по целевой концентрации для процедуры длительностью 1 *ч* и в сочетании с пропофолом, авторы обнаружили, что точность фармакокинетических параметров была улучшена с гораздо меньшим Vc (167 *мл/кг*). Они также отметили, что клиренс кетамина не подчинялся нормальному распределению и это не было связано с возрастом[316]. S (+) энантиомер также, по-видимому, сильнее подавляет ЭЭГ, чем R (-) или рацемическая смесь[317].

Кетамин все чаще вводят альтернативными путями, особенно перорально и с помощью интраназального спрея. При назначении одним из этих путей препарат подвергается существенному первичному метаболизму. Биодоступность при пероральном введении составляет 20-30%, а при интраназальном – примерно 40-50%[318].

Фармакология

Влияние на центральную нервную систему

Кетамин вызывает дозозависимое угнетение сознания и аналгезию. Состояние наркоза получило название диссоциативной анестезии, потому что пациенты, получающие кетамин впадают в каталепсию, в отличие от других препаратов, анестезия которых напоминает нормальный сон. Анестезированные кетамином пациенты хорошо обезболены, но их глаза открыты и многие рефлексы сохранены. Роговичный, кашлевой и глотательный рефлексы могут сохраняться, но их нельзя считать защитными.

С пациентами нет контакта во время операции или анестезии, но амнезия кетамином не столь очевидна, как с бензодиазепинами. Так как кетамин имеет низкий молекулярный вес, рКа близко физиологическому рН, а также сравнительно высокую жирорастворимость, то он быстро пересекает гематоэнцефалический барьер и начинает действовать через 30-60 *с* после введения. Максимальный эффект наблюдается примерно через 1 *мин*.

После назначения кетамина расширяются зрачки и развивается нистагм. Распространенными являются слезотечение и слюноотделение, так же как и повышение тонуса скелетных мышц, часто скоординированные, но, по-видимому, бесцельные движения рук, ног, туловища и головы. Несмотря на большую индивидуальную вариабельность, плазменные уровни от 0,6 до 2 *мкг/мл* являются минимальной концентрацией для общей анестезии; детям могут потребоваться несколько более высокие плазменные уровни (0,8-4 *мкг/мл*)[319]. Продолжительность кетаминовой анестезии после однократного внутривенного введения в анестетической дозе (2 *мг/кг*) составляет 10-15 *мин* (см. Рис. 26-15), а полная ориентация в пространстве и времени наступает в пределах 15-30 *мин*.

S(+) энантиомер обеспечивает быстрое восстановление (за несколько минут) по сравнению с рацемической смесью[320,321]. Считается, что это происходит из-за более низкой дозы, необходимой для эквианестетического эффекта, и на 10% более быстрой печеночной биотрансформации[321].

Продолжительность анестезии кетамином определяется дозой; большие дозы вызывают более длительную анестезию, а одновременное использование других анестетиков продлевает время пробуждения. Поскольку имеется сильная корреляция между уровнем в крови кетамина и влиянием на ЦНС, то относительно короткая продолжительность действия кетамина, по-видимому, является следствием его перераспределения из мозга и крови к другим тканям в организме. Прекращение действия кетамина после его однократного болюсного введения обусловлено перераспределением препарата из хорошо перфузируемых тканей до тканей с меньшей перфузией. Рутинно применяемое в практике одновременное применение бензодиазепинов может продлить эффект кетамина[322]. При использовании в сочетании с бензодиазепинами S(+) энантиомер не отличается по времени пробуждения за 30 *мин*, но значительно лучше за 120 *мин*, чем рацемическая смесь[323]. Обезболивание происходит при значительно более низких уровнях препарата в крови, чем потеря сознания.

Кетамин обеспечивает хорошее послеоперационное обезболивание. Плазменный уровень, при котором повышаются болевые пороги, составляет 0,1 *мкг/мл* и выше. Это означает длительный период постоперационного обезболивания после кетаминового наркоза, а субанестетические дозы обладают аналнетическим эффектом. Было показано, что кетамин ингибирует центральную ноцицептивную гиперсенситизацию[324]. Кетамин также ослабляет толерантность после назначения опиатов[325].

Основная точка приложения кетамина в ЦНС, вероятно, таламонеокортикальная восходящая система. Препарат избирательно угнетает функцию нейронов в участках коры (особенно ассоциативных зон) и таламус, одновременно стимулируя части лимбической системы, включая гиппокамп. Этот процесс создает так называемую *функциональную дезорганизацию* неспецифических путей среднего мозга и области таламуса[326,327]. Также есть доказательства того, что кетамин угнетает передачу импульсов в медиальной ретикулярной формации головного мозга, что важно для передачи аффективно-эмоциональных компонентов ноцицепции от спинного мозга к высшим центрам головного мозга[328]. У добровольцев, испытывавших боль от высокой температуры, функциональная магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга показала, что кетамин вызывал дозозависимое воздействие на восприятие боли за счет уменьшения активации вторичной соматосенсорной зоны коры (S2), островка (insula) и передней поясной зоны коры[329]. Блокада натриевых каналов ЦНС не является механизмом действия, которым кетамин вызывает развитие анестезии[330]. Существует ряд доказательств того, что кетамин занимает опиатные рецепторы в головном и спинном мозге, и это свойство может объяснить его аналнетические влияния[179,308,331]. S(+) энантиомер показал m-рецептор-опиоидную активность, считающуюся частью его обезболивающих свойств[332]. Взаимодействие NMDA-рецепторов может опосредовать общие эффекты анестезии и некоторые аналнетические свойства кетамина[333,334]. Обезболивающий эффект кетамина на уровне спинного мозга постулируется как ингибирование задних рогов в широком динамическом диапазоне нейрональной активности[335]. Хотя некоторые препараты были использованы для ослабления действия кетамина, конкретных рецепторных антагонистов, устраняющих ЦНС-эффекты кетамина, пока что не найдено.

Кетамин увеличивает мозговой метаболизм, церебральный кровоток и ВЧД (см. Гл. 63). Из-за своего возбуждающего эффекта на ЦНС, который может быть обнаружен с помощью общей ЭЭГ, развития активности тета-волн и судорожно-подобной активности по типу petit mal в гиппокампе[336] кетамин увеличивает $CMRO_2$. Хотя активность сигналов тета-волн отражает аналнетическую активность кетамина, альфа-волны указывают на ее отсутствие. Наблюдается увеличение церебрального кровотока, которое оказывается более высоким, чем предусматривается увеличением $CMRO_2$. После введения кетамина с увеличением церебрального кровотока и общего ответа симпатической нервной системы происходит увеличение ВЧД[337,338]. Увеличение $CMRO_2$ и церебрального кровотока может быть заблокировано с помощью тиопентала[339] или диазепама[337,338]. Цереброваскулярная чувствительность к углекислому газу, вероятно, сохраняется при использовании кетамина, снижение $PaCO_2$ ослабляет увеличение ВЧД после применения кетамина[337].

В экспериментах на животных при неполной церебральной ишемии и реперфузии кетамин снижает некроз и улучшает неврологические исходы[340]. Снижение симпатического тонуса и ингибирование NMDA-рецептор-опосредованного тока ионов, как полагают, опосредуют сокращение клеточной смерти по типу некроза. Совсем недавно было обнаружено, что S(+) кетамин может влиять на экспрессию апоптоз-регулирующих белков в мозге крыс через 4 *ч* после церебральной ишемии/реперфузии[341]. Нейропротекцию наблюдали после введения кетамина, который может включать механизмы анти-апоптоза в дополнение к сокращению клеточной смерти по типу некроза.

В противоположность этому кетамин или другие антагонисты NMDA-рецепторов усугубляют апоптоз в головном мозге новорожденных животных[342]. Это было показано с другими анестетиками или при высокой относительной дозе, или при длительном воздействии. Это открытие вызвало споры по поводу использования кетамина у новорожденных. Редакционная статья в журнале «*Anesthesiology*» и консультативный комитет FDA по ане-

стетикам и жизненно важным препаратам (США) предупреждали о необходимости изменений в клинической практике, базирующейся на доступных на сегодняшний день данных[343].

Кетамин, как и другие фенциклидины, вызывает нежелательные психологические реакции, которые происходят во время восстановления сознания после анестезии кетамином и определяются как *реакции пробуждения*. Общие признаки этих реакций, которые различаются по степени тяжести и проявлениям, включают яркие сновидения, ощущение выхода из телесной оболочки (чувство плавающего тела) и иллюзии (неправильная интерпретация реального, внешнего чувственного опыта)[344]. Эти сновидения и иллюзии часто бывают связаны с волнением, спутанностью сознания, эйфорией и страхом[345]. Они развиваются в первый час восстановления сознания и обычно исчезают в пределах от одного до нескольких часов. Высказывалось предположение, что психологические реакции во время пробуждения возникают вследствие кетамин-индуцированной депрессии слуховых и зрительных релейных ядер, что приводит к неправильному восприятию или толкованию слуховых и зрительных сигналов[308]. Встречаемость этого явления колеблется от 3%[179,308] до 100%[344]. Клинически значимый диапазон, вероятно, составляет 10-30% взрослых пациентов, получавших кетамин в качестве единственного препарата или как большую часть анестезиологического пособия.

Факторами, влияющими на частоту возникновения реакций пробуждения, являются возраст[346], доза[179], пол, психологическая восприимчивость[347] и одновременное применение анестетиков. У пациентов детского возраста нет сообщений о высокой частоте появления нежелательных реакций пробуждения, как у взрослых пациентов, у мужчин также сообщают о меньшей частоте этих реакций по сравнению с женщинами. Большие дозы и быстрое введение больших доз, видимо, предрасполагают к более высокой частоте побочных эффектов[348,349]. Наконец, определенный тип личности, вероятно, склонен к развитию подобных реакций. Пациенты, которые имеют высокий балл психотизма по личностному опроснику Айзенка, склонны к развитию реакций пробуждения[347], и люди, которые обычно видят сны у себя дома, скорее всего, будут иметь сновидения в послеоперационном периоде после введения кетамина[348]. Многочисленные препараты были использованы для снижения встречаемости и тяжести послеоперационных реакций на кетамин[179,308]; бензодиазепины, по-видимому, наиболее эффективная группа препаратов для ослабления или лечения реакций пробуждения на кетамин. Мидазолам[308], лоразепам[350] и диазепам[351] эффективны в редуцировании реакций на кетамин. Мидазолам снижает психотомиметический эффект S(+) энантиомера[352].

Влияние на систему дыхания

Кетамин имеет минимальное воздействие на центральный респираторный драйв, о чем свидетельствует сохранный ответ на диоксид углерод[353]. Возможно временное (от 1 до 3 *мин*) уменьшение минутной вентиляции после болюсного введения индукционной дозы кетамина (2 *мг/кг* внутривенно). Необычно большие дозы могут привести к апноэ[354], но это редкая ситуация. Газовый состав артериальной крови обычно не меняется при использовании одного кетамина для анестезии или аналгезии. Однако при использовании адъювантов – седативных или анестезирующих препаратов может – произойти угнетение дыхания. У детей было показано, что кетамин влияет на центр дыхания, и должна быть учтена возможность депрессии дыхательной системы, когда препарат используется в болюсной дозе[355].

Кетамин расслабляет гладкую мускулатуру бронхов. Когда он используется у пациентов с повышенной реактивностью дыхательных путей и бронхоспазмом, легочная растяжимость улучшается[356]. Кетамин столь же эффективен, как галотан или энфлуран, в предотвращении экспериментально вызванного бронхоспазма[357]. Механизм этого явления, вероятно, связан с симпатомиметическим ответом на кетамин, но имеются отдельные исследования на изолированной гладкой мускулатуре бронхов, показывающие, что кетамин может напрямую противодействовать спазмогенному влиянию карбахола и гистамина[358]. Благодаря своему бронхорасширяющему эффекту, кетамин был использован для лечения астматического статуса у пациентов, не реагирующих на обычную терапию[359].

Потенциальной респираторной проблемой, особенно у детей (см. Гл. 82), является повышенное слюноотделение после применения кетамина. Это повышенное слюноотделение может вызвать обструкцию верхних дыхательных путей, которая может в дальнейшем осложниться ларингоспазмом. Повышенная секреция может в дальнейшем осложнить ларингоспазм или способствовать его развитию. Кроме того, хотя глотательный, кашлевой, чихательный и рвотный рефлексы сохранны после введения кетамина, есть данные о том, что «немая» аспирация может произойти во время анестезии кетамином.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Кетамин также обладает уникальными гемодинамическими эффектами; он стимулирует сердечно-сосудистую систему и, как правило, связывается с повышением артериального давления, частоты сердечных сокращений и сердечного выброса (см. Табл. 26-2). Другие анестетики для индукции либо не вызывают никаких изменений гемодинамики, либо вызывают вазодилатацию с кардиодепрессией. S(+) энантиомер, несмотря на снижение дозы наполовину (эквианестетическая мощность), уменьшил бы побочные эффекты эквивалентно рацемической смеси в отношении гемодинамического ответа[352]. Улучшение гемодинамических показателей связано с повышенной работой сердца и потреблением кислорода миокардом. Здоровое сердце может увеличить доставку кислорода увеличением сердечного выброса и снижением сопротивления коронарных сосудов, так что коронарный кровоток соответствовал бы усиленному потреблению кислорода[360]. Гемодинамические изменения не связаны с дозой кетамина (например, не существует гемодинамической разницы между внутривенным введением 0,5 *мг/кг* и 1,5 *мг/кг*)[361]. Повторная доза кетамина вызывает меньшие, чем первая доза или даже противоположные гемодинамические эффекты[362].

Изменения гемодинамики после вводного наркоза кетамином, как правило, одинаковые у здоровых пациентов и у больных с различной приобретенной или врожденной патологией сердца[361]. У пациентов с врожденными пороками сердца нет никаких существенных изменений в направлениях шунта или фракции[363], или системной оксигенации после индукции кетамином[364]. У пациентов с повышенным давлением в легочной артерии (как с пороком митрального клапана и другими врожденными пороками) кетамин, видимо, вызывает более выраженное увеличение легочного сопротивления, нежели системного сосудистого сопротивления[363].

Механизм стимуляции системы кровообращения кетамином остается неясным. Это, вероятно, не периферические механизмы, такие как барорефлекторное торможение, а, скорее всего, центральные. Существует ряд доказательств того, что кетамин ослабляет функции барорецепторов через воздействие на NMDA-рецепторы в ядре tractus solitarius[365]. Введенный кетамин вызывает непосредственно в ЦНС немедленный гемодинамический ответ симпатической нервной системы[366]. Кетамин также вызывает симпатонейрональное высвобождение норэпинефрина, который может быть обнаружен в венозной крови. Блокада этого эффекта возможна барбитуратами, бензодиазепинами и дроперидолом[367]. Кетамин *in vitro*, вероятно, оказывает отрицательное инотропное действие. Депрессия миокарда была показана в хроническом опыте на собаках[368] и препарате изолированного сердца собаки[369]. Однако на изолированных сердцах морских свинок кетамин показал наименьший депрессивный эффект среди основных препаратов для индукции[370]. Тот факт, что кетамин может оказывать свои миокардиальные эффекты, действуя на ток ионов миокарда (оказывая различные эффекты на разные виды животных и типы тканей), может объяснить вариации прямого миокардиального действия на ткани и экспериментальные модели животных[371].

Опосредованные центральные симпатические ответы на кетамин обычно важнее прямых депрессорных эффектов кетамина. Некоторые эффекты периферической нервной системы на кетамин играют неясную роль в гемодинамических эффектах препарата. Кетамин блокирует внутринейрональное поглощение катехоламинов в кокаиноподобном эффекте[160,161] и ингибирует экстранейрональное поглощение норэпинефрина[372].

Стимуляция сердечно-сосудистой системы не всегда желательна, и некоторые фармакологические методы были использованы для блокирования кетамин-индуцированной тахикардии и системной гипертензии. Эффективные методы включают в себя использование адреноблокаторов (α и β), различных вазодилататоров[373] и клонидина[374]. Вероятно, лучшим подходом было бы предварительное введение бензодиазепинов. Умеренные дозы диазепама, флунитразепама и мидазолама ослабляют гемодинамические эффекты кетамина. Кроме того, купирование тахикардии и гипертензии, вызванных кетамином, возможно применением метода непрерывной инфузии с (или без) бензодиазепином[375]. Ингаляционные анестетики[376] и пропофол ослабляют гемодинамические эффекты кетамина. Кетамин может вызывать депрессию гемодинамики в условиях глубокой анестезии, когда его введение не сопровождается симпатической стимуляцией.

Табл. 26-9 Показания к применению и дозы кетамина

Вводный наркоз	0,5-2 *мк/кг* в/в 4-6 *мк/кг* в/м
Поддержание общей анестезии	0,5-1 *мк/кг* в/в с N_2O 50% / O_2 50% 15-45 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$ в/в с N_2O 50-70% / O_2 50-30% 30-90 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$ в/в без N_2O
Седация и аналгезия	0,2-0,8 *мг/кг* в/в более 2-3 *мин* 2-4 *мк/кг* в/м
Упреждающая аналгезия	0,15-0,25 *мк/кг* в/в

Низкие дозы используются, если применяются адъюванты, такие как мидазолам или тиопентал
N_2O – закись азота

Применение

Фармакологические свойства кетамина, в особенности вызывание нежелательных реакций во время пробуждения, ограничили его использование в рутинной практике. Тем не менее кетамин занимает важную нишу в практической анестезиологии, когда его уникальная симпатомиметическая активность и возможность бронходилатации показаны во время вводного наркоза. Он используется для премедикации, седации, индукции и поддержания общей анестезии (Табл. 26-9). Также имеется повышенный интерес к рутинному применению кетамина в малых дозах (от 20 до 60 *мг*) для упреждающей аналгезии и для лечения или профилактики толерантности к опиатам и гипералгезии.

Индукция и поддержание анестезии

Большинство кандидатов на индукцию кетамином – пациенты высокого риска (IV класс по ASA) с нарушениями дыхательной и сердечно-сосудистой систем (за исключением ишемической болезни сердца), в частности, пациенты с повышенной реактивностью дыхательных путей или гемодинамической нестабильностью вследствие гиповолемии или кардиомиопатии (исключая патологию коронарных артерий). Кетаминовая бронходилатация и выраженная аналгезия позволяют использовать высокие концентрации кислорода, что делает кетамин препаратом выбора для индукции у пациентов с повышенной реактивностью дыхательных путей. В другом случае пациенты с травмой и массивной кровопотерей также являются кандидатами для быстрой последовательной индукции анестезии кетамином[377]. У пациентов с септическим шоком кетамин также имеет преимущества[378]. В этой ситуации может проявиться существенное кардиодепрессивное действие кетамина, в случае, если травма или сепсис вызвали снижение уровня катехоламинов до прибытия пациента в операционную. Использование кетамина у этих пациентов не отменяет необходимости соответствующей предоперационной подготовки, включая восстановление объема циркулирующей крови.

Кетаминовая анестезия с успехом может быть применена при таких заболеваниях сердца, как тампонада и рестриктивный перикардит[379]. Тот факт, что кетамин сохраняет частоту сердечных сокращений и давление в правом предсердии через его симпатическую стимуляцию, делает кетамин препаратом выбора для индукции и поддержания анестезии в этой ситуации. Кетамин также часто используется у пациентов с врожденными пороками сердца, особенно при наличии предрасположенности к шунтированию справа-налево. Было доложено об использование кетамина у пациента, предрасположенного к злокачественной гипертермии[380].

Кетамин в сочетании с пропофолом или мидазоламом может применяться путем непрерывной инфузии для получения адекватной анестезии у пациентов с клапанной и ишемической болезнями сердца. Комбинация бензодиазепинов[375] или бензодиазепинов с суфентанилом[381] и с кетамином ослабляет или устраняет нежелательные тахикардию и гипертензию и послеоперационные психические расстройства. В условиях подобной комбинации наблюдаются минимальные гемодинамические нарушения, адекватная аналгезия, надежная амнезия и спокойное пробуждение. Использование пропофола в сочетании с низкими дозами кетамина также получает все более широкую популярность в качестве тотальной внутривенной анестезии у пациентов, подвергавшихся

некардиальным операциям. Преимуществами этой комбинации являются обеспечение стабильной гемодинамики и минимального угнетения дыхания, что позволяет сохранять самостоятельное дыхание.

Контроль боли

Кетамин, назначенный в небольших дозах, уменьшает потребление аналнетиков в послеоперационном периоде (см. Гл. 87). Было проведено несколько мета-анализов по периоперационному использованию низких доз кетамина (20-60 *мг*). Эти метаанализы показали общее снижение потребления опиатов или отличное обезболивание и снижение опиат-индуцированных побочных эффектов, особенно ПОТР. Побочные эффекты, в том числе и психотомиметические, были минимальны, особенно если использовались бензодиазепины[382]. Комбинация кетамина с морфином в соотношении 1:1 и с 8-минутным локаут-интервалом обеспечивала оптимальное послеоперационное обезболивание[383]. В альтернативу к этому кетамин с начальным болюсом 0,5 *мг/кг* и с последующей непрерывной инфузией 3 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$* во время операции и 1,5 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$* в течение 48 *ч* после операции был успешно использован при тотальном эндопротезировании коленного сустава[384].

Влияние кетамина на толерантность к опиатам и гипералгезию в сочетании с прямой аналнетической активностью обусловило его широкое использование при хронических болевых синдромах. Кетамин может быть эффективным при лечении раковой боли, хронической периферической и центральной нейропатической боли, фантомной и ишемической боли конечности, фибромиалгии, комплексного регионарного болевого синдрома, висцеральной боли и мигрени. Данные показания основываются в значительной степени на небольшом количестве непродолжительных исследований с ограниченным клиническим применением или лимитированным нерандомизированным испытанием и на описаниях клинических случаев[385]. Также было ограниченное количество данных, которые указывали на ценность мультимодальной терапии боли, включавшей кетамин, в предотвращении послеоперационной хронической боли[386,387].

Все чаще сообщается об эпидуральном/каудальном введении кетамина (0,5-1 *мг/кг*). Хотя эффективность этих доз кетамина, как представляется, установлена, безопасность этой методики еще не получила официального одобрения. Консервант рацемической смеси потенциально нейротоксичен, хотя исследования показали, что S(+) кетамин, свободный от консерванта, может быть безопасен[388].

Седация

Кетамин особенно подходит для седации у пациентов детского возраста для процедур вне операционной (см. Гл. 82). В педиатрической анестезиологии значительно меньше побочных реакций пробуждения[346], чем у взрослых, и эта особенность делает использование кетамина в детской практике более универсальным. Кетамин используется для седации или общей анестезии для следующих педиатрических процедур: катетеризация сердца, лучевая терапия, радиологические исследования, перевязки[389] и стоматологические манипуляции[322].

Как правило, субанестетические дозы (≤1,0 *мг/кг* внутривенно) используются для перевязок; эта доза обеспечивает адекватные условия для хирургов, с быстрым возвращением к обычной жизнедеятельности, в том числе и возобновлением питания, которое играет важную роль в восстановительных процессах у ожоговых больных[308,179]. Часто кетамин комбинируют в премедикации с барбитуратами или бензодиазепинами и холиномиметиками, уменьшающими слюноотделение (например, гликопирролатом) для безопасности анестезиологического пособия. Премедикация позволяет уменьшить требуемую дозу кетамина, а холиномиметики снижают гиперсаливацию.

У взрослых и детей кетамин может быть использован в качестве дополнения к региональной анестезии, расширяя полезные свойства основного (местные анестетики) вида анестезии (см. Гл. 52). В этой ситуации кетамин можно использовать перед выполнением болезненных блокад[390], но чаще всего он используется для седации или дополнительной анестезии во время длительных или некомфортных процедур. При использовании в качестве дополнения к региональной анестезии внутривенное введение кетамина (0,5 *мг/кг*) может сочетаться с применением диазепама (0,15 *мг/кг*)[391]. В амбулаторных условиях премедикация мидазоламом (1-2 *мг*), одновременная инфузия низких доз пропофола и периодическое введение кетамина (для обезболивания) в дозах менее 3 *мг/кг*[392] или в виде инфузии от 0,15-0,3 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$* обеспечивают прекрасную седацию, аналгезию и пробуждение (см. Гл. 78). Кетамин также может быть рассмотрен для седации у пациентов в отделении интенсивной терапии из-за его комбинированного седативного и аналнетического действия и благоприятного воздействия на гемодинамику. Вместе с тем спорным является заключение современного обзора об использовании кетамина для пациентов с черепно-мозговой травмой: «Кетамин может безопасно использоваться у пациентов с неврологическими нарушениями в условиях контролируемой вентиляции совместно с агонистами ГАМК-рецепторов, а применения закиси азота следует избегать»[393].

Дозы и пути введения

Кетамин может быть назначен внутривенно, внутримышечно, чрескожно, перорально, назально, ректально, а раствор без консерванта – эпидурально или интратекально[394]. Клинически в большинстве случаев используется внутривенный и внутримышечный путь с быстрым достижением терапевтических уровней. Доза зависит от желаемого терапевтического эффекта и от пути введения. Табл. 26-9 содержит общие рекомендуемые дозы для внутривенного и внутримышечного введения кетамина для различных терапевтических целей[308]. Интраназальное введение по наступлению эффекта близко к внутривенному; пероральные дозы 3-10 *мг/кг* вызывают седативный эффект в течение 20-45 *мин*.

Для седации кетамин может быть использован во внутримышечной дозе 2-4 *мг/кг*. Он также может быть назначен перорально в дозах от 3 до 10 *мг/кг*, в одном исследовании было показано, что при использовании 6 *мг/кг* оптимальные условия достигаются за 20-25 *мин*, а в другом исследовании – при назначении 10 *мг/кг* седация наступала у 87% детей в течение 45 *мин*[395,396].

Побочные эффекты и противопоказания

Общие психологические реакции при пробуждении обсуждались ранее. Противопоказания к кетамину

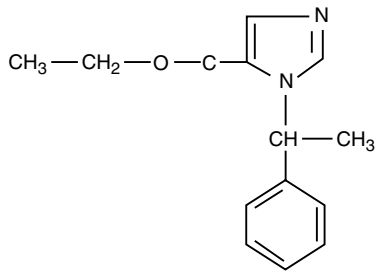


Рис. 26-16 Структура этомидата как деривата имидазола

Табл. 26-10 Показания к применению и дозы этомидата

Вводный наркоз	0,2-0,6 *мг/кг* внутривенно
Поддержание общей анестезии	10 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$ в/в с подачей N_2O и опиатов
Седация и аналгезия	Ограничивается периодом короткой седации, поскольку ингибирует синтез кортикостероидов

N_2O – закись азота

связаны со специфическим действием препарата и заболеваниями пациента. Пациенты с повышенным ВЧД и повреждением головного мозга на спонтанном дыхании не должны получать кетамин, поскольку это может увеличить ВЧД и, как сообщалось, вызвать апноэ[397]. S(+) энантиомер также повышает церебральный кровоток и, вероятно, также противопоказан[283]. Так как кетамин сохраняет реакцию церебрального кровотока на углекислоту, у пациентов с черепно-мозговой травмой, находящихся на вентиляции, его использование для седации может быть ценным с учетом потенциальных нейропротекторных свойств[393].

Кетамин может быть противопоказан пациентам с открытой травмой глаз или другими офтальмологическими заболеваниями, поскольку кетамин-индуцированное увеличение внутриглазного давления может иметь пагубные последствия (см. Гл. 75). Так как кетамин может вызывать гипертензию и тахикардию с соответствующим увеличением потребности миокарда в кислороде, он противопоказан в качестве моноанестетика у пациентов с ишемической болезнью сердца[398]. Кроме того, было бы нерациональным применение кетамина у пациентов с сосудистой аневризмой из-за возможно резкого повышения артериального давления. Психические заболевания, такие как шизофрения, а также наличие в анамнезе неблагоприятных реакций на кетамин или его аналоги также являются противопоказанием[179]. Также следует внимательно рассмотреть показания к применению кетамина в случаях, когда развивается послеоперационный делирий по другим причинам (например, delirium tremens, вероятность ЧМТ), так как кетамин-индуцированные психомиметические эффекты будут осложнять дифференциальный диагноз.

Как упоминалось ранее, кетамин или другие антагонисты NMDA-рецепторов усугубляют апоптоз в головном мозге новорожденных животных, и клинические последствия этого неизвестны. Наконец, поскольку консервант кетамина – хлорбутанол – является нейротоксичным, эта форма кетамина противопоказана для субарахноидального или эпидурального введения[399]. S (+) кетамин доступен в свободной от консерванта форме. FDA не одобрило интратекальное или эпидуральное использование кетамина.

Этомидат

История

Этомидату (амидат, гипномидат) свойственны гемодинамическая стабильность, минимальное угнетение дыхания, церебропротекция и ускоренная фармакокинетика, позволяющая пациентам быстро восстанавливаться после однократного болюса и длительной инфузии. У животных этомидат показал более широкий терапевтический диапазон (ED_{50}/LD_{50}), чем тиопентал (26,4 против 4,6)[400]. Эти полезные свойства способствовали широкому использованию этомидата для индукции, для поддержания анестезии и длительной седации пациентов в критическом состоянии. Однако энтузиазм анестезиологов уменьшился после сообщений о том, что препарат может вызвать временное ингибирование синтеза стероидов после однократного болюса и инфузии[401,402]. Этот эффект в сочетании с другими недостатками (например, боль при инъекции, тромбофлебит поверхностных вен, миоклонус и высокая частота тошноты и рвоты) дал повод для редакционных статей[403,404], подвергших сомнению роль этомидата в современной анестезиологической практике. Применение препарата значительно снизилось после тех публикаций, но он «восстал из пепла» в результате повторного открытия его полезных физиологических свойств на фоне отсутствия новых данных, описывающих клинически значимое подавление коры надпочечников после индукционной дозы этомидата или кратковременных инфузий.

Физико-химические характеристики

Этомидат является производным имидазола (R-(+)пентилэтил-1H-имидазол-5 карбоксилата сульфат). Его химическая структура показана на Рис. 26-16. С молекулярной массой 342,36 *кДа*[179] этомидат существует в виде двух изомеров, (+) изомер является активным гипнотическим компонентом[179]. Этомидат нерастворим в воде и неустойчив в нейтральном растворе. Он был приготовлен в нескольких растворителях. В Соединенные Штаты он поставляется в виде 0,2% раствора пропиленгликоля (35% по объему) с pH 6,9 и осмотическим давлением 4640 *мОсм/л*. В Европе использовалась липидная эмульсия в попытке уменьшить некоторые побочные эффекты этомидата[405]. В отличие от тиопентала натрия, если этомидат смешивается с другими распространенными анестетиками, а также нейро-мышечными блокаторами, вазоактивными средствами или лидокаином, он не вызывает преципитации[406].

Метаболизм, индукция и поддержание анестезии

Этомидат подвергается первичному метаболизму в печени путем гидролиза сложного эфира в соответствующую карбоксиловую кислоту этомидата (основной метаболит) или N-деалкилирования[179]. Основной метаболит неактивен[406]. Только 2% препарата выводится в неизмененном виде, а остальная часть выводится в виде метаболитов почками (85%) и желчью (13%)[406].

Этомидат используется для индукции и поддержания анестезии (Табл. 26-10). Индукционная доза этомидата составляет от 0,2 до 0,6 *мг/кг*[407] и уменьшается после премедикации опиатами, бензодиазепинами или барбитуратами. Анестезия после обычной дозы для индукции в 0,3 *мг/кг* наступает быстро (один круг циркуляции рука – мозг) и эквивалентна тиопенталовой или метогекситаловой анестезии[407]. Продолжительность анестезии после однократной индукционной дозы линейно зависит от дозы – каждые 0,1 *мг/кг* сопровождаются потерей сознания около 100 *с*[408]. Повторное болюсное или инфузионное введение этомидата увеличивает продолжительность седации. Пробуждение после многократных доз или инфузии этомидата обычно быстрое[409-411]. Добавление небольших доз фентанила к этомидату для коротких хирургических манипуляций уменьшает требуемую дозу этомидата и способствует раннему пробуждению. У детей для индукции этомидатом при ректальном введении требуется доза в 6,5 *мг/кг*. Сон наступает за 4 *мин*. При этой дозе гемодинамика остается стабильной, а пробуждение быстрое[412].

Были разработаны различные схемы инфузии для использования этомидата в качестве основного анестетика для гипнотического компонента анестезии. Большинство схем были направлены на достижение плазменного уровня от 300 до 500 *нг/мл*, концентрации, необходимой для седации[413]. Были успешно использованы двух- и трех- этапные схемы инфузии. Они состоят из первоначальной быстрой инфузии 100 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$* в течение 10 *мин* с последующим введением 10 *мкг/кг/мин*[414] или 100 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$* в течение 3 *мин*, затем 20 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$* в течение 27 *мин* и далее 10 *мкг/кг/мин*[415]. Потеря сознания после применения этих методов наступает через 100-120 *с*[415]. Инфузия обычно прекращается за 10 *мин* до желаемого пробуждения[415].

Фармакокинетика

Фармакокинетика этомидата была рассчитана после однократного болюсного введения и после длительной инфузии (см. Табл. 26-1)[416]. Время исчезновения препарата из плазмы после болюса в 0,3 *мг/кг* показано на Рис. 26-17. Кинетика этомидата лучше всего описывается открытой трехкамерной моделью. Начальный период полувыведения препарата составляет 2,7 *мин*, перераспределение полувыведения – 29 *мин*, а период полуэлиминации – от 2,9 до 5,3 *ч*[416]. Клиренс этомидата печенью высок (18-25 *мл/кг/мин*), с отношением печеночной экстракции 0,5 ± 0,9[407,413]. Средства, влияющие на печеночный кровоток, могут изменить период полувыведения. Поскольку перераспределение является механизмом, посредством которого эффект болюсного введения этомидата понижается, нарушение функции печени не должно заметно менять восстановление после индукционной дозы. Этомидат на 75% связывается с белками[417]. Патологические состояния, меняющие уровень сывороточных белков (например, болезни печени или почек), могут изменять уровень свободной (несвязанной) фракции, и это может привести к усилению фармакодинамического эффекта заданной дозы[417]. На модели геморрагического шока у свиней было показано, что снижение среднего давления до 50 *мм рт. ст.* не меняло фармакокинетики и фармакодинамики этомидата[418]. Это данные контрастируют с изменениями, наблюдаемыми в этой же модели с другими внутривенными анестетиками.

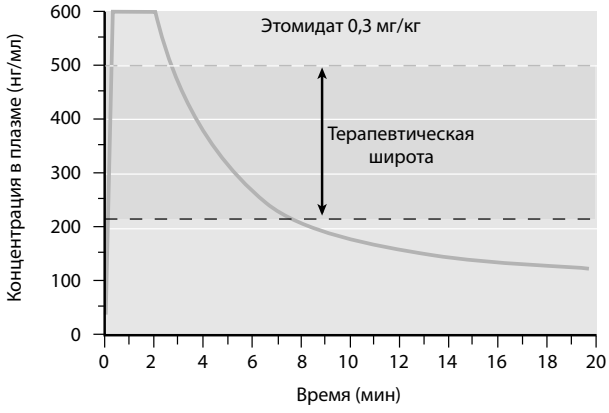


Рис. 26-17 Модель динамики плазменного уровня этомидата после индукционной дозы 0,3 *мг/кг*. Плазменные уровни, необходимые для гипноза и амнезии во время операции, колеблются от 300 до 500 *нг/мл*, пробуждение, как правило, происходит на уровне менее 225 *нг/мл*

У пациентов с циррозом печени объем распределения был больше в два раза, в то время как клиренс был нормальным, результат периода полувыведения в два раза превышал норму[419]. Начальное распределение периода полувыведения и клинический эффект, вероятно, не изменялись. Со старением связаны меньший первоначальный объем распределения и уменьшение клиренса этомидата[420]. Короткий период полувыведения и быстрый клиренс этомидата сделали его пригодным для введения в виде болюса, повторных доз либо в виде продленной инфузии.

Фармакология

Влияние на центральную нервную систему

Первичное действие этомидата на ЦНС проявляется седацией, которая достигается за один круг циркуляции рука – мозг после обычной дозы для индукции (0,3 *мг/кг*)[407]. Этомидат не обладает аналнетической активностью. Плазменные уровни, необходимые для поддержания анестезии, примерно равны 300-500 *нг/мл*, для седации требуется от 150 до 300 *нг/мл*, а для пробуждения – от 150 до 250 *нг/мл* (см. Рис. 26-17)[413,414,416]. Механизм гипнотического действия этомидата недостаточно ясен, однако, вероятно, в значительной степени (но не исключительно) связан с ГАМК. Его действие может быть противоположным антагонистам ГАМК[421]. В целом механизм действия этомидата, по-видимому, такой же, как был установлен до настоящего времени для пропофола (см. ранее)[422]. Для этомидата, видимо, β_2 и β_3-субъединицы более важны для его гипнотического действия, чем α_1-субъединица $ГАМК_A$[42,423].

При дозе от 0,2 до 0,3 *мг/кг* этомидат снижает церебральный кровоток (на 34%) и $CMRO_2$ (на 45%) без изменения среднего артериального давления[424]. Церебральное перфузионное давление не изменяется или увеличивается и это полезно для увеличения церебрального отношения доставка-потребление кислорода[424]. Этомидат в дозах, достаточных для супрессии ЭЭГ, резко снижает ВЧД на 50% у пациентов с уже повышенным ВЧД, возвращая повышенное ВЧД к почти нормальным значениям[425,426]. Снижение ВЧД поддерживается непосредственно после интубации[426]. Для поддержания эффектов этомидата по ВЧД требуются высокие скорости инфузии (60 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*)[427]. В отличие от других нейропротектор-

ных препаратов, таких как тиопентал, снижение ВЧД и поддержание супрессии ЭЭГ не связано со снижением среднего артериального давления[426]. Поскольку цереброваскулярная реактивность сохраняется после применения этомидата[427], гипервентиляция теоретически может снижать ВЧД больше при одновременном использовании этомидата. В эксперименте на животных этомидат уменьшает гибель нейронов после острого ишемического инсульта[428,429]. Другие исследователи не согласны с нейропротективными свойствами этомидата[430]. Глубинные структуры, такие как ствол мозга, не могут быть защищены от ишемии этомидатом[431].

Этомидат вызывает изменения на ЭЭГ, аналогичные с барбитуратами[432]. Наблюдается первоначальное увеличение альфа амплитуды с резкими всплесками бета-волн и последующей смешанной дельта- и тета-волн, при этом преобладает дельта-волновая активность до начала периодического взрывного подавления[432]. Отсутствие бета-волн в начальной фазе индукции этомидатом – основное отличие ЭЭГ изменений по сравнению с тиопенталом[432]. Этомидат был связан с развитием больших эпилептических припадков[433,434] и вызывает повышение ЭЭГ-активности в эпилептогенных участках. Эта функция оказалась полезной для интраоперационного картирования эпилептического очага перед хирургической абляцией[434]. Этомидат также связан с частым возникновением миоклонических движений[409,410]. Миоклонус, как полагают, не связан с ЭЭГ-активностью, характерной для судорог[432]. Миоклонические движения, как полагают, являются результатом активности стволовых или глубоких структур головного мозга.

Влияние этомидата на слуховые вызванные потенциалы аналогично действию ингаляционных анестетиков. Существует дозозависимое увеличение задержки и снижение амплитуды ранних корковых компонентов (Pa и Nb)[435].

Влияние на систему дыхания

Этомидат оказывает меньшее влияние на дыхание, чем другие анестетики, используемые для вводного наркоза. Он не вызывает высвобождения гистамина как у здоровых пациентов, так и у пациентов с повышенной реактивностью дыхательных путей[436]. Респираторный ответ на двуокись углерода подавляется этомидатом, но респираторный драйв на любой уровень парциального напряжения углекислого газа лучше, чем после равноценных доз метогекситала[226]. Индукция этомидатом сопровождается коротким периодом гипервентиляции, иногда с последующим кратковременным апноэ[437], что приводит к незначительному (± 15%) увеличению $PaCO_2$, но без изменений в парциальном напряжении кислорода артериальной крови (PaO_2)[438]. На частоту апноэ может влиять премедикация[439]. Икота или кашель могут сопровождать индукцию этомидата с частотой, аналогичной для метогекситала[407].

В эксперименте этомидат столь же эффективен, как и пропофол, в расслаблении сокращенных колец трахеи, но он менее эффективен, чем пропофол, в предотвращении сокращения кольца трахеи под действием мускариновых агонистов[440]. Этомидат действует на тонус легочных сосудов подобно кетамину и пропофолу[441].

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Минимальное влияние на сердечно-сосудистую систему отличает этомидат от других быстродействующих анестетиков (см. Табл. 26-2)[442,443]. Индукционная доза этомидата 0,3 *мг/кг* используется у кардиологических больных для некардиохирургических операций, почти не вызывая изменений ЧСС, среднего артериального давления, среднего давления в легочной артерии, давления заклинивания легочных капилляров, центрального венозного давления, ударного объема, сердечного индекса, легочного и системного сосудистого сопротивления[442]. Большая доза этомидата – 0,45 *мг/кг* (что на 50% больше, чем нормальная доза для индукции)[444] также вызывает минимальные изменения параметров кровообращения. У больных с ишемической болезнью сердца или клапанной патологией этомидат (0,3 *мг/кг*) вызывает минимальные изменения показателей сердечно-сосудистой системы[442]. У больных с митральным или аортальным пороком этомидат может привести к бóльшим изменениям среднего артериального давления (снижение примерно на 20%)[438], чем у пациентов без клапанной патологии. После индукции (18 *мг*) и инфузии (2,4 *мг/мин*) этомидат вызывает 50%-ное снижение коронарного кровотока и потребления кислорода, а сатурация кислородом крови коронарного синуса увеличивается на 20-30%[108]. Отношение доставка-потребление кислорода миокарда удовлетворительное. Имеется минимальное воздействие на QT-интервал[445].

Гемодинамическая стабильность, продемонстрированная этомидатом, может быть частично связана из-за его уникального свойства – отсутствия влияния на симпатическую нервную систему и на функцию барорецепторов[122]. Этомидату не хватает аналгетической активности, однако его необходимо сочетать с опиатами, чтобы предотвратить гемодинамические нарушения во время ларингоскопии и интубации.

Влияние на эндокринную систему

Ledingham и Watt[401] в 1983 г. первые высказали сомнения по поводу длительных инфузий этомидата у пациентов в критическом состоянии. Они предположили, что кора надпочечников вторично подавляется при длительных инфузиях этомидата, что стало причиной повышения летальности[401].

Специфическим эндокринным эффектом, проявляемым этомидатом, является дозозависимое обратимое ингибирование фермента 11β-гидроксилазы, который преобразует 11-дезоксикортизол в кортизол и относительно незначительное влияние на 17α-гидроксилазу (Рис. 26-18)[446,447]. Эта активность приводит к увеличению предшественников кортизола – 11-дезоксикортизола и 17-гидроксипрогестерона и увеличению АКТГ. Блокада 11β-гидроксилазы и, в меньшей степени, 17α- гидроксилазы[446], по-видимому, вызвана свободным радикалом имидазола этомидат-связанного цитохрома P-450[447,448]. Это приводит к ингибированию ресинтеза аскорбиновой кислоты, которая требуется для продукции стероидов у человека[448]. Блокада цитохром P-450-зависимого фермента 11β-гидроксилазы также приводит к снижению продукции минералокортикоидов и увеличению промежуточных соединений (11-деоксикортикостерона)[402,404]. Дополнительное введение витамина С восстанавливает нормальные уровни кортизола после применения этомидата[448]. Поскольку было показано, что даже после однократного болюсного введения этомидата наблюдалось незначительное подавление коры надпочечников[446], возникла озабоченность по поводу использования этомидата для индукции[403]. Крупных проспективных исследований не было проведено, но несколько небольших исследований пролили свет на точную природу подавления коры надпочечников после индукционной дозы.

Duthie и соавт.[449] показали, что у здоровых пациентов, подвергавшихся малым хирургическим вмешатель-

ствам, уровни кортизола в плазме крови были незначительно снижены по сравнению с исходным уровнем в течение часа после операции. Самые низкие значения среднего уровня кортизола не выпадали из нормального диапазона. 11-деоксикортикостерон, субстрат для этомидат-ингибированной 11β-гидроксилазы, сохранялся на очень высоком уровне по сравнению с контрольной группой тиопентала[449]. В другом исследовании пациенты, перенесшие ортопедические операции, получали этомидат для индукции с последующей его инфузией (средняя общая доза – 68 *мг*). Временная супрессия коры надпочечников, измеренная как пониженный ответ на стимуляцию АКТГ, была зарегистрирована в течение 6 *ч* после операции и возвращалась к нормальным значениям через 20 *ч* после операции. Послеоперационный уровень кортизола в исследовании пациентов, получавших этомидат, незначительно отличался от уровня у больных, получавших мидазолам для индукции. Как и в исследовании Duthie и колл.[449] средние уровни кортизола в группе этомидата оставались в пределах нормы в течение всего послеоперационного периода[450]. Другие исследования показали аналогичные результаты при оценке индукционных доз этомидата, никем не сообщались данные о побочных результатах, вторичных по отношению к краткосрочной адренокортикальной супрессии[402,446].

В каждом из проспективных исследований этомидата отмечалась супрессия коры надпочечников без клинических последствий, но заключение о безопасности препарата не описывалось. Причиной было то, что эти исследования не изучали стрессовые ситуации, в которых высокий уровень кортизола в ответ на сильный стрессовый фактор может быть желательным, и блокада этомидатом ответа на АКТГ могла бы иметь пагубные последствия. В 1994 г. уровень кортизола крови во время и после аортокоронарного шунтирования сравнивали у пациентов, получавших общую анестезию с внутривенным введением этомидата/фентанила (средняя доза этомидата – 87 ± 3 *мг*) по сравнению с мидазоламом/фентанилом. За исключением первого часа после индукции, уровень кортизола в крови были таким же или выше в группе этомидата по сравнению с группой мидазолама, данные указывают на то, что организм был способен реагировать на выраженный хирургический стресс, несмотря на высокие дозы этомидата. Этот факт позволяет предположить, что, вероятно, этомидат является безопасным препаратом для использования в большой хирургии[451].

Три факта свидетельствуют о том, что данные о временном подавлении коры надпочечников после периоперационного использования этомидата для индукции не являются клинически значимыми: (1) хотя имеется один сомнительный доклад о случае острой симптоматической послеоперационной супрессии коры надпочечников у 74-летнего пациента ПИТ[452], не имеется никаких других сообщений о каких-либо отрицательных клинических исходах, связанных с индукцией этомидатом, несмотря на миллионы применений препарата; (2) после индукции этомидатом самые низкие значения кортизола обычно остаются в пределах нижней границы нормы, а супрессия коры надпочечников – кратковременный феномен; (3) высокотравматичные операции позволяют преодолеть временную супрессию коры надпочечников, вызванную этомидатом.

Другие эффекты

Хотя этомидат и обеспечивает стабильность гемодинамики и минимальное угнетение дыхания, его применение

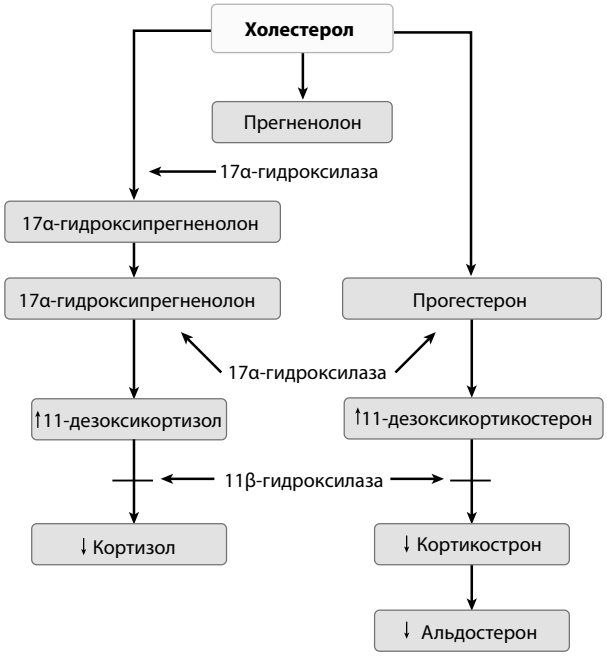


Рис. 26-18 Пути биосинтеза кортизола и альдостерона. Проиллюстрированы участки, в которых этомидат влияет на кортизол-альдостероновый синтез путем воздействия на 11β-гидроксилазу (более значимая точка) и 17α-гидроксилазу (менее значимая точка)

для индукции связано с некоторыми негативными последствиями, а именно тошнотой и рвотой, болью при инъекции, миоклоническими движениями и икотой. Использование этомидата было связано с высокой (от 30% до 40%) частотой тошноты и рвоты[409-411,439]. В недавних работах было показано, что этомидат в липидной эмульсии был связан с равной частотой послеоперационной тошноты по сравнению с пропофолом[453].

Поверхностный тромбофлебит вен может развиваться через 48-72 *ч* после инъекции этомидата[454]. При внутривенном введении этомидата через тонкие (21 G) иглы частота тромбофлебита составляет 20%. Внутриартериальная инъекция этомидата не вызывала местного раздражения или сосудистых нарушений. Боль при инъекции аналогична по частоте с пропофолом[175] и может быть существенно уменьшена путем введения лидокаина непосредственно перед инъекцией этомидата – достаточно 20-40 *мг*[455]. Боль при инъекции препарата снижается при введении в крупные вены. Частота боли при инъекции колеблется от 0 до 50%. Липидная эмульсия этомидата также связана с гораздо более низким уровнем боли при инъекции, тромбофлебита и высвобождения гистамина при инъекции[456].

Частота сокращения мышц (миоклонус) и икота также сильно варьируют (от 0 до 70%), но миоклонус уменьшается после премедикации наркотическим аналнетиком или мидазоламом – 0,015 *мг/кг* за 90 *с* до индукции[457]. Этомидат усиливает нервно-мышечную блокаду недеполяризующими миорелаксантами[458]. *In vitro* этомидат ингибирует синтетазу аминолевулиновой кислоты, но при назначении препарата пациентам с порфирией он не провоцировал острый приступ порфирии[459].

Переносчик этомидата, пропиленгликоль, также, как и сообщалось, имеет некоторые отрицательные эффекты. Некоторые авторы полагают, что пропиленгликоль может быть связан с небольшой степенью гемолиза[405]. Кроме того, высокие дозы при длительной инфузии,

как сообщалось, приводят к пропиленгликолевой токсичности (гиперосмолярное состояние)[460].

Применение

Этомидат наиболее целесообразно применять у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, реактивными заболеваниями дыхательных путей, внутричерепной гипертензией или любой комбинацией заболеваний, указывающих на необходимость для индукции препарата с минимальными или полезными физиологическими побочными эффектами. Гемодинамическая стабильность этомидата является уникальной среди анестетиков с быстрым началом действия, используемых для вводной анестезии.

Этомидат был использован в первую очередь у ослабленных пациентов. В многочисленных исследованиях этомидат был использован для индукции у пациентов со скомпрометированной сердечно сосудистой системой, которые подвергались аортокоронарному шунтированию или хирургии клапанов, а также у пациентов, требовавших индукции в анестезию при коронарной ангиопластике, операции по поводу аневризмы аорты и в торакальной хирургии. Когда этомидат используется в сочетании с фентанилом, его титруют до 0,6 *мг/кг*, что поддерживает АД и частоту сердечных сокращений в узком диапазоне, сохраняя коронарное перфузионное давление у таких пациентов с вероятной патологией коронарных артерий, во избежание реакции на интубацию и стресс. Для кардиоверсии быстрое начало действия, быстрое восстановление и сохранная гемодинамика у этих порой гемодинамически нестабильных пациентов в сочетании с поддержанием спонтанного дыхания делают этомидат препаратом выбора[175], хотя доложен один случай миоклонуса, помешавший проведению электрокардиографии[461].

Хотя окончательных доказательств нейропротективного действия этомидата у людей недостаточно, совместные экспериментальные данные и отдельные сообщения об успешном использовании этомидата при нейрохирургических процедурах, таких как клипирование гигантской аневризмы, делают этомидат разумным выбором для индукции в нейрохирургии[414,426,428]. Кроме того, этомидат должен рассматриваться в качестве анестетика для уменьшения повышенного ВЧД, когда сохранение адекватного мозгового или коронарного перфузионных давлений имеет важное значение. У травматологических пациентов с сомнительным волемическим статусом этомидат может быть приемлем для индукции. Хотя непрямые симпатомиметические эффекты, наблюдаемые при индукции кетамином, отсутствуют, нет депрессии миокарда и сомнений в дифференциальной диагностике послеоперационного делирия. Это особенно важно у пациентов, травма которых может быть связана с наркотической или алкогольной зависимостью. При использовании препарата у травматологических больных потеря сознания сама по себе может быть связана со снижением адренергических реакций, и управляемая вентиляция после индукции сама по себе может усугубить снижение преднагрузки (см. Гл. 72). Оба эти фактора могут привести к значительному снижению АД при индукции, несмотря на то, что этомидат непосредственно не влияет на кровообращение.

Во время инфузии гемодинамика стабильная и сохраняется адекватное спонтанное дыхание[294]. Частота болей при инъекции, миоклонуса и тромбофлебита имеет тенденцию к снижению при использовании инфузий[413,462].

Кратковременная седация этомидатом приемлема у гемодинамически нестабильных пациентов, к примеру при кардиоверсии[175] или необходимости седации после острого инфаркта миокарда или с нестабильной стенокардией для малоинвазивных процедур[463]. Этомидат также полезен для интубации в отделении неотложной помощи и в ПИТ. При использовании во время электросудорожной терапии этомидат может вызывать более длительные судороги по сравнению с другими гипнотиками[464]. Продленная седация у пациентов в отделениях интенсивной терапии, изначально популярная после создания этомидата, в настоящее время противопоказана вследствие ингибирования синтеза кортикостероидов и минералокортикоидов с повышением летальности[401,403,465].

α-адренергические агонисты: дексмедетомидин

История

α_2-адренергические агонисты обеспечивают седативный и гипнотический эффекты, анксиолизис, обезболивание и симпатолизис. Первоначальный импульс к использованию α_2-агонистов в анестезиологии дали наблюдения, сделанные в ходе наркоза пациентам, получавшим терапию клонидином[466,467]. Вскоре последовало описание снижения клонидином минимальной альвеолярной концентрации (МАК) галотана[468]. Дексмедетомидин является более селективным α_2-агонистом с в 1600 раз большей селективностью по отношению к α_2-рецептору в сравнении с α_1-рецептором. Он был введен в клиническую практику в Соединенных Штатах в 1999 г. и одобрен FDA только как краткосрочное (< 24 *ч*) седативное средство при искусственной вентиляции легких у взрослых пациентов ПИТ. Дексмедетомидин в настоящее время используется не по прямому назначению вне отделений интенсивной терапии в различных условиях, включая седацию и дополнительное обезболивание в операционной, седативный эффект в диагностических отделениях и процедурных кабинетах, а также по другим показаниям, таким как детоксикация у взрослых и педиатрических пациентов[469,470].

Физико-химические характеристики

Дексмедетомидин является D-энантиомером медетомидина, субстанции, которая использовалась для седации и обезболивания в ветеринарии в течение многих лет[471]. Дексмедетомидин показывает высокую степень специфичности в отношении α_2-рецепторов (α_2/α_1 – 1600:1) по сравнению с клонидином (α_2/α_1 – 200: 1), что делает его полным α_2-агонистом[472]. Дексмедетомидин принадлежит подклассу имидазола – агонистам α_2-рецепторов, сходен с клофелином, его структура показана на Рис. 26-19. Он хорошо растворим в воде.

Метаболизм и фармакокинетика

Дексмедетомидин быстро перераспределяется, метаболизируется в печени и выводится с мочой и калом. Он подвергается конъюгации (41%), n-метилированию (21%) или гидроксилированию с последующей конъюгацией. Дексмедетомидин на 94% связывается с белком, и его отношение концентрации между цельной кровью

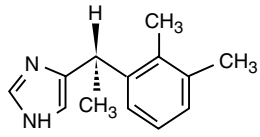


Рис. 26-19 Химическая структура дексмедетомидина

и плазмой составляет 0,66. Дексмедетомидин оказывает глубокое воздействие на сердечно-сосудистую систему и может менять свою фармакокинетику. При больших дозах отмечается заметное сужение сосудов, которое, вероятно, снижает объемы распределения препарата. В сущности, дексмедетомидин показывает нелинейную фармакокинетику[473]. Dyck и соавт.[474] обнаружили, что его фармакокинетика у добровольцев лучше всего описывается трехкамерной моделью (см. Табл. 26-1). Эти фармакокинетические параметры, вероятно, не меняются из-за возраста, веса или почечной недостаточности, но клиренс является функцией роста[473,475]. Период полувыведения дексмедетомидина составляет от 2 до 3 *ч*, с контекстнозависимым временем полувыведения от 4 *мин* после 10-минутной инфузии до 250 *мин* после 8-часовой инфузии. Послеоперационные пациенты, седатированные дексмедетомидином, показали фармакокинетику, сходную с фармакокинетикой добровольцев[476].

Фармакология

Дексмедетомидин представляет собой неселективный α_2-агонист. α_2-адренорецепторы являются трансмембранными G-протеинами. Внутриклеточные пути включают ингибирование аденилатциклазы и модуляцию ионных каналов. Три подтипа α_2-адренорецепторов были описаны у людей: α_{2A}, α_{2B} и α_{2C} (Рис. 26-20)[477]. α_{2A}-адренорецепторы в основном распространены на периферии, в то время как α_{2B} и α_{2C} – в головном и спинном мозге. Постсинаптически расположенные α_2-адренорецепторы в периферических кровеносных сосудах вызывают сужение сосудов, тогда как пресинаптические α_2-адренорецепторы ингибируют высвобождение норадреналина, потенциально ослабляя вазоконстрикцию. Общий ответ на агонисты α_2-адренорецепторов относится к стимуляции α_2-адренорецепторов, расположенных в ЦНС и спинном мозге. Эти рецепторы участвуют в симпатолизисе, седативном и антиноцицепцивном эффектах α_2-адренорецепторов[478].

Влияние на центральную нервную систему

Седация

α_2-агонисты вызывают свой седативно-гипнотический эффект, воздействуя на α_2-рецепторы в Locus caeruleus, а обезболивающее действие – при действии на α_2-рецепторы в Locus caeruleus и спинном мозге[479]. Глубина седации дексмедетомидином, вероятно, отличается от других седативных средств, действующих через ГАМК-систему. Интубированные пациенты, получавшие инфузию дексмедетомидина как часть седативного режима после операции в отделении интенсивной терапии, характеризовались быстрым пробуждением с хорошей способностью следовать командам и сотрудничать. Было отмечено, что встревоженные пациенты сразу засыпали[480]. Несмотря на ограничение уровня седации угнетением дыхания, дексмедетомидин имеет широкий профиль безопасности[481]. Эта характеристика позволяет выполнять тест «ежедневное пробуждение» в безопасном режиме. Это критический тест – когда вентилируемых пациентов ОИТ отключают от седации для оценки их психического статуса и титрования уровня седации, что сокращает период вентиляции и длительности нахождения в ОИТ[482].

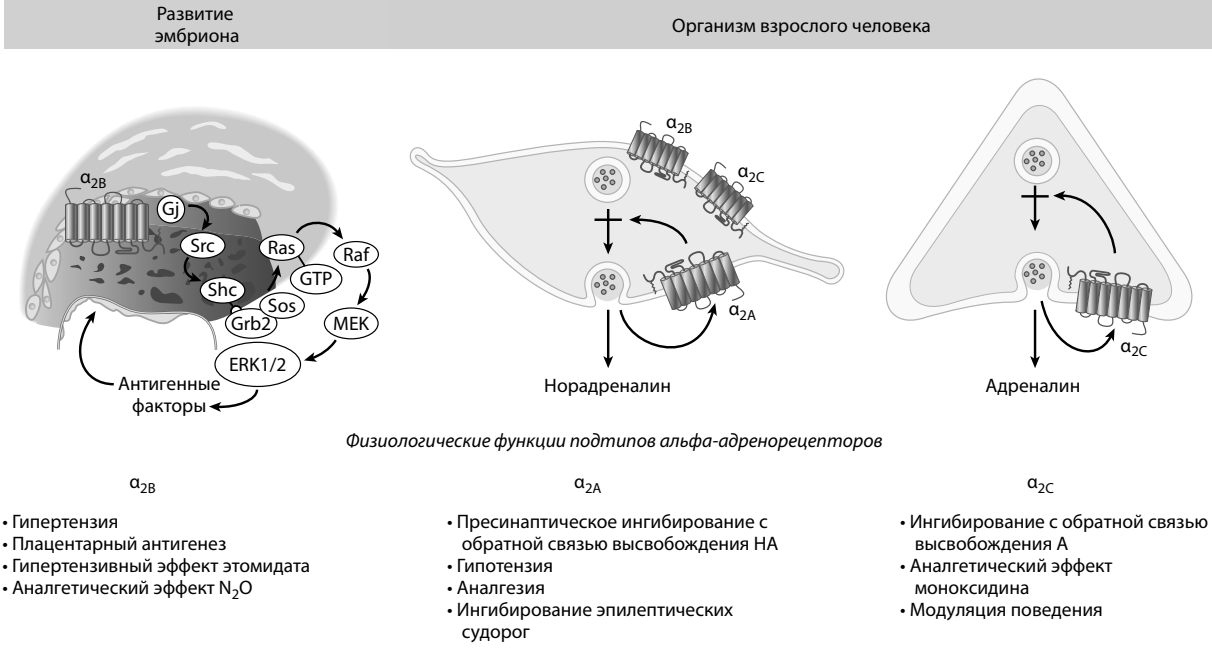


Рис. 26-20 Различные физиологические функции α_2-адренорецепторов. На *верхней панели* показаны три подтипа α_2-рецепторов, действующих как пресинаптические ингибирующие рецепторы обратной связи для контроля высвобождения норадреналина и адреналина из периферических и центральных нейронов взрослого человека. Кроме того, отрицательная обратная связь была зарегистрирована в надпочечниках. Альфа-2b рецепторы были вовлечены в развитие плацентарной сосудистой системы в период внутриутробного развития. *Нижняя панель* перечисляет ряд физиологических эффектов, связанных с α_2-адренорецепторами. НА – норадреналин, А – адреналин. *(Из Paris A, Tonner PH: Dexmedetomidine in anaesthesia. Curr Opin Anaesthesiol 18:412-418, 2005.)*

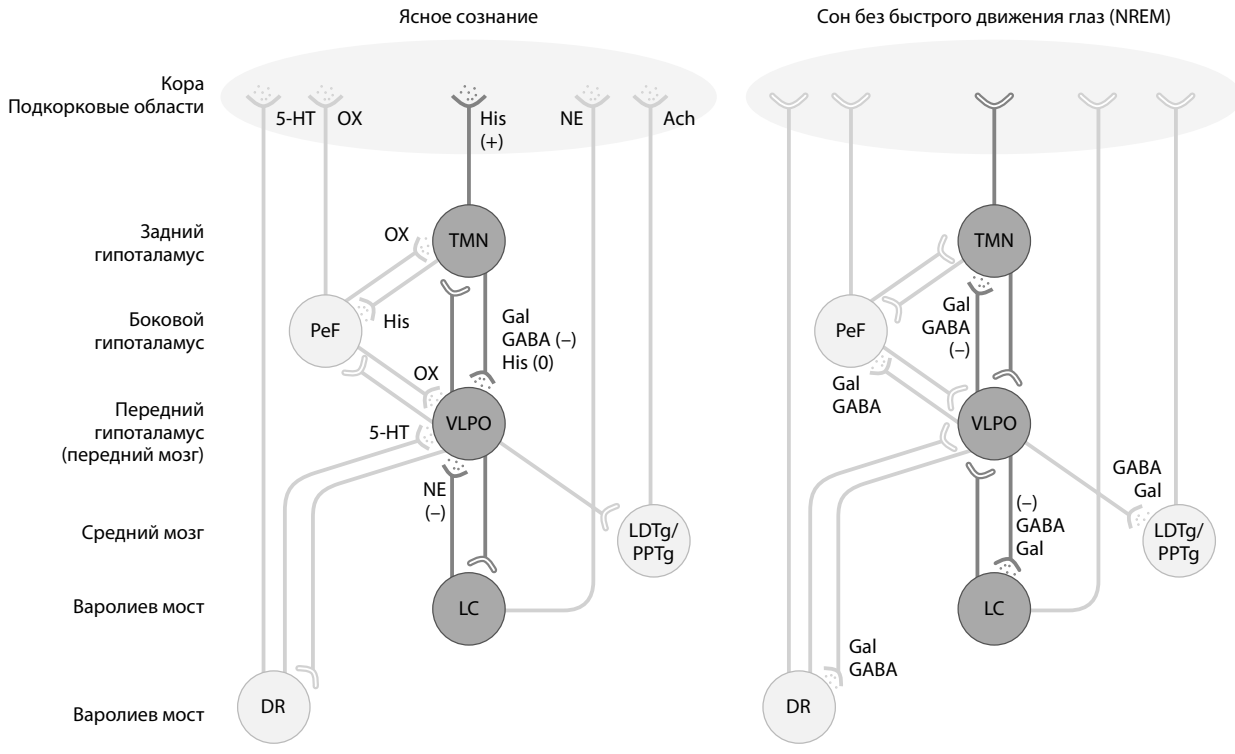


Рис. 26-21 Дексмедетомидин показывает индуцирование сна без быстрого движения глаз (NREM). Стимуляция locus caeruleus (LC) дексмедетомидином (правая диаграмма) освобождает торможение LC вентролатерального ядра преоптической области (VLPO). VLPO в последующем высвобождает гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) на tuberomammillary nucleus (TMN). Это тормозит высвобождение активированного гистамина в коре и переднем мозге, вызывая потерю сознания. *(Из Ebert T, Maze M: (Dexmedetomidine: Another arrow for the clinician's quiver. Anesthesiology 101:569-570, 2004.)*

α_2-агонисты оказывают свой седативный эффект, действуя через эндогенные сон-реализующие пути (Рис. 26-21). Дексмедетомидин приводит к снижению активности в проекции Locus caeruleus вентролатеральной преоптической области ядра. Это увеличивает высвобождение ГАМК и галанина в nucleus tuberomammillary, снижая высвобождение гистамина в корковых и подкорковых структурах[483]. α_2-агонисты, вероятно, ингибируют ионные кальциевых каналов L- или P-типа и облегчают проводимость через воротное напряжение кальций-активируемых калиевые каналов[484]. Сходство естественного сна (кроме периода быстрого движения глаз) и индуцированной дексмедетомидином седации позволило сделать предположение о сохранении когнитивных и иммунологических функций в ситуациях с нарушениями сна (как в ОИТ)[485]. Дексмедетомидин может вызывать глубокую седацию, а также он был использован в качестве внутривенного анестетика при введении в концентрации, в 10 раз превышающей дозы для седации[486].

α_2-агонисты обладают тем преимуществом, что их влияние легко обратимо α_2-адреноблокаторами (например, атипамезолом)[487]. Атипамезол в настоящее время не одобрен для использования у людей. Подобно другим адренорецепторам, α_2-агонисты также проявляют толерантность при длительном применении[488]. Поскольку дексмедетомидин утвержден FDA только для краткосрочной седации (до 24 *ч*), то толерантность, зависимость или привыкание, вероятно, не будут проблемой. Дексмедетомидин может быть использован для лечения наркозависимости; было описано использование дексмедетомидина для быстрой опиоидной детоксикации, отмены кокаина и ятрогенно-индуцированной толерантности к бензодиазепинам и опиоидам после длительной седации[489]. У животных дексмедетомидин, в отличие от опиоидов, не приводит к развитию гипералгезии или аллодинии после его отмены[490]. У крыс с повышенной толерантностью к морфину было показано снижение эффективности гипнотического и обезболивающего эффектов дексмедетомидина. После восстановления толерантности к опиоидам наблюдается более быстрое восстановление седативного эффекта дексмедетомидина, чем его аналгетической эффективности[491]. Эти данные указывают на возможную перекрестную толерантность между рецепторами.

Аналгезия

Обезболивающее действие дексомедетомидина является комплексным. α_2-агонисты обладают аналгетическим эффектом при интратекальном и эпидуральном пути введения[492]. Клофелин, введенный нейроаксиально, помогает при острой боли, раковой и нейропатической боли[493,494]. Интратекально введенный дексмедетомидин у овец снижает АД в течение минуты. Когда дексмедетомидин вводится в эпидуральное пространство, он быстро диффундирует в ликвор (в одном исследовании[495] было показано, что 22% введенной дозы было обнаружено в ликворе). Влияние на АД было медленнее после эпидуральной инъекции, чем после интратекальной. Эффекты от эпидурального введения проявляются через 5-20 *мин*. Первичное место обезболивающего действия, по-видимому, локализуется в спинном мозге[495]. При системном введении дексмедетомидин показывает слабый наркотический эффект. В послеоперационном периоде в отделении интенсивной терапии потребность в наркотических аналнетиках была снижена на 50%, если пациенты получали инфузию дексмедетомидина по сравнению с плацебо[480].

Часть из системных обезболивающих эффектов была отнесена к смешанным седативным влияниям[496]. В исследованиях боли на людях результаты по действию системно назначенного дексмедетомидина противоречивы. Умеренное снижение боли наблюдалось в тесте холодового давления, когда пациенты получали дексмедетомидин[497]. В недавних исследованиях на модели тепловой и электрической боли на добровольцах было обнаружено, что дексмедетомидин в клиническом диапазоне доз не был способен ослабить болевую реакцию, когда испытуемые были в сознании[485]. Обезболивающее действие дексомедетомидина было сравнено с ремифентанилом. При высокотемпературном воздействии с запланированной интенсивностью боли в группе добровольцев, дексмедетомидин был менее эффективен в уменьшении боли (меньше сдвиг кривой вправо), чем ремифентанил. Кроме того, угол наклона кривой отличался, что указывает на другой механизм действия и влияния седации[498]. В клинических условиях, когда возникает боль при использовании дексмедетомидина, необходимо дополнительное введение наркотических аналнетиков.

Защита ЦНС и другие влияния на центральную нервную систему

Нейропротективные эффекты четко не определены. Дексмедетомидин в экспериментальных моделях неполной церебральной ишемии и реперфузии уменьшает некроз нейронов мозга и улучшает неврологический исход. В модели фокальной ишемии у кроликов дексмедетомидин вводили в дозах, которые сокращали МАК галотана на 50%, что приводило к меньшему повреждению корковых нейронов, чем когда галотан назначался изолированно в эквипотенциальной концентрации МАК[499]. В модели на крысах с односторонней перевязкой сонной артерии, сопровождавшейся системной гипотензией, назначение дексмедетомидина позволило снизить уровень катехоламинов плазмы с меньшим неврологическим и гистопатологическим повреждением[500]. Распространенной была идея о том, что дексмедетомидин сокращал внутримозговой отток катехоламинов при повреждении и приводил к меньшему повреждению ткани мозга с лучшим неврологическим исходом[501]. Другие авторы не выявили снижения катехоламинов мозга после получения дексмедетомидина при травме[502]. Нейропротекцию можно отнести к модуляции проапоптотических и антиапоптотических белков[341]. Кроме того, сокращение возбуждающих нейротрансмиттеров глутамата при травме может объяснить некоторые из защитных эффектов[503].

Нейропротекторные свойства дексмедетомидина у людей не были изучены. Мало что известно о влиянии дексмедетомидин на ВЧД и мозговой кровоток. У пациентов после операции на гипофизе целевая концентрация дексмедетомидина в 600 *нг/мл* не приводило к увеличению давления цереброспинальной жидкости на поясничном уровне[504]. У собак в присутствии летучего анестетика и дексмедетомидина мозговой кровоток был снижен, но потребление кислорода было стабильным[505,506]. Скорость церебрального кровотока, измеренная транскраниальной допплерографией, уменьшалась с увеличением концентрации дексмедетомидина параллельно с уменьшением среднего АД и увеличения $PaCO_2$[507]. Это снижение церебрального кровотока не сопровождалось снижением $CRMO_2$. Несмотря на значительное снижение мозгового кровотока дексмедетомидином, не было никаких признаков ишемии головного мозга в эксперименте на собаках[551]. В предварительном исследовании у пациентов, перенесших цереброваскулярные операции с применением дексмедетомидина, не было никаких доказательств отрицательного воздействия на локальную оксигенацию ткани мозга[508]. В ходе недавнего исследования на шести добровольцах применение дексмедетомидина с достижением сывороточных уровней в 0,6 *нг/мл* и 1,2 *нг/мл* (с гипервентиляцией и без), вызвало предсказуемое снижение церебрального кровотока с сопутствующим снижением $CRMO_2$[509]. Эти данные позволяют предполагать сохранение церебрального отношения доставка/потребление кислорода, однако необходимы дальнейшие исследования при повреждении мозга.

В модели судорог на крысах дексмедетомидин показал выраженное судорожное действие, которое согласуется с предыдущими результатами в том, что ингибирование центральной норадренергической передачи облегчает проявление судорог[510]. Этот результат отличается от исследования противосудорожного действия, показанного на крысах, после индуцированных каиновой кислотой судорог[511]. Тем не менее не было никаких сообщений о судорогах у людей. Дексмедетомидин был использован при нейрохирургических операциях, связанных с нейрофизиологическим мониторингом. Амплитуда и латентный период кортикальных вызванных потенциалов были минимально измененными при использовании дексмедетомидина во время краниотомии[508]. Дексмедетомидин также был способен снижать мышечную ригидность после назначения высокой дозы опиоидов[512]. У добровольцев в состоянии покоя дексмедетомидин увеличивал повышенную секрецию гормона роста в зависимости от дозы, но это не влияло на другие гормоны гипофиза[513,514]. Дексмедетомидин вызывает нарушения памяти в зависимости от дозы. В концентрациях, используемых для седации (т.е. 0,7 *нг/мл*), память о рисунке сохраняется. Повышение концентрации дексмедетомидина до 2 *нг/мл* в значительной степени нарушает воспоминания и узнавание рисунка[515].

Влияние на систему дыхания

У добровольцев дексмедетомидин при концентрации, вызывающей значительный седативный эффект, уменьшается минутная вентиляция, но сохраняется сдвиг респираторного ответа на увеличение содержания диоксида углерода[516]. Изменения вентиляции были аналогичны наблюдаемым во время естественного сна. Ebert и колл. инфузируя[515] дексмедетомидин в концентрациях 15 *нг/мл* у спонтанно дышащих добровольцев, показали отсутствие изменений в артериальной оксигенации или pH. При самых высоких концентрациях $PaCO_2$ увеличилось на 20%. С повышением концентрации частота дыхания увеличивается от 14 до 25 *вдохов/мин*[515]. Когда дексмедетомидин и пропофол титровались до равной конечной точки седации (BIS – 85) не отмечалось изменений в частоте дыхания[517]. В сравнительном исследовании изучали эффекты ремифентанила и дексмедетомидина на дыхательные параметры у здоровых добровольцев[518], при этом гиперкапнический дыхательный ответ был без изменений, даже в дозах, вызывающих глубокую седацию с отсутствием ответа на энергичную стимуляцию. $PaCO_2$ увеличилась незначительно на дексмедетомидин, но $PaCO_2$ выходило на плато после первого повышения. Дексмедетомидин также проявлялся гиперкапническим феноменом возбуждения, который был описан во время нормального сна и был не опасен. Внутривенный или вдыхаемый дексмедетомидин блокировал гистамин-индуцированный бронхоспазм у собак[519].

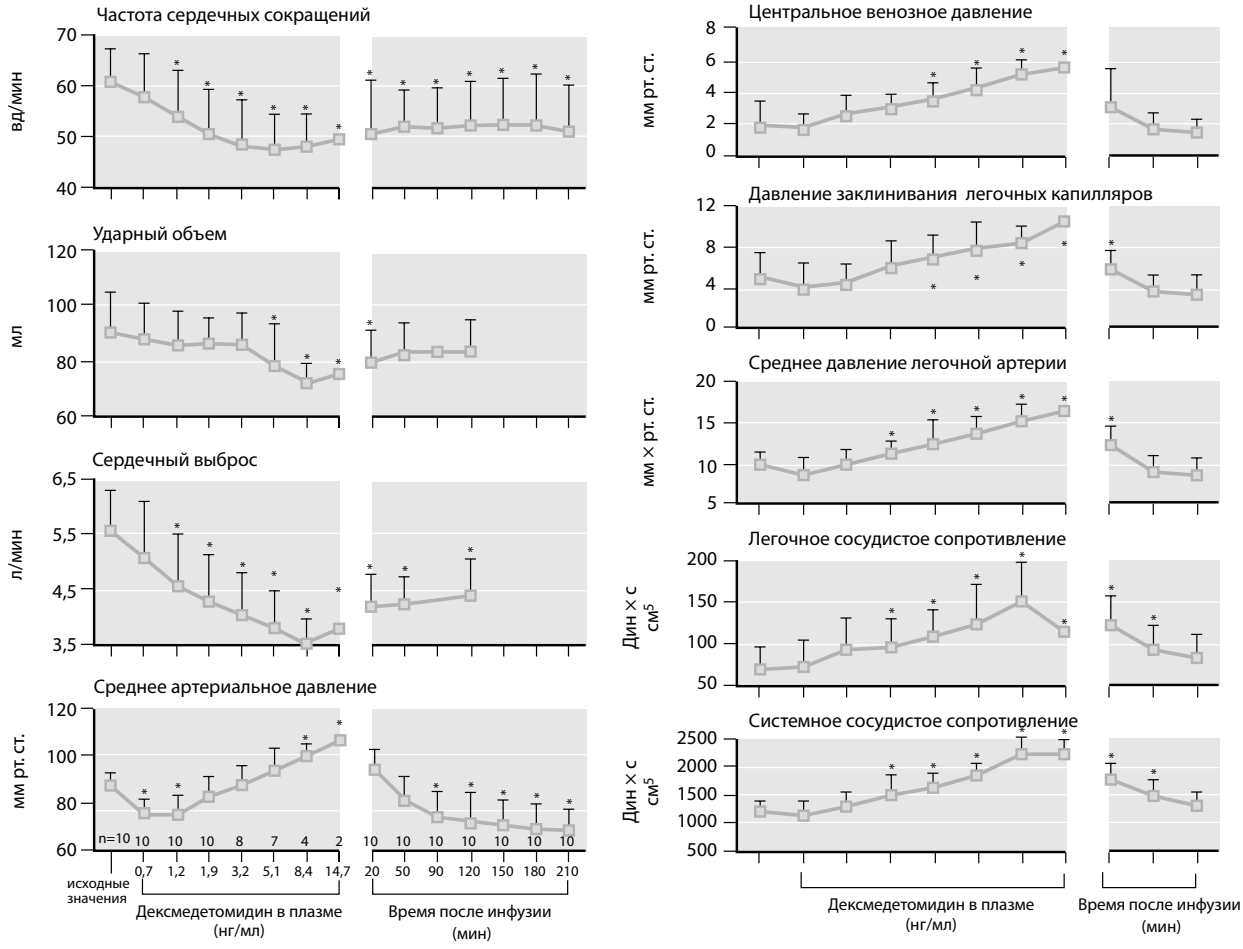


Рис. 26-22 Эффекты повышения концентрации в плазме дексмедетомидина

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Основными эффектами α_2-агонистов на сердечно-сосудистую систему являются уменьшение частоты сердечных сокращений, снижение системного сосудистого сопротивления и косвенно понижение сократимости миокарда, сердечного выброса и системного артериального давления. С разработкой высокоселективных α-агонистов была связана надежда на уменьшение некоторых неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов и максимальное увеличение гипнотически-обезболивающих свойств. Гемодинамические эффекты болюсного введения дексмедетомидина у людей проявились двухфазным ответом. Быстрое внутривенное введение 2 *мкг/кг* приводило первоначально к увеличению артериального давления (на 22%) и снижению частоты сердечных сокращений (на 27%) по сравнению с исходными значениями, это происходило через 5 *мин* после инъекции. Это начальное повышение артериального давления, вероятно, было обусловлено сосудосуживающими эффектами дексмедетомидина при стимуляции периферических α_2-рецепторов. Частота сердечных сокращений возвращалась к исходным цифрам через 15 *мин*, а АД постепенно снижалось примерно до 15% ниже исходных значений через час. После внутримышечной инъекции в той же дозе начальное повышение артериального давления не наблюдалось, а частота сердечных сокращений и артериальное давление оставались в пределах 10% от исходных значений[473].

Ebert и соавт.[515] выполнили замечательное исследование на добровольцах с использованием системы целенаправленной инфузии для обеспечения повышения концентраций (от 0,7 до 15 *нг/мл*) дексмедетомидина (Рис. 26-22). Самые низкие две концентрации вызывали уменьшение среднего АД (на 13%) с последующим постепенным увеличением (на 12%). Повышение концентрации дексмедетомидина также вызывало прогрессивное снижение частоты сердечных сокращений (максимально на 29%) и сердечного выброса (на 35%)[515]. Инфузия дексмедетомидина у добровольцев также результировалась компенсированным снижением системного тонуса симпатической нервной системы без изменения барорефлекторной чувствительности. Он также снижает частоту сердечных сокращений и системную симпатическую активацию вследствие потоотделения, но он менее эффективен в ослаблении симпатического ответа сердца на лихорадку[520].

Частота гипотонии и брадикардии может быть связана с введением нагрузочной дозы. Снижая нагрузочную дозу или не давая более 0,4 *мкг/кг*, уменьшали частоту развития гипотонии или делали ее менее выраженной. Введение нагрузочной дозы в течение 20 *мин* также сводит к минимуму транзиторную гипертензию[521]. В нескольких исследованиях после внутримышечного и внутривенного введения дексмедетомидин вызывал у небольшого процента пациентов глубокую брадикардию (< 40 *уд/мин*), а иногда остановку/паузу синусового узла. Как правило, эти эпизоды проходили спонтанно или купировались антихолинергическими средствами без нежелательных результатов. С учетом фармакологического профиля от дексмедетомидина можно было бы ожидать благотвор-

ного влияния при ишемии миокарда. В эксперименте на животных было показано, что дексмедетомидин благотворно влияет на ишемизированный миокард за счет сокращения потребления кислорода и перераспределения коронарного кровотока от неишемизированных зон до ишемизированных после острой кратковременной окклюзии[522]. Дексмедетомидин также уменьшал уровень сывороточного лактата у собак после коронарной ишемии с соответствующим снижением частоты сердечных сокращений и катехоламинов. Это также приводило к повышению соотношение кровотока эндокард/эпикард на 35%[523].

Периоперационное использование α_2-агонистов снижает частоту развития периоперационной ишемии миокарда[524]. Совсем недавно Wallace и соавт.[525] показали, что предоперационное назначение клонидина снижает частоту периоперационной ишемии миокарда с 31 до 14%, а также снижает смертность в течение 2-х лет с 29 до 15% по сравнению с плацебо. Данные о потенциальных выгодах периоперационной профилактики ишемии дексмедетомидином приведены только в одном небольшом исследовании пациентов в сосудистой хирургии, которые получали препарат в послеоперационном периоде. Артериальное давление и частота сердечных сокращений были ниже в группе дексмедетомидина, но этим пациентам также требовалось больше препаратов во время операции для поддержания артериального давления и частоты сердечных сокращений. Не было отмечено сокращение числа ишемических эпизодов[189]. Не наблюдали эффекта отмены при прекращении инфузии дексмедетомидина, даже если он применялся более 24 *ч*[526].

Частым побочным эффектом дексмедетомидина была сухость во рту. Связана она с уменьшением продукции слюны[527].

Применение

Дексмедетомидин был утвержден в качестве краткосрочного седативного препарата для взрослых пациентов на ИВЛ в отделении интенсивной терапии. Учитывая его хорошо документированные положительные эффекты анксиолизиса, седации, обезболивания и симпатолизиса с минимальным угнетением дыхания, он также был использован для различных клинических ситуаций.

Отделение интенсивной терапии

Дексмедетомидин имеет преимущества перед пропофолом для седации при искусственной вентиляции легких у послеоперационных больных. Когда оба препарата титровали до равных значений седации по BIS (около 50 баллов) и шкале седации Ramsay (5), пациентам с дексмедетомидином требовалось значительно меньше наркотических аналнетиков (альфентанила – 2,5 *мг/ч* против 0,8 *мг/ч*). Частота сердечных сокращений была меньше в группе дексмедетомидина, в то время как среднее АД было сходным. Отношение PaO_2/FiO_2 было существенно выше в группе дексмедетомидина. Время до экстубации после прекращения инфузии было одинаковым – около 28 *мин*. Пациенты, получавшие дексмедетомидин, были более контактными во время их пребывания в отделении интенсивной терапии, и у всех остались приятные впечатления[528].

Ряд других исследований подтвердил сниженную потребность в опиоидах (> 50%) в случаях, когда дексмедетомидин использовался для седации по сравнению с пропофолом или бензодиазепинами. Большинство исследований также описывают более стабильную гемодинамику во время отучения от респиратора, когда дексмедетомидин использовался для седации[529]. Это имеет очевидное преимущество у пациентов с высоким риском развития ишемии миокарда. Для седации в отделении интенсивной терапии применялась нагрузочная доза от 0,5 до 1 *мкг/кг*. Уменьшение болюса или введение более низких доз было связано с меньшим количеством эпизодов тяжелой брадикардии и других гемодинамических нарушений. Скорость инфузии от 0,1 до 1 *мкг/кг/ч*, как правило, была необходима для поддержания адекватной седации. Делирий является фактором риска, увеличивающим продолжительность пребывания в ОИТ и риск летального исхода[530]. В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании, в котором седацию пациентов на ИВЛ проводили дексмедетомидином или лоразепамом, было установлено, что использование инфузии дексмедетомидина обеспечивало больше дней без делирия или комы и большее количество времени, проведенного на фиксированном уровне седации, по сравнению с лоразепамом[531].

Агонисты α_2-адренорецепторов были использованы в лечении алкогольной и наркотической абстиненции. При сравнении клонидина и хлордиазепоксида в лечении больных с алкогольной абстиненцией клонидин продемонстрировал лучшую седацию со стабильной гемодинамикой[532]. Дексмедетомидин был успешно использован при лечении синдрома отмены опиоидных аналнетиков, бензодиазепинов, алкоголя и других наркотиков. Maccioli[489] сообщил об успешном использовании дексмедетомидина у двух взрослых пациентов, один с синдромом отмены кокаина и алкоголя, другой – с абстиненцией после длительного приема бензодиазепинов и наркотических средств в ОИТ. Дексмедетомидин при управляемом поведении синдрома отмены позволил провести успешную детоксикацию кардиоторакальным молодым пациентам (в возрасте от нескольких дней до 17 лет), для которых были разработаны схемы отмены препарата после длительного использования бензодиазепинов и наркотических средств в ОИТ[533].

Уникальные характеристики дексомедетомидина, обеспечивающие адекватную седацию с минимальным угнетением дыхания, могут быть использованы при отучении пациентов от респиратора. Siobal и колл.[534] сообщили об успешном отучении пяти вентилируемых пациентов, которым не удалось отучить от респиратора из-за возбуждения. Инфузия дексмедетомидина со скоростью 0,5-0,7 *мкг/кг/ч* была использована (без нагрузочной дозы) и позволила прекратить введение пропофола у четырех из пяти пациентов. Все пациенты были экстубированы на фоне инфузии дексмедетомидина. Одному пациенту потребовалась реинтубация из-за обструкции верхних дыхательных путей. Использование дексмедетомидина для облегчения теста «ежедневного пробуждения» у пациентов на ИВЛ кажется интересным, но опубликованных данных мало[535].

FDA одобрило использование инфузии дексмедетомидина в течение 24 *ч* или менее. Однако, многочисленные исследования показали безопасность применения этого препарата более длительный срок. В данных, полученных из 10 институтов было показано, что дексмедетомидин был использован более 24 *ч* в 33,8% случаев. Кроме того, было отмечено, что 33% пациентов получали нагрузочную дозу, 27% пациентов получили дозу выше рекомендуемого максимума, а у 60% пациентов инфузия продолжалась и после экстубации[536].

Анестезия

Как лекарственное средство для премедикации дексмедетомидин в внутривенных дозах от 0,33 до 0,67 *мкг/кг* вводится за 15 *мин* до операции, что, вероятно, эффективно для минимизации сердечно-сосудистых побочных эффектов, таких как гипотензия и брадикардия[537]. В этом диапазоне доз дексмедетомидин снижает потребность в тиопентале (на ± 30%) для кратковременных процедур[537], снижает потребность в ингаляционных анестетиках (на ± 25%) и более эффективно ослабляет гемодинамический ответ на интубацию трахеи по сравнению с 2 *мкг/кг* фентанила[538]. Дексмедетомидин также был оценен при внутримышечном введении (2,5 *мкг/кг*) с или без фентанила, введенного за 45-90 *мин* до операции. Такой режим по сравнению с внутримышечным введением мидазолама и фентанила обеспечил одинаковый седативный эффект, слабую реакцию на интубацию, меньшую потребность в ингаляционных анестетиках и снижение частоты послеоперационной дрожи, но более высокую частоту брадикардии. Атипамезол, селективный α_2-антагонист, в дозе 50 *мкг/кг* был эффективен в отмене седативного эффекта дексмедетомидина (2 *мкг/кг* внутримышечно), когда он использовался для обеспечения седативного эффекта при краткосрочных операциях[487]. Эта отмена эффекта проявлялась более быстрым восстановлением, чем это происходило после равноценных доз мидазолама.

Дексмедетомидин был использован для седации при мониторируемом анестезиологическом пособии. В ходе исследования сравнивалась эффективность дексмедетомидина и пропофола в качестве седативного средства в группе из 40 пациентов, получавших местную анестезию или региональные блокады, при этом, когда интраоперационно использовался дексмедетомидин (1 *мкг/кг* в течение 10 *мин*), это приводило к медленному наступлению седации по сравнению с пропофолом (75 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$ в течение 10 *мин*), но кардиореспираторные эффекты были сходными. Средняя скорость инфузии дексмедетомидина во время операции для поддержания значений BIS от 70 до 80 баллов была 0,7 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$. Седация была более длительной после прекращения инфузии, также как и стабилизация артериального давления. Вместе с тем, были необходимы меньшие дозы опиоидов в течение первого часа[517].

Седация дексмедетомидином успешно применялась в педиатрической практике. Два исследования, включавшие 140 детей от 1 до 7 лет, сообщили об успешной седации для проведения МРТ по сравнению с мидазоламом или пропофолом[539,540].

Когда дексмедетомидин использовался для премедикации за 10 *мин* до операции по удалению катаракты, внутриглазное давление снижалось (на 33%), секреция катехоламинов уменьшалась, периоперационная потребность в аналнетиках была меньше, а пробуждение – более быстрым[541,542].

Для поддержания анестезии дексмедетомидин был использован у пациентов, перенесших различные виды хирургических вмешательств. У пациентов, получавших препарат инфузионно до достижения концентрации в плазме чуть менее 1 *нг/мл* в сочетании с 70% закиси азота, дексмедетомидин уменьшал потребление изофлурана на 90% по сравнению с контрольной группой[543]. В одном ретроспективном и двух проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях при хирургическом лечении ожирения было обнаружено, что сбалансированная анестезия десфлураном или пропофолом в сочетании с дексмедетомидином (0,5-0,8 *мкг/кг* болюсно плюс 0,4 *мкг/кг/ч* в инфузии) уменьшает послеоперационную боль и потребление морфина и улучшает гемодинамические параметры по сравнению с анестезией десфлуран-фентанил или пропофол-фентанил[544-546].

У пациентов в сосудистой хирургии три скорости инфузии дексмедетомидина сравнивались с плацебо, начатыми за час до операции и продолжавшимися в течение 48 *ч* после операции. В группах, получавших дексмедетомидин, требовалось больше вазопрессоров для поддержания гемодинамики во время операции, но после операции тахикардия была меньше. Других существенных различий между группами не было отмечено[547].

Grant и колл.[548] описали применение дексмедетомидина при фиброоптической интубации у трех пациентов, перенесших операции на шейном отделе позвоночника. Пациенты хорошо переносили процедуру без нарушений гемодинамики или дыхания. Поскольку этот препарат обеспечивает хорошую седацию с минимальным угнетением дыхания, он был использован у пациентов, перенесших краниотомию в сознании с функциональным тестированием и *ЭКГ*[549], или у пациентов, перенесших каротидную эндартерэктомию в сознании, с меньшими колебаниями от желаемого уровня седации и более стабильной гемодинамикой[550].

Другим применением дексмедетомидина было в качестве дополнения анестезии или седации для пациентов, чувствительных к опиоидной депрессии дыхания или с сонным апноэ. У пациентов с ожирением отсутствие опиоидных эффектов дексмедетомидина было очевидно во время и после операции по поводу ожирения[551]. Было показано, что инфузия дексмедетомидина во время транспищеводной эхокардиографии сопровождалась лучшим гемодинамическим профилем, большей удовлетворенностью пациентов и отсутствием угнетения дыхания по сравнению с бензодиазепинами и наркотическими аналнетиками.

Использование дексмедетомидина резко возросло. Этот высоко селективный α_2-агонист имеет набор уникальных свойств, которые включают регулируемую седацию, симпатолизис и обезболивание без существенного угнетения дыхания. Первоначально утвержденный в качестве седативного средства в отделении интенсивной терапии, он нашел много других показаний к использованию в ОИТ, операционной и в периоперационном периоде. Непрямое назначение дексмедетомидина у младенцев и детей стремительно растет. Было опубликовано более 800 отчетов в отношении его использования в данной возрастной популяции[470].

Дроперидол

История

Janssen[552] синтезировал галоперидол, первый бутирофенон, который стал основным нейролептическим компонентом в нейролептанестезии. В 1959 г. DeCastro и Mundeleer[553] соединили галоперидол с феноперидином (производное меперидина, также синтезированное Janssen), что стало предтечей НЛА. Дроперидол, производное галоперидола, и фентанил (родственный феноперидину), оба синтезированные Janssen, были использованы в комбинации DeCastro и Mundeleer[553], которые сообщили, что они превосходят галоперидол и феноперидин. Эта

комбинация для НЛА вызывает более быстрое начало аналгезии, меньшее угнетение дыхания и меньшие экстрапирамидные побочные эффекты. Фиксированная комбинация дроперидола и фентанила, которая реализуется в США как Innovar, стала препаратом, применяемым в основном для НЛА.

Использование нейролептанестезии в значительной степени снизилось в современной анестезиологической практике. Основное применение дроперидола в анестезии – как противорвотное средство и в меньшей степени как седативное и противозудное. Настоящие показания для дроперидола в США несут в себе предупреждение «в черной рамке» относительно потенциальных фатальных аритмий и рекомендации о постоянном контроле *ЭКГ*. С запретом дроперидола в некоторых странах и более жесткой маркировкой как потенциального риска смертельной аритмии в других, использование дроперидола резко снизилось. Обоснованность риска низких доз дроперидола в возникновении пролонгации интервала QT, аритмии и летального исхода была поставлена под сомнение рядом редакционных статей, публикациями и письмами, которые побудили эти действия[554-559].

Дроперидол – это бутирофенон, фторированное производное фенотиазинов (Рис. 26-23)[345]. Бутирофеноны вызывают угнетение ЦНС, характеризующееся выраженной седацией и каталептической неподвижностью. Они являются мощными противорвотными средствами. Дроперидол является мощным бутирофеноном, и, подобно другим, он производит свое центральное действие на рецепторы дофамина, норадреналина и серотонина. Было постулировано, что бутирофеноны могут занимать ГАМК-рецепторы на постсинаптической мембране, уменьшая синаптическую передачу, что результируется накоплением дофамина в межсинаптической щели[345,552]. В частности, дроперидол приводит к субмаксимальному ингибированию α_1, β_1-ГАМК, а также γ_2-ацетилхолиновых рецепторов и полному ингибированию α_2-ацетилхолиновых рецепторов. Это субмаксимальное ингибирование ГАМК-рецепторов дроперидолом может объяснять тревогу, дисфорию и беспокойство, которые могут возникнуть при его назначении[560]. Дисбаланс допамина и ацетилхолина, как полагают, приводит к изменению нормальной передачи сигналов в ЦНС. Хеморецептор триггерной зоны – рвотный центр, а «красные» астроциты перемещают нейролептические молекулы из капилляра в дофаминергические синапсы в триггерной зоне хеморецептора, где они занимают ГАМК-рецепторы. Считается, что это механизм противорвотного эффекта дроперидола[561].

Метаболизм и фармакокинетика

Дроперидол подвергается биотрансформации в печени двумя основными путями[562]. Его плазменное разрушение может быть описано двухкамерной моделью. Фармакокинетика показана в Табл. 26-1[563].

Фармакология

Влияние на центральную нервную систему

Влияние нейролептанестетиков на церебральный кровоток и $CMRO_2$ человека не было изучено. У собак дроперидол вызывает мощное сужение сосудов мозга с 40%-ным снижением церебрального кровотока (см. Гл. 13). Никаких существенных изменений $CMRO_2$ не происходит во время применения дроперидола[564]. ЭЭГ у пациентов в сознании показывает некоторое снижение частоты с периодическим торможением[565]. Низкие дозы дроперидола, как было показано, вызывают нарушение баланса во время введения после доз, используемых для профилактики рвоты[566]. Дроперидол может вызывать экстрапирамидные нарушения и отягощает симптомы болезни Паркинсона. В редких случаях он также может провоцировать развитие злокачественного нейролептического синдрома.

Воздействие на дыхательную систему

При самостоятельном использовании дроперидол мало влияет на дыхательную систему[567]. Дроперидол (0,044 *мг/кг*) у хирургических больных вызывает незначительное снижение частоты дыхания[568], а в дозе 3 *мг* внутривенно дроперидол не оказывает существенного влияния на дыхательный объем у добровольцев[569]. Более детальные исследования дыхательной системы недоступны.

Воздействие на сердечно-сосудистую систему

Как и большинство нейролептиков, дроперидол может пролонгировать интервал QT, задерживая реполяризацию миокарда и провоцируя нарушения ритма по типу torsades de pointes. Похоже, что это зависит от дозы и может иметь клиническое значение, когда имеются и другие причины пролонгирования QT[570]. Дроперидол также может иметь некоторые антиаритмические эффекты, аналогичные хинидину[571]. Дроперидол вызывает вазодилатацию со снижением артериального давления (см. Табл. 26-2). Этот эффект, как полагают, является результатом умеренной блокады α-адренорецепторов[562]. Допамин-индуцированное увеличение почечного кровотока (методика измерения потока в почечной артерии) незначительно нарушается дроперидолом[572]. Дроперидол оказывает минимальное влияние на сократимость миокарда[571].

Применение

Современное использование дроперидола в периоперационном периоде ограничивается его противорвотным и седативным эффектами. Он – эффективный антиэметик[573], доза для такого использования колеблется от 10 до 20 *мкг/кг* (0,6-1,25 *мг* на пациента весом 70 *кг*)[574]. Эти дозы дроперидола, использованные в начале анестезии при операциях продолжительностью 1 *ч*, снижают частоту тошноты и рвоты приблизительно на 30%. Эти дозы, использованные в индукции, мало влияют во время пробуждения, но они должны быть применены в конце операции, когда сохраняется остаточный гипнотический эффект. В целом противорвотная эффективность дроперидола равна ондансетрону и вызывает равное количество побочных эффектов, но дроперидол является экономически более эффективным[575]. Эффективность дроперидола в качестве противорвотного средства повышается при использовании его в комбинации с антагонистами серотонина или дексаметазона или обоих вместе.

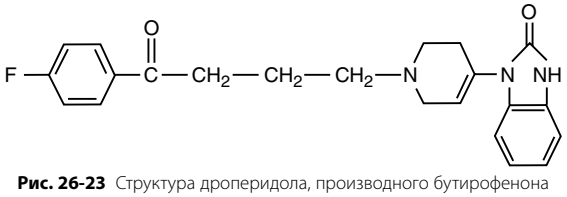


Рис. 26-23 Структура дроперидола, производного бутирофенона

Дроперидол также был эффективным в лечении и профилактике зуда вследствие применения опиоидов. Для этих целей он вводится внутривенно и в эпидуральное пространство[576,577]. При использовании в этом режиме дроперидол также эффективно уменьшает тошноту, но нарастает седативный эффект. Однако безопасность введения дроперидола в эпидуральное пространство полностью не доказана, и нет разрешения для этого пути введения.

Заключение

Множество различных внутривенных препаратов доступно для общей анестезии. Выбор конкретного препарата должен быть основан на необходимости для отдельного пациента гипноза, амнезии и обезболивания. Выбор препарата должен соответствовать индивидуальной физиологии и/или патофизиологии с фармакологией конкретного препарата. Пациент в шоковом состоянии, когда ему необходим вводный наркоз, должен получить препарат, который будет вызывать быстрое наступление эффекта, не вызывая дальнейшего угнетения гемодинамики. Знание клинической фармакологии каждого внутривенного анестетика позволяет врачу безопасно и эффективно моделировать и поддерживать седацию или общую анестезию. Вместе с тем нет ни одного идеального препарата для каждого конкретного пациента, но владеющий информацией практический врач грамотно использует нужный препарат или препараты для адекватного анестезиологического обеспечения.

Литература

1. Cohen MM, Duncan PG, Tate RB: Does anesthesia contribute to operative mortality? JAMA 260:2859-2863, 1988.
1a. Kay B, Rolly G: I.C.I. 35868—The effect of a change of formulation on the incidence of pain after intravenous injection. Acta Anaesthesiol Belg 28(4:)317-322, 1977.
2. James R, Glen JB: Synthesis, biological evaluation, and preliminary structure-activity considerations of a series of alkylphenols as intravenous anesthetic agents. J Med Chem 23:1350-1357, 1980.
3. Gan TJ: Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of medications used for moderate sedation. Clin Pharmacokinet 45:855-869, 2006.
4. Simons P, Cockshott I, Douglas E: Blood concentrations, metabolism and elimination after a subanesthetic intravenous dose of (14)C-propofol (Diprivan) to male volunteers. Postgrad Med J 61:64, 1985.
5. Veroli P, O'Kelly B, Bertrand F, et al: Extrahepatic metabolism of propofol in man during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. Br J Anaesth 68:183-186, 1992.
6. Takizawa D, Hiraoka H, Goto F, et al: Human kidneys play an important role in the elimination of propofol. Anesthesiology 102:327-330, 2005.
7. Hiraoka H, Yamamoto K, Miyoshi S, et al: Kidneys contribute to the extrahepatic clearance of propofol in humans, but not lungs and brain. Br J Clin Pharmacol 60:176-182, 2005.
8. Raoof AA, van Obbergh LJ, de Ville de Goyet J, Verbeeck RK: Extrahepatic glucuronidation of propofol in man: Possible contribution of gut wall and kidney. Eur J Clin Pharmacol 50:91-96, 1996.
9. Kuipers JA, Boer F, Olieman W, et al: First-pass lung uptake and pulmonary clearance of propofol: Assessment with a recirculatory indocyanine green pharmacokinetic model. Anesthesiology 91:1780-1787, 1999.
10. Dawidowicz AL, Fornal E, Mardarowicz M, Fijalkowska A: The role of human lungs in the biotransformation of propofol. Anesthesiology 93:992-997, 2000.
11. Chen TL, Ueng TH, Chen SH, et al: Human cytochrome P450 mono-oxygenase system is suppressed by propofol. Br J Anaesth 74:558-562, 1995.
12. Fechner J, Ihmsen H, Hatterscheid D, et al: Pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics of the new propofol prodrug GPI 15715 in volunteers. Anesthesiology 99:303-313, 2003.
13. Kay NH, Sear JW, Uppington J, et al: Disposition of propofol in patients undergoing surgery: A comparison in men and women. Br J Anaesth 58:1075-1079, 1986.
14. Gepts E, Camu F, Cockshott ID, Douglas EJ: Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. Anesth Analg 66:1256-1263, 1987.
15. Schuttler J, Stoeckel H, Schwilden H: Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of propofol (Diprivan) in volunteers and surgical patients. Postgrad Med J 61:53, 1985.
16. Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR: Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. Anesthesiology 76:334-341, 1992.
17. Gray PA, Park GR, Cockshott ID, et al: Propofol metabolism in man during the anhepatic and reperfusion phases of liver transplantation. Xenobiotica 22:105-114, 1992.
18. Dyck J, Varvel J, Hung O: The pharmacokinetics of propofol vs. age. Anesthesiology 75:A315, 1991.
19. Kazama T, Ikeda K, Morita K, et al: Comparison of the effect-site k(eO)s of propofol for blood pressure and EEG bispectral index in elderly and younger patients. Anesthesiology 90:1517-1527, 1999.
20. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, et al: The influence of age on propofol pharmacodynamics. Anesthesiology 90:1502-1516, 1999.
21. Kirkpatrick T, Cockshott ID, Douglas EJ, Nimmo WS: Pharmacokinetics of propofol (diprivan) in elderly patients. Br J Anaesth 60:146-150, 1988.
22. Shafer A, Doze VA, Shafer SL, White PF: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. Anesthesiology 69:348-356, 1988.
23. Morcos W, Payne J: The induction of anaesthesia with propofol (Diprivan) compared in normal and renal failure patients. Postgrad Med J 61:62-63, 1985.
24. Leslie K, Sessler DI, Bjorksten AR, Moayeri A: Mild hypothermia alters propofol pharmacokinetics and increases the duration of action of atracurium. Anesth Analg 80:1007-1014, 1995.
25. Upton RN, Ludbrook GL, Grant C, Martinez AM: Cardiac output is a determinant of the initial concentrations of propofol after short-infusion administration. Anesth Analg 89:545-552, 1999.
26. Kurita T, Morita K, Kazama T, Sato S: Influence of cardiac output on plasma propofol concentrations during constant infusion in swine. Anesthesiology 96:1498-1503, 2002.
27. Kazama T, Kurita T, Morita K, et al: Influence of hemorrhage on propofol pseudo-steady state concentration. Anesthesiology 97:1156-1161, 2002.
28. Allegaert K, Peeters MY, Verbesselt R, et al: Inter-individual variability in propofol pharmacokinetics in preterm and term neonates. Br J Anaesth 99:864-870, 2007.
29. Bailey JM, Mora CT, Shafer SL: Pharmacokinetics of propofol in adult patients undergoing coronary revascularization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Anesthesiology 84:1288-1297, 1996.
30. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN: Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. Br J Anaesth 67:41-48, 1991.
31. Kataria BK, Ved SA, Nicodemus HF, et al: The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches. Anesthesiology 80:104-122, 1994.
32. Murat I, Billard V, Vernois J, et al: Pharmacokinetics of propofol after a single dose in children aged 1-3 years with minor burns: Comparison of three data analysis approaches. Anesthesiology 84:526-532, 1996.
33. Servin F, Desmonts JM, Farinotti R, et al: [Pharmacokinetics of the continuous infusion of propofol in the cirrhotic patient: Preliminary results]. Ann Fr Anesth Reanim 6:228-229, 1987.
34. Benoni G, Cuzzolin L, Gilli E: Pharmacokinetics of propofol: Influence of fentanyl administration. Eur J Anaesthesiol 183:1457, 1990.
35. Pavlin DJ, Coda B, Shen DD, et al: Effects of combining propofol and alfentanil on ventilation, analgesia, sedation, and emesis in human volunteers. Anesthesiology 84:23-37, 1996.
36. Gill SS, Wright EM, Reilly CS: Pharmacokinetic interaction of propofol and fentanyl: Single bolus injection study. Br J Anaesth 65:760-765, 1990.
37. Matot I, Neely CF, Katz RY, Marshall BE: Fentanyl and propofol uptake by the lung: Effect of time between injections. Acta Anaesthesiol Scand 38:711-715, 1994.
38. Janicki PK, James MF, Erskine WA: Propofol inhibits enzymatic degradation of alfentanil and sufentanil by isolated liver microsomes *in vitro*. Br J Anaesth 68:311-312, 1992.
39. Gibiansky E, Struys MM, Gibiansky L, et al: AQUAVAN injection, a water-soluble prodrug of propofol, as a bolus injection: A phase I dose-escalation comparison with DIPRIVAN (part 1): Pharmacokinetics. Anesthesiology 103:718-729, 2005.
40. Struys MM, Vanluchene AL, Gibiansky E, et al: AQUAVAN injection, a water-soluble prodrug of propofol, as a bolus injection: A phase I dose-escalation comparison with DIPRIVAN (part 2): Pharmacodynamics and safety. Anesthesiology 103:730-743, 2005.
41. Krasowski MD, Nishikawa K, Nikolaeva N, et al: Methionine 286 in transmembrane domain 3 of the GABAA receptor beta subunit controls a binding cavity for propofol and other alkylphenol

general anesthetics. Neuropharmacology 41:952-964, 2001.
42. Jurd R, Arras M, Lambert S, Drexler B: General anesthetic actions *in vivo* strongly attenuated by a point mutation in the $GABA_A$ receptor beta-3 subunit. FASEB J 2002.
43. Lam DW, Reynolds JN: Modulatory and direct effects of propofol on recombinant $GABA_A$ receptors expressed in xenopus oocytes: Influence of alpha- and gamma2-subunits. Brain Res 784:179-187, 1998.
44. Kikuchi T, Wang Y, Sato K, Okumura F: In vivo effects of propofol on acetylcholine release from the frontal cortex, hippocampus and striatum studied by intracerebral microdialysis in freely moving rats. Br J Anaesth 80:644-648, 1998.
45. Kushikata T, Hirota K, Yoshida H, et al: Alpha-2 adrenoceptor activity affects propofol-induced sleep time. Anesth Analg 94:1201-1206, 2002.
46. Lingamaneni R, Birch ML, Hemmings HC Jr: Widespread inhibition of sodium channel-dependent glutamate release from isolated nerve terminals by isoflurane and propofol. Anesthesiology 95:1460-1466, 2001.
47. Antognini J, Wang X, Piercy M, Carstens E: Propofol directly depresses lumbar dorsal horn neuronal responses to noxious stimulation in goats. Can J Anaesth 47:273-279, 2000.
48. Dong XP, Xu TL: The actions of propofol on gamma-aminobutyric acid-A and glycine receptors in acutely dissociated spinal dorsal horn neurons of the rat. Anesth Analg 95:907-914, 2002.
49. Tonner PH, Poppers DM, Miller KW: The general anesthetic potency of propofol and its dependence on hydrostatic pressure. Anesthesiology 77:926-931, 1992.
50. Pain L, Gobaille S, Schleef C, et al: In vivo dopamine measurements in the nucleus accumbens after nonanesthetic and anesthetic doses of propofol in rats. Anesth Analg 95:915-919, 2002.
51. Cechetto DF, Diab T, Gibson CJ, Gelb AW: The effects of propofol in the area postrema of rats. Anesth Analg 92:934-942, 2001.
52. Adam HK, Kay B, Douglas EJ: Blood disoprofol levels in anesthetised patients: Correlation of concentrations after single or repeated doses with hypnotic activity. Anaesthesia 37:536-540, 1982.
53. Aun CS, Short SM, Leung DH, Oh TE: Induction dose-response of propofol in unpremedicated children. Br J Anaesth 68:64-67, 1992.
54. Smith C, McEwan A, Jhaveri R: Reduction of propofol Cp50 by fentanyl. Anesthesiology 77:A340, 1992.
55. Mackenzie N, Grant IS: Propofol for intravenous sedation. Anaesthesia 42:3-6, 1987.
56. Wilson E, Mackenzie N, Grant IS: A comparison of propofol and midazolam by infusion to provide sedation in patients who receive spinal anaesthesia. Anaesthesia 43(Suppl):91-94, 1988.
57. Veselis RA, Reinsel RA, Wronski M, et al: EEG and memory effects of low-dose infusions of propofol. Br J Anaesth 69:246-254, 1992.
58. Zacny JP, Lichtor JL, Coalson DW, et al: Subjective and psychomotor effects of subanesthetic doses of propofol in healthy volunteers. Anesthesiology 76:696-702, 1992.
59. Kelly JS, Roy RC: Intraoperative awareness with propofol-oxygen total intravenous anesthesia for microlaryngeal surgery. Anesthesiology 77:207-209, 1992.
60. McDonald NJ, Mannion D, Lee P, et al: Mood evaluation and outpatient anaesthesia: A comparison between propofol and thiopentone. Anaesthesia 43(Suppl):68-69, 1988.
61. Nelson V: Hallucinations after propofol. Anaesthesia 43:170, 1988.
62. Cameron A: Opisthotonos again. Anaesthesia 42:1124, 1987.
63. Hazeau C, Tisserant D, Vespignani H: Electroencephalographic changes produced by propofol. Ann Fr Anesth Reanim 6:261, 1987.
64. Yate PM, Maynard DE, Major E, et al: Anaesthesia with ICI 35,868 monitored by the cerebral function analysing monitor (CFAM). Eur J Anaesthesiol 3:159-166, 1986.
65. Glass PS, Bloom M, Kearse L, et al: Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. Anesthesiology 86:836-847, 1997.
66. Maurette P, Simeon F, Castagnera L, et al: Propofol anaesthesia alters somatosensory evoked cortical potentials. Anaesthesia 43(Suppl):44-45, 1988.
67. Savoia G, Esposito C, Belfiore F, et al: Propofol infusion and auditory evoked potentials. Anaesthesia 43(Suppl):46-49, 1988.
68. Vanluchene AL, Vereecke H, Thas O, et al: Spectral entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect: A comparison with bispectral index and processed midlatency auditory evoked response. Anesthesiology 101:34-42, 2004.
69. al-Hader A, Hasan M, Hasan Z: The comparative effects of propofol, thiopental, and diazepam, administered intravenously, on pentylenetetrazol seizure threshold in the rabbit. Life Sci 51:779-786, 1992.
70. Heavner J, Arthur J, Zou J: Propofol vs. thiopental for treating bupivacaine induced seizures in rats. Anesthesiology 77:A802, 1992.
71. Chilvers CR, Laurie PS: Successful use of propofol in status epilepticus. Anaesthesia 45:995-996, 1990.
72. Dwyer R, McCaughey W, Lavery J, et al: Comparison of propofol and methohexitone as anaesthetic agents for electroconvulsive therapy. Anaesthesia 43:459-462, 1988.
73. Hodkinson BP, Frith RW, Mee EW: Propofol and the electroencephalogram. Lancet 2:1518, 1987.
74. Committee on Safety of Medicines: Propofol. Curr Probl 20, 1987.
75. Keidan I, Perel A, Shabtai EL, Pfeffer RM: Children undergoing repeated exposures for radiation therapy do not develop tolerance to propofol: Clinical and bispectral index data. Anesthesiology 100:251-254, 2004.
76. Cohen Y, Feldinger E, Ogorek D, Weinbroum AA: Increased propofol requirement during succeeding administrations for electroconvulsive therapy. J Clin Anesth 16:282-285, 2004.
77. Follette JW, Farley WJ: Anesthesiologist addicted to propofol. Anesthesiology 77:817-818, 1992.
78. Mendes PM, Silberstein SD, Young WB, et al: Intravenous propofol in the treatment of refractory headache. Headache 42:638-641, 2002.
79. Vandesteene A, Trempont V, Engelman E, et al: Effect of propofol on cerebral blood flow and metabolism in man. Anaesthesia 43(Suppl):42-43, 1988.
80. Steiner LA, Johnston AJ, Chatfield DA, et al: The effects of large-dose propofol on cerebrovascular pressure autoregulation in head-injured patients. Anesth Analg 97:572-576, 2003.
81. Mirakhur RK, Shepherd WF, Darrah WC: Propofol or thiopentone: Effects on intraocular pressure associated with induction of anaesthesia and tracheal intubation (facilitated with suxamethonium). Br J Anaesth 59:431-436, 1987.
82. Enns J, Gelb A, Manninen P: Cerebral autoregulation is maintained during propofol-nitrous oxide anaesthesia in humans. Can J Anaesth 39:A43, 1992.
83. Kochs E, Hoffman WE, Werner C, et al: The effects of propofol on brain electrical activity, neurologic outcome, and neuronal damage following incomplete ischemia in rats. Anesthesiology 76:245-252, 1992.
84. Gelb AW, Bayona NA, Wilson JX, Cechetto DF: Propofol anesthesia compared to awake reduces infarct size in rats. Anesthesiology 96:1183-1190, 2002.
85. Bhardwaj A, Castro IA, Alkayed NJ, et al: Anesthetic choice of halothane versus propofol: Impact on experimental perioperative stroke. Stroke 32:1920-1925, 2001.
86. Kaptanoglu E, Sen S, Beskonakli E, et al: Antioxidant actions and early ultrastructural findings of thiopental and propofol in experimental spinal cord injury. J Neurosurg Anesthesiol 14:114-122, 2002.
87. Amorim P, Chambers G, Cottrell J, Kass IS: Propofol reduces neuronal transmission damage and attenuates the changes in calcium, potassium, and sodium during hyperthermic anoxia in the rat hippocampal slice. Anesthesiology 83:1254-1265, 1995.
88. Ergun R, Adkemir G, Sen S, et al: Neuroprotective effects of propofol following global cerebral ischemia in rats. Neurosurg Rev 2001.
89. Kawaguchi M, Furuya H, Patel PM: Neuroprotective effects of anesthetic agents. J Anesth 19:150-156, 2005.
90. Lanigan C, Sury M, Bingham R, et al: Neurological sequelae in children after prolonged propofol infusion. Anaesthesia 47:810-811, 1992.
91. Vuyk J, Engbers FH, Lemmens HJ, et al: Pharmacodynamics of propofol in female patients. Anesthesiology 77:3-9, 1992.
92. Forrest FC, Tooley MA, Saunders PR, Prys–Roberts C: Propofol infusion and the suppression of consciousness: The EEG and dose requirements. Br J Anaesth 72:35-41, 1994.
93. Spelina KR, Coates DP, Monk CR, et al: Dose requirements of propofol by infusion during nitrous oxide anaesthesia in man, I: Patients premedicated with morphine sulphate. Br J Anaesth 58:1080-1084, 1986.
94. Kazama T, Ikeda K, Morita K, Sanjo Y: Awakening propofol concentration with and without blood-effect site equilibration after short-term and long-term administration of propofol and fentanyl anesthesia. Anesthesiology 88:928-934, 1998.
95. Sanderson JH, Blades JF: Multicentre study of propofol in day case surgery. Anaesthesia 43(Suppl):70-73, 1988.
96. Taylor MB, Grounds RM, Mulrooney PD, Morgan M: Ventilatory effects of propofol during induction of anaesthesia: Comparison with thiopentone. Anaesthesia 41:816-820, 1986.
97. Goodman NW, Black AM, Carter JA: Some ventilatory effects of propofol as sole anaesthetic agent. Br J Anaesth 59:1497-1503, 1987.
98. Gold MI, Abraham EC, Herrington C: A controlled investigation of propofol, thiopentone and methohexitone. Can J Anaesth 34:478-483, 1987.
99. Jonsson MM, Lindahl SG, Eriksson LI: Effect of propofol on carotid body chemosensitivity and cholinergic chemotransduction. Anesthesiology 102:110-116, 2005.
100. Conti G, Dell'Utri D, Vilardi V, et al: Propofol induces bronchodilation in mechanically ventilated chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. Acta Anaesthesiol Scand 37:105-109, 1993.
101. Brown RH, Wagner EM: Mechanisms of bronchoprotection by anesthetic induction agents: Propofol versus ketamine. Anesthesiology 90:822-828, 1999.
102. Lin CC, Shyr MH, Tan PP, et al: Mechanisms underlying the inhibitory effect of propofol on the contraction of canine airway smooth muscle. Anesthesiology 91:750-759, 1999.
103. Brown RH, Greenberg RS, Wagner EM: Efficacy of propofol to prevent bronchoconstriction: Effects of preservative. Anesthesiology 94:851-855, 2001.
104. Basu S, Mutschler DK, Larsson AO, et al: Propofol (Diprivan–EDTA) counteracts oxidative injury and deterioration of the arterial oxygen tension during experimental septic shock. Resuscitation

50:341-348, 2001.
105. Chang H, Tsai S, Chang Y, et al: Therapeutic concentrations of propofol protects mouse macrophages from nitric oxide-induced cell death and apoptosis. Can J Anaesth 49:477, 2002.
106. Kondo U, Kim SO, Murray PA: Propofol selectively attenuates endothelium-dependent pulmonary vasodilation in chronically instrumented dogs. Anesthesiology 93:437-446, 2000.
107. Horibe M, Ogawa K, Sohn JT, Murray PA: Propofol attenuates acetylcholine-induced pulmonary vasorelaxation: Role of nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarizing factors. Anesthesiology 93:447-455, 2000.
108. Larsen R, Rathgeber J, Bagdahn A, et al: Effects of propofol on cardiovascular dynamics and coronary blood flow in geriatric patients: A comparison with etomidate. Anaesthesia 43(Suppl):25-31, 1988.
109. Vermeyen KM, Erpels FA, Janssen LA, et al: Propofol-fentanyl anaesthesia for coronary bypass surgery in patients with good left ventricular function. Br J Anaesth 59:1115-1120, 1987.
110. Patrick M, Blair I, Feneck R: A comparison of the haemodynamic effects of propofol (Diprivan) and thiopentone in patients with coronary artery disease. Postgrad Med J 61:23, 1985.
111. Stephan H, Sonntag H, Schenk HD, et al: Effects of propofol on cardiovascular dynamics, myocardial blood flow and myocardial metabolism in patients with coronary artery disease. Br J Anaesth 58:969-975, 1986.
112. Coates D, Prys–Roberts C, Spelina K: Propofol (Diprivan) by intravenous infusion with nitrous oxide: Dose requirements and hemodynamic effects. Postgrad Med J 61:76, 1985.
113. Van Aken H, Meinshausen E, Prien T, et al: The influence of fentanyl and tracheal intubation on the hemodynamic effects of anesthesia induction with propofol/N_2O in humans. Anesthesiology 68:157-163, 1988.
114. Wahr JA, Plunkett JJ, Ramsay JG, et al: Cardiovascular responses during sedation after coronary revascularization: Incidence of myocardial ischemia and hemodynamic episodes with propofol versus midazolam. Institutions of the McSPI Research Group. Anesthesiology 84:1350-1360, 1996.
115. Lejay M, Hanouz JL, Lecarpentier Y, et al: Modifications of the inotropic responses to alpha- and beta-adrenoceptor stimulation by propofol in rat myocardium. Anesth Analg 87:277-283, 1998.
116. Pagel PS, Warltier DC: Negative inotropic effects of propofol as evaluated by the regional preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs. Anesthesiology 78:100-108, 1993.
117. Ebert T, Muzi M, Goff D: Does propofol really preserve baroreflex function in humans? Anesthesiology 77:A337, 1992.
118. Chang KS, Davis RF: Propofol produces endothelium-independent vasodilation and may act as a Ca2+ channel blocker. Anesth Analg 76:24-32, 1993.
119. Yamashita A, Kajikuri J, Ohashi M, et al: Inhibitory effects of propofol on acetylcholine-induced, endothelium-dependent relaxation and prostacyclin synthesis in rabbit mesenteric resistance arteries. Anesthesiology 91:1080-1089, 1999.
120. Samain E, Bouillier H, Marty J, et al: The effect of propofol on angiotensin II-induced Ca(2+) mobilization in aortic smooth muscle cells from normotensive and hypertensive rats. Anesth Analg 90:546-552, 2000.
121. Doursout MF, Joseph PM, Liang YY, et al: Role of propofol and its solvent, intralipid, in nitric oxide-induced peripheral vasodilatation in dogs. Br J Anaesth 89:492-498, 2002.
122. Ebert TJ, Muzi M, Berens R, et al: Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. Anesthesiology 76:725-733, 1992.
123. Kanaya N, Hirata N, Kurosawa S, et al: Differential effects of propofol and sevoflurane on heart rate variability. Anesthesiology 98:34-40, 2003.
124. Sharpe MD, Dobkowski WB, Murkin JM, et al: Propofol has no direct effect on sinoatrial node function or on normal atrioventricular and accessory pathway conduction in Wolff–Parkinson-White syndrome during alfentanil/midazolam anesthesia. Anesthesiology 82:888-895, 1995.
125. Horiguchi T, Nishikawa T: Heart rate response to intravenous atropine during propofol anesthesia. Anesth Analg 95:389-392, 2002.
126. Wu M: Propofol and the supraventricular tachydysrhythmias in children. Anesth Analg 86:914, 1998.
127. Reich DL, Hossain S, Krol M, et al: Predictors of hypotension after induction of general anesthesia. Anesth Analg 101:622-628, 2005.
128. Goh PK, Chiu CL, Wang CY, et al: Randomized double-blind comparison of ketamine-propofol, fentanyl-propofol and propofol-saline on haemodynamics and laryngeal mask airway insertion conditions. Anaesth Intensive Care 33:223-228, 2005.
129. Ebert TJ, Muzi M: Propofol and autonomic reflex function in humans. Anesth Analg 78:369-375, 1994.
130. Conzen PF, Fischer S, Detter C, Peter K: Sevoflurane provides greater protection of the myocardium than propofol in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. Anesthesiology 99:826-833, 2003.
131. Tritapepe L, Landoni G, Guarracino F, et al: Cardiac protection by volatile anaesthetics: A multicentre randomized controlled study in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. Eur J Anaesthesiol 24:323-331, 2007.
132. Guarracino F, Landoni G, Tritapepe L, et al: Myocardial damage prevented by volatile anesthetics: A multicenter randomized controlled study. J Cardiothorac Vasc Anesth 20:477-483, 2006.
133. Xia Z, Huang Z, Ansley DM: Large-dose propofol during cardiopulmonary bypass decreases biochemical markers of myocardial injury in coronary surgery patients: A comparison with isoflurane. Anesth Analg 103:527-532, 2006.
134. McKeating K, Bali IM, Dundee JW: The effects of thiopentone and propofol on upper airway integrity. Anaesthesia 43:638-640, 1988.
135. Denborough M, Hopkinson KC: Propofol and malignant hyperpyrexia. Lancet 1:191, 1988.
136. Van Hemelrijck J, Weekers F, Van Aken H, et al: Propofol anesthesia does not inhibit stimulation of cortisol synthesis. Anesth Analg 80:573-576, 1995.
137. Aviram M, Deckelbaum RJ: Intralipid infusion into humans reduces *in vitro* platelet aggregation and alters platelet lipid composition. Metabolism 38:343-347, 1989.
138. Laxenaire MC, Mata–Bermejo E, Moneret–Vautrin DA, Gueant JL: Life-threatening anaphylactoid reactions to propofol (Diprivan). Anesthesiology 77:275-280, 1992.
139. Doenicke A, Lorenz W, Stanworth D, et al: Effects of propofol («Diprivan») on histamine release, immunoglobulin levels and activation of complement in healthy volunteers. Postgrad Med J 61(Suppl 3):15-20, 1985.
140. Borgeat A, Wilder–Smith OH, Saiah M, Rifat K: Subhypnotic doses of propofol relieve pruritus induced by epidural and intrathecal morphine. Anesthesiology 76:510-512, 1992.
141. Gan TJ, Glass PS, Howell ST, et al: Determination of plasma concentrations of propofol associated with 50% reduction in postoperative nausea. Anesthesiology 87:779-784, 1997.
142. Gan TJ, Ginsberg B, Grant AP, Glass PS: Double-blind, randomized comparison of ondansetron and intraoperative propofol to prevent postoperative nausea and vomiting. Anesthesiology 85:1036-1042, 1996.
143. Saiah M, Borgeat A, Wilder–Smith OH, et al: Epidural-morphine-induced pruritus: Propofol versus naloxone. Anesth Analg 78:1110-1113, 1994.
144. Skoutelis A, Lianou P, Papageorgiou E, et al: Effects of propofol and thiopentone on polymorphonuclear leukocyte functions *in vitro*. Acta Anaesthesiol Scand 38:858-862, 1994.
145. Krumholz W, Endrass J, Hempelmann G: Propofol inhibits phagocytosis and killing of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* by polymorphonuclear leukocytes *in vitro*. Can J Anaesth 41:446-449, 1994.
146. Bennett SN, McNeil MM, Bland LA, et al: Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic, propofol. N Engl J Med 333:147-154, 1995.
147. Donmez A, Arslan G, Pirat A, Demirhan B: Is pancreatitis a complication of propofol infusion? Eur J Anaesthesiol 16:367-370, 1999.
148. Devlin JW, Lau AK, Tanios MA: Propofol-associated hypertriglyceridemia and pancreatitis in the intensive care unit: An analysis of frequency and risk factors. Pharmacotherapy 25:1348-1352, 2005.
149. Kazama T, Morita K, Ikeda T, et al: Comparison of predicted induction dose with predetermined physiologic characteristics of patients and with pharmacokinetic models incorporating those characteristics as covariates. Anesthesiology 98:299-305, 2003.
150. McIune S, McKay A, Wright P: Synergistic interaction between midazolam and propofol. Br J Anaesth 68:240, 1992.
151. Short TG, Plummer JL, Chui PT: Hypnotic and anaesthetic interactions between midazolam, propofol and alfentanil. Br J Anaesth 69:162-167, 1992.
152. Steib A, Freys G, Beller JP, et al: Propofol in elderly high risk patients: A comparison of haemodynamic effects with thiopentone during induction of anaesthesia. Anaesthesia 43(Suppl):111-114, 1988.
153. Kazama T, Ikeda K, Morita K, et al: Investigation of effective anesthesia induction doses using a wide range of infusion rates with undiluted and diluted propofol. Anesthesiology 92:1017-1028, 2000.
154. Mirakhur RK: Induction characteristics of propofol in children: Comparison with thiopentone. Anaesthesia 43:593-598, 1988.
155. Heath PJ, Kennedy DJ, Ogg TW, et al: Which intravenous induction agent for day surgery? A comparison of propofol, thiopentone, methohexitone and etomidate. Anaesthesia 43:365-368, 1988.
156. Hocker J, Tonner PH, Bollert P, et al: Propofol/remifentanil vs sevoflurane/remifentanil for long lasting surgical procedures: A randomised controlled trial. Anaesthesia 61:752-757, 2006.
157. Van Hemelrijck J, Smith I, White PF: Use of desflurane for outpatient anesthesia: A comparison with propofol and nitrous oxide. Anesthesiology 75:197-203, 1991.
158. Roberts FL, Dixon J, Lewis GT, et al: Induction and maintenance of propofol anaesthesia: A manual infusion scheme. Anaesthesia 43(Suppl):14-17, 1988.
159. Taylor IN, Kenny GN, Glen JB: Pharmacodynamic stability of a mixture of propofol and alfentanil. Br J Anaesth 69:168-171, 1992.
160. Turtle MJ, Cullen P, Prys–Roberts C, et al: Dose requirements of propofol by infusion during nitrous oxide anaesthesia in man, II: Patients premedicated with lorazepam. Br J Anaesth 59:283-287, 1987.
161. Sear JW, Shaw I, Wolf A, Kay NH: Infusions of propofol to supplement nitrous oxide-oxygen for the maintenance of anaesthesia: A comparison

with halothane. Anaesthesia 43(Suppl):18-22, 1988.
162. Dexter F, Tinker JH: Comparisons between desflurane and isoflurane or propofol on time to following commands and time to discharge: A metaanalysis. Anesthesiology 83:77-82, 1995.
163. Underwood SM, Davies SW, Feneck RO, Walesby RK: Anaesthesia for myocardial revascularisation: A comparison of fentanyl/propofol with fentanyl/enflurane. Anaesthesia 47:939-945, 1992.
164. Hall RI, Murphy JT, Moffitt EA, et al: A comparison of the myocardial metabolic and haemodynamic changes produced by propofol-sufentanil and enflurane-sufentanil anaesthesia for patients having coronary artery bypass graft surgery. Can J Anaesth 38:996-1004, 1991.
165. Fanard L, Van Steenberge A, Demeire X, van der Puyl F: Comparison between propofol and midazolam as sedative agents for surgery under regional anaesthesia. Anaesthesia 43(Suppl):87-89, 1988.
166. Newman LH, McDonald JC, Wallace PG, Ledingham IM: Propofol infusion for sedation in intensive care. Anaesthesia 42:929-937, 1987.
167. Grounds R, Lalor J, Lumley J: Propofol infusion for sedation in the intensive care unit: Preliminary report. BMJ 294:397, 1987.
168. Beller JP, Pottecher T, Lugnier A, et al: Prolonged sedation with propofol in ICU patients: Recovery and blood concentration changes during periodic interruptions in infusion. Br J Anaesth 61:583-588, 1988.
169. Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, et al: Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: Five case reports. BMJ 305:613-616, 1992.
170. Murphy PG, Myers DS, Davies MJ, et al: The antioxidant potential of propofol (2,6-diisopropylphenol). Br J Anaesth 68:613-618, 1992.
171. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al: Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. Crit Care Med 30:119-141, 2002.
172. Rudkin GE, Osborne GA, Finn BP, et al: Intraoperative patient-controlled sedation: Comparison of patient-controlled propofol with patient-controlled midazolam. Anaesthesia 47:376-381, 1992.
173. Crepeau T, Poincloux L, Bonny C, et al: Significance of patient-controlled sedation during colonoscopy: Results from a prospective randomized controlled study. Gastroenterol Clin Biol 29:1090-1096, 2005.
174. Alhashemi JA, Kaki AM: Anesthesiologist-controlled versus patient-controlled propofol sedation for shockwave lithotripsy. Can J Anaesth 53:449-455, 2006.
175. Canessa R, Lema G, Urzua J, et al: Anesthesia for elective cardioversion: A comparison of four anesthetic agents. J Cardiothorac Vasc Anesth 5:566-568, 1991.
176. Kam PC, Cardone D: Propofol infusion syndrome. Anaesthesia 62:690-701, 2007.
177. Kang TM: Propofol infusion syndrome in critically ill patients. Ann Pharmacother 36:1453-1456, 2002.
178. Ahlen K, Buckley CJ, Goodale DB, Pulsford AH: The «propofol infusion syndrome»: The facts, their interpretation and implications for patient care. Eur J Anaesthesiol 23:990-998, 2006.
179. Corssen G, Reves J, Stanley T: Dissociative anesthesia. *In*: Intravenous Anesthesia and Analgesia. Philadelphia, Lea & Febiger, 1988, p 99.
180. Halford F: A critique of intravenous anaesthesia in war surgery. Anaesthesiology 4:67-69, 1943.
181. Mahisekar UL, Callan CM, Derasari M, Kirkpatrick AF: Infusion of large particles of thiopental sodium during anesthesia induction. J Clin Anesth 6:55-58, 1994.
182. Mark L: Metabolism of barbiturates in man. Clin Pharmacol Ther 4:504, 1963.
183. Granik S: Induction of the synthesis of d-aminolevulinic acid synthestase in liver parenchyma cells in culture by chemicals that induce acute porphyria. J Biol Chem 238:PC2247, 1963.
184. Bremier D: Pharmacokinetics of methohexitone following intravenous infusions in humans. Br J Anaesth 48:643, 1976.
185. Henthorn T, Avram M, Krejcie T: Intravascular mixing and drug distribution: The concurrent disposition of thiopental and indocyanine green. Clin Pharmacol Ther 45:46, 1989.
186. Christensen J, Andreasen F, Jansen J: Pharmacokinetics of thiopentone in a group of young women and a group of young men. Br J Anaesth 52:913, 1980.
187. Morgan D, Blackman G, Paull J, Wolf L: Pharmacokinetics and plasma binding of thiopental, II: Studies at cesarean section. Anesthesiology 54:474, 1981.
188. Pandele G, Chaux F, Salvadori C, et al: Thiopental pharmacokinetics in patients with cirrhosis. Anesthesiology 59:123-126, 1983.
189. Toner W, Howard P, McGowan W, Dundee J: Another look at acute tolerance of thiopentone. Br J Anaesth 52:1005, 1980.
190. Downie DL, Franks NP, Lieb WR: Effects of thiopental and its optical isomers on nicotinic acetylcholine receptors. Anesthesiology 93:774-783, 2000.
191. Tomlin SL, Jenkins A, Lieb WR, Franks NP: Preparation of barbiturate optical isomers and their effects on GABA(A) receptors. Anesthesiology 90:1714-1722, 1999.
192. Liu H, Yao S: Thiopental sodium reduces glutamate extracellular levels in rat intact prefrontal cortex. Exp Brain Res 167:666-669, 2005.
193. Liu H, Dai T, Yao S: Effect of thiopental sodium on *N*-methyl-D-aspartate-gated currents. Can J Anaesth 53:442-448, 2006.
194. Ge ZJ, Zhang LC, Zeng YM, et al: Involvement of NMDA receptors in thiopental-induced loss of righting reflex, antinociception and anticonvulsion effects in mice. Pharmacology 80:127-133, 2007.
195. Fredriksson A, Ponten E, Gordh T, Eriksson P: Neonatal exposure to a combination of *N*-methyl-D-aspartate and gamma-aminobutyric acid type A receptor anesthetic agents potentiates apoptotic neurodegeneration and persistent behavioral deficits. Anesthesiology 107:427-436, 2007.
196. Judge S: Effect of general anaesthetics on synaptic ion channels. Br J Anaesth 55:191-200, 1983.
197. Tanelian DL, Kosek P, Mody I, MacIver MB: The role of the $GABA_A$ receptor/chloride channel complex in anesthesia. Anesthesiology 78:757-776, 1993.
198. Michenfelder JD, Milde JH, Sundt TM Jr: Cerebral protection by barbiturate anesthesia: Use after middle cerebral artery occlusion in Java monkeys. Arch Neurol 33:345-350, 1976.
199. Stullken EH Jr, Milde JH, Michenfelder JD, Tinker JH: The nonlinear responses of cerebral metabolism to low concentrations of halothane, enflurane, isoflurane, and thiopental. Anesthesiology 46:28-34, 1977.
200. Baughman VL: Brain protection during neurosurgery. Anesthesiol Clin North Am 20:315-327, 2002.
201. Albrecht RF, Miletich DJ, Rosenberg R, Zahed B: Cerebral blood flow and metabolic changes from induction to onset of anesthesia with halothane or pentobarbital. Anesthesiology 47:252-256, 1977.
202. Dundee J: Alterations in response to somatic pain associated with anaesthesia, II: The effect of thiopentone and pentobarbitone. Br J Anaesth 32:407, 1960.
203. Pancrazio JJ, Frazer MJ, Lynch C 3rd: Barbiturate anesthetics depress the resting K+ conductance of myocardium. J Pharmacol Exp Ther 265:358-365, 1993.
204. Brodie B, Kurz H, Schanker L: The importance of dissociation constant and lipid-solubility in influencing the passage of drugs into the cerebrospinal fluid. J Pharmacol Exp Ther 130:22, 1960.
205. Mark L, Bruns J, Camponmanes C: The passage of thiopental into brain. J Pharmacol Exp Ther 119:35, 1957.
206. Burch P, Stanski D: The role of metabolism and protein binding in thiopental anesthesia. Anesthesiology 58:146, 1983.
207. Saidman L: Uptake, distribution and elimination of barbiturates. *In* Eger E (ed): Anesthetic Uptake and Action. Baltimore, Williams & Wilkins, 1974.
208. Stella L, Torri G, Castiglioni CL: The relative potencies of thiopentone, ketamine, propanidid, alphaxalone and diazepam: A statistical study in man. Br J Anaesth 51:119-122, 1979.
209. Way W, Trevor A: Pharmacology of intravenous nonnarcotic anesthetics. *In* Miller RD (ed): Anesthesia, vol II, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 1986.
210. Brodie B, Mark L, Papper E: The fate of thiopental in man and method for its estimation in biological material. J Pharmacol Exp Ther 98:85, 1950.
211. Homer TD, Stanski DR: The effect of increasing age on thiopental disposition and anesthetic requirement. Anesthesiology 62:714-724, 1985.
212. Sorbo S, Hudson RJ, Loomis JC: The pharmacokinetics of thiopental in pediatric surgical patients. Anesthesiology 61:666-670, 1984.
213. Korttila K, Ghoneim MM, Jacobs L, Lakes RS: Evaluation of instrumented force platform as a test to measure residual effects of anesthetics. Anesthesiology 55:625-630, 1981.
214. Todd MM, Drummond JC, U HS: The hemodynamic consequences of high-dose thiopental anesthesia. Anesth Analg 64:681-687, 1985.
215. Rodriguez E, Jordan R: Contemporary trends in pediatric sedation and analgesia. Emerg Med Clin North Am 20:199-222, 2002.
216. Kawar P, Dundee JW: Frequency of pain on injection and venous sequelae following the I.V. administration of certain anaesthetics and sedatives. Br J Anaesth 54:935-939, 1982.
217. Tarabadkar S, Kopriva D, Sreenivasan N, et al: Hemodynamic impact of induction in patients with decreased cardiac reserve. Anesthesiology 53:S43, 1980.
218. Seltzer J, Gerson J, Allen F: Comparison of the cardiovascular effects of bolus IV: Incremental administration of thiopentone. Br J Anaesth 52:527, 1980.
219. Eckstein J, Hamilton W, McCammond J: The effect of thiopental on peripheral venous tone. Anesthesiology 22:525, 1961.
220. Kissin I, Motomura S, Aultman DF, Reves JG: Inotropic and anesthetic potencies of etomidate and thiopental in dogs. Anesth Analg 62:961-965, 1983.
221. Dennis SG, Wotton PR, Boswood A, Flaherty D: Comparison of the effects of thiopentone and propofol on the electrocardiogram of dogs. Vet Rec 160:681-686, 2007.
222. Sonntag H, Hellberg K, Schenk HD, et al: Effects of thiopental (Trapanal) on coronary blood flow and myocardial metabolism in man. Acta Anaesthesiol Scand 19:69-78, 1975.
223. Dundee J, Moore J: Thiopentone and methohexital: A comparison as main anesthetic agents for a standard operation. Anaesthesia 16:50, 1961.
224. Gross JB, Zebrowski ME, Carel WD, et al: Time course of ventilatory depression after thiopental and midazolam in normal subjects and in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Anesthesiology 58:540-544, 1983.
225. Wyant G, Dobkin A, Aasheim G: Comparison of seven intravenous anaesthetic agents in man. Br J Anaesth 29:194, 1957.
226. Choi SD, Spaulding BC, Gross JB, Apfelbaum JL: Comparison of the ventilatory effects of etomi-

date and methohexital. Anesthesiology 62:442-447, 1985.
227. Wood M: Intravenous anesthetic agents. *In*: Drugs and Anesthesia: Pharmacology for Anesthesiologists. Baltimore, Williams & Wilkins, 1982.
228. Stovner J, Endresen R: Diazepam in intravenous anesthesia. Lancet 2:1298-1299, 1965.
229. Walser A, Benjamin L, Flynn T: Quinazolines and 1, 4-benzodiazepines. 84: Synthesis and reactions of imidazo (1,5)(1.4)-benzodiazepines. J Org Chem 43:936, 1978.
230. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ: Midazolam: Pharmacology and uses. Anesthesiology 62:310-324, 1985.
231. Squires R, Braestrup C: Benzodiazepine receptors in rat brain. Nature 266:732, 1977.
232. Greenblatt DJ, Shader RI, Abernethy DR: Drug therapy: Current status of benzodiazepines. N Engl J Med 309:354-358, 1983.
233. Arendt RM, Greenblatt DJ, deJong RH, et al: In vitro correlates of benzodiazepine cerebrospinal fluid uptake, pharmacodynamic action and peripheral distribution. J Pharmacol Exp Ther 227:98-106, 1983.
234. Klotz U, Reimann I: Elevation of steady-state diazepam levels by cimetidine. Clin Pharmacol Ther 30:513-517, 1981.
235. Philip BK, Simpson TH, Hauch MA, Mallampati SR: Flumazenil reverses sedation after midazolam-induced general anesthesia in ambulatory surgery patients. Anesth Analg 71:371-376, 1990.
236. Kassai A, Toth G, Eichelbaum M, Klotz U: No evidence of a genetic polymorphism in the oxidative metabolism of midazolam. Clin Pharmacokinet 15:319-325, 1988.
237. Bertilsson L: Geographical/interracial differences in polymorphic drug oxidation: Current state of knowledge of cytochromes P450 (CYP) 2D6 and 2C19. Clin Pharmacokinet 29:192-209, 1995.
238. Barr J, Donner A: Optimal intravenous dosing strategies for sedatives and analgesics in the intensive care unit. Crit Care Clin 11:827-847, 1995.
239. Mandema JW, Tuk B, van Steveninck AL, et al: Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the central nervous system effects of midazolam and its main metabolite alpha-hydroxymidazolam in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther 51:715-728, 1992.
240. Bauer TM, Ritz R, Haberthur C, et al: Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. Lancet 346:145-147, 1995.
241. MacLeod SM, Giles HG, Bengert B, et al: Age- and gender-related differences in diazepam pharmacokinetics. J Clin Pharmacol 19:15-19, 1979.
242. Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, et al: Effect of age, gender, and obesity on midazolam kinetics. Anesthesiology 61:27-35, 1984.
243. Mould DR, DeFeo TM, Reele S, et al: Simultaneous modeling of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam and diazepam. Clin Pharmacol Ther 58:35-43, 1995.
244. Mohler H, Richards JG: The benzodiazepine receptor: A pharmacological control element of brain function. Eur J Anaesthesiol Suppl 2:15-24, 1988.
245. Amrein R, Hetzel W: Pharmacology of Dormicum (midazolam) and Anexate (flumazenil). Acta Anaesthesiol Scand Suppl 92:6-15, 1990.
246. Mohler H, Fritschy JM, Rudolph U: A new benzodiazepine pharmacology. J Pharmacol Exp Ther 300:2-8, 2002.
247. Amrein R, Hetzel W, Hartmann D, Lorscheid T: Clinical pharmacology of flumazenil. Eur J Anaesthesiol Suppl 2:65-80, 1988.
248. Kohno T, Wakai A, Ataka T, et al: Actions of midazolam on excitatory transmission in dorsal horn neurons of adult rat spinal cord. Anesthesiology 104:338-343, 2006.
249. Wu YW, Shiau JM, Hong CC, et al: Intrathecal midazolam combined with low-dose bupivacaine improves postoperative recovery in diabetic mellitus patients undergoing foot debridement. Acta Anaesthesiol Taiwan 43:129-134, 2005.
250. Miller LG: Chronic benzodiazepine administration: From the patient to the gene. J Clin Pharmacol 31:492-495, 1991.
251. Breimer LT, Burm AG, Danhof M, et al: Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the interaction between flumazenil and midazolam in volunteers by aperiodic EEG analysis. Clin Pharmacokinet 20:497-508, 1991.
252. Persson MP, Nilsson A, Hartvig P: Relation of sedation and amnesia to plasma concentrations of midazolam in surgical patients. Clin Pharmacol Ther 43:324-331, 1988.
253. Forster A, Juge O, Morel D: Effects of midazolam on cerebral blood flow in human volunteers. Anesthesiology 56:453-455, 1982.
254. Brown CR, Sarnquist FH, Canup CA, Pedley TA: Clinical, electroencephalographic, and pharmacokinetic studies of a water-soluble benzodiazepine, midazolam maleate. Anesthesiology 50:467-470, 1979.
255. de Jong RH, Bonin JD: Benzodiazepines protect mice from local anesthetic convulsions and deaths. Anesth Analg 60:385-389, 1981.
256. Denaut M, Yernault JC, De Coster A: Double-blind comparison of the respiratory effects of parenteral lorazepam and diazepam in patients with chronic obstructive lung disease. Curr Med Res Opin 2:611-615, 1974.
257. Forster A, Gardaz JP, Suter PM, Gemperle M: I.V. midazolam as an induction agent for anaesthesia: A study in volunteers. Br J Anaesth 52:907-911, 1980.
258. Sunzel M, Paalzow L, Berggren L, Eriksson I: Respiratory and cardiovascular effects in relation to plasma levels of midazolam and diazepam. Br J Clin Pharmacol 25:561-569, 1988.
259. Alexander CM, Teller LE, Gross JB: Slow injection does not prevent midazolam-induced ventilatory depression. Anesth Analg 74:260-264, 1992.
260. Samuelson PN, Reves JG, Kouchoukos NT, et al: Hemodynamic responses to anesthetic induction with midazolam or diazepam in patients with ischemic heart disease. Anesth Analg 60:802-809, 1981.
261. Rao S, Sherbaniuk RW, Prasad K, et al: Cardiopulmonary effects of diazepam. Clin Pharmacol Ther 14:182-189, 1973.
262. Reves JG, Samuelson PN, Lewis S: Midazolam maleate induction in patients with ischaemic heart disease: Haemodynamic observations. Can Anaesth Soc J 26:402-409, 1979.
263. Elliott HW, Nomof N, Navarro G, et al: Central nervous system and cardiovascular effects of lorazepam in man. Clin Pharmacol Ther 12:468-481, 1971.
264. Ruff R, Reves JG: Hemodynamic effects of a lorazepam-fentanyl anesthetic induction for coronary artery bypass surgery. J Cardiothorac Anesth 4:314-317, 1990.
265. Marty J, Nitenberg A, Blanchet F, et al: Effects of midazolam on the coronary circulation in patients with coronary artery disease. Anesthesiology 64:206-210, 1986.
266. Lebowitz PW, Cote ME, Daniels AL, et al: Comparative cardiovascular effects of midazolam and thiopental in healthy patients. Anesth Analg 61:771-775, 1982.
267. Heikkila H, Jalonen J, Arola M, et al: Midazolam as adjunct to high-dose fentanyl anaesthesia for coronary artery bypass grafting operation. Acta Anaesthesiol Scand 28:683-689, 1984.
268. Tomichek R, Rosow C, Schneider R: Cardiovascular effects of diazepam-fentanyl anesthesia in patients with coronary artery disease. Anesth Analg 61:217, 1982.
269. Marty J, Gauzit R, Lefevre P, et al: Effects of diazepam and midazolam on baroreflex control of heart rate and on sympathetic activity in humans. Anesth Analg 65:113-119, 1986.
270. Cole SG, Brozinsky S, Isenberg JI: Midazolam, a new more potent benzodiazepine, compared with diazepam: A randomized, double-blind study of preendoscopic sedatives. Gastrointest Endosc 29:219-222, 1983.
271. McNulty SE, Gratch D, Costello D, et al: The effect of midazolam and lorazepam on postoperative recovery after cardiac surgery. Anesth Analg 81:404-407, 1995.
272. Vargo JJ, Zuccaro G Jr, Dumot JA, et al: Gastroenterologist-administered propofol versus meperidine and midazolam for advanced upper endoscopy: A prospective, randomized trial. Gastroenterology 123:8-16, 2002.
273. Gauthier RA, Dyck B, Chung F, et al: Respiratory interaction after spinal anesthesia and sedation with midazolam. Anesthesiology 77:909-914, 1992.
274. Shapiro BA, Warren J, Egol AB, et al: Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the intensive care unit: An executive summary. Society of Critical Care Medicine. Crit Care Med 23:1596-1600, 1995.
275. Walder B, Elia N, Henzi I, et al: A lack of evidence of superiority of propofol versus midazolam for sedation in mechanically ventilated critically ill patients: A qualitative and quantitative systematic review. Anesth Analg 92:975-983, 2001.
276. Frolich MA, Burchfield DJ, Euliano TY, Caton D: A single dose of fentanyl and midazolam prior to Cesarean section have no adverse neonatal effects. Can J Anaesth 53:79-85, 2006.
277. Nitsun M, Szokol JW, Saleh HJ, et al: Pharmacokinetics of midazolam, propofol, and fentanyl transfer to human breast milk. Clin Pharmacol Ther 79:549-557, 2006.
278. Kain ZN, Hofstadter MB, Mayes LC, et al: Midazolam: Effects on amnesia and anxiety in children. Anesthesiology 93:676-684, 2000.
279. Funk W, Jakob W, Riedl T, Taeger K: Oral preanaesthetic medication for children: Double-blind randomized study of a combination of midazolam and ketamine vs midazolam or ketamine alone. Br J Anaesth 84:335-340, 2000.
280. Kanto J, Sjovall S, Vuori A: Effect of different kinds of premedication on the induction properties of midazolam. Br J Anaesth 54:507-511, 1982.
281. Gamble JA, Kawar P, Dundee JW, et al: Evaluation of midazolam as an intravenous induction agent. Anaesthesia 36:868-873, 1981.
282. Jacobs JR, Reves JG, Marty J, et al: Aging increases pharmacodynamic sensitivity to the hypnotic effects of midazolam. Anesth Analg 80:143-148, 1995.
283. Theil DR, Stanley TE 3rd, White WD, et al: Midazolam and fentanyl continuous infusion anesthesia for cardiac surgery: A comparison of computer-assisted versus manual infusion systems. J Cardiothorac Vasc Anesth 7:300-306, 1993.
284. Forster A, Gardaz JP, Suter PM, Gemperle M: Respiratory depression by midazolam and diazepam. Anesthesiology 53:494-497, 1980.
285. Norton AC, Dundas CR: Induction agents for day-case anaesthesia: A double-blind comparison of propofol and midazolam antagonised by flumazenil. Anaesthesia 45:198-203, 1990.
286. Crawford ME, Carl P, Andersen RS, Mikkelsen BO: Comparison between midazolam and thiopentone-based balanced anaesthesia for day-case surgery. Br J Anaesth 56:165-169, 1984.
287. Melvin MA, Johnson BH, Quasha AL, Eger EI 3rd: Induction of anesthesia with midazolam decreases halothane MAC in humans. Anesthesiology 57:238-241, 1982.
288. Jung JS, Park JS, Kim SO, et al: Prophylactic

antiemetic effect of midazolam after middle ear surgery. Otolaryngol Head Neck Surg 137:753-756, 2007.
289. Lee Y, Wang JJ, Yang YL, et al: Midazolam vs ondansetron for preventing postoperative nausea and vomiting: A randomised controlled trial. Anaesthesia 62:18-22, 2007.
289a. Riad W, Altaf R, Abdulla A, Oudan H: Effect of midazolam, dexamethasone and their combination on the prevention of nausea and vomiting following strabismus repair in children. Eur J Anaesthesiol 24:697-701, 2007.
290. Nilsson A, Persson MP, Hartvig P, Wide L: Effect of total intravenous anaesthesia with midazolam/alfentanil on the adrenocortical and hyperglycaemic response to abdominal surgery. Acta Anaesthesiol Scand 32:379-382, 1988.
291. Brogden RN, Goa KL: Flumazenil: A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as a benzodiazepine antagonist. Drugs 42:1061-1089, 1991.
292. File SE, Pellow S: Intrinsic actions of the benzodiazepine receptor antagonist Ro 15-1788. Psychopharmacology (Berl) 88:1-11, 1986.
293. Lauven PM, Schwilden H, Stoeckel H, Greenblatt DJ: The effects of a benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 in the presence of stable concentrations of midazolam. Anesthesiology 63:61-64, 1985.
294. Cumin R, Bonetti EP, Scherschlicht R, Haefely WE: Use of the specific benzodiazepine antagonist, Ro 15-1788, in studies of physiological dependence on benzodiazepines. Experientia 38:833-834, 1982.
295. Hunkeler W: Preclinical research findings with flumazenil (Ro15-1788, Anexate): Chemistry. Eur J Anaesthesiol Suppl 2:37, 1988.
296. Klotz U, Kanto J: Pharmacokinetics and clinical use of flumazenil (Ro 15-1788). Clin Pharmacokinet 14:1-12, 1988.
297. Kleinberger G, Grimm G, Laggner A, et al: Weaning patients from mechanical ventilation by benzodiazepine antagonist Ro15-1788. Lancet 2:268-269, 1985.
298. Mendelson WB: Neuropharmacology of sleep induction by benzodiazepines. Crit Rev Neurobiol 6:221-232, 1992.
299. Wolf J, Friberg L, Jensen J, et al: The effect of the benzodiazepine antagonist flumazenil on regional cerebral blood flow in human volunteers. Acta Anaesthesiol Scand 34:628-631, 1990.
300. Yokoyama M, Benson KT, Arakawa K, Goto H: Effects of flumazenil on intravenous lidocaine-induced convulsions and anticonvulsant property of diazepam in rats. Anesth Analg 75:87-90, 1992.
301. Samson Y, Hantraye P, Baron JC, et al: Kinetics and displacement of [11C]RO 15-1788, a benzodiazepine antagonist, studied in human brain *in vivo* by positron tomography. Eur J Pharmacol 110:247-251, 1985.
302. Forster A, Juge O, Louis M, Nahory A: Effects of a specific benzodiazepine antagonist (RO 15-1788) on cerebral blood flow. Anesth Analg 66:309-313, 1987.
303. Rouiller M, Forster A, Gemperle M: [Assessment of the efficacy and tolerance of a benzodiazepine antagonist (Ro 15-1788)]. Ann Fr Anesth Reanim 6:1-6, 1987.
304. Weinbrum A, Geller E: The respiratory effects of reversing midazolam sedation with flumazenil in the presence or absence of narcotics. Acta Anaesthesiol Scand Suppl 92:65-69, 1990.
305. Duka T, Ackenheil M, Noderer J, et al: Changes in noradrenaline plasma levels and behavioural responses induced by benzodiazepine agonists with the benzodiazepine antagonist Ro 15-1788. Psychopharmacology (Berl) 90:351-357, 1986.
306. Nilsson A: Autonomic and hormonal responses after the use of midazolam and flumazenil. Acta Anaesthesiol Scand Suppl 92:51-54, 1990.
307. Ghoneim MM, Dembo JB, Block RI: Time course of antagonism of sedative and amnesic effects of diazepam by flumazenil. Anesthesiology 70:899-904, 1989.
308. White PF, Way WL, Trevor AJ: Ketamine—its pharmacology and therapeutic uses. Anesthesiology 56:119-136, 1982.
309. Cohen MG, Chan SL, Bhargava HN, Trevor AJ: Inhibition of mammalian brain acetylcholinesterase by ketamine. Biochem Pharmacol 23:1647-1652, 1974.
310. Herd DW, Anderson BJ, Holford NH: Modeling the norketamine metabolite in children and the implications for analgesia. Paediatr Anaesth 17:831-840, 2007.
311. Clements JA, Nimmo WS: Pharmacokinetics and analgesic effect of ketamine in man. Br J Anaesth 53:27-30, 1981.
312. Grant IS, Nimmo WS, Clements JA: Pharmacokinetics and analgesic effects of i.m. and oral ketamine. Br J Anaesth 53:805-810, 1981.
313. Edwards SR, Minto CF, Mather LE: Concurrent ketamine and alfentanil administration: pharmacokinetic considerations. Br J Anaesth 88:94-100, 2002.
314. Absalom AR, Lee M, Menon DK, et al: Predictive performance of the Domino, Hijazi, and Clements models during low-dose target-controlled ketamine infusions in healthy volunteers. Br J Anaesth 98:615-623, 2007.
315. Geisslinger G, Hering W, Thomann P, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ketamine enantiomers in surgical patients using a stereoselective analytical method. Br J Anaesth 70:666-671, 1993.
316. White M, de Graaff P, Renshof B, et al: Pharmacokinetics of S(+) ketamine derived from target controlled infusion. Br J Anaesth 96:330-334, 2006.
317. Schuttler J, Stanski DR, White PF, et al: Pharmacodynamic modeling of the EEG effects of ketamine and its enantiomers in man. J Pharmacokinet Biopharm 15:241-253, 1987.
318. Yanagihara Y, Ohtani M, Kariya S, et al: Plasma concentration profiles of ketamine and norketamine after administration of various ketamine preparations to healthy Japanese volunteers. Biopharm Drug Dispos 24:37-43, 2003.
319. Grant IS, Nimmo WS, McNicol LR, Clements JA: Ketamine disposition in children and adults. Br J Anaesth 55:1107-1111, 1983.
320. Adams HA, Thiel A, Jung A, et al: [Studies using S-(+)-ketamine on probands: Endocrine and circulatory reactions, recovery and dream experiences]. Anaesthesist 41:588-596, 1992.
321. Kharasch ED, Labroo R: Metabolism of ketamine stereoisomers by human liver microsomes. Anesthesiology 77:1201-1207, 1992.
322. Okamoto GU, Duperon DF, Jedrychowski JR: Clinical evaluation of the effects of ketamine sedation on pediatric dental patients. J Clin Pediatr Dent 16:253-257, 1992.
323. Doenicke A, Kugler J, Mayer M, et al: [Ketamine racemate or S-(+)-ketamine and midazolam: The effect on vigilance, efficacy and subjective findings]. Anaesthetist 41:610-618, 1992.
324. Chapman V, Dickenson AH: The combination of NMDA antagonism and morphine produces profound antinociception in the rat dorsal horn. Brain Res 573:321-323, 1992.
325. Kissin I, Bright CA, Bradley EL Jr: The effect of ketamine on opioid-induced acute tolerance: Can it explain reduction of opioid consumption with ketamine-opioid analgesic combinations? Anesth Analg 91:1483-1488, 2000.
326. Sparks DL, Corssen G, Aizenman B, Black J: Further studies of the neural mechanisms of ketamine-induced anesthesia in the rhesus monkey. Anesth Analg 54:189-195, 1975.
327. Massopust LC Jr, Wolin LR, Albin MS: Electrophysiologic and behavioral responses to ketamine hydrochloride in the Rhesus monkey. Anesth Analg 51:329-341, 1972.
328. Ohtani M, Kikuchi H, Kitahata LM, et al: Effects of ketamine on nociceptive cells in the medial medullary reticular formation of the cat. Anesthesiology 51:414-417, 1979.
329. Sprenger T, Valet M, Woltmann R, et al: Imaging pain modulation by subanesthetic S-(+)-ketamine. Anesth Analg 103:729-737, 2006.
330. Frenkel C, Urban BW: Molecular actions of racemic ketamine on human CNS sodium channels. Br J Anaesth 69:292-297, 1992.
331. Finck A, Ngai S: A possible mechanism of ketamine-induced analgesia. Anesthesiology 51:S34, 1979.
332. Freye E, Latasch L, Schmidhammer H: [Pharmacodynamic effects of S-(+)-ketamine on EEG, evoked potentials and respiration: A study in the awake dog]. Anaesthetist 41:527-533, 1992.
333. Irifune M, Shimizu T, Nomoto M, Fukuda T: Ketamine-induced anesthesia involves the *N*-methyl-D-aspartate receptor-channel complex in mice. Brain Res 596:1-9, 1992.
334. Oye I, Paulsen O, Maurset A: Effects of ketamine on sensory perception: Evidence for a role of *N*-methyl-D-aspartate receptors. J Pharmacol Exp Ther 260:1209-1213, 1992.
335. Nagasaka H, Nagasaka I, Sato I, et al: The effects of ketamine on the excitation and inhibition of dorsal horn WDR neuronal activity induced by bradykinin injection into the femoral artery in cats after spinal cord transection. Anesthesiology 78:722-732, 1993.
336. Kayama Y, Iwama K: The EEG, evoked potentials, and single-unit activity during ketamine anesthesia in cats. Anesthesiology 36:316-328, 1972.
337. Shapiro H, Wyte S, Harria A: Ketamine anaesthesia in patients with intracranial pathology. Br J Anaesth 44:1200, 1972.
338. Thorsen T, Gran L: Ketamine/diazepam infusion anaesthesia with special attention to the effect on cerebrospinal fluid pressure and arterial blood pressure. Acta Anaesthesiol Scand 24:1-4, 1980.
339. Dawson B, Michenfelder JD, Theye RA: Effects of ketamine on canine cerebral blood flow and metabolism: Modification by prior administration of thiopental. Anesth Analg 50:443-447, 1971.
340. Reeker W, Werner C, Mollenberg O, et al: High-dose S(+)-ketamine improves neurological outcome following incomplete cerebral ischemia in rats. Can J Anaesth 47:572-578, 2000.
341. Engelhard K, Werner C, Eberspacher E, et al: The effect of the alpha 2-agonist dexmedetomidine and the *N*-methyl-D-aspartate antagonist S(+)-ketamine on the expression of apoptosis-regulating proteins after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats. Anesth Analg 96:524-531, 2003.
342. Mellon RD, Simone AF, Rappaport BA: Use of anesthetic agents in neonates and young children. Anesth Analg 104:509-520, 2007.
343. Anand KJ: Anesthetic neurotoxicity in newborns: Should we change clinical practice? Anesthesiology 107:2-4, 2007.
344. Garfield JM, Garfield FB, Stone JG, et al: A comparison of psychologic responses to ketamine and thiopental-nitrous oxide-halothane anesthesia. Anesthesiology 36:329-338, 1972.
345. Corssen G, Reves J, Stanley T: Neuroleptanalgesia and neuroleptanesthesia. *In*: Intravenous Anesthesia and Analgesia. Philadelphia, Lea & Febiger, 1988, p 175.
346. Sussman DR: A comparative evaluation of ketamine anesthesia in children and adults. Anesthesiology 40:459-464, 1974.
347. Khorramzadeh E, Lotfy AO: Personality predisposition and emergence phenomena with ketamine. Psychosomatics 17:94-95, 1976.
348. Hejja P, Galloon S: A consideration of ketamine dreams. Can Anaesth Soc J 22:100-105, 1975.
349. Wulfsohn NL: Ketamine dosage for induction

based on lean body mass. Anesth Analg 51:299-305, 1972.
350. Dundee J, Lilburn J: Ketamine-lorazepam: Attenuation of the psychic sequelae of ketamine by lorazepam. Anaesthesia 37:312, 1977.
351. Kothary S, Zsigmond E: A double-blind study of the effective anti-hallucinatory doses of diazepam prior to ketamine anesthesia. Clin Pharmacol Ther 21:108, 1977.
352. Doenicke A, Angster R, Mayer M, et al: [The action of S-(+)-ketamine on serum catecholamine and cortisol: A comparison with ketamine racemate]. Anaesthetist 41:597-603, 1992.
353. Soliman M, Brinale G, Kuster G: Response to hypercapnia under ketamine anaesthesia. Can Anaesth Soc J 22:486, 1975.
354. Dillon J: Clinical experience with repeated ketamine administration for procedures requiring anesthesia. *In* Kreuscher H (ed): Ketamine. Berlin, Springer–Verlag, 1969.
355. Hamza J, Ecoffey C, Gross JB: Ventilatory response to CO_2 following intravenous ketamine in children. Anesthesiology 70:422-425, 1989.
356. Corssen G, Gutierrez J, Reves JG, Huber FC Jr: Ketamine in the anesthetic management of asthmatic patients. Anesth Analg 51:588-596, 1972.
357. Hirshman CA, Downes H, Farbood A, Bergman NA: Ketamine block of bronchospasm in experimental canine asthma. Br J Anaesth 51:713-718, 1979.
358. Wanna HT, Gergis SD: Procaine, lidocaine, and ketamine inhibit histamine-induced contracture of guinea pig tracheal muscle *in vitro*. Anesth Analg 57:25-27, 1978.
359. Sarma VJ: Use of ketamine in acute severe asthma. Acta Anaesthesiol Scand 36:106-107, 1992.
360. Sonntag H, Heiss HW, Knoll D, et al: [Myocardial perfusion and myocardial oxygen consumption in patients during the induction of anesthesia using dehydrobenzperidol-fentanyl or ketamine]. Z Kreislaufforsch 61:1092-1105, 1972.
361. Zsigmond E, Domino E: Clinical pharmacology and current uses of ketamine. *In* Aldrete J, Stanley T (eds): Trends in Intravenous Anesthesia. Chicago, Year Book, 1980, p 283.
362. Savege TM, Colvin MP, Weaver EJ, et al: A comparison of some cardiorespiratory effects of althesin and ketamine when used for induction of anaesthesia in patients with cardiac disease. Br J Anaesth 48:1071-1081, 1976.
363. Morray JP, Lynn AM, Stamm SJ, et al: Hemodynamic effects of ketamine in children with congenital heart disease. Anesth Analg 63:895-899, 1984.
364. Greeley WJ, Bushman GA, Davis DP, Reves JG: Comparative effects of halothane and ketamine on systemic arterial oxygen saturation in children with cyanotic heart disease. Anesthesiology 65:666-668, 1986.
365. Ogawa A, Uemura M, Kataoka Y, et al: Effects of ketamine on cardiovascular responses mediated by *N*-methyl-D-aspartate receptor in the rat nucleus tractus solitarius. Anesthesiology 78:163-167, 1993.
366. Ivankovich AD, Miletich DJ, Reimann C, et al: Cardiovascular effects of centrally administered ketamine in goats. Anesth Analg 53:924-933, 1974.
367. Balfors E, Haggmark S, Nyhman H, et al: Droperidol inhibits the effects of intravenous ketamine on central hemodynamics and myocardial oxygen consumption in patients with generalized atherosclerotic disease. Anesth Analg 62:193-197, 1983.
368. Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Warltier DC: Ketamine depresses myocardial contractility as evaluated by the preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs with autonomic nervous system blockade. Anesthesiology 76:564-572, 1992.
369. Urthaler F, Walker A, James T: Comparison of the inotropic action of morphine and ketamine studied in canine cardiac muscle. J Thorac Cardiovasc Surg 72:142, 1976.
370. Stowe DF, Bosnjak ZJ, Kampine JP: Comparison of etomidate, ketamine, midazolam, propofol, and thiopental on function and metabolism of isolated hearts. Anesth Analg 74:547-558, 1992.
371. Endou M, Hattori Y, Nakaya H, et al: Electrophysiologic mechanisms responsible for inotropic responses to ketamine in guinea pig and rat myocardium. Anesthesiology 76:409-418, 1992.
372. Salt PJ, Barnes PK, Beswick FJ: Inhibition of neuronal and extraneuronal uptake of noradrenaline by ketamine in the isolated perfused rat heart. Br J Anaesth 51:835-838, 1979.
373. Reves J, Flezzani P, Kissin I: Pharmacology of intravenous anesthetic induction drugs. *In* Kaplan J (ed): Cardiac Anesthesia. Orlando, FL, Grune & Stratton, 1987, p 125.
374. Munro HM, Sleigh JW, Paxton LD: The cardiovascular response to ketamine: The effects of clonidine and lignocaine. Acta Anaesthesiol Scand 37:75-78, 1993.
375. Hatano S, Keane D, Boggs R: Diazepam-ketamine anaesthesia for open heart surgery: A «micromini» drip administration technique. Can J Anaesth 23:648, 1976.
376. Bidwal A, Stanley T, Graves C: The effects of ketamine on cardiovascular dynamics during halothane and enflurane anesthesia. Anesth Analg 54:588, 1975.
377. Corssen G, Reves J, Carter J: Neuroleptanesthesia, dissociative anesthesia, and hemorrhage. Int Anesthesiol Clin 12:145, 1974.
378. Van der Linden P, Gilbart E, Engelman E, et al: Comparison of halothane, isoflurane, alfentanil, and ketamine in experimental septic shock. Anesth Analg 70:608-617, 1990.
379. Kingston H, Bretherton K, Holloway A: A comparison between ketamine and diazepam as induction agents for pericardectomy. Anaesth Intensive Care 6:66, 1978.
380. Fletcher JE, Rosenberg H, Lizzo FH: Effects of droperidol, haloperidol and ketamine on halothane, succinylcholine and caffeine contractures: Implications for malignant hyperthermia. Acta Anaesthesiol Scand 33:187-192, 1989.
381. Raza SM, Masters RW, Zsigmond EK: Haemodynamic stability with midazolam-ketamine-sufentanil analgesia in cardiac surgical patients. Can J Anaesth 36:617-623, 1989.
382. Elia N, Tramer MR: Ketamine and postoperative pain—a quantitative systematic review of randomised trials. Pain 113:61-70, 2005.
383. Sveticic G, Gentilini A, Eichenberger U, et al: Combinations of morphine with ketamine for patient-controlled analgesia: A new optimization method. Anesthesiology 98:1195-1205, 2003.
384. Adam F, Chauvin M, Du Manoir B, et al: Small-dose ketamine infusion improves postoperative analgesia and rehabilitation after total knee arthroplasty. Anesth Analg 100:475-480, 2005.
385. Visser E, Schug SA: The role of ketamine in pain management. Biomed Pharmacother 60:341-348, 2006.
386. Lavand'homme P, De Kock M, Waterloos H: Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. Anesthesiology 103:813-820, 2005.
387. Suzuki M, Haraguti S, Sugimoto K, et al: Low-dose intravenous ketamine potentiates epidural analgesia after thoracotomy. Anesthesiology 105:111-119, 2006.
388. Eisenach JC, Yaksh TL: Epidural ketamine in healthy children—what's the point? Anesth Analg 96:626; author reply 627, 2003.
389. Groeneveld A, Inkson T: Ketamine: A solution to procedural pain in burned children. Can Nurse 88:28-31, 1992.
390. Thompson G, Moore D: Ketamine, diazepam, and Innovar: A computerized comparative study. Anesth Analg 50:458, 1971.
391. Korttila K, Levanen J: Untoward effects of ketamine combined with diazepam for supplementing conduction anaesthesia in young and middle-aged adults. Acta Anaesthesiol Scand 22:640-648, 1978.
392. Friedberg BL: Propofol-ketamine technique. Aesthetic Plast Surg 17:297-300, 1993.
393. Himmelseher S, Durieux ME: Revising a dogma: Ketamine for patients with neurological injury? Anesth Analg 101:524-534, 2005.
394. Fuchs C, Schwabe M: [Rectal premedication using ketamine-dehydrobenzperidol-atropine in childhood]. Anaesthesiol Reanim 15:322-326, 1990.
395. Gutstein HB, Johnson KL, Heard MB, Gregory GA: Oral ketamine preanesthetic medication in children. Anesthesiology 76:28-33, 1992.
396. Tobias JD, Phipps S, Smith B, Mulhern RK: Oral ketamine premedication to alleviate the distress of invasive procedures in pediatric oncology patients. Pediatrics 90:537-541, 1992.
397. Shapiro H: Intracranial hypertension: Therapeutic and anesthetic considerations. Anesthesiology 43:445, 1971.
398. Reves JG, Lell WA, McCracken LE Jr, et al: Comparison of morphine and ketamine anesthetic techniques for coronary surgery: A randomized study. South Med J 71:33-36, 1978.
399. Malinovsky JM, Lepage JY, Cozian A, et al: Is ketamine or its preservative responsible for neurotoxicity in the rabbit? Anesthesiology 78:109-115, 1993.
400. Janssen P, Niemegeers J, Schellekens K: Etomidate, R-(+)-Ethyl-1-(alpha-methyl-benzyl)imidazole-5-carboxylate (R 16659): A potent, short-acting and relatively atoxic intravenous hypnotic agent in rats. Arzneimittelforschung 21:1234, 1971.
401. Ledingham IM, Watt I: Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients. Lancet 1:1270, 1983.
402. Wagner RL, White PF: Etomidate inhibits adrenocortical function in surgical patients. Anesthesiology 61:647-651, 1984.
403. Longnecker DE: Stress free: To be or not to be? Anesthesiology 61:643-644, 1984.
404. Owen H, Spence AA: Etomidate. Br J Anaesth 56:555-557, 1984.
405. Doenicke A, Roizen MF, Nebauer AE, et al: A comparison of two formulations for etomidate, 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HPCD) and propylene glycol. Anesth Analg 79:933-939, 1994.
406. Hadzija BW, Lubarsky DA: Compatibility of etomidate, thiopental sodium, and propofol injections with drugs commonly administered during induction of anesthesia. Am J Health Syst Pharm 52:997-999, 1995.
407. Nimmo W, Miller M: Pharmacology of etomidate. *In* Brown B (ed): New Pharmacologic Vistas in Anesthesia. Philadelphia, FA Davis, 1983, p 83.
408. Dundee J, Zacharias M: Etomidate. *In* Dundee J (ed): Current Topics in Anaesthesia Series 1. London, Arnold, 1979, p 46.
409. Fragen RJ, Caldwell N: Comparison of a new formulation of etomidate with thiopental—side effects and awakening times. Anesthesiology 50:242-244, 1979.
410. Giese JL, Stockham RJ, Stanley TH, et al: Etomidate versus thiopental for induction of anesthesia. Anesth Analg 64:871-876, 1985.
411. Wells JK: Comparison of ICI 35868, etomidate and methohexitone for day-case anaesthesia. Br J Anaesth 57:732-735, 1985.
412. Linton DM, Thornington RE: Etomidate as a rectal induction agent, part II: A clinical study in children. S Afr Med J 64:309-310, 1983.
413. Fragen RJ, Avram MJ, Henthorn TK, Caldwell NJ: A pharmacokinetically designed etomidate infusion regimen for hypnosis. Anesth Analg 62:654-

660, 1983.
414. Sear JW, Walters FJ, Wilkins DG, Willatts SM: Etomidate by infusion for neuroanaesthesia: Kinetic and dynamic interactions with nitrous oxide. Anaesthesia 39:12-18, 1984.
415. Fragen R, Shanks C, Molteni A: Effect on plasma cortisol concentration of a single induction dose of etomidate or thiopentone. Lancet 2:625, 1983.
416. Schuttler J, Schwilden H, Stoeckel H: Infusion strategies to investigate the pharmacokinetics and pharmacodynamics of hypnotic drugs: Etomidate as an example. Eur J Anaesthesiol 2:133-142, 1985.
417. Meuldermans W, Heykants J: The plasma protein binding and distribution of etomidate in dog, rat and human blood. Arch Int Pharmacodyn Ther 221:150, 1976.
418. Johnson KB, Egan TD, Layman J, et al: The influence of hemorrhagic shock on etomidate: A pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. Anesth Analg 96:1360-1368, 2003.
419. van Beem H, Manger FW, van Boxtel C, van Bentem N: Etomidate anaesthesia in patients with cirrhosis of the liver: Pharmacokinetic data. Anaesthesia 38(Suppl):61-62, 1983.
420. Arden JR, Holley FO, Stanski DR: Increased sensitivity to etomidate in the elderly: Initial distribution versus altered brain response. Anesthesiology 65:19-27, 1986.
421. Evans RH, Hill RG: The GABA-mimetic action of etomidate [proceedings]. Br J Pharmacol 61:484P, 1977.
422. Lingamaneni R, Hemmings HC Jr: Differential interaction of anaesthetics and antiepileptic drugs with neuronal Na+ channels, Ca2+ channels, and GABA(A) receptors. Br J Anaesth 90:199-211, 2003.
423. Blednov YA, Jung S, Alva H, et al: Deletion of the $alpha_1$ or $beta_2$ subunit of $GABA_A$ receptors reduces actions of alcohol and other drugs. J Pharmacol Exp Ther 304:30-36, 2003.
424. Cold GE, Eskesen V, Eriksen H, et al: CBF and $CMRO_2$ during continuous etomidate infusion supplemented with N_2O and fentanyl in patients with supratentorial cerebral tumour: A dose-response study. Acta Anaesthesiol Scand 29:490-494, 1985.
425. Dearden NM, McDowall DG: Comparison of etomidate and althesin in the reduction of increased intracranial pressure after head injury. Br J Anaesth 57:361-368, 1985.
426. Modica PA, Tempelhoff R: Intracranial pressure during induction of anaesthesia and tracheal intubation with etomidate-induced EEG burst suppression. Can J Anaesth 39:236-241, 1992.
427. Renou A, Vernhiet J, Macrez P: Cerebral blood flow and metabolism during etomidate anaesthesia in man. Br J Anaesth 50:1047, 1978.
428. Tulleken CA, van Dieren A, Jonkman J, Kalenda Z: Clinical and experimental experience with etomidate as a brain protective agent. J Cereb Blood Flow Metab 2(Suppl 1):S92-S97, 1982.
429. Takanobu S, Piyush M, Drummond J: A comparison of the cerebral protective effects of etomidate, thiopental, and isoflurane in a model of forebrain ischemia in the rat. Anesth Analg 76:990, 1993.
430. Drummond JC, Cole DJ, Patel PM, Reynolds LW: Focal cerebral ischemia during anesthesia with etomidate, isoflurane, or thiopental: A comparison of the extent of cerebral injury. Neurosurgery 37:742-748, 1995.
431. Guo J, White J, Batjer H: Limited protective effects of etomidate during brainstem ischemia in dogs. J Neurosurg 82:278, 1995.
432. Ghoneim MM, Yamada T: Etomidate: A clinical and electroencephalographic comparison with thiopental. Anesth Analg 56:479-485, 1977.
433. Lees NW, Hendry JG: Etomidate in urological outpatient anaesthesia: A clinical evaluation. Anaesthesia 32:592-597, 1977.
434. Ebrahim E, DeBoer G, Luders H: Effect of etomidate on the electroencephalogram of patients with epilepsy. Anesth Analg 65:1004, 1986.
435. Thornton C, Heneghan CP, Navaratnarajah M, et al: Effect of etomidate on the auditory evoked response in man. Br J Anaesth 57:554-561, 1985.
436. Guldager H, Sondergaard I, Jensen FM, Cold G: Basophil histamine release in asthma patients after *in vitro* provocation with Althesin and etomidate. Acta Anaesthesiol Scand 29:352-353, 1985.
437. Morgan M, Lumley J, Whitwam JG: Respiratory effects of etomidate. Br J Anaesth 49:233-236, 1977.
438. Colvin MP, Savege TM, Newland PE, et al: Cardiorespiratory changes following induction of anaesthesia with etomidate in patients with cardiac disease. Br J Anaesth 51:551-556, 1979.
439. Craig J, Cooper GM, Sear JW: Recovery from day-case anaesthesia: Comparison between methohexitone, Althesin and etomidate. Br J Anaesth 54:447-451, 1982.
440. Ouedraogo N, Marthan R, Roux E: The effects of propofol and etomidate on airway contractility in chronically hypoxic rats. Anesth Analg 96:1035-1041, 2003.
441. Ogawa K, Tanaka S, Murray PA: Inhibitory effects of etomidate and ketamine on endothelium-dependent relaxation in canine pulmonary artery. Anesthesiology 94:668-677, 2001.
442. Gooding JM, Weng JT, Smith RA, et al: Cardiovascular and pulmonary responses following etomidate induction of anesthesia in patients with demonstrated cardiac disease. Anesth Analg 58:40-41, 1979.
443. Gooding JM, Corssen G: Effect of etomidate on the cardiovascular system. Anesth Analg 56:717-719, 1977.
444. Criado A, Maseda J, Navarro E, et al: Induction of anaesthesia with etomidate: Haemodynamic study of 36 patients. Br J Anaesth 52:803-806, 1980.
445. Lischke V, Wilke HJ, Probst S, et al: Prolongation of the QT-interval during induction of anesthesia in patients with coronary artery disease. Acta Anaesthesiol Scand 38:144-148, 1994.
446. Allolio B, Dorr H, Stuttmann R: Effect of a single bolus dose of etomidate upon eight major corticosteroid hormones and plasma ACTH. Clin Endocrinol (Oxf) 22:281, 1985.
447. Lamberts SW, Bons EG, Bruining HA, de Jong FH: Differential effects of the imidazole derivatives etomidate, ketoconazole and miconazole and of metyrapone on the secretion of cortisol and its precursors by human adrenocortical cells. J Pharmacol Exp Ther 240:259-264, 1987.
448. Boidin MP: Steroid response to ACTH and to ascorbinic acid during infusion of etomidate for general surgery. Acta Anaesthesiol Belg 36:15-22, 1985.
449. Duthie DJ, Fraser R, Nimmo WS: Effect of induction of anaesthesia with etomidate on corticosteroid synthesis in man. Br J Anaesth 57:156-159, 1985.
450. Crozier TA, Beck D, Schlaeger M, et al: Endocrinological changes following etomidate, midazolam, or methohexital for minor surgery. Anesthesiology 66:628-635, 1987.
451. Crozier TA, Schlaeger M, Wuttke W, Kettler D: [TIVA with etomidate-fentanyl versus midazolam-fentanyl: The perioperative stress of coronary surgery overcomes the inhibition of cortisol synthesis caused by etomidate-fentanyl anesthesia]. Anaesthetist 43:605-613, 1994.
452. Lundy JB, Slane ML, Frizzi JD: Acute adrenal insufficiency after a single dose of etomidate. J Intensive Care Med 22:111-117, 2007.
453. St Pierre M, Dunkel M, Rutherford A, Hering W: Does etomidate increase postoperative nausea? A double-blind controlled comparison of etomidate in lipid emulsion with propofol for balanced anaesthesia. Eur J Anaesthesiol 17:634-641, 2000.
454. Korttila K, Aromaa U: Venous complications after intravenous injection of diazepam, flunitrazepam, thiopentone and etomidate. Acta Anaesthesiol Scand 24:227, 1980.
455. Galloway PA, Nicoll JM, Leiman BC: Pain reduction with etomidate injection. Anaesthesia 37:352-353, 1982.
456. Doenicke AW, Roizen MF, Hoernecke R, et al: Solvent for etomidate may cause pain and adverse effects. Br J Anaesth 83:464-466, 1999.
457. Huter L, Schreiber T, Gugel M, Schwarzkopf K: Low-dose intravenous midazolam reduces etomidate-induced myoclonus: A prospective, randomized study in patients undergoing elective cardioversion. Anesth Analg 105:1298-1302, 2007.
458. Olkkola KT, Tammisto T: Quantitation of the interaction of rocuronium bromide with etomidate, fentanyl, midazolam, propofol, thiopentone, and isoflurane using closed-loop feedback control of infusion of rocuronium. Eur J Anaesthesiol Suppl 9:99-100, 1994.
459. Famewo C, Odugbesan C: Further experience with etomidate. Can Anaesth Soc J 25:130, 1978.
460. Van de Wiele B, Rubinstein E, Peacock W, Martin N: Propylene glycol toxicity caused by prolonged infusion of etomidate. J Neurosurg Anesthesiol 7:259-262, 1995.
461. Shulman MS, Edelmann R: Use of etomidate for elective cardioversion. Anesthesiology 68:656, 1988.
462. Schuttler J, Schwilden H, Stoekel H: Pharmacokinetics as applied to total intravenous anaesthesia: Practical implications. Anaesthesia 38(Suppl):53-56, 1983.
463. de Bruijn NP, Hlatky MA, Jacobs JR, et al: General anesthesia during percutaneous transluminary coronary angioplasty for acute myocardial infarction: Results of a randomized controlled clinical trial. Anesth Analg 68:201-207, 1989.
464. Avramov MN, Husain MM, White PF: The comparative effects of methohexital, propofol, and etomidate for electroconvulsive therapy. Anesth Analg 81:596-602, 1995.
465. Ledingham I, Finlay W, Watt I: Etomidate and adrenocortical function [letter]. Lancet 1434, 1983.
466. Maze M, Tranquilli W: Alpha-2 adrenoceptor agonists: Defining the role in clinical anesthesia. Anesthesiology 74:581-605, 1991.
467. Kaukinen S, Kaukinen L, Eerola R: Preoperative and postoperative use of clonidine with neurolept anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 23:113-120, 1979.
468. Bloor BC, Flacke WE: Reduction in halothane anesthetic requirement by clonidine, an alpha-adrenergic agonist. Anesth Analg 61:741-745, 1982.
469. Gerlach AT, Dasta JF: Dexmedetomidine: An updated review. Ann Pharmacother 41:245-252, 2007.
470. Tobias JD: Dexmedetomidine: applications in pediatric critical care and pediatric anesthesiology. Pediatr Crit Care Med 8:115-131, 2007.
471. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ: Dexmedetomidine. Drugs 59:263-268, 2000.
472. Virtanen R, Savola JM, Saano V, Nyman L: Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha 2-adrenoceptor agonist. Eur J Pharmacol 150:9-14, 1988.
473. Dyck JB, Maze M, Haack C, et al: Computer-controlled infusion of intravenous dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. Anesthesiology 78:821-828, 1993.
474. Dyck JB, Maze M, Haack C, et al: The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. Anesthesiology 78:813-820, 1993.
475. De Wolf AM, Fragen RJ, Avram MJ, et al: The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volun-

teers with severe renal impairment. Anesth Analg 93:1205-1209, 2001.
476. Venn RM, Karol MD, Grounds RM: Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive caret. Br J Anaesth 88:669-675, 2002.
477. Aantaa R, Jalonen J: Perioperative use of alpha$_2$-adrenoceptor agonists and the cardiac patient. Eur J Anaesthesiol 23:361-372, 2006.
478. Paris A, Tonner PH: Dexmedetomidine in anaesthesia. Curr Opin Anaesthesiol 18:412-418, 2005.
479. Guo TZ, Jiang JY, Buttermann AE, Maze M: Dexmedetomidine injection into the locus ceruleus produces antinociception. Anesthesiology 84:873-881, 1996.
480. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, et al: Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. Anaesthesia 54:1136-1142, 1999.
481. Venn RM, Hell J, Grounds RM: Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. Crit Care 4:302-308, 2000.
482. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB: Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. N Engl J Med 342:1471-1477, 2000.
483. Nelson LE, Lu J, Guo T, et al: The alpha$_2$-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. Anesthesiology 98:428-436, 2003.
484. Nacif–Coelho C, Correa–Sales C, Chang LL, Maze M: Perturbation of ion channel conductance alters the hypnotic response to the alpha 2-adrenergic agonist dexmedetomidine in the locus coeruleus of the rat. Anesthesiology 81:1527-1534, 1994.
485. Angst MS, Ramaswamy B, Davies MF, Maze M: Comparative analgesic and mental effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine and alfentanil in humans. Anesthesiology 101:744-752, 2004.
486. Ramsay MA, Luterman DL: Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic agent. Anesthesiology 101:787-790, 2004.
487. Aho M, Erkola O, Kallio A, et al: Comparison of dexmedetomidine and midazolam sedation and antagonism of dexmedetomidine with atipamezole. J Clin Anesth 5:194-203, 1993.
488. Reid K, Hayashi Y, Guo TZ, et al: Chronic administration of an alpha 2 adrenergic agonist desensitizes rats to the anesthetic effects of dexmedetomidine. Pharmacol Biochem Behav 47:171-175, 1994.
489. Maccioli GA: Dexmedetomidine to facilitate drug withdrawal. Anesthesiology 98:575-577, 2003.
490. Davies MF, Haimor F, Lighthall G, Clark JD: Dexmedetomidine fails to cause hyperalgesia after cessation of chronic administration. Anesth Analg 96:195-200, 2003.
491. Hayashi Y, Guo TZ, Maze M: Hypnotic and analgesic effects of the alpha 2-adrenergic agonist dexmedetomidine in morphine-tolerant rats. Anesth Analg 83:606-610, 1996.
492. Asano T, Dohi S, Ohta S, et al: Antinociception by epidural and systemic alpha(2)-adrenoceptor agonists and their binding affinity in rat spinal cord and brain. Anesth Analg 90:400-407, 2000.
493. Tryba M, Gehling M: Clonidine—a potent analgesic adjuvant. Curr Opin Anaesthesiol 15:511-517, 2002.
494. Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W: Alpha(2)-adrenergic agonists for regional anesthesia: A clinical review of clonidine (1984-1995). Anesthesiology 85:655-674, 1996.
495. Eisenach JC, Shafer SL, Bucklin BA, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraspinal dexmedetomidine in sheep. Anesthesiology 80:1349-1359, 1994.
496. Aho MS, Erkola OA, Scheinin H, et al: Effect of intravenously administered dexmedetomidine on pain after laparoscopic tubal ligation. Anesth Analg 73:112-118, 1991.
497. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, et al: Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. Anesth Analg 90:699-705, 2000.
498. Cortinez LI, Hsu YW, Sum–Ping ST, et al: Dexmedetomidine pharmacodynamics, part II: Crossover comparison of the analgesic effect of dexmedetomidine and remifentanil in healthy volunteers. Anesthesiology 101:1077-1083, 2004.
499. Maier C, Steinberg GK, Sun GH, et al: Neuroprotection by the alpha 2-adrenoreceptor agonist dexmedetomidine in a focal model of cerebral ischemia. Anesthesiology 79:306-312, 1993.
500. Hoffman WE, Kochs E, Werner C, et al: Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat: Reversal by the alpha 2-adrenergic antagonist atipamezole. Anesthesiology 75:328-332, 1991.
501. Kuhmonen J, Pokorny J, Miettinen R, et al: Neuroprotective effects of dexmedetomidine in the gerbil hippocampus after transient global ischemia. Anesthesiology 87:371-377, 1997.
502. Engelhard K, Werner C, Kaspar S, et al: Effect of the alpha2-agonist dexmedetomidine on cerebral neurotransmitter concentrations during cerebral ischemia in rats. Anesthesiology 96:450-457, 2002.
503. Talke P, Bickler PE: Effects of dexmedetomidine on hypoxia-evoked glutamate release and glutamate receptor activity in hippocampal slices. Anesthesiology 85:551-557, 1996.
504. Talke P, Tong C, Lee HW, et al: Effect of dexmedetomidine on lumbar cerebrospinal fluid pressure in humans. Anesth Analg 85:358-364, 1997.
505. Karlsson BR, Forsman M, Roald OK, et al: Effect of dexmedetomidine, a selective and potent alpha 2-agonist, on cerebral blood flow and oxygen consumption during halothane anesthesia in dogs. Anesth Analg 71:125-129, 1990.
506. Zornow MH, Fleischer JE, Scheller MS, et al: Dexmedetomidine, an alpha 2-adrenergic agonist, decreases cerebral blood flow in the isoflurane-anesthetized dog. Anesth Analg 70:624-630, 1990.
507. Zornow MH, Maze M, Dyck JB, Shafer SL: Dexmedetomidine decreases cerebral blood flow velocity in humans. J Cereb Blood Flow Metab 13:350-353, 1993.
508. Bekker A, Sturaitis MK: Dexmedetomidine for neurological surgery. Neurosurgery 57:1-10, 2005.
509. Drummond JC, Dao AV, Roth DM, et al: Effect of dexmedetomidine on cerebral blood flow velocity, cerebral metabolic rate, and carbon dioxide response in normal humans. Anesthesiology 108:225-232, 2008.
510. Mirski MA, Rossell LA, McPherson RW, Traystman RJ: Dexmedetomidine decreases seizure threshold in a rat model of experimental generalized epilepsy. Anesthesiology 81:1422-1428, 1994.
511. Halonen T, Kotti T, Tuunanen J, et al: Alpha 2-adrenoceptor agonist, dexmedetomidine, protects against kainic acid-induced convulsions and neuronal damage. Brain Res 693:217-224, 1995.
512. Weinger MB, Segal IS, Maze M: Dexmedetomidine, acting through central alpha-2 adrenoceptors, prevents opiate-induced muscle rigidity in the rat. Anesthesiology 71:242-249, 1989.
513. Schmucker P, van Ackern K, Franke N, et al: [Effect of the intravenous administration of lormetazepam on hemodynamics and arterial blood gases in patients with coronary heart disease]. Anaesthetist 31:557-563, 1982.
514. Karhuvaara S, Kallio A, Koulu M, et al: No involvement of alpha 2-adrenoceptors in the regulation of basal prolactin secretion in healthy men. Psychoneuroendocrinology 15:125-129, 1990.
515. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, et al: The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. Anesthesiology 93:382-394, 2000.
516. Yung–Wei H, Robertson K, Young C, et al: Compare the respiratory effects of remifentanil and dexmedetomidine. Anesthesiology 95:A1357, 2001.
517. Arain SR, Ebert TJ: The efficacy, side effects, and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation. Anesth Analg 95:461-466, 2002.
518. Hsu YW, Cortinez LI, Robertson KM, et al: Dexmedetomidine pharmacodynamics, part I: Crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanil in healthy volunteers. Anesthesiology 101:1066-1076, 2004.
519. Lou YP, Franco–Cereceda A, Lundberg JM: Variable alpha 2-adrenoceptor-mediated inhibition of bronchoconstriction and peptide release upon activation of pulmonary afferents. Eur J Pharmacol 210:173-181, 1992.
520. Hogue CW Jr, Talke P, Stein PK, et al: Autonomic nervous system responses during sedative infusions of dexmedetomidine. Anesthesiology 97:592-598, 2002.
521. Riker RR, Fraser GL: Adverse events associated with sedatives, analgesics, and other drugs that provide patient comfort in the intensive care unit. Pharmacotherapy 25:8S-18S, 2005.
522. Roekaerts P, Prinzen F, Willingers H: The effect of dexmedetomidine on systemic haemodynamics, regional myocardial function and blood flow during coronary artery stenosis in acute anaesthetized dogs. J Cardiothorac Anesth 8:58, 1994.
523. Willigers HM, Prinzen FW, Roekaerts PM, et al: Dexmedetomidine decreases perioperative myocardial lactate release in dogs. Anesth Analg 96:657-664, 2003.
524. Nishina K, Mikawa K, Uesugi T, et al: Efficacy of clonidine for prevention of perioperative myocardial ischemia: A critical appraisal and meta-analysis of the literature. Anesthesiology 96:323-329, 2002.
525. Wallace AW, Galindez D, Salahieh A, et al: Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after noncardiac surgery. Anesthesiology 101:284-293, 2004.
526. Venn M, Newman J, Grounds M: A phase II study to evaluate the efficacy of dexmedetomidine for sedation in the medical intensive care unit. Intensive Care Med 29:201-207, 2003.
527. Karhuvaara S, Kallio A, Salonen M, et al: Rapid reversal of alpha 2-adrenoceptor agonist effects by atipamezole in human volunteers. Br J Clin Pharmacol 31:160-165, 1991.
528. Venn RM, Grounds RM: Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: Patient and clinician perceptions. Br J Anaesth 87:684-690, 2001.
529. Triltsch AE, Welte M, von Homeyer P, et al: Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study. Crit Care Med 30:1007-1014, 2002.
530. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al: Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. JAMA 291:1753-1762, 2004.
531. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al: Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: The MENDS randomized controlled trial. JAMA 298:2644-2653, 2007.
532. Baumgartner GR, Rowen RC: Transdermal clonidine versus chlordiazepoxide in alcohol withdrawal: A randomized, controlled clinical trial. South Med J 84:312-321, 1991.
533. Baddigam K, Russo P, Russo J, Tobias JD: Dexmedetomidine in the treatment of withdrawal syn-

dromes in cardiothoracic surgery patients. J Intensive Care Med 20:118-123, 2005.
534. Siobal MS, Kallet RH, Kivett VA, Tang JF: Use of dexmedetomidine to facilitate extubation in surgical intensive-care-unit patients who failed previous weaning attempts following prolonged mechanical ventilation: A pilot study. Respir Care 51:492-496, 2006.
535. Maze M, Angst MS: Dexmedetomidine and opioid interactions: Defining the role of dexmedetomidine for intensive care unit sedation. Anesthesiology 101:1059-1061, 2004.
536. Dasta JF, Kane–Gill SL, Durtschi AJ: Comparing dexmedetomidine prescribing patterns and safety in the naturalistic setting versus published data. Ann Pharmacother 38:1130-1135, 2004.
537. Aantaa R, Kanto J, Scheinin M, et al: Dexmedetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist, reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor gynecologic surgery. Anesthesiology 73:230-235, 1990.
538. Aho M, Lehtinen AM, Erkola O, et al: The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. Anesthesiology 74:997-1002, 1991.
539. Koroglu A, Demirbilek S, Teksan H, et al: Sedative, haemodynamic and respiratory effects of dexmedetomidine in children undergoing magnetic resonance imaging examination: Preliminary results. Br J Anaesth 94:821-824, 2005.
540. Koroglu A, Teksan H, Sagir O, et al: A comparison of the sedative, hemodynamic, and respiratory effects of dexmedetomidine and propofol in children undergoing magnetic resonance imaging. Anesth Analg 103:63-67, 2006.
541. Jaakola ML, Ali–Melkkila T, Kanto J, et al: Dexmedetomidine reduces intraocular pressure, intubation responses and anaesthetic requirements in patients undergoing ophthalmic surgery. Br J Anaesth 68:570-575, 1992.
542. Scheinin B, Lindgren L, Randell T, et al: Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and peroperative fentanyl. Br J Anaesth 68:126-131, 1992.
543. Aho M, Erkola O, Kallio A, et al: Dexmedetomidine infusion for maintenance of anesthesia in patients undergoing abdominal hysterectomy. Anesth Analg 75:940-946, 1992.
544. Feld JM, Hoffman WE, Stechert MM, et al: Fentanyl or dexmedetomidine combined with desflurane for bariatric surgery. J Clin Anesth 18:24-28, 2006.
545. Bakhamees HS, El–Halafawy YM, El–Kerdawy HM, et al: Effects of dexmedetomidine in morbidly obese patients undergoing laparoscopic gastric bypass. Middle East J Anesthesiol 19:537-551, 2007.
546. Dholakia C, Beverstein G, Garren M, et al: The impact of perioperative dexmedetomidine infusion on postoperative narcotic use and duration of stay after laparoscopic bariatric surgery. J Gastrointest Surg 11:1556-1559, 2007.
547. Talke P, Li J, Jain U, et al: Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. Anesthesiology 82:620-633, 1995.
548. Grant SA, Breslin DS, MacLeod DB, et al: Dexmedetomidine infusion for sedation during fiberoptic intubation: A report of three cases. J Clin Anesth 16:124-126, 2004.
549. Bekker AY, Kaufman B, Samir H, Doyle W: The use of dexmedetomidine infusion for awake craniotomy. Anesth Analg 92:1251-1253, 2001.
550. Bekker AY, Basile J, Gold M, et al: Dexmedetomidine for awake carotid endarterectomy: efficacy, hemodynamic profile, and side effects. J Neurosurg Anesthesiol 16:126-135, 2004.
551. Hofer RE, Sprung J, Sarr MG, Wedel DJ: Anesthesia for a patient with morbid obesity using dexmedetomidine without narcotics. Can J Anaesth 52:176-180, 2005.
552. Janssen P: The pharmacology of haloperidol. Int J Neuropsychiatry 3(Suppl 1):10, 1967.
553. DeCastro J, Mundeleer P: Anesthesie sans barbituriques: la neuroleptanalgesie (R1407, R1625, hydergine, procain). Anesth Analg 42:1022, 1959.
554. Scuderi PE: Droperidol: Many questions, few answers. Anesthesiology 98:289-290, 2003.
555. Dershwitz M: Droperidol: Should the black box be light gray? J Clin Anesth 14:598-603, 2002.
556. White PF: Droperidol: A cost-effective antiemetic for over thirty years. Anesth Analg 95:789-790, 2002.
557. Gan TJ, Alexander R, Fennelly M, Rubin AP: Comparison of different methods of administering droperidol in patient-controlled analgesia in the prevention of postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg 80:81-85, 1995.
558. Gan TJ, White PF, Scuderi PE, et al: FDA «black box» warning regarding use of droperidol for postoperative nausea and vomiting: Is it justified? Anesthesiology 97:287, 2002.
559. Bailey P, Norton R, Karan S: The FDA droperidol warning: Is it justified? Anesthesiology 97:288-289, 2002.
560. Flood P, Coates KM: Droperidol inhibits $GABA_A$ and neuronal nicotinic receptor activation. Anesthesiology 96:987-993, 2002.
561. Borison H, Wang S: Physiology and pharmacology of vomiting. Pharmacol Rev 5:193, 1953.
562. Janssen P: Zur Frage des Abbaus und der Ausscheidung der bei Neuroleptanalgesie zur Anwendung kommenden Pharmaka. *In* Henschel W (ed): Die Neuroleptanalgesie. Berlin, Springer–Verlag, 1966.
563. Fischler M, Bonnet F, Trang H, et al: The pharmacokinetics of droperidol in anesthetized patients. Anesthesiology 64:486-489, 1986.
564. Michenfelder JD, Theye RA: Effects of fentanyl, droperidol, and innovar on canine cerebral metabolism and blood flow. Br J Anaesth 43:630-636, 1971.
565. Barker J, Harper A, McDowall D: Cerebral blood flow, cerebrospinal fluid pressure and EEG activity during neuroleptanalgesia induced with dehydrobenzperidol and phenoperidine. Br J Anaesth 40:143, 1968.
566. Song D, Chung F, Yogendran S, Wong J: Evaluation of postural stability after low-dose droperidol in outpatients undergoing gynaecological dilatation and curettage procedure. Br J Anaesth 88:819-823, 2002.
567. Prys–Roberts C, Kelman G: The influence of drugs used in neuroleptanalgesia on cardiovascular and ventilatory function. Br J Anaesth 39:134, 1967.
568. Corssen G, Domino E, Sweet R: Neuroleptanalgesia and anesthesia. Anesth Analg 43:748, 1964.
569. Israel J, Jansen G, Dobkin A: Circulatory and respiratory response to tilt with pentazocine (Win 20, 228), droperidol (R4749), droperidol-fentanyl (Innovar), and methotrimeprazine in normal healthy male subjects. Anesthesiology 26:253, 1965.
570. Wooltorton E: Droperidol: Cardiovascular toxicity and deaths. Can Med Assoc J 166:932, 2002.
571. Yelonsky J, Katz R, Dietrich E: A study of some of the pharmacologic actions of droperidol. Toxicol Appl Pharmacol 6:37, 1964.
572. Birch AA, Boyce WH: Effects of droperidol-dopamine interaction on renal blood flow in man. Anesthesiology 47:70-71, 1977.
573. Wetchler B, Collins I, Jacob L: Antiemetic effects of droperidol on the ambulatory surgery patient. Anesthesiol Rev 9:23, 1982.
574. Pandit SK, Kothary SP, Pandit UA, et al: Dose-response study of droperidol and metoclopramide as antiemetics for outpatient anesthesia. Anesth Analg 68:798-802, 1989.
575. Hill RP, Lubarsky DA, Phillips–Bute B, et al: Cost-effectiveness of prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, droperidol, or placebo. Anesthesiology 92:958-967, 2000.
576. Aldrete JA: Reduction of nausea and vomiting from epidural opioids by adding droperidol to the infusate in home-bound patients. J Pain Sympt Manage 10:544-547, 1995.
577. Kjellberg F, Tramer MR: Pharmacological control of opioid-induced pruritus: A quantitative systematic review of randomized trials. Eur J Anaesthesiol 18:346-357, 2001.
578. Cressman WA, Plostnieks J, Johnson PC: Absorption, metabolism and excretion of droperidol by human subjects following intramuscular and intravenous administration. Anesthesiology 38:363-369, 1973.
579. DeRuiter G, Popescu D, DeBoer A: Pharmacokinetics of etomidate in surgical patients. Arch Int Pharmacodyn Ther 249:180, 1981.
580. Breimer LT, Hennis PJ, Burm AG, et al: Pharmacokinetics and EEG effects of flumazenil in volunteers. Clin Pharmacokinet 20:491-496, 1991.
581. Moffet A: Clarke's Isolation and Identification of Drugs, 2nd ed. London, Pharmaceutical Press, 1986.

Kazuhiko Fukuda
Перевод Д.К. Тачкулиевой
Редактор перевода Ю.А. Колесников

27 Опиоиды

Ключевые моменты

1. Возросшее понимание молекулярной фармакологии опиоидных рецепторов и клеточных реакций, вызванных действием опиоидов, позволяет использовать для обезболивания инновационные технологии.
2. Опиоиды подавляют боль, действуя на рецепторы на уровне головного и спинного мозга, а также на уровне периферической нервной системы.
3. Опиоиды воздействуют на многие органы и системы, включая органы дыхания и сердечно-сосудистой системы, а также могут вызывать различные побочные эффекты. Правильное дозирование опиоидов и мониторинг лечения позволяют свести к минимуму эти неблагоприятные воздействия.
4. Новые принципы фармакокинетики, наряду с более предсказуемой продолжительностью действия опиоидов, способствовали их более разумному применению.
5. На фармакокинетические и фармакодинамические свойства опиоидов влияет множество факторов, таких как возраст, вес тела, органная недостаточность, шок. Эти факторы, соответственно, должны учитываться при использовании опиоидов.
6. Во время тотальной внутривенной анестезии, применение опиоидов является жизненно важной частью обезболивающего компонента анестезии. Такие короткодействующие препараты, как ремифентанил, способствуют более быстрому распространению тотальной внутривенной анестезии даже по сравнению с ингаляционными анестетиками.
7. Непрерывно развиваются новые пути введения опиоидов, напр., трансдермальный фентаниловый пластырь. Такие системы доставки обеспечивают нам большую гибкость при обеспечении аналгезии как во время операции, так и вне операционной.
8. Опиоиды могут взаимодействовать фармакокинетически и фармакодинамически с другими препаратами, которые используются во время и после операции. Понимание такого взаимодействия с другими лекарственными средствами необходимо для правильного ведения пациентов.

Термин «*опиоид*» в целом относится ко всем соединениям, связанным с опиумом. Слово «опиум» является производным от греческого слова οπος, сок, поскольку опий – производное сока опийного мака *Papaver somniferum*. Опиаты являются препаратами, полученными из опия, и включают в себя природные продукты, морфин, кодеин, тебаин, а также многие полусинтетические сородичи, производные от них. Первая ссылка на опий была найдена в трудах, написанных Теофрастом в третьем веке до нашей эры. Многие по достоинству оценили использование опия и в средние века. Опиум содержит более 20 различных алкалоидов. В 1806 г. Sertürner сообщил о выделенном из опия в чистом виде веществе, которое он назвал морфином в честь греческого бога сновидений Морфея. К середине XIX в. по всему медицинскому миру стало распространяться использование не опия-сырца, а чистых алкалоидов.

Наряду с замечательными благотворными эффектами опиоидов, на протяжении веков стали известны также их токсические побочные действия и возможность привыкания к этим препаратам. Исследования синтетических опиоидных аналгетиков без побочных эффектов показали, что многие синтетические опиоиды содержат в себе долю побочных эффектов натуральных опиоидов. Поиск новых опиоидных агонистов привел к синтезу опиоидных антагонистов и соединений со смешанными агонист/антагонистическими свойствами. Это расширило возможности лечения, а также стало важным средством изучения механизмов действия опиоидов. Кроме того, разработаны новые способы введения опиоидов, в том числе контролируемая пациентом аналгезия (КПА) и контролируемая компьютером инфузия.

Фармакология опиоидов

Классификация опиоидных соединений

Опиоиды можно классифицировать на препараты естественного происхождения, полусинтетические и синтетические (Блок 27-1). Опиоиды естественного происхождения могут быть разделены на два химических класса, фенантрены (морфин и кодеин) и бензилизохинолины (папаверин)*. Полусинтетические опиоиды являются производными морфина, в структуру которого было внесено одно из нескольких возможных изменений. Синтетические

* Обратим внимание читателя, что в нашей стране (и не только) опиоидами принято называть только вещества, проявляющие сродство к опиоидным рецепторам; и хотя опийное происхождение папаверина никто не оспаривает, такое ограничение понятия опиоиды кажется вполне рациональным *(Прим. гл. ред. пер.)*

Блок 27-1 Классификация опиоидных соединений

Естественного происхождения
Морфин
Кодеин
Папаверин
Тебаин

Полусинтетические
Героин
Дигидроморфон/морфинон
Производные тебаина (например, эторфин, бупренорфин)

Синтетические
Морфинановый ряд (например, леворфанол, буторфанол)
Дифенилпропиламиновый ряд (например, метадон)
Бензоморфановый ряд (например, пентазоцин)
Фенилпиперидиновый ряд (например, меперидин, фентанил, суфентанил, алфентанил, ремифентанил)

Bailey PL, Egan TD, Stanley TH: Intravenous opioid anesthetics. In Miller RD (ed): Anesthesia, 5th ed. New York, Churchill Livingstone, 2000, p 276

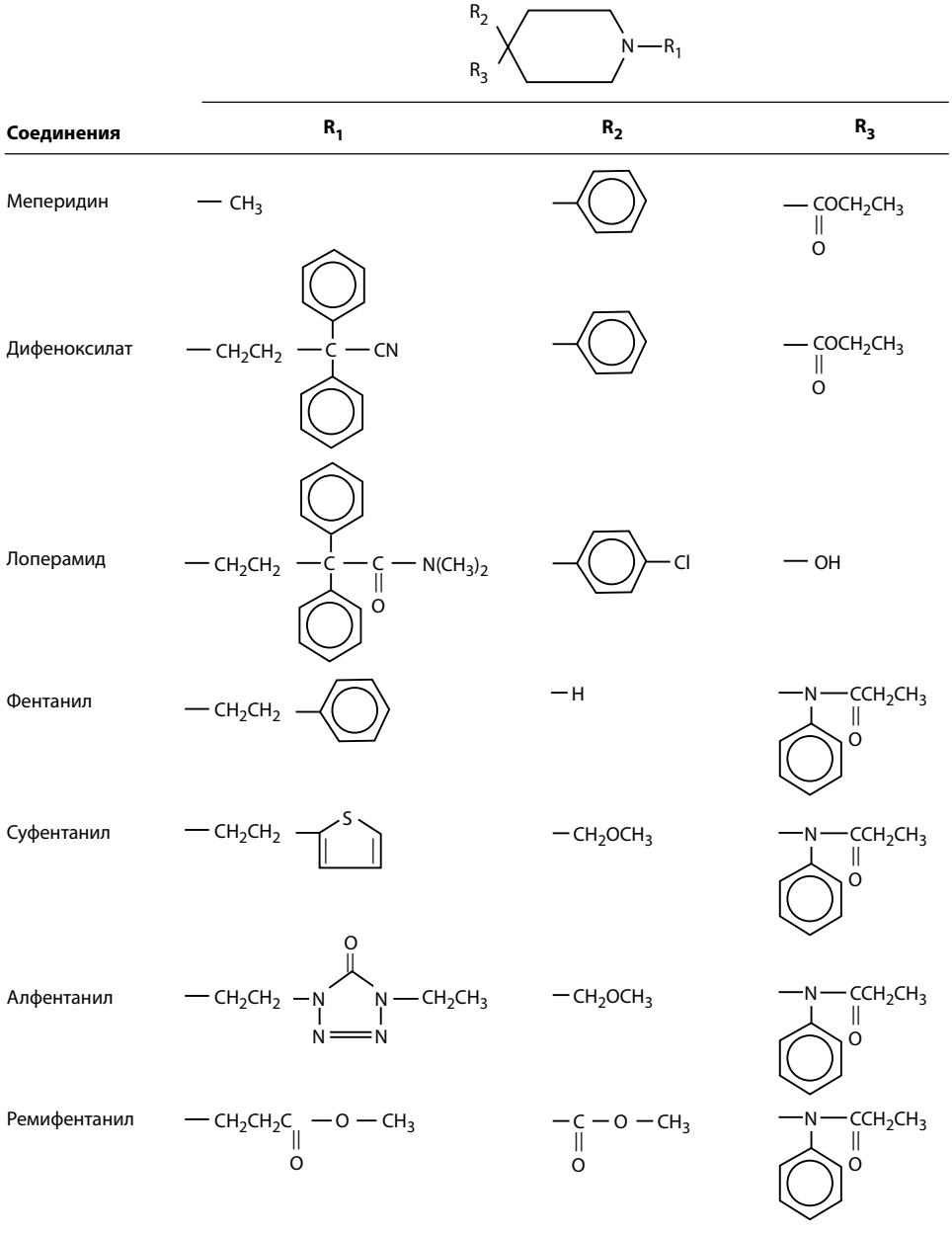
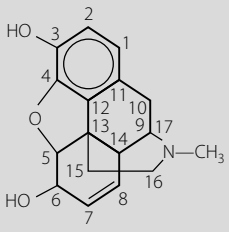
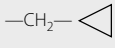
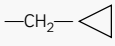
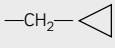
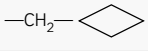
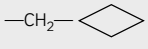


Рис. 27-1 Химическая структура пиперидиновых и фенилпиперидиновых аналгетиков. *(Из Gutstein HB, Akil H: Opioid analgesics. In Hardman JG, Limbird LE [eds]: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed. New York, McGraw–Hill, 2001, pp 569-619.)*

Табл. 27-1 Структуры опиоидов и опиоидных антагонистов, химически связанных с морфином



Морфин

Название	Химические радикалы и позиции*			Другие изменения†
	3	6	17	
Морфин	—OH	—OH	—CH_3	—
Героин	—$OCOCH_3$	—	—CH_3	—
Гидроморфон	—OH	=O	—CH_3	(1)
Оксиморфон	—OH	=O	—CH_3	(1), (2)
Леворфанол	—OH	—H	—CH_3	(1), (3)
Леваллорфан	—OH	—H	—$CH_2CH{=}CH_2$	(1), (3)
Кодеин	—OCH_3	—OH	—CH_3	—
Гидрокодон	—OCH_3	=O	—CH_3	(1)
Оксикодон	—OCH_3	=O	—CH_3	(1), (2)
Налмефен	—OH	=CH_2	—CH_2— 	(1), (2)
Налорфин	—OH	—OH	—$CH_2CH{=}CH_2$	—
Налоксон	—OH	=O	—$CH_2CH{=}CH_2$	(1), (2)
Налтрексон	—OH	=O	—CH_2— 	(1), (2)
Бупренорфин	—OH	—OCH_3	—CH_2— 	(1), (4)
Буторфанол	—OH	—H	—CH_2— 	(1), (2), (3)
Налбуфин	—OH	—OH	—CH_2— 	(1), (2)

*Цифры 3,6 и 17 указывают на позицию в молекуле морфина, как показано на схеме

† Другими изменениями в молекуле морфина являются следующие:

(1) одинарная связь вместо двойной между C7 и C8

(2) добавление OH к C14

(3) отсутствует атом кислорода между C4 и C5

(4) Завершающий мостик между C6 и C14; замена 1-гидрокси- 1,2,2-триметилпропилом на C7

Gutstein HB, Akil H: Opioid analgesics. *In* Hardman JG, Limbird LE (eds): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed. New York, McGraw–Hill, 2001, pp 569-619

опиоиды подразделяются на четыре группы, производные морфина (леворфанол), производные дифенила или метадона (метадон, *d*-пропоксифен), бензоморфаны (феназоцин, пентазоцин) и производные фенилпиперидина (меперидин, фентанил, алфентанил, суфентанил и ремифентанил). Структуры опиоидных соединений показаны на Рис. 27-1 и в Табл. 27-1.[1]

В соответствии с типом воздействия на опиоидные рецепторы опиоиды могут быть классифицированы как агонисты, частичные агонисты, смешанные агонисты-антагонисты, и антагонисты.

Опиоидные рецепторы

В 1973 г. на основе анализа реакции радиолигандного связывания были постулированы три вида опиоидных рецепторов.

Они были названы μ(мю)-морфинового типа, κ(каппа)-кетоциклазоцинового типа и σ(сигма)-SKF10047 (N-аллилметазоцинового) типа рецепторами. Кроме того, в семявыносящих протоках мышей были найдены высокоаффинные к энкефалинам рецепторы и обозначены как δ(дельта)-рецепторы. Помимо этого, в семявыносящих протоках крыс были обнаружены ε(эпсилон)-рецепторы, как места связывания β-эндорфина. Впоследствии были проанализированы фармакологические механизмы действия опиоидов и вовлеченность отдельных типов рецепторов в эти механизмы (Табл. 27-2).

Биохимические исследования по выделению чистого белка опиоидных рецепторов успеха не имели. С начала 1990-х г. молекулярно-биологическими исследованиями была выяснена молекулярная структура и механизм передачи сигналов в опиоидных рецепторах.

Табл. 27-2 Фармакологическое действие опиоидов и опиоидных рецепторов на моделях животных

	Действия на		
	рецептор	**агонисты**	**антагонисты**
Аналгезия			
Супраспинальная	μ, δ, κ	Аналгезия	Нет эффекта
Спинальная	μ, δ, κ	Аналгезия	Нет эффекта
Функция дыхания	μ	Снижение	Нет эффекта
Желудочно-кишечный тракт	μ, κ	Снижается продвижение	Нет эффекта
Психотомиметичекое действие	κ	Повышение	Нет эффекта
Питание	μ, δ, κ	Повышается	Снижение
Седация	μ, κ	Повышается	Нет эффекта
Диурез	κ	Повышается	
Секреция гормонов			
Пролактин	μ	Повышается	Снижается
Гормон роста	μ и/или δ	Повышается	Снижается
Выброс нейротрансмиттеров			
Ацетилхолин	μ	Ингибируется	
Допамин	δ	Ингибируется	

Четыре различных ДНК были изолированы в качестве членов семейства опиоидных рецепторов.[2] Три из них соответствуют фармакологически определенным μ-, δ- и κ-опиоидным рецепторам. Четвертый рецептор не показал связывания с опиоидными лигандами с высоким сродством. Позднее новый пептид, названный ноцицептин/орфанин FQ, был обозначен как эндогенный агонист четвертого члена семейства опиоидных рецепторов[3,4]. Характеристики трех опиоидных рецепторов и рецептора ноцицептина/орфанина FQ перечислены в Табл. 27-3.

Опиоидные μ-рецепторы расположены как в головном, так и в спинном мозге[5] и опосредуют различные фармакологические эффекты опиоидов.

Позднее предлагалось классифицировать μ-рецепторы как μ_1, μ_2, и μ_3. Возможной основой для выделения таких подтипов μ-рецепторов является их посттрансляционная модификация. Однако молекулярная идентичность этих рецепторов еще подлежит уточнению.

Гидропатический анализ первичных структур опиоидных рецепторов показывает, что опиоидные рецепторы обладают семью трансмембранными доменами (Рис. 27-2) – типичная структурная особенность G-белок-связанного рецептора. Опиоидные μ-, δ- и κ-рецепторы и рецептор ноцицептина имеют друг с другом приблизительно 50% одинаковой (гомологичной) последовательности аминокислот.

В человеческом гене μ-опиоидных рецепторов было определено несколько однонуклеотидных полиморфизмов[6]. Мутация в позиции нуклеотидов A118G в экзоне 1, т.е. замена A на G, приводит к обмену аспарагина на аспартат в аминокислотной позиции 40 (N40D), что является наиболее распространенной мутацией, которая ведет к изменениям генного продукта – μ-опиоидного рецептора.

Было высказано предположение, что для долгосрочной обезболивающей терапии у больных раком, которые гомозиготны по G118G варианту, требуется применение более высоких пероральных доз морфина[7]. Мутация A118G гена μ-опиоидных рецепторов снижает обезболивающий ответ морфин-6-глюкуронида (M6G), но при этом не оказывает существенного влияния на угнетение дыхания, вызванного введением M6G[8]. Более того, после интраабдоминальной гистерэктомии потребление морфина при внутривенной контролируемой пациентом аналгезии было значительно выше, у женщин гомозиготных по G118G варианту, по сравнению с другими генотипами.[9]

Эндогенные опиоидные пептиды

Энкефалин, β(бета)-эндорфин и динорфин были определены в качестве эндогенных агонистов для δ-, μ- и κ-опиоидных рецепторов соответственно. После выделения этих пептидов из тканей млекопитающих были клонированы ДНК-прекурсоры для этих пептидов. Клонирование ДНК и определение аминокислотной последовательности проопиомеланокортина продемонстрировало, что продуктами расщепления этого белка-прекурсора являются не только β-эндорфин, но и несколько других нейропептидов, в том числе метионин

Табл. 27-3 Характеристика опиоидных рецепторов

	μ	δ	κ	**Ноцицептин**
Биопробы ткани	Подвздошная кишка морской свинки	Семявыносяший проток мыши	Семявыносяший проток кролика	
Эндогенные лиганды	β-Эндорфин	Лей-энкефалин	Динорфин	Ноцицептин
	Эндоморфин	Мет-энкефалин		
Агонист	Морфин	DPDPE (D-Pen^2, D-Pen^5), энкефалин	Бупренорфин	
	Фентанил	Делторфин	Пентазоцин	
	DAMGO (D-Ala^2,MePhe^4, Gly-ол^5)-энкефалин		U50,488	
Антагонист	Налоксон	Налоксон	Налоксон	
	Налтрексон	Налтриндол	Норбиналторфимин	
Связанный белок G	$G_{i/o}$ Субъединицы белка	$G_{i/o}$ Субъединицы белка G	$G_{i/o}$ Субъединицы белка G	$G_{i/o}$ Субъединицы белка G
Аденилатциклаза	Ингибирование	Ингибирование	Ингибирование	Ингибирование
Потенциал-зависимые Ca^{+2} каналы	Ингибирование	Ингибирование	Ингибирование	Ингибирование
K^+-каналы внутреннего выпрямления	Активация	Активация	Активация	Активация

DPDPE – [D-penicillamine^2, D-penicillamine^5]энкефалин; DAMGO – [D-Ala^2, MePhe^4, Gly-ol^5]энкефалин; NorBNI – норбиналторфимин

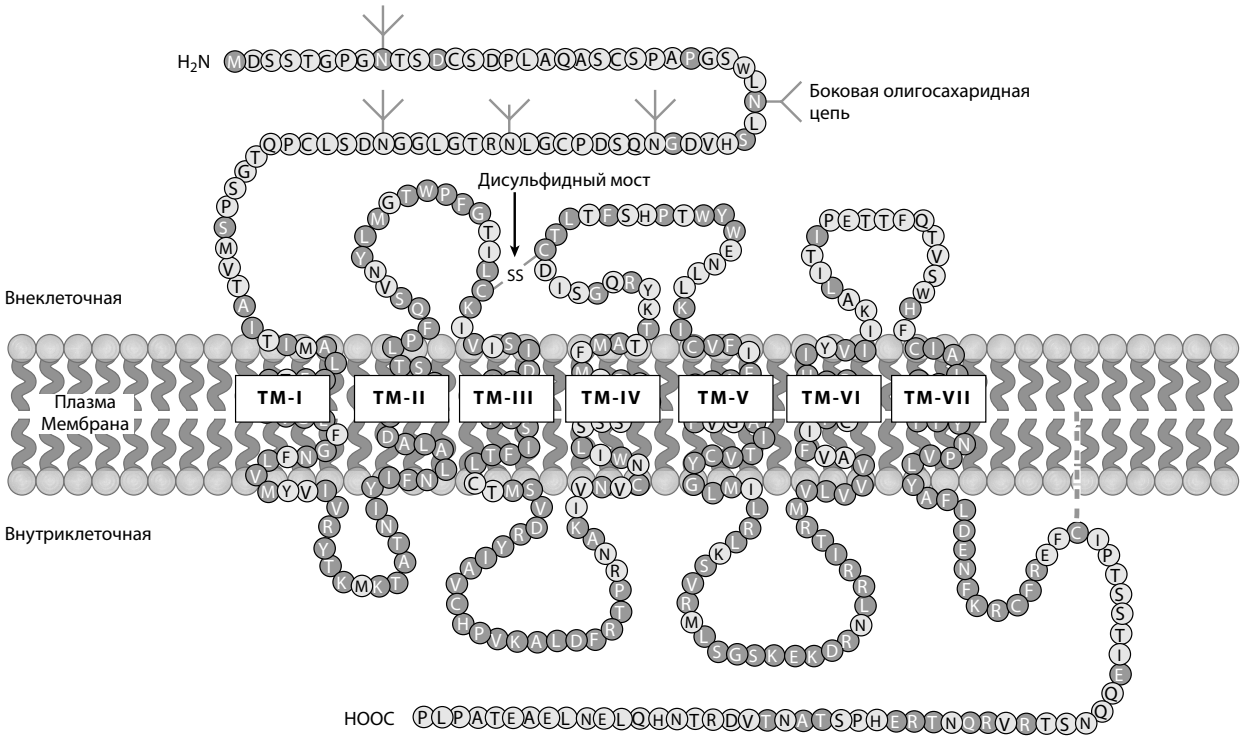


Рис. 27-2 Предполагаемая структура μ-опиоидного рецептора. *Заполненные кружочки* (темно-коричневые) указывают на аминокислотные остатки, идентичные для μ- и κ-опиоидных рецепторов. TMI –TMVII показывает предполагаемые трансмембранные сегменты, составленные из гидрофобных аминокислотных остатков

энкефалин, адренокортикотропный гормон и α-меланоцит-стимулирующий гормон.

Определение последовательности аминокислот пре-проэнкефалина указывает на то, что четыре метионин-энкефалина и один лейцин-энкефалин образуются от этого прекурсора. Кроме этого, первичная структура пре-продинорфина была определена путем клонирования ДНК.

В 1995 г. был выделен новый эндогенный опиоидный пептид, у которого последовательность аминокислот в значительной степени гомологична динорфину[3,4]. Этот пептид был назван орфанином FQ, или ноцицептином, потому что при определенных условиях, в отличие от других эндогенных опиоидных пептидов, он снижал болевой порог. Фармакологические и физиологические исследования показали, что орфанин FQ/ноцицептин имеет поведенческие и болевые модулирующие свойства, отличающиеся от трех классических опиоидных пептидов[10].

Исследования эффектов орфанина FQ/ноцицептина на болевую чувствительность дали противоречивые результаты, из которых можно предположить, что воздействие орфанина FQ/ноцицептина на болевую чувствительность зависит от исходного поведенческого состояния субъекта. Клонирование препроноцицептина как предшественника орфанина FQ/ноцицептина и выявление его аминокислотной последовательности привели к предположению о существовании не только орфанина FQ/ноцицептина, но и других производных нейропептидов[11]. Поиск эндогенных лигандов, которые с высокой селективностью и химическим сродством связываются с μ-рецепторами, привели к открытию класса новых эндогенных опиоидов названных, эндоморфином-1 и эндоморфином-2[12]. Эти пептиды являются тетрапептидами, имеющими последовательность аминокислот Tyr–Pro-Trp-Phe и Tyr–Pro-Phe-Phe соответственно. Ген эндоморфина пока еще не клонирован. Кроме этого, многое еще предстоит изучить относительно их анатомического распределения, способов взаимодействия с опиоидными рецепторами, их функции *in vivo* и также возможности существования для каждого из опиатных рецепторов других родственных и высокоселективных пептидов.

Внутриклеточный механизм передачи сигналов

Опиоидные рецепторы принадлежат к семейству рецепторов, связанных с G-белком. Активация опиоидных рецепторов приводит к активации чувствительного к коклюшному токсину белка G (субъединицы G_1 и/или G_0). Экспрессия клонированных опиоидных рецепторов в культивируемых клетках путем трансфекции клонированной сДНК облегчила анализ механизмов внутриклеточных сигналов при активации опиоидных рецепторов (Рис. 27-3)[2]. Активация опиоидных рецепторов ингибирует аденилатциклазу, как следствие снижается содержание клеточного циклического аденозинмонофосфата (АМФ). Электрофизиологически потенциал-зависимые Ca^{2+}-каналы блокируются, а K^+-каналы внутреннего выпрямления активируются. Как следствие, при активации опиоидных рецепторов снижается возбудимость нейронов. С другой стороны, было сообщено, что опиоиды также могут стимулировать приток Ca^{2+} внутрь клеточной культуры нейронов[13]. Недавно было показано, что внеклеточные киназы, связанные с передачей сигнала, группа митоген-активируемых протеинкиназ, активируются опиоидными рецепторами[14]. Индуцированная опиоидами активация киназо-связанного внеклеточного сигнала может привести к увеличению выброса арахидоната[14] и экспрессии непосредственно ранних генов c-fos и junB[15].

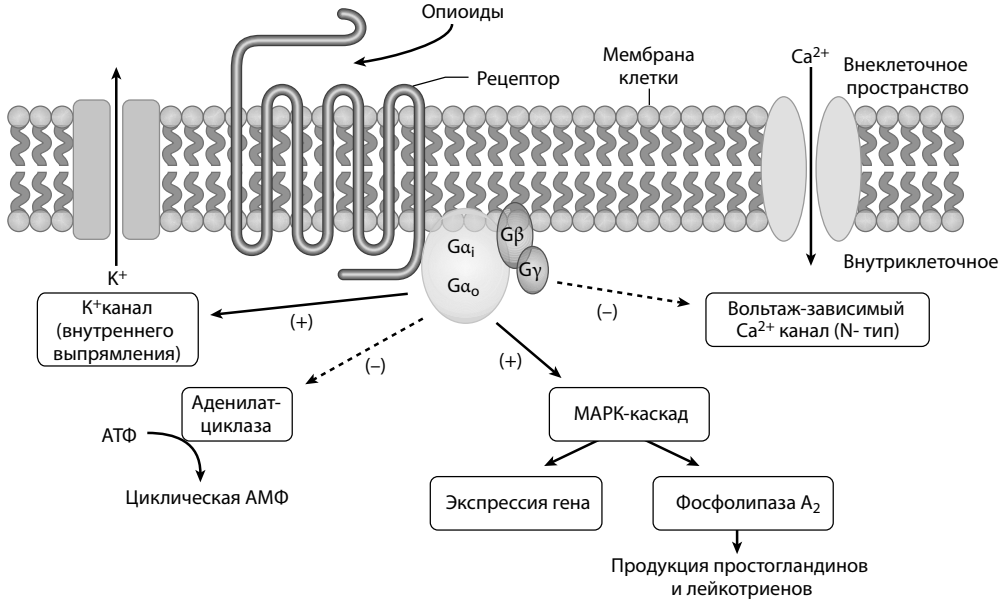


Рис. 27-3 Механизм внутриклеточной передачи сигналов, связанный с опиоидными рецепторами. Связывание опиоидных агонистов с опиоидными рецепторами приводит к активации белка G. Активность аденилат-циклазы и вольтаж-зависимых Ca^{2+}-каналов подавляется. С другой стороны, происходит активация внутренних выпрямительных K^+-каналов и митоген-активированного протеин киназного (МАРК) каскада. АМФ – аденозинмонофосфат; АТФ-аденозин трифосфат

Хроническое воздействие опиоидных агонистов на рецепторы активирует клеточные механизмы адаптации, в которую могут быть вовлечены опиоидная толерантность, зависимость и абстиненция. Краткосрочная десенситизация, вероятно, включает в себя фосфорилирование опиоидных рецепторов через протеинкиназу С[16]. Ряд других киназ, в частности протеинкиназа А и киназа β-ренергических рецепторов (β-ARK), также имеет к этому отношение[17]. β-ARK селективно фосфорилируют агонист-связанные рецепторы, тем самым способствуя взаимодействию с β-арестинами, которые вмешиваются в связывание с G-белком, и стимулируют тем самым интернализацию рецепторов. У мышей, лишенных β-арестина 2, аналгетическое действие морфина увеличивалось в значительной степени, что говорит о том, что этот белок принимает активное участие в регуляции чувствительности к опиоидам *in vivo*[18].

Как и другие рецепторы, связанные G-белком, опиоидные рецепторы могут подвергнуться стремительной агонист-опосредованной интернализации классическим эндоцитозным путем[19,20]. Эти процессы могут быть вызваны по-разному в зависимости от типа опиоидного лиганда. Напр., некоторые агонисты, такие как эторфин и энкефалины, обуславливают быструю интернализацию μ-рецепторов, в то время как морфин, хотя так же выраженно уменьшает активность аденилатциклазы, тем не менее не вызывает интернализации μ-рецепторов[21]. Из полученных данных можно предположить, что различные лиганды вызывают в рецепторах различные изменения их конфигурации, приводящие к разнонаправленным внутриклеточным результатам. Кроме того, эти данные могут дать частичное объяснение различной эффективности опиоидов и потенциальной зависимости от разных опиоидов[22].

Хроническая толерантность к опиоидам, по-видимому, связана с суперактивацией действия аденилатциклазы, что представляет собой компенсирующий регуляторный ответ на снижение уровня цАМФ, наблюдаемое после однократного введения опиоидов[23]. Предварительная обработка клеток коклюшным токсином предотвращает этот эффект, доказывая тем самым участие G-белков (G_i и/или G_o).

Механизм обезболивания

Обезболивающее действие опиоидов следует рассматривать в контексте нейрональных сетей головного мозга, модулирующих аналгезию, и функции различных типов рецепторов в этих сетях[24]. Аналгетические эффекты опиоидов вытекают из их способности непосредственно ингибировать передачу ноцицептивной информации на уровне задних рогов спинного мозга и активировать обезболивающие пути, спускающиеся из среднего мозга через ростральные вентромедиальные области мозга (ВМ) в задние рога спинного мозга. Petrovic и колл., используя экспериментальную модель боли и позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) для изучении механизмов действия μ-опиоидного агониста короткого действия ремифентанила, обнаружили медикаментозную активацию им ростральной передней части поясной извилины мозга, островной коры (инсула), орбитофронтальной коры и ствола головного мозга[25]. Последний пересекается с областями мозга, которые вовлечены в модуляцию боли, такие как околоводопроводное серое вещество (ОСВ). Интересно, что плацебо-аналгезия действует аналогичным образом на деятельность этих областей мозга, предположительно, через выброс эндогенных опиоидов[26].

Анализ иммуногистохимических исследований и методом *in situ* гибридизации показали, что опиоидные рецепторы экспрессируются в различных областях центральной нервной системы (ЦНС)[5], включая миндалину, ретикулярную формацию среднего мозга, ОСВ и ростральные вентромедиальные области мозга. Тем не менее роль опиоидных рецепторов во всех этих областях мозга пока еще не полностью выяснена. Микроинъекции морфина в околоводопроводное серое вещество или прямая электростимуляция этой области вызывает аналгезию, которая

может быть заблокирована налоксоном. Действие опиоидов на ОСВ влияет на ростральную вентромедиальную область мозга, которая, в свою очередь, модулирует ноцицептивную передачу в задние рога спинного мозга путем действий на нисходящие тормозные пути. Таким образом, опиоиды вызывают аналгезию не только путем прямого действия на спинной мозг, но также и опосредованно через нейроны, находящиеся в областях, отдаленных от точек непосредственного приложения опиоидов.

Распределение опиоидных рецепторов в нисходящих обезболивающих путях указывает на существенное совпадение между μ- и κ-рецепторами. Взаимодействия между μ- и κ-рецепторами, возможно, играют важную роль в модуляции ноцицептивной передачи в высшие ноцицептивные центры, также как и в задних рогах спинного мозга. Вызываемая активацией μ-рецепторов аналгезия происходит в пределах нисходящего обезболивающего пути, частично за счет устранения ГАМКергического угнетения (передачи или секреции γ-аминомасляной кислоты) нейронов ростральной вентромедиальной области, проецирующихся в ОСВ, и нейронов ростральной вентромедиальной области мозга, проецирующихся в спинной мозг[24]. Почти всегда агонисты μ-рецепторов вызывают аналгезию, в то время как агонисты κ-рецепторов могут вызвать либо аналгезию, либо гипералгезию. На уровне ствола мозга агонисты κ-рецепторов обладают модулирующим эффектом на боль, противоположным действию агонистов μ-рецепторов[27].

Вовлечение структур спинного мозга, в дополнение к ингибированию нисходящего пути, лежит в основе аналгетического действия опиоидов.

В спинном мозге опиоиды действуют на уровне синапса, либо пресинаптически, либо постсинаптически. Опиоидные рецепторы обильно экспрессированы в желатинозной субстанции, где опиоиды препятствуют освобождению субстанции Р из первичного сенсорного нейрона.

В задних рогах спинного мозга существует значительное рецептор-лиганд опиоидное связывание при небольшой экспрессии мРНК, но при этом высокий уровень концентрации мРНК обнаружен в ганглиях задних корешков.

Такое распределение рецепторов и мРНК предполагает, что агонисты опиоидных рецепторов вызывают аналгезию на уровне спиного мозга, действуя преимущественно пресинаптически. Известно, что опиаты уменьшают вызванный болью выброс тахикинина из первичного афферентного ноцицептора. Однако, по крайней мере, 80% тахикинина, участвующего в ответе на болевую стимуляцию, остаются не заблокированными после интратекального введения больших доз опиоидов[28]. Эти результаты предполагают, что, хотя введение опиоидов может уменьшить выброс тахикинина из первичного афферентного ноцицептора, но это уменьшение имеет малозначимое функциональное влияние на эффект тахикинина на постсинаптические нейроны, передающие боль.

Действия опиоидов в бульбоспинальных путях чрезвычайно важны для их аналгетической эффективности. Действие опиоидов на передний мозг, очевидно, способствует обезболиванию, потому что децеребрация крыс предотвращает обезболивание при их тестировании на болевую чувствительность при использовании формалинового теста[29], а микроинъекции опиоидов в отдельные участки переднего мозга в этих экспериментах вызывали обезболивающий эффект[30].

Обезболивание, вызванное системным введением морфина в обоих тестах – формалиновом и тесте отдергивания хвоста, – прекращалось либо при разрушении, либо при обратимой инактивации центрального ядра миндалины, таким образом демонстрируя, что действия опиоидов в переднем мозге способствуют обезболиванию после повреждения ткани, так же как и после острофазовой боли[31,32]. Опиоиды могут также вызывать обезболивание через периферический механизм[33]. Инфильтрация очага воспаления иммунными клетками приводит к освобождению эндогенных опиатоподобных веществ, которые воздействуют на опиоидные рецепторы, расположенные на первичном сенсорном нейроне[33]. Ряд авторов, однако, не поддерживает эти выводы[34,35].

Изменения настроения и свойства вознаграждения

Механизмы, с помощью которых опиаты вызывают эйфорию, умиротворенность и другие изменения в настроении (включая вознаграждение), не полностью выяснены. Поведенческие и фармакологические исследования доказывают роль допаминергических путей, особенно это относится к nucleus accumbens (прилежащее ядро), в медикаментозно индуцированном чувстве удовлетворения и вознаграждения. Исследования функциональной магнитно-резонансной томографией продемонстрировали, что маленькая внутривенная доза (4 *мг*) морфина вызывает положительные изменения сигнала в следующих «вознаграждающих» структурах: прилежащее ядро, сублентикулярная расширенная миндалина, орбитофронтальная кора и гиппокамп, а также снижает сигналы в области коры головного мозга подобно действию седативных средств, таких как пропофол и мидазолам[36]. Данные этих наблюдений согласуются с результатами фармакологических исследований.

Раковина прилежащего ядра является местом, которое, возможно, непосредственно вовлекается в эмоциональные и мотивационные аспекты медикаментозного вознаграждения. В прилежащем ядре присутствуют все три типа опиоидных рецепторов, и потому предполагается, что они, по крайней мере частично, опосредуют мотивационные эффекты опиоидных препаратов[5]. Вознаграждающие свойства селективных агонистов μ- и δ-рецепторов определяются на основе тестов предпочтения места и интракраниального самовведения опиоидов. С другой стороны, агонисты κ-рецепторов вызывали эффекты отвращения. Положительные мотивационные эффекты опиоидов частично опосредованы выделением допамина на уровне прилежащего ядра.

Голубое пятно (*locus ceruleus*) ствола мозга содержит и норадренергические нейроны, и высокие концентрации опиоидных рецепторов, что доказывает его решающую роль в возникновении чувства тревоги, паники, страха и беспокойства. Нейрональная активность голубого пятна ингибируется как экзогенными, так и эндогенными опиоидными пептидами.

Изучение нокаутных мышей

Исследования физиологической роли опиоидных рецепторов и эндогенных пептидов проводились, главным образом, фармакологическими и физиологическими методами. Но было трудно проанализировать функциональную роль этих белков. В последнее время для этой цели были исполь-

зованы так называемые «нокаутированные» мыши, у которых определенный ген был инактивирован с помощью методов молекулярной биологии. Таким образом, физиологическое значение соответствующих опиоидных рецепторов и предшественников эндогенных опиоидных пептидов может быть определено изучением нокаутных мышей[37].

У μ-рецепторов нокаутных мышей такие эффекты морфина, как аналгезия, вознаграждение и синдром отмены, теряются[38,39]. У этих мышей также не наблюдается и вызываемое морфином угнетение дыхания[40]. Следовательно, μ-рецептор – это обязательный компонент опиоидной системы для действия морфина. У μ-рецепторов нокаутных мышей вызванное кетамином угнетение дыхания и антиноцицепция уменьшаются, что предполагает взаимодействие кетамина с μ-рецептором, приводящее к этим явлениям[41]. Кроме того, обнаружение значительно более высокой минимальной альвеолярной концентрация (МАК) севофлурана у μ-рецептор-нокаутированных мышей по сравнению с мышами «дикого» типа предполагает, что μ-рецепторы вовлечены и в анестетические эффекты севофлурана[40].

На уровне спинного мозга у мышей с нокаутированными δ-рецепторами аналгетический эффект опиоидов, избирательных к δ-рецепторам, оказывался заметно сниженным[42]. Однако на супраспинальном уровне обезболивание может вызываться агонистами δ-рецепторов у δ-рецептор-нокаутированных мышей, что предполагает существование второй δ-подобной аналгетической системы. Поскольку разрушение κ-рецепторов отменяет действия агонистов κ-рецепторов, такие как аналгетическое, гиполокомоторное и чувство отвращения, но вызывает гиперреактивность при использовании теста абдоминального сокращения, предполагается, что κ-рецепторы участвуют в восприятии висцеральной химической боли[43].

У мышей, лишенных β-эндорфинов, морфин вызывает нормальное обезболивание, но при этом отсутствует стресс-индуцированная аналгезия, снимаемая налоксоном[44]. Препроэнкефалин-нокаутные мыши более тревожны, беспокойны, чем мыши дикого типа, а самцы демонстрируют повышенную наступательную агрессивность[45]. У мутантных мышей проявляется значительное отличие в регуляции супраспинальных реакций на болезненные стимулы по сравнению со спинальными. Таким образом, функциональные роли отдельных компонентов опиоидной системы были изучены путем изучения нокаутных мышей. Однако многие вопросы по-прежнему требуют выяснения.

Эффекты опиоидов, направленные на неопиоидные рецепторы

Недавние анализы данных молекулярной фармакологии показали, что опиоиды могут взаимодействовать не только с опиоидными рецепторами, но и с другими молекулами.

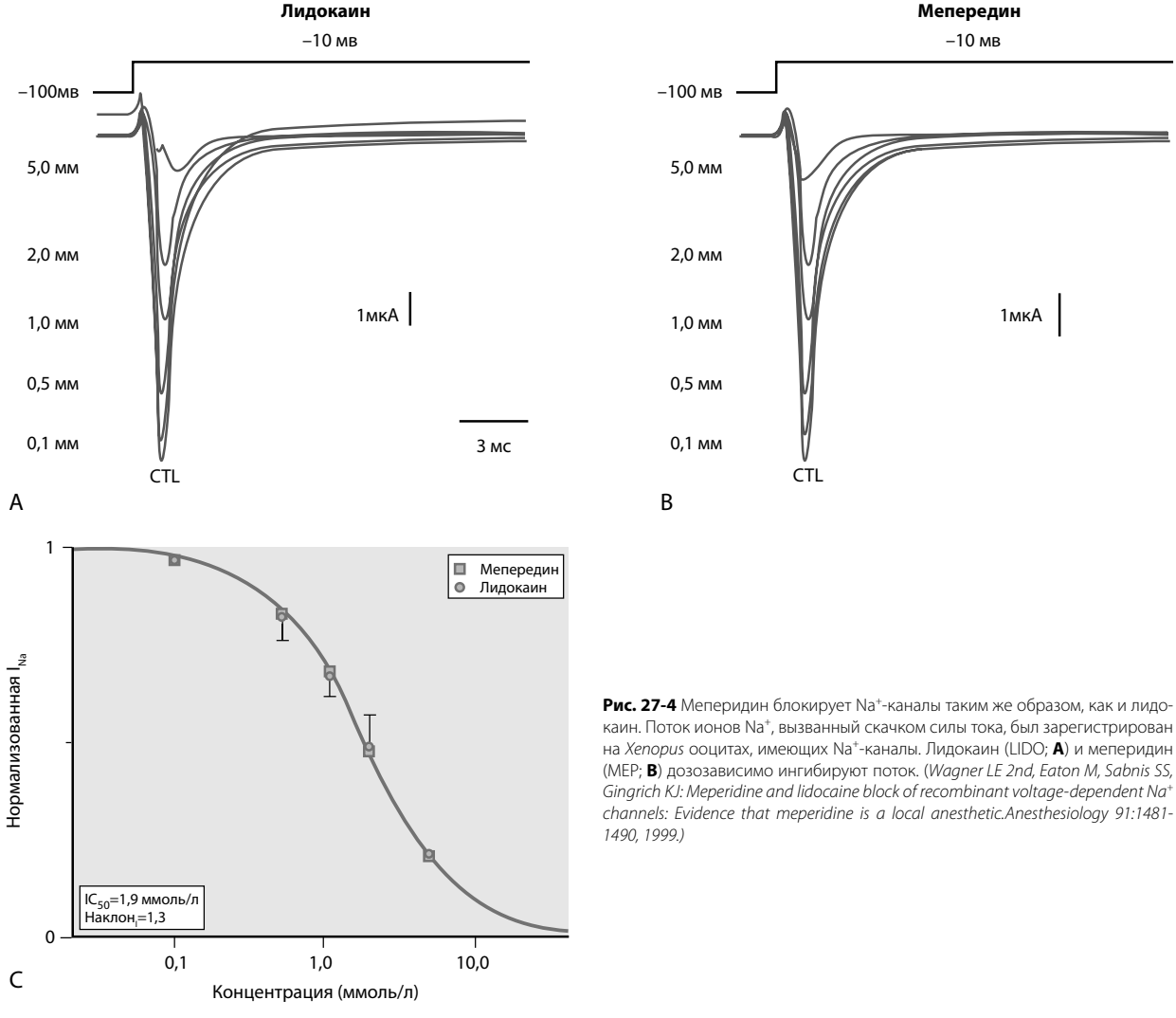


Рис. 27-4 Мепередин блокирует Na^+-каналы таким же образом, как и лидокаин. Поток ионов Na^+, вызванный скачком силы тока, был зарегистрирован на *Xenopus* ооцитах, имеющих Na^+-каналы. Лидокаин (LIDO; **A**) и мепередин (MEP; **B**) дозозависимо ингибируют поток. (*Wagner LE 2nd, Eaton M, Sabnis SS, Gingrich KJ: Meperidine and lidocaine block of recombinant voltage-dependent Na^+ channels: Evidence that meperidine is a local anesthetic.Anesthesiology 91:1481-1490, 1999.)*

Как было показано, в кардиомиоцитах морфин может препятствовать вольтаж-зависимому потоку ионов Na^+, причем этот эффект нечувствителен к налоксону, что позволяет предположить существование механизма трансдукции сигнала, не зависящего от опиоидных рецепторов[46]. Меперидин является агонистом как μ-, так и κ-рецепторов. Помимо этого, было продемонстрировано, что меперидин может блокировать вольтаж-зависимые Na^+-каналы периферических нервов у амфибий[47], а также в яйцеклетках Xenopus (род водных лягушек) (Рис. 27-4)[48]. Кроме того, меперидин демонстрирует свойства агониста к α_{2B}-рецепторам[49]. Yamakura с колл. показали, что высокие концентрации опиоидов, в том числе меперидина, морфина, фентанила, кодеина и налоксона, напрямую ингибируют N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторы, экспрессированные в ооцитах Xenopus[50]. Метадон используется клинически как рацемическая (в равной пропорции) смесь l- и d-изомеров. Предполагается, что опиоидоподобная активность рацемата почти исключительно за счет l-метадона, в то время как d-метадон действует как NMDA антагонист[51]. Коммерчески доступный раствор ремифентанила Ultiva, благодаря содержанию глицина непосредственно активизирует NMDA-рецепторы, экспрессированные в ооцитах Xenopus[52]. Кроме того, электрофизиологические исследования спинного мозга крыс показали, что ремифентанил гидрохлорид, активирует NMDA-рецепторы не напрямую, т.к. запись потока NMDA регистрировалась после применения Ultiva, что связано с наличием в нем глицина, и глицин-индуцированный NMDA поток потенцируется при применении ремифентанила гидрохлорида через пути, включающие опиоидные рецепторы[53]. Серотониновые $5\text{-}HT_{3A}$ рецепторы, которые прямо и косвенно связаны с моторикой желудочно-кишечного тракта, висцеральной болью, тошнотой, рвотой, ингибируются морфином, а также налоксоном в конкурентной манере[54].

Физиологические и клинические последствия этих действий опиоидов, нацеленные не на опиоидные рецепторы, пока не известны.

Роль ноцицептин/орфанина FQ в модуляции боли

Ноцицептин/орфанин FQ – это пептид, состоящий из 17 аминокислот, последовательность которых напоминает таковые у опиоидных пептидов. Информационная РНК (иРНК) прекурсора ноцицептин/орфанина (FQ) и пептида присутствует на всем протяжении нисходящего обезболивающего пути. Экспрессия иРНК более сильно выражена в передних рогах спинного мозга, по сравнению с задними рогами, но уровень лигандного связывания выше в задних рогах. Целенаправленное разрушение ноцицептин/орфанин FQ-рецепторов у мышей в ряде измерений мало отражалось на базальной болевой чувствительности, в то время как целенаправленное разрушение прекурсора ноцицептин/орфанина FQ последовательно повышает базальный уровень болевой чувствительности при использования теста одергивания хвоста, что предполагает важную роль ноцицептин/орфанина FQ в регулировании базальной болевой чувствительности[55,56]. Было показано, что интратекальные инъекции ноцицептин/орфанина FQ вызывают обезболивание[57], в то время как супраспинальное введение вызывало либо гипералгезию, антиопиоидные эффекты или двухфазную гипералгезическую/аналгетическую реакцию[58]. ноцицептин/орфанин FQ подавляет механизмы, облегчающие проявление боли, как и активность нейронов ростральных вентромедиальных областей мозга, ответственных за аналгезию[59]. Эффекты ноцицептин/орфанина FQ на болевые реакции, по-видимому, зависят от предшествовавшего болевого состояние у животного. Yamamoto и Sakashita сообщили, что интратекальное введение ноцицептин/орфанина FQ значительно понижало уровень механической гипералгезии, вызванной кожным разрезом, тем самым предполагая участие рецепторов ноцицептин/орфанина FQ в поддержании послеоперационной боли[57]. Физиологические последствия применения ноцицептин/орфанина FQ остаются не до конца изученными.

Нейрофизиологические эффекты опиоидов

Аналгетическое действие опиоидов

У людей морфиноподобные средства вызывают аналгезию, сонливость, изменения в настроении и психическое помрачнение. Важной особенностью опиоидной аналгезии является то, что она не связана с потерей сознания. Морфин, введенный в обычной дозе нормальному человеку, не испытывающему боли, может вызвать неприятные ощущения. Облегчение боли морфиноподобными опиоидами относительно селективно, при этом другие сенсорные модальности не затрагиваются. Пациенты часто жалуются, что боль все еще ощущается, но они чувствуют себя более комфортно. Есть существенная разница между болью, вызванной стимуляцией ноцицептивного рецептора с последующей передачей сигнала через интактный нейронный путь, и болью, вызванной повреждением нервных структур, часто включающей в себя нейральную гиперчувствительность (нейропатическая боль). Хотя ноцицептивная боль обычно легко поддается лечению опиоидами, для нейропатической боли типично слабое реагирование на опиоидные аналгетики, что может потребовать повышения дозы препарата[60]. Под действием опиоидных аналгетиков меняется не только ощущение боли, но и эмоциональная реакция. Однако изменение эмоциональной реакции на болевые стимулы – не единственный механизм аналгезии.

Уровень антиноцепции, вызванный опиоидами определяется интенсивностью ноцицептивного стимула и эффективностью, присущей данному опиоиду. Если опиоиды введены в комбинации с другими лекарственными средствами, то эффекты могут быть предсказаны только на основании ощущения боли, испытываемой при введении этих препаратов по отдельности[61]. Антиноцицептивные эффекты опиоидов усиливаются на моделях воспаления у животных. Сенситизация к опиоидным препаратам связана скорее с центральными, нежели периферическими механизмами действия[62].

Исследования, проведенные на людях и животных показывают, что опиоиды вызывают различные поведенческие реакции у мужчин и женщин[63]. Sarton и колл. проверили влияние морфина на экспериментально вызванную боль у здоровых добровольцев и продемонстрировали различия между полами в аналгезии опиоидом: у женщин было выявлено более сильное действие, но замедленное начало и окончание этого действия[64]. Механизм этих различий остается невыясненным.

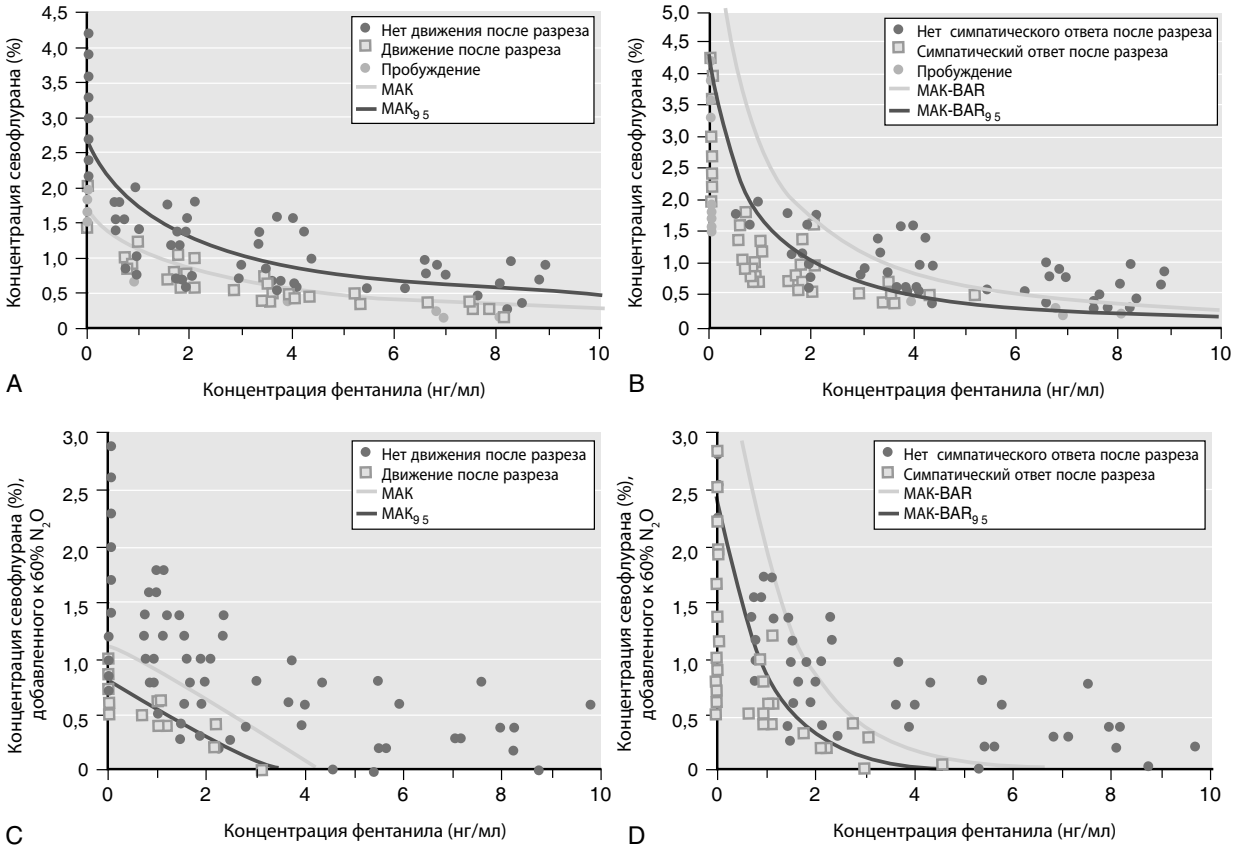


Рис. 27-5 Эффект увеличения концентрации фентанила на минимальную альвеолярную концентрацию (МАК) и МАК-BAR (МАК севофлурана, которая предупреждает симпатический ответ на хирургический разрез у 50% пациентов). На **A** и **C** снижение концентрации севофлурана при увеличении фентанила, при котором у 50% или 95% пациентов не отмечено движения на разрез кожи ($МАК_{50}$ или $МАК_{95}$, соответственно). На **B** и **D** снижение концентрации севофлурана при увеличении фентанила, при котором у 50% или 95% пациентов не отмечен симпатический ответ (повышение Частоты сердечных сокращений или среднего артериального давления > 15%) на разрез кожи (МАК-BAR или $МАК\text{-}BAR_{95}$, соответственно). Анализ был выполнен при отсутствии или присутствии 60% закиси азота на **A, B** и **C, D,** соответственно. *(Из Katoh T, Kobayashi S, Suzuki A, et al: The effect of fentanyl on sevoflurane requirements for somatic and sympathetic responses to surgical incision. Anesthesiology 90:398-405, 1999.)*

Механизм аналгезии, вызываемой периферическим действием опиоидов, до сих пор является источником разногласий. В последних обзорах, в которых использовался метаанализ, было продемонстрировано, что морфин, введенный интраартикулярно, дает определенный, но легкий аналгетический эффект[65]. Этот аналгетический эффект дозозависимый, но при этом невозможно полностью исключить системное действие морфина. Также было показано, что добавление морфина к локальному анестетику при блокаде плечевого сплетения увеличивает процент эффективности и качество послеоперационного обезболивания[66,67]. В противоположность этому, суфентанил не пролонгирует продолжительность действия блокады плечевого сплетения[68]. Из-за местного анестетического эффекта меперидина на периферические нервы его испытывали для внутривенной региональной анестезии. Однако дозы меперидина, достаточно высокие для того, чтобы вызвать эффективное послеоперационное обезболивание, приводили к появлению многих побочных эффектов[69].

Опиоиды как анестетики

Ацетилхолин в коре головного мозга находится в основном в базальных отделах переднего мозга и необходим для нормального обеспечения функций познания и возбуждения. Инъекции морфина в безымянную субстанцию или внутривенно значительно снижали освобождение ацетилхолина в границах префронтальной коры у крыс, что, возможно и является нейрохимической основой изменений сознания, вызванных опиоидами[70]. В прошлом предметом дискуссий был вопрос – способны ли опиоиды вызывать анестезию?[71] Сообщения о присутствии сознания у пациентов во время анестезии высокими дозами фентанила подчеркивают потенциальность этой проблемы (см. Гл. 39). Анестетический потенциал опиоидов был проверен измерением МАК[72]. Исследования показали, что опиоиды снижают МАК ингаляционных анестетиков у крыс в большей степени, чем у других животных. Выявлены значительные межвидовые различия в действии опиоидов[73]. Фентанил может снизить МАК изофлурана у пациентов при разрезе кожи, по крайней мере на 80%[74]. Отношение между концентрацией фентанила в плазме и МАК не является линейным, а существует суб-МАК потолочный эффект фентанила в снижении МАК изофлурана. МАК севофлурана также дозозависимо снижалась фентанилом при концентрации в плазме 3 *нг/мл* на 61% МАК (Рис. 27-5)[75]. Потолочный эффект наблюдался при концентрации фентанила 6 *нг/мл*, обеспечивающей только добавочные 13% снижения МАК севофлурана. Соотношения активности для фентанила, суфентанила, алфента-

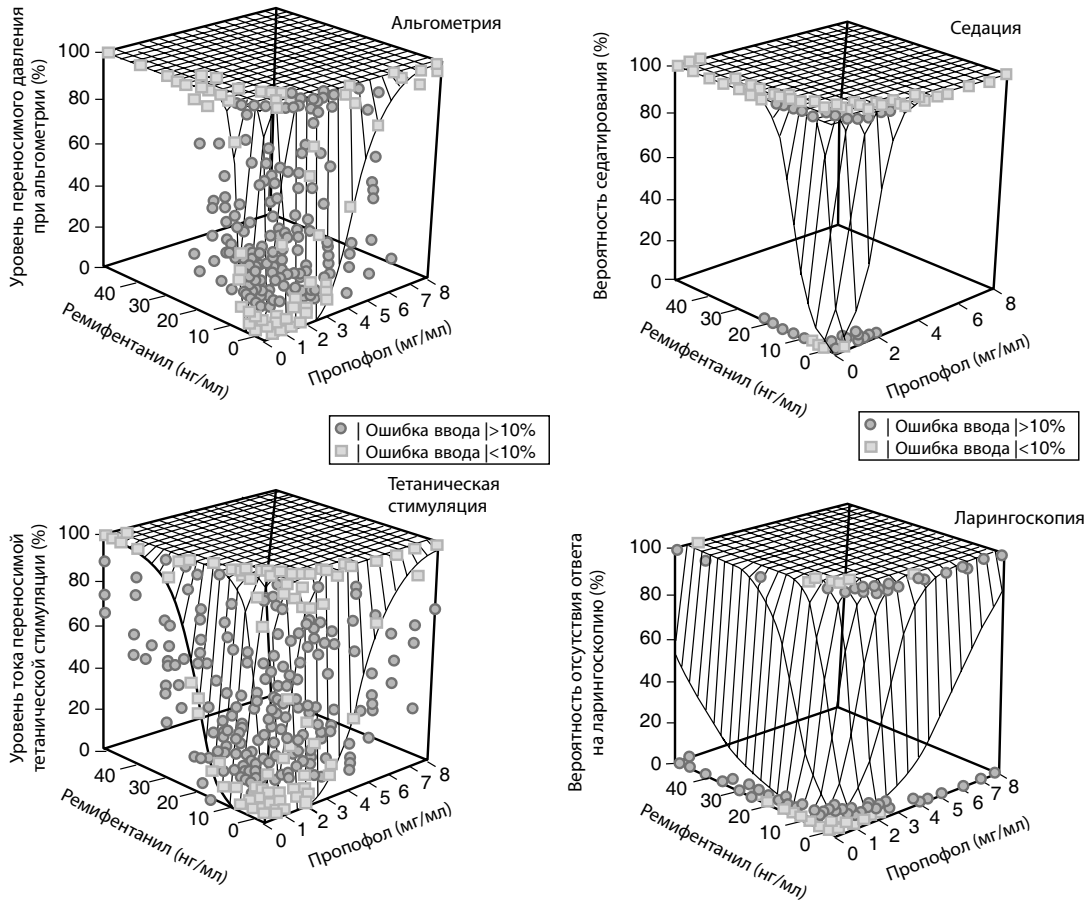


Рис. 27-6 Прогноз седации и притупления ответов на болезненные стимулы, в числе которых измерение боли при давлении на большеберцовую кость, электрическая тетания и ларингоскопия, на модели поверхностных ответов. Степень седации определялась наблюдателем по оценке шкалы бодрствование/седация от 0 до 3 баллов. Ответ на болевые стимулы был основан на проявлении движения избегания, словесной жалобы на боль или повышении частоты сердечных сокращений по сравнению с уровнем до начала стимуляции. Символы отражают измеренные ответы испытуемых. *(Из Kern SE, Xie G, White JL, Egan TD: A response surface analysis of propofol-remifentanil pharmacodynamic interaction in volunteers. Anesthesiology 100:1373-1381, 2004.)*

нила и ремифентанила, основанные на исследованиях по снижению МАК у людей, примерно 1:12:0,0625:1,2[76].

Эсмолол, являющийся антагонистом β_1-рецепторов короткого действия, значительно уменьшает МАК изофлурана в присутствии алфентанила, хотя при отсутствии алфентанила его влияние незначительно[77]. Механизм такого взаимодействия неизвестен. Показано, что эпидуральная инфузия фентанилом снижает пробуждающую концентрацию изофлурана больше, чем внутривенная инфузия фентанила, несмотря на сниженную плазменную концентрацию, что может быть обусловлено модуляцией афферентного ноцицептивного пути на уровне спинного мозга[78]. Показано также, что алфентанил значительно усиливает гипнотический эффект мидазолама[79].

Уровень МАК, который предупреждает движение в ответ на ларингоскопию и интубацию трахеи у 50% пациентов (МАК–ИТ), выше, чем уровень МАК, предотвращающий движения в ответ на хирургический разрез. МАК–ИТ севофлурана была 3,55% и значительно снижалась до 2, 07%, 1,45% и 1,37% при добавлении фентанила 1 *мкг/кг*, 2 *мкг/кг* и 4 *мкг/кг* и с незначительной разницей снижения МАК между дозами фентанила 2 *мкг/кг* и 4 *мкг/кг*, таким образом показывая потолочный эффект[80]. МАК, которая предупреждает симпатическую реакцию на хирургический разрез у 50% пациентов (МАК–БАР), снижается при повышении концентрации фентанила в плазме, и за начальным резким снижением последовал потолочный эффект (Рис. 27-5). В присутствии закиси азота МАК и МАК–БАР снижались одинаково, но потолочный эффект не проявлялся.

Для оценки эффектов анестетиков на мозг был предложен биспектральный индекс (БСИ) (см. Гл. 39). В присутствии фентанила, суфентанила, алфентанила или ремифентанила потеря сознания происходила уже при более низкой концентрации пропофола и более высоких значениях БСИ, чем при введении только пропофола[81]. Эти выводы предполагают, что гипнотический эффект пропофола усиливается опиоидами в аналгетических концентрациях без изменений значений БСИ. С другой стороны, инфузия ремифентанила (при заданной концентрации 0,25, 2,5 и 10 *нг/мл*), комбинируемая с инфузией пропофола с заданным БСИ приблизительно 60, дозозависимо снижало БСИ, предполагая, таким образом, седативный или гипнотический эффект ремифентанила[82]. Поверхностный анализ реакций показал значительный синергизм между опиоидами и снотворными при вызывании седации и подавлении реакций на различные болезненные стимулы (Рис. 27-6).[83]

Хотя потеря сознания может быть достигнута применением только определенных опиоидов в больших дозах, однако такая анестезия может быть непредсказуе-

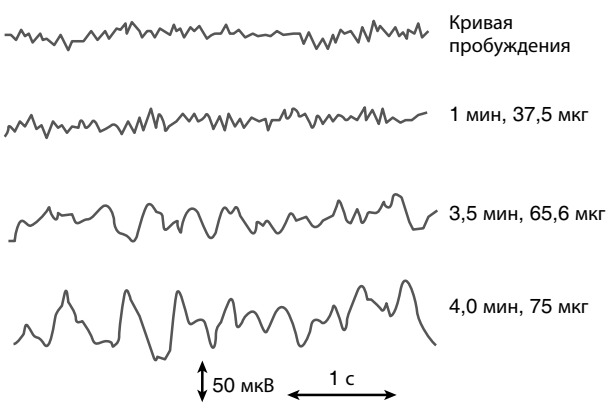


Рис. 27-7 Запись 4-х секундных кривых электроэнцефалографии (ЭЭГ) в течение инфузии суфентанила (общая доза показана в правом столбце). Базовые показатели бодрствования содержат смешанную β- и α-активность. На 1 минуте ЭЭГ показало утрату β-активности и присутствие в первую очередь α волн (8-13 *Гц*). На 3,5 минуте ЭЭГ содержит смешанные θ (4-7 *Гц*) и δ (< 4 *Гц*) волны и на 4,0 минуте δ-волны высокой амплитуды. *(Из Scott JC,Cooke JE, Stanski DR: Electroencephalographic quantitation of opioid effect:Comparative pharmacodynamics of fentanyl and sufentanil. Anesthesiology 74:34-42, 1991.)*

мой и неустойчивой.[84] Поэтому опиоиды не подходят в качестве единственного препарата для внутривенной индукции при анестезии.[85]

Электроэнцефалография

Повышение концентрации ингаляционных анестетиков вызывает непрерывные изменения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), что в конечном итоге приводит к подавлению всплесков и ровной ЭЭГ. В отличие от этого, опиоиды дают потолочный эффект. Когда достигается потолок, увеличение дозы опиоидов уже не влияет на ЭЭГ[86]. Перед тем как использовать анализ ЭЭГ в качестве обычного мониторинга глубины опиоидной анестезии, для ее проведения и обработки сигналов должны быть решены организационные вопросы размещения.

Хотя опиоиды различаются по эффективности и скорости установления равновесия между плазмой и мозгом, эффекты фентанила, альфентанила, суфентанила и ремифентанила стабильно последовательны (Рис. 27-7)[87]. Малые дозы фентанила (200 *мкг*) производят минимальные изменения на ЭЭГ, в то время как более высокие дозы (от 30 до 70 *мкг/кг*) вызывают высоковольтные медленные (δ) волны, указывающие на состояние, соответствующее анестезии. Несмотря на то, что возможно возникновение переходной изолированной (как правило лобно-височной) остро-волновой активности после больших доз фентанила и других опиоидов, это явление не носит распространенного характера.

Регистрация (измерение места-эффекта) ЭЭГ как критерий эффекта может быть использована для оценки начала действия препаратов и коэффициента их активности. Показано, что края спектра и концентрация ремифентанила в сыворотке практически параллельны[88], тогда как для фентанила и суфентанила необходимо значительное время на восстановление края спектра (Рис. 27-8)[89]. Для замедления максимальной ЭЭГ в два раза соотношение необходимой концентрации фентанила и суфентанила в сыворотке было 12:1[89]. Аналогичными исследованиями показано, что фентанил и ремифентанил соответственно в 75 и 16 раз сильнее альфентанила[88]. Соотношение их силы действия на основе ЭЭГ аналогично результатам, полученным в исследованиях по определению уровня каждого опиоида в плазме, необходимого для уменьшения МАК изофлурана на 50%. Соотношение силы действия суфентанил:фентанил:ремифентанил:альфентанил, необходимого для снижения МАК изофлурана, приблизительно равно 1: 1/10: 1/10: 1/100[74,90-92].

Вызванные реакции

Из-за того, что опиоиды не вносят существенных изменений сенсорно вызванных потенциалов на заднем больше-

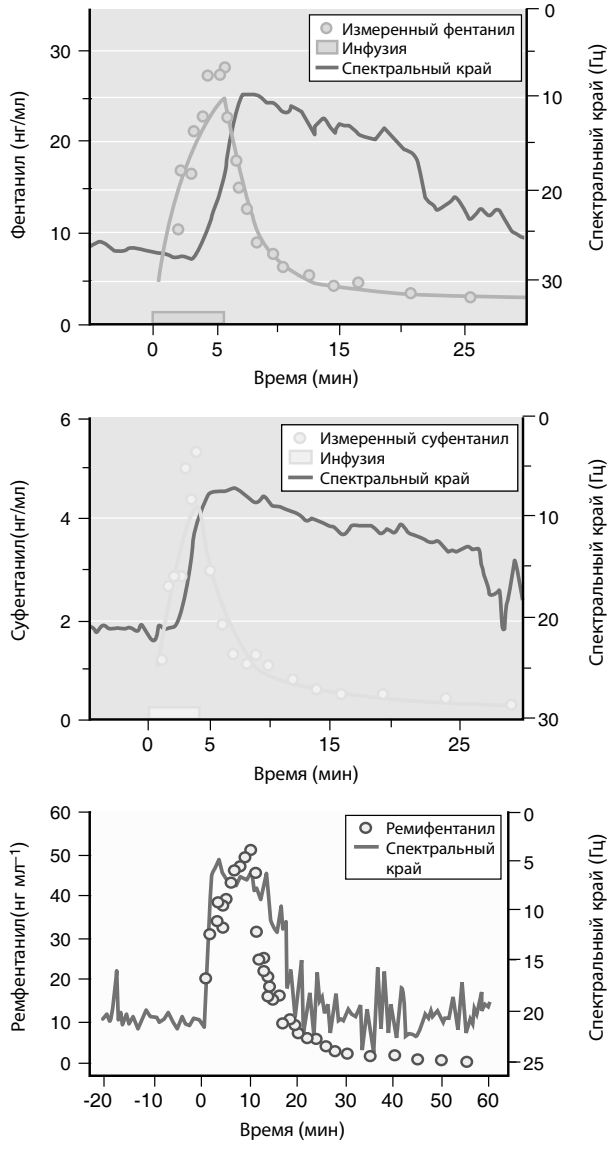


Рис. 27-8 Временная оценка спектральных краев и концентрации опиоидов. Фентанил (*верхний график*) и суфентанил (*средний график*) вводили инфузионно со скоростью 150 и 18,75 *мкг/мин*. Ремифентанил (*нижний график*) вводился со скоростью 3 *мкг×кг⁻¹×мин⁻¹* в течение 10 *мин*. Изменения спектрального края отстают от изменений сывороточной концентрации в случаях с фентанилом и суфентанилом, в то время как в случае с ремифентанилом спектральный край и сывороточная концентрация почти параллельны. *(Из Scott JC, Ponganis KV, Stanski DR: EEG quantitation of narcotic effect: The comparative pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil. Anesthesiology 62:234-241, 1985; u Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, et al: Remifentanil versus alfentanil: Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. Anesthesiology 84:821-833, 1996.)*

берцовом или срединном нерве, этот метод (сенсорно вызванные потенциалы) можно использовать для мониторинга функции спинного мозга во время наркоза с опиоидами[93]. Как сообщалось, инфузия ремифентанила вызывала дозозависимое снижение слуховых вызванных потенциалов[94]. Другие авторы указывают на то, что инфузия ремифентанила (целевая концентрации в плазме 1, 2 и 3 *нг/мл*) не влияет на амплитуду и время ожидания вызванных потенциалов[95].

Введение фентанила в дозе 3 *мкг/кг* добровольцам несущественно повлияло на амплитуду и время задержки моторных вызванных ответов на транскраниальную стимуляцию[96]. Kawaguchi и соавт. сообщили о возможности интраоперационного мониторинга миогенных моторных потенциалов во время анестезии изофлураном или севофлураном в комбинации с фентанилом[97].

Показано, что после введения опиоидов средняя задержка слуховых вызванных реакций меняется. Тем не менее остается неясным, изменяется ли средняя задержка слуховых вызванных ответов за счет прямого угнетающего действия самих опиоидов, или это их косвенный эффект, ослабляющий возбуждение ЦНС, связанное с вредными стимулами. Wright и его колл., исследуя влияние ремифентанила (1 или 3 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$) на средние задержки слуховых вызванных реакций у интубированных и неинтубированных пациентов, показали, что ремифентанил оказывает влияние на среднюю задержку слухового вызванного отклика, заключающееся в ослаблении возбуждения, связанного с интубацией трахеи, но при отсутствии стимула никакого эффекта не имеет[98].

Мозговой кровоток и уровень церебрального метаболизма

Опиоиды обычно вызывают незначительное снижение скорости церебрального обмена веществ (ЦОВ) и внутричерепного давления, однако эти изменения находятся под влиянием сопутствующего введения других средств и анестетиков, а также исходного состояния пациента (см. Гл. 63). Если при совместном введении с анестетиками и происходит расширение кровеносных сосудов, то опиоиды все же вероятнее всего вызывают церебральную вазоконстрикцию. В сочетании с N_2O опиоиды вызывают снижение мозгового кровотока (МК). Вводятся ли опиоиды отдельно или в сочетании с анестетиками, вызывая сужение мозговых сосудов, они, как правило, либо не имеют никакого влияния на мозговой кровоток, либо приводят лишь к небольшому увеличению его.

На нескольких экспериментальных моделях обнаружено, что в мозговых артериях присутствует активность эндогенных опиоидов, в то же время экзогенно введенные опиоиды оказывают незначительное влияние на диаметр пиальных артерий[99]. Фентанил (100 *мкг/кг*) вызывает дозозависимое снижение церебрального кровотока и скорости метаболизма кислорода у крыс, получавших N_2O. У поросят фентанил, альфентанил, суфентанил сужал диаметр артериол в зависимости от дозы, что было обратимо при использовании налоксона[100]. У человеческих добровольцев позитронная электронная томография (ПЭТ) показала, что изменения уровня мозгового кровотока, вызванные фентанилом, являются регионально гетерогенными.[101]

Эффект суфентанила на церебральный кровоток у собак может зависеть от дозы и от временного интервала. В сообщениях указывается, что суфентанил (20 *мкг/кг* внутривенно) через 5-10 *мин* после введения вызывал снижение мозгового кровотока на 30%-40%[102]. В других сообщениях указывается, что у собак суфентанил (от 10 до 200 *мкг/кг*) вызывал переходное увеличение мозгового кровотока, пик которого приходился на 2-ю минуту после введения[103]. У людей как фентанил, так и суфентанил могут увеличить скорость кровотока в средней мозговой артерии примерно на 25%[104]. У здоровых добровольцев суфентанил (0,5 *мкг/кг* внутривенно) не вызывал какого-либо существенного влияния на мозговой кровоток[104]. У пациентов, получавших изофлуран (0,4% до 0,6%) – N_2O анестезию, введение альфентанила (от 25 до 50 *мкг/кг* внутривенно) вызывало минимальное снижение скорости кровотока в средней мозговой артерии[105].

В опытах на собаках показано, что алфентанил и ремифентанил снижают регионарный кровоток на 40-50% в коре головного мозга, гиппокампе и конском хвосте[106]. ПЭТ-исследования на человеческих добровольцах выявило, что ремифентанил вызывает дозозависимые изменения регионального мозгового кровотока в областях, связанных с участием в обработке боли, таких как боковая префронтальная кора, нижняя теменная кора, и дополнительная моторная область[107]. Отмечено, что при плановых операциях удаления супратенториальных опухолей у пациентов, получавших анестезию N_2O, ремифентанил (1 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$), аналогично фентанилу (2 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$), снижал церебральный кровоток и не оказывал существенного влияния на реактивность цереброваскулярного углекислого газа[108].

Обычно опиоиды вызывают снижение уровня мозгового метаболизма от слабого до умеренного, что связано со снижением церебрального кровотока. Однако, нервное возбуждение, вызываемое опиоидами, и координационная судорожная активность могут привести к увеличению регионального метаболизма мозга.

У крыс региональные увеличения утилизации глюкозы, индуцированные высокими дозами альфентанила, связаны были не только с эпилептиформной активностью, но и с нейропатическим поражением[109]. Оценка исследований ПЭТ у людей показала, что инфузия ремифентанила от 1 до 3 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$ вызывает значительное увеличение уровня мозгового метаболизма глюкозы[110].

Нейропротекция

Хотя некоторые ранние сообщения свидетельствуют о потенциально неблагоприятных последствиях использования μ-опиоидных агонистов на ишемизированном мозге, последующие исследования показали, что определенные опиоидные агенты, такие как κ-агонисты, могут быть нейропротекторными, по крайней мере, на моделях очаговой ишемии у животных[111,112] . Было также показано, что активация δ-опиоидных рецепторов увеличивает время выживания мышей во время летальной гипоксии[113,114]. Исследования *in vitro* с применением срезов мозжечка крыс показали, что предварительная обработка их морфином в клинически значимых концентрациях вызывает явное нейропротективное действие, которое опосредовано активацией δ_1-опиоидных рецепторов, активацией K^+ каналов, чувствительных к аденозинтрифосфату (АТФ), и продукцией свободных радикалов в митохондриях[115]. В противоположность этому Charchaflieh с соавт. показал на модели срезов гиппокампа крыс, что фентанил является ни нейротоксическим, ни защищающим от бескислород-

Табл. 27-4 Потенциальные проблемы, связанные с мышечной ригидностью, вызванной опиоидами

Система	Проблема
Гемодинамика	↑ЦВД, ↑ ДЛА, ↑ РЛС
Дыхание	↓ Комплайенса, ↓ ФОЕЛ, ↓ Вентиляции
	Гиперкапния
	Гипоксемия
Другое	↑ Потребления кислорода
	↑ Внутричерепного давления
	↑ Концентрации фентанила в плазме

ЦВД – центральное венозное давление; ФОЕЛ – функциональная остаточная емкость легких; ДЛА – давление в легочной артерии; РЛС – резистентность легочных сосудов

С модификациями из Bailey PL, Egan TD, Stanley TH: Intravenous opioid anesthetics. *In* Miller RD (ed): Anesthesia, 5th ed. New York, Churchill Livingstone, 2000, p 291

ного повреждения нейронов при использовании в концентрациях, сравнимых с теми, которые применяются в клинической практике[116]. На модели очаговой ишемии головного мозга крыс фентанил, в отличие от изофлурана не увеличивал и не снижал повреждение головного мозга по сравнению с бодрствующими неанестезированными крысами[117].

Мышечная ригидность

Опиаты могут повышать мышечный тонус и вызывать мышечную ригидность. Отмечено, что при различных методах опиоидной анестезии это действие сильно варьирует из-за различий в дозировке и скорости введения опиоидов, одновременного применения N_2O, наличия или отсутствия миорелаксантов, а также оно зависит от возраста пациента.

Вызываемая опиоидами ригидность характеризуется повышением мышечного тонуса, которая может прогрессировать, приводить к тяжелым последствиям и, возможно, к серьезным проблемам (Табл. 27-4). Обычно клинически значимая ригидность, вызываемая опиоидами, отмечается, как только больной теряет сознание или сразу после этого. У пациентов, находящихся в сознании может проявиться слабое проявление ригидности в виде хрипоты. Было продемонстрировано, что закрытие голосовых связок является основной причиной трудностей вентиляции мешком через маску после введения опиоидов. Отсроченная послеоперационная ригидность, похожая на возврат депрессии дыхания, вероятно, связана со вторым пиком плазменной концентрации опиоидов, возникновение которого возможно.

Точный механизм, посредством которого опиоиды вызывают мышечную ригидность, не выяснен. Мышечная ригидность развивается не непосредственным действием на мышечные волокна, поскольку она может быть уменьшена или предотвращена предварительным введением миорелаксантов. Считается, что механизм мышечной ригидности, индуцированной опиоидами, связан с ЦНС. Данные фармакологических исследований с использованием селективных агонистов и антагонистов предполагают, что системная ригидность мышц вызывается опиоидами, в первую очередь за счет активации центральных μ-рецепторов, тогда как супраспинальные δ_1- и κ_1-рецепторы могут смягчать этот эффект[118]. Некоторые проявления индуцированной опиоидами кататонии и ригидности (увеличение случаев с возрастом, мышечные движения, напоминающие экстрапирамидные побочные эффекты), схожи с болезнью Паркинсона, что предполагает сходство их нейрохимических механизмов. У пациентов с паркинсонизмом, особенно леченных неадекватно, после ведения опиоидов могут возникнуть такие реакции, как дистония[119].

Предварительное использование или сопутствующее применение недеполяризующих миорелаксантов может уменьшить частоту возникновения и тяжесть ригидности. Введение индукционных доз тиопентала и субанестетических доз диазепама и мидазолама предотвращает, смягчает или успешно купирует ригидность. Упорные попытки масочной вентиляции пациентов с возникшей после опиоидов ригидностью мышц, скорее всего, приведут к раздуванию желудка, неадекватности вентиляции или оксигенации до тех пор, пока не будут введены миорелаксанты. Поэтому, чтобы свести к минимуму возникновение мышечной ригидности от вводимой дозы опиоидов, чтобы обеспечить вентиляцию дыхательных путей, анестезиологи должны предвидеть необходимость быстрой нервно-мышечной блокады.

Нейровозбуждающий феномен

Фентанил вызывает судорожную активность на ЭЭГ у животных, но доказательства приступов активности после фентанила, альфентанила и суфентанила, как правило, отсутствуют у людей. Ремифентанил вызывает генерализованную тонико-клоническую приступоподобную активность у здоровых взрослых[120]. Показано, что морфин вызывал тонико-клоническую активность после эпидурального и интратекального введения[121]. Фокальные эпизоды нейровозбуждения на ЭЭГ (напр., резкие и скачкообразные всплески активности волн) изредка возникают у человека после больших доз фентанила, суфентанила или альфентанила.

Механизмы, лежащие в основе этого нейровозбуждающего феномена, вызываемого опиоидами, до конца не выяснены. Возбуждающее действие опиоидов, возможно, связано с их сцеплением с митоген-активируемым протеинкиназным каскадом[122]. Также теоретически не исключено влияние местного увеличения церебрального кровотока и метаболизма, потому что длительная судорожная активность, даже если и очаговая, может привести к нейронным повреждениям или к смерти клеток. Фентанил, альфентанил и суфентанил в больших дозах также вызывали у крыс гиперметаболизм и гистопатологические изменения в лимбической системе[123]. Показано, что у крыс мидазолам, налоксон и фенитоин предотвращали судорожную активность на ЭЭГ и гистологические доказательства церебральных нарушений, вызванных высокими дозами фентанила[124].

Измерение церебрального кровотока с помощью магнитно-резонансной томографии на человеческих добровольцах показало, что область поясной коры является наиболее восприимчивой к активации ремифентанилом (от 0,05 до 0,2 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$) и что эта восприимчивость зависит от аполипопротеина Е-генотипа[125]. Эти данные подтверждают мнение, что нейроактивация лимбической области при периоперационном использовании опиоидов может играть роль в генезе послеоперационной когнитивной дисфункции.

Размер зрачка

Морфин и большинство μ- и κ-агонистов вызывают сужение зрачка через возбуждающее действие на парасимпатический нерв, иннервирующий зрачок. Опиоиды снимают корковое ингибирование ядра Эдингера – Вестфаля, тем самым приводя к сужению зрачка. После внутривенного введения морфина (0,125 *мг/кг*) через 1 *ч* происходит уменьшение диаметра зрачка на 26%, а для полного восстановления его диаметра необходимо более 6 *ч*[126]. Альфентанил дозозависимо ослабляет рефлекс папиллярного расширения, что в норме следует за стимуляцией у лиц при анестезии[127]. Изменения размера зрачка, связанные с действием опиоидов, вероятно, слишком слабы для того, чтобы иметь клиническое значение при оценке степени опиоидных эффектов.

Терморегуляция и дрожь

Анестезия, основанная на опиоидах, снижает порог терморегуляции, вероятно, в той же степени, что и мощные ингаляционные анестетики (см. Гл. 48)[128]. Однако среди опиоидов уникальным препаратом является меперидин из-за его способности эффективно прекращать или ослаблять дрожь. Противодрожное действие меперидина в первую очередь связано с уменьшением порога дрожи[129] и, по всей вероятности, опосредовано действием меперидина на κ-рецепторы[130]. В то же время сообщалось, что сравнительно специфический агонист κ-рецепторов налбуфин не проявлял существенного действия против дрожи[131]. Меперидин проявлял активность агониста подтипа α_{2B}-адренорецепторов, что предполагает возможное участие этого неизученного механизма в противодрожном действии меперидина[49]. Алфентанил, морфин, и фентанил оказались не столь эффективными в лечении послеоперационной дрожи, как меперидин. Показано, что трамадол (0,5 *мг/кг*), так же как меперидин (0,5 *мг/кг*), эффективно подавлял дрожь у родильниц после эпидуральной анестезии[132], и сонливость после трамадола была реже, чем после меперидина.

Кожный зуд

Предположено, что зуд у обезьян, вызванный морфином, введенным интратекально, опосредован μ-рецепторами[133]. Налоксон снимает зуд, вызванный опиоидами, и эти данные подтверждают центральный механизм зуда, опосредованного рецепторами. Тем не менее опиоидные антагонисты не являются идеальными средствами для лечения зуда, потому что вместе с зудом они снимают и опиоидную аналгезию. Некоторые смешанные опиоиды с низкой и средней эффективностью действия на μ- и κ-рецепторы, такие как налбуфин и буторфанол, возможно, полезны для снятия зуда, так как они могут частично противодействовать μ-активности, не повреждая κ-активность, поддерживающую обезболивающую функцию[134,135]. Недавно для лечения зуда, вызванного морфином при его спинальном или эпидуральном введении, был предложен ондансетрон[136]. Сообщается также об эффективности нестероидного противовоспалительного препарата теноксикама при зуде, вызванном эпидурально введенным фентанилом[137]. Было сообщено, что у пациентов, перенесших кесарево сечение под спинальной анестезией, внутривенное введение дроперидола (1,25 *мг*), пропофола (20 *мг*) или ализаприда (100 *мг*) снижало частоту возникновения зуда, вызванного использованием морфина 0,2 *мг* интратекально[138]. Как предполагалось, в основе этого явления не лежит высвобождение гистамина, потому что и те опиоиды, которые не дают выброса гистамина, также вызывают зуд.

Зуд лица не обязательно может быть проявлением прямого действия опиоидов на уровне ядра тройничного нерва, он может быть отражением запускаемой опиоидами нервной передачи на отдаленном участке. Неизвестно, почему даже после опиоидов, вводимых спинально, появляется склонность к зуду лица. Интересно, что опиоидные антагонисты способны уменьшить вторичный зуд при холестазе[139].

Респираторные эффекты опиоидов

Угнетение дыхания является наиболее серьезным неблагоприятным эффектом опиоидов. Несмотря на то, что это достаточно неблагоприятное действие опиоидов вызывать депрессию дыхания, по-видимому, предотвратимо, однако оно все же встречается примерно в 0,1-1% случаев в периоперационном периоде независимо от пути введения опиоида[140]. По данным некоторых ранних исследований показано участие обоих видов опиоидных рецепторов: μ- и δ-, а в недавних сообщениях продемонстрирована активация μ-опиоидных рецепторов в хвостовой части медуллярного шва, что существенно для регулирования боли и модуляции дыхания, торможения вентиляторной реакции в ответ на гиперкапнию у крыс, находящихся под наркозом[141]. Кроме того, введение морфина или M6G не вызывало значительного угнетения дыхания у нокаутных мышей по μ-опиоидным рецепторам[142]. Полиморфизм μ-опиоидных рецепторов в положении нуклеотида 118, который, как известно, влияет на M6G-индуцированную аналгезию, существенно не изменял чувствительность к эффекту M6G вызывать угнетение дыхания[8]. Эти данные позволяют предположить, что обезболивание и угнетение дыхания опосредованы различными механизмами передачи сигнала, активирующего μ-опиоидные рецепторы. Сообщается, что налтридол, являющийся высоко селективным антагонистом δ-опиоидных рецепторов, у собак может снять депрессию дыхания, вызванную суфентанилом, без существенного влияния на его обезболивающее действие.[143]

В некоторых исследованиях показано угнетающее действие морфина на дыхательный транспорт слизи, который является одним из наиболее важных факторов защиты против инфекции дыхательных путей. Однако, морфин не оказывал влияния на частоту мерцания носовых ресничек *in vitro*[144].

Терапевтические эффекты

Опиоиды являются эффективными средствами для профилактики гипервентиляции, вызываемой болью или беспокойством, благодаря уменьшению боли и подавлению дыхательного центра[145,146]. Отсутствие адекватного обезболивания может привести к послеоперационной дисфункции дыхания. Опиоиды могут быть использованы в качестве послеоперационных аналгетиков для предотвращения

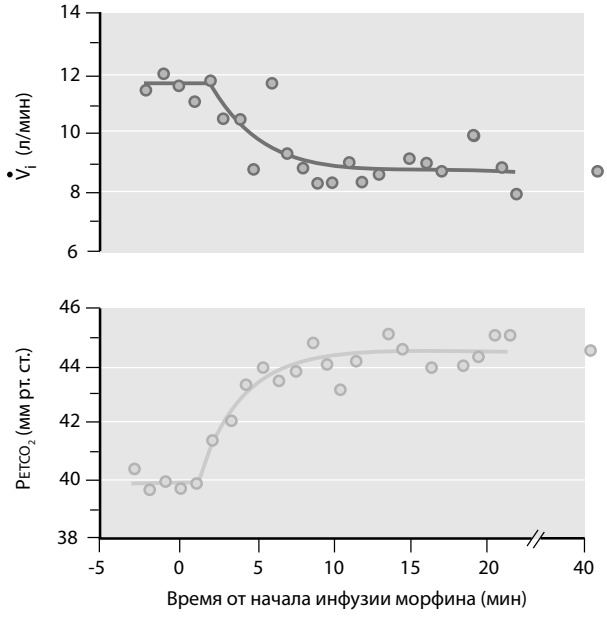


Рис. 27-9 Влияние морфина (введение болюсно 100 *мкг/кг* на отметке времени =0 с последующей инфузией 30 *мкг*×*кг*$^{-1}$×*ч*$^{-1}$) на остаточную инспираторную минутную вентиляцию и на остаточное давление CO_2 в конце выдоха у единственного субъекта. Один экспотенциальный компонент был установлен по данным. Приблизительное время постоянной для данных V_I 3 *мин* и 2,6 *мин* для $PETCO_2$. Задержка отмечена между 1 и 2 *мин*. *(Из Sarton E, Teppema L, Dahan A: Sex differences in morphine-induced ventilatory depression reside within the peripheral chemoreflex loop. Anesthesiology 90:1329-1338, 1999.)*

дыхательной дисфункции. Хорошо известно их противокашлевое действие центрального происхождения. Однако интересно, что фентанил, суфентанил и альфентанил вызывают краткий кашель у 50% больных при внутривенном болюсном введении[147]. Фентанил, вводимый через периферические внутривенные канюли, провоцировал кашель при быстром введении, но частота таких случаев значительно уменьшалась при увеличении времени инъекции[148] или применении 1,5 *мг/кг* лидокаина за 1 *мин* до введения фентанила[149] . Кроме того, у курильщиков отмечалась меньшая частота кашля, чем у некурящих, в то время как у заядлых курильщиков это снижение частоты не отмечено.

Опиаты также – превосходные средства для угнетения рефлексов в верхних дыхательных путях, трахеи, и нижних дыхательных путях, однако механизм этого действия неясен. Опиоиды могут влиять на сократительную реакцию гладкой мускулатуры дыхательных путей, в то же время клиническое значение и актуальность этих эффектов сопротивления дыхательных путей остаются спорными[150]. Опиаты притупляют или устраняют соматические и вегетативные реакции при интубации трахеи. Они позволяют пациентам переносить эндотрахеальную трубку без кашля или двигательной реакции на ее введение. Опиоиды также могут помочь избежать увеличения бронхиального тонуса при астме. Кроме того, фентанил имеет антимускариновое, антигистаминергическое и антисеротонинергическое действие и может быть более эффективным, чем морфин у пациентов с астмой или другими бронхоспастическими заболеваниями[147].

Нетерапевтические эффекты

Активация опиоидами μ-рецепторов является причиной дозозависимого угнетения дыхания, прежде всего за счет прямого действия на дыхательные центры мозга. Каким образом опиоиды воздействуют на эти разные дыхательные центры, участвующие в процессе дыхания, в генерации его ритма, хеморецепции и нервной интеграции, остается неясным.

Опиоиды значительно снижают стимулирующий эффект CO_2 на дыхание. Гиперкапнический ответ можно разделить на два компонента: центральный и периферический. Показано, что вызванные морфином изменения центрального компонента были одинаковы у мужчин и женщин, тогда как изменения периферического компонента были больше у женщин[151].

Кроме того, опиоиды увеличивали пороги апноэ и покоя в конце выдоха PCO_2 (Рис. 27-9). Опиоиды также снижают дыхательный процесс при гипоксии.

При их передозировке, как правило, резко замедляется частота дыхания, хотя гипоксический ответ ЦНС еще может противостоять этому эффекту. Они также вызывают удлинение времени выдоха в респираторном цикле, что часто ведет к более выраженному снижению частоты дыхания, по сравнению со снижением дыхательного объема. Мониторинг дыхательных интервалов может чутко обнаружить угнетение дыхания, индуцированное фентанилом, и может быть использован для контроля динамики эффектов опиоидов[152]. Высокие дозы опиоидов обычно подавляют самостоятельное дыхание, но не обязательно с потерей сознания. Пациенты, получающие высокие дозы опиоидов, часто еще реагируют на словесные команды и могут дышать, если им об этом напомнить.

Пик начала угнетения дыхания после аналгетической дозы морфина происходит медленнее, чем после сопоставимых доз фентанила: 30 ± 15 *мин* против 5-10 *мин* при сравнении. Угнетение дыхания, вызванное малыми дозами морфина, обычно длится дольше, чем после равносильных доз фентанила. Суфентанил (от 0,1 до 0,4 *мкг/кг*) продуцирует угнетение дыхания меньшей продолжительности и более долгое обезболивание по сравнению с фентанилом (от 1,0 до 4,0 *мкг/кг*)[153]. Плазменные концентрации фентанила от 1,5 до 3,0 *нг/мл*, как правило, связаны со значительным снижением чувствительности к CO_2. Использование высоких доз фентанила (от 50 до 100 *мкг/кг*) приводит к угнетению дыхания, которое может сохраняться в течение многих часов. При использовании умеренно повышенных доз фентанила (от 20 до 50 *мкг/кг* и выше) следует предусмотреть потенциальную необходимость послеоперационной механической вентиляции легких.

Эффекты ремифентанила независимо от дозы быстро затухают и прекращаются полностью в течение 5-15 *мин* после прекращения его введения. У здоровых людей средние эффективные концентрации (EC_{50}) ремифентанила и альфентанила, которые способны вызвать депрессию минутной вентиляции, составляли 1,17 и 49,4 *нг/мл*, соответственно[154].

Хотя механизм, посредством которого боль модулирует вентиляционный контроль, неизвестен, повседневная клиническая практика дает косвенные доказательства, что боль стимулирует вентиляцию, особенно в период выхода из наркоза. Combes с колл. продемонстрировали, что блокада нерва в области колен для облегчения боли у хирургических пациентов, ранее получавших контролируемую пациентом аналгезию морфином, увеличивала частоту возникновения аномального дыхания, связанного, по их мнению, с десатурацией кислорода.[155]

Стандартным лечением угнетения дыхания, вызванной опиоидами, является налоксон. Тем не менее есть

сообщения о респираторной депрессии, устойчивой к налоксону после интратекально введенного морфина[156].

Факторы, влияющие на угнетение дыхания, вызванное опиоидами

Ряд факторов влияет на глубину и продолжительность угнетения дыхания, индуцированную опиоидами (Блок 27-2).

Пожилые пациенты более чувствительны к анестетикам и эффектам опиоидов, угнетающим дыхание. У них отмечается более высокая плазменная концентрация опиоидов при ведении их в расчете на кг веса.

У новорожденных и младенцев, у которых гематоэнцефалический барьер не полностью развит, морфин в расчете на вес может вызывать более глубокое угнетение дыхания, чем у взрослых, поскольку он легко проникает в их мозг.

Депрессия дыхания, связанная с эффектами опиоидов, может углубиться и/или продлиться при их введении вместе с другими депрессантами ЦНС, в числе которых мощные ингаляционные анестетики, алкоголь, барбитураты, бензодиазепины и большинство внутривенных седативных препаратов и гипнотиков[153]. Исключение составляют дроперидол, скополамин и клонидин, которые не усиливают угнетающий дыхание эффект фентанила или других опиоидов[157].

Несмотря на то, что действие опиоидов, как правило, заканчивается их перераспределением и печеночным метаболизмом, а не путем экскреции, адекватность функции почек может повлиять на продолжительность опиоидной активности. При почечной недостаточности проявляются свойства угнетения дыхания метаболита морфина M6G, очевидно, вследствие его накопления. Есть сообщение, что метаболит морфина M6G угнетает дыхание все же слабее, чем сам морфин[158].

Гипокапническая гипервентиляция усиливает и продлевает послеоперационное угнетение дыхания после фентанила (10 и 25 *мкг/кг*). Интраоперационная гиперкапния дает противоположный эффект. Возможным объяснением этому является увеличение мозгового проникновения опиоидов (увеличение неионизованного фентанила при гипокапнии) и их удаления (снижение мозгового кровотока при гипокапнии). У пациентов с гипервентиляцией вследствие боли или тревожности даже малые внутривенные дозы опиоидов могут привести к преходящему апноэ из-за острого сдвига порога апноэ.

Как известно, многим опиоидам свойственно вызывать отсроченное угнетение дыхания или его возврат. В механизм этого явления, возможно, включается усиленный выброс фентанила или других опиоидов в системный кровоток из скелетных мышц при согревании, дрожи, движении или любых других условиях, которые усиливают перфузию мышц.

Блок 27-2 Факторы, увеличивающие силу или продолжительность угнетения (депрессии) дыхания, вызываемого опиоидами

- Высокие дозы
- Сон
- Пожилой возраст
- Депрессанты центральной нервной системы
  - ингаляционные анестетики, алкоголь, барбитураты, бензодиазепины
- Гипервентиляция, гипокапния
- Дыхательный ацидоз
- Сниженный клиренс
  - Снижение кровотока печени
- Вторичный пик уровня опиоидов в плазме
  - Обратный выброс из мышц, легких, жировой ткани и кишечника
- Боль

Сердечно-сосудистые эффекты опиоидов

Введение больших доз опиоидов в виде единственного или основного анестетика приводит к гемодинамической стабильности в послеоперационном периоде. Выбор опиоида может повлиять на периоперационный гемодинамический профиль. Напр, по сообщениям альфентанил менее надежно, чем фентанил и суфентанил, блокировал увеличение артериального давления и частоты сердечных сокращений во время вводного наркоза, стернотомии, разведения грудины при аортотомии у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергаемых операциям на коронарных артериях[159].

Неврологические механизмы

Ключевыми областями мозга, которые связаны с сердечно-сосудистыми реакциями и поддержанием сердечно-сосудистого гомеостаза, являются одиночное ядро, спинное блуждающее ядро, двигательное ядро и парабрахиальное ядро. Двигательное ядро и парабрахиальное ядро играют важную роль в гемодинамическом контроле секреции вазопрессина. В этих областях мозга распределены энкефалин-содержащие нейроны и опиоидные рецепторы. Прямое введение μ-агонистов в ЦНС животным очень часто, но не всегда, вызывает гипотензию и брадикардию[160]. Кроме того, на гемодинамический контроль влияет вентролатеральная область околопроводного серого вещества, ключевое центральное место опосредования опиоидной аналгезии[161]. Также через рецепторно-опосредованное действие опиоиды могут модулировать реакцию на стресс на уровне гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Большинство опиоидов снижают симпатический тонус нервной системы и повышают блуждающий и парасимпатический. Пациенты, у которых истощен внутрисосудистый объем, или отдельные лица, зависимые от высокого тонуса симпатической нервной системы или экзогенных катехоламинов для поддержания сердечно-сосудистой системы, после введения опиоидов предрасположены к гипотензии.

Обычным и преобладающим эффектом опиоидов на частоту сердечных сокращений из-за стимуляции центрального ядра вагуса является брадикардия. Симпатическая блокада может также играть свою роль в развитии вызванной опиоидами брадикардии.

Меперидин в отличие от других опиоидов редко дает брадикардию, но может вызвать тахикардию. Тахикардия после меперидина может быть связана с его структурным

сходством с атропином и его основным метаболитом нормеперидином или с ранними проявлениями его токсических эффектов на ЦНС.

Сердечные механизмы

Прямое действие опиоидов на сердце, особенно влияние на сократительные свойства миокарда, значительно слабее, чем у многих других внутривенных и ингаляционных анестетиков. Тем не менее в кардиомиоцитах были продемонстрированы опиоидные рецепторы нескольких видов.

Сократимость

Некоторые исследователи предполагают, что опиоиды производят прямое положительное инотропное действие на сердце[162]. Однако другие авторы сообщают об отрицательном инотропном действии некоторых средств (меперидин) и непрямом воздействии других (морфин)[163]. Есть предположение, что эффекты, подобные местноанестетическим, не связанные с рецепторным опиоидным действием, опосредуются каким-то отрицательным инотропным действием опиоидов, особенно при их высокой концентрации.

Морфин уменьшает переходные процессы ионов Ca^{+2}, но не влияет на сердечные сокращения и повышает чувствительность сердечных волокон к ионам Ca^{2+} посредством воздействия на δ_1-опиоидные рецепторы, выявленные в сердце[164]. Как сообщалось, морфин увеличивает продолжительность потенциала действия за счет увеличения L-типа Ca^{2+} тока в миоцитах желудочков кролика, что является эффектом, опосредованным δ- и к-опиоидными рецепторами, и гиперполяризует сердечный мембранный потенциал покоя за счет увеличения тока внутреннего выпрямителя ионов K^+, который не опосредован опиоидными рецепторами[165]. С другой стороны, было показано, что морфин снижает изометрическую силу сокращения миокарда предсердий человеческого сердца при сердечной недостаточности и без нее, через механизм, нечувствительный к налоксону[166].

Фентанил практически не изменяет сократимость миокарда, либо эти изменения невелики[167]. Как правило, большинство гемодинамических показателей остаются неизменными после больших доз фентанила. Однако фентанил имеет положительный инотропный эффект. Возможные механизмы дозозависимого положительного инотропного действия фентанила, а также суфентанила, включают высвобождение катехоламинов или прямую адренергическую активацию миокарда. Альфентанил в концентрациях, которые достигаются в клинической практике, увеличивает сократимость миоцитов желудочков по механизму, включающему увеличение чувствительности сократительного аппарата к ионам Ca^{2+}[168]. Отрицательный инотропный эффект фактора некроза опухоли-а (TNF-a) и интерлейкина-1 b (IL-1 b), вызванный нарушением регуляции уровня Ca^{+2} саркоплазматическим ретикулумом и миграцией пулов Ca^{+2} , уменьшается под действием альфентанила, но эта реакция, возможно, не опосредована опиоидными рецепторами[169].

Исследования на собаках показали незначительные изменения гемодинамики при умеренных дозах (160 *мкг/кг*) альфентанила и преходящую стимуляцию сердца (увеличение левожелудочковой сократимости, скорости аортального кровотока и ускорения) при очень больших его дозах (5 *мг/кг*). Ремифентанил у собак вызывал гемодинамические эффекты, которые включали уменьшение сократимости и сердечного выброса, а также снижение частоты сердечных сокращений и артериального давления[170].

Частота сердечных сокращений и ритм

Опиоиды вызывают брадикардию, что, прежде всего, опосредовано ЦНС. Они оказывают прямое воздействие на клетки сердечного водителя ритма. На изолированной ткани сердца взрослых молодых кроликов показано, что альфентанил в зависимости от дозы значительно уменьшал частоту сокращений правопредсердного синусового узла[162]. Премедикация или сопутствующее введение блокаторов β-адренорецепторов или блокаторов кальциевых каналов вместе с опиоидами могут усугубить брадикардию и привести к асистолии. Периоды асистолии продолжительностью от 10 до 12 *с* могут разрешиться самостоятельно, но обычно они снимаются введением атропина (от 0,4 до 0,8 *мг* в/в).

Сердечная проводимость

Фентанил может подавлять сердечную проводимость посредством прямого действия на мембраны в отличие от его взаимодействия через опиоидные рецепторы[171]. Во время вводного наркоза у пациентов, подвергаемых операциям коронарного шунтирования, интервал QT после введения фентанила значительно увеличивался[172]. Продемонстрировано, что суфентанил и альфентанил, наоборот, лишены электрофизиологических эффектов на уровне нормальных или дополнительных проводящих путей у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта[173,174]. Клинически нарушения сердечной проводимости, связанные с опиоидами, встречаются редко, но, вероятнее всего, они могут происходить в присутствии блокаторов Ca^{+2} каналов или β-адреноблокаторов.

Общий эффект от опиоидной анестезии является антиаритмогенным[175]. В сообщениях указано, что налоксон, морфин и леворфанол защищают от аритмии, вызванной окклюзией коронарных артерий у крыс[176]. В качестве возможного механизма антиаритмогенной активности опиоидов было предположено их прямое воздействие на ионные потоки в сердечной мышце. Сообщалось также, что у крыс опиоидные антагонисты проявляют более выраженную антиаритмогенность, чем агонисты[177]. Некоторые электрофизиологические действия опиоидов напоминают антиаритмические препараты класса III.

Ишемия

Сложность установления эффектов и последствий действия опиоидов на ишемию миокарда связана с тем, что результаты исследований могут зависеть от их вида и плана эксперимента. Опиоиды могут имитировать ишемическое прекондиционирование. Стимуляция опиоидных рецепторов приводит к уменьшению размера инфаркта, схожему с тем, что происходит при ишемическом прекондиционировании (Рис. 27-10)[178]. Хотя прекондиционирование опиоидами опосредуется главным образом через сердечные к- и δ-опиоидные рецепторы,[179] часть защитного эффекта ремифентанила может зависеть, как показано, от внесердечной μ-агонистической активности[180]. Сообщается также, что развитие позднего прекондиционирования, при котором через 24 *ч* после введения препарата проявляются кардиопротективные эффекты, также может быть получено путем активации морфином опиоидных рецепторов сердца у крыс[181].

Дистационное прекондиционирование в других отдаленных органах, таких как кишечник, почки и конечности, путем их кратковременной ишемизации также обеспечивает кардиопротекцию, которая эффективна так же, как классическое ишемическое прекондиционирование. Было продемонстрировано, что миокардиальные κ-опиоидные рецепторы являются посредниками кардиопротекции при удаленном прекондиционировании[182]. Использование только ингаляционных анестетиков в период реперфузии миокарда также проявило их способность защитить от ишемического повреждения. Это индуцированное анестетиками посткондиционирование может быть усилено морфином через активацию фосфатидил-3-киназы и опиоидных рецепторов[183].

Стимуляция δ_1-опиоидных рецепторов, через митохондриальные АТФ-чувствительные K^+ каналы, вырабатывает кислородные радикалы, тем самым приводя к ослаблению окислительного стресса и гибели клеток в кардиомиоцитах[184]. Также было предположено участие рецепторов аденозина A_1 и протеинкиназы С в кардиопротективном действии опиоидов[185,186]. Будут ли результаты экспериментальных исследований, указывающие на защитные свойства опиоидов от ишемии миокарда, внедрены в практику для снижения заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца, до сих пор не подтверждено клиническими испытаниями[187]. Клинически опиоиды в высоких дозах могут поддерживать перфузию миокарда и соотношение потребности и обеспечения кислородом в той же степени или даже лучше, чем методы, основанные на ингаляционных анестетиках[188,189].

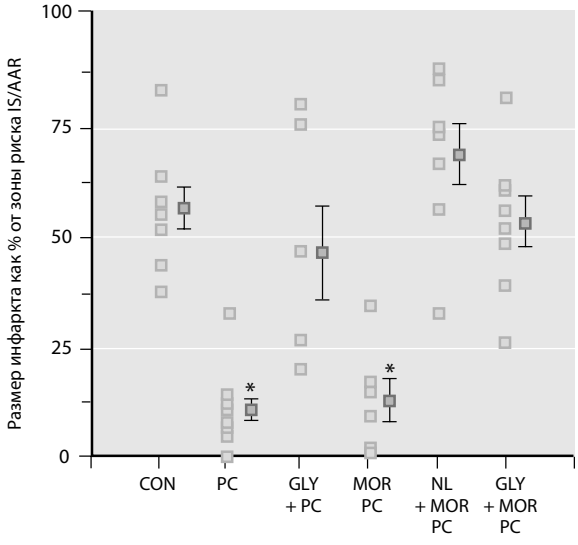


Рис. 27-10 Размеры инфаркта миокарда у крыс, подвергаемых контрольным условиям (CON), ишемическому прекондиционированию (PC), в условиях введения глибенкламида (0,3 *мг/кг* внутривенно) за 30 *мин* до ишемического PC (GLY + PC), морфин-индуцированного PC (3 x 100 *мкг/кг*, 5-ти минутная внутривенная инфузия, MOR PC), введения налоксона (3 *мг/кг* внутривенно) за 10 *мин* до морфин-индуцированного PC (NL + MOR PC) и глибенкламида (0,3 **мг/кг** внутривенно) за 30 *мин* до морфин-индуцированного PC (GLY+ MOR PC). *(Из Schultz JE, Hsu AK, Gross GJ: Morphine mimics the cardioprotective effect of ischemic preconditioning via a glibenclamide-sensitive mechanism in the rat heart. Circ Res 78:1100-1104, 1996.)*

Коронарное кровообращение

Опиоиды, видимо, не оказывают существенного влияния на коронарную вазомоторику или метаболизм миокарда, не производят феномена обкрадывания и не уменьшают способность крупных коронарных артериол реагировать на вазоактивные средства[190]. Коронарная проводимость регулируется артериальным барорефлекторным контролем, а сосудорасширяющий ответ вызывается подъемом давления в аорте. Этот барорефлекторный контроль усиливается низкими концентрациями фентанила в плазме (1-2 *нг/мл*), но при увеличении концентрации фентанила в плазме проявляется подавление этого контроля[191]. В исследовании на свиных коронарных артериях по изучению эффектов опиоидов и нейроэндокринных модуляторов, фентанил, а не суфентанил или морфин, противодействовал интенсивности сокращений, вызываемых ацетилхолином[192]. Эффект фентанила не был обратим налоксоном и, таким образом, оценивался как его прямой эффект на гладкую мускулатуру.

Сердечно-сосудистые рефлексы

В эксперименте по изучению рефлекторных реакций барорецепторов, вызываемых перфузией синокаротидного синуса с заданного уровня, барорецепторные рефлексы хорошо сохранялись при умеренных дозах фентанила, тогда как высокие дозы фентанила угнетали рефлексы барорецепторов[193]. Окулокардиальный рефлекс, вызываемый тракцией наружных глазодвигательных мышц во время операций по поводу косоглазия, как сообщалось, значительно усиливался фентанилом, суфентанилом и ремифентанилом[194]. У детей, подвергаемых операциям по поводу косоглазия под анестезией пропофолом (12 $мг \times кг^{-1} \times ч^{-1}$) с альфентанилом (0,04 $мг \times кг^{-1} \times ч^{-1}$), практически у всех развивался глазокардиальный рефлекс и часто отмечались нарушения атриовентрикулярных ритмов[195].

Выброс гистамина

Морфин вызывает высвобождение гистамина и активацию симпатоадреналовой системы. Кодеин и меперидин вызывают активацию тучных клеток с высвобождением гистамина, вероятно, механизмом, отличающимся от взаимодействия с μ-опиоидными рецепторами[196].

Повышение содержания гистамина в плазме после морфина вызывает расширение конечных артериол и прямое положительное хронотропное и инотропное действие на миокард. Сердечно-сосудистые изменения после морфина аналогичны тем, которые отмечаются у пациентов, предварительно получивших димедрол (антагонист гистамина H_1) или циметидин (антагонист гистамина H_2). Однако у пациентов, которые предварительно получили оба антагониста, H_1 и H_2, сердечно-сосудистые реакции оказались значительно слабее, несмотря на сравнительное увеличение концентрации гистамина в плазме. Меперидин так же, как большинство опиоидов, вызывает высвобождение гистамина и сравнительно чаще других. В отличие от морфина или меперидина фентанил, альфентанил и ремифентанил не вызывают увеличения гистамина плазмы, и случаи гипотензии с этими опиоидами встречаются реже.

Сосудистые механизмы

Фармакологическими исследованиями определен новый подтип опиоидных рецепторов, обозначенный как μ_3, чув-

ствительный к алкалоидам опиоидов и нечувствительный к опиоидным пептидам, включая пептиды, ранее проявившие сродство к μ-опиоидным рецепторам. Этот рецептор определен в эндотелиальных клетках человека и связан с вазодилатацией через продукцию оксида азота (NO). Вазодилатация, вызванная морфином, возможно, частично обусловлена активацией μ_3-рецептора[197]. Фармакологические исследования на собаках по оценке альфентанила, фентанила и суфентанила продемонстрировали их прямое релаксирующее действие на гладкую мускулатуру периферических сосудов[198]. Измерение кровотока на предплечье после инфузии суфентанила в плечевую артерию показало, что суфентанил имеет прямое сосудорасширяющее действие на сосудистую ткань человека, что, вероятно, не зависит от нейрогенных или системных механизмов[199]. Сообщалось, что сверхклиническая доза альфентанила ослабляет сокращения гладкой мускулатуры аорты у крыс, индуцированные фенилэфрином, через эффект ингибирования притока кальция, блокирующего L-типа кальциевые каналы[200]. Ремифентанил может вызвать преходящую нестабильность показателей гемодинамики. Однако эти изменения не могут быть исключительно результатом торможения вегетативной или центральной нервной системы или опосредованными централизованной стимуляцией блуждающего нерва.

Фармакологические исследования с использованием кольца грудной аорты крыс показали, что ремифентанил расширяет сосуды по эндотелий-зависимому механизму, включающему высвобождение из эндотелия простациклина и оксида азота, а также по эндотелий-независимому механизму, вероятно, за счет подавления Ca^{2+}-каналов, чувствительных к вольтажному напряжению[201].

Опиоиды могут влиять на сосуды легких, а также системный кровоток. Недавно было показано, что фенилэфрин-индуцированное сокращение легочной артерии собаки опосредовано главным образом активацией α_{1B}-адренергических рецепторов и ослабляется связыванием фентанила и непосредственным ингибированием α_{1B}-адренергических рецепторов[202].

Фармакологические исследования на кошках показали, что суфентанил и ремифентанил обладают мощной вазодепрессорной активностью в сосудистом русле легких и что эти реакции могут быть опосредованы через чувствительные гистаминовые и опиоидные рецепторы[203,204].

Активация мускариновых ацетилхолиновых рецепторов, проявляющаяся на эндотелиальных клетках, приводит к активации фермента синтазы оксида азота и выделению оксида азота, расслабляющему гладкие мышцы сосудов путем активации 3,5-циклического гуанозина монофосфата. Было показано, что фентанил ослабляет индуцированную ацетилхолином релаксацию аорты крысы предвзаимодействуя с фенилэфрином через ингибирующее действие на уровне проксимальной активации синтазы оксида азота по механизму, включающему активацию эндотелиальных M_3-мускариновых рецепторов[205].

Эндокринные эффекты опиоидов

Основными компонентами, участвующими в нейроэндокринной реакции на стресс, являются кортикотропин рилизинг-гормон головного мозга (напр., паравентрикулярное ядро гипоталамуса) и норадреналин вегетативной нервной системы голубоватого пятна[206]. Повышенные уровни гормонов стресса считаются нежелательными, поскольку они способствуют нестабильности гемодинамики, развитию интраоперационного и послеоперационного метаболического катаболизма. При некоторых обстоятельствах гормональные и метаболические реакции в хирургии являются чрезвычайными и могут способствовать оперативной смертности[207].

Опиоиды способны уменьшать реакцию на стресс путем модуляции ноцицепции на нескольких разных уровнях спинного мозга, а также своим влиянием на центрально регулируемые нейроэндокринные реакции. Опиоиды являются сильными ингибиторами гипофизарно-надпочечниковой системы[208]. Эндогенные опиоидные пептиды могут служить не только в качестве модуляторов секреции других гормонов, но и сами могут выступать в качестве гормонов стресса. К такому предположению об их активности привел тот факт, что β-эндорфин и адренокортикотропный гормон (АКТГ) – производные одного и того же предшественника проопиомеланокортина, и секретируются вместе во время стресса.

Морфин меняет гормональный ответ на хирургическую травму дозозависимым образом. Морфин может предотвращать высвобождение АКТГ, сдерживать вызванное хирургическим вмешательством увеличение кортизола в плазме и ослаблять гипофизарно-надпочечниковый ответ на хирургический стресс. Морфин может увеличить некоторые стресс-гормоны за счет увеличения выброса гистамина в плазму, адрено-медуллярным механизмом, и высвобождения катехоламинов из симпатических нервных окончаний.

Фентанил и родственные ему средства являются более эффективными в изменении гормональных ответов на хирургическое вмешательство, чем морфин. Эффективность фентанила в контролировании проявлений гормональных реакций на стресс может зависеть от его дозы. Фентанил в дозах 50 *мкг/кг* и более может способствовать уменьшению гипергликемического ответа у детей до менее чем 11,1 *ммоль/л* в течение всего периода операции на сердце[209]. Напротив, ни фентанил, ни суфентанил, введенные изолированно, не могут полностью блокировать симпатические и гормональные реакции на стресс, и, возможно, не существует взаимоотношения дозы и реакции для контроля стресса, связанного с опиоидами[71]. Ответ на стресс при искусственном кровообращении (ИК) трудно подавить с помощью суфентанила или фентанила. Альфентанил может сдерживать повышение содержания в плазме кортизола и катехоламинов до, но не во время ИК, и может предотвратить увеличение антидиуретического гормона (АДГ) и гормона роста в течение операций коронарного шунтирования. Рандомизированное контрольное исследование показало, что ремифентанил (0,85 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$), в сравнении с фентанилом (общая доза 15 и 28 *мкг/кг*), притупляет гипертонические ответы и экскрецию кортизола, которые связаны с операциями на сердце, и его действие больше ассоциируется с гипотензией[210].

Снижение стресса и результаты

Применение методов анестезии или препаратов, минимизирующих стрессовую реакцию, при различных обстоятельствах может снизить заболеваемость и смертность пациентов. Суфентанил представляется наиболее вероятным опиоидом, изменяющим реакции на стресс для успешного исхода лечения[211,212]. Anand и Hickey[211] провели сравнительную оценку влияния суфентанила и мор-

фин-галотановой анестезии на гормональные и метаболические реакции, а также на заболеваемость и смертность новорожденных, подвергшимся операциям на сердце.

Наиболее поразительно, что в послеоперационной летальности наблюдалась статистически значимая разница (0 из 30 при использовании суфентанила против 4 из 15, получивших галотан плюс морфин). Mangano и соавт.[212] также сообщили, что после реваскуляризации миокарда у пациентов, получавших интенсивное послеоперационное обезболивание суфентанилом (1 *мкг×кг$^{-1}$×ч$^{-1}$*), частота и тяжесть электрокардиографически регистрированной ишемии были ниже, чем у пациентов, получавших для послеоперационного обезболивания прерывистые внутривенные инъекции морфина (2,2 ± 2,1 *мг/ч*). Было также показано, что высокие дозы опиоидов (ремифентанил 0,85 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$* или фентанил 28 *мкг/кг*) приводят к уменьшению частоты инфаркта миокарда после сердечных операций[210].

Было описано много различных гормональных изменений, вызываемых хирургическими операциями. Однако остаются менее изученными сопутствующие нейронные, клеточные, иммунные и биохимические изменения, и малоизвестно или мало доказано, как изменения гормональных реакций отражаются в итоге на последствиях[213]. Для полного выяснения взаимосвязи между контролированием гормональных реакций, вызванных хирургическими операциями, и последствиями необходимы дополнительные исследования.

Толерантность к опиоидам и зависимость

Механизмы зависимости и толерантности включают в себя генетические, молекулярные, клеточные, физиологические и функциональные факторы. Долгосрочное воздействие опиоидов в голубоватом пятне, являющемся основным норадренергическим ядром головного мозга, приводит к ингибированию аденилатциклазы, снижению активности протеинкиназы и активации механизма цАМФ[214]. Изменения плотности μ-рецепторов, которые происходят до или во время развития толерантности, вероятно, не имеют важного значения для развития опиоидной толерантности[215]. Возможные механизмы привыкания включают в себя каскады передачи сигналов протеинкиназы, которые связывают внеклеточные сигналы с клеточными изменениями, регулируемыми экспрессией гена-мишени. В клеточный механизм нейропластичности, который имеет много общих этапов с механизмом толерантности к опиоидам, вовлечены центральные глюкокортикоидные рецепторы. Было показано, что развитие толерантности к антиноцицептивному действию морфина существенно понижалось при одновременном с ним введении антагониста глюкокортикоидных рецепторов (ГР), но агонист ГР дексаметазон способствует развитию толерантности к морфину, что свидетельствует о важной роли спинальных ГР в клеточных механизмах толерантности к морфину у крыс[216]. Наблюдения показали, что толерантность к морфину развивается быстрее у молодых, чем у пожилых крыс, что вряд ли может быть результатом различий в метаболизме или выведении препарата, из чего сделано предположение о влиянии старения на молекулярные процессы, участвующие в развитии толерантности[217].

Острое введение опиоидов приводит к обезболиванию и побочным эффектам, тогда как толерантность и зависимость, как полагалось, происходят только после их хронического использования. Однако, как сообщается, толерантность может развиваться после острого воздействия опиоидов на животных и людей[218-220]. Интраоперационная инфузия ремифентанила (0,3 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*) пациентам, подвергавшимся большим абдоминальным операциям под анестезией десфлураном, увеличила послеоперационные боли и потребности в морфине по сравнению с низкой дозой ремифентанила (0,1 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*), что свидетельствует о развитии острой ремифентаниловой толерантности[221]. Напротив, есть сообщение, что целевая контролируемая инфузия альфентанила и ремифентанила для послеоперационного обезболивания не приводит к опиоидной толерантности[222]. Непрерывная инфузия ремифентанила (0,08 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*) человеческим добровольцам в течение 3 *ч* не уменьшала болевой порог[223]. Таким образом, развитие острой опиоидной толерантности у человека остается спорным. На экспериментальных моделях показано, что после повторного или непрерывного введения опиоиды способны вызвать гипералгезию[224]. Как полагают, этот феномен, вероятно, связан с опиоидной толерантностью[225]. У крыс, термическая гипералгезия и механическая аллодиния наблюдались в течение нескольких дней после прекращения введения морфина (40 *мг/кг/день* в течение 6 дней)[226]. Опиоидная гипералгезия обусловлена спинальной сенситизацией к глутамату и к субстанции Р[227]. Кроме того, за развитие острой толерантности к опиоидам, которая зависит от активности спинального серотонина, несут ответственность также холецистокинин и система NMDA-оксида азота[228,229]. Вызванная опиоидами гипералгезия и последующая острая опиоидная толерантность могут быть предотвращены кетамином, что предполагает участие рецепторов NMD[230,231].

Метадон является уникальным препаратом, обладающим как μ-опиоидными свойствами, так и свойствами антагониста NMDA. Опиоидная гипералгезия, вызванная присутствием L-метадона (μ-опиоидный агонист) в рацемате, была устранена присутствием D-метадона (NMDA антагонист)[232]. Активированная спинальная циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) высвобождает простагландин E_2 в спинном мозге и увеличивается после отмены морфина у крыс[233]. Обнаружено, что гипералгезия, возникающая у людей после 30-минутной внутривенной инфузии ремифентанила (0,1 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*), может быть предотвращена введением перед инфузией ремифентанила ингибитора ЦОГ-2 парекоксиба[234], что предполагает участие ЦОГ-2 в развитии опиоидной гипералгезии. Данные генетического анализа на мышах предположили, что генетические варианты гена β_2-адренергических рецепторов, вероятно, объясняют некоторые различия в развитии опиоидной гипералгезии между различными штаммами мышей, и селективный антагонист β_2-адренергических рецепторов бутоксамин показал дозозависимое устранение опиоидной гипералгезии[235]. Данные исследований на людях в целом согласуются с предположением существования гипералгезии, вызываемой опиоидами при нескольких специфических установках. Условия, при которых проявляется гипералгезия под влиянием опиоидов, подлежат уточнению, и должно быть выяснено их клиническое значение[236].

Периферические эффекты морфина, как предполагается, менее склонны к развитию толерантности[237]. Таким образом, метод и режим введения наркотиков могут

повлиять на развитие толерантности[238]. Однако изменение режима введения опиоидов для модулирования развития толерантности не всегда может быть полезным или эффективным[239]. Некоторые пациенты могут проявить кажущуюся толерантность к опиоидам, хотя вместо этого страдают от таких патофизиологических состояний, которые плохо реагируют на опиоиды, напр., при нейропатии[240].

Ведение пациентов с опиоидной зависимостью

При анестезиологическом обеспечении пациентов с опиоидной зависимостью необходимо учитывать и принимать во внимание целый ряд проблем[241]. Осложнения у опиоидо-зависимых пациентов включают сердечно-легочные проблемы, проблемы с почками и анемию. Долгосрочное введение морфина вызывает гипертрофию надпочечников и ухудшает кортикостероидную секрецию. У пациентов с зависимостью могут быть найдены вирусные и невирусные гепатиты, синдром приобретенного иммунодефицита, остеомиелит, мышечная слабость и неврологические осложнения. Анестезиологическое обеспечение пациентов с опиатной зависимостью или с пристрастием должно включать достаточно адекватную премедикацию опиоидами и их дополнительные введения интраоперационно и в послеоперационном периоде, обеспечение неопиоидными аналгетиками и блокадами нервов. Идеального анестетического подхода для хронических наркоманов или пациентов с острой опиатной передозировкой не существует. Важным также является поддержание сердечно-сосудистой системы жидкостями и мониторинг функции легких и газов артериальной крови.

Недавно сообщалось о быстрой детоксикации высокими дозами налоксона или налтрексона для лечения опийной наркомании. При таком лечении общая анестезия индуцируется до начала опиоидного антагонизма и поддерживается в течение нескольких часов для предотвращения у пациентов наступления абстинентного синдрома[242,243]. Блокада μ-опиоидных рецепторов налоксоном (суммарная доза 12,4 *мг*) у пациентов с опиоидной зависимостью вызывает симпатическую нейрональную активацию, включающую увеличение концентрации катехоламинов в плазме крови и стимуляцию сердечно-сосудистой системы, которая устраняется α_2-агонистами[244].

Почечные и уродинамические эффекты опиоидов

Активация μ-рецепторов приводит к антидиурезу и уменьшает экскрецию электролитов. Стимуляция κ-рецепторов преимущественно вызывает диурез с небольшим изменением в экскреции электролитов. Стабильный аналог динорфина Е-2078 вызывает κ-опосредованное мочегонное действие в изолированно перфузируемой почке крысы[245]. Непрямые действия могут включать в себя ингибирование или изменение секреции АДГ, а также предсердного натрийуретического пептида[246]. Отсутствие увеличения АДГ, ренина и альдостерона в плазме указывает на то, что фентанил, суфентанил, альфентанил и ремифентанил, вероятнее всего, сохраняют или минимально изменяют функции почек у людей. Если во время опиоидной анестезии и операции функция почек меняется, то, вероятно, из-за вторичных изменений в системной и почечной гемодинамике.

Механизм, которым опиоиды вызывают задержку мочеиспускания, не до конца выяснен. Действия опиоидов на нижних мочевых путях включают нарушения мочеиспускания в виде задержки мочи, особенно после их интратекального введения. Интратекально введенный морфин и суфентанил вызывают дозозависимое угнетение сокращаемости детрузора мочевого пузыря и снижения ощущения желания помочиться.[247]

Среднее время для восстановления нормальной функции нижних мочевых путей составляло 5 и 8 *ч* после 10 и 30 *мкг* суфентанила, 14 и 20 *ч* после 0,1 и 0,3 *мг* морфина соответственно. Не все опиоидные агонисты ведут себя одинаково, и морфин представляется особенно сильным в плане создания уродинамических проблем. Malinovsky с колл. сравнили уродинамические эффекты внутривенно введенных морфина (10 *мг*), бупренорфина (0,3 *мг*), фентанила (0,35 *мг*) и налбуфина (20 *мг*)[248]. Все опиоиды изменяли чувствительность мочевого пузыря, но сокращение детрузора снизилось только после введения фентанила и бупренорфина. Задержка мочи, вызванная внутривенной инфузией ремифентанила 0,15 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$, могла быть устранена путем однократной внутривенной дозы метилналтрексона 0,3 *мг/кг* или налоксона 0,01 *мг/кг*[249]. Снятие задержки мочи метилналтрексоном указывает, что периферические механизмы также могут играть определенную роль в дисфункции мочевого пузыря, индуцированной опиоидами.

Желудочно-кишечные эффекты опиоидов

Опиоиды снижают моторику желудочно-кишечного тракта,[250] и это действие лежит в основе их применения в качестве антидиарейных средств. Пациенты, которые получали опиоиды парентерально до операции, скорее всего, будут иметь ощущение «полного желудка», несмотря на состояние NPO (*англ.* nothing per os).

В кишечно-мышечных нейронах можно обнаружить несколько типов опиоидных рецепторов, а холинергическую передачу в мышечно-кишечном сплетении регулируют агонисты обоих типов κ- и μ-рецепторов. Как сообщалось, κ-агонисты проявляют свою роль в модулировании высвобождения ацетилхолина более сильно, чем μ-агонисты проявляют путем ингибирования N-типа потенциал-зависимых Ca^{+2}-каналов через G-белок, чувствительный к токсину коклюша в подвздошной кишке морской свинки[251].

Действие морфина на моторику пищевода было не очень широко исследовано. Морфин (80 *мкг/кг*) увеличивал скорость, но не изменял амплитуду или длительность первичной перистальтики пищевода, и он уменьшал продолжительность и величину релаксации нижнего пищеводного сфинктера, которую вызывает глотание[252]. Опорожнение желудка задерживается опиоидами через супраспинальные (опосредованные блуждающим нервом) и спинальные, а также периферические механизмы. Морфин (0,4 *мг*), введенный интратекально, значительно снижал скорость гастродуоденального распространения и поглощения ацетаминофена, а морфин (4 *мг*), введенный внутримышечно, вызывал дополнительные эффекты[253].

Трамадол (1,25 *мг/кг* внутривенно) имеет измеримое, но меньшее тормозящее действие на опорожнение желудка, чем кодеин (1 *мг/кг* внутривенно) и морфин (0,125 *мг/кг* в/в)[254]. Опиоиды, которые вводят эпидурально или интратекально, также уменьшают моторику желудочно-кишечного тракта[255,256]. Сообщалось, что снижение продвижения в кишечнике у крыс после морфина способствовало транслокации кишечных микроорганизмов из желудочно-кишечного тракта в внекишечные участки[257]. Пропофол (0,3 *мг/кг* болюсно и 1,0 *мг×кг*$^{-1}$*×ч*$^{-1}$) отменял снижение тонуса желудка, индуцированное морфином (0,1 *мг/кг* внутривенно), но не снимал вызванную морфином задержку опорожнения желудка[258].

Налоксон отменяет вызванную опиоидами задержку опорожнения желудка. Метилналтрексон, четвертичный производный налоксона, который не пересекает гематоэнцефалический барьер, может ослаблять морфин-индуцированную задержку опорожнения желудка, тем самым предполагая участие периферического механизма в эффектах опиоидов на желудочно-кишечный тракт[250]. Как сообщалось, налоксон (0,7 *мг/кг*) значительно тормозил опорожнение желудка с солевым раствором и молоком у крыс[259]. Указанное наблюдение предполагает, что опиоиды могут влиять на желудочно-кишечный тракт с помощью независимого от опиоидных рецепторов механизма. Введенный внутривенно, но не внутримышечно, метоклопрамид (10 *мг*) также может устранить индуцированную морфином задержку опорожнения желудка[260].

Эффекты опиоидов на кишечник являются комплексными. Морфин не может значительно изменять время прохождения от ротовой полости до подвздошной кишки, потому что он начинает усиливать продвижение в подвздошной кишке до уменьшения двигательной моторики. Опиоиды увеличивают тонус и уменьшают пропульсивную активность в большей части кишечника. Предварительное введение морфина эпидурально или внутрибрюшинно крысам может ослаблять торможение кишечника, вызванное ишемией[261].

Желчные и печеночные эффекты

Опиоидные агонисты увеличивают давление в желчных протоках и тонус сфинктера Одди (холедоходуоденальный сфинктер) дозозависимым образом и в зависимости от препарата через механизмы, опосредованные опиоидными рецепторами. Однако клинические последствия опиоидов на работу желчных путей, как правило, минимальны. Хотя традиционное обучение диктует, что морфин вызывает «спазм» сфинктера Одди и не должен быть использован у пациентов с острым панкреатитом, однако нет исследований или доказательств, означающих, что морфин противопоказан при остром панкреатите[262].

Увеличение билиарного давления, вызванное опиоидами, за исключением меперидина, устраняется налоксоном. Манометрия сфинктера Одди с помощью холедохоскопии показала, что регулярные дозы морфина могут привести к увеличению давления в общем желчном протоке, в то время как петидин не имел каких-либо эффектов, а трамадол тормозил моторику сфинктера Одди.[263]

Fragen и его колл. изучили влияние ремифентанила (0,1 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$) на поток красителя из желчного пузыря в двенадцатиперстную кишку и показали, что ремифентанил задерживает дренаж красителя из желчного пузыря в двенадцатиперстную кишку, но задержка короче, чем после морфина или меперидина[264]. Опиоиды производят минимальное воздействие на функцию печени во время анестезии и операции.

Тошнота и рвота

Послеоперационная тошнота/рвота является серьезной проблемой, которая часто приносит неприятности пациентам и анестезиологам (см. также Гл. 86)[265,266]. Причины, методы профилактики и лечение послеоперационной тошноты и рвоты были широко исследованы (Рис. 27-11)[267]. Интраоперационное использование опиоидов является хорошо известным фактором риска развития послеоперационной тошноты и рвоты. Опиоиды стимулируют зону хеморецепторов триггера в области ромбовидной ямки продолговатого мозга, возможно, через δ-рецепторы, что и приводит к тошноте и рвоте. По сравнению с примерно равносильными дозами фентанила и суфентанила, введение альфентанила связано с более низкой частотой послеоперационной тошноты и рвоты[268].

Использование пропофола в анестезии, сбалансированной или тотальной внутривенной, значительно уменьшает возникновение тошноты и рвоты, индуцируемых опиоидами[269]. После пропофол-альфентаниловой анестезии послеоперационная тошнота и рвота может встречаться редко, от 5% до 20%.

При использовании опиоидов следует предусмотреть противорвотную профилактику, включая препараты с антихолинергическим действием, бутирофеноны, антагонисты допамина, антагонисты серотонина и акупрессуру. Как было установлено, ондансетрон, антагонист серотониновых рецепторов 3 типа, оказался эффективным средством при послеоперационной тошноте и рвоте, вызванных опиоидами[270]. Тошноту и рвоту от морфина (3 *мг*), введенного эпидурально для обезболивания после кесарева сечения, можно предотвратить дексаметазоном (8 *мг* в/в) так же эффективно, как дроперидолом (1,25 *мг* в/в)[271]. В некоторых клинических условиях агонисты каннабиноидных рецепторов проявляют противорвотное действие. Эксперименты на животных показали, что каннабиноидные агонисты подавляют индуцированные опиоидами позывы на рвоту активацией каннабиноидных CB1-рецепторов[272].

Другие эффекты опиоидов

Акушерство

Альфентанил и петидин были безопасно использованы в качестве аналгетиков во время забора человеческих ооцитов для последующего оплодотворения в пробирке.[273,274]

Тератогенные действия опиоидов, в том числе фентанила, суфентанила и альфентанила, представляются минимальными, по крайней мере на моделях животных.

Парентеральное введение опиоидов до родов остается широко используемым методом обезболивания (см. также Гл. 69). Ноцицепция в результате растяжения шейки матки у крыс может быть подавлена μ- и κ-агонистами[275], но эстрогены способны уменьшить аналгетический эффект μ-агонистов, но не κ-агонистов[276].

Аортокавальная компрессия и связанная с ней гипотония могут усилиться при парентеральном введении опи-

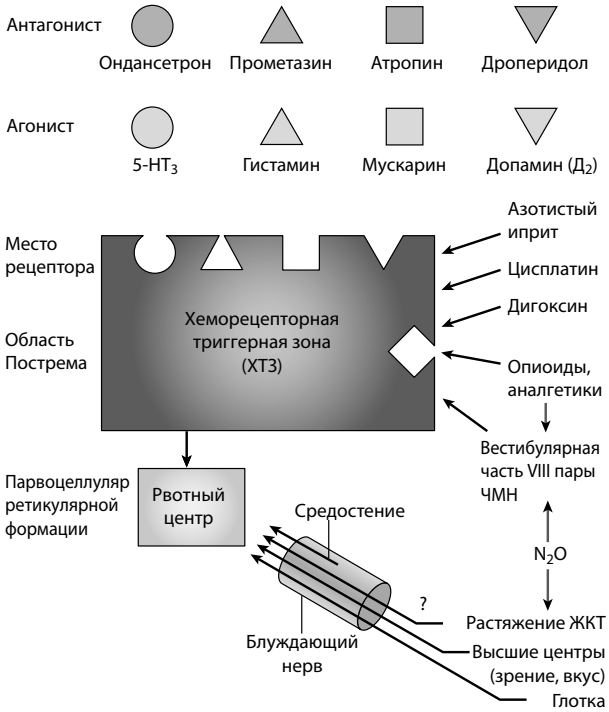


Рис. 27-11 Хеморецепторная триггерная зона и рвотный центр с местами действия агонистов и антагонистов при различных факторах и стимулах. *(Из Watcha MF, White PF: Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. Anesthesiology 77:162-184, 1992.)*

оидов, особенно после использования морфина или меперидина. Неизбежным проявлением введения опиоидов у матери является снижение вариабельности сердечного ритма. После введения морфина или меперидина матерям у новорожденных могут проявиться побочные эффекты. Ацидоз плода увеличивает передачу опиоидов от матери. Чтобы минимизировать эффекты опиоидов у новорожденных, необходимо ограничить введение опиоидов в первом периоде родов. Опиоид короткого действия альфентанил вводили до кесарева сечения, что ослабляло материнскую реакцию на стресс, но у новорожденных приводило к некоторому снижению баллов по шкале Апгар[277].

У овец ни внутривенное, ни эпидуральное введение суфентанила (50 *мкг*) не влияли на среднее артериальное давление, частоту сердечных сокращений и маточный кровоток у матери, а также на среднее артериальное давление и частоту сердечных сокращений плода, а также на газы крови и кислотно-основное состояние матери и плода[278]. Поскольку плод способен воспринимать боли после 26-й недели беременности, адекватное послеоперационное лечения боли плода необходимо после операции плода. Было показано, что плод овцы поглощает суфентанил после интраамниальной инстилляции, и значительно большие концентрации в плазме достигались у плода-ягненка, чем у матери-овцы[279].

Морфин и меперидин были обнаружены в грудном молоке матерей, получивших внутривенную опиоидную аналгезию[280,281]. Хотя как фентанил, так и морфин сосредоточены в грудном молоке и соотношение их в молоке к плазме от 2:1 до 3:1, новорожденные, как сообщается, незначительно подвергаются их воздействию. У новорожденных от наркозависимых матерей могут возникнуть симптомы отмены опиоидов, поэтому им требуются наблюдение и соответствующее лечение[282].

Анафилактоидные реакции

Истинные аллергические реакции и системные анафилактоидные реакции на опиоиды возникают редко. Чаще всего могут встречаться местные реакции, вызванные консервантами и гистамином. У 32% героиновых наркоманов, умерших внезапно после инъекции, была повышена концентрация триптазы (> 10 *мкг/л*), но никакой корреляции между уровнями IgE и триптазой не было найдено, что поддерживает гипотезу, что дегрануляция тучных клеток происходит без посредства аллергических реакций[283]. Это сообщение показывает, что значительное количество жертв героина вызвано анафилактоидными реакциями.

Окулярные эффекты

Использование фентанила, суфентанила и альфентанила во время вводного наркоза может предотвратить увеличение внутриглазного давления (см. Гл. 75). Низкие дозы фентанила, альфентанила и суфентанила, такие как 2,5, 10 и 0,1 *мкг/кг,* соответственно, могут быть достаточными для достижения глубины анестезии, соответствующей доинтубационному моменту. Применение ремифентанила (1 *мкг/кг*) в сочетании с пропофолом (2 *мг/кг*) или тиопенталом (5 *мг/кг*) эффективно предотвращает изменения внутриглазного давления после введения сукцинилхолина и интубации трахеи[284,285].

Иммунные эффекты

В настоящее время четко установлено, что опиоиды оказывают влияние на иммунную регуляцию. Прямые эффекты опиоидных агонистов включают модуляцию иммунной активности клеток, а также модуляцию конкретных процессов регулирования ферментативного расщепления[286]. Несколько иммунных клеточных популяций, в том числе Т-клетки, макрофаги и естественные киллеры (NK) клетки, служат мишенями для действия опиоидов. Было показано, что у крыс максимальное подавление активности клеток NK, пролиферация Т-и В-клеток селезенки и продукция интерферона-γ наблюдалась в течение от 0,5 до 1 *ч* после инъекции 15 *мг/кг* морфина[287]. По времени это почти совпадало с антиноцицептивным эффектом морфина.

Послеоперационное введение морфина (10 *мг* внутримышечно) существенно не влияло на активность NK клеток, в то время как на введение трамадола (100 *мг* в/м) было отмечено повышение активности NK клеток[288]. Было сообщено, что внутривенно введенный фентанил вызывал быстрое увеличение клеточной цитотоксичности NK, которое совпадало с увеличением доли $CD16^+$ и $CD8^+$ клеток в периферической крови[289].

По сравнению с фентанилом (1000 *мкг*) морфин (40 *мг*) как часть сбалансированной анестезии подавлял несколько компонентов воспалительной реакции (IL-6, CD11b, CD18, послеоперационную гипертермию) при сердечных операциях и ИК[290].

В качестве потенциального механизма иммуносупрессивного эффекта морфина продемонстрировано, что активация ядерного фактора NF-к В на воспалительный стимул ингибируется активацией μ_3-опиоидных рецепторов, индуцированной морфином NO-зависимым образом[291]. Некоторые исследователи независимо друг

Табл. 27-5 Физико-химические и фармакокинетические данные обычно применяемых опиодных агонистов

	Морфин	Меперидин	Фентанил	Суфентанил	Алфентанил	Ремифентанил
pKa	8,0	8,5	8,4	8,0	6,5	7,1
% неионизированного при pH 7,4	23	<10	<10	20	90	67?
Коэффициент распределения октанол-H_2O	1,4	39	813	1778	145	17,9
% связывания с белками плазмы	20-40	39	84	93	92	80?
Фракция диффузии (%)	16,8	2,2	1,5	1,6	8,0	13,3?
$t_{1/2}\alpha$ (*мин*)	1-2,5	—	1-2	1-2	1-3	0,5-1,5
$t_{1/2}k_{e0}$ (*мин*)	10-20	5-15	10-30	15-20	4-17	5-8
$t_{1/2}\gamma$ (*ч*)	2-4	3-5	2-4	2-3	1-2	0,7-1,2
Vd_c (*л/кг*)	0,1-0,4	1-2	0,4-1,0	0,2	0,1-0,3	0,06-0,08
Vd_{ss} (*л/кг*)	3-5	3-5	3-5	2,5-3,0	0,4-1,0	0,2-0,3
Клиренс (*мл/мин/кг*)	15-30	8,18	10-20	10-15	4-9	30-40
Скорость печеночной экстракции	0,6-0,8	0,5-0,7	0,8-1,0	0,7-0,9	0,3-0,5	NA

t ½ α, β, γ – полупериоды жизни на трехкамерной модели; Vdc – объем распределения в центральной камере; Vdss – объем распределения в стационарном состоянии
Из Bailey PL, Egan TD, Stanley TH: Intravenous opioid anesthetics. In Miller RD (ed): Anesthesia, 5th ed. New York, Churchill Livingstone, 2000, p 312

от друга сообщили о прямом эффекте морфина на апоптоз в культуре лимфоцитов периферической крови человека, что может привести к ослаблению иммунной функции[292,293]. В то же время есть сообщения о том, что морфин не оказывает никакого влияния на апоптоз-связанные молекулы и не способствует апоптозу лимфоцитов в периферической крови человека[294].

Фармакокинетика и фармакодинамика опиоидов

Развитие современных технологий исследования лекарственных средств и широкая доступность компьютеров позволяют в настоящее время анализировать фармакологические данные на комбинированных фармакокинетически-фармакодинамических моделях, разделять реакции на лекарственное средство на его фармакокинетические и фармакодинамические компоненты. Фармакокинетические параметры регулируют отношения между дозой средства и его концентрацией в крови (или другой жидкости организма). Фармакодинамические параметры отражают отношения между концентрацией средства в крови (или другой жидкости) и его эффектом.

Физико-химические свойства

Опиоиды являются слабыми основаниями. При растворении в растворе они диссоциируют на фракции протонированных и свободных оснований, при этом относительные пропорции зависят от pH и pKa. Фракция свободных оснований больше растворяется в липидах, чем протонированная фракция. Высокая липидная растворимость облегчает транспортировку опиоидов в биофазе или месте действия. Таким образом, чем больше жирорастворимость опиоида, тем быстрее начало его действия. Однако, поскольку опиоидные рецепторы «распознают» молекулы опиоидов в протонированной форме, интенсивность опиоидных эффектов тесно связана с концентрация ионизированного препарата в биофазе.

Все опиоиды в некоторой степени связаны с белками плазмы, в числе которых альбумин и α_1-кислый гликопротеин. Это единственная неионизированная, несвязанная фракция, которая составляет диффузирующую фракцию и обеспечивает градиент концентрации, что способствует распространению опиоидов из крови в ткани интереса. Таким образом, на скорость начала опиоидного эффекта влияет растворимость как в липидах, так и в белках.

Общие фармакокинетические особенности опиоидов

Фармакокинетические параметры опиоидов, обычно используемых в анестезии, представлены в Табл. 27-5. Пик концентрации опиоидов в плазме артериальной крови после внутривенного введения, достигается в течение одного цикла циркуляции. После этого они переходят в фазу быстрого перераспределения и более медленную фазу выведения, типичные для тех средств, фармакокинетика которых описывается в трехкамерных (трехсекторальных) моделях. После введения в центральную камеру опиоиды либо выводятся из нее (путем выделения или биотрансформации) или распределяются в периферическую камеру. Выводятся опиоиды из плазмы в основном путем биотрансформации в печени. Однако для некоторых опиоидов важен и внепеченочный метаболизм.

Из-за их высокой растворимости в липидах опиоиды, как правило, широко распространяются в тканях организма. С точки зрения фармакокинетики это означает, что опиоиды имеют высокий объем распределения при стабильном состоянии. Широкое и быстрое распространение опиоидов в различных тканях тела, а также их перераспределение играют ведущую роль в снижении концентрации опиоидов, особенно в начальный период после инъекции. На Рис. 27-12 показана компьютерная имитация опиоидов в различных органах. Различия физико-химических свойств фентанила и альфентанила вызы-

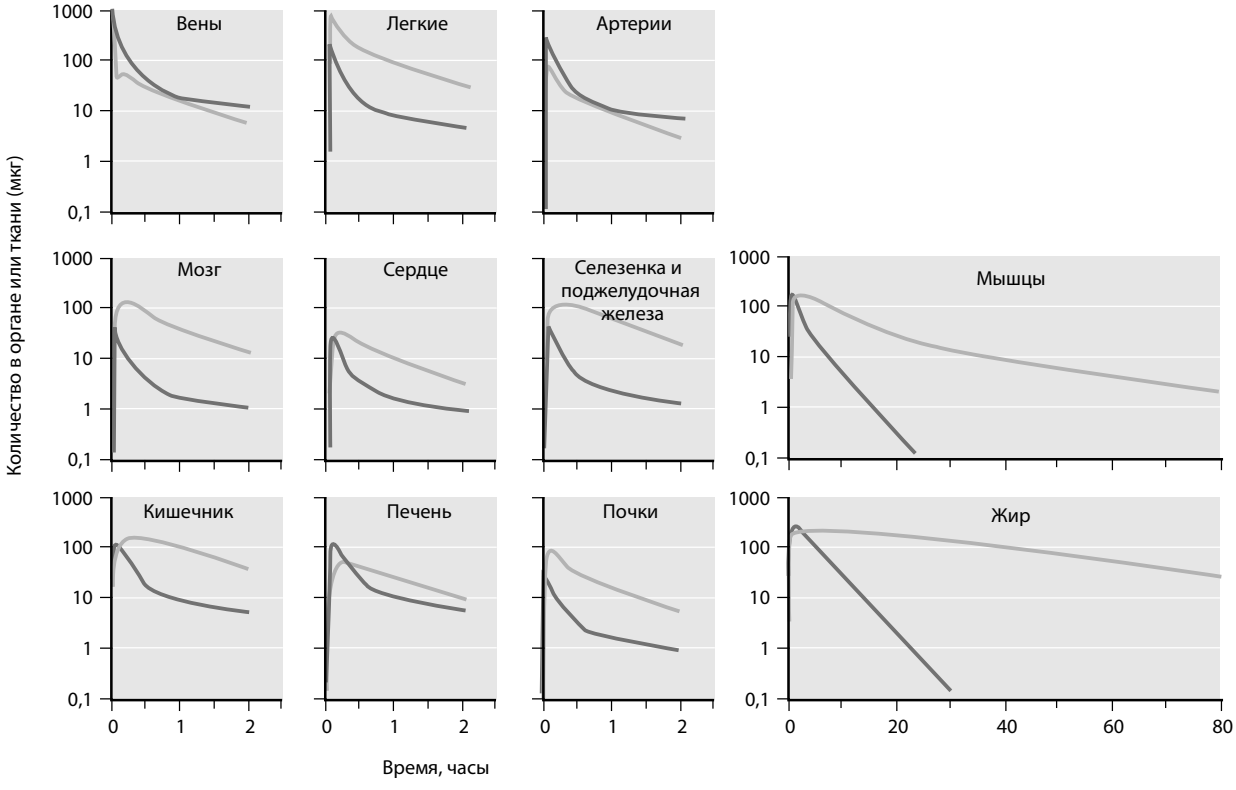


Рис. 27-12 Компьютерная имитация количества фентанила (*желтые линии*) или алфентанила (*голубые линии*) в различных органах и тканях у человека весом 70 *кг* после болюсной внутривенной инъекции 1 *мг* каждого препарата. *(Из Bjorkman S, Stanski DR, Verotta D, Harashima H: Comparative tissue concentration profiles of fentanyl and alfentanil in humans predicted from tissue/blood partition data obtained in rats. Anesthesiology 72:865-873, 1990.)*

вает заметное различие их общих характеристик. Распределение в мышцах и жирах обширно и снижается медленно из-за ограниченного кровотока.

Поглощение опиоидов в легких имеет значительные последствия для фармакокинетики. Время, необходимое для достижения пика концентрации зависит от степени легочного поглощения. Всасывание фентанила в легких более обширно, чем легочное поглощение альфентанила, что может быть объяснено разницей в секвестрации легочных эндотелиальных клеток. Легочное поглощение опиоидов может влиять на фармакокинетику других препаратов. Было показано, что у кошек легочное поглощение пропофола значительно снижается введением фентанила за 30 *с* до инъекции пропофола.

Фармакокинетические особенности отдельных препаратов

Морфин

Фармакокинетика морфина заметно отличается от средств, родственных фентанилу. В значительной степени это различие обусловлено сравнительно низкой растворимостью морфина в липидах. В течение первого прохода в циркуляции морфин относительно мало поглощается в легких. $РК_a$ морфина (8,0) выше физиологического pH, и, следовательно, после внутривенной инъекции только небольшая его часть (от 10% до 20%) неионизованна. Проникновение морфина в мозг и из него, по-видимому, медленнее, чем у других опиоидов. Примерно 20-40% морфина связываются с белками плазмы, в основном с альбумином.

Метаболизм морфина происходит главным образом в печени путем конъюгации, а ключевую роль во внепеченочном метаболизме морфина также играют почки. Морфин-3-глюкуронид (М3Г) является основным метаболитом морфина, но он не связывается с опиоидными рецепторами и практически не обладает аналгетической активностью. Фактически М3Г может противодействовать морфину, и этот эффект может способствовать как вариабельности реакций, так и устойчивости к аналгетической терапии морфином. Почти 10% от метаболизма морфина приходится на М6Г, он является более мощным, чем морфин, агонистом μ-рецепторов и имеет аналогичную продолжительность действия. Сообщалось о существенном вкладе М6Г в обезболивающее действие морфина у пациентов с нормальной функцией почек. Накопление М6Г, особенно у пациентов с нарушением функции почек, может привести к увеличению частоты побочных эффектов, в том числе к угнетению дыхания.

В недавних сообщениях высказано предположение, что однонуклеотидный полиморфизм на μ-опиоидных рецепторах влияет на восприимчивость к опиоидной токсичности, вызванной М6Г. Из-за высокого коэффициента экстракции морфина из печени биодоступность его при пероральном применении значительно ниже (от 20% до 30%), чем после внутримышечной или подкожной инъекции. Похоже, что М6Г на самом деле является первичным активным соединением при пероральном введении морфина (Рис. 27-13). В отличие от высказанного мнения о высокой активности М6Г, другие авторы показали, что краткосрочное внутривенное введение М6Г не обеспечивает эффективного обезболивания.

Меперидин

В отличие от морфина, после внутривенной инъекции меперидина при первом прохождении поглощение его в легких составляет примерно 65%. Меперидин более

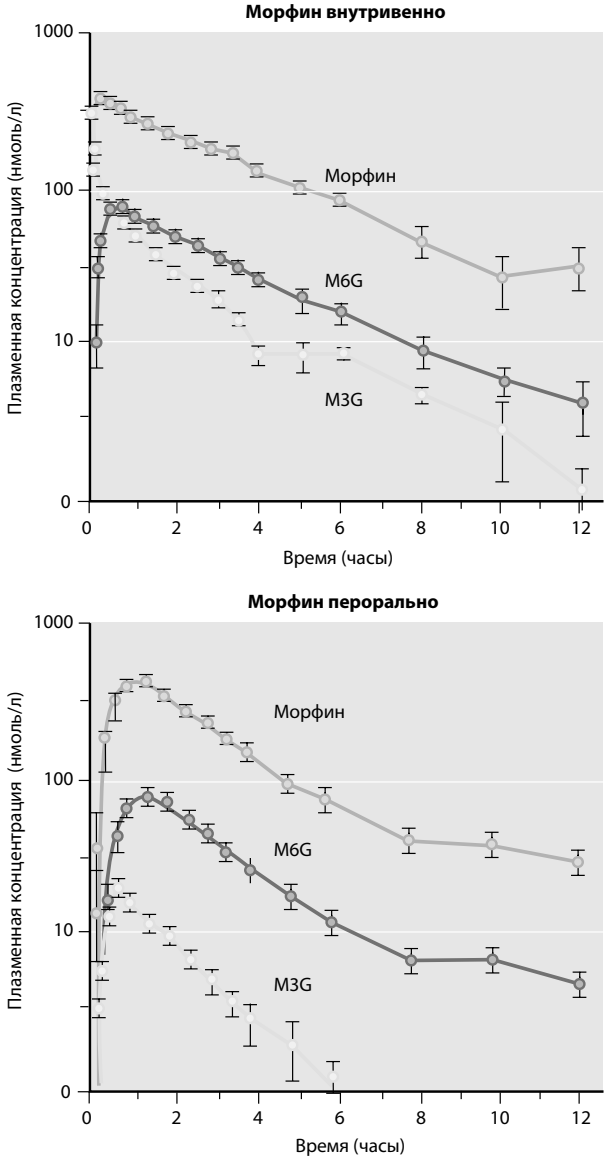


Рис. 27-13 Средняя плазменная концентрация (±SEM) морфина, морфин-6-глюкуронида (М6Г) и морфин-3-глюкуронида (М3Г) после внутривенного и перорального введения морфина. *(Из Osborne R, Joel S, Trew D, Slevin M: Morphine and metabolite behavior after different routes of morphine administration: Demonstration of the importance of the active metabolite morphine-6-glucuronide. Clin Pharmacol Ther 47:12-19, 1990.)*

сильно связывается с белками плазмы, чем морфин, в основном (70%) с α_1-кислым гликопротеином. Как и у морфина, относительно высокий коэффициент печеночной экстракции приводит к биотрансформации, которая зависит от печеночного кровотока. Нормеперидин, основной метаболит меперидина, обладает обезболивающими свойствами и примерно вдвое сильнее, чем меперидин в вызывании припадков у животных. Период полувыведения у нормеперидина значительно длиннее, чем у меперидина, и, таким образом, повторные дозы могут легко привести к накоплению и токсичности этого метаболита у больных с заболеваниями почек и вызвать судороги.

Фентанил

Для описания распределения плазменной концентрации фентанила обычно используется трехкамерная фармакокинетическая модель.

Легкие оказывают значительный эффект на первое прохождение фентанила, там задерживается около 75% его внутривенной дозы. Около 80% фентанила связывается с белками плазмы, и значительное количество (40%) подхватывается эритроцитами. Действие фентанила относительно длительное, в значительной степени из-за его широкого распределения в тканях организма.

Фентанил прежде всего метаболизируется в печени путем N-деалкилирования и гидроксилирования. Метаболиты начинают появляться в плазме уже через 1,5 *мин* после инъекции. Основной его метаболит, норфентанил, обнаруживается в моче человека в течение 48 *ч* после внутривенного введения.

Альфентанил

После внутривенного введения альфентанила плазменная концентрация его описывается либо на двухкамерных, либо на трехкамерных моделях.

Альфентанил связывается с белками плазмы крови (в основном с гликопротеинами) в более высокой пропорции (90%) по сравнению с фентанилом. При физиологичном pH в основном (90%) альфентанил не ионизируется из-за его относительно низкой pKa (6,5). Несмотря на более интенсивное связывание с белками, фракция альфентанила, способная к диффузии, таким образом, выше, чем у фентанила. Этим объясняется, в частности, короткая латентность пика эффекта после его внутривенного введения.

Основной метаболический путь альфентанила аналогичен суфентанилу и включает окислительное *N*-деалкилирование и *O*-деметилирование, ароматическое гидроксилирование и образование эфира глюкуронида. Продукты распада альфентанила обладают незначительной опиоидной активностью, если она вообще есть. Метаболизм альфентанила у человека может совершаться преимущественно, если не исключительно, через цитохром P450 3A3/4 (CYP3A3/4). Как известно, у человека этот фермент проявляет, по крайней мере, восьмикратные различия в активности.

Альфентанил также метаболизируется в печени человека микросомальной CYP3A5, которая проявляет более чем 20-кратную фармакогенетическую изменчивость в экспрессии и, таким образом, приводит к значительным различиям в метаболизме альфентанила в печени человека. Исследования *in vitro* показали, что пропофол в клинически значимых концентрациях препятствует оксидативно-метаболическому распаду альфентанила и суфентанила в микросомальной фракции печени свиней и человека.

Суфентанил

Фармакокинетические свойства суфентанила полноценно описываются на трехкамерных моделях. После внутривенной инъекции при первом прохождении через легкие захват, задержка и выведение аналогичны фентанилу. PK_a суфентанила при физиологическом pH такая же, как у морфина (8,0), и, следовательно, только небольшое его количество (20%) существует в неионизированной форме. Растворимость суфентанила в жирах вдвое больше, чем у фентанила, отмечено также очень высокое связывание его (93%) с белками плазмы крови, в числе которых α_1-кислый гликопротеин.

Основные пути метаболизма суфентанила включают *N*-деалкилирование, окислительное *O*-деметилирование и ароматическое гидроксилирование. Основные метаболиты включают *N*-фенилпропанамид.

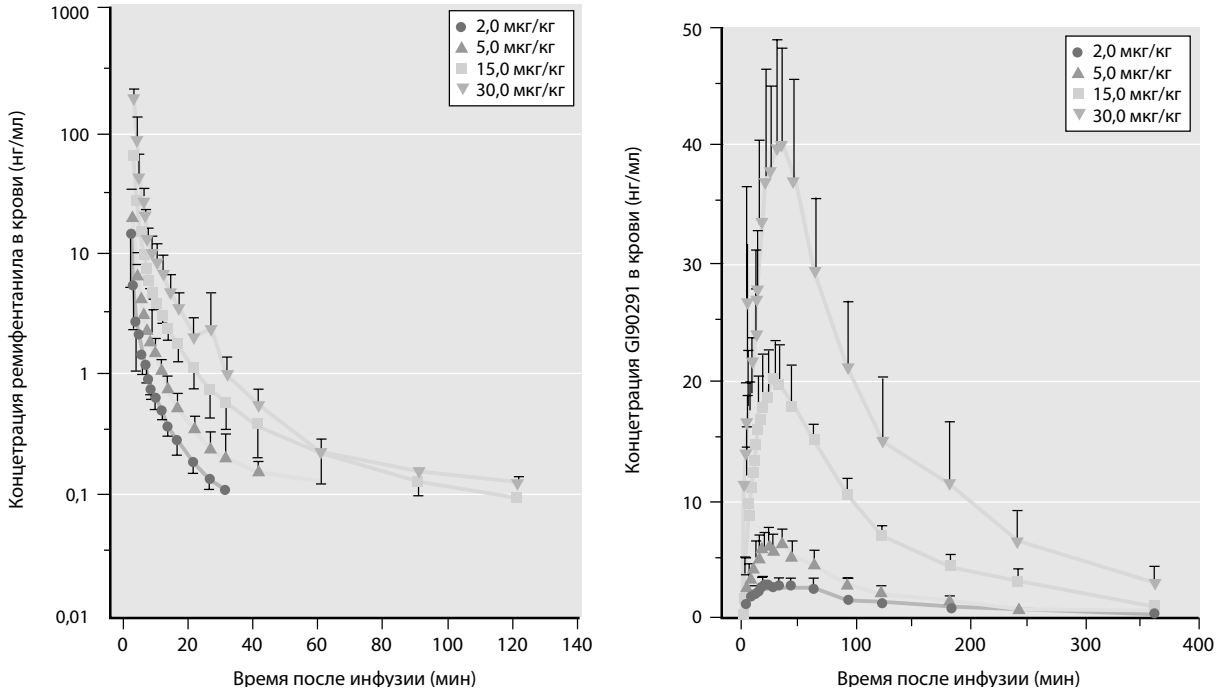


Рис. 27-14 Кривые средней концентрации ремифентанила и его метаболита GI90291в крови после 1-минутной трансфузии ремифентанила 2,5,15 и 30 *мкг/кг*; n=6 для каждой дозы. *(Из Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, et al: Pharmacokinetics of remifentanil (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. Anesthesiology 79:893-903, 1993.)*

Ремифентанил

Ремифентанил хотя химически и относится к фентаниловой группе из-за своих эфирных связей, является структурно уникальным препаратом. Структура эфира ремифентанила делает его восприимчивым к гидролизу под влиянием эстераз крови и тканевых неспецифических эстераз, что приводит к быстрому метаболизму и быстрому снижению концентрации в крови после прекращения инфузии (Рис. 27-14). Таким образом, ремифентанил представляет собой первый «сверхкороткий» опиоид для использования в качестве дополнения в общей анестезии.

Фармакокинетические свойства ремифентанила лучше всего описывают трехкамерные модели.[88] Клиренс его в несколько раз более быстрый, чем нормальный печеночный кровоток, соответствует широкой распространенности его внепеченочного метаболизма. Тем не менее ремифентанил существенно не метаболизируется или поглощается в легких. Он является слабым основанием с pK_a, равной 7,07. Весьма жирорастворим с октанол-вода коэффициентом распределения – 19,9 при pH 7,4. Ремифентанил сильно связывается (70%) с белками плазмы (в основном с α_1-кислым гликопротеином). Свободное основание ремифентанила сформировано глицином. Так как было показано, что глицин действует как ингибитор нейромедиаторов, вызывая тем самым обратимую двигательную слабость при интратекальном введении у грызунов, ремифентанил не одобрен для спинального или эпидурального использования.

Основной метаболический путь ремифентанила-деэтерификация с образованием метаболита карбоновой кислоты, GI90291 (Рис. 27-15), активность которого составляет от 0,003 до 0,001 от активности ремифентанила. Низкая активность GI90291 в естественных условиях, возможно, объясняется его низким сродством к μ-рецепторам в сочетании с плохим прониканием в мозг. Выведение GI90291 зависит от почечных механизмов выведения. Данные, полученные на собаках, свидетельствуют о совершенном отсутствии активности метаболитов ремифентанила для практических целей, даже для пациентов с почечной недостаточностью. Его фармакокинетика существенно не меняется при почечной или печеночной недостаточности. Метаболизируется ремифентанил главным образом ферментами в эритроцитах крови. Ремифентанил не является хорошим субстратом для псевдохолинэстеразы и, следовательно, не зависит от дефицита псевдохолинэстеразы.

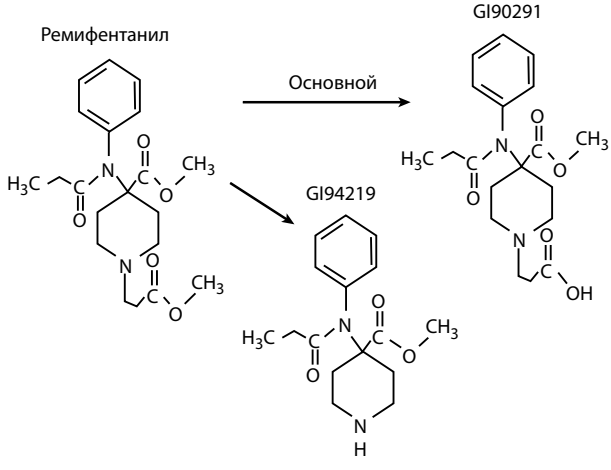


Рис. 27-15 Метаболический путь ремифентанила. Деэтерификация неспецифическими плазменными и тканевыми эстеразами с формированием карбоксильно кислотного метаболита GI90291, сила которого составляет 1/300 – 1/1000 от родоначального соединения, является первичным путем метаболизма. *(Из Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, et al: The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil [GI87084B] in healthy adult male volunteers. Anesthesiology 79:881-892, 1993.)*

Компьютерные методы введения в клинической практике

Достижения фармакокинетического моделирования и технологии инфузионных насосов определили возможность введения опиоидов (и других средств) через управляемые компьютером инфузионные насосы (УКИН)[295]. Врачи, работающие на УКИН, обозначают достигаемую целевую концентрацию вместо указания скорости инфузии. Затем УКИН вычисляет необходимую скорость инфузии для достижения целевой концентрации. Доставка опиоидов через УКИН требует иного подхода клиницистов. Вместо того, чтобы устанавливать скорость инфузии на основе клинического опыта и рекомендаций литературы, анестезиолог, используя УКИН, обозначает целевую концентрацию, а УКИН вычисляет скорость инфузии, необходимую для достижения концентрации на временной период.

Были сообщения о полезности целевой контролируемой инфузии альфентанила и ремифентанила для интраоперационного и послеоперационного обезболивания[296,297]. Успешное использование УКИН при этом требует знания терапевтических концентраций, соответствующих клиническим условиям.

Косвенные измерения опиоидной активности

Вследствие того, что измерения аналгезии с высоким разрешением недоступны, активность опиоидов измеряется некоторыми косвенными методами. Снижение МАК, необходимое для достижения неподвижности при разрезе кожи, используется как заместительный критерий для оценки мощности опиоидов (Рис. 27-16).[90,92] Однако МАК как косвенная мера активности опиоидов не пригодна вне операционной.

Другим широко используемым косвенным критерием оценки активности опиоидов является ЭЭГ[89]. ЭЭГ имеет свои преимущества, поскольку является неинвазивным методом и может быть использована в качестве эффективной меры, когда испытуемый находится без сознания или в апноэ.

После обработки методом спектрального анализа Фурье грубые изменения на ЭЭГ переводятся на значительное снижение значений спектрального края, параметра, который подсчитывает частоту, ниже которой найден определенный процент (обычно 95%) мощности сигнала ЭЭГ.

Хотя клиническое значение изменений на ЭЭГ, производимых опиоидами, неясно, оценка мощности опиоидов с помощью ЭЭГ в качестве косвенного показателя представляется клинически надежным, поскольку относится к клинически определяемой силе в пропорциональной, воспроизводимой форме.

Так как косвенные меры не всегда способны оценить эффекты опиоидов для оценки клинических целей, интерпретация активности препаратов на основе косвенных измерений должна проводиться с некоторой осторожностью.

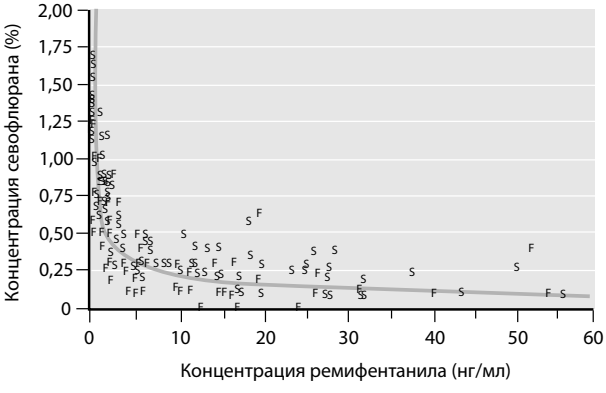


Рис. 27-16 Снижение концентрации изофлурана, предотвращающей движения на разрез кожи у 50% пациентов увеличением измеряемой концентрации ремифентанила в цельной крови. F представляет пациентов, которые двигались, а S – которые не двигались. *(Из Lang E, Kapila A, Shlugman D, et al: Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanil. Anesthesiology 85:721-728, 1996.)*

Факторы, влияющие на фармакокинетику и фармакодинамику опиоидов

Возраст

Фармакокинетика и фармакодинамика опиоидов может зависеть от возраста (см. Гл. 71). Понятно, что у новорожденных отмечается снижение скорости элиминации практически всех опиоидов,[298] по-видимому, из-за незрелости метаболических механизмов, в том числе системы цитохрома P450. Длительное выведение опиоидов, наблюдаемое в неонатальном периоде, быстро нормализуется до значений взрослых в течение первого года жизни[298].

С преклонным возрастом фармакокинетические изменения могут играть незначительную роль, в то время как фармакодинамические различия в первую очередь несут ответственность за потребности снижения дозы у пожилых людей. Показано, что возраст обратно коррелирует с центральным объемом распределения, выведения и активности ремифентанила (Рис. 27-17)[299]. В совокупности эти фармакокинетические и фармакодинамические изменения обязывают снизить дозировки ремифентанила как минимум на 50% или более в пожилом возрасте.

Вес тела

Многие фармакокинетические параметры опиоидов, особенно их клиренс, проявляют более тесную связь с мышечной массой, вследствие чего режимы дозирования опиоидов лучше рассчитывать на основе мышечной массы тела, а не общего веса. Показано, что дозирование на основе общей масса тела у пациентов с ожирением приводит к значительно более высокой эффект-место концентрации ремифентанила, чем дозирование на основе мышечной массы тела[300]. В противоположность этому для худощавых пациентов концентрации дозирования, основанные на общем весе тела, не намного выше, чем на основе массы тела (Рис. 27-18). Клинически контекстнозависимый полупериод существенно не отличался у тучных и худых субъектов (Рис. 27-19). Накопленные данные свидетельствуют о том, что предсказывать метаболические возможности организма лучше на основе мышечной массы тела, чем общей его массы. Идеальная масса тела, параметр, тесно связанный с мышечной массой тела, возможно, более легко оцениваемый врачами, является, вероятно, приемлемой альтернативой.

Почечная недостаточность

Последствия почечной недостаточности по отношению к морфину и меперидину имеют серьезное клиническое значение[301]. Для препаратов, родственных фентанилу, клиническое значение почечной недостаточности менее заметно.

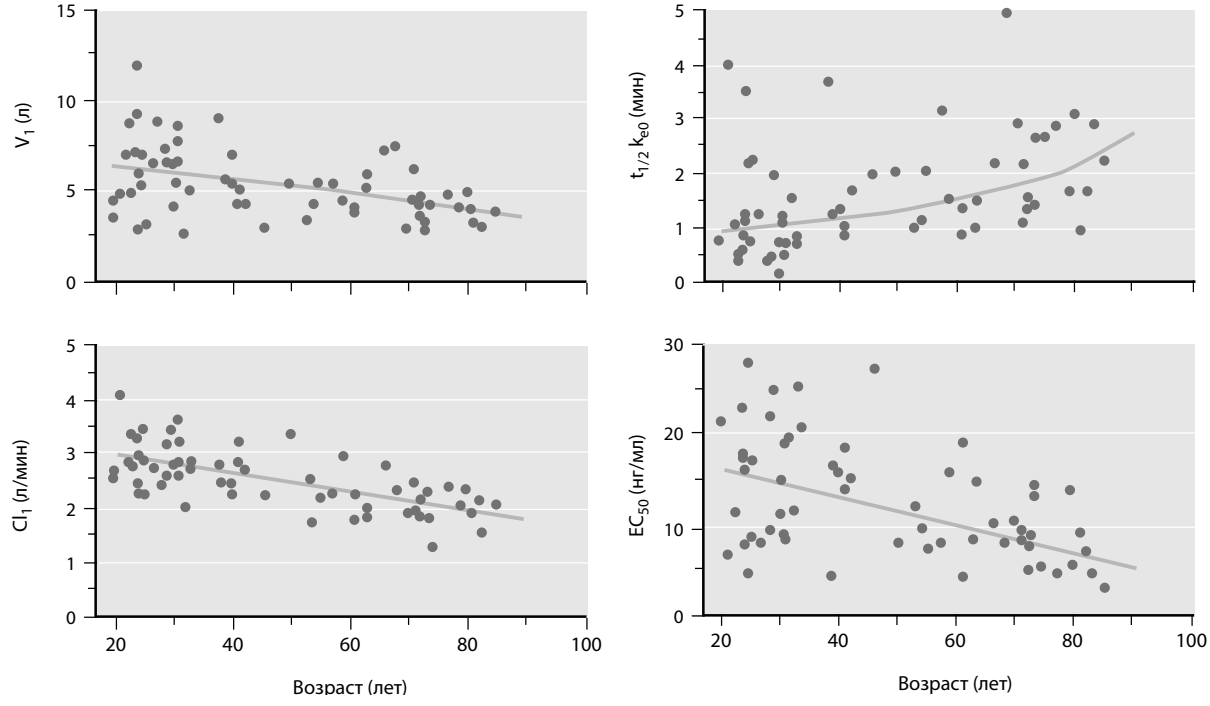


Рис. 27-17 Связи между параметрами фармакокинетики и фармакодинамики ремифентанила и возрастом. Являются приблизительными для трехкамерной модели. $t_{1/2}k_{e1}$ – полупериод жизни, соответствующие k_{e0}, константе скорости первого порядка для элиминации лекарств из сектора эффекта. *(Из Minto CF, Schnider TW, Shafer SL: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. II. Model application. Anesthesiology 86:24-33, 1997.)*

Морфин является опиоидом с активными метаболитами, которые зависят от механизма клиренса и элиминации в почках. Метаболизируется морфин главным образом путем конъюгации в печени, а водорастворимые глюкурониды (М3Г и М6Г) выводятся из организма через почки. Почки также играют роль в конъюгации морфина и ответственны почти за 40% его метаболизма. У больных с почечной недостаточностью и очень высоким уровнем М6Г может развиться опасное для жизни угнетение дыхания (Рис. 27-20).[302] Учитывая эти изменения, вызванные почечной недостаточностью, морфин не может быть препаратом выбора для больных с серьезными изменениями почечных механизмов очищения.

При почечной недостаточности также значительно изменяется клиническая фармакология меперидина. Нормеперидин, его основной метаболит, оказывает аналгетический эффект и возбуждающее воздействие на ЦНС. Поскольку активные метаболиты также выводятся почками, эта потенциальная токсичность на ЦНС, вторичная по отношению к накоплению нормеперидина, имеет особенное значение для пациентов с почечной недостаточностью. Изменения клинической фармакологии препаратов, родственных фентанилу, при почечной недостаточности не столь грубы, хотя снижение связывания с белками плазмы потенциально может изменить свободную фракцию у фентаниловой группы опиоидов[301]. Фентанил, альфентанил, суфентанил, а также ремифентанил при почечной недостаточности не дают нагрузок высоко активными метаболитами или значительного увеличения клиренса[303]. Нарушения функции почек не влияют на фармакокинетику и фармакодинамику ремифентанила. Уровни GI90291, которые вырабатываются во время

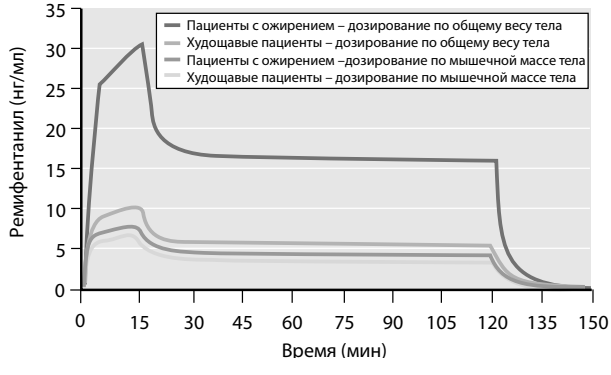


Рис. 27-18 Компьютерная имитация изменений по времени концентрации ремифентанила , когда режим дозирования рассчитывается по мышечной массе тела (LBW) или по общему весу тела (TBW) для обоих типов пациентов: с ожирением и худощавых. Примечание: дозирование на общую массу тела у пациентов с ожирением приводило к очень высоким концентрациям. *(Из Egan TD, Huizinga B, Gupta SK,et al: Remifentanil pharmacokinetics in obese versus lean patients. Anesthesiology 89:562-573, 1998.)*

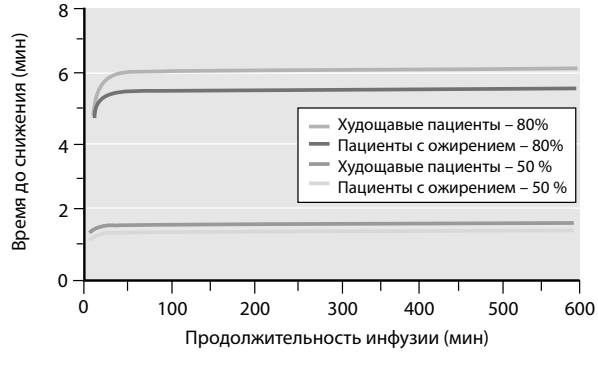


Рис. 27-19 Компьютерное моделирование контекст-чувствительного полупериода (времени уменьшения на 50%) и времени уменьшения на 80% концентрации ремифентанила у пациентов с ожирением в сравнении с худощавыми. Примечание: в клинике кривые не резко отличаются у пациентов с ожирением в сравнении с худощавыми. *(Из Egan TD, Huizinga B, Gupta SK, et al: Remifentanil pharmacokinetics in obese versus lean patients. Anesthesiology 89:562-573, 1998.)*

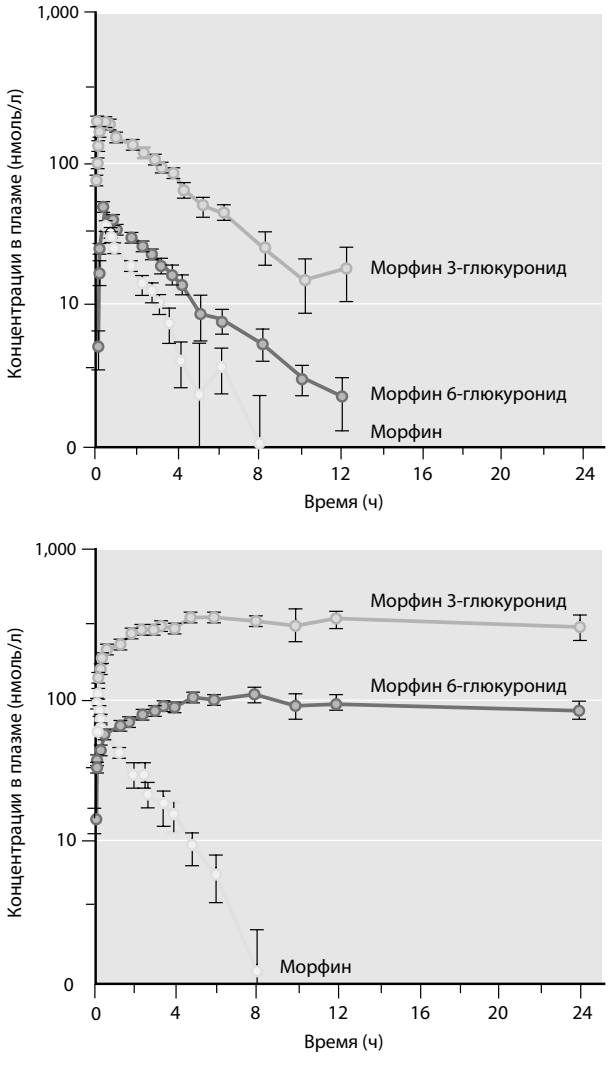


Рис. 27-20 Влияние почечной недостаточности на фармакокинетику морфина. Графики показывают зависящие от времени изменения концентрации морфина и его метаболитов у пациентов с нормальной функцией почек (*вверху*) и с почечной недостаточностью (*внизу*), которые получили 0,1 *мг/кг* морфина внутривенно. *(Из Osborne R, Joel S, Grebenik K, et al: The pharmacokinetics of morphine and morphine glucuronides in kidney failure. Clin Pharmacol Ther 54:158-167, 1993.)*

инфузии ремифентанила у пациентов с почечной недостаточностью, вероятно, не производят никаких клинически значимых эффектов.

Печеночная недостаточность

Хотя печень и является метаболическим органом, в первую очередь ответственным за биотрансформацию опиоидов, степень печеночной недостаточности, наблюдаемая обычно в периоперационном периоде, не оказывает значительного влияния на фармакокинетику большинства опиоидов, за исключением пациентов, перенесших трансплантацию печени. В дополнение к снижению метаболической производительности (т.е. системы цитохрома P450 и конъюгации), заболевания печени могут также привести к снижению печеночного кровотока, гепатоклеточной массы и связывания с белками плазмы. Увеличение общего объема воды тела и отеки при прогрессирующей болезни печени могут изменить характер распределения препарата. Индукция ферментов, наблюдаемая при ранней стадии алкоголизма, может увеличить метаболическую способность печени.

При развитии заболеваний печени, таких как цирроз и рак печени, фармакокинетика морфина относительно не меняется из-за значительного внепеченочного компенсаторного метаболизма морфина. Можно ожидать снижения печеночного кровотока, замедляющего снижение концентрации морфина в плазме. Сообщалось, что после резекции печени соотношения М6Г/морфин и М3Г/морфин значительно снизились, и циркулирующая концентрация морфина увеличилась в основном в результате снижения его клиренса[304]. У пациентов с циррозом печени метаболизм меперидина снижается, что приводит к накоплению исходного препарата и возможным депрессивным эффектам на ЦНС, аналогичным печеночной энцефалопатии. Хотя выведение нормеперидина также снижено у таких пациентов, отношение нормеперидина к меперидину, как правило, низкое, и обычно преобладают наркотические эффекты меперидина[305]. Метаболизм суфентанила и фентанила не сильно зависит от заболеваний печени[306].

Снижение кровотока печени, который является результатом либо заболевания печени или других ее расстройств (например, шок), может повлиять на параметры фармакокинетики альфентанила, фентанила и суфентанила[307]. Значительное снижение клиренса альфентанила было продемонстрировано у пациентов с легкой и умеренной степенью тяжести цирроза при сравнении с контрольной группой добровольцев[308]. Увеличение периода полувыведения альфентанила (3,7 ± 2,6 *ч*) также наблюдалось у пациентов, подвергаемых операциям на брюшной аорте[309]. Ремифентанил является опиоидом, фармакокинетика которого совершенно не меняется при заболеваниях печени (Рис. 27-21). Его кинетика не меняется в течение беспеченочной фазы ортотопической трансплантации печени[310].

Искусственное кровообращение

ИК производит значительные изменения в фармакокинетике большинства опиоидов (см. Гл. 60)[311]. Эти изменения являются результатом изменений в распределении объемов (вторичных к первичным), изменений кислотно-щелочного баланса, органного кровотока, концентрации белков плазмы и температуры тела, которые вызывает ИК. Связывание препаратов с компонентами ИК также может изменить фармакокинетику опиоидов.

Отмечено, что при включении морфина в премедикацию перед кардиохирургической операцией его концентрация значительно сокращается с началом ИК[312]. Miller и его колл. исследуя влияние ИК на плазменную концентрацию фентанила, показали, что общая концентрация фентанила в плазме крови с началом ИК значительно снижается, а несвязанная фракция фентанила вырастает[313]. Общая концентрация фентанила оставалась относительно стабильной во время ИК почти до его конца, в то же время средняя общая концентрация увеличивалась, что совпадало со временем согревания. Фармакокинетическое моделирование применительно к данным концентрации по времени фентанила у пациентов, подвергаемых аортокоронарному шунтированию с ИК, показало, что эффект ИК на фармакокинетику фентанила является клинически не значимым, и простая трехсекторальная (трехкамерная) модель точно предсказывает концентрации фентанила в течение операции, включая период ИК[314]. Элиминация альфентанила при ИК продлевается в первую очередь из-за увеличения объема распределения[315]. Как сообщалось, объем распределения в устойчивом состоянии (VD_{SS}) и объем центрального сектора (камеры) для альфентанила были значительно выше в группе с ИК, чем в группе без

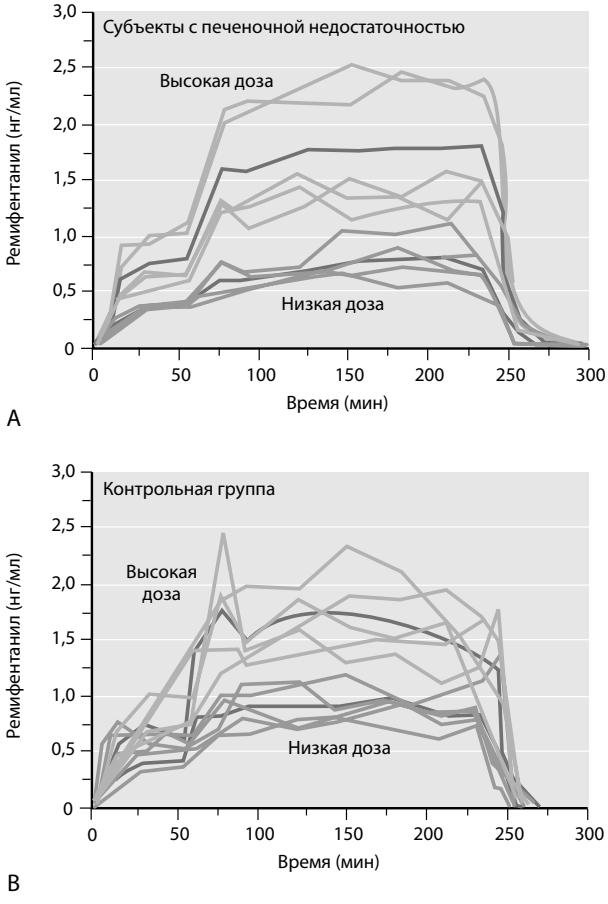


Рис. 27-21 Зависимые от времени изменения концентрации ремифентанила у пациентов с печеночной недостаточностью (вверху) и в контрольной группе (внизу) в группе с низкой дозой, ремифентанил вводили инфузией 0,0125 *мкг×кг⁻¹×мин⁻¹* за 1 ч и затем 0,025 *мкг×кг⁻¹×мин⁻¹* в течение 3 ч. В группе с высокой дозой скорость инфузии ремифентанила была 0,025 *мкг×кг⁻¹×мин⁻¹* за 1 ч и затем 0,05 *мкг×кг⁻¹×мин⁻¹* в течение 3 ч. *(Из Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteer subjects with severe liver disease. Anesthesiology 84:812-820, 1996.)*

ИК[316]. Однако период полувыведения альфентанила существенно не отличался между группами с нормотермическим ИК, гипотермическим ИК и группой без ИК. Не обнаружено также никаких существенных различий в VD_{SS}, клиренсе или $T_{1/2b}$ между группами с нормотермическим и гипотермическим ИК. Свободная фракция альфентанила во время ИК остается постоянной, несмотря на сложные изменения концентрации связывания с белками[317].

У взрослых пациентов, подвергаемых селективной реваскуляризации миокарда с гипотермическим ИК, которые получали непрерывную инфузию ремифентанила от 1,0 до 2,0 *мкг×кг⁻¹×мин⁻¹*, не было обнаружено каких-либо признаков его накопления или секвестрации. Russell и соавт. сообщили, что нормотермическое ИК существенно не влияет на клиренс ремифентанила, но гипотермическое ИК сокращало его в среднем на 20%, что было связано с влиянием температуры на активность эстераз крови и тканевые эстеразы (Рис. 27-22)[318]. У детей при операциях с ИК по восстановлению дефектов межпредсердной перегородки не было никаких изменений в VD_{SS}, объеме в центральной камере, но объем клиренса в периоде после ИК увеличивался на 20%[319].

На операциях коронарного шунтирования с гипотермическим ИК у пациентов, получавших непрерывную инфузию ремифентанила, объем распределения увеличился на 86% при установленном ИК и оставался повышенным после ИК, а клиренс элиминации снижался на 6,37% на каждый градус ниже 37°C[320]. Таким образом, хотя клиренс ремифентанила снижается во время ИК, он все же остается препаратом очень короткого действия, даже во время ИК.

Кислотно-основные изменения

Изменения pH влияют на связывания с белками фентанила, суфентанила и альфентанила, так как связывание с белками увеличивается при алкалозе и уменьшается при ацидозе[307]. Эти эффекты больше выражены у фентанила, чем у суфентанила, и у суфентанила, чем у альфентанила. Относительные изменения свободной фракции препарата при изменениях pH от 7,4 до 7,0 были значительно выше у фентанила (52%), чем у суфентанила (29%) и альфентанила (6%).

Зависимость связывания опиоидов с белками плазмы от pH значительно коррелирует с их разделением между органической и водной фазой, что свидетельствует о гидрофобном характере взаимодействия между белками плазмы и опиоидами. Повышенная ионизация снижает имеющееся количество фентанила для печеночного метаболизма или почечной экскреции. Интраоперационная гипервентиляция во время хирургических процедур может существенно влиять на фармакокинетику суфентанила и привести к увеличению объема распределения и продлить период полувыведения.

Таким образом оба интраоперационный респираторный алкалоз и респираторный ацидоз, особенно в раннем послеоперационном периоде, могут продлить и усугубить угнетение дыхания, вызванное опиоидами.

Геморрагический шок

Обычно на практике у пациентов с геморрагическим шоком вводятся пониженные дозы опиоидов для того, чтобы минимизировать любые неблагоприятные гемодинамические последствия и избежать длительного опиоидного эффекта. По крайней мере, частично это объясняется фармакокинетическими механизмами. Анализ исследований свиней, получавших фентанил, показал, что при геморрагическом шоке центральный клиренс и объемы распределения в центральной и второй камере (секторе) значительно сокращались при более высоких концентрациях фентанила для любой заданной дозы и продлевали контекстный полупериод времени (Рис. 27-23)[321]. Изменения фармакокинетики ремифентанила при геморрагическом шоке также предполагают, что потребуется меньше ремифентанила для поддержания его целевой плазменной концентрации (Рис. 27-24)[322]. Однако из-за его быстрого метаболизма изменения в контекстнозависимом полупериоде времени малы.

Методы анестезии с применением опиоидов

Аналгезия

Опиоиды часто используется для обезболивания во время мониторируемых анестезиологических пособий и региональной анестезии.

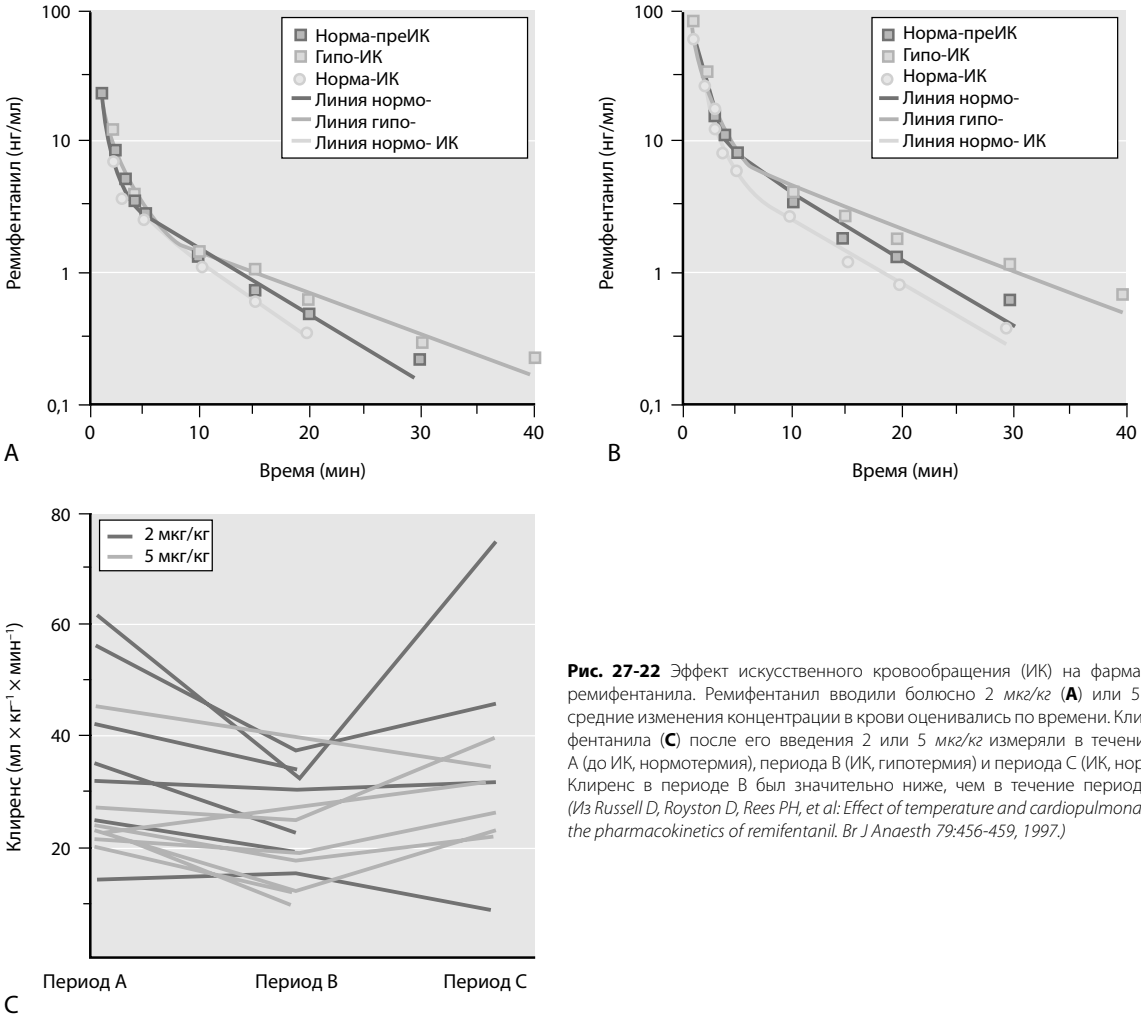


Рис. 27-22 Эффект искусственного кровообращения (ИК) на фармакокинетику ремифентанила. Ремифентанил вводили болюсно 2 *мкг/кг* (**A**) или 5 *мкг/кг* (**B**), средние изменения концентрации в крови оценивались по времени. Клиренс ремифентанила (**C**) после его введения 2 или 5 *мкг/кг* измеряли в течение периода A (до ИК, нормотермия), периода B (ИК, гипотермия) и периода C (ИК, нормотермия). Клиренс в периоде B был значительно ниже, чем в течение периода A или C. *(Из Russell D, Royston D, Rees PH, et al: Effect of temperature and cardiopulmonary bypass on the pharmacokinetics of remifentanil. Br J Anaesth 79:456-459, 1997.)*

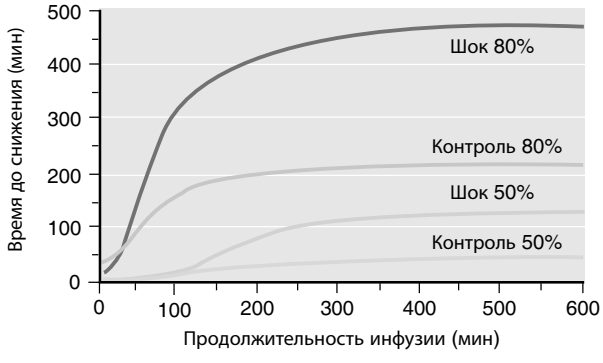


Рис. 27-23 Компьютерное моделирование контекст-чувствительного полупериода (времени уменьшения на 50%) и времени уменьшения на 80% при шоке в сравнении с контрольной группой животных. (*Из Egan TD, Kuramkote S, Gong G, et al: Fentanyl pharmacokinetics in hemorrhagic shock: A porcine model. Anesthesiology 91:156-166, 1999.)*

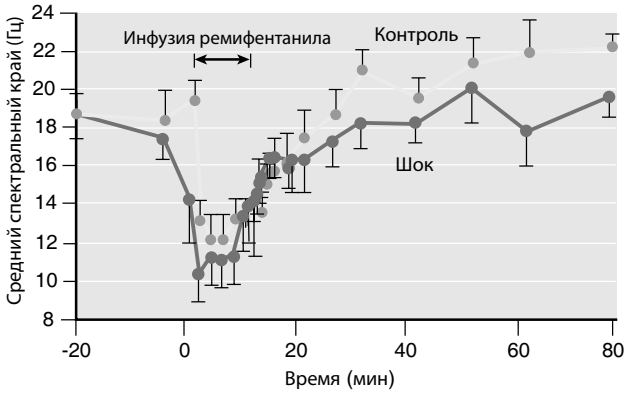


Рис. 27-24 Изменения средних значений спектрального края в течение инфузии ремифентанила. Сравнение по времени. *Зеленым и голубым* соответственно обозначены параметры спектрального края для контрольных животных и животных с геморрагическим шоком. **(***Из Johnson KB, Kern SE, Hamber EA, et al: Influence of hemorrhagic shock on remifentanil: A pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. Anesthesiology 94:322-332, 2001.)*

Табл. 27-6 Приблизительный диапазон концентрации опиоидов (*нг/мл*) в плазме (или в крови для ремифентанила)

	Фентанил	Суфентанил	Альфентанил	Ремифентанил
Доминирующее средство	15-30	5-10	400-800	—
Большая хирургия	4-10	1-3	200-400	2-4
Малая хирургия	3-6	0,25-1	50-200	1-3
Спонтанная вентиляция	1-3	<0,4	<200	0,3-0,6
Аналгезия	1-2	0,2-0,4	50-150	0,2-0,4

Из Bailey PL, Egan TD, Stanley TH: Intravenous opioid anesthetics. In Miller RD (ed): Anesthesia, 5th ed. New York, Churchill Livingstone, 2000, p 330

Однократное болюсное введение опиоидов может обеспечить значительное облегчение боли. Морфин отличается медленным началом действия, что не позволяет его быстро титровать для получения эффекта. Обезболивающее действие меперидина (от 50 до 100 *мг* в/в) изменчиво и не всегда эффективно у больных с тяжелой болью. Внутривенное болюсное введение фентанила (от 1 до 3 *мкг/кг*), альфентанила (от 10 до 20 *мкг/кг*) или суфентанила (от 0,1 до 0,3 *мкг/кг*) может произвести сильный и кратковременный обезболивающий эффект. Скорость инфузии варьирует в диапазоне от 0,01 до 0,05 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$* для фентанила, 0,0015 до 0,01 *мк/кг/мин* для суфентанила, 0,25 до 0,75 *мк/кг/мин* для альфентанила и от 0,05 до 0,25 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$* для ремифентанила. Плазменные концентрации опиоидов, необходимые для различных целей, перечислены в Табл. 27-6.

Важную роль в формировании боли играют изменения возбудимости центральных нейронов. Как сообщается, низкие дозы фентанила блокируют центральную синаптическую сенситизацию в спинном мозге крыс в естественных условиях, что свидетельствует о возможности упреждающей аналгезии фентанилом, но его большие дозы не имели этого эффекта[323]. По некоторым сообщениям снижение послеоперационной боли и улучшение восстановления после радикальной простатэктомии относят к упреждающему обезболивающему действию либо фентанила, либо бупивакаина, введенных эпидурально[324]. В противоположность этому другие авторы сообщают, что у пациентов, подвергшихся трансперитонеальной нефрэктомии по поводу опухоли, предоперационное внутривенное введение комбинации морфина, кетамина и клонидина не оказало клинически значимого влияния на послеоперационную боль[325]. Aida и соавт. сообщили, что эффективность упреждающей аналгезии варьирует в зависимости от типа операции, и что упреждающее обезболивание эпидурально введенного морфина было достоверно эффективно при операциях на конечностях и в грудной хирургии, но неэффективно в абдоминальной хирургии[326]. Мета-анализ показал, что результаты упреждающего обезболивания при системном введении опиоидов сомнительны[327]. Таким образом, вопрос, может ли упреждающая аналгезия быть клинически эффективно достигнута путем раннего введения опиоидов, остается неопределенным.

Контролируемая пациентом аналгезия (КПА) с опиоидами в настоящее время стала основой послеоперационного обезболивания (см. Гл. 87). КПА опиоидами может улучшить конечные результаты лечения[328]. Тем не менее, вопрос фармакокинетической оптимизации лечения острой боли опиоидами является сложным[329]. Выбор опиоида, его количество, способ и частота введения не могут быть оптимизированы без учета эффективной концентрации препарата в течение долгого времени[329]. Популярным и рациональным при выборе для терапии КПА остается морфин[330] (см. также Гл. 87).

Седация

Пациенты отделений интенсивной терапии (ОИТ) в критическом состоянии, подвергаясь многочисленным стрессовым или вредным раздражителям, часто испытывают тревогу и волнение. Обычно такие пациенты ОИТ требуют сочетания обезболивания и седации, чтобы облегчить у них состояние тревоги, улучшить адаптацию к эндотрахеальной трубке, а также содействовать синхронизации с искусственной вентиляцией легких. Морфин является наиболее часто используемым внутривенным аналгетиком в ОИТ[331]. Рандомизированное двойное слепое исследование показало, что ремифентанил (0,15 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*) и морфин (0,75 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*) обеспечивают сопоставимые уровни седации и что режим на основе ремифентанила обеспечивает более быстрый выход из седации и способствует ранней экстубации[332].

Сбалансированная анестезия

Термин «сбалансированная анестезия» был введен в 1926 г. Landi. Landi предложил использовать сбалансированность средств и методов для создания различных компонентов анестезии (т.е. обезболивания, амнезии, расслабления мышц, устранения вегетативных рефлексов с поддержанием гомеостаза). При анестезии только одним средством могут потребоваться дозы, которые вызывают чрезмерное угнетение гемодинамики[333]. Включение опиоидов в качестве компонента сбалансированной анестезии может уменьшить предоперационные боли и тревогу, снизить соматические и вегетативные реакции при манипуляциях на дыхательных путях, улучшить стабильность гемодинамики, снизить потребности в ингаляционных анестетиках и обеспечить обезболивание непосредственно после операции. Опиоиды синергически взаимодействуют и заметно снижают дозу пропофола и других седативных снотворных, необходимых для потери сознания во время повреждающих стимулов, как, напр., кожный разрез (Рис. 27-25)[334].

Хотя стремлением комбинирования опиоидов со снотворными-гипнотиками или с ингаляционными анестетиками (или с обоими) является создание анестетического состояния со стабильной гемодинамикой как до, так и после повреждающей стимуляции, но этот идеал не всегда достижим[335,336].

Также следует учитывать конкретное состояние пациента и ожидаемую продолжительность операции при выборе времени, скорости введения и дополнительных доз опиоидов, чтобы избежать проблем. Введение большой дозы любого опиоида незадолго до окончания операции, скорее всего, приведет к послеоперационному угнетению дыхания. Однако, обезболивающие концентрации опиоидов мало влияют на МАК пробуждения ингаляционных анестетиков[337].

Выбор опиоида

Идеальный опиоид должен был бы позволять быстрое титрование, успешно предотвращать нежелательные

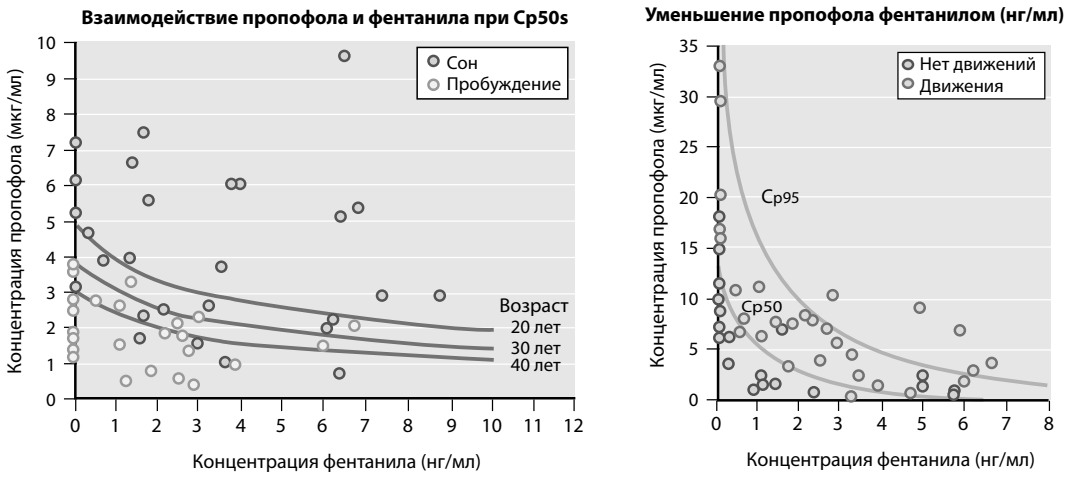


Рис. 27-25 Слева, Концентрации пропофола и фентанила, измеренные у пациентов, которые не реагировали на словесные команды на 10 *мин* после начала инфузии этих препаратов. Сплошные линии представляют моделируемые концентрации пропофола в соответствии с 10-тилетней разницей возраста при комбинации с концентрацией фентанила, измеренной у 50% пациентов, которые не реагировали на словесные команды (Cp_{50}). **Справа**, уменьшение концентрации пропофола, при которой 50% или 95% пациентов не пошевелились в момент разреза кожи при увеличении концентрации фентанила (соответственно Cp_{50} и Cp_{95}). Сплошные линии представляют логистическое решение регрессии. *(Из Smith C, McEwan AI, Jhaveri R, et al: The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. Anesthesiology 81:820-828, 1994.)*

ответы на вредные стимулы, требовать мало добавки, не угнетать функции сердечно-сосудистой системы, позволять своевременно восстановиться адекватному самостоятельному дыханию и вызывать остаточное, если не полное, послеоперационное обезболивание с минимальными побочными эффектами. Альфентанил и ремифентанил обеспечивают наибольшую способность к быстрому титрованию из-за их чрезвычайно быстрого начала (1-2 *мин*) пикового эффекта. Суфентанил, альфентанил и ремифентанил, возможно, превосходят фентанил во многих отношениях. Снятие проблем с угнетением дыхания антагонизмом налоксона после альфентанила и суфентанила требуется реже, чем после фентанила. После введения ремифентанила необходимость фармакологического антагонизма возникает редко.

Фентанил

Вводный наркоз, как правило, достигается путем комбинирования нагрузочной дозы фентанила (от 2 до 6 *мкг/кг*) с седативными-гипнотиками, чаще всего это тиопентал или пропофол, и мышечными релаксантами. Поддержание анестезии может быть достигнуто смесью N_2O (от 60% до 70%) и O_2, низкими концентрациями мощных ингаляционных анестетиков, а также дополнительным введением фентанила (периодические болюсы от 25 до 50 *мкг* каждые 15-30 *мин* или постоянная инфузия от 0,5 до 5,0 $мкг \times кг^{-1} \times ч^{-1}$).

Как показано, плазменная концентрация фентанила, необходимая для послеоперационного обезболивания, была примерно 1,5 *нг/мл*[338], но, как правило, во время операции требуется уровень, по крайней мере, 2-3 *нг/мл*, если ингаляционным анестетиком является только N_2O. У пациентов, не получивших премедикации, при анестезии с помощью инфузии фентанила и смеси N_2O и O_2, Cp_{50} (минимальная устойчивая плазменная концентрация внутривенного аналгетика/анестетика для предотвращения соматических реакций у 50% пациентов после разреза кожи) и Cp_{50}-BAP (минимальная концентрация в плазме внутривенного аналгетика/анестетика для предотвращения либо соматических, гемодинамических, либо вегетативных реакций у 50% пациентов после разреза кожи) для фентанила при разрезе кожи составляли 3,26 и 4,17 *нг/мл* соответственно[339]. МАК изофлурана на разрез кожи может уменьшиться на 50% и 63% при концентрации фентанила в плазме 1,67 и 3,0 *нг/мл,* соответственно[74]. По сообщениям увеличение плазменной концентрации фентанила от 3,0 до 10 *нг/мл* только еще больше снижало МАК изофлурана от 63% до 82%. Фентанил также уменьшает потребности интраоперационного использования пропофола. На операциях по восстановлению позвоночника поддержание среднего артериального давления в пределах 15% от контрольных значений при инфузии фентанила с сохранением его концентрации в плазме на уровне 0, 1,5, 3,0 и 4,5 *нг/мл*, средняя скорость инфузии пропофола была 10,1 ± 2,5 (среднее ± SD) 7,5 ± 1,2, 5,7 ± 1,1 и 4,9 ± 1,2 $мг \times кг^{-1} \times ч^{-1}$, соответственно[340].

Фармакокинетика и фармакодинамика опиоидов значительно варьируют среди пациентов. Как указывалось, расчет дозы фентанила на основе общей массы тела может стать причиной передозировки у пациентов с ожирением[338]. Тем не менее сбалансированные методы использования фентанила, титрование в предвидении различных стимулов и реакций пациента с учетом установленных фармакокинетических принципов часто приводят к гемодинамической стабильности и быстрому безболезненному пробуждению пациента. Повторные дозы или непрерывная инфузия фентанила, скорее всего, приведут к значительному угнетению самостоятельного дыхания.

Альфентанил

Так как альфентанил проникает в мозг так быстро, уравновешивание альфентанила между плазмой и центральной нервной системой достигается, когда еще уровень альфентанила в плазме довольно высок, если провести сравнение с суфентанилом и фентанилом. Это свойство объясняет, почему низкие дозы альфентанила (от 10 до 30 *мкг/кг*), вводимые непосредственно до или одновременно с седативными, являются эффективными.

Альфентанил (от 25 до 50 *мкг/кг* внутривенно), следующий за небольшими титрованными усыпляющими дозами любого седативно-гипнотического средства (напр., от 50 до 100 *мг* тиопентала натрия), как правило, успешно предотвращает значительные гемодинамические стимуляции при ларингоскопии

и интубации трахеи. Дальнейшее добавление альфентанила можно выполнить инфузией его (от 0,5 до 2,0 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*) или периодическими болюсными введениями (от 5 до 10 *мкг/кг*) при более коротких процедурах. При сбалансированной анестезии с использованием мощных ингаляционных анестетиков относительно низкие плазменные концентрации альфентанила (напр., 29 *нг/мл*) могут уменьшить МАК изофлурана приблизительно на 50%[90].

Во время анестезии пропофолом, в которой плазменную концентрацию пропофола сохраняли на целевой концентрации 3 *мкг/мл*, EC_{50} альфентанила составила 92 *нг/мл* для интубации, 55 *нг/мл* для разреза кожи, 84 *нг/мл* для открытия брюшины и 66 ± 38 *нг/мл* для внутрибрюшного этапа операции[341].

Было сообщено, что гемодинамические изменения, которые вызваны пропофолом, могут значительно повлиять на фармакокинетику альфентанила. Пропофол (целевая концентрация 1,5 *мкг/мл*) снижал клиренс элиминации альфентанила на 15%, клиренс быстрого распределения на 68%, клиренс медленного распределения на 51%, и задержку на 62%[342]. Инфузия альфентанила или его повторные дозы должны быть минимизированы за 15-30 *мин* до окончания операции во избежание остаточных проблем с угнетением дыхания.

Суфентанил

По сообщениям, средние плазменные концентрации суфентанила Cp_{50} для предотвращения гемодинамических реакций на ларингоскопию и интубацию трахеи были 1,08 *нг/мл* (в диапазоне от 0,73 до 2,55). Поддержание анестезии проводилось смесью N_2O (60%-70%) и O_2 и добавлением суфентанила (периодическими болюсами от 0,1 до 0,25 *мкг×кг$^{-1}$×ч$^{-1}$* или постоянной его инфузией от 0,5 до 1,5 *мкг×кг$^{-1}$×ч$^{-1}$*). Сообщалось, что во время разреза кожи Cp_{50} суфентанила (2,08 ± 0,62 *нг/мл*) была в два раза выше, чем при интубации трахеи пациентов, не получивших премедикации[343]. Соотношение Cp_{50} при разрезе кожи для суфентанила, фентанила и алфентанила при анестезии N_2O:O_2 приблизительно 1 : 2 : 150, что представляет различия и, возможно, более точные соотношения, чем соотношения на основе дозы препарата, что содержится в традиционных публикациях. У пациентов, подвергшимся операциям аортокоронарного шунтирования, дозы суфентанила выше, чем 1,25 ± 0,21 *нг/мл*, уменьшали потребность использования изофлурана до менее чем 0,5% в течение всей операции[344].

Ремифентанил

Из-за очень короткой продолжительности действия ремифентанила рекомендуется начать его инфузию (0,1-1,0 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*) до или сразу после болюсной дозы для обеспечения устойчивого опиоидного эффекта.

Скорость инфузии ремифентанила для поддержания его эффекта при сбалансированной анестезии колеблется в диапазоне от 0,1 до 1,0 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*.

Ремифентанил надежно подавляет вегетативные, гемодинамические и соматические реакции на повреждающие стимулы и обеспечивает предсказуемый и быстрый выход из наркоза.[345]

Быстрый (5-15 *мин*) выход из наркоза при его применении не сопровождается угнетением дыхания[346]. Скорость инфузии ремифентанила 0,1 ± 0,05 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$* позволяет обеспечить восстановление самостоятельного дыхания и ответных реакций с сохранением обезболивания. Рандомизированное двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование продемонстрировало, что комбинация 0,05 или 0,1 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$* ремифентанила и 2 *мг* мидазолама обеспечивает эффективную седацию и аналгезию у амбулаторных пациентов во время хирургических процедур, выполняемых под местной анестезией[347].

Введение ремифентанила 1 *мкг/кг* с последующей инфузией 0,5 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$* в комбинации с пропофолом и 66% N_2O обеспечивает достаточную анестезию при краниотомии и быструю экстубацию[348]. Во время выхода из ремифентаниловой анестезии необходимо предусмотреть и своевременно ввести альтернативную обезболивающую терапию. Сообщалось, что периоперационное введение морфина (0,15 или 0,25 *мг/кг* в/в) или фентанила (0,15 *мг*) после абдоминальных операций под ремифентаниловой анестезией не обеспечивало полноценного и адекватного послеоперационного обезболивания[349,350]. Введение кетамина (0,15 *мг/кг* с последующим 2 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*) в течение абдоминальных операций снижало интраоперационные дозы ремифентанила, а также расходы морфина после операций без увеличения побочных эффектов[351]. У детей, подвергшихся операциям по поводу косоглазия, комбинация севофлурана (2,5%) и ремифентанила (1 *мг/кг* с последующим введением от 0,1 до 0,2 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*) снижало частоту послеоперационной рвоты, но вызывала, по оценкам, более сильную боль, чем фентанил (2 *мкг/кг* с последующим введением 1 *мкг/кг* каждые 45 *мин*)[352].

Сообщается также об инфузионном использовании низких доз ремифентанила для послеоперационного обезболивания. После абдоминальных и торакальных операций под общей анестезией пропофолом (75 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*) и ремифентанилом (0,5-1,0 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*) продолженная инфузия ремифентанила (0,05 или 0,1 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*) обеспечивала достаточно адекватное обезболивание.[353]

Нейролептаналгезия-нейролептанестезия

В 1949 г. Laborit и Huguenard представили концепцию метода анестезии, при котором блокируются не только цереброкортикальные реакции, но также некоторые клеточные, эндокринные и вегетативные механизмы, запускаемые обычно хирургической стимуляцией. Это состояние было названо «ганглиоплегией» или «нейроплегией» (искусственная гибернация) и достигалось применением литического коктейля, содержащего хлорпромазин, прометазин и меперидин.

Из этой идеи De Castro и Mundeleer вывели концепцию нейролептаналгезии, которая заключается в комбинации основных транквилизаторов (обычно бутирофенон дроперидол) с мощным аналгетиком (фентанил) для получения безэмоционального, безболезненного обездвиженного состояния, нечувствительного к боли. Нейролептаналгезия характеризуется отсутствием клинических проявлений двигательной активности, подавлением вегетативных рефлексов, поддержанием гемодинамической стабильности и амнезией у большинства пациентов. Добавление ингаляционных средств, обычно N_2O, усиливает амнезию, и было названо нейролептанестезией.

«Нейролептические» средства обычно включают фенотиазины (например, хлорпромазин) и бутирофеноны (галоперидол и дроперидол). Бутирофеноны вызывают седацию, спокойствие, обездвиживание, противорвотный эффект, экстрапирамидальный синдром с дискинезией лица и шеи, окулогирный кризис, боли

в шейных мышцах, ажитацию и галлюцинации. Дроперидол, введенный отдельно без аналгетиков или других седативных средств, часто вызывает у пациентов чувство дискомфорта или дисфории. Кардиоваскулярные эффекты дроперидола очень часто ограничиваются слабовыраженной гипотензией, которая опосредована β-адренэргической блокадой. Дроперидол вызывает легкое угнетение дыхания, которое встречается редко, несмотря на его значительную вариабельность. Дроперидол и другие бутирофеноны усиливают вызванную гипоксией гипервентиляцию у людей, благодаря своим антидопаминэргическим эффектам на каротидном тельце. Дроперидол можно использовать в премедикации(0,025-0,075 *мг/кг* в/м), как противорвотное (0,01-0,02 *мг/кг* в/в) и как вспомогательное средство при экстубации пробужденного пациента (0,025-0,1 *мг/кг* в/в), а также для лечения ажитации, агрессивности или психических больных (0,05-0,2 *мг/кг* в/в или в/м).

Нейролептаналгезия или нейролептанестезия противопоказана пациентам, получающим ингибиторы моноаминоксидазы (MAOI), при наркомании и алкоголизме, а также при болезни Паркинсона.

Внутривенная общая анестезия

Для обеспечения тотальной внутривенной анестезии могут быть использованы различные внутривенные соединения в разных комбинациях. Сочетание опиоидов с другими лекарственными средствами чаще и скорее всего обеспечивают гипноз и амнезию. Напр., альфентанил с пропофолом являются отличным сочетанием для тотальной внутривенной анестезии. Альфентанил обеспечивает обезболивание и стабильную гемодинамику, одновременно притупляя ответы на вредные раздражители. С другой стороны, пропофол обеспечивает гипноз и амнезию и противорвотный эффект. Кроме того, при комбинации более двух агентов, таких как пропофол, альфентанил, мидазолам, проявляется глубокий синергизм их действия[354,355]. Индукция в анестезию альфентанилом (25-50 *мкг/кг*) и пропофолом (0,5-1,5 *мкг/кг*) с последующей инфузией альфентанила от 0,5 до 1,5 *мг/кг/мин* и пропофола от 80 до 120 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$ при вентиляции пациента смесью воздуха с O_2, без или с добавлением N_2O, обеспечивало достаточную анестезию для различных процедур. Предполагается, что концентрация альфентанила в крови до 85 *нг/мл* в сочетании с концентрацией пропофола 3,5 *мкг/мл* способна обеспечить оптимальные условия анестезии и своевременное восстановление[355]. По предложению Stanski и Shafer, следует вводить болюсную дозу альфентанила 30 *мкг/кг* и начальную инфузию со скоростью 35 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$ и пропофол 0,7 *мг/кг* болюсно и инфузионно с начальной скоростью 180 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$[356]. Зная, что эти расчеты сделаны были на основе EC_{50} у пациентов, подвергшихся только умеренно болезненным процедурам, анестезиологи соответственно должны корректировать эти дозы. Премедикация перед альфентанил-пропофоловой анестезией может продлить время послеоперационного восстановления, а этого, соответственно, следует избегать[357]. У пациентов, перенесших ЛОР-операции, тотальная внутривенная анестезия ремифентанилом и пропофолом обеспечивала более быстрое, чем после альфентанила с пропофолом, восстановление дыхания после коротких хирургических процедур[358].

Оптимальные пропофол-опиоидные концентрации, которые обеспечивают адекватную анестезию и быстрый выход из нее, определялись при помощи компьютерного моделирования. Оптимальная концентрация пропофола убывает в ряду фентанил > альфентанил > суфентанил>> ремифентанил. Более короткое контекст-чувствительное время позволяет вводить большее количество опиоидов (и меньше пропофола) во время анестезии, не пролонгируя эффекты опиоидов.

Поддерживающая инфузия может варьировать в зависимости от состояния пациента и хирургических раздражителей. Вначале рекомендуется вводить пропофол (от 75 до 125 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$) и альфентанил (от 1,0 до 2,0 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$). Инфузия средств должна быть прекращена за 10-20 *мин* до конца, если в анестезии используется и N_2O. В противном случае инфузия пропофола должна быть прекращена за 5-10 *мин* до предполагаемого пробуждения пациента. Скорость инфузии альфентанила не должна быть ниже чем 0,25-0,5 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$, до тех пор, пока операция не будет завершена. Анализ многоцентровой оценки показал, что у пациентов при плановых операциях в стационаре ремифентанил, вводимый в дозе 1,0 *мкг/кг* внутривенно, затем в инфузии 1,0 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$ в сочетании с пропофолом 75 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$, эффективно контролировал реакции на интубацию трахеи[346]. Кроме того, было рекомендовано после интубации снижать скорость инфузии ремифентанила до 0,25-0,40 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$.

Мидазолам-опиоидная комбинация также может полностью обеспечить анестезию. Тем не менее сопоставимых выгод мидазолам-альфентаниловой тотальной внутривенной анестезии по сравнению с пропофол-альфентаниловой не было обнаружено, даже с флумазенилом, устраняющим действие бензодиазепинов[359].

Методы тотальной внутривенной анестезии особенно полезны, когда поставлена под угрозу доставка ингаляционных средств. Следуя целям сбалансированной анестезии, сочетая современные опиоиды и другие средства, используя инфузионные насосы и имея более глубокое понимание фармакокинетики, врачи могут успешно выполнять различные методы тотальной внутривенной анестезии. Приблизительные дозы опиоидов и скорости инфузии для тотальной внутривенной анестезии перечислены в Табл. 27-7.

Анестезия на основе опиоидов (высокие дозы) для кардиохирургии

В методах анестезии, основанных на опиоидах, они могут быть использованы в качестве основного или единственного анестетика. Анестезия с применением высоких доз опиоидов была внедрена в качестве метода бесстрессовой анестезии для операций на сердце (см. также Гл. 60). Однако популярность анестезии с высокими дозами опиоидов снизилась даже в кардиоанестезиологии, из-за ряда факторов, в числе которых отсутствие доказательств, обосновывающих какие-либо значительные преимущества использования больших доз опиоидов, и дополнительная стоимость лекарств; кроме того, большие дозы опиоидов, особенно фентанила, противоречат стремлению к быстрому восстановлению кардиохирургических больных после анестезии[212,360]. Тем не менее опиоиды, особенно введенные непрерывной инфузией, по-прежнему остаются

Табл. 27-7 Приблизительные нагрузочные (болюсные) дозы опиоидов, скорость поддерживающей инфузии и добавочные дозы для поддержания общей внутривенной анестезии

	Нагрузочная Доза (*мкг/кг*)	Скорость поддерживающей инфузии	Добавочные болюсы
Алфентанил	25-100	0,5-2 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*	5-10 *мкг/кг*
Суфентанил	0,25-2	0,5-1,5 *мкг×кг$^{-1}$×ч$^{-1}$*	2,5-10 *мкг*
Фентанил	4-20	2-10 *мкг×кг$^{-1}$×ч$^{-1}$*	25-100 *мкг*
Ремифентанил	1-2	0,1-1,0 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*	0,1-1,0 *мкг/кг*

Из Bailey PL, Egan TD, Stanley TH: Intravenous opioid anesthetics. *B* Miller RD (ed): Anesthesia, 5th ed. New York, Churchill Livingstone, 2000, p 335

одними из наиболее эффективных анестетиков для пациентов, перенесших сердечные или другие обширные операции. Впервые анестезия с высокими дозами опиоидов была выполнена с использованием морфина. А фентанил и суфентанил были рекомендованы позже.

В попытке снизить стоимость сердечных операций, стали популярны разработанные ускоренные программы. Engoren и соавт. сообщили, что более дорогие и короткодействующие суфентанил и ремифентанил приводят к столь же быстрой экстубации, короткому койко-дню и близким затратам, что и фентанил, а потому любой из этих препаратов может быть рекомендован для «быстрой» (fast track) кардиохирургии[361].

Фентанил

Для фентаниловой анестезии были использованы различные методики[360,362]. Быстрые или медленные болюсные инъекции фентанила колеблются от 5 до 75 *мкг/кг*. Эти дозы создают плазменную концентрацию фентанила (от 10 до 30 *нг/мл*), которая, как правило, является достаточной для обеспечения стабильности гемодинамики в течение индукции/интубации. Скорость непрерывной инфузии фентанила для сердечной хирургии колеблется от 0,1 до 1,0 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$* в периоде до или в течение ИК. Высокие дозы фентанила также оказались эффективными и безопасными в детской кардиохирургии. Отмечено, что у младенцев и детей младшего возраста на открытых кардиохирургических операциях введение фентанила 25-50 *мк/кг* в сочетании с изофлураном 0,2% до 0,4%, было достаточно для притупления гемодинамических и ответных стресс-реакций в периоде ИК и до него (Рис. 27-26)[363]. С другой стороны, было показано, что высокие дозы фентанила 75-100 *мкг/кг*, вызывают длительное подавление функции NK- клеток[364]. По сообщениям, 57 из 59 приемлемых пациентов были успешно экстубированы через 34±14 минут после прекращения введения фентанила (общая доза, 127±64 *мкг/кг*) при ревенсивном введении налоксона (общая болюсная доза 3,4±2,6 *мкг/кг*) и полностью восстановились без вентиляционной поддержки под продолжающейся инфузией налоксона в течение 11±7 *ч*[365]. Судя по этим результатам, предположено, что инфузия налоксона с индивидуально подобранными дозами титрования облегчает использование анестезии высокими дозами опиоидов, сохраняя преимущества такой анестезии. Недавно было показано, что у пожилых людей высокие дозы фентанила (50 *мкг/кг*) не приводят к разнице в частоте послеоперационной когнитивной дисфункции через 3 или 12 месяцев после коронарного шунтирования, в то же время низкие дозы (10 *мк/кг*), потребовавшие более короткой вентиляции после операции, могут способствовать более высокой частоте развития послеоперационной когнитивной дисфункции через 1 неделю после операции[366].

Альфентанил

Большие дозы альфентанила были применены при индукции в анестезию в кардиохирургии[367]. Для индуцирования анестезии могут быть использованы большие дозы альфентанила (150 *мкг/кг*) без тиопентала или с ним. В то же время другие исследователи утверждают, что по крайней мере у молодых, здоровых взрослых только один альфентанил не может обеспечить надежную анестезию[85]. Во время операций на сердце была использована непрерывная инфузия алфентанила (2-12 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*), поддерживающая концентрацию его в плазме от умеренной до очень высокой (<3000 *нг/мл*). Энтузиазм по поводу методов анестезии с высокими дозами альфентанила ограничивается количеством (и стоимостью) необходимого препарата и предположениями, что анестезия с альфентанилом при операции на сердце является неадекватной, так как с ней связано больше побочных сердечно-сосудистых эффектов, чем с фентанилом и суфентанилом. Более умеренные дозы альфентанила в комбинации с седативно-снотворными, такими как пропофол, были успешно использованы для сердечной анестезии[368].

Суфентанил

Преимущества высоких доз суфентанила включают более быструю индукцию, приглушение или устранение эпизодов гипертензии, большее сокращение работы левого желудочка и больший сердечный выброс, более стабильную гемодинамику во время операции и после нее[369]. Индукционные дозы суфентанила в диапазоне 2-20 *мкг/кг* вводили болюсно или инфузией в течение 2-10 *мин*. Общие дозы суфентанила в методах высоких доз обычно варьируют в пределах от 15 до 30 *мкг/кг*, но у пациентов, получивших в премедикации лоразепам, каких-либо дополнительных преимуществ с точки зрения гемодинамического контроля или признаков ЭЭГ увеличение дозы суфентанила от 3 до 15 *мкг/кг* для индукции в анестезию не обнаружило[370]. Считалось, что ригидность мышц во время вводного наркоза с высокими дозами опиоидов является причиной трудной вентиляции с маской. Тем не менее, было показано, что трудности вентиляции во время вводного наркоза с суфентанилом 3 *мкг/кг* связаны с закрытием верхних дыхательных путей на уровне голосовых связок или выше них[371].

Заметное влияние на требуемое количество суфентанила оказывают добавки, вводимые одновременно с ним. Для операций на коронарных артериях индукцию в анестезию осуществляли суфентанилом (0,4±0,2 *мкг/кг*) и суммарной дозой для поддержания (2,4±0,2 *кг/кг*) в сочетании с пропофолом (1,5±1 *мкг/кг* для индукции и общей дозе 32±12 *мкг/кг*). Интересно, что суфентанила потребовалось в три раза больше, когда вместо пропофола был использован мидазолам[372]. Этомидат в сочетании с опиоидами может обеспечить отличные условия анестезии с минимальными гемодинамическими изменениями. Индукция анестезии суфентанилом (0,5-1,0 *мкг/кг*) и этомидатом (0,1-0,2 *мг/кг*) чаще всего определяет стабильность гемодинамики. При сбалансированной анестезии поддержание ее инфузией суфентанила (1,0-2,0 *мкг ×кг$^{-1}$×ч$^{-1}$*) позволяет достичь преимуществ анестезии, основанной на опиоидах, а также избежать их длительного действия в послеоперационном периоде.

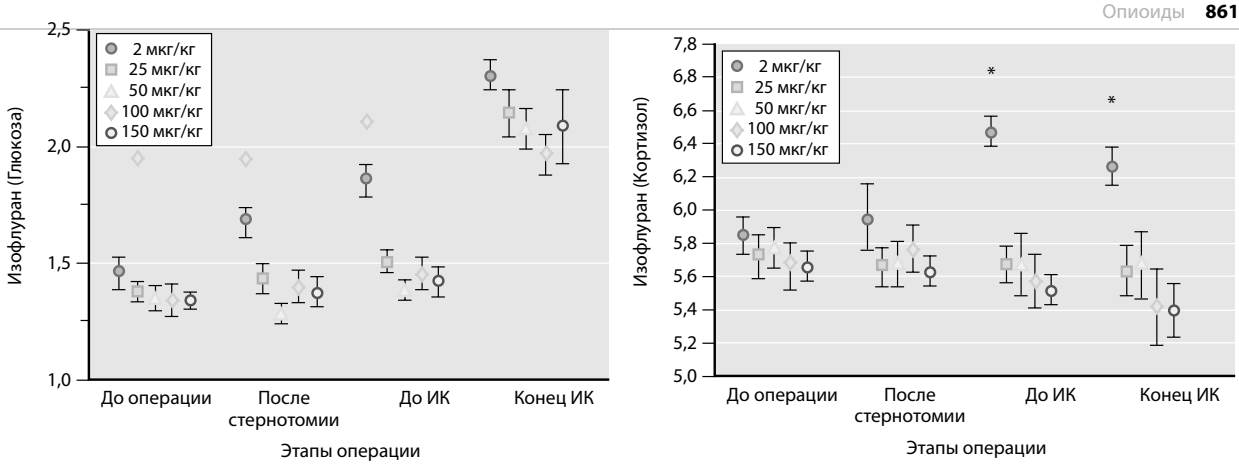


Рис. 27-26 Подавление ответов на стресс в фазе, предшествующей ИК, при операциях на открытом сердце у младенцев и детей младшего возраста комбинацией фентанила с низкими концентрациями изофлурана (0,2%-0,4%): средние ln (±SE) (глюкозы) слева или (кортизола) справа в сравнении по этапам хирургической операции для каждой дозы фентанила. Величины для группы с 2 *мкг/кг*, обозначенные звездочками, были значительно выше (P<0,01), чем в других группах. ln – натуральный логарифм. *(Из Benthuysen JL, Foltz BD, Smith NT, et al: Prebypass hemodynamic stability of sufentanil-O_2, fentanyl-O_2, and morphine-O_2 anesthesia during cardiac surgery: A comparison of cardiovascular profiles. J Cardiothorac Anesth 12:749-757, 1988.)*

Ремифентанил

Ремифентанил был использован в кардиоанестезиологии[318].

Было показано, что индукция ремифентанилом в дозе 2 *мкг/кг* и пропофолом и поддержание анестезии ремифентанилом 0,25 или 0,5 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$* обеспечивают достаточную анестезию при минимальном инвазивном коронарном шунтировании с быстрым пробуждением и экстубацией трахеи (Рис. 27-27)[373]. Kazmaier с колл. сравнили высокие дозы ремифентанила (2,0 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*) и его инфузию (0,5 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*) в сочетании с пропофолом (контролируемая инфузия, нацеленная на поддержание концентрации в плазме 2,0 *мкг/мл*) у пациентов, подвергаемых плановому аортокоронарному шунтированию[374]. В результате было выявлено, что высокие дозы ремифентанила снижают индекс ударного объема, частоту сердечных сокращений, среднее артериальное давление, коронарный кровоток и поглощение кислорода в миокарде и что эти эффекты не отличаются от тех, которые получены при ремифентанил-пропофоловой анестезии. Geisler с колл. изучали эффективность и безопасность высоких доз ремифентаниловой анестезии у пациентов при операциях коронарного шунтирования[375]. Было показано, что продолженная инфузия ремифентанила от 1,0 до 2,0 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$* в сочетании с пропофолом 3 *мг×кг$^{-1}$×ч$^{-1}$* обеспечивает глубокое подавление реакций на хирургические раздражители у большинства пациентов, но при этом отмечена высокая частота мышечной ригидности, когда ремифентанил был использован для индукции в анестезию. Они пришли к выводу, что какого-либо очевидного преимущества в скорости запуска инфузии ремифентанила выше 1,0 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$* не было и что ремифентанил не подходит для использования в качестве единственного средства для индукции.

Другие способы применения опиоидов

Трансдермальная лекарственная система

Для трансдермальной доставки лекарственного средства, как правило, требуется высокая растворимость в воде и масле, низкий молекулярный вес, высокая активность и отсутствие раздражения или слабое раздражение кожи. Фентанил существует в трансдермальных терапевтических системах (ТТС). Потенциальными преимуществами трансдермальной доставки фентанила являются отсутствие метаболизма первого порядка препарата в печени, улучшение уступчивости пациентов, удобство и комфорт, а также постоянство обезболивания. Дозы ТТС фентанила включают в себя 20, 50, 75 и 100 *мкг/ч*, а уровни в крови достигают от менее 1,0 до 2,0 *нг/мл*, хотя была отмечена значительная изменчивость данных[376]. Было проведено сравнение фармакокинетики трансдермально введенного фентанила (50 *мкг/ч*) у 10 молодых взрослых пациентов (25-38 лет) и у 8 пожилых (64-82 лет)[377]. Было показано, что средний полупериод времени (время для удваивания плазменной концентрации после приложения пластыря) составил, 4,2 и 11,1 *ч*, и средняя максимальная концентрация в плазме была 1,9 и 1,5 *нг/мл* в группе более молодых и группе пожилых соответственно. Никаких различий во времени, при котором отмечалась максимальная концентрация в плазме, или период полувыведения после удаления пластыря не было. Повышение температуры тела ускоряет либо высвобождение фентанила из пластыря, либо распространение его из подкожного жирового депо. Portenoy и колл. показали, что установление концентрации в сыворотке достигается путем многократного применения ТТС фентанила и что видимое удлинение периода полужизни после удаления и повторного применения ТТС фентанила предположительно происходит из-за продолжающегося поглощения из подкожного депо (Рис. 27-28)[378].

Результаты клинических испытаний с использованием трансдермальной системы фентанила для послеоперационного обезболивания продемонстрировали высокую частоту выраженного угнетения дыхания, поэтому этот способ для применения не рекомендован[376].

При онкологической боли ТТС с фентанилом открывает альтернативу пероральному морфину, а в ряде испытаний продемонстрирована его эффективность и переносимость[379]. Полезность этого способа лечения хронической боли при доброкачественных опухолях еще предстоит подтвердить в контролируемых исследованиях. В общем, ТТС фентанила производит те же побочные эффекты, что и другие опиоиды, в основном, седативный эффект, тошноту, рвоту, запоры. По сравнению с пероральным морфином ТТС фентанила вызывает меньше побочных эффектов желудочно-кишечного тракта. Риск гиповентиляции у онкологических больных сравнительно низкий. Суфентанил и бупренорфин также могут быть пригодны для трансдермальной доставки, но клинических результатов такого применения пока нет.

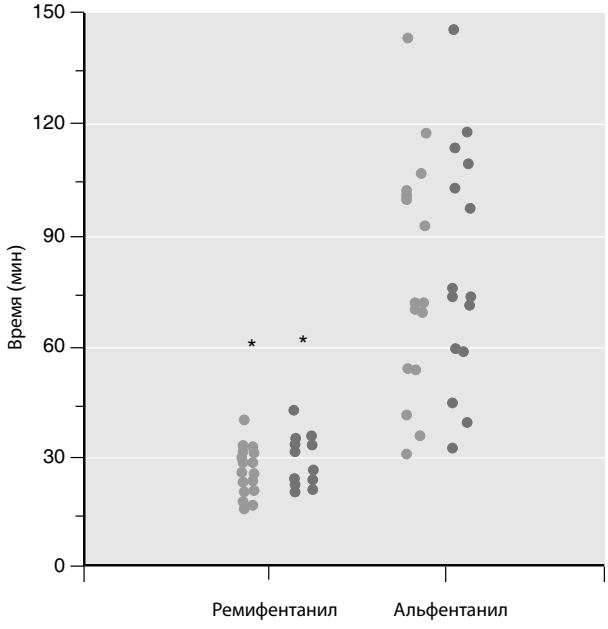


Рис. 27-27 Время пробуждения (*зеленые кружочки*) и экстубации (*голубые кружочки*) пациентов, перенесших минимально инвазивное прямое коронарное шунтирование, после внутривенной анестезии ремифентанилом с пропофолом или альфентанилом с пропофолом. *(Из Ahonen J, Olkkola KT, Verkkala K, et al: A comparison of remifentanil and alfentanil for use with propofol in patients undergoing minimally invasive coronary artery bypass surgery. Anesth Analg 90:1269-1274, 2000.)*

Трансдермальный морфин полезен, только если прикладывается к деэпителизированной коже.

Электрофорез

Электрофорез является методом, с помощью которого прохождение лекарственного средства через кожу усиливается внешним электрическим током. Клинически значимые дозы морфина и фентанила могут быть доставлены электрофоретическим путем.[380]

Электрофоретическая трансдермальная система гидрохлорида фентанила, являющаяся новой системой для контролируемой пациентом аналгезии, была одобрена в США и Европе для управления острой, умеренной и сильной послеоперационной болью[381]. Эта система позволяет пациентам самостоятельно управлять запрограммированными дозами фентанила неинвазивным способом за счет использования технологии электрофореза. Для оценки эффективности и безопасности контролируемого пациентом фентанила (инфузии 40 *мкг* в течение 10-ти минутного периода) в сравнении со стандартным внутривенным морфином для КПА (1 *мг* струйно каждые 5 *мин,* максимум 10 *мг/ч*) было выполнено проспективное рандомизированное контролируемое исследование в параллельных группах[382]. Результаты показали, что фентаниловая электрофоретическая трандермальная система может обеспечить контролирование боли, эквивалентное стандартному КПА морфином, с одинаковой частотой нежелательных опиоидных явлений. Фентаниловая электрофоретическая трандермальная система может открыть ряд клинических преимуществ по сравнению с существующими методами КПА[381]. Этот метод доставки лекарств позволяет избежать риска осложнений, связанных с иглами (травмы и инфекций), а запрограммированная электроника устраняет возможность ошибок ручного программирования и чрезмерной дозировки. Кроме того, компактный размер системы может обеспечить бóльшую мобильность пациентов после операции. Контролируемая пациентом фентаниловая электрофоретическая трандермальная система потенциально может стать ценным вариантом лечения острой послеоперационной боли.

Трансмукозная доставка лекарств

Подобно трансдермальной доставке лекарств, доставка через слизистую ротоглотки и носоглотки устраняет метаболизм первого прохождения через печень (препараты попадают прямо в большой круг кровообращения) и улучшает комфорт пациента, его удобство и коммуникабельность.

Бупренорфин, мощный синтетический аналог морфина со смешанными опиоидными свойствами агониста-антагониста и длительным полупериодом действия, легко всасывается из слизистой ткани подъязычной области. Часть препарата, которая проглатывается, почти полностью метаболизируется в печени, и лишь малая доля его при проглатывании может достигнуть большого круга кровообращения. Системная биодоступность после подъязычного бупренорфина – примерно 50%, в сравнении после с его внутривенным введением. В нескольких исследованиях показано, что сублингвальный бупренорфин (0,4 *мг*) в сравнении с обычным внутримышечным морфином или меперидином обеспечивает сопоставимое и удовлетворительное обезболивание[383].

Первые опыты с защечной формой морфина для послеоперационного обезболивания были многообещающими. Однако у женщин, перенесших хирургические процедуры в нижней части живота, защечный морфин существенно не уменьшил послеоперационное потребление петидина по сравнению с плацебо, и все пациенты, получавшие морфин защечно, сообщили о привкусе, который сократил приемлемость такой формы его применения[384]. Низкая растворимость морфина в липидах делает его маловероятным кандидатом для эффективного поглощения через слизистую. Опиоиды с высокой растворимостью в липидах, такие как бупренорфин, фентанил и метадон, более эффективно поглощаются сублингвально, чем те, у которых растворимость в липидах такая же низкая, как у морфина.

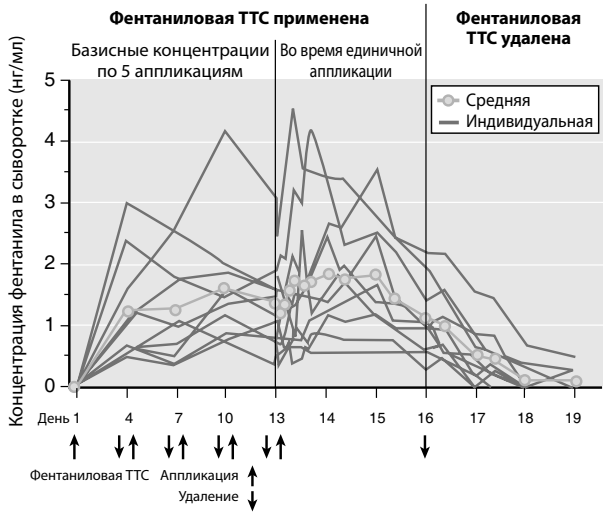


Рис. 27-28 Индивидуальный и средний (SE) сывороточный профиль концентрации по времени фентанила, измеренный у 10 пациентов в течение пяти последовательных аппликаций фентаниловой трансдермальной терапевтической системы (ТТС). *(Из Portenoy RK, Southam MA, Gupta SK, et al: Transdermal fentanyl for cancer pain. Repeated dose pharmacokinetics. Anesthesiology 78:36-43, 1993.)*

Цитрат фентанила для перорального введения через слизистую оболочку представляет собой твердую дозированную форму фентанила, добавленного в подслащенной ромб на палочке. Часть фентанила всасывается через слизистую оболочку полости рта, а остальное поглощается и всасывается через желудочно-кишечный тракт. Проглоченный фентанил имеет низкую биодоступность из-за печеночного метаболизма первого прохода. Рекомендуемые дозы от 5 до 20 *мкг/кг*.[385,386] Чтобы получить максимальный эффект, оральный трансмукозный цитрат фентанила – (ОТФЦ) следует вводить примерно за 30 *мин* до операции (или болезненной процедуры). Пик плазменной концентрации после введения его при 2,0 ± 0,5 *нг/мл* от 15 до 30 *мин* после введения, а затем снижается до менее 1 *нг/мл/ч*[387]. В отличие от трансдермального фентанила, ОТЦФ не оставляет значительного депонирования в ткани слизистой оболочки после ее удаления. Системная биодоступность ОТФЦ составляет 50%, и эта цифра отражает как щечное, так и желудочно-кишечное всасывание. Биодоступность ОТФЦ такая же, как у бупренорфина (55%), но значительно больше, чем биодоступность защечной формы морфина и других опиоидов с низкой растворимостью в липидах. Egan и партн. показали, что фармакокинетика ОТФЦ не изменяется при повторном дозировании и что снижение концентрации в плазме было таким же быстрым, как и при внутривенном введении (Рис. 27-29)[388].

Как сообщалось, предоперационная ОТФЦ эффективна для послеоперационного обезболивания по поводу тонзилэктомии у детей[389]. Однако она может вызвать рвоту и угнетение дыхания после операции. Этот метод также оценен как крупное достижение в лечении онкологической боли[390]. ОТФЦ, возможно, является идеальным прорывом в лечении раковой боли, потому что фентанил быстро всасывается из ОТФЦ, и пациенты могут легко самостоятельно его использовать.

Также была исследована доставка опиоидов через слизистую оболочку носа. На добровольцах были выполнены фармакокинетические исследования фентанила, альфентанила, суфентанила, буторфанола, оксикодона и бупренорфина[391]. Среднее время для достижения максимальной концентрации в сыворотке составило от 5 до 50 *мин*, в то время как биологическая ценность варьировала от 46% до 71%. Были изучены также фентанил, петидин и буторфанол для послеоперационной боли. Среднее время развития аналгезии варьировало от 12 до 22 *мин*, и время пика эффекта – от 24 до 60 *мин*. Буторфанол трансназально обеспечивает превосходное и более длительное обезболивание, чем те же дозы вводимые внутривенно для лечения послеоперационной боли после кесарева сечения[392]. КПА (контролируемая пациентом аналгезия) с интраназальным фентанилом продемонстрировала свою эффективность для управления послеоперационной болью[393]. Побочные эффекты интраназального суфентанила у детей включают снижение вентиляционного комплайенса (податливости) (ригидность грудной стенки), гипоксемию, нарушение ручной вентиляции, а также тошноту и рвоту[394,395]. Представляется, что трансназальный подход в доставке лекарств для снятия боли заслуживает дальнейших исследований. Улучшения устройств носовых опрыскивателей и опиоидных препаратов могут улучшить клинические результаты.

Через 15 *мин* после ингаляции фентанила (300 *мкг*) уровень его в плазме был равен 0,1 *нг/мл*, а обезболивание – непропорционально выше ожидаемого.[396] Липосомно инкапсулированный фентанил, вводимый ингаляционным путем, также показал, что неинвазивный путь введения обеспечивает быстрый подъем и длительное поддержание концентрации фентанила в плазме.[397] Вдыхание распыляемого фентанилцитрата значительно улучшает восприятие пациентом дыхания, частоту дыхания и насыщение кислородом у смертельно больных раком пациентов[398]. Это недорогое и легкодоступное лечение может предоставить существенное облегчение одышки в конце жизни. Появление специализированной и эффективной легочной системы доставки лекарственных средств способствовало оценке ингаляционных форм опиоидов, таких как морфин и фентанил, в управлении тяжелой болью, связанной с хирургией или злокачественными заболеваниями[399].

Слизистая оболочка прямой кишки – еще одно место для доставки лекарственных средств через слизистую. Биодоступность 30 *мг* сульфата морфина в форме свечей с контролируемым высвобождением была значительно выше, чем 30 *мг* перорально контролируемого высвобождения из таблеток морфина сульфата, что может быть результатом частичного предотвращения печеночной биотрансформации при ректальном введении[400]. Форма гидрогеля ректального морфина также может быть полезна для премедикации и обезболивания в педиатрии[401].

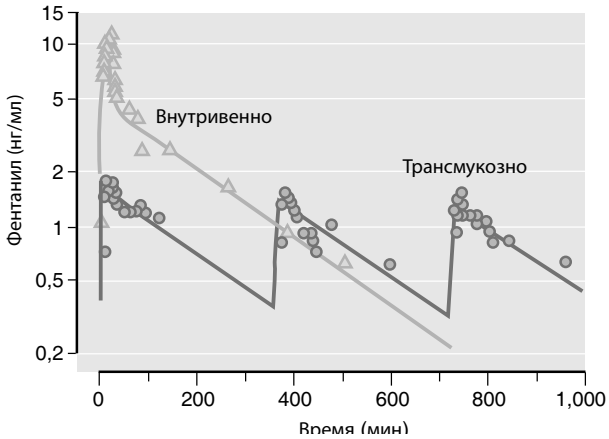


Рис. 27-29 Типичный результат зависимых от времени изменений плазменной концентрации фентанила после применения орального трансмукозного цитрата фентанила (ОТФЦ) и внутривенного введения фентанила. *(Из Egan TD, Sharma A, AshburnMA, et al: Multiple dose pharmacokinetics of oral transmucosal fentanyl citrate in healthy volunteers. Anesthesiology 92:665-673, 2000.)*

Пероральное контролируемое медикаментозное лечение

Несмотря на высокий метаболизм первого прохождения опиоидных аналгетиков, морфин был формулирован в оральные таблетки с замедленным высвобождением и оценивался для премедикации, для послеоперационной аналгезии и в качестве аналгетика при хронической раковой боли. Таблетки с замедленным высвобождением морфина обеспечивают ненадежный предоперационный седативный эффект и облегчение послеоперационных болей, возможно, из-за задержки времени начала пика его эффектов (от 3 до 5 *ч*), которое может быть увеличена за счет нарушения опорожнения желудка и всасывания из тонкой кишки. Было показано, что таблетки с замедленным высвобождением морфина являются отличным выбором в качестве обезболивающего средства хронической боли при раке[402].

Было показано, что контролируемое высвобождение оксикодона, который вводили каждые 12 *ч* в течение не более 7 дней, обеспечивает адекватный контроль боли у пациентов, подвергшихся абдоминальным, ортопедическим или гинекологическим операциям[403]. Относительную обезболивающую силу одной дозы орального оксикодона с контролируемым высвобождением (20 или 40 *мг*) и пероральные формы морфина с контролируемым высвобождением (45 или 90 *мг*) сравнили в рандомизированном двойном слепом исследовании у женщин с умеренной и сильной болью после полостной гистерэктомии[404]. Контролируемое высвобождение оксикодона в дозе 20 или 40 *мг* было сопоставимо с контролируемым высвобождением морфина в дозах 45 и 90 *мг,* соответственно, в общем и в пике обезболивающего действия, тем самым указывая, что оральный оксикодон с контролируемым высвобождением был вдвое активнее, чем регулируемый морфин в той же форме. Рандомизированное двойное слепое перекрестное исследование показало, что оксикодон с контролируемым высвобождением столь же безопасен и эффективен в лечении раковой боли, как и морфин с контролируемым высвобождением[405].

Другие опиоидные агонисты

Кодеин (метидморфин), мощность которого составляет половину от мощности морфина, имеет высокое соотношение орально-парентеральной активности (2:3), а период полужизни его в плазме от 2 до 3 *ч*. Кодеин вызывает аналгезию от легкой до умеренной и обладает сильными свойствами в подавлении кашля после перорального приема. CYP2D6 является ферментом, ответственным за *O*-деметилирование кодеина в морфин[406]. Внутривенное введение кодеина не одобрено и не рекомендовано, так как оно вызывает серьезную гипотензию[407].

Гидроморфон структурно относится к морфину, но примерно в 5-10 раз сильнее его. Обезболивание после гидроморфона длится от 4 до 5 *ч*[408]. Показано, что эффекты гидроморфона существенно отличаются от тех, которые вызывает героин[409]. Гидроморфон был использован как при острых, так и хронических болевых состояниях у взрослых и детей[410]. Было сообщено, что КПА (контролируемая пациентом аналгезия) гидроморфоном обеспечивала адекватное послеоперационное обезболивание с улучшением настроения и что он может быть альтернативой КПА морфином[411].

Леворфанол является опиоидным агонистом морфинановой серии с длительным (12-19-часовым) периодом полужизни. Он в пять раз сильнее морфина, и соотношение мощности при внутримышечном и оральном введении составляет 1:2. Леворфанол может быть особо полезен для пациентов с хронической болью, у которых развилась толерантность к морфину, вероятно, из-за разницы в активности опиоидных рецепторов. Обезболивание, производимое леворфанолом, опосредуется его взаимодействием с μ-, δ- и κ-опиоидными рецепторами. Леворфанол является также антагонистом NMDA-рецепторов. Длительный период полувыведения препарата увеличивает вероятность лекарственной аккумуляции[412].

Метадон эквивалентно эффективен морфину, но действие его длительнее, чем у морфина. Полувыведение из плазмы метадона очень длительное и изменчивое (от 13 до 100 *ч*). Несмотря на это свойство, многие пациенты нуждаются в его дозе каждые 4-8 *ч* для поддержания обезболивающего действия. Клинически его в основном применяют для предотвращения симптомов отмены опиоидов и лечения хронической боли. Было показано, что внутривенная доза метадона (20 *мг*), которая является эффективной для послеоперационной боли, также подходит для индукции в анестезию в сочетании с этомидатом и что метадон имеет потенциальную возможность вызвать выброс гистамина[413].

Оксиморфон является полусинтетическим опиоидным агонистом, который специфичен для μ-опиоидных рецепторов и одобрен для лечения как острых, так и хронических болей. Из-за выраженного метаболизма в печени, пероральный прием оксиморфона противопоказан пациентам с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью[414].

Оксиморфон структурно связан с морфином, почти в 10 раз сильнее морфина и имеет аналогичную продолжительность действия. Было показано, что у пациентов с острой послеоперационной болью от умеренной до сильной пероральный прием с немедленным высвобождением оксиморфона 10, 20 или 30 *мг* обеспечивал значительное дозозависимое обезболивание в сравнении с плацебо и что это обезболивание поддерживалось в течение нескольких дней с профилем безопасности, сравнимой с немедленным высвобождением оксикодона[415].

Пиритрамид – синтетический опиоид, структурно связанный с меперидином, который лишен каких-либо свойств вызывать рвоту, используется в ряде европейских стран для послеоперационного обезболивания [416]. Фармакокинетический анализ показал, что пиритрамид широко распространяется и медленно выводится, и рекомендуется вводить его периодически болюсно[417].

Трамадол является синтетическим 4-фенил-пиперидиновым аналогом кодеина с двойным механизмом действия. Трамадол стимулирует μ-рецептор и в меньшей степени δ- и κ-опиоидные рецепторы, и, как трициклические антидепрессанты, он также активирует спинальное торможение боли путем ингибирования обратного захвата норадреналина и серотонина[418]. Есть предположения, что трамадол может напрямую вызывать выброс серотонина[419].

Мощность трамадола составляет от одной пятой до одной десятой мощности морфина. Сообщалось, что у крыс трамадол снижал МАК изофлурана и этот эффект был налоксонозависимым[420]. Было показано, что при внутривенном введении трамадол вызывал эффективное обезболивание после торакотомии[421].

Аналгетические дозы трамадола могут привести к меньшему угнетению дыхания, отчасти из-за его действия, не опосредованного опиоидными рецепторами,[422] и он имеет минимальное воздействие на двигательную функцию желудочно-кишечного тракта[423]. Есть сообщения о возникновении судорог у пациентов, получающих препарат. Следует соблюдать осторожность при комбинации трамадола с ингибиторами МАО, нейролептиками и другими препаратами, которые снижают порог судорожной готовности. Было высказано мнение, что трамадол имеет местноанестезирующие свойства на периферические нервы, если используется только он[424]. Трамадол добавляют к лидокаину для внутривенной региональной анестезии, что обеспечивает более короткое время до начала сенсорной блокады[425].

Самеридин обладает как местными анестетическими, так и опиоидными свойствами. При артроскопических операциях на коленных суставах пациентам вводили

самеридин интратекально, что обеспечивало клинически адекватную анестезию[426]. Самеридин, вводимый в больших дозах внутривенно, угнетает дыхательную вентиляцию и гиперкапнический вентиляторный ответ, в то время как меньшие дозы не вызывали клинически значимых эффектов.[427,428]

M6G является мощным метаболитом морфина. В отличие от морфина M6G не метаболизируется, а выводится из организма через почки и проявляет энтерогепатическую цикличность, поскольку он является субстратом для транспортировки белков с множественной лекарственной резистентностью в печени и кишечнике[429]. M6G проявляет задержку в своем обезболивающем эффекте (период полужизни в крови от 4 до 8 *ч*), которая частично связана с замедлением прохождения его через гематоэнцефалический барьер и распределением в головном мозге. У людей активность M6G составляет только половину от морфина. Испытания по использованию M6G в качестве обезболивающего средства не проводились. Osborne и его колл. сообщили, что внутривенное введение 0,50-4 *мг* M6G, показывало эффективность при онкологических болях в течение 2-24 *ч* без появления тошноты и рвоты[430].

Сообщается также, что интратекально введенные M6G в дозе 100 *мкг* и 125 *мкг* обеспечивали отличное обезболивание после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава, такое же по эффективности, как и при интратекальном введении сульфата морфина в дозе 500 *мкг*[431].

Опиоиды – агонисты-антагонисты

Налорфин, первый опиоидный агонист-антагонист, был успешно синтезирован в 1942 г. Weijland и Erickson, и они обнаружили сильный антагонизм почти ко всем свойствам морфина. Несмотря на то, что налорфин, как было установлено, обладает сильным обезболивающим действием, он не подходит для клинического применения из-за его психотомиметических эффектов. Использовался налорфин в более низких дозах как опиоидный антагонист.

Опиоидные агонист-антагонисты обычно получают алкилированием пиперидина азота и добавлением трехуглеродных боковых цепей, таких как пропил, аллил или метил, аллил к морфину. Бупренорфин является частичным агонистом к μ-рецепторам. Другие соединения являются μ-антагонистами и полными или частичными агонистами к-рецепторов. Применение опиоидных агонист-антагонистов реже (но не гарантированно) приводит к злоупотреблению ими, так как они вызывают меньшую эйфорию, с чем связана меньшая физическая зависимость и поведение поиска наркотика.

Данные по дозированию этих соединений приведены в Табл. 27-8. Агонист-антагонисты угнетают дыхание таким же образом, как морфин, но существуют их потолочные эффекты (Табл. 27-9). Воздействия на сердечно-сосудистую систему имеют различия среди этих соединений (Табл. 27-10).

Пентазоцин

Обезболивание, вызываемое пентазоцином, связано, прежде всего со стимуляцией к-рецепторов. Мощность его составляет от половины до одной четверти от мощности морфина. Для обоих воздействий, обезболивания и угнетения дыхания, существует потолочный эффект, который наблюдается после 30 до 70 *мг* пентазоцина. Хотя потенциал для злоупотреблений им меньше, чем у морфина, длительное потребление пентазоцина может привести к физической зависимости. Налорфиноподобные побочные дисфорические эффекты являются обычными, особенно после высоких доз (>60 *мг*) пентазоцина у пожилых людей. Дисфорические эффекты пентазоцина могут быть устранены налоксоном. Пентазоцин угнетает сократимость миокарда и повышает артериальное давление, частоту сердечных сокращений, системное сосудистое сопротивление, давление в легочной артерии и индекс работы левого желудочка. Пентазоцин также увеличивает уровень катехоламинов в крови.

Пентазоцин тормозит опорожнение желудка и продвижение по желудочно-кишечному тракту у крыс, тогда как U50488H, чистый к-агонист, существенно не тормозил эти обе функции[432]. Поэтому возможно предположить, что пентазоцин влияет на функции желудочно-кишечного через механизм, отличный от опиоидных рецепторов. Пентазоцин имеет ограниченное применение, поскольку он связан с высокой частотой послеоперационной тошноты и рвоты, обуславливает ограниченное обезболивание, частично противодействует другим опиоидам и может привести к нежелательным сердечно-сосудистым и психотомиметическим эффектам.

Буторфанол

Буторфанол является агонистом к-рецепторов. Его действие на μ-рецепторы либо антагонистическое, либо частично агонистическое.

Табл. 27-8 Дозировки для опиоидных агонистов-антагонистов и морфина

	Эквианалгетическая внутримышечная доза (*мг*)	Продолжительность аналгезии (ч)	Соотношение эффективности перорального и внутримышечного введения
Морфин	10	4-5	1:6
Бупренорфин	0,3-0,4	>6	1:2*
Буторфанол	2	3-4	—
Налбуфин	10	3-6	1:4-5
Пентазоцин	40	3	1:3

* Соотношение подъязычного и внутримышечного введения

Табл. 27-9 Агонисты-антагонисты вызывают угнетение дыхания по сравнению с морфином*

Препарат	Взаимосвязь угнетения дыхания с дозой
Морфин	Повышается пропорционально дозе
Бупренорфин	Потолочный эффект при дозе 0,15-1,2 *мг* у взрослых
Буторфанол	Потолочный эффект при дозе 30-60 *мкг/кг*
Налбуфин	Потолочный эффект при дозе 30 *мг* у взрослых
Пентазоцин	Потолочный эффект предполагается, но трудно исследуем из-за психомиметических эффектов

* Низкие или средние дозы налоксона быстро устраняют респираторные эффекты, вызываемые терапевтическими дозами всех перечисленных препаратов за исключением бупренорфина

Из Zola EM, McLeod DC: Comparative effects of analgesic efficacy of the agonist- antagonist opioids. Drug Intell Clin Pharm 17:411, 1983

Табл. 27-10 Гемодинамические эффекты агонистов-антагонистов по сравнению с морфином

Препарат	Сердечный выброс	Артериальное давление	Частота сердечных сокращений	Давление в легочной артерии
Морфин	↓	↓	=↓	=↓
Бупренорфин	↓	↓	↓	?
Буторфанол	↑	=↑	=	↑
Налбуфин	↓	=	=↓	=
Пентазоцин	↑	↑	↑	↑

Из Zola EM, McLeod DC: Comparative effects of analgesic efficacy of the agonist-antagonist opioids. Drug Intell Clin Pharm 17:411, 1983

Он в 5-8 раз сильнее морфина и применяется только в парентеральной форме. После внутримышечной инъекции начало его действия наступает быстро, и пик аналгезии наступает в течение 1 *ч*. Несмотря на то, что продолжительность действия буторфанола аналогична таковой у морфина, период полужизни в плазме только от 2 до 3 *ч*.

Хотя буторфанол (10 *мг* в/м) вызывает такую же депрессию дыхания, как и морфин в тех же дозах, однако более высокие дозы дают потолочный эффект. Побочные действия буторфанола включают сонливость, потливость, тошноту и возбуждение ЦНС. Введенный внутривенно в дозе 0,03 или 0,06 *мг/кг* здоровым добровольцам, он не вызывал каких-либо сердечно-сосудистых изменений либо эти изменения были минимальными. Тем не менее, у пациентов с заболеваниями сердца буторфанол вызывает значительное повышение сердечного индекса, конечного диастолического давления левого желудочка и давления в легочной артерии.

Из-за того, что буторфанол снижает МАК для энфлурана лишь в малой доле, он не может служить в качестве анестетика, подобно препаратам, родственным фентанилу. Злоупотребление буторфанолом бывает реже, и потенциал привыкания у него меньше, чем у морфина или фентанила. После буторфанола может возникнуть острый спазм желчевыводящих путей, но повышение давления в желчных протоках происходит в меньшей степени, чем после равносильных доз фентанила или морфина. Введенный трансназально буторфанол показал эффективность для облегчения мигрени и послеоперационной боли.[433]

Бупренорфин

Бупренорфин является производным тебаина, частичным агонистом μ-рецепторов, по структуре схожим с морфином и приблизительно в 33 раза сильнее его. По сравнению с фентанилом, который быстро диссоциирует с μ-рецептором (период полужизни 6,8 *мин*), химическое сродство бупренорфина к μ-рецепторам намного сильнее, и по времени занимает он их гораздо дольше (период полужизни 166 *мин*). Начало действия бупренорфина замедленное, максимальный эффект достигается не раньше, чем через 3 *ч*, и продолжительность действия его длительная (до 10 *ч*). Объем распределения его 2,8 *л/кг* и клиренс 20 *мл/кг/мин*. Метаболиты бупренорфина, бупренорфин-3-глюкуронид и норбупренорфин, значительно слабее его, и их химическое сродство к μ-рецепторам намного ниже.

Субъективные ощущения (напр., эйфория) после бупренорфина схожи с подобными эффектами морфина. Бупренорфин вызывает снижение минутной вентиляции, которая выравнивается после дозы выше, чем 3 *мкг/кг,* на уровне 50% от исходной, в отличие от фентанила, у которого дозозависимое угнетение дыхания приводит к апноэ при дозах, превышающих 2,9 *мкг/кг* (Рис. 27-30)[434].

Бупренорфин успешно используется для премедикации (0,3 *мг* в/м) как аналгетический компонент сбалансированной анестезии (4,5-12 *мкг/кг*) и для послеоперационного обезболивания (0,3 *мг* в/м). Как и другие соединения агонисты-антагонисты, бупренорфин не подходит в качестве единственного анестетика, а его рецепторный кинетический профиль ограничивает его полезность, если применяются другие μ-агонисты. Симптомы опиоидной отмены после прекращения приема буторфанола, применявшегося длительное время, развиваются медленно (5-10 дней).

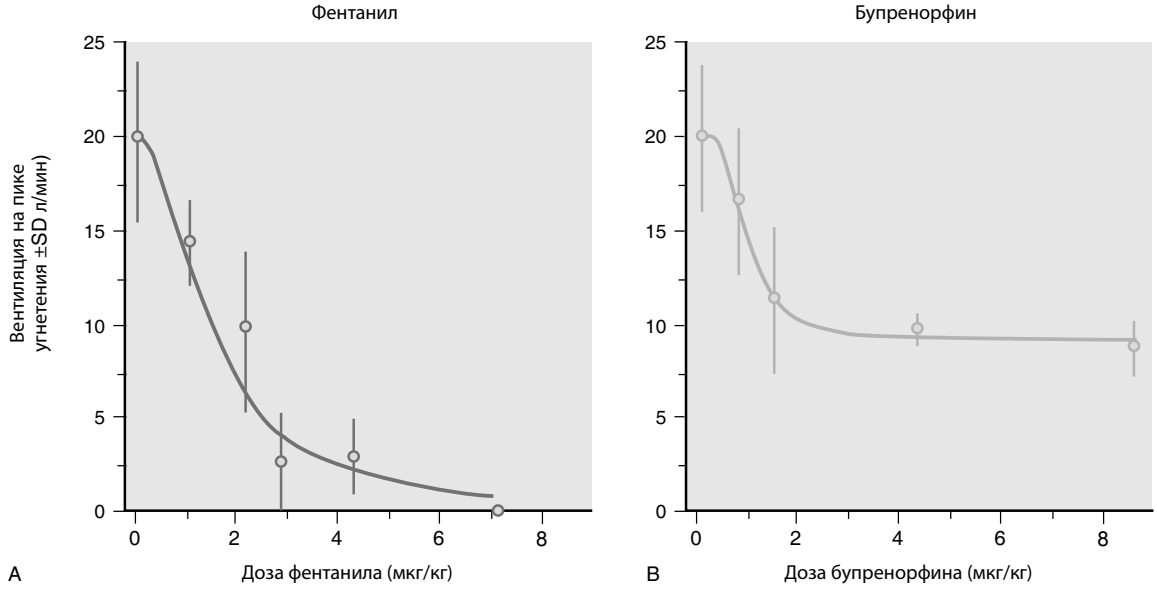


Рис. 27-30 Взаимосвязь дозы-реакции в снижении минутной вентиляции легких, вызываемой фентанилом (**A**) и бупренорфином (**B**). Ответом является пик вентиляторной депрессии на каждую дозу. Линия, проходящая через данные, сходится с уравнением Хилла; 0 *мкг/кг* является плацебо. Данные представлены средними ±SD. *(Из Dahan A, Yassen A,Bijl H, et al: Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats. Br J Anaesth 94:825-834, 2005.)*

Налбуфин

Налбуфин – это опиоидный агонист-антагонист, структурно родственный оксиморфону и налоксону, связывается с μ-рецепторами, а также с κ- и δ-рецепторами. На μ-рецепторы налбуфин действует как антагонист, а на κ-рецепторы – как агонист. Активация супраспинальных и спинальных κ-рецепторов приводит к ограниченной аналгезии, депрессии дыхания и седации. Как и другие агонисты-антагонисты, налбуфин препятствует аналгезии, вызываемой чистыми μ-агонистами. У крыс при совместном введении налбуфина с морфином он дозозависимо блокировал развитие толерантности к морфину и зависимости него без ослабления антиноцицептивного эффекта морфина[435]. Выпускается налбуфин только для парентерального использования. Начало действия налбуфина быстрое (от 5 до 10 *мин*), и продолжается оно долго (3-6 *ч*) из-за длительного периода полувыведения из плазмы (5 *ч*).

Премедикация с налбуфином (0,1 *мг/кг*) пациентам, планируемым на сердечные операции, приводит к седации, снижению тревожности, вызываемое им угнетение дыхания сходно с таким же, как после введения морфина (0,1 *мг/кг*), но он не вызывает каких-либо значительных гемодинамических изменений. Налбуфин (10 *мг*) не вызывал значительных соматических изменений в легочной артерии и давления заклинивания легочных капилляров у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Налбуфин применялся как аналгетическое дополнение для седации сознания в сбалансированной анестезии и как аналгетик для облегчения послеоперационной боли или проблем с хронической болью. Комбинация гидроморфона 0,075 *мг/кг* и налбуфина 0,04 *мг/кг* для послеоперационной пациент-контролируемой эпидуральной аналгезии снижало частоту случаев тошноты и уменьшала потребность катетеризации мочевого пузыря по сравнению с использованием одного только гидроморфона[436]. Было проведено сравнение длительной инфузии налбуфина (0,05-0,1 $мг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$) и фентанила (0,15-0,3 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$) у пациентов, подвергшихся реваскуляризации миокарда[437]. Показано, что налбуфин лишен способности снижать сердечно-сосудистые и гормональные реакции на интубацию трахеи и хирургическое вмешательство. Эти данные привели к выводу, что продолженная инфузия налбуфина не может быть рекомендована для анестезии пациентам, подвергающимся операциям по реваскуляризации миокарда.

Данные проспективного рандомизированного двойного слепого исследования показали, что для профилактики зуда после кесарева сечения, вызванного интратекальным введением морфина, налбуфин (4 *мг* в/в) был так же эффективен, как и ондансетрон (4-8 *мг* в/в)[438]. В некоторых сообщения указывается, что налбуфин обеспечивает быстрое и мощное действие против дрожи, подобное эффекту мепередина[439]. Однако систематизированный количественный обзор рандомизированных контрольных испытаний не подтвердил эти выводы.[440]

Другие соединения

Дизоцин

Дизоцин немного слабее морфина, но действует быстрее его; имеет такую же продолжительность действия и является частичным агонистом μ-рецепторов и, возможно, δ-рецепторов. Побочные эффекты его подобны эффектам морфина. Хотя показано, что вместе с пропофолом и закисью азота он может быть эффективной альтернативой фентанилу во время амбулаторной лапароскопии, с применением дизоцина связана высокая частота послеоперационной тошноты и рвоты, что приводит к увеличению времени пребывания пациента в больнице.[441] У взрослых пациентов, подвергшихся артроскопическим операциям под общей анестезией, дизоцин (5 *мг* в/в) и морфин (5 *мг* в/в) были одинаково эффективны для послеоперационной аналгезии и проявили сопоставимые побочные действия.[442]

Мептазинол

Как указано в сообщениях, мептазинол вызывает минимальное угнетение дыхания из-за его селективного действия на μ_1-(высокое сродство) рецепторы. У пациентов, получавших мептазинол (2,5 *мг/кг*) с барбитуратами, не отмечалось изменений сердечно-сосудистой системы во время интубации трахеи, в то время как у пациентов, получавших фентанил (5 *мкг/кг*), артериальное давление и частота сердечных сокращений значительно возрастали[443]. Ограничивают применение мептазинола для облегчения сильной боли его побочные эффекты (тошнота и рвота).

Опиоидные антагонисты

Налоксон

Опиоидные антагонисты используются клинически для восстановления самостоятельного дыхания у пациентов, если они дышат неадекватно после передозировки наркотиков или после опиоидной анестезии. Кроме того, антагонисты опиоидов могут уменьшить или снять вызванную опиоидами тошноту и рвоту, зуд, задержку мочи, ригидность и спазм желчных протоков, связанные с множеством процедур лечебного использования опиоидов, как, напр., нейроаксиальные методы аналгезии. Сообщалось, что соотношение эффективности налоксона и налбуфина по снятию зуда, вызванного морфином, введенным эпидурально, было приблизительно 40:1[444].

Потребность в использовании морфина у больных, получавших налоксон, была значительно меньше, таким образом наводя на мысль, что налоксон увеличивает аналгезию[445]. Предполагалось, что возможный механизм этого парадоксального эффекта налоксона включает в себя усиление выработки эндогенных опиоидов и регуляции опиоидных рецепторов.

Хотя, как правило, налоксон считается чистым антагонистом опиоидных рецепторов, однако, как показано на крысах, он, как и морфин, давал задержку стула после физиологического раствора или молока[259]. Кроме того, в клеточных культурах высокие дозы налоксона обладает частичной агонистической активностью к μ- и κ-опиоидным рецепторам[446].

Восстановление дыхания налоксоном

В начале 1950-х гг. налорфин и левалорфан были признаны как опиоидные антагонисты. Но, как оказалось, они часто были неприемлемы из-за высокой частоты побочных эффектов, а также из-за неполного антагонистического эффекта. Налоксон был введен в клиническую практику

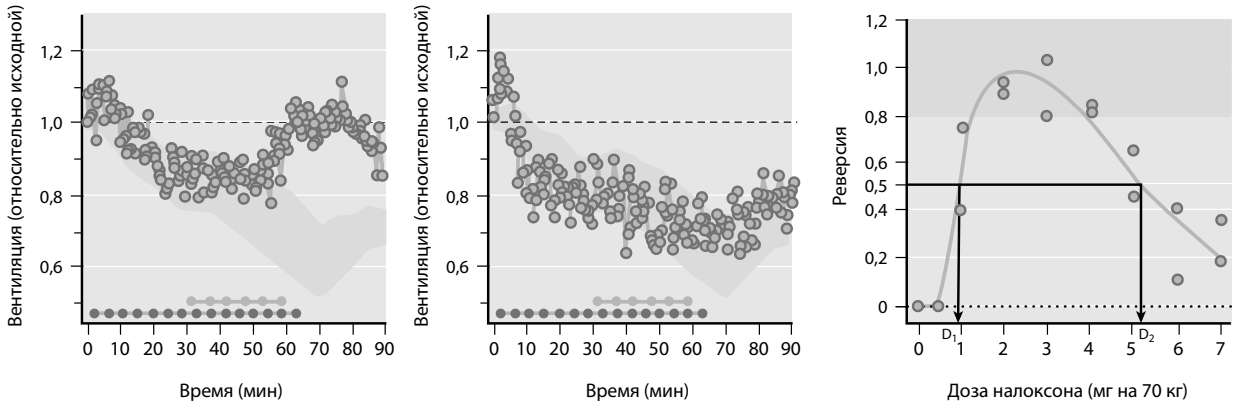


Рис. 27-31 Снятие налоксоном угнетения дыхания, вызванного бупренорфином, зависит от правильного дозового окна налоксона. Респираторная депрессия, вызванная бупренорфином (0,2 *мг*), снималась налоксоном 2 *мг* (**слева**) и 6 *мг* (**в середине**). Светло-голубое поле на фоне является результатами в группе с плацебо, где вводили физиологический раствор вместо налоксона. Темно голубые точки и светло голубые точки отражают соответственно инфузию бупренорфина и налоксона. **Справа** – влияние 0 (плацебо) и от 0,5 до 7 *мг* налоксона на дыхательную депрессию, вызванную 0,2 *мг* внутривенного бупренорфина. *(Из Bp van Dorp E, Yassen A, Sarton E, et al: Naloxone reversal of buprenorphine-induced respiratory depression. Anesthesiology 105:51-57, 2006.)*

в конце 1960-х гг. Имелись сообщения о его побочных эффектах (увеличение частоты сердечных сокращений и артериального давления) и более серьезных осложнений (например, отек легких). Рекомендуемая начальная доза налоксона колебалась от 0,4 до 0,8 *мг.* Начало его действия после внутривенного введения быстрое (от 1 до 2 *мин*), период полужизни и продолжительность его эффекта короткие, примерно, от 30 до 60 *мин*. Если внутривенный доступ недоступен, то налоксон в дозах, аналогичных внутривенным, возможно ввести интратрахеально, где он эффективно всасывается[447].

Вследствие высокого химического сродства и медленной диссоциации бупренорфина от μ-опиоидных рецепторах, снятие угнетения дыхания, вызванного им при помощи налоксона ограничено, так как зависит от дозы бупренорфина и правильного терапевтического окна налоксона (Рис. 27-31)[448]. Поскольку угнетение дыхания, вызванное бупренорфином, может продолжиться дольше действия налоксона введенного болюсно или короткими инфузиями, то для поддержания отмены дыхательной депрессии налоксоном может потребоваться его непрерывная инфузия[448].

Снятия действия опиоидов налоксоном сопровождается увеличением артериального давления и частоты сердечных сокращений и другими существенными гемодинамическими сдвигами, опосредованными некоторыми механизмами, запускающими их. К числу таких механизмов относится боль, быстрое пробуждение и активация симпатической нервной системы, которая не всегда связана с болью.

Когда у пациентов, получающих налоксон для снятия действия агонистов, отмечалась гипотермия из-за интраоперационных потерь тепла, то потребление O_2 и минутная вентиляция могли увеличиваться при этом в два – три раза[449]. Такие метаболические потребности приводят также к напряжению сердечно-сосудистой системы за счет увеличения сердечного выброса. Вдобавок, повышенный уровень гиперкапнии во время такого антагонизма опиоидов приводит к повышению уровня стимуляции сердечно-сосудистой системы в связи с симпатической стимуляцией.

Снятие действия опиоидов может быть особенно опасным у пациентов с феохромоцитомой или хромаффинными опухолями тканей[450]. Однако было также сообщено, что внутривенное введение 10 *мг* налоксона существенно не меняло концентрацию катехоламинов в плазме крови и артериальное давление[451].

Возврат угнетения дыхания после налоксона связан с коротким периодом его полувыведения. «Ренаркотизация» возникает чаще после использования налоксона для снятия эффектов опиоидов длительного действия, таких как морфин. Опиоиды короткого действия, такие как альфентанил, редко представляют опасность ренаркотизации из-за быстрого снижения кривой плазменной концентрации и более слабого сродства к опиоидным рецепторам, чем у фентанила и суфентанила. Несмотря на то, что налоксон активен в отношении к μ-, δ- и κ-рецепторам, все же наибольшее сродство он имеет к μ-рецепторам, которые опосредуют самые мощные эффекты опиоидов, в том числе угнетение дыхания и обезболивание. Тщательное титрование налоксона часто может восстановить адекватное спонтанное дыхание без снятия адекватной аналгезии.

Другие применения налоксона

Как сообщалось, налоксон устраняет эффекты алкоголя, барбитуратов и бензодиазепинов. Однако было также сообщено, что налоксон усиливает анксиолитическое действие бензодиазепинов и барбитуратов у крыс[452]. Не рекомендуется использование налоксона при последствиях передозировки бензодиазепинов и барбитуратов. Хотя и было высказано предположение, что μ-опиоидные рецепторы участвует в антиноцицептивном действии кетамина у мышей[41], однако, как показано, налоксон не оказывал влияния на действие кетамина на вторичную гипералгезию при ожогах у людей[453].

Доказано, что эндогенные опиоиды участвуют в контроле сердечно-сосудистой регуляции при геморрагическом шоке. Введение 10 *мг* налоксона в желудочки головного мозга у крыс приводило к значительному увеличению того объема кровотечения, который необходим для снижения артериального давления от 60 до 40 *мм рт. ст.*[454] При септическом шоке с гипотензией, устойчивой к добавочному введению 1 *л* жидкости, налоксон, инъецированный сначала болюсно 0,03 *мг/кг*, а затем инфузионно со скоростью 0,2 *мг/кг/ч*, значительно увеличивал среднее артериальное давление, но при этом не влиял на выживаемость пациентов[455]. Этот эффект может быть связан с центрально опосредованными увеличением симпатического тонуса и уменьшением парасимпатического,

или антагонизмом эндогенных опиоидов. Тем не менее, клиническое применение налоксона в лечении шока еще предстоит определить, и необходимы дополнительные рандомизированные клинические испытания для оценки его полезности[456].

Сообщалось, что налоксон может уменьшить неврологический дефицит после ишемического или травматического неврологического инсульта у животных[457]. Результаты рандомизированного контролируемого исследования на людях показали, что налоксон (болюсно 5,4 *мг/кг*, затем инфузия 4,0 *мг/кг/ч* в течение 23 *ч*) не улучшал неврологическое восстановление после острого повреждения спинного мозга[458]. Тем не менее, стало известно, что совместное использование дренажа спинномозговой жидкости и налоксона снижало риск возникновения параплегии у пациентов, перенесших торакоабдоминальные операции по поводу аневризмы[459].

Сообщалось также о возможностях налоксона оказывать лечебное действие при тепловом ударе[460] и зуде, вызванном холестазом[461]. Хотя и утверждалось, что налоксон введенный внутривенно, облегчал устойчивые к опиоидам центральные боли после инсульта, результаты двойного слепого исследования привели к выводу, что внутривенно введенный налоксон никакой ценности в борьбе с центральной болью после инсульта не имеет[462].

Другие опиоидные антагонисты

Налтрексон

Налтрексон является антагонистом μ-, δ- и к-опиоидных рецепторов. Его действие более продолжительно, чем у налоксона (период полужизни в плазме от 8 до 12 по сравнению с 0,5-1,5 *ч*), и он более активен при приеме внутрь. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов, подвергшихся кесаревому сечению, показано, что налтрексон (6 *мг*) является эффективным профилактическим средством против зуда и рвоты, связанных с интратекально введенным морфином, но при этом уменьшалась продолжительность аналгезии[463].

Налмефен

Налмефен имееет большее химическое сродство к μ-рецепторам, чем к δ- или к-рецепторам. Эффективность налмефена сопоставима эффективностью налоксона[464]. Действие его после перорального (от 0,5 до 3,0 *мг/кг*) и парентерального (от 0,2 до 2,0 *мг/кг*) введения пролонгированно. Биодоступность его после перорального применения составляет от 40% до 50%, а пиковые концентрации в плазме достигаются через 1-2 *ч*. Период конечного полувыведения налмефена составляет в среднем 8,5 *ч* в сравнении с 1 *ч* у налоксона. Профилактическое введение налмефена значительно снижало потребность в использовании противорвотных и противозудных средств у пациентов, получавших внутривенное КПА с морфином[465].

Метилналтрексон

Метилналтрексон – первый четвертичный аммониевый антагонист опиоидных рецепторов, который не проникает через гематоэнцефалический барьер. Он может устранять неблагоприятные эффекты опиоидов опосредованные периферическими опиоидными рецепторами, в то же время не влияя на эффекты опиоидов, опосредованные опиоидными рецепторами в ЦНС, как, напр., на обезболивание. Как показано на здоровых добровольцах, метилналтрексон, вводимый в дозе 0,3 *мг/кг,* ослабляет задержку стула, которую вызвал морфин в дозе 0,09 *мг/кг*[250]. Также сообщено об эффективности метилналтрексона в устранении хронических запоров при хроническом употреблении метадона[466]. Вследствие того, что метилналтрексон не проникает через твердую мозговую оболочку, он обладает способностью устранять побочные эффекты опиоидов, введенных эпидурально, действие которых опосредуется на периферическом уровне[467].

Взаимодействие лекарств с опиоидами

Опиоиды часто комбинируют с другими анестетиками для обеспечения оптимальных условий анестезии. Большинство одновременно введенных препаратов во время анестезии взаимодействуют. Хотя некоторые взаимодействия целенаправленно найдены, другие из них нежелательны и неблагоприятны. Существуют три основных типа механизма лекарственного взаимодействия: фармацевтическое, фармакокинетическое и фармакодинамическое[468].

Фармацевтические взаимодействия являются химическими по природе, как это и проиллюстровано на примере смешивания щелочного раствора тиопентала и кислотного раствора сукцинилхолина, приводящего к появлению осадка. Фармакокинетические взаимодействия возникают в том случае, когда введение одного препарата изменяет фармакокинетику или диспозицию другого. Гемодинамические изменения, вызванные одним лекарственным средством, могут повлиять на фармакокинетическое поведение другого препарата. Суфентанил имеет больший коэффициент печеночной экстракции, чем альфентанил, что, вероятно, скажется при снижении печеночного кровотока. Уровень опиоидов в плазме также увеличивается в присутствии пропофола[469]. Снижение метаболизма опиоидов CYP3A4 изоформой фермента цитохрома P450, несущего ответственность за окислительный метаболизм у более чем 50 препаратов, также может лежать в основе фармакокинетических взаимодействий. Широкий спектр химических соединений, в том числе многие лекарственные препараты, могут взаимодействовать с системой цитохрома P450, что приводит либо к повышению активности (индукции ферментов), либо к ингибированию ферментов (Блок 27-3).[468]

Фармакодинамические взаимодействия между опиоидами и ингаляционными анестетиками у животных и людей оценивались по классической оценке снижения МАК. Хотя отмечен значительный синергизм между опиоидами и ингаляционными анестетиками, имеющий место при обезболивающих дозах опиоидов, отмечен их потолочный эффект на снижение МАК. Отмечается полный фармакодинамический синергизм между опиоидами и седативными-гипнотиками, таким, как например, пропофол. Выбор опиоидов с коротким периодом полужизни, зависящего от их связывания, допускает более высокие их дозы, вместе с уменьшенной дозой пропофола без ущерба времени, необходимого для восстановления после анестезии. Таким образом, оптимальный уровень пропофола в плазме, судя по оценкам, примерно на 30% меньше, если он вместо альфентанила сочетается с ремифентанилом[469].

Необходимым является режим дозирования и плазменной концентрации опиоидов и седативных-гипнотических, что обеспечивает оптимальный гемодинамический контроль во время повреждающих стимулов. Однако,

Блок 27-3 Средства, которые ингибируют или индуцируют цитохромы P450

Ингибиторы

Антибиотики
- Макролиды
  - Тролеандромицин
  - Эритромицин
- Фторхинолоны
- Изониазид

Азоловые противогрибковые средства
- Кетоконазол
- Итраконазол

Блокаторы кальциевых каналов
- Дилтиазем
- Верапамил

Омепразол
Циметидин
Пропофол
Грейпфрутовый сок

Индукторы

Барбитураты
Антиэпилептические
- Карбамазепин
- Фенитоин
- Примидон

Рифампицин
Дихлоралфеназон
Этанол
Курение табака

Из Bovill JG: Adverse drug interactions in anesthesia. J Clin Anesth 9:3S, 1997.

наше понимание взаимодействия препаратов осложняет тот факт, что по наблюдениям, одна и та же степень взаимодействия препаратов не может быть использована при различных типах повреждающих стимулах.

Снотворные-успокоительные

Альфентанил, как было установлено, дозозависимым образом снижает среднюю эффективную дозу (ED_{50}) мидазолама для индукции в анестезию. Наименьшая доза альфентанила (3 *мкг/кг*), которая вызывает значимый сдвиг кривой доза-реакция мидазолама по оси дозы влево (ED_{50} от 270 *мкг/кг* до ED_{50} из 142 *мкг/кг*), составляет примерно 2% от ED_{50} альфентанила для стимуляции потери сознания (130 *мкг/кг*)[463]. Что касается антиноцицептивного эффекта, то наоборот, взаимодействие этих двух типов препаратов может быть меньше, чем добавочным[470,471]. Мидазолам повышает опиоидную антиноцицепцию на спинальном уровне, а на супраспинальном уровне ингибирует его[472]. Во многих исследованиях показано, что бензодиазепин-опиоидные взаимодействия являются синергическими (сверхаддитивными) для многих их свойств, кроме обезболивающих. При сопутствующем введении бензодиазепинов действия опиоидов как на сердечно-сосудистую систему, так и на дыхание могут значительно меняться[473]. У анестезированных кроликов фентанил и мидазолам синергически вызывали угнетение активности диафрагмального нерва[474].

Комбинация бензодиазепинов и опиоидов, несмотря на иногда сохраненную функцию желудочков сердца, может привести к значительному, а порой и более глубокому падению артериального давления, снижению сердечного индекса, частоты сердечных сокращений и системного сосудистого сопротивления. Депрессию кровообращения, которая возникает при совместном введении бензодиазепинов и опиоидов, можно ослабить добавлением жидкостей.

Большие дозы барбитуратов, вводимые вместе с опиоидами, могут потенцировать или вызывать гипотонию. Гипотензия после комбинации барбитурата с опиоидами возникает вследствие вазодилатации, снижения наполнения сердца, миокардиальной депрессии и снижения активности симпатической нервной системы. Рекомендуется сократить индукционную дозу барбитуратов, сопутствующую введению опиоидов.

Комбинация пропофола и опиоида обеспечивает потерю сознания и блокирует реакции на вредные раздражители. Однако введенный внутривенно болюсно для вводного наркоза пропофол перед интубацией может вызвать гипотензию от умеренной до тяжелой. Кроме того, как сообщается, фентанил в дозе от 2 *мкг/кг* до 4 *мкг/кг* значительно усиливал снижение среднего артериального давления, вызываемое пропофолом в дозе от 2,0 до 3,52 *мкг/кг*[475].

Пропофол-фентаниловая и пропофол-суфентаниловая анестезия при операциях аортокоронарного шунтирования могут обеспечить приемлемые условия, но среднее артериальное давление может снизиться до уровня, ставящего под угрозу коронарную перфузию, особенно в период индукции[476]. На здоровых добровольцах показано, что добавление альфентанила (эффект-сайт концентрация 50 или 100 *нг/мл*) не повлияло на изменения BIS, вызванные пропофолом, но блокировало увеличение BIS, вызванное болезненными стимулами[477]. Отмечено, что у пациентов, подвергнутых операциям на позвоночнике – спондилодезу, инфузия фентанила (концентрация в крови от 1,5 до 4,5 *нг/мл*) уменьшала скорость инфузии пропофола, необходимой для поддержания среднего артериального давления, но задерживала спонтанное открывание глаз и восстановление ориентации[340]. При амбулаторной гинекологической лапароскопии введение фентанила (25-50 *мкг* в/в) во время вводного наркоза сокращало потребность в пропофоловой поддержке, но не смогло обеспечить эффективное послеоперационное обезболивание у пациенток и увеличило потребности в послеоперационном использовании противорвотных[478]. Сообщено о фармакокинетических, а также о фармакодинамических взаимодействиях между пропофолом и опиоидами. Показано, что целевая контролируемая инфузия альфентанила (целевая концентрация 80 *нг/мл*) увеличивала концентрацию пропофола в крови на 17% и уменьшала клиренс элиминации, клиренс распределения и периферической объем распределения пропофола[479].

Другие анестетики для индукции, такие как этомидат и кетамин, в малых дозах могут комбинироваться с опиоидами с некоторым ущербом для стабильности сердечно-сосудистой системы. На плановых операциях аортокоронарного шунтирования сочетание этомидата (0,25 *мг/кг*) с фентанилом (6 *мкг/кг*) приводило к меньшей гипотензии у пациентов после индукции и интубации, чем сочетание пропофола (1 *мг/кг*) с фентанилом (6 *мкг/кг*)[480]. Как описано в предыдущем разделе, опиоидная гипералгезия и последующая острая опиоидная толерантность у крыс могут быть предотвращены кетамином, что указы-

вает на полезность комбинации кетамина и опиоидов для послеоперационного обезболивания. Однако есть сообщения, что сочетание кетамина (2,5 или 10 *мг* в/в) с альфентанилом (0,25 или 1 *мг* в/в) не дает преимуществ по сравнению с более высокими дозами лишь одного из этих препаратов для облегчения боли, вызванной внутрикожной инъекцией капсаицина у здоровых добровольцев[481]. Кроме того, показано, что сочетание кетамина (1мг/мл) с КПА морфином (1 *мг/мл*) также не дает преимуществ для пациентов, подвергающихся обширным абдоминальным операциям[482]. В противоположность этому Lauretti с соавт. сообщили, что перорально введенный кетамин и трансдермальный нитроглицерин эффективно уменьшали ежедневное потребление морфина для облегчения боли у онкологических пациентов[483].

Габапентин, структурный аналог ГАМК, является новым противосудорожным препаратом, который имеет обезболивающий эффект у пациентов с невропатической болью. Было предположено, что фармакодинамические и фармакокинетические взаимодействия между морфином и габапентином приводят к увеличению аналгетических эффектов[484]. Кроме того, было показано, что интратекальное введение габапентина предотвращало развитие толерантности к опиоидам, вызванной повторными интратекальными инъекциями морфина[485]. Как указано, $ГАМК_A$-рецепторы участвуют в тормозящем контроле на уровне спинного мозга. Интратекальное введение мусцимола или баклофена, агонистов $ГАМК_A$-и $ГАМК_B$-рецепторов соответственно, приводило к увеличению интенсивности и продолжительности обезболивающего действия морфина[486].

Ингаляционные анестетики

Закись азота (N_2O) вызывает аналгезию, что частично опосредовано высвобождением проэнкефалин-производных из семейства эндогенных опиоидных пептидов[487]. Это предполагает, что взаимодействие между опиоидами и N_2O происходит ни синергическим путем, ни путем добавки.

Комбинация N_2O с опиоидами при сбалансированной технике – не лучшее для использования преимуществ синергизма взаимодействия препаратов. Хотя амнезия и условия во время операции в какой-то степени улучшаются, N_2O не вызывает каких-либо эффектов, которые еще не получены либо от опиоидов, либо от седатиков-гипнотиков. Появление внутривенных анестетиков короткого действия и ингаляционных анестетиков с коэффициентом распределения газа в крови, сопоставимым с N_2O, снизило популярность применения N_2O в сбалансированной анестезии.

Ингаляционные анестетики часто сочетаются с опиоидами для обеспечения амнезии, содействия неподвижности пациента и стабильности гемодинамики. Клинические испытания опиоидов с добавлением новых ингаляционных анестетиков при операциях на сердце продемонстрировали хорошее сохранение сердечного выброса и минимальное снижение среднего артериального давления[488,489]. Может быть, нет ишемии миокарда, однако всегда лучше быть настороже при подходе к комбинации опиоидов с мощными ингаляционными средствами, несмотря на «хороший» гемодинамический контроль. Некоторые сильные ингаляционные анестетики могут увеличивать активность симпатической нервной системы, что может увеличивать риск ишемии миокарда у кардиологических пациентов[490,491]. Предварительное введение фентанила, в дозах до 1,5 *мкг/кг*, может заметно ослабить такие реакции[490]. Альфентанил (10 *мкг/кг*) также эффективен для ослабления таких эффектов.

Мышечные релаксанты

Во время анестезии с высокими дозами опиоидов часто используют панкурония бромид. В сообщениях показано, что ваголитическое действие панкурония может ослаблять брадикардию, вызванную опиоидами, и поддерживать артериальное давление[492], однако другие авторы предостерегают при использовании панкурония с высокими дозами опиоидов[493]. У пациентов, подвергавшихся операциям аортокоронарного шунтирования, которым вводили суфентанил (от 3 до 8 *мкг/кг*), панкуроний (120 *мкг/кг*) вызывал значительное увеличение среднего артериального давления, частоты сердечных сокращений и сердечного выброса, но не вызывал ишемии миокарда[494]. Вызванная панкуронием тахикардия легко и быстро купировалась, и каких-либо различий в ишемизации миокарда или его инфаркта в периоперационном периоде не отмечалось. Многие факторы влияют на воздействие панкурониума и других миорелаксантов в сочетании с опиоидами на гемодинамику: а именно, дозирование, время и частота введения каждого релаксанта, а также премедикация, внутрисосудистый объем, функция левого желудочка, а также присутствие других препаратов, оказывающих свое действие на вегетативную нервную систему[492].

Комбинации векурония с высокими дозами опиоидов вызывает негативные хронотропные и инотропные последствия, которые приводят к снижению частоты сердечных сокращений, сердечного выброса и артериального давления, увеличивая потребности в вазопрессорной поддержке[495]. При плановых операциях на коронарных артериях у пациентов, получавших 40 *мкг/кг* суфентанила в сочетании с векуронием (0,1 *мг/кг*), после интубации трахеи отмечалось снижение частоты сердечных сокращений, среднего артериального давления и системного сосудистого сопротивления по сравнению с исходными значениями, без значимых изменений сердечного выброса и признаков вновь возникшей ишемии миокарда[492]. При плановых операциях коронарного шунтирования у пациентов при поддержании анестезии фентанилом в дозе 50 *мкг/кг* и рокуронием в дозе 0,6 *мг/кг* (приблизительно эквивалентно 2 × ED_{95} дозе) отмечались лишь небольшие изменения гемодинамики, в том числе повышение индекса ударного объема (+15%) и сердечного индекса (+11%), а также снижение давления заклинивания легочных капилляров (–25%)[496].

Показано также, что у пациентов на операциях коронарного шунтирования при фентаниловой анестезии мивакуриум в дозе 0,15 или 0,2 *мг/кг* вызывал снижение среднего артериального давления и системного сосудистого сопротивления, что, возможно, опосредовано высвобождением гистамина, тогда как атракурий (0,5 *мг/кг*) не давал каких-либо существенных изменений гемодинамики[497]. Обнаружено также отсутствие действия на кровообращение у пипекурониума (150 *мкг/кг*), использованного при мидазол-суфентаниловой анестезии (от 3 до 8 *мкг/кг*) на операциях коронарного шунтирования[494]. Показано также, что у пациентов, которым вводили 50 *мкг/кг* фентанила, доксакуриум вызывал небольшое снижение среднего артериального давления[498].

Прочее

Ингибиторы МАО могут стать основой самого серьезного и потенциально смертельного результата взаимодействия опиоидов и других средств. Было сообщено, что сочетание меперидина с ингибиторами МАО может вызвать серотониновый синдром, который обусловлен избыточным содержанием серотонина в центральной нервной системе и возбуждением 5-HT_{1A} рецепторов, проявления которого: волнение, лихорадка, озноб, потливость, атаксия, гиперрефлексия, миоклонус и диарея[499]. Опиоиды из фенилпиперидиновой серии, в том числе меперидин, трамадол и метадон, являясь слабыми ингибиторами обратного захвата серотонина, все были вовлечены в реакции серотониновой токсичности с ингибиторами МАО, в то время как морфин, кодеин, оксикодон и бупренорфин, как известно, не являющиеся ингибиторами обратного захвата серотонина, не ускоряли серотониновую токсичность ингибиторов МАО[500]. Без осложнений с ингибиторами МАО могут быть использованы альфентанил и ремифентанил[501,502].

Так как опиоиды могут ингибировать активность потенциал-зависимых Ca^{2+}-каналов через активацию белка G, то возможно, что блокаторы Ca^{2+}-каналов усиливают действие опиоидов. Многочисленные исследования на животных и некоторые клинические исследования подтвердили, что аналгезия, индуцированная опиоидами, потенцируется блокаторами L-типа Ca^{2+}-каналов. Было показано, что систематическое введение нифедипина усиливало морфиновую аналгезию у крыс и людей[503]. Кроме того, интратекальное введение верапамила, дилтиазема и никардипина повышало антиноцицептивный эффект низких доз морфина у крыс[504]. Однако есть также сообщения, что блокаторы L-типа Ca^{2+}-каналов не усиливали обезболивающий эффект морфина в клинически значимых дозах[505]. Ca^{2+}-каналы N-типа принимают участие в высвобождении медиаторов из сенсорных нейронов спинного мозга. Сообщалось, что интратекальное введение блокатора этого канала, ώ-конотоксин GVIA, вызывает аналгезию и синергически взаимодействует с опиатами на уровне спинного мозга[506].

Эритромицин может ингибировать метаболизм нескольких соединений. Предполагается, что он снижает окислительную активность цитохрома P450. У пациентов, получающих эритромицин, в результате нарушения метаболизма может иметь место более длительное действие альфентанила, но не суфентанила[507,508]. Циметидин, возможно, продлевает опиоидные эффекты за счет уменьшения печеночного кровотока или уменьшения печеночного метаболизма (или обоими способами). Другие препараты, которые ингибируют определенную цитохромную систему, могут уменьшить эндогенную продукцию морфина из кодеина[406].

В сообщениях было показано, что магний обладает антиноцицептивным эффектом, вероятно, благодаря его антагонистическому действию на NMDA-рецепторы. Внутривенное введение сульфата магния, 50 *мг/кг* до операции и 8 $мг \times кг^{-1} \times ч^{-1}$ во время операции, значительно сократило интраоперационные и послеоперационные потребности в фентаниле[509]. Тем не менее прохождение магния через гематоэнцефалический барьер имеет ограничение. Показано, что у пациенток, требующих обезболивания при родах, интратекальное введение 25 *мкг* фентанила плюс 50 *мг* сульфата магния обеспечивало значительно более длительный период обезболивания по сравнению с использованием только фентанила[510]. Вполне вероятно, что магний может усиливать опиоидную аналгезию как через центральный, так и периферический механизмы[511].

Нестероидные противовоспалительные средства, такие как ибупрофен, диклофенак, кеторолак, введенные до операции, уменьшали потребность в опиоидах. Было показано, что предоперационное назначение ибупрофена (2 × 800 *мг*) гинекологическим пациенткам, которым планируются операции в области нижней части живота, снижает послеоперационное потребление морфина без усиления побочных эффектов[512]. Было также сообщено, что периоперационное введение диклофенака (75 *мг* дважды в день) снижает потребление морфина и частоту побочных эффектов, таких как седативный эффект и тошнота, после общей брюшной гистерэктомии[513]. У здоровых добровольцев кетопрофен (1,5 *мг/кг* в/в) снижал депрессию дыхания, вызываемую морфином (0,1 *мг/кг*)[514].

Трициклические антидепрессанты широко используются для лечения различных хронических воспалительных и невропатических болевых состояний. Результаты клинических исследований в отношении взаимодействия между опиоидами и трициклическими антидепрессантами были неоднородны. Изоболографический анализ на крысах показал, что системное введение амитриптилина и морфина синергически подавляет у них кожную орофациальную воспалительную боль[515].

Дифенгидрамин, антагонист H_1-гистаминовых рецепторов, используется в качестве успокаивающего, противозудного и противорвотного средства. При его отдельном использовании происходит стимуляция вентиляции за счет увеличивающего взаимодействия гипоксического и гиперкапнического респираторного драйва. Дифенгидрамин противодействует уменьшению крутизны дыхательной реакции на углекислый газ, вызванной альфентанилом[516].

Литература

1. Gutstein HB, Akil H: Opioid analgesics. *In* Hardman JG, Limbird LE (ed): Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. New York, McGraw–Hill, 2001, pp 569-619.
2. Minami M, Satoh M: Molecular biology of the opioid receptors: Structures, functions and distributions. Neurosci Res 23:121-145, 1995.
3. Reinscheid RK, Nothacker HP, Bourson A, et al: Orphanin FQ: A neuropeptide that activates an opioidlike G protein-coupled receptor. Science 270:792-794, 1995.
4. Meunier JC, Mollereau C, Toll L, et al: Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL1 receptor. Nature 377:532-535, 1995.
5. Mansour A, Fox CA, Akil H, Watson SJ: Opioid-receptor mRNA expression in the rat CNS: Anatomical and functional implications. Trends Neurosci 18:22-29, 1995.
6. Lotsch J, Geisslinger G: Are μ-opioid receptor polymorphisms important for clinical opioid therapy? Trends Mol Med 11:82-89, 2005.
7. Klepstad P, Rakvag TT, Kaasa S, et al: The 118 A → G polymorphism in the human μ-opioid receptor gene may increase morphine requirements in patients with pain caused by malignant disease. Acta Anaesthesiol Scand 48:1232-1239, 2004.
8. Romberg RR, Olofsen E, Bijl H, et al: Polymorphism of μ-opioid receptor gene (OPRM1:c.118A → G) does not protect against opioid-induced respiratory depression despite reduced analgesic response. Anesthesiology 102:522-530, 2005.
9. Chou WY, Wang CH, Liu PH, et al: Human opioid receptor A118G polymorphism affects intravenous patient-controlled analgesia morphine consumption after total abdominal hysterectomy. Anesthesiology 105:334-337, 2006.
10. Mogil JS, Pasternak GW: The molecular and behavioral pharmacology of the orphanin FQ/nociceptin peptide and receptor family. Pharmacol Rev 53:381-415, 2001.

11. Nothacker HP, Reinscheid RK, Mansour A, et al: Primary structure and tissue distribution of the orphanin FQ precursor. Proc Natl Acad Sci U S A 93:8677-8682, 1996.
12. Adina JE, Hackler L, Ge LJ, Kastin AJ: A potent and selective endogenous agonist for the μ-opiate receptor. Nature 386:499-502, 1997.
13. Wandless AL, Smart D, Lambert DG: Fentanyl increases intracellular Ca^{2+} concentrations in SH-SY5Y cells. Br J Anaesth 76:461-463, 1996.
14. Fukuda K, Kato S, Morikawa H, et al: Functional coupling of the δ-, μ-, and κ-opioid receptors to mitogen-activated protein kinase and arachidonate release in Chinese hamster ovary cells. J Neurochem 67:1309-1316, 1996.
15. Shoda T, Fukuda K, Uga H, et al: Activation of μ-opioid receptor induces expression of c-fos and junB via mitogen-activated protein kinase cascade. Anesthesiology 95:983-989, 2001.
16. Mestek A, Hurley JH, Bye LS, et al: The human μ opioid receptor: Modulation of functional desensitization by calcium/calmodulin-dependent protein kinase and protein kinase C. J Neurosci 15:2396-2406, 1995.
17. Pei G, Kieffer BL, Lefkowitz RJ, Freedman NJ: Agonist-dependent phosphorylation of the mouse δ-opioid receptor: Involvement of G protein-coupled receptor kinases but not protein kinase C. Mol Pharmacol 48:173-177, 1995.
18. Bohn LM, Lefkowitz RJ, Gainetdinov RR, et al: Enhanced morphine analgesia in mice lacking beta-arrestin 2. Science 286:2495-2498, 1999.
19. Trapaidze N, Keith DE, Cvejic S, et al: Sequestration of the δ opioid receptor. Role of the C terminus in agonist-mediated internalization. J Biol Chem 271:29279-29285, 1996.
20. Gaudriault G, Nouel D, Dal Farra C, et al: Receptor-induced internalization of selective peptidic μ and δ opioid ligands. J Biol Chem 272:2880-2888, 1997.
21. Keith DE, Murray SR, Zaki PA, et al: Morphine activates opioid receptors without causing their rapid internalization. J Biol Chem 271:19021-19024, 1996.
22. Hashimoto T, Saito Y, Yamada K, et al: Enhancement of morphine analgesic effect with induction of μ-opioid receptor endocytosis in rats. Anesthesiology 105:574-580, 2006.
23. Avidor Reiss T, Nevo I, Levy R, et al: Chronic opioid treatment induces adenylyl cyclase V superactivation. Involvement of Gbg. J Biol Chem 271:21309-21315, 1996.
24. Fields HL, Heinricher MM, Mason P: Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. Annu Rev Neurosci 14:219-245, 1991.
25. Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M: Placebo and opioid analgesia—imaging a shared neuronal network. Science 295:1737-1740, 2002.
26. Wager TD, Rilling JK, Smith EE, et al: Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain. Science 303:1162-1167, 2004.
27. Pan ZZ, Tershner SA, Fields HL: Cellular mechanism for anti-analgesic action of agonists of the κ-opioid receptor. Nature 389:382-385, 1997.
28. Trafton JA, Abbadie C, Marchand S, et al: Spinal opioid analgesia: How critical is the regulation of substance P signaling? J Neurosci 19:9642-9653, 1999.
29. Matthies BK, Franklin KB: Formalin pain is expressed in decerebrate rats but not attenuated by morphine. Pain 51:199-206, 1992.
30. Manning BH, Morgan MJ, Franklin KB: Morphine analgesia in the formalin test: Evidence for forebrain and midbrain sites of action. Neuroscience 63:289-294, 1994.
31. Manning BH, Mayer DJ: The central nucleus of the amygdala contributes to the production of morphine antinociception in the rat tail-flick test. J Neurosci 15:8199-8213, 1995.
32. Manning BH, Mayer DJ: The central nucleus of the amygdala contributes to the production of morphine antinociception in the formalin test. Pain 63:141-152, 1995.
33. Stein C: The control of pain in peripheral tissue by opioids. N Engl J Med 332:1685-1690, 1995.
34. Heard SO, Edwards WT, Ferrari D, et al: Analgesic effect of intraarticular bupivacaine or morphine after arthroscopic knee surgery: A randomized, prospective, double-blind study. Anesth Analg 74:822-826, 1992.
35. Picard PR, Tramer MR, McQuay HJ, Moore RA: Analgesic efficacy of peripheral opioids (all except intra-articular): A qualitative systematic review of randomised controlled trials. Pain 72:309-318, 1997.
36. Becerra L, Harter K, Gonzalez RG, Borsook D: Functional magnetic resonance imaging measures of the effects of morphine on central nervous system circuitry in opioid-naive healthy volunteers. Anesth Analg 103:208-216, 2006.
37. Kieffer BL: Opioids: First lessons from knockout mice. Trends Pharmacol Sci 20:19-26, 1999.
38. Matthes HW, Maldonado R, Simonin F, et al: Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the μ-opioid-receptor gene. Nature 383:819-823, 1996.
39. Sora I, Takahashi N, Funada M, et al: Opiate receptor knockout mice define μ receptor roles in endogenous nociceptive responses and morphine-induced analgesia. Proc Natl Acad Sci U S A 94:1544-1549, 1997.
40. Dahan A, Sarton E, Teppema L, et al: Anesthetic potency and influence of morphine and sevoflurane on respiration in μ-opioid receptor knockout mice. Anesthesiology 94:824-832, 2001.
41. Sarton E, Teppema LJ, Olievier C, et al: The involvement of the μ-opioid receptor in ketamine-induced respiratory depression and antinociception. Anesth Analg 93:1495-1500, 2001.
42. Zhu Y, King MA, Schuller AG, et al: Retention of supraspinal δ-like analgesia and loss of morphine tolerance in δ opioid receptor knockout mice. Neuron 24:243-252, 1999.
43. Simonin F, Valverde O, Smadja C, et al: Disruption of the κ-opioid receptor gene in mice enhances sensitivity to chemical visceral pain, impairs pharmacological actions of the selective κ-agonist U-50,488H and attenuates morphine withdrawal. EMBO J 17:886-897, 1998.
44. Rubinstein M, Mogil JS, Japon M, et al: Absence of opioid stress-induced analgesia in mice lacking β-endorphin by site-directed mutagenesis. Proc Natl Acad Sci U S A 93:3995-4000, 1996.
45. Konig M, Zimmer AM, Steiner H, et al: Pain responses, anxiety and aggression in mice deficient in pre-proenkephalin. Nature 383:535-538, 1996.
46. Hung CF, Tsai CH, Su MJ: Opioid receptor independent effects of morphine on membrane currents in single cardiac myocytes. Br J Anaesth 81:925-931, 1998.
47. Brau ME, Koch ED, Vogel W, Hempelmann G: Tonic blocking action of meperidine on Na^+ and K^+ channels in amphibian peripheral nerves. Anesthesiology 92:147-155, 2000.
48. Wagner LE 2nd, Eaton M, Sabnis SS, Gingrich KJ: Meperidine and lidocaine block of recombinant voltage-dependent Na^+ channels: Evidence that meperidine is a local anesthetic. Anesthesiology 91:1481-1490, 1999.
49. Takada K, Clark DJ, Davies MF, et al: Meperidine exerts agonist activity at the α_{2B}-adrenoceptor subtype. Anesthesiology 96:1420-1426, 2002.
50. Yamakura T, Sakimura K, Shimoji K: Direct inhibition of the *N*-methyl-D-aspartate receptor channel by high concentrations of opioids. Anesthesiology 91:1053-1063, 1999.
51. Davis AM, Inturrisi CE: *d*-Methadone blocks morphine tolerance and *N*-methyl-D-aspartate-induced hyperalgesia. J Pharmacol Exp Ther 289:1048-1053, 1999.
52. Hahnenkamp K, Nollet J, Van Aken HK, et al: Remifentanil directly activates human *N*-methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus laevis* oocytes. Anesthesiology 100:1531-1537, 2004.
53. Guntz E, Dumont H, Roussel C, et al: Effects of remifentanil on *N*-methyl-D-aspartate receptor: An electrophysiologic study in rat spinal cord. Anesthesiology 102:1235-1241, 2005.
54. Wittmann M, Peters I, Schaaf T, et al: The effects of morphine on human $5\text{-}HT_{3A}$ receptors. Anesth Analg 103:747-752, 2006.
55. Nishi M, Houtani T, Noda Y, et al: Unrestrained nociceptive response and disregulation of hearing ability in mice lacking the nociceptin/orphanin FQ receptor. EMBO J 16:1858-1864, 1997.
56. Koster A, Montkowski A, Schulz S, et al: Targeted disruption of the orphanin FQ/nociceptin gene increases stress susceptibility and impairs stress adaptation in mice. Proc Natl Acad Sci U S A 96:10444-10449, 1999.
57. Yamamoto T, Sakashita Y: The role of the spinal opioid receptor like1 receptor, the NK-1 receptor, and cyclooxygenase-2 in maintaining postoperative pain in the rat. Anesth Analg 89:1203-1208, 1999.
58. Grisel JE, Mogil JS, Belknap JK, Grandy DK: Orphanin FQ acts as a supraspinal, but not a spinal, anti-opioid peptide. Neuroreport 7:2125-2129, 1996.
59. Pan Z, Hirakawa N, Fields HL: A cellular mechanism for the bidirectional pain-modulating actions of orphanin FQ/nociceptin. Neuron 26:515-522, 2000.
60. Portenoy RK, Foley KM, Inturrisi CE: The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: New hypotheses derived from studies of opioid infusions. Pain 43:273-286, 1990.
61. Morgan D, Cook CD, Smith MA, Picker MJ: An examination of the interactions between the antinociceptive effects of morphine and various μ-opioids: The role of intrinsic efficacy and stimulus intensity. Anesth Analg 88:407-413, 1999.
62. Perrot S, Guilbaud G, Kayser V: Differential behavioral effects of peripheral and systemic morphine and naloxone in a rat model of repeated acute inflammation. Anesthesiology 94:870-875, 2001.
63. Kest B, Sarton E, Dahan A: Gender differences in opioid-mediated analgesia: Animal and human studies. Anesthesiology 93:539-547, 2000.
64. Sarton E, Olofsen E, Romberg R, et al: Sex differences in morphine analgesia: An experimental study in healthy volunteers. Anesthesiology 93: 1245-1254, discussion 1246A, 2000.
65. Gupta A, Bodin L, Holmstrom B, Berggren L: A systematic review of the peripheral analgesic effects of intraarticular morphine. Anesth Analg 93:761-770, 2001.
66. Kapral S, Gollmann G, Waltl B, et al: Tramadol added to mepivacaine prolongs the duration of an axillary brachial plexus blockade. Anesth Analg 88:853-856, 1999.
67. Nishikawa K, Kanaya N, Nakayama M, et al: Fentanyl improves analgesia but prolongs the onset of axillary brachial plexus block by peripheral mechanism. Anesth Analg 91:384-387, 2000.
68. Bouaziz H, Kinirons BP, Macalou D, et al: Sufentanil does not prolong the duration of analgesia in a mepivacaine brachial plexus block: A dose response study. Anesth Analg 90:383-387, 2000.
69. Latta KS, Ginsberg B, Barkin RL: Meperidine: A critical review. Am J Ther 9:53-68, 2002.
70. Osman NI, Baghdoyan HA, Lydic R: Morphine inhibits acetylcholine release in rat prefrontal cortex when delivered systemically or by microdialysis to basal forebrain. Anesthesiology 103:779-787, 2005.
71. Philbin DM, Rosow CE, Schneider RC, et al: Fentanyl and sufentanil anesthesia revisited: How much is enough? Anesthesiology 73:5-11, 1990.
72. Michelsen LG, Salmenpera M, Hug CC Jr, et al: Anesthetic potency of remifentanil in dogs. Anesthesiology 84:865-872, 1996.
73. Steffey EP: Isoflurane-sparing effect of fentanyl in swine. Relevance and importance. Anesthesiology 83:446-448, 1995.
74. McEwan AI, Smith C, Dyar O, et al: Isoflurane minimum alveolar concentration reduction by fentanyl. Anesthesiology 78:864-869, 1993.
75. Katoh T, Kobayashi S, Suzuki A, et al: The effect of fentanyl on sevoflurane requirements for somatic and sympathetic responses to surgical incision. Anesthesiology 90:398-405, 1999.
76. Glass PS, Gan TJ, Howell S, Ginsberg B: Drug interactions: Volatile anesthetics and opioids. J Clin Anesth 9:18s-22s, 1997.
77. Johansen JW, Schneider G, Windsor AM, Sebel PS: Esmolol potentiates reduction of minimum alveolar isoflurane concentration by alfentanil. Anesth Analg 87:671-676, 1998.
78. Inagaki Y, Tsuda Y: Contribution of the spinal cord to arousal from inhaled anesthesia: Comparison of epidural and intravenous fentanyl on awakening concentration of isoflurane. Anesth Analg 85:1387-1393, 1997.
79. Kissin I, Vinik HR, Castillo R, Bradley EL Jr: Alfentanil potentiates midazolam-induced

unconsciousness in subanalgesic doses. Anesth Analg 71:65-69, 1990.
80. Katoh T, Nakajima Y, Moriwaki G, et al: Sevoflurane requirements for tracheal intubation with and without fentanyl. Br J Anaesth 82:561-565, 1999.
81. Lysakowski C, Dumont L, Pellegrini M, et al: Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanil and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia. Br J Anaesth 86:523-527, 2001.
82. Koitabashi T, Johansen JW, Sebel PS: Remifentanil dose/electroencephalogram bispectral response during combined propofol/regional anesthesia. Anesth Analg 94:1530-1533, 2002.
83. Kern SE, Xie G, White JL, Egan TD: A response surface analysis of propofol-remifentanil pharmacodynamic interaction in volunteers. Anesthesiology 100:1373-1381, 2004.
84. Streisand JB, Bailey PL, LeMaire L, et al: Fentanyl-induced rigidity and unconsciousness in human volunteers. Incidence, duration, and plasma concentrations. Anesthesiology 78:629-634, 1993.
85. Jhaveri R, Joshi P, Batenhorst R, et al: Dose comparison of remifentanil and alfentanil for loss of consciousness. Anesthesiology 87:253-259, 1997.
86. Chi OZ, Sommer W, Jasaitis D: Power spectral analysis of EEG during sufentanil infusion in humans. Can J Anaesth 38:275-280, 1991.
87. Gambus PL, Gregg KM, Shafer SL: Validation of the alfentanil canonical univariate parameter as a measure of opioid effect on the electroencephalogram. Anesthesiology 83:747-756, 1995.
88. Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, et al: Remifentanil versus alfentanil: Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. Anesthesiology 84:821-833, 1996.
89. Scott JC, Cooke JE, Stanski DR: Electroencephalographic quantitation of opioid effect: Comparative pharmacodynamics of fentanyl and sufentanil. Anesthesiology 74:34-42, 1991.
90. Westmoreland CL, Sebel PS, Gropper A: Fentanyl or alfentanil decreases the minimum alveolar anesthetic concentration of isoflurane in surgical patients. Anesth Analg 78:23-28, 1994.
91. Brunner MD, Braithwaite P, Jhaveri R, et al: MAC reduction of isoflurane by sufentanil. Br J Anaesth 72:42-46, 1994.
92. Lang E, Kapila A, Shlugman D, et al: Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanil. Anesthesiology 85:721-728, 1996.
93. Langeron O, Lille F, Zerhouni O, et al: Comparison of the effects of ketamine-midazolam with those of fentanyl-midazolam on cortical somatosensory evoked potentials during major spine surgery. Br J Anaesth 78:701-706, 1997.
94. Crabb I, Thornton C, Konieczko KM, et al: Remifentanil reduces auditory and somatosensory evoked responses during isoflurane anaesthesia in a dose-dependent manner. Br J Anaesth 76:795-801, 1996.
95. Haenggi M, Ypparila H, Takala J, et al: Measuring depth of sedation with auditory evoked potentials during controlled infusion of propofol and remifentanil in healthy volunteers. Anesth Analg 99:1728-1736, 2004.
96. Kalkman CJ, Drummond JC, Ribberink AA, et al: Effects of propofol, etomidate, midazolam, and fentanyl on motor evoked responses to transcranial electrical or magnetic stimulation in humans. Anesthesiology 76:502-509, 1992.
97. Kawaguchi M, Sakamoto T, Ohnishi H, et al: Intraoperative myogenic motor evoked potentials induced by direct electrical stimulation of the exposed motor cortex under isoflurane and sevoflurane. Anesth Analg 82:593-599, 1996.
98. Wright DR, Thornton C, Hasan K, et al: The effect of remifentanil on the middle latency auditory evoked response and haemodynamic measurements with and without the stimulus of orotracheal intubation. Eur J Anaesthesiol 21:509-516, 2004.
99. Thorogood MC, Armstead WM: Influence of polyethylene glycol superoxide dismutase/catalase on altered opioid-induced pial artery dilation after brain injury. Anesthesiology 84:614-625, 1996.
100. Monitto CL, Kurth CD: The effect of fentanyl, sufentanil, and alfentanil on cerebral arterioles in piglets. Anesth Analg 76:985-989, 1993.
101. Adler LJ, Gyulai FE, Diehl DJ, et al: Regional brain activity changes associated with fentanyl analgesia elucidated by positron emission tomography. Anesth Analg 84:120-126, 1997.
102. Werner C, Hoffman WE, Baughman VL, et al: Effects of sufentanil on cerebral blood flow, cerebral blood flow velocity, and metabolism in dogs. Anesth Analg 72:177-181, 1991.
103. Milde LN, Milde JH, Gallagher WJ: Effects of sufentanil on cerebral circulation and metabolism in dogs. Anesth Analg 70:138-146, 1990.
104. Mayer N, Weinstabl C, Podreka I, Spiss CK: Sufentanil does not increase cerebral blood flow in healthy human volunteers. Anesthesiology 73:240-243, 1990.
105. Mayberg TS, Lam AM, Eng CC, et al: The effect of alfentanil on cerebral blood flow velocity and intracranial pressure during isoflurane-nitrous oxide anesthesia in humans. Anesthesiology 78:288-294, 1993.
106. Hoffman WE, Cunningham F, James MK, et al: Effects of remifentanil, a new short-acting opioid, on cerebral blood flow, brain electrical activity, and intracranial pressure in dogs anesthetized with isoflurane and nitrous oxide. Anesthesiology 79:107-113, 1993.
107. Wagner KJ, Willoch F, Kochs EF, et al: Dose-dependent regional cerebral blood flow changes during remifentanil infusion in humans: A positron emission tomography study. Anesthesiology 94:732-739, 2001.
108. Ostapkovich ND, Baker KZ, Fogarty–Mack P, et al: Cerebral blood flow and CO_2 reactivity is similar during remifentanil/N_2O and fentanyl/N_2O anesthesia. Anesthesiology 89:358-363, 1998.
109. Kofke WA, Garman RH, Tom WC, et al: Alfentanil-induced hypermetabolism, seizure, and histopathology in rat brain. Anesth Analg 75:953-964, 1992.
110. Kofke WA, Attaallah AF, Kuwabara H, et al: The neuropathologic effects in rats and neurometabolic effects in humans of large-dose remifentanil. Anesth Analg 94:1229-1236, 2002.
111. Baskin DS, Widmayer MA, Browning JL, et al: Evaluation of delayed treatment of focal cerebral ischemia with three selective κ-opioid agonists in cats. Stroke 25:2047-2053, 1994.
112. Takahashi H, Traystman RJ, Hashimoto K, et al: Postischemic brain injury is affected stereospecifically by pentazocine in rats. Anesth Analg 85:353-357, 1997.
113. Mayfield KP, D'Alecy LG: *Delta-1* opioid agonist acutely increases hypoxic tolerance. J Pharmacol Exp Ther 268:683-688, 1994.
114. Bofetiado DM, Mayfield KP, D'Alecy LG: Alkaloid δ agonist BW373U86 increases hypoxic tolerance. Anesth Analg 82:1237-1241, 1996.
115. Lim YJ, Zheng S, Zuo Z: Morphine preconditions Purkinje cells against cell death under *in vitro* simulated ischemia-reperfusion conditions. Anesthesiology 100:562-568, 2004.
116. Charchaflieh J, Cottrell JE, Kass IS: The effect of fentanyl on electrophysiologic recovery of CA 1 pyramidal cells from anoxia in the rat hippocampal slice. Anesth Analg 87:68-71, 1998.
117. Soonthon Brant V, Patel PM, Drummond JC, et al: Fentanyl does not increase brain injury after focal cerebral ischemia in rats. Anesth Analg 88:49-55, 1999.
118. Vankova ME, Weinger MB, Chen DY, et al: Role of central m, *d-1*, and κ-1 opioid receptors in opioid-induced muscle rigidity in the rat. Anesthesiology 85:574-583, 1996.
119. Mets B: Acute dystonia after alfentanil in untreated Parkinson's disease. Anesth Analg 72:557-558, 1991.
120. Haber GW, Litman RS: Generalized tonic-clonic activity after remifentanil administration. Anesth Analg 93:1532-1533, 2001.
121. Parkinson SK, Bailey SL, Little WL, Mueller JB: Myoclonic seizure activity with chronic high-dose spinal opioid administration. Anesthesiology 72:743-745, 1990.
122. Gutstein HB, Rubie EA, Mansour A, et al: Opioid effects on mitogen-activated protein kinase signaling cascades. Anesthesiology 87:1118-1126, 1997.
123. Kofke WA, Garman RH, Janosky J, Rose ME: Opioid neurotoxicity: Neuropathologic effects in rats of different fentanyl congeners and the effects of hexamethonium-induced normotension. Anesth Analg 83:141-146, 1996.
124. Sinz EH, Kofke WA, Garman RH: Phenytoin, midazolam, and naloxone protect against fentanyl-induced brain damage in rats. Anesth Analg 91:1443-1449, 2000.
125. Kofke WA, Blissitt PA, Rao H, et al: Remifentanil-induced cerebral blood flow effects in normal humans: Dose and ApoE genotype. Anesth Analg 105:167-175, 2007.
126. Knaggs RD, Crighton IM, Cobby TF, et al: The pupillary effects of intravenous morphine, codeine, and tramadol in volunteers. Anesth Analg 99:108-112, 2004.
127. Larson MD, Kurz A, Sessler DI, et al: Alfentanil blocks reflex pupillary dilation in response to noxious stimulation but does not diminish the light reflex. Anesthesiology 87:849-855, 1997.
128. Kurz A, Go JC, Sessler DI, et al: Alfentanil slightly increases the sweating threshold and markedly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. Anesthesiology 83:293-299, 1995.
129. Ikeda T, Sessler DI, Tayefeh F, et al: Meperidine and alfentanil do not reduce the gain or maximum intensity of shivering. Anesthesiology 88:858-865, 1998.
130. Kurz M, Belani KG, Sessler DI, et al: Naloxone, meperidine, and shivering. Anesthesiology 79:1193-1201, 1993.
131. Greif R, Laciny S, Rajek AM, et al: Neither nalbuphine nor atropine possess special antishivering activity. Anesth Analg 93:620-627, 2001.
132. Tsai YC, Chu KS: A comparison of tramadol, amitriptyline, and meperidine for postepidural anesthetic shivering in parturients. Anesth Analg 93:1288-1292, 2001.
133. Ko MC, Naughton NN: An experimental itch model in monkeys: Characterization of intrathecal morphine-induced scratching and antinociception. Anesthesiology 92:795-805, 2000.
134. Cohen SE, Ratner EF, Kreitzman TR, et al: Nalbuphine is better than naloxone for treatment of side effects after epidural morphine. Anesth Analg 75:747-752, 1992.
135. Dunteman E, Karanikolas M, Filos KS: Transnasal butorphanol for the treatment of opioid-induced pruritus unresponsive to antihistamines. J Pain Symptom Manage 12:255-260, 1996.
136. Borgeat A, Stirnemann HR: Ondansetron is effective to treat spinal or epidural morphine-induced pruritus. Anesthesiology 90:432-436, 1999.
137. Colbert S, O'Hanlon DM, Chambers F, Moriarty DC: The effect of intravenous tenoxicam on pruritus in patients receiving epidural fentanyl. Anaesthesia 54:76-80, 1999.
138. Horta ML, Morejon LC, da Cruz AW, et al: Study of the prophylactic effect of droperidol, alizapride, propofol and promethazine on spinal morphine-induced pruritus. Br J Anaesth 96:796-800, 2006.
139. Jones EA, Bergasa NV: The pruritus of cholestasis and the opioid system. JAMA 268:3359-3362, 1992.
140. Etches RC: Respiratory depression associated with patient-controlled analgesia: A review of eight cases. Can J Anaesth 41:125-132, 1994.
141. Zhang Z, Xu F, Zhang C, Liang X: Activation of opioid μ receptors in caudal medullary raphe region inhibits the ventilatory response to hypercapnia in anesthetized rats. Anesthesiology 107:288-297, 2007.
142. Romberg R, Sarton E, Teppema L, et al: Comparison of morphine-6-glucuronide and morphine on respiratory depressant and antinociceptive responses in wild type and μ-opioid receptor deficient mice. Br J Anaesth 91:862-870, 2003.
143. Freye E, Latasch L, Portoghese PS: The δ receptor is involved in sufentanil-induced respiratory depression—opioid subreceptors mediate different effects. Eur J Anaesthesiol 9:457-462, 1992.
144. Selwyn DA, Raphael JH, Lambert DG, Langton JA: Effects of morphine on human nasal cilia beat frequency *in vitro*. Br J Anaesth 76:274-277, 1996.
145. Jaeckle KA, Digre KB, Jones CR, et al: Central neurogenic hyperventilation: Pharmacologic intervention with morphine sulfate and correlative analysis of respiratory, sleep, and ocular motor dysfunction. Neurology 40:1715-1720,

1990.
146. Tobias JD, Heideman RL: Primary central hyperventilation in a child with a brainstem glioma: Management with continuous intravenous fentanyl. Pediatrics 88:818-820, 1991.
147. Bohrer H, Fleischer F, Werning P: Tussive effect of a fentanyl bolus administered through a central venous catheter. Anaesthesia 45:18-21, 1990.
148. Lin JA, Yeh CC, Lee MS, et al: Prolonged injection time and light smoking decrease the incidence of fentanyl-induced cough. Anesth Analg 101:670-674, 2005.
149. Pandey CK, Raza M, Ranjan R, et al: Intravenous lidocaine suppresses fentanyl-induced coughing: A double-blind, prospective, randomized placebo-controlled study. Anesth Analg 99:1696-1698, 2004.
150. Ruiz Neto PP, Auler Junior JO: Respiratory mechanical properties during fentanyl and alfentanil anaesthesia. Can J Anaesth 39:458-465, 1992.
151. Sarton E, Teppema L, Dahan A: Sex differences in morphine-induced ventilatory depression reside within the peripheral chemoreflex loop. Anesthesiology 90:1329-1338, 1999.
152. Smart JA, Pallett EJ, Duthie DJ: Breath interval as a measure of dynamic opioid effect. Br J Anaesth 84:735-738, 2000.
153. Bailey PL, Streisand JB, East KA, et al: Differences in magnitude and duration of opioid-induced respiratory depression and analgesia with fentanyl and sufentanil. Anesth Analg 70:8-15, 1990.
154. Glass PS, Iselin–Chaves IA, Goodman D, et al: Determination of the potency of remifentanil compared with alfentanil using ventilatory depression as the measure of opioid effect. Anesthesiology 90:1556-1563, 1999.
155. Combes X, Cerf C, Bouleau D, et al: The effects of residual pain on oxygenation and breathing pattern during morphine analgesia. Anesth Analg 90:156-160, 2000.
156. Krenn H, Jellinek H, Haumer H, et al: Naloxone-resistant respiratory depression and neurological eye symptoms after intrathecal morphine. Anesth Analg 91:432-433, 2000.
157. Furst SR, Weinger MB: Dexmedetomidine, a selective α_2-agonist, does not potentiate the cardiorespiratory depression of alfentanil in the rat. Anesthesiology 72:882-888, 1990.
158. Peat SJ, Hanna MH, Woodham M, et al: Morphine-6-glucuronide: Effects on ventilation in normal volunteers. Pain 45:101-104, 1991.
159. Robbins GR, Wynands JE, Whalley DG, et al: Pharmacokinetics of alfentanil and clinical responses during cardiac surgery. Can J Anaesth 37:52-57, 1990.
160. Feldman PD, Parveen N, Sezen S: Cardiovascular effects of Leu-enkephalin in the nucleus tractus solitarius of the rat. Brain Res 709:331-336, 1996.
161. Keay KA, Crowfoot LJ, Floyd NS, et al: Cardiovascular effects of microinjections of opioid agonists into the 'Depressor Region' of the ventrolateral periaqueductal gray region. Brain Res 762:61-71, 1997.
162. Zhang CC, Su JY, Calkins D: Effects of alfentanil on isolated cardiac tissues of the rabbit. Anesth Analg 71:268-274, 1990.
163. Helgesen KG, Ellingsen O, Ilebekk A: Inotropic effect of meperidine: Influence of receptor and ion channel blockers in the rat atrium. Anesth Analg 70:499-506, 1990.
164. Nakae Y, Fujita S, Namiki A: Morphine enhances myofilament Ca^{2+} sensitivity in intact guinea pig beating hearts. Anesth Analg 92:602-608, 2001.
165. Xiao GS, Zhou JJ, Wang GY, et al: In vitro electrophysiologic effects of morphine in rabbit ventricular myocytes. Anesthesiology 103:280-286, 2005.
166. Llobel F, Laorden ML: Effects of morphine on atrial preparations obtained from nonfailing and failing human hearts. Br J Anaesth 76:106-110, 1996.
167. Kawakubo A, Fujigaki T, Uresino H, et al: Comparative effects of etomidate, ketamine, propofol, and fentanyl on myocardial contractility in dogs. J Anesth 13:77-82, 1999.
168. Graham MD, Hopkins PM, Harrison SM: The effects of alfentanil on cytosolic Ca(2+) and contraction in rat ventricular myocytes. Anesth Analg 98:1013-1016, 2004.
169. Duncan DJ, Hopkins PM, Harrison SM: Negative inotropic effects of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1beta are ameliorated by alfentanil in rat ventricular myocytes. Br J Pharmacol 150:720-726, 2007.
170. James MK, Vuong A, Grizzle MK, et al: Hemodynamic effects of GI 87084B, an ultra-short acting μ-opioid analgesic, in anesthetized dogs. J Pharmacol Exp Ther 263:84-91, 1992.
171. Weber G, Stark G, Stark U: Direct cardiac electrophysiologic effects of sufentanil and vecuronium in isolated guinea-pig hearts. Acta Anaesthesiol Scand 39:1071-1074, 1995.
172. Lischke V, Wilke HJ, Probst S, et al: Prolongation of the QT-interval during induction of anesthesia in patients with coronary artery disease. Acta Anaesthesiol Scand 38:144-148, 1994.
173. Sharpe MD, Dobkowski WB, Murkin JM, et al: Alfentanil-midazolam anaesthesia has no electrophysiological effects upon the normal conduction system or accessory pathways in patients with Wolff–Parkinson-White syndrome. Can J Anaesth 39:816-821, 1992.
174. Sharpe MD, Dobkowski WB, Murkin JM, et al: The electrophysiologic effects of volatile anesthetics and sufentanil on the normal atrioventricular conduction system and accessory pathways in Wolff–Parkinson-White syndrome. Anesthesiology 80:63-70, 1994.
175. Atlee JL 3rd, Bosnjak ZJ: Mechanisms for cardiac dysrhythmias during anesthesia. Anesthesiology 72:347-374, 1990.
176. Sarne Y, Flitstein A, Oppenheimer E: Anti-arrhythmic activities of opioid agonists and antagonists and their stereoisomers. Br J Pharmacol 102:696-698, 1991.
177. McIntosh M, Kane K, Parratt J: Effects of selective opioid receptor agonists and antagonists during myocardial ischaemia. Eur J Pharmacol 210:37-44, 1992.
178. Schultz JE, Hsu AK, Gross GJ: Morphine mimics the cardioprotective effect of ischemic preconditioning via a glibenclamide-sensitive mechanism in the rat heart. Circ Res 78:1100-1104, 1996.
179. Zhang Y, Irwin MG, Wong TM, et al: Remifentanil preconditioning confers cardioprotection via cardiac κ- and δ-opioid receptors. Anesthesiology 102:371-378, 2005.
180. Zhang Y, Irwin MG, Wong TM: Remifentanil preconditioning protects against ischemic injury in the intact rat heart. Anesthesiology 101:918-923, 2004.
181. Frassdorf J, Weber NC, Obal D, et al: Morphine induces late cardioprotection in rat hearts *in vivo*: The involvement of opioid receptors and nuclear transcription factor κB. Anesth Analg 101:934-941, 2005.
182. Zhang SZ, Wang NF, Xu J, et al: κ-Opioid receptors mediate cardioprotection by remote preconditioning. Anesthesiology 105:550-556, 2006.
183. Weihrauch D, Krolikowski JG, Bienengraeber M, et al: Morphine enhances isoflurane-induced postconditioning against myocardial infarction: The role of phosphatidylinositol-3-kinase and opioid receptors in rabbits. Anesth Analg 101:942-949, 2005.
184. McPherson BC, Yao Z: Signal transduction of opioid-induced cardioprotection in ischemia-reperfusion. Anesthesiology 94:1082-1088, 2001.
185. Kato R, Foex P: Fentanyl reduces infarction but not stunning via δ-opioid receptors and protein kinase C in rats. Br J Anaesth 84:608-614, 2000.
186. Kato R, Ross S, Foex P: Fentanyl protects the heart against ischaemic injury via opioid receptors, adenosine A_1 receptors and K_{ATP} channel linked mechanisms in rats. Br J Anaesth 84:204-214, 2000.
187. Warltier DC, Pagel PS, Kersten JR: Approaches to the prevention of perioperative myocardial ischemia. Anesthesiology 92:253-259, 2000.
188. Helman JD, Leung JM, Bellows WH, et al: The risk of myocardial ischemia in patients receiving desflurane versus sufentanil anesthesia for coronary artery bypass graft surgery. The S.P.I. Research Group. Anesthesiology 77:47-62, 1992.
189. Leung JM, Goehner P, O'Kelly BF, et al: Isoflurane anesthesia and myocardial ischemia: Comparative risk versus sufentanil anesthesia in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. The SPI (Study of Perioperative Ischemia) Research Group. Anesthesiology 74:838-847, 1991.
190. Blaise GA, Witzeling TM, Sill JC, et al: Fentanyl is devoid of major effects on coronary vasoreactivity and myocardial metabolism in experimental animals. Anesthesiology 72:535-541, 1990.
191. Moore PG, Quail AW, Cottee DB, et al: Effect of fentanyl on baroreflex control of circumflex coronary conductance. Clin Exp Pharmacol Physiol 27:1028-1033, 2000.
192. Yamanoue T, Brum JM, Estafanous FG, et al: Effects of opioids on vasoresponsiveness of porcine coronary artery. Anesth Analg 74:889-896, 1992.
193. Lennander O, Henriksson BA, Martner J, Biber B: Effects of fentanyl, nitrous oxide, or both, on baroreceptor reflex regulation in the cat. Br J Anaesth 77:399-403, 1996.
194. Arnold RW, Jensen PA, Kovtoun TA, et al: The profound augmentation of the oculocardiac reflex by fast acting opioids. Binocul Vis Strabismus Q 19:215-222, 2004.
195. Hahnenkamp K, Honemann CW, Fischer LG, et al: Effect of different anaesthetic regimes on the oculocardiac reflex during paediatric strabismus surgery. Paediatr Anaesth 10:601-608, 2000.
196. Blunk JA, Schmelz M, Zeck S, et al: Opioid-induced mast cell activation and vascular responses is not mediated by μ-opioid receptors: An *in vivo* microdialysis study in human skin. Anesth Analg 98:364-370, 2004.
197. Stefano GB: Autoimmunovascular regulation: Morphine and anandamide and ancondamide stimulated nitric oxide release. J Neuroimmunol 83:70-76, 1998.
198. White DA, Reitan JA, Kien ND, Thorup SJ: Decrease in vascular resistance in the isolated canine hindlimb after graded doses of alfentanil, fentanyl, and sufentanil. Anesth Analg 71:29-34, 1990.
199. Ebert TJ, Ficke DJ, Arain SR, et al: Vasodilation from sufentanil in humans. Anesth Analg 101:1677-1680, 2005.
200. Sohn JT, Park KE, Kim C, et al: Alfentanil attenuates phenylephrine-induced contraction in rat aorta. Eur J Anaesthesiol 24:276-282, 2007.
201. Unlugenc H, Itegin M, Ocal I, et al: Remifentanil produces vasorelaxation in isolated rat thoracic aorta strips. Acta Anaesthesiol Scand 47:65-69, 2003.
202. Sohn JT, Ding X, McCune DF, et al: Fentanyl attenuates α_{1B}-adrenoceptor-mediated pulmonary artery contraction. Anesthesiology 103:327-334, 2005.
203. Kaye AD, Baluch A, Phelps J, et al: An analysis of remifentanil in the pulmonary vascular bed of the cat. Anesth Analg 102:118-123, 2006.
204. Kaye AD, Phelps J, Baluch A, et al: The effects of sufentanil in the feline pulmonary vascular bed. Eur J Pharmacol 534:159-164, 2006.
205. Sohn JT, Ok SH, Kim HJ, et al: Inhibitory effect of fentanyl on acetylcholine-induced relaxation in rat aorta. Anesthesiology 101:89-96, 2004.
206. Chrousos GP, Gold PW: The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. JAMA 267:1244-1252, 1992.
207. Anand KJ, Hansen DD, Hickey PR: Hormonal-metabolic stress responses in neonates undergoing cardiac surgery. Anesthesiology 73:661-670, 1990.
208. Delitala G, Trainer PJ, Oliva O, et al: Opioid peptide and α-adrenoceptor pathways in the regulation of the pituitary-adrenal axis in man. J Endocrinol 141:163-168, 1994.
209. Ellis DJ, Steward DJ: Fentanyl dosage is associated with reduced blood glucose in pediatric patients after hypothermic cardiopulmonary bypass. Anesthesiology 72:812-815, 1990.
210. Myles PS, Hunt JO, Fletcher H, et al: Remifentanil, fentanyl, and cardiac surgery: A double-blinded, randomized, controlled trial of costs and outcomes. Anesth Analg 95:805-812, 2002.
211. Anand KJ, Hickey PR: Halothane-morphine compared with high-dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. N Engl J Med 326:1-9, 1992.
212. Mangano DT, Siliciano D, Hollenberg M, et al: Postoperative myocardial ischemia. Therapeutic trials using intensive analgesia following surgery.

The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. Anesthesiology 76:342-353, 1992.
213. Plunkett JJ, Reeves JD, Ngo L, et al: Urine and plasma catecholamine and cortisol concentrations after myocardial revascularization. Modulation by continuous sedation. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group, and the Ischemia Research and Education Foundation (IREF). Anesthesiology 86:785-796, 1997.
214. Nestler EJ, Aghajanian GK: Molecular and cellular basis of addiction. Science 278:58-63, 1997.
215. Chan KW, Duttory A, Yoburn BC: Magnitude of tolerance to fentanyl is independent of μ-opioid receptor density. Eur J Pharmacol 319:225-228, 1997.
216. Lim G, Wang S, Zeng Q, et al: Spinal glucocorticoid receptors contribute to the development of morphine tolerance in rats. Anesthesiology 102:832-837, 2005.
217. Wang Y, Mitchell J, Moriyama K, et al: Age-dependent morphine tolerance development in the rat. Anesth Analg 100:1733-1739, 2005.
218. Kissin I, Brown PT, Robinson CA, Bradley EL Jr: Acute tolerance in morphine analgesia: Continuous infusion and single injection in rats. Anesthesiology 74:166-171, 1991.
219. Chia YY, Liu K, Wang JJ, et al: Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. Can J Anaesth 46:872-877, 1999.
220. Vinik HR, Kissin I: Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanil infusion in humans. Anesth Analg 86:1307-1311, 1998.
221. Guignard B, Bossard AE, Coste C, et al: Acute opioid tolerance: Intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. Anesthesiology 93:409-417, 2000.
222. Schraag S, Checketts MR, Kenny GN: Lack of rapid development of opioid tolerance during alfentanil and remifentanil infusions for postoperative pain. Anesth Analg 89:753-757, 1999.
223. Gustorff B, Nahlik G, Hoerauf KH, Kress HG: The absence of acute tolerance during remifentanil infusion in volunteers. Anesth Analg 94:1223-1228, 2002.
224. Celerier E, Rivat C, Jun Y, et al: Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: Preventive effect of ketamine. Anesthesiology 92:465-472, 2000.
225. Mao J, Price DD, Mayer DJ: Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: A current view of their possible interactions. Pain 62:259-274, 1995.
226. Li X, Angst MS, Clark JD: Opioid-induced hyperalgesia and incisional pain. Anesth Analg 93:204-209, 2001.
227. Li X, Clark JD: Hyperalgesia during opioid abstinence: Mediation by glutamate and substance p. Anesth Analg 95:979-984, 2002.
228. Kissin I, Bright CA, Bradley EL Jr: Acute tolerance to continuously infused alfentanil: The role of cholecystokinin and *N*-methyl-D-aspartate-nitric oxide systems. Anesth Analg 91:110-116, 2000.
229. Li JY, Wong CH, Huang EY, et al: Modulations of spinal serotonin activity affect the development of morphine tolerance. Anesth Analg 92:1563-1568, 2001.
230. Laulin JP, Maurette P, Corcuff JB, et al: The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. Anesth Analg 94:1263-1269, 2002.
231. Kissin I, Bright CA, Bradley EL Jr: The effect of ketamine on opioid-induced acute tolerance: Can it explain reduction of opioid consumption with ketamine-opioid analgesic combinations? Anesth Analg 91:1483-1488, 2000.
232. Holtman JR Jr, Wala EP: Characterization of the antinociceptive and pronociceptive effects of methadone in rats. Anesthesiology 106:563-571, 2007.
233. Dunbar SA, Karamian I, Roberts L, Zhang J: Increased prostaglandin E_2 release and activated Akt/beta-catenin signaling pathway occur after opioid withdrawal in rat spinal cord. Anesthesiology 105:154-159, 2006.
234. Troster A, Sittl R, Singler B, et al: Modulation of remifentanil-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by parecoxib in humans. Anesthesiology 105:1016-1023, 2006.
235. Liang DY, Liao G, Wang J, et al: A genetic analysis of opioid-induced hyperalgesia in mice. Anesthesiology 104:1054-1062, 2006.
236. Angst MS, Clark JD: Opioid-induced hyperalgesia: A qualitative systematic review. Anesthesiology 104:570-587, 2006.
237. Stein C, Pfluger M, Yassouridis A, et al: No tolerance to peripheral morphine analgesia in presence of opioid expression in inflamed synovia. J Clin Invest 98:793-799, 1996.
238. Duttaroy A, Yoburn BC: The effect of intrinsic efficacy on opioid tolerance. Anesthesiology 82:1226-1236, 1995.
239. Ouellet DM, Pollack GM: Pharmacodynamics and tolerance development during multiple intravenous bolus morphine administration in rats. J Pharmacol Exp Ther 281:713-720, 1997.
240. Hanks GW, Forbes K: Opioid responsiveness. Acta Anaesthesiol Scand 41:154-158, 1997.
241. Mitra S, Sinatra RS: Perioperative management of acute pain in the opioid-dependent patient. Anesthesiology 101:212-227, 2004.
242. Kienbaum P, Thurauf N, Michel MC, et al: Profound increase in epinephrine concentration in plasma and cardiovascular stimulation after μ-opioid receptor blockade in opioid-addicted patients during barbiturate-induced anesthesia for acute detoxification. Anesthesiology 88:1154-1161, 1998.
243. Hensel M, Wolter S, Kox WJ: EEG controlled rapid opioid withdrawal under general anaesthesia. Br J Anaesth 84:236-238, 2000.
244. Kienbaum P, Heuter T, Michel MC, et al: Sympathetic neural activation evoked by μ-receptor blockade in patients addicted to opioids is abolished by intravenous clonidine. Anesthesiology 96:346-351, 2002.
245. Salas SP, Roblero JS, Lopez LF, et al: [*N*-methyl-Tyr1,*N*-methyl-Arg7-D-Leu8]-dynorphin-A-(1-8)ethylamide, a stable dynorphin analog, produces diuresis by kappa-opiate receptor activation in the rat. J Pharmacol Exp Ther 262:979-986, 1992.
246. Pesonen A, Leppaluoto J, Ruskoaho H: Mechanism of opioid-induced atrial natriuretic peptide release in conscious rats. J Pharmacol Exp Ther 254:690-695, 1990.
247. Kuipers PW, Kamphuis ET, van Venrooij GE, et al: Intrathecal opioids and lower urinary tract function: A urodynamic evaluation. Anesthesiology 100:1497-1503, 2004.
248. Malinovsky JM, Le Normand L, Lepage JY, et al: The urodynamic effects of intravenous opioids and ketoprofen in humans. Anesth Analg 87:456-461, 1998.
249. Rosow CE, Gomery P, Chen TY, et al: Reversal of opioid-induced bladder dysfunction by intravenous naloxone and methylnaltrexone. Clin Pharmacol Ther 82:48-53, 2007.
250. Murphy DB, Sutton JA, Prescott LF, Murphy MB: Opioid-induced delay in gastric emptying: A peripheral mechanism in humans. Anesthesiology 87:765-770, 1997.
251. Kojima Y, Takahashi T, Fujina M, Owyang C: Inhibition of cholinergic transmission by opiates in ileal myenteric plexus is mediated by kappa receptor. Involvement of regulatory inhibitory G protein and calcium N-channels. J Pharmacol Exp Ther 268:965-970, 1994.
252. Penagini R, Picone A, Bianchi PA: Effect of morphine and naloxone on motor response of the human esophagus to swallowing and distension. Am J Physiol 271:G675-680, 1996.
253. Thorn SE, Wattwil M, Lindberg G, Sawe J: Systemic and central effects of morphine on gastroduodenal motility. Acta Anaesthesiol Scand 40:177-186, 1996.
254. Crighton IM, Martin PH, Hobbs GJ, et al: A comparison of the effects of intravenous tramadol, codeine, and morphine on gastric emptying in human volunteers. Anesth Analg 87:445-449, 1998.
255. Yukioka H, Tanaka M, Fujimori M: Recovery of bowel motility after high dose fentanyl or morphine anaesthesia for cardiac surgery. Anaesthesia 45:353-356, 1990.
256. Thorn SE, Wickbom G, Philipson L, et al: Myoelectric activity in the stomach and duodenum after epidural administration of morphine or bupivacaine. Acta Anaesthesiol Scand 40:773-778, 1996.
257. Runkel NS, Moody FG, Smith GS, et al: Alterations in rat intestinal transit by morphine promote bacterial translocation. Dig Dis Sci 38:1530-1536, 1993.
258. Hammas B, Thorn SE, Wattwil M: Propofol and gastric effects of morphine. Acta Anaesthesiol Scand 45:1023-1027, 2001.
259. Asai T, Power I: Naloxone inhibits gastric emptying in the rat. Anesth Analg 88:204-208, 1999.
260. McNeill MJ, Ho ET, Kenny GN: Effect of i.v. metoclopramide on gastric emptying after opioid premedication. Br J Anaesth 64:450-452, 1990.
261. Matot I, Eimerl D, Rabinovich Y, Udassin R: Effect of morphine on small bowel propulsion after intestinal ischemia. Anesthesiology 100:450-452, 2004.
262. Thompson DR: Narcotic analgesic effects on the sphincter of Oddi: A review of the data and therapeutic implications in treating pancreatitis. Am J Gastroenterol 96:1266-1272, 2001.
263. Wu SD, Zhang ZH, Jin JZ, et al: Effects of narcotic analgesic drugs on human Oddi's sphincter motility. World J Gastroenterol 10:2901-2904, 2004.
264. Fragen RJ, Vilich F, Spies SM, Erwin WD: The effect of remifentanil on biliary tract drainage into the duodenum. Anesth Analg 89:1561-1564, 1999.
265. Fisher DM: The «big little problem» of postoperative nausea and vomiting: Do we know the answer yet? Anesthesiology 87:1271-1273, 1997.
266. Tramer MR, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ: Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: A quantitative systematic review of randomized placebo-controlled trials. Anesthesiology 87:1277-1289, 1997.
267. Watcha MF, White PF: Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. Anesthesiology 77:162-184, 1992.
268. Langevin S, Lessard MR, Trepanier CA, Baribault JP: Alfentanil causes less postoperative nausea and vomiting than equipotent doses of fentanyl or sufentanil in outpatients. Anesthesiology 91:1666-1673, 1999.
269. Raftery S, Sherry E: Total intravenous anaesthesia with propofol and alfentanil protects against postoperative nausea and vomiting. Can J Anaesth 39:37-40, 1992.
270. Rung GW, Claybon L, Hord A, et al: Intravenous ondansetron for postsurgical opioid-induced nausea and vomiting. S3A-255 Study Group. Anesth Analg 84:832-838, 1997.
271. Tzeng JI, Wang JJ, Ho ST, et al: Dexamethasone for prophylaxis of nausea and vomiting after epidural morphine for post-caesarean section analgesia: Comparison of droperidol and saline. Br J Anaesth 85:865-868, 2000.
272. Simoneau II, Hamza MS, Mata HP, et al: The cannabinoid agonist WIN55,212-2 suppresses opioid-induced emesis in ferrets. Anesthesiology 94:882-887, 2001.
273. Stener–Victorin E, Waldenstrom U, Nilsson L, et al: A prospective randomized study of electroacupuncture versus alfentanil as anaesthesia during oocyte aspiration in in-vitro fertilization. Hum Reprod 14:2480-2484, 1999.
274. Lok IH, Chan MT, Chan DL, et al: A prospective randomized trial comparing patient-controlled sedation using propofol and alfentanil and physician-administered sedation using diazepam and pethidine during transvaginal ultrasound-guided oocyte retrieval. Hum Reprod 17:2101-2106, 2002.
275. Sandner–Kiesling A, Eisenach JC: Pharmacology of opioid inhibition to noxious uterine cervical distension. Anesthesiology 97:966-971, 2002.
276. Sandner–Kiesling A, Eisenach JC: Estrogen reduces efficacy of μ- but not κ-opioid agonist inhibition in response to uterine cervical distension. Anesthesiology 96:375-379, 2002.
277. Gin T, Ngan Kee WD, Siu YK, et al: Alfentanil given immediately before the induction of anesthesia for elective cesarean delivery. Anesth Analg 90:1167-1172, 2000.
278. Vertommen JD, Marcus MA, Van Aken H: The effects of intravenous and epidural sufentanil in the chronic maternal-fetal sheep preparation. Anesth Analg 80:71-75, 1995.

279. Strumper D, Durieux ME, Gogarten W, et al: Fetal plasma concentrations after intraamniotic sufentanil in chronically instrumented pregnant sheep. Anesthesiology 98:1400-1406, discussion 1405A-1406A, 2003.
280. Wittels B, Scott DT, Sinatra RS: Exogenous opioids in human breast milk and acute neonatal neurobehavior: A preliminary study. Anesthesiology 73:864-869, 1990.
281. Spigset O: Anaesthetic agents and excretion in breast milk. Acta Anaesthesiol Scand 38:94-103, 1994.
282. Doberczak TM, Kandall SR, Wilets I: Neonatal opiate abstinence syndrome in term and preterm infants. J Pediatr 118:933-937, 1991.
283. Edston E, van Hage–Hamsten M: Anaphylactoid shock—a common cause of death in heroin addicts? Allergy 52:950-954, 1997.
284. Alexander R, Hill R, Lipham WJ, et al: Remifentanil prevents an increase in intraocular pressure after succinylcholine and tracheal intubation. Br J Anaesth 81:606-607, 1998.
285. Ng HP, Chen FG, Yeong SM, et al: Effect of remifentanil compared with fentanyl on intraocular pressure after succinylcholine and tracheal intubation. Br J Anaesth 85:785-787, 2000.
286. Stefano GB, Scharrer B, Smith EM, et al: Opioid and opiate immunoregulatory processes. Crit Rev Immunol 16:109-144, 1996.
287. Nelson CJ, Dykstra LA, Lysle DT: Comparison of the time course of morphine's analgesic and immunologic effects. Anesth Analg 85:620-626, 1997.
288. Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L, et al: The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. Anesth Analg 90:1411-1414, 2000.
289. Yeager MP, Procopio MA, DeLeo JA, et al: Intravenous fentanyl increases natural killer cell cytotoxicity and circulating CD16(+) lymphocytes in humans. Anesth Analg 94:94-99, 2002.
290. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, et al: The effects of morphine and fentanyl on the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in patients undergoing elective coronary artery bypass graft surgery. Anesth Analg 104:1334-1342, 2007.
291. Welters ID, Menzebach A, Goumon Y, et al: Morphine inhibits NF-κB nuclear binding in human neutrophils and monocytes by a nitric oxide-dependent mechanism. Anesthesiology 92:1677-1684, 2000.
292. Singhal PC, Kapasi AA, Reddy K, et al: Morphine promotes apoptosis in Jurkat cells. J Leukoc Biol 66:650-658, 1999.
293. Yin D, Mufson RA, Wang R, Shi Y: Fas-mediated cell death promoted by opioids. Nature 397:218, 1999.
294. Ohara T, Itoh T, Takahashi M: Immunosuppression by morphine-induced lymphocyte apoptosis: Is it a real issue? Anesth Analg 101:1117-1122, 2005.
295. Egan TD: Intravenous drug delivery systems: Toward an intravenous «vaporizer." J Clin Anesth 8:8s-14s, 1996.
296. van den Nieuwenhuyzen MC, Engbers FH, Burm AG, et al: Target-controlled infusion of alfentanil for postoperative analgesia: Contribution of plasma protein binding to intra-patient and inter-patient variability. Br J Anaesth 82:580-585, 1999.
297. Murdoch JA, Hyde RA, Kenny GN: Target-controlled remifentanil in combination with propofol for spontaneously breathing day-case patients. Anaesthesia 54:1028-1031, 1999.
298. Olkkola KT, Hamunen K, Maunuksela EL: Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid analgesics in infants and children. Clin Pharmacokinet 28:385-404, 1995.
299. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, et al: Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. Anesthesiology 86:10-23, 1997.
300. Egan TD, Huizinga B, Gupta SK, et al: Remifentanil pharmacokinetics in obese versus lean patients. Anesthesiology 89:562-573, 1998.
301. Davies G, Kingswood C, Street M: Pharmacokinetics of opioids in renal dysfunction. Clin Pharmacokinet 31:410-422, 1996.
302. Osborne R, Joel S, Grebenik K, et al: The pharmacokinetics of morphine and morphine glucuronides in kidney failure. Clin Pharmacol Ther 54:158-167, 1993.
303. Murphy EJ: Acute pain management pharmacology for the patient with concurrent renal or hepatic disease. Anaesth Intensive Care 33:311-322, 2005.
304. Rudin A, Lundberg JF, Hammarlund–Udenaes M , et al: Morphine metabolism after major liver surgery. Anesth Analg 104:1409-1414, 2007.
305. Danziger LH, Martin SJ, Blum RA: Central nervous system toxicity associated with meperidine use in hepatic disease. Pharmacotherapy 14:235-238, 1994.
306. Tegeder I, Lotsch J, Geisslinger G: Pharmacokinetics of opioids in liver disease. Clin Pharmacokinet 37:17-40, 1999.
307. Scholz J, Steinfath M, Schulz M: Clinical pharmacokinetics of alfentanil, fentanyl and sufentanil. An update. Clin Pharmacokinet 31:275-292, 1996.
308. Baririan N, Van Obbergh L, Desager JP, et al: Alfentanil-induced miosis as a surrogate measure of alfentanil pharmacokinetics in patients with mild and moderate liver cirrhosis. Clin Pharmacokinet 46:261-270, 2007.
309. Hudson RJ, Thomson IR, Burgess PM, Rosenbloom M: Alfentanil pharmacokinetics in patients undergoing abdominal aortic surgery. Can J Anaesth 38:61-67, 1991.
310. Navapurkar VU, Archer S, Frazer NM, et al: Pharmacokinetics of remifentanil during hepatic transplantation. Anesthesiology 83:A382, 1995.
311. Gedney JA, Ghosh S: Pharmacokinetics of analgesics, sedatives and anaesthetic agents during cardiopulmonary bypass. Br J Anaesth 75:344-351, 1995.
312. Kentala E, Kaila T, Arola M, et al: Pharmacokinetics and clinical response of hyoscine plus morphine premedication in connection with cardiopulmonary bypass surgery. Eur J Anaesthesiol 8:135-140, 1991.
313. Miller RS, Peterson GM, McLean S, Moller C: Effect of cardiopulmonary bypass on the plasma concentrations of fentanyl and alcuronium. J Clin Pharm Ther 22:197-205, 1997.
314. Hudson RJ, Thomson IR, Jassal R, et al: Cardiopulmonary bypass has minimal effects on the pharmacokinetics of fentanyl in adults. Anesthesiology 99:847-854, 2003.
315. Hug CC Jr, Burm AG, de Lange S: Alfentanil pharmacokinetics in cardiac surgical patients. Anesth Analg 78:231-239, 1994.
316. Petros A, Dunne N, Mehta R, et al: The pharmacokinetics of alfentanil after normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass. Anesth Analg 81:458-464, 1995.
317. Hynynen M, Hynninen M, Soini H, et al: Plasma concentration and protein binding of alfentanil during high-dose infusion for cardiac surgery. Br J Anaesth 72:571-576, 1994.
318. Russell D, Royston D, Rees PH, et al: Effect of temperature and cardiopulmonary bypass on the pharmacokinetics of remifentanil. Br J Anaesth 79:456-459, 1997.
319. Davis PJ, Wilson AS, Siewers RD, et al: The effects of cardiopulmonary bypass on remifentanil kinetics in children undergoing atrial septal defect repair. Anesth Analg 89:904-908, 1999.
320. Michelsen LG, Holford NH, Lu W, et al: The pharmacokinetics of remifentanil in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. Anesth Analg 93:1100-1105, 2001.
321. Egan TD, Kuramkote S, Gong G, et al: Fentanyl pharmacokinetics in hemorrhagic shock: A porcine model. Anesthesiology 91:156-166, 1999.
322. Johnson KB, Kern SE, Hamber EA, et al: Influence of hemorrhagic shock on remifentanil: A pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. Anesthesiology 94:322-332, 2001.
323. Benrath J, Brechtel C, Martin E, Sandkuhler J: Low doses of fentanyl block central sensitization in the rat spinal cord *in vivo*. Anesthesiology 100:1545-1551, 2004.
324. Gottschalk A, Smith DS, Jobes DR, et al: Preemptive epidural analgesia and recovery from radical prostatectomy: A randomized controlled trial. JAMA 279:1076-1082, 1998.
325. Holthusen H, Backhaus P, Boeminghaus F, et al: Preemptive analgesia: No relevant advantage of preoperative compared with postoperative intravenous administration of morphine, ketamine, and clonidine in patients undergoing transperitoneal tumor nephrectomy. Reg Anesth Pain Med 27:249-253, 2002.
326. Aida S, Baba H, Yamakura T, et al: The effectiveness of preemptive analgesia varies according to the type of surgery: A randomized, double-blind study. Anesth Analg 89:711-716, 1999.
327. Ong CK, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ: The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: A meta-analysis. Anesth Analg 100:757-773, 2005.
328. Wasylak TJ, Abbott FV, English MJ, Jeans ME: Reduction of postoperative morbidity following patient-controlled morphine. Can J Anaesth 37:726-731, 1990.
329. Upton RN, Semple TJ, Macintyre PE: Pharmacokinetic optimisation of opioid treatment in acute pain therapy. Clin Pharmacokinet 33:225-244, 1997.
330. Plummer JL, Owen H, Ilsley AH, Inglis S: Morphine patient-controlled analgesia is superior to meperidine patient-controlled analgesia for postoperative pain. Anesth Analg 84:794-799, 1997.
331. Shapiro BA, Warren J, Egol AB, et al: Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the intensive care unit: An executive summary. Society of Critical Care Medicine. Crit Care Med 23:1596-1600, 1995.
332. Dahaba AA, Grabner T, Rehak PH, et al: Remifentanil versus morphine analgesia and sedation for mechanically ventilated critically ill patients: A randomized double blind study. Anesthesiology 101:640-646, 2004.
333. Andrews DT, Leslie K, Sessler DI, Bjorksten AR: The arterial blood propofol concentration preventing movement in 50% of healthy women after skin incision. Anesth Analg 85:414-419, 1997.
334. Smith C, McEwan AI, Jhaveri R, et al: The interaction of fentanyl on the Cp_{50} of propofol for loss of consciousness and skin incision. Anesthesiology 81:820-828, 1994.
335. Vuyk J, Engbers FH, Burm AG, et al: Pharmacodynamic interaction between propofol and alfentanil when given for induction of anesthesia. Anesthesiology 84:288-299, 1996.
336. Kazama T, Ikeda K, Morita K: Reduction by fentanyl of the Cp_{50} values of propofol and hemodynamic responses to various noxious stimuli. Anesthesiology 87:213-227, 1997.
337. Katoh T, Uchiyama T, Ikeda K: Effect of fentanyl on awakening concentration of sevoflurane. Br J Anaesth 73:322-325, 1994.
338. Shibutani K, Inchiosa MA Jr, Sawada K, Bairamian M: Pharmacokinetic mass of fentanyl for postoperative analgesia in lean and obese patients. Br J Anaesth 95:377-383, 2005.
339. Glass PS, Doherty M, Jacobs JR, et al: Plasma concentration of fentanyl, with 70% nitrous oxide, to prevent movement at skin incision. Anesthesiology 78:842-847, 1993.
340. Han T, Kim D, Kil H, Inagaki Y: The effects of plasma fentanyl concentrations on propofol requirement, emergence from anesthesia, and postoperative analgesia in propofol-nitrous oxide anesthesia. Anesth Analg 90:1365-1371, 2000.
341. Vuyk J, Lim T, Engbers FH, et al: Pharmacodynamics of alfentanil as a supplement to propofol or nitrous oxide for lower abdominal surgery in female patients. Anesthesiology 78:1036-1045, discussion 1023A, 1993.
342. Mertens MJ, Vuyk J, Olofsen E, et al: Propofol alters the pharmacokinetics of alfentanil in healthy male volunteers. Anesthesiology 94:949-957, 2001.
343. Glass PS, Doherty M, Jacobs JR, et al: CP_{50} for sufentanil. Anesthesiology 73:A378, 1990.
344. Thomson IR, Henderson BT, Singh K, Hudson RJ: Concentration-response relationships for fentanyl and sufentanil in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Anesthesiology 89:852-861, 1998.
345. Patel SS, Spencer CM: Remifentanil. Drugs 52:417-427, 1996.
346. Hogue CW Jr, Bowdle TA, O'Leary C, et al: A multicenter evaluation of total intravenous anesthesia with remifentanil and propofol for elective inpatient surgery. Anesth Analg 83:279-285,

1996.
347. Avramov MN, Smith I, White PF: Interactions between midazolam and remifentanil during monitored anesthesia care. Anesthesiology 85:1283-1289, 1996.
348. Sneyd JR, Whaley A, Dimpel HL, Andrews CJ: An open, randomized comparison of alfentanil, remifentanil and alfentanil followed by remifentanil in anaesthesia for craniotomy. Br J Anaesth 81:361-364, 1998.
349. Fletcher D, Pinaud M, Scherpereel P, et al: The efficacy of intravenous 0.15 versus 0.25 mg/kg intraoperative morphine for immediate postoperative analgesia after remifentanil-based anesthesia for major surgery. Anesth Analg 90:666-671, 2000.
350. Kochs E, Cote D, Deruyck L, et al: Postoperative pain management and recovery after remifentanil-based anaesthesia with isoflurane or propofol for major abdominal surgery. Remifentanil Study Group. Br J Anaesth 84:169-173, 2000.
351. Guignard B, Coste C, Costes H, et al: Supplementing desflurane-remifentanil anesthesia with small-dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. Anesth Analg 95:103-108, 2002.
352. Eltzschig HK, Schroeder TH, Eissler BJ, et al: The effect of remifentanil or fentanyl on postoperative vomiting and pain in children undergoing strabismus surgery. Anesth Analg 94:1173-1177, 2002.
353. Calderon E, Pernia A, De Antonio P, et al: A comparison of two constant-dose continuous infusions of remifentanil for severe postoperative pain. Anesth Analg 92:715-719, 2001.
354. Vinik HR, Bradley EL Jr, Kissin I: Triple anesthetic combination: Propofol-midazolam-alfentanil. Anesth Analg 78:354-358, 1994.
355. Vuyk J, Lim T, Engbers FH, et al: The pharmacodynamic interaction of propofol and alfentanil during lower abdominal surgery in women. Anesthesiology 83:8-22, 1995.
356. Stanski DR, Shafer SL: Quantifying anesthetic drug interaction. Implications for drug dosing. Anesthesiology 83:1-5, 1995.
357. Richards MJ, Skues MA, Jarvis AP, Prys Roberts C: Total i.v. anaesthesia with propofol and alfentanil: Dose requirements for propofol and the effect of premedication with clonidine. Br J Anaesth 65:157-163, 1990.
358. Wuesten R, Van Aken H, Glass PS, Buerkle H: Assessment of depth of anesthesia and postoperative respiratory recovery after remifentanil- versus alfentanil-based total intravenous anesthesia in patients undergoing ear-nose-throat surgery. Anesthesiology 94:211-217, 2001.
359. Vuyk J, Hennis PJ, Burm AG, et al: Comparison of midazolam and propofol in combination with alfentanil for total intravenous anesthesia. Anesth Analg 71:645-650, 1990.
360. Bell J, Sartain J, Wilkinson GA, Sherry KM: Propofol and fentanyl anaesthesia for patients with low cardiac output state undergoing cardiac surgery: Comparison with high-dose fentanyl anaesthesia. Br J Anaesth 73:162-166, 1994.
361. Engoren M, Luther G, Fenn Buderer N: A comparison of fentanyl, sufentanil, and remifentanil for fast-track cardiac anesthesia. Anesth Analg 93:859-864, 2001.
362. Howie MB, Black HA, Romanelli VA, et al: A comparison of isoflurane versus fentanyl as primary anesthetics for mitral valve surgery. Anesth Analg 83:941-948, 1996.
363. Duncan HP, Cloote A, Weir PM, et al: Reducing stress responses in the pre-bypass phase of open heart surgery in infants and young children: A comparison of different fentanyl doses. Br J Anaesth 84:556-564, 2000.
364. Beilin B, Shavit Y, Hart J, et al: Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period. Anesth Analg 82:492-497, 1996.
365. Takahashi M, Sugiyama K, Hori M, et al: Naloxone reversal of opioid anesthesia revisited: Clinical evaluation and plasma concentration analysis of continuous naloxone infusion after anesthesia with high-dose fentanyl. J Anesth 18:1-8, 2004.
366. Silbert BS, Scott DA, Evered LA, et al: A comparison of the effect of high- and low-dose fentanyl on the incidence of postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery in the elderly. Anesthesiology 104:1137-1145, 2006.
367. Mantz J, Abi Jaoude F, Ceddaha A, et al: High-dose alfentanil for myocardial revascularization: A hemodynamic and pharmacokinetic study. J Cardiothorac Vasc Anesth 5:107-110, 1991.
368. Roekaerts PM, Gerrits HJ, Timmerman BE, de Lange S: Continuous infusions of alfentanil and propofol for coronary artery surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 9:362-367, 1995.
369. Howie MB, Smith DF, Reilley TE, et al: Postoperative course after sufentanil or fentanyl anesthesia for coronary artery surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 5:485-489, 1991.
370. Sareen J, Hudson RJ, Rosenbloom M, Thomson IR: Dose-response to anaesthetic induction with sufentanil: Haemodynamic and electroencephalographic effects. Can J Anaesth 44:19-25, 1997.
371. Abrams JT, Horrow JC, Bennett JA, et al: Upper airway closure: A primary source of difficult ventilation with sufentanil induction of anesthesia. Anesth Analg 83:629-632, 1996.
372. Jain U, Body SC, Bellows W, et al: Multicenter study of target-controlled infusion of propofol-sufentanil or sufentanil-midazolam for coronary artery bypass graft surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. Anesthesiology 85:522-535, 1996.
373. Ahonen J, Olkkola KT, Verkkala K, et al: A comparison of remifentanil and alfentanil for use with propofol in patients undergoing minimally invasive coronary artery bypass surgery. Anesth Analg 90:1269-1274, 2000.
374. Kazmaier S, Hanekop GG, Buhre W, et al: Myocardial consequences of remifentanil in patients with coronary artery disease. Br J Anaesth 84:578-583, 2000.
375. Geisler FE, de Lange S, Royston D, et al: Efficacy and safety of remifentanil in coronary artery bypass graft surgery: A randomized, double-blind dose comparison study. J Cardiothorac Vasc Anesth 17:60-68, 2003.
376. Sandler AN, Baxter AD, Katz J, et al: A double-blind, placebo-controlled trial of transdermal fentanyl after abdominal hysterectomy. Analgesic, respiratory, and pharmacokinetic effects. Anesthesiology 81:1169-1180, 1994.
377. Thompson JP, Bower S, Liddle AM, Rowbotham DJ: Perioperative pharmacokinetics of transdermal fentanyl in elderly and young adult patients. Br J Anaesth 81:152-154, 1998.
378. Portenoy RK, Southam MA, Gupta SK, et al: Transdermal fentanyl for cancer pain. Repeated dose pharmacokinetics. Anesthesiology 78:36-43, 1993.
379. Grond S, Radbruch L, Lehmann KA: Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids: Focus on transdermal fentanyl. Clin Pharmacokinet 38:59-89, 2000.
380. Ashburn MA, Streisand J, Zhang J, et al: The iontophoresis of fentanyl citrate in humans. Anesthesiology 82:1146-1153, 1995.
381. Power I: Fentanyl HCl iontophoretic transdermal system (ITS): Clinical application of iontophoretic technology in the management of acute postoperative pain. Br J Anaesth 98:4-11, 2007.
382. Viscusi ER, Reynolds L, Chung F, et al: Patient-controlled transdermal fentanyl hydrochloride vs intravenous morphine pump for postoperative pain: A randomized controlled trial. JAMA 291:1333-1341, 2004.
383. Moa G, Zetterstrom H: Sublingual buprenorphine as postoperative analgesic: A double-blind comparison with pethidine. Acta Anaesthesiol Scand 34:68-71, 1990.
384. Manara AR, Bodenham AR, Park GR: Analgesic efficacy of perioperative buccal morphine. Br J Anaesth 64:551-555, 1990.
385. Friesen RH, Lockhart CH: Oral transmucosal fentanyl citrate for preanesthetic medication of pediatric day surgery patients with and without droperidol as a prophylactic anti-emetic. Anesthesiology 76:46-51, 1992.
386. Goldstein Dresner MC, Davis PJ, Kretchman E, et al: Double-blind comparison of oral transmucosal fentanyl citrate with oral meperidine, diazepam, and atropine as preanesthetic medication in children with congenital heart disease. Anesthesiology 74:28-33, 1991.
387. Streisand JB, Varvel JR, Stanski DR, et al: Absorption and bioavailability of oral transmucosal fentanyl citrate. Anesthesiology 75:223-229, 1991.
388. Egan TD, Sharma A, Ashburn MA, et al: Multiple dose pharmacokinetics of oral transmucosal fentanyl citrate in healthy volunteers. Anesthesiology 92:665-673, 2000.
389. Dsida RM, Wheeler M, Birmingham PK, et al: Premedication of pediatric tonsillectomy patients with oral transmucosal fentanyl citrate. Anesth Analg 86:66-70, 1998.
390. Mystakidou K, Katsouda E, Parpa E, et al: Oral transmucosal fentanyl citrate: Overview of pharmacological and clinical characteristics. Drug Deliv 13:269-276, 2006.
391. Dale O, Hjortkjaer R, Kharasch ED: Nasal administration of opioids for pain management in adults. Acta Anaesthesiol Scand 46:759-770, 2002.
392. Abboud TK, Zhu J, Gangolly J, et al: Transnasal butorphanol: A new method for pain relief in post-cesarean section pain. Acta Anaesthesiol Scand 35:14-18, 1991.
393. Striebel HW, Oelmann T, Spies C, et al: Patient-controlled intranasal analgesia: A method for noninvasive postoperative pain management. Anesth Analg 83:548-551, 1996.
394. Karl HW, Keifer AT, Rosenberger JL, et al: Comparison of the safety and efficacy of intranasal midazolam or sufentanil for preinduction of anesthesia in pediatric patients. Anesthesiology 76:209-215, 1992.
395. Zedie N, Amory DW, Wagner BK, O'Hara DA: Comparison of intranasal midazolam and sufentanil premedication in pediatric outpatients. Clin Pharmacol Ther 59:341-348, 1996.
396. Worsley MH, MacLeod AD, Brodie MJ, et al: Inhaled fentanyl as a method of analgesia. Anaesthesia 45:449-451, 1990.
397. Hung OR, Whynot SC, Varvel JR, et al: Pharmacokinetics of inhaled liposome-encapsulated fentanyl. Anesthesiology 83:277-284, 1995.
398. Coyne PJ, Viswanathan R, Smith TJ: Nebulized fentanyl citrate improves patients' perception of breathing, respiratory rate, and oxygen saturation in dyspnea. J Pain Symptom Manage 23:157-160, 2002.
399. Farr SJ, Otulana BA: Pulmonary delivery of opioids as pain therapeutics. Adv Drug Deliv Rev 58:1076-1088, 2006.
400. Babul N, Darke AC, Anslow JA, Krishnamurthy TN: Pharmacokinetics of two novel rectal controlled-release morphine formulations. J Pain Symptom Manage 7:400-405, 1992.
401. Lundeberg S, Beck O, Olsson GL, Boreus LO: Rectal administration of morphine in children. Pharmacokinetic evaluation after a single-dose. Acta Anaesthesiol Scand 40:445-451, 1996.
402. Klepstad P, Kaasa S, Jystad A, et al: Immediate- or sustained-release morphine for dose finding during start of morphine to cancer patients: A randomized, double-blind trial. Pain 101:193-198, 2003.
403. Ginsberg B, Sinatra RS, Adler LJ, et al: Conversion to oral controlled-release oxycodone from intravenous opioid analgesic in the postoperative setting. Pain Med 4:31-38, 2003.
404. Curtis GB, Johnson GH, Clark P, et al: Relative potency of controlled-release oxycodone and controlled-release morphine in a postoperative pain model. Eur J Clin Pharmacol 55:425-429, 1999.
405. Bruera E, Belzile M, Pituskin E, et al: Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. J Clin Oncol 16:3222-3229, 1998.
406. Caraco Y, Tateishi T, Guengerich FP, Wood AJ: Microsomal codeine *N*-demethylation: Cosegregation with cytochrome P4503A4 activity. Drug Metab Dispos 24:761-764, 1996.
407. Parke TJ, Nandi PR, Bird KJ, Jewkes DA: Profound hypotension following intravenous codeine phosphate. Three case reports and some recommendations. Anaesthesia 47:852-854, 1992.
408. Hill HF, Coda BA, Tanaka A, Schaffer R: Multiple-dose evaluation of intravenous hydromorphone pharmacokinetics in normal human subjects. Anesth Analg 72:330-336, 1991.

409. Wallenstein SL, Houde RW, Portenoy R, et al: Clinical analgesic assay of repeated and single doses of heroin and hydromorphone. Pain 41:5-13, 1990.
410. Quigley C, Wiffen P: A systematic review of hydromorphone in acute and chronic pain. J Pain Symptom Manage 25:169-178, 2003.
411. Rapp SE, Egan KJ, Ross BK, et al: A multidimensional comparison of morphine and hydromorphone patient-controlled analgesia. Anesth Analg 82:1043-1048, 1996.
412. Prommer E: Levorphanol: The forgotten opioid. Support Care Cancer 15:259-264, 2007.
413. Bowdle TA, Even A, Shen DD, Swardstrom M: Methadone for the induction of anesthesia: Plasma histamine concentration, arterial blood pressure, and heart rate. Anesth Analg 98:1692-1697, 2004.
414. Chamberlin KW, Cottle M, Neville R, Tan J: Oral oxymorphone for pain management. Ann Pharmacother 41:1144-1152, 2007.
415. Gimbel J, Ahdieh H: The efficacy and safety of oral immediate-release oxymorphone for post-surgical pain. Anesth Analg 99:1472-1477, 2004.
416. Morlion B, Ebner E, Weber A, et al: Influence of bolus size on efficacy of postoperative patient-controlled analgesia with piritramide. Br J Anaesth 82:52-55, 1999.
417. Bouillon T, Kietzmann D, Port R, et al: Population pharmacokinetics of piritramide in surgical patients. Anesthesiology 90:7-15, 1999.
418. Halfpenny DM, Callado LF, Hopwood SE, et al: Effects of tramadol stereoisomers on norepinephrine efflux and uptake in the rat locus coeruleus measured by real time voltammetry. Br J Anaesth 83:909-915, 1999.
419. Bamigbade TA, Davidson C, Langford RM, Stamford JA: Actions of tramadol, its enantiomers and principal metabolite, *O*-desmethyltramadol, on serotonin (5-HT) efflux and uptake in the rat dorsal raphe nucleus. Br J Anaesth 79:352-356, 1997.
420. de Wolff MH, Leather HA, Wouters PF: Effects of tramadol on minimum alveolar concentration (MAC) of isoflurane in rats. Br J Anaesth 83:780-783, 1999.
421. James MF, Heijke SA, Gordon PC: Intravenous tramadol versus epidural morphine for post-thoracotomy pain relief: A placebo-controlled double-blind trial. Anesth Analg 83:87-91, 1996.
422. Vickers MD, O'Flaherty D, Szekely SM, et al: Tramadol: Pain relief by an opioid without depression of respiration. Anaesthesia 47:291-296, 1992.
423. Wilder Smith CH, Bettiga A: The analgesic tramadol has minimal effect on gastrointestinal motor function. Br J Clin Pharmacol 43:71-75, 1997.
424. Pang WW, Huang PY, Chang DP, Huang MH: The peripheral analgesic effect of tramadol in reducing propofol injection pain: A comparison with lidocaine. Reg Anesth Pain Med 24:246-249, 1999.
425. Acalovschi I, Cristea T, Margarit S, Gavrus R: Tramadol added to lidocaine for intravenous regional anesthesia. Anesth Analg 92:209-214, 2001.
426. Westman L, Valentin A, Eriksson E, Ekblom A: Intrathecal administration of sameridine to patients subjected to arthroscopic knee joint surgery. Acta Anaesthesiol Scand 42:691-697, 1998.
427. Osterlund Modalen A, Arlander E, Eriksson LI, Lindahl SG: The effects on hypercarbic ventilatory response of sameridine compared to morphine and placebo. Anesth Analg 92:529-534, 2001.
428. Osterlund A, Arlander E, Eriksson LI, Lindahl SG: The effects on resting ventilation of intravenous infusions of morphine or sameridine, a novel molecule with both local anesthetic and opioid properties. Anesth Analg 88:160-165, 1999.
429. van Dorp EL, Romberg R, Sarton E, et al: Morphine-6-glucuronide: Morphine's successor for postoperative pain relief? Anesth Analg 102:1789-1797, 2006.
430. Osborne R, Thompson P, Joel S, et al: The analgesic activity of morphine-6-glucuronide. Br J Clin Pharmacol 34:130-138, 1992.
431. Grace D, Fee JP: A comparison of intrathecal morphine-6-glucuronide and intrathecal morphine sulfate as analgesics for total hip replacement. Anesth Analg 83:1055-1059, 1996.
432. Asai T, Mapleson WW, Power I: Effects of nalbuphine, pentazocine and U50488H on gastric emptying and gastrointestinal transit in the rat. Br J Anaesth 80:814-819, 1998.
433. Zacny JP, Lichtor JL, Klafta JM, et al: The effects of transnasal butorphanol on mood and psychomotor functioning in healthy volunteers. Anesth Analg 82:931-935, 1996.
434. Dahan A, Yassen A, Bijl H, et al: Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats. Br J Anaesth 94:825-834, 2005.
435. Lee SC, Wang JJ, Ho ST, Tao PL: Nalbuphine coadministered with morphine prevents tolerance and dependence. Anesth Analg 84:810-815, 1997.
436. Parker RK, Holtmann B, White PF: Patient-controlled epidural analgesia: Interactions between nalbuphine and hydromorphone. Anesth Analg 84:757-763, 1997.
437. Weiss BM, Schmid ER, Gattiker RI: Comparison of nalbuphine and fentanyl anesthesia for coronary artery bypass surgery. Hemodynamics, hormonal response, and postoperative respiratory depression. Anesth Analg 73:521-529, 1991.
438. Charuluxananan S, Kyokong O, Somboonviboon W, et al: Nalbuphine versus ondansetron for prevention of intrathecal morphine-induced pruritus after cesarean delivery. Anesth Analg 96:1789-1793, 2003.
439. Wang JJ, Ho ST, Lee SC, Liu YC: A comparison among nalbuphine, meperidine, and placebo for treating postanesthetic shivering. Anesth Analg 88:686-689, 1999.
440. Kranke P, Eberhart LH, Roewer N, Tramer MR: Pharmacological treatment of postoperative shivering: A quantitative systematic review of randomized controlled trials. Anesth Analg 94:453-460, 2002.
441. Ding Y, White PF: Comparative effects of ketorolac, dezocine, and fentanyl as adjuvants during outpatient anesthesia. Anesth Analg 75:566-571, 1992.
442. Cohen RI, Edwards WT, Kezer EA, et al: Serial intravenous doses of dezocine, morphine, and nalbuphine in the management of postoperative pain for outpatients. Anesth Analg 77:533-539, 1993.
443. Freye E, Levy JV: Reflex activity caused by laryngoscopy and intubation is obtunded differently by meptazinol, nalbuphine and fentanyl. Eur J Anaesthesiol 24:53-58, 2007.
444. Kendrick WD, Woods AM, Daly MY, et al: Naloxone versus nalbuphine infusion for prophylaxis of epidural morphine-induced pruritus. Anesth Analg 82:641-647, 1996.
445. Gan TJ, Ginsberg B, Glass PS, et al: Opioid-sparing effects of a low-dose infusion of naloxone in patient-administered morphine sulfate. Anesthesiology 87:1075-1081, 1997.
446. Fukuda K, Kato S, Shoda T, et al: Partial agonistic activity of naloxone on the opioid receptors expressed from complementary deoxyribonucleic acids in Chinese hamster ovary cells. Anesth Analg 87:450-455, 1998.
447. Kulig K: Initial management of ingestions of toxic substances. N Engl J Med 326:1677-1681, 1992.
448. van Dorp E, Yassen A, Sarton E, et al: Naloxone reversal of buprenorphine-induced respiratory depression. Anesthesiology 105:51-57, 2006.
449. Just B, Delva E, Camus Y, Lienhart A: Oxygen uptake during recovery following naloxone. Relationship with intraoperative heat loss. Anesthesiology 76:60-64, 1992.
450. Mannelli M, Maggi M, De Feo ML, et al: Naloxone administration releases catecholamines. N Engl J Med 308:654-655, 1983.
451. Staessen J, Fagard R, Lijnen P, et al: Influence of opioid antagonism on plasma catecholamines in pheochromocytoma patients. J Cardiovasc Pharmacol 15:386-391, 1990.
452. Belzung C, Barreau S, Agmo A: Naloxone potentiates anxiolytic-like actions of diazepam, pentobarbital and meprobamate but not those of Ro19-8022 in the rat. Eur J Pharmacol 394:289-294, 2000.
453. Mikkelsen S, Ilkjaer S, Brennum J, et al: The effect of naloxone on ketamine-induced effects on hyperalgesia and ketamine-induced side effects in humans. Anesthesiology 90:1539-1545, 1999.
454. Eijgelshoven MH, De Kloet ER, Van den Berg DT, Van Giersbergen PL: Activation of glucocorticoid receptors and the effect of naloxone during hemorrhagic hypotension. Eur J Pharmacol 205:183-189, 1991.
455. Hackshaw KV, Parker GA, Roberts JW: Naloxone in septic shock. Crit Care Med 18:47-51, 1990.
456. Boeuf B, Gauvin F, Guerguerian AM, et al: Therapy of shock with naloxone: A meta-analysis. Crit Care Med 26:1910-1916, 1998.
457. Benzel EC, Khare V, Fowler MR: Effects of naloxone and nalmefene in rat spinal cord injury induced by the ventral compression technique. J Spinal Disord 5:75-77, 1992.
458. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al: A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. N Engl J Med 322:1405-1411, 1990.
459. Acher CW, Wynn MM, Hoch JR, et al: Combined use of cerebral spinal fluid drainage and naloxone reduces the risk of paraplegia in thoracoabdominal aneurysm repair. J Vasc Surg 19:236-246, discussion 247-238, 1994.
460. Romanovsky AA, Blatteis CM: Heat stroke: Opioid-mediated mechanisms. J Appl Physiol 81:2565-2570, 1996.
461. Bergasa NV: Treatment of the pruritus of cholestasis. Curr Treat Options Gastroenterol 7:501-508, 2004.
462. Bainton T, Fox M, Bowsher D, Wells C: A double-blind trial of naloxone in central post-stroke pain. Pain 48:159-162, 1992.
463. Abboud TK, Lee K, Zhu J, et al: Prophylactic oral naltrexone with intrathecal morphine for cesarean section: Effects on adverse reactions and analgesia. Anesth Analg 71:367-370, 1990.
464. Glass PS, Jhaveri RM, Smith LR: Comparison of potency and duration of action of nalmefene and naloxone. Anesth Analg 78:536-541, 1994.
465. Joshi GP, Duffy L, Chehade J, et al: Effects of prophylactic nalmefene on the incidence of morphine-related side effects in patients receiving intravenous patient-controlled analgesia. Anesthesiology 90:1007-1011, 1999.
466. Yuan CS, Foss JF, O'Connor M, et al: Methylnaltrexone for reversal of constipation due to chronic methadone use: A randomized controlled trial. JAMA 283:367-372, 2000.
467. Murphy DB, El Behiery H, Chan VW, Foss JF: Pharmacokinetic profile of epidurally administered methylnaltrexone, a novel peripheral opioid antagonist in a rabbit model. Br J Anaesth 86:120-122, 2001.
468. Bovill JG: Adverse drug interactions in anesthesia. J Clin Anesth 9:3S-13S, 1997.
469. Vuyk J: Pharmacokinetic and pharmacodynamic interations between opioids and propofol. J Clin Anesth 9:23S-26S, 1997.
470. Schwieger IM, Hall RI, Hug CC Jr: Less than additive antinociceptive interaction between midazolam and fentanyl in enflurane-anesthetized dogs. Anesthesiology 74:1060-1066, 1991.
471. Kissin I, Brown PT, Bradley EL Jr: Morphine and fentanyl anesthetic interactions with diazepam: Relative antagonism in rats. Anesth Analg 71:236-241, 1990.
472. Luger TJ, Hayashi T, Weiss CG, Hill HF: The spinal potentiating effect and the supraspinal inhibitory effect of midazolam on opioid-induced analgesia in rats. Eur J Pharmacol 275:153-162, 1995.
473. Bailey PL, Pace NL, Ashburn MA, et al: Frequent hypoxemia and apnea after sedation with midazolam and fentanyl. Anesthesiology 73:826-830, 1990.
474. Ma D, Sapsed–Byrne SM, Chakrabarti MK, Whitwam JG: Synergistic interaction between the effects of propofol and midazolam with fentanyl on phrenic nerve activity in rabbits. Acta Anaesthesiol Scand 42:670-677, 1998.
475. Billard V, Moulla F, Bourgain JL, et al: Hemodynamic response to induction and intubation. Propofol/fentanylinteraction. Anesthesiology 81:1384-1393, 1994.

476. Hall RI, Murphy JT, Moffitt EA, et al: A comparison of the myocardial metabolic and haemodynamic changes produced by propofol-sufentanil and enflurane-sufentanil anaesthesia for patients having coronary artery bypass graft surgery. Can J Anaesth 38:996-1004, 1991.
477. Iselin Chaves IA, Flaishon R, Sebel PS, et al: The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness, and the bispectral index. Anesth Analg 87:949-955, 1998.
478. Sukhani R, Vazquez J, Pappas AL, et al: Recovery after propofol with and without intraoperative fentanyl in patients undergoing ambulatory gynecologic laparoscopy. Anesth Analg 83:975-981, 1996.
479. Mertens MJ, Olofsen E, Burm AG, et al: Mixed-effects modeling of the influence of alfentanil on propofol pharmacokinetics. Anesthesiology 100:795-805, 2004.
480. Haessler R, Madler C, Klasing S, et al: Propofol/fentanyl versus etomidate/fentanyl for the induction of anesthesia in patients with aortic insufficiency and coronary artery disease. J Cardiothorac Vasc Anesth 6:173-180, 1992.
481. Sethna NF, Liu M, Gracely R, et al: Analgesic and cognitive effects of intravenous ketamine-alfentanil combinations versus either drug alone after intradermal capsaicin in normal subjects. Anesth Analg 86:1250-1256, 1998.
482. Reeves M, Lindholm DE, Myles PS, et al: Adding ketamine to morphine for patient-controlled analgesia after major abdominal surgery: A double-blinded, randomized controlled trial. Anesth Analg 93:116-120, 2001.
483. Lauretti GR, Lima IC, Reis MP, et al: Oral ketamine and transdermal nitroglycerin as analgesic adjuvants to oral morphine therapy for cancer pain management. Anesthesiology 90:1528-1533, 1999.
484. Eckhardt K, Ammon S, Hofmann U, et al: Gabapentin enhances the analgesic effect of morphine in healthy volunteers. Anesth Analg 91:185-191, 2000.
485. Hansen C, Gilron I, Hong M: The effects of intrathecal gabapentin on spinal morphine tolerance in the rat tail-flick and paw pressure tests. Anesth Analg 99:1180-1184, 2004.
486. Hara K, Saito Y, Kirihara Y, et al: The interaction of antinociceptive effects of morphine and GABA receptor agonists within the rat spinal cord. Anesth Analg 89:422-427, 1999.
487. Finck AD, Samaniego E, Ngai SH: Nitrous oxide selectively releases Met5-enkephalin and Met5-enkephalin-Arg6-Phe7 into canine third ventricular cerebrospinal fluid. Anesth Analg 80:664-670, 1995.
488. Phillips AS, McMurray TJ, Mirakhur RK, et al: Propofol-fentanyl anesthesia: A comparison with isoflurane-fentanyl anesthesia in coronary artery bypass grafting and valve replacement surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 8:289-296, 1994.
489. Searle NR, Martineau RJ, Conzen P, et al: Comparison of sevoflurane/fentanyl and isoflurane/fentanyl during elective coronary artery bypass surgery. Sevoflurane Venture Group. Can J Anaesth 43:890-899, 1996.
490. Weiskopf RB, Eger EI 2nd, Noorani M, Daniel M: Fentanyl, esmolol, and clonidine blunt the transient cardiovascular stimulation induced by desflurane in humans. Anesthesiology 81:1350-1355, 1994.
491. Ebert TJ, Muzi M: Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers. A comparison with isoflurane. Anesthesiology 79:444-453, 1993.
492. Cote D, Martin R, Tetrault JP: Haemodynamic interactions of muscle relaxants and sufentanil in coronary artery surgery. Can J Anaesth 38:324-329, 1991.
493. Thomson IR, MacAdams CL, Hudson RJ, Rosenbloom M: Drug interactions with sufentanil. Hemodynamic effects of premedication and muscle relaxants. Anesthesiology 76:922-929, 1992.
494. Shorten GD, Sieber T, Maslow AD, et al: Left ventricular regional wall motion and haemodynamic changes following bolus administration of pipecuronium or pancuronium to adult patients undergoing coronary artery bypass grafting. Can J Anaesth 42:695-700, 1995.
495. Paulissian R, Mahdi M, Joseph NJ, et al: Hemodynamic responses to pancuronium and vecuronium during high-dose fentanyl anesthesia for coronary artery bypass grafting. J Cardiothorac Vasc Anesth 5:120-125, 1991.
496. McCoy EP, Maddineni VR, Elliott P, et al: Haemodynamic effects of rocuronium during fentanyl anaesthesia: Comparison with vecuronium. Can J Anaesth 40:703-708, 1993.
497. Loan PB, Elliott P, Mirakhur RK, et al: Comparison of the haemodynamic effects of mivacurium and atracurium during fentanyl anaesthesia. Br J Anaesth 74:330-332, 1995.
498. Rathmell JP, Brooker RF, Prielipp RC, et al: Hemodynamic and pharmacodynamic comparison of doxacurium and pipecuronium with pancuronium during induction of cardiac anesthesia: Does the benefit justify the cost? Anesth Analg 76:513-519, 1993.
499. Sporer KA: The serotonin syndrome. Implicated drugs, pathophysiology and management. Drug Saf 13:94-104, 1995.
500. Gillman PK: Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. Br J Anaesth 95:434-441, 2005.
501. Ure DS, Gillies MA, James KS: Safe use of remifentanil in a patient treated with the monoamine oxidase inhibitor phenelzine. Br J Anaesth 84:414-416, 2000.
502. Beresford BJ, Glick D, Dinwiddie SH: Combination propofol-alfentanil anesthesia for electroconvulsive therapy in patients receiving monoamine oxidase inhibitors. J ECT 20:120-122, 2004.
503. Carta F, Bianchi M, Argenton S, et al: Effect of nifedipine on morphine-induced analgesia. Anesth Analg 70:493-498, 1990.
504. Omote K, Sonoda H, Kawamata M, et al: Potentiation of antinociceptive effects of morphine by calcium-channel blockers at the level of the spinal cord. Anesthesiology 79:746-752, 1993.
505. Hasegawa AE, Zacny JP: The influence of three L-type calcium channel blockers on morphine effects in healthy volunteers. Anesth Analg 85:633-638, 1997.
506. Omote K, Kawamata M, Satoh O, et al: Spinal antinociceptive action of an N-type voltage-dependent calcium channel blocker and the synergistic interaction with morphine. Anesthesiology 84:636-643, 1996.
507. Bartkowski RR, Goldberg ME, Huffnagle S, Epstein RH: Sufentanil disposition. Is it affected by erythromycin administration? Anesthesiology 78:260-265, 1993.
508. Bartkowski RR, McDonnell TE: Prolonged alfentanil effect following erythromycin administration. Anesthesiology 73:566-568, 1990.
509. Koinig H, Wallner T, Marhofer P, et al: Magnesium sulfate reduces intra- and postoperative analgesic requirements. Anesth Analg 87:206-210, 1998.
510. Buvanendran A, McCarthy RJ, Kroin JS, et al: Intrathecal magnesium prolongs fentanyl analgesia: A prospective, randomized, controlled trial. Anesth Analg 95:661-666, 2002.
511. Kroin JS, McCarthy RJ, Von Roenn N, et al: Magnesium sulfate potentiates morphine antinociception at the spinal level. Anesth Analg 90:913-917, 2000.
512. Plummer JL, Owen H, Ilsley AH, Tordoff K: Sustained-release ibuprofen as an adjunct to morphine patient-controlled analgesia. Anesth Analg 83:92-96, 1996.
513. Ng A, Parker J, Toogood L, et al: Does the opioid-sparing effect of rectal diclofenac following total abdominal hysterectomy benefit the patient? Br J Anaesth 88:714-716, 2002.
514. Moren J, Francois T, Blanloeil Y, Pinaud M: The effects of a nonsteroidal antiinflammatory drug (ketoprofen) on morphine respiratory depression: A double-blind, randomized study in volunteers. Anesth Analg 85:400-405, 1997.
515. Luccarini P, Perrier L, Degoulange C, et al: Synergistic antinociceptive effect of amitriptyline and morphine in the rat orofacial formalin test. Anesthesiology 100:690-696, 2004.
516. Babenco HD, Blouin RT, Conard PF, Gross JB: Diphenylhydramine increases ventilatory drive during alfentanil infusion. Anesthesiology 89:642-647, 1998.

Peter S.A. Glass, Steven L. Shafer и J.G. Reves
Перевод В.С. Афончикова
Редактор перевода Е.В. Суборов

28 Системы для внутривенного введения лекарственных препаратов

Ключевые моменты

1. Средства для анестезии описываются с позиции многокомпартментной модели. Требуется точная регулировка введения с учетом накопления препарата в периферических тканях.
2. Биофаза – точка приложения лекарственного вещества. Начальная доза, поддержание и скорость введения внутривенного анестетика должны рассчитываться с учетом запаздывающего установления равновесия концентраций в плазме и в точке действия препарата.
3. Некоторые эффекты препарата напрямую отражают его концентрацию в точке действия (модели прямого эффекта). Другие эффекты отражают нарушение анестетиком механизмов обратной связи в организме (модели непрямого эффекта). Влияние опиоидов на вентиляцию отражает динамику влияния опиоидов на взаимосвязь между вентиляцией и содержанием углекислоты и, таким образом, является примером непрямого эффекта лекарственного вещества.
4. Целевая концентрация в точке действия такая же, как и в плазме при достижении стационарного состояния. Целевая концентрация зависит от физиологического состояния пациента, хирургического воздействия и конкурентного действия других лекарственных веществ. В типичном случае необходимо строго учитывать синергичность эффектов гипнотического препарата (летучего анестетика или пропофола) и аналгетика (опиоида) при выборе их целевой концентрации.
5. Для достижения эффективной целевой концентрации общепринятое введение насыщающей дозы, рассчитанной как целевая концентрация, соотнесенная с объемом распределения, продолженное поддерживающим введением со скоростью, рассчитанной на основании целевой концентрации и клиренса, является ошибочным. Начальная насыщающая доза может быть рассчитана как целевая концентрация, умноженная на объем распределения в точке максимального эффекта препарата. Поддерживающая скорость введения препарата должна устанавливаться сначала с учетом распределения препарата в периферических тканях, и лишь после достижения равновесия с периферическими тканями можно вернуться к расчету скорости введения, основанному на целевой концентрации и клиренсе.
6. Конечный период полужизни не отражает клинической динамики изменения концентрации препарата во времени. Контекстнозависимое время снижения – это время заданного снижения концентрации препарата, как функции продолжающейся инфузии, по отношению к инфузии, которая поддерживала бы равновесную концентрацию. Контекстнозависимая степень снижения хорошо описывает поведение анестетика в многокомпартментной модели. Контекстно-зависимый период полувыведения – это время, за которое концентрация снижается на 50%.
7. Алфентанил, фентанил, суфентанил, ремифентанил, пропофол, тиопентал, метогекситал, этомидат, кетамин и мидазолам могут вводиться путем внутривенной инфузии. Специфические предосторожности, скорость введения и рекомендации по титрованию приведены в тексте.
8. Целевое контролируемое введение использует фармакокинетические модели для того, чтобы титровать внутривенный анестетик до достижения определенной концентрации препарата в плазме или в точке приложения. «Диприфьюзор» – система с целевым управлением для инфузии пропофола, которая широко используется во всем мире, за исключением Северной Америки.
9. Системы для введения лекарственных препаратов с обратной связью используют средние электроэнцефалографические частоты, биспектральный индекс и слуховые вызванные потенциалы для контроля введения внутривенного анестетика. Эти системы хорошо подходят для клинической практики, однако остаются в стадии разработки.

Для того чтобы произвести эффект, анестетики должны достигнуть точки действия. В 1628 г. William Harvey в своей работе «Анатомическое исследование о движении сердца и крови у животных» доказал, что венозная кровь перемещается в артериальную циркуляцию и, таким образом, к органам тела при помощи сердца. Сразу же стало понятно, что лекарства, введенные внутривенно, могут быстро распространяться по всему организму. В 1657 г. Christopher Wren вводил внутривенно опиум при помощи системы, состоявшей из птичьего пера и мочевого пузыря (Рис. 28-1A), собакам и людям, чем достигал их бессознательного состояния. Несколькими годами позже Sigismund Elsholtz использовал раствор опия для достижения бесчувственного состояния, но только в 1874 г. Pierre–Cyprien Ore ввел внутривенно хлорал-гидрат для выполнения хирургической процедуры. Это знаковое событие было дополнено безуспешными попытками русского хирурга Пирогова вводить внутривенно эфир в 1846 г., вскоре после того, как Crawford Long и William Morton независимо друг от друга продемонстрировали эффективность ингаляции эфира в хирургии.[1]

Методика внутривенной анестезии зависела от постоянного развития технологии. Перо и мочевой пузырь, использованные Wren, не были существенно усовершенствованы до тех пор, пока в 1853 г. Alexander Wood не стал применять иглу и шприц для внутривенного введения лекарств. Полая подкожная игла и действующий шприц были предложены Frances Rynd и Charles Pravaz, соответственно[1]. Современные иглы, катетеры и шприцы являются потомками этих ранних устройств. Более поздним технологическим решением во внутривенной анестезии, впервые описанным в 1981 г. Helmut Schwilden,[2] было внедрение компьютеризованных устройств, основанных на фармакокинетических моделях и обеспечивающих продленное введение лекарственных веществ (см. Рис. 28-1B). Schwilden продемонстрировал возможность достижения желаемого уровня внутривенного анестетика в плазме с помощью управляемого компьютером инфузионного насоса, работающего в соответствии с известной фармакокинетикой препарата. Результатом этих усилий оказался выпуск первой коммерческой модели системы для целевой контролируемой инфузии (TCI), созданной фирмой Zeneca специально для введения пропофола. Мартовский номер журнала Anaesthesia в 1998 г. был полностью посвящен обзору TCI и роли целевой контролируемой инфузии в клинической практике. С этого времени практически во всем мире, за исключением США, были внедрены системы для целевой контролируемой инфузии анестетиков.

Конечной стадией развития систем для введения анестетиков должны стать изделия с регулировкой скорости введения анестетика, основанной на принципах обратной связи. Работа систем для введения нитропруссида натрия и миорелаксантов, основанная на принципе обратной связи, базировалась на определенных и измеряемых конечных эффектах. Отсутствие однозначных критериев «глубины анестезии» препятствует развитию систем для введения анестетиков, основанных на обратной связи. Во многих из подобных систем для измерения эффекта анестетика применялась электроэнцефалография (ЭЭГ). Schwilden создал системы с обратной связью для введения метогекситала[3,4] и пропофола[5] на основе средней частоты ЭЭГ. Другие исследователи создавали системы с обратной связью, основанные на других производных ЭЭГ (например, слуховые вызванные потенциалы[6], биспектральный индекс [BIS][7]).

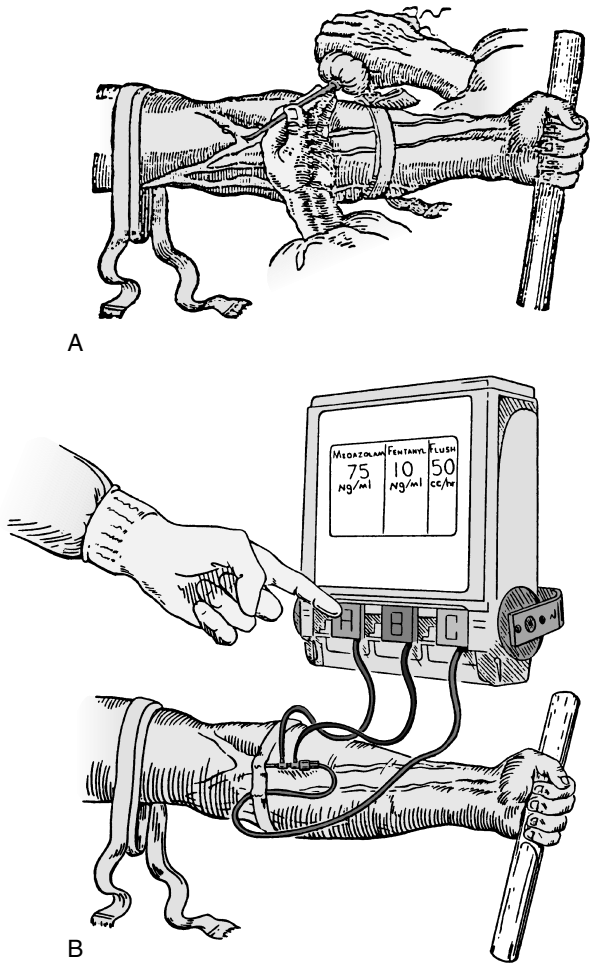


Рис. 28-1 Внутривенное введение лекарственных средств – прошлое и будущее. **A**, Изображение первого внутривенного введения опиума при помощи птичьего пера и мочевого пузыря. **B**, Будущее внутривенного введения лекарственных веществ. Лекарства вводятся при помощи маленького, но сложно устроенного инфузионного насоса, который ориентирован скорее на плазменную концентрацию препарата, чем на его объем

Развитие новых систем происходило одновременно с появлением новых лекарств. Быстрая внутривенная индукция стала популярной после внедрения в 1934 г. тиопентала натрия. Фармакокинетика тиопентала, однако, препятствовала его популярности в качестве средства для поддержания анестезии. В течение последующих 50 лет был внедрен ряд внутривенных гипнотических средств (метогекситал 1957, пропанидид 1957, альтезин 1971, этомидат 1973, пропофол 1977), анксиолитиков (диазепам 1966, мидазолам 1978) и аналгетиков (фентанил 1959, кетамин 1966, суфентанил 1979, алфентанил 1980, ремифентанил 1996, дексомедетомидин 1999). Основной тенденцией при внедрении этих новых средств было обеспечение максимально короткого времени восстановления после их применения. В этом контексте более новые внутривенные препараты пропофол и ремифентанил обеспечивали быстрое начало анестезии, стабильную стадию поддержания и быстрое восстановление.

Перед тем, как описывать технику и приспособления для внутривенной анестезии, в этой главе будут представлены фармакокинетические и фармакодинамические

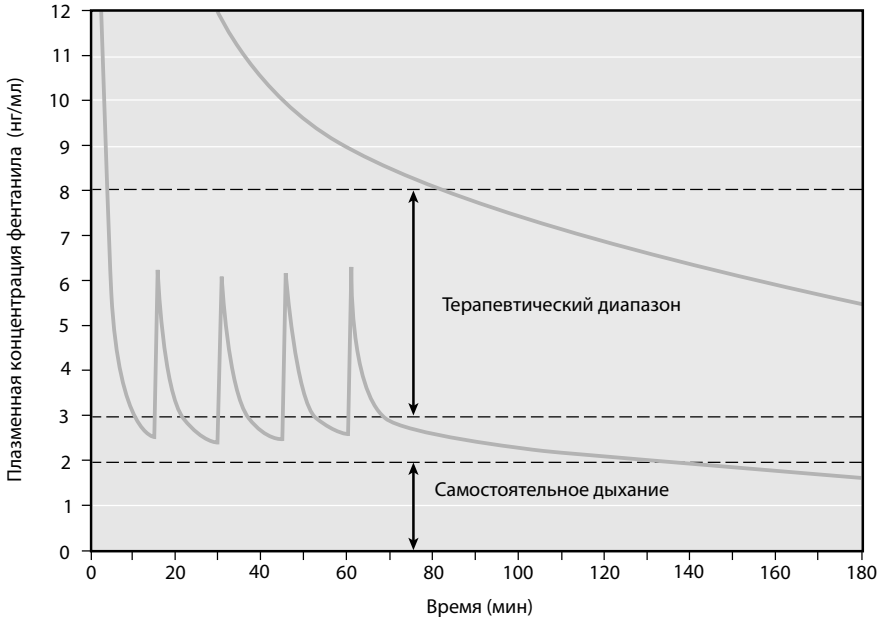


Рис. 28-2 Фармакокинетическое моделирование однократного введения большой дозы фентанила (*верхняя кривая*; 50 *мкг/кг*) и меньшего болюса фентанила (нижняя кривая, 8 *мкг/кг*), продолженного повторными болюсами (1,5 *мкг/кг*) каждые 15 *мин*. Однократный большой болюс приводит к подъему плазменной концентрации препарата до уровня, значительно превышающего требуемый, в то время как повторные болюсы приводят к периодическому снижению ниже терапевтического уровня. В идеале плазменная концентрация препарата должна постоянно быть выше терапевтического уровня, что наилучшим образом может быть обеспечено продолжающейся инфузией

принципы как основа для понимания того, как внутривенно вводить препараты, чтобы максимально использовать их преимущества. В частности, системы для внутривенной анестезии могут быть использованы для рационального сокращения дозы внутривенного препарата, используемого в клинической практике. Дальнейшее обсуждение принципов фармакокинетики и фармакодинамики можно найти в Гл. 19.

Фармакокинетические аспекты

При введении анестетиков преследуется цель достижения желаемой длительности анестетического эффекта. Обычно это время включает в себя быстрое введение, ровное поддержание и быстрое восстановление после прекращения введения анестетика. Общепринятая фармакокинетическая модель предполагает, что болюс препарата мгновенно смешивается с плазмой и немедленно обеспечивает пиковую плазменную концентрацию. Далее концентрация постепенно снижается вплоть до следующего болюсного введения. За исключением преходящих хирургических стимулов (интубация трахеи, хирургический разрез, тракция кишечника) пациент не нуждается в скачкообразных изменениях анестетического эффекта, который мы наблюдаем при повторных болюсных введениях. Таким образом, техника прерывистого болюсного введения приводит либо к избыточному лекарственному эффекту в момент введения, либо к недостаточному эффекту перед следующим болюсным введением или и к тому и к другому (Рис. 28-2). Техника введения всего объема анестетика в виде начального болюса приводит к необоснованно высокой пиковой концентрации и, в зависимости от дозы, значительному снижению концентрации до субтерапевтического уровня в конце процедуры. Эта техника, использующаяся для введения опиоидов, хорошо переносится релаксированными пациентами, находящимися на искусственной вентиляции легких. Однако данный подход может вызывать значительную гипотензию при использовании пропофола.

Рис 28-3 Ландшафт хирургической анестезии. Хирургические стимулы непостоянны; поэтому, концентрация анестетика в плазме должна титроваться исходя из потребностей пациента.

Для обеспечения продолжительности лекарственного эффекта, который соответствовал бы требованиям анестезии, должна использоваться продленная инфузия, которая позволяет титровать препарат в соответствии с требованиями анестезиологического пособия. В идеале должно вводится количество препарата, необходимое для достижения терапевтического уровня в крови или плазме, с последующим постоянным титрованием препарата в течение всего хирургического вмешательства (Рис. 28-3). Этот метод введения лекарств позволяет избежать пиков и спадов в концентрации лекарства, которые наблюдаются при болюсном введении. Теоретические преимущества продленной инфузии по сравнению с болюсным введением включают в себя меньшее количество периодов плохого анестетического контроля, снижение общего количества использованного препарата и более быстрое восстановление после анестезии[8,9].

Доза анестетика, необходимого для обеспечения желаемой плазменной концентрации на протяжении анестезии, может быть рассчитана на основании фармакокинетической модели. Фармакокинетическая модель существует для любого внутривенного анестетика, но их применение при отсутствии компьютерного моделирования ограничено. В этой главе мы опишем, как фармакокинетическая модель может быть использована для выработки рекомендаций по рациональному дозированию с использованием систем для внутривенного введения лекарств. Сначала определим некоторые основные фармакокинетические концепции и соответствующую терминологию.

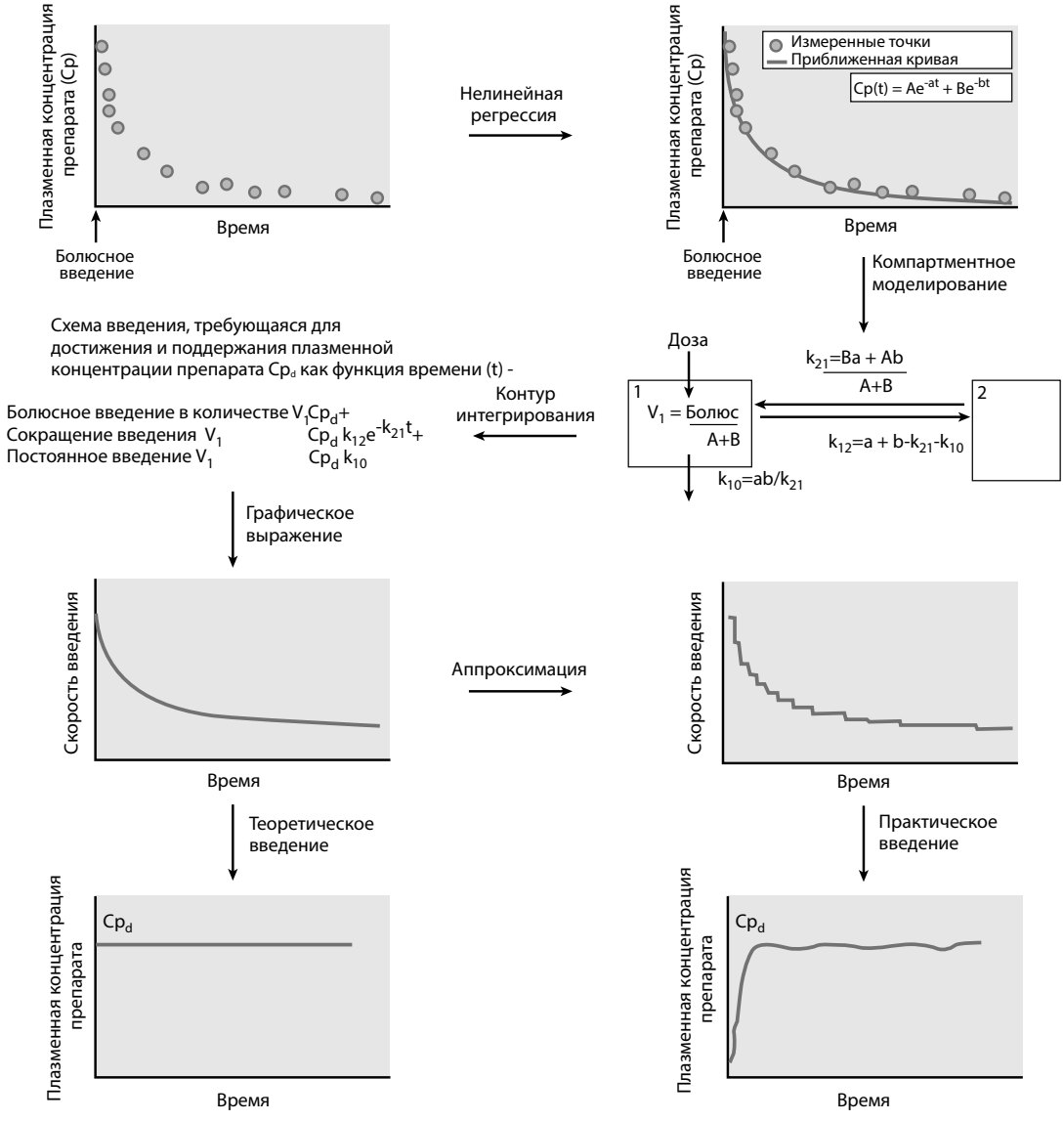


Рис. 28-4 Шаги, задействованные в фармакокинетически управляемой модели инфузии. Обычно фармакокинетичекие модели строятся на основании экспериментов, в которых плазменная концентрация измеряется через определенные временные интервалы после болюсного введения препарата. Нелинейная регрессия используется для определения соответствия моноэкспоненциальной, биэкспоненциальной или триэкспоненциальной кривой соотношения концентрации и времени. Здесь представлены алгебраические взаимоотношения между экспоненциальными кривыми распада и одно-,двух-и трехкомпартментными фармакокинетическими моделями. Применяемая инфузионная схема «BET» состоит из болюсного введения, продолжающегося введения, направленного на возмещение лекарства, выводящегося из организма, и экспоненциально снижающегося введения, направленного на компенсацию препарата, перераспределяющегося из плазмы в другие компартменты организма. В результате инфузии по схеме BET поддерживается постоянная специфическая концентрация препарата в плазме. Практическая реализация схемы BET в реальных инфузионных насосах и скоростях введения, которые меняются только через определенные интервалы времени, приводит к достижению плазменного профиля концентрации, который приблизительно напоминает профиль, достигаемый при инфузии по схеме BET

Фармакокинетические модели являются математическим описанием того, как организм «распределяет» лекарство. Параметры, описывающие этот процесс, определяются за счет введения известной дозы препарата и измерения достигаемых при этом плазменных концентраций. Используемая математическая модель зависит от времени с момента введения препарата I(t) и концентраций, достигаемых через определенное время после введения, C(t). Эти модели могут принимать много форм. На Рис. 28-4 показаны концентрации в плазме после однократного внутривенного болюсного введения препарата во время 0. Концентрации препарата непрерывно снижаются после болюса, а скорость снижения приблизительно пропорциональна количеству препарата в плазме. В типичном случае такое поведение препарата удобно описывать с использованием экспоненциальных моделей. Кривая может иметь одну экспоненту, и в этом случае плазменная концентрация через определенное время может быть описана функцией $C(t) = Ae^{-kt}$, где A – концентрация во время 0 и k – константа, описывающая скорость снижения концентрации. Взаимосвязь приобретает вид прямой линии, когда графически выражается как логарифм концентрации по отношению ко времени. Фармакокинетика внутривенных анестетиков сложнее, потому что после болюсного введения период быстрого снижения наблюдается перед окончательной «логарифмически-линейной» частью (например, частью, которая является прямой линией, когда описывает соотношение логарифма концентрации ко времени). Возможно смоделировать этот процесс, если взять несколько моноэкспоненциальных (т.е. имеющих одну экспоненту) кривых и сложить их вместе. В результате получается полиэкспоненциальная кривая. Например, концентрация после внутривенного болюсного введения может быть описана уравнением с двумя экспонентами, $C(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$, или уравнением с тремя экспонентами, $C(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Ce^{-\gamma t}$.

Есть другие пути введения внутривенных анестетиков, кроме единичных болюсов. Рассуждая о фармакокинетике в общих чертах, можно разложить введение препарата на серию маленьких порций (болюсов) и рассматривать каждую порцию отдельно. Общая модель распределения, обычно используемая при анестезии, рассматривает каждую порцию препарата независимо и анализирует ее вклад посредством полиэкспоненциального распада через определенное время. Формальное математическое описание каждой порции препарата с точки зрения полиэкспоненциального распада через определенное время может быть представлено как отношение:

$$C(t) = I(t) * \sum_{i=1}^{n} A_i e^{-\lambda_i t} \quad (1)$$

где C(t) – плазменная концентрация в момент времени t и I(t) – введенное количество препарата (т.е. болюсное введение). Сумма после звездочки (описанная ниже) – это функция, описывающая, как усваивается каждая порция препарата (следовательно, ее называют функция «утилизации»). Отметим, что это снова сумма экспоненциалов *n*, как было описано в предыдущем параграфе.

Фармакокинетическое моделирование – это процесс определения параметров в пределах данной функции. Целое *n* является количеством экспоненциалов (т.е. компартментов) и обычно равно двум или трем. Каждый экспоненциальный член связан с коэффициентом A_i и экспонентой λ_i. Значения λ обратно пропорциональны периодам полужизни (период полужизни = 0,693/λ), где наименьший λ представляет наиболее длинный (конечный) период полужизни. Значения A являются относительным вкладом каждого периода полужизни в общее распределение лекарственного вещества. Если препарат имеет очень длинный конечный период полужизни, но коэффициент, который значительно меньше, чем другие коэффициенты, длительный период полужизни, вероятно, не будет иметь клинического значения. Напротив, если препарат имеет очень длительный период полужизни с относительно большим коэффициентом, препарат будет длительно действовать даже после короткого введения. Знак * – это математический процесс, называемый «сверткой», который является процессом разбивки инфузии на «кусочки» препарата с последующим добавлением результатов для того, чтобы видеть общие концентрации.

Представленная фармакокинетическая модель имеет ряд полезных характеристик, которые обеспечивают ей неугасающую популярность при проведении фармакокинетических исследованиий. Более важно то, что модель достаточно хорошо описывает наблюдения, полученные в ходе исследований, а это является непременным условием для моделей. Во-вторых, эти модели имеют полезную характеристику «линейности». Проще говоря, если вы удваиваете дозу I (например, даете болюс в два раза больше или удваиваете скорость введения), вы удваиваете концентрации.

В более общем виде линейность подразумевает, что система (т.е. организм, образующий на выходе плазменную концентрацию из вводимой дозы препарата) ведет себя в соответствии с принципом суперпозиции. Принцип суперпозиции гласит, что ответ линейной системы на множественные введения может быть рассчитан за счет определения ответа на каждое отдельное введение с последующим суммированием отдельных ответов. Иными словами, когда организм обрабатывает каждую порцию препарата путем полиэкспоненциального распада за определенное время, «распределение» каждой отдельной порции препарата не влияет на распределение других порций.

Третьей причиной продолжающейся популярности этих моделей является возможность математически трансформировать их из общепризнанных плохо воспринимаемых экспоненциальных форм, представленных ранее, в более легкие и наглядные компартментные формы, как это показано на Рис. 28-5. Основополагающими параметрами компартментной модели являются объемы распределения (центральный, достигающий быстрого равновесия, и периферический, медленно уравновешивающийся объемы) и клиренсы (быстрый системный и медленный межкомпартментный). Центральный компартмент (V_1) представляет объем распределения и включает в себя быстро перемешивающуюся часть крови и поглощение при первом прохождении через легкие. Периферические компартменты состоят из органов и тканей, которые демонстрируют период действия и степень накопления препарата (или его потери), отличные от центрального компартмента. В трехкомпартментной модели два периферических компартмента могут приблизительно соответствовать спланхническим органам и мышечной ткани (быстро достигающим равновесия) и жировым запасам (медленно уравновешивающимся). Сумма объемов компартментов является кажущимся объемом распределения при достижении устойчивого состояния (Vd_{ss}) и является коэффициентом пропорциональности плазменной концентрации препарата в устойчивом состоянии по отношению к общему количеству препарата в организме. Межкомпартментные константы скорости (k_{12}, k_{21} и т.д.)

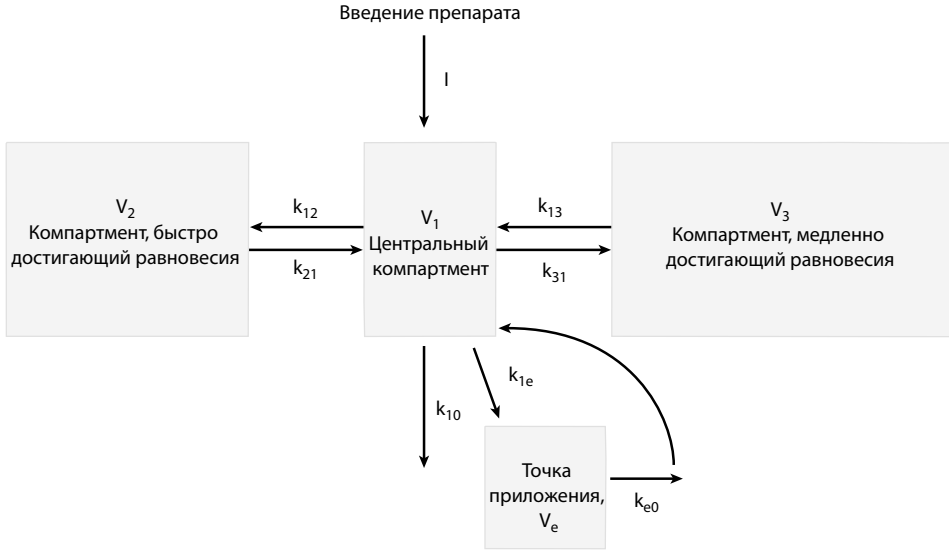


Рис. 28-5 Трехкомпартментная модель (включая биофазу) схематично показывает основные фармакокинетические процессы, происходящие после внутривенного введения препаратов. I – схема введения как функция времени; k_{10}, – константа скорости, отражающая все процессы, приводящие к необратимому удалению препарата из центрального компартмента; k_{ij}, – межкомпартментная константа скорости; V_1, – объем центрального компартмента, обычно выражаемый в литрах или литрах на килограмм

описывают движение препарата между центральным и периферическими компартментами. Константа скорости элиминации (k_{10}) охватывает процессы биотрансформации и элиминации, которые необратимо удаляют препарат из центрального компартмента.

Несмотря на их физиологический оттенок, компартментные модели являются просто математическими преобразованиями полиэкспоненциальных распределительных функций, рассчитанными на основании наблюдаемых плазменных концентраций. Таким образом, физиологическая интерпретация объемов и клиренсов (за возможным исключением системного клиренса и Vd_{ss} [алгебраической суммы объемов]) является в полной мере умозрительной.

Последней причиной популярности этих моделей является возможность создания на их основе схем введения, что и послужило причиной рассмотрения их в данной главе. Если мы сократим распределительную функцию

$$\sum_{i=1}^{n} A_i e^{-\lambda_i t} \quad (2)$$

просто как D(t), мы можем переписать взаимоотношения между концентрацией, дозой и фармакокинетической моделью D(t) как

$$C(t) = I(t) * D(t) \quad (3)$$

где * является оператором свертки, как уже было отмечено выше. В обычном фармакокинетическом исследовании мы знаем I(t), дозу, введенную пациенту, и мы измеряем C(t), концентрации с течением времени. Нашей целью является определение D(t), фармакокинетической распределительной функции. Фармакокинетический анализ может быть рассмотрен, как простое преобразование уравнения 3, решенного для D(t):

$$D(t) = \frac{C(t)}{\overset{\times}{I(t)}} \quad (4)$$

где символ $\overset{\times}{\ }$ означает развертывание, обратную свертке операцию. Развертывание подобно делению, но функций, а не простых чисел. Когда мы разрабатываем режим дозирования для известных фармакокинетических моделей и желаемый уровень плазменной концентрации через определенное время, известными значениями являются D(t) (фармакокинетика) и $C_T(t)$ (желаемая целевая концентрация), и схема введения препарата выглядит следующим образом:

$$I(t) = \frac{C_T(t)}{\overset{\times}{D(t)}} \quad (5)$$

Таким образом, можно рассчитать необходимые скорости введения, I(t), дающие желаемые целевые концентрации, $C_T(t)$ и фармакокинетику D(t), применяя те же инструменты, которые используются для расчета исходной фармакокинетики. К сожалению, такой подход может потребовать установления отрицательных скоростей введения, что, очевидно, невозможно. Поскольку мы не можем удалить препарат из организма (т.е. проводить введение со знаком «минус»), мы должны ограничить себя плазменными концентрациями по прошествии периода времени, которые могут быть достигнуты с помощью не отрицательных скоростей введения.

Стандартная фармакокинетическая модель имеет один существенный недостаток. Она предполагает, что после болюсного введения сразу же наступает полное смешивание внутри центрального компартмента и пиковая концентрация достигается точно в момент времени 0. На самом деле для распространения препарата в артериальное русло после внутривенного введения требуется от 35 до 45 *с*. Эта неточность модели в течение первой минуты или около того может не показаться значимой, но может создать серьезные проблемы при оценке взаимоотношений эффекта препарата после болюсного введения с его концентрацией в организме[10]. Исследователи видоизменяют стандартную полиэкспоненциальную фармакокинетическую модель для того, чтобы обеспечить более точное моделирование плазменной концентрации препарата в течение первой минуты после болюсного его введения[11].

Фармакодинамические аспекты

Биофаза

Хотя плазменная концентрация препарата после болюсного введения достигает своего пикового значения прак-

тически мгновенно, ни один анестезиолог не станет интубировать трахею сразу после внутривенного введения гипнотика. Разумеется, причиной этому является то обстоятельство, что, хотя плазменная концентрация достигает своего пика мгновенно, для повышения концентрации препарата в тканях головного мозга, достаточного для достижения бессознательного состояния, требуется дополнительное время. Этот перерыв между пиковой концентрацией в плазме и пиковой концентрацией в точке приложения препарата называется *гистерезисом*. Гистерезис является клиническим проявлением того факта, что плазма не является местом действия анестетика, а лишь механизмом его транспорта. Препарат осуществляет свое действие в *биофазе*, также называемой «точкой приложения». Физически биофаза является той непосредственной средой, в которой препарат осуществляет свое воздействие на организм, включая мембраны, рецепторы и ферменты.

Концентрация препарата в биофазе не может быть измерена по двум причинам. Во-первых, она обычно недоступна, по крайней мере, у человека. Во-вторых, даже тогда, когда мы можем получить образцы тканей, лекарственная концентрация в микроскопическом окружении рецептивных молекул не будет равна концентрации, определенной, например, в гомогенизированном мозге. Хотя и невозможно фактически определить концентрацию препарата в биофазе, мы можем охарактеризовать период действия лекарственного средства, используя быстрые способы оценки этого эффекта. Зная период действия лекарственного средства, мы можем охарактеризовать скорость поступления или удаления препарата из биофазы (или «точки приложения»), используя математические модели[12,13], а также кажущуюся концентрацию препарата в биофазе на основе равновесной плазменной концентрации, вызывающей аналогичный эффект.

Измерение эффекта, используемое для характеристики периода действия лекарственного средства между плазмой и биофазой, будет изменяться в ходе оценки препарата. Для блокаторов нервно-мышечной проводимости идеальной мерой эффективности является двигательный ответ (подергивание мышц). Для опиоидов и гипнотиков измерение эффективности является более сложной задачей. Желаемым эффектом опиоидов является аналгезия, которая является субъективным показателем и трудно поддается мониторингу и количественной оценке в каждый конкретный момент времени. Аналогичным образом для гипнотиков до недавнего времени не было монитора, позволяющего оценить лекарственный эффект. По этой причине исследователи обратились к ЭЭГ, как объективному методу оценки лекарственного эффекта опиоидов и гипнотиков. Даже если ЭЭГ не измеряет желаемый клинический эффект опиоидов и гипнотиков, предположили, что в конечном итоге изменения ЭЭГ должны, как минимум отражать изменение клинических эффектов с течением времени. Таким образом, промежуток времени, необходимый опиоидам и гипнотикам для достижения баланса между плазмой и биофазой, в основном определялся при помощи ЭЭГ. Достоверность такого подхода была подтверждена определенным количеством исследований. Glass и колл. измеряли концентрацию в крови ремифентанила и его аналгетический ответ на добровольцах[14]. Отрезок времени, необходимый для достижения равновесия между плазмой и биофазой, рассчитанный в этом исследовании, был в целом идентичен отрезку времени, определенному при помощи спектрального анализа ЭЭГ[15]. Ludbrook и соавт. определяли концентрацию пропофола в сонной артерии и яремной вене для установления момента достижения уравновешивания концентрации пропофола с веществом головного мозга[16]. Они одновременно использовали BIS-мониторинг и обнаружили тесную корреляцию между мозговой концентрацией (рассчитанной на основании баланса массы) и изменениями на BIS.

Модели прямого эффекта

Как было продемонстрировано для плазменной фармакокинетики ранее, концентрация в биофазе является свертыванием функции поступления (в данном случае – плазменной концентрации препарата на протяжении времени) и функции распространения в биофазе. Данные взаимоотношения могут быть представлены следующим образом:

$$C_{biophase}(t) = C_{plasma}(t) * D_{biophase}(t) \quad (6)$$

Функция распространения в биофазе в типичном случае моделируется, как одноэкспоненциальный распад:

$$D_{biophase}(t) = k_{e0} e^{-k_{e0} t} \quad (7)$$

Моноэкспоненциальная функция распространения подразумевает, что точка приложения является просто дополнительным компартментом в стандартной компартментной модели, который соединен с плазменным компартментом (см. Рис. 28-5). Точка приложения является гипотетическим компартментом, который определяет временные отношения между концентрацией препарата в плазме и временем наступления лекарственного эффекта, и k_{e0} является константой скорости элиминации препарата из точки приложения. По определению, эффективный компартмент* получает настолько малые количества препарата из центрального компартмента, что это практически не влияет на плазменную фармакокинетику.

Мы не можем напрямую измерить ни $C_{biophase}(t)$, ни $D_{biophase}(t)$, однако мы можем измерить эффект препарата. Зная, что рассматриваемый лекарственный эффект является функцией концентрации препарата в биофазе, мы можем предсказывать лекарственный эффект как

$$\text{Эффект} = f_{PD}\left[C_{plasma}(t) * D_{biophase}(t), P_{PD}, k_{e0}\right] \quad (8)$$

где f_{PD} – фармакодинамическая модель (типично сигмовидной формы), P_{PD} представляет собой параметры фармакодинамической модели и k_{e0} – константа скорости установления равновесия между плазмой и биофазой. Программы нелинейной регрессии используются для определения значений P_{PD} и k_{e0}, которые наилучшим образом позволяют предсказывать эффект препарата на протяжении времени. Сведения об этих параметрах затем могут быть включены в режимы дозирования, позволяющие достичь желаемой продолжительности лекарственного эффекта[17,18].

Если поддерживается постоянная плазменная концентрация, время, необходимое для достижения в биофазе концентрации, равной 50% от плазменной ($t_{½}k_{e0}$), может быть рассчитано как $0{,}693/k_{e0}$. После болюсного введения, необходимое для достижения пиковой концентрации в биофазе время является функцией как плазменной фармакокинетики, так и k_{e0}. Для лекарств с очень быстрым снижением плазменной концентрации после болюсного введения (например, аденозин, период полужизни которого составляет несколько секунд) концентрация в точке

* Компартмент точки приложения *(Прим. пер.)*

приложения достигает своего пика в пределах нескольких секунд, независимо от k_{e0}. Для препаратов с быстрой k_{e0} и медленным снижением концентрации после болюсного введения (например, панкуроний), пиковая концентрация в точке приложения в большей степени зависит от ke0, чем от плазменной фармакокинетики. Время наступления пикового эффекта и $t_{½}k_{e0}$ для некоторых внутривенных анестетиков приведены в Табл. 28-1.

Модели непрямого эффекта

До сих пор обсуждались эффекты, являющиеся немедленной функцией концентрации препарата в точке приложения, как это описывалось в уравнении 8. Например, в тот момент, когда гипнотик достиг мозга или миорелаксант достиг мышц, действие препарата проявляется почти мгновенно. С другой стороны, некоторые эффекты значительно сложнее. Например, рассмотрим влияние опиоидов на вентиляцию. Первоначально опиоиды угнетают вентиляцию, и в результате этого угнетения начинается накопление CO_2. Накопление CO_2 стимулирует вентиляцию, тем самым частично противодействуя угнетающему влиянию опиоидов на вентиляцию. Депрессия вентиляции служит примером, в котором присутствуют прямой и непрямой лекарственный эффект. Прямой эффект опиоидов – это подавление вентиляции, а непрямой – повышение уровня CO_2. Моделирование во времени депрессии вентиляции, вызванной опиоидами, требует учета обоих компонентов. Bouillon и колл. разработали модель депрессии вентиляции, которая включала в себя как прямые, так и непрямые эффекты[19,20]. Как и в целом, в случае с моделями непрямого эффекта, характеристика вызванной препаратами депрессии дыхания требует учитывать всю продолжительность лекарственной терапии, что отражено в следующем дифференциальном уравнении:

$$\frac{d}{dt}Pa_{CO_2} = k_{el} \times Pa_{CO_2}(0) - k_{el} \times \left(1 - \frac{Cp(t)^F}{C_{50}^F + Cp(t)^F} \times \frac{P_{biophase}CO_2(t)}{P_{biophase}CO_2(0)}\right) \times Pa_{CO_2}(t) \quad (9)$$

где $PaCO_2$ – артериальная CO_2, $P_{biophase}CO_2$ – CO_2 в биофазе (т.е. в центрах контроля вентиляции), k_{el} – константа скорости элиминации CO_2, C_{50} – концентрация опиоидов в точке приложения, сопровождающаяся 50% снижением респираторного драйва, и F – крутизна или «усиление» эффекта CO_2 на респираторный драйв.

Вовлечение дозы в биофазу

Отсрочка начала действия имеет важные клинические последствия. После болюсного введения плазменная концентрация практически мгновенно достигает своего пикового значения, а затем постоянно снижается. Концентрация в точке приложения начинается с нулевого уровня и повышается до тех пор, пока не уравняется со снижающейся плазменной концентрацией. Плазменная концентрация продолжает снижаться, и после момента равных концентраций градиент между плазмой и точкой приложения способствует удалению препарата из места его действия, а концентрация в точке приложения начинает снижаться. Скорость, с которой достигается пиковая концентрация в точке приложения после болюсного введения, определяет количество препарата, которое должно быть введено

Табл. 28-1 Время достижения пикового эффекта и t½ ke0 после болюсного введения.

Препарат	Время наступления пикового эффекта *(мин)*	$t½\ k_{e0}$ (мин)
Фентанил	3,6	4,7
Альфентанил	1,4	0,9
Суфентанил	5,6	3,0
Ремифентанил	1,6	1,3
Пропофол	2,2	2,4
Тиопентал	1,6	1,5
Мидазолам	2,8	4,0
Этомидат	2,0	1,5

$t½k_{e0} = 0{,}693/k_{e0}$, константа скорости перемещения препарата от точки приложения к окружающему пространству

для достижения данного эффекта. Для альфентанила, быстро достигающего равновесия между плазмой и точкой приложения (большая k_{e0}) и вызывающего быстрый подъем концентрации в точке приложения, пиковый уровень достигается примерно через 90 *с*. В момент достижения пиковой концентрации около 60% введенного болюсно альфентанила уже распределено в периферических тканях или выведено из организма. Для фентанила концентрация в точке приложения повышается значительно медленнее, и пик наступает спустя 3-4 *мин* после болюсного введения[21]. В момент достижения пиковой концентрации в точке приложения более 80% от начальной дозы болюсно введенного фентанила распределено по тканям или уже выведено. В результате медленного уравновешивания с точкой приложения в плазму необходимо ввести относительно большее количество фентанила по сравнению с альфентанилом, что делает окончание лекарственного эффекта после болюсного введения фентанила более медленным, чем после болюсного введения альфентанила.

Эта разница в фармакокинетике предполагает, что k_{e0} должна быть включена в стратегию дозирования. Для быстрого начала эффекта следует выбирать препарат с большой k_{e0} (коротким $t_{½}k_{e0}$). Например, для быстрой последовательной индукции опиоидами выбора могут быть альфентанил или ремифентанил, поскольку пиковая концентрация данных препаратов в точке приложения

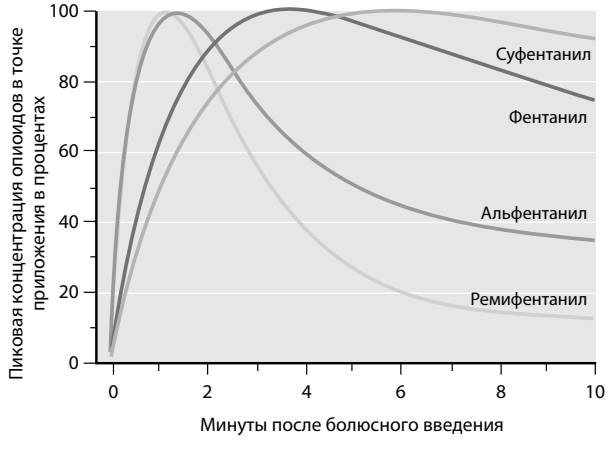


Рис. 28-6 Одновременное начало и время наступления пикового эффекта широко применяемых опиоидов, основанное на k_{e0} и фармакокинетических параметрах. k_{e0} – константа скорости перемещения препарата из точки приложения к окружающему пространству

совпадает по времени с эндотрахеальной интубацией. Однако для медленной индукции, в которой используются недеполяризующие миорелаксанты, для совпадения действия с пиковым эффектом релаксантов могут быть уместны опиоиды с медленным началом лекарственного эффекта. В данном случае болюсное введение фентанила или суфентанила в момент индукции может быть более предпочтительно. Время наступления пикового эффекта для широко применяемых опиоидов показано на Рис. 28-6. Знание k_{e0} (или времени пикового эффекта) также улучшает титрование препарата путем определения времени, когда врач должен оценить лекарственный эффект. Например, мидазолам имеет медленное время до наступления пикового эффекта, и повторные болюсные введения должны производиться по крайней мере через 3-5 *мин,* для того, чтобы избежать неумышленной передозировки.

Эффективность лекарственных средств

Установив, что мы можем обеспечить почти любую желаемую концентрацию в точке приложения на протяжении времени, какую концентрацию мы должны выбрать? Фармакокинетика и фармакодинамика ингаляционных анестетиков во многом упрощена за счет равновесия, устанавливающегося в альвеолярном пространстве между газом и кровью, что позволяет измерять минимальную альвеолярную концентрацию (МАК), связанную с 50% вероятностью движения в ответ на болевой раздражитель[22]. Для развития концепции эквивалентов МАК, пригодных для внутривенных анестетиков, были предприняты значительные усилия.

Фармакодинамика внутривенных анестетиков рассматривается с точки зрения показателя C_{50}, концентрации, которая обеспечивает 50% от максимального возможного лекарственного эффекта. Есть много вариантов понимания C_{50}. Это может быть концентрация препарата, которая предотвращает ответ (например, движение, гипертензию, высвобождение катехоламинов) на отдельные стимулы (например, разрез, интубация, раздвижение грудины) у 50% пациентов. В этом случае каждая комбинация стимулов и ответов может иметь свой уникальный C_{50}. Например, Ausems с колл. определили C_{50} для альфентанила в присутствии 66% закиси азота для ряда болезненных раздражителей[23]. Когда C_{50} определялось как концентрация препарата, обеспечивающая данный ответ у 50% пациентов, это одновременно была концентрация, предполагающая 50% вероятность ответа у данных пациентов. Отметим, что определение C_{50} как концентрации, которая обеспечивает данный эффект у 50% индивидуумов, подразумевает, что эффект может быть достигнут у всех индивидуумов. Некоторые лекарства демонстрируют наивысший эффект. Например, верхний предел способности подавлять ответ на болевые раздражители отмечается у опиоидов. Когда верхний предел существует, у некоторых пациентов лекарственный эффект может не проявляться даже при применении бесконечно больших доз. В этом случае C_{50} – это не концентрация, которая вызывает лекарственный эффект у 50% пациентов, а концентрация, вызывающая эффект у половины пациентов из любой части пациентов, способной реагировать на препарат.

Было проведено несколько исследований для того, чтобы установить подходящие концентрации внутривенных анестетиков. Были определены значения C_{50} для альфентанила, фентанила и ремифентанила в присутствии 70% закиси азота для кожного разреза (Табл. 28-2). Также были определены C_{50} для достижения потери сознания и кожного разреза для гипнотиков тиопентала[24,25], пропофола[26-28] и мидазолама (Табл. 28-2). [29] Определение C_{50}, как МАК, дает возможность сравнивать относительную эффективность внутривенных анестетиков.

Хотя значения C_{50} для всех комбинаций раздражителей и показателей не были экспериментально определены для каждого опиоида, они могут быть достаточно точно рассчитаны путем соотнесения с показателями C_{50}, определенными экспериментально для других опиоидов, в соответствии с их относительной эффективностью[40]. Например, C_{50} альфентанила для спонтанной вентиляции составляет около 40% от C_{50} для получения ответа на ЭЭГ (Табл. 28-2). Зная это, мы можем определить C_{50} суфентанила для спонтанной вентиляции (которая до сих пор не была установлена экспериментально) как 0,2-0,3 *нг/мл*, что соответствует 40% от C_{50} для получения ответа на ЭЭГ (0,7 *нг/мл*).

Для полной независимости от предыдущего дозирования C_{50} должна определяться в условиях стабильного состояния, которое редко достижимо, поскольку анестетики не достигают стабильного состояния при продленной инфузии в течение многих часов. Тем не менее, если препарат демонстрирует быстрое достижение равновесия

Табл. 28-2 Стабильные концентрации для достижения стандартных эффектов*

Препарат	C_{50} для депрессии ЭЭГ†	C_{50} для разреза или болезненного стимула‡	C_{50} для достижения бессознательного состояния§	C_{50} для спонтанной вентиляции¶	C_{50} для снижения МАК изофлурана	МЕАК
Пропофол *(мкг/мл)*	3-4	4-8	2-3	1,33	Не исследовалось	—
Тиопентал *(мкг/мл)*	15-20	35-40	8-16	—	—	—
Мидазолам *(нг/мл)*	250-350	—	125-250	—	—	—
Альфентанил *(нг/мл)*	500-600	200-300	—	170-230	50	10-30
Фентанил *(нг/мл)*	6-10	4-6	—	2-3	1,7	0,5-1
Суфентанил *(нг/мл)*	0,5-0,75	(0,3-0,4)	—	(0,15-0,2)	0,15	0,025-0,05
Ремифентанил *(нг/мл)*	10-15	4-6	—	2-3	1,2	0,5-1

МЕАК – минимально-эффективная плазменная концентрация, обеспечивающая послеоперационную аналгезию

* Значения в скобках определены путем сравнения с альфентанилом (подробнее – см. в тексте)

† C_{50} для депрессии электроэнцефалограммы (ЭЭГ) при стабильной концентрации в плазме, которая вызывает 50% замедление максимальной ЭЭГ, за исключением мидазолама, где C_{50} связано с 50% активацией ЭЭГ

‡ C_{50} для кожного разреза при стабильной плазменной концентрации, предотвращающей соматический или автономный ответ у 50% пациентов

§ C_{50} для достижения утраты сознания при стабильной плазменной концентрации при отсутствии речевого контакта с 50% пациентов

¶ C_{50} для спонтанной вентиляции при стабильной плазменной концентрации, сопровождающейся адекватной спонтанной вентиляцией у 50% пациентов

между плазмой и точкой приложения, а исследователь ждет достаточно долго после начала инфузии, такой выбор может быть достаточно разумным. Например, Ausems и колл. в своих экспериментах[23,41] использовали продолжающуюся инфузию альфентанила, который быстро уравновешивается. Они также проводили свои измерения после того, как концентрация в точке приложения достигала равновесия с плазменной концентрацией.

Второй альтернативой для выполнения достоверного эксперимента в устойчивом состоянии, является использование математических моделей для вычисления концентрации препарата в точке приложения в момент измерения, как это было реализовано Hull и колл.[12] и Sheiner и колл.[13]. Взаимоотношения между концентрациями в точке приложения и плазме графически представлены на Рис. 28-5 и математически в уравнении 6. Рассчитанная концентрация в точке приложения та же, что и полученная при попытках определения устойчивой плазменной концентрации, обеспечивающей описываемый лекарственный эффект. Когда C_{50} отражает концентрацию в точке приложения, она описывается как Ce_{50} для отличия от значений C_{50}, основанных на плазменной концентрации, в данном случае обозначаемой как Cp_{50}. Однако такое разделение является искусственным. В обоих случаях C_{50} предназначена для представления устойчивой плазменной концентрации, связанной с заданным эффектом препарата.

Третьей альтернативой для выполнения эксперимента в устойчивом состоянии является установление псевдоустойчивого состояния с использованием контролируемой компьютером доставки лекарственных веществ. Это стало современным методом определения для C_{50} анестетиков, и многие значения C_{50}, ссылка на которые дана ранее, были определены в условиях псевдо-стабильного состояния с использованием контролируемой компьютером доставки лекарственных веществ. Обычно требуется поддержание постоянной устойчивой плазменной концентрации на протяжении 4-5 периодов полужизни равновесия между плазмой и точкой приложения (например, 10-15 *мин* для фентанила). Такая длительная отсрочка не является действительно необходимой, когда используются системы контролируемого компьютером введения лекарственных веществ. Например, контролируемые компьютером инфузии могут быть использованы для достижения изначально высоких целевых концентраций в плазме, позволяющих быстрее достичь желаемой концентрации в точке приложения[42]. Это может быть автоматизировано, если имеющийся компьютер нацелен на достижение концентрации в точке приложения, а не в плазме, и поэтому равновесие между плазмой и точкой приложения устанавливается быстрее[17,18].

Таким образом, есть различные пути для установления C_{50} с точки зрения устойчивой концентрации. C_{50} может быть определена путем математического моделирования точки приложения или измерена экспериментально с использованием компьютерно-контролируемых систем для доставки лекарственных веществ для быстрого достижения псевдоустойчивого состояния. В любом случае при проведении исследований зависимости концентрация-эффект равновесие между биофазой (точкой приложения) и плазмой (где фактически определяется концентрация) должно быть либо достигнуто, либо смоделировано.

Когда C_{50} определяется как концентрация, связанная с ответом у половины популяции, эта же C_{50} является концентрацией, связанной с 50% вероятностью ответа у обычного индивидуума. Однако отдельные пациенты не являются обычными индивидуумами и вместо этого будут иметь свое собственное значение C_{50}. Выражаясь клинической терминологией, у разных пациентов разная потребность в анестетике для одинаковых стимулов. Например, минимальная эффективная аналгетическая концентрация фентанила 0,6 *нг/мл,* однако она варьирует среди пациентов от 0,2 до 2,0 *нг/мл*[43]. Минимальная эффективная аналгетическая концентрация альфентанила[44,45] и суфентанила[46] также варьирует среди пациентов в 5-10 раз. Этот диапазон охватывает как различия в интенсивности стимулов, так и индивидуальные различия самих пациентов. Однако средний диапазон отражает клиническую реальность и должен учитываться при разработке режима дозирования. Именно вследствие этой вариабельности внутривенные анестетики должны титроваться для каждого пациента с учетом его уникальных потребностей для данного раздражителя.

Фармакодинамика взаимодействия лекарственных веществ

Взаимодействие лекарств приводит к смещению C_{50} одного лекарства в ответ на введение другого лекарства. Мы уже говорили о способности опиоидов уменьшать МАК – клинически полезное лекарственное взаимодействие, имеющее длительную историю. В 1901 г. George Crile предложил вводить опиоиды вместе с дополнительными препаратами для внутривенной анестезии. В 1959 г. DeCastro и Mundeleer предложили термин «нейролептанестезия», который включал в себя комбинацию транквилизатора, опиоида и закись азота. Сегодня придуманный John Lundy термин «сбалансированная анестезия» используется для описания параллельного введения нескольких анестетиков таким образом, что ни один из препаратов не вводится в дозе, достаточной для получения токсического эффекта во время операции или после нее. Взаимодействие гипнотика и опиоида приводит к комплексному, но предсказуемому состоянию анестезии.

МАК летучих анестетиков дополняют друг друга, когда несколько анестетиков вводятся параллельно[47,48]. Аддитивность МАК предполагает единый механизм действия ингаляционных анестетиков, хотя «унитарная теория» ингаляционной анестезии непопулярна[49,50]. Внутривенные анестетики охватывают категории препаратов (гипнотики, опиоиды, психотомиметики, анксиолитики, нейролептики, местные анестетики и др.) с различными рецепторами и механизмами действия. При отсутствии единого механизма действия нет оснований предполагать простую аддитивность, например, что поддержание 30% C_{50} препарата А и 40% C_{50} препарата В обеспечит такой же эффект, как 70% C_{50} препарата А и В.

Сбалансированная анестезия строится на предположении, что комбинация препаратов будет синергичной в отношении анестетического эффекта (однако определенного), но не токсичности. Такой синергизм существует для одних препаратов, однако отсутствует у других[51,52]. Например, Smith с соавт.[28] обнаружили минимальную синергичность между пропофолом и фентанилом для достижения утраты сознания, но выраженную синергичность между пропофолом и фентанилом[27] для достижения утраты ответной реакции на кожный разрез (Рис. 28-7). Более глубокая синергичность для достижения этих эффектов, связанных с аналгезией и гипнотическим эффектом, была показана для взаимодействия между пропофолом и альфентанилом, и между севофлураном и фентанилом.[53] Таким образом, когда режим введения анестетиков строится на основании синергизма для обеспечения анестетического эффекта, важно различать

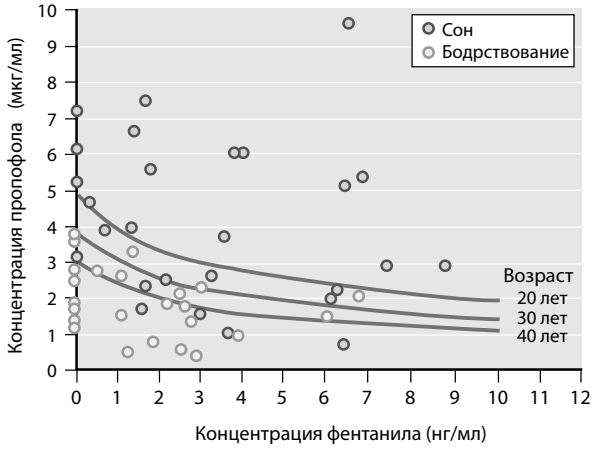


Рис. 28-7 Взаимодействие пропофола и фентанила предотвращает соматический ответ на кожный разрез. *Сплошная линия* представляет концентрации пропофола и фентанила при их одновременном введении, необходимые для предотвращения целенаправленных движений у 50% пациентов в ответ на кожный разрез. *Пунктирная линия* показывает концентрации пропофола и фентанила при их одновременном введении, необходимые для предотвращения целенаправленных движений у 95% пациентов в ответ на кожный разрез. *(Из Smith C, McEwan AI, Jhaveri R, et al: Reduction of propofol Cp50 by fentanyl. Anesthesiology 77:A340, 1992.)*

желаемые цели – утрату сознания или устранение ответа на болезненные раздражители. Для достижения каждой цели могут потребоваться различные комбинации препаратов.

Vuyk и колл. охарактеризовали взаимодействие между пропофолом и фентанилом с точки зрения разных эффектов: потеря реакции на интубацию, утрата ответа на интраоперационные раздражители и выход из анестезии (Рис. 28-8).[27] Наиболее сильным раздражителем была интубация трахеи, устранение этого раздражителя требовало концентрации пропофола по меньшей мере 2 *мкг/мл*.

МАК определяется как устойчивая альвеолярная концентрация летучего анестетика, которая подавляет двигательные реакции на разрез у 50% пациентов. Это прочно установившаяся мера эффективности препарата. МАК также является удобным руководством для дозирования препарата в клинических условиях, напоминая врачам, что это концентрация, которая подавляет двигательный ответ у 50% пациентов, и это определено по конечному действию – утрате двгательной реакции в ответ на болезненную стимуляцию. Для определения взаимодействия между ингаляционными анестетиками и опиоидами может быть использовано снижение МАК. При проведении подобных исследований важно, чтобы поддерживалась стабильная концентрация как ингаляционного анестетика, так и опиоида, а также было достигнуто равновесие с точкой их приложения. Для летучих анестетиков это легко достигается применением калиброванного испарителя. В случае с опиоидами используются описанные в этой главе системы с контролируемой целевой доставкой, для поддержания их постоянной концентрации в точке приложения.

Было определено снижение МАК изофлурана при использовании фентанила[54], суфентанила[55], альфентанила[56] и ремифентанила[57] (см. также Гл. 27). Концентрация данных опиоидов, которая обеспечивает 50% снижение МАК, представлена в Табл. 28-2. McEwan и соавт.[54] продемонстрировали, что МАК изофлурана снижается на 50% при концентрации фентанила 1,7 *нг/мл* (Рис. 28-9). Это соответствует начальной дозе фентанила 4 *мкг/кг*, продолженной введением препарата со скоростью 1,75 *мкг×кг*$^{-1}$*×ч*$^{-1}$. Минимальная эффективная аналгетическая концентрация фентанила составляет 0,6 *нг/мл*,[43] а клинически значимое угнетение дыхания возникает при плазменной концентрации фентанила более 2 *нг/мл*.[58] Таким образом, резкое снижение МАК возникает в эффективном, с точки зрения аналгетического эффекта, диапазоне концентраций фентанила (т.е. от 0,6 до 2,2 *нг/мл*). Другими словами, поддержание аналгетических концентраций фентанила позволяет снизить МАК изофлурана на 50%. Исследование McEwan и колл. также показало, что превышение плазменной концентрации фентанила 5 *нг/мл* приводит к достижению плато, с максимальным снижением МАК до 80%. Максимальное снижение концентрации изо-

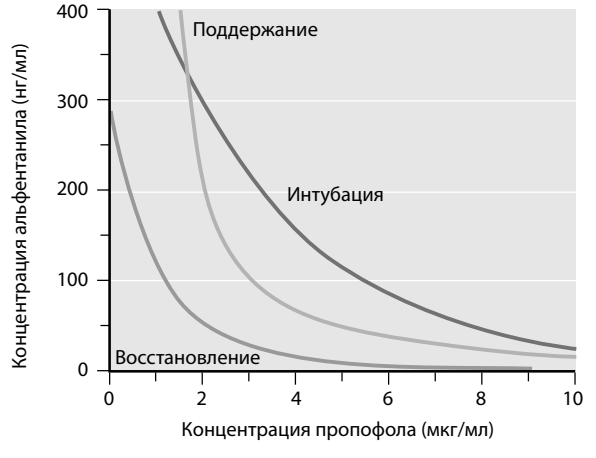


Рис. 28-8 Взаимодействие между альфентанилом и пропофолом с точки зрения трех различных эффектов: ответа на интубацию (*голубая линия*), поддержания анестезии (*оранжевая линия*) и концентрации, сопровождающейся выходом из анестезии (*зеленая линия*). Кривые показывают концентрацию, сопровождающуюся 50% вероятностью достижения эффекта. *(Адаптировано из Vuyk J, Lim T, Engbers FH, et al: The pharmacodynamic interaction of propofol and alfentanil during lower abdominal surgery in women. Anesthesiology 83:8-22, 1995.)*

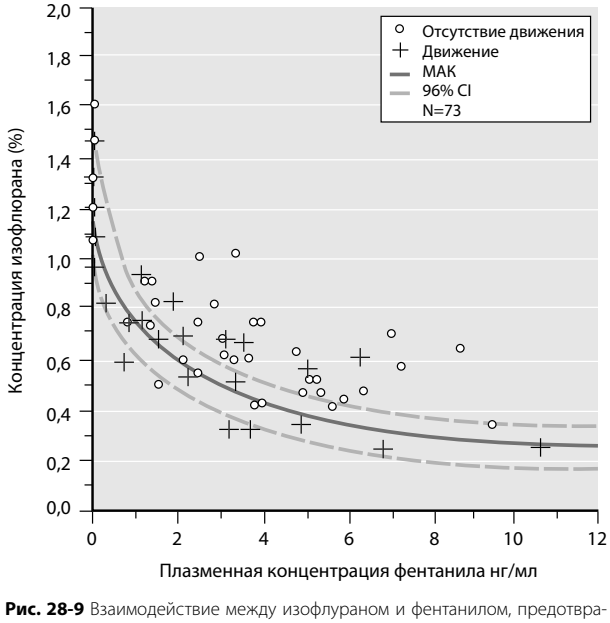


Рис. 28-9 Взаимодействие между изофлураном и фентанилом, предотвращающее соматический ответ на кожный разрез (т. е. снижение минимальной альвеолярной концентрации (МАК) изофлурана). *Голубая линия* представляет концентрации изофлурана и фентанила при их одновременном введении, необходимые для предотвращения целенаправленных движений у 50% пациентов в ответ на кожный разрез. *Желтая линия* представляет 95% доверительный интервал МАК при каждой комбинации фентанила и изофлурана. *(Заимствовано из: McEwan AI, Smith C, Dyar O, et al: Isoflurane MAK reduction by fentanyl. Anesthesiology 78:864-869, 1993.)*

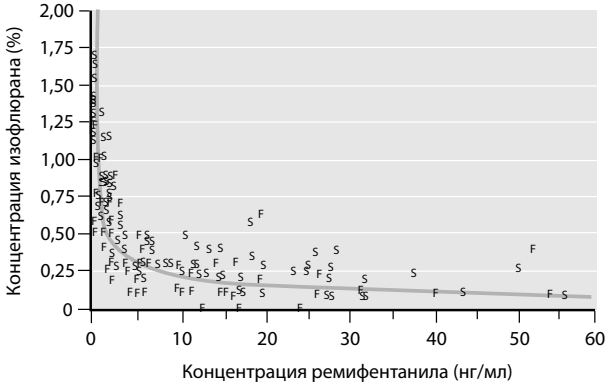


Рис. 28-10 Взаимодействие изофлурана и ремифентанила, предотвращающее соматический ответ на кожный разрез (т.е. снижение минимальной альвеолярной концентрации (МАК) изофлурана). *Сплошная линия* показывает концентрации изофлурана и ремифентанила, вводимых одновременно и необходимых для предотвращения целенаправленных движений в ответ на кожный разрез у 50% пациентов. *(Из Lang E, Kapila A, Shlugman D, et al: Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanil. Anesthesiology 85:721-728, 1996.)*

флурана достигало ±0,3%, значение, близкое к МАК пробуждения для изофлурана[59].

Альфентанил[56], суфентанил[55] и ремифентанил[57] обеспечивают схожее снижение МАК изофлурана, с начальным резким снижением при более низких концентрациях и достижением предельного эффекта при более высоких концентрациях. Поскольку ремифентанил метаболизируется быстрее[15], есть возможность вводить его в огромных дозах в ходе исследований МАК и быстро пробуждать пациентов после окончания операции. Снижение МАК изофлурана при введении ремифентанила показано на Рис. 28-10.[57] Достижение предельного эффекта опиоида наблюдается даже для очень больших плазменных концентраций (>30 *нг/мл*), и МАК изофлурана не снижался менее 0,2-0,3%. Такие же результаты были продемонстрированы для других летучих анестетиков и опиоидов. Таким образом, нет большого смысла вводить опиоиды в концентрациях, значительно превышающих те, что позволяют достичь максимального снижения МАК. Это происходит при достижении концентрации от 3 до 5 *нг/мл* для фентанила и ремифентанила, от 200 до 400 *нг/мл* для альфентанила и 0,25-0,5 *нг/мл* для суфентанила. Поддержание дозировки опиоидов в пределах их аналгетического диапазона предотвращает медленный выход из анестезии, связанный с высокой концентрацией опиоидов.

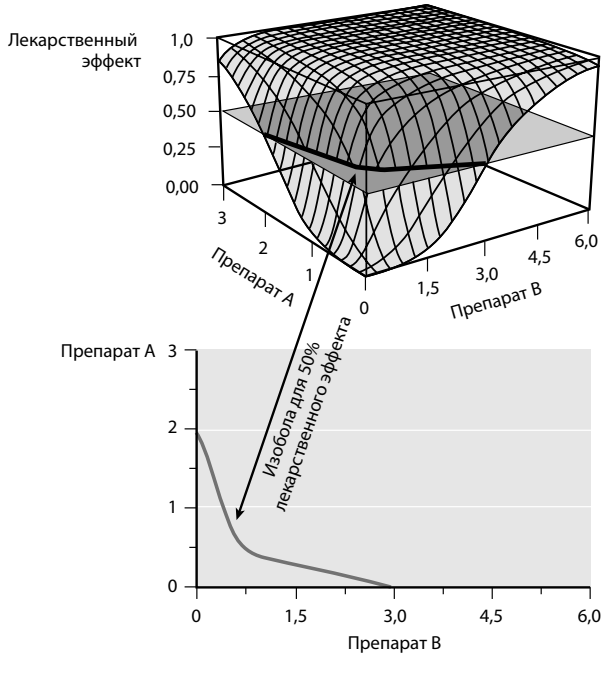


Рис. 28-11 Взаимоотношения между поверхностью ответа и стандартной изоболограммой. Обычный «изобологафический» анализ как для доз, так и для концентраций описывает лишь концентрацию обоих лекарств, обеспечивающую суммарный 50% эффект и, таким образом, не охватывает всю поверхность ответа. *(Из Minto CF, Schnider TW, Short TG, et al: Response surface model for anesthetic drug interactions. Anesthesiology 92:1603-1616, 2000.)*

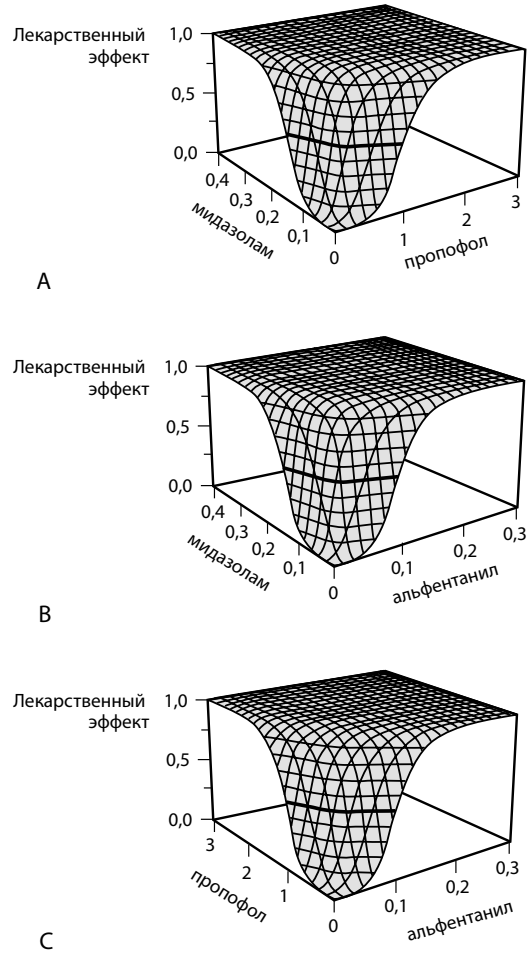


Рис. 28-12 Поверхность ответа для каждой пары взаимодействующих препаратов: пропофол и мидазолам (**A**), альфентанил и мидазолам (**B**) и альфентанил и пропофол (**C**) с точки зрения вероятности открывания глаз в ответ на словесную команду. Показаны изоболы для 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% и 90% ответа. *(Из Minto CF, Schnider TW, Short TG, et al: Response surface model for anesthetic drug interactions. Anesthesiology 92:1603-1616, 2000.)*

Были исследованы отношения между опиоидами и гипнотиками при C_{50}, концентрацией препарата, сопровождающейся 50% (от максимального) эффектом. Взаимодействие между двумя препаратами описывается поверхностью, на которой каждое лекарство имеет свою собственную ось, а третья ось представлена эффектом, достигаемым любой возможной комбинацией двух препаратов. Рис. 28-11 демонстрирует взаимоотношения между трехмерными поверхностями ответа и наиболее часто показывает отношения в двух измерениях между C_{50} двух препаратов. Minto с колл. опубликовали «поверхности ответа» для комбинаций мидазолам-альфентанил, пропо-

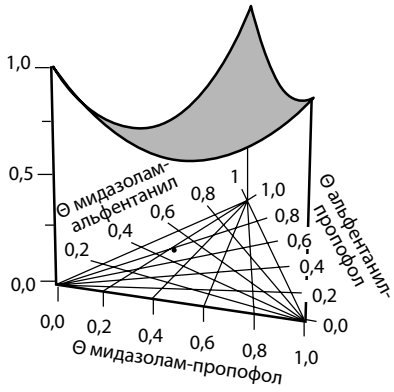


Рис. 28-13 Взаимодействие при 50% лекарственном эффекте между пропофолом, мидазоламом и альфентанилом. Нисходящее отклонение поверхности отражает синергизм, выраженный в частичной редукции C_{50}. Три края представляют собой относительные количества пропофола к мидазоламу ($\theta_{Mid\text{-}prop}$), альфентанила к мидазоламу ($\theta_{Mid\text{-}alf}$) и альфентанила к пропофолу ($\theta_{Alf\text{-}prop}$). Поверхность между краями представляет относительный синергизм всех трех препаратов, введенных одновременно. *(Заимствовано из: Minto CF, Schnider TW, Short TG, et al: Response surface model for anesthetic drug interactions. Anesthesiology 92:1603-1616, 2000.)*

фол-альфентанил и мидазолам-пропофол, связанных с утратой способности выполнять словесные команды, как показано на Рис. 28-12.[60] Они также расширили методологию поверхности ответа для описания одновременного взаимодействия трех препаратов. Изображение полной поверхности ответа для трех препаратов потребует четырехмерного графического изображения. Если же график ограничен взаимодействием при 50% лекарственном эффекте, он может быть отображен в трехмерном виде, как это показано на Рис. 28-13.

Чувствительность варьирует от пациента к пациенту, равно как и интенсивность стимуляции, связанной с хирургическими манипуляциями. Таким образом, каждый пациент является непростой задачей для врача, которому предстоит определить индивидуальные C_{50} для комбинации препаратов, используемых при введении каждого анестетика. Несмотря на эту вариабельность, руководства по дозировке играют большую роль в анестезиологической практике. Диапазон концентраций внутривенных анестетиков для анестезии, седации и аналгезии представлен в Табл. 28-3. Эти диапазоны являются стартовыми значениями, на которых может основываться дальнейшее титрование. Они также обеспечивают возможность оценить, является ответ пациента типичным или атипичным. Если дозировка у данного пациента значительно отклоняется от представленной в руководстве, то целесообразно определить, с чем это связано – с особенностями пациента или с работой системы для введения лекарственных веществ.

Разработка режимов дозирования

Расчет болюсной дозы

По определению концентрация есть количество, деленное на объем. Мы можем видоизменить определение концентрации для того, что бы определить количество лекарственного вещества, необходимое для достижения желаемой концентрации в известном объеме:

$$\text{Количество} = C_T \times \text{Объем} \qquad (10)$$

где C_T – желаемая или «целевая» концентрация. Многие вводные руководства по фармакокинетике предлагают использовать данную формулу для расчета начальной болюсной дозы, позволяющей достигнуть заданной концентрации. Трудность применения данной концепции к анестетикам состоит в том, что существуют несколько

Табл. 28-3 Уровни плазменной концентрации препаратов

		Раздражители				
Препарат*	**Кожный разрез**	**Большие хирургические вмешательства**	**Малая хирургия**	**Самостоятельное дыхание**	**Пробуждение**	**Аналгезия или седация**
Альфентанил *(нг/мл)*	200-300	250-450	100-300	<200-250	—	50-100
Фентанил *(нг/мл)*	3-6	4-8	2-5	<1-2	—	1-2
Суфентанил *(нг/мл)*	1-3	2-5	1-3	<0,2	—	0,02-0,2
Ремифентанил *(нг/мл)*	4-8	4-8	2-4	<1-3	—	1-2
Пропофол *(мкг/мл)*	2-6	2,5-7,5	2-6	—	0,8-1,8	1,0-3,0
Метогекситал *(мкг/мл)*	5-10	5-15	5-10	—	1-3	2-5
Тиопентал *(мкг/мл)*	7,5-12,5 (с N_2O) 35-45 (без N_2O)	10-20	10-20	—	4-8	7,5-15,0
Этмоидат *(нг/мл)*	400-600	500-1000	300-600	—	200-350	100-300
Мидазолам *(нг/мл)*	—	50-250 (в комбинации с опиоидами)	50-250 (в комбинации с опиоидами)	—	15-200 (снижается до 20-70 в присутствии опиоидов)	40-100
Кетамин *(мкг/мл)*	—	—	1-2	—	—	0,1-1
Дексмедетомидин† *(нг/мл)*						0,1-0,6

* Уровень препарата при комбинации с 65-70% закисью азота (N_2O), если не указано иначе. Эффективная плазменная концентрация может значительно меняться в зависимости от премедикации и интраоперационного введения лекарственных средств

† Дексмедетомидин обеспечивает седацию и легкую аналгезию в указанных концентрациях. Может комбинироваться с другими седативными средствами или аналгетиками для снижения их C_{50} до указанных конечных значений

объемов: V_1 (центральный компартмент), V_2 и V_3 (периферические компартменты), и Vd_{ss}, сумма отдельных объемов. V_1 обычно значительно меньше, чем Vd_{ss}, и было бы очень просто утверждать, что начальная доза должна быть где-то между C_T/V_1 и $C_T/Vd_{ss.}$

Представим дозу фентанила, необходимую для предотвращения гемодинамической реакции на интубацию в комбинации с тиопенталом. C_{50} для фентанила, используемого совместно с тиопенталом перед интубацией, составляет приблизительно 3 *нг/мл*. V_1 и V_{dss} для фентанила составляет 13 и 360 *л*, соответственно. Таким образом, согласно вышеупомянутым уравнениям можно предположить, что дозы фентанила, подходящие для предотвращения гемодинамической реакции, составят от 39 *мкг* (3 *нг/мл* × 13 *л*) до 1080 *мкг* (3 *нг/мл* × 360 *л*). Болюс 39 *мкг* фентанила позволит мгновенно достичь желаемой концентрации, но уровень препарата в плазме немедленно снизится ниже целевых значений. Уровни в точке приложения никогда не приблизятся к желаемой целевой концентрации в 3 *нг/мл*. Неудивительно, что болюсное введение 1080 *мкг* фентанила приведет к значительному превышению плазменного уровня, и этот эффект продлится в течение нескольких часов (Рис. 28-14). В дополнение ко всему абсурдно пользоваться уравнениями для расчета дозировки фентанила, если окончательная рекомендация будет «подберите дозу между 39 и 1080 *мкг*».

Обычные рекомендации по дозе болюса, представленные ранее, рассчитаны на достижение специфической плазменной концентрации. Поскольку плазма не является точкой приложения препарата, нелогично основывать расчет первичной болюсной дозы на желаемой плазменной концентрации. Как отмечалось ранее, зная k_{e0} внутривенного анестетика, мы можем разработать режим введения, который обеспечит желаемую концентрацию в точке приложения действия препарата. Если мы не хотим передозировки у пациента, мы должны выбрать болюс, который обеспечит желаемую пиковую концентрацию в точке приложения.

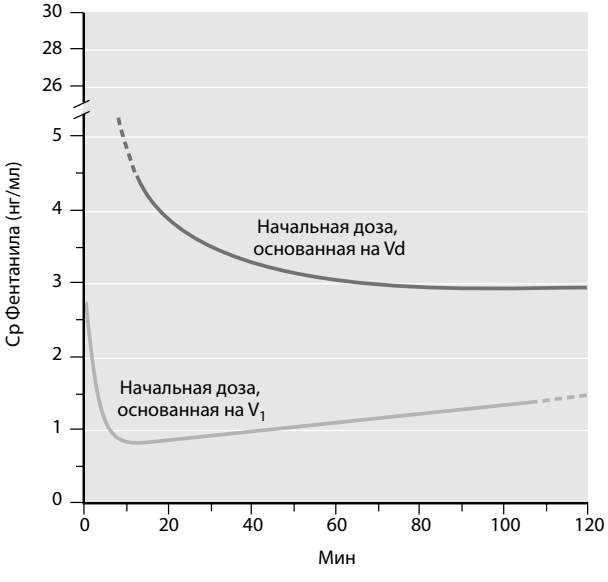


Рис. 28-14 Фармакокинетическое моделирование, на примере фентанила демонстрирующее границы инфузионных режимов, основанных на простых фармакокинетических параметрах. Эти режимы инфузии предусматривают достижение плазменной концентрации фентанила 3 *нг/мл*. *Верхняя голубая кривая* показывает, что режим введения с использованием стартовой дозы, основанной на объеме распределения и продолженной постоянным введением, основанным на клиренсе, приводит к временному периоду очень высокой плазменной концентрации. Если аналогичное поддерживающее введение проводится, но начальная доза рассчитывалась на основании емкости центрального компартмента, распределение препарата в периферические компартменты приводит к тому, что плазменная концентрация падает ниже желаемого уровня, и это продолжается до тех пор, пока компартменты не придут в состояние равновесной концентрации, как это показано желтой кривой. Ср – концентрация препарата в плазме

Снижение плазменной концентрации между начальной концентрацией после болюсного введения (количество/V_1) и концентрацией в момент пикового эффекта может рассматриваться, как разведение болюса в объеме большем, чем объем центрального компартмента. Это приводит к появлению концепции Vd_{pe}, кажущегося объема распределения в момент наступления пикового эффекта[17,61], или псевдоравновесия между плазмой и точкой приложения препарата[62]. Размер этого объема может быть легко рассчитан, исходя из наблюдения, что в момент достижения пикового эффекта концентрации в плазме и точке приложения равны:

$$Vd_{pe} = \frac{\text{Болюс}}{C_{pe}} \quad (11)$$

где C_{pe} – плазменная концентрация в момент наступления пикового эффекта.

Предположим, что наша клиническая цель – выбрать режим дозирования, позволяющий достигнуть определенного лекарственного эффекта и избежать передозировки. Мы можем видоизменить уравнение 11, подставляя целевую концентрацию C_T (которая одинакова в плазме и точке приложения в момент наступления пикового эффекта) вместо C_{pe} для того, чтобы рассчитать дозировку начального болюса:

$$\text{Нагрузочная доза} = CT \times Vd_{pe} \quad (12)$$

Показатель Vd_{pe} для фентанила равен 75 *л*. Для достижения пиковой концентрации фентанила в точке приложения, равной 3,0 *нг/мл*, потребуется 225 *мкг*, которые обеспечат пиковый эффект через 3,6 *мин*. Это гораздо более разумная рекомендация по дозированию, по сравнению с предыдущей рекомендацией вводить от 39 до 1080 *мкг*. В Табл. 28-4 представлены V_1 и Vd_{pe} для фентанила, альфентанила, суфентанила, ремифентанила, пропофола, тиопентала и мидазолама. В Табл. 28-1 представлено время наступления пикового эффекта и $t_{½}k_{e0}$ для широко используемых внутривенных анестетиков.

Скорость поддерживающей инфузии

По определению скорость, с которой препарат покидает организм, – это системный клиренс, Cl_S, умноженный

Табл. 28-4 Объем распределения в момент наступления пикового эффекта

Препарат	V_1 (L)	Vd_{pe} (L)
Фентанил	12,7	75
Альфентанил	2,19	5,9
Суфентанил	17,8	89
Ремифентанил	5,0	17
Пропофол	6,7	37
Тиопентал	5,6	14,6
Мидазолам	3,4	31

V_1 – объем центрального компартмента; Vd_{pe} – кажущийся объем распределения в момент наступления пикового эффекта

на плазменную концентрацию. Для поддержания заданной целевой концентрации, CT, препарат должен доставляться с такой же скоростью, с которой он покидает человеческий организм. Таким образом:

$$\text{Скорость поддерживающей инфузии} = C_T \times Cl_s \qquad (13)$$

Для препаратов с мультикомпартментной фармакокинетикой, к которым относятся все внутривенные препараты, используемые в анестезиологической практике, лекарство распределяется в периферические компартменты, а также выводится из организма. Скорость распределения в ткани изменяется с течением времени, по мере того, как концентрация препарата в тканях уравновешивается с плазмой. Уравнение 13 справедливо только при условии, что периферические ткани уже полностью достигли равновесия с плазмой, что требует многих часов. Подобная скорость поддерживающего введения всегда будет недостаточной для поддержания заданной целевой концентрации.

В отдельных ситуациях такой простой расчет поддерживающей скорости введения может оказаться приемлемым. Например, если введение с такой скоростью производится одновременно с болюсной дозой, основанной на Vd_{pe}, а препарат имеет значительную задержку между введением и наступлением пикового эффекта, основное распределение препарата в ткани может произойти в то время, когда концентрация в точке приложения достигнет пиковых значений. В этом случае скорость поддерживающей инфузии, рассчитанная как клиренс, умноженный на целевую концентрацию, может оказаться точной, потому что Vd_{pe} значительно выше, чем V_1, что объясняет распределение препарата в периферической ткани. К сожалению, большинство лекарств, используемых в анестезиологии, достигают достаточно быстрого равновесия между плазмой и точкой приложения, так что Vd_{pe} не отражает в достаточной мере процесс распределения, делая таким образом этот подход неадекватным.

Другим примером расчета скорости инфузии препаратов с мультикомпартментной фармакокинетикой является двухшаговый подход, предложенный Wagner[63]. В этой методике последовательно проводятся две инфузии, Q_1 и Q_2. Нагрузочная инфузия, Q_1, выбирается на основании удобства и степени возможного превышения плазменной концентрации, которое будет клинически приемлемым. Вторая инфузия, Q_2, рассчитывается как $C_T \times Cl_S$, точно как это было описано ранее. Двухшаговый подход Wagner не учитывает продолжительность действия препарата и скорее всего не подходит для большинства анестетиков.

Принимая во внимание два подхода, которые не работают достаточно хорошо, мы перейдем к подходам, применимым математически и клинически. Поскольку чистый поток препарата в периферические ткани со временем убывает, скорость поддерживающей инфузии препарата также должна уменьшаться с течением времени. Если начальное болюсное введение базировалось на Vd_{pe}, никакой инфузии не требуется вплоть до достижения пиковой концентрации в точке приложения. После достижения пиковой концентрации в точке приложения (приблизительно) правильное уравнение для поддержания желаемой концентрации:

$$\text{Скорость поддерживающей инфузии} = C_T \times V_1 \times \left(k_{10} + k_{12}e^{-k_{21}t} + k_{13}e^{-k_{31}t}\right) \qquad (14)$$

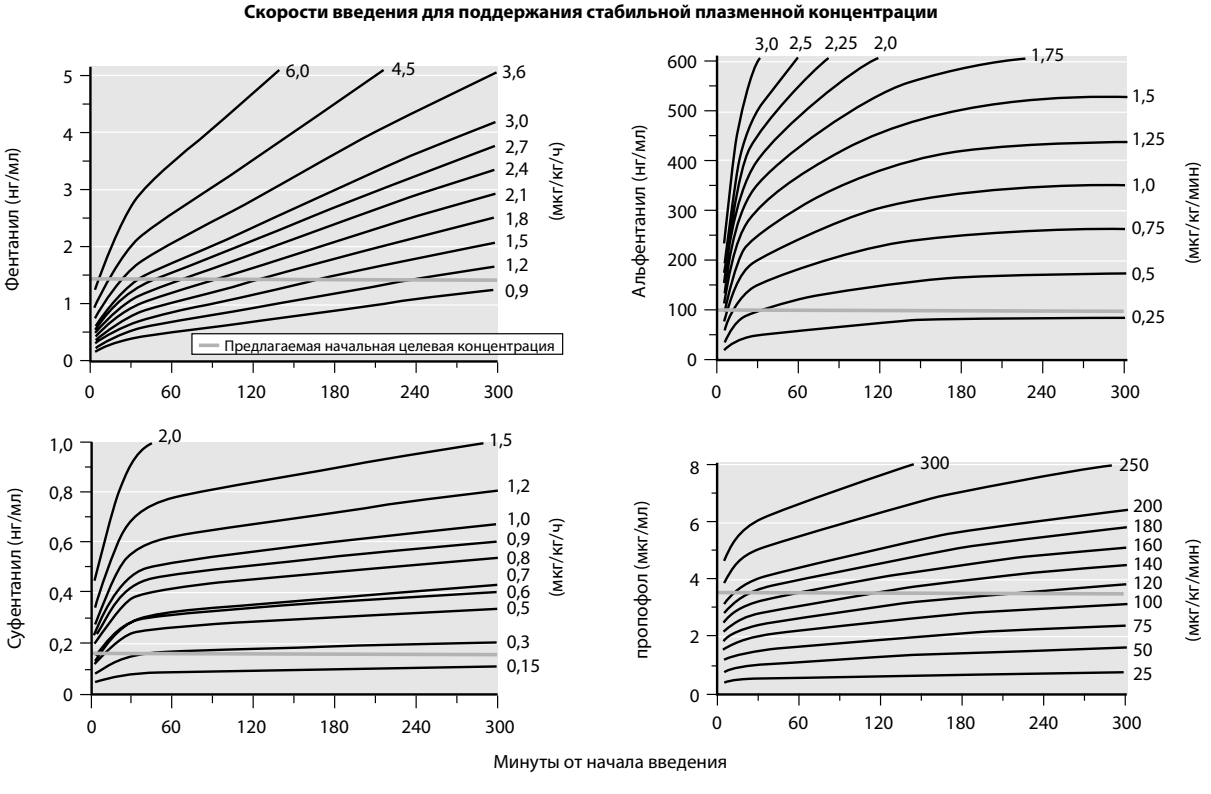


Рис. 28-15 Номограмма для расчета поддерживающей скорости инфузии для поддержания стабильной концентрации фентанила, альфентанила, суфентанила или пропофола. Желаемая концентрация указана по оси y. По оси x указано время от начальной болюсной дозы. Диагональные линии показывают скорость инфузии в различное время, необходимое для поддержания желаемой концентрации, выбранной на оси y

Это уравнение показывает, что для поддержания C_T изначально требуется высокая скорость инфузии. Со временем скорость введения постепенно снижается (см. Рис. 28-4). В момент равновесия ($t = \infty$), скорость введения снижается до $C_T \times V_1 \times k_{10}$, что аналогично $C_T \times Cl_S$. Немногие анестезиологи будут решать это уравнение в уме в процессе назначения анестетиков. К счастью, есть простые способы, которые могут быть использованы вместо решения такого сложного выражения.

На Рис. 28-15 представлена номограмма, при помощи которой решается уравнение 14; показаны скорости введения для фентанила, альфентанила, суфентанила и пропофола, необходимые для поддержания определенной целевой концентрации в различные моменты времени. Это сложная номограмма, и мы опишем ее подробно. По оси *y* представлена целевая концентрация C_T. По оси *x* представлено время с начала введения анестетика (т.е. с момента стартового болюса). Предлагаемые начальные целевые концентрации (показанные красным) основаны на работах Vuyk и колл.[27] с пропофолом и альфентанилом (см. Рис. 28-8) и масштабированы для фентанила и суфентанила на основании их относительной активности[61]. Пересечение линии целевой концентрации и диагональных линий показывает скорость введения, соответствующую каждому моменту времени. Например, для поддержания концентрации фентанила 1,5 *нг/мл* соответствующая скорость введения составит 4,5 *мкг/кг/ч* через 15 *мин*, через 30 *мин* 3,6 *мкг/кг/ч*, через 60 *мин* 2,7 *мкг/кг/ч*, через 120 *мин* 2,1 *мкг/кг/ч* и через 180 *мин* 1,5 *мкг/кг/ч*. Конечно же, возможно выбрать целевую концентрацию и различное времени регулировки скорости в зависимости от клинических обстоятельств и оценки того, насколько точно должен быть оттитрован внутривенный препарат.

Другой предложенный недавно подход для определения вручную скорости инфузии для поддержания анестезии с желаемой целевой концентрацией состоят в использовании логарифмической линейки[64]. Рис. 28-16 иллюстрирует такую линейку для пропофола. По описанию Bruhn с колл.: «Болюсная доза, требуемая для достижения заданной целевой концентрации, – это продукт (зависимого от массы) объема распределения и требуемой концентрации. Аналогичным образом скорость введения в конкретный момент времени есть производное целевой концентрации, массы тела и коррекционного фактора, зависящего от времени, прошедшего от начала инфузии. Этот фактор может быть определен для каждого момента времени с использованием моделирующей программы на персональном компьютере».[64] При сравнении с компьютерными моделирующими программами ручное приспособление продемонстрировало приемлемый уровень точности (в пределах 7% от моделируемой целевой концентрации) для одной целевой концентрации и снижение точности (в пределах 20%) при его использовании в условиях изменяющейся концентрации.

Выход из анестезии

Выход из анестезии определяется фармакокинетическими принципами, которые управляют как скоростью снижения концентрации препарата в точке приложения после прекращения введения препарата, так и фармакодинамикой самого препарата. Хотя конечный период полувыведения обычно рассматривается как мера продолжительности действия препарата, скорость, с которой снижается количество лекарства, зависит как от элиминации, так и от перераспределения из центрального компартмента. Вклад перераспределения и элиминации по отношению к скорости снижения концентрации препарата варьирует в зависимости от продолжительности предшествующего введения этого препарата[61,65].

В 1985 г. Schwilden[66] создал математическую модель для того, чтобы связать изменение действия ингаляционных анестетиков с течением времени с длительностью их доставки. Таким же образом Fisher и Rosen[67] продемонстрировали, как накопление мышечных релаксантов в периферических объемах распределения приводит к замедлению восстановления при нарастании продолжительности их введения. Они ввели два критерия продолжительности восстановления: время восстановления двигательного тонуса с 5% до 25% и время восстановления двигательного тонуса с 25% до 75%.

С тех пор время, необходимое для снижения плазменной концентрации на 50% после инфузии, которая поддерживала постоянную концентрацию (например, инфузии, проводимой в соответствии с уравнением 14), стало называться «контекст-чувствительным периодом полужизни» (Рис. 28-17),[65] где контекстом является продолжительность инфузии. Снижение на 50% было выбрано как дань традиции (например, периоды полужизни – это время, необходимое для 50% снижения в однокомпартментной модели), а также потому, что требуется приблизительно 50% снижение концентрации препарата для восстановления после назначения большинства внутривенных гипнотиков по окончании хирургической операции. В зависимости от обстоятельств клинически значимой может оказаться иная, отличная от 50% степень снижения. Следует добавить, что иногда представляет интерес плазменная концентрация, а иногда – концентрация в точке приложения. Более общим понятием является контекст-чувствительное «время снижения»[68], в котором специально отмечается снижение концентрации, как и компартмент, в котором моделируется это снижение (плазма или точка приложения). Например, взаимоотношения между продолжительностью введения и временем,

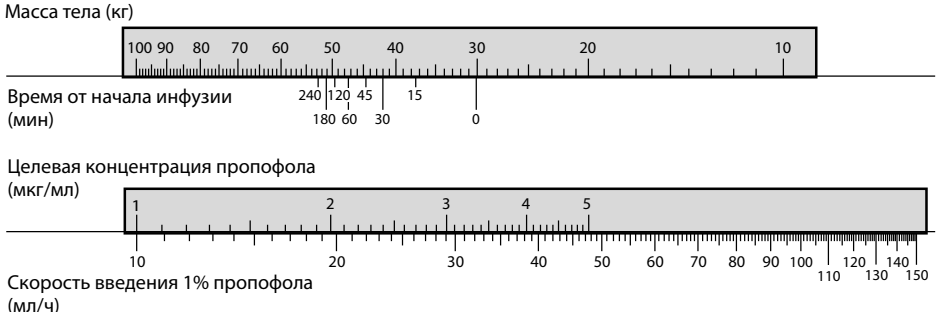


Рис. 28-16 Логарифмическая линейка для расчета поддерживающей скорости введения пропофола, исходя из веса пациента, желаемой целевой концентрации и прошедшего времени. *(Из Bruhn J, Bouillon TW, Ropcke H, Hoeft A: A manual slide rule for target-controlled infusion of propofol: Development and evaluation. Anesth Analg 96:142-147, 2003.)*

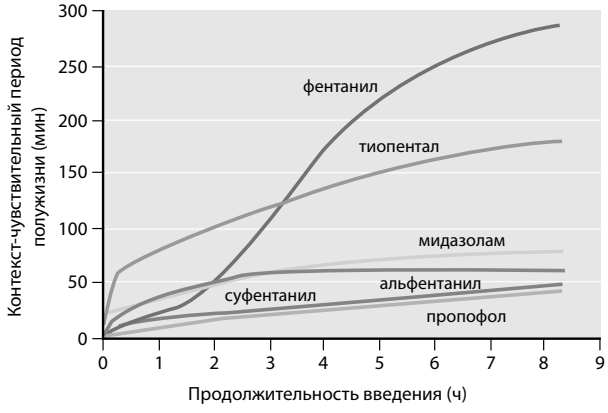


Рис. 28-17 Контекст-чувствительные периоды полужизни, как функция продолжительности введения («контекст»), рассчитанные на основании фармакокинетических моделей фентанила, суфентанила, альфентанила, пропофола, мидазолама и тиопентала. *(Из Hughes MA, Glass PSA, Jacobs JR: Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. Anesthesiology 76:334-341, 1992.)*

необходимым для снижения концентрации фентанила в точке приложения на 70%, – это «контекст-чувствительное 70% время снижения в точке приложения».

Контекст-чувствительное время снижения в точке приложения для различных процентов снижения концентрации альфентанила, фентанила и ремифентанила представлено на Рис. 28-18. Для того, что бы определить, когда необходимо прекратить введение препарата (чтобы больной проснулся после окончания операции), врач должен помнить о снижении концентрации, необходимой для восстановления,о продолжительности инфузии (контекст) и контекст-чувствительном времени снижения концентрации в точке приложения, требуемом для необходимого снижения.

Контекст-чувствительное время снижения принципиально отличается от периода полувыведения. При моноэкспоненциальном распаде, каждые 50% снижения концентрации требуют одинакового количества времени, и это время не зависит от того, как вводился препарат. Это утверждение не справедливо для контекст-чувствительного периода полувыведения. Во-первых, как это видно из названия, время, необходимое для 50% снижения, абсолютно зависимо от того, как вводился препарат, а продолжительность инфузии является тем контекстом, который указан в названии. В дополнение к этому небольшие изменения в проценте снижения могут приводить к неожиданно большим увеличениям требуемого времени. Как можно увидеть на Рис. 28-18, в ряде случаев время, требуемое для 60% снижения концентрации препарата, может быть более чем в два раза больше времени, требуемого для 50% снижения.

Контекст-чувствительное время снижения основано на предположении, что в плазме или в точке приложения поддерживается постоянная концентрация. В клинической ситуации такое встречается редко, однако поддержание постоянной концентрации является необходимым допущением для обеспечения уникального математического расчета времени, требуемого для снижения концентрации в плазме или в точке приложения на заданный процент. Поскольку концентрации в плазме и точке приложения редко остаются постоянными, важно, чтобы контекст-чувствиетельное время снижения использовалось в качестве общей рекомендации для понимания фармакокинетики внутривенных препаратов, а не как абсолютное указание для любого режима инфузии. Автоматические системы доставки лекарственных средств могут обеспечить более точное предсказание времени, необходимого для снижения концентрации в плазме или точке приложения до любого желаемого уровня на основании фактической дозировки препарата у конкретного пациента. Это

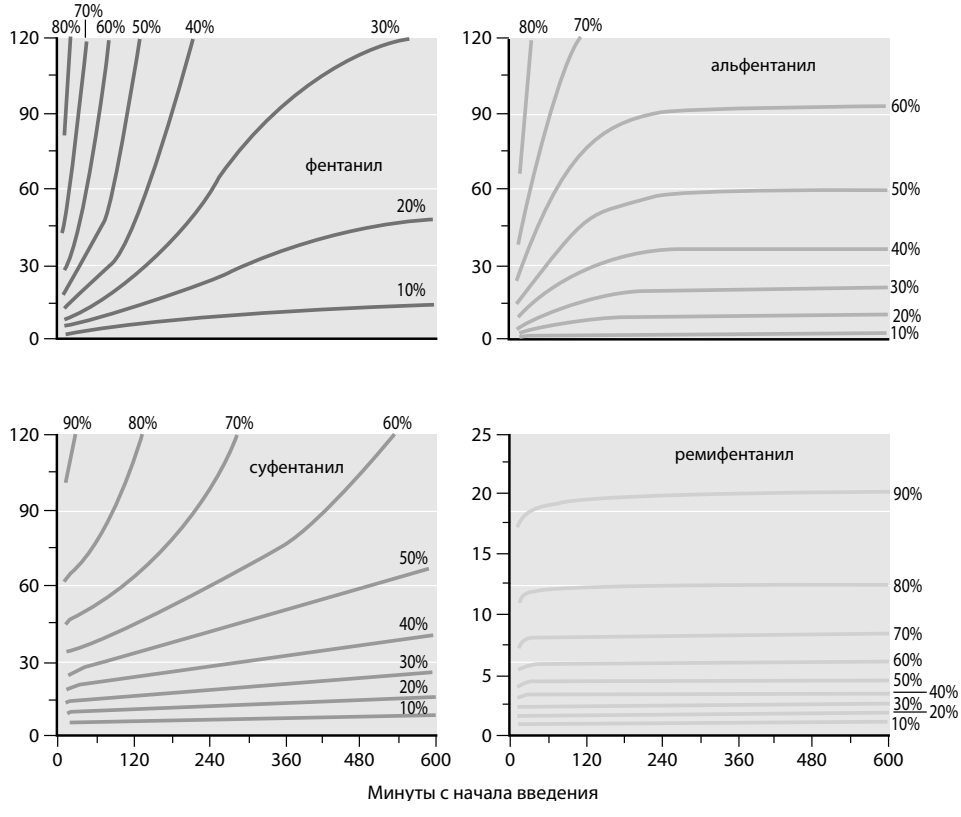


Рис. 28-18 Контекст-чувствительная степень снижения в точке приложения для альфентанила, фентанила, суфентанила и ремифентанила, показывающая время, необходимое для снижения на определенный процент (отмечено для каждой кривой) от поддерживаемой концентрации в точке приложения после прекращения введения

указывает клиницисту наиболее подходящий момент для прекращения инфузии.

Контекст-чувствительное время снижения сфокусировано на роли фармакокинетики в выходе из анестезии. Фармакодинамика также играет существенную роль в процессе восстановления. Bailey[69] использовал объединенные фармакокинетические/фармакодинамические модели для определения «среднего времени эффекта» как среднего времени восстановления способности к реагированию после поддержания анестезии при 90% вероятности отсутствия реакции. Среднее время эффекта показывает, что если препарат имеет очень пологое соотношение концентрация-эффект, то для адекватного выхода из анестезии концентрация препарата должна уменьшиться довольно значимо. Это замедляет восстановление после анестезии. Напротив, восстановление ускоряется при крутом взаимоотношении концентрация-эффект, при котором восстановление после анестезии наступает при относительно небольшом снижении концентрации. Большинство внутривенных гипнотиков имеют довольно крутой характер взаимоотношения концентрация – эффект.

Фармакодинамические взаимодействия между препаратами также играют роль в восстановлении после анестезии. Взаимодействие между препаратами предполагает, что один и тот же уровень анестезии может быть достигнут за счет различного соотношения двух препаратов. Одним из путей выбора наилучшего соотношения может быть выбор комбинации, обещающей наиболее быстрое восстановление. Напр, когда опиоиды комбинируются с гипнотиками, восстановление после анестезии зависит от концентрации опиоидов и гипнотиков, скорости снижения обоих лекарств и относительного взаимодействия между ними для достижения утраты реакции на болевые раздражители (т.е. состояния, поддерживаемого в течение анестезии) в сравнении с относительным взаимодействием для достижения утраты сознания. Хотя временные характеристики снижения концентрации опиоидов и гипнотиков могут быть приблизительно описаны соответствующим контекст-чувствительным временем снижения для обоих препаратов (Рис. 28-19; для пропофола/альфентанила см. Рис. 28-8), влияние относительного взаимодействия для различных конечных точек должно определяться отдельными моделями взаимодействия препаратов для обеспечения адекватной анестезии и для восстановления после анестезии.

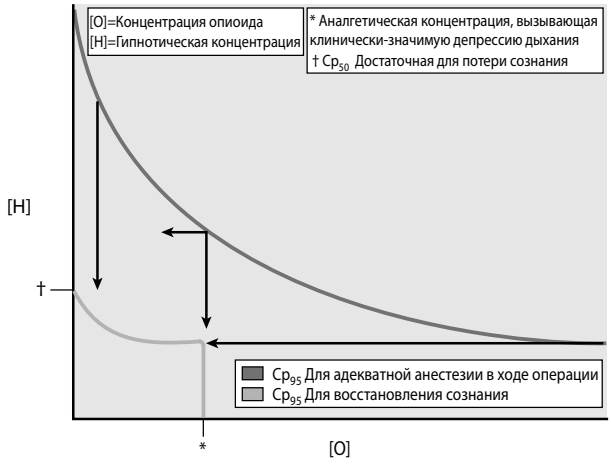


Рис. 28-19 Взаимодействие между гипнотиками и опиоидами для предотвращения движений в ответ на болевые раздражители и для пробуждения и адекватного самостоятельного дыхания после окончания операции. Из приведенного можно увидеть, что время восстановления после окончания вмешательства зависит от концентрации обоих лекарств, использованных во время операции, и времени, необходимого для снижения каждого из них до уровня, достаточного для восстановления сознания и спонтанной вентиляции (т. е. их контекст-чувствительного времени снижения)

Vuyk и соавт.[70] моделировали ожидаемое время пробуждения при комбинировании пропофола с фентанилом, суфентанилом, альфентанилом или ремифентанилом на основании взаимодействия между пропофолом и этими опиоидами для обеспечения адекватной анестезии и взаимодействия между пропофолом и опиоидами при выходе из анестезии, что показано на Рис. 28-20 и 28-21. Время восстановления варировало в зависимости от выбора опиоида и относительного баланса между опиоидом и пропофолом при поддержании анестезии. Например, в правой верхней части Рис. 28-20 показано моделирование восстановления после анестезии комбинацией пропофола и фентанила продолжительностью 10 *мин*. Это моделирование предполагает устойчивую концентрацию фентанила и пропофола на протяжении анестезии, аналогичную основополагающему допущению концепции контекст-чувствительного времени снижения. Красная кривая на нижней плоскости является кривой взаимодействия между фентанилом и пропофолом, она представлена в диапазоне от отсутствия фентанила и 12 *мкг/мл* пропофола в левой части до 6 *нг/мл* фентанила и 1,8 *мкг/мл* пропофола в правой части. Теоретически, каждая точка на данной кривой должна обеспечивать равноценное поддержание анестезии. Когда через 10 *мин* анестезии инфузия прекращается, концентрация обоих препаратов снижается. Снижение концентрации пропофола и фентанила после прекращения инфузии можно проследить по восходящим линиям, проведенным из различных точек кривой взаимодействия с определенным удалением от нижней плоскости, отображающей время. Взятые вместе, эти восходящие линии образуют «поверхность восстановления». Красная линия, нарисованная на поверхности восстановления, показывает точки, в которых модель взаимодействия фентанила и пропофола прогнозирует выход из анестезии.

Рис. 28-20 показывает, что после 10 *мин* поддержания концентраций пропофола 1,8 *мкг/мл* и фентанила 6 *нг/мл* (правый край кривой взаимодействия) требуется примерно 12 *мин* для того, чтобы концентрация обоих препаратов снизилась до уровня, достаточного для восстановления. Однако, если поддерживать концентрации 3,5 *мкг/мл* для пропофола и 1,5 *нг/мл* для фентанила (в середине кривой взаимодействия), уже через 8 *мин* после прекращения инфузии можно ожидать восстановление. Изучение кривых для 60, 300 и 600-минутной анестезии комбинацией пропофола и фентанила предполагает, что целевая концентрация фентанила, обеспечивающая наиболее быстрое восстановление, составляет приблизительно 1-1,5 *нг/мл*, что требует концентрации пропофола примерно 3-3,5 *мкг/мл* для поддержания адекватной анестезии. Это согласуется с более ранними наблюдениями, показавшими, что наибольшее снижение МАК при применении фентанила возникает в пределах его аналгетического диапазона и превышение этого диапазона приносит мало пользы в ходе анестезии. При аналогичном моделировании Vyuk и его колл. продемонстрировали, что поддержание концентрации альфентанила и суфентанила сверх аналгетического диапазона (т.е. примерно 80 *нг/мл* для альфентанила и 0,15 *нг/мл* для суфентанила) имеет незначительное клиническое преимущество, но может значительно удлинять период восстановления после ане-

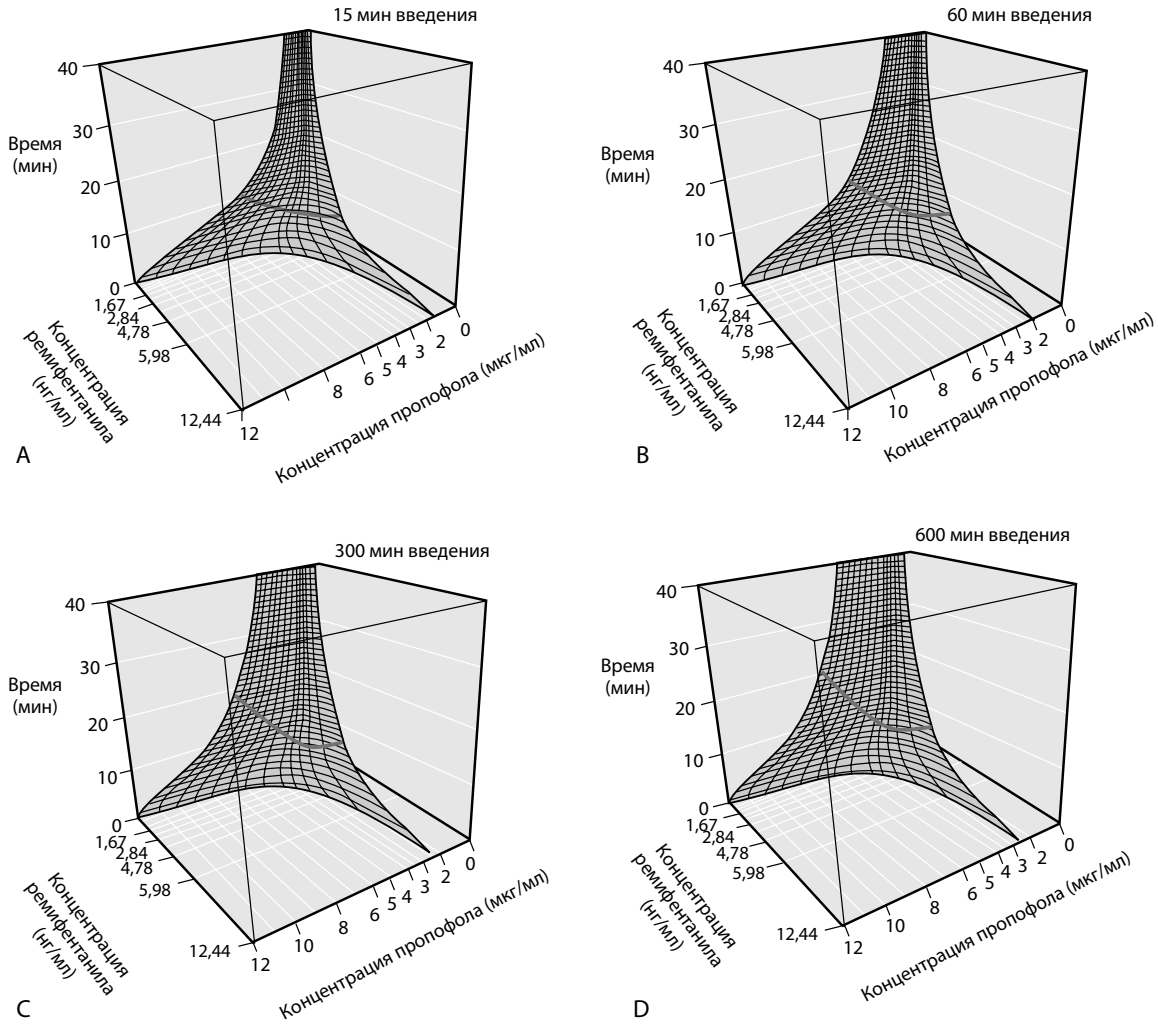


Рис. 28-20 Моделирование взаимодействия пропофола и фентанила с точки зрения предотвращения соматической реакции на кожный разрез и времени восстановления. На оси x отмечена концентрация фентанила, а на оси y – концентрация пропофола. *Голубая кривая* на нижней поверхности показывает взаимодействие пропофола и фентанила, необходимое для обеспечения адекватной анестезии. Когда введение прекращается, концентрация каждого препарата снижается, как это показано по оси z. *Голубая кривая*, изображенная на поверхности восстановления, показывает время, необходимое для выхода из анестезии применительно к комбинации фентанила и пропофола после анестезии продолжительностью 15 *мин* (**A**), 60 *мин* (**B**), 180 *мин* (**C**) или 600 *мин* (**D**). Отметим, что оптимальная с точки зрения наиболее быстрого восстановления комбинация – это концентрация пропофола 3-3,5 *мкг/мл* с фентанилом в концентрации 1,5 *нг/мл*. Если концентрация пропофола или фентанила нарастает, возрастает и время, необходимое для восстановления после анестезии. В дополнение отметим, что бóльшая продолжительность введения препаратов сопровождается и более длительным восстановлением, особенно если препараты вводятся не в оптимальном соотношении. *(Из Vuyk J, Mertens MJ, Olofsen E, et al: Propofol anesthesia and rational opioid selection: Determination of optimal EC_{50}-EC_{95} propofol-opioid concentrations that assure adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. Anesthesiology 87:1549-1562, 1997.)*

стезии. Вторым выводом из этих моделирований стало понимание того обстоятельства, что в случаях, когда глубина анестезии у пациента недостаточна, предпочтительнее повышать концентрацию гипнотика, а не опиоида, выше аналгетического диапазона.

Иная ситуация с ремифентанилом, из-за его необычных фармакокинетических свойств (Рис. 28-21). Когда инфузия ремифентанила прекращается, особенный клиренс ремифентанила приводит к быстрому прекращению эффекта препарата. На Рис. 28-12 нижняя поверхность вновь демонстрирует эквивалентные уровни анестезии при ее поддержании опиоидами, ремифентанилом и пропофолом. Высокие дозы ремифентанила позволяют умеренно снизить дозировку пропофола, необходимую для адекватной анестезии. Однако поверхности восстановления демонстрируют, что высокие дозы ремифентанила в сочетании с умеренным снижением дозы пропофола позволяют пациентам быстрее выходить из анестезии. Например, после 600 -минутной анестезии, поддерживаемой с помощью 3 *мкг/мл* пропофола и 2,5 *нг/мл* ремифентанила (Рис. 28-20, нижний левый график), для пробуждения потребуется всего 12 *мин*. Если концентрация ремифентанила повышается до 5 *нг/мл*, концентрация пропофола может быть снижена до 2-2,5 *мкг/мл*, и восстановления можно ожидать на 6 минуте после прекращения инфузии препаратов. Можно было бы опасаться, что такая техника повышает риск пробуждения во время операции, так как концентрация пропофола 2 *мкг/мл* ниже значения C_{50} для восстановления сознания[26,28]. Таким образом, возможно, имеет смысл сочетать подобную технику с интраоперационным ЭЭГ-мониторингом для оценки адекватности анестезии.

Выход после анестезии с использованием изофлурана и севофлурана такой же, как и после пропофола. Выход после десфлурана немного быстрее, по сравнению

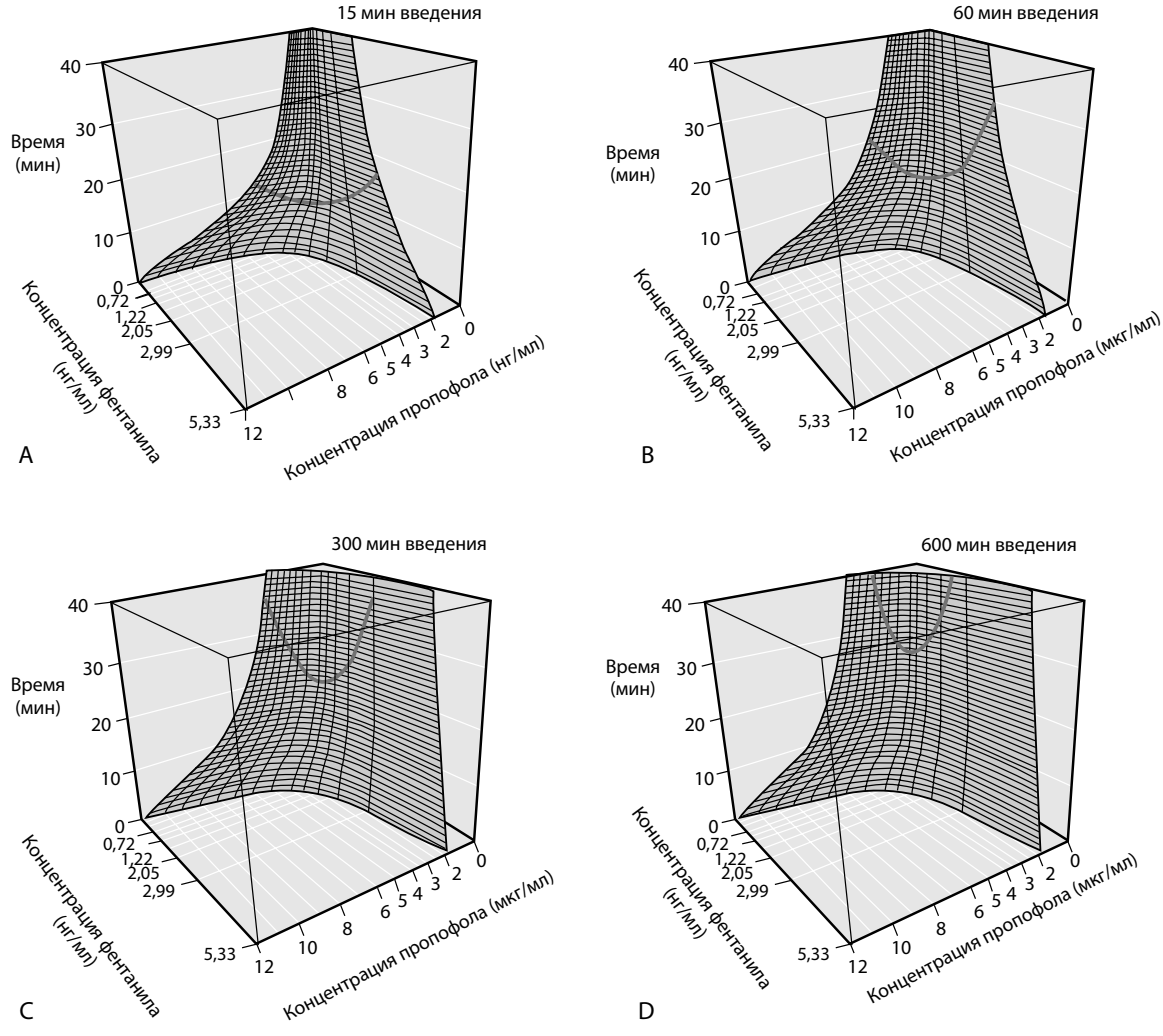


Рис. 28-21 Моделирование взаимодействия пропофола и ремифентанила с точки зрения предотвращения соматической реакции на кожный разрез и времени восстановления. Отметим для ремифентанила, что оптимальной является комбинация с пропофолом в концентрации 2,5 *мкг/мл* при концентрации ремифентанила – 5-7 *нг/мл*; также отметим, что увеличение продолжительности введения минимально влияет на время восстановления, если не используется оптимальная дозировка ремифентанила. Однако если повышается доза пропофола, то период восстановления удлиняется. *(Из Vuyk J, Mertens MJ, Olofsen E, et al: Propofol anesthesia and rational opioid selection: Determination of optimal EC50-EC95 propofol-opioid concentrations that assure adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. Anesthesiology 87:1549-1562, 1997.)*

с пропофолом. Мы можем сделать некоторые логические обобщения из этих пропофол/опиоидных моделирований для анестезии, проводимой с помощью ингаляционного анестетика в сочетании с опиоидом. Когда фентанил, альфентанил или суфентанил комбинируются с ингаляционным анестетиком, наиболее быстрое восстановление происходит при концентрации опиоида, поддерживаемой на аналгетическом уровне, что эквивалентно 1-1,5 *нг/мл* фентанила (Табл. 28-5). С другой стороны, ингаляционный анестетик может назначаться в более низкой концентрации, чем та, которая необходима для поддержания адекватной анестезии, но не менее 0,3 МАК в конце выдоха, значения МАК для восстановления сознания. Если пациент демонстрирует признаки неадекватности анестезии, предпочтительнее повысить уровень ингаляционного анестетика, поскольку это в меньшей степени продлевает время пробуждения, чем повышение дозы опиоида (за исключением ремифентанила), и с большей вероятностью предотвратит пробуждение в ходе операции.

Системы для инфузии

Ручное управление

Когда вводится внутривенный анестетик, режим введения может контролироваться различными способами, от использования простого зажима Кейра или системы Dial-a-Flo (Abbott Laboratories) до сложных, контролируемых компьютером инфузионных насосов. Простота проектирования изделия, однако, не всегда коррелирует с простотой использования. На это указывают текущие достижения в развитии технологии систем для инфузии.

Системы для инфузий могут быть разделены на контроллеры или нагнетательные насосы. Как следует из названия, контроллеры представлены механизмами, которые контролируют скорость потока, вызванного гравитацией, в то время как нагнетательные насосы имеют в своем составе механизмы с активным насосом.

Табл. 28-5 Скорость введения опиоидов для достижения заданной концентрации

Препарат	Целевая плазменная концентрация *(нг/мл)*	Болюс *(мкг/кг)*	Скорость введения *(мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$)*
Фентанил (низкий уровень)	1	3	0,02
Фентанил (высокий уровень)	4	10	0,07
Альфентанил (низкий уровень)	40	20	0,25
Альфентанил (высокий уровень)	160	80*	1
Суфентанил (низкий уровень)	0,15	0,15	0,003
Суфентанил (высокий уровень)	0,5	0,5	0,01
Ремифентанил (низкий уровень)	2	0,5-1*	0,06-0,1
Ремифентанил (высокий уровень)	10	1-2*	0,3-0,5

*Быстрая инфузия за период 1-2 *мин*

Наиболее распространенные насосы для введения внутривенных анестетиков – это нагнетательные шприцевые насосы, использующие различные механизмы. Эти насосы обладают высокой точностью и имеют ряд свойств, делающих их особенно подходящими для введения анестетиков. Важным преимуществом является наличие встроенного в насос калькулятора, поэтому врач может ввести вес пациента, концентрацию препарата и скорость введения в виде дозы/единицы массы тела/единицы времени, и насос сам рассчитывает введение в объеме за единицу времени. Эти насосы также допускают простое применение поэтапной инфузионной схемы (например, двухэтапного подхода по Wagner[63]) за счет введения в программу насоса допуска начальной дозы и поддерживающей скорости введения. Многочисленные шприцевые насосы сейчас также оборудованы автоматическим распознавателем размера шприца. Дальнейшие усовершенствования – библиотеки препаратов, разделенных по классам, предлагаемые схемы дозирования и оповещения о достижении максимальной дозы. Эти скромные достижения в технологии и дизайне инфузионных насосов делают доставку внутривенных анестетиков удобной.

В Табл. 28-6 предлагаются рекомендации по введению внутривенных анестетиков с использованием обычных инфузионных насосов, основанные на обобщенных фармакокинетических/фармакодинамических моделях. Однако скорость введения препарата определяет именно реакция пациента, демонстрирующая, адекватна анестезия или нет. Каждый пациент индивидуален в своем ответе на конкретную дозу или концентрацию препарата, и поэтому крайне важно титровать препарат до адекватного уровня для каждого пациента. Концентрации препарата, необходимые для достижения адекватной анестезии, также варьируют в зависимости от характера хирургического вмешательства (например, хирургия мягких тканей и хирургия верхних отделов брюшной полости). Окончание хирургического вмешательства требует меньших уровней препаратов, и поэтому титрование часто предполагает разумное снижение скорости введения перед окончанием операции для того, чтобы обеспечить быстрое восстановление.

Если скорость введения недостаточна для поддержания адекватной анестезии, требуется как дополнительная нарузка (болюс), так и увеличение скорости введения, связанные с быстрым подъемом концентрации препарата в плазме (биофазе). Различные вмешательства также требуют большей концентрации препарата, обычно на короткие периоды времени (например, ларингоскопия, интубация трахеи, кожный разрез) (см. Рис. 28-3). Таким образом, схема инфузии должна быть составлена с учетом обеспечения пиковой концентрации в течение этих коротких периодов интенсивной стимуляции. Адекватный уровень препарата для эндотрахеальной интубации обычно достигается начальной нагрузочной дозой, но для таких операций, как кожный разрез, может потребоваться последующее болюсное введение.

Схемы введения, подобные представленным в Табл. 28-6, не позволяют достигнуть того уровня удобства и точности, которые характерны для ингаляционной анестезии с применением калиброванного испарителя. Этот уровень точности может быть достигнут при использовании устройств с инфузией по целевой концентрации (TCI, например, коммерчески доступная система Diprifusor). Такие устройства выходят за рамки обычных насосов с калькуляторами и представляют собой развитие насосов с автоматической системой доставки лекарственных веществ.

Табл. 28-6 Схемы ручного введения*

	Анестезия		Седация или аналгезия	
Препарат	Начальная доза *(мкг/кг)*	Поддерживающее ведение *(мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$)*	Начальная доза *(мкг/кг)*	Поддерживающее ведение *(мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$)*
Альфентанил	50-150	0,5-3	10-25	0,25-1
Фентанил	5-15	0,03-0,1	1-3	0,01-0,03
Суфентанил	0,5-5	0,01-0,05	0,1-0,5	0,005-0,01
Ремифентанил	0,5-1,0	0,1-0,4	†	0,025-0,1
Кетамин	1500-2500	25-75	500-1000	10-20
Пропофол	1000-2000	50-150	250-1000	10-50
Мидазолам	50-150	0,25-1,5	25-100	0,25-1
Метогекситал	1500-2500	50-150	250-1000	10-50
Дексмедетомидин‡			0,5-1 после 10 *мин*	0,2-0,7

* После начальной дозы вначале необходимо поддерживать высокую скорость введения с учетом перераспределения препарата, а затем титровать до наименьшей скорости инфузии, которая позволяет поддерживать адекватный уровень анестезии и седации. При использовании опиатов как составной части наркоза с использованием закиси азота и наркотиков или при кардиоанестезии применяются дозировки, приведенные под заголовком «Анестезия». При применении опиатов как части сбалансированной анестезии необходимы дозы, приведенные под заголовком «Седация и аналгезия»

† Для аналгезии или в процессе седации начальная стартовая доза ремифентанила не должна вводиться ввиду чрезвычайно быстрого начала его действия, что может привести к остановке дыхания или мышечной ригидности

Автоматическое введение

Автоматическое введение лекарственных веществ подразумевает, что электронная или механическая система обеспечивает корректировку скорости введения без вмешательства человека (в отличие от систем с ручным управлением, описанных в предыдущем разделе). Желаемая цель (например, концентрация препарата и клинический ответ) по-прежнему выбирается клиницистом. Предварительно запрограммированное дозирование (болюсное или инфузионное) – это самая простая форма автоматической доставки лекарственных средств. Оно включает в себя предварительно запрограммированное введение (обычно рассчитываемое для однократного достижения целевой концентрации в крови или в точке приложения), что автоматически реализуется микропроцессором насоса[71]. Предварительно запрограммированные системы имеют ограниченное применение для введения внутривенных анестетиков, потому что не позволяют пользователю изменять целевую концентрацию[72]. Существует два различных метода автоматической целевой доставки препарата: основанные на моделях (разновидность управления без обратной связи) и системы с обратной связью.

Определения и понятия

Как системы без обратной связи, так и системы с обратной связью требуют установочной точки (Рис. 28-22).[73] Установочная точка – это числовое значение (например, плазменная концентрация, процент T1 на электромиограмме или значение BIS), отнесенное к клинической цели (например, уровню анестезии, нервно-мышечной блокаде). Соответственно, установочная точка – это значение (т.е. цель), которое стремится поддерживать автоматизированная система. Сигнал обратной связи является измеряемой (например, процент T1 электромиограммы) или расчетной (например, расчетная концентрация в точке приложения на основании фармакокинетического моделирования) величиной, образующейся в процессе автоматического введения препарата.

Введение лекарственных средств на основе модели без обратной связи наиболее применимо в тех ситуациях, когда сигнал обратной связи не может быть легко измерен и для определения эффективности препарата требуется клиническая оценка. Модель является математическим (например, фармакокинетическим) взаимоотношением дозой и предполагаемой концентрацией в плазме и точке приложения. Следовательно, точность каждой контролирующей системы, основанной на модели, зависит от того, насколько точно модель отображает контролируемый процесс. В системах без обратной связи клиницист наблюдает за пациентом и адаптирует введение препарата, исходя из индивидуальных потребностей больного.

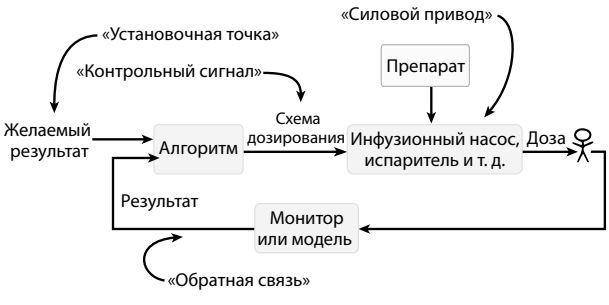


Рис. 28-22 Компоненты типичной системы для автоматического введения лекарственных средств

В «адаптивном» контроллере, основанном на обратной связи, устройство само проводит измерение эффекта лекарства и подстраивает внутреннюю модель для лучшего представления каждого пациента. Системы с обратной связью требуют точного измерения контрольных точек. Например, система с обратной связью, контролирующая кровяное давление с применением нитропруссида натрия, будет иметь ожидаемый режим дозирования, который, вероятно, будет достаточно консервативным для того, чтобы не допустить глубокой гипотензии. По мере накопления знаний системой о чувствительности конкретного пациента она будет регулировать дозировку нитропруссида натрия в соответствии с чувствительностью конкретного пациента, адаптируя встроенную фармакокинетическую/фармакодинамическую модель для наилучшего достижения клинической цели. При проведении анестезии системы с обратной связью обычно используют некоторые сигналы, являющиеся производными ЭЭГ, в качестве основы для адаптивного замкнутого контроля.

Системы с инфузией по целевой концентрации

Устройства

В 1968 г. Kruger-Thiemer[74] описал режим введения, теоретически необходимый для быстрого достижения и поддержания постоянной плазменной концентрации вводимого внутривенно препарата, кинетика которого описывается двухкомпартментной моделью. Этот режим, известный как «BET-схема» (см. Рис. 28-4), состоит из начального болюсного введения $C_T V_1$, инфузии со скоростью $C_T Cl_S$ для замещения выведенного из организма препарата и экспоненциального снижения инфузии со скоростью, рассчитываемой по уравнению 14 для замещения препарата, перемещающегося в периферические ткани. Первоначальная часть разработанного режима дозирования показывает, что болюсная доза, рассчитанная как $C_T V_1$, возможно, будет недостаточной для достижения желаемой концентрации в точке приложения. Математически, «ET»-часть BET схемы идентична экспоненциально снижающейся скорости поддерживающей инфузии, представленной в разделе «Разработка режимов дозирования». Точная реализация этого комплексного режима дозирования требует скорости инфузии, постоянно изменяющейся как функция времени до достижения равновесного состояния.

Более чем через десятилетие после публикации классической статьи Kruger–Thiemer Schwilden и колл.[2,75,76] привязали микрокомпьютер к инфузионному насосу и продемонстрировали клиническое применение BET схемы. Многие другие группы с тех пор реализовали либо алгоритм BET, либо модификации этого алгоритма в микрокомпьютерах, соединенных с инфузионным насосом. Эти алгоритмы основаны на тех же полиэкспоненциальных уравнениях или компартментных моделях, описанных ранее, и для достижения желаемой концентрации в плазме и точке приложения теоретически требуется расчет скорости инфузии. При применении этих алгоритмов необходимо учитывать физические ограничения системы. Например, скорость введения должна быть больше нуля или равна нулю. В добавление к этому некоторые насосы имеют ограничения по точности, а это может оказывать влияние на точность инфузии.

Хотя существуют минимальные различия в точности подходов, применявшихся различными исследовате-

Рис. 28-23 Система CACI, применяемая Медицинским центром университета Дьюка. CACI состоит из ноутбука, соединенного с инфузионной помпой. Желаемая концентрация препарата в плазме или в точке приложения вводится при помощи клавиатуры

лями, использовавшими инфузионные системы, основанные на фармакокинетических моделях, все они одинаковы концептуально. Каждая включает в себя микрокомпьютер, соединенный с инфузионным насосом, как это показано на Рис. 28-23. Микрокомпьютер использует программу, включающую в себя фармакокинетическую модель. При использовании устройства анестезиолог вводит в него целевую плазменную концентрацию или концентрацию в точке приложения (Рис. 28-24). Эта целевая концентрация основывается на знании фармакокинетически-фармкодинамических взаимоотношений препарата и желаемого эффекта, равно как и индивидуальных особенностей пациента. Через частые интервалы (например, каждые 9-15 *с*) программа сравнивает целевую концентрацию с текущей предполагаемой концентрацией в плазме и точке приложения, которая рассчитывается за счет моделирования фармакокинетики введенного препарата в реальном масштабе времени. Компьютер рассчитывает скорость инфузии, необходимую для достижения желаемой концентрации, и передает данную скорость на насос после регулировки скорости с учетом физических возможностей насоса. После этого насос вводит пациенту препарат с желаемой скоростью.

С каждым шагом компьютер удостоверяется, что насос ввел препарат так, как было указано, и выполняет проверку ошибок, о которых сообщает инфузионный насос (например, воздух в линии, закончилось лекарство). Затем компьютер рассчитывает, что было введено насосом за предыдущий отрезок времени, и обновляет встроенную фармакокинетическую модель на основании данных о количестве введенного препарата. Цикл завершается, когда компьютер рассчитывает скорость введения, необходимую для достижения желаемой концентрации на следующий период времени и передает данные о скорости введения насосу. Одновременно компьютер снабжает анестезиолога информацией о состоянии модели, состоянии насоса, проблемах, о которых сообщает насос, предполагаемой продолжительности элиминации препарата из организма пациента, общем количестве введенного лекарственного вещества, текущей скорости введения и другой информацией, которая может пригодиться при ведении больного.

В результате возрастающей популярности внутривенной анестезии и техники продленного введения препаратов, разумности, присущей применению препаратов, основанному на фармакрокинетике, и многообещающих результатов, достигнутых исследовательскими группами во всем мире при автоматическом введении различных лекарственных веществ, введение пропофола, основанное на фармакокинетической модели, стало доступно во всем мире, за исключением США[77]. Эта система состоит из фирменного насоса и программного обеспечения, обеспечивающего алгоритмическое управление.

Несколько компаний по выпуску медицинской аппаратуры предлагают сегодня насосы, работающие с инфузией по целевой концентрации*, которые дают пользователю возможность выбирать из ряда препаратов и групп пациентов. Фармакокинетические параметры различных препаратов уже запрограмированы в устройстве, которое позволяет выбирать целевую концентрацию в плазме или в точке приложения препарата. Такие устройства хорошо приспособлены к необходимости быстрого титрования в анестезиологии. Пользователь выбирает препарат,

* TCI – target controlled infusion *(Прим. пер.)*

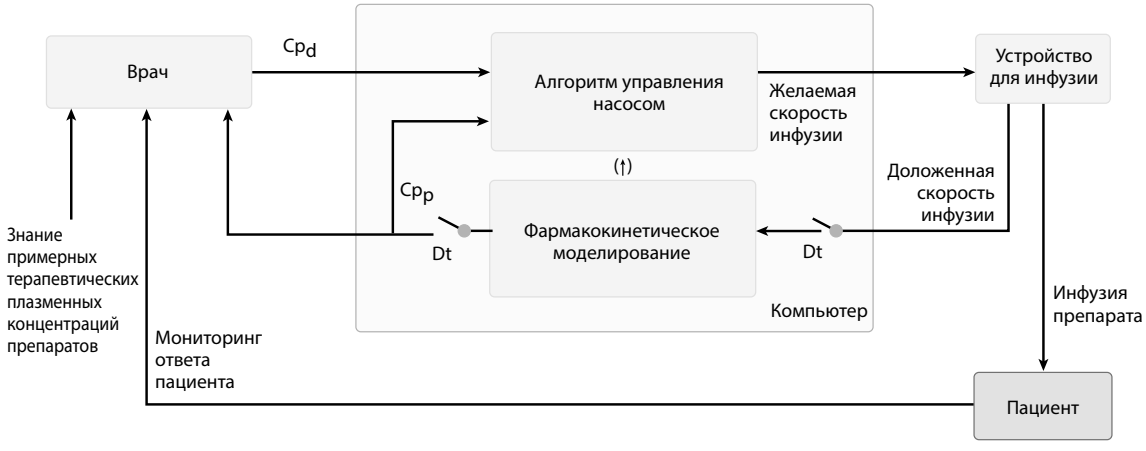


Рис. 28-24 Схематическая иллюстрация введения препарата, основанного на фармакокинетической модели. Врач вводит целевую концентрацию препарата в плазме или в биофазе (Cp_d). Контролирующий алгоритм инфузионного устройства использует фармакокинетическую модель вводимого препарата для того, чтобы определить скорость инфузии в следующий временной интервал (например, 9-15 *с*). Инфузионное устройство вводит препарат, и скорость инфузии вносится в фармакокинетическую модель для расчета текущей предполагаемой концентрации препарата (C_{pp}). Изменения, рассчитанные при моделировании, становятся доступными инфузионному алгоритму, который затем определяет необходимую для достижения целевой концентрации скорость введения на следующие 9-15 *с*. На основании мониторируемых и ожидаемых реакций пациента, знании приблизительной плазменной концентрации препарата (например, Cp_{50}) и C_{pp} врач может титровать C_{pd} так, как это необходимо

который будет применен, вводит информацию о пациенте (например, вес, возраст и пол) и убеждается в том, что инфузионный насос заряжен препаратом в заданной концентрации. Пользователь титрует целевую концентрацию в процессе анестезии таким же образом, как это делается при регулировке вдыхаемой концентрации ингаляционного анестетика.

Фармакокинетические модели будут включаться в следующее поколение анестезиологических рабочих станций. Рабочие станции смогут контролировать много разновидностей инфузионных насосов и обеспечивать общую платформу для реализации точного титрования внутривенных анестетиков в области их рабочей концентрации.

Оценка целевого контролируемого введения лекарственных веществ

Признание целевого контролируемого введения внутривенных анестетиков требует оценки как точности, определяемой разницей между предсказанной и измеренной концентрациями, так и результата использования автоматической доставки препаратов у пациентов. Источниками неточности в системах, основанных на фармакокинетической модели, могут быть программное обеспечение, аппаратура и фармакокинетическая вариабельность (Рис. 28-25).

Неточности в программном обеспечении возникают из-за неправильной математической трактовки фармакокинетической модели. Для проверки скоростей инфузии, рассчитанных программным обеспечением, можно использовать компьютерное моделирование, таким образом, программные ошибки довольно просто могут быть выявлены и скорректированы[78]. Неточности введения препарата инфузионным насосом возникают нечасто при используемой технологии шприцевого дозатора, так что их вклад в общее число неточностей незначителен. Основной причиной неточности является биологическая вариабельность, у которой есть два источника: (1) фармакокинетическая модель всегда ошибочна и (2) фармакокинетика пациента никогда не соответствует той, что запрограммирована в модели. Фармакокинетическая модель всегда ошибочна потому, что индивидуумы значительно сложнее, чем это подразумевается простыми компартментными моделями, поэтому ни одна из этих моделей не может точно предсказать концентрации, даже если фармакокинетические параметры пациента известны с абсолютной точностью. Однако даже если фармакокинетическая модель правильно отражает базовые биологические процессы, параметры модели будут средними параметрами в популяции, а не параметрами конкретного пациента. Даже если параметры будут модифицированы с учетом влияния демографических факторов, таких как возраст, пол, гиповолемия и сопутствующее введение других препаратов, все равно будет сохраняться отклонение от настоящих фармакокинетических параметров индивидуума. Таким образом, биологическая вариабельность фундаментально исключает возможность точного достижения желаемой целевой концентрации, когда применяются автоматические системы для введения лекарственных веществ. Важно осознавать, что биологическая вариабельность присутствует всегда, независимо от того, каким образом вводится лекарство, и что эта вариабельность будет влиять на любой из методов введения. Несомненно, что вариабельность при использовании TCI всегда будет меньше, чем вариабельность, наблюдаемая при однократном болюсном введении[79].

Оптимизация доставки препаратов с инфузией по целевой концентрации

Производительность контролируемого компьютером введения лекарственных веществ должна интерпретироваться с точки зрения терапевтических ожиданий клиницистов. Возможные цели включают в себя точное обеспечение желаемой концентрации в плазме, точное титрование плазменной концентрации, достижение желаемого лекарственного эффекта и обеспечение желаемой продолжительности этого эффекта. В течение последнего десятилетия исследователи были ориентированы на каждую из этих целей и усовершенствовали системы для автоматической доставки лекарственных веществ.

Способность автоматических систем для введения лекарственных веществ быстро достигать и затем поддерживать выбранную целевую концентрацию является логическим свойством подобных устройств. Есть различные способы выражения различий между измеренными и целевыми концентрациями. Самым простым средством является либо отразить на диаграмме график целевой и измеренной концентрации каждого образца каждого отдельного пациента (Рис. 28-26) либо графически отобразить график в координатах *x y*, измеренный для целевой концентрации, и наблюдать, насколько этот график отличается от линии идентичности (Рис. 28-27)[58]. Главной задачей является определение того, насколько измеренная концентрация отличается от предсказанной, и сейчас это чаще всего описывается исходя из ошибки исполнения, которая является разницей между определенной и целевой концентрациями, выраженной в процентах отклонения от значения целевой концентрации (т.е. [измеренная – целевая]/целевая × 100%)[80]. Среднее значение ошибки исполнения для пациента или для популяции обозначается как средняя ошибка исполнения (MDPE) и представляет собой усредненную избыточность или недостаточность работы системы. Средняя абсолютная ошибка исполнения (MDAPE) является средним значением абсолютных значений всех ошибок

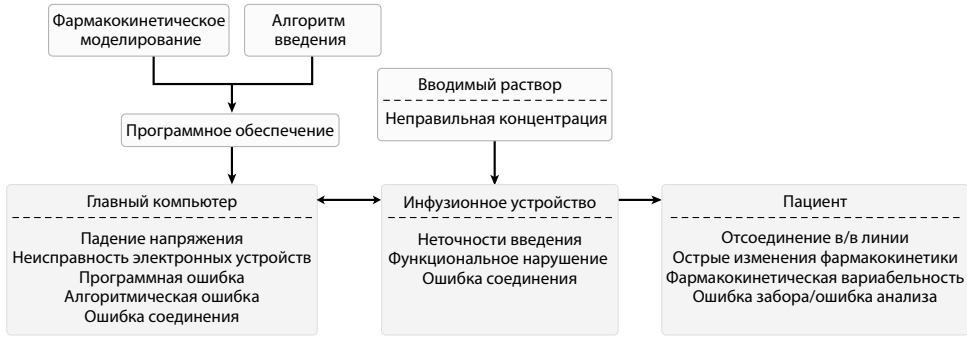


Рис. 28-25 Главные источники потенциальных ошибок в системах, основанных на фармакокинетической модели. В выпускаемых устройствах функция компьютера будет встроена в само приспособление для введения лекарственных средств

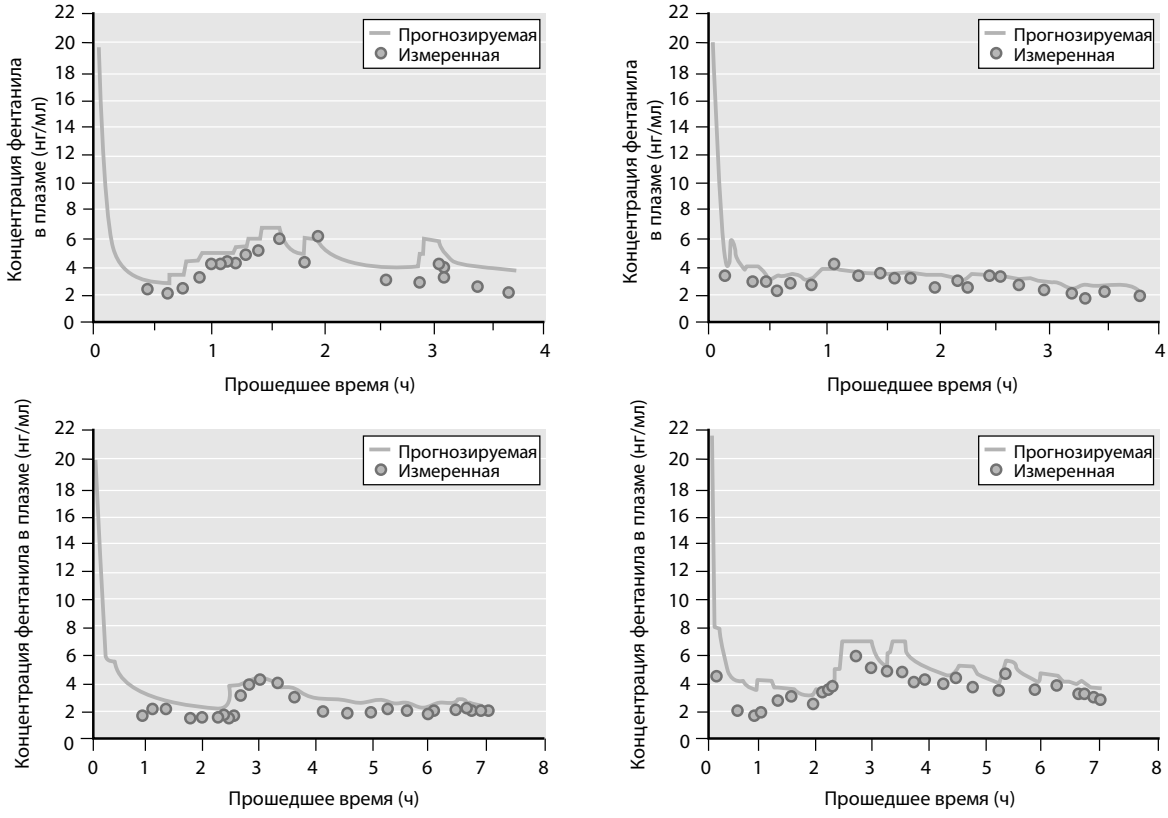


Рис. 28-26 Отдельные графики целевой плазменной концентрации фентанила (*сплошная линия*) и измеренной концентрации (*точки*) у четырех отдельно взятых пациентов

исполнения. Показатель MDAPE обычно используется как мера неточности работы системы для автоматического введения лекарственных веществ. Значение MDAPE на нулевом уровне является идеальным исполнением, а значение MDAPE 20% означает, что половина плазменной концентрации будет в пределах 20% от целевой концентрации и половина будет вне этого диапазона.

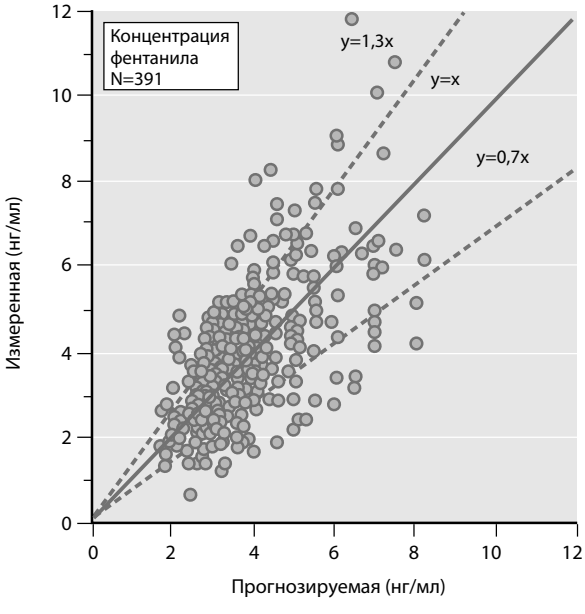


Рис. 28-27 График измеренной прогнозируемой концентрации фентанила, вводимого при помощи системы CACI 24 пациентам. *Непрерывная линия* является линией идентичности; она означает, что целевая концентрация равна измеренной. *Пунктирные линии* обозначают смещение ± 30%

Дальнейшая оценка точности состоит в проверке способности системы поддерживать стабильную целевую концентрацию. Это лучше всего проверяется за счет колебаний системы. Varvel и колл.[80] предложили группе клиницистов оценить производительность систем для автоматического введения лекарственных веществ и продемонстрировали, что, согласно мнению опытных клиницистов, MDAPE лучше всего предсказывает точность работы таких систем.

Как отмечалось ранее, неразумно ожидать, что все ошибки будут с нулевым значением. Однако было бы желательно, чтобы положительные и отрицательные отклонения компенсировали друг друга таким образом, что MDPE автоматического введения лекарственных веществ было бы равно 0%. MDPE не отражает диапазона ошибок исполнения (поскольку положительные и отрицательные ошибки исполнения компенсируют друг друга), но показывает, есть ли тенденция к превышению (+MDPE) или занижению (-MDPE) плазменной целевой концентрации, обеспечиваемой устройством.

Многие группы исследователей оценивали точность многих различных фармакокинетических параметров практически для всех внутривенных аналгетиков и гипнотиков[23,58,71,81-88]. На основании мнгоих из этих исследований ожидаемая оценка качества работы таких устройств в лучшем случае находилась в диапазоне около 20-30% MDAPE. Чаще всего оценивалась фармакокинетика пропофола. Coetzee и соавт.[87] оценивали точность набора из трех параметров, обеспечивающих наибольшую точность у взрослых пациентов, и обнаружили, что предложенные Marsh[88], Tackley[89] и колл. обеспечивают наилучшую точность у взрослых пациентов (Рис. 28-28). Для демонстрации эффекта трех различных фармакоки-

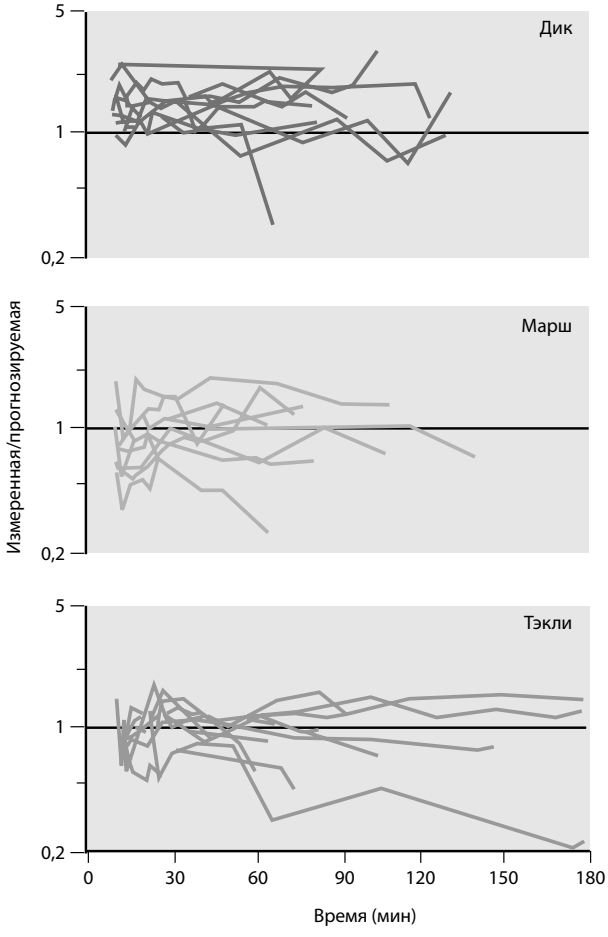


Рис. 28-28 Оценка набора из трех фармакокинетических параметров для пропофола. Графически отражено соотношение измеренного и предполагаемого показателей для проб, произведенных в процессе введения пропофола с помощью системы инфузии по целевой концентрации, запрограммированного в соответствии с фармакокинетикой, предложенной Dyck, Marsh и Tackley (n = 10 в группе). Соотношение 1 означает, что измеренный показатель равен прогнозируемому. Отметим, что фармакокинетические параметры, предложенные Dyck, обеспечивают преимущественно положительное смещение

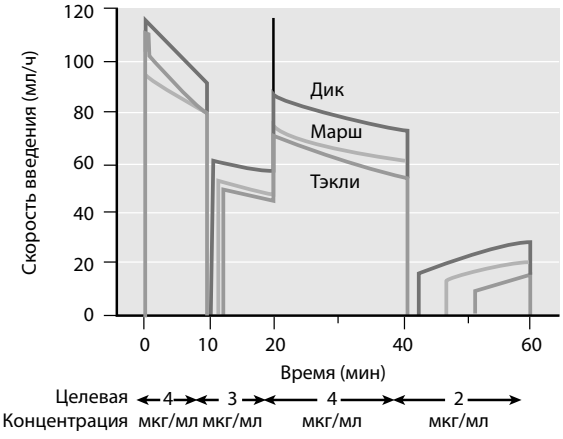


Рис. 28-29 Скорости инфузии (*мл/ч*), рассчитанные для достижения целевой концентрации пропофола в 4 (10 *мин*), 3 (10 *мин*), 4 (20 *мин*) и 2 *мкг/мл* (20 *мин*), основанные на фармакокинетических наборах параметров Dyck, Marsh и Tackley

нетических параметров на дозирование пропофола на Рис. 28-29 графически отражены скорости введения, необходимые для обеспечения серии целевых концентраций. Набор фармакокинетических параметров, предложенный Marsh и колл. включен в программное обеспечение Diprifusor. Бóльшая точность была получена у детей[81], поскольку у них не так выражена фармакокинетическая вариабельность, что связано с меньшей частотой хронических болезней и более равномерным распределением веса в любом возрасте по сравнению со взрослыми.

Существует ряд опубликованных наборов фармакокинетических параметров для каждого из препаратов, используемых в анестезиологии. Фармакокинетические параметры в каждом наборе могут значительно варьировать в зависимости от различных факторов, таких как способ введения препарата (например, болюсное введение или инфузия), продолжительность отбора проб, место забора проб (артериальная или венозная кровь), чувствительность анализа и оценка изменчивости популяции в определении параметров модели. Последствия таких различий не всегда очевидны, поэтому важно проверять набор параметров для определения того, насколько эти параметры обеспечивают точность, необходимую в клинических условиях. Например, как показано на Рис. 28-30 A-C,[85] точность введения фентанила в соответствии с фармакодинамикой, предложенной Scott и Stanski[30], значительно выше, чем точность введения фентанила на основании фармакокинетики, предложенной McClain и Hug[90]. Glass и соавт.[58] оценивали применение системы введения, основанной на фармакокинетической модели с использованием той же фармакокинетики фентанила, что была предложена McClain и Hug[90]. Они продемонстрировали MDAPE 21% и MDPE +4% (т.е. производительность была практически без отклонений), для того же набора фармакокинетических показателей производительность была намного лучше, чем продемонстрированная Shafer и колл.[85] Это объясняется различиями в методологии исследований, такими как забор проб крови из вены или из артерии, быстрый забор проб после изменения целевой концентрации вместо забора пробы после достижения псевдостабильного состояния и различного контингент пациентов – кардиологических или не кардиологических.

Ставя перед собою цель улучшить основанные на фармакокинетических моделях системы для введения лекарственных веществ, Shafer и соавт.[85] произвели перерасчет оптимальных фармакокинетических параметров фентанила, исходя из наблюдаемых концентраций, которые были получены, когда фентанил вводился системами для инфузии лекарственных веществ, основанными на фармакокинетических моделях, с помощью исходной фармакокинетики McClein и Hug[90]. Рис. 28-30C показывает ошибки исполнения по прошествии времени для оптимальной фармакокинетики фентанила, определенной для данной группы пациентов (по сравнению с предложенными McClein и Hug[90] и Scott с соавт.[30] для той же группы пациентов). При ретроспективной повторной оценке этой же группы пациентов оптимальный набор фармакокинетических параметров все еще имел среднюю остаточную ошибку 21%. Это определяет предел, накладываемый фармакокинетической вариабельностью на использование любых наборов параметров для дозирования фентанила в аналогичной популяции взрослых пациентов. Иными словами, вряд ли какие-либо комбинации фармакокинетических параметров фентанила смогут обеспечить MDAPE ниже 21%.

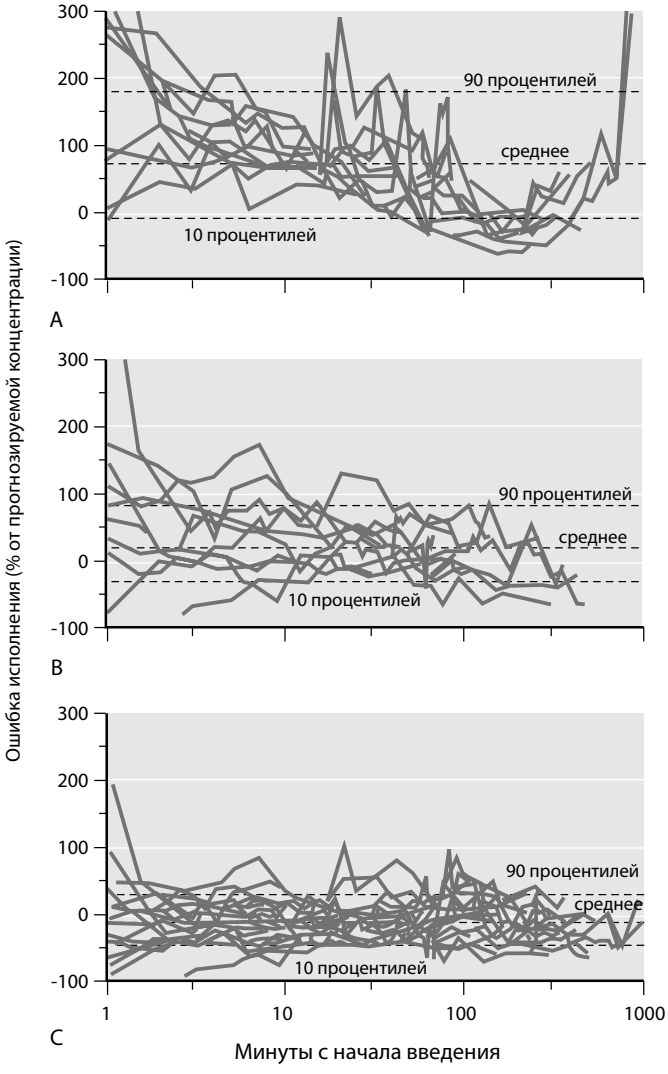


Рис. 28-30 Ошибки исполнения в процессе введения фентанила, полученные на основании применения фармакокинетики, доложенной McClain и Hug (**A**), Scott и Stanski (**B**) и наборы параметров, полученные из этих наблюдений *(Из: Shafer SL, Varvel SL, Aziz N, et al: The pharmacokinetics of fentanyl administered by computer controlled infusion pump. Anesthesiology 73:1091-1102, 1990.)*

Marsh и колл.[88] применили такой же подход для оптимизации применения основанных на фармакокинетической модели систем для введения лекарственных веществ при введении пропофола детям. Первоначально они использовали в своих устройствах набор фармакокинетических параметров, взятый у взрослых, и получили MDAPE 25% и MDPE – 18,5%. Впоследствии они получили новую фармакокинетику пропофола для детей, и проспективно продемонстрировали, что им удалось снизить MDAPE до 16%, с отклонением менее чем 3%. Это самая точная производительность для систем, основанных на моделях. Ginsberg и соавт.[91] аналогичным образом применили набор фармакокинетических параметров при использовании фентанила у детей, как это сделали Fiset с колл.[92] для альфентанила. В ряде других исследований также было продемонстрировано, что фармакокинетические параметры варьируют в некоторых подгруппах пациентов. Например, фармакокинетические параметры пропофола для пациентов, которым предстояло выполнение операций на открытом сердце, отличались от фармакокинетических параметров, ранее выявленных для общей популяции. Эти новые фармакокинетические параметры пропофола также варьировали во время проведения искусственного кровообращения и после него[93]. Аналогичным образом для пациентов, которым выполнялась пересадка печени, плохо подходила фармакокинетика, предложенная Marsh[94].

В последнее время для снижения вариабельности и повышения точности систем TCI обращается внимание на то, какие еще факторы могут быть ответственны за нарушение фармакокинетики. Эти факторы среди прочего включают в себя влияние возраста, пола, геморрагический шок и введение другого препарата. В ряде исследований изучалось влияние возраста (как молодого, так и пожилого) на фармакокинетические параметры. Для пропофола и фентанила было продемонстрировано, что взрослая фармакокинетика плохо применима к детям и применение специфичных для возраста параметров повышает точность[88,91]. Хотя хорошо известно, что фармакокинетические параметры изменяются у пожилых людей, однако до сих пор не определено, становятся ли эти изменения настолько разнообразными, что влияют на точность набора параметров взрослого человека, используемых в системе TCI. Влияние пола на фармакокинетику различно. Для пропофола Vuyk с колл. ранее продемонстрировал влияние пола на фармакокинетические параметры препарата у пожилых людей[95]. При фармакокинетическом анализе некоторых объединенных баз данных для пропофола Shuttler и Ihmsen обнаружили, что пол не является существенным параметром[96]. Аналогичным образом нет четких указаний на то, что пол оказывает значимое влияние на параметры фармакокинетики опиоидов. Ряд авторов оценивал влияние геморрагического шока

на фармакокинетические параметры. В модели псевдоравновесного состояния для пропофола компенсированный геморрагический шок повышал концентрацию пропофола только на 20%; однако, когда развивался декомпенсированный шок, концентрация пропофола возрастала до 375%[97]. Используя неравновесную модель, Egan и колл. обнаружили, что геморрагический шок снижает центральный клиренс и центральные объемы фентанила[98] и ремифентанила[99], приводя таким образом к повышенной концентрации фентанила у животных, находящихся в состоянии шока. Исследователи также обратили внимание на влияние одновременного введения второго препарата, в особенности другого анестетика. Пропофол, мидазолам и этомидат в исследованиях *in vitro* продемонстрировали свою способность снижать клиренс опиоидов в связи с их влиянием на систему цитохрома P450. С другой стороны, ряд исследований показали что альфентанил может изменять фармакокинетические параметры пропофола[100-102]. Точный механизм этого взаимодействия неизвестен. Маловероятно, что бы это было связано с каким-либо взаимодействием с системой цитохрома P450, поскольку фармакокинетика пропофола ограничивается печеночным кровотоком и, вероятно, не будет зависеть от незначительных изменений печеночного метаболизма. Различия могут быть результатом изменения сердечного выброса или снижения печеночного кровотока. В отличие от альфентанила ремифентанил в концентрациях от 0 до 4 *нг/мл* не влияет на фармакокинетику пропофола[103]. Однако пропофол снижает центральный объем распределения и распределительный клиренс ремифентанила на 41% и клиренс выведения на 15%. Интересно, что в исследовании, в котором пропофол вводился пациентам, находившимся в критическом состоянии, двумя факторами влияния в модели для окончательного клиренса, наилучшим образом описывавшей фармакокинетику этих пациентов, были температура и концентрация триглицеридов в плазме[104]. Не все факторы, которые демонстрировали свое влияние на фармакокинетические параметры, связаны с изменениями результатов или рациональностью применения систем TCI. Однако некоторые связаны, и, таким образом, фармакокинетические показатели, адаптированные к соответствующей клинической ситуации, должны быть определены для каждого из обычно используемых лекарственных средств с целью повышения точности инфузии препаратов по целевой концентрации. Необходимо, что, бы пользователи знали, какой набор фармакодинамических параметров установлен в их системе TCI, и обоснованность этого набора с точки зрения обеспечения достаточной точности ее клинического применения для конкретных пациентов.

Возможна вариабельность не только между отдельными индивидуумами, но и достоверная вариабельность у конкретного индивидуума. Hill с колл.[105] исследовали добровольцев для установления индивидуальной фармакокинетики морфина и альфентанила. Затем эти исследователи использовали индивидуальные фармакокинетические параметры добровольцев для последующего контроля основанной на фармакокинетической модели системы для введения лекарственных веществ. Используя эту технику персонализированной фармакокинетики, они снизили среднюю ошибку до значения менее 20%. Так получилось, что исследования, в которых была использована индивидуальная фармакокинетика для введения одинаковых препаратов, позже продемонстрировала тот же уровень отклонения и MDAPE, что и при использовании оптимального фармакокинетического набора, полученного в общей популяции. Можно сделать вывод, что хотя высокоспецифичные фармакокинетические показатели и желательны, они не обязательно повышают общую точность. Также было продемонстрировано, что биологическая вариабельность исключает достижение более чем 20% точности при использовании систем TCI.

Маловероятно, что мы будем иметь возможность проводить полное фармакокинетическое исследование на пациентах *на протяжении действия одного анестетика*. Однако байесовское прогнозирование является статистической методикой, благодаря которой несколько измеренных плазменных концентраций у одного индивидуума могут быть включены в фармакокинетические параметры для улучшения работы основанной на фармакокинетической модели системы введения. Maitre и Stanski[106] показали теоретическое улучшение подобных систем при использовании байесовского прогнозирования для альфентанила. В исследовании Maitre и Stanski продемонстрировали, что однократное измерение плазменной концентрации альфентанила может потенциально снизить неточность наполовину, до 14% средней ошибки исполнения. К сожалению, не существует методик быстрого определения концентрации для большинства внутривенных препаратов, используемых в анестезиологической практике. Однако существуют способы быстрого определения для лидокаина, и по крайней мере одна система, работающая на основе фармакокинетической модели (STANPUMP, созданная Shafer и Maitre в Стенфорде и доступная на http://anesthesia.stanford.edu/pkpd), осуществляет байесовское прогнозирование в реальном масштабе времени на основании измеренных уровней лидокаина для использования в отделениях интенсивной терапии для больных с коронарным синдромом.

При отсутствии быстрых способов определения анестетиков очевидным способом снижения вариабельности является наблюдение за эффектом препарата и регулировка целевой концентрации до того уровня, который обеспечит желаемый эффект[17,18]. Как было описано ранее в разделе «Фармакодинамические аспекты» зная константу скорости k_{e0}, возможно моделировать концентрацию в точке приложения. Рис. 28-31 показывает плазменную концентрацию фентанила, которая теоретически может быть получена в ходе короткой операции. Рис. 28-31B показывает концентрацию фентанила в точке приложения для того же анестетика, что показан на Рис. 28-31A. Даже если насос точно обеспечивает концентрацию, показанную на Рис. 28-31A (т.е. работает идеально), разрыв между концентрациями в плазме и точке приложения будет, в лучшем случае, обеспечивать очень смазанный ответ, из-за отсроченного установления равновесия между плазмой и точкой приложения. Сейчас некоторые работающие на основе фармакокинетической модели системы для введения лекарственных веществ одновременно отображают как плазменную концентрацию, так и концентрацию в точке приложения. Такие устройства позволяют клиницисту выбирать целевую концентрацию в точке приложения, а не в плазме, что обеспечивает более точное управление лекарственным эффектом.

При установлении целевой концентрации в точке приложения в плазме наблюдается превышение концентрации препарата. Показатель k_{e0}, используемый для моделирования точки приложения для внутривенных анестетиков, был получен из косвенных показателей эффективности (т.е. производных ЭЭГ). Таким образом, для систем TCI, ориентированных на точку приложения,

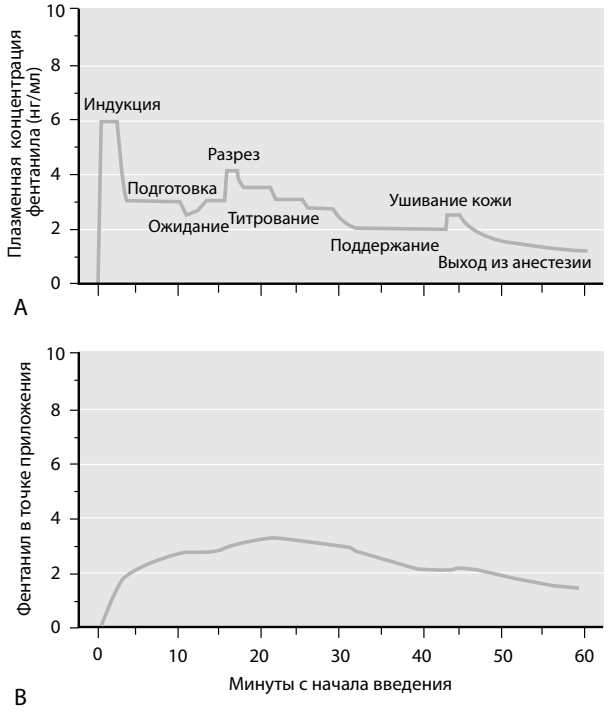


Рис. 28-31 А, Моделирование плазменной концентрации фентанила в течение короткой анестезии, показывающее быстрый подъем и падение, а также представления о точном титровании, которое может быть обеспечено за счет инфузии препаратов по целевой концентрации. **В,** Концентрация в точке приложения для того же анестетика показывает, что точный контроль плазменной концентрации не обязательно сопровождается точным контролем в точке приложения. *(Адаптировано из: Shafer SL, Gregg K: Algorithms to rapidly achieve and maintain stable drug concentrations at the site of drug effect with a computer controlled infusion pump. J Pharmacokinet Biopharm 20:147-169, 1992.)*

важно установить, что используемый показатель k_{e0} действительно обеспечивает желаемый эффект. Gluss[107] и Struys[108] с колл. провели аналогичные исследования, в которых они намечали целевые концентрации пропофола в плазме или в точке приложения, а затем наблюдали время и плазменную концентрацию или концентрацию в точке приложения в момент утраты сознания. В обоих исследованиях независимо от того, были они направлены на поддержание плазменной концентрации или концентрации в точке приложения, утрата сознания наступала тогда, когда достигалась достаточная для утраты сознания концентрация *в точке приложения*, что подтверждает концепцию. В ходе этих исследований были сделаны еще два важных наблюдения. Во-первых, не было гемодинамических различий в случаях, когда введение было направлено на поддержание плазменной концентрации или концентрации в точке приложения, несмотря на то, что в группе, ориентированной на концентрацию в точке приложения, достигалась бóльшая плазменная концентрация. Это означает, по крайней мере для пропофола, что продолжительность его гемодинамических эффектов аналогична (или дольше)[109] по сравнению с его анестетическим эффектом. Во-вторых, k_{e0} зависит от установленного набора фармакокинетических переметров, на основании которых этот показатель получен[110]. Нельзя взять значение k_{e0} из одного набора фармакокинетических параметров и использовать его в другом. Подобно тому, как демографические особенности могут изменять фармакокинетику, они также могут влиять и на k_{e0}. Следовательно, желательно использовать тот k_{e0}, который наилучшим образом адаптирован к клинической ситуации. Идеальным тестом для того, чтобы определиться, ориентироваться на плазменную концентрацию или на концентрацию в точке приложения, будет сравнение этих подходов в системе с замкнутой обратной связью, где измерение эффекта (например, BIS) используется в качестве контролируемой цели. В небольшом исследовании на 10 пациентах в группе Absalom и Kenny показали, что поддержание целевых показателей BIS (измеряемых с помощью MDPE, MDAPE и колебаний) несколько улучшилось и время индукции стало достоверно короче, когда фармакокинетическая модель была ориентирована на точку приложения, а не на плазменную концентрацию[111].

В целом устройства для автоматического введения лекарственных веществ оказались способными достигать и поддерживать желаемую плазменную концентрацию со средней ожидаемой ошибкой около 20-30% от целевых значений. Хотя фармакокинетический анализ после автоматического введения лекарств показывает снижение средней ошибки до 20% у взрослых и, возможно ниже у детей, биологическая вариабельность ограничивает ожидаемую точность этих устройств. Более высокой точности можно достигнуть за счет байесовской обратной связи и при использовании быстровыполнимых интраоперационных анализов, но для внутривенных препаратов, используемых в анестезиологии, это недоступно. Однако запаздывание в наступлении равновесия между плазмой и точкой приложения таково, что чрезмерное внимание к плазменной концентрации может быть необоснованным. Вместо этого, изучение фармакокинетических/фармакодинамических характеристик каждого пациента за счет титрования до появления легко измеряемых лекарственных эффектов оказывается наиболее привлекательным методом оптимизации работы систем для автоматического введения лекарств, с точки зрения клинических потребностей отдельного пациента.

Результаты

Оценка результатов применения систем TCI оказывается значительно сложнее, чем оценка их точности, потому что труднее оценивать исход у пациентов. Поскольку современная анестезиологическая практика сопровождается очень низкой смертностью, средства оценки результатов обычно основываются на легко измеряемых параметрах, таких как артериальное давление, частота сердечных сокращений, продолжительность пребывания в палате пробуждения, а не на смертности пациентов. Оценка результатов применения систем для автоматического введения лекарственных веществ требует сравнения ручного метода введения с использованием того же препарата с автоматической системой доставки внутривенного анестетика или ингаляционного анестетика. В некоторых исследованиях была проведена оценка введения внутривенных анестетиков системами для автоматического введения как для малой, так и для большой хирургии, для детей и для взрослых, для кратковременной и продленной седации (дни) и при лечении хронического болевого синдрома.

Два десятилетия назад Ausems и соавт.[9] сравнили основанное на фармакокинетической модели введение с перемежающимся болюсным введением альфентанила. Автоматическое введение обеспечивало более редкие эпизоды мышечной ригидности, гипотензии и брадикардии во время индукции. Автоматическое введение при поддержании анестезии приводило к достоверному снижению частоты развития гемодинамических реакций,

которые проявлялись отклонениями артериального давления и частоты сердечных сокращений в ходе анестезии более чем на 15% от желаемых показателей. Выход из анестезии после TCI потребовал достоверно более редкого использования налоксона для адекватной вентиляции.

Введение фентанила, основанное на фармакокинетической модели в кардиохирургии, привело к лучшему гемодинамическому контролю с более редкими дополнительными введениями препаратов и достоверно более редкими эпизодами гипотензии и гипертензии по сравнению с болюсным введением[86]. Небольшое исследование, сравнившее ручное введение альфентанила с введением, основанным на фармакокинетической модели, продемонстрировало отсутствие разницы во время поддержания анестезии и в период восстановления[112]. Theil с колл. сравнил двойное слепое ручное введение фентанила/мидазолама с введением этих двух анестетиков на основании фармакокинетической модели в небольшой группе пациентов, которым выполнялись кардиохирургические операции. Обе системы титровались одновременно (одна включала плацебо) с целью поддержания гемодинамики в пределах 20% от базовых параметров. Обе системы были одинаково эффективны с точки зрения гемодинамического контроля, как это было предусмотрено протоколом. Наиболее значимым различием между двумя моделями введения была большая вариабельность плазменной концентрации препарата в группе с ручным введением. Это позволяет предположить, что введение, основанное на фармакокинетической модели, поддерживает пациентов в более узком терапевтическом коридоре.

Были проведены несколько сравнительных исследований с коммерческими моделями TCI, предназначенными для пропофола. Struys и колл.[114] (N = 90), Russel и колл.[115] (N = 160), и Servin[116] в крупном мультицентровом исследовании (N = 562), обнаружили, что при сравнении ручного введения пропофола и TCI, разница между двумя способами введения невелика. Интересно, что в группе TCI скорость поддерживающей инфузии была выше, что сопровождалось меньшей частотой движений пациента. И Servin и Russel с соавт. отмечали, что клиницисты отдавали заметное предпочтение системам TCI даже в тех случаях, когда они впервые пользовались подобными системами. Напротив, когда пропофол, вводимый с помошью TCI или ручной инфузии, титровался до целевых значений BIS, никакой разницы между исследуемыми группами не было выявлено[117]. Ремифентанил, вводимый в ручном режиме и в режиме TCI, был также оценен у пациентов при операции на сонных артериях[118]. Введение ремифентанила системой TCI обеспечивало улучшенный контроль гемодинамики как во время операции, так и в послеоперационном периоде, с меньшей скоростью введения ремифентанила и одинаковой скоростью введения пропофола. Как уже обсуждалось, достижение целевой плазменной концентрации не обеспечивало оптимального контроля эффекта. Когда ручное введение пропофола было сравнено с целевым введением, ориентированным на концентрацию в точке приложения, отмечалось более редкое возникновение спонтанных движений, улучшение стабильности гемодинамики и более быстрое восстановление после анестезии при использовании второго метода[119].

Введение пропофола, основанное на фармакокинетической модели, выгодно сравнивается с анестезией тиопенталом/изофлураном для обеспечения операций общехирургического профиля, продолжающихся несколько часов[120]. Индукция, поддержание и выход были одинаковыми в обеих группах. Godet и колл. сравнили севофлуран, пропофол с изофлураном и пропофол, вводимый системой TCI, у пациентов при операции на сонных артериях. Они выявили незначительные различия в показателях гемодинамики, которые указывали на тенденцию к преимуществу пропофола, вводимого при помощи системы TCI, и отсутствие различий в показателях восстановления после анестезии[121]. Sneyd и соавт., сравнивая введение пропофола системой TCI с севофлураном у пациентов при нейрохирургических манипуляциях, также обнаружили незначительную разницу между этими двумя методиками[122]. Это означает, что при выборе подходящего способа введения, внутривенные анестетики могут быть эквивалентными ингаляционным в обеспечении целей анестезии, таких как быстрая индукция и восстановление при стабильном поддержании. Suttner и колл. исследовали стоимость и характер восстановления режимов инфузии по целевой концентрации и стандартных методик[123]. Они обнаружили, что «инфузия по целевой концентрации/тотальная внутривенная анестезия были сопряжены с наибольшей интраоперационной стоимостью, но сопровождались более быстрым выходом из анестезии, меньшим количеством послеоперационных побочных эффектов и позволяли раньше переводить пациентов из палат послеоперационного наблюдения».

В несравнительных исследованиях, основанная на фармакокинетических моделях инфузия использовалась для введения как большинства мощных опиоидов, так и гипнотиков. Различные методики анестезии также были апробированы с применением устройств, работающих на основе фармакокинетических моделей, включая закисно-опиоидную анестезию, дополнение летучих анестетиков, тотальную внутривенную анестезию, седацию для мониторируемого анестезиологического обеспечения и седацию в условиях отделений интенсивной терапии. Во всех этих исследованиях результаты, определявшиеся состоянием гемодинамики и восстановлением, не выходили за пределы ожидаемых в обычных клинических случаях. В системах TCI использовались этомидат, метогекситал, мидазолам, пропофол, тиопентал, дексмедетомидин, альфентанил, фентанил, ремифентанил и суфентанил. Когда данные препараты использовались с целевыми контролируемыми системами для введения лекарственных веществ во время тотальной внутривенной анестезии или в дополнение к закиси азота или летучим анестетикам, гемодинамика хорошо поддерживалась как в течение индукции и интубации, так и в период поддержания. Этапы восстановления достигались за время, сравнимое с тем, которое требовалось для восстановления после введения тех же препаратов схемами ручной инфузии. Ни в одной из этих работ авторы не отметили неблагоприятных исходов, причиной которых была бы инфузия лекарственного средства по целевой концентрации.

Устройства с TCI также использовались для обеспечения аналгезии, контролируемой пациентом. Hill и колл. изучали системы для контролируемой пациентом аналгезии с использованием морфина, фентанила или альфентанила[105,124] и продемонстрировали клиническую целесообразность использования подобных систем[125-128]. Van den Nieuwenhuyzen и колл.[44] продемонстрировали преимущества таких систем с использованием альфентанила по сравнению с обычной контролируемой пациентом анестезией с морфином.

Из доступной в настоящее время литературы следует, что автоматическое введение лекарственных веществ по меньшей мере эквивалентно введению этих же лекарств в режиме ручного управления. Внутривенное введение лекарственных веществ с использованием инфузии по целевой концентрации аналогично ингаляционному введению с использованием калиброванного испарителя. Подобно испарителю приспособления для введения лекарственных веществ, основанные на фармакокинетических моделях, ориентированы в большей степени на концентрацию в плазме или в биофазе в большей степени, чем на дозу препарата. Есть определенная вариабельность при использовании калиброванного испарителя, включающая в себя и точность введения препарата через испаритель, медленное установление равновесия между потоком свежего газа и контуром при низких потоках и вариабельность поглощения его пациентом. Обычно такая вариабельность не осложняет титрования ингаляционного анестетика. Вариабельность при использовании инфузии препаратов по целевой концентрации имеет примерно такую же значимость и может продемонстрировать меньшую вариабельность по сравнению с применением испарителя, и также обычно не создает трудностей для титрования внутривенных анестетиков. Действительно, изменяющийся во времени хирургический стресс и изменчивость реакции пациента требуют от анестезиолога титровать ингаляционный анестетик, используя в качестве инструмента испаритель. Аналогичные факторы требуют, чтобы анестезиолог бдительно титровал введение внутривенных анестетиков при использовании автоматической системы введения в качестве инструмента.

Инфузия препаратов по целевой концентрации, кроме этого, имеет преимущество в том, что она упрощает клиническое применение внутривенных анестетиков. Помимо этого, такие системы для введения внесли значительный вклад в научные исследования. Псевдоустойчивое состояние, которое может быть достигнуто почти мгновенно, позволяет быстро привести плазму и точку приложения препарата в состояние равновесия. Это критически важно в исследованиях, изучающих взаимосвязь концентрация-ответ (т.е. величины C_{50}) для анестетиков[9,24,42]. В дополнение эти системы дают возможность четко определить взаимодействие внутривенных препаратов[54-56]. Системы с обратной связью в конечном итоге позволят еще более беспристрастно и точно сравнивать препараты. Наконец, как это было отмечено ранее, инфузия по целевой концентрации дает нам возможность проспективно оценивать набор фармакокинетических параметров и моделировать подходы, и в конечном счете обеспечить наиболее подходящие параметры фармакокинетики для любого внутривенного введения лекарственного вещества[85,88,92,129].

Системы для введения лекарственных средств с обратной связью

Следующий шаг в развитии автоматического введения лекарственных веществ – использовать измеряемый лекарственный эффект, вернув его в автоматическую систему таким образом, чтобы модель могла обновляться в ответ на измеренный лекарственный эффект, обеспечивая таким образом замкнутость обратной связи[3-7,130-137]. В этом случае установочной точкой будет лекарственный эффект, а не конкретное значение концентрации препарата. Предполагалось, что контроль анестезии, основанный на замкнутой обратной связи, обеспечит ряд преимуществ: повышение стабильности контроля вариабельности за счет более частого измерения эффекта с более частой регулировкой введения препарата, более строгое дозирование с учетом индивидуальных фармакокинетических и фармакодинамических различий; и, как результат первых двух преимуществ, улучшение гемодинамической стабильности, предотвращение случайного пробуждения и лучшее восстановление после анестезии[137].

Системы с замкнутой обратной связью делятся на две категории. Все контроллеры основаны на измерении отклонения между целевыми значениями и измеренным эффектом. Обычные «пропорциональные/интегральные/производные» (PID) контроллеры регулируют скорость введения таким образом, что она пропорциональна величине отклонения, интегральному значению отклонения за определенное время и производной отклонения за определенное время. Контроллер, основанный на модели, имеет внутреннюю модель системы, обычно установленную как интегрированная фармакокинетическая/фармакодинамическая модель отношения дозы к концентрации (фармакокинетика) и концентрации к лекарственному эффекту (фармакодинамика). Модель обновляется для объяснения разницы между измеренным и предполагаемым лекарственным эффектом.

Примером основанного на использовании модели подхода может служить система, описанная Struys и колл., в которой реакция на нагрузочное введение пропофола использовалась для определения сигмоидальных взаимоотношений концентрация-эффект для отдельного пациента[134]. Как показано на Рис. 28-32, система начинает работать исходя из того, что определенная в популяции частная концентрация C_1 должна вызывать желаемый эффект. Далее мониторируется лекарственный эффект в ответ на начальный болюс пропофола. Как показано в точке X, пациент не достигает желаемого эффекта при концентрации в точке приложения C_1. Система пересчитывает форму кривой концентрация-эффект и определяет, что надлежащей целевой концентрацией в точке приложения является концентрация C_2. Система повышает целевую концентрацию до уровня C_2 для того, что бы достигнуть желаемого эффекта.

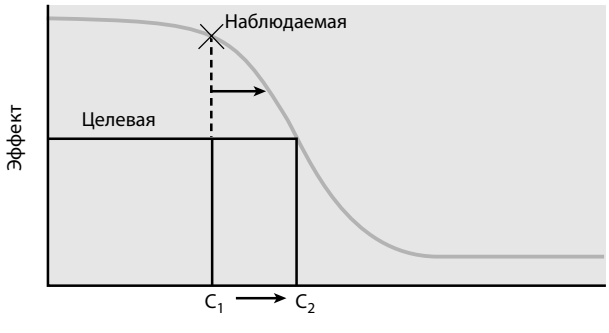


Рис. 28-32 Основанная на модели в реальном масштабе времени регулировка «уравнения Хилла», описывающего взаимоотношения концентрации пропофола и гипнотического эффекта. Система устанавливает целевую концентрацию и стартует с предполагаемым значением концентрации в точке приложения C_1, необходимого для достижения эффекта. После введения соответствующей дозы система обнаруживает, что желаемый эффект не достигнут. Затем происходит пересчет взаимоотношений концентрация-эффект на основании данных, полученных в определенной точке (X), и теперь система имеет более точное определение концентрации C_2, необходимой для достижения желаемого эффекта. *(Из: Struys MM, De Smet T, Versichelen LF, et al: Comparison of closed-loop controlled administration of propofol using bispectral index as the controlled variable versus «standard practice» controlled administration. Anesthesiology 95:6-17, 2001.)*

Байесовская оптимизация применяется в фармакокинетическом-динамическом моделировании для того, что-бы индивидуализовать порядок дозирования препарата путем комбинирования индивидуальных данных с предположительным знанием вероятной плотности функции, содержащей статистические свойства измеряемых параметров. Эти значения корректируются для отражения собственных параметров пациента с течением времени, основанных на наблюдаемом ответе отдельного пациента в изменяющихся условиях. В симуляционном исследовании, проведенном De Smet и колл., сравнивался контроллер PID и контроллер, основанный на байесовской модели при целевых значениях BIS 30, 50 и 70[138]. Они продемонстрировали надежное функционирование при всем разнообразии сложных сценариев.

Как указывалось ранее, возможности оценки адекватности анестезии ограничены. Анестезия является совокупностью нескольких эффектов: гипноз, или утрата сознания, амнезия, аналгезия, отсутствие движений и гемодинамическая стабильность. Сегодня существуют отдельные производные ЭЭГ, демонстрирующие четкую корреляцию с гипнозом/утратой сознания. К счастью амнезия также отражается ЭЭГ-сигналом и, по-видимому, предшествует значениям ЭЭГ, характерным для утраты сознания. Важным компонентом анестезии, для которого у нас нет средства мониторинга, является аналгезия. Это по-прежнему является препятствием широкого применения анестезии с обратной связью. Болезненные раздражители в ходе хирургической операции предельно вариабельны. Внутривенные гипнотики (за исключением кетамина и дексмедетомидина) имеют либо ограниченный аналгетический эффект, либо не имеют его вовсе. Таким образом, системы с замкнутой обратной связью, основанные на мониторинге производных ЭЭГ, могут обеспечить великолепный гипнотический эффект при отсутствии раздражителей, но просыпание и движения пациента скорее всего начнутся при появлении болевых раздражителей. Чтобы преодолеть это препятствие, исследователи использовали несколько подходов для проверки систем с замкнутой обратной связью при проведении анестезии. Их использовали в комбинации с регионарной анестезией, предотвращая таким образом поступление любых болевых импульсов в головной мозг. Многие использовали постоянную низкую концентрацию опиоидов для поверхностных операций и высокий уровень опиоидов для более обширных хирургических вмешательств. Другим интересным подходом была комбинация аналгетической концентрации опиоидов и применение болезненных раздражителей (например, тетании) через регулярные короткие интервалы времени, чтобы минимизировать осцилляции в ответ на хирургические раздражители.

Непонятно, обещает ли применение систем с обратной связью какие-либо преимущества по сравнению с системами без обратной связи (TCI). Morley и соавт. сравнили введение изофлурана или комбинации пропофола/альфентанила с помощью системы с обратной связью, с применением тех же препаратов в режиме ручного инфузии, для обеспечения показателя BIS, равного 50[139]. Системы с замкнутой обратной связью использовали контроль по алгоритму PID. Авторы не смогли продемонстрировать преимущества их систем с замкнутой обратной связью перед системами с ручным управлением при сравнении интраоперационных показателей BIS, гемодинамической стабильности, интраоперационного расхода препаратов или параметров постнаркозного восстановления, использованных в качестве критерия исхода. Позже Locher с соавт. продемонстрировали, что их система с замкнутой обратной связью, контролируемая по значению BIS для изофлурана, обеспечила достоверно лучшую эффективность по сравнению с применением изофлурана в режиме ручной инфузии, с точки зрения появления периодов неадекватного контроля глубины анестезии (BIS>65 более трех *мин*) или время нахождения показателя BIS за пределами значений менее 40 или более 60[140].

Struys и колл. также провели исследование для определения преимуществ систем с закрытой обратной связью по сравнению с ручным введением в хирургии нижних отделов живота[134]. В группе, где использовались системы с замкнутой обратной связью, было достигнуто достоверно лучшее управление обоими контролируемыми параметрами (BIS, 89% ± 10%) и систолическим артериальным давлением (51% ± 27%) по сравнению с группой с ручным управлением (систолическое давление, 34% ± 31%; BIS, 49% ± 29%). В дополнение к этому восстановление после анестезии также оказалось улучшенным при использовании систем с замкнутой обратной связью (Рис. 28-33). Это исследование не ответило четко на вопрос, являются ли системы с замкнутой обратной связью для анестезии лучше, по сравнению с любыми системами ручного управления, а также не определило, какой должна быть оптимальная система с замкнутой обратной связью; однако эти результаты являются обнадеживающими и должны послужить стимулом для дальнейшей работы по внедрению подобных систем в повседневную анестезиологическую практику [141].

В мультицентровом исследовании 164 пациентов, рандомизированных по контролю пропофола системой с обратной связью или ручным введением пропофола с использованием TCI с целевым показателем BIS от 40 до 60, Lin и колл. обнаружили, что системы с обратной связью обеспечили достоверное улучшение практически всех показателей эффективности: меньшую общую дозу препарата, BIS ближе к целевым показателям в течение всей анестезии и скорейшее восстановление[142]. В течение поддержания анестезии контролируемые системы вносили более частые и меньшие по значению поправки в дозирование пропофола и обеспечили более быстрое восстановление для экстубации пациентов. Параметры эффективности MDPE, MDAPE и их колебания, равно как и процент времени, когда показатели BIS находились в пределах от 40 до 60, были достоверно лучше в группе с использованием систем с замкнутой обратной связью. Исследование продемонстрировало возможность использования систем с замкнутой обратной связью в повседневной анестезиологической практике у пациентов различного возраста и с широким диапазоном сопутствующих заболеваний.

Системы с замкнутой обратной связью также являются ценным исследовательским инструментом. Они могут быть использованы для беспристрастного определения взаимодействия между двумя препаратами. Это было использовано для определения взаимодействия блокаторов нервно-мышечной проводимости с различными анестетиками[143,144]. Аналогичным образом регулирование по принципу замкнутой обратной связи может быть применено для определения взаимодействия опиоидов с внутривенными анестетиками[145,146]. Системы с замкнутой обратной связью также могут оказаться полезными для диагностики различных патологических состояний, связанных с дозировкой лекарственных веществ. Albrecht и соавт. показали,

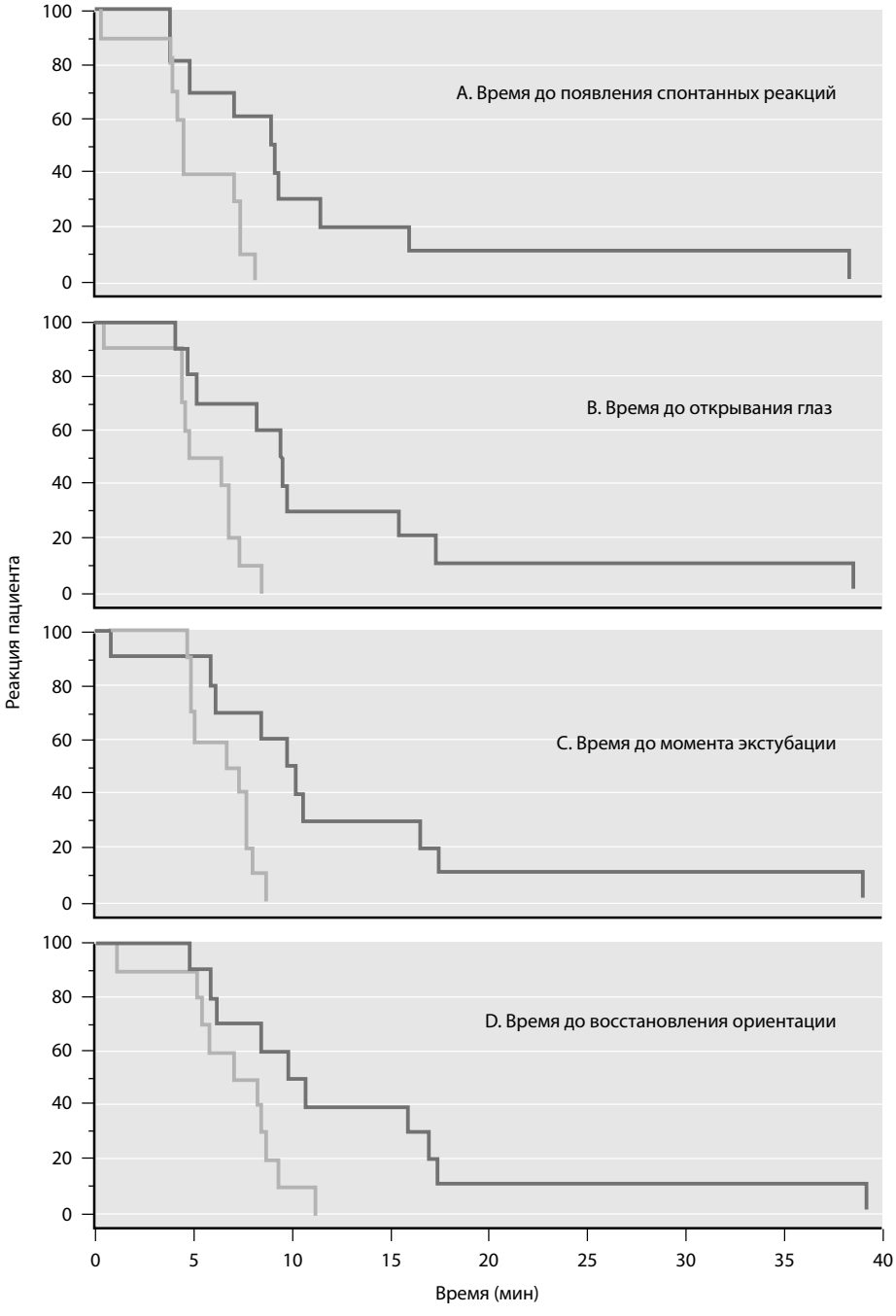


Рис. 28-33 Сравнение ручного управления введения анестетика и управления с использованием замкнутой обратной связи с течением времени с точки зрения восстановления спонтанной вентиляции (**A**), открывания глаз (**B**), экстубации (**C**), и восстановления сознания (**D**). В каждом случае наиболее быстрая кривая отражает управление с замкнутой обратной связью, а более медленная кривая – ручное управление. *(Из Struys MM, De Smet T, Versichelen LF, et al: Comparison of closed-loop controlled administration of propofol using bispectral index as the controlled variable versus «standard practice» controlled administration. Anesthesiology 95:6-17, 2001.)*

что при применении седации пропофолом с использованием систем с замкнутой обратной связью у пациентов с травмой требовались более низкие установочные точки показателей ЭЭГ и большее количества пропофола для достижения таких же уровней седации[147]. По мере увеличения числа исследователей, имеющих доступ к системам с замкнутой обратной связью, будет возрастать и польза от этих систем в научных исследованиях.

Заключение

При сравнении с повторным болюсным введением постоянное введение внутривенных анестетиков обеспечивает лучший контроль глубины анестезии, обеспечивая таким образом (1) лучший гемодинамический контроль с редкими эпизодами гемодинамической нестабильности, (2) меньшие общие дозы препарата и (3) скорейшее пробуждение. Улучшенные системы для введения лекарств в сочетании с некоторыми новыми анестетиками обеспечили мощный импульс для использования внутривенной анестезии в клинической практике. Приспособления для внутривенного введения анестетиков продолжают развиваться. Внедрение насосов, специально созданных для введения внутривенных анестетиков, расширило сферу применения внутривенной анестезии. Автоматическое введение лекарственных веществ во многих странах становится обычной практикой. Есть ряд теоретических преимуществ инфузии, основанной на фармакокинетической модели, по сравнению с системами с ручным управлением, например, усиленный гемодинамический контроль и более предсказуемое быстрое пробуждение. Исследования, сравнившие исходы при использовании автоматических систем

для внутривенного введения с ингаляционными анестетиками, дозирование которых осуществлялось вручную, показали лучшие исходы первых или отсутствие различия. Ни одно из исследований не выявило клинических проблем или проблем, связанных с безопасностью пациента, при использовании систем для автоматического введения лекарств. Таким образом, становится ясно, что системы для введения лекарственных средств, основанные на фармакокинетических моделях, казалось бы, ограниченные теми же биологическими особенностями, которые затрудняют ручное введение препаратов, на самом деле безопасны и хорошо применимы в клинической практике.

С приходом мониторов глубины сна и возрастающим пониманием составляющих анестезии, системы, основанные на обратной связи, выглядят многообещающе. Предстоит преодолеть еще много препятствий, прежде чем эти системы войдут в повседневную практику. Однако нынешние знания и результаты прежних исследований в достаточной степени внушают надежду на то, что эта цель достижима.

Литература

1. Corssen G, Reves JG, Stanley T: Intravenous Anesthesia and Analgesia. Philadelphia, Lea & Febiger, 1988.
2. Schwilden H: A general method for calculating the dosage scheme in linear pharmacokinetics. Eur J Clin Pharmacol 20:379-386, 1981.
3. Schwilden H, Schüttler J, Stockel H: Closed-loop feedback control of methohexital anesthesia by quantitative EEG analysis in humans. Anesthesiology 67:341, 1987.
4. Schwilden H, Stoeckel H: Effective therapeutic infusions produced by closed-loop feedback control of methohexital administration during total intravenous anesthesia with fentanyl. Anesthesiology 73:225-229, 1990.
5. Schwilden H, Stoeckel H, Schuttler J: Closed-loop feedback control of propofol anaesthesia by quantitative EEG analysis in humans. Br J Anaesth 62:290-296, 1989.
6. Kenny GNC, Davies FW, Mantzardis H, et al: Closed-loop control of anesthesia. Anesthesiology 77:A328, 1992.
7. Struys M, Desmet T, Audenaert S, et al: Development of a closed loop system for propofol using bispectral analysis and a patient-individual pharmacokinetic-dynamic (PK–PD) model: Preliminary results [abstract]. Br J Anaesthesia 78(Suppl 1):23, 1997.
8. White PF: Use of continuous infusion versus intermittent bolus administration of fentanyl or ketamine during outpatient anesthesia. Anesthesiology 59:294, 1983.
9. Ausems ME, Vuyk J, Hug CC, et al: Comparison of a computer-assisted infusion versus intermittent bolus administration of alfentanil as a supplement to nitrous oxide for lower abdominal surgery. Anesthesiology 68:851-861, 1988.
10. Avram MJ, Krejcie TC: Using front-end kinetics to optimize target-controlled drug infusions. Anesthesiology 99:1078-1086, 2003.
11. Krejcie TC, Avram MJ, Gentry WB, et al: A recirculatory model of the pulmonary uptake and pharmacokinetics of lidocaine based on analysis of arterial and mixed venous data from dogs. J Pharmacokinet Biopharm 25:169-190, 1997.
12. Hull CJ, Van Beem HB, McLeod K, et al: A pharmacodynamic model for pancuronium. Br J Anaesth 50:1113-1123, 1978.
13. Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, et al: Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: Application to *d*-tubocurarine. Clin Pharmacol Ther 25:358-371, 1979.
14. Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y, et al: Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: Remifentanil (GI87084B). Anesth Analg 77:1031-1040, 1993.
15. Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P, et al: The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers. Anesthesiology 79:881-892, 1993.
16. Ludbrook GL, Visco E, Lam AM: Propofol: Relation between brain concentrations, electroencephalogram, middle cerebral artery blood flow velocity, and cerebral oxygen extraction during induction of anesthesia. Anesthesiology 97:1363-1370, 2002.
17. Shafer SL, Gregg K: Algorithms to rapidly achieve and maintain stable drug concentrations at the site of drug effect with a computer controlled infusion pump. J Pharmacokinet Biopharm 20:147-169, 1992.
18. Jacobs JR, Williams EA: Algorithm to control «effect compartment» drug concentrations in pharmacokinetic model-driven drug delivery. IEEE Trans Biomed Eng 40:993-999, 1993.
19. Bouillon T, Schmidt C, Garstka G, et al: Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the respiratory depressant effect of alfentanil. Anesthesiology 91:144-155, 1999.
20. Bouillon T, Bruhn J, Radu–Radulescu L, et al: A model of the ventilatory depressant potency of remifentanil in the non steady state. Anesthesiology 99:779-787, 2003.
21. Scott JC, Ponganis KV, Stanski DR: EEG quantitation of narcotic effect: The comparative pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil. Anesthesiology 62:234-241, 1985.
22. Eger EID, Saidman LJ, Brandstater B: Minimum alveolar anesthetic concentration: A standard of anesthetic potency. Anesthesiology 26:756-763, 1965.
23. Ausems ME, Stanski DR, Hug CC: An evaluation of the accuracy of pharmacokinetic data for the computer assisted infusion of alfentanil. Br J Anaesth 57:1217-1225, 1985.
24. Hung OR, Varvel JR, Shafer SL, et al: Thiopental pharmacodynamics II. Quantitation of clinical and electroencephalographic depth of anesthesia. Anesthesiology 77:237-244, 1992.
25. Telford RJ, Glass PSA, Goodman D, et al: Fentanyl does not alter the «sleep» plasma concentration of thiopental. Anesth Analg 75:523-529, 1992.
26. Vuyk J, Engbers FHM, Lemmens HJM, et al: Pharmacodynamics of propofol in female patients. Anesthesiology 77:3-9, 1992.
27. Vuyk J, Lim T, Engbers FH, et al: The pharmacodynamic interaction of propofol and alfentanil during lower abdominal surgery in women. Anesthesiology 83:8-22, 1995.
28. Smith C, McEwan AI, Jhaveri R, et al: Reduction of propofol Cp_{50} by fentanyl. Anesthesiology 77:A340, 1992.
29. Jacobs JR, Reves JG, Marty J, et al: Aging increases pharmacodynamic sensitivity to the hypnotic effects of midazolam. Anesth Analg 80:143-148, 1995.
30. Scott JC, Stanski DR: Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age: A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. J Pharmacol Exp Ther 240:159-166, 1987.
31. Scott JC, Cooke JE, Stanski DR: Electroencephalographic quantitation of opioid effect: Comparative pharmacodynamics of fentanyl and sufentanil. Anesthesiology 74:34, 1991.
32. Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, et al: The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers. Anesthesiology. 79:881-892, 1993.
33. Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, et al: Remifentanil versus alfentanil: Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. Anesthesiology 84:821-833, 1996.
34. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, et al: The influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. Anesthesiology 86:10-23, 1997.
35. Homer TD, Stanski DR: The effect of increasing age on thiopental disposition and anesthetic requirement. Anesthesiology 62:714-724, 1985.
36. Stanski DR, Maitre PO: Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of thiopental: The effect of age revisited. Anesthesiology 72:412-422, 1990.
37. Arden JR, Holley FO, Stanski DR: Increased sensitivity to etomidate in the elderly: Initial distribution versus altered brain response. Anesthesiology 65:19, 1986.
38. Billard V, Gambus PL, Chamoun N, et al: A comparison of spectral edge, delta power, and bispectral index as EEG measures of alfentanil, propofol, and midazolam drug effect. Clin Pharmacol Ther 61:45-58, 1997.
39. Schnider TW, Minto CF, Fiset P, et al: Semilinear canonical correlation applied to the measurement of the electroencephalographic effects of midazolam and flumazenil reversal. Anesthesiology 84:510-519, 1996.
40. Egan TD, Muir KT, Hermann DJ, et al: The electroencephalogram (EEG) and clinical measure of opioid potency: Defining the EEG-clinical potency relationship («fingerprint») with application to remifentanil. Int J Pharm Med 15:1-9, 2001.
41. Ausems ME, Hug CC Jr, Stanski DR, et al: Plasma concentrations of alfentanil required to supplement nitrous oxide anesthesia for general surgery. Anesthesiology 65:362-373, 1986.
42. Glass PSA, Doherty M, Jacobs JR, et al: Plasma concentration of fentanyl, with 70% nitrous oxide, to prevent movement at skin incision. Anesthesiology 78:842-847, 1993.
43. Gourlay GK, Kowalski SR, Plummer JL, et al: Fentanyl blood concentration analgesic response relationship in the treatment of postoperative pain. Anesth Analg 67:329-337, 1988.
44. Van den Nieuwenhuyzen MCO, Engbers FHM, Burm AGL, et al: Computer-controlled infusion of alfentanil versus PCA-morphine for postoperative analgesia: A double-blind study. Anesth Analg 40:1112-1118, 1995.
45. Lehmann KA: Patient-controlled analgesia for postoperative pain. Adv Pain Res Ther 14:297, 1990.
46. Lehmann KA, Gerhard A, Horrichs–Haermeyer

G, et al: Postoperative patient-controlled analgesia with sufentanil: Analgesic efficacy and minimum effective concentrations. Acta Anaesthesiol Scand 35:221, 1991.
47. Ropcke H, Schwilden H: The interaction of nitrous oxide and enflurane on the EEG median of 2-3 Hz is additive, but weaker than at 1.0 MAC. Anaesthesist 45:819-825, 1996.
48. Gonsowski CT, Eger EI 2nd: Nitrous oxide minimum alveolar anesthetic concentration in rats is greater than previously reported. Anesth Analg 79:710-712, 1994.
49. Deady JE, Koblin DD, Eger EI 2nd, et al: Anesthetic potencies and the unitary theory of narcosis. Anesth Analg 60:380-384, 1981.
50. Targ AG, Yasuda N, Eger EI 2nd, et al: Halogenation and anesthetic potency. Anesth Analg 68:599-602, 1989.
51. Kissin I: General anesthetic action: An obsolete notion? Anesth Analg 76:215-218, 1993.
52. Hendrickx JFA, Eger EI 2nd, Sonner JM, Shafer SL: Is synergy the rule? A review of anesthetic interactions producing hypnosis and immobility. Anesth Analg 107:494-506, 2008.
53. Katoh T, Ikeda I: The effects of fentanyl on sevoflurane requirements for loss of consciousness and skin incision. Anesthesiology 88:18-24, 1998.
54. McEwan AI, Smith C, Dyar O, et al: Isoflurane MAC reduction by fentanyl. Anesthesiology 78:864-869, 1993.
55. Brunner MD, Braithwaite P, Jhaveri R, et al: The MAC reduction of isoflurane by sufentanil. Br J Anaesth 72:42-46, 1994.
56. Westmoreland C, Sebel PS, Groper A, et al: Reduction of isoflurane MAC by fentanyl or alfentanil. Anesthesiology 77:A394, 1992.
57. Lang E, Kapila A, Shlugman D, et al: Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanil. Anesthesiology 85:721-728, 1996.
58. Glass PSA, Jacobs JR, Smith RL, et al: Pharmacokinetic model-driven infusion of fentanyl: Assessment of accuracy. Anesthesiology 73:1082-1090, 1990.
59. Dwyer R, Bennett HL, Eger EI 2nd, et al: Isoflurane anesthesia prevents unconscious learning. Anesth Analg 75:107-112, 1992.
60. Minto CF, Schnider TW, Short TG, et al: Response surface model for anesthetic drug interactions. Anesthesiology 92:1603-1616, 2000.
61. Shafer SL, Varvel JR: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. Anesthesiology 74:53-63, 1991.
62. Henthorn TK, Krejcie TC, Shanks CA, et al: Time-dependent distribution volume and kinetics of the pharmacodynamic effector site. J Pharm Sci 81:1136, 1992.
63. Wagner JG: A safe method for rapidly achieving plasma concentration plateaus. Clin Pharmacol Ther 16:691-700, 1974.
64. Bruhn J, Bouillon TW, Ropcke H, Hoeft A: A manual slide rule for target-controlled infusion of propofol: Development and evaluation. Anesth Analg 96:142-147, 2003.
65. Hughes MA, Glass PSA, Jacobs JR: Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. Anesthesiology 76:334-341, 1992.
66. Schwilden H: Optimization of the dosage of volatile anesthetics based on pharmacokinetic and dynamic models. Anasth Intensivther Notfallmed 20:307-315, 1985.
67. Fisher DM, Rosen JI: A pharmacokinetic explanation for increasing recovery time following larger or repeated doses of nondepolarizing muscle relaxants. Anesthesiology 65:286-291, 1986.
68. Youngs EJ, Shafer SL: Pharmacokinetic parameters relevant to recovery from opioids. Anesthesiology 81:833-842, 1994.
69. Bailey JM: Technique for quantifying the duration of intravenous anesthetic effect. Anesthesiology 83:1095-1103, 1995.
70. Vuyk J, Mertens MJ, Olofsen E, et al: Propofol anesthesia and rational opioid selection: Determination of optimal EC_{50}-EC_{95} propofol-opioid concentrations that assure adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. Anesthesiology 87:1549-1562, 1997.
71. Crankshaw DP, Morgan DJ, Beemer GH, et al: Preprogrammed infusion of alfentanil to constant arterial plasma concentration. Anesth Analg 76:556, 1993.
72. Shafer SL: Constant versus optimal plasma concentrations. Anesth Analg 76:467-469, 1993.
73. Reves JG, Jacobs JR, Glass PSA: Automated drug delivery in anesthesia. In ASA Refresher Course in Anesthesiology. American Society of Anesthesiologists, San Francisco, 1991, p 19.
74. Kruger–Thiemer E: Continuous intravenous infusion and multicompartment accumulation. Eur J Pharmacol 4:317-324, 1968.
75. Schwilden H, Schuttler J, Stoekel H: Pharmacokinetics as applied to total intravenous anaesthesia: Theoretical considerations. Anaesthesia 38(Suppl):51-52, 1983.
76. Schüttler J, Schwilden H, Stoekel H: Pharmacokinetics as applied to total intravenous anaesthesia: Practical implications. Anaesthesia 38(Suppl):53-56, 1983.
77. Bazaral MG, Ciarkowski A: Food and drug administration regulations and computer-controlled infusion pumps. Int Anesthesiol Clin 33:45-63, 1995.
78. Shafer SL, Siegel LC, Cooke JE, et al: Testing computer-controlled infusion pumps by simulation. Anesthesiology 68:261-266, 1988.
79. Hu C, Horstman DJ, Shafer SL: Variability of target-controlled infusion is less than the variability after bolus injection. Anesthesiology 102:639-645, 2005.
80. Varvel JR, Donoho DL, Shafer SL: Measuring the predictive performance of computer-controlled infusion pumps. J Pharmacokinet Biopharm 20:63, 1992.
81. Raemer DB, Buschman A, Varvel JR, et al: The prospective use of population pharmacokinetics in a computer-driven infusion system for alfentanil. Anesthesiology 73:66-72, 1990.
82. Schüttler J, Kloos S, Schwilden H, et al: Total intravenous anaesthesia with propofol and alfentanil by computer-assisted infusion. Anaesthesia 43(Suppl):2-7, 1988.
83. Lemmens HJM, Bovill JG, Burm AGL, et al: Alfentanil infusion in the elderly. Anaesthesia 43:850-856, 1988.
84. Veselis RA, Glass P, Dnistrian A, et al: Performance of computer-assisted continuous infusion at low concentrations of intravenous sedatives. Anesth Analg 84:1049-1057, 1997.
85. Shafer SL, Varvel SL, Aziz N, et al: The pharmacokinetics of fentanyl administered by computer controlled infusion pump. Anesthesiology 73: 1091-1102, 1990.
86. Alvis JM, Reves JG, Govier AV, et al: Computer assisted continuous infusions of fentanyl during cardiac anesthesia: Comparison with a manual method. Anesthesiology 63:41-49, 1985.
87. Coetzee JF, Glen JB, Wium CA, et al: Pharmacokinetic model selection for target controlled infusions of propofol: Assessment of three parameter sets. Anesthesiology 82:1328-1345, 1995.
88. Marsh B, White M, Morton N, et al: Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. Br J Anaesth 67:41, 1991.
89. Tackley RM, Lewis GTR, Prys–Roberts C, et al: Computer controlled infusion of propofol. Br J Anaesth 62:46, 1989.
90. McClain DA, Hug CC Jr: Intravenous fentanyl kinetics. Clin Pharmacol Ther 28:106-114, 1980.
91. Ginsberg B, Howell S, Glass PSA, et al: Pharmacokinetic model-driven infusion of fentanyl in children. Anesthesiology 85:1268-1275, 1996.
92. Fiset P, Mathers L, Engstrom R, et al: Pharmacokinetics of computer controlled alfentanil administration in children undergoing cardiac surgery. Anesthesiology 83:944-955, 1995.
93. Bailey JM, Mora CT, Shafer SL, et al: Pharmacokinetics of propofol in adult patients undergoing coronary revascularization. Anesthesiology 81: 1288-1297, 1996.
94. Wu J, Zhu SM, He HL, et al: Plasma propofol concentrations during orthotopic liver transplantation. Acta Anaesthesiol Scand 49:804-819, 2005.
95. Vuyk J, Oostwouder CJ, Vletter AA, et al: Gender differences in the pharmacokinetics of propofol in elderly patients during and after continuous infusion. Br J Anaesth 86:183-188, 2001.
96. Schuttler J, Ihmsen H: Population pharmacokinetics of propofol: A multicenter study. Anesthesiology 92:727-738, 2000.
97. Kazama T, Kurita T, Morita K, et al: Influence of hemorrhage on propofol pseudo-steady state concentration. Anesthesiology 97:1156-1161, 2002.
98. Egan TD, Kuramkote S, Gong G, et al: Fentanyl pharmacokinetics in hemorrhagic shock: A porcine model. Anesthesiology 91:156-166, 1999.
99. Johnson KB, Kern SE, Hamber EA, et al: Influence of hemorrhagic shock on remifentanil: A pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. Anesthesiology 94:322-332, 2001.
100. Pavlin DJ, Coda B, Shen DD, et al: Effects of combining propofol and alfentanil on ventilation, analgesia, sedation, and emesis in human volunteers. Anesthesiology 84:23-37, 1996.
101. Kharasch ED, Russell M, Mautz D, et al: The role of cytochrome P450 3A4 in alfentanil clearance. Anesthesiology 87:36-50, 1997.
102. Vuyk J, Mertens MJ, Vletter AA, et al: Alfentanil modifies the pharmacokinetics of propofol in volunteers. Anesthesiology 87:A300, 1997.
103. Bouillon T, Bruhn J, Radu–Radulescu L, et al: Non-steady state analysis of the pharmacokinetic interaction between propofol and remifentanil. Anesthesiology. 97:1350-1362, 2002.
104. Knibbe CA, Zuideveld KP, DeJongh J, et al: Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of propofol for long-term sedation in critically ill patients: A comparison between propofol 6% and propofol 1%. Clin Pharmacol Ther 72:670-684, 2002.
105. Hill HF, Saeger L, Bjurstrom R, et al: Steady-state infusions of opioids in human volunteers. I. Pharmacokinetic tailoring. Pain 43:57, 1990.
106. Maitre PE, Stanski DR: Bayesian forecasting improves the prediction of intraoperative plasma concentrations of alfentanil. Anesthesiology 69:652-659, 1988.
107. Wakeling HG, Zimmerman JB, Howell S, Glass PS: Targeting effect compartment or central compartment concentration of propofol: What predicts loss of consciousness? Anesthesiology 90:92-97, 1999.
108. Struys MM, De Smet T, Depoorter B, et al: Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment-controlled target-controlled infusion for propofol. Anesthesiology 92:399-406, 2000.
109. Kazama T, Ikeda K, Morita K, et al: Comparison of the effect-site k_{eo}s of propofol for blood pressure and EEG bispectral index in elderly and younger patients. Anesthesiology 90:1517-1527, 1999.
110. Minto CF, Schnider TW, Gregg KM, et al: Using the time of maximum effect site concentration to combine pharmacokinetics and pharmacodynamics. Anesthesiology 99:324-333, 2003.
111. Absalom AR, Kenny GNC: Closed-loop control of propofol anaesthesia using bispectral index: Performance assessment in patients receiving computer-controlled propofol and manually controlled remifentanil infusions for minor surgery. B J Anaesth 90:737-741, 2003.
112. Glass PSA, Jacobs J, Alvis M, et al: Computer assisted continuous infusion of alfentanil during

noncardiac anesthesia: A comparison with a manual method. Anesthesiology 65:A546, 1986.
113. Theil DR, Stanley TE 3rd, White WD, et al: Midazolam and fentanyl continuous infusion anesthesia for cardiac surgery: A comparison of computer-assisted versus manual infusion systems. J Cardiothorac Vasc Anesth 7:300-306, 1993.
114. Struys M, Versichelen L, Thas O, et al: Comparison of computer-controlled propofol administration with two manual infusion methods [abstract]. Br J Anaesth 76(Suppl 2):87, 1996.
115. Russel D, Wilkes MP, Hunter SC, et al: Manual compared with target-controlled infusion of propofol. Br J Anaesth 75:562-566, 1995.
116. Servin FS: TCI compared with manually controlled infusion of propofol: A multicentre study. Anaesthesia 53(Suppl 1):82-86, 1998.
117. Gale T, Leslie K, Kluger M: Propofol anaesthesia via target controlled infusion or manually controlled infusion: Effects on the bispectral index as a measure of anaesthetic depth. Anaesth Intensive Care 29:579-584, 2001.
118. De Castro V, Godet G, Mencia G, et al: Target-controlled infusion for remifentanil in vascular patients improves hemodynamics and decreases remifentanil requirement. Anesth Analg 96:33-38, 2003.
119. Passot S, Servin F, Allary R, et al: Target-controlled versus manually-controlled infusion of propofol for direct laryngoscopy and bronchoscopy. Anesth Analg 94:1212-1216, 2002.
120. Glass PSA, Ginsberg B, Hawkins ED, et al: Comparison of sodium thiopental/isoflurane to propofol (delivered by means of a pharmacokinetic model-driven device) for the induction, maintenance, and recovery from anesthesia. Anesthesiology 69:A575, 1988.
121. Godet G, Watremez C, El Kettani C, et al: A comparison of sevoflurane, target-controlled infusion propofol, and propofol/isoflurane anesthesia in patients undergoing carotid surgery: A quality of anesthesia and recovery profile. Anesth Analg 93:560-565, 2001.
122. Sneyd JR, Andrews CJ, Tsobokwa T: Comparison of propofol/remifentanil and sevoflurane/remifentanil for maintenance of anaesthesia for elective intracranial surgery. Br J Anaesth 94:778-783, 2005.
123. Suttner S, Boldt J, Schmidt C, et al: Cost analysis of target-controlled infusion-based anesthesia compared with standard anesthesia regimens. Anesth Analg 88:77-82, 1999.
124. Hill HF, Chapman CR, Saeger LS, et al: Steady-state infusions of opioids in human. II. Concentration-effect relationships and therapeutic margins. Pain 43:69-79, 1990.
125. Hill HF, Mather LE: Patient-controlled analgesia: Pharmacokinetic and therapeutic considerations. Clin Pharmacokinet 24:124-140, 1993.
126. Hill H, Mackie A, Coda B, et al: Evaluation of the accuracy of a pharmacokinetically-based patient-controlled analgesia system. Eur J Clin Pharmacol 43:67-75, 1992.
127. Hill HF, Jacobson RC, Coda BA, et al: A computer-based system for controlling plasma opioid concentration according to patient need for analgesia. Clin Pharmacokinet 20:319-330, 1991.
128. Hill HF, Mackie AM, Coda BA, et al: Patient-controlled analgesic administration: A comparison of steady-state morphine infusions with bolus doses. Cancer 67:873-882, 1991.
129. Schnider TW, Gaeta R, Brose W, et al: Derivation and cross-validation of pharmacokinetic parameters for computer-controlled infusion of lidocaine in pain therapy. Anesthesiology 84:1043-1050, 1996.
130. Struys M, Versichelen L, Byttebier G, et al: Clinical usefulness of the bispectral index for titrating propofol target effect-site concentration. Anaesthesia 53:4-12, 1998.
131. Morley AP, Derrick J, Seed PT, et al: Isoflurane dosage for equivalent intraoperative electroencephalographic suppression in patients with and without epidural blockade. Anesth Analg 95:1412-1418, 2002.
132. Gentilini A, Rossoni–Gerosa M, Frei CW, et al: Modeling and closed-loop control of hypnosis by means of bispectral index (BIS) with isoflurane. IEEE Trans Biomed Eng 48:874-889, 2001.
133. Kansanaho M, Olkkola KT: The effect of halothane on mivacurium infusion requirements in adult surgical patients. Acta Anaesthesiol Scand 41:754-759, 1997.
134. Struys MM, De Smet T, Versichelen LF, et al: Comparison of closed-loop controlled administration of propofol using Bispectral Index as the controlled variable versus «standard practice» controlled administration. Anesthesiology 95:6-17, 2001.
135. Kenny GN, Mantzaridis H: Closed-loop control of propofol anaesthesia. Br J Anaesth 83:223-228, 1999.
136. Sakai T, Matsuki A, White PF, Giesecke AH: Use of an EEG-bispectral closed-loop delivery system for administering propofol. Acta Anaesthesiol Scand 44:1007-1010, 2000.
137. Absalom AR, Sutcliffe N, Kenny GN: Closed-loop control of anesthesia using Bispectral index: Performance assessment in patients undergoing major orthopedic surgery under combined general and regional anesthesia. Anesthesiology 96:67-73, 2002.
138. De Smet T, Struys MM, Greenwald S, et al: Estimation of optimal modeling weights for a Bayesian-based closed-loop system for propofol administration using the bispectral index as a controlled variable: A simulation study. Anesth Analg 105:1629-1638, 2007.
139. Morley A, Derrick J, Mainland P, et al: Closed loop control of anaesthesia: An assessment of the bispectral index as the target of control. Anaesthesia 55:953-959, 2000.
140. Locher S, Stadler KS, Boehlen T, et al: A new closed-loop control system for isoflurane using bispectral index outperforms manual control. Anesthesiology 101:591-602, 2004.
141. Glass PS, Rampil IJ: Automated anesthesia: Fact or fantasy? Anesthesiology 95:1-2, 2001.
142. Liu N, Chazot T Genty A, et al: Titration of propofol for anesthetic induction and maintenance guided by the bispectral index: Closed-loop versus manual control: A Prospective, randomized, multicenter study. Anesthesiology 104:686-695, 2006.
143. Kansanaho M, Olkkola KT, Wierda JM: Dose-response and concentration-response relation of rocuronium infusion during propofol-nitrous oxide and isoflurane-nitrous oxide anaesthesia. Eur J Anaesthesiol 14:488-494, 1997.
144. Meretoja OA, Wirtavuori K, Taivainen T, Olkkola KT: Time course of potentiation of mivacurium by halothane and isoflurane in children. Br J Anaesth 76:235-238, 1996.
145. Milne SE, Kenny GN, Schraag S: Propofol sparing effect of remifentanil using closed-loop anaesthesia. Br J Anaesth 90:623-629, 2003.
146. Schwilden H, Schuttler J: [The determination of an effective therapeutic infusion rate for intravenous anesthetics using feedback-controlled dosages.] Anaesthesist 39:603-606, 1990.
147. Albrecht S, Frenkel C, Ihmsen H, Schuttler J: A rational approach to the control of sedation in intensive care unit patients based on closed-loop control. Eur J Anaesthesiol 16:678-687, 1999.

Mohamed Naguib и Cynthia A. Lien
Перевод Е.П. Макаренко
Редактор перевода В.В. Лазарев

29 Фармакология миорелаксантов и их антагонистов

Ключевые моменты

1. В нейромышечном соединении млекопитающих существует два различных вида никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. У взрослых никотиновый ацетилхолиновый рецептор постсинаптической мембраны состоит из $\alpha_2\beta\delta\varepsilon$ субъединиц. Каждая из двух α-субъединиц имеет места связывания с ацетилхолином. Пресинаптический (нейрональный) никотиновый рецептор также представляет собой пентамерный комплекс из $\alpha_3\beta_2$ субъединиц.
2. Недеполяризующие миорелаксанты вызывают нейромышечную блокаду, конкурируя с ацетилхолином за постсинаптические α-субъединицы. Сукцинилхолин вызывает продленную деполяризацию, которая приводит к снижению чувствительности постсинаптических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов и инактивации натриевых каналов, и распространение потенциала действия по мышечной мембране прекращается.
3. Существуют различные формы стимуляционных тестов для оценки нейромышечной блокады в различных областях моторной концевой пластинки. Депрессия в ответ на одиночную стимуляцию, вероятно, связана с блокадой постсинаптических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, тогда как угасание ответа на тетаническую и четырехразрядную стимуляцию происходит из-за блокады пресинаптических никотиновых рецепторов.
4. Сукцинилхолин – единственный доступный деполяризующий миорелаксант. Он характеризуется быстрым развитием эффекта и ультракоротким действием благодаря быстрому гидролизу бутирилхолинэстеразой.
5. Недеполяризующие миорелаксанты могут быть классифицированы по химическому строению (стероидные, бензилизохинолиновые или другие) или по скорости начала и длительности действия (длительного, среднего и короткого действия) эквипотентных доз.
6. Скорость начала действия обратно пропорциональна силе действия (мощности) недеполяризующего миорелаксанта, за исключением атракурия, молярная сила которого высоко предсказуема по скорости развития эффекта. Рокуроний имеет молярную силу (ED_{95}=0,54 *мкМ/кг*), что составляет 13% от мощности векурония и 9% цисатракурия. Скорость развития эффекта рокурония намного больше, чем у других миорелаксантов.
7. Нейромышечная блокада развивается скорее, длится короче и восстанавливается быстрее в центрально расположенных мышцах (например, гортанные мышцы, диафрагма, жевательная мышца), чем в более периферически расположенной мышце, отводящей большой палец кисти.
8. Длительно действующие миорелаксанты подвергаются минимальному метаболизму или не метаболизируются вовсе и элиминируются в большей степени в неизменном виде, преимущественно с почечной экскрецией. Миорелаксанты средней длительности действия имеют более высокий клиренс, чем длительно действующие, благодаря множественным путям деградации, метаболизма и элиминации. Мивакурий, коротко действующий миорелаксант, выводится быстро и почти полностью метаболизируется с помощью бутирилхолинэстеразы.
9. После назначения недеполяризующих миорелаксантов необходимо убедиться в полном восстановлении нормальной нейромышечной функции. Остаточная релаксация снижает тонус пищевода, координацию мышц пищевода во время глотания и вентиляцию в ответ на гипоксию.

История и клиническое применение

В 1942 г. Griffith и Johnson[1] предположили, что d-тубокурарин (dTc) является безопасным препаратом для развития миорелаксации во время хирургического вмешательства. Годом позже Cullen[2] описал его применение у 131 пациента во время операций под общей анестезией. В 1954 г. Beecher и Todd[3] сообщили о шестикратном увеличении летальности среди пациентов, получавших d-тубокурарин по сравнению с теми, кто не получал релаксанты. Повышенная летальность была связана со слабым представлением о фармакологии миорелаксантов и их антагонизме. Эффект послеоперационной остаточной миорелаксации не принимался во внимание,

рекомендации по мониторингу мышечной силы не были разработаны и важность фармакологического антагонизма остаточного блока не была понятна.

Сукцинилхолин, разработанный Thesleff[4] и Foldes с колл.[5] в 1952 г., радикально изменил анестезиологическую практику. Его быстрое начало и ультракороткая длительность действия позволяли выполнять быструю интубацию трахеи.

В 1967 г. Baird и Reid[6] впервые сообщили о клиническом применении синтетического аминостероида панкурония.

Разработка миорелаксантов средней продолжительности действия основывалась на метаболизме соединений, и в 1980-е гг. в клиническую практику вошли векуроний[7] (аминостероид) и атракурий[8] (бензилизохинолин).

Мивакурий, первый короткодействующий недеполяризующий миорелаксант, был введен в клиническую практику в 1990-е гг.[9], также как и рокуроний[10], недеполяризующий миорелаксант средней продолжительности с быстрым началом действия.

Другие миорелаксанты были введены в клиническую практику после того, как было впервые рекомендовано использование d-тубокурарина. Это такие миорелаксанты, как пипекуроний, доксакурий, цисатракурий и рапакуроний. Хотя не все используются в настоящее время, каждый из них был лучше своих предшественников как минимум в одном аспекте. При этом другие миорелаксанты, как, например, гантакурий[11], продолжают исследоваться.

Миорелаксанты следует применять только во время общей анестезии для расслабления скелетной мускулатуры. Они не должны назначаться для обездвиживания пациента, поскольку не обладают аналгетическим и амнестическим эффектами. Проблема пробуждения и присутствия во время операций[12] и в отделениях интенсивной терапии[13] описана во множестве публикаций. Миорелаксанты – значимый компонент общей анестезии и должны применяться именно как компонент. Как отмечено Cullen и Larson, «мышечные релаксанты, назначенные неуместно, могут обеспечить хирургу оптимальные (для операции) условия у пациента, который в релаксации, но без анестезии – в состоянии, которое совсем неприемлемо для пациента." Кроме того, «применение миорелаксантов для прикрытия недостатков проведения анестезии представляет собой неправильное использование важного компонента анестезии». При использовании релаксантов для поддержания нейромышечного блока во время операции должна мониторироваться глубина нейромышечной блокады и непрерывно оцениваться глубина анестезии.

Тем не менее применение миорелаксантов в операционных вполне обычно и стало важным фактором роста и развития анестезиологии и хирургии. Как отметили Foldes и колл.,[5] «первое применение миорелаксантов не только привело к революции в анестезиологии, но еще и дало старт новой эре хирургии и сделало возможным взрывное развитие кардиоторакальной хирургии, нейрохирургии и трансплантологии». Конечно, сейчас миорелаксанты применяются рутинно для облегчения эндотрахеальной интубации и искусственной вентиляции легких и в большинстве случаев используются для поддержания релаксации во время множества различных операций. В этой главе рассмотрены вопросы фармакологии и клинического применения миорелаксантов и антихолинэстеразных препаратов во время анестезии и в условиях интенсивной терапии. В конце главы рассмотрены экономические вопросы обеспечения миорелаксации.

Принципы действия миорелаксантов на нейромышечное соединение

Для полного обзора эффектов миорелаксантов см. Гл. 14. В этом разделе представлено краткое введение в принципы действия миорелаксантов.

Постсинаптические эффекты

Никотиновый ацетилхолиновый рецептор (nAChR, н-АХР) скелетной мышцы взрослых млекопитающих представляет собой пентамерный комплекс из двух α-субъединиц, связанных с β-, δ- и ε-субъединицами (Рис. 29-1). Эти субъединицы, объединяясь, формируют трансмембранные поры (каналы), а также внеклеточные места связывания (карманы) для ацетилхолина и других агонистов и антагонистов[14]. Каждая из двух α-субъединиц имеет место связывания ацетилхолина. Эти места представляют собой белки, расположенные в карманах при-

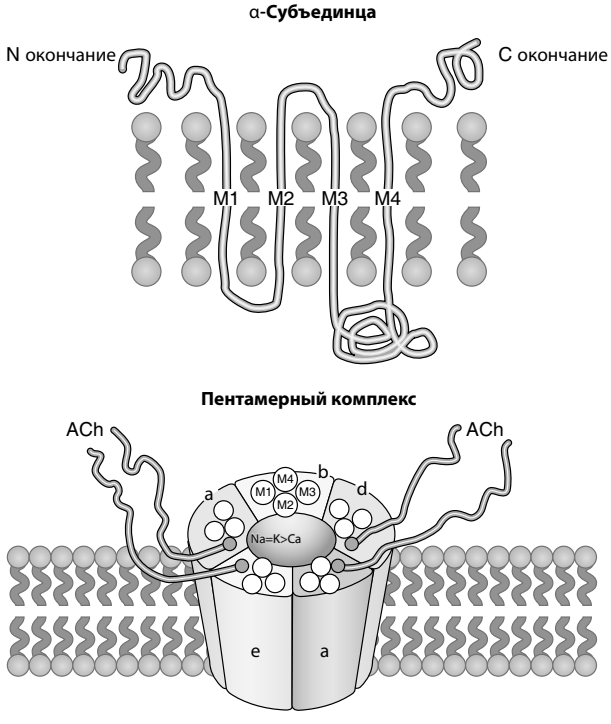


Рис. 29-1 Субъединицы никотинового ацетилхолинового рецептора (nAChR) на поверхности концевой пластинки мышцы взрослых млекопитающих. Ацетилхолиновый рецептор взрослых представляет собой белок внутренней мембраны, состоящий из пяти субъединиц. Каждая субъединица содержит четыре спиралевидных области, обозначаемых от M1 до M4. Область M2 формирует канал. На *верхнем рисунке* показана α-субъединица с N и C окончаниями на внеклеточной поверхности двуслойной липидной мембраны. Между N и C окончаниями субъединицы образуются четыре спирали (M1, M2, M3, и M4), которые связывают двуслойную мембрану. На рисунке снизу показана пентамерная структура ацетилхолинового рецептора (nAChR) мышцы взрослых млекопитающих. N окончания двух субъединиц объединяются и образуют два отдельных связывающих кармана для ацетилхолина. Эти карманы находятся на поверхности ε-α и δ-α субъединиц. Область M2 каждой субъединицы формирует стенку ионного канала. Ионный канал имеет одинаковую проницаемость для Na^+и K^+; Ca^{2+}занимает приблизительно 2,5% общей проницаемости. *(Из Naguib M, Flood P, McArdle JJ, Brenner HR: Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: Implications for the anesthesiologist. Anesthesiology 96:202-231, 2002, with permission from Anesthesiology.)*

близительно на 3 *нм* над поверхностью мембраны в местах соединения α_H-ε и α_L-δ субъединиц[15]. α_H и α_L обозначают места связывания с высоким (H, high) и низким (L, low) аффинитетом соответственно для d-тубокурарина и, вероятно, как результат влияния разных соседних субъединиц.[16] Например, аффинитет к d-тубокурарину у α_H-ε в 100-500 раз выше, чем у α_L-δ.[16] Фетальный н-АХР содержит субъединицу вместо ε-субъединицы взрослых. У зрелого рецептора короче продолжительность открытия и выше проводимость для Na^+, K^+, и Ca^{2+}, чем у фетального.[14]

Функционально ионный канал ацетилхолинового рецептора закрыт в покое. Одновременное связывание двух молекул ацетилхолина с α-субъединицами приводит к конформационным изменениям и открывает канал. С другой стороны, достаточно всего одной молекуле недеполяризующего миорелаксанта (т.е. конкурентного антагониста) соединиться с одной субъединицей, чтобы вызвать блокаду рецептора. Paul с колл.[17] обнаружили корреляцию между ED_{50} (дозой, вызывающей 50% снижение силы ответа на стимуляцию) и мощностью действия недеполяризующих миорелаксантов на н-АХР у взрослых.

Деполяризующие миорелаксанты, такие как сукцинилхолин, вызывают длительную деполяризацию в области концевой пластинки, что приводит к (1) десенситизации рецептора, (2) инактивации потенциал-зависимых натриевых каналов нейромышечного соединения и (3) повышению проницаемости окружающих мембран для калия. Как окончательный результат, невозможность формирования потенциала действия и развитие блокады. Стоит отметить, что хотя ацетилхолин и вызывает деполяризацию, в физиологических условиях это приводит к мышечному сокращению благодаря очень короткой длительности действия (несколько миллисекунд). Ацетилхолин быстро гидролизуется ацетилхолинэстеразой до уксусной кислоты и холина. Введение больших доз ацетилхолина экспериментальным животным, однако, вызывает нейромышечную блокаду.

Фетальный н-АХР является каналом с низкой проводимостью в отличие от каналов с высокой проводимостью рецепторов взрослых. Таким образом, высвобождение ацетилхолина вызывает короткую активацию и снижает вероятность открытия канала.[14] Регуляция рецепторов в состоянии функциональной или хирургической денервации характеризуется распространением преимущественно рецепторов фетального типа. Эти рецепторы устойчивы к действию недеполяризующих релаксантов и более чувствительны к сукцинилхолину.[18] Во время деполяризации незрелые рецепторы имеют большее время открытия канала, что приводит к массивному высвобождению K^+.[19]

Пресинаптические эффекты

Пресинаптические рецепторы вовлечены в модуляцию высвобождения ацетилхолина в нейромышечном соединении. Описано существование обоих типов рецепторов, никотиновых и мускариновых, в окончании двигательных нейронов. Bowman[20] предположил, что пресинаптические никотиновые рецепторы активируются ацетилхолином и выполняют функцию системы обратной положительной связи, которая служит для поддержания доступности ацетилхолина при повышении потребности (например, при тетанической стимуляции).[20] Блокада этих рецепторов недеполяризующими миорелаксантами объясняет феномен «затухания» во время тетанической или четырехразрядной (TOF) стимуляции (четыре стимула за 2 *с*).[20,21] Содержащие G-белок мускариновые рецепторы также вовлечены в модуляцию высвобождения ацетилхолина.[22] Пресинаптические мускариновые M_1 и M_2-рецепторы участвуют в ускорении и торможении высвобождения ацетилхолина соответственно, через модуляцию тока Ca^{2+}.[22] Пресинаптические никотиновые рецепторы влияют на мобилизацию ацетилхолина, но не влияют напрямую на его высвобождение.[23] Поэтому блокада пресинаптических никотиновых рецепторов недеполяризующими миорелаксантами снижает быструю доступность ацетилхолина для поддержания ответа на тетаническую и TOF-стимуляцию. Наоборот, пресинаптические мускариновые рецепторы участвуют в регуляции и модуляции механизма высвобождения ацетилхолина.

Мониторинг нейромышечной функции

Детально мониторинг нейромышечной функции рассмотрен в Гл. 47. В настоящей главе представлены только основные концепции мониторинга в связи с клиническим применением миорелаксантов.

Нейромышечный мониторинг при использовании миорелаксантов крайне важен для точного дозирования препаратов и для большей гарантии безопасности пациента. В операционной или отделении реанимации и интенсивной терапии глубина нейромышечного блока обычно мониторируется путем оценки ответа на стимуляцию поверхностно расположенной нервномышечной единицы. Наиболее часто оценивается сокращение мышцы, приводящей большой палец кисти (*m. adductor pollicis*), связанное со стимуляцией локтевого нерва на уровне лучезапястного сустава или локтевого сгиба. В определенных условиях, зависящих от положения пациента, когда доступ к руке пациента может быть ограничен, или из-за особенностей пациента для мониторинга могут стимулироваться большеберцовый или лицевой нервы.

Паттерн ответа на TOF или тетаническую стимуляцию зависит от типа используемого миорелаксанта, поскольку механизм действия недеполяризующих и деполяризующих миорелаксантов различается. При полной блокаде отсутствует ответ на любую стимуляцию. Однако при частичной миорелаксации различные ответы на эти виды стимуляции зависят от типа миорелаксанта. Недеполяризующие миорелаксанты ингибируют ацетилхолиновый рецептор и конкурируют с ацетилхолином за места связывания α-субъединиц рецепторов. Из-за снижения при повторной или интенсивной стимуляции количества высвобождаемого из пресинаптического окончания нерва ацетилхолина ответ на стимуляцию со временем угасает. Четвертый ответ на TOF-стимуляцию ниже по сравнению с первым (Рис. 29-2), потому что меньшее количество ацетилхолина, высвобождаемого в синаптическую щель в ответ на четвертый стимул, не способно конкурировать с миорелаксантом. Похожее угасание развивается и в ответ на тетаническую стимуляцию при неполном блоке. При использовании недеполяризующих миорелаксантов сразу после тетанической стимуляции ответ на TOF-стимуляцию усиливается, и может показаться, что нейромышечная проводимость лучше, чем была пару минут назад. Это предположительно происходит из-за того, что при тетанической стимуляции ацетилхолин мобилизуется

в пресинаптическом окончании, и затем, при последующей TOF-стимуляции, повышенное количество ацетилхолина, высвобождаемого в синаптическую щель, способно конкурировать с недеполяризующим миорелаксантом. В течение 1-10 *мин* состояние нейромышечной передачи восстанавливается на прететанический или базовый уровень.[24] При деполяризующем блоке ответ на стимуляцию отличается. При повторяющейся TOF-стимуляции на фоне полной нейромышечной блокады сукцинилхолином отмечаются четыре равных ответа на стимулы, но они ослабевают с каждой последующей стимуляцией (Рис. 29-3). Также не отмечается угасания или ослабевания ответа при тетанической стимуляции, однако в целом ответ будет ниже, чем до блокады. Начало блокады после назначения небольших доз сукцинилхолина 0,05-0,3 *мг/кг* сопровождается угасанием ответов на TOF-стимуляцию, как это было описано для недеполяризующего блока. Интересно, что хотя и нет оснований ожидать эффекта посттетанического усиления ответа при использовании сукцинилхолина, такой эффект описан.[25] Причина такого ответа требует дальнейшего изучения.

Нейромышечная блокада развивается быстрее в центрально расположенных мышцах, таких как мышцы гортани, нижней челюсти, диафрагмы, чем в периферических, как, например, в мышце, приводящей большой палец кисти.[26] Кроме того, что блок развивается быстрее в этих мышцах, он еще и менее глубокий и длится короче (Рис. 29-4) (более подробно см. раздел «Миорелаксанты и интубация трахеи»).[26] Следовательно, очень важен выбор локализации нейромышечного мониторинга.

Для определения глубины миорелаксации и во время поддержания и восстановления нейромышечной проводимости следует использовать оценку сокращений мышцы приводящей большой палец кисти в ответ на стимуляцию локтевого нерва. Если в этой мышце восстановление полное, то восстановление мускулатуры дыхательных путей тоже полное.[26] Для клинического применения рекомендуется объективный мониторинг (например, цифровое отображение ответа на TOF-стимуляцию в реальном времени). Субъективный (визуальный или тактильный) мониторинг ответа на стимуляцию TOF очень неточный.

Фармакология сукцинилхолина

Структурно-фармакологические взаимоотношения

Все миорелаксанты, являющиеся четвертичными аммонийными соединениями, структурно связаны с ацетилхолином. Положительные заряды в молекулах имитируют четвертичный атом азота ацетилхолина и являются главной причиной соединения препаратов с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами в нейромышечном соединении. Эти рецепторы расположены также в других физиологических для ацетилхолина местах в организме, таких как нейрональный тип никотиновых рецепторов в ганглиях автономной нервной системы или пять различных типов мускариновых рецепторов в парасимпатической и симпатической автономной нервной системе. Также нейрональные никотиновые и мускариновые рецепторы располагаются пресинаптически в нейромышечном соединении.

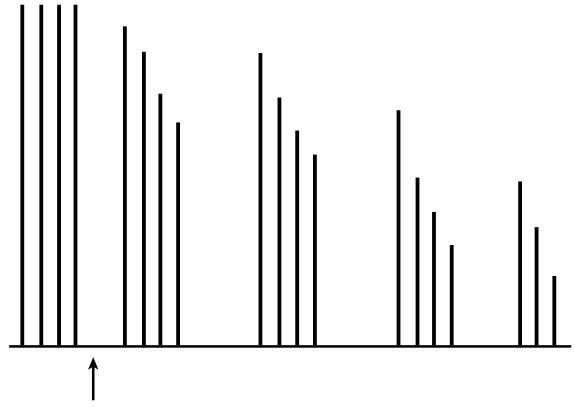


Рис. 29-2 Схематичное изображение развития нейромышечного блока после введения недеполяризующего миорелаксанта (отмечено *стрелкой*). Нейромышечная передача мониторируется повторной четырехразрядной стимуляцией (четыре стимула длительностью 0,5 *мс* подаются в течение 2 *с*)

Деполяризующий миорелаксант сукцинилхолин состоит из двух молекул ацетилхолина, соединенных через ацетатные метильные группы (Рис. 29-5). Как описано Bovet,[27] сукцинилхолин представляет собой длинную, тонкую и гибкую молекулу. Подобно ацетилхолину, сукцинилхолин стимулирует холинергические рецепторы в нейромышечном соединении и никотиновые (в ганглиях), и мускариновые в автономной нервной системе, открывая таким образом ионные каналы ацетилхолиновых рецепторов.

Фармакокинетика и фармакодинамика

Сукцинилхолин – единственный доступный миорелаксант с быстрым началом и ультракороткой продолжительностью действия. ED_{95} сукцинилхолина (доза, вызывающая в среднем 95% угнетение нейромышечного ответа) от 0,51 до 0,63 *мг/кг*.[28] Используя интегральные дозозависимые методы, Korman с соавт.[29] определили, что его сила действия больше при ED_{95} и меньше при дозе 0,3 *мг/кг*.

Введение сукцинилхолина в дозе 1 *мг/кг* приводит к полному угнетению ответов на стимуляцию в течение 60 *с*.[30] У пациентов с генотипически нормальной бутирилхолинэстеразой (известной как плазменная холинэстераза или псевдохолинэстераза) активностью на 90% восстанов-

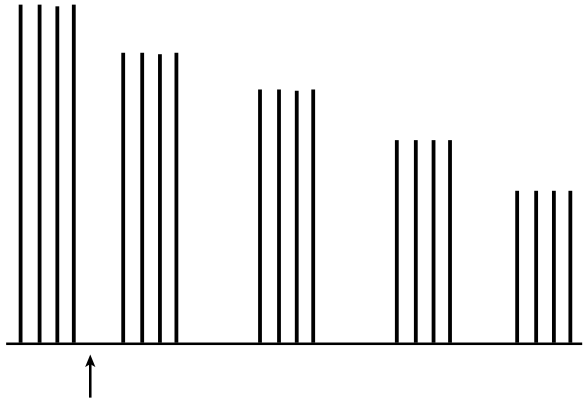


Рис. 29-3 Схематичное изображение развития нейромышечного блока после введения деполяризующего миорелаксанта (отмечено *стрелкой*). Нейромышечная передача мониторируется повторной четырехразрядной стимуляцией (четыре стимула длительностью 0,5 *мс* подаются в течение 2 *с*)

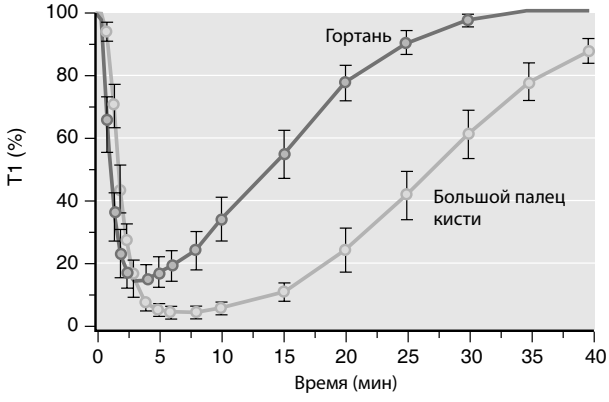


Рис. 29-4 Динамика нейромышечной блокады мышц гортани и большого пальца кисти (мышцы, приводящей большой палец) после введения векурония в дозе 0,07 *мг/кг*. Начало блока и восстановление нейромышечной передачи развивается быстрее в мышцах гортани. *(Из Donati F, Meistelman C, Plaud B: Vecuronium neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis. Anesthesiology 74:833-837, 1991.)*

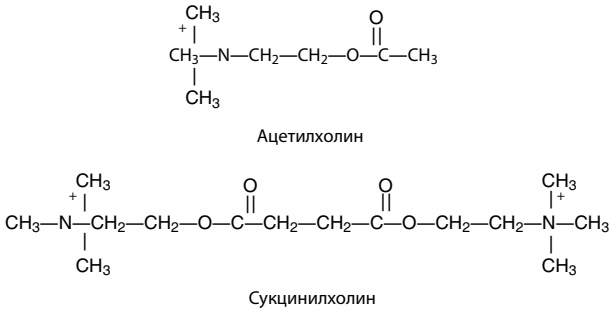


Рис. 29-5 Структурные взаимоотношения сукцинилхолина, деполяризующего миорелаксанта, и ацетилхолина. Сукцинилхолин состоит из двух молекул ацетилхолина, соединенных с помощью ацетатных метильных групп. Подобно ацетилхолину, сукцинилхолин стимулирует никотиновые рецепторы нейромышечного соединения

ление силы мышцы после введения 1 *мг/кг* сукцинилхолина требуется от 9 до 13 *мин*.[31]

Короткая продолжительность действия сукцинилхолина обусловлена быстрым гидролизом бутирилхолинэстеразой до сукцинилмонохолина и холина. Бутирилхолинэстераза имеет огромную способность к гидролизу сукцинилхолина, и только 10% введенного миорелаксанта достигает нейромышечного соединения.[32] Первичный метаболит сукцинилмонохолин обладает намного меньшим блокирующим эффектом, чем сукцинилхолин, и метаболизируется медленнее до янтарной кислоты и холина.

Поскольку в нейромышечном соединении отсутствует бутирилхолинэстераза, блокада прекращается после диффузии сукцинилхолина из синаптической щели в кровоток. Бутирилхолинэстераза, таким образом, влияет на начало и продолжительность действия сукцинилхолина, контролируя скорость гидролиза препарата до попадания в нейромышечное соединение и после выхода из него.

Дибукаиновое число и активность бутирилхолинэстеразы

Бутирилхолинэстераза синтезируется в печени и циркулирует в плазме. Нейромышечная блокада, вызванная сукцинилхолином, может продлиться из-за сниженной концентрации или активности фермента. Активность фермента определяется числом молекул субстрата (*мкмоль*), гидролизуемых в единицу времени, часто выражается в международных единицах (IU). Нормальный уровень активности бутирилхолинэстеразы довольно большой[31]; значительное снижение активности приводит к умеренному повышению времени, необходимого на восстановление мышечного ответа до 100% (Рис. 29-6).

Активность бутирилхолинэстеразы снижается при заболеваниях печени[34], пожилом возрасте[35], недостаточности питания, беременности, ожогах, онкологическом процессе, при приеме оральных контрацептивов, ингибиторов моноаминоксидазы, антихолинэстеразных препаратов[36], эхотиофата, цитотоксических препаратов, тетрагидроаминакрина[37], гексафлюорениума, метоклопрамида[38]. Блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов не влияют на активность бутирилхолинэстеразы и длительность действия сукцинилхолина.[39] Бамбутерол, предшественник тербуталина, вызывает заметное снижение активности бутирилхолинэстеразы и продлевает эффект сукцинилхолина.[40] Бета-блокатор эсмолол ингибирует бутирилхолинэстеразу, но при этом незначительно продлевает время действия сукцинилхолина.[41]

Несмотря на множество публикаций и попыток определить состояния, при которых активность нормальной бутирилхолинэстеразы может быть низкой, это не является большой клинической проблемой, поскольку даже выраженное снижение активности фермента приводит к умеренному увеличению длительности действия сукцинилхолина. При снижении активности бутирилхолинэстеразы до 20% от нормы вследствие тяжелой печеночной недостаточности время апноэ после введения сукцинилхолина увеличивается от 3 *мин* в норме до 9 *мин*. Даже если при лечении глаукомы эхотиофатом активность бутирилхолинэстеразы снижается от 49% до полного отсутствия активности, длительность блокады варьирует от 2 до 14 *мин*. Не было пациентов, у которых длительность нейромышечной блокады превышала 23 *мин*.[42]

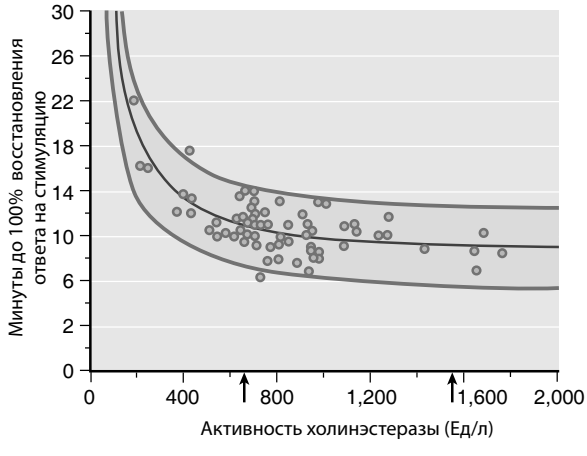


Рис. 29-6 Корреляция между длительностью действия сукцинилхолина и активностью бутирилхолинэстеразы. Нормальный диапазон активности бутирилхолинэстеразы указан между *стрелками*. *(Из Viby–Mogensen J: Correlation of succinylcholine duration of action with plasma cholinesterase activity in subjects with the genotypically normal enzyme. Anesthesiology 53:517-520, 1980.)*

Дибукаиновое число и активность атипичной бутирилхолинэстеразы

Длительность блокады сукцинилхолином может быть значительно увеличена у пациентов с генетически аномальной бутирилхолинэстеразой. Атипичная бутирилхолинэстраза была открыта Kalow и Genest[43], обнаружившими различия эффекта дибукаина. Дибукаин ингибирует нормальную бутирилхолинэстеразу намного в большей степени, чем атипичную. Этот эффект лег в основу теста дибукаинового числа. В стандартных условиях дибукаин ингибирует нормальный фермент на 80%, а атипичный на 20% (Табл. 29-1). В дальнейшем были идентифицированы другие генетические варианты бутирилхолинэстеразы, хотя наиболее важным является дибукаинустойчивый вариант фермента. Более подробно с этой проблемой можно ознакомиться в обзоре Jensen и Viby–Mogensen.[44]

Хотя дибукаиновый тест отражает генетическую картину пациента в отношении бутирилхолинэстеразы, но он не позволяет измерить ни концентрацию фермента в плазме, ни эффективность фермента по отношению к сукцинилхолину и мивакурию. Эти факторы определяются измерением активности фермента, которая зависит от генотипа.

Молекулярная биология бутирилхолинэстеразы хорошо изучена. Известна аминокислотная последовательность фермента, и идентифицированы ошибки кода, ответственные за генетические варианты.[44] Большинство вариантов обусловлено заменой одной аминокислоты или ошибкой последовательности в активной части фермента. Например, в случае атипичного дибукаинустойчивого (A) гена мутация находится в нуклеотиде 209, где гуанин заменен аденином. Эта генетическая ошибка приводит к замене глицина на аспарагиновую кислоту в 70 позиции фермента. В случае с фторидустойчивым (F) геном заменены две аминокислоты, а именно метионин на треонин в позиции 243 и валин на глицин в позиции 390. В Табл. 29-1 обобщены три известных генетических варианта бутирилхолинэстеразы: замена аминокислот в позиции 70 представлена как Asp ø Gly. Новые варианты генотипов бутирилхолинэстеразы продолжают обнаруживаться.[45]

Побочные эффекты

Влияние на кровообращение

Аритмии, вызываемые сукцинилхолином, многочисленны и разнообразны. Препарат стимулирует все холинергические рецепторы автономной нервной системы: никотиновые в симпатических и парасимпатических ганглиях[46] и мускариновые в синусовом узле. Отрицательные инотропный и хронотропный эффекты возможны даже при введении небольших доз. Эти эффекты можно уменьшить предварительным введением атропина. Большие дозы сукцинилхолина могут привести к положительным инотропному и хронотропному эффектам и тахикардии[47]. Основное клиническое проявление стимуляции автономной нервной системы – это развитие аритмий: синусовой брадикардии, узлового ритма и желудочковых аритмий. Клинические исследования описывают развитие аритмий в различных условиях при интенсивной стимуляции во время интубации трахеи. До конца не понятно, связаны ли нарушения ритма с действием только сукцинилхолина или в сочетании с дополнительной стимуляцией. В исследованиях *in vitro* с помощью ацетилхолиновых рецепторов подтипа $\alpha_3\beta_4$ ганглиев, помещенных на яйцеклетку Xenopus laevis (гладкая шпорцевая лягушка), подтверждают, что в клинической концентрации сукцинилхолин не влияет на рецепторы.[48] Только при повышении дозы сукцинилхолина ингибирование рецепторов становится заметным.[48] Значимость этих данных сложно экстраполировать на клиническую практику, поскольку данный метод (использование яйцеклетки Xenopus laevis) не отражает реальности.

Синусовая брадикардия. Механизм развития синусовой брадикардии заключается в стимуляции мускариновых рецепторов синусового узла. Это особенно проблематично у пациентов с повышенным тонусом вагуса, например, у детей, которым не вводился атропин. Синусовая брадикардия также отмечается и у взрослых и особенно часто после введения второй дозы сукцинилхолина, введенной через 5 *мин* после первой.[49] Брадикардию можно предотвратить использованием тиопентала, атропина, ганглиолитиков и недеполяризующих миорелаксантов.[50] Основанием для такого заключения является то, что прямое воздействие на миокард, повышенная стимуляция мускариновых рецепторов и ганглиев могут участвовать в развитии брадикардии. Повышенный риск развития брадикардии после введения повторной дозы может объясняться тем, что продукты гидролиза сукцинилхолина (сукцинилмонохолин и холин) могут повышать чувствительность сердца к последующим дозам.

Узловой ритм. Узловой ритм часто развивается после введения сукцинилхолина. Механизм заключается в повышенной стимуляции мускариновых рецепторов синусового узла, что приводит к угнетению синусового узла и позволяет атриовентрикулярному узлу выступать в роли пейсмейкера. Частота развития узлового ритма выше после введения повторных доз сукцинилхолина, однако этот эффект можно предотвратить предварительным введением тубокурарина.[50]

Желудочковые аритмии. В стабильном состоянии общей анестезии сукцинилхолин снижает порог желудочковых катехоламин-индуцированных аритмий у обезьян и собак. Концентрация циркулирующих катехоламинов повышается четырехкратно, а концентрация калия трехкратно после использования сукцинилхолина у собак.[51] Подобное повышение уровня катехоламинов после введения сукцинилхолина отмечается и у людей.[52] Другие стимулы, такие как интубация трахеи, гипоксия, гиперкапния, операция могут усиливать эффект сукцинилхо-

Табл. 29-1 Взаимосвязь между дибукаиновым числом и длительностью действия сукцинилхолина или мивакурия

Тип бутирилхолинэстеразы	Генотип	Частота	Дибукаиновое число*	Ответ на сукцинилхолин или мивакурий
Гомозиготная типичная	$E_1^uE_1^u$	Норма	70-80	Обычный
Гетерозиготная атипичная	$E_1^uE_1^a$	1/480	50-60	Продленный на 50-100%
Гомозиготная атипичная	$E_1^aE_1^a$	1/3200	20-30	Длительный, до 4-8 *ч*

*Дибукаиновое число отражает процент ингибированного фермента

лина. Следует также учитывать возможное влияние таких препаратов, как сердечные гликозиды, трициклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминоксидазы, экзогенные катехоламины, и анестетиков, таких как галотан и циклопропан, понижающих порог желудочковой эктопической активности и повышающих аритмогенный эффект катехоламинов. Запаздывающие сокращения желудочков могут появиться в результате выраженного замедления синусового и атриовентрикулярного узла после введения сукцинилхолина. Развитию желудочковых аритмий также способствует высвобождение калия из скелетной мускулатуры вследствие деполяризации.

Гиперкалиемия

Сукцинилхолин у здоровых в целом пациентов во время плановых оперативных вмешательств повышает концентрацию калия в плазме приблизительно на 0,5 *ммоль/л*[*]. Это повышение связано с деполяризацией, вызванной сукцинилхолином. При активации ацетилхолиновых каналов натрий устремляется внутрь, а калий из клетки. Это небольшое повышение уровня калия обычно хорошо переносится пациентами и в основном не вызывает аритмий.

Результаты нескольких первых исследований предполагали, что у пациентов с почечной недостаточностью гиперкалиемия в ответ на сукцинилхолин более выражена.[53] Тем не менее контролируемые исследования показали, что у таких пациентов ответ на сукцинилхолин не отличается от пациентов с нормальной функцией почек.[54] Можно утверждать, что у пациентов с почечной недостаточностью риск гиперкалиемии в ответ на сукцинилхолин выше, хотя данных, подтверждающих это, недостаточно.[53,54]

Выраженная гиперкалиемия может развиться в ответ на введение сукцинилхолина у пациентов в состоянии гиповолемии и ацидоза.[55] В эксперименте на кроликах сочетание гиповолемии и ацидоза приводило к исходной гиперкалиемии и увеличению уровня калия в ответ на введение сукцинилхолина.[56] В этой ситуации источником калия является желудочно-кишечный тракт, а не мускулатура.[57] Пациентам с метаболическим ацидозом и гиповолемией перед назначением сукцинилхолина следует выполнить коррекцию ацидоза гипервентиляцией и бикарбонатом натрия. При выраженной гиперкалиемии следует применить гипервентиляцию, 1-2 *мг* хлорида кальция внутривенно, 1 *ммоль/кг* бикарбоната натрия, 10 единиц инсулина в сочетании с 50 *мл* 50% глюкозы у взрослых и 0,15 единиц инсулина на килограмм массы тела вместе с 1 *мл/кг* 50% глюкозы у детей.

Kohlschütter с колл.[58] обнаружили, что у четырех из девяти больных с тяжелой абдоминальной инфекцией при введении сукцинилхолина уровень калия повышался на 3,1 *ммоль/л*. Исследователи считают, что у больных с интраабдоминальной инфекцией, длящейся дольше 1 недели, следует предусмотреть возможность гиперкалиемии в ответ на введение сукцинилхолина.

Stevenson и Birch[59] описали один случай выраженной гиперкалиемии в ответ на введение сукцинилхолина у больного с закрытой черепно-мозговой травмой, но без периферических парезов.

При исследовании солдат, травмированных во время войны во Вьетнаме, Birch с колл.[60] обнаружили, что у 59 не было значимого повышения уровня калия в течение недели после повреждения, в то же время была отмечена гиперкалиемия в ответ на введение сукцинилхолина. Через три недели после повреждения у трех из этих пострадавших с особенно тяжелыми травмами отмечалась выраженная гиперкалиемия с повышением уровня калия больше чем на 3,6 *ммоль/л*, достаточным для развития остановки сердца. Birch и соавт.[60] обнаружили, что предварительное введение 6 *мг* тубокурарина предотвращает гиперкалиемию, вызванную сукцинилхолином. В отсутствие инфекции и дегенерации тканей у пациентов возможна гиперкалиемия как минимум в течение 60 дней после массивной травмы или до полного заживления поврежденных мышц.

Кроме того, у больных с любыми другими условиями для пролиферации ацетилхолиновых рецепторов вне нейромышечного соединения, таких как нейромышечные заболевания, вероятен гиперкалиемический ответ на введение сукцинилхолина. Реакция таких пациентов на миорелаксанты детально рассмотрена далее в этой главе. Эти состояния включают нарушения мозгового кровообращения, приводящие к геми- или параплегии, мышечные дистрофии и синдром Гийена–Барре (см. Гл. 37). Гиперкалиемия в ответ на введение сукцинилхолина может достигать уровня, приводящего к остановке кровообращения. Свежий обзор сукцинилхолин-индуцированной гиперкалиемии у больных с приобретенными заболеваниями сделан Martyn и Richtsfeld.[61]

Повышение внутриглазного давления

Сукцинилхолин обычно вызывает повышение внутриглазного давления (ВГД). Повышение ВГД появляется в течение минуты после введения, достигает пика к 2-4 минуте и снижается к 6 минуте.[62] Механизм повышения давления до конца не ясен, но известно, что он включает сокращение тоничных мышечных волокон или временное расширение хориоидальных сосудов, или оба механизма. Сообщалось, что подъязычное введение нифедипина снижало внутриглазную гипертензию в ответ на сукцинилхолин, что подтверждает сосудистый механизм.[63] Несмотря на повышение ВГД, использование сукцинилхолина не противопоказано, если не вскрыта передняя камера глаза. Хотя Meyers с колл.[64] не смогли подтвердить эффективность прекураризации для снижения эффекта внутриглазной гипертензии в ответ на введение сукцинилхолина, многие исследователи отметили, что предварительное введение небольших доз недеполяризующих миорелаксантов (таких как 3 *мг* тубокурарина или 1 *мг* панкурония) сможет предотвратить повышение ВГД.[65] Кроме того, Libonati с колл.[66] описали анестезии у 73 пациентов с проникающими повреждениями глаз, которые получали сукцинилхолин; не было отмечено потери содержимого глазного яблока. Таким образом, несмотря на потенциальные проблемы, описанные Meyers и колл.,[64] Libonati и соавт. [66] обнаружили, что применение сукцинилхолина при проникающих ранениях глаза после прекураризации недеполяризующими миорелаксантами и при тщательно контролируемой быстрой последовательной индукции анестезии является приемлемой методикой. Сукцинилхолин – всего лишь один из множества факторов, таких как интубация трахеи и реакция на эндотрахеальную трубку, которые могут приводить к повышению ВГД.[64] Первичное значение имеет адекватная анестезия и отсутствие напряжения и кашля пациента. Благодаря тому, что стали доступны недеполяризующие миорелаксанты с быстрым началом действия, применение анестетиков, позволяющих обеспечить интубацию трахеи без сукцинилхолина, необязательно. Наконец, если по ходу операции на глазах анестезия становится поверхностной,

* В оригинале опечатка – 0,5 *мЭкв/дл*, что при пересчете дает 5 *ммоль/л (Прим. пер.)*

не стоит использовать сукцинилхолин для иммобилизации пациента. Скорее следует попросить хирурга прерваться и углубить анестезию. При необходимости глубина нейромышечного блока может быть увеличена недеполяризующими миорелаксантами.

Повышение внутрижелудочного давления

По сравнению со скорее постепенным повышением ВГД механизм повышения внутрижелудочного давления (ВЖД) в ответ на введение сукцинилхолина немного иной. Повышение ВЖД предположительно вызвано фасцикуляциями мышц брюшной стенки. Это неудивительно, поскольку координированные сокращения мышц (например, при подъеме прямых ног) может вызывать повышение ВЖД до 120 *см* H_2O. В дополнение к мышечным фасцикуляциям ацетилхолино-подобный эффект сукцинилхолина может частично приводить к повышению ВЖД. Greenan[67] отметил последовательное повышение ВЖД на 4-7 *см* H_2O при прямой стимуляции вагуса.

Miller и Way[68] обнаружили, что у 11 из 30 больных не было повышения ВЖД на сукцинилхолин, но у 5 отмечалось повышение более чем на 30 *см* H_2O. Повышение ВЖД в ответ на сукцинилхолин, по-видимому, связано с интенсивностью фасцикуляций мышц брюшной стенки. Соответственно, когда фасцикуляции предотвращались предварительным введением недеполяризующих миорелаксантов, не отмечалось повышения ВЖД.

Достаточно ли повышения ВЖД после введения сукцинилхолина для того, чтобы привести к несостоятельности гастроэзофагеального соединения? В основном, требуется повышение ВЖД выше 28 *см* H_2O, чтобы преодолеть сопротивление гастроэзофагеального перехода. Однако, когда угол перехода пищевода в желудок изменен, что может иметь место при беременности, напряженном асците, кишечной непроходимости или диафрагмальной грыже, ВЖД, необходимое для преодоления сопротивления гастроэзофагеального соединения, часто составляет менее 15 *см* H_2O.[68] В таких условиях вполне возможна регургитация желудочного содержимого после введения сукцинилхолина, и должны быть предприняты меры предосторожности для предотвращения фасцикуляций. Интубация трахеи облегчается применением недеполяризующих миорелаксантов или сукцинилхолином с предварительным введением небольшой дозы недеполяризующего миорелаксанта.

По всей видимости, сукцинилхолин не повышает заметно ВЖД у младенцев и детей, что может быть связано с минимальными фасцикуляциями или их отсутствием в ответ на сукцинилхолин у пациентов этой возрастной группы.[69]

Повышение внутричерепного давления

Сукцинилхолин может повышать внутричерепное давление.[70] Механизм и клиническая значимость этого преходящего повышения неизвестны, но роста внутричерепного давления не отмечается после предварительного введения недеполяризующих миорелаксантов.[70]

Миалгии

Частота мышечных болей после применения сукцинилхолина варьирует от 0,2% до 89%.[71] Наиболее часто они встречаются после небольших вмешательств, особенно среди женщин и в амбулаторной практике.[72] Waters и Mapleson[72] предположили, что боль вторична к повреждению мышц, вызванному асинхронным сокращением соседних мышечных волокон непосредственно перед развитием блока. То, что происходит повреждение мышц, подтверждается миоглобинемией и повышением концентрации в плазме креатинкиназы после применения сукцинилхолина.[73] Предварительное введение небольшой дозы недеполяризующего миорелаксанта отчетливо предотвращает развитие фасцикуляций. Однако эффективность прекураризации для предупреждения мышечных болей спорна. Хотя некоторые авторы утверждают, что прекураризация недеполяризующими миорелаксантами неэффективна,[71] другие считают, что боль все же уменьшается.[73] Предварительное использование ингибиторов простагландина (например, лизина ацетилсалицилат) эффективно для снижения частоты миалгий после сукцинилхолина.[74] Это подтверждает возможную роль простагландинов и циклооксигеназ в развитии сукцинилхолин-индуцированных миалгий. Другие исследователи обнаружили, что миалгии после амбулаторных операций появляются даже без использования сукцинилхолина.[75]

Спазм жевательной мускулатуры

Повышение тонуса жевательной мускулатуры в ответ на сукцинилхолин встречается часто среди взрослых[76] и детей.[77] Meakin с соавт.[77] предположили, что высокая частота спазма у детей может быть обусловлена неадекватной дозой сукцинилхолина. По всей вероятности, это повышение тонуса обусловлено избыточной реакцией в нейромышечном соединении и не может быть использовано для постановки диагноза злокачественной гипертермии. Хотя повышение тонуса жевательной мускулатуры может быть ранним признаком злокачественной гипертермии, оно необязательно связано с этим синдромом.[78] На данный момент не существует показаний для смены анестетика на тот, который не потенцирует развития злокачественной гипертермии, в случае развития изолированного спазма жевательных мышц.[79]

Клиническое применение

Несмотря на множество побочных эффектов, сукцинилхолин по-прежнему широко применяется. Его популярность, вероятно, связана с быстрым началом действия, хорошей глубиной блока и короткой продолжительностью действия. Хотя он, может быть, применяется намного реже, чем раньше при рутинной интубации трахеи, он остается препаратом выбора для быстрой последовательной индукции анестезии. При сравнении условий для интубации после введения 1 *мг/кг* сукцинилхолина с условиями после 0,1 *мг/кг* векурония или 0,1 *мг/кг* панкурония на 30 секунде после введения миорелаксантов и через каждые 30 *с* вплоть до 120 секунды интубация могла быть выполнена на 30 секунде у всех пациентов после сукцинилхолина в отличие от других миорелаксантов.[80] Более того, до 90 секунды условия для интубации были лучше при использовании сукцинилхолина, чем любого другого миорелаксанта. Хотя доза сукцинилхолина 1 *мг/кг* давно рекомендуется для выполнения интубации трахеи в течение 60 *с*, недавние исследования показали, что доза сукцинилхолина 0,5-0,6 *мг/кг* должна обеспечить адекватные условия для интубации трахеи через 60 *с*.[81] Снижение дозы с 1 *мг/кг* до 0,6 *мг/кг* снижало частоту десатурации крови с 85% до 65%, но не сокращало время восстановления сокращений диафрагмы.[82] Однако у значительной части пациентов сохранялся риск трудной интубации и вентиляции независимо от применения сукцинилхолина или его дозы.[82]

Табл. 29-2 Клинические характеристики 1-й и 2-й фаз нейромышечного блока во время инфузии сукцинилхолина

Характеристики	Фаза 1	Переход	Фаза 2
Тетаническая стимуляция	Нет затухания	Слабое затухание	Затухание
Посттетаническое облегчение	Нет	Слабое	Есть
TOF затухание	Нет	Умеренное затухание	Заметное затухание
TOF соотношение	>0,7	0,4-0,7	<0,4
Эдрофоний	Увеличение	Небольшой эффект	Антагонизм
Восстановление	Быстрое	Замедленное	Чаще продленное
Необходимая доза (*мг/кг*)*	2-3	4-5	>6
Тахифилаксия	Нет	Есть	Есть

По материалам Lee C, Katz RL: Neuromuscular pharmacology. A clinical update and commentary. Br J Anaesth 52:173-188, 1980

*Общая доза сукцинилхолина в результате инфузии на фоне анестезии закисью азота и внутривенных анестетиков. Доза, требуемая для формирования 2 фазы блока, меньше при использовании мощных ингаляционных анестетиков, таких как изофлуран

Небольшая доза недеполяризующего миорелаксанта обычно назначается за 2 *мин* до введения сукцинилхолина. Эта доза недеполяризующего миорелаксанта ослабляет любое повышение ВЖД и ВЧД и снижает частоту фасцикуляций в ответ на сукцинилхолин. Предварительное введение недеполяризующего миорелаксанта приводит к относительной устойчивости мышц к сукцинилхолину, поэтому дозу сукцинилхолина следует увеличить на 50%.[83] Применение прекураризации недеполяризующими миорелаксантами может также замедлить начало действия сукцинилхолина и создать менее хорошие условия для интубации.[73]

Обычно после введения сукцинилхолина для интубации трахеи для поддержания нейромышечного блока применяются недеполяризующие миорелаксанты. Сукцинилхолин, введенный первым, может усилить нейромышечный блок вводимых позже недеполяризующих миорелаксантов.[84-86] Однако влияние на продолжительность действия различно. Сукцинилхолин не влияет на длительность действия панкурония, пипекурония или мивакурия,[86,87] но увеличивает длительность действия атракурия и рокурония.[84,85] Причины этих различий до конца не известны.

Изменения характеристик нейромышечной блокады при длительном введении сукцинилхолина отражены в обзоре Lee и Katz[88] и представлены в Табл. 29-2. Изменения при TOF-стимуляции безопасны и полезны для определения перехода от первой фазы блока ко второй. Первая фаза блока имеет все характеристики деполяризующего блока, как описано ранее в разделе мониторинга. Вторая фаза блока имеет характеристики недеполяризующего блока. При использовании больших доз сукцинилхолина природа блока меняется с деполяризующего на недеполяризующий. Очевидно, что и доза, и продолжительность применения играют важную роль, хотя их относительный вклад до конца не установлен. С практической точки зрения, если введение сукцинилхолина прекращается после появления признаков затухания при стимуляции TOF, следует ожидать быстрого восстановления нормальной нейромышечной функции. Кроме того, решения об использовании антагонизма во 2-ю фазу блока всегда были спорными. Однако, если TOF менее 40%, введение эдрофония или неостигмина должно привести к быстрому антагонизму. Ramsey с колл.[89] рекомендовали, что эдрофоний или неостигмин для устранения 2-й фазы блока должны применяться после того, как спонтанное восстановление ответа на стимуляцию наблюдается в течение 20-30 *мин* и достигает плато с последующим медленным восстановлением. Они отметили, что в этой ситуации эдрофоний и неостигмин неизменно вызывают резкое ускорение восстановления TOF до нормальных значений.[89] В любом случае нейромышечный мониторинг с помощью TOF поможет избежать передозировки сукцинилхолина, определить развитие 2-й фазы блока, наблюдать восстановление и оценить эффект эдрофония или неостигмина.

Недавнее исследование показало, что посттетаническое облегчение и затухание в ответ на TOF и тетаническую стимуляцию могут характеризовать нейромышечный блок после болюсного введения различных доз сукцинилхолина.[25] Кажется, что некоторые признаки 2-й фазы блока появляются после начальной дозы сукцинилхолина (т.е. 0,3 *мг/кг*).[25]

Взаимодействие с антихолинэстеразными препаратами

Еще одно взаимодействие с сукцинилхолином касается неостигмина и пиридостигмина. Например, после того как тубокурарин применялся во время длительного абдоминального вмешательства и нейромышечный блок был прекращен неостигмином, хирург объявляет, что еще 15 *мин* ему требуются для удаления забытой салфетки. Сукцинилхолин не стоит применять для возобновления миорелаксации, поскольку блок может длиться до 60 *мин*, если сукцинилхолин введен вскоре после неостигмина. Sunew и Hicks[36] обнаружили, что длительность эффекта сукцинилхолина (1 *мг/кг*) увеличивалась с 11 до 35 *мин*, если сукцинилхолин применялся через 5 *мин* после неостигмина (5 *мг*). Это может быть частично объяснено угнетением бутирилхолинэстеразы неостигмином и в меньшей степени пиридостигмином. Через 90 *мин* после введения неостигмина активность бутирилхолинэстеразы восстанавливается меньше чем на 50% от исходного значения.

Недеполяризующие миорелаксанты

Применение недеполяризующих миорелаксантов во время анестезии ведет свою историю от отравленных кураре стрел южноамериканских индейцев. Некоторые недеполяризующие миорелаксанты все еще выделяют из природных источников. Например, несмотря на то, что d-тубокурарин мог быть синтезирован, дешевле выделять его из лозы *Chondodendron tomentosum.* Также промежуточные продукты метокурина и алкурония, являющихся полусинтетическими, получают из *Chondodendron* и *Strychnos toxifera.* Малуетин, первый стероидный недеполяризующий миорелаксант, был изначально выделен из *Malouetia bequaertiana,* которая произрастает в джунглях Демократической Респу-

Табл. 29-3 Классификация недеполяризующих миорелаксантов в зависимости от длительности действия (время до достижения амплитуды T1 =25% от исходного) после введения двух ED_{95}

	Клиническая длительность действия			
Класс миорелаксанта	**Длительные (>50 *мин*)**	**Средней длительности (20-50 *мин*)**	**Короткие (15-20 *мин*)**	**Ультра-короткие (<10-12 *мин*)**
Стероидные	Панкуроний Пипекуроний	Векуроний Рокуроний		
Бензилизохинолиновые	d-тубокурарин Метокурий Доксакурий	Атракурий Цисатракурий	Мивакурий	
Другие				
Асимметричные смешанно-ониевые хлорофумараты				Гантакурий
Фенольные эфиры	Галламин			
Диаллильные производные токсиферина	Алкуроний			

Большинство недеполяризующих миорелаксантов являются бисчетвертичными аммониевыми соединениями. d-тубокурарин, векуроний, рокуроний и рапакуроний являются моночетвертичными, а галламин – трисчетвертичным соединением

блики Конго в центральной Африке. Панкуроний, векуроний, пипекуроний, рокуроний, рапакуроний, атракурий, доксакурий, мивакурий, цисатракурий, гантакурий и галламин являются полностью синтетическими.

Доступные в настоящее время недеполяризующие миорелаксанты могут быть классифицированы по химической структуре (стероидные, бензилизохинолиновые или другие соединения) или по времени начала или длительности действия (длительного, среднего и короткого действия) эквипотентных доз (Табл. 29-3).

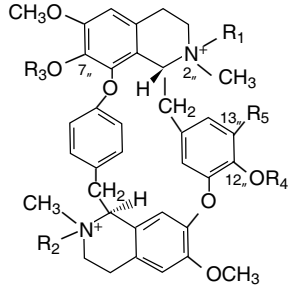
Взаимосвязь структуры и действия

Недеполяризующие миорелаксанты были классифицированы Bovet[27] как «пахикураре», или объемные молекулы, имеющие аминогруппы, включенные в жесткие структуры кольца. Две наиболее изученные группы синтетических недеполяризующих миорелаксантов – это аминостероидные (стероидные), у которых межониевое расстояние поддерживается скелетом андростана, и бензилизохинолиновые, у которых расстояние поддерживается линейными диэфирными цепями или, как в случае с кураре, бензиловыми эфирами. Подробно о взаимосвязях между структурой и эффектом см. у Lee.[90]

Бензилизохинолиновые соединения

Тубокурарин – миорелаксант, у которого аминогруппа представлена в виде двух бензил-замещенных тетрагидроизохинолиновых структур (Рис. 29-7). Четвертичная или третичная природа двух аминогрупп изначально была под сомнением, однако, с помощью ядерной магнитной резонансной спектроскопии и исследований с помощью метилирования-деметилирования, Everett с колл.[91] продемонстрировали, что тубокурарин содержит только три N-метильных группы. Одна аминогруппа четвертична (т.е. постоянно заряжена с четырьмя заместителями атомов азота), а другая третична (т.е. pH-зависимый заряд с тремя заместителями атомов азота). При физиологическом значении pH к третичному азоту присоединяется протон и делает его положительно заряженным (протонирование). Взаимоотношения структуры и эффекта бис-бензилизохинолинов (Рис. 29-7) описаны Waser[92] и Hill с колл.[93] следующим образом:

1. Атом азота встроен в систему изохинолинового кольца. Такая объемная молекула обладает скорее недеполяризующим, чем деполяризующим эффектом.
2. Межониевое расстояние (расстояние между заряженными аминогруппами) равно приблизительно 1,4 *нм*.
3. И ганглиоблокирующий, и гистаминовысвобождающий эффекты тубокурарина, вероятно, обусловлены наличием функции третичного амина.
4. При метилировании тубокурарина по третичному амину и гидроксильной группе получается метокурин, соединение с большей мощностью (в 2 раза у человека), но меньшим ганглиоблокирующим и гистаминовысвобождающим эффектом, чем тубокурарин (Рис. 29-7). Метокурин содержит три дополнительные метильные группы, одна из которых кватернирует третичный азот тубокурарина, две другие формируют метиловые эфиры



Циклический бензилизохинолин

Производные циклического бензилизохинолина

Название	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	1	1'
d-Тубокурарин	CH_3	H	H	H	H	S	R
Метокурин	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	H	S	R
Хондокурин	CH_3	CH_3	H	H	H	S	R

R и S представляют стереохимическую конфигурацию вокруг обозначенного атома углерода

Рис. 29-7 Химическая структура d-тубокурарина, метокурина и хондокурина

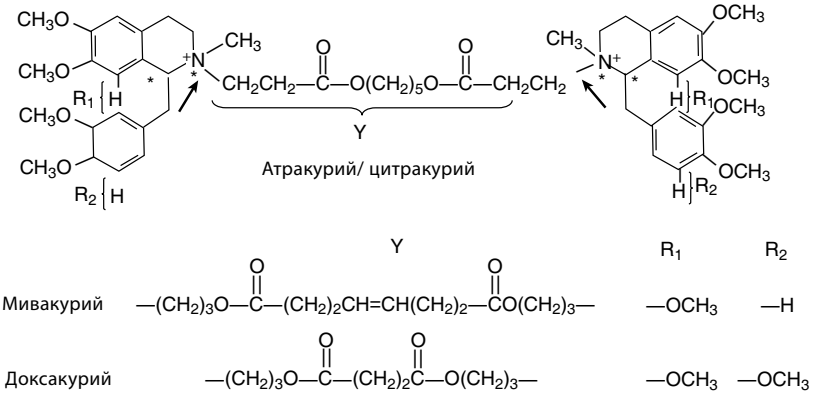


Рис. 29-8 Химическая структура атракурия, цисатракурия, мивакурия и доксакурия. *Звездочкой* указаны центры хиральности, *стрелкой* – места расщепления при элиминации Хофманна

в фенольных гидроксильных группах.

5. Бисчетвертичные соединения более мощные, чем их моночетвертичные аналоги. Бисчетвертичный аналог тубокурарина хондрокурин более чем в два раза мощнее тубокурарина (Рис. 29-7).
6. Замещение метильных групп четвертичного азота более объемными группами приводит к уменьшению как мощности, так и длительности действия.

Атракурий – бис-бензилтетрагидроизохинолин с изохинолиновыми атомами азота, соединенными с помощью диэфирной углеводной цепи (Рис. 29-8). Наличие (двойное) двухуглеводного разделения между четвертичными азотами и эфирного карбонила обеспечивает основу для реакции элиминации Хофманна.[94] Более того, он может подвергаться эфирному гидролизу. При элиминации Хофманна четвертичная аммониевая группа превращается в третичный амин путем расщепления связи азот-углерод. Это pH- и температурно-зависимая реакция, при которой больший pH и температура способствуют элиминации. Фактическая структура четвертичных центров представляет собой фрагмент лауданозина, как в метокурине. Атракурий имеет четыре хиральных центра, в каждом из которых на смежных хиральных углеродах по две аминогруппы. Применяемый препарат содержит 10 изомеров.[94] Эти изомеры разделены на три изомерные геометрические группы: цис-цис, цис-транс и транс-транс, в зависимости от их конфигурации вокруг тетрагидроизохинолинового кольца.[94] Соотношение цис-цис, цис-транс и транс-транс изомеров приблизительно 10:6:1, что соответствует 50-55% цис-цис, 35-38% цис-транс и 6-7% транс-транс изомеров.

Цисатракурий – это 1R цис – 1'R цис изомер атракурия, и он составляет около 15% по весу от применяемой смеси атракурия, но более чем 50% по мощности и эффекту (Рис. 29-8). R обозначает абсолютное стереохимическое положение бензилтетрагидроизохинолинового кольца, а цис представляет относительную геометрию объемных диметокси и 2-алкиэфирной групп в положении C(1) и N(1) соответственно.[95,96] Цисатракурий метаболизируется элиминацией Хофманна. Он приблизительно в четыре раза мощнее атракурия, но в отличие от него не вызывает гистаминолиберацию в клинических дозах.[95,97] Это отражает то, что эффект гистаминолиберации может быть стереоспецифическим.[95,98] Цисатракурий – второй из бензилизохинолинов (после доксакурия), в значительной степени лишенный этого побочного эффекта.

Мивакурий отличается от атракурия наличием дополнительной метилированной фенольной группы (Рис. 29-8). При сравнении с другими бензилизохинолиновыми миорелаксантами межониевая цепь мивакурия длиннее (16 атомов).[93] Мивакурий состоит из смеси трех стереоизомеров.[99] Два наиболее активных – это транс-транс и цис-транс изомеры (57% и 37% от массы соответственно), при этом эквипотентны, и цис-цис изомер (6% от массы), имеющий только 10% от мощности других изомеров при исследованиях на кошках и обезьянах.[99] Мивакурий метаболизируется бутирилхолинэстеразой до дикарбоновой кислоты со скоростью 70%-88% от скорости метаболизма сукцинилхолина до моноэфира.[9]

Доксакурий – бисчетвертичный бензилизохинолиновый диэфир янтарной кислоты (Рис. 29-8). Межониевая цепь короче, чем у атракурия и мивакурия. Lee[90] отметил, что число метоксильных групп в голове бензилизохинолинов увеличивается от четырех (атракурий) и пяти (мивакурий) до шести (доксакурий).[93] Это увеличение связано увеличением мощности и уменьшением способности высвобождать гистамин.[90,93]

Стероидные миорелаксанты

В стероидных соединениях, вероятно, обязательно, чтобы один из двух атомов азота в молекуле был кватернизован. Считается, что присутствие ацетильного эфира (фрагмента, похожего на ацетилхолин) облегчает взаимодействие с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами постсинаптической мембраны.

Панкуроний характеризуется наличием двух ацетильных эфирных групп в кольцах A и D стероидной молекулы. Панкуроний – мощный миорелаксант с ваголитическим и ингибирующим бутирилхолинэстеразу эффектом (Рис. 29-9).[100] Деацетилирование 3-OH и 17-OH групп снижает мощность.[101]

Векуроний – N-деметилированное производное панкурония, в котором 2-пиперидин не метилирован (т.е. векуронию не хватает N-метильной группы в положении 2) (Рис. 29-9).[7] При физиологических значениях pH третичный амин в большей степени протонирован, чем у тубокурарина. Небольшая модификация молекулы панкурония приводит к (1) небольшому изменению мощности, (2) заметному снижению ваголитического эффекта, (3) нестабильности в растворе, которая объясняет меньшую, чем у панкурония, продолжительность действия векурония, (4) повышенную растворимость в жирах, что приводит к большей билиарной элиминации векурония, чем панкурония.[93]

Панкуроний и векуроний очень похожи по структуре, но векуроний получают в виде лиофилизированного порошка. Векуроний распадается путем гидролиза ацетильного эфира в одном или в обоих положениях C3 и C17. Гидролиз в положении C3 – первичный продукт расщепления. Ацетат в положении 3 в большей степени предраспо-

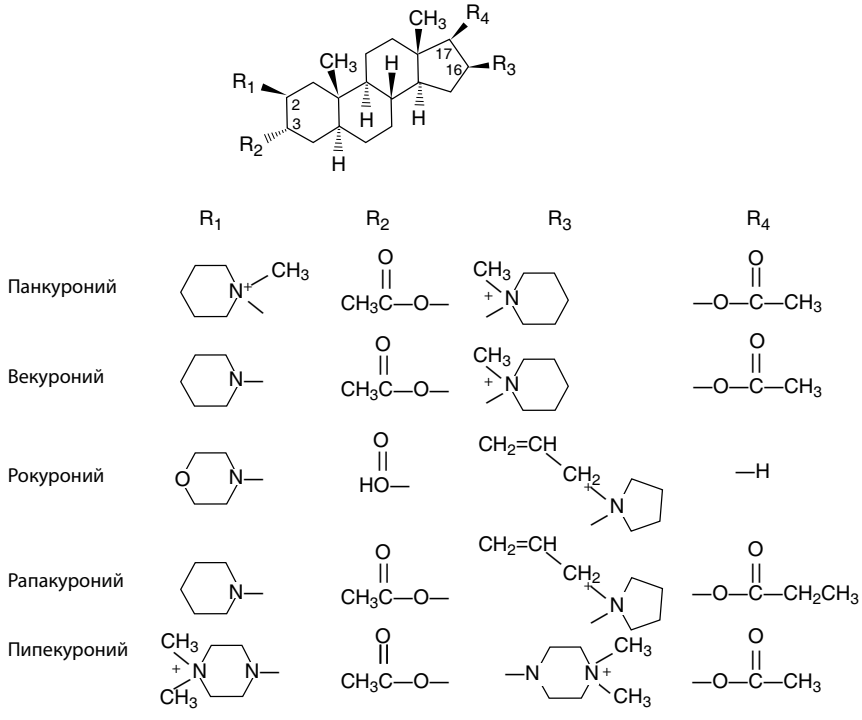


Рис. 29-9 Химическая структура различных недеполяризующих миорелаксантов

ложен к гидролизу в водном растворе. Векуроний – менее стабильный раствор из-за группового эффекта прилегающего пиперидина в положении 2, что облегчает гидролиз 3-ацетата. Поэтому векуроний не может быть получен в виде готового к употреблению раствора с достаточным сроком годности, даже в буферном растворе. В молекуле панкурония 2-пиперидин кватернизирован и в дальнейшем не ощелачивается. Таким образом, он не катализирует гидролиз 3-ацетата.

Пипекуроний, подобно панкуронию, – бисчетвертичное соединение. Пипекуроний имеет пиперазиновые кольца, присоединенные к A и D кольцам стероидной молекулы, в то время как панкуроний имеет пиперидиновые кольца (Рис. 29-9).[93] Пипекуроний – замена панкурония, без ваголитического эффекта. Изменения четвертичных групп, при которых четвертичный атом азота помещается в дистальном (4 позиция) направлении 2,16-β-замещающих групп, уменьшает ваголитический эффект. В результате у пипекурония в 10 раз менее выражен ваголитический эффект, чем у панкурония.

У рокурония нет ацетильного эфира, который имеется в стероидных ядрах панкурония и векурония в кольце A (Рис. 29-9). Включение цикличного заместителя вместо пиперидина в положении 2 и 16 приводит образованию соединения с быстрым началом действия.[102] Метильная группа, присоединенная к четвертичному азоту у векурония и панкурония, заменяется аллильной группой у рокурония. В результате рокуроний в 6 и в 10 раз менее мощный, чем векуроний и панкуроний соответственно.[102-104] Замена ацетильного эфира, присоединенного к кольцу A, на гидроксильную группу сделала возможным получить рокуроний в виде стабильного раствора. При комнатной температуре рокуроний стабилен только в течение 60 дней, в то время как панкуроний стабилен на протяжении 6 месяцев. Причина различий во времени годности растворов в том, что рокуроний проходит окончательную стерилизацию на производстве, а панкуроний – нет. Окончательная стерилизация приводит к некоторой степени деградации препарата.

Асимметричные смешанно-ониевые хлорофумараты

Гантакурий (Рис. 29-10) представляет новый класс недеполяризующих миорелаксантов, называемых асимметричными смешанно-ониевыми хлорофумаратами. Наличие трех метильных групп между атомами четвертичного азота и кислорода на каждом конце углеводной цепи делает это похожее на мивакурий соединение не подверженным элиминации Хофманна.[105] Длительность действия гантакурия очень короткая у человека и разных животных. При исследовании на добровольцах ED_{95} была оценена как 0,19 *мг/кг*.[106] Картина нейромышечного блока очень похожа на действие сукцинилхолина. Время достижения 90% блока составляет 1,3-2,1 *мин*, в зависимости от дозы. Длительность действия – от 4,7 до 10,1 *мин* и увеличивается с увеличением дозы. Спонтанное восстановление до TOF 90% происходит в течение 12-15 *мин* после введения в дозе 0,54 *мг/кг* ($3xED_{95}$). Восстановление ускоряется эдрофонием. Преходящие сердечно-сосудистые побочные эффекты наблюдались при использовании в дозах, превышающих три ED_{95}, и предположительно были связаны с гистаминолиберацией.[106]

Производные фенольных эфиров

Галламин – трисчетвертичное соединение (Рис. 29-11). Его выраженный ваголитический эффект обусловлен наличием трех положительно заряженных атомов азота. Галламин был синтезирован Bovet[27] в результате обширного исследования связи структуры и эффекта, что позволило развить концепцию «пахикураре» и «лептокураре». Сукцинилхолин также был разработан в ходе этой работы, за которую Bovet получил Нобелевскую премию.

Диаллильные производные токсиферина

Открытый в 1964 г. алкуроний – длительно действующий миорелаксант, являющийся диаллильным производным

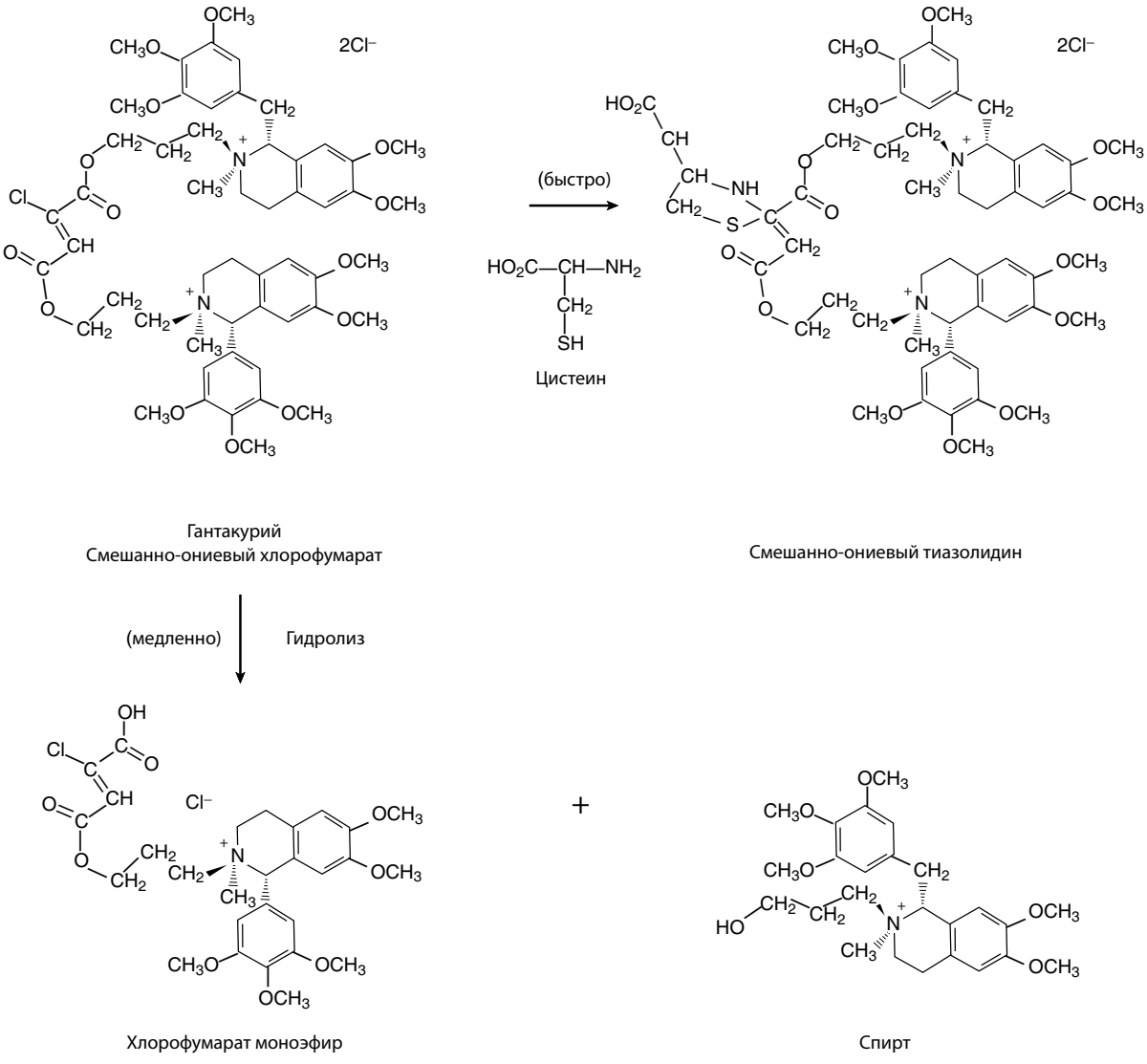


Рис. 29-10 Химическая структура гантакурия (смешанно-ониевого хлорофумарата). В крови человека существует два пути деактивации, и оба без участия ферментов: (1) быстрое формирование неактивного соединения с цистеином с заменой им хлора и (2) медленный гидролиз прилегающей к хлору эфирной связи с образованием моноэфира хлорофумарата и спирта. *(Из Boros EE, Samano V, Ray JA, et al: Neuromuscular blocking activity and therapeutic potential of mixed-tetrahydroisoquinolinium halofumarates and halosuccinates in rhesus monkeys. J Med Chem 46:2502-2515, 2003.)*

токсиферина (Рис. 29-12). Позже он был выделен из *Strychnos toxifera*. Преимуществом алкурония в момент его открытия было относительное отсутствие побочных эффектов. Он обладал слабым ваголитическим эффектом и выделялся в неизмененном виде через почки и в незначительной доле с желчью.

Мощность недеполяризующих миорелаксантов

Мощность лекарственных препаратов в основном выражается зависимостью доза-эффект. Доза миорелаксанта, необходимая для того, чтобы вызвать эффект (например, 50%, 90% или 95% снижение силы ответа на стимуляцию, представляемое как ED_{50}, ED_{90} и ED_{95}, соответственно) принимается за меру его мощности.[9,11,103,107-117] Миорелаксанты имеют различную мощность, как показано в Табл. 29-4 и Рис. 29-13. О факторах, влияющих на мощность миорелаксантов, см. в разделе о взаимодействии препаратов в этой главе. Зависимость доза-эффект для недеполяризующих миорелаксантов имеет S-образную форму (Рис. 29-13) и была получена различными путями. Простейший метод – выполнение линейной регрессии приблизительно прямой части полулогарифмического участка кривой между 25% и 75% блокадой. При других способах кривая может быть подвергнута вероятностной (пробит-) или логистической (логит-) трансформации для приведения ее к прямой на всем протяжении или с помощью нелинейной регрессии с использованием S-образной модели по формуле

$$\text{Эффект}\,(e) = .\backslash F\left(\text{доза}_e{}^{\gamma}, \text{доза}_e{}^{\gamma} + \text{доза}_{e50}{}^{\gamma}\right)$$

Она может применяться для исходных данных.[119] Разработаны более сложные модели связи концентрации миорелаксантов в нейромышечном соединении с их фармакологическими эффектами, которые обсуждаются ниже.[120,121]

Фармакокинетика и фармакодинамика

По определению Wright[122] фармакокинетика и фармакодинамика – это «эмпирическая математическая модель (модели) … которая описывает эффект препарата

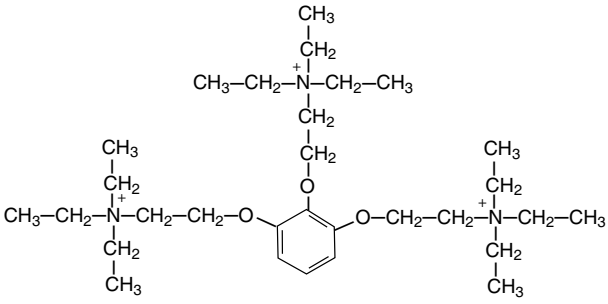


Рис. 29-11 Химическая структура галламина, трисчетвертичного эфира галловой кислоты. Галламин – единственное доступное трисчетвертичное соединение. Его выраженный ваголитический эффект, вероятно, связан с трисчетвертичной структурой

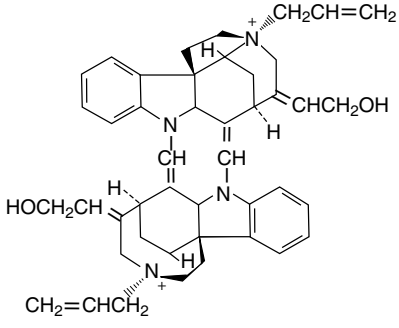


Рис. 29-12 Химическая структура алкурония, полусинтетического диаллильного производного токсиферина. Кватернизация аллильных групп снижает их активность на коэффициент от 3 до 5

во времени после его введения». В фармакокинетической модели концепция «камеры» (компартмента) представляет различные органы или ткани (или и то, и другое), объединенные вместе на основании степени их кровоснабжения (высокое или низкое). После поступления миорелаксанта в кровоток его концентрация в плазме сначала снижается быстро, а потом медленно (Рис. 29-14). Форма этой кривой определяется процессами распределения и элиминации. Классически эта кривая разделяется на первичную (распределение) и конечную (элиминация) фазы. Эта кривая может быть представлена математически двухэкспоненциальным или трехэкспоненциальным уравнением в виде

Концентрация (в момент времени t)

$$= Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}\left(+Pe^{-\pi t}\right)$$

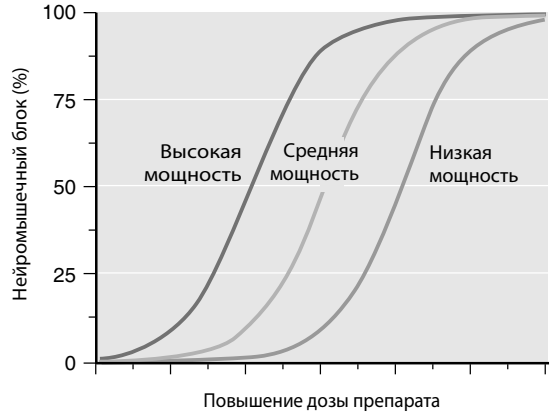


Рис. 29-13 Схематичное представление полулогарифмической кривой зависимости дозы миорелаксанта и нейромышечной блокады. Препарат с высокой мощностью – доксакурий, со средней – атракурий, с низкой – галламин. На рисунке видно, что относительная мощность миорелаксантов охватывает диапазон около двух порядков

Эти мультиэкспоненциальные уравнения отражают концепцию распределения между двумя или тремя камерами.

На Рис. 29-15 показана классическая модель, в которой внутривенно введенный препарат поступает в центральную камеру V_1 и распределяется и удаляется только из этой камеры. Препарат распределяется быстро из центральной камеры, которая включает объем плазмы и органы элиминации; в отношении миорелаксантов органами элиминации являются почки и печень. Коэффициент «k» – константа скорости перемещения препарата между камерами. Периферические камеры (одна или две, представленные в виде объемов V_2 и V_3) могут рассматриваться как ткани. Камера «эффект», которая будет рассмотрена позже, – это нейромышечное соединение. Для осуществления расчетов она представлена в виде бесконечно малого объема и, таким образом, не учитывается в распределении препаратов. Поступление и элиминация препаратов – процессы однонаправленные, а распределение – двунаправленный.

Изначально концентрация препарата в центральной камере (т.е. плазменная концентрация) будет превышать концентрацию в периферической камере (т.е. тканевая концентрация), и препарат будет перемещаться в ткани. Позже, когда содержание препарата в плазме снижается, она становится меньше концентрации в тканях, и направление перемещения препарата теперь – из тканей в плазму.

Табл. 29-4 Зависимость доза-эффект недеполяризующих миорелаксантов у человека

	ED_{50} (мг/кг)	ED_{90} (мг/кг)	ED_{95} (мг/кг)	Ссылки
Длительно действующие				
Панкуроний	0,036 (0,022-0,042)	0,056 (0,044-0,070)	0,067 (0,059-0,080)	103, 107
d-тубокурарин	0,23 (0,16-0,26)	0,41 (0,27-0,45)	0,48 (0,34-0,56)	107
Средней длительности				
Рокуроний	0,147 (0,069-0,220)	0,268 (0,200-0,419)	0,305 (0,257-0,521)	103, 108-110
Векуроний	0,027 (0,015-0,031)	0,042 (0,023-0,055)	0,043 (0,037-0,059)	107
Атракурий	0,12 (0,08-0,15)	0,18 (0,19-0,24)	0,21 (0,13-0,28)	107
Цисатракурий	0,026 (0,015-0,031)	—	0,04 (0,032-0,05)	11, 111, 112, 118
Короткие				
Мивакурий	0,039 (0,027-0,052)	—	0,067 (0,045-0,081)	9, 113-115
Ультракороткие				
Гантакурий	0,09	—	0,19	106

Данные представлены в виде медианы и диапазона значений. ED_{50}, ED_{90}, и ED_{95} – дозы препарата, которые вызывают, соответственно, снижение на 50%, 90% и 95% силы ответа по электромиограмме мышцы, приводящей большой палец кисти, после стимуляции локтевого нерва

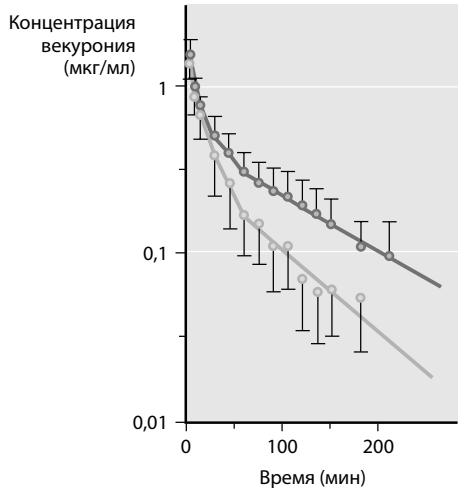


Рис. 29-14 Исчезновение векурония из плазмы после его однократного введения в дозе 0,2 *мг/кг* показано в виде полулогарифмической кривой средней концентрации во времени у пациента с нормальной функцией печени (*желтая кривая*) и у больного циррозом печени (*синяя кривая*). Отклонения на графике – стандартное отклонение. *(Из Lebrault C, Berger JL, D'Hollander AA, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium (ORG NC 45) in patients with cirrhosis. Anesthesiology 62:601-605, 1985)*

В целом, эта модель применима для всех миорелаксантов за исключением атракурия и цисатракурия, которые элиминируются путем расщепления в тканях.[123] Для упрощения последующее описание подразумевает наличие только одной периферической камеры.

Объем распределения – объем, в котором препарат распределяется, когда процессы распределения и элиминации находятся в равновесии. Элиминация представлена плазменным клиренсом, что обозначает объем плазмы, из которого необратимо или полностью удаляется препарат в единицу времени. Для большинства недеполяризующих миорелаксантов процесс распределения более быстрый, чем процесс элиминации, и изначальное быстрое снижение плазменной концентрации обусловлено первичным распределением в ткани. Исключением из этого правила является мивакурий, у которого настолько быстрый клиренс из-за метаболизма бутирилхолинэстеразой, что именно элиминация определяет изначальное снижение его плазменной концентрации.

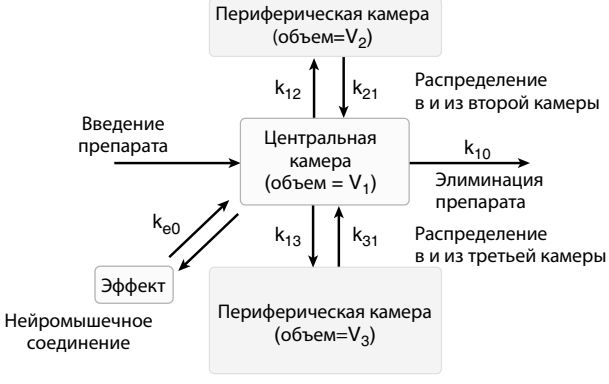


Рис. 29-15 Схематичное изображение препарата в различных камерах. Эти камеры являются лишь математической концепцией и не отражают реальные пространства. Камера «эффект» в данном случае – нейромышечное соединение; для облегчения расчетов она представлена в виде бесконечно малого объема. Коэффициент «k» – константа скорости перемещения препарата в направлении стрелки между теоретическими камерами. Более подробное описание в тексте

После первичного процесса распределения препарата в ткани плазменная концентрация снижается медленнее (окончательная фаза). Скорость снижения плазменной концентрации во время этой фазы часто выражается в виде периода полувыведения, которое равно натуральному логарифму 2, деленному на константу скорости снижения (т.е. наклон окончательной фазы). Во время окончательной фазы концентрация препарата в тканях превышает плазменную, и скорость снижения плазменной концентрации определяется двумя факторами: скоростью, при которой препарат может перемещаться обратно из тканей в плазму, и клиренсом препарата из плазмы. В классической теории миорелаксантов препарат может быстро перемещаться из тканей в плазму, и лимитирующей скорость является его элиминация из плазмы (т.е. клиренс). По этой причине окончательную часть кривой часто называют фазой элиминации, даже если распределение тканями и плазмой происходит постоянно. Объем распределения также может влиять на окончательную часть кривой: чем больше объем распределения, тем медленнее снижается концентрация в плазме.

Миорелаксанты являются полярными соединениями, и классически считается, что их объем распределения ограничен объемом внеклеточной жидкости, а именно 150-450 *мл/кг* (см. Табл. 29-13 и 29-14).[124] В этой модели распределения потенциальная скорость перемещения вещества из тканей в плазму превышает скорость его элиминации, и очищение плазмы (клиренс) является процессом, который ограничивает скорость снижения плазменной концентрации. Однако, имеются данные, что миорелаксанты распределяются более широко в тканях с низким кровотоком (например, в соединительной ткани),[125] и истинный объем распределения тубокурарина оценивается намного выше и составляет 3,4 *л/кг*, а его период полувыведения составляет 40 *ч* (ср. с данными в Табл. 29-13 и 29-14).[126] Благодаря тому, что скорость перемещения из таких тканей меньше плазменного клиренса – это становится фактором, лимитирующим скорость снижения плазменной концентрации. Эта фаза становится очевидной, только когда препарат вводится в течение нескольких дней или когда измерения осуществляются в течение 24-96 *ч* после введения препарата. При обычном применении миорелаксантов в операционной количество препарата, поступающее в эту камеру, не имеет клинического значения. В условиях, при которых клиренс миорелаксантов снижен, таких как заболевания почек и печени, окончательная часть кривой «плазменная концентрация – время» существенно меняется (Рис. 29-14).[127] Скорость снижения плазменной концентрации уменьшается, и восстановление нейромышечной передачи потенциально задерживается.[127] В условиях, связанных с повышенным объемом распределения, таких как заболевания почек и печени, изначальная концентрация препарата в плазме может быть ниже, чем при нормальной функции этих органов: чем больше объем распределения, тем меньше концентрация препарата, тогда как общее количество препарата должно быть больше (Рис. 29-16). Снижение связывания с белками приводит к увеличению объема распределения, но поскольку степень связывания миорелаксантов с белками низкая, это оказывает минимальное влияние на их распределение.[128]

Восстановление нейромышечной функции происходит при снижении плазменной концентрации, и бóльшая часть этого снижения осуществляется за счет распределения. Таким образом, процессы, которые первично нарушают элиминацию препаратов, таких как почечная недостаточность, могут быть не связаны с увеличением длительности нейромышечной блокадой.[129,130] Однако, так как

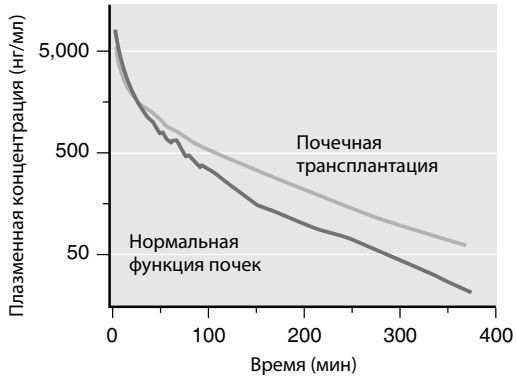


Рис. 29-16 «Средняя» плазменная концентрация в динамике после введения рокурония в дозе 0,6 *мг/кг* у пациентов с нормальной (*синяя линия*) функцией почек и у пациентов, перенесших трансплантацию почки (*желтая линия*). *(Из Szenohradszky J, Fisher DM, Segredo V, et al: Pharmacokinetics of rocuronium bromide (ORG 9426) in patients with normal renal function or patients undergoing cadaver renal transplantation. Anesthesiology 77:899-904, 1992)*

восстановление больше основывается на элиминации, чем на распределении (например, восстановление с 25% до 75% и больше), или после введения больших или повторных доз длительность действия может быть увеличена.[123,131]

После введения миорелаксанта плазменная концентрация сразу же начинает снижаться. Эффект (нейромышечный блок) начинается приблизительно через 1 *мин* и поначалу нарастает, и нейромышечная передача не начинает восстанавливаться в течение нескольких минут, хотя происходит постоянное снижение плазменной концентрации. Это несоответствие между плазменной концентрацией и эффектом препарата происходит потому, что миорелаксанты действуют не в плазме, а в нейромышечном соединении. Чтобы вызвать миорелаксацию, препарат должен проникнуть из плазмы в нейромышечное соединение, и эффект прекращается позже, когда миорелаксант переходит обратно в плазму (Рис. 29-15). Таким образом, изменение концентрации в нейромышечном соединении запаздывает по отношению к плазме, и концентрация в нейромышечном соединении ниже во время начала блока и выше во время окончания. Отношение «плазменная концентрация – эффект» представляет собой

Табл. 29-5 Фармакодинамические параметры, полученные при одновременном фармакокинетическом/фармакодинамическом моделировании

		Мышца, приводящая большой палец кисти		
	Исследуемые группы	**Ce_{50}* *(нг/мл)***	**k_{e0}† *($мин^{-1}$)***	**Ссылки**
Мивакурий				
Центральная модель		57	0,169	132
Периферическая модель		130	0,101	132
Рокуроний	Взрослые женщины: анестезия пропофол-ремифентанил, стандартная модель	684	0,329	133
	Рециркулирующая модель	876	0,129	133
	Добровольцы: анестезия пропофол-фентанил	3510	0,405	134
	Младенцы	1190	0,25	135
	Дети	1650	0,32	135
Цисатракурий, 0,075-3,0 *мг/кг*	Взрослые: анестезия пропофол-фентанил	126-158	0,07-0,09	135
Атракурий	Младенцы	363	0,19	137
	Дети	444	0,16	137
	Молодые взрослые	449	0,13	138
	Пожилые	436	0,12	138
	Стандартная модель	359	0,12	139
	Пороговая модель	357	0,12	139
	Молодые взрослые	669‡	0,07	140
	Обожженные	2270‡	0,10	140
	Без сукцинилхолина	454‡	0,07	84
	После сукцинилхолина	305‡	0,09	84
Векуроний	Молодые взрослые	94	—	141
	Молодые взрослые	92	0,17	142
	Пожилые	106	0,17	143
d-тубокурарин	Нормальная функция почек	370	0,13	120
	Почечная недостаточность	380	0,16	120
	Галотан, 0,5% – 0,7%	360‡	0,09‡	143§
	Галотан, 1,0% – 1,2%	220‡	0,12	143§
	Опиатная анестезия	600‡	0,15‡	143§
Панкуроний	Молодые взрослые	88	—	141

* Ce_{50} – концентрация каждого препарата в нейромышечном соединении, которая вызывает снижение силы сокращения или амплитуды электромиограммы мышцы, приводящей большой палец кисти, при стимуляции локтевого нерва

† k_{e0} – константа скорости выравнивания концентрации между плазмой и нейромышечным соединением

‡ Все группы отличаются друг от друга.

§ k_{e0} значение рассчитано как $0{,}693/t_{1/2}k_{e0}$.

гистерезис; при данном уровне нейромышечного блока плазменная концентрация в момент развития выше, чем во время восстановления. По этой причине зависимость «концентрация-эффект» не может быть получена простым соотношением уровня концентрации миорелаксанта в плазме с уровнем нейромышечного блока.

Для решения этой проблемы были разработаны фармакодинамические модели для включения фактора задержки, вызванной диффузией миорелаксанта в и из нейромышечного соединения.[84,120,132-143] Этот фактор, k_{e0}, – константа скорости выравнивания концентрации препарата между плазмой и нейромышечным соединением. Измеряя концентрацию препарата и уровень миорелаксации во время развития блока и его окончания и используя технику одновременного фармакокинетического/фармакодинамического моделирования, возможно свернуть петлю гистерезиса кривой «концентрация-эффект», оценить реальную концентрацию миорелаксанта в нейромышечном соединении и вывести истинную взаимосвязь «концентрация-эффект» (Ce_{50} and k_{e0}) для миорелаксантов (Табл. 29-5).[120]

Клиническое применение

Миорелаксанты используются в основном для облегчения интубации трахеи и создания миорелаксации во время хирургических вмешательств. Интенсивность нейромышечного блока зависит от типа операции. При использовании миорелаксантов обращает на себя внимание безопасность: гемодинамические и респираторные побочные эффекты и адекватное восстановление нейромышечной функции.

Существуют альтернативы миорелаксантам для создания адекватной хирургической миорелаксации. Важно помнить, что не только миорелаксанты могут обеспечить требуемый уровень релаксации. Такими вариантами являются управление глубиной общей анестезии, использование регионарной анестезии, правильное позиционирование пациента на операционном столе и правильное управление глубиной нейромышечного блока. Выбор одного или нескольких вариантов определяется на основе оценки длительности операции, методики анестезии и хирургического вмешательства.

Дозы миорелаксантов

Общие принципы

Важно выбрать правильную дозу недеполяризующих миорелаксантов для того, чтобы быть уверенным, что желаемый эффект будет достигнут без передозировки (Табл. 29-6 и 29-7). В дополнение к знаниям общих принципов на практике требуется использование стимулятора периферических нервов для управления дозой миорелаксанта индивидуально у каждого пациента. Передозировки нужно избегать по двум причинам: для того, чтобы ограничить длительность миорелаксации в соответствии с длительностью операции и чтобы избежать нежелательных сердечно-сосудистых побочных эффектов.

Начальные и поддерживающие дозы

Начальные дозы определяются целями назначения препарата. Традиционно доза для интубации трахеи равна двум ED_{95} (она также приблизительно равна четырем ED_{50}) (Табл. 29-6). Если интубация трахеи была выполнена без применения недеполяризующих миорелаксантов или с помощью сукцинилхолина и необходимо просто обеспечить хирургическую релаксацию, доза миорелаксанта должна быть немного меньше, чем ED_{95} (Табл. 29-7) и в дальнейшем, если требуется, корректироваться под кон-

Табл. 29-6 Рекомендованные дозы недеполяризующих миорелаксантов (*мг/кг*) в зависимости от методики анестезии*

				Дозы для релаксации	
	ED_{95} при N_2O/O_2	**Доза для интубации трахеи**	**Поддерживающая доза после интубации трахеи**	**N_2O**	**Испаряющиеся анестетики†**
Длительные					
Панкуроний	0,07	0,08-0,12	0,02	0,05	0,03
d-тубокурарин	0,5	0,5-0,6	0,1	0,3	0,15
Средние					
Векуроний	0,05	0,1-0,2	0,02	0,05	0,03
Атракурий	0,23	0,5-0,6	0,1	0,3	0,15
Цисатракурий	0,05	0,15-0,2	0,02	0,05	0,04
Рокуроний	0,3	0,6-1,0	0,1	0,3	0,15
Короткие					
Мивакурий	0,08	0,2-0,25	0,05	0,1	0,08
Доза для постоянной инфузии *(мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$)*, требуемая для поддержания 90-95% снижения ответа на стимуляцию во время анестезии N_2O/O_2 с внутривенными анестетиками					
Мивакурий	3-15				
Атракурий	4-12				
Цисатракурий	1-2				
Векуроний	0,8-1,0				
Рокуроний	9-12				

*Предложенные дозы обеспечивают хорошие условия для интубации трахеи в условиях легкой анестезии. Удовлетворительное расслабление мышц брюшной стенки может быть достигнуто применением доз, указанных после интубации трахеи без миорелаксантов или с применением сукцинилхолина. В таблице представлены только общие принципы дозировки. Индивидуальные потребности в миорелаксантах должны быть подтверждены с помощью стимулятора периферических нервов

† Потенцирование недеполяризующих миорелаксантов парами различных анестетиков варьирует от 20% до 50%. Согласно последним данным, эти различия могут быть намного меньше, особенно в отношении средних и коротких миорелаксантов. Поэтому для упрощения в данной таблице в отношении ингаляционных анестетиков предполагается потенцирование 40%

тролем нейромышечного мониторинга. Снижение начальной дозы требуется при использовании потенцирующих ингаляционных анестетиков (см. соответствующий раздел о взаимодействии препаратов ниже).

Для исключения продленного остаточного блока, неадекватного устранения остаточного блока или и того, и другого основной задачей должно быть применение минимальной дозы миорелаксанта, обеспечивающей адекватную для операции релаксацию. Индивидуальное управление блоком у конкретного пациента должно осуществляться с помощью нейромышечного мониторинга ответа на стимуляцию периферического нерва. В условиях адекватной анестезии и мониторинга пациента при поддержании миорелаксации мало оснований для полного исчезновения ответов на стимуляцию TOF. Поддерживающие дозы недеполяризующих миорелаксантов должны быть около 1/4 (в отношении средних и коротких миорелаксантов) и 1/10 (в случае длительно действующих миорелаксантов) начальной дозы и не должны вводиться до появления отчетливых признаков восстановления нейромышечной передачи после предыдущей дозы.

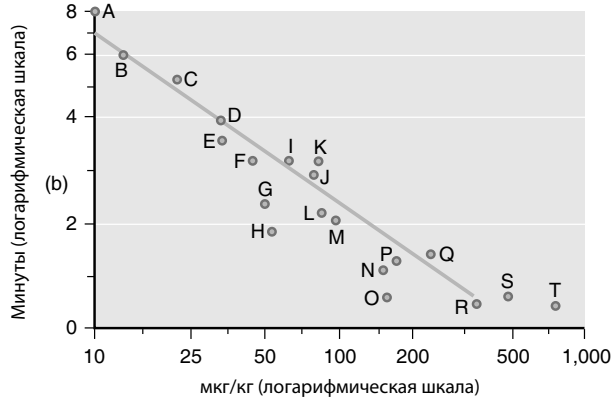


Рис. 29-17 Линейная регрессия времени начала нейромышечной блокады (по оси ординат) и мощности серии стероидных миорелаксантов в исследованиях на кошках Bowman и коллег.[101] Данные показывают, что скорость наступления эффекта может быть увеличена у соединений с низкой мощностью и способствовали разработке рокурония и рапакурония (ORG 9487). A – пипекуроний; C – панкуроний; D – векуроний

Табл. 29-7 Фармакодинамические эффекты сукцинилхолина и недеполяризующих миорелаксантов

	Анестезия	Доза для интубации трахеи *(мг/кг)*	Приблизительная кратность ED_{95}	Максимальный блок (%)	Время развития максимального блока *(мин)*	Клиническая продолжительность* *(мин)*	Ссылки
Сукцинилхолин	Опиаты или галотан	0,5	1,7	100	—	6,7	144
Сукцинилхолин	Десфлуран	0,6	2	100	1,4	7,6	145
Сукцинилхолин	Опиаты или галотан	1,0	2	100	—	11,3	144
Сукцинилхолин	Десфлуран	1,0	3	100	1,2	9,3	145
Сукцинилхолин	Опиаты	1,0	3	—	1,1	8	146
Сукцинилхолин	Опиаты	1,0	3	—	1,1	9	147
Сукцинилхолин	Изофлуран	1,0	3	100	0,8	9	148
Стероидные соединения							
Рокуроний	Опиаты	0,6	2	100	1,7	36	149
Рокуроний	Изофлуран	0,6	2	100	1,5	37	148
Рокуроний	Изофлуран	0,9	3	100	1,3	53	148
Рокуроний	Изофлуран	1,2	4	100	0,9	73	148
Векуроний	Изофлуран	0,1	2	100	2,4	41	148
Векуроний	Опиаты	0,1	2	100	2,4	44	150
Панкуроний	Опиаты	0,08	1,3	100	2,9	86	151
Панкуроний	Опиаты	0,1	1,7	99	4	100	152
Бензилизохинолиновые соединения							
Мивакурий	Опиаты	0,15	2	100	3,3	16,8	9
Мивакурий	Опиаты	0,15	2	100	3	14,5	149
Мивакурий	Галотан	0,15	2	100	2,8	18,6	153
Мивакурий	Опиаты	0,2	2,6	100	2,5	19,7	9
Мивакурий	Опиаты	0,25	3,3	100	2,3	20,3	9
Мивакурий	Опиаты	0,25	3,3	—	2,1	21	147
Атракурий	Опиаты	0,5	2	100	3,2	46	11
Цисатракурий	Опиаты	0,1	2	99	7,7	46	154
Цисатракурий	Опиаты	0,1	2	100	5,2	45	11
Цисатракурий	Опиаты	0,2	4	100	2,7	68	11
Цисатракурий	Опиаты	0,4	8	100	1,9	91	11
d-тубокурарин	Опиаты	0,6	1,2	97	5,7	81	152

Для атракурия и мивакурия рекомендуется медленное (30 *с*) введение для уменьшения влияния на кровообращение

* Время от введения дозы, рекомендованной для интубации трахеи, до восстановления амплитуды ответа на стимуляцию до 25% от контрольного

Поддержание миорелаксации может выполняться постоянной инфузией средних и коротких миорелаксантов, и ее применение полезно для поддержания ровной релаксации и быстрого управления глубиной блока в зависимости от требований операции. Глубина блока у каждого пациента поддерживается при возможности на уровне умеренного для того, чтобы обеспечить быстрое спонтанное восстановление или легкую декураризацию в конце операции. В Табл. 29-6 указаны приблизительные дозы, которые требуются для поддержания 90-95% блокады (наличие одного ответа при стимуляции TOF) в условиях анестезии закисью азота с внутривенными анестетиками. Инфузионная доза обычно снижается на 30-50% в присутствии потенцирующих ингаляционных анестетиков.

Миорелаксанты и интубация трахеи

Скорость развития нейромышечного блока – одно из требований для быстрой защиты и обеспечения проходимости дыхательных путей, и она подвергается воздействию нескольких факторов, включающих скорость доставки миорелаксанта к нейромышечному соединению, аффинитет рецепторов, плазменный клиренс и механизм нейромышечного блока (деполяризующий или недеполяризующий).[101,155,156] Скорость начала действия обратно пропорциональна мощности недеполяризующего миорелаксанта.[101,155] Высокая ED_{95} (т.е. низкая мощность) позволяет прогнозировать быстрое начало действия и наоборот (Рис. 29-17; Табл. 29-7). За исключением атракурия,[157] молярная мощность (ED_{50} и ED_{95}, выраженная в виде *мкМ/кг*) хорошо предопределяет начальную скорость развития эффекта (на мышце, приводящей большой палец кисти).[155] Измеренная молярная мощность препарата – это конечный результат составляющих факторов: внутренней мощности препарата (Ce_{50} – концентрация в биофазе, приводящая к снижению на 50% ответа на стимуляцию), скорости выравнивания концентраций в плазме и биофазе (k_{e0}), начальной скорости плазменного клиренса и, вероятно, других факторов.[158] Рокуроний имеет молярную мощность (ED_{95}) 0,54 *мкМ/кг*, что составляет 13% от мощности векурония и только 9% цисатракурия. Таким образом, быстрое наступление эффекта рокурония (по мышце, приводящей большой палец кисти) не является неожиданным.

Donati и Meistelman[156] предложили модель для объяснения этой обратной взаимосвязи мощность-начало действия. У недеполяризующих миорелаксантов с низкой мощностью (например, рокуроний) больше молекул переходят из центральной камеры в камеру основного эффекта. Оказавшись в камере эффекта, все молекулы действуют быстро. Более слабая связь с рецепторами препаратов с низкой мощностью предотвращает буферную диффузию,[156] процесс, который происходит с более мощными препаратами. Буферная диффузия вызывает повторяющееся связывание и отсоединение препарата с рецепторами, что сохраняет препарат поблизости от места действия и потенциально продлевает длительность эффекта.

Время развития 95% блокады мышцы, приводящей большой палец кисти, после введения ED_{95} дозы сукцинилхолина, рокурония, векурония, атракурия, мивакурия и цисатракурия показано на Рис. 29-18.[117,155,157] На нем показано, что наиболее мощное соединение, цисатракурий, имеет самое медленное начало действия, а наименее мощный препарат, рокуроний, имеет самое быстрое начало.[117,155,157] Bevan[159] также предположил, что быстрый плазменный клиренс связан с быстрым началом действия.

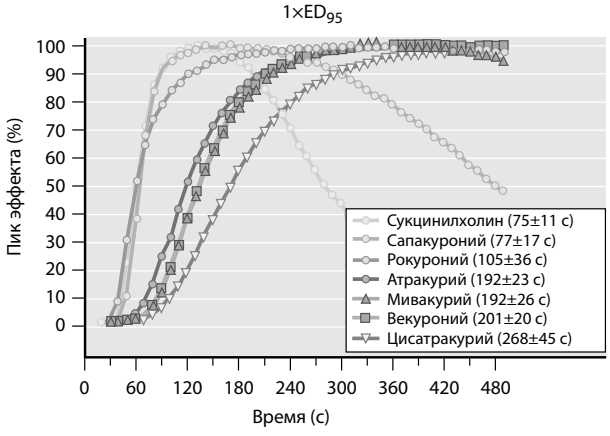


Рис. 29-18 Процент максимального эффекта после введения ED_{95} сукцинилхолина, рокурония, рапакурония, векурония, атракурия, мивакурия и цисатракурия на мышце, приводящей большой палец кисти. Время (среднее±стандартное отклонение) в секундах до 95% максимального эффекта показано в скобках. (*Данные из Kopman AF, Klewicka MM, Ghori K, et al: Dose-response and onset/offset characteristics of rapacuronium. Anesthesiology 93:1017-1021, 2000; Kopman AF, Klewicka MM, Kopman DJ, Neuman GG: Molar potency is predictive of the speed of onset of neuromuscular block for agents of intermediate, short, and ultrashort duration. Anesthesiology 90:425-431, 1999; and Kopman AF, Klewicka MM, Neuman GG: Molar potency is not predictive of the speed of onset of atracurium. Anesth Analg 89:1046-1049, 1999.*)

Быстрое начало действия сукцинилхолина связано с быстрым метаболизмом и плазменным клиренсом.

Развитие нейромышечного блока намного быстрее происходит в мышцах, которые связаны с созданием оптимальных условий для интубации трахеи (мышцы гортани, диафрагма, жевательная мускулатура), чем в мышцах, которые обычно мониторируются (приводящая большой палец кисти) (Рис. 29-4).[160] Нейромышечный блок развивается быстрее, длится короче и прекращается быстрее в этих мышцах (Табл. 29-8).[26,160-163] Эти наблюдения могут показаться противоречивыми, поскольку имеются убедительные данные, что средняя эффективная концентрация EC_{50} для большинства изученных препаратов на 50-100% выше для диафрагмы или мышц гортани, чем для мышцы приводящей большой палец кисти. Fisher с соавт.[164] объяснили это кажущееся противоречие более быстрым выравниванием (меньше $t_{½}k_{e0)}$ между концентрацией в плазме и камере эффекта в этих центральных мышцах. Это ускорение выравнивания, вероятно, сказывается немного больше, чем различия в региональном кровотоке. Поэтому кровоток в мышце может быть более важен для определения скорости развития и восстановления недеполяризующего нейромышечного блока, чем собственная мощность препарата. Больший тканевой кровоток (бóльшая скорость потока крови на грамм мышечной ткани) в диафрагме и гортани может привести к доставке большей плазменной концентрации препарата к центральным мышцам за короткий промежуток времени перед тем, как начнется перераспределение.

Развитие блока в гортани после введения недеполяризующего миорелаксанта происходит на 1-2 *мин* раньше, чем в мышце, приводящей большой палец кисти. Картина блока (начало, глубина, скорость восстановления) в мышце, окружающей глаз, похожа на мышцы гортани.[165] Мониторируя начало блока в мышце, окружающей глаз, можно предсказать качество условий для интубации. Развитие максимального блока в гортани также совпадает с моментом, при котором на большом пальце кисти начи-

нается заметное ослабление. Кроме того, восстановление ответов на пальце до нормального уровня предполагает, что эфферентная мышечная дуга защитных рефлексов дыхательных путей интактна.

Быстрая интубация трахеи

Сукцинилхолин остается препаратом выбора для выполнения быстрой интубации трахеи, поскольку он последовательно обеспечивает мышечную релаксацию в течение 60-90 *с*. Если применение сукцинилхолина нежелательно или он противопоказан, время наступления эффекта недеполяризующих миорелаксантов можно ускорить предварительным введением первичной дозы перед введением интубирующей дозы,[166] используя высокие дозы одного препарата[148] или используя комбинацию препаратов.[149] Хотя некоторые комбинации мивакурия и рокурония могут достигать быстрого начала без увеличения продолжительности действия и без побочных эффектов,[149] комбинированная методика может не привести к быстрому развитию эффекта.

Методика предварительного введения (priming). С момента появления рокурония применение этой методики снизилось. Несколько групп исследователей рекомендовали вводить субпаралитические дозы недеполяризующих миорелаксантов (около 20% от ED_{95} или 10% от интубирующей дозы) за 2-4 *мин* до введения большой основной дозы препарата.[166] Было показано, что такая методика приводит к ускорению начала блокады с использованием большинства недеполяризующих миорелаксантов до 30-60 *с*, что означает, что интубация может быть выполнена в течение приблизительно 90 *с* после введения второй дозы. Однако условия интубации трахеи после применения этой методики не всегда такие как при применении сукцинилхолина. Более того, методика сопряжена с риском аспирации и нарушения глотания, а нарушения зрения, связанные с незаметной блокадой, некомфортны для пациентов.[167]

Методика больших доз. Большие дозы миорелаксантов обычно рекомендуются, когда интубацию необходимо выполнить в течение 90 *с*. Однако методика больших доз связана с продленным действием и потенциальным увеличением сердечно-сосудистых побочных эффектов (Табл. 29-7).[148,168] Увеличение дозы рокурония с 0,6 *мг/кг* (2xED95) до 1,2 *мг/кг* (4xED95) сокращает время начала блокады с 89±33 *с* (среднее±стандартное отклонение) до 55±14 *с*, но значительно увеличивает клиническую длительность блокады (т.е. восстановление амплитуды первого ответа T1 до 25% от исходного) с 37±15 *мин* до 73±32 *мин*.[148]

Независимо от выбранной методики быстрой последовательной индукции анестезии и интубации трахеи, важны четыре принципа: (1) должна выполняться преоксигенация, (2) должны применяться достаточные дозы внутривенных анестетиков для того, чтобы гарантировать адекватную анестезию, (3) интубация в течение 60-90 *с* должна рассматриваться как приемлемая, (4) после введения препаратов для индукции анестезии должно применяться давление на перстневидный хрящ.

Низкие дозы миорелаксантов для интубации трахеи

Методика низких доз миорелаксантов не применима для быстрой последовательной индукции, но несколько исследований показали, что методика может быть использована для рутинной интубации трахеи. Применение низких доз имеет преимущества: (1) это сокращает время восстановления нейромышечной передачи и (2) это сокращает потребность в антихолинэстеразных препаратах. У рокурония самое быстрое время начала из всех недеполяризующих миорелаксантов, доступных в настоящее время.[160,161] Максимальный эффект дозы 0,25 *мг/кг* или 0,5 *мг/кг* в мышцах гортани развивается после 1,5 *мин*.[160] Это меньше, чем 3,3 *мин* после применения равной дозы векурония (0,04-0,07 *мг/кг*)[26] и немного больше, чем 0,9 *мин* после 0,25-0,5 *мг/кг* сукцинилхолина (Табл. 29-8).[169]

С лучшим пониманием множества факторов, влияющих на удовлетворительные условия для интубации, можно в полной мере воспользоваться характеристиками начала миорелаксации рокуронием. Условия интубации больше связаны с нейромышечной блокадой гортанных мышц, чем со степенью блокады обычно мониторируемой мышцы, приводящей большой палец. На Рис. 29-19 продемонстрирован этот принцип.[158] Полная блокада гортани, диафрагмы или и того, и другого не может быть предпосылкой удовлетворительных условий для интубации трахеи.

Табл. 29-8 Временные характеристики действия и максимальный эффект миорелаксантов на мышцы гортани и мышцу, приводящую большой палец кисти

		Мышцы гортани			Мышца, приводящая большой палец кисти			
Доза *(мг/кг)*	**Анестезия**	**Время начала действия *(сек)***	**Максимальный блок (% снижения ответа)**	**Клиническая продолжительность *(мин)***	**Время начала действия *(сек)***	**Максимальный блок (% снижения ответа)**	**Клиническая продолжительность *(мин)***	**Источник**
Сукцинилхолин, 1,0	Пропофол-фентанил	34 ± 12	100 ± 0	4,3 ± 1,6	56 ± 15	100 ± 0	8 ± 2	161
Рокуроний, 0,25	Пропофол-фентанил	96 ± 6	37 ± 8	—	180 ± 18	69 ± 8	—	160
Рокуроний, 0,4	Пропофол-фентанил	92 ± 29	70 ± 15	—	155 ± 40	99 ± 3	24 ± 7	161
Рокуроний, 0,5	Пропофол-фентанил	84 ± 6	77 ± 5	8 ± 3	144 ± 12	98 ± 1	22 ± 3	160
Векуроний, 0,04	Пропофол-фентанил	198 ± 6	55 ± 8	—	342 ± 12	89 ± 3	11 ± 2	26
Векуроний, 0,07	Пропофол-фентанил	198 ± 12	88 ± 4	9 ± 2	342 ± 18	98 ± 1	22 ± 2	26
Мивакурий, 0,14	Пропофол-альфентанил	137 ± 20	90 ± 7	5,7 ± 2,1	201 ± 59	99 ± 1	16,2 ± 4,6	162
Мивакурий, 0,2 *мг*	Пропофол-альфентанил	89 ± 26	99 ± 4	10,4 ± 1,5	202 ± 45	99 ± 2	20,5 ± 3,9	163

Клиническая продолжительность – это время до восстановления амплитуды первого ответа T1 до 25% от контрольного значения. Данные представлены в виде среднее ± стандартное отклонение[161-163] или стандартная ошибка среднего[26,160]

Kopman с колл.[171] отметили, что 0,5 *мг/кг* рокурония (1,5xED95) обеспечивают очень хорошие условия для интубации (25 интубаций были отмечены как отличные и 5 как хорошие) у пациентов в условиях анестезии альфентанилом 12,5 *мкг/кг* и 2 *мг/кг* пропофола, если ларингоскопия выполнялась через 75 *с* после введения рокурония. Они оценили, что 1,5 кратная ED95 рокурония вызывает как минимум 95% блокаду у 98% пациентов.[171] Было показано, что такая или меньшая кратность ED95 дозы рокурония имеет более быстрое начало и меньшую длительность блока, чем атракурий[172] или цисатракурий.[112] Наступление эффекта цисатракурия слишком медленное, чтобы обеспечить хорошие условия для интубации менее чем через 2 *мин*, даже после введения двухкратной ED95.

У подавляющего большинства пациентов, получающих 15 *мкг/кг* альфентанила, 2 *мг/кг* пропофола и 0,45 *мг/кг* рокурония, хорошие и отличные условия для интубации трахеи будут созданы через 75-90 *с* после введения препаратов.

Метаболизм и элиминация

Специфические пути метаболизма (биотрансформации) и элиминации миорелаксантов обобщены в Табл. 29-9. Из перечисленных миорелаксантов панкуроний, пипекуроний, векуроний, атракурий, цисатракурий и мивакурий единственные, которые метаболизируются и разрушаются. Почти все молекулы недеполяризующих миорелаксантов состоят из эфирных связей, ацетильных эфирных групп и гидроксильных или метоксильных групп. Эти группы, в особенности группы четвертичного азота, придают высокую степень растворимости в воде и небольшую растворимость в жирах. Гидрофильная природа молекул миорелаксантов способствует легкой элиминации с мочой путем клубочковой фильтрации без трубчатой резорбции и секреции. Поэтому у всех недеполяризующих миорелаксантов выделение с мочой – основной путь элиминации; у препаратов длительного действия, таким образом, скорость выведения ограничена скоростью клубочковой фильтрации (1-2 *мл/кг/мин*).

	Мышца X	Приводящая большой палец кисти
EC_{50} (*мкг/мл*)	3,00	1,18
$t_{1/2}k_{e0}$ (*мин*)	1,93	3,85
Коэффициент Хилла	4,00	4,50

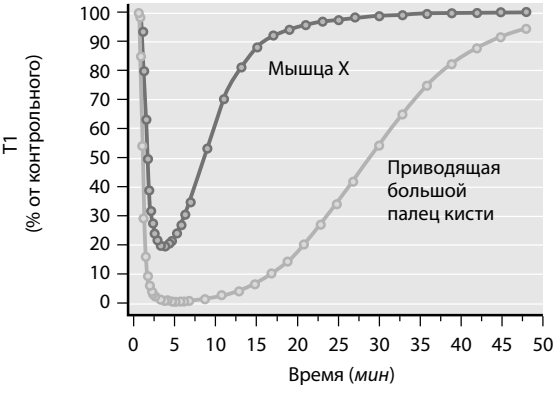


Рис. 29-19 Компьютерная симуляция на основе модели Sheiner[120] и данных Wierda с колл.[170] ED_{95} рокурония для мышцы, приводящей большой палец кисти, составляет 0,33 *мг/кг*. Введение рокурония в дозе 0,45 *мг/кг* в точке 0. Мышца X отражает наименее чувствительные к недеполяризующим миорелаксантам мышцы (такие как диафрагма, мышцы гортани), чем приводящая большой палец кисти, но кровоток в них выше. В этом примере концентрация рокурония, вызывающая 50% блока EC_{50} в мышце X, в 2,5 раз выше, чем для мышцы, приводящей большой палец, но полупериод перемещения между плазмой и камерой эффекта ($t_{1/2}k_{e0}$) в мышце X всего лишь в два раза короче. Быстрое выравнивание между концентрацией рокурония в плазме и в мышце X приводит к более быстрому началу нейромышечной блокады в мышце X, чем в мышце, приводящей большой палец. Большая концентрация EC_{50} в мышце X объясняет более быстрое восстановление нейромышечной передачи, чем в пальце. Меньшая концентрация рокурония в крови должна достигаться в пальце, чем в мышце X перед началом восстановления. *(Из Naguib M, Kopman AF: Low dose rocuronium for tracheal intubation. Middle East J Anesthesiol 17:193-204, 2003.)*

Стероидные соединения

Миорелаксанты длительного действия. Панкуроний выводится в основном почками.[173] Его захват печенью ограничен. Небольшое количество (15-20%) деацетилируется в 3-ей позиции в печени, но это вносит небольшой вклад в общий клиренс. Деацетилирование также происходит в 17-й позиции, но настолько незначительно, что клинически незначимо. Три известных метаболита были изучены индивидуально у пациентов в условиях анестезии.[151] 3-ОН метаболит – наиболее мощный из всех метаболитов, обладает приблизительно половиной мощности панкурония и единственный присутствует в определяемых концентрациях в плазме. Этот метаболит имеет фармакокинетику и длительность действия, схожую с панкуронием.[151] Кроме того, 3-ОН метаболит, наиболее вероятно, экскретируется в основном почками.[151] Исходное соединение и 3-ОН метаболит также в небольшом количестве выделяются через печень. Общий клиренс задерживается, и длительность действия значимо увеличивается при тяжелых нарушениях функций почек и печени.[129,174,175]

Миорелаксанты средней длительности. Векуроний, 2-десметил производное панкурония, в большей степени растворим в жирах, чем панкуроний, из-за отсутствия четвертичной метильной группы во 2-й позиции. Он в два-три раза в большей степени подвергается метаболизму, чем панкуроний. Векуроний поступает в печень с помощью системы переносчиков[176] и затем деацетилируется в 3-й позиции в печеночных микросомах. Около 12% клиренса векурония происходит через превращение в 3-деацетилвекуроний,[177] и от 30% до 40% векуроний выделяется с желчью в неизменном виде.[127] Хотя печень – основной орган элиминации векурония, препарат также подвергается значимой (до 25%) почечной экскреции, и такая комбинированная элиминация создает скорость клиренса от 3 до 6 *мл/кг/мин*.[177,178]

Основной метаболит векурония, 3-деацетилвекуроний, сам по себе мощный (80% от мощности векурония) миорелаксант. У метаболита меньше скорость плазменного клиренса и больше длительность действия, чем у векурония.[177] Скорость клиренса 3-деацетилвекурония 3,5 *мл/кг/мин*, и почечный клиренс составляет приблизительно шестую часть.[177] У пациентов в отделении интенсивной терапии с почечной недостаточностью 3-деацетилвекуроний может накапливаться и вызывать продленную нейромышечную блокаду.[179] Другими метаболитами являются 17-деацетилвекуроний и 3,17-бисдеацетилвекуроний, количество которых клинически незначимо.

Рокуроний выделяется преимущественно печенью, и небольшая (примерно 10%) часть – с мочой.[180] Он

Табл. 29-9 Метаболизм и элиминация миорелаксантов

Препарат	Длительность действия	Метаболизм (%)	Элиминация		Метаболиты
			Почки (%)	Печень (%)	
Сукцинилхолин	Ультракороткая	Бутирилхолинэстераза (98-99%)	<2%	Нет	Моноэфир (сукцинилмонохолин) и холин; моноэфир метаболизируется намного медленнее, чем сукцинилхолин
Гантакурий	Ультракороткая	Цистеин (быстрый) и эфирный гидролиз (медленный)	?	?	Неактивные продукты присоединения цистеина, хлорофумарат моноэфир и спирт
Мивакурий	Короткая	Бутирилхолинэстераза (95-99%)	<5% (Метаболиты элиминируются с мочой и желчью)	Нет	Моноэфир и четвертичный спирт Метаболиты неактивны. Скорее всего сами они в дальнейшем не метаболизируются
Атракурий	Средняя	Элиминация Хофманна и неспецифический эфирный гидролиз (60-90%)	10-40% (Метаболиты элиминируются с мочой и желчью)	Нет	Лауданозин, акрилаты, спирты и кислоты Хотя лауданозин обладает способностью стимулировать ЦНС, клиническая значимость этого эффекта незначительна
Цисатракурий	Средняя	Элиминация Хофманна (77%?)	Почечный клиренс 16% от общего		Лауданозин и акрилаты. Эфирный гидролиз четвертичного моноакрилата происходит во вторую очередь. Из-за большей мощности цисатракурия количество лауданозина, образующегося в результате элиминации Хофманна, в 5-10 раз меньше, чем у атракурия, и потому не является проблемой
Векуроний	Средняя	Печень (30-40%)	40-50% (Метаболиты элиминируются с мочой и желчью, ≈40%)	50-60%	3-ОН метаболиты накапливаются, в частности при почечной недостаточности. Они имеют около 80% мощности векурония и могут быть причиной длительного восстановления у пациентов в отделениях интенсивной терапии
Рокуроний	Средняя	Нет	10-25%	>70%	Нет
Панкуроний	Длительная	печень (10-20%)	85%	15%	3-ОН метаболиты могут накапливаться, в частности, при почечной недостаточности. Их мощность составляет две трети мощности исходного препарата
d-тубокурарин	Длительная	Нет	80% (?)	20%	Нет

поступает в печень с помощью системы переносчиков.[181] Предполагаемый метаболит, 17-деацетилрокуроний, не обнаруживается в значимом количестве.

Бензилизохинолиновые соединения

Миорелаксанты короткого действия. Мивакурий гидролизуется в плазме бутирилхолинэстеразой до моноэфира и аминоспирта,[9] которые выделяются с мочой и желчью. Метаболиты положительно заряжены, таким образом, их проникновение в ЦНС маловероятно. Они обладают менее 1% активности исходного соединения и не влияют на автономную нервную систему. Менее 5% выделяется в неизменном виде.

Мивакурий состоит из трех изомеров, и скорость выделения двух наиболее активных изомеров, цис-транс и транс-транс, приблизительно равна 100 и от 50 до 70 *мл/кг/мин,* соответственно.[99,182,183] У этих двух изомеров полупериод элиминации от 2 до 3 *мин*.[99] Третий стереоизомер, цис-цис, составляет от 4% до 8% смеси мивакурия и имеет только 10% миорелаксирующей мощности двух других изомеров.[99] Следовательно, даже если у него намного больше полупериод элиминации (55 *мин*) и меньше клиренс (примерно 4 *мл/кг/мин*), чем у двух других изомеров, это не влияет существенно на длительность действия мивакурия.[99] Этот быстрый ферментативный клиренс мивакурия объясняет его короткое действие,[9,99] которое намного меньше, чем у векурония и атракурия, но в два раза больше, чем у сукцинилхолина.[184] При значимом снижении активности бутирилхолинэстеразы, однако, как у редко встречающихся пациентов (1/3000) с гомозиготным вариантом атипичного фермента, длительность действия мивакурия увеличивается до нескольких часов.[185-188]

Миорелаксанты средней продолжительности. Теоретически атракурий элиминируется двумя путями: элиминацией Хофманна и эфирным гидролизом неспецифическими эстеразами. Элиминация Хофманна – это чисто химический процесс, который приводит к потере положительных зарядов при фрагментации молекулы до лауданозина (третичного амина) и моночетвертичного

акрилата, соединений, которые не обладают клинически значимыми нейромышечной активностью и влиянием на кровообращение.[189] При соответствующих условиях, однако, эти продукты распада могут быть использованы для синтеза исходного соединения.

Поскольку он подвергается элиминации Хофманна, атракурий относительно стабилен при pH 3,0 и 4°C и становится нестабильным при попадании в кровь. Ранние исследования распада препарата в буфере и в плазме показали более быструю деградацию в плазме, что предполагает возможный ферментативный гидролиз эфирных групп. Дальнейшие исследования позволили предположить, что этот второй путь, эфирный гидролиз, может быть более важным, чем изначально рассматривалось при распаде атракурия.[190] При фармакокинетическом анализе Fisher с колл.[191] пришли к выводу, что значительная часть клиренса атракурия может совершаться путями, отличными от эфирного гидролиза и элиминации Хофманна. Таким образом, метаболизм атракурия сложен и не до конца понятен.[191]

Лауданозин, метаболит атракурия, обладает возбуждающим действием на ЦНС. В отличие от атракурия лауданозин имеет длительный полупериод элиминации, и элиминация лауданозина зависит от печени и почек.[192] Концентрация лауданозина повышается у пациентов с заболеваниями печени[193] и у пациентов, которые получали атракурий несколько часов в отделении интенсивной терапии.[194] Лауданозин свободно проникает через гематоэнцефалический барьер.[192] Beemer с соавт.[195] обнаружили, что, если применялся атракурий, пациенты пробуждались после анестезии при концентрации в артериальной крови тиопентала на 20% больше; это было связано с возбуждающим действием лауданозина. Эти относительно низкие концентрации лауданозина, однако, не влияли на эпилепсию[196] или судороги, вызванные лидокаином,[197] у животных. В интенсивной терапии содержание лауданозина в крови может достигать уровня 5-6 *мкг/мл*.[186] Неизвестно в отношении человека, но у животных судорожный порог варьирует от 5 *мкг/мл* у кроликов[198] до 17 *мкг/мл* у собак.[199] Таким образом, побочные эффекты маловероятны при использовании атракурия в операционной или отделении реанимации.

Лауданозин также обладает сердечно-сосудистыми эффектами. У собак гипотензия развивается при концентрации в крови 6 *мкг/мл*,[199] уровне, намного превышающем уровень у пациентов в отделении интенсивной терапии. Однако имеется одно сообщение о выраженной гипотензии и брадикардии у пациента, получавшего атракурий, которые прошли после замены его на векуроний.[200] Лауданозин усиливает высвобождение норэпинефрина[201] при стимуляции, что может частично объяснять возбуждающий эффект.

Атракурий – это смесь 10 оптических изомеров. Цисатракурий – это 1R цис-1'R цис изомер атракурия.[95] Подобно атракурию, цисатракурий метаболизируется элиминацией Хофманна до лауданозина и моночетвертичного акрилата.[202,203] Но он, однако, не подвергается эфирному гидролизу. Элиминация Хофманна составляет 77% от общего клиренса 5-6 *мл/кг/мин*. Двадцать три процента препарата выделяется органозависимым путем, почечная элиминация составляет 16%.[203] Поскольку цисатракурий в 4-5 раз мощнее атракурия, приблизительно в пять раз меньше образуется лауданозина, и накопление этого метаболита не имеет каких-либо клинических последствий.

Миорелаксанты длительного действия. У d-тубокурарина нет активного метаболизма. Почки – основной путь элиминации, приблизительно 50% препарата выделяется почками. Печень, вероятно, – второй путь элиминации. Поэтому и из-за того, что доступны более подходящие препараты, он не показан пациентам с почечной[130] или печеночной недостаточностью.

Асимметричные смешаннооониевые хлорофумараты (гантакурий)

Гантакурий подвергается деградации двумя химическими механизмами, ни один из них не является ферментативным: (1) быстрое образование неактивного продукта присоединением цистеина, с заменой цистеином хлора; (2) медленный гидролиз эфирной связи, прилегающей к хлору с образованием неактивного продукта (Рис. 29-10).[105]

Обобщая – единственный доступный в настоящее время короткий миорелаксант мивакурий выводится быстро и почти исключительно путем метаболизма с помощью бутирилхолинэстеразы, что приводит к самому быстрому плазменному клиренсу среди недеполяризующих миорелаксантов.[9] Миорелаксанты средней продолжительности действия, такие как векуроний, рокуроний, атракурий и цисатракурий, имеют скорость клиренса от 3 до 6 *мл/кг/мин* благодаря множественным путям деградации, метаболизма и элиминации. Атракурий выводится в 2-3 раза быстрее, чем длительно действующие препараты.[123,193,204,205] Похожий уровень клиренса у рокурония[206-210] и цисатракурия.[202,203,211] И наконец, длительно действующие миорелаксанты подвергаются минимальному метаболизму и выделяются в основном в неизменном виде, большей частью через почки. Печеночный путь менее важен в их метаболизме.

Побочные эффекты миорелаксантов

Миорелаксанты, кажется, играют заметную роль в частоте побочных реакций во время анестезии. Комитет безопасности лекарственных средств Великобритании сообщил, что 10,8% (218 из 2014) лекарственных побочных реакций и 7,3% смертей (21 из 286) связаны с миорелаксантами.[212]

Вегетативные эффекты

Миорелаксанты могут взаимодействовать с никотиновыми и мускариновыми холинергическими рецепторами в симпатической и парасимпатической нервной системе и с никотиновыми рецепторами в нейромышечном соединении.

Соотношение доза-эффект для сравнения миорелаксирующей мощности этих препаратов (ED95) с мощностью эффекта блокирования вагуса (парасимпатической нервной системы) и симпатической ганглионарной передачи (ED50) представлено в Табл. 29-10. Это соотношение называется вегетативным порогом безопасности миорелаксанта. Чем выше доза, тем меньше вероятность или выше безопасность в развитии конкретного вегетативного эффекта. Побочный эффект расценивается как отсутствующий в клинической практике, если соотношение безопасности больше 5; слабый, если соотношение от 3 до 4, умеренный при соотношении от 2 до 3 и выраженный, если соотношение менее 1.

Эти вегетативные эффекты не уменьшаются при медленном введении миорелаксантов. Они связаны с дозой и добавляются со временем, если доза вводится дробно. Если реакция развивается при первичной дозе, последующие дозы вызовут такой же ответ; отсутствует тахифилаксия. Однако это не так, если побочный эффект связан с высвобождением гистамина. Сердечно-сосудистая реакция на высвобождение гистамина снижается при медленном введении миорелаксантов, и быстро разви-

Табл. 29-10 Приблизительные границы безопасности влияния недеполяризующих миорелаксантов на автономную нервную систему*

Препарат	Вагус†	Симпатические ганглии†	Высвобождение гистамина‡
Бензилизохинолиновые соединения			
Мивакурий	>50	>100	3,0
Атракурий	16	40	2,5
Цисатракурий	>50	>50	Нет
d-тубокурарин	0,6	2,0	0,6
Стероидные соединения			
Векуроний	20	>250	Нет
Рокуроний	3,0-5,0	>10	Нет
Панкуроний	3,0	>250	Нет

* Кратность дозы ED_{95} миорелаксанта, необходимая для развития побочных эффектов автономной нервной системы (ED_{50})
† У кошек
‡ У людей

вается тахифилаксия. Вегетативные эффекты миорелаксантов представлены в Табл. 29-11.

Высвобождение гистамина. Четвертичные аммониевые соединения, такие как миорелаксанты, – в основном более слабые гистамин-высвобождающие вещества, чем третичные амины, такие как морфин. Тем не менее, когда большие дозы определенных миорелаксантов вводятся быстро, может развиться эритема лица, шеи и верхней части туловища, а также короткое снижение артериального давления и небольшое или умеренное повышение ЧСС. Бронхоспазм развивается редко. Клинические эффекты гистамина развиваются при увеличении концентрации от 200% до 300% от базового уровня, и эти эффекты включают химическое выделение содержимого гранул тучных клеток, содержащих гистамин, простагландин и, возможно, другие вазоактивные вещества.[213] Серозные тучные клетки, расположенные в коже, в соединительной ткани и вокруг сосудов и нервов вовлекаются в процесс дегрануляции.[213]

Побочный эффект высвобождения гистамина наиболее часто отмечается при использовании бензилизохинолиновых миорелаксантов, хотя он также отмечается у стероидных миорелаксантов с низкой мощностью. Эффект обычно непродолжителен (от 1 до 5 *мин*), дозозависим и клинически не значим у здоровых пациентов. Hatano с колл.[214] показали, что гипотензия в ответ на 0,6 *мг/кг* тубокурарина предотвращается не только предварительным назначением антигистаминных препаратов, но и нестероидных противовоспалительных средств (например, аспирина). Авторы пришли к заключению, что вызванная тубокурарином гипотензия модулируется простагландином, который является вазодилятатором.[214] Этот побочный эффект может быть уменьшен путем снижения скорости введения миорелаксанта. Он также предотвращается комбинированным применением H1 и H2 гистаминоблокаторов.[215] Если после первичной дозы миорелаксанта развивается небольшое высвобождение гистамина, последующие дозы, если они не превышают первичную, не вызовут реакции. Это клиническое проявление тахифилаксии – важная характеристика высвобождения гистамина. Намного более выраженное высвобождение гистамина происходит при анафилактической или анафилактоидной реакции: такие реакции крайне редки.

Табл. 29-11 Действие недеполяризующих миорелаксантов на автономную нервную систему

Препарат	Автономные ганглии	Сердечные мускариновые рецепторы	Высвобождение гистамина
Деполяризующие препараты			
Сукцинилхолин	Стимулирует	Стимулирует	Незначительно
Бензилизохинолиновые соединения			
Мивакурий	Нет	Нет	Незначительно
Атракурий	Нет	Нет	незначительно
Цисатракурий	Нет	Нет	Нет
d-тубокурарин	Блокирует	Нет	Умеренно
Стероидные соединения			
Векуроний	Нет	Нет	Нет
Рокуроний	Нет	Слабо блокирует	Нет
Панкуроний	Нет	Умеренно блокирует	Нет

Вегетативные механизмы

Гипотензия. Гипотензия отмечается при использовании атракурия и мивакурия из-за высвобождения гистамина, в то время как тубокурарин вызывает высвобождение гистамина и ганглионарную блокаду.[216,217] Эффекты тубокурарина проявляются при использовании в дозах, необходимых для достижения миорелаксации.[116] Порог безопасности высвобождения гистамина у атракурия и мивакурия в 3 раза выше, чем у тубокурарина.[213,214,217] Быстрое введение атракурия в дозах более 0,4 *мг/кг* и мивакурия в дозах выше 0,15 *мг/кг* связано с преходящей гипотензией, как результат высвобождения гистамина (Рис. 29-20).

Тахикардия. Панкуроний вызывает умеренное повышение ЧСС и менее выраженное сердечного выброса с небольшим или без изменения системного сосудистого сопротивления.[218] Тахикардия, вызванная панкуронием, связана с (1) ваголитическим действием,[218] вероятно, вторичным по отношению к блокаде M_2-рецепторов и (2) симпатической стимуляцией, которая включает прямой (блокада нейронального захвата норадреналина) и непрямой (высвобождение норадреналина из нервного окончания) механизмы.[219] В исследованиях на людях Roizen с колл. неожиданно обнаружили снижение уровня норадреналина в плазме после введения либо панкурония, либо атропина. Они сделали заключение, что повышение ЧСС происходит благодаря тому, что панкуроний (или атропин), действуя через барорецепторы, снижает симпатическую стимуляцию.[220] Более конкретно, ваголитический эффект панкурония повышает ЧСС и, как следствие, давление и сердечный выброс, которые через барорецепторы снижают симпатический тонус[220]. Эта концепция подтверждается тем, что предварительное назначение атропина ослабляет или исключает сердечно-сосудистые эффекты панкурония.[218] Тахикардия при использовании бензилизохинолиновых миорелаксантов происходит из-за высвобождения гистамина.

Аритмии. Сукцинилхолин и тубокурарин снижают частоту аритмий, вызванных адреналином.[222] Возможно из-за улучшения атриовентрикулярного проведения[223] частота аритмий, вызванных панкуронием, повышается во время анестезии галотаном.[218] Edwards с колл.[224] наблюдали крутые тахикардии (ЧСС более 150 *уд/мин*), которые развились до атриовентрикулярной диссоциации у двух пациентов во время анестезии галотаном с использованием панкурония. Единственным общим дополнительным фактором у этих пациентов был прием трициклических антидепрессантов.

Брадикардия. Несколько сообщений[225,226] описывали развитие брадикардии и даже асистолии после введения векурония или атракурия. Все эти случаи были связаны с назначением опиоидов. Последующие исследо-

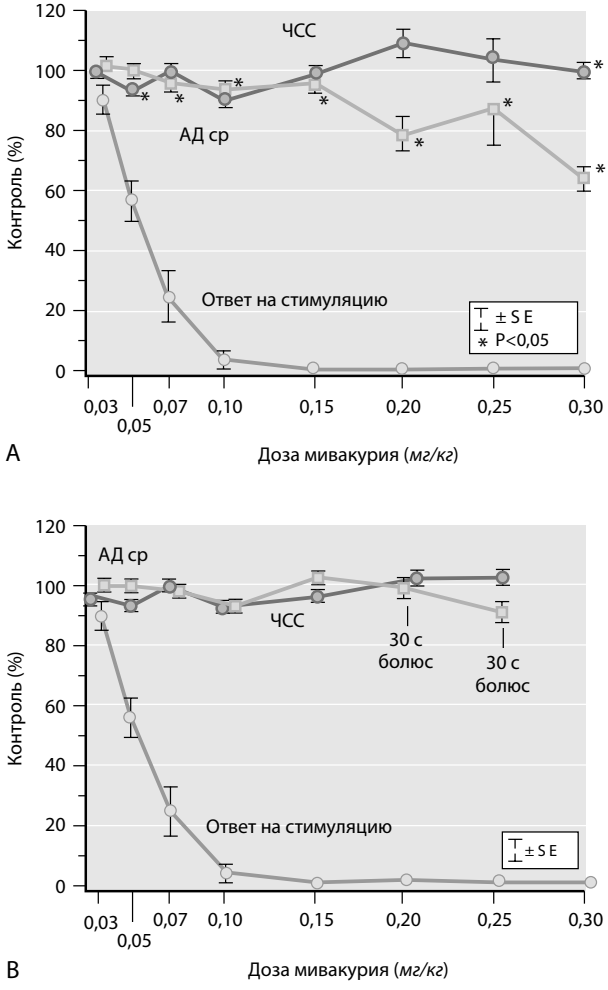


Рис. 29-20 Дозозависимый эффект мивакурия у пациентов в условиях анестезии закисью азота с кислородом и опиоидами. Показаны максимальные эффекты для каждой дозы; n=9 пациентов в группе. **A**, При быстром введении снижение артериального давления на 15-20% происходит при использовании дозы, равной от 2,5 до 3 ED_{95} (0,20-0,25 *мг/кг*). **B**, Изменения были 10% при медленном введении (в течение 30 *с*). *(Из Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, et al: The cardiovascular effects of mivacurium chloride [BW B1090U] in patients receiving nitrous oxide-opiate-barbiturate anesthesia. Anesthesiology 70:386-394, 1989.)*

вания показали, что назначение векурония или атракурия в отдельности не вызывает брадикардию.[227] При комбинации с другими препаратами (например, фентанил), вызывающими брадикардию, неваголитические миорелаксанты, такие как векуроний, цисатракурий и атракурий, позволяют беспрепятственно развиваться этому механизму. Так, умеренный ваголитический эффект панкурония часто используется для противодействия опиоидной брадикардии.

Респираторные эффекты

Мускариновая холинергическая система играет важную роль в регуляции функции дыхательных путей. Выделяют пять мускариновых рецепторов,[228] три из них – M_1-M_3 присутствуют в дыхательных путях.[229] M_1-рецепторы контролируются симпатически и вызывают бронходилятацию.[230] M_2-рецепторы располагаются пресинаптически (Рис. 29-21) в постганглионарных парасимпатических нервных окончаниях и играют роль в механизме отрицательной обратной связи, ограничивая высвобождение ацетилхолина. M_3-рецепторы, которые располагаются постсинаптически (Рис. 29-21), вызывают сокращение гладких мышц дыхательных путей (т.е. бронхоконстрикцию).[230] Недеполяризующие миорелаксанты имеют различную антагонистическую активность по отношению к M_2 и M_3-рецепторам.[231] Например, блокада M_3 мускариновых рецепторов мышц дыхательных путей ингибирует вызванную стимуляцией вагуса бронхоконстрикцию, в то время как блокада M_2-рецепторов приводит к увеличению высвобождения ацетилхолина, который действует на M_3-рецепторы и вызывает бронхоконстрикцию.

Способность рапакурония блокировать M_2-рецепторы в 15 раз выше по сравнению с блокированием M_3-рецепторов.[231] Это объясняет высокую частоту (>9%) выраженного бронхоспазма,[232-234] что было отмечено при применении этого препарата и привело к его исчезновению с рынка.

Применение бензилизохинолиновых миорелаксантов (за исключением цисатракурия) связано с высвобождением гистамина, который может привести к увеличению сопротивления дыхательных путей и бронхоспазму у пациентов с гиперактивностью дыхательных путей.

Аллергические реакции

Частота жизнеугрожающих анафилактических (иммунологических) или анафилактоидных реакций, развивающихся во время анестезии, оценивается от 1 на 1000 до 1 на 25000 анестезий, с летальностью 5%.[235,236] Во Франции наиболее частые причины анафилаксии – миорелаксанты (58,2%), латекс (16,7%) и антибиотики (15,1%).[237] Анафилактические реакции реализуются через иммунный ответ, включающий иммуноглобулин Е, фиксированный на тучных клетках. Анафилактоидные реакции не связаны с иммунным ответом и представляют усиленный фармакологический ответ у редко встречающихся очень чувствительных пациентов.

Миорелаксанты содержат два четвертичных аммониевых иона, которые являются эпитопами и распознаются специфическими иммуноглобулинами Е.[238] Перекрестная чувствительность существует между миорелаксантами и продуктами питания, косметикой, дезинфектантами и промышленными материалами.[238] Перекрестная чувствительность отмечается у 70% пациентов с анафилаксией на миорелаксанты в анамнезе.[237]

Стероидные миорелаксанты (рокуроний, векуроний, панкуроний) не вызывают значимого высвобожде-

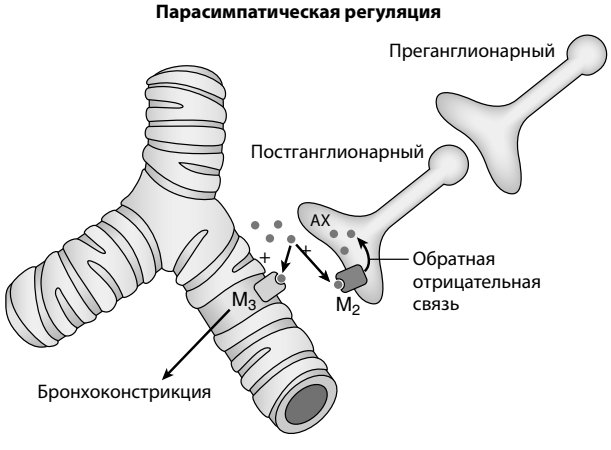


Рис. 29-21 Мускариновые M_3-рецепторы располагаются постсинаптически в гладкой мускулатуре дыхательных путей. Ацетилхолин (АХ) стимулирует M_3-рецепторы и вызывает сокращение. M_2-мускариновые рецепторы располагаются пресинаптически в постганглионарных парасимпатических нервных окончаниях, и их роль в обратной отрицательной связи заключается в ограничении высвобождения ацетилхолина

ния гистамина.[217] Например, четырехкратная ED95 рокурония (1,2 *мг/кг*) не вызывает значимого высвобождения гистамина.[239] Тем не менее рокуроний и сукцинилхолин по данным сообщений связаны с 43,1% и 22,6% случаев анафилаксии во Франции.[237] Rose и Fisher[240] определили рокуроний и атракурий как имеющие промежуточный уровень риска аллергических реакций. Они также отметили, что увеличилось число сообщений об анафилаксии при использовании рокурония в связи с долей препарата на рынке. Watkins[241] отметил, что «гораздо большее число сообщений о реакции на рокуроний во Франции в настоящее время необъяснимо и, вероятно, останется таким, если исследователи продолжат поиск чисто антитело-опосредованных ответов для объяснения всех анафилактоидных реакций». В настоящее время нет стандартов выполнения диагностических тестов (кожный прик-тест, внутрикожный тест или определение иммуноглобулина E), и новые рекомендации еще находятся в стадии разработки.[242] Например, Laxenaire и Mertes[243] использовали разведение рокурония 1:10 для внутрикожного теста, в то время как Rose и Fisher[240] использовали разведение 1:1000. Levy с колл.[244] показали, что рокуроний в разведении 1:10 может вызвать ложноположительные результаты при внутрикожном тесте, и предположили, что рокуроний необходимо разбавлять как минимум в 100 раз, чтобы избежать подобных результатов. Авторы также сообщили, что высокая концентрация ($\geq 10^{-4}$ M) и рокурония, и цисатракурия способна привести к формированию ответа в виде волдырей и покраснения при внутрикожном тесте, что было связано с дегрануляцией тучных клеток только в группе цисатракурия.[244]

Все миорелаксанты могут вызвать неконкурентное угнетение гистамин-N-метилтрансферазы, но концентрация, необходимая для этого угнетения, намного превышает концентрации при клиническом применении, за исключением векурония, у которого эффект проявляется в дозах 0,1-0,2 *мг/кг*.[245] Это может объяснить возникновение тяжелого бронхоспазма у пациентов после введения векурония.[246]

Взаимодействие препаратов и другие факторы, влияющие на нейромышечный блок

Взаимодействие препаратов – это явление *in vivo*, которое происходит, когда один препарат влияет на кинетику или эффекты другого. Физическая или химическая несовместимость *in vitro* не рассматривается как взаимодействие препаратов.[247]

Многие лекарственные препараты взаимодействуют с миорелаксантами или их антагонистами, или и с теми, и другими, и рассмотрение их всех выходит за рамки этой главы.[247,248] Некоторые из наиболее важных лекарственных взаимодействий обсуждаются в этом разделе.

Взаимодействие между недеполяризующими миорелаксантами

Сочетание двух недеполяризующих миорелаксантов является либо аддитивным, либо синергичным. Антагонистическое взаимодействие не описано в этом классе препаратов. Аддитивное взаимодействие отмечается после применения химически схожих препаратов, таких как атракурий и мивакурий,[249] или совместного использования различных пар стероидных миорелаксантов.[103] С другой стороны, комбинация структурно разных (например, стероидных и бензилизохинолиновых) миорелаксантов, таких как панкуроний и тубокурарин,[250] панкуроний и метокурин,[250] рокуроний и мивакурий[149] или рокуроний и цисатракурий,[112] вызывает синергичный ответ.

Назначение двух миорелаксантов в комбинации было впервые введено Lebowitz с соавт.[250] при попытке уменьшить сердечно-сосудистые побочные эффекты миорелаксантов путем введения небольших доз каждого препарата в комбинации. Дополнительное преимущество (быстрое начало и короткая продолжительность) отмечено для сочетания мивакурий-рокуроний.[149] Хотя точные механизмы синергичного взаимодействия неизвестны, гипотезы включают наличие нескольких мест связывания в нейромышечном соединении (пресинаптические и постсинаптические рецепторы)[251] и неравный аффинитет двух α-субъединиц (α_H и α_L). Кроме того, угнетение бутирилхолинэстеразы панкурониум приводит к снижению плазменного клиренса мивакурия и значимо потенцирует нейромышечный блок.[252]

Стоит отметить, что фармакодинамический результат при использовании двух различных недеполяризующих миорелаксантов во время анестезии зависит не только от специфики препаратов, но и от последовательности их введения.[253,254] Приблизительно три периода полураспада потребуется для клинического прекращения действия (чтобы 95% первого препарата было выведено), чтобы принимать во внимание характеристики второго препарата. После введения панкурония восстановление после первых двух поддерживающих доз векурония увеличивается, хотя этот эффект становится незначимым после третьей дозы.[253] Аналогично Naguib с колл.[249] отметили, что средняя продолжительность первой поддерживающей дозы мивакурия до восстановления 10% ответа на стимуляцию была значительно больше после атракурия (25 *мин*), чем после мивакурия (14,2 *мин*). Однако длительность второй поддерживающей дозы мивакурия после атракурия (18,3 *мин*) была схожа со временем после мивакурия (14,6 *мин*).

Заметное увеличение длительности действия первой поддерживающей дозы мивакурия[249] после атракурия и увеличение длительности действия при использовании векурония после панкурония[253,254] не связаны с синергизмом. Комбинация атракурия с мивакурием[249] и векурония с панкурониум[103] – просто добавление. Однако это увеличение длительности действия может быть связано с концентрацией этих препаратов возле рецепторов. Поскольку большинство рецепторов остаются блокированными первично введенным препаратом, клиническая картина будет зависеть от кинетики или динамики (или и того, и другого) скорее первого препарата, чем введенного позже (для поддержания). Однако с каждой последующей поддерживающей дозой второго препарата прогрессивно увеличивается доля рецепторов, блокированных им, и его клинический профиль становится очевидным.

Взаимодействие между сукцинилхолином и недеполяризующими миорелаксантами

Взаимодействие между сукцинилхолином и недеполяризующими миорелаксантами зависит от порядка введения и используемых доз.[86,255,256] Небольшие дозы различных

недеполяризующих миорелаксантов, введенные до сукцинилхолина для предотвращения фасцикуляций, обладают антагонистическим эффектом на развитие деполяризующего блока.[28,86] Поэтому рекомендуется увеличивать дозу сукцинилхолина после введения недеполяризующих миорелаксантов.[28]

Исследования эффектов использования сукцинилхолина перед назначением недеполяризующих миорелаксантов показали противоречивые результаты. Несколько исследователей сообщили о потенцировании эффекта панкурония,[255] векурония и атракурия[256] после предварительного введения сукцинилхолина. При этом другие не обнаружили значимого влияния сукцинилхолина на последующее использование панкурония, рокурония и мивакурия.[86,257,258]

Взаимодействие с ингаляционными анестетиками

Глубокая анестезия, вызванная ингаляционными анестетиками (в отсутствие нейромышечной блокады), может вызвать небольшое уменьшение нейромышечной передачи, которое может быть измерено снижением чувствительных индикаторов нейромышечной функции, такими как тетаническая и TOF-стимуляция.[259] Ингаляционные анестетики также усиливают блокирующий эффект недеполяризующих миорелаксантов. Ингаляционные анестетики снижают потребность в миорелаксантах, а также увеличивают и время действия миорелаксантов, и время восстановления после блокады,[260] в зависимости от длительности анестезии,[259,261,262] ингаляционного анестетика[263] и концентрации.[264] По выраженности потенцирования анестетики располагаются в ряду: десфлуран > севофлуран > изофлуран > галотан > закись азота-барбитураты-опиоиды или пропофол (Рис. 29-22).[265-267]

Более выраженный миорелаксирующий эффект вызывают менее мощные анестетики, в основном, из-за их большой водной концентрации.[268] Десфлуран и севофлуран имеют низкую растворимость кровь-газ и ткань-газ, поэтому выравнивание между концентрацией в конце выдоха и в нейромышечном соединении достигается намного быстрее при применении этих анестетиков.

Взаимодействие между ингаляционными анестетиками и миорелаксантами является фармакодинамическим, а не фармакокинетическим.[143] Предполагаемые механизмы этого взаимодействия включают (1) центральное влияние на α-мотонейроны и межнейрональные синапсы,[269] (2) угнетение постсинаптических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (н-АХР)[270] и (3) усиление аффинитета антагонистов рецепторов.[268]

Взаимодействие с антибиотиками

Большинство антибиотиков могут вызвать нейромышечную блокаду в отсутствие миорелаксантов. Аминогликозиды, полимиксины и линкомицин, и клиндамицин ингибируют пресинаптическое высвобождение ацетилхолина, а также снижают чувствительность постсинаптических рецепторов к ацетилхолину. Тетрациклины, с другой стороны, оказывают только постсинаптическое влияние. В комбинации с миорелаксантами вышеупомянутые антибиотики могут потенцировать нейромышечный блок.[271] Нет данных, что цефалоспорины и пенициллины потенцируют нейромышечную блокаду. Из-за сообщений, что декураризация после применения аминогликозидов[272] затруднена, вентиляция должна контролироваться до полного спонтанного восстановления нейромышечной передачи. Кальций не следует применять для ускорения прекращения блокады по двум причинам: антагонизм, который он вызывает, не подтвержден, и он может препятствовать антибактериальному эффекту антибиотиков.

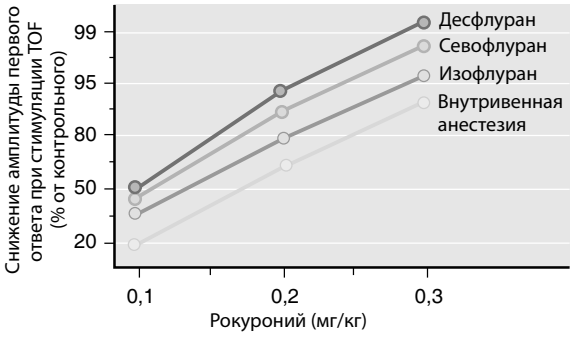


Рис. 29-22 Кумулятивные кривые доза-ответ для нейромышечной блокады рокуронием при анестезии десфлураном, севофлураном, изофлураном с минимальной альвеолярной концентрацией (МАК) 1,5 и тотальной внутривенной анестезии (TIVA). *(Из Wulf H, Ledowski T, Linstedt U, et al: Neuromuscular blocking effects of rocuronium during desflurane, isoflurane, and sevoflurane anaesthesia. Can J Anaesth 45:526-532, 1998, with permission from the Canadian Journal of Anaesthesia.)*

Температура

Гипотермия увеличивает длительность действия недеполяризующих миорелаксантов.[273-275] Сила сокращения мышцы, приводящей большой палец кисти, снижается на 10-16% на каждый градус снижения температуры мышцы ниже 35,2°C.[276,277] Для поддержания температуры мышцы выше 35,2°C необходимо поддерживать центральную температуру тела выше 36°C.[273] Восстановление до 10% амплитуды ответа на стимуляцию после 0,1 *мг/кг* векурония увеличивается с 28 *мин* при средней центральной температуре 36,4°C до 64 *мин* при 34,4°C.[273] Механизм или механизмы, лежащие в основе такого увеличения, могут быть фармакодинамическими, фармакокинетическими или и теми, и другими.[275] Они включают снижение почечной и печеночной экскреции, изменяющее объемы распределения, нарушения аффинитета рецепторов, изменение pH в нейромышечном соединении и общий эффект охлаждения на нейромышечную передачу.[273,278] Гипотермия снижает плазменный клиренс и увеличивает длительность действия рокурония и векурония.[275] Имеются данные о температурно-зависимых различиях фармакодинамики векурония: k_{e0} снижается (0,023/*мин*/°C) при низкой температуре, предполагая небольшую задержку выравнивания концентраций между плазмой и нейромышечным соединением во время гипотермии.[275] Элиминация Хофманна атракурия замедляется при снижении pH и особенно при снижении температуры.[279] В действительности длительность действия атракурия заметно увеличивается при гипотермии.[274] Например, продолжительность действия 0,5 *мг/кг* атракурия составляет 44 *мин* при 37°C, но составляет 68 *мин* при 34,0°C.

Изменения температуры также нарушают интерпретацию результатов нейромышечного мониторинга. Например, длительность действия векурония, измеренная на руке, охлажденной до 27°C, увеличивается, и монито-

ринг посттетанического ответа на этой руке ненадежен.[280] У того же пациента ответы на TOF-стимуляцию отличаются при другой температуре руки, и корреляция ответов между двумя руками становится хуже, так как различия между руками увеличиваются.[281]

Эффективность неостигмина не нарушается при легкой гипотермии.[282-284] Гипотермия не изменяет клиренс, максимальный эффект и длительность действия неостигмина у добровольцев.[284]

Взаимодействие с магнием и кальцием

Сульфат магния, применяемый при лечении преэклампсии и эклампсии, потенцирует нейромышечную блокаду, вызванную недеполяризующими миорелаксантами (Гл. 69).[285,286] После введения сульфата магния в дозе 40 *мг/кг* ED95 векурония снижается на 25%, время начала блокады сокращается в два раза, и время восстановления увеличивается в два раза.[286] Декураризация неостигмином также ослабляется у пациентов на фоне лечения магнезией.[285] Механизмы, лежащие в основе потенцирования недеполяризующей нейромышечной блокады, вероятно, включают пресинаптический и постсинаптический эффекты. Высокая концентрация магния ингибирует кальциевые каналы в пресинаптическом нервном окончании, которые запускают высвобождение ацетилхолина.[14] К тому же ионы магния ингибируют постсинаптический потенциал и вызывают снижение возбудимости мембран мышечных волокон. У пациентов, получающих магний, дозу недеполяризующих миорелаксантов следует снижать и осторожно титровать под контролем стимулятора нервов для адекватного восстановления нейромышечной передачи по окончании операции.

Взаимодействие между магнием и сукцинилхолином противоречиво. Тем не менее, недавние результаты предполагают, что магний противодействует блоку, вызванному сукцинилхолином.[287]

Кальций запускает высвобождение ацетилхолина из окончания двигательного нейрона и усиливает процесс электромеханического сопряжения.[14] Увеличение концентрации кальция снижает чувствительность к тубокурарину и панкуронию в нервно-мышечной модели.[288] При гиперпаратиреоидизме гиперкальцемия связана со снижением чувствительности к атракурию и сокращает длительность нейромышечной блокады.[289]

Взаимодействие с препаратами лития

Литий остается препаратом выбора при лечении биполярных аффективных расстройств (маниакально-депрессивная болезнь). Ион лития напоминает натрий, калий, магний и кальций и может, таким образом, повлиять на распределение и кинетику всех этих электролитов.[290] Литий проникает в клетку через натриевые каналы и накапливается внутри клетки.

Активируя калиевые каналы, литий ингибирует нейромышечную передачу пресинаптически и мышечное сокращение постсинаптически.[291] Сочетание лития с пипекуронием приводит к синергичному угнетению нейромышечной передачи, в то время как сочетание лития с сукцинилхолином приводит к аддитивному угнетению.[291] Сообщалось об увеличении длительности нейромышечной блокады у пациентов, получающих карбонат лития и деполяризующие[282] и недеполяризующие миорелаксанты.[292] Только в одном сообщении не было отмечено продления восстановления после сукцинилхолина у пациента, получавшего литий.[293] У пациентов, регулярно принимающих литий и подвергающихся оперативному лечению, миорелаксанты должны вводиться постепенно и в меньших дозах и титроваться в зависимости от требуемой глубины блока.

Взаимодействие с местными анестетиками и антиаритмическими препаратами

Местные анестетики действуют на пресинаптические, постсинаптические и мышечные мембраны. При внутривенном введении больших доз большинство местных анестетиков блокирует нейромышечную передачу; в небольших дозах они усиливают недеполяризующий и деполяризующий нейромышечный блок.[294] Способность неостигмина устранять нейромышечный блок, вызванный местным анестетиком, не исследовалась. Прокаин также угнетает бутирилхолинэстеразу и может усиливать эффект сукцинилхолина и мивакурия, снижая их гидролиз.

В небольших внутривенных дозах местные анестетики снижают посттетаническое облегчение, и предполагается, что это обусловлено пресинаптическим эффектом.[295] В бóльших дозах местные анестетики блокируют мышечное сокращение, вызванное ацетилхолином, что подтверждает стабилизирующий эффект местных анестетиков на постсинаптическую мембрану.[296] Прокаин вытесняет кальций из сарколеммы и таким образом угнетает кофеин-индуцированное сокращение скелетной мускулатуры.[297] Большинство этих механизмов, вероятно, относится ко всем местным анестетикам.

Некоторые препараты, применяемые для лечения аритмий, усиливают нейромышечную блокаду, вызванную миорелаксантами. Одноволоконная электромиография показала, что верапамил и амлодипин нарушают нейромышечную передачу у пациентов без нейромышечных заболеваний.[298] Клинические сообщения подтвердили потенцирование нейромышечного блока верапамилом[299] и ухудшение восстановления после векурония у пациентов, принимавших дизопирамид.[300] Однако клиническая значимость этих взаимодействий, вероятно, мала.

Взаимодействие с противосудорожными препаратами

Противосудорожные препараты снижают высвобождение ацетилхолина в нейромышечном соединении.[301] У пациентов, получающих хроническую противосудорожную терапию, развивается устойчивость к недеполяризующим миорелаксантам (за исключением мивакурия[302] и, вероятно, атракурия),[301] что проявляется ускоренным восстановлением нейромышечной блокады и потребностью в увеличении дозы для достижения полной миорелаксации. Клиренс векурония увеличивается в два раза у пациентов, получающих длительную терапию карбамазепином.[303] Некоторые исследователи, тем не менее, связывают эту устойчивость с повышенным связыванием (т.е. с пониженной свободной фракцией) миорелаксантов с α_1-кислым гликопротеином или повышением количества нейромышечных ацетилхолиновых рецепторов (или с обоими механизмами).[204] Последнее может объяснять наблюдаемую гиперчувствительность к сукцинилхолину.[205] Небольшое увеличение длительно-

сти действия сукцинилхолина у пациентов, получающих антиконвульсанты, имеет малое клиническое значение. С другой стороны, вызывает беспокойство потенциальная гиперкалиемия в ответ на сукцинилхолин при повышении количества рецепторов.

Взаимодействие с диуретиками

У пациентов, перенесших трансплантацию почки, выраженность и длительность миорелаксации тубокурарином увеличивается после введения фуросемида (1 *мг/кг* в/в).[306] Фуросемид уменьшает концентрацию тубокурарина, необходимую для достижения 50% снижения амплитуды ответа на стимуляцию диафрагмы крыс, и усиливает миорелаксацию, вызванную тубокурарином и сукцинилхолином.[307] Фуросемид, по-видимому, угнетает образование цАМФ. Кроме того, угнетается расщепление АТФ, что ведет к снижению выработки ацетилхолина. Ацетазоламид противодействует эффекту антихолинэстеразных препаратов в препарате диафрагмы крысы.[308] Однако в одном сообщении введение 1 *мг/кг* фуросемида ускорило восстановление ответа на стимуляцию после миорелаксации панкуронием.[309] Длительное лечение фуросемидом не влияет на миорелаксацию тубокурарином и панкуронием.[310]

Маннитол, возможно, не влияет на недеполяризующий блок. Более того, повышение диуреза после назначения маннитола или других осмотических или петлевых диуретиков не влияет на скорость элиминации с мочой тубокурарина и, вероятно, других миорелаксантов.[126] Однако это слабое влияние на экскрецию тубокурарина неудивительно. Почечная экскреция всех длительно действующих миорелаксантов зависит прежде всего от клубочковой фильтрации. Маннитол – осмотический диуретик, который оказывает свое действие, увеличивая осмотический градиент в проксимальных канальцах, так что вода удерживается в них. Увеличение объема мочи у пациентов с нормальной клубочковой фильтрацией, следовательно, не должно приводить к увеличению экскреции миорелаксантов.

Взаимодействие с другими препаратами

Дантролен (см. Гл. 37) – препарат, используемый для лечения злокачественной гипертермии, предотвращает высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума и блокирует электромеханическое сопряжение. Хотя он не блокирует нейромышечную передачу, снижается механический ответ на стимуляцию, и потенцируется действие недеполяризующих миорелаксантов.[88]

Азатиоприн, иммунодепрессант, применяемый при трансплантации почек, обладает минимальным антагонизмом в отношении нейромышечной блокады, вызванной миорелаксантами.[311]

Стероиды противодействуют эффекту недеполяризующих миорелаксантов как у человека,[312] так и у животных.[313] Возможные механизмы такого взаимодействия включают облегчение высвобождения ацетилхолина благодаря действию стероидов на пресинаптическое окончание двигательных нервов[314] и блокаде каналов н-АХР.[315] Эндогенные стероиды неконкурентно действуют на н-АХР.[316] Длительное лечение сочетанием кортикостероидов и миорелаксантов может привести к длительной мышечной слабости у пациентов в критическом состоянии (см. раздел «Миорелаксанты и синдром мышечной слабости у больных в критическом состоянии»).

Антиэстрогенные препараты, такие как тамоксифен, возможно, потенцируют эффект недеполяризующих миорелаксантов.[317]

Восстановление нейромышечной передачи

В 1970-е гг. Ali с колл.[318] описали соотношение TOF 0,6 как отражение адекватного восстановления нейромышечной силы. Однако в 1997 г. соотношение TOF 0,7 у неанестезированных добровольцев было связано с нарушением речи и глотания, слабостью мимической мускулатуры, нарушениями зрения и неспособностью присесть без посторонней помощи.[319] Также у добровольцев соотношение TOF 0,6-0,7 ассоциировалось со снижением тонуса пищевода и снижением координации мускулатуры пищевода при глотании.[320,321] Рентгенологическое обследование этих испытуемых показало значимую дисфункцию глотки, приводящую к четырех-пятикратному увеличению риска аспирации. При восстановлении до TOF 0,9 тонус пищевода и координация глотки возвращаются к исходному состоянию.[320,321]

Остаточная миорелаксация также снижает вентиляцию при гипоксии (Рис. 29-23),[322,323] из-за угнетения ответа каротидных тел на гипоксию.[324] Векуроний дозозависимо снижает активность нервов каротидного синуса в ответ на гипоксию, вероятно, через взаимодействие с никотиновой химической трансдукцией каротидных тел.

После назначения недеполяризующих миорелаксантов должно происходить адекватное восстановление нейромышечной функции. Является ли этим уровнем соотношение TOF 0,7, 0,8 или 0,9, остается темой для обсуждений; в недавних международных рекомендациях соотношение TOF 0,9 рекомендуется как конечная точка восстановления после недеполяризующего нейромышечного блока. Конечно, врачебные возможности количественной оценки степени остаточной миорелаксации ограничены. Работа Kopman и колл.[319] на добровольцах продемонстрировала, что, когда они могли удерживать между резцами шпатель, соотношение TOF в среднем составляло 0,8 и минимум 0,68. Этот тест определения мышечной силы, однако, будет иметь ограниченное применение у интубированных пациентов.

Рекомендации по определению и предупреждению остаточного нейромышечного блока обобщены в Гл. 47.

Восстановление после миорелаксации недеполяризующими миорелаксантами зависит от нескольких факторов. Во-первых, оно зависит от увеличения концентрации ацетилхолина относительно концентрации миорелаксанта для преодоления конкурентной нейромышечной блокады. Хотя неостигмин увеличит концентрацию ацетилхолина, но обязательно необходима элиминация миорелаксанта. Относительное повышение концентрации ацетилхолина зависит прежде всего от перемещения миорелаксанта из концевой пластинки в кровоток и затем от его элиминации из объема циркулирующей крови, так что он не может свободно проникать в синаптическую щель. В конечном счете восстановление зависит от элиминации миорелаксанта из организма. Миорелаксанты могут элиминироваться посредством множества механизмов, включающих экскрецию в неизмененном виде с мочой, метаболизм в печени, ферментный гидролиз и химическое

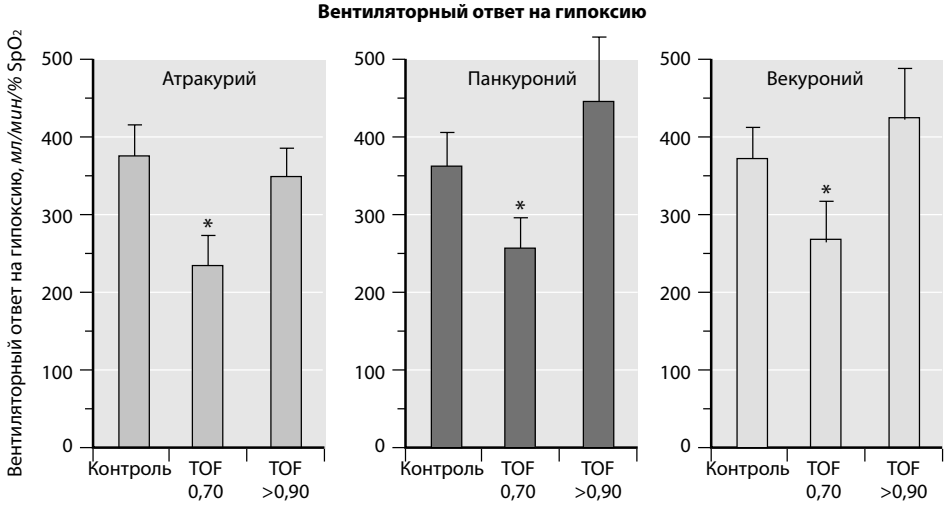


Рис. 29-23 Ответ вентиляции на гипоксию до (контроль), во время постоянной инфузии (TOF=0,7) атракурия, панкурония и векурония и после восстановления (TOF>0,9). Данные представлены в виде среднее ± стандартное отклонение. *P<0,01. *(Из Eriksson LI: Reduced hypoxic chemosensitivity in partially paralysed man. A new property of muscle relaxants? Acta Anaesthesiol Scand 40:520-523, 1996.)*

расщепление. Несмотря на то, что это никогда специально не изучалось, некоторые группы исследователей описали множеством параметров широкие межиндивидуальные различия спонтанного восстановления нейромышечной функции.[325-327]

Некоторые факторы в дополнение к сопутствующим заболеваниям нарушают скорость спонтанного восстановления нейромышечной функции. Наличие ингаляционных анестетиков потенцирует любой существующий нейромышечный блок и, вероятно, делает восстановление более длительным.[328] Если анестезиолог не наблюдает или наблюдает только небольшое восстановление нейромышечной функции во время ингаляционной анестезии, прекращение подачи или снижение концентрации анестетика ускорит восстановление.

Далее в этом разделе будет обсуждаться, как ацидоз, гипокалиемия, гипотермия и сопутствующая лекарственная терапия потенцируют остаточный нейромышечный блок и затрудняют фармакологическую декураризацию.

Устранение остаточного нейромышечного блока (декураризация)

Антихолинэстеразные препараты действуют, ингибируя ацетилхолинэстеразу (по классификации ферментов 3.1.1.7), которая является В типом карбоксилэстеразы. В нейромышечном соединении ацетилхолинэстераза представлена в виде асимметричной или А12 формы и состоит из трех тетрамеров каталитических субъединиц, ковалентно связанных с коллагеноподобным хвостом. Ацетилхолинэстераза обладает мощным каталитическим потенциалом: она может катализировать 4000 молекул ацетилхолина в активном участке в секунду. Активный участок располагается глубоко внутри белка фермента. Около половины высвобождаемого ацетилхолина гидролизуется в синаптической щели, не достигая ацетилхолинового рецептора. Для более подробного ознакомления с этим ферментом см. статью Soreq и Seidman.[329]

Активную поверхность ацетилхолинэстеразы лучше всего рассматривать, как имеющую два участка: анионный участок, который участвует в связывании и позиционировании молекулы субстрата, и эстеразный участок, который отвечает за процесс гидролиза. Также было предположено наличие второго «анионного» участка, известного как «периферический» анионный участок. Эта тема была рассмотрена Silman и Sussman.[330]

Три антихолинэстеразных препарата – неостигмин, пиридостигмин и эдрофоний – используются для устранения остаточного нейромышечного блока. Они проявляют свое действие, в первую очередь ингибируя ацетилхолинэстеразу и таким образом увеличивая концентрацию ацетилхолина в концевой пластинке. Неостигмин и пиридостигмин являются оксидиафоретическими (кислото-переносящими) ингибиторами ацетилхолинэстеразы. Они переносят карбаматную группу к ацетилхолинэстеразе и формируют ковалентную связь с эстеразным участком. Эдрофоний является протетическим ингибитором, который связывается с анионным участком ацетилхолинэстеразы путем электростатического притяжения и с эстеразным участком водородной связью. Кроме того, антихолинэстеразные препараты могут повышать высвобождение ацетилхолина из пресинаптического нервного окончания, блокировать калиевые каналы нервов и обладают прямым агонистичеким эффектом. Для получения дополнительной информации см. Bevan с колл.[331]

Основные детерминанты скорости и адекватности восстановления

Антагонизм недеполяризующей нейромышечной блокады зависит от времени. Восстановление происходит со скоростью, которая зависит прежде всего от пяти факторов: (1) глубина блока во время введения антагонистов, (2) какой антихолинэстеразный препарат используется, (3) доза антихолинэстеразного препарата, (4) скорость спонтанного восстановления миорелаксанта и (5) концентрация ингаляционного анестетика во время декураризации.

Глубина блокады

В основном больше времени требуется для антагонизма более глубокого уровня блокады.[332] Интересно, что в исследовании Bevan с соавт.[333] устранение блокады, вызванной векуронием или рокуронием в дозе 1,5xED_{95}, происходило с одинаковой скоростью, несмотря на время

введения 70 *мкг/кг* неостигмина. Неостигмин сокращал время восстановления приблизительно на 40%, независимо от того, вводился он в момент 1%, 10% или 25% спонтанного восстановления. Однако, как показано на Рис. 29-24, время от введения миорелаксанта до соотношения TOF 0,7 и 0,9 не снижалось, хотя степень спонтанного восстановления в момент введения неостигмина увеличивалась. На восстановление до соотношения TOF 0,7 и 0,9 требовалось 25 и 30 *мин* соответственно. Следует ли применять неостигмин при глубоком (т.е. небольшой ответ или отсутствие ответов на стимуляцию периферического нерва) нейромышечном блоке? К сожалению, ответ неясен. Так, рекомендации о времени введения антихолинэстеразных препаратов неоднозначны. Инстинктивно многие эксперты рекомендуют не применять антихолинэстеразные препараты при ранней степени восстановления. Kirkegaard с соавт.[334] недавно показали, что для восстановления до соотношения TOF 0,7 в течение 10 *мин* после назначения неостигмина необходимо наличие трех или четырех ответов на TOF-стимуляцию в момент его введения. При наличии только одного ответа на TOF-стимуляцию на восстановление до соотношения TOF 0,7 требуется 23 *мин*.

Максимальный антагонистический эффект неостигмина появляется через 10 *мин* или раньше. Если адекватное восстановление не происходит за это время, дальнейшее восстановление замедляется и требует продолжения элиминации миорелаксанта из плазмы. При глубоком блоке, вызванном векуронием, при котором отсутствуют ответы на стимуляцию, назначение 70 *мкг/кг* неостигмина вызывает начальное восстановление, которое значительно отстает от адекватного.[327] Дальнейшее восстановление происходит со скоростью спонтанного восстановления благодаря снижению плазменной концентрации векурония по мере элиминации препарата.[327,335] Назначение второй дозы неостигмина не оказывает дальнейшего эффекта на восстановление,[327] поскольку ацетилхолинэстераза уже максимально блокирована.

Если в момент введения неостигмина миорелаксация настолько глубока, чтобы в течение 10 *мин* не произошло адекватного восстановления, время, при котором произойдет полное восстановление, будет зависеть от присущей длительности действия миорелаксанта.[332] При использовании миорелаксантов длительного действия этот период неадекватной нейромышечной функции может длиться от 30 до 60 *мин* и даже дольше, в то время как у препаратов средней продолжительности действия он будет намного короче (например, от 15 до 30 *мин*).[336]

Антихолинэстеразные препараты

В условиях умеренной миорелаксации (явные два или три ответа на TOF-стимуляцию) по скорости устранения остаточного блока антихолинэстеразные препараты располагаются в ряду: эдрофоний > неостигмин > пиридостигмин.[337,338] По этому фактору и по меньшей потребности в атропине эдрофоний обрел популярность в 1980-е.[327] Однако Rupp с соавт.[339] обнаружили, что эдрофоний не так эффективен, как неостигмин, при устранении глубокой миорелаксации (более 90% снижения амплитуды ответа на стимуляцию или только один пальпируемый ответ на симуляцию TOF), несмотря на то, что увеличение дозы эдрофония с 0,5 до 1 *мг/кг* повышает эффективность. Неостигмин остается приемлемым для более полного восстановления.[340] Для достижения эффекта 40 *мкг/кг* неостигмина при устранении глубокого блока, вызванного векуронием, эдрофоний должен вводиться в дозе 1,5 *мг/кг*.[330]

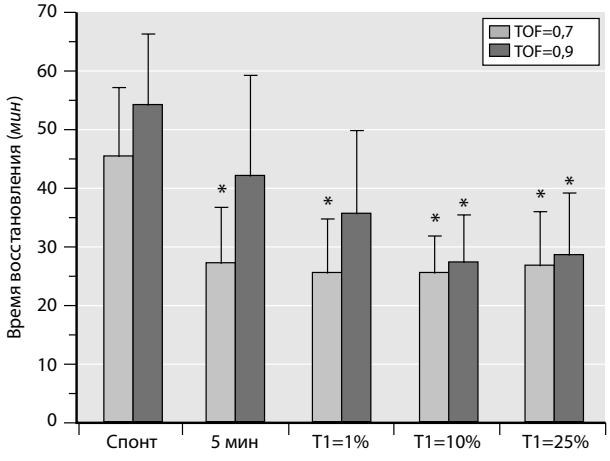


Рис. 29-24 Время восстановления (среднее ± стандартное отклонение) после введения однократной дозы 0,45 *мг/кг* (1,5xED_{95}) рокурония. В одной группе (Спонт), происходило спонтанное восстановление. В остальных группах вводился неостигмин в дозе 70 *мкг/кг* через 5 *мин* после введения рокурония, при 1%, 10% или 25% восстановления амплитуды первого ответа на стимуляцию (T1) от исходного значения. *P<0,01 при сравнении со спонтанным восстановлением. Заметьте, что время достижения TOF 0,9 значительно короче при введении неостигмина при T1=10% или 25% от контрольного значения. *(Из Bevan JC, Collins L, Fowler C, et al: Early and late reversal of rocuronium and vecuronium with neostigmine in adults and children. Anesth Analg 89:333-339, 1999.)*

Относительная мощность эдрофония и неостигмина различается в зависимости от интенсивности миорелаксации (Рис. 29-25).[341] Эдрофоний оказывается менее мощным по сравнению с неостигмином при увеличении интенсивности блока. Другими словами, кривые доза-эффект не параллельны и расходятся с нарастанием при увеличении интенсивности блока. Эти различия показывают, что эдрофоний может быть менее эффективным, чем неостигмин, при устранении очень глубокого блока.

Доза антихолинэстеразного препарата

Бóльшие дозы антихолинэстеразных препаратов должны устранять нейромышечный блок быстрее и полнее, чем меньшие. Это отношение верно до достижения максимальной эффективной дозы, после которой дополнительное введение антихолинэстеразного препарата не вызывает дальнейшего антагонизма. Для неостигмина такая максимальная эффективная доза составляет 60-80 *мкг/кг*,[327] для эдрофония – в диапазоне 1-1,5 *мг/кг*.[339,340]

Смешивание или комбинация антагонистов не рекомендуются. Неостигмин и эдрофоний не потенцируют друг друга; на самом деле их эффекты в комбинации не могут быть даже аддитивными.[342] Поэтому при неадекватном восстановлении не следует поддаваться искушению вводить другой антихолинэстеразный препарат, а следует убедиться, что использована максимальная доза первичного препарата. Вентиляцию следует поддерживать до достижения адекватного восстановления нейромышечной функции.

Скорость спонтанного восстановления нейромышечного блока

После введения антихолинэстеразных препаратов два эффекта способствуют восстановлению нейромышечной функции. Первый – это антагонизм, вызванный действием антихолинэстеразных препаратов; второй – естественный процесс снижения плазменной концентрации миорелаксанта (и, следовательно, его эффекта в нейромышечном соединении).[332,335] Поэтому, чем быстрее эли-

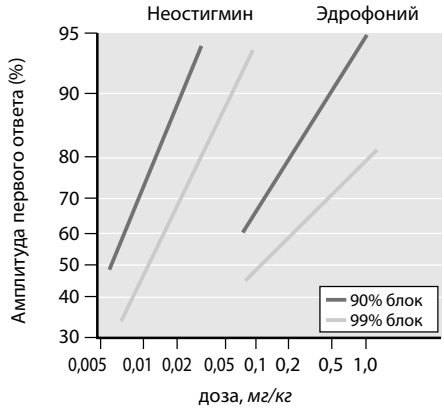


Рис. 29-25 Амплитуда первого ответа на стимуляцию (логистическая шкала) против дозы (логарифмическая шкала) спустя 10 *мин* после введения неостигмина и эдрофония, применяемых при восстановлении амплитуды ответа до 1% (99% блок) или 10% (90% блок). *(Из Donati F, Smith CE, Bevan DR: Dose-response relationships for edrophonium and neostigmine as antagonists of moderate and profound atracurium blockade. Anesth Analg 68:13-19, 1989.)*

минируется миорелаксант, тем быстрее происходит восстановление адекватной нейромышечной функции после введения антагонистов (Рис. 29-26).[343] Простой иллюстрацией этого принципа является различие устранения блокады, вызванной миорелаксантами средней продолжительности действия, от блокады миорелаксантами длительного действия. Плазменная концентрация препаратов средней продолжительности снижается намного быстрее, чем миорелаксантов длительного действия,[141] и, следовательно, восстановление происходит намного быстрее. Так, частота неадекватной нейромышечной функции в послеоперационном периоде меньше при использовании миорелаксантов средней длительности, чем при использовании препаратов длительного действия[336,344]. Это различие в скорости устранения блока между средне- и длительно действующими миорелаксантами происходит из-за эффекта различной скорости спонтанного восстановления, а не от различной реакции на неостигмин.[345] При использовании неостигмина на стабильном уровне блока, поддерживаемого постоянной инфузией векурония или рокурония, скорость и степень восстановления похожи на достигаемые в случае применения только миорелаксантов.[345]

Даже несмотря на то, что мивакурий больше не доступен в США, его характеристики позволяют лучше понять основы фармакологии. Взаимодействие между спонтанным восстановлением блокады мивакурием и восстановлением, вызванным антихолинэстеразными препаратами, более сложное. Скорость спонтанного восстановления после мивакурия намного быстрее, чем у других недеполяризующих миорелаксантов. Это результат его быстрого гидролиза бутирилхолинэстеразой. Устранение неостигмином блока, вызванного мивакурием, такое же или быстрее, чем при атракурии.[184,346] Во время глубокой (восстановление <3% амплитуды ответа) миорелаксации мивакурием применение неостигмина может продлить восстановление.[347] Неостигмин обладает двумя основными эффектами в отношении мивакурия. Во-первых, он ингибирует ацетилхолинэстеразу в нейромышечном соединении, таким образом эффективно повышая концентрацию ацетилхолина и ускоряя восстановление. Во-вторых, он угнетает бутирилхолинэстеразу, фермент, ответственный за метаболизм мивакурия, и замедляет в норме быстрое снижение плазменной концентрации мивакурия.[348] Эдрофоний менее мощный ингибитор бутирилхолинэстеразы[348] и оказывает небольшое влияние на метаболизм мивакурия. При условии, что имеется восстановление до 10% амплитуды ответа (один ответ при стимуляции TOF), от 20 до 40 *мкг/кг* неостигмина или 0,3-0,5 *мг/кг* эдрофония ускорят восстановление после мивакурия.[346]

Было предположено, что рутинное назначение антихолинэстеразных препаратов можно не выполнять благодаря быстрому спонтанному восстановлению после мивакурия. Однако эта стратегия может привести к неадекватному восстановлению и послеоперационной мышечной слабости, если не пройдет как минимум 20 *мин* спонтанного восстановления до назначения антихолинэстеразных препаратов.[346]

Благодаря метаболизму мивакурия бутирилхолинэстеразой, назначение экзогенной человеческой бутирилхолинэстеразы может теоретически ускорить восстановление после мивакурия. Введение очищенной человеческой холинэстеразы вызывает некоторое устранение блокады, вызванной мивакурием,[349] но это неэффективно при глубокой блокаде[348] и не лучше, чем применение только эдрофония.[350] Введение очищенной бутирилхолинэстеразы пациентам с генетически атипичной гомозиготной бутирилхолинэстеразой и продленным нейромышечным блоком может быть оправданным,[188] но такая терапия дорога и еще адекватно не проверена.

Концентрация ингаляционного анестетика

Несколько исследований подтвердили, что устранение остаточного блока в действительности замедляется ингаляционными анестетиками в анестетических концентрациях.[351,352] Например, декураризация неостигмином после рокурония в условиях анестезии севофлураном (и в меньшей степени изофлураном) происходит намного медленнее, чем при анестезии пропофолом.[352] Севофлуран может затруднять декураризацию неостигмином в большей степени, чем изофлуран.[351] По сравнению с восстановлением после анестезии изофлураном восстановление после десфлурана и севофлурана более длительное.[343] Выключение испарителя в конце операции с дальнейшим сокращением влияния анестетика на нейромышечный блок ускорит декураризацию.[328]

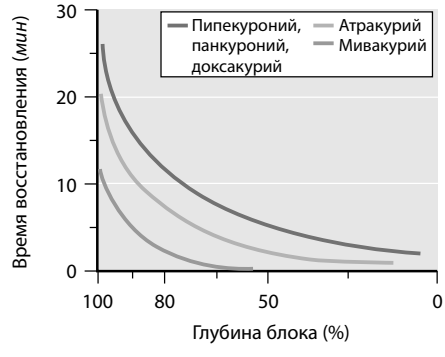


Рис. 29-26 Сравнение средней скорости устранения неостигмином миорелаксации, вызванной длительно действующими миорелаксантами (доксакурий, панкуроний и пипекуроний), миорелаксантами средней продолжительности действия (атракурий и другие) и миорелаксантом короткого действия мивакурием. Антагонизм более быстрый при увеличении процессов очищения (см. текст). *(Из Savarese JJ: Reversal of nondepolarizing blocks: More controversial than ever? In Review Course Lectures, 67th Congress. Cleveland, OH, International Anesthesia Research Society, 1993.)*

Клинические рекомендации

При декураризации глубокого уровня миорелаксации (около 10% восстановления или наличие одного ответа на стимуляцию TOF) должны назначаться большие дозы антихолинэстеразных препаратов (например, неостигмин, 35 *мкг/кг*) и должно пройти достаточное время для адекватного восстановления нейромышечной функции. Время, необходимое для восстановления до уровня соотношения TOF 0,7, составляет около 60 *мин* для длительно действующих миорелаксантов (панкуроний) и 30 *мин* для миорелаксантов средней продолжительности действия (рокуроний). Для устранения менее глубокой миорелаксации могут применяться меньшие дозы антихолинэстеразных препаратов, с возможностью введения дополнительных доз при неадекватном восстановлении в течении 10 *мин*.

Не рекомендуется применять дополнительные дозы антихолинэстеразных препаратов, если после максимальных доз эдрофония (1,5 *мг/кг*), неостигмина (70 *мкг/кг*) и пиридостигмина (350 *мкг/кг*) не произошло восстановления.[340] Применение слишком больших доз антихолинэстеразных препаратов для декураризации может в действительности привести к ослаблению пациентов.[326,354,355] Эти дозы ингибируют холинэстеразу полностью, и если они не смогли полностью устранить остаточный блок, значит, следует искать другие вероятные причины недостаточной декураризации. Некоторые из этих дополнительных потенциальных причин неадекватной декураризации описаны в следующих разделах.

Кислотно-основное состояние

Как метаболический, так и респираторный ацидоз могут усилить недеполяризующую нейромышечную блокаду, но только респираторный ацидоз препятствует адекватной декураризации.[338,356] Вероятность достижения адекватного устранения недеполяризующей нейромышечной блокады при выраженном дыхательном ацидозе (парциальное давление CO_2 более 50 *мм рт. ст.*) низка. Поэтому попытки устранить остаточный нейромышечный блок при гиповентиляции могут быть неудачными. Применение наркотиков для обезболивания, приводя к гиповентиляции, повышает вероятность этого нежелательного явления. Хотя метаболический ацидоз мог также быть причиной нарушения декураризации неостигмином, эта гипотеза не подтвердилась.[338,356] Метаболический алкалоз, но не метаболический ацидоз, препятствует антагонизму неостигмина в отношении тубокурарина и панкурония.[338,356,357] Эти результаты означают, что внеклеточный pH не так важен, как изменения концентрации электролитов и внутриклеточный pH.

Нарушение электролитного баланса

Имеется несколько данных о влиянии нарушений электролитного баланса на антагонизм неостигмина по отношению к недеполяризующей нейромышечной блокаде. Низкая концентрация калия усиливает блокаду недеполяризующими миорелаксантами и снижает способность неостигмина устранять ее. Этот эффект происходит в результате повышения трансмембранного потенциала концевой пластинки как следствие высокого соотношения внутриклеточного калия к внеклеточному. Таким образом, снижение внеклеточного калия приводит к гиперполяризации и вызывает устойчивость к деполяризации. У пациентов с дисбалансом калия могут быть другие заболевания или повреждения, нарушающие реакцию на миорелаксанты (например, пациенты с ожогами). Кроме того, выраженная дегидратация приводит к концентрированию миорелаксантов в плазме, снижая объем распределения и повышая активность миорелаксантов. В модели хронической гипокалиемии на животных кошки получали диуретики без добавления калия в течение 15 дней. Меньшая доза панкурония требовалась для миорелаксации и большая доза неостигмина для антагонизма.[358] Даже несмотря на небольшие различия, устранение блокады всегда было полным. Если предположить, что эта животная модель похожа на клиническую ситуацию, изменения калия, кажется, имеют относительно небольшие последствия в отношении адекватности декураризации.

Другие факторы

Блокатор кальциевых каналов верапамил потенцирует недеполяризующие миорелаксанты и может затруднять декураризацию.[359,360] При попытках декураризации у пациентов, получающих верапамил, эдрофоний может быть более эффективным, чем неостигмин.[359,360] Другими факторами, которые могут влиять на декураризацию, являются гипотермия и применение антибиотиков, в частности, аминогликозидов и полипептидов (см. раздел взаимодействия с препаратами).[271] В случае с антибиотиками применение антихолинэстеразных препаратов может на самом деле углубить блок.

Побочные эффекты антихолинэстеразных препаратов

Влияние на кровообращение

Поскольку желательны только никотиновые эффекты эдрофония, неостигмина и пиридостигмина, мускариновые эффекты могут быть заблокированы атропином или гликопиролатом. Атропин вызывает ваголитический эффект намного быстрее гликопиролата. Для уменьшения сердечно-сосудистых изменений атропин лучше сочетается с быстро действующим эдрофонием, а гликопиролат лучше подходит при использовании медленно действующего неостигмина и пиридостигмина.[361] В основном, атропин следует вводить в дозе 7-10 *мкг/кг* с 0,5-1 *мг/кг* эдрофония.[337] При опасении развития аритмий гликопиролат может быть предпочтительнее атропина,[362] а для снижения частоты и выраженности нарушений ритма антихолинэстеразные и антихолинэргические препараты следует вводить медленно (за 2-5 *мин*).

Тошнота и рвота

Сообщения о влиянии антихолинэстеразных препаратов на развитие тошноты и рвоты противоречивы. Неостигмин рассматривается как причина послеоперационной тошноты и рвоты,[363] но также он описывается и как имеющий противорвотный эффект,[364] и как препарат, не влияющий на частоту послеоперационной тошноты и рвоты.[365] В мета-анализе, выполненном Tramer и Fuchs-Bader[366], рассмотрены результаты применения антихолинэстеразных препаратов у 1100 пациентов. Они обнаружили зависимость от дозы частоты тошноты и рвоты при назначении неостигмина: наибольшая частота рвоты при назначении 1,5 *мг* неостигмина была ниже наименьшей частоты рвоты после назначения 2,5 *мг* неостигмина. Расхождение с результатами других исследований может быть связано, по крайней мере частично, с различными режимами дозирования. Хотя рвота развивается с частотой от 17% до 33% после применения неостигмина, авторы не рекомендуют

спонтанное восстановление у всех пациентов из-за риска послеоперационного остаточного блока.[366] Недавнее исследование продемонстрировало опасность остаточного нейромышечного блока без декураризации как минимум в течение 2 *ч* после применения двукратной ED95 векурония, рокурония и атракурия.[367]

Фармакокинетика неостигмина, пиридостигмина и эдрофония

Фармакокинетика неостигмина, пиридостигмина и эдрофония обобщена в Табл. 29-12.[368-371] Полученные данные отражают некоторые значимые клинические выводы:

1. У пиридостигмина дольше период полувыведения, чем у других антихолинэстеразных препаратов, что, вероятно, сказывается на его более длительном действии.[368,369]
2. Данные сравнения периодов полувыведения у пациентов с и без почечной недостаточности показали, что почечная экскреция составляет около 50% экскреции неостигмина и около 75% экскреции пиридостигмина и эдрофония. Почечная недостаточность снижает плазменный клиренс неостигмина, пиридостигмина и эдрофония так же, если не больше, как и длительно действующих миорелаксантов. Поэтому, если используется подходящая доза антихолинэстеразного препарата и нет передозировки миорелаксантов, почечная недостаточность не может быть связана с «рекураризацией».[368,369] Эта отдаленная возможность в дальнейшем исчезает, если у пациентов с почечной недостаточностью использовать миорелаксанты средней и короткой продолжительности действия.
3. Эдрофоний считался неподходящим для декураризации в клинической практике из-за того, что длительность его действия казалась слишком короткой. Однако при использовании в больших дозах (0,5-1,0 *мг/кг*) достигается длительный антагонизм недеполяризующей нейромышечной блокады.[372] В действительности период полувыведения эдрофония такой же, как у неостигмина и пиридостигмина (см. Табл. 29-12).[370]

Небольшая гипотермия (т.е. 34-35°*C*), которая обычно развивается интраоперационно, нарушает фармакокинетику неостигмина. Его клиренс снижается с 16,2 *мл/кг/мин* при 36,5°*C* до 13,5 *мл/кг/мин* при 34,5°*C*.[284] Кроме того, достижение максимума эффекта неостигмина задерживается при небольшой гипотермии с 4,2 *мин* до 5,5 *мин*.[284] Если гипотермия оказывает какое-то влияние на декураризацию неостигмином, то, скорее, это происходит из-за влияния температуры на миорелаксант (например, увеличение длительности действия[273]), чем на фармакологию неостигмина.

Фармакокинетика антихолинэстеразных препаратов зависит от нескольких факторов, включающих распределение, метаболизм и элиминацию. Неостигмин формирует карбамилированный комплекс с ацетилхолинэстеразой, и скорость диссоциации неостигмина из этого комплекса (т.е. метаболизм), вероятно, является важным фактором длительности действия. Снижение плазменной концентрации неостигмина (т.е. распределение и элиминация) не может быть подходящим фактором, определяющим длительность действия.

Табл. 29-12 Фармакокинетика неостигмина (Н), пиридостигмина (П) и эдрофония (Э) у пациентов с и без почечной недостаточности

	Без почечной недостаточности			С почечной недостаточностью		
	Н	**П**	**Э**	**Н**	**П**	**Э**
Полупериод распределения ($t_{½\alpha}$, *мин*)	3,4	6,7	7,2	2,5	3,9	7,0
Полупериод элиминации ($t_{½\beta}$, *мин*)	77	113	110	181	379	304
Объем центральной камеры (*л/кг*)	0,2	0,3	0,3	0,3	0,4	0,3
Общий плазменный клиренс (*мл/кг/мин*)	9,1	8,6	9,5	4,8	3,1	3,9

Данные из Cronnelly и др.[368,369] и Morris и др.[370,371]

Другие антагонисты недеполяризующей нейромышечной блокады

Сугаммадекс

Сугаммадекс, может быть, – самый впечатляющий препарат в клинической фармакологии за последние 50 лет. Комбинация рокурония и сугаммадекса может заменить сукцинилхолин для быстрой последовательной индукции анестезии и полностью исключить остаточную миорелаксацию в палате пробуждения.[373]

Сугаммадекс (ORG 25969) – первый препарат, селективно связывающий миорелаксант (*су* от слова sugar (сахар) и *гаммадекс* – от структуры молекулы gamma-cyclodextrin (гамма-циклодекстрин). Модифицированный γ-циклодекстрин, сугаммадекс (Рис. 29-27) является новым типом препаратов для устранения нейромышечного блока.[374] Три естественных немодифицированных циклодестрина состоят из шести, семи и восьми циклических олигодекстринов (т.е. частиц декстрозы, соединенных одной из четырех гликозильных связей) и называются α-, β- и γ-циклодекстрин, соответственно. Их трехмерная структура напоминает полый усеченный конус или пончик. Молекула имеет гидрофобную полость и гидрофильную наружную поверхность из-за наличия полярных гидроксильных групп. Гидрофобные взаимодействия захватывают препарат в полость циклодекстрина («дырку пончика»), приводя к формированию водорастворимого комплекса гость-хозяин. Хотя немодифицированный γ-циклодекстрин обладает большей липофильной полостью (7,5-8,3 Å), чем другие циклодекстрины, она недостаточно глубокая, чтобы разместить большую ригидную молекулу рокурония. Поэтому полость была модифицирована путем добавления восьми боковых цепей для увеличения ее до 11 Å для лучшего размещения четырех гидрофобных стероидных колец рокурония и добавлением отрицательно заряженных карбоксильных групп на концы боковых цепей для улучшения электростатического связывания с положительно заряженным четвертичным азотом рокурония (Рис. 29-28).[374,375] Стабильность комплекса рокуроний-сугаммадекс является конечным результатом взаимодействия межмолекулярных сил (сил Ван дер Ваальса), включая термодинамические (водородные связи) и гидрофобные взаимодействия.[376]

Сугаммадекс оказывает свое действие путем формирования очень плотных комплексов в соотношении 1:1 со стероидными миорелаксантами (рокуроний > векуро-

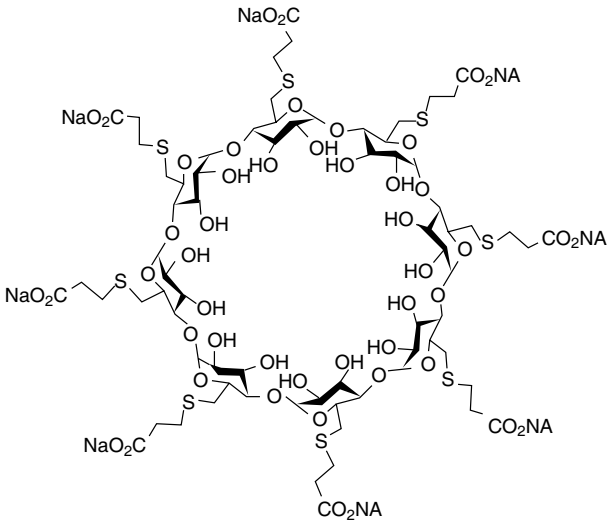


Рис. 29-27 Структура синтетического γ-циклодекстрина сугаммадекса (ORG 25969)

ний > панкуроний).[374] Комплекс гость-хозяин существует в равновесии с очень высокой скоростью соединения и очень низкой скоростью диссоциации, поэтому комплекс очень крепкий.[374] Во время миорелаксации рокуронием внутривенное введение сугаммадекса приводит к быстрому удалению свободных молекул рокурония из плазмы. Это создает градиент концентрации, обеспечивающий перемещение оставшихся молекул рокурония из нейромышечного соединения в плазму, где они инкапсулируются свободными молекулами сугаммадекса. Эти молекулы также проникают в ткани и формируют комплекс с рокуронием. Поэтому миорелаксация рокуронием прекращается быстро благодаря диффузии рокурония из нейромышечного соединения в плазму. Это приводит к повышению общей плазменной концентрации рокурония (свободного и связанного с сугаммадексом).[377] Следовательно, сугаммадекс действует как связывающий агент и не влияет на ацетилхолинэстеразу или какие-либо рецепторы в организме, исключая таким образом необходимость применения антихолинэстеразных препаратов и их нежелательных эффектов.

Фармакокинетика. Во время инфузии рокурония для поддержания стабильной глубины миорелаксации введение сугаммадекса повышает измеренную концентрацию рокурония в плазме; миорелаксант перераспределяется из камеры эффекта в центральную камеру, где инкапсулируется сугаммадексом.[377]

Восстановление мышечной силы может происходить несмотря на повышение концентрации миорелаксанта, поскольку эффективность сугаммадекса не зависит от почечной экскреции комплекса циклодекстрин-миорелаксант.[378]

При введении сугаммадекса добровольцам, не получающим миорелаксант, в дозах 0,1-8 *мг/кг* скорость клиренса составила 120 *мл/мин* при полупериоде элиминации 100 *мин* и объеме распределения 18 *л*.[379] Приблизительно 75% дозы элиминируется с мочой. Кинетика сугаммадекса кажется дозозависимой, так как клиренс увеличивается и полупериод элиминации снижается при увеличении дозы с 0,15 до 1 *мг/кг*.[379]

При отсутствии сугаммадекса рокуроний элиминируется преимущественно экскрецией с желчью (>75%) и в меньшей степени почечной экскрецией (10-25%). Плазменный клиренс самого сугаммадекса приблизительно в три раза меньше клиренса рокурония.[380] У добровольцев плазменный клиренс рокурония снижался более чем в 2 раза после назначения сугаммадекса в дозе 2 *мг/кг* и больше.[379] Это снижение клиренса происходит из-за того, что билиарный путь экскреции недоступен для комплекса рокуроний-сугаммадекс и клиренс рокурония снижается до уровня клубочковой фильтрации (120 *мл/мин*). Благодаря водорастворимости комплекса рокуроний-сугаммадекс, почечная экскреция является основным путем элиминации рокурония. Почечная экскреция рокурония увеличивается более чем на 100% после назначения от 4 до 8 *мг/кг* сугаммадекса.[380]

Как было отмечено ранее, после назначения сугаммадекса плазменная концентрация свободного рокурония быстро снижается, но общая концентрация рокурония (свободный и связанный сугаммадексом) увеличивается.[377]

Фармакодинамика. У добровольцев-мужчин назначение 8 *мг/кг* сугаммадекса через 3 *мин* после введения 0,6 *мг/кг* рокурония приводило к восстановлению соотношения TOF 0,9 в течение 2 *мин*.[379] Снижение дозы сугаммадекса до 4 *мг/кг* приводило к восстановлению до соотношения TOF 0,9 менее чем через 4 *мин*.[379] Кроме того, у хирургических пациентов в условиях тотальной внутривенной анестезии и миорелаксации рокуронием в дозе 0,6 *мг/кг* различные дозы сугаммадекса и плацебо вводились в момент появления второго ответа на стимуляцию TOF.[381] Сугаммадекс снижал медиану времени восстановления на дозозависимый манер с 21 *мин* в группе плацебо до 1,1 *мин* в группе, получавшей 4 *мг/кг* сугаммадекса.[381]

Назначение сугаммадекса при появлении двух определяемых ответов на стимуляцию TOF приводило к дозозависимому восстановлению после миорелаксации рокуронием (0,6 *мг/кг*) или векуронием (0,1 *мг/кг*).[382] После дозы сугаммадекса 4 *мг/кг* среднее время восстановления до соотношения TOF 0,9 составляло 1,1 *мин* и 1,5 *мин* после рокурония и векурония, соответственно. Доза сугаммадекса 0,5 *мг/кг* рассматривается как явно недостаточная для декураризации.[382-384]

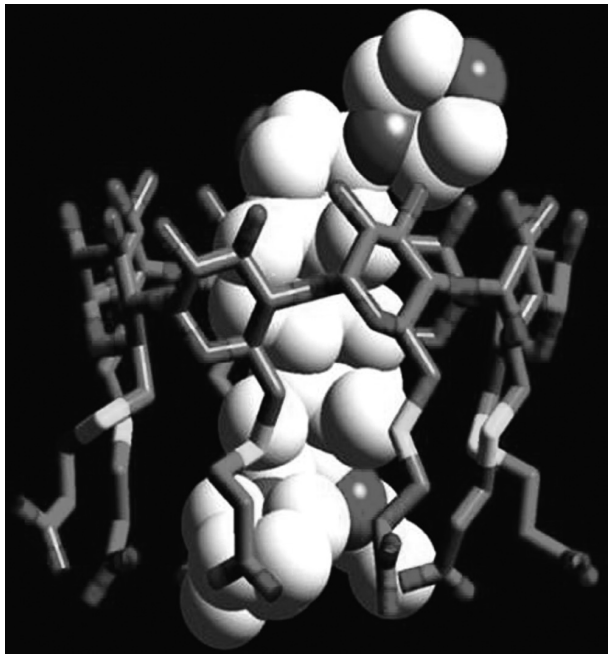


Рис. 29-28 Комплекс сугаммадекс-рокуроний. *(Из Bom A, Bradley M, Cameron K, et al: A novel concept of reversing neuromuscular block: Chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host. Angew Chem 41:266-270, 2002.)*

Особенность, которая отличает сугаммадекс фармакодинамически от антихолинэстеразных препаратов, – это то, что он действует намного быстрее и надежнее, чем неостигмин и эдрофоний.[385] В исследовании Sacan с колл.[385] пациенты получали 0,6 *мг/кг* рокурония и миорелаксация поддерживалась дополнительными дозами рокурония до появления второго ответа на стимуляцию TOF. Препарат для восстановления – 70 *мкг/кг* неостигмина, 1 *мг/кг* эдрофония или 4 *мг/кг* сугаммадекса – назначался как минимум через 15 *мин* после последнего введения рокурония. Доза 4 *мг/кг* рокурония устраняла нейромышечную блокаду намного быстрее, чем неостигмин и эдрофоний. Среднее время достижения соотношения TOF 0,9 было в 10 раз больше после назначения неостигмина, чем после сугаммадекса (1044 против 107 *с*), и в три раза дольше после назначения эдрофония (331 *с*), чем после сугаммадекса. Хотя у 5 из 20 пациентов в группе неостигмина и у 2 из 20 в группе эдрофония был достигнут уровень соотношения TOF 0,9, в группе сугаммадекса этот уровень был достигнут у всех пациентов. Более того, через 5 *мин* после введения эдрофония ни один из пациентов этой группы и только 5% из группы неостигмина достигли восстановления соотношения TOF 0,9, а в группе сугаммадекса – все пациенты.[385] Поэтому сугаммадекс, кажется, позволяет более полно восстановить нейромышечную функцию, чем антихолинэстеразные препараты, и сделать это намного быстрее, чем большинство стандартных препаратов. В отличие от неостигмина и эдрофония[328,351,353] выбор анестетика (например, пропофол или севофлуран) не влияет на способность сугаммадекса устранять нейромышечный блок, вызванный рокуронием.[386]

Тогда как существует предел эффекта антихолинэстеразных препаратов при устранении глубокого нейромышечного блока,[332] в исследованиях было показано, что сугаммадекс лишен этого.[384,387] Глубокая нейромышечная блокада (посттетанический ответ < 10) поддерживался как минимум 2 *ч* у пациентов в условиях анестезии пропофолом, закисью азота и опиоидами.[387] После спонтанного восстановления до появления второго ответа на стимуляцию TOF вводились различные дозы сугаммадекса; повышение дозы с 0,5 до 4 *мг/кг* сокращало среднее время восстановления до соотношения TOF 0,9 с 6,8 *мин* (от 4,8 до 11,4 *мин*) до 1,4 *мин* (от 0,95 до 2,3 *мин*) соответственно.[387] Неожиданно время восстановления было дольше (2,6 *мин*[388]) при дозе 6 *мг/кг*.[387] Причина такого отклонения непонятна.

Сугаммадекс вызывает быстрое и эффективное восстановление даже после более глубокой миорелаксации рокуронием. В одном исследовании сугаммадекс или плацебо вводились через 5 *мин* после введения 1,2 *мг/кг* рокурония.[389] Повышение дозы сугаммадекса до 16 *мг/кг* снижало среднее время восстановления до соотношения TOF 0,9 с 122,1 *мин* (спонтанное восстановление) до менее 2 *мин*.[389]

В другом исследовании пациенты были разделены на получавших рокуроний в дозе 1,2 *мг/кг* с последующим, спустя 3 *мин*, введением 16 *мг/кг* сугаммадекса и на получавших 1 *мг/кг* сукцинилхолина.[390] Среднее время до 90% восстановления первого ответа на стимуляцию было значительно быстрее в группе рокуроний-сугаммадекс, чем в группе сукцинилхолина. Среднее (±стандартное отклонение) время до 90% восстановления первого ответа от момента введения сугаммадекса было 2,9 *мин* (1,7 *мин*).[390] Поэтому быстрая последовательная индукция с применением рокурония может быть облегчена наличием сугаммадекса. Введение 16 *мг/кг* сугаммадекса через 3 *мин* после 1,2 *мг/кг* рокурония обеспечивает более быстрый профиль «начало-окончание», чем при применении 1 *мг/кг* сукцинилхолина (Рис. 29-29).[391]

Сугаммадекс неэффективен в отношении сукцинилхолина и бензилизохинолиновых миорелаксантов, таких как мивакурий, атракурий и цисатракурий,[392] поскольку он не может формировать комплексы с этими препаратами. Поэтому, если требуется миорелаксация после применения сугаммадекса, следует рассмотреть применение одного из бензилизохинолинового миорелаксанта.

Побочные эффекты. Способность сугаммадекса формировать комплексы со стероидными молекулами и нестероидными соединениями, такими как кортизон, атропин и верапамил, вероятно, клинически незначима и в 120-700 раз меньше, чем в отношении рокурония.[393] В исследованиях I и II фаз наиболее часто сообщаемыми побочными эффектами были гипотензия, кашель, движения, тошнота, сухость во рту, паросмия (нарушения обоняния), ощущения изменения температуры и повышенный уровень N-ацетил-глюкозаминидазы в моче.[379,381,387] Движения пациента при назначении сугаммадекса могут свидетельствовать скорее о неадекватной анестезии, чем о побочном эффекте препарата. В одном исследовании было отмечено увеличение интервала QT у пяти пациентов, получавших плацебо, и у трех, получавших сугаммадекс.[379]

Цистеин

Гантакурий подвергается быстрой деградации в плазме в результате химического гидролиза и инактивации присоединением цистеина (Рис. 29-10),[105] что является новым химическим путем инактивации. Экзогенное введение цистеина может ускорить восстановление после вызванной гантакурием миорелаксации. Как показано на Рис. 29-30, введение 10 *мг/кг* цистеина спустя меньше 1 *мин* после повторного введения 0,2 *мг/кг* гантакурия приводило к полному восстановлению нейромышечной функции в течение 4 *мин*.

Особые категории пациентов

Дети

Развитие нейромышечного соединения не заканчивается к моменту рождения.[14] У человека созревание нейромышечного соединения, вероятно, происходит через 2 месяца после рождения. Несмотря на это, миорелаксанты могут безопасно использоваться у доношенных и недоношенных младенцев.

Рутинное применение сукцинилхолина у здоровых детей должно быть прекращено. У практически здоровых детей после введения сукцинилхолина может развиться неустранимая остановка сердца с гиперкалиемией, рабдомиолизом и ацидозом, особенно у детей с непредвиденной миодистрофией Дюшенна.[394] В ответ на это сообщение Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (U.S. FDA) и компания Glaxo–Wellcome изменили инструкцию к сукцинилхолину и указали предостережение применения сукцинилхолина у детей, за исключением контроля за дыхательными путями в неотложных ситуациях (см. раздел осложнений сукцинилхолина).

Из предыдущих исследований неясно, являются ли новорожденные более чувствительными к недеполя-

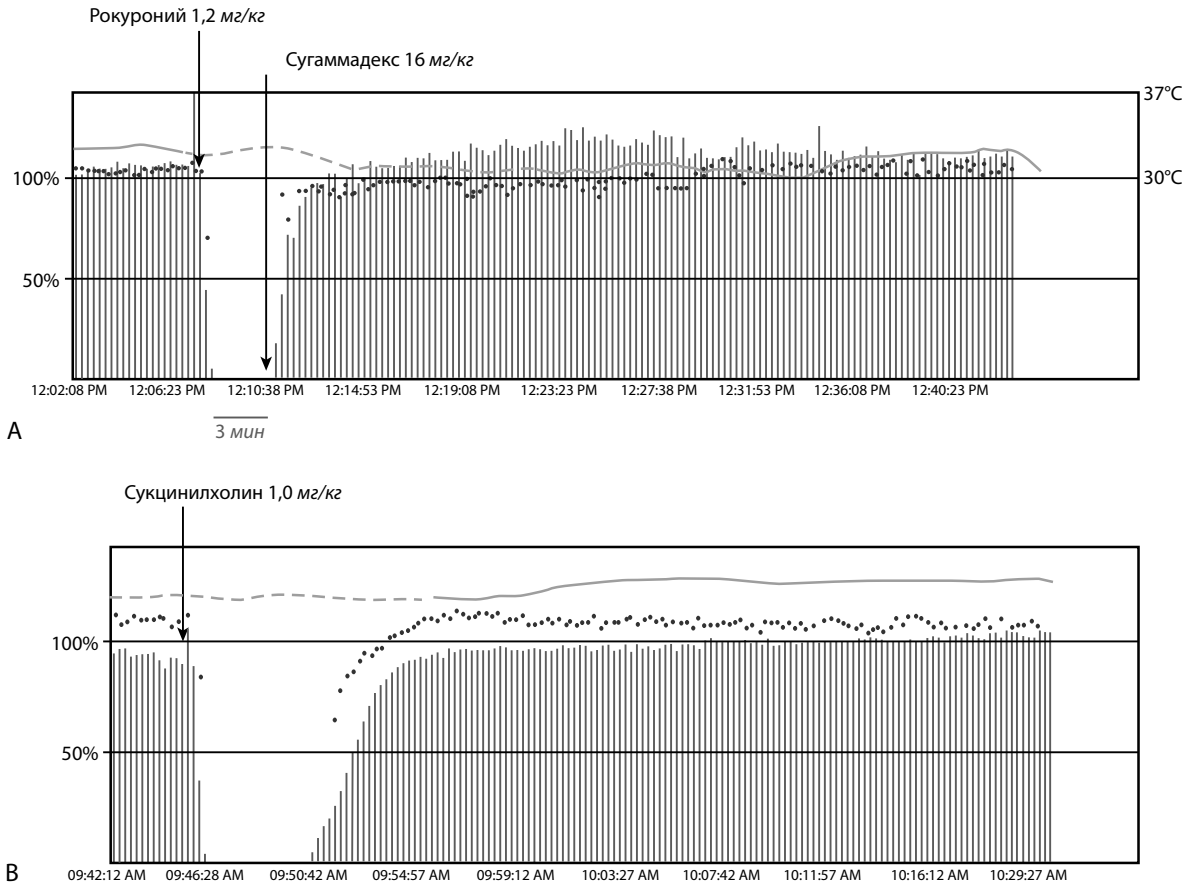


Рис. 29-29 A, восстановление амплитуды ответа и соотношения TOF после внутривенного введения 16 *мг/кг* сугаммадекса через 3 *мин* после внутривенного 1,2 *мг/кг* рокурония. Восстановление амплитуды первого ответа (T1) до 90% и соотношения TOF до 0,94 произошло спустя 110 *с*. Время «начало-окончание» с такой последовательностью (т.е. время от окончания введения рокурония до 90% восстановления амплитуды первого ответа T1) составило 4 *мин* 47 *с*. **B**, Эффекты применения 1 *мг/кг* сукцинилхолина. (СХ) со спонтанным восстановлением до 90% T1 спустя 9 *мин* 23 *с*. *(Из Naguib M: Sugammadex: Another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. Anesth Analg 104:575-581, 2007.)*

ризующим миорелаксантам, чем взрослые.[395] Недавние исследования Fisher с колл.[137,396,397] по фармакокинетике и фармакодинамике миорелаксантов у новорожденных, детей и взрослых, однако, позволили лучше понять клиническую фармакологию миорелаксантов у детей (см. Гл. 82). Новорожденные и младенцы более чувствительны, чем взрослые, к действию тубокурарина.[396] Меньшая плазменная концентрация этого препарата необходима для достижения необходимого уровня миорелаксации у этих юных пациентов. Однако дозу не следует снижать, поскольку у детей больше объем распределения. Повышение объема распределения и более медленный клиренс (Рис. 29-31) приводят к большему периоду полувыведения,[396,398] это означает, что у младенцев могут потребоваться менее частые повторные дозы (длиннее интервал между дозами) тубокурарина, чем у более старших детей.

Атракурий, векуроний, цисатракурий, рокуроний и мивакурий обычно применяются у детей. Популярность этих препаратов у детей, скорее всего, обусловлена следующими положениями: минимальной остаточной миорелаксацией в послеоперационном периоде и более быстрым началом действия, чем у взрослых.

Атракурий и векуроний при сравнении очень различаются по кинетике и динамике у младенцев. Как и с длительно действующими миорелаксантами, чувствительность младенцев к векуронию выше, чем у детей (ED95 0,047 против 0,081 *мг/кг,* соответственно).[399] Повышенная длительность действия у младенцев, наиболее вероятно, обусловлена повышенным объемом распределения векурония, поскольку клиренс не изменяется.[397,398] Поэтому векуроний действует у младенцев как длительно действующий миорелаксант.[397,398]

Длительность действия атракурия незначительно отличается у детей и взрослых.[400] Как и в случае с векуронием и тубокурарином, у младенцев увеличен объем распределения.[137] Однако клиренс атракурия у детей также более быстрый.[137] Поэтому одинаковая доза (0,5-0,6 *мг/кг*) может применяться у младенцев, детей и взрослых для интубации трахеи без больших различий между этими группами по длительности действия. У детей доза цисатракурия 0,1 *мг/кг* вызывает миорелаксацию в течение более 2 *мин* и длительностью около 30 *мин* во время анестезии галотаном.[401] Расчетная ED95 цисатракурия у младенцев и детей, соответственно, 43 и 47 *мкг/кг*.[402] Средняя скорость инфузии для поддержания нейромышечной блокады на уровне 90-99% также одинакова у младенцев и детей.[402]

Для взрослых рокуроний – миорелаксант средней продолжительности действия с быстрым началом действия, и таким же он является для младенцев и детей.[403,404] Его мощность выше у младенцев, чем у детей, но его время наступления эффекта быстрее у старших.[404] У детей 0,6 *мг/кг* рокурония вызывает лучшие условия для интубации, чем 0,1 *мг/кг* векурония или 0,5 *мг/кг* атракурия.[403]

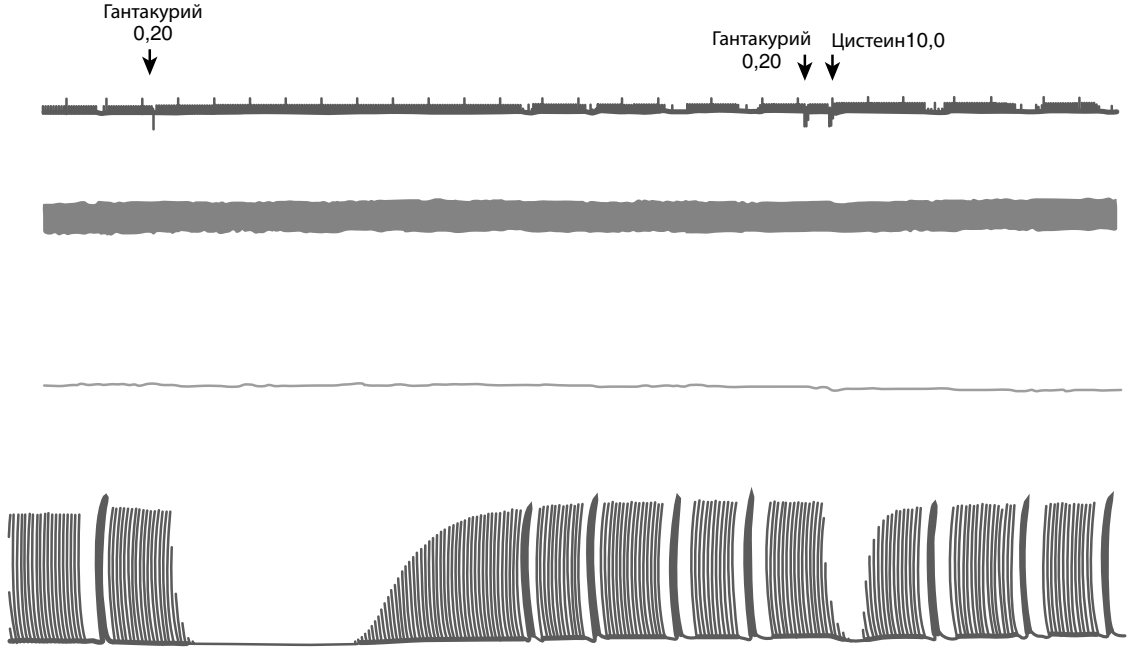


Рис. 29-30 Запись ответов на стимуляцию у одной обезьяны, показывающая полное спонтанное восстановление после 3,2xED_{95} гантакурия (0,2 *мг/кг*). Полное спонтанное восстановление произошло в течение 10 *мин*. Через 6 *мин* после полного восстановления животному вводилось повторно 0,2 *мг/кг* гантакурия. Меньше 1 *мин* спустя вводилось 10 *мг/кг* цистеина. С применением цистеина полное восстановление происходило в течение 4 *мин* от введения гантакурия. *(Courtesy of John J. Savarese.)*

Как и у взрослых, для быстрой последовательной индукции (в течение 60 *с*) при наличии полного желудка возможно применение в дозе 1,2 *мг/кг*.

Антагонизм остаточного нейромышечного блока при использовании различных недеполяризующих миорелаксантов схож у детей и взрослых. Fisher с колл. описали некоторые небольшие различия в дозировках неостигмина и эдрофония в педиатрии. Например, ED50 неостигмина для устранения 90% угнетения ответа большого пальца на стимуляцию, вызванного тубокурарином, составляла 22,9 *мкг/кг* у взрослых и 15,5 *мкг/кг* у младенцев. ED50 эдрофония для устранения 90% блокады тубокурарином составляла 128 *мкг/кг* у взрослых. У детей ED50 была 233 *мкг/кг*, а у младенцев 145 *мкг/кг*.[405] Скорость восстановления после миорелаксантов средней и короткой длительности действия у детей быстрее, чем после длительно действующих препаратов.[333]

У детей для декураризации следует применять неостигмин в дозе 50-60 *мкг/кг* или эдрофоний в дозе 500-1000 *мкг/кг*. Для взрослых и детей всегда следует выполнять и документировать клинические тесты восстановления, такие как подъем головы, подъем ноги и плач.

Пожилые пациенты

Фармакодинамика миорелаксантов у пожилых изменяется (см. Гл. 71). Несколько физиологических изменений, которые сопровождают процесс старения, включая снижение воды в организме, повышение общего содержания жира, снижение кровоснабжения почек и печени и снижение резервов сердца, объясняют изменение реакции на миорелаксанты у пожилых. С возрастом происходят также некоторые физиологические и анатомические изменения нейромышечного соединения. Эти изменения включают повышение расстояния между аксоном и концевой пластинкой, сглаживание концевой пластинки, снижение концентрации ацетилхолиновых рецепторов в концевой пластинке, сокращение количества ацетилхолина в каждой везикуле пресинаптического аксона и снижение высвобождения ацетилхолина из окончания аксона в ответ на нейрональный импульс.[14] У пожилых и молодых развивается одинаковая степень нейромышечной блокады при одинаковой концентрации миорелаксантов. Скорее, похоже, что у пожилых снижение висцерального и почечного кровотока, снижение

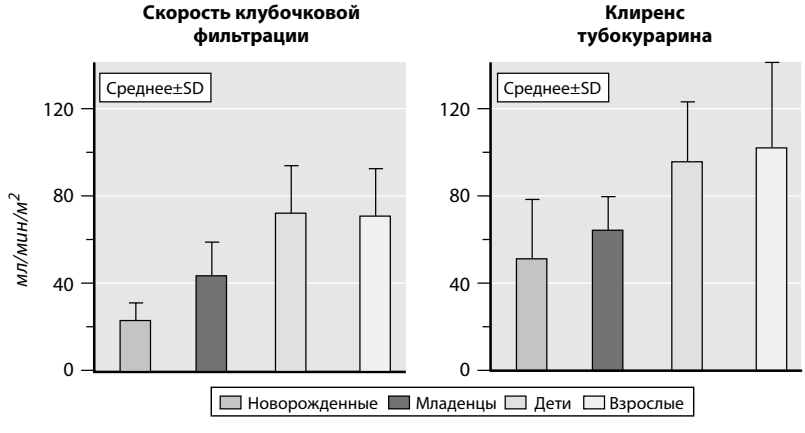


Рис. 29-31 Корреляция между возрастом, клубочковой фильтрацией и клиренсом кураре. *(Из Fisher DM, O'Keeffe C, Stanski DR, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of d-tubocurarine in infants, children, and adults. Anesthesiology 57:203-208, 1982.)*

скорости клубочковой фильтрации, снижение функции печени являются причиной более длительного действия большинства миорелаксантов. Более глубокая нейромышечная блокада при данной дозе миорелаксанта у пожилых по сравнению с молодыми может быть обусловлена отчасти измененным объемом распределения. Возможно, трудно определить, старение само по себе или заболеваемость, часто связанная с процессом старения, изменяют действия миорелаксантов у пожилых.

Фармакокинетика и фармакодинамика панкурония,[406] векурония[325,397] и рокурония[208] изменяется у пожилых пациентов. Сниженный клиренс каждого из этих препаратов объясняет их продленное действие у таких пациентов. Эти миорелаксанты зависят от почек или печени (или обоих органов) в связи с метаболизмом или элиминацией.

Фармакокинетика и фармакодинамика препаратов, элиминация которых не зависит от печеночного или почечного кровотока, не должны изменяться с возрастом. Это утверждение верно для атракурия, клиренс которого зависит от элиминации Хофманна.[138] Цисатракурий, который также подвергается элиминации Хофманна, обладает увеличенным временем начала действия у пожилых пациентов. Длительность его действия, однако, вероятно, не меняется с возрастом. Увеличенный период полувыведения обусловлен повышенным объемом распределения у пожилых. Клиренс с возрастом не снижается.

Активность бутирилхолинэстеразы у пожилых хотя и остается в пределах нормальных значений, но приблизительно на 26% ниже, чем у молодых.[407] Поскольку мивакурий метаболизируется бутирилхолинэстеразой, его клиренс, вероятно, слегка снижается у пожилых; как результат, длительность действия мивакурия на 20-25% дольше у пожилых,[408] и требуется меньшая скорость инфузии для поддержания стабильного уровня релаксации.

В основном при поддержании релаксации с помощью недеполяризующих миорелаксантов у пожилых пациентов можно ожидать, за исключением атракурия и цисатракурия, что интервал между поддерживающими дозами будет увеличен и меньше повторных доз миорелаксанта потребуется для поддержания желаемого уровня миорелаксации. Выбор миорелаксанта и мониторинг глубины нейромышечного блока исключительно важны у этой категории пациентов, поскольку в основном восстановление нейромышечной функции у пожилых задерживается. Неадекватное или неполное восстановление мышечной силы после применения панкурония связана с повышенной частотой периоперационных легочных осложнений у этой категории пациентов.[336]

Пациенты с ожирением

Сообщения о влиянии ожирения на фармакодинамику недеполяризующих миорелаксантов противоречивы. Хотя длительность действия панкурония не зависит от массы пациента,[409] пациенты с ожирением восстанавливаются намного дольше после векурония[410] и рокурония[411]. Эти данные предполагают, что элиминация этих препаратов снижается. Восстановление после атракурия, однако, не изменяется при ожирении,[410] наиболее вероятно, из-за отсутствия зависимости элиминации от функции органов.

У пациентов с ожирением миорелаксанты должны применяться из расчета скорее на приблизительно 120% сухой массы тела, чем на их реальный вес,[412] чтобы исключить их относительную передозировку.

Почечная недостаточность

Почечная недостаточность влияет на фармакологию недеполяризующих миорелаксантов либо снижая элиминацию препаратов или их метаболитов, либо снижая активность бутирилхолинэстеразы (Табл. 29-13). Следовательно, длительность действия миорелаксантов может увеличиваться у пациентов с почечной недостаточностью (см. Гл. 65 и 67).

Почечная недостаточность не нарушает чувствительность (доза-ответ взаимоотношения) пациентов к действию панкурония,[130] атракурия,[417] векурония[418] и рокурония.[419]

Все длительно действующие миорелаксанты элиминируются почками, и почечная недостаточность сочетается со сниженным плазменным клиренсом и повышенным периодом полувыведения этих препаратов.[107] Как следствие этих фармакокинетических изменений, длительность нейромышечного блока, вызванного этими препаратами, дольше и более вариабельна, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Из-за потенциальной продленной блокады и доступности миорелаксантов средней и короткой продолжительности действия больше нет оснований рекомендовать применение длительно действующих препаратов у пациентов с почечной недостаточностью.

Фармакокинетика и продолжительность действия атракурия не изменяются при почечной недостаточности.[413,420] Отсутствие этого влияния обусловлено отчасти тем, что 50% от его общего клиренса[191] составляют элиминация Хофманна и эфирный гидролиз.[205] Период полувыведения лауданозина, основного метаболита атракурия, повышается при почечной недостаточности.[413] Недавние данные, однако, позволяют предположить, что в условиях операционной после введения атракурия концентрация лауданозина не достигает значимых концентраций.[413]

У пациентов с хронической почечной недостаточностью продолжительность действия цисатракурия не увеличивается.[154] Элиминация Хофманна составляет 77% от общего клиренса цисатракурия,[203] и почечная экскреция составляет 16% от элиминации.[203] Клиренс препарата слегка снижается (на 13%) у пациентов этой группы.

Векуроний зависит в основном от печеночных, а не от почечных механизмов элиминации. Однако его клиренс снижается и его период полувыведения повышается у пациентов с почечной недостаточностью.[414,415] В одном исследовании продолжительность действия 0,1 *мг/кг* векурония была дольше и вариабельнее у пациентов с почечной недостаточностью, чем у пациентов с нормальной функцией почек.[415] В трех других исследованиях продолжительность действия 0,05-0,14 *мг/кг* векурония не увеличивалась при почечной недостаточности, но такие результаты, вероятно, были получены из-за использования относительно малых доз и неадекватных размеров выборки.[414] Основной метаболит векурония, 3-дезацетилвекуроний, имеет 80% миорелаксирующей активности векурония;[177] он может вызывать продленную блокаду у пациентов с почечной недостаточностью в отделениях интенсивной терапии.[179] У пациентов с почечной недостаточностью продолжительность действия и скорость восстановления после миорелаксации во время операции векурионием или атракурием одинаковы.[421]

Плазменный клиренс рокурония может снижаться у пациентов с почечной недостаточностью, и его объем распределения повышается.[206] Продолжительность действия одной и повторных доз, кажется, незначительно изменяется.[419] При использовании рокурония у пациентов

Табл. 29-13 Фармакокинетика миорелаксантов у пациентов с нормальной функцией почек и почечной недостаточностью

	Плазменный клиренс (мл/кг/мин)		Объем распределения (мл/кг)		Период полувыведения (мин)		
	Нормальная функция	Почечная недостаточность	Нормальная функция	Почечная недостаточность	Нормальная функция	Почечная недостаточность	Ссылки
Миорелаксанты короткого действия							
Изомеры мивакурия							183
Цис-транс	106	80	278	475	2,0	4,3	
Транс-транс	57	48	211	270	2,3	4,3	
Цис-цис	3,8	2,4a	227	244	68	80	
Миорелаксанты средней продолжительности действия							
Атракурий	6,1	6,7	182	224	21	24	204
	5,5	5,8	153	141	19	20	205*†
	10,9	7,8	280	265	17,3	19,7	413
Цисатракурий	5,2	—	31	—	—	—	203
Векуроний	3,0	2,5	194	239	78	97	414
	5,3	3,1[a]	199	241	53	83[a]	415
Рокуроний	2,9	2,9	207	264[a]	71	97[a]	206
Длительно действующие миорелаксанты							
Тубокурарин	2,4	1,5	250	250	84	132	120
Панкуроний	74	20*	148	236*	97	475*	129†
	1,7	0,9	261	296*	132	257*	416

* Значимые различия между нормальной функцией почек и почечной недостаточностью

† Значения представлены в виде *мл/мин* без учета массы тела

с почечной недостаточностью, подвергающихся пересадке почки, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек плазменный клиренс не изменяется (2,89 *мл/кг/мин*), объем распределения повышается на 28% и период полувыведения увеличивается на 37% (см. Рис. 29-16).[206]

Болезни печени

У пациентов с заболеваниями печени может развиться продленная блокада панкуронием,[175] векуронием,[127] рокуронием[207,210] и мивакурием (см. Гл. 66 и 67).[182] В случае панкурония,[175] векурония[127] и мивакурия[182] это увеличение длительности действия связано со снижением плазменного клиренса препаратов. Однако это неоднозначно, многие исследования показали снижение клиренса без увеличения продолжительности действия миорелаксантов. Одно исследование даже показало увеличение клиренса атракурия у пациентов с циррозом печени, но длительность действия не изменялась.[193]

Влияние заболеваний печени и желчных путей на фармакокинетику миорелаксантов является комплексным (Табл. 29-14). В большинстве исследований болезни печени сопровождались увеличением объема распределения и, как результат, повышенной устойчивостью к действию тубокурарина,[193] панкурония[425] и рокурония.[426] Влияние заболеваний печени на фармакокинетику миорелаксантов (см. Табл. 29-14) подразумевает, что изначальная доза у таких пациентов должна быть выше, чем у пациентов с нормальной функцией печени, но при достижении желаемого уровня миорелаксации последующее восстановление может быть замедленным. Это показано на примере векурония, в котором время действия дозы до 0,15 *мг/кг* нормальное[178,427], а при дозе 0,2 *мг/кг* длительность действия увеличивается (Рис. 29-14).[422]

Заболевания печени могут нарушать элиминацию миорелаксантов несколькими механизмами. Основным путем метаболизма панкурония и векурония является дезацетилирование по 3-ей позиции.[173] Этот процесс преимущественно происходит в печени, поскольку 10-20% от общей дозы панкурония и 40% векурония обнаруживаются в печени и желчи как в виде исходного препарата, так и в виде метаболитов.[173] При заболеваниях печени повышенная концентрация желчных солей в плазме может снижать захват панкурония и векурония печенью,[173] что может объяснять снижение клиренса этих препаратов, обнаруженное некоторыми исследователями.[174,175] Экскреция векурония уменьшается при снижении функции печени.[397] Продолжительность действия векурония у таких пациентов дольше и восстановление медленнее, чем у молодых здоровых пациентов.

Атракурий и цисатракурий подвергаются органо-независимой элиминации.[189,202,203] Как следствие, их клиренс должен мало зависеть от заболеваний печени. На самом деле, и в отличие от других миорелаксантов, плазменный клиренс атракурия и цисатракурия слегка повышается у пациентов с заболеваниями печени (см. Табл. 29-14).[193,211] Поскольку элиминация атракурия и цисатракурия происходит как вне, так и в центральной камере, предполагается, что больший объем распределения должен быть связан с повышенным клиренсом.[203] В двух исследованиях[193,211] объем распределения и клиренс препаратов повышались при заболеваниях печени, таким образом подтверждая эту гипотезу.[203] Повышенный клиренс миорелаксантов у пациентов с заболеваниями печени не отражается на снижении длительности действия препаратов.[193,211]

Одной из проблем, поднимаемых при применении атракурия у больных с заболеваниями печени, было возможное накопление лауданозина. Хотя лауданозин имеет в основном печеночные механизмы элиминации, концентрации, возникающие при трансплантации печени, вряд ли связаны с клиническими последствиями.[428]

У больных с заболеваниями печени (наиболее часто с циррозом печени) объем распределения рокурония повышается,[207,209,210,426] и его клиренс может быть снижен.[210] Длительность действия рокурония увеличивается у пациентов с заболеваниями печени[207,210,426], и может быть увеличено время наступления эффекта.[207]

Табл. 29-14 Фармакокинетика миорелаксантов у пациентов с нормальной функцией печени и заболеваниями печени

	Плазменный клиренс *(мл/кг/мин)*		Объем распределения *(мл/кг)*		Период полувыведения *(мин)*			
	Норма	Болезни печени	Норма	Болезни печени	Норма	Болезни печени	Патология печени	Ссылки
Миорелаксанты короткого действия								
Изомеры мивакурия							Цирроз	182
Цис-транс	95	44*	210	188	1,53	2,48*		
Транс-транс	70	32*	200	199	2,32	11,1*		
Цис-цис	5,2	4,2	266	237	50,3	60,8		
Миорелаксанты средней продолжительности действия								
Атракурий	5,3	6,5	159	207*	21	22	Гепаторенальный синдром	417
	6,6	8,0*	202	282*	21	25	Цирроз	193
Цисатракурий	5,7	6,6*	161	195*	23,5	24,4	Связанная с трансплантацией	
Векуроний	4,26	2,73*	246	253	58	848	Цирроз	127
	4,30	2,36*	247	206	58	98*	Холестаз	422
	4,5	4,4	180	220	58	51	Цирроз	178
Рокуроний	2,79	2,41	184	234	87,5	96,0	Цирроз	207
	217	217	16,4	23,4*	76,4	111,5*	Смешанная	209†
	296	189	151	264*	56	98*	Цирроз	423†
	3,70	2,66*	211	248	92	143*	Цирроз	210
Длительно действующие миорелаксанты								
Панкуроний	123	59*	261	307*	133	267*	Холестаз	175†
	1,86	1,45*	279	416*	114	2088	Цирроз	174
	1,76	1,47	284	425*	141	224*	Холестаз	424

* Значимые различия между нормальной функцией печени и гепатобилиарными заболеваниями

† Значения представлены в виде *мл/мин* или литрах без учета массы тела

У пациентов с тяжелыми заболеваниями печени, активность бутирилхолинэстеразы снижается из-за снижения синтеза печеночных ферментов. Как следствие, плазменный клиренс изомеров мивакурия снижается приблизительно на 50% (см. Табл. 29-14)[182], и его продолжительность действия увеличивается, и, может быть, даже почти трехкратно.[182]

Ожоги

После периода иммобилизации ожоги активируют как фетальные ($\alpha_2\beta\gamma\delta$), так и зрелые ($\alpha_2\beta\varepsilon\delta$) н-АХР.[429] Активация н-АХР обычно связана с устойчивостью к недеполяризующим миорелаксантам и повышенной чувствительностью к сукцинилхолину.[430] Причины активации рецепторов перечислены в Блоке 29-1. Значимое повышение количества высвобождаемого при стимуляции ацетилхолина отмечается через 72 *ч* после нанесения ожога у крыс.[431] Это также способствует устойчивости к недеполяризующим миорелаксантам у обожженных. У мышей ожог вызывает изменение ацетилхолинэстеразы в диафрагме относительно ее общего содержания и появление специфических молекулярных форм.[432]

Устойчивость к действию недеполяризующих миорелаксантов обычно отмечается у пациентов с ожогами более 25% от поверхности тела.[140,430] Восстановление нейромышечной функции до доожогового уровня может занять несколько месяцев или даже лет после повреждения.[433] Повышение концентрации калия в плазме, которое в норме отмечается после введения сукцинилхолина, заметно увеличивается у обожженных.[434] Концентрация калия 13 *ммоль/л*, как сообщалось, приводит к желудочковой тахикардии и остановке сердца.[434] Выраженность гиперкалиемии, кажется, не сильно коррелирует с тяжестью ожога. Потенциально смертельная гиперкалиемия отмечалась у пациента с площадью ожога 8% поверхности тела.[435] Сукцинилхолин безопасно вводить в течение 24 *ч* после ожога. После первых 24 *ч*, однако, может отмечаться нарушение мышечного ответа, и применение сукцинилхолина лучше исключить.

Длительность нарушений функций мышечной мембраны соответствует процессу заживления. Восстановление популяции нормальных ацетилхолиновых рецепторов начинается с момента заживления кожи и затихания любого инфекционного процесса.[433] Обычный ответ на сукцинилхолин у обожженных отмечался при исследовании пациентов через 3 года после ожога[433]. Время, в течение которого обожженные имеют риск гиперкалиемии, до конца не определено. Поэтому лучше избегать применения сукцинилхолина через 24-48 *ч* после ожога и как минимум в течение 1 или 2 лет после заживления кожи.

Миорелаксанты и синдром мышечной слабости у больных в критическом состоянии

Миорелаксанты часто применяются в сочетании с седативными препаратами и аналгетиками в отделениях интенсивной терапии. Показания для применения миорелаксантов в ОИТ перечислены в Блоке 29-2. Немного

Блок 29-1 Условия, связанные с активацией и деактивацией ацетилхолиновых рецепторов

- Активация н-АХР
  - Повреждение спинного мозга
  - Инсульт
  - Ожоги
  - Длительная иммобилизация
  - Длительное использование миорелаксантов
  - Рассеянный склероз
  - Синдром Гийена–Барре
- Деактивация н-АХР
  - Миастения
  - Отравление антихолинэстеразными веществами
  - Отравление фосфорорганическими веществами

н-АХР – никотиновый ацетилхолиновый рецептор
Из Naguib M, Flood P, McArdle JJ, Brenner HR: Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: Implicatifons for the anesthesiologist. Anesthesiology 96:202-231, 2002, with permission from Anesthesiology

доступных данных поддерживают их применение, а доказательства благоприятного влияния на легочную функцию и оксигенацию неубедительны.[436] До сих пор недеполяризующие миорелаксанты в большинстве случаев применяются в отделениях интенсивной терапии неделями, часто без мониторинга и в дозах, превышающих их применение в операционной.[437] Результаты двух опросов в США, включавших анестезиологов и сестер, сертифицированных для работы в интенсивной терапии, показали, что 98% опрошенных использовали миорелаксанты хотя бы иногда.[437]

Особую озабоченность в условиях интенсивной терапии вызывает риск того, что пациенты в состоянии миорелаксации получают неадекватную седацию и обезболивание.[438] Это может быть связано с тем, что врачи и сестры в интенсивной терапии незнакомы с фармакологией миорелаксантов.[437,438] Например, 50-70% сестер и персонала по уходу считали, что панкуроний – анксиолитик, и 5-7% считали его аналгетиком.[438] В Великобритании ошибочное применение миорелаксантов в качестве седативных препаратов в отделениях интенсивной терапии в 1980-е гг. не было редкостью.[439] Приблизительно 96% пациентов отделений интенсивной терапии получали миорелаксанты для облегчения ИВЛ в 1980 г. К 1986 г. их использование сократилось до 16% от всех вентилируемых пациентов.[439] В США миорелаксанты применяются менее чем у 20% пациентов во время ИВЛ.[437]

Длительное нахождение в отделении интенсивной терапии связано с нарушением нейромышечной функции, что приводит к заболеваемости, увеличению длительности госпитализации, трудному отлучению от ИВЛ и продленной реабилитации.[440] Осложнения от длительного применения миорелаксантов в отделении интенсивной терапии перечислены в Блоке 29-3. В отделении интенсивной терапии продолжительность ИВЛ, сепсис, дисфункция двух или более органов, женский пол, применение стероидов и гиперкапния являются известными факторами риска развития нейромышечной дисфункции. Синдромы мышечной слабости у больных в критическом состоянии встречаются относительно часто и, вероятно, полиморфны по происхождению. При ретроспективном исследовании 92 больных в критическом состоянии с диагностированной мышечной слабостью электромиографическое обследование показало, что острая миопатия (миопатия критических состояний) встречается в три раза чаще острой аксональной нейропатии (нейропатия критических состояний): 43% против 13% соответственно.[440] Дополнительные затраты на лечение сохраняющейся слабости были оценены в приблизительно 67000 $.[441] Состояния, с которыми проводится дифференциальный диагноз синдрома мышечной слабости в отделении интенсивной терапии, перечислены в Блоке 29-4.

Миопатия критических состояний

Lacomis с колл.[442] предложили использовать термин «миопатия критических состояний» (МКС, *англ.* critical illness myopathy, CIM) вместо встречаемых в литературе, таких как «острая тетраплегическая миопатия»,[443] «острая (некротизирующая) миопатия интенсивной терапии», «миопатия толстых волокон», «острая кортикостероидная миопатия» и «миопатия интенсивной терапии».

Большинство опубликованных сообщений о МКС в отделениях интенсивной терапии касались больных с астматическим статусом.[444] Пациенты обычно лечились с применением кортикостероидов и недеполяризующих миорелаксантов. Тем не менее миопатия также отмечалась у пациентов с астмой, которые не получали ни миорелаксанты, ни кортикостероиды,[445] и у пациентов в критическом состоянии с сепсисом, которые не получали ни кортикостероиды, ни миорелаксанты.[446] Исследования на животных показали, что число цитозольных кортикостероидных рецепторов увеличивается в неподвижных мышцах по сравнению с противоположной стороной.[447] Кажется, по крайней мере, у некоторых пациентов, что длительная неподвижность может быть ключевым фактором риска миопатии у пациентов, леченных кортикостероидами,[448] и что селективная мышечная атрофия является результатом изменения глюкокортикоидной чувствительности.[447]

Сепсис, неподвижность и катаболизм, связанный с отрицательным азотистым балансом, могут также привести к миопатии.[14] Гипоперфузия скелетных мышц отмечается у пациентов с тяжелым сепсисом, несмотря на нормальную или повышенную общую доставку кислорода.[449] Антитела к н-АХР были обнаружены на модели сепсиса у грызунов.[450] Таким образом, миастеноподобный синдром также отмечается у пациентов в критическом

Блок 29-2 Показания для применения миорелаксантов в отделении интенсивной терапии

- Облегчение ИВЛ
  - Облегчение интубации трахеи
  - Синхронизация пациента с аппаратом ИВЛ
  - Высокое давление на вдохе, например, острый респираторный дистресс-синдром
- Гипервентиляция при повышенном внутричерепном давлении
- Облегчение лечебных и диагностических процедур
- Столбняк
- Эпилептический статус
- Снижение потребления кислорода
  - Устранение дрожи
  - Снижение работы дыхания

Блок 29-3 Осложнения миорелаксантов в отделении интенсивной терапии

- Короткое использование
  - Специфические, характерные для препаратов побочные эффекты
  - Неадекватная вентиляция при дыхательной недостаточности или разгерметизации дыхательного контура
  - Неадекватное обезболивание и/или седация
- Длительное применение
  - Осложнения от неподвижности
    - Тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии
    - Повреждения периферических нервов
    - Пролежни
  - Угнетение кашля
    - Задержка мокроты и развитие ателектазов
    - Легочные инфекции
- Нарушение регуляции никотиновых ацетилхолиновых рецепторов
- Длительная релаксация после прекращения введения миорелаксантов
  - Сохраняющаяся нейромышечная блокада
  - Миопатия критических состояний
  - Полинейропатия критических состояний
  - Комбинация указанных выше причин
- Нераспознанные эффекты препаратов или метаболитов
  - Сукцинилхолин и метаболический ацидоз/гиповолемия
  - 3-дезацетилвекуроний и миорелаксация
  - Лауданозин и возбуждение ЦНС

состоянии. У пациентов с МКС отмечаются признаки активации местного иммунитета путем выработки цитокинов в скелетных мышцах.[451]

Важной особенностью МКС является, как правило, диффузная невыраженная мышечная слабость, иногда также включающая лицевые мышцы и диафрагму.[442] Клинические проявления миопатии критических состояний перекрещиваются с таковыми полинейропатии критических состояний и продленной нейромышечной блокады.[442] Электрофизиологическое исследование и повышение концентрации креатинкиназы может дифференцировать нейропатию от миопатии.[442] Lacomis с колл.[442] отметили, что «если предполагаются другие механизмы миопатии, такие как воспалительная миопатия, или если гистологические данные изменят лечение, следует рассмотреть вопрос о биопсии мышц».

Полинейропатия критических состояний

Полинейропатия у пациентов в критическом состоянии обозначается термином «полинейропатия критических состояний» (ПКС, *англ.* critical illness polyneuropathy, CIP). Она поражает как чувствительные, так и двигательные нервы и встречается у 50-70% пациентов с полиорганной недостаточностью и синдромом системного воспалительного ответа.[452] Считается, что синдром системного воспалительного ответа вызывает ПКС путем высвобождения цитокинов и свободных радикалов, которые нарушают микроциркуляцию в центральной и периферической нервной системах.[451] Расстройство микроциркуляции делает периферическую нервную систему восприимчивой к повреждению.

Никакого специфического лечения синдрома слабости у больных в критическом состоянии, кроме реабилитации, нет. Внутривенный иммуноглобулин и факторы роста нервов кажутся перспективными при ПКС. Недавно было обнаружено, что интенсивная инсулинотерапия во время критического состояния снижает риск развития ПКС, и поддержание глюкозы крови ниже 110 *мг/дл* (6,11 *ммоль/л*) у тяжело больных может снизить риск ПКС.[453]

Исходы после МКС и ПКС схожи.[440] Летальность среди пациентов с ПКС около 35%. В одном исследовании у 100% (13 из 13) выживших пациентов отмечались патологические клинические или нейрофизиологические признаки в течение 1 или 2 лет после развития ПКС, и качество жизни этих пациентов было существенно нарушено.[454]

Блок 29-4 Причины генерализованной нейромышечной слабости в отделении интенсивной терапии

- Центральная нервная система
  - Септическая или токсико-метаболическая энцефалопатия
  - Стволовой инсульт
  - Центральный понтинный миелинолиз
  - Болезни клеток передних рогов спинного мозга (например, боковой амиотрофический склероз)
- Периферические нейропатии
  - Полинейропатия критических состояний
  - Синдром Гийена–Барре
  - Порфирия
  - Паранеоплазия
  - Васкулит
  - Пищевая или токсическая
- Заболевания нейромышечного соединения
  - Миастения
  - Миастенический синдром Ламберта–Итона
  - Ботулизм
  - Продленная блокада нейромышечного соединения
- Миопатии
  - Миопатия критических состояний
  - Миопатия истощения (кахексии)
  - Рабдомиолиз
  - Воспалительные или инфекционные миопатии
  - Мышечные дистрофии
  - Токсические
  - Генерализованный гликогеноз
  - Митохондриальные
  - Гипокалиемия
  - Гиперметаболический синдром с рабдомиолизом (например, злокачественный нейролептический синдром)

Из Lacomis D: Critical illness myopathy. Curr Rheumatol Rep 4:403-408, 2002

Блок 29-5 Рекомендации по использованию миорелаксантов в отделении интенсивной терапии

- Избегайте использования миорелаксантов путем:
  - Максимального использования обезболивания и седации
  - Управления параметрами и режимами вентиляции
- Минимизируйте дозу миорелаксанта:
  - Используйте стимулятор периферических нервов для мониторинга TOF.
  - Не применяйте миорелаксанты непрерывно более 2 дней.
  - Вводите лучше болюсно, а не в виде инфузии.
  - Применяйте только по требованию и только для достижения определенной цели.
  - Постоянно допускайте восстановление после миорелаксации.
- Учитывайте альтернативную терапию:
  - Избегайте применения векурония у женщин с почечной недостаточностью.
  - Применяйте изофлуран вместо миорелаксантов у пациентов с тяжелой астмой.
  - Уменьшите дозы стероидов у пациентов с астмой.

Клинические выводы

Должен ли применяться сукцинилхолин у пациентов в отделении интенсивной терапии? Вероятно, что образование н-АХР рецепторов, вызванное иммобилизацией и длительным применением недеполяризующих миорелаксантов, приводит к (1) высокой частоте остановок сердца, связанных с введением сукцинилхолина пациентам отделений интенсивной терапии[455] и (2) повышенной потребности в недеполяризующих миорелаксантах у пациентов в ОИТ.[456] Образование н-АХР рецепторов было отмечено в мышцах у умерших больных, получавших длительную инфузию векурония.[455] Поэтому лучше избегать применения сукцинилхолина у пациентов ОИТ, которые находятся в состоянии иммобилизации более 24 *ч*.[14] При опросе ОИТ Великобритании 68,7% респондентов указали, что они будут применять сукцинилхолин в клинических ситуациях, подразумевающих развитие ПКС.[457] Это отражает слабую настороженность в отношении осложнений применения сукцинилхолина у таких больных.[457]

Должны ли применяться недеполяризующие миорелаксанты у пациентов в отделении интенсивной терапии? Длительная слабость, связанная с применением недеполяризующих миорелаксантов, представляет собой определенный патологический процесс, а не просто проявление синдрома слабости у тяжело больных. В проспективном исследовании Kupfer с колл.[458] показали 70% частоту развития длительной слабости у больных ОИТ, получавших миорелаксанты в течение более 2 дней, в отличие от 0% среди таких же пациентов без миорелаксации. Это убедительно свидетельствует о влиянии недеполяризующих миорелаксантов в развитии этого осложнения.

Длительная слабость описана после применения всех обычно используемых недеполяризующих миорелаксантов,[179,459,460] Общая частота случаев длительной миоплегии после длительного применения миорелаксантов составляет около 5%. Длительная слабость развивалась приблизительно у 20% пациентов, получавших миорелаксанты более 6 дней,[459] у 15-40% пациентов с бронхиальной астмой, получавших большие дозы стероидов,[444] и у 50% пациентов с почечной недостаточностью, получавших векуроний.[179] Клинически, кажется, длительное восстановление после нейромышечной блокады проявляется чаще, если применяются стероидные миорелаксанты.[179,459]

Однако длительная слабость у пациентов ОИТ отмечалась также после применения атракурия.[460] Кроме того, применение атракурия вызывает опасения в связи с метаболитом лауданозином. Лауданозин, обнаруженный в спинномозговой жидкости пациентов ОИТ, получавших атракурий,[461] является аналептиком и может вызывать судороги у животных.[462] Токсическая доза для человека неизвестна, но имеются сообщения о судорогах среди пациентов, получавших атракурий, и лауданозин не исключен, как причина судорог.[463-465] Также имеются данные, что лауданозин может стимулировать нейрональные никотиновые рецепторы.[466] Цисатракурий – изомер атракурия, и поскольку он в четыре-пять раз мощнее, то вводится в меньших дозах. Поэтому риск побочных эффектов, связанных с лауданозином, минимален.[199]

Недеполяризующие миорелаксанты – полярные молекулы, и не проникают через гематоэнцефалический барьер, но векуроний и его длительно действующий метаболит 3-дезацетилвекуроний был обнаружен в спинномозговой жидкости больных ОИТ. Влияние миорелаксантов и их метаболитов на ЦНС человека не достаточно изучено, но у крыс атракурий, панкуроний и векуроний, вводимые в спинномозговую жидкость, вызывают дозозависимое возбуждение до судорог.[462] Возбуждение ЦНС с последующим повышением потребления кислорода нежелательно для пациентов ОИТ с риском ишемии головного мозга. Также предполагается, что недеполяризующие миорелаксанты могут достигать периферических нервов при синдроме системного воспалительного ответа и приводить таким образом к прямой нейротоксичности.[462]

Сочетания кортикостероидов и недеполяризующих миорелаксантов следует избегать. При необходимости применения недеполяризующих миорелаксантов рекомендуется использовать стимулятор периферических нервов и периодическое восстановление нейромышечной передачи. Однако сам по себе рутинный нейромышечный мониторинг недостаточен для того, чтобы избежать продленного восстановления и синдрома слабости у пациентов ОИТ.[467] Коррекция дозы миорелаксанта с помощью стимулятора периферических нервов против применения в стандартных клинических дозах у пациентов в критическом состоянии снижает потребность в миорелаксантах, приводит к быстрому восстановлению нейромышечной функции и снижает стоимость лечения одного пациента на $738.[468] Недавнее исследование показало, что ежедневное прерывание непрерывной седации снижает длительность ИВЛ и пребывание в ОИТ.[469] Влияние такого подхода на развитие синдрома слабости у пациентов ОИТ неизвестно. При использовании недеполяризующих миорелаксантов рекомендации, указанные в Блоке 29-5, могут помочь снизить частоту осложнений. Как указано в клинических рекомендациях по миорелаксации у взрослых пациентов в критическом состоянии,[436] «независимо от причин применения миорелаксантов мы подчеркиваем, что должны быть использованы все другие условия для улучшения клинической ситуации, использовать миорелаксанты только в крайнем случае».

Литература

1. Griffith HR, Johnson GE: The use of curare in general anesthesia. Anesthesiology 3:418-420, 1942.
2. Cullen SC: The use of curare for improvement of abdominal relaxation during inhalation anesthesia: Report on 131 cases. Surgery 14:261-266, 1943.
3. Beecher HK, Todd DP: A study of deaths with anesthesia and surgery. Ann Surg 140:2-34, 1954.
4. Thesleff S: Farmakologiska och kliniska forsok med L.T. I. (O,O-succinylcholine jodid). Nord Med 46:1045-1051, 1951.
5. Foldes FF, McNall PG, Borrego–Hinojosa JM: Succinylcholine, a new approach to muscular relaxation in anaesthesiology. N Engl J Med 247:596-600, 1952.
6. Baird WL, Reid AM: The neuromuscular blocking properties of a new steroid compound, pancuronium bromide. A pilot study in man. Br J Anaesth 39:775-780, 1967.
7. Savage DS, Sleigh T, Carlyle I: The emergence of ORG NC 45, 1-[2 beta,3 alpha,5 alpha,16 beta,17beta)-3,17-bis(acetyloxy)-2-(1-piperidinyl)-androstan-16-yl]-1-methylpiperidinium bromide, from the pancuronium series. Br J Anaesth 52(Suppl 1):3S-9S, 1980.
8. Stenlake JB, Waigh RD, Dewar GH, et al: Biodegradable neuromuscular blocking agents. Part 4: Atracurium besylate and related polyalkylylene di-esters. Eur J Med Chem 16:515-524, 1981.
9. Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, et al: The clinical neuromuscular pharmacology of mivacurium chloride (BW B1090U). A short-acting nondepolarizing ester neuromuscular blocking drug. Anesthesiology 68:723-732, 1988.
10. Wierda JM, de Wit AP, Kuizenga K, Agoston S: Clinical observations on the neuromuscular blocking action of Org 9426, a new steroidal nondepolarizing agent. Br J Anaesth 64:521-523, 1990.
11. Belmont MR, Lien CA, Quessy S, et al: The clinical neuromuscular pharmacology of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. Anesthesiology 82:1139-1145, 1995.
12. On being aware. Br J Anaesth 51:711-712, 1979.
13. Shovelton DS: Reflections on an intensive therapy unit. BMJ 1:737-738, 1979.
14. Naguib M, Flood P, McArdle JJ, Brenner HR: Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: Implications for the anesthesiologist. Anesthesiology 96:202-231, 2002.
15. Machold J, Weise C, Utkin Y, et al: The handedness of the subunit arrangement of the nicotinic acetylcholine receptor from Torpedo californica. Eur J Biochem 234:427-430, 1995.
16. Willcockson IU, Hong A, Whisenant RP, et al: Orientation of d-tubocurarine in the muscle nicotinic acetylcholine receptor-binding site. J Biol Chem 277:42249-42258, 2002.
17. Paul M, Kindler CH, Fokt RM, et al: The potency of new muscle relaxants on recombinant muscle-type acetylcholine receptors. Anesth Analg 94:597-603, 2002.
18. Martyn JA: Basic and clinical pharmacology of the acetylcholine receptor: Implications for the use of neuromuscular relaxants. Keio J Med 44:1-8, 1995.
19. Kallen RG, Sheng ZH, Yang J, et al: Primary structure and expression of a sodium channel characteristic of denervated and immature rat skeletal muscle. Neuron 4:233-242, 1990.
20. Bowman WC: Prejunctional and postjunctional cholinoceptors at the neuromuscular junction. Anesth Analg 59:935-943, 1980.
21. Prior C, Tian L, Dempster J, Marshall IG: Prejunctional actions of muscle relaxants: Synaptic vesicles and transmitter mobilization as sites of action. Gen Pharmacol 26:659-666, 1995.
22. Slutsky I, Wess J, Gomeza J, et al: Use of knockout mice reveals involvement of M2-muscarinic receptors in control of the kinetics of acetylcholine release. J Neurophysiol 89:1954-1967, 2003.
23. Bowman WC, Prior C, Marshall IG: Presynaptic receptors in the neuromuscular junction. Ann N Y Acad Sci 604:69-81, 1990.
24. Brull SJ, Connelly NR, O'Connor TZ, Silverman DG: Effect of tetanus on subsequent neuromuscular monitoring in patients receiving vecuronium. Anesthesiology 74:64-70, 1991.
25. Naguib M, Lien CA, Aker J, Eliazo R: Posttetanic potentiation and fade in the response to tetanic and train-of-four stimulation during succinylcholine-induced block. Anesth Analg 98:1686-1691, 2004.
26. Donati F, Meistelman C, Plaud B: Vecuronium neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis. Anesthesiology 74:833-837, 1991.
27. Bovet D: Some aspects of the relationship between chemical constitution and curare-like activity. Ann N Y Acad Sci 54:407-437, 1951.
28. Szalados JE, Donati F, Bevan DR: Effect of d-tubocurarine pretreatment on succinylcholine twitch augmentation and neuromuscular blockade. Anesth Analg 71:55-59, 1990.
29. Kopman AF, Klewicka MM, Neuman GG: An alternate method for estimating the dose-response relationships of neuromuscular blocking drugs. Anesth Analg 90:1191-1197, 2000.
30. Curran MJ, Donati F, Bevan DR: Onset and recovery of atracurium and suxamethonium-induced neuromuscular blockade with simultaneous train-of-four and single twitch stimulation. Br J Anaesth 59:989-994, 1987.
31. Viby–Mogensen J: Correlation of succinylcholine duration of action with plasma cholinesterase activity in subjects with the genotypically normal enzyme. Anesthesiology 53:517-520, 1980.
32. Gissen AJ, Katz RL, Karis JH, Papper EM: Neuromuscular block in man during prolonged arterial infusion with succinylcholine. Anesthesiology 27:242-249, 1966.
33. Torda TA, Graham GG, Warwick NR, Donohue P: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of suxamethonium. Anaesth Intensive Care 25:272-278, 1997.
34. Birch JH, Foldes FF, Rendell–Baker L: Causes and prevention of prolonged apnea with succinylcholine. Anesth Analg 35:609-633, 1956.
35. Lepage L, Schiele F, Gueguen R, Siest G: Total cholinesterase in plasma: Biological variations and reference limits. Clin Chem 31:546-550, 1985.
36. Sunew KY, Hicks RG: Effects of neostigmine and pyridostigmine on duration of succinylcholine action and pseudocholinesterase activity. Anesthesiology 49:188-191, 1978.
37. Lindsay PA, Lumley J: Suxamethonium apnoea masked by tetrahydroaminacrine. Anaesthesia 33:620-622, 1978.
38. Kao YJ, Tellez J, Turner DR: Dose-dependent effect of metoclopramide on cholinesterases and suxamethonium metabolism. Br J Anaesth 65:220-224, 1990.
39. Woodworth GE, Sears DH, Grove TM, et al: The effect of cimetidine and ranitidine on the duration of action of succinylcholine. Anesth Analg 68:295-297, 1989.
40. Fisher DM, Caldwell JE, Sharma M, Wiren JE: The influence of bambuterol (carbamylated terbutaline) on the duration of action of succinylcholine-induced paralysis in humans. Anesthesiology 69:757-759, 1988.
41. Barabas E, Zsigmond EK, Kirkpatrick AF: The inhibitory effect of esmolol on human plasma-cholinesterase. Can Anaesth Soc J 33:332-335, 1986.
42. Pantuck EJ: Ecothiopate iodide eye drops and prolonged response to suxamethonium. Br J Anaesth 38:406-407, 1966.
43. Kalow W, Genest K: A method for the detection of atypical forms of human serum cholinesterase; determination of dibucaine numbers. Can J Biochem 35:339-346, 1957.
44. Jensen FS, Viby–Mogensen J: Plasma cholinesterase and abnormal reaction to succinylcholine: Twenty years' experience with the Danish Cholinesterase Research Unit. Acta Anaesthesiol Scand 39:150-156, 1995.
45. Primo–Parmo SL, Lightstone H, La Du BN: Characterization of an unstable variant (BChE115D) of human butyrylcholinesterase. Pharmacogenetics 7:27-34, 1997.
46. Galindo AHF, Davis TB: Succinylcholine and cardiac excitability. Anesthesiology 23:32-40, 1962.
47. Goat VA, Feldman SA: The dual action of suxamethonium on the isolated rabbit heart. Anaesthesia 27:149-153, 1972.
48. Jonsson M, Dabrowski M, Gurley DA, et al: Activation and inhibition of human muscular and neuronal nicotinic acetylcholine receptors by succinylcholine. Anesthesiology 104:724-733, 2006.
49. Stoelting RK, Peterson C: Heart-rate slowing and junctional rhythm following intravenous succinylcholine with and without intramuscular atropine preanesthetic medication. Anesth Analg 54:705-709, 1975.
50. Schoenstadt DA, Whitcher CE: Observations on the mechanism of succinylcholine-induced cardiac arrhythmias. Anesthesiology 24:358-363, 1963.
51. Leiman BC, Katz J, Butler BD: Mechanisms of succinylcholine-induced arrhythmias in hypoxic or hypoxic:hypercarbic dogs. Anesth Analg 66:1292-1297, 1987.
52. Derbyshire DR: Succinylcholine-induced increases in plasma catecholamine levels in humans. Anesth Analg 63:465-467, 1984.
53. Powell JN, Golby M: The pattern of potassium liberation following a single dose of suxamethonium in normal and uraemic rats. Br J Anaesth 43:662-668, 1971.
54. Walton JD, Farman JV: Suxamethonium hyperkalaemia in uraemic neuropathy. Anaesthesia 28:666-668, 1973.
55. Schwartz DE, Kelly B, Caldwell JE, et al: Succinylcholine-induced hyperkalemic arrest in a patient with severe metabolic acidosis and exsanguinating hemorrhage. Anesth Analg 75:291-293, 1992.
56. Antognini JF, Gronert GA: Succinylcholine causes profound hyperkalemia in hemorrhagic, acidotic rabbits. Anesth Analg 77:585-588, 1993.
57. Antognini JF: Splanchnic release of potassium after hemorrhage and succinylcholine in rabbits. Anesth Analg 78:687-690, 1994.
58. Kohlschütter B, Baur H, Roth F: Suxamethonium-induced hyperkalaemia in patients with severe intra-abdominal infections. Br J Anaesth 48: 557-562, 1976.
59. Stevenson PH, Birch AA: Succinylcholine-induced hyperkalemia in a patient with a closed head injury. Anesthesiology 51:89-90, 1979.
60. Birch AA Jr, Mitchell GD, Playford GA, Lang CA: Changes in serum potassium response to succinylcholine following trauma. JAMA 210:490-493, 1969.
61. Martyn JA, Richtsfeld M: Succinylcholine-induced hyperkalemia in acquired pathologic states: Etiologic factors and molecular mechanisms. Anesthesiology 104:158-169, 2006.
62. Pandey K, Badola RP, Kumar S: Time course of intraocular hypertension produced by suxame-

thonium. Br J Anaesth 44:191-196, 1972.
63. Indu B, Batra YK, Puri GD, Singh H: Nifedipine attenuates the intraocular pressure response to intubation following succinylcholine. Can J Anaesth 36:269-272, 1989.
64. Meyers EF, Krupin T, Johnson M, Zink H: Failure of nondepolarizing neuromuscular blockers to inhibit succinylcholine-induced increased intraocular pressure, a controlled study. Anesthesiology 48:149-151, 1978.
65. Miller RD, Way WL, Hickey RF: Inhibition of succinylcholine-induced increased intraocular pressure by non-depolarizing muscle relaxants. Anesthesiology 29:123-126, 1968.
66. Libonati MM, Leahy JJ, Ellison N: The use of succinylcholine in open eye surgery. Anesthesiology 62:637-640, 1985.
67. Grennan J: The cardio-oesophageal junction. Br J Anaesth 33:432, 1961.
68. Miller RD, Way WL: Inhibition of succinylcholine-induced increased intragastric pressure by nondepolarizing muscle relaxants and lidocaine. Anesthesiology 34:185-188, 1971.
69. Salem MR, Wong AY, Lin YH: The effect of suxamethonium on the intragastric pressure in infants and children. Br J Anaesth 44:166-170, 1972.
70. Minton MD, Grosslight K, Stirt JA, Bedford RF: Increases in intracranial pressure from succinylcholine: Prevention by prior nondepolarizing blockade. Anesthesiology 65:165-169, 1986.
71. Brodsky JB, Brock–Utne JG, Samuels SI: Pancuronium pretreatment and post-succinylcholine myalgias. Anesthesiology 51:259-261, 1979.
72. Waters DJ, Mapleson WW: Suxamethonium pains: Hypothesis and observation. Anaesthesia 26:127-141, 1971.
73. McLoughlin C, Elliott P, McCarthy G, Mirakhur RK: Muscle pains and biochemical changes following suxamethonium administration after six pretreatment regimens. Anaesthesia 47:202-206, 1992.
74. Naguib M, Farag H, Magbagbeola JA: Effect of pre-treatment with lysine acetyl salicylate on suxamethonium-induced myalgia. Br J Anaesth 59:606-610, 1987.
75. Smith I, Ding Y, White PF: Muscle pain after outpatient laparoscopy—influence of propofol versus thiopental and enflurane. Anesth Analg 76:1181-1184, 1993.
76. Leary NP, Ellis FR: Masseteric muscle spasm as a normal response to suxamethonium. Br J Anaesth 64:488-492, 1990.
77. Meakin G, Walker RW, Dearlove OR: Myotonic and neuromuscular blocking effects of increased doses of suxamethonium in infants and children. Br J Anaesth 65:816-818, 1990.
78. Van der Spek AF, Fang WB, Ashton–Miller JA, et al: The effects of succinylcholine on mouth opening. Anesthesiology 67:459-465, 1987.
79. Littleford JA, Patel LR, Bose D, et al: Masseter muscle spasm in children: Implications of continuing the triggering anesthetic. Anesth Analg 72:151-160, 1991.
80. Clarke RSJ: Intubating conditions and neuromuscular effects following vecuronium bromide. Comparison with suxamethonium chloride and pancuronium bromide. In Clinical Experiences with Norcuron. Amsterdam, Excerpta Medica, 1983.
81. Naguib M, Samarkandi A, Riad W, Alharby SW: Optimal dose of succinylcholine revisited. Anesthesiology 99:1045-1049, 2003.
82. Naguib M, Samarkandi AH, Abdullah K, et al: Succinylcholine dosage and apnea-induced hemoglobin desaturation in patients. Anesthesiology 102:35-40, 2005.
83. Miller RD: The advantages of giving d-tubocurarine before succinylcholine. Anesthesiology 37:568-569, 1972.
84. Donati F, Gill SS, Bevan DR, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium with and without previous suxamethonium administration. Br J Anaesth 66:557-561, 1991.
85. Dubois MY, Lea DE, Kataria B, et al: Pharmacodynamics of rocuronium with and without prior administration of succinylcholine. J Clin Anesth 7:44-48, 1995.
86. Naguib M, Abdulatif M, Selim M, al-Ghamdi A: Dose-response studies of the interaction between mivacurium and suxamethonium. Br J Anaesth 74:26-30, 1995.
87. Erkola O, Rautoma P, Meretoja OA: Interaction between mivacurium and succinylcholine. Anesth Analg 80:534-537, 1995.
88. Lee C, Katz RL: Neuromuscular pharmacology. A clinical update and commentary. Br J Anaesth 52:173-188, 1980.
89. Ramsey FM, Lebowitz PW, Savarese JJ, Ali HH: Clinical characteristics of long-term succinylcholine neuromuscular blockade during balanced anesthesia. Anesth Analg 59:110-116, 1980.
90. Lee C: Structure, conformation, and action of neuromuscular blocking drugs. Br J Anaesth 87:755-769, 2001.
91. Everett AJ, Lowe LA, Wilkinson S: Revision of the structures of (+)-tubocurarine chloride and (+)-chondocurine. J Chem Soc D 13:1020-1021, 1970.
92. Waser PG: Chemistry and pharmacology of natural curare compounds, Neuromuscular blocking and stimulating agents. In Cheymol J (ed): International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics. Oxford, Pergamon Press, 1972, pp 205-239.
93. Hill SA, Scott RPF, Savarese JJ: Structure-activity relationships: From tubocurarine to the present day. Baillieres Clin Anesthesiol 8:317-348, 1994.
94. Stenlake JB, Waigh RD, Dewar GH, et al: Biodegradable neuromuscular blocking agents. 6. Stereochemical studies on atracurium and related polyalkylene di-esters. Eur J Med Chem 19:441-450, 1984.
95. Wastila WB, Maehr RB, Turner GL, et al: Comparative pharmacology of cisatracurium (51W89), atracurium, and five isomers in cats. Anesthesiology 85:169-177, 1996.
96. Lien CA: The role of stereoisomerism in neuromuscular blocking drugs. Curr Opin Anesthesiol 9:348-353, 1996.
97. Lien CA, Belmont MR, Abalos A, et al: The cardiovascular effects and histamine-releasing properties of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. Anesthesiology 82:1131-1138, 1995.
98. Savarese JJ, Wastila WB: The future of the benzylisoquinolinium relaxants. Acta Anaesthesiol Scand Suppl 106:91-93, 1995.
99. Lien CA, Schmith VD, Embree PB, et al: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of the stereoisomers of mivacurium in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. Anesthesiology 80:1296-1302, 1994.
100. Stovner J, Oftedal N, Holmboe J: The inhibition of cholinesterases by pancuronium. Br J Anaesth 47:949-954, 1975.
101. Bowman WC, Rodger IW, Houston J, et al: Structure:action relationships among some desacetoxy analogues of pancuronium and vecuronium in the anesthetized cat. Anesthesiology 69:57-62, 1988.
102. Wierda JM, Proost JH: Structure-pharmacodynamic-pharmacokinetic relationships of steroidal neuromuscular blocking agents. Eur J Anaesthesiol Suppl 11:45-54, 1995.
103. Naguib M, Samarkandi AH, Bakhamees HS, et al: Comparative potency of steroidal neuromuscular blocking drugs and isobolographic analysis of the interaction between rocuronium and other aminosteroids. Br J Anaesth 75:37-42, 1995.
104. Goulden MR, Hunter JM: Rapacuronium (Org 9487): Do we have a replacement for succinylcholine? Br J Anaesth 82:489-492, 1999.
105. Boros EE, Samano V, Ray JA, et al: Neuromuscular blocking activity and therapeutic potential of mixed-tetrahydroisoquinolinium halofumarates and halosuccinates in rhesus monkeys. J Med Chem 46:2502-2515, 2003.
106. Belmont MR, Lien CA, Tjan J, et al: Clinical pharmacology of GW280430A in humans. Anesthesiology 100:768-773, 2004.
107. Shanks CA: Pharmacokinetics of the nondepolarizing neuromuscular relaxants applied to calculation of bolus and infusion dosage regimens. Anesthesiology 64:72-86, 1986.
108. Booij LH, Knape HT: The neuromuscular blocking effect of Org 9426. A new intermediately-acting steroidal non-depolarising muscle relaxant in man. Anaesthesia 46:341-343, 1991.
109. Bartkowski RR, Witkowski TA, Azad S, et al: Rocuronium onset of action: A comparison with atracurium and vecuronium. Anesth Analg 77: 574-578, 1993.
110. Bevan DR, Fiset P, Balendran P, et al: Pharmacodynamic behaviour of rocuronium in the elderly. Can J Anaesth 40:127-132, 1993.
111. Savarese JJ, Lien CA, Belmont MR, Wastila WB: [The clinical pharmacology of new benzylisoquinoline-diester compounds, with special consideration of cisatracurium and mivacurium.] Anaesthesist 46:840-849, 1997.
112. Naguib M, Samarkandi AH, Ammar A, et al: Comparative clinical pharmacology of rocuronium, cisatracurium, and their combination. Anesthesiology 89:1116-1124, 1998.
113. Weber S, Brandom BW, Powers DM, et al: Mivacurium chloride (BW B1090U)-induced neur muscularblockade during nitrous oxide-isoflurane and nitrous oxide-narcotic anesthesia in adult surgical patients. Anesth Analg 67:495-499, 1988.
114. Caldwell JE, Kitts JB, Heier T, et al: The dose-response relationship of mivacurium chloride in humans during nitrous oxide-fentanyl or nitrous oxide-enflurane anesthesia. Anesthesiology 70: 31-35, 1989.
115. Diefenbach C, Mellinghoff H, Lynch J, Buzello W: Mivacurium: Dose-response relationship and administration by repeated injection or infusion. Anesth Analg 74:420-423, 1992.
116. Wierda JM, Beaufort AM, Kleef UW, et al: Preliminary investigations of the clinical pharmacology of three short-acting non-depolarizing neuromuscular blocking agents, Org 9453, Org 9489 and Org 9487. Can J Anaesth 41:213-220, 1994.
117. Kopman AF, Klewicka MM, Ghori K, et al: Dose-response and onset/offset characteristics of rapacuronium. Anesthesiology 93:1017-1021, 2000.
118. Kim KS, Chung CW, Shin WJ: Cisatracurium neuromuscular block at the adductor pollicis and the laryngeal adductor muscles in humans. Br J Anaesth 83:483-484, 1999.
119. Holford NH, Sheiner LB: Understanding the dose-effect relationship: Clinical application of pharmacokinetic-pharmacodynamic models. Clin Pharmacokinet 6:429-453, 1981.
120. Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, et al: Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: Application to d-tubocurarine. Clin Pharmacol Ther 25:358-371, 1979.
121. Holford NH, Sheiner LB: Kinetics of pharmacologic response. Pharmacol Ther 16:143-166, 1982.
122. Wright PM: Population based pharmacokinetic analysis: Why do we need it; what is it; and what has it told us about anaesthetics? Br J Anaesth 80: 488-501, 1998.
123. Fisher DM, Rosen JI: A pharmacokinetic explanation for increasing recovery time following larger or repeated doses of nondepolarizing muscle relaxants. Anesthesiology 65:286-291, 1986.

124. Bevan DR, Bevan JC, Donati F: Pharmacokinetic principles. In Muscle Relaxants in Clinical Anesthesia. Chicago, Year Book, 1988.
125. Waser PG, Wiederkehr H, Sin–Ren AC, Kaiser–Schonenberger E: Distribution and kinetics of 14C-vecuronium in rats and mice. Br J Anaesth 59:1044-1051, 1987.
126. Matteo RS, Nishitateno K, Pua EK, Spector S: Pharmacokinetics of d-tubocurarine in man: Effect of an osmotic diuretic on urinary excretion. Anesthesiology 52:335-338, 1980.
127. Lebrault C, Berger JL, D'Hollander AA, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium (ORG NC 45) in patients with cirrhosis. Anesthesiology 62:601-605, 1985.
128. Wood M: Plasma drug binding: Implications for anesthesiologists. Anesth Analg 65:786-804, 1986.
129. McLeod K, Watson MJ, Rawlins MD: Pharmacokinetics of pancuronium in patients with normal and impaired renal function. Br J Anaesth 48:341-345, 1976.
130. Miller RD, Matteo RS, Benet LZ, Sohn YJ: The pharmacokinetics of d-tubocurarine in man with and without renal failure. J Pharmacol Exp Ther 202:1-7, 1977.
131. Wright PM, Hart P, Lau M, et al: Cumulative characteristics of atracurium and vecuronium. A simultaneous clinical and pharmacokinetic study. Anesthesiology 81:59-68, 1994.
132. Laurin J, Donati F, Nekka F, Varin F: Peripheral link model as an alternative for pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of drugs having a very short elimination half-life. J Pharmacokinet Biopharm 28:7-25, 2001.
133. Kuipers JA, Boer F, Olofsen E, et al: Recirculatory pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients: The influence of cardiac output. Anesthesiology 94:47-55, 2001.
134. Wright PM, Brown R, Lau M, Fisher DM: A pharmacodynamic explanation for the rapid onset/offset of rapacuronium bromide. Anesthesiology 90:16-23, 1999.
135. Wierda JM, Meretoja OA, Taivainen T, Proost JH: Pharmacokinetics and pharmacokinetic-dynamic modelling of rocuronium in infants and children. Br J Anaesth 78:690-695, 1997.
136. Bergeron L, Bevan DR, Berrill A, et al: Concentration-effect relationship of cisatracurium at three different dose levels in the anesthetized patient. Anesthesiology 95:314-323, 2001.
137. Fisher DM, Canfell PC, Spellman MJ, Miller RD: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium in infants and children. Anesthesiology 73:33-37, 1990.
138. Kitts JB, Fisher DM, Canfell PC, Sp et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium in the elderly. Anesthesiology 72:272-275, 1990.
139. Parker CJ, Hunter JM: Dependence of the neuromuscular blocking effect of atracurium upon its disposition. Br J Anaesth 68:555-561, 1992.
140. Marathe PH, Dwersteg JF, Pavlin EG, et al: Effect of thermal injury on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium in humans. Anesthesiology 70:752-755, 1989.
141. Cronnelly R, Fisher DM, Miller RD, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium (ORG NC45) and pancuronium in anesthetized humans. Anesthesiology 58:405-408, 1983.
142. Rupp SM, Castagnoli KP, Fisher DM, Miller RD: Pancuronium and vecuronium pharmacokinetics and pharmacodynamics in younger and elderly adults. Anesthesiology 67:45-49, 1987.
143. Stanski DR, Ham J, Miller RD, Sheiner LB: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of d-tubocurarine during nitrous oxide-narcotic and halothane anesthesia in man. Anesthesiology 51:235-241, 1979.
144. Katz RL, Ryan JF: The neuromuscular effects of suxamethonium in man. Br J Anaesth 41:381-390, 1969.
145. Kopman AF, Zhaku B, Lai KS: The «intubating dose» of succinylcholine: The effect of decreasing doses on recovery time. Anesthesiology 99:1050-1054, 2003.
146. Wierda JM, van den Broek L, Proost JH, et al: Time course of action and endotracheal intubating conditions of Org 9487, a new short-acting steroidal muscle relaxant; a comparison with succinylcholine. Anesth Analg 77:579-584, 1993.
147. Miguel R, Witkowski T, Nagashima H, et al: Evaluation of neuromuscular and cardiovascular effects of two doses of rapacuronium (ORG 9487) versus mivacurium and succinylcholine. Anesthesiology 91:1648-1654, 1999.
148. Magorian T, Flannery KB, Miller RD: Comparison of rocuronium, succinylcholine, and vecuronium for rapid-sequence induction of anesthesia in adult patients. Anesthesiology 79:913-918, 1993.
149. Naguib M: Neuromuscular effects of rocuronium bromide and mivacurium chloride administered alone and in combination. Anesthesiology 81:388-395, 1994.
150. Agoston S, Salt P, Newton D, et al: The neuromuscular blocking action of ORG NC 45, a new pancuronium derivative, in anaesthetized patients. A pilot study. Br J Anaesth 52(Suppl 1):53S-59S, 1980.
151. Miller RD, Agoston S, Booij LH, et al: The comparative potency and pharmacokinetics of pancuronium and its metabolites in anesthetized man. J Pharmacol Exp Ther 207:539-543, 1978.
152. Savarese JJ, Ali HH, Antonio RP: The clinical pharmacology of metocurine: Dimethyltubocurarine revisited. Anesthesiology 47:277-284, 1977.
153. From RP, Pearson KS, Choi WW, et al: Neuromuscular and cardiovascular effects of mivacurium chloride (BW B1090U) during nitrous oxide–fentanyl-thiopentone and nitrous oxide-halothane anaesthesia. Br J Anaesth 64:193-198, 1990.
154. Boyd AH, Eastwood NB, Parker CJ, Hunter JM: Pharmacodynamics of the 1R cis-1´R cis isomer of atracurium (51W89) in health and chronic renal failure. Br J Anaesth 74:400-404, 1995.
155. Kopman AF, Klewicka MM, Kopman DJ, Neuman GG: Molar potency is predictive of the speed of onset of neuromuscular block for agents of intermediate, short, and ultrashort duration. Anesthesiology 90:425-431, 1999.
156. Donati F, Meistelman C: A kinetic-dynamic model to explain the relationship between high potency and slow onset time for neuromuscular blocking drugs. J Pharmacokinet Biopharm 19:537-552, 1991.
157. Kopman AF, Klewicka MM, Neuman GG: Molar potency is not predictive of the speed of onset of atracurium. Anesth Analg 89:1046-1049, 1999.
158. Naguib M, Kopman AF: Low dose rocuronium for tracheal intubation. Middle East J Anesthesiol 17:193-204, 2003.
159. Bevan DR: The new relaxants: Are they worth it? Can J Anaesth 46:R88-R100, 1999.
160. Meistelman C, Plaud B, Donati F: Rocuronium (ORG 9426) neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans. Can J Anaesth 39:665-669, 1992.
161. Wright PM, Caldwell JE, Miller RD: Onset and duration of rocuronium and succinylcholine at the adductor pollicis and laryngeal adductor muscles in anesthetized humans. Anesthesiology 81:1110-1105, 1994.
162. Plaud B, Debaene B, Lequeau F, et al: Mivacurium neuromuscular block at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans. Anesthesiology 85:77-81, 1996.
163. Hemmerling TM, Schmidt J, Hanusa C, et al: Simultaneous determination of neuromuscular block at the larynx, diaphragm, adductor pollicis, orbicularis oculi and corrugator supercilii muscles. Br J Anaesth 85:856-860, 2000.
164. Fisher DM, Szenohradszky J, Wright PM, et al: Pharmacodynamic modeling of vecuronium-induced twitch depression. Rapid plasma-effect site equilibration explains faster onset at resistant laryngeal muscles than at the adductor pollicis. Anesthesiology 86:558-566, 1997.
165. Donati F, Meistelman C, Plaud B: Vecuronium neuromuscular blockade at the diaphragm, the orbicularis oculi, and adductor pollicis muscles. Anesthesiology 73:870-875, 1990.
166. Mehta MP, Choi WW, Gergis SD, et al: Facilitation of rapid endotracheal intubations with divided doses of nondepolarizing neuromuscular blocking drugs. Anesthesiology 62:392-395, 1985.
167. Engbaek J, Howardy–Hansen P, Ording H, Viby–Mogensen J: Precurarization with vecuronium and pancuronium in awake, healthy volunteers: The influence on neuromuscular transmission and pulmonary function. Acta Anaesthesiol Scand 29:117-120, 1985.
168. Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, et al: The cardiovascular effects of mivacurium chloride (BW B1090U) in patients receiving nitrous oxide-opiate-barbiturate anesthesia. Anesthesiology 70:386-394, 1989.
169. Meistelman C, Plaud B, Donati F: Neuromuscular effects of succinylcholine on the vocal cords and adductor pollicis muscles. Anesth Analg 73:278-282, 1991.
170. Wierda JM, Kleef UW, Lambalk LM, et al: The pharmacodynamics and pharmacokinetics of Org 9426, a new non-depolarizing neuromuscular blocking agent, in patients anaesthetized with nitrous oxide, halothane and fentanyl. Can J Anaesth 38:430-435, 1991.
171. Kopman AF, Klewicka MM, Neuman GG: Reexamined: The recommended endotracheal intubating dose for nondepolarizing neuromuscular blockers of rapid onset. Anesth Analg 93:954-959, 2001.
172. Miguel RV, Soto R, Dyches P: A double-blind, randomized comparison of low-dose rocuronium and atracurium in a desflurane anesthetic. J Clin Anesth 13:325-329, 2001.
173. Agoston S, Vermeer GA, Kertsten UW, Meijer DK: The fate of pancuronium bromide in man. Acta Anaesthesiol Scand 17:267-275, 1973.
174. Duvaldestin P, Agoston S, Henzel D, et al: Pancuronium pharmacokinetics in patients with liver cirrhosis. Br J Anaesth 50:1131-1136, 1978.
175. Somogyi AA, Shanks CA, Triggs EJ: Disposition kinetics of pancuronium bromide in patients with total biliary obstruction. Br J Anaesth 49:1103-1108, 1977.
176. Mol WE, Fokkema GN, Weert B, Meijer DK: Mechanisms for the hepatic uptake of organic cations. Studies with the muscle relaxant vecuronium in isolated rat hepatocytes. J Pharmacol Exp Ther 244:268-275, 1988.
177. Caldwell JE, Szenohradszky J, Segredo V, et al: The pharmacodynamics and pharmacokinetics of the metabolite 3-desacetylvecuronium (ORG 7268) and its parent compound, vecuronium, in human volunteers. J Pharmacol Exp Ther 270:1216-1222, 1994.
178. Arden JR, Lynam DP, Castagnoli KP, et al: Vecuronium in alcoholic liver disease: A pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. Anesthesiology 68:771-776, 1988.
179. Segredo V, Caldwell JE, Matthay MA, et al: Persistent paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium. N Engl J Med 327:524-528, 1992.
180. Khuenl–Brady K, Castagnoli KP, Canfell PC, et al: The neuromuscular blocking effects and pharmacokinetics of ORG 9426 and ORG 9616 in the cat. Anesthesiology 72:669-674, 1990.
181. Smit JW, Duin E, Steen H, et al: Interactions between P-glycoprotein substrates and other cationic drugs at the hepatic excretory level. Br J Pharmacol 123:361-370, 1998.

182. Head–Rapson AG, Devlin JC, Parker CJ, Hunter JM: Pharmacokinetics of the three isomers of mivacurium and pharmacodynamics of the chiral mixture in hepatic cirrhosis. Br J Anaesth 73:613-618, 1994.
183. Head–Rapson AG, Devlin JC, Parker CJ, Hunter JM: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the three isomers of mivacurium in health, in end-stage renal failure and in patients with impaired renal function. Br J Anaesth 75:31-36, 1995.
184. Caldwell JE, Heier T, Kitts JB, et al: Comparison of the neuromuscular block induced by mivacurium, suxamethonium or atracurium during nitrous oxide-fentanyl anaesthesia. Br J Anaesth 63:393-399, 1989.
185. Goudsouzian NG, d'Hollander AA, Viby–Mogensen J: Prolonged neuromuscular block from mivacurium in two patients with cholinesterase deficiency. Anesth Analg 77:183-185, 1993.
186. Maddineni VR, Mirakhur RK: Prolonged neuromuscular block following mivacurium. Anesthesiology 78:1181-1184, 1993.
187. Ostergaard D, Jensen FS, Jensen E, et al: Mivacurium-induced neuromuscular blockade in patients with atypical plasma cholinesterase. Acta Anaesthesiol Scand 37:314-318, 1993.
188. Naguib M, el-Gammal M, Daoud W, et al: Human plasma cholinesterase for antagonism of prolonged mivacurium-induced neuromuscular blockade. Anesthesiology 82:1288-1292, 1995.
189. Neill EA, Chapple DJ, Thompson CW: Metabolism and kinetics of atracurium: An overview. Br J Anaesth 55(Suppl 1):23S-25S, 1983.
190. Stiller RL, Cook DR, Chakravorti S: In vitro degradation of atracurium in human plasma. Br J Anaesth 57:1085-1088, 1985.
191. Fisher DM, Canfell PC, Fahey MR, et al: Elimination of atracurium in humans: Contribution of Hofmann elimination and ester hydrolysis versus organ-based elimination. Anesthesiology 65:6-12, 1986.
192. Canfell PC, Castagnoli N Jr, Fahey MR, et al: The metabolic disposition of laudanosine in dog, rabbit, and man. Drug Metab Dispos 14:703-708, 1986.
193. Parker CJ, Hunter JM: Pharmacokinetics of atracurium and laudanosine in patients with hepatic cirrhosis. Br J Anaesth 62:177-183, 1989.
194. Yate PM, Flynn PJ, Arnold RW, et al: Clinical experience and plasma laudanosine concentrations during the infusion of atracurium in the intensive therapy unit. Br J Anaesth 59:211-217, 1987.
195. Beemer GH, Bjorksten AR, Dawson PJ, Crankshaw DP: Production of laudanosine following infusion of atracurium in man and its effects on awakening. Br J Anaesth 63:76-80, 1989.
196. Tateishi A, Zornow MH, Scheller MS, Canfell PC: Electroencephalographic effects of laudanosine in an animal model of epilepsy. Br J Anaesth 62: 548-552, 1989.
197. Lanier WL, Sharbrough FW, Michenfelder JD: Effects of atracurium, vecuronium or pancuronium pretreatment on lignocaine seizure thresholds in cats. Br J Anaesth 60:74-80, 1988.
198. Shi WZ, Fahey MR, Fisher DM, Miller RD: Modification of central nervous system effects of laudanosine by inhalation anaesthetics. Br J Anaesth 63:598-600, 1989.
199. Chapple DJ, Miller AA, Ward JB, Wheatley PL: Cardiovascular and neurological effects of laudanosine. Studies in mice and rats, and in conscious and anaesthetized dogs. Br J Anaesth 59:218-225, 1987.
200. Powles AB, Ganta R: Use of vecuronium in the management of tetanus. Anaesthesia 40:879-881, 1985.
201. Kinjo M, Nagashima H, Vizi ES: Effect of atracurium and laudanosine on the release of 3H-noradrenaline. Br J Anaesth 62:683-690, 1989.
202. Lien CA, Schmith VD, Belmont MR, et al: Pharmacokinetics of cisatracurium in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. Anesthesiology 84:300-308, 1996.
203. Kisor DF, Schmith VD, Wargin WA, et al: Importance of the organ-independent elimination of cisatracurium. Anesth Analg 83:1065-1071, 1996.
204. Fahey MR, Rupp SM, Fisher DM, et al: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium in patients with and without renal failure. Anesthesiology 61:699-702, 1984.
205. Ward S, Boheimer N, Weatherley BC, et al: Pharmacokinetics of atracurium and its metabolites in patients with normal renal function, and in patients in renal failure. Br J Anaesth 59:697-706, 1987.
206. Szenohradszky J, Fisher DM, Segredo V, et al: Pharmacokinetics of rocuronium bromide (ORG 9426) in patients with normal renal function or patients undergoing cadaver renal transplantation. Anesthesiology 77:899-904, 1992.
207. Khalil M, D'Honneur G, Duvaldestin P, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with cirrhosis. Anesthesiology 80:1241-1247, 1994.
208. Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium (Org 9426) in elderly surgical patients. Anesth Analg 77:1193-1197, 1993.
209. Magorian T, Wood P, Caldwell J, et al: The pharmacokinetics and neuromuscular effects of rocuronium bromide in patients with liver disease. Anesth Analg 80:754-759, 1995.
210. van Miert MM, Eastwood NB, Boyd AH, et al: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with hepatic cirrhosis. Br J Clin Pharmacol 44:139-144, 1997.
211. De Wolf AM, Freeman JA, Scott VL, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in patients with end-stage liver disease undergoing liver transplantation. Br J Anaesth 76:624-628, 1996.
212. Anaesthetists and the reporting of adverse drug reactions. Br Med J (Clin Res Ed) 292:949, 1986.
213. Basta SJ: Modulation of histamine release by neuromuscular blocking drugs. Curr Opin Anaesth 5:572-576, 1992.
214. Hatano Y, Arai T, Noda J, et al: Contribution of prostacyclin to d-tubocurarine-induced hypotension in humans. Anesthesiology 72:28-32, 1990.
215. Scott RP, Savarese JJ, Basta SJ, et al: Atracurium: Clinical strategies for preventing histamine release and attenuating the haemodynamic response. Br J Anaesth 57:550-553, 1985.
216. Savarese JJ: The autonomic margins of safety of metocurine and d-tubocurarine in the cat. Anesthesiology 50:40-46, 1979.
217. Naguib M, Samarkandi AH, Bakhamees HS, et al: Histamine-release haemodynamic changes produced by rocuronium, vecuronium, mivacurium, atracurium and tubocurarine. Br J Anaesth 75: 588-592, 1995.
218. Miller RD, Eger EI 2nd, Stevens WC, Gibbons R: Pancuronium-induced tachycardia in relation to alveolar halothane, dose of pancuronium, and prior atropine. Anesthesiology 42:352-355, 1975.
219. Docherty JR, McGrath JC: Sympathomimetic effects of pancuronium bromide on the cardiovascular system of the pithed rat: A comparison with the effects of drugs blocking the neuronal uptake of noradrenaline. Br J Pharmacol 64:589-599, 1978.
220. Roizen MF, Forbes AR, Miller RD, et al: Similarity between effects of pancuronium and atropine on plasma norepinephrine levels in man. J Pharmacol Exp Ther 211:419-422, 1979.
221. Reitan JA, Fraser AI, Eisele JH: Lack of cardiac inotropic effects of gallamine in anesthetized man. Anesth Analg 52:974-979, 1973.
222. Wong KC, Wyte SR, Martin WE, Crawford EW: Antiarrhythmic effects of skeletal muscle relaxants. Anesthesiology 34:458-462, 1971.
223. Geha DG, Rozelle BC, Raessler KL, et al: Pancuronium bromide enhances atrioventricular conduction in halothane-anesthetized dogs. Anesthesiology 46:342-345, 1977.
224. Edwards RP, Miller RD, Roizen MF, et al: Cardiac responses to imipramine and pancuronium during anesthesia with halothane or enflurane. Anesthesiology 50:421-425, 1979.
225. Clayton D: Asystole associated with vecuronium. Br J Anaesth 58:937-938, 1986.
226. Starr NJ, Sethna DH, Estafanous FG: Bradycardia and asystole following the rapid administration of sufentanil with vecuronium. Anesthesiology 64: 521-523, 1986.
227. Cozanitis DA, Erkola O: A clinical study into the possible intrinsic bradycardic activity of vecuronium. Anaesthesia 44:648-650, 1989.
228. Bonner TI, Young AC, Brann MR, Buckley NJ: Cloning and expression of the human and rat m5 muscarinic acetylcholine receptor genes. Neuron 1:403-410, 1988.
229. Mak JC, Barnes PJ: Autoradiographic visualization of muscarinic receptor subtypes in human and guinea pig lung. Am Rev Respir Dis 141:1559-1568, 1990.
230. Coulson FR, Fryer AD: Muscarinic acetylcholine receptors and airway diseases. Pharmacol Ther 98:59-69, 2003.
231. Jooste E, Klafter F, Hirshman CA, Emala CW: A mechanism for rapacuronium-induced bronchospasm: M2 muscarinic receptor antagonism. Anesthesiology 98:906-911, 2003.
232. Naguib M: How serious is the bronchospasm induced by rapacuronium? Anesthesiology 94: 924-925, 2001.
233. Meakin GH, Pronske EH, Lerman J, et al: Bronchospasm after rapacuronium in infants and children. Anesthesiology 94:926-927, 2001.
234. Kron SS: Severe bronchospasm and desaturation in a child associated with rapacuronium. Anesthesiology 94:923-924, 2001.
235. Laxenaire MC, Moneret–Vautrin DA, Widmer S, et al: [Anesthetics responsible for anaphylactic shock. A French multicenter study.] Ann Fr Anesth Reanim 9:501-506, 1990.
236. Fisher MM, More DG: The epidemiology and clinical features of anaphylactic reactions in anaesthesia. Anaesth Intensive Care 9:226-234, 1981.
237. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F: Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. Anesthesiology 99:536-545, 2003.
238. Baldo BA, Fisher MM: Substituted ammonium ions as allergenic determinants in drug allergy. Nature 306:262-264, 1983.
239. Levy JH, Davis GK, Duggan J, Szlam F: Determination of the hemodynamics and histamine release of rocuronium (Org 9426) when administered in increased doses under N2O/O2-sufentanil anesthesia. Anesth Analg 78:318-321, 1994.
240. Rose M, Fisher M: Rocuronium: High risk for anaphylaxis? Br J Anaesth 86:678-682, 2001.
241. Watkins J: Incidence of UK reactions involving rocuronium may simply reflect market use. Br J Anaesth 87:522, 2001.
242. Mertes PM, Moneret–Vautrin DA, Leynadier F, Laxenaire MC: Skin reactions to intradermal neuromuscular blocking agent injections: A randomized multicenter trial in healthy volunteers. Anesthesiology 107:245-252, 2007.
243. Laxenaire MC, Mertes PM: Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a two-year survey in France. Br J Anaesth 87:549-558, 2001.
244. Levy JH, Gottge M, Szlam F, et al: Wheal and flare responses to intradermal rocuronium and cisatracurium in humans. Br J Anaesth 85:844-849, 2000.
245. Futo J, Kupferberg JP, Moss J, et al: Vecuronium

inhibits histamine N-methyltransferase. Anesthesiology 69:92-96, 1988.
246. O'Callaghan AC, Scadding G, Watkins J: Bronchospasm following the use of vecuronium. Anaesthesia 41:940-942, 1986.
247. Naguib M, Magboul MM, Jaroudi R: Clinically significant drug interactions with general anesthetics—incidence, mechanims and management. CNS Drugs 8:51-78, 1997.
248. Miller RD: Factors affecting the action of muscle relaxants. In Katz RL (ed): Muscle Relaxants. Amsterdam, Excerpta Medica, 1975.
249. Naguib M, Abdulatif M, al-Ghamdi A, et al: Interactions between mivacurium and atracurium. Br J Anaesth 73:484-489, 1994.
250. Lebowitz PW, Ramsey FM, Savarese JJ, et al: Combination of pancuronium and metocurine: Neuromuscular and hemodynamic advantages over pancuronium alone. Anesth Analg 60:12-17, 1981.
251. Paul M, Kindler CH, Fokt RM, et al: Isobolographic analysis of non-depolarising muscle relaxant interactions at their receptor site. Eur J Pharmacol 438:35-43, 2002.
252. Motamed C, Menad R, Farinotti R, et al: Potentiation of mivacurium blockade by low dose of pancuronium: A pharmacokinetic study. Anesthesiology 98:1057-1062, 2003.
253. Kay B, Chestnut RJ, Sum Ping JS, Healy TE: Economy in the use of muscle relaxants. Vecuronium after pancuronium. Anaesthesia 42:277-280, 1987.
254. Rashkovsky OM, Agoston S, Ket JM: Interaction between pancuronium bromide and vecuronium bromide. Br J Anaesth 57:1063-1066, 1985.
255. Katz RL: Modification of the action of pancuronium by succinylcholine and halothane. Anesthesiology 35:602-606, 1971.
256. Ono K, Manabe N, Ohta Y, et al: Influence of suxamethonium on the action of subsequently administered vecuronium or pancuronium. Br J Anaesth 62:324-326, 1989.
257. Katz JA, Fragen RJ, Shanks CA, et al: The effects of succinylcholine on doxacurium-induced neuromuscular blockade. Anesthesiology 69:604-607, 1988.
258. Cooper R, Mirakhur RK, Clarke RS, Boules Z: Comparison of intubating conditions after administration of Org 9246 (rocuronium) and suxamethonium. Br J Anaesth 69:269-273, 1992.
259. Kelly RE, Lien CA, Savarese JJ, et al: Depression of neuromuscular function in a patient during desflurane anesthesia. Anesth Analg 76:868-871, 1993.
260. Saitoh Y, Toyooka H, Amaha K: Recoveries of post-tetanic twitch and train-of-four responses after administration of vecuronium with different inhalation anaesthetics and neuroleptanaesthesia. Br J Anaesth 70:402-404, 1993.
261. Miller RD, Way WL, Dolan WM, et al: The dependence of pancuronium- and d-tubocurarine-induced neuromuscular blockades on alveolar concentrations of halothane and forane. Anesthesiology 37:573-581, 1972.
262. Miller RD, Crique M, Eger EI 2nd: Duration of halothane anesthesia and neuromuscular blockade with d-tubocurarine. Anesthesiology 44:206-210, 1976.
263. Rupp SM, Miller RD, Gencarelli PJ: Vecuronium-induced neuromuscular blockade during enflurane, isoflurane, and halothane anesthesia in humans. Anesthesiology 60:102-105, 1984.
264. Gencarelli PJ, Miller RD, Eger EI 2nd, Newfield P: Decreasing enflurane concentrations and d-tubocurarine neuromuscular blockade. Anesthesiology 56:192-194, 1982.
265. Miller RD, Way WL, Dolan WM, et al: Comparative neuromuscular effects of pancuronium, gallamine, and succinylcholine during forane and halothane anesthesia in man. Anesthesiology 35:509-514, 1971.
266. Wulf H, Ledowski T, Linstedt U, et al: Neuromuscular blocking effects of rocuronium during desflurane, isoflurane, and sevoflurane anaesthesia. Can J Anaesth 45:526-532, 1998.
267. Bock M, Klippel K, Nitsche B, et al: Rocuronium potency and recovery characteristics during steady-state desflurane, sevoflurane, isoflurane or propofol anaesthesia. Br J Anaesth 84:43-47, 2000.
268. Paul M, Fokt RM, Kindler CH, et al: Characterization of the interactions between volatile anesthetics and neuromuscular blockers at the muscle nicotinic acetylcholine receptor. Anesth Analg 95:362-367, 2002.
269. Pereon Y, Bernard JM, Nguyen The Tich, et al: The effects of desflurane on the nervous system: From spinal cord to muscles. Anesth Analg 89:490-495, 1999.
270. Franks NP, Lieb WR: Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. Nature 367:607-614, 1994.
271. Burkett L, Bikhazi GB, Thomas KC Jr, et al: Mutual potentiation of the neuromuscular effects of antibiotics and relaxants. Anesth Analg 58:107-115, 1979.
272. Hasfurther DL, Bailey PL: Failure of neuromuscular blockade reversal after rocuronium in a patient who received oral neomycin. Can J Anaesth 43:617-620, 1996.
273. Heier T, Caldwell JE, Sessler DI, Miller RD: Mild intraoperative hypothermia increases duration of action and spontaneous recovery of vecuronium blockade during nitrous oxide-isoflurane anesthesia in humans. Anesthesiology 74:815-819, 1991.
274. Leslie K, Sessler DI, Bjorksten AR, Moayeri A: Mild hypothermia alters propofol pharmacokinetics and increases the duration of action of atracurium. Anesth Analg 80:1007-1014, 1995.
275. Caldwell JE, Heier T, Wright PM, et al: Temperature-dependent pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium. Anesthesiology 92:84-93, 2000.
276. Heier T, Caldwell JE, Sessler DI, et al: The relationship between adductor pollicis twitch tension and core, skin, and muscle temperature during nitrous oxide-isoflurane anesthesia in humans. Anesthesiology 71:381-384, 1989.
277. Heier T, Caldwell JE, Sessler DI, Miller RD: The effect of local surface and central cooling on adductor pollicis twitch tension during nitrous oxide/isoflurane and nitrous oxide/fentanyl anesthesia in humans. Anesthesiology 72:807-811, 1990.
278. Miller RD, Agoston S, van der Pol F, et al: Hypothermia and the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pancuronium in the cat. J Pharmacol Exp Ther 207:532-538, 1978.
279. Stenlake JB, Hughes R: In vitro degradation of atracurium in human plasma. Br J Anaesth 59:806-807, 1987.
280. Eriksson LI, Viby–Mogensen J, Lennmarken C: The effect of peripheral hypothermia on a vecuronium-induced neuromuscular block. Acta Anaesthesiol Scand 35:387-392, 1991.
281. Thornberry EA, Mazumdar B: The effect of changes in arm temperature on neuromuscular monitoring in the presence of atracurium blockade. Anaesthesia 43:447-449, 1988.
282. Miller RD, Van Nyhis LS, Eger EI: The effect of temperature on a d-tubocurarine neuromuscular blockade and its antagonism by neostigmine. J Pharmacol Exp Ther 195:237-241, 1975.
283. Miller RD, Roderick LL: Pancuronium-induced neuromuscular blockade, and its antagonism by neostigmine, at 29, 37, and 41°C. Anesthesiology 46:333-335, 1977.
284. Heier T, Clough D, Wright PM, et al: The influence of mild hypothermia on the pharmacokinetics and time course of action of neostigmine in anesthetized volunteers. Anesthesiology 97:90-95, 2002.
285. Sinatra RS, Philip BK, Naulty JS, Ostheimer GW: Prolonged neuromuscular blockade with vecuronium in a patient treated with magnesium sulfate. Anesth Analg 64:1220-1222, 1985.
286. Fuchs–Buder T, Wilder–Smith OH, Borgeat A, Tassonyi E: Interaction of magnesium sulphate with vecuronium-induced neuromuscular block. Br J Anaesth 74:405-409, 1995.
287. Tsai SK, Huang SW, Lee TY: Neuromuscular interactions between suxamethonium and magnesium sulphate in the cat. Br J Anaesth 72:674-678, 1994.
288. Waud BE, Waud DR: Interaction of calcium and potassium with neuromuscular blocking agents. Br J Anaesth 52:863-866, 1980.
289. Al–Mohaya S, Naguib M, Abdelatif M, Farag H: Abnormal responses to muscle relaxants in a patient with primary hyperparathyroidism. Anesthesiology 65:554-556, 1986.
290. Price LH, Heninger GR: Lithium in the treatment of mood disorders. N Engl J Med 331:591-598, 1994.
291. Abdel–Zaher AO: The myoneural effects of lithium chloride on the nerve-muscle prepar tions of rats. Role of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. Pharmacol Res 41:163-178, 2000.
292. Hill GE, Wong KC, Hodges MR: Lithium carbonate and neuromuscular blocking agents. Anesthesiology 46:122-126, 1977.
293. Martin BA, Kramer PM: Clinical significance of the interaction between lithium and a neuromuscular blocker. Am J Psychiatry 139:1326-1328, 1982.
294. Usubiaga JE, Wikinski JA, Morales RL, Usubiaga LE: Interaction of intravenously administered procaine, lidocaine and succinylcholine in anesthetized subjects. Anesth Analg 46:39-45, 1967.
295. Usubiaga JE, Standaert F: The effects of local anesthetics on motor nerve terminals. J Pharmacol Exp Ther 159:353-361, 1968.
296. Kordas M: The effect of procaine on neuromuscular transmission. J Physiol 209:689-699, 1970.
297. Thorpe WR, Seeman P: The site of action of caffeine and procaine in skeletal muscle. J Pharmacol Exp Ther 179:324-330, 1971.
298. Ozkul Y: Influence of calcium channel blocker drugs in neuromuscular transmission. Clin Neurophysiol 118:2005-2008, 2007.
299. van Poorten JF, Dhasmana KM, Kuypers RS, Erdmann W: Verapamil and reversal of vecuronium neuromuscular blockade. Anesth Analg 63:155-157, 1984.
300. Baurain M, Barvais L, d'Hollander A, Hennart D: Impairment of the antagonism of vecuronium-induced paralysis and intra-operative disopyramide administration. Anaesthesia 44:34-36, 1989.
301. Ornstein E, Matteo RS, Schwartz AE, et al: The effect of phenytoin on the magnitude and duration of neuromuscular block following atracurium or vecuronium. Anesthesiology 67:191-196, 1987.
302. Spacek A, Neiger FX, Spiss CK, Kress HG: Chronic carbamazepine therapy does not influence mivacurium-induced neuromuscular block. Br J Anaesth 77:500-502, 1996.
303. Alloul K, Whalley DG, Shutway F, et al: Pharmacokinetic origin of carbamazepine-induced resistance to vecuronium neuromuscular blockade in anesthetized patients. Anesthesiology 84:330-339, 1996.
304. Kim CS, Arnold FJ, Itani MS, Martyn JA: Decreased sensitivity to metocurine during long-term phenytoin therapy may be attributable to protein binding and acetylcholine receptor changes. Anesthesiology 77:500-506, 1992.
305. Melton AT, Antognini JF, Gronert GA: Prolonged duration of succinylcholine in patients receiving anticonvulsants: Evidence for mild up-regulation of acetylcholine receptors? Can J Anaesth 40:939-942, 1993.
306. Miller RD, Sohn YJ, Matteo RS: Enhancement of

d-tuborcurarine neuromuscular blockade by diuretics in man. Anesthesiology 45:442-445, 1976.
307. Scappaticci KA, Ham JA, Sohn YJ, et al: Effects of furosemide on the neuromuscular junction. Anesthesiology 57:381-388, 1982.
308. Carmignani M, Scoppetta C, Ranelletti FO, Tonali P: Adverse interaction between acetazolamide and anticholinesterase drugs at the normal and myasthenic neuromuscular junction level. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 22:140-144, 1984.
309. Azar I, Cottrell J, Gupta B, Turndorf H: Furosemide facilitates recovery of evoked twitch response after pancuronium. Anesth Analg 59:55-57, 1980.
310. Hill GE, Wong KC, Shaw CL, Blatnick RA: Acute and chronic changes in intra- and extracellular potassium and responses to neuromuscular blocking agents. Anesth Analg 57:417-421, 1978.
311. Glidden RS, Martyn JA, Tomera JF: Azathioprine fails to alter the dose-response curve of d-tubocurarine in rats. Anesthesiology 68:595-598, 1988.
312. Meyers EF: Partial recovery from pancuronium neuromuscular blockade following hydrocortisone administration. Anesthesiology 46:148-150, 1977.
313. Leeuwin RS, Veldsema–Currie RD, van Wilgenburg H, Ottenhof M: Effects of corticosteroids on neuromuscular blocking actions of d-tubocurarine. Eur J Pharmacol 69:165-173, 1981.
314. Parr SM, Robinson BJ, Rees D, Galletly DC: Interaction between betamethasone and vecuronium. Br J Anaesth 67:447-451, 1991.
315. Bouzat C, Barrantes FJ: Modulation of muscle nicotinic acetylcholine receptors by the glucocorticoid hydrocortisone. Possible allosteric mechanism of channel blockade. J Biol Chem 271:25835-25841, 1996.
316. Valera S, Ballivet M, Bertrand D: Progesterone modulates a neuronal nicotinic acetylcholine receptor. Proc Natl Acad Sci U S A 89:9949-9953, 1992.
317. Naguib M, Gyasi HK: Antiestrogenic drugs and atracurium—a possible interaction? Can Anaesth Soc J 33:682-683, 1986.
318. Ali HH, Wilson RS, Savarese JJ, Kitz RJ: The effect of tubocurarine on indirectly elicited train-of-four muscle response and respiratory measurements in humans. Br J Anaesth 47:570-574, 1975.
319. Kopman AF, Yee PS, Neuman GG: Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. Anesthesiology 86:765-771, 1997.
320. Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, et al: Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: Simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers. Anesthesiology 87:1035-1043, 1997.
321. Sundman E, Witt H, Olsson R, et al: The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans: Pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. Anesthesiology 92:977-984, 2000.
322. Eriksson LI: Reduced hypoxic chemosensitivity in partially paralysed man. A new property of muscle relaxants? Acta Anaesthesiol Scand 40:520-523, 1996.
323. Eriksson LI: The effects of residual neuromuscular blockade and volatile anesthetics on the control of ventilation. Anesth Analg 89:243-251, 1999.
324. Igarashi A, Amagasa S, Horikawa H, Shirahata M: Vecuronium directly inhibits hypoxic neurotransmission of the rat carotid body. Anesth Analg 94:117-122, 2002.
325. Lien CA, Matteo RS, Ornstein E, et al: Distribution, elimination, and action of vecuronium in the elderly. Anesth Analg 73:39-42, 1991.
326. Caldwell JE: Reversal of residual neuromuscular block with neostigmine at one to four hours after a single intubating dose of vecuronium. Anesth Analg 80:1168-1174, 1995.
327. Magorian TT, Lynam DP, Caldwell JE, Miller RD: Can early administration of neostigmine, in single or repeated doses, alter the course of neuromuscular recovery from a vecuronium-induced neuromuscular blockade? Anesthesiology 73:410-414, 1990.
328. Baurain MJ, d'Hollander AA, Melot C, et al: Effects of residual concentrations of isoflurane on the reversal of vecuronium-induced neuromuscular blockade. Anesthesiology 74:474-478, 1991.
329. Soreq H, Seidman S: Acetylcholinesterase—new roles for an old actor. Nat Rev Neurosci 2:294-302, 2001.
330. Silman I, Sussman JL: Acetylcholinesterase: 'classical' and 'non-classical' functions and pharmacology. Curr Opin Pharmacol 5:293-302, 2005.
331. Bevan DR, Donati F, Kopman AF: Reversal of neuromuscular blockade. Anesthesiology 77:785-805, 1992.
332. Beemer GH, Goonetilleke PH, Bjorksten AR: The maximum depth of an atracurium neuromuscular block antagonized by edrophonium to effect adequate recovery. Anesthesiology 82:852-858, 1995.
333. Bevan JC, Collins L, Fowler C, et al: Early and late reversal of rocuronium and vecuronium with neostigmine in adults and children. Anesth Analg 89:333-339, 1999.
334. Kirkegaard H, Heier T, Caldwell JE: Efficacy of tactile-guided reversal from cisatracurium-induced neuromuscular block. Anesthesiology 96:45-50, 2002.
335. Caldwell JE, Robertson EN, Baird WL: Antagonism of vecuronium and atracurium: Comparison of neostigmine and edrophonium administered at 5% twitch height recovery. Br J Anaesth 59:478-481, 1987.
336. Berg H, Roed J, Viby–Mogensen J, et al: Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. Acta Anaesthesiol Scand 41:1095-1103, 1997.
337. Cronnelly R, Morris RB, Miller RD: Edrophonium: Duration of action and atropine requirement in humans during halothane anesthesia. Anesthesiology 57:261-266, 1982.
338. Miller RD, Van Nyhuis LS, Eger EI 2nd, et al: Comparative times to peak effect and durations of action of neostigmine and pyridostigmine. Anesthesiology 41:27-33, 1974.
339. Rupp SM, McChristian JW, Miller RD, et al: Neostigmine and edrophonium antagonism of varying intensity neuromuscular blockade induced by atracurium, pancuronium, or vecuronium. Anesthesiology 64:711-717, 1986.
340. Engbaek J, Ording H, Ostergaard D, Viby–Mogensen J: Edrophonium and neostigmine for reversal of the neuromuscular blocking effect of vecuronium. Acta Anaesthesiol Scand 29:544-546, 1985.
341. Donati F, Smith CE, Bevan DR: Dose-response relationships for edrophonium and neostigmine as antagonists of moderate and profound atracurium blockade. Anesth Analg 68:13-19, 1989.
342. Naguib M, Abdulatif M: Priming with anti-cholinesterases—the effect of different combinations of anti-cholinesterases and different priming intervals. Can J Anaesth 35:47-52, 1988.
343. Savarese JJ: Reversal of nondepolarizing blocks: More controversial than ever? In Review Course Lectures, 67th Congress. Cleveland, OH, International Anesthesia Research Society, 1993.
344. Bevan DR, Smith CE, Donati F: Postoperative neuromuscular blockade: A comparison between atracurium, vecuronium, and pancuronium. Anesthesiology 69:272-276, 1988.
345. Gencarelli PJ, Miller RD: Antagonism of org NC 45 (vecuronium) and pancuronium neuromuscular blockade by neostigmine. Br J Anaesth 54:53-56, 1982.
346. Naguib M, Abdulatif M, al-Ghamdi A, et al: Dose-response relationships for edrophonium and neostigmine antagonism of mivacurium-induced neuromuscular block. Br J Anaesth 71:709-714, 1993.
347. Kao YJ, Le ND: The reversal of profound mivacurium-induced neuromuscular blockade. Can J Anaesth 43:1128-1133, 1996.
348. Naguib M, Selim M, Bakhamees HS, et al: Enzymatic versus pharmacologic antagonism of profound mivacurium-induced neuromuscular blockade. Anesthesiology 84:1051-1059, 1996.
349. Naguib M, Daoud W, el-Gammal M, et al: Enzymatic antagonism of mivacurium-induced neuromuscular blockade by human plasma cholinesterase. Anesthesiology 83:694-701, 1995.
350. Naguib M, Samarkandi AH, Bakhamees HS, et al: Edrophonium and human plasma cholinesterase combination for antagonism of mivacurium-induced neuromuscular block. Br J Anaesth 77: 424-426, 1996.
351. Morita T, Tsukagoshi H, Sugaya T, et al: Inadequate antagonism of vecuronium-induced neuromuscular block by neostigmine during sevoflurane or isoflurane anesthesia. Anesth Analg 80:1175-1180, 1995.
352. Reid JE, Breslin DS, Mirakhur RK, Hayes AH: Neostigmine antagonism of rocuronium block during anesthesia with sevoflurane, isoflurane or propofol. Can J Anaesth 48:351-355, 2001.
353. Lowry DW, Mirakhur RK, McCarthy GJ, et al: Neuromuscular effects of rocuronium during sevoflurane, isoflurane, and intravenous anesthesia. Anesth Analg 87:936-940, 1998.
354. Astley BA, Katz RL, Payne JP: Electrical and mechanical responses after neuromuscular blockade with vecuronium, and subsequent antagonism with neostigmine or edrophonium. Br J Anaesth 59:983-988, 1987.
355. Goldhill DR, Wainwright AP, Stuart CS, Flynn PJ: Neostigmine after spontaneous recovery from neuromuscular blockade. Effect on depth of blockade monitored with train-of-four and tetanic stimuli. Anaesthesia 44:293-299, 1989.
356. Miller RD, Roderick LL: Acid-base balance and neostigmine antagonism of pancuronium neuromuscular blockade. Br J Anaesth 50:317-324, 1978.
357. Miller RD, Van Nyhuis LS, Eger EI 2nd, Way WL: The effect of acid-base balance on neostigmine antagonism of d-tubocurarine-induced neuromuscular blockade. Anesthesiology 42:377-383, 1975.
358. Miller RD, Roderick LL: Diuretic-induced hypokalaemia, pancuronium neuromuscular blockade and its antagonism by neostigmine. Br J Anaesth 50:541-544, 1978.
359. Jones RM, Cashman JN, Casson WR, Broadbent MP: Verapamil potentiation of neuromuscular blockade: Failure of reversal with neostigmine but prompt reversal with edrophonium. Anesth Analg 64:1021-1025, 1985.
360. Wali FA: Interaction of verapamil with gallamine and pancuronium and reversal of combined neuromuscular blockade with neostigmine and edrophonium. Eur J Anaesthesiol 3:385-393, 1986.
361. Salem MG, Richardson JC, Meadows GA, et al: Comparison between glycopyrrolate and atropine in a mixture with neostigmine for reversal of neuromuscular blockade. Studies in patients following open heart surgery. Br J Anaesth 57:184-187, 1985.
362. van Vlymen JM, Parlow JL: The effects of reversal of neuromuscular blockade on autonomic control in the perioperative period. Anesth Analg 84:148-154, 1997.
363. Ding Y, Fredman B, White PF: Use of mivacurium during laparoscopic surgery: Effect of reversal drugs on postoperative recovery. Anesth Analg

78:450-454, 1994.
364. Boeke AJ, de Lange JJ, van Druenen B, Langemeijer JJ: Effect of antagonizing residual neuromuscular block by neostigmine and atropine on postoperative vomiting. Br J Anaesth 72:654-656, 1994.
365. Hovorka J, Korttila K, Nelskyla K, et al: Reversal of neuromuscular blockade with neostigmine has no effect on the incidence or severity of postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg 85:1359-1361, 1997.
366. Tramer MR, Fuchs–Buder T: Omitting antagonism of neuromuscular block: Effect on postoperative nausea and vomiting and risk of residual paralysis. A systematic review. Br J Anaesth 82:379-386, 1999.
367. Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F: Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. Anesthesiology 98:1042-1048, 2003.
368. Cronnelly R, Stanski DR, Miller RD, et al: Renal function and the pharmacokinetics of neostigmine in anesthetized man. Anesthesiology 51:222-226, 1979.
369. Cronnelly R, Stanski DR, Miller RD, Sheiner LB: Pyridostigmine kinetics with and without renal function. Clin Pharmacol Ther 28:78-81, 1980.
370. Morris RB, Cronnelly R, Miller RD, et al: Pharmacokinetics of edrophonium in anephric and renal transplant patients. Br J Anaesth 53:1311-1314, 1981.
371. Morris RB, Cronnelly R, Miller RD, et al: Pharmacokinetics of edrophonium and neostigmine when antagonizing d-tubocurarine neuromuscular blockade in man. Anesthesiology 54:399-401, 1981.
372. Kopman AF: Edrophonium antagonism of pancuronium-induced neuromuscular blockade in man: A reappraisal. Anesthesiology 51:139-142, 1979.
373. Miller RD: Sugammadex: An opportunity to change the practice of anesthesiology? Anesth Analg 104:477-478, 2007.
374. Bom A, Bradley M, Cameron K, et al: A novel concept of reversing neuromuscular block: Chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host. Angew Chem 41:266-270, 2002.
375. Adam JM, Bennett DJ, Bom A, et al: Cyclodextrin-derived host molecules as reversal agents for the neuromuscular blocker rocuronium bromide: Synthesis and structure-activity relationships. J Med Chem 45:1806-1816, 2002.
376. Baker MT, Naguib M: Propofol: The challenges of formulation. Anesthesiology 103:860-876, 2005.
377. Epemolu O, Bom A, Hope F, Mason R: Reversal of neuromuscular blockade and simultaneous increase in plasma rocuronium concentration after the intravenous infusion of the novel reversal agent Org 25969. Anesthesiology 99:632-637, 2003.
378. de Boer HD, van Egmond J, van de Pol F, et al: Reversal of profound rocuronium neuromuscular blockade by sugammadex in anesthetized rhesus monkeys. Anesthesiology 104:718-723, 2006.
379. Gijsenbergh F, Ramael S, Houwing N, van Iersel T: First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. Anesthesiology 103:695-703, 2005.
380. Sparr HJ, Vermeyen KM, Beaufort AM, et al: Early reversal of profound rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex in a randomized multicenter study: Efficacy, safety, and pharmacokinetics. Anesthesiology 106:935-943, 2007.
381. Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, et al: Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex: A dose-finding and safety study. Anesthesiology 104:667-674, 2006.
382. Suy K, Morias K, Cammu G, et al: Effective reversal of moderate rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular block with sugammadex, a selective relaxant binding agent. Anesthesiology 106:283-288, 2007.
383. Eleveld DJ, Kuizenga K, Proost JH, Wierda JM: A temporary decrease in twitch response during reversal of rocuronium-induced muscle relaxation with a small dose of sugammadex. Anesth Analg 104:582-584, 2007.
384. Groudine SB, Soto R, Lien C, et al: A randomized, dose-finding, phase II study of the selective relaxant binding drug, sugammadex, capable of safely reversing profound rocuronium-induced neuromuscular block. Anesth Analg 104:555-562, 2007.
385. Sacan O, White PF, Tufanogullari B, Klein K: Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: A comparison with neostigmine-glycopyrrolate and edrophonium-atropine. Anesth Analg 104:569-574, 2007.
386. Vanacker BF, Vermeyen KM, Struys MM, et al: Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with the novel drug sugammadex is equally effective under maintenance anesthesia with propofol or sevoflurane. Anesth Analg 104:563-568, 2007.
387. Shields M, Giovannelli M, Mirakhur RK, et al: Org 25969 (sugammadex), a selective relaxant binding agent for antagonism of prolonged rocuronium-induced neuromuscular block. Br J Anaesth 96:36-43, 2006.
388. Baraka A: Onset of neuromuscular block in myasthenic patients. Br J Anaesth 69:227-228, 1992.
389. de Boer HD, Driessen JJ, Marcus MA, et al: Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg/kg) profound neuromuscular block by sugammadex: A multicenter, dose-finding and safety study. Anesthesiology 107:239-244, 2007.
390. Lee C, Jahr JS, Candiotti K, et al: Reversal of profound rocuronium NMB with sugammadex is faster than recovery from succinylcholine [abstract A988]. Presented at the annual meeting of the American Association of Anesthesiologists, San Francisco, 2007.
391. Naguib M: Sugammadex: Another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. Anesth Analg 104:575-581, 2007.
392. de Boer HD, van Egmond J, van de Pol F, et al: Sugammadex, a new reversal agent for neuromuscular block induced by rocuronium in the anaesthetized Rhesus monkey. Br J Anaesth 96:473-479, 2006.
393. Zhang MQ: Drug-specific cyclodextrins: The future of rapid neuromuscular block reversal? Drugs Future 28:347-354, 2003.
394. Henderson WA: Succinylcholine-induced cardiac arrest in unsuspected Duchenne muscular dystrophy. Can Anaesth Soc J 31:444-446, 1984.
395. Goudsouzian NG, Ryan JF, Savarese JJ: The neuromuscular effects of pancuronium in infants and children. Anesthesiology 41:95-98, 1974.
396. Fisher DM, O'Keeffe C, Stanski DR, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of d-tubocurarine in infants, children, and adults. Anesthesiology 57:203-208, 1982.
397. Fisher DM, Castagnoli K, Miller RD: Vecuronium kinetics and dynamics in anesthetized infants and children. Clin Pharmacol Ther 37:402-406, 1985.
398. Fisher DM, Miller RD: Neuromuscular effects of vecuronium (ORG NC45) in infants and children during N2O, halothane anesthesia. Anesthesiology 58:519-523, 1983.
399. Meretoja OA, Wirtavuori K, Neuvonen PJ: Age-dependence of the dose-response curve of vecuronium in pediatric patients during balanced anesthesia. Anesth Analg 67:21-26, 1988.
400. Goudsouzian NG, Liu LM, Cote CJ, et al: Safety and efficacy of atracurium in adolescents and children anesthetized with halothane. Anesthesiology 59:459-462, 1983.
401. Meretoja OA, Taivainen T, Wirtavuori K: Cisatracurium during halothane and balanced anaesthesia in children. Paediatr Anaesth 6:373-378, 1996.
402. de Ruiter J, Crawford MW: Dose-response relationship and infusion requirement of cisatracurium besylate in infants and children during nitrous oxide-narcotic anesthesia. Anesthesiology 94:790-792, 2001.
403. Scheiber G, Ribeiro FC, Marichal A, et al: Intubating conditions and onset of action after rocuronium, vecuronium, and atracurium in young children. Anesth Analg 83:320-324, 1996.
404. Taivainen T, Meretoja OA, Erkola O, et al: Rocuronium in infants, children and adults during balanced anaesthesia. Paediatr Anaesth 6:271-275, 1996.
405. Fisher DM, Cronnelly R, Miller RD, Sharma M: The neuromuscular pharmacology of neostigmine in infants and children. Anesthesiology 59:220-225, 1983.
406. Duvaldestin P, Saada J, Berger JL, et al: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and dose-response relationships of pancuronium in control and elderly subjects. Anesthesiology 56:36-40, 1982.
407. Maddineni VR, Mirakhur RK, McCoy EP: Plasma cholinesterase activity in elderly and young adults. Br J Anaesth 72:497, 1994.
408. Maddineni VR, Mirakhur RK, McCoy EP, Sharpe TD: Neuromuscular and haemodynamic effects of mivacurium in elderly and young adult patients. Br J Anaesth 73:608-612, 1994.
409. Soderberg M, Thomson D, White T: Respiration, circulation and anaesthetic management in obesity. Investigation before and after jejunoileal bypass. Acta Anaesthesiol Scand 21:55-61, 1977.
410. Weinstein JA, Matteo RS, Ornstein E, et al: Pharmacodynamics of vecuronium and atracurium in the obese surgical patient. Anesth Analg 67:1149-1153, 1988.
411. Puhringer FK, Khuenl–Brady KS, Mitterschiffthaler G: Rocuronium bromide: Time-course of action in underweight, normal weight, overweight and obese patients. Eur J Anaesthesiol Suppl 11:107-110, 1995.
412. Beemer GH, Bjorksten AR, Crankshaw DP: Effect of body build on the clearance of atracurium: Implication for drug dosing. Anesth Analg 76:1296-1303, 1993.
413. Vandenbrom RH, Wierda JM, Agoston S: Pharmacokinetics and neuromuscular blocking effects of atracurium besylate and two of its metabolites in patients with normal and impaired renal function. Clin Pharmacokinet 19:230-240, 1990.
414. Fahey MR, Morris RB, Miller RD, et al: Pharmacokinetics of Org NC45 (norcuron) in patients with and without renal failure. Br J Anaesth 53:1049-1053, 1981.
415. Lynam DP, Cronnelly R, Castagnoli KP, et al: The pharmacodynamics and pharmacokinetics of vecuronium in patients anesthetized with isoflurane with normal renal function or with renal failure. Anesthesiology 69:227-231, 1988.
416. Somogyi AA, Shanks CA, Triggs EJ: The effect of renal failure on the disposition and neuromuscular blocking action of pancuronium bromide. Eur J Clin Pharmacol 12:23-29, 1977.
417. Ward S, Neill EA: Pharmacokinetics of atracurium in acute hepatic failure (with acute renal failure). Br J Anaesth 55:1169-1172, 1983.
418. Bevan DR, Donati F, Gyasi H, Williams A: Vecuronium in renal failure. Can Anaesth Soc J 31:491-496, 1984.
419. Khuenl–Brady KS, Pomaroli A, Puhringer F, et al: The use of rocuronium (ORG 9426) in patients with chronic renal failure. Anaesthesia 48:873-875, 1993.
420. Hunter JM, Jones RS, Utting JE: Use of atracurium in patients with no renal function. Br J Anaesth 54:1251-1258, 1982.
421. Hunter JM, Jones RS, Utting JE: Comparison of vecuronium, atracurium and tubocurarine in normal patients and in patients with no renal

function. Br J Anaesth 56:941-951, 1984.
422. Lebrault C, Duvaldestin P, Henzel D, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium in patients with cholestasis. Br J Anaesth 58:983-987, 1986.
423. Nana A, Cardan E, Leitersdorfer T: Pancuronium bromide. Its use in asthmatics and patients with liver disease. Anaesthesia 27:154-158, 1972.
424. Westra P, Vermeer GA, de Lange AR, et al: Hepatic and renal disposition of pancuronium and gallamine in patients with extrahepatic cholestasis. Br J Anaesth 53:331-338, 1981.
425. Gyasi HK, Naguib M: Atracurium and severe hepatic disease: A case report. Can Anaesth Soc J 32:161-164, 1985.
426. Servin FS, Lavaut E, Kleef U, Desmonts JM: Repeated doses of rocuronium bromide administered to cirrhotic and control patients receiving isoflurane. A clinical and pharmacokinetic study. Anesthesiology 84:1092-1100, 1996.
427. Bell CF, Hunter JM, Jones RS, Utting JE: Use of atracurium and vecuronium in patients with oesophageal varices. Br J Anaesth 57:160-168, 1985.
428. Lawhead RG, Matsumi M, Peters KR, et al: Plasma laudanosine levels in patients given atracurium during liver transplantation. Anesth Analg 76:569-573, 1993.
429. Ward JM, Rosen KM, Martyn JA: Acetylcholine receptor subunit mRNA changes in burns are different from those seen after denervation: The 1993 Lindberg Award. J Burn Care Rehabil 14:595-601, 1993.
430. Martyn JA, Szyfelbein SK, Ali HH, et al: Increased d-tubocurarine requirement following major thermal injury. Anesthesiology 52:352-355, 1980.
431. Edwards JP, Hatton PA, Little RA, et al: Increased quantal release of acetylcholine at the neuromuscular junction following scald injury in the rat. Muscle Nerve 22:1660-1666, 1999.
432. Tomera JF, Lilford K, Martyn JA: Diaphragm acetylcholinesterase multimeric forms in mice in response to burn trauma. J Burn Care Rehabil 14:406-419, 1993.
433. Martyn JA, White DA, Gronert GA, et al: Up-and-down regulation of skeletal muscle acetylcholine receptors. Effects on neuromuscular blockers. Anesthesiology 76:822-843, 1992.
434. Schaner PJ, Brown RL, Kirksey TD, et al: Succinylcholine-induced hyperkalemia in burned patients. 1. Anesth Analg 48:764-770, 1969.
435. Viby–Mogensen J, Hanel HK, Hansen E, Graae J: Serum cholinesterase activity in burned patients. II: Anaesthesia, suxamethonium and hyperkalaemia. Acta Anaesthesiol Scand 19:169-179, 1975.
436. Murray MJ, Cowen J, DeBlock H, et al: Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. Crit Care Med 30:142-156, 2002.
437. Hansen–Flaschen JH, Brazinsky S, et al: Use of sedating drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure. A national survey. JAMA 266:2870-2875, 1991.
438. Loper KA, Butler S, Nessly M, Wild L: Paralyzed with pain: The need for education. Pain 37:315-316, 1989.
439. Pollard BJ: Muscle relaxants in critical care. Br J Intensive Care 4:347-353, 1994.
440. Lacomis D, Petrella JT, Giuliani MJ: Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit: A study of ninety-two patients. Muscle Nerve 21:610-617, 1998.
441. Rudis MI, Guslits BJ, Peterson EL, et al: Economic impact of prolonged motor weakness complicating neuromuscular blockade in the intensive care unit. Crit Care Med 24:1749-1756, 1996.
442. Lacomis D, Zochodne DW, Bird SJ: Critical illness myopathy. Muscle Nerve 23:1785-1788, 2000.
443. Showalter CJ, Engel AG: Acute quadriplegic myopathy: Analysis of myosin isoforms and evidence for calpain-mediated proteolysis. Muscle Nerve 20:316-322, 1997.
444. Shee CD: Risk factors for hydrocortisone myopathy in acute severe asthma. Respir Med 84:229-233, 1990.
445. Hanson P, Dive A, Brucher JM, et al: Acute corticosteroid myopathy in intensive care patients. Muscle Nerve 20:1371-1380, 1997.
446. Deconinck N, Van Parijs V, Beckers–Bleukx G, Van den Bergh P: Critical illness myopathy unrelated to corticosteroids or neuromuscular blocking agents. Neuromuscul Disord 8:186-192, 1998.
447. DuBois DC, Almon RR: Disuse atrophy of skeletal muscle is associated with an increase in number of glucocorticoid receptors. Endocrinology 107:1649-1651, 1980.
448. Hund E: Myopathy in critically ill patients. Crit Care Med 27:2544-2547, 1999.
449. Neviere R, Mathieu D, Chagnon JL, et al: Skeletal muscle microvascular blood flow and oxygen transport in patients with severe sepsis. Am J Respir Crit Care Med 153:191-195, 1996.
450. Tsukagoshi H, Morita T, Takahashi K, et al: Cecal ligation and puncture peritonitis model shows decreased nicotinic acetylcholine receptor numbers in rat muscle: Immunopathologic mechanisms? Anesthesiology 91:448-460, 1999.
451. De Letter MA, van Doorn PA, Savelkoul HF, et al: Critical illness polyneuropathy and myopathy (CIPNM): Evidence for local immune activation by cytokine-expression in the muscle tissue. J Neuroimmunol 106:206-213, 2000.
452. Tepper M, Rakic S, Haas JA, Woittiez AJ: Incidence and onset of critical illness polyneuropathy in patients with septic shock. Neth J Med 56:211-214, 2000.
453. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med 345:1359-1367, 2001.
454. Zifko UA: Long-term outcome of critical illness polyneuropathy. Muscle Nerve Suppl 9:S49-S52, 2000.
455. Dodson BA, Kelly BJ, Braswell LM, Cohen NH: Changes in acetylcholine receptor number in muscle from critically ill patients receiving muscle relaxants: An investigation of the molecular mechanism of prolonged paralysis. Crit Care Med 23:815-821, 1995.
456. Coursin DB, Klasek G, Goelzer SL: Increased requirements for continuously infused vecuronium in critically ill patients. Anesth Analg 69:518-521, 1989.
457. Hughes M, Grant IS, Biccard B, Nimmo G: Suxamethonium and critical illness polyneuropathy. Anaesth Intensive Care 27:636-638, 1999.
458. Kupfer Y, Namba T, Kaldawi E, Tessler S: Prolonged weakness after long-term infusion of vecuronium bromide. Ann Intern Med 117:484-486, 1992.
459. Op de Coul AA, Lambregts PC, Koeman J, et al: Neuromuscular complications in patients given Pavulon (pancuronium bromide) during artificial ventilation. Clin Neurol Neurosurg 87:17-22, 1985.
460. Tousignant CP, Bevan DR, Eisen AA, et al: Acute quadriparesis in an asthmatic treated with atracurium. Can J Anaesth 42:224-227, 1995.
461. Gwinnutt CL, Eddleston JM, Edwards D, Pollard BJ: Concentrations of atracurium and laudanosine in cerebrospinal fluid and plasma in three intensive care patients. Br J Anaesth 65:829-832, 1990.
462. Szenohradszky J, Trevor AJ, Bickler P, et al: Central nervous system effects of intrathecal muscle relaxants in rats. Anesth Analg 76:1304-1309, 1993.
463. Griffiths RB, Hunter JM, Jones RS: Atracurium infusions in patients with renal failure on an ITU. Anaesthesia 41:375-381, 1986.
464. Beemer GH, Dawson PJ, Bjorksten AR, Edwards NE: Early postoperative seizures in neurosurgical patients administered atracurium and isoflurane. Anaesth Intensive Care 17:504-509, 1989.
465. Eddleston JM, Harper NJ, Pollard BJ, et al: Concentrations of atracurium and laudanosine in cerebrospinal fluid and plasma during intracranial surgery. Br J Anaesth 63:525-530, 1989.
466. Chiodini F, Charpantier E, Muller D, et al: Blockade and activation of the human neuronal nicotinic acetylcholine receptors by atracurium and laudanosine. Anesthesiology 94:643-651, 2001.
467. Prielipp RC, Coursin DB, Scuderi PE, et al: Comparison of the infusion requirements and recovery profiles of vecuronium and cisatracurium 51W89 in intensive care unit patients. Anesth Analg 81:3-12, 1995.
468. Zarowitz BJ, Rudis MI, Lai K, et al: Retrospective pharmacoeconomic evaluation of dosing vecuronium by peripheral nerve stimulation versus standard clinical assessment in critically ill patients. Pharmacotherapy 17:327-332, 1997.
469. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB: Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. N Engl J Med 342:1471-1477, 2000.

Charles B. Berde и Gary R. Strichartz
Перевод А.Л. Мельникова
Редактор перевода А.М. Овечкин

30 Местные анестетики

Ключевые моменты

1. Местные анестетики блокируют потенциал-зависимые натриевые каналы и тем самым прерывают передачу импульсов в аксонах. Они также обладают широким спектром других биологических свойств, как желаемых, так и нет.
2. В настоящее время существует два химических класса местных анестетиков: аминоэфиры и аминоамиды.
3. Низкая эффективность и отсутствие специфичности у используемых в клинической практике местных анестетиков частично объясняются структурными ограничениями в местах их связывания с натриевыми каналами. Высокая растворимость и быстрая диффузия как в водной среде, так и в липидном слое биологических мембран – вот те требования, которые предъявляются местным анестетикам и обусловливают большинство присущих им свойств.
4. Обратимое присоединение протона к третичной аминогруппе приводит к уменьшению заряда местных анестетиков при более высоких значения pH и, наоборот, увеличению заряда при нейтральном или кислом значении pH. Нейтральные основания более жирорастворимы, в то время как ионизированные кислотные соединения более растворимы в водной среде.
5. Аминоэфиры в основном метаболизируются эстеразами плазмы, аминоамиды в основном метаболизируются ферментами печени с участием цитохромов P450.
6. Основные системные токсичные эффекты местных анестетиков проявляются в виде негативного влияния на сердце (блокада атриовентрикулярного узла, аритмии, депрессия миокарда, остановка сердца) и головной мозг (возбуждение, угнетение сознания, судороги, кома). Гипоксемия и ацидоз усиливают токсичность местных анестетиков. Реанимация после передозировки бупивакаина может быть особенно затруднена. Таким образом, необходимо избегать внутрисосудистого введения и передозировки местных анестетиков. Блокады нервов должны выполняться медленно, посредством дробного введения местных анестетиков.
7. Местные анестетики в концентрациях, использующихся в клинической практике, могут оказывать прямое нейротоксическое действие. Интраневральные концентрации местных анестетиков во время выполнения периферических блокад, как правило (но не всегда), не превышают порога токсичности. Это происходит из-за распределения раствора в окружающих тканях и градиента диффузии от места иньекции непосредственно к нерву. Интраневральное введение препаратов увеличивает риск развития локальных токсических эффектов.
8. Оптимальное применение местных анестетиков для регионарной анестезии требует понимания (1) клинического состояния каждого конкретного пациента; (2) места, интенсивности и длительности регионарного блока; (3) анатомических факторов, влияющих на распространение препаратов вокруг нервных структур; (4) выбора конкретного препарата и дозировки; и (5) необходимости непрерывной оценки клинических эффектов местных анестетиков после их введения.
9. Последние исследования привели к созданию новых препаратов для поверхностной анестезии. Использование стереоизомеров, а не рацемических смесей, должно снизить риск развития системной токсичности и увеличить селективность сенсорного блока.
10. Местные анестетики все в большей степени используются в послеоперационном периоде, локальное и системное введение местных анестетиков применяется для лечения хронической боли. Необходимы дальнейшие исследования для создания безопасных, более селективных препаратов, что позволит увеличить длительность их применения при лечении как острой, так и хронической боли.

Местная анестезия развивается в результате блокады передачи нервных импульсов. Все современные местные анестетики являются либо аминоэфирами, либо аминоамидами. Эти препараты, при введении их в достаточной концентрации, блокируют передачу электрических импульсов в мембранах нервов и мышц. Дополнительно местные анестетики могут угнетать различные рецепторы, усиливать выброс глютамата и подавлять деятельность некоторых внутриклеточных сигнальных путей. Системное введение местных анестетиков может влиять на фунционирование сердечной мышцы, скелетных мышц и гладкомышечной ткани. Передача импульсов может измениться не только в центральной и периферической нервных системах, но и в проводящей системе сердца. Локальная аппликация местных анестети-

ков, их инъекция вблизи периферических нервов или магистральных нервных стволов, а также введение в эпидуральное или субарахноидальное пространство приводят к потере чувствительности в различных участках тела. Токсические реакции могут быть как местными, так и системными. Центральная нервная система и сердечно-сосудистая система наиболее подвержены токсическим эффектам местных анестетиков.

Основы фармакологии

Химическая структура

Молекула местного анестетика

Типичная молекула местного анестетика, если ее рассматривать на примере лидокаина и прокаина (Рис. 30-1), состоит из третичной аминогруппы, замещенного ароматического кольца и связующей их промежуточной цепи, в составе которой почти всегда есть либо эфирная (—C(=O)—O—) либо амидная (—NHC(=O)—) связь. Поэтому местные анестетики классифицируются на эфирные и амидные соединения. Наличие ароматического кольца придает соответствующей части молекулы липофильные свойства, в то время как третичная аминогруппа относительна гидрофильна, особенно в связи с тем, что при физиологическом значении pH происходит ее протонизация и она приобретает небольшой положительный заряд (Рис. 30-2). Структура основных местных анестетиков представлена в Табл. 30-1, а их физико-химические свойства – в Табл. 30-2.

Связь структуры и действия; физико-химические свойства

Эффективность и длительность действия местных анестетиков зависит от определенных свойств их молекул.

Липофильно-гидрофильный баланс

Липофильность или гидрофильность местного анестетика зависит от размера алкильного заместителя на третичной аминогруппе (или вблизи ее) и на ароматическом кольце.

Липофильность – это способность вещества связываться с липидами биологической мембраны, свойство, которое количественно можно приблизительно представить в виде равновесия распределения вещества в гидрофобном растворителе, таком как октанол.[1]

Хотя коэффициенты распределения в системе октанол/буферный раствор для неионизированных местных анестетиков сравнимы с коэффициентами мембранного распределения, они, как правило, значительно занижают значение мембранного распределения для ионизированных, протонированных молекул. Таким образом, октанол представляет из себя неудачную модель для полярных участков около поверхности мембраны, где концентрируются местные анестетики.[2] Для описания физико-химических характеристик местных анестетиков

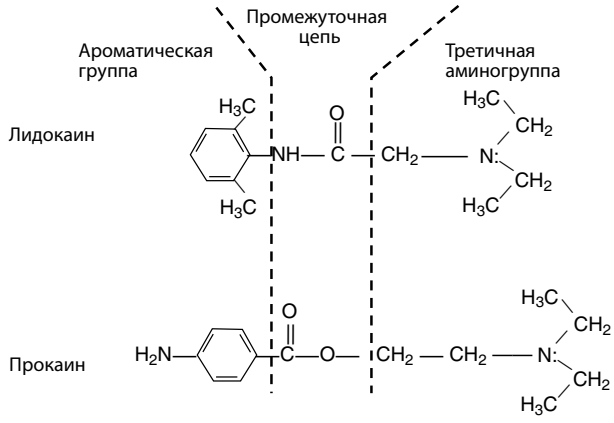


Рис. 30-1 Структура двух местных анестетиков: аминоамида лидокаина и аминоэфира прокаина. У обоих препаратов гидрофобная ароматическая группа соединена промежуточной амидной или эфирной цепью с более гидрофильным основанием, третичной аминогруппой

мы используем термин «гидрофобность», выраженную в коэффициенте распределения в системе октанол/буферный раствор.

Вещества с более гидрофобными свойствами получают путем увеличения размера алкильных заместителей. Такие препараты обладают более мощным эффектом и более длительной продолжительностью действия в сравнении со своими менее гидрофобными сородичами.[3-5] Например, этидокаин, имеющий на аминном конце молекулы на три атома углерода больше, чем лидокаин, обладает в четыре раза большей мощностью и в пять раз большей продолжительностью действия при сравнении способности блокировать проведение импульса на изолированном седалищном нерве.

Концентрация ионов водорода

В растворе местные анестетики представлены в виде двух форм: щелочной неионизированной (B) и ионизирован-

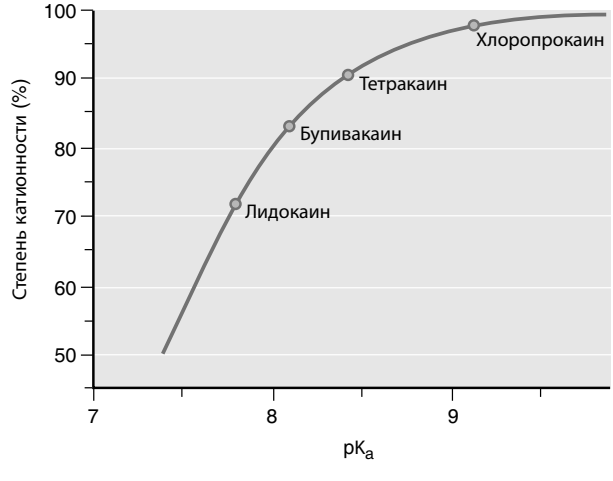
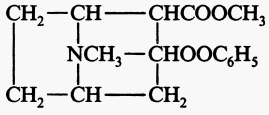
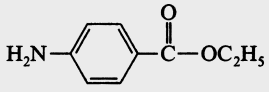
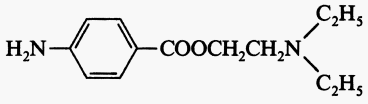
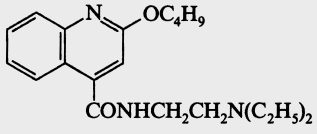
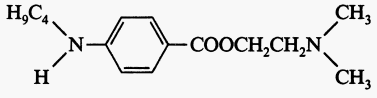
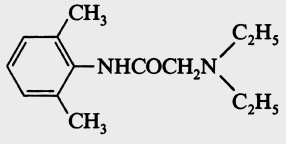
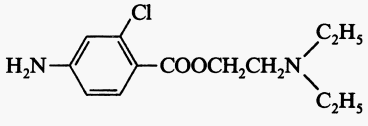
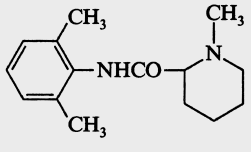
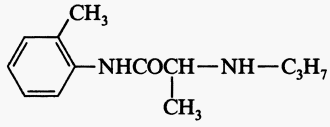
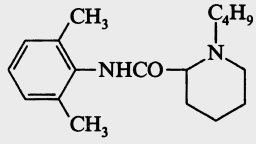
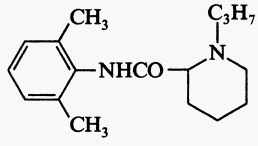


Рис. 30-2 Фракция ионизированной, катионной формы местного анестетика в водном растворе при физиологическом значении pH (7,4) в зависимости от pKa препарата. Лидокаин, анестетик с наименьшим значением pKa, имеет меньшее число ионизированных молекул и большее число молекул в нейтральной форме. У хлоропрокаина, препарата с наибольшим pKa, обратная ситуация. Ионизация и переход в азисную форму молекул растворенных местных анестетиков происходит за тысячные доли секунды

Табл. 30-1 Местные анестетики, использующиеся в клинической деятельности

Оригинальное* и запатентованное коммерческое название препарата	Химическая структура	Примерное начало клинического использования	Основной вид анестезии	Коммерческий препарат
Кокаин		1884	Поверхностная	Раствор 40 *мг/мл*
Бензокаин (американ)		1900	Поверхностная	200 *мг/мл*
Прокаин (новокаин)		1905	Инфильтрационная	Растворы 10 и 20 *мг/мл*
			Спинальная	Раствор 100 *мг/мл*
Дибукаин (нуперкаин)		1929	Спинальная	Растворы 0,667 2,5 и 5 *мг/мл*
Тетракаин (понтокаин)		1930	Спинальная	Нифаноидные кристаллы – 20 и 10 *мг/мл* раствор
Лидокаин (ксилокаин)		1948	Инфильтрационная	Растворы 5 и 10 *мг/мл*
			Блокада периферических нервов	Растворы 10, 15, и 20 *мг/мл*
			Эпидуральная	Растворы 10, 15, и 20 *мг/мл*
			Спинальная	Раствор 50 *мг/мл*
			Поверхностная	Густой гель 20 *мг/мл*
			Поверхностная	Крем 25, 50 *мг/мл*
Хлоропрокаин (незакаин)		1955	Инфильтрационная	Раствор 10 *мг/мл*
			Блокада периферических нервов	Растворы 10 и 20 *мг/мл*
			Эпидуральная	Растворы 20 и 30 *мг/мл*
Мепивакаин (карбокаин)		1957	Инфильтрационная	Раствор 10 *мг/мл*
			Блокада периферических нервов	Растворы 10 и 20 *мг/мл*
			Эпидуральная	Растворы 10, 15 и 20 *мг/мл*

Оригинальное* и запатентованное коммерческое название препарата	Химическая структура	Примерное начало клинического использования	Основной вид анестезии	Коммерческий препарат
Прилокаин (цитанест)		1960	Инфильтрационная	Растворы 10 и 20 *мг/мл*
			Блокада периферических нервов	Растворы 10, 20 и 30 *мг/мл*
			Эпидуральная	Растворы 10, 20 и 30 *мг/мл*
Бупивакаин (маркаин)		1963	Инфильтрационная	Раствор 2,5 *мг/мл*
			Блокада периферических нервов	Растворы 2,5 и 5 *мг/мл*
			Эпидуральная	Растворы 2,5 5 и 7,5 *мг/мл*
			Спинальная	Растворы 5 и 7,5 *мг/мл*
Ропивакаин (наропин)		1992	Инфильтрационная	Растворы 2 и 5 *мг/мл*
			Блокада периферических нервов	Растворы 5 и 10 *мг/мл*
			Эпидуральная	Растворы 5 и 7,5 *мг/мл*

Выдержка с изменениями из Covino B, Vassallo H: Local Anesthetics: Mechanisms of Action and Clinical Use. Orlando, FL, Grune & Stratton, 1976
* В соответствии с номенклатурой фармакопейной конвенции США

ной катионной формы (BH^+), обе формы находятся в состоянии химического равновесия. При определенной концентрации ионов водорода ($\log_{10}^{-1}$[-pH]), специфичной для каждого препарата, концентрация щелочной формы местного анестетика равна концентрации заряженных катионов. Логарифм данной концентрации ионов водорода назван pK_a (константа диссоциации) и выражается в виде

$$\frac{[BH^+]}{[B]} = 10^{pK_a\text{-}pH} \quad (1)$$

Значения pK_a местных анестетиков в водном растворе представлены в Табл. 30-2. Склонность к ионизации зависит также от окружающих факторов, таких как температура и ионная сила раствора, а также от природы вещества, в котором находится препарат. В относительно неполярной среде, какой является биологическая мембрана, среднее значение pK_a местных анестетиков ниже, чем в растворе.[6] Таким образом, можно сказать, что мембрана концентрирует неионизированную форму местного анестетика в большей степени, чем ионизированную катионную форму.

pH окружающей среды, в которой находится местный анестетик, влияет на активность препарата, изменяя процентное соотношение между неионизированной и ионизированной формами. Например, в воспаленных тканях, где значение pH ниже, чем обычно, местные анестетики представлены в большей степени в ионизированной форме, и поэтому их способность к пенетрации в тканях снижается (см. далее).

Отношение между pK_a и процентным содержанием местного анестетика, находящегося в катионной форме, представлено на Рис. 30-2. Как будет описано ниже, влияние pH на клиническую эффективность двояко и зависит от места инъекции местного анестетика и количества молекул, находящихся в неионизированной форме, способной проникать в ткани.

Анатомия периферического нерва

Каждый периферический нерв имеет собственную клеточную мембрану – аксолемму. Немиелинизированные нервы, такие как автономные постганглионарные эфферентные и ноцицептивные афферентные С-волокна, содержат множество аксонов, заключенных в оболочку одной-единственной шванновской клетки. И напротив, все крупные двигательные и чувствительные волокна заключены в многослойную миелиновую оболочку, состоящую из плазматических мембран специализированных шванновских клеток, которые оборачиваются вокруг аксона по мере его роста. Миелин в значительной степени увеличивает скорость передачи нервного импульса путем изоляции аксолеммы от окружающей про-

Табл. 30-2 Относительная эффективность блокирования проводимости (*in vitro*) и физико-химические свойства местных анестетиков

Препарат	Относительная эффективность блокирования проводимости*	Физико-химические свойства	
		pK_a[†]	Гидрофобность[†]
Низкая эффективность			
Прокаин	1	8,9	100
Средняя эффективность			
Мепивакаин	1,5	7,7	130
Прилокаин	1,8	8,0[‡]	129
Хлоропрокаин	3	9,1	810
Лидокаин	2	7,8	366
Высокая эффективность			
Тетракаин	8	8,4	5822
Бупивакаин	8	8,1	3420
Этидокаин	8	7,9	7320

Выдержка из Strichartz GR, Sanchez V, Arthur GR, et al: Fundamental properties of local anesthetics. II. Measured octanol : buffer partition coefficients and pKa values of clinically used drugs. Anesth Analg 71:158-170, 1990

* Данные получены на опытах с С-волокнами изолированных блуждающего и седалищного нервов кролика

† pKa и гидрофобность при 36°С; гидрофобность равна коэффициенту распределения основания в системе октанол/буферный раствор. Значения представлены в виде отношений концентраций

‡ Значения при 25°С

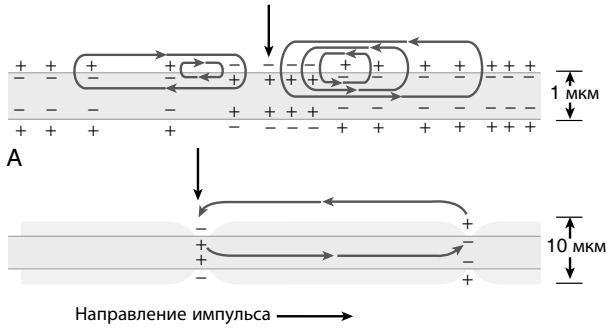


Рис. 30-3 Изображение «местных циклических токов» во время распространения импульса по немиелинизированному (**А**) и миелинизированному аксону (**Б**). Во время проведения импульса слева направо ток, входящий в аксон, в начальной фазе импульса (показано *большими вертикальными стрелками*) проходит через аксоплазму и деполяризует прилегающий участок мембраны. Знаки «плюс» и «минус» указывают на состояния поляризации соседних участков мембраны аксона: отрицательный заряд на внутренней поверхности мембраны в состоянии покоя, положительный заряд на внутренней поверхности мембраны во время активной деполяризации и потенциала действия, и менее отрицательные значения на участках мембраны, где генерируются локальные токи. Эти ионные токи проникают через мембрану немиелинизированного аксона относительно равномерно, в то время как в миелизированном аксоне локальные токи генерируются только в узлах Ранвье, что приводит к одновременной деполяризации нескольких узлов Ранвье во время одного потенциала действия

водящей электролитной среды. Таким образом, миелин вынуждает «ток действия» течь вдоль аксоплазмы к перехватам Ранвье, которые представляют собой периодически повторяющиеся разрывы в миелиновой оболочке, где происходит регенерация импульса (Рис. 30-3).

Натриевые каналы, ответственные за генерирование и распространение импульсов, представлены в узлах Ранвье миелинизированных волокон в очень большой концентрации,[7] в то время как в немиелинизированных волокнах они распределены по всей длине аксона (Рис. 30-3). Классификация периферических нервов в зависимости от размера волокон и физиологических свойств представлена в Табл. 30-3.

Типичный периферический нерв состоит из нескольких пучков аксонов. Каждый аксон покрыт слоем соединительной ткани, эндоневрием. Каждый пучок аксонов заключен во вторичную соединительнотканную оболочку, напоминающую эпителий, – периневрий. И наконец, весь нерв заключен в неплотную внешнюю оболочку, эпиневрий (Рис. 30-4). Чтобы достичь аксона, местный анестетик должен проникнуть через четыре-пять слоев соединительной ткани и/или липидных мембранных барьеров.

Строение аксональной мембраны

Биологические мембраны состоят из двойного липидного слоя, содержащего белки, как на поверхностях, так и в виде вкраплений и молекул, охватывающих углеводородные

Табл. 30-3 Классификация периферических нервов в зависимости от анатомии, физиологии и функций

Тип волокон	Подтип	Миелин	Диаметр *(мкм)*	Скорость передачи импульса *(м/сек)*	Локализация	Функция	Восприимчивость к местным анестетикам
A	α	+	6-22	30-120	Эфферентные волокна к мышцам	Двигательная	++
	β	+	6-22	30-120	Афферентные волокна от кожи и суставов	Тактильная, проприоцепция	++
	γ	+	3-6	15-35	Эфферентные волокна к мышечным веретенам	Мышечный тонус	++++
	δ	+	1-4	5-25	Афферентные сенсорные нервы	Боль, холодовая чувствительность, прикосновение	+++
B		+	<3	3-15	Преганглионические симпатические волокна	Различные автономные функции	++
C	sC	–	0,3-1,3	0,7-1,3	Постганглионические волокна	Различные автономные функции	++
	dC	–	0,4-1,2	0,1-2,0	Афферентные сенсорные нервы	Различные автономные функции Боль, тепловая чувствительность, прикосновение	+

Выдержка с изменениями из Bonica JJ: Principles and Practice of Obstetric Anesthesia and Analgesia. Philadelphia, FA Davis, 1967

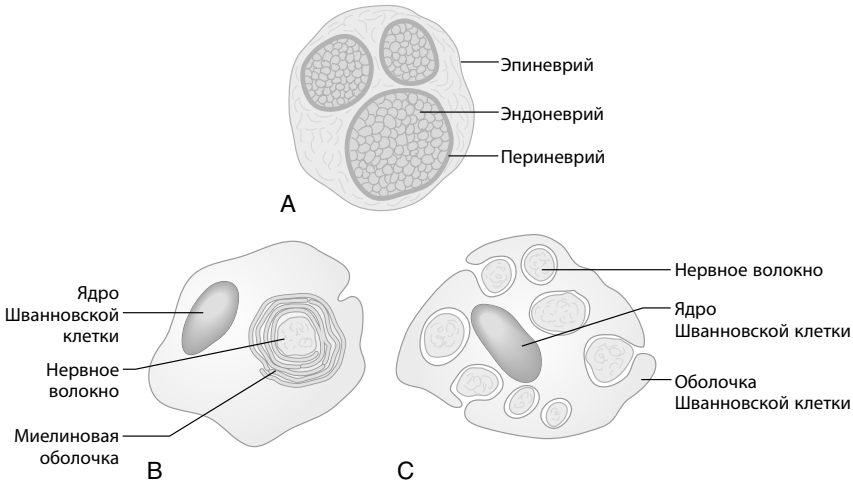


Рис. 30-4 Поперечное сечение периферического нерва (**A**) демонстрирующее внешний эпиневрий, внутренний периневрий, собирающий нервные аксоны в пучки и эндоневрий, окружающий каждое миелинизированное волокно. Каждый миелинизированный аксон (**B**) заключен в многослойную миелиновую оболочку, сформированную одной-единственной Шванновской клеткой, каждая из которых продольно простирается на расстояние, примерно в 100 раз превышающее диаметр аксона. В узком участке аксона между этими миелинизированными сегментами – узле Ранвье – сосредоточены ионные каналы, которые поддерживают потенциалы действия. Немиелинизированные волокна (**C**) собранные в пучки по 5-10 аксонов, окружены цепью Шванновских клеток, которые плотно окватывают каждый аксон одним слоем мембраны

структуры (Рис. 30-5). Характер двойного слоя определяется фосфолипидами, обладающими длинными гидрофобными хвостами, которые сформированы из жирных кислот и расположены в центре мембраны, а также полярными гидрофильными головками, обычно состоящими из цвиттер-ионных структур (несущих в своей структуре как положительные, так и отрицательные заряды), которые проецируются в цитоплазму или внеклеточную жидкость. В толще мембраны существует как латеральная, так и вращательная диффузии, что позволяет липидам и определенным белкам мигрировать между различными жидкостями, но большинство мембранных белков зафиксированы в определенных участках мембраны путем сцепки со специальными протеинами цитоскелета.[7]

Клеточная мембрана и цитоплазма находятся в постоянном взаимодействии. Хотя в этой главе мы в основном ведем речь о свойстве местных анестетиков блокировать ионные каналы, стоит также отметить, что эти препараты также влияют и на другие виды деятельности клетки, как, например, угнетение метаболизма и путей сигнальной трансдукции.

Физиология нервной проводимости

Мембрана нервной клетки способна поддерживать разность потенциала от -60 до -90 *мВ* между внутриклеточной средой и наружной поверхностью клетки. Это объясняется тем, что в состоянии покоя клеточная мембрана практически непроницаема для ионов натрия, но избирательна проницаема для ионов калия. Na^+/K^+-насос, активный, энергозависимый механизм, поддерживает этот ионный градиент и разницу потенциала путем постоянного выкачивания ионов натрия из клетки в обмен на вход в нее ионов калия. Аденозитрифосфат выступает в роли источника энергии этого процесса. Несмотря на то, что мембрана относительна проницаема для ионов калия и они постоянно пассивно выходят из клетки, благодаря активному транспорту калия внутрь клетки, отношение его внутриклеточной концентрации к внеклеточной поддерживается как 150 *ммоль* и 5 *ммоль*, или 30 к 1.

В соответствии с уравнением Нернста нерв в состоянии покоя ведет себя, как «калиевый электрод»:

$$E_m \approx E_K = \left(\frac{-RT}{F}\right)\ln\left(\frac{[K^+]_i}{[K^+]_o}\right) \qquad (2)$$

где E_m – это значение потенциала мембраны, E_K – равновесный потенциал для ионов калия, R – универсальная газовая постоянная, T – температура (в Кельвинах), F – постоянная Фарадея и K^+ – концентрация ионов калия во внутриклеточной жидкости (i) и во внеклеточной (o). Таким образом, для ионов калия

$$E_K = -58\log 30, \text{ или} -85.7\,\text{мВ}$$

С ионами натрия наблюдается обратная ситуация. Концентрация ионов натрия выше во внеклеточном про-

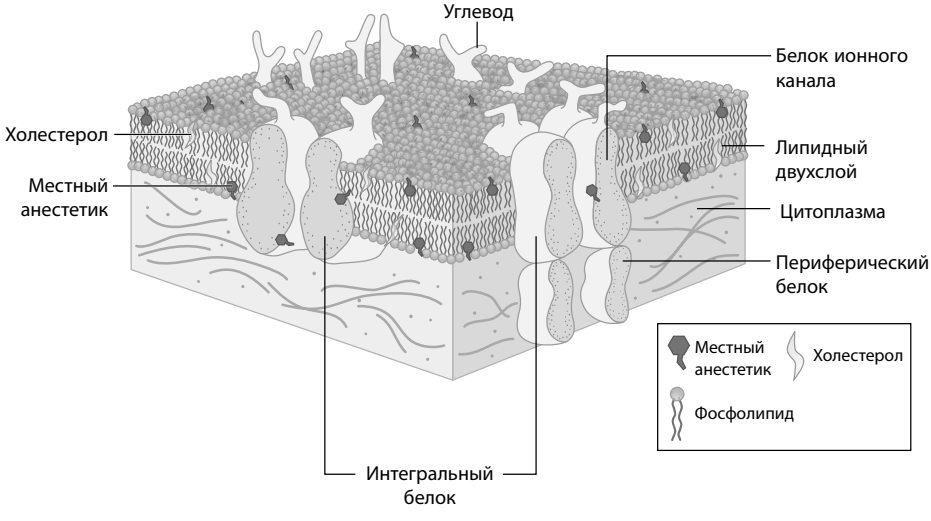


Рис. 30-5 В основе типичной плазматической мембраны лежит липидный двухслой, состоящий из фосфолипидов и молекул холестерола (в соотношении примерно 5 : 1), в котором расположены мембранные интегральные белки, которые, как правило, гликозилированы внеклеточными углеводами и включают в себя рецепторы и ионные каналы, необходимые для внутриклеточной сигнализации. «Периферические белки» регулируют функции мембранных белков и стабилизируют их в клетке, взаимодействуя с цитоскелетом и внеклеточной матрицей. Показаны возможное расположение белков в мембране, а также места связывания местных анестетиков

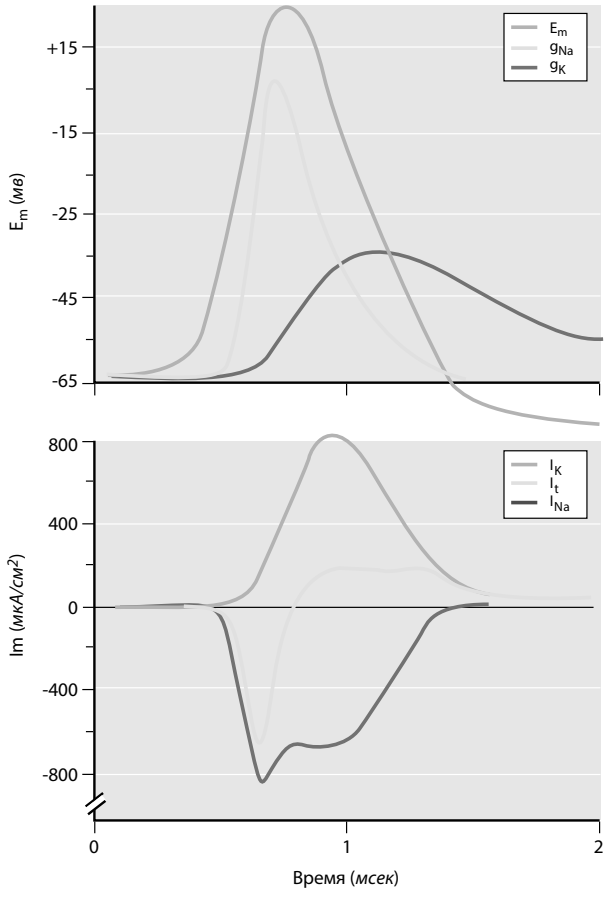


Рис. 30-6 Мембранный потенциал (E_m), потенциал-зависимая проводимость для ионов натрия (g_{Na}) и калия (g_K) и соответствующий мембранный ток Im (I_{Na} и I_K) во время потенциала действия. Смоделировано на основе результатов исследований Hodgkin и Huxley на аксонах гигантских кальмаров (см. Hodgkin[8]), что характерно для нервных волокон практически всех позвоночных и беспозвоночных животных. Общий ионный ток (i_t), который является суммой I_{Na} и I_K, направлен внутрь клетки (отрицательные значения) во время фазы деполяризации потенциала действия и наружу (положительные значения) во время реполяризации

странстве, и потенциал Нернста для натрия (E_{Na}) равен примерно +60 *мВ*. Во время потенциала действия проницаемость мембраны нервной клетки временно увеличивается для Na^+, что приводит к изменению значения мембранного потенциала с отрицательного на положительный и обратно.[8] Динамика изменения потенциала мембраны и процессов, лежащих в его основе, представлена на Рис. 30-6. Таким образом, становится понятна природа блокады проводимости, вызываемой местными анестетиками.

Проникновение ионов через мембрану происходит через специализированные протонные ионные каналы.[9] Конформация этих каналов зачастую чувствительна к потенциалу мембраны; и натриевые, и калиевые каналы нервных мембран приходят в активное «открытое» состояние при деполяризации мембраны. Натриевые каналы в дополнение после начальной активации проходят через стадию «инактивации». Небольшая деполяризация мембраны, распространившаяся на аксон с участка возбужденной мембраны, приводит к открытию как Na^+, так и K^+-каналов. Натриевые каналы открываются быстрее, чем калиевые, и внутрь направленный Na^+-ток (см. Рис. 30-6) приводит к дальнейшей деполяризации мембраны, что приводит к открытию большего числа натриевых каналов и дальнейшему усилению Na^+-тока (Рис. 30-7). Последовательность этих процессов продолжается на протяжении всей фазы *деполяризации* до тех пор, пока некоторые Na^+-каналы не перейдут в состояние инактивации, а количество открытых калиевых каналов не увеличится до определенной степени. Это приводит к изменению направления общего мембранного тока, и теперь уже наружу направленный ток ионов приводит к *реполяризации* мембраны (Рис. 30-7). После одного потенциала действия концентрация Na^+ и K^+ в крупных миелинизированных волокнах меняется незначительно, а в мелких, немиелинизированных волокнах может достигать 10%. Концентрации Na^+, входящего в клетку, и K^+, выходящего из клетки, восстанавливаются благодаря деятельности Na^+/K^+-насоса.

Слабая деполяризация мембраны, не способная привести к активации достаточного числа натриевых каналов и генерации внутрь направленного тока, не превышает *порога* возбудимости мембраны. Значение порога возбудимости варьирует на различных участках мембраны и также может меняться в зависимости от времени. Например, сразу после импульса, когда часть Na^+-каналов находится в состоянии инактивации, а часть K^+-каналов в состоянии активации, значение порога возбуждения выше, чем в состоянии покоя, и мембрана находится в *рефрактерном* состоянии. Чуть позже, когда фаза инактивации натриевых каналов завершается, а калиевые каналы возвращаются в свое закрытое состояние, значение порога возбудимости возвращается к исходному.

Потенциал действия представляет собой волну деполяризации, которая распространяется вдоль аксона путем последовательного возбуждения невозбужденных участков мембраны. Ионный ток (ток действия) входит в аксон на возбужденном, деполяризованном участке, затем течет вдоль аксоплазмы и покидает окружающую мембрану пассивно деполяризуя прилегающий к ней участок (см. Рис. 30-3). Несмотря на то, что этот локальный циклический ток течет от возбужденного участка мембраны в обоих направлениях, участок мембраны, который только что был деполяризован, находится в рефрактерном состоянии и передача импульса происходит только в одном направлении.

В миелинизированных аксонах локальный циклический ток быстро распространяется по всей длине междоузлия (см. Рис. 30-3), и последовательность перехватов

Рис. 30-7 Понимание циклического взаимодействия между факторами, приводящими к возобновлению фаз деполяризации и реполяризации, помогает представить феномен потенциала действия. *Положительные* факторы (показаны *желтыми стрелками*) увеличивают скорость деполяризации по принципу положительной обратной связи, когда каждый элемент цикла усиливает последующий. *Отрицательные* факторы (показаны *серыми стрелками*) уменьшают скорость деполяризации, действуя в противовес соответствующим положительным факторам. В конечном итоге возобладает выход ионов калия, что и приводит к реполяризации мембраны

Раньше деполяризуется до порогового значения с минимальной задержкой.

Единичные стимулы не перескакивают от узла к узлу, как дискретные события, наоборот, активная деполяризация происходит одномоментно на участках в несколько сантиметров крупных аксонов. Локальный циклический ток настолько устойчив, что может, например перескочить два абсолютно невозбудимых узла, находящихся под действием местных анестетиков, и успешно стимулировать третий. Если возбудимость частично снижена, например, из-за угнетения некоторых Na^+-каналов, амплитуда импульсов в последующих узлах снижается постепенно, и этот процесс может наблюдаться на протяжении нескольких сантиметров.[10,11] Подобная ситуация возникает во время некоторых фаз действия местных анестетиков, что будет рассмотрено ниже. Тем не менее, когда достаточное количество Na^+-каналов заблокировано, локальный циклический ток становится неспособным возбудить мембрану до порогового потенциала, и передача импульса полностью прекращается.

Механизм действия местных анестетиков (фармакодинамика)

Активная форма

Местные анестетики, будучи основаниями, довольно плохо растворяются в воде, хотя достаточно хорошо растворяются в относительно гидрофобных органических растворителях. В результате этого и для увеличения срока хранения большинство этих препаратов производится в виде солей гидрохлоридов. Константа диссоциации препарата (pK_a)и pH ткани определяют, какое количество местного анестетика после инъекции будет представлено в свободной базисной форме, а какое – в виде положительно заряженного катиона (см. выше). Поглощение местного анестетика тканями, в основном путем липофильной абсорбции, также приведет к изменению его активности. Во-первых, за счет снижения pK_a, что приведет к увеличению доли молекул в неионизированной базисной форме, а во-вторых, за счет ограничения диффузии анестетика от места инъекции. При использовании умеренно гидрофобных местных анестетиков блокада развивается быстрее, чем при использовании гидрофильных или высокогидрофобных в той же концентрации, по следующим причинам. Умеренно гидрофобные молекулы, например лидокаина, связываются с тканью в меньшей степени, чем высоко гидрофобные препараты (тетракаин), но в то же время обладают большей мембранной проницаемостью, чем гидрофильные молекулы (2-хлоропрокаин). Высоко гидрофобные препараты, обладающие большой мощностью (см. Табл. 30-2), применяются в невысоких концентрациях, и поэтому время наступления эффекта, которое зависит от диффузии, у них замедлено.

Какая же из форм молекул местного анестетика, ионизированная или находящаяся в нейтральной, базисной форме, обеспечивает блокаду прохождения нервного импульса? Более щелочные растворы местных анестетиков блокируют нервную проводимость более эффективно. На нервах, лишенных оболочки, скорость действия третично-аминовых анестетиков выше при щелочном, чем при нейтральном значении pH, за счет лучшего проникновения через мембраны[12]. При прямом контроле pH аксоплазмы (или перфузии тканей раствором постоянно заряженного гомолога четвертичного амина) становится видно, что основной потенциал исходит от катионов, действующих на поверхности цитоплазмы.[13,14] Тем не менее, неионизированные базисные формы тоже обладают фармакологической активностью, что объясняет действие бензокаина при поверхностной анестезии.

Электрофизиологические свойства местных анестетиков

Местные анестетики практически не влияют на потенциал покоя нервной ткани. При увеличении концентрации местного анестетика вблизи нерва происходит снижение скорости деполяризации и пиковой амплитуды потенциала действия до полного блокирования импульса. Тем не менее невозможно делать какие-либо выводы о связывании местных анестетиков с Na^+-каналами, измеряя изменения в проведении нервных импульсов.

Использование техники фиксации потенциала позволяет напрямую изучать Na^+-токи и то, как они угнетаются местными анестетиками (Рис. 30-8A).

При быстрой деполяризации мембраны изолированных нейронов до постоянного значения появляется возможность наблюдать за ионными токами на протяжении определенного периода времени. Натриевые токи во время одной деполяризации мембраны уменьшаются при использовании субклинических концентраций местных анестетиков (например 0,2 *мМ* лидокаина) и полностью устраняются клиническими концентрациями (например 1% раствора лидокаина, ~ 40 *мМ*). Если продолжать дальше регулярно деполяризировать мембрану, например с частотой 5 *Гц* и выше (пять импульсов в секунду), частично сниженный Na^+-ток (тоническая ингибиция) продолжает уменьшаться дальше после каждого стимула, пока не достигнет стабильного состояния.[15,16] Этот феномен частотнозависимого угнетения (фазовая ингибиция) исчезает, когда частота стимуляции мембраны уменьшается или прекращается совсем и сила тока возвращается к исходным значениям тонической ингибиции. Параллельно с фазовой ингибицией натриевого тока применение техники фиксации потенциала позволяет наблюдать частотнозависимую блокаду потенциала действия (см. Рис. 30-8B).

Способность местных анестетиков вызывать тоническую и фазовую ингибицию зависит от их структуры, гидрофобности и pK_a. Можно сказать, что существует единая связывающая точка для местного анестетика в Na^+-канале (рецептор), с так называемым «тоническим» сродством в состоянии покоя и увеличенным «фазовым» сродством, развивающимся в результате деполяризации. Этот феномен фазового блокирующего эффекта помогает понять истинную кинетику связывания местного анестетика со своим функциональным рецептором в Na^+-канале.

Фазовые эффекты проявляются селективным сродством местных анестетиков в зависимости от конформационных изменений Na^+-каналов в результате деполяризации. Местные анестетики более охотно связываются с натриевыми каналами, находящимися в «открытом» и «инактивированном» состоянии, чем с каналами, находящимися в состоянии покоя. Повторяющаяся деполяризация, таким образом, увеличивает число каналов, связанных с местными анестетиками; диссоциация же молекул анестетика из этих связей – процесс более медленный, чем обычное восстановление после инактивации (см. выше), что приводит к частотнозависимому увеличению числа блокированных каналов и развитию феномена фазовой блокады.

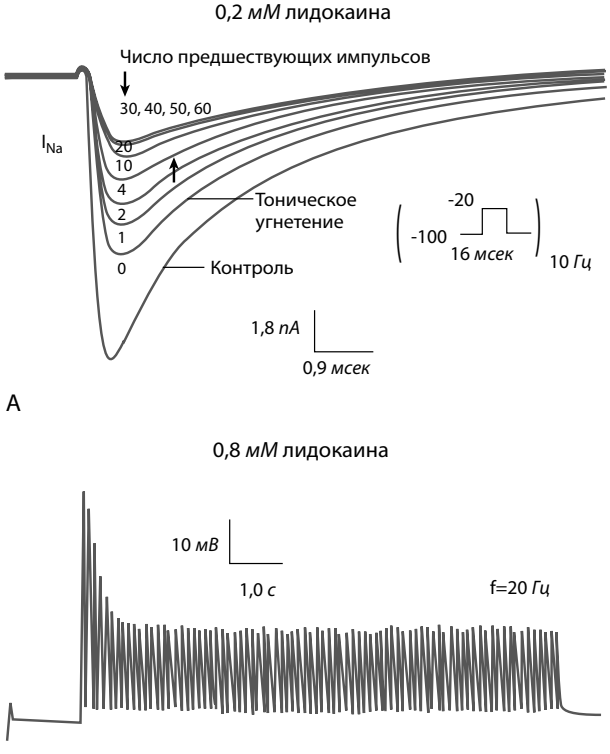


Рис. 30-8 «Частотно-зависимое» влияние местных анестетиков на свойства возбудимых мембран. **A**, Натриевые токи измерялись с использованием техники фиксации потенциала. Токи активировались короткими и нечастыми периодами деполяризации («тонический тест») или нанесением серии стимулов с частотой 10 в *с* («фазовый» тест; схема стимуляции представлена в скобках). После периода стабилизации в 0,2 *мМ* (0,005%) растворе лидокаина токи, измеряемые тоническим тестом, уменьшились примерно на 30% от контрольных значений. При использовании «фазовой» стимуляции наблюдалось динамическое снижение натриевых токов после каждой деполяризации. Это фазовое угнетение стабилизировалось на значениях на 75% ниже, чем контрольные. Восстановление величины тока до «тонических» значений происходило в течение нескольких секунд после прекращения фазовой стимуляции (на рисунке не показано). **B**, Местные анестетики также, в фазовой манере, угнетали потенциалы действия. После стабилизации в 0,8 *мМ* (0,02%) растворе лидокаина тоническая стимуляция привела к примерно 20% снижению амплитуды потенциала действия (не показано). Стимуляция с частотой 20 *стимулов в секунду* привела к дальнейшему фазовому угнетению амплитуды потенциала действия, примерно на 70% от исходного значения. Также как и с натриевым током, при прекращении высокочастотной стимуляции наблюдалось быстрое восстановление амплитуды потенциала действия

Благодаря селективности связывания, в зависимости от состояния канала местные анестетики стабилизируют каналы в этом состоянии. Поэтому во время фазового блока большее число каналов, находящихся в состоянии инактивации, связывается с местными анестетиками, что приводит к снижению активации в целом. Отношения между селективным сродством с каналами и изменением способности каналов менять свое функциональное состояние, будучи связанными с местным анестетиком, получило название «модели модуляции рецептора».[17] В целом связывание местных анестетиков при деполяризации мембраны увеличивается по двум причинам: во-первых, во время активации увеличивается число доступных мест связывания (модель «охраняемых рецепторов»), а во-вторых, диссоциация местных анестетиков из инактивированных каналов медленнее, чем из каналов, находящихся в состоянии покоя (модели модуляции рецептора).

Скорость связывания и сродство с различными состояниями натриевых каналов зависят от свойств конкретного местного анестетика. Когда эта зависимость коррелирует с физико-химическими свойствами препарата и экспериментальными условиями, удается более полно понять молекулярные особенности места связывания местного анестетика.

Структура места связывания местных анестетиков

Экспериментальное мутирование специфических аминокислот Na^+-каналов позволило определить их участки, которые непосредственно взаимодействуют с местными анестетиками. Основной функциональный белок Na^+-канала (α-субъединица) состоит из четырех гомологичных «доменов» (D1 – D4), каждый из которых содержит шесть спиральных трансмембранных сегментов (S1 – S6) (Рис. 30-9A). На каждом домене есть также петля, названная «областью P», которая связывает внеклеточные концы S5 и S6 трансмембранных сегментов. Область P простирается внутрь между трансмембранными участками и при сворачивании α-субъединицы каждая область P представляет собой четверть цилиндрической ионоселективной поры, что является самым узким местом открытого канала (Рис. 30-9B). Потенциал-чувствительность канала обусловлена положительно заряженным сегментами S4, которые скользят или выпячиваются внутрь в ответ на деполяризацию мембраны. Благодаря соединениям, до конца не изученным, это движение S4 сегментов приводит к конформационным изменениям в структуре сегментов S6, которые изнутри, со стороны цитоплазмы, выходят в просвет канала. Воротная механика канала, ответственная за трансформацию канала из открытого в закрытое состояние, является результатом движения сегментов S6, в то время как состояние инактивации возникает в результате присоединения цитоплазматической петли, расположенной между D-3 и D-4, к цитоплазматическому отверстию канала.

Константа скорости связывания местных анестетиков с закрытыми Na^+-каналами выше у гидрофобных молекул, что позволяет предположить, что молекулы анестетика могут достигать участка связывания (как и отсоединяться от него) «гидрофобным» путем. Этот путь подразумевает под собой боковое/латеральное движение молекулы* в просвет канала или через остатки гидрофобных аминокислот, которые ограничивают доступ при закрытой поре канала. Подобный гидрофобный доступ наблюдается при медленной блокировке закрытых и инактивированных каналов и приводит к развитию тонической ингибиции.

Ионизированные частицы местных анестетиков диссоциируют как от закрытых, так и инактивированных каналов гораздо медленнее, что позволяет предположить наличие ионной связи в месте связывания или то, что ионизированная молекула диссоциирует от комплекса канал-препарат только гидрофобным путем.

В немногих словах – гидрофобность доставляет молекулу к рецептору, а заряд ее там удерживает.

Нейрофизиологические аспекты фазовой ингибиции

Волокна нервов различных типов подвергаются различному воздействию во время регионарной анестезии.

* Не смог найти описания этого «латерального» процесса в литературе *(Прим. ред. пер.)*

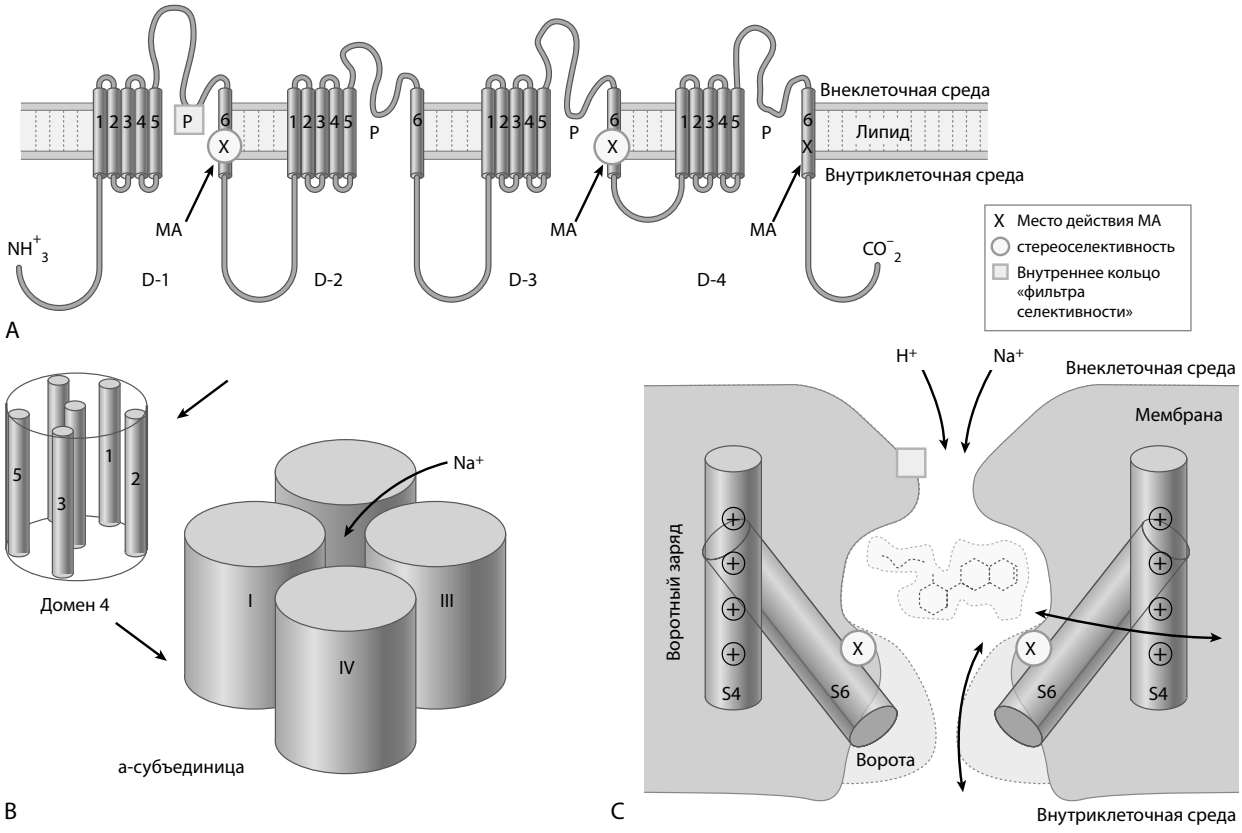


Рис. 30-9 Структурные свойства Na^+-каналов, определяющие взаимодействие с местными анестетиками (МА). **A**: расположение единичного пептида α-субъединицы Na^+-канала в плазматической мембране. Каждый из четырех доменов с гомологичным строением (D1 – D4) содержит шесть α-спиральных трансмембранных сегментов (S1 – S6). Каждый домен сворачивается таким образом, что формируется цилиндрический пучок сегментов, а эти пучки в свою очередь образуют функциональную четвертичную структуру канала (**B**). Активация воротного механизма, ведущего к открытию канала, является результатом первичного движения положительно заряженного сегмента S4 после деполяризации мембраны (**C**). Затем участок небольшой петли, соединяющей D-3 с D-4, связывается с эндоплазматическим концом канала, и происходит его быстрая инактивация. Самая узкая часть поры канала, через которую происходит движение ионов – область P – образована четырьмя петлями белка, соединяющих сегменты S5 и S6 каждого домена. С помощью направленного мутирования различных аминокислот на внутреннем зеве канала удалось обнаружить остатки, участвующие в связывании МА (обозначены значком X на сегментах S6). Они также были обнаружены на внутренней поверхности избирательного, ионоселективного фильтра (обозначены *квадратом* в области P), и считается, что они оказывают влияние на стереоселективность фазовой ингибиции (обозначены *кружком* на S6). **C**, Представлен схематический разрез канала, позволяющий рассуждать на предмет того, как сегменты S6, формирующие воротный механизм канала, могут перестраиваться во время активации, открывать канал и позволять молекуле бупивакаина входить и выходить по так называемому «гидрофильному» пути. Канал в закрытом (инактивированном) состоянии обладает бóльшим сродством с молекулой МА, что приводит к изменению характера диссоциации комплекса канал-препарат. Молекула МА покидает канал не так, как обычно – между сегментами S6 (непосредственно через пору канала) – а более медленно, вдоль сегментов и затем через мембрану по так называемому «гидрофобному пути». Ионы Na^+, проникающие через пору канала, конкурируют с МА за место в канале, а медленно двигающиеся ионы H+, усиливают или ослабляют степень протонирования связанной молекулы МА, изменяя тем самым скорость диссоциации комплекса канал-препарат

Как минимум, половина этих различий объясняется фармакокинетическими факторами. В частности, при развитии и разрешении регионарного блока продольная и радиальная диффузия препарата приведет к изменениям концентрации анестетика как внутри, так и снаружи нерва. Эти изменения накладываются на динамическую частотнозависимую ингибицию, что приведет к переменчивой передаче импульса, которая также зависит от строения волокна, его положения внутри нерва и его функциональных и электрофизиологических свойств.

Различные типы нервных волокон также обладают различной чувствительностью к местным анестетикам. Эксперименты *in vivo*, где проводилось непрерывное нанесение анестетика на открытый периферический нерв, и эксперименты, когда анестетик вводился однократно в виде подкожной инъекции[18] (что роднит их с клинической блокадой нерва), однозначно говорят, что тонкие миелинизированные аксоны (двигательные волокна Aγ и чувствительные Aδ) наиболее чувствительны к блокаде импульса.

Следующими по чувствительности являются толстые миелинизированные (Aα и Aß) волокна, и наименее чувствительными являются тонкие немиелинизированные C волокна. В последней группе волокна с самой медленной скоростью передачи импульса (от 0,5 до 0,8 *м/с*) являются самыми резистентными к действию местных анестетиков.[18] Распространенное мнение о том, что местные анестетики быстрее всего и в большей степени блокируют самые тонкие волокна, на поверку оказывается не соответствующим истине.

Селективная восприимчивость изоформ Na^+-канала

В настоящее время в физиологии известно о существование десяти различных натриевых каналов, а также изучена их структура. Как минимум четыре из них встречаются в периферических нейронах, а некоторые исключительно связаны с ноцицептивными афферентными волокнами. Очевидно, что возможность селективно блокировать эти каналы и тем самым снижать или устранять болевые ощущения, без влияния на другие функции, имела бы определенные клинические преимущества. Хотя селективной блокады каналов можно добиться, используя некоторые натуральные мелкопептидные токсины,[19] в настоящее время существует относительно мало научных данных о селективной блокаде каналов местными анестетиками.[20]

Это, вероятно, объясняется тем, что фармакофор местных анестетиков слишком схож для различных изоформ натриевого канала, а также тем, что у молекул местных анестетиков имеется несколько осей вращения, и поэтому они структурно плохо подходят для селективного блокирования статичных карманов связывания канала.

Изоформы натриевого канала при болевых состояниях. Мутации изоформы натриевого канала $Na_V1,7$ могут привести к развитию состояний, характеризующихся появлением спонтанной боли,[21,22] либо состояний с глубоким и селективным угнетением болевой чувствительности[23]. Для эритромелалгии присущи эпизоды выраженной жгучей боли, преимущественно в ступнях и кистях рук. У пациентов с этой патологией боль провоцируется теплом и облегчается холодом. Болезнь может существовать изолированно или сочетаться с некоторыми ревматологическими расстройствами. У небольшой подгруппы пациентов эритромелалгия демонстрирует четкую семейственность с аутосомно-доминантным типом наследования. Другим аутосомно-доминантным расстройством, характеризующимся появлением спонтанной боли, является «семейный болевой синдром в прямой кишке», или «пароксизмальный синдром выраженной боли». Последние молекулярные исследования продемонстрировали, что эти расстройства возникают из-за отчетливых мутаций $Na_V1,7$ натриевых каналов.[21,22] Когда эти каналы внедряют в клетки, лишенные натриевых каналов, они начинают генерировать спонтанные температурно-чувствительные входящие токи.

Вероятно, еще более удивительной является недавняя публикация о нескольких родственных семьях в Пакистане, в которых некоторые члены семей обладали выраженной нечувствительностью к боли, в то же время, будучи абсолютно нормальными во всех других неврологических аспектах.[23] Генетические, биохимические и электрофизиологические исследования продемонстрировали аутосомно-рецессивный тип наследования. Молекулярные исследования показали, что подобные мутации относятся к бессмысленному типу и приводят к образованию нефункционирующих $Na_V1,7$ натриевых каналов; при внедрении их в клеточную мембрану они не способны генерировать входящие токи в ответ на деполяризирующий стимул.

С другой стороны, аберрантные импульсы, которые часто называют отличительными признаками различных патологических состояний возбуждаемых мембран, таких как патологическая повторная реактивация при нейропатической боли или при некоторых видах наследственных скелетных миотоний, полностью устраняются при системном использовании лидокаина в дозировках, не приводящих к блокаде проведения нормальных импульсов. К условиям, при которых наблюдается чувствительность подобных импульсов к местным анестетикам, типа лидокаина, относятся тип пульсации вкупе с медленной деполяризацией мембраны, вызванной патологической экспрессией Na^+-каналов, а не селективная чувствительность некоторых подтипов каналов к этим препаратам.[24]

Краткое изложения механизма действия местных анестетиков

Механизм блокирования импульса местными анестетиками может быть представлен в следующей хронологии[4]:

1. Растворы местных анестетиков накапливаются вблизи нерва. Свободные молекулы препарата удаляются из этого локуса за счет связывания с тканями, попадания в системную циркуляцию, где, в случае с аминоэфирными анестетиками, подвергаются локальному гидролизу. Только оставшиеся в наличии свободные молекулы препарата пенетрируют оболочку нерва.
2. Затем молекулы местных анестетиков проникают через аксональную мембрану, накапливаясь в ней, а также в аксоплазме. Скорость и выраженность этих процессов зависит от индивидуального значения pK_a препарата и от липофильности его основной и ионизированной форм.
3. Связывание местных анестетиков с рецепторами потенциал-зависимых Na^+-каналов предотвращает открытие этих каналов за счет подавления конформационных изменений, определяющих их активность. Местные анестетики связываются с ионным каналом и также блокируют вход ионов Na^+.
4. При начале и завершении действия местных анестетиков блокада импульса неполная и глубину блока в частично блокированных волокнах можно увеличить путем повторяющейся стимуляции, что приводит к частотно-зависимому связыванию местных анестетиков с Na^+-каналами.
5. Связывание местных анестетиков с одними и теми же рецепторами Na^+-каналов может объяснить наличие как тонического, так и частотнозависимого (фазового) эффектов. Доступ к месту связывания может достигаться несколькими путями, но для местных анестетиков, использующихся в клинической практике, основным путем является гидрофобный, с внутренней стороны аксональной мембраны.
6. Клинические параметры, такие как скорость развития блока и его длительность, зависят от относительно медленной диффузии молекул местного анестетика в нерв и из него, а не от того, насколько быстро местные анестетики связываются или диссоциируют из ионного канала. Клинически эффективный блок продолжительностью в несколько часов может быть достигнут применением местных анестетиков, которые диссоциируют из Na^+-канала через несколько секунд.

Клиническая фармакология

Для успешного применения регионарной анестезии требуется знание фармакологических свойств различных местных анестетиков, а также владение методиками выполнения нейрональных блокад. Требования, предъявляемые к местным анестетикам, варьируются в зависимости от типа блокады, вида хирургического вмешательства и физиологического состояния пациента.

Прокаин, хлоропрокаин, тетракаин и кокаин представляют собой аминоэфиры, чаще всего применяющиеся в клинической практике. К используемым в клинике аминоамидным анестетикам относятся лидокаин, мепивакаин, прилокаин, бупивакаин (рацемическая смесь и его левовращающий энантиомер), ропивакаин и этидокаин. Эфирные и амидные местные анестетики обладают различными химической стабильностью, механизмом метаболизма и степенью аллергенности. Амиды чрезвычайно стабильны, в то время как растворы эфирных препаратов

довольно нестабильны. Аминоэфиры гидролизируются плазменными холиноэстеразами, в то время как амиды подвергаются метаболизму в печени. В этом правиле есть два исключения – эфирный препарат кокаин в основном метаболизируется карбоксилэстеразой печени,[25] а артикаин, амидный анестетик, широко использующийся в стоматологической практике, инактивируется в результате отщепления метилового эфира от ароматического кольца карбоксилэстеразой плазмы.

Парааминобензойная кислота является одним из метаболитов препаратов эфирного ряда, который может привести к развитию аллергических реакций у определенного числа пациентов. Аминоамидные препараты не метаболизируются до парааминобензойной кислоты, и поэтому случаи аллергических реакций после применения этих препаратов крайне редки.

Общая информация

К клинически значимым свойствам местных анестетиков относятся мощность, скорость развития эффекта, длительность действия и способность вызывать дифференцированный блок (сенсорный/моторный). Как описано выше, профиль каждого конкретного препарата определяется его физико-химическими характеристиками (см. Табл. 30-2).

Мощность анестетика

Основным фактором, определяющим мощность[5] анестетика, является его гидрофобность, потому что молекула анестетика должна проникнуть через нервную мембрану и связаться с относительно гидрофобным рецептором Na^+-канала. При клиническом использовании корреляция между гидрофобностью и мощностью анестетика не такая точная, как при нанесении анестетика на изолированный нерв. Например, на изолированном нерве этидокаин демонстрирует более высокую мощность, чем бупивакаин, хотя *in vivo* ситуация обратная. Различие в мощности *in vitro* и *vivo* зависит от ряда факторов, к которым относятся заряд и гидрофобность анестетика (влияют на эффект распределения и на способность к диффузии через клеточную мембрану), а также способность к вазодилатации или вазоконстрикции (влияет на начальную скорость попадания препарата в сосудистое русло с места инъекции).

Начало действия

Скорость блокирования проводимости изолированных нервов зависит от физико-химических свойств местных анестетиков. *In vivo*, скорость действия зависит от дозы или концентрации используемого анестетика. Например, 0,25% концентрация бупивакаина обладает относительно замедленной скоростью развития эффекта; увеличение концентрации до 0,75% приводит к значительному ускорению этого процесса.[26] При клиническом использовании хлоропрокаина наблюдается быстрое начало действия, хотя pK_a препарата равна примерно 9. Фракция препарата, находящаяся в ионизированном состоянии, весьма высока (97%), и скорость начала действия этого анестетика при исследовании на изолированных нервах довольно медленная. Тем не менее низкая системная токсичность этого препарата позволяет использовать его в высоких концентрациях (например 3%). Таким образом, высокая скорость начала действия хлоропрокаина *in vivo* объясняется массовой диффузией препарата благодаря наличию большого количества молекул вблизи периферических нервов. В клинике 1,5% раствор лидокаина приводит к более быстрому развитию эпидурального блока, чем 1,5% раствор хлоропрокаина[27], а вот 3% хлоропрокаин более эффективен, чем 2% лидокаин.

Длительность действия

Длительность действия различных местных анестетиков значительно варьируется. Прокаин и хлоропрокаин обладают короткой продолжительностью действия. Лидокаин, мепивакаин и прилокаин обладают средней продолжительностью действия, в то время как тетракаин, бупивакаин, ропивакаин и этидокаин относятся к препаратам с наибольшей длительностью действия. Например, длительность блокады плечевого сплетения при использовании прокаина составляет от 30 до 60 *мин*, а при применении бупивакаина или ропивакаина длительность анестезии (или, как минимум, аналгезии) может достигать 10 *ч*.[28]

Продолжительность анестезии у пациентов в сильной степени зависит от влияния местных анестетиков на тонус периферических сосудов. Многие местные анестетики обладают двухфазным действием на гладкую мускулатуру сосудов; при низких концентрациях они приводят к вазоконстрикции, в то время как более высокие, клинически значимые концентрации вызывают вазодилатацию.[29] Тем не менее способность к вазодилатации варьирует от препарата к препарату. Например, лидокаин является более мощным вазодилататором, чем мепивакаин и прилокаин. Влияние местных анестетиков на сосудистый тонус и региональный кровоток имеет достаточно сложный характер и варьирует в зависимости от концентрации, времени и особенно от степени васкуляризации конкретной части тела. В качестве практического примера можно привести действие местного анестетика топического действия *ЭМЛА* (эутектическая смесь местных анестетиков, лидокаина и прилокаина). Изначально, в течение первого часа после нанесения, наблюдается вазоконстрикция кожных сосудов, а спустя два часа наблюдается вазодилатация.

Дифференциальный сенсорный/моторный блок

Другой важной клинической особенностью местных анестетиков является способность вызывать избирательную блокаду чувствительной или двигательной активности. Популярность бупивакаина в 1980 г. для эпидуральной блокады была обусловлена его способностью вызывать адекватную антиноцицепцию без глубокого угнетения моторной активности (особенно в низких концентрациях), в сравнении с ранее использовавшимися анестетиками длительного действия (например, этидокаином). Эпидуральная аналгезия бупивакаином стала широко использоваться в акушерской практике, а также для послеоперационного обезболивания, поскольку она обеспечивала адекватное обезболивание с минимальным моторным блоком, особенно при инфузии растворов в концентрациях 0,125% и ниже (см. также Гл. 51, 69 и 87). При болюсном введении в эпидуральное пространство в концентрациях от 0,25 от 0,75% бупивакаин вызывает более выраженный сенсорный, чем моторный блок, при этом этидокаин в тех же концентрациях, обеспечивает в равной степени сенсорную и моторную блокаду. Более высокая сенсорная селективность новых местных анестетиков детально представлена в разделе, посвященном хиральным местным анестетикам.

Традиционно считается, что аксоны малого диаметра, например, С-волокна, более чувствительны к действию местных анестетиков, чем волокна большего диаметра. Однако при тщательном изучении с подавлением единичных импульсов в индивидуальных нервных волокнах был продемонстрирован обратно противоположный эффект (см. выше).[30,31] Повторная стимуляция, которая наблюдается при передаче серии импульсов, приводит к дальнейшему, фазовому угнетению возбудимости, но пока неизвестно, какое влияние оказывается на селективность блокады. Длина нерва в интратекальном пространстве, подвергающегося действию препарата в определенном анатомически ограниченном пространстве, возможно, позволит объяснить клиническую дифференциацию спинальной и эпидуральной блокады[32], когда при длительной экспозиции блок достигается малыми концентрациями местных анестетиков.[33] Тем не менее это рассуждение не позволяет объяснить дифференциальную потерю функций при блокаде периферического нерва. К другим факторам относится распространение препарата вдоль волокна или его способность селективно блокировать Na^+, а не K^+-каналы[34], что само по себе может привести к развитию дифференциальной блокады, ввиду того что эти каналы встречаются в различном количественном соотношении в разных нервах. Суммируя все вышесказанное, клиницистам не рекомендуется делать выводы о роли тех или иных волокон в генезе хронических болевых состояний, основываясь только на дозе или концентрации местного анестетика, потребовавшихся для обезболивания при выполнении диагностической блокады.[35]

Факторы, влияющие на активность местных анестетиков у человека

Доза местного анестетика

Увеличение дозы местного анестетика ускоряет начало действия и увеличивает вероятность развития успешного и длительного блока. Дозировка местного анестетика может быть увеличена путем введения большего объема препарата или использованием более концентрированного раствора. Например, увеличение концентрации бупивакаина с 0,125% до 0,5% при введении его в эпидуральное пространство в неизменном объеме (10 *мл*) ускоряет скорость начала действия, увеличивает шанс развития эффективного блока и увеличивает длительность сенсорной аналгезии.[36] Объем вводимого анестетика увеличивает распространение препарата. Например, при введении 30 *мл* 1% раствора лидокаина в эпидуральное пространство развивается более высокий (на 4,3 дерматома) блок, чем при введении 10 *мл* 3% раствора.[37]

Выбирая объем и концентрацию вводимого анестетика для каждого конкретного пациента, клиницисты взвешивают риск развития неблагоприятных реакций при передозировке препарата (системные токсические эффекты, избыточный моторный или вегетативный блок) против увеличения риска неэффективного блока при выборе неадекватного объема или концентрации анестетика.

Внедрение ультразвукового контроля для более точного введения иглы позволило продемонстрировать, что средний эффективный объем местного анестетика, необходимый для получения адекватной блокады, может быть значительно ниже, чем рекомендуемые объемы анестетика при традиционных методиках выполнения блока. Например, в недавнем рандомизированном исследовании по определению дозы для блокады бедренного нерва было продемонстрировано, что при ультразвуковом контроле средние объемы препаратов, необходимые для достижения эффективного сенсорного и моторного блока, у 50% и 95% пациентов в течение 30 *мин* после введения анестетика составляли 57% и 54% от таковых при использовании нейростимулятора.[38] Заинтересованные читатели обратят внимание на широкий доверительный интервал в этой публикации, им рекомендуется ознакомиться с последними работами по статистическому дизайну исследований зависимости доза-ответ для всех видов анестетиков.[39] Несмотря на определенные ограничения, связанные с токсичностью анестетиков, в большинстве клинических ситуаций следует выбирать дозировки, обеспечивающие высокую частоту успешного блока. Ориентиром должна являться доза, обеспечивающая эффективный блок у 95% пациентов (ED_{95}), а не ED_{50}. Мы не можем ориентироваться на 50% вероятность неэффективного блока.[40]

Добавление вазоконстрикторов

Вазоконстрикторы, обычно адреналин (5 *мкг/мл* или в разведении 1:200000), часто добавляют в растворы местных анестетиков для снижения абсорбции препарата в системный кровоток, что позволяет большему количеству молекул местного анестетика достичь нервной мембраны и тем самым увеличить глубину и длительность анестезии, а также для диагностики непреднамеренного внутрисосудистого введения.[41] Введение тест-дозы препарата в смеси с адреналином может привести как к ложноположительному, так и к ложноотрицательному эффектам. Это было продемонстрировано у некоторых специфических групп пациентов, таких как взрослые и дети в состоянии общей анестезии, роженицы и пациенты, принимающие ß-блокаторы. Несмотря на эти ограничения, введение тест-дозы нашло широкое применение в различных клинических ситуациях.[42]

Опубликованы данные, что адреналин в разведении 1:200000 приводит к оптимальной степени вазоконстрикции при использовании его с лидокаином для эпидуральной или межреберной блокады.[43] Другие вазоконстрикторы, такие как норадреналин или фенилэфрин, также применялись в клинической практике, но не было продемонстрировано их преимуществ в сравнении с адреналином.

Степень влияния адреналина на длительность анестезии зависит от конкретного местного анестетика и места инъекции. Адреналин в значительной степени продлевает действие короткодействующих препаратов (например, лидокаина) при местной анестезии или блокадах периферических нервов. При эпидуральной блокаде или блокаде периферических нервов бупивакаином добавление адреналина умеренно усиливает блок, но имеет очень слабое влияние на его продолжительность.[44] Известно, что α-адренорецепторы спинного мозга принимают участие в активации механизмов эндогенной аналгезии и поэтому усиление спинального и эпидурального аналгетического эффектов местных анестетиков, вызываемое как адреналином, так и α_2-агонистом клонидином,[45] является результатом комбинации этого фармакодинамического и фармакокинетического (вазоконстрикция) эффектов.

Место инъекции

Наиболее быстро развивающийся, но кратковременный эффект возникает после интратекального или подкожного введения местных анестетиков. И наоборот, наиболее медленное начало действия с выраженной продолжительностью наблюдается при блокаде плечевого сплетения.

Например, при интратекальном введении бупивакаина эффект развивается в течение 5 *мин* и длится 3-4 *ч*. При использовании бупивакаина для блокады плечевого сплетения анестезия наступает примерно через 20 мин и длится примерно 10 *ч* (по крайней мере, аналгезия).[28] Эти различия во времени наступления и длительности анестезии и аналгезии частично объясняются анатомическими особенностями места введения, которые влияют на степень диффузии и системной абсорбции препарата и, соответственно, на выбор дозировок при различных методиках региональной анестезии. Например, в субарахноидальном пространстве отсутствие оболочек вокруг спинного мозга и введение местного анестетика в непосредственной близости от спинного мозга ведут к быстрому началу действия тогда как небольшое количество анестетика, используемое для спинальной анестезии, объясняет короткую продолжительность блокады. И наоборот, начало действия при блокаде плечевого сплетения замедлено, так как анестетик, как правило, вводится на определенном расстоянии от нерва и должен преодолеть несколько барьеров, прежде чем он достигнет нервной мембраны. Длительность же блока объясняется несколькими факторами, включая относительно медленную скорость сосудистой абсорбции из зоны плечевого сплетения, большие дозы препаратов, необходимые для данного блока, и сравнительно длинные участки нервов, на которые оказывают действие местные анестетики.

Ощелачивание и регулирование pH местных анестетиков

Добавления бикарбоната натрия к раствору местного анестетика при выполнении блокады изолированного нерва ускоряет начало действия и снижает минимальную концентрацию (C_m) анестетиков, необходимую для блокады проводимости.[46] Хотя эффект бикарбоната натрия на активность местных анестетиков легко демонстрируется в экспериментах на изолированных нервах, существуют определенные противоречия по поводу клинического применения ощелоченных растворов местных анестетиков.[47]

Было продемонстрировано, что добавление бикарбоната натрия к растворам местных анестетиков укорачивает время начала действия.[47] Увеличение pH раствора местного анестетика увеличивает количество анестетика, представленного в неионизированной базисной форме, что должно привести к увеличению скорости диффузии молекул через нервную оболочку и нервную мембрану и ускорить начало действия. Алкалинизация растворов бупивакаина и лидокаина ускоряет начало действия при блокадах плечевого сплетения и эпидурального пространства, что было продемонстрировано в некоторых исследованиях,[47] но не во всех.[48]

Смеси местных анестетиков

В попытке нивелировать короткую продолжительность действия некоторых быстродействующих препаратов, таких как хлоропрокаин и лидокаин, и медленное развитие эффекта анестетиков длительного действия, таких как тетракаин и бупивакаин, в клинической практике иногда применяются смеси местных анестетиков. Смесь хлоропрокаина и бупивакаина теоретически имеет значительные клинические преимущества по причине быстрого начала действия, низкой системной токсичности хлоропрокаина и высокой продолжительности действия бупивакаина. Тем не менее клинические исследования продемонстрировали противоречивые результаты.[49] Дополнительное использование катетерных методик при выполнении большинства региональных блоков предоставляет возможность начать анестезию с быстродействующих анестетиков, таких как лидокаин, мепивакаин или хлоропрокаин, с последующей инфузией коротко- или длительнодействующего препарата. Также, не стоит использовать комбинации, состоящие из максимальных доз двух анестетиков, беспричинно уповая на то, что их токсические эффекты независимы друг от друга.[50] При отсутствии другой информации стоит считать, что токсичность анестетиков обладает суммарным эффектом.

Беременность

Протяженность и глубина эпидурального и спинального блока у беременных более выражены, чем у не беременных (см. также Гл. 69). Влияние беременности на мощность местных анестетиков объясняется комбинацией механических эффектов беременности (дилатация эпидуральных вен приводит к снижению объема, как эпидурального, так и субарахноидального пространств) и прямых гормональных эффектов, а именно вызванное прогестероном увеличение чувствительности нервных волокон к местным анестетикам.[51] Гормональные изменения, скорее всего, являются более важным фактором из этих двух, потому что интенсивность эпидурального блока увеличивается еще в первом триместре беременно-

Табл. 30-4 Инфильтрационная анестезия

	Раствор без примесей			Раствор с добавление адреналина	
Местный анестетик	**Концентрация (%)**	**Максимальная доза *(мг)***	**Длительность действия *(мин)***	**Максимальная доза *(мг)***	**Длительность действия *(мин)***
Короткого действия					
Прокаин	1-2	500	20-30	600	30-45
Хлоропрокаин	1-2	800	15-30	1000	30
Средней длительности					
Лидокаин	0,5-1	300	30-60	500	120
Мепивакаин	0,5-1	300	45-90	500	120
Прилокаин	0,5-1	350	30-90	550	120
Длительного действия					
Бупивакаин	0,25-0,5	175	120-240	200	180-240
Ропивакаин	0,2-0,5	200	120-240	250	180-240

сти[52], до выраженных объемных сосудистых изменений в эпидуральном и субарахноидальном пространствах. Доза местного анестетика должна быть снижена у пациенток на всех сроках беременности.

Выбор местного анестетика для различных методик регионарной анестезии

Исходя из анатомических соображений, регионарную анестезию можно разделить на инфильтрационную, внутривенную регионарную анестезию, блокады периферических нервов и сплетений, центральные нейроаксиальные блокады, а также поверхностную анестезию (см. также Гл. 51, 52, 53, 69, 70, 81 и 87). К этому списку стоит также отнести и метод тумесцентной анестезии, широко распространенный в поликлинической пластической хирургии.

Инфильтрационная анестезия

Любой местный анестетик может использоваться для инфильтрационной анестезии. Начало действия – практически мгновенное для всех препаратов после внутрикожного и подкожного введения; тем не менее длительность эффекта может варьировать (Табл. 30-4). Адреналин увеличивает продолжительность действия всех анестетиков, хотя в большей степени этот эффект выражен в комбинации с лидокаином. Выбор препарата для инфильтрационной анестезии в большинстве своем зависит от желаемой продолжительности действия.

Доза местного анестетика для адекватной инфильтрационной анестезии определяется площадью анестезируемой поверхности и предполагаемой длительностью хирургического вмешательства. При анестезии больших поверхностей стоит пользоваться большими объемами слабоконцентрированных растворов. Это особенно важно при выполнении инфильтрационной анестезии у новорожденных и детей младшего возраста. Допустим, надо выполнить инфильтрационную анестезию у новорожденного весом 4 *кг*. Максимальная безопасная доза лидокаина составляет 5 *мг/кг* массы тела или 20 *мг*, что при использовании 2% раствора составляет 1 *мл* или 4 *мл* 0,5% раствора. Лидокаин сохраняет эффективность для инфильтрационной анестезии даже при разведении до 0,3-0,5%, что позволяет использовать бóльшие объемы слабоконцентрированных растворов для анестезии больших площадей.

Пациенты часто ощущают боль сразу после введения местных анестетиков, что частично объясняется кислой средой растворов этих препаратов. Поэтому добавление бикарбоната натрия для коррекции pH раствора лидокаина непосредственно перед инъекцией снижает болевые ощущения при инфильтрации кожи[53] и может ускорить начало действия (см. выше).

Внутривенная регионарная анестезия

Внутривенная регионарная анестезия подразумевает введение местного анестетика в вену конечности, изолированной посредством обескровливающей манжетки (блокада Бира) (см. Гл. 70).[54] Местный анестетик диффундирует из сосудистого русла к аксонам и нервным окончаниям. Безопасность и эффективность этого вида анестезии зависят от качества изоляции оперируемой конечности от системного кровотока, а также постепенного сдутия изолирующей манжетки. Внутривенная регионарная анестезия в основном используется для хирургических вмешательств на верхней конечности. Короткие операции на стопе могут также быть выполнены под внутривенной регионарной анестезией. При наложении манжетки на голень следует ее располагать значительно ниже шейки малой берцовой кости, чтобы избежать сдавливания поверхностного малоберцового нерва. В целом при операциях на нижней конечности манжетку, как правило, накладывают на бедро.[55]

Чаще всего для внутривенной регионарной анестезии используют лидокаин, но прилокаин, мепивакаин, хлоропрокаин, прокаин, бупивакаин и этидокаин также успешно применялись для этого вида блока. Можно предположить, что использование аминоэфирных соединений, ввиду того что они гидролизируются в крови, несет в себе определенные преимущества в плане безопасности, но было описано несколько случаев развития тромбофлебита после применения хлоропрокаина. Также описаны случаи острой сердечно-сосудистой недостаточности после использования бупивакаина, поэтому использование этого анестетика для внутривенной регионарной анестезии не рекомендуется.[56]

Обычно для операций на верхней конечности используется примерно 3 *мг/кг* массы тела (40 *мл* 0,5%

Табл. 30-5 Блокада мелких нервов

		Растворы без добавок		Растворы с адреналином	
Препарат	**Обычная концентрация (%)**	**Обычный объем *(мл)***	**Доза *(мг)***	**Средняя продолжительность действия *(мин)***	**Средняя продолжительность действия *(мин)***
Прокаин	2	5-20	100-400	15-30	30-60
Хлоропрокаин	2	5-20	100-400	15-30	30-60
Лидокаин	1	5-20	50-200	60-120	120-180
Мепивакаин	1	5-20	50-200	60-120	120-180
Прилокаин	1	5-20	50-200	60-120	120-180
Бупивакаин	0,25-0,5	5-20	12,5-100	180-360	240- 420
Ропивакаин	0,2-0,5	5-20	10-100	180-360	240-420

См. Также Гл. 52

Дозировки представлены для взрослого 70-*кг* пациента. Педиатрические дозировки см. Гл. 81

Табл. 30-6 Блокады крупных нервов

Анестетик с адреналином 1:200000	Обычная концентрация (%)	Обычный объем *(мл)*	Максимальная доза *(мг)*	Начало действия *(мин)*	Длительность действия *(мин)*
Лидокаин	1-2	30-50	500	10-20	120-240
Мепивакаин	1-1,5	30-50	500	10-20	180-300
Прилокаин	1-2	30-50	600	10-20	180-300
Бупивакаин	0,25-0,5	30-50	225	20-30	360-720
Левобупивакаин	0,25-0,5	30-50	225	20-30	360-720
Ропивакаин	0,2-0,5	30-50	250	20-30	360-720

См. также Гл. 52. Дозы указаны для растворов местных анестетиков с добавлением адреналина для взрослого 70-*кг* пациента. Дозировки следует уменьшить при использовании растворов без содержания адреналина, у детей и у пациентов со специфическими факторами риска (детали см. Гл. 81)

раствора) лидокаина без консервантов и адреналина. Для хирургических вмешательств на нижней конечности используется от 50 до 100 *мл* 0,25% раствора лидокаина.

Блокады периферических нервов

Методики регионарной анестезии, приводящие к блокаде проводимости в волокнах периферической нервной системы, классифицируются как блокады периферических нервов (см. также Гл. 52 и 53). Этот вариант регионарной анестезии условно разделяют на большие и малые нейрональные блокады. К малым блокадам относят блокады отдельных нервов, в частности, локтевого или лучевого, а большие блокады подразумевают блокады двух и более нервов или нервного сплетения, а также проксимальные блоки очень крупных нервов (например бедренного и седалищного).

Большинство местных анестетиков может быть использовано для малых блокад. Эффект большинства препаратов наступает быстро, и выбор анестетика зависит от желаемой длительности анестезии. Классификация анестетиков в зависимости от длительности эффекта представлена в Табл. 30-5. Длительность как сенсорного, так и моторного блока увеличивается при добавлении адреналина к раствору местного анестетика, но не во всех ситуациях.[57]

В 1986 г., как альтернатива блокаде межреберных нервов, была описана методика интраплевральной регионарной аналгезии.[58] Эта методика включает в себя введение раствора местного анестетика в плевральную полость либо чрезкожным доступом, либо хирургом во время торакотомии. В опубликованных исследованиях риск развития пневмоторакса варьировал. Несмотря на то, что интраплевральная аналгезия может использоваться для одностороннего обезболивания после холецистэктомии, мастэктомии и нефрэктомии, ее эффективность после торакотомии поставлена под сомнение.[59] Эта методика приводит к чрезвычайно высоким концентрациям анестетика в плазме, и, соответственно, сопровождается риском развития судорог. Интраплевральная аналгезия также применяется при лечении различных хронических болевых синдромов, таких как комплексный региональный болевой синдром, болевой синдром при панкреатите, а также болевые синдромы при онкологических заболевания органов грудной клетки и брюшной полости. В большинстве клиник торакальная эпидуральная аналгезия, применяющаяся для обезболивания после абдоминальных и торакальных операций, вытеснила интраплевральную аналгезию.

Для обеспечения односторонней соматической блокады после хирургических вмешательств на органах грудной клетки описаны две родственные методики, предусматривающие экстраплевральную установку катетера для продленной блокады[60] (катетер вводится хирургом через грудную стенку и располагается снаружи от париетальной плевры), или же выполняется продленная паравертебральная соматическая блокада.[61] Основным преимуществом этих методик над интраплевральной аналгезией является ограничение количества раствора местного анестетика, вытекающего через дренажи.

Блокада плечевого сплетения при операциях на верхней конечности является самым распространенным вариантом больших блокад периферических нервов. Существуют существенные различия в скорости начала действия различных препаратов при выполнении этой блокады (Табл. 30-6). В целом, анестетики средней мощности обла-

Табл. 30-7 Эпидуральная анестезия

Местный анестетик с адреналином 1:200000	Обычная концентрация (%)	Обычный объем *(мл)*	Общая доза *(мг)*	Начало действия *(мин)*	Продолжительность действия *(мин)*
Хлоропрокаин	2-3	15-30	300-900	5-15	30-90
Лидокаин	1-2	15-30	150-500	5-15	
Мепивакаин	1-2	15-30	150-500	5-15	60-180
Прилокаин	1-3	15-30	150-600	5-15	
Бупивакаин	0,25-0,5	15-30	40-225	15-20	180-350
Левобупивакаин	0,25-0,75	15-30	40-250	15-20	180-350
Ропивакаин	0,2-0,75	15-30	40-250	15-20	180-350

См. также Гл. 51. Дозы указаны для растворов местных анестетиков с добавлением адреналина для взрослого 70-*кг* пациента. Дозировки следует уменьшить при использовании растворов без содержания адреналина, у детей и у пациентов со специфическими факторами риска (детали см. Гл. 81)

Табл. 30-8 Спинальная анестезия*

Местный анестетик	Обычная концентрация (%)	Обычный объем *(мл)*	Общая доза *(мг)*	Баричность	Концентрация глюкозы (%)	Продолжительность действия *(мин)*
Прокаин	10,0	1-2	100-200	Гипербарический	5,0	30-60
Лидокаин	1,5, 5,0	1-2	30-100	Гипербарический	7,5	30-90
Мепивакаин	4	1-2	40-80	Гипербарический	9,0	30-90
Тетракаин	0,25-1,0	1-4	5-20	Гипербарический	5,0	90-200
	0,25	2-6	5-20	Гипербарический		90-200
	1,0	1-2	5-20	Изобарический		90-200
Дибукаин	0,25	1-2	2,5-5,0	Гипербарический	5,0	90-200
	0,5	1-2	5-10	Изобарический		90-200
	0,06	5-20	3-12	Гипербарический		90-200
Бупивакаин	0,5	3-4	15-20	Изобарический		90-200
	0,75	2-3	15-20	Гипербарический	8,25	90-200
Левобупивакаин	0,5	3-4	15-20	Изобарический		90-200
	0,75	2-3	15-20	Гипербарический		90-200
Ропивакаин	0,5	3-4	15-20	Изобарический		90-200
	0,75	2-3	15-20	Гипербарический		90-200

*Дозировки указаны для взрослого 70-*кг* пациента. Дозировки могут быть снижены у беременных (см. Гл. 69) и у пациентов преклонного возраста (см. Гл. 71). Дозировки у детей детально рассмотрены в Гл. 81

дают более высокой скоростью начала действия, чем более мощные препараты. После введения лидокаина или мепивакаина эффект наступает примерно через 14 *мин*, а при использовании бупивакаина примерно через 23 *мин*. Существует ряд доступов при выполнении блокады плечевого сплетения, выбор методики зависит от нескольких факторов. К ним относят прежде всего зону хирургического вмешательства, а также способность пациента перенести осложнения некоторых доступов к плечевому сплетению (например, блокаду диафрагмального нерва); эти факторы более детально рассматриваются в Гл. 52, 53 и 70. Аналогично существует несколько доступов к поясничному сплетению: задний доступ, передний периваскулярный доступ «три-в-одном» и передняя блокада подвздошной фасции.[62]

Длительность анестезии при блокаде плечевого сплетения варьирует в большей степени, чем при других блокадах. Например, при использовании бупивакаина она может варьироваться от 4 до 30 *ч*. Поэтому при блокадах больших нервов с использованием бупивакаина, левобупивакаина и ропивакаина будет благоразумно предупредить пациента о возможности развития длительного сенсорного и моторного блока.

Нейроаксиальные блокады

Любой местный анестетик может быть использован для эпидуральной анестезии (Табл. 30-7), хотя прокаин и тетракаин используются реже всего ввиду их медленного начала действия (см. также Гл. 51). Препараты средней мощности обеспечивают хирургическую анестезию на протяжении 1-2 *ч*, в то время как анестетики длительного действия характеризуются 3-4 *часовым* эффектом. Время действия препаратов с короткой и средней продолжительностью действия значительно увеличивается при добавлении адреналина (1:200000), но на эффект анестетиков длительного действия адреналин оказывает минимальное влияние. После эпидурального введения на поясничном уровне хлоропрокаина, лидокаина, мепивакаина и прилокаина эффект развивается примерно через 5-15 *мин*. Бупивакаин обладает более медленным началом действия.

Болюсное введение бупивакаина в концентрации 0,125% в большинстве клинических ситуаций обеспечивает адекватное обезболивание с минимальной моторной блокадой.[63] Продленная инфузия бупивакаина, разведенного до 0,0625% или 0,1%, используется при обезболивании родов, особенно с добавкой опиоидов или других препаратов. Бупивакаин в концентрации 0,25% может использоваться для обеспечения более интенсивной аналгезии (особенно в комбинации с поверхностной общей анестезией) с умеренной степенью моторной блокады. Бупивакаин в концентрации от 0,5% до 0,75% обеспечивает выраженную моторную блокаду, что позволяет применять его практически при всех хирургических вмешательствах, особенно при тех, где эпидуральную блокаду не комбинируют с общей анестезией. Следует подчеркнуть, что местные анестетики высоких концентраций могут быть использованы для эпизодического болюсного введения во время операции, однако подобные концентрации (например > 0,2% для бупивакаина) не рекомендуют для продленных эпидуральных инфузий. Болюсное введение приводит к более выраженному цефало-каудальному распространению анестетика в сравнении с инфузией. При использовании концентрированных растворов для продленных инфузий наблюдается избыточный эффект местных анестетиков с высоким риском развития выраженной моторной блокады. Этидокаин обеспечивает адекватную аналгезию и глубокую, длительную моторную блокаду. Использование этидокаина в последние годы уменьшилось, и в настоящее время он применяется в основном при хирургических вмешательствах, требующих выраженной мышечной релаксации.

Препараты, используемые для субарахноидального введения, представлены в Табл. 30-8.

Несмотря на то, что лидокаин на протяжении длительного времени применялся для спинальной анестезии в виде 5% раствора, последние исследования по изучению нейротоксических эффектов местных анестетиков поставили под сомнение подобную практику; этот вопрос обсуждается ниже, в разделе о нейротоксичности местных анестетиков.

Тетракаин выпускается как в виде кристаллов, так и в виде 1% раствора, который при разведении его 10% рас-

твором глюкозы дает 0,5% гипербарический раствор. Гипобарические растворы тетракаина (тетракаин в стерильной воде) могут применяться при определенных хирургических вмешательствах, как например, аноректальные операции или операции на тазобедренном суставе. Изобарические растворы тетракаина, получаемые путем смешивания 1% раствора тетракаина со спинномозговой жидкостью или физиологическим раствором хлорида натрия, применяются при оперативных вмешательствах на нижних конечностях.

Бупивакаин широко применяется для спинальной анестезии, либо в виде гипербарического раствора в концентрации 0,75% в смеси с 8,25% раствором декстрозы, либо в виде практически изобарического 0,5% раствора.

Анестетический профиль бупивакаина при его интратекальном введении схож с таковым у тетракаина.[64]

Добавление вазоконстриктора может увеличить продолжительность спинальной анестезии. Например, добавление 0,2 или 0,3 *мг* адреналина к раствору лидокаина, тетракаина или бупивакаина увеличивает продолжительность анестезии примерно на 50%.[65,66] Продолжительность спинальной анестезии тетракаином может быть также увеличена путем добавления 1-5 *мг* фенилэфрина. Добавление адреналина к растворам бупивакаина или лидокаина в более значительной степени продлевает продолжительность анестезии в люмбосакральных сегментах, чем в торакальных.

Поверхностная анестезия

Существует несколько местных анестетиков, используемых для поверхностной анестезии (Табл. 30-9); наиболее часто применяемые препараты – это лидокаин, дибукаин, тетракаин и бензокаин. В целом эти препараты обеспечивают адекватную, но относительно кратковременную аналгезию при нанесении их на слизистые оболочки или на поврежденную кожу. Спреи с лидокаином или тетракаином широко используются для анестезии слизистой перед интубацией трахеи, процедурой бронхоскопии или эзофагоскопии.

Существует несколько смесей местных анестетиков, разработанных для анестезии интактной кожи. ЭМЛА представляет собой эутектическую смесь 2,5% лидокаина и 2,5% прилокаина и широко применяется для анестезии кожи при венепункции, канюляции вен, заборе расщепленных кожных лоскутов и других манипуляциях, включая процедуру обрезания.[67-69] Для обеспечения адекватной анестезии, препарат наносится на кожу и укрывается окклюзивной наклейкой в течение 45-60 *мин*; экспозиция на протяжении более длительного периода времени увеличивает глубину и эффективность анестезии кожи. ЭМЛА достаточно безопасна при использовании у новорожденных, метгемоглобинемия, вызванная прилокаином, встречается чрезвычайно редко. ЭМЛА более эффективна, чем плацебо, при обрезании ново-

Табл. 30-9 Различные препараты для поверхностной анестезии

Местные анестетики	Концентрация (%)	Вид препарата	Область применения
Бензокаин	1-5	Крем	Кожа и слизистые
	20	Мазь	Кожа и слизистые
	20	Аэрозоль	Кожа и слизистые
Кокаин	4	Раствор	Ухо, носовая полость и горло
Дибукаин	0,25-1	Крем	Кожа
	0,25-1	Мазь	Кожа
	0,25-1	Аэрозоль	Кожа
	0,25	Раствор	Ухо
	2,5	Суппозитории	Прямая кишка
Циклонин	0,5-1	Раствор	Кожа, ротоглотка, трахеобронхиальное дерево, прямая кишка
Лидокаин	2-4	Раствор	Ротоглотка, трахеобронхиальное дерево, носовая полость
	2	Гель	Уретра
	2,5-5	Мазь	Кожа, слизистые, прямая кишка
	2	Гель	Ротоглотка
	10	Суппозитории	Прямая кишка
	10	Аэрозоль	Слизистые десен
Тетракаин	0,5-1	Мазь	Кожа, прямая кишка, слизистые
	0,5-1	Крем	Кожа, прямая кишка, слизистые
	0,25-1	Раствор	Полость носа, трахеобронхиальное дерево
ЭСМА (EMLA)	Лидокаин 2,5 Прилокаин 2,5	Крем	Неповрежденная кожа
ТАК	Тетракаин 0,5 Адреналин 1:200 000* Кокаин 11,8	Раствор	Раны кожи
ЛАТ	Лидокаин 4% Адреналин 1:20 000* Тетракаин 0,5%	Раствор	Раны кожи

Выдержка с изменениями (с разрешения) из Covino B, Vassallo H: Local Anesthetics: Mechanisms of Action and Clinical Use. Orlando, FL, Grune & Stratton, 1976
ЭМЛА – эвтектическая смесь местных анестетиков; ЛАТ – лидокаин-адреналин-тетракаин; ТАК – тетракаин-адреналин-кокаин
* – концентрации по сухому веществу; в тексте – по 0,1% раствору (*Прим. ред. пер. и гл. ред пер.*)

рожденных, но менее эффективна, чем блокада дорсального нерва полового члена.[69,89] Существует также несколько альтернативных методик поверхностной анестезии, к которым относятся тетракаиновый гель[70] и липосомальный лидокаин.[71] К физическим методам, ускоряющим проникновение анестетика в кожу, относятся ионтоферез, локальное нагревание, электропорация и несколько видов безыгольных инъекций препаратов.[72] Синера (Synera), ранее известная, как S-Caine, представляет из себя смесь лидокаина и тетракаина. Она обладает способностью к самосогреванию (кислород-зависимая экзотермическая реакция, которая активируется при открывании упаковки). Этот препарат обладает быстрым началом действия и вызывает вазодилатацию.[73]

Поверхностную анестезию часто используют в острых ситуациях у детей, когда раствор анестетика наносят прямо в рану, требующую хирургической обработки. Исторически с этой целью использовали смесь тетракаина, адреналина и кокаина, известную, как смесь ТАК.[74] ТАК обычно содержит 0,5% тетракаина, адреналин (1:2000) и от 10 до 11,8% кокаина, хотя есть исследования демонстрирующие, что использование более низких концентраций анестетиков обеспечивает практически такую же эффективность, но снижает риск развития токсических эффектов. Рекомендуемая средняя безопасная доза для взрослых – 3-4 *мл*, а для детей – 0,05 *мл/кг* массы тела.

ТАК неэффективна при нанесении на интактные кожные покровы и, наоборот, обладает очень высокой степенью абсорбции со слизистых оболочек, что может привести к развитию токсических, а порой и фатальных ситуаций.

В виду токсичных эффектов, присущих кокаину, а также потенциального риска злоупотребления кокаином, несколько научных групп попытались разработать альтернативные препараты для поверхностной анестезии, не содержащие кокаин. Смеси, не содержащие в своем составе кокаин, как например, лидокаин-адреналин-тетракаин (ЛАТ) и тетракаин-фенилэфрин, в большинстве своем, вытеснили ТАК.[75] По аналогии раньше отоларингологи рутинно использовали раствор или аэрозоль с кокаином для обезболивания и вазоконстрикции слизистых носовых ходов. На протяжении последних лет применение кокаина все в большей степени вытесняется использованием комбинации агониста α1-адренорецепторов (оксиметазолина или фенилэфрина) и местного анестетика, например, 2-4% геля лидокаина; для младенцев и детей рекомендуются более слабые концентрации (см. Гл. 81). Системная абсорбция фенилэфрина может привести к выраженной гипертензии и рефлекторной брадикардии; оксиметазолин обладает менее выраженными системными эффектами и тем самым значительно более безопасен. По нашему мнению, нет клинических ситуаций, где преимущества кокаина перевешивали бы его потенциальный риск. Поэтому альтернативный подход в виде использования комбинации местного анестетика и вазоконстриктора оксиметазолина более оправдан.

Тумесцентная анестезия

Этот вид местной анестезии чаще всего используется пластическими хирургами во время процедуры липосакции и включает в себя подкожное введение больших объемов местных анестетиков низких концентраций в комбинации с адреналином и другими препаратами. Доказано, что общая доза лидокаина, варьирующая от 33 до 55 *мг/кг* массы тела, не приводит к появлению токсических концентраций в плазме, хотя пиковых значений они могут достигать более чем через 8-12 *ч* после инфузии препарата.[76] Несмотря на эти кажущиеся огромными дозы, в нескольких сериях исследований были продемонстрированы хорошие результаты.[77] И наоборот, описаны случаи остановки сердца и летальных исходов после пластических операций. В этих случаях имело место сочетание факторов риска, включая высокие концентрации местных анестетиков в плазме и параллельное использование препаратов для седации, что в целом могло привести к фатальному ухудшению состояния пациентов.[78] Следует уделить внимание дальнейшему изучению факторов, влияющих на абсорбцию и клиренс местных анестетиков при этом виде анестезии. Врачам следует быть особенно осторожными при дополнительном использовании местных анестетиков в течение 12-18 *ч* после вышеописанной методики.

Системное введение местных анестетиков при лечении нейропатической боли

Для лечения различных форм нейропатической боли используется широкий спектр препаратов, в частности, местных анестетиков, антиаритмических препаратов, антиконвульсантов и прочих блокаторов Na^+-каналов, которые могут применяться внутривенно, перорально, а также в комбинации (см. Гл. 58).[79] Клинические результаты при этом весьма противоречивы. Несмотря на то, что положительный ответ на внутривенное введение лидокаина часто рассматривается как показание к назначению перорального препарата мексилетина, многие пациенты плохо переносят мексилетин. Когда нейропатическая боль купируется инфузией лидокаина, механизмы ноцицепции и другие виды чувствительности остаются неизменными. Это позволяет предположить, что нейрофизиологические механизмы заболевания крайне чувствительны к малым концентрациям анестетиков в крови; в 50-100 раз меньше тех, которые требуются для блокады нормального проведения импульса в нервных волокнах. Лабораторные исследования дают возможность предположить, что эктопическая импульсная активность, исходящая из зоны повреждения тканей или из ганглиев задних корешков спинного мозга, является одним из основных механизмов нейропатической боли и подобная эктопическая активность особо чувствительна к действию блокаторов Na^+-каналов. Стоит отметить, что купирование нейропатической боли (как в клинической практике, так и в эксперименте) после однократного введения препарата (например, лидокаина) может сохраняться на протяжении дней, недель и даже месяцев, что значительно превышает период выведения препарата и длительность любого регионарного блока[80]. Механизм этого феномена остается загадкой.

Фармакокинетика

Концентрация местного анестетика в крови зависит от дозы введенного препарата, скорости абсорбции с места инъекции, скорости распределения в окружающих тканях, а также от скорости биотрансформации и выделения у каждого конкретного препарата.[81-83] Возраст пациента, состояние сердечно-сосудистой системы и функция печени также влияют на физиологическое распределение и итоговую концентрацию анестетика в крови.

Абсорбция

Системная абсорбция местного анестетика зависит от места введения, дозы и объема, наличия вазоконстриктора и фармакологического профиля самого препарата.[81-83] Сравнение концентраций местных анестетиков в крови при различных методиках выявило, что концентрация анестетика в крови наибольшая после межреберной блокады; далее, по мере убывания концентрации, следуют каудальная блокада, блокада плечевого сплетения и подкожное введение анестетика.[83] При инъекции раствора местного анестетика в обильно васкуляризированную ткань увеличиваются скорость и степень абсорбции. Эта зависимость имеет определенное клиническое значение, потому что фиксированная доза местного анестетика может быть потенциально токсична при введении ее в определенную область и не токсична в других. Так, например, введение 400 *мг* лидокаина без адреналина для межреберной блокады приводит к средней пиковой концентрации препарата в венозной крови равной 7 *мкг/мл*, что достаточно для развития симптомов токсического влияния на центральную нервную систему (ЦНС) у некоторых пациентов. Для сравнения – та же доза лидокаина при блокаде плечевого сплетения сопровождается средней концентрацией препарата в крови 3 *мкг/мл*, что крайне редко приводит к развитию токсических симптомов.[83]

Значение максимальной концентрации местного анестетика в крови зависит от общей дозы препарата, введенного в то или иное место. Для большинства анестетиков существует пропорциональная зависимость между количеством введенного препарата и пиковой концентрацией в крови.

Растворы местных анестетиков часто содержат вазоконстриктор, обычно адреналин, в концентрациях от 5 до 20 *мкг/мл*. Адреналин снижает абсорбцию препаратов в сосудистое русло и таким образом уменьшает риск развития системных токсических эффектов. Добавление адреналина имеет минимальное влияние на значения пиковой концентрации в крови бупивакаина и этидокаина при введении их в поясничное эпидуральное пространство. Тем не менее адреналин значительно снижает абсорбцию препаратов в сосудистое русло при использовании их для блокады периферических нервов, например блокады плечевого сплетения.

Существует разница в скорости абсорбции различных местных анестетиков. В некоторых исследованиях наблюдалась как быстрая, так и медленная абсорбция препарата из эпидурального пространства, что описывается двухкомпартментной моделью фармакокинетики.[84]

Распределение

Системное распределение местных анестетиков в достаточной степени описывается двухкомпартментной моделью фармакокинетики.[85] Считается, что быстрая фаза элиминации наступает из-за абсорбции препарата в окружающие ткани с высоким кровотоком. Медленная фаза элиминации из крови определяется в основном свойствами конкретного препарата.[85]

Местные анестетики распределяются по всем тканям организма, но их концентрации в различных тканях варьируют. В целом в обильно перфузируемых тканях концентрации местных анестетиков выше, чем в тканях, где кровоток меньше. Ввиду того что местные анестетики в значительной степени экстрагируются легочной тканью, их концентрация в крови значительно снижается после прохождения крови через легкие.[86]

Биотрансформация и экскреция

Характер метаболизма местных анестетиков варьирует в зависимости от их химической классификации. Эфиры, препараты типа прокаина, подвергаются гидролизу псевдохолинэстеразой плазмы; особенно быстрая элиминация у хлоропрокаина.[87,88]

Аминоамидные препараты в основном подвергаются расщеплению ферментами печени. Лидокаин метаболизируется слегка быстрее, чем мепивакаин, который, в свою очередь, обладает более быстрым метаболизмом, чем бупивакаин.[89-91]

Метаболиты препаратов амидного ряда выделяются почками. Менее чем 5% препарата выделяются с мочой в неизмененном виде.

Влияние состояния пациента на фармакокинетику

Возраст пациента может влиять на физиологическое распределение местных анестетиков (см. Гл. 71 и 81). Период полувыведения лидокаина после внутривенного введения у добровольцев в возрасте от 22 до 26 лет составлял, в среднем 80 *мин*, в то время как у добровольцев в возрасте от 61 до 71 года это значение было значительно выше – 138 *мин*.[92]

У новорожденных недоразвиты ферментные системы печени, что приводит к продленной элиминации лидокаина, бупивакаина и ропивакаина.[93-95] Например, у взрослых терминальный период полувыведения бупивакаина в среднем, равен 3,5 *ч*. У новорожденных и некоторых младенцев он может быть продлен до 8-12 *ч*. Замедленная элиминация может стать серьезной проблемой при использовании у младенцев длительной инфузии местных анестетиков, описаны случаи судорог при инфузии бупивакаина с высокой скоростью.[96] После анализа этих случаев было предложено не превышать скорость инфузии бупивакаина у детей и взрослых 0,4 *мг/кг/ч*, в то время как у новорожденных и младенцев максимальная скорость инфузии должна составлять 0,2 *мг/кг/ч*.[97] Даже при скорости инфузии в 0,2 *мг/кг/ч* было продемонстрировано, что у некоторых младенцев концентрация бупивакаина в плазме приближалась к токсическому уровню спустя 48 *ч* после начала инфузии.[98] Аналогичным образом скорость продленной инфузии лидокаина у новорожденных не должна превышать 0,8 *мг/кг/ч*. Риск развития токсических осложнений при инфузии лидокаина у новорожденных увеличивается благодаря накапливанию его основного метаболита – моноэтилглицинксилидида (МЭГК), что может привести к развитию судорог. Хлоропрокаин – благодаря тому, что быстро выводится из плазмы (даже у недоношенных), – обладает идеальными качествами препарата для продленной эпидуральной инфузии у новорожденных.[99]

Уменьшение печеночного кровотока и снижение функциональной активности ферментов печени может

привести к существенному увеличению концентрации амидных анестетиков в крови. Средний показатель периода полувыведения лидокаина у добровольцев с нормальной функцией печени составляет 1,5 *ч*, а у пациентов с заболеваниями печени 5 *ч*.[100] Было также продемонстрировано, что скорость элиминации лидокаина из крови значительно замедляется у пациентов с застойной сердечной недостаточностью.[101]

Токсичность

Местные анестетики достаточно безопасны при условии соблюдения соответствующих дозировок и введения их в соответствующие анатомические области. Тем не менее возможны системные или локальные токсические реакции, которые возникают, как правило, при случайной внутрисосудистой или интратекальной инъекции, а также при введении чрезмерной дозы. Более того, при использовании определенных препаратов могут развиться специфические побочные эффекты, такие как аллергические реакции на аминоэфирные анестетики и метгемоглобинемия после использования прилокаина.

Системная токсичность

К системным реакциям на местные анестетики относят их токсическое воздействие на ЦНС и сердечно-сосудистую систему (см. также Гл. 51-53 и 81). В целом ЦНС более чувствительна к действию местных анестетиков, чем сердечно-сосудистая система, и поэтому концентрации препарата в крови, необходимые для токсического влияния на ЦНС, обычно ниже, чем те, которые приводят к коллапсу сердечно-сосудистой системы.

Токсическое влияние на ЦНС

К начальным симптомам токсического воздействия местных анестетиков на ЦНС относят головокружение, после которого обычно появляются слуховые и зрительные расстройства, выражающиеся в виде неспособности сфокусировать взгляд, а также шум в ушах. К другим субъективным симптомам относят дезориентацию и сонливость. Объективные признаки токсического влияния на ЦНС, как правило, имеют характер возбуждения и включают в себя дрожь, мышечные фасцикуляции и тремор, что изначально характерно для мышц лица и дистальных мышц конечностей. В конечном итоге все это может перерасти в генерализованные клонико-тонические судороги. При быстром внутривенном введении достаточно большой дозы местного анестетика начальные симптомы возбуждения быстро сменяются угнетением ЦНС. Судорожная активность стихает, уступая место угнетению и в конечном итоге остановке дыхания. У некоторых пациентов депрессия ЦНС развивается сразу, без предшествующей фазы возбуждения, особенно в случаях, когда применялись другие депрессанты ЦНС.

Возбуждение ЦНС, очевидно, является результатом блокады местными анестетиками ингибиторных путей коры головного мозга[102] или стимуляции выброса аминокислоты глутамата – нейротрансмиттера возбуждения. Блокада ингибиторных путей приводит к опосредованной гиперактивности возбуждающих нейронов, что в итоге проявляется возбуждением и судорогами. Дальнейшее увеличение дозы местного анестетика приводит к угнетению как тормозящих, так и возбуждающих путей и общей депрессии ЦНС.

В целом существует корреляция между мощностью местного анестетика и его токсическим влиянием на ЦНС.[103] Судороги, вызванные непреднамеренным внутривенным введением местного анестетика, могут быть устранены внутривенным введением небольшой дозы бензодиазепинов, (например мидазолама) или тиопентала.

Респираторный или метаболический ацидоз усиливает токсичное влияние местных анестетиков на ЦНС.[104]

Увеличение $PaCO_2$ приводит к увеличению церебрального кровотока и, таким образом, доставки местных анестетиков к ткани головного мозга. Более того, диффузия углекислого газа в нейроны снижает значение внутриклеточного pH, что усиливает трансформацию щелочной формы анестетика в катионную. Катионная форма плохо проникает через клеточную мембрану, что приводит к развитию феномена ионной ловушки и усиления токсического действия местных анестетиков на ЦНС.

Гиперкапния и ацидоз также снижают способность местных анестетиков связываться с белками плазмы.[105] Как следствие, увеличение $PaCO_2$ или снижение pH приведет к увеличению свободной фракции препарата, способной диффундировать в ткань головного мозга. С другой стороны, ацидоз приводит к увеличению катионной формы местного анестетика, что должно снизить скорость диффузии препарата через липидные мембраны.

Клиническое значение влияния гиперкапнии и ацидоза на токсичность заслуживает особого внимания. Судороги приводят к гиповентиляции и, как следствие, к комбинированному респираторному и метаболическому ацидозу, что еще больше усиливает токсичность местных анестетиков. В подобных ситуациях необходимо срочно приступить к вспомогательной вентиляции и гемодинамической поддержке, чтобы предотвратить или скорригировать дальнейшее развитие гиперкапнии и ацидоза и предотвратить или скорригировать развитие гипоксемии, которая тоже усиливает токсичность местных анестетиков. Суммируя вышесказанное, становится очевидным, что при выполнении больших проводниковых блокад необходимо всегда иметь под рукой оборудование для мониторинга, доступ к кислороду, оборудование для обеспечения проходимости дыхательных путей и оксигенотерапии, включая как минимум мешок AMBU, а также лекарственные средства для купирования судорог – мидазолам, лоразепам, диазепам или тиопентал.

Токсическое влияние на сердечно-сосудистую систему

Местные анестетики обладают прямым воздействием на миокард и периферические сосуды. Непрямое воздействие на гемодинамику возникает из-за блокады симпатической или парасимпатической эфферентной активности.

Прямое влияние на миокард

Основным электрофизиологическим эффектом местных анестетиков является уменьшение скорости деполяризации в клетках тканей с высокой проводимостью, а именно в волокнах Пуркинье и клетках желудочков.[106] Это снижение скорости деполяризации объясняется снижением числа доступных быстрых натриевых каналов клеточных мембран. Длительность потенциала действия и эффективного рефрактерного периода также уменьшается.

Электрофизиологические эффекты различных местных анестетиков качественно отличаются друг

от друга. Бупивакаин в большей степени, чем лидокаин, угнетает быструю фазу деполяризации (Vmax) в волокнах Пуркинье и желудочковой ткани. Более того, при экспериментах на сосочковых мышцах было показано, что восстановление после частотнозависимого блока происходит более медленно в присутствии бупивакаина, чем лидокаина. Это приводит к неполному восстановлению доступности Na^+-каналов между потенциалами действия, особенно при высокой частоте сердечных сокращений. Эта разница между эффектами лидокаина и бупивакаина может объяснить антиаритмический эффект лидокаина и проаритмические свойства бупивакаина.

Электрофизиологические исследования продемонстрировали, что высокая концентрация местного анестетика в крови увеличивает время проводимости в разных отделах сердца, что характеризуется удлинением интервала PR и комплекса QRS на электрокардиограмме (ЭКГ). Чрезвычайно высокие концентрации местных анестетиков угнетают спонтанную активность водителя ритма синусового узла, что приводит к развитию брадикардии и остановке сердца.

Все местные анестетики обладают отрицательным инотропным эффектом[107]; угнетение сократимости миокарда примерно пропорционально эффекту угнетения проводимости. Поэтому бупивакаин и тетракаин являются более мощными кардиодепрессантами, чем лидокаин.

Местные анестетики могут угнетать сократимость миокарда, влияя на вход кальция в клетку и выход кальция из саркоплазматического ретикулума[108], а также угнетая сарколеммные Ca^{2+} и Na^+-потоки.

Прямое влияние на периферические сосуды

Местные анестетики оказывают двухфазное влияние на гладкую мускулатуру периферических сосудов.[109] В опытах на *m. cremaster* у крыс было продемонстрировано, что низкие концентрации лидокаина и бупивакаина вызывают вазоконстрикцию, в то время как высокие концентрации приводят к вазодилатации, как в экспериментах с изолированной тканью, так и *in vivo*.

Единственным местным анестетиком, вызывающим вазоконстрикцию при любых концентрациях, является кокаин. Кокаин подавляет захват норадреналина премоторными нейронами и таким образом потенциирует нейрогенную вазоконстрикцию.

Сравнительная сердечно-сосудистая токсичность

Все местные анестетики, но особенно бупивакаин, могут привести к быстрому и глубокому угнетению функции сердечно-сосудистой системы (см. также Гл. 51-53 и 81). Кардиотоксические эффекты бупивакаина отличаются от таковых у лидокаина следующим образом:

1. Отношение дозы, вызывающей необратимую острую сердечно-сосудистую недостаточность, к дозе, оказывающей токсическое действие на ЦНС (судороги), (т.е. соотношение ССС/ЦНС) ниже у бупивакаина и этидокаина, чем у лидокаина.[110]
2. Желудочковые аритмии и фатальная фибрилляция желудочков наблюдаются гораздо чаще после быстрого внутривенного введения большой дозы бупивакаина, чем лидокаина.[111,112] Влияние местных анестетиков на ЦНС может также способствовать развитию аритмий (см. Гл. 61).[113]
3. Беременные более чувствительны к кардиотоксическим эффектам бупивакаина (см. также Гл. 69)[114]. В Соединенных Штатах 0,75% раствор бупивакаина запрещен к использованию в акушерской анестезиологии.
4. Сердечно-легочная реанимация затруднена при остановке сердца, вызванной бупивакаином, а ацидоз и гипоксия в еще большей степени увеличивают кардиотоксичность бупивакаина.[115]

Большое количество препаратов, применяющихся в реанимационных мероприятиях (атропин, адреналин, бретилиум, лидокаин, амринон и фенитоин), было использовано в экспериментальных работах и в клинической практике при лечении острой сердечно-сосудистой недостаточности, вызванной передозировкой бупивакаина. По нашему мнению, кроме признанного использования адреналина, вазопрессина и атропина, в соответствии с протоколом сердечно-легочной реанимации (СЛР),[116] и интралипида (см. ниже), в лечении остановки сердца, вызванной бупивакаином, нет места антиаритмическим препаратам и другим традиционным реанимационным лекарственным средствам. Использование лидокаина и амиодарона для купирования желудочковых аритмий, вызванных бупивакаином, *не* рекомендуется.

Сердечно-легочная реанимация после внутривенного введения большой дозы местного анестетика должна включать в себя следующие моменты:

1. Не существует лекарственных средств, улучшающих исход при остановке сердца или выраженной желудочковой тахикардии после введения бупивакаина (кроме рекомендаций по применению интралипида; см. ниже). Следует акцентировать свое внимание на базовых принципах сердечно-легочной реанимации, которые должны включать обеспечение проходимости дыхательных путей, оксигенацию и вентиляцию легких и, при необходимости массаж сердца.
2. Ввиду того, что реанимация при остановке сердечной деятельности, вызванной местными анестетиками, затруднена, решающее значение имеют меры, направленные на предотвращение внутривенного введения этих препаратов.
3. Отсутствие крови в шприце не всегда исключает внутрисосудистое расположение иглы или катетера. Дробное введение местных анестетиков должно быть правилом, соблюдающимся у всех пациентов, которым выполняются регионарные блокады. Изменения ЭКГ часто (но не всегда) являются предвестниками остановки кровообращения, поэтому внимательное наблюдение за изменениями ЭКГ (морфология комплекса QRS, частота, ритм, экстрасистолы) может позволить остановить инъекцию препарата до введения летальной дозы.
4. Данные экспериментальных исследований на животных[117] и растущее количество публикаций, описывающих клинические случаи,[118-120] позволяют рекомендовать всем клиникам, где применяется регионарная анестезия, иметь в наличии 20% раствор интралипида. При развитии у пациента выраженного угнетения сердечно-сосудистой системы после введения бупивакаина, ропивакаина или других местных анестетиков, параллельно с протоколом СЛР мы рекомендуем использование

интралипида, как было предложено Weinberg с соавт.[120] В начале без задержки вводится болюс 20% раствора интралипида в объеме 1,5 *мл/кг* массы тела (или примерно 100 *мл* для взрослого пациента) с последующей инфузией со скоростью 0,25 *мл/кг/мин* в течение 10 *мин*.

Левовращающие изомеры: ропивакаин и левобупивакаин

Коммерческая форма бупивакаина представляет собой рацемическую смесь правовращающего (*R*)- и левовращающего (*S*)-стереоизомеров. Попытки решить проблемы кардиотоксичности бупивакаина при его случайном внутривенном введении привели к созданию стереоизомеров (энантиомеров) с целью создания потенциально более безопасных местных анестетиков. Ропивакаин (наропин)[121] и лево-(*S*)-бупивакаин (кирокаин)[122] были разработаны с прицелом на стереоселективность. Ропивакаин – это чистый (*S*)-стереоизомер, отличающийся от левобупивакаина наличием пропильной группы на пиперидиновом кольце, а не бутильной (см. Табл. 30-1). Считалось, что эти изменения в структуре молекулы приведут к тому, что ропивакаин и левобупивакаин будут менее кардиотоксичны. Напротив, (*S*)-изомеры мепивакаина и бупивакаина метаболизируются в печени более медленно, чем соответствующие (*R*)-изомеры, что, в некоторых ситуациях может привести к аккумуляции этих веществ при продленной инфузии.[123]

Кардиотоксический эффект местных анестетиков имеет комплексный характер, включающий прямое действие на миокард, сосудистую ткань (как гладкую мускулатуру, так и и иннервацию сосудистой стенки), а также на центральную иннервацию сердца. Очень медленное восстановление блокированных Na^+-каналов после потенциала действия является отличительной особенностью бупивакаина, этот процесс происходит гораздо быстрее при использовании ропивакаина. Помимо этих электрофизиологических различий, в экспериментах на изолированной ткани сердца показано, что ропивакаин обладает гораздо менее выраженным отрицательным инотропным эффектом, чем бупивакаин.[124,125] Как электрические, так и механические различия токсического профиля могут объясняться селективной ингибицией бупивакаином Ca^{2+}-потоков.

Существуют ли данные, свидетельствующие о большей широте терапевтического индекса у ропивакаина в сравнении с бупивакаином, в частности, когда речь идет о кардиотоксичности? В клинических исследованиях, где проводилось сравнение мощности ропивакаина и бупивакаина при блокаде плечевого сплетения[126] и при эпидуральной блокаде[127], было продемонстрировано, что оба препарата обладают практически идентичным анестетическим профилем. В третьем исследовании, где изучалась эпидуральная поясничная блокада 0,5% раствором бупивакаина или 0,75% раствором ропивакаина, также не выявили значительной разницы в степени моторной и сенсорной блокады между этими препаратами[128]. В целом принято считать, что при регионарной анестезии ропивакаин обладает чуть меньшей (от 1:1,3 до 1:1,5) или такой же мощностью действия, как и бупивакаин. В некоторых лабораторных и клинических исследованиях было показано, что ропивакаин обладает чуть меньшей продолжительностью действия, чем бупивакаин. Другие исследования, как экспериментальные, так и клинические, продемонстрировали одинаковую продолжительность сенсорной и моторной блокады при использовании этих двух препаратов.

Обладают ли эквипотенциальные дозы местных анестетиков одинаковой токсичностью? Считается, что ропивакаин менее кардиотоксичен, чем бупивакаин. Исследования на животных показали, что бупивакаин в большей степени, чем ропивакаин, приводит к нарушениям проводимости сердца, остановке кровообращения или фибрилляции желудочков и что агрессивная сердечно-легочная реанимация после преднамеренного внутривенного введения ропивакаина животным гораздо чаще была успешной, чем после введения бупивакаина.[129]

Более высокая безопасность ропивакаина может быть связана с меньшей токсичностью чистого (*S*)-изомера и разницей между пропил- и бутил-*N*-пиперидиновыми структурами молекулы. В противовес бупивакаину профиль кардиотоксичности ропивакаина у беременных овец такой же, как и у не беременных.[130]

Эффекты левобупивакаина изучались в различных клинических условиях и при различных формах его использования.[131-133] Существует ряд публикаций, сравнивающих левобупивакаин с рацемическим бупивакаином и ропивакаином[132,133], однако выводы этих исследований, касающиеся относительной мощности этих препаратов, длительности блока, выраженности сенсорной и моторной блокады достаточно противоречивы. Клиницистам следует также обратить внимание, что весовой процент левобупивакаина рассчитывается в отношении его свободной базисной формы, в то время как для расчета весового процента большинства других местных анестетиков используется их гидрохлоридная соль[134].

Ацидоз и гипоксия

Как и в случае токсического влияния на ЦНС, на изолированной сердечной ткани было продемонстрировано, что гиперкапния, ацидоз и гипоксия потенцируют отрицательный хронотропный и инотропный эффекты лидокаина и бупивакаина, а комбинация гипоксии и ацидоза усиливает кардиодепрессивное действие бупивакаина.[135] Гипоксия и ацидоз также увеличивают частоту нарушений ритма сердца и смертность при внутривенном введении бупивакаина подопытным овцам. Гиперкапния, ацидоз и гипоксия у некоторых пациентов развиваются стремительно после появления судорог, вызванных случайным быстрым внутрисосудистым введением местных анестетиков.[136] Таким образом, депрессия сердечно-сосудистой системы после случайной внутривенной инъекции бупивакаина у некоторых пациентов в какой-то мере связана с эффектом судорог, приводящих к ацидозу и гипоксии, что усиливает кардиотоксичность бупивакаина.

Непрямые сердечно-сосудистые эффекты

Высокий спинальный или эпидуральный блок может привести к выраженной артериальной гипотензии. Разбор судебных исков от пациентов, переживших остановку сердца в периоперационном периоде, подтвердил ранние сообщения о случаях остановки сердца у относительно здоровых пациентов, которым выполнялась спинальная или эпидуральная анестезия.[137] Эти случаи были связаны с высоким уровнем блока, а также избыточно широким использованием седативных препаратов. Остановка кровообращения наступала после периода гипотонии и брадикардии; при этом нередко наблюдалась задержка в распознавании угрожающего состояния, несвоевременная респираторная поддержка (особенно у седатированных пациентов), задержка применения прямых адреномиметиков, таких как адреналин. В то время

как умеренная степень артериальной гипотензии обычно успешно купируется симпатомиметиками непрямого действия, такими как эфедрин или фенилэфрин, комбинация выраженной гипотонии и выраженной брадикардии в большинстве клинических ситуаций требует немедленного дробного введения адреналина, в дозировках от 0,1 до 1 *мкг/кг* массы тела или приблизительно в 20-200 раз меньших, чем те, которые включены в алгоритм СЛР.

Метгемоглобинемия

Уникальным системным побочным эффектом использования определенного местного анестетика является развитие метгемоглобинемии после применения больших доз прилокаина.[138] В целом для развития клинически значимого уровня метгемоглобинемии у взрослого пациента, необходимо введение около 600 *мг* прилокаина. Печеночный метаболизм прилокаина приводит к образованию *О*-толуидина, который окисляет гемоглобин до метгемоглобина. Выраженная метгемоглобинемия может купироваться внутривенным введением метиленовой синьки. Стандартная дозировка крема для поверхностной анестезии ЭМЛА (смесь лидокаина и прилокаина) у доношенных новорожденных приводит к образованию минимального количества метгемоглобина, т.е. ЭМЛА обладает статусом очень безопасного препарата для новорожденных. Риск метгемоглобинемии увеличивается у новорожденных с редкими расстройствами метаболизма или при сопутствующем использовании других лекарственных средств, снижающих восстановление метгемоглобина.

Аллергические реакции

У пациентов, получающих местные анестетики, может наблюдаться ряд побочных локальных и системных симптомов, однако проспективные исследования показывают, что среди этих побочных эффектов практически нет аллергических реакций.[139] Аминоэфиры, такие как прокаин, могут вызывать реакции аллергического типа значительно чаще, чем аминоамидные препараты, но даже в случае с аминоэфирными анестетиками большинство возникающих реакций не является истинно аллергическими. Аминоэфиры, в отличие от аминоамидов, являются производными *р*-аминобензойной кислоты, которая известна своими аллергенными свойствами. Некоторые растворы аминоамидных анестетиков содержат консервант – метилпарабен, химическая структура которого схожа со структурой *р*-аминобензойной кислоты, но большинство аминоамидов выпускается без содержания консервантов. В некоторых случаях аллергических реакций подозрение пало на возможную контаминацию ампул латексным антигеном, но это трудно подтвердить. В исключительно редких случаях у пациентов с доказанной аллергией на аминоэфирные и аминоамидные препараты, что исключает их использование для спинальной анестезии, меперидин может использоваться в качестве альтернативы.[140]

Локальная токсичность местных анестетиков

Все используемые в клинике аминоамидные и аминоэфирные местные анестетики способны оказывать прямое токсическое действие на нервную ткань при достижении ими достаточно высокой интраневральной концентрации. Но, как правило, в большинстве клинических ситуаций повреждений нервной ткани не происходит. Несмотря на то, что местные анестетики выпускаются и используются в концентрациях, значительно превышающих, те, что необходимы для достижения эффекта (их физиологический рабочий диапазон), в процессе инъекции наступает значительная дилюция препарата, что не приводит к патологическим последствиям. Но если подобной дилюции не происходит, это может привести к развитию длительного или постоянного неврологического дефицита. Так, например, введение 5% (200 *мМ*) вязкого раствора лидокаина через тонкий интратекальный катетер нередко приводило к развитию преходящих или длительных радикулопатий и даже синдрому конского хвоста.[141] Лабораторные исследования подтвердили, что нанесение подобных высококонцентрированных растворов местных анестетиков на обнаженные нервные волокна приводит к необратимой блокаде проводимости менее чем за 5 *мин*.[142] В ранних работах *in vivo* на нервах, лишенных оболочки, было показано, что неврологические и гистологические изменения развиваются после инфильтрации пространства вокруг нерва местными анестетиками в слабом (1-2%) разведении. Клиницистам следует помнить, что концентрации выпускаемых местных анестетиков нейротоксичны сами по себе и их дилюция в ткани после инъекции имеет существенное значение в плане безопасности. Недавно опубликованное рандомизированное исследование возродило интерес к продленной спинальной анестезии,[143] которая может быть методикой выбора с благоприятным соотношением риска и пользы у некоторых пациентов высокого риска.

В конце 1970-х – начале 1980-х гг. было опубликовано несколько сообщений о длительных моторных и сенсорных расстройствах после эпидурального или субарахноидального введения больших доз хлоропрокаина.[144] Результаты исследований на животных, где изучались потенциальные нейротоксические эффекты хлоропрокаина, были отчасти противоречивы.[145,146] Некоторые исследователи полагали, что комбинация низкого pH, наличия в растворе бисульфита натрия и непреднамеренного интратекального введения является причиной развития нейротоксических реакций после использования больших объемов раствора хлоропрокаина. В других исследованиях оспаривалось это заявление и указывалось на то, что хлоропрокаин в высоких концентрациях, сам по себе обладает нейротоксическими свойствами, этих концентраций не достичь при правильном выполнении эпидурального блока, но это возможно при непреднамеренном интратекальном введении. В настоящее время выпускаемые растворы хлоропрокаина не содержат бисульфит натрия. Изначально он был заменен на этилен гликоль-бис-(β-аминоэтиловый эфир)-*N*,*N*-тетрауксусную кислоту (ЭГТК) – консервант и хелатор с высоким сродством к кальцию, приводивший иногда к развитию локального мышечного спазма после эпидурального введения. В последнее время раствор хлоропрокаина выпускается полностью без консервантов. Хлоропрокаин является уникальным препаратом в тех ситуациях, когда требуется быстрое выведение препарата из плазмы для предотвращения избыточной системной аккумуляции препарата. Хлоропрокаин может применяться для эпидуральной инфузии у новорожденных и младенцев, когда лидокаин и бупивакаин в силу узости терапевтического индекса[99] не показаны, а в

последнее время он приобрел популярность как препарат для кратковременной спинальной анестезии.

Одномоментная спинальная анестезия с использованием рекомендуемых доз различных местных анестетиков может вызвать незначительные преходящие неврологические симптомы (боль в спине, парестезии, корешковые боли или гипостезию).[147] Некоторые исследования и систематические обзоры продемонстрировали, что лидокаин и мепивакаин в клинических концентрациях, вызывают неврологические симптомы чаще, чем бупивакаин и прилокаин.[148] Риск развития транзиторных неврологических нарушений после спинальной анестезии не изменился после перехода с 5% растворов лидокаина на 1-2% растворы. Различия в дизайне исследований, методиках опроса и критериях включения пациентов, очевидно, объясняют различную частоту корешковой симптоматики в тех или иных исследованиях. Тем не менее, не смотря на различия в дизайне исследований, по данным мета-анализа общий относительный риск транзиторной неврологической симптоматики после спинальной анестезии лидокаином в 6,7 раза выше, чем аналогичный показатель после анестезии бупивакаином и в 5,5 раза выше, чем после анестезии прилокаином.[148] Добавление вазоконстриктора к раствору местного анестетика может также увеличить степень риска.[149] Считается, что степень нейротоксичности не связана со способностью блокировать проводимость, потому что тетродотоксин, мощный блокатор натриевых каналов, вызывает выраженную блокаду проводимости без гистологических или функциональных признаков повреждения нерва.[150]

Положение пациента во время операции также является фактором риска. Положение в литотомической позиции увеличивает риск развития неврологических симптомов как после спинальной, так и после эпидуральной анестезии. В настоящее время неизвестно, почему комбинация этих двух факторов увеличивает риск появления неврологических расстройств; компрессия или натяжение нервов или же снижение перфузионного давления в *vasa nervorum,* возможно, усиливает токсичность местных анестетиков. Литотомическая позиция может привести к неврологическим осложнениям и развитию компартмент-синдрома нижних конечностей, особенно при длительных хирургических вмешательствах и использовании положения Тренделенбурга.[151]

Изменения ткани скелетных мышц наблюдались после внутримышечного введения лидокаина, мепивакаина, прилокаина, бупивакаина и этидокаина. В целом, более мощные препараты длительного действия, такие как бупивакаин и этидокаин, приводят к бóльшим изменениям в скелетных мышцах, чем менее мощные и короткодействующие лидокаин и прилокаин. Этот процесс обратим, и регенерация мышечной ткани полностью завершается в течение 2 недель после внутримышечной инъекции местных анестетиков. Миотоксичные эффекты местных анестетиков могут включать в себя воздействие на митохондрии.[152]

Продленные инфузии местных анестетиков и разработка местных анестетиков длительного действия

Местные анестетики все чаще и чаще применяются в виде продленных инфузий как на протяжении нескольких дней после хирургических вмешательств, так и на протяжении недель и месяцев при лечении хронической боли онкологического и неонкологического генеза (см. Гл. 58 и 87). При продленных инфузиях риск системной аккумуляции препарата и развития токсических эффектов может потенциально возрастать. В клиническом исследовании непрерывное введение бупивакаина со скоростью до 30 *мг/ч* в течение 2-х недель не привело к появлению явных симптомов токсического влияния на ЦНС или сердечно-сосудистую систему, несмотря на то, что у некоторых пациентов концентрация бупивакаина в плазме находилась в диапазоне между 2 и 5 *мкг/мл*.[153]

В настоящее время исследуется несколько методик для достижения длительных блокад нервов. Липосомальная инкапсуляция может увеличить продолжительность блокады в зависисимости от дозировки и физических свойств липосом (поверхностный заряд, размер, ламеллярная структура).[154-156] Молекулы местных анестетиков могут быть внедрены в биоразлагаемые полимерные микросферы для замедленного высвобождения.[157] Подобные соединения вызывают продленную нейрональную блокаду как у экспериментальных животных, так и у добровольцев[158]; длительность действия в зависимости от дозы, места введения и объекта составляла от 2 до 8 дней. Ввиду нейротоксичности, присущей всем аминоамидным и аминоэфирным местным анестетикам, существует неизбежный риск развития нейротоксичных эффектов при использовании любой из вышеописанных методик для контролированного высвобождения обоих видов местных анестетиков в близи крупных нервных стволов. Таким образом, эти соединения приобретают наиболее благоприятное соотношения риска и пользы при их использовании в «незащищенных» областях, как, например, при блокаде межреберных нервов, где длительное отсутствие чувствительности можно рассматривать, скорее как преимущество, нежели как осложнение блокады. Подобный риск также имеет минимальное клиническое значение при инфильтрационной анестезии.

Пролонгированной местной анестезии можно также добиться при использовании токсинов, связывающихся с 1-м участком натриевого канала, в комбинации с местными анестетиками или адренергическими препаратами.[159] Есть предварительные данные о нескольких случаях применения другого вида токсинов 1-го участка на добровольцах.[160] Комбинирование токсинов 1-го участка с местными анестетиками или адренергиками приводит к увеличению длительности блокады и терапевтического индекса.[159] К привлекательным свойствам токсинов 1-го участка относятся невысокая степень локальной тканевой токсичности по отношению как к нервной,[150] так и к мышечной ткани[161] и минимальное воздействие на натриевые каналы сердца.

К другой группе лекарственных препаратов, обладающих свойствами местных анестетиков, относятся трициклические антидепрессанты[162], но присущая им нейротоксичность ограничивает возможность их клинического применения.

Остается определить – получат ли длительно действующие местные анестетики широкое применение в клинической практике? Если будет доказана их безопасность и эффективность, они потенциально могут стать полезными для межреберной блокады и инфильтрации раны после торакальных и абдоминальных операций, когда сохранение защитной чувствительности гораздо менее важно, чем после операций на конечностях. Если будут разработаны препараты, эффект

которых может длиться неделями или дольше, они могут найти свое применение в лечении хронической и онкологической боли.

Биологические механизмы отсутствия эффекта местных анестетиков: воспаление, гипералгезия, тахифилаксия и генетическая вариабельность

Неудачи тех или иных видов регионарной анестезии обычно объясняют техническими ошибками при выполнении блока, недостаточным объемом или концентрацией введенного препарата или неправильным выбором методики. Однако существует ряд клинических ситуаций, при которых основой неудач (даже при безупречной технике блока и правильном выборе препарата) являются определенные биологические процессы. Например, в стоматологической практике при абсцедировании в ротовой полости или выраженном пульпите неэффективность стандартной дозы местных анестетиков может достигать 70%. Неэффективность местных анестетиков в зоне воспаления объясняется комбинацией фармакокинетических и фармакодинамических факторов. К фармакокинетическим факторам относятся (1) увеличение кровотока в зоне воспаления, что приводит к ускоренному удалению препарата из зоны периневральной инъекции; (2) локальный тканевой ацидоз, при котором значительная доля молекул препарата находится в гидрохлоридной форме, которая плохо диффундирует через биологические мембраны, и (3) отек тканей, увеличивающий диффузионное расстояние до нерва. Фармакодинамические факторы включают в себя влияние воспаления на периферическую сенситизацию нервов и центральную сентитизацию.[163,164] Стоит отметить, что в случаях инфицирования десневых карманов нижней челюсти блокада нижнего альвеолярного нерва обычно выполняется проксимально, на удалении от инфицированной области, тем не менее она тоже часто оказывается неэффективной.

Местные анестетики и регионарная анестезия в целом могут подавлять компоненты воспалительного ответа за счет комплексного воздействия локальных, спинальных и системных механизмов.[165,166]

Снижение эффективности местных анестетиков при их инфузионном введении может объясняться рядом причин, не связанных с развитием толерантности как таковой, а именно дислокацией катетера, изменениями в дерматомном распределении анестетика или изменениями интенсивности ноцицептивной стимуляции. У акушерских пациенток, получавших болюсное введение анестетика в эпидуральное пространство, возобновление болевых ощущений до момента введения последующего болюса приводило к снижению эффективности и продолжительности блокады, в то время как введение следующего болюса до появления рецидива боли предотвращало быстрое формирование толерантности или тахифилаксии.[167] У пациентов, получавших в послеоперационном периоде эпидуральную инфузию бупивакаина на грудном уровне, параллельное системное введение опиоидов предотвращало снижение сегментарного уровня блока.[168] Исследования на крысах позволяют предположить участие как фармакокинетических, так и фармакодинамических механизмов. У крыс появление тахифилаксии было связано с развитием гиперальгезии, и препараты, подавляющие развитие гиперальгезии (антагонисты N-метил-D-аспартат рецепторов и ингибиторы синтазы оксида азота)[169], также предотвращали развитие тахифилаксии.[170] Напротив, повторные инъекции лидокаина в область седалищного нерва приводили к снижению интраневральной концентрации лидокаина и уменьшению продолжительности блокады.[171]

Некоторые пациенты сообщают, что «местные анестетики на них не действуют». Подобные заявления, скорее всего, относятся к техническим проблемам при выполнении блокад в прошлом или к другим факторам, связанным как с пациентом, так и с процедурой. Тем не менее, в некоторых ситуациях отсутствие адекватного эффекта может быть обусловлено генетической вариабельностью восприимчивости к местным анестетикам. Например, у подгруппы пациентов с заболеванием соединительной ткани – синдромом Элерса–Данлоса – наблюдается снижение эффекта местных анестетиков при поверхностной анестезии.[172]

Литература

1. Sanchez V, Arthur GR, Strichartz GR: Fundamental properties of local anesthetics. I. The dependence of lidocaine's ionization and octanol:buffer partitioning on solvent and temperature. Anesth Analg 66:159-165, 1987.
2. Zhang J, Hadlock T, Gent A, Strichartz GR: Tetracaine-membrane interactions: Effects of lipid composition and phase on drug partitioning, location, and ionization. Biophys J 92:3988-4001, 2007.
3. Gissen AJ, Covino BG, Gregus J: Differential sensitivities of mammalian nerve fibers to local anesthetic agents. Anesthesiology 53:467-474, 1980.
4. Courtney KR: Structure-activity relations for frequency-dependent sodium channel block in nerve by local anesthetics. J Pharmacol Exp Ther 213:114-119, 1980.
5. Courtney K, Strichartz G: Structural elements which determine local anesthetic activity. *In* Schwartz GR (ed): Handbook of Experimental Pharmacology: Local Anesthetics, vol 81. Berlin, Springer–Verlag, 1987, pp 53-89.
6. Schreier S, Frezzatti WA Jr, Araujo PS, et al: Effect of lipid membranes on the apparent pK of the
sia for neonatal circumcision: A randomized controlled trial of EMLA cream versus dorsal penile nerve block. Pediatrics 101:E5, 1998.
70. Browne J, Awad I, Plant R, et al: Topical amethocaine (Ametop) is superior to EMLA for intravenous cannulation. Eutectic mixture of local anesthetics. Can J Anaesth 46:1014-1048, 1999.
71. Eichenfield LF, Funk A, Fallon–Friedlander S, Cunningham BB: A clinical study to evaluate the efficacy of ELA–Max (4% liposomal lidocaine) as compared with eutectic mixture of local anesthetics cream for pain reduction of venipuncture in children. Pediatrics 109:1093-1099, 2002.
72. Galinkin JL, Rose JB, Harris, K, Watcha MF: Lidocaine iontophoresis versus eutectic mixture of local anesthetics (EMLA) for IV placement in children. Anesth Analg 94:1484-1488, 2002.
73. Sethna NF, Verghese ST, Hannallah RS, et al: A randomized controlled trial to evaluate S-Caine Patch for reducing pain associated with vascular access in children. Anesthesiology 102:403-408, 2005.
74. Bonadio WA, Wagner V: TAC (tetracaine, adrenaline, cocaine) for the repair of minor dermal lacerations. Pediatr Emerg Care 4:82, 1988.
75. Smith GA, Strausbaugh SD, Harbeck–Weber C, et al: New non-cocaine-containing topical anesthetics compared with tetracaine-adrenaline-cocaine during repair of lacerations. Pediatrics 100:825-830, 1997.
76. Nordström H, Stånge K: Plasma lidocaine levels and risks after liposuction with tumescent anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 49:1487-1490, 2005.
77. Houseman TS, Lawrence N, Mellen BG, et al: The safety of liposuction: Results of a national survey. Dermatol Surg 28:971-978, 2002.
78. Grazer FM, de Jong RH: Fatal outcomes from liposuction: Census survey of cosmetic surgeons. Plast Reconstr Surg 105:436-466, 2000.
79. Tremont–Lukats IW, Challapalli V, McNicol ED, et al: Systemic administration of local anesthetics to relieve neuropathic pain: A systematic review and meta-analysis. Anesth Analg 101:1738-1749, 2005.
80. Araujo MC, Sinnott CJ, Strichartz GR: Multiple phases of relief from experimental mechanical

local anesthetic tetracaine. Spin label and titration studies. Biochim Biophys Acta 769:231-237, 1984.

7. Ritchie JM, Rogart RB: Density of sodium channels in mammalian myelinated nerve fibers and nature of the axonal membrane under the myelin sheath. Proc Natl Acad Sci U S A 74:211-215, 1977.
8. Hodgkin A: The Conduction of the Nervous Impulse. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1964.
9. Catterall W: From ionic currents to molecular mechanisms. The structure and function of voltage-gated sodium channels. Neuron 26:13-25, 2000.
10. Condouris GA, Goebel RH, Brady T: Computer simulation of local anesthetic effects using a mathematical model of myelinated nerve. J Pharmacol Exp Ther 196:737-745, 1976.
11. Ritchie JM, Ritchie B, Greengard P: The effect of the nerve sheath on the action of local anesthetics. J Pharmacol Exp Ther 150:160, 1965.
12. Hille B: The pH-dependent rate of action of local anesthetics on the node of Ranvier. J Gen Physiol 69:475-496, 1977.
13. Narahashi T, Frazier T, Yamada M: The site of action and active form of local anesthetics. I. Theory and pH experiments with tertiary compounds. J Pharmacol Exp Ther 171:32-44, 1970.
14. Strichartz GR: The inhibition of sodium currents in myelinated nerve by quaternary derivatives of lidocaine. J Gen Physiol 62:37-57, 1973.
15. Courtney KR, Kendig JJ, Cohen EN: Frequency-dependent conduction block: The role of nerve impulse pattern in local anesthetic potency. Anesthesiology 48:111-117, 1978.
16. Chernoff D: Kinetics of Anesthetic Binding to Sodium Channels: Role of p*K*a. Boston, Massachusetts Institute of Technology, 1988.
17. Hille B: Local anesthetics: Hydrophilic and hydrophobic pathways for the drug-receptor reaction. J Gen Physiol 69:497-515, 1977.
18. Gokin AP, Philip B, Strichartz GR: Preferential block of small myelinated sensory and motor fibers by lidocaine: In vivo electrophysiology in the rat sciatic nerve. Anesthesiology 95:1441-1454, 2001.
19. Ekberg J, Jayamanne A, Vaughan CW, et al: μO-conotoxin MrVIB selectively blocks Nav1.8 sensory neuron specific sodium channels and chronic pain behavior without motor deficits. Proc Natl Acad Sci U S A 103:17030-17035, 2006.
20. Chevrier P, Vijajaragavan K, Chahine M: Differential modulation of Nav 1.7 and Nav 1.8 peripheral nerve sodium channels by the local anesthetic lidocaine. Br J Pharmacol 142:576-584, 2004.
21. Fertleman C, Maker M, Parker K, et al: SCN9A mutation in paroxysmal extreme pain disorder: Allelic variants underlie distinct channel defects and phenotypes. Neuron 52:767-774, 2006.
22. Sheets PL, Jackson JO, Waxman SG, et al: A Na 1.7 channel mutation associated with hereditary erythromelalgia contributes to neuronal hyperexcitability and displays reduced lidocaine sensitivity. J Physiol 581:1019-1031, 2007.
23. Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, et al: An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. Nature 444:894-898, 2006.
24. Persaud N, Strichartz G: Micromolar lidocaine selectively blocks propagating ectopic impulses at a distance from their site of origin. Pain 99:333-340, 2002.
25. Pindel EV, Kedishvili NY, Abraham TL, et al: Purification and cloning of a broad substrate specificity human liver carboxylesterase that catalyzes the hydrolysis of cocaine and heroin. J Biol Chem 272:14769-14775, 1997.
26. Scott DB, McClure JH, Giasi RM, et al: Effects of concentration of local anaesthetic drugs in extradural block. Br J Anaesth 52:1033-1037, 1980.
27. Galindo A, Benavides O, De Munos SO, et al: Comparison of anesthetic solutions used in lumbar and caudal peridural anesthesia. Anesth Analg 57:175-179, 1978.
28. Klein SM, Greengrass RA, Steele SM, et al: A comparison of 0.5% bupivacaine, 0.5% ropivacaine, and 0.75% ropivacaine for interscalene brachial plexus block. Anesth Analg 87:1316-1319, 1998.
29. Johns RA, DiFazio CA, Longnecker DE: Lidocaine constricts or dilates rat arterioles in a dose-dependent manner. Anesthesiology 62:141-144, 1985.
30. Fink BR, Cairns AM: Differential slowing and block of conduction by lidocaine in individual afferent myelinated and unmyelinated axons. Anesthesiology 60:111-120, 1984.
31. Fink BR, Cairns AM: Lack of size-related differential sensitivity to equilibrium conduction block among mammalian myelinated axons exposed to lidocaine. Anesth Analg 66:948-953, 1987.
32. Fink BR: 1992 Labat Lecture. Toward the mathematization of spinal anesthesia. Reg Anesth 17:263-273, 1992.
33. Raymond SA, Steffensen SC, Gugino LD, Strichartz GR: The role of length of nerve exposed to local anesthetics in impulse blocking action. Anesth Analg 68:563-570, 1989.
34. Drachman D, Strichartz G: Potassium channel blockers potentiate impulse inhibition by local anesthetics. Anesthesiology 75:1051-1061, 1991.
35. Hogan QH, Abram SE: Neural blockade for diagnosis and prognosis. A review. Anesthesiology 86:216-241, 1997.
36. Littlewood DG, Scott DB, Wilson J, Covino B: Comparative anaesthetic properties of various local anaesthetic agents in extradural block for labour. Br J Anaesth 49:75-79 , 1979.
37. Erdemir HA, Soper LE, Sweet RB: Studies of factors affecting peridural anesthesia. Anesth Analg 44:400-404, 1965.
38. Casati A, Baciarello M, Di Cianni S, et al: Effects of ultrasound guidance on the minimum effective anaesthetic volume required to block the femoral nerve. Br J Anaesth 98:823-827, 2007.
39. Pace NL, Stylianou MP: Advances in and limitations of up-and-down methodology: A précis of clinical use, study design, and dose estimation in anesthesia research. Anesthesiology 107:144-152, 2007.
40. Fisher DM: What if half of your patients moved (or remembered or did something else bad) at incision? Anesthesiology 107:1-2, 2007.
41. Moore DC, Batra MS: The components of an effective test dose prior to epidural block. Anesthesiology 55:693-696, 1981.
42. Tobias J: Caudal epidural block: A review of test dosing and recognition of systemic injection in children. Anesth Analg 93:1156-1161, 2001.
43. Braid D, Scott D: The systemic absorption of local analgesic drugs. Br J Exp Anaesth 37:396, 1965.
44. Eisenach JC, Grice SC, Dewan DM: Epinephrine enhances analgesia produced by epidural bupivacaine during labor. Anesth Analg 66:447-451, 1987.
45. Eisenach JC, Lysak SZ, Viscomi CM: Epidural clonidine analgesia following surgery: Phase I. Anesthesiology 71:640-646, 1989.
46. Wong K, Strichartz GR, Raymond SA: On the mechanisms of potentiation of local anesthetics by bicarbonate buffer: Drug structure-activity studies on isolated peripheral nerve. Anesth Analg 76:131-143, 1993.
47. DiFazio CA, Carron H, Grosslight KR, et al: Comparison of pH-adjusted lidocaine solutions for epidural anesthesia. Anesth Analg 65:760-764, 1986.
48. Bedder MD, Kozody R, Craig DB: Comparison of bupivacaine and alkalinized bupivacaine in brachial plexus anesthesia. Anesth Analg 67:48-52, 1988.
49. Cohen SE, Thurlow A: Comparison of a chloroprocaine-bupivacaine mixture with chloroprocaine and bupivacaine used individually for obstetric epidural analgesia. Anesthesiology 51:288-292, 1979.
50. Badgwell JM, Heavner JE, Kyttä J, Rosenberg PH: Cardiovascular and central nervous system effects of co-administered lidocaine and bupivacaine in piglets. Reg Anesth 16:89-94, 1991.
51. Popitz–Bergez FA, Leeson S, Thalhammer JG, Strichartz GR: Intraneural lidocaine uptake compared with analgesic differences between pregnant and nonpregnant rats. Reg Anesth 22:363-371, 1997.
52. Fagraeus L, Urban BJ, Bromage PR: Spread of epidural analgesia in early pregnancy. Anesthesiology 58:184-187, 1983.
53. McKay W, Morris R, Mushlin P: Sodium bicarbonate attenuates pain on skin infiltration with lidocaine, with or without epinephrine. Anesth Analg 66:572-574, 1987.
54. Harris WH, Slater EM, Bell HM: Regional anesthesia by the intravenous route. JAMA 194:1273-1276, 1965.
55. Hoffmann AC, van Gessel E, Gamulin Z, et al: Quantitative evaluation of tourniquet leak during i.v. regional anaesthesia of the upper and lower limbs in human volunteers. Br J Anaesth 75:269-273, 1995.
56. Albright GA: Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. Anesthesiology 51:285-287, 1979.
57. Liu S, Carpenter RL, Chiu AA, et al: Epinephrine prolongs duration of subcutaneous infiltration of local anesthesia in a dose-related manner. Correlation with magnitude of vasoconstriction. Reg Anesth 20:378-384, 1995.
58. Reiestad F, Strömskag KE: Interpleural catheter in management of post-operative pain: A preliminary report. Reg Anesth 11:88-91, 1986.
59. Rosenberg PH, Scheinin BM, Lepantalo MJ, Lindfors O: Continuous intrapleural infusion of bupivacaine for analgesia after thoracotomy. Anesthesiology 67:811-813, 1987.
60. Liu S, Richman J, Thirlby R, Wu C: Efficacy of continuous wound catheters delivering local anesthetic for postoperative analgesia: A quantitative and qualitative systematic review of randomized controlled trials. J Am Coll Surg 203:914-932, 2006.
61. Marret E, Bazelly B, Taylor G, et al: Paravertebral block with ropivacaine 0.5% versus systemic analgesia for pain relief after thoracotomy. Ann Thorac Surg 79:2109-2113, 2005.
62. Dalens B, Vanneuville G, Tanguy A: Comparison of the fascia iliaca compartment block with the 3-in-1 block in children [erratum appears in Anesth Analg 1990 Apr;70(4):474]. Anesth Analg 69:705-713, 1989.
63. Cohen SE, Yeh JY, Riley RT, et al: Walking with labor epidural analgesia: The impact of bupivacaine concentration and a lidocaine-epinephrine test dose. Anesthesiology 92:387, 2000.
64. Brull SJ, Greene NM: Time-courses of zones of differential sensory blockade during spinal anesthesia with hyperbaric tetracaine or bupivacaine. Anesth Analg 69:342-347, 1989.
65. Chambers WA, Littlewood DG, Logan MR, Scott DB: Effect of added epinephrine on spinal anesthesia with lidocaine. Anesth Analg 60:417-420, 1981.
66. Chambers WA, Littlewood DG, Scott DB: Spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine: Effect of added vasoconstrictors. Anesth Analg 61:49-52, 1982.
67. Hallen B, Uppfeldt A: Does lidocaine-prilocaine cream permit pain free insertion of catheters in children? Anesthesiology 57:340-342, 1982.
68. Ohlsen L, Englesson S, Evers H: An anaesthetic lidocaine/prilocaine cream (EMLA) for epicutaneous application tested for cutting split skin grafts. Scand J Plast Reconstr Surg 19:201-209, 1985.
69. Butler-O'Hara M, LeMoine C, Guillet R: Analge-

allodynia by systemic lidocaine: Responses to early and late infusions. Pain 103:21-29, 2003.
81. Tucker GT: Pharmacokinetics of local anesthetics. Br J Anaesth 58:717-731, 2007.
82. Rosenberg PH, Veering BT, Urmey WF: Maximum recommended doses of local anesthetics: A multifactorial concept. Reg Anesth Pain Med 29:564-575, 2004.
83. Wildsmith JA, Tucker GT, Cooper S, et al: Plasma concentrations of local anaesthetics after interscalene brachial plexus block. Br J Anaesth 49:461-466, 1977.
84. McCann ME, Sethna NF, Mazoit J-X, et al: The pharmacokinetics of epidural ropivacaine in infants and young children. Anesth Analg 93:893-897, 2001.
85. Tucker GT, Mather LE: Pharmacology of local anaesthetic agents. Pharmacokinetics of local anaesthetic agents. Br J Anaesth 47:213-224, 1975.
86. Lofstrom JB: Tissue distribution of local anesthetics with special reference to the lung. Int Anesthesiol Clin 16:53-71, 1978.
87. Kuhnert BR, Kuhnert RM, Philipson EH, et al: The half-life of 2-chloroprocaine. Anesth Analg 65:273-278, 1986.
88. Kuhnert BR, Kuhnert PM, Prochaska AL, Gross TL: Plasma levels of 2-chloroprocaine in obstetric patients and their neonates after epidural anesthesia. Anesthesiology 53:21-25, 1980.
89. Arthur GR, Scott DHT, Boyes RN, Scott DB: Pharmacokinetic and clinical pharmacological studies with mepivacaine and prilocaine. Br J Anaesth 51:481-485, 1979.
90. Scott DB, Jebson PJR, Boyes RN: Pharmacokinetic study of the local anaesthetics bupivacaine (Marcaine) and etidocaine (Duranest) in man. Br J Anaesth 45:1010-1012, 1973.
91. Katz JA, Bridenbaugh PO, Knarr DC: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of epidural ropivacaine in humans. Anesth Analg 70:16-21, 1990.
92. Nation RL, Triggs EJ, Selig M: Lignocaine kinetics in cardiac patients and aged subjects. Br J Clinl Pharmacol 4:439-448, 1977.
93. Mazoit J, Denson D, Samii K: Pharmacokinetics of bupivacaine following caudal anesthesia in infants. Anesthesiology 68:387-391, 1988.
94. Yaster M, Aronoff D, Kornhauser DM, et al: The pharmacokinetics of lidocaine during caudal anesthesia in children. Anesthesiology 63:A465, 1985.
95. Bösenberg AT, Thomas J, Cronje L, et al: Pharmacokinetics and efficacy of ropivacaine for continuous epidural infusion in neonates and infants. Pediatr Anesth 15:739-749, 2005.
96. Agarwal R, Gutlove DP, Lockhart CH: Seizures occurring in pediatric patients receiving continuous infusion of bupivacaine. Anesth Analg 75:284-286, 1992.
97. Berde CB: Convulsions associated with pediatric regional anesthesia. Anesth Analg 75:164-166, 1992.
98. Larsson BA, Lonnqvist PA, Olsson GL: Plasma concentrations of bupivacaine in neonates after continuous epidural infusion. Anesth Analg 84: 501-505, 1997.
99. Henderson K, Sethna NF, Berde CB: Continuous caudal anesthesia for inguinal hernia repair in former preterm infants. J Clin Anesth 5:129-133, 1993.
100. Stenson RE, Constantino RT, Harrison DC: Interrelationships of hepatic blood flow, cardiac output, and blood levels of lidocaine in man. Circulation 43:205-211, 1971.
101. Thomson PD, Melmon KL, Richardson JA, et al: Lidocaine pharmacokinetics in advanced heart failure, liver disease, and renal failure in humans. Ann Intern Med 78:499-508, 1973.
102. Wagman IH, De Jong RH, Prince DA: Effects of lidocaine on the central nervous system. Anesthesiology 28:155-172, 1967.
103. Scott DB: Evaluation of clinical tolerance of local anaesthetic agents. Br J Anaesth 47:328-331, 1975.
104. Englesson S: The influence of acid-base changes on central nervous system toxicity of local anaesthetic agents. I. An experimental study in cats. Acta Anaesthesiol Scand 18:79-87, 1974.
105. Burney RG, DiFazio CA, Foster JA: Effects of pH on protein binding of lidocaine. Anesth Analg 57:478-480, 1978.
106. Clarkson CW, Hondeghem LM: Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: Fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. Anesthesiology 62:396-405, 1985.
107. Block A, Covino B: Effect of local anesthetic agents on cardiac conduction and contractility. Reg Anesth 6:55, 1982.
108. Chamberlain BK, Volpe P, Fleischer S: Inhibition of calcium-induced calcium release from purified cardiac sarcoplasmic reticulum vesicles. J Biol Chem 259:7547-5753, 1984.
109. Johns RA, Difazio CA, Longnecker DE: Lidocaine constricts or dilates rat arterioles in a dose dependent manner. Anesthesiology 62:141-144, 1985.
110. de Jong RH, Ronfeld RA, DeRosa RA: Cardiovascular effects of convulsant and supraconvulsant doses of amide local anesthetics. Anesth Analg 61:3-9, 1982.
111. Kotelko DM, Shnider SM, Dailey PA, et al: Bupivacaine-induced cardiac arrhythmias in sheep. Anesthesiology 60:10-18, 1984.
112. Kasten G: High serum bupivacaine concentrations produce rhythm disturbances similar to torsades de pointes in anesthetized dogs. Reg Anesth 11:20, 1986.
113. Heavner JE: Cardiac dysrhythmias induced by infusion of local anesthetics into the lateral cerebral ventricle of cats. Anesth Analg 65:133-138, 1986.
114. Morishima HO, Pedersen H, Finster M, et al: Bupivacaine toxicity in pregnant and nonpregnant ewes. Anesthesiology 63:134-139, 1985.
115. Rosen MA, Thigpen JW, Shnider SM, et al: Bupivacaine-induced cardiotoxicity in hypoxic and acidotic sheep. Anesth Analg 64:1089-1096, 1985.
116. American Heart Association Consensus Group: Part 6: Advanced Cardiovascular Life Support. Circulation 102:I-86, 2000.
117. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, et al: Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. Anesthesiology 88:1071-1075, 1998.
118. Litz RJ, Popp M, Stehr SN, Koch T: Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. Anaesthesia 61:800-801, 2006.
119. Rosenblatt MA, Abel M, Fischer G, et al: Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. Anesthesiology 105:217-218, 2006.
120. Weinberg G: Lipid rescue resuscitation from local anaesthetic cardiotoxicity. Toxicological Reviews 25:139-145, 2006.
121. Moller R, Covino BG: Cardiac electrophysiologic properties of bupivacaine and lidocaine compared with those of ropivacaine, a new amide local anesthetic. Anesthesiology 72:322-329, 1990.
122. Rutten AJ, Mather LE, McLean CF: Cardiovascular effects and regional clearances of i.v. bupivacaine in sheep: Enantiomeric analysis. Br J Anaesth 67:247-256, 1991.
123. Mather LE: Disposition of mepivacaine and bupivacaine enantiomers in sheep. Br J Anaesth 67:239-246, 1991.
124. Pitkanen M, Feldman HS, Arthur GR, Covino BG: Chronotropic and inotropic effects of ropivacaine, bupivacaine, and lidocaine in the spontaneously beating and electrically paced isolated, perfused rabbit heart. Reg Anesth 17:183-192, 1992.
125. Moller R, Covino BG: Cardiac electrophysiologic properties of bupivacaine and lidocaine compared with those of ropivacaine, a new amide local anesthetic. Anesthesiology 72:322-329, 1990.
126. Hickey R, Hoffman J, Ramamurthy S: A comparison of ropivacaine 0.5% and bupivacaine 0.5% for brachial plexus block. Anesthesiology 74:639-642, 1991.
127. Brown DL, Carpenter RL, Thompson GE: Comparison of 0.5% ropivacaine and 0.5% bupivacaine for epidural anesthesia in patients undergoing lower-extremity surgery. Anesthesiology 72:633-636, 1990.
128. Katz JA, Knarr D, Bridenbaugh PO: A double-blind comparison of 0.5% bupivacaine and 0.75% ropivacaine administered epidurally in humans. Reg Anesth 15:250-252, 1990.
129. Feldman HS, Arthur GR, Pitkanen M, et al: Treatment of acute systemic toxicity after the rapid intravenous injection of ropivacaine and bupivacaine in the conscious dog. Anesth Analg 73:373-384, 1991.
130. Santos AC, Pedersen H, Harmon TW, et al: Does pregnancy alter the systemic toxicity of local anesthetics? Anesthesiology 70:991-995, 1989.
131. Lerman J, Nolan J, Eyres R, et al: Efficacy, safety, and pharmacokinetics of levobupivacaine with and without fentanyl after continuous epidural infusion in children: A multicenter trial. Anesthesiology 99:1166-1174, 2003.
132. Camorcia M, Capogna G, Columb MO: Minimum local analgesic doses of ropivacaine, levobupivacaine, and bupivacaine for intrathecal labor analgesia. Anesthesiology 102:646-650, 2005.
133. Benhamou D, Ghosh C, Mercier FJ: A randomized sequential allocation study to determine the minimum effective analgesic concentration of levobupivacaine and ropivacaine in patients receiving epidural analgesia for labor. Anesthesiology 99:1383-1386, 2003.
134. Rosenberg PH, Schug SA: Levobupivacaine base and levobupivacaine hydrochloride. Br J Anaesth 94:544, 2005.
135. Sage DJ, Feldman HS, Arthur GR, et al: Influence of lidocaine and bupivacaine on isolated guinea pig atria in the presence of acidosis and hypoxia. Anesth Analg 63:1-7, 1984.
136. Moore DC, Crawford RD, Scurlock JE: Severe hypoxia and acidosis following local anesthetic-induced convulsions. Anesthesiology 53:259-260, 1980.
137. Lee LA, Posner KL, Domino KB, et al: Injuries associated with regional anesthesia in the 1980s and 1990s: A closed claims analysis. Anesthesiology 101:143-152, 2004.
138. Lund P, Cwik J: Propitocaine (Citanest) and methemoglobinemia. Anesthesiology 53:259, 1980.
139. Sidhu SK, Shaw S, Wilkinson JD: A 10-year retrospective study on benzocaine allergy in the United Kingdom. Am J Contact Dermatitis 10:57-61, 1999.
140. Norris MC, Honet JE, Leighton BL, Arkoosh VA: A comparison of meperidine and lidocaine for spinal anesthesia for postpartum tubal ligation. Reg Anesth 21:84-88, 1996.
141. Rigler ML, Drasner K, Krejcie TC, et al: Cauda equina syndrome after continuous spinal anesthesia. Anesth Analg 72:275-281, 1991.
142. Lambert LA, Lambert DH, Strichartz GR: Irreversible conduction block in isolated nerve by high concentrations of local anesthetics. Anesthesiology 80:1082-1093, 1994.
143. Arkoosh VA, Palmer CM, Yun EM, et al: A randomized, double-masked, multicenter comparison of the safety of continuous intrathecal labor analgesia using a 28-gauge catheter versus con-

tinuous epidural labor analgesia. Anesthesiology 108:286-298, 2008.
144. Reisner LS, Hochman BN, Plumer MH: Persistent neurologic deficit and adhesive arachnoiditis following intrathecal 2-chloroprocaine injection. Anesth Analg 59:452-454, 1980.
145. Wang BC, Hillman DE, Spielholz NI, Turndorf H: Chronic neurological deficits and Nesacaine–CE—an effect of the anesthetic, 2-chloroprocaine, or the antioxidant, sodium bisulfite? Anesth Analg 63:445-447, 1984.
146. Taniguchi M, Bollen AW, Drasner K: Sodium bisulfite: Scapegoat for chloroprocaine neurotoxicity? Anesthesiology 100:85-91, 2004.
147. Freedman JM, Li DK, Drasner K, et al: Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia: An epidemiologic study of 1,863 patients [erratum appears in Anesthesiology 1998 Dec;89(6):1614]. Anesthesiology 89:633-641, 1998.
148. Eberhart LH, Morin AM, Kranke P, et al: Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia. A quantitative systematic overview (meta-analysis) of randomized controlled studies. Anaesthesist 51:539-546, 2002.
149. Sakura S, Sumi M, Sakaguchi Y, et al: The addition of phenylephrine contributes to the development of transient neurologic symptoms after spinal anesthesia with 0.5% tetracaine. Anesthesiology 87:771-778, 1997.
150. Sakura S, Bollen AW, Ciriales R, Drasner K: Local anesthetic neurotoxicity does not result from blockade of voltage-gated sodium channels. Anesth Analg 81:338-346, 1995.
151. Warner MA, Warner DO, Harper CM, et al: Lower extremity neuropathies associated with lithotomy positions. Anesthesiology 93:938-942, 2000.
152. Irwin W, Fontaine E, Agnolucci A, et al: Bupivacaine myotoxicity is mediated by mitochondria. J Biol Chem 277:12221-12227, 2002.
153. Denson DD, Raj PP, Saldahna F, et al: Continuous perineural infusion of bupivacaine for prolonged analgesia: Pharmacokinetic considerations. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 21:591-597, 1983.
154. Boogaerts JG, Lafont ND, Carlino S, et al: Biodistribution of liposome-associated bupivacaine after extradural administration to rabbits. Br J Anaesth 75:319-325, 1995.
155. Mowat JJ, Mok MJ, MacLeod BA, Madden TD: Liposomal bupivacaine. Extended duration nerve blockade using large unilamellar vesicles that exhibit a proton gradient. Anesthesiology 85:635-643, 1996.
156. Soderberg L, Dyhre H, Roth B, Bjorkman S: Ultralong peripheral nerve block by lidocaine: prilocaine 1:1 mixture in a lipid depot formulation: Comparison of *in vitro*, *in vivo*, and effect kinetics. Anesthesiology 104:110-121, 2006.
157. Curley J, Castillo J, Hotz J, et al: Prolonged regional nerve blockade. Injectable biodegradable bupivacaine/polyester microspheres. Anesthesiology 84:1401-1410, 1996.
158. Kopacz DJ, Lacouture PG, Wu D, et al: The dose response and effects of dexamethasone on bupivacaine microcapsules for intercostal blockade (T9 to T11) in healthy volunteers. Anesth Analg 96:576-582, 2003.
159. Kohane DS, Yieh J, Lu NT, et al: A re-examination of tetrodotoxin for prolonged duration local anesthesia. Anesthesiology 89:119-131, 1998.
160. Rodriguez–Navarro AJ, Lagos N, Lagos M, et al: Neosaxitoxin as a local anesthetic: Preliminary observations from a first human trial. Anesthesiology 106:339-345, 2007.
161. Padera RF, Tse JY, Bellas E, Kohane DS: Tetrodotoxin for prolonged local anesthesia with minimal myotoxicity. Muscle Nerve 34:747-753, 2006.
162. Sudoh Y, Cahoon EE, Gerner P, Wang GK: Tricyclic antidepressants as long-acting local anesthetics. Pain 103:49-55, 2003.
163. Cairns BE, Gambarota G, Dunning PS, et al: Activation of peripheral excitatory amino acid receptors decreases the duration of local anesthesia. Anesthesiology 98:521-529, 2003.
164. Cairns BE, Svensson P, Wang K, et al: Activation of peripheral NMDA receptors contributes to human pain and rat afferent discharges evoked by injection of glutamate into the masseter muscle. J Neurophysiol 90:2098-2105, 2003.
165. Beloeil H, Ababneh Z, Chung R, et al: Effects of bupivacaine and tetrodotoxin on carrageenan-induced hind paw inflammation in rats (Part 1): Hyperalgesia, edema, and systemic cytokines. Anesthesiology 105:128-138, 2006.
166. Beloeil H, Ji RR, Berde CB: Effects of bupivacaine and tetrodotoxin on carrageenan-induced hind paw inflammation in rats (Part 2): Cytokines and p38 mitogen-activated protein kinases in dorsal root ganglia and spinal cord. Anesthesiology 105:139-145, 2006.
167. Bromage PR, Pettigrew RT, Crowell DE: Tachyphylaxis in epidural analgesia: I. Augmentation and decay of local anesthesia. J Clin Pharmacol 9:30-38, 1969.
168. Lund C, Mogensen T, Hjortso NC, Kehlet H: Systemic morphine enhances spread of sensory analgesia during postoperative epidural bupivacaine infusion. Lancet 2:1156-1157, 1985.
169. Lee KC, Wilder RT, Smith RL, Berde CB: Thermal hyperalgesia accelerates and MK-801 prevents the development of tachyphylaxis to rat sciatic nerve blockade. Anesthesiology 81:1284-1293, 1994.
170. Wilder RT, Sholas MG, Berde CB: NG-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) prevents tachyphylaxis to local anesthetics in a dose-dependent manner. Anesth Analg 83:1251-1255, 1996.
171. Choi RH, Birknes JK, Popitz–Bergez FA, et al: Pharmacokinetic nature of tachyphylaxis to lidocaine: Peripheral nerve blocks and infiltration anesthesia in rats. Life Sci 61:PL177-PL184, 1997.
172. Arendt–Nielsen L, Kaalund S, Bjerring P, Hogsaa B: Insufficient effect of local analgesics in Ehlers Danlos type III patients (connective tissue disorder). Acta Anaesthesiol Scand 34:358-361, 1990.

Fumito Ichinose и Warren M. Zapol
Перевод А.А. Сметкина
Редактор перевода М.Ю. Киров

31 Оксид азота и ингаляционные легочные вазодилататоры

Ключевые пункты

1. Эндогенный оксид азота (NO) синтезируется группой ферментов, получивших название «синтазы оксида» азота, из L-аргинина при участии кислорода с параллельным образованием L-цитрулина.
2. Большинство эффектов NO в отношении сердечно-сосудистой системы опосредуются активацией фермента растворимой гуанилатциклазы, которая катализирует образование вторичного мессенджера, циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), из гуанозин 5′-трифосфата. NO стимулирует растворимую гуанилатциклазу к синтезу цГМФ, который, в свою очередь, активирует цГМФ-зависимую протеинкиназу и вызывает расслабление стенки сосуда.
3. Так как NO обладает высоким сродством к гемоглобину и быстро связывается с ним, вазодилатирующий эффект ингаляционного NO ограничивается малым кругом кровообращения.
4. Ингаляцию NO можно безопасно проводить через лицевую маску, носовые канюли или эндотрахеальную трубку.
5. В соответствии с обзором, проведенным в 2000 г., 94% детских кардиологов считают NO клинически эффективным препаратом для оценки реактивности сосудов легких при катетеризации сердца.[66]
6. В ряде клинических исследований у пациентов с острым повреждением легких было продемонстрировано отсутствие влияния ингаляции NO на выживаемость или продолжительность искусственной вентиляции легких; однако в одном исследовании ингаляция NO сопровождалась снижением частоты возникновения тяжелой формы дыхательной недостаточности.[78]
7. Ингаляция NO уменьшает выраженность послеоперационной легочной гипертензии при врожденных пороках сердца[91,92] и снижает потребность в послеоперационной экстракорпоральной мембранной оксигенации.[93]
8. У пациентов с клапанной патологией сердца вазодилатирующий эффект ингаляции NO может варьировать.[86,95] Это обусловлено балансом между ремоделированием легочного сосудистого русла и активной вазоконстрикцией на фоне порока сердца.
9. В отличие от терапии внутривенными вазодилататорами, которые часто вызывают системную гипотензию, ингаляция NO избирательно снижает периферическое сосудистое сопротивление и увеличивает ударную работу правого желудочка после трансплантации сердца.[98]
10. Перед принятием решения об имплантации обхода правого желудочка рекомендовано проведение пробной ингаляции NO. При положительном ответе на ингаляцию NO вспомогательного кровообращения можно избежать.[102]
11. При ингаляции NO может связываться с гемоглобином с формированием нитрозилгемоглобина, который быстро окисляется до метгемоглобина. Фермент эритроцитов метгемоглобинредуктаза быстро превращает метгемоглобин в гемоглобин. По сравнению со взрослыми, у новорожденных активность данного фермента снижена, что повышает у них риск развития значимой метгемоглобинемии при ингаляции высоких доз NO в течение длительного времени.[142]

Легочная гипертензия часто осложняет состояние больного как в интраоперационном периоде, так и в отделениях интенсивной терапии (ОИТ). Тяжелая острая легочная гипертензия может вызвать недостаточность правого желудочка (ПЖ). Легочная гипертензия в сочетании с правожелудочковой недостаточностью могут снизить наполнение левого желудочка (ЛЖ), сердечный выброс и привести к системной гипотензии. Сниженное артериальное давление может ухудшить коронарную перфузию ПЖ в период, когда конечно-диастолическое давление и потребление кислорода правым желудочком повышены вследствие возросшего напряжения его стенки, вызывая, тем самым, ишемию ПЖ.[1] В свою очередь, ишемия ПЖ усугубляет недостаточность ПЖ и способствует дальнейшему снижению сердечного выброса и артериального давления (Рис. 31-1). Этот порочный круг может сохраняться, пока давление в легочной артерии не снизится до значений, позволяющих увеличить выброс ПЖ. К сожалению, коррекция легочной гипертензии с помощью внутривенных вазодилататоров может еще более усилить системную гипотензию. Ингаляция оксида азота (NO) вызывает избирательную легочную вазодила-

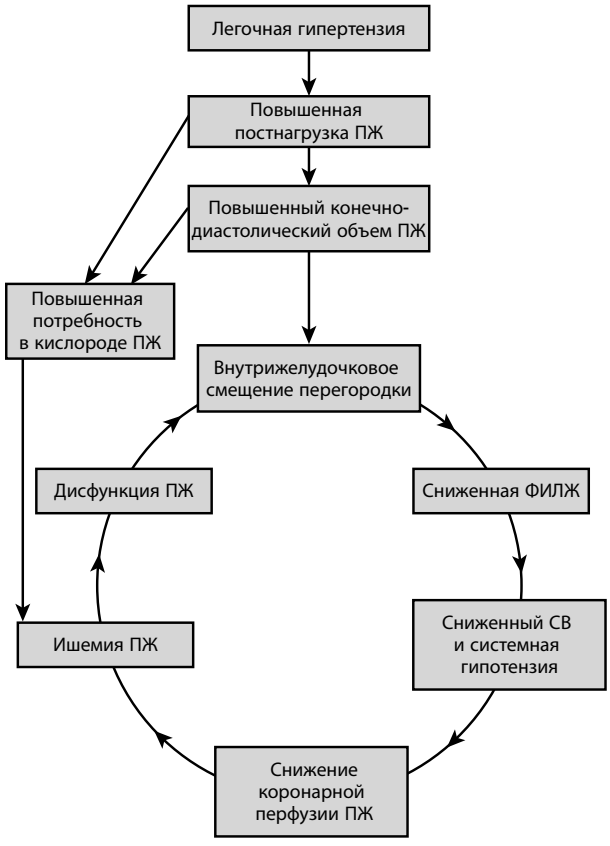


Рис. 31-1 Порочный круг правожелудочковой (ПЖ) недостаточности, запускаемой легочной гипертензией. СВ – сердечный выброс; ФИЛЖ – фракция изгнания левого желудочка

тацию у пациентов с острой или хронической легочной гипертензией без снижения системного артериального давления. Кроме того, в настоящий момент в литературе описан ряд других экспериментальных ингаляционных легочных вазодилататоров, которые могут стать возможной альтернативой ингаляции NO. В данной главе обсуждаются теоретические предпосылки, современные подходы к применению и будущий терапевтический потенциал ингаляции NO и других ингаляционных легочных вазодилататоров.

Ингаляция оксида азота

С открытием в 1987 г. роли NO в качестве ключевого вазодилататора, синтезируемого эндотелием, поле его изучения распространилось на многие области биомедицинской науки. В настоящий момент установлено, что NO является важной сигнальной молекулой в нашем организме. Эндогенный NO синтезируется из L-аргинина в присутствии кислорода группой ферментов, носящих название синтаз оксида азота (NOSs), с параллельным образованием L-цитрулина. Большинство эффектов NO в отношении сердечно-сосудистой системы опосредуются путем активации растворимой гуанилатциклазы (рГЦ), которая катализирует образование вторичного мессенджера циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) из гуанозин 5'-трифосфата. Кроме того, NO может напрямую выступать в качестве модулятора других сигнальных систем. Так, результаты недавних работ указывают на непосредственное участие NO в посттрансляционной модификации белков, в том числе в их нитрозилировании (Рис. 31-2).

Терапевтический потенциал ингаляции NO в качестве избирательного легочного вазодилататора был продемонстрирован Frostell и соавторами в 1991 г. Эти авторы показали, что вдыхание NO в газообразной форме приводит к быстрой и выраженной легочной вазодилатации у экспериментальных овец в модели легочной гипертензии, вызванной инфузией стабильного аналога тромбоксана (Рис. 31-3).[2] Так как NO обладает высокой степенью сродства к гемоглобину (Hb), его вазодилатирующий эффект ограничивается легкими. Совершенно противоположным эффектом обладают внутривенно вводимые вазодилататоры, которые часто вызывают системную вазодилатацию и, как следствие, системную артериальную гипотензию. Уникальная способность ингаляции NO вызывать высокоизбирательную легочную вазодилатацию подтолкнула к проведению большого количества доклинических и клинических исследований. Ранние пилотные работы продемонстрировали, что ингаляция NO быстро улучшает оксигенацию без системной вазодилатации у новорожденных с острой легочной гипертензией (см. Гл. 84).[3,4] В дальнейшем работы многих исследовательских групп, проводивших исследования на животных и пациентах, послужили основанием для одобрения клинического применения ингаляционного NO Американской Администрацией по пищевым продуктам и лекарственным препаратам (FDA) в 1999 г. и Евро-

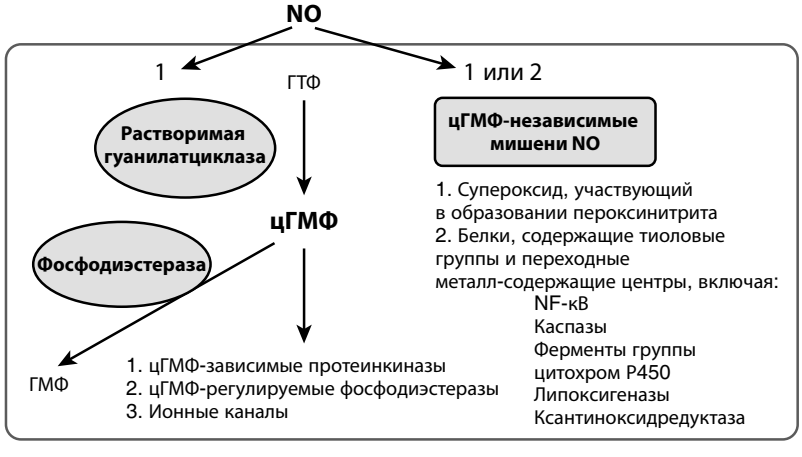


Рис. 31-2 Сигнальный путь оксида азота (NO). цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат; ГТФ – гуанозинтрифосфат

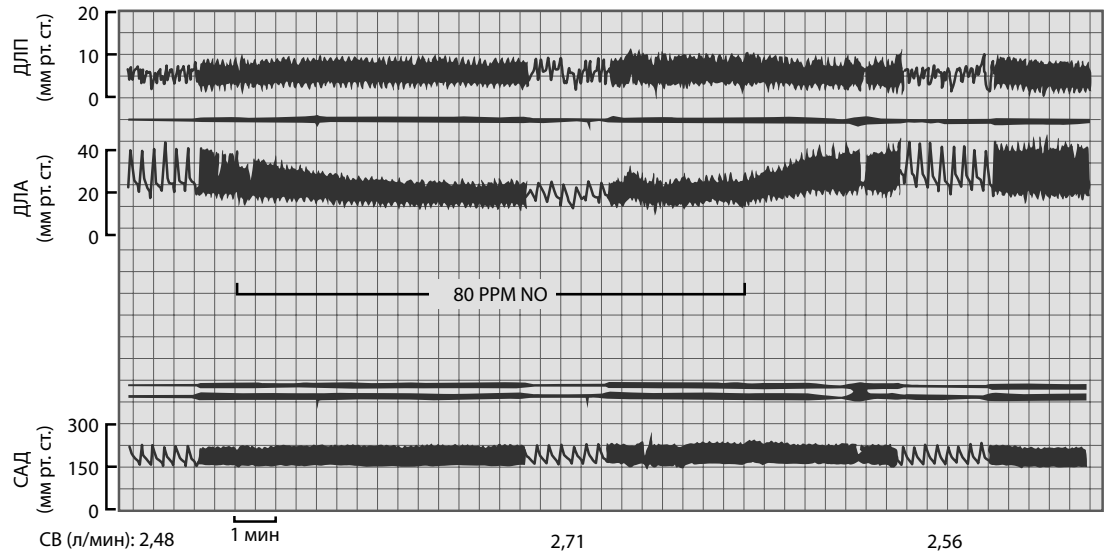


Рис. 31-3 Эффекты ингаляции оксида азота (NO) в концентрации 80 *ppm* у овец с легочной гипертензией, вызванной инфузией U46619, стабильного аналога тромбоксана. СВ – сердечный выброс; ДЛП – давление в левом предсердии; ДЛА – давление в легочной артерии; САД – системное артериальное давление. Примечательно, что ингаляция NO снижает ДЛА без влияния на ДЛП и САД. *(Из Frostell C, Fratacci MD, Wain JC, et al: Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. Circulation 83:2038-2047, 1991, с разрешения.)*

пейским медицинским оценочным агентством и Европейской комиссией в 2001 г.[5-8]

В настоящий момент целый ряд исследований показал, что ингаляция NO может играть важную роль в лечении легочной гипертензии у детей и взрослых с дыхательной и сердечной недостаточностью, в определении вазодилатирующего потенциала легочного сосудистого русла и, возможно, в профилактике развития хронических заболеваний легких у маленьких детей с респираторным дистресс-синдромом.

Ингаляционный оксид азота: физические свойства, методы применения и механизм действия

Химические свойства газа оксида азота

Оксид азота – газ без цвета и запаха, незначительно растворимый в воде.[9] Концентрация NO в атмосфере обычно варьирует в пределах от 10 до 500 частей на миллиард (parts per billion, *ppb*) объема, но может превышать 1,5 части на миллион (parts per million, *ppm*) в районах с высокой интенсивностью движения или областях с высокой активностью молний.[10] Во вдыхаемом сигаретном дыме NO образуется в результате окисления азота атмосферы и азотсодержащих компонентов табака и может достигать концентрации 1000 *ppm*.[11] NO нестоек в атмосфере и подвергается спонтанному окислению до более токсичных форм оксидов азота (NO_2, N_2O_4 и т.д.). В связи с этим, NO хранится в баллонах в виде раствора в инертном газе, обычно азоте.

Подача и мониторинг ингаляционного оксида азота

Ингаляцию оксида азота можно осуществлять при его подаче через маску, носовые канюли или эндотрахеальную трубку. Важно с осторожностью регулировать концентрацию NO и продолжительность его соприкосновения с кислородом, что может быть обеспечено с помощью ряда коммерчески доступных устройств. Несмотря на более высокую точность хемилюминесцентных устройств измерения значений NO и NO_2, электрохимические индикаторы также показали свою эффективность в отношении оценки содержания NO и были интегрированы в ряд используемых в клинической практике устройств для его доставки. Обеспокоенность некоторых сотрудников ОИТ относительно пассивного вдыхания NO не обоснована, так как концентрация NO в воздушном пространстве отделения остается крайне низкой.[12]

Сигнальная система оксид азота/циклический гуанозинмонофосфат

После попадания в дыхательные пути NO быстро диффундирует через альвеоло-капиллярную мембрану в гладкомышечную ткань легочных сосудов (Рис. 31-4). NO стимулирует рГЦ в отношении синтеза цГМФ, который, в свою очередь, активирует цГМФ-зависимую протеинкиназу и приводит к расслаблению сосуда. Физиологическое влияние цГМФ ограничивается посредством его гидролиза до ГМФ и выведения из клетки. Известно, что семейство циклических нуклеотид-фосфодиэстераз (ФДЭ) гиролизирует циклические нуклеотиды. Из 11 известных изомеров ФДЭ, ФДЭ-5 считается наиболее активной цГМФ-гидролизирующей ФДЭ в гладких мышцах (более подробно изложено в работе Rybalkin и соавторов[13]). ФДЭ-5 обладает высоким сродством к цГМФ и избирательно ингибируется некоторыми ФДЭ-ингибиторами, такими как запринаст, силденафил и верденафил. Кроме легочного вазодилатирующего эффекта, ингаляция NO обладает рядом других эффектов в отношении легких. Так, было продемонстрировано, что ингаляция NO вызывает бронходилатацию[14,15] и создает противовоспалительный[16] и антипролиферативный[17] эффекты. NO также участвует в метаболизме через цГМФ-независимые механизмы, включая взаимодействие с гем-содержащими молекулами (в дополнение к рГЦ) и белками, содержащими реактивные тиоловые группы.[18] NO вступает в контакт с супероксидным радикалом (O_2^-), который ограничивает биодоступность NO и способствует формированию мощного оксиданта – пероксинитрита ($ONOO^-$). В присутствии оксигенированного

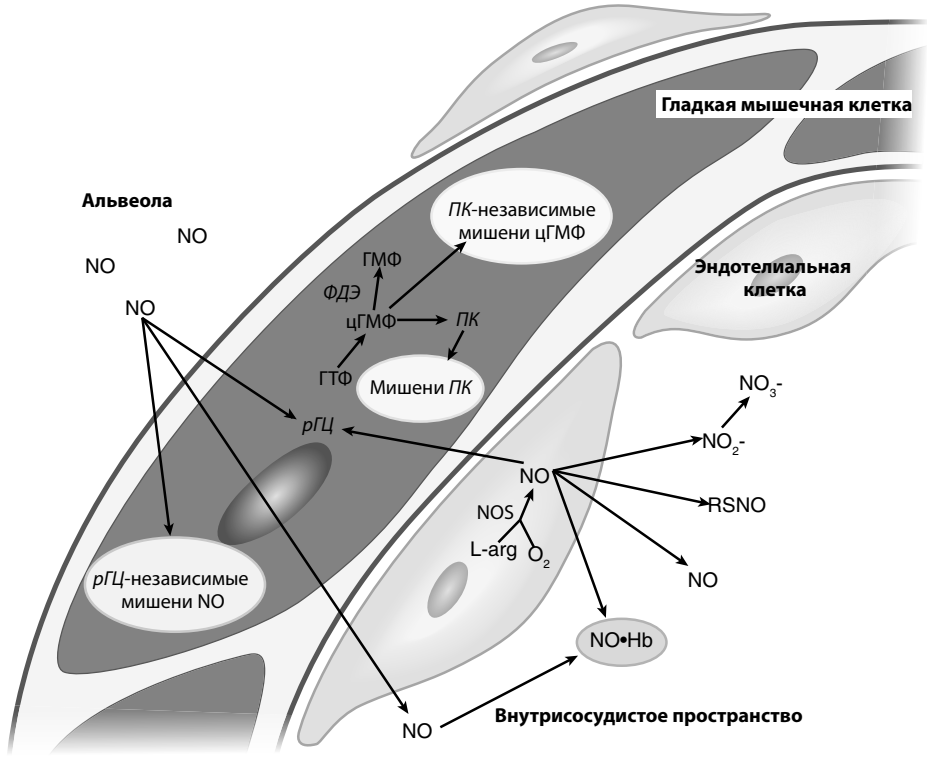


Рис. 31-4 Схема сигнального пути оксида азота (NO) в легких. NO, образуемый эндотелиальными клетками или поступающий ингаляционно, диффундирует в гладкомышечные клетки сосудов. Многочисленные конечные точки приложения NO участвуют в формировании множества эффектов данной молекулы в отношении сердечно-сосудистой системы. Одной из основных мишеней NO является растворимая гуанилатциклаза (рГЦ). Оксид азота прикрепляется к гемовой части рГЦ и стимулирует синтез внутриклеточного вторичного мессенджера циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). цГМФ взаимодействует с множеством мишеней, включая ионные каналы, цГМФ-регулируемые фосфодиэстеразы (ФДЭ) и цГМФ-зависимые протеинкиназы (ПК). Как было показано, ПК фосфорилируют различные белки в гладкомышечных клетках сосудов. При участии ФДЭ цГМФ метаболизируется до ГМФ. При попадании в кровоток большая часть NO быстро связывается с гемоглобином с высокой степенью сродства, но небольшое количество NO может взаимодействовать с другими молекулами, включая белки. ГТФ – гуанозинтрифосфат; NOS – синтаза оксида азота; RSNO – ***S***-нитрозотиол. (*Из Ichinose F, Roberts JD, Zapol WM: Inhaled nitric oxide, a selective pulmonary vasodilator, current uses and therapeutic potential. Circulation 109:3106-3111, 2004, с разрешения.*)

гемоглобина NO быстро метаболизируется до нитрата с образованием метгемоглобина (MetHb). В эритроцитах доноры электронов быстро переводят MetHb обратно в железистый гемоглобин.

Улучшение вентиляционно-перфузионного соотношения посредством ингаляции оксида азота

Внутрилегочное распределение кровотока и вентиляции (вентиляционно-перфузионное соотношение, V/Q) является одной из основных детерминант эффективности оксигенирующей функции легких и определяет парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO_2). В нормальных, здоровых легких большинство вентилируемых участков хорошо перфузируется (см. также Гл. 15). Право-левый шунт возникает преимущественно экстрапульмонально (через бронхиальные вены) и составляет менее 5-8% сердечного выброса.[19] В норме в тех зонах легких, где развивается альвеолярная гипоксия, возникает констрикция сосудистого русла с последующим перераспределением кровотока в участки легких с более хорошей вентиляцией и более высоким интраальвеолярным PO_2. Считается, что ингаляция NO усиливает данный механизм гипоксической легочной вазоконстрикции путем увеличения кровотока через хорошо вентилируемые области легких. Представленный эффект ингаляции NO значимо отличается от эффекта внутривенно вводимых вазодилататоров, которые вызывают диффузное расширение легочного сосудистого русла, повышение кровотока через невентилируемые зоны легких и, таким образом, увеличение внутрилегочного шунтирования и снижение PaO_2. Напротив, ингаляция NO избирательно увеличивает перфузию через вентилируемые области и, таким образом, снижает внутрилегочное шунтирование и улучшает артериальную оксигенацию (Рис. 31-5). Благоприятные эффекты ингаляции NO в отношении внутрилегочного шунтирования и оксигенации были продемонстрированы у ряда категорий взрослых пациентов и детей с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС).[20,21] К сожалению, иногда представленный эффект может быть транзиторным.[22]

Клиническое применение ингаляции оксида азота

Использование ингаляции оксида азота в перинатальной и педиатрической практике

В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОКСИД АЗОТА ЯВЛЯЕТСЯ ВАЖНОЙ РЕГУЛЯТОРНОЙ МОЛЕКУЛОЙ В ЛЕГКИХ. Ряд исследований демонстрирует, что NO играет важную роль в модуляции легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) при рождении. Так, в развивающихся легких некоторых

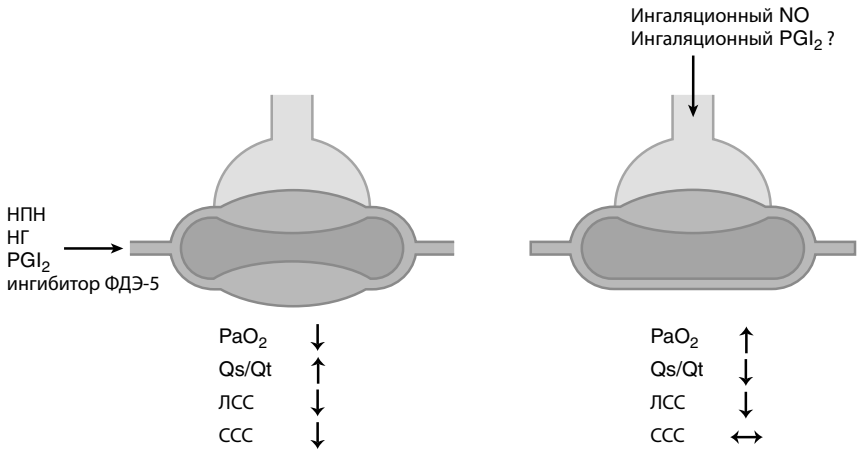


Рис. 31-5 Диаграмма, иллюстрирующая различие патофизиологических эффектов ингаляционных легочных вазодилататоров и внутривенных вазодилататоров. НПН – нитропруссид натрия; НГ – нитроглицерин; PGI_2 – простагландин I_2; ингибитор ФДЭ-5 – ингибитор фосфодиэстеразы 5 класса; PaO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови; Qs/Qt – право-левый шунт; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ССС – системное сосудистое сопротивление

животных экспрессия и активность NOS и рГЦ повышаются на поздних сроках гестации, максимальны в постнатальном периоде и снижаются у взрослых.[23-25] Более того, так как ингибиторы NOS уменьшают выраженность снижения ЛСС при рождении,[26,27] вероятно, что NO играет основную роль в переходе от фетального кровообращения к легочному кровообращению новорожденного.

Многие формы заболеваний легких у новорожденных и грудных детей ассоциируются с повреждением эндотелиальных клеток и снижением активности NO/цГМФ. Исследования у новорожденных наводят на мысль, что преждевременное закрытие артериального протока, медиаторы сепсиса и мекониальная аспирация вызывают повреждение клеток легочного эндотелия. Так, внутриматочная перевязка артериального протока у плода овец вызывает дисфункцию эндотелиальных клеток, снижение экспрессии эндотелиальной NOS (NOS3)[28] и вазорелаксацию в ответ на NO.[29] Кроме того, пороки сердца, такие как дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, атриовентрикулярные каналы, персистирующий артериальный проток и транспозиция магистральных артерий без дефекта межжелудочковой перегородки, вызывают повреждение эндотелиальных клеток и снижение NO-индуцированной легочной вазорелаксации, что приводит к легочной гипертензии.[30]

Накопленные данные свидетельствуют, что сигнальная система NO/цГМФ играет важную роль в регуляции развития легких. В частности, у новорожденных мышей с дефицитом NOS3 и умеренной гипоксемией отмечается недостаточное развитие легких, однако оно поддается коррекции ингаляцией NO.[31,32] Кроме того, в перинатальных моделях поражения легочных сосудов, в которых наблюдалась сниженная активность NO, ингаляция NO улучшает развитие периферических легочных артерий.[33]

Экспериментальные исследования избирательных легочных вазодилатирующих эффектов ингаляции оксида азота у новорожденных. Ряд исследований на новорожденных животных продемонстрировал, что ингаляция NO уменьшает выраженность легочной гипертензии. Так, у плодов овец с интактным плацентарным кровотоком ингаляция NO приводила к снижению ЛСС.[34] Аналогично, у новорожденных ягнят с легочной вазоконстрикцией, обусловленной гипоксемией, было отмечено, что ингаляционный NO снижает ЛСС и повышает легочный уровень цГМФ, которые не изменяются под влиянием ацидоза.[35] Важно отметить, что в последнем исследовании ингаляция NO не вызывала системной вазодилатации, и назначение NO в концентрации до 80 *ppm* не снижало ни системного сосудистого сопротивления, ни артериального давления.

Ингаляция NO также устраняла вазоконстрикцию у новорожденных животных с ремоделированием легочного сосудистого русла. У новорожденных ягнят с поражением легочного сосудистого русла, вызванного преждевременной перевязкой артериального протока, которое сопровождалось пролиферацией мышечного слоя артерий в периферических участках легких, ингаляционный NO вызывал дозозависимую вазодилатацию и улучшал системную оксигенацию и выживаемость.[36] Кроме того, у ягнят с легочной гипоплазией, вызванной врожденной диафрагмальной грыжей, NO улучшал системную оксигенацию, когда применялся после терапии экзогенным легочным сурфактантом или во время частичной жидкостной вентиляции.[37] Последние результаты свидетельствуют, что для эффективного уменьшения легочной вазоконстрикции под влиянием ингаляции NO в экспериментальных моделях легочной гипоплазии требуется рекрутмент легочного объема.

Ингаляционный оксид азота может ослабить проявления заболеваний легких у новорожденных животных. Повреждение легких у новорожденных крыс, вызванное, в частности, продолжительной гипоксией или воздействием эндотелиальных токсинов, приводит к пролиферации мышечного слоя легочной артерии и гипертензии, при этом патофизиологические изменения схожи с таковыми у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) и многими формами врожденных пороков сердца. В данных моделях продленная ингаляция NO ослабляла ремоделирование сосудов легких и гипертрофию ПЖ у новорожденных с хронической гипоксией.[33] Важно отметить, что, как оказалось, назначение NO может подавлять механизмы ремоделирования даже в отсутствие легочной гипертензии. Roberts и соавт. представили данные, согласно которым, у новорожденных мышей с индуцированным монокроталином повреждением эндотелия ингаляция NO снижала патологическую пролиферацию на уровне легочных артерий и предотвращала патологическое ремоделирование сосудов легких еще до развития легочной гипертензии.[17] Эти результаты показывают, что ингаляционный NO может играть важную роль в модуляции развития сосудистого русла и вторичной легочной гипертензии поврежденных легких у новорожденных.

Повреждение легких ухудшает развитие альвеол и легочной микроциркуляции у недоношенных ягнят и бабуинов, а также у новорожденных мышей и крыс.[38] Полученные данные свидетельствуют, что ингаляция

NO обеспечивает развитие легких на фоне патологического течения перинатального периода. Так, продленная ингаляция NO повышает альвеологенез у недоношенных бабуинов[39] и ягнят[40] на хронической вентиляции. Более того, ингаляция NO улучшает развитие альвеол у мышей после гипероксического повреждения легких.[41] Механизм защитных эффектов ингаляционного NO в отношении альвеологенеза неизвестен. Так как результаты исследований демонстрируют, что легочное сосудистое русло оказывает важное регуляторное влияние на развитие альвеол,[42] а ингаляция NO защищает сосуды легких новорожденных от повреждения,[33] возможным механизмом защитного действия ингаляционного NO на легкие являются его эффекты в отношении микрососудов. Данная концепция поддерживается наблюдениями об улучшении формирования альвеол на фоне ингаляции NO у новорожденных крысят с нарушенным развитием микрососудистого русла.[43] Кроме того, вероятно, что NO регулирует гомеостаз других клеток или может модулировать другие сигнальные системы, участвующие в развитии легких.

Ингаляционный оксид азота повышает системную оксигенацию у новорожденных с гипоксемией и легочной гипертензией. Пилотные исследования выявили, что ингаляция NO повышает системную оксигенацию у пациентов с тяжелой гипоксемией и легочной гипертензией (см. Гл. 84).[3,4] Способность ингаляционного NO повышать уровень системной оксигенации была подтверждена в нескольких многоцентровых рандомизированных контролируемых исследованиях у рожденных в срок или незначительно недоношенных новорожденных с гипоксемией и легочной гипертензией.[6,8,44] В одном из исследований наблюдалось повышение системной оксигенации практически у половины пациентов с тяжелой персистирующей легочной гипертензией новорожденных, которые получали ингаляцию NO.[6] Важно отметить, что степень повышения оксигенации у детей, получавших терапию ингаляционным NO, была прямо пропорциональна выраженности гипоксии до подключения NO, при этом у 75% пациентов на фоне назначения NO удалось добиться стойкого повышения системной оксигенации. В другом исследовании изучалась оптимальная концентрация ингаляционного NO.[45] Несмотря на максимальный прирост системной оксигенации, наблюдавшийся на фоне концентрации NO 80 *ppm*, ингаляция NO уже в дозе от 5 до 20 *ppm* сопровождалась повышением артериальной оксигенации по сравнению с группой детей, не получавших NO. В ряде исследований показано, что ингаляционный NO снижает потребность в экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) – инвазивной процедуре, требующей системной гепаринизации.[6,8,44]

Ингаляция оксида азота при бронхолегочной дисплазии. Бронхолегочная дисплазия (БЛД) – это серьезное хроническое заболевание легких у недоношенных новорожденных, которое развивается в ряде случаев вследствие подавления или прерывания нормального развития альвеол и микроциркуляции на фоне повреждения легких, индуцированного кислородом и искусственной вентиляцией легких.[46] Несмотря на ранние работы, демонстрирующие отсутствие снижения частоты развития БЛД на фоне ингаляции NO[47], одноцентровое исследование Schreiber и соавт., включавшее 207 недоношенных новорожденных, показало, что ингаляционный NO снижает частоту БЛД и летальность у недоношенных детей.[48] Данные наблюдения подкрепляются результатами более позднего многоцентрового исследования, в котором отмечено, что ингаляция NO снижает частоту БЛД и летальность у недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1000 *г*.[49] В недавней работе, исследовавшей 793 новорожденных со сроком гестации не более 34 недель, Kinsella и соавт. показали, что назначение NO снижало частоту БЛД в подгруппе из 129 новорожденных с массой тела при рождении не менее 1000 *г*.[50] Еще в одном многоцентровом исследовании 582 недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1250 *г*, в котором ингаляция NO начиналась через 7-21 день после рождения, Ballard и соавт. показали, что ингаляционный NO улучшал выживаемость и снижал частоту БЛД.[51] Тем не менее, несмотря на благоприятные эффекты NO при суммировании результатов этих работ, для оценки его роли в профилактике БЛД необходимо проведение дополнительных исследований.

Безопасность ингаляционного оксида азота у новорожденных. Несмотря на наличие исследований, свидетельствующих, что продленная ингаляция NO у новорожденных и детей грудного возраста является безопасной, отдаленные легочные и внелегочные эффекты ингаляции NO неизвестны.[52] В частности, неясно влияние хронической ингаляции NO на пролиферацию и дифференцировку нормальных клеток легочной ткани, а также на развитие альвеол и сосудов микроциркуляции.

NO может повышать уровень цГМФ в тромбоцитах и подавлять их функцию (по данным Schwarz и соавторов[53]). Потенциальное влияние ингаляционного NO на функцию тромбоцитов[54] особенно важно учитывать у недоношенных новорожденных в связи с риском внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) и сопровождающего их неврологического повреждения в условиях патологии гемостаза. В одном из исследований ингаляция NO ассоциировалась с увеличением летальности и частоты ВЖК у новорожденных с массой 1000 *г* и менее.[49] В то же время, данные ряда других исследований свидетельствуют, что ингаляционный NO не повышает частоту и тяжесть ВЖК у недоношенных детей.[47,48,51] Более того, в одном крупном исследовании, проведенном на недоношенных новорожденных, ингаляция NO снижала частоту ВЖК и их последствия.[50]

Неизвестно, оказывает ли влияние улучшение состояния легких у ряда недоношенных новорожденных, которым проводилась ингаляция NO, на их неврологическое развитие. В европейском многоцентровом исследовании, включавшем около 100 недоношенных новорожденных, отмечено, что ингаляционный NO не оказывал влияния на частоту летальных исходов и дисфункции ЦНС до 1 года после рождения ребенка.[55] В то же время, проведенная в другом исследовании более тщательная оценка недоношенных детей в более старшем возрасте свидетельствует, что ингаляционный NO может улучшать неврологические исходы.[56]

Использование ингаляции оксида азота у взрослых пациентов с патологией сердечно-сосудистой и дыхательной систем

Оценка легочной вазореактивности в лаборатории катетеризации сердца. Положительный ответ на вазодилататоры у пациентов с легочной гипертензией коррелирует с благоприятным долгосрочным клиническим исходом и используется с целью выбора тактики медикаментозной терапии (см. Гл. 60).[57] Несмотря на использование во время катетеризации сердца с диагностической целью целого ряда вазодилататоров, включая простациклин и блокаторы кальциевых каналов, при внутривенном введении эти препараты вызывают системную вазодилатацию

и повышают внутрилегочное шунтирование крови.[58] В то же время, недавние исследования демонстрируют, что ингаляция NO является безопасным и эффективным методом для оценки вазодилатационного резерва малого круга кровообращения у детей[59] и взрослых [60,61] с легочной гипертензией. У данной категории больных избирательная легочная вазодилатация во время ингаляции NO коррелирует с последующим ответом на пероральные и парентеральные вазодилататоры.[62,63] Считается, что предоперационная оценка гемодинамики с использованием комбинированной ингаляции кислорода и NO, в отличие от изолированного теста с кислородом, более точно выявляет пациентов с легочной гипертензией, которые будут наиболее подходящими кандидатами для операции на сердце или его трансплантации.[64] В 1998 г. ингаляционный NO был основным вазодилататором, использовавшимся для оценки ответа легочного сосудистого русла в 32% лечебных учреждениях США.[65] Согласно обзору 2000 г., 94% детских кардиологов считают ингаляцию NO клинически проверенным методом для оценки реактивности сосудов легких в лаборатории катетеризации сердца.[66]

Терапия хронической легочной гипертензии с помощью ингаляционного оксида азота. Постоянное внутривенное введение простациклина (эпопростенол) сопровождается улучшением выживаемости и переносимости физической нагрузки,[67] однако устанавливаемые с этой целью центральные венозные катетеры несут риск бактериемии. Возможность амбулаторного использования систем доставки NO была продемонстрирована у небольшого количества пациентов с первичной легочной гипертензией.[68,69] Безопасность и эффективность длительного применения NO в домашних условиях требует проведения более объемных исследований. С другой стороны, многообещающие результаты у пациентов с первичной легочной гипертензией показывают клинические исследования новых пероральных вазодилататоров (босентан,[70] берапрост[71] и силденафил[72]). Однако, несмотря на то, что для амбулаторных пациентов пероральные препараты более удобны, чем внутривенная или ингаляционная терапия, ингаляционный NO может оказаться более эффективным, чем другие способы лечения. Кроме того, так как пероральные препараты вызывают системную гипотензию, ингаляционный NO может оказаться более безопасным.

Терапия кардиогенного шока вследствие инфаркта миокарда правого желудочка. Повреждение и дисфункция ПЖ могут осложнять нижний инфаркт миокарда (ИМ), обусловленный окклюзией правой коронарной артерии. При задержке с коронарной реваскуляризацией, несмотря на сохраненную функцию ЛЖ, может развиться кардиогенный шок, сопровождающийся высокой частотой летальных исходов. Inglessis и соавт. представили результаты исследования у небольшой группы пациентов с кардиогенным шоком, обусловленным инфарктом миокарда правого желудочка (ИМПЖ), согласно которым ингаляция 80 *ppm* NO сопровождалась быстрым улучшением сердечного индекса приблизительно на 25%.[73] У пациентов с ИМПЖ и открытым овальным окном терапия ингаляционным NO значительно снижала право-левый шунт и улучшала системную оксигенацию. Тем не менее, для оценки влияния ингаляции NO на снижение частоты осложнений и летальных исходов на фоне ИМПЖ требуется проведение дальнейших исследований.

Острый респираторный дистресс-синдром у взрослых. В клинических исследованиях пациентов с тяжелым ОРДС ингаляция NO вызывала избирательную легочную вазодилатацию,[20] снижение легочного капиллярного давления[74] и утечки альбумина в интерстиций[75], а также улучшала оксигенацию (см. Гл. 92 и 93).[20] Несмотря на то, что данные клинические исследования, как и ряд работ на лабораторных моделях острого повреждения легких, продемонстрировали физиологические преимущества терапии ингаляционным NO, последующие клинические работы представили более противоречивые результаты. Два пилотных исследования было проведено в США. Обе работы представляли рандомизированные, неослепленные, контролируемые, одноцентровые исследования с небольшой выборкой (n = 40 и n = 30) и продемонстрировали лишь временное улучшение оксигенации в течение первых 24 *ч* терапии без влияния на частоту летальных исходов.[22,76] В дальнейшем в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 177 пациентов (среднее значение PaO_2/FiO_2 на момент включения ≈ 129 *мм рт. ст.*), у которых использовали различные концентрации ингаляционного NO (от 1,25 до 80 *ppm*) в сравнении с плацебо, также не было выявлено различий как в летальности, так и продолжительности жизни и в количестве дней без искусственной вентиляции легких[77]; однако ингаляция NO снижала частоту прогрессирования умеренной дыхательной недостаточности до тяжелой дисфункции легких.[78] В качестве возможного побочного эффекта ингаляции NO в европейском исследовании была выявлена почечная недостаточность, однако эти данные невозможно объяснить, и они не подтверждаются в других клинических работах.

Было предложено несколько возможных вариантов ответа, почему физиологически благоприятные эффекты ингаляционного NO при ОРДС не сопровождаются улучшением клинических исходов: (1) у большинства пациентов ОРДС сопровождается и другими проявлениями полиорганной недостаточности, поэтому положительные эффекты избирательной терапии в отношении легких, к которым относится и ингаляция NO (улучшение газообмена и снижение легочного артериального давления), могут не влиять на выживаемость в целом; (2) положительные эффекты ингаляции NO могут перекрываться его токсическими эффектами, такими как формирование пероксинитрита в присутствии супероксида, образующегося при воспалении; (3) ингаляционный NO имеет узкую терапевтическую широту, и его эффективная доза может меняться с течением времени по мере изменения состояния пациента и его заболевания.[79] В настоящий момент актуальным остается вопрос, можно ли улучшить клинический исход при ингаляции NO в подгруппе пациентов с ОРДС, сопровождающимся тяжелой гипоксией.[80]

Хроническая обструктивная болезнь легких. Тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) часто осложняется легочной гипертензией и гипоксией. Системная гипоксемия при ХОБЛ первично обусловлена нарушением вентиляционно-перфузионного соотношения, а не внутрилегочным шунтированием справа налево (как при ОРДС). Гипоксическая легочная вазоконстрикция перераспределяет венозную кровь в хорошо вентилируемые области легких, таким образом улучшая оксигенацию. Несмотря на то, что у пациентов с ХОБЛ ингаляционный NO является более мощным легочным вазодилататором, чем кислород, дыхание смесью NO и воздуха может вызвать вазодилатацию плохо вентилируемых участков легких, находящихся в состоянии обструкции, в которых не происходит достаточного обновления содержания кис-

лорода. Повышение кровотока в этих гиповентилируемых областях легких на фоне ингаляции NO может снизить транскутанное [81] и артериальное (PaO_2)[82] напряжение кислорода. В то же время, при вдыхании комбинации NO и газовой смеси, умеренно обогащенной кислородом (1 *л/мин* через лицевую маску),[83] повышение PaO_2 будет более выраженным, чем при изолированной оксигенотерапии. Недавнее проспективное рандомизированное контролируемое исследование показало, что комбинированное использование оксигенотерапии и ингаляционного NO у пациентов с ХОБЛ в течение 3 месяцев через портативное устройство с подачей газовой смеси в пульсирующем режиме сопровождалось более выраженным улучшением легочной гемодинамики, чем при изолированной оксигенотерапии, без ухудшения оксигенации.[84] Для оценки влияния длительной амбулаторной терапии смесью NO и кислорода на качество жизни и летальность у пациентов с тяжелым ХОБЛ требуются дальнейшие исследования.

Терапия периоперационной легочной гипертензии с помощью ингаляционного оксида азота

Аортокоронарное шунтирование. Легочная гипертензия часто осложняет ведение пациентов во время кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения (ИК) и в постперфузионном периоде (см. Гл. 60). В ряде неконтролированных исследований было показано, что ингаляция NO в концентрации 20-40 *ppm* эффективно снижает давление в легочной артерии после аортокоронарного шунтирования (АКШ) даже у пациентов без значительной предоперационной легочной гипертензии.[85-87] Данные результаты определяют роль ингаляционного NO в лечении транзиторной легочной гипертензии после ИК, однако неясно, может ли ингаляция NO улучшить клинические исходы у пациентов с АКШ. Для определения роли ингаляционного NO у данной категории больных могут потребоваться большие проспективные рандомизированные исследования.

Врожденные пороки сердца. Кризы послеоперационной легочной гипертензии являются важными причинами осложнений и летальности после операций при врожденных пороках сердца[88,89] и могут быть обусловлены сниженной биодоступностью NO вследствие дисфункции эндотелия.[30,90] Легочная артериальная гипертензия и последующая сердечная недостаточность развиваются при определенных типах врожденных пороков сердца, в частности, характеризующихся обогащенным легочным кровотоком (например, дефект межжелудочковой перегородки и антиовентрикулярный канал). Ингаляционный NO уменьшает послеоперационную легочную гипертензию при врожденных пороках сердца[91,92] и снижает потребность в послеоперационной ЭКМО.[93] В рандомизированном двойном слепом исследовании Miller и соавт. изучили эффекты профилактического использования ингаляционного NO у грудных детей высокого риска, которым выполняли хирургическую коррекцию врожденных пороков сердца.[94] Сто двадцать четыре пациента были рандомизированы до начала операции, при этом включение в исследование не ограничивалось пациентами с легочной гипертензией. При сравнении с плацебо, пациенты, получавшие после операции вплоть до экстубации постоянную ингаляцию 10 *ppm* NO, имели меньшую частоту кризов легочной гипертензии и быстрее достигали критериев для экстубации трахеи. Данные исследования показывают, что ингаляционный NO безопасно снижает послеоперационную легочную гипертензию у пациентов после хирургической коррекции врожденных пороков сердца. Для оценки необходимости рутинного использования ингаляционного NO с целью снижения частоты периоперационных осложнений и летальности у всех пациентов после ИК, применяемого во время хирургии врожденных пороков сердца, требуются дальнейшие исследования.

Приобретенные пороки сердца. У пациентов с хроническим поражением митрального клапана в предоперационном периоде может наблюдаться легочная гипертензия, обусловленная ретроградной передачей повышенного давления в левом предсердии (см. Гл. 60). После пластики или протезирования митрального клапана сосудистое ремоделирование и вазоконстрикция могут сохраняться или медленно уменьшаться. Согласно имеющимся данным, у пациентов с клапанными пороками сердца выраженность вазодилатации в ответ на ингаляцию NO может в значительной мере варьировать,[86,95] что, вероятно, связано с балансом между легочным сосудистым ремоделированием и активной вазоконстрикцией на фоне исходного порока сердца. Ингаляция NO после коррекции клапанной патологии может устранить вазоконстрикторный компонент легочной гипертензии.[96] Однако неизвестно, может ли ингаляционный NO повлиять на клинический исход у пациентов после хирургической коррекции приобретенных пороков сердца.

Трансплантация сердца. Основной причиной правожелудочковой недостаточности и ранней летальности у реципиентов сердечного трансплантата является легочная гипертензия. Цели терапии острой недостаточности ПЖ включают поддержание коронарной перфузии путем поддержания системного артериального давления и уменьшение постнагрузки ПЖ посредством снижения ЛСС.[97] В отличие от терапии внутривенными вазодилататорами, которые часто вызывают системную гипотензию, ингаляционный NO избирательно снижает ЛСС и усиливает ударную работу ПЖ после трансплантации сердца.[98] Наличие легочной вазодилатации в ответ на ингаляцию NO используется как критерий отбора пациентов на трансплантацию сердца.[99]

Имплантация обхода левого желудочка. После установки обхода левого желудочка (ОЛЖ) у 20-50% пациентов возникает дисфункция ПЖ.[100] Способность правого желудочка перекачивать достаточное количество крови в систему ОЛЖ напрямую зависит от внутренней сократимости ПЖ и его постнагрузки, которая определяется ЛСС. При длительной застойной сердечной недостаточности ЛСС обычно повышено; после ИК оно может еще больше повышаться. Как было показано, ингаляция NO эффективно снижает ЛСС в условиях дисфункции ПЖ, развивающейся после имплантации ОЛЖ.[101] Перед принятием решения о начале обхода ПЖ рекомендуется выполнить тест с ингаляционным NO, что позволяет при положительном ответе на ингаляцию NO избежать вспомогательного кровообращения.[102] В рандомизированном, двойном слепом исследовании Argenziano и соавт. продемонстрировали гемодинамические преимущества ингаляции NO (снижение давления в легочной артерии и увеличение кровотока через ОЛЖ) у пациентов с установленным ОЛЖ и легочной гипертензией.[103]

Терапия легочного ишемического-реперфузионного повреждения. Ишемические-реперфузионные (И-Р) повреждения являются одной из основных причин ранней недостаточности трансплантата после пересадки легких.

Табл. 31-1 Биологические эффекты ингаляции оксида азота с указанием механизма действия и потенциальными областями терапевтического применения

Биологический Эффект	Механизм действия	Терапевтическое применение	Литературная ссылка
Легочная вазодилатация	Снижение легочного артериального давления	Легочная артериальная гипертензия	2
	Снижение внелегочного шунтирования справа налево и улучшение системной оксигенации	Легочная гипертензия новорожденных и врожденные пороки сердца	3, 4, 91
	Снижение постнагрузки ПЖ	Недостаточность ПЖ после имплантации ОЛЖ	103
		ИМ ПЖ, осложненный кардиогенным шоком	73
		Недостаточность ПЖ после кардиохирургических вмешательств	85
Улучшение соотношения легочной вентиляции и перфузии	Повышение системной оксигенации	Острое повреждение легких/пневмония	20, 77, 78
		Хронические заболевания легких	84
Развитие легочного сосудистого русла и альвеол	Снижение гиперплазии гладкомышечных клеток сосудов и ускорение формирования альвеол в поврежденных легких	Профилактика или ослабление легочной гипертензии при врожденных пороках сердца у грудных детей и хронической легочной патологии у недоношенных детей	32, 33, 39, 40
Системные эффекты ингаляции NO	Угнетение тромбоцитов	Снижение тромбоза после коронарного тромболизиса (собаки)	54, 119
	Угнетение лейкоцитов	Улучшение мезентериального кровотока после ишемии и реперфузии (кошки)	120
		Уменьшение размеров инфаркта миокарда на фоне ишемии-реперфузии	121, 122
	Окисление внеэритроцитарного гемоглобина	Снижение гемолиз-индуцированной вазоконстрикции и почечной дисфункции (собаки)	123

Представлены соответствующие литературные ссылки
ИМПЖ – инфаркт миокарда правого желудочка; ПЖ – правожелудочковый; ОЛЖ – обход левого желудочка; NO – оксид азота
Из Bloch KD, Ichinose F, Robert JD, Zapol WM: Inhaled NO as a therapeutic agent. Cardiovasc Res 75:339-348, 2007, с разрешения

Считается, что важным механизмом И-Р повреждения является адгезия активированных лейкоцитов и их секвестрация на уровне легочного эндотелия. Оксид азота обладает противовоспалительными свойствами и, как было показано в преклинических исследованиях, уменьшает И-Р повреждение легких.[104] Несмотря на предполагаемую, по результатам двух неконтролированных клинических исследований, способность ингаляционного NO предотвращать И-Р повреждение легких,[105,106] в небольшом рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании продемонстрировано, что ингаляция 20 *ppm* NO, начатая через 10 *мин* после реперфузии, не влияет на физиологические параметры или клинический исход у пациентов после трансплантации легких.[107] Для определения терапевтической роли ингаляционного NO у пациентов с развившимся И-Р повреждением после трансплантации легких требуются дополнительные исследования.

Экспериментальные методы повышения эффективности ингаляции оксида азота

У значительной части пациентов ингаляция NO не приводит к снижению ЛСС и/или улучшению оксигенации. Более того, так как вазодилатирующий эффект ингаляции NO на сосуды легких исчезает после прекращения его подачи, часто требуется возобновление ингаляционной терапии. Применение ингаляции NO в минимальной концентрации может снизить риск метгемоглобинемии, улучшить соотношение между вентиляцией и перфузией и, теоретически, минимизирует токсичность NO для легких. На основе системы NO/цГМФ ряд исследователей разработал стратегии по повышению эффективности ингаляционного NO. Так, в экспериментах на овцах показано, что подавление ФДЭ-5 (цГМФ-специфической ФДЭ) путем внутривенного введения запринаста удлиняет вазодилатирующий эффект ингаляции NO на малый круг кровообращения в модели легочной гипертензии, индуцированной препаратом U46619.[108] Более того, угнетение ФДЭ-5 усиливает эффекты ингаляционного NO у новорожденных ягнят с легочной гипертензией, вызванной пренатальной перевязкой артериального протока.[109] Ингаляционная подача ингибиторов ФДЭ-5 также усиливает и пролонгирует эффективность ингаляции NO у взрослых овец.[110,111] Steinhorn и соавт. представили данные, показывающие, что уменьшение инактивации NO супероксидом с помощью супероксиддисмутазы может повысить эффективность ингаляционного NO при неонатальной легочной гипертензии.[112] В исследовании на взрослых овцах, находящихся в сознании, с U46619-индуцированной легочной гипертензией Evgenov и соавт. показали, что препараты, которые повышают чувствительность рГЦ к NO, могут усилить и пролонгировать легочные вазодилатирующие эффекты ингаляции NO.[113,114]

Данные наблюдения, полученные в экспериментальных моделях на животных, могут быть спроецированы и на пациентов с легочными заболеваниями. Так, силденафил усиливает и пролонгирует вазодилататорные эффекты ингаляционного NO на малый круг кровообращения у пациентов с вторичной легочной гипертензией[115] и застойной сердечной недостаточностью.[116] Важно, что силденафил

также ослабляет эффект рикошета, связанный с прекращением ингаляции NO,[117] и может облегчить процесс отмены NO у пациентов с нестабильной гемодинамикой.

Внелегочные эффекты ингаляции оксида азота

Так как ингаляция NO снижает ЛСС без изменения системного артериального давления, первоначально предполагалось, что действие ингаляционного NO ограничивается легкими. Была предложена гипотеза о том, что любое количество NO, попадающее в кровоток, быстро удаляется оксигемоглобином с образованием нитрата и MetHb.[2] Однако, начиная с 1993 г., стали накапливаться доказательства ингибирующего влияния ингаляции NO на функцию тромбоцитов.[54] В дальнейшем были опубликованы исследования, описывающие широкий спектр системных эффектов ингаляции NO, которые недавно были суммированы в работе McMahon и Doctor[118] и представлены в Табл. 13-1 В данном разделе приведен обзор возможности уменьшения И-Р повреждений под влиянием ингаляции NO и обсуждаются условия, при которых ингаляция NO может модулировать системный сосудистый тонус. Кроме того, освещаются возможные механизмы формирования системных эффектов ингаляционного NO.

Ингаляция оксида азота и функция тромбоцитов

Способность препаратов, обладающих свойствами NO-доноров, подавлять функцию тромбоцитов хорошо известна, однако терапевтическое применение их антитромботических эффектов ограничено риском системной гипотензии. В 1993 г. Hogman и соавт. впервые сообщили, что ингаляция NO (30 *ppm*) может удлинять время кровотечения у кроликов и здоровых добровольцев.[54] Последующие сообщения из множества исследовательских групп представляют противоречивые данные. Одни исследователи сообщают, что ингаляция NO повышает время кровотечения у новорожденных и взрослых, другие представляют данные об отсутствии влияния ингаляции NO на время кровотечения или функцию тромбоцитов. Удлинение времени кровотечения повышает вероятность геморрагических осложнений у пациентов, получающих ингаляцию NO, особенно у новорожденных с риском внутричерепных кровоизлияний. С другой стороны, снижение функции тромбоцитов на фоне ингаляции NO служит основанием для изучения на экспериментальных моделях возможности использования ингаляционного NO для терапии сосудистых заболеваний, ассоциирующихся с активацией тромбоцитов. Так, группа Semigran представила данные о том, что в модели коронарного тромбоза на собаках после проведения тромболизиса ингаляция NO в дозе от 20 до 80 *ppm* снижала выраженность тромбоза.[119] Данный эффект усиливался дополнительным назначением ингибиторов ФДЭ -5.[124] Кроме того, Lee и соавт. в экспериментах на крысах наблюдали, что ингаляция 80 *ppm* NO в течение 1-2 недель уменьшала формирование неоинтимы в каротидных артериях после их повреждения баллоном.[125] В обеих моделях ингаляция NO не удлиняла времени кровотечения и не вызвала системной гипотензии.

Ингаляционный оксид азота и ишемическое-реперфузионное повреждение различных органов

Наблюдение за способностью NO образовывать стабильные биологически активные соединения с тиоловыми компонентами белков послужило основанием для изучения группой исследователей под руководством Kubes возможности использования ингаляционного NO для доставки NO к периферическим тканям.[120] Изучая посткапиллярные венулы у кошек, подвергнутых ишемии-реперфузии кишечника, исследователи наблюдали, что ингаляция NO в дозе 80 *ppm*, но не 20 *ppm*, предотвращает снижение кровотока, повышение активности лейкоцитов (включая их перемещение в сосудах, адгезию и миграцию) и капиллярную утечку. Кроме того, ингаляция NO предотвращала сокращение артериол и активацию нейтрофилов, индуцированных введением ингибитора NOS – метилового эфира N^G-нитро-L-аргинина (L-NAME). Интересно, что в связи с отсутствием влияния ингаляционного NO на активацию нейтрофилов или капиллярную утечку у кошек, подвергшихся воздействию эндотоксина, исследователи предположили, что ингаляционный NO не оказывает влияния на периферические ткани с избытком NO, образуемым индуцируемой NOS. В то же время в модели эндотоксемии на крысах Neviere и соавт. представили данные о снижении под влиянием ингаляции NO (10 *ppm*) адгезии лейкоцитов к эндотелию мезентериальных венул.[126] Более того, ингаляция NO предотвращала эндотоксин-индуцированную дисфункцию миокарда и аккумуляцию лейкоцитов. По сообщению Kubes и соавт., в отличие от доноров NO, ингаляционный оксид азота не предупреждает повышение проницаемости слизистой оболочки, индуцированное ишемией-реперфузией кишечника, что послужило основанием для предположения о том, что действие ингаляции NO ограничено сосудистым пространством.[127]

Основываясь на этих наблюдениях, Guery и соавт. провели оценку способности ингаляции NO предупреждать дисфункцию миокарда на фоне ишемии-реперфузии.[128] В этой работе выполнялась изоляция и перфузия сердец крыс, которые дышали в течение 4 *ч* воздухом с 10 *ppm* NO или без NO. Коронарная перфузия прекращалась на 30 *мин* с последующей реперфузией в течение 40 *мин*. Исследователи установили, что предварительная терапия с помощью ингаляционного NO сопровождалась улучшением систолической и диастолической функции после ишемии и реперфузии. Эти результаты были расширены исследованием Hataishi и соавт., которые изучали возможность снижения ишемического-реперфузионного повреждения миокарда у интактных мышей под влиянием ингаляции NO.[121] Данный коллектив авторов выявил, что ингаляция NO в течение последних 20 *мин* ишемии и 24 *ч* после реперфузии снижала размеры ИМ и улучшала систолическую и диастолическую функцию сердца. Схожим образом, ингаляция 80 *ppm* NO снижала размеры ИМ после 30, 60 или 120 *мин* ишемии. Ингаляция 40 и 80 *ppm* NO снижала И-Р повреждение миокарда в равной степени, тогда как концентрация 20 *ppm* оказалась неэффективной. Ингаляция NO снижает аккумуляцию нейтрофилов в сердце, однако уменьшение количества лейкоцитов может ограничивать положительные эффекты NO в отношении размеров ИМ. Наблюдения на грызунах недавно были проверены в более значимой с клинической точки зрения модели И-Р повреждения миокарда на свиньях. Так, Liu и соавт. сообщили, что у свиней, подвергшихся ишемии миокарда в течение 50 *мин* и реперфузии в течение 4 *ч*, ингаляция 80 *ppm* NO снижала размеры ИМ и улучшала перфузию миокарда.[122] Способность ингаляционного NO снижать И-Р при повреждении миокарда косвенно подтверждается и клиническими наблюдениями об уменьшении высвобождения сердечных ферментов в условиях инга-

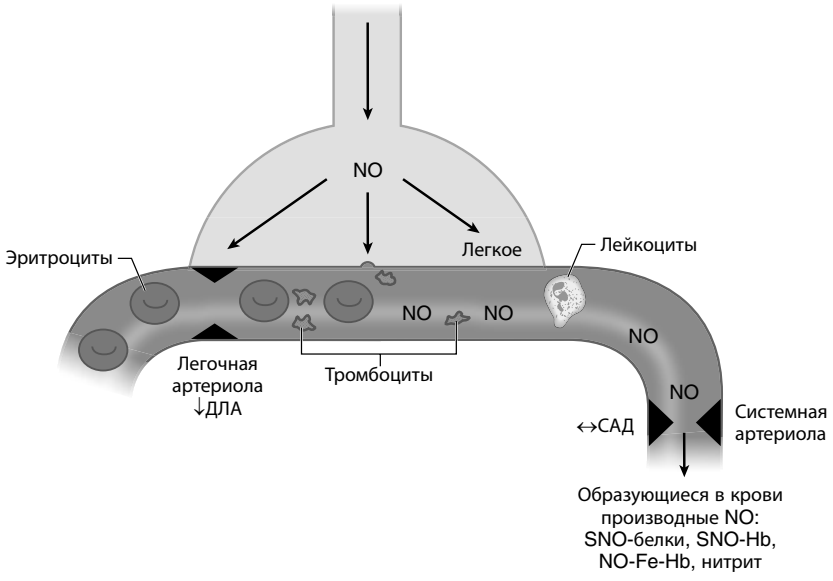


Рис. 31-6 Ингаляционный оксид азота (NO) является избирательным легочным вазодилататором, оказывающим воздействие на системные сосуды. Представлена схема альвеоло-капиллярной единицы, в которой отмечена способность ингаляции NO расширять легочные артериолы и снижать давление в легочной артерии (ДЛА). Несмотря на то, что при обычных условиях ингаляция NO не расширяет системные артериолы и не влияет на системное артериальное давление (САД), ингаляционный NO обладает системными эффектами (описаны в тексте). Эти эффекты могут опосредоваться клетками, которые циркулируют в сосудистом русле легких и подвергаются воздействию NO и его производных: SNO-протеинов или **S**-нитрозопротеинов, включая SNO-альбумин; SNO–Hb или S-нитрозо-Hb (нитрозилированный в области Cys93 β-цепи); NO–Fe–Hb или нитрозил-Hb; нитрита. (*Из Bloch KD, Ichinose F, Robert JD, Zapol WM: Inhaled NO as a therapeutic agent. Cardiovasc Res 75:339-348, 2007, с разрешения.*)

ляции NO после ИК.[129] Учитывая эти данные, а также наблюдения Fox–Robichaud и соавт.,[120] представленные результаты предполагают, что при ингаляционном способе доставки концентрации NO, необходимые для создания системных эффектов (*in vivo*), выше, чем те, которые необходимы для создания непосредственных легочных сосудистых эффектов. Основываясь на этих предположениях, было начато рандомизированное клиническое исследование для оценки способности ингаляции NO в концентрации 80 *ppm* снижать размеры ИМ у пациентов с инфарктом миокарда, сопровождающимся подъемом сегмента ST.

Ингаляционный оксид азота и тонус системных сосудов

Способность ингаляции NO оказывать влияние на системный сосудистый тонус остается противоречивой. Клинически значимая системная гипотензия не наблюдалась при использовании NO в концентрации до 80 *ppm* ни у взрослых, ни у детей с различными патологическими состояниями. Однако в экспериментах на кошках было показано, что ингаляция 80 *ppm* NO ослабляла способность L-NAME повышать артериальное давление.[127] Cannon и соавт. представили результаты, которые демонстрируют на фоне ингаляции 80 *ppm* NO увеличение кровотока в предплечье у здоровых добровольцев, получавших инфузию в плечевую артерию ингибитора NOS L-NMMA.[130] Тем не менее, Hataishi и соавт. не наблюдали снижение системного сосудистого сопротивления (ССС) при ингаляции NO у мышей, получавших L-NAME, или у мышей с врожденным дефицитом NOS3.[131]

Способность ингаляционного NO снижать ССС проявляется более отчетливо при дисфункции эндотелия на фоне гемолиза. Исследуя гемолиз на фоне воздействия пресной воды у собак, Minneci и соавт. наблюдали, что присутствие гемоглобина в плазме вызывало гипертензию и снижало клиренс креатинина, вероятно, за счет удаления NO, образующегося в эндотелии.[123] Ингаляция 80 *ppm* NO уменьшала гемолиз-индуцированную гипертензию и почечную дисфункцию путем окисления Hb до MetHb и предупреждения утилизации эндогенного NO. Авторы предположили, что ингаляция NO может ослабить выраженность заболеваний, ассоциирующихся с гемолизом – гипертензии, сосудистых поражений и протромботических состояний (например, серповидно-клеточной анемии).

Каким образом ингаляционный оксид азота реализует свои системные эффекты?

Исключая ситуацию с гемолизом, механизмы системных эффектов ингаляции NO остаются не совсем понятными. Согласно одной из гипотез, при ингаляции NO лейкоциты и тромбоциты подвергаются воздействию NO до его утилизации эритроцитами, таким образом, при контакте с NO эти клетки становятся ответственными за развитие системных эффектов ингаляционного NO. Так, воздействие NO на тромбоциты в системе легочного кровообращения может подавлять их активацию в зоне сосудистого повреждения. Однако данная гипотеза не объясняет вазодилатирующие эффекты ингаляции NO, наблюдаемые в некоторых сосудах, а также результаты Fox–Robichaud и соавторов,[120] которые продемонстрировали, что ингаляционный NO не изменяет способность лейкоцитов связываться с иммобилизированными мономерами тромбоцитов *ex vivo*.

Согласно альтернативной гипотезе, некоторое количество ингаляционного NO избегает утилизации гемоглобином и переносится в стабильной, биодоступной форме к периферическим тканям. Группа Loscalzo предположила, что эндогенно-синтезируемый NO взаимодействует с низко- и высокомолекулярными тиолами крови, включая альбумин сыворотки крови.[132,133] Эти *S*-нитрозотиолы могут доставлять NO к тканям, расположенным на некотором отдалении от места его синтеза. Stamler и соавторы[132] наблюдали, что NO взаимодействует с тиоловой группой Cys93 (цистеина, расположенного в 93 позиции, – прим. перев.) β-цепи Hb и что *S*-нитрозилирование Hb (SNO–Hb) зависит от напряжения кислорода, позволяющего эритроцитам обеспечить связывание Hb с кислородом в легких и высвободить низкомолекулярные *S*-нитрозотиолы в относительно гипоксичных периферических тканях (данные McMahan и Doctor[118]). NO может окисляться в крови до нитрита, который регенерирует в NO в присутствии нитрит-редуктаз, включая деоксигемоглобин (данные Gladwin и соавторов[134]). Эритроцитарный SNO–Hb и нитрит рассматриваются как потенциальные медиаторы системной вазодилатации, вызванной тканевой гипоксией. Оксид азота также может

взаимодействовать с другими плазменными веществами, которые способны в дальнейшем регенерировать NO. Среди них отмечены *N*-нитрозамины, нитрозильные комплексы железа и нитрированные липиды.

Еще до того, как было признано, что ингаляция NO может избирательно расширять сосуды легких, некоторые исследовательские группы изучали метаболический путь ингаляционного NO. В 1975 г. Oda и соавт. сообщили, что ингаляция NO приводит к образованию нитрозил-Hb в крови мышей, крыс и кроликов.[135] В 1987 г. Yoshida и Kasama продемонстрировали, что ингаляция ^{15}NO (145 *ppm* в течение 123 *мин*) приводит к образованию интрозил-Hb, нитритов и нитратов.[136] В недавней работе Cannon и соавт. выявили, что у здоровых взрослых, вдыхавших 80 *ppm* NO, наблюдалось значительное повышение концентрации нитрозил-Hb, тогда как нитриты повышались умеренно.[130] Артериальная концентрация обоих веществ была выше, чем венозная, что указывает на их расходование в периферических тканях. Cannon и соавт. не выявили повышение *S*-нитрозотиолов или SNO–Hb в крови. В то же время, Ng и соавт. продемонстрировали, что у кошек, получавших ингаляцию 80 *ppm* NO, наблюдались повышенные плазменные уровни *S*-нитрозоальбумина и нитритов, которые также были повышены при интестинальной И-Р.[137] Артериальные концентрации *S*-нитрозоальбумина были выше, чем венозные, тогда как в отношении концентрации нитритов наблюдались противоположные изменения, что указывает на потребление *S*-нитрозоальбумина в периферических тканях и на образование в них нитритов.

Потенциальная значимость нитрита как медиатора воздействия ингаляционного NO на И-Р повреждение была отмечена в недавних исследованиях Duranski и соавт.[138] Авторы наблюдали, что даже небольшое повышение уровня нитритов в крови было достаточным для уменьшения И-Р повреждения в печени и сердце. Более того, в исследованиях И-Р повреждения у мышей Hatashi и соавт.[121] отметили, что ингаляция NO повышала концентрации нитритов в плазме и крови до уровней, которые были эффективными в работе Duranski и соавт.

Противоречия относительно идентификации производных NO в плазме крови и повышения их концентрации при ингаляции NO могут быть связаны с различиями в методах определения этих веществ. Тем не менее, существует единое мнение, что биодоступные производные NO участвуют в формировании эффектов ингаляции NO на периферические ткани. В то же время, остаются невыясненными вопросы о том, происходит ли накопление производных NO в тканях при ингаляции NO и какие механизмы, цГМФ-зависимые или цГМФ-независимые, участвуют в реализации системных эффектов ингаляционного NO.

Вопросы безопасности и методика назначения

Длительная ингаляция NO в низкой концентрации является безопасной. Основная клинически значимая токсичность связана с образованием NO_2 и метгемоглобинемией. Диоксид азота в водных растворах быстро преобразуется в азотную кислоту (как при кислотном дожде) и оказывает высокотоксичный эффект на дыхательные пути. Даже после воздействия NO_2 в концентрации, не превышающей 1,5 *ppm*, может быть отмечена повышенная реактивность дыхательных путей.[139] При более высоких концентрациях NO_2 возникает отек легких,[140] который может быстро привести к летальному исходу.[141]

Ингаляционный NO может взаимодействовать с Hb с формированием нитрозил-Hb, который быстро окисляется до MetHb. Скорость захвата и высвобождения NO железистым (Fe^{2+}) Hb в 10^5-10^6 раз выше, чем для кислорода. При чрезмерно высокой концентрации MetHb может развиться тканевая гипоксия. В целом, цианоз не развивается, пока уровень MetHb не достигает 15-20%, при этом клинические симптомы гипоксии (такие как слабость и диспноэ) становятся значимыми только при уровне MetHb более 30%.[142] Фермент метгемоглобинредуктаза эритроцитов быстро переводит MetHb в Hb. Так как у новорожденных активность данного фермента снижена, при ингаляции высоких концентраций NO в течение длительного времени они имеют более высокий риск развития клинически значимой метгемоглобинемии по сравнению со взрослыми.[142] В связи с этим, в клинических исследованиях ингаляционного NO у взрослых и детей часто мониторируются концентрации MetHb крови и NO_2 на вдохе.[6,77,143,144] В большой группе взрослых (n = 120) и новорожденных пациентов (n = 351), взятой из нескольких клинических исследований, при ингаляции NO в дозе, варьировавшей от 1,25 до 80 *ppm* (см. резюмирующую таблицу в статье Steudel и соавт.) значимая метгемоглобинемия и увеличение NO_2 развивались достаточно редко.[19] При превышении установленных пределов MetHb или NO_2 концентрация ингаляционного NO уменьшалась. Прекращение ингаляции NO в связи с избыточным образованием NO_2 или MetHb потребовалось лишь у 3 из 471 пациентов (0,6%).

У пациентов с сердечной недостаточностью ингаляционный NO проявляет свойства избирательного легочного вазодилататора, однако вдыхание NO может сопровождаться повышением давления наполнения ЛЖ у пациентов с тяжелой дисфункцией ЛЖ.[58,145] Принимая во внимание экспериментальные данные, полученные *in vitro* и свидетельствующие о прямом отрицательном инотропном действии NO,[146,147] представленные наблюдения указывают на наличие у ингаляционного NO клинически значимого отрицательного инотропного эффекта у пациентов с нарушенной функцией ЛЖ. Однако исследователи установили, что повышение давления наполнения ЛЖ, наблюдаемое при ингаляции NO, связано с увеличением наполнения относительно неподатливого левого желудочка, а не с отрицательным инотропным эффектом.[148] Эта концепция поддерживается наблюдениями у пациентов с сердечной недостаточностью и ОЛЖ, в которых повышение давления наполнения ЛЖ на фоне ингаляции NO возникало только при отключении вспомогательного кровообращения.[149] Тем не менее, важно помнить о способности ингаляционного NO вызывать легочную вазодилатацию и, таким образом, переполнять пораженный левый желудочек, способствуя развитию отека легких.

Прочие ингаляционные легочные вазодилататоры

Успешное клиническое применение ингаляционного NO в качестве избирательного легочного вазодилататора подтолкнуло к поиску альтернативных методик.

По крайней мере, отчасти это обусловлено значительной стоимостью терапии ингаляционным NO в США (3000 долларов в день).[150] Были апробированы различные внутривенные вазодилататоры с использованием ингаляционного пути их подачи, в том числе простациклин (простагландин I_2 [PGI_2]),[151] милринон,[152] нитроглицерин,[153] нитропруссид натрия,[154] PGE_1[155] и илопрост, стабильный аналог PGI_2.[156] Ожидалось, что ингаляция внутривенных вазодилататоров позволит увеличить концентрацию препарата в легких и одновременно свести к минимуму их системные эффекты (Рис. 31-6). Несмотря на многообещающие результаты, полученные в некоторых исследованиях, особенно с использованием PGI_2 и илопроста, в момент написания данной главы эффективность и профиль безопасности данных ингаляционных вазодилататоров не установлены. Так, кратковременное воздействие ингаляционного PGI_2 снижает ЛСС сходным с ингаляционным NO образом,[157,158] тем не менее, известно, что при ингаляции в высоких дозах PGI_2 вызывает гипотензию.[158] Плазменный период полувыведения PGI_2 достаточно велик (5 *мин*) для развития системных эффектов, при этом во время ингаляции PGI_2 даже в малых дозах концентрация этого препарата определяется в артериальной крови. Более того, PGI_2 должен быть растворен в щелочном глициновом растворителе (pH = 10,5) с высокой вязкостью, что сопровождается трахеитом,[159] интерстициальной пневмонией[160] и нарушением работы клапанов аппарата искусственной вентиляции легких.[161] В конечном счете, несмотря на утверждение, что расходы на терапию ингаляционным PGI_2 меньше, чем при использовании ингаляционного NO, сравнений совокупности этих расходов, учитывающих влияние продленной терапии на общую стоимость, не проводилось. Так, если один из видов терапии снижает продолжительность пребывания в ОИТ на 1 день или потребность в использовании вспомогательного кровообращения или ЭКМО, разница в стоимости препаратов будет второстепенной. Для более детальной оценки роли других, «менее избирательных» ингаляционных легочных вазодилататоров требуется проведение дальнейших хорошо спланированных исследований, учитывающих вопросы их стоимости.

Заключение

Ингаляционный NO стал первым препаратом, вызывающим избирательную легочную вазодилатацию. Он характеризуется избирательным вазодилатирующим эффектом, направленным на малый круг кровообращения, повышает артериальную оксигенацию и улучшает вентиляционно-перфузионное соотношение в легких путем повышения кровотока через вентилируемые участки. Было выполнено большое количество лабораторных и клинических исследований с целью определения его биохимических и физиологических свойств, побочных эффектов и клинической эффективности при различных заболеваниях у детей и взрослых. Практически одновременно с этими исследованиями началось клиническое использование ингаляции NO. По примерным оценкам, в США терапию ингаляционным NO ежегодно получают 12 тысяч пациентов. За последние 16 лет ингаляция NO использована для лечения легочной гипертензии и гипоксемии более чем у 100 тысяч больных во всем мире; это позволило спасти жизнь большинству пациентов. Экспериментальное использование ингаляционного NO представляет перспективный подход к терапии таких заболеваний, как острое отторжение легочного трансплантата и криз серповидно-клеточной анемии. При работе с NO важно, чтобы наше видение проблемы не основывалось лишь на результатах одного исследования какой-либо частной клинической ситуации. Как и в других областях медицины, лишь накопление значительного клинического опыта позволит в конечном итоге определить место ингаляционной терапии оксидом азота в нашем терапевтическом арсенале.

Литература

1. Vlahakes GJ, Turley K, Hoffman JI: The pathophysiology of failure in acute right ventricular hypertension: Hemodynamic and biochemical correlations. Circulation 63:87-95, 1981.
2. Frostell C, Fratacci MD, Wain JC, et al: Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. Circulation 83:2038-2047, 1991.
3. Roberts JD Jr, Polaner DM, Lang P, Zapol WM: Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Lancet 340:818-819, 1992.
4. Kinsella JP, Neish SR, Shaffer E, Abman SH: Low-dose inhalation nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Lancet 340:819-820, 1992.
5. Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, et al: Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. J Pediatr 131:55-62, 1997.
6. Roberts JD Jr, Fineman JR, Morin FC III, et al: Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. The Inhaled Nitric Oxide Study Group. N Engl J Med 336:605-610, 1997.
7. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group: Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. N Engl J Med 336:597-604, 1997.
8. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, et al: Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. N Engl J Med 342:469-474, 2000.
9. Fukuto JM: Chemistry of nitric oxide: Biologically relevant aspects. Adv Pharmacol 34:1-15, 1995.
10. Mourgeon E, Levesque E, Duveau C, et al: Factors influencing indoor concentrations of nitric oxide in a Parisian intensive care unit. Am J Respir Crit Care Med 156:1692-1695, 1997.
11. Norman V, Keith CH: Nitrogen oxides in tobacco smoke. Nature 205:915-917, 1965.
12. Phillips ML, Hall TA, Sekar K, Tomey JL: Assessment of medical personnel exposure to nitrogen oxides during inhaled nitric oxide treatment of neonatal and pediatric patients. Pediatrics 104: 1095-1100, 1999.
13. Rybalkin SD, Yan C, Bornfeldt KE, Beavo JA: Cyclic GMP phosphodiesterases and regulation of smooth muscle function. Circ Res 93:280-291, 2003.
14. Dupuy PM, Shore SA, Drazen JM, et al: Bronchodilator action of inhaled nitric oxide in guinea pigs. J Clin Invest 90:421-428, 1992.
15. Kacmarek RM, Ripple R, Cockrill BA, et al: Inhaled nitric oxide. A bronchodilator in mild asthmatics with methacholine-induced bronchospasm. Am J Respir Crit Care Med 153:128-135, 1996.
16. Kinsella JP, Parker TA, Galan H, et al: Effects of inhaled nitric oxide on pulmonary edema and lung neutrophil accumulation in severe experimental hyaline membrane disease. Pediatr Res 41:457-463, 1997.
17. Roberts JD Jr, Chiche JD, Weimann J, et al: Nitric oxide inhalation decreases pulmonary artery remodeling in the injured lungs of rat pups. Circ Res 87:140-145, 2000.
18. Hare JM, Stamler JS: NO/redox disequilibrium in the failing heart and cardiovascular system. J Clin Invest 115:509-517, 2005.
19. Steudel W, Hurford WE, Zapol WM: Inhaled nitric oxide: Basic biology and clinical applications. Anesthesiology 91:1090-1121, 1999.
20. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, et al: Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. N Engl J Med 328:399-405, 1993.
21. Sheridan RL, Zapol WM, Ritz RH, Tompkins RG: Low-dose inhaled nitric oxide in acutely burned children with profound respiratory failure. Surgery 126:856-862, 1999.
22. Michael JR, Barton RG, Saffle JR, et al: Inhaled nitric oxide versus conventional therapy: Effect on oxygenation in ARDS. Am J Respir Crit Care Med 157:1372-1380, 1998.

23. Abman SH, Chatfield BA, Rodman DM, et al: Maturational changes in endothelium-derived relaxing factor activity of ovine pulmonary arteries in vitro. Am J Physiol 260:L280-L285, 1991.
24. Bloch KD, Filippov G, Sanchez LS, et al: Pulmonary soluble guanylate cyclase, a nitric oxide receptor, is increased during the perinatal period. Am J Physiol 272:L400-L406, 1997.
25. Kawai N, Bloch DB, Filippov G, et al: Constitutive endothelial nitric oxide synthase gene expression is regulated during lung development. Am J Physiol 268:L589-L595, 1995.
26. Abman SH, Chatfield BA, Hall SL, McMurtry IF: Role of endothelium-derived relaxing factor during transition of pulmonary circulation at birth. Am J Physiol 259:H1921-H1927, 1990.
27. Moore P, Velvis H, Fineman JR, et al: EDRF inhibition attenuates the increase in pulmonary blood flow due to oxygen ventilation in fetal lambs. J Appl Physiol 73:2151-2157, 1992.
28. Shaul PW, Yuhanna IS, German Z, et al: Pulmonary endothelial NO synthase gene expression is decreased in fetal lambs with pulmonary hypertension. Am J Physiol 272:L1005-L1012, 1997.
29. Steinhorn RH, Russell JA, Morin FC III: Disruption of cGMP production in pulmonary arteries isolated from fetal lambs with pulmonary hypertension. Am J Physiol 268:H1483-H1489, 1995.
30. Celermajer DS, Cullen S, Deanfield JE: Impairment of endothelium-dependent pulmonary artery relaxation in children with congenital heart disease and abnormal pulmonary hemodynamics. Circulation 87:440-446, 1993.
31. Balasubramaniam V, Tang JR, Maxey A, et al: Mild hypoxia impairs alveolarization in the endothelial nitric oxide synthase-deficient mouse. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 284:L964-L971, 2003.
32. Balasubramaniam V, Maxey AM, Morgan DB, et al: Inhaled NO restores lung structure in eNOS-deficient mice recovering from neonatal hypoxia. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 291:L119-L127, 2006.
33. Roberts JD Jr, Roberts CT, Jones RC, et al: Continuous nitric oxide inhalation reduces pulmonary arterial structural changes, right ventricular hypertrophy, and growth retardation in the hypoxic newborn rat. Circ Res 76:215-222, 1995.
34. Kinsella JP, McQueston JA, Rosenberg AA, Abman SH: Hemodynamic effects of exogenous nitric oxide in ovine transitional pulmonary circulation. Am J Physiol 263:H875-H880, 1992.
35. Roberts JD Jr, Chen TY, Kawai N, et al: Inhaled nitric oxide reverses pulmonary vasoconstriction in the hypoxic and acidotic newborn lamb. Circ Res 72:246-254, 1993.
36. Zayek M, Wild L, Roberts JD, Morin FC III: Effect of nitric oxide on the survival rate and incidence of lung injury in newborn lambs with persistent pulmonary hypertension. J Pediatr 123:947-952, 1993.
37. Wilcox DT, Glick PL, Karamanoukian HL, et al: Partial liquid ventilation and nitric oxide in congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 32:1211-1215, 1997.
38. Bourbon J, Boucherat O, Chailley–Heu B, Delacourt C: Control mechanisms of lung alveolar development and their disorders in bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Res 57:38R-46R, 2005.
39. McCurnin DC, Pierce RA, Chang LY, et al: Inhaled NO improves early pulmonary function and modifies lung growth and elastin deposition in a baboon model of neonatal chronic lung disease. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 288:L450-L459, 2005.
40. Bland RD, Albertine KH, Carlton DP, MacRitchie AJ: Inhaled nitric oxide effects on lung structure and function in chronically ventilated preterm lambs. Am J Respir Crit Care Med 172:899-906, 2005.
41. Lin YJ, Markham NE, Balasubramaniam V, et al: Inhaled nitric oxide enhances distal lung growth after exposure to hyperoxia in neonatal rats. Pediatr Res 58:22-29, 2005.
42. Galambos C, Ng YS, Ali A, et al: Defective pulmonary development in the absence of heparin-binding vascular endothelial growth factor isoforms. Am J Respir Cell Mol Biol 27:194-203, 2002.
43. Tang JR, Markham NE, Lin YJ, et al: Inhaled nitric oxide attenuates pulmonary hypertension and improves lung growth in infant rats after neonatal treatment with a VEGF receptor inhibitor. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 287:L344-L351, 2004.
44. Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). Pediatrics 99:838-845, 1997.
45. Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, et al: Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: A randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study. The I-NO/PPHN Study Group. Pediatrics 101:325-334, 1998.
46. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH: Bronchopulmonary dysplasia. Lancet 367:1421-1431, 2006.
47. Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL, et al: Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: A randomised controlled trial. Lancet 354:1061-1065, 1999.
48. Schreiber MD, Gin–Mestan K, Marks JD, et al: Inhaled nitric oxide in premature infants with the respiratory distress syndrome. N Engl J Med 349:2099-2107, 2003.
49. Van Meurs KP, Wright LL, Ehrenkranz RA, et al: Inhaled nitric oxide for premature infants with severe respiratory failure. N Engl J Med 353:13-22, 2005.
50. Kinsella JP, Cutter GR, Walsh WF, et al: Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure. N Engl J Med 355:354-364, 2006.
51. Ballard RA, Truog WE, Cnaan A, et al: Inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation. N Engl J Med 355:343-353, 2006.
52. Kinsella JP: Inhaled nitric oxide therapy in premature newborns. Curr Opin Pediatr 18:107-111, 2006.
53. Schwarz UR, Walter U, Eigenthaler M: Taming platelets with cyclic nucleotides. Biochem Pharmacol 62:1153-1161, 2001.
54. Hogman M, Frostell C, Arnberg H, Hedenstierna G: Bleeding time prolongation and NO inhalation. Lancet 341:1664-1665, 1993.
55. Field D, Elbourne D, Truesdale A, et al: Neonatal ventilation with inhaled nitric oxide versus ventilatory support without inhaled nitric oxide for preterm infants with severe respiratory failure: The INNOVO Multicentre Randomised Controlled Trial (ISRCTN 17821339). Pediatrics 115:926-936, 2005.
56. Mestan KKL, Marks JD, Hecox K, et al: Neurodevelopmental outcomes of premature infants treated with inhaled nitric oxide. N Engl J Med 353:23-32, 2005.
57. Rich S, Kaufmann E, Levy PS: The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 327:76-81, 1992.
58. Semigran MJ, Cockrill BA, Kacmarek R, et al: Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in heart failure. J Am Coll Cardiol 24:982-988, 1994.
59. Atz AM, Adatia I, Lock JE, Wessel DL: Combined effects of nitric oxide and oxygen during acute pulmonary vasodilator testing. J Am Coll Cardiol 33:813-819, 1999.
60. Krasuski RA, Warner JJ, Wang A, et al: Inhaled nitric oxide selectively dilates pulmonary vasculature in adult patients with pulmonary hypertension, irrespective of etiology. J Am Coll Cardiol 36:2204-2211, 2000.
61. Cockrill BA, Kacmarek RM, Fifer MA, et al: Comparison of the effects of nitric oxide, nitroprusside, and nifedipine on hemodynamics and right ventricular contractility in patients with chronic pulmonary hypertension. Chest 119:128-136, 2001.
62. Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, et al: Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. Eur Respir J 12:265-270, 1998.
63. Ricciardi MJ, Knight BP, Martinez FJ, Rubenfire M: Inhaled nitric oxide in primary pulmonary hypertension: A safe and effective agent for predicting response to nifedipine. J Am Coll Cardiol 32:1068-1073, 1998.
64. Balzer DT, Kort HW, Day RW, et al: Inhaled nitric oxide as a preoperative test (INOP test I): the INOP Test Study Group. Circulation 106:I76-I81, 2002.
65. Robbins IM, Christman BW, Newman JH, et al: A survey of diagnostic practices and the use of epoprostenol in patients with primary pulmonary hypertension. Chest 114:1269-1275, 1998.
66. Waldman JD: From PediHeart: Inhaled nitric oxide—in clinical trial or in clinical practice? Pediatr Cardiol 21:274, 2000.
67. Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, et al: Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. Ann Intern Med 121:409-415, 1994.
68. Channick RN, Newhart JW, Johnson FW, et al: Pulsed delivery of inhaled nitric oxide to patients with primary pulmonary hypertension: An ambulatory delivery system and initial clinical tests. Chest 109:1545-1549, 1996.
69. Perez–Penate G, Julia–Serda G, Pulido–Duque JM, et al: One-year continuous inhaled nitric oxide for primary pulmonary hypertension. Chest 119:970-973, 2001.
70. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al: Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 346:896-903, 2002.
71. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, et al: Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 41:2119-2125, 2003.
72. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al: Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: A randomised controlled trial. Lancet 360:895-900, 2002.
73. Inglessis I, Shin JT, Lepore JJ, et al: Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in right ventricular myocardial infarction and cardiogenic shock. J Am Coll Cardiol 44:793-798, 2004.
74. Benzing A, Geiger K: Inhaled nitric oxide lowers pulmonary capillary pressure and changes longitudinal distribution of pulmonary vascular resistance in patients with acute lung injury. Acta Anaesthesiol Scand 38:640-645, 1994.
75. Benzing A, Brautigam P, Geiger K, et al: Inhaled nitric oxide reduces pulmonary transvascular albumin flux in patients with acute lung injury. Anesthesiology 83:1153-1161, 1995.
76. Troncy E, Collet JP, Shapiro S, et al: Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: A pilot randomized controlled study. Am J Respir Crit Care Med 157:1483-1488, 1998.
77. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, et al: Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: Results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. Crit Care Med 26:15-23, 1998.
78. Lundin S, Mang H, Smithies M, et al: Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: Results of a European multicentre study. The European Study Group of Inhaled Nitric Oxide. Intensive Care

Med 25:911-919, 1999.

79. Gerlach H, Keh D, Semmerow A, et al: Dose-response characteristics during long-term inhalation of nitric oxide in patients with severe acute respiratory distress syndrome: A prospective, randomized, controlled study. Am J Respir Crit Care Med 167:1008-1015, 2003.
80. Kaisers U, Busch T, Deja M, et al: Selective pulmonary vasodilation in acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 31:S337-S342, 2003.
81. Katayama Y, Higenbottam TW, Diaz de Atauri MJ, et al: Inhaled nitric oxide and arterial oxygen tension in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe pulmonary hypertension. Thorax 52:120-124, 1997.
82. Barbera JA, Roger N, Roca J, et al: Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 347:436-440, 1996.
83. Yoshida M, Taguchi O, Gabazza EC, et al: Combined inhalation of nitric oxide and oxygen in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 155:526-529, 1997.
84. Vonbank K, Ziesche R, Higenbottam TW, et al: Controlled prospective randomised trial on the effects on pulmonary haemodynamics of the ambulatory long term use of nitric oxide and oxygen in patients with severe COPD. Thorax 58:289-293, 2003.
85. Fullerton DA, Jones SD, Jaggers J, et al: Effective control of pulmonary vascular resistance with inhaled nitric oxide after cardiac operation. J Thorac Cardiovasc Surg 111:753-762, 1996.
86. Fullerton DA, Jaggers J, Wollmering MM, et al: Variable response to inhaled nitric oxide after cardiac surgery. Ann Thorac Surg 63:1251-1256, 1997.
87. Lindberg L, Larsson A, Steen S, et al: Nitric oxide gives maximal response after coronary artery bypass surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 8:182-187, 1994.
88. Wheller J, George BL, Mulder DG, Jarmakani JM: Diagnosis and management of postoperative pulmonary hypertensive crisis. Circulation 60:1640-1644, 1979.
89. Hopkins RA, Bull C, Haworth SG, et al: Pulmonary hypertensive crises following surgery for congenital heart defects in young children. Eur J Cardiothorac Surg 5:628-634, 1991.
90. Wessel DL, Adatia I, Giglia TM, et al: Use of inhaled nitric oxide and acetylcholine in the evaluation of pulmonary hypertension and endothelial function after cardiopulmonary bypass. Circulation 88:2128-2138, 1993.
91. Roberts JD Jr, Lang P, Bigatello LM, et al: Inhaled nitric oxide in congenital heart disease. Circulation 87:447-453, 1993.
92. Russell IA, Zwass MS, Fineman JR, et al: The effects of inhaled nitric oxide on postoperative pulmonary hypertension in infants and children undergoing surgical repair of congenital heart disease. Anesth Analg 87:46-51, 1998.
93. Goldman AP, Delius RE, Deanfield JE, et al: Pharmacological control of pulmonary blood flow with inhaled nitric oxide after the fenestrated Fontan operation. Circulation 94:II44-II48, 1996.
94. Miller OI, Tang SF, Keech A, et al: Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary hypertension after congenital heart surgery: A randomised double-blind study. Lancet 356:1464-1469, 2000.
95. Rich GF, Murphy GD Jr, Roos CM, Johns RA: Inhaled nitric oxide. Selective pulmonary vasodilation in cardiac surgical patients. Anesthesiology 78:1028-1035, 1993.
96. Mahoney PD, Loh E, Blitz LR, Herrmann HC: Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in women with mitral stenosis and pulmonary hypertension. Am J Cardiol 87:188-192, 2001.
97. Stobierska–Dzierzek B, Awad H, Michler RE: The evolving management of acute right-sided heart failure in cardiac transplant recipients. J Am Coll Cardiol 38:923-931, 2001.
98. Ardehali A, Hughes K, Sadeghi A, et al: Inhaled nitric oxide for pulmonary hypertension after heart transplantation. Transplantation 72:638-641, 2001.
99. Fojon S, Fernandez–Gonzalez C, Sanchez–Andrade J, et al: Inhaled nitric oxide through a noninvasive ventilation device to assess reversibility of pulmonary hypertension in selecting recipients for heart transplant. Transplant Proc 37:4028-4030, 2005.
100. Frazier OH, Rose EA, Macmanus Q, et al: Multicenter clinical evaluation of the HeartMate 1000 IP left ventricular assist device. Ann Thorac Surg 53:1080-1090, 1992.
101. Macdonald PS, Keogh A, Mundy J, et al: Adjunctive use of inhaled nitric oxide during implantation of a left ventricular assist device. J Heart Lung Transplant 17:312-316, 1998.
102. Yahagi N, Kumon K, Nakatani T, et al: Inhaled nitric oxide for the management of acute right ventricular failure in patients with a left ventricular assist system. Artif Organs 19:557-558, 1995.
103. Argenziano M, Choudhri AF, Moazami N, et al: Randomized, double-blind trial of inhaled nitric oxide in LVAD recipients with pulmonary hypertension. Ann Thorac Surg 65:340-345, 1998.
104. Struber M, Harringer W, Ernst M, et al: Inhaled nitric oxide as a prophylactic treatment against reperfusion injury of the lung. Thorac Cardiovasc Surg 47:179-182, 1999.
105. Date H, Triantafillou AN, Trulock EP, et al: Inhaled nitric oxide reduces human lung allograft dysfunction. J Thorac Cardiovasc Surg 111:913-919, 1996.
106. Ardehali A, Laks H, Levine M, et al: A prospective trial of inhaled nitric oxide in clinical lung transplantation. Transplantation 72:112-115, 2001.
107. Meade MO, Granton JT, Matte–Martyn A, et al: A randomized trial of inhaled nitric oxide to prevent ischemia-reperfusion injury after lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med 167:1483-1489, 2003.
108. Ichinose F, Adrie C, Hurford WE, Zapol WM: Prolonged pulmonary vasodilator action of inhaled nitric oxide by zaprinast in awake lambs. J Appl Physiol 78:1288-1295, 1995.
109. Thusu KG, Morin FC III, Russell JA, Steinhorn RH: The cGMP phosphodiesterase inhibitor zaprinast enhances the effect of nitric oxide. Am J Respir Crit Care Med 152:1605-1610, 1995.
110. Ichinose F, Adrie C, Hurford WE, et al: Selective pulmonary vasodilation induced by aerosolized zaprinast. Anesthesiology 88:410-416, 1998.
111. Ichinose F, Erana–Garcia J, Hromi J, et al: Nebulized sildenafil is a selective pulmonary vasodilator in lambs with acute pulmonary hypertension. Crit Care Med 29:1000-1005, 2001.
112. Steinhorn RH, Albert G, Swartz DD, et al: Recombinant human superoxide dismutase enhances the effect of inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 164:834-839, 2001.
113. Evgenov OV, Ichinose F, Evgenov NV, et al: Soluble guanylate cyclase activator reverses acute pulmonary hypertension and augments the pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in awake lambs. Circulation 110:2253-2259, 2004.
114. Evgenov OV, Kohane DS, Bloch KD, et al: Inhaled agonists of soluble guanylate cyclase induce selective pulmonary vasodilation. Am J Respir Crit Care Med 176:1138-1145, 2007.
115. Lepore JJ, Maroo A, Pereira NL, et al: Effect of sildenafil on the acute pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in adults with primary pulmonary hypertension. Am J Cardiol 90:677-680, 2002.
116. Lepore JJ, Maroo A, Bigatello LM, et al: Hemodynamic effects of sildenafil in patients with congestive heart failure and pulmonary hypertension: Combined administration with inhaled nitric oxide. Chest 127:1647-1653, 2005.
117. Namachivayam P, Theilen U, Butt WW, et al: Sildenafil prevents rebound pulmonary hypertension after withdrawal of nitric oxide in children. Am J Respir Crit Care Med 174:1042-1047, 2006.
118. McMahon TJ, Doctor A: Extrapulmonary effects of inhaled nitric oxide: Role of reversible *S*-nitrosylation of erythrocytic hemoglobin. Proc Am Thorac Soc 3:153-160, 2006.
119. Adrie C, Bloch KD, Moreno PR, et al: Inhaled nitric oxide increases coronary artery patency after thrombolysis. Circulation 94:1919-1926, 1996.
120. Fox–Robichaud A, Payne D, Hasan SU, et al: Inhaled NO as a viable antiadhesive therapy for ischemia/reperfusion injury of distal microvascular beds. J Clin Invest 101:2497-2505, 1998.
121. Hataishi R, Rodrigues AC, Neilan TG, et al: Inhaled nitric oxide decreases infarction size and improves left ventricular function in a murine model of myocardial ischemia-reperfusion injury. Am J Physiol Heart Circ Physiol 291:H379-H384, 2006.
122. Liu X, Huang Y, Pokreisz P, et al: Nitric oxide inhalation improves microvascular flow and decreases infarction size after myocardial ischemia and reperfusion. J Am Coll Cardiol 50:808-817, 2007.
123. Minneci PC, Deans KJ, Zhi H, et al: Hemolysis-associated endothelial dysfunction mediated by accelerated NO inactivation by decompartmentalized oxyhemoglobin. J Clin Invest 115:3409-3417, 2005.
124. Schmidt U, Han RO, DiSalvo TG, et al: Cessation of platelet-mediated cyclic canine coronary occlusion after thrombolysis by combining nitric oxide inhalation with phosphodiesterase-5 inhibition. J Am Coll Cardiol 37:1981-1988, 2001.
125. Lee JS, Adrie C, Jacob HJ, et al: Chronic inhalation of nitric oxide inhibits neointimal formation after balloon-induced arterial injury. Circ Res 78:337-342, 1996.
126. Neviere R, Guery B, Mordon S, et al: Inhaled NO reduces leukocyte-endothelial cell interactions and myocardial dysfunction in endotoxemic rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol 278:H1783-H1790, 2000.
127. Kubes P, Payne D, Grisham MB, et al: Inhaled NO impacts vascular but not extravascular compartments in postischemic peripheral organs. Am J Physiol 277:H676-H682, 1999.
128. Guery B, Neviere R, Viget N, et al: Inhaled NO preadministration modulates local and remote ischemia-reperfusion organ injury in a rat model. J Appl Physiol 87:47-53, 1999.
129. Gianetti J, Del Sarto P, Bevilacqua S, et al: Supplemental nitric oxide and its effect on myocardial injury and function in patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation. J Thorac Cardiovasc Surg 127:44-50, 2004.
130. Cannon RO III, Schechter AN, Panza JA, et al: Effects of inhaled nitric oxide on regional blood flow are consistent with intravascular nitric oxide delivery. J Clin Invest 108:279-287, 2001.
131. Hataishi R, Zapol WM, Bloch KD, Ichinose F: Inhaled nitric oxide does not reduce systemic vascular resistance in mice. Am J Physiol Heart Circ Physiol 290:H1826-H1829, 2006.
132. Stamler JS, Jaraki O, Osborne J, et al: Nitric oxide circulates in mammalian plasma primarily as an *S*-nitroso adduct of serum albumin. Proc Natl Acad Sci U S A 89:7674-7677, 1992.
133. Scharfstein JS, Keaney JF Jr, Slivka A, et al: In vivo transfer of nitric oxide between a plasma protein-bound reservoir and low molecular weight thiols. J Clin Invest 94:1432-1439, 1994.
134. Gladwin MT, Raat NJ, Shiva S, et al: Nitrite as a vascular endocrine nitric oxide reservoir that

contributes to hypoxic signaling, cytoprotection, and vasodilation. Am J Physiol Heart Circ Physiol 291:H2026-H2035, 2006.
135. Oda H, Kusumoto S, Nakajima T: Nitrosylhemoglobin formation in the blood of animals exposed to nitric oxide. Arch Environ Health 30:453-456, 1975.
136. Yoshida K, Kasama K: Biotransformation of nitric oxide. Environ Health Perspect 73:201-205, 1987.
137. Ng ES, Jourd'heuil D, McCord JM, et al: Enhanced *S*-nitroso-albumin formation from inhaled NO during ischemia/reperfusion. Circ Res 94:559-565, 2004.
138. Duranski MR, Greer JJ, Dejam A, et al: Cytoprotective effects of nitrite during in vivo ischemia-reperfusion of the heart and liver. J Clin Invest 115:1232-1240, 2005.
139. Frampton MW, Morrow PE, Cox C, et al: Effects of nitrogen dioxide exposure on pulmonary function and airway reactivity in normal humans. Am Rev Respir Dis 143:522-527, 1991.
140. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): 1988 NIOSH recommendations for occupational safety and health standards. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 37(Suppl 7):1-29, 1988.
141. Clutton–Brock J: Two cases of poisoning by contamination of nitrous oxide with higher oxides of nitrogen during anaesthesia. Br J Anaesth 39:388-392, 1967.
142. Weinberger B, Laskin DL, Heck DE, Laskin JD: The toxicology of inhaled nitric oxide. Toxicol Sci 59:5-16, 2001.
143. Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, et al: Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. J Pediatr 131:55-62, 1997.
144. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group: Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. Pediatrics 99:838-845, 1997.
145. Loh E, Stamler JS, Hare JM, et al: Cardiovascular effects of inhaled nitric oxide in patients with left ventricular dysfunction. Circulation 90:2780-2785, 1994.
146. Brady AJ, Warren JB, Poole–Wilson PA, et al: Nitric oxide attenuates cardiac myocyte contraction. Am J Physiol 265:H176-H182, 1993.
147. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, et al: Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. Science 257:387-389, 1992.
148. Dickstein ML, Burkhoff D: A theoretic analysis of the effect of pulmonary vasodilation on pulmonary venous pressure: Implications for inhaled nitric oxide therapy. J Heart Lung Transplant 15:715-721, 1996.
149. Hare JM, Shernan SK, Body SC, et al: Influence of inhaled nitric oxide on systemic flow and ventricular filling pressure in patients receiving mechanical circulatory assistance. Circulation 95:2250-2253, 1997.
150. Lowson SM: Alternatives to nitric oxide. Br Med Bull 70:119-131, 2004.
151. Walmrath D, Schneider T, Pilch J, et al: Aerosolised prostacyclin in adult respiratory distress syndrome. Lancet 342:961-962, 1993.
152. Haraldsson A, Kieler–Jensen N, Ricksten SE: The additive pulmonary vasodilatory effects of inhaled prostacyclin and inhaled milrinone in postcardiac surgical patients with pulmonary hypertension. Anesth Analg 93:1439-1445, 2001.
153. Yurtseven N, Karaca P, Kaplan M, et al: Effect of nitroglycerin inhalation on patients with pulmonary hypertension undergoing mitral valve replacement surgery. Anesthesiology 99:855-858, 2003.
154. Mestan KKL, Carlson AD, White M, et al: Cardiopulmonary effects of nebulized sodium nitroprusside in term infants with hypoxic respiratory failure. J Pediatr 143:640-643, 2003.
155. Sood BG, Delaney–Black V, Aranda JV, Shankaran S: Aerosolized PGE_1: A selective pulmonary vasodilator in neonatal hypoxemic respiratory failure: Results of a phase I/II open label clinical trial. Pediatr Res 56:579-585, 2004.
156. Olschewski H, Walmrath D, Schermuly R, et al: Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. Ann Intern Med 124:820-824, 1996.
157. Walmrath D, Schneider T, Schermuly R, et al: Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 153:991-996, 1996.
158. Haraldsson A, Kieler–Jensen N, Nathorst–Westfelt U, et al: Comparison of inhaled nitric oxide and inhaled aerosolized prostacyclin in the evaluation of heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance. Chest 114:780-786, 1998.
159. van Heerden PV, Caterina P, Filion P, et al: Pulmonary toxicity of inhaled aerosolized prostacyclin therapy—an observational study. Anaesth Intensive Care 28:161-166, 2000.
160. Morimatsu H, Goto K, Matsusaki T, et al: Rapid development of severe interstitial pneumonia caused by epoprostenol in a patient with primary pulmonary hypertension. Anesth Analg 99:1205-1207, 2004.
161. Dickstein ML: Con: Inhaled prostaglandin as a pulmonary vasodilator instead of nitric oxide. J Cardiothorac Vasc Anesth 19:403-405, 2005.

Michael Ang–Lee, Chun–Su Yuan и Jonathan Moss
Перевод Е.В. Суборова
Редактор перевода В.В. Мальцев

32 Дополнительные и альтернативные методы терапии

Ключевые моменты

1. Несмотря на отсутствие государственного контроля, использование населением препаратов на основе трав резко увеличилось, особенно среди пациентов в предоперационном периоде.
2. Пациенты часто могут предоставить информацию об использовании растительных препаратов только при прямом вопросе со стороны врача.
3. Многие из широко использующихся трав обладают побочными эффектами, которые нарушают метаболизм лекарственных препаратов, могут приводить к кровотечениям и нарушениям со стороны нервной системы.
4. Хотя прекращение приема препаратов за 2 недели до оперативного вмешательства может нивелировать многие из этих проблем, пациенты часто поступают в стационар без предварительной консультации за 2 недели до оперативного вмешательства. Знание специфических взаимодействий и метаболизма этих растительных препаратов может послужить практическим руководством для облегчения ведения пациента.
5. Другие дополнительные методы лечения, включая акупунктуру и музыкальную терапию, быстро набирают популярность, хотя их эффективность до конца не изучена.

Дополнительная и альтернативная терапия (ДАТ) должна обращать на себя внимание врачей, особенно занимающихся больными в периоперационном периоде, поскольку ее применение может привести к развитию осложнений, связанных с использованием различных видов лекарственных препаратов, в том числе в качестве адъювантов анестезии. В 2002 г. 35% американцев воспользовались ДАТ.[1] Посещение специалистов по ДАТ превышало количество визитов к врачам общего профиля[2], в Европе ДАТ используется еще более широко, и во многих ситуациях препараты на основе трав назначаются там чаще обычных фармакологических препаратов. Для анестезиологов представляет особый интерес тот факт, что пациенты, идущие на плановое хирургическое вмешательство, по всей видимости, используют ДАТ чаще других людей.[3,4]

Несмотря на внимание общества к ДАТ, научно обоснованных данных в этой области пока накоплено недостаточно, а результаты исследований часто ставят в тупик врачей и пациентов. Одно из недавних исследований показало, что врачи плохо разбираются в этой области медицины.[5] Рекомендации для врачей часто базируются на данных небольших клинических исследований, описаниях клинических случаев, исследованиях на животных, прогнозах, вытекающих из современных знаний по фармакологии, а также мнениях экспертов. Проведение исследований важно, поскольку ДАТ часто начинают широко использоваться населением еще до получения каких-либо убедительных данных об их эффективности и безопасности. В 1991 г. Конгресс США утвердил образование Службы Альтернативной Медицины, ставшей в 1998 г. Национальным Центром по Дополнительным и Альтернативным Методам Терапии в составе Национального Института Здравоохранения. В 2006 г. количество исследований и публикаций по ДАТ на английском языке увеличилось, по сравнению с 1996 г., практически вдвое.

Практика, включающая в себя использование ДАТ, неоднородна и включает в себя дополнительные и альтернативные методы терапии, интегрированные в практику традиционной медицины (например, диета, упражнения, поведенческая медицина). Практика ДАТ может быть разделена на 5 общих категорий (Блок 32-1).[6] В этой главе не дается развернутый обзор методик ДАТ. Будут обсуждаться специфические методики терапии по отношению к анестезии, а основное внимание будет уделено препаратам на основе трав. Кроме того, будет дан краткий обзор диеты, акупунктуры и музыкальной терапии.

Лечение травами

Предоперационное использование препаратов на основе трав зачастую бывает связано с возникновением нежелательных периоперационных реакций.[3] По результатам опросов, от 22% до 32% пациентов, подвергающихся оперативному лечению, принимают препараты на основе трав.[7-9] Травяные препараты как фармакологически активные агенты могут нарушать течение периоперационного периода несколькими путями: прямое действие (т.е. внутренний фармакологический эффект), фармакодинамические взаимодействия (т.е. нарушение действия обычного препарата на уровне эффектора) и фармакокинетические взаимодействия (т.е. нарушение абсорбции, распределения, метаболизма и элиминации обычных препаратов).

Блок 32-1 Пять основных категорий дополнительной и альтернативной терапии

1. Альтернативная практика (гомеопатическая и натуропатическая медицина, традиционная китайская медицина, аюрведа)
2. Посредничество во взаимодействии разум-тело (медитация, молитва, искусство, музыка, танцевальная терапия)
3. Биологически обоснованное лечение (лечение травами, диета)
4. Мануальные методики, взаимодействие с телом (хиропрактика, остеопатические манипуляции, массаж)
5. Энергетическая терапия (акупунктура, электромагнитное поле, специальная психотехника, ци гун)

С модификациями из National Center for Complementary and Alternative Medicine. Получено 15 августа 2003 г. Доступно на http://nccam.nih.gov/health/whatiscam/

Поскольку примерно 50% людей, принимающих травяные препараты, употребляют несколько трав одновременно[8], а 25% использующих травяные препараты людей также принимают и другие лекарственные вещества, прописанные врачом[10], достаточно трудно распознать и предотвратить возникновение побочных реакций. Например, PC–SPES, коммерчески доступная комбинация из восьми трав, используемая пациентами, страдающими раком простаты, зачастую вызывает тромботические (т.е. тромбоз глубоких вен и легочную эмболию) и геморрагические (т.е. антикоагулянтное действие фитокумаринов) осложнения.[11]

Использование препаратов, созданных на основе трав, связано с проблемами, нечасто встречающимися при использовании обычных лекарственных препаратов.[12] Поскольку препараты, созданные на основе трав, классифицируются как пищевые добавки, они не подвергаются предварительному тестированию на животных, контролированным клиническим исследованиям перед выходом на рынок или послепродажному контролю. Согласно действующему законодательству США, ответственность за получение доказательств опасности продукта до того, как он будет изъят из продажи, лежит на Комитете по контролю лекарственных препаратов и пищевых продуктов (U.S. Food and Drug Administration). Коммерческие препараты на основе трав могут иметь непредсказуемые фармакологические эффекты, возникающие из-за неточностей в этикетках, невозможности распознавания трав, входящих в их состав, нежелательных примесей, вариаций в природной силе и нестандартизованных методов обработки.

В этой главе мы обсудим периоперационную оценку и ведение пациента, который принимает препараты на основе трав, и оценим девять препаратов, имеющих самое большое влияние на течение периоперационного периода пациента: эхинацея, эфедра, чеснок, китайское гинкго, женьшень, кава, пальма сереноа, трава Святого Джона, валериана (Табл. 32-1). Эти девять субстанций составляют до 50% от всех продаж препаратов на основе трав в США (Блок 32-2).[13] Распечатка и интернет-ресурсы для получения дополнительной информации по препаратам на основе трав представлены в Табл. 32-2.

Предоперационная оценка и ведение

Предоперационная оценка должна регулировать использование препаратов на основе трав (см. Гл. 34). Однако 90% анестезиологов обычно не интересуются, принимает ли пациент подобные препараты.[14] Кроме того, в ходе планового осмотра анестезиолога более 70% пациентов не говорят о приеме ими препаратов на основе трав.[8] Когда установлен факт употребления препаратов на травяной основе, один из пяти пациентов оказывается неспособен определить, какой именно препарат он принимает.[15] Важно напомнить пациенту о том, что перед операцией он должен принести все травяные препараты и пищевые добавки, которые принимает. Положительный анамнез на предмет использования травяных препаратов должен насторожить анестезиолога, поскольку у больного может быть скрытое заболевание, по поводу которого он самостоятельно принимает травяные препараты. Пациент, принимающий препараты на основе трав, может отказываться от традиционных диагностических процедур и лечения, в отличие от пациента, не принимающего подобные препараты.[16]

В общем, препараты на основе трав должны быть отменены перед операцией. При доступности данных о фармакокинетике активных компонентов травяных препаратов время отмены может быть определено более конкретно. Для остальных травяных препаратов рекомендована отмена за 2 недели до операции.[17] Однако в клинической практике многим пациентам требуется экстренное вмешательство, а значит, они не могут быть осмотрены и оценены до дня операции, либо не знают

Блок 32-2 Препараты на основе трав, наиболее часто использовавшиеся в 2001 г.

1. Эхинацея*
2. *Ginkgo biloba**
3. Чеснок*
4. Женьшень*
5. Пальма сереноа*
6. Нони (*Morinda*)
7. Трава Святого Джона*
8. Соя
9. Эфедра (ма хуанг)*
10. Молочный чертополох
11. Валериана*
12. Кава*
13. Экстракт виноградных косточек
14. Зеленый чай
15. Желтокорень канадский
16. Примула
17. Корень красного воронца
18. Алоэ
19. Черника
20. Клюква

С модификациями из the Nutritional Business Journal's herbal and botanical U.S. consumer sales[13]
*Описаны в данной главе

Табл. 32-1 Клинически значимые эффекты, периоперационные реакции и рекомендации по периоперационной отмене девяти наиболее часто использующихся препаратов на основе трав

Травы (общие названия)	Фармакологические эффекты	Периоперационные реакции	Отмена перед операцией
Эхинацея (корень пурпурной рудбекии)	Активация клеточно-опосредованного иммунитета	Аллергические реакции Снижение эффективности иммуносупрессантов Потенцирование иммуносупрессантов длительного действия	Нет данных
Эфедра (ма хуанг)	Повышение ЧСС и АД через прямые и непрямые симпатомиметические эффекты	Риск ишемии миокарда и инсульта из-за тахикардии и гипертензии Желудочковые аритмии при использовании галотана Длительное использование истощает эндогенные запасы катехоламинов и может вызвать интраоперационную нестабильность гемодинамики Жизнеугрожающие реакции при использовании ингибиторов МАО	24 ч
Чеснок	Ингибирование агрегации тромбоцитов (может быть необратимо) Усиление фибринолиза Неуточненная антигипертензивная активность	Может увеличить риск развития кровотечения, особенно при комбинации с другими препаратами, угнетающими агрегацию тромбоцитов	7 дней
Гинкго (лапчатое дерево, серебряный абрикос)	Ингибирование фактора активации тромбоцитов	Может увеличить риск развития кровотечения, особенно при сочетании с другими препаратами, ингибирующими агрегацию тромбоцитов	36 ч
Женьшень (Американский женьшень, Азиатский женьшень, Китайский женьшень, Корейский женьшень)	Снижает уровень глюкозы в крови Ингибирует агрегацию тромбоцитов (может быть необратимо) Увеличивают ПВ/ЧТВ у лабораторных животных	Гипогликемия Может повышать риск развития кровотечения Может уменьшать антикоагулянтный эффект варфарина	7 дней
Кава (Ава, хмельной перец, кауа)	Седация Анксиолизис	Может усиливать седативный эффект анестетиков Повышает потребность в анестетиках, эффект при длительном использовании не изучен	24 ч
Пальма сереноа (карликовая пальма, сабал)	Ингибирует 5α-редуктазу Ингибирует циклооксигеназу	Может повышать риск развития кровотечения	Нет данных
Трава Святого Джона (зверобой, козья трава, гиперикум, трава Кламат)	Ингибирует обратный захват нейротрансмиттеров Вероятно ингибирование МАО	Индукция цитохрома P450; влияние на циклоспорины, варфарин, стероиды и ингибиторы протеаз; возможно влияние на бензодиазепины, блокаторы кальциевых каналов, а также другие препараты Снижение плазменного уровня дигоксина Задержка пробуждения больного	5 дней
Валериана (садовый гелиотроп, вандальный корень)	Седация	Может усиливать седативный эффект анестетиков Синдром отмены схож с таковым при использовании бензодиазепинов Повышает потребность в анестетиках при длительном использовании	Нет данных

МАО – моноаминооксидаза; ПВ – протромбиновое время; ЧТВ – частичное тромбопластиновое время

о необходимости отмены травяных препаратов, поэтому могут принимать их вплоть до операции. В этой ситуации анестезия может проводиться на усмотрение анестезиолога, который должен быть знаком с наиболее часто используемыми препаратами на основе трав и знать, как можно предотвратить или распознать развитие осложнений. Например, недавнее использование препаратов на основе трав, подавляющих функцию тромбоцитов (например, чеснок, гинкго) может потребовать от анестезиолога использования стратегии, направленной на предотвращение развития кровотечения (например, переливание тромбоконцентрата), а также использования метода проведения анестезиологического пособия с учетом отношения риск-польза (например, нейроаксиальная блокада).

Предоперационная отмена всех травяных препаратов может не уменьшить риск, связанный с их применением. Отмена постоянно принимаемых препаратов может быть причиной повышения заболеваемости и смертности после операции.[18] Злоупотребляющие алкоголем пациенты, прекращающие выпивать, имеют худший прогноз в послеоперационном периоде, чем продолжающие выпи-

Табл. 32-2 Печатные и интернет-источники информации по препаратам на основе трав

Источник	Комментарии
Справочник врача по лечению травами	
Электронные инструкции от производителя	
Учебники по дополнительной и альтернативной медицине	
Центр безопасности пищевых продуктов, питания, использования пищевых продуктов и лекарственных препаратов: http://vm.cfsan.fda.gov/~dms/supplmnt.html	Врач должен использовать этот сайт для отчетов о возникновении нежелательных реакций, связанных с травяными препаратами и пищевыми добавками. Разделы также содержат информацию о безопасности, производстве, различную регулирующую информацию
Национальный центр дополнительной и альтернативной медицины, Национальный Институт Здоровья: http://nccam.nih.gov/	На сайте есть информация об альтернативной медицине, информация согласительных конференций, база данных
Служба агропромышленных исследований, Департамент сельского хозяйства, США: www.ars-grin.gov/duke	На сайте содержится обширная фитохимическая база данных с возможностью поиска
Знахарство: www.quackwatch.com	Хотя этот сайт охватывает все аспекты охраны здоровья, на нем можно найти исчерпывающую информацию о дополнительной терапии и лечении травами
Национальный Совет по борьбе с мошенничеством в сфере охраны здоровья: www.ncahf.org	Этот сайт обращает внимание на возможность обмана в сфере здравоохранения с документами относительно некоторых препаратов на основе трав
Лечение травами: www.herbmed.org	Этот сайт содержит информацию по множеству препаратов на основе трав с данными результатов исследований относительно их активности, опасности, приготовления, получения микстур и механизмов действия. Есть короткие резюме, содержащие важную информацию на основе данных исследований со ссылками на Medline
Общедоступная потребительская лаборатория: www.consumerlab.com	Этот сайт поддерживается корпорацией, управляющей проведением независимых лабораторных исследований пищевых добавок и других продуктов, влияющих на здоровье

вать в предоперационном периоде.[19] Опасность абстиненции после длительного использования может быть схожа с применением таких препаратов, как валериана, которая может вызывать синдром отмены при длительном ее применении.

Эхинацея

Три вида эхинацеи, растения семейства ромашковых, используются для профилактики и лечения вирусных, бактериальных и грибковых инфекций, локализующихся преимущественно в верхних дыхательных путях, несмотря на сомнительную эффективность лекарства.[20] Недавний мета-анализ показал, что использование эхинацеи приводит к снижению случаев заболеваемости и длительности обычной простуды.[21] Ее фармакологическая активность не может быть отнесена к действию одного вещества, хотя липофильная фракция, содержащая алкиламиды, полиацетилены и незаменимые масла, является более активной, по сравнению с гидрофильной фракцией.

В доклинических испытаниях было показано, что эхинацея обладает рядом иммуностимулирующих эффектов.[22] И хотя ни одно исследование специально не оценивало взаимодействие между эхинацеей и иммуносупрессорными препаратами, по мнению экспертов, необходимо избегать совместного использования эхинацеи с иммуносупрессорами, ввиду возможного снижения эффективности последних.[22,23] Таким образом, пациенты, которым необходим прием иммуносупрессантов в периоперационном периоде, например те, кому планируется выполнить трансплантацию, должны избегать приема эхинацеи. В противоположность своему иммуностимуляторному эффекту при коротком использовании, длительное, более 8 недель, применение препарата сопровождается вероятностью развития имунносупрессии[23] и теоретически увеличивает риск возникновения послеоперационных осложнений, таких как плохое заживление ран и активация дремлющих, условно-патогенных инфекций.

Прием эхинацеи также связан с возникновением аллергических реакций, включая один случай развития анафилаксии.[24] Таким образом, эхинацею необходимо использовать с осторожностью у пациентов с астмой, атопической аллергией или аллергическим ринитом. Кроме того, существует вероятность развития гепатотоксичности, хотя документированные случаи выявлены не были.[25] В отсутствие точной информации, пациенты с существующей дисфункцией печени должны использовать эхинацею с осторожностью. Кроме того, ввиду неизученности фармакокинетики эхинацеи, необходимо отменить прием препарата перед операцией как можно раньше, особенно при вероятности развития печеночной дисфункции или нарушения ее кровотока.

Эфедра

Эфедра, известная в китайской медицине как ма хуанг, – это кустарник, произрастающий в центральной Азии. Он используется для облегчения похудания, повышения энергичности и лечения респираторных заболеваний, таких как астма и бронхит. Эфедра содержит алкалоиды, включая эфедрин, псевдоэфедрин, норэфедрин, метилэфедрин и норпсевдоэфедрин.[26] Коммерчески доступные препараты могут быть стандартизованы по фиксированному количеству эфедрина. Выявление побочных реакций этого растения позволило FDA запретить его продажи в 2004 г., однако эфедра до сих пор доступна для покупки через интернет.

Эфедра вызывает дозозависимое повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений. Эфедрин, наиболее активное вещество, – это некатехоламиновый симпатомиметик, который проявляет α_1, β_1 и β_2 активность напрямую на адренергических рецепторах и непрямую активность путем высвобождения эндогенного норэпинефрина (норадреналина). Эти симпатомиметические эффекты были связаны с более чем 1070 случаями возникновения побочных реакций, включая смертельные исходы, обусловленные поражением сердечно-сосудистой и центральной нервной систем.[27]

Хотя эфедрин широко используется в качестве терапии первой линии при возникновении интраоперационной гипотензии и брадикардии, бесконтрольное предоперационное использование эфедры вызывает ряд опасений. Вазоконстрикция и в некоторых случаях вазоспазм коронарных и церебральных артерий могут привести к развитию инфаркта миокарда и тромботического инсульта.[28] Эфедра также может влиять на функцию сердечно-сосудистой системы, вызывая гипериммунный миокардит, характеризующийся кардиомиопатией с инфильтрацией миокарда лимфоцитами и эозинафилами.[29] Длительное использование приводит к развитию тахифилаксии из-за обеднения запасов эндогенных катехоламинов и вызывает периоперационную нестабильность гемодинамики. В этих ситуациях симпатомиметики прямого действия могут быть использованы в качестве препаратов первой линии для лечения интраоперационной гипотензии и брадикардии. Сопутствующее использование эфедры и ингибиторов моноаминоксидазы может приводить к развитию жизнеугрожающей гиперпирексии, гипертензии и комы. Кроме того, длительное использование эфедры было описано как очень редкая причина возникновения рентгенопрозрачных камней в почках.[30]

Фармакокинетика эфедрина была изучена на пациентах.[31,32] Период полувыведения эфедрина равен 5,2 *ч*, 70-80% вещества экскретируются в неизмененном виде с мочой. На основании фармакокинетических данных и известных рисков для сердечно-сосудистой системы, связанных с эфедрой, включая инфаркт миокарда, инсульт и сердечно-сосудистый коллапс из-за обеднения запасов катехоламинов, это растение необходимо отменить, по меньшей мере за 24 *ч* до операции.

Чеснок

Чеснок – одно из наиболее интенсивно изучающихся медицинских растений. Его использование способно уменьшить риск развития атеросклероза путем снижения артериального давления, формирования тромбов, а также уровня липидов и холестерола плазмы.[33] Эти эффекты, прежде всего, обеспечиваются серосодержащими соединениями, в особенности аллицином и продуктами его трансформации. Коммерчески доступные препараты на основе чеснока могут быть стандартизированы по фиксированному содержанию аллиина и аллицина.

Чеснок ингибирует агрегацию тромбоцитов *in vivo*, этот эффект дозозависимый. Эффект одной из его составляющих, ахоуина, является необратимым и может потенцировать эффект других ингибиторов тромбоцитов, таких как простациклин, форсколин, индометацин и дипиридамол.[34] Хотя эти эффекты не были показаны на добровольцах, в литературе описан один случай у 80-летнего пациента, когда длительное применение чеснока послужило причиной спонтанно развившейся эпидуральной гематомы.[35] В дополнение к возможному развитию кровотечения, чеснок может способствовать снижению системного и легочного сосудистого сопротивления, как было показано на лабораторных животных, однако эти эффекты носят случайный характер у пациентов.[36]

Хотя данные о фармакокинетических свойствах составляющих чеснока недостаточны, способность подавлять агрегацию тромбоцитов может привести к необходимости отмены чеснока как минимум за 7 дней до операции, особенно если существует вероятность развития послеоперационного кровотечения или имеет место назначение других антикоагулянтов.

Гинкго

Гинкго получается из листьев китайского гинкго и используется при когнитивных расстройствах, периферической сосудистой патологии, возрастной макулярной дегенерации, головокружениях, звоне в ушах, эректильной дисфункции и горной болезни. Исследования показывают, что гинкго может стабилизировать или улучшить когнитивную функцию у пациентов с болезнью Альцгеймера и мультиинфарктной деменцией[37], но не работает у здоровых пожилых пациентов.[38] Вещества, ответственные за подобные эффекты – это терпеноиды и флавоноиды. Два экстракта гинкго, используемые в клинических испытаниях, были стандартизированы по содержанию гинкго-флавоновых гликозидов и терпеноидов.

Считается, что гинкго приводит к нарушению вазорегуляции, действует как антиоксидант, модулирует активность нейротрансмиттеров и рецепторов, а также ингибирует фактор активации тромбоцитов (ФАТ). Из всех этих эффектов ингибирование ФАТ вызывает наибольшие опасения в периоперационном периоде. Клинические исследования на небольшом количестве пациентов не продемонстрировали развития осложнений в виде кровотечений, однако четыре опубликованных случая спонтанного внутричерепного кровотечения,[39-42] один случай спонтанной гифемы[43] и один случай послеоперационного кровотечения после лапароскопической холецистэктомии[44] были связаны с приемом гинкго.

Терпеноиды обладают высокой биодоступностью при пероральном приеме. Глюкуронидация, по всей видимости, является частью метаболизма флавоноидов.[45] Период полувыведения терпеноидов после перорального приема составляет 3-10 *ч*.[46] На основании фармакокинетических данных и риска развития кровотечения у хирургических пациентов гинкго должен быть отменен, по меньшей мере за 36 *ч* до начала операции.

Женьшень

Среди нескольких видов, использующихся из-за их фармакологических свойств, азиатский и американский женьшень являются наиболее хорошо описанными. Женьшень получил название «адаптогена», потому что он способствует защите организма от стрессов и восстановлению гомеостаза.[47,48] Большинство фармакологических эффектов связано с женьшеноидами, группой веществ, известных как стероидные сапонины. Коммерчески доступные препараты женьшеня могут быть стандартизированы по содержанию женьшеноидов.

Женьшень имеет широкий, но не понятный полностью фармакологический профиль из-за множества гетерогенных и иногда противоположно направленных эффектов различных женьшеноидов.[49] Механизм действия, по всей видимости, схож с классическим механизмом действия стероидных гормонов. Потенциальное терапевтическое использование этой травы лежит в ее способности снижать послеобеденный уровень глюкозы в крови как при диабете 2 типа, так и у пациентов без диабета,[50] эффект, который может привести к непреднамеренной гипогликемии у пациентов, голодающих в послеоперационном периоде. Существует предположение о том,

что женьшень способен влиять на пути свертывания. Женьшеноиды ингибируют агрегацию тромбоцитов *in vitro*[51,52] и удлиняют как тромбиновое время, так и активированное частичное тромбопластиновое время у крыс.[53] Одно из ранних исследований показало, что антитромбиновая активность панаксинола, вещества, входящего в состав женьшеня, может быть необратима у людей.[54] И хотя женьшень может ингибировать каскад коагуляции, в одном случае его использование было связано со значительным снижением антикоагулянтного эффекта варфарина.[55] Этот эффект был подтвержден в недавнем исследовании на добровольцах, которое показало способность женьшеня влиять на антикоагулянтный эффект варфарина.[56] Поскольку варфарин часто используется в ортопедической практике или в ходе выполнения вмешательств на сосудах, эти взаимодействия между препаратами больше, чем просто теоретические.

Изучение фармакокинетики женьшеноидов Rg1, Re и Rb2 у кроликов показало, что период полувыведения составляет 0,8-7,4 *ч*.[57] Эти данные предполагают, что женьшень должен быть отменен минимум за 24 *ч* до начала операции. Однако ингибирование тромбоцитов женьшенем может быть необратимым, поэтому необходимо отменять женьшень как минимум за 7 дней до начала операции.

Кава

Кава вырабатывается из высушенного корня перечного растения *Piper methysticum*. Кава получила широкое распространение как анксиолитик и седативное средство. Источником фармакологической активности кавы, скорее всего, являются кавалактоны.[58]

Из-за своих психомоторных эффектов кава была одним из первых растений, которое, как предполагалось, взаимодействует с анестетиками. Кавалактоны имеют дозозависимое влияние на центральную нервную систему, включая антиэпилептический, нейропротективный и местный анестетический эффекты. Кава может действовать как седативное и гипнотическое вещество путем потенцирования ингибиторной нейротрансмиссии гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Кавалактоны усиливают барбитуровый сон у лабораторных животных.[59] Этот эффект может объяснить механизм, лежащий в основе развития комы, связанной с взаимодействием альпразолама и кавы.[60] Хотя описаны случаи злоупотребления кавой, до сих пор не изучено, приводит ли длительное ее использование к привыканию, толерантности и синдрому отмены. Продолжительное использование кавы может повышать уровень гамма-глутамилтранспептидазы, что может говорить о его возможной гепатотоксичности.[61] При длительном использовании кава может приводить к «кава-дермопатии», характеризующейся обратимой чешуйчатой кожной сыпью.[62]

Пиковые уровни в плазме имеют место через 1,8 *ч* после перорального приема, период полувыведения кавалактонов составляет 9 *ч*.[58] Неизмененные кавалактоны и их метаболиты подвергаются почечной и фекальной элиминации.[63] Фармакокинетические данные и возможность потенцирования седативного эффекта анестетиков предполагают отмену кавы как минимум за 24 *ч* до операции. Более ранняя отмена может использоваться, если предполагается ухудшение функции печени или печеночного кровотока в периоперационном периоде.

Пальма сереноа

Пальма сереноа, которую в США использует более 2 *млн* человек для лечения симптомов, связанных со злокачественной гипертрофией простаты, на самом деле неэффективна для данной цели.[64] Основные компоненты пальмы сереноа – жирные кислоты и их глицериды (триацилглицериды и моноацилглицериды), углеводы, стероиды, ресин, пигмент, танин и летучие масла. Фармакологическая активность пальмы сереноа не связана с каким-то одним ее компонентом.

Механизм действия пальмы сереноа неизвестен, но для данного растения описаны множественные эффекты.[65] Данные *in vitro* предполагают, что экстракт пальмы, подобно финастериду, ингибирует 5α-редуктазу. Однако результаты исследований *in vivo* не смогли убедительно подтвердить данный механизм действия.[65] Другие предполагаемые механизмы – ингибирование эстрогеновых и андрогеновых рецепторов, связывание вегетативных рецепторов, блокирование передачи сигнала с пролактиновых рецепторов, интерференция с пролиферацией фибробластов, индукция апоптоза, угнетение α_1-адренергических рецепторов и противовоспалительный эффект.

У пациентов, подвергшихся краниотомии, пальма сереноа была причиной избыточной интраоперационной кровопотери, требовавшей завершения процедуры.[66] Это осложнение было связано с противовоспалительным эффектом растения, в особенности с ингибированием циклооксигеназы и последующей дисфункцией тромбоцитов. Поскольку данных о фармакокинетике растения нет, специфические рекомендации по предоперационной отмене препарата отсутствуют.

Трава Святого Джона

Трава Святого Джона (зверобой) – общее название для *Hypericum perforatum*. Мультицентровые исследования показали, что трава Святого Джона не эффективна при лечении выраженной депрессии.[67] Вещества, ответственные за фармакологическую активность растения, – гиперицин и гиперфорфин.[68] Коммерчески доступные препараты на основе этого растения часто стандартизированы по содержанию гиперицина, его содержится не более 0,3%.

Трава Святого Джона проявляет свои эффекты через ингибирование обратного захвата серотонина, норадреналина и допамина.[69] Использование этой травы совместно или без ингибиторов обратного захвата серотонина может привести к развитию синдрома центрального избытка серотонина.[70] Хотя ранние данные, полученные *in vitro*, предполагаемым механизмом действия считали ингибирование моноаминоксидазы, целый ряд более поздних исследований не продемонстрировал значимого ингибирования моноаминоксидазы *in vivo*.[71]

Использование травы Святого Джона может значительно повысить метаболизм многих назначающихся совместно препаратов, некоторые из которых играют важную роль в периоперационном периоде лечения пациентов. Одним из эффектов является индукция изоформы 3A4 цитохрома P450, что приводит к удвоению метаболической активности этих препаратов.[72] Было описано взаимодействие с субстратом изоформы 3A4, включая сульфат индинавира,[73] этинилэстрадиол[74] и циклоспорин. В одном

исследовании на 45 пациентах после трансплантации органов трава Святого Джона приводила к среднему снижению циклоспоринов в крови на 49% от начального уровня.[75] Описание двух клинических случаев отторжения трансплантата сердца было связано с описанным выше фармакокинетическим взаимодействием.[76] Другие субстраты P450 3A4, обычно используемые в периоперационном периоде, – альфентанил, мидазолам, лидокаин, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты 5-гидрокситриптаминовых рецепторов. В дополнение к изоформе 3A4, изоформа 2C9 цитохрома P450 также может быть индуцирована. По данным сообщения о семи клинических случаях, антикоагулянтный эффект варфарина, субстрата изоформы 2C9, был снижен.[74] Другие субстраты 2C9 включают в себя нестероидные противовоспалительные препараты. Кроме того, индукция ферментов, вызванная травой Святого Джона, может быть более выражена при индукции других ферментов из-за совместного приема других препаратов на основе трав. Трава Святого Джона также способна влиять на фармакокинетику дигоксина.[77] Недавнее исследование на крысах показало, что трава Святого Джона может значимо нарушать внутриклеточное накопление иринотекана и его главного метаболита (SN-38) в гепатоцитах и гюкуронидацию SN-38.[78]

Для человека были определены фармакокинетика единичной дозы и равновесного состояния гиперицина, псевдогиперицина и гиперфорина.[79,80] После перорального приема пиковые плазменные уровни гиперицина и гиперфорина достигаются через 6 и 3,5 *ч*, соответственно, а их средний период полувыведения равняется соответственно 43,1 и 9 *ч*. Длинный период полужизни и нарушенный метаболизм многих препаратов делают совместное применение травы Святого Джона в периоперационном периоде рискованным. Данные по фармакокинетике дают понимание того, что траву необходимо отменить минимум за 5 дней до операции. Отмена особенно важна у пациентов, ожидающих пересадки органов, особенно у тех, кому может потребоваться назначение антикоагулянтов в послеоперационном периоде. Кроме того, эти пациенты должны быть предупреждены о невозможности приема травы Святого Джона после операции.

Валериана

Валериана (*Valeian officinalis*) – это растение, характерное для ряда регионов обеих Америк, Европы и Азии. Оно используется как седативное средство, особенно при лечении бессонницы, и практически все препараты на основе трав содержат валериану.[81] Валериана содержит много веществ, действующих синергично, однако первичным источником действия валерианы являются сесквитерпены. Коммерчески доступные препараты, содержащие валериану, стандартизованы по содержанию валерениковой кислоты.

Валериана обладает дозозависимым седативным и гипнотическим действием.[82] Эти эффекты, по всей видимости, обусловлены модуляцией нейротрансмиссии ГАМК и функцией рецепторов.[83] Валериана удлиняет время барбитурового сна у лабораторных животных.[84] У одного пациента отмена валерианы привела к развитию синдрома отмены, похожего на синдром отмены бензодиазепинов, характеризующийся делирием, послеоперационными осложнениями со стороны сердца и ослаблением симптомов при назначении бензодиазепинов.[85] На основании этого становится очевидно, что валериана может потенцировать седативный эффект анестетиков и адъювантов, действующих на ГАМК-рецепторы, таких как мидазолам.

Фармакокинетика компонентов валерианы не была изучена, хотя известно, что их эффект является кратковременным. Резкая отмена у пациентов, физически зависимых от валерианы, приводит к риску развития бензодиазепиноподобного синдрома отмены. У таких пациентов целесообразно постепенно уменьшать прием препарата на фоне пристального медицинского наблюдения за несколько недель до операции. Если постепенное снижение дозы невозможно, пациенту можно порекомендовать прием валерианы вплоть до дня операции. Учитывая механизм действия и данные о случае наблюдения,[85] для лечения синдрома отмены (при его развитии в послеоперационном периоде) можно рекомендовать бензодиазепины.

Выводы

Хотя Американское Общество Анестезиологов не имеет официального стандарта или практических рекомендаций для периоперационного использования препаратов на основе трав, общественная и профессиональная образовательная информация, выпускаемая этой организацией, предполагает, что растительные препараты должны быть отменены минимум за 2-3 недели до операции.[17,86] Наш обзор литературы предлагает более точную оценку, поскольку осмотр пациента за 2-3 недели до операции часто бывает невозможен. Кроме того, некоторые пациенты требуют экстренного вмешательства или не выполняют рекомендации по отмене растительных препаратов до операции. Эти факторы и широкое использование растительных препаратов могут предполагать употребление этих препаратов до дня операции. Фармакокинетические данные об избранных активных компонентах указывают на то, что некоторые растительные препараты элиминируют достаточно быстро и могут быть отменены накануне операции.

Доказательная база по эффективности растительных препаратов ограничена. Одно из недавних исследований на 601 пациенте, использовавшем традиционные китайские травы, показало низкую частоту потенциально серьезных осложнений.[87] Клиницисты должны быть знакомы с наиболее часто использующимися растительными препаратами для распознавания и лечения любых возникших осложнений. Табл. 32-1 суммирует все клинически значимые эффекты, периоперационную тактику и рекомендации для предоперационной отмены девяти препаратов на основе трав, обсуждавшихся в этой главе.

Нерастительные пищевые добавки

Растительные препараты попадают в большую категорию пищевых добавок, куда, помимо них, входят витамины, минералы, аминокислоты, ферменты и животные экстракты. Данные о безопасности этих препаратов в периоперационном периоде недостаточны. Употребление больших доз витаминов, особенно жирорастворимых (т.е. A, D, E и K), может быть связано с развитием острой и хронический интоксикации. Глюкозамин и хондроитинсульфат, используемые при травмах суставов многими пациентами, подвергающимися ортопедическим опера-

циям, не связаны с развитием послеоперационных осложнений, хотя хондроитин сульфат, принадлежащий к той же группе гликозаминогликановых молекул, что и гепарин, может иметь небольшой антикоагулянтный эффект.[88] Неизвестно, вызывает ли длительное использование хондроитинсульфата тромбоцитопению. Креатин, пищевая добавка, используемая атлетами для улучшения производительности, как минимум в одном описанном случае была связана с развитием почечной дисфункции.[89] Есть предварительные данные о том, что экзогенный меланин, гормон, вырабатываемый шишковидной железой, может быть полезен в профилактике и лечении послеоперационного делирия.[90]

Акупунктура

Механизм и общие принципы

Акупунктура считается средством уменьшения предоперационной тревоги и снижения потребности в анестетиках, для поддержания функции сердечно-сосудистой системы, контроля послеоперационного болевого синдрома, а также уменьшения выраженности послеоперационной кишечной непроходимости, тошноты и рвоты.[91]

Акупунктура – это стимуляция анатомических областей на коже с помощью различных техник, которые могут быть разделены на инвазивные (т.е. иглы, инъекции) или неинвазивные (т.е. транскутанная электрическая стимуляция, давление, использование лазера). Через иглы, вводимые в кожу, стимуляция может выполняться мануально, прижиганием (сжигание вещества для продуцирования тепла), давлением, лазером и электротоком. Существует китайская, японская, корейская, французская и другие акупунктурные системы для определения точек, однако исследований, сравнивающих эти системы, практически нет. Как результат, не существует стандартной или оптимальной акупунктурной точки. Практикующие специалисты характеризуют акупунктуру как искусство, а не как науку.

Традиционная теория акупунктуры говорит о ней как о способе корректно прервать поток энергии (т.е. Ци) и восстановить баланс двойных сил (т.е. инь-янь) в теле человека. Предполагается, что есть научная обоснователь-ная база для акупунктуры. Акупунктура стимулирует высокопороговые нервные волокна малого диаметра, что приводит к активации спинного мозга, ствола мозга (т.е. околоводопроводное серое вещество) и нейронов гипоталамуса (арковидных), которые запускают механизмы эндогенной выработки опиоидов.[92] Эффект акупунктурной аналгезии может быть обратим с помощью налоксона.[93] Описаны и другие механизмы: модуляция иммунной функции,[94] ингибирование воспалительного ответа,[95] регуляция экспрессии нейропептидных генов[96] и нарушение гормональных уровней[97]. Развитие технологий для верификации нервных структур, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)[98] и функциональная магнито-резонансная томография (фМРТ),[99,100] делают возможным изучение эффекта акупунктуры на активность человеческого мозга. Исследования с использованием ПЭТ продемонстрировали, что у пациентов, страдающих от хронической боли, имеется асимметрия таламуса, которая уменьшалась в ходе терапии с помощью акупунктуры. Другие исследования, используя фМРТ, выявили взаимосвязь между определенными точками для акупунктуры и активацией визуальной коры.[101]

Многие клинические исследования, посвященные акупунктуре, характеризуют плохой дизайн, недостаточная выборка, высокая частота ошибочных результатов, неадекватное отслеживание пациентов, плохо описываемые патологии, критерии включения и определения исходов.[92] Исследования акупунктуры страдают от методологических проблем, включая трудности с «ослеплением» пациентов и специалистов по акупунктуре, использования плацебо или «контрольной» акупунктуры и выбора конкретной техники. Одно из наиболее очевидных показаний для акупунктуры – предотвращение послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР).

Акупунктура при послеоперационной тошноте и рвоте

Послеоперационная тошнота и рвота (ПОТР) остаются значимой проблемой, которая приводит к неудовлетворенности пациента, задержке с выпиской, незапланированным поступлениям в больницу и нерациональному использованию ресурсов (см. Гл. 86). Фармацевтические препараты, как основа ведения пациента, обладают ограниченной эффективностью, а их использование приводит к дополнительным финансовым затратам. Таким образом, акупунктура как методика, позволяющая бороться с ПОТР, обладающая минимальными побочными эффектами и низкой стоимостью, безусловно, заслуживает внимания.

Существуют доказательства того, что акупунктура, в сравнении с плацебо (без акупунктуры или отсутствие лечения), эффективна против ПОТР.[91] Акупунктура предотвращает ПОТР примерно в той же степени, что и фармакологические средства, включая дроперидол, метоклопрамид, прохлорперазин и ондансетрон. Мета-анализ исследований, опубликованных до 1998 г., показал, что акупунктура и связанные техники предотвращают ПОТР у взрослых, но не у детей, с подсчитанным абсолютным снижением риска на 20-25% (т.е. для каждого четвертого или пятого пациента один случай ПОТР предотвращается).[102] Несколько последующих рандомизированных, контролируемых исследований продемонстрировали, что акупунктура может предотвращать развитие ПОТР и у детей[103-106]; другой мета-анализ обнаружил, что акупунктура с целью профилактики ПОТР была бесполезна у детей после тонзилэктомии.[107] Давление на точку Р6 не уменьшало ПОТР у женщин после кесарева сечения, выполненного в условиях спинальной анестезии.[108]

Большинство техник для предотвращения ПОТР использует акупунктурную точку Р6 (т.е. ней-нюань или перикард), которая находится между сухожилиями mm. palmaris longus и flexor carpi radialis, на 4 *см* проксимальнее дистальной складки запястья и на 1 *см* под кожей (см. Рис. 32-1). Корейская техника акупунктуры руки также может быть эффективна.[109] Методы акупунктуры часто разделяют следующим образом: длительность и частота стимуляции, односторонняя или двусторонняя стимуляция и тип стимуляции (т.е. иглы со стимуляцией или без стимуляции, давление, транскутанная электрическая стимуляция, кожная лазерная стимуляция, инъекция

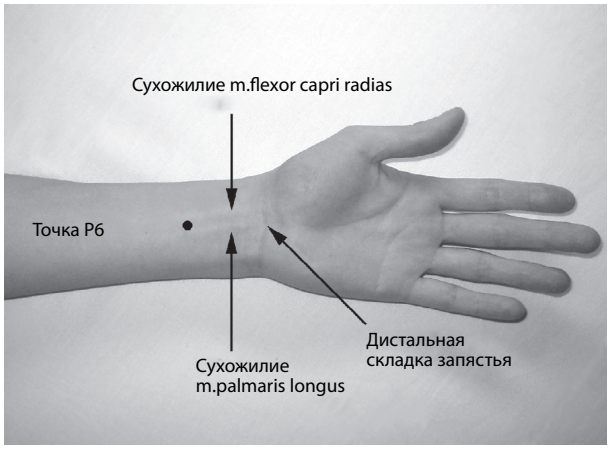


Рис. 32-1 Акупунктурная точка P6 расположена между сухожилиями mm. palmaris longus и flexor carpi radialis, на 4 *см* проксимальнее дистальной складки запястья и на 1 *см* под кожей

раствора 50% глюкозы, капсициновый пластырь). Данные, сравнивающие эффективность, безопасность и цену различных методов стимуляции, неадекватны. Типичная рекомендация – стимуляция точки акупунктуры должна быть использована до начала анестезии.[110] Однако некоторые факты говорят о том, что послеоперационная стимуляция может быть одинаково или более эффективна.[111] У детей стимуляция незадолго до выхода из анестезии и в палате пробуждения оказалась эффективной. Некоторые анестезиологи докладывают о том, что использование небольшой иглы или маленького куска пластика для стимуляции точки P6 также было эффективно для стимуляции.

Лечение музыкой

Музыка может снижать предоперационную тревогу, уменьшать интраоперационную потребность в седативных и аналгетиках, улучшать удовлетворенность пациента. Выбранная самим пациентом музыка уменьшает потребность в седативной терапии во время спинальной анестезии и потребность в аналгетиках во время литотрипсии.[112] Музыка в операционной снижает тревожность без нарушения физиологических механизмов стресса.[113] Музыка может быть частью низкосенсорной стратегии стимуляции для уменьшения чувства тревожности и повышения сотрудничества с детьми перед индукцией анестезии.[114] Музыка повышает удовлетворенность пациента и снижает систолическое артериальное давление во время удаления катаракты, выполненной в условиях ретробульбарного блока.[115]

Вывод

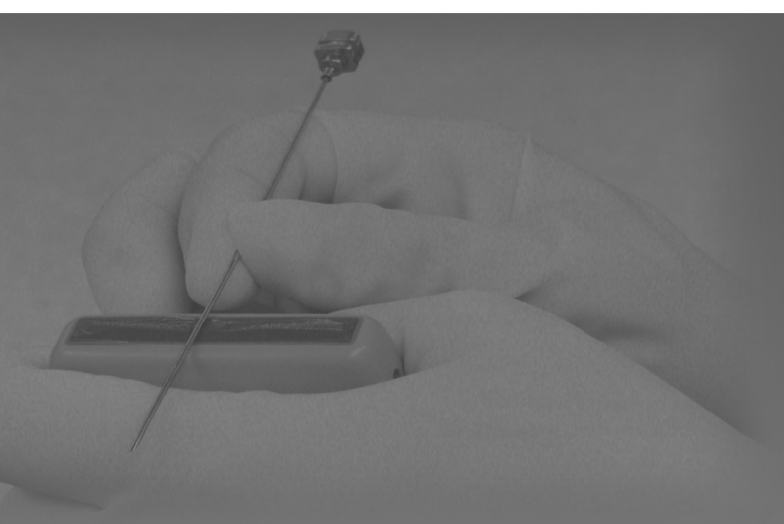
Один из наиболее быстро меняющихся аспектов в здравоохранении – растущий интерес людей и ученых к ДАТ. При предоперационном использовании некоторые препараты на основе трав могут негативно повлиять на ведение пациента. Операция и анестезия обычно безопасны, если возможно предсказать и избежать осложнений. Предварительные данные наводят на мысль, что акупунктура и музыка могут быть полезны в качестве дополнения в периоперационном периоде. Хотя медицинские ВУЗы начинают внедрять ДАТ в программу обучения, для анестезиолога важно уже сейчас быть информированным и понимать, как повлияют на ведение пациента альтернативные методики лечения.

Литература

1. Tindle HA, Davis RB, Phillips RS, Eisenberg DM: Trends in use of complementary and alternative medicine by US adults: 1997-2002. Altern Ther Health Med 11:42, 2005.
2. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, et al: Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997. JAMA 280:1569, 1998.
3. Ang–Lee MK, Moss J, Yuan CS: Herbal medicines and perioperative care. JAMA 286:208, 2001.
4. Wang SM, Caldwell–Andrews AA, Kain ZN: The use of complementary and alternative medicines by surgical patients: A follow-up survey study. Anesth Analg 97:1010, 2003.
5. Ashar BH, Rice TN, Sisson SD: Physicians' understanding of the regulation of dietary supplements. Arch Intern Med 167:966, 2007.
6. National Center for Complementary and Alternative Medicine. Available at http://nccam.nih.gov/health/whatiscam/ Accessed August 15, 2003.
7. Tsen LC, Segal S, Pothier M, et al: Alternative medicine use in presurgical patients. Anesthesiology 93:148, 2000.
8. Kaye AD, Clarke RC, Sabar R, et al: Herbal medications: Current trends in anesthesiology practice—a hospital survey. J Clin Anesth 12:468, 2000.
9. Leung JM, Dzankic S, Manku K, et al: The prevalence and predictors of the use of alternative medicine in presurgical patients in five California hospitals. Anesth Analg 93:1062, 2001.
10. Gardiner P, Graham RE, Legedza AT, et al: Factors associated with dietary supplement use among prescription medication users. Arch Intern Med 166:1968, 2006.
11. Weinrobe MC, Montgomery B: Acquired bleeding diathesis in a patient taking PC–SPES. N Engl J Med 347:1213, 2001.
12. De Smet P: Herbal remedies. N Engl J Med 347:2046, 2002.
13. NBJ's herbal and botanical U.S. consumer sales. Available at http://store.yahoo.com/nbj/new2019top75.html/ Accessed November 24, 2003.
14. McKenzie AG, Simpson KR: Current management of patients taking herbal medicines: A survey of anaesthetic practice in the UK. Eur J Anaesthesiol 22:597, 2005.
15. Kassler WJ, Blanc P, Greenblatt R: The use of medicinal herbs by human immunodeficiency virus-infected patients. Arch Intern Med 151:2281, 1991.
16. Cirigliano M, Sun A: Advising patients about herbal therapies. JAMA 280:1565, 1998.
17. Leak JA: Herbal medicines: What do we need to know? ASA Newsl 64:6, 2000.
18. Kennedy JM, van Rij AM, Spears GF, et al: Polypharmacy in a general surgical unit and consequences of drug withdrawal. Br J Clin Pharmacol 49:353, 2000.
19. Tonnesen H, Rosenberg J, Nielsen HJ, et al: Effect of preoperative abstinence on poor postoperative outcome in alcohol misusers: Randomized controlled trial. BMJ 318:1311, 1999.
20. Barrett BP, Brown RL, Locken K, et al: Treatment of the common cold with unrefined echinacea. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 137:939, 2002.
21. Shah SA, Sander S, White CM, et al: Evaluation of echinacea for the prevention and treatment of the common cold: A meta-analysis. Lancet Infect Dis 7:473, 2007.
22. Pepping J: Echinacea. Am J Health Syst Pharm 56:121, 1999.
23. Boullata JI, Nace AM: Safety issues with herbal medicine. Pharmacotherapy 20:257, 2000.
24. Mullins RJ: Echinacea-associated anaphylaxis. Med J Aust 168:170, 1998.
25. Miller LG: Herbal medicinals: Selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. Arch Intern Med 158:2200, 1998.
26. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA: Content versus label claims in ephedra-containing dietary supplements. Am J Health Syst Pharm 57:963, 2000.
27. Nightingale SL: From the Food and Drug Administration. JAMA 278:15, 1997.
28. Haller CA, Benowitz NL: Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. N Engl J Med 343:1833, 2000.
29. Zaacks SM, Klein L, Tan CD, et al: Hypersensitivity myocarditis associated with ephedra use. J Toxicol Clin Toxicol 37:485, 1999.
30. Powell T, Hsu FF, Turk J, Hruska K: Ma-huang strikes again: Ephedrine nephrolithiasis. Am J

Kidney Dis 32:153, 1998.
31. White LM, Gardner SF, Gurley BJ, et al: Pharmacokinetics and cardiovascular effects of ma-huang (Ephedra sinica) in normotensive adults. J Clin Pharmacol 37:116, 1997.
32. Gurley BJ, Gardner SF, White LM, Wang PL: Ephedrine pharmacokinetics after the ingestion of nutritional supplements containing Ephedra sinica (ma huang). Ther Drug Monit 20:439, 1998.
33. Stevinson C, Pittler MH, Ernst E: Garlic for treating hypercholesterolemia: A meta-analysis of randomized clinical trials. Ann Intern Med 133:420, 2000.
34. Srivastava KC: Evidence for the mechanism by which garlic inhibits platelet aggregation. Prostaglandins Leukoc Med 22:313, 1986.
35. Rose KD, Croissant PD, Parliament CF, Levin MB: Spontaneous spinal epidural hematoma with associated platelet dysfunction from excessive garlic ingestion: A case report. Neurosurgery 26:880, 1990.
36. Silagy CA, Neil HA: A meta-analysis of the effect of garlic on blood pressure. J Hypertens 12:463, 1994.
37. Le Bars PL, Katz MM, Berman N, et al: A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American Egb Study Group. JAMA 278:1327, 1997.
38. Solomon PR, Adams F, Silver A, et al: Ginko for memory enhancement: A randomized controlled trial. JAMA 288:835, 2000.
39. Rowin J, Lewis SL: Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic Ginkgo biloba ingestion. Neurology 46:1775, 1996.
40. Vale S: Subarachnoid haemorrhage associated with Ginkgo biloba. Lancet 352:36, 1998.
41. Gilbert GJ: Ginkgo biloba. Neurology 48:1137, 1997.
42. Matthews MK Jr: Association of Ginkgo biloba with intracerebral hemorrhage. Neurology 50:1933, 1998.
43. Rosenblatt M, Mindel J: Spontaneous hyphema associated with ingestion of Ginkgo biloba extract. N Engl J Med 336:1108, 1997.
44. Fessenden JM, Wittenborn W, Clarke L: Gingko biloba: A case report of herbal medicine and bleeding postoperatively from a laparoscopic cholecystectomy. Am Surg 67:33, 2001.
45. Watson DG, Oliveira EJ: Solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry determination of kaempferol and quercetin in human urine after consumption of Ginkgo biloba tablets. J Chromatogr B Biomed Sci Appl 723:203, 1999.
46. Mills S, Bone K (eds): Ginkgo. In Mills S, Bone K (eds): Principles and Practice of Phytotherapy. New York, Churchill Livingstone, 2000, pp 404-417.
47. Brekham II, Dardymov IV: New substances of plant origin which increase nonspecific resistance. Annu Rev Pharmacol 9:419, 1969.
48. Soori GS, Bauer B, Sloan J, et al: A pilot, multidose, placebo-controlled evaluation of American ginseng (Panax quinquefolius) to improve cancer-related fatigue: NCCTG trial N03CA. J Clin Oncol 25:493S, 2007.
49. Attele AS, Wu JA, Yuan CS: Ginseng pharmacology: Multiple constituents and multiple actions. Biochem Pharmacol 58:1685, 1999.
50. Vuksan V, Sievenpiper JL, Koo VY, et al: American ginseng (Panax quinquefolius L) reduces postprandial glycemia in nondiabetic subjects and subjects with type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 160:1009, 2000.
51. Kimura Y, Okuda H, Arichi S: Effects of various ginseng saponins on 5-hydroxytryptamine release and aggregation in human platelets. J Pharm Pharmacol 40:838, 1988.
52. Kuo SC, Teng CM, Lee JC, et al: Antiplatelet components in Panax ginseng. Planta Med 56:164, 1990.
53. Park HJ, Lee JH, Song YB, Park KH: Effects of dietary supplementation of lipophilic fraction from Panax ginseng on cGMP and cAMP in rat platelets and on blood coagulation. Biol Pharm Bull 19:1434, 1996.
54. Teng CM, Kuo SC, Ko FN, et al: Antiplatelet actions of panaxynol and ginsenosides isolated from ginseng. Biochim Biophys Acta 990:315, 1989.
55. Janetzky K, Morreale AP: Probable interaction between warfarin and ginseng. Am J Health Syst Pharm 54:692, 1997.
56. Yuan CS, Wei G, Dey L: American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients: A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 141:23, 2004.
57. Chen SE, Sawchuk RJ, Staba EJ: American ginseng. III. Pharmacokinetics of ginsenosides in the rabbit. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 5:161, 1980.
58. Pepping J: Kava: Piper methysticum. Am J Health Syst Pharm 56:957, 1999.
59. Jamieson DD, Duffield PH, Cheng D, Duffield AM: Comparison of the central nervous system activity of the aqueous and lipid extract of kava (Piper methysticum). Arch Int Pharmacodyn Ther 301:66, 1989.
60. Almeida JC, Grimsley EW: Coma from the health food store: Interaction between kava and alprazolam. Ann Intern Med 125:940, 1996.
61. Brown AC, Onopa J, Holck P, et al: Traditional kava beverage consumption and liver function tests in a predominantly Tongan population in Hawaii. Clin Toxicol (Phila) 45:549, 2007.
62. Norton SA, Ruze P: Kava dermopathy. J Am Acad Dermatol 31:89, 1994.
63. Rasmussen AK, Scheline RR, Solheim E, Hansel R: Metabolism of some kava pyrones in the rat. Xenobiotica 9:1, 1979.
64. Bent S, Kane C, Shinohara K, et al: Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 354:557, 2006.
65. Gerber GS: Saw palmetto for the treatment of men with lower urinary tract symptoms. J Urol 163:1408, 2000.
66. Cheema P, El–Mefty O, Jazieh AR: Intraoperative haemorrhage associated with the use of extract of saw palmetto herb: A case report and review of literature. J Intern Med 250:167, 2001.
67. Shelton RC, Keller MB, Gelenberg A, et al: Effectiveness of St. John's wort in major depression. JAMA 285:1978, 2001.
68. Muller WE, Singer A, Wonnemann M, et al: Hyperforin represents the neurotransmitter reuptake inhibiting constituent of Hypericum extract. Pharmacopsychiatry 31:16, 1998.
69. Neary JT, Bu Y: Hypericum LI 160 inhibits uptake of serotonin and norepinephrine in astrocytes. Brain Res 816:358, 1999.
70. Brown TM: Acute St. John's wort toxicity. Am J Emerg Med 18:231, 2000.
71. Muller WE, Rolli M, Schafer C, Hafner U: Effects of Hypericum extract (LI 160) in biochemical models of antidepressant activity. Pharmacopsychiatry 30:102, 1997.
72. Ernst E: Second thoughts about safety of St. John's wort. Lancet 354:2014, 1999.
73. Piscitelli SC, Burstein AH, Chaitt D, et al: Indinavir concentrations and St. John's wort. Lancet 355:547, 2000.
74. Yue QY, Bergquist C, Gerden B: Safety of St. John's wort. Lancet 355:576, 2000.
75. Breidenbach T, Hoffmann MW, Becker T, et al: Drug interaction of St. John's wort with cyclosporin. Lancet 355:1912, 2000.
76. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, et al: Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. Lancet 355:548, 2000.
77. Johne A, Brockmoller J, Bauer S, et al: Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St. John's wort (Hypericum perforatum). Clin Pharmacol Ther 66:338, 1999.
78. Hu ZP, Yang XX, Chen X, et al: A mechanistic study on altered pharmacokinetics of irinotecan by St. John's wort. Curr Drug Metab 8:157, 2007.
79. Kerb R, Brockmoller J, Staffeldt B, et al: Single-dose and steady-state pharmacokinetics of hypericin and pseudohypericin. Antimicrob Agents Chemother 40:2087, 1996.
80. Biber A, Fischer H, Romer A, Chatterjee SS: Oral bioavailability of hyperforin from Hypericum extracts in rats and human volunteers. Pharmacopsychiatry 31:36, 1998.
81. Houghton PJ: The scientific basis for the reputed activity of valerian. J Pharm Pharmacol 51:505, 1999.
82. Hendriks H, Bos R, Allersma DP, et al: Pharmacological screening of valerenal and some other components of essential oil of Valeriana officinalis. Planta Med 42:62, 1981.
83. Ortiz JG, Nieves–Natal J, Chavez P: Effects of Valeriana officinalis extracts on [3H]flunitrazepam binding, synaptosomal [3H]GABA uptake and hippocampal [3H]GABA release. Neurochem Res 24:1373, 1999.
84. Leuschner J, Muller J, Rudmann M: Characterization of the central nervous depressant activity of a commercially available valerian root extract. Arzneimittelforschung 43:638, 1993.
85. Garges HP, Varia I, Doraiswamy PM: Cardiac complications and delirium associated with valerian root withdrawal. JAMA 280:1566, 1998.
86. Anesthesiologists warn: If you're taking herbal products, tell your doctor before surgery. Available at: http://www.asahq.org/PublicEduction/herbal.html/ Accessed 10 May 2001.
87. Lee A, Chui PT, Aun CST, et al: Incidence and risk of adverse perioperative events among surgical patients taking traditional Chinese herbal medicines. Anesthesiology 105:454, 2006.
88. Bjornsson TD, Nash PV, Schaten R: The anticoagulant effect of chondroitin-4-sulfate. Thromb Res 27:15, 1982.
89. Pritchard NR, Kalra PA: Renal dysfunction accompanying oral creatine supplements. Lancet 351:1252, 1998.
90. Hanania M, Kitain E: Melatonin for treatment and prevention of postoperative delirium. Anesth Analg 94:338, 2002.
91. Chernyak GV, Sessler DI: Perioperative acupuncture and related techniques. Anesthesiology 102:1031, 2005.
92. Kaptchuk TJ: Acupuncture: Theory, efficacy, and practice. Ann Intern Med 136:374, 2002.
93. Tsunoda Y, Sakahira K, Nakano S, et al: Antagonism of acupuncture analgesia by naloxone in unconscious man. Bull Tokyo Med Dent Univ 27:89, 1980.
94. Mori H, Nishijo K, Kawamura H, et al: Unique immunomodulation by electro-acupuncture in humans possibly via stimulation of the autonomic nervous system. Neurosci Lett 320:21, 2002.
95. Son YS, Park HJ, Kwon OB, et al: Antipyretic effects of acupuncture on the lipopolysaccharide-induced fever and expression of interleukin-6 and interleukin-1 beta mRNAs in the hypothalamus of rats. Neurosci Lett 319:45, 2002.
96. Guo HF, Tian J, Wang X, et al: Brain substrates activated by electroacupuncture (EA) of different frequencies (II): Role of Fos/Jun proteins in EA-induced transcription of preproenkephalin and preprodynorphin genes. Brain Res Mol Brain Res 43:167, 1996.
97. Gerhard I, Postneek F: Auricular acupuncture in the treatment of female infertility. Gynecol Endocrinol 6:171, 1992.
98. Hsieh JC, Tu CH, Chen FP, et al: Activation of the hypothalamus characterizes the acupuncture stimulation at the analgesic point in human: A

positron emission tomography study. Neurosci Lett 307:105, 2001.
99. Wu MT, Hsieh JC, Xiong J, et al: Central nervous pathway for acupuncture stimulation: Localization of processing with functional MR imaging of the brain—preliminary experience. Radiology 212:133, 1999.
100. Hui KK, Liu J, Makris N, et al: Acupuncture modulates the limbic system and subcortical gray structures of the human brain: Evidence from fMRI studies in normal subjects. Hum Brain Mapp 9:13, 2000.
101. Shen J: Research on the neurophysiological mechanisms of acupuncture: Review of selected studies and methodological issues. J Altern Complement Med 7:S121, 2001.
102. Lee A, Done ML: The use of nonpharmacologic techniques to prevent postoperative nausea and vomiting: A meta-analysis. Anesth Analg 88:1362, 1999.
103. Rusy LM, Hoffman GM, Weisman SJ: Electroacupuncture prophylaxis of postoperative nausea and vomiting following pediatric tonsillectomy with or without adenoidectomy. Anesthesiology 96:300, 2002.
104. Schlager A, Boehler M, Puhringer F: Korean hand acupressure reduces postoperative nausea and vomiting in children after strabismus surgery. Br J Anaesth 85:267, 2000.
105. Schlager A, Offer T, Baldissera I: Laser stimulation of acupuncture point P6 reduces postoperative vomiting in children undergoing strabismus surgery. Br J Anaesth 81:529, 1998.
106. Wang SM, Kain ZN: P6 acupoint injections are as effective as droperidol in controlling early postoperative nausea and vomiting in children. Anesthesiology 97:359, 2002.
107. Bolton CM, Myles PS, Nolan T, Sterne JA: Prophylaxis of postoperative vomiting in children undergoing tonsillectomy: A systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth 97:593, 2006.
108. Habib AS, Itchon–Ramos N, Phillips–Bute BG, Gan TJ, for the Duke Women's Anesthesia (DWA) Research Group: Transcutaneous acupoint electrical stimulation with the ReliefBand for the prevention of nausea and vomiting during and after cesarean delivery under spinal anesthesia. Anesth Analg 102:581, 2006.
109. Boehler M, Mitterschiffthaler G, Schlager A: Korean hand acupressure reduces postoperative nausea and vomiting after gynecological laparoscopic surgery. Anesth Analg 94:872, 2002.
110. Dundee JW, Ghaly RG: Does the timing of P6 acupuncture influence its efficacy as a postoperative antiemetic? Br J Anaesth 63:630, 1989.
111. White PF, Hamza MA, Recart A, et al: Optimal timing of acustimulation for antiemetic prophylaxis as an adjunct to ondansetron in patients undergoing plastic surgery. Anesth Analg 100:367, 2005.
112. Koch ME, Kain ZN, Ayoub C, et al: The sedative and analgesic sparing effect of music. Anesthesiology 89:300, 1998.
113. Wang SM, Kulkarni L, Dolev J, et al: Music and preoperative anxiety: A randomized, controlled study. Anesth Analg 94:1489, 2002.
114. Kain ZN, Wang SM, Mayes LC, et al: Sensory stimuli and anxiety in children undergoing surgery: A randomized, controlled trial. Anesth Analg 92:897, 2001.
115. Cruise CJ, Chung F, Yogendran S, et al: Music increases satisfaction in elderly outpatients undergoing cataract surgery. Can J Anaesth 44:43, 1997.



Анестезиологическая тактика

Раздел IV

Lee A. Fleisher
Перевод А.В. Бабаянца
Редактор перевода И.М. Кветный

33 Риск анестезии

Ключевые моменты

1. Периоперационный риск является многофакторным и зависит от взаимодействия специфических особенностей анестезии, операции и пациента.
2. Риск анестезии (и операции) включает в себя осложнения и летальность в течение 30 дней, хотя в зависимости от объема операции эти сроки могут быть и короче.
3. Анестезия и действия анестезиологов могут (частично или полностью) служить причиной периоперационных осложнений и летальности, вместе с тем, действия анестезиолога могут снижать или модифицировать риск, связанный с заболеванием пациента.
4. В литературе, посвященной анестезиологическому риску, имеется множество различных определений, от которых зависят уровни осложнений и летальности.
5. Исследования анестезиологических рисков выявили, что основной причиной комы и смерти, полностью связанной с анестезией, является постнаркозная депрессия дыхания. Этот факт послужил причиной широкого внедрения блоков (или отделений) посленаркозного наблюдения.
6. Исследования случаев остановок сердца, связанных с анестезией, выявили, что их причиной служили: введение медикаментов, проблемы с обеспечением дыхания и технические сложности при установке центрального венозного доступа.
7. Многомерное моделирование с использованием уравнений логистической регрессии может быть использовано для определения факторов, связанных с повышением индивидуального риска и в когорте, что и было использовано для разработки таких показателей, как Индекс Кардиального Риска.
8. Обзоры по теме материнской смертности показывают, что абсолютная частота осложнений при разных видах анестезии не уменьшилась, но более широкое использование регионарной анестезии привело к улучшению результатов.
9. Наиболее распространенными причинами в Педиатрическом Реестре Периоперационных Остановок Сердца являются лекарственные препараты и проблемы со стороны сердечно-сосудистой системы.
10. С развитием амбулаторной хирургии требуется усиление надзора за тем, чтобы уровень лечебного учреждения соответствовал объему выполняемых операций.

Большое внимание было сосредоточено на операционно-анестезиологическом риске для пациента и профессиональном риске для анестезиолога. С точки зрения пациента, важно обеспечить точную оценку вероятности осложнений, а для обеспечения контроля качества и улучшения результатов лечения необходимо исследовать периоперационные осложнения и летальность. В многочисленных исследованиях при попытках определить вероятность осложнений и летальности получены самые различные результаты. Для определения пациентов, которые имеют более высокую вероятность развития осложнений, были разработаны индексы риска, благодаря чему была выявлена существенная роль индивидуальных генетических особенностей пациента. Все эти меры, а также общение с пациентами, направлены на определение риска. Основной вопрос: какой риск мы пытаемся определить?

Определение интраоперационного анестезиологического риска должно включать множество факторов, а не ограничиваться лишь осложнениями и летальностью. С точки зрения оценки качества, любая смерть в течение 48 часов после операции должна рассматриваться, как потенциально связанная с анестезией. Некоторые исследователи оценивают 30-дневные осложнения и летальность лишь как часть общего операционно-анестезиологического риска. Несмотря на то, что в послеоперационном периоде риск возвращается к исходному уровню, нужно понимать, что события, которые имели место в периоперационном периоде могут иметь и отдаленные последствия. В амбулаторной хирургии из-за краткости сроков пребывания, риск летального исхода в день операции меньше, чем через 1 месяц[1]. С другой стороны, бессимптомный выброс сердечных энзимов в периоперационный период может иметь последствия спустя месяцы и даже годы[2,3]. Поэтому важно учитывать временной интервал при оценке результатов подобных исследований (Табл. 33-1).

Важно также дифференцировать потенциальный риск, который связан непосредственно с действием анестезии от рисков, на которые анестезия может повлиять. Бытует мнение, что анестезиология – это одна из областей медицины, в которой добились очень низкого уровня медицинских ошибок и осложнений, если судить по уровню

Табл. 33-1 Временные перспективы в исследованиях анестезиологических осложнений и летальности

Исследование	Год публикации	Временная перспектива
Beecher and Todd	1954	Все смерти, связанные с хирургическим вмешательством
Dornette and Orth	1956	Смерть в операционной или после невосстановления сознания после анестезии
Clifton and Hotten	1963	Любая смерть в ходе анестезии, связанная с нею или при отсутствии восстановления сознания после анестезии
Harrison	1978	Смерть в течение первых 24 часов после операции
Marx и др.	1973	Смерть в течение первых 5 суток
Hovi–Viander	1980	Смерть в течение первых 3 суток
Lunn and Mushin	1982	Смерть в течение первых 6 суток
Tiret and Hatton	1986	Осложнения в течение первых 24 часов
Mangano и др.	1996	Смерть в течение двух лет
Monk и др.	2005	Смерть в течение одного года

Адаптировано из Derrington MC, Smith G: A review of studies of anaesthetic risk, morbidity and mortality. Br J Anaesth 59:827, 1987

непосредственно анестезиологической летальности. Однако, с точки зрения обеспечения качества, основной причиной инфаркта миокарда в периоперационном периоде будет считаться ишемическая болезнь сердца, в то время как контроль частоты сердечных сокращений мог бы предотвратить это осложнение. Такая ситуация может трактоваться двояко: периоперационный инфаркт миокарда вызван заболеванием пациента, а не анестезией, либо считать, что это осложнение, которое отчасти можно было предотвратить с помощью анестезии. Анестезиологи должны рассматривать органопротекцию как одну из своих задач в свете снижения периоперационного риска и повышения качества оказания помощи. Другим примером является использование регионарной анестезии для снижения вероятности тромбоза трансплантата у пациентов, перенесших подвздошно-паховую артериальную реконструкцию[4,5]. Факторы периоперационного риска,обусловленные самим вмешательством, могут быть расценены как влияние анестезии. Например, преимущество регионарной анестезии было найдено только в двух исследованиях, а в третьем значительно более низкая частота тромбоза трансплантата не зависела от вида анестезии. Возможно, эти преимущества могут проявляться, только когда частота осложнений достаточно высока. Следовательно, оценка риска зависит и от частоты осложнений.

Традиционно, анестезиологи и исследователи уделяют особое внимание летальности и таким тяжелым осложнениям, как инфаркт миокарда, пневмония и почечная недостаточность. Становится все более важно учитывать и такие исходы, влияющие на экономические аспекты, как качество жизни и удовлетворенность пациента (Табл. 33-2). Например, важным с точки зрения экономики и качества жизни является задержка или невозможность выписки домой из-за тошноты и рвоты. Важным компонентом при исследовании результатов являются повторные госпитализации после амбулаторных операций. Все чаще включается в оценку качества лечения такое понятие, как общая удовлетворенность полученной помощью. Для оценки влияния анестезии при неосложненных случаях и значимости этих результатов с пациент-ориентированной точки зрения необходимы дальнейшие исследования.

Во многих публикациях также уделено внимание тому, что именно в некоторых исследованиях принималось в качестве суррогатных результатов. Например, синдром тошноты и рвоты, в зависимости от необходимости его купирования и влияния на сроки выписки, по-разному влияет на результаты. Еще один пример суррогатного результата – это ишемия миокарда на ЭКГ, которая может не привести к развитию осложнения. При выяснении анестезиологического риска важно определить возможные последствия, имеющие наибольшее значение.

В настоящее время многие исследователи, а также страховые компании, оценивают существующие стандарты. Примером стандартного протокола служит наличие режима введения антибиотиков (проводилась ли антибиотикопрофилактика за 1 *ч* до начала операции). Есть достаточно доказательств того, что более строгое соблюдение протокола должно снизить частоту осложнений (например, хирургические инфекции) и потенциально снизить затраты. Важно отметить, что информация о соблюдении этих стандартов в настоящее время публикуется на таких веб-сайтах, как www.hospitalcompare.hhs.gov.

Табл. 33-2 Примеры общепринятых критериев исхода

Исход	Пример
Летальный исход	
Осложнения	
Существенные	Инфаркт миокарда
	Пневмония
	Эмболия легочных сосудов
	Почечная недостаточность
	Послеоперационная когнитивная дисфункция
Второстепенные	Тошнота
	Рвота
	Повторное поступление
Удовлетворенность пациента	
Качество жизни	

Критерии периоперационного риска

Периоперационный риск является многофакторным и зависит от взаимодействия таких специфических факторов, как анестезия, пациент и хирургическое вмешательство (Рис. 33-1). Что касается анестезии, то имеют большое значение эффекты препаратов и навыки анестезиолога. Точно так же влияют на периоперационный риск навыки хирурга и выполняемая им операция. С точки зрения пациента, остается вопрос: повышает ли наличие сопутствующих заболеваний вероятность осложнений до такого уровня, что риск операции превысит ожидаемую пользу? Анестезиологи часто фокусируют внимание на периоперационном риске, а пациента больше волнует процесс лечения основного заболевания. В XXI в. в нашей специальности все больше значения придается важности мнения пациента и его желания пройти лечение, которое продлит жизнь или улучшит ее качество. Дальнейшей задачей является усиление влияния анестезиолога на процесс принятия решений, а соответственно, и на общий риск.

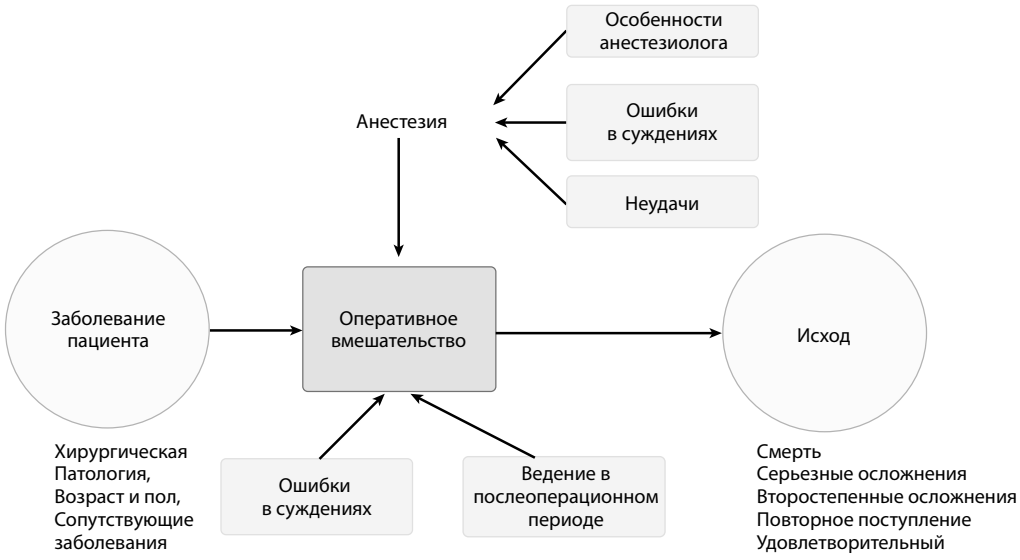


Рис. 33-1 Влияние различных факторов на неблагоприятный периоперационный исход. Особенности операции, анестезиологического пособия и самого пациента вносят свой вклад в исход вмешательства. С анестезией связаны ошибки в суждениях и неудачи, равно как личные особенности анестезиолога. На результат операции влияют как сам ее характер, так и место, где будет проходить интра- и послеоперационный период

С учетом этих различных целей, точек зрения и влияний, в этой главе мы попытаемся определить современный уровень знаний в этой области. С ростом интереса к доказательной медицине важно определить, что уже известно, а что неизвестно. Было бы неэтично сравнивать операции, выполненные с использованием «идеального анестетика», с теми, которые проведены с менее идеальными или без анестетиков. Практически во всех исследованиях ищут факторы, которые способствуют периоперационной смертности, и они содержат оценку большой когорты пациентов. Однако, начиная с 1990-х гг., было несколько хорошо разработанных рандомизированных клинических исследований по оценке различных схем анестезии. В этой главе также приводится обзор литературы с акцентом на весомость итоговых доказательств.

Вопросы, касающиеся дизайна исследования

Типы исследований

Для интерпретации литературы важно понять сильные стороны и ограничения различных типов исследований. Проспективные когортные исследования включают группы, которые наблюдаются в течение определенного времени для выявления исследуемого исхода. Цель заключается в выявлении пациентов, у которых развивается данный исход. В исследованиях периоперационной летальности индивидуальные случаи могут быть рассмотрены для определения причины смерти. В других случаях могут быть получены данные по всем пациентам в когорте с целью распознать факторы, связанные с развитием осложнений и смертности. Примером проспективного когортного исследования факторов периоперационных кардиальных осложнений и летальности является работа Goldman и соавт.[6], результатом которой стало формирование Индекса Риска Кардиальных Осложнений.

Другим примером проспективного когортного исследования является такое, при котором изучается развитие предопределенных результатов у больных с известным заболеванием. Такие исследования позволяют увидеть натуральную историю болезни. Например, исследования среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда, могут быть важными для определения оптимальных сроков в этой популяции больных.

Хотя проспективные когортные исследования имеют большое значение в выявлении факторов риска изучаемых исходов, имеются значительные ограничения. Существенно повлиять на полученные результаты может выбор когорты для исследования. Чем больше когорта, тем больше могут быть обобщены результаты. Вторым недостатком является то, что многие пациенты могут быть потеряны для последующего наблюдения. Этот недостаток не столь значим для краткосрочных результатов исследований периоперационного периода. Важность фактора риска зависит от полноты данных. Например, если тяжелая стенокардия не была включена в базу данных, то она не может рассматриваться как фактор риска и более значимыми могут оказаться другие факторы.[6]

Специфическим примером проспективного когортного исследования является рандомизированное клиническое исследование, которое представляет собой стандарт для доказательства причинности. В них определены критерии включения и исключения, протоколы лечения и исследуемый исход. Как правило, это слепые или двойные слепые (для пациента и врача) исследования и они предназначены для оценки влияния нового препарата или вмешательства. Они редко используются как средство определения риска, но с их помощью можно установить, существует ли причинная или просто ассоциативная связь с фактором риска. Например, с гипотермией в послеоперационном периоде было связано увеличение частоты периоперационной ишемии миокарда, суррогатным маркером осложнений.[7] В рандомизированных клинических исследованиях применение воздушного обогрева для поддержания нормотермии сопровождалось значительно более низким уровнем периоперационных кардиальных осложнений[8]. Рандомизированные клинические исследования, направленные на снижение частоты данного фактора риска в популяции, часто выполняются по резуль-

татам проспективного когортного исследования, чтобы подтвердить выводы о связи между неблагоприятным исходом и этим фактором.

Рандомизированные клинические исследования основываются на принципах доказательности из-за их высокого уровня внутренней валидности*. Схема рандомизации и использование плацебо (или принятые альтернативные методы лечения) обеспечивают убедительные доказательства того, что результаты соответствуют вмешательству. Важно отметить, что эти исследования имеют более низкую степень внешней валидности, потому что вмешательство может не проявлять себя так же, если оно распространяется на более гетерогенную популяцию, в которой лечение не определено. Кроме того, в небольших рандомизированных исследованиях в конкретных группах пациентов могут быть не обнаружены осложнения с низким риском. Так, например, сердечно-сосудистые осложнения ингибиторов циклооксигеназы-2 первоначально не были обнаружены в рандомизированных исследованиях.

Ретроспективные исследования включают идентификацию пациентов, у которых получен результат и определены факторы риска, связанные с результатом. Примером ретроспективного дизайна является исследование случай-контроль. Исследования случай-контроль выявляют пациентов с интересующим результатом. Часто эти пациенты включены в качестве части проспективного когортного исследования. Распространенность факторов риска у пациентов с исходом (т.е. случаи) сравнивается с преобладанием фактора риска в контрольной группе для обеспечения максимальной эффективности и значимости результатов. Отношение случаев к контролю может быть изменено, чтобы получить большую значимость при увеличении численности контрольной группы.

Исследования случай-контроль могут быть предвзятыми. На анализ может влиять точность определения случаев и контроля. Часто пациенты соответствуют по возрасту и полу, но и другие факторы могут играть важную роль. Очень важно, что воздействие предшествует исходу и шкала доза-результат еще раз подтверждает эту связь.

Проблемы, присущие исследованию анестезиологического риска

Некоторые аспекты изучения анестезиологического риска могут повлиять на результаты. Например, существует несколько определений периоперационной летальности. В частности, отличаются сроки, в течение которых смерть можно отнести к операции и анестезии. Поскольку сократились сроки стационарного лечения, многие события, связанные с операцией могут произойти после выписки. По этой причине в США, согласно NSQIP**, требуется в течение 30 дней отслеживать всех пациентов, чтобы разработать надежные модели заболеваемости и смертности с поправкой на риск. Вопрос о сроках пребывания особенно важен в амбулаторной хирургии, где окончательный выход из наркоза происходит уже дома. Поскольку мы продолжаем следить за нашими пациентами для их безопасности, важно обеспечить последующий уход за рамками традиционных условий стационара, и такой подход включен во многие недавние исследования.

Одной из основных проблем в любом исследовании риска является фактическая частота осложнений в интересующей популяции. Существует несколько источников данных для изучения периоперационного риска. Хотя некоторые оригинальные исследования использовали данные только из одного или небольшой группы учреждений, в нынешнюю эпоху такие подходы не являются практичными. Как показано в этой главе, большинство людей считают, что риск, связанный с анестезией, снизился с течением времени, хотя это утверждение поставлено под сомнение.[9] Например, связанная с анестезией летальность, описанная в CEPOD***, в 1987 г. составила 1 случай на 185 000 пациентов, в отличие от 1 на 2680 случаев в сообщении Beecher и Todd 30-ю годами ранее.[10,11] В связи с современным низким уровнем, для выявления связанной с анестезией смертности любое исследование должно быть огромным. Такой анализ требует информации из многих медицинских центров или данных из одного учреждения за несколько лет. В США из-за ограничений в отношении конфиденциальности и юридической ответственности будет трудно выполнить многоцентровое исследование риска. В других странах подобных проблем может и не быть.

Еще одной проблемой является влияние самого процесса исследования на результат. Как и в любом исследовании риска, фактическая частота осложнений снижается из-за усиленного наблюдения. Это часто наблюдается в рандомизированном контролируемом исследовании, как снижение частоты осложнений ниже ожидаемого уровня в группе плацебо.

Альтернативный подход заключается в выявлении плохих результатов и изучении их причин. Например, Cheney с соавт.[12] под эгидой ASA**** развили ACCS*****. Получив записи основных событий, которые привели к правовым судебным разбирательствам, они смогли идентифицировать факторы, которые способствовали нежелательным исходам. С помощью этой методологии могут быть выявлены те осложнения, которые приводят к судебному разбирательству. Ограничением этой методики является то, что реальная частота осложнений неизвестна, поскольку те случаи, которые не приводят к судебному процессу, не были включены в базу данных.

Было несколько попыток создания больших эпидемиологических баз данных. Одним из примеров такого подхода была работа группы Mangano – многоцентровое исследование периоперационной ишемии в кардиохирургии. Эта группа использовала свои базы данных для оценки частоты и тяжести фибрилляции предсердий после операций на сердце и использования аспирина[13,14]. Другие подходы включают создание кардиохирургических баз данных Общества Торакальных Хирургов, Администрации по делам ветеранов NSQIP (Национальной программы повышения качества хирургической помощи) США и Совместного

* Валидность – мера соответствия методик и результатов исследования поставленным задачам (*Прим. пер.*)

** Здесь и далее, NSQIP – Национальный проект по улучшению качества хирургической помощи (*Прим. пер.*)

*** Здесь и далее, CEPOD – Конфиденциальное исследование Периоперационной смертности (*Прим. пер.*)

**** Здесь и далее, ASA – Американское Общество Анестезиологов (Прим. пер.)

***** Здесь и далее, ACCS – исследование закрытых исков (*Прим. пер.*)

Проекта Новой Англии[15-18]. Эти базы данных используются для определения факторов риска неблагоприятного исхода, сравнения локальной частоты осложнений с общенациональной, а также с образовательной целью. Такие базы данных в настоящее время включают мало информации об анестезиологической практике, хотя многие анестезиологические профессиональные сообщества обсуждают разработку независимых баз данных или объединение с хирургическими группами для разработки более массивных баз данных. Даже если эти базы данных смогут обеспечить чрезвычайно важную информацию по улучшению лечения, возможность приложения результатов для центров, которые не имеют достаточной инфраструктуры для участия в таких проектах (например, небольшие больницы) остается неизвестной.

И последний вопрос: непосредственное место проведения хирургического вмешательства может иметь последствия, связанные с внутренними протоколами медицинской помощи в конкретной больнице. Хотя исследования часто классифицируют риск как связанный с анестезией, операцией или заболеванием пациента, послеоперационное лечение может также существенно повлиять на риск. Например, риск тромбоэмболии легочной артерии может быть связан с сестринским уходом и сроками активизации пациента после операции[19]. Наличие реаниматолога, который делает ежедневные обходы, и увеличение сестринского персонала может также повлиять на исход.[20] Особенности медицинской помощи (в том числе анестезиологические и хирургические), оказываемой в конкретной больнице, могут существенно повлиять на результаты.

Шагом вперед в определении локальной частоты осложнений является развитие больничных информационных систем. Использование компьютерных баз данных для оценки рисков началось в 1970-х гг. (Marx и соавт.)[21]. Эти информационные системы в настоящее время стали почти необходимым условием для выживания больницы. Возможность использовать эти системы облегчит проведение крупномасштабных исследований больничных рисков в будущем. Анестезиологические информационные системы становятся все более распространенным явлением. Reich и соавт.[22] использовали одну из таких систем для определения интраоперационных гемодинамических нарушений (в том числе, легочной гипертензии, гипотензии во время искусственного кровообращения и диастолической легочной гипертензии после искусственного кровообращения) как независимых маркеров смертности, инсульта и периоперационного инфаркта миокарда вне действия других предоперационных факторов риска.

Когда необходимы очень большие размеры выборки, административные базы данных могут быть одним из наиболее экономически эффективных решений этого вопроса. Примером являются административные базы данных больничных счетов, выставленных страховой компании «Medicare»: больничные счета частных страховых компаний, больничные электронные записи. Эти базы данных включают в себя небольшое количество факторов для очень большого количества пациентов. Например, база данных «Medicare» включает финансовые данные, коды болезней (Международная классификация болезней, 9-й пересмотр [МКБ-9]) и процессуальные кодексы (Текущая процедурная терминология [CPT]) для каждого пациента. В нее также входит информация о месте и виде оказанной помощи. Базы судебных исков «Medicare» в настоящее время широко используются как ориентиры показателей смертности и серьезных осложнений после коронарного шунтирования[23]. Больницы могут сравнивать свои показатели с соседними и конкурирующими госпиталями и могут использовать эти данные как показатели качества оказываемой помощи[24,25]. Silber с соавт. [26] применили альтернативный подход к использованию баз данных «Medicare» и оценили периоперационные факторы, которые влияют на неудачи при реанимации. Концепция безуспешной реанимации – это изучение фактической частоты осложнений, повлекших смерть, а не общей частоты смертности и осложнений.[26] Предполагается, что более высокое качество медицинской помощи приводит к снижению летальности, даже среди пациентов, у которых возникли осложнения. Важно отметить, что использование административных баз данных для изучения результатов следует рассматривать как генератор гипотез, а не просто как ответы на конкретные вопросы, подобно рандомизированным контролируемым исследованиям.

Анестезиологическая летальность

Первое сообщение о проведении анестезии (эфиром) для оперативного вмешательства было сделано в 1846 г. Только 2 года спустя появилось сообщение о смерти, связанной с анестезией[27]. В этом докладе сообщалось, что при индукции хлороформом умерла пациентка по имени Ханна Гринер. С тех пор появились многочисленные расследования причин смертей, связанных с анестезией. Первое официальное расследование смертей, связанных с анестезией, было опубликовано Джоном Сноу в 1858 г.[28] Сноу проанализировал 50 смертей, которые произошли во время анестезии хлороформом. В то время при небольших вмешательствах умирали практически здоровые пациенты и предполагалось, что основной причиной смерти была анестезия. Последующие исследования показали, что причины смерти у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями после обширных хирургических вмешательств часто бывают многофакторными.

Операции без анестезии

Оперативные вмешательства проводили и до появления анестетиков. Ключом к успеху была скорость, например, длительность ампутации была всего 30 *с*. Для этого часто требовалась фиксация и сильные помощники. Кроме того, для уменьшения ощущений во время процедуры применялось двустороннее сжатие сонных артерий, что вызывало снижение перфузии головного мозга. Хирургические операции были сопряжены со значительным риском смерти и, как минимум, сопровождались сильной болью. Развитие анестезии явилось одним из величайших достижений современной медицины, поскольку оно позволило хирургии двигаться вперед.

Ранние исследования анестезиологической летальности

Одним из первых системных подходов к изучению анестезиологического риска было проведенное Ruth[29] в 1935 г. исследование Комиссии по анализу периоперационной летальности (Табл. 33-3). Члены Комиссии опирались

Табл. 33-3 Оценка частоты анестезиологической летальности до 1980 г.

Исследование	Год	Число анестезий	Основная причина	Основная и сопутствующая причина
Beecher and Todd	1954	599,548	1:2680	1:1560
Dornette and Orth	1956	63,105	1:2427	1:1343
Schapira и др.	1960	22,177	1:1232	1:821
Phillips и др.	1960	—	1:7692	1:2500
Dripps и др.	1961	33,224	1:852	1:415
Clifton and Hotton	1963	205,640	1:6048	1:3955
Memery	1965	114,866	1:3145	1:1082
Gebbie	1966	129,336	—	1:6158
Minuck	1967	121,786	1:6766	1:3291
Marx и др.	1973	34,145	—	1:1265
Bodlander	1975	211,130	1:14,075	1:1703
Harrison	1978	240,483	—	1:4537
Hovi–Viander	1980	338,934	1:5059	1:1412

Из Ross AF, Tinker JH: Anesthesia risk. Приводится по Miller RD (ed): Anesthesia, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1990

на добровольное предоставление летальных случаев и устанавливали причину смерти большинством голосов. В последующие годы обе эти методики были признаны неадекватными.

С прагматической точки зрения, определение причины анестезиологической летальности важно, если результаты анализа могут быть использованы для повышения качества лечения. Этот подход был лучше всего озвучен сэром Робертом Макинтошем в 1948 г.[30] Он заявил, что многие смерти, связанные с анестезией, можно было предотвратить, и чтобы избежать их, необходимо повышать качество образования. Он настаивал на том, что нужно остановить все разработки новых лекарств на 5 лет, чтобы направить больше внимания на подготовку молодых анестезиологов. Он попытался обратить внимание на послеоперационное лечение, заявив, что после перевода в палату пациенты умирают чаще, чем во время операции. В итоге его мнение сводилось к необходимости создания механизма официального запроса для определения причины смерти, потому что такой анализ может привести к повышению качества лечения. Кульминацией такой философии во многих отношениях стало создание CEPOD.

Большим шагом вперед в анализе анестезиологического риска был доклад Beecher и Todd[10] в 1954 г. об анестезиологической летальности в 10 учреждениях. В их исследование было включено 599 548 процедур анестезии. Общая смертность от любых причин составила 1 на 75 случаев. Анестезия была основной причиной смертности с частотой 1 : 2680 и являлась первичной или сопутствующей причиной смертности с частотой 1 : 1560. Хирургические ошибки в диагнозе, неправильное заключение или техника были основной причиной смерти в 1 из 420 случаев, заболевание пациента было основной причиной в 1 случае из 95.

Dornette и Orth[31] сообщили об интраоперационной летальности в их институте за 12-летний период с 1943 по 1954 гг. Уровень летальности, полностью связанной с анестезией, был 1 : 2427 случаев, а уровень летальности, полностью или частично связанной с анестезией, составил 1 на 1343 случая.

Dripps и колл.[32] в Университете Пенсильвании исследовали свой 10-летний опыт с 1947 по 1957 гг. Они выявили 1285 послеоперационных смертей (т.е. смерть в течение 30 дней) на примерно 120 000 анестезий, и показатель общей летальности составил 1,1%. Это определение включает позднюю летальность, в отличие от многих исследований, которые сосредоточены на интраоперационном периоде или первых 48-ми часах после операции. По данным историй болезни, исследователи устанавливали, насколько именно («несомненно» или «возможно») анестезия могла быть причиной каждой смерти. Среди пациентов, перенесших спинальную анестезию, анестезия несомненно явилась причиной смерти с частотой 1 : 1560, а частота смертности, несомненно или возможно связанная с анестезией, составила 1 : 780. Среди тех, кто перенес общую анестезию, смертность была несомненно связана с анестезией в 1 из 536 случаев и несомненно или возможно связана в 1 случае из 259. Смертность коррелирует с физическим состоянием пациента, оцененным по классификации ASA. Более высокие показатели смертности в данной больнице, по сравнению с другими, могут быть обусловлены тяжестью состояния пациентов. Важно отметить, что смерть не была связана с анестезией ни у одного из 16 000 пациентов с физическим состоянием 1 класса по ASA.

Dripps и колл. сравнили свои данные с данными Beecher и Todd. Основными интраоперационными осложнениями были гипотензия и гипоксия. Практически у всех пациентов, перенесших спинальную анестезию были интраоперационные осложнения, но послеоперационные осложнения в этой группе были редкими. Исследователи считают, что смертность, связанная с анестезией, снизилась после начала исследования в основном из-за улучшения сердечной реанимации, более рациональной трансфузионной терапии, стандартного использования палат пробуждения и эффективного использования искусственной вентиляции легких.

В течение последующих 20 лет был ряд сообщений от отдельных больниц или небольших групп больниц[33]. Балтиморский комитет по исследованию анестезии[34] рассмотрел 1024 смерти, произошедшие в день или на следующий день после хирургической операции, чтобы определить потенциальное влияние анестезии. Этот короткий период наблюдения (48 *ч*) контрастирует с 30-дневным периодом, использованным Dripps и колл.

Для каждого рассмотренного случая Комитет определял, являлась ли анестезия основной причиной или была одним из нескольких факторов. В 196 случаях (19,2%) Комитет проголосовал, что проведение анестезии способствовало смерти пациента. Анестезия была главной причиной смерти в примерно одной трети случаев (64 из 196), при этом половина из них связана с неправильным проведением анестезии. С помощью этих данных и данных Национального исследования здоровья исследователи подсчитали, что операционная смертность составила 4 на 10 000 операций. В более чем 50% всех исследованных случаев смерть больного произошла в палате, что привело исследователей к выводу о необходимости регулярного использования блоков послеоперационного наблюдения. Каждая из периоперационных смертей обсуждалась с целью обучения персонала и предотвращения повторений смертей по предотвратимым причинам.

Schapira и соавторы[35] сообщили о суточной послеоперационной летальности в период с 1952 по 1956 гг. в больнице Монтефьоре в Нью–Йорке. Они связывают с анестезией 27 смертей, в том числе 18, где анестезия была основной причиной и 9, где она была одним из факторов. Общая летальность, частично или полностью связанная с анестезией, составила 1 случай на 1232 пособий.

Clifton и Hotton[36] сообщили о 162 смертях, связанных с анестезией, на 205640 операциях, выполненных в Королевской больнице принца Альфреда в Сиднее, Австралия, между 1952 и 1962 годами. Они подсчитали, что частота летальности, полностью связанной с анестезией, была 1 : 3955, частота летальности, связанной с операцией, – 1 : 2311 и летальность, связанная с заболеванием пациента, составила 1 случай на 1996 вмешательств. Одной из причин послеоперационной летальности была дыхательная недостаточность. Исследователи утверждают, что многие из этих осложнений можно было предотвратить при использовании палат пробуждения. Потенциальные преимущества безопасности отделений терапии посленаркозного наблюдения (PACU) были распространенной темой в публикациях 1960-х гг.

Dinnick[37] в рамках серии исследований под эгидой Ассоциации Анестезиологов в Лондоне сообщил о 600 смертях, связанных с анестезией. Это был второй доклад этой группы с тех пор, как в 1949 г. был создан комитет для сбора клинических данных. Первый доклад, включавший обзор 1000 фатальных исходов, завершался выводом, что «в большинстве сообщений были отклонения от принятой практики». Первоначально в докладе, опубликованном в 1956 г., установлено, что главным фактором, приводящим к смерти, была регургитация или рвота. В то время как во втором докладе, опубликованном в 1964 г., говорилось, что более важным фактором является снижение ОЦК. Вторым наиболее распространенным фактором была «недовентиляция», и на его долю приходилось 25% всех случаев смерти.

Далее, Bodlander[38] сообщает о смертности, связанной с анестезией в Королевском госпитале Принца Альфреда за 1963-1972 гг. Уровень смертности, полностью связанной с анестезией, снизился до 1 в 1702 случаях, в то время как смертность, где анестезия способствовала исходу, составила 1 на 502 случаев, по сравнению с 1 на 1208 случаев за 1952-1962 гг. Снижение анестезиологической летальности было обусловлено увеличением количества квалифицированного персонала и уровня контроля.

Marx и колл.[21] оценили частоту 7-дневной послеоперационной летальности у 34 145 пациентов в Центральном городском госпитале Бронкса в период между 1965 и 1969 гг. В общей сложности умерло 645 пациентов, и на основе этого комитетом Нью–Йоркской Академии медицины была разработана форма отчета о смерти. Летальные исходы были затем проанализированы согласно периоперационным данным, имевшимся в компьютерной системе. Основной причиной смерти в 83% случаев явилось предшествующее заболевание пациента, в 10% – операция, а анестезия – только в 4% (1 из 1265 случаев). Хотя смертность постепенно росла с возрастом, лучше коррелировало с частотой летальности физическое состояние пациента.

Marx и колл. также определили взаимосвязь между типом анестезии и летальностью. Наиболее низкая летальность выявлена при регионарной анестезии, наиболее высокая – при местной, а при общей анестезии была промежуточной. Хотя это отношение существенно отличалось между группами, разница обусловливалась факторами риска, связанными с пациентом, что подтвердилось исследованием Коэна и соавт.[39]

Farrow и соавт.[40,41] изучили госпитальную летальность после 108878 анестезий в Кардиффе, Уэльс, в период между 1972 и 1977 годами. Общий коэффициент смертности составил 2,2 на 100 пациентов. Наибольшая смертность была у пациентов старше 65 лет. Также смертность увеличивалась в соответствии с тяжестью заболевания и необходимостью экстренной операции.

Harrison[42] исследовал смертность на примере 240 483 анестезий, выполненных в период между 1967 и 1976 годами в больнице Гроот Шур в Кейптауне, Южная Африка. Информация собиралась проспективно, начиная с 1956 г. Анестезия была причиной смерти или одним из главных факторов в 0,22 случаев на 1000 операций, в отличие от 0,33 на 1000 в предыдущие 10 лет. Анестезия способствовала смерти в 2,2% от всех смертей, связанных с операцией. Наиболее распространенными причинами анестезиологической летальности в порядке убывания частоты были: гиповолемия, дыхательная недостаточность после нейромышечной блокады, осложнения интубации трахеи и неадекватное послеоперационное наблюдение. Хотя снижение анестезиологической летальности не было непосредственно связано с существенными улучшениями в лечении, все же четыре конкретных изменения имели место: постоянное улучшение рутинного мониторинга, увеличение отношения числа опытных специалистов к резидентам, снижение нагрузки на анестезиолога и введение послеоперационных палат и отделений интенсивной терапии (ОИТ).

Исследования до 1980 г. продемонстрировали стабильное снижение анестезиологической летальности. Исследования, проведенные во всем мире, были сосредоточены на выявлении причинных факторов периоперационной смертности. Сформировалось несколько общих понятий. Анестезия представляет собой малую, но существенную причину периоперационной летальности. Главную роль играют периоперационные дыхательные осложнения. Выяснение причин периоперационной смертности и повышение образования в этом направлении должны привести к улучшению результатов.

Исследования анестезиологической летальности после 1980 г.

В то время как исследования, проведенные до 1980 г., были обычно сосредоточены на одном учреждении или неболь-

шой группе учреждений, последующие исследования чаще носили общенациональный характер. Снижение анестезиологической и общей летальности привело к тому, что анализа данных одного учреждения стало недостаточно из-за малого размера выборки. Например, Holland[43] сообщил о суточной послеоперационной летальности в Новом Южном Уэльсе, Австралия. В 1960 г. был создан Комитет из шести анестезиологов, трех хирургов, акушера, врача общей практики и медицинского администратора и были рассмотрены все случаи, за исключением тех, которые произошли в течение 3-х летнего периода с середины 1980-х до середины 1983 г. Чтобы определить связь анестезии с хирургическими осложнениями и летальностью были установлены четыре категории (Табл. 33-4). С 1960 по 1985 гг. была получена информация от 92% до 96% всех случаев. Частота анестезиологической летальности уменьшилась с 1 на 5500 пособий, выполняемых в 1960 г., до 1 на 10 250 в 1970 г., а затем до 1 на 26 000 в 1984 г. На основе этих оценок исследователи утверждают, что особенно для здоровых людей было по крайней мере в пять раз безопаснее получить анестезию в 1984 г., чем в 1960 г. При последующем динамическом наблюдении установлено, что факторы, находящиеся под контролем анестезиолога, стали причиной или способствовали периоперационной смертности с частотой 1 на 20000 операций[44]. Последующее исследование показало преобладание мужчин над женщинами (1,7 : 1). Хотя эта разница подтверждается другими сообщениями, причина ее неясна. Важно отметить, что 64% смертей были признаны неизбежными, предполагается, что только одну треть можно было предотвратить.

В исследовании смертности, связанной с анестезией, проведенном в Новом Южном Уэльсе оценивался вклад анестезиолога в периоперационную летальность. Были выделены четыре группы проводивших анестезию: специалисты, неспециалисты, зарегистрированные сертифицированные сестры-анестезисты (CRNA) и резиденты. Абсолютное число смертей, связанных с анестезией, уменьшилось во всех группах, но особенно в группе неспециалистов. В период с 1960 по 1969 гг. анестезию часто проводил врач-резидент. За этот же период было установлено, что резиденты внесли значительный вклад в частоту смертности у пациентов низкого риска, что привело к постепенному отказу от привлечения врачей-резидентов для проведения анестезии.

Tiret и колл.[45] под руководством Французского министерства здравоохранения провели проспективное исследование анестезиологических осложнений во Франции между 1978 и 1982 гг. из репрезентативной выборки из 198 103 анестезий, выбранных из больниц по всей стране. В выборку были включены данные из 460 государственных и частных больниц. Исследователи оценивали частоту случаев смерти или комы в течение 24 *ч* после операции. Выяснялось мнение участвующих анестезиологов и Национального комитета экспертов по оценке, если возникали разногласия, то принималось мнение последних. В исследуемой группе 268 пациентов имели серьезные осложнения, 67 пациентов умерли и 16 пациентов впали в постоянную кому. Смерть была полностью связана с анестезией в 1 случае из 13 207 процедур и частично связана в 1 случае из 3810 (Табл. 33-5). Шестьдесят два процента случаев комы были признаны полностью связанными с анестезией, а остальные – частично связанные с анестезией. Французское исследование подтвердило предыдущие результаты, что серьезные осложнения чаще возникают у пожилых пациентов, у тех, кто переносит экстренные операции и у тех, кто имеет тяжелые сопутствующие заболевания, согласно оценке по классификации физического статуса ASA.

Одним из наиболее важных выводов исследования было то, что ведущей причиной смерти и комы после операции была депрессия дыхания, полностью связанная с анестезией. Почти все пациенты, у которых было угнетение дыхания, ведущее к основным осложнениям, получили наркотики и миорелаксанты, которые не были реверсированны. Они также сообщили о высокой частоте анафилактического шока, который, как утверждали исследователи, был вызван, в первую очередь, использованием альтезина и сукцинилхолина. Категории передозировки наркотиками не было, под которую, возможно, больше подходило бы описание некоторых из этих случаев.

Преимущество исследования Tiret и коллег было в проспективном сборе данных, что позволило оценить общую смертность более точно, чем во многих других исследованиях. Главным ограничением исследования явилось то, что были включены только смерти в течение 24 *ч* после операции, следовательно, поздняя летальность, напрямую связанная с интраоперационными осложнениями, была исключена.

В Финляндии Tikkanen и Hovi-Viander[46] изучали смерти, связанные с анестезией и операцией, и сравнили результаты 1986 г. с собранными в 1975 г. За 9-летний период смертность от анестезии сократилась: частота связанной с анестезией смертности составила 0,15 на 10 000 анестезий в 1986 г.

Lunn с колл.[47-50] опубликовали два сообщения о хирургической смертности, связанной с анестезией в Соединенном Королевстве. Если смерть наступала в больнице в течение 6 дней после операции, то анестезиологу и хирургу этого пациента направлялся вопросник. В 59,3% от 4034 зарегистрированных случаев смерти,

Табл. 33-4 Взаимосвязь между анестезиологическими и хирургическими осложнениями и летальностью (Классификация Edwards)

Категория	Определение
I	Если есть достаточные основания полагать, что осложнение или смерть связаны с действием анестетика либо методикой проведения анестезиологического пособия, или любой другой причиной, являющейся непосредственным следствием действий анестезиолога.
II	Случаи, которые могут быть отнесены к I категории, однако существуют некоторые сомнения в отношении того, что осложнение или смерть связаны исключительно с анестезиологическим пособием.
III	Случаи, в которых неблагоприятный исход обусловлен как анестезиологическими, так и хирургическими причинами.
IV	Случаи, в которых причина неблагоприятного исхода всецело хирургическая.

Из Holland R: Anaesthetic mortality in New South Wales. Br J Anaesth 59:834, 1987

Табл. 33-5 Встречаемость осложнений, частично или полностью обусловленных анестезиологическим пособием

Осложнения	Частично обусловленные	Полностью обусловленные	Суммарно*
Все осложнения	1:1887	1:1215	1:739
Смерть	1:3810	1:13,207	1:1957
Смерть и кома	1:3415	1:7924	1:2387

Из Tiret L, Desmonts JM, Hatton F, Vourc'h G: Complications associated with anaesthesia—A prospective survey in France. Can Anaesth Soc J 33:336-344, 1986
*Общее число анестезий: 198103

Табл. 33-6 Летальность, полностью связанная с каждым из компонентов риска, согласно отчету Confidential Enquiry into Perioperative Deaths

Компонент	Вклад в общую летальность
Пациент	1:870
Операция	1:2860
Анестезия	1:185,056

Адаптировано из Buck N, Devlin HB, Lunn JL: Report of a Confidential Enquiry into Perioperative Deaths, Nuffield Provincial Hospitals Trust. London, The King's Fund Publishing House, 1987

как хирург, так и анестезиолог вернули формы. Полученные ответы анонимно рецензировались двумя исследователями, и разногласия определял арбитраж. Если при рассмотрении выяснялось, что анестезия была, по крайней мере отчасти, причиной смерти, то собирались более подробные детали. Второе сообщение было основано на анализе 197 сообщений о смерти в течение 6 дней после анестезии за 1981 г. В нем исследователями было установлено, что 43% смертей не имеют отношения к анестезии, 41% были частично с нею связаны, а 16% были полностью связаны с анестезией. Из 32 случаев, где смерть была полностью связана с анестезией, большинство были вызваны послеоперационной дыхательной недостаточностью или неисправностью анестезиологической техники.

Первые в этой области работы Lunn и др. привели к развитию CEPOD, которое рассмотрело почти 1 миллион анестезий за однолетний период в 1987 г. в трех крупных регионах Соединенного Королевства. Уникальность данного исследования заключалась в создании правительством «привилегии короны», чтобы обеспечить полную конфиденциальность:

> *Госсекретарь считает, что раскрытие документов об отдельных случаях, подготовленных для Расследования Периоперационных Смертей, будет противоречить общественным интересам и подорвет всю основу конфиденциального исследования. Поэтому данные или информация, посылаемая в Конфиденциальное Расследование Периоперационных смертей (CEPOD), защищены от судебного преследования.*

В исследование были включены смерти, происходящие в течение 30 дней после операции. Из рассмотренных 485 850 операций было 4034 смертей с показателем общей смертности от 0,7% до 0,8%. 30% всех случаев частично или полностью были обусловлены операцией. Прогрессирование основного заболевания обусловило 67,5% случаев смерти, а прогрессирование сопутствующего заболевания – 44,3%. Анестезия была признана единственной причиной смерти только у трех пациентов, что составило 1 на 185 000 анестезий, а также явилась одним из факторов в 410 случаях смерти, что составило 7 на 10 000 анестезий (Табл. 33-6).

Существует несколько возможных причин снижения смертности между исследованием CEPOD и предыдущими исследованиями, в том числе случаи из той же группы. Одним из объяснений является то, что усиление наблюдения привело к улучшению исхода. Многие из смертей, которые раньше были классифицированы как «полностью связанные с анестезией», позже были классифицированы как «частично связанные с анестезией».

Важным аспектом исследования CEPOD было установление факторов, связанных с анестезией и операцией, которые способствовали смертности. Пять наиболее распространенных причин смерти приведены в Табл. 33-7. Из 410 периоперационных смертей было 9 случаев аспирации или рвоты и 18 случаев остановки сердца. Большая часть пожилых женщин были с переломами шейки бедренной кости. Смертность была в обратной зависимости от стажа оперирующего хирурга и предоперационной подготовки. Оперирующий хирург был консультантом только в 19% случаев ортопедических больных, по сравнению с 47% в целом.

Табл. 33-7 Наиболее частые причины периоперационной летальности, согласно отчету Confidential Enquiry into Perioperative Deaths

Причина смерти	Процент от общего количества
Бронхопневмония	13,5
Застойная сердечная недостаточность	10,8
Инфаркт миокарда	8,4
Эмболия легочных сосудов	7,8
Дыхательная недостаточность	6,5

Адаптировано из Buck N, Devlin HB, Lunn JL: Report of a Confidential Enquiry into Perioperative Deaths, Nuffield Provincial Hospitals Trust. London, The King's Fund Publishing House, 1987

Исследование CEPOD также предоставило важную информацию об анестезиологической практике. Пациенты были осмотрены до операции более чем в 80% случаев, но менее чем в 50% – после операции. Хотя ЭКГ контролировали в 97% случаев, температура тела была оценена только у 7%. Миорелаксанты применялись более чем в 50% случаев, но нейростимулятор был использован только в 14%.

Эксперты заключили, что примерно в 20% периоперационных смертей были устранимые факторы. Факторы для анестезиологов и хирургов – это, как правило, неспособность действовать соответствующим образом при имеющихся знаниях (а не отсутствие знаний), неисправность оборудования и усталость. Тем не менее, исследователи предположили, что проблема была в недостаточном контроле, и операции не должны выполняться у пациентов с физическим статусом 4 или 5 класса ASA без прямых консультаций авторитетных анестезиологов или хирургов (Табл. 33-8).

После CEPOD было опубликовано еще несколько крупных национальных исследований. Pedersen с колл.[51] в Дании провели серию исследований в конце 1980 г., чтобы выявить факторы, связанные с анестезией, которые привели к серьезным осложнениям или смертности. Они провели проспективное исследование 7306 анестезий. По аналогии с той методикой, которая использовалась в более ранних исследованиях, три анестезиолога рассматривали сообщения

Табл. 33-8 Уровень врачей в зависимости от времени операции, согласно исследованию Confidential Enquiry into Perioperative Deaths

	Анестезиолог		Хирург	
Уровень врача	День*	Ночь†	День*	Ночь†
Консультант	50	25	45	34
Другие	50	75	55	66

* «День» соответствует временному периоду с 9 утра до 7 вечера с понедельника по пятницу

† «Ночь» соответствует временному периоду с 7 ч вечера до 9 утра с понедельника по пятницу и сутки субботы и воскресенья

Адаптировано из Buck N, Devlin HB, Lunn JL: Report of a Confidential Enquiry into Perioperative Deaths, Nuffield Provincial Hospitals Trust. London, The King's Fund Publishing House, 1987

об осложнениях и определяли, связаны ли они с анестезией (не разделяя полные и частичные факторы). Осложнения, связанные с анестезией, возникли у 43 пациентов (1 на 170), умерло трое (1 на 2500). Осложнения у 43 пациентов в порядке убывания частоты включали: сердечно-сосудистую недостаточность у 16 (37%), тяжелую головную боль после регионарной анестезии у 9 (21%) и пробуждение во время наркоза у 8 (19%). Исследователи выявили, что 37% осложнений, связанных с анестезией, можно было предотвратить. Три смерти произошли у тяжелых больных (3 класс ASA или более), две из этих смертей были предотвратимы.

Cohen и его колл.[39] разработали методологию для изучения результатов анестезии в четырех больницах в Канаде. Они создали новый протокол анестезии, чтобы он служил в качестве инструмента сбора данных. Медсестры проверяли истории всех стационарных больных в течение 72 *ч* после операции, проводили интервью с пациентами по стандартизированной методике и провели телефонный опрос большинства амбулаторных больных. Оценку влияния анестезии в каждом осложнении определяли с использованием классификации Комитета по Анестезиологической смертности Нового Южного Уэльса (см. Табл. 33-4). В общей сложности, среди 6914 анестезий у взрослых не было выявлено летальных исходов, непосредственно связанных с анестезией.

Lagasse[9] исследовал периоперационную смертность (смерти, возникшие в течение 2 дней после операции) в сети больниц городского университета в периоды 1992-1994 и 1995-1999 гг. Связанная с анестезией смертность (т.е. смерть, связанная с ошибкой анестезиолога) составила 1 случай на 12 641 анестезий в пригородах и 1 случай на 13 322 анестезий в городских условиях. Смертность росла с увеличением класса по ASA (Рис. 33-2). По оценкам исследователей, смертность, связанная с анестезией, оставалась стабильной на уровне примерно 1 случай на 13 000 анестезий по сравнению с предыдущим десятилетием, но большая вариабельность данных делает невозможным выявление тенденций в безопасности анестезии.

Тайское Исследование Инцидентов в Анестезии (THAI Study) состоит из перспективно определенной когорты пациентов, перенесших наркоз с 1 февраля 2003 г. по 31 января 2004 г. (N = 163 403).[52] Частота 24-часовой периоперационной смертности, смертности, непосредственно связанной с анестезией, и смертности, частично связанной с анестезией, на 10000 анестезий была соответственно: 28,2 (95% доверительный интервал [ДИ], 25,7 до 30,8), 1,7 (95% ДИ от 1,1 до 2,3) и 4,0 (95% ДИ 3,1 до 5,0). Из 462 смертей 28 случаев (6,1%) были непосредственно связаны с анестезией, 66 (14,3%) были частично связаны с анестезией, 61 (3,3%) был связаны с операцией, 399 (86,4%) были связаны с заболеванием пациента, и 104 (22,5%) были связаны с системой или управлением.

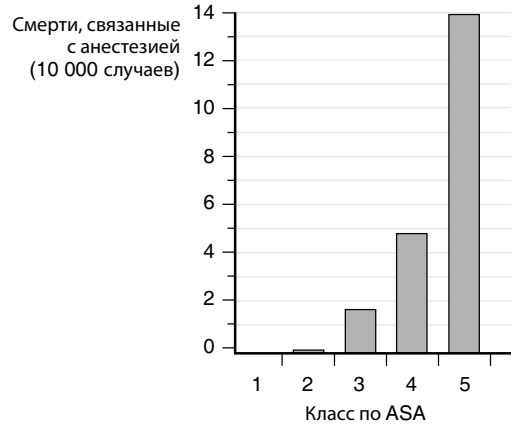


Рис. 33-2 Взаимосвязь между состоянием здоровья пациента по классификации Американского общества анестезиологов (ASA) и периоперационной (до двух суток после операции) анестезиологической летальностью в городских и пригородных больницах. (Адаптировано из *Lagasse RS: Anesthesia safety: Model or myth? A review of the published literature and analysis of current original data. Anesthesiology 97:1609, 2002.)*

Анализ интраоперационных остановок сердца

Вместо изучения периоперационной смертности, связанной с анестезией, несколько исследований оценивали интраоперационные фатальные и нефатальные остановки сердца (Табл. 33-9). В данной ситуации есть достаточное количество осложнений для выполнения анализа в одном учреждении. Keenan и Boyan[53] изучили осложнения и причины остановок сердца, связанных с анестезией в медицинском колледже Вирджинии в течение 15-летнего периода. В общей сложности произошло 27 остановок сердца во время 163240 анестезий, что составило частоту 1,7 : 10000. Четырнадцать пациентов умерло, что составило 0,9 на 10 000 случаев. Риск остановки сердца у детей был в 3 раза выше, чем у взрослых; в экстренных случаях риск увеличивался шестикратно. Конкретные ошибки в проведении анестезии могут быть выявлены в 75% случаев, чаще всего

Табл. 33-9 Исследования, посвященные периоперационной остановке сердца, включающие более 40000 анестезий

Исследование	Годы	Общее число анестезий	Частота остановки сердца
Hanks and Papper	1947-1950	49,728	1:2162
Ehrenhaft и др.	1942-1951	71,000	1:2840
Bonica	1945-1952	90,000	1:6000
Blades	1948-1952	42,636	1:21,318
Hewlett и др.	1950-1954	56,033	1:2061
Briggs и др.	1945-1954	103,777	1:1038
Keenan and Boyan	1969-1978	107,257	1:6704 (П)
Cohen и др.	1975-1983	112,721	1:1427 (В)
Tiret и др.	1978-1982	198,103	1:3358 (В)
Tiret и др.	1978-1982	198,103	1:11,653 (П)
Keenan and Boyan	1979-1988*	134,677	1:9620 (П)
Newland и др.	1989-1999	72,959	1:14,493 (П)
Newland и др.	1989-1999	72,959	1:7299 (В)
Olsson и др.	1967-1984	250,543	1:33,000
Biboulet и др.	1989-1995	101,769	1:7828
Kawashima и др.	1994-1998	2,363,038	1:10,000 (П)
Sprung и др.	1990-2000	518,294	1:20,000 (П)
Braz и др.	1996-2005	53,718	1,9:10,000 (П)

В – анестезия как второстепенная причина; П – анестезия как первичная причина

*Поскольку пульсоксиметрия была внедрена в клиническую практику только в 1984 г., в этом исследовании не выделены «предотвратимые респираторные» остановки сердца

Адаптировано из Brown DL: Anesthesia risk: A historical perspective. In Brown DL (ed): Risk and Outcome in Anesthesia, 2nd ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1992

Табл. 33-10 Остановки сердца, всецело связываемые с анестезиологическим пособием во время анестезии, и операции и их последствия в период 1994-1998 гг.

		Исходы				
	Общее число	**Полное восстановление**	**Смерть «на столе»**	**Смерть в течение 7 дней**	**Вегетативное состояние**	**Другое**
Всего за 5 лет	237	185	13	15	9	15
Частота возникновения (на 10000 анестезий)	1,00	0,78	0,05	0,08	0,04	0,06
95% ДИ	0,88- ≈1,12	0,66- ≈0,89	0,2- ≈0,08	0,02- ≈0,13	0,03- ≈0,05	0,02- ≈0,10
Ratio	100%	78,1%	5,5%	6,3%	3,8%	6,3%
95% ДИ		55,3- ≈100	1,7- ≈9,3	3,0- ≈9,7	2,5- ≈5,3	1,7- ≈11,0

N = 2,363,038

ДИ – доверительный интервал

Воспроизведено с разрешения из Kawashima Y, Takahashi S, Suzuki M, et al: Anesthesia-related mortality and morbidity over a 5-year period in 2,363,038 patients in Japan. Acta Anaesthesiol Scand 47:809-817, 2003

это недостаточная вентиляция и абсолютная передозировка ингаляционного анестетика. Время суток не влияет на частоту остановок сердца, связанных с анестезией. С образовательной точки зрения, исследователи установили, что во всех случаях, кроме одного, остановке предшествовала прогрессирующая брадикардия, предположив, что раннее выявление и лечение могут предотвратить осложнения.

Olsson and Hallen[54] изучали частоту интраоперационных остановок сердца в больнице Каролинска в Стокгольме, Швеция, с 1967 по 1984 гг. В общей сложности произошло 170 остановок на 250543 анестезий. Шестьдесят пациентов умерли, и смертность составила 2,4 на 10 000 анестезий. После исключения случаев неизбежной смерти (например, разрыв мозговой аневризмы, травма), уровень смертности от анестезии составил 0,3 на 10000. Наиболее распространенными причинами остановок сердца, связанных с анестезией, была недостаточная вентиляция (27 пациентов), введение сукцинилхолина (23 пациента) и гипотензия после индукции (14 пациентов). Частота остановок сердца увеличивалась по мере тяжести сопутствующих заболеваний, в соответствии с оценкой физического статуса по классификации ASA. При оценке в течение длительного времени, в период между 1967 и 1984 гг. было отмечено значительное снижение частоты интраоперационной остановки сердца, что совпадает с увеличением числа анестезиологов, работающих в клинике.

Biboulet и колл.[55] изучали фатальные и нефатальные остановки сердца, возникшие в ходе анестезии и в течение первых 12 *ч* после операции в отделении интенсивной терапии или палате пробуждения в одной из больниц во Франции. На 101 769 пособий было выявлено одиннадцать остановок сердца, связанных с анестезией (1,1 на 10 000). Анестезиологическая летальность составила 0,6 на 10000 случаев. Основными причинами смерти были передозировка анестетика, гиповолемия и гипоксемия; в 10 из 11 случаев была по крайней мере одна человеческая ошибка и все они были классифицированы как предотвратимые.

Newland с колл.[56] сообщили об остановках сердца, связанных с анестезией, во время 72 959 операций в течение 10-летнего периода в клинической больнице в Соединенных Штатах. Они расценили, что 15 из 144 остановок сердца были связаны с анестезией (0,69 на 10 000), еще в 10 случаях установлено, что анестезия способствовала, общая частота составила 1,37 за 10 000 операций (95% ДИ от 0,52 до 2,22). Риск смерти в периоперационном периоде от остановки сердца, связанной с анестезией, составил 0,55 на 10 000 операций. Большинство остановок были связаны с введением лекарств, проходимостью дыхательных путей или техническими проблемами с центральным венозным доступом.

Kawashima с колл. каждый год с 1994 до 1998 гг. отправляли конфиденциальные вопросники всем больницам, имеющим сертификат на обучение от Японского Общества Анестезиологов[57]. В общей сложности в течение 5-летнего периода были документированы 2 363 038 пациентов. Среднегодовая частота остановки сердца во время операции, которая была полностью связана с анестезией, была 1,00 (95% ДИ от 0,88 до 1,12) на 10 000. Среднегодовая смертность в операционной или в течение 7 дней после операции, которая была полностью связана с анестезией, составила 0,21 (0,15 до 0,27) на 10 000 случаев. Основных причин остановки сердца, полностью связанной с анестезией, было две: неправильный выбор или передозировка препаратов (15,3%) и тяжелая аритмия (13,9%). Предотвратимые человеческие ошибки были причиной 53,2% остановок сердца и 22,2% всех случаев смерти в операционной, которые были полностью связаны с анестезией. Последствия остановок сердца, полностью связанных с анестезией, приведены в Табл. 33-10.

Sprung и его колл.и изучили пациентов, которые пережили остановку сердца в операционной во время транспортировки в палату пробуждения или в реанимацию или в палате пробуждения после некардиохирургических операций в период между 1990 и 2000 гг.[58] В ходе периода исследования остановка сердца произошла в 223 случаях из 518 294 анестезией (4,3 на 10 000). Частота остановок сердца при общей анестезии со временем снижается (7,8 на 10 000 с 1990 по 1992 гг., 3,2 на 10 000 с 1998 по 2000 гг.). Частота остановок сердца во время регионарной анестезии (1,5 на 10 000) и анестезиологического мониторирующего пособия (0,7 на 10 000) остаются неизменными (Рис. 33-3). Госпитальная выживаемость составила 34,5%. У двадцати четырех пациентов (0,5 на 10 000) остановка сердца была связана в основном с анестезией, 19 из них (79,2%) дожили до выписки из больницы. Внутрибольничная летальность от остановки сердца, связанной с анестезией, составляет 0,1 на 10 000 анестезий. Учитывая такую малую частоту, нельзя выявить никакой связи между типом анестезии и остановкой сердца, связанной с анестезией.

Braz с колл. изучили остановки сердца в периоперационном периоде, которые произошли во время 53 718 анестезий, проведенных между 1996 и 2005 гг. в бразильском клиническом госпитале[59]. Сообщено о 186 остановках сердца (34,6 на 10 000) и 118 смертях (21,97 на 10 000). Основными факторами риска остановки сердца были: новорожденные, дети в возрасте до 1 года и пожилые люди,

пациенты мужского пола с 3 классом по ASA или выше, экстренные операции и общая анестезия. Было 18 остановок сердца, связанных с анестезией (3,35 на 10 000), 10 связаны полностью (1,86 на 10 000) и 8 частично связаны с анестезией (1,49 на 10000). Было шесть смертей, связанных с анестезией (1,12 на 10 000), три полностью связаны и три частично связаны с анестезией (0,56 на 10 000 в обоих случаях). Основные причины остановок сердца, связанных с анестезией, были проблемы с дыханием (55,5%) и проблемы, связанные с медикаментами (44,5%).

Периоперационные осложнения и смертность в амбулаторной хирургии

Подсчитано, что 60% всех хирургических операций выполняются в амбулаторных условиях и этот процент ежегодно растет. Типы и объемы хирургических вмешательств, выполняемых в амбулаторных условиях, постоянно меняются, и все чаще операции, связанные с большим периоперационным риском, выполняются амбулаторно (см. Гл. 78). Для ряда хирургических вмешательств исследовалось значение ночного наблюдения в условиях стационара, в отличие от немедленной выписки. Одной из первых операций, выполнение которой пропагандировалось в амбулаторных условиях, была тонзиллэктомия. В 1968 г. сообщалось о серии наблюдений из 40000 тонзиллэктомий, выполненных амбулаторно без смертельных исходов[60]. Подробности отбора пациентов и длительности послеоперационного мониторинга были неясны. На основании мандатов страховых компаний и государства, выполнение тонзиллэктомии в амбулаторных условиях стало рутинным.[61] Начиная с середины 1980-х и до 1990-х гг. в ряде статей оценивались риски, связанные с ранней выпиской. Например, Carithers с колл.[62] из университета штата Огайо проанализировали 3000 тонзиллэктомий и утверждали, что ранняя выписка может быть опасна и экономически необоснована. Сообщалось, что частота повторных поступлений из-за активного кровотечения между 5 и 24 *ч* после операции была от 0,2% до 0,5%.[63-66] Хотя абсолютная частота повторных поступлений низка, но для детей имеется существенный риск. Общество должно решить, что перевешивает: преимущества ранней выписки или риск.

Другой операцией, выполняемой в амбулаторных условиях, является мастэктомия. Анализ счетов страховой компании «Medicare» показал, что частота амбулаторной мастэктомии увеличилась с двух операций в 1986 г. до 10,8% мастэктомий, выполняемых в этой популяции 1995.[67] Исследователи сравнили частоту повторных поступлений пациентов в течение 7 дней после операции с теми, кто оперировался в стационаре, и теми, кто оперировался в амбулаторных условиях, с поправкой на тяжесть заболевания. У больных, которым выполнили простые мастэктомии в амбулаторных условиях, была значительно более высокая частота повторных поступлений, чем у тех, кто пробыл в стационаре 1 день, скорректированное отношение шансов (ОШ) 1,84. Было 33,8 повторных госпитализаций на 1000 случаев для амбулаторных операций по сравнению с 24,2 повторными госпитализациями для операций с одним днем пребывания в стационаре. По сравнению с группой, лечившейся в амбулаторных условиях, значительно более низкие показатели повторных поступлений были после 1-дневного пребывания из-за инфекции (4,1 против 1,8 на 1000 случаев), тошноты и рвоты (1,1 по сравнению с 0 на 1000 случаев), тромбоэмболии легочной артерии или тромбоза глубоких вен (1,1 по сравнению с 0 на 1000 случаев). Аналогичным образом, при модифицированной радикальной мастэктомии, выполненной в амбулаторных условиях, была значительно более высокая частота повторных поступлений, чем при 1-дневном пребывании, с ОШ 1,72. Исследователи предположили, что пациенты, которые оперируются в амбулаторных условиях, позже обращаются за медицинской помощью и, следовательно, могут изначально иметь более выраженные симптомы.

Warner и его колл.и[68] в клинике Мейо изучили основные осложнения и летальность, происходящие в течение 1 месяца после амбулаторных операций у 38 598 пациентов (см. Гл. 78). Четыре пациента умерло: два – от инфаркта миокарда и два – в автомобильной аварии (Рис. 33-4). Две смерти от инфаркта миокарда произошли не менее, чем через 1 неделю после операции и не были непосредственно связаны с анестезией. Ввиду смертности, непосредственно связанной с анестезией (описанной в исследовании CEPOD), в исследовании этого масштаба летальных исходов не следовало ожидать.

Fleisher с соавт.[1] проанализировали страховые счета пациентов, перенесших 16 различных хирургических операций на национально репрезентативной выборке (5%), предоставленной «Medicare» за период с 1994 по 1999 гг. В общей сложности были исследованы 564 267 случаев, из них 360 780 в поликлинике, 175288 в амбулаторном хирургическом центре (АХЦ) и 28199 в стационаре. В день

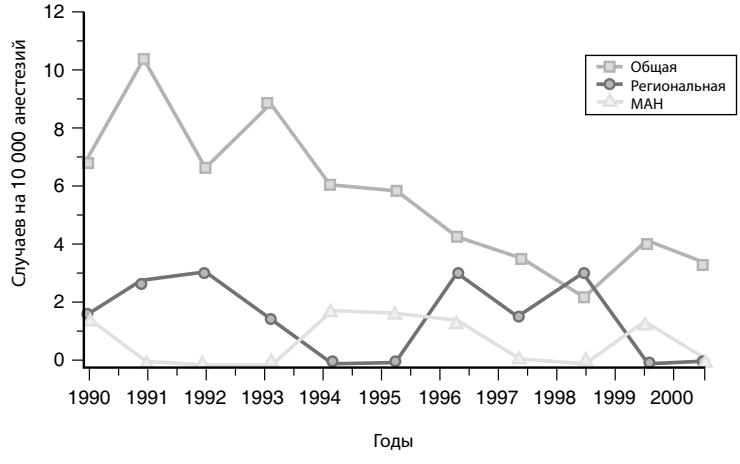


Рис. 33-3 Частота остановки сердца при различных видах анестезиологического пособия по календарным годам. МАН – мониторное анестезиологическое наблюдение. (*Из Sprung J, Warner ME, Contreras MG, et al: Predictors of survival following cardiac arrest in patients undergoing noncardiac surgery: A study of 518,294 patients at a tertiary referral center. Anesthesiology 99:259-269, 2003.)*

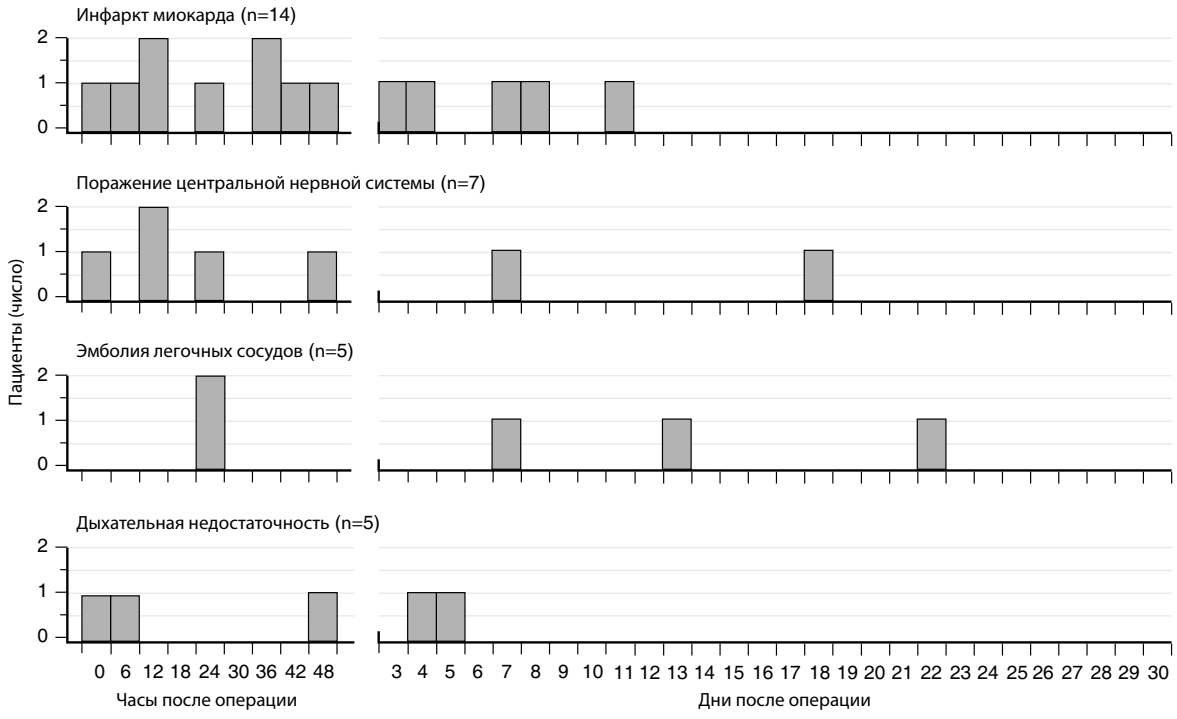


Рис. 33-4 Распределение периоперационных событий во времени у пациентов, перенесших амбулаторные хирургические вмешательства. Многие из событий, произошедших в первые 48 ч после операции, связаны, вероятно, с хирургическим стрессом. Часть событий, возникших после этого периода, может быть отнесена к фоновой заболеваемости. Общая заболеваемость в исследовании оказалась ниже, чем в подобной когорте нехирургических пациентов соответствующего возраста. (*Из Warner MA, Shields SE, Chute CG: Major morbidity and mortality within 1 month of ambulatory surgery and anesthesia. JAMA 270:1437, 1993.)*

операции в стационаре летальных исходов не было, но 4 случая смерти произошли в АХЦ (2,3 на 100 000) и 9 случаев смерти произошли в поликлинике (2,5 на 100 000). 7-дневная летальность составила 35 на 100 000 в условиях стационара, 25 на 100 000 в АХЦ и 50 на 100 000 в поликлинике. Частота госпитализации в течение 7 дней была 9,08 на 1000 в стационаре, 8,41 на 1000 в АХЦ и 21 на 1000 в поликлинике.

Fleisher и его колл. проанализировали данные операций, выполненных в больницах и автономных АХЦ в Нью–Йорке в 1997 г., которые были получены от Агентства по Исследованиям в Здравоохранении и Программы Контроля Качества и Затрат в Здравоохранении[69]. Из 783 558 пациентов, подходящих по критериям включения в данное исследование, 4351 были выписаны непосредственно для краткосрочной госпитализации (1 на 180) и 19 умерли (1 в 41 240).

Chukmaitov и колл. сравнили качество результатов между АХЦ и больничными поликлиниками в штате Флорида в период с 1997 по 2004 гг.[70] Они использовали 7 и 30-ти дневную летальность и непредвиденную госпитализацию как интересующий исход при 12-ти хирургических вмешательствах. Место проведения операции варьировало в зависимости от характера вмешательства, а количество сопутствующих заболеваний включено в анализ. Они установили, что разница в результатах между двумя учреждениями может быть связана с отличиями в организационной структуре, методах и стратегиях. Однако исследование имеет недостатки из-за крайне тенденциозного отбора и огромных различий в имеющихся данных между АХЦ и больничными поликлиниками. Различия в сборе данных были оценены с ограниченным набором и набором с использованием всех имеющихся данных (которые отличались в настройках). Неудивительно, что результаты между настройками изменены с помощью двух типов данных.

Интерес к проведению операции и анестезии в условиях частных медицинских центров растет. Чтобы оценить безопасность такой практики, недостаточно данных, хотя прошел ряд громких дел, в которых пациенты умерли во время пластических операций и во время лечения в стоматологическом кабинете. Сообщалось, что в этих условиях анестезия и седация часто проводились не анестезиологами или сестрами-анестезистами, а помогали вводить анестетики медсестры кабинета или даже секретари.

Была попытка подсчитать частоту осложнений в условиях медцентров. Американская Ассоциация Амбулаторной Пластической Хирургии произвела по почте опрос своих членов, чтобы определить частоту осложнений в частных медицинских центрах.[71] Общая частота ответов составила 57%. Исследования показали, что 0,47% пациентов имели, по крайней мере, одно осложнение, включая кровотечение, артериальную гипертензию, гипотензию и инфекции. Летальность составила 1 на 57 000 пациентов. Если учесть, что эти очень малообъемные операции выполнялись только у здоровых людей, то вызывает беспокойство уровень смертности, который в три раза превышает осложнения анестезии по текущим оценкам. Должны быть реализованы дальнейшие исследования и механизмы обеспечения качества, прежде чем эта практика станет общепринятой. Одной из проблем, присущих частным медцентрам, является невозможность проверок качества. Например, немногие хирурги или анестезиологи были бы готовы позволить «конкурентам» оценивать частоту их осложнений, если те не уполномочены заниматься таким обзором.

Vila и колл. рассмотрели все отчеты о неблагоприятных инцидентах Совета Медицины Флориды об операциях, выполненных с 1 апреля 2000 г. по 1 апреля 2002 г.[72] Количество операций в медицинских кабинетах, выпол-

ненных в течение 4-месячного периода, было использовано для оценки общего количества вмешательств. Неблагоприятные инциденты произошли в медкабинетах и АХЦ с частотой 66 и 5,3 на 100 000 операций, соответственно. Смертность на 100 000 операций составила 9,2 в медкабинетах и 0,78 – в АХЦ. Относительный риск повреждений и смерти для операций, выполняемых в медкабинетах против АХЦ, составил 12,4 (95% ДИ от 9,5 до 16,2) и 11,8 (95% ДИ от 5,8 до 24,1), соответственно. Авторы пришли к выводу, что если бы все операции из медкабинетов были проведены в АХЦ, то около 43 травм и 6 смертей в год можно было бы предотвратить. В противоположность этому, Coldiron и его колл. исследовали хирургическую деятельность в частных медцентрах Флориды и выяснили, что наибольшую опасность для пациентов представляют не сами по себе хирургические вмешательства в условиях медкабинета, а косметические операции, особенно под общей анестезией, которые выполняются в этих условиях.[73] Несколько других групп, анализировавших данные из Флориды, не смогли документально подтвердить повышенный риск вмешательств в условиях медкабинетов.[74,75]

Проблемы в оценке риска, связанного с амбулаторной хирургией, включают в себя отсутствие какой-либо крупной базы данных, содержащей разные группы и параметры, и отсутствие единых стандартов обеспечения качества. Несмотря на то, что АХЦ аккредитует Объединенная комиссия и еще две другие организации, аккредитация еще не получила широкого распространения и остается необязательной. Хотя АХЦ способствовали развитию наблюдения пациентов на дому, такой вид контроля еще недостаточно развит. В 1998 г. только три штата регламентировали деятельность частных медкабинетов, и эти нормативы сильно различаются. Последствия отсутствия регламентирования еще не ясны, но проблемы, касающиеся реанимационного оборудования и алгоритмов для экстренной ситуации, оставленные на усмотрение местных кадров, потенциально подвергают пациентов риску.

Решение о проведении операции в амбулаторных условиях зависит от предпочтений хирурга и полиса страховой компании. Зачастую, накопленный опыт хирурга или проверка страховой компании показывают, что здоровых пациентов можно безопасно оперировать в амбулаторных условиях. Необязательно принималась во внимание необходимость в последующей медицинской помощи или в уходе на дому. Это может привести к тому, что страховые компании будут настаивать, чтобы всех пациентов оперировали в амбулаторных условиях. Не следует обобщать здоровых пациентов и лиц с сопутствующими заболеваниями, в связи с отсутствием данных, подтверждающих безопасность. Являясь защитником для пациента, анестезиолог должен продолжать оценивать безопасность такой практики и определять, когда риски амбулаторной операции перевешивают любые потенциальные выгоды. Важно также определить, не перекладывают ли страховые компании риски оперативного вмешательства с системы здравоохранения на плечи пациента.

Использование анестезиологических информационных систем управления

Использование компьютерных баз данных расширяет возможности исследователей при выявлении послеоперационных осложнений (см. Гл. 4). В одном из самых ранних компьютерных анализов анестезиологической летальности Marx с колл.[21] выявили 645 пациентов, которые умерли в течение 7 дней после операции, из общей когорты 34145 плановых хирургических больных. Совсем недавно анестезиологические информационные системы были установлены во многих операционных. Преимуществом этих систем является возможность запрашивать очень большие наборы данных, однако ограничение в том, что многие из этих систем не связаны с данными вне операционной или палаты пробуждения. Таким образом, для большинства из этих исследований риск, связанный с анестезией, ограничивается интраоперационным периодом. В настоящее время предпринимаются попытки объединить данные (в том числе, связывающие несколько учреждений) с проверенными послеоперационными данными из NSQIP или базой данных Общества Торакальных Хирургов.

Один из первых таких анализов был выполнен Sanborn и колл.[76], которые использовали компьютерные записи анестезии для выявления интраоперационных инцидентов с высокой чувствительностью и специфичностью. Они смогли продемонстрировать, что в периоперационном периоде чаще умирали пациенты, перенесшие интраоперационный инцидент, чем те, у которых ничего не случалось.

Reich и его колл. использовали компьютерные наркозные карты для оценки гемодинамических изменений.[22] Среди 2149 пациентов было 50 случаев смерти, 51 инсульт и 85 периоперационных инфарктов миокарда. Путем многомерного анализа они определили легочную гипертензию, гипотензию во время искусственного кровообращения и диастолическую легочную гипертензию после искусственного кровообращения как независимые предикторы летальности, инсульта и периоперационного инфаркта миокарда, в дополнение к другим предоперационным факторам риска.

Группа Tremper из Университета Мичигана использовала свои, доморощенные, информационные системы для выявления предикторов периоперационного риска. Например, они проанализировали 22 660 попыток масочной вентиляции.[77] Ограниченное или очень ограниченное выдвижение нижней челюсти, нарушение анатомии шеи, сонное апноэ, храп и индекс массы тела 30 *кг/м²* и выше были независимыми предикторами 3 или 4 класса трудной масочной вентиляции и интубации. В другой публикации в общей сложности 15 102 пациента имели нормальный предоперационный клиренс креатинина и подвергались некардиохирургическим вмешательствам.[78] Острая почечная недостаточность развилась у 121 пациента (0,8%), и 14-ти потребовалась заместительная почечная терапия (0,1%). Были определены семь независимых предоперационных предикторов: возраст, срочность операции, заболевания печени, индекс массы тела, высокий риск операции, облитерирующий эндартериит периферических сосудов и хроническая обструктивная болезнь легких, требующая постоянной терапии бронходилататорами. Они обнаружили связь острой почечной недостаточности с увеличением 30-дневной, 60-дневной и 1-летней смертностью от всех причин.

Учитывая рост использования анестезиологических информационных систем управления и легкость сбора больших объемов данных и их увязку с результатом, вполне вероятно, что будут опубликованы многие другие исследования, документирующие связь различных факторов с исходами.

Другие пути выявления первопричины осложнений и летальности

Накопленные данные ясно показывают, что риск, непосредственно связанный с анестезией, снизился с течением времени (см. Гл. 5). Причина этого снижения смертности остается неясной. Улучшению результата способствовали многочисленные факторы, включая новые методы мониторинга, новые анестетики и улучшение подготовки кадров. Тем не менее, трудно связать снижение риска с каким-либо одним из факторов (кадровые вопросы рассматриваются ниже). Хотя ожидалось, что использование новых методов мониторинга, в частности пульсоксиметрии, улучшит результаты, нет рандомизированных исследований, которые позволяют сделать такой вывод. Это ограничение обусловливает необходимость непрерывного мониторинга осложнений и их причин при помощи таких исследований, как ACCS.

Исследования, подобные CEPOD, не проводились в США, скорее всего, из-за правовой системы, и информация о периоперационной смертности должна быть получена из других источников. Комитет Профессиональной Ответственности ASA провел общенациональный опрос закрытых страховых случаев основных неудач при анестезии. В ACCS были рассмотрены фатальные и нефатальные исходы. Среди фатальных событий неожиданные остановки сердца во время спинальной анестезии наблюдались у 14-ти здоровых пациентов из первых 900 исков.[79] Случаи были детально проанализированы, чтобы определить методики анестезии, которые могли бы привести к событию. Были установлены два фактора: избыточная седация, вызвавшая дыхательную недостаточность, и некорректная реанимация при высокой спинальной симпатической блокаде.

Tinker с соавт.[80] запросили ACCS, чтобы определить роль мониторинга в профилактике осложнений анестезии. Они рассмотрели 1097 судебных исков, связанных с анестезией, и определили, что 31,5% негативных последствий можно было бы избежать за счет использования дополнительного мониторинга, в первую очередь, пульсоксиметрии и капнографии. Осложнения, которые считались предотвратимыми при дополнительном мониторинге, привели к значительно более серьезным последствиям и финансовым затратам, чем те, которые даже с дополнительным мониторингом признаны непредотвратимыми. Почти в 90% (305 из 346) предотвратимых случаев имеющимися мониторами было выявлено нарушение, по меньшей мере, одного клинического параметра.

Табл. 33-11 Распределение неблагоприятных респираторных событий в исследовании Closed Claims Study Американского Общества Анестезиологов

Событие	Число случаев	Процент из 522 сообщений
Неадекватная вентиляция	196	38
Интубация пищевода	94	18
Трудная интубация трахеи	87	17
Неадекватная концентрация кислорода во вдыхаемой смеси	11	2

Из Caplan RA, Ward RJ, Posner K, Cheney FW: Unexpected cardiac arrest during spinal anesthesia: A closed claims analysis of predisposing factors. Anesthesiology 68:5, 1988

Caplan и его колл.[81] провели обзор ACCS по дыхательным нарушениям (Табл. 33-11). Эти претензии представляют крупнейший класс осложнений (34%), со смертью или повреждением головного мозга, происходящими в 85% случаев. В качестве основных причин проблем с дыханием они выявили: неадекватную вентиляцию, интубацию пищевода и трудную интубацию трахеи. Исследователи сочли, что большинство исходов можно предотвратить при лучшем мониторинге (Рис. 33-5). Хотя нет рандомизированных исследований, показавших ценность пульсоксиметрии или капнографии, анализ исков подтверждает необходимость такого мониторинга. Этот анализ также является частью основы для руководств и алгоритмов, одобренных Оперативной группой ASA по решению проблем дыхательных путей.

Анализ закрытых претензий недавно сфокусировал внимание на таких вопросах, как мониторинг анестезии.[82]

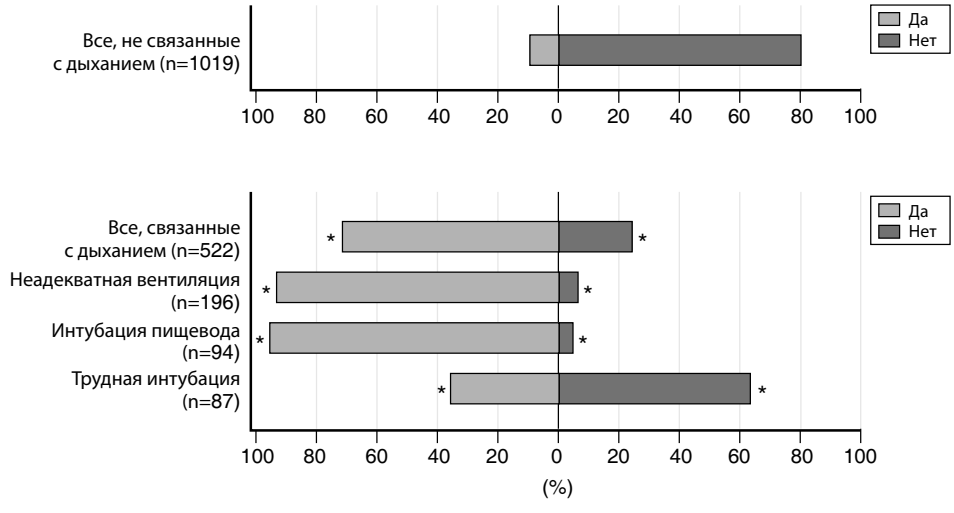


Рис. 33-5 Взаимосвязь между неблагоприятными событиями, представленными в исследовании Closed Claims Study Американского Общества Анестезиологов, и предотвратимыми осложнениями. Частота предотвратимых событий, связанных с респираторными осложнениями, оказалась значимо больше, чем тех, которые были связаны с другими осложнениями. Среди дыхательных осложнений наименьшее число предотвратимых осложнений развилось в результате трудной интубации (*P < 0,05 в сравнении с несвязанными с дыханием). (*Из Caplan RA, Posner KL, Ward RJ, Cheney FW: Adverse respiratory events in anesthesia: A closed claims analysis. Anesthesiology 72:828, 1990.)*

Более 40% из 121 претензий, связанных с мониторингом анестезиологического пособия, включают смерть или необратимое повреждение головного мозга. Наиболее распространенным (21%, N = 25) из осложнений было угнетение дыхания после абсолютной или относительной передозировки седативных средств или опиоидов.

Аналогичный реестр был разработан Датской Ассоциацией Страхования пациентов.[83] Было рассмотрено 1256 дел, связанных с анестезией, за период с 1996 по 2004 гг., и 24 случая смерти были расценены как связанные с анестезиологическим пособием: 4 случая связаны с дыхательными путями, 2 – с проведением вентиляции, 4 – с установкой центрального венозного катетера, 4 – результаты медицинских ошибок, 4 – проблемы с инфузионным насосом и 4 случая связаны с осложнениями регионарных блокад. Одна смерть вызвана тяжелыми кровотечениями и в одном случае причина не была установлена.

Cooper и колл.[84-86] подошли к проблеме размера выборки для определения периоперационных осложнений путем выявления критических инцидентов, которые были расценены как предотвратимые, но могущие привести к нежелательным последствиям. В это определение включены события, которые не привели к последствиям для больного, или последствия были преходящими. Исследование включало сбор данных о связанных с анестезией ошибках и отказе оборудования у анестезиологов, врачей-резидентов или сестер-анестезистов. В серии отчетов авторы выявили частые инциденты, такие как отключение дыхательного контура, и такие причины обнаружения ошибок, как интраоперационная передача смены. Подтвердилось, что отказ оборудования был нечастой причиной осложнений анестезии (4%), в то время как человеческий фактор был доминирующим. Они предположили, что будущие исследования анестезиологических осложнений и летальности должны классифицировать случаи согласно стратегии их предупреждения, а не просто по отдельным исходам.

Австралийским фондом по обеспечению безопасности пациентов было разработано и проводится уже с начала 1990-х гг. исследование по мониторингу инцидентов. Это такой метод учета и анализа критических инцидентов, по которому могут быть реализованы корректирующие стратегии. По аналогии с ACCS, анализировались только случаи, без учета частоты их возникновения. Многочисленные сообщения рассматривали причины критических инцидентов, включая проблемы с вентиляцией, с сосудистым доступом и в ОПНТ.[87-89]

Buffington с соавт.[90] изучали способность анестезиологов распознавать пять намеренно созданных неисправностей в обычном наркозном аппарате. Опрос был распределен, и листы оценивали по количеству правильных ответов. Только 3,4% респондентов нашли все пять неисправностей. Среднее число обнаруженных неисправностей составило 2,2. Профессиональная подготовка участников не влияет на способность находить неисправности; результаты были схожи между врачами и сертифицированными сестрами-анестезистами (CRNA). Отмечено некоторое улучшение способности выявлять неисправности у лиц со стажем более 10-ти лет. Подобные исследования привлекают внимание к проблеме способности персонала выявлять обстоятельства, которые могут привести к анестезиологическим осложнениям. Поможет ли развитие технологий или образования снизить уровень осложнений, пока неизвестно.

Вопросы, связанные с анестезиологической летальностью

Большинство исследований было сосредоточено на госпитальной и краткосрочной смертности, но периоперационные осложнения могут иметь последствия, которые непосредственно приводят к смерти. Например, периоперационный инсульт и инфаркт миокарда могут привести к смерти уже после завершения анализа данных. В нескольких исследованиях даже мелкоочаговые инфаркты миокарда или нестабильная стенокардия в периоперационном периоде были связаны с ухудшением долгосрочной выживаемости.[91,92] Следует ли эти «поздние» смерти относить к осложнениям анестезии при выполнении такого анализа? Результаты нескольких исследований усугубили дилемму. Например, Mangano с колл.[93] провели рандомизированное клиническое исследование, в котором 7-дневная периоперационная терапия β-блокаторами сравнивалась с плацебо у некардиохирургических больных с высоким риском. Они сообщили о значительном улучшении 6-месячной выживаемости, которая отчетливо сохранялась в течение 2 лет наблюдения. В последующем сообщении относительно этого исследования Wallace с сотрудниками[94] показали, что улучшение выживаемости в группе, получавшей β-блокаторы, было связано со значительно более низкой частотой периоперационной ишемии миокарда, но не было никакой разницы в периоперационных сердечных осложнениях. Авторы оригинального исследования предполагали, что назначение атенолола приводит к лучшей стабилизации коронарной бляшки в периоперационном периоде и, в результате, к улучшению долгосрочной выживаемости. Эта теория предполагает, что если в периоперационном периоде не контролируется гипердинамическое состояние, то дестабилизируется больше бляшек и процесс прогрессирует до острой окклюзии и внезапной смерти. Если атенолол не используется и больные погибают в течение 6 месяцев после операции, должно ли это считаться ошибкой в анестезии и периоперационном ведении? Отчасти, ответ заключается в выводах этого исследования о том, что регулярное использование атенолола действительно приводит к улучшению долгосрочного выживания.

О потенциальном влиянии анестезии на долгосрочную выживаемость сообщали Monk с соавт.[95] Методом многомерного моделирования опасности Кокса определены три переменные как значимые независимые предикторы летальности: сопутствующие заболевания пациента (относительный риск, 16,116), суммарное время глубокой седации (биспектральный индекс < 45) (относительный риск 1,244/*ч*) и интраоперационная систолическая гипотензия (относительный риск 1,036/*мин*). Они сообщили, что суммарное время глубокой седации и интраоперационная гипотензия были значимыми, независимыми прогностическими факторами повышенной смертности. Необходима дальнейшая работа для выяснения, отражают ли эти результаты истинные патофизиологические связи между периоперационным ведением и долгосрочными результатами или это простая статистическая ассоциация.

Риски, обусловленные пациентом

Частота периоперационных осложнений и летальности возрастает с увеличением сопутствующих заболеваний пациента. Оригинальная система оценки физического

статуса ASA была предложена в 1941 г. и включала шесть категорий.[96] Она была предназначена для стандартизации терминологии и проведения статистического анализа результатов между участками.[97] Оригинальная классификация не включала хирургических переменных и была ограничена предоперационными характеристиками пациента. Она была пересмотрена Dripps и соавторами[32] в 1961 г. и состояла из пяти категорий, которые затем были приняты ASA.

Простейшим примером связи риска и состояния пациента является корреляция уровня смертности с физическим статусом по ASA. В своем оригинальном исследовании периоперационной летальности Dripps с соавт. показали, что смертность росла по мере увеличения тяжести сопутствующих заболеваний согласно оценке физического статуса по классификации ASA. Некоторые исследователи пересмотрели соотношения между послеоперационной летальностью и физическим статусом по ASA. Такую взаимосвязь продемонстрировали исследования Pedersen и Tiret с соавт. Vacanti с колл.[98] также продемонстрировали связь между ухудшением физического статуса и увеличением смертности в 68 388 случаях.

В Канаде Коэн с соавт.[99] проанализировали 100000 анестезий и определили 7-дневную послеоперационную летальность с помощью государственной статистики смертности в период с 1975 по 1984 гг. Они создали компьютерную базу данных для каждой операции, которая включала возраст, предоперационные условия, физическое состояние по ASA, метод анестезии, мониторинг и другие факторы. Общая 7-дневная смертность была 71,04 смертей на 10 000 анестезий. Уровень смертности увеличился с преклонным возрастом, и отмечено заметное увеличение при возрасте старше 80 лет. У обычных здоровых людей и у тех, кому выполнялись незначительные операции, уровень смертности был низким. Исследователи разработали модели множественной логистической регрессии для определения независимых предикторов смертности. Значимыми маркерами риска повышения летальности были пожилой возраст, мужской пол, высокий класс по ASA, большие или средние операции, срочные вмешательства с интраоперационными осложнениями, методы общей анестезии и получение только одного или двух обезболивающих препаратов (Табл. 33-12).

В попытке взглянуть независимо на каждую категорию факторов, группа Коэна построила характеристические кривые обнаружения. Не было выявлено предикторов смертности, кроме тех, что основаны на характеристиках пациента и операции. Диаграммы, включающие «другие» или связанные с анестезией факторы, указывали на практически полное совпадение с кривыми, включавшими только пациент- и операция-специфические факторы.

Одно из ограничений классификации физического статуса ASA – в том, что эта мера является субъективной оценкой, даваемой врачом, а не объективным показателем, обусловленным наличием конкретных заболеваний. Owens с соавт.[100] проверили эту гипотезу: 255 анестезиологам было предложено классифицировать 10 гипотетических пациентов. В шести случаях между врачами было достигнуто общее согласие о классификации пациента, а в остальных четырех случаях мнения разошлись. Основным выводом этого исследования было то, что классификация физического статуса ASA «полезна, но страдает от отсутствия научной точности».

Вместо того, чтобы оценивать риск общей смертности, многие исследования попытались определить характеристики пациента, связанные с осложнениями и смертностью, относящиеся к конкретной системе органов. При оценке риска, непосредственно связанного с состоянием пациента, важно понимать ограничения методологии. Подобные исследования оценивают прогностическую ценность клинических или лабораторных факторов риска при определенном периоперационном осложнении. При таком подходе когорта интересующих пациентов ясна. В оптимальном варианте исследование выполняется проспективно и интересующие исходы оцениваются слепым

Табл. 33-12 Факторы риска, ассоциированные с повышенным риском смерти в период 7 дней после операции для всех случаев

Факторы	Все операции: Относительный риск летального исхода в течение 7 дней	95% доверительный интервал
Связанные с пациентом		
Возраст (лет)		
60-79/<60	2,32	1,70-3,17
80+/<60	3,29	2,18-4,96
Пол (М/Ж)	0,77	0,59-1,00
Состояние здоровья по классификации ASA (3-5/1-2)	10,65	7,59-14,85
Связанные с операцией		
Обширное вмешательство/«малая» хирургия	3,82	2,50-5,93
Среднего объема операция/«малая» хирургия	1,76	1,24-2,5
Продолжительность наркоза (≤2 ч/<2 ч)	1,08	0,77-1,50
Экстренная/плановая операция	4,44	3,38-5,83
Другие факторы		
Год операции (1975-1979/1980-1984)	1,75	1,32-2,31
Осложнения в операционной или послеоперационной палате (да/нет)	1,42	1,06-1,89
Связанные с анестезией*		
Опыт анестезиолога (>600 наркозов за ≥8 лет /<600 наркозов за <8 лет)	1,06	0,82-1,37
Ингаляционные +внутривенные / только ингаляционные анестетики	0,76	0,51-1,15
Только внутривенные / только ингаляционные анестетики	1,41	1,01-2,00
Внутривенные + ингаляционные / только ингаляционные анестетики	0,79	0,47-1,32
Спинно-мозговая/ ингаляционная анестезия	0,53	0,29-0,98
Число препаратов для наркоза (1-2/3+)	2,94	2,20-3,84

*Все операции проведены с использованием пяти наиболее часто применяемых анестезиологических методик

Адаптировано из Cohen MM, Duncan PG, Tate RB: Does anesthesia contribute to operative mortality? JAMA 260:2861, 1988

методом. К сожалению, многие исследования фокусируются на выборках пациентов и имеют ретроспективный дизайн, что сильно ограничивает их обобщаемость и доказательность. Например, многие исследования, оценивающие факторы риска у пациентов в сосудистой хирургии, включают не последовательную серию пациентов, а только больных, направляемых на диагностическое обследование.

Во многих исследованиях адаптировали подход, при котором обозначалась когорта лиц, выявлялись их клинические и лабораторные факторы риска, а затем с помощью многовариантных моделей определялись факторы, связанные с повышенным риском. Зачастую, для определения интраоперационных и послеоперационных осложнений используется периоперационный риск. Главным ограничением при использовании многомерного моделирования для этой цели является предположение, что интраоперационный период является «черным ящиком», и этот подход не изменило знание факторов риска (Рис. 33-6). Однако, в попытке уменьшить риск анестезиологи действительно изменяют свою интраоперационную тактику с пациентами высокого риска. С течением времени изменения в медицине и углубление знаний о пациентах высокого риска должны привести к снижению риска, связанного с указанными клиническими факторами. По этой причине многие из ранее разработанных показателей, возможно, теряют клиническую значимость.

При разработке многомерного индекса риска периоперационных осложнений и смертности в конечную модель могут войти только те факторы, которые в популяции пациентов включены в анализ. Например, если изучаемая популяция уникальна в результате необъективной выборки, некоторые факторы риска могут быть чрезмерно представлены, а другие могут не присутствовать в достаточном количестве для изучения. Примером является нестабильная стенокардия в оригинальном Индексе Кардиального Риска, разработанном Goldman и соавторами.[6] Поскольку больные с нестабильной стенокардией, как правило, поступают только для экстренной хирургии, этот фактор риска редко представлен среди различных индексов риска.

Есть множество конкретных патологических состояний, которые увеличивают периоперационный риск. Сердечно-сосудистые заболевания были наиболее широко изучены с целью выявления пациентов, подвергающихся наибольшему риску смертельного и несмертельного инфаркта миокарда. Одна из самых ранних попыток определить кардиальный риск была выполнена Goldman и его колл.ами из Massachusetts General Hospital. Они изучили 1001 пациента старше 45 лет, которым выполнили некардиохирургические операции, за исключением тех, кому была выполнена трансуретральная резекция простаты под спинальной анестезией. Используя многофакторную логистическую регрессию, они продемонстрировали девять клинических факторов, связанных с увеличением осложнений и летальности. Каждый из этих факторов риска был связан с заданным значением в уравнении логистической регрессии, которое было преобразовано в баллы индексов. Большее число баллов было связано с увеличением периоперационных кардиальных осложнений и летальности.

Было сделано несколько попыток проверки рисков сердечного индекса Goldman. Zeldin[101] проспективно определял индекс кардиального риска для 1140 хирургических больных и сообщил, что общая точность индекса была выше, чем в первоначальном исследовании, хотя частота осложнений в самой высокой группе риска была меньше, чем сообщалось первоначально. Larsen с соавт.[102] также обнаружили, что индекс кардиального риска продемонстрировал хорошую точность у 2609 последовательных пациентов старше 40 лет. Domaingue с соавт.[103] изучали пациентов, перенесших различные операции на сосудах, и сообщили о более высокой вероятности основных кардиальных осложнений, чем сообщалось Goldman и соавторами, однако они также продемонстрировали рост частоты осложнений с увеличением индекса кардиального риска. Значимость индекса кардиального риска является более спорной для пациентов при сосудистой хирургии. Jeffrey с соавт.[104] оценивали частоту кардиальных осложнений у 99 пациентов в плановой абдоминальной хирургии аорты и продемонстрировали аналогичную картину увеличения общей частоты осложнений по мере увеличения кардиального риска. Более высокий процент (7%) больных в низшей категории перенесли кардиальные осложнения. White с соавт.[105] продемонстрировали ценность индекса кардиального риска Goldman для долгосрочного выживания после сосудистых операций. Несколько других исследований не смогли продемонстрировать какой-либо связи между индексом кардиального риска и периоперационными сердечно-сосудистыми осложнениями при высокой частоте осложнений у больных с индексом кардиального риска I или II.[106,107] Когда классификация физического статуса ASA сравнивалась с индексом кардиального риска Goldman в когорте из 16 277 некардиохирургических пациентов,[108] обе шкалы продемонстрировали прогностическую ценность, хотя объективный индекс кардиального риска Goldman был немного выше субъективной классификации физического статуса ASA.

Индексы риска также пытались разработать и другие исследователи. Detsky с соавт.[109] изучали когорту больных, которые были проконсультированы терапевтами в ходе предоперационного обследования. В индексе Detsky многие факторы, определяемые по Goldman, были сохранены или немного изменены и к факторам риска была добавлена стенокардия. Исследователи поддержали расчет дотестовой вероятности осложнений в зависимости от типа операции, после которого измененный индекс риска Detsky применялся с использованием номограммы. Таким образом, суммарная вероятность осложнений может быть определена как функция хирургической операции и заболевания паци-

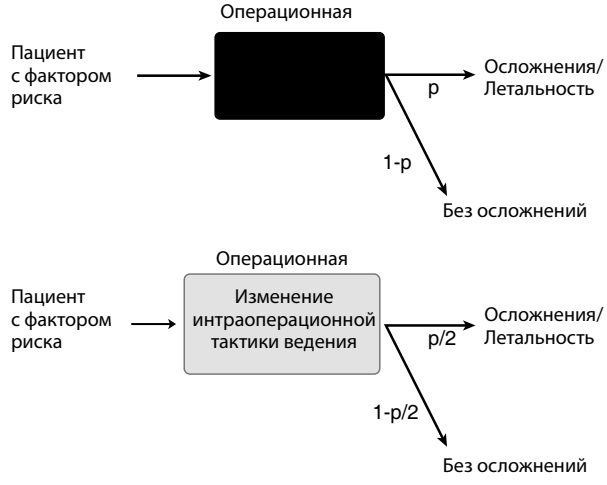


Рис. 33-6 Концепция «черного ящика» для определения индекса риска. При определении индекса риска частоту осложнений у пациентов с определенным фактором риска, перенесших операцию, принимают равной (p). Если анестезиолог осведомлен о существенности данного фактора риска и может изменить периоперационную тактику анестезии, чтобы снизить этот риск (p/2), то этот фактор риска может потерять свою значимость. Однако если фактор риска игнорируется, у пациентов из группы риска могут снова случаться осложнения

ента. В рекомендациях Американской Коллегии Врачей индекс Detsky выступал в качестве отправной точки для стратификации риска при предоперационной оценке.[110] В попытке обновить исходный индекс, Lee с соавт.[111] в Brigham and Women's Hospital исследовали 4315 пациентов 50 лет и старше, которым предстояли крупные плановые некардиохирургические операции в клинической больнице третьего уровня помощи*. Были выявлены и включены в Пересмотренный Индекс Кардиального Риска шесть независимых предикторов осложнений: операции высокого риска, ИБС в анамнезе, застойная сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, предоперационное лечение инсулином и предоперационной уровень креатинина сыворотки выше 177 *мкмоль/л*. Частота серьезных сердечно-сосудистых осложнений росла пропорционально количеству факторов риска.

Многочисленные индексы риска были разработаны для кардиохирургии. Их цель – идентификация пациентов, которые подвергаются наибольшему риску неблагоприятных периоперационных исходов, а не конкретно риску, связанному с анестезией. Многие из этих индексов периоперационного риска делают упор на анатомические критерии. Они очень полезны в корректировке рисков для оценки уровня смертности. Например, штат Нью–Йорк ежегодно публикует данные о частоте смертности при АКШ в зависимости от клиники и хирурга.[112-114] Для сравнения рейтингов между учреждениями показатели риска должны быть отрегулированы так, чтобы институты, которые выполняют операции преимущественно с высоким риском не подвергались штрафам.

Vanzetto и соавторы[115] провели проспективную оценку, в которой было идентифицировано увеличенное число клинических признаков в когорте больных, подвергающихся крупным сосудистым операциям. В этой популяции были проспективно оценены сердечно-сосудистые осложнения и летальность. Рост числа клинических признаков сопровождался увеличением периоперационного риска. Очень важно, что исследование с дипиридамол-таллием было выполнено только в подгруппе пациентов с двумя или более клиническими признаками и результаты теста не были доступны лечащим врачам. В этом хорошо проведенном исследовании по наличию перераспределения таллия определили когорту, в которой отмечен рост периоперационного риска, по сравнению с имевшими отрицательный результат сканирования при таком же количестве клинических признаков.

Pedersen с соавт.[51] в рамках исследования смертности, связанной с анестезией, оценивали возникновение сердечно-сосудистых и легочных осложнений. В общей сложности на 7306 анестезий они сообщили о 6,3% случаев интраоперационных или послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений и о 4,8% случаев интраоперационных или послеоперационных легочных осложнений. Острый инфаркт миокарда произошел у 0,16% пациентов. Исследователи изучили ряд показателей, включая пол, возраст, наличие ишемической болезни сердца, продолжительность анестезии и тип операции, и оценили их связь с сердечно-сосудистыми и легочными осложнениями и общей смертностью в больнице (Табл. 33-13). Сердечно-легочные осложнения были связаны с преклонным возрастом (> 70 лет), предоперационными симптомами ИБС, недавним инфарктом миокарда в анамнезе, хронической сердечной недостаточностью, хроническими заболеваниями легких и абдоминальными операциями, особенно срочного характера. Они отметили, что использование панкурония было сопряжено с худшими периоперационными результатами, находка, напоминающая о смертях, связанных с кураре, описанных в 1940-х и 1950-х гг.

Многочисленные исследования оценивали важность для периоперационного риска таких отдельных показателей, как гипертензия. Goldman и Caldera[116] оценивали когорту пациентов, перенесших некардиохирургические операции под общим наркозом. Гипертензия не была связана с группой повышенного периоперационного риска, хотя число больных с диастолическим артериальным давлением выше 110 *мм рт. ст.* было недостаточным, чтобы делать какие-либо выводы. Это исследование подчеркнуло проблему, связанную с обобщением результатов, в ряде последующих работ, где многие исследователи полагали, что у больных с диастолическим артериальным давлением выше 110 *мм рт. ст.* операция должна быть отложена. В одном из немногих исследований, нашедших взаимосвязь, Hollenberg с соавт.[117]идентифицировали гипертензию и наличие гипертрофии левого желудочка в качестве предикторов периоперационной ишемии, но они не нашли независимой связи с тяжелыми периоперационными осложнениями.

Примеры проспективных когортных исследований для выявления риска, связанного с конкретным клиническим фактором, включали исследование частоты периоперационного повторного инфаркта миокарда. Традиционно, оценка риска для некардиохирургических вмешательств была основана на интервале времени между инфарктом миокарда и операцией. Многие исследования показали увеличение частоты повторного инфаркта, если первый инфаркт миокарда произошел в течение 6 месяцев до операции. Благодаря улучшению интраоперационной помощи, эта разница снизилась.

Предыдущий пример оценки риска иллюстрирует результат изменений в лечении с течением времени. Важность послеинфарктного интервала времени может не играть роли в нынешнюю эпоху тромболитиков, ангиопластики и стратификации риска после острого инфаркта миокарда. Хотя у многих пациентов с инфарктом миокарда сохраняется миокардиальная зона риска, у других критическая область коронарного стеноза полностью окклюзирована или, наоборот, широко проходима. Пациенты должны быть оценены с точки зрения риска имеющейся ишемии. В Руководстве по периоперационной оценке в некардиальной хирургии Американской Ассоциации Сердца/Рабочей группы Американской Коллегии Кардиологов по оценке диагностических и терапевтических сердечно-сосудистых вмешательств[118] предложено: пациентов, перенесших инфаркт миокарда в течение менее 30 дней, рассматривать как группу самого высокого риска. После этого периода стратификация риска основана на тяжести заболевания и толерантности к физической нагрузке.

Особые группы пациентов

Акушерство

Материнская смертность редка, и анестезиологический компонент родов представляет собой лишь небольшую часть всех случаев материнской смертности, что делает

* Специализированная клиника, оснащенная аппаратурой высшего класса (*Прим. пер.*)

изучение этой проблемы трудным или невозможным в каком-либо одном учреждении (см. Гл. 69). В период между 1974 и 1985 гг. был проведен ряд исследований, с целью определить частоту осложнений в США и Англии. Одно из первых сообщений включало период с 1974 по 1978 г. Kaunitz и соавт.[119] сообщили, по данным изо всех 50 штатов, о смертности, связанной с анестезией, составившей 0,6 на 100 000 родов. Endler и соавт.[120] исследовали роды в штате Мичиган в период между 1972 и 1984 гг. и сообщили о 15 случаях зарегистрированной материнской смертности, в которых анестезия была основной причиной смерти и о 4-х, в которых она была одним из факторов. Это составило 0,82 смерти, связанных с анестезией, на 100 000 живорожденных. Одиннадцать из 15 смертей были связаны с кесаревым сечением. Факторами риска у многих пациенток были ожирение и срочная операция. В начале исследования превалировали осложнения, связанные с регионарной анестезией, но в последующие годы основной причиной смертности стала неспособность обеспечить проходимость дыхательных путей. За последние 2 года исследования материнской смертности, связанной с анестезией, не было. Смертность, связанная с анестезией, была заметно выше у чернокожих женщин, что, по мнению исследователей, вероятно, было связано с невозможностью выявления цианоза. Rochat и соавт.[121] в период между 1980 и 1985 гг. изучили 19 районов в Соединенных Штатах и сообщили о 0,98 смертей, связанных с анестезией, на 100 000 живорожденных. Они отметили, что материнская смертность не уменьшилась за время исследования.

Конфиденциальным Исследованием Случаев Материнской Смертности в Англии и Уэльсе материнская

Табл. 33-13 Факторы, связанные с повышенной частотой периоперационных осложнений

Факторы риска	Число анестезий (*N* = 7306)*	Сердечно-сосудистые осложнения		Легочные осложнения		Госпитальная летальность	
		%	Коэффициент риска	%	Коэффициент риска	%	Коэффициент риска
Пол							
Женский	4587	4,9		3,7		0,7	
Мужской	2634	8,8†	1,8	6,6†	1,8	2,2†	3,2
Возраст (лет)							
<50	3965	2,6		2,3		0,3	
50-90	2043	8,2		6,7		1,8	
70-79	886	14,3†		8,9		2,9†	
≥80	293	16,7†		10,2†		5,8†	
Ишемическая болезнь сердца	103	29,1†	6,5	8,7	1,9	2,9	2,5
Инфаркт миокарда							
>1 года	125	20,8†		7,7		4,0†	
≤1 года	26	38,5†		10,4†		7,7†	
Хроническая сердечная недостаточность	199	35,2†		15,1†	3,8	9,0†	9,9
Гипертензия	380	11,8†	2,1	7,1†	1,6	1,3	1,1
Гипотензия (САД ≤90 *мм рт. ст.*)	127	16,5†	2,5	17,3†	4,0	9,4†	9,8
Хроническая обструктивная болезнь легких	201	12,4†	2,1	12,4	3,0	5,0†	4,7
Почечная недостаточность	153	14,4†	2,2	11,8†	2,4	5,9†	5,2
Сахарный диабет	141	9,2	1,5	7,1	1,5	2,1†	1,8
Неврологические заболевания	34	5,9	1,0	8,8†	1,9	2,9	2,4
Неврологические заболевания	1257	7,0	1,1	5,5	1,2	1,1	1,0
Рак (абдоминальная опухоль)	242	19,8†	3,2	19,4†	4,3	5,0†	5,4
Экстренная хирургия	2454	7,4†	1,3	6,3†	3,0	2,8†	3,2
Продолжительность наркоза (*мин*)							
<30	1774	1,2		0,6		0,1	
30-179	4621	6,8		4,5		1,3	
180-299	470	17,9†		13,4†		3,2†	
≥300	162	20,4†		30,2†		4,9†	
«Малая» хирургия	4916	3,2		1,8		0,3	
«Большая» хирургия	2113	13,0†	4,1	10,6	5,8	3,1†	4,9
Всего		6,3		4,8		1,2	

SCAД – систолическое артериальное давление

* В анализе отражено максимальное число пациентов в различных группах

† $P < 0,05$ свидетельствует о статистически значимом повышении частоты возникновения осложнений и летальности в сравнении с остальными случаями

Из Pedersen T: Complications and death following anaesthesia: A prospective study with special reference to the influence of patient-, anaesthesia-, and surgery-related risk factors. Dan Med Bull 41:319, 1994

Табл. 33-14 Материнская смертность, приведенная в исследовании Confidential Enquiry into Maternal Deaths в Англии и Уэльсе

Годы	Материнская смертность на 1000 родов	Число смертей, связанных с анестезией	Процентная часть истинной материнской смертности, связанной с анестезией	Процентная часть с учетом предотвратимых факторов
1952-1954	0,53	49	4,5	—
1955-1957	0,43	31	3,6	77
1958-1960	0,33	30	4,0	80
1961-1963	0,26	28	4,0	50
1964-1966	0,20	50	8,7	48
1967-1969	0,16	50	10,9	68
1970-1972	0,13	37	10,4	76
1973-1975	0,11	31	13,2	90
1976-1978	0,11	30	13,2	93
1979-1981	0,11	22	12,2	100

Из Morgan M: Anaesthetic contribution to maternal mortality. Br J Anaesth 59:842, 1987

смертность исследуется с 1952 г.[122] Отчеты о всех случаях материнской смерти направлялись главному врачу округа, который рассылал бланки запроса всем медицинским работникам, участвовавшим в лечении пациенток. Эти формы оценивались главным акушером и экспертом-анестезиологом. Morgan[122] сообщил об анестезиологической материнской смертности в период с 1952 по 1981 гг. (Табл. 33-14). Частота общей материнской смертности с течением времени снизилась, но при снижении абсолютного числа смертей, смертность, связанная с анестезией, выросла в процентном отношении. В первые годы исследования интубация трахеи редко выполнялась при акушерской анестезии. Позже сообщалось о предпочтении использования интубации трахеи под тиопенталом и сукцинилхолином и были выявлены технические трудности с интубацией. Другим основным результатом этого исследования было то, что самым важным фактором анестезиологической материнской смертности являлся опыт анестезиолога в акушерской анестезии.

Определить причины материнской смертности, связанной с анестезией, попытались несколько исследований. Вникнуть в причины материнской смертности можно, также используя данные из ACCS (закрытое исследование исков ASA). В 1991 г. Chadwick с соавт.[123] опубликовали сообщение о закрытых исках по поводу халатности врачей в 190 акушерских случаях, 127 – при кесаревом сечении и 63 – при естественных родах. Наиболее частыми осложнениями были материнская смертность и гипоксия мозга у новорожденных. Было 15 случаев материнской смертности при регионарной анестезии и 26 случаев при общем наркозе. Поскольку абсолютное число пациенток, перенесших каждый вид анестезии, было неизвестно, риск, связанный с анестезией, не мог быть определен, в отличие от последующего доклада Hawkins с соавт.[124]

Hawkins с соавт.[124] получали данные из действующей Национальной Системы Контроля Летальности у Беременных из Центров по контролю и профилактике заболеваний. Используя данные о родах и гибели плода с 1979 по 1990 гг., три акушерских анестезиолога рассмотрели истории болезни для определения возможного риска, связанного с анестезией. За период исследования в общей сложности 129 женщин умерли от причин, связанных с анестезией, большинство (82%) – во время кесарева сечения, и частота с течением времен снизилась (Табл. 33-15). Снижение летальности, видимо, было связано с расширением использования регионарной анестезии. Основная причина летальности была связана с видом анестезии. При общей анестезии 73% смертей были связаны с проблемами дыхательных путей. В отличие от Конфиденциального исследования случаев материнской смертности в Англии, исследованию в США не хватало подробностей для каждого события, и поэтому абсолютная причина летальности отчасти остается сомнительной. В частности, исследователи признают, что общий наркоз мог чаще использоваться у пациенток с более острыми заболеваниями, что может быть причиной более высокой смертности, связанной с его использованием. Доступность Национальных баз данных должна позволить точнее отслеживать смертность, чтобы гарантировать соответствующее качество страхования и систем улучшения качества на местах.

Panchal и соавт.[125] провели ретроспективное исследование случай-контроль, используя карты пациентов

Табл. 33-15 Абсолютная и относительная летальность и коэффициенты риска для связанных с анестезией смертей во время операции кесарева сечения в зависимости от вида анестезиологического пособия в США в 1979-1984 и 1985-1990 гг.

	Число летальных исходов		Относительная летальность		Коэффициент риска	
Анестезия	1979-1984	1985-1990	1979-1984	1985-1990	1979-1984	1985-1990
Общая	33	32	20,0* (95% ДИ, 17,7-22,7)	32,3* (95% ДИ, 1,9-2,9)	2,3 (95% CI, 1,9-2,9)	16,7 (95% ДИ, 12,9-21,8)
Регионарная	19	9	8,6† (95% ДИ, 1,8-2,0)	1,9† (95% CI, 1,8-2,0)	Соотнесенный	Соотнесенный

ДИ – доверительный интервал

* На миллион общих анестезий во время операции кесарева сечения

† На миллион регионарных анестезий во время операции кесарева сечения

Адаптировано из JL, Gibbs CP, Orleans M, et al: Obstetric anesthesia work force survey, 1981 versus 1992. Anesthesiology 87:135, 1997

из анонимных государственных баз данных всех нефедеральных больниц штата Мэриленд, в которых принимались роды в период между 1984 и 1997 гг. (Рис. 33-7). Изучаемые переменные включали демографические данные и коды диагнозов и вмешательств по МКБ-9 (клиническая Модификация). В течение 14-летнего периода исследования из 822 591 госпитализаций по поводу родов было 135 случаев материнской смертности. Наиболее распространенными диагнозами, связанными со смертностью в течение госпитализации для родов были: преэклампсии и эклампсии (22,2%); послеродовые кровотечения или акушерский шок (22,2%); легочные осложнения (14%); тромбоэмболия, эмболия околоплодными водами или оба вида (8,1%), а также осложнения, связанные с анестезией (5,2%).

Gibbs с соавт.[126] в 1981 г. опросили 1200 больниц и разослали анкеты заведующим анестезиологических и акушерских отделений. Только в 21% всех больниц анестезиологи в ночное время были доступны для акушерской анестезии, а по выходным – только в 15%. В больницах, принимавших менее 500 родов в год, был наиболее выраженный дефицит анестезиологического персонала. Даже в тех случаях, когда для кесарева сечения проводился общий наркоз, анестезиолог был вовлечен в работу только 44% времени, в то время как в больницах с более чем 1500 родами в год анестезиолог был 85% времени. Исследователи не оценивали взаимосвязь между исходом и штатным расписанием. Опрос проведен повторно в 1992 г.[127] При сравнении с 1981 г., исследователи обнаружили заметное увеличение доступности обезболивания родов и уменьшение применения общего наркоза. Более чем в половине кесаревых сечений анестезию проводили медсестры-анестезисты без руководства анестезиолога. То, как эти тенденции в кадровой политике повлияли на материнскую смертность, требует дальнейшей оценки.

Mhyre и колл. исследовали материнскую смертность в Мичигане между 1985 и 2003 гг.[128] Из 855 смертей среди беременных 8 были связаны с анестезией и в 7 анестезия была одним из факторов. Все смерти, связанные с анестезией, возникали от обструкции дыхательных путей или гиповентиляции и происходили в экстренной ситуации и при пробуждении, а не во время вводного наркоза. Более чем половине смертей способствовали упущения в послеоперационном мониторинге и недостаточный контроль со стороны анестезиолога.

Bloom и колл. изучили осложнения и смертность, связанные с анестезией, как часть проспективного обсервационного исследования, проведенного у женщин (N = 37142) с одноплодной беременностью, подлежащих кесареву сечению в центрах Национального института здоровья ребенка и Медицинской Сети Матери и Плода.[129] Была одна материнская смерть из-за неудачной интубации, к которой непосредственно причастна анестезия. Важно отметить, что 93% проведены под регионарной анестезией.

Педиатрия

Есть несколько исследований, связанных с риском анестезии в педиатрической популяции (см. Гл. с 81 по 84). Две темы появляются в этих исследованиях: очень маленькие дети находятся в группе повышенного риска и риск, связанный с анестезией, снижается в центрах, имеющих специализированное педиатрическое анестезиологическое отделение. В сообщении Beecher и Todd[10] отмечалось «непропорционально большое число» смертей, связанных с анестезией, среди детей в возрасте до 10 лет.

Graff и соавт.[130] из Балтиморского Комитета по изучению Анестезии сообщили о 335 случаях операционной летальности в детской возрастной группе. Считалось, что 58 из них частично или полностью связаны с анестезией. Процент операционной летальности от анестезии был относительно постоянным среди возрастных групп от 16,6% до 21,7%. Примерная смертность, связанная с анестезией, составила 3,3 смертей на 10 000 операций для тех, кто моложе 15 лет, против 0,6 для тех, кому от 15 до 24 лет, и 11,7 для лиц старше 64 лет. Более половины пациентов были отнесены к 1 или 2 классу по ASA, следовательно, большинство смертей произошло у детей с низким анестезиологическим риском. Большинство смертельных случаев произошло во время тонзиллэктомии, что, вероятно, отражает тот факт, что удаление миндалин является наиболее распространенной операцией в этой возрастной группе. Исследователи пытались определить этапы операции, которые были связаны с высоким риском. Неправильное проведение анестезии выявлено примерно в половине случаев. Респираторные осложнения (например, неадекватная ИВЛ, аспирация рвотных масс или крови) были причиной 82% смертей, связанных с анестезией. Исследователи предположили, что пациентки имеют

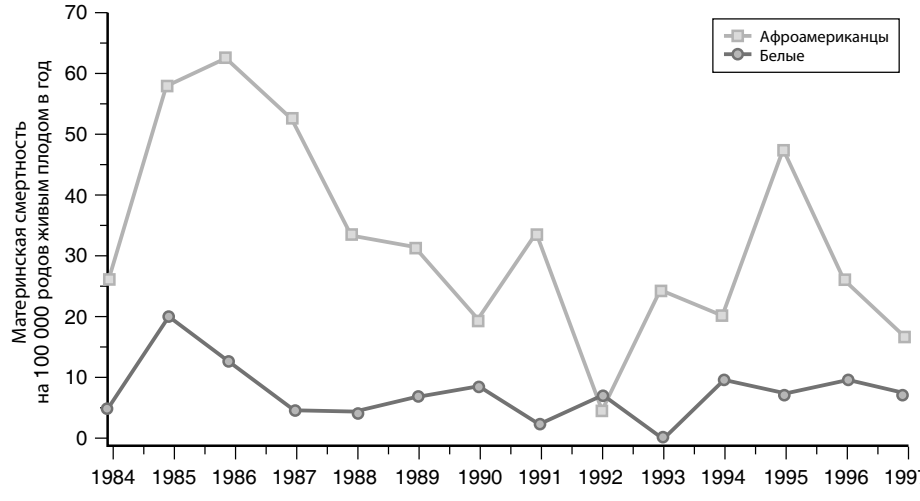


Рис. 33-7 Материнская смертность в родах среди пациенток различной расовой принадлежности в штате Мериленд в период с 1984 по 1997 гг. Данные статистики по выписанным пациентам. (*Из Panchal S, Arria AM, Labhsetwar SA: Maternal mortality during hospital admission for delivery: A retrospective analysis using a state-maintained database. Anesth Analg 93:134, 2001.*)

более низкий операционный риск, чем пациенты мужского пола во всех возрастных группах.

Tiret и соавторы[131] опубликовали исследование анестезиологического риска у детей в 1988 г. Они проспективно исследовали серьезные осложнения, связанные с анестезией, у детей в 440 больницах Франции между 1978 и 1982 гг. Было найдено 27 серьезных осложнений на 40240 случаев, в которые вошли 12 остановок сердца и 1 смерть. Частота серьезных осложнений и остановок сердца была значительно выше у младенцев, чем у детей старшего возраста. Частота остановок сердца, связанных с анестезией, была наиболее высокой у младенцев (19 на 10000) и самой низкой у детей (2,1 на 10 000). Большинство осложнений у младенцев были связаны с респираторной системой и состояли преимущественно из проблем с проходимостью дыхательных путей и аспирации. У детей старшего возраста наблюдались респираторные и кардиальные осложнения, которые чаще всего возникали во время индукции и пробуждения.

Cohen и соавт.[132] исследовали 29220 анестезий в детской больнице Виннипега. Данные были собраны с середины 1982 до 1987 г. и сохранены в базах данных. Данные о сопутствующих заболеваниях пациентов и о послеоперационном периоде были получены в течение 72 *ч*. Осложнения включали смерть, остановки сердца, реакции на лекарства, обструкции дыхательных путей, а также малые осложнения, такие как тошнота и рвота, аритмия и боль в горле. Новорожденные чаще подвергались обширным сосудистым, кардиохирургическим и абдоминальным операциям. У детей старшего возраста была выше частота вмешательств на конечностях. Интраоперационные остановки сердца чаще всего возникали у пациентов в возрасте до 1 года (4 на 2901 операций). В послеоперационном периоде такие незначительные осложнения, как тошнота и рвота, чаще встречались у детей старшего возраста, в то время как респираторные осложнения были более распространены у младенцев и детей младшего возраста (Табл. 33-16). У детей возникают осложнения, отличные от взрослых пациентов, которые часто продолжаются и в послеоперационном периоде. При сравнении 2-летних периодов между 1982 и 1987 гг. выявлена стабильная частота интраоперационных осложнений, а частота послеоперационных осложнений уменьшилась. Исследователи предположили, что выявление этих проблем могло привести к изменениям в управлении, которые улучшили результаты.

Flick и соавт.[132a] исследовали пациентов моложе 18 лет, которые были прооперированы в клинике Мейо и в периоперационном периоде перенесли остановку сердца в период с 1 ноября 1988 г. по 30 июня 2005 г. Всего за период исследования было проведено 92 881 анестезий, 4242 из которых (5%) были при операциях по коррекции врожденных пороков сердца. Частота периоперационных остановок сердца во время некардиохирургических операций составила 2,9 на 10 000, а при кардиохирургических – 127 на 10 000. Частота периоперационных остановок сердца, связанных с анестезией, составила 0,65 на 10 000 анестезий. Частота остановок сердца и летальность были самыми высокими у новорожденных (от 0 до 30 дней жизни) при кардиохирургических операциях (частота – 435 на 10 000; смертность – 389 на 10 000).

Исследователи из Детской больницы Бостона использовали данные официального реестра, в котором зафиксированы все остановки сердца с января 2000 г. по декабрь 2005 г., связанные с операциями по поводу врожденных пороков сердца.[133] За весь период была 41 остановка сердца у 40 пациентов в течение 5213 анестезий, с общей частотой 0,79%. Одиннадцать остановок сердца (26,8%) были классифицированы как вероятные (N = 6) или, возможно, связанные (N = 5) с анестезией (21,1 на 10000 анестезий), но без смертности; 30 были классифицированы как связанные с операцией.

В 1994 г., чтобы определить клинические факторы и исходы, связанные с остановкой сердца у детей под наркозом, был сформирован Реестр Периоперационных Остановок Сердца в Педиатрии (POCA)[134]. Учреждения, входящие в реестр, представляли стандартизированные данные о каждой остановке сердца, возникшей в наркозе у ребенка младше 18 лет. Всего в течение первых 4 лет в базе данных реестра в 63 учреждениях зафиксировано 289 остановок сердца, из которых 150 были признаны связанными с анестезией (1,4 на 10 000 анестезий), со смертностью 26%. Наиболее распространенными были причины остановки сердца, связанные с сердечно-сосудистыми осложнениями и с действием лекарств. Остановки сердца, связанные с анестезией, возникали чаще всего у пациентов в возрасте до 1 года и у больных с тяжелым основным заболеванием. Цели реестра и закрытых исследова-

Табл. 33-16 Периоперационные события в различных возрастных группах*

	<1 месяца (*n* = 361)	**1-12 месяцев (*n* = 2544)**	**1-5 лет (*n* = 13,484)**	**6-10 лет (*n* = 7184)**	**11+ лет (*n* = 5647)**
Любое событие в операционной	14,96	7,31	7,10	12,22	9,69
Любое событие в послеоперационной палате	16,61	7,23	12,20	14,88	15,23
Любое событие в послеоперационном периоде					
Второстепенное†	13,57	10,30	20,32	31,49	32,44
Существенное‡	23,82	7,51	3,26	3,37	3,33
Любое событие§					
Среди исследованных пациентов	48,89	25,92	37,50	50,52	51,33
Среди всех пациентов	41,55	23,47	33,16	45,04	45,78

*Все числа представлены в виде процента от общего числа анестезий

† Включает послеоперационную тошноту и рвоту, боли в горле, мышечные, головные боли, стоматологические осложнения, осложнения, связанные с положением на операционном столе, поражение конечностей, глаз, круп, гипер- и гипотермию, нарушения поведения, тромбофлебит, проблемы с артериальной линией, интраоперационное восстановление сознания и «другие проблемы»

‡ Включает «другие респираторные» состояния, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, поражение нервов, печени, почек, судороги, хирургические осложнения и смерть пациента

§ Процент от общего числа анестезий, в ходе которых хотя бы одно событие развилось во время операции, в палате послеоперационного наблюдения или позднее в послеоперационном периоде

Адаптировано из Cohen MM, Cameron CB, Duncan PG: Pediatric anesthesia morbidity and mortality in the perioperative period. Anesth Analg 70:160, 1990

ний претензий схожи – выявить причины осложнений в этой популяции, чтобы сформулировать стратегии профилактики.

Обновление из реестра POCA было опубликовано в 2007 г.[135] С 1998 по 2004 гг. 193 остановки сердца (49%) были связаны с анестезией. 18% всех остановок сердца было связано с действием лекарств. Самыми распространенными были сердечно-сосудистые причины остановки сердца (41% всех остановок), среди которых наиболее выявляемыми были гиповолемия при кровопотере и гиперкалиемия при переливании консервированной крови (Рис. 33-8). Среди причин остановки дыхания (27%) наиболее распространенной была обструкция дыхательных путей при ларингоспазме. Самой частой причиной остановки, связанной с манипуляциями, было повреждение сосудов при катетеризации центральных вен. Сердечно-сосудистые и дыхательные причины наиболее часто возникали соответственно в интра- и послеоперационном периодах.

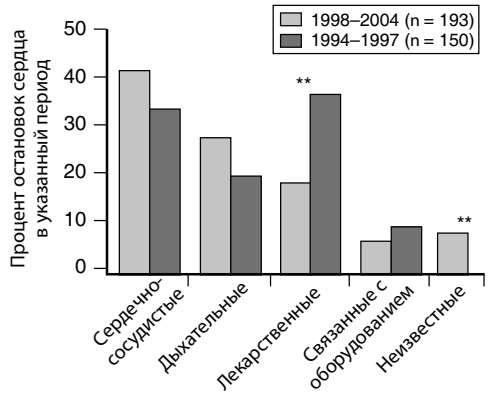


Рис. 33-8 Сравнение причин связанной с анестезией остановки сердца за периоды 1998-2004 гг. и 1994-1997 гг., данные Педиатрического реестра периоперационной остановки сердца
**P < 0,01 в Z-тесте 1998-2004 гг. в сравнении с 1994-1997 гг.
(*Из Bhananker SM, Ramamoorthy C, Geiduschek JM, et al: Anesthesia-related cardiac arrest in children: Update from the Pediatric Perioperative Cardiac Arrest Registry. Anesth Analg 105:344-350, 2007.)*

Гериатрия

Многочисленные исследования свидетельствуют о важности преклонного возраста в периоперационном риске (см. Гл. 71). Во многих оригинальных исследованиях факторов, связанных с периоперационной летальностью, самая высокая частота послеоперационной летальности была у самых молодых и самых старых пациентов. Возраст был включен в качестве одного из факторов в индексы риска, разработанные Goldman, Detsky и Pedersen. Возраст преимущественно анализируются как дихотомическая переменная, при этом многие исследования фокусируются на возрасте старше 70 лет.

Одним из вопросов, касающихся смертности в гериатрической популяции, является определение этой группы. Для пожилого возраста было использовано несколько определений, включая пациентов старше 65, 70, 80 или 90 лет. Denney и Denson[136] оценивали риски, связанные с хирургическим вмешательством у пациентов старше 90 лет. Они предположили, что преобладающее в 1972 г. мнение о том, что операция не целесообразна в этой когорте, ввиду высокого периоперационного риска, не подтверждалось объективными данными. Они сообщили о 272 пациентах, перенесших 301 операцию в медицинском центре Университета Южной Калифорнии, и, вопреки их ожиданиям, обнаружили, что риск был более чем оправдан, по крайней мере, у 70% пациентов старше 90 лет. Они сообщили, что тяжелая кишечная непроходимость была единственным сопутствующим заболеванием, связанным с чрезмерно высокой периоперационной летальностью (63%).

Djokovic и Hedley-Whyte[137] изучили исходы после операции у 500 пациентов старше 80 лет в медицинской сети Гарвардского университета. Они обнаружили, что смертность зависит от классификации физического статуса ASA и большее число сопутствующих заболеваний связано с увеличением риска. Основной причиной послеоперационной летальности является инфаркт миокарда. У пациентов без тяжелых сопутствующих заболеваний (1 класс ASA) уровень смертности составляет менее 1%. Данные показывают, что хирургия является безопасной в этой когорте и что риск зависит не от возраста, а от сопутствующих заболеваний.

Del Guercio и Cohn[138] исследовали ценность предоперационного инвазивного мониторинга и получения гемодинамических и сердечно-легочных переменных для прогнозирования операционного риска у пожилых людей. В общей сложности в отделении интенсивной терапии до операции были обследованы 148 пациентов старше 65 лет. Только у 13,5% измерения были в пределах физиологической нормы. Запущенные и некурабельные функциональные нарушения были обнаружены у 63% пациентов, и в этой группе умерли все, кому выполнили плановые операции. Это еще раз подтверждает то, что риском является не возраст, а сопутствующие заболевания.

Пожилой пациент является сложной задачей для анестезиолога. И сама сердечная мышца стара, и атеросклероз прогрессирует с возрастом. Дополнительное предоперационное обследование пожилых людей обычно фокусируется на выявлении сопутствующих заболеваний. На основе накопленных доказательств установлено, что эти факторы влияют на периоперационной риск.

Риск, непосредственно связанный с действием анестетика

Многочисленные исследования оценивали влияние выбора анестетика на исход – вопрос, который обсуждается на протяжении всей этой книги. С глобальной точки зрения, видимо, нет единственного, самого лучшего вида анестезии. При многофакторном анализе 100000 анестезий, выполненном в Канаде Cohen и соавторами[99], для прогнозирования смертности выбор препарата не представлял дополнительной прогностической информации больше, чем заболевание пациента и хирургическое вмешательство. При одномерном анализе была выявлена связь мониторного анестезиологического пособия (седации) с худшими исходами, но это было отнесено на счет его использования у более тяжелых пациентов (Табл. 33-12).

Вопросом, которым обеспокоена анестезиологическая литература, является проблема токсичности, присущей анестетикам (см. Гл. 24). Существуют важные различия между нежелательными побочными эффектами анестезии и истинной токсичностью. В ранних публикациях середины XX в. наблюдалась большая озабоченность по поводу токсичности кураре. Недавние дискуссии о токсичности анестетиков были сосредоточены на галотане и севофлуране. Предметом спора для галотана был фульминантный некроз печени и смерть. Для севофлурана – был ли нефротоксич-

ным его метаболит-«компаунд А». После нескольких сообщений о случаях некроза печени после анестезии галотаном было проведено ретроспективное исследование 856500 анестезий в 34 учреждениях.[139-141] Во всех случаях, кроме девяти, гепатонекроз мог объясняться другими причинами. В оставшихся девяти случаях галотан получили только семеро. Гепатит и печеночная недостаточность могли быть связаны с галотаном, но заболеваемость была очень низкой.

Несмотря на озабоченность по поводу нефротоксичности севофлурана (см. Гл. 24), общая безопасность этого препарата была признана достаточной для того, чтобы Управление по контролю над медикаментами и продуктами питания США (FDA) разрешило продолжить его продажи в Соединенных Штатах. Некоторые лабораторные исследования поддерживают утверждение, что севофлуран реагирует с натронной известью с образованием «компаунда А» и что этот метаболит может привести к нефротоксичности.[142,143] Однако клинические исследования не смогли подтвердить этот потенциально вредный эффект.[144,145]

Многочисленные исследования попытались определить «безопаснейший» анестетик для пациентов с высоким риском. В конце 1980-х гг. особое беспокойство вызвал изофлуран и его эффект обкрадывания при усилении коллатерального коронарного кровотока у пациентов с коронарным стенозом, что могло привести к ишемии.[146,147] Была проведена серия исследований, чтобы определить влияние препарата, используемого для общей анестезии, на частоту периоперационных кардиальных осложнений и летальность у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование.[148-151] Ни одно исследование не выявило различий в исходах, что подтвердило точку зрения об отсутствии единственной безопасной анестезии.

Серия рандомизированных исследований продемонстрировала улучшение исходов при регионарной анестезии по сравнению с общей.[152] При операциях на нижних конечностях и тазовых органах под регионарной анестезией отмечалось снижение частоты тромбоза шунтов и тромбоза глубоких вен, а также уменьшение кровопотери. Для пациентов сосудистой хирургии основным выводом было снижение частоты тромбоза шунтов и необходимость повторной операции у пациентов, перенесших паховое шунтирование. Однако самое крупное из этих исследований не смогло продемонстрировать разницу в исходах в зависимости от вида анестезии.[4,153,154] В крупнейшем исследовании частота этого осложнения была низкой в общей когорте, что не дало возможности обнаружить какое-либо различие, основанное на виде обезболивания.

Rodgers с соавт.[152] опубликовали крупный мета-анализ по регионарной и общей анестезии. Было установлено снижение послеоперационной летальности и других серьезных осложнений при нейроаксиальной блокаде. Величина некоторых из этих преимуществ осталась неопределенной. Обсуждение сравнений регионарной и общей анестезии представлено в Гл. 51 и 52.

Риски, связанные с операцией

Существенно влияет на периоперационный риск само хирургическое вмешательство. Практически в каждом проведенном исследовании срочная операция связана с дополнительным риском. Например, в исследовании Goldman и его колл.[6] срочная операция занимала второе по значению (т.е. по количеству баллов) место, после явных признаков застойной сердечной недостаточности. В том же исследовании было установлено, что внутригрудные и абдоминальные операции имеют более высокий риск.

В некоторых случаях риск, связанный с операцией, является совокупностью основного заболевания и стресса, связанного с хирургическим вмешательством. Сердечно-сосудистая хирургия связана с высоким риском при любом вмешательстве. Риски, связанные с кардиохирургией, рассмотрены в Гл. 60. Сосудистая хирургия является самой высокой группой риска среди некардиохирургических операций. Хотя реконструктивная хирургия аорты традиционно считается операцией с высоким риском, инфраингвинальные (ниже паховой связки) реконструкции показали аналогичную частоту кардиальных осложнений в нескольких исследованиях.[155,156] В попытке проанализировать причину высокой частоты осложнений при относительно периферических вмешательствах L'Italien и соавт.[156] показали, что степень ишемической болезни сердца выше у пациентов, перенесших инфраингвинальные реконструкции, что, скорее всего, обусловливает высокую частоту осложнений и летальности.

Ashton с соавт.[157] оценили частоту периоперационных осложнений и летальность в когорте пациентов госпиталя Ветеранов. Хотя к вмешательствам наиболее высокого риска относились сосудистые операции, самой высокой частотой внутрибольничных кардиальных осложнений в этой подгруппе сопровождалась ампутация. Этот факт, скорее всего, свидетельствует о более тяжелом характере сердечно-сосудистых заболеваний у этих пациентов, и для восстановления они нуждаются в длительной госпитализации. Как и в исследовании Goldman с соавт.,[6] внутрибрюшные, торакальные и ортопедические операции сопровождались повышенным риском. В другом сообщении Ashton с соавт.[158] оценили частоту периоперационных инфарктов миокарда у пациентов, перенесших трансуретральную резекцию простаты. Несмотря на высокую частоту ишемической болезни сердца в этой популяции, частота периоперационного инфаркта миокарда была только 1%.

Многочисленные исследования оценивали частоту периоперационных осложнений, связанных с внеполостными вмешательствами. Backer с соавт.[159] оценили частоту периоперационного повторного инфаркта миокарда у пациентов, перенесших офтальмологические операции. Они показали, что даже у пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда, частота периоперационных кардиальных осложнений после офтальмологических операций была крайне низкой. Практически все исследования подтвердили, что офтальмологические операции под анестезией вполне безопасны.[160] Warner и соавт.[161] изучали амбулаторных хирургических пациентов и не сообщили о какой-либо летальности, связанной с анестезией, в более чем 45 000 случаев. Более полное обсуждение риска анестезии в амбулаторных условиях описывалось выше.

Eagle с соавт.[162] оценили вклад ишемической болезни сердца и ее лечения в частоту периоперационных кардиальных осложнений и летальности при хирургических вмешательствах. Они оценили пациентов, включенных в Исследование Хирургии Коронарных Артерий с диагнозом ишемической болезни сердца и получавших медикаментозное лечение или коронарную реваскуляризацию, а затем перенесших некардиохирургические операции в течение последующего 10-летнего периода. Была установлена частота периоперационного инфаркта миокарда и летальности, а хирургические вмешательства были разде-

лены на три основные категории. Большие сосудистые операции сопровождались высоким риском с общей частотой осложнений и летальностью более 5%. Операции, включая внутрибрюшные, торакальные, на органах головы и шеи, сопровождались частотой комбинированных осложнений от 1% до 5%. У всех пациентов, которые ранее перенесли коронарное шунтирование, отмечалась значительно более низкая частота комбинированных осложнений и летальности, чем в группе медикаментозного лечения. Вмешательства низкого риска включали урологические и ортопедические, операции на молочной железе и на коже. Эти группы легли в основу определений хирургического риска, опубликованных в рекомендациях по периоперационной оценке сердечно-сосудистой системы для некардиохирургических вмешательств Американской Ассоциации Сердца/Американской Коллегии Кардиологии Рабочей группы по оценке диагностических и терапевтических сердечно-сосудистых вмешательств.[163]

Риски, связанные с местом проведения операции и послеоперационного наблюдения

Периоперационный риск варьирует среди больниц, выполняющих такие крупные операции, как аортокоронарное шунтирование и пластики аневризмы брюшной аорты (см. Гл. 60 и 62).[164,165] Многие исследования показали связь между количеством проведенных операций и летальностью. Хотя важную роль в частоте осложнений и смертности, безусловно, играет опыт хирургов, местные факторы также могут играть большое значение. Например, работа в малой хирургии может привести к снижению навыков анестезии и послеоперационного наблюдения. Влияние каждого из этих факторов на общую частоту осложнений и летальности неизвестно.

Хотя значение послеоперационного мониторинга и наблюдения в ОИТ (ICU) никогда не было установлено в рандомизированном клиническом исследовании, многие исследователи полагают, что такое наблюдение является одной из основных причин уменьшения осложнений и летальности в последние годы. Некоторые исследователи предположили, что для пациентов большой сосудистой хирургии более интенсивный послеоперационный мониторинг может устранить необходимость предоперационного тестирования сердца и реваскуляризации.[163] Потенциальная ценность оценки риска заключается в идентификации пациентов, которых полезнее направить в центры с более обширными периоперационными ресурсами. Больных с низкой вероятностью периоперационных осложнений и летальности можно оперировать на месте, а пациентов с более высоким риском лучше переводить в большие центры.

Риски, связанные с работниками, проводящими анестезию

Дополнительный риск, связанный с работником, проводящим анестезию, – это волнующая проблема, особенно в Соединенных Штатах. За всю историю специальности анестезию проводили разные люди, включая анестезиологов, врачей общего профиля, резидентов и сертифицированных сестер-анестезистов (CRNA).

Важность влияния анестезиолога на исход лучше всего показана в работе Slogoff и Keats.[166] Они изучили связь периоперационной ишемии миокарда и кардиальных осложнений у пациентов, подлежащих аортокоронарному шунтированию, и обнаружили, что у пациентов с ишемией до выполнения АКШ периоперационные инфаркты миокарда возникают значительно чаще. Затем они сообщили о частоте ишемии и инфаркта, приходящейся на каждого анестезиолога (идентифицируемого по номеру). Например, у анестезиолога №7 была значительно более высокая частота осложнений, чем в среднем у остальной части группы. На риск может повлиять опыт или навыки врача. Это наблюдение перекликается с аналогичными выводами о том, что исход зависит от количества операций, выполненных данным хирургом (и, предположительно, его опыта).[167]

Arbous и соавт. сообщили об исследовании случай-контроль серьезных осложнений (кома) и летальности, приходящихся в общей сложности на 869 463 анестезий в течение 1-летнего периода в Нидерландах.[168] Были выявлены 807 случаев комы или смерти в течение 24 *ч* после анестезии. Они были сопоставлены по возрасту и полу со случайно выбранной контрольной группой из тех, кому проводилась анестезия в те же временные интервалы, что и в группе сравнения. Для изучения интраоперационных и послеоперационных характеристик исследуемой и контрольной групп были использованы: анкета параметров больницы, анкета по вмешательству, карты анестезии и посленаркозного наблюдения. Анестезиологическая практика в Нидерландах описывается как «гибкая» система, где модель «один к одному» – это когда анестезиолог один проводит индукцию и при необходимости ему помогает сестра-анестезист или резидент, и модель «два к одному», когда во время поддержания анестезии в операционной присутствует медсестра или резидент, а анестезиолог находится в непосредственной близости. Авторы решили использовать многомерный анализ данных, а не сравнение случай-контроль для категорий риска анестезия/физический статус или тип хирургического вмешательства (или оба).

В анализе были 807 случаев (исследуемые) и 883 контрольных. Исследуемая и контрольная группы, однако, были несопоставимы по классификации ASA, и контрольная чаще, чем исследуемая, подвергалась незначительным плановым вмешательствам во время обычного рабочего дня. В исследуемой группе чаще выполнялись кардиохирургические и крупные сосудистые вмешательства, а в контрольной – чаще ортопедические, урологические, офтальмологические операции. Из 807 случаев 95% умерли в течение 24 *ч*, а 5% оставались в коме, все они в конце концов умерли в больнице. Послеоперационная летальность составила 8,8% на 10000 анестезий, и частота послеоперационной комы составила 0,5% на 10000 анестезий. Искажающими факторами, как и следовало ожидать, были: класс по ASA, тип операции, вид анестезии и больница. Независимыми переменными, которые были связаны со снижением риска комы и смерти в течение 24 *ч*, были: (1) проверка анестезиологического оборудования по контрольному списку (OR 0,61), (2) прямая доступность анестезиолога (по телефону, пейджеру или по рации) во время анестезии (OR 0,46), (3) отсутствие передачи смены анестезиологами в ходе операции (OR, 0,46), (4) наличие во время анестезии сестры-анестезиста с полной занятостью против медсестер с частичной

занятостью (совместителей) (OR 0,41), (5) наличие двух лиц (анестезиолог плюс резидент или медсестра-анестезист) против одного человека при пробуждении (OR 0,69), (6) реверсия действия мышечных релаксантов (OR 0,1) и (7) реверсия действия мышечных релаксантов и опиоидов (OR, 0,29).

Это исследование является одним из немногих, в котором попытались определить практические характеристики, а не конкретные препараты или методы, которые оказывают влияние на исходы анестезии. Важными характеристиками этого исследования явились масштаб и недвусмысленность результатов. Однако оно имеет несколько существенных проблем. Группы наблюдения были несопоставимы по очень важным показателям. Предполагаемая частота недоучета комы и смерти составила от 13% до 47%, также могли произойти выборочные занижения. Тот факт, что смена анестезиолога в течение анестезии имеет негативное влияние на исходы лечения пациентов, противоречит выводам предыдущих исследований и требует дальнейших объяснений. Вмешивающиеся факторы, связанные со сменой анестезиолога во время анестезии, могут включать продолжительность случаев и то время суток, когда их учитывали. Требуют дальнейшего обоснования интригующие выводы о том, что характеристики работника влияют на исходы (лучшие исходы при большей доступности анестезиолога и когда медсестра-анестезист работает полный рабочий день, а не по совместительству).

Несколько исследований попытались оценить частоту осложнений и рисков, связанных с различными моделями штатного расписания. Bechtoldt,[169] в качестве члена Комитета по исследованию Анестезии Северной Каролины, исследовал 900 периоперационных смертей, которые произошли во время почти 2000000 анестезий, выполненных в Северной Каролине с 1969 по 1976 г. Данные были получены из отчета медицинского эксперта, стандартных свидетельств о смерти и вопросника, заполненного работником, проводившим анестезию. Комитет пришел к выводу, что 90 из этих смертей были связаны с анестезией. Около половины смертей, связанных с анестезией, произошли в операционной, в том числе 19 – во время индукции. Затем, на основе информации, полученной по результатам обследования больниц, они определили взаимосвязь между смертностью и работниками, проводившими анестезии (в расчете на общее количество анестезий каждой группе). Самый низкий уровень анестезиологической летальности (1 на 28 166 процедур) был среди пациентов, которым проводила анестезию анестезиологическая бригада (врач и сертифицированная сестра-анестезист), а самый высокий уровень (1 на 11 432 анестезий) был там, где анестезию проводили стоматологи, частота в когорте только медсестер-анестезистов была промежуточной (1 на 20723). Во многих случаях было неизвестно, кто проводил анестезию, а зависимость от оценки самой больницей количества случаев, проведенных каждой группой, сделала трудной интерпретацию этого исследования.

Стэнфордский Центр Исследования Здравоохранения[170] также исследовал влияние работника на исход лечения. Они проспективно собрали данные о 8593 пациентах, перенесших 15 хирургических вмешательств в течение 10-месячного периода (с мая 1973 г. по февраль 1974 г.). Используя методологии регулировки риска, фактический исход сравнивался с прогнозами, основанными на состоянии здоровья пациента и типе оперативного вмешательства. Исследователи сообщили, что у пациентов, которым анестезию проводила только медсестра-анестезист, смертность и тяжелые осложнения были на 11% выше, чем прогнозировалось, если проводил только врач – на 3% ниже, чем прогнозировалось, и на 20% ниже, чем прогнозировалось, если проводили врач и сестра-анестезист. Из-за небольшого размера выборки, эти результаты не достигли статистической значимости между группами.

С точки зрения методологии, крайне трудно изучать зависимость исходов от того, кем проводится анестезия. В конкретных ситуациях влияние нетипичных исполнителей может быть гораздо значительнее. Например, для здоровых людей может не быть никакой разницы в исходах, особенно если не происходит никаких осложнений. Напротив, пациентов с выраженными сопутствующими заболеваниями и тех, у кого развились периоперационные осложнения, лучше обеспечить помощью специализированного персонала. Одним из способов изучения подобных вопросов является оценка выживаемости после осложнений. Silber с соавт.[26] в Университете Пенсильвании изучили медицинскую документацию 5972 хирургических больных, случайно выбранных из 531 больниц. Они оценивали характеристики пациентов и больниц, в том числе количество и профиль врачей, их аттестованность комиссией и соотношение медицинских работников. 30-дневная летальность коррелировала с характеристиками пациентов. Количество неудачных реанимаций (т.е. предотвращение смерти) после осложнений было обратно пропорционально доле сертифицированных анестезиологов в штате каждого учреждения. Улучшение периоперационной выживаемости было значительно связано с увеличением числа сертифицированных анестезиологов.

По итогам этого исследования, Silber и соавт.[171]в рамках последующей деятельности использовали административную базу данных, чтобы сравнить исходы у хирургических пациентов, которым анестезия была или не была проведена лично анестезиологом или под его руководством. Они проанализировали данные о всех пожилых пациентах, которым проводились общехирургические или ортопедические операции в Пенсильвании в период между 1991 и 1994 гг. Даже после поправки на характеристики пациента и больницы показатели 30-дневной летальности и летальности после осложнений (например, безуспешная реанимация) были ниже в случаях, где анестезиологи руководили анестезией. Интерпретация исследования была затруднена, потому что группа без контроля врача была малочисленной и включала большой процент операций, по которым не были выставлены счета за применение анестезии, что делает сомнительным обоснованность классификации. Административные данные, такие как база исков «Medicare», позволяют исследовать большое количество пациентов, но существуют значительные ограничения, связанные с надежностью данных и возможных неконтролируемых сопутствующих факторов. Поэтому большинство исследователей предполагают, что такие исследования являются лучшими для создания гипотез, а не для определения лучших практических моделей.[172]

Silber и соавт.[173] использовали те же методы, чтобы определить значение профессиональной сертификации в периоперационном риске. Скорректированное OR (отношение шансов) при смерти (1,13, 95% ДИ от 1,00 до 1,26, $p < 0,04$), а также при неэффективной реанимации (1,13, 95% ДИ от 1,01 до 1,27, $p < 0,04$), было больше, когда помощь оказывалась несертифицированными, начинающими анестезиологами.

Pine и колл. оценивали смертность после восьми определенных хирургических операций.[174] Модели регулирования риска по специфике вмешательства (включающие

факторы учреждений и географические факторы) были получены путем пошаговой логистической регрессии. Наблюдаемые и прогнозируемые значения по типу сотрудника, проводившего анестезию, статистически значимо не отличались. В больницах без анестезиологов были результаты, аналогичные тем, где анестезиологи проводят или руководят проведением анестезии. Авторы не оценивали эффективность реанимации или причины летальности.

Smith и колл.[175] провели систематический обзор имеющихся опубликованных до 2004 г. исследований о влиянии типа сотрудника, проводящего анестезию. Они определили четыре исследования, два небольших обсервационных исследования и два ранее описанных исследования, с использованием административных баз данных. Они пришли к выводу, что во всех исследованиях были потенциально вмешивающиеся факторы, ограничивающие достоверность результатов, и что нехватка первичных данных высокого уровня не позволила сделать вывод о различиях в области безопасности пациентов в зависимости от типа сотрудника. Таким образом, не была окончательно доказана взаимосвязь исходов пациентов с типом сотрудника, проводившего анестезию. Медсестра-анестезист и другие сотрудники – не врачи играют жизненно важную роль в проведении анестезии в Соединенных Штатах и других странах, и различия, если они есть, являются небольшими или ограничиваются отдельными ситуациями.

Риски для анестезиолога

Несколько потенциальных рисков для анестезиолога связаны с оказанием медицинской помощи (см. Гл. 101), в том числе судебно-медицинские риски, риск аллергической реакции и риск укола иглой и передачи заболевания от больного к медработнику. Судебно-медицинские риски описаны в Гл. 10.

Становится все более очевидным, что анестезиологи имеют риск аллергии на латекс, которая может привести к опасной для жизни реакции. Многие анестезиологи понимают, что они сенсибилизированы к латексу, и применяют соответствующие меры предосторожности. Проблема в том, что у многих сенсибилизированных лиц нет никаких симптомов. Brown с колл.[176] отобрал для исследования 168 анестезиологов и медсестер-анестезистов, работающих в отделении анестезиологии в Johns Hopkins Hospital. Распространенность аллергической реакции на латекс с клиническими симптомами составила 2,4%, а латексной сенсибилизации без клинических симптомов – 10,1%. Распространенность раздражения или контактного дерматита составляла 24%. Эти данные свидетельствуют о том, что латекс является существенной проблемой для анестезиолога и что существует необходимость превращения больницы в зону, свободную от латекса.

Опасение, что анестезиологи подвержены риску заболевания от пациента, существовало всегда. В прошлом был, прежде всего, риск гепатита, но сегодня наибольшей проблемой является вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). В обзоре литературы Berry и Greene[177] сообщается, что через случайные уколы иглой могут передаваться как минимум 20 различных патогенов.

В ряде исследований, проведенных в Соединенных Штатах среди анестезиологического персонала, серопозитивность по гепатиту В колебалась от 12,7% до 48,6%. Частота, по крайней мере, в четыре раза больше, чем в общей популяции (среди населения).[178-180] Риск инфицирования гепатитом В после транскожного контакта с антиген-позитивной кровью колеблется от 27% до 43%.[181] Создание вакцины против гепатита В значительно снизило этот риск. Было выявлено, что вирус гепатита С является основной причиной посттрансфузионных гепатитов. Было несколько сообщений о случаях гепатитов, приобретенных медицинскими работниками в результате профессиональной деятельности.[182] Это представляет собой потенциально серьезную проблему, поскольку признаки хронической инфекции печени развиваются у 50% инфицированных лиц.

Наибольшее опасение у медицинских работников вызывает ВИЧ-инфекция. Риск заражения ВИЧ составляет около 0,4% от однократного транскожного контакта с кровью или жидкостями, содержащими кровь от ВИЧ-инфицированных пациентов.[183] Было как минимум одно сообщение об анестезиологе, который был инфицирован ВИЧ от случайного укола иглой во время установки центрального венозного катетера ВИЧ-позитивному пациенту.[184]

С целью снижения передачи инфекционных заболеваний было разработано несколько стратегий (см. Гл. 101). Хотя анестезиологи традиционно думают о риске для пациента, теперь они должны включать в группу риска и себя. Широкое принятие универсальных мер предосторожности должно снизить уровень инфицирования, однако анестезиологами эти рекомендации соблюдаются не достаточно широко. В исследовании девяти больниц 59% зараженных через повреждения кожи были предотвратимыми.[185] В теоретической модели риска в отношении ВИЧ-инфекции было подсчитано, что 30-летний профессиональный риск составил от 0,10% до 0,22% в регионах с низким распространением инфекции и от 8,26% до 13% – в регионах с высоким показателем распространенности.[186] Исследователи предположили, что использование двух пар перчаток может привести к снижению риска.

Повышение безопасности анестезии

За последние несколько десятилетий выдвинуты серьезные инициативы, направленные на повышение безопасности анестезии. В 1984 г. Cooper, Kitz и Ellison созвали в Бостоне первый Международный Симпозиум по Предотвратимой Смертности и Осложнениям Анестезии. Около 50 анестезиологов со всего мира приняли участие в заседании, и после долгих споров был установлен ряд определений исходов, осложнений и летальности (Блок 33-1). С момента первого симпозиума эти встречи проводятся раз в 2 года Результатом встречи в Бостоне явилось создание Фонда безопасности пациента при анестезии. Общество принимает активное участие в издании широко распространенных бюллетеней и в присуждении ежегодных грантов. Подобные общества были созданы в странах за пределами США, а Национальный фонд безопасности пациентов был создан по той же модели.

Начиная с ACCS, наблюдается большой интерес к разработке руководств для усовершенствования медицинской практики и повышения ее безопасности. Практические установки или руководства – это суммированные клиницистами имеющиеся доказательства о преимуществах и рисках конкретных видов лечения. Руководство представляет собой метод систематизации рекомендаций относительно использования данной технологии. Несколько типов рекомендаций попадают в общую кате-

Блок 33-1 Определения, предложенные на Международном симпозиуме по предотвратимым анестезиологическим осложнениям и летальности в 1994 г.

Исход
- Удовлетворительный
- Прерванное вмешательство
- Осложнения
- Летальный исход

Осложнения
- Незапланированное, нежелаемое и нежелательное последствие анестезиологического пособия

Летальный исход
- Смерть, случившаяся до того, как прекратилось действие лекарства или лекарств, примененных для облегчения проведения операции
- Смерть, произошедшая во время попытки обезболивания состояния пациента
- Смерть, явившаяся результатом инцидента, произошедшего во время действия анестезиологических лекарств

Адаптировано из Pierce EC Jr: The 34th Rovenstine Lecture: 40 years behind the mask: Safety revisited. Anesthesiology 84:965, 1996

горию практических параметров. Стандарт подразумевает, что терапия или действия должны быть выполнены для пациентов в данном конкретном состоянии. Стандарты утверждаются, только если оценка вероятности и важность группы показывают, что решение о выборе лечения или стратегии будут практически единогласными. Если конкретная стратегия терапии считается стандартной, она экономически выгодна тем, кому она в настоящее время рекомендуется. Стандарты предназначены для строгого соблюдения. ASA установила стандарты для интраоперационного мониторинга, которые были разработаны на основе руководств по обеспечению безопасности, принятых в больничной системе Гарвардского университета. Руководства являются более гибкими, чем стандарты, но им нужно следовать в большинстве случаев. Руководства могут и должны быть приспособлены к индивидуальным потребностям, в зависимости от больного, обстановки и других факторов. Подобно стандартам, руководства должны быть экономически эффективными методами. Ряд конкретных руководств были приняты ASA по различным вопросам, таким как проблемы дыхательных путей[187], применение катетеризации легочной артерии[188] и использование компонентов крови.[189] Целью является определение доказательств, на которых может быть основана оптимальная практика.

Существует большой интерес к использованию симуляторов анестезии для обучения и тестирования специалистов и их способности реагировать на моделируемые критические ситуации.[190-194] Для проведения сравнений между отдельными людьми были разработаны стандартизированные сценарии. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, как лучше всего использовать эту технологию для обучении анестезии и повторной сертификации. Дальнейшее обсуждение этой темы можно найти в Гл. 5, 6 и 7.

Будущие направления в отношении периоперационных рисков

Влияние генетики на периоперационный риск было хорошо известно с тех пор, как выяснили наследование злокачественной гипертермии. При злокачественной гипертермии существует четкая связь между аутосомно-доминантным заболеванием и неблагоприятным исходом после введения анестетика.[195] Растет интерес к оценке влияния генетического полиморфизма на общий периоперационный результат, даже если связь с анестезией выглядит не столь очевидной. Например, было показано, что аполипопротеин Е4 модулирует неврологические повреждения и восстановление после различных острых ишемических инсультов, в том числе при шунтировании коронарных артерий.[196] Полиморфизм гликопротеина IIIa, составляющей интегринового (прим.: интегрин – гликопротеин, обеспечивающий агрегацию тромбоцитов) рецептора тромбоцита, также коррелирует с послеоперационными когнитивными нарушениями.

Резюме

Риски, связанные с анестезией, резко сократились за последние несколько десятилетий. Ясно, что смерть, полностью связанная с анестезией, бывает редко. Большее влияние на общий исход имеют заболевание пациента, тип и, возможно, область хирургического вмешательства. С учетом этих изменений риска, анестезиолог должен сейчас сосредоточиться на неосложненных исходах, необходима постоянная бдительность для обеспечения в нестационарных условиях таких же высоких стандартов анестезии, как и в стационарах. Наконец, чтобы улучшить все аспекты лечения, анестезиологи должны сыграть свою роль в формировании системного мышления.

Литература

1. Fleisher LA, Pasternak LR, Herbert R, Anderson GF: Inpatient hospital admission and death after outpatient surgery in elderly patients: Importance of patient and system characteristics and location of care. Arch Surg 139:67-72, 2004.
2. Kim LJ, Martinez EA, Faraday N, et al: Cardiac troponin I predicts short-term mortality in vascular surgery patients. Circulation 106:2366-2371, 2002.
3. Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, et al: Long-term cardiac prognosis following noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. JAMA 268:233-239, 1992.
4. Christopherson R, Beattie C, Frank SM, et al: Perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. Anesthesiology 79:422-434, 1993.
5. Tuman KJ, McCarthy RJ, March RJ, et al: Effects of epidural anesthesia and analgesia on coagulation and outcome after major vascular surgery. Anesth Analg 73:696-704, 1991.
6. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, et al: Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. N Engl J Med 297:845-850, 1977.
7. Frank SM, Beattie C, Christopherson R, et al: Unintentional hypothermia is associated with postoperative myocardial ischemia. The Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. Anesthesiology 78:468-476, 1993.
8. Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ, et al: Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial. JAMA 277:1127-1134, 1997.
9. Lagasse RS: Anesthesia safety: Model or myth? A review of the published literature and analysis of current original data. Anesthesiology 97:1609-

1617, 2002.
10. Beecher HK, Todd DP: A study of deaths associated with anesthesia and surgery. Ann Surg 140:2-34, 1954.
11. Buck N, Devlin HB, Lunn JL: Report of a Confidential Enquiry into Perioperative Deaths. London, The King's Fund Publishing House, 1987.
12. Cheney FW, Posner K, Caplan RA, Ward RJ: Standard of care and anesthesia liability. JAMA 261:1599-1603, 1989.
13. Mangano DT: Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. N Engl J Med 347:1309-1317, 2002.
14. Mathew JP, Parks R, Savino JS, et al: Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: Predictors, outcomes, and resource utilization. MultiCenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. JAMA 276:300-306, 1996.
15. Clark RE: The development of The Society of Thoracic Surgeons voluntary national database system: Genesis, issues, growth, and status. Best Pract Benchmarking Healthc 1:62-69, 1996.
16. Grover FL, Shroyer AL, Edwards FH, et al: Data quality review program: The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac National Database. Ann Thorac Surg 62:1229-1231, 1996.
17. Grover FL, Shroyer AL, Hammermeister KE: Calculating risk and outcome: The Veterans Affairs database. Ann Thorac Surg 62:S6-S11, 1996.
18. Nugent WC: Clinical applications of risk-assessment protocols in the management of individual patients. Ann Thorac Surg 64:S68-S72, discussion S80-S82, 1997.
19. Todd CJ, Freeman CJ, Camilleri–Ferrante C, et al: Differences in mortality after fracture of hip: The East Anglian audit. BMJ 310:904-908, 1995.
20. Pronovost PJ, Angus DC, Dorman T, et al: Physician staffing patterns and clinical outcomes in critically ill patients: A systematic review. JAMA 288:2151-2162, 2002.
21. Marx GF, Mateo CV, Orkin LR: Computer analysis of postanesthetic deaths. Anesthesiology 39:54-58, 1973.
22. Reich DL, Bodian CA, Krol M, et al: Intraoperative hemodynamic predictors of mortality, stroke, and myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. Anesth Analg 89:814-822, 1999.
23. Ghali WA, Ash AS, Hall RE, Moskowitz MA: Statewide quality improvement initiatives and mortality after cardiac surgery. JAMA 277:379-382, 1997.
24. Hannan EL, Racz MJ, Jollis JG, Peterson ED: Using Medicare claims data to assess provider quality for CABG surgery: Does it work well enough? Health Serv Res 31:659-678, 1997.
25. Mukamel DB, Mushlin AI: Quality of care information makes a difference: An analysis of market share and price changes after publication of the New York State Cardiac Surgery Mortality Reports. Med Care 36:945-954, 1998.
26. Silber JH, Williams SV, Krakauer H, Schwartz JS: Hospital and patient characteristics associated with death after surgery. A study of adverse occurrence and failure to rescue. Med Care 30:615-627, 1992.
27. Beecher HK: The first anesthesia death with some remarks suggested by it on the fields of the laboratory and clinic in the appraisal of new anesthetic agents. Anesthesiology 2:443, 1941.
28. Snow J: On chloroform and other anesthetics. London, John Churchill, 1858.
29. Ruth HS: Anesthesia study commissions. JAMA 127:514, 1945.
30. Macintosh RR: Deaths under anaesthetics. Br J Anaesth 21:107-136, 1948.
31. Dornette WHL, Orth OS: Death in the operating room. Anesth Analg 35:545-569, 1956.
32. Dripps RD, Lamont A, Eckenhoff JE: The role of anesthesia in surgical mortality. JAMA 178:261-266, 1961.
33. Gebbie D: Anaesthesia and death. Can Anaesth Soc J 13:390-396, 1966.
34. Phillips OC, Frazier TM, Graff TD, DeKornfeld TJ: The Baltimore anesthesia study committee; review of 1,024 postoperative deaths. JAMA 174:2015-2019, 1960.
35. Schapira M, Kepes ER, Hurwitt ES: An analysis of deaths in the operating room and within 24 hours of surgery. Anesth Analg 39:149-157, 1960.
36. Clifton BS, Hotten WIT: Deaths associated with anaesthesia. Br J Anaesth 35:250-259, 1963.
37. Dinnick OP: Deaths associated with anaesthesia. Anaesthesia 19:536-556, 1964.
38. Bodlander FMS: Deaths associated with anaesthesia. Br J Anaesth 47:36-40, 1975.
39. Cohen MM, Duncan PG, Pope WDB, Wolkenstein C: A survey of 112,000 anesthetics at one teaching hospital (1975-1983). Can Anaesth Soc J 33:22-31, 1986.
40. Farrow SC, Fowkes FG, Lunn JN, et al: Epidemiology in anaesthesia: A method for predicting hospital mortality. Eur J Anaesthesiol 1:77-84, 1984.
41. Farrow SC, Fowkes FGR, Lunn JN, et al: Epidemiology in anaesthesia II: Factors affecting mortality in hospital. Br J Anaesth 54:811-817, 1982.
42. Harrison GG: Death attributable to anaesthesia: A 10-year survey (1967-1976). Br J Anaesth 50:1041-1046, 1978.
43. Holland R: Anaesthetic mortality in New South Wales. Br J Anaesth 59:834-841, 1987.
44. Warden JC, Horan BF: Deaths attributed to anaesthesia in New South Wales, 1984-1990. Anaesth Intensive Care 24:66-73, 1996.
45. Tiret L, Desmonts JM, Hatton F, Vourc'h G: Complications associated with anaesthesia—a prospective survey in France. Can Anaesth Soc 33:336-344, 1986.
46. Tikkanen J, Hovi–Viander M: Death associated with anaesthesia and surgery in Finland in 1986 compared to 1975. Acta Anaesthesiol Scand 39:262-267, 1995.
47. Lunn JN: The study on anaesthetic-related mortality. Anaesthesia 35:617, 1980.
48. Lunn JN, Devlin HB: Lessons from the Confidential Enquiry into Perioperative Deaths in three NHS regions. Lancet 2:1384-1386, 1987.
49. Lunn JN, Hunter AR, Scott DB: Anaesthesia-related surgical mortality. Anaesthesia 38:1090-1096, 1983.
50. Lunn JN, Mushin WW: Mortality associated with anesthesia. Anaesthesia 37:856, 1982.
51. Pedersen T, Eliasen K, Henriksen E: A prospective study of mortality associated with anaesthesia and surgery: Risk indicators of mortality in hospital. Acta Anaesthesiol Scand 34:176-182, 1990.
52. Charuluxananan S, Chinachoti T, Pulnitiporn A, et al: The Thai Anesthesia Incidents Study (THAI Study) of perioperative death: Analysis of risk factors. J Med Assoc Thai 88(Suppl 7):S30-S40, 2005.
53. Keenan RL, Boyan CP: Cardiac arrest due to anesthesia. JAMA 253:2373-2377, 1985.
54. Olsson GL, Hallen B: Cardiac arrest during anaesthesia. A computer-aided study in 250,543 anaesthetics. Acta Anaesthesiol Scand 32:653-664, 1988.
55. Biboulet P, Aubas P, Dubourdieu J, et al: Fatal and non fatal cardiac arrests related to anesthesia. Can J Anaesth 48:326-332, 2001.
56. Newland MC, Ellis SJ, Lydiatt CA, et al: Anesthetic-related cardiac arrest and its mortality: A report covering 72,959 anesthetics over 10 years from a US teaching hospital. Anesthesiology 97:108-115, 2002.
57. Kawashima Y, Takahashi S, Suzuki M, et al: Anesthesia-related mortality and morbidity over a 5-year period in 2,363,038 patients in Japan. Acta Anaesthesiol Scand 47:809-817, 2003.
58. Sprung J, Warner ME, Contreras MG, et al: Predictors of survival following cardiac arrest in patients undergoing noncardiac surgery: A study of 518,294 patients at a tertiary referral center. Anesthesiology 99:259-269, 2003.
59. Braz LG, Modolo NS, do Nascimento P Jr, et al: Perioperative cardiac arrest: A study of 53,718 anaesthetics over 9 yr from a Brazilian teaching hospital. Br J Anaesth 96:569-575, 2006.
60. Chiang TM, Sukis AE, Ross DE: Tonsillectomy performed on an out-patient basis: Report of a series of 40,000 cases without a death. Arch Otolaryngol 88:307-310, 1968.
61. Raymond CA: Study questions safety, economic benefits of outpatient tonsil/adenoid surgery. JAMA 256:311-312, 1986.
62. Carithers JS, Gebhart DE, Williams JA: Postoperative risks of pediatric tonsilloadenoidectomy. Laryngoscope 97:422-429, 1987.
63. Brigger MT, Brietzke SE: Outpatient tonsillectomy in children: A systematic review. Otolaryngol Head Neck Surg 135:1-7, 2006.
64. Gabalski EC, Mattucci KF, Setzen M, Moleski P: Ambulatory tonsillectomy and adenoidectomy. Laryngoscope 106:77-80, 1996.
65. Mitchell RB, Pereira KD, Friedman NR, Lazar RH: Outpatient adenotonsillectomy. Is it safe in children younger than 3 years? Arch Otolaryngol Head Neck Surg 123:681-683, 1997.
66. Schloss MD, Tan AK, Schloss B, Tewfik TL: Outpatient tonsillectomy and adenoidectomy: Complications and recommendations. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 30:115-122, 1994.
67. Warren JL, Riley GF, Potosky AL, et al: Trends and outcomes of outpatient mastectomy in elderly women. J Natl Cancer Inst 90:833-840, 1998.
68. Warner MA, Shields SE, Chute CG: Major morbidity and mortality within 1 month of ambulatory surgery and anesthesia. JAMA 270:1437-1441, 1993.
69. Fleisher LA, Pasternak LR, Lyles A: A novel index of elevated risk of inpatient hospital admission immediately following outpatient surgery. Arch Surg 142:263-268, 2007.
70. Chukmaitov AS, Menachemi N, Brown LS, et al: A Comparative Study of Quality Outcomes in Freestanding Ambulatory Surgery Centers and Hospital-Based Outpatient Departments: 1997. Health Services Research, 43:1485-1504, 2008.
71. Morello DC, Colon GA, Fredricks S, et al: Patient safety in accredited office surgical facilities. Plast Reconstr Surg 99:1496-1500, 1997.
72. Vila H Jr, Soto R, Cantor AB, Mackey D: Comparative outcomes analysis of procedures performed in physician offices and ambulatory surgery centers. Arch Surg 138:991-995, 2003.
73. Coldiron B, Shreve E, Balkrishnan R: Patient injuries from surgical procedures performed in medical offices: Three years of Florida data. Dermatol Surg 30:1435-1443, discussion 1443, 2004.
74. Coldiron BM, Healy C, Bene NI: Office surgery incidents: What seven years of Florida data show us. Dermatol Surg 34:285-291, discussion 291-292, 2008.
75. Clayman MA, Seagle BM: Office surgery safety: The myths and truths behind the Florida moratoria—six years of Florida data. Plast Reconstr Surg 118:777-785, discussion 786-787, 2006.
76. Sanborn KV, Castro J, Kuroda M, Thys DM: Detection of intraoperative incidents by electronic scanning of computerized anesthesia records. Comparison with voluntary reporting. Anesthesiology 85:977-987, 1996.
77. Kheterpal S, Han R, Tremper KK, et al: Incidence and predictors of difficult and impossible mask ventilation. Anesthesiology 105:885-891, 2006.
78. Kheterpal S, Tremper KK, Englesbe MJ, et al: Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. Anesthesiology 107:892-

902, 2007.
79. Caplan RA, Ward RJ, Posner K, Cheney FW: Unexpected cardiac arrest during spinal anesthesia: A closed claims analysis of predisposing factors. Anesthesiology 68:5-11, 1988.
80. Tinker JH, Dull DL, Caplan RA, et al: Role of monitoring devices in prevention of anesthetic mishaps: A closed claims analysis. Anesthesiology 71:541-546, 1989.
81. Caplan RA, Posner KL, Ward RJ, Cheney FW: Adverse respiratory events in anesthesia: A closed claims analysis. Anesthesiology 72:828-833, 1990.
82. Bhananker SM, Posner KL, Cheney FW, et al: Injury and liability associated with monitored anesthesia care: A closed claims analysis. Anesthesiology 104:228-234, 2006.
83. Hove LD, Steinmetz J, Christoffersen JK, et al: Analysis of deaths related to anesthesia in the period 1996-2004 from closed claims registered by the Danish Patient Insurance Association. Anesthesiology 106:675-680, 2007.
84. Cooper JB: Toward prevention of anesthetic mishaps. Int Anesthesiol Clin 22:167-183, 1984.
85. Cooper JB, Newbower RS, Kitz RJ: An analysis of major errors and equipment failures in anesthesia management: Considerations for prevention and detection. Anesthesiology 60:34-42, 1984.
86. Cooper JB, Newbower RS, Long CD, McPeek B: Preventable anesthesia mishaps: A study of human factors. Anesthesiology 49:399-406, 1978.
87. Singleton RJ, Webb RK, Ludbrook GL, Fox MA: The Australian Incident Monitoring Study. Problems associated with vascular access: An analysis of 2000 incident reports. Anaesth Intensive Care 21:664-669, 1993.
88. Van der Walt JH, Webb RK, Osborne GA, et al: The Australian Incident Monitoring Study. Recovery room incidents in the first 2000 incident reports. Anaesth Intensive Care 21:650-652, 1993.
89. Russell WJ, Webb RK, Van der Walt JH, Runciman WB: The Australian Incident Monitoring Study. Problems with ventilation: An analysis of 2000 incident reports. Anaesth Intensive Care 21:617-620, 1993.
90. Buffington CW, Ramanathan S, Turndorf H: Detection of anesthesia machine faults. Anesth Analg 63:79-82, 1984.
91. Lopez–Jimenez F, Goldman L, Sacks DB, et al: Prognostic value of cardiac troponin T after noncardiac surgery: 6-month follow-up data. J Am Coll Cardiol 29:1241-1245, 1997.
92. Yeager RA, Moneta GL, Edwards JM, et al: Late survival after perioperative myocardial infarction complicating vascular surgery. J Vasc Surg 20:598-606, 1994.
93. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I: Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. N Engl J Med 335:1713-1720, 1996.
94. Wallace A, Layug B, Tateo I, et al: Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. McSPI Research Group. Anesthesiology 88:7-17, 1998.
95. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC: Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. Anesth Analg 100:4-10, 2005.
96. Saklad M: Grading of patients for surgical procedures. Anesthesiology 62:206, 1941.
97. Keats AS: The ASA classification of physical status—a recapitulation. Anesthesiology 49:233, 1978.
98. Vacanti CJ, VanHouten RJ, Hill RC: A statistical analysis of the relationship of physical status to postoperative mortality in 68,388 cases. Anesth Analg 49:564-566, 1970.
99. Cohen MM, Duncan PG, Tate RB: Does anesthesia contribute to operative mortality? JAMA 260:2859-2863, 1988.
100. Owens WD, Felts JA, Spitznagel J, et al: ASA physical status classifications. Anesthesiology 49:239-243, 1978.
101. Zeldin RA: Assessing cardiac risk in patients who undergo noncardiac surgical procedures. Can J Surg 27:402, 1984.
102. Larsen SF, Olesen KH, Jacobsen E, et al: Prediction of cardiac risk in non-cardiac surgery. Eur Heart J 8:179-185, 1987.
103. Domaingue CM, Davies MJ, Cronin KD: Cardiovascular risk factors in patients for vascular surgery. Anaesth Intensive Care 10:324-327, 1982.
104. Jeffrey CC, Kunsman J, Cullen DJ, Brewster DC: A prospective evaluation of cardiac risk index. Anesthesiology 58:462-464, 1983.
105. White GH, Advani SM, Williams RA, Wilson SE: Cardiac risk index as a predictor of long-term survival after repair of abdominal aortic aneurysm. Am J Surg 156:103-107, 1988.
106. Lette J, Waters D, Lassonde J, et al: Postoperative myocardial infarction and cardiac death. Predictive value of dipyridamole-thallium imaging and five clinical scoring systems based on multifactorial analysis. Ann Surg 211:84-90, 1990.
107. McEnroe CS, O'Donnell TF, Yeager A, et al: Comparison of ejection fraction and Goldman risk factor analysis to dipyridamole-thallium imaging 201 studies in the evaluation of cardiac morbidity after aortic aneurysm surgery. J Vasc Surg 11:497-504, 1990.
108. Prause G, Ratzenhofer–Comenda B, Pierer G, et al: Can ASA grade or Goldman's cardiac risk index predict peri-operative mortality? A study of 16,227 patients. Anaesthesia 52:203-206, 1997.
109. Detsky A, Abrams H, McLaughlin J, et al: Predicting cardiac complications in patients undergoing non-cardiac surgery. J Gen Intern Med 1:211-219, 1986.
110. Palda VA, Detsky AS: Perioperative assessment and management of risk from coronary artery disease. Ann Intern Med 127:313-328, 1997.
111. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al: Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. Circulation 100:1043-1049, 1999.
112. Hannan EL, Kilburn H Jr, O'Donnell JF, et al: Adult open heart surgery in New York State. An analysis of risk factors and hospital mortality rates. JAMA 264:2768-2774, 1990.
113. Hannan EL, Kumar D, Racz M, et al: New York State's Cardiac Surgery Reporting System: Four years later. Ann Thorac Surg 58:1852-1857, 1994.
114. Hannan EL, Stone CC, Biddle TL, DeBuono BA: Public release of cardiac surgery outcomes data in New York: What do New York state cardiologists think of it? [corrected and republished article originally printed in Am Heart J 1997 Jul;134(1):55-61]. Am Heart J 134:1120-1128, 1997.
115. Vanzetto G, Machecourt J, Blendea D, et al: Additive value of thallium single-photon emission computed tomography myocardial imaging for prediction of perioperative events in clinically selected high cardiac risk patients having abdominal aortic surgery. Am J Cardiol 77:143-148, 1996.
116. Goldman L, Caldera DL: Risks of general anesthesia and elective operation in the hypertensive patient. Anesthesiology 50:285-292, 1979.
117. Hollenberg M, Mangano DT, Browner WS, et al: Predictors of postoperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research. JAMA 268:205-209, 1992.
118. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al: ACC/AHA 2007 Guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). Circulation 116:1971-1996, 2007.
119. Kaunitz AM, Hughes JM, Grimes DA, et al: Causes of maternal mortality in the United States. Obstet Gynecol 65:605-612, 1985.
120. Endler GC, Mariona FG, Sokol RJ, Stevenson LB: Anesthesia-related maternal mortality in Michigan, 1972 to 1984. Am J Obstet Gynecol 159:187-193, 1988.
121. Rochat RW, Koonin LM, Atrash HK, Jewett JF: Maternal mortality in the United States: Report from the Maternal Mortality Collaborative. Obstet Gynecol 72:91-97, 1988.
122. Morgan M: Anaesthetic contribution to maternal mortality. Br J Anaesth 59:842-855, 1987.
123. Chadwick HS, Posner K, Caplan RA, et al: A comparison of obstetric and nonobstetric anesthesia malpractice claims. Anesthesiology 74:242-249, 1991.
124. Hawkins JL, Koonin LM, Palmer SK, Gibbs CP: Anesthesia-related deaths during obstetric delivery in the United States, 1979-1990. Anesthesiology 86:277-284, 1997.
125. Panchal S, Arria AM, Labhsetwar SA: Maternal mortality during hospital admission for delivery: A retrospective analysis using a state-maintained database. Anesth Analg 93:134-141, 2001.
126. Gibbs CP, Krischer J, Peckham BM, et al: Obstetric anesthesia: A national survey. Anesthesiology 65:298-306, 1986.
127. Hawkins JL, Gibbs CP, Orleans M, et al: Obstetric anesthesia work force survey, 1981 versus 1992. Anesthesiology 87:135-143, 1997.
128. Mhyre JM, Riesner MN, Polley LS, Naughton NN: A series of anesthesia-related maternal deaths in Michigan, 1985-2003. Anesthesiology 106:1096-1104, 2007.
129. Bloom SL, Spong CY, Weiner SJ, et al: Complications of anesthesia for cesarean delivery. Obstet Gynecol 106:281-287, 2005.
130. Graff TD, Phillips OC, Benson DW, Kelley G: Baltimore Anesthesia Study Committee: Factors in pediatric anesthesia mortality. Anesth Analg 43:407, 1964.
131. Tiret L, Nivoche Y, Hatton F, et al: Complications related to anaesthesia in infants and children. A prospective survey of 40240 anaesthetics. Br J Anaesth 61:263-269, 1988.
132. Cohen MM, Cameron CB, Duncan PG: Pediatric anesthesia morbidity and mortality in the perioperative period. Anesth Analg 70:160-167, 1990.
132a. Flick RP, Sprung J, Harrison TE, et al: Perioperative cardiac arrests in children between 1988 and 2005 at a tertiary referral center: A study of 92,881 patients. Anesthesiology 106:226-237, 2007.
133. Odegard KC, DiNardo JA, Kussman BD, et al: The frequency of anesthesia-related cardiac arrests in patients with congenital heart disease undergoing cardiac surgery. Anesth Analg 105:335-343, 2007.
134. Morray JP, Geiduschek JM, Ramamoorthy C, et al: Anesthesia-related cardiac arrest in children: Initial findings of the Pediatric Perioperative Cardiac Arrest (POCA) Registry. Anesthesiology 93:6-14, 2000.
135. Bhananker SM, Ramamoorthy C, Geiduschek JM, et al: Anesthesia-related cardiac arrest in children: Update from the Pediatric Perioperative Cardiac Arrest Registry. Anesth Analg 105:344-350, 2007.
136. Denney JL, Denson JS: Risk of surgery in patients over 90. Geriatrics 27:115-118, 1972.
137. Djokovic JL, Hedley–Whyte J: Prediction of outcome of surgery and anesthesia in patients over 80. JAMA 242:2301-2306, 1979.
138. Del Guercio LR, Cohn JD: Monitoring operative risk in the elderly. JAMA 243:1350-1355, 1980.
139. Subcommittee of the National Halothane Study of the Committee on Anesthesia, National Academy of Sciences, National Research Council: Summary of the National Halothane Study: Possible association between halothane anesthesia and postop-

erative hepatic necrosis. JAMA 197:775, 1966.
140. Aach R: Halothane and liver failure. JAMA 211:2145-2147, 1970.
141. DeBacker LJ, Longnecker DS: Prospective and retrospective searches for liver necrosis following halothane anesthesia. Serum enzyme study and case report. JAMA 195:157-160, 1966.
142. Levine MF, Sarner J, Lerman J, et al: Plasma inorganic fluoride concentrations after sevoflurane anesthesia in children. Anesthesiology 84:348-353, 1996.
143. Nishiyama T, Aibiki M, Hanaoka K: Inorganic fluoride kinetics and renal tubular function after sevoflurane anesthesia in chronic renal failure patients receiving hemodialysis. Anesth Analg 83:574-577, 1996.
144. Conzen PF, Nuscheler M, Melotte A, et al: Renal function and serum fluoride concentrations in patients with stable renal insufficiency after anesthesia with sevoflurane or enflurane. Anesth Analg 81:569-575, 1995.
145. Rooke GA, Ebert T, Muzi M, Kharasch ED: The hemodynamic and renal effects of sevoflurane and isoflurane in patients with coronary artery disease and chronic hypertension. Sevoflurane Ischemia Study Group. Anesth Analg 82:1159-1165, 1996.
146. Becker LC: Is isoflurane dangerous for the patient with coronary artery disease? [editorial]. Anesthesiology 66:259-261, 1987.
147. Buffington CW, Romson JL, Levine A, et al: Isoflurane induces coronary steal in a canine model of chronic coronary occlusion. Anesthesiology 66:280-292, 1987.
148. Leung JM, Goehner P, O'Kelly BF, et al: Isoflurane anesthesia and myocardial ischemia: Comparative risk versus sufentanil anesthesia in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. The SPI (Study of Perioperative Ischemia) Research Group. Anesthesiology 74:838-847, 1991.
149. Leung JM, Hollenberg M, O'Kelly BF, et al: Effects of steal-prone anatomy on intraoperative myocardial ischemia. The SPI Research Group. J Am Coll Cardiol 20:1205-1212, 1992.
150. Slogoff S, Keats AS: Randomized trial of primary anesthetic agents on outcome of coronary artery bypass operations. Anesthesiology 70:179-188, 1989.
151. Slogoff S, Keats AS, Dear WE, et al: Steal-prone coronary anatomy and myocardial ischemia associated with four primary anesthetic agents in humans. Anesth Analg 72:22-27, 1991.
152. Rodgers A, Walker N, Schug S, et al: Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: Results from overview of randomised trials. BMJ 321:1493, 2000.
153. Bode RH Jr, Lewis KP, Zarich SW, et al: Cardiac outcome after peripheral vascular surgery. Comparison of general and regional anesthesia. Anesthesiology 84:3-13, 1996.
154. Tuman KJ, McCarthy FJ, Spiess BD: Epidural anaesthesia and analgesia decreases postoperative hypercoagulability in high-risk vascular patients. Anesth Analg 70:S414, 1990.
155. Krupski WC, Layug EL, Reilly LM, et al: Comparison of cardiac morbidity between aortic and infrainguinal operations. Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. J Vasc Surg 15:354-363, 1992.
156. L'Italien GL, Cambria RP, Cutler BS, et al: Comparative early and late cardiac morbidity among patients requiring different vascular surgery procedures. J Vasc Surg 21:935-944, 1995.
157. Ashton CM, Petersen NJ, Wray NP, et al: The incidence of perioperative myocardial infarction in men undergoing noncardiac surgery. Ann Intern Med 118:504-510, 1993.
158. Ashton CM, Lahart CJ, Wray NP: The incidence of perioperative myocardial infarction with transurethral resection of the prostate. J Am Geriatr Soc 37:614-618, 1989.
159. Backer CL, Tinker JH, Robertson DM, Vlietstra RE: Myocardial reinfarction following local anesthesia for ophthalmic surgery. Anesth Analg 59:257-262, 1980.
160. Schein OD, Katz J, Bass EB, et al: The value of routine preoperative medical testing before cataract surgery. Study of Medical Testing for Cataract Surgery. N Engl J Med 342:168-175, 2000.
161. Warner MA, Shields SE, Chute CG: Major morbidity and mortality within 1 month of ambulatory surgery and anesthesia. JAMA 270:1437-1441, 1993.
162. Eagle KA, Rihal CS, Mickel MC, et al: Cardiac risk of noncardiac surgery: Influence of coronary disease and type of surgery in 3368 operations. CASS Investigators and University of Michigan Heart Care Program. Coronary Artery Surgery Study. Circulation 96:1882-1887, 1997.
163. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al: ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. J Am Coll Cardiol 50:e159-e241, 2007.
164. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, et al: Hospital volume and surgical mortality in the United States. N Engl J Med 346:1128-1137, 2002.
165. Kantonen I, Lepantalo M, Salenius JP, et al: Mortality in abdominal aortic aneurysm surgery—the effect of hospital volume, patient mix and surgeon's case load. Eur J Vasc Endovasc Surg 14:375-379, 1997.
166. Slogoff S, Keats AS: Does perioperative myocardial ischemia lead to postoperative myocardial infarction? Anesthesiology 62:107-114, 1985.
167. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, et al: Surgeon volume and operative mortality in the United States. N Engl J Med 349:2117-2127, 2003.
168. Arbous MS, Meursing AE, van Kleef JW, et al: Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality. Anesthesiology 102:257-268 quiz 491-492, 2005.
169. Bechtoldt AA: Committee on anesthesia study. Anesthetic-related deaths: 1969-1976. N C Med J 42:253-259, 1981.
170. Forrest WH: Outcome—the effect of the provider. In Hirsh RA, Forrest WH (eds): Health Care Delivery in Anesthesia. Philadelphia, George F Stickley, 1980, pp 137-142.
171. Silber JH: Anesthesiologist direction and patient outcomes. LDI Issue Brief 6:1-4, 2000.
172. Fleisher LA, Barash PG: Governmental databases, hospital information systems, and clinical outcomes: Big brother or big help? [editorial]. Anesth Analg 89:811-813, 1999.
173. Silber JH, Kennedy SK, Even–Shoshan O, et al: Anesthesiologist board certification and patient outcomes. Anesthesiology 96:1044-1052, 2002.
174. Pine M, Holt KD, Lou YB: Surgical mortality and type of anesthesia provider. AANA J 71:109-116, 2003.
175. Smith AF, Kane M, Milne R: Comparative effectiveness and safety of physician and nurse anaesthetists: A narrative systematic review. Br J Anaesth 93:540-545, 2004.
176. Brown RH, Schauble JF, Hamilton RG: Prevalence of latex allergy among anesthesiologists: Identification of sensitized but asymptomatic individuals. Anesthesiology 89:292-299, 1998.
177. Berry AJ, Greene ES: The risk of needlestick injuries and needlestick-transmitted diseases in the practice of anesthesiology. Anesthesiology 77:1007-1021, 1992.
178. Berry AJ, Isaacson IJ, Hunt D, Kane MA: The prevalence of hepatitis B viral markers in anesthesia personnel. Anesthesiology 60:6-9, 1984.
179. Berry AJ, Isaacson IJ, Kane MA, et al: A multicenter study of the prevalence of hepatitis B viral serologic markers in anesthesia personnel. Anesth Analg 63:738-742, 1984.
180. Denes AE, Smith JL, Maynard JE, et al: Hepatitis B infection in physicians. Results of a nationwide seroepidemiologic survey. JAMA 239:210-212, 1978.
181. Henderson DK: HIV-1 in the health care setting. In Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds): Principles and Practice of Infectious Disease, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1990, pp 2221-2236.
182. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al: Hepatitis C in hospital employees with needlestick injuries. Ann Intern Med 115:367-369, 1991.
183. Marcus R: CDC Cooperative Needlestick Surveillance Group: Surveillance on health care workers exposed to blood from patients infected with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 319:1118-1123, 1988.
184. Busby J: Through the valley of many shadows: HIV infected physicians. Tex Med 87:36-46, 1991.
185. Greene ES, Berry AJ, Arnold WP 3rd, Jagger J: Percutaneous injuries in anesthesia personnel. Anesth Analg 83:273-278, 1996.
186. Buergler JM, Kim R, Thisted RA, et al: Risk of human immunodeficiency virus in surgeons, anesthesiologists, and medical students. Anesth Analg 75:118-124, 1992.
187. Practice guidelines for management of the difficult airway: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. Anesthesiology 98:1269-1277, 2003.
188. Practice guidelines for pulmonary artery catheterization: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Pulmonary Artery Catheterization. Anesthesiology 99:988-1014, 2003.
189. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Anesthesiology 105:198-208, 2006.
190. Gaba DM, Maxwell M, DeAnda A: Anesthetic mishaps: Breaking the chain of accident evolution. Anesthesiology 66:670-676, 1987.
191. Holzman RS, Cooper JB, Gaba DM, et al: Anesthesia crisis resource management: Real-life simulation training in operating room crises. J Clin Anesth 7:675-687, 1995.
192. Howard SK, Gaba DM, Fish KJ, et al: Anesthesia crisis resource management training: Teaching anesthesiologists to handle critical incidents. Aviat Space Environ Med 63:763-770, 1992.
193. Popp HJ, Schecke T, Rau G, et al: An interactive computer simulator of the circulation for knowledge acquisition in cardio-anesthesia. Int J Clin Monit Comput 8:151-158, 1991.
194. Schwid HA, O'Donnell D: Anesthesiologists' management of simulated critical incidents. Anesthesiology 76:495-501, 1992.
195. Hopkins PM: Malignant hyperthermia: Advances in clinical management and diagnosis. Br J Anaesth 85:118-128, 2000.
196. Tardiff BE, Newman MF, Saunders AM, et al: Preliminary report of a genetic basis for cognitive decline after cardiac operations. The Neurologic Outcome Research Group of the Duke Heart Center. Ann Thorac Surg 64:715-720, 1997.

Stephen P. Fischer, Angela M. Bader и Bobbie Jean Sweitzer
Перевод А.А. Андреенко
Редакторы перевода Л.В. Колотилов и К.М. Лебединский

34 Предоперационное обследование

Ключевые моменты

1. Предоперационное обследование, осуществляемое анестезиологом, является клинической основой периоперационного ведения пациента и может снизить частоту развития осложнений и улучшить результаты лечения пациентов.
2. Основной целью предоперационного обследования является получение соответствующей информации о текущем заболевании пациента и его медицинском анамнезе, формулирование и оценка интраоперационного риска пациента и определение необходимых мероприятий для оптимизации его состояния.
3. Основные и редкие, и сложные заболевания, и синдромы, которые могут потенциально повлиять на течение анестезии, требуют от анестезиолога наличия широкого клинического кругозора и осведомленности во многих аспектах внутренних болезней.
4. Пациентам необходимо выполнять предоперационные диагностические и лабораторные исследования, которые обоснованы медицинским анамнезом, особенностями предстоящего оперативного вмешательства и риском возможной интраоперационной кровопотери. Стандартное лабораторное и инструментальное обследование не оправдано, является дорогостоящим и клинически неприемлемым.
5. Предоперационное обучение пациентов и индивидуальное обсуждение может значительно снизить тревожность пациента и страхи относительно всех событий, связанных с проведением анестезии.
6. Под клиническим руководством анестезиолога анестезиологическая клиника предоперационной оценки может повысить эффективность использования операционных, снизить частоту внезапной отмены амбулаторных операций и их задержек, уменьшить расходы больницы и повысить качество лечения пациентов.
7. Новые и обновленные консенсусы по предоперационной оценке и научно обоснованные рекомендации, опубликованные многочисленными медицинскими сообществами по разным специальностям, привели к созданию протоколов подготовки больных к анестезии и операции.
8. Возрастающие требования к организации работы и отчетности, включающей предоперационные вопросы оценки состояния пациента, устанавливаемые такими учреждениями, как Объединенная Комиссия по аккредитации организаций здравоохранения, требуют от анестезиолога осознания важности данных вопросов и соблюдения установленных правил.
9. Информационные технологии и системы поддержки принятия решений в ходе предоперационной оценки могут способствовать повышению качества медицинской помощи и клинического ведения путем электронной интеграции и стандартизации данных о пациенте.
10. Анестезиолог сопровождает пациента в течение периоперационного периода и является единственным врачом в процессе предоперационной оценки, который может верно оценить риски, связанные с анестезией, обсуждать эти риски с пациентом и управлять ими во время операции.

Фактически каждый практикующий анестезиолог принимает участие и вносит свой вклад в эволюцию анестезиологического обеспечения периоперационного ведения пациента. Кроме того, быстрая трансформация практики госпитализации пациентов вечером накануне операции к их прибытию в клинику утром в день операции привела к необходимости изменения порядка предоперационного обследования пациентов. Хотя исторически основная концепция предоперационной оценки в рамках клиники анестезии не является новой в анестезиологии, но то, что произошло в специальности, представляется уникальным, замечательным и революционным. Многие анестезиологи существенным образом взяли на себя от многочисленных медицинских специальностей основную ответственность, координацию, оценку предоперационных рисков и оптимизацию состояния пациентов, которые готовятся к хирургическому лечению.

Некоторые анестезиологи превратились в периоперационных медицинских специалистов, которые демонстрируют свою уникальную квалификацию и опыт, позволяющие им оценивать и эффективно решать сложные медицинские проблемы, связанные с проведением анестезии и операции[1,2]. Анестезия в настоящее время не ограничена лишь рамками операционной. Многие отделения анестезиологии даже изменили свои официальные названия, включив в них слова «анестезиология» и «периоперационная помощь».

Эта глава по предоперационному обследованию предназначена для того, чтобы дать читателю всестороннюю информацию относительно основ и фундаментальных принципов предоперационного обследования, а также представить обзор новых концепций, нормативных требований, практических руководств, медико-юридических вопросов и клинических вариантов.

Эволюция предоперационного обследования

Предоперационное обследование хирургического пациента перед анестезией повышает информированность специалиста относительно медицинского состояния пациента и становится основой индивидуального плана периоперационного ведения пациента. Основной целью предоперационного обследования является получение соответствующей информации о текущем заболевании пациента и его медицинском анамнезе, формулирование и оценка интраоперационного риска пациента.

Анестезиолог перед операцией осуществляет специальное клиническое обследование, разрабатывает план необходимых мероприятий по оптимизации состояния пациента, стремится снизить тревожность пациента (и его семьи) и страхи с помощью информирования пациента, обсуждает с ним периоперационный период и вопросы послеоперационного обезболивания, определяет необходимые лабораторные и инструментальные исследования, обсуждает риск анестезии и получает информированное согласие пациента. Предоперационное обследование пациентов анестезиологом может снизить частоту хирургических осложнений, уменьшить вероятность задержек или отмены назначенных оперативных вмешательств и повысить эффективность периоперационного ведения пациентов. Практика проведения предоперационного обследования пациентов изменилась. Все меньше пациентов госпитализируется накануне операции, если их состояние не является нестабильным и не требует проведения мероприятий по его оптимизации. В настоящее время примерно 80% оперативных вмешательств в Соединенных Штатах выполняется в рамках амбулаторной помощи или при госпитализации пациентов утром в день операции, включая даже большие нейрохирургические, кардиохирургические и радикальные операции в онкологии. Предыдущая практика госпитализации пациентов как минимум за день до даты оперативного вмешательства в настоящее время не является оправданной и финансово не поддерживается.

Хотя пациенты до сих пор осматриваются анестезиологом первый раз непосредственно перед операцией, тенденция к проведению подготовки и оценки пациентов к операции в рамках предоперационных программ или «клиник» заблаговременно до даты операции растет. Это особенно важно для пациентов с множественными медицинскими рисками и сопутствующими заболеваниями. В других ситуациях предоперационное обследование большинства пациентов проводится лечащим врачом хирургом (или назначенным им лицом) или основным лечащим врачом, и лишь пациентов высокого риска направляют на консультацию анестезиолога. В таких обстоятельствах отделение анестезиологии должно взаимодействовать с хирургическим отделением, чтобы установить общие протоколы для получения информации, необходимой для безопасного проведения анестезии, а также выявления обстоятельств, повышающих риск задержки или отмены операции, чтобы в этом случае получать дополнительную информацию или проводить дополнительное обследование.

Изменение процедуры и способов предоперационного обследования пациентов требует от анестезиолога достижения высокого уровня эффективности и точности в оценке анамнеза пациента, проведении его физикального обследования, дифференциальной диагностике его состояния и планировании его ведения. Это представляет для анестезиолога огромную проблему, как с организационной, так и с клинической точки зрения, поскольку зачастую он действует в условиях дефицита времени при обследовании сложных пациентов. Важным результатом периоперационного ведения больных является обеспечение стабильного качества и экономически эффективной предоперационной подготовки пациентов.

Объединенная Комиссия (TJC) и Американское общество анестезиологов (ASA) разработали стандарты и требования по проведению предоперационного обследования пациентов[3]. Современные и обновленные руководства по предоперационному обследованию пациентов, опубликованные многочисленными обществами по различным медицинскими специальностям, привели к разработке протоколов обследования и подготовки пациентов к анестезии и операции. Некоторые из используемых практических руководств оспаривают исторически сложившиеся подходы к проведению анестезии.

Эти руководства требуют объективного изучения, разумного рассмотрения и, возможно, внесения изменений в обычный порядок проведения анестезии[4]. Например, рутинное правило «ничего в рот» (NPO) после полуночи или как минимум за 6 *ч* до анестезии было пересмотрено целевой группой ASA по предоперационному голоданию[5]. Руководство по предоперационному обследованию Американского колледжа кардиологов/Американской ассоциации сердца (ACC/AHA), недавно обновленное в 2007 г., рекомендует проводить плановые операции у некоторых пациентов, которые пережили инфаркт миокарда (ИМ) в пределах недель, а не месяцев после инфаркта. Эти и другие изменения и проблемы в анестезиологической практике, а также их последствия рассматриваются и обсуждаются в этой главе.

Если анестезия и операция не связаны с периоперационным риском или неблагоприятными исходами для пациентов, предоперационной оценки перед анестезией и подготовки не потребуется. Хотя частота заболеваемости и смертности пациентов в последние десятилетия снизилась, многие пациенты все еще имеют большие страхи и беспокойство в отношении риска анестезии. Мы начинаем эту предоперационную главу с данного обзора и определении понятия, обследования и целей в оценке риска.

Предоперационная оценка риска

Существующая система классификации риска ASA была разработана в 1941 г. Meyer Saklad по просьбе ASA (Табл. 34-1). Эта классификация явилась первой попыткой дать количественную оценку риска, связанного с анестезией и операцией. Ни тип анестезии, ни локализация места выполнения вмешательства или операции не учитывались при разработке или в качестве компонентов этой классификации риска. Данная система пытается оценить субъек-

Табл. 34-1 Классификация физического состояния пациентов Американской Ассоциации Анестезиологов (ASA–PS)

ASA 1	Здоровый пациент без органических, биохимических или психиатрических заболеваний
ASA 2	Пациент с умеренно выраженным системным заболеванием, например, легкой астмой или хорошо контролируемой гипертензией. Нет существенного влияния на повседневную деятельность. Вероятно заболевание не окажет влияния на течение и исход анестезии и операции.
ASA 3	Значительные или тяжелые системные заболевания, которые ограничивают нормальную деятельность, например, почечная недостаточность на диализе или 2 класс застойной сердечной недостаточности. Значительное влияние на повседневную деятельность. Имеется возможность влияния на течение и исход анестезии и операции.
ASA 4	Тяжелая болезнь, которая создает постоянную угрозу для жизни или требует интенсивной терапии, например, острый инфаркт миокарда, дыхательная недостаточность, требующая ИВЛ. Серьезные ограничения повседневной активности. Возможно существенное влияние на течение и исход анестезии и операции.
ASA 5	Умирающий пациент, который с равной вероятностью может умереть в ближайшие 24 ч при проведении операции или без нее.
ASA 6	Донор органов с установленным диагнозом смерти мозга.

Доступно с сайта www.asahq.org
«E» – добавление к оценке указывает на экстренную операцию

тивный и относительный риск, основываясь лишь на предоперационной истории болезни пациента (т.е. без учета результатов диагностических исследований). Пациенты с физическим статусом ASA (ASA–PS) 2 класса имеют больший риск, чем ASA–PS 1 пациенты, но только тогда, когда им выполняется та же операция. Самое главное – то, что в данной классификации отсутствует попытка количественной оценки риска, что затрудняет возможность использования этого инструмента оценки риска для смежных значимых ожиданий в отношении пациентов и других лиц.

Несмотря на эти ограничения, некоторые исследования подтвердили взаимосвязь смертности и заболеваемости с баллами по ASA-PS. Исследования также показали корреляцию между ASA–PS и непредвиденными переводами пациентов в отделения интенсивной терапии, длительными госпитализациями для некоторых типов процедур и развитием сердечно-легочных осложнений. Никакой корреляции не было показано между ASA–PS классом и фактами отмены операции, их стоимостью, незапланированными госпитализациями и другими периоперационными осложнениями, и традиционно хирургический риск рассматривался как более важный, нежели риск анестезии. Тем не менее несколько исследований оценивали влияние объединения риска, связанного с хирургической процедурой и оценкой по ASA–PS. В числе первых была система классификации риска Джонса Хопкинса (Johns Hopkins Risk Classification System), но эта система была ориентирована лишь на хирургический риск. Тогда как хирургия развивалась вместе с инновациями в минимально инвазивной и эндоскопической технике, общие анестетики, требующие воздействия на дыхательные пути, сопровождающегося значительными физиологическими изменениями, для некоторых чрезвычайно уязвимых лиц могут представлять значительный и больший риск, чем сама операция.

Даже зона выполнения операции может повлиять на риск. Изучение опыта амбулаторной хирургии у получающих медицинскую помощь лиц старше 65 лет не выявило ни одного случая смерти в день операции, когда вмешательство осуществлялось в кабинете врача; 2,3 смертей на 100 000 выявлено при выполнении операции в отдельно расположенном амбулаторном хирургическом центре; и 2,5 смертей на 100 000 процедур выявлено при выполнении их в стационаре одного дня. 7-дневная смертность составила 35 на 100 000, 25 на 100 000 и 50 на 100 000 процедур соответственно. Возраст старше 85 лет, тяжелые сопутствующие заболевания и вид вмешательства могут указывать на развитие осложнений[6].

Представители других специальностей разработали инструменты оценки рисков для пациентов, которым планируется проведение анестезии и операции. Одним из первых был Goldman, который далее развил оценку рисков путем выявления факторов риска и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, которым выполняются некардиохирургические операции. Было проведено несколько последующих исследований, что привело к созданию одного из наиболее широко используемых руководств для оценки общих, а также значимых периоперационных кардиальных осложнений и связанной с ними смертности после выполнения некардиохирургических операций. Совместное руководство ACC/AHA было впервые опубликовано в 1996 г. и обновлено в 2007 г.[7] Данное руководство объединяет риск по состоянию пациента и хирургический риск, но только в отношении развития конкретных сердечно-сосудистых осложнений. В настоящее время на момент написания этой главы не существует всеобъемлющего инструмента оценки рисков.

Понятие риска, связанного с анестезией (см. Гл. 33), уникально тем, что редко сам анестетик приносит пользу, но скорее его применение позволяет другим делать то, что потенциально может принести пользу пациенту. Целью в оценке рисков является информировать пациентов, чтобы они могли взвесить свои варианты и определить возможности изменить этот риск. Анализ базы данных австралийского исследования по мониторингу инцидентов (Australian Incident Monitoring Study, AIMS) показал, что 11,6% всех отчетов выявили недостаточную или неправильную предоперационную оценку (478 из 6271) или предоперационную подготовку (248/6271)[8]. Среди неблагоприятных событий 3,1% (197) были, бесспорно, связаны с недостаточной или неправильной предоперационной оценкой или подготовкой. Из этих 197 пациентов тяжелые осложнения случились у 23 больных и 7 пациентов умерли. Исследователи пришли к выводу, что факторы риска пациента внесли вклад в развитие данных событий лишь в объеме 1%. Более половины инцидентов были предотвратимы, а дополнительные 21%, возможно, были предотвратимы. Непредотвратимых событий выявлено всего 5% от всех случаев. Почти в четверти случаев в качестве наиболее значимого фактора были приведены нарушения в передаче информации. Анализ первых 2000 отчетов, представленных в AIMS, выявил шестикратное увеличение смертности у пациентов, которые были неадекватно оценены перед операцией[9]. В другом исследовании связанных с анестезией периоперационных смертей 53 из 135 смертей были обусловлены неадекватной предоперационной оценкой и подготовкой.

Многие анестезиологи проводят предоперационное обследование, оценивают результаты диагностических исследований (выбранных и назначенных другими специ-

алистами), обсуждают риски анестезии и получают информированное согласие пациентов перед тем, как им будут проводиться серьезные, потенциально опасные для жизни или уродующие вмешательства. Этот вариант дает мало возможностей для оптимизации сопутствующих заболеваний или уменьшения риска. Такое широкое раскрытие информации является стрессом для пациентов и их семей, в то время, когда они могут быть плохо подготовлены к тому, чтобы рассматривать возможные последствия анестезии и операции рационально. Увеличение предоперационной тревоги, вероятно, влияет на послеоперационные результаты, потому что повышенная тревожность коррелирует с повышенной потребностью в послеоперационном обезболивании и более длительным периодом восстановления и пребывания в стационаре. Тревога ухудшает заполнение информации со всеми вытекающими последствиями судебно-медицинского характера, что связанно с недостаточной коммуникацией анестезиолога с пациентом и обсуждением связанных с анестезией рисков.

Некоторая оценка риска важна для подготовки к анестезии и хирургическому вмешательству. Во время процесса получения согласия пациенты имеют право на получение информации о возможных осложнениях и, если возможно, о вероятности их развития. Должны быть приняты во внимание выявленные поддающиеся изменению факторы риска, такие как плохо контролируемая гипертензия или нестабильная стенокардия. Оценка риска полезна для сравнения результатов лечения, контроля затрат, выделения компенсаций, решения об откладывании операции, пока проводимые мероприятия не снизят риск, а также помогает в трудных случаях принять решение об отмене операции или прийти к заключению, что вмешательство не может быть выполнено, ибо его риск слишком высок. Следует обсудить и запланировать необходимость применения специальной техники, послеоперационного лечения в отделении интенсивной терапии и дополнительного мониторинга. Оценка риска, даже самая точная, также может быть подвержена влиянию индивидуальной изменчивости пациента.

Выявление заболеваний в процессе предоперационного обследования

Несколько исследований доказали пользу от изучения анамнеза и физикального обследования в определении диагнозов. Изучение пациентов многопрофильных медицинских клиник выявило, что 56% правильных диагнозов были сформулированы лишь на основании анализа анамнеза, последующее проведение осмотра повысило точность диагностики до 73%. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями анамнез позволяет поставить диагноз у двух третей пациентов, а дополнительное физикальное обследование способствует постановке еще четверти диагнозов. Диагностические тесты, такие как рентгенограммы и электрокардиограммы (ЭКГ), помогают с постановкой диагноза лишь в 3%, специальные тесты (например, ЭКГ с нагрузкой) были полезны в 6%. Изучение анамнеза также оказалось наиболее важным методом для постановки диагноза у пациентов с дыхательной, урологической и неврологической патологией. Навык проведения клинического обследования происходит от умения распознавать, которому учатся, слушая и наблюдая пациентов, и накопления данных историй болезней и исходов заболеваний. Диагностическая интуиция врача является результатом способности интегрировать и развивать скорее общее впечатление, а не просто проводить анализ совокупности фактов.

Важность предоперационного изучения анамнеза

Различия в медицинском анамнезе и словах, которые пациенты и врачи используют для описания симптомов, являются общей проблемой. Использование непрофессионального языка и запись симптомов в виде обычных слов приводит к большему взаимопониманию между специалистами и может уменьшить ошибки, которые являются общими препятствиями при оказании медицинской помощи. Обычные ошибки возникают, когда диагностические термины, такие как «стенокардия», заносятся в записи, в то время как пациенты в действительности жаловались на «боли в груди». Наоборот, истинная стенокардия или сердечная ишемия/инфаркт редко описывается пациентом как «боль в груди». Более вероятно, что пациент будет предъявлять жалобы на стеснение или чувство сжатия, часто в верхней части живота, плече или шее. Поэтому, лица, проводящие опрос пациента, не должны удивляться, что пациенты могут отрицать факт развития болей в груди, если это единственное существительное будет использоваться при выявлении симптомов стенокардии, таким образом, это может привести к ложному отрицательному диагнозу в отношении реально существующей стенокардии. Изучение анамнеза пациента состоит не просто в процессе постановки вопросов, но в умении задавать правильные вопросы, часто в различных формах и интерпретациях и тщательно записывать ответы. Полный и тщательно собранный анамнез пациента помогает в планировании наиболее рационального и безопасного метода анестезии, является более точным и экономически выгодным в установлении диагноза, чем лабораторные скрининг-тесты.

Компоненты предоперационного анамнеза

Важные компоненты анестезиологического анамнеза показаны на Рис. 34-1. Форма может быть заполнена пациентом персонально (в бумажной или электронной версии), с помощью веб-программы, с помощью телефонного интервью, либо персоналом отделения анестезиологии.

Классический «анамнез настоящего заболевания, или АНЗ» в том виде, в котором он имеет отношение к предоперационному обследованию перед анестезией, начинается с выяснения причины, по которой пациенту показано выполнение хирургического вмешательства. Часто необходимо собирать дополнительную информацию о динамике хирургического заболевания и о любых проводимых лечебных мероприятиях, которые связаны с этой патологией. Следует фиксировать текущие и прошлые медицинские проблемы, предыдущие операции и перенесенные анестезии, любые связанные с анестезией осложнения. Редко бывает достаточно простой

констатации заболеваний или таких симптомов, как гипертония, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца (ИБС), одышка или боли в груди. Не менее важным при определении наличия заболевания является оценка его тяжести, имеющегося в настоящий момент, или недавнего обострения, стабильность течения заболевания, результаты предыдущего лечения или планируемых лечебных вмешательств. Выраженность заболевания, степень его контроля и влияние на повседневную активность пациента одинаково важны. Медицинские проблемы пациента, предыдущие операции и ответы на вопросы будут определять необходимость дальнейшего обследования пациента для получения полного представления о нем.

Рецептурные и отпускаемые без рецепта препараты, в том числе пищевые добавки и травы, должны тщательно регистрироваться с указанием доз и режимов приема. Любое недавно принимавшееся лекарство, даже если в настоящий момент его прием завершен, должно быть учтено, поскольку это может привести к выяснению важных вопросов. Необходимо уточнить наличие аллергии на лекарственные препараты и вещества, такие как латекс или рентгеноконтрастные препараты, с особым вниманием на характер реакции пациента на их применение. Часто пациенты утверждают о наличии аллергии на вещество, тогда как в действительности у них имели место обычные или побочные эффекты от применения препарата (например, тошнота или рвота при использовании наркотических аналгетиков). Следует задокументировать употребление табака, алкоголя или наркотиков. Количественная оценка воздействия табака в виде расчета показателя «пачек/год» (количество пачек сигарет, выкуриваемых в день умножить на число лет курения) является наилучшим объективным критерием. Например, если он выкуривал по две пачки сигарет в день в течение последних 10 лет, это записывается как 20 пачек/год употребления табака.

Анамнез злокачественной гипертермии (ЗГ) или предположение об этом (гипертермия или ригидность мышц во время анестезии) либо у пациента, либо у любого члена его семьи должны быть четко документированы, чтобы могли быть предприняты соответствующие меры перед операцией. Личный или семейный анамнез дефицита псевдохолинэстеразы должен быть определен до операции. Возникшие вопросы могут прояснить записи из предыдущих карт и протоколов анестезии.

Ф.И.О. _____Возраст_____Пол_____Дата операции_____

Планируемая операция _____Хирург_____

Врач общей практики/телефон_____ Другие врачи/телефон_____

1. Пожалуйста, перечислите **все** перенесенные Вами **операции** (и их приблизительные даты)

a. _____ d. _____

b. _____ e. _____

c. _____ f. _____

2. Пожалуйста, перечислите любые **аллергические** реакции на лекарства, латекс и другие агенты (и Ваши реакции на них)

a. _____ c. _____

b. _____ d. _____

3. Пожалуйста, перечислите **все лекарственные препараты**, которые Вы принимали в течение последнего месяца (включая безрецептурные средства, ингаляторы, растительные препараты, пищевые добавки и аспирин)

Название препарата	**Доза и кратность приема**	**Название препарата**	**Доза и кратность приема**
a.		f.	
b.		g.	
c.		h.	
d.		i.	
e.		j.	

(Пожалуйста, отметьте ДА или НЕТ и обведите отдельные проблемы)	**ДА**	**НЕТ**
4. Принимали ли Вы стероиды (преднизолон или гидрокортизон) в прошлом году?	☐	☐
5. Вы когда-либо курили? (Укажите в ___ пачках/день за ___ лет)	☐	☐
Вы до сих пор курите?	☐	☐
Вы употребляете алкоголь? (Если да, как много?) _____	☐	☐
Вы принимаете или когда-либо принимали запрещенные препараты? (это важно для вашей безопасности)	☐	☐
6. Можете ли Вы подняться на один лестничный пролет без остановки?	☐	☐
7. Есть ли у Вас проблемы с сердцем? (**Обведите** – боли в груди, давление, сердечные приступы, патология на ЭКГ выпадение сокращений, шумы, пульсация, сердечная нед-ть (жидкость в легких), необходимость приема антибиотиков перед стоматологическими процедурами)	☐	☐
8. Есть ли у Вас повышенное артериальное давление?	☐	☐
9. Есть ли у Вас проблемы с легкими? (**Обведите** – одышка, эмфизема, бронхит, астма, ТВ, патология на R-грамм)	☐	☐
10. Есть ли у Вас или были недавно простуда, лихорадка, озноб, грипп или продуктивный кашель? Опишите недавние симптомы? _____	☐	☐

Рис. 34-1 Образец формы сбора предоперационного анамнеза пациента

(Пожалуйста, отметьте ДА или НЕТ и обведите отдельные проблемы)	**ДА**	**НЕТ**
11. Были ли у Вас или членов Вашей семьи серьезные проблемы с кровоточивостью? **(обведите –** длительные кровотечения из носа, десен, при экстракции зубов или операциях)	☐	☐
12. Были ли у Вас проблемы с кровью (анемия, лейкемия, серповидно-клеточная анемия, патология свертывания, трансфузии)?	☐	☐
13. Были ли у Вас проблемы с Вашими? **(Обведите:**	☐	☐
Печенью (цирроз, гепатит, желтуха)?	☐	☐
Почками (камни, недостаточность, диализ)?	☐	☐
Системой пищеварения (частые изжоги, диафрагмальная грыжа, язвы желудка)?	☐	☐
Позвоночником, шеей или нижней челюстью (височно-нижнечел. сустав, ревм. артрит)?	☐	☐
Щитовидной железой (гипо- или гиперфункция)?	☐	☐
14. Были ли у Вас **(обведите):**	☐	☐
Судороги, эпилепсия или приступы?	☐	☐
Инсульт, слабость лицевой мускулатуры, рук, ног, нарушение речи?	☐	☐
Сжимающая боль в ногах при ходьбе?	☐	☐
Проблемы со слухом, зрением, памятью?	☐	☐
15. Получали ли Вы когда-либо химио- или лучевую терапию по поводу рака? **(Обведите)**	☐	☐
16. Женщинам: можете ли Вы быть беременны? Последние месячные начались _____	☐	☐
17. Были ли у Вас когда-либо проблемы с анестезией и операцией **(обведите)** (тяжелая ПОТР, ЮЗГ (у кровных родственников или у самого), длительная сонливость, тревога, затруднения дыхания или проблемы с интубацией)	☐	☐
18. Есть ли у Вас сломанные зубы, зубные протезы, коронки, мосты, ортодонтические скобки, проблемы с закрыванием рта, глотанием или поперхивания? **(Обведите)**	☐	☐
19. Ваша физическая способность ограничивает Вашу ежедневную активность?	☐	☐
20. Вы храпите?	☐	☐
21. Пожалуйста, перечислите любые имеющиеся у Вас заболевания, которые указаны выше: _____ _____ _____ _____		
22. Дополнительные комментарии или вопросы к медсестре или анестезиологу: _____ _____		

Рис. 34-1 Продолжение

Оценка систем органов пациента особенно полезна для определения симптомов, которые могут привести к выявлению прежде не диагностированных заболеваний. В ходе исследования систем органов в интересах предстоящей анестезии особое внимание необходимо уделять аномалиям дыхательных путей, личному или семейному анамнезу неблагоприятных событий, связанных с анестезией, выявлению сердечно-сосудистых, легочных, печеночных, почечных, эндокринных или неврологических симптомов. Опрос пациента о наличии у него храпа и дневной сонливости может заставить заподозрить у него недиагностированное сонное обструктивное апноэ, которое имеет значение при проведении анестезии (см. Раздел «Предоперационное обследование пациентов с обструктивным сонным апноэ» и Гл. 64). Наличие любых двух из следующих признаков увеличивает вероятность того, что пациент страдает сонным апноэ:

- Храп
- Дневная сонливость
- Гипертензия
- Ожирение

Важное значение имеет выявление изжоги, особенно при сопутствующем рефлюксе или после периода голодания, сопоставимого по длительности с таковым перед операцией. Женщины детородного возраста должны быть опрошены о дате последних нормальных месячных и о вероятности наличия у них беременности. Этот опрос будет более достоверным, если женщина, особенно если она несовершеннолетняя, опрашивается наедине.

Оценка уровня сердечно-легочной тренированности или функциональной способности пациента очень полезна в определении необходимости проведения дополнительных диагностических мероприятий, прогнозировании результатов лечения и вероятности развития периоперационных осложнений[7,10]. Физические упражнения или трудовая деятельность могут быть определены количественно в метаболических эквивалентах нагрузки (MET), которые отражают степень потребления кислорода во время данной нагрузки (Табл. 34-2). Способность пациента переносить нагрузки является вдвойне полезной, поскольку хорошая физическая форма приводит к снижению смертности посредством улучшения липидного и углеводного обменов, снижения артериального давления (АД) и уменьшения риска ожире-

Табл. 34-2 Метаболические эквиваленты функциональной способности

MET	Функциональный уровень нагрузки
1	Прием пищи, работа за компьютером, возможность самостоятельно одеваться
2	Спуск по лестнице вниз или ходьба по дому, приготовление пищи
3	Ходьба пешком в обычном темпе 1-2 квартала без остановки
4	Уборка листьев граблями, работа по саду
5	Подъем по лестнице на один пролет, танцы, езда на велосипеде
6	Игра в гольф
7	Игра в большой теннис
8	Быстрый подъем по лестнице, бег трусцой
9	Прыжки через скакалку в среднем темпе, езда на велосипеде в среднем темпе
10	Плавание в быстром темпе, бег или бег трусцой в высоком темпе
11	Катание на лыжах по пересеченной местности, игра по всей площадке в баскетбол
12	Быстрый бег на средние и длинные дистанции

Из M, Sidney K, Blumchen G: Metabolic equivalents (METs) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity. Clin Cardiol 13:555-565, 1990

MET – метаболический эквивалент нагрузки. 1 MET = потреблению 3,5 *мл* O_2/*мин/кг* веса

ния. Недостаток физической активности повышает риск развития сердечных заболеваний. И наоборот, низкая функциональная способность пациента может быть результатом сердечной патологии. Способность двигаться у пациентов с заболеваниями периферических сосудов будет ограничена хромотой, а пациенты с ишемической болезнью сердца могут жаловаться на одышку или дискомфорт в груди при нагрузке. Пациенты могут не указать на эти жалобы самостоятельно, пока анестезиолог не спросит, почему они не могут идти больше определенного расстояния или подняться по лестнице. Несколько исследований показали, что неспособность выполнять физические нагрузки среднего уровня (от 4 до 5 MET) указывает на пациентов с риском развития послеоперационных осложнений (см. Табл. 34-2)[7].

Необходимо уточнять наличие дискомфорта в груди (боль, давление, стеснение), продолжительность дискомфорта, провоцирующих его развитие факторов, сопутствующих ему симптомов и методы его устранения. Следует фиксировать диагнозы, диагностические тесты, методы лечения и имена лечащих врачей пациента. Важно выявлять одышку при нагрузке или в горизонтальном положении на спине (ортопноэ) и периферические отеки. Пациентов опрашивают о факте выявления у них шумов в сердце и о проведенных им по этому поводу диагностических исследованиях. Основными симптомами тяжелого аортального стеноза являются стенокардия, сердечная недостаточность и обмороки, хотя пациенты гораздо более склонны жаловаться на снижение толерантности и одышку при физической нагрузке.

Следует выполнять общую оценку всех систем органов. Например, опрос пациентов о том, имели ли они когда-либо проблемы с сердцем, легкими, почками, печенью, нервной системой, был ли у них рак, анемия или проблемы со свертываемостью крови, были ли они когда-либо госпитализированы по любой причине, часто может быстро указать на наличие медицинских проблем. Аналогично, получение полного перечня предыдущих операций может помочь составить полный анамнез пациента. Наконец, анализ записей врачей первичного звена, смежных специалистов или данных истории болезни позволяет выявить проблемы, о которых пациент не может вспомнить.

Предоперационное физикальное обследование

В минимальном варианте обследование перед анестезией должно включать показатели жизнедеятельности (например, АД, частоту сердечных сокращений [ЧСС], частоту дыхания, насыщение гемоглобина кислородом), рост и вес. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывается из показателей роста и веса и является более точным в установлении ожирения, чем оценка лишь веса. Online-калькулятор для расчета ИМТ можно найти на сайте http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/bmi/index.htm, или http://www.nhlbisupport.com/bmi/. Формулы для расчета ИМТ выглядят следующим образом:

Английская формула:

$$\text{ИМТ} = \left(\frac{\text{Вес в фунтах}}{(\text{Рост в дюймах}) \times (\text{Рост в метрах})} \right) \times 703$$

Метрическая формула:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{Вес в килограммах}}{(\text{Рост в метрах}) \times (\text{Рост в метрах})}$$

или

$$\text{ИМТ} = \left(\frac{\text{Вес в кг}}{(\text{Рост в см}) \times (\text{Рост в см})} \right) \times 10{,}000$$

ИМТ 40 и больше определяет крайнюю степень ожирения, ожирение устанавливают при ИМТ от 30 до 39,9, и избыточную массу тела, если у пациента ИМТ в пределах от 25 до 29,9. По данным ряда исследований повышенный показатель ИМТ может прогнозировать развитие проблем с обеспечением проходимости дыхательных путей, а также является одним из многих факторов риска развития таких хронических заболеваний, как сердечно-сосудистые, рак и сахарный диабет[11].

Нередки случаи, когда у пациентов выявляется повышение АД во время предоперационного посещения клиники, даже если у них нет гипертонической болезни в анамнезе. Это может быть связано с беспокойством пациента, пропуском очередного приема гипотензивного препарата, потому что пациенты часто не принимают их лекарства перед визитом к врачу или процедурами. Поэтому данные цифры АД, вероятно, не отражают их обычное состояние. Дополнительную информацию могут дать повторные измерения АД, особенно после введения транквилизаторов, если это запланировано, получение данных медицинской карты или любых других медицинских записей, уточнение у пациентов их «обычного» АД.

С точки зрения анестезиолога оценка дыхательных путей может быть самым важным компонентом физикального обследования. Без специальной подготовки в вопросах обследования дыхательных путей и обеспечения их проходимости, включающих такие передовые технологии, как фиброоптическая интубация, маловероятно, что врач

другой специальности будет в состоянии выполнить их адекватную оценку. Смотрите Блок 34-1 компонентов обследования дыхательных путей.

У всех пациентов результаты оценки дыхательных путей должны быть зафиксированы либо после визита в клинику предоперационного обследования, либо непосредственно перед операцией (см. Гл. 50). Оценка по классификации Mallampati осуществляется при максимальном открывании рта пациентом и выдвижении языка вперед. Шпатель для давления на корень языка не применяется. При I классе визуализируются мягкое небо, весь язычок и небные дужки; при II классе видны мягкое небо, часть язычка, глотка; при III классе – мягкое небо и основание язычка; при IV классе видно лишь твердое небо. Оценка дыхательных путей также должна фиксировать состояние зубов, диапазон движений головы и шеи, окружность шеи (ее увеличение прогнозирует трудности при проведении ларингоскопии), тиромен тальное расстояние, телосложение и имеющиеся деформации[12]. Из-за относительно высокой частоты стоматологических травм во время анестезии необходимо тщательное документирование существующих аномалий и состояния зубов. Лучшим моментом для обсуждения с пациентом различных вариантов поддержания проходимости дыхательных путей или техник, отличных от общей анестезии, когда это применимо, а также подготовки пациентов к возможной фиброоптической интубации трахеи в сознании является время по окончании осмотра дыхательных путей пациента. Когда выявляются трудные дыхательные пути, заблаговременное планирование гарантирует, что будут доступны необходимое оборудование и квалифицированный персонал.

Оценка сердца, легких и кожи необходима, так же как и дальнейшее фокусирование внимания на тех системах органов, что вовлечены в заболевание, о котором сообщил пациент. В разработке предоперационного плана могут помочь аускультация сердца, а при наличии показаний – оценка пульса, периферических и центральных вен и выявление отеков конечностей. Следует выявлять шумы в сердце, нарушения ритма и признаки перегрузки объемом. Физикальное обследование должно быть направлено на выявление третьего или четвертого тонов сердца, хрипов, набухания шейных вен, асцита, гепатомегалии и отеков.

Блок 34-1 Компоненты обследования дыхательных путей

- Длина верхних резцов
- Состояние зубов
- Взаимоотношение между резцами верхней и нижней челюсти
- Способность выдвинуть резцы нижней челюсти кпереди от резцов верхней челюсти
- Расстояние между резцами при открывании рта (между деснами при отсутствии зубов)
- Размер языка
- Видимость язычка
- Наличие густой растительности на лице
- Эластичность поднижнечелюстного пространства
- Тиромен тальное расстояние при максимальном разгибании головы
- Длина шеи
- Толщина или окружность шеи
- Диапазон движения головы и шеи

Оценка способности пациента пройти один-два лестничных пролета может прогнозировать развитие различных послеоперационных осложнений, в том числе легочных и сердечно-сосудистых осложнений и смертности, а также помочь в принятии решений относительно необходимости проведения дальнейших специализированных исследований, таких как исследование функции легких или неинвазивные сердечные стресс-тесты[13]. Зачастую этого не требуется проводить и достаточно получить ответ пациента.

Обследование дыхательной системы должно включать аускультацию для выявления хрипов или патологических дыхательных шумов, выявление цианоза или симптома барабанных палочек, участия вспомогательной мускулатуры и прилагаемого усилия во время дыхания.

На основании изучения анамнеза пациента и в связи с характером предстоящей операции может потребоваться проведение базового неврологического осмотра для документации интеллектуального дефицита, оценки речи, функции черепно-мозговых нервов, походки, моторных и сенсорных функций. Для отдельных пациентов (например, с исходным неврологическим дефицитом или заболеванием или перед нейрохирургической операцией) необходимо проведение более углубленного или целенаправленного неврологического обследования, чтобы зафиксировать имеющиеся патологические изменения, которые могут помочь в диагностике или повлиять на последствия нахождения пациента в определенных положениях. Установление исходного статуса позволит сравнить его с послеоперационным неврологическим дефицитом и может помочь в защите от потенциальных обвинений в халатности и развитии осложнений.

Ожирение, гипертензия и большая окружность шеи (>17 *дюймов* (42,5 *см*) у мужчин, > 16 *дюймов* (40 *см*) у женщин, или > 60 *см* независимо от пола) повышают вероятность обструктивного сонного апноэ (ОСА)[14]. Эти же показатели и измерения шеи также предсказывают трудности с вентиляцией маской и интубацией трахеи. Следует отметить места возможных внутривенных инъекций и катетеризаций. Если они ограничены, следует обсудить с пациентом возможную катетеризацию центральных вен или организовать помощь специалистов интервенционной радиологии при обеспечении сосудистого доступа. Оценка слуха важна у пациентов с данными о лучевой терапии головы и шеи в анамнезе, инсульте или транзиторной ишемической атаке.

Предоперационное обследование пациентов с сопутствующими заболеваниями

Многие из этих проблем и состояний, включая вопросы проведения анестезии и послеоперационного ведения пациентов, обсуждаются более подробно в других главах этого руководства. В этом разделе дается краткий обзор конкретных заболеваний, которые обычно выявляются в процессе предоперационного обследования и для которых важно проведение предоперационной оценки и диагностических или лечебных мероприятий. Выявление пациентов с этими сопутствующими заболеваниями

часто дает возможность анестезиологу осуществить мероприятия, направленные на снижение риска. Нижеприведенные заболевания следует лучше оценивать за некоторое время до операции, что даст достаточно времени для тщательного обследования, проведения необходимых консультаций и планирования анестезии.

Сердечно-сосудистые заболевания

Сердечно-сосудистые осложнения являются наиболее распространенными серьезными неблагоприятными периоперационными событиями (см. Гл. 33). Предполагается, что частота кардиальных осложнений составляет от 1% до 5% у случайно выбранных пациентов, перенесших некардиохирургические операции. В определенных обстоятельствах было показано, что периоперационные лечебные вмешательства могут изменять показатели частоты развития кардиальных осложнений и связанной с ними смертности[7,15-17].

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия, определяемая как уровень АД более 140/90 *мм рт. ст.* при двух и более измерениях, отмечается у 1000000000 людей во всем мире и увеличивается с возрастом. В Соединенных Штатах 25% взрослых и 70% пациентов старше 70 лет имеют гипертонию, менее 30% получает адекватное лечение, а 30% случаев – не диагностированы. Степень поражения органов-мишеней, частота осложнений и смертность коррелируют с длительностью и тяжестью гипертензии. Ишемическая болезнь сердца является самым распространенным видом повреждения органов, связанных с гипертонией. Каждое дополнительное повышение систолического АД на 20 *мм рт. ст.* или диастолического АД на 10 *мм рт. ст.* выше 115/75 удваивает пожизненный риск сердечно-сосудистых заболеваний у лиц в возрасте от 40 до 70 лет. Отношение шансов, указывающее на связь между гипертонией и периоперационным сердечно-сосудистым риском, составляет 1,31[7,18]. Однако существует мало доказательств связи между предоперационным уровнем АД менее 180/110 *мм рт. ст.* и периоперационным сердечным риском. Сердечная недостаточность, почечная недостаточность и цереброваскулярные заболевания являются обычными состояниями у больных гипертонической болезнью.

Предоперационное обследование определяет причины развития гипертонии, другие сердечно-сосудистые факторы риска, поражения органов-мишеней и проводимую терапию. Пароксизмальная гипертензия или гипертензия у молодых людей должна служить основанием для исключения таких заболеваний, как коарктация аорты, гипертиреоз, феохромоцитома или даже факт нелегального употребления наркотиков, таких как кокаин, амфетамины, или анаболических стероидов (см. раздел «Феохромоцитома» для получения дополнительных указаний по обследованию). Физикальное обследование должно быть сфокусировано на сердечно-сосудистой системе, оценке пульса, витальных функций (измерение АД необходимо повторять и сравнивать с предыдущими данными, чтобы установить привычные значения АД для пациента), функции щитовидной железы и признаков перегрузки объемом. Следует спросить об эпизодах тахикардии, сердцебиения и обмороках, измерять АД необходимо на обеих руках, прислушиваясь к шумам и оценивая пульс на обеих верхних и нижних конечностях, если есть опасения, что у пациента имеется не только гипертоническая болезнь. Объем исследований должен определяться результатами изучения анамнеза и физикального обследования. Пациентам с давней тяжелой (часто оценивается по количеству и дозировке принимаемых пациентом гипотензивных препаратов) или плохо контролируемой гипертензией в зависимости от характера планируемого оперативного вмешательства показано выполнение ЭКГ и определение уровня азота мочевины крови и креатинина. У пациентов, принимающих диуретики, следует контролировать уровень электролитов. Пациенты со значительной гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), особенно с признаками перегрузки на ЭКГ, что свидетельствует о хронической ишемии, должны тщательно обследоваться для выявления симптомов и других факторов риска ИБС. При наличии сердечной недостаточности или одышки неизвестного генеза эхокардиография может предоставить дополнительную информацию, результаты которой могут изменить тактику ведения пациента. ГЛЖ независимо увеличивает риск развития периоперационных сердечно-сосудистых осложнений. Пациентам с подозрением на гипертиреоидизм необходимо проводить тесты на функцию щитовидной железы.

Как правило, рекомендуется отложить плановую операцию при выявлении тяжелой артериальной гипертензии (диастолическое АД > 115 *мм рт. ст.*, систолическое АД > 200 *мм рт. ст.*), пока уровень АД не снизится ниже 180/110 *мм рт. ст.* Если имеются тяжелые поражения органов-мишеней, то цель подготовки должна заключаться в максимальной нормализации АД перед операцией[18]. Для выявления сердечно-сосудистых, неврологических заболеваний или поражение почек важны тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование (см. соответствующие разделы этой главы). Эффективное снижение риска может потребовать от 6 до 8 недель терапии, чтобы произошел регресс патологических изменений сосудов, но слишком быстрое или резкое снижение АД может увеличить риск церебральной или коронарной ишемии, поэтому преимущества от переноса сроков оперативного вмешательства для проведения лечения должны оцениваться с учетом имеющихся рисков. Исследования по оценке способности гипотензивной и гиполипидемической терапии снижать риск сердечного приступа (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent a Heart Attack Trial, ALLHAT) показали, что эффективное лечение артериальной гипертензии – не просто вопрос снижения уровня АД[19]. Таким образом, если операция не может быть отложена, целью лечения не должно являться слишком быстрое снижение длительно повышенного АД. Значительно повышенное АД должно снижаться в течение нескольких недель. Исследования показали, что во время операции гипотония является гораздо более опасной, чем артериальная гипертензия[18]. При уровне АД ниже 180/110 *мм рт. ст.* нет никаких доказательств, указывающих на пользу от отмены операции, хотя некоторые лечебные мероприятия перед операцией в такой ситуации могут быть уместны. Важно выявлять пациентов, которые имеют недиагностированную гипертензию (хотя обычно три отдельных случая выявления повышенного АД в нестрессогенных ситуациях требуется для диагностики истинной артериальной гипертензии), и дифференцировать тех, у кого имеется плохо контролируемая гипертензия, от пациентов с эпизодическим повышением АД из-за боли, тревоги или стресса.

Поскольку периоперационный период является прекрасной возможностью, чтобы изменить долгосрочные и краткосрочные последствия заболеваний, жизненно важным является выбор соответствующего направления

для будущего лечения пациента. Существующие руководства поддерживают мнение о том, что предоперационная терапия кардиоселективными бета-блокаторами является лучшим лечением до операции из-за благоприятного влияния на снижение сердечно-сосудистого риска, хотя результаты недавнего исследования по оценке периоперационной ишемии (Perioperative Ischemia Evaluation, POISE) поставили под сомнение безопасность начала терапии бета-блокаторами в короткие сроки перед операцией[7]. В настоящее время неизвестно оптимальное время начала терапии бета-блокаторами для достижения цели минимизации риска. Даже при том, что терапия диуретиками в большинстве случаев является терапией первой линии, начало их применения в предоперационном периоде обычно не является хорошей идеей из-за возможных изменений в уровне калия (как гипокалиемии и гиперкалиемии), которые могут возникнуть и вызвать необходимость тщательного контроля и возмещения. Очень эффективным может быть прием блокаторов кальциевых каналов (например, амлодипин, от 5 до 10 *мг* в день). Часто тревога повышает уровень АД, и, следовательно, в качестве дополнительной терапии могут быть использованы анксиолитики. Снижение уровня АД не должно быть слишком быстрым. Решающее значение имеет продолжение гипотензивной терапии вплоть до операции.

Ишемическая болезнь сердца

Целями предоперационного обследования являются:

- Выявление факторов риска ИБС (Рис. 34-2, Блок 34-2)
- Выявление наличия и степени выраженности сердечно-сосудистого заболевания на основании изучения симптомов, физикального осмотра или диагностических тестов
- Определение необходимости проведения предоперационных лечебных мероприятий
- Изменение риска развития осложнений в периоперационном периоде

Основой оценки сердечно-сосудистой системы является анамнез, физикальное обследование и ЭКГ. Факторы риска ИБС так же или даже более важны, чем выявление симптомов ИБС, поскольку ИБС не диагностируется у 40% мужчин и 65% женщин перед развитием у них острого коронарного синдрома (нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда или внезапная смерть). Традиционные факторы риска развития ИБС, такие как курение, гипертония, возраст, мужской пол, гиперхолестеринемия и семейный анамнез по ИБС, не являются эквивалентами факторов риска развития периоперационных сердечно-сосудистых осложнений (см. Рис. 34-2 и Блок 34-2). Тем не менее традиционные факторы риска играют важную роль в оценке значимости боли в груди, одышки или патологической ЭКГ. Пересмотренный индекс сердечного риска (Блок 34-2) в ряде исследований был подтвержден как лучшая система подсчета баллов для точного прогнозирования периоперационного сердечного риска у пациентов, которым планируется выполнение некардиохирургической операции[20]. Наиболее важными факторами риска развития неблагоприятных событий являются анамнез ишемической болезни сердца, сердечная недостаточность, диабет, цереброваскулярные заболевания и почечная недостаточность; преклонный возраст, а также операции с высоким риском, особенно открытые операции на сосудах.

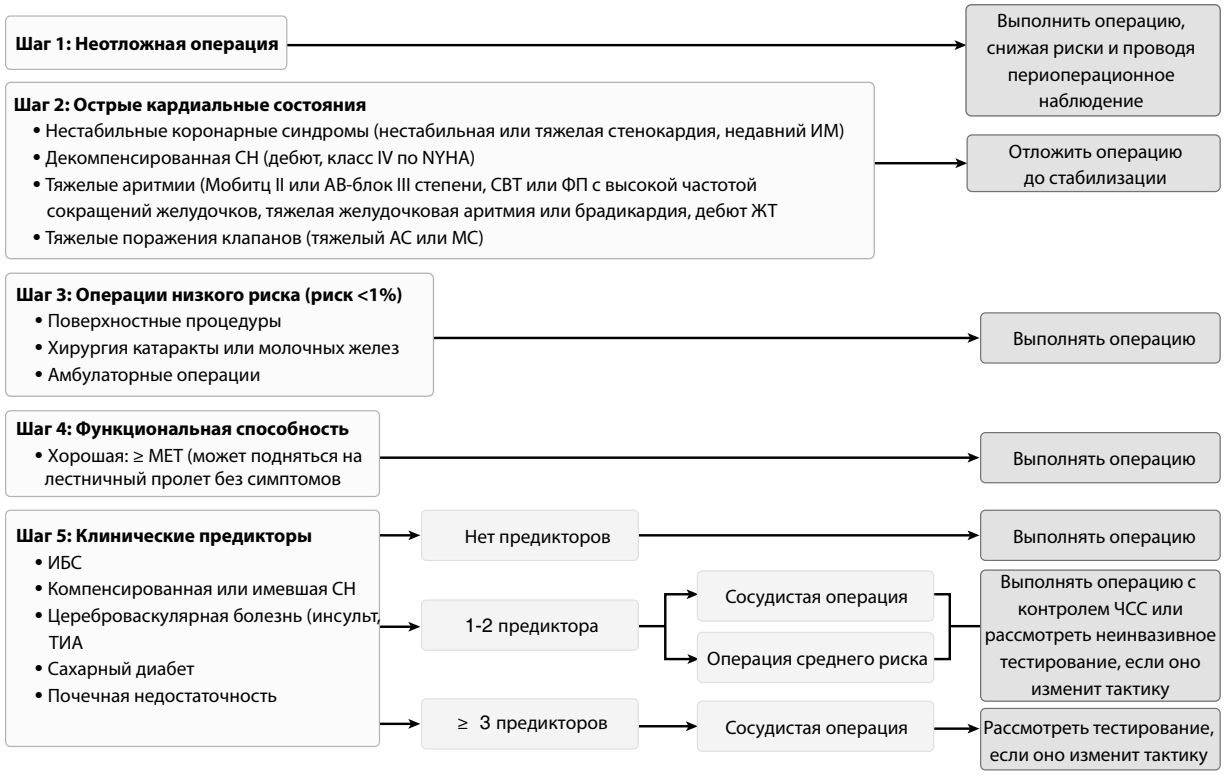


Рис. 34-2 Упрощенное кардиологическое обследование перед некардиохирургической операцией. ФП – фибрилляция предсердий; АС – аортальный стеноз; СН – сердечная недостаточность; ЧСС – частота сердечных сокращений; МЕТ – метаболический эквивалент нагрузки; ИМ – инфаркт миокарда; МС – митральный стеноз; NYHA – New York Heart Association, Нью–Йорская Ассоциация Сердца; СВТ-суправентрикулярная тахикардия; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ЖТ – желудочковая тахикардия. *(Из Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al: ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. J Am Coll Cardiol 50:e159-e241, 2007. Доступно на http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/Periop_/ Доступно с 8 Сентября 2007 г.)*

Блок 34-2 Пересмотренный индекс сердечного риска

Операции высокого риска (абдоминальные, торакальные или сосудистые операции выше уровня паховой складки)*

Ишемическая болезнь сердца (по любому диагностическому критерию)

Анамнез застойной недостаточности кровообращения

Анамнез цереброваскулярной патологии

Инсулинозависимый сахарный диабет†

Уровень креатинина > 176 *мкмоль/л*

*Этот фактор риска не рассматривается как прогностический в рекомендациях по предоперационному обследованию пациентов с сердечно-сосудистой патологией перед некардиохирургическими оперативными вмешательствами ACC/AHA 2007[7]

†Этот фактор риска был изменен на просто сахарный диабет в руководстве по предоперационному обследованию пациентов с сердечно-сосудистой патологией перед некардиохирургическими оперативными вмешательствами ACC/AHA 2007[7]

Из Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al: Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. Circulation 100:1043-1049, 1999

Необходимо выявлять дискомфорт в груди (боль, давление, стеснение), продолжительность этих симптомов, провоцирующие факторы, сопутствующие симптомы и эффективные методы купирования приступа. Независимо от симптомов наиболее важными прогностическими показателями болезней сердца и периоперационных сердечно-сосудистых осложнений являются факторы риска. Одышка при нагрузке является общеизвестным эквивалентом ишемического приступа. Одышка является неспецифическим симптомом и может быть результатом ухудшения физического состояния, проявлением патологии легких или сердечной недостаточности. У больных с факторами риска развития ИБС одышка (см. Рис. 34-2 и Блок 34-2) может быть показанием для проведения дополнительных исследований по оценке ИБС. Женщины особенно склонны к развитию атипичных симптомов ишемической болезни сердца. Следует фиксировать установленные диагнозы, результаты диагностических тестов и лечения, а также имена лечащих врачей.

Пациенты с факторами риска ИБС или симптомами, указывающими на ишемию, включая атипичные, такие как одышка, нуждаются в выполнении ЭКГ. Tait с колл. предположили, что рутинное выполнение предоперационной ЭКГ не показано пациентам без анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний и наличия факторов риска ИБС[21]. Аномальная ЭКГ встречается у 62% пациентов с имеющимися заболеваниями сердца, у 44% пациентов, имеющих значимые факторы риска ИБС, и лишь у 7% пациентов в возрасте до 50 лет без факторов риска. Кроме того, специфичность патологических находок на ЭКГ в прогнозировании послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений составляет всего 26%, а нормальная ЭКГ не исключает наличия сердечной патологии[22].

ЭКГ не должна назначаться лишь по причине преклонного возраста пациента (см. Гл. 71). Рекомендации о назначении исследований в связи с возрастом пациентов произошли от высокой частоты выявления нарушений у пациентов старческого возраста. Частота инфарктов с Q-волной, выявленных лишь на ЭКГ у мужчин 75 лет и старше, составляет около 0,5%. В амбулаторной хирургической популяции 43% пациентов имели патологические изменения ЭКГ, но только у 1,6% были негативные периоперационные события, а предоперационные изменения ЭКГ имели значение лишь у половины тех, кто имел осложнения. Только некоторые аномалии на ЭКГ играют важную роль в процессе предоперационной оценки (например, Q-волны, особенно свежие; аномалии проводимости и аритмии), и одно исследование показало, что только 2% пациентов имели одно или оба нарушения при отсутствии их на предыдущих ЭКГ. Наиболее важной причиной для выполнения ЭКГ перед операцией является получение исходной картины для сравнения. Однако, если частота развития возможных осложнений низкая или ЭКГ перед операцией, возможно, будет нормальной, польза от этого исследования снижается. Маловероятно, что повторное выполнение ЭКГ перед операцией будет полезно, если доступны предыдущие ЭКГ и не обнаружено никаких изменений в симптомах, факторов риска и находок при физикальном обследовании. Руководство по периоперационному обследованию сердечно-сосудистой системы ACC/AHA 2007 г. предоставляет дополнительные рекомендации для выполнения ЭКГ в покое перед операцией (Блок 34-3)[7].

Следует осуществлять, если есть возможность, анализ медицинской документации и результатов предыдущих диагностических исследований, особенно стресс-тестов и ангиографий. По нашему опыту, многие больные не осведомлены об имеющихся отклонениях или результатах тестов, если они не потребовали реваскуляризации. Часто телефонный звонок лечащему врачу или кардиологу дает важную информацию и возможность избежать необходимости назначения дополнительных исследований и консультаций. Консультация, назначенная врачом перед операцией, должна дать конкретные рекомендации в отношении диагностики и состояния пациента. Первым шагом является формулирование конкретных вопросов, таких, как ***«Есть ли у этого пациента ИБС?»*** или ***«Этот пациент подготовлен для выполнения плановой радикальной нефрэктомии?»***. Запись, утверждающая, что «операция не противопоказана», не является достаточной для разработки плана безопасной анестезии. Следует требовать запись, констатирующую имеющиеся медицинские проблемы у пациента, методы лечения, а также результаты диагностических тестов.

Цель обследования состоит в выявлении пациентов с заболеваниями сердца, которые имеют высокий риск периоперационных сердечных осложнений или смертности, или тех больных, у которых состояние или риск могут быть снижены перед операцией. Методические рекомендации по оценке сердечно-сосудистой системы перед некардиохирургическими операциями, опубликованное ACC/AHA, стали национальным стандартом медицинской помощи. Эти руководящие принципы были недавно пересмотрены с заметным снижением частоты рекомендаций по проведению предоперационных неинвазивных стресс-тестов и реваскуляризации[7].

Шаг 1 в алгоритме, приведенном в данном руководстве, состоит в определении срочности операции. Если срочность операции не позволяет провести дальнейшее обследование, внимание должно быть сфокусировано на динамическом наблюдении в течение периоперационного периода (например, контроль ЭКГ в динамике, оценка уровня ферментов) и снижении риска (например, контроль частоты сердечных сокращений, применение статинов, адекватное обезболивание). Клинические прогностические факторы, функциональная способность

Блок 34-3 Рекомендации по выполнению перед операцией 12-канальной ЭКГ в покое

Класс I

Предоперационная ЭКГ покоя в 12 отведениях рекомендуется для пациентов, имеющих по крайней мере один клинический фактор риска*, которым планируется выполнение операций на сосудах

Предоперационная ЭКГ покоя в 12 отведениях рекомендуется для пациентов с установленной застойной сердечной недостаточностью, заболеваниями периферических артерий или цереброваскулярными заболеваниями, которым планируется выполнение хирургических вмешательств среднего риска

Класс IIa

Предоперационная ЭКГ покоя в 12 отведениях обоснована у лиц без клинических факторов риска, которым планируется выполнение операций на сосудах

Класс IIb

Предоперационная ЭКГ покоя в 12 отведениях может быть обоснована у пациентов с по крайней мере одним клиническим фактором риска, которым планируется выполнение хирургических вмешательств среднего риска

Класс III

Предоперационная и послеоперационная ЭКГ покоя в 12 отведениях не показаны пациентам без клинических симптомов, которым планируется выполнение хирургических вмешательств низкого риска

Рекомендации I класса: процедура должна быть выполнена; класс IIa: процедуру целесообразно выполнить; класс IIb: выполнение процедуры может рассматриваться; класс III: процедура не должна быть выполнена, потому что это бесполезно.

* Клинические факторы риска, приведены в Блоке 34-2

Адаптировано из Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al: ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. J Am Coll Cardiol 50:e159-e241, 2007. Доступно на http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/Periop_Fulltext_2007.pdf/. Доступно с 28 сентября 2007 г.

и толерантность пациентов к физической нагрузке, уровень операционного риска должны определять направление дальнейших диагностических и терапевтических вмешательств.

Шаг 2 состоит в выявлении у пациента таких острых кардиальных состояний, как острый инфаркт миокарда, нестабильная или тяжелая стенокардия, декомпенсированная сердечная недостаточность, тяжелые заболевания клапанов (например, выраженный стеноз аорты) или выраженные аритмии (например, желудочковая тахикардия или тахисистолическая форма фибрилляции предсердий), что требует отмены всех операций, за исключением имеющих жизненные показания (например, разрыв аневризмы). После оценки и терапии этих состояний в соответствии с рекомендациями AHA/ACC операция может быть выполнена, если польза от ее выполнения превышает риск вмешательства. Традиционно пациенты, которые перенесли ИМ в течение от 3 до 6 месяцев, рассматривались как группа высокого риска и операции откладывали. Более поздние результаты исследований и рекомендации ACC/AHA предполагают, что острый инфаркт миокарда, определяемый как случившийся в течение последних 7 дней, все же следует считать фактором высокого риска и плановые операции следует отложить. Также состоянием с высоким риском является недавно перенесенный ИМ, определяемый как случившийся в течение последних 30 дней (но более 7 дней) с признаками риска со стороны миокарда (как правило, на основании стойких клинических симптомов или результатов стресс-тестов). Однако, недавний (от 8 до 30 дней, как указано ранее) ИМ без признаков риска со стороны миокарда считается нестабильным сердечным состоянием и приравнен к любому проявлению ИБС в анамнезе.

Шаг 3 включает определение степени тяжести хирургического риска. Больные без нестабильных сердечных состояний, которым планируется выполнение операций низкого риска (установленный в популяции сердечный риск обычно < 1%; эндоскопические или поверхностные процедуры, устранение катаракты, операции на молочной железе или амбулаторные операции), могут быть оперированы без проведения дальнейших исследований сердечно-сосудистой системы, за исключением анализов ЭКГ, выполненных в течение предыдущих 3 месяцев.

Шаг 4 оценивает функциональную способность пациента (см. Табл. 34-2). Бессимптомных пациентов, которые имеют отличную функциональную способность, можно оперировать. Рекомендации ACC/AHA 2007 г. используют пересмотренный индекс сердечного риска (см. Блок 34-2), полученный в результате ретроспективного когортного исследования, продемонстрировавшего частоту больших сердечно-сосудистых осложнений, равную 0,4%, 0,9%, 7% и 11% у пациентов с отсутствием, одним, двумя или тремя прогностическими факторами риска[20]. Критерии, входящие в пересмотренный индекс сердечного риска, были подтверждены в независимых исследованиях в качестве надежных прогностических факторов риска[15].

Шаг 5 является последним и самым сложным в выявлении пациентов с низкой или неясной функциональной способностью. Наличие и количество клинических прогностических факторов риска, как показано в Блоке 34-2, определяет рекомендации и вероятную пользу от проведения дополнительных диагностических исследований. Пациенты без клинических факторов риска могут быть оперированы без дальнейшего тестирования. Те, кому запланировано выполнение сосудистых операций при наличии трех или более клинических факторов риска, являются группой, в которой, вероятнее всего, дальнейшее обследование будет полезно, но руководство рекомендует проводить дальнейшее тестирование, только «если его результаты реально изменят тактику ведения пациента». Пациенты с одним или несколькими клиническими факторами риска, которым планируется выполнение операции промежуточного риска (риск сердечно-сосудистых осложнений от 1% до 5%, в том числе ортопедические, операции на органах брюшной или грудной полости), или те, у которых выявлены один или два фактора риска, и предстоит операция на сосудах, могут быть прооперированы в условиях обеспечения контроля ЧСС или подвергнуться дополнительному обследованию, если его результаты изменят тактику ведения пациентов.

Хронические воспалительные заболевания (например, ревматоидный артрит, системная красная волчанка (СКВ), длительное применение стероидов и лучевая терапия грудной клетки) повышают риск развития ИБС, но они не были продемонстрированы в качестве значимых прогностических факторов периоперационных сердечно-сосудистых осложнений[23,24]. Существенный отход

от рекомендаций ACC/AHA, защищающих проведение неинвазивных стресс-тестов и коронарной реваскуляризации до выполнения некардиохирургической операции, связан с общим отсутствием данных о получении окончательной выгоды и снижении риска при использовании такого подхода. Единственное рандомизированное проспективное исследование по сравнению реваскуляризации (аортокоронарное шунтирование (АКШ) или чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием) и медикаментозного лечения не смогло выявить разницу в исходах. Это исследование было выполнено в группах пациентов среднего и высокого риска с установленной ИБС, подвергшихся большим сосудистым операциям[25]. Многочисленные ретроспективные и обсервационные исследования не смогли показать преимущества выполнения коронарной реваскуляризации перед общехирургическими операциями. Выполнение некардиохирургического оперативного вмешательства вскоре после операции коронарной реваскуляризации (АКШ или ЧКВ с или без стента) связано с высоким уровнем периоперационных сердечно-сосудистых осложнений и летальности[26]. В данной ситуации следует рассматривать такие факторы, как срочность общехирургической операции (например, пациенты с раком) и потенциальные долгосрочные преимущества операции реваскуляризации. Пациенты, которым показана некардиохирургическая операция в течение ближайшего года, являются нелучшими кандидатами для имплантации стентов с лекарственным покрытием, а если реваскуляризация им абсолютно показана, для этих пациентов следует рассматривать вариант выполнения АКШ или ЧКВ без стентирования или применения простого металлического стента[27]. Смотрите раздел о пациентах с недавним стентированием коронарных сосудов или принимающих антиагреганты.

Стресс-тестирование позволяет установить наличие ИБС и оценить ее тяжесть, но положительная прогностическая ценность в отношении периоперационных сердечно-сосудистых осложнений, как правило, составляет лишь от 5% до 25%[28]. Отрицательная предиктивная ценность неинвазивных тестов при прогнозировании периоперационных негативных событий в целом приближается к 100%, так что эти тесты, как правило, более информативны для пациента, у которого не разовьется осложнение, чем для того, у кого оно разовьется. Однако исследования прогностической ценности неинвазивных тестов предшествовали эпохе стентов с лекарственным покрытием и риска периоперационного острого тромбоза стентов. Коронарография, которую некоторые считают золотым стандартом для оценки поражения коронарных артерий, не позволяет абсолютно точно установить степень риска у пациента[29]. Это отсутствие прогностической ценности отчасти связано с примерно 50%-ной частотой случаев разрыва бляшки (с бляшками промежуточного размера в 40%-70%, наиболее уязвимыми к разрыву) в качестве причины осложнения в периоперационном периоде в сочетании с гиперкоагуляцией и типичной тактикой отмены антитромбоцитарных препаратов.

Тест с физической нагрузкой на беговой дорожке следует назначать для пациентов с нормальной ЭКГ, которые, вероятно, смогут достигнуть адекватного ответа со стороны ЧСС (68-81% чувствительности и 66-77% специфичности в отношении обнаружения ишемии миокарда)[7]. Прогностическая информация, такая как функциональная способность и нагрузка, при которой развивается ишемия, позволяет предсказать исход для пациента. Результат теста является адекватным, когда пациент может выполнять нагрузку до развития тахикардии, составляющей, по крайней мере, 85% и более от целевой ЧСС (целевая ЧСС определяется как 220 минус возраст). Способность человека выполнять нагрузку и симптомы, которые ограничивают физическую активность, такие как одышка, имеют долгосрочное прогностическое значение, даже при отсутствии признаков ишемии во время теста.

Фармакологические тесты, такие как добутаминовая эхокардиография или изотопная сцинтиграфия, показаны для пациентов, не способных выполнять физическую нагрузку, при наличии у них кардиостимуляторов или выраженной брадикардии, или пациентов, принимающих высокие дозы бета-блокаторов[7].

Сочетание тестов с нагрузкой и методов визуализации может быть использовано у пациентов, способных выполнять нагрузку и имеющих отклонения на ЭКГ, которые могут помешать интерпретации ишемии на ЭКГ во время теста (например, гипертрофия левого желудочка с перегрузкой, изменения сегмента ST-T или блокада левой ножки пучка Гиса, БЛНПГ). Проведение тестов с нагрузкой в сочетании с методами оценки перфузии у пациентов с БЛНПГ приводит к высокой частоте ложноположительных результатов из-за нарушения перфузии межжелудочковой перегородки, не обусловленной коронарной ишемией[7]. Для большинства пациентов выбор конкретного теста с фармакологической нагрузкой не имеет значения. Добутамин выявляет ишемию, увеличивая сократимость, ЧСС и АД, и поэтому может не быть лучшим препаратом у пациентов с кардиостимуляторами, значительной брадикардией, аневризмами аорты или сосудов головного мозга, плохо контролируемой гипертензией. Радионуклидная сцинтиграфия с применением аденозина (один из наиболее распространенных методов радиоизотопного стресс-тестирования) использует сосудорасширяющие свойства аденозина (стенозированные сосуды максимально расширены в состоянии покоя) и поглощение радиоизотопа жизнеспособным миокардом. Результаты исследования этого типа не зависят от ЧСС, но его проведение может спровоцировать бронхоспазм у пациентов, принимающих теофиллин, или привести к снижению преднагрузки, которые могут быть опасными у больных с тяжелым аортальным стенозом, гипертрофической кардиомиопатией или стенозом сонной артерии.

Эхокардиография, в сочетании с физической нагрузкой или применением фармакологического агента, используется для выявления аномалий движения стенки желудочков. Аномалии, выявляемые в состоянии покоя, указывают на наличие рубцовой ткани от перенесенных инфарктов миокарда. Области миокарда, которые являются нормальными в покое, но в которых выявляются нарушения движения стенки на фоне увеличения изотропии и хронотропии, сопоставимы с зонами стеноза и ограниченного коронарного кровотока. Аналогичным образом нарушения перфузии в покое при радиоизотопной сцинтиграфии соответствуют зоне инфаркта миокарда. Неизмененные коронарные артерии расширяются под влиянием аденозина или физических нагрузок, и поглощение изотопов в этих зонах нормально. Миокард с ограниченным кровотоком будет нормальным в покое, но продемонстрирует снижение поглощения изотопов на фоне физической нагрузки или введения аденозина. Периоперационный сердечный риск возрастает с увеличением количества зон нарушенной перфузии миокарда. Если пациент проходил определенный тест в прошлом, лучшим вариантом будет проведение того же теста для сравнения.

Пациентам с ишемической болезнью сердца требуется выполнение развернутого клинического анализа

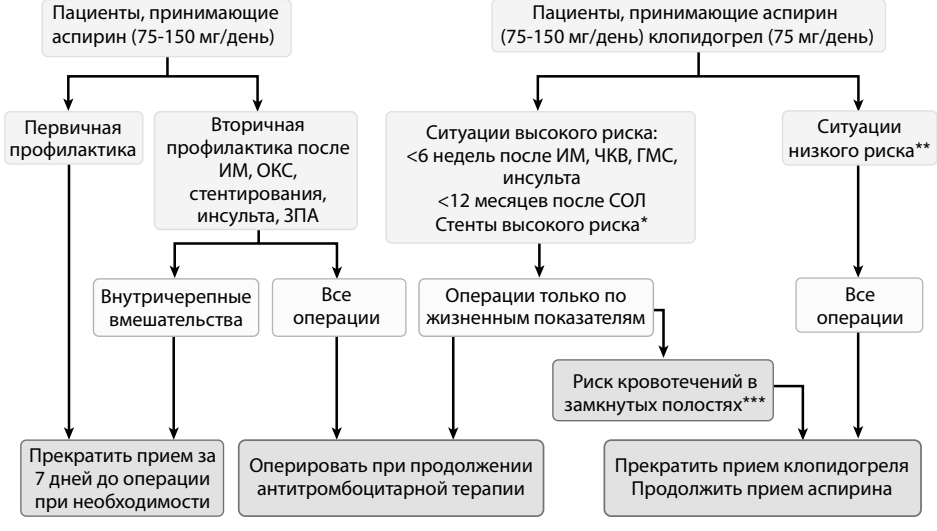
крови, и при выявлении анемии должно быть рассмотрено проведение при необходимости гемотрансфузии перед операцией. В популяции неоперируемых пациентов с критическими состояниями или хроническими заболеваниями, ассоциированными с наличием факторов риска ИБС, уровень гемоглобина выше 135 *г/л* был связан с неблагоприятными исходами[30]. Недавние исследования показали, однако, что даже легкая предоперационная анемия увеличивает послеоперационную летальность и частоту сердечно-сосудистых осложнений у мужчин, но не у женщин[31]. Лица с предоперационным гематокритом на уровне 39-51% имели самый низкий риск неблагоприятных исходов в изучаемой группе (популяция хирургических больных Администрации по делам ветеранов).

Подробное обсуждение оптимальных методов периоперационного медикаментозного лечения больных с ишемической болезнью сердца можно найти в Гл. 35. Если вкратце, пациенты, уже принимающие статины и бета-блокаторы, должны продолжать прием этих препаратов без перерыва в течение всего периоперационного периода. Тем, кто уже принимает бета-блокаторы, необходимо регулировать дозировку препаратов для достижения ЧСС ниже 70 $мин^{-1}$, если это вообще возможно. Оптимальное использование бета-блокаторов у пациентов, которые подвергаются значительному риску периоперационных сердечных осложнений и в настоящее время не принимают их в соответствии с национальными руководствами, является спорным и более подробно обсуждается в Гл. 35. Особое внимание должно быть уделено продолжению периоперационного применения аспирина или возможному прекращению его приема на короткий срок, если он используется для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (Рис. 34-3).

Применяя рекомендации ACC/AHA или используя прогностическую ценность пересмотренного индекса сердечного риска и развивающиеся практические рекомендации, как показано на Рис. 34-2, анестезиологи в «преанестезиологических» клиниках хорошо подготовлены к стратификации риска у пациентов, таким образом исчезает необходимость в проведении консультации кардиологом. Предоперационный период является возможностью выявить пациентов с ИБС, которые могут получить пользу от долгосрочного снижения сердечного риска, связанного с приемом статинов, аспирина, физическими упражнениями и коррекцией диеты. Пациентам с симптомами, соответствующими ишемии (но без диагноза ИБС), или значительными факторами риска без медикаментозной терапии, такой как прием статинов и аспирина, консультация кардиолога полезна, независимо от того, будет ли им выполнена операция или нет. Предоперационное обследование не должно быть сосредоточено лишь на установлении периоперационного риска.

Сердечная недостаточность

Сердечной недостаточностью страдает от 4 до 5 *млн* человек (2% населения) в Соединенных Штатах, и она является значительным фактором риска развития послеоперационных осложнений (см. Гл. 60)[32]. Один из 100 человек в возрасте от 50 до 59 лет имеет 5-7%-ный риск периоперационных сердечно-сосудистых осложнений, но лица с декомпенсированной сердечной недостаточностью имеют частоту осложнений от 20% до 30%. Сердечная недостаточность может быть связана с систолической дисфункцией (снижение фракции выброса из-за ненормальной сократимости), диастолической дисфункцией (повышение давления наполнения из-за аномальной релаксации, но при нормальной сократимости и фракции выброса) или их комбинацией. Диастолическая дисфункция составляет почти половину всех случаев, но существует мало научно обоснованных данных для разработки рекомендаций по ведению этих пациентов. Артериальная гипертензия является причиной диастолической дисфункции, и выявление гипертрофии левого желудочка на ЭКГ должно вызвать подозрение на ее



*Стены высокого риска: длинные (> 36 мм), проксимальные, повторные, многочисленные, стенты при хронической тотальной окклюзии, стенты в мелких сосудах, или при поражениях бифуркаций
**Примеры ситуаций низкого риска: > 3 месяцев после ГМС, инсульта, неосложненного ИМ, КВЧ без стентирования
***Риск кровотечений в замкнутых полостях: внутричерепные операции, операции на спинномозговом канале, задней камере глаза. В этих ситуациях следует индивидуально оценивать отношение «риск-польза» при сохранении или отмене приема аспирина: в случае прекращения приема аспирина, важно раннее его возобновление после операции

Рис. 34-3 Алгоритм предоперационного ведения пациентов, принимающих антитромбоцитарные препараты. ОКС – острый коронарный синдром; ГМС – голометаллический стент; СОЛ – стент, освобождающий лекарства; ИМ – инфаркт миокарда; ЗПА – заболевания периферических артерий; ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства. *(Из Chassot P-G, Delabays A, Spahn DR: Perioperative antiplatelet therapy: The case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. Br J Anaesth 99:316-328, 2007. Доступно на http://bja.oxfordjournals.org.)*

наличие. Ишемическая болезнь сердца является наиболее распространенной причиной систолической дисфункции в США (от 50% до 75% случаев). Кардиомиопатия, возникает вследствие различных причин, в том числе инфекционных заболеваний (вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус Коксаки, вирус гриппа, аденовирус, болезнь Шагаса или болезнь Лайма), ишемии, стресса, токсинов, алкоголя, перипартального периода, препаратов (доксорубицин (адриамицин), кокаин), мышечной дистрофии и неустановленных причин, которые могут быть семейными и наследуются по аутосомно-доминантному или Х-сцепленному аутосомно-рецессивному типу.

Предоперационная оценка анамнеза и физикальное обследование направлены на выявлении симптомов и минимизации последствий сердечной недостаточности. Недавнее увеличение веса, жалобы на одышку, усталость, ортопноэ, пароксизмальная ночная одышка, ночной кашель, периферические отеки, госпитализации и недавние изменения в медикаментозной терапии – все эти симптомы являются значимыми. Пациенты с декомпенсированной сердечной недостаточностью чувствуют себя, как будто они «задыхаются», ощущают «кислородное голодание»[33]. Стенокардия или анамнез ИБС могут свидетельствовать о сердечной недостаточности.

Физикальное обследование нацелено на выявление третьего или четвертого тонов сердца, тахикардии, латерального смещения верхушечного толчка, хрипов, набухания шейных вен, асцита, гепатомегалии или периферических отеков. Полезной в практической деятельности является классификация состояния пациентов в соответствии с классами Нью–Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)[34].

Классификация NYHA

Класс I: нет ограничения физической активности; обычная деятельность не вызывает усталости, сердцебиения или обмороков

Класс II: незначительное ограничение физической активности; обычная физическая активность приводит к утомлению, сердцебиению или обморокам

Класс III: резкое ограничение физической активности; менее выраженная в сравнении с обычной физическая активность приводит к утомлению, сердцебиению или обморокам; пациентам комфортно в покое

Класс IV: неспособность выполнять любую физическую активность без дискомфорта; наличие симптомов в покое

Декомпенсированная сердечная недостаточность считается состоянием высокого риска, и плановая операция должна быть отложена (см. Рис. 34-2)[7]. Исследование предсердного натрийуретического пептида типа В (BNP), который высвобождается из желудочков сердца, может быть полезно в обследовании пациентов с подозрением на декомпенсированную сердечную недостаточность[35]. В исследовании больных с одышкой в условиях скорой помощи плазменный уровень BNP выше 100 *пг/мл* указывал на сердечную недостаточность с чувствительностью, специфичностью и точностью прогноза 90%, 76% и 83%, соответственно. Концентрация BNP в плазме крови коррелирует с функциональным классом по NYHA, уровни BNP в пределах от 244 до 817 *пг/мл*, соответствуют I–IV классам[36]. У пациентов, подвергающихся некардиохирургическим операциям, дооперационный уровень BNP прогнозирует частоту сердечно-сосудистых осложнений и смерти[37]. Уровень N-концевого про-BNP (NT-proBNP) выше 450 *пг/мл* у пациентов моложе 50 лет и более 900 *пг/мл* у пациентов 50 лет и старше очень чувствителен и специфичен для диагностики острой сердечной недостаточности. Уровень NT-proBNP менее 300 *пг/мл* имеет 99% отрицательную прогностическую ценность при диагностике острой сердечной недостаточности. Исследование пациентов, перенесших операции на сосудах, показало, что повышенный до операции NT-proBNP прогнозировал вероятность сердечных осложнений и смертности[38].

Выполнение перед операцией ЭКГ с определением уровня электролитов, мочевины, креатинина и, возможно, BNP показано всем пациентам с имеющейся или подозреваемой сердечной недостаточностью. Концентрацию дигоксина не следует измерять рутинно, если не подозревается токсическое действие препарата или его непереносимость. Необходимо оценивать уровни концентрации дигоксина, что не всегда возможно в условиях предоперационного обследования. Пароксизмальная предсердная тахикардия с атриовентрикулярным (АВ) блоком 2:1 является патогномоничным проявлением токсичности дигоксина. Узловая тахикардия, желудочковые экстрасистолы, бигеминии, АВ-блокада второй степени, тошнота, вялость, измененное восприятие цвета, изменения психического состояния или возбуждение, являются симптомами токсичности дигоксина. Выполнение рентгенограммы легких полезно у пациентов с подозрением на отек легких или декомпенсацию сердечной недостаточности. Объективное измерение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), желудочковой производительности и диастолической функции с помощью эхокардиографии полезно, если ранее не выполнялось, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью III или IV класса по NYHA. Нормальной считается величина ФВЛЖ более 50%, незначительным считается снижение в пределах 41-49%, умеренное снижение констатируют при ФВ ЛЖ в пределах 26-40% и значительное снижение устанавливают при ФВ менее 25%. Консультация кардиолога будет полезна у больных с III или IV классами сердечной недостаточности перед проведением общей анестезии или в случае планируемого оперативного вмешательства среднего или высокого риска. Небольшие процедуры в условиях местной анестезии с контролируемой седацией могут выполняться в любой момент времени при стабильном состоянии пациента.

Медикаментозная терапия, включая бета-блокаторы, гидралазин, нитраты и дигоксин, должна быть оптимизирована и продолжена до операции. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА), диуретики (включая антагонисты альдостерона, такие как спиронолактон) и антикоагулянты могут быть полезны, даже в день операции. Выбор в пользу продолжения или прекращения приема этих препаратов зависит от волемического и гемодинамического статуса пациента, степени сердечной дисфункции, а также объема предполагаемого оперативного вмешательства и волемических изменений. Вероятно, лучшим вариантом является продолжение приема всех препаратов для пациентов с тяжелой сердечной дисфункцией, которым планируется выполнение операций малого объема. Другие варианты рассматриваются, когда пациентам с хорошо компенсированной недостаточностью I класса по NYHA запланировано выполнение длительных операций высокого риска с ожидаемой значительной кровопотерей и необходимостью массивной инфузионной терапии. В этом случае следует

прекратить прием мощных диуретиков утром в день операции. Короткодействующие антагонисты кальциевых каналов подавляют функцию левого желудочка, ухудшают симптомы, а также увеличивают риск смерти. Некоторые пациенты будут иметь кардиостимуляторы или имплантируемые дефибрилляторы, что требует учета ряда особых условий в течение периоперационного периода (см. раздел по устройствам контроля сердечного ритма для изучения рекомендаций и Гл. 43).

При декомпенсированной или нелеченной сердечной недостаточности операция должна быть отложена, если она не является по-настоящему экстренной и жизнеспасающей. Не существует единого мнения о том, как долго после декомпенсации сердечной недостаточности пациенты остаются в группе риска. Сильно ослабленные пациенты или лица с явлениями декомпенсации должны готовиться с участием специалиста по сердечной недостаточности, им может быть полезна предоперационная госпитализация для проведения лечебных мероприятий, направленных на улучшение функции.

Шумы и патология клапанов сердца

Затруднительным в процессе предоперационного обследования является определение причины сердечных шумов и различение между значимыми шумами и не имеющими большого клинического значения (см. Гл. 60)[39]. Функциональные шумы возникают в результате турбулентного потока через устье аорты или легочной артерии. Эти доброкачественные шумы отмечаются при состояниях с гипердинамией кровообращения, таких как гипертиреоидизм, беременность и анемия. Однако врачи общего профиля и даже кардиологи часто не могут различить доброкачественные и патологические шумы. У пожилых пациентов и лиц с факторами риска сердечных заболеваний следует выявлять необычные шумы в сердце, анамнез ревматической лихорадки или приема снижающих аппетит препаратов, признаки перегрузки объемом, легочные заболевания, кардиомегалию, патологию на ЭКГ, рассматривать выполнение эхокардиографии (Блок 34-4)[40]. Хотя выполнение эхокардиографии может быть полезным в диагностике многих из этих шумов, это исследование может не понадобиться, если полученная в его процессе информация не изменит тактику ведения пациента.

Блок 34-4 Краткое изложение рекомендаций ACC/AHA – эхокардиография у бессимптомных пациентов с шумами в сердце*

Класс I – существуют доказательства или общее согласие (или то и другое), что выполнение эхокардиографии полезно у бессимптомных пациентов со следующими сердечными шумами:
- Диастолические шумы
- Постоянные шумы
- Поздние систолические шумы
- Шумы, связанные с щелчком выброса
- Шумы, которые иррадиируют в шею или спину
- Систолические шумы класса 3 или громче

Класс IIa – имеется совокупность доказательств или мнений в пользу полезности эхокардиографии у бессимптомных пациентов со следующими сердечными шумами:
•шумы, связанные с другими патологическими находками при сердечно-сосудистом обследовании
•шумы, связанные с патологией ЭКГ или рентгенограммы

Класс III – существуют доказательства или общее согласие (или оба), что выполнение эхокардиографии бесполезно у бессимптомных пациентов со следующими шумами:
- Систолический шум класса 2 или мягче, который считается опытным наблюдателем незначимым или функциональнымг

*Это показания для проведения исследований вообще, а не только тех, которые необходимо выполнять непосредственно перед операцией

Из Bonow, RO, Carabello, BA, Chatterjee, K, et al: ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease). J Am Coll Cardiol 48:e1, 2006

Диастолические шумы всегда являются патологическими и требуют дальнейшей оценки. Поражения с развитием регургитации через клапан всегда более благоприятны в периоперационном периоде, чем стенозирующие процессы. Сердечная недостаточность в сочетании с любым пороком связана с 20% риском декомпенсации в послеоперационном

Табл. 34-3 Описание сердечных шумов, связанных с кардиальной патологией.

Патология	Локализация	Временной интервал	Описание
Аортальный стеноз	Второй парастернальный промежуток	Средне-систолический	Возрастающее-убывающий, ирадиирует в сонные артерии; ± S3, S4; маневр Вальсальвы и постоянные упражнения на сжатие кисти снижают интенсивность
Аортальная недостаточность	Третий и четвертый парастернальный промежуток	Голодиастолический	Убывающий, дующий, высокой тональности, иррадиирует в сонные артерии; шум Остина – Флинта на верхушке; приседания, упражнения на сжатие кисти и наклоны вперед усиливают его интенсивность
Митральный стеноз	Верхушка	Средне-диастолический	Щелчок открытия; низкий гул, иррадиирующий к подмышечной впадине; сидение на корточках и упражнения на сжатие кисти усиливают его интенсивность
Митральная недостаточность	Верхушка	Голодиастолический	Высокотональный, дующий, иррадиирует в подмышечную впадину; с громким S3; вертикальное положение уменьшает его интенсивность; сидение на корточках и упражнение на сжатие кисти усиливают его
Пролапс митрального клапана	Верхушка	Поздний систолический	Возрастающий, среднесистолический щелчок; маневр Вальсальвы и вертикальное положение усиливают его интенсивность; положение сидя на корточках снижает его интенсивность
Гипертрофическая кардиомиопатия	Верхушка, нижний левый край грудины	Среднесистолический	S_4, один S_2; маневр Вальсальвы и вертикальное положение снижают интенсивность

периоде. Шумы дифференцируются в зависимости от громкости: класс I – слабый шум, который можно услышать с трудом, класс II – слабый, но легко услышать, класс III – в меру громкий без трепета; IV класс – громкий с ощутимым пальпаторно трепетом; V класс – очень громкий, но все еще требуется стетоскоп (трепет присутствует), и класс VI – слышен без стетоскопа. Тем не менее полезность этой классификации является спорной, поскольку серьезные повреждения могут быть связаны с мягкими шумами и наоборот. Локализация шума и изменения его интенсивности с различными приемами помогают установить диагноз (Табл. 34-3). Маневр Вальсальвы уменьшает наполнение правых и левых камер сердца и снижает интенсивность большинства шумов, за исключением тех, которые связаны с пролапсом митрального клапана (ПМК) и гипертрофической кардиомиопатией (ГКМ). Вертикальное положение также увеличивает интенсивность шума при ПМК и ГКМ. Приседание на корточки увеличивает венозный возврат и постнагрузку и, следовательно, усиливает большинство шумов, за исключением связанных с ПМК и ГКМ. Многократное выполнение пациентом упражнения статического сжатия кисти приведет к увеличению ЧСС и постнагрузки (увеличение АД) и усилит шум при недостаточности и стенозе митрального клапана и недостаточности клапанов аорты, но ослабит шум при аортальном стенозе и ГКМ. Всем пациентам с шумами требуется выполнение ЭКГ. У пациентов с существенными отклонениями, выявленными при изучении анамнеза, физикальном обследовании или на ЭКГ, следует рассматривать необходимость дальнейшего обследования с выполнением эхокардиографии или консультацией кардиолога (см. Блок 34-4).

Аортальный стеноз

Аортальный стеноз, наиболее распространенное поражение клапанов в США, развивается у 2-4% взрослых старше 65 лет. Выраженный стеноз связан с высоким риском периоперационных осложнений[7]. Ранее считалось, что дегенеративные поражения связаны с возрастом или врожденным двухстворчатым клапаном. Аортальный стеноз, как теперь считается, имеет много общего с ишемической болезнью сердца и является независимым маркером ИБС[41]. У пациентов с двустворчатыми клапанами стеноз обычно развивается в более молодом возрасте (четвертое и пятое десятилетия жизни), а пациенты со стенозом трехстворчатых клапанов, как правило, старше 60 лет, но есть частичное совпадение.

Аортальный ***склероз***, который также вызывает сходный систолический шум, как аортальный стеноз, присутствует у 25% людей от 65 до 74 лет и почти у половины из тех, кто старше 84 лет[41]. Аортальный склероз связан с 40% повышением риска развития ИМ и 50% увеличением риска сердечной смерти у пациентов без анамнеза ИБС[42]. Нарушения гемодинамики при аортальном склерозе обычно отсутствуют.

Основными симптомами тяжелого аортального стеноза являются стенокардия, сердечная недостаточность и обмороки, хотя пациенты гораздо более склонны жаловаться на снижение толерантности к физической нагрузке и одышку при физической нагрузке. Аортальный стеноз вызывает систолический шум выброса, лучше всего ощутимый в правом верхнем краю грудины и часто иррадиирующий в шею. Существуют задержка распространения вверх пульсовой волны по сонным артериям и парадоксальное расщепление S2, физические упражнения увеличивают ЧСС и снижают интенсивность шума при аортальном стенозе. Пациентам с ранее не диагностированным шумом показано выполнение ЭКГ, а проведение эхокардиографии следует рассматривать у пациентов с нарушениями ЭКГ (см. Блок 34-4). Такие нарушения могут состоять из гипертрофии левого желудочка, часто с признаками перегрузки (изменения сегмента ST-T), отклонением оси сердца влево, НБЛНПГ.

Оценка тяжести аортального стеноза основана на градиенте среднего трансклапанного давления и площади клапана (Табл. 34-4). Градиент давления снижается, если развивается недостаточность левого желудочка. Современные руководства рекомендуют ежегодно проводить эхокардиографическое исследование у больных с тяжелым аортальным стенозом, каждые 2 г. при умеренном стенозе и каждые 5 лет при незначительном стенозе[40]. Пациенты с аортальным стенозом подвержены риску внезапной смерти от аритмии, сердечной недостаточности, ишемии миокарда и инфаркта от сопутствующей ИБС (высокая частота) или несоответствия между доставкой и потреблением кислорода. Пациенты с аортальным склерозом или стенозом должны обследоваться на предмет наличия ИБС независимо от наличия других факторов риска. Имеющие тяжелый или критический стеноз не должны подвергаться некардиохирургическому вмешательству (если оно не является экстренным и жизнеспасающим) без оценки кардиологом, тщательного рассмотрения рисков или протезирования клапана. Пациенты с умеренным и тяжелым аортальным стенозом имеют повышенный риск развития кровотечения (особенно из-за желудочно-кишечной ангиодисплазии). Причина, возможно, состоит в приобретенном синдроме фон Виллебранда, возникающем в результате механического разрушения мультимеров фон Виллебранда при турбулентном течении крови через суженный клапан. См. раздел «болезнь фон Виллебранда» для более подробной информации. Оценка активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) показана в такой ситуации. Профилактика инфекционного эндокардита у пациентов с аортальным стенозом больше не рекомендуется[43].

Аортальная недостаточность

Недостаточность аортального клапана возникает с истинными пороками сердца, поражающими створки, из-за аневризмы дуги аорты или в результате того и другого. Ревматические болезни сердца, двустворчатый клапан, системные сосудистые заболевания, эндокардит могут привести к поражению клапанов. Аневризма дуги аорты может осложнить анкилозирующий спондилит, несовершенный остеогенез, сифилис, гипертонию, возрастную дегенерацию, синдром Марфана и системные сосудистые заболевания. Острая недостаточность аортального клапана с отеком легких и гипертензией может произойти при травме, инфекции или расслоении аневризмы аорты и является чрезвычайной ситуацией. Шумы при недостаточности аортального клапана описаны в Табл. 34-3. Интенсивность шума не коррелирует с тяжестью регургитации[44]. Пациенты обычно имеют высокое пульсовое давление (нормальное или повышенное систолическое АД и низкое диастолическое АД), проявляющееся как пульс Корригана или скачущий пульс (сильный пульс на сонных артериях с резким прекращением пульсовой волны, «пляска каротид»). Симптом де Мюссе проявляется качанием головы с каждым ударом сердца, симптом Дюрозье проявляется систолическим и диастолическим шумом на бедренной артерии при ее частичной компрессии, пульс Квинке представляет собой капиллярную пульсацию

в кончиках пальцев или губ и симптом Мюллера проявляется систолической пульсацией язычка мягкого неба.

Выполнение ЭКГ показано и необходимость проведения эхокардиографии следует рассматривать, если полученные результаты могут изменить тактику ведения пациента (см. Блок 34-4); выполнение рентгенографии органов грудной клетки может быть полезно. Могут выявляться ГЛЖ с изменениями сегмента ST-и зубца Т в результате перегрузки объемом или имеющейся хронической ишемии. Гипертрофия левого предсердия и отклонение оси сердца влево вместе с преждевременными сокращениями предсердий и желудочков не являются редкостью. Как правило, хроническая недостаточность хорошо переносится в периоперационном периоде. Пациенты с хорошим функциональным статусом и сохраненной систолической функцией левого желудочка имеют низкий риск осложнений при анестезии. Профилактика инфекционного эндокардита больше не рекомендуется[43].

Митральный стеноз

Митральный стеноз встречается гораздо реже, чем аортальный стеноз, и обычно связан с перенесенным ревматическим поражением сердца. Он может развиться при пороке аортального клапана или митральной регургитации. Нормальный митральный клапан имеет площадь от 4 до 6 *см*^{2}; стеноз легкой степени диагностируют, когда площадь митрального клапана составляет от 1,5 до 2,5 *см*^{2}; умеренный – при площади от 1,1 до 1,5 *см*^{2}; а критический – когда площадь митрального клапана составляет от 0,6 до 1,0 *см*^{2}. Средний трансклапанный градиент давления в покое 10 *мм рт. ст*. также отражает выраженный стеноз. Симптомы обычно появляются через 10-20 лет после острой ревматической лихорадки и часто провоцируются беременностью или другими заболеваниями. Неустановленный митральный стеноз входит в список заболеваний при дифференциальной диагностике причин развития отека легких.

Предоперационное обследование включает в себя выявление у пациента в анамнезе одышки, утомляемости, ортопноэ, отека легких и кровохарканья. Эти данные являются результатом повышенного давления в левом предсердии и снижения сердечного выброса. Выявляющаяся при митральном стенозе мерцательная аритмия может быть связана с расширением левого предсердия, которое при остром развитии может привести к недостаточности, а при хроническом течении вызвать тромбоз в предсердии. Пациентам с фибрилляцией предсердий требуется терапия антикоагулянтами, чтобы избежать тромбообразования в левом предсердии. Тахикардия уменьшает сердечный выброс. Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность могут произойти при развитии значительного стеноза. Громкий S2 тон подтверждает наличие легочной гипертензии. Характеристики шума при митральном стенозе описаны в таблице 34-3. Продолжительное сжатие кисти увеличивает ЧСС и АД и может усилить шум. Обследование должно быть нацелено на выявление хрипов и признаков недостаточности правых отделов сердца, таких как набухание шейных вен, периферические отеки, увеличение печени, расширение правого желудочка и асцит.

Табл. 34-4 Тяжесть аортального стеноза.

Степень тяжести	Скорость кровотока через клапан *(м/сек)*	Градиент среднего давления *(мм рт. ст.)*	Площадь клапана *(см²)*
Легкий	<3	<25	≥1,5
Умеренный	3-4	25-40	1,0-1,5
Тяжелый	4-4,5	40-50	0,7-1,0
Критический	>4,5	>50	<0,7

Необходимым исследованием является предоперационная ЭКГ, а выполнение эхокардиографии следует рассматривать, если ее результаты могут поменять тактику ведения пациентов (см. Блок 34-4). Выполнение рентгенографии органов грудной клетки также должно рассматриваться в программе обследования. Бета-блокаторы используются для управления ЧСС и в качестве антиаритмических средств для профилактики развития или контроля фибрилляции предсердий. Прием этих препаратов должен быть продолжен до операции, потому что ЧСС необходимо контролировать вплоть до хирургического вмешательства. Антикоагулянтная терапия согласовывается с лечащим кардиологом и хирургом. Профилактика инфекционного эндокардита в настоящее время не рекомендуется[43].

Митральная регургитация

Митральная регургитация может быть острой в условиях ишемии или инфаркта или хронической и связанной с митральным стенозом, пролапсом митрального клапана, системными сосудистыми заболеваниями или кардиомиопатиями. Развитие происходит, как правило, очень постепенно, и симптомы проявляются поздно, только после развития дисфункции левого желудочка. Предоперационные симптомы не являются отчетливыми и часто обусловлены другими причинами. Могут присутствовать усталость, одышка и фибрилляция предсердий. Описание шумов представлено в Табл. 34-3. Громкий шум, связанный с трепетом (класс ≥ 4), имеет специфичность 91% для тяжелой регургитации, но чувствительность составляет лишь 24%[44]. Тяжелая регургитация редко сопровождается шумами 1 или 2 класса, однако существует широкий спектр шумов с тяжестью 3 класса. Хроническая митральная регургитация, как правило, хорошо переносится, если ей не сопутствуют иное поражение клапанов сердца (например, митральный или аортальный стеноз) или дисфункция левого желудочка. Профилактика инфекционного эндокардита в настоящее время не рекомендуется[43].

Пролапс митрального клапана

Известный также как шум щелчка или синдром пролабирования створок клапана, пролапс митрального клапана обычно диагностируется у молодых женщин во время обследования по поводу атипичных болей в груди, сердцебиения или обмороков. Действительно ли эти симптомы реально связаны с пролапсом митрального клапана, является вопросом. Интересно, что мужчины старше 55 лет с пролапсом митрального клапана более склонны иметь осложнения, связанные с регургитацией, и подвергаются наибольшему риску инфекционного эндокардита. Важным вопросом перед операцией является возможность дифференцировать пациентов с клинически значимыми дегенерацией митрального клапана и регургитацией от тех, у кого пролапс или щелчок являются случайными находками и не требуют дальнейшего обследования или изменения в тактике ведения. Пациенты, принимающие бета-блокаторы для контроля сердцебиения или купирования атипичных болей в груди, должны продолжать прием этих лекарств. Профилактика инфекционного эндокардита больше не рекомендуется[43].

Трикуспидальная регургитация

Трикуспидальная регургитация является относительно распространенной аномалией, но поскольку она,

как правило, протекает бессимптомно и не выявляется при аускультации на медосмотре, ее чаще всего диагностируют во время эхокардиографии, выполняемой по другим показаниям. Малая степень недостаточности трехстворчатого клапана присутствует примерно у 70% здоровых взрослых. Трикуспидальная недостаточность чаще всего вызвана дилатацией правого желудочка и кольца трехстворчатого клапана. Дилатация правого желудочка вызвана состояниями, которые непосредственно вовлекают правый желудочек (ишемия, кардиомиопатия), либо развивается в связи с легочной гипертензией и повышенным систолическим давлением правого желудочка. Трикуспидальная и митральная регургитация часто наблюдаются вместе. Недостаточность трехстворчатого клапана реже возникает в результате процессов, которые непосредственно поражают клапан, таких как аномалия Эпштейна (врожденные пороки развития), инфекционный эндокардит, ревматизм, карциноидный синдром, заболевания соединительной ткани (синдром Марфана), миксоматозная дегенерация или пролапс (происходит у 40% пациентов с пролапсом митрального клапана), или вследствие травмы от кардиостимулятора, центрального венозного катетера или имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Препараты, такие как анорексигенные фенфлурамин, фентермин и агонист допамина перголид, могут привести к недостаточности трехстворчатого клапана по механизму, аналогичному тому, который наблюдался при карциноидном синдроме. Указанные препараты больше не доступны в Соединенных Штатах.

Трикуспидальная регургитация традиционно связана с голосистолическим шумом, который лучше всего услышать справа и слева от середины грудины или в области мечевидного отростка. Когда правый желудочек значительно увеличен, шум может выявляться даже на верхушке сердца. Существует, как правило, малая иррадиация шума, и трепет пальпаторно не ощутим. Тем не менее шум трикуспидальной недостаточности часто мягкий или отсутствует, даже когда регургитация является значимой. Вмешательства, которые приводят к увеличению венозного возврата (подъем ног, физические упражнения, сдавление печени), усиливают шум недостаточности трехстворчатого клапана. Шум также может стать громче после преждевременного сокращения и длительной диастолы. В отличие от этого уменьшение венозного возврата (в положении стоя или при применении амилнитрата) снизит интенсивность шума. У пациентов с легочной гипертензией интенсивность шума может изменяться в соответствии с изменениями давления в легочной артерии и, следовательно, в правом желудочке. Пациенты с установленной (или предполагаемой) легочной гипертензией нуждаются в лечении с участием специалиста по терапии легочной гипертензии (см. раздел «Легочная гипертензия»). Профилактика инфекционного эндокардита больше не рекомендуется[43]. Выполнение эхокардиографии следует рассматривать, если ее результаты приведут к изменению тактики лечения пациентов.

Гипертрофическая кардиомиопатия

Ранее известная как гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия и до этого как идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, ГКМ может быть семейной. Пациенты с гипертрофической кардиомиопатией, часто молодые люди, и могут не проявлять никаких клинических симптомов и шумов. Следует рассматривать выполнение ЭКГ и эхокардиографии, если есть персональный семейный анамнез коллапсов при физическом напряжении или внезапных смертей, или же когда определяется связанный с этими расстройствами шум. Характеристики шума приведены в Табл. 34-3. Мероприятия, которые снижают диастолический объем или увеличивают сократимость, ведут к росту интенсивности шума. Пассивный подъем ног и сидение на корточках снижают интенсивность шума, а маневр Вальсальвы повышает ее. У здоровых со стороны других систем негипертензивных пациентов с ГЛЖ и изменениями сегмента ST или зубца T на ЭКГ, следует планировать выполнение эхокардиографии.

Пациенты с ГКМ являются группой риска внезапной смерти, вероятно, вследствие аритмий (см. Блок 34-4). У ряда пациентов может быть полезно холтеровское мониторирование сердечного ритма. Многие пациенты получают терапию бета-блокаторами, направленную на снижение сократимости, и это лечение должно продолжаться в течение всего периоперационного периода. Для предупреждения внезапной смерти могут устанавливаться ИКД (см. обсуждение в соответствующем разделе данной главы). Профилактика инфекционного эндокардита больше не рекомендуется[43].

Протезированные клапаны сердца

У пациентов с искусственными клапанами наиболее важными вопросами до операции являются оценка основного заболевания, потребовавшего замены клапана, типа протеза, необходимости антикоагулянтов и планирование ведения таких пациентов в периоперационном периоде. Иногда у этих пациентов может развиваться гемолиз, связанный с клапаном. Риск тромбоза наибольший при наличии нескольких искусственных клапанов, далее по степени риска следует протез митрального клапана, а затем искусственный аортальный клапан. Шариковые клапаны (Starr–Edwards) характеризуются наиболее высоким риском, однодисковые клапаны (Björk–Shiley, Medtronic–Hall, Omnicarbon) имеют средний риск, и наименьший риск тромбозов отмечается у двухстворчатых протезов (St. Jude, CarboMedics, Edwards Duromedics). Биологические протезы клапанов, такие как Carpentier–Edwards (свиной гетеротрансплантат или перикард) или Hancock (свиной), обычно не требуют длительного приема антикоагулянтов. Решение о прекращении приема антикоагулянтов, продолжительность периода отмены антикоагулянтов, необходимость обеспечения «мостика» с помощью более коротко действующих препаратов и тип перекрывающей терапии (внутривенное введение нефракционированного гепарина или низкомолекулярных гепаринов (НМГ)) должно быть принято с участием лечащего кардиолога и хирурга. Смотрите раздел об антикоагулянтах для обсуждения тактики перекрывающей терапии.

Нарушения ритма и патологические изменения на ЭКГ

Аритмии и нарушения проводимости являются распространенными событиями в течение периоперационного периода (см. также Гл. 42). Суправентрикулярные и желудочковые аритмии связаны с большим риском развития периоперационных негативных событий вследствие самого наличия аритмий, а также поскольку они являются маркерами имеющихся сердечно-легочных заболеваний. Неконтролируемая фибрилляция предсердий и желудочковая тахикардия требуют отмены планового оперативного вмешательства до завершения обследования и стабилизации состояния[7]. Впервые возникшая фибрилляция предсердий, симптоматическая брадикардия или выраженные блокады сердца (второй или третьей степени), выявленные во время обследования

пациента в предоперационной клинике, требуют решения вопроса об отмене планового оперативного вмешательства и направления к кардиологу для дальнейшего обследования. АВ блокада I степени определяется как удлинение интервала PQ более 0,2 *с* при ЧСС от 50 до 100 *мин*$^{-1}$, и чаще всего она носит доброкачественный характер. АВ блокада II степени развивается, когда интервал PQ превышает 0,20 *с*, и в итоге проведение импульса из предсердия блокируется, что приводит к выпадению комплекса QRS после зубца Р. Существует два типа АВ блокады II степени. Мобитц-тип I или блокада Венкебаха является более доброкачественной, редко прогрессирует до полной поперечной блокады сердца и отвечает на применение атропина. Этот тип характеризуется прогрессивным удлинением интервала PQ вплоть до выпадения желудочкового сокращения, и это обычно обусловлено нарушением проведения в АВ узле. Мобитц-тип II развивается вследствие блока ниже уровня АВ узла, может прогрессировать до полного поперечного блока сердца и обычно требует применения кардиостимуляторов, если эта блокада является вторичной и вызвана такими обратимыми причинами, как ишемия или передозировка препаратов. АВ блокада III степени или полный поперечный блок сердца представляет собой полное разобщение между сокращениями предсердий и желудочков (зубцами Р и комплексами QRS) и требует применения кардиостимуляторов до тех пор, пока не будет установлена вероятная обратимая причина ее развития. Сокращения желудочков при полной блокаде сердца не зависят от сокращений предсердий и не должны подавляться.

При определении необходимости установки кардиостимулятора должны учитываться два главных фактора: наличие симптоматики при этой аритмии и локализация нарушения проводимости. Синкопальные и пресинкопальные состояния с брадикардией или нарушениями проводимости, как правило, являются показанием для имплантации кардиостимулятора. Патологические процессы ниже АВ узла, в системе Гиса – Пуркинье, более злокачественные и проявляются нормальной или минимально увеличенной длительностью интервала PR, АВ блокадой II типа Мобитца и аномалиями комплекса QRS (блокада ножки пучка Гиса, блокада пучка, межжелудочковая блокада, пучковый блок или оба). Поскольку патология в системе Гиса – Пуркинье, как правило, менее стабильна, вероятно, оптимальным будет имплантация постоянного кардиостимулятора. Показания для установки кардиостимулятора в периоперационном периоде такие же, как у нехирургических больных (Блок 34-5)[45].

Блокада ножек пучка Гиса бывает полной и неполной, блокируется либо правая (БПНПГ), либо левая ножка пучка Гиса (БЛНПГ). Они являются результатом старения или фиброза проводящей системы, ишемии, заболеваний легких, радиации или кардиомиопатии, или может быть вариантом нормы. Традиционно БЛНПГ считается более тревожным симптомом, и было показано, что она связана с ИБС и сердечной недостаточностью[46,47]. БЛНПГ в значительной степени ассоциируется с ИБС, а у пациентов с недавно выявленной БЛНПГ или без предыдущих данных о наличии БЛНПГ может быть оправдано проведение стресс-тестов или консультации кардиолога. Возможность получить предыдущие ЭКГ для сравнения позволяет оценить стабильность ситуации. БПНПГ может быть врожденной или развиваться вследствие обызвествления и дегенерации проводящей системы или вторично на фоне легочной патологии. Синдром Бругада является врожденным заболеванием, которое характеризуется БПНПГ с подъемом сегмента ST в правых грудных отведениях, и связан с риском внезапной смерти и летальной аритмии. Если изучение анамнеза и физикальное обследование не подтверждают наличие значимой легочной, врожденной патологии, ишемической болезни сердца или синдрома Бругада, то проведение дальнейшего обследования пациентов с изолированной БПНПГ не требуется. БПНПГ у пациентов с легочными симптомами (в том числе легочной гипертензии) может свидетельствовать о тяжелой дыхательной или сосудистой патологии и может служить показанием для обследования системы дыхания и проведения эхокардиографии, если планируется выполнение оперативных вмешательств промежуточного или высокого риска. Если подозревается наличие у пациента врожденного порока сердца, легочной гипертензии (см. соответствующий раздел в этой главе) либо синдрома Бругада, то в такой ситуации показана консультация кардиолога. ГЛЖ и депрессия ST-сегмента, выявленные на предоперационной ЭКГ, связаны с большим риском развития ИМ и сердечной смерти в периоперационном периоде[48]. ГЛЖ может быть связана с диастолической дисфункцией и плохо контролируемой гипертензией. Удлинение интервала QT требует проведения оценки уровня электролитов, магния и кальция и поиска признаков передозировки препаратами. У пациента

Блок 34-5 Показания для имплантации кардиостимулятора

Показания I класса
- Синусовая брадикардия с симптомами однозначно связанными с брадикардией (обычно при ЧСС < 40 *уд/мин* или частых синусовых паузах)
- Симптоматическая хронотропная недостаточность
- Полная (третьей степени) АВ блокада*
- Выраженная АВ блокада II степени (блокада проведения ≥2 последовательных зубцов р)
- Симптоматическая АВ блокада II степени I или II типа по Мобитц
- Блокада II степени II типа по Мобитц с расширенным комплексом qrs или хроническим двухпучковым блоком, независимо от наличия симптоматики

Показания II класса
- Синусовая брадикардия (ЧСС < 40 *мин*$^{-1}$) с симптомами, подтверждающими брадикардию, но без прямой связи брадикардии и клинической картины
- Дисфункция синусового узла с необъяснимыми обморочными состояниями
- Постоянная ЧСС < 30 *мин*$^{-1}$ у пациентов в состоянии бодрствования

Класс I показаний включает состояния, в которых постоянная кардиостимуляция, безусловно, полезна и эффективна, при условии, что патологическое состояние не вызвано временными причинами. Класс II показаний определяет состояния, в которых постоянная кардиостимуляция может быть показана, но есть противоречивые данные или расхождение во мнениях (или и то, и другое).

*Существуют разногласия относительно полной АВ блокады без клинической симптоматики. Действующее руководство ACC/AHA относит ситуацию с частотой сокращения желудочков в состоянии бодрствования 40 *уд/мин* и выше ко IIa классу показаний, хотя другие источники рекомендуют однозначно установку кардиостимулятора

Из Gregoratos, G, Abrams, J, Epstein, AE, et al: ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: Summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). Circulation 106:2145-2161, 2002

с удлинением интервала QT и обмороками, предобморочными состояниями или семейным анамнезом внезапной смерти следует планировать дальнейшее обследование.

Фибрилляция предсердий

Фибрилляция предсердий встречается у пожилых пациентов, лиц с тиреотоксикозом, пороками сердца и ишемической болезнью сердца. Она может быть периодической (пароксизмальная), стойкой (может быть выполнена кардиоверсия) или постоянной (невозможно восстановить синусовый ритм). Опыт показывает, что управление ЧСС важнее, чем контроль характера ритма. Пациентам с высокой частотой сокращения желудочков (>100 *ударов/мин*) требуется назначение терапии для контроля частоты желудочковых сокращений перед плановой операцией[7]. Пациенты с низкой частотой сокращения желудочков, не вызванной применением лекарственных препаратов, представляют группу риска развития синдрома слабости синусового узла. У них необходимо тщательно изучать анамнез для выявления эпизодов обморочного и предобморочного состояния, и, возможно, им потребуется проведение холтеровского мониторирования. Большинство пациентов с фибрилляцией предсердий потребует проведения длительной антикоагулянтной терапии, которая становится проблемой в периоперационном периоде. Если антикоагулянты назначены лишь с профилактической целью (нет эпизодов эмболии или тромбов в левом предсердии в анамнезе), проведение перекрывающей терапии короткодействующими антикоагулянтами в периоперационном периоде экономически не обосновано. Пациенты с тромбами в предсердии или желудочке или анамнезом тромбоэмболических осложнений представляют собой группу высокого риска, и антикоагулянтная терапия должна назначаться в каждом конкретном случае на индивидуальной основе совместно с лечащим врачом. Прием бета-блокаторов, дигоксина и блокаторов кальциевых каналов, назначенных для длительного контроля частоты сокращений желудочков или ритма, необходимо продолжить в течение всего периоперационного периода.

Суправентрикулярные аритмии

Суправентрикулярная тахикардия развивается в результате быстрой генерации импульсов в предсердии с быстрым проведением через АВ узел или по механизму повторного входа («ре-ентри») с проведением возбуждения через дополнительные проводящие пути. При механизме повторного входа цикл возбуждения является самовоспроизводящимся, поскольку передача возбуждения происходит по одному пути вниз, а по другому вверх ретроградно с вовлечением АВ-узла, системы волокон Пуркинье и дополнительного пути или путей проведения. Различная степень АВ-блокады может снизить частоту сокращения желудочков. Синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта (WPW) представляет собой классический пример суправентрикулярной тахикардии, связанной с дополнительными путями проведения импульса, но он уникален тем, что импульсы могут распространяться как ретроградно, так и антероградно. Антероградное проведение по дополнительным путям приводит к укорочению интервала PR (< 0,12 *с*) и появлению на восходящей части комплекса QRS так называемой дельта-волны. Прием препаратов, замедляющих проведение в АВ узле, таких как бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и дигоксин, может усилить патологическое проведение по дополнительному пути и вызвать и фибрилляцию желудочков. Лидокаин и прокаинамид являются предпочтительными препаратами для купирования тахикардии у больных с синдромом WPW. Некоторым пациентам может потребоваться проведение абляции для обеспечения долгосрочного лечения синдрома WPW, и эту процедуру следует провести перед плановой операцией.

Желудочковые аритмии

Желудочковые эктопические сокращения (экстрасистолы) могут быть дифференцированы от предсердных по наличию деформированного расширенного комплекса (> 0,12 *с*) и отсутствию зубца P. Традиционная система градации желудочковых экстрасистол по Lown, основанная на оценке морфологии (унифокальная или мультифокальная), частоты (менее или более 30 *в мин*) и других характеристиках (залпы экстрасистол, R на T феномен), характеризуется ограниченной возможностью оценки риска. Классификация желудочковых аритмий по типу нарушения ритма и наличию сопутствующей органической сердечной патологии лучше прогнозирует риск внезапной сердечной смерти.

- Доброкачественные: изолированные желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) без сопутствующих органических заболеваний сердца
  - Нет необходимости для дальнейшего обследования
  - Нет риска внезапной остановки сердца
- Потенциально летальные: более 30 *ЖЭ/ч* или неустойчивая желудочковая тахикардия на фоне органического заболевания сердца
  - Требуется консультация кардиолога с возможным проведением эхокардиографии, стресс-тестов, ангиографии или электрофизиологических исследований
  - Умеренно высокий риск внезапной остановки сердца, может быть полезна имплантация кардиовертера-дефибриллятора
- Летальные: устойчивая желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, обмороки или нарушения гемодинамики, связанные с ЖЭ при наличии основного заболевания сердца
  - Требуется обследование у кардиолога. С возможными стресс-тестами, эхокардиографией, ангиографией или электрофизическими исследованиями
  - Высокий риск внезапной остановки сердца, может быть полезна имплантация кардиовертера-дефибриллятора

Предоперационное обследование следует направить на выявление устранимых причин, таких как гипокалиемия, ишемия миокарда, ацидоз, гипомагнезиемия, токсическое действие препаратов и эндокринные нарушения, которые следует оценивать и купировать. Пациенты, принимающие амиодарон, имеют риск развития гипотиреоидизма, и им показана оценка функции щитовидной железы перед операцией. Прием антиаритмиков следует продолжить в течение всего периоперационного периода.

Устройства для контроля сердечного ритма: кардиостимуляторы и имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы

Более 100 000 новых устройств для контроля сердечного ритма ежегодно имплантируется в США. Подробное обсуждение ведения пациентов с такими устройствами можно найти в Гл. 43.

Заболевания периферических сосудов

Также они называются заболеваниями периферических артерий, к которым относятся аневризмы или окклюзиру-

ющие поражения артерий конечностей, внутренних органов, головы, шеи и головного мозга. У многих из этих пациентов заболевание развивается вторично на фоне злоупотребления табаком, сахарного диабета, гиперлипидемии, гипертонии или комбинации этих причин. Пациенты с синдромами Марфана или Элерса – Данло могут иметь аневризматические поражения сосудов без наличия других факторов риска. Почечная недостаточность и цереброваскулярные заболевания часто встречаются в этой группе пациентов. До 75% пациентов с заболеваниями периферических сосудов страдают ИБС. В исследовании с участием 1000 пациентов, которым было запланировано вмешательство на крупных сосудах, почти 60% имели критический стеноз хотя бы в одном из основных коронарных сосудов. Кроме того, наличие недиагностированных заболеваний сосудов (например, у пациентов, которые курят, имеют преклонный возраст, диабет или цереброваскулярные заболевания) следует учитывать при обследовании перед большими по объему оперативными вмешательствами. Из-за хромоты, часто ограничивающей физическую активность, симптомы ИБС часто не проявляются.

Большое значение имеет определение АД на обеих верхних конечностях и наличие или отсутствие периферического пульса. Аускультация шумов над брюшной аортой и бедренными артериями или пальпация живота являются частью обследования сосудов, но редко бывают необходимой перед операцией. Следует оценить уровень азота мочевины и креатинина перед выполнением вмешательств, связанных с инъекцией рентгеноконтрастных веществ (см. раздел «Контраст-индуцированная нефропатия» для изучения особенностей ведения и снижения риска). Многие пациенты принимают аспирин или дипиридамол, являющийся вазодилататором с некоторой антитромбоцитарной активностью, которая являются обратимой после прекращения приема; его период полувыведения составляет около 10 *ч*. Поэтому прекращение приема этого препарата за 48 *ч* до операции устраняет его антиагрегантное действие. Однако, поскольку дипиридамол часто сочетается с аспирином («Агренокс»), прием этого препарата должен быть прекращен за 5-7 дней до операции, если необходимо полное купирование его антитромбоцитарного эффекта, хотя также должны быть рассмотрены риски, связанные с прекращением приема антиагрегантов.

Легочные заболевания (см. Гл. 59)

Бронхиальная астма

Астма является хроническим воспалительным заболеванием, характеризующимся обструкцией дыхательных путей, которая частично или полностью обратима на фоне проводимого лечения или регрессирует спонтанно[49]. Бронхоконстрикция провоцируется раздражающими веществами (дым), аллергенами, инфекциями, лекарствами или инструментальными процедурами на гортани, трахее или бронхах. Астма классифицируется как периодическая (легкая степень) или постоянная (легкой, средней или тяжелой степени) на основе того, как часто симптомы возникают и являются ли они периодическими или постоянными. Пациенты с легкой, хорошо контролируемой астмой имеют риск, связанный с анестезией и операцией, не превышающий таковой у соматически здоровых лиц.

Сообщение о наличии астмы у пациента должно побудить проведение дальнейшего опроса об одышке, чувстве стеснения в груди, кашле (особенно ночном), последнем обострении, лечении (особенно использовании стероидов, в частности в течение предыдущего года) или использовании кислорода, предшествовавших госпитализациях и интубациях. Важной информацией для оценки риска является максимальный уровень выполняемой пациентом нагрузки. Должны быть выявлены эпизоды предыдущих обострений, связанных с анестезией. У больных с астмой следует оценить их текущее состояние и способность дышать, попросив их представить ответ в процентах (оценка в 100% характеризует нормальное состояние). Необходимо подобрать адекватную медикаментозную терапию. Большое значение имеют характер аускультативной картины, степень дыхательных экскурсий и выраженность хрипов. Выраженность хрипов не всегда коррелирует с тяжестью бронхоспазма. При тяжелой бронхиальной обструкции воздушный поток критически снижен и выраженность хрипов значительно снижается. Наблюдение за степенью участия вспомогательных дыхательных мышц часто используется для оценки тяжести бронхоспазма. Очень полезно определение насыщения кислородом с помощью пульсоксиметрии. Анализ газов артериальной крови обычно не требуется, если пациент не испытывает тяжелого обострения. Пациентам, принимающим пероральные стероиды, показана оценка уровня гликемии, и может потребоваться дополнительное применение стероидов в периоперационном периоде.

Хрипы являются частым симптомом у астматиков, но не являются специфичными для этого заболевания. Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, дисфункцией голосовых связок, трахеи или бронхиальным стенозом, муковисцидозом, аллергическим бронхолегочным аспергиллезом и сердечной недостаточностью также могут демонстрировать хрипы при аускультации. Спирометрия является предпочтительным диагностическим тестом, но нормальный результат не исключает астму. Тест с метахолином или пробная терапия бронхолитиками показаны, если результаты спирометрии в норме, но все еще существует сильное подозрение на наличие у пациента астмы. Функциональные легочные тесты не обладают прогностической ценностью, но в редких случаях могут быть полезны для оценки тяжести заболевания и адекватности терапии. Типичными результатами при спирометрии являются сниженный объем форсированного выдоха за 1 *с* ($ОФВ_1$) и нормальная или повышенная величина функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ).

Предоперационная рентгенография грудной клетки необходима лишь для исключения инфекций или пневмоторакса. Прием бронхолитиков, ингаляционных и пероральных стероидов и антибиотиков (если принимаются) должен быть продолжен вплоть до дня операции. Назначение бета-агонистов является наиболее полезным профилактическим мероприятием, направленным на снижение риска бронхоспазм во время индукции анестезии. До операции для любого пациента, чье состояние не является оптимальным, может быть полезен краткий курс стероидов (от 20 до 60 *мг* преднизона в день в течение от 3 до 5 дней), после чего можно приступить к операции.

Хронические обструктивные заболевания легких

Хронические обструктивные заболевания легких (ХОБЛ) включают хронический бронхит и эмфизему и характеризуются наличием препятствия для воздушного потока, которое не является полностью обратимым. Очень часто они развиваются в результате воздействия загрязняющих веществ, таких как сигаретный дым или вещества в окружающей среде (загрязнение воздуха, аллергены, песчинки,

пыль и уголь), наличия дефицита α_{-1}-антитрипсина, хронических инфекций и длительного течения бронхиальной астмы. Хронический бронхит констатируется при наличии симптомов в течение большинства дней на протяжении, по крайней мере, 3 месяцев в течение 2 лет подряд или рецидивирующего появления обильной мокроты, что значительно нарушает движение воздуха на выдохе. Одышка, кашель, свистящее дыхание и продукция мокроты являются обычными симптомами. Обострения определяются как нарастание симптомов, которое требует изменения тактики лечения.

Сбор предоперационного анамнеза и методика физикального обследования пациентов с ХОБЛ подобны тем, что проводятся у пациентов с астмой, но с дополнительным акцентом на выявление изменения количества мокроты, ее характера или других признаков инфекции. Бочкообразная форма груди и дыхание с затруднением выдоха через сжатые губы позволяют предположить наличие выраженной стадии заболевания. Как правило, $ОФВ_1$ снижается из-за препятствия воздушному потоку на выдохе, но ФЖЕЛ увеличивается из-за уменьшения воздушного потока, утраты эластичности и перерастяжения легочной ткани. Диффузионная способность легких по CO (DLCO), как правило, уменьшается, и степень ее снижения часто коррелирует со степенью гипоксии и гиперкапнии, которая, в свою очередь, может указать на наличие легочной гипертензии. Однако было показано, что функциональные легочные тесты (ФЛТ) не позволяют прогнозировать исход для пациента. До операции для выявления исходного уровня следует определить сатурацию кислорода с помощью пульсоксиметрии. Пациенты могут находиться в состоянии гипоксии, и им может быть полезно проведение кислородотерапии, что можно установить на основании дальнейших исследований, включающих оценку газового состава артериальной крови. Рентгенография грудной клетки показана лишь тогда, когда подозревается инфекционный процесс. ЭКГ может продемонстрировать сдвиг электрической оси вправо, БПНПГ или заостренный зубец P, который указывает на наличие легочной гипертензии и, возможно, изменений правого желудочка в ответ на хроническое заболевание легких (см. раздел «Легочная гипертензия»).

Рестриктивные заболевания легких

Рестриктивные заболевания легких отличаются снижением общей емкости легких. Развитие рестриктивного поражения легких могут вызвать как легочные, так и внелегочные заболевания. Легочные заболевания включают идиопатическую интерстициальную пневмонию, интерстициальную болезнь легких, связанные с заболеваниями соединительной ткани, резекцию легкого и легочный фиброз. Внелегочные заболевания вызваны ограничениями движений грудной клетки (кифосколиоз, ожирение, болезнь Бехтерева), мышечной дисфункцией (мышечная дистрофия, миастения, паралич диафрагмы) или заболеваниями плевры (мезотелиома, плевральный выпот, пневмоторакс).

Выявление имеющихся сопутствующих заболеваний или симптомов при изучении анамнеза перед операцией должно нацеливать на тщательное обследование. Рентгенография грудной клетки и спирометрия могут быть показаны для верификации диагноза, оценки острого состояния или прогрессирующего ухудшения, но не выполняются рутинно всем пациентам. $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ уменьшаются пропорционально, так что их соотношение может оставаться нормальным. Эти пациенты находятся в группе риска развития легочной гипертензии, которая может не быть диагностирована и информация о ней не будет передана анестезиологу врачами пациента в связи со сходными симптомами рестриктивных поражений легких. Для получения более подробной информации смотрите раздел «Легочная гипертензия».

Одышка

Одышка представляет собой субъективное ощущение дискомфорта при дыхании. Это симптом ухудшения физического состояния, ожирения и нарушений вентиляции, сердечной функции, перфузии и доставки кислорода. Одышка связана с сердечно-сосудистыми, легочными, гематологическими и нервно-мышечными заболеваниями.

Пациенты с постепенным началом довольно долго могут не обращать внимания на этот симптом, а часто они и их близкие могут считать, что одышка возникла из-за того, что они «не в форме», хотя это должно быть диагнозом исключения. У большинства больных с хронической одышкой неясной этиологии имеется один из четырех диагнозов: астма, ХОБЛ, интерстициальные заболевания легких или сердечная дисфункция.

Важными моментами, которые следует определить, являются начало, прогрессирование, инициирующие факторы, тип и интенсивность провоцирующего воздействия, сопутствующие симптомы (боль в груди, отеки ног, обмороки или предобморочные состояния, усталость), другие условия (артриты, болезни соединительной ткани, сердечные заболевания, курение), а также лекарства или воздействие токсинов. Уточнение характера одышки может помочь в дифференциальной диагностике ее причин. Одышка, вторичная по отношению к ухудшению физического состояния, как правило, описывается как «тяжелое дыхание», и чаще определяют, что пациент описывает скорее усталость, чем истинную одышку. Бронхоспазм при обострении астмы обычно описывают как «стеснение» или «кислороднеголодание», тогда как пациенты с ХОБЛ жалуются на то, что они «не в состоянии сделать глубокий вдох» или «повышенное усилие при дыхании». Пациенты с сердечной недостаточностью чувствуют, как будто у них «удушье», или имеют «кислородное голодание»[33]. Ортопноэ (одышка в положении лежа) предполагает наличие сердечной недостаточности или синдрома сонного обструктивного апноэ. Кашель может быть симптомом сердечной недостаточности, астмы или ХОБЛ. Стенокардия или ИБС в анамнезе может указывать на сердечную недостаточность. Препараты, снижающие аппетит, могут вызывать легочную гипертензию или поражение сердечных клапанов. Заболевания соединительной ткани связаны с интерстициальными заболеваниями легких. При осмотре следует выявлять бледность, цианоз, «бочкообразную» грудную клетку, хрипы, одышку, крепитацию, шумы, патологические тоны или ритмы сердца, увеличенное сердце, тахикардию, набухание шейных вен, поражение суставов, «барабанные палочки», фиброзные изменения кожи и отеки. У пациентов с тяжелой обструкцией дыхательных путей могут выявляться дыхание через сжатые губы и характерное медленное глубокое дыхание, а у лиц с интерстициальным фиброзом или кифосколиозом обычно отмечается частое поверхностное дыхание.

Предоперационный анамнез и физикальное обследование в двух третях случаев могут привести к формулированию верного диагноза. Первоначальное обследование может включать в себя ЭКГ, оценку гематокрита (чтобы исключить

анемию), анализ газов артериальной крови, оценку функции щитовидной железы, рентгенографию грудной клетки, спирометрию и оксиметрию в состоянии покоя и при ходьбе на несколько футов. Исследование уровня азота мочевины крови может быть полезно. Большинство страдающих одышкой пациентов с сердечной недостаточностью имеют значения азота мочевины выше 400 *пг/мл*, в то время как у пациентов с плазменной концентрацией азота мочевины в пределах 100-400 *пг/мл* в качестве причины одышки должны исключаться дисфункция левого желудочка вне ухудшения, тромбоэмболия легочной артерии, легочное сердце. Необходимость выполнения других исследований зависит от результатов приведенного выше обследования и будет определяться анамнезом и результатами физикального обследования. Компьютерная томография и проведение исследований с кардиореспираторными нагрузками требуются редко, но могут быть полезны, если вышеупомянутые тесты не позволили поставить диагноз.

Пациенты с факторами риска развития послеоперационных легочных осложнений

Послеоперационные легочные осложнения развиваются у 5-10% пациентов, подвергающихся неторакальным оперативным вмешательствам, и у 22% пациентов высокого риска. Как минимум, одна из четырех смертей, происходящих в течение недели после операции, связана с легочными осложнениями, что делает их вторыми по частоте развития после серьезных сердечно-сосудистых осложнений[50,51].

Установленные факторы риска развития легочных осложнений включают[52]:

- Анамнез курильщика (текущее курение или факт употребления > 40 пачек сигарет/лет)
- Оценка по ASA–PS выше 2 класса
- Возраст более 70 лет
- ХОБЛ
- Операции на шее, грудной клетке, в верхней части брюшной полости, на аорте или нейрохирургические вмешательства
- Ожидаемая длительность операции более 2 *ч*
- Планируемая общая анестезия (особенно с интубацией трахеи)
- Альбумин менее 30 *г/л*
- Толерантность к физической нагрузке на уровне способности пройти менее двух кварталов или подняться на один лестничный пролет
- Индекс массы тела (ИМТ) более 30

Удивительным является отсутствие в списке прогностических факторов астмы и результатов анализа газового состава артериальной крови или спирометрии. Риск осложнений удивительно низкий у больных с хорошо контролируемой астмой или у пациентов, получавших до операции кортикостероиды[53]. Риск выше у астматиков с недавним обострением или фактами развития послеоперационных легочных осложнений, недавней госпитализации или интубации трахеи для лечения обострения астмы. Анализ газов артериальной крови полезен для прогнозирования функционирования легких после резекции легкого, но не прогнозирует вероятность риска развития осложнений. Степень обструкции дыхательных путей, измеряемая по $ОФВ_1$, не прогнозирует послеоперационные легочные осложнения[54]. Проведение спирометрии, анализ газов артериальной крови или рентгенографии грудной клетки не следует проводить рутинно для прогнозирования риска послеоперационных легочных осложнений. Спирометрия может быть показана для диагностики заболевания (одышка вызвана болезнью легких или сердечной недостаточностью?) или для оценки эффективности лечения (могут ли одышка или хрипы быть устранены?), но *не должна* быть использована в качестве инструмента оценки рисков и принятия решения о возможной отмене операции[54].

В литературе недавно были проанализированы результаты лабораторных исследований и факторы риска периоперационных легочных осложнений, связанные с характером операции[55]. Некоторые из этих факторов могут быть изменены, что может снизить риск. У пациентов с недавним обострением или инфекциями состояние легких по мере возможности должно быть улучшено. Назначение антибиотиков, бронходилататоров и стероидов, направление пациентов к пульмонологу или терапевту и перенос сроков операции важны у пациентов с высоким риском. Обучение пациентов до операции специальным приемам расширения легких, таких как глубокие дыхательные упражнения и побудительная спирометрия, снижает легочные осложнения эффективнее, чем обучение пациентов после операции. Кроме того, изменения в периоперационном ведении пациентов, в том числе изменение запланированного хирургического вмешательства, если это возможно, обсуждение альтернативных общей анестезии методов, особенно когда имеется возможность выполнения блоков периферических нервов, а также информирование пациентов о преимуществах эпидуральной анестезии в плане устранения послеоперационной боли являются эффективными мерами для уменьшения частоты легочных осложнений[56].

Пациенты, которым планируется выполнение резекции легких

Большинство пациентов, которым запланировано выполнение резекции легких, имеют фоновые болезни легких, и спирометрия может быть полезна для прогнозирования риска или исключения пациентов, которые не имеют достаточных легочных резервов после резекции. Эта тема рассматривается более подробно в Гл. 59.

Легочная гипертензия

Легочная гипертензия может развиваться самостоятельно или быть связана с сопутствующими заболеваниями и подразделяется на пять групп (Блок 34-6) в соответствии с рекомендациями Всемирной Организации Здравоохранения. Идиопатическая легочная артериальная гипертензия, ранее называемая первичной легочной гипертензией, встречается редко, но другие формы являются более распространенными и возникают при различных заболеваниях, включая сердечно-сосудистые, заболевания легких, печени, тромбоэмболии и коллагенозы с поражением сосудов. Легочная гипертензия связана с ВИЧ-инфекцией, воздействием препаратов, снижающих аппетит, таких как фенфлурамин, хроническими заболеваниями печени, особенно при имеющейся портальной гипертензии, и коллагенозами, в том числе склеродермией, СКВ и ревматоидным артритом. Легочная гипертензия определяется как стойкое повышение среднего давления в легочной артерии более 25 *мм рт. ст.* при давлении заклинивания в легочной артерии менее 15 *мм рт. ст.* Скрытая легочная гипертензия является более опасной, чем установленная, поскольку ее симптомы могут быть отнесены к другим заболеваниям и периоперационная декомпенсация может произойти неожиданно.

Проявления легочной гипертензии, как правило, неспецифические, стертые и связаны с поздней диагностикой. Одышка является начальным симптомом у 60% больных, но присутствует у 98% пациентов на момент постановки диагноза. Одышка является неспецифической и связана с множеством заболеваний (см. раздел «Одышка»). Предобморочные или синкопальные эпизоды позволяют предположить тяжелое течение болезни. Гипоксия, гиперкапния, сосудосуживающие препараты и увеличение тонуса симпатической нервной системы (даже от тревоги) увеличивают легочное сосудистое сопротивление и приводят к острой декомпенсации правожелудочковой сердечной недостаточности.

Пациенты с легочной артериальной гипертензией имеют высокий уровень периоперационной заболеваемости и смертности[57]. Легочная гипертензия в легкой форме редко влияет на тактику проведения и течение анестезии, но умеренная и тяжелая степень заболевания повышают риск развития недостаточности правого желудочка. Симптомы и критерии оценки тяжести заболевания включают[58]:

- Одышку в покое
- Метаболический ацидоз
- Гипоксемию
- Правожелудочковую недостаточность (периферические отеки, увеличение печени, набухание шейных вен)
- Эпизоды обмороков в анамнезе

Физикальное обследование может выявить расщепление S_2 с громким вторым тоном, сердечный толчок, шум трикуспидальной регургитации, асцит, увеличение печени, набухание шейных вен и периферические отеки.

Эхокардиография является тестом выбора для проведения скринингового обследования и может использоваться для оценки давления в легочной артерии, функции правого желудочка, определения левожелудочковой недостаточности и приобретенных или врожденных пороков клапанов сердца[59]. Пациентам с выраженными симптомами может потребоваться катетеризация правых или левых отделов сердца, хотя необходимость катетеризации до операции зависит от планируемого хирургического вмешательства. Проведение ЭКГ исследования, рентгенографии грудной клетки, эхокардиографии полезно у пациентов с тяжестью заболевания, превышающей легкую степень. Изменения на ЭКГ включают сдвиг оси сердца вправо, БПНПГ, гипертрофию правого желудочка и высокий острый зубец Р в отведениях V_1 и V_2. Гипертрофия правого предсердия и «легочный» зубец Р могут присутствовать при тяжелой легочной гипертензии, с остроконечными Р зубцами, наиболее выраженными в отведениях II, III, aVF и V_1. Расширение основной легочной артерии и шаровидную форму сердца с исчезновением ретростернального воздушного пространства в результате расширения правого желудочка можно увидеть на рентгенограмме грудной клетки. Исследователи должны уточнить анамнез обструктивного сонного апноэ, которое также может быть причиной легочной гипертензии[60]. Показано выполнение развернутого клинического анализа крови с оценкой уровня тромбоцитов, исследование уровня электролитов, мочевины, креатинина и печеночных тестов (уровень печеночных ферментов может быть повышен в результате застоя в большом круге или использования босентана).

Перед операцией пациентам может проводиться терапия диуретиками, антикоагулянтами, блокаторами кальциевых каналов, кислородотерапией, силденафилом (ингибитор фосфодиэстеразы), антагонистами рецептора эндотелина (босентан) и простаноидами (илопрост, эпопростенол). Некоторые из этих препаратов вводят путем постоянной внутривенной инфузии, и даже кратковременное прерывание терапии может быть катастрофическим. Все препараты должны приниматься вплоть до операции. Рекомендуется ведение таких пациентов совместно с пульмонологом, являющимся специалистом в вопросах лечения легочной гипертензии.

Курильщики и пассивные курильщики

Воздействие табачного дыма, прямое или в результате пассивного курения, повышает риск развития многих послеоперационных осложнений. Курильщики более склонны к развитию раневых инфекций, респираторных осложнений или патологии трахеобронхиального дерева (в том числе десатурации), а также тяжелого кашля[61]. Курение снижает функцию макрофагов, негативно влияет на резерв коронарного кровотока и вызывает дисфункцию эндотелия сосудов, гипертонию и ишемию. Курильщикам требуются более длительные сроки госпитализации, чем некурящим пациентам, и они часто нуждаются в послеоперационной госпитализации в отделение интенсивной терапии.

Блок 34-6 Классификация легочной гипертензии

Легочная артериальная гипертензия
Первичная легочная артериальная гипертензия
- Спорадическая
- Семейная

Связанная с Коллагеновыми заболеваниями сосудов
- Врожденными шунтирующими пороками сердца
- Портальной гипертензией
- ВИЧ
- Лекарствами/токсинами
- Персистирующей легочной гипертензией новорожденных

Легочная венозная гипертензия
Заболевания сердца со сбросом крови «слева направо»
Внешняя компрессия центральных легочных вен
Легочная венозная окклюзия

Легочная гипертензия, относящаяся к заболеваниям легких или гипоксемии
ХОБЛ
Интерстициальные заболевания легких
Нарушения дыхания во сне
Заболевания легких у новорожденных
Хроническое воздействие высокогорья

Легочная гипертензия, вызванная хроническими тромбоэмболиями
Легочный тромбоз и эмболия
Серповидно-клеточная анемия

Легочная гипертензия вследствие заболеваний, напрямую повреждающих легочные сосуды
Шистосомоз
Саркоидоз

Доступно на сайте http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html

Наибольшую пользу отказ от курения, вероятно, принесет лишь спустя несколько месяцев. В исследованиях сообщается о большем периоперационном риске у бросивших курить недавно, чем у курильщиков, однако получению данных результатов, возможно, способствовала ошибка включения. Пациенты, которые были мотивированы или которым советуют бросить курить, возможно, подвержены большему риску из-за состояния их здоровья. Вскоре после того как пациент бросает курить, уровень угарного газа уменьшается, что улучшает доставку и потребление кислорода. Уровень цианида снижается, что положительно влияет на процессы митохондриального окисления. Сниженный уровень никотина повышает вазодилатацию, и снижается содержание многих токсичных веществ, которые препятствуют заживлению ран. Пациенты без анамнеза ишемической болезни сердца, которые курили незадолго до операции, имели значительно более частые эпизоды депрессии сегмента ST, связанной с ростом произведения АД хЧСС, чем некурящие, бывшие курильщики или хронические курильщики, которые не курили непосредственно перед операцией[62].

Прекращение курения перед операцией у пациентов, которым выполнялось протезирование коленного и тазобедренного суставов, привело к снижению частоты инфекционных осложнений в области оперативного вмешательства с 23% в обычной группе до 4% в группе бросивших курить. Служба Общественного Здоровья Соединенных Штатов (The U.S. Public Health Service) рекомендует, «чтобы все врачи настоятельно рекомендовали всем курящим пациентам бросить курить, поскольку исследования доказали, что рекомендации врачей повышают процент бросивших курить»[63]. Около 70% курильщиков хотят бросить курить.

Эффективные меры включают медицинские консультации и фармакотерапию, такую как никотиновая заместительная терапия, которая является безопасной в периоперационном периоде (см. Гл. 35). Никотиновые пластыри, жевательные резинки и лепешки можно приобрести без рецепта, назальный спрей и бупроприон («Велбутрин») отпускаются по рецепту. Клонидин также эффективен. Прием бупроприона или клонидина следует начинать за 1-2 недели перед попыткой прекращения курения; эффективность никотиновой заместительной терапии проявляется быстро[64]. Индивидуальное и групповое консультирование может повысить вероятность длительного воздержания. Многие больницы, страховые компании и общины предлагают программы отказа от курения. Отличные ресурсы доступны в Интернете и предлагаются правительством США. Консультации и руководства доступны на http://www.surgeongeneral.gov/tobacco/default.htm. Мероприятия по пропаганде прекращения курения во время обучения в медицинской школе и резидентуре могут значительно улучшить качество консультирования врача и повысить частоту отказов от курения.

Эндокринные нарушения (см. также Гл. 35)

Сахарный диабет

Сахарный диабет I типа является аутоиммунным заболеванием, которое приводит к разрушению инсулин-продуцирующих бета-клеток поджелудочной железы; пациенты имеют абсолютный дефицит инсулина, но нормальную чувствительность к инсулину, у них повышен риск развития кетоацидоза, и, как правило, заболевание у них дебютирует в более молодом возрасте. Из-за часто сложного патогенеза и длительности заболевания к тому времени, когда эти люди достигают совершеннолетия, они подвергаются повышенному риску преждевременного поражения сосудов, особенно ишемии миокарда, даже во втором десятилетии жизни. Диабет II типа изначально является результатом резистентности к инсулину, которая, со временем может привести к «истощению» поджелудочной железы, обычно встречается у пожилых или пациентов с избыточным весом. Является запутанным и не рекомендуется использование таких терминов, как «инсулинозависимый», «инсулинонезависимый» или «дебютирующий в зрелом возрасте».

В Соединенных Штатах приблизительно 20 *млн* человек больны диабетом, 1 *млн* новых случаев диагностируется каждый год. У трети пациентов заболевание выявляется только после развития серьезных осложнений диабета. К сожалению, симптомы диабета являются неспецифическими, поэтому для скрининга заболевания анамнез, за исключением семейного анамнеза диабета, не является надежным. Однако повышенному риску подвержены пациенты с избыточной массой тела, имеющие чрезмерное увеличение брюшного жира (даже если их ИМТ нормальный), принимающие стероиды или имеющие синдром поликистозных яичников. Более высокую частоту развития диабета имеют некоторые этнические группы (индейцы, неиспаноязычные чернокожие, латиноамериканцы и азиаты). Диабет развивается у женщин вдвое чаще, чем у мужчин.

Диабетики подвержены риску полиорганной дисфункции почечная недостаточность, инсульт, периферическая нейропатия, вегетативная дисфункция и сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее распространенными ее проявлениями. У этих пациентов возникают замедленное опорожнение желудка, ретинопатия, а также снижение подвижности суставов. Диабет считается эквивалентом ИБС и промежуточным фактором риска периоперационных сердечно-сосудистых осложнений наравне со стенокардией или перенесенным ИМ[7]. Больные сахарным диабетом без установленного стеноза коронарных сосудов имеют такой же риск ишемии миокарда или сердечной смерти, как пациенты без диабета, перенесшие ИМ[65]. Автономная нейропатия является сильным прогностическим фактором развития немой ишемии миокарда. Было показано, что эректильная дисфункция обладает такой же прогностической ценностью. Недостаточный контроль уровня глюкозы в крови и большая длительность заболевания также коррелируют с сердечным риском. См. Раздел «Ишемическая болезнь сердца» и Рис. 34-2 для дальнейшего изучения этой темы.

Сердечная недостаточность в два раза чаще развивается у мужчин и в пять раз чаще встречается у женщин, страдающих диабетом, по сравнению с пациентами без диабета. Плохой контроль уровня гликемии связан с повышенным риском развития сердечной недостаточности, могут присутствовать как систолическая, так и диастолическая дисфункция. Диабетики подвержены повышенному риску развития почечной недостаточности в периоперационном периоде и послеоперационных инфекций. Недавние исследования показывают, что более агрессивный подход к лечению может быть оправдан. У пациентов с плохим предоперационным контролем уровня гликемии более вероятно развитие декомпенсации во время и после операции. Агрессивный контроль уровня гликемии уменьшает вероятность послеоперационных осложнений.

Хронические заболевания почек обычно протекают бессимптомно, до тех пор, пока не станут весьма запущенными. Диабет является причиной почечной недостаточности почти у половины пациентов, нуждающихся в диализе, в Соединенных Штатах. Сочетание гипертензии, диабета и возраста старше 55 лет имеется у более 90% пациентов с почечной недостаточностью. Общепринятой практикой у больных сахарным диабетом является «скрининговое» обследование на заболевания почек. Пациенты с плохо контролируемым диабетом подвержены риску развития синдрома тугоподвижности суставов с пониженной подвижностью в шейном отделе позвоночника, который может повлиять на обеспечение проходимости дыхательных путей.

Предоперационная оценка должна быть сосредоточена на оценке повреждений органов и контроле уровня сахара в крови. Тщательной оценки требуют сердечно-сосудистая система, почки и нервная система. У диабетиков ишемическая болезнь сердца часто протекает бессимптомно. Спрашивают о раннем насыщении, эректильной дисфункции, онемении в руках и ногах, рвоте после приема пищи. Важным у всех диабетиков, особенно у пациентов с плохо контролируемым или длительным течением заболевания, является фиксация пульса, пролежней, исследование чувствительности и измерение ЧСС и АД в положении лежа и стоя. У пациентов с вегетативной дисфункцией или гиповолемией при переходе из положения лежа в вертикальное положение будет выявляться снижение систолического АД более чем на 20 *мм рт. ст.* и диастолического АД более чем на 10 *мм рт. ст.*

Для всех больных сахарным диабетом рекомендуется предоперационное выполнение ЭКГ и определение уровня электролитов, азота мочевины, креатинина и глюкозы в крови. Часто пациенты не соблюдают режим голода, когда проходят обследование в предоперационной клинике, потому проблематично ориентироваться на полученные данные об уровне глюкозы. Адекватность проводимой терапии можно оценить, если пациенты приносят дневник с несколькими значениями глюкозы в разное время дня (до обеда и после обеда). Однако пациенты часто лишь эпизодически оценивают уровень глюкозы утром натощак, который, вероятно, будет ниже из-за ночного голодания, чем значения глюкозы, полученные в тот же день. Уровень гликолизированного гемоглобина (HbA_{1c}) не зависит от голодания и если определяется, то позволяет выявить пациентов с неадекватным контролем гликемии. Американская диабетическая ассоциация рекомендует целевые значения HbA_1c менее 7%. Предложения по применению гипогликемических препаратов в день операции рассматриваются в Гл. 35. Цели периоперационного ведения диабетиков включают профилактику гипогликемии и выраженной гипергликемии. Положения американского колледжа эндокринологов рекомендуют поддержание целевого уровня гликемии натощак менее 6,1 *ммоль/л* у госпитализированных пациентов в стабильном состоянии[66].

Заболевания щитовидной железы

Гормоны щитовидной железы являются важными для обмена веществ и его регуляции. Легкая и умеренная дисфункция железы, вероятно, оказывает минимальное влияние на течение периоперационного периода. Доказанно повышают периоперационный риск значительный гипертиреоз или гипотиреоз. Пациенты с гипертиреозом страдают тахикардией, аритмией, сердцебиением, тремором, потерей веса, поносом. У пациентов с гипотиреозом отмечается гипотензия, брадикардия и выраженная прибавка веса, депрессия сердечной функции, экссудативный перикардит и нарушения вентиляционного ответа на гипоксию и гиперкапнию. Симптомы и проявления как гипотиреоза, так и гипертиреоза могут быть стертыми и неспецифическими, особенно у пожилых людей. Пациенты могут иметь зоб с соответствующими симптомами, такими как дисфагия, одышка, свистящее дыхание и ортопноэ. Офтальмопатия Грейвса или экзофтальм чаще встречается у курильщиков. У пациентов, принимающих амиодарон, имеется риск развития гипотиреоза, и им показано определение функции щитовидной железы до операции.

Важно уточнение медикаментозной терапии. Пациенты с анамнезом хронического заболевания щитовидной железы нуждаются в оценке ее функции перед операцией. Если симптоматика заболевания и терапия не изменялись, в целом являются приемлемыми результаты тестов, выполненных в течение 6 месяцев до операции. Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) является оптимальным для выявления гипотиреоза. У пациентов с гипертиреозом измерение уровней как свободного трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4), так и ТТГ позволяет избежать ошибок, связанных с наличием белково-связанной фракции общего уровня гормона. Плановая операция должна быть отложена до достижения у пациента клинического эутиреоза. У пациентов с неадекватно леченой или тяжелой дисфункцией щитовидной железы хирургическое вмешательство, стресс или болезнь может обострить микседему или спровоцировать тиреотоксический криз. В случае срочной операции у пациентов с клинической дисфункцией щитовидной железы показана предоперационная консультация эндокринолога. Если операция не может быть отложена пациентов с гипертиреоидизмом следует лечить с применением бета-блокаторов, антитиреоидных препаратов и стероидов. Для оценки возможного влияния зоба на средостение и трахею могут быть полезны рентгенография грудной клетки или компьютерная томография. В день операции важно продолжение приема лекарств, замещающих функцию щитовидной железы и антитиреоидных препаратов, таких как пропилтиоурацил.

Заболевания паращитовидной железы

Паратгормон регулирует обмен кальция, и в большинстве случаев гиперпаратиреоидизм обнаруживается, когда в ходе обследования выявляется повышенный уровень кальция. Первичный гиперпаратиреоидизм вызван первичным расстройством паращитовидных желез (аденомы или гиперплазии). Вторичный гиперпаратиреоидизм является проявлением гиперплазии паращитовидной железы, вызванной гиперфосфатемией и гипокальциемией на фоне хронической почечной недостаточности. Третичный гиперпаратиреоидизм возникает автономно при гиперплазии паращитовидных желез и вторичном гиперпаратиреоидизме и приводит к гиперкальциемии. Гиперкальциемия при патологии паращитовидных желез связана с остеопорозом и потерей костной массы. Редко паращитовидные железы могут так увеличиться, что начинают сдавливать дыхательные пути. Гипопаратиреоз является редким состоянием и может возникать после тотальной паратиреоидэктомии. Гиперкальциемия и гипокальциемия обсуждаются в разделе, посвященном расстройствам кальция.

Патология гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы

Кортикотропин рилизинг-гормон выделяется гипоталамусом и регулирует секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ) из передней доли гипофиза, который в свою очередь регулирует продукцию кортизола корой надпочечников. Ключевым компонентом является подавление секреции в ответ на введение экзогенных или секрецию эндогенных глюкокортикоидов по механизму обратной отрицательной связи. Секреция кортизола меняется в зависимости от суточного ритма, будучи самой высокой в первой половине дня, а также на фоне стресса, лихорадки, гипогликемии и операции. Оперативное вмешательство является одним из самых мощных активаторов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС). Концентрация АКТГ увеличивается с разрезом и во время хирургического вмешательства, но наибольшая секреция АКТГ происходит во время выхода из анестезии, во время экстубации и в раннем послеоперационном периоде.

Избыток гормонов надпочечников возникает при проведении глюкокортикоидной терапии таких заболеваний, как астма или воспалительные заболевания, при опухолях гипофиза и надпочечников. Болезнь Кушинга обозначает сочетание симптомов, связанных с опухолью гипофиза; синдром Кушинга демонстрирует те же симптомы при опухоли или гиперплазии надпочечников, эктопической секреции АКТГ новообразованиями или при введении экзогенных стероидов.

Предоперационное обследование выявляет значительную гипертензию, увеличение веса, миопатию, диабет, лунообразное лицо, «бычий» загривок, которые могут повлиять на проходимость дыхательных путей. Типичными находками являются стрии, вирилизации у женщин и легко образуемые кровоподтеки. Экзогенное введение стероидов подавляет секрецию надпочечников, и нормальная гиперсекреция в ответ на стресс или оперативное вмешательство будет ослаблена. Таким образом, пациенты с риском потребуют проведения «стероидного прикрытия», которое обсуждается в Гл. 35. Перед большинством оперативных вмешательств должны выполняться ЭКГ, исследование уровня электролитов и глюкозы. Несмотря на легко образующиеся синяки, у пациентов имеется нормальное состояние коагуляции.

Недостаточность надпочечников развивается вследствие разрушения гипофиза или надпочечников или длительного введения экзогенных глюкокортикоидов. Туберкулез и ВИЧ-инфекция могут привести к первичной гипофункции надпочечников. Применение преднизона или его эквивалентов в дозах больше 20 *мг/сут* в течение более 3 недель подавляет активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Ее функция не подавляется при дозах менее 5 *мг/день* преднизона или его эквивалента. Средние дозы стероидов, принимаемые более 3 недель, оказывают двунаправленное влияние на ГГНС. Риск гипофункции сохраняется на протяжении до 1 г. после прекращения приема стероидов. Пациенты с надпочечниковой недостаточностью демонстрируют слабость, потерю веса, гипотензию, ортостатическую гипотензию, гиповолемию, гиперпигментацию и нарушения электролитного баланса. Перед операцией должно быть проведено исследование уровня электролитов и ортостатических реакций.

В большинстве случаев уровень кортизола в сыворотке и АКТГ в плазме крови помогает установить диагноз и причину недостаточности надпочечников. Если концентрация сывороточного кортизола чрезмерно низкая и имеется одновременное повышение концентрации АКТГ в плазме крови, то диагностируется первичная недостаточность надпочечников (первичное заболевание надпочечников). Вторичная (заболевания гипофиза) или третичная (заболевания гипоталамуса) недостаточность диагностируется, если обе концентрации кортизола в сыворотке и АКТГ в плазме чрезмерно низкие. Однако в более срочных ситуациях нет возможности ждать результатов исследования уровня АКТГ, поэтому может быть проведена проба со стимуляцией АКТГ, если диагноз не был исключен по уровню сывороточного кортизола в верхней части референсного диапазона или выше.[67]. Косинтропин является синтетическим АКТГ и может быть введен в высокой или низкой дозе при проведении теста. Время суток не имеет значения, потому что у больных с надпочечниковой недостаточностью ответ на введение косинтропина одинаков утром и во второй половине дня. Нормальный ответ на тестовое введение высоких доз АКТГ (250 *мкг* в виде внутривенного болюса) состоит в повышении концентрации сывороточного кортизола, измеренной после 30-60 *мин*, до пика 497-552 *нмоль/л* или выше. Введение низких доз (1 *мкг* внутривенно болюсно) АКТГ вызывает повышение кортизола от 496 до 621 *нмоль/л* или более через 20-30 *мин*. При обоих тестах субнормальный ответ подтверждает диагноз надпочечниковой недостаточности, но необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить ее тип и причины.

При необходимости показаны исследование уровня электролитов и выполнение ЭКГ. Пациенты продолжают прием стероидов в день операции, и, возможно, им потребуется введение дополнительных доз (см. раздел о лекарствах).

Альдостерон, который секретируется корой надпочечников, регулирует волемический статус и электролитный обмен (поглощение натрия и хлорида, секрецию калия и ионов водорода), и его продукция контролируется ренин-ангиотензиновой системой, а не ГГНС.

Синдромы множественной эндокринной неоплазии

Синдромы множественной эндокринной неоплазии (МЭН) встречаются редко, но их диагностика важна для лечения и обследования членов семьи[68]. Множественная эндокринная неоплазия II типа (МЭН II) подразделяется на три различных синдрома: МЭН IIA, МЭН IIB и семейный медуллярный рак щитовидной железы. Наследование типов МЭН I и МЭН II осуществляется по аутосомно-доминантному типу.

Гиперпаратиреоз является наиболее распространенным проявлением типа МЭН I, почти 100% случаев встречается в возрасте 40-50 лет. Повышенная секреция гастрина при типе МЭН I в связи с синдромом Золлингера – Эллисона часто проявляется в виде множественных пептических язв. Ген, ассоциированный с МЭН I, был определен, и поэтому возможно проведение тестирования на наличие мутаций МЭН I. Существует мало доказательств, что раннее, до развития клинической симптоматики, обнаружение патологии снижает заболеваемость и смертность при типе МЭН I. Из-за высокой встречаемости гиперпаратиреоза при данной патологии также может быть проведен скрининг бессимптомных членов семьи путем измерения сывороточного кальция.

Недиагностированная феохромоцитома может привести к существенному росту заболеваемости или даже смерти во время операции. Важно рассмотреть этот диагноз до операции как компонент возможного синдрома МЭН II и в случае выявления удалить опухоль до устране-

ния других эндокринных опухолей. Вненадпочечниковая феохромоцитома при типе МЭН II встречается редко, а двухсторонняя патология надпочечников является обычной. Нетипичной для феохромоцитомы является возможность предшествовать развитию медуллярной тиреоидной карциномы или быть начальным проявлением МЭН II.

Гиперпаратиреоз при МЭН IIA часто имеет стертую клинику. При этом синдроме оптимальным тестом является ДНК-тестирование. В отличие от МЭН I, при котором долгосрочная польза от раннего выявления не установлена, ранняя диагностика путем скрининга членов семьи пациентов из группы риска по развитию МЭН II важна, потому что медуллярная тиреоидная карцинома является опасным для жизни заболеванием, которое можно вылечить или предотвратить выполнением ранней тиреоидэктомии.

Пожалуйста, обратитесь к соответствующим разделам данной главы для обсуждения предоперационной оценки пациентов с патологией щитовидной железы, гиперпаратиреоидизмом, заболеваниями гипофиза и феохромоцитомой.

Феохромоцитома

Опухоли, которые возникают из хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников и симпатических ганглиев и секретируют катехоламины, относятся к феохромоцитомам, а экстранадпочечниковые катехоламин-секретирующие параганглиомы – к экстра-надпочечниковым феохромоцитомам соответственно[69]. Термин «феохромоцитома» часто используется для описания обоих типов опухолей из-за сходной клинической и проводимой терапии. Феохромоцитомы обнаруживаются, когда пациенты имеют симптомы, семейный анамнез или происходит случайное выявление увеличения надпочечников. Приблизительно от 3% до 10% случайно выявляемых опухолей надпочечников может оказаться феохромоцитомой. Классическая триада симптомов включает эпизодические головные боли, потливость, тахикардию. Пароксизмальная гипертензия возникает у половины пациентов. Многие из оставшихся имеют то, что называется эссенциальной гипертонической болезнью. Примерно от 5% до 15% пациентов имеют нормальное АД.

Предоперационное обследование может установить пароксизмальную гипертензию, которая является классическим признаком феохромоцитомы, однако пациенты с этой находкой редко имеют расстройства. Головная боль, которая является переменной по интенсивности и продолжительности, отмечается у 90% пациентов с симптомами. Потливость возникает у 60%-70% пациентов. Другие симптомы включают учащенное сердцебиение, одышку, слабость, и панические атаки (в частности при феохромоцитоме, что вызвано увеличением адреналина). Бледность, ортостатическая гипотензия, нарушения зрения, потеря веса, полиурия, полидипсия, гипергликемия, психические расстройства, сердечно-сосудистая дисфункция (особенно отчетливая на фоне начала терапии бета-адреноблокаторами) и дилатационная кардиомиопатия обусловлены избыточным уровнем катехоламинов. Также сообщалось о случаях выраженной гипертензии.

Феохромоцитому следует подозревать у пациентов, которые имеют один или более из следующих признаков:

- Гиперадренергические кризы (сердцебиение, потоотделение, головная боль, тремор, бледность)
- Плохо контролируемая гипертензия
- Семейный синдром, который включает в себя катехоламин-секретирующие опухоли (МЭН II, нейрофиброматоз 1, болезнь фон Гиппеля-Линдау), часто с двусторонним поражением
- Семейный анамнез феохромоцитомы
- Случайно обнаруженная опухоль надпочечников
- Необычные реакции АД во время анестезии, хирургии или ангиографии
- Гипертония в молодом возрасте (например, моложе 20 лет)
- Идиопатическая дилатационная кардиомиопатия
- Анамнез стромальных опухолей желудка или легочной хондромы (триада carney).

Обычно установить диагноз помогает предоперационное измерение уровня фракционированного метанефрина и катехоламинов в моче и плазме. Изучение анамнеза и физикальный осмотр должны быть сфокусированы на оценке сердечно-сосудистой системы и витальных признаков, ортостатической реакции АД и признаков сердечной недостаточности. У всех пациентов следует проводить ЭКГ и определение содержания электролитов, мочевины, креатинина и глюкозы. Полезными могут оказаться компьютерная томография, эхокардиография и консультация кардиолога. Полное обсуждение вопросов проведения анестезии можно найти в Гл. 35.

Заболевания почек

Тип и степень нарушения функции почек являются важными. Пациенты с почечной дисфункцией имеют много ассоциированных сопутствующих заболеваний, которые обычно связаны с имеющейся васкулопатией (см. Гл. 18 и 45). Гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания и нарушения электролитного обмена являются типичными состояниями. Хроническая болезнь почек определяется как снижение скорости клубочковой фильтрации (КФ<60 *мл/мин*/1,73 $м^2$) на протяжении как минимум 3 месяцев или наличие значимой протеинурии. Хроническая почечная недостаточность (ХПН) определяется как КФ менее 15 *мл/мин*/1,73 $м^2$; острая почечная недостаточность (ОПН) представляет собой резкое нарушение почечной функции с темпом диуреза менее 0,5 *мл/кг/ч*. Терминальная стадия заболевания почек определяется как утрата функции почек на протяжении 3 и более месяцев. Диабет вносит вклад в развитие как минимум половины случаев терминальной стадии почечного заболевания, гипертензия играет роль более чем в четверти случаев, и комбинация этих факторов плюс возраст более 55 лет прогнозируют более 90% случаев. Поликистозное поражение почек (аутосомно-доминантное в 90% случаев) является причинным фактором в 10% случаев и может быть связано с наличием внутримозговых аневризм и пролапсом митрального клапана.

ОПН может быть обратима, если провоцирующие факторы своевременно выявлены и устранены. Разделение ОПН на преренальную, ренальную и постренальную позволяет обеспечить системный подход к лечению. Преренальные причины часто могут быть дифференцированы с помощью расчета отношения азота мочевины к креатинину. Величина отношения, равная 20 или более, подтверждает преренальную природу ОПН, среди причин которой наиболее типичными являются гиповолемия или гипотензия. Фракция экскрекции натрия (FE_{Na}) менее

1% также подтверждает преренальную азотемию и может быть рассчитана по следующей формуле:

$$FE_{Na(\%)} = \frac{(C_{ur}/C_p)_{Na}}{(C_{ur}/C_p)_{Cr}} \times 100$$

Обструкция может привести к расширению мочеточников и увеличению размеров почек и всегда должна рассматриваться в процессе диагностики причин ОПН. Быстрое распознавание с помощью УЗ-исследования должно привести к выполнению мероприятий по декомпрессии мочевыводящих путей. Рабдомиолиз может вызывать развитие ОПН и поддается лечению.

КФ снижается с возрастом и почечный резерв пациента 80 лет составляет половину от такового у 40-летнего. Уровень креатинина часто не является точным маркером почечной функции, особенно у пожилых пациентов. Удвоение уровня креатинина с 71 до 142 *мкмоль/л* отражает снижение КФ вдвое. Скорость клубочковой фильтрации может быть снижена до 50% и ниже без роста уровня креатинина. Уровень креатинина может не выходить за пределы нормальных значений до тех пор, пока КФ не снизится ниже 50 *мл/мин*. Для расчета скорости клубочковой фильтрации может быть использована формула Cockcroft–Gault:

$$\text{Клиренс креатинина} = \frac{(140 - \text{Возраст}) \times \text{Вес (кг)} \times (0{,}85, \text{если женщина})}{72 \times \text{Креатинин сыворотки (мг/дл)}}$$

Для оценки функции почек онлайн-калькуляторы доступны на сайте www.nephron.com. У пожилых пациентов, у которых повышен уровень креатинина, или у лиц с другими факторами риска развития хронической болезни почек может быть сделан расчет скорости фильтрации жидкости в почечных клубочках (eGFR).

Хроническая болезнь почек является значимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности и согласно рекомендациям ACC/AHA является промежуточным фактором риска, равнозначным стенокардии, ИМ или анамнезу ИБС. Ежегодная частота смертей от ИБС у пациентов с наличием диабета и хронической болезни почек, которым требуется проведение диализа, составляет 8,2%. Концентрация креатинина 177 *мкмоль/л* или выше должна инициировать оценку сердечного риска по рекомендациям ACC/AHA, приведенным на Рис. 34-2[7]. Для более детального обсуждения этих рекомендаций смотрите раздел «Ишемическая болезнь сердца». Могут присутствовать перикардит, выпот в полости перикарда, систолическая и диастолическая дисфункция. Поражения клапанов являются типичными у пациентов, которым требуется проведение диализа. Нарушения включают уплотнение клапанов и их колец и, что более значительно, кальцификацию сердечных клапанов, что приводит к регургитации или стенозу (или обоим)[70]. Могут развиваться кальцификация митрального и аортального клапанов (у 40% и 55% пациентов, соответственно) и стеноз (от 11% до 13%). Кальцификация прогрессирует до стеноза, что с повышенной частотой выявляется у пациентов, получающих диализ[71]. Почти повсеместно распространенной патологией является системная гипертензия, но она легче поддается лечению на фоне инициации диализа. У многих пациентов с артериовенозной фистулой развиваются легочная гипертензия и повышение сердечного выброса.

Почечная недостаточность ведет к анемии вследствие снижения секреции эритропоэтина почками, но в настоящее время агрессивного замещения эритропоэтина многие из этих пациентов имеют нормальный или повышенный уровень гематокрита, который обычно повышает частоту осложнений и сосудистых катастроф[30]. Пациенты с хронической болезнью почек могут страдать от дисфункции тромбоцитов и повышенной кровоточивости, несмотря на нормальное число тромбоцитов, протромбиновый индекс (ПТИ) и АЧТВ. После начала диализа пациенты более подвержены развитию состояния гиперкоагуляции. Типичным симптомом является хронический метаболический ацидоз, но обычно он проявляется в легкой степени и компенсирован хронической гипервентиляцией. У пациентов могут выявляться расстройства электролитного обмена и нарушения баланса кальция, интерстициальный отек легких и периферические отеки, анемия, гиперхолестеринемия и гипоальбуминемия. Наиболее грозным нарушением баланса электролитов является гиперкалиемия. Гипокалиемия типична при проведении диализа, и обычно развивается вторичный или третичный гиперпаратиреоидизм. У пациентов, находящихся на диализе, типично повышение уровня тропонина и креатинкиназы. Ухудшение почечной функции следует подозревать у диабетиков, у которых отмечено улучшение контроля гликемии или развитие неожиданной гипогликемии, поскольку инсулин метаболизируется почками и на фоне прогрессирования почечной дисфункции имеет удлиненный период действия. Могут иметь место автономная и периферическая (сенсорная и моторная) нейропатии.

К пациентам с риском развития декомпенсации функции почек относятся лица с предшествовавшей хронической почечной недостаточностью (единственный сильный прогностический фактор) или диабетом, особенно при сочетании этих факторов, подвергающиеся вмешательствам с введением контрастных веществ. Если присутствуют все три условия, то риск почечной несостоятельности может достигать от 12% до 50%. Предоперационное выявление пациентов высокого риска изменяет тактику ведения, например, инфузионную терапию, назначение бикарбоната натрия, замену вводимого контрастного вещества и профилактику гиповолемии (см. Гл. 65). Эти обстоятельства могут потребовать предварительной госпитализации пациента. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) влияют на ауторегуляцию почечного кровотока, и следует избегать их прием у пациентов с риском развития почечной недостаточности. Циклоспорины и аминогликозиды могут привести к развитию почечной недостаточности или прерывать. Ингибиторы АПФ (ИАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) предупреждают ухудшение состояния у пациентов с диабетом, но могут ухудшить функцию во время состояния гипоперфузии.

Многие лекарственные препараты метаболизируются и выводятся почками. Низкомолекулярные гепарины (НМГ) являются препаратами с особым влиянием на анестезию и хирургию, поскольку не существует метода мониторинга их антикоагулянтного действия. Все доступные в США гепарины выводятся почками и не удаляются во время диализа. Поэтому НМГ имеют длительный период действия у пациентов с хронической болезнью почек. Риск значительного кровотечения или развития гематом при проведении нейроаксиальной анестезии может существенно возрастать.

Предоперационное обследование пациентов с почечной недостаточностью должно быть нацелено на исследование сердечно-сосудистой и нервной системы, волемического статуса и электролитного баланса. Ранние стадии хронической болезни почек обычно не проявляются клинически. Жизненно важным является уточнение

информации о состоянии сердечно-сосудистой системы (боль в груди, ортопноэ, пароксизмальная ночная одышка), состоянии диуреза, имеющихся сопутствующих заболеваниях и программе проведения диализа. Одним из методов оценки волемического статуса является выяснение изменений состояния веса пациента.

У пациентов с имеющейся почечной патологией или риском ее развития (особенно при наличии двух из приведенных факторов: диабет, плохо контролируемая гипертензия, преклонный возраст) следует выполнять ЭКГ, определение уровня электролитов, кальция, гликемии, альбумина, азота мочевины и креатинина, если полученные результаты могут оказать влияние на тактику ведения пациента. Требуют дальнейшей оценки ГЛЖ (вследствие гипертензии), высокий зубец Т (гипокалиемия), уплощенный зубец Т и удлиненные интервалы PR и QT (гипокалиемия). У определенных пациентов могут быть показаны рентгенография грудной клетки (инфекция или перегрузка объемом), эхокардиография (шумы или недостаточность левого желудочка) и стресс-тесты (см. руководство ACC/AHA). Многим из них будет полезно выполнение перечисленных выше тестов. У пациентов, которым может понадобиться наложение фистулы для проведения диализа, следует избегать осуществления венозного доступа или забора крови из вен плеча и предплечья, центральных вен в недоминантной верхней конечности.

Программа проведения предоперационной заместительной терапии (диализ) должна быть разработана с планированием выполнения операции в идеале в течение 24 *ч* после сеанса диализа. В плановых ситуациях очередной сеанс диализа целесообразно проводить в течение следующих 24 *ч* после операции, но не вскоре после нее из-за имеющихся острых нарушений волемии и электролитного баланса. Проведение диализа связано с развитием электролитных (натрия, калия, магния, фосфора) нарушений и перемещениями электролитов между внутриклеточным и внеклеточным секторами организма. Диализ следует проводить для коррекции гиперволемии, гиперкалиемии и ацидоза. Важным аспектом предоперационной подготовки пациентов является согласование программы проведения диализа и сроков выполнения оперативного вмешательства.

Нефропатия, вызванная введением контрастных препаратов

Контраст-индуцированная нефропатия определяется как повышение уровня креатинина на 25% после введения рентгеноконтрастных веществ (см. Гл. 79). Пациенты с хронической болезнью почек имеют наиболее высокий риск, хотя рентгеноконтрастные вещества вызывают преходящее нарушение скорости клубочковой фильтрации у большинства пациентов. Почечная недостаточность, требующая диализа после развития контраст-индуцированной нефропатии, связана менее чем с 20% 2-летней выживаемостью, а треть пациентов умирает во время стационарного лечения.

Заболевания печени

Заболевания печени могут повреждать гепатоциты, желчевыводящие пути или обе структуры (см. Гл. 17 и 66). Заболевания печени нарушают синтез белка, в том числе факторов свертывания крови и альбумина, метаболизм лекарственных препаратов и токсинов, процесс образования и выведения желчи. Гепатоцеллюлярные заболевания, в том числе вирусные, алкогольный и аутоиммунный гепатит, гепатоцеллюлярная карцинома влияют на гепатоциты и синтетическую функцию печени. Застой желчи вызывают обструктивные заболевания, включая холедохолитиаз и опухоли желчных протоков (внепеченочных), первичный билиарный цирроз печени (внутрипеченочный) или первичный склерозирующий холангит (внепеченочный и внутрипеченочный). Большинство спровоцированных медикаментами заболеваний печени и некоторые формы вирусных гепатитов влияют как на гепатоциты, так и на желчные пути.

Гепатиты

Гепатит является термином, используемым для описания воспаления гепатоцитов, которое может быть вызвано препаратами, алкоголем, вирусами (гепатит A, B, C, D и E) или аутоиммунными заболеваниями. Все эти состояния имеют острую и хроническую фазы, которые могут прогрессировать до цирроза, являющегося необратимым фиброзом печени. Факторы риска развития гепатита включают употребление алкоголя, сексуальную активность (несколько партнеров, работники секс-индустрии, секс с работниками секс-индустрии, гомосексуалисты), внутривенное употребление наркотиков, переливание крови до 1992 г., поездки в слаборазвитые страны, ожирение, татуировки и пирсинг. Гепатит A вызывается приемом зараженной пищи или воды, при контакте с зараженным человеком и редко переходит за рамки острой стадии. Давний анамнез перенесенного гепатита A не имеет никакого значения в периоперационном периоде. Гепатит B передается в основном половым путем или при контакте с кровью (редко при переливании крови, так как скрининг был реализован в 1986 г.). Его тяжесть варьирует, но это происходит гораздо реже, так как в практику внедрено широкое использование вакцинации против этого вируса. Гепатит C в первую очередь обусловлен передачей с зараженной кровью (кровь стала проверяться с 1992 г.), чаще всего отмечается у потребителей инъекционных наркотиков. Многие пациенты не знают об инфекции, потому что острая фаза заболевания часто протекает бессимптомно, но может прогрессировать до цирроза печени. Гепатит D развивается ассоциированно с гепатитом B, а гепатит E редко встречается в развитых странах. Алкогольный гепатит обычно возникает после, по крайней мере, 10 лет ежедневного умеренного или сильного потребления алкоголя (>3 порций напитка /день для женщин; > 5 в день для мужчин) и может перейти в цирроз печени. Аутоиммунный гепатит в первую очередь поражает молодых женщин и не имеет известной причины. Практически любое лекарственное средство, а также травы и безрецептурные смеси могут вызвать гепатит, в том числе статины, изониазид и ацетаминофен.

Механическая желтуха

Внепеченочная обструкция желчевыводящих путей вызывается камнями, опухолями (поджелудочной железы, желчного пузыря, фатерова сосочка, желчного протока) или рубцовыми изменениями. У пациентов могут быть желтуха, кожный зуд и боль в животе. Указывать на высокий риск хирургической смертности могут показатель гематокрита менее 30%, уровень билирубина более 188 *мкмоль/л* и злокачественное заболевание, при этом вероятность смерти достигает 60% при наличии всех трех факторов[72]. После операции почечная недостаточность развивается у 8% этих пациентов, ее выраженность можно уменьшить назначением желчных солей или лактулозы[73].

Редкие заболевания печени

Болезнь Вилсона, гемахроматоз и дефицит α_1-антитрипсина являются более редкими состояниями, чем гепатиты, являются наследственными и обычно встречаются у членов одной семьи. Ожирение может привести к развитию неалкогольного стеатогепатита, также называемого «жировым перерождением печени», что проявляется повышением уровня печеночных энзимов и может прогрессировать до фиброза печени. Первичный билиарный цирроз является аутоиммунным заболеванием, возникающим при внутрипеченочном блоке желчных путей; он возникает чаще у женщин среднего возраста и связан с наличием антимитохондриальных антител. Первичный склерозирующий холангит разрушает желчные протоки, он чаще выявляется у молодых мужчин, связан с холециститом, но может быть идиопатическим, способен прогрессировать до цирроза. Острые заболевания, такие как сепсис, оперативные вмешательства и анестезия могут вызвать дисфункцию печени. Синдром Жильбера является доброкачественным семейным заболеванием с умеренным повышением уровня билирубина и не имеет значения в периоперационном периоде.

Давний анамнез «гепатита»

Пациенты могут рассказывать истории о перенесенном много лет назад «гепатите», но обычно других источников получения информации мало. Необходимо тщательно изучить предоперационный анамнез для определения обстоятельств наступления заболевания (например, переливание крови, путешествия, воздействие опасных ситуаций) и уточнить, присутствуют ли какие-нибудь осложнения хронических заболеваний печени. Важно уточнить, действительно ли эпизод заболевания произошел во время или вскоре после перенесенной операции. Хотя галотан редко используется у взрослых в Соединенных Штатах сегодня, те, кто ранее перенес анестезию галотаном, могут подвергаться риску развития перекрестной сенсибилизации к другим фторсодержащим ингаляционным анестетикам, образующим трифторуксусную кислоту в ходе метаболизма (энфлуран, изофлуран, десфлуран).

Цирроз

Цирроз является конечным результатом большинства гепатотоксических состояний. При этом развивается портальная гипертензия со спленомегалией, варикозом, асцитом, плевральным выпотом. Печень не может синтезировать белки и факторы свертывания крови или очищать организм от токсинов и препаратов. Пациенты могут страдать от энцефалопатии, кровотечений, у них выявляется тромбоцитопения и удлинение ПТИ, они подвержены риску почечной недостаточности или несостоятельности. Шунтирование в легких может привести к гипоксемии и легочной гипертензии. Гепаторенальный синдром представляет собой развитие почечной недостаточности у пациентов с заболеванием печени при отсутствии первичного заболевания почек и может быть связан с гипоперфузией. Желтушные пациенты подвергаются особому риску развития гепаторенального синдрома. У больных с асцитом может развиться спонтанный бактериальный перитонит и привести к росту смертности в периоперационном периоде.

Классификация Чайльда–Туркотта-Пью (Табл. 34-5) может прогнозировать периоперационную заболеваемость и смертность. Модель развития терминальной стадии заболевания печени (MELD) представляет собой формулу, в которой такие факторы, как уровень билирубина, международное нормализованное отношение (МНО), уровень креатинина и причина заболевания печени, используются для отбора пациентов для трансплантации, может быть полезна для прогнозирования риска других операций и является более точной в сравнении с классификацией Чайльда–Туркотта-Пью[74]. Онлайн-калькулятор для определения MELD можно найти на www.unos.org. Более высокие показатели указывают на более тяжелое заболевание. Одно исследование показало, что балл по MELD ниже 14 прогнозировал плохой исход у 77% пациентов[74]. Анемия увеличивает послеоперационную летальность у больных с механической желтухой. В одном из исследований было показано, что концентрация сывороточного альбумина менее 21 *г/л* была сильным прогностическим фактором смертности у ветеранов, перенесших большие некардиохирургические операции[75].

Неожиданное увеличение уровня печеночных ферментов

Повышенные уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) отражают повреждение гепатоцитов, уровень билирубина характеризует способность печени конъюгировать или выделять желчь, щелочная фосфатаза повышается при уменьшении печеночной экскреции (также выделяется из костной ткани, и, следовательно, это неспецифично для болезней печени), альбумин и протромбиновое время характеризуют синтетическую функцию печени. Только у 1 из 700 пациентов перед операцией неожиданно выявляется заболевание печени, и подавляющее большинство этих состояний не являются серьезными расстройствами. Дальнейшее обследование, однако, может быть оправдано, если неожиданно обнаружены ненормальные значения печеночных ферментов. У пациентов с повышенным уровнем АЛТ или АСТ в установлении диагноза может помочь обследование на гепатит с определением IgM, ядерных и поверхностных антигенов гепатита В, поверхностных антител к гепатиту В, антител к гепатиту С. Повышение щелочной фосфатазы или билирубина с нормальным или слегка-умеренно повышенным уровнем трансаминаз указывает на обструкцию желчевыводящих путей, и установить диагноз поможет выполнение УЗИ брюшной полости, компьютерной томографии и эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии.

Все формы заболеваний печени

Предоперационный анамнез часто позволяет установить причину заболевания печени, изучить проводившуюся терапию и связанные с ним осложнения. Важные вопросы, требующие исследования, включают в себя изучение причины и степени нарушения функции печени. У пациентов с заболеваниями печени могут отсутствовать симптомы или могут быть жалобы на усталость, потерю веса, темную мочу, светлый стул, зуд, боли в правом верхнем квадранте живота, вздутие живота и желтуху. Необходимо тщательно оценивать вес и жизненно важные функции, в том числе насыщение кислородом. Физикальное обследование может выявить желтуху, кровоподтеки, асцит, плевральный выпот, периферические отеки или гипоксию. Наличие энцефалопатии, коагулопатии, асцита, перегрузки объемом и инфекций должно быть установлено и исследовано до операции. Уровень билирубина, как правило, должен превышать 43 *мкмоль/л*, чтобы можно было увидеть иктеричность склер и слизистых оболочек. Обследование может выявить увеличение печени, селезенки и изменения психического

статуса. Дебют или ухудшение энцефалопатии указывает на необходимость выявления таких провоцирующих факторов, как прогрессирование заболевания печени, инфекции, эффекты лекарственных препаратов, кровотечение или нарушения электролитного баланса.

У некоторых пациентов предоперационное обследование может служить основанием для дальнейшего проведения ЭКГ, выполнения развернутого клинического анализа крови с оценкой количества тромбоцитов, исследования уровня электролитов, мочевины, креатинина, печеночных тестов, измерения уровня альбумина и протромбинового времени. У пациентов с энцефалопатией полезным может быть исследование уровня аммиака. Рентгенограмма грудной клетки может выявить наличие выпота. Коагулопатия может быть результатом дефицита витамина К, вызванного нарушением секреции желчи (холестатические расстройства), дефицитом факторов свертывания из-за угнетения синтетической функции в результате цирроза печени, или тромбоцитопении, вторичной по отношению к спленомегалии и портальной гипертензии.

Терапия коагулопатии должна быть направлена на ее причину. Витамин К, свежезамороженная плазма или тромбоциты применяются для коррекции нарушений. Прием витамина К в дозе от 1 до 5 *мг* перорально или подкожно ежедневно в течение от 1 до 3 дней несет минимальный риск и может нормализовать протромбиновое время. Тем не менее коагулопатии у пациентов с недостаточной синтетической функцией печени, вероятно, не будут устранены этими мерами, поэтому определение группы крови будет подготовительным шагом к трансфузии тромбоцитов и свежезамороженной плазмы с целью достижения уровня тромбоцитов выше 50000/*мм*^{3} и МНО менее 1,5 соответственно. Коррекция анемии является спорной, но может быть ограничена наличием почечной дисфункции. Прием лактулозы (30 *мл* внутрь каждые 6 *ч* в течение 3 дней до операции с приемом последней дозы в течение 12 *ч* до операции) или солей желчных кислот с внутривенной гидратацией накануне операции может уменьшить риск периоперационного прогрессирования заболевания почек у пациентов с риском[76]. Устранение асцита до операции может снизить риск расхождения краев раны и улучшить легочную функцию. Полезными являются ограничение поступления натрия (в диете и внутривенных растворах), прием диуретиков (особенно спиронолактона, который ингибирует альдостерон) и даже парацентез. Если аспирирована асцитическая жидкость, ее следует передать для анализа на наличие инфекции. Энцефалопатия зачастую является следствием острого состояния, такого как инфекции, желудочно-кишечные кровотечения, гиповолемия или введение седативных средств. Важно установить обратимые факторы и начать их адекватную терапию. Терапией первой линии является лактулоза в дозе 30 *мл* каждые 6 *ч* внутрь. При дефиците питательных веществ у больных с алкоголизмом может быть особенно полезным введение добавок энтерально или парентерально. Пациенты, которые злоупотребляют алкоголем, подвержены риску ухудшения неврологического статуса, если не предусмотрено дополнительное введение тиамина, фолиевой кислоты, витамина B_{12} при проведении питания и введении глюкозы. Эти пациенты также подвержены риску развития синдрома отмены алкоголя (см. соответствующий раздел).

Табл. 34-5 Классификация Чайльда–Туркотта-Пью

	Баллы (за каждый признак, максимум 15)		
Параметр	**1**	**2**	**3**
Асцит	Отсутствует	Незначительный	Умеренный
Билирубин *(мкмоль/л)*	<34	34-51	>51
Альбумин *(г/л)*	>35	28-35	<28
Протромбиновое время (*с* выше нормы)	<4	4-6	>6
Энцефалопатия	Отсутствует	Степень 1-2	Степень 3-4

Класс А – <7 баллов; Класс В – 7-9 баллов; Класс С – >9 баллов

При наличии недавно обнаруженной печеночной дисфункции отсрочка плановой операции показана до тех пор, пока эпизод острого гепатита или обострение хронического заболевания не завершится или пока не будет установлен диагноз[74]. У больных с острым или молниеносным течением гепатита, в том числе алкогольным (смертность более 55%), вирусным (смертность более 10%) или неустановленным гепатитом, плановая операция противопоказана. Периоперационный риск у пациентов с хроническим гепатитом или циррозом оценивается на основании его тяжести по данным гистологической картины (мостовидный или мультилобулярный некроз при биопсии), нарушениям синтетической и выделительной функции печени и портальной гипертензии (асцит, варикозное расширение вен, кровотечение).

Пациенты с тяжелыми заболеваниями печени имеют высокий риск периоперационной заболеваемости и смертности[77]. Периоперационное ведение пациентов рассматривается в Гл. 66. Наиболее частыми побочными эффектами являются кровотечения, инфекции, печеночная недостаточность и гепаторенальный синдром (почечная недостаточность у больных с портальной гипертензией, но в целом нормальными почками).

Гематологические расстройства

Анемия

Анемия может быть известной проблемой или подозреваться на основании изучения анамнеза сопутствующих заболеваний пациента или причины оперативного вмешательства. Полезно определить этиологию, продолжительность и стабильность течения анемии, связанные с ней симптомы и проводимое лечение (особенно переливания компонентов крови), кроме того при обследовании следует учитывать объем и тип операции, степень возможной кровопотери и сопутствующие заболевания пациента, которые могут влиять на доставку кислорода или зависеть от гипоксии, такие как легочные, цереброваскулярные или сердечно-сосудистые заболевания. Важным является изучение персонального или семейного анамнеза.

Всемирная организация здравоохранения определяет анемию как уровень гемоглобина ниже 130 *г/л* у взрослых мужчин и менее 120 *г/л* у взрослых женщин. Последствия умеренной анемии и уровня гемоглобина 60 *г/л* или выше у пациентов без ИБС считаются минимальными. Члены рабочей группы ASA по применению компонентов крови пришли к выводу, что трансфузия эритроцитов не должна проводиться лишь на основании уровня гемоглобина, а скорее из-за риска осложнений вследствие неадекватной оксигенации (см. Гл. 55)[78]. Недавнее исследование Администрации по делам ветеранов подтвердило, что даже легкая предоперационная анемия увеличивает послеоперационную летальность и сердечную заболеваемость, но только у мужчин[31]. Это исследование показало, что самый низкий

риск неблагоприятных исходов имели пациенты с гематокритом в пределах между 39% и 51%.

Пациенты с риском развития предоперационной анемии включают лиц с анамнезом рака толстой кишки, желудочно-кишечными или гинекологическими и урологическими кровотечениями, метроррагией, хроническими инфекциями, воспалительными заболеваниями, недостаточностью питания (включая пациентов с шунтирующими операциями на желудке) и целым рядом других состояний. Анемия является наиболее распространенным предоперационным гематологическим расстройством. Важным компонентом изучения анамнеза и проведения физикального обследования является выявление сердцебиений, усталости, боли в груди, черного или кровавого стула, потери веса, бледности, шумов, гепатоспленомегалии или лимфаденопатии.

Предоперационное обследование больных с анемией или подозрением на нее будет полным при выполнении развернутого клинического анализа крови. Как правило, дальнейшая оценка должна быть сделана лечащим врачом или гематологом, но первоначальные исследования включают мазок периферической крови, определение среднего объема эритроцита (MCV), уровня ретикулоцитов, а дальнейшие исследования состоят в исследовании уровня железа, витамина B_{12} или фолиевой кислоты, в зависимости от результатов мазка и определения MCV. При железодефицитной анемии уровни MCV, железа и ферритина низкие, а общая железосвязывающая способность (ОЖСС) высокая. При анемии, связанной с хроническими заболеваниями, MCV и железосвязывающая способность низкие или нормальные, а уровни железа и ферритина нормальные или высокие. Высокий уровень MCV и низкие уровни витамина B_{12} или фолиевой кислоты определяются при макроцитарной анемии, связанной с их дефицитом. В зависимости от уровня анемии и степени ожидаемой хирургической кровопотери могут быть необходимы предоперационное типирование крови и трансфузии.

В отдельных случаях, таких как отказ пациента от переливания крови или плановые операции с ожидаемой значительной кровопотерей у пациентов с анемией, может быть оправдана отсрочка операции для проведения лечения с применением рекомбинантного человеческого эритропоэтина и железа.

Серповидно-клеточная анемия

Серповидно-клеточная анемия является наследственной гемоглобинопатией с окклюзией сосудов и несет ответственность за бóльшую часть связанных с этим осложнений. Пациенты, гомозиготные по гемоглобину S (HbS), имеют клинические проявления заболевания и подвержены риску развития тяжелых осложнений и сокращения продолжительности жизни. Пациенты с серповидно-клеточной анемией, имеющие как HbS, так и HbC, отличаются гораздо менее тяжелым течением с умеренной анемией. Гетерозиготные пациенты (HbS и HbA) имеют серповидную форму эритроцитов, и у них редко развиваются клинические проявления, обусловленные этой аномалией. Предоперационное обследование следует сосредоточить на выявлении дисфункции органов и острого прогрессирования заболевания[80]. У этих пациентов могут быть почечная недостаточность, спленомегалия, легочная гипертензия и инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения и сердечная недостаточность. Они подвержены повышенному риску инфицирования из-за инфаркта селезенки. Частые госпитализации или их учащение в последнее время и преклонный возраст, предшествующие инфекции и болезни легких являются прогностическими факторами развития периоперационных осложнений вследствие окклюзии сосудов[79].

Изучение анамнеза перед операцией и физикальное обследование должны быть сосредоточены на оценке частоты, тяжести и характере вазоокклюзионных кризисов и степени нарушения легочной, сердечно-сосудистой, почечной функций и центральной нервной системы. Должны быть выполнены пульсоксиметрия, оценка гематокрита, измерение азота мочевины и креатинина, ЭКГ и рентгенография грудной клетки. В редких случаях могут потребоваться дополнительные исследования (например, эхокардиография, анализ газового состава артериальной крови). Могут быть полезны профилактические переливания, особенно перед операциями промежуточного и высокого риска. Предоперационное профилактическое переливание является спорным вопросом, и решение о переливании должно быть принято совместно с гематологом, знакомым с этим заболеванием. Совместное исследование серповидно-клеточной анемии позволило сделать вывод, что предоперационное переливание было полезным, хотя пациенты, которым выполнялись операции с низким риском, имели меньше осложнений даже без проведения трансфузии[80]. Другое исследование показало, что консервативная тактика в отношении трансфузии перед операцией (достижение уровня HbS <60% и поддержание уровня гемоглобина не ниже 100 *г/л*) была так же эффективна, как более традиционный подход (проводить переливание до снижения уровня HbS <30% и поддержания гемоглобина не ниже 100 *г/л*). Дополнительные преимущества этого подхода включают меньшую частоту посттрансфузионных осложнений[81].

Дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы

Дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы является Х-сцепленной наследственной Кумбс-позитивной гемолитической анемией. Гемолиз происходит в результате воздействия лекарственных препаратов (антипиретиков, нитратов, сульфаниламидов), инфекций, гипоксии, гипотермии, компонентов крови или стресса. Тяжесть гемолиза варьирует у разных пациентов и при воздействии различных аллергенов и заболеваний. Обычно эффективно применение стероидов. Изучение анамнеза должно быть нацелено на выявление предыдущих эпизодов гемолиза, установление провоцирующих факторов, и при обследовании следует определить текущий уровень гематокрита.

Коагулопатии

Гипокоагуляционные состояния являются либо наследственными заболеваниями, такими как гемофилия и тромбоцитопения, либо вторичными приобретенными расстройствами при заболеваниях печени, недостаточности питания или вследствие воздействия лекарственных препаратов. Для определения диагноза и риска кровотечения следует выяснять информацию об имеющихся заболеваниях, результатах тестов, лечении, эпизодах кровотечения и семейном анамнезе расстройств гемостаза. Выявление выраженных кровоподтеков, длительных кровотечений после порезов, тяжелых менструальных циклов и кровоточивости десен является чувствительным, но не специфичным. Изменение одного из этих факторов является более значимым, чем данные анамнеза, поскольку то, что один человек считает чрезмерным, на самом деле может быть нормальным состоянием.

Предоперационное обследование должно выявлять факты обильного кровотечения после предыдущих проце-

дур или родов, особенно если проводилось незапланированное переливание крови; такое кровотечение является более определенным, но не имеет диагностической ценности. Петехии, множественные ушибы, гематомы, желтуха и явное кровотечение являются очень важными признаками. Диагностические исследования могут включать оценку уровня тромбоцитов, развернутый клинический анализ крови, определение ПТИ и АЧТВ. Рутинный скрининг на наличие коагулопатий с помощью ПТИ и АЧТВ или время кровотечения без показаний не должен выполняться. Если предполагаются или известны конкретные причины кровотечения, такие как болезни печени или нарушения питания, необходима прицельная оценка уровня печеночных ферментов, белка и альбумина и ПТИ.

В случае выявления удлинения протромбинового времени без указаний в анамнезе на применение варфарина наиболее распространенными причинами являются ошибка лаборатории, заболевания печени или недостаточное питание. Необходимо сначала повторить тест. Если тест вновь не нормальный, в зависимости от предстоящей операции могут быть оправданными направление к гематологу или врачу общей практики или оценка ферментов печени и исключение гепатита. Может быть предпринято пробное введение витамина К (от 1 до 5 *мг* перорально один раз в день в течение 3 дней). Увеличенное АЧТВ может быть результатом как гипо-, так и гиперкоагуляции. Первым шагом является повторное выполнение теста и выяснение возможного влияния гепарина. Даже небольшие количества гепарина, присутствующие в катетере, особенно если кровь забирается на анализ из катетера, могут вызвать увеличение АЧТВ. Наиболее частой причиной увеличения АЧТВ, кроме гепарина, является болезнь Виллебранда (БВ), однако и другие гемофилии, обсуждаемые ниже, могут влиять на АЧТВ. Фактор V Лейдена, антикардиолипиновые антитела и волчаночные антикоагулянты, которые приводят к повышению свертываемости, являются причиной удлинения АЧТВ. Дальнейшее обследование при ненормальном АЧТВ включает повторное исследование АЧТВ; смешанное исследование АЧТВ; исследование волчаночного антикоагулянта, оценку факторов свертывания крови VII, IX, XI и XII, проверку фактора фон Виллебранда (ФВ) антигена и уровня кофактора ристоцетина. Исследование с приготовлением смеси, в котором проводят смешивание нормальной крови с кровью пациента, выявляет дефицит ряда факторов (значение АЧТВ станет нормальным в результате этого теста) или ингибиторов (АЧТВ не изменится).

Гемофилии

Гемофилия А (дефицит фактора VIII) и гемофилия В (или болезнь Кристмаса) являются рецессивными Х-сцепленными наследственными заболеваниями, которые развиваются почти исключительно у мужчин. Больные гемофилией характеризуются увеличением длительности АЧТВ и нормальным протромбиновым временем. Тяжесть кровотечений варьирует среди отдельных лиц, но, как правило, схожая у родственников и напрямую связана со степенью дефицита фактора. Даже легкая травма может привести к значительному кровотечению. Ортопедические процедуры составляют до 50% операций у страдающих гемофилией, поскольку повторяющиеся кровотечения разрушают суставы. На гемофилию А приходится до 85% всех случаев гемофилии.

Гематологи должны участвовать в периоперационном обследовании этих пациентов. Разработка подробного плана лабораторного мониторинга и возмещения недостающих факторов имеет первостепенное значение. Как правило, факторы VIII и IX поддерживаются на уровне от 75% до 100% от нормального уровня в непосредственном периоперационном периоде, а затем на уровне не ниже 50% до тех пор, пока не будет устранен риск любых кровотечений. Каждая доза рекомбинантного или очищенного концентрата фактора повышает уровень фактора на 2% на килограмм веса. Следует избегать внутримышечных инъекций.

Болезнь фон Виллебранда

Болезнь фон Виллебранда представляет собой наследственное заболевание с дефицитом фактора VIII и фактора Виллебранда и встречается у пациентов обоих полов. Она является наиболее распространенным врожденным коагулопатическим состоянием и, по некоторым оценкам, отмечается у 1% пациентов[82]. Несколько типов (1, 2A, 2B, 2M, и 2N) являются аутосомно-доминантными, а тип 3 является рецессивным. Фактор VIII и фактор Виллебранда циркулируют в виде комплекса, и болезнь Виллебранда развивается вследствие их как количественной, так и качественной недостаточности. Большинство пациентов имеют увеличенное АЧТВ, но у лиц с легкой формой заболевания может иметь место нормальное АЧТВ. Наиболее частой причиной удлинения АЧТВ у пациентов, не принимающих гепарин, является болезнь Виллебранда. Она диагностируется путем измерения кофактора ристоцетина (функциональная оценка фактора Виллебранда, который вызывает агрегацию тромбоцитов в присутствии ристоцетина), антигена фактора Виллебранда и фактора VIII. Фактор Виллебранда является остро-фазовым реагентом, уровень которого увеличивается при определенных условиях, таких как стресс или хирургическое вмешательство, что иногда делает диагностику заболевания затруднительной. Большинство пациентов с болезнью Виллебранда будут иметь кровотечения в анамнезе, но у некоторых диагноз не будет установлен до тех пор, пока не произойдет второй эпизод воздействия на коагуляцию, включающий обширные операции или воздействие препаратов, таких как аспирин или НПВС.

Участие гематолога полезно в ведении таких пациентов. Десмопрессин (1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин, ДДАВП) увеличивает высвобождение фактора VIII, фактора Виллебранда и активатора плазминогена из эндотелиальных клеток. Внутривенное введение в дозе 0,3 *мкг/кг* (вводится в течение 15-30 *мин*, чтобы избежать гипотонии, покраснения и тахикардии) обычно увеличивает уровень фактора Виллебранда втрое или вчетверо. Тем не менее существуют значительные различия между отдельными людьми, так что уровни фактора Виллебранда и фактора VIII должны контролироваться. Десмопрессин доступен в виде назального спрея, и его не следует давать чаще, чем каждые 48 *ч*, чтобы избежать истощения эндотелиальных запасов. Чтобы избежать высвобождения активатора плазминогена в ответ на введение десмопрессина, применяется ε-аминокапроновая или транексамовая кислота. Десмопрессин противопоказан пациентам с типом 2B, потому что он вызывает увеличение количества патологического фактора Виллебранда и может привести к тромбоцитопении. Криопреципитат или концентрат фактора VIII, содержащий фактор Виллебранда, используют для замещения патологического фактора Виллебранда.

Тромбоцитопения

Тромбоцитопения определяется как снижение уровня тромбоцитов ниже 150000/*мм*^{3} и возникает в результате снижения продукции, повышенного разрушения

или секвестрации тромбоцитов. Злокачественные новообразования, лекарственные, аутоиммунные расстройства, преэклампсия, наследственные болезни и ДВС-синдром могут привести к тромбоцитопении. У пациентов с неожиданно выявленной тромбоцитопенией следует вначале повторить тест, изучить мазок крови, взять образец крови для подсчета числа тромбоцитов в пробирку без этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА). ЭДТА является агентом, добавляемым в пробирки для забора крови на клинический анализ крови, поскольку она предотвращает свертывание крови. Однако у некоторых пациентов она вызывает агрегацию тромбоцитов, приводящую к псевдотромбоцитопении.

Недавнее применение гепарина требует рассмотрения вопроса о гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ), которая обычно происходит в течение от 5 до 10 дней после введения гепарина[83]. ГИТ является иммуно-активированным расстройством с появлением антител, направленных против тромбоцитов, и может привести к тромбозу артерий или вен, инсульту, ампутации и смерти у до 30% пациентов. Показана немедленная отмена гепарина и исследование на наличие гепарин-индуцированных антител к тромбоцитам. НМГ реже, чем НФГ, вызывают ГИТ, но они противопоказаны пациентам с ГИТ. Альтернативными антикоагулянтами являются данапароид натрия, лепирудин и аргатробан. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура является хроническим аутоиммунным заболеванием с наличием ауто-антител против тромбоцитов, которое приводит к повышенному их разрушению. Пациенты лечатся кортикостероидами, и им выполняется спленэктомия (для устранения основного места разрушения тромбоцитов). У пациентов часто отмечается минимальная кровоточивость даже при очень низком уровне тромбоцитов, вероятно, из-за увеличения оборота и преобладания молодых тромбоцитов.

Операция может быть безопасно выполнена у больных с количеством тромбоцитов выше 50000/*мм*^{3}. Риск кровотечения находится в обратной зависимости от количества тромбоцитов при их уровне ниже 50000/*мм*^{3}. Анемия, лихорадка, инфекции и препараты, которые влияют на функцию тромбоцитов, повышают риск кровотечения при любом уровне тромбоцитов. Нейроаксиальная анестезия является безопасной при числе тромбоцитов выше, чем 100000/*мм*^{3}[84]. Перед плановой операцией пациентам с впервые выявленной тромбоцитопенией показана консультация гематолога. Трансфузия одной дозы тромбоцитов, как правило, повышает их уровень на 10000/*мм*^{3}.

Тромбоцитоз

Тромбоцитозом называется увеличение числа тромбоцитов выше 500000/*мм*^{3}, и он может быть физиологическим (нагрузки, беременность), первичным (миелопролиферативные заболевания) или вторичным (дефицит железа, неопластические процессы, оперативное вмешательство, хронические воспалительные процессы). Уровень тромбоцитов свыше 1000000/*мм*^{3} создает для пациентов риск тромботических осложнений, таких как инсульт, инфаркт миокарда, легочная эмболия, мезентериальный тромбоз и периферические артериальные и венозные тромбозы. Пациенты с первичным тромбоцитозом (эссенциальная тромбоцитемия) имеют тенденцию к повышенной кровоточивости, которая усиливается под влиянием лекарственных препаратов, таких как аспирин. Более пожилые пациенты и лица с кровотечениями или тромбозами в анамнезе характеризуются повышенным риском. Для снижения уровня тромбоцитов могут использоваться гидроксимочевина, анагрелид (эти препараты снижают продукцию тромбоцитов, для развития их эффекта требуется прием в течение от 7 до 10 дней) или плазмаферез (удаляет тромбоциты, поэтому эффект незамедлительный). Лечение заболеваний, вызвавших развитие вторичного тромбоцитоза, обычно приводит к нормализации уровня тромбоцитов.

Полицитемия

Полицитемия – это состояние с гематокритом более 54%, и оно может быть первичным (истинная полицитемия) или вторичным по отношению к хронической гипоксии (ХОБЛ, большая высота, врожденный порок сердца). Резкое увеличение вязкости крови, которая является тромбогенноопасной, происходит при гематокрите выше 50%. Высокие уровни гематокрита связаны с атеросклерозом (стеноз сонной артерии, инсульт) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда). Существуют противоречивые сообщения о том, увеличивает ли полицитемия периоперационный риск. Недавнее исследование показало увеличение послеоперационной летальности у мужчин, но не женщин, с уровнем гематокрита выше 51%[31]. Однако в ранних работах не выявлено повышение риска послеоперационных осложнений у больных с вторичной полицитемией.

Предоперационное обследование (анамнез и физикальный осмотр) фокусируется на оценке дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Необходимо выявлять наличие цианоза, булавовидной деформации ногтевых фаланг, одышки, шумов. Пациентам с полицитемией показана оценка насыщения кислородом, ЭКГ и, возможно, выполнение анализа газового состава артериальной крови и рентгенографии грудной клетки. Неожиданное выявление полицитемии перед операцией должно стимулировать проведение дополнительного обследования для установления ее причины и, если это не удалось, возможности наличия истинной полицитемии.

Риск венозных тромбоэмболических осложнений и легочной эмболии

Фатальная тромбоэмболия легочной артерии происходит у 0,1-0,8% пациентов, перенесших плановые общехирургические операции, у 2-3% пациентов, которым выполнено эндопротезирование тазобедренного сустава, и у 4-7% пациентов, подвергающихся оперативному лечению переломов бедренной кости, которые не получали тромбопрофилактику. Риск венозного тромбоза повышается у больных с предшествующими венозными тромбоэмболиями, ожирением, варикозным расширением вен, диабетом, раком, сердечной недостаточностью, беременностью, параличом, дефицитом ингибиторов свертывания или с возрастом старше 50 лет[85]. Фактор V Лейдена является наиболее частой причиной наследственной тромбофилии (от 40 до 50% случаев). В развитие остальных случаев вносят вклад мутация гена протромбина и дефицит протеина S, протеина C и антитромбина B. Риск периоперационных венозных тромбоэмболий зависит от хирургического вмешательства (например, степени инвазивности, травмы и иммобилизации) и связанных с пациентом факторов (например, воспалительные заболевания кишечника, острые заболевания, курение, злокачественные опухоли, ожирение, старческий возраст, факт предыдущих тромбоэмболий, прием эстрогенов, состояние гиперкоагуляции)[86]. Первичная профилактика тромбоэмболических осложнений выходит за рамки этой

главы, но важно оценивать риск пациентов до операции, чтобы принять перед операцией соответствующие меры. В связи с высоким риском развития тромбоэмболии у пациентов, подвергающихся плановым операциям по замене суставов нижних конечностей, этим пациентам часто назначают дозу варфарина вечером перед операцией. Рекомендации Американского общества регионарной анестезии конкретно указывают, что выполнение нейроаксиальной анестезии безопасно через 24 *ч* после введения одной дозы варфарина[87].

Наличие в анамнезе недавних артериальных тромбозов или тромбозов глубоких вен (ТГВ) требует вмешательства или отсрочки плановых оперативных вмешательств. Без применения антикоагулянтов риск рецидива ТГВ в течение 3 месяцев после перенесенного проксимального ТГВ составляет около 50%. Лечение варфарином в течение месяца снижает риск до 10%, а через 3 месяца – до 5%. Пациенты с наследственной гиперкоагуляцией (например, недостаточность антитромбина III или протеина C или S, мутация гена протромбина, фактор V Лейдена), раком или несколькими эпизодами ТГВ в анамнезе подвергаются более высокому риску на неопределенный срок. Пациенты с фибрилляцией предсердий неклапанной природы, перенесшие эмболии сосудов головного мозга, также подвержены высокому риску. Пациенты с механическими клапанами сердца, особенно несколькими клапанами, подвержены риску эмболии. Риск выше при протезах митрального клапана, чем аортального клапана. Оперативное вмешательство повышает риск развития тромбоза глубоких вен, но нет никаких доказательств того, что операция увеличивает риск артериальной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий или механическими протезами клапанов[84].

Предоперационное обследование пациентов с механическими клапанами сердца или предыдущими эпизодами вторичной тромбоэмболии при фибрилляции предсердий определяет, будет ли «прикрывающая» терапия проводиться путем внутривенной инфузии НФГ, подкожного введения НМГ в амбулаторных условиях, либо следует вовсе отказаться от ее проведения. Решение должно быть принято с участием лечащего врача или кардиолога.

Авторы считают, что после эпизода венозной или артериальной тромбоэмболии плановая операция должна быть отложена на месяц. Если отсрочка невозможна, больной должен получать предоперационную терапию гепарином до достижения МНО ниже 2,0[84]. В идеале перед плановой операцией рекомендуется прием антикоагулянтов в течение 3 месяцев. Как правило, отмена варфарина в течение 5 дней позволит отношению ПТИ/МНО снизиться до нормального уровня, если МНО длительно поддерживалось между 2,0 и 3,0, что является обычной лечебной целью. Может оказаться необходимым отменить большие дозы, если МНО больше целевого значения, или меньшие дозы, если уровень МНО субтерапевтический. Таким образом, во время предоперационного визита необходимо контролировать МНО, чтобы отслеживать последствия отмены варфарина. В период без приема варфарина пациенты могут быть подвержены риску рецидивирующих тромбоэмболий, но риск относительно невелик у всех, кроме пациентов самого высокого риска. Является спорным вопрос – требуется ли пациентам в этот период прикрывающая терапия гепаринами. Раньше единственным вариантом для проведения внутривенной терапии гепарином была госпитализация, которая является дорогостоящей. Однако при наличии НМГ пациенты могут получать подкожное введение (как правило, самостоятельно) НМГ в домашних условиях без необходимости мониторинга.

Неврологические заболевания

У пациентов с неврологическими заболеваниями требуется тщательное изучение анамнеза с фокусированием внимания на недавних событиях, эпизодах ухудшения или признаках неадекватного медикаментозного лечения. Важной является информация о проведенных исследованиях или курсах терапии. Важно проведение исследования неврологического статуса с документированием интеллектуального уровня, речи, функции черепно-мозговых нервов, походки, чувствительности и движений.

Цереброваскулярная болезнь

Плановую операцию следует отложить до проведения полного обследования, если инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения не были тщательно оценены или произошли недавно, поскольку наличие в анамнезе инсульта или симптомов цереброваскулярной недостаточности является сильным прогностическим фактором развития периоперационного инсульта[88]. Высокодоказательные исследования не смогли установить безопасный срок проведения анестезии и выполнения операции после перенесенного события. Этиология и проводимое лечение определяют направление дальнейшего ведения пациентов. Эмболический инсульт на фоне незаращения овального окна требует выполнения хирургической коррекции данного дефекта или тщательной профилактики развития воздушной эмболии. Тромбы левого или правого желудочка или эмболический инсульт на фоне фибрилляции предсердий или механических протезов сердечных клапанов требуют проведения антикоагулянтной терапии как минимум в течение месяца, а лучше в течение трех месяцев с последующим переходом перед плановой операцией на короткодействующие гепарины[84]. Типичной причиной развития периоперационного инсульта, особенно тех, которые развиваются после операции в наиболее характерный для этого период, является фибрилляция предсердий (впервые возникшая или постоянная)[89].

Бессимптомный шум на сонных артериях

Впервые выявленный шум на сонных артериях требует тщательного поиска симптомов ишемии головного мозга или транзиторных ишемических атак, особенно если операция предполагает манипуляции на шее или у пациента есть потенциально трудные дыхательные пути. Часто пациенты не будут самостоятельно демонстрировать эти симптомы до тех пор, пока их специально не исследуют, особенно при их преходящем характере. Специально опрашиваться о преходящей слепоте, дисфагии, дизартрии и других симптомах цереброваскулярной недостаточности должны пациенты с факторами риска атеросклероза сонных артерий, в том числе подвергшиеся лучевой терапии головы и шеи, особенно в младшем возрасте. Один из авторов встретил в предоперационной клинике профессора колледжа, которому было запланировано оперативное вмешательство на органах брюшной полости, имеющего в анамнезе лимфому Ходжкина в подростковом возрасте. После выявления шума на сонных артериях пациент подтвердил факт лучевой терапии по поводу лимфомы, но потребовалось много исследова-

ний, чтобы установить в анамнезе факт развития двух преходящих эпизодов невнятной речи в предыдущем месяце. У пациента было установлено наличие 99% окклюзии левой внутренней сонной артерии.

Значительное поражение сонной артерии выявляется в 40-60% случаев, у пациентов с бессимптомными шумами, риск инсульта в этой группе составляет от 1% до 2% в год и большинство инсультов предваряется появлением преходящих симптомов[90]. Значительное проспективное рандомизированное многоцентровое исследование показало, что пациенты с бессимптомным стенозом сонных артерий на 60% или больше улучшают свой прогноз после реваскуляризации, если у них прогнозировался невысокий риск и в этой группе имеется снижение периоперационной заболеваемости и летальности до 3% и ниже[91]. Тем не менее после рассмотрения опубликованных данных недавний симпозиум по цереброваскулярным заболеваниям пришел к выводу, что, поскольку темп прогрессирования симптомов очень низкий и пациенты со стенозом сонной артерии имеют значительный риск развития ИМ и сосудистой смерти, проведение реваскуляризации должно быть рассмотрено только в центрах, имеющих низкий уровень осложнений у стабильных пациентов, чей прогнозируемый 5-летний срок жизни составляет 80% или более[90]. Не существует никаких доказательств, что наличие действительно бессимптомных шумов повышает риск инсульта. Ультразвуковая допплерография сонных артерий является простым эффективным инструментом для оценки пациентов высокого риска, для которых может быть полезно проведение дополнительного обследования. Основанием для направления пациента к сосудистому хирургу или неврологу являются значительные патологические изменения при допплерографии.

Судорожные расстройства

Необходимо выявлять и документировать тип и частоту развития судорожных припадков (например, развернутые генерализованные или абсансы) и особенности таких симптомов, как начало припадка или фокальные изменения. Абсансы (ранее называемые «petit mal»), возможно, действительно трудно распознать по причине отсутствия генерализованных моторных нарушений. Более типичные симптомы, такие как широко раскрытые глаза и притупление чувствительности могут быть ошибочно приняты за остаточное действие анестетиков в послеоперационном периоде. Судороги могут вызывать опухоли мозга, аневризмы, артериовенозные мальформации (АВМ), классическая эпилепсия, токсическое влияние лекарственных препаратов, электролитные нарушения, инфекции, сосудистые атеросклеротические поражения, инсульт, серповидно-клеточная анемия и системная красная волчанка.

Необходима предоперационная оценка и документирование проводимой терапии антиконвульсантами и адекватности контроля судорог. Рутинная оценка уровня антиконвульсантов в сыворотке крови не показана, за исключением случаев подозрения на развитие токсических эффектов препаратов или наличия судорожных припадков на фоне терапии. У пациентов с адекватным уровнем контроля судорог может выявляться повышение концентрации антиконвульсантов, выходящее за границы терапевтического уровня, и результаты могут быть сомнительными, если не учитывается взаимоотношение между временем приема препарата и забором проб крови. Как правило, низкие уровни необходимо точно интерпретировать. Антиконвульсанты имеют массу побочных эффектов (супрессия костного мозга, макроцитарная анемия, лейкопения, гипонатриемия), и при подозрении на их развитие показано проведение дополнительных исследований. Наиболее часто необходимо выполнение развернутого клинического анализа крови и исследование уровня электролитов сыворотки. При наличии не контролируемых терапией или впервые возникших судорожных припадков перед выполнением любого вмешательства, кроме неотложных, требуется консультация невролога. Необходимо продолжение приема антиконвульсантов вплоть до дня операции.

Рассеянный склероз

Рассеянный склероз является предположительно воспалительным аутоиммунным заболеванием с двумя типами течения: с обострениями и ремиссиями и хроническим прогрессирующим[92]. Симптоматика может включать атаксию, мышечную слабость, нарушения чувствительности, автономную вегетативную дисфункцию, эмоциональную лабильность, дисфункцию кишечника или мочевого пузыря и зрительные расстройства. Обострения могут провоцироваться стрессом, инфекциями, беременностью, лихорадкой. Было исследовано большое количество вариантов лечения этого заболевания, включая стероиды, иммунодепрессанты, моноклональные антитела, плазмаферез, бензодиазепины и баклофен. Перед операцией важно зафиксировать анамнез, тип течения заболевания, включая симптомы и степень дефицита с тщательной оценкой имеющихся дыхательных расстройств. Также важно установить характер базовой терапии и провоцирующие обострения факторы. В настоящее время нет данных о наличии связи между обострениями рассеянного склероза и конкретным методом анестезии или анестетиком. Регионарная анестезия может иметь преимущества у пациентов с дыхательными расстройствами или когнитивными нарушениями. Важно документировать исходный неврологический дефицит. Для оценки газообмена необходимо проведение пульсоксиметрии. Проводимые исследования должны быть направлены на выявление возможных побочных эффектов от принимаемых пациентом препаратов (например, азатиоприн может угнетать костный мозг и нарушать функции печени, циклофосфамид может приводить к расстройствам электролитного обмена, и стероиды могут провоцировать гипергликемию) и ассоциированных нарушений (например, рентгенография грудной клетки и оценка лейкоцитоза при подозрении на легочную инфекцию). Не нуждаются в проведении дополнительного обследования пациенты с незначительными симптомами и стабильным течением заболевания. Базовая медикаментозная терапия должна быть продолжена до дня операции.

Аневризмы и артериовенозные мальформации сосудов головного мозга

Аномалии церебральных и спинномозговых сосудов включают аневризмы и артериовенозные мальформации (АВМ), которые могут быть интактными или разрываться, проявляться клинически или быть случайной находкой (см. Гл. 63). Группу повышенного риска развития аневризм составляют пациенты с поликистозным поражением почек, фибромышечной дисплазией, IV типом синдрома Элерса – Данлоса или семейным анамнезом аневризм. АВМ могут быть настолько большими по размеру, что будут вызывать масс-эффект. Беременность повышает риск аневризматических кровоизлияний и, возможно, разрывов АВМ с кровоизлияниями. Перед разрывом сосудов у большинства

пациентов чаще имеется минимальная симптоматика, чем тяжелая головная боль или судороги, однако очень важно фиксировать все жалобы пациентов. Во время разрыва типичными состояниями являются нарушение сознания, обморок, повышение внутричерепного давления с характерными симптомами, неадекватная секреция антидиуретического гормона и нарушения гемодинамики. Обычно развиваются брадикардия, тахикардия, экстрасистолия, изменения сегмента ST, часто имитирующие схожие симптомы при ишемии миокарда. При выполнении эхокардиографии могут быть выявлены значительная сердечная недостаточность с нарушением контрактильности или гипокинезией стенки желудочков. Перед операцией необходимо установить наличие сопутствующей ИБС или кардиомиопатии и не следует всегда считать, что перечисленные изменения могут быть обусловлены исключительно аневризматическим кровоизлиянием. Перед операцией показано проведение ЭКГ, исследование уровня электролитов, глюкозы, азота мочевины и креатинина. В ряде случаев целесообразно выполнение рентгенографии грудной клетки и эхокардиографии.

Болезнь Паркинсона

Болезнь Паркинсона представляет собой дегенеративное поражение базальных ганглиев, приводящее к нарушению секреции допамина в условиях снижения тормозящих влияний на экстрапирамидную систему[93]. Перед операцией у пациентов обычно выявляется уменьшение спонтанных движений, ригидность (классическим считается нарушение типа «зубчатого колеса»), тремор в покое, маскоподобная мимика, затруднения речи и ходьбы и часто депрессия и деменция. Также встречается вегетативная дисфункция с ортостатической гипотензией, избыточной саливацией и нарушениями терморегуляции.

У этих пациентов повышен риск легочных осложнений на фоне нарушений глотания и сознания, аспирации и нарушения функции дыхательной мускулатуры. Стандартным методом лечения является замещающая терапия леводопой в комбинации с приемом карбидопы, антихолинергических препаратов, бромкриптина, амантадина и селегилина. Леводопа может вызывать дискинезии (дистонические и миоклонические непроизвольные движения). Перголид, агонист допаминовых рецепторов, был изъят из оборота из-за связанного с его приемом риска митральной и аортальной регургитации[94]. Пациентов, принимавших этот препарат, следует тщательно обследовать на наличие шумов, и в случае их выявления необходимо выполнение ЭКГ и, возможно, эхокардиографии. Метоклопрамид, фенотиазины и бутирофеноны могут ухудшать состояние пациента, взаимодействуя с обменом дофамина. Селегилин является ингибитором моноаминооксидазы и замедляет разрушение дофамина.

Предоперационное обследование направлено на оценку системы дыхания и степень дыхательной недостаточности, особенно выраженности дисфагии и одышки. Важным является определение сатурации при дыхании атмосферным воздухом и ортостатических изменений АД и ЧСС. Выраженная дыхательная недостаточность, особенно симптомы инфекции или их нарастание могут быть показаниями для выполнения рентгенографии грудной клетки, консультации пульмонолога, переноса сроков операции до улучшения состояния пациента. У пациентов, принимавших перголид, необходима аускультация для выявления сердечных шумов, а при их обнаружении показано выполнение ЭКГ и эхокардиографии. Глубинные стимуляторы головного мозга должны быть деактивированы перед операциями, предполагающими использование электрокоагуляции. Все противопаркинсонические препараты должны приниматься до операции. Внезапное прекращение приема леводопы может привести к нарастанию симптоматики, особенно дисфагии и ригидности передней грудной стенки или развитию злокачественного нейролептического синдрома. Этот синдром характеризуется вегетативной нестабильностью, нарушением сознания, ригидностью и лихорадкой.

Нарушения нервно-мышечной передачи

Миастения является аутоиммунным заболеванием, при котором нарушается нервно-мышечная передача в скелетной мускулатуре вследствие наличия антител к никотиновым ацетилхолиновым рецепторам[95]. Она характеризуется мышечной слабостью, которая усиливается при нагрузке и регрессирует после отдыха.

Предоперационное обследование выявляет, имеется ли у пациента клиническая или прогрессирующая слабость, которая может усиливаться стрессом, инфекциями, гипокалиемией, лекарственными препаратами (аминогликозидами, антибиотиками, пропранололом, ципрофлоксацином, клиндамицином) и оперативным вмешательством. Сердечная мышца и гладкая мускулатура не поражаются. Могут иметь место гиперплазия и опухоли щитовидной железы. Тимус располагается в переднем средостении, и его увеличение может иметь значение при проведении анестезии (см. «Опухоли средостения»). Вовлечение черепно-мозговых нервов и бульбарной группы нервов является обычным с развитием слабости мышц гортани, которая повышает риск аспирации. Глазодвигательные симптомы (диплопия, птоз) обычно присутствуют и часто являются начальными или единственными симптомами. Может быть нарушена функция дыхания. Спирометрия показана пациентам с тяжелыми симптомами и может быть полезна для выявления пациентов, которым может потребоваться проведение респираторной поддержки в послеоперационном периоде[96]. Спирометрия может быть действительно полезна в случае, если пациентам планируется выполнение операции в амбулаторных условиях или отдельных хирургических центрах. Частыми для пациентов с миастенией являются другие аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит, полимиозит и заболевания щитовидной железы. Для обсуждения этих тем смотрите соответствующие разделы.

Лечение пациентов с миастенией осуществляется выполнением тимэктомии, с помощью антихолинэстеразных препаратов и иммунодепрессантов. Ухудшение симптоматики возможно из-за обострения заболевания (миастенический криз) или передозировки антихолинэстеразных препаратов (холинергический криз). Распознавание возможно с помощью применения короткодействующего антихолинэстеразного препарата (эдрофония), лишь миастенический криз будет регрессировать на фоне приема антихолинэстеразных препаратов. Плазмаферез и внутривенное введение иммуноглобулинов применяется для лечения миастенического криза или подготовки пациентов к операции, но может потребовать от нескольких дней до недель для достижения клинического улучшения.

Пациентам, принимающим азатиоприн, показано выполнение развернутого клинического анализа крови и исследование функции печени, поскольку с его приемом связаны угнетение костного мозга и печеночная дисфункция. Пациентам, получающим стероиды, необходимо выполнение ЭКГ и определение глюкозы крови, им может потребоваться введение больших доз в периоперационном

периоде. Хотя антихолинэстеразные препараты могут вызвать брадикардию (что требует выполнения ЭКГ перед операцией) и саливацию, а также нарушают действие миорелаксантов и препаратов для устранения нервно-мышечного блока, их прием следует продолжить для предотвращения развития миастенического криза. Ключевым моментом является документация дозировок, режимов введения и продолжение приема этих препаратов вплоть до операции. Необходимо избегать использования препаратов, способных обострить симптомы миастении. Важно совместное с неврологом ведение этих пациентов.

Синдром Ламберта – Итона схож с миастенией и состоит в мышечной слабости, включающей окулобульбарные нарушения и дизавтономию. Он вызывается антителами к потенциал-зависимым кальциевым каналам, которые ведут к снижению концентрации ацетилхолина. Этот синдром не связан с патологией вилочковой железы, но часто сопровождает злокачественные новообразования. Наиболее частой причиной является мелкоклеточный рак легкого, но также он может быть при опухолях пищеварительного тракта. Другим отличающим от миастении свойством является то, что мышечная слабость классически регрессирует на фоне нагрузки и усиливается после физического покоя. Лечение синдрома сходно с таковым при миастении, включая 3,4-диаминопиридин, селективный блокатор калиевых каналов, который принимают в течение периоперационного периода. Предоперационное обследование и ведение пациентов аналогичны подходам при миастении.

Мышечные дистрофии и миопатии

Мышечные дистрофии и миопатии являются наследственными поражениями нервномышечных синапсов (см. Гл. 14). Они имеют много схожих признаков, но есть некоторые различия. Прогрессирующая мышечная слабость обычно приводит к дыхательной недостаточности, а отсутствие эффективного лечения является главной чертой этих заболеваний. Многие заболевания связаны с наличием кардиомиопатии и, возможно, со злокачественной гипертермией. Мышечные дистрофии Дюшена и Бекера являются рецессивными Х-сцепленными синдромами, которые встречаются лишь у лиц мужского пола. У пациентов отмечается повышение уровня креатинфосфокиназы, часто выявляемое до развития клинических симптомов. Пациенты мужского пола с семейным анамнезом по мышечным дистрофиям Дюшена и Бекера, которым не проводились тесты на данные заболевания, рассматриваются как пациенты с риском осложнений и требуют тех же предосторожностей, что и лица с установленным диагнозом. Типичными причинами летального исхода являются кардиомиопатия и дыхательная недостаточность. Однако здоровые носители патологического гена женского пола могут иметь дилятационную кардиомиопатию.

Крайне важно предоперационное выявление таких симптомов, как сердцебиение, одышка, боль в груди, синкопальные эпизоды, ортопноэ, отеки, аспирация и пневмония. Физикальный осмотр нацелен на исследование сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Важными методами в программе предоперационного обследования являются ЭКГ, спирометрия и эхокардиография.

Лице-лопаточно-плечевая мышечная дистрофия является аутосомно-доминантным синдромом, поражает лиц обоих полов и вызывает медленно прогрессирующую слабость мышц плечевого пояса и лица. Кардиомиопатия развивается значительно реже, чем другие дистрофии, но имеются сообщения о развитии аритмий. Тазово-плечевые мышечные дистрофии характеризуются различными типами наследования и первично поражают мышцы плечевого пояса и таза. У некоторых пациентов отмечаются нарушения проводимости, хотя кардиомиопатии встречаются реже. Очень важно выявление данных о сердцебиениях, синкопальных эпизодах и кардиальных симптомах, осмотр пациентов, как отмечено ранее при мышечной дистрофии Дюшена, и выполнение перед операцией ЭКГ.

Миотонические дистрофии

Миотония представляет собой длительное сокращение и нарушение процессов релаксации мышц. Она является типичным симптомом нескольких дистрофий, включая классическую миотоническую дистрофию, наследственную миотоническую дистрофию, наследственную миотонию и заболевания центрального стержня. Наиболее частым из этих состояний является наследственная миотоническая дистрофия, представляющее собой наследственное аутосомно-доминантное заболевание, поражающее оба пола. Наследственная миотоническая дистрофия является тяжелой формой этого заболевания, которая манифестирует в детском возрасте, часто среди детей матерей с миотонической дистрофией.

Типичные симптомы, выявляемые во время предоперационного обследования, включают тяжелую мышечную атрофию, обычно вовлекающую мышцы лица, рук, диафрагму, глоточные, гортанные мышцы и претибиальные мышцы. Низкая температура может провоцировать миотонию. Тяжесть заболевания варьирует, и симптоматика может не проявляться до второго или третьего десятилетия жизни пациента, поэтому изучение семейного анамнеза очень важно. Типичными нарушениями являются кардиомиопатии, аритмии и нарушения проводимости, у некоторых пациентов могут выявляться поражения клапанов сердца. Степень поражения сердечно-сосудистой системы может не коррелировать с атрофией и слабостью скелетных мышц. Незамедлительно при первом выявлении АВ блокады второй или третьей степени пациентам показана имплантация кардиостимулятора, поскольку у них непрогнозируемо могут усугубиться нарушения АВ-проводимости. Как следствие наличия такой угрозы быстрого прогрессирования нарушений проводимости, имплантация кардиостимулятора показана этим пациентам даже при наличии у них лишь первой степени АВ блокады и независимо от наличия клинических симптомов. Частым событием является развитие аспирации с прогрессированием пневмонии, дыхательной и сердечной недостаточности. Имеются сообщения о высоком риске послеоперационных дыхательных осложнений[97].

Болезни центрального стержня представляют собой редкие расстройства, суть которых состоит в дефиците митохондриальных ферментов. Название происходит от патологии, выявляемой при биопсии мышц, при которой выявляются патологические изменения мышц в виде «стержней». У пациентов отмечается проксимальная мышечная слабость, сколиоз, и может иметь место кардиомиопатия. Они также находятся в группе риска развития дыхательной недостаточности и аспирации, как и пациенты с миотоническими дистрофиями. Наследственная миотония является передаваемым по наследству заболеванием, поражающим лишь скелетную мускулатуру, протекает менее тяжело и не вызывает нарушений сердечно-сосудистой системы.

У пациентов с миотонией может быть повышен риск злокачественной гипертермии, хотя это является противоречивым положением. У них могут быть сходные со злокачественной гипертермией симптомы, что является

результатом неконтролируемых мышечных сокращений с повышенным метаболизмом и рабдомиолизом.

Стероиды, хинин и прокаинамид могут ослабить мышечные сокращения, но не существует полного излечения этих заболеваний. Все эти препараты следует принимать постоянно в течение периоперационного периода. Изучение анамнеза и физикальный осмотр нацелены на оценку систем дыхания и кровообращения с особым акцентом на выявление легочных инфекций, недостаточности кровообращения, сердцебиения, синкопальных эпизодов, нарушений проводимости и поражения клапанов сердца. Предоперационное обследование включает ЭКГ и эхокардиографию (за исключением пациентов с наследственной миотонией), а также выполнение рентгенографии грудной клетки при подозрении на легочную инфекцию. При наличии нарушений проводимости показана консультация кардиолога.

Опухоли центральной нервной системы

Опухоли гипофиза могут быть гормонально активными (связанными с эндокринными расстройствами) или функционально неактивными и доброкачественными (аденомы гипофиза – наиболее частые его поражения), или злокачественными (см. Гл. 63).

Предоперационное обследование определяет, имеются ли симптомы, вызванные масс-эффектом опухоли (например, головные боли, выпадения полей зрения), или симптомы внутричерепной гипертензии (например, расстройства походки, рвота, патология черепно-мозговых нервов, недержание мочевого пузыря или кишки). Симптомы могут быть обусловлены гипофизарной недостаточностью (недостаточность надпочечников, гипотиреоидизм или бесплодие являются типичными нарушениями) или его гиперфункцией (синдром Кушинга при опухолях, продуцирующих АКТГ; гипертиреоидизм при продукции ТТГ; гинекомастия, лактация и половые гормональные изменения вследствие продукции пролактина и гонадодотропина (фолликулостимулирующего и лютеотропного гормонов)). Эти гормоны продуцируются передней долей гипофиза, и их секреция находится под контролем гипоталамуса по механизму обратной связи. Задняя доля гипофиза запасает и выделяет вазопрессин и окситоцин, которые продуцируются гипоталамусом. Синдром Кушинга обусловлен избыточной продукцией кортизола надпочечниками (стимулируется АКТГ, синтезируемым гипофизом) и обсуждается в разделе этой главы, посвященном метаболическим расстройствам.

Акромегалия вызвана избыточным уровнем гормона роста и приводит к увеличению соединительной ткани, костей и внутренних органов. При физикальном обследовании у пациентов выявляются увеличенные нижняя челюсть (макрогнатия), нос, стопы, кисти, ткани глотки и гортани, включая надгортанник и язык (макроглоссия). Эти пациенты имеют повышенную частоту обоих синдромов центрального и обструктивного сонного апноэ, нейропатии вследствие вовлечения нервов, гипертензию, ГЛЖ, диастолическую дисфункцию, поражения клапанов сердца, сердечную недостаточность, диабет, гипотиреоидизм; часто возникают трудности при проведении масочной вентиляции и интубации трахеи.

Важно настойчивое предоперационное выявление и документация таких симптомов, как боль в груди, одышка, храп, онемение, полидипсия, головные боли и визуальные нарушения. Физикальное обследование направлено на оценку АД, строения верхних дыхательных путей, шумов в сердце, неврологических симптомов и отеков. Необходимо планирование схемы действий при прогнозируемых трудных дыхательных путях и обсуждение с пациентом возможного выполнения фиброоптической интубации в сознании. Необходимыми исследованиями являются выполнение ЭКГ, эхокардиографии, определение уровня электролитов и глюкозы, функции щитовидной железы.

Тиреотропный рилизинг-гормон стимулирует продукцию гормонов щитовидной железой (T_3 и T_4). См. раздел «Заболевания щитовидной железы».

Опухоли задней доли гипофиза приводят к нарушению секреции вазопрессина, также известного как антидиуретический гормон, который регулирует экскрецию воды почками. Недостаточность антидиуретического гормона приводит к избыточному диурезу вследствие нарушения реабсорбции воды и вызывает несахарное мочеизнурение. У этих пациентов необходимо оценивать волемический статус с измерением АД и ЧСС при изменении положения тела, уровня электролитов, азота мочевины и креатинина. У пациентов может отмечаться гипернатриемия и истощение объема, если не обеспечивается прием таблеток десмопрессина ацетата.

Пролактин- и гонадотропин-секретирующие опухоли оказывают малое влияние на проведение анестезии, но связанные с заболеванием симптомы могут предупредить клинициста о наличии недиагностированной опухоли гипофиза.

Проведения гормональной заместительной терапии стероидами, гормонами щитовидной железы или таблетками десмопрессина ацетата могут потребовать пациенты с опухолями или послеродовыми кровотечениями, которые вызывают гипофизарную недостаточность, или подвергшиеся резекции опухолей гипофиза. Важно не прерывать эту терапию во время периоперационного периода. Изучение анамнеза и физикальное обследование должны установить адекватность проводимой заместительной терапии. Перед операцией необходимо определение уровня электролитов, азота мочевины и креатинина, исследование функции щитовидной железы и выполнение ЭКГ.

Внутричерепные опухоли включают глиомы (45% всех опухолей), такие, как мультиформные глиобластомы, астроцитомы, эпиндимомы, медуллобластома и олигодендроцитома, которые являются злокачественными и высоколетальными. Доброкачественные менингиомы (15%) происходят из твердой мозговой или менингеальной оболочек. Метастатические поражения (6%) связаны практически со всеми злокачественными опухолями. Также встречаются шванномы, краниофарингиомы и дермоидные опухоли. Большинство внутричерепных опухолей выявляется, когда развиваются симптомы, обусловленные масс-эффектом, у пациентов развиваются судороги, либо эти опухоли обнаруживаются случайно. Симптомы включают головную боль, инсультоподобные симптомы, рвоту, нарушения зрения, нарушения когнитивных функций и атаксию. Если внутричерепное давление нарастает, развиваются артериальная гипертензия, брадикардия, аритмии, изменения на ЭКГ, и возникает риск вклинения ствола головного мозга.

Важным является тщательное исследование и документация выявленного неврологического дефицита и симптомов. У пациентов с метастатическими очагами следует уточнить вопросы, касающиеся первичного онкологического процесса и предыдущего лечения. Необходимым моментом является продолжение терапии стероидами для профилактики отека головного мозга.

Предоперационное обследование пациентов с психическими заболеваниями

Ключевые моменты в предоперационном обследовании пациентов с психиатрическими заболеваниями включают оценку когнитивных способностей, получение точных данных психиатрического анамнеза, оценку способности пациента дать информированное согласие и изучение возможного влияния психотропных препаратов[98].

Сознание обычно не нарушено у пациентов, страдающих такими заболеваниями, как депрессия или шизофрения, и нарушается при делирии, деменции и аутизме. Ориентация и память должны оцениваться перед операцией, чтобы определить возможность сбора анамнеза и получения информированного согласия. Базовая ориентация в личности, месте и времени должны быть оценены во время предоперационного опроса или с помощью оценки ответов пациента на вопросы анкеты. Легкие когнитивные нарушения связаны с легкой деменцией у пожилых пациентов, для которых характерен повышенный риск развития послеоперационного делирия. Более тяжелые когнитивные нарушения повышают важность оценки надежности данных анамнеза и возможности получить у пациента информированное согласие. Члены семьи пациента могут помочь в сборе анамнеза и подписать информированное согласие.

Заболевания опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани

Деформации и хроническое воспаление являются ключевыми компонентами большинства этих заболеваний. Вследствие наличия потенциальных сложностей в обеспечении проходимости дыхательных путей и проведении региональной анестезии анатомические деформации следует выявлять перед операцией. К полиорганной дисфункции часто приводят хроническое воспаление и сопровождающая его васкулопатия при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит, СКВ, склеродермия или системный склероз. Могут быть вовлечены сердечно-сосудистая, дыхательная, выделительная система, кровь, покровы тела, желудочно-кишечный тракт, центральная и периферическая нервные системы.

Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит поражает до 1% населения (женщин чаще, чем мужчин) и является хроническим аутоиммунным заболеванием, первично поражающим суставы, но часто вовлекается множество систем[99]. В воспалительный процесс вовлекаются крупные и мелкие суставы, возможно развитие тяжелой деформации, однако течение заболевания сильно варьирует. Могут поражаться височно-нижнечелюстные и перстнечерпаловидные суставы, что приводит к ограничению открывания рта и охриплости. Возможны подвывих в атланто-дентальном суставе и нестабильность шейного отдела позвоночника.

Подвывих вызывается слабостью связок, а не поражением суставов, и может отмечаться у 46% пациентов[100]. Поражение шейного отдела позвоночника может протекать бессимптомно. Васкулиты или сдавления нервов приводят к периферической нейропатии. У этих пациентов часто присутствуют ИБС, выпотной перикардит, аортальная регургитация и нарушения проводимости[101]. Часто у этих пациентов серьезно ограниченный функциональный статус маскирует симптомы ишемии миокарда. Одышка, которая может быть эквивалентом ангинального приступа, особенно у женщин, может быть спутана с легочной симптоматикой. Вследствие сниженной подвижности грудной клетки, интерстициального фиброза и экссудативного плеврита могут развиваться рестриктивные поражения легких. У пациентов повышена частота развития почечной недостаточности вследствие васкулита и длительного приема НПВС. Могут быть обнаружены анемия, лейкоцитоз и как тромбоцитоз (вследствие хронического воспаления), так и тромбоцитопения (вследствие спленомегалии). Ревматоидные узелки обнаруживаются под кожей, часто в области суставов разгибателей или в легких.

Предоперационное изучение анамнеза и физикальный осмотр выполняются с целью выявления симптомов, затрагивающих многие системы, пораженные ревматоидным артритом (см. соответствующий раздел этой главы). Особое внимание следует уделить оценке дыхательных путей, дыхательной и сердечно-сосудистой системы. Тщательный сбор анамнеза выявляет неврологический дефицит, боли в шее и верхних конечностях, хруст при движении в шее. Пациентам с неврологическим дефицитом или симптомами длительного деформирующего заболевания, которым планируется выполнение операций, требующих манипуляций на шейном отделе позвоночника или придания специальных положений, таких как положение с поворотом на живот, показано выполнение рентгенографии шейного отдела позвоночника в прямой и боковой проекции со специальным сгибанием, разгибанием и укладки с открытым ртом для оценки зубовидного отростка[100]. Значительные отклонения (передний атланто-дентальный интервал > 9 *мм* или задний интервал < 14 *мм*) требуют консультации невролога или нейрохирурга. Однако длительность заболевания и тяжесть симптомов не коррелируют со степенью подвывиха в шейном отделе позвоночника.

Предоперационная фиксация имеющихся деформаций и неврологического дефицита является важной для оценки исходного состояния. Пациентам с выраженной хрипотой показана консультация отоларинголога для оценки подвижности голосовых связок и степени выраженности артрита перстнечерпаловидных суставов[102]. Выявление симптомов острой легочной патологии или признаков ухудшения имеющейся дыхательной недостаточности требует оценки сатурации гемоглобина, выполнения рентгенографии грудной клетки, спирометрии или консультации пульмонолога (см. Раздел «Легочные заболевания»). Во всех случаях показано выполнение ЭКГ, и выявление патологии может быть поводом для проведения дальнейшего обследования или консультации кардиолога, или обоих мероприятий. Глухие сердечные тоны, шум трения перикарда и увеличение сердца при физикальном осмотре или рентгенографии в сочетании с низким вольтажом на ЭКГ указывают на выпотной перикардит, который может быть диагностирован при выполнении эхокардиографии. Многочисленные шумы, особенно выявленные впервые, будут требовать проведения дальнейшего обследования (см. Табл. 34-4 и Блок 34-4). Показано выполнение развернутого клинического анализа крови с подсчетом числа тромбоцитов, исследование уровня креатинина и азота мочевины, за исключением случаев, когда планируется выполнение небольших процедур.

Важно тщательное планирование ведения пациентов с выявленными или ожидаемыми трудностями с обеспечением проходимости дыхательных путей. Необходимо

обсудить с пациентом возможность выполнения регионарной анестезии или фиброоптической интубации в сознании. Оптимально продолжение приема стероидов и обезболивающих препаратов, но должны быть отменены препараты, вызывающие антитромбоцитарные эффекты, а прием иммунодепрессантов должен быть временно приостановлен до нормализации уровня лейкоцитов. Пациентов с тяжелыми формами заболевания и сложным режимом терапии следует вести с участием их ревматолога или врача общей практики.

Анкилозирующий спондилит

Анкилозирующий спондилит является прогрессирующей воспалительной артропатией, которая поражает в основном позвоночник и крестцово-подвздошные суставы[103]. Он развивается главным образом у мужчин и может сопровождаться увеитом, периферическими артритами и васкулитом, вызывающим аортит и аортальную недостаточность[103]. Рестриктивное поражение легких может развиваться вследствие легочного фиброза или ограничения подвижности грудной клетки на фоне тугоподвижности суставов и кифоза. Кифоз может быть настолько выражен, что пациенты не могут выпрямиться и у них имеются чрезвычайные сложности при проведении интубации или даже масочной вентиляции.

Предоперационное изучение анамнеза и объективное обследование сфокусированы на оценке костных структур и системы кровообращения. Выявление шумов требует выполнения ЭКГ и в ряде случаев эхокардиографии. В случае, когда имеются или подозреваются расстройства дыхания, необходима оценка с помощью пульсоксиметрии на фоне дыхания атмосферным воздухом, выполнение рентгенографии грудной клетки, а также спирометрии при необходимости. Острые заболевания должны быть купированы до операции.

У пациентов, принимающих НПВС, показано исследование уровня креатинина и азота мочевины, выполнение развернутого клинического анализа крови с подсчетом тромбоцитов, оценка функции печени показана при приеме лефлуномида. Важно тщательное планирование методов обеспечения проходимости дыхательных путей и обсуждение с пациентом возможности выполнения фиброоптической интубации в сознании. Возможными вариантами являются блокады периферических нервов, а выполнение нейроаксиальной анестезии часто оказывается безуспешным из-за тяжелых деформаций позвоночного столба.

Системная красная волчанка

СКВ является системным аутоиммунным заболеванием, в основном вызываемым васкулитом; возможны различные варианты течения заболевания, часто с ремиссиями, чередующимися с обострениями[104]. СКВ поражает в основном лиц женского пола и в сравнении с другими расовыми группами более тяжело протекает у афроамериканцев[104].

Предоперационное обследование выявляет у пациентов хроническую утомляемость, слабость, дыхательные расстройства, лихорадку и мигрирующий артрит с преобладающим поражением мелких суставов кистей и стоп, которые являются типичными симптомами. Лихорадка может быть проявлением самого заболевания или часто признаком инфекций, присоединившихся на фоне иммунной дисфункции и лечения иммунодепрессантами. У многих пациентов имеются кожные проявления, включающие алопецию, типичные «крылья бабочки» вокруг щек и носа и повышенную фоточувствительность. Вазоспазм сосудов пальцев, имитирующий проявления синдрома или болезни Рейно, часто в сочетании с атрофией ногтей и ногтевых фаланг, создает трудности при оценке данных пульсоксиметрии.

Является важным и представляет собой значительную проблему предоперационное обследование на предмет наличия интерстициального поражения легких, экссудативного плеврита, частых инфекций и легочной гипертензии. Легочная гипертензия может развиваться вследствие интерстициального поражения легких, рецидивирующей легочной эмболии, кардиомиопатии и сопровождается высоким риском периоперационных осложнений (см. «Легочная гипертензия»). Поражение сердца включает раннее развитие атеросклероза коронарных артерий, перикардит, миокардит, асептический миокардит и экссудативный плеврит.

Могут развиваться коронарный васкулит и кардиомиопатия. Почти всегда встречается часто трудно контролируемая гипертензия. Типичны неврологические и психиатрические проявления и включают церебральный васкулит, инсульт, когнитивную дисфункцию, судороги, периферическую нейропатию, аффективные расстройства и поражение сонных артерий. Волчаночный нефрит является обычным состоянием с плохим прогнозом, которое часто приводит к почечной недостаточности. У пациентов с СКВ часто отмечаются анемия, лейкопения и тромбоцитопения.

Антифосфолипидные антитела встречаются часто и могут привести к коагулопатии с рецидивирующими эпизодами венозных и артериальных тромбозов, включая легочную эмболию и инсульт. Типичным у этих пациентов является удлинение АЧТВ. В большинстве случаев встречаются антинуклеарные антитела, и их обнаружение помогает в постановке диагноза, особенно при атипичной клинической картине.

Изучение анамнеза и физикальное обследование должны оценить все системы органов и определить проводимую терапию. Пациенты с тяжелым течением или обострением заболевания или инфекциями должны готовиться с участием их лечащего врача общей практики или ревматолога. Чрезвычайно важным является проведение детального опроса относительно неврологических симптомов, кашля, одышки, боли в груди, лихорадки, характера течения заболевания. Важными являются любые эпизоды тромбоэмболических осложнений в анамнезе, однако, чтобы планировать прекращение приема антикоагулянтов или необходимость проведения перекрывающей терапии гепаринами, следует детально изучить недавние события в свете выявления спровоцировавших их факторов, типа и длительности проводимого лечения, тяжести осложнения (например, легочная эмболия или тромбоз глубоких вен нижних конечностей). Из-за значительной частоты поражения у этих пациентов как мозговых, так и коронарных артерий прояснить ситуацию может внимательный расспрос о толерантности к физической нагрузке, атипичных симптомах ишемии и любых выполненных ранее диагностических исследованиях – компьютерной и магнитно-резонансной томографии, эхокардиографии или стресс-тестировании.

Системный склероз

Системный склероз, ранее известный как склеродермия, является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся развитием чрезмерного фиброза, которое часто встречается у лиц женского пола[105]. Помимо утолщения

кожи наиболее частым проявлением является синдром Рейно. Локализованная склеродермия вовлекает в патологический процесс лишь кожу без поражения других органов. Ограниченный кожный системный склероз клинически «ограничен» кожей лица и верхних конечностей, но при системном поражении может быть вовлечен желудочно-кишечный тракт (дисфагия, рефлюкс). Легочная гипертензия связана с плохим прогнозом и высоким периоперационным риском (см. «Легочная гипертензия»)[106]. Диффузный кожный системный склероз вызывает генерализованное утолщение кожи и множественное поражение органов. У этих пациентов могут развиваться миокардиальный фиброз, перикардит, сердечная недостаточность, фиброз или спазм коронарных артерий. Часто у больных имеются тяжелая гипертензия, почечная недостаточность, дисфагия, потеря веса, рефлюкс и правожелудочковая недостаточность.

Изучение анамнеза и осмотр пациента нацелены на оценку систем, как изложено в разделе «Системная красная волчанка», с уделением особого внимания признакам и симптомам легочной гипертензии (см. «Легочная гипертензия»). Жизненно важно тщательное изучение анамнеза для выявления симптомов поражения легких (кашель, одышка) или сердечной патологии (одышка, ортопноэ, боль в груди). Симптомами, позволяющими заподозрить легочную гипертензию, являются шум трикуспидальной регургитации и расщепленный второй тон. Из-за утолщенной и фиброзно-измененной кожи, микростомии, ограниченной подвижности в шейном отделе позвоночника, плохого состояния зубов, аномалий ротоглотки неотъемлемым элементом является оценка дыхательных путей и планирование мероприятий по обеспечению их проходимости. Утолщение кожи, рубцовые изменения, отеки и контрактуры делают затруднительными обеспечение венозного доступа и выполнение регионарных методик анестезии. Предварительное обсуждение с пациентом возможности доступа к центральным венам, даже применения возможностей интервенционной радиологии для установки катетеров в центральных венах и разъяснение возможности выполнения фиброоптической интубации в сознании поможет работе с ним в день операции.

Перед операцией пациенты с системным склерозом нуждаются в выполнении ЭКГ и определении уровня азота мочевины и креатинина. Пациентам, получающим иммунодепрессанты, показан развернутый клинический анализ крови с подсчетом числа тромбоцитов. Рентгенография органов грудной клетки и спирометрия могут быть полезны у пациентов с симптомами (кашель, одышка) или признаками (хрипы, гипоксемия) возможного интерстициального поражения легких или фиброза легочной ткани. Эхокардиография необходима для выявления легочной гипертензии у пациентов с подозрением на это тяжелое осложнение со стороны органов-мишеней. Прием блокаторов кальциевых каналов для лечения синдрома Рейно, антигипертензивных препаратов и иммунодепрессантов должен быть продолжен перед операцией.

Наследственные заболевания соединительной ткани

Синдром Элерса – Данлоса представляет собой нарушение синтеза коллагена, состоящее из нескольких подтипов с различными клиническими проявлениями, но почти все они характеризуются гиперподвижностью суставов. Тип IV является одним из самых серьезных, поскольку у страдающих им больных отмечается хрупкость сосудов и кожи, а также высокий риск разрывов сосудов и органов и пневмоторакса. Пациенты с VI типом синдрома Элерса–Данлоса имеют мышечную слабость, сколиоз, хрупкость глазных яблок и кожи и остеопению.

Синдром Марфана характеризуется высоким ростом, арахнодактилией (длинные пальцы), сколиозом, впалой грудью, дилатацией вплоть до расслоения восходящей части аорты, поражением клапанов (аортальная недостаточность, пролапс митрального клапана, митральная регургитация) и аритмиями. Могут развиваться глазные (эктопия хрусталика, косоглазие, глаукома) и легочные (буллы, спонтанный пневмоторакс) симптомы[107]. У пациентов могут выявляться ретрогнатия и высокое аркообразное твердое небо. Важна тщательная аускультация для выявления диастолического шума аортальной недостаточности (см. Табл. 34-3). В случае выявления шума и вероятности изменения тактики ведения пациента необходимо выполнение ЭКГ, эхокардиографии и рентгенографии грудной клетки.

Из-за чрезвычайной хрупкости костей наиболее отличительной особенностью несовершенного остеогенеза является склонность пациентов к переломам. У пациентов имеются голубые склеры, низкий рост, сколиоз, гиперподвижность суставов, потеря слуха, легочные осложнения, мышечная слабость, пролапс митрального клапана, аортальная недостаточность и дисфункция тромбоцитов. При наличии шумов показано выполнение ЭКГ и эхокардиографии.

Буллезный эпидермолиз отличается наличием пузырей, хрупкостью кожи и шрамов из-за фиксации волокон между эпидермисом и дермой. Даже измерение АД может вызвать вздутие кожи и ее разрывы.

Кифосколиоз

Кифосколиоз представляет собой искривление позвоночника как латерально, так и кпереди и может вовлекать грудной или поясничный отделы, либо оба. Он может развиваться как самостоятельное заболевание, так и как проявление других заболеваний, включая коллагенозные поражения сосудов, синдром Марфана, нейрофиброматоз, мышечные дистрофии и церебральный паралич. Поэтому предоперационное обследование помогает выявить сопутствующие заболевания. Нарушения дыхания и сердечной деятельности могут возникать при тяжелой деформации грудной клетки. Возможны рестриктивное поражение легких, легочная гипертензия, компрессия трахеи, бронхов и сердца, сердечная недостаточность.

Оценка анамнеза нацелена на изучение функциональной способности пациента и выявление кардиопульмональных симптомов. Необходимо определить способность пациента лежать на спине и возможность оценить его дыхательные пути. Важными моментами являются измерение жизненно важных параметров и оценка с помощью пульсоксиметрии. Ключевыми аспектами являются аускультация с выявлением хрипов, сниженного объема вдоха, шумов, дополнительных тонов сердца, выявление отеков и расширения вен шеи. Если пациентам планируется хирургическая коррекция позвоночника, требуются определение группы и резус-принадлежности крови и оценка развернутого клинического анализа крови, а также показано выполнение ЭКГ и рентгенографии грудной клетки. Выполнение эхокардиографии обосновано при наличии симптомов сердечной недостаточности. Обратимые заболевания легких или сердечная недостаточность должны быть выявлены и состояние пациента максимально оптимизировано до операции.

Синдром Рейно

Синдром или болезнь Рейно представляет собой гипертрофированную сосудистую реакцию на холод или эмоциональный стресс (предположительно, вследствие стимуляции симпатической нервной системы), которая приводит к изменению окраски пальцев[108]. Он может быть первичным (идиопатическим без явной причины) или вторичным (связанным с заболеваниями соединительной ткани, аутоиммунными процессами, приемом препаратов или работой с применением вибрирующих устройств). Считается, что более 95% пациентов с системным склерозом страдают синдромом Рейно. Он также выявляется у 20-30% больных с синдромом Шегрена или СКВ, но менее чем у 5% пациентов с ревматоидным артритом. Синдром Рейно чаще всего поражает кисти и обычно приводит к внезапному ощущению холода в пальцах (более часто в пальцах рук, чем ног) с резко выраженной бледностью или цианозом. Спазм сосудов кожи обычно развивается в других местах, таких как лицо и уши, и может вызывать боль и онемение. Критерии постановки диагноза первичного синдрома Рейно включают в себя периодические приступы с симметричными проявлениями, отсутствие заболеваний периферических сосудов, гангрены или повреждения тканей, нормальное состояние капиллярного кровотока по данным оценки ногтевого ложа, нормальное значение скорости оседания эритроцитов и отрицательный тест на антинуклеарные антитела. Первичный синдром Рейно не требует специального обследования перед операцией. Установление вторичного характера процесса направляет внимание на оценку сопутствующих заболеваний, что отражено в этой главе. Следует отличать синдром Рейно от заболеваний периферических сосудов из-за различий в ассоциированных с ними заболеваниях. У многих пациентов эффективны блокаторы кальциевых каналов, и их прием следует продолжать в течение периоперационного периода.

Онкологические заболевания/опухоли у пациентов перед операцией

Пациенты с раком

Пациенты с онкологическими заболеваниями могут иметь риск развития осложнений, связанных с самим заболеванием или проводимой по его поводу терапией. Обычно пациенты будут осведомлены относительно побочных эффектов проводимого лечения, которые они уже переносили или могут испытать. Важно спросить пациентов о «неожиданных осложнениях» или о фактах незапланированного прерывания химиотерапии или лучевой терапии вследствие развития побочных эффектов. Для пациентов с онкологическими заболеваниями характерно состояние гиперкоагуляции, особенно у лиц старшего возраста и с первичными опухолями головного мозга, аденокарциномой яичников, опухолями поджелудочной железы, толстой кишки, желудка, легких, простаты и почек. У пациентов с раком в шесть раз увеличен риск тромбоэмболических осложнений, и активный опухолевый процесс добавляет до 20% новых эпизодов тромбоэмболии (см. «Риск тромбоэмболии или легочной эмболии»).

Предоперационное обследование следует сфокусировать на оценке сердца, легких, нервной системы и гематологических показателей. Перенесенная лучевая терапия головы и шеи могут вызывать ИБС, гипотиреоидизм или трудности с обеспечением проходимости дыхательных путей.[109]. У этих пациентов рекомендуется аускультация для выявления шумов, оценка функции щитовидной железы и допплерография сонных артерий.

Лучевая терапия средостения, грудной клетки или левой молочной железы может вызывать перикардит, нарушения проводимости, кардиомиопатию, поражения клапанов или преждевременное развитие ИБС, даже при отсутствии традиционных факторов риска[110]. Поэтому у молодых пациентов, которые не имеют риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, но у которых в анамнезе был факт проведения лучевой терапии, необходимо выявлять симптомы поражения сердца и выполнять ЭКГ.

Сердечно-сосудистые заболевания являются второй наиболее частой причиной летальности у выживших больных с Ходжкинской лимфомой. В одном исследовании было установлено, что у 88% пациентов имеются аномалии по данным эхокардиографии через 5-20 лет после перенесенной терапии лимфомы, большинство из которых протекают бессимптомно. Лечение в раннем возрасте повышает риск. Лучевая терапия не рассматривается в рекомендациях ACC/AHA по кардиологической оценке перед некардиохирургическими операциями, но может быть важным прогностическим фактором развития ИБС[110]. Перед операцией может быть показано выполнение ЭКГ, эхокардиографии и стресс-тестов. Радиационный пневмонит может развиваться у пациентов, получавших лучевую терапию легких, молочных желез или средостения. У этих пациентов может потребоваться выполнение рентгенографии грудной клетки, проведение пульсоксиметрии и спирометрии.

Химиотерапия доксорубицином может вызвать кардиомиопатию, блеомицин может оказывать токсическое влияние на легкие, винкристин и цисплатин приводят к периферической нейропатии, и циклофосфамид может провоцировать развитие геморрагического цистита. Многие препараты обладают токсичностью в отношении почек и печени или костного мозга, что может привести к панцитопении. Обычным симптомом является анемия. В зависимости от типа перенесенной химиотерапии может быть показано выполнение рентгенографии грудной клетки, клинического анализа крови с подсчетом тромбоцитов, исследование уровня электролитов, азота мочевины и креатинина, оценка функции печени.

Пациенты с печеночно-клеточным раком имеют высокую частоту развития хронических заболеваний печени (см. соответствующий раздел). В одном исследовании показано, что почти 25% пациентов с классом С поражения печени по Чайльду (см. Табл. 34-5), подвергшихся резекции печени, умирают в клинике и почти 20% умирают в течение месяца после выписки[111]. Необходимо выполнение клинического анализа крови с подсчетом тромбоцитов, исследование уровня электролитов, азота мочевины, креатинина, альбумина, проведение печеночных тестов и оценка протромбинового времени.

Внутричерепные опухоли могут быть первичными или метастатическими и могут осложняться судорогами, внутричерепной гипертензией с нарушениями сознания, тошнотой, рвотой, нарушениями походки, гемодинамическими нарушениями и неврологическим дефицитом. Следует установить проводимую терапию, включая лучевую терапию, прием кортикостероидов и антиконвульсантов. Если опухоль носит метастатический характер, важно установить локализацию первичной опухоли, течение заболевания и осложнения терапии. Часто метастазируют в головной мозг опухоли молочной железы, легких и колоректальный рак.

Результаты предоперационных методов нейровизуализации, ЭКГ, электролиты, глюкоза должны быть изучены или при необходимости проведены. Прием стероидов и антиконвульсантов должен быть продолжен. Опухоли молочных желез, толстой и прямой кишки, легких, головы и шеи часто метастазируют в кости и печень. Разрушение костей может привести к гиперкальциемии или панцитопении. Панцитопения с анемией часто развивается при многих опухолях или при лечении многих опухолей. Опухоли головы и шеи или их терапия (лучевая, операция) могут вызывать трудности с обеспечением проходимости дыхательных путей и дисфункцию щитовидной железы. Рак легких может нарушить функцию легких и вызвать проблемы с проходимостью дыхательных путей или в средостении (обсуждается позже). Может быть показана компьютерная томография головы, шеи или груди. Паранеопластический синдром может осложнять течение почти всех злокачественных новообразований, но наиболее часто связан с раком легких. Возможны гиперкальциемия, неадекватная секреция андиуретического гормона, синдромы Ламберта – Итона или Кушинга (обсуждается в этой главе) и нейропатия.

Пациенты, длительно получающие опиоиды для купирования боли, склонны требовать большие чем обычно дозы препаратов для послеоперационного обезболивания. Они должны получать свои обычные обезболивающие в день операции за исключением антитромбоцитарных средств. Пациентов с риском надпочечниковой недостаточности необходимо оценивать с помощью теста стимуляции АКТГ кортикотропином (см. «Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковые расстройства») или следует рассмотреть назначение им дополнительных доз стероидов в периоперационным периоде. Пациентам, которые получали лучевую терапию или доксорубицин по поводу опухолей средостения, молочных желез или легких, показано выполнение предоперационной ЭКГ. Все пациенты с раком требуют выполнения клинического анализа крови с подсчетом тромбоцитов, исследования уровня электролитов, азота мочевины, креатинина и кальция. В течение от 7 до 10 дней перед обширными операциями пациентам с нарушениями питания может быть полезно проведение курса энтерального или парентерального питания. По возможности операцию следует отложить до устранения нейтропении и тромбоцитопении. Определение групповой принадлежности и резус-фактора крови пациента, планирование возмещения компонентов крови может помочь избежать отсрочки операции.

Опухоли средостения

В переднем средостении могут развиваться лимфомы, тимомы, тератомы, метастазы и зоб. Опухоли переднего средостения могут сдавливать крупные сосуды, включая аорту, легочные артерии и верхнюю полую вену так же, как и сердце, трахею и бронхи. Обследование пациентов с опухолями средостения описано в Гл. 59.

Болезнь фон Гиппеля–Линдау

Болезнь фон Гиппеля-Линдау является наследственным аутосомно-доминатным синдромом, проявляющимся разнообразными добро- и злокачественными опухолями. Спектр развивающихся опухолей включает гемангиобластому, ретинальную ангиому, светлоклеточную почечно-клеточную карциному, феохромоцитому и нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. Предоперационное обследование пациентов направлено на оценку функции почек и выявление симптомов или диагнозов, совместимых с феохромоцитомой или нейроэндокринными опухолями (см. раздел «Феохромоцитома»). Обязательными для всех пациентов являются тщательное изучение анамнеза и физикальное обследование с оценкой жизненных показателей, выполнением ЭКГ, оценкой уровня электролитов, азота мочевины, креатинина и глюкозы. Проведение дальнейших исследований будет определяться результатами обследования и выполненных лабораторных тестов.

Карциноидные опухоли

Карциноидные опухоли являются редкими нейроэндокринными опухолями, которые выделяют медиаторы и обычно возникают в желудочно-кишечном тракте. Они являются наиболее типичными новообразованиями аппендикулярного отростка и также обнаруживаются в поджелудочной железе и бронхах. Перед операцией у пациентов с карциноидным синдромом отмечаются жалобы на покраснение, тахикардию, аритмии, диарею, снижение питания, выявляется бронхоспазм и симптомы карциноидного поражения сердца, вызванного вазоактивными аминами (серотонин, норадреналин, гистамин, дофамин), полипептидами (брадикинин, соматостатин, вазоактивный интестинальный пептид, глюкагон) и простагландинами, высвобождаемыми опухолью. У большинства пациентов болезнь протекает бессимптомно. Печень инактивирует биологически активные продукты опухоли, поэтому пациенты с желудочно-кишечными опухолями имеют клинические проявления лишь в случае метастатического поражения печени. Патология сердца может проявляться в развитии эндокардиального фиброза клапана легочной артерии и трехстворчатого клапана и вызывать стеноз и регургитацию соответственно. Может возникать правожелудочковая недостаточность с периферическими отеками и гепатомегалией. Карциноидные опухоли могут развиваться при МЭН I.

Предоперационное обследование определяется данными анамнеза и находками при физикальном осмотре, такими, как одышка, ортопноэ, хрипы, отеки, аритмии и шумы. У пациентов с диареей необходимо исследовать ортостатические реакции кровообращения, определить уровни электролитов, азота мочевины и креатинина. Пациенты с признаками поражения сердца нуждаются в проведении ЭКГ, оценке уровня электролитов и выполнении эхокардиографии. У пациентов со сниженным питанием необходимо определять ортостатические реакции АД, выполнять ЭКГ, определять уровни электролитов и альбумина. Повышенный уровень мочевой 5-гидроксииндолуксусной кислоты и карциноидное поражение сердца увеличивают риск периоперационных осложнений[112]. Для торможения высвобождения медиаторов или их эффектов могут быть эффективны блокаторы H_1 и H_2 гистаминовых рецепторов, кетансерин (антагонист серотониновых рецепторов) и октреотид.

Специальные вопросы предоперационного обследования

Пациенты с инфекциями верхних дыхательных путей

Изучение литературы, посвященной ведению пациентов с инфекциями верхних дыхательных путей, обеспечило

создание руководств, которые позволяют обеспечить безопасность пациентов и минимизировать вероятность необоснованных отмен выполнения оперативных вмешательств. Хотя у детей с активными или недавно перенесенными респираторными инфекциями было отмечено увеличение риска послеоперационных дыхательных осложнений, эти осложнения чаще всего поддаются лечению и не связаны с негативными долгосрочными последствиями. Tait и Malviya суммировали данные литературы по этой проблеме, и предложили полезный практический алгоритм[113]. Согласно этому алгоритму, пациенты без лихорадки с симптомами неосложненных инфекций верхних дыхательных путей, включающими наличие слизистых выделений, должны быть прооперированы без задержки.

Предоперационное обследование выделяет пациентов с более выраженными симптомами, включающими гнойные выделения, продуктивный кашель, температуру выше 38°C или признаки вовлечения легких, плановое оперативное вмешательство при этом следует перенести на срок до 4 недель. Этот период предлагается по причине сохранения до нескольких недель гиперреактивности дыхательных путей и того, что у реконвалесцентов после таких тяжелых инфекций частота осложнений равна таковой у пациентов с активной фазой респираторных инфекций. Дополнительные факторы риска, требующие изучения, включают анамнез астмы, факты необходимости выполнения интубации трахеи для проведения респираторной поддержки, вмешательства на дыхательных путях, анамнез курения, факт преждевременных родов у педиатрических пациентов. У пациентов с тяжелыми симптомами, особенно при наличии фоновых заболеваний (например, тяжелая астма, заболевания сердца, иммунодефицит), которые могут дополнительно снизить безопасность анестезии, плановое вмешательство должно быть отложено на срок не менее 4 недель[113]. Данные предоперационных лабораторных исследований и рентгенографии грудной клетки могут оказаться малоинформативны и не помогут в принятии решения. У пациентов с вирусными инфекциями может отсутствовать лейкоцитоз, и рентгенологическая картина часто появляется позднее развивающихся симптомов у пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей.

В каждом конкретном случае следует оценивать соотношение риска и пользы. Большинство авторов согласны с возможностью выполнения планового оперативного вмешательства у пациентов с легкими, не осложненными респираторными инфекциями и необходимостью переноса сроков операции на 4 недели у пациентов с более выраженными симптомами. Ведение таких пациентов должно включать прогнозирование и профилактику потенциальных осложнений.

Предоперационное обследование пациентов с трансплантированными органами

Число пациентов с донорскими органами, которым требуется выполнение хирургических вмешательств, растет с каждым годом. Эти пациенты представляют собой особую проблему для предоперационного обследования, по причине наличия вопросов относительно функции донорского органа, денервации аллотрансплантата, иммунодепрессии и посттрансплантологических изменений физиологии и фармакологии (см. Гл. 67). Тесное взаимодействие с трансплантологами рассматривается как один из наиболее важных шагов в периоперационном ведении этих пациентов, и врач, проводящий предоперационное обследование, должен быть уверен, что специалисты-трансплантологи информированы о предстоящей операции и имеют возможность дать необходимые рекомендации.

Во время предоперационного обследования следует установить режим дозирования всех принимаемых пациентом препаратов, и больные должны быть проинструктированы о необходимости продолжения приема всех лекарственных средств. Однако данные препараты могут изменять фармакологию многих лекарственных средств, применяемых в течение периоперационного периода. Влияние на эффекты применяемых в ходе анестезии средств обсуждается в других источниках и было обобщено в литературе[114,115].

Есть несколько общих положений, касающихся всех пациентов с донорскими органами, а также ряд специфических в зависимости от вида пересаженного органа[116]. У всех пациентов следует оценить функцию донорского органа и выявить признаки его отторжения. Иммуносупрессорная терапия приводит к гипергликемии и подавлению функции надпочечников (кортикостероиды), риску развития инфекционных осложнений, гипертензии и почечной недостаточности (кортикостероиды, циклоспорин, такролимус), миелодепрессии с развитием анемии, тромбоцитопении и лейкопении (азатиоприн, сиролимус). По причине наличия у этих пациентов хронического иммунодефицита всегда следует рассматривать риск развития у них инфекционных осложнений. Несмотря на отнесение этих больных к группе высокого риска развития инфекций, нет доказательств в пользу проведения антибиотикопрофилактики мощными антибиотиками, поэтому необходимо следовать существующим стандартным протоколам периоперационной антибиотикопрофилактики. Необходимость проведения пульс-терапии у пациентов, длительно получающих малые дозы кортикостероидов, является противоречивой, однако по причине низкого риска развития побочных эффектов такая терапия большими дозами кортикостероидов проводится часто.

Тщательное кардиологическое обследование показано всем пациентам по причине высокой частоты развития у них заболеваний сердца. Это происходит по причине ряда факторов, включающих связь недостаточности органа с факторами сердечно-сосудистого риска, так же как режим дозирования получаемых пациентом препаратов, трансплантация, эпизоды отторжения вносят вклад в появление новых или прогрессирование существующих факторов сердечно-сосудистого риска. Пациенты после пересадки сердца периодически обследуются для выявления ИБС (стресс-тесты или коронарография) и оценки его функции (эхокардиография или мультигейтированная радионуклидная ангиография [МГРА]).

Перед операцией должна оцениваться функция почек, поскольку хроническая почечная недостаточность становится значительной проблемой у реципиентов других паренхиматозных органов из-за ее развития вторично на фоне длительной иммуносупрессивной терапии. Хотя влияние трансплантации и терапии иммунодепрессантами на состояние коагуляции противоречиво, профилактика тромбозов глубоких вен нижних конечностей показана у всех пациентов.

Особую проблему представляют собой пациенты с донорской почкой. Несмотря на нормальный уровень креатинина, скорость клубочковой фильтрации обычно

снижена. Как описано в статьях, упоминаемых ранее, это предрасполагает к развитию у пациентов электролитных нарушений и изменению метаболизма лекарственных препаратов. Риск заболеваний сердца у пациентов с донорской почкой примерно в два раза превышает таковой в общей популяции, и крайне важно проведение тщательного обследования сердечно-сосудистой системы. Следует избегать приема нефротоксических препаратов, НПВС и ингибиторов ЦОГ-2 у пациентов с пересаженными почками.

У лиц с донорской печенью необходима оценка функции легких. Гепатопульмонарный синдром, который представляет собой внутрилегочный шунт вследствие дилатации сосудов легких, может приводить к гипоксемии. У этих пациентов также развиваются вентиляционно-перфузионные нарушения из-за наличия плеврального выпота, асцита и дисфункции диафрагмы. Нарушения диффузии могут быть вызваны интерстициальным пневмонитом и угнетением гипоксической легочной вазоконстрикции. В некоторых случаях имевшиеся нарушения легких до трансплантации не регрессируют окончательно после пересадки печени.

У пациентов с трансплантацией легких может пройти несколько месяцев, пока они не достигнут наилучшего функционального состояния донорского легкого. Вследствие воздействия окружающей среды донорское легкое крайне подвержено развитию инфекции и отторжения. Пациенты с пересаженными легкими имеют высокий риск развития инфекционных осложнений, а также вероятность повреждения анастомозов трахеобронхиального дерева при выполнении интубации трахеи. Могут иметь место ослабление кашлевого рефлекса и гиперреактивность дыхательных путей. Также эти пациенты характеризуются высоким риском развития отека легких. Может быть чрезвычайно полезной предоперационная оценка функции легких.

Большинство проблем, связанных с ведением пациентов с донорским сердцем, обусловлено отсутствием автономной иннервации донорского органа; специфические эффекты препаратов подробно описаны в приведенных источниках. На предоперационной ЭКГ можно выявить два зубца Р, один из собственного предсердия, импульс от которого не проводится далее, и один из донорского предсердия. У пациентов с донорским сердцем отсутствует его иннервация, поэтому развивающаяся ишемия миокарда будет немой без клинических проявлений, также будут отсутствовать вегетативные рефлексы (не будет положительной хронотропной реакции на нагрузку, анемию или гиповолемию). Типично развитие нарушений проводимости. У значительной части пациентов требуется имплантация постоянного кардиостимулятора, и его функция должна быть проверена в ходе предоперационного обследования.

Предоперационное обследование пациентов с аллергиями

Данные анамнеза пациента об аллергических реакциях или побочных эффектах лекарственных препаратов должны быть тщательно документированы перед операцией. Истинные анафилактические реакции должны быть дифференцированы от негативных реакций на лекарственные препараты. Описание пациентом его аллергических реакций может значительно отличаться от реальной клинической картины аллергий, и пациент может неправильно считать, что его предыдущие неприятные ощущения были следствием «аллергии» на анестетики или обезболивающие препараты.

Частота истинных анафилактических и анафилактоидных реакций во время анестезии составляет 1 случай на 6000 анестезий; мышечные релаксанты являются причиной в 69% этих реакций, далее следуют латекс (12%) и антибиотики (8%)[117]. Тщательное изучение анамнеза позволит избежать применения провоцирующих агентов. Рутинное включение в премедикацию гистаминоблокаторов и стероидов обычно не рекомендуется.

Чрезвычайно редки анафилактические реакции на местные анестетики амидной группы. Чаще развиваются реакции на консерванты типа парааминобензойной кислоты в растворах эфирных анестетиков. Пациенты могут испытывать, особенно во время стоматологических процедур, неприятные побочные реакции, связанные с адреналином, содержащимся в растворах местных анестетиков, и расценивать их как аллергии, для этого необходимо внимательно провести различия реакций. Также редки истинные аллергические реакции на опиоиды, а побочные эффекты от применения опиоидов, такие как тошнота и рвота, могут быть ошибочно приняты за аллергии. Для выявления истинных аллергических реакций могут быть использованы кожные тесты. Наиболее обычны аллергические реакции на мышечные релаксанты. Сообщения об анафилактических реакциях на ингаляционные анестетики отсутствуют.

Пенициллин является наиболее частой причиной анафилактических реакций. Однако среди тех, кто сообщал об аллергических реакциях, лишь 10-20% действительно имели истинные аллергические реакции. Существует небольшой риск развития перекрестной чувствительности к цефалоспоринам, но большинство из сообщений об аллергических реакциях были связаны с сыпью, а не анафилаксией. Имеются очень редкие сообщения об анафилактических реакциях на такие растворы, как бацитрацин или повидона-йодид; наиболее типичной реакцией, вызванной этими агентами, является контактный дерматит.

Продолжает расти частота аллергических реакций на латекс; однако, поскольку разработаны способы выявления пациентов группы риска, частота развития латекс-индуцированных анафилактических реакций снижается[118]. Диагноз аллергии на латекс во время предоперационного обследования ставится на основании тщательного изучения анамнеза жизни пациента. Пациенты с риском развития аллергии на латекс включают лиц, подвергающихся неоднократным хирургическим вмешательствам, медицинских работников и лиц с отягощенным аллергоанамнезом на другие агенты. Если перед операцией у пациента установлена аллергия на латекс, члены операционной бригады должны заранее убедиться, что доступно все необходимое оборудование. Рабочая группа ASA подробно описала интраоперационные соображения относительно этих пациентов[119].

Научные данные о множественной химической гиперчувствительности являются противоречивыми. У пациентов с этим заболеванием отмечаются хронические диффузные неспецифические симптомы в ответ на контакт с малыми количествами многочисленных химических веществ. В симптоматику вовлечены многие системы органов, и она включает усталость, головную боль, снижение памяти, сердцебиение и желудочно-ки-

шечную симптоматику. Эти симптомы обычно не связаны с отклонениями в результатах биологических тестов или изменениями физического состояния пациента. Это заболевание часто связано с синдромом хронической усталости и фибромиалгией[120]. Проведение предоперационного обследования этих пациентов может быть крайне затруднительным, поскольку пациенты имеют значительные опасения по поводу многочисленных воздействий во время периоперационного периода и их влияния на симптоматику. За происхождение этого расстройства могут быть ответственны культурные, исторические и поведенческие проблемы, возможно, в сочетании с некоторыми еще не определенными физиологическими аномалиями. Не существует специфического лечения и современных рекомендаций, касающихся периоперационного ведения этих пациентов.

Предоперационное обследование пациентов с морбидным ожирением

Пациенты с морбидным ожирением характеризуются особым установленным предоперационным риском (см. Гл. 64). Ожирение связано с возросшей частотой выявления факторов риска, включающих диабет и сердечно-сосудистые заболевания. Эти пациенты имеют высокую частоту трудной интубации трахеи, снижения оксигенации артериальной крови, увеличения дыхательного объема, снижения pH желудочного сока, инфекционных осложнений в области послеоперационных ран, легочной эмболии и внезапной смерти[121].

Ожирение является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых операций. Гипертензия, инсульт, гиперлипидемия, остеоартрит, сахарный диабет, рак и обструктивное сонное апноэ (ОСА) наиболее часто развиваются у лиц с ожирением. Тучные больные характеризуются повышенными потреблением кислорода и работой дыхания, но у них снижены легочные объемы и емкости. У этих пациентов отмечается ГЛЖ и сниженная функциональная способность. Они часто жалуются на одышку, которая может быть связана с сердечной или дыхательной недостаточностью, или ухудшение физического состояния. У пациентов с ожирением повышен риск развития неалкогольного стеатогепатита, также известного как «жировой гепатоз», который приводит к повышению уровня печеночных ферментов и может прогрессировать до фиброза печени.

Направление предоперационного обследования должно учитывать имеющиеся сопутствующие заболевания. Пациенты с морбидным ожирением имеют высокий риск сердечной недостаточности и легочной гипертензии. Синдром гиповентиляции, связанный с ожирением, также известный как синдром Пиквика, является отдельной формой синдрома ОСА. Синдром Пиквика связан с хронической гипоксией в состоянии бодрствования ($PaO_2 < 65$ *мм рт. ст.*) при отсутствии у пациентов диагноза ХОБЛ или первичной патологии легких. У этих пациентов нарушен центральный вентиляторный драйв. Прием препаратов или методы снижения веса (очистка кишечника, диуретики, слабительные, процедуры шунтирования желудка) могут привести к нарушениям электролитного обмена, дефициту витаминов, недостаточности питания, анемии и сердечно-сосудистым нарушениям. Фенфлурамин и дексфенфлурамин, недоступные на рынке с 1997 г., вызывали главным образом недостаточность клапанов с регургитацией и легочную гипертензию. Всем пациентам, когда-либо получавшим эти препараты, рекомендуется проводить тщательное обследование сердечно-сосудистой системы. Выполнение ЭКГ и эхокардиографии (часто выполнялось ранее) рекомендовано пациентам, у которых имеется подозрение на дисфункцию.

Изучение анамнеза и объективное обследование направлены на оценку дыхательных путей, выявление храпа и дневной сонливости, исследование системы кровообращения и жизненно важных показателей, включающих пульсоксиметрию. Манжета для измерения АД должна иметь ширину, равную примерно двум третям от ширины плеча, и длину, достаточную для полного оборота вокруг руки. Оценка окружности шеи позволяет прогнозировать трудности при интубации трахеи. По результатам изучения анамнеза и объективного осмотра могут быть назначены дополнительные исследования.

Эти пациенты характеризуются повышенной частотой развития ОСА, которое может быть связаное с легочной и системной гипертензией, гипертрофией левого и правого желудочка, высокой частотой аритмий, инфаркта миокарда и инсульта[122].

Предоперационное обследование пациентов с обструктивным сонным апноэ

Нарушениями дыхания, развивающимися во сне, страдают до 9% женщин и 24% мужчин среднего возраста, но лишь менее 15% этих случаев были диагностированы. Помочь выявить пациентов с возможным сонным апноэ может опрос о том, храпят ли они, об интенсивности их храпа и беспокоит ли их храп других, о наблюдавшихся пробуждениях или удушьях, о дневной сонливости и связано ли это с активностью, о чувстве сонливости за рулем. ОСА является наиболее серьезным проявлением нарушений дыхания, связанных со сном, и может быть вызвано периодической обструкцией верхних дыхательных путей. Синдром ОСА характеризуется полным спадением дыхательных путей с полной обструкцией более 10 *с*. Обструктивное гипопноэ представляет собой частичный коллапс (от 30% до 99%), связанный как минимум с 4% десатурацией артериальной крови. Тяжесть синдрома ОСА измеряется индексом апноэ-гипоксии или числом апноэтических или гипопноэтических эпизодов за час сна. Пациенты с тяжелым синдромом ОСА имеют более 30 эпизодов в час.

Типичными для пациентов с ОСА являются сердечно-сосудистые заболевания. У этих больных повышена частота развития артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, брадиаритмий, желудочковых экстрасистол, повреждения эндотелия, инсульта, сердечной недостаточности, легочной гипертензии, дилатационной кардиомиопатии и атеросклеротического поражения коронарных сосудов и ИБС[60]. Масочная вентиляция, прямая ларингоскопия, интубации трахеи и даже фиброоптическая визуализация голосовой щели являются более сложными у пациентов с ОСА в сравнении со здоровыми пациентами (см. Гл. 50 и 64). Пациенты с ОСА более чувствительны к угнетающему дыхание действию опиоидов, чем лица без ОСА.

Предоперационное обследование следует направлять на выявление пациентов с риском ОСА и оптимизации сопутствующих заболеваний у пациентов с ОСА. При подозрении на сердечную недостаточность или легочную

гипертензию может быть показана эхокардиография. Многие из этих пациентов страдают ожирением, и даже если нет, многие из тех проблем, которые характерны для тучных больных, поражают пациентов с ОСА. Пациентов следует проинструктировать о необходимости принести с собой в клинику в день операции устройства для CPAP-терапии. Важными являются вопросы послеоперационного обезболивания и мониторинга.

Синдром приобретенного иммунодефицита человека

Пандемия СПИД распространилась на все страны в мире. Острая вирусная инфекция вызывает мононуклеоз-подобное состояние, которое прогрессирует до хронической лимфаденопатии (длится 3-5 лет) и завершается клеточным иммунодефицитом, который проявляется оппортунистическими инфекциями, злокачественными опухолями типа саркомы Капоши и неходжкинской лимфомы, смертью, обычно вследствие инфекций, истощения, или раком. Факторы риска СПИДа включают сексуальные контакты с инфицированными лицами, заражение с кровью, гомосексуализм, проституцию, контакт с проститутками, мужчинами, занимающимися проституцией или контактировавшими с проститутками, или рак. Большинство инфекций, передающихся с кровью, развивается у наркоманов, передача инфекций при гемотрансфузии в Соединенных Штатах является редкой (1-1,5 случая на 2 *млн* гемотрансфузий). Матери могут инфицировать своих детей обычно во время родов или при кормлении грудью[123]. Популяции меньшинств характеризуются повышенным риском СПИДа. Многие инфицированные пациенты не знают о своем заболевании.

Вирус иммунодефицита человека может поражать все органы и вызывать многочисленные осложнения. Возможно развитие миокардита, дилатационной кардиомиопатии, поражения клапанов, легочной гипертензии, выпотного перикардита и тампонады сердца. Вызванная антиретровирусной терапией липодистрофия ведет к развитию ИБС. Типичны и часто резистентны к терапии легочные инфекции, вызванные Pneumocystis jiroveci, Mycobacterium avium или tuberculosis, цитомегаловирусом и криптококками. У этих пациентов развиваются опухоли центральной нервной системы, инфекции, асептический менингит, связанная со СПИДом деменция, а также лимфома, саркома Капоши, рак шейки матки и лимфоидный интерстициальный пневмонит. Локализованная в ротовой полости или ротоглотке саркома Капоши может осложнять вентиляцию и интубацию; неходжкинская лимфома может вызывать сдавление средостения. Дисфагия, диарея, эзофагит и почечная дисфункция могут приводить к недостаточности питания, дегидратации и электролитным нарушениям (гипонатриемия и гиперкалиемия самые частые нарушения). У этих пациентов могут развиваться острый канальцевый некроз, гломерулонефрит, поражение почечных сосудов и СПИД-ассоциированная нефропатия с нефротическим синдромом. Обратимые ингибиторы нуклеозидной транскриптазы (например, зидовудин, диданозин, ставудин, ламивудин, абакавир, эмтрицитабин) могут вызывать лактат-ацидоз, электролитные нарушения, нейропатию, вегетативную дисфункцию, желудочно-кишечные расстройства, почечную и печеночную дисфункции и панкреатит. Зидовудин может приводить к развитию панцитопении.

Предоперационное обследование может выявить анамнез молочницы, лихорадку неясного генеза, хроническую диарею, лимфаденопатию или опоясывающий лишай более чем в одном дерматоме. У относительно молодых, внешне здоровых лиц это должно повысить настороженность относительно СПИД. Иммуноферментный анализ (ИФА) является первичным скрининговым тестом с чувствительностью выше 99%, но с большим числом ложноположительных результатов. Вестерн-блоттинг (вестерн-блот, белковый иммуноблот) используется для подтверждения результатов ИФА. Пациенты с установленным диагнозом часто будут требовать проведения дальнейшего обследования, включающего выполнение ЭКГ, клинического анализа крови с подсчетом тромбоцитов, оценку уровня электролитов, азота мочевины и креатинина, проведение печеночных тестов и рентгенографии грудной клетки, в зависимости от предстоящего хирургического вмешательства. Если присутствует недоедание или нефротический синдром, необходимо определение уровня альбумина, общего белка и магния. Определение числа $CD4^+$-лимфоцитов и вирусной нагрузки, которые отражают иммунный статус пациента в течение предыдущих 3 месяцев, может иметь прогностическое значение. 13% летальность в течение полугода после операции отмечена при уровне $CD4^+$-лимфоцитов менее 50/*мм*^{3} и 0,8% летальность при числе $CD4^+$ выше 200/*мм*^{3}.[109] Антиретровирусная терапия продолжается без перерыва.

Обследование пациентов с анамнезом злоупотребления алкоголем и наркотической зависимости

Пациенты с анамнезом имеющейся или прошлой алкогольной и наркотической зависимости представляют особо серьезное испытание для команды специалистов перед операцией (см. Гл. 101). Хотя распространенность пациентов с такими зависимостями весьма значительна (14% и 7% соответственно), существует ограниченное количество определяющей периоперационное ведение пациентов информации, основанной на данных проспективных клинических исследований[124].

Предоперационное обследование дает возможность изучить детально анамнез имеющейся зависимости и восстановления. Зависимость рассматривается как постоянная, даже если у пациентов имели место длительные периоды отказа от приема алкоголя или наркотиков. Если пациент пребывает в состоянии выздоровления, важно выяснить дозы и эффекты от приема препаратов, обеспечивающих это состояние. Жизненно важна верификация доз всех принимаемых препаратов. У пациентов, находящихся в состоянии выздоровления, может усиливаться тревога по поводу возможности вновь стать зависимыми и получать неадекватное обезболивание по причине имевшейся у них ранее пагубной привычки. Пациентов перед операцией необходимо убедить, что они получат адекватную помощь при тревоге и боли. Клиницисты могут иметь предвзятое отношение и недостаточное образование, чтобы разработать подходящий план устранения боли. Обезболивание может быть неадекватным и ограниченным из-за опасения спровоцировать у пациента рецидив зависимости. Выявление пациентов с такого типа риском во время предоперационного обследования и привлечение службы лечения боли для помощи в их ведении может быть полезным.

Высокий риск во время анестезии из-за развития интраоперационной гемодинамической нестабильности представляют пациенты, активно употребляющие кокаин и амфетамины. Исследование мочи (особенно в день операции) является подходящим тестом для подтверждения отсутствия приема веществ у пациентов перед вмешательством. Пациенты, продолжающие активно принимать алкоголь и наркотики, имеют различные клинические проявления, в зависимости от типа вещества. Jage и Heid предложили классифицировать вещества на три группы: депрессанты центральной нервной системы (например, героин, алкоголь, седативные препараты, гипнотики), стимуляторы (например, кокаин, амфетамины) и другие психотропные вещества (например, конопля)[125]. Предоперационный период следует использовать для разработки подходящего плана ведения пациента. Героиновым наркоманам может потребоваться заместительный прием метадона, а алкоголикам и принимающим седативные и гипнотики – прием бензодиазепинов. Необходимым условием является обсуждение возможности выполнения регионарных методик, профилактика эпизодов неадекватной анестезии и оптимизация аналгезии с помощью применения неопиоидных аналгетиков. Вся информация и возможные планы ведения пациентов должны быть доведены до членов операционной бригады.

Многие зависимые пациенты злоупотребляют различными веществами, и психические расстройства являются типичными сопутствующими заболеваниями. У наркоманов и алкоголиков повышен риск многочисленных осложнений, включая синдром отмены, острую интоксикацию, нарушенную толерантность к анестетикам и опиоидным аналгетикам, инфекции и поражение органов-мишеней[126]. Факт внутривенного приема наркотиков является поводом для выявления осложнений со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной систем и инфекционных осложнений, таких как эндокардит, абсцессы, остеомиелит, гепатиты, инфицирование вирусом иммунодефицита человека и развитие СПИДа. Алкоголики представляют особый риск развития потенциально жизнеугрожающего абстинентного синдрома с вегетативной нестабильностью и гиперпирексией. У лиц, принимающих кокаин и амфетамины, могут развиваться цереброваскулярные осложнения, кардиомиопатия и аритмии. Кроме того, кокаин и амфетамины ингибируют обратный захват симпатомиметических нейротрансмиттеров, что ведет к повышению АД, ЧСС и может вызвать паранойю, тревогу, судороги, стенокардию и инфаркт миокарда (даже у пациентов, не страдающих ИБС)[127]. Длительный прием этих веществ вызывает желудочковую гипертрофию, некроз миокарда и перфорацию носовой перегородки. Растворители могут вызывать аритмии, отек легких и мозга, диффузную атрофию коры головного мозга и печеночную недостаточность. Галлюциногены, включающие диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД), могут приводить к развитию вегетативной дисрегуляции и паранойи. 3,4-Метилендиоксиметамфетамин (МДМА), известный как *экстази*, может вызывать чрезмерную жажду, приводящую к гипонатриемии, отеку легких и мозга.

У алкоголиков имеется риск развития алкогольного гепатита, цирроза, портальной гипертензии, кардиомиопатии, аритмий, судорог, нейропатии и деменции. Синдром Вернике – Корсакова (атаксия, когнитивная дисфункция), макроцитарная анемия вследствие дефицита витаминов, белая горячка, пневмония, желудочно-кишечные кровотечения и коагулопатии развиваются вторично из-за печеночной недостаточности или дефицита витамина К. Марихуана может повреждать сердечно-сосудистую систему и вегетативную нервную систему и приводить к тахикардии, аритмиям, нарушениям ЭКГ (изменения зубца Т и сегмента ST) и увеличению сердечного выброса.

Пациенты, которые курят марихуану, имеют такой же риск, как и курильщики табака. Употребляющие опиоиды (включая героин) характеризуются повышенной толерантностью к наркотикам. Важно установить дозировку принимаемых опиоидов, а также других препаратов, принимаемых для лечения зависимости, таких как метадон, клонидин или бупренорфин (субоксон или субутекс, в сочетании с налоксоном или без него соответственно), частичный μ-агонист. Пациенты, получающие заместительную терапию опиатной зависимости, характеризуются нормальной болевой реакцией на ноцицептивные стимулы и будут требовать дополнительного обезболивания после операции[128].

Пациенты, употребляющие алкоголь или опиоиды рецептурного отпуска для преодоления зависимости от наркотиков, могут дать недостоверную информацию при обследовании. Необходимо обязательно оценить жизненные показатели, включая измерение температуры. Кокаин и амфетамины могут повышать АД и ЧСС. Прием опиатов может привести к урежению дыхания, вызвать вялость и точечные зрачки. Алкоголь часто выявляется по наличию запаха. Важно обследовать места доступа к венам на предмет абсцессов и инфекций кожи и мягких тканей. У лиц-потребителей внутривенных наркотиков необходима аускультация для исключения шумов. Симптомы сердечной недостаточности или аритмий могут отмечаться у лиц, употребляющих кокаин или злоупотребляющих алкоголем. Длительное злоупотребление алкоголем вызывает дисфункцию печени (см. соответствующий раздел).

Предоперационные исследования будут зависеть от результатов изучения анамнеза и объективного осмотра. Выполнение ЭКГ может быть показано у лиц, употребляющих метадон, поскольку он может вызывать удлинение интервала QT. Важно установить, когда и как давно пациент перестал принимать алкоголь и наркотики. Кроме того, еще важнее выяснить, что случилось, когда он перестал принимать эти вещества. Имело ли место развитие белой горячки; были ли судороги или другие симптомы абстинентного синдрома? В идеале пациенты с наркотической или алкогольной зависимостью должны быть свободны от этих веществ перед плановыми вмешательствами. Острый абстинентный синдром у алкоголиков перед операцией, однако, был связан с худшими послеоперационными исходами в сравнении с ситуацией продолжения приема алкоголя перед операцией[129]. Штат преанестезиологической клиники должен быть готов направить таких пациентов к наркологам, разработать программу или выписать препараты для профилактики синдрома отмены в течение периоперационного периода, если пациенты готовы отказаться от приема наркотиков и алкоголя.

Бензодиазепины полезны для профилактики и лечения алкогольного абстинентного синдрома. У пациентов, злоупотребляющих алкоголем в анамнезе, принимающих дисульфирам, возможны измененные реакции на симпатомиметики; Hernandez и соавт. полагают, что прием этого препарата следует прекратить за 10 дней до операции. Если прием дисульфирама продолжается, пациенты могут быть чувствительны к приему малых количеств алкоголя (даже при обработке кожи и в составе лекарств) и могут испытывать

покраснение, тошноту и тахикардию. Эти авторы также считают, что пациенты, принимающие налтрексон по поводу алкогольной или опиатной зависимости, должны прекратить его прием за 3 суток до операции. Принимающие селективные ингибиторы обратного захвата серотонина или метадон пациенты должны продолжать их прием в поддерживающих дозах. Курильщикам марихуаны следует рекомендовать воздержаться от этого как минимум за 7 дней операции по причине долгого периода ее полужизни в организме[124].

Пациенты на поддерживающей терапии метадоном должны продолжать ее до дня операции. Поскольку преодолеть аналгетический агонистический эффект субоксона достаточно сложно, его прием следует прервать за 3 *сут* до операции. Чтобы избежать рецидива в течение этого периода, пациентам может потребоваться заместительная терапия. Если планируемое вмешательство приведет к развитию выраженной послеоперационной боли, для преодоления зависимости у опиатных наркоманов или принимающих метадон пациентов может быть полезна предоперационная консультация специалиста по лечению боли и нарколога (или обоих).

Предоперационная оценка нутритивного статуса

Пациенты, нуждающиеся в выполнении хирургического вмешательства, могут иметь недостаточность питания либо по причине хронического заболевания (например, рак или нарушения глотания после инсульта), либо вследствие патологических состояний, таких как периодическая кишечная непроходимость (см. Гл. 95). Недостаточность питания связана с послеоперационными осложнениями при длительном стационарном лечении у пациентов после протезирования тазобедренного сустава, включая такие тяжелые, как расхождение ран, абсцессы, инфекции, несостоятельность анастомозов, дыхательная недостаточность и летальный исход[130,131].

Существуют ясные доказательства, что предоперационная нутритивная терапия у соответствующих пациентов может снизить частоту послеоперационных осложнений. TJC подчеркивает важность предоперационной нутритивной оценки и планирования, требуя, чтобы нутрициологический скрининг был проведен в течение 24 *ч* после госпитализации пациента, с полной оценкой нутритивного статуса у пациентов повышенного риска. Организации должны создать рекомендации для нутритивного скрининга и оценки, которые будут выявлять характеристики пациентов, о которых известно, что они ассоциированы с проблемами питания, и надлежащим образом определять планирование. Существует соответствующее соглашение относительно прогностических признаков плохого нутритивного статуса: потеря веса более 10% за 6 месяцев до операции, изменения в питании относительно нормального уровня, желудочно-кишечные симптомы, которые сохраняются более 2 недель, сниженная функциональная способность пациента (от вялости до прикованности к постели) и другие факторы, такие как потеря подкожного жира, мышечная атрофия, отек лодыжек, крестца и асцит. Detsky и колл. объединили эти факторы в «Субъективную глобальную шкалу оценки».[132] Физикальные факторы оцениваются как нормальные (0), легкие (1+), умеренные (2+) или тяжелые (3+). Вследствие высокой частоты выполнения плановых операций, проводимых без заблаговременной госпитализации пациентов в клинику, скрининг и оценка в соответствии с руководством TJC могут быть проведены или во время предоперационного визита в клинику, или в первые 24 *ч* после госпитализации. Данное обстоятельство делает крайне затруднительным применение нутритивной поддержки у пациентов, которым она может быть полезна. Kudsk сообщил, что в группе пациентов, которым выполнили операции на желудочно-кишечном тракте, рекомендуемая TJC оценка в подавляющем большинстве случаев была произведена между 12-25 *ч* после операции[133]. Хотя требования TJC были соблюдены, клиническая команда, как результат, не имела возможности при наличии показаний обеспечить предоперационную нутритивную поддержку. Для того чтобы дать время для реализации планов предоперационного лечебного питания, лучше всего проводить надлежащее выявление пациентов повышенного риска во время предоперационной оценки и в амбулаторных условиях.

Наилучшие места для оценки степени потери подкожного жира – это трицепсы, средняя подмышечная линия на уровне края реберной дуги, межкостные и ладонные участки кисти и дельтовидная область плеча. Потеря мышечной массы лучше всего оценивается в области квадрицепсов бедра и дельтовидной области плеча. Нутритивный статус может быть оценен как класс A (хорошее питание), B (умеренное недоедание; потеря веса от 5% до 10% без стабилизации или прибавки веса, недостаточный прием пищи и легкая потеря подкожных тканей) или C (тяжелое недоедание; продолжающаяся потеря веса >10%, значительная потеря подкожных тканей, атрофия мышц и отеки).

Уровень сывороточного альбумина менее 35 *г/л* в общехирургической популяции и менее 39 *г/л* у пациентов при протезировании бедренного сустава является точным прогностическим фактором недостаточности питания[130,131]. Сывороточный альбумин менее 2,1 *г/л* был сильным фактором, прогнозирующим летальность у ветеранов, которым выполнялись большие некардиохирургические операции[75]. Сочетание анамнеза, данных физикального обследования и уровня сывороточного альбумина незначительно повышает точность прогноза развития недостаточности питания в сравнении с каждым из признаков в отдельности.

У сильно истощенных пациентов нутритивный статус по возможности должен быть улучшен до операции. Предпочтительным вариантом является энтеральное питание, но если оно не может быть проведено, полное парентеральное питание (ППП) является приемлемым способом, хотя и сопряжено со своими рисками. В исследовании Администрации по делам ветеранов у сильно истощенных, получавших ППП пациентов отмечалось меньше неинфекционных осложнений, чем в группе контроля (5% против 43%), без сопутствующего увеличения частоты инфекционных осложнений[80].

Кормящие грудью пациентки

Существует мало научных данных, чтобы формулировать рекомендации по обеспечению безопасности применения анестетиков и лекарственных препаратов у грудных детей пациенток, кормящих их грудью и получающих эти препараты. Для плановых ситуаций женщинам следует рекомендовать сцеживать и сохранять молоко перед операцией,

чтобы использовать его в течение последующих 24 *ч* после применения анестетиков или в течение периода нахождения в молоке потенциально опасных веществ. Матери должны лишь сцеживать молоко в течение первых 24 *ч* после анестезии и возвращаться к кормлению грудью по истечении этого времени. Недавно родившиеся и недоношенные младенцы, особенно имеющие риск апноэ, могут страдать от осложнений, если мать продолжит прием опиоидов или седативных препаратов. Матерям следует рекомендовать обсудить с педиатром безопасность кормления грудью на фоне приема этих препаратов.

Пациенты с предварительным отказом от проведения реанимационных мероприятий

Некоторые пациенты, которым запланированы различные вмешательства, будут иметь предварительные указания или так называемый статус «не реанимировать» (DNR) (см. Гл. 97). В 1993 г. ASA утвердила рекомендации по ведению этих пациентов и обновило их в 2001 г. (Блок 34-7)[134]. Часто в обстоятельствах с имеющимся DNR указанием медицинские работники ориентированы на процедурно-направленный подход (т.е. не проводить интубацию, не вводить реанимационных препаратов), соблюдение которого является проблематичным в периоперационном периоде, когда большинство анестезий включает в себя эти мероприятия. Было высказано предположение, что лучшей тактикой будет обсудить DNR статус в контексте проведения предстоящей анестезии в целенаправленном подходе (т.е. с точки зрения ценностей и целей пациента, таких как рассмотрение «качества жизни»)[135]. Предоперационное обследование будет идеальным временем для обсуждения этого эмоционально сложного вопроса. Было показано, что короткие обсуждения в предоперационной клинике могут способствовать диалогу между пациентами, их доверенными лицами и врачами относительно предварительных распоряжений, касающихся ухода за пациентами в конце их жизни. Долговременная доверенность была получена на 27% вмешательств у пациентов против 10% в контрольной группе, и у 87% пациентов из группы вмешательства мероприятия ухода в конце жизни обсуждались с соответствующими лицами по сравнению с 66% пациентов контрольной группы[136].

Дефицит псевдохолинэстеразы

Индивидуальный или семейный анамнез дефицита псевдохолинэстеразы должен быть выявлен до операции (см. Гл. 29). Когда пациенты сообщают о наличии у них «аллергии на сукцинилхолин», следует подозревать это нарушение или злокачественную гипертермию (ЗГ). Помочь дифференцировать эти состояния может выяснение того, оставался ли пациент когда-либо интубирован после окончания операции, был серьезно болен или требовал проведения интенсивной терапии. Активность псевдохолинэстеразы может быть снижена постоянно вследствие аномалии генотипа или временно нарушена по причине заболеваний, влияния препаратов, беременности или детского возраста. Пациенты должны быть информированы, что этот фермент также метаболизирует местные анестетики эфирного ряда.

Прояснить анамнез могут записи предоперационных осмотров предыдущих анестезий. Должны быть определены дибукаиновое число, плазменный уровень псевдохолинэстеразы, уровни хлоридов и фтора. *Дибукаиновое число* является качественной мерой активности фермента и представляет собой процентную величину ингибирования его активности под влиянием местных анестетиков. Нормальные индивидуумы являются гомозиготами по немутантному типу гена, и их дибукаиновое число составляет 80, поскольку их плазменная псевдохолинэстераза на 80% ингибируется дибукаином. Пациенты, гомозиготные по атипичному гену, имеют дибукаиновое число, равное 20, из-за лишь 20% ингибирования активности. Гетерозиготные пациенты имеют дибукаиновое число, равное 60, из-за примерно 60% степени угнетения активности фермента. Плазменный уровень холинэстеразы является количественной мерой этого фермента. Уровень плазменной холинэстеразы не следует путать с активностью холинэстеразы, которая оценивается в эритроцитах, или холинэстеразы эритроцитов. Сочетание дибукаинового числа и уровня плазменной холинэстеразы может дифференцировать генетические и негенетические причины продленного апноэ после введения сукцинилхолина. Преходящее снижение активности псевдохолинэстеразы как результат взаимодействия лекарственных препаратов или других установленных причин было отмечено вскоре после эпизодов, подозрительных на дефицит псевдохолинэстеразы, поэтому диагностические тесты на выявление этого нарушения должны быть отложены как минимум на 24 *ч*. Необходимо надлежащим образом идентифицировать пациентов с установленным или подозреваемым дефицитом псевдохолинэстеразы (см. в интернете «идентификация медицинских угроз»).

Злокачественная гипертермия

Чтобы специальные мероприятия могли быть осуществлены перед операцией, следует четко документировать анамнез злокачественной гипертермии или подозрение на нее (гипертермия или ригидность во время анестезии) у пациента или членов его семьи (см. Гл. 37). Индивидуумы предрасположены генетически и бессимптомны до тех пор, пока не подвергнутся воздействию провоцирующих агентов. Определенные нервномышечные заболевания связаны с повышенным риском развития (ЗГ), включая мышечные дистрофии Дюшена и Бекера и миотонические мышечные дистрофии, синдром Кинга – Дэнборо, болезнь центрального стержня, периодический паралич, несовершенный остеогенез, миеломенингоцеле и косоглазие.

Обучение резидентов предоперационному обследованию

Эволюция предоперационного обследования, так же как и роль анестезиолога в этой области, требует от обучающих программ подготовки специалистов, способных эффективно функционировать во всех ролях и внутри и за пределами операционного блока. Оптимальное предоперационное обследование, а также дальнейшее усо-

вершенствование будут полагаться на тщательно подготовленных анестезиологов в вопросах физикальной диагностики и оценки пациента, управления персоналом и деятельностью, проведения и понимания основанных на оценке исходов исследований в этой области. Без адекватного обучения во время подготовки в резидентуре нереально ожидать, что следующее поколение анестезиологов будет успешно выполнять административные и клинические роли в периоперационной медицине. Обзор образовательных программ, опубликованный в 2001 г., обнаружил, что, хотя почти все руководители программ были согласны с тем, что компетентность в вопросах предоперационного обследования важна, менее половины имели формальное описание этих вопросов, почти в 50% программ не было уделено внимания обучению резидентов проведению опроса больных и 39% программ не давали своим резидентам клинического опыта предоперационного обследования[137]. Американская коллегия высшего медицинского образования (ACGME) признала важность адекватной подготовки в этой области во время обучения в резидентуре по анестезиологии. Требования были изменены и стали действующими с июля 2008 г.; требования по образованию в вопросах предоперационного обследования возросли и стали более точно определены. В течение 3 лет обучения анестезиологии 1 месяц должен быть потрачен на работу в предоперационной клинике. Это может быть организовано в виде разделенных по срокам ротаций, длительностью не менее 1 недели каждая. Последующий опыт должен отражать возросшую ответственность и возможности обучения. Требования программы должны включать адекватную подготовку не только в клинических аспектах предоперационной оценки, но также навыки межличностного общения, эффективной коммуникации и практической деятельности. В учебный план должны быть включены управление работой, руководство операционными и вопросы аудита системы внутреннего контроля.

Оценка умений в этой области требует определения целей. Необходимо разрабатывать инструменты для оценки готовности резидента по этим вопросам. Для этих целей был разработан «контрольный лист балльной оценки консультации пациента перед анестезией», который содержит 37 вопросов, сгруппированных в блоки взаимоотношений врач-пациент, изучения анамнеза, физикального осмотра, информирования и инструктирования пациента, записи результатов осмотра[139]. Этот инструмент показал высокую структурную обоснованность, умеренную внутреннюю согласованность и высокое совпадение оценок различных специалистов. Анализ результатов в баллах позволял надежно оценивать выполнение программы резидентами по определенным критериям. Разработка похожих инструментов в сочетании с созданием специфических учебных планов по вопросам предоперационного обследования окажет огромную помощь в оценке готовности пациентов, так же как и в обеспечении соответствия требованиям ACGME.

Блок 34-7 Предварительные распоряжения «не реанимировать» в предоперационном периоде.

Политика автоматического приостановления требования пациентов «не реанимировать» или других распоряжений, которые ограничивают лечение до процедуры, включая проведение анестезии, не может в достаточной степени быть направлена на соблюдение прав пациента на самоопределение в смысле ответственности и этичности. Такая политика, если она существует, должна быть пересмотрена и пересматривается, по мере необходимости, чтобы отразить содержание настоящих рекомендаций

1. Полные попытки реанимации: пациент или его назначенный его опекун может попросить полного приостановления существующего требования об отказе от реанимации во время проведения анестезии и ближайшем послеоперационном периоде, тем самым соглашаясь на использование любых реанимационных мероприятий, которые могут быть адекватными для лечения клинических событий, которые происходят в это время.

2. Ограниченные попытки реанимации определяются с учетом конкретных процедур: пациент или назначенный опекун может по-прежнему отказываться от проведения конкретных процедур при реанимации (например, непрямой массаж сердца, дефибрилляция или интубация трахеи). Анестезиолог должен информировать пациента или назначенного опекуна о том, какие процедуры являются жизненно необходимыми для успешного проведения анестезии и планируемой операции (1) и (2), какие процедуры не являются необходимыми и в возможности их проведения может быть отказано.

3. Ограниченные попытки реанимации, определяющиеся с учетом цели и достоинства пациента: пациент или назначенный опекун может позволить анестезиологу и хирургической бригаде использовать клиническую оценку при определении того, какие реанимационные процедуры необходимы в контексте конкретной ситуации и заявленных желаний пациента. Например, некоторые пациенты могут пожелать проведения полного комплекса реанимационных мероприятий для лечения осложнений, которые, как считается, будут быстро и легко обратимы, но воздерживаться от лечения состояний, которые могут привести к необратимым последствиям, например, неврологические нарушения или нежелательная зависимость от поддерживающих жизнь технологий

Из Committee on Ethics, American Society of Anesthesiologists: Ethical guidelines for the anesthesia care of patients with do not resuscitate orders, 2001. Доступно на http://www.asahq.org/publicationsAndServices/standards/09.html

Выполнение нормативных и отчетных требований

Соответствующее и безопасное клиническое обследование включает элементы, которые рассматриваются в качестве стандарта оказания помощи с медицинской точки зрения, в дополнение к элементам, подотчетным другим внешним агентствам. Этими агентствами могут быть те, которые определяют аккредитацию деятельности по показателям ее качества, такие как TJC. Агентства могут формулировать требования к оплате, такие как Центр государственной программы бесплатной медицинской помощи престарелым или бедным (CMS) или другие агентства, которые обеспечивают оплату на основании практики или выполненных работ. Детальное обсуждение использования в предоперационной клинике технологий,

соответствующих требованиям, будет приведено в последующем разделе. С таким же успехом могут существовать и внутренние нормативные требования. Учреждения обычно разрабатывают практические рекомендации или стандарты, и на всех практикующих врачей возложено соблюдение стандартов соответствующих учреждений. Некоторые из этих стандартов включают задачи предоперационного ведения, и ряд требований для аккредитации TJC содержит вопросы предоперационной подготовки. Эти требования подробно описаны в руководстве TJC, которое доступно на сайте TJC (www.jointcommission.org).

Что касается сроков предоперационной оценки, TJC требует, чтобы изучение анамнеза и физикальное обследование были завершены в течение 30 дней до операции и чтобы повторная оценка была проведена в течение 24 *ч*, непосредственно предшествующих операции. Никаких других требований TJC относительно времени проведения обследования, согласия пациента или лабораторных тестов не существует. Однако следует иметь в виду, что страховые компании могут иметь конкретные требования к срокам обследования в отношении хирургического вмешательства и его оплаты. Поставщики услуг могут получить информацию из своих соответствующих отделений о соблюдении времени обследования и оплаты поставщику. Госпитальные правила должны гарантировать, что в соответствии с законом пациенты имеют право отказаться от ухода, лечения и услуг. Когда пациент не имеет юридической ответственности, доверенное лицо, обладающее правом принимать такие решения, имеет право от имени пациента отказаться от помощи. Для этого в больнице должна быть структура для удовлетворения таких пожеланий. TJC также требует, чтобы госпиталь документировал и обеспечивал доступность для врачей решений пациента относительно таких предварительных требований. Предоперационный визит является возможностью предоставить пациенту информацию о возможности высказать заблаговременные пожелания, а также документировать такие пожелания пациента. TJC также требует, чтобы были оценены пациенты с особыми потребностями и эти потребности были удовлетворены. Такими пациентами могут быть жертвы жестокого обращения или пренебрежения, злоупотребляющие алкоголем или наркоманы, пациенты со значительными эмоциональными и поведенческими расстройствами и пациенты с особыми потребностями в питании. Эти оценки могут быть проведены и задокументированы во время предоперационного обследования.

Многие из этих элементов записаны как часть сестринской оценки пациента, выполнение которой у каждого пациента квалифицированной медсестрой требует TJC. Изучение предоперационного анамнеза и физикальный осмотр могут быть выполнены любым лицензированным практикующим врачом, который имеет право заниматься этим видом деятельности. Анестезиологическая оценка может быть проведена врачом или опытной медсестрой (медсестра высшей квалификации или сертифицированная медсестра-анестезист) соответствующей квалификации. TJC требует оценки боли у всех пациентов. Всесторонняя оценка боли может быть выполнена как часть предоперационной оценки, проводимой врачом или медсестрой. Определение базового уровня боли до операции крайне важно при разработке плана послеоперационного обезболивания.

До операции могут быть выявлены пациенты, которые принимают значительное количество наркотиков и других болеутоляющих, и соответствующий план послеоперационного ведения будет сформулирован и доведен до команды, осуществляющей работу с пациентом в периоперационном периоде. TJC также поддерживает ряд Национальных требуемых показателей обеспечения безопасности пациентов (NPSGs)[140]. Как соответствующее проведение предоперационного периода может содействовать достижению NPSGs 2007, представлено в Табл. 34-6.

Предоперационные медико-юридические вопросы

При халатных действиях, включающих небрежность при проведении предоперационного обследования, задача истца продемонстрировать общепризнанные стандарты оказания медицинской помощи, отклонение от стандартов, совершенное ответчиком, и что это отклонение было непосредственной причиной предполагаемого повреждения у пациента (см. Гл. 10). Свидетельские показания эксперта обычно используются для демонстрации стандарта медицинской помощи, а также отклонения от таких стандартов. Окончательное решение о том, действительно ли имело место отклонение практики от стандарта лечения, должно быть принято на основании фактов, а не мнений. Тем не менее в предоперационной области многие клинические «стандарты» представляют собой в действительности только руководства, основанные на общем согласии или мнении экспертов, а не на данных больших популяционных исследований. В значительной степени рассматриваются сложности с конкретными рекомендациями учреждений, а также с рекомендациями и стандартами, установленными авторитетными группами, такими как ASA и TJC. Суд обычно принимает заявления от этих групп относительно стандартов лечения. Например, существует определенное число случаев, в которых проведение предоперационного обследования так, как определено TJC или руководством по предоперационной оценке ASA, принималось в качестве стандарта оказания помощи. Важными элементами предоперационного процесса являются понимание компонентов надлежащего информированного согласия пациента и создание эффективной системы получения согласия. В обзоре судебных решений в этой сфере Raab попытался определить соответствующие параметры[141]. Отсутствие соответствующего информированного согласия может привести к рассмотрению факта гражданского правонарушения в виде нанесения увечий. Отсутствие адекватного информированного согласия также является основной причиной небрежности, даже когда халатность или ненадлежащий уход не могут быть доказаны. Суды применяют один из двух стандартов для адекватного раскрытия информации. Один относится к тому, что благоразумный врач принимает важное для пациента решение (разумный стандарт практикующего врача), и другой имеет место, если врач установил, что необходимо разумному пациенту знать для принятия взвешенного решения (стандарт разумного пациента). Существуют различные юридические понятия, применяемые в разных штатах. Закон требует выявления нетривиальных (неочевидных) рисков; необходимо раскрывать крайне редкие осложнения. Что касается выявления рисков, связанных с анестезией, то Raab полагает, риск связанных с анестезией смертей или тяжелых повреждений у пациентов с хорошим состоянием здоровья будет относиться к редким событиям. Однако большинство разумных пациентов хотели бы знать об этом. Подписанный пациен-

том бланк информированного согласия является подтверждением того, что такая дискуссия имела место. Raab считает, что нерешенным остается вопрос, касающийся информирования пациентов о редких осложнениях анестезии. Относительно информированного согласия на выполнение операции анализ закрытой базы исков установил, что письменное оформление беседы хирурга с пациентом было значимым фактором снижения частоты возмещения поданных исков, независимо от того, кто подписал бланк согласия – хирург, резидент или медсестра[142].

Клиницисты могут быть обеспокоены ответственностью за назначение избыточных или недостаточное количество предоперационных исследований. В целом, врачи не несут ответственности за свои профессиональные суждения; ответственность возникает лишь, когда назначенные исследования окажутся недостаточными при сравнении их с принятыми стандартами практики[143]. Крайне сложно решить, что является стандартом для рутинного предоперационного лабораторного обследования, поскольку существует определенное число работ, демонстрирующих отсутствие влияния рутинного предоперационного проведения скрининговых тестов на тактику ведения пациентов. Однако неспособность назначить соответствующие лабораторные исследования, которые помогут диагностировать важную сопутствующую патологию, будет означать, что врач осуществил некачественное предоперационное обследование. Это подчеркивает важность полного, хорошо документированного сбора анамнеза и проведения физикального осмотра с назначением лабораторных тестов, ориентированных на выявленные при обследовании сопутствующие заболевания. Назначение комплексов рутинных лабораторных исследований в условиях неадекватной оценки пациента будет, казалось бы, ставить врача в условия, при которых значительно возрастает риск упустить важные предоперационные заболевания пациента. Обзор более 400 жалоб на халатности, допущенные в процессе диагностики у амбулаторных пациентов, поддерживает эту точку зрения[144]. Эти исследователи сообщили, что наиболее частыми нарушениями диагностического процесса были неспособность адекватно собрать анамнез и провести физикальное обследование, неспособность назначить специальные диагностические исследования, неспособность отслеживать результаты в состоянии покоя и неправильная интерпретация результатов исследований.

Врач, который провел информирование и беседу с пациентом и верно записал данные анамнеза, физикального обследования, анестезиологической и сестринской оценки в бланк предоперационного осмотра, минимизирует риск своей медико-юридической ответственности. Кроме того, клиницист должен предоставить бланк как свидетельство дискуссии относительно согласия, рисков и альтернатив, порядка предоперационного обследования, ориентированного на результаты действительной оценки пациента, наряду с соответствующим наблюдением за документированными отклонениями, и отметить, что пациент получил ответы на все вопросы.

Табл. 34-6 Роль предоперационной клиники в достижении Национальных требуемых показателей безопасности пациента

Национальные цели безопасности пациента 2007 г.	Роль предоперационной клиники
Увеличить точность идентификации пациентов	Обеспечить участие двух специалистов при проведении обследования или тестов, проверять, что вся информация в операционном графике указана правильно
Повышение эффективности передачи информации между специалистами	Обсудить проблемы пациента среди специалистов смежных дисциплин Использовать стандартизированный список сокращений в предоперационном графике; отказаться от использования сокращений
Снизить риск инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи	Установить и передать информацию в операционную и послеоперационные структуры относительно пациентов, у которых выявлены антибиотик-резистентные штаммы микроорганизмов
Точно и полностью согласовать прием лекарств в ходе процесса лечения	Завести один точный лист назначений, куда заносить назначенные врачом и принимаемые пациентом самостоятельно препараты в течение всего периода лечения
Поощряйте активное участие пациента в собственном лечении в качестве элемента стратегии безопасности пациента	Осуществлять обучение пациента и членов его семьи относительно предстоящей процедуры
Определить риски безопасности, присущие популяции пациента	Создать и реализовать универсальный протокол предупреждения операций на ошибочной стороне тела; проверить сторону патологического процесса во время предоперационного обследования и исправить ошибки

Информационные технологии и системы поддержки принятия решений в процессе предоперационного обследования

Алгоритмы поддержки принятия решений могут предложить соответствующие мероприятия и дооперационное обследование на основе факторов, установленных в анамнезе пациента и при физикальном обследовании (см. Гл. 4). Эти алгоритмы могут быть созданы руководителями клиницистами и распространяться как часть образовательного процесса и ориентации для сотрудников предоперационных клиник. Было продемонстрировано, что надлежащее использование клиницистами клинических и лабораторных алгоритмов даже в отсутствие компьютерных подсказок уменьшает затраты лаборатории на выполнение ненужных или неоплачиваемых исследований и консультаций[145].

Алгоритмы могут быть встроены в компьютерные программы. Особенно ценна будет интеграция с данными пациента, хранящимися как часть электронных медицинских записей больницы. Поскольку учреждения нередко хранят данные в программах, использующих различные платформы, часто имеются трудности в попытке интегрировать многочисленные хранящиеся данные программы в рамках одного учреждения, и еще большие трудности имеются в рассмотре-

нии полной интеграции данных пациента с помощью коммерчески доступных систем.

Несмотря на возможные выгоды, существует ряд барьеров на пути внедрения электронных предоперационных систем. Значительные препятствия для компьютерных систем предоперационного обследования представляет отсутствие единообразия в условиях медицинского кодирования. В отличие от компьютерной записи лабораторных данных чрезвычайно сложным является кодирование врачебных данных. Большинство коммерчески доступных систем применяют выпадающие меню, которые могут или не могут быть совместимы с образом мысли врача. Выпадающие меню могут привести к записи информации в тот блок, где она «лучше всего подходит», и поэтому она не может быть абсолютно точной. Использование свободной текстовой записи приводит к потере способности для создания плана на основе поддержки принятия решений, а также препятствует использованию совокупности данных для составления отчетов.

Кодирование должно быть осуществлено таким образом, чтобы данные могли быть использованы для составления индивидуального счета конкретного пациента, а также в совокупности для отчета по оценке качества работы. Будет трудно продемонстрировать воздействие применения программ оценки качества на клинические исходы до тех пор, пока нельзя достичь адекватного кодирования врачебных данных с помощью информационных технологий. Было показано, что из-за отсутствия этого акцента в кодировании данных регулирующие программы отчетности по качеству влияют на улучшение деятельности в больнице, но не было показано положительное влияние на исходы[146].

Большую озабоченность вызывают вопросы конфиденциальности в области защиты компьютерных данных от перехвата. В отличие от бумажных записей компьютерные данные имеют потенциальные угрозы безопасности в результате несанкционированного доступа к информации о большом количестве пациентов. Важны правильная политика и обучение персонала в отношении вопросов конфиденциальности. Закон о мобильности и ответственности медицинского страхования (HIPAA) является законодательным актом, касающимся конфиденциальности медицинской информации и связанных с ней действий. Требования HIPAA из Департамента здравоохранения и социальных служб изложены на официальном веб-сайте (www.hhs.gov/OCR/HIPAA). Деловые партнеры медицинских учреждений, такие как выставляющие счета учреждения и страховые компании, должны также соблюдать эти правила.

Существует опасение, что переход от ручного к компьютерному вводу данных во время визита пациента приведет к снижению эффективности установленных закономерностей процесса. Необходимо также учитывать воздействие беседы врача на пациента. Клиницисты должны гарантировать, что качество беседы не страдает, когда они делят свое время между терминалом компьютера и пациентом. Не может быть продемонстрирована экономия ресурсов, если информация была напечатана, а не записана, тем самым еще раз подчеркивается необходимость интеграции между платформами и уменьшения требований к вводу свободного текста. Не имеется никаких доказательных данных литературы, демонстрирующих действительно успешную реализацию, высокое качество результатов и управления ресурсами при использовании коммерческих или разработанных внутри стационара систем, которые адресованы всем необходимым элементам.

Такие группы, как Leapfrog и Национальная программа улучшения качества хирургической помощи, способствовали развитию и использованию таких систем для записи и предоставления показателей качества и разработки технологий для повышения безопасности пациентов (www.leapfroggroup.org и www.acsnsqip.org). Из-за трудностей, описанных при разработке и внедрении технологий, адаптация была медленная[147]. Нет «имеющихся в наличии» продуктов, и никаких стандартов не создано между разработчиками и учреждениями. Нормативные группы содействуют повышению способности таких систем уменьшать вероятность ошибок и улучшать стандартизацию и безопасность. Врачи обеспокоены их стоимостью и влиянием на рабочий процесс. Использование таких систем может фактически увеличить нагрузку на врача; в одном исследовании подсчитано, что компьютеризированный ввод назначений потребует 5% от еженедельного рабочего времени резидента[148]. Опять же возможность интеграции, которая обеспечит автоматическое поступление в предоперационную уже известных принимаемых пациентом лекарств на этапе первичной медицинской помощи и в кабинете специалиста, и порядок ввода информации в системы значительно увеличили бы их привлекательность и эффективность.

Соответствующая технология может отвечать требованиям TJC, касающимся согласования медицинских препаратов. В соответствии с этими требованиями, врачи должны завести точный единый список всех рецептурных и безрецептурных препаратов и их дозировок, который начинается с момента поступления пациента в больницу для получения медицинской услуги. Разработка таких предоперационных систем и включение в автоматизированную периоперационную электронную информационную систему будут способствовать достижению эффективной оценки пациента перед операцией. Внедрение таких систем и адекватное использование пациентом и врачом потребуют инструктирования, поощрения и разграничения потенциального воздействия для улучшения периоперационного процесса.

Предоперационное участие в профилактике хирургических инфекций

Предоперационный визит предоставляет возможность принять участие в мероприятиях по профилактике хирургических инфекций (ХИ). Центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC) использовал Национальную систему оценки выживаемости после нозокомиальных инфекций для мониторинга уровня нозокомиальных инфекций в стационарах неотложной помощи в Соединенных Штатах с 1970 г. Детальная информация по этой теме может быть получена на сайте CDC (http://www.cdc.gov). В дополнение к значительной заболеваемости и летальности хирургические инфекции значительно повышают стоимость медицинской помощи[149]. CDC разработал стандартизированные критерии для определения инфекций, так что может быть осуществлена оценка выживаемости и сравнения. Многие институты мониторируют частоту ХИ среди различных хирургических служб и по типам хирургиче-

ских вмешательств в качестве показателя качества. Крайне полезную информацию может давать анализ собственных данных и их сравнение со стандартами CDC. Хирургические инфекции, развивающиеся после вмешательств, которые CDC определяет как чистые, могут возникать вследствие определенных факторов, многие из которых могут быть выявлены во время предоперационного визита (Блок 34-8). CDC рекомендует проведение предоперационного душа с антисептиками. Прием душа с кожными антисептиками является хорошо известной процедурой для уменьшения бактериальной обсемененности кожи и прием душа в течение нескольких последовательных дней с кожными антисептиками прогрессивно уменьшает число колоний. Однако, не существует исследований, показывающих прямую независимую связь между приемом душа с антисептиками перед операцией и более низкой частотой инфекций. Тем не менее, следуя рекомендациям CDC, многие учреждения инструктируют своих пациентов принимать перед операцией такой душ. В госпитале Брихэма и женском госпитале Бостона пациентам перед операциями, не предполагающими нарушения целостности слизистых барьеров, во время визита в предоперационную клинику выдается антисептик, и их инструктируют принимать душ с ним в течение двух дней до операции. Предоперационный визит дает возможность убедиться, что необходимая профилактика инфекционных осложнений назначена. Если учреждение установило предложенные рекомендации, эти алгоритмы могут выполняться, антибиотики заказываются и доступны, когда пациент поступает на операцию, что дает время для их назначения согласно рекомендациям.

Профилактика инфекционного эндокардита

Предоперационное обследование может быть использовано для выявления пациентов, нуждающихся в антибиотикопрофилактике для предотвращения подострого бактериального эндокардита. Рекомендации AHA были опубликованы в 1997 г. и обновлены в 2006 г., и в них были включены значительные изменения в сравнении с предыдущей версией. В обновленной версии комитет заключил, что не рекомендуется назначение антибиотиков исключительно для профилактики эндокардита у пациентов, которым выполняются операции на мочеполовых органах и желудочно-кишечном тракте. При стоматологических вмешательствах профилактика рекомендована лишь пациентам с фоновыми заболеваниями сердца, ассоциированными с высоким риском негативных исходов вследствие инфекционного эндокардита. Считается, что инфекционный эндокардит вероятнее всего развивается вследствие частого воздействия эпизодов бактериемии, обусловленной ежедневной активностью, чем от бактериемии, связанной со стоматологическими, гастроэнтерологическими, гинекологическими и урологическими процедурами. Риск антибиотик-ассоциированных побочных эффектов и соотношение «цена-эффективность» профилактического введения антибиотиков таковы, что польза от их назначения перевешивает. В соответствии с обновленными рекомендациями много меньшее число пациентов будет кандидатами для проведения профилактики.

Комитет определил сердечно-сосудистые заболевания, связанные с высоким риском негативных исходов из-за развития эндокардита. Такие заболевания включают пациентов с протезами клапанов сердца, нелеченную застойную цианотическую сердечную недостаточность, застойную сердечную недостаточность, которую лечили применением протезирующих устройств в течение 6 месяцев после вмешательства (в течение которых должна произойти эндотелизация), устраненную застойную сердечную недостаточность с остаточными дефектами, трансплантацию сердца с вальвулопластикой. Это также состояния, при которых показана профилактика во время стоматологических процедур и вмешательств на ротовой полости с манипуляциями на деснах или повреждением слизистой оболочки, хотя эффективность такой профилактики неизвестна. Рекомендуется проведение профилактики для перечисленных категорий пациентов, подвергающихся операциям на органах дыхания, при которых выполняется биопсия или разрез слизистых. Профилактика при бронхоскопии не проводится, если не повреждается слизистая оболочка трахеи и бронхов. Не рекомендуется введение антибиотиков лишь для профилактики эндокардита у пациентов при процедурах на органах мочеполовой системы или желудочно-кишечного тракта. Лечение рекомендуется, если у пациентов имеется установленная инфекция или колонизация мочевыводящих путей энтерококками. Не рекомендуются антибиотики исключительно для профилактики эндокардита у пациентов с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая лиц, перенесших шунтирующие операции или стентирование.

Профилактика пациентам после тотального протезирования суставов была пересмотрена, и рекомендательное положение выпущено в 2003 г. В соответствии с этими рекомендациями пациентам с тотальным протезированием суставов, которым планируется выполнение вмешательств высокого риска, может потребоваться превентивное введение антибиотиков. Оно включает всех пациентов в течение 2 лет после протезирования суставов, иммунокомпрометированных и пациентов с иммунодепрессией, пациентов с воспалительными артропатиями, такими как ревматоидный артрит и СКВ, пациентов с сопутствующими заболеваниями, включающими предыдущие инфекции протезированных суставов, недоедание, гемофилию, ВИЧ-инфекцию, инсулинозависимый сахарный диабет и злокачественные новообразования. Положение утверждает, что профилактика не показана пациентам

Блок 34-8 Факторы, влияющие на развитие хирургических инфекций после чистых хирургических вмешательств

Факторы риска пациента
Возраст
Нутритивный статус
Диабет
Ожирение

Факторы, связанные с предоперационной подготовкой
Прием предоперационного душа с антисептиками
Предоперационная стрижка и бритье
Предоперационная антибиотикопрофилактика

Факторы, связанные с операцией
Предоперационная обработка предплечий и кистей антисептиками
Длительность процедуры
Хирургическая техника

с болтами, пластинами или шурупами. Визит в предоперационную клинику может быть возможностью выявить пациентов с протезированными суставами, требующих проведения профилактики, а также убедиться, что необходимые препараты доступны ко времени прибытия пациента для вмешательства, чтобы было обеспечено оптимальное время введения антибиотика.

Рекомендуемым препаратом для профилактики является амоксициллин, принимаемый в дозе 2 *г* внутрь взрослыми и в дозе 50 *мг/кг* детьми за 30-60 *мин* до операции. Эта доза может быть назначена внутривенно или внутримышечно при необходимости. У пациентов с аллергическими реакциями на пенициллин, может быть использован клиндамицин (600 *мг* перорально, внутримышечно или внутривенно у взрослых или 20 *мг/кг* перорально, внутримышечно или внутривенно у детей). Цефалексин (2 *г* перорально у взрослых и 50 *мг/кг* перорально у детей) или цефазолин (1 *г* внутримышечно или внутривенно у взрослых и 50 *мг/кг* внутримышечно или внутривенно у детей) могут быть использованы, если только у пациента нет указаний в анамнезе на анафилаксию, ангиоэдему или уртикарную сыпь на пенициллин.

Предоперационное планирование послеоперационного обезболивания

Предоперационное обследование предоставляет важную возможность для обсуждения и планирования послеоперационного обезболивания (см. Гл. 87). Пациенты могут быть крайне озабочены этой проблемой. У пациентов с хроническим болевым синдромом необходимо иметь план лечения острой боли в условиях хронической ситуации. В учреждениях, имеющих службу лечения острой боли, пациенты с особенно сложными проблемами, пациенты, принимающие большие дозы аналгетиков или пациенты с анамнезом злоупотребления обезболивающими могут быть направлены для консультации и подбора подходящего лечения. Для разработки рекомендаций после операции пациенты также могут быть обследованы специалистами службы лечения острой боли. При отсутствии службы лечения боли за обеспечение адекватного обезболивания после операции несет ответственность хирургическая служба.

TJC особенно озабочено тем, чтобы пациенты с жалобами на боль были адекватно оценены и получили помощь. Важной частью любого предоперационного обследования является исходная оценка уровня боли, и обычно она осуществляется как часть сестринской оценки пациента[150]. Предоперационные стандарты боли в этом отношении утверждают, что пациенты имеют право на соответствующую оценку и лечение боли, и что боль должна оцениваться у всех пациентов перед операцией.

Из-за субъективного характера этой величины стандартизация измерения боли затруднительна. Применяемые шкалы разделяются на одномерные шкалы, такие как визуально-аналоговая шкала и числовая рейтинговая шкала, и многомерные шкалы, как опросник боли Мак-Гила[151]. Рис. 34-4 показывает один образец, используемый для оценки боли при проведении предоперационного обследования. Локализация боли отмечается на фигуре человека; записываются характер, длительность и частота приступов боли, интенсивность записывается по числовой шкале от 1 до 10, с оценкой 1 при отсутствии боли и 10 баллов при худшей боли, которую может пациент представить. Если числовая шкала не может быть использована, возможно применение шкалы с различными выражениями лица. Применение этих шкал позволит легко провести сравнение при повторной послеоперационной оценке боли.

Любая информация относительно предыдущих или имеющихся жалоб на боль должна быть документирована как часть предоперационной оценки боли, включая методы устранения боли, которые были эффективны или не работали в прошлом. Полезно некоторое понимание отношения пациента к приему обезболивающих препаратов (например, боязнь развития зависимости). Существенным моментом является точное дозирование принимаемых в настоящее время аналгетиков. Если пациенты принимают их по потребности, следует отметить, сколько в среднем они принимают за сутки.

Особую проблему представляют пациенты с хроническими болевыми синдромами. Нет причин отлучать пациентов от терапии болевого синдрома перед операцией. Если пациент принимает НПВС или ингибиторы ЦОГ-2, ему можно рекомендовать прекратить их прием перед операцией. Если это произойдет, возникнет необходимость в использовании других аналгетиков для купирования болевого синдрома перед операцией. Пациентам следует сказать о необходимости приема их обычной утренней дозы в день операции. Если пациент носит пластырь с фентанилом, его можно оставить. Важно информировать пациента, что медицинские работники сделают все возможное для обеспечения его комфорта после операции, но не следует формировать у него ожидание полного отсутствия боли после операции. Следует ожидать возрастания потребности в аналгетиках после операции у пациентов с хроническим болевым синдромом, и она должна соответственным образом удовлетворяться. Не существует алгоритмов лечения острой послеоперационной боли у пациентов с исходным хроническим болевым синдромом, и оказание им помощи должно быть строго индивидуализировано. В этих ситуациях может быть очень полезна консультация специалистов службы лечения боли, особенно когда хирургический персонал не очень хорошо знаком со сложными режимами лечения хронической боли и альтернативными вариантами оказания помощи.

Предоперационное употребление альтернативных и дополнительных средств

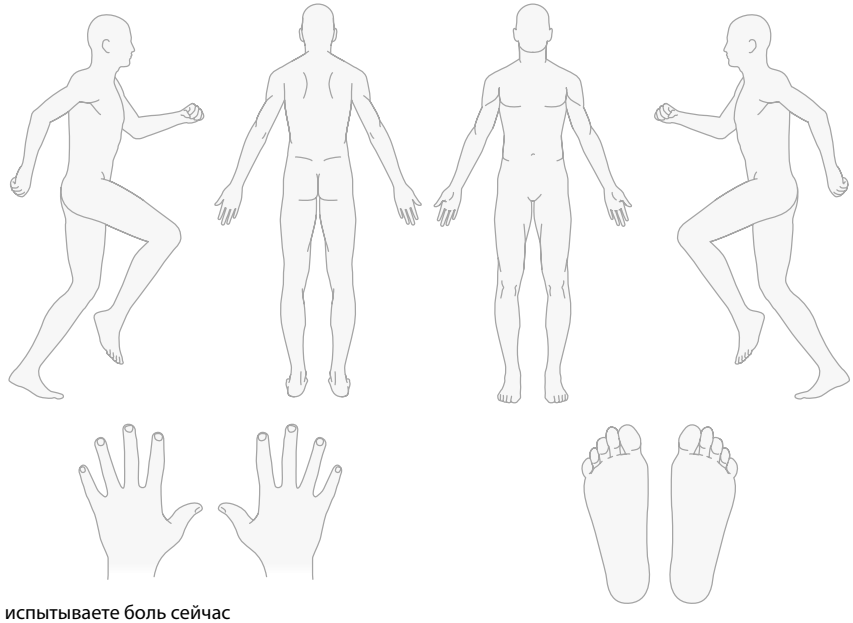
Известно, что значительное число пациентов принимает перед операцией альтернативные и дополнительные средства (см. Гл. 32). Обзор пациентов предоперационных клиник показал, что 22% пациентов сообщили о приеме растительных препаратов и 51% принимал витамины[152]. Женщины и пациенты в возрасте от 40 до 60 лет наиболее склонны принимать препараты растительного происхождения. Наиболее часто принимаемыми веществами в порядке уменьшения частоты приема являются эхинацея, гинкго билоба, зверобой, чеснок и женьшень. В детской популяции также отмечается значительная частота приема растительных препаратов, которая варьирует в этнических подгруппах[153]. Применение безрецептурных пищевых добавок значительно выше в латиноамериканской этнической группе в сравнении с белыми детьми (33% против 9%).

Если у них специально не выяснять данные вопросы, пациенты могут не сообщить о приеме этих безрецептурных препаратов. В группе пациентов, которым предстояла кардиохирургическая операция, 56% не сообщили анестезиологу о том, что принимают различные препараты, отпускаемые без рецепта[154]. Поскольку пациенты не раскрывают факт употребления растительных препаратов, если их специально об этом не расспрашивают, часто бывает трудно установить специфическую взаимосвязь и возможные взаимодействия между лекарственными препаратами и растительными средствами[154]. Кроме того, Американская администрация по контролю за лекарственными препаратами и пищевыми продуктами (FDA) не осуществляет регулирующий контроль чистоты и не имеет других стандартов относительно этих безрецептурных средств. Многие из этих продаваемых растительных средств не могут быть одобрены как медицинские препараты, и FDA может вмешаться лишь при выявлении опасности этих веществ для здоровья пациентов.

ASA опубликовала два документа касательно пищевых добавок, один для пациентов и один для врачей[155]. Оба этих буклета доступны на сайте ASA. ASA рекомендует прекращать прием всех альтернативных средств за 2 недели до плановых операций, хотя убедительных данных в поддержку данной рекомендации в настоящее время не существует.

Влияние альтернативных средств на периоперационные исходы неясно. В когортном исследовании в Гонконге у 80% пациентов был установлен факт приема перед операцией самостоятельно назначенных средств традиционной китайской медицины[156]. Несмотря на высокую частоту приема альтернативных препаратов в этой группе, при использовании логистической регрессии не было установлено значительной взаимосвязи между типом принимаемых растительных средств и развитием интра- или послеоперационных осложнений. У пациентов, принимавших средства китайской медицины, чаще развивались периоперационные события, включая удлинение АЧТВ и гипокалиемию.

Наиболее частые потенциальные негативные эффекты от приема растительных средств в периоперационным периоде включают нарушения коагуляции, сердечно-сосудистые побочные эффекты, электролитные нарушения и удлинение действия анестетиков[157]. Существует мало доступной информации относительно эпидемиологии периоперационных событий, связанных с приемом альтернативных средств, и не существует регулирующего продажи и выявляющего побочные эффекты



Вы испытываете боль сейчас

☐ Да ☐ Нет Если да, то ее локализация:_____

Характер: ☐ острая ☐ пульсирующая ☐ тупая ☐ жгучая

Длительность:_____

Частота: _____

Шкала интенсивности: _____

☐ Цифровая

☐ Шкала мордочек

Что облегчает боль? _____

Что усиливает боль? _____

Каков приемлемый уровень боли для Вас?_____

Рис. 34-4 Бланк «боль/текущий уровень/анамнез»

агентства, ответственного в настоящее время за контроль производства и безопасности этих средств. Начиная с 2005 г., TJC требует, чтобы альтернативные препараты рассматривались, как любые другие лекарственные средства, когда документируется прием всех препаратов. Потенциальные побочные эффекты наиболее часто принимаемых веществ суммированы в Блоке 34-9. Однако большинство таких данных основаны на случайных доказательствах, теоретических предположениях и описаниях случаев, а не получены из качественных эпидемиологических исследований с большими базами данных[158,159]. Для оценки важности этих потенциальных взаимодействий необходимы дальнейшие исследования *in vitro*, исследования на животных и клинические эпидемиологические исследования.

Значительное число пациентов также сообщает о приеме нерастительных альтернативных средств. Наиболее частыми пищевыми добавками и альтернативными средствами, по данным обзора, были массаж (15%), терапия травами (10%), релаксация (8%) и акупунктура (7%)[160].

Предоперационные лабораторные и диагностические исследования

Ценность и результаты проводимых предоперационных диагностических исследований и тестов стали центральным вопросом в оценке отношения «цена-эффективность» при оказании медицинской помощи пациентам в предоперационном периоде. В 4 *млрд* долларов оцениваются ежегодные затраты на предоперационные диагностические и лабораторные исследования в Соединенных Штатах. Ценность получаемых результатов предоперационных исследований как скринингового инструмента для выявления заболеваний и оценки стабильности состояния пациентов для проведения анестезии и операции была широко освещена в академической литературе[161]. В настоящее время не рассматривается как медицински обоснованная концепция выполнения стандартного набора исследований у всех пациентов перед операцией без учета возраста и медицинского состояния. Необоснованные исследования неэффективны и дороги, и их проведение требует привлечения дополнительных технических ресурсов. Неадекватные исследования могут привести к дорогостоящему обследованию вследствие полученных пограничных или ложноположительных патологических значений. Это может вызвать необоснованную задержку в работе операционных, отмену операций и причинение пациенту потенциального риска при проведении дополнительных исследований.

Пациентам необходимо проведение предоперационных диагностических и лабораторных исследований, которые соответствуют их анамнезу, планируемому хирургическому вмешательству и ожидаемой интраоперационной кровопотере. Предоперационные диагностические и лабораторные исследования должны назначаться по специальным клиническим показаниям, которые могут повысить операционный риск, а не просто потому, что пациенту предстоит операция. Невысокая точность диагностических тестов и проблемы получения ложноположительных результатов являются достаточной причиной для ограничения назначения исследований по специальным клиническим показаниям. Чувствительность, специфичность, воспроизводимость и клиническая прогностическая ценность диагностических исследований были подробно рассмотрены в предыдущих редакциях этой главы. В академических исследованиях было убедительно показано, что рутинное проведение предоперационных скрининговых тестов у здоровых бессимптомных пациентов не оказывает полезного эффекта в отношении исходов анестезии и операции.

Во многих клиниках существовала традиция назначения всех предоперационных тестов и диагностических исследований хирургами или врачами общей практики. Часто эти тесты назначались без специального диагностического прицела, кроме предположения о том, что анестезиологу для выполнения вмешательства «могут понадобиться» их результаты, и тем самым их назначение поможет избежать задержки или отмены операции. Другие причины включают рутинный скрининг на заболевания, установление диагностической точки отсчета, персональное поведение врача (использование «стандартного» набора исследований для всех пациентов), перестраховка врача и ощущаемая медико-юридическая необходимость «не пропустить что-нибудь». Не может быть оправдан и клинически не обоснован такой исторический метод назначения предоперационных лабораторных исследований в качестве скрининговых инструментов и для предупреждения переносов и отмен операций.

Необоснованные лабораторные исследования и диагностические тесты приводят к повышению затрат стационаров и дороги для пациентов[162,163]. Назначаемые без специальных показаний стандартные предоперационные тесты больше не поддерживаются и не возмещаются Medicare и большинством частных страховщиков. Внесение изменений в практику необходимо для уменьшения затрат и повышения качества помощи пациентам. Анестезиологи являются периоперационными экспертами и обладают лучшей квалификацией, чтобы определить наиболее подходящие и необходимые для проведения анестезии предоперационные лабораторные и диагностические исследования. Снижает стоимость, ускоряет оказание помощи пациенту

Блок 34-9 Потенциальные побочные эффекты альтернативных препаратов

Сердечно-сосудистая нестабильность, включая высокое АД, тахикардию, стенокардию и предсердные аритмии: пальметто, женьшень, воронец, зверобой
Тромбоэмболические осложнения: пальметто, женьшень
Повышенный риск кровотечения: воронец, гинкго, чеснок, женьшень, имбирь, ромашка, витамин Е
Замедленный выход из анестезии: зверобой
Гипотиреоидизм: соя
Гипертиреоидизм: трийодуксусная кислота
Гепатотоксичность: эхинацея, кава
Снижение эффективности приема ингибиторов протеаз вируса ВИЧ: зверобой
Судороги: воронец
Усиление эффектов опиоидных аналгетиков: валериана, кава, ромашка
Ослабление эффектов опиоидных аналгетиков: женьшень

и способствует признанию анестезиолога в качестве специалиста периоперационного периода создание специальных рекомендаций, образование коллег и хирургов по рекомендуемым предоперационным тестам.

Несколько академических исследований продемонстрировали снижение затрат стационаров на предоперационное обследование, когда назначение диагностических тестов было скоординировано с участием анестезиологических клиник предоперационного обследования[164,165]. Предоперационные руководства по проведению лабораторных исследований и диагностических тестов с учетом диагноза пациента (Табл. 34-7) предоставляют базовые рекомендации по периоперационному ведению пациентов с заболеваниями, повышающими операционный риск. Эти руководства не подразумевают признания их как абсолютных или стандартных требований. В анестезиологических статьях, литературе или консенсусах медицинских/анестезиологических обществ отсутствуют согласованные рекомендации или протоколы о том, назначение каких лабораторных исследований и диагностических тестов рекомендовано у бессимптомных пациентов любого возраста. После 6 лет обширных дискуссий группа специалистов ASA по преданестезиологическому обследованию опубликовала в 2002 г. рекомендации о том, что тесты и консультации должны назначаться на основе обоснованного предположения о наличии у пациента отклонений от нормы результатов тестов и что эти патологические результаты окажут влияние на решение, как оказывать медицинскую помощь во время периоперационного ведения пациента[3]. Отдельные лабораторные тесты будут рассмотрены далее с акцентом на клинические показания к их проведению, обоснованные имеющимися у пациентов заболеваниями.

Развернутый клинический анализ крови, определение гемоглобина и гематокрита

Характер планируемого хирургического вмешательства и объем потенциальной кровопотери вместе с индивидуальными клиническими показаниями должны определять необходимость выполнения перед операцией развернутого клинического анализа крови. Основные клинические показания включают анамнез повышенной кровоточивости, гематологические нарушения, заболевания почек, химиотерапию и лучевую терапию, применение стероидов и антикоагулянтную терапию, недостаточное питание/мальабсорбцию, хирургические вмешательства с ожидаемой большой кровопотерей и травму.

Исследование функции печени

Не существует стандартных требований для выполнения перед анестезией функциональных печеночных тестов. Их назначение должно быть обосновано данными анамнеза о поражении печени и симптомами, выявленными при физикальном обследовании. Основные клинические показания включают анамнез вирусного, алкогольного или лекарственного гепатита, желтуху, цирроз, портальную гипертензию, желчекаменную болезнь, влияние гепатотоксических препаратов, инфильтративный рост опухоли в печень, определенные иммунологические заболевания и нарушения свертывания.

Оценка функции почек

Тесты функции почек являются мерой степени дисфункции почечных канальцев и клубочковой фильтрации. Основные клинические показания для их назначения включают больных с диабетом, гипертензией, сердечной патологией, дегидратацией, тошнотой и рвотой, анорексией, булимией, перегрузкой объемом при застойной сердечной недостаточности, периферических отеках и асците; пациентов с почечной, печеночной и сердечной недостаточностью, гематурией, никтурией, полиурией, олигурией, анурией и после пересадки почки.

Коагуляционные тесты

При отсутствии специальных показаний или сведений о наличии коагулопатии или подозрении на нее исследование свертывания крови не показано в качестве рутинного теста перед операцией даже у пациентов, которым планируется выполнение регионарной анестезии. Тщательное изучение анамнеза, включающее оценку проводимой медикаментозной терапии, а также физикальный осмотр помогут установить необходимость проведения данных исследований. Основные клинические показания включают указания в анамнезе на расстройства свертывания или факт массивной интраоперационной кровопотери, заболевания печени, недостаточность питания, прием антикоагулянтов или других препаратов, влияющих на гемостаз.

Общий анализ мочи

В настоящее время не существует показаний для рутинного выполнения анализа мочи перед операцией. Основные клинические показания включают подозрение на инфекции мочевыводящих путей и необъяснимую лихорадку или озноб.

Тест на беременность

Выполнение теста на беременность часто определяется практическими протоколами отдельных групп специалистов и может быть основано на данных анамнеза и ответах на специфические вопросы. Клинические показания для проведения этого теста могут включать дату последних месячных, сексуальную активность, способ контрацепции или его отсутствие и интуицию пациентки или врача.

Электрокардиография

ЭКГ используется для выявления перенесенного ИМ, нарушений ритма и проводимости, ишемии миокарда, гипертрофии камер сердца и метаболических/электролитных расстройств. Основные клинические показания к выполнению ЭКГ включают анамнез перенесенного ИМ или ИБС, гипертензию, диабет, застойную сердечную недостаточность, боль в груди, сердцебиение, патологические клапанные шумы, периферические отеки, синкопальные эпизоды, головокружение, одышку при нагрузке, одышку в покое, пароксизмальную ночную одышку и цереброваскулярные заболевания. Рекомендации ACC/AHA 2007 г. по предоперационной кардиологической оценке приводят дополнительные показания для выполнения перед операцией ЭКГ в покое (см. Блок 34-3)[7].

Табл. 34-7 Основанные на диагнозе предоперационные исследования

Предоперационный диагноз	ЭКГ	R-ОГК	Гт/Гб	ОАК	Эл-ты	Почечные	Глюкоза	Коаг.	ТФП	Уровень лекарств	Ca
Сердечно-сосудистые заболевания											
ИМ в анамнезе	X				±						
Стабильная стенокардия	X				±						
ЗСН	X	±									
АГ	X	±			X*	X					
Постоянная форма фибрилляции предсердий	X									X†	
Заболевания периферических сосудов	X										
Поражения клапанов сердца	X	±									
Легочные заболевания											
Эмфизема	X	±								X‡	
Астма	(ФЛТ – только при наличии симптомов; иначе тесты не требуются)										
Хронический бронхит	X	±		X							
Диабет	X				±	X	X				
Заболевания печени											
Инфекционный гепатит								X	X		
Алкогольный/лекарственный								X	X		
Опухолевая инфильтрация								X	X		
Заболевания почек			X		X	X					
Гематологические заболевания				X							
Коагулопатии				X				X			
Заболевания ЦНС											
Инсульт	X			X	X		X			X	
Судороги	X			X	X		X			X	
Опухоли	X			X							
Сосудистые/аневризмы	X		X								
Злокачественные новообразования				X							
Гипертиреоидизм	X		X		X						X
Гипотиреоидизм	X		X		X						
Болезнь Кушинга				X	X		X				
Болезнь Аддисона				X	X		X				
Гиперпаратиреоидизм	X		X		X						X
Гипопаратиреоидизм	X				X						X
Патологическое ожирение	X	±					X				
Мальабсорбция/недостаточное питание	X			X	X	X	X				
Прием отдельных препаратов											
Дигоксин (наперстянка)	X				±					X	
Антикоагулянты			X					X			
Дилантин										X	
Фенобарбитал										X	
Диуретики					X	X					
Стероиды				X			X				
Химиотерапия				X							
Аспирин/НПВС (нет исследований)											
Теофиллин										X	

X – назначается; ± – рассматривается назначение

Ca – кальций; ОАК – развернутый клинический анализ крови; ЗСН – застойная сердечная недостаточность; коаг. – коагуляция; R-ОГК – рентгенография органов грудной клетки; ЭКГ – электрокардиограмма; Гб – гемоглобин; Гт – гематокрит; АГ – артериальная гипертензия; ТФП – тесты функции печени; эл-ты – электролиты; ИМ – инфаркт миокарда; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; ФЛТ – функциональные легочные тесты

* Пациенты, принимающие диуретики

† Пациенты, принимающие дигоксин

‡ Пациенты, принимающие теофиллин

Рентгенография грудной клетки

Общепринятые показания для выполнения рентгенографии грудной клетки при предоперационном обследовании отсутствуют. Рентгенография должна применяться для оценки патологических изменений, предполагаемых по данным анамнеза или выявленных при физикальном осмотре. Основные клинические показания для выполнения перед операцией рентгенографии грудной клетки включают выявление при аускультации хрипов, тяжелые ХОБЛ и буллы в легких, отек легких, подозрение на пневмонию, опухоли легких и средостения, смещение трахеи, аневризму аорты, ателектазы, кардиомегалию, легочную гипертензию или декстрокардию.

Предоперационная оценка функции легких

Выполнение спирометрии не рассматривается как рутинный метод обследования у пациентов с астмой, эмфиземой или ХОБЛ. Пациентам с легочной патологией спирометрию часто выполняют терапевты, и ее результаты могут быть затребованы при необходимости. Клиническое обследование и тщательное изучение анамнеза помогут оценить у пациентов текущее состояние системы дыхания и вероятность поражения легких вследствие анестезии или хирургического вмешательства.

Предоперационная спирометрия может оценить возможные дыхательные осложнения у пациентов перед резекцией легкого. Спирометрия определяет легочные резервы пациента и потребности в проведении послеоперационной респираторной поддержки. Особенности оценки функции легких перед операцией у пациентов, которым планируется резекция легких, рассматриваются в другом разделе этой главы.

Клиника предоперационного обследования

Многие группы анестезиологов и крупные медицинские центры разработали программы предоперационного обследования и клиник для повышения эффективности использования оперблока и качества оказания помощи пациентам[166,167]. Существует много вариантов штатов, структуры, финансирования и ежедневной деятельности предоперационных программ. Однако все они имеют общую цель снижения частоты отмен, задержек выполнения операций и негативных исходов пациентов, которых можно было бы избежать до запланированной даты операции.

Развитие и реализация клиник предоперационного обследования зависит от ежедневного потока пациентов, доминирующей степени остроты заболеваний у пациентов, доступных возможностей, демографии расстояний от мест жительства пациентов до клиники, штата и администрации клиники и обязательств департамента анестезии, которые поддерживают перемены.

Существенным является то, чтобы анестезиолог занимал лидирующую и руководящую позицию в программах предоперационного обследования. Когда отделения терапии и других профилей разрабатывают программы предоперационного обследования в стационаре, роль и опыт анестезиолога часто становятся вторичными. Это может привести к значительному конфликту между отделениями и разногласиям по вопросам обследования пациента, оценке риска и оптимального состояния для проведения анестезии.

Когда по мнению других специалистов пациент «готов к операции», это часто рассматривается хирургом как доказательство того, что пациент находится в подходящем состоянии для проведения анестезии. К сожалению, эта готовность часто оценивается врачами с ограниченными знаниями о современной анестезиологической практике и интраоперационном ведении пациентов. Предоперационный анамнез, физикальный осмотр и оценка медицинскими специалистами могут не учитывать особые анестезиологические подходы к оценке риска[168,169] и оптимизации состояния пациента, тем самым создаются условия для потенциальной задержки и отмены операций. Кроме того, пациенты могут прекращать прием своих медикаментов, изменять или дополнять свое лечение при подготовке к операции, что в дальнейшем осложняет проведение анестезии.

Когда по решению анестезиолога происходят задержки или отмены в день операции, это часто вызывает разочарование хирурга и пациента. Анестезиолог является единственным специалистом, который может принять окончательное решение о том, готов ли пациент к анестезии и стабильно ли его состояние для выполнения операции. Полезно акцентировать на этом факте внимание администрации стационаров и лиц, которые планируют развитие программ предоперационного обследования, но остаются неосведомленными в том, каких специалистов следует поддерживать. Клинические исследования продемонстрировали, что лидерство анестезиологов и их непосредственная ответственность при работе программ предоперационного обследования будут снижать затраты стационаров за счет снижения простоя операционных из-за задержек и отмен операций[164,170] и уменьшения частоты потенциальных негативных событий с пациентами.

Хорошие исходы лечения напрямую зависят от знаний и тщательности планирования. Группы анестезиологии, работающие в основном со здоровыми амбулаторными пациентами и лицами, госпитализирующимися перед операцией, могут быть не в состоянии заблаговременно оценивать всех пациентов перед операцией при ограниченных возможностях стационара по ресурсам и штатному расписанию. Это требует разработки методов скрининга пациентов и сортировки их по результатам программ предоперационного обследования путем, гарантирующим высокий уровень точности при оценке текущего состояния здоровья пациентов. Точная сортировка пациентов ведет к экономии времени, позволяет избежать отмен и задержек в день операции без ухудшения качества и исходов лечения пациентов.

Процесс сортировки пациентов включает использование анестезиологических анкет (см. Рис. 34-1), находящихся в кабинете хирурга и заполненных пациентом во время первичного осмотра хирургом. Заполненная анкета по факсу передается анестезиологической группе заранее до даты операции. Изучение анамнеза пациента даже по данным анкеты уменьшает частоту возникновения неразрешенных или неожиданных медицинских вопросов. Далее должно быть принято решение – нуждается ли пациент в проведении формальной предопераци-

онной консультации или может быть осмотрен в день операции. Другой метод сортировки пациентов для уменьшения необходимости необязательных осмотров будет заключаться в предоставлении пациентам во время визита к хирургу интернет-адреса отделения анестезиологии, где пациенты могут заполнить медицинскую анкету онлайн для ее последующего изучения анестезиологом.

Анестезиологическим группам, работающим с большим числом пациентов с сопутствующими заболеваниями, полезно предоставление перед операцией больших возможностей с многочисленными комнатами для проведения осмотра, определенным штатом и полноценным рабочим днем. Следующие разделы описывают развитие и внедрение анестезиологических клиник предоперационного обследования с фокусом на необходимые протоколы, правил и требований для выявления, выполнения и благоприятного исхода. Не каждый из описанных аспектов является необходимым. Ожидаются различные модификации и адаптации для индивидуальной практики, увеличения возможностей и финансовой поддержки.

Организация успешной работы анестезиологических клиник предоперационного обследования требует наличия обязательств между отделениями, сотрудничества и финансового обеспечения нескольких специальностей в стационаре[164,171]. Отделения анестезиологии, хирургическое отделение, средний медперсонал и администрация стационара должны соглашаться с тем, что наличие централизованной клиники предоперационного обследования имеет большое значение для стационара, и представители каждой специальности должны твердо поддерживать необходимые изменения и цели деятельности клиники предоперационного обследования (Блок 34-10).

Сотрудничество, обязательства и командная работа

Клиника предоперационного обследования представляет собой очевидный пример партнерства и сотрудничества между отделениями анестезиологии, хирургии, средним медперсоналом и администрацией стационара в достижении общих целей, как представлено на Рис. 34-5. Он передает важную концепцию о том, что развитие новых клинических программ является комплексным предприятием и требует выполнения обязательств, разделения прилагаемых усилий и финансовой ответственности.

Изначально хирурги могут с неохотой направлять пациентов во вновь созданную анестезиологическую клинику предоперационного обследования. Это сомнение возникает из-за неполного понимания вспомогательного процесса, значимости и улучшенных исходов при проведении обследования анестезиологом. Нежелание хирурга направлять пациентов в клинику предоперационного обследования может быть уменьшено выявлением клинических преимуществ применения предоперационных программ.

Например, неформальные гарантии должны быть даны хирургической бригаде, что, если пациент обследован по предоперационной программе, операция будет выполнена без отмены или задержки со стороны анестезиолога, с единственным исключением, если в период между обследованием в клинике и датой операции у пациента развилось острое заболевание или ухудшилось состояние. Отмена и задержка в день операции могут быть известной причиной раздражения и даже конфликта хирургов и пациентов и привести к снижению доходов. Кроме того, пациентам часто выставляются счета за медицинские услуги, хотя в действительности операция не была выполнена.

Крайне важно, чтобы врачи отделения анестезиологии обсуждали и приходили к соглашению в отдельных практических вопросах. Различия, такие как при каком уровне глюкозы натощак следует отменить операцию или какая степень гипертензии перед операцией является допустимой, требуют выяснения и достижения консенсуса внутри отделения анестезиологии. Если половина анестезиологов будет проводить анестезии пациентам с повышенным риском, а другие врачи будут отменять операции в подобных случаях, такая непоследовательность, продемонстрированная хирургам, ослабит поддержку и вызовет нежелание проведения оценки пациентов, и по существу работа клиники будет безуспешной.

Анестезиологическая клиника предоперационного обследования может стать ценным периоперационным и госпитальным активом, предоставляющим устойчивое качество ведения пациентов и экономически эффективные результаты лечения, что уменьшает частоту задержек и отмен запланированных операций. Если выявляются особые медицинские проблемы пациента, имеющие значение при проведении анестезии, предоперационная программа координирует сбор медицинских данных, управление любой дополнительной работой или консультациями, и проводится заблаговременное обсуждение случая хирургом и назначенным анестезиологом.

Финансовые вопросы при создании предоперационной клиники

Реформы системы здравоохранения привели к тщательной оценке соотношения цена/польза и эффективности деятельности во многих госпитальных программах[172,173]. Экономические изменения привели к снижению компенсаций и длительности пребывания пациентов в стационаре. В то же время произошло быстрое развитие амбулаторных служб, особенно в хирургии одного дня. Постоянно растет доля пациентов, поступающих в стационар как амбулаторные, или госпитализирующихся в стационар в день операции, и это представляет проблему для персонала, особенно для анестезиологов.

Врачи являются основными лицами, принимающими решение относительно применения ресурсов здравоохранения. В процессе подготовки пациента к операции врач несет личную ответственность за назначение практически всех методов обследования пациента, включая предоперационные диагностические тесты и консультации специалистов. Хотя система здравоохранения продолжает реформироваться, отдельным врачам или коллективам часто трудно изменить свой стиль работы или особенности обычной клинической практики. Это повышает требования стационаров и страховых компаний к тому, чтобы врачи демонстрировали доказательства снижения стоимости лечения при поддержании продуктивности и обеспечении высокого уровня оказания помощи пациентам.

Госпитальная поддержка и финансовый вклад в деятельность предоперационных клиник будут акцентированы на цене, качестве работы и ее стоимости. Экономический анализ работы предполагаемой клиники предоперационного обследования является обязательным для выравнивания административной, организационной

Блок 34-10 Оперативные цели деятельности клиники предоперационного обследования

Улучшать впечатление пациента от процесса предоперационного обследования за счет улучшенного индивидуального ведения пациента и его комфорта.

Обеспечивать централизованное место для предоперационного обследования.

Устанавливать систему анестезиологического планирования для своевременного поступления пациентов и организации их потока.

Гарантировать присутствие анестезиолога на месте по прибытии пациента.

Назначать медицинского директора для координации всех сторон деятельности.

Гарантировать доступность медицинских данных и записей хирурга во время предоперационного обследования.

Снизить хождения пациентов по многочисленным службам госпиталя.

Объединять и координировать службы через сосредоточение в одном месте возможностей для госпитализации/регистрации, страховой регистрации, выполнения лабораторных тестов и ЭКГ.

Улучшать информированность пациентов и членов их семей об элементах предстоящей хирургической операции и предполагаемого метода анестезии, включая вопросы послеоперационного обезболивания.

Информировать пациентов о том, чего им следует ожидать относительно проведения послеоперационного режима питания и подготовки к выписке.

Обеспечивать и координировать экономически эффективное назначение предоперационных лабораторных и диагностических исследований.

Обеспечивать службу анестезиологических консультаций для обследования стационарных пациентов со сложной патологией и амбулаторных больных.

Снизить число отмен и задержек в день операции.

Привлекать навыки среднего медперсонала для помощи в проведении предоперационного обследования и информирования пациента и его семьи.

Разработать протоколы, правила и клинические алгоритмы.

Осуществлять проверку качества.

Повысить эффективность работы и время оборота операционных путем координации всей предоперационной информации в одном месте в клинике предоперационного обследования.

Повысить удовлетворенность пациента и хирурга.

и финансовой поддержки. Это требует проведения сравнения между текущей системой использования ресурсов, расходами и результатами (простой операционных, отмены операций) с прогнозируемыми результатами работы предоперационной клиники и ожидаемым улучшением деятельности (уменьшение простоя операционных, отмен операций, повышение эффективности использования операционных и т.д.).

Этот документ должен быть всесторонним и сфокусированным на возможностях улучшения деятельности. Он предоставляется для госпитального финансового анализа в бизнес-плане (Блок 34-11), связанном с академическими публикациями, демонстрирующими экономическую эффективность и результаты на модели предоперационной клиники. Предоперационная клиника, которая не улучшает показателей эффективности деятельности стационара и повышает его затраты, является неподходящей и экономически убыточной для стационара. Финансирование деятельности медицинского директора по анестезиологии складывается из средств отделения анестезиологии и администрации стационара, поскольку клиника предоперационного обследования является программой усовершенствования деятельности стационара и может снижать затраты.

Реструктуризация и модернизация оборудования

Объединение всех предоперационных служб в одном месте в стационаре создает центр доступности, конкурентоспособности и эффективности. Предоперационная клиника должна рассматриваться как долгосрочная инвестиция в деятельность госпиталя, врачей и пациентов.

В Блоке 34-12 в качестве примера расширенного оснащения представлено оборудование Стэнфордского университетского госпиталя, которое уже нуждается в расширении из-за возросшего потока пациентов. Однако не все стационары имеют оснащение или средства для создания официальной клиники предоперационного обследования. Может оказаться полезным в плане кадрового обеспечения и снижения затрат компромиссный вариант разделения пространства предоперационной клиники с врачами других специальностей. Простейшей территорией для проведения предоперационного обследования может быть персональное пространство в зоне ожидания операции или в послеоперационной палате, поскольку запись пациентов уменьшается в тот же день. Всесторонне подготовленный персонал из различных подразделений, таких как операционные или палата пробуждения, в рамках программы предоперационного обследования может оказывать помощь в работе во время вынужденного бездействия или малого потока пациентов, занимаясь

Рис. 34-5 Анестезиологическая клиника предоперационного обследования представляет собой конструктивное партнерство для достижения общих целей. Соразмерно распределено использование ресурсов и бюджетных расходов

предварительной бумажной работой, получением медицинских данных пациента и результатов исследований, регистрируя витальные функции, забирая образцы для лабораторных исследований и выполняя ЭКГ, например.

Преобладающими затратами на деятельность предоперационной клиники оценки являются по существу траты, определяемые числом работающих в течение суток сотрудников. Фонд обновления может быть дорогостоящим или номинальным. Документация и коммунальные расходы, как правило, минимальны. Благоприятной инвестицией во взаимоотношения с пациентом является оснащение предоперационной клиники с наличием комфортабельных, не вызывающих стресса у пациента зон ожидания. Пациенты часто выражают свою первичную жалобу на больничные услуги именно из-за ожидания процедуры или приема в течение продолжительного периода. Рациональные организации и оснащение клиники улучшают восприятие пациентом анестезиологической службы.

Администраторы больниц, хирурги и другие врачи будут контролировать деятельность предоперационной клиники с точки зрения оценки результата, путем личных наблюдений и анализа стоимости. Достижения и успехи часто связаны с обновлением или дополнительным финансовым обеспечением.

Оценка качества и клинические контрольные показатели работы предоперационной клиники должны быть введены в базу данных, которая затем может быть использована для определения стандартов деятельности и областей, нуждающихся в улучшении[174,175]. Эта информация могла бы оценить, например, степень простоя операционных и частоту отмен операций, их конкретные причины, затраты и потери рабочего времени. Она закладывает основу для оперативного изменения и улучшения обслуживания в больнице. Рис. 34-6 является примером бланка оценки качества и обслуживания в клинике предоперационного обследования.

Стандартизация и точность предоперационной документации

Стандартизация предоперационного процесса является необходимой как по клиническим, так и по административным причинам. Важные причины для поощрения стандартизации процесса и ведения документации перечислены в Блоке 34-13.

Стандартизация увеличивает компенсации путем обеспечения точного кодирования для клинико-статистических групп и предоперационного обследования. Во многих учреждениях неклинический персонал используется для просмотра предоперационного анамнеза и физикального обследования, выявленные при этом сопутствующие заболевания кодируются, чтобы определить соответствующий уровень компенсаций, основанный на хирургическом диагнозе и операции. В некоторых случаях различными врачами за пределами отделения могут быть заполнены данные предоперационного анамнеза и физикального осмотра в нестандартном виде, таким образом усложняя кодирование. Эти оценки могут сосредоточиться на хирургическом диагнозе и могут неадекватно отражать список всех существующих сопутствующих заболеваний. Если в учреждении отсутствует стандартизированный процесс предоперационной записи данных анамнеза и физикального обследования, соответствующие компенсации по этим позициям могут быть не выплачены. Это может быть одной из основных причин потери доходов учреждения. Кроме того, стандартизированный процесс позволяет врачу точно кодировать предоперационные лабораторные исследования по диагнозам так, что они могут быть оплачены, в отличие от скрининговых лабораторных тестов, которые больше не возмещаются CMS.

Стандартизация увеличивает возмещение за счет использования стандартов кодирования и сбора данных об оплате по результатам выполненной работы. В настоящее время в попытке улучшить качество по всей стране внедрены многочисленные стратегии, в том числе оплата по результатам работы. Стандартизация предоперационного процесса обеспечит развитие и реализацию протоколов таким образом, что меры будут предприняты и соответствующе задокументированы. Это особенно важно, если реализация этих протоколов требуется до дня проведения операции. В настоящее время это может включать реализацию некоторых из мер Национального проекта по улучшению хирургической помощи (например, соответствующая периоперационная терапия бета-блокаторами).

Стандартизация позволяет реализовать клинические алгоритмы, основанные на лучшей практике, которая позволит оптимизировать предоперационное медицинское управление и, возможно, снизить количество осложнений и обеспечить наилучшие результаты. Было показано, что предоперационные факторы риска могут быть эффективными прогностическими факторами затрат стационара[176]. Поэтому предварительно выполняемое для снижения риска вмешательство может привести к значительной экономии средств. Например, несмотря на имеющиеся данные, значительное число пациентов, которые должны быть кандидатами для периоперационной терапии бета-блокаторами, не получает ее во время предоперационного визита. Существует непоследовательное применение этих рекомендаций хирургами и лечащими врачами, таким образом, снова приводя к вопросу ответственности за предоперационный процесс. Анестезиологическая предоперационная клиника может разработать и стандартизировать клинические предоперационные правила и рекомендации для координации процесса реализации соответствующих протоколов до дня операции. Это может привести к снижению затрат в течение длительных госпитализаций, вызванных, например, периоперационными сердечно-сосудистыми осложнениями. Внедрение алгоритмов для клинической практики в областях, где данные о результатах недоступны, может привести к использованию произвольных параметров, основываясь на общем мнении. Алгоритм, предоставляемый клиническим сотрудникам, выполняющим предоперационную оценку, приводится в Блоке 34-14.

Вторым примером применения предоперационного протокола, которое может снизить частоту послеоперационных осложнений, является протокол, направленный на снижение хирургических инфекций. Стандартизированный предоперационный протокол предоставляет способ инструктирования в этом отношении; например, во время предоперационного визита пациентам могут быть выданы антисептики для принятия душа перед операцией.

Стандартизированный процесс позволяет более точно собирать данные для оценки качества оказания помощи. Госпитали могут предоставлять данные своей деятельности таким организациям, как TJC, Национальная программа улучшения качества хирургической помощи или Институт усовершенствования системы здравоохранения. Кроме того, штаты могут предъявлять требования

Блок 34-11 Проект бизнес-плана по организации анестезиологической клиники предоперационного обследования (АКПО)

Бизнес-план предусматривает и описывает следующие вопросы:

I. Административное резюме
Резюме в один абзац относительно программы создаваемой АКПО

II. Описание АКПО
Цель или миссия АКПО
Имена предполагаемых директора и руководителей отделений АКПО
Расположение в стационаре, предназначенное для АКПО (указание территории, даже если она в настоящее время занята)
Стадия развития проекта клиники (существует ли предоперационная программа?)
Службы АКПО (см. цели деятельности, Блок 34-10)
Информация о специалистах-анестезиологах (например, анестезиологи являются экспертами в работе в операционной и предоперационном обследовании)

III. Анализ общих факторов, определяющих рентабельность АКПО
Число и состояние предоперационных пациентов (предоставляются графики за последние годы)
Прогнозируемая тенденция роста
Уязвимость к влиянию экономических факторов (например, оплата услуг снижается, объем работы растет, госпиталю необходимо снижение затрат)
Технологические факторы (например, анестезия и хирургические процедуры становятся более сложными)
Вопросы регуляции деятельности (АКПО подчиняется всем местным, региональным и федеральным правилам)
Финансовые вопросы

IV. Определение целевых рынков
Все амбулаторные и госпитализирующиеся в день операции пациенты (например, постоянно возрастающий поток здоровых пациентов благодаря системе медицинской помощи и обучению пациентов, часто начинающемуся в кабинете хирурга)
Пациенты со сложными заболеваниями подвергаются анестезии и операции

V. Обсуждение вопросов, относящихся к конкурентоспособности
Конкурентоспособная позиция АКПО (анестезиолог является экспертом в вопросах деятельности в операционной и предоперационном периоде)
Барьеры для внедрения (врачи общей практики/консультанты считают, что имеют достаточный уровень знаний для оценки готовности пациента к анестезии и операции)
Будущая конкуренция

VI. Описание эффективных маркетинговых стратегий
Повышенная наглядность, которая увеличивает жизнеспособность АКПО
Использование средств информации стационара и системы здравоохранения для разъяснения, кто такие анестезиологи и чем они занимаются
Формирование стратегического партнерства с отделениями хирургии и среднего медперсонала, администрацией стационара и руководством системы здравоохранения
Неофициальные гарантии, что всем осмотренным в клинике пациентам будет проведена анестезия
Презентации в хирургических, медицинских, гинекологических, педиатрических и административных (так же, как и в других) уважаемых кругах и на конференциях

VII. Описание аспектов деятельности АКПО
Возможности (например, комнаты для осмотра, забора анализов/электрокардиографии)
Оборудование и снабжение
Изменяющиеся потребности в персонале (например, медсестра, анестезиолог)
Ежедневная прогнозируемая нагрузка и поток больных
Гарантии качества и проверка использования ресурсов
Управление информационными системами

VIII. Описание управления и организации АКПО
Клинический и административный директор
Включение отделения среднего медперсонала и администрации госпиталя
Управление вопросами организации (представлено в блок-схеме)

IX. Описание целей развития АКПО
Краткосрочные цели (изменения в клинической практике)
Долгосрочные цели (например, обновление оборудования)
Временные границы (демонстрируют план развития)
Стратегия роста (отражение целей на 6 месяцев, 1 г. и 5 лет)
Оценка риска

X. Обсуждение финансовых вопросов о прибылях и убытках
Баланс доходов (рассмотреть комиссионные за кредит, плату за анестезиологическую медицинскую консультацию, прогнозируемую экономию больниц/системы здравоохранения и увеличение доли рынка)
Переменные расходы (например, персонал и ресурсы АКПО, объекты уборки и расходные материалы)
Баланс

к отчетности стационаров. Например, в штате Массачусетс информация о предоперационных, операционных и послеоперационных факторах и результатах лечения кардиохирургических пациентов должна собираться в стандартной форме и предоставляться властям штата.

Стандартизированный процесс помогает минимизировать осложнения, вызванные ошибками в процессе передачи информации. Недавние работы показали, что в процессе хирургического лечения возникали серьезные информационные нарушения[177]. В обзоре жалоб на недобросовестную хирургическую практику выявлено 81 нарушение в передаче информации при общем числе жалоб, равном 444. Среди этих проблем 38% характеризовались нарушениями в коммуникации, касающимися предоперационной информации. Неопределенность в отношении ответственности была обычным ассоциированным с этим фактором. Стандартизация документации будет улучшать перенос и преемственность помощи от предоперационных специалистов к операционной команде. Должна быть четко определена ответственность за устранение патологических изменений, выявленных в процессе предоперационного обследования.

Блок 34-12 Оснащение анестезиологической клиники предоперационного обследования Стэнфордского университетского госпиталя

Пять комбинаций офисов и комнат для осмотра пациентов

Комната для обучения пациента и семьи (предоперационное обучение)

Ориентированный на пациентов зал средств медиа- и видеотрансляций

Комната для забора анализов и электрокардиографии

Местный офис медицинского директора

Зона регистрации и приема

Оборудование местного туалета

Большая, комфортабельная комната отдыха пациентов

Зона для поступления пациентов и финансовых расчетов

Приблизительно 2200 *квадратных футов* для оборудования

Конференц-зал, общий график и комната компьютерной поддержки

Управление и централизация информации

Для того чтобы операция у пациента состоялась, должны иметься все необходимые документы и информация. Во многих госпиталях в карте пациента перед его поступлением в операционную должны быть в наличии записи хирурга и результаты объективного обследования, бланк информированного согласия на операцию, результаты лабораторных исследований, сестринский бланк регистрации поступления пациента в операционную и предоперационные анестезиологические отметки.

Клиника предоперационного обследования может координировать процесс и собирать всю предоперационную информацию пациента в его медицинской карте. Простая проверка требуемого содержимого карты может уменьшить риск задержки и повысить эффективность использования операционных путем устранения проблем до назначенной даты операции.

Поскольку пациенты, проживающие в отдаленных от госпиталя районах, могут оставаться в отелях со своей семьей или друзьями, очень важно, чтобы в «день накануне операции» номер городского или сотового телефона пациента был записан в его предоперационную карту и имелась возможность связаться с ним. Сотрудники предоперационных служб связываются с пациентом вечером накануне операции, чтобы согласовать время его прибытия в клинику, повторить инструкции и ответить на любые вопросы. Этот контакт по телефону позволяет избежать задержки в день операции и потенциальной отмены.

Крайне необходима точность предоперационных записей, поскольку многочисленные специалисты системы здравоохранения, регулирующие агентства, а иногда и юристы читают и изучают медицинские записи. Предоперационные проблемы, которые ведут к ошибочной трактовке имеющейся документации или врачебных записей, могут быть фактором развития неблагоприятных исходов для пациента и возможной юридической ответственности. Блок 34-15 отражает основные правила и важность документации при предоперационном обследовании.

Если у пациента имеются патологические отклонения по данным лабораторных исследований, укажите запланированные в связи с этим мероприятия. Если Вы назначили лабораторные исследования, рентгенографию грудной клетки, электрокардиограмму или другие исследования, Вы несете ответственность за получение их результатов, проведение дальнейших мероприятий или направление к консультантам при необходимости. Документируйте это в медицинской карте пациента.

Структура и деятельность клиники предоперационного обследования

Ежедневная деятельность анестезиологической клиники предоперационного обследования будет различаться в зависимости от числа пациентов, остроты заболеваний у посещающих ее пациентов, доступности оборудования и кадровых ресурсов. Однако на основе изучения нескольких моделей существующих в настоящее время предоперационных клиник может быть предложена обобщенная функционирующая структура.

В центрах с большим потоком пациентов следует заранее записывать для визита в клинику, чтобы к моменту посещения ими клиники были доступны медицинские записи и результаты выполненных в других учреждениях исследований. Офис хирурга должен планировать посещение предоперационной клиники сразу после назначения даты операции. Необходима гибкость в планировании визитов пациентов в клинику, чтобы разместить на своей территории пациентов с острыми хирургическими заболеваниями и иногородних больных.

Проводящий обследование анестезиолог опрашивает и осматривает пациента, получает медицинские данные и результаты выполненных вне стационара исследований (по факсу или телефону при необходимости) и определяет необходимые диагностические, лабораторные исследования, назначает при обследовании ЭКГ и другие мероприятия. В предоперационной клинике доступны флеботомия, ЭКГ, регистрации поступления/страховки в госпитале. Такая централизация многочисленных поставщиков меди-

Блок 34-13 Важность стандартизации предоперационного процесса

Стандартизация увеличивает компенсации по клинико-статистическим группам и для предоперационного обследования за счет стандартизации и точности ведения документации при проведении предоперационного обследования.

Стандартизация увеличивает компенсации за счет стандартизации кодирования и сбора данных по оплате результатов работы.

Стандартизация позволяет реализовать клинические алгоритмы, разработанные для улучшенной практики, которая позволит оптимизировать предоперационную медицинскую деятельность и, возможно, снизить количество осложнений и обеспечить наилучшие результаты.

Стандартизированные протоколы лечения и оптимизация оказания медицинской помощи с возможным влиянием на снижение осложнений могут уменьшить затраты на госпитализацию и длительность стационарного лечения.

Стандартизированные процессы позволяют обеспечить более точный сбор данных для отчетности по качеству медицинской помощи.

Стандартизированные процессы помогают свести к минимуму осложнения, вызванные ошибками передачи данных

Форма учета качества и сервиса

предоперационной программы

Автоматическая печать адреса

Дата заполнения: _____

Дата операции: _____

• Анестезиолог, проводивший осмотр: _____ Клиника: _____

• Запланированный прием: ☐ Да ☐ Нет

• Прибыл ± 30 мин. от назначенного: ☐ Да ☐ Нет

• Пациент отобран: ☐ Да ☐ Нет

• Карта больного доступна: ☐ Да ☐ Нет ☐ Заказана

• Время первой встречи в клинике: _____ (24-часовой формат)

• Время обследования < 90 минут: ☐ Да ☐ Нет

Оценщик
(24-часовой формат)
Время прибытия:_____
Время убытия:_____
Уровень пациента:_____
Обучение: Да ( ) Нет ( )
ИТОГО
Визит в: _____
Время ожидания: _____

Если НЕТ, какова причина задержки обследования по предоперационной программе:

☐ Нет карты больного

☐ Внешние записи/тесты не доставлены больным

Время поиска старых/недавних: ☐ ЭКГ ☐ R-ОКГ ☐ МГРА ☐ ФВД ☐ Эхо-КГ ☐ Стресс-тесты ☐ Лабораторные исследования

☐ Сложный анамнез, нет данных анамнеза и осмотра, сбор анамнеза с начала

☐ Изменение/проблемы с заказом анализов ☐ Вызов резидента

☐ Ожидание расшифровки ЭКГ пациента

☐ Консультация с медицинским директором

☐ Медицинский директор недоступен, поиск соответствующего лица

☐ Запрос дополнительной информации из внешних источников

☐ Пациент прибыл после 17.00

☐ Пациент недавно перенес операцию, медкарта недоступна, заново начат сбор информации

☐ Клинические осложнения, которые могли быть причиной переноса или отмены операции

☐ Языковой барьер при наличии переводчика ☐ Языковой барьер при отсутствии переводчика

☐ Ограниченные физические возможности

☐ Обучение

☐ Формы сестринской оценки

☐ Решение проблем, не связанных с предстоящей анестезией, пояснить: _____

☐ Кардиохирургическая бригада недоступна

Комментарии: _____

Рис. 34-6 Форма учета качества и сервиса предоперационной программы. ЭКГ – электрокардиограмма; Эхо–КГ – эхокардиография. МГРА – мультидетекторная радионуклидная ангиография

цинских услуг разных специальностей предоставляет удобство для пациента, который больше не должен искать различные службы в стационаре для проведения необходимых предоперационных исследований. Она также объединяет все данные в стационаре в одну медицинскую карту, которая остается на территории клиники предоперационного обследования до даты операции.

ЭКГ пациента оценивается во время его визита в клинику, и результаты лабораторных исследований оцениваются в конце каждого дня в клинике с проведением при выявлении патологических изменений дальнейших диагностических мероприятий, если это необходимо. Таким образом, значительные нарушения могут быть выявлены немедленно, и, если необходимо, отмена хирургического вмешательства будет происходить задолго до назначенной даты операции.

Одной из основных целей клиники предоперационного обследования является периоперационное образование пациента для повышения его осведомленности и комфорта за счет уменьшения тревоги и страха. Специально подготовленная для проведения периоперационного обучения медсестра-инструктор подробно обсуждает с каждым пациентом и членами его семьи предстоящее хирургическое вмешательство и процесс лечения.

Повышение эффективности работы операционных и улучшение результатов

Надлежащее использование периоперационных служб дает чистую прибыль стационару и достижение уровня рентабельности. Необоснованные задержки операций ведут к увеличению затрат стационара и снижению эффективности использования операционных. Программы предоперационного обследования уделяют основное внимание ведению и подготовке пациентов к спокойному переходу к операции.

В одном из исследований времени начала первой операции 91% пациентов, обследовавшихся в клинике

Блок 34-14 Алгоритм предоперационной клинической оценки

A. Оценка риска хирургического вмешательства:

Высокий риск (>5%)
- Хирургия аорты
- Операции на крупных сосудах
- Операции на периферических сосудах
- Длительные операции с перераспределением жидкости в организме*

Умеренный риск (от 1% до 5%)
- Операции на голове и шее
- Операции на органах брюшной и грудной полости
- Каротидная эндартериэктомия
- Ортопедические операции
- Операции на предстательной железе

Низкий риск (1%)
- Поверхностные операции
- Хирургия катаракты
- Хирургия молочных желез

B. Оценка функционального статуса

Плохой функциональный статус: менее 4 MET, неспособность подняться на два пролета по лестнице вверх или невозможность оценить функциональный статус

Приемлемый функциональный статус: более 4 MET или способность подняться на два пролета по лестнице вверх без развития симптомов

C. Оценка стабильности

1. Имеется ли у пациента одышка, не связанная с легочными заболеваниями?
2. Имеются ли у пациента в анамнезе синкопальные эпизоды, по поводу которых пациент не был обследован?
3. Имеются ли изменения в характере боли в груди или указания на нее в анамнезе, по поводу которых пациент не был обследован?
4. Имеется ли у пациента нарастание отеков на нижних конечностях, хрипы при аускультации легких или появление впервые отеков на нижних конечностях, по поводу которых пациент не был обследован?
5. Имеются ли в анамнезе пациента указания на эпизоды пароксизмальной ночной одышки или ортопноэ, по поводу которых пациент не был обследован или которые ухудшились?

D. Решение по направлению согласно пунктам A, B, C:

Если существует ответ «да» на любой из вопросов пункта C, рассмотреть направление к врачу общей практики или кардиологу независимо от функционального статуса пациента или риска хирургического вмешательства.

Если ответ на вопросы 1-5 «нет» и функциональный статус плохой, рассмотреть направление к кардиологу, только если риск вмешательства очень высокий

Если ответ на вопросы 1-5 «нет» и функциональный статус адекватный, пациенту не требуется направление к консультантам на основании оценки его стабильности

Рассмотреть необходимость проведения дополнительного кардиологического обследования в следующих случаях:
- Кардиостимулятор, не подвергавшийся проверке в течение последних 6 месяцев
- Автоматический имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, не подвергавшийся проверке в течение последних 6 месяцев
- Наличие в анамнезе положительного теста на толерантность к физической нагрузке без последствий (протокол Bruce < 6 *мин*, > 4 сегментов с нарушениями перфузии)
- Впервые выявленная блокада левой ножки пучка Гиса
- Фибрилляция предсердий (впервые возникшая или постоянная) с частотой сокращения желудочков более 120 *уд/мин*
- Впервые выявленная инверсия зубца T или элевация или депрессия сегмента ST более 2 *мм*
- Впервые выявленная фибрилляция предсердий
- АВ-блокада второй степени с широкими комплексами QRS (необследованная)
- Впервые выявленный патологический зубец Q в связи с инфарктом миокарда
- Удлиненный интервал QT (>520 *мс*)

Рассмотреть необходимость проведения обследования врачом общей практики в следующих случаях:
- Впервые выявленная анемия (гематокрит менее 30% с неустановленной причиной)
- Диастолическое АД более 110 *мм рт. ст.*
- Гликолизированный гемоглобин более 8,5%
- Выявление хрипов при физикальном обследовании
- Уровень калия ниже 3,2 *ммоль/л*
- Число тромбоцитов менее 100000, причина неизвестна или не исследована
- Впервые выявленный гипертиреоидизм
- Патологические изменения в общем анализе мочи, подозрительные на инфекцию мочевыводящих путей
- Необъяснимые нарушения свертывания крови
- Впервые выявленные шумы в сердце

предоперационного обследования, были доставлены в операционную от 6:50 до 7:30 утра. Задержки считались скорее исключением, чем обычным явлением. Работа в операционной прекращалась раньше со снижением затрат и сверхурочной нагрузки персонала, когда задержки и проблемы были сведены к минимуму. Клиника предоперационного обследования может установить стандарт эффективных клинических услуг, включающий время начала операции, снижение задержек и увеличение удовлетворенности пациента и хирурга.

Несмотря на то, что при развитии и поддержании деятельности клиники предоперационного обследования имеются затраты, сравнение с предыдущими результатами наглядно демонстрирует полезность клиники, производительность и повышение эффективности использования операционной в пересчете на энергию, время и финансы.

Образование пациентов и их удовлетворенность

Преимущества эффективного процесса предоперационного обследования в отношении рентабельности были хорошо документированы, однако есть ограниченная информация о пользе этих клиник и для улучшения впечатления пациента. Использование удовлетворенности пациента было одобрено в качестве уникальной клинической конечной точки анализа и индикатора качества предоставляемых медицинских услуг. Fung и Cohen считает, что этот результат может быть более глубоким и важным, чем использование редких основных исходов, таких как смерть, или обычных малых последствий, таких

Блок 34-15 Предоперационная документация и ее значение

Четкость записей. Неразборчивость записей ведет к ошибочной трактовке или применению важных записей перед операцией.

Записи без подписи врача являются неразборчивыми. Печатайте Вашу фамилию и номер пейджера/телефона.

Все предоперационные записи данных обследования должны быть датированы и иметь в документе отметку о времени.

Не зарисовывайте черным, не стирайте и не закрашивайте белым ошибочные записи. Проведите одну линию с начальной буквы по всему слову и напишите «ошибка».

Документируйте все телефонные звонки консультантам с указанием их имени, времени и даты звонка и особенно обсуждавшихся вопросов.

Проверьте руководство HIPAA* относительно неодобренных аббревиатур, применение которых может привести к ошибкам в назначении препаратов и лечении пациента.

*Health Insurance Portability and Accountability Act – закон о мобильности и ответственности медицинского страхования

как боль и тошнота, которые могут зависеть от многих других факторов. Обучение пациента и удовлетворенность пациентов предоперационным процессом тесно связаны между собой. В работе, использующей созданную в стационаре анкету оценки удовлетворенности пациентов для оценки их удовлетворенности всеми элементами предоперационного обследования, подшкала, включающая информацию и процесс ее передачи, показала самую высокую корреляцию с подшкалой общей удовлетворенности[178]. Обеспечение хорошего образования пациента может способствовать вовлечению пациентов в процесс их лечения, дать им ощущение контроля над процессом и способствовать повышению удовлетворенности пациентов. Защита потребителя и прозрачность в качестве показателей качества, вместе с удовлетворенностью пациентов, являющейся одним из этих показателей, становятся все более важными вопросами в сфере здравоохранения. Измерение удовлетворенности пациентов различными элементами предоперационного процесса важно для оценки успеха и планирования процесса улучшения деятельности. Хотя руководители здравоохранения понимают важность системы обратной связи, они часто не используют информацию, которую получают, чтобы точно определить возможности для изменения и коррекции деятельности[166,179]. Gail Scott предлагает инструменты и методы, которые позволили бы использовать обратную связь в ходе предоперационного процесса, для дальнейшего его улучшения[179]. Эти методы суммированы в Блоке 34-16.

Всеобщий периоперационный опыт работы отражают большинство доступных в настоящее время обзоров, используемых в больницах, таких как обычно используемый обзор Press Ganey. Эти стандартные вопросы неэффективны при оценке удовлетворенности пациентов отдельными элементами предоперационного процесса. По этой причине были проведены исследования, в результате которых разработаны внутренние анкеты. Исследования с использованием данной анкеты (Блок 34-17) показывают успешную оценку совершенствования предоперационного процесса. Как уже отмечалось в этом исследовании, подшкалы, которые содержат информацию и процесс ее передачи, показали самую высокую корреляцию с подшкалой общей удовлетворенности. Авторы приходят к выводу, что клинические и функциональные аспекты предоперационного визита для обследования пациента оказывают значительное влияние на удовлетворенность пациента. При этом информация и ее передача против общего количества потраченного времени, являются наиболее положительными и отрицательными компонентами, соответственно. Следует отметить, что после предоперационного визита, подавляющее большинство пациентов чувствовали себя соответствующим образом подготовленными к предстоящей операции в отношении их обучения и предоставления им информации (Блок 34-17).

Обязанностью предоперационного персонала является обучение пациентов в вопросах относительно предстоящей анестезии, операции и периоперационных ощущений и разрешение конкретных тревог пациента по поводу операции. Были проанализированы различные способы решения этой задачи, включая прямое личное общение, письменную информацию, видео и веб-сайты. При сравнении беседы врача с пациентом и беседы с дополнительным предоставлением брошюры или обучающего видео, пациенты в группе, где проводилась беседа и предоставлялась видеоинформация, демонстрировали наивысшую степень удовлетворенности и получения информации[167]. Интернет может быть жизнеспособным вариантом получения пациентами информации об их конкретной предстоящей операции, а также, чтобы выразить озабоченность и сформулировать вопросы без давления и спешки, которые бывают во время предоперационного визита. Предыдущие исследования показали, что в действительности пациенты с большей вероятностью могут предоставить больше информации и выявить больше проблем, особенно социальных и психиатрических, при

Блок 34-16 Использование обратной связи для управления процессом улучшения предоперационного процесса

Повысить осведомленность; убедиться, что все в организации понимают, что улучшение процесса находится в центре внимания.

Создать измеримые цели и задачи (например, уменьшение времени ожидания).

Определить список услуг при ожидании и стандарты поведения.

Позволить прямым поставщикам медицинских услуг (персоналу, работающему с клиентами) принимать отзывы и вносить вклад в решение проблем.

Развивать навыки. Научите сотрудников навыкам обслуживания клиентов, таким как интервью, общение с трудными людьми и управление конфликтами.

Выявить и устранить барьеры. Правила, которые не имеют смысла, должны быть устранены.

Разрабатывать и поддерживать командный дух и отношения.

Прислушивайтесь к своим клиентам: обзоры, интервью, комментарии, наблюдение.

Не забывайте о внутренних потребителях; получайте информацию и отзывы от других групп и отделений в организации.

Делитесь отзывами, чтобы проводить обучение. Устраняйте чувство вины.

Блок 34-17 Образец анкеты оценки удовлетворенности предоперационным процессом

Ваше мнение очень важно для нас, чтобы оценить качество наших услуг и помогает нам внести необходимые изменения. Пожалуйста, оцените качество услуг, которые Вам были предоставлены во время визита в Центр Тестирования перед госпитализацией. Чтобы отметить Ваш ответ, просто обведите выбранный вариант. Пожалуйста, не ставьте отметки рядом с выбранным вариантом и не зачеркивайте его

Какая операция запланирована у Вас?

О Ортопедическая О Нейрохирургическая

О Торакальная О ЛОР/офтальмологическая

О Кардиохирургическая О Гинекологическая

О Общехирургическая О Урологическая

О Пластическая О Другая/Не знаю

Используйте эти оценки:

Плохо

Спокойно

Хорошо

Очень хорошо

Отлично

Пожалуйста, оцените следующие моменты Вашего визита в Центр Предоперационного Обследования Вейнера (ЦПО):

1. Объяснение процесса в ЦПО в кабинете хирурга _____
   .
2. Легкость обнаружения ЦПО на территории госпиталя _____
3. Насколько четко регистратор в ЦПО объяснил Вам, что будет происходить во время посещения ЦПО _____
4. Вежливость и эффективность в работе регистратора ЦПО _____
5. Время, которые Вы потратили на ожидание приглашения на осмотр _____
6. Если Вы звонили в ЦПО, как быстро и четко Вам отвечали на вопросы _____

Визит к анестезиологу

1. Вежливость и уважительное общение анестезиолога с Вами _____
2. Разъяснение Вам вариантов и плана анестезии _____
3. Количество времени, проведенного в беседе с анестезиологом _____

Визит к медицинской сестре или медсестре высшей квалификации

1. Вежливость и уважительное общение медицинской сестры/медсестры высшей квалификации с Вами _____
2. Объяснение запланированной Вам операции _____
3. Количество времени, проведенного в беседе с медицинской сестрой/ медсестрой высшей квалификации _____
4. Объяснение процесса Вашей подготовки к операции _____

Посещение лаборатории/рентгенологического отделения

1. Вежливость и уважительное общение лаборанта/рентген-лаборанта с Вами _____
2. Умение лаборанта или рентген-лаборанта _____

Другое

1. В общем, как Вы можете оценить помощь и услуги, которые Вы получили в ЦПО? _____
2. В какой степени ответы на Ваши вопросы были четкие и компетентные? _____
3. После посещения ЦПО насколько, как Вам кажется, Вы подготовлены к предстоящей операции? _____
4. Если вы представили информацию своей истории болезни в ЦПО через Интернет, как бы вы оценили обслуживание?
   _____
   .

общении с компьютерным интерфейсом, а не с представителем системы здравоохранения[180]. При наличии у врача предварительной осведомленности о проблемах пациента посещение пациентом клиники может быть адаптировано для более полного удовлетворения потребностей пациента. Время, которые могло бы быть потрачено на попытки получения информации у пациента, вместо этого может быть использовано для более полных и всеобъемлющих ответов на вопросы пациента, построения взаимоотношений врача и пациента и снижения стресса.

Как лучше может быть обеспечено образование и решение проблем пациентов? Чтобы ответить на этот вопрос, требуется некоторое понимание того, что беспокоит пациентов относительно их ощущений при анестезии и хирургическом вмешательстве. Чтобы понять эту информацию, было проанализировано несколько исследований. В качестве основной проблемы была последовательно продемонстрирована неспособность проснуться от наркоза. Молодые пациенты и женщины склонны демонстрировать больше беспокойства в отношении предстоящей анестезии. Некоторые практикующие врачи считают, что информирование пациентов обо всех возможных рисках в деталях будет служить поводом только для увеличения беспокойства. Несколько исследований показали, что более подробная информация вовсе не обязательно снижает тревогу. Возможно более важным является определить подгруппы пациентов и нацелить способ подачи информации на преодоление стресса пациента. Британское исследование показало, что хотя и не было никакой корреляции между уровнем информации, предоставленной перед операцией и тревогой пациента, имелась отчетливая корреляция между степенью удовлетворенности пациентов количеством предоставленной им информации и снижением тревожности. Остается проблемой определение подгрупп пациентов, которым может быть полезно применение конкретных образовательных методик, и обучение этих подгрупп экономически эффективным образом. Кроме того, должны быть обеспечены оптимальные навыки практикующих врачей в проведении образования пациентов. Различные уровни опыта специалистов могут привести к непоследовательному информированию пациентов. Должны быть установлены квалификация и ключевые компетенции специалистов в вопросах проведения обучения пациента.

Было продемонстрировано, что предоперационное обучение пациентов является фактором снижения послеоперационной боли. Egbert выявил снижение потребности в наркотиках и уменьшение продолжительности пребывания в стационаре у пациентов, получивших тщательные предоперационные инструкции относительно послеоперационной боли. Было также показано сокращение продолжительности пребывания в стационаре и послеоперационной потребности в лекарственных препаратах у больных, перенесших операции на позвоночнике по поводу болей в спине, которым были проведены обучающие занятия перед операцией. Отмечалась более низкая частота послеоперационной гипертензии у пациентов, перенесших АКШ, в группе пациентов, получавших информацию в сочетании с психологической подготовкой. Однако это исследование не показало снижения длительности пребывания или потребности в наркотических препаратах после операции.

Кроме того, пациенты, которых научили использовать шкалу боли во время предоперационного визита, могут более эффективно самостоятельно оценивать уровень боли после операции[181]. Предоперационное образование может также предоставить возможность для проведения мероприятий по улучшению образа жизни пациента, таких как введение в программу отказа от курения.

Оптимальное предоперационное образование пациента может оказать влияние на ряд факторов, которые определяют общую эффективность использования операционных. Например, пациентам могут быть даны соответствующие рекомендации по предоперационному голоданию и приему препаратов, тем самым предотвращаются задержки и отмены операций. Надлежащее обсуждение информированного согласия во время посещения пациентом предоперационной клиники предотвращает задержки в предоперационной зоне ожидания, вызванные необходимостью решения этих вопросов. Предоперационный визит может гарантировать, что пациент получит адекватную подготовку кишечника и инструкции по уходу за стомой и что амбулаторные пациенты инструктированы относительно требований по их транспортировке из клиники домой.

Предоперационное голодание

Для снижения вероятности легочной аспирации были сделаны рекомендации по предоперационному голоданию. ASA опубликовала практическое руководство по предоперационному голоданию на основе имеющихся доказательств[5]. Целевая группа экспертов поддерживает прекращение приема прозрачных жидкостей в течение 2 *ч* до операции у всех пациентов. Объем принятой жидкости внутрь менее важен, чем тип жидкости. Рекомендуется голодание в течение 4 *ч* для новорожденных и детей, получающих грудное молоко, и 6 *ч* для детей, получающих твердую пищу и детское питание. Для взрослых пациентов рекомендуется голодание в течение 6 *ч* после легкой еды и 8 *ч* после приема пищи, который включает жареную или жирную пищу. Эти руководства рекомендуют, чтобы предоперационное обследование включало в себя оценку факторов, которые могут увеличить риск аспирации, в том числе желудочно-кишечные расстройства, возможные трудные дыхательные пути и сахарный диабет. Отдельные рекомендации по предоперационному голоданию не предусмотрены для пациентов с этими и другими состояниями, которые могут увеличить риск регургитации и легочной аспирации. Существует большой разброс между учреждениями в текущей практике обеспечения предоперационного голодания, причем многие более консервативны, чем предложения, опубликованные в руководстве ASA[182].

Существует соглашение между большинством учреждений в этом исследовании, что допустим прием прозрачных жидкостей от 2 до 3 *ч* перед анестезией. Существует разнообразие мнений относительно твердой пищи, при этом многие организации по-прежнему ограничивают ее прием после полуночи.

Роль медицинских консультантов в предоперационном обследовании

Использование медицинских консультаций для предоперационных пациентов будет варьировать в разных учреждениях в зависимости от уровня знаний в области периоперационной медицины врачей, осуществляющих предоперационную оценку. Достаточный уровень знаний предоперационного персонала в интерпретации ЭКГ и в назначении и интерпретации стресс-тестов и эхокардиографии будет иметь большое влияние на количество назначенных консультаций, что было продемонстрировано Tsen с колл. Park в обзоре 2003 г. суммировал рекомендации по предоперационным консультациям пациентов кардиологами[183]. Этот обзор показывает, что анестезиологи нуждались в консультации кардиолога значительному числу пациентов с сердечными заболеваниями, которым планировалось выполнение некардиохирургического вмешательства[184]. Однако, как установил Kleinman в сопровождающей передовой статье, уровень подготовки консультантов-кардиологов оказался ниже того, который требовался анесте-

зиологам в связи с необходимостью неотложного лечения острого коронарного синдрома.

В качестве периоперационного специалиста анестезиолог должен иметь надлежащий опыт для оценки и влияния на периоперационный риск. Например, при проведении одного общепринятого эффективного лечебного вмешательства перед операцией в виде терапии бета-блокаторами не требуется участие кардиолога для назначения этой терапии. По мнению Kleinman, основная роль кардиолога состоит в послеоперационном лечении острого коронарного синдрома и в долгосрочном лечении хронических заболеваний. Существует, кажется, минимальное согласие среди кардиологов, анестезиологов и хирургов в отношении целей и полезности консультаций. Обзор 55 последовательных кардиологических консультаций показывает, что в большинстве случаев были даны небольшие рекомендации, недостаточные для реального изменения тактики лечения пациентов[169]. При назначении консультаций кардиологов или других специалистов анестезиолог должен задать конкретные вопросы в отношении необходимой информации, чтобы повысить значение консультаций и периоперационного лечения.

Анестезиолог является последним врачом, который ставит вопрос и определяет стабильность состояния и готовность пациента для выполнения операции. Может иметь место значительное разочарование и напряженность в предоперационной зоне ожидания, когда операция пациента задерживается или отменяется непосредственно перед подачей в операционную. Результаты необходимых диагностических исследований, таких как сердечные стресс-тесты, или конкретных лабораторных исследований, возможно, не были получены в этих ситуациях. Рассмотрение периоперационного риска, возможно, не было проведено специалистами-консультантами. Чтобы избежать задержки и отмены в день операции, некоторые хирурги взяли за модель поведения назначение намного большего числа медицинских консультаций различных специалистов, чем это реально необходимо или целесообразно. Когда анестезиолог участвует в решении вопроса, необходима ли медицинская консультация, общее число специальных консультаций уменьшается – появляется существенная экономия финансовых затрат и рабочего времени[164].

Роль предоперационной клиники в руководстве выбором интраоперационного ведения пациентов

Задачей предоперационного обследования является предоставление данных и рекомендаций так, чтобы команда, работающая с пациентом в день операции, могла сделать соответствующий выбор. Неприемлемым является формулирование предоперационными консультантами или сотрудниками клиники ультимативных рекомендаций относительно конкретного метода анестезии, который должен быть выбран. Необходимо обсудить возможные варианты, которые зависят от характера операции, сопутствующих заболеваний пациента и его предпочтений. Документация по окончании осмотра анестезиологом должна включать пункт о том, что все варианты анестезии были обсуждены с пациентом и все предпочтения пациента учтены. Пациент должен быть информирован, что окончательное решение в отношении плана анестезии будет принято командой специалистов в день операции. Предоперационный клиницист должен обеспечить широкие возможности для пациента задавать какие-либо вопросы или высказывать сомнения, касающиеся вариантов анестезии. Пациенты часто обеспокоены тем, что они не имеют возможности заранее пообщаться с анестезиологом, который будет работать с ними. Они должны быть уверены, что вся информация, полученная в клинике, будет передана и рассмотрена операционной анестезиологической бригадой и что они будут иметь возможность поговорить с их врачом в день операции, если возникнут дополнительные вопросы.

Кроме того, если случай высокого риска требует привлечения квалифицированного анестезиолога, оценка и запрос об этом могут быть осуществлены заблаговременно через клинику предоперационного обследования. Личная беседа за день до операции между проводившим предоперационную оценку специалистом и назначенным пациенту анестезиологом о сложных пациентах или возможных трудностях с обеспечением проходимости дыхательных путей улучшает периоперационное ведение пациентов и позволяет избежать задержки в работе операционных, отмен операций и потенциальных неблагоприятных исходов.

Резюме

Практика анестезиологии изменилась[185,186]. Расширение роли анестезиолога за пределами операционной привело к пересмотру роли нашей специальности в больнице и среди наших коллег по отношению к нашему клиническому опыту, эффективности и вкладу в обеспечение качества медицинской помощи пациентам.

Анестезиологи заметно эволюционировали от специалистов, работающих исключительно в операционных, к занятию признанной позиции специалистов периоперационной медицины, которые могут всесторонне оценивать и вести пациентов до операции, во время операции и обеспечивать их потребности в послеоперационном обезболивании. Часто это происходит в рамках госпитальных формализованных программ оказания помощи анестезиологических предоперационных клиник и клиник лечения боли. Наглядность работы анестезиолога и лидирующая позиция в периоперационном ведении пациентов повысили возможности анестезиологов в стационаре, обеспечили признание руководящей роли и жизнеспособность нашей специальности.

Анестезиологи должны обладать клинически знаниями и навыками оценки пациентов в предоперационном периоде, как в условиях клиники предоперационного обследования, так и у постели больного непосредственно перед индукцией анестезии. Подготовка к анестезии и операции может быть простой или сложной и трудной. Лекарственные препараты становятся все более разнообразными и очень специализированными. Пациенты становятся старше и живут дольше, страдают хроническими заболеваниями. Хирургические технологии, процедуры и те условия, в которых проводится анестезия, а также нормативные требования постоянно меняются и требуют от анестезиологов готовности выполнять расширяющиеся периоперационные обязанности.

Разрабатываются и часто обновляются в настоящее время рекомедации и доказательная медицинская практика. Практически все заболевания оказывают влияние на течение и ведение периоперационного периода пациентов. Анестезиолог может сотрудничать с врачами первичного медицинского звена, помощниками врача и специалистами, но никто не может по-настоящему оценить риски, связанные с прове-

дением анестезии, обсуждать эти риски с пациентами или управлять ими в периоперационном периоде, кроме врача, имеющего подготовку по анестезиологии.

Хотя система здравоохранения меняется, возникают вопросы регулирования, разрабатываются согласительные руководящие документы и медицинские технологии, основная цель предоперационного обследования никогда не изменится. Анестезиологическое предоперационное обследование является клинической основой и каркасом периоперационного ведения пациента и может потенциально снизить частоту развития осложнений и улучшить результаты лечения.

Литература

1. Saidman LJ: The 33rd Rovenstine Lecture. What I have learned from 9 years and 9,000 papers. Anesthesiology 83:191-197, 1995.
2. Longnecker D: Planning the future of anesthesiology. Anesthesiology 84:495-497, 1996.
3. Practice advisory for preoperative evaluation: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthetic Evaluation. Anesthesiology 96:485-496, 2002.
4. Ginsburg WH Jr: When does a guideline become a standard? The new American Society of Anesthesiologists guidelines give us a clue. Ann Emerg Med 22:1891-1896, 1993.
5. American Society of Anesthesiologists Task Force on Preoperative Fasting.: Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: Application to healthy patients undergoing elective procedures. Anesthesiology 20:896-905, 1999.
6. Fleisher LA, Pasternak LR, Herbert R, et al: Inpatient hospital admission and death after outpatient surgery in elderly patients. Arch Surg 139:67-72, 2004.
7. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al: ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. J Am Coll Cardiol 50:e159-e241, 2007. Available at http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/Periop_/ Accessed September 28, 2007.
8. Kluger MT, Tham EJ, Coleman NA, et al: Inadequate pre-operative evaluation and preparation: A review of 197 reports from the Australian incident monitoring study. Anaesthesia 55:1173-1178, 2000.
9. Runciman WB, Webb RK: Anaesthesia related mortality in Australia, 1994-1995. Aust Soc Anaesth Newsl 94:15-17, 1994.
10. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, et al: A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). Am J Cardiol 64:651-654, 1989.
11. Calle EE, Rodriquez C, Walker–Thurmond K, et al: Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med 348:1625-1638, 2003.
12. Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, et al: A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: A prospective study. Can Anaesth Soc J 32:429-434, 1985.
13. Girish M, Trayner E, Dammann O, et al: Symptom-limited stair climbing as a predictor of postoperative complications after high-risk surgery. Chest 120:1147-1151, 2001.
14. Katz I, Stradling J, Slutsjy AS, et al: Do patients with obstructive sleep apnea have thick necks? Am Rev Respir Dis 141:1228-1231, 1990.
15. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al: The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. N Engl J Med 341:1789-1794, 1999.
16. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al: ACC/AHA 2006 guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: Focused update on perioperative beta-blocker therapy: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 113:2662-2674, 2006.
17. Feringa HH, Bax JJ, Boersma E, et al: High-dose beta-blockers and tight heart rate control reduce myocardial ischemia and troponin T release in vascular surgery patients. Circulation 114(1 Suppl):I344-I349, 2006.
18. Howell SJ, Sear JW, Foex P: Hypertension, hypertensive heart disease and perioperative cardiac risk. Br J Anaesth 92:570-583, 2004.
19. Furberg CD, Psaty BM, Pahor M, et al: Clinical implications of recent findings from the Antihypertensive and Lipid–Lowering Treatment To Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) and other studies of hypertension. Ann Intern Med 135:1074-1078, 2001.
20. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al: Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. Circulation 100:1043-1049, 1999.
21. Tait AR, Parr HG, Tremper KK: Evaluation of the efficacy of routine preoperative electrocardiograms. J Cardiothorac Vasc Anesth 11:752-755, 1997.
22. Liu LL, Dzankic S, Leung JM: Preoperative electrocardiogram abnormalities do not predict postoperative cardiac complications in geriatric surgical patients. J Am Geriatr Soc 50:1186-1191, 2002.
23. Wei L, MacDonald TM, Walker BR: Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. Ann Intern Med 141:764-770, 2004.
24. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, et al: Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 349:2407-2415, 2003.
25. McFalls EO, Ward HB, Mortiz TE, et al: Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. N Engl J Med 351:2795-2804, 2004.
26. Breen P, Wee JW, Pomposelli F, et al: Timing of high-risk vascular surgery following coronary artery bypass surgery: A 10-year experience from an academic medical centre. Anaesthesia 59:422-427, 2004.
27. Grines CL, Bonow RO, Casey DE, et al: Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. J Am Coll Cardiol 49:734-739, 2007.
28. Grayburn PA, Hillis LD: Cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: Shifting the paradigm from noninvasive risk stratification to therapy. Ann Intern Med 138:506-511, 2003.
29. Topol EJ, Nissen SE: Our preoccupation with coronary luminology: The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. Circulation 92:2333-2342, 1995.
30. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al: Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med 355:2085-2098, 2006.
31. Wu W-C, Schifftner TI, Henderson WG, et al: Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. JAMA 297:2481-2488, 2007.
32. Thom T, Haase N, Rosamond W, et al: Heart disease and stroke statistics—2006 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 113:e85-e151, 2006.
33. Mahler DA, Harver A, Lentine T, et al: Descriptors of breathlessness in cardiorespiratory diseases. Am J Respir Crit Care Med 154:1357-1363, 1996.
34. Criteria Committee of the New York Heart Association: Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Disease of the Heart and Great Vessels, 9th ed. Boston, Little, Brown, 1994.
35. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, et al: The N-terminal Pro–BNP investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. Am J Cardiol 95:948-954, 2005.
36. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al: Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med 347:161-167, 2002.
37. Dernellis J, Panaretou M: Assessment of cardiac risk before non-cardiac surgery: Brain natriuretic peptide in 1590 patients. Heart 92:1645-1650, 2006.
38. Feringa HH, Schouten O, Dunkelgrun M, et al: Plasma N-terminal pro–B-type natriuretic peptide as long-term prognostic marker after major vascular surgery. Heart 93:226-231, 2007.
39. Carabello BA, Crawford FA: Valvular heart disease. N Engl J Med 337:32-41, 1997.
40. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. J Am Coll Cardiol 32:1486-1588, 1998. Available at http://www.acc.org/ Accessed July 5, 2007.
41. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, et al: Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. N Engl J Med 341:142-147, 1999.
42. Aronow WS, Ahn C, Shirani J, et al: Comparison of frequency of new coronary events in older subjects with and without valvular aortic sclerosis. Am J Cardiol 83:599-600, 1999.
43. Wilson W, Taubert K, Gewitz M, et al: Prevention of infective endocarditis. Guidelines from the American Heart Association. Circulation 116:1736-1754, 2007.
44. Desjardins VA, Enriquez–Sarano M, Tajik AJ, et al: Intensity of murmurs correlates with severity of valvular regurgitation. Am J Med 100:149-156, 1996.
45. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al: ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: Summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). Circulation 106:2145-2161, 2002.
46. Eriksson P, Wilhelmsen L, Rosengren A: Bundle-branch block in middle-aged men: Risk of complications and death over 28 years. The Primary Prevention Study in Goteborg, Sweden. Eur Heart J 26:2300-2306, 2005.
47. Dhingra R, Pencina MJ, Wang TJ, et al: Electrocardiographic QRS duration and the risk of congestive heart failure: The Framingham Heart Study. Hypertension 47:861-867, 2006.
48. Landesberg G, Einav S, Christopherson R, et al: Perioperative ischemia and cardiac complications in major vascular surgery: Importance of the preoperative twelve-lead electrocardiogram. J Vasc Surg 26:570-578, 1997.
49. National Asthma Education and Prevention

Program. Expert Panel Report: Guidelines for the diagnosis and management of asthma update on selected topics—2002. J Allergy Clin Immunol 110:S141-S219, 2002.
50. Wong DH, Weber EC, Schell MJ, et al: Factors associated with postoperative pulmonary complications in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Anesth Analg 80:276-284, 1995.
51. McAlister FA, Bertsch K, Man J, et al: Incidence of and risk factors for pulmonary complications after nonthoracic surgery. Am J Respir Crit Care Med 171:514-517, 2005.
52. Arozullah AM, Daley J, Henderson WG, et al: Multifactorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in men after major noncardiac surgery. Ann Surg 232:242-253, 2000.
53. Warner DO, Warner MA, Barnes RD, et al: Perioperative respiratory complications in patients with asthma. Anesthesiology 85:460-467, 1996.
54. De Nino LA, Lawrence VA, Averyt EC, et al: Preoperative spirometry and laparotomy: Blowing away dollars. Chest 111:1536-1541, 1997.
55. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE, American College of Physicians: Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery. Ann Intern Med 144:581-595, 2006.
56. Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, et al: The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: Cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. Anesth Analg 86:598-612, 1998.
57. Ramakrishna G, Sprung J, Ravi BS, et al: Impact of pulmonary hypertension on the outcomes of noncardiac surgery: Predictors of perioperative morbidity and mortality. J Am Coll Cardiol 45:1691-1699, 2005.
58. Blaise G, Langleben D, Hurbert B: Pulmonary arterial hypertension: Pathophysiology and anesthetic approach. Anesthesiology 99:1415-1432, 2003.
59. McGoon M, Gutterman D, Steen V, et al: Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary artery hypertension. Chest 126(Suppl):14-34, 2004.
60. Bradley TD, Floras JS: Sleep apnea and heart failure: Part I. Obstructive sleep apnea. Circulation 107:1671-1678, 2003.
61. Myles PS, Iacono GA, Hunt JO, et al: Risk of respiratory complications and wound infection in patients undergoing ambulatory surgery: Smokers versus nonsmokers. Anesthesiology 97:842-847, 2002.
62. Woehlck HJ, Connolly LA, Cinquegrani MP, et al: Acute smoking increases ST depression in humans during general anesthesia. Anesth Analg 89:856-860, 1999.
63. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. JAMA 283:3244-3254, 2000.
64. Warner DO: Helping surgical patients quit smoking: Why, when and how? Anesth Analg 101:481-487, 2005.
65. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, et al: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 339:229-234, 1998.
66. Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED Jr, et al: American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. Endocr Pract 10:77-82, 2004.
67. Dickstein G, Shechner C, Nicholson WE, et al: Adrenocorticotropin stimulation test: Effects of basal cortisol level, time of day, and suggested new sensitive low dose test. J Clin Endocrinol Metab 72:773-778, 1991.
68. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al: Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 86:5658-5671, 2001.
69. Kinney MAO, Narr BJ, Warner MA: Perioperative management of pheochromocytoma. J Cardiothorac Vasc Anesth 16:359-369, 2002.
70. Straumann E, Meyer B, Misteli M, et al: Aortic and mitral valve disease in patients with end stage renal failure on long-term haemodialysis. Br Heart J 67:236-239, 1992.
71. Umana E, Ahmed W, Alpert MA: Valvular and perivalvular abnormalities in end-stage renal disease. Am J Med Sci 325:237-242, 2003.
72. Hirakata RG, Alphorns N, Joshi RM, et al: Palliative surgery in malignant obstructive jaundice: Prognostic indicators of early mortality. J R Coll Surg Edinb 42:238-243, 1997.
73. Fogarty BJ, Parks RW, Rowlands BJ, et al: Renal dysfunction in obstructive jaundice. Br J Surg 82:877-884, 1995.
74. Befeler AS, Palmer DE, Hoffman M, et al: The safety of intra-abdominal surgery in patients with cirrhosis: Model for End–Stage Liver Disease score is superior to Child–Turcotte-Pugh classification in predicting outcome. Arch Surg 140:650-654, 2005.
75. Gibbs J, Cull W, Henderson W, et al: Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity. Arch Surg 134:36-42, 1999.
76. Pain JA, Cahill CJ, Gilbert JM, et al: Prevention of postoperative renal dysfunction in patients with obstructive jaundice: A multicentre study of bile salts and lactulose. Br J Surg 78:467-469, 1991.
77. Rizvon MK, Chou CL: Surgery in the patient with liver disease. Med Clin North Am 87:211-227, 2003.
78. Practice guidelines for blood component therapy: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. Anesthesiology 84:732-747, 1996. Available at http://www.asahq.org/ Accessed July 5, 2007.
79. Firth PG, Head CA: Sickle cell disease and anesthesia. Anesthesiology 101:766-785, 2004.
80. Koshy M, Weiner SJ, Miller ST, et al: Surgery and anesthesia in sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Diseases. Blood 86:3676-3684, 1995.
81. Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, et al: A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. N Engl J Med 333:206-213, 1995.
82. Michiels JJ, Gadisseur A, Budde U, et al: Characterization, classification, and treatment of von Willebrand diseases: A critical appraisal of the literature and personal experiences. Semin Thromb Hemost 31:577-601, 2005.
83. Warkentin TE, Kelton JG: Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. N Engl J Med 344:1286-1292, 2001.
84. Kearon C, Hirsh J: Management of anticoagulation before and after elective surgery. N Engl J Med 336:1506-1511, 1997.
85. Zurawska U, Parasuraman S, Goldhaber SZ: Prevention of pulmonary embolism in general surgery patients. Circulation 115:e302-e307, 2007.
86. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al: Prevention of venous thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 126:338S-400S, 2004.
87. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, et al: Regional anesthesia in the anticoagulated patient: Defining the risks (the Second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). Reg Anesth Pain Med 28:172-197, 2003.
88. Selim M: Perioperative stroke. N Engl J Med 356:706-713, 2007.
89. Hart R, Hindman B: Mechanisms of perioperative cerebral infarction. Stroke 13:766-773, 1982.
90. Dodick DW, Meissner I, Meyer FB, et al: Evaluation and management of asymptomatic carotid artery stenosis. Mayo Clin Proc 79:937-944, 2004.
91. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. JAMA 273:1421-1428, 1995.
92. Weiner HL: Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell-mediated autoimmune disease. Arch Neurol 61:1613-1615, 2004.
93. Olanow CW, Watts RL, Koller WC: An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001); treatment guidelines. Neurology 56:S1-S88, 2001.
94. www.fda.gov/cder/drug/advisory/pergolide.htm/ Accessed July 15, 2007.
95. O'Neill GN: Acquired disorders of the neuromuscular junction. Int Anesthesiol Clin 44:107-121, 2006.
96. Naguib M, el Dawlatly A, Ashour M, et al: Multivariate determinants of the need for postoperative ventilation in myasthenia gravis. Can J Anaesth 43:1006-1013, 1996.
97. Mathicu J, Allard P, Gobeil G, et al: Anesthetic and surgical complications in 219 cases of myotonic dystrophy. Neurology 49:1646-1650, 1997.
98. Desan PH, Powsner S: Assessment and management of patients with psychiatric disorders. Crit Care Med 32(Suppl):S166-S173, 2004.
99. Lee DM, Weinblatt ME: Rheumatoid arthritis. Lancet 358:903-911, 2001.
100. Tokunaga D, Hase H, Mikami Y, et al: Atlantoaxial subluxation in different intraoperative head positions in patients with rheumatoid arthritis. Anesthesiology 104:675-679, 2006.
101. Manzi S, Wasko MCM: Inflammation-mediated rheumatic diseases and atherosclerosis. Ann Rheum Dis 59:321-325, 2000.
102. Miyanohara T, Igarashi T, Suzuki H, et al: Aggravation of laryngeal rheumatoid arthritis after use of a laryngeal mask airway. J Clin Rheumatol 12:142-144, 2006.
103. Clegg DO: Treatment of ankylosing spondylitis. J Rheumatol Suppl 78:24-31, 2006.
104. Mills JA: Systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 330:1871-1879, 1994.
105. Charles C, Clements P, Furst DE: Systemic sclerosis: Hypothesis-driven treatment strategies. Lancet 367:1683-1691, 2006.
106. Racz H, Mehta S: Dyspnea due to pulmonary hypertension and interstitial lung disease in scleroderma: Room for improvement in diagnosis and management. J Rheumatol 33:1723-1725, 2006.
107. Ho NC, Tran JR, Bektas A: Marfan's syndrome. Lancet 366:1978-1981, 2005.
108. Wigley FM: Clinical practice. Raynaud's phenomenon. N Engl J Med 347:1001-1008, 2002.
109. Cameron EH, Lipshultz SE, Tarbell NJ, et al: Cardiovascular disease in long-term survivors of pediatric Hodgkin's disease. Circulation 8:139-144, 1998.
110. Adams MJ, Hardenbergh PH, Constine LS, Lipshultz SE: Radiation-associated cardiovascular disease. Crit Rev Oncol Hematol 45:55-75, 2003.
111. Nagasue N, Kohno H, Tachibana M, et al: Prognostic factors after hepatic resection for hepatocellular carcinoma associated with Child–Turcotte class B and C cirrhosis. Ann Surg 229:84-90, 1999.
112. Kinney MA, Warner ME, Nagorney DM, et al: Perianesthetic risks and outcomes of abdominal surgery for metastatic carcinoid tumours. Br J Anaesth 87:447-452, 2001.
113. Tait AR, Malviya S: Anesthesia for the child with an upper respiratory tract infection: Still a dilemma? Anesth Analg 100:59-65, 2005.
114. Kostopanagiotou G, Smyrniotis V, Arkadopoulos N, et al: Anesthetic and perioperative management of adult transplant patients in nontransplant surgery. Anesth Analg 89:613-622, 1999.
115. Kostopanagiotou G, Smyrniotis V, Arkadopoulos N, et al: Anesthetic and perioperative management of paediatric organ recipients in nontransplant surgery. Paediatr Anaesth 13:754-763, 2003.
116. Gohh RY, Warren G: The preoperative evaluation of the transplanted patient for nontransplant surgery. Surg Clin North Am 86:1147-1166, 2006.
117. Hepner DL, Castells MC: Anaphylaxis during the

perioperative period. Anesth Analg 97:1381-1395, 2003.
118. Hepner DL, Castells MC: Latex allergy: An update. Anesth Analg 96:1219-1229, 2003.
119. Berry AJ, Katz JD, Brown RH, et al: Natural Rubber Latex Allergy: Considerations for Anesthesiologists. Park Ridge, IL, American Society of Anesthesiologists, 1999, pp 1-34.
120. Ziem G, McTamney J: Profile of patients with chemical injury and sensitivity. Environ Health Perspect 105(Suppl 2):417-436, 1997.
121. Hood DD, Dewan DM: Anesthetic and obstetric outcome in morbidly obese parturients. Anesthesiology 79:1210-1218, 1993.
122. Strollo PJ, Rogers RM: Obstructive sleep apnea. N Engl J Med 334:99-104, 1996.
123. Evron S, Glezerman M, Harow E, et al: Human immunodeficiency virus: Anesthetic and obstetric considerations. Anesth Analg 98:503-511, 2004.
124. May JA, White HC, Leonard–White A, et al: The patient recovering from alcohol or drug addiction: Special issues for the anesthesiologist. Anesth Analg 92:1601-1608, 2001.
125. Jage J, Heid F: Anesthesia and analgesia in addicts: Basis for establishing a standard operating procedure. Anaesthesist 55:611-628, 2006.
126. Kennedy JM, van Rij AM, Spears GF, et al: Polypharmacy in a general surgical unit and consequences of drug withdrawal. Br J Clin Pharmacol 49:353-362, 2000.
127. Hill GE, Ogunnaike BO, Johnson ER: General anaesthesia for the cocaine abusing patient. Is it safe? Br J Anaesth 97:654-657, 2006.
128. Savage SR: Addiction in the treatment of pain: Significance, recognition, and management. J Pain Symptom Manage 8:265-278, 1993.
129. Hernandez M, Birnbach DJ, Van Zundert AAJ: Anesthetic management of the illicit-substance-using patient. Curr Opin Anaesthesiol 18:315-324, 2005.
130. Del Savio GC, Zelicof SB, Wexler LM, et al: Preoperative nutritional status and outcome of elective total hip replacement. Clin Orthop Relat Res 326:153-161, 1996.
131. The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group: Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. N Engl J Med 325:525-532, 1991.
132. Detsky AS, Smalley PS, Chang J: Is this patient malnourished? JAMA 271:54-58, 1994.
133. Kudsk K: Joint Commission for Accreditation of Health Care Organizations guidelines; too late to intervene for nutritionally at-risk surgical patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr 27:288-290, 2003.
134. Committee on Ethics, American Society of Anesthesiologists: Ethical guidelines for the anesthesia care of patients with do not resuscitate orders, 2001. Available at http://www.asahq.org/publicationsAndServices/standards/09.html.
135. Truog RD, Waisel DB, Burns JP: DNR in the OR. A goal-directed approach. Anesthesiology 90:3-6, 1999.
136. Grimaldo DA, Wiener–Kronish JP, Jurson T, et al: A randomized controlled trial of advance care planning discussions during preoperative evaluations. Anesthesiology 95:43-50, 2001.
137. Tsen L, Segal S, Pothier M, Bader A: Survey of residency training in preoperative evaluation. Anesthesiology 93:1134-1137, 2000.
138. ACGME website. Available at http://www.acgme.org/acWebsite/downloads/RRC_progReq/040pr07012008_TCC.pdf.
139. de Oliveira Filho GR, Schonhorst L: The development and application of an instrument for assessing resident competence during pre anesthesia. Anesth Analg 99:62-69, 2004.
140. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations: Comprehensive Accreditation Manual for Hospitals: Official Handbook. 2007. Available at http://www.jointcommission.org.
141. Raab EL: The parameters of informed consent. Trans Am Opthalmol Soc 102:225-232, 2004.
142. Bhattacharyya T, Yeon H, Harris M: The medical-legal aspects of informed consent in orthopaedic surgery. J Bone Joint Surg Am 87:2395-2400, 2005.
143. Szalados J: Legal issues in the practice of critical care medicine: A practical approach. Crit Care Med 35(Suppl):S44-S58, 2007.
144. Gandhi TK, Kachalia A, Thomas E, et al: Missed and delayed diagnosis in the ambulatory setting: A study of closed malpractice claims. Ann Intern Med 145:488-496, 2006.
145. Tsen LC, Segal S, Pothier M, et al: The effect of alterations in a preoperative assessment clinic on reducing the number and improving the yield of cardiology consultations. Anesth Analg 95:1563-1568, 2002.
146. Pham HH, Coughlan J, O'Malley AS: The impact of quality reporting programs on hospital operations. Health Affairs 25:1412-1422, 2006.
147. Berger RG, Kichak JP: Computerized physician order entry: Helpful or harmful? J Am Med Inform Assoc 11:100-103, 2004.
148. Perkins NA, Murphy JE, Malone DC, et al: Performance of drug-drug interaction software for personal digital assistants. Ann Pharmacother 40:850-855, 2006.
149. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al: Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practice Advisory Committee. Infect Control Hosp Epidemiol 20:250-278, 1999.
150. Correll DJ: The measurement of pain: Objectifying the subjective. In Waldman SD (ed): Pain Management. Philadelphia, Elsevier, 2007, pp 197-211.
151. Melzack R: The McGill pain questionnaire: Major properties and scoring methods. Pain 1:277-299, 1975.
152. Tsen L, Segal S, Pothier M, et al: Alternative medicine use in presurgical patients. Anesthesiology 93:148-151, 2000.
153. Guenther E, Mendoza J, Crouch BI, et al: Differences in herbal and dietary supplement use in the hispanic and nonhispanic pediatric populations. Pediatr Emerg Care 21:507-514, 2005.
154. Leung JM, Dzankic S, Manku K, Yuan S: The prevalence and predictors of the use of alternative medicine in presurgical patints in five California hospitals. Anesth Analg 93:1062-1068, 2001.
155. American Society of Anesthesiologists: What You Should Know about Herbal Use and Anesthesia, 1st ed, 1999; 2nd ed, 2003. Park Ridge, IL, American Society of Anesthesiologists.
156. Lee A, Chui PT, Aun CS, et al: Incidence and risk of adverse perioperative events among surgical patients taking traditional Chinese herbal medicines. Anesthesiology 105:454-461, 2006.
157. Hodges PJ, Kam PC: The perioperative implications of herbal medicines. Anaesthesia 57:889-899, 2002.
158. Alexander JA: The potential hazards of used and abused perioperative drugs, herbs and dietary supplements. ASA Refresher Courses Anesthesiol 34:1-19, 2006.
159. Abebe W: Herbal medication: Potential for adverse interactions with analgesic drugs. J Clin Pharm Ther 27:391-401, 2002.
160. Wang SM, Peloquin C, Kain ZN: Attitudes of patients undergoing surgery toward alternative medical treatment. J Altern Complement Med 8:351-356, 2002.
161. Johnson RK, Mortimer AJ: Routine pre-operative blood testing: Is it necessary? Anaesthesia 57:914-917, 2002.
162. Imasogie N, Wong DT, Luk K, et al: Elimination of routine testing in patients undergoing cataract surgery allows substantial savings in laboratory costs. A brief report. Can J Anaesth 50:246-248, 2003.
163. Finegan BA, Rashiq S, McAlister FA, O'Connor P: Selective ordering of preoperative investigations by anesthesiologists reduces the number and cost of tests. Can J Anaesth 52:575-580, 2005.
164. Fischer SP: Development and effectiveness of an anesthesia preoperative evaluation clinic in a teaching hospital. Anesthesiology 85:196-206, 1996.
165. Starsnic MA, Guarnieri DM, Norris MC: Efficacy and financial benefit of an anesthesiologist-directed university preadmission evaluation center. J Clin Anesth 9:299-305, 1997.
166. Scott G: The voice of the customer: Is anyone listening? J Healthc Manage 46:221-223, 2001.
167. Snyder–Ramos SA, Seintsch H, Bottinger BW, et al: Patient satisfaction and information gain after the preanesthetic visit: A comparison of face-to-face interview, brochure, and video. Anesth Analg 100:1753-1758, 2005.
168. Minai FN, Kamal RS: Evaluation of cardiology consultations sought from the anaesthesia clinic. J Coll Physicians Surg Pak 14:199-201, 2004.
169. Katz RI, Barnhart JM, Ho G, et al: A survey on the intended purposes and perceived utility of preoperative cardiology consultations. Anesth Analg 87:830-836, 1998.
170. Ferschl MB, Tung A, Sweitzer B, et al: Preoperative clinic visits reduce operating room cancellations and delays. Anesthesiology 103:855-859, 2005.
171. Schmiesing CA, Brodsky JB: The preoperative anesthesia evaluation. Thorac Surg Clin 15:305-315, 2005.
172. Macario A: Are your hospital operating rooms «efficient»? A scoring system with eight performance indicators. Anesthesiology 105:237-240, 2006.
173. Macario A, Vitez TS, Dunn B, et al: Where are the costs in preoperative care? Analysis of hospital costs and charges for inpatient surgical care. Anesthesiology 83:1138-1144, 1995.
174. Archer T, Schmiesing CA, Macario A: What is quality improvement in the preoperative period? Int Anesthesiol Clin 40(2):1-16, 2002.
175. Ausset S, Bouaziz H, Brosseau M, et al: Improvement of information gained from the pre-anaesthetic visit through a quality-assurance programme. Br J Anaesth 88:280-283, 2002.
176. Davenport DL, Henderson WG, Khuri SF, et al: Preoperative risk factors and surgical complexity are more predictive of costs than postoperative complications: A case study using the National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) database. Ann Surg 242:463-471, 2005.
177. Greenberg CC, Regenbogen SE, Studdert DM, et al: Patterns of communication breakdowns resulting in injury to surgical patients. J Am Coll Surg 204:533-540, 2007.
178. Hepner DL, Bader AM, Hurwitz S, et al: Patient satisfaction with preoperative assessment in a preoperative assessment testing clinic. Anesth Analg 98:1099-1105, 2004.
179. Scott G: Customer satisfaction: Six strategies for continuous improvement. J Healthc Manage 46(2):82-85, 2001.
180. Bachman JW: The patient-computer interview: A neglected tool that can aid the clinician. Mayo Clin Proc 78:67-78, 2003.
181. Bond LM, Flickinger D, Aytes L, et al: Effects of preoperative teaching of the use of a pain scale with patients in the PACU. J Perianesth Nurs 20:333-340, 2005.
182. Ferrari LR, Rooney FM, Rockoff MA: Preoperative fasting practice in pediatrics. Anesthesiology 90:978-980, 1999.
183. Park K: Preoperative cardiology consultation. Anesthesiology 98:754-762, 2003.
184. Kleinman B: Preoperative cardiology consultation: How helpful is it? Anesthesiology 99:1240-1241, 2003.
185. Deutschman CS, Traber K: Evoultion of anesthesiology. Anesthesiology 85:1-3, 1996.
186. Wiklund RA, Rosenbaum SH: Medical progress: Anesthesiology (first of two parts). N Engl J Med 337:1132-1141, 1997.

Michael F. Roizen и Lee A. Fleisher
Перевод Р.В. Шадрина
Редактор перевода А.И. Грицан

35 Периоперационное ведение пациентов с сопутствующими заболеваниями

Ключевые моменты

1. Данные анамнеза и физикального исследования наиболее точно определяют риски и вероятность изменений в схеме мониторинга или терапии.
2. У пациентов с сахарным диабетом органная дисфункция и контроль гликемии в периоперационном и перипроцедурном периодах являются наиболее значимыми факторами риска.
3. Ключевыми моментами эффективного контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом (СД) в периоперационном периоде являются постановка четких целей терапии и последующий мониторинг гликемии с достаточной частотой для возможности проведения коррекции лечения.
4. Ожирение связано со множеством сопутствующих патологических состояний, включающих диабет, гиперлипидемию, образование желчных камней, но наиболее значимыми из них являются расстройства сердечно-сосудистой системы.
5. Обструктивное сонное апноэ – важный прогностический признак повышенной чувствительности дыхательных путей и дыхательной мускулатуры к эффектам гипнотиков и опиоидов, а также трудности масочной вентиляции и ларингоскопии.
6. Несмотря на отсутствие рандомизированных проспективных клинических исследований, касающихся оценки использования адреноблокаторов у пациентов, переносящих удаление феохромоцитомы, предоперационное использование этих препаратов в целом рекомендовано.
7. У пациентов с артериальной гипертензией мы рекомендуем рутинное назначение всех необходимых препаратов в периоперационном периоде, кроме ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II.
8. Оценка пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями включает определение клинических факторов риска, степени хирургического риска и толерантности к физической нагрузке.
9. У пациентов с заболеваниями легких обязательно должны быть оценены следующие факторы: наличие одышки, кашля, мокроты, недавно перенесенной респираторной инфекции; кровохарканье, хрипы, предыдущие легочные осложнения, курение в анамнезе и данные физикального исследования.
10. У пациентов с заболеваниями легких предложено несколько стратегий ведения, включая прекращение курения за 8 и более недель перед оперативным вмешательством.
11. Факторы риска нарушения функции почек в периоперационном периоде включают: пожилой возраст, застойную сердечную недостаточность, предшествующую реваскуляризацию миокарда, сахарный диабет и увеличение базового уровня креатинина в плазме крови.
12. Главный повод для беспокойства при ведении пациента с заболеванием почек – возможность ухудшения состояния и последующего увеличения риска почечной недостаточности, комы и смертельного исхода.
13. Умеренная анемия в периоперационном периоде значительна только у пациентов с ИБС.
14. Успешное ведение пациента при назначении хронической медикаментозной терапии включает вопросы, касающиеся основных и побочных эффектов как рецептурных, так и альтернативных (нетрадиционных) лекарственных средств.

В этой главе рассматривается множество состояний, требующих специальной предоперационной и предпроцедурной оценки, а также интра- и послеоперационного контроля, с особым акцентом на периоперационное ведение пациентов с увеличенным размером живота (см. Гл. 64). Пациенты, подвергающиеся хирургическому вмешательству, проходят через единую систему медицинского обслуживания, в которой все специалисты – врачи первичного звена медицинской помощи, терапевты, педиатры, анестезиологи, хирурги, радиологи и акушеры-гинекологи – способствуют тому, чтобы обеспечить лучший результат лечения. Ни один из аспектов медицинского обслуживания не требует такого сотрудничества и взаимодействия врачей различных специальностей, как проведение хирургической операции или другой сложной процедуры, включая периоперационное ведение и подготовку пациента. Кроме того, нигде больше рекомендации врачей не вносят такой весомый вклад в жизни множества пациентов. Более 40% затрат пациентов на лечение обусловлено состояниями, связанными с малоподвижным

образом жизни, курением табака и плохими привычками в питании, и анестезиолог играет очень важную роль в оценке, модификации и возможности устранения/изменения этих факторов риска.

Мы тратим вдвое больше средств на медицинское обслуживание, чем развитые страны Европы, в значительной степени потому, что у нас в США в два раза выше заболеваемость хроническими болезнями[1]. Однако, затраты и в США, и в мире в целом резко увеличатся, если мы и другие врачи не будем использовать предоперационный период и другие подобные ситуации для влияния на правильность образа жизни пациентов. Важность интеграции врачей и медицинских экспертов становится еще больше в связи с увеличением продолжительности жизни нашего населения[2].

Число пожилых и очень старых пациентов (> 85 лет) также растет, что делает необходимым предоперационное консультирование хирургических пациентов – это помогает спланировать лечение сопутствующих заболеваний и сложные схемы приема препаратов, знание которых является критически важным для успешного лечения пациентов (см. Гл. 71). В наше время, когда медицинская информация измеряется энциклопедическими объемами, даже самому добросовестному анестезиологу очень трудно (если не невозможно) держаться в потоке современных подходов к проблемам и аспектам периоперационного и предпроцедурного ведения пациентов. Эта глава рассматривает данные проблемы с подчеркиванием особой роли анестезиолога, обеспечивающего предоперационную оценку и ведение пациентов, но не передачу этих обязанностей другим специалистам.

Как и при ведении относительно «здоровых» индивидуумов (см. Гл. 34), у пациентов с сопутствующими заболеваниями анамнестические и физикальные данные наиболее точно предсказывают не только связанные риски, но и вероятность необходимости изменений в терапии и мониторинге, которые будут полезны или необходимы для выживания пациента. Эта глава подчеркивает те специфические случаи, в которых должна быть получена определенная информация в ходе сбора анамнеза, физикальных данных и оценки лабораторных показателей. Несмотря на отсутствие контролируемых исследований большинства заболеваний, подтверждающих, что оптимизация периоперационного и предпроцедурного физического состояния пациента приводит к более низкой заболеваемости, логично предположить, что так оно и есть. Исследования, показывающие полезность оптимизации определенных периоперационных условий, выдвигаются на первый план. Признание того факта, что стоимость превентивных мер ниже, чем стоимость лечения заболеваний, является очень важным в медицинской среде с осознанным и ограниченным подходом к затратам на лечение.

Минимально инвазивные процедуры, такие как удаление катаракты, магнитно-резонансная томография или диагностическая артроскопия, выполненные в сочетании с лучшим на текущий момент анестезиологическим пособием, не могут представлять бóльшую угрозу, чем опасности повседневной жизни, и могли бы не считаться поводом для специального обследования. Тем не менее, предоперационная и предпроцедурная оценка дают информацию, которая приводит к изменениям плана ведения более чем у 15% пациентов, относящихся к I и II классам риска по ASA (и более чем у 20% пациентов в общей популяции), как показывают данные университета Флориды (Gibby GL и соавт., личное сообщение). Изменения в планах лечения были связаны с данными, полученными путем сбора анамнеза и наблюдения (чаще всего обнаруживалось наличие желудочного рефлекса, инсулинозависимого сахарного диабета, астмы и признаков возможной трудной интубации трахеи), но нет данных, говорящих о значимом улучшении состояния пациентов после внесения этих корректив в терапию. Однако практическая логика заставляет изменять планы относительно таких пациентов способами, оптимальными в плане операционного режима и уменьшения затрат. Например, назначение β-адреноблокаторов, аспирина и статинов (или другой комбинации) на ночь перед хирургическим вмешательством; применение H_2-гистаминовых локаторов за 1-2 *ч* до операции и пероральный прием антацидов непосредственно перед подачей в операционную; обеспечение возможности динамического контроля уровня глюкозы крови; получение информации об особенностях течения диабета и проводимом лечении от врача первичного звена медицинской помощи или от самого пациента; выполнение фиброоптической ларингоскопии или обеспечение дополнительного привлечения квалифицированных специалистов. Данные консультаций и исследований, выполненных даже за 5 дней перед оперативным вмешательством, как ни удивительно, занижают риск возможных послеоперационных осложнений, но вскоре картина все же становится стандартной. Таким образом, несмотря на то, что предоперационная и предпроцедурная оценка не может значимо изменить конечный результат, она способна снизить затраты на лечение, уменьшить частоту назначения ненужных лабораторных и инструментальных тестов и задержку начала лечения, что является весьма существенным.

В этой главе будут рассмотрены следующие состояния:

1. Заболевания эндокринной системы и нарушения питания (мы поместили их на первое место вследствие постоянного увеличения их значимости при выборе стратегии лечения пациентов)
2. Заболевания сердечно-сосудистой системы
3. Заболевания органов дыхания и иммунной системы (включая план рекомендаций по отказу от табака «Свободное дыхание»)
4. Заболевания центральной нервной системы, нейромышечные заболевания и психические расстройства
5. Заболевания почек, инфекционные заболевания и нарушения электролитного статуса
6. Заболевания желудочно-кишечного тракта и печени
7. Заболевания системы крови, нарушения гемопоэза и различные формы онкологических заболеваний
8. Заболевания, связанные со старением и чаще встречающиеся у пожилых, а также хронические и острые заболевания, требующие медикаментозного лечения (см. также Гл. 71).

Роль врача первичного звена медицинской помощи и врача-консультанта

Роль врача первичного звена медицинской помощи и врача-консультанта заключается не в выборе и предложении методов анестезии и оперативного вмешательства, а в

оптимизации тех особенностей пациента в предоперационном и предпроцедурном периоде, которые могут увеличить заболеваемость и летальность, связанные с операцией, и в приведении анестезиологической бригады в готовность к работе с таким пациентом.

Выдержка из «Программы самооценки медицинских знаний», изданной ведущей организацией, представляющей терапевтов, Американской Ассоциацией Врачей, выдвигает на первый план эту роль для врачей-консультантов[2]:

Эффективное взаимодействие с колл. других специальностей требует полного обоснования на научном языке этих других дисциплин, так же как и понимание основных руководящих принципов проведения консультаций (см. Блок 35-1). Роль консультантов в периоперационном ведении пациентов сосредоточена на выяснении медицинских факторов, которые могут увеличить риски анестезии и хирургического вмешательства. Выбор техники анестезиологического пособия для данного пациента, техники процедуры (операции), выбор хирурга и анестезиолога – чрезвычайно индивидуализированная задача и является ответственностью анестезиолога, а не терапевта.

Блок 35-1 Рекомендации для врачей-консультантов

Проведите незамедлительную, тщательную, универсально ориентированную оценку пациента.

Ответьте как специалист на поставленные вопросы.

Ясно обозначьте периоперативную важность любых наблюдений и рекомендаций, выходящих за рамки первичного обследования.

Обеспечьте прицельное, детализированное и точное диагностическое и терапевтическое руководство.

Поставьте на первый план вербальную коммуникацию с анестезиологом и хирургом, особенно для решения сложных вопросов.

Избегайте схем и рекомендаций, которые создают или излишне усиливают административные или судебно-медицинские риски.

Проводите контрольные посещения пациентов более часто в трудных случаях для контроля клинического состояния, соотнося его с вашими рекомендациями.

Американская ассоциация врачей: Медицинская консультация. Программа самооценки медицинских знаний, IX, часть C, книга 4. Филадельфия, Американская ассоциация врачей, 1992 г., стр. 939.

Оптимизация предоперационного и предпроцедурного состояния пациента и разъяснение пациенту необходимости изменений в образе жизни, таких как пешая ходьба, правильный выбор продуктов питания и отказ от табака, – совместная задача анестезиолога, терапевта, педиатра, хирурга и семейного врача. Если врач первичного звена не может утверждать, что пациент находится в наилучшем достижимом для него физическом состоянии, анестезиолог и любой другой врач должны сделать все необходимое для его оптимизации. Отказ от консультации с врачом первичного звена медицинской помощи перед операцией или сложной процедурой столь же опасен, как и отсутствие контроля запасов кислорода в резервуарах.

Точные заключения, которые описывают предоперационное и предпроцедурное физическое состояние пациента (например, «Этот пациент находится в оптимальной форме» или «Я полагаю, что митральный стеноз – более тяжелое состояние, чем небольшая степень митральной недостаточности»), намного более полезны для анестезиолога, чем заявления общего характера («Даю разрешение на проведение операции» или «Необходимо предотвращение гипоксии и гипотензии»). Знание объема талии пациента и его толерантности к физическим нагрузкам намного более важно, чем знание того, что его зубцы Т на ЭКГ (не) были изменены или инвертированы к концу стресс-теста (определение значений максимального метаболического эквивалента работы MET и восстановления ЧСС после стресс-теста очень полезно).

Врачи первичного звена могут осуществлять подготовку и лечение пациентов для достижения оптимального состояния в повседневной жизни. Однако у них нет присущей анестезиологу глубины понимания физиологических и функциональных изменений, вызываемых оперативным вмешательством; это понимание призвано облегчить проведение операции (процедуры) и оптимизировать конечный исход для пациента. Подходящим примером является стремление к некоторому снижению уровня преренальной азотемии у пациентов с застойной сердечной недостаточностью врачом первичного звена. Дефицит внутрисосудистого объема жидкости, связанный с преренальной азотемией, может улучшить качество повседневной жизни пациента с кардиальной патологией, но предрасполагает его к гиповолемическим проблемам в периоперационном периоде. Таким образом, даже несмотря на желательность для врача первичного звена начать процесс подготовки пациента к хирургии или сложным процедурам, эти действия будут несовместимы с текущим состоянием знаний и опытом подавляющего большинства этих врачей. Несмотря на то, что такое образование теперь более качественно и доступно, чем в предыдущих десятилетиях[3-5], и Fleisher, Goldman, Charlson, их сотрудники, и даже кардиологические организации дают достоверные данные относительно важности этого аспекта ведения пациентов[6-8], практические навыки, знания и способности врачей первичного звена медицинской помощи все-таки очень недостаточны для консультирования пациентов в периоперационном периоде. Без понимания физиологических изменений, встречающихся в периоперационном периоде, трудно назначить адекватную терапию. Поэтому частью работы анестезиолога является инструктирование врачей-консультантов о роде информации, которую необходимо получить в результате их консультации.

Заболевания эндокринной системы и нарушения питания

Нарушения функции поджелудочной железы

Периоперационное ведение пациентов с сахарным диабетом

В этом разделе выделяется 9 важных пунктов относительно диабета:

1. Число людей с выявленным сахарным диабетом в США за последние 17 лет увеличилось более чем В 3 раза (до 25 *млн* человек) и продолжает значительно увеличиваться во всем мире. Этот рост обусловлен увеличением числа случаев диабета 2 типа, связанного с увеличением объема талии

во взрослой, а теперь и в детской популяции (см. также Гл. 82).

2. Сам диабет, возможно, не столь важен для конечного послеоперационного результата, как его влияние на органы-мишени (см. пункт 4, касающийся исключений). Хотя долгое время считалось, что наличие диабета увеличивает периоперационный риск, результаты эпидемиологических исследований не могут подтвердить это предположение касательно пациентов, не требовавших лечения в отделениях интенсивной терапии. Эти исследования отдельно изучали эффекты диабета как такового на органы и системы, и эффекты осложнений диабета (например, заболевания сердечно-сосудистой системы, нервной системы, почек), а также проявления физиологической старости и ускоренного старения, обусловленные диабетом. Даже у пациентов, требующих лечения в ПИТ, продолжительный диабет, похоже, не столь важная проблема, как имеющееся поражение органов-мишеней и степень контроля гликемии в периоперационном периоде и в период нахождения в ПИТ[9-14].
3. Поскольку диабет подразделяется как минимум на два клинических типа, периоперативное ведение пациентов с СД I и II типа может различаться.
4. Исследования по контролю СД I типа и его осложнений, британские проспективные исследования СД II типа, исследование Advance и исследование Kumamoto – все они говорят о том, что постоянный строгий контроль уровня сахара в крови и артериального давления, наряду с адекватной физической активностью, существенно тормозит развитие диабетической микроангиопатии и, возможно, отдаляет ее на неопределенный срок у пациентов с СД II типа[15,16]. Однако сегодняшние споры акцентируются на пользе, связанной с жестким контролем уровня глюкозы в периоперационном периоде и на соотношении польза/риск. Исследования показывают, что жесткий контроль гликемии может быть полезен для беременных пациенток с диабетом и для их будущего потомства (см. также Гл. 69), для диабетиков, переносящих операции с АИК (см. Гл. 60), для пациентов с ишемической патологией ЦНС (см. Гл. 13 и 63) и для пациентов, нуждающихся в послеоперационном или послепроцедурном лечении в отделении интенсивной терапии. Существуют некоторые доказательства того, что периоперационный жесткий контроль глюкозы приносит существенную пользу любым категориям пациентов, но соотношение риска и пользы такого контроля не было исследовано в других группах[9-14].
5. Многие режимы ведения пациентов допускают практически любую интенсивность контроля гликемии, но чем жестче должен быть контроль, тем чаще должен проверяться уровень глюкозы крови. Три возможных режима лечения будут описаны далее.
6. Главными факторами риска для пациентов с СД, подвергающихся хирургическому вмешательству, являются поражения органов-мишеней, характерные для диабета: заболевания сердечно-сосудистой системы, почечная недостаточность, заболевания соединительной ткани (ограничение разгибания шеи[17], плохое заживление ран), неадекватный гранулоцитопоэз и нейропатии[9-19]. Таким образом, главной задачей анестезиолога должна быть предоперационная и предпроцедурная оценка, а также лечение этих заболеваний для достижения оптимального состояния пациента в периоперационном периоде.
7. Для облегчения проведения некоторых процедур может быть показана регионарная анестезия, РА (см. Гл. 52). При проведении РА у пациентов с СД должны быть приняты во внимание следующие особенности: потребность в местном анестетике ниже, но риск повреждения нервов выше[20]. Кроме того, комбинация местных анестетиков с адреналином представляет еще большую угрозу в плане ишемической и отечной травмы нерва у пациентов с СД.
8. Частота нозокомиальной инфекции, вероятно, снижается при амбулаторной хирургии; она может быть уменьшена у пациентов с СД либо жестким контролем гликемии, либо интенсивным послеоперационным уходом, либо обоими факторами.
9. Сахарный диабет и I, и II типа ускоряет процессы старения (см. Гл. 71). Таким образом, уровень риска при ведении пациента с диабетом подобен риску пациента значительно большего биологического («реального») возраста[21-23].

Удельный вес инсулин-независимого СД II типа составляет более 95% от абсолютного количества диабетиков в США (свыше 25 *млн*). При текущих темпах заболеваемости к 2010 г. в мире будет около 300 *млн* диабетиков. Эти люди склонны к излишнему весу, относительно устойчивы к развитию кетоацидоза и склонны к развитию гипергликемического гиперосмолярного некетоацидотического состояния. Диагноз диабета ставится при уровне глюкозы натощак более 6,1 *ммоль/л*, диагноз нарушения толерантности к глюкозе – при уровне 100-110 *мг* (5,5-6,1 *моль/л*). Уровень инсулина в плазме крови при диабете II типа нормален или увеличен, но он низок относительно уровня глюкозы крови. Эта гиперинсулинемия, как утверждается, сама по себе ускоряет развитие сердечно-сосудистых заболеваний.

Сахарный диабет представляет собой гетерогенную группу нарушений, общим признаком которых является относительная или абсолютная недостаточность инсулина. Заболевание характеризуется множеством гормонально-индуцированных метаболических расстройств, диффузным повреждением микроциркуляторного русла и долговременными органными поражениями. Диабет может быть разделен на два совершенно разных типа, которые различаются характером органных поражений. Диабет I типа связан с аутоиммунными нарушениями и имеет уровень генетической конкордантности 40-50% (при наличии у одного из двух однояйцевых близнецов диабета I типа вероятность его наличия у второго составляет 40-50%). При СД I типа у пациента имеются недостаточность инсулина и склонность к кетоацидозу при отсутствии введения инсулина. При СД II типа уровень конкордантности составляет 100% (т.е. исходный генетический материал полностью обусловливает развитие диабета II типа). Замечено, что старение и генетически обусловленные органные поражения в основном связаны с образом жизни, стилем питания и физической активностью. Пациенты с СД II типа не склонны к развитию кетоацидоза при отсутствии инсулина, у них имеется периферическая инсулинорезистентность. Гестационный диабет развивается более чем при 3% всех беременностей и увеличивает риск заболеваемости СД II типа на 17-63% в течение 15 лет.

Сахарный диабет I и II типа различаются и по другим параметрам. Вопреки продолжительно существующему

убеждению, возраст не является четким критерием различия между I и II типами; диабет I типа может развиться в пожилом возрасте и, напротив, диабет II типа может развиться у ребенка при перекармливании. Вызывающая диабет разновидность вируса Коксаки B4 была выделена из поджелудочной железы пациента, умершего от диабетического кетоацидоза (диабет I типа). Этот вирус был также выделен у мышей, у которых диабет был вызван искусственно введением вируса, повлекшим за собой гипергликемию и некроз β-клеток поджелудочной железы, совпадающий с возрастающими титрами антител. Таким образом, свойственная СД I типа генетическая уязвимость может заключаться в уменьшении способности β-клеток переживать воздействие потенциально разрушительных внешних факторов. Диабет I типа в 15% случаев связан с другими аутоиммунными заболеваниями, включая болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб), тиреоидит Хашимото, болезнь Аддисона и миастению gravis.

Все перорально применяемые лекарства, являющиеся производными сульфонилмочевины, могут быть разделены на шесть групп: толазамид (Толиназа), толбутамид (Ориназа), более новые глибурид (Микроназа), глипизид (Глюкотрол), гликлазид (Диамикрон) и глимепирид (Амарил). Некоторые из этих препаратов обладают более длительным гипогликемическим эффектом, который сохраняется в течение ≥ 24 *ч*, и меньшей степенью взаимодействия с другими лекарствами. Пероральные сахароснижающие препараты могут оказывать гипогликемический эффект в течение 50 *ч* после приема (у хлорпропамида Диабиназа самый длинный период полужизни). Другие препараты и классы лекарственных средств, которые входят в категорию сахароснижающих, включают бигуаниды (метформин), которые снижают глюконеогенез в печени и могут увеличивать чувствительность периферических тканей к глюкозе (связь с лактат-ацидозом при дегидратации пациента); ингибиторы α-глюкозидазы – акарбоза и миглитол, которые уменьшают потребление глюкозы; тиазолидиндионы (например, пиоглитазон), которые увеличивают периферическую чувствительность тканей к инсулину; также меглитиниды и другие средства, не влияющие на секрецию инсулина, такие как репаглинид (Прандин), натеглинид (Старликс) и ситаглиптин (Джанувия). Современный опыт использования росиглитазона (Авандия) при контроле сахара в крови ставит вопрос, может ли исследование механизмов влияния на органы-мишени привести к лучшему результату для пациентов. Однако врачи-сторонники строгого контроля гликемии обычно назначают инсулин пациентам с инсулинозависимым сахарным диабетом «взрослого типа» два раза в день или даже чаще.

Пациенты с инсулинозависимым диабетом чаще молоды, не страдают ожирением, склонны к развитию кетоацидоза. Плазменный уровень инсулина у них низок или практически неизмерим, им требуется заместительная инсулинотерапия. Они испытывают увеличение потребности в инсулине после полуночи, что может привести к утренней гипергликемии (феномен рассвета). Это ускорение продукции и нарушение утилизации глюкозы связано с ночным увеличением секреции соматотропина. У нормальных пациентов и пациентов с СД, получающих инсулин, уровень инсулина в крови достаточно стабилен. (К сожалению, традиционная оценка фармакокинетики инсулина проводится на основе исследований, построенных так, будто бы пациент с СД получил единственную инъекцию инсулина в жизни). Абсорбция инсулина весьма вариабельна, она зависит от типа и разновидности инсулина, места введения и уровня подкожного кровотока. Однако, достижение стабильного состояния зависит от применения препаратов, которые получает пациент. Таким образом, логично в периоперационном периоде продолжать ту комбинированную терапию, которую пациент получает постоянно, после исследования врачом «контрольного журнала» уровня глюкозы крови пациента. (Наш клинический опыт показывает, что недостаточный контроль может быть предвестником гипогликемии в периоперационном периоде.)

Острые осложнения у пациентов с СД включают гипогликемию, диабетический кетоацидоз, а также гипергликемическую гиперосмолярную некетоацидотическую кому. Диабетические пациенты также подвержены возникновению ряда долговременных осложнений, которые значительно увеличивают заболеваемость и преждевременную летальность: катаракта, невропатии, ретинопатия и вазопатия, вовлекающая периферические и миокардиальные сосуды. Основной причиной слепоты, ассоциированной с почечной недостаточностью, в США является диабет. Многие из этих осложнений приводят пациента к необходимости хирургического лечения. Доказанность того, что гипергликемия сама по себе ускоряет развитие этих осложнений и что жесткий контроль уровня сахара в крови уменьшает скорость развития микроангиопатии, становится все более очевидной[24].

Сама глюкоза может оказывать токсическое действие, так как ее высокий уровень может вызвать неферментативные реакции гликозилирования, приводящие к формированию патологических белков, снижающих эластичность и силу натяжения тканей при заживлении ран. Уменьшение эластичности приводит к «синдрому тугих суставов» и неподвижности атланто-окципитального сустава, что усложняет проведение интубации. Кроме того, гипергликемия может увеличить продукцию макроглобулинов печенью, увеличивая, таким образом, вязкость крови и вызывая внутриклеточное набухание, связанное с синтезом больших молекул, не обладающих способностью к диффузии (например, сорбитола). Более современные методы медикаментозной терапии (например, ингибиторы редуктазы альдозы) стремятся уменьшить внутриклеточное набухание, ингибируя формирование этих больших молекул.

Долговременные исследования пациентов с сахарным диабетом I и II типа показывают, что строгий контроль гликемии существенно предотвращает такие осложнения (Табл. 35-1)[15,16].

Периоперационное ведение пациентов с СД может оказать влияние на хирургический результат. Врачи, являющиеся сторонниками строгого контроля гликемии, ссылаются на улучшение натяжения тканей при заживлении ран и снижение количества раневых инфекций при исследованиях на животных с индуцированным диабетом I типа, а также на снижение числа инфекционных осложнений, риска почечной недостаточности, других серьезных осложнений и смерти у больных, нуждающихся в интенсивной терапии и уходе[9-14].

Инфекции у пациентов с СД составляют около 2/3 послеоперационных осложнений и являются причиной послеоперационных смертельных исходов приблизительно в 20% случаев.

Экспериментальные данные говорят о том, что многие факторы делают пациента с СД уязвимым к инфекциям. У пациентов с СД с гипергликемией были выявлены множественные нарушения функции лейкоцитов, включая снижение хемотаксиса, ухудшение фагоци-

тарной активности гранулоцитов, а также снижение способности к внутриклеточному уничтожению пневмококков и стафилококков[25]. Удержание уровня гликемии около *8,3 ммоль/л* поддерживает способность иммуноглобулинов формировать иммунные комплексы. Когда пациенты с СД лечатся настойчиво, добросовестно и уровень гликемии не превышает 15 *ммоль/л*, фагоцитарная функция гранулоцитов улучшается и способность к внутриклеточному уничтожению бактерий возвращается практически к нормальному уровню[25].

Пациенты с СД чаще страдают раневыми инфекциями «чистых» ран, чем недиабетики. В обзорном исследовании 23649 хирургических пациентов уровень раневой инфекции «чистых» разрезов составлял 10,7% у пациентов с СД против 1,8% у пациентов без СД[26]. Кроме того, гипергликемия может ухудшить неврологический исход после интраоперационной церебральной ишемии.

Уровень гликемии может оказать влияние на неврологическое восстановление после любого ишемического случая. В исследовании 430 пациентов, реанимированных после внебольничной остановки сердца, средний уровень гликемии был выше у тех больных, которые никогда больше не приходили в сознание (18,9 ± 0,7 *ммоль/л*); у тех, кто приходил в сознание, он составлял 14,5 ± 0,4 *ммоль/л*[27]. Среди всех пришедших в сознание у пациентов с сохранившимся неврологическим дефицитом были более высокие средние уровни глюкозы (15,9 ± 0,8 *ммоль/л*), чем у пациентов без такого дефицита (13,9 ± 0,4 *ммоль/л*). Эти результаты совместимы с теми данными, что гипергликемия во время инсульта связана с более неблагоприятным кратко- и долгосрочным неврологическим исходом. Несмотря на то, что некоторые вопросы пока остаются без ответов, вероятно, что уровень гликемии – определяющий фактор повреждения головного мозга после общей ишемии, что подтверждается подавляющим большинством экспериментов на животных после общей ишемии ЦНС и большинством экспериментов (но не всеми) после очаговой ишемии ЦНС. Преобладающее количество данных исследований ЦНС после ишемии указывает, что уровень гликемии > 8,3-13,9 *ммоль/л* оказывает отрицательное воздействие на восстановление центральной нервной системы. Более точные данные пока отсутствуют; многие утверждают, что у пациента с диабетом, нуждающегося в операции, в ходе которой может иметь место гипотензия или снижение мозгового кровотока, должен поддерживаться уровень гликемии ниже 11,1 *ммоль/л* в период мозговой ишемии. Некоторые особые ситуации также влияют на рамки строгости контроля гликемии, такие как хирургия с применением АИК, хирургия у беременных пациенток и неотложная хирургия у больных с диабетическим кетоацидозом или гиперосмолярной некетоацидотической комой.

Табл. 35-1 Строгий контроль гликемии, снижающий хронические осложнения у пациентов с СД I типа

	Пациенты с СД I типа	
Измерения и результаты	**Группа со строгим контролем гликемии**	**Контрольная группа**
Измерение уровня гликемии	≥ 4 р/день	1 р/день
Инъекции инсулина	≥ 3 р/день или использование инсулиновой помпы	1-2 р/день
Диета	Специальная диета	Обычная диабетическая диета
Посещение врача	1-4 р/мес	1 раз в 3 мес
Результаты через 6 лет		
Диабетическая ретинопатия	На 70 % меньше, чем в контрольной группе	
Необходимость лечения ретинопатии	На 50 % меньше, чем в контрольной группе	
Значительная нефропатия	На 50 % меньше, чем в контрольной группе	
Нейропатия	На 60 % меньше, чем в контрольной группе	

Взято с изменениями из источника: Reichard P., Nilsson B.Y., Rosenqvist U.: The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. N Engl J Med 329:304-309, 1993

У пациентов с СД, перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ) в 1980 г., послеоперационная летальность составляла 5% против 1,5% у пациентов без диабета[28]. В этом и в большинстве других исследований пациентов с СД, перенесших АКШ, не были учтены важные дополнительные факторы риска и сопутствующие состояния, такие как степень и стадия артериальной гипертензии, желудочковая дисфункция, ХСН и ИБС той или иной степени тяжести.

Вышеупомянутое исследование 340 пациентов с СД и 2522 без него, перенесших АКШ в 1980 г., продемонстрировало лишь умеренное увеличение летальности у диабетиков (1,8% против 0,6%)[28]. В фазе после шунтирования пациенты с диабетом, как оказалось, требовали инотропной поддержки и внутриаортальной баллонной контрпульсации в пять раз чаще, чем без СД. Это связано с несколькими возможными факторами. У пациентов с СД со стенокардией наблюдается более выраженное поражение коронарных артерий, чем у пациентов без СД; у них более вероятна артериальная гипертензия, кардиомегалия, распространенная гипокинезия миокарда либо наличие предшествующего инфаркта миокарда. У пациентов с инсулинозависимым СД с патологией коронарных артерий, ухудшенными показателями стресс-тестов и дисфункцией вегетативной нервной системы более жесткие желудочки и значительно повышенное конечно-диастолическое давление в ЛЖ, чем в контрольной группе без СД[29].

Во время искусственного кровообращения, гипотермии и стрессовых реакций снижается чувствительность тканей к инсулину, что приводит к гипергликемии, даже когда перфузаты и внутривенно вводимые растворы не содержат глюкозы (см. также Гл. 60). Переливание отмытых компонентов крови рекомендовано для людей малого роста и веса, поскольку законсервированная цитратом декстрозы или аденином кровь может вызвать значительную гипергликемию. Эти изменения приумножаются у пациентов с СД, и назначение инсулина может оказать лишь небольшой эффект, пока не будет проведено согревание пациента. Инотропные препараты для поддержания сократимости миокарда при этом неэффективны, даже если давление наполнения, синусовый ритм, электролиты плазмы крови и газы артериальной крови соответствуют норме. Уровни сахара в крови были увеличены в каждом из случаев. После внутривенного введения инсулина сократимость миокарда вновь становилась эффективной, что позволило облегчить и ускорить «отлучение» от шунта. Влияние уровня гликемии на неврологический исход во время искусственного кровообращения неясно и спорно.

У многих пациентов с СД, нуждающихся в неотложном хирургическом вмешательстве по поводу травмы

или инфекции, имеется значительная метаболическая декомпенсация, в том числе кетоацидоз. Как правило, запас времени для стабилизации такого пациента невелик, но даже нескольких часов может быть достаточно для коррекции водно-электролитных нарушений, потенциально опасных для жизни. Не имеет смысла откладывать хирургическое вмешательство в попытке устранить кетоацидоз полностью, если основное хирургическое состояние приведет к дальнейшему метаболическому ухудшению. Вероятность интраоперационной аритмии и гипотензии, обусловленных кетоацидозом, будет уменьшена, если дефицит ОЦК и гипокалиемия будут хотя бы частично компенсированы.

Инсулинотерапия начинается с болюсного внутривенного введения 10 *ЕД* обыкновенного инсулина, затем идет переход на продленную инфузию инсулина. Скорость инфузии проще всего определить, разделив последний уровень глюкозы плазмы крови (в *мг/дл*) на 150 (или на 100, если пациент получает стероиды, имеет инфекционное заболевание или весит значительно больше нормы МТ ≥ 35). Фактическое количество вводимого инсулина менее важно, чем регулярный контроль уровня глюкозы, калия плазмы крови и pH. Поскольку число инсулиновых рецепторов ограничено, максимальная скорость снижения гликемии довольно постоянна и составляет в среднем 4,2-5,6 *ммоль/л×ч*, независимо от введенной дозы инсулина[30]. В течение первых 1-2 *ч* восстановления водного баланса уровень глюкозы может снижаться более резко. Когда уровень глюкозы в плазме крови достигнет 13,9 *ммоль/л*, внутривенно вводимые растворы должны включать 5%-ную декстрозу.

Объем жидкости, необходимый для инфузионной терапии, варьирует в зависимости от общего дефицита; в среднем он колеблется от 3 до 5 *л*, а иногда доходит и до 10 *л*. Несмотря на относительно большую потерю воды по сравнению с электролитами, уровень натрия обычно в норме или снижен. Результатом этого кажущегося противоречия может быть ложная гипонатриемия, вызванная гипергликемией или гипертриглицеридемией. Концентрация натрия в плазме уменьшается приблизительно на 1,6 *ммоль/л* при повышении глюкозы на каждые 5,6 *ммоль/л* выше нормы. Первоначально солевые растворы должны вводиться со скоростью 250-1000 *мл/ч*, в зависимости от степени волемического дефицита и с учетом состояния сердца. Измерение объема левого желудочка должно быть проведено у пациентов с СД с дисфункцией миокарда в анамнезе. Приблизительно 1/3 предполагаемого дефицита жидкости корригируется в течение первых 6-8 *ч* инфузии, оставшиеся 2/3 – в последующие 24 *ч*.

Уровень ацидоза определяется при анализе газов артериальной крови и обнаружении увеличенной анионной разницы (см. также Гл. 49):

$$\text{Анионная разница} = Na^{+} - \left(Cl^{-} + HCO_3^{-}\right)$$

Ацидоз с увеличенной анионной разницей (≥16 *мЭкв/л*) при остром течении диабета может быть вызван кетоновыми телами при кетоацидозе, молочной кислотой при лактат-ацидозе, увеличением уровня органических кислот при почечной недостаточности или сочетанием всех трех механизмов. При кетоацидозе увеличены плазменные уровни ацетона, ацетоуксусной кислоты и β-оксимасляной кислоты. Уровень кетонов в плазме крови и в моче можно измерить полуколичественным методом с помощью таблеток «Кетостикс» и «Ацетест». Роль бикарбоната в терапии диабетического кетоацидоза спорна. Функция миокарда и дыхание, как известно, угнетаются при pH крови ниже 7,0-7,1; кроме того, слишком быстрая коррекция ацидоза с помощью бикарбоната может привести к органическому и функциональному повреждению ЦНС. Это повреждение может быть обусловлено следующими факторами: (1) парадоксальной продукцией цереброспинальной жидкости и ацидозом в ЦНС из-за быстрого преобразования бикарбоната в CO_2 и прохождения кислот через гематоэнцефалический барьер, (2) нарушенной оксигенацией ЦНС и сниженным мозговым кровотоком, (3) возникновением неблагоприятных осмотических градиентов. После инфузионной терапии и лечения инсулином уровень β-оксимасляной кислоты снижается быстро, в то время как уровень ацетоацетата может оставаться прежним или даже увеличиваться перед последующим снижением. Уровень ацетона в плазме остается повышенным в течение 24-42 *ч*, уже после того, как уровни глюкозы, β-оксимасляной и ацетоуксусной кислоты возвращаются к норме; в результате чего сохраняется кетонурия[30]. Постоянный кетоз в сочетании с плазменным уровнем бикарбоната менее 20 *мЭкв/л* при нормальной концентрации глюкозы – показание к относительно длительной инсулинотерапии и коррекции внутриклеточного уровня глюкозы для остановки процессов липолиза.

Наиболее значимое электролитное расстройство при диабетическом кетоацидозе – истощение запасов калия в организме. Дефицит калия колеблется от 3 до 10 *мЭкв/кг* массы тела. Уровень калия плазмы крови снижается быстро и достигает минимума в течение 2-4 *ч* после начала внутривенного введения инсулина. При этом требуется интенсивная заместительная терапия. Калий входит во внутриклеточное пространство с помощью того же инсулина по мере коррекции ацидоза. Калий также теряется с мочой в связи с увеличением количества натрия в дистальных почечных канальцах, сопровождаемым расширением их объема. Дефицит фосфора при кетоацидозе обусловлен катаболизмом в тканях, снижением его клеточного поглощения и увеличением потерь с мочой, что может дать начало значительной мышечной слабости и органной дисфункции. Средний дефицит фосфора приблизительно равен 1 *ммоль/кг* массы тела. Заместительная терапия необходима при концентрации фосфора в плазме ниже 0,325 *ммоль/л*[30].

Глюкозотоксичность

Постоянный строгий контроль гликемии мотивирован теоретическим сочетанием четырех механизмов глюкозотоксичности, а также результатами трех больших РКИ, включающих пациентов с СД[9-17].

1. Глюкоза сама по себе может оказывать токсическое действие, поскольку гипергликемия может вызвать неферментативные реакции гликозилирования, которые приводят к формированию патологических белков. Эти белки могут ослабить эндотелиальные контакты и уменьшить эластичность тканей (появление синдрома тугих суставов и риска трудной интубации, вторично обусловленного фиксацией атланто-окципитального сочленения), а также снижение силы натяжения тканей при заживлении ран.
2. Кроме того, гипергликемия может повысить продукцию макроглобулинов печенью, увеличивая, таким образом, вязкость крови и вызывая внутриклеточное набухание, связанное с синтезом больших

молекул, не обладающих способностью к диффузии (например, сорбитола). Некоторые методы медикаментозной терапии (например, ингибиторы редуктазы альдозы) стремятся уменьшить внутриклеточное набухание, ингибируя формирование этих больших молекул.

3. Гликемия также нарушает процессы ауторегуляции. Индуцированная глюкозой вазодилатация препятствует реализации защитных механизмов органов-мишеней, реагирующих на повышение системного АД. Уровень гликозилированного гемоглобина 8,1% – тот порог, при превышении которого риск микроальбуминурии увеличивается логарифмически. У пациента с диабетом I типа с микроальбуминурией более 29 *мг/день* имеется 80%-ый риск развития почечной недостаточности. Порог гликемической токсичности отличается для различных сосудистых систем. Например, порогом для формирования ретинопатии является уровень гликозилированного гемоглобина 8,5-9,0% (12,5 *ммоль/л*), для сердечно-сосудистых заболеваний – 5,4 *ммоль/л*. Таким образом, для поражения различных участков сосудистого русла требуются различные степени гипергликемии, и они, несомненно, связаны с другими факторами риска развития сосудистых заболеваний. С другой стороны, возможно и то, что тяжелая гипергликемия и микроальбуминурия – просто сопутствующие состояния, связанные с общей первопричиной. Например, пациенты с СД, у которых развивается микроальбуминурия, более резистентны к инсулину; инсулинорезистентность ассоциирована с микроальбуминурией у родственников первой степени при диабете II типа, и люди с нормогликемией, у которых впоследствии развивается клинически выраженный диабет, подвержены риску атерогенеза еще до начала болезни.

Строгий контроль гликемии тормозит все эти глюкозотоксические эффекты и может обладать другими преимуществами в торможении утяжеления диабета как такового[9-17,31].

Таким образом, интраоперационное управление уровнем глюкозы может находиться под влиянием определенных ситуаций, таких как тип операции, беременность[32], ожидаемое поражение ЦНС (инсульт), необъективная оценка пациента врачом первичного звена медицинской помощи и тип диабета. Пациенты с СД I типа определенно нуждаются в инсулине и могут считаться кандидатами на строгий контроль гликемии. У пациентов с СД II типа, получающих инсулин, текущие данные показывают отсутствие необходимости в строгом периоперационном контроле, если они не нуждаются в интенсивной терапии[9-14].

Ключ к периоперационному управлению уровнем гликемии у пациентов с СД заключается в постановке четких целей терапии и последующем динамическом контроле уровня глюкозы крови с достаточной частотой для возможности проведения коррекции терапии и достижения поставленных целей. Три режима различной степени строгости, предоставляющие возможность осуществления периоперационного контроля гликемии, будут рассмотрены ниже.

Классический режим «нестрогого контроля»

Цель: предотвратить развитие гипогликемии, кетоацидоза и гиперосмолярных состояний.

Протокол:

1. В день перед оперативным вмешательством пациент ничего не должен принимать перорально после полуночи; на крайний случай необходимо иметь возле кровати или в автомобиле стакан чистого апельсинового сока (13 объемных унций).
2. В 6:00 утром в день операции введите внутривенно капельно раствор, содержащий 5%-ую декстрозу, в расчете 125 *мл/ч* на 70 *кг* массы тела.
3. После начала внутривенной инфузии введите подкожно половину обычной утренней дозы инсулина (и обыкновенного типа инсулина).
4. Продолжите введение 5%-й декстрозы в течение операции со скоростью не менее 125 *мл/ч* на 70 *кг* массы тела.
5. В палате послеоперационного наблюдения (recovery) продолжайте мониторинг гликемии и корректируйте терапию согласно фактическому гликемическому профилю.

Такой режим, как было определено, удовлетворяет поставленным целям.

Режим строгого контроля №1

Цель: удержание плазменного уровня глюкозы в пределах 4,4-6,7 *ммоль/л*. Обеспечение такого уровня гликемии может улучшить заживление ран и предотвратить раневые инфекции, улучшить конечный неврологический результат после обширного или очагового ишемического инсульта в ЦНС, а также ускорить «отлучение» организма от искусственного кровообращения.

Протокол:

1. Вечером перед операцией определите уровень глюкозы крови перед приемом пищи.
2. Через пластиковую канюлю начните внутривенное введение водного раствора 5%-ой декстрозы со скоростью 50 *мл/ч* на 70 *кг* массы тела.
3. Скомбинируйте инфузию обыкновенного инсулина (50 единиц на 250 *мл* 0,9% раствора NaCl) с введением декстрозы через инфузионную помпу (см. Рис. 35-1). Прежде чем присоединить такую комбинированную инфузионную линию к пациенту, промойте ее 60 *мл* готовой смеси и потом не промывайте ее другими растворами. Это насыщает инсулин-связывающие участки самого материала, из которого сделана линия.
4. Установите скорость введения инсулина, исходя из следующего уравнения: инсулин (*ЕД/ч*) = плазменная глюкоза (*мг/дл*)/150. (*Примечание*: знаменатель должен быть равен 100, если пациент получает кортикостероиды, например, 10 *мг* преднизолона в день или его эквивалент (не учитывая ингаляционные формы стероидов), или имеет индекс массы тела ≥ 35).
5. Повторяйте измерение глюкозы крови каждые 4 *ч*, по мере надобности, и титруйте скорость введения инсулина для удержания гликемии в пределах 5,6-11,1 *ммоль/л*.
6. В день хирургического вмешательства интраоперационно должна проводиться длительная инфузия сред и растворов, не содержащих глюкозу, как описано в пунктах 3 и 4.
7. Определяйте плазменный уровень глюкозы перед началом операции и в дальнейшем каждые 1-2 *ч* в течение всего последующего 24-*ч* периода. Титруйте скорость введения инсулина соответственно получаемым результатам.

Несмотря на то, что обычно мы не учитываем необходимость лечения гипогликемии (< 2,8 *ммоль/л*), мы всегда имеем наготове 15 *мл* водного раствора

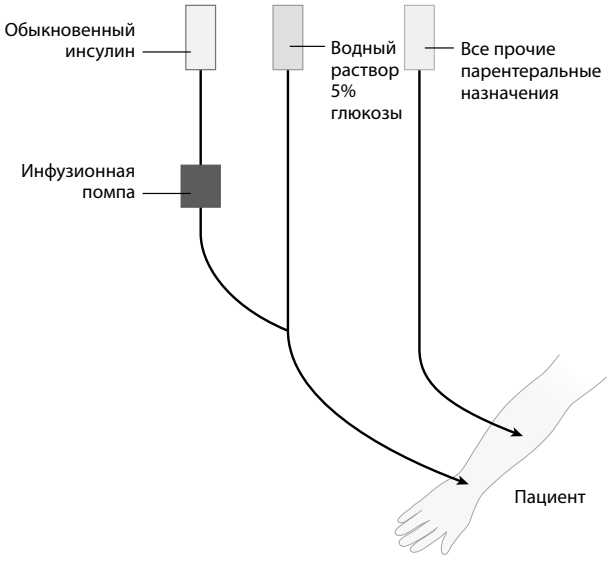


Рис. 35-1 Комбинированное приспособление для внутривенной инфузии и введения обыкновенного инсулина в режиме, строго контролирующем уровень глюкозы крови у диабетических пациентов, переносящих оперативное вмешательство

50%-ой декстрозы. При таких обстоятельствах следует прекратить введение инсулина. Этот режим определенно позволял достигнуть своих целей, за исключением поддержания строгих рамок уровня гликемии у пациентов, получающих большие дозы стероидов, даже у самых толерантных к терапии.

Режим строгого контроля 2

Цель: Та же, что и у режима строгого контроля №1.

Протокол:

1. Приобретите аппарат «искусственная поджелудочная железа» с обратной связью и установите контрольные рамки желаемого уровня глюкозы в плазме крови.
2. Установите две приспособленные внутривенные линии.

Этот последний режим сможет хорошо заменить все другие в том случае, если стоимость «искусственной поджелудочной железы» будет уменьшена и если контроль гипергликемии окажется действительно значимым в периоперационном периоде, а такая значимость отмечается во множестве отделений интенсивной терапии на вполне серьезных основаниях (Табл. 35-2)[11-13].

Диабет и ускоренное физиологическое старение

Неблагоприятные периоперационные результаты, по неоднократно полученным данным, существенно коррелируют с возрастом пациента[6,7,21-23,33], и диабет действительно является причиной ускоренного физиологического старения. Если приравнять эффекты диабета и связанных с ним осложнений к вызванным возрастом физиологическим изменениям, то пациент с диабетом I типа при плохом контроле гликемии физиологически проживает приблизительно 1,75 года за один календарный год и 1,25 года – при строгом контроле гликемии[21-23]. Диабетик с СД II типа физиологически проживает приблизительно 1,5 года в течение одного календарного года болезни и 1,06 года – со строгим контролем гликемии и артериального давления[16,21-23,34]. Таким образом, при ведении пациента с СД нужно учитывать риски, ассоциированные со значительно бóльшим физиологическим возрастом. Таким образом, физиологический (реальный) возраст диабетика значительно выше, чем календарный, только из-за наличия данной болезни[2].

Увеличенная распространенность ожирения и недостаток физической активности, видимо, являются главными содействующими факторами распространенности диабета II типа. Как и при диабете I типа, строгий контроль гликемии, увеличение физической активности и снижение веса тормозят ускоренное старение, связанное с диабетом II типа, и даже существенно задерживают проявления болезни (см. Блок 35-2)[21-23,34]. Такое замедление старения должно уменьшить послеоперационный риск для диабетических пациентов, но ни одно из контролируемых исследований пока не подтвердило эту теорию.

Другие состояния, ассоциированные с диабетом

Сахарный диабет связан с микроангиопатиями (поражением сосудов сетчатки и почек), периферической нейропатией, дисфункцией вегетативной нервной системы и инфекционными осложнениями. Пациенты с СД часто принимают ингибиторы АПФ даже в отсутствие высокой артериальной гипертензии, чтобы предотвратить эффекты нарушения ауторегуляции, включая почечную недостаточность[15,16,35].

Предоперационное обследование и оптимизация лечения потенциальных и значимых воздействий диабета на органы-мишени, по крайней мере, столь же важны, как исследование текущего полного метаболического статуса диабетика. Предоперационная оценка пациентов с диабетом также обсуждается в Гл. 34.

По данным небольшого количества наших исследований, наличие вегетативной нейропатии делает интраоперационный период более опасным и послеоперационный период более критическим в плане выживаемости. Признаки вегетативной нейропатии обычно могут проявляться перед операцией. Пациенты с диабетической вегетативной нейропатией находятся в группе повышенного риска гастростаза (и, следовательно, аспирации), а также интраоперационной и послеоперационной остановки кровообращения и дыхания. Данные указывают, что у диабетиков с признаками вегетативной нейропатии (такими как раннее насыщение при приеме пищи, сниженное потоотделение, импотенция или недостаточное изменение ЧСС при вдохе или ортостатической пробе) имеется очень высокий риск без болевой

Табл. 35-2 Данные исследования терапии 1548 пациентов с СД в послеоперационном периоде в отделениях интенсивной терапии г. Левена (Бельгия)*

	Строгий контроль гликемии (4,4-6,1 *ммоль/л*)	**Обычный контроль гликемии (10-11,1 *ммоль/л*)**
Смерть в ПИТ	4,6%	8,0%
Смерть после первых 5 дней нахождения в ПИТ	10,6%	20,2%
Смерть в первые 5 дней нахождения в ПИТ	1,7%	1,8%
Все смертельные случаи	7,2%	10,9%
Нахождение в ПИТ>14 дней	11,4%	15,7%
ИВЛ более 14 дней	7,5%	11,9%
Необходимость диализа	4,8%	8,2%
Полинейропатия	28,7%	51,9%

*Снижение частоты осложнений и увеличение выживаемости наблюдались в группе со строгим контролем уровня гликемии

Блок 35-2 «ВЫ –ДОКТОР»: план замедления старения, связанного с диабетом II типа и метаболическим синдромом*

Итак, мы узнали или вы сказали нам об анализах и пробах, указывающих на то, что у вас есть сахарный диабет II типа или метаболический синдром. Не будьте встревожены. Вы можете управлять факторами, которые предрасполагают вас к такому варианту течения событий, чтобы этот синдром не был большой проблемой для вас в будущем. Но именно ВЫ должны делать это – не ваши доктора, не ваша мать. ВАША задача – управлять этими факторами.

Поскольку у вас был диагностирован диабет II типа или метаболический синдром, вы можете начать оздоровление, уменьшая ваш вес. Без сомнения, диабет может быть столь же разрушительно опасным для Вашего здоровья, как анаконда, которую дразнят. Однако, если вы сможете достигнуть поставленных целей и будете постепенно уменьшать ваш объем талии и вес (стремитесь к снижению веса на 2 фунта в неделю в течение первых 4 недель, затем на 1 фунт в неделю в течение 4 недель, затем на 1 фунт каждый месяц – ведь ваш лишний вес также не появился одномоментно), вы уменьшите эффекты старения, связанные с диабетом или метаболическим синдромом на 80% и более. Вот те рекомендации по снижению веса и объема талии, что хорошо зарекомендовали себя у большинства наших пациентов с анализами и телосложением, подобными вашим:

1. Избегайте всей «белой» еды –мы говорим о сахарной глазури и белом хлебе, но не о цветной капусте.
2. Ходите пешком 30 *мин* в день, независимо от всего.
3. Заведите себе товарища, который будет вас поддерживать, и план относительно изменений, которые вы собираетесь осуществить: если вы можете ходить пешком 30 *мин* каждый день и отчитываться об этом по телефону (или сообщать по электронной почте) человеку, который вас поддерживает, вы можете снизить вес и иметь тот объем талии, который вы хотите; по крайней мере, именно такие результаты показали 190000 пар таких товарищей. Итак, заведите себе приятеля, которому вы ежедневно будете отчитываться о вашей пешей прогулке и который позвонит вам для проверки, если вы сами не позвоните ему в назначенное время или через 15 *мин* после него (хорошо, если вас будет контролировать женщина, обычно это работает лучше). Имейте план действий на тот случай, если вы сойдете с правильного пути –потому что в любом случае хоть раз, но это случится. Вот 3 основных шага, необходимых для того, чтобы возвратиться на правильный путь:

- Расслабьтесь и скажите себе что-либо позитивное, чтобы направить себя назад на правильный путь. Будьте уверены, что вы сможете преодолеть свою ошибку.
- Сразу же сделайте какое-то физическое упражнение, например, прогуляйтесь на свежем воздухе или примите какую-либо позу йоги. Я рекомендую «позу собаки» лицом вниз. Это поможет вам перефокусироваться, глубоко вздохнуть и напомнить себе о своих целях.
- Съешьте что-то питательное. Определенные продукты, такие как морковь или яблоки, могут помочь противодействовать стрессу, вероятно, потому, что они являются хрустящими и сладкими на вкус. Это могут быть также и свежие овощи. Независимо от того, что вы выбрали, сделайте это едой «на случай стресса».

4. Если вы ходите пешком 30 *мин* в день уже в течение 30 дней подряд, обучайтесь снижению веса и затем дополняйте этой тренировочной программой по 20 *мин* 3 раза в неделю ваш еженедельный режим (вы можете загрузить ее бесплатно по адресу: http://www.realage.com/youdocs); начните с уровня новичка, независимо от вашего возраста.
5. Измеряйте объем талии вокруг пупка каждое воскресенье. Втягивайте живот (вы так или иначе будете это делать). Цель – потерять 1 *дюйм* за 1 месяц.
6. Приобретите аппарат для измерения артериального давления и делайте это каждое воскресенье. Ваша цель – 115/75 *мм рт. ст.*
7. Избегайте пяти продуктов, ускоряющих старение: сахар в любом виде, сиропы (включая кукурузный сироп с высоким содержанием фруктозы), насыщенные жиры (животные жиры, пальмовое и кокосовое масло), искусственные жиры (смешанные или частично гидрогенизированные жиры), а также любые злаковые продукты, кроме 100%-го цельного зерна. Особенно если эти компоненты входят в первые пять ингредиентов, перечисленных на этикетке продукта.
8. Ешьте столько фруктов и овощей, сколько пожелаете (исключая фруктовые смеси и консервированные фрукты). Между прочим, «Цветные хлопья-колечки» также можно употреблять.
9. Съешьте половину унции орехов – 6 половинок грецкого ореха, 12 ядер миндаля или 20 ядер арахиса за 8 *мин* до каждого приема пищи, выпейте стакан воды 4 *мин*ы спустя.
10. Сделайте процесс приема пищи автоматическим. Я знаю, что уже говорил об этом, но если вы можете заставлять себя 2 недели и более есть правильные продукты и проявлять физическую активность, вы перепрограммируете свой организм так, что новые правила приема пищи и физические упражнения станут для вас привычкой. Один совет для того, чтобы закрепить новый стиль питания: вы должны употреблять одни и те же продукты ежедневно во время 2 из 3 приемов пищи (например, на завтрак и обед), и изменять набор продуктов во время 1 из 3 приемов пищи, например на ужин. Возможно, вы думаете: «Никто не может сделать это». Фактически, я сам практикую то, что я советую другим – употребление овсяной каши из крупы грубого помола ежедневно на завтрак. Вы можете даже заготовить недельный запас овсяной крупы заранее, чтобы сэкономить время.
11. Сотрудничайте со своим лечащим доктором и информируйте его о ваших действиях. Продолжайте принимать свои противодиабетические препараты (и все прочие, которые вам необходимы, например антигипертензивные), внимательно следите за уровнем сахара в крови и артериальным давлением. Большинство наших пациентов снижают дозировки антидиабетических препаратов и инсулина приблизительно через 2 недели такого режима, и избавляются от необходимости их приема к тому времени, когда они потеряют 15-20% лишнего веса и объема талии, который они набрали, начиная с 18 лет (женщины) или 21 года (мужчины). Кроме того, у данных пациентов часто снижается потребность и в антигипертензивных препаратах.

*Текст «Сахарный диабет II типа: план регрессирования болезни» является собственностью авторов M.Oz&M. Roizen, относится к серии «Вы–Доктор»; взято из публикации «YOUO na Diet: The Owner's Manual for Waist Management», Free Press, 2006 in the United States; перепечатка данного текста здесь разрешена владельцами авторского права, и предлагается всем, кто хочет использовать эту информацию – не стесняться копировать ее и вручать пациентам с полным доверием

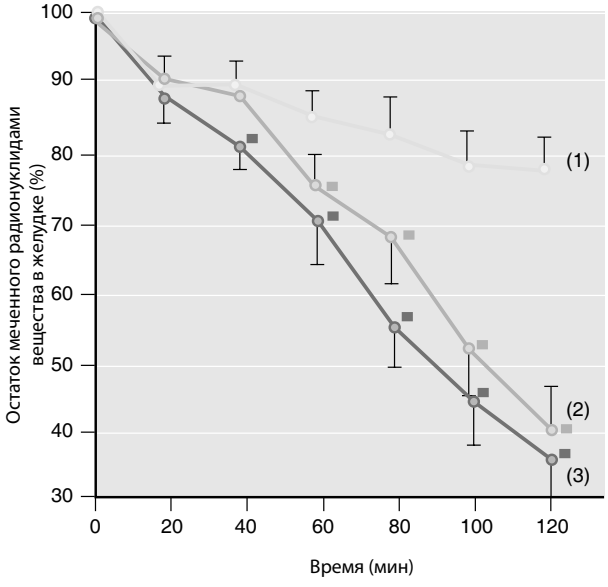


Рис. 35-2 Время опорожнения желудка (среднее значение ± стандартное отклонение) после употребления твердой пищи у трех групп пациентов: (1) пациенты с СД, (2) пациенты с СД, получившие 10 *мг* метоклопрамида внутривенно за 1,5 *ч* до еды, и (3) контрольная группа пациентов, не страдающих СД. *(Источник: Wright RA, Clemente R, Wathen R: Diabetic gastroparesis: An abnormality of gastric emptying of solids. Am J Med Sci 289:240, 1985.)*

ишемии миокарда[19,36] и гастропареза (гастростаза). Некоторые исследователи успешно использовали 10 *мг* метоклопрамида в качестве премедикации для ускорения освобождения желудка от твердой пищи (Рис. 35-2). Проблемы с дыханием или синусовым ритмом, обусловленные пневмонией, действием анестетиков, аналгетиков или седативных препаратов, скорее всего, наиболее частые причины внезапной остановки кровообращения и дыхания. Определение характера синусовой аритмии или вариабельности ЧСС «от биения к биению» – простой и точный анализ на наличие значительной вегетативной нейропатии. Различие между максимальной и минимальной частотой сердечных сокращений на глубоком вдохе обычно составляет 15 *уд/мин*, но этот показатель составлял ≤5 *уд/мин* у всех пациентов, переживших остановку кровообращения и дыхания[19,36].

Другие особенности пациентов с вегетативной нейропатией включают постуральную гипотензию со снижением АД более чем на 30 *мм рт. ст.*, тахикардию, ночную диарею и выраженную периферическую нейропатию. У пациентов с СД со значительной вегетативной нейропатией ухудшены дыхательные реакции на гипоксию; они особенно восприимчивы к действию препаратов с седативным эффектом. Эти пациенты могут требовать тщательного продленного сердечного и респираторного мониторинга в течение 24-72 *ч* в послеоперационном периоде; это логично, но пока не было подтверждено строго контролируемыми исследованиями[19]. При отсутствии вегетативной нейропатии мы одобряем проведение амбулаторных хирургических вмешательств у пациентов с СД (Табл. 35-3).

Перспективы лечения сахарного диабета

Как минимум три существенных изменения в плане лечения пациентов с СД добрались до стадии клинических испытаний:

- Имплантация (подобно кардиостимулятору) анализатора уровня глюкозы с передачей данных на поверхность тела на особый монитор
- Новые технологии трансплантации островков Лангерганса, позволяющие сделать пересадку островковых клеток намного более успешной и снизить риск отторжения
- Новые препараты, такие как INGAP (белок, стимулирующий неогенез островков Лангерганса), которые могут вызвать возобновление роста нормально функционирующих островковых клеток (отменяя необходимость в трансплантации).

Можно лишь вообразить, насколько радикально эти методики смогут изменить сегодняшние методы лечения, используемые в периоперационном периоде. Если бы возобновление роста островков поджелудочной железы стало возможным, диабет I типа мог бы практически исчезнуть; если бы был возможен поминутный инвазивный мониторинг глюкозы крови, строгий контроль гликемии был бы намного проще в плане его проведения и достижения необходимых результатов.

Инсулинома и прочие причины гипогликемии

Гипогликемия очень редко бывает у людей, не получающих противодиабетическую терапию. Гипогликемия у пациентов без СД может быть обусловлена такими разнообразными состояниями, как аденома поджелудочной железы, аденокарцинома из островковых клеток, гепатома, саркома больших размеров, употребление алкоголя, прием β-адреноблокаторов или галоперидола, гипопитуитаризм, надпочечниковая недостаточность, физиологические изменения после наложения обходного желудочного анастомоза, врожденное отсутствие толерантности к фруктозе, прием противодиабетических препаратов, галактоземия или аутоиммунная гипогликемия[37]. Последние четыре синдрома вызывают возникающую после приема пищи (постпрандиальную) реактивную гипогликемию. Поскольку ограничение перорального приема пищи предотвращает тяжелую гипогликемию,

Табл. 35-3 Диабетик –амбулаторный или плановый стационарный пациент?

Пациент с СД может лечиться амбулаторно, если:	Пациент с СД должен лечиться только в стационаре и в плановом порядке, если:
Возможно оценить анамнез заранее	Невозможно оценить анамнез
Органная дисфункция, не требующая контроля	Органная дисфункция, требующая инвазивного мониторинга
Предварительная гидратация возможна	Пациент нуждается в осторожной предварительной гидратации или это является излишним
Отсутствие ишемии ЦНС и запланированного применения АИК	Наличие ишемии ЦНС или планируется применение АИК
Отсутствие беременности	Беременность
Пациент или его домашний «помощник» могут определить уровень глюкозы крови	Пациент не может определить уровень глюкозы крови
Есть домашний «помощник»	Нет помощника
Хорошая переносимость перепадов температуры и отсутствие страха при виде крови	Плохая переносимость перепадов температуры и страх при виде крови
Более высокая частота посещений (нет данных)	Сеть социального обслуживания является неподходящей

практика тщательного соблюдения правила «ничего per os» и введение небольшого объема растворов, содержащих 5% декстрозу, значительно снижает риск послеоперационной постпрандиальной реактивной гипогликемии. Прочие причины гипогликемии могут вызвать серьезные проблемы в периоперационном периоде[37].

Симптомы гипогликемии разделяются на 2 группы: адренергические (тахикардия, сердцебиение, тремор или усиленное потоотделение) и нейрогликопенические (головная боль, спутанность сознания, медлительность мышления, приступы угнетения сознания или кома). Все эти симптомы могут быть замаскированы анестезией, следовательно, уровень глюкозы крови у таких пациентов должен измеряться настолько часто, чтобы гарантировать отсутствие гипогликемии. Поскольку манипуляции на инсулиноме могут закончиться массивным выбросом инсулина, такая опухоль должна быть прооперирована только в специализированных центрах, оборудованных аппаратом «искусственная поджелудочная железа». Послеоперационное использование октреотида (аналог соматостатина), подавляющего выброс инсулина из таких опухолей, вероятно, делает послеоперационный период гораздо более безопасным.

Нарушения питания, включая ожирение

Гиперлипопротеинемия, гиперлипидемия и гиполипидемия

Гиперлипидемия может быть следствием ожирения, терапии эстрогенами или глюкокортикоидами, уремии, диабета, гипотиреоза, акромегалии, употребления алкоголя, заболеваний печени, врожденных нарушений метаболизма или беременности. Гиперлипидемия может вызвать преждевременный тромбоз коронарных артерий, заболевания периферических сосудов или панкреатит.

Имеются данные, говорящие о том, что риск неблагоприятных коронарных событий может быть уменьшен при назначении статинов людям даже с нормальным уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Эти препараты увеличивают уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и снижают уровень ЛПНП, а также десятилетний риск повторного инфаркта у пациентов высокого риска[38-40]. Меры вторичной профилактики были успешны у тех пациентов высокого риска, которые бросали курить, снижали АД до оптимума, управляли стрессовыми факторами, увеличивали физическую активность, использовали аспирин, фолиевую кислоту, β-блокаторы, ингибиторы АПФ, диету и принимали прочие препараты и меры, снижающие уровень ЛПНП и увеличивающие уровень ЛПВП.

Строгая диета остается главной методикой лечения всех типов гиперлипидемии; препараты фенофибрат и гемифиброзил, которые используются для лечения гипертриглицеридемии, могут вызвать миопатию, особенно у больных с печеночной или почечной недостаточностью; прием клофибрата также связан с повышенным риском появления желчных конкрементов. Холестирамин связывает желчные кислоты, так же как и пероральные антикоагулянты, препараты наперстянки и гормоны щитовидной железы. Никотиновая кислота вызывает периферическую вазодилатацию, ее прием следует отменить утром в день оперативного вмешательства. Пробукол (Лорелко) уменьшает синтез апопротеина А1; его использование в редких случаях может вызвать зловонное потоотделение, удлинение интервала QT (или то и другое вместе), а также внезапную смерть у животных.

Западное шотландское исследование по профилактике коронаротромбоза и подобные ему представляют убедительные доказательства того, что статины (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазыГМГ-КоА) предотвращают заболеваемость и летальность, связанную со старением магистральных артерий, сосудистыми заболеваниями и их последствиями, такими как ИБС, инсульт и периферическая сосудистая недостаточность[39]. Таким образом, препараты статинового ряда – ловастатин (Мевакор), правастатин (Правакол), симвастатин, флувастатин, аторвастатин (Липитор) и розувастатин (Крестор), являются основами терапии.

Однако, техасское исследование Downs и соавторов[39] по профилактике атеросклероза и коронаротромбоза дало более глубокую информацию. Оно показало сокращение риска первичных острых коронарных событий у больных без факторов риска с нормальными (средними) уровнями ЛПНП на 37%. В этом исследовании применение ловастатина не изменяло показателей летальности, хотя таковое отмечалось во многих ранних кратковременных исследованиях со статинами. Несмотря на то, что большую часть эффекта статинов приписывают их гиполипидемическому действию, по крайней мере 40% эффекта статинов – это модификация функции эндотелия, воспалительных реакций, стабилизация атеросклеротических бляшек и влияние на процессы гемостаза (Steven Nissen, MD, личное сообщение). Сообщение Downs и соавторов расширило использование статинов, и на сегодня они остаются основой терапии гиперлипидемии. Статины блокируют ГМГ–КоА-редуктазу – фермент, отвечающий за синтез холестерина. Их применение может сопровождаться дисфункцией печени, дисфункцией ЦНС и тяжелой депрессией, не коррелирующей со стоимостью препаратов и их дженериков. Другими препаратами, снижающими уровень ЛПНП и триглицеридов и увеличивающими уровень ЛПВП, являются производные докозагексаеновой кислоты (из класса ω-3 жирных кислот) и никотиновая кислота. Свежие данные показывают, что статины также существенно редуцируют процессы воспаления в артериях, что связано с их способностью снижать уровень С – реактивного белка и напряжение холестериновой бляшки[41].

Гиполипидемические состояния – редкие заболевания, часто ассоциированные с нейропатией, анемией и почечной недостаточностью. Хотя опыт проведения анестезии при таких состояниях ограничен, некоторые определенные рекомендации все же могут быть даны: увеличение нутритивного калоража и внутривенное введение белковых гидролизатов и глюкозы в периоперационном периоде.

Ожирение

Существует множество состояний, связанных с ожирением (диабет, гиперлипидемия, холелитиаз, гастроэзофагеальный рефлюкс, цирроз, дегенеративные заболевания суставов и дисков, венозный застой и тромбоэмболические осложнения, нарушения сна, эмоциональные нарушения и изменение пропорций фигуры). Они способствуют хронической заболеваемости у пациентов с ожирением, из них важными для анестезиолога являются более 40 расстройств сердечно-легочной системы (см. также Гл. 64).

Морбидное ожирение с минимальными легочными нарушениями (при отсутствии синдрома гиповентиляции,

связанного с ожирением или ХОБЛ) или отсутствием таковых будет рассматриваться как «простое» ожирение. При простом ожирении умеренные патофизиологические нарушения газообмена и легочной функции могут также быть следствием сжатия и повышенной ригидности грудной стенки и диафрагмы из-за лишней жировой ткани[42]. Как правило, у страдающих ожирением резервный объем выдоха и функциональная остаточная емкость легких страдают больше всего и снижаются соответственно до 60% и 80% от нормы. Морбидное ожирение и его периоперационные последствия также обсуждаются в Гл. 34 и 64.

Другие расстройства пищевого поведения: нервная анорексия, булимия и истощение

Множество эндокринных и метаболических расстройств имеется у больных с анорексией – состоянием, характеризующимся истощением до 40% от нормального веса, гиперактивностью и психически искаженным восприятием собственной фигуры. Многие пациенты, страдающие отсутствием аппетита, демонстрируют импульсивное поведение, включая попытки самоубийства; внутривенная наркомания в данной группе намного более распространена, чем в общей популяции. Ацидоз, гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагниемия, гипотермия, несахарный диабет и тяжелые эндокринные расстройства, имитирующие общий гипопитуитаризм, – вот те состояния, которым необходимо уделять внимание перед анестезией и оперативным вмешательством.

Подобные проблемы встречаются при булимии (булимарексии) – это состояние, которое может встречаться примерно у 50% студенток колледжей[43] и, как ни странно, даже у многих пожилых людей[44]. Как и при тяжелом белковом дефиците (квашиоркоре), нервная анорексия и булимия могут сопровождаться изменениями на ЭКГ, включая удлинение интервала QT, AV-блокады и другие аритмии; гиперчувствительность к адреналину и кардиомиопатии[43]. Истощение запасов калия в организме делает полезным добавление калия к растворам глюкозы; однако инфузия у таких пациентов может спровоцировать отек легких. Эзофагит, панкреатит и аспирационная пневмония чаще наблюдаются у этих пациентов, как и замедление опорожнения желудка. Таким образом, инвазивный мониторинг (катетеризация лучевой артерии и легочной артерии) может быть показан у данной группы пациентов при необходимости проведения им неотложной операции. Факультативные хирургические вмешательства следует отложить, пока данные расстройства не будут компенсированы.

Нутритивная поддержка (гипералиментация) – полное парентеральное или энтеральное питание

Нутритивная поддержка (например, полное парентеральное питание – ППП) заключается во введении концентрированного гипертонического высококалорийного раствора глюкозы в объеме жидкости, равном дневной норме ее потребления (см. также Гл. 95), введении белковых гидролизатов, соевых жировых эмульсий (например, интралипида), синтетических аминокислот или любой комбинации этих компонентов. Основная выгода ППП и энтерального питания состоит в меньшем количестве послеоперационных осложнений и более коротком времени пребывания

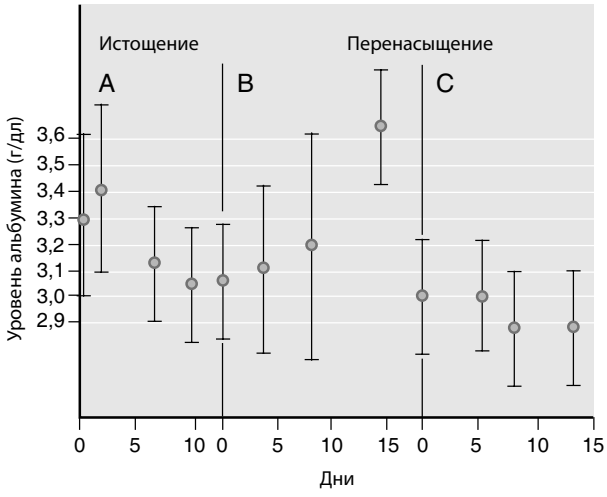


Рис. 35-3 Ответ организма на нутритивную поддержку (**A**), измеренный через уровень сывороточного альбумина, являющегося предиктором послеоперационного исхода. У пациентов, которые ответили на парентеральное питание увеличением уровня альбумина (**B**), был значительно лучший результат, чем у тех, у которых уровень альбумина не увеличивался (**C**). *(Источник: Starker PM, Group FE, Askanazi J, et al: Serum albumin level sasanindex of nutritional support. Surgery 91:194, 1982.)*

в стационаре тех пациентов, которым противопоказано пероральное питание в течение 7 дней, и пациентов с исходными нарушениями нутритивного статуса[45,46]. Starker и соавт.[47] обнаружили, что ответ организма на ППП, мониторируемый определением уровня сывороточного альбумина, является важным предиктором послеоперационного исхода. У группы с ППП, демонстрирующей повышение уровня альбумина, адекватный диурез и снижение веса, было меньше осложнений (1 из 15 пациентов), чем в группе, где наблюдалась прибавка в весе и снижение уровня альбумина (у 8 из 16 пациентов было 15 осложнений, см. Рис. 35-3). Эти результаты согласуются с данными исследований медицинского департамента Министерства по делам ветеранов США, которые сообщают, что уровень сывороточного альбумина – один из самых важных предикторов послеоперационного исхода[45].

Основные осложнения гипералиментации – сепсис и метаболические расстройства. Центральные линии, используемые для ППП, требуют абсолютной асептики и не должны использоваться в качестве внутривенного доступа для введения иных препаратов. К главным метаболическим осложнениям ППП относятся дефицитные и гиперосмолярные состояния. Осложнения при введении гипертонического раствора глюкозы могут развиться, если у пациента есть инсулиновая недостаточность (сахарный диабет) или имеется резистентность к инсулину (например, при уремии, ожоговой болезни или сепсисе).

Постепенное уменьшение скорости введения растворов при ППП предотвращает гипогликемию, которая может возникнуть при резком прекращении их введения. Таким образом, скорость введения препаратов ППП должна быть уменьшена ночью перед анестезией и хирургическим вмешательством или оставлена прежней на время всей операции. Главная причина замедления скорости инфузии или прерывания ППП перед анестезией состоит в том, чтобы избежать интраоперационного гиперосмолярного состояния (возможно непреднамеренное быстрое введение растворов) или гипогликемии, обуслов-

ленной прекращением введения растворов из-за высокого уровня эндогенного инсулина, а также более низкой концентрацией глюкозы в обычно вводимых кристаллоидных растворах[45]. Гипофосфатемия – особое серьезное осложнение, которое является следствием назначения растворов для ППП без фосфата или с низким его содержанием. Низкий уровень фосфата в плазме вызывает сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево. Последующее снижение уровня 2,3 дифосфоглицерата и АТФ-азы приводит к компенсаторному увеличению сердечного выброса для поддержания доставки кислорода на прежнем уровне. Уровень фосфатов в плазме крови менее 0,32 *ммоль/л* может вызвать гемолитическую анемию, сердечную недостаточность, тахипноэ, неврологические симптомы и судороги, а также летальный исход. Кроме того, долговременное ППП связано с дефицитом металлов-микроэлементов, таких как медь (рефрактерная анемия), цинк (ухудшенное заживление ран) и магний.

В связи с этим один из авторов этой главы (M.F. R.) практикует следующий подход. Введение растворов для ППП или энтерального питания замедляется, начиная с ночи перед операцией; непосредственно перед операцией идет переход на 5%-ые или 10%-ые растворы глюкозы. Если концентрации глюкозы, фосфатов и калия в плазме крови (измеренные предоперативно) являются патологическими, они должны быть восстановлены до пределов нормы. Необходимо соблюдать строгую асептику. Напротив, нужно продолжить введение растворов ППП при использовании инфузионной помпы или энтерального питания, строго поддерживая его обычную скорость введения и соблюдая асептику. Нужно вводить все растворы через различные места в/в доступа и выполнять быстрое последовательное введение в анестезию тем, кто получает энтеральное питание.

Адренокортикальная дисфункция

Корой надпочечников секретируются три основных класса гормонов – андрогены, глюкокортикоиды и минералокортикоиды. Избыток или дефицит каждого из них приводит к развитию характерного клинического синдрома. Широкое использование стероидов также может сделать кору надпочечников неспособной нормально отвечать на требования, предъявляемые организму хирургической травмой и последующими процессами заживления. Увеличение количества скрининговых КТ-исследований органов брюшной полости и забрюшинного пространства привело к тому, что множество новообразований надпочечников были обнаружены как случайные находки. Эти случайно обнаруженные опухоли, или «инциденталомы», названные так, потому что об их наличии не было известно до скринингового исследования, оказались весьма серьезными. Более 30% из них были гормонально активными. Одно недавнее исследование 2000 таких новообразований показало, что 82% из них не были гормонально активными, 5,3% оказались кортизон-продуцирующими аденомами, 5,1% – феохромоцитомами, 4,7% были случаями рака надпочечников, в 2,5% случаев подозревались метастазы других опухолей и в 1% случаев это были альдостерон-секретирующие аденомы. Поэтому «инциденталомы» требуют более серьезного исследования. Некоторые пункты относительно управления функцией коры надпочечников заслуживают особого внимания.

Сравнительных управляемых исследований периоперационного ведения пациентов с сопутствующими нарушениями функции надпочечников недостаточно, хотя мы используем стероиды все более рутинно, согласно с результатами некоторых контролируемых исследований, доступных для использования в определенных ситуациях. Однако обзор возможных патофизиологических изменений в коре надпочечников и методов управления ими должен позволить нам улучшить периоперативное ведение пациентов с расстройствами функции надпочечников.

Физиологические свойства гормонов коры надпочечников

Андрогены

Андростенедион и дегидроэпиандростерон – слабые андрогены, продуцируемые корой надпочечников, являющиеся основными источниками андрогенов у женщин (и имеющие особый статус в связи с их использованием или злоупотреблением бейсболистами, стремящимися к новым рекордам). Гиперсекреция андрогенов вызывает маскулинизацию, раннюю половую (псевдо) зрелость или женский псевдогермафродитизм. При некоторых опухолях андрогены преобразуются в эстрогены, в таком случае происходит феминизация. Такие пациенты не нуждаются в какой-либо специальной анестезиологической оценке. Некоторые врожденные энзимопатии, которые вызывают андроген-ассоциированные нарушения, также сопровождаются глюкокортикоидными и минералокортикоидными расстройствами, которые должны быть исследованы и оценены перед хирургическим вмешательством. Большинство из этих пациентов получает заместительную терапию экзогенными глюко- и минералокортикоидами и, следовательно, требует продолжения приема этих гормонов в периоперационном периоде (см. далее).

Глюкокортикоиды

Основной глюкокортикоидный гормон – кортизол – является важным регулятором метаболизма углеводов, белков, липидов и нуклеиновых кислот. Кортизол реализует свои биологические эффекты через последовательность этапов, начиная со связывания гормона со стереоспецифическими внутриклеточными цитоплазматическими рецепторами. Эти комплексы стимулируют транскрипцию определенных молекул и-РНК, трансляция которых дает начало белкам, реализующим конечные эффекты стероидных гормонов.

Большинство молекул кортизола ассоциировано с кортикостероид-связывающим глобулином (КСГ, транскортин). Имеется относительно небольшое количество свободного кортизола, который входит в клетки, вызывая специфические эффекты и метаболизируясь в них. Состояния, связанные с изменением количества КСГ, включают заболевания печени и нефротический синдром (в обоих случаях происходит снижение уровня КСГ), прием эстрогенов и беременность (при которых увеличивается продукция КСГ). Общий плазменный уровень кортизола повышается или снижается при состояниях, изменяющих количество связанного кортизола, но все же концентрация его свободной активной формы при этом остается нормальной. Наиболее точный показатель количества активного кортизола – уровень кортизола в моче, т.е. количество активного кортизола, прошедшего почечную фильтрацию.

Период полужизни кортизола в плазме крови составляет 80-110 *мин*. Однако, поскольку кортизол действует через внутриклеточные рецепторы, фармакокинетические данные, основанные на плазменном уровне кортизола,

Табл. 35-4 Относительная активность и эквивалентные дозы часто используемых глюкокортикоидов

Стероиды	Относительная активность	Эквивалентная доза (*мг*)
Гормоны короткого действия		
Кортизол (гидрокортизон)	1,0	20,0
Кортизон	0,8	25,0
Преднизон	4,0	5,0
Преднизолон	4,0	5,0
Метилпреднизолон	5,0	4,0
Гормоны промежуточной длительности действия		
Триамцинолон	5,0	4,0
Гормоны продленного действия		
Бетаметазон	25,0	0,60
Дексаметазон	30,0	0,75

Источник: Axelrod L: Glucocorticoid therapy. Medicine (Baltimore) 55:39, 1976

не являются достаточно хорошими индикаторами его активности. После однократной дозы глюкокортикоидов уровень глюкозы в плазме увеличивается в течение 12-24 *ч*; улучшение легочной функции у больных с бронхиальной астмой продолжает сохраняться спустя 24 *ч* после введения глюкокортикоидов. Поэтому режим глюкокортикоидной заместительной терапии базируется не на измеренном периоде полужизни в плазме, а на достоверно зарегистрированном конечном эффекте стероидов на органы-мишени. Госпитализированные пациенты, требующие хронической глюкокортикоидной заместительной терапии, обычно принимают гормоны два раза в день, немного превышая утреннюю дозировку над вечерней, что моделирует нормальную дневную динамику уровня кортизола. Пациентам, нуждающимся в парентеральном «прикрытии» стероидами в течение всей операции и после нее (см. следующие параграфы), адекватным будет назначение глюкокортикоидов каждые 12 *ч*[48]. Относительная активность глюкокортикоидов показана в Табл. 35-4. Кортизол инактивируется преимущественно в печени и экскретируется в виде 17-гидроксикортикостероидов (17-ГКС). Кортизол также фильтруется и экскретируется в неизмененном виде с мочой.

Синтетические глюкокортикоиды дозозависимо различаются по своей селективности и специфичности действия. При применении сверх физиологических доз (> 30 *мг/день*) кортизол и кортизон действуют как агонисты минералокортикоидных клеточных рецепторов и вызывают задержку натрия и воды, а также потерю ионов калия и протонов водорода. При применении этих стероидов в поддерживающих дозах (≤ 30 *мг/день*) пациенты дополнительно нуждаются в минералокортикоидах для поддержания нормального водно-электролитного баланса. Многие другие стероиды не связываются с минералокортикоидными рецепторами даже в высоких дозах и не оказывают минералокортикоидного эффекта (см. Табл. 35-4).

Секреция глюкокортикоидов регулируется адренокортикотропным гормоном гипофиза (АКТГ). АКТГ синтезируется из молекулы-предшественника (про-опиомеланокортин), которая метаболизируется с образованием β-липоторопина (относится к эндорфинам) и АКТГ. Секреция АКТГ осуществляется в особом ритме, скорость его выделения обычно максимальна в ранние утренние часы (раньше у мужчин, несколько позже у женщин) и регулируется, по крайней мере частично, циклами «ночь-день». Его секреция стимулируется кортикотропным рилизинг-фактором гипоталамуса (кортиколиберином). Нарушение ритма секреции кортикоидов причастно к так называемому «сбою биоритмов» при перемещении в другой часовой пояс. Кортизол и другие глюкокортикоиды действуют также на гипофизарном и на гипоталамическом уровне, ингибируя секрецию АКТГ и кортиколиберина через механизмы отрицательной обратной связи. Если клетки, производящие АКТГ или кортиколиберин, разрушаются, надпочечникам необходимо более 30 дней, чтобы атрофироваться до такой степени, при которой однократное введение экзогенного АКТГ практически не вызовет их ответной реакции.

Минералокортикоиды

Альдостерон – основной минералокортикоид, секретируемый у людей, продуцируется клубочковой зоной коры надпочечников, он вызывает реабсорбцию натрия, секрецию калия и протонов водорода, способствуя таким образом поддержанию водно-электролитного гомеостаза. Его эффект наиболее выражен в дистальных почечных канальцах, но также отмечается в слюнных и потовых железах. Основной регулятор секреции альдостерона – ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Юкстагломерулярные клетки в стенке почечных артериол чувствительны к снижению почечного перфузионного давления или объема и в соответствии с этим секретируют ренин. Ренин в печени конвертирует ангиотензиноген в ангиотензин I, который далее преобразуется с помощью АПФ в ангиотензин II (преимущественно в легких). Ангиотензин II связывается со специфическими рецепторами и увеличивает секрецию минералокортикоидов, которая также стимулируется увеличенной концентрацией калия и АКТГ (в меньшей степени).

Избыток гормонов коры надпочечников

Избыток глюкокортикоидов

Гиперкортицизм (синдром Кушинга) обусловлен эндогенной гиперсекрецией или хроническим приемом глюкокортикоидов в сверхфизиологических дозах, характеризуется лунообразным «полнокровным» лицом и центральным распределением жира (ожирение туловища и тощие конечности), тонкой легкоранимой кожей и стриями. Мышечное истощение в целом выражено, но миокард и диафрагма обычно страдают гораздо меньше других мышц. При диагностике этого синдрома нужно попросить пациента встать со стула без помощи рук – неспособность сделать это указывает на проксимальную мышечную слабость, характерную для синдрома Кушинга. У таких пациентов часто наблюдается остеопения – нарушение остеогенеза в связи со сниженным синтезом костного матрикса и ухудшением абсорбции кальция. Задержка жидкости и артериальная гипертензия (из-за увеличения количества ренина и сосудистой гиперреактивности, вызванной глюкокортикоидами) также распространены. Может также наблюдаться гипергликемия и даже развиваться сахарный диабет из-за торможения усвоения глюкозы на периферии, контринсулярного действия кортикоидов и сопутствующей активации глюконеогенеза (Табл. 35-5).

Наиболее распространенная причина синдрома Кушинга – назначение глюкокортикоидов при таких состояниях, как артрит, астма и аллергии[49]. В таких условиях надпочечники атрофируются и не могут адекватно отве-

тить на стрессовые ситуации (такие как предоперационный и предпроцедурный период) повышением секреции стероидов. Таким образом, в периоперационном периоде может потребоваться дополнительное введение глюкокортикоидов (см. далее Раздел «Пациент получает стероиды по другим причинам»). Спонтанное развитие синдрома Кушинга (болезни Кушинга) может быть вызвано гиперсекрецией АКТГ (от 65% до 75% всех спонтанных случаев), которая обычно связана с микроаденомой гипофиза или эктопическим производством АКТГ (преимущественно опухолями легкого, поджелудочной железы или тимуса)[50]. От 10% до 20% случаев синдрома Кушинга вызываются независимыми от АКТГ процессами, чаще надпочечниковой аденомой или карциномой.

Специальные предоперационные и предпроцедурные назначения для пациентов с синдромом Кушинга включают контроль диабета и артериальной гипертензии, а также обеспечение нормального объема внутрисосудистой жидкости и концентрации электролитов. Эктопическое производство АКТГ может вызвать выраженный гипокалиемический алкалоз. Назначение спиронолактона (антагонист альдостерона) остановит потерю калия и поможет вывести излишки жидкости. Из-за высокой частоты развития остеопении и риска переломов на положение пациента необходимо обращать особое, пристальное внимание. Кроме того, глюкокортикоиды обладают лимфолитическим и иммунодепрессивным действием, что увеличивает восприимчивость пациента к инфекции. Качество и степень натяжения тканей при заживлении ран ухудшается в присутствии глюкокортикоидов, но данный эффект можно остановить (по крайней мере, частично) своевременным назначением витамина А.

Необходимы определенные дополнения к хирургическому подходу, исходящие из конкретной причины синдрома Кушинга. Например, почти 3/4 случаев болезни Кушинга являются следствием аденомы гипофиза, секретирующей АКТГ. По данным одного из авторов этой главы (M.F. R.), периоперационное ведение пациентов с болезнью Кушинга и микроаденомой гипофиза отличается от такового при сочетании аденомы гипофиза с аменореей и галактореей. Пациенты с болезнью Кушинга склонны к повышенной кровоточивости и (по неподтвержденным данным) имеют тенденцию к повышению центрального венозного давления (ЦВД). Таким образом, во время транссфеноидальной резекции опухоли у таких пациентов необходим контроль ЦВД с его поддержанием на нижней границе нормы. В прочих случаях транссфеноидальной резекции микроаденомы такой контроль необходим реже.

У 10-15% пациентов с синдромом Кушинга отмечается гиперпродукция глюкокортикоидов надпочечниками, обусловленная аденомой или карциномой надпочечников. Если планируется проведение односторонней или двусторонней адреналэктомии, мы обычно начинаем применять глюкокортикоиды в начале резекции опухоли. Несмотря на отсутствие достоверных исследований, мы обычно вводим внутривенно 100 *мг* гидрокортизона (гемисукцината или фосфата) каждые 24 *ч*. Мы снижаем эту дозировку в течение 3-6 дней до достижения поддерживающей дозы. Начиная с 3 дня, хирурги, с которыми мы работали, часто назначают минералокортикоиды (9α-флюокортизол в дозе 0,05-0,1 *мг/сут*). У некоторых пациентов применение обоих стероидов может потребовать дополнительной корректировки. Такая терапия продолжается, если пациент перенес двустороннюю адреналэктомию. Для пациента, перенесшего одностороннюю адреналэктомию, терапия подбирается индивидуально в соответствии с функциональным состоянием интактного надпочечника. Частота возникновения пневмоторакса при открытой адреналэктомии приближается к 20%; при этом диагностика пневмоторакса и соответствующее лечение начинаются прежде, чем закрывается операционная рана. Эта проблема почти исчезла с использованием лапароскопической техники; это означает, что пациенты, нуждающиеся в открытой адреналэктомии, заслуживают еще более пристального послеоперационного наблюдения.

Табл. 35-5 Клинические особенности гиперкортицизма (синдром Кушинга) и гипокортицизма

Синдром Кушинга	Гипокортицизм
Центральное ожирение	Потеря в весе
Проксимальная мышечная слабость	Слабость, усталость, летаргия
Нарушение остеогенеза в молодом возрасте	Боли в мышцах, суставах и боль в пояснице
Артериальная гипертензия	Постуральная гипотензия и головокружение
Головная боль	Головная боль
Психические нарушения	Анорексия, тошнота, боль в животе, запор, диарея
Фиолетовые стрии	
Спонтанные кровоподтеки	
«Плеторическое» (полнокровное) лицо	
Гиперпигментация	Гиперпигментация
Гирсутизм	
Угри	
Гипокалиемия, алкалоз	Гиперкалиемия, гипонатриемия
Нарушение толерантности к глюкозе	Возможны случаи гипогликемии
Нефролитиаз	Гиперкальциемия
Полиурия	Преренальная азотемия
Нарушение менструального цикла	
Лейкоцитоз	

Двусторонняя адреналэктомия у пациентов с синдромом Кушинга связана с высоким уровнем периоперационных осложнений и послеоперационной смертности (больше, чем в кардиохирургии, от 5 до 10%); она часто заканчивается хроническим минерало- и глюкокортикоидным дефицитом. У 10% пациентов с синдромом Кушинга, переносящих адреналэктомию, имеется невыявленная опухоль гипофиза. После снижения высокого уровня кортизола в связи с адреналэктомией, опухоль гипофиза увеличивается. Эти гипофизарные опухоли потенциально инвазивны и могут продуцировать большое количество АКТГ и меланоцит-стимулирующего гормона, вызывая тем самым гиперпигментацию.

Надпочечниковые опухоли как минимум в 85% случаев являются случайными находками при КТ-исследованиях, причем в значительной степени проведенных без показаний. Гормональнонеактивные аденомы надпочечников обнаруживаются у больных на аутопсии в 1-32% случаев в различных группах. Функционирующие аденомы в основном лечатся хирургическим путем; обычно контрлатеральный надпочечник возобновляет свою работу через несколько месяцев. Однако часто проявления рака не поддаются хирургическому лечению. В таких случаях назначение ингибито-

ров синтеза стероидов, таких как метирапон или митотан (*o,p′*-DDD2,2-бис(2-хлорфенил-4-хлорфенил)-1,1-дихлорэтан), может улучшить некоторые симптомы, но не может улучшить выживаемость. Эти препараты и определенные антагонисты альдостерона могут помочь в качестве симптоматической терапии при эктопической секреции АКТГ, если первичная опухоль оказывается неоперабельной. Пациентам, получающим эти адреналосупрессоры, также назначается хроническая глюкокортикоидная заместительная терапия (цель которой, помимо всего – полная супрессия надпочечников). Этим пациентам следует подавлять функцию надпочечников, и глюкокортикоидная заместительная терапия должна быть усилена в послеоперационном периоде.

Избыток минералокортикоидов

Избыточная минералокортикоидная активность (часто сопряженная с избытком глюкокортикоидов, поскольку у большинства глюкокортикоидов есть некоторые минералокортикоидные свойства) приводит к истощению запасов калия, задержке натрия, мышечной слабости, артериальной гипертензии, тетании, полиурии, неспособности почек концентрировать мочу и гипокалиемическому алкалозу. Эти симптомы составляют синдром первичного гиперальдостеронизма, или синдром Конна (это причина артериальной гипертензии с низким уровнем ренина, поскольку секреция ренина подавляется при высоком уровне альдостерона).

Первичный гиперальдостеронизм присутствует у 0,5-1% гипертоников, у которых не выявлено никакой другой причины артериальной гипертензии. Первичный гиперальдостеронизм чаще всего обусловлен односторонней аденомой, хотя у 25-40% пациентов была обнаружена двусторонняя гиперплазия надпочечников. Объем внутрисосудистой жидкости, концентрации электролитов и функция почек должны быть доведены до нормы перед операцией с помощью спиронолактона. Эффект спиронолактона развивается медленно, постепенно нарастая в течение 1-2 недель. У пациента с уровнем калия в плазме 2,9 *ммоль/л* может быть дефицит калия в организме в пределах от 40 до 400 *мЭкв*. Как минимум каждые 24 *ч* необходимо контролировать и при необходимости пополнять баланс калия. Нормокалиемия не обязательно подразумевает компенсацию общего дефицита калия. Кроме того, у пациентов с синдромом Конна высока заболеваемость артериальной гипертензией и ИБС; мониторинг гемодинамики должен быть адекватным степени поражения сердечно-сосудистой системы.

Одно ретроспективное исследование (единичный случай) показало, что интраоперационный гемодинамический статус был более устойчивым при использовании спиронолактона для предоперативного контроля АД и электролитов в сравнении с другими антигипертензивными препаратами. Однако эффективность оптимизации периоперационного состояния пациентов с нарушением секреции глюкокортикоидов или минералокортикоидов не была четко установлена. Мы предполагаем, что постепенное восстановление нормального электролитного статуса является хорошей практикой, которая может снизить периоперационную заболеваемость и летальность.

Дефицит гормонов коры надпочечников

Дефицит глюкокортикоидов

Резкая отмена стероидов или подавление их синтеза стероидной терапией – основная причина недостаточной продукции кортикостероидов. Управление этим типом глюкокортикоидного дефицита обсуждается далее в разделе «Пациент получает стероиды по другим причинам». Прочими причинами адренокортикальной недостаточности являются дефекты секреции АКТГ, деструкция надпочечников при аутоиммунных заболеваниях, туберкулезе, кровоизлиянии или раковой опухоли; некоторые формы врожденной гиперплазии надпочечников (см. предыдущее обсуждение), а также назначение цитотоксических препаратов.

Первичная надпочечниковая недостаточность (болезнь Аддисона) связана с локальной деструкцией всех зон коры надпочечников, она проявляется минерало- и глюкокортикоидным дефицитом, если процесс является двусторонним; ее общие симптомы и признаки перечислены в Табл. 35-5. Аутоиммунные заболевания – наиболее распространенная причина первичного (не экзогенного) двустороннего кортикоидного дефицита в США, тогда как во всем мире наиболее распространенной причиной является туберкулез. При туберкулезе функция надпочечников снижена, но сами они увеличены, такая же картина наблюдается при саркоидозе, гистоплазмозе, амилоидозе, метастатическом поражении надпочечников и внутринадпочечниковом кровоизлиянии. Полная или частичная деструкция травмой, вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и другими инфекционными агентами, такими как цитомегаловирус, микобактерии и грибы, диагностируется все чаще.

Все более частой причиной надпочечниковой недостаточности, связанной с их увеличенными размерами, является гепарин-индуцированная тромбоцитопения, которую можно было бы обнаружить у каждого пациента, который получает гепарин и имеет гипотензию.

Аутоиммунная деструкция надпочечников может быть связана с различными аутоиммунными нарушениями, такими как некоторые формы тиреоидита Хашимото и диабета I типа. Дефекты ферментов, отвечающих за синтез кортизола, также вызывают глюкокортикоидную недостаточность, компенсаторное повышение уровня АКТГ и врожденную надпочечниковую гиперплазию. Поскольку надпочечниковая недостаточность обычно развивается медленно, у таких пациентов появляется выраженная гиперпигментация (в связи с избытком АКТГ, который выделяется гипофизом в попытке стимулировать непродуктивные надпочечники) и происходит уменьшение размеров сердца (очевидно, вторичное по отношению к хронической гипотензии).

Вторичная надпочечниковая недостаточность встречается при недостаточной секреции АКТГ, часто из-за опухоли гипофиза или гипоталамуса. Лечение гипофизарных опухолей хирургическим методом или радиационной терапией может привести к гипопитуитаризму и последующей надпочечниковой недостаточности.

При отсутствии стрессовых ситуаций у пациентов с глюкокортикоидным дефицитом обычно не бывает проблем в периоперационном периоде. Однако острая надпочечниковая недостаточность (аддисонический криз) может развиться даже при незначительном стрессе (например, инфекция верхних дыхательных путей). Подготовка такого пациента к анестезии и хирургическому вмешательству должна включать лечение гиповолемии, гиперкалиемии, гипонатриемии. Поскольку эти пациенты не могут адекватно реагировать на стресс, традиционно рекомендуется дать им «стрессовую» дозу глюкокортикоидов периоперационно (около 200 *мг* гидрокортизона на 70 *кг* массы тела в сутки). Однако Symreng и колл.[51] назначали 25 *мг* гидрокортизона фосфата внутривенно взрослым в начале оперативного вмешательства, с дальнейшим введением еще

100 *мг* внутривенно в последующие 24 *ч*. Поскольку использование минимальных доз лекарственных средств, оказывающих необходимое действие, является желательным, этот последний режим введения гормонов кажется привлекательным. Такой режим, как оказалось, был столь же успешен, как и использование максимальных доз (около 300 *мг* гидрокортизона на 70 *кг* массы тела в сутки – см. далее раздел «Пациент получает стероиды по другим причинам»). Таким образом, теперь мы рекомендуем вводить пациенту 100 *мг* гидрокортизона фосфата внутривенно каждые 24 *ч*.

Дефицит минералокортикоидов

Гипоальдостеронизм – более редкое состояние, он может быть врожденным, может возникнуть после односторонней адреналэктомии либо длительного назначения гепарина. Кроме того, он также может быть последствием продолжительно текущего диабета и почечной недостаточности. Нестероидные ингибиторы синтеза простагландинов могут также угнетать выброс ренина и усиливать это состояние у пациентов с почечной недостаточностью. Плазменная активность ренина при этом ниже нормы и не в состоянии адекватно увеличиться в ответ на недостаток натрия или действие диуретиков. Большинство симптомов обусловлено гиперкалиемическим ацидозом, а не гиповолемией; фактически, у некоторых пациентов имеется гипертензия. У таких пациентов может наблюдаться тяжелая гиперкалиемия, гипонатриемия и нарушения проводимости миокарда. Эти дефекты могут успешно поддаваться предоперативной терапии минералокортикоидами (9α-флюокортизол в дозе 0,05-0,1 *мг/сут*). Дозы должны быть тщательно подобраны и проверены с целью избегания усиления артериальной гипертензии.

Пациент получает стероиды по другим причинам

Периоперационный стресс и дополнительная потребность в кортикоидах

Многие экспериментальные исследования и прочие отчеты (преимущественно единичные), касающиеся реакции надпочечников на периоперационный период у нормальных пациентов и пациентов, получающих стероиды в связи с другими заболеваниями, указывают на следующее:

1. Периоперационный стресс связан со степенью хирургической травмы и глубиной анестезии. Глубокая общая или регионарная анестезия заставляют отложить обычное интраоперационное введение глюкокортикоидов до послеоперационного периода.
2. У небольшого количества пациентов с подавленной функцией надпочечников будут послеоперационные сердечно-сосудистые осложнения в случае, если они дополнительно не получат стероиды в периоперационном периоде.
3. Если неожиданно у пациента, получающего хроническую терапию стероидами, развивается гипотензия в периоперационном периоде, только редкость такого случая и его четкое подтверждение позволяют считать причиной данного состояния глюкокортикоидный или минералокортикоидный дефицит.
4. Острая надпочечниковая недостаточность встречается достаточно редко, но может быть опасной для жизни.
5. Риск, связанный с назначением этим пациентам стероидного «прикрытия», эквивалентного 100 *мг* гидрокортизона гемисукцината в периоперационном периоде, достаточно невысок.

В рандомизированном контролируемом исследовании по заместительной терапии глюкокортикоидами у приматов исследователи четко определили опасные для жизни события, которые могут быть связаны с неадекватной заместительной терапией кортикостероидами[48]. Это исследование также определило физиологические и гемодинамические последствия неадекватной замены кортизола; предполагается, что альтернативный режим дозирования выдержал данное испытание в течение десятилетнего периода и изменил методы контроля, позволяющие улучшить безопасность пациента. В этом исследовании приматы, которым была проведена адреналэктомия, и приматы контрольной группы, которым провели симулирующую операцию, получали физиологические дозы стероидов в течение 4 месяцев. Животные были случайным образом распределены по группам, которые получали субфизиологические (1/10 от нормального количества), физиологические и сверхфизиологические (в 10 раз больше нормы) дозы кортизола в течение 4 дней, предшествующих абдоминальной хирургической операции (холецистэктомии).

Вариабельность гемодинамики измерялась инвазивно с помощью катетеризации периферической и легочной артерии. Животным продолжалось введение кортикоидов в соответствии с групповой дозировкой в течение операции и после нее. У группы, получавшей субфизиологические дозы глюкокортикоидов, наблюдалось значительное увеличение послеоперационной летальности. Уровень смертности в группах с физиологическими и сверхфизиологическими дозировками глюкокортикоидов был одинаков и не отличался от такового в контрольной группе. Смерть в группе с субфизиологическими дозировками была связана с тяжелой гипотензией, обусловленной значительным уменьшением ОПСС и снижением сердечного индекса, в частности выброса крови из левого желудочка. Давление наполнения сердца было неизменно в сравнении с контрольной группой. Не было никаких признаков гиповолемии или тяжелой застойной сердечной недостаточности. Несмотря на низкое системное сосудистое сопротивление, у животных не развивалась тахикардия. Все эти реакции согласуются с ранее изученным взаимодействием глюкокортикоидов и катехоламинов; это означает, что глюкокортикоиды являются посредниками между катехоламинами и их конечными эффектами в виде увеличения сократимости миокарда и поддержания тонуса сосудов.

Исследователи использовали чувствительный метод мониторинга заживления раны, связанный с накоплением гидроксипролина. Во всех исследуемых группах, включая группу со сверхфизиологическими дозами глюкокортикоидов, была выявлена одинаковая способность к заживлению ран. Кроме того, периоперационное назначение сверхфизиологических доз кортикостероидов не вызывало неблагоприятных метаболических последствий.

Это контролируемое исследование подтверждает впечатления и субъективную оценку касательно некоторых пациентов с адренокортикальной дисфункцией, возникшей в результате основного заболевания или назначения экзогенных стероидов. Неадекватная заместительная терапия кортикостероидами в периоперационном периоде может привести к острой адренокортикальной недостаточности и смерти. Назначение сверхфизиологических доз стероидов в течение короткого промежутка времени периоперационно не вызывало явных осложнений. Однако, теоретически, отрицательные последствия при назначении больших доз стероидов могут

встречаться (см. позже). Ясно, что неадекватная поддержка кортикостероидами может вызвать смерть, но гораздо менее ясно, какие дозы стероидов должны быть рекомендованы для заместительной терапии. Авторы ранее обсуждаемого исследования на приматах отказывались рекомендовать простые физиологические дозы стероидов для человека в периоперационном периоде[48]. Мы никогда не проводим периоперационную поддержку стероидами в дозах ниже тех, что исходно получал пациент.

Какие же пациенты определенно нуждаются в дополнительной кортикостероидной поддержке? Если ситуация сомнительна, как может быть определена потребность пациента в дополнительных глюкокортикоидах? Поскольку риск низок, мы обычно проводим глюкокортикоидную поддержку любому пациенту, который получал стероиды в течение года[48,51]. Данные показывают, что местное применение стероидов (даже без использования окклюзионных повязок) может угнетать нормальные надпочечниковые реакции от 9 месяцев до 1 года (Табл. 35-6).

Как можно определить, когда надпочечниковая реактивность возвратилась к норме? Плазменный уровень кортизола, измеренный утром, не показывает, достаточно ли восстановилась кора надпочечников, чтобы гарантировать адекватное увеличение секреции кортизола в ответ на стрессовое воздействие. Стимуляция искусственной гипогликемии с помощью инсулина зарекомендовала себя как чувствительный тест гипофизарно-надпочечниковой реактивности, но она непрактична и, вероятно, более опасна, чем простое применение глюкокортикоидов. Если плазменная концентрация кортизола, измеренная в острую фазу стресса, более 690 *нмоль/л* (вероятно, даже более *414 нмоль/л*), это указывает на нормальную гипофизарно-надпочечниковую реактивность.

При другом анализе гипофизарно-надпочечной состоятельности определяется изначальный плазменный уровень кортизола. При этом вводится 250 *мкг* синтетического АКТГ (косинтропина), и плазменный уровень кортизола измеряется через 30-60 *мин*. Увеличение плазменного кортизола на значение от 166 до 552 *нмоль/л* и более является нормальным[52,53]. Нормальная реакция указывает на восстановление функции гипофизарно-надпочечниковой системы. Сниженная реакция обычно указывает на гипофизарно-надпочечниковую недостаточность, возможно, требующую периоперационной поддержки стероидами.

Определение гипофизарно-надпочечниковой состоятельности не является лабораторным тестом, рутинно доступным к выполнению перед хирургическим вмешательством. Вместо того, чтобы задерживать операцию или проводить данный тест большинству пациентов, мы считаем, что у любого пациента, который получал стероиды в любое время в течение предыдущего года, имеется подавление гипофизарно-надпочечниковой функции и, соответственно, необходимость в периоперационной поддержке стероидами.

В обычных периоперационных условиях надпочечники секретируют около 116-185 *мг* кортизола в сутки. При максимальном стрессе они могут секретировать порядка 200-500 *мг/сут*. Существует четкая корреляция между тяжестью и продолжительностью операции и реакцией надпочечников. «Большая» хирургия может быть представлена такими операциями, как лапароскопическая колэктомия, «малая» хирургия – такими, как коррекция грыжи. В одном исследовании 20 пациентов, подвергавшихся «большим» хирургическим операциям, среднее значение максимальной концентрации кортизола в плазме составило 1297 *нмоль/л* (диапазон 607-2070 *нмоль/л*). Уровень кортизола оставался выше 718 *нмоль/л* не более чем в течение 72 *ч* после операции. В группе «малой» хирургии средняя максимальная концентрация кортизола в плазме была 773 *нмоль/л* (диапазон 276-1214 *нмоль/л*).

Несмотря на то, что точное количество стероидов, требуемое в периоперационном периоде, не установлено, мы обычно вводим внутривенно такое количество глюкокортикоидов, которое организм производит в ответ на максимальный стресс (т.е. приблизительно 200 *мг/сут* гидрокортизона фосфата на 70 *кг* массы тела). При «малых» хирургических вмешательствах мы обычно вводим гидрокортизона фосфат внутривенно в дозе 100 *мг/сут* на 70 *кг* массы тела. При отсутствии инфекции или каких-либо других послеоперационных осложнений мы снижаем эту дозу приблизительно на 25% в день до тех пор, пока не может быть возобновлен пероральный прием. В этом случае может быть назначена обычная поддерживающая дозировка глюкокортикоидов.

Риски стероидной поддержки

К редким осложнениям периоперационной стероидной поддержки относятся ухудшение артериальной гипертензии, задержка жидкости, стимуляция образования стресс-язв и психические нарушения. Несмотря на отсутствие доступных данных для оценки этих рисков, в литературе описываются два распространенных осложнения кратковременной периоперационной глюкокортикоидной поддержки: нарушение заживления ран и увеличение риска присоединения инфекции. Это заключение не является окончательным, поскольку оно касается «острого» назначения глюкокортикоидов, а не их постоянного приема с увеличением дозы во время стресса. В отличие от данных некоторых исследований на крысах, которые указывают на неблагоприятное действие периоперационного назначения глюкокортикоидов на заживление ран, исследование на приматах показывает, что введение больших доз

Табл. 35-6 Восстановление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой функции после отмены стероидов

Время восстановления (мес)	Плазменный уровень 17-гидроксикортикостероидов	Плазменный уровень АКТГ	Ответ надпочечников на введение экзогенного АКТГ	Реакция на Метирапон
1	Низкий*	Низкий	Низкий	Слабая
2-5	Низкий	Высокий†	Низкий	Слабая
6-9	Нормальный	Нормальный	Низкий	Слабая
>9	Нормальный	Нормальный	Нормальный	Нормальная

*На этой стадии встречались различные субъективные проявления умеренной надпочечной недостаточности

†Суточный ритм плазменных концентраций был качественно нормальным на этой стадии

Источник: Graber AL, Ney RI, Nicholson WE, et al: Natural history of pituitary-adrenal recovery following long-term suppression with corticosteroids. J Clin Endocrinol Metab 25:11, 1965

глюкокортикоидов в периоперационном периоде существенно не нарушает процесс заживления ран[48]. Прочие данные по кратковременной периоперационной глюкокортикоидной поддержке не являются окончательными. Однако полное исследование этих результатов предполагает, что кратковременная периоперационная стероидная поддержка оказывает небольшой, но определенно отрицательный эффект на заживление ран, который, по крайней мере частично, поддается лечению своевременным назначением витамина А.

Информация о риске развития инфекции при периоперационной глюкокортикоидной поддержке также неясна. Во многих исследованиях, касающихся хронического приема стероидов и глюкокортикоидной поддержки, сообщается только об отсутствии увеличения риска серьезных инфекций при хроническом приеме глюкокортикоидов. Данные показывают, что риск инфекции у пациента, постоянно получающего стероиды, реален, но эти данные не являются поводом к заключению, что периоперационная поддержка стероидами увеличивает этот риск.

Функция коры надпочечников у пожилых

Продукция андрогенов надпочечниками постепенно уменьшается с возрастом (см. также Гл. 71). При таком уменьшении андрогенной активности не отмечаются какие-либо особые анестезиологические последствия. Плазменный уровень кортизола с увеличением возраста остается прежним. Уровень транскортина при старении также остается интактным, что предполагает нормальное количество свободного кортизола в плазме (1-5%) у пожилых пациентов. Некоторые исследователи отмечают прогрессивное снижение способности метаболизировать и экскретировать глюкокортикоиды у пожилых пациентов. У здоровых индивидуумов количество экскретируемых 17-ГКС уменьшается в два раза к 70 годам. Эта сниженная экскреция, несомненно, отражает снижение функции почек, которое встречается при старении. При выражении экскреции метаболитов кортизола в виде функции клиренса креатинина возрастные различия исчезают. Дальнейшее сокращение его клиренса может произойти из-за снижения печеночного метаболизма циркулирующего кортизола.

Темп секреции кортизола у пожилых людей на 30% ниже. Это может быть адекватным компенсаторным механизмом поддержания нормального уровня кортизола при его сниженном печеночном и почечном клиренсе. Для анестезиолога важно, чтобы гипопродукция кортизола могла быть преодолена во время периодов стресса; даже очень пожилые (> 100 лет) пациенты демонстрируют полностью нормальную реакцию надпочечников на введение АКТГ и на стресс (например, на гипогликемию).

И гипо-, и гиперпродукция глюкокортикоидов обычно считаются заболеваниями относительно раннего возраста. Наиболее высокая заболеваемость болезнью Кушинга гипофизарного или надпочечникового происхождения наблюдается на третьем десятке лет жизни. Наиболее распространенная причина первичной болезни Кушинга – доброкачественная аденома гипофиза. Однако у пациентов старше 60 лет, у которых развивается болезнь Кушинга, наиболее вероятной причиной является рак надпочечников или эктопическое производство АКТГ опухолями легкого, поджелудочной железы или тимуса.

Избыток гормонов мозгового вещества надпочечников: феохромоцитома

Менее 0,1% всех случаев артериальной гипертензии вызывается феохромоцитомой или другими катехоламин-продуцирующими опухолями из хромафинной ткани[54]. Однако эти опухоли весьма значимы для анестезиолога, поскольку 25-50% смертельных случаев в стационарах у больных с феохромоцитомой происходят во время вводного наркоза или во время оперативных процедур по другим причинам[55]. Обычно эти сосудистые опухоли находятся в мозговом веществе надпочечников, но могут встречаться где угодно, например, в правом предсердии, селезенке, широкой связке яичника или органе Цукеркандля (параганглий в области бифуркации аорты). Злокачественное метастазирование, которое встречается менее чем у 15% феохромоцитом, обычно происходит по венозным и лимфатическим каналам с преимущественным поражением печени. Эта опухоль в редких случаях является наследственно обусловленной или может быть частью полигландулярного неопластического синдрома, известного также как множественная эндокринноактивная аденома типа II A или II B, и передается аутосомно-доминантным способом. Тип II A включает медуллярный рак щитовидной железы, аденому или гиперплазию паращитовидных желез и феохромоцитому. То, что ранее называли типом II B, теперь часто называют феохромоцитомой, ассоциированной с факоматозами, такими как нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена), цереброретинальный ангиоматоз (болезнь Гиппеля–Линдау) и мозжечковая гемангиобластома. Двусторонние опухоли чаще обнаруживаются при семейной форме. Лока-

Табл. 35-7 Тесты на наличие феохромоцитомы

Тест/симптомы	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Соотношение вероятностей	
			Положительный результат*	Отрицательный результат†
Экскреция ванилилминдальной кислоты	81	97	27,0	0,20
Экскреция катехоламинов	82	95	16,4	0,19
Экскреция метанефрина (метаболит адреналина)	83	95	16,6	0,18
Абдоминальное КТ-исследование	92	80	4,6	0,10
Совместное наличие пароксизмальной артериальной гипертензии, головной боли, потоотделения и тахикардии‡	90	95	18,0	0,10

* Отношение, представляющее вероятность положительного результата, расчитывается по формуле: чувствительность / (1-специфичность)
† Отношение представляющее вероятность отрицательного результата, расчитывается по формуле: (1–чувствительность)/специфичность
‡ Наилучшие из доступных данных, касающихся параллельного возникновения этих пароксизмальных симптомов

Взято с изменениями из источника: Pauker SG, Kopelman RI: Interpreting hoof beats: Can Bayes help clear the haze? N Engl J Med 327:1009, 1992

лизация опухолей может быть установлена с помощью МРТ, КТ, сцинтиграфии с использованием метайодбензилгуанидина (MIBG), ультрасонографии или внутривенной пиелографии (в порядке убывания чувствительности и специфичности методов).

Симптомами и признаками, которые могут быть выявлены перед хирургической операцией и характерны для феохромоцитомы, являются: чрезмерное потоотделение, головная боль, артериальная гипертензия, ортостатическая гипотензия, гипертензия или аритмия при вводном наркозе или во время ревизии брюшной полости в анамнезе; пароксизмальные приступы потоотделения, головной боли, тахикардии и артериальной гипертензии; нарушение толерантности к глюкозе, полицитемия, потеря в весе и психические расстройства. Фактически, совместное появление пароксизмальной головной боли, потоотделения и артериальной гипертензии – более чувствительный и специфичный показатель, чем любой биохимический анализ на феохромоцитому (Табл. 35-7). Несмотря на наличие в литературе более 2000 статей о феохромоцитоме, имеется мало информации о том, какие факторы при ведении пациентов влияют на частоту периоперационных осложнений[56,57].

Несмотря на отсутствие рандомизированных контролируемых проспективных клинических исследований, касающихся пользы предоперационного и предпроцедурного использования адреноблокаторов, их применение в целом рекомендуется перед оперативным вмешательством. Эти препараты, вероятно, уменьшают риск гипертонического криза, предупреждают высокоамплитудные колебания АД во время манипуляций на опухоли (особенно до удаления венозного дренажа) и снижают риск дисфункции миокарда, которая может развиться в периоперационном периоде. Сокращение летальности, связанной с резекцией феохромоцитомы (от 40-60% до сегодняшних 0-6%) произошло тогда, когда α-адреноблокаторы у таких пациентов были введены как обязательное звено предоперационной и предпроцедурной терапии[56-60]. α-адреноблокаторы, такие как празозин или феноксибензамин, восстанавливают объем плазмы, противодействуя вазоконстрикторным эффектам высокого уровня катехоламинов. Это увеличение жидкой фракции крови часто сопровождается снижением гематокрита. Поскольку некоторые пациенты могут быть очень чувствительными к эффектам феноксибензамина, он должен первоначально назначаться в дозировке 20-30 *мг*/70 *кг* массы тела перорально 1-2 раза в сутки. Большинству пациентов обычно требуется от 60 до 250 *мг*/*сут*. Эффективность терапии должна быть оценена по снижению выраженности симптомов (особенно потоотделения) и стабилизации АД. У пациентов с нарушением толерантности к углеводам из-за торможения выброса инсулина, обусловленного стимуляцией α-адренорецепторов, α-адреноблокаторы могут быстро уменьшить уровень сахара в крови. У пациентов с изменениями сегмента ST-T на ЭКГ, долговременное (1-6 месяцев) предоперационное и предпроцедурное применение α-адреноблокаторов приводит к клиническому, подтверждаемому на ЭКГ разрешению катехоламин-индуцированного миокардита[56,57,59-63].

Блокада β-адренорецепторов с помощью пропранолола желательна у пациентов с персистирующими формами аритмии или тахикардии[56,57,59-63], так как эти состояния могут ухудшаться при блокаде α-адренорецепторов. β-адреноблокаторы не должны применяться без сопутствующего назначения α-адреноблокаторов, чтобы вазодилататорный эффект последних реализовался беспрепятственно и не увеличивался риск опасной артериальной гипертензии.

Оптимальная продолжительность предоперационной терапии феноксибензамином не была изучена. Большинству пациентов требуется 10-14 дней для стабилизации АД и снижения выраженности симптомов. На основе нашего опыта эти 10-14 дней – минимальный период[59,60,63]. Поскольку опухоль разрастается медленно, немногое теряется при ожидании того момента, когда проводимая терапия оптимизирует предоперационный статус пациента. Таким образом, мы рекомендуем предоперационно использовать следующие критерии:

1. Ни одно из внутрибольничных измерений АД не должно показывать результат выше 165/90 *мм рт. ст.* за 48 *ч* перед операцией. Мы измеряем АД ежеминутно в течение 1 *ч* в предрасполагающей к стрессу ситуации (в посленаркозных палатах интенсивной терапии). Если ни одно из значений АД не превышает 165/90, этот критерий считают удовлетворительным.
2. Ортостатическая гипотензия может присутствовать, но АД в положении стоя должно быть не ниже 80/45 *мм рт. ст.*
3. На ЭКГ не должно быть постоянных изменений ST-T.
4. Каждые 5 *мин* на ЭКГ может встречаться не более 1 желудочковой экстрасистолы.

Также используются и другие препараты, помимо празозина (блокаторы кальциевых каналов, клонидин, дексмедетомидин и магнезия), чтобы достигнуть достаточной α-адренергической блокады перед операцией.

Несмотря на то, что лишь определенные анестетики рекомендуются при таком состоянии, мы полагаем, что оптимальная предоперационная подготовка, деликатный вводный наркоз и хорошая коммуникация между хирургом и анестезиологом являются наиболее важными факторами. Фактически, все анестезиологические препараты и методики (включая изофлуран, севофлуран, фентанил, суфентанил, ремифентанил и регионарную анестезию) использовались с успехом. Практически все изученные препараты связаны с высокой частотой развития транзиторных интраоперационных аритмий[59]. Один из авторов данной главы (M.F. R.) рекомендует избегать применения десфлурана, так как он может инициировать (усиливать) гуморальный выброс катехоламинов, но подтвержденных данных об этом на данный момент нет.

Из-за простоты использования существует практика назначения мезатона (неосинефрина) или допамина при гипотензии и нитропруссида натрия – при артериальной гипертензии. У фентоламина (Регитина) очень длительное начало и большая продолжительность действия. В нескольких случаях (5 из 80 резекций феохромоцитомы) мы использовали β-адреноблокаторы (препарат выбора – эсмолол) при тяжелой тахикардии без артериальной гипертензии и дефицита ОЦК. Болезненные или стрессовые события, такие как интубация, часто вызывают стрессовую гиперреакцию даже при отличной анестезии у пациентов с феохромоцитомой. Эта реакция вызывается выбросом катехоламинов из нервных окончаний, которые «загружены» процессом обратного захвата нейромедиаторов. Такие стрессовые реакции могут привести к повышению уровня катехоламинов от 200 до 2000 *мг*/*мл* у нормальных пациентов. У пациентов с феохромоцито-

мой даже небольшой стресс может привести к повышению уровня катехоламинов в крови от 2000 до 20000 *мг/мл*. Однако развитие инфаркта опухоли с выбросом содержимого на поверхность брюшины или давление хирурга на опухоль могут привести к массивному выбросу катехоламинов до концентрации порядка 200000-1000000 *мг/мл* – такая ситуация возможна, и ее необходимо избежать (попросите хирурга на время остановиться, если это возможно, в то же время увеличьте скорость введения нитропруссида натрия). Как только венозный возврат и внутрисосудистый объем жидкости приходят в норму (это должно быть подтверждено измерением ДЗЛК или эхокардиографией), обычно нормализуется и АД. Однако у некоторых пациентов может внезапно развиться гипотония, требующая массивного введения катехоламинов. В редких случаях у пациентов интраоперационно сохраняется гипертензия.

В послеоперационном периоде приблизительно у 50% пациентов сохраняется гипертензия в течение 1-3 дней, а затем начинает заметно снижаться высокий плазменный уровень катехоламинов – в этот период все, кроме 25% пациентов, становятся нормотониками. Важно собрать анамнез у других членов семьи пациента и посоветовать им в будущем при необходимости анестезиологического пособия сообщать своему анестезиологу о возможности такой наследственной патологии.

Гипофункция и дисфункция симпатической нервной системы (дизавтономии)

К нарушениям функции симпатической части вегетативной нервной системы (дизавтономиям) относятся: синдром Шая–Дрейджера (мультисистемная атрофия), синдром Райли–Дея (семейная дизавтономия), синдром Леша–Нихана, семейная дизавтономия Джилла, диабетическая дизавтономия и дизавтономия рассечения спинного мозга.

Несмотря на то, что некоторые люди могут жить достаточно хорошо даже без мозгового вещества надпочечников, недостаточность периферической симпатической нервной системы (СНС), встречающаяся в более позднем возрасте, создает большие проблемы для многих аспектов жизни; однако, периоперационная симпатэктомия или ее эквивалент рекомендованы в некоторых случаях[64-70]. Основной функцией СНС является регуляция АД и внутрисосудистого объема жидкости во время изменения положения тела. Общие черты всех синдромов, связанных с гипофункцией СНС – ортостатическая гипотензия и уменьшение вариабельности ЧСС. Эти состояния могут быть вызваны волемическим дефицитом, гипофункцией барорецепторов (например, при патологии сонных артерий[71]), расстройством функции ЦНС (как при синдроме Вернике или Шая–Дрейджера), недостаточным депонированием норадреналина в нейронах (при идиопатической ортостатической гипотензии[72] и диабете) или снижением его выброса (как при травматическом повреждении спинного мозга[73]). У этих пациентов может быть увеличено число свободных адренорецепторов (компенсационная реакция) и соответствующая гиперреакция на симпатомиметики. В дополнение к другим расстройствам, таким как задержка мочи, обстипация и недостаточная теплопродукция, гипофункция симпатической нервной системы часто сопровождается амилоидозом почек. Таким образом, электролитный статус и внутрисосудистый объем жидкости должны быть оценены предоперационно. Поскольку у многих таких пациентов имеются сердечные расстройства, оценку внутрисосудистого объема жидкости стоит проводить предоперационно с помощью катетера Свана–Ганца или интраоперационно – при помощи чреспищеводной эхокардиографии, а не измерением ЦВД.

Поскольку функционирование симпатической нервной системы у этих пациентов непредсказуемо, мы проводим им осторожный, деликатный вводный наркоз и терапию симпатической гипер- или гипофункции, осторожно титруя вазопрессоры (фенилэфрин), вазодилататоры (нитропруссид натрия) и препараты, которые увеличивают ЧСС (изопротеренол) или снижают ее (эсмолол). Мы предпочитаем эти препараты тем агонистам и антагонистам, которые могут опосредованно инициировать выброс катехоламинов. Сообщается о 20%-й послеоперационной летальности среди 2600 пациентов с рассечением спинного мозга; эти пациенты трудно поддаются лечению и заслуживают особо пристального внимания.

После исследования 300 пациентов с повреждениями спинного мозга Kendrick и колл.[74] пришли к заключению, что синдром автономной гиперрефлексии не развивается при поражении ниже спинального дерматома Т 7. Если повреждение выше этого уровня (симпатическая денервация), у 60-70% пациентов развивается чрезвычайная нестабильность сосудистого тонуса. Триггером такой нестабильности или выраженного рефлекса, вовлекающего норадренергические механизмы и вызывающего моторный гипертонус[75], может быть кожный, проприоцептивный или висцеральный стимул (полный мочевой пузырь – наиболее частая причина). Стимул доходит до спинного мозга и вызывает спинальный рефлекс, который в норме тормозится высшими структурами ЦНС. Внезапное увеличение АД стимулирует барорецепторы аорты и каротидного синуса. Развивающаяся вследствие этого вагусная гиперфункция вызывает брадикардию, эктопию ритма или различные степени блокады сердца. Рефлекс вазодилатации может распространиться выше уровня поражения и привести к гиперемии головы и шеи. При применении двух новых методов, помогающих уменьшить повреждение и помочь в восстановлении (большие дозы дозогексаеновой кислоты и резкое охлаждение), также могут быть осложнения после анестезии, но отчеты о них, если таковые вообще имеются, не были опубликованы.

В зависимости от отрезка времени, начиная с рассечения спинного мозга, могут встречаться другие расстройства. В остром периоде (т.е. < 3 недель со времени повреждения позвоночника) распространена задержка мочи и кала, а также ухудшение дыхания за счет поднятия диафрагмы, но разрешение закупорки кишечника облегчает эту дыхательную проблему. Выше места поражения присутствует гиперстезия, ниже – сохранены рефлексы и имеется периферический паралич. В промежуточном периоде (от 3 *дн* до 6 *мес*) отмечается гиперкалиемия при назначении стимулирующих деполяризацию препаратов[76]. Хроническая фаза характеризуется возвращением мышечного тонуса, наличием рефлекса Бабинского и частым возникновением синдромов гиперрефлексии (см. ранее).

Таким образом, в дополнение к пристальному вниманию относительно периоперационного волемического и электролитного статуса, анестезиолог должен владеть данными анамнеза, физикальными и лабораторными данными: состоянием проводимости миокарда (ЭКГ), функции почек (отмечая отношение креатинина к азоту

Табл. 35-8 Биохимические маркеры функции щитовидной железы с учетом вариабельности продукции тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ)

	Примеры состояния щитовидной железы					
	Свободный T_4	=	**T_4**	×	**КСТГ**	**ТТГ**
Норма	0,19 (0,12-0,25)	=	0,6 (0,4-0,9)	×	31% (25%-35%)	0,2 (0,2-0,8)
При приеме пероральных контрацептивов	0,19	=	1,3	×	15%	0,3
При приеме кортикостероидов	0,18	=	0,3	×	60%	0,3

Уровень свободногоT_4 (тироксина) рассчитывается умножением общего уровняT_4 (свободный + связанный) на коэффициент связывания тиреоидных гормонов (КСТГ, также называемый степенью поглощения T_3 смолой). ТТГ – тиреотропный гормон, секретируемый гипофизом по принципу отрицательной обратной связи. (ТТГ увеличивается, когда уровень свободного T_4 низок (при гипотиреозе))

мочевины крови) и состоянием дыхательных мышц (определяя отношение объема форсированного выдоха за 1 секунду – $ОФВ_1$ к форсированной жизненной емкости легких ФЖЕЛ) (см. также Гл. 44). Анестезиолог также может назначить рентгенограмму грудной клетки при подозрении на ателектаз или пневмонию на основе собранного анамнеза или физикальных данных. Мониторинг температуры, наличие переломов костей, пролежней и оценка функции органов малого таза также должны быть проведены и оценены. Последнее предотвращает развитие послеоперационной пневмонии и ателектазов, вызванных высоким расположением диафрагмы, в частности, при кишечной обстипации.

Дисфункция щитовидной железы

Основные гормоны щитовидной железы – тироксин (T_4), продукт щитовидной железы, и более мощный 3,5,3-трийодтиронин (T_3), продукт щитовидной железы и вне тиреоидного ферментативного дейодированияT_4. В норме приблизительно 85% T_3 производится вне щитовидной железы. Производство гормонов щитовидной железой поддерживается секрецией тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), который, в свою очередь, регулируется секрецией тиреотропного рилизинг-гормона (тиролиберина) гипоталамуса. Секреция ТТГ и тиролиберина регулируется T_4 и T_3 через механизмы отрицательной обратной связи. Многие считают, что все эффекты гормонов щитовидной железы опосредованы именно T_3 и что T_4 выступает только в роли прогормона.

Поскольку T_3 оказывает более сильный биологический эффект, чем T_4, следовало бы ожидать, что диагностика заболеваний щитовидной железы будет основана на определении уровня T_3. Однако обычно это не так. Диагноз заболевания щитовидной железы подтверждается одним из нескольких биохимических тестов, таких как определение общего плазменного уровня T_4 и его свободной фракции. Последняя получается при умножении общего уровня T_4 (свободный + связанный) на коэффициент связывания тиреоидных гормонов (КСТГ, он же индекс насыщения ТСГ, он же степень поглощения T_3 смолой) (Табл. 35-8). Уровень свободного T_4 может быть точно измерен многими лабораториями. Прямое измерение свободного T_4 устраняет необходимость учитывать изменения уровня связывающих T_4 белков и прочие свойства его аффинитета. КСТГ измеряет дополнительное количество плазменных белково-связывающих участков. Это измерение необходимо, так как уровень тироксин-связывающего глобулина (ТСГ) повышен при беременности, заболеваниях печени и терапии эстрогенами; при всех этих состояниях увеличивается общий уровень T_4 (см. Блок 35-3). Надежная интерпретация измерений общей концентрации гормонов в плазме требует данных о проценте связанных гормонов, и КСТГ предоставляет эту информацию. При этом анализе меченый радиоизотопом йода T_3 добавляется к сыворотке пациента до закрепления состояния равновесия. Затем добавляется смола, которая связывает оставшийся радиоактивный T_3. Поглощение T_3 смолой тем больше, чем меньше у пациента ТСГ-связывающих участков. В норме поглощение смолой T_3 составляет 25-35%. Когда уровень ТСГ в плазме увеличивается, КСТГ уменьшается (см. Табл. 35-8). Когда уровень ТСГ в плазме уменьшается (при нефротическом синдроме, повышенном количестве глюкокортикоидов или при хронических заболеваниях печени), КСТГ увеличивается.

Уровни свободных фракций T_4 и T_3 часто используются в качестве меры общих уровней T_4 и T_3 в плазме крови пациента. Чтобы получить значение свободной фракции гормона, его общий уровень (T_4 или T_3) умножается на коэффициент связывания тиреоидных гормонов. Ценность этих двух показателей одинаково высока при первичном нарушении связывания гормонов, но не так высока при первичном нарушении секреции гормонов щитовидной железы.

Гипертиреоз может быть диагностирован с помощью измерения уровня ТТГ после назначения тиролиберина. Несмотря на то, что применение тиролиберина обычно увеличивает уровень ТТГ в крови, даже небольшое увеличение уровня T_4 или T_3 в крови отменяет эту реакцию. Таким образом, недостаточное повышение уровня ТТГ в крови в ответ на введение тиролиберина или его отсутствие –

Блок 35-3 Факторы, влияющие на уровень тироксин-связывающего глобулина (ТСГ) в плазме крови

Факторы, повышающие уровень ТСГ
Прием пероральных контрацептивов
Беременность
Прием эстрогенов
Инфекционный гепатит
Хронический активный гепатит
Неонатальный период
Острая интермиттирующая порфирия
Наследственная предрасположенность

Факторы, повышающие уровень ТСГ
Тестостерон
Использование кортикостероидов
Тяжелые заболевания
Цирроз
Нефротический синдром
Наследственная предрасположенность

очень чувствительный показатель наличия гипертиреоза. При одной из форм нарушений, сопровождающихся гипертиреозом, плазменный уровень ТТГ увеличивается в присутствии повышенного количества свободных гормонов щитовидной железы.

Измерение уровня α-субъединиц ТТГ может помочь при идентификации тех редких пациентов, у которых имеется опухоль гипофиза и обычно увеличен данный показатель. У некоторых пациентов наблюдается клинический эутиреоз при повышенном общем уровне T_4 в сыворотке. Определенные препараты, в особенности желчные кислоты, пропранолол, глюкокортикоиды и амиодарон, блокируют преобразование T_4 в T_3, увеличивая, таким образом, уровень T_4. Тяжелое течение болезни также замедляет это преобразование. Уровень ТТГ часто высок в ситуациях, когда уменьшается скорость преобразования T_4 в T_3. При гипертиреозе функция сердца и реакции на стресс не являются нормальными; возвращение функции сердца к норме происходит параллельно возвращению к норме уровня ТТГ.

Гипертиреоз

Хотя гипертиреоз чаще всего обусловлен диффузным мультиузловым зобом (болезнью Грейвса, или диффузным токсическим зобом, сопровождающимся поражением кожи и (или) глаз), он может также развиваться при беременности, тиреоидите (с болями в области шеи или без них), аденоме щитовидной железы, хориокарциноме или ТТГ-секретирующей аденоме гипофиза. У 5% женщин тиреотоксические проявления сохраняются в течение 3-6 месяцев после родов и остается склонность к рецидиву при повторной беременности.

Основные признаки гипертиреоза: потеря в весе, диарея, горячая влажная кожа, слабость множества мышечных групп, менструальные расстройства, остеопения, нервозность, невозможность переносить высокие температуры, тахикардия, различные аритмии, пролапс митрального клапана и сердечная недостаточность.

При дисфункции щитовидной железы наиболее важной угрозой является поражение сердечно-сосудистой системы. При тяжелой форме диареи обезвоживание должно быть компенсировано перед операцией. Умеренная анемия, тромбоцитопения, увеличение уровня щелочной фосфатазы, гиперкальциемия и мышечное истощение часто встречаются при гипертиреозе. Слабость обычно развивается в проксимальных группах мышц; о поражении дыхательной мускулатуры сообщений не было. При апатической форме гипертиреоза (развивающейся обычно у людей старше 60 лет) сердечные проявления доминируют над общей клинической картиной. Признаки и симптомы апатической формы включают потерю веса, анорексию и сердечные проявления – тахикардию, аритмию, фибрилляцию предсердий (в 10% случаев), сердечную недостаточность и, в редких случаях, дисфункцию сосочковых мышц сердца.

Несмотря на то, что с помощью β-адреноблокаторов можно управлять частотой сердечных сокращений, их использование опасно у пациентов с застойной сердечной недостаточностью. Однако снижение ЧСС может улучшить насосную функцию сердца. Таким образом, у пациентов с гипертиреозом, высокой ЧСС и наличием застойной сердечной недостаточности, требующих проведения неотложной операции, возможно применение эсмолола при условии мониторинга ДЗЛК. Если урежение ЧСС малыми дозами эсмолола (50 *мкг/кг*) не ухудшает сердечную недостаточность, мы применяем бóльшие дозы. Мы считаем, что следует по возможности избегать серьезных хирургических операций у любых пациентов с клинически выраженной дисфункцией щитовидной железы. Поэтому мы считаем, что только экстренная хирургия по жизненным показаниям может оттеснить на задний план доведение пациента до состояния эутиреоза, что может занять 2-6 недель. Оценка гипертиреоза также рассматривается в Гл. 34.

К препаратам для лечения гипертиреоза относятся пропилтиоурацил и метимазол, они снижают синтез T_4 и могут усиливать качество ремиссии, уменьшая уровень антител к рецепторам ТТГ (основной патологический механизм развития диффузного токсического зоба). Пропилтиоурацил также снижает преобразование T_4 в более мощный T_3. Однако в литературе отмечена тенденция к проведению предоперационной подготовки только применением пропранолола и препаратов йода[77]. При этом подходе подготовка пациента идет быстрее (7-14 дней против 2-6 недель); уменьшается объем щитовидной железы, как и при традиционной подготовке, снижается преобразование прогормона T_4 в более мощный T_3; это лечит симптомы гипертиреоза, но, возможно, не корригирует нарушения функции левого желудочка. Независимо от подхода к подготовке пациента, противотиреоидные препараты должны приниматься им постоянно, в том числе утром в день хирургического вмешательства. Если неотложная операция необходима прежде, чем может быть достигнут эутиреоз; если субклинический гипертиреоз прогрессирует без соответствующего лечения или если гипертиреоз выходит из-под контроля во время операции, внутривенное титрованное введение эсмолола в дозе 50-500 *мкг/кг* поможет восстановить нормальную частоту сердечных сокращений (при отсутствии застойной сердечной недостаточности, см. ранее). Кроме того, волемический статус и электролитный баланс также должны быть восстановлены. Однако применение пропранолола или эсмолола не предотвращает развитие тиреотоксического криза.

Ни одно из контролируемых исследований не продемонстрировало клинических преимуществ какого-либо анестетика при применении и у хирургических пациентов с гипертиреозом. Обзор случаев, проведенный в Калифорнийском университете (Сан–Франциско) за период с 1968 г. по 1982 г. показал, что фактически все анестезиологические препараты и методики[78] не оказывали отрицательных воздействий, которые даже отдаленно можно было бы считать именно их действием. Несмотря на то, что некоторые исследователи рекомендуют избегать антихолинергических препаратов (особенно атропина), поскольку они вмешиваются в механизм потоотделения и вызывают тахикардию, атропин можно использовать в качестве теста на корректность лечения противотиреоидной терапии. Поскольку пациенты сегодня подвергаются оперативным процедурам практически всегда в эутиреоидном состоянии, традиционная «кража премедикации» у пациента с гипертиреозом (обычно проводимая в йододефицитных районах, включающих клиники Лахея, Мейо и Кливленда) не практикуется.

Пациента с большим зобом и вызванной им обструкцией дыхательных путей следует вести так же, как и любого другого пациента с «трудными дыхательными путями». Предоперационные назначения не должны оказывать выраженного седативного эффекта; должна быть проверена проходимость дыхательных путей, часто это делается даже до введения гипнотиков. Предпочтительно использование плотной армированной эндотрахеальной трубки, которую следует провести дальше области внешней компрессии

трахеи зобом. Наиболее полезно исследовать КТ-снимки области шеи перед операцией, чтобы определить место и степень компрессии дыхательных путей. В период поддержания анестезии обычно не возникает больших трудностей. После окончания операции экстубация должна быть выполнена при оптимальных условиях для возможной реинтубации, поскольку возможно ослабление трахеальных колец и спадение просвета трахеи.

Из всех возможных послеоперационных осложнений, таких как травма нервов, кровотечение, метаболические расстройства, тиреотоксический криз (см. далее) и др., двусторонняя травма возвратного гортанного нерва и гипокальциемические судороги являются наиболее опасными. Двустороннее повреждение возвратного гортанного нерва, обусловленное травмой или отеком, вызывает стридор и обструкцию гортани в результате отсутствия сопротивления смыканию голосовых связок и закрытия входа в гортань. При этом требуется немедленная интубация трахеи, обычно сопровождающаяся последующим наложением трахеостомы, чтобы гарантировать проходимость дыхательных путей. Это редкое осложнение встречалось только при одной из > 30000 операций на щитовидной железе в клинике Лахея. Одностороннее повреждение возвратного гортанного нерва часто остается незамеченным из-за компенсаторного гиперприведения интактной голосовой связки. Однако мы обычно проверяем функцию голосовых связок перед операцией и после нее, прося пациента произнести звук «э» или «у». Односторонняя травма возвратного гортанного нерва характеризуется дисфонией, двусторонняя травма – афонией. Отдельное повреждение волокон нервов, иннервирующих мышцы, приводящие голосовые связки при интактности волокон, отвечающих за отводящие мышцы, увеличивает риск легочной аспирации. Напротив, при повреждении волокон, иннервирующих отводящие мышцы при сохранности приводящих, может случиться обструкция дыхательных путей. Что касается буллезного отека гортани, дополнительной причины послеоперационных дыхательных осложнений, в данной ситуации нет его четко определенной причины или известной превентивной меры.

Близкое расположение паращитовидных желез к щитовидной железе может привести к ятрогенной гипокальциемии во время операции на щитовидной железе. Осложнения, связанные с гипокальциемией, обсуждаются в более позднем одноименном разделе.

Поскольку послеоперационная гематома может поставить под угрозу проходимость дыхательных путей, область операционной раны должна быть перевязана крест-накрест (а не вертикально или горизонтально) и обследована на предмет кровотечения прежде, чем пациент покинет палату посленаркозного наблюдения (пробуждения).

Тиреотоксический криз

Тиреотоксический криз является состоянием, опасным для жизни пациента при значительном утяжелении гипертиреоза болезнью или хирургическим вмешательством. Тиреотоксический криз характеризуется гипертермией, тахикардией и выраженными нарушениями сознания. Подобная симптоматика может иметь место при злокачественной гипертермии, феохромоцитоме или нейролептическом злокачественном синдроме. Нет никаких специфических лабораторных тестов для диагностики тиреотоксического криза, и устранение его причины (вне тиреоидной) – главный определяющий фактор выживания. Терапия может включать блокаду синтеза гормонов щитовидной железы тиреостатиками, блокаду выброса уже синтезированного гормона препаратами йода; пристальное внимание к уровню гидратации и поддерживающей терапии и устранение первопричины, вызвавшей криз. Применение симпатолитиков (подобных резерпину), α- и β-адреноблокаторов или α2-агонистов может быть чрезвычайно опасным, поэтому требует квалифицированного управления и постоянного мониторинга критического состояния пациента.

Дисфункция щитовидной железы, гипертиреоз или гипотиреоз, развивается более чем у 10% пациентов, которым назначался антиаритмик амиодарон[79]. Приблизительно 35% от массы лекарственного средства составляет йод, и таблетка с 200 *мг* амиодрона содержит приблизительно 20-кратную суточную дозу йода. Это может привести как к снижению, так и к увеличению синтеза T_4. Кроме того, амиодарон тормозит преобразование T_4 в более мощный T_3.

Следует полагать, что пациенты, получающие амиодарон, нуждаются в особом внимании в предоперационном периоде и даже при проведении анестезии, не только из-за аритмии, которая привела к необходимости терапии амиодароном, но также для гарантии того, что никакие периоперационные нарушения или неожиданные ситуации не возникнут из-за скрытой гипер- или гипофункции щитовидной железы[80]. Многие пациенты с амиодарон-обусловленным тиреотоксикозом получают стероиды в период диагностического поиска, связанный с предоперационным приемом амиодарона пациентом.

Гипотиреоз

Гипотиреоз – распространенное заболевание, которое диагностировалось у 5% основной популяции населения Великобритании, у 3-6 % более пожилого здорового населения в Массачусетсе и у 4,5% пациентов швейцарских клиник. Апатия и склонность к летаргии, которые часто сопровождают гипотиреоз, не всегда видны сразу; таким образом, послеоперационный период может быть первой возможностью выявить множество таких пациентов. Однако, гипотиреоз обычно течет субклинически, концентрация гормонов щитовидной железы в плазме находится в нормальном диапазоне, и только уровень ТТГ увеличивается. Нормальный уровень ТТГ составляет 0,3-4,5 *мЕД/л*, при гипотиреозе он увеличивается до 5-15 *мЕД/л*. В таких случаях периоперативная значимость гипотиреоза низка или отсутствует вовсе. Однако, ретроспективное исследование 59 пациентов с гипотиреозом легкой степени обнаружило, что они, по сравнению с контрольной группой, чаще требовали продленной послеоперационной ИВЛ (9 из 59 против 4 из 59 пациентов), имели значительный электролитный дисбаланс (3 из 59 против 1 из 59 пациентов) и у них чаще развивались осложнения, связанные с кровотечением (4 из 59 против 0 из 59 пациентов)[81]. Поскольку было исследовано небольшое количество медицинских карт, эти различия не достигли статистической значимости. В другом исследовании обнаружилось, что явный гипотиреоз часто развивается отсроченно у пациентов с субклиническим гипотиреозом в анамнезе[82,83]. Таким образом, субклинический гипотиреоз в анамнезе может указать потребность в поиске и предупреждает о возможности развития клинически выраженного гипотиреоза.

Менее частыми проявлениями явного гипотиреоза (при относительной нехватке гормонов щитовидной железы) являются: замедленное мышление, замедленность

движений, сухая кожа, артралгии, карпальный туннельный синдром, периорбитальный отек, плохая переносимость холода, подавление дыхательных реакций на гипоксию и гиперкапнию, ухудшение клиренса свободной воды с гипонатриемией или без нее, замедленные рефлексы, снижение желудочной секреции, апноэ во сне[84] и брадикардия. Крайне редко – кардиомегалия, сердечная недостаточность и выпот в полости перикарда или плевры, проявляющиеся усталостью, одышкой и положением ортопноэ. Гипотиреоз часто связан с амилоидозом, который может вызвать увеличение языка, нарушения проводимости сердца и заболевания почек. Гипотиреоз немного снижает потребность организма в анестетиках. Язык может быть увеличен при гипотиреозе даже при отсутствии амилоидоза, и это может препятствовать проведению интубации.

Повышение уровня ТТГ – самый чувствительный индикатор первичной гипофункции щитовидной железы. В идеале предоперационное и предпроцедурное ведение пациента с гипотиреозом ставит целью достичь эутиреоидного состояния: мы рутинно назначаем нормальную (привычную для пациента) дозу левотироксинана утром перед операцией, даже несмотря на то, что у этого препарата долгий период полужизни (1,4-10 дней). Левотироксин является препаратом выбора, поскольку позволяет ферментным системам организма регулировать секрецию ТТГ, так же как и преобразование T_4 в T_3. Снижение абсорбции левотироксина в ЖКТ может встречаться при совместном приеме холестирамина, гидроокиси алюминия, препаратов железа, сукралфата, холестирола и при употреблении в пищу отрубей. У пациентов в состоянии гипотиреоидной (микседематозной) комы, требующих неотложной операции, можно ввести внутривенно лиотиронин (помня об опасности возникновения ишемии миокарда), одновременно направив терапию на восстановление нормального внутрисосудистого объема жидкости, температуры тела, функции сердечно-легочной системы и баланса электролитов.

Лечение гипотиреоидных пациентов с симптомами ИБС – особая проблема, которая может потребовать коррекции предоперационной медикаментозной терапии, направленной на достижение эутиреоза. Хотя возможно применение и левотироксина, и эсмолола, одновременного улучшения течения ИБС и гипотиреоза достичь трудно. Потребность в эутиреоидной терапии необходимо соизмерять с риском ухудшения симптомов ИБС. В одном обзоре предлагается рассмотрение возможности ранней реваскуляризации миокарда[85]. Это позволяло начинать заместительную терапию гормонами щитовидной железы в условиях ПИТ вскоре после прибытия пациента из операционной после реваскуляризации миокарда. Однако произошло несколько смертельных случаев (от аритмии, застойной сердечной недостаточности и обусловленного инфарктом кардиогенного шока) среди пациентов, которые не получали тиреоидные гормоны и ждали операции. Таким образом, экстренную оперативную реваскуляризацию миокарда нужно по возможности проводить у больных при сочетании тяжелой ИБС с выраженным гипотиреозом.

При гипотиреозе механизмы контроля дыхания не функционируют нормально. Однако реакция на гипоксию, гиперкапнию и клиренс свободной воды становится нормальной при заместительной терапии гормонами щитовидной железы. Скорость метаболизма лекарственных препаратов, по некоторым данным (единичные исследования), замедляется и время выхода из седации при приеме седативных средств увеличивается при гипотиреозе. Однако было издано мало официальных исследований фармакокинетики и фармакодинамики седативных средств или анестетиков при гипотиреозе, причем ни одно из них не проводилось на людях. Эти проблемы исчезают, когда функция щитовидной железы нормализуется перед оперативным вмешательством. Болезнь Аддисона (с относительной стероидной недостаточностью) более распространена при гипотиреозе, и некоторые эндокринологи обычно лечат неятрогенный гипотиреоз стресс-дозами стероидных гормонов в периоперационном периоде, так как оба состояния обычно вызываются аутоиммунными реакциями. Возможность наличия стероидного дефицита нужно рассматривать в том случае, если пациент становится склонным к гипотензии в периоперационном периоде. Механизмы теплопродукции у пациентов с гипотиреозом функционируют неадекватно, поэтому должен осуществляться мониторинг (и поддержание) температуры, особенно у пациентов, требующих неотложной хирургии. Из-за повышенной частоты встречаемости миастении gravis у пациентов с гипотиреозом, желательно использовать стимуляцию периферических нервов с целью мониторинга глубины миоплегии (см. Гл. 29).

Узловые образования щитовидной железы и рак

Более 90% узловых образований щитовидной железы являются доброкачественными, но все же идентификация злокачественности в отдельном узловом образовании щитовидной железы – трудная и важная задача. У пациентов мужского пола и пациентов, которым ранее проводилась лучевая терапия в области головы и шеи, увеличена вероятность развития злокачественного узлового новообразования щитовидной железы. Чаще всего пункционная биопсия и скрининговые исследования достаточны для верификации диагноза, но в некоторых случаях необходима эксцизионная биопсия. Сосочковый рак составляет более 70% всех случаев рака щитовидной железы. Простое удаление метастазов в лимфатических узлах, кажется, столь же эффективно в плане долгосрочной выживаемости, как и радикальные операции на шее. Фолликулярная карцинома наблюдается приблизительно в 15% случаев рака щитовидной железы, она более агрессивна и имеет менее благоприятный прогноз.

Медуллярный рак, самая агрессивная форма рака щитовидной железы, связана с семейной предрасположенностью к развитию феохромоцитомы и аденомы паращитовидных желез. Поэтому необходимо собирать прицельный анамнез у пациентов, имеющих хирургический шрам в области щитовидной железы, чтобы исключить наличие скрытой феохромоцитомы.

Нарушения метаболизма кальция

Тремя основными веществами, которые регулируют плазменный уровень кальция, фосфора и магния, являются паратиреоидный гормон (ПТГ), кальцитонин и витамин D; они действуют на уровне костей, почек, кишечника и через собственные рецепторы (последнее привело к значительному прогрессу в лечении за последние несколько лет). Избыток кальция в крови возникает из-за злокачественных новообразований или гиперпаратиреоза более чем у 90% пациентов[86]. ПТГ стимулирует резорбцию костной ткани, ингибирует почечную экскрецию кальция и увеличивает преобразование витамина D в активную форму; все три механизма приводят к гиперкальциемии. Кальцитонин можно считать антагонистом ПТГ. Через свои метаболиты

витамин D способствует усвоению кальция, фосфатов и магния в ЖКТ и облегчает костный резорбтивный эффект ПТГ. Секреция ПТГ модулируется через чувствительные к кальцию рецепторы на поверхности клеток паращитовидной железы. Увеличение количества ионизированного кальция стимулирует эти рецепторы, что вызывает уменьшение секреции ПТГ. Открытие этого эффекта привело к пересмотру терапии гиперпаратиреоза, поскольку препараты, увеличивающие чувствительность этих рецепторов, снижают тем самым уровень ПТГ и гиперкальциемии более чем у 60% людей, у которых гиперкальциемия связана с данной причиной[87].

Гиперпаратиреоз и гиперкальциемия

Первичный гиперпаратиреоз встречается приблизительно у 0,1% населения, обычно развивается в возрасте 30-50 лет и встречается в 2-3 раза чаще у женщин, чем у мужчин. Первичный гиперпаратиреоз обычно является следствием увеличения одной из паращитовидных желез, обычно в связи с аденомой и очень редко – раковой опухолью. Гиперкальциемия развивается практически всегда.

Кальций – главный минеральный компонент тела; он образует структуру скелета и выполняет ключевую роль в передаче нервного импульса, внутриклеточной передаче сигналов, свертывании крови и нейромышечном проведении. 99% из 1000 граммов кальция, имеющегося в среднестатистическом человеческом организме, хранятся в виде костного минерала. Нормальный общий плазменный уровень кальция, по данным большинства лабораторий, составляет 2,15–2,6 *ммоль/л*. От 50% до 60% кальция в плазме связано с белками, ионами фосфата или цитрата. Уровень кальция зависит от уровня альбумина: кальций плазмы снижается на 0,2 *ммоль/л* при снижении уровня альбумина на 10 *г/л*. Связывание кальция альбумином зависит от кислотности среды: оно ухудшается при кислых значениях pH и усиливается при щелочных. Нужно отметить, что общий уровень кальция в плазме и уровень его неионизированной фракции уменьшается при снижении уровня альбумина. Хотя уровень ионизированного кальция является также клинически значимым, стоимость и технические трудности стабилизации электродов, используемых для измерения этого показателя, ограничивают его доступность. Однако влияние ПТГ и витамина D_3 сохраняет уровень ионизированного кальция на постоянном уровне с колебаниями порядка 0,025 *ммоль/л* у любого человека.

Многие из явных симптомов гиперпаратиреоза являются результатом гиперкальциемии, которая сопровождает его. Независимо от причины, гиперкальциемия может вызвать любой из симптомов с вовлечением в патологический процесс почек, скелета, нейромышечной системы и ЖКТ: рвоту, запор, полиурию, полидипсию, летаргию, формирование почечных конкрементов, панкреатит, боли в костях, спутанность мышления и психические расстройства. Свободный внутриклеточный кальций регулирует сокращение мышц, выброс нейромедиаторов, секрецию гормонов, активность ферментов и энергетический метаболизм.

Нефролитиаз встречается у 60-70% пациентов с гиперпаратиреозом. Длительная гиперкальциемия может привести к канальцевым и клубочковым нарушениям, включая почечный проксимальный канальцевый ацидоз. Полиурия и полидипсия – также частые жалобы.

Скелетные нарушения, связанные с гиперпаратиреозом, включают кистозно-фиброзный остеит, диффузное снижение плотности костной ткани и остеопороз. Скорость резорбции кости в пять раз выше у пациентов с гиперпаратиреозом, чем в нормальных контрольных группах. Пациенты могут иметь в анамнезе частые переломы или жаловаться на боли в костях, особенно по переднему краю большеберцовой кости.

Поскольку свободный внутриклеточный кальций инициирует и регулирует сокращение мышц, выброс нейромедиаторов, секрецию гормонов, активность ферментов и энергетический метаболизм, расстройства в этих органах-мишенях часто являются симптомами гиперпаратиреоза. Пациенты могут испытывать выраженную мышечную слабость, особенно в проксимальных группах мышц, возможна и атрофия мышц. Депрессия, психомоторная заторможенность и ухудшение памяти также могут встречаться. Летаргия и спутанность сознания – частые жалобы. Язвенная болезнь распространена у этих пациентов в большей степени, чем в общей популяции. Продукция гастрина и соляной кислоты увеличивается. Анорексия, рвота и запор могут также присутствовать.

Приблизительно у 1/3 всех пациентов с гиперкальциемией имеется артериальная гипертензия, но она обычно излечивается при успешном лечении основного заболевания. Ни артериальная гипертензия, ни минимально инвазивная хирургия, вероятнее всего, не изменяют степень периоперационного риска, связанного с хирургией у таких пациентов по сравнению с обычными гипертониками[88,89]. Даже человек в возрасте 80 лет с бессимптомным гиперпаратиреозом может быть прооперирован без риска летальности и с риском морбидности, не отличающимся от такового в более юной возрастной группе, что предрасполагает к выполнению паратиреоидэктомии как метода профилактической терапии[89,90]. Продолжительная гиперкальциемия может привести к образованию кальцинатов в миокарде, кровеносных сосудах, мозге и почках. Мозговые кальцинаты могут вызвать патологическую неврологическую симптоматику, тогда как почечные кальцинаты приводят к развитию полиурии, устойчивой к вазопрессину.

Самый полезный анализ, подтверждающий гиперпаратиреоз, – радиоиммунное определение ПТГ. Фактически, два недавних события радикально уменьшили влияние анестезии на пациентов с первичным гиперпаратиреозом. Одно из них – создание класса препаратов «кальций-миметиков», модулирующих чувствительность к кальцию рецепторов клеток паращитовидных желез и таким образом снижающих уровень кальция (в целом было обсуждено ранее; об использовании этих препаратов у пожилых – см. далее). Другое событие – использование минимально инвазивного подхода к операции, под визуальным контролем, только при местной анестезии или блокаде шейного сплетения – как при тиреоидэктомии[91,92]. Большинство хирургов, выполняющих минимально инвазивное удаление паращитовидной железы, контролируют уровень ПТГ интраоперационно, чтобы определить, резецировали ли они причинную аденому. У пациентов с гиперпаратиреозом уровень гормонов неадекватен уровню кальция в крови. Уровень неорганического фосфора в сыворотке обычно низок, но может находиться в нормальных пределах. Щелочная фосфатаза увеличивается при значительном вовлечении скелета в патологический процесс.

Назначение глюкокортикоидов снижает уровень кальция в крови при многих других состояниях, которые вызывают гиперкальциемию, но редко – при первичном гиперпаратиреозе. При саркоидозе, множественной миеломе, интоксикации большими дозами витамина D и небольшом количестве злокачественных опухолей,

которые могут вызвать гиперкальциемию, назначение глюкокортикоидов может снизить уровень кальция в плазме через торможение его всасывания на уровне ЖКТ. При первичном гиперпаратиреозе этот эффект выражен в меньшей степени.

Гиперкальциемия может также встречаться как следствие вторичного гиперпаратиреоза у больных с хронической болезнью почек (ХБП). Когда экскреция фосфатов уменьшается при снижении числа нормально функционирующих нефронов, уровень кальция в плазме падает из-за депонирования кальция и фосфатов в костях. Секреция ПТГ впоследствии увеличивается, что приводит к увеличению количества фосфатов, экскретируемых каждым отдельным нефроном. В конечном итоге, хроническая неустойчивая гипокальциемия при ХПН приводит к постоянному повышению ПТГ в плазме и гиперплазии паращитовидных желез – это и называется синдромом вторичного гиперпаратиреоза.

Что должно быть сделано у пациентов с бессимптомным первичным (или даже вторичным) гиперпаратиреозом? Этот вопрос стал камнем преткновения, и на данный момент на него нет точного ответа. Первичный гиперпаратиреоз с явными симптомами у лиц моложе 50 лет, при превышении верхней границы нормы уровня кальция более чем на 0,25 *ммоль/л*, при сокращении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на 30% и более, при тяжелой деминерализации костей, обычно лечится хирургическим путем. Если пациент отказывается от операции или сопутствующие заболевания делают операцию нецелесообразной (противопоказанной), медикаментозное управление заболеванием с помощью нового препарата ряда кальциймиметиков – цинакалцета – осуществляется намного проще. Трудность такого управления состоит в том, что гиперфункционирующие паращитовидные железы секретируют больше ПТГ, поскольку концентрация кальция в плазме понижается – т.е. подняты границы нормы, выход за которые запускает механизм обратной связи и увеличение секреции ПТГ.

Пациенты с умеренной гиперкальциемией и нормальной функцией почек и сердечно-сосудистой системы не требуют проведения специальных предоперационных и предпроцедурных мероприятий. Исследование ЭКГ может проводиться перед операцией и интраоперационно с целью выявления возможного укорочения интервалов PR и QT (Рис. 35-4). Поскольку тяжелая гиперкальциемия может привести к гиповолемии, нормальный водно-электролитный статус должен быть восстановлен перед началом анестезии и операции.

Предоперационное управление гиперкальциемией должно включать (даже в срочных или экстренных ситуациях) лечение ее основной причины – это часто выбираемая стратегия у хирургических пациентов с гиперкалиемией, обусловленной развитием злокачественной опухоли. Предоперационная терапия гиперкальциемии при злокачественных и доброкачественных опухолях и других причинах включает водную нагрузку и стимуляцию диуреза с целью увеличения экскреции кальция с мочой. Восстановление ОЦК, увеличение плазменного уровня натрия и его экскреции с мочой (при инфузии физиологического раствора NaCl), а также назначение диуретиков (обычно используется фуросемид) в целом существенно увеличивает экскрецию кальция с мочой. Скорость вливания растворов в предоперационном периоде обычно составляет 200-400 *мл/ч*, но необходим контроль во избежание перегрузки жидкостью. Тем более, что у многих пациентов страдает насосная функция

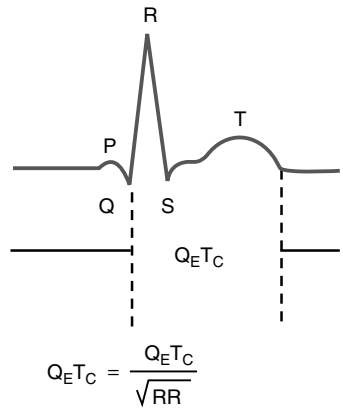


Рис. 35-4 Измерение интервала QTc (правильнее называть его Q_eT_c, так как он начинается от начала зубца Q, захватывает весь интервал QT и заканчивается концом зубца T; вычисляется с поправкой на ЧСС (RR)). Интервал RR выражен в секундах. *(Hensel P, Roizen MF: Patients with disorders of parathyroid function. Anesthesiol Clin North Am 5:287, 1987.)*

сердца. К другим осложнениям этих вмешательств относятся гипомагниемия и гипокалиемия.

В экстренных ситуациях выраженное увеличение внутрисосудистого объема жидкости обычно снижает концентрацию кальция до безопасного уровня (< 3,5 *ммоль/л*); назначение фуросемида в таких ситуациях также часто приносит пользу. Для коррекции гипофосфатемии должны быть назначены фосфаты, так как при этом состоянии уменьшается поглощение кальция костной тканью, увеличивается экскреция кальция с мочой и стимулируется разрушение кости. Гидратационная терапия и стимуляция диуреза совместно с назначением фосфатов обычно достаточны при ведении большинства пациентов с гиперкальциемией. К другие мерам, направленным на снижение резорбции костной ткани, относятся применение бисфосфоната – памидроната натрия (90 *мг* внутривенно), золедроната (4 *мг* внутривенно), кальцитонина (100-400 *ЕД* каждые 12 *ч*) и пликамицина (15-25 *мкг/кг* внутривенно).

Кальцитонин снижает плазменный уровень кальция путем прямого торможения резорбции кости. Его назначение может снизить уровень кальция в течение нескольких минут после внутривенного введения. Побочные эффекты включают крапивницу и тошноту. Из-за быстроты эффекта кальцитонин может использоваться для снижения уровня кальция при ожидании вступления в силу эффектов гидратации и бисфосфоната. Диализ также может использоваться при наличии показаний. Особенно важно знать, была ли эта гиперкальциемия хронической, поскольку возможно развитие серьезных нарушений со стороны сердца, почек и ЦНС.

Гипокальциемия

Гипокальциемия (вызванная гипоальбуминемией, гипопаратиреозом, гипомагниемией, недостатком витамина D, синдромом «голодных костей» после излечения гиперпаратиреоза, противосудорожными препаратами, введением цитрата или хронической болезнью почек) обычно не сопровождается клинически очевидными сердечно-сосудистыми нарушениями. Наиболее распространенная причина гипокальциемии – гипоальбуминемия. При истинной гипокальциемии (т.е. при снижении концентрации свободного кальция) страдает сократимость миокарда. Таким образом, сократимость миокарда изменяется в связи с уровнем ионизированного кальция крови; сократимость уменьшается примерно на 20%, при снижении концентрации свободного кальция от 1,68 до 1,34 *ммоль/л*.

Клинические симптомы гипокальциемии – неловкость движений, судороги или судорожная готовность, гортанный стридор, депрессия, тугоподвижность мышц; парестезии (в области рта и вокруг него), паркинсонизм, положительный симптом Хвостека, сухая чешуйчатая кожа, ломкие ногти и жесткие волосы; низкая плазменная концентрация кальция; удлинение интервала QT; кальцинаты в мягких тканях и положительный симптом Труссо («рука акушера»).

Гипокальциемия тормозит реполяризацию желудочков, увеличивая тем самым интервал QTc (в норме 0,35-0,44 *с*). При продлении электрической систолы желудочки могут быть не в состоянии ответить на следующий электрический импульс от синусового узла, результатом этого является AV-блокада типа 2 : 1. Удлинение интервала QT – умеренно достоверный ЭКГ-признак гипокальциемии, не для популяции в целом, а для конкретного пациента[93]. Таким образом, мониторинг интервала QT с поправкой на ЧСС (см. Рис. 35-4) полезен, но он не всегда точно отражает уровень гипокальциемии у конкретного пациента. Застойная сердечная недостаточность также может встречаться при гипокальциемии, но достаточно редко. Поскольку застойная сердечная недостаточность у больных с сопутствующей патологией сердца становится менее тяжелой при возврате уровней кальция и магния к норме, эти уровни могут и должны быть нормализованы перед операцией у пациентов со сниженной толерантностью к нагрузкам или признаками сердечно-сосудистой дисфункции; при абсолютной необходимости такая нормализация может быть осуществлена внутривенным введением соответствующих препаратов буквально за 15 *мин*[94,95]. Внезапное снижение уровня ионизированного кальция в крови (например, при лечении отравлений) может закончиться тяжелой гипотензией.

У пациентов с гипокальциемией могут быть судорожные приступы. Они могут быть фокальными, джексоновскими, протекать по типу абсансов (petitmal) или выглядеть как полноценный эпилептический приступ, неотличимый от такового при отсутствии гипокальциемии. У пациентов также может быть приступ, называемый церебральной тетанией (общая судорожная готовность + тонические спазмы). Стандартная противосудорожная терапия неэффективна и может даже усилить эти приступы (антагонизм по отношению к эффектам витамина D). При продолжительном гипопаратиреозе могут появиться кальцинаты выше уровня турецкого седла; эти кальцинаты представляют собой осажденный кальций внутри и вокруг маленьких кровеносных сосудов базальных ганглиев; они могут быть связаны с множеством экстрапирамидных нарушений.

Наиболее распространенная причина приобретенного гипопаратиреоза – операция на паращитовидных железах или щитовидной железе. К другим причинам относятся аутоиммунные нарушения, терапия радиоизотопом йода I-131, гемосидероз или гемохроматоз, неоплазия и гранулематозная болезнь. Идиопатический гипопаратиреоз делится на три категории: изолированная персистирующая неонатальная форма, нарушение эмбриогенеза жаберных дуг и аутоиммунный кандидоз, относящийся к полиэндокринному дефициту.

Псевдогипопаратиреоз и псевдопсевдогипопаратиреоз – редкие наследственные заболевания, сопровождающиеся невысоким ростом пациента, ожирением, округленным лицом и укорочением пястных костей. У пациентов с псевдогипопаратиреозом имеются гипокальциемия и гиперфосфатемия, несмотря на высокий уровень ПТГ в плазме. У этих пациентов нарушен ответ органов-мишеней на выделение ПТГ в результате расстройства функции G-белков.

Поскольку лечение гипопаратиреоза не является хирургическим, пациенты с этим состоянием, которые попадают на операционный стол, нуждаются в операции по причинам, не имеющим отношения к гипопаратиреозу. Уровни кальция, магния и фосфатов должны быть измерены у них перед операцией и после нее. Пациентам с симптоматически выраженной гипокальциемией следует внутривенно ввести глюконат кальция перед операцией. Первоначально можно ввести 10-20 *мл* 10%-го глюконата кальция со скоростью 5 *мл/мин*. Его действие на плазменный уровень кальция кратковременно, но постоянная инфузия 10%-го глюконата кальция в 500 *мл* кристаллоидного раствора со скоростью 10 *мл/мин* в течение 6 *ч* позволяет поддерживать адекватный уровень кальция. Нормализация уровней магния и фосфатов также может потребоваться для нормализации функции сердечно-сосудистой и нервной систем.

Цель терапии состоит в том, чтобы сделать симптомы контролируемыми перед анестезией и операцией. У пациентов с хроническим гипопаратиреозом цель состоит в поддержании плазменного уровня кальция в районе нижней границы нормы. Предоперационная и предпроцедурная запись ЭКГ полезна для мониторинга длины интервала QTc. Ценность определения QTc заключается в отражении им плазменного уровня кальция; это полезно, если быстрое лабораторное исследование провести невозможно. Изменения уровня кальция могут изменить продолжительность миорелаксации; таким образом, у этих пациентов (так же, как и у любых других, впрочем) целесообразен мониторинг глубины миоплегии.

Близкое расположение паращитовидных желез к щитовидной железе может привести к гипокальциемии во время операции по поводу болезней любых других органов. Из-за повышенного сродства костей к кальцию такое осложнение является критическим у больных с выраженным оститом. Внутреннее перераспределение ионов магния и кальция может встречаться после паратиреоидэктомии (синдром «голодных костей») и проявляться гипомагниемией, гипокальциемией или обоими состояниями. Поскольку имеется тенденция к увеличению тетании при алкалозе, гипервентиляции обычно усердно избегают. Самые явные проявления острой гипокальциемии – дистальные парестезии и мышечные спазмы (тетания). Потенциально фатальные осложнения тяжелой гипокальциемии включают ларингоспазм и гипокальциемические судороги. Клинические осложнения дефицита магния включают аритмии (преимущественно желудочковые тахиаритмии), гипокальциемическую тетанию и усиление нервно-мышечной раздражимости, независимое от гипокальциемии (тремор, подергивания, астериксис и судорожные приступы).

В дополнение к мониторингу общего уровня кальция в плазме или его ионизированной фракции в послеоперационном периоде, можно проверить симптомы Хвостека и Труссо. (Помните, что общий уровень кальция и его неионизированной фракции зависит от уровня альбумина; кальций снижается на 0,2 *ммоль/л* при снижении уровня альбумина на 10 *г/л*). Поскольку симптом Хвостека может быть выявлен в 10-15% случаев у пациентов, у которых нет гипокальциемии, следует попытаться выявить его предоперативно для гарантии того, что его появление обусловлено именно гипокальциемией. Симптом Хво-

стека – сокращение мимических мышц, возникающее при надавливании на область ипсилатерального лицевого нерва возле угла нижней челюсти. Симптом Труссо выявляется наложением манжеты для измерения АД и удержанием давления в ней на уровне немного выше систолического АД в течение нескольких минут. При этом развивается карпальный спазм со сжатием пальцев и неспособностью их разогнуть; это происходит из-за увеличенной раздражимости мышц при гипокальциемии, усугубляемой временной ишемией от наложения манжеты.

Остеопороз

У 50% женщин старше 65 лет случаются переломы, обусловленные остеопорозом. Поскольку продолжительность жизни у мужчин стала больше, остеопороз становится для них настолько же актуальной проблемой, и недавние доклады указывают на увеличение количества переломов бедра у мужчин в группе старше 65 лет на 15% за последние 10 лет[93]. Мужчины, страдающие ХОБЛ (даже без лечения стероидами), входят в группу высокого риска переломов позвоночника, которые возможны даже при перекладывании пациента на операционный стол и обратно. Кроме того, независимо от пола, каждый перелом позвоночника сопровождается 10%-ым уменьшением жизненной емкости легких. Диагностика и лечение этих состояний улучшились в связи с рутинным использованием двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) или количественной ультрасонографии. Поскольку при выполнении DEXA критерии «T» (отклонение от среднестатистических показателей) и «Z» (отклонение в процентах от возрастной нормы) достаточно выражены, чтобы отличить состояние костей белых женщин в постменопаузе от такового в возрасте 21 года, лечение должно учитываться при интерпретации результатов.

Известные факторы риска остеопороза включают: возраст, относительный дефицит эстрогенов (позднее – появление менархе, аменорея, ранняя менопауза, бесплодие), дефицит кальция в пище, табакокурение, активное занятие упражнениями для снижения веса в комбинации с аэробикой или без нее, употребление безалкогольных напитков, принадлежность к европеоидной или монголоидной расе. Хотя терапия остеопороза (использование бифосфатов, донаторов костных минералов, специальные упражнения; прием препаратов кальция, витамина D, эстрогенов и селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (Эвиста), которые могут применяться у мужчин) не создает значимых препятствий при периоперационном ведении пациента и анестезии[96-98], переломы костей у таких пациентов встречались даже при перекладывании на операционный стол и обратно. Рекомбинантный паратгормон (ПТГ) и кальцитонин также используются, но сообщений об их периоперационном воздействии на данный момент нет. Таким образом, упомянутые ранее для пациентов с гиперпаратиреозом предосторожности относительно расположения и осторожного перемещения могут быть полезными.

Гипофизарные нарушения

Гиперсекреция гормонов передней доли гипофиза (аденогипофиза)

Передняя доля гипофиза (или главная эндокринная железа) состоит из пяти распознаваемых типов секреторных клеток и, соответственно, секретирует 5 классов гормонов: соматотропин (СТГ), адренокортикотропный гормон (АКТГ), пролактин, гонадотропины (ФСГ и ЛГ) и тиреотропный гормон (ТТГ). Секреция этих гипофизарных гормонов в значительной степени регулируется через механизмы отрицательной обратной связи гипоталамическими гормонами и сигналами, которые реализуются на уровне органов-мишеней для гормонов гипофиза. Описаны шесть гормонов гипоталамуса: допамин (пролактин-ингибирующий фактор); соматостатин (соматотропин-ингибирующий гормон); соматотропин-рилизинг-гормон; адренокортикотропин-рилизинг-гормон; гонадотропин-рилизинг-гормон и тиреотропин-рилизинг-гормон. Большинство гипофизарных опухолей (> 60%) является гормонально активными, они классифицируются согласно гиперпродукции какого-либо определенного гипофизарного гормона.

Три наиболее распространенных нарушения гипофизарной секреции связаны с излишками пролактина (аменорея, галакторея, бесплодие), АКТГ (синдром Кушинга) и соматотропина (акромегалия). В дополнение к знаниям патофизиологии развития болезни, анестезиолог должен узнать, переносил ли пациент недавно пневмоэнцефалографию (почти устаревший, но все же редко используемый метод). Если это так, во время анестезии не должна использоваться закись азота для снижения риска внутричерепной артериальной гипертензии от накопления газа. КТ- или МРТ-исследование области турецкого седла в значительной степени заменили нейроэнцефалографию, но как установлено, последняя все еще выполняется.

Предоперационная оценка пациентов с акромегалией описана в Гл. 34. Более чем 99% случаев акромегалии обусловлено аденомой гипофиза (или использованием рекомбинантного соматотропина с целью замедления процессов старения, хотя данные текущих исследований опровергают такую возможность). Таким образом, основное лечение акромегалии – транссфеноидальная хирургическая операция (или отмена соматотропина) и симптоматическое лечение запястного туннельного синдрома и прочих вторичных синдромов. Если гипофизарная опухоль не удаляется полностью, пациентам часто предлагают внешнее облучение области гипофиза. В случае расположения опухоли над турецким седлом обычно выполняется трансфронтальная резекция гипофиза. Допаминергический агонист бромокриптин может снизить уровень соматотропина, но долгосрочная терапия этим препаратом неблагоприятна. Октреотид, аналог соматостатина с длительным действием, при приеме пролонгированной лекарственной формы 1 раз в месяц производит выраженный паллиативный эффект у 50% пациентов. Другие препараты, такие как пегвисомант или аналоги соматостатина, также опробованы перед хирургией.

У пациента с акромегалией ожидаемы трудности с интубацией; боковые рентгеновские снимки шеи или КТ-исследование шеи в прямой и косой проекции могут идентифицировать пациентов с надгортанным стенозом или увеличением языка, нижней челюсти, надгортанника или голосовых складок. Если необходима установка артериальной линии, плечевая или бедренная артерия в данной ситуации предпочтительны по сравнению с лучевой[99].

Гипофункция передней доли гипофиза

Гипофункция передней доли гипофиза приводит к дефициту одного или нескольких из следующих гормонов: соматотропина (СТГ), ТТГ, АКТГ, пролактина или гонадотропинов. Предоперационная и предпроцедурная подготовка пациентов с хронической недостаточностью АКТГ и ТТГ обсуждается в Гл. 34. Никакая особая предопераци-

онная и предпроцедурная подготовка для пациентов с недостатком пролактина или гонадотропинов не требуется; дефицит СТГ, однако, может привести к атрофии миокарда, что может потребовать предоперационной и предпроцедурной оценки сердечной функции. Тем не менее, проблемы при анестезии не были отмечены у больных с изолированным дефицитом соматотропина.

Острые дефицитные состояния – другой вопрос. Острый гипофизарный дефицит часто возникает при кровоизлиянии в опухоль гипофиза. В хирургических макропрепаратах резецированных аденом в 25% случаев имеются доказательства кровоизлияния. У таких пациентов чаще всего наблюдаются острая головная боль, потеря зрения, тошнота или рвота, паралич глазодвигательных мышц, нарушения сознания, лихорадка, головокружение или гемипарез. У таких пациентов быстрая трансклиновидная декомпрессия должна сопровождаться рассмотрением возможности заместительной терапии, включающей глюкокортикоиды, и лечением внутричерепной гипертензии.

Акушерские анестезиологи часто сталкиваются с этими гипофизарными проблемами (также см. Гл. 69); синдром Шихана – образование инфаркта гипофиза, связанного с гипотензией после или во время акушерского кровотечения. Состояния, которые могут натолкнуть на постановку этого диагноза, включают невозможность начать послеродовое кормление грудью, повышенную утомляемость, плохую переносимость холода и особенно гипотензию, устойчивую к волемической нагрузке и вазопрессорам.

Избыток и дефицит гормонов задней доли гипофиза (нейрогипофиза)

Секреция вазопрессина или антидиуретического гормона (АДГ) увеличивается при повышении осмоляльности плазмы или наличии гипотензии. Гиперсекреция вазопрессина, не связанная с осмоляльностью плазмы, приводит к гипонатриемии и задержке жидкости. Эта несоответствующая секреция может быть следствием множества поражений ЦНС медикаментозного генеза (никотин, наркотики, хлорпропамид, клофибрат, винкристин, винбластин и циклофосфамид); может быть связана с легочными инфекциями, гипотиреозом, надпочечниковой недостаточностью и эктопическим производством вазопрессина опухолями. Предоперационное и предпроцедурное ведение хирургических пациентов с неадекватной секрецией вазопрессина включает соответствующее лечение причины данного состояния и ограничение потребления воды. В некоторых случаях предоперационно должны быть применены лекарства, ингибирующие почечную реакцию на вазопрессин (например, литий или демеклоциклин), чтобы восстановить нормальный водно-электролитный статус.

Большинство клинических симптомов, связанных с синдромом неадекватной продукции вазопрессина (СНПВ, он же синдром Пархона), обусловлено гипонатриемией и отеком мозга; они включают увеличение веса, слабость, летаргию, спутанность мышления, оглушение, дискоординацию рефлексов вплоть до судорог и комы. Эта форма отека редко приводит к артериальной гипертензии.

Недавно было обнаружено, что у 10-20% бегунов на дальние дистанции, в том числе марафонцев, имеется СНПВ с увеличенной секрецией вазопрессина. Поскольку такие люди весьма часто переносят хирургическое лечение ран, рутинная оценка симптомов СНПВ и лабораторных показателей могла бы быть хорошей практикой у данной группы людей.

СНПВ должен подозреваться у любого пациента с гипонатриемией и экскрецией мочи, гипертонической относительно плазмы. Данный диагноз подтверждают следующие лабораторные тесты:

1. Уровень натрия в моче > 20 *ммоль/л*
2. Низкие плазменные уровни азота мочевины крови, креатинина, мочевой кислоты и альбумина
3. Натрий плазмы крови < 130 *ммоль/л*
4. Плазменная осмоляльность < 270 *мОсм/л*
5. Гипертоничность мочи относительно плазмы крови

Оценка реакции на водную нагрузку является полезным методом оценки пациентов с гипонатриемией. Пациенты с СНПВ неспособны экскретировать разведенную мочу даже после водной нагрузки. Определение уровня вазопрессина в крови может подтвердить диагноз. Слишком интенсивное лечение длительно существующей гипонатриемии может привести к деструктивной демиелинизации[100,101]. Скорость увеличения концентрации натрия в плазме не должна быть выше 1 *ммоль/л/ч*[100,101] (см. обсуждение гипонатриемии далее в разделе «Электролитные нарушения»).

Пациентам с легкими или умеренными симптомами водной интоксикации (худшие исходы отмечены у детей, пациентов с эпизодами гипоксии и менструирующих женщин), как правило, достаточно терапии ограничением потребления жидкости в пределах 500-1000 *мл/сут*. Пациенты с тяжелой водной интоксикацией и патологическими симптомами со стороны ЦНС могут нуждаться в интенсивной терапии, заключающейся во внутривенном введении 200-300 *мл* 5% раствора NaCl в течение нескольких часов, сопровождающемся ограничением жидкости.

Лечение должно быть направлено на устранение основной причины заболевания. Если СНПВ вызван лекарственными препаратами, их прием следует прекратить. При воспалении должна быть назначена адекватная терапия, опухоли должны подвергаться хирургическому лечению, лучевой терапии или химиотерапии в зависимости от показаний.

Нет ни одного препарата, который мог бы подавлять выделение АДГ нейрогипофизом или опухолью. Фенитоин (Дилантин) и опиоидные антагонисты, такие как налоксон и буторфанол, оказывают некоторый ингибирующий эффект на физиологическую секрецию АДГ, но клинически неэффективны у больных с СНПВ. Препараты, блокирующие эффект АДГ на уровне почечных канальцев, включают литий (используется редко, так как его токсичность часто превышает потенциальную пользу) и деметилхлортетрациклин в дозе 900-1200 *мг/сут*. Последний препарат влияет на способность почечных канальцев концентрировать мочу, вызывая экскрецию изотонической или гипотонической мочи и уменьшая гипонатриемию. Деметилхлортетрациклин может использоваться у амбулаторных пациентов с СНПВ, когда трудно осуществить ограничение приема жидкости.

Когда пациент с СНПВ попадает в операционную по любому поводу, контроль водного статуса должен включать измерение центральной гемодинамики с помощью ЦВД, катетеризации легочной артерии или определения поперечного размера полости левого желудочка в конце диастолы с помощью чреспищеводной эхокардиографии. Что касается электролитного статуса, необходимо частое определение осмоляльности мочи, осмоляльности плазмы крови и уровня натрия, включая ранний послеоперационный период. Несмотря на общее впечатление, что СНПВ часто отмечается у пожилых

пациентов в послеоперационном периоде, исследования показывают, что возраст пациента и класс используемых анестетиков не влияют на риск послеоперационного развития СНПВ. Типично видеть нескольких пациентов в нейрохирургических отделениях интенсивной терапии, страдающих от данного синдрома. Как правило, это диагноз исключения. Пациенты с СНПВ чаще всего требуют только ограничения жидкости; гипертонический солевой раствор необходим очень редко.

Недостаток вазопрессина, который заканчивается развитием несахарного диабета, вызывается заболеваниями гипофиза, опухолями головного мозга; инфильтративными болезнями, такими как саркоидоз; тяжелой травмой (включая травму после нейрохирургического вмешательства) или слабой почечной реакцией на вазопрессин. Последнее может встречаться как результат гипокалиемии, гиперкальциемии, серповидноклеточной анемии, обструктивной уропатии и почечной недостаточности. Предоперационное и предпроцедурное ведение пациентов с несахарным диабетом заключается в восстановлении нормального внутрисосудистого объема жидкости, компенсации потерь жидкости с мочой, назальном применении десмопрессина и внутривенном введении жидкости, адекватном суточной потребности.

Периоперационное ведение пациентов с несахарным диабетом основано на степени дефицита АДГ. Ведение пациентов с несахарным диабетом и абсолютной вазопрессиновой недостаточностью обычно не представляет большой проблемы, при отсутствии негативных побочных эффектов медикаментозной терапии и при известности наличия несахарного диабета перед операцией. Непосредственно перед операцией пациенту дают обычную дозу десмопрессина ацетата, интраназально или внутривенно болюсно в дозе 100 *мЕД*, сопровождая ее непрерывной инфузией со скоростью 100-200 *мЕД/ч*[2]. Доза обычно регулируется так, чтобы допустить эпизод дневной полиурии, что позволяет избежать развития ятрогенного СНПВ. Мы сочли полезным продолжить тот же режим дозирования в послеоперационном периоде у всех амбулаторных пациентов, которые принимали жидкость перорально. Все внутривенные растворы, вводимые интраоперационно, должны быть изотоническими, чтобы уменьшить риск водного истощения и гипернатриемии. Плазменная осмоляльность должна измеряться ежечасно, как интраоперационно, так и в раннем послеоперационном периоде. Если плазменная осмоляльность повышается значительно выше 290 *мОсм/л*, могут быть применены гипотонические растворы; скорость интраоперационного введения вазопрессина может быть увеличена до > 200 *мЕД/ч*.

У пациентов с частичным дефицитом АДГ нет необходимости использовать водный раствор вазопрессина послеоперационно, если плазменная осмоляльность не повышается выше 290 *мОсм/л*. Неосмотические стимулы (например, истощение ОЦК) и хирургический стресс обычно вызывают выброс большого количества АДГ в периоперационном периоде. Следовательно, этим пациентам требуется частый контроль осмоляльности плазмы в данный период.

Из-за побочных эффектов доза вазопрессина должна быть минимальной, необходимой для контроля над уровнем диуреза. Окситоциноподобное и коронароспастическое действие вазопрессина делают этот предел дозы особенно значимым у пациентов с беременностью или ИБС.

Другая анестезиологическая проблема – ведение пациентов, которые прибывают в операционную с вазопрессиновой капельницей для лечения кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода. Это лечение сегодня менее распространено в связи с появлением лазерной терапии варикоза. Однако вазоконстрикторный эффект вазопрессина на висцеральную сосудистую сеть может с успехом использоваться для снижения темпа (остановки) кровотечения. Такие пациенты часто имеют дефицит ОЦК и могут иметь сопутствующую ИБС. Поскольку вазопрессин, как показывали исследования, заметно уменьшает доставку кислорода, преимущественно в результате снижения ударного объема сердца и ЧСС, контроль доставки кислорода к тканям может быть полезен. У пациентов со стенокардией в анамнезе, которые получали комбинацию вазопрессина и циметидина при варикозе вен пищевода, встречались брадиаритмии и AV-блокады. Этот эффект указывает на то, что комбинация циметидина и вазопрессина может оказаться вредной для сердца из-за суммирования отрицательного инотропного и проаритмогенного эффектов этих двух препаратов.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Артериальная гипертензия

Анализ периоперационного лечения артериальной гипертензии важен из-за распространенности данного состояния (30% в общей популяции в США), большой степени риска при периоперационном ведении пациента с гипертензией и высокой стоимости вынужденной отсрочки оперативного вмешательства (см. также Гл. 34). Противоречия сосредотачиваются приблизительно на двух проблемах. Первая – заканчивается ли неадекватный контроль артериальной гипертензии осложнениями, которые могли бы быть предотвращены при наличии такого контроля? Вторая – какой именно контроль АД необходим и как долго?

Таким образом, стоит вопрос: создает ли чрезмерно усердный контроль АД ненужную отсрочку плановой хирургии или, что еще хуже, предрасполагает пациента к преувеличению побочного действия препаратов и большей гемодинамической нестабильности, или же это не так?

В связи с противоречиями относительно уместности предоперационного лечения артериальной гипертензии оригинальные статьи, послужившие источником разногласий, были оценены полностью в предыдущих редакциях.

Существует несколько научных школ. Две самые старые представлены исследованиями, которые проводили Prys-Roberts и колл.[102] в 1971 г. и Goldman и Caldera[103] в 1979 г. Некоторые другие исследования (Bedford и Feinstein[104], Asiddao и соавт.[105], Stone и соавт.[106], Flacke и соавт. [107], Ghignone и соавт.[108], Tuman и соавт.[109], Ellis и соавт.[110], Mangano и соавт.[111], Pasternack и соавт.[112]) также процитированы. Weksler и колл.[113] исследовали 989 пациентов, хронически получавших антигипертензивную терапию, которые перенесли экстракардиальную операцию с диастолическим АД в пределах 110-130 *мм рт. ст.* и отсутствием в анамнезе инфаркта миокарда, нестабильной или тяжелой стенокардии, почечной недостаточности, гипертензии, обусловленной беременностью; гипертрофии левого желудочка, предыдущей коронарной реваску-

ляризации, аортального стеноза, аритмии, нарушений проводимости сердца или инсульта[113]. В контрольной группе операция была отложена и пациенты оставались в стационаре для контроля АД; в исследуемой группе пациенты принимали 10 *мг* нифедипина интраназально. Никаких статистически значимых различий в риске послеоперационных осложнений не наблюдалось; это позволяет предположить, что в данной группе пациентов без значительных сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний можно проводить хирургическое вмешательство, несмотря на повышенное АД в день операции.

Только одно исследование непосредственно оценило взаимосвязь между сердечно-сосудистыми заболеваниями и предоперационной изолированной систолической артериальной гипертензией. В многоцентровом исследовании пациентов, переносящих АКШ, наличие изолированной систолической артериальной гипертензии было связано с увеличением периоперационных сердечно-сосудистых осложнений на 30% по сравнению с нормотониками[114], но ни одно из исследований не оценило значимость изолированной систолической артериальной гипертензии при проведении некардиальных операций. К сожалению, у каждого из этих исследований есть дефекты, наличие которых не позволяет точно ответить на поставленный выше вопрос.

Рекомендации

Хотя предооперационный уровень систолического АД – значимый показатель возможных осложнений течения послеоперационного периода, нет окончательных данных, говорящих о том, уменьшает ли предоперационное лечение артериальной гипертензии периоперационный риск. Пока не проведены точные исследования и не получены результаты высокого уровня доказательности (это, к сожалению, чрезвычайно трудно сделать), мы рекомендуем проводить предоперационное лечение артериальной гипертензии. Такое лечение может быть основано на трех основных постулатах:

1) пациент должен быть информирован о важности пожизненной терапии артериальной гипертензии, в том числе изолированной систолической артериальной гипертензии.
2) периоперационная нестабильность гемодинамики встречается реже у получающих антигипертензивную терапию пациентов, чем у не получающих ее (как было показано Prys–Roberts и колл.[102] и подтверждено Goldman и Caldera[103], а также Mangano и колл.[111]).
3) колебания гемодинамики имеют некоторое отношение к уровню заболеваемости.

Данные Pasternack и колл.[112] и Weksler с колл.[113] предполагают, что быстрая нормализация АД и профилактика увеличения ЧСС могут быть единственными необходимыми действиями. Однако данные исследований на животных, где было отмечено снижение функции почек при резком понижении АД, подчеркивают риск таких интенсивных мер[115]. Даже при том, что другие эпидемиологические данные подтверждают эти риски[116,117], опасность колебаний АД и острая артериальная гипертензия могут быть серьезными факторами у некомпенсированного пациента-гипертоника[118]. Современное медикаментозное лечение артериальной гипертензии, возможно, уменьшает эти риски, но ухудшает качество жизни многих пациентов, что заставляет их избегать таких препаратов[119]. Определенные расовые различия также следует рассмотреть перед лечением (афроамериканцы хуже поддаются терапии β-адреноблокаторами и ингибиторами АПФ, но также хорошо реагируют на антагонисты кальция, как представители европеоидной расы)[120].

Мы используем предоперационные данные, чтобы определить индивидуальные диапазоны величин, которые мы будем считать допустимыми у конкретного пациента в течение операции и после нее. Таким образом, если при поступлении пациента АД 180/100 *мм рт. ст.*, ЧСС 96 *уд/мин* при отсутствии признаков и симптомов ишемии миокарда, мы уверены, что пациент сможет перенести при этих уровнях хирургическое вмешательство. Если при ночном снижении АД до 80/50 *мм рт. ст.* и ЧСС до 48 *уд/мин* у пациента на утро не появились признаки церебральной недостаточности, мы полагаем, что пациент сможет безопасно перенести анестезию при этих уровнях. Поэтому, на основе предоперационных данных, мы получаем индивидуализированный диапазон «норм» для каждого пациента. Мы стараемся удерживать сердечно-сосудистые показатели в пределах этих диапазонов и, фактически, планируем перед вводным наркозом, какие методы лечения нам использовать для достижения поставленной цели (например, назначение больших/меньших доз анестетиков; нитроглицерина или нитропруссида натрия/допамина, добутамина, фенилэфрина; пропранолола/изопротеренола или атропина). Мы полагаем, что такое планирование особенно важно для пациентов с подозрением на сердечно-сосудистые заболевания и относительно менее значимо для «полностью здорового» пациента. Мы не знаем наверняка, улучшает ли хирургический результат удержание сердечно-сосудистых показателей в пределах индивидуализированного диапазона «норм», но мы действительно полагаем, что это снижает заболеваемость. Например, исследование POISE продемонстрировало, что немедленное назначение β-блокаторов приводило к увеличению заболеваемости инсультом и летальным исходам, связанным с более частым развитием гипотензии[121].

Предоперационное назначение всех антигипертензивных средств

Мы рутинно применяем в предоперационном периоде все антигипертензивные средства, кроме ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II), которые мы иногда назначаем отдельным пациентам. Coriat и колл.[122] обнаружили, что использование ингибиторов АПФ было связано с гипотензией у 100% пациентов во время вводного наркоза против 20% пациентов, которые не принимали ингибиторы АПФ утром перед операцией. Bertrand и сотр. выполнили проспективное рандомизированное исследование, которое продемонстрировало, что более тяжелые эпизоды гипотензии, требующие терапии вазопрессорами, чаще встречались после индукции общей анестезии у пациентов, хронически получавших АРА II, в т.ч. утром перед операцией, чем у тех, кто прекратил прием АРА II в день перед операцией[123]. Kheterpal и колл. провели исследование группы из 12381 пациента, перенесших некардиальную операцию[124]. Пациенты, получавшие хроническую терапию ингибиторами АПФ или АРА II совместно с диуретиками, продемонстрировали больше периодов со средним АД ниже 70 *мм рт. ст.*, периодов с 40%-ым уменьшением систолического АД, периодов с 50%-ым уменьшением систолического АД и большую необходимость в болюсах вазопрессоров, чем пациенты, получающие только диуретики. Если прием этих препаратов продолжается, вазопрессин – предпочтительный препарат для лечения рефрактерной гипотензии.

Хотя долгосрочные отрицательные последствия отказа от приема антигипертензивных препаратов утром перед операцией не были оценены, мы отменяем эту терапию, пока пациент не сможет употреблять жидкости перорально (амбулаторные пациенты); мы можем назначить введение жидкости внутривенно или через назогастральный зонд для пациентов, которые ничего не могут (или не должны) принимать перорально. Мы продолжаем хроническую терапию диуретиками утром перед операцией, поскольку основным эффектом мочегонных средств после 1-й недели терапии является артериальная вазодилатация и оценка диуреза может быть неточной, если прием диуретиков резко прекращается утром перед оперативным вмешательством.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

Предоперационная оценка пациента с ИБС (см. также Гл. 60) и обсуждение гайдлайнов Американской ассоциации сердца/Американского сообщества кардиологов (AHA/ACC) могут быть найдены в Гл. 34[125].

Роль аортокоронарного шунтирования или чрескожных коронарных вмешательств перед экстракардиальной операцией

Коронарная реваскуляризация была предложена в качестве средства снижения послеоперационного риска перед экстракардиальной операцией. Предыдущие ретроспективные исследования показали, что успешная предоперационная реваскуляризация может уменьшить послеоперационный кардиальный риск в 2-4 раза у больных, переносящих факультативную сосудистую операцию[126,127]. Ретроспективные данные с наибольшей степенью достоверности были получены при исследовании операций на коронарных артериях (исследование «CASS»), в которое были включены пациенты 1978-1981 гг. Оперативная летальность у больных с АКШ, выполненным перед экстракардиальной операцией, составляла 0,9%, но была значительно выше (2,4%) у больных без предшествующего АКШ. Однако смертность в 1,4% случаев была связана непосредственно с процедурой АКШ. Eagle и колл. осуществили относительно долговременное наблюдение пациентов, включенных в исследование «CASS»[128]. Они изучали пациентов, направленных на медикаментозное или хирургическое лечение заболеваний коронарных артерий, в течение более 10 лет, за этот период пациенты перенесли еще 3368 некардиальных операций. Хирургические операции среднего риска, такие как абдоминальные, торакальные или каротидная эндартерэктомия, были связаны с общей заболеваемостью и смертностью порядка 1-5% и небольшим, но значительно благоприятным исходом у больных, ранее перенесших реваскуляризацию. Самый значительный благоприятный исход наблюдался у пациентов, перенесших большие сосудистые операции, такие как абдоминальная реваскуляризация или реваскуляризация нижней конечности. Однако это наблюдательное исследование не было рандомизированным и было осуществлено в 1970-1980 гг., перед значительными прорывами в методике медикаментозного, хирургического и чрескожного лечения коронарной патологии[128].

Landesberg и соавт. ретроспективно исследовали долгосрочные результаты при 578 больших сосудистых манипуляциях[129]. Многофакторный анализ с учетом возраста, типа сосудистого вмешательства, наличия диабета, наличия инфаркта миокарда в анамнезе и умеренная либо тяжелая ишемия миокарда (по данным предоперационной сцинтиграфии таллием – 201) независимо предсказывал летальность, и предоперационная коронарная реваскуляризация улучшала выживаемость пациентов. Долговременная выживаемость после больших сосудистых операций была лучше, если пациенты с умеренной или тяжелой ишемией миокарда (по данным сцинтиграфии) подвергались селективной коронарной реваскуляризации.

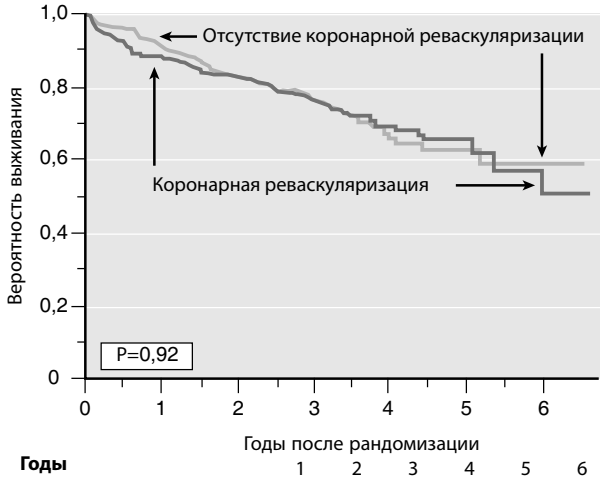
Польза чрескожной коронарной ангиопластики (ЧКА) перед экстракардиальной операцией также была оценена в нескольких когортных исследованиях. Posner и колл. использовали административные данные пациентов, которые перенесли ЧКА и экстракардиальную операцию в штате Вашингтон[130]. Они изучали пациентов с патологией коронарных артерий, переносивших некардиальную операцию с предшествующей ЧКА и без нее, и обращали внимание на наличие кардиальных осложнений. В этом нерандомизированном исследовании они отметили значительно более низкий уровень кардиальных осложнений в течение 30 дней после некардиальной операции у больных, перенесших ЧКА как минимум за 90 дней до экстракардиального хирургического вмешательства. Однако проведение ЧКА в течение 90 дней после экстракардиальной операции не улучшало исход. Хотя объяснения этих результатов нет, они могут поддержать представление о том, что ЧКА, выполненная, «чтобы провести пациента через операцию», возможно, не улучшает послеоперационный результат, так как кардиальные осложнения могут не встречаться у пациентов со стабильным или бессимптомным коронарным стенозом. ЧКА может фактически вызвать дестабилизацию коронарной бляшки, которая становится явной через несколько дней или недель после некардиальной операции. Godet и партнеры изучили группу 1152 пациентов после операций на брюшной аорте, из которых 78 пациентов перенесли ЧКА[131]. В группе с проведенной ЧКА процент пациентов с тяжелыми послеоперационными коронарными осложнениями (9,0%; 95%-ый доверительный интервал 4,4-17,4) или летальным исходом (5,1%; 95%-ый доверительный интервал 2,0-12,5) существенно не отличался от ожидаемого процента (8,2% и 6,9% соответственно), подтвержденного анализом вероятности. Проведение ЧКА значительно не ограничивало кардиальный риск или риск смертельного исхода после операции на аорте.

Некоторые рандомизированные исследования изучали пользу проведения АКШ, ЧКА (или того и другого вместе) в различных субпопуляциях пациентов. McFalls и колл. сообщили о результатах мультицентрового рандомизированного исследования, проведенного на базе учреждений медицинского департамента Министерства по делам ветеранов, в котором пациентам с подтвержденным коронарной вазографией заболеванием коронарных артерий (за исключением пациентов с тяжелой сопутствующей патологией или фракцией выброса < 20%) рандомизированно проводились АКШ (59%), чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика ЧТКА (41%) или обычная медикаментозная терапия[132]. Через 2,7 года после проведенного лечения летальность в группе с реваскуляризацией (22%) существенно не отличалась от таковой в группе без реваскуляризации (23%) (см. Рис. 35-5). В течение 30 дней после сосудистой операции послеоперационный инфаркт миокарда, верифицированный повышением уровня тропонина, развивался в 12% случаев в группе с реваскуляризацией и в 14% – в группе

без реваскуляризации (*p=0,*37). Авторы предположили, что коронарная реваскуляризация не показана пациентам со стабильным заболеванием коронарных артерий, и их дальнейшие результаты также говорят о недостаточной эффективности ЧКА или АКШ при поражении 1 или 2 коронарных сосудов перед некардиальной операцией. Однако, при последующем анализе, Ward и соавт. сообщили об улучшенных результатах в субпопуляции с проведением АКШ по сравнению с ЧКА[133].

Poldermans и колл. рандомизированно исследовали 770 пациентов, нуждающихся в больших сосудистых операциях и с предполагаемым умеренным кардиальным риском, определенным по наличию одного или двух кардиальных факторов риска, каждый из которых классифицировался как фактор, связанный со стрессом, или фактор, связанный непосредственно с хирургическим вмешательством[134]. Все пациенты получали бисопролол с целью довести ЧСС до 60-65 *уд/мин*, как до операции, так и после нее. Риск кардиальной смерти и нелетального инфаркта миокарда в первые 30 дней после операции был сопоставим в обеих группах (1,8% в группе без определения факторов риска против 2,3% в контрольной группе). Заключение авторов состояло в том, что стратификация риска в группе пациентов с предположительно промежуточным риском, оцененном на основании данных истории болезни, не была актуальна в период послеоперационного применения β-блокаторов и что дополнительные тесты только задерживали выполнение необходимой сосудистой операции. В пилотном исследовании Poldermans и колл. изучали пациентов более чем с тремя факторами риска; у 101 пациента (23%) была выявлена обширная ишемия; они были рандомизированно разделены на 2 группы: направляемых на реваскуляризацию (n = 49), и группу без ее проведения[135]. Реваскуляризация миокарда не улучшала 30-дневный результат; число осложненных исходов составило 43% против 33% (отношение шансов 1,4; 95%-ый доверительный интервал 0,7-2,8; P = 0,30). Кроме того, после проведения коронарной реваскуляризации не отмечалось никакой особой пользы за последующий год наблюдения (49% против 44%; отношение шансов 1,2; 95%-ый доверительный интервал 0,7-2,3; P = 0,48).

Проблема интерпретации результатов заключается в том, что отрезок времени между коронарной реваскуляризацией и некардиальной операцией, вероятнее всего, влияет на степень протективного эффекта и на потенциальные риски. Back и сотр. последовательно изучили 425 пациентов, перенесших 481 факультативную большую сосудистую операцию в учреждениях медицинского департамента Министерства здравоохранения ветеранов[136]. Коронарная реваскуляризация была классифицирована по трем группам: недавняя (АКШ < 1 года, ЧТКА < 6 месяцев) в 35 случаях (7%), предшествующая (АКШ > 1 года и ≤ 5 лет; ЧТКА > 6 месяцев и ≤ 2 лет) в 45 случаях (9%) и давняя (АКШ > 5 лет; ЧТКА > 2 лет) в 48 случаях (10%). Результаты у пациентов с проведенной ЧТКА были подобны таковым после АКШ (P = 0,7). Существенные различия в количестве неблагоприятных кардиальных событий и летальности были обнаружены между группами пациентов после АКШ, выполненного в течение 5 лет или ЧТКА в течение 2 лет (6,3%, 1,3%, соответственно), пациентов с давно проведенной реваскуляризацией (10,4%, 6,3%), и пациентов без проведения реваскуляризации, отнесенных к подгруппе высокого риска (13,3%, 3,3%) и умеренного/низкого риска (2,8%, 0,9%). Авторы пришли к заключению, что предшествующая коронарная реваскуляризация (АКШ ≤ 5 лет; ЧТКА ≤ 2 лет) может обеспечить



Годы	1	2	3	4	5	6
Количество выживших						
Реваскуляризация	226	175	113	65	18	7
Отсутствие реваскуляризации	229	172	108	55	17	12

Рис. 35-5 Долговременная выживаемость у пациентов с заболеванием коронарных артерий (подтвержденном вазографией), перенесших большие сосудистые операции и рандомизированно распределенных на группы с проведением коронарной реваскуляризации и обычной медикаментозной терапии; исследование профилактической реваскуляризации коронарных артерий. *(Воспроизведено с разрешения McFalls E.O., Ward H.B., Moritz T.E., et al: Coronary-arteryre vascularization before elective major vascular surgery. N Engl J Med 351:2795-2804, 2004.)*

лишь небольшую защиту в плане неблагоприятных кардиальных событий и риска летальности после большой артериальной реконструкции.

При проведении ЧКА с коронарным стентированием возникает несколько специфических проблем. Kaluza и соавт. сообщают о результатах у 40 пациентов, которые перенесли профилактическое коронарное стентирование менее чем за 6 недель до большой некардиальной операции, требующей общей анестезии[137]. Было отмечено 7 случаев инфаркта миокарда, 11 эпизодов массивного кровотечения и 8 смертельных случаев. Все смертельные случаи, все инфаркты и 8 из 11 случаев кровотечений произошли у больных, перенесших операцию менее чем через 14 дней после стентирования. Четыре пациента со стентированием умерли через 1 день после оперативного вмешательства. Wilson и колл. сообщили о результатах исследования 207 пациентов, которые перенесли некардиальную операцию в течение 2 месяцев после установки стента[5]. Восемь пациентов умерли или перенесли острый инфаркт миокарда, все они входили в подгруппу из 168 пациентов, у которых хирургическое вмешательство проводилось спустя 6 недель после стентирования. Vincenzi и сотр. изучили группу из 103 пациентов и сообщили, что риск неблагоприятных периоперационных кардиальных происшествий был в 2,11 раза выше у больных с недавно проведенным стентированием (менее чем за 35 дней до операции) по сравнению с теми, кто перенес ЧКА более чем за 90 дней до операции[138]. Leibowitz и колл. последовательно изучили 216 пациентов, которые перенесли ЧКА в течение 3 месяцев после некардиальной операции (ЧТКА – 122 случая; стентирование – 94 случая)[139]. В общей сложности умерло 26 пациентов (12%), из них 13 в группе со стентированием (14%) и 13 в группе с ЧТКА (11 %) – различие было незначительным. Частота развития инфаркта миокарда и смертельных исходов в течение 6 месяцев существенно не отличалась (7% и 14% в группе

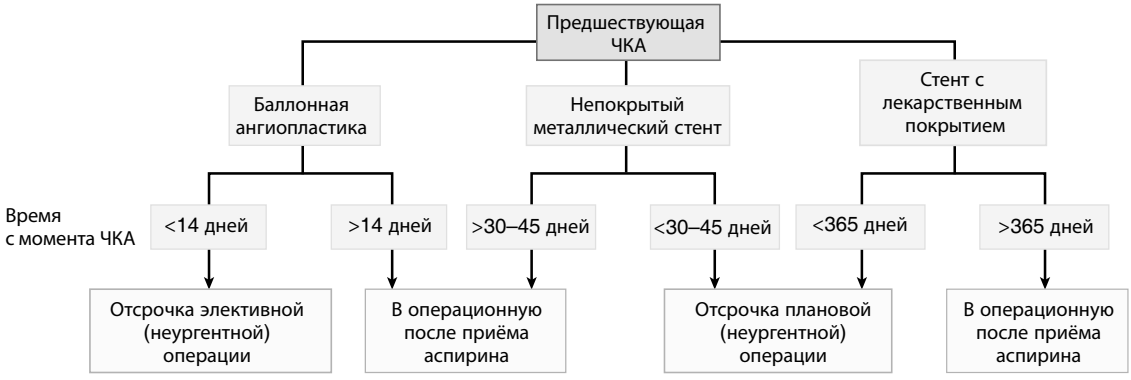


Рис. 35-6 Рекомендации Американской ассоциации сердца / Американского сообщества кардиологов по ведению пациентов с предшествующей чрескожной коронарной ангиопластикой (ЧКА). (*Воспроизведено с разрешения авторов. (Fleisher L.A., Beckman J.A., Brown K.A., et al: ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. Circulation 116(17):e418-e499, 2007.)*

со стентированием; 6% и 11% в группе с ЧТКА соответственно). Значительно больше неблагоприятных событий отмечалось в двух группах, когда некардиальная операция была проведена в течение 2 недель после ЧКА.

Суммируя накопленные данные, можно сделать заключение, что плановая некардиальная операция после проведения чрескожной коронарной ангиопластики, со стентированием или без него, должна быть отсрочена на 4-6 недель.

Стенты с лекарственным покрытием могут представлять еще бóльшую проблему в периоперационном периоде, как показывают данные некоторых отчетов. Nasser и соавт. описали двух пациентов с тромбозом стента, развившимися спустя 4 и 21 месяц после имплантации покрытых сиролимусом стентов[140] (сиролимус, он же рапамицин – иммунодепрессант, обладающий к тому же противогрибковой активностью). В нескольких отчетах предполагается, что стенты с лекарственным покрытием могут представлять дополнительный риск в течение длительного периода времени (до 12 месяцев), особенно если антитромбоцитарная терапия прекращается[141]. Новые клинические рекомендации предлагают прекратить прием клопидогреля (как только это станет возможно) всем пациентам с коронарным стентом и продолжать прием аспирина: пациентам с непокрытыми металлическими стентами – как минимум 30 дней, пациентам со стентами с лекарственным покрытием – не менее 1 года (Рис. 35-6).

Резюме относительно предоперационных и интраоперационных факторов, коррелирующих с послеоперационной заболеваемостью

Суммируя данные большого количества исследований, мы перечисляем предоперационные результаты исследования состояний, которые коррелируют с послеоперационной заболеваемостью и могут быть корригированы перед оперативным вмешательством:

1. Недавно перенесенный инфаркт миокарда[91,119,142-144]

Табл. 35-9 Классификация тяжести стенокардии

Класс	Классификация Нью–Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)	Функциональная классификация Канадского кардиологического общества (CCS)
I	У пациентов есть заболевание сердца, но оно не вызывает ограничения физической активности. Обычная физическая активность не вызывает выраженной усталости, сердцебиения, одышки и стенокардитических болей.	Обычная физическая активность, такая как ходьба или подъем по лестнице, не вызывает симптомов стенокардии. Стенокардия с напряженным или быстрым длительным напряженным усилием на работе или отдыхе
II	У пациентов есть заболевание сердца, вызывающее небольшое ограничение физической активности. Они комфортно чувствуют себя в покое. Обычная физическая активность сопровождается выраженной усталостью, сердцебиением, одышкой или стенокардитической болью.	Небольшое ограничение обычной физической активности. Симптомы стенокардии появляются при обычной ходьбе или быстром подъеме по лестнице, ходьбе в гору и ходьбе после еды или при простуде, на ветру, под эмоциональным стрессом, или только в течение нескольких часов после пробуждения. Симптомы появляются при спокойной ходьбе более чем на 2 квартала по ровной поверхности и/или при подъеме более чем на 1 лестничный пролет в нормальном темпе
III	У пациентов есть заболевание сердца, обусловливающее выраженное ограничение физической активности. Они комфортно чувствуют себя в покое. Физическая активность даже меньше привычной для них вызывает усталость, сердцебиение, одышку или стенокардитическую боль.	Выраженное ограничение обычной физической активности. Симптомы стенокардии появляются при спокойной ходьбе на 1 -2 квартала по ровной поверхности или при подъеме более чем на один лестничный пролет в спокойном темпе
IV	У пациентов есть заболевание сердца, характеризующееся неспособностью проявлять любую физическую активность без дискомфорта. Симптомы сердечной недостаточности или стенокардии могут присутствовать даже в покое. При любой физической активности дискомфорт увеличивается.	Неспособность выполнить физическую активность без симптомокомплекса стенокардии. Дискомфорт может присутствовать в покое

Взято с изменениями из источника: Wong D.H., Weber E.C., Schell M.J., et al: Factors associated with postoperative pulmonary complications in patients with severe COPD. Anesth Analg, 80: 276, 1995

2. Тяжелая застойная сердечная недостаточность (достаточно тяжелая, чтобы вызвать хрипы, ритм галопа или расширение яремных вен)[91,111,130,137,142,145-164]
3. Тяжелая стенокардия (см. классификацию тяжести стенокардии в Табл. 35-9)[137,142,145-152]
4. Любой сердечный ритм, кроме синусового[142,145,153,154]
5. Предсердная экстрасистолия[142]
6. Более 5 желудочковых экстрасистол в минуту (не подтверждено в более поздних исследованиях)[142]
7. Хроническая почечная недостаточность
8. Уровень азота мочевины крови выше 17,9 *ммоль/л* или уровень калия ниже 3,0 *ммоль/л*[142,148,149,155]

Предоперационные факторы, которые коррелируют с послеоперационным риском, но не могут быть модифицированы, включают: (1) пожилой возраст (физиологический или календарный; послеоперационный риск увеличивается с возрастом)[22,23,142,145,148,153,154,157,158,164-168]; (2) значительный аортальный стеноз[142,155,169]; (3) неотложная операция[91,142,145,147,153-155,165]; (4) кардиомегалия[142,145,147,153-156]; (5) застойная сердечная недостаточность в анамнезе[91,142,145-147,153-158,160-163,170,171]; (6) стенокардия (в том числе стенокардия или ишемия в анамнезе) на ЭКГ[91,111,142,145-147,153,154,157-162,170,172]; (7) патологический сегмент ST, инвертированный или уплощенный зубец T на ЭКГ[8,142,145,154] или патологический комплекс QRS на ЭКГ[142]; (8) значительный шум митральной регургитации[142,155].

Значимые интраоперационные факторы, которые коррелируют с послеоперационным риском и действие которых можно отменить или модифицировать: (1) ненужное использование вазопрессоров[173,174]; (2) непреднамеренно достигнутое состояние гипотензии[120,142,175] (этот пункт спорен, так как некоторые исследователи сообщают о том, что непреднамеренная гипотензия не коррелирует с послеоперационной заболеваемостью[174]; (3) гипотермия[176]; 4) слишком низкий или слишком высокий гематокрит[177, 178]; (5) долгие операции[142].

Значимые интраоперационные факторы, которые коррелируют с послеоперационной заболеваемостью и которых нельзя избежать: (1) неотложная хирургия; (2) торакальная или абдоминальная операция, а также ампутация нижней конечности выше колена[142,145-147,153-155,157-159,161,162,168,170,171].

Хотя очевидность этих факторов является довольно существенной, фактически отсутствуют данные проспективных рандомизированных исследований, указывающие на то, что лечение вышеупомянутых состояний уменьшает послеоперационный риск у больных с ишемической болезнью сердца. Однако все логические доводы говорят в пользу того, что лечение данных состояний действительно уменьшает риск. Таким образом, цель при проведении анестезии пациентам с ИБС состоит в том, чтобы достичь наилучшего из возможных предоперационного статуса, проводя лечение состояний, которые коррелируют с послеоперационным риском. Следующий шаг – интраоперационный контроль условий и состояний, которые коррелируют с послеоперационным риском и их избежание (с внимательным отношением к деталям). Хотя регионарная анестезия может уменьшить послеоперационный риск, эпидемиологические исследования не отмечают существенных различий в послеоперационной заболеваемости у больных с ИБС при проведении местной либо общей анестезии.

Предоперационное и предпроцедурное ведение

Единственный известный путь, который увеличивает доставку кислорода к миокарду пациентов со стенозом коронарных артерий, состоит в том, чтобы поддерживать в норме уровень диастолического АД, концентрацию гемоглобина (Рис. 35-7) и уровень сатурации кислорода. Главная практическая цель анестезии у этих пациентов состоит в том, чтобы уменьшить потребление кислорода миокардом: снизить ЧСС, уменьшить напряжение стенок желудочков (постнагрузку), снизить сократимость миокарда и улучшить стабилизацию вызывающих ишемию бляшек. Таким образом, ведение таких пациентов, ставящее целью сохранить всю жизнеспособную ткань миокарда, может включать следующее:

1. Продолжение приема β-адреноблокаторов (пропранолол, атенолол, эсмолол или метопролол), чтобы избежать синдрома отмены, приводящего к увеличению сократимости и ЧСС. Многие исследования продемонстрировали улучшенные результаты у пациентов, получающих в периоперационном периоде β-адреноблокаторы, особенно при успешном контроле ЧСС[179,180]. Однако более поздние исследования показали, что β-блокаторы, возможно, неэффективны при плохом контроле ЧСС или у пациентов с более низким риском[181-183]. Недавно были опубликованы результаты исследования POISE, в котором группа из 8351 пациента высокого риска, не принимавшего β-адреноблокаторы, были рандомизированно разделены на 2 подгруппы: получающие метопролол в большой дозировке в виде лекарственной формы длительного действия, и получающие плацебо[121]. Первичные результаты показали значительное сокращение числа неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (в том числе снижение частоты развития инфаркта миокарда на 30%), но значительное увеличение 30-дневной летальности по всей совокупности причин, а также увеличение риска инсульта. Текущие клинические рекомендации ACC/AHA говорят о том, что периоперационное назначение β-блокаторов у таких пациентов – показание I класса, и они должны использоваться у пациентов, получавших

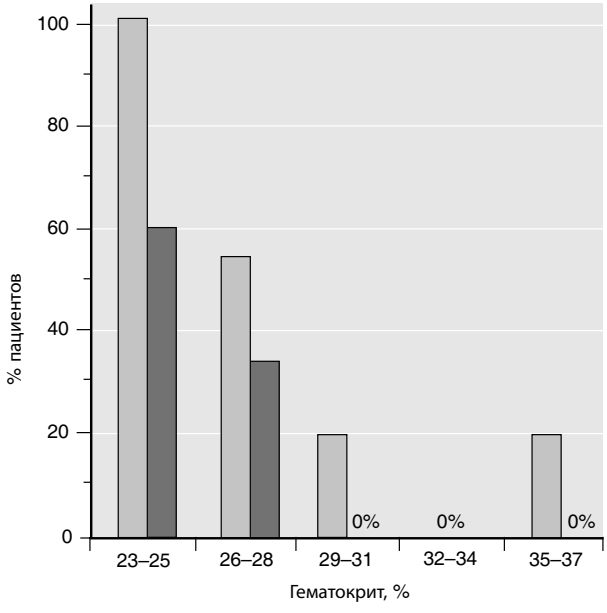


Рис. 35-7 Взаимосвязь послеоперационной ишемии миокарда (*оранжевый цвет* на диаграмме), неблагоприятных кардиальных событий (*синий цвет*) и уровня гематокрита у 27 пациентов высокого риска, переносящих артериальное шунтирование ниже уровня паха. *(Nelson A.H., Fleisher L.A., Rosenbaum S.H.: The relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high risk vascular patients in the ICU. Crit Care Med 21:860, 1993.)*

Табл. 35-10 Рекомендации по периоперационному назначению β-блокаторов, основанные на данных опубликованных рандомизированных клинических исследований

Хирургичесий риск	Отсутствие клинических факторов риска	≥ 1 клинических факторов риска	ИБС или высокий кардиальный риск	Пациенты, в настоящее время получающие β-блокаторы
Сосудистая хирургия	Класс II B, уровень доказательности B	Класс II A, уровень доказательности B	Пациенты с подтвержденной при предоперационном обследовании ишемией миокарда: класс I; уровень доказательности B* Пациенты без ишемии миокарда или необследованные на предмет ее наличия: класс II A, уровень доказательности B	Класс I, уровень доказательности B
Средняя степень риска	…	Класс II B, уровень доказательности C	Класс II A, уровень доказательности B	Класс I, уровень доказательности C
Низкий риск	…	…	…	Класс I, уровень доказательности C

Многоточия (…) указывают на недостаток данных для определения класса рекомендаций или уровня доказательности

* Относится к пациентам, у которых коронарная ишемия была выявлена на предоперационном обследовании

Воспроизведено с разрешения авторов. Fleisher L.A., Beckman J.A., Brown K.A., et al: ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for non cardiac surgery: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery." Circulation 116(17):e418-e499, 2007

их ранее, а также при плохих результатах стресс-тестов у тех пациентов, кому предстоит перенести большую сосудистую операцию; хотя однократное использование без титрования дозы может оказать вредное воздействие (Табл. 35-10).

2. Вазодилатация при помощи нитроглицерина или его аналогов длительного действия (нитропруссид натрия, гидралазин или празозин) с целью уменьшения постнагрузки может быть полезной, хотя в настоящее время нет никаких рандомизированных исследований, которые поддерживали бы профилактическое использование этих препаратов[110-112]. Использование катетера Свана-Ганца[159,184] и чреспищеводной эхокардиографии у таких пациентов описывается в Гл. 40 и 41; интраоперационное ведение пациентов с ишемической болезнью сердца детально описано в Гл. 60 и 62, а также в свежих клинических рекомендациях[125].
3. Аспирин, статины, физические упражнения и диета. Это показано многим пациентам. Говоря кратко, мы полагаем, что препараты, принимаемые постоянно (например, антигипертензивные лекарства, в т.ч. некоторые ингибиторы АПФ) должны приниматься далее, включая утро перед операцией (см. ранее). Постоянная (пожизненная) медикаментозная терапия обсуждается более подробно в последней секции этой главы.

Заболевания клапанов сердца

Основные изменения в тактике предоперационного ведения пациентов с патологией клапанов сердца касаются использования антикоагулянтной терапии, ныне базирующейся на конкретных причинах заболеваний. Предоперационное и интраоперационное ведение пациентов с болезнями клапанов сердца обсуждается в Гл. 34 и 60.

Прогноз и, по-видимому, периоперационный риск у пациентов с болезнью клапанов сердца зависит от стадии болезни. Хотя стенозы прогрессируют быстрее, чем пороки с патологической регургитацией, последние, вызванные инфекционным эндокардитом, разрывом сухожильных хорд или ИБС, могут быстро привести к фатальным последствиям. Левожелудочковая дисфункция наиболее часто встречается на поздней стадии заболеваний клапанов сердца.

Предоперационное продолжение медикаментозной терапии может быть критически важным; например, состояние пациента с аортальным стенозом может быстро ухудшиться при фибрилляции или трепетании предсердий, поскольку вклад предсердий в наполнение левого желудочка может быть достаточно большим для поддержания сердечного выброса. Одним из самых серьезных осложнений операций на клапанах сердца и заболеваний клапанов сердца является аритмия. Нарушения проводимости и постоянная терапия антиаритмическими и инотропными препаратами обсуждается в другой части этой главы. Ведение детей с врожденными пороками сердца, нуждающихся в проведении некардиальной операции, описано в Гл. 83 данной книги и в других источниках[185].

Предоперационная антибиотикопрофилактика эндокардита

Пациентам с любыми клапанными заболеваниями сердца, дефектами межжелудочковой или межпредсердной перегородки, а также сосудистыми шунтами должна проводиться профилактика эндокардита при известности о наличии бактериемии. Эндокардит встречается у достаточно большого количества пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (субклапанный аортальный стеноз, асимметричная гипертрофия перегородки) и пролапсом митрального клапана, что требует обязательного включения профилактики эндокардита в терапию этих двух состояний.

Связана ли интубация трахеи с бактериемией? Бактериемия встречается после следующих событий: удаление зуба (30-80%); чистка зубов (20-24%); использование приспособлений для полоскания полости рта (20-24%); клизма с барием (11%); трансуретральная резекция простаты ТУРП (10-57%); эндоскопическое исследование верхних отделов

Табл. 35-11 Изменения, касающиеся профилактики эндокардита: рекомендации AHA/ACC по заболеваниям клапанов сердца

Рекомендации 2006 г.	Изменения рекомендаций от 2008 г.	Комментарии
Класс I	**Класс II A**	
Профилактика инфекционного эндокардита рекомендуется у следующих категорий пациентов: 1. Пациенты с искусственными клапанами сердца и пациенты с инфекционным эндокардитом в анамнезе *(уровень доказательности C)* 2. Пациенты, у которых есть «синий» врожденный порок сердца (например, единственный желудочек, транспозиция магистральных артерий, тетрада Фалло) *(уровень доказательности C)* 3. Пациенты с хирургически установленными системными легочными шунтами или проводниками *(уровень доказательности C)* 4. Пациенты с врожденными пороками развития клапанов, особенно с двустворчатым аортальным клапаном, и пациенты с приобретенной клапанной дисфункцией (например, в связи с ревматической болезнью сердца) *(уровень доказательности C)* 5. Пациенты, которые перенесли операцию восстановления клапана *(уровень доказательности C)* 6. Пациенты, у которых есть гипертрофическая кардиомиопатия при сопутствующей скрытой обструкции или обструкции в покое *(уровень доказательности C)* 7. Пациенты с ПМК и аускультативными признаками клапанной регургитации и/или утолщенными створками клапанов по данным эхокардиографии* *(уровень доказательности C)*	Профилактика инфекционного эндокардита является обоснованной у следующих категорий пациентов при самом высоком риске неблагоприятного исхода возможного инфекционного эндокардита, из тех, кто переносит стоматологические операции, сопровождающиеся манипуляциями на десневой ткани, периапикальной области зубов или перфорацией слизистой оболочки рта: 1. Пациенты с протезированными клапанами или использованием протезного материала для восстановления собственного клапана *(уровень доказательности B)* 2. Пациенты с инфекционным эндокардитом в анамнезе *(уровень доказательности B)* 3. Пациенты с ХСН *(уровень доказательности B)* 4. Декомпенсированная ХСН с цианозом, включая паллиативные шунты и проводники *(уровень доказательности B)* 5. Врожденный порок сердца, полностью восстановленный протезным материалом или устройством, установленным оперативно или с помощью катетера в течение первых 6 месяцев после процедуры *(уровень доказательности B)* 6. Компенсированная ХСН и остаточные дефекты в месте протезирования или рядом с местом установки протезного устройства (в обоих случаях тормозится эндотелизация) *(уровень доказательности B)* 7. Реципиенты донорского сердца с клапанной регургитацией в результате нарушения структуры клапана *(уровень доказательности C)*	Изменение класса рекомендаций с I на II A, изменение текста. Отсутствие рекомендаций I класса по профилактике инфекционного эндокардита
Класс III		
Профилактика инфекционного эндокардита не рекомендуется у следующих категорий пациентов: 1. Пациенты с вторичным изолированным дефектом межпредсердной перегородки *(уровень доказательности C)* 2. Пациенты спустя 6 и более месяцев после успешного хирургического или чрескожного восстановления дефекта межпредсердной перегородки, дефекта межжелудочковой перегородки, или открытого артериального протока *(уровень доказательности C)* 3. Пациенты с ХСН без МР или утолщенных створок клапанов на эхокардиографии* *(уровень доказательности C)* 4. Пациенты с физиологическими, функциональными, или доброкачественными шумами в сердце, включая пациентов со склерозом аортального клапана с увеличенной эхогенностью центральной области и утолщением створок без ограничения их движения и пиковой скорости менее 2,0 м/сек *(уровень доказательности C)* 5. Пациенты с ЭхоКГ-признаками физиологической МР при отсутствии шума и со структурно нормальными клапанами *(уровень доказательности C)* 6. Пациенты с ЭхоКГ-признаками физиологической ТР и/или легочной регургитации при отсутствие шума и со структурно нормальными клапанами *(уровень доказательности C)*	Профилактика инфекционного эндокардита не рекомендуется при нестоматологических операциях (таких как чреспищеводная эхокардиография, ЭФГДС или колоноскопия) в отсутствие активной инфекции *(уровень доказательности B)*	Изменение текста рекомендаций

ХСН – хроническая (застойная) сердечная недостаточность; МР – митральная регургитация; ПМК – пролапс митрального клапана; ТР – трикуспидальная регургитация

*Эта сноска является устаревшей. См. рекомендации 2006 г. для прочтения текста сноски

Источник: Nishimura R.A., Carabello B.A., Faxon D.P., et al: ACC/AHA 2008 guideline update on valvular heart disease: Focused update on infective endocarditis: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation 118:887-896, 2008

ЖКТ(8%); назотрахеальная интубация (16%, или у 4 из 25 пациентов); и оротрахеальная интубация (0%, или 0 из 25 пациентов). Существуют свежие клинические рекомендации Американской ассоциации сердца, которые существенно отличаются от изданных в 2006 г.[186] Имеется также обновление 2008 г. от AHA/ACC, касающееся профилактики эндокардита у больных с клапанной патологией сердца, данные 2006 г. с упомянутыми изменениями от 2008 г. показаны в Табл. 35-11.[187]

Протезированные клапаны сердца, антикоагулянтная терапия и профилактика глубокого венозного тромбоза

У пациентов с протезированными клапанами, получающих антитромбическую терапию, риск повышенной кровоточивости во время операций или процедур должен быть взвешен относительно увеличения риска тромбоэмболии, связанного с прекращением терапии. Обычная практика у больных с механическим клапаном сердца, переносящих некардиальную операцию, заключается в прекращении антикоагулянтной терапии за 3 дня до операции. Этот период позволяет международному нормализованному отношению (МНО) снизиться в полтора раза быстрее обычного. Прием пероральных антикоагулянтов может быть возобновлен на первый день после операции. Используя подобный протокол, Katholi и колл. не обнаружили послеоперационных эпизодов тромбоэмболии или кровотечения у 25 пациентов[188]. Альтернативный подход у пациентов с высоким риском тромбоэмболии – переход на гепарин в периоперационном периоде. Введение гепарина может быть прекращено за 4-6 *ч* до операции и возобновлено вскоре после нее. У современных протезных клапанов может быть более низкий уровень протромбогенности, и риск, связанный с введением гепарина, может превысить пользу периоперационного регулирования гемостаза. Согласно рекомендациям AHA/ACC, гепаринотерапия может обычно продолжаться у пациентов с недавним тромбозом или эмболией (в течение 1 года), явными тромботическими проблемами после отмены антикоагулянтной терапии, у пациентов с клапаном типа Бьерк-Шили и более чем с тремя факторами риска (фибрилляция предсердий, перенесенная тромбоэмболия, состояние гиперкоагуляции и механический протез)[189]. Возможность снижения порога назначения гепарина следует рассмотреть у больных с механическим митральным клапаном, у которых единственным фактором риска являются достаточные доказательства высокого риска. Подкожное введение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) является альтернативным подходом у амбулаторных пациентов[190]. И для хирурга, и для кардиолога является адекватным обсуждение оптимального периоперационного ведения такого пациента, включая обзор современных клинических рекомендаций[191].

Методов регионарной анестезии, возможно, следует избегать, хотя это спорный вопрос[192]. Многие практикующие врачи не смущаются использовать региональную анестезию, несмотря на необходимость профилактики глубокого венозного тромбоза[193-195]. Однако развитие эпидуральной гематомы было связано с антикоагулянтной терапией по данным многих отчетов. Большие ретроспективные обзоры исходов эпидуральной анестезии, спинальной анестезии и их комбинации во время антикоагулянтной терапии гепарином или незадолго до ее начала не сообщали о неврологической дисфункции, связанной с формированием гематомы у кого-либо из пациентов[196,197]. Но, в связи с недостаточной эпидемиологической доказательностью, не стоит отменять частую оценку неврологических функций и поиск возможной боли в пояснице в периоперационном периоде после региональной анестезии у любого пациента, получавшего любой антикоагулянт или антиагрегант, включая аспирин[192,198-200]. Риск регионарной анестезии, проводимой параллельно с профилактикой глубокого венозного тромбоза гепарином, выше при использовании НМГ. (Гепарин-индуцированная тромбоцитопения успешно лечилась внутривенным введением иммуноглобулина[194]). Американское общество регионарной анестезии и лечения боли заявило о согласии на использование регионарной анестезии у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию[201]. Они предлагают, чтобы решение о выполнении спинальной или эпидуральной анестезии/аналгезии, включая выбор времени удаления катетера при длительной противотромботической терапии, принималось в индивидуальном порядке, со взвешенной оценкой даже небольшого риска эпидуральной гематомы относительно пользы регионарной анестезии для конкретного пациента.

Тромбоз глубоких вен настолько распространен в послеоперационном периоде, что почти 1% послеоперационных пациентов умирает от фатальной легочной эмболии легочной артерии (Табл. 35-12)[202]. Из-за такого высокого риска летальности, профилактика тромбоза глубоких вен достигла широкого распространения; таким образом, профилактика часто начинается с подкожного введения 5000 *ЕД* гепарина за 2 *ч* до операции[202-204]. Другие испытания показали равный эффект при использовании внешней пневматической компрессии[203,205]. Хирурги, убежденно использующие эту технику, могут обеспечить большие гарантии при использовании регионарной анестезии. Такой выбор, однако, не доступен пациентам с протезированными клапанами. Доступны новые рекомендации Американской коллегии врачей-специалистов по заболеваниям грудной клетки относительно профилактики венозной тромбоэмболии[235a].

Другая проблема, которая может возникнуть, – ведение беременной пациентки с протезированным клапаном во время родов. Рекомендуется замена варфарина на подкожные инъекции гепарина во время родов и послеродового периода. Во время родов и родоразрешения необходима избирательная индукция с прекращением всей антикоагулянтной терапии, как показано при особых видах протезных клапанов (обсуждалось ранее)[206].

Аускультация протезированного клапана должна быть выполнена предоперационно, чтобы проверить его нормальное функционирование (Рис. 35-8)[207]. Аномальные аускультативные звуки требуют предоперационного консультирования и проверки функционирования клапана.

Нарушения проводимости сердца: аритмии

Брадиаритмии, особенно связанные со значительным урежением ЧСС, головокружением или синкопальными состояниями (обмороками), обычно устраняются с помощью кардиостимуляторов (также см. Гл. 34, 43 и 61). Однако хроническая бифасцикулярная блокада (блокада правой ножки пучка Гиса в сочетании с блокадой передней или задней ветви левой ножки, или блокада левой ножки пучка Гиса в сочетании с блокадой обеих ее ветвей или одной из них) даже при блоке I степени может прогрессировать, вплоть до тотальной блокады и внезапной периоперационной смерти (в редких случаях). В шести исследованиях менее чем у 2% из 266 пациентов с бифасцикулярным блоком отмечалось прогрессирование до тотальной блокады сердца в периоперационном периоде[208]. С другой стороны, у этих пациентов наблюдалась высокая 5-летняя смертность (160

Табл. 35-12 Частота тромбоза глубоких вен и смертельной тромбоэмболии легочной артерии

	Уровень		
Тип хирургии	**Тромбоз глубоких вен (%)**	**Проксимальный тромбоз глубоких вен (%)**	**Фатальная эмболия легочной артерии (%)**
Общая хирургия			
Возраст > 40 лет	10	<1	0,1
Возраст > 60 лет	10-40	3-15	0,8
Злокачественные новообразования	50-60		
Торакальная хирургия	30		
Сосудистая хирургия			
Аортальная	26		
Периферическая	12		
Урологическая хирургия			
Открытая простатэктомия	40		
ТУРП*	10		
Прочие урологические операции	30-40		
Большие гинекологические операции			
Со злокачественными новообразованиями	40		
Без злокачественных новообразований	10-20		
Нейрохирургия			
Краниотомия	20-80		
Ламинэктомия	4-25		1,5-3,0
Ортопедическая хирургия			
Тотальное протезирование бедра	40-80	10-20	1,0-5,0
Перелом бедра	48-75		1,0-5,0
Перелом большеберцовой кости	45		
Тотальная замена коленного сустава	60-70	20	1,0-5,0
Голова, шея, грудная клетка	11		
Прочие патологические состояния			
Острый инфаркт миокарда	30	6	
Инсульт	60-75		
Острое повреждение позвоночника	60-100		
Прочие осложнения, связанные с постельным режимом	26		

*ТУРП – трансуретральная резекция простаты

из 554 пациентов, или 29%). Большинство смертельных случаев было связано с острым инфарктом миокарда или тахиаритмиями, обычно непредотвратимыми при использовании традиционных кардиостимуляторов[209]. Таким образом, при наличии бифасцикулярной блокады на ЭКГ анестезиолог должен беспокоиться о возможности наличия связанной с этим состоянием ИБС или дисфункции левого желудочка. Однако у этих пациентов в редких случаях развивается полная блокада сердца в периоперационном периоде. Поэтому профилактическая предоперационная установка временного водителя ритма при бифасцикулярной блокаде не дает полных гарантий. Однако установка кардиостимулятора центральным путем может быть проведена заранее – в момент, когда должен быть установлен временный кардиостимулятор (в большинстве операционных не полагаются на трансторакальную кардиостимуляцию, хотя при возможности ее можно было бы использовать)[210]. Наличие современного оборудования и расходных материалов для установки кардиостимулятора, а также присутствие обученного медперсонала в пределах немедленной доступности обязательно должно быть соблюдено и регулярно проверяемо, потому что симптоматическая блокада сердца действительно встречается в периоперационном периоде более чем у 1% пациентов. Одно из исследований подтвердило этот уровень по крайней мере у 1% пациентов, переносящих операцию на сердце[211]. У 1% пациентов, у которых пейсмекерный катетер не был установлен в легочную артерию предоперационно, впоследствии потребовалась кардиостимуляция перед подключением аппарата искусственного кровообращения. В отличие от этого, 19% пациентов, у которых такой катетер был установлен заранее, перенесли кардиостимуляцию перед подключением АИК. Показания к стимуляции включали: перенесенную симптоматическую брадиаритмию, транзи-

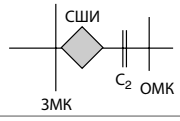
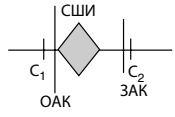
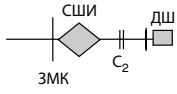
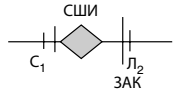
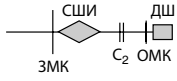
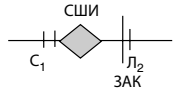
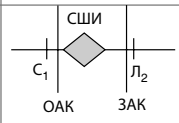
Тип протеза клапана	Митральный протез	Акустическая картина	Аортальный протез	Акустическая картина
Шаровидный клапан		1) Интервал А2-ОМК 0,07-0,11 с 2) ОМК > ЗМК 3) II-III/VI СШИ 4) Нет диастолических шумов		1) Интервал С1-ОАК 0,07 с 2) ОАК > ЗАК 3) II/VI грубый СШИ 4) Нет диастолических шумов
Дисковидный клапан		1) Интервал А2-ОМК 0,05-0,09 с 2) ОМК выслушивается редко 3) II/VI обычно выслушивается 4) II-III/VI ДШ обычно выслушивается		1) Интервал С1-ОАК 0,04 с 2) ОАК выслушивается редко, ЗАК обычно вы-слушивается 3) II/V Iобычно выслушивается СШИ 4) Диастолические шумы бывают крайне редко
Свиной клапан		1) Интервал А2-ОМК 0,01 с 2) ОМК выслушивается в 50% случаев 3) I-II/VI СШИ на верхушке в 50% случаев 4) ДШ 1/2 - 1/3		1) Интервал С1-ОАК 0,03-0,08 с 2) ОАК выслушивается редко, ЗАК обычно вы-слушивается 3) II/VI СШИ в большинстве случаев 4) Нет диастолических шумов
Двустворчатый клапан (компании St. Jude)				1) ОАК и ЗАК обычно выслушиваются 2) В большинстве случаев – мягкий СШИ

Рис. 35-8 Суммарная характеристика нормальных акустических особенностей протезированных клапанов в зависимости от типа и места расположения. A_2 – аортальный диастолический тон; ЗАК – звук закрытия аортального клапана; ОАК – звук открытия аортального клапана; ДШ – диастолический шум; ЗМК –звук закрытия митрального клапана; ОМК – звук открытия митрального клапана; МК – митральный клапан; Л2 – легочный диастолический тон; С1 – первый сердечный тон; С2 – второй сердечный тон; СШИ – систолический шум изгнания. *(Взято с изменениями из источника: Smith N.D., Raizada V., Abrams J : Auscultation of the normally functioning prosthetic valve. Ann Intern Med 95:594, 1981.)*

торную полную AV-блокаду в анамнезе и патологию аортального клапана.

Наличие более 5 желудочковых экстрасистол в минуту при дооперационном обследовании коррелировало с послеоперационной сердечной заболеваемостью[142,147,153,154]. К классическим критериям необходимости лечения желудочковой экстрасистолии (парные экстрасистолы по типу «R на T», более 3-х экстрасистол в минуту и мультифокальная желудочковая экстрасистолия) должна быть добавлена частота таких экстрасистол за 24-часовой период (> 10/*ч*) и повторяющиеся эпизоды желудочкового ритма. Исследования электрофизиологии сердца и программной стимуляции желудочков проводятся для того, чтобы определить и дать конкретные рекомендации по лечению пациентов с ИБС, рецидивирующими аритмиями и внегоспитальной остановкой сердца. Хотя такие пациенты часто лечатся антиаритмическими средствами, внимание к причине аритмий должно быть центральным пунктом их предоперационного ведения. Постоянная антиаритмическая терапия обсуждается в последней секции этой главы. «Мерцание-трепетание» является видом аритмии, характеризующимся эпизодами чередования электрической полярности сердца таким образом, что главный вектор комплекса QRS «блуждает» относительно изоэлектрической линии. Признаком, позволяющим отличить этот диагноз от желудочковой тахикардии, является необычная реакция этой аритмии на обычно используемые антиаритмические препараты. Таким образом, использование препаратов, удлиняющих интервал QT (например, хинидин, прокаинамид (новонаинамид), дизопирамид, некоторые антигистаминные препараты и нейролептики фенотиазинового ряда), может сделать эпизоды аритмии более частыми и продолжительными. Сообщения о внезапном возникновении «мерцания-трепетания» во время операции были редки в анестезиологической литературе. Непосредственная терапия состоит из назначения магниевой или электрической кардиоверсии, сопровождаемой гиперкардиостимуляцией или назначением β-адренергических агонистов, а также прекращения приема препаратов, удлиняющих интервал QT.

Предсердная экстрасистолия и любой сердечный ритм, кроме синусового, также коррелируют с послеоперационной сердечной заболеваемостью[142,153]. Эти аритмии скорее могут быть маркерами сниженного сердечно-сосудистого резерва, чем определенными причинами послеоперационных кардиальных осложнений.

Синдром преждевременного возбуждения – название наджелудочковой тахикардии, связанной с дополнительными проводящими путями в обход AV-соединения[212]. Успешное лечение, которое основано на понимании клинических и электрофизиологических проявлений синдрома, заключается в чрезкатетерной аблации[209] или хирургическом вмешательстве, используя предоперационные и интраоперационные методики, которые предупреждают выброс симпатомиметических и других вазоактивных веществ и тем самым предупреждают развитие тахиаритмий[213,214]. Анестезия при электрофизиологических процедурах обсуждается в Гл. 61.

Заболевания органов дыхания и иммунной системы

Обсуждение основных предоперационных и предпроцедурных моментов

Легочные осложнения после процедур, требующих анестезиологического пособия, столь же распространены, как и сердечно-сосудистые осложнения, и даже более, если включить в их число глубокий венозный тромбоз. Кроме того, легочные осложнения одинаково или даже более

значимы для пациента и системы здравоохранения с точки зрения заболеваемости, летальности, длительности госпитализации и стоимости лечения.

Может казаться, что немногое изменилось в предоперационной подготовке пациентов с респираторными заболеваниями, но это не так. Произошли существенные изменения в медикаментозном лечении; повысилась значимость оценки эффектов курения и синдрома обструктивного апноэ во сне при периоперационном ведении пациента и хроническом лечении[215-232]. (Предоперационная и предпроцедурная идентификация и периоперационное ведение пациентов с обструктивным апноэ во сне обсуждаются в более ранней секции, касающейся ожирения, и в Гл. 64.)

Главная цель предоперационного обследования состоит в том, чтобы идентифицировать пациентов с повышенным риском периоперационных осложнений и назначить адекватную периоперационную терапию, чтобы способствовать возвращению пациента к нормальному функциональному статусу. Предоперационное обследование может также установить исходное функциональное состояние и оценить выполнимость хирургического вмешательства. Многие исследователи оценивали функцию легких для дифференцировки пациентов с невозможностью проведения операции или высоким риском и пациентов с низким риском легочных осложнений, но немногие из них были в состоянии продемонстрировать, что выполнение конкретных предоперационных или интраоперационных мероприятий, таких как отказ от курения или увеличение физической активности (программа пеших прогулок), достоверно снижает периоперационные легочные осложнения или летальность. Поскольку рутинные предоперационные тесты функции легких и ведение широко обсуждаются в Гл. 44 и 59, текущее обсуждение ограничено исследованием эффективности такого ведения.

Фактически, немногие рандомизированные проспективные исследования указывают на пользу результата предоперационной подготовки, нет данных даже относительно прекращения курения или ходьбы пешком; увеличение контингента исследуемых подразумевает пользу интраоперационных и послеоперационных методов лечения боли (обычно планируется предоперативно)[227-232]. Stein и Cassara[228] рандомизированно распределили 48 пациентов на две группы; в первой группе проводилась дооперационная терапия (прекращение курения, назначение антибиотиков при гнойной мокроте, использование бронходилятирующих препаратов и постурального дренажа, физиотерапия грудной клетки и применение ультразвукового небулайзера), во второй группе такая терапия не проводилась. В группе без лечения имелась летальность 16% и заболеваемость 60% против 0% и 20% соответственно в группе с легочной терапией. Кроме того, пациенты группы дооперационного лечения находились в стационаре в среднем 12 дней после операции по сравнению с 24 днями для 21 выжившего пациента в группе без лечения.

Collins и колл.[233] провели проспективное исследование пользы дооперационного применения антибиотиков, периоперационной физиотерапии грудной клетки, терапии бронходилятирующими препаратами и обычной послеоперационной аналгезии (морфин) при периоперационных легочных осложнениях у больных с ХОБЛ. Из этих методов лечения только предоперационное лечение антибиотиками оказывало благоприятное воздействие.

Warner и колл.[234] параллельно собрали ретроспективные данные о курении в анамнезе и проспективно – данные о легочных осложнениях у 200 пациентов, перенесших АКШ. Они зарегистрировали, что прекращение курения за 8 и более недель до операции было связано с сокращением послеоперационных легочных осложнений на 66%. У пациентов, которые бросили курить менее чем за 8 недель, наблюдалось увеличение (от 33% у куривших на текущий момент до 57,1% у недавно бросивших курить) частоты возникновения 1 и более из следующих 6 групп осложнений: гнойная мокрота с гипертермией; потребность в респираторной терапии; потребность в лечении бронхоспазма; плевральный выпот, пневмоторакс или оба состояния, требующие установки плеврального дренажа; сегментарный легочный ателектаз, подтвержденный рентгенографией; потребность в антибиотикотерапии при пневмонии.

Другие исследователи обнаружили, что разным людям были необходимы как более короткие, так и более длительные периоды прекращения курения, чтобы добиться пользы для сердечно-сосудистой системы[235] и системы крови[236]. Bluman и колл.[237] выполнили ретроспективный обзор медицинских карт 410 пациентов, перенесших некардиальные операции в госпиталях медицинского департамента Министерства по делам ветеранов. Продолжение курения было связано с почти шестикратным увеличением риска послеоперационных легочных осложнений. Сокращение курения в течение 1 месяца после операции не было связано со снижением риска послеоперационных легочных осложнений. Nakagawa и соавт. также сообщили о более высоких показателях легочных осложнений у тех больных, переносящих операцию на легких, кто бросил курить в течение 4 недель после операции в сравнении в курившими на тот момент или прекратившими курить более 4 недель назад[238]. Факт, что анестезиологи редко видят своих пациентов за 4 недели и ранее перед операцией, создает дилемму: если вы не можете рекомендовать пациенту бросить курить за 8 и более недель перед операцией, действительно ли предпочтительно для пациента продолжить курить? Возможно, эти данные в дальнейшем поддержат выполнение предоперационных и предпроцедурных клинических исследований, при которых анестезиологи будут в состоянии советовать и рекомендовать пациентам снижение риска через отказ от курения.

В Кливлендской клинике мы предприняли активную кампанию, мотивированную несколькими статьями[239,240] и усилиями ASA по использованию предпроцедурного времени для повышения степени осознания здоровья, чтобы попытаться мотивировать каждого курящего пациента к отказу от курения с самого начала восстановительного периода после хирургического вмешательства. За первые 7 месяцев мы направляли более 1000 пациентов (из 5000 госпитализированных курильщиков) в клинику «Свободное дыхание», которая придерживается дешевой и удобной методики поддержания контакта пациента с доктором через Интернет (Блок 35-4), и преуспела в помощи более чем 50% людей, пришедших на первую встречу с доктором, – они успешно бросили курить. Хотя этот уровень ниже, чем показатели, о которых пациенты сообщают сами на веб-сайтах, использующих тот же самый протокол (www.oprah.com и www.realage.com, где у нас есть более 120000 успешных самоотчетов о прекращении курения), мы считаем усилия стоящими. Гораздо меньше пациентов (приблизительно 100) решили бросить курить непосредственно перед операцией (L. Scolaris и I. Hasan, личное сообщение).

Когда Skolnick и сотр.[226] проспективно исследовали группу из 602 детей, подвергавшихся пассивному курению (им проводилось измерение уровня котинина в моче – основного метаболита никотина), наблюдалась прямая корреляция с количеством осложнений со стороны дыхательных путей. У детей, менее всего подвергавшихся воздействию пассивного курения, было наименьшее количество осложнений. Табачный дым, вдыхаемый некурящим человеком, можно рассматривать как загрязненный частицами воздух с размером твердых частиц порядка 2,5 *мкм*, которые оказывают непосредственное и продолжительное действие на организм, проявляющееся увеличением дисфункции легких и стимуляцией процессов воспаления по всему организму[241,242]. Возможно, в связи с этим имеет смысл избегать воздействия на пациента воздуха, загрязненного частицами и дизельными выхлопами за 2 недели перед оперативным вмешательством, но эта гипотеза не была проверена. Возможно, центры амбулаторной хирургии, располагающиеся вдали от загруженных автотрасс, могли бы оказаться местом, где процесс выздоровления пациентов идет быстрее из-за отсутствия ингибирующего воздействия дизельных выхлопов и частиц и, соответственно, подходящим местом для исследований.

Что касается уже проведенных изысканий, Celli и партнеры[243] выполнили сравнительное рандомизированное проспективное контролируемое исследование методики дыхания с перемежающимся положительным давлением в дыхательных путях (IPPB) с методиками побудительной спирометрии и упражнений глубокого дыхания у 81 пациента, перенесшего абдоминальную операцию. Пациенты, подвергавшиеся воздействию респираторной терапии (независимо от методики), имели более низкий уровень клинических осложнений (на 50% ниже, или 30-33% против 88%) и меньшее время пребывания в больнице, чем пациенты контрольной группы. Таким образом, это уже третье проспективное исследование, указывающее на улучшение результатов при любой заботе о функции легких со стороны кого-либо, хорошо осведом-

Блок 35-4 Программа «Свободное дыхание»

План отказа от курения*

Одна из самых сильных привычек – нет, это не прогулки по свадебным магазинам; в действительности, это курение сигарет. Здесь, в нашей бесплатной программе «Свободное дыхание», разработанной с д.м.н. Дэниэлом Сейдманом и командой Кливлендской клиники, мы собираемся научить Вас, как прекратить курение так, чтобы Вы могли вернуть назад те 8-13 лет жизни, которые Вы потеряли (половину в продолжительности и половину в виде инвалидности и болезней) из-за этих противных палочек, называемых сигаретами. Да, Вы изменитесь и сможете сделать себя моложе, даже если Вы сжигали пальцы 20 сигаретами каждый день.

Шаг 1: Оцените себя

Ответьте на следующие вопросы, чтобы увидеть, потеряли ли Вы контроль над привычкой курить, и превратилось ли это во вполне сформированную зависимость.

1. **Вы курили ежедневно в течение, по крайней мере, нескольких прошлых недель?**
2. **Вы испытываете какие-либо симптомы абстиненции (из нижеперечисленных) после того, как Вы прекращаете курить или уменьшаете количество выкуренных сигарет (абстиненция может начаться в течение нескольких часов после прекращения)?**
   - Подавленное настроение
   - Бессонница
   - Раздражительность, разочарование или гнев
   - Беспокойство, тревога
   - Трудность концентрации внимания
   - Беспокойное, неусидчивое поведение
   - Снижение частоты сердечных сокращений
   - Повышенный аппетит или увеличение веса
3. **Вы испытываете значительный стресс из-за вышеуказанных симптомов? Вы избегаете социальных или связанных с работой обязательств, или бросаете все на середине их выполнения из-за значительного неудобства от недостатка курения?**

   Если Вы отвечаете «да» на вопрос №1, обнаруживаете у себя 4 и более симптомов, рассматриваемых в вопросе №2 и/или отвечаете «да» на вопрос №3, то у Вас есть проблемы и возможны реальные психические нарушения при отмене никотина. Осознание этого может помочь подвести фундамент под Ваше обязательство измениться и обучение дышать свободно.

4. **За прошедший год был ли день, в течение которого Вы не курили вовсе, ни одной затяжки?**

   Если Вы ответили «да», подумайте о том, как Вам это удалось и почему Вы тогда вернулись к курению. Попытайтесь учиться на том, что работает, а что нет.

   Если Вы ответили «нет», не отчаивайтесь. Представления в Вашей голове о том, насколько невозможно вырваться на свободу от курения, вероятно, очень преувеличены. При правильном использовании лекарств и наличии хорошего плана поведения возможно освободиться от курения. Мы знаем это, ведь мы помогли более 700 человек индивидуально и более 80000 человек при использовании наших программ через Интернет (см. www.oprah.comи www.realage.com). Если Вы следуете нашим планам и имеете приятеля, который мог бы помочь Вам, мы полагаем, что Ваши шансы на успех составляют более 60%; каждый раз, когда Вы пытаетесь бросить курить; после 3 попыток у Вас более 90% шансов на успех.

5. **Вы продолжаете курить, несмотря на наличие вызванных табаком проблем со здоровьем, таких как бронхит или ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких)?**

   Если Вы ответили «да», учтите, что почти все курильщики хорошо знают о проблемах со здоровьем, связанных с курением. В конце концов, они перечисляются на каждой пачке сигарет, которые Вы курите. Даже когда говорится о том, что курение – вопрос жизни или смерти, многие продолжают курить после сердечного приступа, операции на легком или удалении раковой опухоли полости рта. Это поведение вводит в заблуждение Ваших близких и даже изумляет Вас, курильщика, но все это – признак зависимости, и отличает ее от «дурных привычек», которые также сопровождаются

*Программа «Свободное дыхание» является авторской собственностью авторов публикаций серии «Вы – Доктор» M.Oz и M.Roizen, взято из публикации «YOU Being Beautiful: The Owner's Manualto OuterandInner Beauty» (Free Press, 2008, United States); перепечатка данного текста здесь разрешена владельцами авторского права, и предлагается всем, кто хочет использовать эту информацию – не стесняться копировать ее и вручать пациентам с полным доверием

Блок 35-4 Программа «Свободное дыхание»

автоматическим поведением. Различие в том, что дурные привычки не вызывают очевидных, реальных и серьезных жизненных последствий – постоянное употребление 20 раз в день диетической колы не заканчивается серьезными проблемами, также как и ковыряние в носу.

6. **Вы получаете меньшее удовлетворение от того же самого количества сигарет в день?**
7. **Вы продолжаете курить даже при том, что Вам приносит удовлетворение только 10-20% сигарет, которые Вы выкуриваете?**

   Если Вы ответили «да» на вопросы 6 и 7, знайте, что множество людей приобрели свою зависимость в течение долгого времени, особенно после 40 лет. То, что было вполне социальным и даже забавным, становится механической привычкой с удовольствием гораздо меньше рекламируемого. Память об этом может заставить Вас двигаться к свободе от курения.

8. **Вам все еще нравится курить много или постоянно?**

   Если Вы ответили «да», спросите себя: хорошо было бы потерять чувство вины и стыда, которое Вы испытываете от курения? Помните, это – Ваше единственное тело, и возможности выбрать другое не будет никогда. Даже при доступности определенных «сменных деталей», Вы все же не можете защитить свое тело от загрязнения табачным дымом.

9. **Вы чувствуете себя беспокойным и возбужденным, и это продолжается каждый день в течение прошлых 2 недель?**

   Если Вы ответили «да», у Вас больше поводов для беспокойства при соблюдении режима в «день свободного дыхания» – день, когда Вы абсолютно не курите. В этом случае Вы должны обратить дополнительное внимание на следующий шаг – работу над подготовкой, укреплением веры в себя и мотивацией.

10. **Вы грустите и чувствуете себя «синим» (вид депрессии), и это продолжается каждый день в течение прошлых 2 недель?**

    Если Вы ответили «да», у Вас может быть бóльший эмоциональный дискомфорт в «день свободного дыхания». Вы также должны тщательно рассмотреть вместе с вашим врачом симптомы Вашей никотиновой абстиненции и использование успешных стратегий, цель которых – учиться жить хорошо без табака.

Шаг 2: Проведите подготовительную работу

Вы собираетесь произвести значительные изменения, и это требует некоторого планирования. Дайте себе месяц (31 день), чтобы сделать всю подготовительную работу.

- **Обещание для себя:** Заключите личный договор отказа от курения с самим собой.
- **Назначьте дату прекращения курения:** по крайней мере, через месяц от текущего дня.
- **Дайте себе письменное обещание отказа от курения:** см. ниже.

Начиная с даты _____ я обязуюсь сделать свое дыхание свободным!

Мои причины того, чтобы бросить курить: _____
_____

Я нашел приятеля, которому я буду ежедневно звонить с отчетом:
_____

Я признаю, что это может быть одной из самых больших проблем в моей жизни, но я также знаю, что свободное дыхание является лучшим решением, которое я могу принять, чтобы защитить и улучшить мое здоровье. После подписания этого контракта я беру на себя обязательство перед самим собой дышать свободно и освободить себя от ограничений, причиняемых моей пагубной привычкой.

Я не знаю, что произойдет или насколько трудно это будет, но я могу получить помощь _____
_____, и я принял окончательное решение (выберите одно):

___ 1. Ходить пешком в течение 30 дней и пробовать использовать никотиновый пластырь (21 или 22 *мг*, если я выкуривал одну пачку сигарет в день), и бупропион (100 *мг* 2 раза в сутки – уменьшенная доза препарата Зибан) плюс контроль моего приятеля.

___ 2. Использовать только никотиновый пластырь (либо жевательную резинку с никотином, либо никотиновый оральный ингалятор) плюс контроль моего приятеля

___ 3. Использовать только вареникли́н (Chantix) плюс контроль моего приятеля

Я также знаю, что поддержание состояния без курения (без всяких «только один раз») после начала отказа от табака очень важно, и я попросил, чтобы мои друзья и моя семья поддержали меня и не курили рядом со мной. Я также продолжу поддерживать ежедневный контакт с моим приятелем, по крайней мере, в течение 6 месяцев, и затем я стану приятелем для всех остальных.

Даря себе свободное дыхание, я гарантирую более здоровое будущее для меня самого, и я защищу благосостояние своих любимых и всех вокруг меня, кто больше не будет подвергаться воздействию опасностей пассивного курения. Я знаю, что не только мотивирую себя, но также предан идее и готов приложить усилия, чтобы стать некурящим.

Я имею право сделать свою жизнь максимально здоровой и дышать свободно!

- **Подумайте о трех самых значимых причинах, почему Вы бросаете курить:** напишите их на карте, которую Вы можете носить с собой и просматривать несколько раз каждый день.
- **Будьте сдержанны:** прекратите курение в 2-3 ситуациях, которые обычно побуждают Вас курить.
- **Сокращение дозы табака:** сократите количество сигарет, курите одну пачку в день или меньше.
- **Дешевизна:** измените марку сигарет на менее дорогую и менее желаемую.
- **Необходимость в источнике огня:** откажитесь от ношения зажигалки и спичек.
- **Кладите сигареты не на привычное место:** положите их не туда, где они лежали обычно.
- **Ролевая игра:** тратьте немного времени каждый день, представляя себя в стрессовых и напряженных ситуациях, в которых Вы не курите.

Сделайте следующие четыре вещи, которые сделают уход от сигарет легче, и которые могут быть ключами к успеху.

- **Начните ходить пешком 30 минут в день ежедневно**

Прежде, чем Вы фактически прекратите курить, Вы должны сделать непривычное поведение нормой – ходить пешком 30 *мин* в день, ежедневно. Никаких оправданий – если Вы пропускаете день, отсчет дней начинается заново. Это необходимо, поскольку превращение нового непривычного поведения в привычное занимает не менее 30 дней. Однако после месяца ходьбы у Вас будет два фактора из тех, которых Вы должны придерживаться в соответствии с нашим планом: больше физической стойкости и больше умственной дисциплины.

Блок 35-4 Программа «Свободное дыхание»

- **Найдите бросающего курить приятеля**

Не бросайте курить в одиночку. Мы знаем по опыту, что все должны быть поощряемы кем-либо – Ваш приятель и есть этот кто-то Однако поддержка не должна быть односторонней – попытайтесь найти партнера, который нуждается в Вас настолько, насколько Вы нуждаетесь в нем (в ней).

- **Медицинская страховка**

Все большее количество страховых компаний предлагает некоторый уровень страхования усилий, направленных на отказ от курения. Спросите свою страховую компанию об этом. Если Вы не застрахованы, попросите Вашу компанию об этом (приблизительно 600$ в течение 6 месяцев – это действительно гораздо дешевле, чем пачка сигарет в день, но ведь мы знаем, что доллары, потраченные на медицинские расходы и на курение, лежат «в разных углах» в умах и сердцах курильщиков).

- **Наметьте проверку**

Отказ от курения связан с физическим и умственным напряжением, и Вы хотите убедиться, что у Вас нет никаких условий или состояний, которые могли бы взаимодействовать с инструментами, техникой и лекарствами в рамках этой программы. Поговорите со своим доктором о следующих назначениях, которые помогут Вам бросить курить:

1. Бупропион (Зибан или Велбутрин) таблетки по 100 *мг,* принимать 1-2 раза в день. Бупропион – лекарственное средство, снижающее тягу к курению (в более высоких дозах является антидепрессантом), которое может помочь Вам уйти от курения. Он может взаимодействовать с другими лекарствами, так что заранее уведомите своего врача о любых препаратах, которые Вы принимаете – особенно это касается антигипертензивных или противоэпилептических препаратов
2. Никотиновый пластырь. Поговорите со своим доктором, чтобы выяснить, какая доза будет лучшей для Вас: если раньше Вы курили одну пачку сигарет в день, обычная доза – 22 *мг.*

День отказа от курения уже наступил – пора начать подготовку Вашего организма к борьбе с будущей тягой к табаку.

- **Начните принимать бупропион.** На 30-й день, за 2 дня до того, как Вы фактически прекратите курить, примите одну таблетку утром.
- **Продолжайте прием бупропиона.** На 31 день примите одну таблетку утром.

Шаг 3: сломайте привычку

Сегодня Вы прекращаете курить. Если Вы провели подготовительную работу, Вы готовы.

На 32 день ВЫ БРОСАЕТЕ КУРИТЬ: Выбросьте все свои сигареты, избавьтесь от всех пепельниц и любых других непосредственно связанных с курением вещей.

Поставьте никотиновый пластырь. Поместите его на руку, грудь или бедро (Вы будете делать это ежедневно некоторое время).

Примите свой бупропион: Одну таблетку утром и одну на ночь.

Это Ваши ежедневные действия в течение многих дней (с 33 по 61).

- **Возьмите две таблетки:** Увеличьте дозу бупропиона до двух таблеток в день, одну утром, другую вечером.
- **Пластырь:** Ставьте новый каждый день (и не забывайте снимать старый).
- **Продолжайте ходить пешком:** каждый день в течение 30 *мин.*
- **Отчет:** отчитывайтесь своему приятелю.
- **Питье:** Пейте так много кофе или воды, как Вы желаете.

Шаг 4: наслаждайтесь жизнью как бывший курильщик

Месяц без курения является огромным достижением. Пора праздновать появление своего нового «Я»! Вот некоторые действия до 62 дня и после него:

- **Сделайте вдох:** Наслаждайтесь тем, как уход от курения сделал Ваши легкие счастливыми.
- **Заставляйте себя:** Используйте свои новые жизненные силы для укрепления прочности нового режима. Но делайте это постепенно; не увеличивайте свою физическую активность больше чем на 10% в неделю.
- **Полюбите жизнь без никотина:** каждые 2 месяца уменьшайте дозу никотинового пластыря на одну треть. Ваша цель состоит в том, чтобы освободиться от необходимости его использования после 6 месяцев.
- **Скажите «прощай» бупропиону.** Но сделайте это медленным «до свидания». Через 5 месяцев уменьшите дозу бупропиона до одной таблетки вечером и стремитесь освободиться от потребности в нем к концу 8 месяца новой жизни. Примечание: на всякий случай, если Вы еще чувствуете тягу, в последующем всегда носите с собой одну таблетку бупропиона, чтобы Вы могли принять ее, если сильно будете в ней нуждаться.

ленного о мероприятиях, приводящих к чистым выделениям из легких.

Bartlett и колл.[244] провели рандомизированное исследование 150 пациентов, нуждающихся в обширной лапаротомии, разделив их на 2 группы. Одна группа получила дооперационную инструкцию по выполнению в послеоперационном периоде побудительной спирометрии (10 раз в час). Другая группа получила подобное медицинское обслуживание, но без побудительной спирометрии. Только у 7 из 75 пациентов, проводивших побудительную спирометрию, были послеоперационные легочные осложнения, в противоположность 19 из 75 пациентов в контрольной группе. Однако другие исследования не показали выгоду определенных методов лечения или были слишком «загрязнены» статистическими отклонениями, чтобы показать достоверный результат. Lyager и колл.[245] рандомизированно разделили 103 пациента, переносящих операцию на желудке или желчевыводящих путях, на 2 группы: 1 – с проведением побудительной спирометрии + дооперационной и послеоперационной физиотерапии грудной клетки, 2 – только с дооперационной и послеоперационной физиотерапией грудной клетки. Никаких межгрупповых различий в характере течения послеоперационного периода или уровне легочных осложнений выявлено не было. Другие исследования показали определенную выгоду (бóльшую, чем обеспечивает обычное ведение таких пациентов) использования физиотерапии грудной клетки и IPPB. Эти исследования обычно плохо управляемы, не рандомизированы или ретроспективны (или сочетают в себе любую комбинацию этих трех факторов); эти дефекты, вероятно, существенно влияют на результаты обнаружения пользы применения тех или иных методик для снижения уровня послеоперационных легочных осложнений. Хотя рандомизированные проспективные исследования не показали полезного или вредного влияния физиотерапии грудной клетки

и IPPB на исход пневмонии или послеоперационных легочных осложнений, четыре ранее упомянутых исследования[228,233,243,244] и многочисленные ретроспективные исследования настойчиво утверждают, что предоперационная оценка и лечение пациентов с болезнями легких фактически уменьшает уровень периоперационных дыхательных осложнений, даже при одних только изменениях в выборе методов анестезии.

Недавние мета-анализы оценили выгоду определенных методик анестезии и лечения боли относительно дыхательных результатов. Rodgers и партнеры суммировали данные 141 исследования, вовлекающего 9559 пациентов, которые были рандомизированы по использованию либо нейроаксиальных блокад, либо общей анестезии. Общая летальность была значительно ниже в группе нейроаксиальных блокад (2,1% против 3,1%). Относительный риск развития пневмонии в группе нейроаксиальных блокад составил 0,61 (доверительный интервал 0,48-0,81), относительный риск угнетения дыхания – 0,41 (доверительный интервал 0,23-0,73)[227].

Не все исследования демонстрируют благоприятные эффекты предоперационной терапии. У нелихорадящих амбулаторных пациентов (I-II класс по ASA) и у детей без заболеваний легких, подвергавшихся оперативным вмешательствам (кроме полостных операций и операций на дыхательных путях), которые длились менее 3 часов, применение альбутерола и ипратропиума в качестве премедикации не уменьшило количество неблагоприятных событий[246].

Оценка выраженности одышки особенно полезна, поэтому обсуждается здесь (для обзора конкретных исследований функции легких, в которых были идентифицированы группы высокого риска – см. Гл. 44). Boushy и сотр.[247] установили, что степень выраженности предоперационной одышки коррелировала с послеоперационной выживаемостью. (Степени одышки описаны в Табл. 35-13.) Mittman[248] продемонстрировал увеличенный риск смерти после торакального хирургического вмешательства: он составил 8% у больных без нарушений дыхания и 56% – у больных, страдающих одышкой. Reichel[249] также обнаружил, что после пульмонэктомии не умер ни один из тех пациентов, которые предоперационно успешно проходили тредмилл-тест в течение 4 *мин* со скоростью ходьбы 2 мили в час по равнинной местности. Другие исследования нашли, что выяснение анамнеза и физикальное исследование астматиков могут также предсказать потребность в госпитализации[217]. Wong и колл.[250] нашли, что степень риска (Табл. 35-14) коррелировала с послеоперационными легочными осложнениями. Какие же еще предоперационные состояния и условия, кроме одышки, делают послеоперационные дыхательные осложнения более вероятными (см. также Гл. 34.).

Arozullah и партнеры разработали первую утвержденную мультифакториальную стратификацию риска послеоперационной дыхательной недостаточности, определяемой как необходимость в проведении ИВЛ более 48 *ч* после операции или необходимость реинтубации и возобновления ИВЛ после послеоперационной экстубации[251]. В проспективном когортном исследовании 181000 мужчин-ветеранов, являющегося частью «Национальной программы повышения качества хирургического обслуживания ветеранов», были определены семь факторов, являющихся независимыми предикторами риска (Табл. 35-15). С увеличением числа факторов риска уровень осложнений увеличивался от 0,5% (класс 1) до 26,6% (класс 4). Arozullah и колл. впоследствии определяли степень риска развития послеоперационной пневмонии при использовании данных 160 805 пациентов, перенесших большие некардиальные операции, и утверждали его при использовании второго массива данных (еще 155 266 пациентов)[252]. Пациенты были разделены по степени риска на пять классов при использовании балльной оценки факторов риска (Табл. 35-16). Частота развития пневмонии составила 0,2% при наличии 0-15 баллов риска, 1,2% – при

Табл. 35-13 Степени одышки, вызываемой респираторными нарушениями (оценка при помощи ходьбы по ровной поверхности в нормальном темпе)

Степень	Описание
0	Отсутствие одышки при ходьбе по ровной поверхности в нормальном темпе
I	«Я в состоянии идти так далеко, как мне хочется, если я не тороплюсь»
II	Ограничение при ходьбе по улице: «Я должен остановиться на некоторое время после прохождения 1-2кварталов»
III	Одышка при небольшом напряжении: «Я должен остановиться и отдохнуть, идя от кухни до ванной»
IV	Одышка в покое

Взято с изменениями из источника: Boushy S.F., Billing D.M., North L.B., et al: Clinical course related to preoperative pulmonary function in patients with bronchogenic carcinoma. Chest 59:383, 1971

Табл. 35-14 Классификация риска легочных осложнений при торакальных и абдоминальных процедурах

Категория	Баллы*
I. Показатели экспираторной спирограммы	
A. Норма (% ФЖЕЛ+% ОФВ1/ФЖЕЛ] > 150)	0
B. % ФЖЕЛ+ (% ОФВ1/ФЖЕЛ) = 100-150	1
C. % ФЖЕЛ+ (% ОФВ1/ФЖЕЛ) <100	2
D. Предоперационная ФЖЕЛ < 20 *мл/кг*)	3
E. После использования бронходилятаторов ОФВ1/ФЖЕЛ < 50%	3
II. Сердечно-сосудистая система	
A. Нормальное состояние	0
B. Контролируемая артериальная гипертензия, инфаркт миокарда без осложнений в течение более 2 лет	0
C. Одышка при физических усилиях, ортопноэ, пароксизмальная ночная одышка, ортостатические отеки, застойная сердечная недостаточность, стенокардия	1
III. Нервная система	
A. Норма	0
B. Спутанность сознания, оглушение, возбуждение, мышечная спастичность, дискоординация, бульбарные нарушения	1
C. Значительная мышечная слабость	1
IV. Газы артериальной крови	
A. Приемлемые показатели	0
B. $Paco_2$ > 50 *мм рт. ст.* или Pao_2 < 60 *мм рт.ст.* при дыхании атмосферным воздухом	1
C. Метаболические расстройства: pH > 7,50 или < 7,30	1
V. Послеоперационная способность передвигаться	
A. Ожидаемая способность к передвижению (как минимум, сидению на кровати) в пределах 36 ч после операции	0
B. Ожидаемый строгий постельный режим в течение ≥ 36 *ч*	1

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1-ую секунду

Взято с изменениями из источника: Wong D.H., Weber E.C., Schell M.J., et al: Factors associated with postoperative pulmonary complications in patients with severe COPD. Anesth Analg 80:276, 1995

16-25 баллах, 4,0% – при 26-40 баллах, 9,4% – при 41-55 баллах и 15,3% – при количестве баллов более 55.

Предоперационная оценка пациентов с заболеваниями легких может быть найдена в Гл. 34 и 44. Несмотря на нехватку достоверных данных, обосновывающих эффективность предоперационного обследования и лечения легочных заболеваний, мы рекомендуем следующий подход:

1. Излечите острые инфекции и добейтесь ремиссии хронических инфекций, используя адекватные диагностические меры и антибиотикотерапию.
2. Снимите бронхоспазм, используя ингаляционные формы кортикостероидов и бронходилататоров, подтвердите эффект измерениями $ОФВ_1$ (также см. Гл. 44).
3. У пациентов с бронхиальной астмой рассмотрите необходимость терапии кортикостероидами, которую необходимо начать как минимум за 48 *ч* до операции у больных с эпизодами выраженного бронхоспазма в анамнезе, чтобы достигнуть максимального эффекта во время операции. Никакие рандомизированные данные не подтверждают истинность такого подхода, но исследования не показали при этом увеличение риска развития респираторных инфекций или раневых осложнений[253].
4. Примите меры, улучшающие отхождение мокроты, и познакомьте пациента с оборудованием для респираторной терапии (такой как побудительная спирометрия) и техникой постурального дренажа. Инициируйте продуктивный кашель и упражнения глубокого дыхания.
5. Лечите декомпенсированную правожелудочковую недостаточность и ЧСС с помощью дигоксина, диуретиков, кислородотерапии и препаратов, уменьшающих легочное сосудистое сопротивление (например, гидралазина)[254].
6. Использование низких профилактических доз гепарина для снижения риска венозного тромбоза (и эмболии легочной артерии) ранее было стандартом[255,256]. Позже использование низкомолекулярных гепаринов и перемежающейся компрессии с помощью специальных чулок стало стандартом для пациентов высокого риска[235a,255,256].
7. Выявляйте и лечите подозреваемый или диагностированный синдром обструктивного сонного апноэ созданием постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP), бифазного положительного давления в дыхательных путях (BiPAP), и с помощью других мероприятий, описанных ранее (в разделе «Нарушения питания, включая ожирение»).

Табл. 35-15 Предоперационные предикторы послеоперационной дыхательной недостаточности

Показатель	Отношение шансов (95%-ый доверительный интервал)
Тип хирургического вмешательства	
Аневризма абдоминального отдела аорты	14,3 (12,0-16,9)
Торакальная хирургия	8,14 (7,17-9,25)
Нейрохирургия, операции в области верхнего этажа брюшной полости или периферические сосудистые вмешательства	4,21 (3,80-4,67)
Область шеи	3,10 (2,40-4,01)
Прочие операции*	1,00 (reference)
Экстренная хирургия	3,12 (2,83-3,43)
Альбумин < 30 *г/л*	2,53 (2,28-2,80)
Азот мочевины крови > 11 *ммоль/л*	2,29 (2,04-2,56)
Состояние частичной или полной зависимости	1,92 (1,74-2,11)
ХОБЛ в анамнезе	1,81 (1,66-1,98)
Возраст (*г*)	
≥70	1,91 (1,71-2,13)
60-69	1,51 (1,36-1,69)
<60	1,00 (reference)

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

*Прочие операции включают офтальмологические, оториноларингологические, стоматологические, операции на нижнем этаже брюшной полости, операции на конечностях, дерматологические, а также операции на спине и позвоночнике

Процитировано с разрешения автора: Arozullah A.M., Daley J., Henderson W.G., et al: Multifactorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in men after major noncardiac surgery. The National Veterans Administration Surgical Quality Improvement Program. Ann Surg 232:242-253, 2000

Табл. 35-16 Балльная оценка риска развития послеоперационной пневмонии

Предоперационный фактор риска	Количество баллов
Тип хирургического вмешательства	
Восстановительная операция при абдоминальной аневризме аорты	15
Торакальная хирургия	14
Операция на верхнем этаже брюшной полости	10
Операция в области шеи	8
Нейрохирургия	8
Сосудистая хирургия	3
Возраст	
80 лет	17
70-79 лет	13
60-69 лет	9
50-59 лет	4
Функциональный статус	
Полная зависимость	10
Частичная зависимость	6
Потеря веса > 10% за последние 6 месяцев	7
ХОБЛ в анамнезе	5
Общая анестезия	4
Нарушенная чувствительность	4
Неблагоприятные цереброваскулярные события в анамнезе	4
Уровень азота мочевины крови	
< 2,86 *ммоль/л*	4
7,85-10,7 *ммоль/л*	2
≥ 10,7 *ммоль/л*	3
Переливание > 4 единиц трансфузионных донорских сред	3
Экстренная хирургия	3
Применение стероидов для терапии хронического заболевания	3
Курение на момент обследования и в течение 1 года	3
Потребление алкоголя > 2 раз в день за последние 2 недели	2

Процитировано с разрешения автора: Arozullah A.M., Khuri S.F., Henderson W.G., et al: Development and validation of a multifactorial risk index for predicting postoperative pneumonia after major noncardiac surgery. Ann Intern Med 135:847-857, 2001

8. Поощряйте сокращение или полное прекращение курения, по крайней мере, за 4 недели (предпочтительно – за 8 и более недель) перед операцией[234,239,240].

Специфические заболевания

Сосудистые заболевания легких

Сосудистые заболевания легких включают легочную артериальную гипертензию, вторичную по отношению к заболеваниям сердца (посткапиллярные нарушения), паренхиматозные заболевания легких (прекапиллярные легочные нарушения), эмболию легочной артерии и синдром легочного сердца при ХОБЛ[257]. Оптимальное периоперационное ведение этих состояний требует проведения терапии основного заболевания[257-259]. Поскольку эмболия легочной артерии может трудно поддаваться диагностике, критически важно остерегаться возможности развития этого состояния. Клинические симптомы эмболии легочной артерии не всегда явно выражены или не являются специфическими для этого диагноза. Анамнез может включать тахипноэ, одышку, сердцебиение, обмороки, боль в груди или кровохарканье. Физикальное исследование может выявить шум трения плевры, хрипы, акцент или расщепление II сердечного тона, увеличение правого желудочка или признаки венозного тромбоза, но ни один из этих симптомов не присутствует у большинства пациентов. Если на ЭКГ выявляются паттерны S_1Q_3 (синдром Мак Гинна – Уайта), для исключения легочной эмболии может быть использована спиральная КТ или исследование перфузии легких. При высокой степени подозрения необходимо обязательное проведение вазографии и антикоагулянтной или фибринолитической терапии. При возможности должна быть определена реактивность легочных сосудов, поскольку она может быть увеличена или уменьшена при действии таких препаратов как нифедипин, гидралазин, нитроглицерин, празозин, толазонин, фентоламин, силденафил цитрат и оксид азота. Мониторинг давления в легочной артерии требуется часто; должны быть предприняты предоперационные меры для гарантированного устранение влияния на пациента факторов, увеличивающих легочное сосудистое сопротивление (таких как гипоксия, гиперкапния, ацидоз, перераздувание легких, гипотермия)[260], снижающих ОЦК (длительное ограничение потребления жидкости) или снижающих системное сосудистое сопротивление.

Инфекционные заболевания легких

Предоперационная оценка и лечение должны следовать основным клиническим рекомендациям, описанным в принципиальных позициях во введении в эту секцию и в Гл. 34; лечение основного заболевания должно быть закончено прежде выполнения любого хирургического вмешательства, кроме неотложного.

Даже при том, что плановая хирургическая операция должна быть отложена в любом случае при наличии инфекционного заболевания легких, у пациентов, переносящих неотложную операцию, часто развиваются госпитальные инфекции и ослабление иммунитета. Преобладающие инфекционные возбудители при госпитальной пневмонии – грамотрицательные бактерии, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, анаэробы и пневмококки. Кроме того, частота развития туберкулеза быстро увеличилась в конце 1980-ых и в 1990-ых гг., вероятно, из-за реактивации туберкулезной инфекции у больных, зараженных ВИЧ. Целевое финансирование отрасли и немедленная противотуберкулезная терапия в условиях изоляции значительно перевесили факторы риска, связанные с иммиграцией и путешествиями, что привело к снижению заболеваемости туберкулезом. Туберкулез приводит к хроническим легочным и системным симптомам. У пораженных им пациентов могут быть недомогание, головная боль, лихорадка, кровохарканье и экстрапульмональные проявления, такие как поражение кожи, шейных лимфоузлов, почек, перикарда и мягких мозговых оболочек. Активная форма заболевания лечится схемой из четырех препаратов в течение 9 месяцев: изониазид, пиразинамид, этамбутол (или стрептомицин), и рифампин (рифампицин). Терапия должна быть начата перед оперативным вмешательством. Ведение таких экстренных пациентов (у многих из которых есть острый респираторный дистресс-синдром) прежде, чем они попадут в операционную, должно включать начало антибактериальной терапии, оптимизацию водного статуса и газообмена и лечение основного патофизиологического процесса.

Хронические болезни легких

Лечение хронической обструктивной болезни легких (реактивного синдрома дисфункции дыхательных путей) может включать использование β-адреномиметиков, парасимпатолитических средств (особенно при приступах удушья (астме), вызванных физической активностью), применение системных или ингаляционных форм кортикостероидов, а также антагонистов лейкотриеновых рецепторов. Приблизительно у 5% людей в общей популяции имеются явления бронхоспазма. Некоторые исследователи рекомендуют использовать ингаляционные бронхолитики в качестве препаратов первой линии и уменьшать дозу ингаляционных форм стероидов, таких как беклометазона дипропионат, будезонид, мометазон или флютиказон, которые инактивируются после абсорбции. Однако в больших дозах «ингаляционные» стероиды могут подавлять функцию надпочечников, в связи с чем в дальнейшем могут быть необходимы дополнительные системные кортикостероиды при стрессе (см. раннее обсуждение в секции «Адренокортикальная дисфункция»). Предоперационное исследование должно включать получение сведений о схеме приема препаратов пациентом и их эффекте, а также об информированности пациента относительно правильного использования ингалятора (см. Блок 35-5), потому что эти препараты могут опасно взаимодействовать с препаратами для анестезии (см. последнюю секцию этой главы), или могут использоваться в неуместных ситуациях, оказывая побочное действие без максимума пользы[215-225]. Сообщений о каком-либо известном взаимодействии между ингаляционным антихолинергическим средством «ипратропиум бромид» и миорелаксантами не было. Пациенты могут хорошо себя чувствовать в покое, но должны быть проверены тестом на физическую нагрузку или спирометрией, чтобы определить текущую степень бронхоспазма. Кроме того, симптоматическая реакция на бронхолитические средства у пациентов без симптомов нарушения дыхания может не являться предиктором ответа пациента на терапию бронхолитиками. Приблизительно 10% пациентов с астмой показывают чувствительность к терапии аспирином и могут реагировать не только на аспиринсодержащие препараты, но также и на тартразин, добавку Е102, индометацин, другие НПВС и на аминопирин[261].

Муковисцидоз характеризуется дилатацией и гипертрофией бронхиальных желез, закупориванием периферических дыхательных путей слизью и (часто) бронхитом, расширением бронхов и бронхиол. При всех этих состоя-

ниях необходимо принимать меры, рекомендуемые ранее в этой секции, а также адекватную гидратацию с целью мобилизации выделений; это и составляет оптимальную предпроцедурную терапию.

Хирургическая резекция – основной метод лечения при не мелкоклеточной карциноме (например, при аденокарциноме, плоскоклеточном и крупноклеточном раке). Эти карциномы составляют 75% всех случаев рака легкого, 12% всех злокачественных опухолей и 20% всех смертельных случаев от рака в США[262]. Успех хирургии зависит от стадии опухоли.

Комбинация химиотерапии и лучевой терапии является методикой выбора при мелкоклеточном раке легкого[263]. Мелкоклеточная карцинома легкого и бронхиальные аденомы известны секрецией эндокринологически активных веществ, таких как АКТГ-подобные гормоны. Плоскоклеточный рак в области верхней легочной борозды вызывает синдром Горнера и характерную боль в областях, иннервируемых из C8-Th2. Эти опухоли теперь лечатся при помощи дооперационной лучевой терапии; хирургическая резекция приводит к почти 30%-ому уровню «излечения».

Анафилаксия, анафилактоидные реакции и все аллергические нарушения, кроме связанных с заболеваниями легких и астмой

Анафилактические и анафилактоидные реакции

Анафилаксия – тяжелая жизнеугрожающая аллергическая реакция. *Термин анафилаксия (аллергическая анафилаксия)* применяется к иммунологически опосредованным реакциям, в противоположность реакциям, вызванным фармакологическими особенностями, прямым токсическим действием или передозировкой препарата, или лекарственным взаимодействием[264-266]. Анафилаксия является типичной реакцией гиперчувствительности немедленного (I) типа. Такие реакции опосредованы иммуноглобулин E (IgE) – зависимым выбросом фармакологически активных веществ – медиаторов аллергии. Эти медиаторы, в свою очередь, вызывают определенные реакции на уровне органов – мишеней, таких как кожа (крапивница), система органов дыхания (бронхоспазм и отек верхних дыхательных путей) и сердечно-сосудистая система (вазодилатация, изменение инотропной функции сердца и увеличение капиллярной проницаемости). Вазодилатация происходит на уровне капиллярных и посткапиллярных венул и приводит к эритеме, отеку и сокращению гладкой мускулатуры. Этот клинический синдром называют *анафилаксией*. В отличие от этого, термин *анафилактоидная реакция* означает идентичную или очень похожую клиническую реакцию, которая не вызывается IgE-зависимым путем или (обычно прямым взаимодействием антиген – антитело[265,266].

При анафилактических реакциях парентеральное введение, вдыхание или проглатывание препаратов, определенной пищи или яда насекомого непосредственно служит аллергенным фактором. Низкомолекулярные вещества, как полагают, действуют как гаптены, принимая иммунологически активную форму в сопряжении с белками организма. Причинное вещество, независимо от того, является ли оно гаптеном, может быть исходным соединением, произведенным неферментативным путем продуктом или метаболитом, образовавшимся в организме пациента. Когда аллерген связывается с иммуноспецифическими антителами класса IgE на поверхности тучных клеток и базофилов, происходит выброс гистамина и эозинофильных хемотаксических факторов анафилаксии из депонирующих гранул с помощью кальций- и энергозависимых механизмов[265,266]. Другие химические медиаторы быстро синтезируются и впоследствии выбрасываются в ответ на клеточную активацию. Эти медиаторы включают медленно реагирующую субстанцию анафилаксии, которая является комбинацией трех лейкотриенов; другие лейкотриены[265,266]; кинины, тромбоцит-активирующие факторы, аденозин, хемотаксические факторы, гепарин, триптазу, химазу и простагландины, включая мощный бронхоконстриктор простагландин D_2, факторы роста и активации эозинофилов, факторы роста тучных клеток, провоспалительные вещества и другие факторы, которые вовлечены в IgE – опосредованные механизмы.

Эффекты медиаторов на конечные органы-мишени приводят к развитию клиники синдрома анафилаксии. Обычно за первой волной симптомов, включающей эффекты вазодилатации и чувство страха смерти, быстро следует вторая волна, поскольку каскад медиаторов усиливает иммунные реакции. У сенсибилизированного пациента появление признаков и симптомов, вызванных этими медиаторами, обычно происходит немедленно, но может быть отсрочено на 2-15 *мин* или в редких случаях даже на 2,5 *ч* после парентеральной инъекции антигена[267,268]. После перорального приема аллергена проявления анафилаксии могут начинаться в непредсказуемое время.

Пролиферация тучных клеток вместе с тяжелым прогрессирующим воспалением способствует ухудшению симптомов даже после того, как аллергенная нагрузка прекращена. Антиген, презентированный дендритными АПК, лимфоцитами и активированными тучными клетками, стимулирует производство цитокинов. Эти провоспалительные цитокины вовлекают в реакцию больше клеток воспаления, что приводит к отеку тканей и второй волне дегрануляции тучных клеток. Эта вторая волна может вызвать рецидив тяжелых симптомов спустя 6-8 *ч* после начала реакции, и требует как минимум 8 *ч* длительного наблюдения в условиях ПИТ или подобным им.

Кроме того, есть мультиэффектные процессы, с помощью которых биологически активные медиаторы могут вызвать анафилактоидную реакцию. Активация систем гемостаза и фибринолиза, кинин-генерирующие

Блок 35-5 Процедура правильного использования дозирующего ингалятора

Снимите колпачок и держите ингалятор вертикально.

Взболтайте ингалятор.

Наклоните голову немного назад и максимально глубоко выдохните (до объема ФОЕ)

Расположите ингалятор так, чтобы его выходная трубка находилась между кнопкой ингалятора и ртом.

Надавите на ингалятор, делая медленный, глубокий вздох (3-5 *с*).

Продолжайте глубокий вдох, по крайней мере, в течение 5-10 *с*, если возможно, это позволяет препарату проникать глубоко в легкие.

Повторяйте ингаляции по вышеуказанной схеме. Ожидайте в течение 1 минуты после ингаляции бронхолитического средства, что позволит последующим ингаляциям проникать более глубоко в легкие, это необходимо для гарантии доставки необходимой дозы. Ополосните рот и откашляйтесь после использования ингалятора.

реакции или активация каскада комплемента может привести к появлению тех же провоспалительных веществ, которые вызывают анафилактическую реакцию. Эти два механизма, активирующие систему комплемента, называются классическим и альтернативным. Классический путь может быть инициирован IgG или IgM (трансфузиологические реакции) или плазмином. Альтернативный путь может быть активирован липополисахаридами (эндотоксин), лекарственными препаратами (Альтезин), рентгеноконтрастными веществами[269], мембранами (нейлоновые мембраны для оксигенаторов пузырькового типа), целлофановыми мембранами диализаторов, материалом сосудистых трансплантатов[270], латексом или содержащими его продуктами[271,272] и перфторуглеродами искусственных кровезаменителей. Наиболее часто вызывающими интраоперационную анафилаксию веществами являются миорелаксанты[272]. Однако латекс вызывает значительное количество таких реакций, и частота развития интраоперационной анафилаксии, связанной с латексом, увеличивается. Вероятно, теперь это вторая по важности причина интраоперационной анафилаксии. Кроме того, высвобождение гистамина может происходить независимым от иммунных реакций путем[273]. Лаброциты и базофилы выбрасывают гистамин в ответ на химические стимулы или препараты. Большинство средств для наркоза может стимулировать выброс гистамина[273] и вызвать анафилактоидную реакцию, как и рентгеноконтрастные вещества[269], *d*-тубокурарин и тиопентал. Что именно делает некоторых пациентов предрасположенными к выбросу гистамина в ответ на те или иные препараты – неизвестно, но факторы окружающей среды и наследственность могут играть в этом роль.

Внутривенные рентгенконтрастные вещества – вероятно, наиболее часто используемые средства, вызывающие анафилактоидные реакции. Поскольку диагностические (кожные и другие) тесты полезны только при IgE-опосредованных реакциях, предварительное тестирование на повышенную чувствительность к контрастам не несет диагностической ценности. Премедикация с дифенилгидрамином (димедрол), циметидином (или ранитидином) и кортикостероиды, как сообщали, приносила пользу при предотвращении или облегчении анафилактоидных реакций на внутривенные контрастные препараты[269,274] и, возможно, на наркотические препараты. К сожалению, могут быть необходимы очень большие дозы стероидов (1 г метилпреднизолона внутривенно) для получения полезного эффекта[275], эффективность терапии высокими дозами стероидов не была подтверждена. Прочие вещества, связанные с развитием анафилактических или анафилактоидных реакций, которые могли бы заслужить предоперационной терапии, включают антибиотики, заместители сосудистого объема и препараты крови (Табл. 35-17)[265]. Анестезиолог должен быть предоперационно подготовлен к лечению возможной анафилактической или анафилактоидной реакции.

Табл. 35-17 Частота развития анафилактических или анафилактоидных реакций на некоторые часто используемые средства

Вещество	Частота
Белки плазмы крови	
Производные белков плазмы крови	0,019
Человеческий альбумин	0,011
Декстраны 60/75	0,069
Декстраны 40	0,007
Гидроксиэтилкрахмалы (ГЭК)	0,085
Пенициллин	0,002*
Химопапаин	0,3-1,5

*Фатальные реакции

Взято с изменениями из источника: Levy J.H., Roizen M.F., Morris J.M.: Anaphylactic and anaphylactoid reactions: A review. Spine 11:282, 1986; and Moss J., McDermott D.J., Thisted R.A., et.al: Anaphylactic/anaphylactoid reactions in response to Chymodiactin (chymopapain). Anesth Analg 63:253, 1984

В некоторых случаях пациент с анафилактической или анафилактоидной реакцией в анамнезе должен получить вещество, подозреваемое в стимуляции такой реакции (например, йодсодержащий контраст). Кроме того, у некоторых пациентов вероятность наличия такой реакции выше средней, что требует гарантированного наличия тщательно спланированной предварительной терапии и готовности к лечению возможных анафилактических и анафилактоидных реакций[269].

Предоперационная минимизация риска

Несмотря на то, что фактически вся доказательность, касающаяся анафилактических и анафилактоидных реакций, опирается на единичные случаи, в литературе персистирует достаточно последовательный подход, чтобы оправдать рекомендации по оптимальному подходу к этим проблемам. Во-первых, необходимо выявление факторов предрасположенности; пациенты с атопическим или аллергическим ринитом в анамнезе должны рассматриваться как группа риска. Поскольку анафилактические и анафилактоидные реакции на контрастные вещества встречаются в 5-10 раз чаще у пациентов с ранее подозреваемой реакцией, должно быть уделено внимание назначению низко-осмотических растворов и совместному применению H_1- и H_2-блокаторов за 16-24 *ч* до воздействия предполагаемого аллергена. Антагонисты H_1-рецепторов оказывают свой эффект после длительного времени воздействия на рецепторы. Волемический статус должен быть оптимизирован[265] и, возможно, большие дозы стероидов (1 *г* гидрокортизона) должны также быть применены ранее воздействия на пациента средств, связанных с высоким уровнем анафилактических или анафилактоидных реакций[275]. Ведение пожилых пациентов и пациентов, получающих β-адреноблокаторы, представляет в таком случае особую проблему; они находятся в группе повышенного риска осложнений от обеих методик предварительной терапии (особенно интенсивной гидратации) и терапии анафилактических реакций (здесь полезно применение глюкагона), и они менее чувствительны к лечению этих реакций[276]. Один из подходов предлагает избегать препаратов, являющихся вероятными триггерами анафилактических или анафилактоидных реакций или изменить протокол лечения этой группы пациентов. Забор крови для более позднего анализа, особенно уровня триптазы, может быть полезным при выяснении диагноза[277].

Из-за увеличивающейся частоты возникновения аллергии на латекс были предприняты попытки сделать большую часть среды операционных залов свободной от латекса; однако финансовые затраты и субъективные предпочтения привели к длительному использованию латекс-содержащих перчаток во многих больницах. Тем не менее все больше больниц становятся полностью свободны от латекса. При ведении пациентов с аллергическими реакциями должно быть гарантировано отсутствие латекс-содержащих материалов в операционной.

Первичные иммунодефицитные состояния

Первичные иммунодефицитные состояния в течение жизни обычно проявляются рано в виде рецидивирующих инфекций. Наряду с выживаемостью, достигнутой применением антибиотиков и лечением антителами, появились новые яркие признаки течения этого рода заболеваний – опухоли, аллергические и аутоиммунные нарушения. Наследственный ангионевротический отек – аутосомно – доминантное генетическое заболевание, характеризующееся эпизодами ангионевротического отека, затрагивающего подкожную клетчатку и подслизистую основу ЖКТ и дыхательных путей, часто проявлялся в виде абдоминальных болей. У этих пациентов имеется дефицит ингибитора С1-компонента комплемента или его функциональная несостоятельность. Лечение острого приступа ангионевротического отека необходимо, потому что адреналин, антигистаминные препараты и кортикостероиды часто не оказывают эффекта. Трансфузия плазмы, по данным некоторых исследователей, разрешала приступы или снижала их тяжесть (теоретически, плазма является донатором ингибитора С1-эстеразы или компонентов комплемента взамен израсходованных). Тяжесть приступов может быть уменьшена или сведена на нет применением ингибиторов плазмина (таких как эпсилон-аминокапроновая кислота ЭАКК и транексамовая кислота) или андрогенов (например, даназол). Поскольку травма может инициировать острые приступы, профилактическая терапия даназолом, внутривенное введение ЭАКК, трансфузия плазмы или все три вида терапии рекомендуются перед плановой хирургической операцией. В некоторых статьях также описано успешное использование частично очищенного ингибитора С1-эстеразы у двух пациентов.

Большая часть людей с изолированным дефицитом IgA (встречаемость 1/700 чел., концентрация IgA < 50 *мг/л*) переносят повторные тяжелые инфекции или страдают заболеваниями соединительной ткани. Эти инфекции обычно затрагивают дыхательные пути (например, синусит, отит) или ЖКТ (диарея, мальабсорбция или оба состояния). Если у пациента есть ревматоидный артрит, синдром Шегрена или системная красная волчанка, анестезиолог должен заподозрить возможность наличия изолированного дефицита IgA. Однако пациенты с этим нарушением могут быть и здоровыми. Поскольку антитела к IgA могут появиться у этих пациентов при воздействии Ig A в прошлом (например, при переливании крови в анамнезе), последующие трансфузии могут вызвать анафилаксию даже в том случае, если переливаются отмытые эритроциты. Поэтому для них подходит только донорская кровь, сданная другими Ig A-дефицитными пациентами.

Сегодня применяется множество иммуномодуляторов для усиления терапии рака[278]; о взаимодействиях между этими модуляторами, об их действии на иммунные реакции во время анестезии и влиянии на эффект анестетиков сообщений не было, кроме препаратов с относительным иммуносупрессивным действием (см. последнюю секцию этой главы).

Иммунное питание[271] все чаще предпроцедурно используется пациентами и рекомендуется поставщиками для снижения интенсивности воспалительных реакций. Несмотря на то, что имеются превосходные данные относительно пользы применения пробиотиков для изменения параметров среды кишечника и относительно их способности тормозить воспаление, доступны лишь ограниченные данные, касающиеся влияния иммунного питания на послеоперационное (послепроцедурное) восстановление или конечный исход лечения.

Болезни центральной нервной системы, нейромышечные заболевания и психические нарушения

Оценка пациента с неврологическим или психиатрическим заболеванием описана в Гл. 34. Информация, полученная из анамнеза, должна обязательно содержать данные о том, были ли случаи необходимости продленной ИВЛ в послеоперационном периоде у пациентов без тяжелого поражения легких, которое указало бы на возможное наличие метаболических неврологических нарушений, таких как порфирия, алкогольная миопатия, другие миопатии, невропатии и нейромышечные нарушения, такие как миастения gravis. Другой анамнестической информацией, которая обязательно должна быть выяснена для дальнейшего обследования, является прием стероидов, гуанидина, противосудорожных средств, антикоагулянтов и антиагрегантов, препаратов лития, трициклических антидепрессантов, а также производных фенотиазина и бутирофенона.

Несмотря на отсутствие сообщений об уменьшении периоперационной заболеваемости, которое могло бы быть обусловлено предоперационным лечением большинства неврологических нарушений, знание патофизиологических особенностей этих нарушений важно при планировании интраоперационного и послеоперационного ведения таких пациентов. Таким образом, предоперационное знание об этих нарушениях и связанных с ними состояниях (например, возможное наличие аритмии при мышечной дистрофии Дюшена или слабости дыхательной мускулатуры и миокарда при дерматомиозите) может снизить периоперационную заболеваемость. Основная цель неврологической оценки состоит в том, чтобы определить локус поражения в нервной системе. Такая локализация на одном из четырех уровней (супратенториальный отдел ЦНС, задняя черепная ямка, спинной мозг или периферическая нервная система) важна для точного диагноза и адекватного управления заболеванием. Нарушения, сопровождающиеся повышенным внутричерепным давлением и цереброваскулярными нарушениями, обсуждаются в Гл. 13 и 63.

Кома

О критериях выбора при проведении анестезии или периоперационного (перипроцедурного) ведения, которые влияли бы на конечный результат для пациента в коме, известно немногое, но так же, как и при других состояниях, нужно обязательно выяснить причину комы, чтобы можно было избежать применения препаратов, которые могут ухудшить это состояние или не смогут метаболизироваться из-за органной дисфункции. Прежде всего, пациент должен быть под постоянным наблюдением. Зевание, глотательные движения или облизывание губ подразумевают «легкую» кому без поражения основных функций ствола мозга. Если сознание угнетено, но дыхание, реакция зрачков на свет и движения глаз нормальны, и отсутствуют очаговые симптомы нарушения моторики, наиболее вероятна метаболическая причина комы. Патологические зрачковые рефлексы могут указать на гипоксию, гипотермию,

локальные заболевания глаза или интоксикацию алкалоидами белладонны, наркотиками, бензодиазепинами или глутетимидом; однако, зрачковые рефлексы могут также быть патологическими после применения глазных капель. Другие метаболические причины комы включают уремию, гипогликемию, печеночную недостаточность, употребление алкоголя, гипофосфатемию, микседему и гиперосмолярное некетоацидотическое состояние при сахарном диабете. Во всех ситуациях, кроме чрезвычайно экстренных, таких как неконтролируемое кровотечение или проникающее повреждение органов, лечение должно быть направлено на нормализацию метаболического статуса пациента (насколько это возможно) перед хирургическим вмешательством. Такая практика и документирование результатов дооперационного исследования в карте пациента уменьшают риск невыявления причин, касающихся интраоперационных и послеоперационных проблем. Однако слишком быстрая коррекция уремии или гиперосмолярной некетоацидотической комы может привести к отеку мозга из-за обратного осмотического эффекта, вызванного нарушением равновесия между осмотическими силами плазмы, мочи и интерстициальной жидкости (дизэквилибриум-синдром).

Физикальное исследование может быть чрезвычайно полезным в предоперационном периоде в плане оценки дальнейшего прогноза. Руки, согнутые в локтевых суставах (поза декортикации) подразумевают двустороннюю дисфункцию полушарий мозга при интактности ствола мозга, тогда как разгибание рук и ног (поза двусторонней децеребрации) означает двустороннее повреждение структур верхнего отдела ствола мозга или глубокое повреждение полушарий. Судорожные приступы часто отмечаются у пациентов с уремией и другими метаболическими энцефалопатиями. Гиперрефлексия и указывающие вверх пальцы ног предполагают структурное поражение ЦНС, уремию, гипогликемию или печеночную кому; гипорефлексия и указывающие вниз пальцы ног при отсутствии гемиплегии обычно указывают на отсутствие структурного поражения ЦНС.

Эпилептические приступы

Эпилептические судорожные приступы являются результатом пароксизмальной электрохимической «разрядки» аномально легковозбудимых нейронов. От 6% до10% людей в возрастной группе моложе 70 лет, испытают судорожный приступ в каком-либо промежутке их жизни. У 50-70% пациентов с одним судорожным приступом никогда не случится другой. Однако 70% людей с двумя приступами в анамнезе будут иметь эпилептический очаг, будут кандидатами на прием противосудорожных препаратов и подвергнутся повторным приступам после анестезии в случае отмены этих лекарств[279]. Судорожный приступ – термин для клинического случая, определяемого как пароксизмальное нарушение функции нервной системы, вызванное синхронной ритмичной деполяризацией нейронов коры мозга. Эпилепсия – состояние, которое проявляется рецидивирующими, не спровоцированными чем-либо приступами. Иногда синкопальные эпизоды могут быть приняты за приступы, особенно когда общение с пациентом сокращается до короткого периода предоперационного осмотра. Мы полагаем, что каждый пациент, который имеет в недавнем анамнезе обморок или судорожный приступ неясной этиологии, должен наблюдаться специалистом в этой области перед проведением анестезии, поскольку она является провоцирующим фактором (см. позже)[280]. У 25% пациентов с судорожными приступами имеется нормальная электроэнцефалограмма (ЭЭГ) в межприступном периоде. Таким образом, отрицательные данные ЭЭГ не указывают, что у пациента с приступами в анамнезе не будет повторных судорог, связанных с синдромом отмены на выходе из анестезии. Приступы могут быть генерализованными (исходящими из глубоких срединных структур ствола мозга или таламуса, обычно без ауры или очаговых знаков во время приступа), парциальными фокальными моторными или сенсорными (первичная активность исходит из одностороннего очага в мозге, приступу часто предшествует аура). Как при инсультах и коме, знание происхождения судорожной активности критически важно для понимания патофизиологических основ болезни и назначения правильной интраоперационной и послеоперационной терапии.

Эпилептические приступы могут быть следствием отмены приема седативных (снотворных) препаратов, алкоголя или наркотиков; возникать при уремии, травматическом повреждении, опухолях, инфекции, врожденных пороках развития, родовой травме, употреблении наркотиков (например, амфетамин или кокаин), гиперкальциемии или гипокальциемии, кровоизлиянии в желудочки мозга, при гипоксии, сосудистых заболеваниях ЦНС и неблагоприятных сосудистых событиях. У 30% эпилептических приступов нет никакой известной причины. Большинство парциальных приступов вызывается структурными мозговыми расстройствами (вторично обусловленными опухолями, травмой, инсультом, инфекционными поражениями и другими причинами).

Пациент с эпилепсией не требует особого ведения анестезии, кроме случаев, когда судорожные приступы являются симптомами основного заболевания. Большинство экспертов полагает, что противосудорожные препараты должны быть назначены в терапевтических дозах[279-281] и их прием должен продолжаться до утра перед операцией включительно, даже у беременных женщин, а также послеоперационно, даже у матерей, которые планируют кормить ребенка грудью, согласно клиническим рекомендациям, изданным Американской академией неврологии. Многие из противоэпилептических препаратов, включая фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал, изменяют печеночный метаболизм многих препаратов и активизируют ферменты группы цитохрома P450. Взаимодействие лекарств представляет гораздо меньшую проблему при использовании более новых противоэпилептических препаратов, таких как габапентин и топирамат[279]. Подходящим методом лечения эпистатуса может быть общая анестезия[281]. В одном из контролируемых исследований фенобарбитал гораздо быстрее оказывал эффект при купировании эпилептического статуса, чем комбинация диазепама и фенитоина[281]. Частота побочных эффектов и необходимость интубации трахеи была сравнима при обоих режимах лечения. Высокие концентрации энфлурана (особенно при гипервентиляции) могут быть связаны с ЭЭГ-признаками эпилептической активности и тонико-клоническими судорогами. Эти приступы, однако, не дают серьезных осложнений. Анестезия энфлураном, вероятно, не увеличивает судорожную активность у больных с судорожным синдромом в анамнезе и даже подавляет судороги, вызванные электрошоком, пентилентетразолом, стрихнином, пикротоксином или бемегридом. Таким образом, никаких явных изменений

в периоперационном ведении таких пациентов нет, кроме продолжения текущего медикаментозного лечения и уделения внимания мерам предосторожности при лечении основного заболевания.

Инфекционные заболевания ЦНС, дегенеративные заболевания ЦНС и головная боль

Отслежена связь многих дегенеративных заболеваний центральной нервной системы с медленнотекущими вирусными заболеваниями и прионными инфекциями. Никаких специальных периоперационных анестезиологических мер при инфекционных заболеваниях ЦНС обычно не требуется, кроме заболеваний с повышенным внутричерепным давлением и заболеваний, которые требуют особого эпидрежима в связи с риском передачи болезни медицинскому персоналу (также см. Гл. 101). Необходимые адекватные профилактические средства при контакте с менингококковой инфекцией или другими инфекционные заболеваниями ЦНС, к сожалению, все еще не регламентированы. Использование вакцины против *H. influenzae* типа «b» сделало менингит болезнью взрослых[282].

Болезнь Паркинсона – дегенеративное заболевание ЦНС, которое необязательно может быть вызвано вирусом. Клинически, болезнь Паркинсона, хроническая интоксикация соединениями марганца, интоксикация производными фенотиазина и бутирофенона, болезнь Вильсона–Коновалова, хорея Гентингтона, хроническая травматическая энцефалопатия у боксеров, интоксикация наркотиками (такими как метилфенилтетрагидропиридин MPTP) и отравление угарным газом, вначале проявляются подобными симптомами: брадикинезией, мышечной ригидностью и тремором.

Разрабатываются новые методики лечения, которые позволяют затормозить или даже полностью остановить развитие болезни Паркинсона. Направлениями терапии являются: (1) увеличение нейронного выброса допамина или сенситизация допаминовых рецепторов; (2) непосредственная стимуляция допаминовых рецепторов бромокриптином и лерготрилом; (3) имплантация допамин-продуцирующей ткани и (4) снижение холинергической активности. Новые методы лечения, такие как использование депренила (ингибитор моноаминооксидазыMAO) или трансплантация мозгового вещества надпочечников с целью замедления развития болезни, кажутся многообещающими[283, 284], и даже лечение высокими дозами коэнзима-Q10 приносит поразительную пользу[22]. Опыт использования депренила в периоперационной среде недостаточен, чтобы запретить его использование. Антихолинергические средства изначально были предпочтительными препаратами, так как они больше снижают тремор, чем мышечную ригидность. Допамин не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому используется его предшественник (леводопа). К сожалению, леводопа декарбоксилируется до допамина и на периферии, что может вызвать тошноту, рвоту и аритмию. Эти побочные эффекты уменьшаются назначением α-метилгидразина (карбидопа), ингибитора декарбоксилазы, который не проникает через гематоэнцефалический барьер. К леводопе развивается невосприимчивость, и сегодня обсуждается, должно ли это лекарственное средство использоваться только тогда, когда симптомами болезни нельзя управлять с помощью других антихолинергических препаратов. Стратегия «перерыва в лечении» была предложена в качестве одного из средств восстановления эффективности этих препаратов, но прекращение терапии может закончиться выраженным ухудшением функции нервной системы и потребностью в госпитализации. Лечение болезни Паркинсона должно быть начато перед операцией и продолжено утром перед хирургическим вмешательством; такое лечение, вероятно, уменьшает слюноотделение, риск потенциальной аспирации и гиповентиляции[285,286]. Возобновление терапии сразу после операции является критически важным[280,283-287], также как и отказ от препаратов, ингибирующих выброс допамина (производные фенотиазина, бутирофенона (дроперидол) и, возможно, альфентанил) или конкурирующих с допамином на уровне рецепторов[285]. Карбидопа/леводопа в низких дозах (20-200 *мг* ночью против обычной дозировки 60-600 *мг/сут* при болезни Паркинсона) обычно используется при не связанном с паркинсонизмом «синдроме беспокойных ног пожилых» (который имеется у 2-5% людей старше 60 лет). Этот препарат также нужно назначить пациенту ночью перед хирургическим вмешательством и ночью после него. Клозапин (из группы бензодиазепинов) не ухудшает двигательные расстройства при болезни Паркинсона и используется послеоперационно, чтобы купировать вызываемые леводопой галлюцинации.

Деменция – прогрессивное снижение интеллектуальной функции – может быть вызвана излечимыми инфекциями (например, сифилис, криптококкоз, кокцидиомикоз, болезнь Лайма, туберкулез), депрессией (назначение антидепрессантов показано большинству таких пациентов), побочными эффектами лекарств (наперстянка тормозит функцию мозга больше, чем частоту сердечных сокращений), микседемой, дефицитом витамина B_{12}, хронической лекарственной или алкогольной интоксикацией, метаболическими причинами (печеночная и почечная недостаточность), опухолями, частично излечимыми инфекциями (ВИЧ), неизлечимыми инфекциями (болезнь Крейтцфельдта–Якоба, т.е. коровье бешенство) или снижением количества ацетилхолина в коре головного мозга (болезнь Альцгеймера). Последнее состояние встречается более чем у 0,5% американцев[288-291]. Хотя этим пациентам часто назначают холиномиметики, контролируемые исследования этих препаратов пока не показали их значительной пользы[289,290,292]. Препараты гинкго подтвердили свою эффективность и улучшили субъективные симптомы у 37% пациентов против 23% пациентов, принимавших плацебо. Хотя более поздние контролируемые исследования не были в состоянии подтвердить пользу его применения на ранней стадии болезни Альцгеймера или у здоровых пожилых людей, гинкго все еще популярен. Однако, распространенность болезни Альцгеймера, отчаяние пациентов и их семей теперь расширили популярность таких методов лечения. Холинергические препараты, как показали исследования, улучшали функцию ЦНС у пациентов с болезнью Альцгеймера[293]. Семьи таких пациентов часто требуют хирургического вмешательства, но взаимодействия этих препаратов и методов лечения с периоперационно применяемыми аналгетиками и анестетиками недостаточно изучены. Есть отчет о случаях интраоперационной брадикардии у таких пациентов, принимающих 2 холинергических препарата[294]. Существует некоторое беспокойство, основанное на фундаментальных научных исследованиях о связи между болезнью Альцгеймера, послеоперационной когнитивной

дисфункцией и ингаляционными анестетиками[295]. Несколько исследователей продемонстрировали депонирование β-амилоида у животных, подвергнутых воздействию ингаляционных анестетиков[296-298]. В будущих исследованиях необходимо определить, является ли клинически релевантной эта связь у людей. Большинство обратимых деменций – это либо медикаментозный делирий, либо депрессия[289,290,299]. В настоящее время ранние результаты исследования стимуляции при «пороговом тестировании» обещают, и, кажется, действительно стимулируют возобновление дендритного роста, и могут в некоторой степени затормозить снижение когнитивной функции. Компьютерные программы и игры на этой основе находятся в стадии раннего тестирования. Болезнь Крейтцфельдта-Якоба (спастический псевдосклероз, или коровье бешенство) может передаваться через хирургические инструменты и при пересадке роговицы; причинный вирус или белковая частица не инактивируется при высокой температуре, воздействии дезинфицирующих средств или формальдегида.

Более 90% пациентов с хроническими рецидивирующими головными болями характеризуются как пациенты с мигренью, головной болью напряжения или кластерными головными болями. Механизм головной боли напряженности или кластерной боли, возможно, качественно не отличается от такового при мигрени; все они могут быть проявлениями лабильности вазомоторной регуляции[300]. Головная боль является мигренью, если она характеризуется четырьмя из следующих пяти условий: если она пульсирует, длится один день или более, является односторонней, сопровождается тошнотой и нарушает повседневную активность[301].

Лечение кластерных и мигренозных головных болей сосредоточено на использовании препаратов серотонина, таких как суматриптан, или эрготамина и его производных[300-302]. Другие препараты, которые могут быть эффективными, – это пропранолол, антагонисты кальция, ципрогептадин, преднизон, антигистаминные препараты, трициклические антидепрессанты, фенитоин и диуретики; в той же мере эффективна биологическая обратная связь. Гигантоклеточный артериит, глаукома и все менингиты, включая болезнь Лайма, является прочими причинами головной боли, лечение которых могло бы принести пользу перед операцией[303]. Пациентам, у которых точно установлена причина головных болей, не показано никакого особого лечения в предоперационном периоде. Острые приступы мигрени иногда могут быть купированы применением аэрозоля эрготамина тартрата, внутривенной инъекцией суматриптана или дигидроэрготамина месилата; общая анестезия также используется в этих случаях. Мы обычно продолжаем профилактику головной боли в полном объеме, хотя решение о продолжении приема аспирина утром перед операцией обычно оставляют хирургу.

Боли в пояснице, боли в области шеи и синдромы позвоночного канала

Острое повреждение спинного мозга обсуждается ранее в секции, касающейся вегетативной дисфункции. Хотя это – частая проблема, немного написано о ведении анестезии при синдромах, связанных с грыжами межпозвоночных дисков, спондилозом (обычно развивается с возрастом) и врожденным сужением шейного и поясничного отдела позвоночного канала, которые дают начало симптомам компрессии нервных корешков. Один из отчетов подчеркивает важность сосудистого компонента в механизме повреждения спинного мозга и, следовательно, теоретическую желательность небольшой артериальной гипертензии в периоперационном периоде[304]. Данные другого доклада рекомендуют проведение интубации в сознании, фиброоптической бронхоскопии и мониторинга вызванных потенциалов[305]. Кроме здравого смысла в подходе к диагностическому поиску при неврологической консультации и, в случае необходимости, настороженности относительно удобного положения пациентов перед процедурой экстренной корешковой декомпрессии, никаких специальных процедур не требуется.

Демиелинизирующие заболевания

Демиелинизирующие заболевания составляют разрозненную группу болезней, включающую заболевания неясной этиологии (например, рассеянный склероз, в развитие которого вовлечены генетические, эпидемиологические и иммунологические факторы; применение интерферона-бета обещает улучшить его лечение[306]); заболевания, которые являются последствиями инфекции, вакцинации (например, синдром Гийена–Барре) или лечения рака с помощью антиметаболитов. Поэтому у демиелинизирующих заболеваний могут быть очень разнообразные симптомы. Очевидно, есть риск рецидива этих болезней непосредственно после хирургического вмешательства. Поскольку рецидив этих заболеваний может случиться из-за быстрого изменения электролитного статуса в периоперационном периоде, таких резких сдвигов следует избегать. Кроме того, периоперационное назначение стероидов было подтверждено в качестве защитной меры[99]. Несмотря на то, что имеется беспокойство относительно использования нейроаксиальных методов анестезии у данных пациентов, эпидуральная анестезия применялась у них без проблем[307]. Рассеянный склероз и демиелинизирующие заболевания в целом – наиболее распространенная причина нетравматической инвалидности у молодых совершеннолетних людей. Выживаемость, выраженная в возрасте, составляет 80% от возраста не затронутых заболеванием людей; иначе говоря, среднестатистический пациент с рассеянным склерозом физиологически стареет на 1,2 года в течение 1 календарного года. Однако вариабельность течения болезни практически лишает смысла этот показатель «средней нормы старения». К настоящему времени ни один из способов лечения не дал полезных изменений в течении большинства патологических процессов болезни; хотя применение АКТГ, стероидов, интерферона-бета, глатирамера ацетата (Копаксон) и плазмафереза может улучшить качество жизни, сократить время рецидива и даже затормозить развитие болезни, особенно развитие рассеянного склероза и (если терапия начата в течение 2 недель после начала заболевания) синдрома Гийена–Барре[308]. Этот эффект совместим с гипотезой, предполагающей иммунную этиологию этих заболеваний. При лечении таких пациентов необходимо избегать применения сукцинилхолина (листенона) во избежание риска гиперкалиемии.

Апноэ во сне можно считать либо демиелинизирующей или дегенеративной болезнью ЦНС, либо периферическим проявлением ожирения, в зависимости от его этиологии. Оба этиологических типа апноэ становятся все более и более распространенными, и присутствуют более

чем у 5% пожилых афроамериканцев. Предпроцедурная и предоперационная идентификация таких пациентов и лечение апноэ во сне обсуждается в Гл. 64.

Нарушения метаболизма

В категорию метаболических нарушений включена дисфункция нервной системы, вторичная по отношению к порфириям, хроническому алкоголизму, уремии, печеночной недостаточности и дефициту витамина B_{12}. Периодический паралич, который может сопровождать заболевания щитовидной железы, обсуждается в секции «Нейромышечные нарушения» (см. позже).

Хронический алкоголизм (тяжелая алкогольная зависимость) связан с острым алкогольным гепатитом (см.также Гл. 66), активность которого уменьшается по мере прекращения употребления алкоголя; с миопатией и кардиомиопатией, которая может быть тяжелой, и с абстинентными состояниями. В течение 6-8 *ч* после прекращения приема алкоголя у пациента может появиться характерный тремор, это состояние обычно стихает в течение нескольких дней или недель. Алкогольные галлюцинации и судороги, связанные с синдромом отмены, обычно встречаются через 24-36 *ч* после отмены алкоголя. Эти судорожные приступы равносильны классическим генерализованным эпилептическим припадкам «grandmal»; при фокальных приступах следует искать другие причины. Алкогольный делирий обычно развивается в течение 72 *ч* после отмены алкоголя, его часто сопровождают тремор, галлюцинации или судорожные приступы. Эти три симптома, наряду с искажением восприятия реальности, бессонницей, психомоторными нарушениями, гиперактивностью вегетативной НС и, в большом проценте случаев, другими потенциально фатальными состояниями (например, инфаркт кишечника или субдуральная гематома), – и есть компоненты алкогольного делирия. При этом синдроме теперь проводится лечение бензодиазепинами. Нарушения нутритивного статуса при хроническом алкоголизме включают алкогольную гипогликемию, гипотермию, алкогольную полинейропатию, синдром Вернике–Корсакова и дегенерацию мозжечка. У пациентов, страдающих алкоголизмом, которые выпивают, по крайней мере, два ящика пива в день (по 6 бутылок в каждом) или 1 пинту виски в день, или другой эквивалент, неотложная операция и анестезия (несмотря на алкогольный гепатит) не приводит к ухудшению расстройств ферментной системы печени. Кроме того, приблизительно 20% пациентов с алкоголизмом также страдают ХОБЛ. Поэтому у пациента, злоупотреблявшего алкоголем в анамнезе, необходимо обязательное внимательное изучение множества систем организма для оценки предоперационного физического статуса.

Несмотря на то, что печеночная недостаточность может привести к коме с сердечной недостаточностью при высоком сердечном выбросе, в отличие от уремии, она не приводит к хронической полинейропатии. Уремическая полинейропатия – дистальная симметричная сенсорно-двигательная полинейропатия, тяжесть которой может быть уменьшена с помощью диализа. Использование деполяризующих миорелаксантов у больных с полинейропатиями было подвергнуто сомнению (см. также Гл. 29). Мы полагаем, что пациентам, у которых нейропатия связана с уремией, нельзя вводить сукцинилхолин из-за возможности развития выраженной гиперкалиемии.

Анемия, вызванная дефицитом витамина B_{12}, может закончиться подострой комбинированной дегенерацией спинного мозга; ее признаки подобны таковым при хронической интоксикации закисью азота. И B_{12}-дефицитная анемия, и токсичность закиси азота связаны с периферической нейропатией, поражением пирамидного тракта и задней колонны спинного мозга (которая управляет мелкой моторикой и является проводником сенсорной информации о положении тела). Комбинированные системные расстройства могут также встречаться без анемии; интоксикация закисью азота может встречаться у дантистов, и у людей, злоупотребляющих ей как средством, вызывающим эйфорию. Пациенты с B_{12}–дефицитной анемией, получающие фолиевую кислоту (витамин B9), улучшаются гематологически, но у них прогрессируют деменция и тяжелая невропатия. Таким образом, является благоразумным произвести внутримышечное введение 100 *мкг* витамина B12 (или 800 *мкг* перорально) прежде назначения фолиевой кислоты пациенту, у которого есть признаки комбинированной системной дегенерации НС[309].

Порфирии – совокупность нарушений обмена веществ, которые являются следствием аутосомно наследуемой функциональной недостаточности ферментов, активно участвующих в синтезе гемоглобина. Рис. 35-9 схематично изображает расстройства, которые являются следствиями этого ферментного дефицита. Важно отметить, что 1, 3 и 4 типы порфирии могут вызвать жизнеугрожающие неврологические расстройства. Эти состояния характеризуются наличием аминолевулиновой кислоты (АЛК), порфобилиногена или обоих соединений в моче; эти вещества не встречаются при поздней кожной порфирии, болезни, которая не вызывает неврологических осложнений[310]. При острой перемежающейся порфирии типичная картина болезни состоит из острых приступов коликообразной боли, тошноты, рвоты, тяжелого запора, психических нарушений и поражения нижних мотонейронов, которое может прогрессировать до бульбарного паралича. Определенные препараты могут индуцировать активность АЛК-синтетазы и таким образом усилить прогрессирование болезни[311-313]. Таким действием обладают барбитураты, мепробамат, хлордиазепоксид, глютетимид, диазепам, гидроксидион, фенитоин, имипрамин, пентазоцин, гормональные контрацептивы, этиловый спирт, сульфонамиды, гризеофульвин и препараты группы эрготамина. У пациентов часто случаются атаки заболевания во время инфекции, ограничения приема пищи или в период менструации. Назначение глюкозы подавляет активность АЛК-синтетазы и предотвращает приступы порфирии или снижает их остроту. Препараты, которые, по данным некоторых сообщений, безопасны для пациентов с порфириями при ведении анестезии, включают неостигмин (простигмин), атропин, галламин, сукцинилхолин, *d*-тубокурарин, панкуроний, закись азота, новокаин, пропофол, пропанидид, этомидат, меперидин, фентанил, морфин, дроперидол, промазин, прометазин и хлорпромазин[311-313]. Несмотря на то, что кетамин также использовался у этих пациентов, послеоперационный психоз, относящийся к самой болезни, трудно отличить от такового, вызванного кетамином. Хотя кетамин и этомидат, как сообщали некоторые исследования, безопасны для людей, они проявляли порфириногенные свойства при исследованиях на крысах. Пропофол использовался, не вызывая порфирии, как минимум у двух предрасположенных к ней пациентов[311,312].

Нейромышечные нарушения

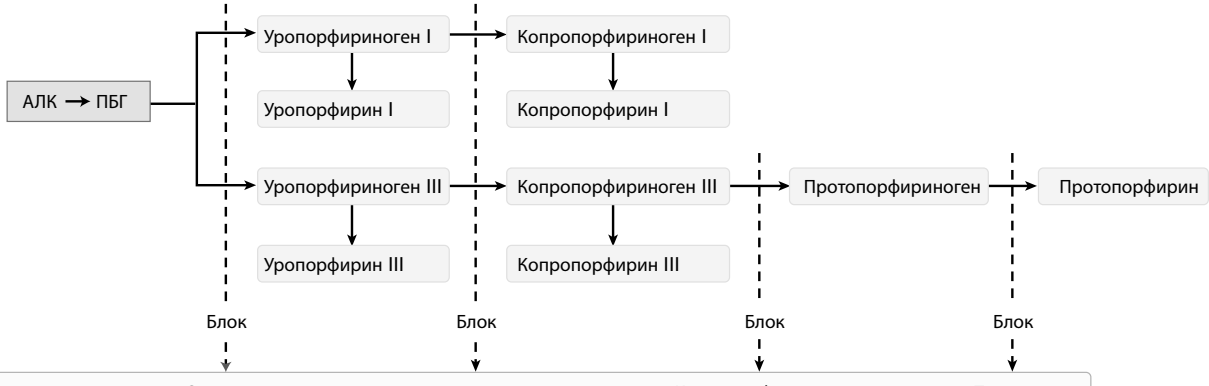
Нейромышечные нарушения включают состояния, затрагивающие любой из основных компонентов моторной единицы, которая включает мотонейрон, периферический нерв, нейромышечное соединение и мышечное волокно. Нейропатии могут затрагивать все компоненты нерва, вызывая, таким образом, сенсорную, моторную и вегетативную дисфункцию, или один из этих компонентов. Миопатии могут затрагивать только проксимальные, только дистальные мышцы или обе группы мышц.

Миастения gravis (см. также Гл. 34) является заболеванием мышечной системы, вызванным частичной блокадой или деструкцией холинергических рецепторов антителами класса IgG. Тяжесть болезни коррелирует со способностью антител сокращать число свободных ацетилхолиновых рецепторов[314]. Лечение миастении обычно начинается с антихолинэстеразных препаратов, но при умеренной и тяжелой форме болезни требуется подключение стероидов и проведение тимэктомии[314,315]. Иммунодепрессанты и плазмаферез применяются, если консервативные методы лечения не приносят эффекта; внутривенное введение иммуноглобулина, как быстродействующая методика, продолжает использоваться при резких обострениях и миастенических кризах[314,315].

Наибольшая проблема для анестезиолога состоит в использовании миорелаксантов и последующей отмене их действия[316]. Поскольку большая часть терапии миастении gravis заключается в титровании количества антихолинэстеразных препаратов для достижения максимально возможной мышечной силы пациента, прерывание курса лечения на время операции может потребовать переоценки дозировок этих препаратов. По этой причине некоторые исследователи рекомендуют прекратить прием всех антихолинэстеразных* препаратов в течение 6 *ч* перед операцией и возобновить лечение в послеоперационном периоде с чрезвычайной предосторожностью, поскольку чувствительность пациентов к этим препаратам может измениться. Кроме того, существует некоторое опасение, что антихолинэстеразные* препараты связаны с высокой частотой развития несостоятельности кишечного анастомоза у пациентов, перенесших соответствующую операцию. Могут использоваться малые дозы сукцинилхолина для облегчения интубации трахеи; микродозы недеполяризующих миорелаксантов могут использоваться для интраоперационной миорелаксации, не достигнутой регионарной анестезией или ингаляционными анестетиками. Управляемая вентиляция чаще всего требуется как минимум в течение 24-48 *ч* послеоперационного периода, хотя экстубация непосредственно после окончания операции проводится все чаще[315-317]. Послеоперационная вентиляция особенно важна при продолжительности течения миастении gravis более 6 лет, при ХОБЛ, при ежедневной потребности в пиридостигмине в дозе 750 *мг*, ассоциированной со значительной бульбарной слабостью и жизненной емкостью легких менее 40 *мл/кг*[317].

Синдром Ламберта–Итона (миастенический синдром) характеризуется слабостью проксимальных мышц конечностей и связан с появлением антител к потенциал-зависимым кальциевым каналам, находящимся в пресинаптической части нервных окончаний. Сила или выраженность рефлексов могут увеличиваться при повторном усилии. У пораженных пациентов снижен выброс ацетилхолина в нейромышечных соединениях. Терапия гуанидином повышает выброс ацетилхолина из нервных окончаний и увеличивает мышечную силу. Мужчины с этим синдромом часто имеют мелкоклеточную карциному легкого или другие зло-

* В оригинале – «антихолинергических», «антихолинергические» – очевидная опечатка (*Прим. гл. ред. пер.*)



Диагноз:	Острая перемежающаяся порфирия	Поздняя кожная порфирия	Копропорфирия (наследственная порфирия)	Пёстрая порфирия
В моче:	АЛК ПБГ	Уропорфирин	АЛК ПБГ	АЛК ПБГ
Неврологические осложнения:	Да	Нет	Да	Да
Чувствительность к препаратам:	Да	Нет	Да	Да

Рис. 35-9 Схематическое описание функционального ферментного дефицита, который встречается при некоторых порфириях. АЛК – аминолевулиновая кислота; ПБГ – порфобилиноген

качественные опухоли; у женщин часто имеются злокачественные новообразования, саркоидоз, тиреоидит или сосудистые коллагенозы. Кроме того, у этих пациентов увеличена чувствительность к деполяризующим и недеполяризующим миорелаксантам[318]. Синдром Ламберта–Итона также связан с дефектом функции вегетативной нервной системы, что проявляется гастропарезом, ортостатической гипотензией и задержкой мочи.

Дерматомиозит и полимиозит характеризуются слабостью проксимальных мышц конечностей и дисфагией. Эти состояния связаны со злокачественными новообразованиями или сосудистыми коллагенозами, часто затрагивают дыхательную мускулатуру и миокард.

Периодический паралич – другое заболевание, при котором увеличивается чувствительность к миорелаксантам. Периодическая слабость начинает проявляться в детстве или пубертатном периоде, и усиливается при отдыхе после физической работы, во сне, на холоде, при хирургических вмешательствах или беременности. Существуют гиперкалиемическая и гипокалиемическая формы периодического паралича, связанные с аритмиями. Как при тиреотоксическом периодическом параличе, при гипо- и гиперкалиемической формах обычно мало страдают дыхательные мышцы. Ведение анестезии состоит в минимизации стресса и поддержании нормального водно-электролитного статуса и нормотермии[318-321].

Выживаемость пациентов с мышечными дистрофиями на сегодня находится в пределах 20-30 лет жизни, и их предоперационная оценка рассматривается в Гл. 34. Поскольку болезнь затрагивает непосредственно мышцы, а не их иннервацию, анестезия не может оказать адекватного миорелаксирующего действия. Расширение желудка, как сообщали некоторые авторы, также было проблемой, как и наличие злокачественной гипертермии. Как при других формах мышечных дистрофий, большинство проблем при миотонической дистрофии связано с нарушениями ритма сердца и дыхательной недостаточностью мышечного генеза[322]. При всех формах мышечных дистрофий, как и при всех невропатиях (см. ранее), имеются проблемы, связанные с увеличением выброса калия в плазму крови после введения деполяризующих миорелаксантов (см. также Гл. 29).

Злокачественная гипертермия (см. также Гл. 37) у пациента или его родственников требует тщательного сбора анамнеза и, по крайней мере, рассмотрения возможности проведения теста на восприимчивость к данному состоянию. Профилактика внутривенным введением дантролена натрия (Дантриум) также должна быть гарантирована. В некоторых случаях злокачественная гипертермия была связана с диагностируемыми скелетно-мышечными нарушениями, такими как косоглазие, птоз, миотоническая дистрофия, грыжи, кифосколиоз, мышечные дистрофии, врожденная миопатия «центрального стержня» и марфаноподобные синдромы. Адекватная подготовка пациента, имеющего в анамнезе спазм жевательных мышц (тризм) является вопросом, вызывающим значительные разногласия. Мы готовы к возникновению злокачественной гипертермии (т.е. мы используем деконтаминированную аппаратуру, не используем препараты, являющиеся триггерами для этого состояния, и имеем в палате протокол действий при злокачественной гипертермии), но рутинно не выполняем биопсию мышц и не назначаем профилактику дантроленом[323,324]. Злокачественная гипертермия чаще всего встречается у детей и подростков, уровень, ее развитие происходит в 1 из 14000 случаев применения анестетиков. Ее риск выше (1/2500) у пациентов, нуждающихся в операции по исправлению косоглазия.

Синдром Дауна

Синдром Дауна (трисомия по 21 хромосоме) встречается у 1 из 1000 живорожденных детей. Это заболевание ассоциировано с врожденными пороками сердца, такими как дефекты эндокардиальных подушек (40%), дефекты межжелудочковой перегородки (27%), открытый артериальный проток (12%) и тетрада Фалло (8%). Должно проводиться профилактическое назначение антибиотиков перед событиями с предсказуемой бактериемией. Синдром Дауна также ассоциирован с инфекциями верхних дыхательных путей, нестабильностью атланто-окципитального сочленения (приблизительно у 15% пациентов[325-328], в большинстве случаев она бессимптомна, но рекомендуется вести всех пациентов с синдромом Дауна как пациентов с атланто-окципитальной нестабильностью) и слабостью других суставов, гипофункцией щитовидной железы (50%), с повышенной частотой встречаемости подсвязочного стеноза гортани и увеличением языка (или относительным уменьшением размеров полости рта при нормальном размере языка)[327,329]. Наличие патологических реакций на анестетики и используемые при анестезии адъюванты доказано не было. Гиперчувствительность к атропину, о которой сообщали ранее, была опровергнута, хотя назначение атропина любому пациенту, получающему дигоксин при фибрилляции предсердий, должно проводиться с предельной осторожностью[329]. Диагностика, направленная на выявление состояний, связанных с синдромом Дауна, должна предшествовать хирургическому вмешательству.

Предоперационное прогнозирование повышенного внутричерепного давления во время нейрохирургической операции

Симптомы и признаки повышенного внутричерепного давления включают утреннюю головную боль или головную боль, усугубляемую кашлем, тошнотой и рвотой; нарушения сознания, большие опухоли в анамнезе, опухоли с поражением ствола мозга, ригидность шеи и отек диска зрительного нерва. Пациентов с этими признаками, увеличением желудочков мозга (по данным радиографических методов исследования мозга) или отеком вокруг супратенториально расположенной опухоли, нужно считать группой риска развития интраоперационной внутричерепной артериальной гипертензии. Эти пациенты могут извлечь выгоду из предоперационного лечения или тактики ведения наркоза, допускающего такую возможность (см. также Гл. 63)[330].

Другие предоперационные состояния у неврологических пациентов, которые могут вызвать внутричерепную артериальную гипертензию, связаны с гиповентиляцией и гипоксией у пациентов с тяжелой гемиплегией и наличием субарахноидального кровоизлияния или другой формы внутричерепного кровотечения (особенно вероятно у женщин, получающих гепарин и имеющих 2 и более очагов инфаркта мозга, выявленных на КТ). Многие инсульты или транзиторные ишемические атаки, возможно, имеют кардиальное происхождение (59 из 184 пациентов)[331,332]. Препараты, использующиеся для предотвраще-

ния церебрального артериального спазма – блокаторы кальциевых каналов – обсуждаются в последней секции этой главы.

Психические расстройства

Возможно, самым важным предоперационным моментом при ведении пациентов с психическими расстройствами, кроме налаживания взаимоотношений, является понимание их специфического медикаментозного лечения и его эффектов, включая побочные. Более 15% всех взрослых пациентов, подвергающихся оперативным вмешательствам, лечатся или недавно лечились по одной из этих методик. У этих пациентов используются препараты лития, трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, другие неклассифицируемые антидепрессанты, такие как бупропион, производные фенотиазина, бутирофенона и ингибиторы МАО[333]. Эти препараты обладают мощными эффектами, в том числе побочными, которые обсуждаются в последнем разделе этой главы.

Заболевания почек, инфекционные заболевания и нарушения электролитного статуса

Можно спросить: почему предоперационная подготовка пациентов с заболеваниями почек обсуждается в том же разделе, что и подготовка пациентов с инфекционными заболеваниями? Несмотря на то, что обычно не рекомендуется проводить никаких хирургических операций (кроме экстренных или непосредственно лечебных вмешательств, таких как дренирование абсцесса) у больных с инфекционными заболеваниями, стало очевидно, что почечная недостаточность может быть вызвана антимикробной терапией[334] и что сепсис, а не шок, вероятно, является основной причиной острой послеоперационной почечной недостаточности. У анестезиолога весьма важная роль, состоящая в предотвращении возникновения и последствий почечной недостаточности и инициирующих ее факторов. Присоединение почечной недостаточности к электролитным нарушениям более очевидно: почка – основной орган регуляции осмоляльности и объема жидкости в организме, и она играет главную роль в экскреции конечных продуктов метаболизма. Вследствие выполнения этих функций почка становится органом, глубоко вовлеченным в процесс экскреции электролитов.

Пациент с почечной недостаточностью, собственные почки которого все еще функционируют, отличается не только от пациента с терминальной стадией почечной недостаточности, когда почечные функции протезируются сеансами диализа, но также и от пациента с трансплантированной почкой. Эти три группы пациентов требуют совершенно различной предоперационной подготовки. Кроме того, острые изменения функции почек представляют проблему, совершенно отличную от таковой при хронических нарушениях. Определенные заболевания почек требуют конкретной предоперационной подготовки, но в целом почечное заболевание любого происхождения создает примерно одни и те же предоперационные проблемы (см. также Гл. 18, 34 и 45).

Заболевания почек

Причины и системные эффекты нарушения функции почек

Нефротический синдром может развиться у пациентов с заболеваниями почечных клубочков без нарушения функции канальцевого аппарата почек. Устойчивость канальцевой функции – очень важный момент, поскольку канальцевая дисфункция при сопутствующей уремии представляет проблему, весьма отличающуюся от гломерулярной дисфункции, сопровождающейся только нефротическим синдромом. Но не следует минимизировать отрицательное воздействие гломерулярной патологии; нефротический синдром состоит из массивной протеинурии и связанной с ней гипоальбуминемии. Это приводит к снижению онкотического давления плазмы, уменьшению объема плазмы и активирует компенсаторные механизмы, приводящие к задержке натрия и воды. В результате отеки являются частой клинической находкой при нефротическом синдроме. Таким образом, пациенты с нефротическим синдромом могут иметь общий избыток воды в организме при снижении внутрисосудистого объема жидкости. При этом часто назначаются диуретики в попытке уменьшить отеки. Хотя определение уровня креатинина в плазме крови и оценка его клиренса не являются точным отражением показателя СКФ (клиренс инулина – все еще золотой стандарт), эти анализы на данный момент наиболее легко доступны для анестезиолога. Уровень креатинина в плазме отражает эндогенный катаболизм мышечной ткани и поступление мышечного белка с пищей, как и экскреция с мочой. Экскреция с мочой креатинина зависит от почечных процессов фильтрации и секреции. Препараты, которые обычно используются в предоперационном и послеоперационном периодах, могут нарушать эту норму клубочковой фильтрации: циметидин и триметоприм вмешиваются в процесс секреции, увеличивая плазменный уровень креатинина и уменьшая клиренс креатинина, не изменяя при этом фильтрацию. Нужно также помнить, что у обычно используемых методов измерения и уровня креатинина есть 95%-ый предел достоверности (доверительный интервал) более 20% при СКФ выше 30 *мл/мин*. Таким образом, нормальный уровень креатинина 115 *мкмоль/л* при лабораторном измерении может показать результат в пределах 88–133 *мкмоль/л*.

У больных с нефротическим синдромом при сохранной канальцевой функции гиповолемия, возможно, является значительной причиной ухудшения канальцевой функции почек[335-337]. Следовательно, при нефротическом синдроме мы являемся сторонниками того же подхода, что и у пациентов со сниженной функцией канальцев: им необходима интенсивная дооперационная, интраоперационная и послеоперационная инфузионная терапия. Предположительно, ни одно из рандомизированных исследований не показало, что строгий контроль волемического статуса в данных группах пациентов оказывает протективный эффект на канальцевую функцию почек (или любую другую форму периоперационной заболеваемости) в сравнении с менее строгим контролем.

Уремия, исход почечной тубулярной недостаточности (т.е. недостаточности функций концентрации, разведения, закисления и фильтрации), проявляется разными способами. Изменения при уремии затрагивают сердечно-сосудистую, иммунную систему, систему крови, нейромы-

шечную, легочную и эндокринную системы, а также кости. Эти повреждения приписываются либо токсическому действию конечных продуктов белкового обмена, либо дисбалансу функции почек. Поскольку число функционирующих нефронов уменьшается, остающиеся в рабочем состоянии нефроны пытаются немного увеличить количество растворенных в моче веществ и поддержать гомеостаз за счет других функций, например, влиянием на экскрецию фосфата. Накопление фосфата стимулирует увеличение уровня паратгормона, который, в свою очередь, вызывает остеодистрофию. Остеодистрофия может быть излечена: (1) ограничением поступления фосфатов с пищей, (2) использованием гелей (например, гидроксид или карбонат алюминия), которые связывают фосфаты на уровне ЖКТ, (3) дополнительным назначением кальция или (4) паратиреоидэктомией.

Определенные системные поражения у больных с уремией, такие как нейропатия, обычно логически приписываются накоплению ядовитых метаболитов. Периферическая нейропатия является чаще всего сенсорной и затрагивает нижние конечности, но может быть также моторной; течение таких периферических нейропатий часто улучшается при гемодиализе и может быть полностью приостановлено проведением трансплантации почки. Использование деполяризующих миорелаксантов у больных с периферической нейропатией спорно, и обсуждается в разделе «Нейропатии». Канальцевая функция обычно оценивается через способность почек концентрировать мочу и закислять ее[338]. Хотя такие анализы достаточно грубо отражают канальцевую функцию, обычно они с готовностью проводятся путем измерения pH мочи и ее удельного веса. Лучшее исследование почечного кровотока, определяющее его качество и распределение – это усиленное контрастом ультразвуковое исследование в операционной[339]. Наряду с изменениями волемического статуса и кардиальными осложнениями у пациентов с уремией, вегетативная нейропатия может способствовать развитию гипотензии во время анестезии. Атеросклероз часто ускоренно прогрессирует при уремии; артериальная гипертензия с ее последствиями и сопутствующими состояниями также очень распространена в данной группе.

Сердечная недостаточность (особенно эпизодическая) часто встречается при уремии из-за наличия множества неблагоприятных условий: анемии с увеличением работы миокарда, артериальной гипертензии, атеросклероза и изменений волемического статуса. Уремический перикардит может проявиться только шумом трения перикарда или болью (с кровоизлиянием в полость перикарда или без него). Тампонада сердца должна быть исключена на основе клинических симптомов и данных эхокардиографии, если этот диагноз с большой вероятностью подозревается в предоперационном периоде. Кроме того, лечение тампонады сердца должно проводиться или быть запланировано предоперационно.

Если присутствует анемия, ее тяжесть в целом соответствует тяжести уремии; пациенты с хронической уремией достаточно хорошо адаптируются к анемии. Нет точных данных, доказывающих потребность пациента с хронической уремией в предоперационном переливании крови, даже когда предоперационный гематокрит снижен до 16-18 *об.%*. Даже у пациентов без уремии, находящихся в отделениях интенсивной терапии, одно рандомизированное исследование не продемонстрировало улучшения результатов при «либеральной» трансфузионной стратегии[340]; кроме того, гемотрансфузии компрометируют иммунную систему (см. также Гл. 55)[341]. Таким образом, одна из главных исторических причин, говорящая о том, что не следует переливать кровь пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности, была опровергнута последним обнаружением: данные показывают, что чем больше гемотрансфузий реципиент получает перед трансплантацией, тем больше вероятность того, что пересаженная почка будет нормально функционировать[342]. Этот иммуносупрессивный эффект гемотрансфузий теперь рутинно используется в трансплантологии. Однако появление рекомбинантного человеческого эритропоэтина устранило потребность в гемотрансфузиях у пациентов с хронической уремией. До сих пор остается определяемым баланс между иммуносупрессивным использованием переливаний крови против применения эритропоэтина и риска от переливаний. У пациентов с уремией коагуляционная активность крови и агрегационная способность тромбоцитов могут страдать, и активность III фактора свертывания (тканевого тромбопластина) снижена. Даже те пациенты с уремией, которые не получают кортикостероиды или иммунодепрессанты, могут демонстрировать снижение иммунитета, что должно гарантировать повышенное внимание к процедурам, уменьшающим риск перекрестного загрязнения (заражения).

Пациенты с уремией демонстрируют большое разнообразие метаболических и эндокринологических нарушений в дополнение к гиперпаратиреозу, включая нарушение толерантности к углеводам, инсулинорезистентность, IV тип гиперлипопротеинемии, вегетативную недостаточность, гиперкалиемию и ацидоз с высокой анионной разницей (вызванный неспособностью почек реабсорбировать бикарбонат и экскретировать с мочой достаточное количество ионов аммония). Экскреция и фармакокинетика препаратов у уремических пациентов отличается от таковой при нормальной функции почек. Кроме того, осложнения гемодиализа включают нутритивный дефицит, водно-электролитные нарушения и психические расстройства. Поскольку эти условия могут привести к серьезной периоперационной заболеваемости, они должны быть оценены предоперационно. Однако никакие данные не подтвердили гипотезу о том, что предоперационная оптимизация этих метаболических и эндокринологических расстройств уменьшает периоперационный риск у пациентов с уремией.

Как и при ведении уремических пациентов, предоперационная оптимизация волемического статуса является главной задачей у больных с мочекаменной болезнью почек; и в том, и в другом случае бывает нарушена толерантность к углеводам[343,344]. Около 75% всех почечных камней состоят из оксалата кальция. Пациенты с такими камнями часто принимают диуретики, потребляют богатые кальцием и цитратом продукты и ограничивают потребление соли. Профилактика обезвоживания с помощью инфузионной терапии, наряду с ограничением перорального потребления белка, столь же важна для этих пациентов, как и для пациентов с уратными или струвитными камнями. Струвитные камни часто являются следствием инфекций мочевыводящих путей. Образование уратных камней может быть предотвращено назначением аллопуринола, предоперационной гидратацией или ощелачиванием мочи. Ацидоз может способствовать формированию таких камней. Опять же, оптимальный волемический статус, особенно его внутрисосудистый компонент, весьма важен для предотвращения образования камней и сохранности почечной функции. Более подробное обсуждение функции почек и их физиологии находится в Гл. 18. Гл. 65 описывает сложности и особен-

ности ведения пациентов, нуждающихся в операциях на почках и других урологических процедурах.

Клиренс креатинина в сочетании с клиренсом свободной воды, скорее всего, является самым точным фармакокинетическим способом определения степени снижения почечной функции (см. также Гл. 18)[344]. У пациента со стабильной почечной функцией клиренс креатинина, являющийся грубой оценкой СКФ, может стать более точным показателем при учете плазменного уровня креатинина: удвоение уровня креатинина в плазме соответствует уменьшению СКФ в 2 раза. Таким образом, у пациента со стабильным уровнем креатинина в плазме 177 *мкмоль/л* предполагается СКФ порядка 60 *мл/мин*; уровень креатинина 354 *мкмоль/л* приблизительно соответствует СКФ 30 *мл/мин*, уровень креатинина 707 *мкмоль/л* – СКФ ≤ 15 *мл/мин*. При отсутствии беременности, значительных отеков и устойчивости уровня креатинина в плазме, можно использовать следующие формулы для оценки клиренса креатинина и клиренса свободной воды[344-346].

$$\text{Клиренс креатинина} = \frac{(140 - \text{Возраст}\,[\textit{лет}]) \times \text{Масса тела}\,(\textit{кг})}{72 \times \text{Концентрация креатина в плазме}\,(\textit{мг/дл})}$$

$$\text{Клиренс свободной воды} = \text{Скорость диуреза}\,(\textit{мл/ч}) - \frac{\text{Осмоляльность мочи}\,(\textit{мОсм/л}) \times \text{Скорость диуреза}\,(\textit{мл/ч})}{\text{Осмоляльность плазмы крови}\,(\textit{мОсм/ч})}$$

Помните, что функция почек должна быть стабильной. Нестабильная функция почек часто связана с изменениями плазменного уровня креатинина с запозданием на несколько дней. Несмотря на то, что знание уровня креатинина в плазме более полезно, чем знание уровня азота мочевины крови, последний предоставляет некоторую информацию, обсуждаемую в следующем разделе.

Клиренс свободной воды – мера способности почек концентрировать мочу, в норме она находится в пределах от 25 до 100 *мл/ч*. Этот показатель сдвигается в положительную сторону, но не только при почечной недостаточности, но и при черепно-мозговой травме, высоком уровне алкоголя в крови, при агрессивной инфузионной терапии или назначении диуретиков[345].

Пациенты с почечной недостаточностью при частично сохранной функции почек

Одна из самых больших проблем для анестезиолога – ведение пациентов с почечной недостаточностью при частично сохранной функции почек, которую необходимо сберечь во время хирургического вмешательства. Наличие ХПН дополнительно связано с более высокими показателями периоперационной сердечной заболеваемости, которая может потребовать дальнейшей оценки для выявления возможной скрытой или явной ИБС[346]. Вероятно, можно избежать множества уремических симптомов и высокой периоперационной заболеваемости, связанной с уремией, при внимательном отношении к деталям периоперационного ведения пациентов с почечной недостаточностью при частично сохранной функции почек[335-337].

Во-первых, исследования демонстрируют, что острая послеоперационная почечная недостаточность ассоциирована с чрезвычайно высоким уровнем летальности[347]. Существует множество факторов риска развития послеоперационной дисфункции почек, самыми важными из которых являются заболевания почек в анамнезе, кардиохирургические операции с использованием АИК; операции на аорте, сопровождающиеся пережатием грудного или брюшного отдела аорты, а также имеющийся на данный момент сепсис.

В системном обзоре 28 исследований, выполненном Novis и коллегами, предоперационные почечные факторы риска, такие как повышенный уровень креатинина в плазме, увеличение азота мочевины крови и предоперационная почечная дисфункция, являлись предикторами послеоперационной почечной дисфункции[345]. Mangano и сотр. выполнили проспективное когортное исследование 2222 пациентов, с параллельным проведением сосудистой хирургической операции или без нее[347]. Они идентифицировали пять независимых предоперационных предикторов почечной дисфункции (ОР – относительный риск, 95% ДИ – 95%-ый доверительный интервал): возраст 70-79 лет (ОР = 1,6; 95% ДИ 1,1-2,3), или возраст 80-95 лет (ОР = 3,5; 95% ДИ 1,9-6,3); застойная сердечная недостаточность (ОР = 1,8; 95% ДИ 1,3-2,6); предшествующая реваскуляризация миокарда (ОР = 1,8; 95% ДИ 1,2-2,7); сахарный диабет I типа (ОР = 1,8; 95% ДИ 1,1-3,0) или предоперационный уровень гликемии выше 16,6 *ммоль/л* (ОР = 3,7; 95% ДИ 1,7-7,8); предоперационный уровень креатинина в плазме 124-177 *мкмоль/л* (ОР = 2,3; 95% ДИ 1,6-3,4).

Кроме того, острая периоперационная почечная недостаточность с наибольшей вероятностью развивается у пациентов, исходно имеющих почечную недостаточность перед операцией, у пациентов старше 60 лет и в группе с предоперационной левожелудочковой дисфункцией[345,347]. Адекватная гидратация перед оперативным вмешательством, вероятно, уменьшает летальность, связанную с ОПН, вызванной применением радиоконтрастных препаратов[337]. Признаки, наводящие на мысль о возможном наличии гиповолемии или гиперволемии, должны быть выявлены во время сбора анамнеза и физикального исследования пациента (например, потеря или прибавка в весе, жажда, отеки, ортостатическая гипотензия, тахикардия, частичное спадение шейных вен, сухость слизистых оболочек, сниженный тургор кожи). У тяжелобольных пациентов катетеризация легочной артерии позволит осуществить более точный мониторинг внутрисосудистого объема жидкости. Другие причины ухудшения функции при ХПН – низкий сердечный выброс, низкий почечный кровоток (при преренальной азотемии, обусловленной сердечной недостаточностью или волемическим истощением при приеме диуретиков, азот мочевины крови часто повышается непропорционально увеличению уровня креатинина), инфекционные заболевания мочевыводящих путей, применение нефротоксических препаратов, гиперкальциемия и гиперурикемия. Этих состояний и препаратов необходимо избегать; если какие-либо из этих условий существуют, они должны лечиться до хирургического вмешательства.

Для сохранения нормальной почечной функции рекомендована инфузия солевых растворов, маннитола, фуросемида или допамина в низкой дозировке[348-350]. Однако, такая терапия должна проводиться с осторожностью, поскольку введение солевых растворов и маннитола может привести к волемической перегрузке и повреждению миокарда; кроме того, интраоперационно вводимые диуретики могут вызвать послеоперационную гиповолемию, которая ухудшает функцию почек. Чрезмерно высокие концентрации маннитола могут вызвать острую почечную недостаточность[351]. Мета-анализ 58 исследова-

ний, связанных с использованием допамина для почечной защиты/лечения, из которых только 17 были рандомизированы, не продемонстрировал какой-либо пользы применения низких доз допамина[352]. Поддержание нормального внутрисосудистого объема жидкости может осуществляться через контроль ДЗЛК, и это предотвращало ухудшение почечной функции после открытой реконструктивной операции на брюшном отделе аорты, даже при снижении объема диуреза[353]. Фенолдопам – аналог допамина, который стимулирует выведение натрия с мочой и увеличивает почечный кровоток и объем диуреза. Несколько небольших исследований сообщили о ренопротективных эффектах фенолдопама у пациентов, перенесших искусственное кровообращение и восстановительные операции по поводу инфраренальной аневризмы аорты[354-356].

Действие анестетиков также было изучено у больных с почечной недостаточностью. В одном рандомизированном исследовании общая анестезия с использованием десфлурана или изофлурана не ухудшала почечную недостаточность[357]. Несмотря на опасение, что компаунд А, метаболит севофлурана, ухудшает функцию почек, рандомизированное сравнение низкопоточной анестезии севофлураном и изофлураном у больных со стабильным уровнем почечной недостаточности не показало различий действия этих двух анестетиков на любой из параметров почечной функции[358].

Пациенты, находящиеся на хроническом гемодиализе

Пациенты с ХПН (иногда и с ОПН) требуют заместительной почечной терапии, включающей обычный сеансовый гемодиализ, перитонеальный диализ и непрерывную заместительную почечную терапию (НЗПТ). НЗПТ включает множество разнообразных методов, периоперационное использование которых было недавно рассмотрено (Табл. 35-18)[359]. Хотя основным показанием для НЗПТ является острая почечная недостаточность, она может также использоваться для удаления избытка (клиренса) жидкости, коррекции электролитных расстройств и как методика терапии метаболического ацидоза. Она может использоваться у хирургических пациентов без значительных нарушений гемодинамики. Эти пациенты могут повторно оказаться в операционной, и их обследование и ведение может осложниться в связи с основным заболеванием и использованием системной антикоагулянтной терапии, которая проводится с целью предотвращения тромбирования диализного фильтра и экстракорпорального контура диализного аппарата. У больных, проходящих сеансовое лечение гемодиализом или перитонеальным диализом, процедура прекращается прежде подачи пациента в операционную. При НЗПТ анестезиолог должен определить уместность/неуместность прерывания данной терапии. При коротких хирургических процедурах НЗПТ практически всегда может быть остановлена, при этом артериальный и венозный конец экстракорпорального контура соединяются между собой, и аппарат некоторое время функционирует в режиме полного шунтирования. НЗПТ может также использоваться для коррекции жидкостных расстройств во время операции путем изменения диализата. Если НЗПТ продолжается, следует учитывать ее эффекты при дозировании лекарственных препаратов. Кроме эффекта частичной потери препаратов, имеются эффекты изменения связывания препаратов с белками и объема распределения; удаление лекарственного вещества из организма зависит от проницаемости мембраны, площади поверхности мембраны, скорости ультрафильтрации и скорости потока диализата.

Поскольку у пациентов, подвергающихся диализу, потеряна естественная почечная функция, при предоперационном ведении таких пациентов должен быть поставлен акцент на защиту других систем органов и обеспечение оптимального сосудистого доступа с выбором мест катетеризации. Обычно при этом не требуется инвазивного мониторинга. Акцент делается на волемический и электролитный статус, который может быть оценен при наличии информации, когда пациент перенес последнюю процедуру диализа, какая прибавка/потеря массы тела обычно была при диализе, была ли потеря жидкости перитонеальной или внутрисосудистой и какой электролитный состав имела диализирующая жидкость. Хотя предоперационный диализ может принести пользу пациентам с гиперкалиемией, гиперкальциемией, ацидозом, нейропатией и перегрузкой жидкостью, возникающее нарушение водно-электролитного равновесия может вызвать проблемы. Поскольку гиповолемия, обусловленная диализом, может привести к интраоперационной гипотензии, мы стараемся избегать потери массы тела и ограничения жидкости у больных, подвергающихся предоперационному диализу. Кроме того, было обнаружено значительное уменьшение частоты и глубины дыхания во время и после диализа, когда диализная жидкость содержала ацетат. Отказ от использования ацетатных растворов может предотвратить эту причину гиповентиляции.

Табл. 35-18 Характеристики методов почечной заместительной терапии

Метод	Кровяной насос	Замещение жидкости (ЗЖ) / диализат (Д)	Интраоперационное использование
Обычный сеансовый гемодиализ	Да	Д	Нет
Перитонеальный диализ	Нет	Д	Нет
Низкопотоковая непрерывная ультрафильтрация	Да/нет	—	Да
Непрерывный артериовенозный гемодиализ	Нет	Д	Нет
Непрерывная артериовенозная гемодиафильтрация	Нет	ЗЖ/Д	Нет
Непрерывная веновенозная гемофильтрация	Да	ЗЖ	Да
Непрерывный веновенозный гемодиализ	Да	Д	Да
Непрерывная веновенозная гемодиафильтрация	Да	ЗЖ/Д	Да

Процитировано с разрешения автора: Petroni .K.C, Cohen N.H.: Continuous renal replacement therapy: Anesthetic implications. Anesth Analg 94:1288-1297, 2002

Пациенты с пересаженной почкой

Более 175 000 пациентов являются реципиентами донорских почек (против 300 000 пациентов, в настоящее время находящихся на диализе в США). Приблизительно 50% из них на данный момент живы, хотя одна треть все же должна перейти на диализ (приблизительно 60 000 пациентов в настоящее время ждут трансплантации)[360]. Когда этим пациентам предстоит хирургическое вмешательство, должно быть определено состояние их почечной функции: (1) нормальная почечная функция, (2) недостаточная, но все же сохранная функция почек или (3) терминальная стадия почечной недостаточности, требующая проведения гемодиализа. Побочные эффекты иммунодепрессантов также должны быть обязательно учтены. Препараты, используемые предоперационно и интраоперационно с целью предотвращения острого отторжения трансплантата, сами по себе обладают серьезными побочными эффектами, которые требуют тщательного мониторинга гликемии и функции сердечно-сосудистой системы[342,361]. Поскольку трансплантация почки значительно увеличивает риск инфекционных осложнений, очень важно избежать инвазивного мониторинга и предотвратить возможную перекрестную контаминацию пациентов.

Применение лекарственных препаратов у пациентов с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной азотемией имеется тройной или даже более высокий риск неблагоприятного действия лекарственных препаратов, чем у пациентов с нормальной почечной функцией[362-364]. Этот риск увеличен по двум причинам. Первая причина – чрезмерный фармакологический эффект препарата вследствие высокой концентрации препарата или его метаболитов (например, метаболитов меперидина) в крови из-за патофизиологических изменений в органах-мишенях, вызванных уремией. Хорошим примером является чрезмерный седативный эффект у пациентов с уремией при нормальной концентрации в крови седативных (снотворных) препаратов. Вторая причина – чрезмерное поступление электролитов вместе с препаратами также увеличивает риск побочного или неадекватного действия. Например, 1 000 000 *ЕД* пенициллина стандартно содержит 1,7 *мЭкв* калия[362-364]. Назначение стандартных доз препаратов, выведение которых зависит от уровня почечной экскреции, может закончиться накоплением лекарственного средства и кумуляцией его фармакологического эффекта. Bennett и колл.[362] разработали рекомендации по дозированию множества препаратов, используемых анестезиологами у пациентов с почечной недостаточностью и без нее. Например, пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности требуют значительно более высоких доз пропофола для достижения той же глубины медикаментозного сна, которую обеспечивают обычные дозы пропофола у пациентов с нормальной почечной функцией[364].

Инфекционные заболевания

В целом не рекомендуется проводить никаких хирургических операций (кроме экстренных или непосредственно лечебных вмешательств, таких как дренирование абсцесса) у больных с инфекционными заболеваниями, поскольку почечная недостаточность может быть вызвана антимикробными препаратами[334,336,337], поэтому степень почечной дисфункции и тяжесть связанных с ней органных поражений при наличии инфекционного заболевания должна быть оценена предоперативно. Профилактическое назначение антибиотиков (см. Табл. 35-11) помогает предотвратить развитие сепсиса при вмешательствах, вызывающих бактериемию[365]. При достижении терапевтической концентрации антибиотика и редуцировании явлений лихорадки (предположительно, из-за снижения выброса интерлейкина-2), анестезиолог может рассмотреть возможность проведения спинальной анестезии (взвешивая потенциальный риск и пользу) при остром инфекционном заболевании[366].

Сепсис – основная причина осложненного течения послеоперационного периода[334, 337], что связано с уменьшением системного сосудистого сопротивления из-за активации системы комплемента и действия других медиаторов. Таким образом, внимание к эффектам антибиотиков должно быть дополнено вниманием к внутрисосудистому волемическому статусу[334-337,367,368]. Должна быть оценена степень поражения органов инфекцией и влияние этих условий на анестезию. Например, наличие эндокардита требует оценки волемического статуса, назначения антибиотиков и других препаратов с учетом побочных эффектов[369], оценки функции миокарда, почек, легких, нервной системы и функции печени, поскольку все они могут быть скомпрометированы эндокардитом.

Несмотря на то, что при остром инфекционном заболевании любая хирургия, кроме экстренных или непосредственно лечебных вмешательств, противопоказана (см. также раздел данной главы, касающийся инфекций верхних дыхательных путей), многие такие болезни (например, грипп и пневмококковая пневмония) и даже воспалительные заболевания становятся все менее частыми из-за успешной реализации рекомендаций и программ по иммунизации[370]. Даже при том, что острые инфекции менее распространены, хирургические операции у больных с хроническими вирусными заболеваниями, такими как гепатит и ВИЧ-инфекция, проводятся все чаще. Многие из этих пациентов также могут иметь оппортунистические инфекции, такие как туберкулез, или другие системные проблемы. Усугубляют ли анестезия и хирургия течение этих инфекций и их системные проявления, или же нет – неясно.

Один из основных моментов, заслуживающих предоперационного внимания – изоляция пациента для предотвращения контаминации других пациентов и медицинских работников. Эта опасность реальна и находится в центре внимания как минимум нескольких изданных книг и пособий. Внутригоспитальная (нозокомиальная) инфекция – основной источник послеоперационной заболеваемости, которая была радикально снижена внедрением последовательных практических мероприятий, таких как мытье рук[371,372]. Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) и многие формы гепатита (A, B и C) вызываются вирусами, но для заражения необходим прямой контакт с кровью или другими жидкостями организма. Скрининговые исследования, направленные на выявление конкретных вирусов или последствий их хронического воздействия на органы-мишени[373] теперь проводятся, чтобы уменьшить риск передачи инфекции реципиентам и медперсоналу при переливании крови и ее компонентов. Обычные предосторожности в значительной степени эффективны, но риск значительно возрастает, если они не выполняются до мелочей[374].

Электролитные нарушения Нарушения обмена кальция, магния и фосфата были обсуждены в разделе «Заболевания эндокринной системы и нарушения питания» (см. также Гл. 34 и 49).

Гипонатриемия и гипернатриемия

Электролитные нарушения обычно выявляются определением уровня электролитов в сыворотке крови. Эти концентрации являются отражением баланса между водой и электролитами. Осмоляльность всех жидкостей организма обычно поддерживается в пределах узкого физиологического диапазона 285-290 *мОсм/кг* H_2O благодаря интеграции трех ключевых механизмов: это жажда, выделение вазопрессина (АДГ) и реактивность собирательных протоков мозгового вещества почек к АДГ. Из-за проницаемости биологических мембран внутриклеточная и внеклеточная осмоляльность почти всегда равны и могут быть рассчитаны при помощи следующей формулы:

$$2[NA^+](\text{мЭвк/л}) + \frac{[\text{Глюкоза}](\text{мг/дл})}{18} + \frac{[\text{Азот мочевины крови}](\text{мг/дл})}{2{,}8} = \text{мОсм/кг}$$

Эта формула станет проще для подсчета, если мы преобразуем все показатели в Международную систему мер (метрическую систему); если перевести «*мг/дл*» в «*ммоль/л*», формула примет такой вид:

$$2[Na^{2+}] + [\text{Глюкоза}] + [\text{Азот мочевины крови}] = \text{мОсм/кг},$$

где концентрации выражены в миллимолях на литр (*ммоль/л*). Хотя секреция АДГ жестко контролируется осмотическими стимулами в пределах 285-290 *мОсм/кг*, осмотический порог для появления жажды довольно высок (300 *мОсм/кг*), что делает этот признак важным показателем волемического дефицита.

Гипонатриемия, скорее всего, третье по распространенности водно-электролитное расстройство у госпитализированных пациентов. (Дефицит магния встречается примерно у 25% пациентов (см. Гл. 54), дефицит калия, обсуждаемый позже в этом разделе – примерно у 10%). Гипонатриемия может быть изотонической, гипертонической или гипотонической. Например, изотоническая гипонатриемия может развиться при состояниях, связанных с накоплением белков или жидкости, таких как миеломная болезнь. Гипертоническая гипонатриемия может быть связана с гипергликемией или введением глицина (например, при ТУРП-синдроме[375]). Гипотоническая гипонатриемия – самый большой класс, и подразделяется согласно количеству внеклеточной жидкости на гиповолемическую, изоволемическую и гиперволемическую. Все эти три типа требуют ухудшения экскреции воды почками, даже несмотря на длительное потребление гипотоничной жидкости. Частыми причинами гиповолемической гипотонической гипонатриемии (Блок 35-6) являются гастроинтестинальные потери[376] (рвота, диарея), потери в третье пространство (при применении диуретиков или форме нефропатии с повышенной потерей соли) или надпочечниковая недостаточность. Гиперволемическая гипотоническая гипернатриемия осложняет тяжелую сердечную недостаточность[377], циррозы, нефротический синдром или почечную недостаточность и характеризуется задержкой натрия и непропорционально большого количества воды.

Более часто встречающаяся изоволемическая гипотоническая гипонатриемия вызывается задержкой воды без задержки натрия. Поскольку отеки обычно клинически не видны, такие пациенты кажутся изоволемичными. Отеки чаще всего вызываются синдромом неадекватной продукции вазопрессина (СНПВ), который в свою очередь может быть вызван дисфункцией или опухолями ЦНС или легких. Секреция вазопрессина (АДГ) увеличивается с возрастом – таким образом, пожилые более склонны к гипонатриемии. Препараты, стимулирующие секрецию вазопрессина (трициклические антидепрессанты и винкристин), усиливающие его эффект на систему собирательных канальцев мозгового вещества почек (НПВС и хлорпропамид) или обладающие подобным эффектом (окситоцин), могут быть наиболее вероятными причинами гипонатриемии у пожилых. Чтобы установить диагноз СНПВ, врач должен установить, что у пациента нет почечной и сердечной дисфункции, имеется нормальная функция надпочечников, щитовидной железы и пациент находится с состоянии нормоволемии. Осмоляльность мочи при СНПВ превышает 100 *мОсм/кг*, осмоляльность плазмы крови снижена и экскреция натрия с мочой выше 20 *ммоль/л* (20 *мОсм/л*).

Нарушение уровня натрия в плазме крови отражает нарушение метаболизма глюкозы, почечной функции или говорит об избытке воды в организме. Последнее состояние может быть вызвано нарушением механизма жажды, нарушением выброса АДГ и почечной дисфункцией. Таким образом, гипонатриемия отражает относительный избыток свободной воды и может встречаться при увеличении общих запасов натрия в организме (как при отеках), при нормальных запасах натрия (относительный избыток свободной воды при СНПВ) и при их снижении (при слишком агрессивном использовании диуретиков).

Диагностика причины определяет лечение. Например, ограничение потребления воды – основа терапии

Блок 35-6 Типы и причины гипотонической гипонатриемии (осмоляльность плазмы менее 280 *мОсм/л*)

Гиповолемическая
- Гастроинтестинальные потери
  - Рвота
  - Диарея
- Кожные потери
- Потери в третье пространство
- Легочные потери
- Почечные потери
  - Действие диуретиков
  - Повреждение почек
  - Обструкция мочевых путей
- Надпочечниковая недостаточность

Изоволемическая
- Синдром неадекватной секреции вазопрессина
- Почечная недостаточность
- Водная интоксикация
- Гипокалиемия
- Нарушения осмоса

Гиперволемическая
- Застойная сердечная недостаточность
- Нефроз
- Дисфункция печени

СНПВ. Назначение демеклоциклина – альтернативный вариант, который корригирует проявления СНПВ, но вызывает обратимый нефрогенный несахарный диабет. Анестезиолог всегда сталкивается с вопросом, какие уровни электролитов требуют коррекции перед анестезией. Хотя медленное развитие гипонатриемии обычно протекает малосимптомно, пациент может быть летаргичным и апатичным. Хроническая гипонатриемия переносится лучше, чем острая, поскольку в последнем случае активация механизмов, регулирующих внутриклеточный объем, приводит к отеку мозга; потеря клетками других осмотически активных веществ уменьшает осмотическое движение воды внутрь клеток. Тем не менее, тяжелая хроническая гипонатриемия (когда концентрация натрия в плазме крови < 123 *ммоль/л*) тоже может вызвать отек мозга.

Напротив, острая гипонатриемия может проявиться тяжелыми симптомами, требующими неотложной терапии: выраженным отеком мозга, оглушением, комой, судорогами, нарушением реализации рефлексов и контроля терморегуляции[99,100,378]. В зависимости от причины и соотношения запасов натрия и воды в организме, лечение может варьировать от назначения гипертонического солевого раствора или маннитола (с диуретиками или без них) до ограничения жидкости и назначения других препаратов[99,100,378], поскольку возможно повреждение нервной системы при слишком быстром увеличении натриемии, темп увеличения не должен превышать 1 *ммоль/л/ч*[99,100,378]. После того, как концентрация натрия в плазме достигнет 125 *ммоль/л*, терапия может состоять только из ограничения потребления жидкости; более быстрая коррекция уровня натрия может закончиться демиелинизацией ЦНС[99,100,378]. У пациентов с гипонатриемией и избытком воды в организме, обусловленном СНПВ, уровень натрия в плазме может быть корригирован назначением фуросемида в дозе 1 *мг/кг* и гипертонического солевого раствора с целью компенсации потери электролитов с мочой[99,100,378]. Диагноз СНПВ обсуждается ранее в текущей главе (см. секцию «Гипофизарные нарушения»).

Ни острая, ни хроническая гипонатриемия не требует одномоментного восстановления уровня натрия до нормальных пределов; явления отека мозга обычно исчезают при уровне натрия в плазме крови 130 *ммоль/л*. Это оставляет открытым вопрос, какой плазменный уровень натрия делает анестезию более опасной. Поскольку данные, позволяющие точно ответить на этот вопрос, отсутствуют, используя опыт ошибок при ведении таких пациентов, мы выбрали концентрацию натрия 131 *ммоль/л* в качестве нижней границы нормы при проведении плановой операции.

Гипернатриемия встречается намного реже, чем гипонатриемия. Это состояние часто имеет ятрогенное происхождение (например, оно может быть вызвано отказом в назначении достаточного количества «свободной» воды пациенту без сознания или пациенту с инсульт-индуцированным нарушением механизма жажды), и может встречаться при нормальном, повышенном и сниженном запасе натрия в организме. Основные симптомы гипернатриемии связаны с дегидратацией клеток головного мозга. Поскольку слишком быстрая коррекция гипернатриемии может привести к отеку мозга и судорогам, она должна быть постепенной. Опять же, не опираясь на достоверные данные, поддерживающие эту позицию, мы полагаем, что у всех пациентов, переносящих хирургическое вмешательство, перед анестезией должен быть уровень натрия в плазме крови менее 150 *ммоль/л*.

Гипокалиемия и гиперкалиемия

Гипокалиемия и гиперкалиемия также обсуждаются в Гл. 34 и 54. Соотношение между измеренной концентрацией калия в плазме и общим количеством калия в организме лучше всего может быть описано с помощью скатерограммы. Только 2% из запасов калия в организме находится в плазме (4200 *мЭкв* во внутриклеточной и 60 *мЭкв* во внеклеточной жидкости). В норме 75% от 50-60 *ммоль/л* калия в организме хранятся в скелетной мускулатуре, 6% – в эритроцитах и 5% – в печени. Таким образом, изменение количества калия в плазме на 20-25% соответствует изменению общих запасов калия в организме на 1000 *мЭкв* и более, если изменение является хроническим, или всего на 10-20 *мЭкв*, если изменение является острым.

Как и в случае с натрием[99,100,378], острые изменения концентрации калия в плазме переносятся хуже, чем хронические. Хронические изменения переносятся относительно хорошо из-за восстановления калиевого равновесия между плазмой и внутриклеточным депо, которое происходит в течение долгого времени, что возвращает уровень мембранного потенциала покоя возбудимых клеток практически до нормы.

Гиперкалиемия может быть следствием «ложного» увеличения уровня калия (например, при гемолизе эритроцитов); избытка экзогенного калия, получаемого из таких источников, как заменители поваренной соли или бананы (в большом количестве); она может развиваться при выходе калия из клеток (в результате метаболического ацидоза, повреждения тканей и мышц при ожогах, использования деполяризующих миорелаксантов или интенсивного белкового катаболизма); при снижении почечной экскреции калия (встречается при почечной недостаточности (с травмой или без нее) и терапии калийсберегающими диуретиками, особенно в сочетании с ингибиторами АПФ или минералокортикоидным дефицитом)[379-381]. Ложную гиперкалиемию может вызвать оставленный на долгое время жгут или даже простое сжатие кулака[382].

Главная опасность проведения анестезии у пациентов с нарушением баланса калия, скорее всего, нарушение функции сердца, т.е. и электрические расстройства[379], и сниженная сократимость миокарда. Гиперкалиемия снижает мембранный потенциал покоя возбудимых клеток миокарда и уменьшает продолжительность миокардиального потенциала действия и скорость деполяризации. Снижение порога деполяризации желудочков совместно с началом реполяризации в некоторых областях миокарда, в то время как в других областях все еще идет деполяризация, вызывает прогрессирующее расширение комплекса QRS, который сливается с зубцом Т в синусоидальную волну на ЭКГ.

При уровне калия выше 6,7 *ммоль/л* степень гиперкалиемии и длительность комплекса QRS хорошо коррелируют между собой[379]. Эта корреляция сильнее, чем корреляция между плазменным уровнем калия и изменениями зубца Т. Однако самым ранним проявлением гиперкалиемии является сужение и заострение зубца Т. Хотя это не является диагностическим критерием гиперкалиемии, зубец Т почти неизменно сужен и заострен при концентрации калия в плазме 7-9 *ммоль/л*. Когда уровень калия в плазме превышает 7 *ммоль/л*, появляются предсердные нарушения проводимости, отражающиеся на ЭКГ уменьше-

нием амплитуды зубца P и увеличением интервала P-R. Наджелудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков или транзиторная остановка активности синусового узла – могут развиваться все эти состояния.

Патофизиологические кардиальные изменения и ЭКГ-признаки, связанные с гиперкалиемией, усиливаются при сопутствующем снижении уровней кальция и натрия в плазме крови. Внутривенное введение солевых растворов, бикарбоната, глюкозы с инсулином (из расчета 1 *ЕД* инсулина на 2 *г* глюкозы) и кальция может полностью обратить эти изменения, перемещая некоторое количество внеклеточного калия внутрь клеток.

β-адренергические стимулы также вызывают переход калия внутрь клетки. Действительно, концентрация калия в плазме, измеренная непосредственно перед операцией, обычно на 0,2-0,8 *ммоль/л* ниже, чем во время менее напряженного периода за 1-3 дня до операции[383]. β-адреноблокаторы, такие как пропранолол, могут использоваться для предотвращения этого эффекта в предоперационном периоде. β-адреномиметики (например, 20 *мг* альбутерола на 70 *кг* массы тела через небулайзер) могут использоваться для лечения гиперкалиемии; такая мера снижает уровень калия на 1,0 *ммоль/л* за 30 *мин*, и эффект длится 2 *ч*[384]. Хотя небулайзерная терапия β2-адреномиметиками эффективно снижает концентрацию калия в плазме через механизм стимуляции Na+ – и K+-зависимой АТФ-азы, эта терапия должна использоваться как дополнительная мера, а не в качестве замены других (основных) лечебных мероприятий. Кайексалат (полистиролсульфонат натрия) можно назначить в виде клизмы, этот препарат связывает калий в просвете кишки в обмен на натрий. Диализ с применением растворов с низким содержанием калия также уменьшает уровень калия в плазме крови. Однако, пациент с гиперкалиемией подвергается риску возможной гиповентиляции во время анестезии, поскольку каждое изменение pH на 0,1 изменяет концентрацию калия на 0,4-1,5 *ммоль/л* в противоположном направлении. Например, если значение pH снижается от 7,4 до 7,3, уровень калия в плазме может увеличиться от 5,5 до 6,5 *ммоль/л*.

Гипокалиемия может быть вызвана недостаточным потреблением калия, чрезмерными гастроинтестинальными потерями (диарея, рвота, постоянная аспирация содержимого желудка через НГЗ, постоянное использование слабительных средств или прием катионообменных смол, содержащихся, в том числе, в некоторых винах), чрезмерными почечными потерями (использование диуретиков, почечный канальцевый ацидоз, хронический дефицит хлоридов, метаболический алкалоз, избыток минералокортикоидов, чрезмерное употребление лакричника, прием антибиотиков, уретеросигмоидостомия и диабетический кетоацидоз), и перемещением калия из внеклеточного во внутриклеточное пространство (алкалоз, назначение инсулина, прием β-адреномиметиков, стресс, отравление барием и периодический паралич). Как и в случае гиперкалиемии, выяснение причины калиевого дефицита, адекватная предоперационная оценка и лечение первопричины столь же важны, как непосредственная коррекция дефицита калия. Гипокалиемия, как и гиперкалиемия, может отражать как небольшие, так и значительные изменения общего запаса калия в организме. Острая гипокалиемия переносится намного хуже, чем хроническая. Основные вызывающие беспокойство проявления гипокалиемии связаны с сердечно-сосудистой системой, как с сердечным, так и с периферическим ее компонентом. Кроме того, хроническая гипокалиемия приводит к мышечной слабости, снижению активности перистальтики кишечника и нефропатии.

Сердечно-сосудистые проявления гипокалиемии включают вегетативную нейропатию, которая приводит к ортостатической гипотензии и снижению резервов симпатической части ВНС; снижению сократимости миокарда; нарушениям проводимости, которые могут привести к синусовой тахикардии, предсердным и желудочковым аритмиям и нарушениям внутрижелудочковой проводимости, вплоть до фибрилляции желудочков. В дополнение к аритмиям, на ЭКГ выявляется расширение комплекса QRS, патология сегмента ST, прогрессивное уменьшение амплитуды зубца T и увеличения амплитуды зубца U. Surawicz[379] обнаружил, что эти изменения постоянно присутствовали при снижении уровня калия менее 2,3 *ммоль/л*. Хотя наличие зубца U не является характерным для гипокалиемии, это чувствительный индикатор данного состояния. Коррекция дефицита калия при реальном снижении его запаса в организме, отраженного снижением концентрации калия в плазме на 1 *ммоль/л* (например, с 4,3 до 3,3 *ммоль/л*), может потребовать 1000 *мЭкв* калия. Даже если бы это количество калия можно было ввести мгновенно (на самом деле скорость коррекции не должна превышать 250 *мЭкв/сут*), потребовалось бы 24-48 *ч* для достижения нормального калиевого равновесия во всех тканях организма. Обедненный калием миокард гиперчувствителен к дигоксину, кальцию и к самому калию, что наиболее важно. Быстрое введение калия пациенту с гипокалиемией может вызвать аритмию, столь же тяжелую, как вызванную самой гипокалиемией[385]. Одна из возможных стратегий предотвращения гипокалиемии, связанной с тревожностью и стрессом, включает предварительное назначение клонидина[386].

Таким образом, окончательное решение о возможности проведения хирургической операции и анестезии при наличии острого или хронического дефицита или избытка калия зависит от многих факторов[387-392]. Важным является и выяснение, и лечение первопричины, вызывающей электролитный дисбаланс и его специфическое действие на течение физиологических процессов и степень периоперационного риска. Экстренность операции, выраженность электролитных расстройств, прием тех или иных лекарств, состояние кислотно-основного баланса и временной фактор электролитного расстройства (острое или хроническое) – все это необходимо взвешивать и учитывать. Например, одно небольшое исследование пациентов, перенесших процедуру установки сосудистого доступа при исходном уровне калия более 6 *ммоль/л*, не продемонстрировало неблагоприятных результатов[390]. Также, при когортном исследовании 38 пациентов с предоперационным уровнем калия выше 5,5 *ммоль/л* не было отмечено развития каких-либо аритмий или тяжелой заболеваемости, связанной с использованием сукцинилхолина[391].

Ретроспективные эпидемиологические исследования описывают значительный риск при назначении калия (даже при хроническом пероральном приеме)[387]. В одном исследовании 1910 из 16048 последовательно госпитализированных пациентов получали пероральные препараты калия. У 7 из этих 1910 пациентов гиперкалиемия привела к смертельному исходу, а уровень осложнений калиевой терапии был 1/250. Опираясь на эти данные, многие терапевты и врачи общей практики не назначают терапию пероральными препаратами калия пациентам, получающим диуретики. Но все же у этих пациентов часто развивается умеренная гипокалиемия[393]. Умеренная гипокалиемия встречается у 10-50% пациентов, получающих диуретики.

Итак, должна ли быть отсрочена операция, чтобы подвергнуть таких пациентов рискам калиевой терапии?

В трех исследованиях изучали, была ли умеренная гипокалиемия проблемой, проспективно регистрируя случаи развития аритмии, подтвержденной ЭКГ, у пациентов с различными предоперационными уровнями калия[388,389,392]. Никакого различия в плане риска развития аритмии не было обнаружено у 25 пациентов с нормокалиемией (K+ > 3,4 *ммоль/л*), 25 пациентов с умеренной гипокалиемией (K+ = 3-3,4 *ммоль/л*) и у 10 пациентов с тяжелой гипокалиемией (K+ < 2,9 *ммоль/л*)[388]. Wahr и соавт. изучили группу из 2402 пациентов, перенесших АКШ в качестве плановой операции, и сообщили, что уровень калия в плазме менее 3,5 *ммоль/л* был предиктором серьезной послеоперационной аритмии (отношение шансов 2,2; 95%-ый ДИ 1,2-4,0), интраоперационной аритмии (отношение шансов 2,0; 95%-ый ДИ 1,0-3,6) и послеоперационной фибрилляции/трепетания предсердий (отношение шансов 1,7; 95%-ый ДИ 1,0-2,7)[392]. Неспособность оценить эти изменения на глаз или даже с помощью холтеровского мониторинга ЭКГ в течение коротких периодов времени (который, по-видимому, не применялся в этом исследовании) указывает на необходимость подтверждения этих данных.

Другие исследования указывают на то, что умеренная гипокалиемия может привести к тяжелым последствиям[393,394]. Holland и сотр.[394] назначали 21 пациенту терапию в виде 50 *мг* гидрохлоротиазида 2 раза в сутки в течение 4 недель. У этих пациентов было в анамнезе развитие гипокалиемии при приеме диуретиков; ни один из них не имел заболеваний сердца и не принимал другие препараты. До и после начала терапии диуретиками были произведены 24-часовые амбулаторные записи ЭКГ. Это исследование также ограничено холтеровским мониторингом ЭКГ. Желудочковые эктопические ритмы, включая сложные эктопии (мультифокальная желудочковая экстрасистолия, желудочковая бигеминия, желудочковая тахикардия), развились у 7 пациентов из 21 (33%). Избыток калия сокращал число желудочковых экстрасистол у пациентов от 71,2 до 5,4 *экстрасистол в час*. Очевидно, некоторые пациенты чувствительны к даже незначительному дефициту калия. В исследовании влияния множественных факторов риска (исследование «MRFIT»), в котором участвовало 361662 пациента и более 2000 из которых получали антигипертензивную терапию в виде диуретиков, снижение уровня калия в плазме после начала терапии диуретиками чаще встречалось у пациентов с желудочковой экстрасистолией[393]. Несмотря на то, что мы рекомендуем назначение калийсодержащих добавок пациентам с гипокалиемией, польза этой практики неясна.

Наши личные критерии проведения предоперационной калиевой терапии таковы. Как правило, у всех пациентов, переносящих факультативную операцию, должен быть нормальный уровень калия в плазме крови. Однако мы не рекомендуем откладывать хирургическое вмешательство, если уровень калия в плазме находится в пределах 2,8-5,9 *ммоль/л*, если причина калиевого дисбаланса известна и если по прочим параметрам состояние пациента оптимально. Этот условный диапазон безопасного уровня калия произволен, и изменялся с годами: он составлял 3,3-5,6 в 1979 г., 3,1-5,7 в 1986 г. и 2,9-5,9 в 1990 г., поскольку становилось доступным все большее количество данных о степени безопасности предоперационной гипокалиемии и опасности заместительной калиевой терапии в стационарных условиях[387]. Мы назначаем диализ всем пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности (используя тот же самый условный диапазон безопасности) перед всеми оперативными вмешательствами, кроме самых экстренных (например, при угрожающем кровотечении). В исследовании на собаках в 1978 г. Tanifuji и Eger[395] определили соотношения между электролитным статусом и потребностью в анестетиках, знание которой имеет большое интраоперационное значение: гипонатриемия и гипоосмоляльность уменьшали МАК анестетиков, гипернатриемия увеличивала МАС, а гиперкалиемия не влияла на потребность в анестетиках.

Заболевания желудочно – кишечного тракта и печени

Заболевания желудочно – кишечного тракта

Предоперационный поиск различных сопутствующих расстройств при заболеваниях ЖКТ

Несмотря на то, что предоперационная подготовка ЖКТ обычно является ответственностью хирурга, и анестезиолог часто не должен досконально оценивать гастроинтестинальный статус пациента, заболевания ЖКТ могут вызвать и часто вызывают расстройства во множестве или даже во всех системах организма. Такие нарушения могут оказать влияние на безопасность проведения анестезии у конкретного пациента. Таким образом, анестезиологу может понадобиться не только оптимизация состояния пациента с помощью основательной предоперационной подготовки, но и знание о патофизиологии болезни и ее действии на организм, чтобы ведение пациента в периоперационном периоде было гладким. Значительные успехи в коррекции водно-электролитных нарушений и оптимизации нутритивного статуса перед оперативным вмешательством позволяют сегодня проводить операции при заболеваниях ЖКТ, которые ранее считались операциями очень высокого риска и, возможно, снизить степень риска у других пациентов[45-47,396]. Однако для пациентов с заболеваниями ЖКТ является важным тщательное исследование волемического статуса, концентрации электролитов и нутритивного статуса, включая оценку возможных побочных эффектов некоторых методик лечения (например, гипофосфатемия при парентеральном питании, гиперкалиемия или нарушения ритма сердца при слишком интенсивной коррекции гипокалиемии, или застойная сердечная недостаточность при слишком быстром или интенсивном лечении гиповолемии).

Кроме множества водно-электролитных и нутритивных нарушений, которые могут встречаться при различных заболеваниях ЖКТ, таких как опухоли, панкреатит и др., у этих пациентов может быть гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)[397], кишечная непроходимость, рвота или гиперсекреция соляной кислоты. Эти состояния могут требовать быстрого последовательного вводного наркоза с давлением на перстневидный хрящ либо интубации в сознании, предоперационной установки назогастрального зонда с аспирацией содержимого желудка, или предоперационного применения гистаминовых блокаторов. Гемостатические расстройства также следует корригировать, поскольку жирорастворимый витамин К (часто плохо абсорбирующийся в ЖКТ) необходим

для синтеза V, VII, IX и X факторов свертывания в печени (см. также Гл. 56). Заболевания печени часто связаны с заболеваниями ЖКТ, и при достаточно тяжелом течении они могут привести к дефициту факторов свертывания, синтезируемых печенью.

Нужно помнить и о других факторах при периоперационном ведении каждого пациента с патологией ЖКТ. Во-первых, закрытые полости, содержащие газ, расширяются при использовании закиси азота. Такое расширение может привести к ишемическому повреждению и (или) разрыву полых органов ЖКТ. Во-вторых, хирургия ЖКТ предрасполагает пациента к развитию сепсиса; сепсис и снижение ОПСС могут потребовать массивной инфузии жидкости, а также привести к развитию сердечной и почечной недостаточности. По последним данным, количество инфекционных осложнений, непосредственно связанных с хирургическими манипуляциями на органах и тканях, уменьшилось. Это может быть связано с использованием улучшенных технических методик хирургии, выбором более адекватного периода времени для профилактического использования антибиотиков, улучшением нутритивного статуса, снижением инвазивности (лапароскопическая и эндоскопическая хирургия) и поддержанием нормотермии; это касается даже хирургической резекции массивных опухолей[398-402]. В-третьих, у пациентов с заболеваниями ЖКТ могут быть различные сопутствующие заболевания, не связанные непосредственно с желудочно-кишечным трактом. Примером такого сопутствующего заболевания может быть анемия, связанная с дефицитом железа, внутреннего фактора Касла, витаминов B9 (фолиевая кислота) или B_{12} (цианкобаламин). У них могут наблюдаться неврологические изменения в связи с патологией нескольких систем органов. Респираторные нарушения могут быть вызваны тяжелой табачной зависимостью, перитонитом, абсцессом, легочной обструкцией, рестриктивными нарушениями из-за предыдущих операций на грудной клетке, аспирационным синдромом или эмболией легочной артерии (что бывает при неспецифическом язвенном колите или тромбофлебите у «прикованных к постели» пациентов). У этих пациентов также могут быть гепатит, холангит, проявления побочных эффектов антибиотиков или других препаратов, массивное кровотечение с анемией и шоком, а также психические расстройства.

Поскольку болезни ЖКТ могут сопровождаться множеством разнообразных сопутствующих заболеваний, врач должен выяснить степень вовлечения в патологические процессы других органов и систем, затем перед операцией оценить и лечить такие нарушения. Обсуждение двух конкретных заболеваний, а именно неспецифического язвенного колита (НЯК) и карциноидных опухолей, демонстрирует важность вовлечения других систем организма в течение болезней ЖКТ.

Неспецифический язвенный колит и карциноидные опухоли как примеры заболеваний ЖКТ, поражающих другие органы и системы

У пациентов с неспецифическим язвенным колитом (НЯК) часто имеются психологические проблемы. У них могут также быть флебит, анемия, связанная с дефицитом железа или витаминов B9 и B_{12}, или нарушения гемостаза, вызванные мальабсорбцией. Эти пациенты могут иметь нарушения нутритивного статуса или водно-электролитные расстройства. Кроме того, НЯК может сопровождаться массивным кровотечением, кишечной непроходимостью, перфорацией кишечника или токсическим мегаколоном, компрометирующим респираторную систему; гепатитом, артритом, иритом, спондилитом, или сахарным диабетом, вторичным по отношению к панкреатиту.

Источником карциноидных опухолей более чем у 75% пациентов является ЖКТ. В пределах желудочно-кишечного тракта были зарегистрированы случаи развития карциноидной опухоли от пищевода до прямой кишки. Самое частое место их появления – аппендикс, но карциноидная опухоль данной локализации редко метастазирует или вызывает явный карциноидный синдром. У опухолей, возникающих в илеоцекальной области, наиболее высокий риск метастазирования. Карциноидные опухоли, происходящие из других источников кроме ЖКТ, таких как голова, шея, легкие, половые железы, тимус, молочная железа и мочевыводящие пути, также описываются в некоторых сообщениях. Вовлеченность сердца в патологический процесс, несмотря на частые сообщения о ней, обычно ограничивается формированием бляшек в миокарде и на клапанах правой половины сердца[403].

Не у всех пациентов с карциноидными опухолями имеются симптомы, связанные с гормональной активностью опухоли. Однако в некоторых случаях карциноидная опухоль может внезапно интраоперационно манифестировать желудочной гиперсекрецией. Большая часть данных литературы указывает, что только у 7% таких пациентов есть карциноидный синдром, который обычно включает в себя гиперемию кожи, диарею и патологию клапанов сердца. Из всех пациентов с данным синдромом приблизительно у 74% наблюдается гиперемия кожи, у 68% – гиперкинезия кишечника, у 41% – сердечные симптомы и у 18% – респираторные хрипы. Факторы, влияющие на наличие и выраженность симптомов, включают локализацию опухоли и набор продуцируемых и секретируемых ею гормонов. В целом считается, что при отсутствии карциноидного синдрома у пациента эта опухоль не производит серотонин (5-гидрокситриптамин, или 5-HT), но, возможно, это не так. Приблизительно у 50% пациентов с карциноидной опухолью ЖКТ имеются признаки продукции 5-HT, что проявляется повышением уровня 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в моче, которая является метаболитом серотонина. Карциноидный синдром обычно связан с опухолями подвздошной локализации, которые метастазируют в печень. Предположительно, печень нейтрализует медиаторы, выделяемые опухолью, и ухудшение этой функции печени приводит к развитию карциноидного синдрома.

У большинства пациентов с карциноидными опухолями и увеличением количества 5-ГИУКв моче выявляются типичные опухоли, происходящие из средних отделов кишечника (подвздошной или тощей кишки). У этих пациентов идет экскреция небольшого количества 5-гидрокситриптофана(5-HTP). Атипичные карциноидные опухоли, которые происходят из верхних отделов ЖКТ или дыхательных путей (бронхи, желудок, поджелудочная железа), экскретируют высокое количество 5-HT и 5-HTP, а также умеренно высокое количество 5-ГИУК.

В целом считается, что диарею у пациентов с карциноидными опухолями вызывает серотонин, а прочие нейрогуморальные вещества могут способствовать развитию кожной гиперемии и гипотензии: это допамин, гистамин и некоторые из нейропептидов, такие как субстанция P, нейротензин, вазоактивный кишечный пептид и соматостатин.

Суммарный физиологический эффект серотонина складывается из прямого действия 5-НТ на специфические рецепторы и непрямого действия (посредством модуляции адренергической нейротрансмиссии). Существование нескольких подтипов серотониновых рецепторов обусловливает различные эффекты серотонина на различные чувствительные к нему ткани. Косвенное действие реализуется посредством влияния 5-НТ на выброс катехоламинов и зависит от уровня циркулирующего в крови 5-НТ.

Серотонин оказывает небольшое прямое влияние на сердце. При его повышенном уровне может встречаться положительное хронотропное и инотропное действие на миокард, обусловленное выбросом норадреналина (норэпинефрина). Эффекты серотонина на сосудистую систему включают как вазоконстрикцию, так и вазодилатацию.

Изменения гастроинтестинальных функций, приписываемые действию серотонина, включают увеличение подвижности кишечника и секрецию в просвет кишки воды, хлорида натрия и калия. 5-НТ, по данным некоторых сообщений, вызывает бронхоспазм у многих животных, но у людей это наблюдается редко. Пациенты с бронхиальной астмой – возможное исключение. Карциноидные опухоли часто манифестируют диареей и водно-электролитными расстройствами. Поскольку эти опухоли секретируют вазоактивные вещества, у пациентов может наблюдаться артериальная гипотензия или гипертензия наряду с гиперемией кожи («приливы крови»). Такие опухоли могут выделять большое число разнообразных вазоактивных веществ, включая катехоламины. До 1990-х гг. ведение таких пациентов было серьезной проблемой для анестезиологов. Таким образом, анестезиологи того времени вынуждены были идти по тонкой грани между отказом от препаратов, стимулирующих выброс 5-НТ (например, *d*-тубокурарин и морфин), и обеспечением достаточно сильной анестезии, поскольку болезненные стимулы активизируют симпатическую стрессовую реакцию[404]. Анестезиолог также должен был быть готов к лечению гипертензии, гипотензии, снижения ОПСС и бронхоспазма. α-адренергическая блокада производными фенотиазина, бутирофенона или феноксибензамина и β-адренергическая блокада пропранололом доказали свою способность предотвращать катехоламин-опосредованнный выброс вазоактивных веществ. Эта практика, однако, может привести к развитию гипотензии. Однако сложность терапии карциноидного синдрома значительно уменьшилась благодаря появлению аналогов соматостатина (октреотид). Фактически, соматостатин – наиболее сильный из доступных ингибиторов выброса пептидов из карциноидных опухолей, и ингибитор прямого пептического эффекта этих веществ; т.е. терапия аналогами соматостатина предпочтительна для пред-, интра- и послеоперационного управления карциноидным синдромом и кризами[404,405]. У кардиохирургических пациентов наблюдалось сокращение долговременной летальности, и применение вазопрессоров в комбинации с октреотидом показало себя безопасным[406]. Однако сегодняшняя относительная легкость ведения большинства таких пациентов[404,405,407-410] не должна усыплять бдительности анестезиолога, поскольку применение аналогов соматостатина создает собственные проблемы и не в состоянии предотвратить развитие тяжелой гипотензии и бронхоспазма[411,412].

У больных с тяжелой гипотензией, не поддающейся терапии соматостатином, препаратами выбора могут быть либо ангиотензин, либо вазопрессин (ангиотензин отсутствует в коммерческом доступе в США). Однако вазоактивные вещества, выделяемые карциноидными, опухолями, вызывают фиброз клапанов сердца, который часто заканчивается легочным стенозом или трикуспидальной недостаточностью. Чтобы увеличить сердечный выброс у пациента с трикуспидальной недостаточностью, анестезиолог должен избегать препаратов и ситуаций, которые увеличивают легочное сосудистое сопротивление (например, ангиотензин, вазопрессин, ацидоз, гиперкапния и гипотермия). Кроме того, продукция большого количества серотонина (эквивалентного образованию 5-ГИУК в количестве 200 *мг/сут*) может привести к дефициту никотиновой кислоты и пеллагре (что сопровождается диареей, дерматитом и деменцией).

Острое увеличение кининовой активности плазмы у больных с карциноидными опухолями многие годы считалось объяснением симптомов карциноидного синдрома. Физиологические эффекты кининов, как известно, включают дилатацию мелких резистивных сосудов и стимуляцию выброса гистамина тучными клетками. Последнее усиливает их собственные вазодилятирующие свойства, и в дальнейшем приводит к снижению систолического и диастолического АД. Кроме того, увеличение проницаемости сосудистой стенки может привести к отекам. Кинины, как известно, не оказывают непосредственного действия на миокард.

Стероиды показали эффективность при лечении симптомов карциноидных опухолей бронхиального генеза. Несмотря на то, что их профилактическое дооперационное назначение и интраоперационное использование с лечебной целью было описано в литературе, контролируемых исследований, касающихся пользы применения стероидов в такой ситуации, недостаточно. Апротинин, как и стероиды, ингибирует калликреиновый каскад. Этот препарат способен блокировать протеиназную активность калликреина, и в некоторых публикациях описаны поразительные клинические реакции.

У подгруппы пациентов с карциноидными симптомами гистамин экскретируется с мочой в повышенном количестве. Гистамин вызывает расширение малых кровеносных сосудов, которое приводит к гиперемии и снижению ОПСС. Гистамин, как известно, вызывает бронхоспазм, особенно у пациентов с бронхиальной астмой и другими заболеваниями легких. Но его роль при карциноидном бронхоспазме, если таковая вообще имеется, сомнительна. Гистаминовые блокаторы использовались с некоторым успехом для облегчения симптомов карциноид-обусловленной гиперемии. Было обнаружено, что монотерапия H_2-блокаторами была столь же эффективна, как комбинированная симптоматическая терапия; однако применение селективных H_1-антагонистов было неэффективно. Эти методы лечения отошли на второй план при появлении аналогов соматостатина.

Катехоламины утяжеляют течение карциноидного синдрома, по-видимому, из-за стимуляции выделения гормонов опухолью. Механизм, который обусловливает эту стимуляцию, остается неясным. Наличие адренорецепторов в карциноидных опухолях не было обнаружено, у них обычно также отсутствует иннервация. Возможно, адренергические стимулы действуют через свои механические эффекты на кишечник и сосуды и стимулируют тем самым выделение активных веществ опухолью.

Лечение таких пациентов α- и β-адреноблокаторами показало свою пользу в плане облегчения симптомов гиперемии в некоторых случаях, но оказалось неэффективным у других пациентов.

Результаты проспективных исследований применения соматостатина для снижения выраженности карциноидных симптомов были существенными. Использование соматостатина на сегодня является основным достижением в терапии карциноидного синдрома.

Можно прийти к логическому заключению, что предоперационная подготовка пациента с карциноидным синдромом будет подобна таковой для пациента с феохромоцитомой: титрование адренергических, гистаминовых и серотониновых блокаторов до максимального эффекта, контроль волемического статуса и добавление препаратов соматостатина перед оперативным вмешательством. Несмотря на то, что этот подход логичен, дооперационные симптомы не коррелируют с послеоперационными, и только последние два звена терапии (оптимизация волемического статуса и назначение соматостатина) являются наиболее эффективными.

Бронхоспазм с отеком или без него также развивается у многих пациентов при выбросе вазоактивных веществ. Таким образом, пациент с карциноидной опухолью может находиться в достаточно хорошем состоянии, или же быть «выведен из строя» тяжелыми легочными, неврологическими, нутритивными, водно-электролитными или сердечно-сосудистыми нарушениями. Поэтому, несмотря на то, что желудочно-кишечный тракт сам по себе не всегда требует расширенной предоперационной подготовки, заболевания ЖКТ могут вызвать нарушения в любых других системах органов, и в таком случае уже требуются обширная предоперационная подготовка, оптимизирующая состояние пациента, и дооперационное знание патофизиологических аспектов заболевания, чтобы течение периоперационного периода у этих пациентов было гладким. Кроме того, понимание анестезиологом аспектов хирургии помогает определить степень вовлечения в патологический процесс тех или иных органов и систем при заболеваниях ЖКТ.

Другой аспект периоперационного ведения пациентов с заболеваниями ЖКТ (возможно, выраженный даже в большей степени, чем при других заболеваниях) состоит в том, что они подвержены психосоциологической травме из-за необходимости жить с их болезнью в течение длительного времени или стоять перед лицом такой перспективы[413]. Они нуждаются в эмоциональной поддержке и доброжелательности даже в большей степени, чем пациенты с другими заболеваниями, и это необходимо обеспечивать, конечно, не жертвуя научностью подхода к лечению. Получение соответствующих данных о психологическом состоянии, сбор медицинской информации, сбор анамнеза (сидя, не стоя возле больного) и выражение сочувствия пациенту относительно возможной трудной выполнимости задачи справиться с этой болезнью (по нашему опыту, подчеркивая достижения и положительные моменты), является законным интересом врача, как в плане физической поддержки пациента (например, при болях), так и в плане контроля других психосоциологических проблем. Время, потраченное на разговор сидя рядом с пациентом, также позволяет анестезиологу обсудить с пациентом возможности терапии боли, объяснить, почему системного применения морфина следует избегать при свеженаложенном кишечном анастомозе[414], и обсудить прочие проблемы, чтобы анестезиолог в глазах пациента выглядел компетентным врачом, усердно заботящимся о его благосостоянии. В качестве дополнения к оценке органических проявлений болезни эмоциональная поддержка этих пациентов в периоперационном периоде дает возможность использовать врачебные навыки в полной мере, чтобы ускорить восстановление пациентов после операции.

Заболевания печени

Каковы риски при проведении анестезии пациентам с острыми заболеваниями печени, которые требуют неотложной хирургии? Каковы риски проведения анестезии пациентам с хронической печеночной дисфункцией? Что может быть сделано для минимизации этих рисков? Можно было бы подумать, что данные, полученные при анализе случаев проведения анестезии при трансплантации печени, ответят на многие из этих вопросов, но есть существенные различия между оптимизацией функции сердечно-сосудистой системы, направленной на удовлетворение потребностей «новой» печени (например, доставка питательных веществ), и поддержанием функции печени при ее поражении тем или иным заболеванием. Поскольку физиология печени и ее функции обсуждаются в Гл. 17, а предоперационная оценка – в Гл. 34, напомним только, что печень выполняет множество функций: синтез веществ (например, белков и факторов свертывания), детоксикацию и экскрецию лекарственных препаратов и продуктов нормального метаболизма, а также депонирование и высвобождение энергии.

Гематологические нарушения и онкологические заболевания

Гематологические нарушения

Анемия и полицитемия

В Гл. 55 и 57 обсуждается доказательность того, что нормоволемическая анемия и полицитемия увеличивают периоперационную заболеваемость. Результаты указывают на то, что знание о наличии и предоперационное лечение полицитемии могло бы снизить периоперационную заболеваемость и летальность.

За исключением пациентов с ИБС (см. позже), никаких доказательных признаков вышеупомянутых периоперационных эффектов нормоволемической анемии не существует[415]. Таким образом, нет никаких особых предоперационных режимов непосредственного ведения анемии, кроме оценки пациентов, которые точно имеют или могут иметь ишемическую болезнь сердца (исходя из факторов риска)[416-418]. Гематокрит, выходящий за пределы 29-34%, как было обнаружено двумя отдельными исследованиями, был связан у данной категории пациентов с увеличением эпизодов ишемии миокарда после сосудистой хирургии (см. Рис. 35-10)[178]. У пациентов группы риска с наличием ИБС данные указывают, что гемотрансфузия для достижения уровня гематокрита 29-34% может считаться адекватной (см. выше секцию «Заболевания сердечно-сосудистой системы»)[419,420]. Нужно помнить, что анемия – это сокращение циркулирующей массы эритроцитов ниже диапазона, который считают нормальным у людей одного пола в одной и той

же местности (возраст старше 6 месяцев, расовая и этническая принадлежность не объясняют анемию). Каждый эритроцит живет приблизительно 120 дней, поэтому за тот же срок в норме должна происходить замена 15-20 *мл* стареющих эритроцитов, причем в отсутствие болезней, которые разрушают эритроциты или вызывают кровопотерю. Кроме того, симптомы анемии, такие как головная боль, слабость, одышка при физической нагрузке и снижение выносливости, не дают значимой информации о тяжести, скорости начала и сердечно-легочных эффектах первопричины анемии.

Кроме того, поскольку анемия может быть признаком множества других заболеваний, возможно, затрагивающих ведение анестезии и пред-, и операционного периода, предоперационное наличие анемии требует поиска и лечения ее первопричины. Например, анемия может указывать на почечную недостаточность или быть реакцией на лекарственный препарат; в обоих случаях тактика ведения анестезии может измениться. Поэтому причина анемии должна быть выяснена до операции. Полицитемия тоже может быть как первичной болезнью (например, истинная полицитемия), так и вторичным состоянием, обусловленным курением, использованием диуретиков, хроническим приемом андрогенов, гипоксией или другими хроническими заболеваниями легких или сердца. Флеботомия (кровопускание) – довольно эффективный метод лечения пациентов с полицитемией умеренной степени тяжести. Мозговой кровоток поддерживается на достаточно хорошем уровне при гематокрите ниже 45%. Не было выполнено ни одного проспективного контролируемого исследования на людях, касающегося возможного уменьшения периоперационной заболеваемости или заживления ран[178,416-418] в результате периоперационного лечения анемии или полицитемии, хотя исследование пациентов с переломами бедра, спонсируемое Национальным Институтом Здоровья, на данный момент продолжается. Период наибольшей опасности для пациента – пребывание в послеоперационной палате пробуждения, поскольку в это время доставка кислорода к легким может ухудшаться[178]. Возможности методов, альтернативных терапии препаратами крови, обсуждаются в Гл. 55 и 57.

Эритропоэтин – одно из веществ, необходимых для нормальной продукции эритроцитов. Выработка и секреция эритропоэтина в перитубулярных клетках почек стимулируется тканевой гипоксией. Механизм сигнальной трансдукции этого гипоксического стимула зависит от гемсодержащего кислород-чувствительного протеина, который управляет изменениями в стабильности матричной РНК из 7 хромосомы, находящейся в эритропоэтинпродуцирующих клетках. Триггерные механизмы синтеза эритропоэтина бессимптомны, ранние клетки-предшественники эритроидного ряда действуют как стимуляторы митоза и облегчают дифференцировку до поздних клеток-предшественников. У людей с нормальным уровнем PaO2 синтез эритропоэтина не стимулируется, пока концентрация гемоглобина не упадет ниже 105 *г/л*. При тяжелой анемии уровень эритропоэтина может увеличиваться более чем в 1000 раз. Железо, фолиевая кислота и витамин B_{12} также необходимы для нормального созревания эритроцитов. Некоторые формы анемии имеют специфический генез, такие как серповидноклеточная анемия, наследственный сфероцитоз и аутоиммунные гемолитические анемии.

Серповидноклеточная анемия и связанные с ней гемоглобинопатии

Серповидноклеточный синдром относится к группе семейных гемоглобинопатий, вызванных аномальной генетически обусловленной трансформацией аминокислот в области гема молекулы гемоглобина. Серповидноклеточный синдром является результатом мутации гена, отвечающего за синтез β-глобина, который изменяет его шестую аминокислоту с валина на глутамин. Главная патологическая особенность серповидноклеточной анемии – скопление необратимо измененных серповидных клеток в просвете кровеносных сосудов. Молекулярным основанием появления серповидности является агрегация молекул дезоксигенированного гемоглобина В вдоль их продольной оси[421]. Эта патологическая агрегация искривляет клеточную мембрану и придает ей серповидную форму. Необратимо измененные серповидные клетки становятся дегидратированными, твердыми и могут вызвать инфаркты тканей, препятствуя кровотоку и доставке кислорода к ним[421-424]. Некоторые исследователи оспорили эту гипотезу, демонстрируя увеличенную способность адгезии серповидных эритроцитов к сосудистому эндотелию[425]. Некоторые другие аномалии гемоглобина связаны с гемоглобином S в различной степени и дают начало симптоматике заболеваний у гетерозиготных больных при образовании гемоглобина S и одного из других патологических гемоглобинов, таких как талассемический (гемоглобин С).

У 0,3% афроамериканского населения США имеется серповидноклеточная талассемия (гемоглобин SC); у этих пациентов также выражены поражения органов-мишеней и симптомы, говорящие о формировании инфаркта

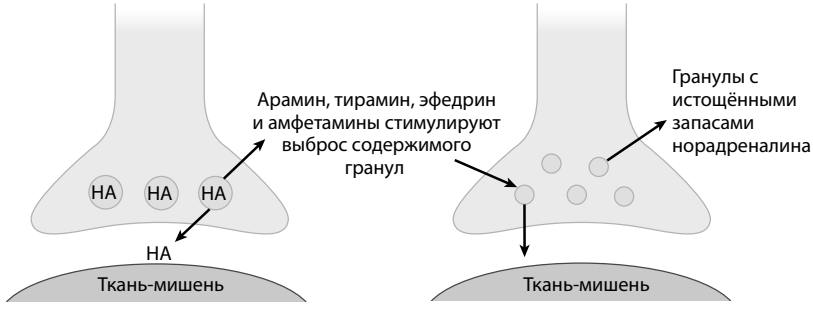


Рис. 35-10 Антигипотензивные препараты, такие как метараминол (Арамин), тирамин и эфедрин реализуют свои эффекты, стимулируя выброс катехоламинов из гранул нервных окончаний. Поэтому, когда терапия метилдопой, резерпином или гуанетидином истощает запасы норадреналина (НА) в гранулах, его выделение снижается и эти антигипотензивные препараты становятся неэффективными

органов. Периоперационные аспекты ведения таких пациентов должны быть подобны ведению пациентов с серповидноклеточной анемией (гемоглобин SS), обсуждаемой позже.

Принимая во внимание, что у 8-10% афроамериканцев имеются серповидные эритроциты (гемоглобин AS), 0,2% – гомозиготны по этому признаку и страдают серповидноклеточной анемией. Наличие серповидных эритроцитов среди массы нормальных возможно при гетерозиготности, когда у человека имеется один ген глобина βS и один ген глобина βA, что приводит к продукции и гемоглобина S, и гемоглобина A, с преобладанием последнего. Такое состояние нельзя считать болезнью, поскольку клетки, содержащие гемоглобин AS, трансформируются в серповидные только при снижении кислородной насыщенности гемоглобина менее 20%. Между здоровыми людьми с гемоглобином AA и гетерозиготными носителями с гемоглобином AS не было выявлено никаких различий в плане выживаемости или заболеваемости тяжелыми заболеваниями, с одним лишь исключением: вероятность развития инфаркта легкого у пациентов с гемоглобином AS на 50% выше. Однако имеются публикации о единичных случаях периоперационной смерти и периоперационного инфаркта мозга у двух пациентов с гемоглобином AS, и одно сообщение о смертельном исходе, который, как предполагают, произошел из-за аортокавальной компрессии во время общей анестезии, которая привела к серповидноклеточному кризу[426]. Потребность в заменной гемотрансфузии перед кардиохирургическим вмешательством обсуждалась ранее[427,428]. Рекомендуется частое измерение сатурации кислорода в крови (пульсоксиметрия) в различных областях тела, включая ухо и палец ноги у беременных пациенток[426]. Ретроспективный обзор исследований военных новобранцев показал, что у солдат, являющихся носителями серповидно измененных эритроцитов, был более высокий риск внезапной смерти при тяжелых физических усилиях во время начальной подготовки, чем у темнокожих солдат только с гемоглобином A – 32 на 100 000 против 1 на 1 000 000, соответственно[429]. Возможно, это увеличение не кажется большим, но сосудистые реакции периоперационного периода вполне сравнимы с физическим напряжением, от умеренного до чрезвычайно сильного.

Поражение органов-мишеней, встречающееся при наличии серповидных клеток в организме, обусловлено тремя процессами: (1) серповидная трансформация и адгезия клеток к стенке кровеносных сосудов, что вызывает ишемию тканей, инфаркты и последующую деструкцию, (2) гемолитический криз, обусловленный гемолизом этих клеток и (3) апластический криз (кризы), который связан с истощением костного мозга и быстро приводит к тяжелой анемии. Логика диктует, что пациенты в состоянии криза не должны переносить никаких операций, за исключением чрезвычайно экстренных, причем только после заменной гемотрансфузии[423,425-429].

Поскольку число серповидных клеток увеличивается при гипоксии, ацидозе, гипотермии и наличии гемоглобина S, обладающего меньшим сродством к кислороду, поддерживающая терапия включает поддержание нормотермии и нормального уровня гидратации, кислородную поддержку, поддержание сердечного выброса на достаточно высоком уровне и предотвращение застоя крови в тканях, обусловленного сдавлением или наложением жгута. Пристальное внимание к этим моментам в периоды, которые мы обычно не считаем опасными и достойными такого внимания (например, ожидание перед вводной анестезией), или в периоды, когда к газообмену предъявляются максимальные сердечно-сосудистые и метаболические требования (ранний послеоперационный период), может быть очень важным для снижения уровня заболеваемости. Даже рутинное следование этим мероприятиям без особо пристального внимания в указанные периоды времени приводило к 1%-му снижению летальности у нескольких групп пациентов с серповидноклеточным синдромом[426,429,430]. Ретроспективный обзор медицинских карт пациентов, проведенный авторами этих исследований, позволяет прийти к заключению, что увеличение уровня смертности, которую можно объяснить влиянием анестезии на течение серповидноклеточной анемии, составляет не более 0,5%.

Может ли этот уровень быть уменьшен[422,430]? Некоторые исследователи являются сторонниками частичного заменного переливания крови в периоперационном периоде. У детей с серповидноклеточной анемией и острым повреждением легких частичное заменное переливание крови облегчало клинические симптомы и улучшало оксигенацию крови. Кроме того, снижался плазменный уровень билирубина у пациентов с острым повреждением печени. Клиническое выздоровление при пневмококковом менингите и прекращение гематурии при папиллярном некрозе почек также сопровождали заменное переливание крови[422]. Цель заменного переливания состоит в том, чтобы увеличить концентрацию гемоглобина A до 40% и уровень гематокрита до 35%. Цифра 40% выбрана эмпирически, поскольку никакие контролируемые исследования не установили то пороговое соотношение гемоглобинов A и S, которое сделало бы кровь неспособной к серповидноклеточной трансформации in vivo. Чтобы достигнуть 40%-ой концентрации гемоглобина A у 70-килограммового взрослого пациента, необходимо осуществить заменное переливание приблизительно 4 доз отмытых эритроцитов; это достаточно недорого и эффективно.

Возможное снижение предоперационной заболеваемости после частичного заменного переливания крови было сопоставлено с рисками этой процедуры только в двух исследованиях[424,431], которые показали превышение риска над пользой. В одном из них, ретроспективном обзоре 82 операций, выполненных у 60 пациентов 1978-1986 гг., не было доказано никакого преимущества предоперационного заменного переливания крови, что было измерено уровнем послеоперационных осложнений[431]. (Однако самым тяжелым больным, возможно, проводилась эта процедура, так как пациенты не были рандомизированно разделены на группы с заменным переливанием крови и без него.) Небольшое увеличение числа послеоперационных ателектазов, требующих лечения, было отмечено у пациентов после данной процедуры. Более 50% пациентов с заменным переливанием крови имели послеоперационные осложнения. У пациентов с исходным уровнем гематокрита выше 36% был более низкий уровень осложнений[431]. В другом исследовании, которое представляло собой рандомизированное сравнение интенсивной и консервативной методик заменного переливания крови у 551 пациента (604 операции), частота периоперационных осложнений в виде появления серповидных клеток была сопоставима в обеих группах; осложнений, связанных с переливанием крови, было существенно меньше в консервативной группе[424]. Таким образом, наши рекомендации состоят в том, чтобы обращать пристальное внимание на предотвращение условий (в том числе инфекционных причин), которые увеличивают риск появления серповидных клеток, и ограничивать заменное переливание крови критическими

ситуациями. Возможно, респираторная поддержка обогащенными кислородом газовыми смесями у пациентов, переносящих лапароскопические процедуры, должна также стать рутинной. Создание гипонатриемии, как было показано, прерывало развитие острого серповидноклеточного криза; однако эта практика не получила широкого распространения. К прочим состояниям, часто встречающимся при серповидноклеточном синдроме, относятся: дисфункция легких с увеличенным шунтированием крови, почечная недостаточность, образование желчных конкрементов, инфаркты миокарда небольших размеров, приапизм (синдром длительной патологической эрекции), инсульт, асептический некроз костей и суставов, ишемические язвы, отслойка сетчатки в результате неоваскуляризации и осложнения повторных гемотрансфузий.

При талассемии структура глобина нормальна, но из-за делеции генов происходит снижение скорости синтеза α- или β-цепей гемоглобина (α- и β-талассемия, соответственно)[432-434]. Две копии гена, кодирующие α-цепь глобина, располагаются в 16 хромосоме. Делеция всех этих четырех генов вызывает внутриутробную гибель, трех из них – тяжелый хронический гемолиз и сокращение продолжительности жизни. α-талассемия-1 (малая) встречается при делеции 2 генов и характеризуется умеренной анемией; α-талассемия-2 (скрытая) встречается при делеции 2 генов, но характеризуется отсутствием анемии и микроцитоза. При α-талассемии-1 уровень гемоглобина A_2 в норме. β-талассемия связана с избытком α-цепей, который изменяет свойства развивающихся эритроцитов, приводя к их преждевременной гибели в костном мозге или к сокращению времени жизни в кровотоке. Повышение уровня гемоглобина A_2 является признаком малой β-талассемии, частой причины умеренной анемии и микроцитоза. При этих гемоглобинопатиях пробуют применять трансплантацию костного мозга и фармакологическую индукцию синтеза гемоглобина F, как и прямую генозаместительную терапию. Данные методы лечения кажутся перспективными даже для терапии печеночной недостаточности, обусловленной избытком железа[435]. Эти синдромы распространены в Юго–Восточной Азии, Индии, в странах Ближнего (Среднего) Востока и у людей африканского происхождения.

Лицевая деформация при талассемии, вызванная неэффективным эритропоэзом, даже несмотря на стимуляцию эритропоэтином (из-за генетической неспособности продуцировать нормальный гемоглобин), как сообщали, была причиной трудной интубации трахеи[432,433]. Отчет об этом случае[433] не был дополнен другими данными, и больше не было никаких сообщений об осложнениях такого рода у больных с серповидноклеточной анемией. Однако анемия, обусловленная этими синдромами, часто вызывает компенсаторную гиперплазию красного костного мозга, которая, в свою очередь, связана с развитием тяжелых скелетных аномалий[432-434].

Цитоскелетные анемии (наследственный сфероцитоз и овалоцитоз), энзимодефицитные анемии и аутоиммунные гемолитические анемии

Врожденные аномалии эритроцитарной мембраны обретают все более глубокое научное понимание. При овалоцитозе и наследственном сфероцитозе мембрана эритроцита является более проницаемой для катионов и более предрасположенной к потере липидов при истощении энергетических ресурсов клетки, чем мембрана нормального эритроцита. Оба вида наследственного сфероцитоза (встречаемость 1 на 5000 человек) и наследственный овалоцитоз наследуются аутосомно-доминантным путем. При обоих нарушениях мембранные дефекты, как полагают, возникают из-за мутации спектрина – структурного белка мембранного цитоскелета[436]. Хотя терапевтическая роль спленэктомии при этих заболеваниях определена не полностью, при тяжелых их формах спленэктомия увеличивает продолжительность жизни эритроцитов на 100% (от 20-30 до 40-70 дней). Поскольку спленэктомия предрасполагает пациента к развитию грамположительного (особенно пневмококкового) сепсиса, возможно, таким пациентам следует провести соответствующую предоперативную вакцинацию перед событиями с предсказуемой бактериемией. Ни о каких особых проблемах, связанных с анестезией при этих нарушениях, сообщений не было.

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФД) – связанный с полом рецессивный признак – как сообщают, встречается приблизительно у 8% афроамериканцев[437]. Юные клетки имеют нормальную активность, но более старые клетки проявляют чрезвычайный ее дефицит в сравнении с нормальными. Дефицит Г6ФД приводит к гемолизу эритроцитов и формированию телец Гейнца. Гемолиз эритроцитов также может развиваться при интеркуррентных инфекциях или после назначения препаратов, которые производят в организме вещества, требующие Г6ФД для детоксикации (например, метгемоглобин, глутатион и перекись водорода). К препаратам, которых следует избегать при этом заболевании, относятся сульфамиды, хинидин, прилокаин, лидокаин, противомалярийные препараты, жаропонижающие средства, ненаркотические аналгетики, аналоги витамина К и, возможно, нитропруссид натрия.

Аутоиммунные гемолитические анемии включают холодовую анемию, тепловую анемию (идиопатическую) и лекарственную гемолитическую анемию[438-440]. Холодовая аутоиммунная гемолитическая анемия обусловлена наличием аутоантител класса IgM или IgG, которые при комнатной температуре и ниже вызывают агрегацию эритроцитов. Когда таким пациентам проводят переливание крови, трансфузионные среды и все вводимые жидкости должны быть теплыми, и температура тела должна строго поддерживаться в районе 37°*C* для предотвращения гемолиза. Тепловая (идиопатическая) аутоиммунная гемолитическая анемия является трудно управляемым состоянием, характеризующимся хронической анемией, наличием активных аутоантител к эритроцитам, положительной пробой Кумбса и трудностью подбора крови при определении перекрестной совместимости. У пациентов, при плановых операциях, может использоваться аутодонорство, предварительная заготовка крови со стимуляцией эритропоэтином или без нее[441], или трансфузия крови от редко встречающихся резус-отрицательных доноров и (или) родственников пациента первой степени. В экстренных ситуациях возможность аутогемотрансфузии, спленэктомии или терапии кортикостероидами должна быть обсуждена с гематологом, хорошо осведомленным в этой области.

У лекарственных анемий есть три механизма развития. При рецептор-опосредованном типе гемолиза лекарственный препарат (например, пенициллин) связывается с мембраной эритроцита, и данный комплекс стимулирует формирование антител против него. При гаптеновом гемолизе лекарственное средство (например, хинидин или сульфонамид) связывается с плазменным белком, таким образом, стимулируя образование антител (IgM), перекрестно реагирующих с эритроцитами. При аутоиммунном гемолизе лекарство само по себе стимулирует производство антител (IgG), перекрестно реаги-

Табл. 35-19 Основные эффекты гемолимфопоэтических факторов роста/цитокинов

Цитокин	Синонимы	Биологические эффекты
Эритропоэтин		Стимулирует продукцию эритроцитов
Интерлейкин-3 (ИЛ-3)	Мультиколониальный стимулирующий фактор Фактор активации стволовых клеток Фактор, стимулирующий клетки памяти Гемопоэтин-2	Стимулирует пролиферацию и дифференцировку гранулоцитов, макрофагов, эозинофилов, тучных клеток, мегакариоцитов, Т-и В-лимфоцитов и ранних миелоидных клеток-предшественников. Взаимодействует с эритропоэтином, стимулируя эритроцитарный росток. Стимулирует пролиферацию бластов при остром миелобластном лейкозе и выделение гистамина тучными клетками
Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ)	Фактор дифференцировки MGI-2	Стимулирует пролиферацию и дифференцировку гранулоцитарного ростка. Действует на ранние миелоидные клетки-предшественники, особенно совместно с другими факторами; в синергизме с ИЛ-3 стимулирует мегакариоцитарный росток. Увеличивает количество нейтрофилов и стимулирует антитело-зависимую клеточную цитотоксичность. Усиливает выброс нейтрофилов из костного мозга и является хемотаксическим фактором для нейтрофилов и моноцитов. Усиливает активность фагоцитоза у нейтрофилов, их антитело-зависимую клеточную цитотоксичность и окислительный метаболизм. Стимулирует уничтожение моноцитами Mycobacterium avium-intracellulare и Candida, увеличивает противоопухолевую активность моноцитов, их антитело-зависимую клеточную цитотоксичность и экспрессию белков клеточной поверхности.
Гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор –(ГМ–КСФ)		Стимулирует пролиферацию и дифференцировку гранулоцитов, макрофагов и мегакариоцитов, ранних миелоидных клеток-предшественников; в присутствии эритропоэтина стимулирует эритропоэз. Увеличивает цитотоксичность и активность нейтрофильного фагоцитарного колониестимулирующего фактора против бактерий, дрожжей, паразитов и меченых антителами опухолевых клеток. Увеличивает поверхностную экспрессию адгезивных белков нейтрофилов, цитотоксичность эозинофилов, макрофагальный фагоцитоз и выделение гистамина базофилами. Усиливает пролиферацию Т-лимфоцитовв синергизме с ИЛ-2 и пролиферацию В-лимфоцитов.
Колониестимулирующий фактор-1	Макрофагальный колониестимулирующий фактор	Стимулирует преимущественно пролиферацию и дифференцировку макрофагально-моноцитарного ростка, в меньшей степени влияет на гранулоциты. Действует в синергизме с другими факторами на ранние миелоидные клетки-предшественники. Стимулирует фагоцитоз, киллерную активность, миграцию, противоопухолевую активность и метаболизм макрофагов. Стимулирует секрецию активатора плазминогена, Г-КСФ, интерферона, ИЛ-3 и фактора некроза опухоли (ФНО) перитонеальными макрофагами
Интерлейкин-1 (α и β)	Эндогенный пироген Гемопоэтин-1 Остеокласт-активирующий фактор Лимфоцит-активирующий фактор	Вызывает синтез белков острой фазы гепатоцитами. Активизирует покоящиеся Т-лимфоциты, является кофактором пролиферации Т-и В-лимфоцитов. Хемотаксический фактор для моноцитов и нейтрофилов. Вызывает продукцию многими клетками факторов роста, таких как Г-КСФ, ГМ–КСФ, ИЛ-6, КСФ-1, ИЛ-3 и интерферон. Оказывает радиопротективное действие у мышей
Интерлейкин-2	Фактор роста Т-лимфоцитов	Фактор роста Т-лимфоцитов, активирует Т-цитотоксические лимфоциты, стимулирует синтез других цитокинов, усиливает естественную киллерную функцию клеток
Интерлейкин-4	В-лимфоцит-стимулирующий фактор-1(BSF-1) Фактор дифференцировки В-лимфоцитов (BCDF) IgG –индуцирующий фактор	Увеличивает синтез антител классов IgG и IgE, активирует молекулы ГКГ2 класса (MHC–II) и Fc-рецепторы В-лимфоцитов. Совместно с анти-IgM-антителами является коактиватором индукции синтеза ДНК в покоящихся В-лимфоцитах. Стимулирует рост активированных Т-лимфоцитов. В присутствии ИЛ-3 стимулирует рост лаброцитов; совместно с Г-КСФ стимулирует гранулоциты и моноцитарный росток; совместно с эритропоэтином и/или ИЛ-1 стимулирует эритроцитарный и мегакариоцитарный ростки гемопоэза
Интерлейкин-5	Фактор дифференцировки эозинофилов (EDF) Т-лимфоцит-замещающий фактор (TRF) Фактор роста В-лимфоцитов(BCGF) Фактор дифференцировки В-лимфоцитов (BCDF)	Увеличивает продукцию антител класса IgA. Вызывает пролиферацию и секрецию IgG В-лимфоцитами, гаптен-специфическую секрецию IgG in vitro активированными in vivo В-лимфоцитами. Вызывает дифференцировку нормальных В-лимфоцитов. Стимулирует продукцию и дифференцировку эозинофилов (действуя синергично с ГМ–КСФ и ИЛ-3, стимулирует пролиферацию и дифференцировку эозинофилов). Стимулирует синтез рецепторов к ИЛ-2
Интерлейкин-6	В-лимфоцит-стимулирующий фактор-2 (BSF-2) Интерферон β2 Фактор активации Т-лимфоцитов Фактор роста гибридомы	Вызывает дифференцировку В-лимфоцитов и секрецию IgG. Усиливает Т –клеточную цитотоксичность. Действует синергично с ИЛ-3 на ранние миелоидные клетки-предшественники, стимулирует пролиферацию и дифференцировку гранулоцитов, макрофагов, эозинофилов, тучных клеток и мегакариоцитов, так же как и продукцию тромбоцитов (возможно, является тромбопоэтическим фактором)

Табл. 35-19 Основные эффекты гемолимфопоэтических факторов роста/цитокинов

Цитокин	Синонимы	Биологические эффекты
Интерлейкин-7	Лимфопоэтин-1	Стимулирует образование пре-В-лимфоцитов и пролиферацию Т-лимфоцитов.
Интерлейкин-8*	Нейтрофил-активирующий фактор Т-лимфоцитарный хемотаксический фактор	Медиатор воспаления, стимулирует активацию нейтрофилов
Интерлейкин-9		Стимулирует эритроцитарный росток и пролиферацию мегакариоцитарного ростка гемопоэза
Интерлейкин-10	Фактор, ингибирующий синтез цитокинов	Тормозит продукцию цитокинов Т –хелперами
Интерлейкин-11		Стимулирует В-лимфоциты, мегакариоциты и тучные клетки
Лиганд С-комплекса	Лаброцитарный фактор Фактор стволовых клеток Гемолимфопоэтический фактор роста-1	Действует на относительно ранние клетки-предшественники синергично с другими цитокинами. Стимулирует пре-В-лимфоциты.

ГКГ(MHC)–главный комплекс гистосовместимости (major histocompartibility complex); лаброциты –тучные клетки

*Не считается истинным фактором роста, но включен в данную таблицу для полноты информации

Взято с изменениями из источника: Quesenberg P.J., Schafer A.I., Schreiber A.D., et al: Hematology. In American College of Physicians: Medical Knowledge Self–Assessment. Philadelphia, American College of Physicians, 1991, p 374

рующих с эритроцитами. Лекарственные гемолитические анемии обычно претерпевают обратное развитие при прекращении терапии триггерным препаратом. В экстренных ситуациях в организм реципиента должно попасть наименьшее количество несовместимых клеток при гемотрансфузии.

Гранулоцитопения

Морфология и функции гранулоцитов подвергались изучению и экспериментальной разработке в прошлом десятилетии, частично из-за революции в молекулярной биологии: в дополнение к эритропоэтину (см. ранее) были биохимически охарактеризованы и генетически клонированы более 14 гемолимфопоэтических факторов роста и цитокинов. Эти факторы роста взаимодействуют с рецепторами на поверхности клеток, вызывая свои основные эффекты (Табл. 35-19)[442]. Использование колониестимулирующих факторов позволило более интенсивно лечить онкологический процесс. В нескольких публикациях, связанных с периоперационными эффектами этих веществ, детально описываются их неблагоприятные последствия, касающиеся газообмена, и неблагоприятные иммунологические эффекты[443].

У пациентов с содержанием гранулоцитов менее 500 *шт*/1 *мл* крови и подтвержденным сепсисом использование факторов роста и трансфузия гранулоцитов, как показывали некоторые исследования, увеличивало продолжительность жизни[444-446]. Несмотря на то, что трансплантация костного мозга используется все чаще, осложнения обычно развиваются после трансплантации, а не при заготовке донорских клеток (на этом этапе чаще всего привлекается анестезиолог, не занимающийся интенсивной терапией у данного пациента). Патологические результаты при определении резервов легких перед трансплантацией костного мозга являются предикторами осложнений после трансплантации, но не настолько значимыми, чтобы отменить ее проведение[447].

Тромбоцитарные нарушения

Несмотря на то, что наследственные тромбоцитарные нарушения редки, приобретенные довольно распространены, и поражают не менее 20% всех пациентов терапевтических и хирургических отделений интенсивной терапии, их основными причинами являются инфекции и некоторые медикаменты (см. также Гл. 55)[448]. И приобретенные, и наследственные тромбоцитарные нарушения обусловливают повышенную кровоточивость кожи и слизистых оболочек, тогда как дефекты молекулярного гемостаза приводят к глубоким тканевым кровоизлияниям и отсроченным по времени кровотечениям. Периоперационное ведение пациентов с наследственными тромбоцитарными нарушениями (такими как тромбастения Гланцмана, синдром Бернара–Сулье, синдром Германски–Пудлака) включает трансфузию тромбоцитов. Эпсилон-аминокапроновая кислота успешно использовалась (экспериментально, 1 *г*/70 *кг* массы тела 4 *р/сут*) для уменьшения периоперационной кровоточивости у пациентов с тромбоцитопенией. Более общие приобретенные нарушения могут отвечать на один из нескольких методов терапии (см. Гл. 55). Иммунные тромбоцитопении, обусловленные системной красной волчанкой, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, уремией, гемолитико-уремическим синдромом, трансфузией тромбоцитов, гепарином и тромбоцитозом, могут успешно лечиться стероидами, спленэктомией, тромбаферезом, эрадикацией *Helicobacter pylori*, алкилирующими препаратами; они могут потребовать трансфузии тромбоцитов, плазмообмена, трансфузии цельной крови или заменного переливания крови; иногда эти нарушения не поддаются ни одному из методов терапии[194,449,450]. Спленэктомия традиционно выполняется тогда, когда стероидная терапия не оказывает эффекта или требует недопустимо токсичных дозировок. Более современные препараты, такие как анти-D-иммуноглобулин и ритуксимаб (Мабтера®), позволяют достичь ремиссии при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре без спленэктомии.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура – редкое заболевание неизвестной этиологии. Несмотря на наличие разных методик лечения, оно сопровождается очень высокой смертностью. Однако применение плазмафереза значительно улучшило течение этой болезни. Авторы одного неконтролируемого исследования предпо-

лагают, что польза заключается не только в нормализации гематологической картины, но и в профилактике острого респираторного дистресс-синдрома – главной причины смерти у этих пациентов[450]. В данном исследовании раннее проведение плазмафереза улучшало оксигенацию.

Безусловно, наибольшее число тромбоцитарных расстройств связано с влиянием препаратов на агрегацию и выброс тромбоцитов. Аспирин необратимо ацетилирует циклооксигеназу тромбоцитов, фермент, который преобразует арахидоновую кислоту в эндопероксиды простагландинов. Поскольку активность циклооксигеназы не восстанавливается за время жизни тромбоцита в кровотоке и поскольку этот фермент важен для агрегации тромбоцитов, прием одной таблетки аспирина влияет на функцию тромбоцитов в течение недели. Все прочие препараты, ингибирующие функцию тромбоцитов (например, витамин Е, индометацин, сульфинпиразон, дипиридамол, трициклические антидепрессанты, фенотиазины, фуросемид и стероиды), ингибируют циклооксигеназу обратимо; эти препараты нарушают функцию тромбоцитов в течение 24-48 *ч*. Если проведение неотложной операции будет необходимо ранее общепринятого 8-дневного периода регенерации тромбоцитов после отмены аспирина (2-дневного периода – для других препаратов), назначение 2-5 доз тромбоконцентрата нормализует уровень тромбоцитов у 70-килограммового взрослого пациента и купирует нарушения гемостаза, вызванные тромбоцитарной дисфункцией (дефицитом). Для нормального свертывания крови необходимо только 30 000-50 000 нормально функционирующих тромбоцитов на 1 *мл* крови. Поскольку терапия аспирином в низких дозах (< 650 *мг/день*) позволяет аспирину элиминироваться из организма через 24 *ч* после приема последней дозы и поскольку организм производит около 70 000 *тромбоцитов/мл* в сутки, 48-*часовой* период после приема аспирина в малой дозе можно считать достаточным для нормализации агрегации тромбоцитов. В этом периоде следует избегать переливания тромбоцитов и связанных с этой процедурой факторов риска. Переливание 1 дозы тромбоцитов увеличивает их количество в крови на 4000-20 000/*мл*; период полужизни тромбоцита составляет приблизительно 8 *ч*.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения может развиться в течение нескольких часов при повторном введении гепарина ранее сенсибилизированному к нему пациенту. Лепирудин и аргатробан – прямые ингибиторы тромбина, они эффективны при лечении гепарин-индуцированной тромбоцитопении[451].

Основные факторы риска тромбоза включают мутации V фактора Лейдена и протромбина 20210 А, увеличение уровня гомоцистеина в плазме и антифосфолипидный синдром[452,453]. Врачам при ведении таких пациентов следует прибегнуть к консультативной помощи местного эксперта в данной области. Эта проблема обсуждается в более полном объеме в Гл. 56.

Гемофилия и родственные ей нарушения гемостаза

Расстройства в системе гемостаза, обусловленные дефектами или недостаточностью плазменных факторов свертывания, могут быть наследственными и приобретенными. Наследственные нарушения включают Х-сцепленную гемофилию А (дефицит активности VIII фактора), болезнь фон Виллебранда (дефект одноименного компонента VIII фактора свертывания), гемофилия В (сцепленный с полом дефицит активности IX фактора) и другие реже встречающиеся нарушения. Сцепленное с полом наследование некоторых из этих заболеваний означает, что гемофилия встречается почти исключительно у мужского потомства носительниц женского пола; мужчины не передают болезнь своим сыновьям.

При плановых операциях уровень дефицитного фактора свертывания должен определяться за 48 *ч* до операции и составлять не менее 40% от нормы непосредственно перед хирургическим вмешательством. Введение 1 *ЕД* концентрата фактора свертывания на 1 *кг* массы тела обычно увеличивает его концентрацию на 2%.

Таким образом, человеку, полностью лишенному активности какого-либо фактора свертывания, необходимо введение его концентрата в дозе 20 *ЕД/кг* в качестве стартовой терапии. Поскольку период полужизни VIII фактора составляет 6-10 *ч*, а IX фактора – 8-16 *ч*, они должны вводиться непрерывно: VIII фактор – в дозе приблизительно 1,5 *ЕД/кг/ч*, IX фактор – 1,5 *ЕД/кг/2 ч*. Для поддержания адекватной активности свертывающей системы крови должно проводиться дополнительное назначение VIII и IX факторов в течение приблизительно 6-10 дней послеоперационного периода[454-456].

Эти факторы доступны в виде различных препаратов: современного, полученного генно-инженерным путем фактора фон Виллебранда; криопреципитата с концентрацией факторов 20 *ЕД/мл*, который изготавливается из крови постоянных доноров (риск передачи гепатита – 1 на 200 при введении 5 *мл*); или в виде свежезамороженной плазмы с содержанием факторов свертывания содержит 1 ЕД/*мл*. При трансфузии по-прежнему остается некоторый риск передачи гепатита и ВИЧ-инфекции, но при использовании лучших методов тестирования донорской крови, это случается намного реже, чем было ранее[457-460]. Текущий скрининг крови, направленный на определение уровней АЛТ и АСТ, как полагают, приводит к значительному снижению риска трансфузионной передачи гепатита С и даже ВИЧ-инфекции. Теоретически, антигенное тестирование на ВИЧ должно в дальнейшем снизить риск передачи этой инфекции через препараты крови. Термообработка также существенно уменьшает этот риск. В концентрате протромбинового комплекса содержится IX фактор, но не содержится VIII; однако он также может содержать активированные факторы свертывания, которые могут привести к развитию ДВС-синдрома, и с его применением связан высокий риск передачи гепатита. Несмотря на то, что эпсилон-аминокапроновая кислота или транексамовая кислота иногда применяются в качестве ингибиторов фибринолиза, эти вещества также связаны со значительным риском развития ДВС-синдрома. Прочие опасности современной терапии нарушений гемостаза включают острый и хронический гепатит, СПИД, аллергические реакции, реакции гиперчувствительности, хронические боли с возможным формированием наркотической зависимости и ингибирование активности факторов, особенно VIII.

Антитела, которые инактивируют VIII и IX факторы свертывания (ситуация, когда свежезамороженная плазма не в состоянии увеличить активность факторов свертывания после взаимодействия с плазмой реципиента), появляются приблизительно у 10% пациентов с гемофилией А или В. Эти «приобретенные антикоагулянты» обычно представлены антителами класса IgG, плохо удаляются при плазмаферезе и обладают вариабельной чувствительностью к терапии иммунодепрессантами. Использование концентрата протромбинового комплекса может сохранить жизнь пациенту в такой ситуации, но следует помнить о риске ДВС-синдрома и передачи гепатита.

Дефицит витамина К обсуждается в разделе, касающемся заболеваний печени. Если говорить кратко, витамин-К-зависимые факторы свертывания (VII, IX и X) требуют присутствия витамина К на этапе постсинтетического присоединения γ-карбоксильных групп к их глутаматным остаткам; назначение витамина К или свежезамороженной плазмы может исправить дефицит этих факторов.

У пациентов, поступающих в операционную после трансфузии большого количества доз крови и ее компонентов (например, при массивном желудочно-кишечном кровотечении), может быть недостаточность свертывания крови. Это состояние вначале вызывается истощением запаса тромбоцитов (приблизительно после 10-15 доз крови и ее компонентов), позднее – истощением факторов свертывания (см. Гл. 56). Эти дефициты могут корригироваться назначением тромбоконцентрата – каждая его доза обычно соответствует 50 *мл* свежей (нативной) плазмы; таким образом, осуществляется заместительная терапия факторами свертывания.

Урокиназа, стрептокиназа и тканевой активатор плазминогена (t-PA) используются для лечения тромбоэмболии легочной артерии, тромбоза глубоких вен, ишемического инсульта и окклюзии артерий. Эти препараты ускоряют лизис тромбов и эмболов, в отличие от гепарина, который может предотвратить образование тромба, но не растворить его. Геморрагические осложнения, связанные с этими фибринолитиками, являются результатом растворения гемостатических «заглушек» в тканях и могут быть быстро полностью обратимы при отмене этих препаратов и пополнении запасов фибриногена с помощью криопреципитата или донорской плазмы. Однако криопреципитат и плазма редко необходимы перед операцией, так как фибринолитическая активность урокиназы и стрептокиназы обычно исчезает в течение 1 часа после прекращения их введения. На сегодня имеется мало данных для того, чтобы предписать идеальную предоперационную подготовку и дать четкие рекомендации по интраоперационному управлению гемостазом у пациентов, которым недавно вводились фибринолитики – урокиназа, стрептокиназа или тканевой активатор плазминогена. Отсрочка хирургического вмешательства на время, равное трем периодам полужизни фибринолитиков (увеличение активности плазмина в крови может быть определено через 4-8 *ч*), не всегда возможна, и пристального наблюдения за операционным полем для оценки гемостаза также недостаточно[461,462]. Ведение таких пациентов может быть еще сложнее при сосудистой или сердечной патологии, требующей интраоперационного введения гепарина. Чтобы скорригировать дефицит (недостаточность) фибриногена у этих пациентов, некоторые клиницисты применяют фибриноген перед операцией и сопровождают гепаринотерапию введением эпсилон-аминокапроновой кислоты. Мы обычно избегаем введения эпсилон-АКК вне гепаринотерапии, чтобы минимизировать риск тромбоза.

Введение десмопрессина при операциях, связанных с массивной кровопотерей, с целью уменьшить кровотечение и потребность в трансфузионной терапии, сегодня постепенно входит в рутинную практику. Терапия десмопрессином изначально применялась как лечение тромбоцитарной дисфункции при болезни фон Виллебранда, но с тех пор расширилась до рутинного использования у пациентов, переносящих сердечно-сосудистые операции, и часто применяется при других операциях, сопровождающихся массивной кровопотерей. Широкое использование десмопрессина связано с обнаружением того факта, что он уменьшает объем кровопотери и снижает объем необходимой трансфузионной терапии[463]. Соотношение рисков, связанных с побочными эффектами десмопрессина, с пользой его применения еще предстоит определить; вероятно, это произойдет при полном вхождении этого вида терапии в рутинную практику.

Проблемы ведения пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, обсуждаются в разделе «Заболевания сердечно-сосудистой системы» этой главы[193-200,202-205]. Регионарных методов анестезии у пациентов, получающих антикоагулянты, следует избегать[193-200,202-205]. Следует ли их также избегать у пациентов, подкожно получавших профилактические низкие дозы гепарина, изучено не было. Действие гепарина может быть полностью отменено титрованным введением протамина сульфата; это может быть отслежено динамическим контролем АЧТВ и времени свертывания крови.

Фармакологические исследования направлены на поиск специфических молекулярных подтипов гепарина, обладающих различной антикоагулянтной активностью, способностью связывать антитромбин III, обладающих антитромботическим эффектом и способностью стимулировать агрегацию тромбоцитов (см. раздел «Заболевания органов дыхания и иммунной системы» этой главы, в которой описывается профилактика глубокого венозного тромбоза). Идет поиск «нового гепарина», который мог бы предотвратить тромбоз, не вызывая клинически значимого кровотечения (см. ранее). Это могло бы изменить наши методы контроля над системой гемостаза. На данный момент наиболее современные гепарины, возможно, увеличивают риск формирования эпидуральной гематомы. Определение времени кровотечения, количества тромбоцитов, АЧТВ и ПТВ идентифицирует практически все нарушения у пациентов с подозреваемой патологией гемостаза или геморрагическим осложнением (см. также Гл. 56). Как описано в Гл. 34, эти скрининговые тесты, вероятно, не следует назначать пациентам, не имеющим симптомов нарушений гемостаза.

Онкологические заболевания

Пациенты со злокачественными опухолями могут быть относительно здоровыми соматически или же иметь тяжелые полиорганные нарушения: нутритивные, неврологические, метаболические, эндокринологические, электролитные, сердечно-сосудистые, легочные, почечные, печеночные и гематологические, а также иметь ограничения возможности фармакотерапии определенными препаратами. Таким образом, оценка пациента со злокачественным новообразованием требует оценки всех органов и систем. Расстройства, часто сопровождающие злокачественные опухоли, включают гиперкальциемию (при прямой инвазии опухоли в кость, эктопической продукции паратгормона или другого вещества с подобным эффектом), уратную нефропатию, гипонатриемию (особенно при мелкоклеточном раке легкого), тошноту, рвоту, анорексию, кахексию, лихорадку, вызванную опухолью гипогликемию, внутричерепные метастазы (в 10-20% всех случаев рака), поражение периферических нервов или спинного мозга, менингеальный карциноматоз; токсические нейропатии, вторично развивающиеся при противоопухолевой терапии, а также паранеопластические синдромы (дерматомиозит, синдром Итона–Ламберта, миопатии и дистальные нейропатии).

Многие пациенты со злокачественными опухолями получают большие дозы аналгезирующих средств и должны чувствовать себя комфортно в периоперационном периоде. Уход от наркотической зависимости не имеет практической ценности при лечении пациентов с терминальными стадиями заболевания[464]. Марихуана (тетрагидроканнабинол) подавляет активность рвотного центра в ЦНС и может быть более эффективна, чем производные фенотиазина или бутирофенона при подавлении тошноты и рвоты, связанных с раком и его терапией; марихуана уменьшает потребность в анестетиках на 15-30%. Применение иммуномодуляторов, стимулирующих факторов и цитокинов, генной идентификации[465,466], препаратов для лечения побочных эффектов (таких как мидазолам или ондансетрон) дает новую надежду на более безопасную и эффективную терапию онкологических заболеваний с меньшим количеством побочных эффектов. Эффект ондансетрона (предотвращение рвоты) и эффект мидазолама (предотвращение «память-стимулируемой рвоты») стали важными дополнениями такой терапии. Применение антагонистов нейрокинина-1 (NK-1) также было одобрено для лечения онкологических пациентов.

Токсичность противоопухолевой химиотерапии связана с используемыми препаратами и их дозировками. Лучевая терапия оказывает повреждающее действие при превышении следующих порогов облучения органов и тканей: легкие – 1500 *рад*; почки – 2400 *рад*; сердце – 3000 *рад*; спинной мозг – 4000 *рад*; кишечник – 5500 *рад*; мозг – 6000 *рад*; кости – 7500 *рад*. Токсичность биологической и иммуномодулирующей терапии связана с изменением иммунной функции, которое они вызывают. Алкилирующие препараты угнетают деятельность костного мозга и приводят к тромбоцитопении, они также вызывают облысение, геморрагический цистит, тошноту и рвоту. Алкилирующие препараты, включая циклофосфамид и мехлорэтамин, могут проявлять антихолинергические свойства и пролонгировать нейромышечный блок[467]. Противоопухолевый алкалоид винкристин вызывает периферическую нейропатию и синдром неадекватной продукции вазопрессина (СНПВ), винбластин обладает миелотоксическим эффектом. Применение цисплатина также связано с периферической нейропатией и тяжелой тошнотой. Нитрозомочевина может вызвать тяжелое повреждение печени и почек, миалгии, парестезии, оказывает токсическое влияние на костный мозг. Аналоги фолиевой кислоты, такие как метотрексат, связаны с подавлением деятельности костного мозга, язвенным стоматитом, легочными интерстициальными инфильтратами, токсическим действием на ЖКТ и в единичных случаях – с тяжелой дисфункцией печени. Фторурацил и флоксуридин (аналоги пиримидина) обладают миелотоксичностью, вызывают мегалобластную анемию, дисфункцию нервной системы, поражение печени и органов ЖКТ. Основным токсическим эффектом аналогов пурина (меркаптопурин, тиогуанин) является подавление деятельности костного мозга. Все антрациклиновые антибиотики (доксорубицин, даунорубицин, митрамицин, митомицин-С, блеомицин) могут вызывать появление легочных инфильтратов, кардиомиопатии (особенно доксорубицин и даунорубицин); они обладают миелотоксичностью и вызывают гастроинтестинальные, печеночные и почечные нарушения.

Здравый смысл проведения анестезии у пациентов, получающих блеомицин, был подвергнут сомнению. Ретроспективное исследование Goldiner и соавт.[468] сообщило о 5 последовательных послеоперационных смертельных случаях среди пациентов, получавших блеомицин. Все пять пациентов умерли от послеоперационной дыхательной недостаточности. Используя ту же технику анестезии, Goldiner и сотр.[468] провели анестезиологическое пособие у 12 пациентов, ограничив в периоперационном периоде концентрацию кислорода во вдыхаемой смеси в пределах 22-25% и замещая бóльшую часть кровопотери коллоидами, а не кристаллоидами. Ни один из этих 12 пациентов не умер. В связи с этим исследователи выдвинули постулат, что блеомицин вызывал отек эпителиальных клеток, который прогрессировал до некроза альвеолоцитов I типа, утечки жидкости в альвеолярное пространство и формирования «гиалиновых мембран», подобных таковым при токсическом действии кислорода. Goldiner и колл.[468] полагают, что это указывает на возможный токсический синергизм между кислородом и блеомицином. Однако LaMantia и сотр.[469] ретроспективно проанализировали изменения у 16 пациентов, перенесших операцию после терапии блеомицином. У 13 из этих пациентов концентрация кислорода во вдыхаемой смеси составляла 37-45%, и ни одного случая послеоперационной дыхательной недостаточности у них не произошло. Данные исследований на животных не сообщают о таком действии блеомицина в виде увеличения токсичности при гипероксии[470]. Таким образом, текущие данные позволяют контролировать практику назначения кислорода пациентам, получающим блеомицин. Мы предпочитаем поддерживать концентрацию кислорода во вдыхаемой смеси на максимально низком уровне, достаточном для адекватной оксигенации органов и тканей. При сомнениях относительно побочных эффектов у пациентов, переносящих противоопухолевую химиотерапию, наша практика заключается в обращении за консультативной помощью к двум экспертам.

Пациенты, получающие медикаментозную терапию при хронических и острых заболеваниях

Сегодня наблюдается устойчивое увеличение числа лекарственных средств, использующихся для лечения тех или иных заболеваний, и среднестатистический госпитализированный пациент получает более 10 препаратов. У многих препаратов есть побочные эффекты, которые могут сделать проведение анестезии более опасным, а лечение пациентов – более трудным. Знание фармакологических свойств и потенциальных побочных эффектов используемых препаратов позволяет анестезиологу избегать «ловушек» во время анестезии и хирургии.

Первый шаг, направленный на избежание этих ловушек, заключается в тщательном изучении лекарственного анамнеза пациента, включая прием витаминов, биодобавок[21-23,471,472]. Касательно каждого препарата и вещества, принимаемых пациентом, анестезиолог должен знать название, место в классификации, показания к применению и распространенные побочные эффекты. Владение этой информацией перед оперативным вмешательством помогает анестезиологу избежать ошибок, которые могут превратить незначительные побочные эффекты в жизнеугрожающие ситуации. В случае необходимости анестезиолог должен вернуться к постели больного

(или позвонить амбулаторному пациенту), чтобы искать признаки и симптомы этих эффектов. Препараты, без которых можно обойтись, должны быть отменены перед операцией за временной промежуток, равный как минимум трем (предпочтительнее – пяти) периодам полужизни препаратов. Этот период должен быть длиннее, если метаболиты препарата обладают собственной активностью и длительным периодом полужизни. Для приносящих существенную пользу или явно необходимых препаратов оптимальные дозы должны быть определены после консультации с лечащим врачом; оптимальная доза – та, которая дает максимальное отношение полезного действия к риску токсичности препарата. Побочные эффекты должны быть выявлены и исправлены предоперативно, или, по крайней мере, это должно быть запланировано при проведении анестезии. Например, при наличии у пациента гипокалиемии, обусловленной приемом диуретиков, это нарушение может быть корригировано перед операцией; кроме того, в этом случае следует избегать гипервентиляции во время хирургического вмешательства (см. ранее секцию, касающуюся электролитных расстройств). Такое планирование лучше всего проводить как минимум за 1 неделю до операции. В идеале, хирург, терапевт, врач первой помощи и анестезиолог должны общаться на эту тему заранее перед операцией. Понимание побочных эффектов хронического медикаментозного лечения, которые влияют в том числе на симпатическую нервную систему, требует знания основных особенностей физиологии и фармакологии симпатической нервной системы (см. Гл. 12).

Фармакологические процессы в симпатической нервной системе

Важно помнить несколько пунктов, связанных с фармакологией симпатической нервной системы, в контексте хронического медикаментозного лечения.

Норадреналин, допамин и адреналин реализуют свои физиологические эффекты, взаимодействуя со специфическими рецепторами в тканях-мишенях. Первичное воздействие этих веществ на рецепторы запускает промежуточные (медиаторные) механизмы (включая цАМФ – стимуляцию/ингибирование G-белков или оба этих механизма); это может изменить структуру (и, следовательно, степень сродства к лигандам) пограничных или соседних рецепторов. Такое воздействие на пограничные и соседние рецепторы обусловливает многие эффекты катехоламинов.

Действие симпатомиметиков прерывается посредством необычного процесса: нервные окончания используют активную систему обратного захвата, чтобы возвратить большую часть норадреналина из синаптической щели между нервным окончанием и тканью-мишенью (см. Гл. 12). Очевидно, блокирование обратного позволяет бóльшему количеству норадреналина оставаться свободным и оказывать свое физиологическое действие. В дополнение к системе обратного захвата медиаторов, два фермента преобразуют катехоламины метаболическим путем: моноаминоксидаза (МАО) и катехол-О-метилтрансфераза (СОМТ).

Антигипертензивные средства

Многие антигипертензивные препараты и практически все психотропные препараты оказывают влияние на симпатическую нервную систему – на хранение, поглощение, метаболизм и выброс нейромедиаторов. Например, антигипертензивный препарат резерпин истощает запасы норадреналина, адреналина и допамина в стволе мозга и на периферии. Истощение медиаторов в симпатических нервных окончаниях, вызываемое эфедрином и метараминолом, неэффективно, поскольку эти препараты прежде всего стимулируют выброс катехоламинов (см. Рис. 35-10). Гуанетидин и гуанадрел истощают запасы норадреналина в гранулах и влияют только на периферическую часть симпатической нервной системы. В клинических дозировках резерпин уменьшает МАС анестетиков на 20-30%, тогда как гуанетидин не влияет на потребность в анестетиках. Кроме гипореактивности на косвенное действие вазопрессоров, резерпин может вызвать денервационную гиперчувствительность и гиперреактивность (с артериальной гипертензией, тахикардией или обоими проявлениями) к обычным дозам прямых симпатомиметиков, таких как фенилэфрин (неосинефрин, мезатон), изопротеренол, норадреналин (норэпинефрин), адреналин (эпинефрин) и допамин[471,472]. Таким образом, у пациентов, принимающих препараты, которые изменяют выброс симпатических нейромедиаторов, их поглощение, метаболизм или функцию рецепторов, могут встречаться определенные проблемы: гипотензия, гипертензия и брадикардия, которые должны устраняться титрованием доз прямых вазоконстрикторов (фенилэфрин), вазодилататоров (нитропруссид натрия), или хронотропных препаратов (атропин, изопротеренол или допамин).

Другая группа антигипертензивных средств представляет собой «ложные» нейромедиаторы. Они замещают собой норадреналин в гранулах нервных окончаний. α-метилдопа (альдомет) превращается в α-метилдопамин, который затем метаболизируется в α-метилнорадреналин (см. Рис. 35-11). В некоторых нервных окончаниях и для некоторых типов рецепторов α-метилдопамин и α-метилнорадреналин являются более мощными агонистами рецепторов, чем допамин или норэпинефрин. Однако в большинстве нервных окончаний, ложные нейромедиаторы ведут себя как менее мощные агонисты; этим и обусловлен их антигипертензивный эффект. Напротив, α-метилдопа может стимулировать симпатический отдел ствола мозга. Когда эта система вступает в противодействие с периферической симпатической нервной системой, активность последней снижается, как снижается и АД. Благодаря своему центральному эффекту α-метилдопа уменьшает потребность в анестетиках на 20-40%.

Кроме изменения реакции на экзогенные вазопрессоры, эти нейромедиаторы – истощающие препараты могут вызывать другие побочные эффекты: психическую депрессию, кошмары, сонливость, заложенность носа, диарею, брадикардию, ортостатическую гипотензию и импотенцию (резерпин)[473-475]. Гуанетидин и гуанадрел могут вызвать ортостатическую гипотензию, брадикардию, астму, диарею и задержку эякуляции. α-метилдопа может вызывать сонливость, ортостатическую гипотензию, брадикардию, диарею, острый или хронический гепатит, цирроз и аутоиммунную гемолитическую анемию (с положительной пробой Кумбса)[472]. В связи с этими побочными эффектами, ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл, лизиноприл, эналаприлат и рамиприл) и блокаторы рецепторов ангиотензина II все чаще используются в качестве препаратов первой линии и, видимо, улучшают качество жизни пациентов, получающих антигипертензивные средства. Один из антагонистов АТ-II-ре-

цепторов – валсартан – в комбинации с диуретиком фактически увеличивает либидо у мужчин и женщин, снижая АД. Однако ингибиторы АПФ и антагонисты AT-II-рецепторов связаны с бóльшим количеством случаев периферической вазодилатации и гипотензии во время вводного наркоза, по сравнению с симпатолитиками. Эти последние два класса препаратов связаны с настолько тяжелой гипотензией при стандартном введении в анестезию, что мы отменяем или, по крайней мере, рассматриваем возможность отмены этих препаратов перед операцией (см. ранее).

Препараты, блокирующие катехоламиновые (симпатические) рецепторы, оказывают влияние на три основных типа рецепторов: α-адренергические, β-адренергические и допаминергические. Существование подтипов рецепторов (например, β_1 и β_2) предполагает возможность влияния некоторых препаратов только на один подтип рецепторов. Например, тербуталин используется чаще, чем изопротеренол, поскольку он оказывает селективное действие на α_2-адренорецепторы (вызывая дилатацию бронхов) и не обладает кардиостимулирующим эффектом, обусловленным стимуляцией β_1-адренорецепторов. Фактически, селективность является дозозависимым фактором. В определенной дозе прямой β_2-адреномиметик окажет влияние только на β_2-рецепторы, но в более высокой дозе, будет стимулировать и β_1, и β_2-рецепторы. Дозозависимость эффекта индивидуальна для каждого пациента. Определенная доза препарата может стимулировать β_1 и β_2 рецепторы у одного пациента, но не будет стимулировать ни те, ни другие у другого пациента. Разрабатываются все более селективные адреноблокаторы, которые позволили бы сделать границу между β_1-, β_2- и α-адренергическими эффектами более широкой. В конечном счете, даже селективность – не последнее, чего хочется достигнуть. Было бы весьма полезно иметь возможность уменьшать ЧСС, не изменяя сократимости миокарда, или увеличивать сократимость, не изменяя ЧСС. Именно такова цель большого количества фармакологических исследований, уже стоящих на фундаменте таких современных препаратов, как добутамин и фенолдопам. Однако до настоящего времени селективность является дозозависимой даже для добутамина.

Метопролол (лопресор), атенолол (тенормин) (оба являются β_1-адреноблокаторами), а также пропранолол, бетаксолол, тимолол, эсмолол, пиндолол, окспренолол, ацебутолол, картеолол, пенбутолол и надолол являются широкодоступными β-адреноблокаторами, используемыми для постоянной (пожизненной) терапии в США. Поскольку надолол плохо растворяется в липидах, он имеет длинный период полувыведения (17-24 *ч*) и практически не проникает через гематоэнцефалический барьер. Несмотря на преимущество использования селективных β_1-адреноблокаторов у пациентов с повышенной резистивностью дыхательных путей или диабетом, это преимущество очевидно только при низких дозировках. Использование β-адреноблокаторов стало широко распространенным, потому что эти препараты лечат все: от стенокардии и артериальной гипертензии до приапизма и страха перед аудиторией. Эти препараты, возможно, снижают заболеваемость и летальность у пациентов, перенесших инфаркт миокарда[476,477], и могут увеличить периоперационную выживаемость у конкретных больных (см. ранний раздел, посвященный сердечно-сосудистым заболеваниям).

Smulyan и колл.[478] изучили проблемы долговременной терапии пропранолола гидрохлоридом у взрослых пациентов, которые должны были подвергнуться абдоминальной хирургии. Поскольку такие пациенты не могут перорально принимать препараты в течение многих дней послеоперационного периода, они должны быть защищены от периоперационной симпатической стимуляции и синдрома отмены пропранолола. Распространена практика перевода пациентов, постоянно получающих эти препараты, на внутривенные формы β-блокаторов, хотя важно признать и риск их приема. Гипотензия и брадикардия, обусловленные пропранололом, и те же эффекты общей анестезии, вероятно, суммируются. Эсмолол из-за более короткого периода полужизни (3-10 *мин*) заменил собой пропранолол в терапии критических состояний (включая анестезию), поскольку ошибки терапии или побочные эффекты, такие как повышение сопротивления дыхательных путей, исчезают намного быстрее, чем при использовании пропранолола[479]. Пропранолол не влияет на потребность в анестетиках, и того же можно ожидать от других, селективных β-адреноблокаторов.

К α-адреноблокаторам относятся: фентоламин, празозин, теразозин, доксазозин, феноксибензамин, а также производные фенотиазина и бутирофенона (например, дроперидол). Антагонисты допаминовых рецепторов включают препараты для лечения шизофрении (производные фенотиазина и бутирофенона) и метоклопрамид. Блокаторы рецепторов дозозависимо тормозят действие симпатомиметиков на эти рецепторы. Таким образом, пропранолол снижает АД, блокируя положительный хроноропный и инотропный эффект норадреналина и адреналина (а также, возможно, их способность стимулировать секрецию ренина). Преодолеть эту блокаду можно только применением бóльшего количества β-адреномиметиков. Таким образом, пациенту, получившему большую дозу пропранолола, могут быть необходимы большие дозы вазопрессоров для повышения АД.

При отмене β-адреноблокаторов симпатическая активность часто увеличивается, как если бы организм ответил на эти препараты увеличением симпатической активности нейронов. Таким образом, отмена пропранолола и надолола (речь идет только об этих двух препара-

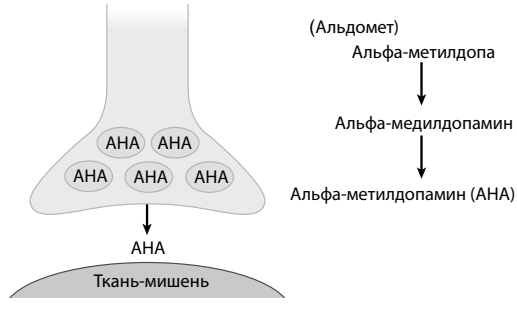


Рис. 35-11 В гранулах нервных окончаний α-метилдопа (альдомет) преобразуется в α-метилдопамин тем же самым ферментом, который преобразует ДОФА в допамин. α-метилдопамин преобразуется в α-метилнорадреналин тем же ферментом, который преобразует допамин в норадреналин

тах) может сопровождаться β-адренергическим гиперактивным состоянием, которое увеличивает потребность миокарда в кислороде. Применение пропранолола или метопролола может вызвать брадикардию, застойную сердечную недостаточность, усталость, головокружение, депрессию, психоз, бронхоспазм и болезнь Пейрони (фибропластическую индурацию полового члена). Исследование POISE подчеркивает, что неадекватное титрование этих препаратов может привести к инсульту или увеличить летальность[121]. Побочные эффекты допаминергических блокаторов обсуждаются позже в этой главе. Празозин (минипресс), теразозин и доксазозин являются α_1-адреноблокаторами, используемыми для лечения артериальной гипертензии, ишемической кардиомиопатии, облысения и доброкачественной гипертрофии предстательной железы, поскольку они расширяют вены и артерии и уменьшают тонус сфинктера. Применение этих препаратов связано с головокружением, сердцебиением, депрессией, слабостью и антихолинергическими эффектами.

Некоторые симпатомиметики стимулируют α-адренорецепторы ствола мозга. Клонидин (клофелин, катапрес) с периодом полужизни 12-24 *ч*, гуанабенз и гуанфацин (тенекс) являются α2-адреномиметиками. Указанные препараты понижают АД при хроническом приеме, действуя на центральный отдел ствола мозга (см. ранее). Они также могут назначаться в качестве хронической терапии опиатной и кокаиновой зависимости, для снижения аппетита и для лечения синдрома отмены табака. В редких случаях резкая отмена клонидина может вызвать внезапный гипертонический криз, аналогичный таковому при отмене пропранолола, и β-адренергическую гиперактивацию. Тяжесть гипертензивного криза после отмены клонидина является дискутабельным вопросом. (Несмотря на то, что внутривенные формы клонидина не доступны в США, кожный пластырь с клонидином используется в предоперационном периоде для предупреждения симпатомиметической гиперактивности в периоперационном периоде). Трициклические антидепрессанты и, скорее всего, производные фенотиазина и бутирофенона, взаимодействуют с клонидином. Несмотря на то, что назначение производного бутирофенона (например, дроперидола) пациенту, постоянно получающему клонидин, гуанабенз или гуанфацин, теоретически может вызвать гипертонический криз, сообщений об этом не поступало. Назначение клонидина может сопровождаться сонливостью, сухостью во рту, ортостатической гипотензией, брадикардией и импотенцией. «Острое» назначение клонидина или дексмедетомидина уменьшает потребность в анестетиках как минимум на 40-60%; постоянный прием – на 10-20%[480,481]. Из-за относительной безопасности применения этих препаратов, их способности уменьшать потребность в анестетиках и устранять наркоз-индуцированную мышечную ригидность, а также из-за их аналгетического эффекта, популярность их применения в предоперационном, интраоперационном и послеоперационном периоде (с целью седации в условиях ПИТ) невероятно увеличивается[480-484].

Три других класса антигипертензивных средств оказывают косвенное влияние на симпатическую нервную систему: это диуретики (мочегонные препараты), расширители резистивных сосудов (артериол) и блокаторы медленных кальциевых каналов. Применение тиазидных диуретиков связано с гипохлоремическим алкалозом, гипокалиемией, гипергликемией, гиперурикемией, и гиперкальциемией. Использование калий-сберегающего диуретика спиронолактона связано с гиперкалиемией гипонатриемией, гинекомастией и импотенцией. Все диуретики могут вызвать дегидратацию организма. Тиазидные диуретики и фуросемид, возможно, продлевают нейромышечную блокаду. Артериальный дилататор гидралазин может вызвать состояние, подобное волчанке (обычно с вовлечением почек), заложенность носа, головную боль, головокружение, застойную сердечную недостаточность, стенокардию и расстройства ЖКТ. Данный синдром может возникать при приеме другого сосудорасширяющего средства, имеющегося на американском рынке – миноксидил (minoxidil).

Антагонисты медленных кальциевых каналов (блокаторы кальциевых каналов) тормозят трансмембранный поток ионов кальция, входящий внутрь клеток миокарда и гладкой мускулатуры сосудов. Такое торможение уменьшает ЧСС (отрицательный хронотропный эффект), снижает сократимость миокарда (отрицательный инотропный эффект), снижает проводимость (отрицательный дромотропный эффект) и расширяет коронарные, мозговые и системные артериолы (см. Рис. 35-12)[485] . Верапамил, дилтиазем и нифедипин – все они оказывают такое влияние, но в различной степени и подобными, но отличающимися механизмами. Эта разница связана с разделением блокаторов кальциевых каналов на три различных класса: фенилалкиламины, бензодиазепины и дигидропиридины соответственно. Нифедипин является самым мощным из трех гладкомышечным дилататором, тогда как верапамил и дилтиазем обладают отрицательным дромотропным, инотропным эффектом и вазодилатирующими свойствами. Дилтиазем имеет более слабый вазодилатирующий эффект по сравнению с нифедипином и оказывает меньшее влияние на AV-проводимость, чем верапамил. Таким образом, верапамил и дилтиазем могут увеличивать интервал PR и вызывать AV-блокады различной степени. Фактически, рефлекторная активация симпатической нервной системы может быть необходима при назначении дилтиазема, и особенно верапамила, для поддержания нормальной проводимости. Очевидно, что титрование доз верапамила и дилтиазема должно проводиться очень тщательно, если пациент уже получает β-адреноблокаторы, как и дополнительное назначение β-адреноблокаторов пациенту, уже получающему верапамил или дилтиазем.

При использовании блокаторов кальциевых каналов необходимо иметь в виду несколько важных моментов при управлении анестезией[485-487]. Во-первых, эффекты ингаляционных анестетиков, наркотических аналгетиков и нифедипина, такие как уменьшение системного сосудистого сопротивления, снижение АД и сократимости миокарда, могут суммироваться. Верапамил и анестетики (летучие ингаляционные анестетики, закись азота и наркотические аналгетики) также совместно увеличивают время проведения импульса через AV-узел и снижают АД, системное сосудистое сопротивление и сократимость миокарда. Во-вторых, верапамил и, возможно, другие кальциевые блокаторы, как было обнаружено, уменьшают потребность в анестетиках на 25%. Эти препараты могут вызвать нейромышечную блокаду, усиливая действие как деполяризующих, так и недеполяризующих миорелаксантов и, по крайней мере, при одном типе миопатии (мышечная дистрофия Дюшенна), могут вызвать даже тяжелую дыхательную недостаточность. В-третьих, поскольку активация медленных кальциевых каналов обусловливает спазм мозговых и коронарных сосудов, бронхоспазм и нормаль-

ную агрегацию тромбоцитов, эти препараты могут использоваться при лечении ишемической патологии нервной системы, бронхоспазма и нежелательных нарушений гемостаза в периоперационном периоде. Все три препарата хорошо связываются с белками плазмы крови и могут вытеснять или сами быть вытесненными другими препаратами, обладающими таким же свойством (лидокаин, бупивакаин, диазепам, дизопирамид и пропранолол). Неблагоприятные последствия могут быть минимизированы при титровании дозы анестетиков и аналгетиков по гемодинамическим и анестетическим эффектам. Мониторируя побочные эффекты, анестезиолог может препятствовать тому, чтобы они стали серьезными (S. Slogoff и сотр., личное сообщение). Гемодинамические (но не электрофизиологические) изменения обычно могут быть полностью обратимы применением кальция. Аннулирования электрофизиологических эффектов этих препаратов можно достичь при назначении больших доз β-адреномиметиков.

Психотропные препараты

Психотропные препараты – наиболее часто назначаемые лекарства в США[474,475]. Они включают ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), производные фенотиазина, трициклические антидепрессанты; другие антидепрессанты, не входящие в классификацию лекарственных средств (бупропион), а также наркотические препараты (кокаин). Ингибиторы МАО, включающие изокарбоксазид (Марплан), фенелзин (Нардил), паргилин (Эутонил), транилципромин (Парнат) и депренил, необратимо связывают фермент моноаминоксидазу, увеличивая таким образом внутринейронную концентрацию аминов-нейромедиаторов (серотонина, норадреналина, допамина, адреналина и октопамина). Это обусловливает антидепрессивный эффект, антигипертензивный эффект, антинарколепсию, увеличение уровня ферментов печени и торможение начала развития болезни Паркинсона (депренил). Поскольку существуют две формы фермента (МАО-А и МАО-В), проявляющие *in vitro* – селективность к субстратам (МАО-А имеет селективное сродство к серотонину, допамину и норадреналину; МАО-В – к тирамину и фенилэтиламину), возможно, селективные ингибиторы МАО-А и МАО-В могут иметь различные эффекты[488]. Это не известно наверняка, поскольку депренил (селегилин, элдеприл), являющийся селективным ингибитором МАО-В, оказывает положительное действие при дефиците допамина (паркинсонизм).

Взаимодействие между ингибиторами МАО и множеством других веществ и препаратов, содержащих непрямые симпатомиметики или их предшественники, такие как эфедрин или тирамин (содержащийся в зрелых сортах сыра), может иметь место в течение 2 недель после приема последней дозы ингибитора МАО. Самые тяжелые последствия такого взаимодействия – судороги и гиперпиретическая кома (особенно после приема наркотических веществ).

Анестезия у пациента, получающего ингибиторы МАО, может быть плохо управляемой; в связи с этим широко распространена практика отмены ингибиторов МАО не менее чем за 2-3 недели до любой плановой операции[474,475,488-492]. Имеется и альтернативная точка зрения относительно пациентов с тяжелыми психозами и пациентов, требующих неотложной операции[488,493-495]. Очевидно, что риск прекращения приема ингибиторов МАО необходимо сопоставлять с риском возникновения суицидальных намерений у некоторых пациентов (синдром отмены). Нет никаких сообщений о взаимодействии наркотических веществ с депренилом, таким образом, мнение о возможном ухудшении болезни Паркинсона и необходимости продолжения приема ингибиторов МАО не имеет под собой достоверного фундамента. Следует отметить, что тяжелые реакции встречались при слишком коротком интервале между назначением ингибиторов МАО и трициклических антидепрессан-

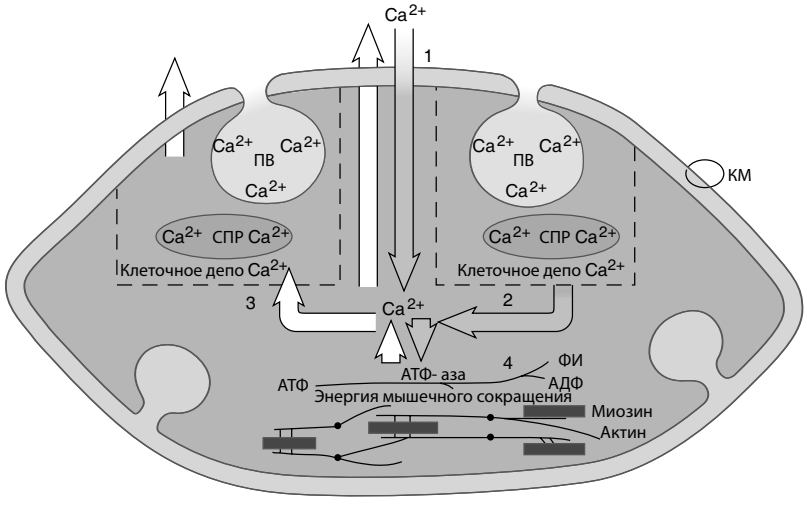


Рис. 35-12 Схематическое изображение гладкомышечной клетки, демонстрирующее потоки кальция и возможные места взаимодействия галотана и нифедипина. Концентрация кальция (Ca^{2+}) в цитоплазме увеличивается (*зеленые стрелки*) из-за входа ионов через клеточную мембрану (КМ) и выброса Ca^{2+} из поверхностных везикул (ПВ) и саркоплазматического ретикулума (СПР). Когда эндоплазматическая концентрация Ca^{2+} становится достаточно высокой, активируется аденозинтрифосфат (АТФ). Расщепление АТФ при помощи АТФ-азы на фосфатидилинозитол (ФИ) и аденозиндифосфат (АДФ) обеспечивает взаимодействие и сокращение нитей актина и частиц миозина, составляющих мышечное волокно. Эндоплазматическая концентрация Ca^{2+} уменьшается (*белые стрелки*) при возвращении Ca^{2+} в клеточное депо и с помощью транспорта Ca^{2+} во внеклеточное пространство. И галотан, и нифедипин, возможно, обладают следующими эффектами: (1) ингибируют вхождениеCa^{2+} в клетку, (2) могут уменьшать выброс Ca^{2+} из СПР, (3) редуцируют хранение и ослабляют обратный захват кальция и (4) блокируют АТФ-азу, контрактильный процесс (или оба этих механизма). *(Взято с изменениями из источника: Tosone S.R., Reves J.G., Kissin.I., et al: Hemodynamic response stonifedipi nein dogs anesthetized with halothane. Anesth Analg 62:903, 1983.)*

тов. Неотложные операции у пациентов, получающих ингибиторы МАО, могут сопровождаться нестабильностью гемодинамики. Регионарные методы анестезии могут использоваться для лечения послеоперационной боли, чтобы избежать необходимости в назначении наркотиков. Были сообщения о случаях развития гиперпиретической комы у людей после назначения большинства наркотических средств, и экспериментальное исследование подтверждает 10-50%-ую встречаемость этого состояния у животных, получивших сначала ингибитор МАО, а затем – какой-либо наркотический препарат[474,475,488-492]. Лучшей терапией при таком осложнении является поддержание витальных функций.

Альтернативные препараты для лечения тяжелой депрессии включают трициклические антидепрессанты: амитриптилин (Элавил, Эндеп), имипрамин (Тофранид, Презамин), дезипрамин (Норпрамин), доксепин (Адапин, Синекван), нортриптилин (Авентил), флуоксетин (Прозак), тразодон (Дезирел), бупропион (Велбутрин) и другие препараты[474,475]. Трициклические антидепрессанты также блокируют обратный захват нейромедиаторов и стимулируют их резкий выброс. При хронической терапии эти препараты уменьшают депо норадренергических катехоламинов. Трициклические антидепрессанты также вызывают атропиноподобные побочные эффекты (сухость во рту, тахикардию, делирий, задержку мочи) и могут вызвать изменения на ЭКГ (изменение зубца Т, удлинение по времени комплекса QRS, блокаду ножек пучка Гиса и другие нарушения проводимости, а также желудочковую экстрасистолию). Несмотря на то, что аритмии, вызванные трициклическими антидепрессантами, успешно купировались назначением физостигмина, при этом иногда встречалась брадикардия[474,475]. Лекарственные взаимодействия трициклических антидепрессантов включают таковые, связанные с блокированием обратного захвата норадреналина (например, при взаимодействии с гуанетидином) и фатальные аритмии при взаимодействии с галотаном и панкуронием[496,497]. Такие взаимодействия, хотя и являются предсказуемыми для данной группы пациентов, скорее всего, не изменяют порог устойчивости пациента к развитию аритмий. Более современные антидепрессанты (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина – СИОЗС) могут также обладать серьезными побочными эффектами. Флуоксетин (трициклическое соединение), обладающий также эффектом СИОЗС, вызывает тошноту, рвоту, головные боли, нервозность и, возможно, паранойю и суицидальные идеи чаще, чем другие трициклические соединения[474,475]; однако реже вызывает антихолинергические эффекты и ортостатическую гипотензию. Бупропион может вызвать тошноту, рвоту, судороги, возбуждение, тремор, волнение и увеличение двигательной активности, но редко вызывает антихолинергические эффекты и ортостатическую гипотензию. Прекращение приема этих препаратов может вызвать абстиненцию или стимулировать рецидив психического заболевания. Переход с одного препарата на другой при депрессии может вызвать гиперпирексию и кому. Таким образом, к замене препаратов перед оперативным вмешательством нельзя относиться небрежно[474,475].

Эффективность производных фенотиазина и бутирофенона при шизофрении связана с блокадой допаминовых рецепторов. Кроме того, эти препараты в различной степени обладают парасимпатической активностью и способностью блокировать α-адренорецепторы. Производные фенотиазина включают хлорпромазин (Торазин, Chlor–PZ), промазин (Спарин), трифторпромазин (Весприн), фторфеназин (Проликсин), трифторперазин, прохлорперазин (Компазин) и многие другие препараты. Производные бутирофенона включают дроперидол и галоперидол (Галдол). И те, и другие вызывают седативный эффект, депрессию, антигистаминное действие, противорвотный эффект и гипотермические реакции. Они также связаны с холестатической желтухой, импотенцией, дистонией и фоточувствительностью. Другие побочные эффекты фенотиазинов включают ортостатическую гипотензию (частично из-за α-адренергической блокады) и нарушения на ЭКГ: удлинение интервалов QT и PR, сглаженность зубца Т, депрессию сегмента ST и, в редких случаях, желудочковую экстрасистолию и синдром «мерцания-трепетания»[474,475,496,497]. Несмотря на малое количество данных, касающихся применения СИОЗС, единичные сообщения о случаях тяжелой гипотензии, остановки сердца и тяжелой брадикардии все же были представлены в абстрактной форме.

Следуем помнить о нескольких важных аспектах лекарственного взаимодействия производных фенотиазина. Эффекты препаратов, угнетающих деятельность ЦНС (особенно наркотиков и барбитуратов), усиливаются сопутствующим назначением фенотиазинов. Кроме того, при назначением фенотиазинов снижается судорожный порог ЦНС, чего нужно избегать у пациентов с эпилепсией и пациентов после отмены любого препарата, обладающего депрессивным действием на ЦНС. Гипотензивные эффекты гуанетидина и гуанадрела блокируются трициклическими антидепрессантами и фенотиазинами[472]. Карбонат лития используется при лечении маниакальной депрессии, но более эффективен в плане предотвращения мании, чем для излечения депрессии. В возбудимых клетках литий ведет себя подобно натрию, снижая выброс нейромедиаторов и на центральном уровне, и на периферии. Литий пролонгирует нейромышечную блокаду и может уменьшить потребность в анестетиках, поскольку тормозит выделение норадреналина, адреналина и допамина в стволе мозга.

Психотропные препараты, такие как амфетамины (включая метамфетамины и их курительные производные в кристаллической форме, известные как «лед») и кокаин, вызывают резкий выброс норадреналина, адреналина и допамина, а также блокируют их обратный захват. При хроническом употреблении они истощают запасы этих нейромедиаторов в нервных окончаниях.

Препараты, обладающие центральным α-адренергическим действием, как правило увеличивают потребность организма в анестетиках; напротив, препараты, обладающие противоположным эффектом, снижают потребность организма в анестетиках. Возможно, этот механизм их действия не имеет связи с влиянием на потребность в анестетиках, но позволяет хорошо запомнить эту характерную особенность. Препараты, влияющие только на β-адренорецепторы, не влияют на потребность в анестетиках.

Симпатомиметики

Многие противоастматические препараты (бронхолитики, бронходилататоры), такие как тербуталин, аминофиллин и теофиллин, являются симпатомиметиками, которые могут взаимодействовать с летучими анестетиками, вызывая нарушения ритма сердца (см. также Гл. 16). Галотан (и, в некоторой степени, большинство других

летучих ингаляционных анестетиков) сенсибилизирует миокард к экзогенным катехоламинам[498,499]. Это означает, что минимальная внутривенная доза экзогенного адреналина, необходимая для развития желудочковой экстрасистолии, будет ниже при анестезии галотаном, чем у бодрствующего пациента.

Какая доза адреналина безопасна при галотановой анестезии? Katz и Bigger[498] сообщали, что введение 1:100000-го раствора адреналина в дозе 0,15 *мл/кг* за 10 *мин* (т.е. не более 0,45 *мл/кг/ч*) было безопасным. Несколько исследований показали, что лидокаин, вводимый совместно с адреналином, является дополнительным защитным фактором и что энфлуран и изофлуран обладают меньшим сенсибилизирующим эффектом, чем галотан. Производные ксантина – эффективные бронходилататоры, поскольку вызывают β-адренергическую стимуляцию двумя механизмами: вызывают выброс норадреналина[500,501] и также ингибируют распад цАМФ[502], медиатора множества эффектов β-адреномиметиков. Фосфодиэстераза катализирует распад цАМФ. Таким образом, угнетение фосфодиэстеразы теофиллином увеличивает концентрацию цАМФ. Marcus и партнеры[500], Westfall и Flemming[501] показали, что не менее 40% инотропного действия аминофиллина обусловлено его непосредственной способностью стимулировать выброс норадреналина.

Для снижения неадекватно высокой резистивности дыхательных путей необходим уровень теофиллина в плазме порядка 5 *мг/л*. Никакого дальнейшего благоприятного воздействия не следует ожидать при его концентрации выше 20 *мг/л*; вместо этого появляются токсические эффекты. Теофиллин (аминофиллин – комбинация 85% теофиллина и 15% этилендиамина) метаболизируется преимущественно печенью, менее 10% экскретируется в неизмененном виде с мочой. Средний период его полужизни составляет 4,4 ± 1,15 *ч* у взрослых, клиренс – 1,2 *мл/кг/мин*. Тяжелые заболевания печени или отек легких могут уменьшить клиренс теофиллина на 1/2 и 1/3, соответственно.

Взаимодействие аминофиллина с галотаном часто является предсказуемым: при проведении галотановой анестезии 16 собакам, получившим болюсное введение большой дозы аминофиллина, у 12 наблюдались желудочковые аритмии, а у 8 – желудочковая тахикардия или фибрилляция. Таким образом, желательно выждать три периода полужизни теофиллина (аминофиллин) после введения его последней дозы (т.е. приблизительно 13 часов у нормального индивидуума) перед проведением галотановой анестезии пациенту с астмой. Использование других анестетиков, которые являются бронходилататорами, но с меньшей вероятностью предрасполагают пациента к катехоламин-индуцированным аритмиям (энфлурана, изофлурана или севофлурана), либо использование ингаляционных или системных форм стероидов за несколько дней до операции могут быть альтернативами у больных, нуждающихся в аминофиллине или других экзогенных симпатомиметиках в периоперационном периоде.

Прочие препараты

Другие препараты, кроме обсуждаемых ранее в этой главе, также применяются при анестезии. Препараты, уже обсужденные здесь, включают: антикоагулянты и фибринолитики (в гематологическом разделе), эндокринологические препараты, исключая пероральные контрацептивы, но включая кортикостероиды (в эндокринологическом разделе), антигипертензивные средства (см. ранее в текущем разделе и в разделе «Заболевания сердечно-сосудистой системы»), противосудорожные препараты (в неврологическом разделе) и препараты противоопухолевой химиотерапии (в онкологическом разделе).

Антиаритмические средства

Антиаритмические препараты включают местные анестетики (лидокаин, новокаин), противосудорожные препараты (фенитоин), антигипертензивные средства (пропранолол), блокаторы кальциевых каналов и первично антиаритмические препараты. Эти препараты делятся на 5 основных категорий:

1) местные анестетики, изменяющие 0 и 4 фазы деполяризации (хинидин, новокаинамид и флекаинид)
2) местные анестетики, влияющие только на 4 фазу деполяризации (лидокаин, токаинид, фенитоин, энкаинид)
3) β-адреноблокаторы
4) антиадренергические препараты (бретилий, дизопирамид, амиодарон)
5) блокаторы кальциевых каналов.

Эти препараты обсуждаются в других разделах этой главы. Полезным источником с предложениями, касающимися медикаментозной терапии аритмий и контроля над побочными эффектами, является «Medical Letteron Drugsand Therapeutics»[503]. Недостаток негативных данных и отчетов не означает, что прием всех этих препаратов должен быть продолжен в периоперационном периоде; фармакокинетические исследования еще не определили, изменяет ли анестезия (или конкретные анестетики) объем распределения или клиренс этих препаратов до степени необходимости изменения дозировки или режима приема в периоперационном периоде. Недостаток таких публикаций может быть связан с отсутствием значительного лекарственного взаимодействия или с недостаточным пониманием того, что неблагоприятные события могут быть вызваны таким взаимодействием.

Фармакологические особенности различных антиаритмических препаратов могут оказать влияние на ведение анестезии. Дизопирамид подобен хинидину и новокаинамиду по своей антиаритмической эффективности. Дизопирамид преимущественно экскретируется почками, но заболевания печени увеличивают его период полужизни. Этот препарат часто оказывает антихолинергическое действие, включая тахикардию, задержку мочи и психозы. Гепатит, как сообщали, также встречался после его использования[503]. О взаимодействии бретилия с анестетиками известно немногое. Поскольку бретилий тормозит выброс катехоламинов, хроническое лечение этим препаратом связано с гиперчувствительностью к вазопрессорам[503]. Хинидин, в зависимости от уровня почечной экскреции, может оказать ваголитическое влияние (и уменьшить степень AV-блокады), способен вызывать патологические изменения крови и гастроинтестинальные нарушения[503]. Большинство антиаритмических препаратов усиливает действие недеполяризующих миорелаксантов; некоторые отчеты подтвердили такое действие хинидина, фенитоина, лидокаина, новокаинамида и пропранолола[504-512]. Амиодарон, антиадренергический препарат, обычно используется для лечения рецидивирующей наджелудочковой и желудочковой тахикардии; он может вызывать дисфункцию щитовидной железы из-за большого содержания йода (см. секцию этой главы, касающуюся заболеваний щитовидной железы), а также периферическую нейропатию, артери-

альную гипертензию, брадиаритмии и снижение сердечного выброса во время анестезии[513]. Период полужизни амиодарона составляет 29 дней, и его фармакологическое действие сохраняется более 45 дней после прекращения его приема[514]. Данные, касающиеся влияния амиодарона на деполяризующий мышечный блок, отсутствуют.

Антибиотики

Многие антибиотики являются нефротоксичными и (или) нейротоксичными, и многие из них пролонгируют нейро-мышечную блокаду (см. также Гл. 29)[506-512]. Вероятно, единственные антибиотики, лишенные влияния на нейромышечную передачу – пенициллин G и цефалоспорины[511]. Большинство фермент-стимулирующих препаратов не ускоряют метаболизм энфлурана и изофлурана. Однако изониазид может стимулировать микросомальные ферменты, ответственные за метаболизм энфлурана, таким образом, увеличивая возможность фтор-обусловленного повреждения почек при использовании энфлурана[515]. Адекватная антибиотикопрофилактика перед операцией требует знания вероятности инфекционных осложнений того или иного типа операции и, если риск инфекции высок, использования схемы назначения препаратов против наиболее вероятных инфекционных агентов[516].

Препараты наперстянки

У препаратов наперстянки (дигиталиса) довольно ограниченный порог безопасности и риск увеличения токсичности при гипокалиемии[517]. Несмотря на наличие рациональных доводов применения дигоксина с профилактической целью перед хирургическим вмешательством[518], мы обычно избегаем этой практики, поскольку концентрация калия может изменяться в широких пределах во время анестезии в результате изменений водного баланса, дыхательных расстройств и сопутствующих им нарушений КОС, адъювантной терапии, а также потому, что интраоперационные аритмии, вызванные действием дигиталиса, трудно дифференцировать от аритмий, вызванных другими причинами. Интоксикация препаратами наперстянки может проявляться разнообразными формами аритмий: миграцией водителя ритма, желудочковой экстрасистолией, желудочковой бигеминией или тригеминией, узловой тахикардией, пароксизмальной предсердной тахикардией с блокадой или без нее, остановкой активности синусового узла, нарушением внутрипредсердного проведения импульса, AV-блокадами типа Мобитц I-II или желудочковой тахикардией[517]. Однако анестетики могут оказывать протективное действие против токсичности наперстянки, по крайней мере, в исследованиях на животных[519-522]. Использование кардиоверсии в режиме «титрования» (последовательное применение импульсов 10, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150 и 200 *Дж*) показало себя безопасным в присутствии наперстянки совместно с пропофолом или мидазоламом[523]. У пациентов с фибрилляцией предсердий выбор дозы дигиталиса зависит от ответной реакции желудочков.

Препараты для лечения глаукомы

Препараты, используемые при глаукоме, включают два фосфороорганических соединения (ФОС): эхотиофат и изофлюрофат (см. также Гл. 75). Эти препараты ингибируют холинэстеразу плазмы крови, которая ответственна за гидролиз и инактивацию сукцинилхолина и местных анестетиков эфирного типа, таких как новокаин, хлорпрокаин и тетракаин[524,525]. Этих местных эфирных анестетиков следует избегать у пациентов, которым назначены глазные капли, содержащие вышеупомянутые ФОС. В Табл. 35-20 перечислены другие лекарства, применяемые при анестезии, и их побочные эффекты.

Магний, циметидин и пероральные контрацептивы

Несмотря на то, что информация о препаратах, долго используемых в медицинской практике, достаточно стара, все же она является подходящей и полезной для рассмотрения этих старых «резервных» препаратов. Магний назначается при лечении эклампсии; он может вызывать нейромышечную блокаду сам по себе и усиливать действие как недеполяризующих, так и деполяризующих миорелаксантов. Циметидин уменьшает печеночный кровоток и ингибирует ферментативное расщепление препаратов печенью. Таким образом, у пациентов, получающих циметидин «остро» или в виде постоянной терапии, может наблюдаться увеличение плазменного уровня и удлинение периода полувыведения препаратов, метаболизирующихся в печени (лидокаина, новокаина, пропранолола, некоторых наркотических средств и др.)[526,527]. Риск послеоперационного венозного тромбоза, увеличивается при использовании пероральных контрацептивов в предоперационном периоде. Несмотря на то, что некоторые авторитетные источники рекомендуют отказаться от использования пероральных контрацептивов в пользу локальных методов контрацепции за 2-4 недели до хирургического вмешательства, ни одно из контролируемых исследований не определило, должны ли пероральные контрацептивные препараты быть отменены перед хирургией или в связи с наступлением беременности. Кроме того, прекращение приема контрацептивов сверх длительного действия для некоторых пациенток является непрактичным. Другие авторы рекомендуют проводить профилактику венозной тромбоэмболии низкими дозами гепарина, при условии мониторинга эффективности и рентабельности такой терапии. Кроме того, применение эстрогенов в комбинации с микродозами прогестинов связано со снижением общего уровня летальности, как минимум, в течение первых 10 лет после менопаузы[22,23,528]. Таким образом, дилемма, возникающая в связи с необходимостью профилактики сердечно-сосудистых осложнений (чему противоречит кратковременный риск тромбоэмболии), с одной стороны, и возможной долговременной пользой применения этих препаратов, с другой стороны, говорит о необходимости получения более точных данных для окончательного разрешения этого вопроса.

Схема прерывания приема препаратов перед операцией

Если лекарственное средство необходимо для предоперационного лечения, его введение должно быть продолжено во время операции. Один из нас (Майкл Ф. Ройзен) предоставляет своим пациентам и другим профессионалам детализированную схему (см. Блок 35-7), в которой собраны наши рекомендации по предоперационному и предпроцедурному применению тех или иных препаратов. За соблюдением этих рекомендаций нужно следить отдельно, поскольку многие пациенты и медсе-

Табл. 35-20 Часто используемые офтальмологические препараты и важные аспекты их действия при анестезии

Лекарственное средство (торговое название)	Токсические свойства и специфическое лечение
Глаукома: Основная цель – снижение внутриглазного давления Миотики и адреналин: увеличение оттока водянистой влаги β-блокаторы и ингибиторы карбоангидразы: уменьшение продукции водянистой влаги Осмотические препараты: быстрое снижение объема	
Миотики Парасимпатомиметики Пилокарпин (адсорбокарпин, изопто-карпин, пилокар, пилоцел) Карбахол	
Ингибиторы ацетилхолинэстеразы Физостигмин Демекарий Изофлюрофат (флороприл) Эхотиофат (эходид, фосфолин)	Токсическое действие: гиперсаливация, повышенное потоотделение, тошнота, рвота, брадикардия, гипотензия, бронхоспазм, неврологические эффекты, кома, остановка дыхания, смерть Лечение: атропин, пралидоксим (протопам) Взаимодействие: сукцинилхолин – длительная асфиксия (прием препаратов должен быть прекращен за 4 недели)
Адреналин (эпинефрин, эпитрат, мороколл, митрат, эпифрин, глаукон, эпинал, эппи)	Токсическое действие (редко): тахикардия, желудочковая экстрасистолия, гипертензия, головная боль, тремор Взаимодействие: избегайте препаратов, вызывающих сенсибилизацию к катехоламинам, таких как галотан
β-Блокаторы Тимолол (тимоптик) Бетаксолол (бетоптик) Левобунолол (бетаган)	Токсическое действие: β-блокада, сопровождающаяся брадикардией и обострением астмы; депрессия ЦНС, летаргия, спутанность сознания Отмечается синергизм с системно действующими препаратами
Ингибиторы карбоангидразы Ацетазоламид (диамокс) Дихлорфенамид (даранид, оратрол) Этоксзоламид (кардраз, этамид) Метазоламид (нептазан)	Токсическое действие: анорексия, гастроинтестинальные нарушения, чувство общего недомогания, парестезии, стимуляция диуреза, гипокалиемия (преходящая), почечная колика и образование конкрементов, гиперурикемия, тромбоцитопения, апластическая анемия, острая дыхательная недостаточность у больных с хронической обструктивной болезнью легких
Осмотические препараты Глицерин (глирол, осмоглин) Изосорбид (исмотик) Мочевина (уреверт, уреафил) Маннитол (осмитрол)	Токсическое действие: дегидратация, гипергликемия, гиперосмолярная некетоацидотическая кома (редко). Могут быть фатальные последствия при введении маннитола, вторично обусловленные застойной сердечной недостаточностью или внутримозговым кровоизлиянием Мочевина может вызывать тромбозы
Ацетилхолин в глазных каплях (миохол)	Токсическое действие: гипотензия, брадикардия Лечение: атропин
Мидриатики и циклоплегики: Вызывают дилатацию зрачков и паралич аккомодации Антихолинергические препараты блокируют м-холинорецепторы; вызывают циклоплегию (паралич круговой мышцы радужной оболочки) α-адреномиметики стимулируют мышцу, расширяющую зрачок	
Антихолинергические препараты Атропин (атропизол, буфопто, изоптоатропин) Циклопентолат, в виде монопрепарата (циклогил), или с фенилэфрином и гоматропином (цикломидрил) Скополамин (тропикамид, гоматроцел, изопто гоматропин, изоптогиосцин, мороколл #19, мидриацил)	Токсическое действие: сухость во рту, гиперемия кожи, жажда, тахикардия, судороги, гиперактивность, транзиторные психозы, кома (редко), летальный исход Лечение: физостигмин
α-адреномиметики Фенилэфрин (мезатон, эфрицел, мидфрин, неосинефрин) Гидроксиамфетамин (паредрин)	Токсическое действие: тахикардия, гипертензия, желудочковая экстрасистолия, ишемия миокарда, эмоциональное возбуждение

стры буквально воспринимают назначение режима «Ничего не принимать перорально» как отмену приема всех пероральных препаратов[529,530]. К исключениям из этого общего правила, когда может потребоваться изменение или отмена предоперационной медикаментозной терапии, могут относиться: (1) ингибиторы МАО; (2) антикоагулянты и фибринолитики (например, клопидогрель [Плавикс]), для достижения приемлемого хирургического гемостаза; (3) никотиновая кислота; (4) изменение дозировок инсулина и кортикостероидов; (5) ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II; (6) препараты для лечения эректильной дисфункции (силденафил [Виагра], варденафил[Левитра], тадалафил [Сиалис] и подобные им препараты).

Эти рекомендации требуют, чтобы анестезиолог знал о фармакологических свойствах, особенностях взаимодействия и возможных периоперационных осложнениях после приема препаратов, описанных ранее в этой главе.

При сомнениях относительно ведения заболевания или применения тех или иных лекарственных средств, мы консультируемся со следующими пособиями: Harrison's Principles of Internal Medicine; Anesthesia and Uncommon Diseases: Pathophysiologic and Clinical Correlations; Anesthesia and Co–Existing Disease; Essence of Anesthesia

Блок 35-7 Рекомендации по предоперационному и предпроцедурному применению препаратов (в соответствии с формой 5PPACProgramming, Publications, Activities or Collaboration)

Проинструктируйте пациентов о необходимости принимать следующие лекарства, запивая их небольшим глотком воды, ДАЖЕ ЕСЛИ ВЕДЕНИЕ ЭТИХ ПАЦИЕНТОВ ИДЕТ В РЕЖИМЕ «НИЧЕГО НЕ ПРИНИМАТЬ ПЕРОРАЛЬНО»:

Гипотензивные лекарства – продолжить прием до дня операции или процедуры включительно

Диуретики – продолжить прием до дня операции или процедуры включительно

Сердечные препараты (например, дигоксин) – продолжить прием до дня процедуры включительно

Антидепрессанты, седативные и психиатрические препараты – продолжить прием до дня операции или процедуры включительно

Тиреоидные препараты – продолжить прием до дня операции или процедуры включительно

Пероральные контрацептивы – продолжить прием до дня операции или процедуры включительно

Глазные капли – продолжить прием до дня операции или процедуры включительно

Средства от изжоги и для лечения рефлюкса (например, Прилосек, Зантак) – продолжить прием до дня операции или процедуры включительно

Наркотические аналгетики – продолжить прием до дня операции или процедуры включительно

Противосудорожные препараты – продолжить прием до дня операции или процедуры включительно

Средства, используемые при астме – продолжить прием до дня операции или процедуры включительно

Стероиды (пероральные и ингаляционные формы) – продолжить прием до дня операции или процедуры включительно

Статины (например, Зокор или Липитор) – продолжить прием до дня операции или процедуры включительно

Аспирин – прием обычно продолжается; прекратить за 7 дней до пластической операции и операции на сетчатке глаза

Ингибиторы ЦОГ-2 – продолжить прием до дня операции или процедуры включительно, если хирург не назначает иное (возможно замедление процесса заживления костей)

НПВС – прием обычно продолжается; прекратить за 48 *ч* до пластической хирургии и хирургии сетчатки глаза

Витамины, препараты железа, Премарин – прием прекращается в день операции или процедуры

Местно используемые препараты (например, кремы и мази) – применение прекращается в день операции или процедуры

Пероральные сахароснижающие препараты – прием прекращается в день операции или процедуры

Инсулин – у всех пациентов, прекратить введение всех регулярных или комбинированных (70/30) препаратов инсулина в день операции или процедуры. Пациенты с СД 2 типа должны прекратить введение всех препаратов инсулина. Пациенты с СД 1 типа должны получить небольшое количество (обычно 1/3 их обычной дозы) инсулина длительного действия (например, Инсулина – Ленте или Инсулина – NPHнейтральный протамин Хагедорна) в день операции или процедуры. Пациенты с СД 1 типа не должны получать инсулина короткого действия в день процедуры. Пациенты с инсулиновой помпой должны продолжить введение инсулина на базальном уровне

Виагра, Левитра, Сиалис и подобные препараты – прием прекращается за 36 *ч* до операции

Варфарин (Кумадин) – прием прекращается за 4 дня до операции, за исключением пациентов, переносящих операцию удаления катаракты без бульбарной блокады

Плавикс (клопидогрель) – прием прекращается за 7 дней до хирургии, за исключением пациентов с сосудистыми заболеваниями или переносящих операцию удаления катаракты

Травы и невитаминные добавки – прием прекращается за 7 дней до хирургии

Ингибиторы МАО – пациенты, получающие эти антидепрессанты, нуждаются в консультации анестезиолога перед операцией (предпочтительно за 3 недели до оперативного вмешательства)

ЦОГ – циклооксигеназа; **МАО** – моноаминоксидаза, **НПВС** – нестероидные противовоспалительные средства

Practice; Anesthetic Implications of Congenital Anomalies in Children; Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice; Goodman and Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics.

Является благоразумным проконсультироваться с двумя экспертами по лекарственным средствам или заболеваниям, а затем определить, кто сможет наилучшим образом заботиться о пациенте. Эксперт высокой квалификации должен проявлять пристальное внимание к пациенту, не только перед операцией и интраоперационно, но также и в послеоперационном периоде. Важно помнить, что существует мало контролируемых проспективных исследований, показавших, что какая-либо предоперационная техника, метод лечения или тактика ведения уменьшают периоперационный риск. Однако здравый смысл и предвидение потенциальных «ловушек», как и умение их избегать, помогают уменьшить риск преодолимых периоперационных осложнений.

Литература

1. Thorpe KE, Howard DH, Galactionova K: Differences in disease prevalence as a source of the U.S.-European health care spending gap. Health Affairs 26:w678-w686, 2007.
2. Wei JY: Age and the cardiovascular system. N Engl J Med 327:1735, 1992.
3. Perioperative medicine. In Medical Knowledge Self–Assessment Program 14, General Internal Medicine. Philadelphia, American College of Physicians, 2006, p 128.
4. Roizen M: The preoperative cardiology consult: What the cardiologist should know about anesthesia. In Parmley W, Chatterjee K (eds): Cardiology. Philadelphia, JB Lippincott, 1993, p 1.
5. Wilson SH, Fasseas P, Orford JL, et al: Clinical outcome of patients undergoing non-cardiac surgery in the two months following coronary stenting. J Am Coll Cardiol 42:234-240, 2003.
6. Fleisher LA, Eagle KA: Clinical practice. Lowering cardiac risk in noncardiac surgery. N Engl J Med 345:1677, 2001.
7. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, et al: Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. N Engl J Med 297:845, 1977.
8. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al: ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery—a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). J Am Coll Cardiol 50:159-211, 2007.
9. Krinsley JS: Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. Mayo Clin Proc 79:992-1000, 2004.
10. Advance Collaborative Group: Intensive broad glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 358:2560-2572, 2008.
11. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med 345:1359-1367, 2001.
12. Ingels C, Debaveye Y, Milants I, et al: Strict blood glucose control with insulin after cardiac surgery: Impact on 4-year survival, depending on medical care, and quality of life. Eur Heart J 27:2716-2724, 2006.
13. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW: Glucose control and mortality in critically ill patients. JAMA 290:2041-2047, 2003.
14. Krinsley JS: Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. Mayo Clin Proc 78:1471-1478, 2003.
15. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Retinopathy and nephropathy in patients with type I diabetes four years after a trial of intensive therapy. N Engl J Med 342:381-389, 2000.
16. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type II diabetes. BMJ 317:703-713, 1998.
17. Albacker T, Carvalho G, Schricker T, et al: High-dose insulin therapy attenuates systemic inflammation response in coronary artery bypass grafting patients. Ann Thorac Surg 86:20-27, 2008.
18. Freeman R: Autonomic peripheral neuropathy. Lancet 365:1259-1270, 2005.
19. Charlson ME, MacKenzie CR, Gold JP: Preoperative autonomic function abnormalities in patients with diabetes mellitus and patients with hypertension. J Am Coll Surg 179:1, 1994.
20. Kalichman MW, Calcutt NA: Local anesthetic-induced conduction block and nerve fiber injury in streptozotocin-diabetic rats. Anesthesiology 77:941, 1992.
21. Roizen MF: RealAge: Are You As Young As You Can Be? New York, HarperCollins, 1999.
22. Roizen MF: The RealAge Makeover: Take Years Off Your Looks and Add Them to Your Life! New York, HarperCollins, 2004.
23. Roizen MF, Oz MC: YOU: The Owner's Manual. New York, HarperCollins, 2005.
24. Dormandy JA, Charbonnel B, Ecklund DJ, et al: Secondary prevention of mascrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro Vascular Events): A randomized controlled trial. Lancet 366:1279-1289, 2005.
25. Nolan CM, Beaty HN, Bagdade JD: Further characterization of the impaired bactericidal function of granulocytes in patients with poorly controlled diabetes. Diabetes 27:889, 1978.
26. Cruse PJ, Foord R: A 5-year prospective study of 23,649 surgical wounds. Arch Surg 107:206, 1973.
27. Longstreth WT, Inui TS: High blood glucose level on hospital admission and poor neurological recovery after cardiac arrest. Ann Neurol 15:59, 1984.
28. Johnson WD, Pedraza PM, Kayser KL: Coronary artery surgery in diabetics: 261 consecutive patients followed four to seven years. Am Heart J 104:823-827, 1982.
29. Borow KM, Jaspan JB, Williams KA, et al: Myocardial mechanics in young adult patients with diabetes mellitus: Effects of altered load, inotropic state and dynamic exercise. J Am Coll Cardiol 15:1508, 1990.
30. Chiasson JL, Aris–Jilwan N, Belanger R, et al: Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. CMAJ 168:859-866, 2003.
31. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Effect of intensive therapy on residual β-cell function in patients with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 128:517, 1998.
32. Ramanathan S, Khoo P, Arismendy J: Perioperative maternal and neonatal acid-base status and glucose metabolism in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Anesth Analg 73:105, 1991.
33. Khuri SF, Daley J, Henderson W, et al: Risk adjustment of the postoperative mortality rate for the comparative assessment of the quality of surgical care: Results of the National Veterans Affairs Surgical Risk Study. J Am Coll Surg 185:315, 1997.
34. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al: Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 344:1343-1350, 2001.
35. Ravid M, Brosh D, Levi Z, et al: Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 128:982, 1998.
36. Page MM, Watkins PJ: Cardiorespiratory arrest and diabetic autonomic neuropathy. Lancet 1:14, 1978.
37. Pasternak JJ, McGregor DG, Schroeder DR, et al: Hypoglycemia in patients undergoing cerebral aneurysm surgery: Its association with long-term gross neurologic and neuropsychological function. Mayo Clin Proc 83:406-417, 2008.
38. Larsen ML, Illingworth DR: Drug treatment of dyslipoproteinemia. Med Clin North Am 78:225, 1994.
39. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. JAMA 279:1615, 1998.
40. Fowkes FGR, Price JF, Leng GC: Targeting subclinical atherosclerosis. BMJ 316:1764, 1998.
41. Nissen SE, Tazcu EM, Schoenhagen P, et al: Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized clinical trial. JAMA 291:1071-1080, 2004.
42. Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, et al: Respiratory system mechanics in sedated, paralyzed, morbidly obese patients. J Appl Physiol 82:811-818, 1997.
43. Daniels L: Good nutrition for good surgery: Clinical and quality of life outcomes. Australian Prescriber 26:136-140, 2003.
44. Donini LM, Savina C, Cannella C: Eating habits and appetite control in the elderly: The anorexia of aging. Int Psychogeriatr 15:73-87, 2003.
45. Veterans Administration Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group: Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. N Engl J Med 325:525, 1991.
46. Nicholas JM, Cornelius MW, Tchorz KM, et al: A two institution experience with 226 endoscopically placed jejunal feeding tubes in critically ill surgical patients. Am J Surg 186:583-590, 2003.
47. Starker PM, La Sala PA, Askanazi J, et al: The responses to TPN, a form of nutritional assessment. Ann Surg 198:720, 1983.
48. Udelsman R, Ramp J, Gallucci WT, et al: Adaptation during surgical stress: A reevaluation of the role of glucocorticoids. J Clin Invest 77:1377, 1986.
49. Lampe GH, Roizen MF: Anesthesia for patients with abnormal function of the adrenal cortex. Anesthesiol Clin North Am 5:245, 1987.
50. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al: The prevalence of pituitary adenomas: A systematic review. Cancer 101:613-619, 2004.
51. Symreng T, Karlberg BE, Kågedal B, et al: Physiological cortisol substitution of long-term steroid-treated patients undergoing major surgery. Br J Anaesth 53:949, 1981.
52. Nieman LK, Oldfield EH, Wesley R, et al: A simplified morning corticotrophin-releasing hormone stimulation test for the differential diagnosis of adrenocorticotrophin-dependent Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 77:1308, 1993.
53. Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM: Diagnosis of adrenal insufficiency. Ann Intern Med 139:194-204, 2003.
54. Bravo EL: Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment of pheochromocytoma. Endocr Rev 15:356, 1994.
55. St John Sutton MG, Sheps SG, Lie JT: Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma: Review of a 50-year autopsy series. Mayo Clin Proc 56:354, 1981.
56. Prys–Roberts C: Phaeochromocytoma—recent progress in its management. Br J Anaesth 85:44-57, 2000.
57. Witteles RM, Kaplan EL, Roizen MF: Safe and cost-effective preoperative preparation of patients with pheochromocytoma. Anesth Analg 91:302-304, 2000.
58. Lucon AM, Pereira MAA, Mendonça BB, et al: Pheochromocytoma: Study of 50 cases. J Urol 157:1208, 1997.
59. Roizen MF, Horrigan RW, Koike M, et al: A prospective randomized trial of four anesthetic techniques for resection of pheochromocytoma [abstract]. Anesthesiology 57:A43, 1982.
60. Roizen MF, Hunt TK, Beaupre PN, et al: The effect of alpha-adrenergic blockade on cardiac perfor-

mance and tissue oxygen delivery during excision of pheochromocytoma. Surgery 94:941, 1983.

61. Allen GC, Rosenberg H: Pheochromocytoma presenting as acute malignant hyperthermia—a diagnostic challenge. Can J Anaesth 37:593, 1990.
62. Zakowski M, Kaufman B, Berguson P, et al: Esmolol use during resection of pheochromocytoma: Report of three cases. Anesthesiology 70:875, 1989.
63. Roizen MF, Schreider BD, Hassan SZ: Anesthetic for patients with pheochromocytoma. Anesthesiol Clin North Am 5:269, 1987.
64. Roizen MF: Should we all have a sympathectomy at birth? Or at least preoperatively? Anesthesiology 68:482, 1988.
65. Stone JG, Foëx P, Sear JW, et al: Myocardial ischemia in untreated hypertensive patients. Effect of a single small oral dose of a beta-adrenergic blocking agent. Anesthesiology 68:495, 1988.
66. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, et al: Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. N Engl J Med 335:1713, 1996.
67. Flacke JW, Bloor BC, Flacke WE, et al: Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery. Anesthesiology 67:11, 1987.
68. Yeager MP, Glass DD, Neff RK, Brinck–Johnsen T: Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. Anesthesiology 66:729, 1987.
69. Fleisher LA, Rosenbaum SH, Nelson AH, Barash PG: The predictive value of preoperative silent ischemia for postoperative ischemic cardiac events in vascular and nonvascular surgery patients. Am Heart J 122:980, 1991.
70. Levine JD, Dardick SJ, Roizen MF, et al: The contribution of sensory afferents and sympathetic efferents to joint injury in experimental arthritis. J Neurosci 6:3423, 1986.
71. Wade JG, Larson CP, Hickey RF, et al: Carotid endarterectomy and carotid chemoreceptor and baroreceptor function in man. N Engl J Med 282:823, 1970.
72. Ziegler MG, Lake CR, Kopin IJ: The sympathetic nervous system defect in primary orthostatic hypotension. N Engl J Med 296:293, 1977.
73. Goldstein DS, Holmes C, Cannon RO III, et al: Sympathetic cardioneuropathy in dysautonomias. N Engl J Med 336:696, 1997.
74. Kendrick WW, Scott JW, Jousse AT, et al: Reflex sweating and hypertension in traumatic transverse myelitis. Treat Serv Bull (Ottawa) 8:437, 1953.
75. Naftchi NE, Wooten GF, Lowman EW, et al: Relationship between serum dopamine–β-hydroxylase activity, catecholamine metabolism, and hemodynamic changes during paroxysmal hypertension in quadriplegia. Circ Res 35:850, 1974.
76. Gronert GA, Theye RA: Pathophysiology of hyperkalemia induced by succinylcholine. Anesthesiology 43:89, 1975.
77. Feek CM, Sawers JSA, Irvine WJ, et al: Combination of potassium iodide and propranolol in preparation of patients with Graves' disease for thyroid surgery. N Engl J Med 302:883, 1980.
78. Roizen MF, Becker CE: Thyroid storm: A review of cases at University of California, San Francisco. Calif Med 115:5, 1971.
79. Loh KC: Amiodarone-induced thyroid disorders: A clinical review. Postgrad Med J 76:133-140, 2000.
80. Williams M, Lo Gerfo P: Thyroidectomy using local anesthesia in critically ill patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis: A review and description of the technique. Thyroid 12:523-525, 2002.
81. Weinberg AD, Brennan MD, Gorman CA, et al: Outcome of anesthesia and surgery in hypothyroid patients. Arch Intern Med 143:893, 1983.
82. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al: Subclinical thyroid disease: Scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA 291:228-238, 2004.
83. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, et al: The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty-year follow-up of the Wickham Survey. Clin Endocrinol 43:55, 1995.
84. Hattori H, Hattori C, Yonekura A, Nishimura T: Two cases of sleep apnea syndrome caused by primary hypothyroidism. Acta Otolaryngol Suppl 550:59-64, 2003.
85. Levine HD: Compromise therapy in the patient with angina pectoris and hypothyroidism: A clinical assessment. Am J Med 69:411, 1980.
86. Stewart AF: Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med 352:373-379, 2005.
87. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, et al: Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 90:135-141, 2005.
88. Lind L, Ljunghall S: Blood pressure reaction during the intraoperative and early postoperative periods in patients with primary hyperparathyroidism. Exp Clin Endocrinol 102:409-413, 1994.
89. Kebebew E, Duh QY, Clark OH: Parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism in octogenarians and nonagenarians: A plea for early surgical referral. Arch Surg 138:867-871, 2003.
90. Boonen S, Vanderschueren D, Pelemans W, Bouillon R: Primary hyperparathyroidism: Diagnosis and management in the older individual. Eur J Endocrinol 151:297-304, 2004.
91. Carling T, Donovan P, Rinder C, Udelsman R: Minimally invasive parathyroidectomy using cervical block—reasons for conversion to general anesthesia. Arch Surg 141:401-404, 2006.
92. Allain TJ, Dhesi J: Hypovitaminosis D in older adults. Gerontology 49:273-278, 2003.
93. Rumancik WM, Denlinger JK, Nahrwold ML, et al: The QT interval and serum ionized calcium. JAMA 240:366, 1978.
94. Hensel P, Roizen MF: Patients with disorders of parathyroid function. Anesthesiol Clin North Am 5:287, 1987.
95. Lang RM, Fellner SK, Neumann A, et al: Left ventricular contractility varies directly with blood ionized calcium. Ann Intern Med 108:524, 1988.
96. Moyad MA: Preventing male osteoporosis: Prevalence, risks, diagnosis and imaging tests. Urol Clin North Am 31:321-330, 2004.
97. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al: Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: The Women's Health Initiative randomized trial. JAMA 290:1729-1738, 2003.
98. Keller MI: Treating osteoporosis in post-menopausal women: A case approach. Cleve Clin J Med 71:829-837, 2004.
99. Rojiani AM, Prineas JW, Cho ES: Protective effect of steroids on electrolyte-induced demyelination. J Neuropathol Exp Neurol 46:495, 1987.
100. Ayus JC, Wheeler JM, Arieff AI: Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstruant women. Ann Intern Med 117:891-897, 1992.
101. Robertson GL: Diabetes insipidus. Endocrinol Metab Clin North Am 24:549, 1995.
102. Prys–Roberts C, Meloche R, Foëx P: Studies of anesthesia in relation to hypertension. I: Cardiovascular responses of treated and untreated patients. Br J Anaesth 43:122, 1971.
103. Goldman L, Caldera DL: Risks of general anesthesia and elective operation in the hypertensive patient. Anesthesiology 50:285, 1979.
104. Bedford RF, Feinstein B: Hospital admission blood pressure: A predictor for hypertension following endotracheal intubation. Anesth Analg 59:367, 1980.
105. Asiddao CB, Donegan JH, Whitesell RC, et al: Factors associated with perioperative complications during carotid endarterectomy. Anesth Analg 61:631, 1982.
106. Stone JG, Foëx P, Sear JW, et al: Risk of myocardial ischemia during anesthesia in treated and untreated hypertensive patients. Br J Anaesth 61:675, 1988.
107. Flacke JW, Bloor BC, Flacke WE, et al: Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery. Anesthesiology 67:11, 1987.
108. Ghignone M, Calvillo O, Quintin L: Anesthesia and hypertension: The effect of clonidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements. Anesthesiology 67:3, 1987.
109. Tuman KJ, McCarthy RJ, Spiess BD, et al: Effect of pulmonary artery catheterization on outcome in patients undergoing coronary artery surgery. Anesthesiology 70:199, 1989.
110. Ellis JE, Drijvers G, Shah MN, et al: Topical clonidine fails to reduce postoperative stress response after noncardiac surgery. Anesth Analg 74:S85, 1992.
111. Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, et al: Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. N Engl J Med 323:1781, 1990.
112. Pasternack PF, Grossi EA, Baumann FG, et al: Beta blockade to decrease silent myocardial ischemia during peripheral vascular surgery. Am J Surg 158:113, 1989.
113. Weksler N, Klein M, Szendro G, et al: The dilemma of immediate preoperative hypertension: To treat and operate, or to postpone surgery? J Clin Anesth 15:179-183, 2003.
114. Aronson S, Boisvert D, Lapp W: Isolated systolic hypertension is associated with adverse outcomes from coronary artery bypass grafting surgery. Anesth Analg 94:1079-1084, 2002.
115. Okuda S, Onoyama K, Motomura K, et al: Effect of acute reduction in blood pressure on renal function of rats with diseased kidneys. Nephron 45:311, 1987.
116. Farnett L, Mulrow CD, Linn WD, et al: The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension. Is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? JAMA 265:489, 1991.
117. Hasebe N, Kido S, Ido A, et al: Reverse J-curve relation between diastolic blood pressure and severity of coronary artery lesion in hypertensive patients with angina pectoris. Hypertens Res 25:381-387, 2002.
118. Mayhan WG, Faraci FM, Heistad DD: Disruption of the blood-brain barrier in cerebrum and brain stem during acute hypertension. Am J Physiol 251:H1171, 1986.
119. Croog SH, Levine S, Testa MA, et al: The effects of antihypertensive therapy on the quality of life. N Engl J Med 314:1657, 1986.
120. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, et al: Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. N Engl J Med 328:914, 1993.
121. POISE Study Group, Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al: Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): A randomised controlled trial. Lancet 371:1839-1847, 2008.
122. Coriat P, Richer C, Douraki T, et al: Influence of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition in anesthetic induction. Anesthesiology 81:299, 1994.
123. Bertrand M, Godet G, Meersschaert K, et al: Should the angiotensin II antagonists be discontinued before surgery? Anesth Analg 92:26-30, 2001.
124. Kheterpal S, Khodaparast O, Shanks A, et al: Chronic angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker therapy com-

bined with diuretic therapy is associated with increased episodes of hypotension in noncardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 22:180-186, 2008.
125. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al: ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. Circulation 116(17):e418-e499, 2007.
126. Hertzer NR, Young JR, Beven EG, et al: Late results of coronary bypass in patients with peripheral vascular disease: I. Five-year survival according to age and clinical cardiac status. Cleve Clin Q 53:133-143, 1986.
127. Hertzer NR, Young JR, Beven EG, et al: Late results of coronary bypass in patients with peripheral vascular disease. II. Five-year survival according to sex, hypertension, and diabetes. Cleve Clin Q 54:15-23, 1987.
128. Eagle KA, Rihal CS, Mickel MC, et al: Cardiac risk of noncardiac surgery: Influence of coronary disease and type of surgery in 3368 operations. CASS Investigators and University of Michigan Heart Care Program. Coronary Artery Surgery Study. Circulation 96:1882-1887, 1997.
129. Landesberg G, Mosseri M, Wolf YG, et al: Preoperative thallium scanning, selective coronary revascularization, and long-term survival after major vascular surgery. Circulation 108:177-183, 2003.
130. Posner KL, Van Norman GA, Chan V: Adverse cardiac outcomes after noncardiac surgery in patients with prior percutaneous transluminal coronary angioplasty. Anesth Analg 89:553-560, 1999.
131. Godet G, Riou B, Bertrand M, et al: Does preoperative coronary angioplasty improve perioperative cardiac outcome? Anesthesiology 102:739-746, 2005.
132. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, et al: Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. N Engl J Med 351:2795-2804, 2004.
133. Ward HB, Kelly RF, Thottapurathu L, et al: Coronary artery bypass grafting is superior to percutaneous coronary intervention in prevention of perioperative myocardial infarctions during subsequent vascular surgery. Ann Thorac Surg 82:795-800, discussion 800-801, 2006.
134. Poldermans D, Bax JJ, Schouten O, et al: Should major vascular surgery be delayed because of preoperative cardiac testing in intermediate-risk patients receiving beta-blocker therapy with tight heart rate control? J Am Coll Cardiol 48:964-969, 2006.
135. Poldermans D, Schouten O, Vidakovic R, et al: A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery: The DECREASE-V Pilot Study. J Am Coll Cardiol 49:1763-1769, 2007.
136. Back MR, Stordahl N, Cuthbertson D, et al: Limitations in the cardiac risk reduction provided by coronary revascularization prior to elective vascular surgery. J Vasc Surg 36:526-533, 2002.
137. Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, et al: Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. J Am Coll Cardiol 35:1288-1294, 2000.
138. Vicenzi MN, Meislitzer T, Heitzinger B, et al: Coronary artery stenting and non-cardiac surgery—a prospective outcome study. Br J Anaesth 96:686-693, 2006.
139. Leibowitz D, Cohen M, Planer D, et al: Comparison of cardiovascular risk of noncardiac surgery following coronary angioplasty with versus without stenting. Am J Cardiol 97:1188-1191, 2006.
140. Nasser M, Kapeliovich M, Markiewicz W: Late thrombosis of sirolimus-eluting stents following noncardiac surgery. Catheter Cardiovasc Interv 65:516-519, 2005.
141. Schouten O, van Domburg RT, Bax JJ, et al: Noncardiac surgery after coronary stenting: Early surgery and interruption of antiplatelet therapy are associated with an increase in major adverse cardiac events. J Am Coll Cardiol 49:122-124, 2007.
142. Goldman L, Caldera DL, Southwick FS, et al: Cardiac risk factors and complications in noncardiac surgery. Medicine (Baltimore) 57:357, 1978.
143. Schoeppel SL, Wilkinson C, Waters J, et al: Effects of myocardial infarction on perioperative cardiac complications. Anesth Analg 62:493, 1983.
144. Shah KB, Kleinman BS, Sami H, et al: Reevaluation of perioperative myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction undergoing noncardiac operations. Anesth Analg 71:231, 1990.
145. Eagle KA, Boucher CA: Cardiac risk of noncardiac surgery. N Engl J Med 321:1330, 1989.
146. Lette J, Waters D, Lapointe J, et al: Usefulness of the severity and extent of reversible perfusion defects during thallium-dipyridamole imaging for cardiac risk assessment before noncardiac surgery. Am J Cardiol 64:276, 1989.
147. Kennedy JW, Kaiser GC, Fisher LD, et al: Clinical and angiographic predictors of operative mortality from the Collaborative Study in Coronary Artery Surgery (CASS). Circulation 63:793, 1981.
148. Poldermans D, Arnese M, Fioretti PM, et al: Improved cardiac risk stratification in major vascular surgery with dobutamine-atropine stress echocardiography. J Am Coll Cardiol 26:648-653, 1995.
149. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al: Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. Circulation 100:1043-1049, 1999.
150. Fleisher LA, Skolnick ED, Halroyd KJ, Lehmann HP: Coronary artery revascularization before abdominal aortic aneurysm surgery: A decision analytic approach. Anesth Analg 79:661-669, 1994.
151. Mason JJ, Owens DK, Harris RA, et al: The role of coronary angiography and coronary revascularization before noncardiac surgery. JAMA 273:1919-1925, 1995.
152. Glance LG: Selective preoperative cardiac screening improves five-year survival in patients undergoing major vascular surgery: A cost-effectiveness analysis. J Cardiothorac Vasc Anesth 13:265-271, 1999.
153. Detsky AS, Abrams HB, McLaughlin JR, et al: Predicting cardiac complications in patients undergoing non-cardiac surgery. J Gen Intern Med 1:211, 1986.
154. Gerson MC, Hurst JM, Hertzberg VS, et al: Cardiac prognosis in noncardiac surgery. Ann Intern Med 103:832, 1985.
155. Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD, et al: Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients. A clinical severity score. JAMA 267:2344, 1992.
156. Charlson ME, MacKenzie CR, Gold JP, et al: Risk for postoperative congestive heart failure. Surg Gynecol Obstet 172:95, 1991.
157. Rivers SP, Scher LA, Gupta SK, Veith FJ: Safety of peripheral vascular surgery after recent acute myocardial infarction. J Vasc Surg 11:70-75, discussion 76, 1990.
158. Berlauk JF, Abrams JH, Gilmour IJ, et al: Preoperative optimization of cardiovascular hemodynamics improves outcome in peripheral vascular surgery: A prospective, randomized clinical trial. Ann Surg 214:289, 1991.
159. American Society of Anesthesiologists Task Force on Pulmonary Artery Catheterization: Practice guidelines for pulmonary catheterization. A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Pulmonary Artery Catheterization. Anesthesiology 78:380, 1993.
160. Roizen MF: Anesthesia goals for surgery to relieve or prevent visceral ischemia. In Roizen MF (ed): Anesthesia for Vascular Surgery. New York, Churchill Livingstone, 1990, p 171.
161. Eagle KA, Coley CM, Newell JB, et al: Combining clinical and thallium data optimizes preoperative assessment of cardiac risk before major vascular surgery. Ann Intern Med 110:859, 1989.
162. Boucher CA, Brewster DC, Darling RC, et al: Determination of cardiac risk by dipyridamole-thallium imaging before peripheral vascular surgery. N Engl J Med 312:389, 1985.
163. Charlson ME, MacKenzie R, Gold JP, et al: Postoperative renal dysfunction can be predicted. Surg Gynecol Obstet 169:303, 1989.
164. Eagle KA, Rihal CS, Mickel MC, et al: Cardiac risk of noncardiac surgery: Influence of coronary disease and type of surgery in 3368 operations. CASS Investigators and University of Michigan Heart Care Program. Coronary Artery Surgery Study. Circulation 96:1882-1887, 1997.
165. Cohen MM, Duncan PG: Physical Status Score and trends in anesthetic complications. J Clin Epidemiol 41:83, 1988.
166. Mantha S, Roizen MF, Barnard J, et al: Relative effectiveness of preoperative noninvasive cardiac evaluation tests on predicting adverse cardiac outcomes following vascular surgery: A meta-analysis. Anesth Analg 79:422, 1994.
167. Froehlich JB, Karavite D, Russman PL, et al: American College of Cardiology/American Heart Association preoperative assessment guidelines reduce resource utilization before aortic surgery. J Vasc Surg 36:758-763, 2002.
168. Santos AL, Gelperin A: Surgical mortality in the elderly. J Am Geriatr Soc 23:42, 1975.
169. O'Keefe JH, Shub C, Rettke SR: Risk of noncardiac surgical procedures in patients with aortic stenosis. Mayo Clin Proc 64:400, 1989.
170. Raby KE, Goldman L, Creager MA, et al: Correlation between preoperative ischemia and major cardiac events after peripheral vascular surgery. N Engl J Med 321:1296, 1989.
171. Fletcher JP, Antico VF, Gruenwald S, Kershaw LZ: Dipyridamole-thallium scan for screening of coronary artery disease prior to vascular surgery. J Cardiovasc Surg 29:666, 1988.
172. Goldschlager N: Use of the treadmill test in the diagnosis of coronary artery disease in patients with chest pain. Ann Intern Med 97:383, 1982.
173. Smith JS, Roizen MF, Cahalan MK, Benefiel DJ: Does anesthetic technique make a difference? Augmentation of systolic blood pressure during carotid endarterectomy: Effects of phenylephrine versus light anesthesia and of isoflurane versus halothane on the incidence of myocardial ischemia. Anesthesiology 69:846, 1988.
174. Riles TS, Kopelman I, Imparato AM: Myocardial infarction following carotid endarterectomy: A review of 683 operations. Surgery 85:249, 1979.
175. Charlson ME, MacKenzie CR, Gold JP, et al: Preoperative characteristics predicting intraoperative hypotension and hypertension among hypertensives and diabetics undergoing noncardiac surgery. Ann Surg 212:66, 1990.
176. Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ, et al: Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events: A randomized clinical trial. JAMA 277:1127, 1997.

177. Erikssen G, Thaulow E, Sandvik L, et al: Haematocrit: A predictor of cardiovascular mortality? J Intern Med 234:493, 1993.
178. Nelson AH, Fleisher LA, Rosenbaum SH: Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high-risk vascular patients in the intensive care unit. Crit Care Med 21:860, 1993.
179. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I: Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. N Engl J Med 335:1713-1720, 1996.
180. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al: The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. N Engl J Med 341:1789-1794, 1999.
181. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, et al: Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. N Engl J Med 353:349-361, 2005.
182. Juul AB, Wetterslev J, Gluud C, et al: Effect of perioperative beta blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: Randomised placebo controlled, blinded multicentre trial. BMJ 332:1482, 2006.
183. Yang H, Raymer K, Butler R, et al: The effects of perioperative beta-blockade: Results of the Metoprolol after Vascular Surgery (MaVS) study, a randomized controlled trial. Am Heart J 152:983-990, 2006.
184. Naylor CD, Sibbald WJ, Sprung CL, et al: Pulmonary artery catheterization: Can there be an integrated strategy for guideline development and research promotion? JAMA 269:2407, 1993.
185. Hollinger I: Diseases of the cardiovascular system. In Katz R, Steward D (eds): Anesthesia and Uncommon Pediatric Diseases. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p 93.
186. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al: Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association: A guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Circulation 116:1736-1754, 2007.
187. Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, et al: ACC/AHA 2008 guideline update on valvular heart disease: Focused update on infective endocarditis: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation 118:887-889, 2008.
188. Katholi RE, Nolan SP, McGuire LB: Living with prosthetic heart valves. Subsequent noncardiac operations and the risk of thromboembolism or hemorrhage. Am Heart J 92:162-167, 1976.
189. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, et al: Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). Circulation 98:1949-1984, 1998.
190. Ezekowitz MD: Anticoagulation management of valve replacement patients. J Heart Valve Dis 11(Suppl 1):S56-S60, 2002.
191. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, et al: ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease): Developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: Endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. Circulation 114(5):e84-e231, 2006.
192. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermylen J: Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. Anesth Analg 79:1165, 1994.
193. Rao TLK, El–Etr AA: Anticoagulation following placement of epidural and subarachnoid catheters: An evaluation of neurologic sequelae. Anesthesiology 55:618, 1981.
194. Frame JN, Mulvey KP, Phares JC, Anderson MJ: Correction of severe heparin-associated thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin. Ann Intern Med 111:946, 1989.
195. Waldman SD, Feldstein GS, Waldman HJ, et al: Caudal administration of morphine sulphate in anticoagulated and thrombocytopenic patients. Anesth Analg 66:267, 1987.
196. Bargon HC, LaRaja RD, Rossi G, Atkinson D: Continuous epidural analgesia in the heparinized vascular surgical patient: A retrospective review of 912 patients. J Vasc Surg 6:144, 1987.
197. Onishchuk JL, Carlsson C: Epidural hematoma associated with epidural anesthesia: Complications of anticoagulant therapy. Anesthesiology 77:1221, 1992.
198. Horlocker TT, Wedel DJ, Offord KP: Does preoperative antiplatelet therapy increase the risk of hemorrhagic complications associated with regional anesthesia? Anesth Analg 70:631, 1990.
199. Macdonald R: Aspirin and extradural blocks. Br J Anaesth 66:1, 1991.
200. Amrein PC, Ellman L, Harris WH: Aspirin-induced prolongation of bleeding and perioperative blood loss. JAMA 245:1825, 1981.
201. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, et al: Regional anesthesia in the anticoagulated patient: Defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). Reg Anesth Pain Med 28:172-197, 2003.
202. International Multicentre Trial: Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. Lancet 2:45, 1975.
203. Consensus Conference: Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. JAMA 256:744, 1988.
204. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R: Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. N Engl J Med 318:1162, 1988.
205. Gallus A, Raman K, Darby T: Venous thrombosis after elective hip replacement—the influence of preventive intermittent calf compression and on surgical technique. Br J Surg 70:17, 1983.
206. Lutz DJ, Noller KL, Spittell JA Jr, et al: Pregnancy and its complications following cardiac valve prostheses. Am J Obstet Gynecol 131:460, 1978.
207. Smith ND, Raizada V, Abrams J: Auscultation of the normally functioning prosthetic valve. Ann Intern Med 95:594, 1981.
208. Gauss A, Hübner C, Radermacher P, et al: Perioperative risk of bradyarrhythmias in patients with asymptomatic chronic bifascicular block or left bundle branch block. Does an additional first-degree atrioventricular block make any difference? Anesthesiology 88:679, 1998.
209. Ruskin JN: Catheter ablation for supraventricular tachycardia. N Engl J Med 324:1660, 1991.
210. Kelly JS, Royster RL: Noninvasive transcutaneous cardiac pacing. Anesth Analg 69:229, 1989.
211. Risk SC, Brandon D, D'Ambra MN, et al: Indications for the use of pacing pulmonary artery catheters in cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 6:275, 1992.
212. Prystowsky EN: Diagnosis and management of the pre-excitation syndromes. Curr Probl Cardiol 13:225, 1988.
213. McAnulty JH, Rahimtoola SH, Murphy E, et al: Natural history of «high-risk» bundle-branch block. Final report of a prospective study. N Engl J Med 307:137, 1982.
214. Rose MR, Koski G: Anesthesia in patients with Wolff–Parkinson-White syndrome [abstract]. Anesthesiology 69:A146, 1988.
215. Anthonisen NR, Connet JE, Kiley JP, et al: Effect of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. JAMA 272:1497, 1994.
216. European Respiratory Society: Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eur Respir J 8:1398, 1995.
217. Holleman DR Jr, Simel DL: Does the clinical examination predict airflow limitation? JAMA 273:313, 1995.
218. Lacasse Y, Guyatt GH, Goldstein RS: The components of a respiratory rehabilitation program: A systematic overview. Chest 111:1077, 1997.
219. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D: Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. JAMA 273:957, 1995.
220. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, et al: Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbations. Am J Respir Crit Care Med 154:407, 1996.
221. NAEP Expert Panel Report 2: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Public Health Service. US Department of Health and Human Services Publication No. 97-4051A, May 1997. Available at http://www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/nhlbi.htm.
222. Sin DD, Man J, Sharpe H, et al: Pharmacological management to reduce exacerbations in adults with asthma: A systematic review and meta-analysis. JAMA 292:367-376, 2004.
223. Tilles SA: Differential diagnosis of adult asthma. Med Clin North Am 90:61-76, 2006.
224. Dompeling E, van Schayck CP, van Grunsven PM, et al: Slowing the deterioration of asthma and chronic obstructive pulmonary disease observed during bronchodilator therapy by adding inhaled corticosteroids. A 4-year prospective study. Ann Intern Med 118:770, 1993.
225. Calligaro KD, Azurin DJ, Dougherty MJ, et al: Pulmonary risk factors of elective abdominal aortic surgery. J Vasc Surg 18:914, 1993.
226. Skolnick ET, Vomvolakis MA, Buck KA, et al: Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of adverse respiratory events in children receiving general anesthesia. Anesthesiology 88:1144, 1998.
227. Rodgers A, Walker N, Schug S, et al: Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: Results from overview of randomised trials. BMJ 321:1493, 2000.
228. Stein M, Cassara EL: Preoperative pulmonary evaluation and therapy for surgery patients. JAMA 211:787, 1970.
229. Khan MA, Hussain SF: Review article—pre-operative pulmonary evaluation. J Ayub Med Coll Abbottabad 17(4):82-86, 2005.
230. Rock P, Passannante A: Preoperative assessment: Pulmonary. Anesthesiol Clin North Am 22:77-91, 2004.
231. Qaseem A, Snow V, Fitterman N, et al: Risk assessment for and strategies to reduce perioperative pulmonary complications for patients undergoing noncardiothoracic surgery: A guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 144:575-580, 2006.

232. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE: Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surery: Systematic review for the American College of Physicians. Ann Intern Med 144:581-595, 2006.
233. Collins CD, Darke CS, Knowelden J: Chest complications after upper abdominal surgery: Their anticipation and prevention. BMJ 1:401, 1968.
234. Warner MA, Offerd KP, Warner ME, et al: Role of preoperative cessation of smoking and other factors in postoperative pulmonary complications: A blinded prospective study of coronary artery bypass patients. Mayo Clin Proc 64:609, 1989.
235. Robinson K, Conroy RM, Mulcahy R: When does the risk of acute coronary heart disease in ex-smokers fall to that in non-smokers? A retrospective study of patients admitted to hospital with a first episode of myocardial infarction or unstable angina. Br Heart J 62:16, 1989.
235a. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al: Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence–Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 133(6Suppl):381S-453S, 2008.
236. Ernst E, Matrai A: Abstention from chronic cigarette smoking normalizes blood rheology. Atherosclerosis 64:75, 1987.
237. Bluman LG, Mosca L, Newman N, Simon DG: Preoperative smoking habits and postoperative pulmonary complications. Chest 113:883-889, 1998.
238. Nakagawa M, Tanaka H, Tsukuma H, Kishi Y: Relationship between the duration of the preoperative smoke-free period and the incidence of postoperative pulmonary complications after pulmonary surgery. Chest 120:705-710, 2001.
239. Warner DO: Perioperative abstinence from cigarettes: Physiologic and clinical consequences. Anesthesiology 104:356-367, 2006.
240. Quraishi SA Orkin FK, Roizen MF: The anesthesia preoperative assessment: An opportunity for smoking cessation intervention. J Clin Anesth 18:635-640, 2006.
241. McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuijsen MJ, et al: Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma. N Engl J Med 357:2348-2358, 2007.
242. Downs SH, Schindler C, Liu LJS, et al: Reduced exposure to PM10 and attenuated age-related decline in lung function. N Engl J Med 357:2338-2347, 2007.
243. Celli BR, Rodriguez KS, Snider GL: A controlled trial of intermittent positive pressure breathing, incentive spirometry, and deep breathing exercises in preventing pulmonary complications after abdominal surgery. Am Rev Respir Dis 130:12, 1984.
244. Bartlett RH, Brennan ML, Gazzaniga AB, et al: Studies on the pathogenesis and prevention of postoperative pulmonary complications. Surg Gynecol Obstet 137:925, 1973.
245. Lyager S, Wernberg M, Rajani N, et al: Can postoperative pulmonary conditions be improved by treatment with the Bartlett–Edwards incentive spirometer after upper abdominal surgery? Acta Anaesthesiol Scand 23:312, 1979.
246. Elwood T, Morris W, Martin LD, et al: Bronchodilator premedication does not decrease respiratory adverse events in pediatric general anesthesia. Can J Anaesth 50:277-284, 2003.
247. Boushy SF, Billing DM, North LB, et al: Clinical course related to preoperative pulmonary function in patients with bronchogenic carcinoma. Chest 59:383, 1971.
248. Mittman C: Assessment of operative risk in thoracic surgery. Am Rev Respir Dis 84:197, 1961.
249. Reichel J: Assessment of operative risk of pneumonectomy. Chest 62:570, 1972.
250. Wong DH, Weber EC, Schell MJ, et al: Factors associated with postoperative pulmonary complications in patients with severe COPD. Anesth Analg 80:276, 1995.
251. Arozullah AM, Daley J, Henderson WG, Khuri SF: Multifactorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in men after major noncardiac surgery. The National Veterans Administration Surgical Quality Improvement Program. Ann Surg 232:242-253, 2000.
252. Arozullah AM, Khuri SF, Henderson WG, et al: Development and validation of a multifactorial risk index for predicting postoperative pneumonia after major noncardiac surgery. Ann Intern Med 135:847-857, 2001.
253. Kabalin CS, Yarnold PR, Grammer LC: Low complication rate of corticosteroid-treated asthmatics undergoing surgical procedures. Arch Intern Med 155:1379-1384, 1995.
254. Selzer A, Walter RM: Adequacy of preoperative digitalis therapy in controlling ventricular rate in postoperative atrial fibrillation. Circulation 34:119, 1966.
255. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al: Prevention of venous thromboembolism. Chest 119(1 Suppl):132S-175S, 2001.
256. O'Donnell M, Weitz JI: Thromboprophylaxis in surgical patients. Can J Surg 46:129-135, 2003.
257 Matthay RA, Niederman MS, Wiedemann HP: Cardiovascular pulmonary interaction in chronic obstructive pulmonary disease with special reference to pathogenesis and management of cor pulmonale. Med Clin North Am 74:571, 1990.
258. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med 345:1465-1472, 2001.
259. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al: Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 353:2148-2157, 2005.
260. Domino KB, Wetstein L, Glasser SA, et al: Influence of mixed venous oxygen tension ($P\bar{v}O_2$) on blood flow to atelectatic lung. Anesthesiology 59:428, 1983.
261. Settipane GA, Dudupakkam RK: Aspirin intolerance. III: Subtypes, familial occurrence and cross reactivity with tartrazine. J Allergy Clin Immunol 56:215, 1975.
262. Cancer Statistics for the United States. Available at www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/hus/trendtables.htm 200.
263. Aisner J: Extensive-disease small-cell lung cancer: The thrill of victory the agony of defeat. J Clin Oncol 14:658, 1996.
264. Cooper JAD (ed): Drug-induced pulmonary disease. Clin Chest Med 11:1, 1990.
265. Levy JH, Roizen MF, Morris JM: Anaphylactic and anaphylactoid reactions: A review. Spine 11:282, 1986.
266. Kemp SF, Lockey RF: Anaphylaxis: A review of causes and mechanisms. J Allergy Clin Immunol 110:341-348, 2002.
267. Smith PL, Kagey–Sobotka A, Bleecker ER, et al: Physiologic manifestations of human anaphylaxis. J Clin Invest 66:1072, 1980.
268. Delage C, Irey NS: Anaphylactic deaths: A clinicopathologic study of 43 cases. J Forensic Sci 17:525, 1972.
269. Bettman MA: Radiographic contrast agents—a perspective. N Engl J Med 317:891, 1987.
270. Roizen MF, Rodgers GM, Valone FH, et al: Anaphylactoid reactions to vascular graft material presenting with vasodilation and subsequent disseminated intravascular coagulation. Anesthesiology 71:331, 1989.
271. Mertes PM, Laxenaire MC: Allergic reactions occurring during anaesthesia. Eur J Anaesthesiol 19:240-262, 2002.
272. Lieberman P: Anaphylactic reactions during surgical and medical procedures. J Allergy Clin Immunol 110(2 Suppl):S64-S69, 2002.
273. Rosow CE, Moss J, Philbin DM, et al: Histamine release during morphine and fentanyl anesthesia. Anesthesiology 56:93, 1982.
274. Millbern SM, Bell SD: Prevention of anaphylaxis to contrast media. Anesthesiology 50:56, 1979.
275. Halevy S, Altura BT, Altura BM: Pathophysiological basis for the use of steroids in the treatment of shock and trauma. Klin Wochenschr 60:1021, 1982.
276. Toogood JH: Risk of anaphylaxis in patients receiving beta-blocker drugs. J Allergy Clin Immunol 81:1, 1988.
277. Van Arsdel PP Jr, Larson EB: Diagnostic tests for patients with suspected allergic disease. Ann Intern Med 110:304, 1989.
278. Heyland DK, Novak F, Drover JW, et al: Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. JAMA 286:944-953, 2001.
279. Drugs for epilepsy. Med Lett Drugs Ther 45:57-64, 2003.
280. Roberts R: Differential diagnosis of sleep disorders, non-epileptic attacks and epileptic attacks. Curr Opin Neurol 11:135-139, 1998.
281. Shaner DM, McCurdy SA, Herring MO, et al: Treatment of status epilepticus: A prospective comparison of diazepam and phenytoin versus phenobarbital and optional phenytoin. Neurology 38:202, 1988.
282. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al: Bacterial meningitis in the United States in 1995. N Engl J Med 337:970, 1997.
283. Parkinson Study Group: Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATA TOP patients requiring levodopa. Ann Neurol 39:37, 1996.
284. Goetz CG, Olanow CW, Koller WC, et al: Multicenter study of autologous adrenal medullary transplantation to the corpus striatum in patients with advanced Parkinson's disease. N Engl J Med 320:337, 1989.
285. Mets B: Acute dystonia after alfentanil in untreated Parkinson's disease. Anesth Analg 72:557, 1991.
286. Muzzi DA, Black S, Cucchiara RF: The lack of effect of succinylcholine on serum potassium in patients with Parkinson's disease. Anesthesiology 71:322, 1989.
287. Wiklund RA, Ngai SH: Rigidity and pulmonary edema after Innovar in a patient on levodopa therapy: Report of a case. Anesthesiology 35:545-547, 1971.
288. Barry PP, Moskowitz MA: The diagnosis of reversible dementia in the elderly, a critical review. Arch Intern Med 148:1914, 1988.
289. Skoog I, Nilsson J, Palmertz B, et al: A population-based study of dementia in 85-year-olds. N Engl J Med 328:153, 1993.
290. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al: Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. Arch Neurol 56:303-308, 1999.
291. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, et al: Frequency and characteristics of silent dementia among elderly Japanese–American men. The Honolulu–Asia Aging Study. JAMA 277:800, 1997.
292. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al: Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. JAMA 277:813, 1997.
293. Drugs for Alzheimer's disease. Med Lett Drugs Ther 43:53, 2001.
294. Jones PM, Soderman RM: Intra-operative bradycardia in a patient with Alzheimer's disease treated with two cholinesterase inhibitors. Anaesthesia 62:201, 2007.
295. Xie Z, Tanzi RE: Alzheimer's disease and postoperative cognitive dysfunction. Exp Gerontol 41:346-359, 2006.
296. Eckenhoff RG, Johansson JS, Wei H, et al: Inhaled anesthetic enhancement of amyloid-beta oligomerization and cytotoxicity. Anesthesiology 101:703-709, 2004.
297. Wei H, Liang G, Wang Q, et al: The common

inhalational anesthetic isoflurane induces apoptosis via activation of inositol 1,4,5-trisphosphate receptors. Anesthesiology 108:251-260, 2008.
298. Zhang B, Dong Y, Zhang G, et al: The inhalation anesthetic desflurane induces caspase activation and increases amyloid beta-protein levels under hypoxic conditions. J Biol Chem 283:11866-11875, 2008.
299. Hemmelgarn B, Suissa S, Huang A, et al: Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. JAMA 278:27, 1997.
300. Mozkowitz MA: Basic mechanisms in vascular headache. Neurol Clin 8:801, 1990.
301. Michel P, Henry P, Letenneur L, et al: Diagnostic screen for assessment of IHS criteria for migraine by general practitioners. Cephalagia 12:54, 1993.
302. MacIntyre PD, Bhargava B, Hogg KJ, et al: Effect of subcutaneous sumatriptan, a selective 5HT-1 agonist, on the systemic, pulmonary, and coronary circulation. Circulation 87:401, 1993.
303. Shadick NA, Phillips CB, Logigian EL, et al: The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study. Ann Intern Med 121:560, 1994.
304. Ferguson RJ, Caplan LR: Cervical spondylitic myelopathy. Neurol Clin 3:373, 1985.
305. Ovassapian A, Land P, Schafer MF, et al: Anesthetic management for surgical corrections of severe flexion deformity of the cervical spine. Anesthesiology 58:370, 1983.
306. Rudick RA, Cohen JA, Weinstock–Guttman B, et al: Management of multiple sclerosis. N Engl J Med 337:1604, 1997.
307. Kocabas S, Karaman S, Firat V, Bademkiran E: Anesthetic management of Guillain–Barré syndrome in pregnancy. J Clin Anesth 19:299-302, 2007.
308. McKhann GM, Griffin JW, Cornblath DR, et al: Plasmapheresis and Guillain–Barré syndrome: Analysis of prognostic factors and the effect of plasmapheresis. Ann Neurol 23:347, 1988.
309. Toh B-H, van Driel IR, Gleeson PA: Pernicious anemia. N Engl J Med 337:1441, 1997.
310. Jensen NF, Fiddler DS, Striepe V: Anesthetic considerations in porphyrias. Anesth Analg 80:591, 1995.
311. Kantor G, Rolbin SH: Acute intermittent porphyria and caesarean delivery. Can J Anaesth 39:282, 1992.
312. Meissner PN, Harrison GG, Hift RJ: Propofol as an I.V. anaesthetic induction agent in variegate porphyria. Br J Anaesth 66:60, 1991.
313. McNeill MJ, Bennet A: Use of regional anaesthesia in a patient with acute porphyria. Br J Anaesth 64:371, 1990.
314. Massey JM: Treatment of acquired myasthenia gravis. Neurology 48:S46-S51, 1997.
315. d'Empaire G, Hoaglin DC, Perlo VP, et al: Effect of prethymectomy plasma exchange on postoperative respiratory function in myasthenia gravis. J Thorac Cardiovasc Surg 89:592, 1985.
316. Eisenkraft JB, Book WJ, Mann SM, et al: Resistance to succinylcholine in myasthenia gravis: A dose response study. Anesthesiology 69:760, 1988.
317. Eisenkraft JB, Papatestas AE, Kahn CH, et al: Predicting the need for postoperative mechanical ventilation in myasthenia gravis. Anesthesiology 65:79, 1986.
318. Small S, Ali HH, Lennon VA, et al: Anesthesia for unsuspected Lambert–Eaton myasthenic syndrome with autoantibodies and occult small cell lung carcinoma. Anesthesiology 76:142, 1992.
319. Lema G, Urzua J, Moran S, Canessa R: Successful anesthetic management of a patient with hypokalemic familial periodic paralysis undergoing cardiac surgery. Anesthesiology 74:373, 1991.
320. Ashwood EM, Russell WJ, Burrow DD: Hyperkalaemic periodic paralysis. Anaesthesia 47:579, 1992.
321. Gutmann DH, Fischbeck KH: Molecular biology of Duchenne and Becker's muscular dystrophy: Clinical applications. Ann Neurol 26:189, 1989.
322. Smith CL, Bush GH: Anesthesia and progressive muscular dystrophy. Br J Anaesth 57:1113, 1985.
323. Schwartz L, Rockoff MA, Koka BV: Masseter spasm with anesthesia: Incidence and implications. Anesthesiology 61:772, 1984.
324. Rosenberg H: Trismus is not trivial [editorial]. Anesthesiology 67:453, 1987.
325. Pueschel SM, Scola FH: Atlantoaxial instability in individuals with Down syndrome: Epidemiologic, radiographic, and clinical studies. Pediatrics 80:55, 1987.
326. Morray JP, MacGillivray R, Duker G: Increased perioperative risk following repair of congenital heart disease in Down's syndrome. Anesthesiology 65:221, 1986.
327. Roizen NJ, Patterson D: Down's syndrome Lancet 361:1281-1289, 2003.
328. Freeman SB, Taft LF, Dopoley KJ, et al: Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome. Am J Med Genet 80:213-217, 1998.
329. Kobel M, Creighton RE, Steward DJ: Anaesthetic considerations in Down's syndrome: Experience with 100 patients and a review of the literature. Can J Anaesth 29:593, 1982.
330. Bedford RF, Morris L, Jane JA: Intracranial hypertension during surgery for supratentorial tumor: Correlation with preoperative computed tomography scans. Anesth Analg 61:430, 1982.
331. Ramirez–Lassepas M, Quinones MR: Heparin therapy for stroke: Hemorrhagic complications and risk factors for intracerebral hemorrhage. Neurology 34:114, 1984.
332. Rem JA, Hachinski VC, Boughner DR, Barnett HJ: Value of cardiac monitoring and echocardiography in TIA and stroke patients. Stroke 16:950, 1985.
333. Drugs for psychiatric disorders. Treatment guideline. Med Lett Drugs Ther 11:69-76, 2003.
334. Appel GB, Neu HC: The nephrotoxicity of antimicrobial agents. N Engl J Med 296:663, 722, 784, 1977.
335. Byrick RJ, Rose DK: Pathophysiology and prevention of acute renal failure: The role of the anaesthetist. Can J Anaesth 37:457, 1990.
336. Berns AS: Nephrotoxicity of contrast media. Kidney Int 36:730, 1989.
337. Myers BD, Moran SM: Hemodynamically mediated acute renal failure. N Engl J Med 314:97, 1986.
338. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV: Acute renal failure. N Engl J Med 334:1448, 1996.
339. Aronson S, Thisthelwaite RJ, Walker R, et al: Safety and feasibility of renal blood flow determination during surgery with perfusion ultrasonography. Anesth Analg 80:353, 1995.
340. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med 340:409-417, 1999.
341. Koch CG, Khandwala F, Li L, et al: Persistant effect of red cell transfusion on health-related quality of life after cardiac surgery. Ann Thorac Surg 82:13-20, 2006.
342. Rao KV, Anderson RC, O'Brien TJ: Factors contributing for improved graft survival in recipients of kidney transplants. Kidney Int 24:210, 1983.
343. Coe FL, Parks JH, Asplin JR: The pathogenesis and treatment of kidney stones. N Engl J Med 327:1141, 1992.
344. Kellen M, Aronson S, Roizen MF, et al: Predictive and diagnostic tests of renal failure: A review. Anesth Analg 78:134, 1994.
345. Novis BK, Roizen MF, Aronson S, Thisted RA: Association of preoperative risk factors with postoperative acute renal failure. Anesth Analg 78:143, 1994.
346. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al: Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. Circulation 100:1043-1049, 1999.
347. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, et al: Renal dysfunction after myocardial revascularization: Risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Ann Intern Med 128:194-203, 1998.
348. Flancbaum L, Choban PS, Dasta JF: Quantitative effects of low-dose dopamine on urine output in oliguric surgical intensive care unit patients. Crit Care Med 22:61, 1994.
349. Paul MD, Mazer CD, Byrick RJ, et al: Influence of mannitol and dopamine on renal function during elective infrarenal aortic clamping in man. Am J Nephrol 6:427, 1986.
350. Crowley K, Clarkson K, Hannon V, et al: Diuretics after transurethral prostatectomy: A double-blind controlled trial comparing furosemide and mannitol. Br J Anaesth 65:337, 1990.
351. Dorman, HR, Sondheimer JH, Cadnapaphornchai P: Mannitol-induced acute renal failure. Medicine (Baltimore) 69:153-159, 1990.
352. Kellum JA, Decker J: Use of dopamine in acute renal failure: A meta-analysis. Crit Care Med 29:1526-1531, 2001.
353. Alpert RA, Roizen MF, Hamilton WK, et al: Intraoperative urinary output does not predict postoperative renal function in patients undergoing abdominal aortic revascularization. Surgery 95:707, 1984.
354. Halpenny M, Lakshmi S, O'Donnell A, et al: The effects of fenoldopam on coronary conduit blood flow after coronary artery bypass graft surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 15:72-76, 2001.
355. Halpenny M, Rushe C, Breen P, et al: The effects of fenoldopam on renal function in patients undergoing elective aortic surgery. Eur J Anaesthesiol 19:32-39, 2002.
356. Caimmi PP, Pagani L, Micalizzi E, et al: Fenoldopam for renal protection in patients undergoing cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth 17:491-494, 2003.
357. Litz RJ, Hubler M, Lorenz W, et al: Renal responses to desflurane and isoflurane in patients with renal insufficiency. Anesthesiology 97:1133-1136, 2002.
358. Conzen PF, Kharasch ED, Czerner SF, et al: Low-flow sevoflurane compared with low-flow isoflurane anesthesia in patients with stable renal insufficiency. Anesthesiology 97:578-584, 2002.
359. Petroni KC, Cohen NH: Continuous renal replacement therapy: Anesthetic implications. Anesth Analg 94:1288-1297, 2002.
360. Renal Data System: USRDS 2001 Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2001.
361. Myers BD, Sibley R, Newton L, et al: The long-term course of cyclosporine-associated chronic nephropathy. Kidney Int 33:590, 1988.
362. Bennett WM, Aronoff GR, Morrison G, et al: Drug prescribing in renal failure: Dosing guidelines for adults. Am J Kidney Dis 3:155, 1983.
363. Bennett WM, Aronoff GR, Golper TA, et al: Drug Prescribing in Renal Failure. Dosing Guidelines for Adults. 2nd ed. Philadelphia, American College of Physicians, 1991.
364. Goyal P, Puri GD, Pandey CK, Srivastva S: Evaluation of induction doses of propofol: Comparison between endstage renal disease and normal renal function patients. Anaesth Intensive Care 30:584-587, 2002.
365. Platt R, Zaleznik DF, Hopkins CC, et al: Perioperative antibiotic prophylaxis for herniorrhaphy and breast surgery. N Engl J Med 322:153, 1990.
366. Chestnut DH: Spinal anesthesia in the febrile

patient. Anesthesiology 76:667, 1992.
367. Rackow EC, Astiz ME: Pathophysiology and treatment of septic shock. JAMA 266:548, 1991.
368. Knaus WA, Wagner DP: Multiple systems organ failure: Epidemiology and prognosis. Crit Care Clin 5:522, 1989.
369. The choice of antibacterial drugs. Med Lett Drugs Ther 46:13, 2004.
370. Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, et al: Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. N Engl J Med 357:1373-1381, 2007.
371. Maki DG, Botticelli JT, Le Roy ML, Thielke TS: Prospective study of replacing administration sets for intravenous therapy at 48- vs 72-hour intervals: 72 hours is safe and cost-effective. JAMA 258:1771, 1987.
372. Maki DG, Ringer M: Evaluation of dressing regimens for prevention of infection with peripheral intravenous catheters: Gauze, a transparent polyurethane dressing, and an iodophor-transparent dressing. JAMA 258:2396, 1987.
373. Dodd RY: The risk of transfusion-transmitted infection. N Engl J Med 327:419, 1992.
374. Buergler JM, Kim R, Thisted RA, et al: The risk of human immunodeficiency virus in surgeons, anesthesiologists, and medical students. Anesth Analg 75:118, 1992.
375. Jensen V: The TURP syndrome. Can J Anaesth 38:90, 1991.
376. Ostia JR: The binge-purge syndrome: A common albeit unappreciated cause of acid-base and fluid electrolyte disturbances. South Med J 80:58, 1987.
377. Schrier RW: Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy (Pts 1 and 2). N Engl J Med 319:1065, 1127, 1988.
378. Sterns RH: Severe symptomatic hyponatremia: Treatment and outcome. Ann Intern Med 107:656, 1987.
379. Surawicz B: Relationship between electrocardiogram and electrolytes. Am Heart J 73:814, 1967.
380. Rimmer JM, Horn JF, Gennari FJ: Hyperkalemia as a complication of drug therapy. Arch Intern Med 147:867, 1987.
381. Busch EH, Ventura HO, Lavie CJ: Heparin-induced hyperkalemia. South Med J 80:1450, 1987.
382. Don BR, Sebastian A, Cheitlin M, et al: Pseudohyperkalemia caused by fist clenching during phlebotomy. N Engl J Med 322:1290, 1990.
383. Kharasch ED, Bowdle TA: Hypokalemia before induction of anesthesia and prevention by β2 adrenoceptor antagonism. Anesth Analg 72:216, 1991.
384. Allon M, Dunlay R, Copkney C: Nebulised albuterol for acute hyperkalemia in patients on hemodialysis. Ann Intern Med 110:426, 1989.
385. Wong KC, Kawamura R, Hodges MR, et al: Acute intravenous administration of potassium chloride to furosemide pretreated dogs. Can J Anaesth 24:203, 1977.
386. Hahm TS, Cho HS, Lee KH, et al: Clonidine premedication prevents preoperative hypokalemia. J Clin Anesth 14:6-9, 2002.
387. Lawson DH: Adverse reactions to potassium chloride. Q J Med 43:433, 1974.
388. Vitez TS, Soper LE, Wong KC, Soper P: Chronic hypokalemia and intraoperative dysrhythmias. Anesthesiology 63:130, 1985.
389. Hirsch IA, Tomlinson DL, Slogoff S, Keats AS: The overstated risk of preoperative hypokalemia. Anesth Analg 67:131, 1988.
390. Olson RP, Schow AJ, McCann R, et al: Absence of adverse outcomes in hyperkalemic patients undergoing vascular access surgery. Can J Anaesth 50:553-557, 2003.
391. Schow AJ, Lubarsky DA, Olson RP, Gan TJ: Can succinylcholine be used safely in hyperkalemic patients? Anesth Analg 95:19-122, 2002.
392. Wahr JA, Parks R, Boisvert D, et al: Preoperative serum potassium levels and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. JAMA 281:2203-2210, 1999.
393. Cohen JD, Neaton JD, Prineas RJ, Daniels KA: Diuretics, serum potassium and ventricular arrhythmias in the multiple risk factor intervention. Am J Cardiol 60:548, 1987.
394. Holland OB, Nixon JV, Kuhnert L: Diuretic-induced ventricular ectopic activity. Am J Med 70:762, 1981.
395. Tanifuji Y, Eger EI II: Brain sodium, potassium and osmolality: Effect on anesthetic requirement. Anesth Analg 57:404, 1978.
396. Kornbluth A, Sachar DB: Ulcerative colitis practice guidelines in adults. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol 92:204, 1997.
397. Kahrilas PJ: Gastroesophageal reflux disease. JAMA 276:983, 1996.
398. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R: Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. N Engl J Med 334:1209-1215, 1996.
399. Antimicrobial prophylaxis. Med Lett Drugs Ther 43:92-97, 2001.
400. Jain NK, Larson DE, Schroeder KW, et al: Antibiotic prophylaxis for percutaneous endoscopic gastrostomy. Ann Intern Med 107:824, 1987.
401. Gorbach SL: Antimicrobial prophylaxis for appendectomy and colorectal surgery. Rev Infect Dis 13(Suppl 10):S815, 1991.
402. Peterson WJ: Peptic ulcer—an infectious disease? West J Med 152:167, 1990.
403. Botero M, Fuchs R, Paulus DA, Lind DS: Carcinoid heart disease: A case report and literature review. J Clin Anesth 14:57-63, 2002.
404. Veall GRQ, Peacock JE, Bax NDS, Reilly CS: Review of the anaesthetic management of 21 patients undergoing laparotomy for carcinoid syndrome. Br J Anaesth 72:335, 1994.
405. Longnecker M, Roizen MF: Patients with carcinoid syndrome. Anesthesiol Clin North Am 5:313, 1987.
406. Weingarten TN, Abel MD, Connolly HM, et al: Intraoperative management of patients with carcinoid heart disease having valvular surgery: A review of one hundred consecutive cases. Anesth Analg 105:1192-1199, 2007.
407. Marsh HM, Martin JK Jr, Kvols LK, et al: Carcinoid crisis during anesthesia: Successful treatment with a somatostatin analogue. Anesthesiology 66:89, 1987.
408. Watson JT, Badner NH, Ali MJ: The prophylactic use of octreotide in a patient with ovarian carcinoid and valvular heart disease. Can J Anaesth 37:798, 1990.
409. McCrirrick A, Hickman J: Octreotide for carcinoid syndrome. Can J Anaesth 38:339, 1991.
410. Quinlivan JK, Roberts WA: Intraoperative octreotide for refractory carcinoid-induced bronchospasm. Anesth Analg 78:400, 1994.
411. Dilger JA, Rho EH, Que FG, Sprung J: Octreotide-induced bradycardia and heart block during surgical resection of a carcinoid tumor. Anesth Analg 98:318-320, 2004.
412. Zimmer C, Kienbaum P, Wiesemes R, Peters J: Somatostatin does not prevent serotonin release and flushing during chemoembolization of carcinoid liver metastases. Anesthesiology 98:1007-1011, 2003.
413. Drossman DA, McKee DC, Sandler RS, et al: Psychosocial factors in the irritable bowel syndrome. A multivariate study of patients and non-patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology 95:701, 1988.
414. Aitkenhead AR, Robinson S: Influence of morphine and pethidine on the incidence of anastomotic dehiscence after colonic surgery. Br J Anaesth 63:230P, 1989.
415. Green J, Beyar R, Sideman S, et al: The «jaundiced heart»: A possible explanation for postoperative shock in obstructive jaundice. Surgery 100:14, 1986.
416. Audet A-M, Goodnough LT: Practice strategies for elective red blood cell transfusion. American College of Physicians. Ann Intern Med 116:403, 1992.
417. Welch HG, Meehan KR, Goodnough LT: Prudent strategies for elective red blood cell transfusion. Ann Intern Med 116:393, 1992.
418. Crystal GJ, Rooney MW, Salem MR: Myocardial blood flow and oxygen consumption during isovolumic hemodilution alone and in combination with adenosine-induced controlled hypotension. Anesth Analg 67:539, 1988.
419. Nelson AH, Fleisher LA, Rosenbaum SH: Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high-risk vascular patients in the intensive care unit. Crit Care Med 21:860-866, 1993.
420. Wu WC, Schifftner TL, Henderson WG, et al: Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. JAMA 297:2481-2488, 2007.
421. Bunn HF: Pathogenesis and treatment of a sickle cell disease. N Engl J Med 337:762, 1997.
422. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, et al: Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. N Engl J Med 339:5, 1998.
423. Platt OS, Thorington BD, Brambella DJ, et al: Pain in sickle cell disease: Rates and risk factors. N Engl J Med 325:11, 1991.
424. Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, et al: A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. N Engl J Med 333:206, 1995.
425. Turhan A, Weiss LA, Mohandas N, et al: Primary role for adherent leukocytes in sickle cell vascular occlusion: A new paradigm. Proc Natl Acad Sci U S A 99:3047-3051, 2002.
426. Dunn A, Davies A, Eckert G, et al: Intraoperative death during caesarean section in a patient with sickle-cell trait. Can J Anaesth 34:67, 1987.
427. Hemming AE: Pro: Exchange transfusion is required for sickle cell trait patients undergoing cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth 18:663-665, 2004.
428. Messent M: Con: Exchange transfusion is not required for sickle cell trait patients undergoing cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth 18:666-667, 2004.
429. Kark JA, Posey DM, Schumaeker HR, Ruehle CJ: Sickle cell trait as a risk factor for sudden death in physical training. N Engl J Med 317:781, 1987.
430. Bischoff RJ, Williamson A III, Dalali MJ, et al: Assessment of the use of transfusion therapy perioperatively in patients with sickle cell hemoglobinopathies. Ann Surg 207:434, 1988.
431. Tuck SM, James CE, Brewster EM, et al: Prophylactic blood transfusion in maternal sickle cell syndromes. Br J Obstet Gynaecol 94:121, 1987.
432. Beutler E: The common anemias. JAMA 259:2433, 1988.
433. Orr D: Difficult intubation: A hazard in thalassemia. A case report. Br J Anaesth 39:585, 1967.
434. Pootrakul P, Hungsprenges S, Fucharoen S, et al: Relation between erythropoiesis and bone metabolism in thalassemia. N Engl J Med 304:1470-1473, 1981.
435. Muretto P, Angelucci E, Lucarelli G: Reversibility of cirrhosis in patients cured of thalassemia by bone marrow transplantation. Ann Intern Med 136:667-672, 2002.
436. Lux SE, Wolfe LC: Inherited disorders of the red cell membrane skeleton. Pediatr Clin North Am

27:463, 1980.

437. Beutler E: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. N Engl J Med 324:169, 1991.
438. Engelfriet CP, Overbeeke MA, van der Berne AE: Autoimmune hemolytic anemia. Semin Hematol 29:3, 1992.
439. Schilling RF: Is nitrous oxide a dangerous anesthetic for vitamin B12–deficient subjects? JAMA 255:1605, 1986.
440. Beebe DS, Bergen L, Palahniuk RJ: Anesthesia utilizing plasmapheresis and forced air warming in a patient with severe cold agglutinin hemolytic anemia. Anesth Analg 76:1144, 1993.
441. Goodnough LT, Rudnick S, Price TH, et al: Increased preoperative collection of autologous blood with recombinant human erythropoietin therapy. N Engl J Med 321:1163, 1989.
442. Quesenberg PJ, Schafer AI, Schreiber AD, et al: Hematology. In American College of Physicians: Medical Knowledge Self–Assessment. Philadelphia, American College of Physicians, 1991, p 374.
443. Tobias JD, Furman WL: Anesthetic considerations in patients receiving colony-stimulating factors (G-CSF and GM–CSF). Anesthesiology 75:536, 1991.
444. Alavi JB, Root RK, Djerassi I, et al: A randomized clinical trial of granulocyte transfusion for infection in acute leukemia. N Engl J Med 296:706, 1977.
445. Gabrilove JL, Jakubowski A, Scher H, et al: Effect of granulocyte colony stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium. N Engl J Med 318:1414, 1988.
446. Quie PG: The white cells: Use of granulocyte transfusions. Rev Infect Dis 9:189, 1987.
447. Crawford SW, Fisher L: Predictive value of pulmonary function tests before marrow transplantation. Chest 101:1257, 1992.
448. McCrae KR, Bussel JB, Mannucci PM, et al: Platelets: An update on diagnosis and management of thrombocytopenic disorders. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 282-305, 2001.
449. Kelton JG: Management of the pregnant patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med 99:796, 1983.
450. Douzinas EE, Markakis K, Karabinis A, et al: Early plasmapheresis in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Crit Care Med 20:57, 1992.
451. Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz MD, et al: Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Circulation 103:1838-1843, 2001.
452. Bauer KA: The thrombophilias: Well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. Ann Intern Med 135:367-373, 2001.
453. Levine JS, Branch DW, Rauch J: The antiphospholipid syndrome. N Engl J Med 346:752-763, 2002.
454. Evans BE: Dental treatment for hemophiliacs: Evaluation of dental program (1975-1976) at the Mount Sinai Hospital International Hemophilia Training Center. Mt Sinai J Med 44:409, 1977.
455. Zauber NP, Levin J: Factor IX levels in patients with hemophilia B (Christmas disease) following transfusion with concentrates of factor IX or fresh frozen plasma (FFP). Medicine (Baltimore) 56:213, 1977.
456. Brettler DB, Levine PH: Factor concentrates for treatment of hemophilia: Which one to choose? Blood 73:2067, 1989.
457. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Safety of therapeutic products used for hemophilia patients. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 37(29):441, 449-450, 1988.
458. Briere RO: Serum ALT levels: Effect of sex, race, and obesity on unit rejection rate. Transfusion 28:392, 1988.
459. Sloand EM, Pitt E, Klein HG: Safety of the blood supply. JAMA 274:1368, 1995.
460. Preparation of von Willebrand's factor. Med Lett Drugs Ther 35:51, 1993.
461. Lee KF, Manchell J, Rankin JS, et al: Immediate versus delayed coronary grafting after streptokinase treatment: Postoperative blood loss and clinical results. J Thorac Cardiovasc Surg 95:216, 1988.
462. Dickman CA, Shedd SA, Spetzler RF, et al: Spinal epidural hematoma associated with epidural anesthesia: Complications of systemic heparinization in patients receiving peripheral vascular thrombolytic therapy. Anesthesiology 72:947, 1990.
463. Czer LS, Bateman TM, Gary RJ, et al: Treatment of severe platelet dysfunction and hemorrhage after cardiopulmonary bypass: Reduction in blood product usage with desmopressin. J Am Coll Cardiol 9:1139, 1987.
464. Brigden ML, Barnett JB: A practical approach to improving pain control in cancer patients. West J Med 146:580, 1987.
465. Drugs of choice for cancer chemotherapy. Med Lett Drugs Ther 39:21, 1997.
466. Bishop JM: Molecular themes in oncogenesis. Cell 64:235, 1991.
467. Chung F: Cancer, chemotherapy, and anesthesia. Can J Anaesth 29:364, 1982.
468. Goldiner P, Carlon GC, Cvitkovic E, et al: Factors influencing postoperative morbidity and mortality in patients treated with bleomycin. BMJ 1:1664, 1978.
469. LaMantia KR, Glick JH, Marshall BE: Supplemental oxygen does not cause respiratory failure in bleomycin-treated surgical patients. Anesthesiology 60:65, 1984.
470. Matalon S, Harper WV, Nickerson PA, Olszowka J: Intravenous bleomycin does not alter the toxic effects of hyperoxia in rabbits. Anesthesiology 64:614, 1986.
471. Roizen MF: Is a patient's history of food supplement use simply supplementary? J Clin Anesth 10:89, 1998.
472. How herbal products increase surgical risks. Nursing Sept:24-25, 2007.
473. Drugs for hypertension. Med Lett Drugs Ther 37:45, 1995.
474. Drugs that cause psychiatric symptoms. Med Lett Drugs Ther 35:65, 1993.
475. Huyse FJ, Touw DJ, van Schijndel RS, et al. Psychotropic drugs and the perioperative period: A proposal for a guideline in elective surgery. Psychosomatics 47:8-22, 2006.
476. The Norwegian Multicenter Study Group: Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. N Engl J Med 304:801, 1981.
477. Frishman WH, Furberg CD, Friedewald WT: Beta-adrenergic blockade for survivors of acute myocardial infarction. N Engl J Med 310:830, 1984.
478. Smulyan H, Weinberg SE, Howanitz PJ: Continuous propranolol infusion following abdominal surgery. JAMA 247:2539, 1982.
479. Gold MR, Dec GW, Cocca–Spofford DC, Thompson BT: Esmolol and ventilatory function in cardiac patients with COPD. Chest 100:1215, 1991.
480. Bloor BC, Flacke WE: Reduction in halothane anesthetic requirement by clonidine, an alpha-adrenergic agonist. Anesth Analg 61:741, 1982.
481. Weinger MB, Segal IS, Maze M: Dexmedetomidine, acting through central alpha-2 adrenoceptors, prevents opiate-induced muscle rigidity in the rat. Anesthesiology 71:242, 1989.
482. Maze M, Tranquilli W: Alpha-2 adrenoreceptor agonists: Defining the role in clinical anesthesia. Anesthesiology 74:581, 1991.
483. Segal IS, Jarvis DJ, Duncan SR, et al: Clinical efficacy of oral-transdermal clonidine combinations during the perioperative period. Anesthesiology 74:220, 1991.
484. Pandharipande PP, Pon BT, Herr DL, et al: Effect of sedation with dexmedetanidine vs. lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: The MENDS randomized controlled trial. JAMA 298:2644-2653, 2007.
485. Katz AM: Cardiac ion channels. N Engl J Med 328:1244, 1993.
486. Merin RG, Chelly JE, Hysing ES, et al: Cardiovascular effects of and interaction between calcium blocking drugs and anesthetics in chronically instrumented dogs. IV: Chronically administered oral verapamil and halothane, enflurane, and isoflurane. Anesthesiology 66:140, 1987.
487. Kapur PA, Matarazzo DA, Fung DM, Sullivan KB: The cardiovascular and adrenergic actions of verapamil or diltiazem in combination with propranolol during halothane anesthesia in the dog. Anesthesiology 66:122, 1987.
488. Michaels I, Serrins M, Shier NQ, Barash PG: Anesthesia for cardiac surgery in patients receiving monoamine oxidase inhibitors. Anesth Analg 63:1014, 1984.
489. Evans–Prosser CDG: The use of pethidine and morphine in the presence of monamine oxidase inhibitors. Br J Anaesth 40:279, 1968.
490. Roizen MF: Monoamine oxidase inhibitors: Are we condemned to relive history, or is history no longer relevant? J Clin Anesth 2:293, 1990.
491. Noble WH, Baker A: MAO inhibitors and coronary artery surgery: A patient death. Can J Anaesth 39:1061, 1992.
492. Hirshman CA, Linderman KS: Anesthesia and monoamine oxidase inhibitors. JAMA 261:3407, 1989.
493. El–Ganzouri AR, Ivankovich AD, Braverman B, McCarthy R: Monoamine oxidase inhibitors: Should they be discontinued preoperatively? Anesth Analg 64:592, 1985.
494. Ebrahim ZY, O'Hara JF, Borden L, Tetzlaff J: Monoamine oxidase inhibitors and elective surgery. Cleve Clin J Med 60:129, 1993.
495. Clarke AG: MAOI's and anaesthesia. Can J Anaesth 43:641, 1996.
496. Veith RC, Raskind MA, Caldwell JH, et al: Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants in depressed patients with chronic heart disease. N Engl J Med 306:954, 1982.
497. Richelson E, El–Fakahany E: Changes in the sensitivity of receptors for neurotransmitters and the actions of some psychotherapeutic drugs. Mayo Clin Proc 57:576, 1982.
498. Katz RL, Bigger JT: Cardiac arrhythmias during anesthesia and operation. Anesthesiology 33:193, 1970.
499. Horrigan RW, Eger EI II, Wilson CB: Epinephrine-induced arrhythmias during enflurane anesthesia in man: A nonlinear dose-response relationship and dose-dependent protection from lidocaine. Anesth Analg 57:547, 1978.
500. Marcus ML, Skelton CL, Graver LE, et al: Effects of theophylline on myocardial mechanics. Am J Physiol 222:1361, 1972.
501. Westfall DP, Flemming WW: Sensitivity changes in the dog heart to norepinephrine, calcium and aminophylline resulting from pretreatment with reserpine. J Pharmacol Exp Ther 159:98, 1968.
502. Rall TW, West TC: The potentiation of cardiac inotropic responses to norepinephrine by theophylline. J Pharmacol Exp Ther 139:269, 1963.
503. Drugs for cardiac arrhythmias. Med Lett Drugs Ther 38:75, 1996.
504. Harrah MD, Way WL, Katzung BG: The interaction of d-tubocurarine with antiarrhythmic drugs. Anesthesiology 33:406, 1970.
505. Telivuo L, Katz RL: The effects of modern intravenous local anesthetics on respiration during partial neuromuscular block in man. Anaesthesia 25:30, 1970.
506. Miller RD, Way WL, Katzung BG: The potentiation of neuromuscular blocking agents by quini-

dine. Anesthesiology 28:1036, 1967.
507. Pittinger CB, Eryasa Y, Adamson R: Antibiotic-induced paralysis. Anesth Analg 49:487, 1970.
508. Singh YN, Harvey AL, Marshall IG: Antibiotic-induced paralysis of the mouse phrenic nerve-hemidiaphragm preparation, and reversibility by calcium and by neostigmine. Anesthesiology 48:418, 1978.
509. Pittinger CB, Adamson R: Antibiotic blockade of neuromuscular function. Annu Rev Pharmacol 12:169, 1972.
510. Becker LD, Miller RD: Clindamycin enhances a non-depolarizing neuromuscular blockade. Anesthesiology 45:84, 1976.
511. Snavely SR, Hodges GR: The neurotoxicity of antibacterial agents. Ann Intern Med 101:92, 1984.
512. McIndewar IC, Marshall RJ: Interactions between the neuromuscular blocking drug Org NC45 and some anaesthetic, analgesic and antimicrobial agents. Br J Anaesth 53:785, 1981.
513. Navalgund AA, Alifimoff JK, Jakymec AJ, Bleyaert AL: Amiodarone-induced sinus arrest successfully treated with ephedrine and isoproterenol. Anesth Analg 65:414, 1986.
514. Kannan R, Nademane K, Hendrickson JA, et al: Amiodarone kinetics after oral doses. Clin Pharmacol Ther 31:438, 1982.
515. Rice SA, Sbordone L, Mazzo RI: Metabolism by rat hepatic microsomes of fluorinated ether anesthetics following isoniazid administration. Anesthesiology 53:489, 1980.
516. Antimicrobial prophylaxis in surgery. Med Lett Drugs Ther Guidelines 20:27, 2004.
517. Beller GA, Smith TW, Abelmann WH, et al: Digitalis intoxication. N Engl J Med 284:989, 1971.
518. Ritchie AJ, Danton M, Gibbons JRP: Prophylactic digitalisation in pulmonary surgery. Thorax 47:41, 1992.
519. Morrow DH: Anesthesia and digitalis toxicity. VI. Effect of barbiturates and halothane on digoxin toxicity. Anesth Analg 49:305, 1970.
520. Pratila MG, Pratilas V: Anesthetic agents and cardiac electromechanical activity. Anesthesiology 49:338, 1978.
521. Logic JR, Morrow DH: The effect of halothane on ventricular automaticity. Anesthesiology 36:107, 1972.
522. Ivankovich AD, Miletich DJ, Grossman RK, et al: The effect of enflurane, isoflurane, fluroxene, methoxyflurane and diethyl ether on ouabain tolerance in the dog. Anesth Analg 55:360, 1976.
523. Ali N, Dais K, Banks T, Sheikh M: Titrated electrical cardioversion in patients on digoxin. Clin Cardiol 5:417, 1982.
524. Adverse systemic effects from ophthalmic drugs. Med Lett Drugs Ther 24:53, 1982.
525. The Medical Letter Handbook of Adverse Drug Interactions, 2003.
526. Feely J, Wilkinson GR, McAllister CB, et al: Increased toxicity and reduced clearance of lidocaine by cimetidine. Ann Intern Med 96:592, 1982.
527. Lam AM, Parkin JA: Cimetidine and prolonged post-operative somnolence. Can J Anaesth 28:450, 1981.
528. Derry PS: Update on hormones, menopause, and heart disease: Evaluating the professional response to the Woman's Health Initiative. Health Care Women Int 29:720-737, 2008.
529. Wyld R, Nimmo WS: Do patients fasting before and after surgery receive their prescribed drug treatment? BMJ 296:744, 1988.
530. Lesar TS, Briceland LL, Delcoure K, et al: Medication prescribing errors in a teaching hospital. JAMA 263:2329, 1990.

Lydia Cassorla и Jae–Woo Lee
Перевод А.В. Миронова
Редактор перевода В.А. Корячкин

36 Укладка пациента и анестезия

Ключевые моменты

1. При укладке пациента необходимо обеспечить оптимальный баланс между созданием условий для работы хирургов и комфортным положением больного. Ответственность за положение пациента на операционном столе делится между всеми членами хирургической бригады.
2. Многие виды положений пациентов на операционном столе связаны с развитием неблагоприятных физиологических эффектов, включая существенные сердечно-сосудистые и дыхательные нарушения. Анестетики препятствуют развитию компенсаторных реакций и тем самым способствуют постуральным изменениям.
3. По данным ASA за период 1990-1994 гг., повреждения периферических нервов встречались с частотой до 18% и преимущественно были обусловлены положением пациента на операционном столе. Механизмы повреждения связаны с натяжением, сдавлением и ишемией нервных стволов.
4. Наиболее распространенным послеоперационным повреждением является поражение локтевого нерва. Повреждения плечевого сплетения, корешков пояснично-крестцовых нервов и спинного мозга встречаются значительно реже.
5. Не все послеоперационные нейропатии, включая ульнарные, легко объяснимы и могут быть полностью предотвращены. В ряде случаев послеоперационную нейропатию локтевого нерва не представляется возможным связать с интраоперационным положением пациента в связи с тем, что клинически это осложнение возникает спустя несколько дней после операции.
6. В 2000 г. ASA опубликовало практические рекомендации по предотвращению периоперационных периферических нейропатий, где указывалось, что только в шести исследованиях из 509 приводился определенный стандарт, научно доказывающий связь между вмешательством и исходом.
7. Послеоперационная потеря зрения – редкое, но тяжелое осложнение, которое связано с положением пациента на животе. Причины этого осложнения многофакторны и окончательно не установлены.
8. Анестезиологическое обеспечение, проводимое вне операционной, сопровождается определенными проблемами, связанными с отсутствием необходимого оборудования для правильной укладки и фиксации пациента.

Анестезиологи несут ответственность за правильность положения пациента на операционном столе. Зачастую положение, считающееся оптимальным для хирургов, ведет к таким неблагоприятным физиологическим изменениям, как гипотензия из-за сниженного венозного возврата или десатурация вследствие нарушений вентиляционно-перфузионных отношений. Кроме того, повреждения периферических нервов во время операции остаются значительным источником периоперационных осложнений[1-3].

Правильная укладка пациента для обеспечения его безопасности во время хирургического вмешательства требует совместных действий анестезиологов, хирургов и медицинских сестер. Ювелирные украшения, заколки, резинки, ободки, крабы, невидимки для волос должны быть сняты. Оптимальным являются применение мягких поверхностей, поясничного подпора и естественное положение суставов. Голова должна занимать срединное положение без значимого разгибания или сгибания. Следует всегда избегать давления на глаза. Продолжительность пребывания пациента в наиболее нефизиологичных положениях должна быть ограничена настолько, насколько это возможно. Изменение наклона операционного стола во время хирургического вмешательства должно быть выполнено до обкладывания операционного поля и после фиксации пациента. Использование ремней безопасности для предотвращения падения больного является обязательным.

Сердечно-сосудистая система

Эволюционно физиологические эффекты сердечно-сосудистой системы, реализуемые за счет центральных, регионарных и местных механизмов, в условиях изменения положения тела человека направлены на обеспечение и поддержание кровоснабжения и перфузии жизненно важных органов, в частности миокарда и головного мозга.

При переводе пациента из вертикального положения в положение лежа на спине отмечается рост венозного

возврата за счет увеличения притока крови из нижних конечностей, что в свою очередь способствует нарастанию ударного объема и сердечного выброса. Увеличение артериального давления активирует афферентные барорецепторы аорты (через блуждающий нерв) и в стенках каротидных синусов (через языкоглоточный нерв), которые снижают активность симпатической и увеличивают активность парасимпатической импульсации к синоатриальному узлу и миокарду, в результате чего снижаются частота сердечных сокращений, ударный объем и сердечный выброс. Активация механорецепторов предсердия и желудочка также снижает тонус симпатической нервной системы. Кроме того, рефлексы с предсердий влияют на симпатическую активность почек, уровни плазменного ренина, предсердного натрийуретического пептида и антидиуретического гормона[4]. В результате системное артериальное давление крови поддерживается в диапазоне референтных значений.

Общая анестезия, миорелаксация, вентиляция легких с положительным давлением и нейроаксиальные блокады снижают венозный возврат, тонус артерий и препятствуют развитию механизмов ауторегуляции, что в условиях анестезии делает пациентов особенно уязвимыми к некомпенсированным циркуляторным эффектам. Использование спинальной или эпидуральной анестезии вызывает фармакологическую симпатэктомию в области всех блокированных дерматомов, независимо от использования компонентов общей анестезии, уменьшает преднагрузку и кардиальный ответ, при условии если нарушена симпатическая иннервация сердца (см. Гл. 51). Вентиляция легких с положительным давлением повышает среднее внутригрудное давление, уменьшая градиент венозного давления между периферическими капиллярами и правым предсердием. Низкие градиенты давления в венозной системе могут значимо воздействовать на наполнение камер сердца и, следовательно, на сердечный выброс. Положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) повышает среднее внутригрудное давление так, как это происходит при низком легочном комплайнсе при болезнях дыхательных путей, ожирении, асците и поверхностной анестезии[5].

По вышеуказанным причинам артериальное давление после индукции наркоза и укладки пациента в положение, необходимое для оперативного вмешательства, часто нестабильно. Для анестезиологов крайне важно предвидеть, мониторировать и своевременно лечить нежелательные эффекты постуральных реакций. Артериальное давление должно регулярно измеряться после индукции наркоза или начала нейроаксиальной блокады. При нестабильности гемодинамики часто необходимо увеличивать темп инфузионной терапии, углублять анестезию или назначать вазопрессоры. Временного эффекта можно достичь путем опускания головного конца операционного стола. В ряде случаев после введения в наркоз переводить пациента в положение, необходимое для операции, следует только при стабилизации гемодинамики. Перерывы в мониторинге для облегчения укладки больного или поворота операционного стола должны быть минимальными.

Дыхательная система

Во время анестезии у пациентов со спонтанным дыханием снижаются дыхательный объем и функциональная остаточная емкость и повышается емкость закрытия. Вентиляция легких с положительным давлением с мышечной релаксацией может улучшать вентиляционно-перфузионные отношения путем обеспечения адекватной минутной вентиляции и ограничения ателектазирования. Из-за потери мышечного тонуса диафрагма изменяет свою форму и мало смещается в зависимых участках легкого[6]. Это снижает вентиляционно-перфузионное отношение и, следовательно, артериальное PO_2. У пациентов, подвергнутым нейроаксиальной анестезии, нарушается функция брюшных и грудных мышц в блокированных дерматомах, но функция диафрагмы сохраняется, если общая анестезия с мышечной релаксацией не использовалась. В связи с этими эффектами положение пациента оказывает различные влияния на функции легких. В частности, любое положение, которое ограничивает движения диафрагмы, стенки грудной клетки или живота, может увеличить ателектазирование и легочный шунт.

Спонтанное дыхание, обеспечивающее небольшое отрицательное давление во время вдоха вследствие смещения диафрагмы и расширения грудной клетки, способствует венозному возврату путем уменьшения давления в крупных венах и правом предсердии. Нормальная вентиляция легких определяется экскурсией диафрагмы, движением грудной стенки и податливостью легких. При переходе человека из положения стоя в положение лежа на спине вследствие краниального смещения диафрагмы функциональная остаточная емкость уменьшается. Относительный вклад грудной стенки в вентиляцию снижается с 30% до 10% по сравнению с диафрагмой. При спонтанной вентиляции в любом положении движения диафрагмы связаны с зависимыми частями легкого, помогающими начать вентиляцию зон легких, которые ранее преимущественно перфузировались. Перфузия, зависящая в определенной степени от гравитации, тем не менее, связана и с другими факторами, такими как длина легочного сосудистого русла, и распределяется от центра к периферии в каждой доле, сохраняясь, несмотря на изменение сердечного выброса.[7-9]

Положение на животе используется для улучшения респираторной функции у пациентов с дистресс-синдромом[10]. У больных, в том числе с ожирением и у педиатрических пациентов, находящихся во время анестезии в положении лежа на животе, имеются преимущества в отношении легочных объемов и оксигенации без отрицательных воздействий на механику легких по сравнению с положением на спине[11,12,14] (см. Гл. 82). Когда пациент находится в положении лежа на животе, его вес должен быть распределен между грудной клеткой и костями таза, позволяя сохранять движения живота при дыхании, как описано ниже.

Положение пациента на операционном столе

Положение пациента лежа на спине

Наиболее распространенное положение больного для операции – лежа на спине (Рис. 36-1), при котором гемодинамический резерв лучше всего сохраняется. Опускание на несколько градусов головного (положение Тренделенбурга) или ножного (положение анти-Тренделенбурга)

Рис. 36-1 Положение больного лежа на спине. При укладке пациента размещайте центр тяжести больного над основанием стола

конца операционного стола способно привести к существенным сердечно-сосудистым нарушениям.

Положение верхних конечностей

В положении пациента на спине одна или обе руки могут быть отведены в сторону или располагаться вдоль тела. Для минимизации вероятности повреждения плечевого сплетения за счет давления головкой плечевой кости в подмышечной ямке рекомендуется отведение верхних конечностей не более чем на 90°[15]. Кисть и предплечье должны быть супинированы или находиться в естественном положении, с ладонью, направленной к бедру для уменьшения наружного давления на борозду лучевого нерва и локтевой нерв (Рис. 36-2)[16-18]. Верхняя конечность удерживается вдоль тела при помощи простыни, которая проводится под корпусом пациента через руку, покрывает ее, после чего подкладывается вновь под корпус. При операциях, когда не требуется доступ к грудной клетке или животу, для верхних конечностей могут использоваться изогнутые держатели. Во всех случаях руки укладываются в нейтральное положение[16]. Любые выступающие объекты, такие как системы для внутривенного введения жидкостей и краники, укутываются пеленкой (Рис. 36-3).

Варианты положения пациента на спине

Используется несколько вариантов положения на спине. Положение «в шезлонге», при котором бедра и колени немного согнуты (Рис. 36-4), уменьшает нагрузку на спину, бедра и колени и лучше переносится пациентами, которые бодрствуют. Кроме того, венозный отток от нижних конечностей улучшается, потому что ноги немного выше сердца. Также уменьшается расстояние от мечевидного отростка до лона, что уменьшает напряжение мускулатуры передней брюшной стенки и облегчает ушивание лапаротомных доступов. Для достижения этого положения требуется правильная укладка бедер пациента на операционном столе и несколько видоизменений стола. Обычно спинка стола поднята, голени опущены ниже коленей на эквивалентный угол, и используется легкое положение Тренделенбурга для выравнивания уровня бедер с плечами. Эти изменения уменьшают венозный застой в ногах и позволяют подставке для рук или столу быть параллельными полу, если это требуется для операций на верхних конечностях.

Положение «лягушки», при котором бедра и колени согнуты, бедра ротированы кнаружи, с подошвами стоп, смотрящими друг на друга, позволяет получить доступ

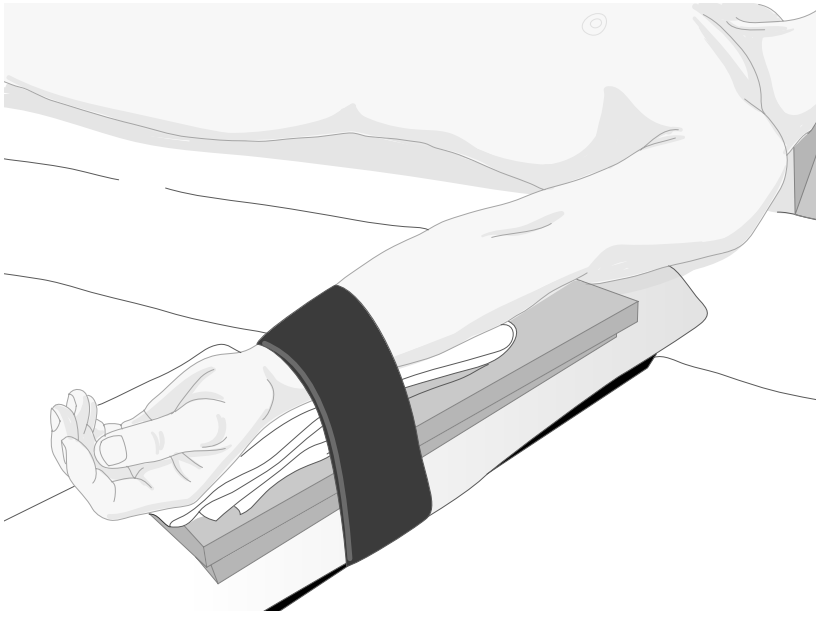


Рис. 36-2 Положение руки больного. Верхняя конечность должна находиться в положении супинации с отведением менее 90°. Под локоть и кисть пациента подкладывают мягкую ткань

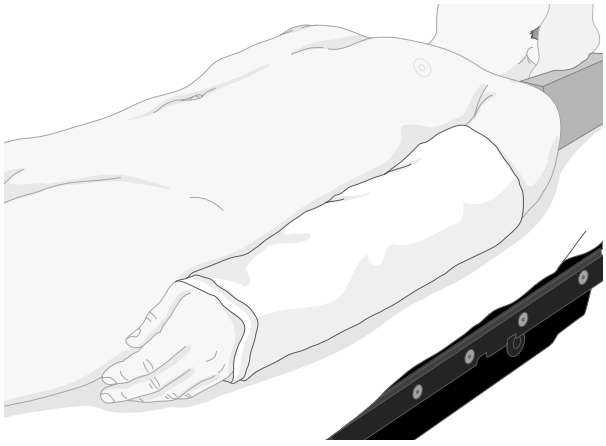


Рис. 36-3 Верхняя конечность в нейтральном положении укутана простыней и уложена вдоль тела пациента. Ладонь обращена к бедру

к промежности, медиальным отделам бедер, гениталиям и прямой кишке. Внимание должно быть уделено минимизации нагрузки, послеоперационной боли в бедрах и предотвращению смещения путем соответствующей поддержки коленей.

Опущение головного конца лежащего на спине пациента, положение Тренделенбурга (Рис. 36-5), часто используется для увеличения венозного возврата во время гипотонии, для улучшения доступа при абдоминальных и лапароскопических операциях, для предотвращения воздушной эмболии и облегчения катетеризации при обеспечении центрального венозного доступа. Это положение связано с именем немецкого хирурга XIX в. Тренделенбурга, который описал использование этого положения в абдоминальной хирургии. Рекомендуется нескользящий матрас для предотвращения скольжения пациента. Плечевые фиксаторы использовать не рекомендуются из-за высокого риска компрессионной травмы плечевого сплетения.

Положение Тренделенбурга существенно влияет на сердечно-сосудистую и дыхательную системы. Положение с опущенным головным концом повышает центральное венозное, внутричерепное и внутриглазное давление. Длительное положение с опущенным головным концом также может вести к отеку лица, конъюнктивы, гортани и языка с повышенным риском развития послеоперационной обструкции верхних дыхательных путей. Краниальное смещение внутренних органов живота относительно диафрагмы также снижает функциональную остаточную емкость и легочный комплайнс. У пациентов со спонтанным дыханием работа дыхания повышается. При механической вентиляции легких давление в дыхательных путях должно быть повышено для обеспечения адекватной вентиляции. Желудок также лежит выше голосовой щели. Эндотрахеальная интубация зачастую предпочтительна для защиты дыхательных путей от легочной аспирации, вызванной рефлюксом, и для уменьшения ателектазирования. Из-за риска отека слизистых оболочек дыхательных путей при операциях, когда пациенты находятся в положении Тренделенбурга в течение длительного времени, благоразумно контролировать утечку воздуха вокруг эндотрахеальной трубки или визуализировать гортань перед экстубацией.

Положение анти-Тренделенбурга (см. Рис. 36-5) часто используется для облегчения операций на верхнем этаже брюшной полости за счет смещения содержимого брюшной полости каудально. Это положение все более популярно из-за растущего числа лапароскопических операций. Рекомендуется обратить внимание на предотвращение скольжения пациента по столу и более частое измерение артериального давления, что поможет своевременно обнаружить гипотензию, вызванную снижением венозного возврата. Кроме того, положение головы выше сердца уменьшает перфузионное давление головного мозга, что должно быть принято во внимание при определении оптимального артериального давления.

Во всех положениях, при которых голова находится на другом уровне, нежели сердце, эффект гидростатического градиента в отношении церебрального артериального и венозного давления должен быть учтен с точки зрения церебрального перфузионного давления. Целесообразна тщательная документация любых потенциальных градиентов артериального давления.

Осложнения

Алопеция развивается вследствие длительной иммобилизации головы в результате ишемии волосяных фолликулов, которая связана с давлением на ограниченную область, обычно – затылок. Разъемы и провода мониторов не должны помещаться под головой больного, так как они могут создавать фокальные области давления на кожу

Рис. 36-4 Положение «в шезлонге». Небольшое сгибание бедер и коленей снижает тонус мышц спины

Рис. 36-5 Положение Тренделенбурга и анти-Тренделенбурга. Следует избегать применения плечевых фиксаторов во избежание повреждения нервов плечевого сплетения в результате сдавления

головы. Гипотермия и гипотензия в течение таких операций, как аортокоронарное шунтирование, могут повышать процент этих осложнений. Следовательно, целесообразно хорошо обкладывать голову, и, если возможно, при длительных операциях следует периодически поворачивать голову пациента для перераспределения веса.

Боль в спине может возникнуть после пребывания больного в положении лежа на спине вследствие потери тонуса параостистой мускулатуры и изменения нормальной кривизны поясничного лордоза в ходе общей анестезии с мышечной релаксацией или при нейроаксиальных блокадах. Следовательно, пациентам с выраженным кифозом, сколиозом или с болями в спине в анамнезе может потребоваться дополнительное подкладывание под спину валика или легкое сгибание бедер и коленей. Ткани, лежащие вокруг всех костных выступов, такие как пятки или крестец, должны быть обложены бельем для предотвращения ишемии вследствие давления, особенно при длительных операциях[19].

Повреждения периферических нервов (подробнее обсуждается ниже) – это комплексное явление с мультифакториальной этиологией. ASA в 2000 г. опубликовало практическое руководство по предотвращению периоперационных нейропатий[16]. Ульнарная нейропатия – это самое частое повреждение. Хотя нет прямого указания, что только правильное положение или обкладывание может предотвратить периоперационные ульнарные нейропатии, руководство рекомендует ограничить отведение руки менее чем на 90° в плечевом суставе с супинацией или сохранением нейтрального положения и кисти, и предплечья. Независимо от положения верхних конечностей, поддержание головы в относительно среднем положении может помочь минимизировать риск повреждения плечевого сплетения от натяжения.[20]

Пациентов с избыточной массой тела следует помещать на операционный стол с особой осторожностью, поскольку основание операционного стола асимметрично его опоре. Для улучшения хирургического доступа или использования такого оборудования, как С-дуга рентгеновской установки, пациенты часто размещаются корпусом над свободной частью стола, что приводит к несовпадению центров тяжести больного и стола, создает существенный рычаг и может способствовать наклону или переворачиванию операционного стола, в особенности, если используются удлинители. Весовые пределы операционных столов существенно различаются и должны строго соблюдаться.

Литотомическое положение

Классическое литотомическое положение часто используется при гинекологических, проктологических и урологических операциях. Бедра согнуты на 80-100° относительно туловища, и ноги отведены на 30-45° от средней линии. Колени сгибаются до тех пор, пока голени не станут параллельны корпусу, ноги удерживаются держателями или стременами (Рис. 36-6, 36-7 и 36-8). Ножная секция стола опущена. Если руки пациента вытянуты вдоль туловища, кисти и пальцы больного должны находиться рядом со свободным краем опущенной секции стола. По окончании операции особое внимание должно быть уделено предотвращению попадания пальцев в щель между ножным концом и основной пластиной стола (Рис. 36-9). По этой причине во всех случаях рекомендовано располагать руки на подлокотниках вдалеке от плоскости сгибания стола.

Укладывание в литотомическое положение требует синхронных действий двух ассистентов по расположению нижних конечностей для предотвращения скручивания поясничного отдела позвоночника. Обе ноги должны быть подняты вместе, бедра и колени согнуты одновременно. Нижние конечности должны быть обложены бельем для предотвращения сдавления в стременах. После окончания операции пациент должен быть также синхронно возвращен в положение лежа на спине. Ноги должны быть сняты с держателей одновременно, колени сведены к средней линии, ноги медленно выпрямлены и опущены на операционный стол. Как упоминалось, руки должны быть расположены так, чтобы предотвратить их ущемление при любом движении сочленяющихся секций операционного стола.

Литотомическое положение также может вызвать значительные физиологические изменения. Когда ноги подняты, преднагрузка возрастает, вызывая транзиторное

Рис. 36-6 Литотомическое положение. Бедра согнуты под углом 80-100° с голенями, параллельными телу. Руки находятся на подлокотниках

Рис. 36-7 Литотомическое положение

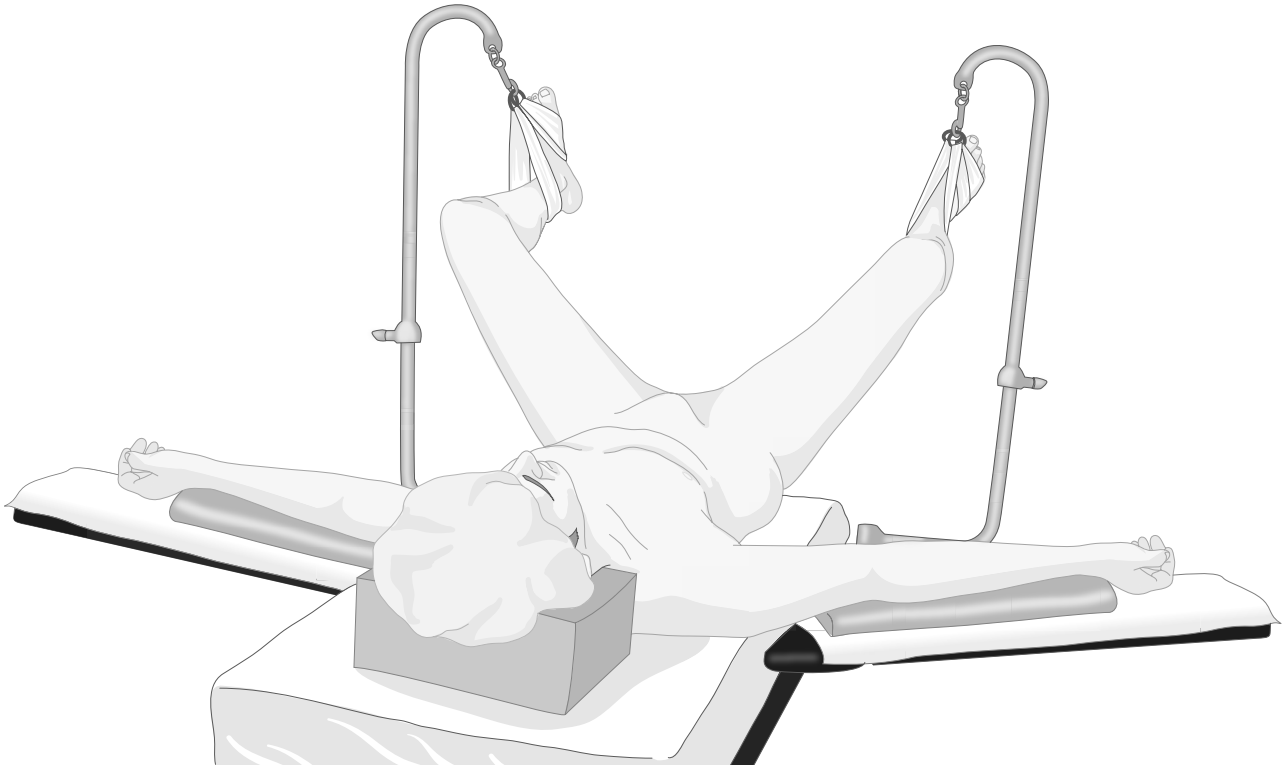


Рис. 36-8 Литотомическое положение с правильным расположением держателей вдали от головки малоберцовой кости

повышение сердечного выброса и внутричерепного давления. Кроме того, смещение диафрагмы уменьшает легочный комплайнс и потенциально приводит к снижению дыхательного объема. Если больной страдает ожирением или объемным образованием брюшной полости (опухоль, беременная матка), внутрибрюшное давление может значительно вырасти, что затруднит венозный возврат. Наконец, нормальная кривизна поясничного лордоза поясничного отдела позвоночника при литотомическом положении сглаживается, потенциально обостряя любую ранее существовавшую боль в пояснице.[21]

В ретроспективном исследовании 198461 пациента, подвергшегося операции в литотомическом положении в период с 1957 по 1991 гг., повреждение общего малоберцового нерва было наиболее распространенной нейропатией нижних конечностей, составлявшей 78% от всех повреждений нервов. Потенциальной причиной повреждения было сдавление нерва между головкой малоберцовой кости и стойкой, поддерживающей ноги. Когда используются стремена, особое внимание должно быть уделено избеганию сдавления (см. Рис. 36-8). Повреждение наиболее часто встречалось у пациентов с низким индексом массы тела, недавно выкуривших сигарету или при продолжительной операции.[22] В проспективном исследовании 991 пациента, подвергшегося операции в литотомическом положении в период с 1997 по 1998 гг., не было ни одной моторной нейропатии нижних конечностей, несмотря на то, что были найдены парестезии в зоне

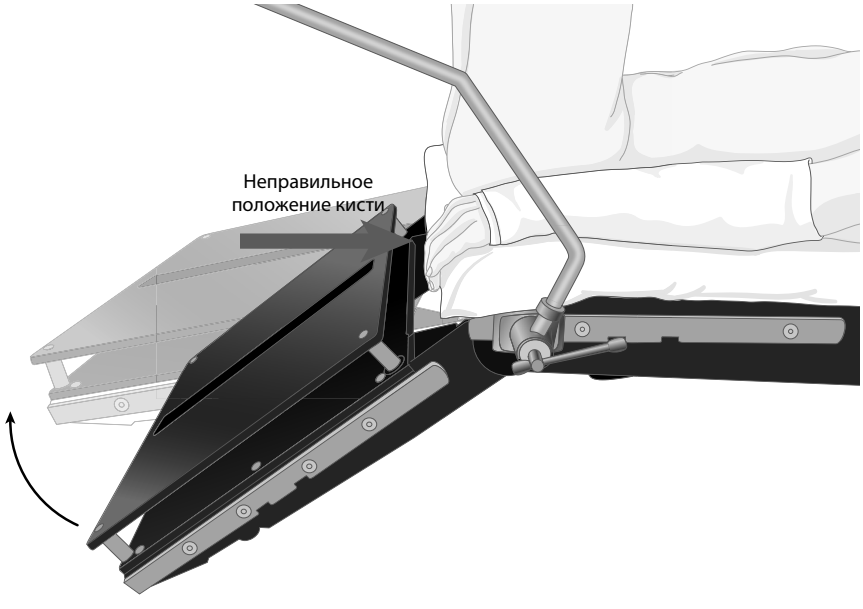


Рис. 36-9 Неправильное положение кистей рук у пациента, находящегося в литотомическом положении. Существует риск сдавления пальцев при подъеме нижней секции операционного стола

Рис. 36-10 Положение пациента лежа на боку. Нижняя нога согнута, между ногами находится подушка

иннервации запирательного, седалищного, малоберцового нервов и латерального кожного нерва бедра.[23]

Компартмент-синдром нижней конечности, редкое осложнение, связанное с литотомическим положением, встречается, когда перфузия конечности неадекватна, в результате чего развиваются ишемия, отек и рабдомиолиз вследствие повышенного давления в фасциальном футляре. В большом ретроспективном обзоре 572498 операций встречаемость компартмент-синдромов была выше в литотомическом положении (1 на 8720) и в положении лежа на боку (1 на 9711) по сравнению с положением лежа на спине (1 на 92441). Длительность оперативного вмешательства считалась значимым фактором развития компартмент-синдрома нижней конечности.[24] При изучении внутрифутлярного давления было установлено, что в литотомическом положении этот показатель увеличивался в течение определенного времени, поэтому было рекомендовано периодически опускать ноги до уровня тела, если операция продолжается свыше нескольких часов.[25-27]

Положение пациента лежа на боку

Положение лежа на боку (Рис. 36-10) чаще всего используется при внутригрудных или забрюшинных операциях, а также вмешательствах на бедре. Пациент лежит на неоперируемой стороне с согнутой нижележащей ногой и уравновешивается передними и задними упорами, такими как валики из постельного белья или подушки, принимающей форму тела. Руки обычно располагаются перед пациентом. Нижележащая рука кладется на обложенный подлокотник перпендикулярно корпусу. Вышележащая рука часто опирается на подвесной подлокотник или поролоновую шину. Если возможно, рука не должна быть отведена более чем на 90°. Для некоторых торакотомий может потребоваться поднятие вышележащей руки выше плоскости плеча, однако следует быть бдительным для предотвращения нейроваскулярных осложнений.

Укладка пациента в положение лежа на боку требует объединения усилий всего персонала операционной для предотвращения потенциальных травм. Голова пациента должна находиться в нейтральном положении для предотвращения чрезмерных поворотов шеи и повреждений плечевого сплетения от натяжения. Может потребоваться дополнительная поддержка головы (Рис. 36-11). Нижележащее ухо должно быть повторно проверено во избежание сворачивания. Перед изменением положения больного рекомендуется убедиться, что глаза надежно закрыты салфеткой. Нижележащее ухо должно быть повторно проверено на предмет исключения давления снаружи. Во избежание компрессионной травмы нижележащего плечевого сплетения или сдавления сосудов, «подмышечный валик» (обычно – литровый мешок с внутривенной жидкостью) часто помещается немного каудальнее нижележащей подмышечной впадины (Рис. 36-12). Этот валик никогда не должен находиться в самой подмышечной впадине. Многие врачи не используют валик, если для поддержки торса используется подушка, принимающая форму тела. Независимо от техники в нижележащей руке должен мониторироваться пульс для раннего определения сдавления подмышечных сосудисто-нервных структур. Сдавление сосудов и венозный застой в нижележащей руке могут оказывать влияние на показатели пульсоксиметрии, а низкие показатели сатурации могут быть ранними признаками нарушенной циркуляции. Гипотензия, измеряемая на нижележащей руке, может быть следствием сдавления подмышечной артерии, поэтому полезно сохранить возможность измерения кровяного давления на обеих руках. Когда используется почечный упор, он должен быть размещен правильно – под нижележащим гребнем подвздошной кости. Подушка или другая подкладка обычно помещается между коленями для минимизации чрезмерного давления на костные выступы и натяжения нервов нижней конечности.

Положение лежа на боку также связано с риском легочных осложнений[28]. У пациентов, которые вентилируются механически, комбинация смещения средостения в сторону и давления органов брюшной полости на нижележащее легкое способствует гипервентиляции вышележащего легкого. В это же время легочный кровоток в гиповентилированном нижележащем легком возрастает вследствие эффекта гравитации. Поэтому вентиляционно-перфузионные отношения ухудшаются, потенциально нарушая газообмен и вентиляцию.

Положение лежа на боку предпочтительно при легочных операциях и однолегочной вентиляции. Минутная вентиляция нижележащего легкого обычно повышена,

Рис. 36-11 Положение больного лежа на боку. Показано расположение рук. Под голову подкладывается дополнительная подушка для выравнивания оси позвоночник – голова

тогда как вышележащее легкое коллапсировано. Повышение минутной вентиляции в сочетании со сниженным комплайнсом может в дальнейшем требовать увеличения давления в дыхательных путях для достижения адекватной вентиляции. Наклон головного конца вниз в положении лежа на боку еще больше ухудшает легочную функцию, увеличивая долю шунта.[29]

Пациенты в положении лежа на боку могут быть согнуты для расхождения межреберий при торакотомиях или для обеспечения доступа к забрюшинному пространству при операциях на почке. Точка перегиба и упор, если он используется, должны лежать под гребнем подвздошной кости, а не под краем реберной дуги, чтобы минимизировать сдавление нижележащего легкого (Рис. 36-13). Это положение часто является компонентом положения анти-Тренделенбурга, создающим потенциал для венозного застоя в нижней части тела. По этим причинам использование согнутого положения лежа на боку не одобряется, когда нет прямой необходимости.

Положение лежа на животе (прон-позиция)

Прон-позиция или положение лежа на животе (Рис. 36-14) используется в основном для хирургического доступа к задней черепной ямке, к позвоночнику, к ягодицам и перириктальной зоне и нижним конечностям. Как и при положении на спине, если ноги находятся в одной плоскости с корпусом, гемодинамический резерв сохраняется; однако, если происходит любое значительное опускание ног или наклон всего стола, венозный возврат может быть соответственно снижен или увеличен. Легочная функция при правильной укладке пациента оптимальна при отсутствии значительного повышения внутрибрюшного давления и может быть лучше, чем в положении лежа на спине или лежа на боку.[30,31] Ноги должны быть обложены бельем и слегка согнуты в коленях и бедрах. Голова может быть расположена лицом вниз, с распределением ее веса на костные структуры, или повернута в сторону.

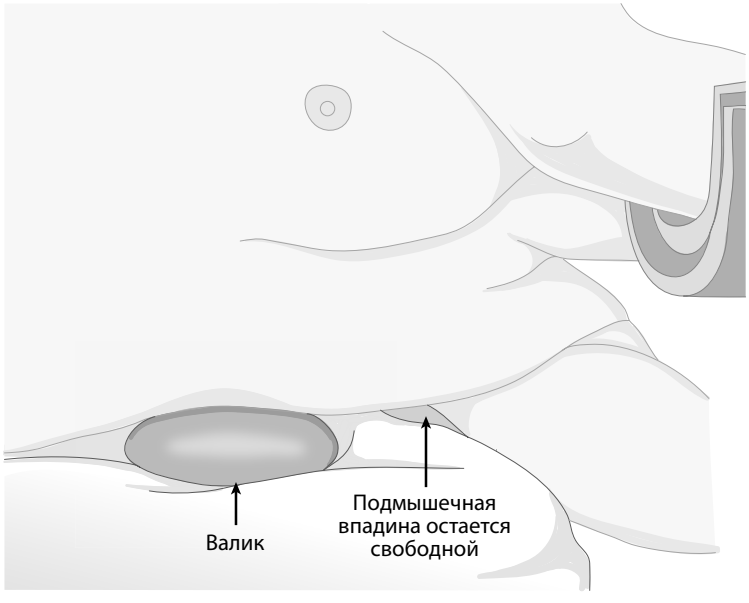


Рис. 36-12 Правильное расположение подмышечного валика в положении больного лежа на боку

Рис. 36-13 Положение лежа на боку со сгибанием. Для оптимизации вентиляции нижележащего легкого точка перегиба операционного стола должна находиться в проекции несколько ниже гребня подвздошной кости

Обе руки могут быть расположены по бокам пациента и повернуты в нейтральное положение, как описано для пациентов на спине, или расположены на подлокотниках рядом с головой пациента. Иногда такая позиция называется положением «супермен, лежащий на животе». Требуется дополнительное подкладывание белья под локти для предотвращения сдавления локтевого нерва. Руки не должны быть отведены более чем на 90°для предотвращения чрезмерного натяжения плечевого сплетения, особенно у пациентов с повернутой головой. Наконец, для нижних конечностей требуются эластические чулки или устройства активной компрессии.

При общей анестезии в предоперационной в первую очередь обеспечивается внутрисосудистый доступ, затем интубируется трахея. Эндотрахеальная трубка должна быть надежно закреплена лентой во избежание ее ослабления вследствие смачивания слюной после поворота на живот. Скоординированными действиями всего персонала операционной пациент поворачивается на живот, сохраняя в ходе поворота шею на одной линии с позвоночником. За координацию движения и перемещение головы ответственность несет анестезиолог. Исключения могут быть сделаны только при использовании жесткого фиксатора, который удерживает хирург. Рекомендуется отсоединить манжеты для измерения артериального давления и внутрисосудистые катетеры на той стороне, которая в дальнейшем будет поворачиваться, хотя некоторые клиницисты предпочитают отключать все линии инфузии и мониторы перед поворотом. Пульсоксиметрия обычно сохраняется. Восстановление мониторинга в полном объеме должно быть осуществлено так быстро, как это возможно. Положение интубационной трубки и адекватность вентиляции после поворота оцениваются незамедлительно.

Положение головы крайне важно. Голова пациента в положении на животе может быть повернута в сторону, если подвижность шеи достаточна. Как и в положении лежа на боку, нижележащий глаз должен чаще проверяться на предмет исключения давления снаружи. Кроме того, у пациентов с цервикальными артритами или цереброваскулярной болезнью боковое вращение шеи может нарушить каротидный, вертебральный артериальный кровоток

Рис. 36-14 Положение лежа на животе с рамой Вильсона. Руки отведены менее чем на 90°. Под точками давления мягкая ткань, грудь и живот поддерживаются над столом во избежание давления на живот и сохранения легочного комплайнса. Мягкая подушка под голову имеет вырезку для лица и порт для интубационной трубки. Периодически необходимо проверять состояние глаз больного

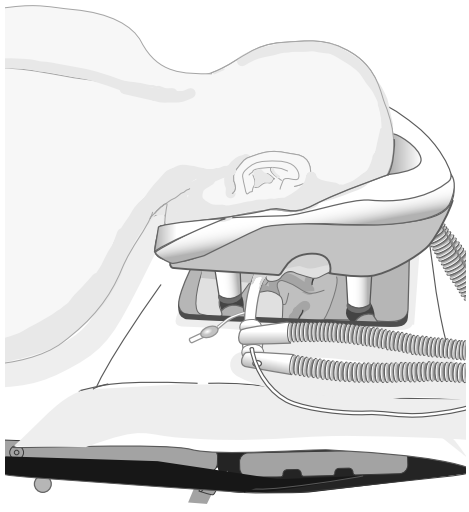


Рис. 36-15 Система с пластиковым зеркалом для контроля за глазами и интубационной трубкой у пациента, находящегося в положении лежа на животе

или яремный венозный кровоток. В большинстве случаев голова остается в нейтральном положении, для чего используются хирургическая подушка, подковообразный подголовник или скоба Мэйфилда. Для прон-позиции были разработаны специальные подушки. Большинство, включая одноразовые поролоновые модели, поддерживают лоб, скуловые области и подбородок и имеют вырезы для глаз, носа и рта (Рис. 36-14), при этом не всегда видно лицо пациента. Для периодического визуального подтверждения того, что глаза не повреждены, используется зеркальная система (Рис. 36-15).

Подковообразный подголовник поддерживает только лоб и скуловые области и предоставляет хороший доступ к дыхательным путям, но он более жесткий и потенциально опасен при движениях головы (Рис. 36-16, 36-17). Жесткая система фиксации Мэйфилда поддерживает голову без какого-либо прямого давления, предоставляя доступ к дыхательным путям и удерживая голову строго в одной позиции, которая может быть точно приспособлена для оптимального нейрохирургического доступа (Рис. 36-18). Жесткая фиксация штифтами в настоящее время используется редко. Высокая степень бдительности также необходима для предотвращения движения пациента, когда голова удерживается в жесткой конструкции, поскольку выскальзывание из штифтов может привести к скальпированным ранам или травме шейного отдела позвоночника. Так как подковообразному и штифтовому подголовникам свойственны регулируемые соединения, любое скольжение или поломка их кронштейнов может привести к осложнениям при резком падении головы.

Независимо от используемой техники поддержки головы глаза, лицо и дыхательные пути должны периодически проверяться, чтобы удостовериться, что вес распределяется только между костными структурами и что нет никакого давления на глаза. Правильность положения периодически проверяется и отмечается в протоколе анестезии. Лицо должно быть перепроверено, если в течение операции происходит любое движение пациента или если положение стола значительно изменяется. Прон-позиция – это фактор риска для периоперационной потери зрения, которая обсуждается в деталях далее.

Так как брюшная стенка легко смещается, то в положении на животе наружное давление на живот может повышать внутрибрюшное давление, что нарушает дыхание и сдавливает абдоминальные и позвоночные сосуды, включая эпидуральные вены. При операциях на позвоночнике для минимизации кровотечения и облегчения хирургического доступа желательно поддерживать низкое венозное давление. Наружное давление на живот может смещать диафрагму краниально, снижая функциональную остаточную емкость, легочный комплайнс и повышая пиковое давление в дыхательных путях. Абдоминальное давление также может затруднять венозный возврат вследствие сдавления нижней полой вены. По этим причинам важно обеспечить возможность движения передней брюшной стенки при дыхании.

Грудная клетка обычно поддерживается валиками из белья или болстерами*, расположенными вдоль каждой стороны от ключицы до подвздошного гребня. Доступно множество промышленных валиков и болстеров, включая раму Вильсона (Рис. 36-14), стол Джексона, раму Рельтона и модификацию рамы Рельтона – раму Мурадяна–Симмонса. Все устройства служат для уменьшения сдавления живота операционным столом и поддержания нормального легочного комплайнса. Для предотвращения повреждений мягких тканей свисающие образования (мужские гениталии и женские молочные железы) должны быть освобождены от давления; между молочных желез укладывается болстер. Нижняя часть каждого валика или бол-

* Болстер (bolster, англ.) – длинная узкая подушка или подушка, заполненная хлопком, пухом или каким-либо волокном *(Прим. пер.)*

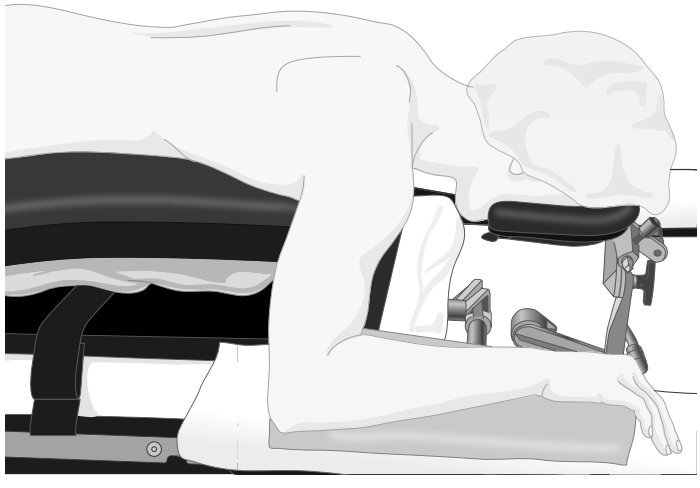


Рис. 36-16 Использование подковообразной опоры для головы у пациента, находящегося в положении лежа на животе. Опора подстраивается на необходимую высоту

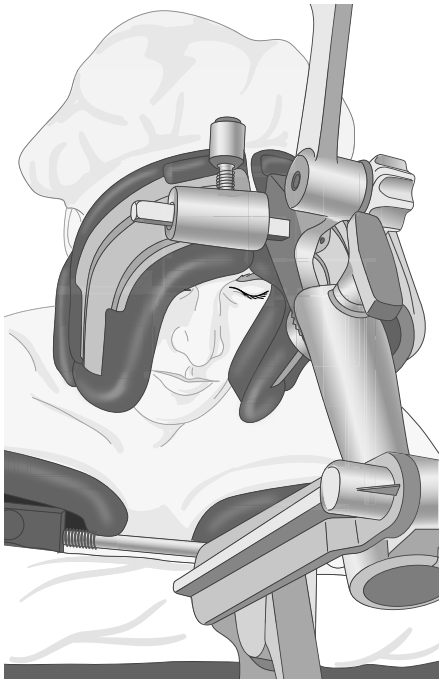


Рис. 36-17 Подковообразная опора для головы обеспечивает хорошую визуализацию лица пациента, находящегося в положении лежа на животе. Опора может быть подстроена на необходимые ширину и высоту

стера должна быть расположена под соответствующим подвздошным гребнем для предотвращения повреждения давлением гениталий и бедренной сосудистой сети.[32] Положение на животе представляет особые риски для пациентов с морбидным ожирением, чье дыхание уже скомпрометировано и у которых может быть затруднительным быстро изменить положение.

Положение больного сидя

Положение больного сидя, несмотря на нечастое использование из-за риска воздушной эмболии, представляется удобным для хирурга в доступе к шейному отделу позвоночника и задней черепной ямке (Рис. 36-19). Главные преимущества положения сидя перед положением на животе для нейрохирургических и операций на шейном отделе позвоночника – это превосходный доступ, снижение кровотечения в операционном поле и, возможно, уменьшенная периоперационная кровопотеря.[33] Главные преимущества для анестезиолога – это лучший доступ к дыхательным путям, снижение вероятности отека лица и улучшенная вентиляция, особенно у пациентов с ожирением. Вариантом положения сидя является положение «в шезлонге», которое все чаще и чаще используется при операциях на плече, включая артроскопические манипуляции (Рис. 36-20). Оно привлекательно для хирурга лучшим доступом к плечу спереди и сзади и большей подвижностью руки в плечевом суставе.

Голова может быть фиксирована штифтами для нейрохирургических операций или, для других операций, фиксирована лентой. Во избежание тракции мышц плеча и потенциального натяжения сосудисто-нервных структур верхней конечности руки должны располагаться в точке возвышения плеч. Колени обычно слегка согнуты для баланса и уменьшения натяжения седалищного нерва[34].

Гемодинамические эффекты помещения лежащего на спине пациента в положении сидя существенны. Из-за скопления крови в нижней части тела во время общей анестезии (см. выше), пациенты особенно склонны к эпизодам гипотензии. Возвышенное положение и использование внутривенного введения жидкостей, вазопрессоров и соответствующих корректировок глубины анестезии могут уменьшить степень и продолжительность гипотензии. Эластичные чулки и устройства активной компрессии могут помочь поддержать венозный возврат.

Положение головы и шеи у сидящего пациента было связано с осложнениями во время операции на позвоночнике или черепе. Чрезмерное сгибание шеи имеет многочисленные негативные последствия: нарушения артериального и венозного кровотока, вызывающие гипоперфузию или венозный застой в головном мозге, нарушения дыхательных экскурсий. Чрезмерное сгибание также может перекрывать эндотрахеальную трубку и оказывать значительное давление на язык, приводя к макроглоссии. Обычно рекомендуется поддержание расстояния между нижней челюстью и грудиной, по крайней мере, в два поперечных пальца для среднестатистических взрослых пациентов[35]. Дополнительная осторожность со сгибанием шеи рекомендуется, если используется чрезпищеводная

Рис. 36-18 Положение пациента на животе с использованием фиксатора Мэйфилда, который обеспечивает жесткую фиксацию головы при оперативных вмешательствах на шейном отделе позвоночника и внутричерепных вмешательствах задним доступом. Повороты головы или сгибание шеи могут влиять на положение интубационной трубки

Рис. 36-19 Положение больного сидя с использованием фиксатора Мэйфилда. Ноги находятся так высоко, как это возможно, для увеличения венозного возврата. Руки должны располагаться на опорах или на животе (Рис. 63-8) для предотвращения натяжения нервов плеча. Опоры держателей головы предпочтительно закреплять на секции стола за спиной, что позволяет регулировать наклон спины пациента без предварительного отсоединения держателя головы

Рис. 36-20 Положение сидя для оперативных вмешательств на плече (положение «в шезлонге»). Руки должны располагаться на опорах для предотвращения натяжения нервов плечевого сплетения

эхокардиография (ЧП ЭхоКГ) для мониторинга воздушной эмболии, потому что пищеводный датчик находится между согнутым позвоночником и дыхательными путями и эндотрахеальной трубкой, добавляя возможность для сдавления структур гортани и языка. Из-за возвышения хирургического поля над сердцем и неспособности синусов твердой мозговой оболочки спадаться существенно возрастает риск воздушной эмболии. Аритмия, десатурация, легочная гипертензия или остановка сердца могут произойти при попадании большого количества воздуха в сосудистое русло. Если овальное отверстие открыто, даже малые количества воздуха могут привести к инфаркту миокарда вследствие парадоксальной эмболии. ЧП ЭхоКГ показала некоторый уровень воздуха у большинства пациентов, обследованных в ходе нейрохирургических операций в положении сидя (≤ 100%).[36,37] Перед интракраниальными операциями и операциями на шейном отделе позвоночника в положении сидя часто выполняется скрининговая контрастная эхокардиография для выявления открытого foramen ovale. Однако выявление отверстия в перегородке устанавливается не всегда. Адекватная гидратация и раннее обнаружение воздуха с использованием ЧП ЭхоКГ или периодического допплеровского ультразвукового исследования может снизить частоту и серьезность воздушной эмболии[36].

Повреждения периферических нервов

Повреждение периферических нервов остается серьезным периоперационным осложнением и сферой профессиональной ответственности врачей, несмотря на низкую встречаемость (примерно 0,11% из 81000 анестезий за период 1987-1993 гг.).[38] В ходе операций повреждения нервов возникают при их натяжении, ишемии или сдавлении.[39] Ранние симптомы, такие как боль или моторные нарушения, отсутствуют из-за бессознательного состояния пациента или сенсорной блокады при регионарной анестезии. В 1984 г. ASA создала базу исков для оценки неблагоприятных анестезиологических исходов. Начиная с 1990 г. частота повреждений нервов остается по существу постоянной и составляет 18% от всех претензий в течение 1990-1994 гг., оставаясь на втором месте после летальных исходов (22%).[1-3] Среди всех 670 зарегистрированных претензий ульнарная нейропатия остается самым частым видом повреждения (28%), за ней следует повреждения плечевого сплетения (20%), пояснично-крестцовых корешков (16%) и спинного мозга (13%) (Табл. 36-1).

В период 1980-1984 гг. частота ульнарных нейропатий снизилась с 37% до 17%, а повреждения спинного мозга возросли с 8% до 27%. Повреждения спинного мозга и нейропатии пояснично-крестцовых корешков были преимущественно связаны с регионарной анестезией. Эпидуральная гематома и химическое повреждение нейроаксиальных структур отмечались в 29% зарегистрированных жалоб. Повреждения, возможно, были связаны с использованием нейроаксиальных блокад у пациентов, получавших антикоагулянты, и с увеличением частоты использования блокад для лечения хронической боли (Табл. 36-2).[3,40,41]

Механизм повреждения нервов остается в значительной степени неизвестным, за исключением повреждения спинного мозга. Большинство повреждений, особенно повреждений таких нервов верхней конечности, как локтевой нерв или плечевое сплетение, в настоящее время наблюдаются и при адекватной укладке и обкладывании. Из-за значительной заболеваемости, связанной с повреждениями периферических нервов, в 2000 г. ASA опубликовало практическое руководство по предотвращению периферических нейропатий.[16] Руководство было основано на соглашении экспертной группы консультантов, а не на научных доказательствах. Только 6 из 509 исследований укладок «…показали достаточно приемлемые методы анализа, которые ясно указывают на взаимосвязь между вмешательствами и исходами» (Табл. 36-3).

Из-за недостаточности четких данных о причинах и методах предотвращения повреждений периферических

Табл. 36-1 Жалобы на повреждения нервов в Базе данных ASA

Нерв	Число жалоб в современной базе данных (N = 4183)	% от общего количества (N = 670)	Число жалоб с момента сообщения, 1990 г.	% от общего количества, 1990 г. (N = 445)
Локтевой	190	28	113	25
Плечевое сплетение	137	20	83	19
Пояснично-крестцовый корешок	105	16	67	15
Спинной мозг	84	13	73	16
Седалищный*	34	5	23	5
Срединный	28	4	19	4
Лучевой	18	3	13	3
Бедренный	15	2	9	2
Другие отдельные нервы	43	6	35	8
Множественные нервы	16	2	10	2
Всего	*670*	*100*	*445*	*100*

*Включает малоберцовый нерв

Из Cheney FW, Domino KB, Caplan RA, et al: Nerve injury associated with anesthesia. Anesthesiology 90:1064, 1999

Табл. 36-2 Наиболее частые повреждения нервов в Базе данных ASA после 1990 г.

Повреждение	Рекомендации по предотвращению
Локтевой нерв (25%)	Избегайте чрезмерного давления на позадимыщелковую канавку плечевой кости Сохраняйте кисть и предплечье или супинированными или в нейтральном положении
Плечевое сплетение (19%)	Избегайте использования плечевых фиксаторов у пациентов в положении Тренделенбурга (используйте нескользящий матрас) Избегайте чрезмерных поворотов головы в сторону в положении на спине или на животе Ограничивайте отведение руки менее чем 90° в положении на спине Избегайте расположения валика высоко в подмышечной впадине – оставляйте валик вне подмышечной впадины Используйте ультразвуковую навигацию для поиска внутренней яремной вены с целью постановки катетера
Спинной мозг (16%) и пояснично-крестцовый корешок (15%)	Знайте, что доля повреждений спинного мозга увеличивается, вероятно, в связи с использованием эпидуральных катетеров для лечения боли Следуйте современным принципам регионарной анестезии для пациентов, получающих антикоагулянты*
Седалищный и малоберцовый нервы (5%)	Минимизируйте время операции в литотомическом положении Используйте двух ассистентов для координированного одновременного движения обеих ног при укладке пациента в литотомическое положение и обратно Избегайте чрезмерного сгибания бедер, разгибания коленей или скручивания поясничного отдела позвоночника Избегайте чрезмерного давления на малоберцовый нерв на головке малоберцовой кости
Срединный (4%) и лучевой (3%) нервы	Имейте в виду, что 25% повреждений срединного и лучевого нерва были связаны с подмышечным блоком и 25% повреждений были связаны с травматическим введением или инфильтрацией внутривенного катетера

* Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, et al: Regional anesthesia in the anticoagulated patient: Defining the risks (The Second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). Reg Anesth Pain Med 28:172-197, 2003

Данные из списка использованной литературы 1-3

нервов мнения отдельных врачей различаются во взглядах на специфические обкладывание и детали укладки. Продолжительность операции является фактором риска. Здравый смысл позволяет избежать положений, которые допускают натяжение нервов и давление на анатомические области, в проекции которых имеются нервы, склонные к повреждениям, например, локтевой кубитальный канал и малоберцовый нерв, проходящий через головку малоберцовой кости. Когда это только возможно, положение пациента должно выглядеть естественно. Обкладывание и подпорки должны распределять вес на такую широкую площадь, какая только возможна; однако, как было показано, никакой обкладочный материал не гарантирует предупреждения повреждений нервов.

В ретроспективном исследовании 1000 операций на позвоночнике исследовались пять положений верхних конечностей с использованием соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП). Изменение положения рук в 92% меняло показатели ССВП верхних конечностей. Изменение ССВП верхней конечности были значительно выше в положении лежащего на животе «супермена» (71%) и положении лежа на боку (7,5%) в сравнении с положениями лежа на спине с отведенными руками или руками, лежащими вдоль тела, или лежа на животе с руками вдоль тела (от 1,8% до 3,2%). Обратимые изменения ССВП не были связаны с послеоперационным неврологическим дефицитом (см. Гл. 46).[42]

Локтевой нерв

Этиология периоперационной ульнарной нейропатии до конца не понятна. Локтевой нерв лежит поверхностно. Хотя повреждения локтевого нерва встречаются редко, заболеваемость, связанная с ульнарной нейропатией, может быть серьезной. В проспективном исследовании среди 1502 пациентов, подвергшихся некардиологическим операциям, у 7 пациентов развилась периоперационная ульнарная нейропатия, из них трое пациентов имели остаточные симптомы спустя 2 года[43] Если нейропатия стойкая, то она ведет к невозможности отведения или противопоставления пятого пальца, сниженной чувствительности в четвертом и пятом пальцах и атрофии внутренних мышц кисти, создавая «когтистую лапу».

Ранее полагали, что повреждения нерва связаны с чрезмерным сгибанием локтя и сдавлением нерва в мыщелковой канавке и кубитальном тоннеле между операционным столом и задней поверхностью медиального надмыщелка плечевой кости. На сегодняшний день считается, что происхождение паралича локтевого нерва мультифакторно и не всегда предотвратимо. В большом ретроспективном обзоре периоперационных ульнарных нейропатий, длящихся более чем 3 месяца, указано, что начальные симптомы проявились у 57% пациентов более чем через 24 *ч* после операции, 70% были лица мужского пола и 9% испытывали двухстороннее поражение. Очень худые или пациенты с ожирением имеют повышенный риск, также как и пациенты с длительным послеоперационным постельным режимом. Не было никакой связи с интраоперационным положением пациента или анестезиологической методикой.[44]

Анализ базы исков ASA показал, что периоперационная ульнарная нейропатия, наблюдаемая преимущественно у мужчин, у больных пожилого возраста, клинически проявляется в среднем через 3 дня.[3] Хотя большинство претензий по повреждению локтевого нерва были связаны с общей анестезией, также были сделаны выплаты по претензиям пациентов, у которых операции на нижней конечности выполнялись в условиях регионарной анестезии. В проспективном исследовании пациентов,

Табл. 36-3 Краткое изложение результатов исследования Консенсуса ASA по предотвращению периферических нейропатий

Предоперационная оценка
При должной оценке полезно убедиться, что пациент сможет комфортно переносить предполагаемое операционное положение
Расположение верхней конечности
Отведение руки должно быть ограничено 90° у пациентов, лежащих на спине; пациенты, уложенные на живот могут комфортно переносить отведение руки более чем на 90°
Руки должны быть уложены так, чтобы уменьшить давление на позадимыщелковую бороздку плечевой кости (локтевую бороздку). Когда руки укладываются вдоль тела, рекомендуется нейтральное положение предплечий. Когда руки уложены на подлокотники, допустимы или супинированное, или нейтральное положение предплечья
Следует избегать длительного давления на лучевой нерв в спиральной бороздке плечевой кости
Разгибание локтевого сустава сверх комфортного диапазона может растянуть срединный нерв
Расположение нижней конечности
Литотомическое положение, которое натягивает подколенную мышечную группу сверх комфортного диапазона, может натягивать седалищный нерв
Следует избегать длительного давления на малоберцовый нерв на головке малоберцовой кости
Ни разгибание, ни сгибание бедра не увеличивают риск нейропатии бедренного нерва
Защитное обкладывание
Обкладывание подлокотников может снизить риск нейропатий верхней конечности
Использование валика под грудную клетку у пациентов, уложенных на бок, может снизить риск нейропатий верхней конечности
Обкладывание локтя и головки малоберцовой кости может снизить риск нейропатий верхней и нижней конечностей
Оборудование
Должным образом функционирующие автоматические манжеты для измерения артериального давления не влияют на риск развития нейропатий верхней конечности
Плечевые фиксаторы вместе с положениями с чрезмерно опущенным головным концом могут повышать риск развития нейропатий плечевого сплетения
Послеоперационная оценка
Простая послеоперационная оценка функций нервов конечностей может вести к раннему распознаванию периферических нейропатий
Документация
Внесение в карту специфических действий по укладке пациента в ходе наблюдения может вести к улучшениям в уходе, (1) помогая врачам сосредоточивать внимание на значимых аспектах укладки пациента и (2) предоставляя информацию, которая улучшит процессы, используемые для повышения качества ухода за пациентами

Из ASA Task Force on Prevention of Perioperative Peripheral Neuropathies: Practice advisory for the prevention of perioperative peripheral neuropathies. Anesthesiology 92:1168-1182, 2000

которые не подвергались хирургическим процедурам, в двух из 986 случаев развилась ульнарная нейропатия.[45] Большая распространенность ульнарных повреждений у мужчин может быть объяснена анатомическими различиями. Мужчины имеют более развитое и утолщенное сухожилие сгибателя и больший (в 1,5 раза) бугорок венечного отростка, которые могут предрасполагать к сдавлению в кубитальном тоннеле.[46,47] Другие факторы риска, включая сахарный диабет, гиповитаминоз, алкоголизм, табакокурение и рак, требуют дальнейших исследований для обоснования. В базе исков ASA только 9% претензий по повреждениям локтевого нерва имели ясный механизм повреждения и в 27% претензий был точно установлен факт обкладывания области локтя.[3] Признано, что послеоперационные параличи локтевого нерва могут случаться без какой-либо очевидной причины, даже когда обкладывание и укладка рук пациента были выполнены аккуратно и задокументированы.[18]

Плечевое сплетение

Плечевое сплетение чувствительно к повреждениям от натяжения и сдавления из-за его длинного поверхностного хода между двумя точками фиксации – позвонком и подмышечной фасцией, в связи с подвижной ключицей и плечевой костью (Рис. 36-21). Пациенты часто жалуются на сенсорный дефицит в зоне иннервации локтевого нерва. Повреждения наиболее часто связаны с отведением руки более чем на 90°, поворотом головы в сторону, асимметричной ретракцией грудины для выделения внутренней маммарной артерии в ходе операции на сердце и с прямой травмой. Чтобы избежать повреждения плечевого сплетения, пациент в идеале должен быть уложен так, чтобы голова находилась по средней линии, руки удерживались по сторонам, локти были умеренно согнуты и предплечья супинированы.

У кардиохирургических пациентов, нуждавшихся в срединной стернотомии, повреждения плечевого сплетения были четко связаны с корешками C8-Th1. В проспективном исследовании установлено, что частота повреждений составляла 4,9%, при этом выявлено, что в 73% случаев повреждения произошли на той же стороне, что и катетеризация внутренней яремной вены.[48] Среди некардиологических хирургических пациентов частота повреждений плечевого сплетения составила 0,02%.[49] В базе исков ASA 16% повреждений плечевого сплетения произошли в ходе регионарных блокад, выполняемых подмышечным доступом.[3]

Повреждения плечевого сплетения также связаны с прямым сдавлением, в частности, при использовании плечевых фиксаторов у пациентов, подвергающихся операциям в положении Тренделенбурга. Нервы чувствительны к сдавлению, так как они проходят между ключицей и первым ребром. Медиальное расположение фиксаторов может сдавливать проксимальные корешки, а латеральное – ведет к натяжению нервов сплетения, путем смещения плеч (см. Рис. 36-21). Пациенты часто жалуются на безболевой двигательный дефицит в зоне иннервации лучевого и срединного нервов. В базе исков ASA 10% повреждений плечевого сплетения напрямую объяснены укладкой пациента. Из них одна половина включала использование плечевых фиксаторов у больных, находящихся в положении Тренделенбурга[3]. Следовательно, вместо плечевых фиксаторов должен использоваться нескользящий матрас.

Другие нервы верхней конечности

Хотя очень редко, лучевой нерв может быть поврежден прямым давлением в нижней трети плеча, поскольку он проходит в канавке плечевой кости. Повреждение проявляется расслаблением кисти с неспособностью отвести большой палец или разогнуть пястно-фаланговые суставы.

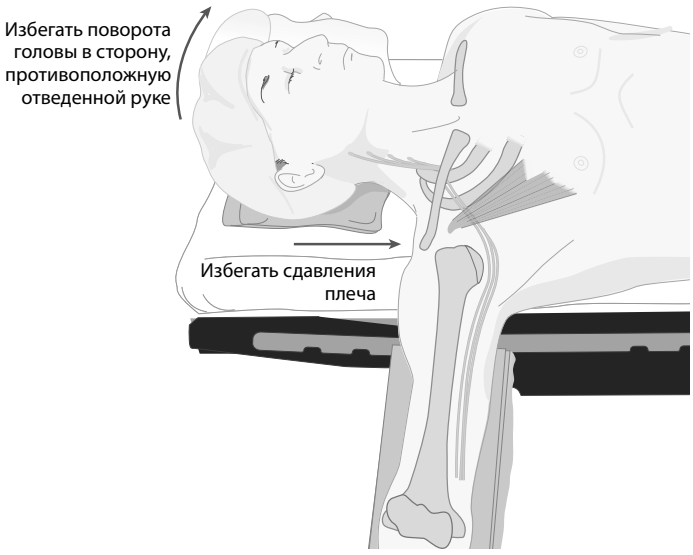


Рис. 36-21 Нервы плечевого сплетения чувствительны к натяжению и сдавлению. Отведение верхней конечности должно быть менее 90°. Следует избегать чрезмерного поворота головы, особенно в сторону, противоположную отведенной руке. Целесообразно не использовать плечевые фиксаторы, поскольку они могут сдавливать нервы медиально между ключицей и первым ребром или латерально ниже головки плечевой кости

Изолированное повреждение срединного нерва наиболее часто происходит при введении внутривенной иглы в переднюю локтевую ямку, в которой нерв прилежит к срединной локтевой и подкожной медиальной вене. При оценке базы исков ASA с 1970 по 2001 гг. Liau[50] установил, что у пациентов, подвергнутых кардиологическим операциям, в 2,1% случаев введение периферических внутривенных и артериальных катетеров связано с повреждением нервов, особенно в случаях, когда руки подворачиваются и катетеры при осмотре не видны. Повреждения нервов составляют до 17% всех осложнений внутривенных пункций, будучи вторыми после некроза кожи (28%), отека, воспаления и инфекции (17%).

Нервы нижней конечности

Повреждения седалищного и общего малоберцового нервов наиболее часто происходят в литотомическом положении. Седалищный нерв может быть растянут при ротации ноги из-за его фиксации между седалищной вырезкой и шейкой малоберцовой кости. Чрезмерное сгибание бедер или разгибание коленей также может усиливать натяжение нерва в этом положении. Ветвь седалищного нерва, общий малоберцовый нерв может быть поврежден сдавлением между головкой малоберцовой кости и рамой держателя ноги. В этих случаях наиболее часто пациенты жалуются на свисающую стопу и невозможность разогнуть пальцы в дорзальном направлении или повернуть стопу кнаружи. В проспективном исследовании 991 пациента, подвергшегося операции под общей анестезией в литотомическом положении, частота нейропатий нижней конечности составила 1,5%, с повреждениями седалищного и малоберцового нервов в 40% случаев. Как правило, у больных отмечались парестезии, начинавшиеся в течение 4 *ч* после операции, с разрешением обычно в течение 6 месяцев. Моторного дефицита, как правило, не отмечалось, но в предыдущем ретроспективном исследовании у пациентов, подвергшихся операции в литотомическом положении, некоторые авторы установили частоту моторных нарушений в одном случае из 3608.[22,23]

Повреждения бедренного или запирательного нервов обычно происходят в ходе хирургических операций на нижнем этаже брюшной полости с чрезмерной ретракцией. Запирательный нерв также может быть поврежден в ходе трудного родоразрешения при помощи щипцов или при чрезмерном сгибании бедра в паху. Нейропатия бедренного нерва проявляется уменьшением сгибания бедра, разгибания в колене или потерей чувствительности верхней поверхности бедра и на медиальной и передне-медиальной поверхности ноги. Нейропатия запирательного нерва проявляется неспособностью привести ногу и сниженной чувствительностью медиальной поверхности бедра.

Периоперационное повреждение глаз и потеря зрения

Периоперационные повреждения глаз – источник значительной заболеваемости, несмотря на то, что встречаются редко (0,056%)[51] (см. Гл. 90). В базе данных ASA глазные осложнения составляли 3% от всех жалоб и были связаны с большими денежными выплатами в сравнении с неглазными повреждениями.[3]

Абразия роговицы – наиболее частый тип периоперационных повреждений глаза, связана с прямой травмой лицевыми масками, бельем для обкладывания или другими внешними объектами. Этому осложнению способствуют снижение продукции слезы или отек глаза в прон-позиции. Пациенты после пробуждения жалуются на боль, связанную с чувством инородного тела в глазу. Симптомы обычно преходящие, и лечение заключается в назначении антибактериальной мази для предупреждения инфекции. В проспективном исследовании 671 пациента, подвергшихся неофтальмологическим операциям, 4,2% пациентов сообщали о возникновении размытости зрения, длившейся по крайней мере 3 дня после операции. У большинства пациентов симптомы разрешались без осложнений в течение 2 месяцев; 1% нуждались в консультации окулиста.[52] Предупредительные меры по уменьшению частоты роговичной абразии включают раннее и аккуратное заклеивание век после индукции анестезии, внимание к свисающим объектам при наклонах над пациентами и пристальное наблюдение за пробуждением больных. До полного пробуждения пациенты часто пытаются тереть глаза или нос с прикрепленными пульсоксиметрическими датчиками, шинами и внутривенными катетерами, непреднамеренно подвергая свои глаза опасности.

Послеоперационная потеря зрения – тяжелое осложнение, которое связано с определенными операциями и факторами риска (см. Гл. 90). Это осложнение встречается с частотой 1 на 60965 – 1 на 125234 у пациентов, подвергнутым некардиологическим и неофтальмологическим операциям[51,53], в 0,06-0,113% у пациентов после кардиологических операций с искусственным кровообращением[54,55] и в 0,09% у пациентов после операций на позвоночнике в положении на животе[56]. Ишемическая зрительная нейропатия (ИЗН) и в меньшей степени окклюзия центральной артерии сетчатки – условия, наиболее часто выступающие как потенциальные причины. Периоперационные факторы, связанные с повышенным риском ИЗН, включают длительную гипотензию, продолжительность операции, особенно в положении больного на животе, большую кровопотерю, использование большого количества кристаллоидов, анемию или гемодилюцию и повышенное внутриглазное давление от положения на животе.[57,58] Внутриглазное давление в положении лежа на боку больше повышается в нижележащем глазу.[59] Факторы риска, связанные с ИЗН, включают гипертензию, диабет, атеросклероз, морбидное ожирение и употребление табака. Причина периоперационной потери зрения, при исключении очевидного давления снаружи, в действительности представляется мультифакториальной без логического объяснения, лежащего в основе его механизма.

В 1999 г. Комитет по профессиональной ответственности ASA для лучшего понимания осложнения учредил Регистр послеоперационных потерь зрения. За 2005 г. в регистр был внесен 131 случай, из которых 73% случаев включали пациентов, подвергшихся операциям на позвоночнике, и 9% – операции на сердце.[60-62] Lee и соавт.[62] сообщили, что из 93 пациентов с послеоперационной потерей зрения после операций на позвоночнике в положении на животе у 89% была диагностирована окклюзия преимущественно задней и у 11% центральной артерии сетчатки. Среди пациентов, у которых была диагностирована ИЗН, 66% имели подтвержденное двустороннее поражение, из которых у 42% зрение незначительно улучшилось. В сравнении с окклюзией центральной артерии сетчатки, пациенты с ИЗН имели существенно большую продолжительность анестезии (9,8±3,1 *ч* против 6,5±2,2 *ч*), кровопотерю (в среднем 2 *л* против 0,75 *л*) и объем инфузии кристаллоидов (9,7±4,7 *л* против 4,6±1,7 *л*). Также пациенты с ИЗН были относительно здоровы (64% относились к ASA I–II), а 73% из них были мужчинами.[62]

В 2006 г. ASA издало практическое руководство по предупреждению периоперационной потери зрения, связанной с операциями на позвоночнике. Никаких определенных рекомендаций вследствие мультифакториального характера и низкой встречаемости повреждения относительно вопросов, связанных с гипотензией, использованием вазопрессоров или порога трансфузии не было сделано. Несмотря на недостаточность прямых доказательств, было высказано несколько предложений для пациентов «высокого риска», подвергающихся операциям на позвоночнике, которые следуют ниже[63]:

- Обсуждать возможность стадийности операции на позвоночнике при беседе с хирургом.
- Избегать чрезмерного повышения внутриглазного давления от положения головы ниже тела и наружной компрессии живота и грудной клетки. Сохранять голову в нейтральном положении.
- Использовать коллоиды с кристаллоидами для поддержания внутрисосудистого объема. Принимать во внимание местоположение центрального венозного катетера при мониторинге преднагрузки.
- Информировать пациентов, у которых периоперационно ожидаются длительные манипуляции, большая кровопотеря или и то, и другое, о небольшом, непредсказуемом риске потери зрения.

Дополнительные рекомендации включают повторные проверки состояния глаз, которые могут помочь предотвратить окклюзию центральной артерии сетчатки, хотя необходимая частота не была установлена, и внимательное отношение к факторам, связанным с доставкой кислорода, включая напряжение кислорода, поддержание адекватного внутрисосудистого объема и сердечного выброса.[64]

Вероятно, дебаты относительно стратегии ведения пациентов продолжатся до тех пор, пока не будут определены причины этого типа повреждения. Относительно укладки пациента анестезиологи должны знать, что внутриглазное давление повышается в нижележащем глазу в положении лежа на боку и в обоих глазах в положении лежа на животе. Разумно избегать давления на глаза все время, периодически документировать проверку глаз и ограничивать время прон-позиции.

Оценка и лечение периоперационных нейропатий

Когда в послеоперационном периоде повреждение нерва становится очевидным, важно провести и документально зафиксировать целенаправленное медицинское обследование для оценки степени сенсорного или моторного дефицитов по сравнению с предоперационными данными и любыми интраоперационными событиями. Вне зависимости от того, предполагается этиология или нет, разумна консультации невролога для определения неврологического статуса, локализации места повреждения и его серьезности.[65,66] При правильных диагностике и лечении большинство повреждений регрессируют, однако для этого может потребоваться от нескольких месяцев до нескольких лет.[39]

При моторной нейропатии для точного определения локализации повреждения может быть выполнена электромиография. Отклонения, если они присутствуют, могут указать на затронутый компонент в пределах двигательной единицы, которая состоит из вставочного нейрона, аксона и нейромышечных синапсов и мышечных волокон, которые она иннервирует. Определенные результаты, наводящие на размышления о денервации, включают присутствие ненормальной спонтанной активности в расслабленной мышце (потенциалы фибрилляции и положительные остроконечные волны, которые являются следствием мышечной раздражимости) и повышенной активности вставочного нейрона, которая увеличивается в течение нескольких дней от мышечной денервации, тогда как развитие ненормальной спонтанной активности занимает от 1 до 4 недель, в зависимости от расстояния от повреждения нерва до мышцы. С судебно-медицинской точки зрения присутствие ненормальной спонтанной активности в острый период может наводить на мысль, что повреждение нерва имело место до операции. Кроме того, в зависимости от формы отклонений электромиограммы можно различить радикулопатии, плексопатии и нейропатии.

Для анестезиологов исследование нервной проводимости может быть полезным при оценке потенциальных

повреждений периферических нервов, таких как ульнарная нейропатия. Исследование нервной проводимости позволяет оценить двигательные и чувствительные нервы. Для оценки моторной целостности нерв стимулируется сверхпорогово в двух точках на его протяжении и производится запись электрического ответа одной из иннервируемых им мышц. Размер потенциала действия мышц дает оценку количества двигательных аксонов и мышечных волокон, активированных стимулом. Для исследований сенсорной проводимости нервное волокно стимулируется сверхпорогово в одной точке, а сенсорный потенциал действия записывается в другой точке. Время ожидания ответа может быть интерпретировано как отражение числа функционирующих сенсорных аксонов. Исследования нервной проводимости полезны, поскольку они могут показать наличие субклинической полинейропатии, которая делает отдельные нервы более восприимчивыми к повреждению, и помогают отличить гибель аксона от демиелинизации, которая имеет существенные последствия относительно направления и прогноза в целом.

Большинство сенсорных нейропатий обычно преходящи и требуют только успокоения пациента с последующим наблюдением, тогда как большинство моторных нейропатий, включая демиелинизацию периферических волокон нервного ствола (нейрапраксия), обычно длится от 4 до 6 недель. Повреждение аксона внутри интактной оболочки нерва (аксонотмезис) может вызвать сильный болевой синдром и инвалидность. В случае обратимости повреждения выздоровление зачастую занимает от 3 до 12 месяцев. Рекомендуются физиотерапевтические процедуры для предотвращения развития контрактур и мышечной атрофии.[65,66]

В случае выявления в послеоперационном периоде сенсорного или моторного дефицита электрофизиологическая оценка неврологом в течение первой недели может предоставить полезную информацию относительно особенностей повреждения. Другое обследование, спустя 4 недели, когда прошло достаточно времени для развития электрофизиологических изменений, дает более определенную информацию о месте, природе и тяжести повреждения нерва. Несмотря ни на что, электрофизиологические тесты должны интерпретироваться в рамках клинического содержания, для которого они были получены. Ни один отдельный тест не может определить этиологию повреждения.

Анестезия вне операционной

Персонал, оказывающий анестезиологическое обеспечение, все более и более вовлекается в процедуры, проводимые при эндоскопии ЖКТ, кардиальных катетеризациях, интервенционной радиологии, нейрорадиологии, магнитно-резонансной компьютерной томографии и амбулаторных процедурах (см. Гл. 79).[67] В ряде случаев пациентам, особенно страдающим такими сопутствующими заболеваниями, как застойная сердечная недостаточность, болезни легких или морбидное ожирение, достаточно сложно переносить необходимое для манипуляции положение. Вдобавок, положения, которые обычно безопасны для бодрствующих пациентов, могут представлять серьезные проблемы для пациентов в условиях седации.

Бдительность вне операционной особенно важна для поддержания безопасности пациента из-за менее знакомой окружающей обстановки, нехватки оборудования для укладки и недостаточной подготовки медицинского персонала. Многие столы часто не имеют ремней безопасности или подлокотников. Возможность быстро установить положение Тренделенбурга для увеличения венозного возврата и сердечного выброса зачастую отсутствует. В некоторых местах, таких как кабинеты магнитно-резонансной томографии, анестезиолог не находится в непосредственной близости от пациента, что затрудняет контроль за больным.

В настоящее время в базе исков ASA число жалоб на повреждения в течение анестезий вне операционной немного (33 против 4291 претензии при интраоперационных анестезиях). Среди этих претензий 54% были связаны со смертью; 63% – с нестандартной помощью (преимущественно вследствие неадекватного мониторинга), и 58% включали мониторируемое анестезиологическое обеспечение у пациентов ASA III-V, большинство из которых были престарелыми.[68] В такой окружающей обстановке прежде всего анестезиолог ответственен за проверку безопасности положения каждого пациента.

Резюме

Укладка пациентов при анестезии – это серьезная ответственность, требующая большого внимания к деталям и постоянной бдительности. Быстрая укладка и оптимальная длительность хирургического вмешательства – это достоинства, которые могут быть оценены немедленно, но должна быть учтена возможность причинения вреда пациенту от неправильной укладки. Каждое положение имеет определенные физиологические эффекты в отношении дыхания и кровообращения. Кроме того, несмотря на известность, осложнения, связанные с положением, включающие повреждения периферических нервов, остаются значительным источником заболеваемости. Анестезиологи, хирурги и медицинские сестры должны работать вместе во время укладки пациентов для обеспечения комфорта и безопасности больного. В идеале конечное положение должно быть максимально естественным, при котором пациент будет комфортно переносить оперативное вмешательство как в бодрствующем состоянии, так и в состоянии седации.

Литература

1. Cheney FW: The American Society of Anesthesiologists Closed Claims Project: What have we learned, how has it affected practice, and how will it affect practice in the future. Anesthesiology 91:552-556, 1999.
2. Kroll DA, Caplan RA, Posner K, et al: Nerve injury associated with anesthesia. Anesthesiology 73:202-207, 1990.
3. Cheney FW, Domino KB, Caplan R, Posner KL: Nerve injury associated with anesthesia: A closed claim analysis. Anesthesiology 90:1062-1069, 1999.
4. O'Brien TJ, Ebert TJ: Physiologic changes associated with the supine position. *In* Martin JT, Warner MA (eds): Positioning in Anesthesia and Surgery, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997.
5. Luecke T, Pelosi P: Positive end-expiratory pressure and cardiac output. Crit Care 9:607-621, 2005.
6. Froese AB: Gravity, the belly, and the diaphragm: You can't ignore physics. Anesthesiology 104:193-196, 2006.
7. Hakim TS, Lisbona R, Dean GW: Gravity-independent inequality in pulmonary blood flow in humans. J Appl Physiol 63:1114-1121, 1987.

8. Burrowes KS, Tawhai MH: Computational predictions of pulmonary blood flow gradients: Gravity versus structure. Respir Physiol Neurobiol 154:515-523, 2006.
9. Galvin I, Drummond GB, Nirmalan M: Distribution of blood flow and ventilation in the lung: Gravity is not the only factor. Br J Anaesth 98:420-428, 2007.
10. Girard TD, Bernard GR: Mechanical ventilation in ARDS: A state-of-the-art review. Chest 131:921-929, 2007.
11. Pelosi P, Croci M, Calappi E, et al: The prone positioning during general anesthesia minimally affects respiratory mechanics while improving functional residual capacity and increasing oxygen tension. Anesth Analg 80:955-960, 1995.
12. Soro M, García–Pérez ML, Belda FJ, et al: Effects of prone position on alveolar dead space and gas exchange during general anaesthesia in surgery of long duration. Eur J Anaesthesiol 24:431-437, 2007.
13. Pelosi P, Croci M, Calappi E, et al: Prone positioning improves pulmonary function in obese patients during general anesthesia. Anesth Analg 83:578-583, 1996.
14. von Ungern–Sternberg BS, Hammer J, Frei FJ, et al: Prone equals prone? Impact of positioning techniques on respiratory function in anesthetized and paralyzed healthy children. Intensive Care Med 33:1771-1777, 2007.
15. Britt BA, Gordon RA: Peripheral nerve injuries associated with anaesthesia. Can Anaesth Soc J 11:514-536, 1964.
16. ASA Task Force on Prevention of Perioperative Peripheral Neuropathies: Practice advisory for the prevention of perioperative peripheral neuropathies. Anesthesiology 92:1168-1182, 2000.
17. Prielipp RC, Morell RC, Walker FO, et al: Ulnar nerve pressure: Influence of arm position and relationship to somatosensory evoked potentials. Anesthesiology 91:345-354, 1999.
18. Stewart JD, Shantz SH: Perioperative ulnar neuropathies: A medicolegal review. Can J Neurol Sci 30:15-19, 2003.
19. Warner MA: Supine positions. *In* Martin JT, Warner MA (eds): Positioning in Anesthesia and Surgery, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997.
20. Coppieters MW, Van De Velde M, Stappaerts KH: Positioning in anesthesiology: Toward a better understanding of stretch-induced perioperative neuropathies. Anesthesiology 97:75-81, 2002.
21. Martin JT: Lithotomy. *In* Martin JT, Warner MA (eds): Positioning in Anesthesia and Surgery, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997.
22. Warner MA, Martin JT, Schroeder DR, et al: Lower-extremity motor neuropathy associated with surgery performed on patients in a lithotomy position. Anesthesiology 81:6-12, 1994.
23. Warner MA, Warner DO, Harper CM, et al: Lower extremity neuropathies associated with lithotomy positions. Anesthesiology 93:938-942, 2000.
24. Warner ME, LaMaster, LM, Thoeming AK, et al: Compartment syndrome in surgical patients. Anesthesiology 94:705-708, 2001.
25. Chase J, Harford F, Pinzur MS, Zussman M: Intraoperative lower extremity compartment pressures in lithotomy-positioned patients. Dis Colon Rectum 43:678-680, 2000.
26. Wassenaar EB, van den Brand JG, van der Werken C: Compartment syndrome of the lower leg after surgery in the modified lithotomy position: Report of seven cases. Dis Colon Rectum 49:1449-1453, 2006.
27. Turnbull D, Farid A, Hutchinson S, et al: Calf compartment pressures in the Lloyd–Davies position: A cause for concern? Anaesthesia 57:905-908, 2002.
28. Dunn PF: Physiology of the lateral decubitus position and one-lung ventilation. Int Anesthesiol Clin 38:25-53, 2000.
29. Choi YS, Bang SO, Shim JK, et al: Effects of head-down tilt on intrapulmonary shunt fraction and oxygenation during one-lung ventilation in the lateral decubitus position. J Thorac Cardiovasc Surg 134:613-618, 2007.
30. Douglas WW, Rehder K, Beynen FM, et al: Improved oxygenation in patients with acute respiratory failure: The prone position. Am Rev Respir Dis 115:559-566, 1977.
31. Lumb AB, Nunn JF: Respiratory function and ribcage contribution to ventilation in body positions commonly used during anesthesia. Anesth Analg 73:422-426, 1991.
32. Martin JT: The ventral decubitus (prone) positions. *In* Martin JT, Warner MA (eds): Positioning in Anesthesia and Surgery, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997.
33. Black S, Ockert DB, Oliver WC Jr, Cucchiara RF: Outcome following posterior fossa craniectomy in patients in the sitting or horizontal positions. Anesthesiology 69:49-56, 1988.
34. Newberg Milde L: The head-elevated positions. *In* Martin JT, Warner MA (eds): Positioning in Anesthesia and Surgery, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997.
35. Warner MA: Positioning of the head and neck. *In* Martin JT, Warner MA (eds): Positioning in Anesthesia and Surgery, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997.
36. Mammoto T, Hayashi Y, Ohnishi Y, Kuro M: Incidence of venous and paradoxical air embolism in neurosurgical patients in the sitting position: Detection by transesophageal echocardiography. Acta Anaesthesiol Scand 42:643-647, 1998.
37. Papadopoulos G, Kuhly P, Brock M, et al: Venous and paradoxical air embolism in the sitting position: A prospective study with transoesophageal echocardiography. Acta Neurochir 126:140-143, 1994.
38. Blitt CD, Kaufer–Bratt C, Ashby J, Caillet JR: QA program reveals safety issues, promotes development of guidelines. Anesthesia Patient Safety Found Newsl 9:17, 1994.
39. Winfree CJ, Kline DG: Intraoperative positioning nerve injuries. Surg Neurol 63:5-18, 2005.
40. Lee LA, Posner KL, Domino KB, et al: Injuries associated with regional anesthesia in the 1980s and 1990s: A closed claim analysis. Anesthesiology 101:143-152, 2004.
41. Fitzgibbon DR, Posner KL, Domino KB, et al: Chronic pain management. American Society of Anesthesiologists Closed Claims Project. Anesthesiology 100:98-105, 2004.
42. Kamel IR, Drum ET, Koch SA, et al: The use of somatosensory evoked potentials to determine the relationship between patient positioning and impending upper extremity nerve injury during spine surgery: A retrospective analysis. Anesth Analg 102:1538-1542, 2006.
43. Warner MA, Warner DO, Matsumoto JY, et al: Ulnar neuropathy in surgical patients. Anesthesiology 90:54-59, 1999.
44. Warner MA, Warner ME, Martin JT: Ulnar neuropathy: Incidence, outcome, and risk factors in sedated or anesthetized patients. Anesthesiology 81:1332-1340, 1994.
45. Warner MA, Warner DO, Harper CM, et al: Ulnar neuropathy in medical patients. Anesthesiology 92:614-615, 2000.
46. Contreras MG, Warner MA, Charboneau WJ, Cahill DR: Anatomy of the ulnar nerve at the elbow: Potential relationship of acute ulnar neuropathy to gender differences. Clin Anat 11:372-378, 1998.
47. Morell RC, Prielipp RC, Harwood TN, et al: Men are more susceptible than women to direct pressure on unmyelinated ulnar nerve fibers. Anesth Analg 97:1183-1188, 2003.
48. Hanson MR, Breuer AC, Furlan AJ, et al: Mechanism and frequency of brachial plexus injury in open-heart surgery: A prospective analysis. Ann Thorac Surg 36:675-679, 1983.
49. Cooper DE, Jenkins RS, Bready L, Rockwood CA Jr: The prevention of injuries to the brachial plexus secondary to malposition of the patient during surgery. Clin Orthop 228:33, 1988.
50. Liau DW: Injuries and liability related to peripheral catheters: A closed claim analysis. ASA Newsletter 70:11-13, 2006.
51. Roth S, Thisted RA, Erickson JP, et al: Eye injuries after nonocular surgery: A study of 60,965 anesthetics from 1988 to 1992. Anesthesiology 85:1020-1027, 1996.
52. Warner ME, Fronapfel PJ, Hebl JR, et al: Perioperative visual changes. Anesthesiology 96:855-859, 2002.
53. Warner ME, Warner MA, Garrity JA, et al: The frequency of perioperative vision loss. Anesth Analg 93:1417-1421, 2001.
54. Kalyani SD, Miller NR, Dong LM, et al: Incidence of and risk factors for perioperative optic neuropathy after cardiac surgery. Ann Thorac Surg 78:34-37, 2004.
55. Nuttall GA, Garrity JA, Dearnani JA, et al: Risk factors for ischemic optic neuropathy after cardiopulmonary bypass: A matched case/control study. Anesth Analg 93:1410-1416, 2001.
56. Roth S, Barach P: Postoperative visual loss: Still no answers-yet. Anesthesiology 95:575-577, 2001.
57. Hunt K, Bajekal R, Calder I, et al: Changes in intraocular pressure in anesthetized prone patients. J Neurosurg Anesthesiol 16:287-290, 2004.
58. Cheng MA, Todorov A, Tempelhoff R, et al: The effect of prone positioning on intraocular pressure in anesthetized patients. Anesthesiology 95:1351-1355, 2001.
59. Hwang JW, Jeon YT, Kim JH, et al: The effect of the lateral decubitus position on the intraocular pressure in anesthetized patients undergoing lung surgery. Acta Anaesthesiol Scand 50:988-992, 2006.
60. Lee LA: ASA Postoperative Visual Loss Registry. Preliminary analysis of factors associated with spine operations. ASA Newsletter 67:7-8, 2003.
61. Ho V, Newman NJ, Song S, et al: Ischemic optic neuropathy following spine surgery. J Neurosurg Anesthesiol 17:38-44, 2005.
62. Lee LA, Roth S, Posner L, et al: The American Society of Anesthesiologists Postoperative Visual Loss Registry. Analysis of 93 spine cases with postoperative visual loss. Anesthesiology 105:652-659, 2006.
63. Practice advisory for perioperative visual loss associated with spine surgery: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blindness. Anesthesiology 104:1319-1328, 2006.
64. Weiskopf RB, Feiner J, Lieberman J, Hu SS: Visual loss after spinal surgery. Anesthesiology 106:1250-1251, 2007.
65. Aminoff MJ: Electrophysiologic testing for the diagnosis of peripheral nerve injuries. Anesthesiology 100:1298-1303, 2004.
66. Dylewsky W, McAlpine FS: Peripheral nervous system. *In* Martin JT, Warner MA (eds): Positioning in Anesthesia and Surgery, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997.
67. Lalwani K: Demographics and trends in nonoperating-room anesthesia. Curr Opin Anaesthesiol 19:430-435, 2006.
68. Robbertze R, Posner KL, Domino KB. Closed claims review of anesthesia for procedures outside the operating room. Curr Opin Anaesthesiol 19:436-442, 2006.

Jie Zhou, Paul D. Allen, Isaac N. Pessah и Mohamed Naguib
Перевод А.А. Казанцевой
Редакторы перевода Г.Г. Прокопьев и К.М. Лебединский

37 Нейромышечные заболевания и злокачественная гипертермия

Ключевые моменты

1. Дистрофин, наравне с дистрофин-ассоциированными гликопротеинами, обеспечивает стабильность сарколеммы. Его дефекты ответственны за миодистрофию Дюшенна (МДД) и миодистрофию Беккера (МДБ).
2. В то время как риск наличия мутаций, ответственных за злокачественную гипертермию (ЗГ), у пациентов с МДД/МДБ равен таковому в общей популяции, есть данные, что частота ЗГ-подобных эпизодов равна 0,002 при МДД и 0,00036 при МДБ.
3. Сукцинилхолин противопоказан пациентам с МДД/МДБ из-за риска рабдомиолиза и гиперкалиемии в результате нестабильности мембраны сарколеммы.
4. Большинство осложнений у пациентов с миотонической дистрофией (МД) затрагивают легкие. Легочные осложнения при МД являются результатом гипотонии, хронической аспирации, центральной и периферической гиповентиляции.
5. Несмотря на то, что пациенты с патологией натриевых каналов часто считаются предрасположенными к ЗГ, риск развития ЗГ у таких пациентов не повышен.
6. ЗГ – это связанное с анестезией заболевание, проявляющееся повышенным метаболизмом скелетных мышц. Это наследственная патология, встречающаяся у свиней и у человека.
7. Скелетные мышцы составляют около 40% массы тела; следовательно, повышение их метаболизма значительно влияет на метаболизм всего организма.
8. Симптомы ЗГ, включая тахикардию, повышение CO_2 в конце выдоха, мышечную ригидность и повышенную температуру, связаны с увеличенным метаболизмом.
9. Аномальное функционирование рианодиновых рецепторов скелетной мускулатуры при ЗГ является причиной слабого контроля над концентрацией кальция в клетке при отсутствии воздействия триггерных агентов.
10. Утеря контроля над внутриклеточной концентрацией кальция под воздействием триггерных агентов или из-за теплового стресса приводят к значительной стимуляции метаболизма в клетке для синтеза дополнительного количества аденозинтрифосфата, необходимого, чтобы закачать кальций обратно в его депо (напр., саркоплазматический ретикулум, митохондрии, внеклеточная жидкость).
11. Дантролен значительно снижает миоплазматическую концентрацию Ca^{2+} и таким образом нормализует метаболизм с реверсией признаков метаболической стимуляции.
12. ЗГ наследуема; за ЗГ у свиней отвечает одна мутация, в то время как у человека насчитывается более 130 мутаций, ответственных за ЗГ.
13. Оценка предрасположенности к ЗГ у человека включает в себя контрактурный тест с галотаном и кофеином на образце биоптата скелетной мышцы и анализ ДНК на наличие мутаций. Для выявления предрасположенности к ЗГ у свиней достаточно лишь исследования ДНК.
14. Будущие цели в борьбе с ЗГ включают продвижение генетических методов исследования в североамериканских и европейских медицинских программах и усиление финансовой поддержки генетических исследований, выяснение принципа действия дантролена, определение непосредственных причин запуска ЗГ и разработка эффективных неинвазивных тестов для выявления предрасположенности к ЗГ.

Нейромышечные заболевания, несмотря на их редкую встречаемость в рутинной анестезиологической практике, являются патологией, которая требует внимания как в периоперационном периоде, так и в интенсивной терапии.

В этой главе описаны заболевания, повреждающие нормальную функцию периферических нервов, нейромышечного соединения и мышц. Хотя эти заболевания принято считать редкими, количество таких пациентов, с которыми может столкнуться клиницист, ежегодно возрастает в связи с улучшением медицинского обеспечения, увеличением продолжительности жизни и, возможно, в связи с другими неустановленными факторами. Как правило, нейромышечные заболевания в сочетании с неподходящей анестезиологической тактикой имеют огромный потенциал, и все страдающие такими заболеваниями пациенты требуют особого внимания во время анестезиологического обеспечения и в периоперационном периоде. В этой связи расширяется арсенал инвазивных и неинвазивных диагностических инструментов, особенно в области генетики. Также в этой главе рассматривается злокачественная гипертермия (ЗГ). Этот фульминантный синдром проявляется при использовании триггерных ане-

стезиологических препаратов, таких как ингаляционные анестетики или деполяризующий миорелаксант. ЗГ была и остается жизнеугрожающим осложнением анестезии, особенно в тех случаях, когда диагноз не был поставлен корректно, и лечение не было начато вовремя. В отличие от других рассматриваемых в данной главе заболеваний ЗГ фактически не имеет фенотипических проявлений до тех пор, пока не начнут действовать триггерные агенты, и является, в сущности, примером взаимодействия генов и окружающей среды.

Рассеянный склероз

Рассеянный склероз (РС) – это аутоиммунное заболевание, причиной которого являются Т-клеточно-опосредованные аутоантитела к миелину и последующий воспалительный ответ в центральной нервной системе (ЦНС: головной и спинной мозг). Таким образом, РС является поражением миелинизированной части аксона, которое приводит к нарушению вторичного нервного проведения. Заболевание поражает в основном женщин, преимущественно в возрасте между 20, 40 или 45 и 60 лет. Хотя этиология его неизвестна, высказывались предположения о том, что причиной РС может быть сочетание влияния факторов окружающей среды и генетической предрасположенности. Неудивительно, что внимание исследователей сфокусировалось на выявлении ключевых моментов и генетического происхождения заболевания для обеспечения диагностических и, возможно, также терапевтических инструментов для работы с больными РС.

Пациенты с РС часто предъявляют жалобы на парестезии, мышечную слабость и сенсорные расстройства. Обычно имеет место локализованная или, в случае выявления на позднем этапе заболевания, генерализованная мышечная ригидность. При этом в большей степени поражаются мышцы ног, нежели мышцы рук. В тяжелых случаях может быть вовлечение дыхательной мускулатуры с развитием гипоксемии. Диплопия и другие последствия повреждения черепно-мозговых нервов являются ранними и частыми признаками наряду с сенсорными нарушениями и иногда нарушениями функции кишечника и мочевого пузыря. Как правило, симптомы тесно связаны с областью повреждения ЦНС, и количество симптомов соответствует объему очага склероза. Примечательно, что РС может быть ассоциирован с нарушением автономной нервной системы, что может привести к побочным реакциям на симпатомиметические препараты.[1]

На сегодняшний день диагностика РС основана на комбинации клинических и лабораторных исследований, включая анализ цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) на антитела и радиологические исследования (определение очага в ЦНС при магнитно-резонансной визуализации). Лечение включает в себя различные сочетания иммуносупрессорных препаратов.

Анестезиологические аспекты. Ранее предполагалось, что общая анестезия и хирургическое вмешательство могут увеличить риск обострения РС.[2] В настоящее время единого мнения на данный счет не существует, и, таким образом, пациенты должны быть проинформированы о потенциальной вероятности усиления симптомов в послеоперационном периоде. Как правило, постоянную предоперационную иммуносупрессивную терапию следует продолжать в течение периоперационного периода. Пациенты с РС чувствительны к физическим воздействиям (боль, лихорадка, инфекция) и эмоциональному стрессу, что повышает вероятность усиления симптомов в течение периоперационного периода. Следует особенно внимательно вести пациента, чтобы минимизировать изменения температуры тела, гомеостаза жидкости и центральной гемодинамики (преднагрузка, постнагрузка) и поддерживать дыхание.

Хотя препараты для внутривенной индукции и ингаляционные анестетики не вызывают побочных эффектов, у пациентов с РС разумно избегать введения деполяризующих миорелаксантов. Индуцированная РС денервация или возникшая в результате передозировки препарата миопатия могут повысить риск возникновения сукцинилхолин-индуцированной гиперкалиемии, которая может привести к фатальным аритмиям (см. также Гл. 29). Использование недеполяризующих нейромышечных блокаторов, по-видимому, безопасно. Регионарная анестезия, включая эпидуральное введение местных анестетиков в низких концентрациях, используется у пациентов с РС. Спинальная анестезия усиливает симптоматику РС и, таким образом, не рекомендуется к использованию большинством специалистов. Примечательно, что усугубление симптомов РС после родов встречается у 20% женщин (см. также Гл. 69). Необходимость в послеоперационном наблюдении зависит от симптомов, имевшихся до операции, вида хирургического вмешательства и состояния пациента на момент окончания операции. В этом отношении пациенты с выраженной слабостью и респираторным дистрессом, включая дисфункцию глотки, могут потребовать расширенной послеоперационной терапии, такой как неинвазивная респираторная поддержка и усиленная физиотерапия, чтобы избежать дальнейшего ухудшения их легочной функции.

Заболевания двигательных нейронов

Заболевания двигательных нейронов затрагивают как верхние, так и нижние мотонейроны коры мозга, ствола мозга и спинного мозга. Некоторые формы являются смешанными, в то время как другие имеют в основе вовлечение преимущественно верхних или нижних двигательных нейронов. Боковой амиотрофический склероз (БАС) является наиболее часто встречающимся заболеванием в этой группе и затрагивает как верхние, так и нижние мотонейроны. Другими примерами заболевания двигательных нейронов являются болезнь Кеннеди (бульбарная спинномозговая мышечная атрофия), атаксия Фридрейха (смешанная форма: затрагиваются верхние и нижние мотонейроны) и спинальная мышечная атрофия (вовлечены нижние мотонейроны).

БАС (болезнь мотонейронов, болезнь Лу Герига) характеризуется прогрессирующей и нарастающей утратой мотонейронов в коре головного мозга, ядрах черепно-мозговых нервов и ядрах боковых рогов спинного мозга. Дегенеративная утрата этих нейронов приводит к прогрессирующей мышечной слабости, мышечной атрофии и потере доли нервного вещества в этих областях. Сенсорные функции, включая интеллектуальные способности и когнитивную функцию, а также функции кишечника и мочевого пузыря, обычно не затрагиваются при БАС.

Частота БАС составляет 2 на 100 000, а дебют заболевания обычно имеет место в возрасте около 40-50 лет,

причем мужчины болеют чаще, чем женщины. Большинство случаев – спорадические, но существуют и редкие семейные формы (аутосомно-доминантные и рецессивные формы). Основополагающий механизм или механизмы этой избирательной прогрессирующей гибели мотонейронов до сих пор не ясны, но недавно было выдвинуто предположение о том, что мутации генов супероксид-дисмутазы могут играть главную роль в повышении образования свободных радикалов у ряда пациентов. Диагноз ставится на основании электрофизиологических (электромиография [ЭМГ] и электронейрография) и неврологических исследований, которые обнаруживают раннюю спастическую слабость верхних и нижних конечностей, типичные подкожные мышечные фасцикуляции, а также бульбарные нарушения, затрагивающие функцию гортани, речь и мышцы лица. На данный момент радикальных методов лечения нет, и, таким образом, пациенты получают симптоматическую терапию.

Анестезиологические аспекты. Бульбарные нарушения в сочетании со слабостью дыхательной мускулатуры приводят к риску аспирации и легочных осложнений. Примечательно, что такие пациенты могут иметь повышенную чувствительность к угнетающим дыхание эффектам седативных препаратов и гипнотиков. Имеются сведения о симпатической гиперреактивности и вегетативной недостаточности.[3] Следует избегать использования сукцинилхолина из-за риска гиперкалиемии в результате денервации и иммобилизации. Недеполяризующие нейромышечные блокаторы могут вызвать пролонгированную и выраженную блокаду и, следовательно, должны использоваться с особой осторожностью.[4] Общая анестезия в сочетании с эпидуральной анестезией применяются без осложнений.

Синдром Гийена-Барре

Синдром Гийена-Барре (СГБ) – это воспалительная полинейропатия, вызванная иммунной реакцией. Хотя этиология неизвестна, во многих случаях заболевание проявляется при вирусной (гриппоподобной) или бактериальной инфекции или даже при лимфоцитозе.[5] Развиваются симметричный вялый паралич и потеря чувствительности. Сначала поражаются нижние конечности, после чего заболевание переходит на верхние конечности и, в некоторых случаях, на мышцы, иннервируемые черепно-мозговыми нервами. Важно отметить, что у пациентов может быть затронута и автономная нервная система, что может привести к внезапной остановке кровообращения. Диагноз ставится после тщательного неврологического, клинического электрофизиологического обследования и анализа ЦСЖ. При анализе ЦСЖ может быть выявлено повышение белка в сочетании с нормальным клиническим анализом крови, что является классическим признаком заболевания. Лечение направлено на респираторную поддержку, нутриционную поддержку и раннее начало плазмафереза.

Анестезиологические аспекты. Сукцинилхолин не следует использовать из-за риска гиперкалиемии. Недеполяризующие миорелаксанты не противопоказаны, но применять их не следует, поскольку имеется риск пролонгированной миоплегии в послеоперационном периоде. Риск нарушения функции автономной нервной системы, респираторных нарушений и аспирации может вызвать необходимость во вспомогательной или принудительной вентиляции легких даже в послеоперационном периоде. Особое внимание следует уделить поддержанию гемодинамической стабильности, включая адекватную преднагрузку и постнагрузку. Таким образом, этим пациентам необходим тщательный мониторинг гемодинамики. Общая анестезия может проводиться, однако сочетание общей анестезии и эпидуральной анестезии более спорно.[6] Хотя регионарная анестезия не противопоказана, имеются сведения о взаимосвязи между СГБ и эпидуральной анестезией.[7]

Наследственные моторно-сенсорные невропатии, включая болезнь Шарко-Мари-Тута

Наследственные моторно-сенсорные невропатии включают спектр периферических неврологических заболеваний, среди которых часто упоминается болезнь Шарко-Мари-Тута (ШМТ). Причиной этих заболеваний является специфическая мутация одного из нескольких миелиновых генов, которая приводит к нарушению, образованию и поддержанию структуры миелина. Наследственные моторно-сенсорные невропатии подразделяются на семь видов и множество подвидов, в зависимости от возраста, начала заболевания, типа наследования, основных вовлеченных групп мышц и генотипов.[8,9] ШМТ 1 и 2 типов являются наиболее часто встречающимися наследственными периферическими невропатиями, встречающимися с частотой 40 на 100000.[9] Пациенты с болезнью ШМТ обычно страдают медленной и прогрессирующей дистальной миоплегией и кахексией. Повреждение сенсорных аксонов может также привести к потере чувствительности, что влечет за собой частые спотыкания и падения. У некоторых пациентов может появляться нейропатическая боль. Средняя продолжительность жизни у пациентов с ШМТ обычно нормальная. ШМТ 3 типа, также известная как болезнь Дежерина-Сотта, – это очень редкое состояние с ранним началом и мышечной гипотонией в раннем детстве. Скорость нервного проведения обычно значительно снижена – до менее чем 10 *м/с*.[9] Паттерны генетического наследования болезни ШМТ разнообразны.

Анестезиологические аспекты. Опыт анестезии у пациентов с ШМТ ограничен, поскольку такие случаи немногочисленны. Основное внимание направлено на гипотензивные препараты, миорелаксанты, ингаляционные анестетики и нейроаксиальные методики. Имеются данные, что у пациентов с ШМТ 1 типа возникала значительно повышенная чувствительность к тиопенталу во время индукции, что коррелирует как с двигательными, так и с сенсорными нарушениями. Однако тотальная внутривенная анестезия (ТВВА) в некоторых случаях переносилась благополучно, и не сообщалось о каких-либо проблемах.[10-12]

Благодаря сниженному количеству ацетилхолиновых рецепторов повышена чувствительность к недеполяризующим миорелаксантам, а также снижена реакция на сукцинилхолин.[13] Хотя сукцинилхолин используется без побочных эффектов,[14,15] риск усиленного гиперкалиемического ответа может быть достаточно велик, чтобы отказаться от его использования у пациентов с подозрением на мышечную денервацию.[15] Имеются сведения о пролонгированном нейромышечном блоке при исполь-

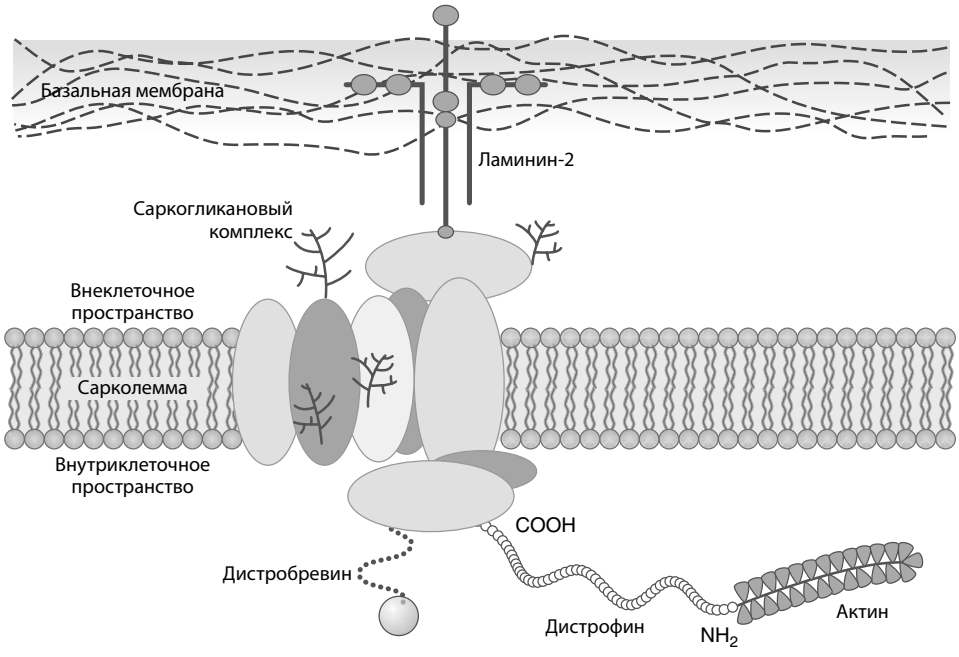


Рис. 37-1 Строение поверхностного клеточного и цитоскелетного белкового комплекса

зовании векурония.[16] Поскольку у пациентов этой группы функциональные нарушения очень разнообразны, следует внимательно определить исходный нейромышечный статус до начала применения недеполяризующих миорелаксантов. Были описаны нормальные реакции на атракурий и мивакурий.[17,18] Как ТВВА, так и ингаляционные анестетики использовались без проблем в серии случаев у пациентов с ШМТ.[14] Преимущественно успешными были нейроаксиальные методики во время акушерских процедур.[19-22] Тем не менее использование регионарной анестезии спорно, принимая во внимание вероятность того, что возможные осложнения могут усилить неврологическую симптоматику.[23] Подобные медико-юридические вопросы могут касаться укладки пациента с ШМТ из-за сенсорных нарушений и деформации конечностей.

Мышечная дистрофия Дюшенна и мышечная дистрофия Беккера

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) является наиболее распространенным и грозным видом мышечной дистрофии, с частотой 1:3 500 живорожденных мальчиков[24] при общей встречаемости у мужчин от 50 до $60/10^6$.[25] Мышечная дистрофия Беккера (МДБ) относительно редка и встречается у 1:18 000 живорожденных мальчиков при общей встречаемости $23,8/10^6$.[25] Как МДД, так и МДБ наследуются по рецессивному типу, связанному с Х-хромосомой. Дефект расположен на коротком плече Х-хромосомы на участке Хр21, где находится ген белка Dp427, также известного как дистрофин. Ген дистрофина имеет длину 2 500 тысяч пар нуклеотидов на более чем 70 экзонах.[25] Дистрофин находится не только в скелетных, сердечной и гладких мышцах, но также и в головном мозге.[26] Поскольку ген дистрофина имеет большой размер, спонтанные неомутации достаточно часты и составляют одну треть новых случаев.[27]

Наиболее частые формы мутаций – это делеции в пределах гена (65-70% случаев МДД и >80% МДБ). За остальное отвечают дупликации и точечные мутации. По-видимому, существуют «горячие точки» в пределах первых 20 экзонов и в центральной части гена (экзоны с 45 по 55), где наиболее вероятны делеции и дупликации.[25] Случаи МДД у женщин обнаруживались при кариотипах 45,Х и 46,ХХ. Механизм заболевания у женщин с кариотипом 46,ХХ предположительно связан с избирательной потерей Х-хромосомы из-за постзиготного нерасхождения и проявлением гена МДД на материнской Х-хромосоме в мышечных клетках.[28] МДБ обычно протекает легче, чем МДД, поскольку прерывание процесса трансляции происходит на наиболее отдаленном участке гена, что приводит к синтезу меньшего количества укороченного белка дистрофина.[25,29]

Дистрофин наряду с дистрофин-ассоциированными гликопротеинами (ДАГ) участвует в стабилизации сарколеммы. Дистрофин отвечает за поддержание структурной целостности мышечной мембраны, несмотря на то, что составляет всего приблизительно 0,002% белков поперечно-полосатой мышцы.[30] Дистрофин присоединяется к актину (на его N-конце) и ДАГ-комплексу (на его С-конце), связываясь с ними для формирования стабильной структуры, которая взаимодействует с ламинином во внеклеточном матриксе (Рис. 37-1). Дефицит или дисфункция дистрофина приводят к клеточной и мембранной нестабильности с нарастающей утечкой внутриклеточного содержимого и подъемом уровня креатинфосфокиназы (КФК, креатинкиназа – КК). В конечном счете поврежденные мышечные клетки поглощаются макрофагами и уничтожаются. Современные исследования предполагают, что причиной могут быть цитотоксические Т-клетки. Поэтому псевдогипертрофия мышц клинически проявляется тогда, когда мышечные клетки замещаются фиброзно-жировыми инфильтратами. Утрата мышечных клеток лежит в основе мышечной слабости и контрактур.[26]

Как МДД, так и МДБ характеризуются прогрессирующей миоплегией и потерей преимущественно проксимальных мышц. Типична псевдогипертрофия бедренной мускулатуры и других групп мышц. МДД, как более тяжелое

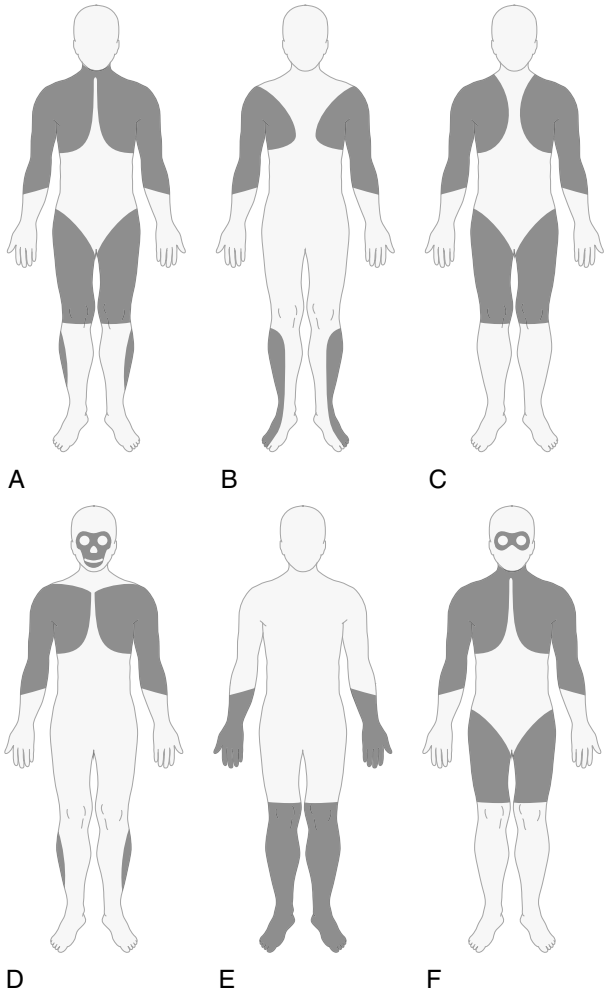


Рис. 37-2 Зоны доминирующей миоплегии при разных типах миодистрофий: **A**, Миодистрофия Дюшенна и миодистрофия Беккера; **B**, Эмери–Дрейфуса; **C**, Тазово-плечевая мышечная дистрофия; **D**, Плече-лопаточно-лицевая миопатия (миопатия Ландузи–Дежерина); **E**, Дистальная миопатия; и **F**, Окулофарингеальная дистрофия. *(Из: Emery A.E. The muscular dystrophies // B. Med. J. 1998; 317: 991-995.)*

из этих двух заболеваний, склонна проявляться в раннем периоде жизни. Показано, что у 74% детей с МДД болезнь манифестировала в возрасте до 4 лет.[24] Пациенты с МДД обычно начинают ходить не ранее 18-месячного возраста или старше. Начальные клинические проявления включают в себя шаткую походку, частые падения и трудности при подъеме по лестнице из-за слабости проксимальных мышц пояса нижних конечностей. Классический прием Gower описывается как вставание из сидячего положения с помощью двух рук. У пациентов также отмечается слабость мышц плечевого пояса и мышц, выпрямляющих туловище, что приводит к грудо-поясничному сколиозу. Чем раньше манифестирует заболевание, тем быстрее оно прогрессирует. В большинстве случаев дети с МДД к 9-11 годам не могут ходить. Проксимальные глубокие сухожильные рефлексы на верхних конечностях и на надколеннике также могут исчезнуть, несмотря на отсутствие денервации.[29] Тем не менее рефлекс на ахилловом сухожилии остается сохранным даже на поздних стадиях заболевания. У 60% пациентов развивается псевдогипертрофия мышц бедер, а у 30% – макроглоссия. Некоторые пациенты могут испытывать боль в бедренных мышцах при физической нагрузке. Причиной снижения интеллекта, иногда ассоциирующегося с данным заболеванием, ранее считали ограничение возможностей обучения. Тем не менее при выравнивании образовательных возможностей психометрические исследования показали значительное снижение среднего коэффициента умственного развития у пациентов с МДД по сравнению с группами здоровых.[31] Это может отражать вероятное влияние аномального дистрофина в головном мозге на обучаемость. Причиной смерти при МДД чаще всего является сердечно-легочная недостаточность в 30-летнем возрасте.[24] МДБ – это более легкая форма МДД. Следствием мутации, которая приводит к МДБ, является продукция дистрофина, частично сохраняющего свою функцию. Манифестация симптомов начинается на второй или третьей декаде жизни. В результате продолжительность жизни пациентов с МДБ может достигать 40 с небольшим лет. Наиболее частой причиной смерти является пневмония (Рис. 37-2).[29]

В различной степени, в зависимости от стадии заболевания и типа мутации, поражено и сердце. Дегенерация миокарда возникает благодаря замещению его массы соединительной или жировой тканью, что приводит к дилятационной кардиомиопатии.[32] Поражение сердца начинается на ранних этапах заболевания, хотя клинические признаки обычно на этих стадиях не видны. Зависимости между поражением сердца и выраженностью мышечной патологии нет. Патологоанатомические исследования показывают, что кардиомиопатия при МДД затрагивает заднебазальную и прилегающую латеральную стенки левого желудочка как исходные и первичные очаги дистрофии миокарда при отсутствии поражения мелких ветвей коронарных артерий в этих областях.[33] Типичные начальные признаки МДД и МДБ на электрокардиограмме (ЭКГ) – синусовая тахикардия, высокие зубцы R в правых и выраженные зубцы Q в левых прекардиальных отведениях, удлинение интервала QT и инвертированный зубец T из-за рубцевания заднебазального отдела левого желудочка. Исходно эхокардиографическая картина – нормальная или с признаками нарушения подвижности стенок в зонах фиброза. По мере распространения фиброза нарушение функции левого желудочка часто может проявляться желудочковыми аритмиями. На финальных стадиях заболевания систолическая дисфункция может привести к сердечной недостаточности и внезапной смерти. Субклинически и клинически сердечная патология у пациентов с МДД/МДБ проявляется в 90% случаев, но является причиной смерти лишь в 20% случаев при МДД и в 50% при МДБ. На ранних стадиях заболевания рекомендуется использовать ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, и дополнительно при наличии показаний β-блокаторы.[32]

Дыхательная недостаточность является ведущей причиной осложнений и смерти при МДД.[34] Из-за раннего появления слабости мышц живота первой, как правило, нарушается функция выдоха. Мышечная функция вдоха, включая работу диафрагмы, напротив, в первые десять лет относительно сохранна.[35] Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) в первое десятилетие повышается благодаря росту ребенка, выходит на плато в подростковом периоде, а затем существенно снижается по мере нарастания слабости диафрагмы.[35] Другие измеряемые объемы, такие как резервный объем вдоха (РОВд), меняются по такому же принципу. Диспропорциональность снижения ЖЕЛ и РОВд, связанная с дисфункцией дыхательной мускулатуры, приводит к рецидивирующей пневмонии вне зависимости от других факторов, таких как измененная грудная стенка и механика легких, изменения в распределении сурфактанта, микроателектазы и локальный фиброз.[35] В дальнейшем функция легких ухудшается из-за сколиоза. В среднем на каждые 10° сколиотического изгиба грудного

отдела позвоночника форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) снижается на 4%.[30] У 90% пациентов через 3-4 года после того, как они становятся прикованными к инвалидному креслу, изгиб достигает более 20°. Во второй декаде жизни неизбежно возникает дыхательная недостаточность, которая и является наиболее частой причиной смерти.[36]

Диагноз и дифференциальный диагноз. Хроническое повышение уровня КФК в сыворотке крови является общим признаком заболевания мышц. Диагностическим критерием мышечной дистрофии является повышение уровня КФК в трех анализах, взятых с интервалом в 1 месяц. КФК отображает утечку фермента из мышечных клеток и не коррелирует с тяжестью заболевания. На ранних стадиях заболевания КФК может быть повышена от 50 до 300 раз по сравнению с нормальными значениями. Степень повышения склонна снижаться по мере утраты мышечной массы. Подъем МВ-фракции КФК не используется в качестве диагностического критерия, поскольку является маркером повреждения сердца.[29] Дополнительным методом исследования может быть ЭМГ, однако ее выполнение затруднено у детей. В качестве диагностического метода рекомендовано использовать мышечную биопсию с последующим иммунологическим анализом или иммуноблоттингом на дистрофин. Мультиплексная полимеразная цепная реакция может выявить более 98% существующих делеций.[26] Результат обычно известен в течение 24 *ч*, что может заменить мышечную биопсию, старый «золотой стандарт», выходящий из употребления.

Анестезиологические аспекты. Пациентам с МДД и МДБ может потребоваться анестезия для выполнения биопсии мышц, коррекции сколиоза, удаления контрактур и эксплоративной лапаротомии при кишечной непроходимости[29], равно как и для стоматологических[37] и акушерских[38] процедур. По мере естественного течения болезни риск хирургического вмешательства возрастает вместе с увеличением числа сопутствующих состояний, присоединяющихся на поздних стадиях. Тем не менее периоперационные осложнения не коррелируют с тяжестью заболевания. Они могут встречаться и у достаточно сохранных пациентов. Таким образом, все пациенты должны быть тщательно осмотрены и обследованы.

От 50 до 70% пациентов с мышечными дистрофиями имеют некоторую сердечную патологию, но клинически она значима только у 10%.[29] Необходим предоперационный кардиологический осмотр с ЭКГ и эхокардиографией. Если на ЭКГ выявлена аритмия или пациент описывает симптомы, которые могут быть связаны с аритмиями, необходимо провести суточное ЭКГ мониторирование по Холтеру. Эхокардиография выявляет пролапс митрального клапана у 10-25% пациентов. Кроме того, она показывает гипокинезию заднебазальной области тонкостенного левого желудочка и замедление периода расслабления при нормальном сокращении, характерные для кардиомиопатии, встречающейся при МДД.[29] Тем не менее эхокардиография не всегда способна отобразить возможность поврежденного миокарда противостоять интраоперационному стрессу. Рекомендовано проведение стресс-эхокардиографии с применением ангиотензина для выявления латентной сердечной недостаточности и определения индуцируемых аномалий сократимости.[39]

Около 30% пациентов с МДД погибают из-за нарушений дыхания[40], поэтому важно провести тщательное предоперационное обследование легочной системы. Webster показал, что мануальная оценка мышечной силы хорошо коррелирует со всеми спирометрическими тестами. Пиковый поток на выдохе не только трудно оценить, но и сложно статистически соотнести его с результатами спирометрии.[41] Для ЖЕЛ или форсированного объема выдоха за 1 *с* ($ФОВ_1$) корреляция незначительна.

Интраоперационно, в условиях необходимости поддержания проходимости дыхательных путей, у пациентов с МДД и МДБ могут быть снижены ларингеальные рефлексы и увеличено время опорожнения желудка, что повышает риск аспирации.[42] Снижение возможности откашливать скопившийся в ротовой полости секрет у пациентов с мышечными дистрофиями создает предпосылки к развитию послеоперационной инфекции дыхательных путей.[29] Спазм жевательных мышц также является возможным осложнением во время индукции анестезии у таких пациентов.[43] Важна готовность к трудностям обеспечения проходимости дыхательных путей, особенно у пациентов, имеющих с этим потенциальные проблемы.

В послеоперационном периоде пациенты с МДД находятся в зоне повышенного риска респираторных нарушений.[44] По данным ретроспективных исследований частота продленной (>36 *ч*) вентиляции после операции была выше у тех пациентов с МДД, у которых предоперационный показатель ФЖЕЛ составлял менее 40% от расчетных значений.[45,46] Для определения тактики послеоперационного ведения имеют значение предоперационные функциональные легочные тесты. Пациенты с ЖЕЛ больше 30% от расчетных значений обычно могут быть экстубированы сразу после операции.[29] Сонное апноэ также может сопровождать данную патологию, внося свой вклад в развитие легочной гипертензии. Постоянное положительное давление в конце выдоха и двухуровневое положительное давление в дыхательных путях показали свою эффективность в терапии послеоперационной депрессии дыхания. Отсроченная легочная недостаточность может развиться в пределах 36 *ч* после операции, даже при очевидном восстановлении мышечной силы.[47]

Ранее сообщалось о взаимосвязи между МДД/МДБ и ЗГ, но это предположение не имеет под собой разумных оснований. Несмотря на то, что риск носительства ЗГ-мутации при МДД/МДБ такой же, как и в популяции, частота развития ЗГ-подобных анестезиологических эпизодов оценивается как 0,002 при МДД и 0,00036 при МДБ.[48] Имеются сведения о случаях внезапной остановки кровообращения[43,49] и острой сердечной недостаточности[50] у пациентов с МДД/МДБ. Из-за вероятности развития рабдомиолиза и гиперкалиемии в результате исходной нестабильности мембраны сарколеммы этим пациентам противопоказан сукцинилхолин. Сукцинилхолин-индуцированная гиперкалиемия при остром рабдомиолизе приводит к остановке кровообращения и неэффективности реанимационных мероприятий чаще, чем выброс кальция в результате повышенной чувствительности ацетилхолиновых рецепторов у пациентов с ожогами.[47] Применение недеполяризующих миорелаксантов обычно сопровождается увеличением как выраженности максимального эффекта, так и продолжительности их действия.[51] Наркотические препараты могут использоваться, но, принимая во внимание ассоциированное с ними угнетение дыхания, рекомендуется их вводить ступенчато, малыми дозами и выбирать короткодействующие препараты. Поскольку имеются сведения о непредсказуемых реакциях на ингаляционные анестетики,[29] более популярной у таких пациентов стала ТВВА.[52] Тем не менее следует принимать во внимание состояние миокарда пациента при использовании пропофола или барбитуратов, поскольку они могут привести к глубокой гипо-

тензии и снижению органной перфузии.[29,53] Регионарная анестезия может быть хорошей альтернативой общей анестезии благодаря тому, что исключает риски, связанные с триггерными агентами и угнетением дыхания, и позволяет использовать местные анестетики для послеоперационного обезболивания. Кроме того, ее использование может упростить физиотерапию грудной клетки.[54]

Тазово-плечевая мышечная дистрофия

Тазово-плечевая мышечная дистрофия (ТПМД) – это группа заболеваний с гетерогенными причинами. На сегодняшний день идентифицированы, по меньшей мере, 18 генов, ответственных за это заболевание, 7 из которых являются аутосомно-доминантными, и 11 – аутосомно-рецессивными.[55] Мутации в пределах одного гена могут проявляться разными фенотипами, что иногда не соответствует ТПМД. Слабость проксимальных мышц плечевого или тазового пояса – характерный признак данной группы заболеваний. Учитывая выраженную генетическую гетерогенность, клинические проявления могут различаться. Аутосомно-рецессивные формы встречаются в 10 раз чаще, чем аутосомно-доминантные. Мутации генов фукутин-связанного белка (ФСБ) и кальпаина 3 (CAPN3) ассоциированы с ТПМД. Кроме того, другие заболевания, не классифицируемые в строгом смысле как ТПМД, могут иметь похожий на ТПМД фенотип.[55] В анестезиологической литературе описаны единичные случаи ТПМД.[56-58] Общий подход к этим пациентам такой же, как и при МДД/МДБ.

Миотоническая дистрофия

Миотоническая дистрофия (МД) – это наследственное заболевание мышц, характеризующееся прогрессирующей мышечной слабостью и атрофией. Существуют два типа МД, в зависимости от мутации, которая может быть либо в гене миотонин-протеинкиназы (DMPK), расположенного на хромосоме 19q13.3 (МД1, также известная как болезнь Штейнерта), либо в цинковом пальце CysCysHisCys (CCHC)-типа гена белка, связывающего нуклеиновую кислоту (CNBP), расположенного на хромосоме 3q21 (МД2).[59] Частота МД составляет 1 на 8000. Из двух типов МД1 гораздо более распространена и составляет около 98% всех случаев. Причиной МД1 является экспансия триплетных повторов CTG в гене DMPK, наследуемая по аутосомно-доминантному типу.[60] Типичные признаки и симптомы включают в себя мышечную слабость и атрофию (наиболее выражены в мышцах головы и дистальных мышцах конечностей), периодическую миотонию, прогрессирующую миопатию, инсулинорезистентность, нарушения сердечной проводимости, психоневрологические нарушения, катаракту, гипогонадизм и алопецию лобной части головы у мужчин. Типичные слабость и атрофия мышц головы проявляются не только в мимических, височных, жевательных и грудинно-ключично-сосцевидных мышцах, но также и в аппарате голосовых связок. Пролапс митрального клапана выявляется у 20% пациентов.[47] Тяжесть заболевания зависит от числа дополнительных триплетных повторов.[61] У пациентов с МД1 также может отмечаться умеренное повышение уровня КФК. Признаки миотонии могут быть идентифицированы при ЭМГ, а также проявляться в виде неспособности разжать кулак. Симптомы могут усиливаться во время беременности. Атония матки и задержка отделения плаценты могут затруднить родоразрешение через естественные родовые пути. Атриовентрикулярная блокада первой степени – частая находка на ЭКГ до клинической манифестации.[47]

МД2 также называют проксимальной миотонической миопатией. Интрон 1 гена CNBP содержит сложный повторяющийся фрагмент (TG)n(TCTG)n(CCTG)n, и экспансия повтора CCTG считается причиной МД2. Пациенты с МД2 страдают от миотонии (затрагивает 90% пациентов), мышечной дисфункции (82% испытывают слабость, боль и скованность) и, реже, от нарушений сердечной проводимости, специфической катаракты (обнаруживаются многоцветные переливающиеся кристаллы в задних субкапсулярных слоях хрусталика), инсулинорезистентного сахарного диабета 2 типа и гипофункции яичек.[62]

Анестезиологические аспекты. Общие аспекты при МД сходны с таковыми при других мышечных дистрофиях. Mathieu и соавт. провели ретроспективное исследование по анестезиологическим и хирургическим осложнениям при МД. Как выяснилось, большинство осложнений – легочные, и встречаются достоверно чаще у пациентов при операциях на верхних отделах живота и у пациентов с сильно выраженными функциональными нарушениями, оцененными по наличию слабости проксимальных мышц конечностей.[63] Легочные осложнения МД являются результатом гипотонии, хронической аспирации, центральной и периферической гиповентиляции.[29] Атрофия гладких мышц, которая приводит к ухудшению моторики желудочно-кишечного тракта, в сочетании со сниженным кашлевым рефлексом способствует аспирации. Сукцинилхолин вызывает контрактуры, которые могут длиться несколько минут, превращая таким образом интубацию и вентиляцию в непростую задачу. Эти сокращения невозможно нивелировать введением недеполяризующих миорелаксантов. Миотонические реакции могут быть вызваны и другими препаратами, включая метогекситал, этомидат, пропофол и даже неостигмин. По этой причине рекомендуется использовать короткодействующие недеполяризующие миорелаксанты, либо избегать миорелаксации.[29] Провоцирующие факторы, такие как гипотермия, дрожь, механическая или электрическая стимуляция, могут стать причиной миотонических реакций[64], которые могут быть купированы фенитоином (4-6 *мг/кг/сут*) или хинином (0,3-1,5 *г/сут*).[29] Более того, пациенты с МД могут быть крайне чувствительны к анестетикам, что иногда проявляется гиперсомноленцией и задержкой CO_2. Вероятно, целесообразно аккуратное титрование короткодействующих анестетиков. Пациенты с МД нуждаются в тщательном кардиомониторинге. Оборудование для кардиостимуляции должно быть наготове, поскольку атриовентрикулярные блокады третьей степени могут быть резистентными к атропину.[29] Ко всем пациентам следует подходить так, как если бы у них были и кардиомиопати, и нарушения проводимости.

Врожденная миотония

Врожденная миотония (ВМ) – это врожденная форма мышечной дистрофии, характеризующаяся неконтролируемой временной возбудимостью скелетных мышц

в результате мутации гена мышечного хлоридного канала (CLCN1). Существуют две формы ВМ: одна с аутосомно-доминантным, а другая – с аутосомно-рецессивным типом наследования. Первая также известна как болезнь Thomsen, а вторая – как миотония Becker. Собственно миотония у пациентов с ВМ обычно запускается мощным мышечным сокращением, особенно после отдыха в течение, по меньшей мере, 10 *мин*. Мышечная ригидность становится еще более очевидной после второго и третьего короткого, но сильного сокращения. Дальнейшие сокращения обычно разрешают миотонию.[65]

Болезнь Томсена была первым описанным миотоническим заболеванием. Пациенты могут иметь гиперстеническое или атлетическое телосложение. Симптом перкуссионной миотонии описывается как похожее на ямку сокращение мышцы после легкого удара по ней. Часто присутствует лагофтальм, а разгибательные рефлексы находятся в пределах нормы.[65] Миотонические симптомы при миотонии Беккера обычно появляются в возрасте 10-14 лет или даже позднее и протекают гораздо тяжелее, чем при болезни Томсена. Миотония Беккера может быть ассоциирована с тяжелой генерализованной спастичностью, которая может приводить к падениям. Часто это может быть неверно истолковано как эпилепсия. Тем не менее антиконвульсанты облегчают симптоматику.[65]

Анестезиологические аспекты. Как в случаях других мышечных заболеваний, имеются сообщения о том, что пациенты с ВМ предрасположены к ЗГ, но, как и в большинстве таких случаев, данных, поддерживающих эту гипотезу, нет.[66-68] Тем не менее деполяризующий миорелаксант может привести к тяжелому спазму жевательных мышц у пациентов с ВМ. Имеются сведения о генерализованном спазме, вовлекающем дыхательные и скелетные мышцы.[66] Выявленные симптомы напоминают таковые при ЗГ, поэтому иногда в таких случаях применялся дантролен.[65] Поскольку дантролен является ингибитором высвобождения ионов кальция из саркоплазматического ретикулума (СР), он обычно эффективно устраняет миотонию.[66,67] Есть мнение, что при миотонических реакциях вместо дантролена следует применять местные анестетики и антиаритмические препараты Ib класса, такие как лидокаин.[69] Поскольку дрожь в операционной может спровоцировать миотоническую реакцию, у пациентов с ВМ во время операции следует поддерживать нормотермию.[65]

Миотубулярная миопатия

В основе патогенеза миотубулярной миопатии (МТМ) лежит наличие центрально расположенного ядра в большинстве экстрафузальных мышечных волокон, что внешне напоминает зародышевые мышечные трубочки при нормальном развитии мышечной ткани. Поэтому МТМ также называют центронуклеарной миопатией (ЦНМ).[70] Однако сегодня термин МТМ относят к Х-связанной форме заболевания, в то время как ЦНМ – к аутосомным формам.[70]

МТМ и ЦНМ редки. Частота МТМ оценивается как 1 на 50000 новорожденных мальчиков.[70] МТМ связана с геном миотубуларина (MTM1) на Xq28. Беременность часто осложняется многоводием и сниженной подвижностью плода. У больных мальчиков при рождении обычно отмечаются выраженная вялость, слабость и респираторный дистресс. Как правило, сердечная мышца остается интактной. Обычно у пациента имеется нормальная реакция на боль, но сухожильные рефлексы отсутствуют. Долгосрочный прогноз при МТМ очень неблагоприятный.[70] Из пациентов, которые пережили первый год, большинство либо частично, либо полностью зависимы от аппарата ИВЛ.[71] Часто у пациентов имеются нарушения функции печени.[71] У пациентов с ЦНМ встречаются как аутосомно-рецессивные, так и аутосомно-доминантные формы. Клинические проявления включают в себя респираторный дистресс, гипотонию, бульбарные нарушения, офтальмоплегию, птоз и лицевую параплегию. Хотя точный генетический механизм до конца не изучен, известна вовлеченность генов MTM1, миотубуларин-связанного белка (MTMR2) и миотубуларин-связанной фосфатазы (MTMR3).[70] Патоморфологически МТМ и ЦНМ имеют одинаковую гистологическую особенность: при гематоксилин-эозиновом окрашивании зафиксированной формалином ткани в парафиновом блоке видны волокна преимущественно 1-го типа с центрально расположенными ядрами.[70]

Анестезиологические аспекты. Сообщения об анестезиях у пациентов с МТМ редки.[72-77] Обычно проводится общая анестезия без препаратов-триггеров из-за необоснованного опасения возможной предрасположенности к ЗГ. Такие препараты, как пропофол, фентанил, ремифентанил и закись азота, успешно используются без побочных эффектов.[72-77] Механомиография указывает на возможное пролонгирование эффектов недеполяризующих миорелаксантов.[72-77] В то же время в реальной ситуации миорелаксанты у таких пациентов могут и не потребоваться совсем из-за гипотонии. Costi и van der Walt предположили, что дефект при МТМ расположен дистальнее нейромышечного соединения,[73] в то время как Dorchies и соавт. считают, что мышцы при МТМ органически нормальные, но с дефицитом миотубуларина в моторных нейронах, участвующих в развитии заболевания.[78]

Метаболические миопатии

У мышцы есть два главных энергетических ресурса: гликоген и жирные кислоты. Гликоген служит динамичным, но ограниченным запасом глюкозы, хранящимся преимущественно в скелетных мышцах и печени. Болезни накопления гликогена (БНГ) – это группа метаболических заболеваний, вызванных недостаточностью или дисфункцией ферментов, которые снижают эффективный запас глюкозы, вмешиваясь в нормальный цикл синтеза и распада гликогена. Ошибки синтеза приводят к снижению уровня нормального гликогена, в то время как ошибки распада склонны блокировать его катаболизм. Впоследствии могут возникнуть гипогликемия и накопление гликогена в тканях как результат утилизации субстрата. Существует более 12 типов БНГ, которые обозначаются римскими цифрами, в зависимости от дефектного фермента. Здесь обсуждаются I и II типы.

Болезнь накопления гликогена I типа

Частота БНГ I составляет примерно 1:100000 живых новорожденных.[79] Частота среди неашкеназийских евреев из Северной Африки может достигать 1:5420 человек.[79] Дефектный фермент, вызывающий заболевание, – это глюкозо-6-фосфатаза, которая конвертирует глюкозо-6-фосфат (Г-6-Ф) в глюкозу в печени. Тип Ia (болезнь von Gierke – Гирке) возникает в результате недостаточной

активности Г-6-Ф гидролазы (каталитической субъединицы) и составляет более 80% от всех случаев. Типы Ib (недостаточность транспорта Г-6-Ф), Ic и Id представляют аллельные дефекты трансолказ, ассоциированных с Г-6-Ф. Их наследование происходит по аутосомно-рецессивному типу. Ген Г-6-Ф (G6PC), кодирующий гидролазу, находится на хромосоме 17q21, ген Г-6-Ф транслоказы (G6PT) – на 11q23. Мутации, отвечающие за БНГ I, описаны у пациентов как с типом Ia, так и с типом Ib.[79]

Нарушение гликогенолиза приводит к накоплению Г-6-Ф в печени, почках, кишечнике, скелетных мышцах и сердце, что проявляется увеличением печени и почек, нарушением функции проксимальных канальцев и диареей.[80] Гипогликемия натощак является начальным симптомом заболевания. В результате нарастают синтез и транспорт контринсулярных гормонов, таких как глюкагон, кортизол, катехоламины и гормон роста, что приводит к высвобождению пирувата, лактата и свободных жирных кислот. Накопление жиров в таких тканях, как печень, скелетные мышцы, миокард и поджелудочная железа, приводит к липотоксичности и органной недостаточности, включая легочную гипертензию, жировой гепатоз, терминальную почечную недостаточность, инсулинорезистентность, нарушение сократимости сердца и дисфункцию β-клеток поджелудочной железы.[79] Специфические проблемы, такие как нейтропения и дисфункция нейтрофилов, являются выраженными при БНГ типа Ib. У пациентов могут возникать рецидивирующие инфекции и воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта.[81]

Анестезиологические аспекты. Сообщения об анестезии у пациентов с БНГ I типа редки.[82,83] Пациенты с БНГ I типа должны получать внутривенные глюкозосодержащие растворы накануне операции во время голодной паузы. Следует избегать лактат-содержащих растворов, поскольку пациенты не способны конвертировать молочную кислоту в гликоген.[29] Необходимо проводить частый мониторинг уровня глюкозы, чтобы избежать гипогликемии.

Болезнь накопления гликогена II типа (дефицит кислой мальтазы)

Считается, что дефицит кислой мальтазы (ДКМ) встречается с частотой 1:14-40 тыс. рождений. Наследование этого заболевания аутосомно-рецессивное, за некоторыми исключениями.[84,85] Мутации гена кислой мальтазы на хромосоме 17q25 приводят к дефициту лизосомальной кислой мальтазы (кислой α-1,4-глюкозидазы).[85] Случаи ДКМ условно классифицируют на три группы – младенческие, детские и взрослые – в зависимости от возраста, в котором проявилось заболевание или наступила смерть, скорости прогрессирования и вовлеченности органов и тканей.[85]

Кислая мальтаза – это лизосомальный фермент, который однонаправленно катализирует гидрогенизацию гликогена до Г-6-Ф и находится во всех тканях, включая скелетные и сердечную мышцы.[86] Таким образом, у пациентов с мальтазной недостаточностью гликоген аккумулируется в мышечной ткани. Младенческая форма ДКМ, также известная, как болезнь Pompe (Помпе), обычно манифестирует в течение первых нескольких месяцев жизни, проявляясь быстро прогрессирующей слабостью и гипотонией, а также увеличением языка, сердца и печени. Большое количество гликогена (от 8 до 15% массы сырой ткани) аккумулируется в сердце, печени и скелетных мышцах, с относительно небольшими отложениями в гладких мышцах, глазах, почках, эндотелиальных клетках, лимфоцитах, головном и спинном мозге. Отложение гликогена в сердечной мышце при младенческой форме заболевания приводит к сердечной недостаточности.[85] При эхокардиографии видно утолщение межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, обструкция выходного тракта левого желудочка и гипертрофия трабекул.[85] Утолщение стенки желудочка может достигать 25 *мм*.[87] Имеются сообщения о синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта.[88] Признаки и симптомы младенческой формы ДКМ напоминают таковые при МДД. Обычно смерть наступает в результате кардиореспираторной декомпенсации после нескольких лет прогрессирования заболевания.[89]

Детская форма ДКМ начинается в период от грудного до дошкольного возраста и манифестирует клиническими признаками миопатии. Имеется тенденция к селективному повреждению дыхательной мускулатуры. Также может иметь место увеличение икр. При данной форме заболевание прогрессирует относительно медленно, однако немногие пациенты переживают двадцатилетний порог.[85] Макроглоссия, увеличение сердца и печени встречаются нечасто.[90] В то же время вовлечение гладких мышц сосудов выражено сильнее, чем при младенческой форме. Сообщалось об обширных отложениях гликогена в стенках артерий, явившихся причиной базилярных аневризм.[90]

Взрослая ДКМ обычно начинается после 20 лет и характеризуется медленно прогрессирующей миопатией или симптомами дыхательной недостаточности.[85] Слабость больше выражена в проксимальных мышцах, чем в дистальных. Треть пациентов со взрослой ДКМ страдает дыхательной недостаточностью рестриктивного типа. Слабость диафрагмы приводит к обширному ателектазированию. ЖЕЛ может быть значительно снижена.[85]

Анестезиологические аспекты. Случаи анестезии у пациентов с ДКМ описываются редко.[91-94] Имеются сведения о единичных случаях остановки кровообращения во время галотановой анестезии при младенческой ДКМ.[94] Несмотря на проблемы, описанные при применении галотана, использование энфлурана[92] и севофлурана[93] не сопровождается подобными осложнениями. Теоретически тотальная внутривенная общая анестезия с использованием пропофола может вызвать снижение постнагрузки, приводя к повышенному риску ишемии миокарда. Это может стать значимым, если у пациента имеется тахикардия.[93]

Субэндокардиальная ишемия может появиться у пациентов с утолщением стенки желудочка и привести к повышению конечно-диастолического давления при снижении объема желудочка.[93,95] Таким образом, необходим тщательный мониторинг функции сердца. Для пациентов в нормоволемии без предшествующей сердечной недостаточности катетеризация центральных вен или легочной артерии не является обязательной.[93] Для обеспечения эффективной коронарной перфузии требуется адекватное давление заполнения и нормальное или повышенное общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС).[93] В нескольких случаях описано успешное использование кетамина, поскольку он способен поддерживать ОПСС и сократимость. Другими поводами для беспокойства анестезиолога являются дыхательная недостаточность и мышечная слабость. Известны различные подходы к применению миорелаксантов – от полного отказа от них[92] до применения атра-

курия[91] и рокурония.[93] Для профилактики продленной миоплегии в послеоперационном периоде достаточно использовать низкие дозы рокурония (0,5 *мг/кг*), тщательно мониторировать нейромышечное проведение и адекватно применять реверсию блока.[93] Не следует использовать деполяризующие релаксанты, поскольку имеется потенциальный риск возникновения гиперкалиемии и рабдомиолиза.[93,94]

Митохондриальные миопатии

Под митохондриальными заболеваниями понимают дефекты пяти основных этапов митохондриального метаболизма: транспорт субстрата, утилизация субстрата, цикл Кребса, цепь переноса электронов и сопряжение окисления с фосфорилированием.[96] Тем не менее термин *митохондриальные миопатии* применяется к заболеваниям, вызванным нарушениями в собственно дыхательной цепи.[96] Дыхательная цепь состоит из пяти полимерных комплексов (от I до V), встроенных во внутреннюю митохондриальную мембрану, а также двух маленьких подвижных переносчиков электронов – коэнзима Q_{10} (CoQ_{10}) и цитохрома *c*. Всего в нее включены более 80 белков,[96] 13 из которых кодируются митохондриальной ДНК (мтДНК), а остальные – ядерной ДНК (яДНК). мтДНК отличается от яДНК по нескольким параметрам: (1) мтДНК является кольцевой и не содержит интрона, (2) у нее имеется больше копий, чем у яДНК, и намного бóльшая частота спонтанных мутаций и (3) она наследуется по материнской линии. Диагностика митохондриальных заболеваний затруднительна вследствие их клинической неоднородности.

Первичные мутации мтДНК могут быть точечными мутациями в полипептидах, мутациями участков, кодирующих транспортную или рибосомальную РНК, а также перестройками, дупликациями или делециями крупных участков.[97] Точечные мутации могут приводить к некоторым распространенным состояниям, включая миоклонус-эпилепсию с разорванными красными мышечными волокнами (синдром MERRF – *сокр.* от *англ.* myoclonic epilepsy with ragged red fibers); митохондриальную энцефалопатию с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами (синдром MELAS – mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes); нейропатию, атаксию и пигментный ретинит (синдром NARP – neuropathy, ataxia and retinitis pigmentosa); наследуемый по материнской линии синдром Leigh (Ли); наследственную атрофию зрительного нерва Лебера (синдром LHON – Leber's Hereditary Optic Neuropathy).[96] Спорадические мутации крупных участков могут приводить к синдрому Kearns-Sayre (Кернс-Сейера), прогрессирующей наружной офтальмоплегии и синдрому Pearson (Пирсона).[96] Мутации яДНК могут стать причиной дефицита комплексов с I по IV и CoQ_{10} в цепи переноса электронов.[96]

Прогнозируемая частота митохондриальных миопатий составляет 1:4000.[98] Среди всех митохондриальных функций наиболее частыми причинами митохондриальных миопатий являются перенос электронов и окислительное фосфорилирование.[99] Митохондриальные миопатии характеризуются слабостью проксимальных мышц с повышением уровня лактата и положительным результатом биопсии на митохондриальные цитопатии.[100] Отличительным признаком митохондриальных миопатий являются «разорванные красные волокна» при модифицированной трехцветной окраске биоптатов мышц по Gomori,[101] и специфические дефекты активности этих ферментов, которые были выявлены у пациентов с митохондриальными заболеваниями.[102] Утомляемость и сниженная выносливость – частые клинические признаки заболевания. Двигательные расстройства, такие как атаксия, дистония, миоклонус, хорея, атетоз и тремор, также описываются как следствие митохондриальных нарушений.[102]

Анестезиологические аспекты

Предоперационный осмотр. Учитывая разнообразие типов митохондриальных болезней, пациенты с такими заболеваниями требуют тщательной предоперационной оценки. Особое внимание следует уделять неврологической, сердечной, дыхательной, скелетно-мышечной, эндокринной и метаболической патологии (см. также Гл. 34 и 35). Пациентам с признаками кардиомиопатии и/или нарушения проводимости оправдано выполнение ЭКГ и эхокардиографии. Хотя нормальные уровни лактата и глюкозы не исключают митохондриальных заболеваний, в рамках первичного обследования при подозрении на их наличие должны быть исследованы: глюкоза, электролиты с анионной разницей, расширенный клинический анализ крови, азот мочевины крови, лактат, пируват, аммоний, КФК, биотинидаза, ацилкарнитины, амино- и органические кислоты в крови и моче.[103] Дальнейшее обследование должно включать скорость оседания эритроцитов, гликозилированный гемоглобин (HbA_{1C}), печеночный и почечный профили, оценку функции щитовидной железы, газы артериальной крови и анализ мочи.[98,102] Могут потребоваться консультации смежных специалистов с применением дополнительных лабораторных исследований и методов визуализации.[102]

Индукция и поддержание анестезии. Анестезия оказывает значительное влияние на митохондриальные функции. Как барбитураты, так и пропофол ингибируют I комплекс цепи переноса электронов.[103] Было показано, что местные анестетики разобщают окислительное фосфорилирование и снижают биоэнергетическую емкость митохондрий.[103] Имеются сообщения о гиперчувствительности к внутривенным барбитуратам и этомидату.[104,105] В то же время мидазолам,[106] тиопентал,[107] пропофол,[108,109] ремифентанил[110] и кетамин[109] использовались вполне безопасно. Во время премедикации следует избегать угнетения дыхания, вызванного ослаблением дыхательного ответа на гипоксемию. Известно, что ингаляционные анестетики, такие как галотан, изофлуран и севофлуран, ингибируют I комплекс.[103] Ранее считалось, что такое прямое ингибирование ферментов системы переноса электронов и снижение биоэнергетической активности митохондрий в сердце являются механизмом прекондиционирования сердца ингаляционными анестетиками.[111,112] Севофлуран часто используется для индукции анестезии благодаря нерезкому запаху.[100] В некоторых случаях также применяются галотан[106] и изофлуран.[106,113] Изофлуран рекомендуется как препарат выбора у пациентов с синдромом Кернса–Сейра, поскольку имеются сведения о нарушении ритма при использовании галотана у таких пациентов.[106,113] Кроме того, при работе с этой специфической группой пациентов рекомендуется иметь возможность применения электрокардиостимулятора.[100] У детей с митохондриальными заболеваниями, особенно с нарушенной функцией I комплекса, использование биспектрального индекса (BIS) позволило предположить бóльшую чувствительность к ингаляционным анестетикам.[114] Однако такие методики подвергаются критике.[115] Также сообщалось о сниженной МАК галотана у пациентов с отставанием в умственном развитии.[116]

Несмотря на отсутствие реальных фактов и доказательств того, что ингаляционные анестетики являются препаратами выбора, когда речь идет о применении миорелаксантов, в некоторых публикациях выражается обеспокоенность связью этих миопатий с повышенной вероятностью предрасположенности к ЗГ. Этот вывод пока не подтвержден никакими данными. Повышенная чувствительность к недеполяризующим миорелаксантам была зафиксирована для мивакурия,[117] атракурия[118] и рокурония.[118,119] Напротив, есть сообщения о нормальной реакции на деполяризующие и недеполяризующие миорелаксанты, такие как панкуроний,[120] векроний[121] и атракурий.[108,122] Хотя миорелаксанты по данным современной литературы и исследований не имеют абсолютных противопоказаний, для практикующих анестезиологов важно назначать деполяризующие и недеполяризующие релаксанты пациентам с митохондриальными заболеваниями с осторожностью и использовать нейромышечный мониторинг (см. Гл. 47).[98]

Имеются данные о применении нестероидных противовоспалительных препаратов[100] и регионарных методик – местной,[100,123] спинальной[124] и эпидуральной анестезии. В то же время имеются предположения, что регионарная анестезия при неврологической патологии спинного мозга и периферических нервов должна быть полностью исключена.[124] Важно отметить, что необходимо оценивать функцию коагуляции, поскольку имеется вероятность печеночной дисфункции.[100]

Опиоиды следует использовать с осторожностью из-за риска угнетения дыхания и способности вызывать респираторный ацидоз в дополнение к исходному метаболическому ацидозу.[100] Поскольку у пациентов с митохондриальными заболеваниями имеется нарушение аэробного метаболизма, необходимо предотвращать любое нарастание метаболизма.[102] Дрожь, гипоксия, голодание и гипотензия у таких пациентов могут усилить лактат-ацидоз и, следовательно, следует избегать их возникновения.[125] Наконец, повышенная частота послеоперационных инфекций у пациентов с митохондриальными заболеваниями может быть следствием снижения печеночной митохондриальной активности, фагоцитоза клетками Купфера и в целом активности ретикулоэндотелиальной системы.[126]

Тяжелая псевдопаралитическая миастения (myasthenia gravis)

Тяжелая псевдопаралитическая миастения (*myasthenia gravis*) – это аутоиммунное заболевание нейромышечного синапса. Аутоантитела к α-субъединице никотиновых ацетилхолиновых рецепторов мышечного типа разрушают ацетилхолиновые рецепторы нейромышечного соединения и приводят к классическому нарушению передачи импульса, сопровождающемуся мышечной слабостью и утомляемостью. Нетронутость α-субъединиц никотиновых ацетилхолиновых рецепторов нейронального типа объясняет слабую вовлеченность автономной и центральной нервной системы при данном заболевании. Частота миастении различается между географическими регионами и составляет 1,2 на миллион в Японии и около 14:100 000 в некоторых областях Соединенных Штатов.[127,128] В младших возрастных группах женщины болеют чаще мужчин, в то время как в пожилом возрасте (>60 лет) чаще страдают мужчины.

Существует четкая взаимосвязь между миастенией и гиперплазией вилочковой железы: более чем у 70% миастеников имеется гиперплазия тимуса, а у 10% – тимома.[128] Также миастению можно наблюдать как компонент паранеопластического синдрома.[128]

Обычно вначале пациенты сообщают о бульбарных симптомах – диплопии и птозе. Бульбарные нарушения часто сопровождаются неравномерно распределенной слабостью и утомляемостью мышц конечностей и лица. Могут быть нарушены речевые и жевательные функции, равно как и глоточная функция и координация глотания, с последующим повышением частоты аспираций содержимого полости рта. Мышечная слабость часто усиливается во время физической нагрузки и в течение дня. Помимо неравномерности мышечной слабости, симптомы могут также меняться изо дня в день, бывают периоды ремиссии различной длительности.

Диагноз миастении ставится на основании неврологического обследования и выявления тенденции к утомляемости и проявлению повышенной слабости во время физической нагрузки или при повторяющихся мышечных сокращениях. Диагноз может быть подтвержден тензилоновым тестом (назначением антихолинэстеразного препарата, например, эдрофония). Улучшение обычно наступает в течение 5 *мин* после введения препарата и продолжается около 10 *мин*. Кроме того, электрофизиологическое исследование, которое часто применяют в подобных случаях, показывает классическое угасание мышечного потенциала действия при повторяющейся стимуляции нерва.

Анестезиологические аспекты. В идеале пациентам с миастенией следует проводить тщательное неврологическое обследование с целью оптимизации лекарственной терапии и подготовки к послеоперационному ведению. Могут быть назначены легочные функциональные тесты для определения необходимости послеоперационной ИВЛ.[117] Как правило, пациентам следует продолжать прием антихолинэстеразных препаратов, также следует предупреждать их о возможности респираторной поддержки в послеоперационном периоде. Если требуется выполнить быструю интубацию трахеи, можно использовать сукцинилхолин. Миастеникам из-за сниженного количества функционирующих ацетилхолиновых рецепторов могут потребоваться бóльшие по сравнению с обычными дозы (1,5-2,0 *мг/кг*).[129] С другой стороны, в результате сниженной холинэстеразной активности после антихолинэстеразной терапии нейромышечный блок, вызванный сукцинилхолином или мивакурием, часто пролонгирован.[130,131] Недеполяризующие миорелаксанты могут применяться у пациентов с миастенией, но с осторожностью, поскольку их эффекты очень непредсказуемы, а распределение мышечной слабости зачастую неравномерно. Следовательно, мониторинг нейромышечного проведения с использованием стимулятора периферического нерва не всегда надежен у пациентов с миастенией, а любой недеполяризующий миорелаксант должен вводиться с постепенным увеличением дозы, маленькими порциями, составляющими от 0,1 до 0,2 95% эффективной дозы (ED_{95}), до достижения желаемого уровня нейромышечного блока. Периоперационная антихолинэстеразная терапия изменит ответ на декураризацию из-за уже имеющегося ацетилхолинэстеразного блока, и в некоторых случаях восстановление нейромышечного проведения после реверсии блока может быть пролонгированным.[132]

Сильнодействующие ингаляционные анестетики успешно используются у пациентов с миастенией. Из-за изменения границ безопасности на уровне нейромышечного соединения ингаляционный анестетик обычно обеспечивает миорелаксацию, достаточную для большин-

ства хирургических процедур без необходимости введения нейромышечных блокаторов. При условии тщательного интраоперационного мониторинга мышечной функции и дыхания, как и при общей анестезии, у миастеников может использоваться эпидуральная и спинальная анестезия. Более подробную информацию – см. Baraka[133] и Abel и Eisenkraft.[134]

Миастенический синдром Ламберта–Итона

Миастенический синдром Ламберта–Итона (МСИЛ) – это иммуноопосредованная каналопатия, вызванная снижением высвобождения ацетилхолина в результате выработки аутоантител к пресинаптическим потенциал-зависимым кальциевым каналам и другим пресинаптическим структурам.[135] У пациентов с МСИЛ имеются мышечная слабость и утомляемость, как правило, в проксимальных мышцах конечностей. При этом нижние конечности поражаются чаще, чем наружные мышцы глаза и мышцы глазного яблока. Этот синдром нередко является частью паранеопластического процесса, обычно при мелкоклеточном раке легкого. В отличие от миастении, пациенты с МСИЛ, как правило, чувствуют себя хуже в утренние часы с постепенным улучшением состояния в течение дня. Улучшение мышечной функции с нагрузкой происходит благодаря пресинаптическому накоплению кальция и последующему улучшению высвобождения ацетилхолина.[136] Вегетативная дисфункция проявляется у меньшинства пациентов. Диагноз МСИЛ ставится на основании тщательного физикального обследования в сочетании с электрофизиологическим исследованием, при котором отмечается усиление мышечного потенциала действия при высокочастотной нейростимуляции (30-50 *Гц*). Антихолинэстеразные препараты у пациентов с МСИЛ оказывают незначительный эффект. Плазмаферез, лечение иммуноглобулинами и 3,4-диаминопиридином (ДАП) приводят к временному улучшению.

Анестезиологические аспекты. Как и в случае с миастенией, у пациентов с МСИЛ необходимо тщательно оценить риск послеоперационной дыхательной недостаточности и необходимости продленного мониторинга дыхания в послеоперационном периоде. Чувствительность к деполяризующим и недеполяризующим миорелаксантам обычно повышена. У пациентов, получающих ДАП или антихолинэстеразные препараты, реверсия нейромышечного блока может оказаться неэффективной.

Периодический паралич (Гиперкалиемический и гипокалиемический)

Гиперкалиемический периодический паралич (гиперКПП) – это аутосомно-доминантное заболевание, которое впервые было описано Tyler и соавт. в 1951 г.[65] Оно характеризуется приступами вялого паралича в сочетании с повышением уровня сывороточного K^+.[137] Пища, богатая калием, или отдых после интенсивной физической нагрузки могут провоцировать приступы. Стрессовые ситуации также могут спровоцировать паралич. Он может продолжаться от 15 *мин* до 1 *ч*, со снижением сухожильных рефлексов. В периодах между приступами гиперКПП обычно отмечается умеренная миотония, которая не затрудняет произвольные движения.[65]

Патогенез гиперКПП включает мутации в потенциалзависимом натриевом канале NaV1.4 в зрелых мышечных волокнах; такие мутации приводят к патологическому повышению тока натрия и повышенной готовности мышечного волокна к деполяризации.[65,137] Ток Na^+ в мышцу сопровождается одновременным выходом K^+ из нее и гиперкалиемией. Мутантные каналы дают непрерывные токи натрия, что приводит к пролонгированной деполяризации мембраны, вызывая миотонию с последующей десенситизацией (или инактивацией) мембраны, и развитию паралича. У пациентов с гиперКПП может быть повышен уровень КФК плазмы, иногда в 5-10 раз больше нормальных значений, в то время как уровни Na^+ и K^+ плазмы остаются нормальными в промежутках между приступами.[65]

Гипокалиемический периодический паралич (гипоКПП) характеризуется снижением уровня калия в крови. Приступы гипоКПП могут запускаться изнуряющими физическими нагрузками, стрессом, пищей, богатой углеводами или солью, беременностью, месячными, гипотермией или лекарственными препаратами, такими как инсулин.[138,139] Миотония обычно не видна при ЭМГ.[137] Приступы обычно более тяжелые, чем у пациентов с ГиперКПП. гипоКПП – это аутосомно-доминантное заболевание с бóльшей пенетрантностью у мужчин. Болезнь возникает в результате потери функции одного из двух различных типов ионных каналов: CaV1.1 и NaV1.4.[137] Наиболее часто поражаются мышцы рук и ног; тем не менее заболевание может затрагивать глотательные и дыхательные мышцы, что может быть фатальным в тяжелых случаях.[140] Диагноз гипоКПП ставится на основании лабораторных исследований, в ходе которых выявляется гипокалиемия во время приступов и нормокалиемия между приступами.

Анестезиологические аспекты. Калий, ингибиторы холинэстеразы и деполяризующие миорелаксанты усиливают миотонию у пациентов с гиперКПП.[65] Имеются данные о пролонгированной миорелаксации при использовании сукцинилхолина.[141] Несмотря на то, что у трети пациентов признаков миотонии нет,[142] спазм жевательных мышц, ригидность дыхательных и скелетных мышц могут иметь место при интубации и вентиляции.[65] Таким образом, неостигмин и сукцинилхолин противопоказаны пациентам с гиперКПП. В идеале, все пациенты с гиперКПП должны госпитализироваться накануне операции – так, чтобы предоперационное голодание могло сопровождаться введением поддерживающих декстрозосодержащих бескалиевых растворов.[143] После операции пациенты с гиперКПП могут оставаться парализованными до нескольких часов. Превентивные меры, такие как поддержание нормальной температуры тела и низких уровней сывороточного калия, а также исключение гипогликемии, способствуют снижению продолжительности такого паралича.[144] Несмотря на то, что пациентов с патологией натриевых каналов часто считают предрасположенными к ЗГ, повышенного риска ЗГ у них нет.[145] Общая анестезия с недеполяризующими миорелаксантами или без них дает удовлетворительные результаты.[141,143,144,146] У данной группы пациентов могут применяться методы регионарной анестезии.[142,146] Купировать приступ гиперкалиемии можно введением глюкозы, инсулина, эпинефрина и препаратов кальция. Альтерна-

тивно можно использовать глюкагон. Блокада β-адренорецепторов метапротеренолом также показала свою эффективность в предупреждении приступов и облегчении восстановительного периода.[143]

При работе с пациентами с гипоКПП следует сфокусироваться на том, чтобы избегать триггеров и препаратов, вызывающих повышение уровня K^+. Общую анестезию, послеоперационный стресс, введение глюкозосодержащих растворов и миорелаксантов длительного действия часто связывают с послеоперационными эпизодами паралича.[138] Эпидуральная аналгезия показала способность снижать как гипервентиляцию, связанную с болью, так и уровень катехоламинов в сыворотке, минимизируя таким образом изменения уровня калия в сыворотке крови.[138] Симпатомиметический эффект адреналин-содержащих местных анестетиков может спровоцировать гипокалиемию.[138]

Злокачественная гипертермия (ЗГ)

ЗГ – это фармакогенетический клинический синдром, который в своем классическом варианте проявляется во время общей анестезии с использованием ингаляционного галогенизированного алкана, такого как галотан, и деполяризующего миорелаксанта сукцинилхолина. Клинически ЗГ представляет собой быстрый подъем температуры (не менее 1°С/5 *мин*) и критический ацидоз вследствие быстрой потери контроля над уровнем внутриклеточного кальция и компенсаторного неконтролируемого увеличения метаболизма скелетных мышц, что может привести к рабдомиолизу. Изначально смертность при ЗГ считалась равной 70%, но ранняя диагностика и применение дантролена снизили ее до менее чем 5%. В настоящее время случаи ЗГ ограничены в своих проявлениях благодаря диагностической настороженности, раннему распознаванию по уровню CO_2 в конце выдоха, использованию менее потентных анестетиков-триггеров и применению препаратов, которые замедляют прогрессирование ЗГ. Wilson и соавт.[147] первыми использовали термин «*злокачественная гипертермия*» в печати (1966). В датском исследовании[148] сообщалось о частоте фульминантных кризов ЗГ 1:62000 анестезий без использования препаратов-триггеров, но при использовании препаратов-триггеров частота подозрительных на ЗГ случаев достигала 1:4500. Просветительской работой и связями с общественностью в США занимается общественная организация – Ассоциацией злокачественной гипертермии Соединенных Штатов* (Malignant Hyperthermia Association of the United States, *сокр*. MHAUS, вебсайт: www.mhaus.org) и службой экстренной консультации – горячая линия ЗГ (тел. 1-800-MHHYPER, или 1-800-644-9737)**. Североамериканский секретариат ЗГ, профессиональное подразделение MHAUS, собирает данные из центров биопсии в Канаде и США и обеспечивает доступ к специфическим данным пациентов через горячую линию или директора секретариата доктора Барбару Брэндом (North American MH Registry of MHAUS, Room 7449, Department of Anesthesiology, Children's Hospital, University of Pittsburgh, 3705 Fifth Avenue at DeSoto St., Pittsburgh, PA, 15213-2583; telephone: 1-888-274-7899; fax: 1-412-692-8658; e-mail: bwb@pitt.edu).

От 50 до 80% генотипированных пациентов, у которых был клинический синдром ЗГ и положительный результат биопсии мышцы, имеют в основе заболевания одну из более чем 110 мутаций в гене рианодинового рецептора 1 типа (RyR1; высвобождающий Ca^{2+}-канал СР) или из двух мутаций гена Ca^{2+}-канала L-типа CaV1.1[149] Генетика ЗГ и соответствующие нарушения функций RyR1, дигидропиридинового рецептора (DHPR), а также связанных с ними белков, изучаются на молекулярно-биологическом уровне с использованием свиных и нескольких новых мышиных моделей, дающих подробные детали этиологии заболевания. Параллельные исследования у человека ограничены недостатком материала и осложняются тем фактом, что фенотипы в рамках генотипа отличаются в результате воздействия генетических и эпигенетических факторов, а также факторов окружающей среды. Тест с биоптатом мышцы *in vitro* остается единственным «одобренным» изолированным скрининговым тестом, который доступен в США и в других местах.

История

В период между 1915 и 1925 гг. в одной семье произошли три смерти от ЗГ, вызванных общей анестезией, с ригидностью и гипертермией. Их причина оставалась загадкой в течение нескольких десятилетий. Предрасположенность к ЗГ (ПЗГ) в конце концов подтвердилась при исследовании биоптата мышцы *in vitro* у трех нисходящих родственников.[150] В 1929 г. Ombrédanne[151] описал индуцированную анестезией послеоперационную гипертермию и бледность у детей, сопровождавшиеся высокой летальностью, но не обнаруживавшиею никаких семейных взаимосвязей. Заметное привлечение внимания общественности к ЗГ началось в 1960 г., когда Denborough и Lovell[152] сообщили о 21-летнем австралийце с открытым переломом ноги, который больше был обеспокоен анестезией, чем хирургическим вмешательством, поскольку 10 его родственников умерли во время или после анестезии. Исходно Lovell начал проводить ему анестезию тогда еще новым препаратом – галотаном, но остановил его подачу при появлении признаков ЗГ, успешно купировал симптомы и прервал течение синдрома, а впоследствии использовал спинальную анестезию. Дальнейшие исследования, проведенные George Locher в Уосау (Висконсин, США) и Beverly Britt в Торонто (Канада), показали, что риск ЗГ действительно наследуется.[153] Благодаря обнаружению повышенного метаболизма в мышцах или мышечной ригидности на ранних этапах заболевания, низкого порога контрактурных ответов и увеличения уровня КФК было выявлено, что причиной этого синдрома является скорее вовлечение скелетных мышц, чем потеря центральной терморегуляции.[154]

Интересно, что похожий синдром был выявлен у инбредных свиней с паттерном скрещивания, нацеленным на получение высокого темпа роста и наибольшего мышечного развития (напр., породы ландрас, пьетрен, дюрок, польско-китайская). *Свиной стресс-синдром*[155] проявляется гиперметаболизмом, ацидозом, ригидностью, лихорадкой и смертью в результате быстрого разрушения мышц и бледной, мягкой, отечной свининой при забое[156]. Он может быть вызван любым стрессом, таким как разлучение, условия перевозки, отлучение поросенка от матери, драка, коитус или подготовка к убою, что стало существенной проблемой в мясной промышленности. В 1966 г. Hall

* В России создана Российская группа злокачественной гипертермии *(Прим. пер.)*

** В России телефон горячей линии +7-921-320-09-58 *(Прим. пер.)*

и соавт.[157] сообщили, что применение галотана и сукцинилхолина у свиньи с предрасположенностью к стресс-синдрому может вызвать синдром, идентичный ЗГ. Было обнаружено, что причиной этого синдрома у свиней является единственная миссенс-мутация в RyR1, и у всех предрасположенных свиней имеется одинаковая мутация Arg615Cys в кальциевых каналах СР RyR1.[158]

В 1975 г. Harrison[159] описал эффективность дантролена в предотвращении и лечении свиной ЗГ, что быстро нашло подтверждение у человека после мультигоспитального исследования дантролена как препарата для лечения эпизодов ЗГ, индуцированных анестезией.[160] На сегодняшний день дантролен остается базисным препаратом для успешной терапии ЗГ.

Физиология и патофизиология сопряжения возбуждения и сокращения и злокачественной гипертермии

ЗГ – это синдром, причиной которого является нарушение регуляции сопряжения возбуждения и сокращения (ВС) в скелетной мышце. Нормальное мышечное сокращение запускается нервным импульсом, поступающим в нейромышечное соединение (т.е. концевую пластинку мотонейрона), что инициирует высвобождение ацетилхолина из терминалей нервного окончания. Ацетилхолин активирует катионные каналы мембраны мышцы, что необходимо для возникновения потенциала действия, который быстро распространяется по поверхностной мембране мышцы. Инвагинации поверхностной мембраны (поперечные или Т-трубочки) выступают в роли проводников для быстрого и однонаправленного распространения потенциала действия глубоко в миофибриллы, где они преобразуются вольтажным сенсором – медленными потенциал-зависимыми Ca^{2+}-каналами (DHPR, дигидропиридиновый рецептор). В ответ на деполяризацию мембраны вольтажные сенсоры подвергаются конформационным изменениям, которые механически передаются на Ca^{2+}-высвобождающие каналы (RyR1), сконцентрированные на синаптической поверхности СР. Механическое связывание DHPR с RyR1 каналами, происходящее на специализированных соединениях (*соединения-триады*), необходимо для инициирования высвобождения Ca^{2+}, хранящегося в СР. Высвобождение Ca^{2+} из СР повышает концентрацию свободного внутриклеточного кальция с 10^{-7} до приблизительно 10^{-5} *моль/л*. Ca^{2+} связывается с белками (тропонином С и тропомиозином) в тонких филаментах для того, чтобы открыть точки связывания миозина на актине, которые активируют толстые филаменты (миозин) и вызывают мышечное сокращение. Весь этот процесс называется сопряжением ВС. Внутриклеточные Ca^{2+} насосы (напр., насосы Ca^{2+}-аденозин трифосфатазы [АТФазы] саркоплазматического/эндоплазматического ретикулума, или SERCA-насосы) быстро и активно закачивают Ca^{2+} обратно в СР. Мышечное расслабление начинается, когда концентрация Ca^{2+} падает ниже 10^{-6} *моль/л*, и заканчивается, когда остаточная концентрация Ca^{2+} в саркоплазме восстанавливается до 10^{-7} *моль/л*. Поскольку как сокращение, так и расслабление являются энергозависимыми процессами, нуждающимися в аденозинтрифосфате (АТФ), знание молекулярных процессов, вносящих вклад в сопряжение ВС и связанное с ними расслабление, необходимо для понимания причины ЗГ (Рис. 37-3). Клинические и лабораторные данные, полученные при исследовании свиней и пациентов, показывают, что фульминантный криз ЗГ связан с персистирующим повышением внутриклеточного Ca^{2+}.[161-164] Повышенная активность насосов и ионообменников, пытающихся скорректировать повышение Ca^{2+}, приводит к повышению потребности в АТФ, что в итоге увеличивает теплопродукцию*. Соответственно, конечным результатом является гипертермия. Ригидность, которую часто наблюдают при фульминантном кризе ЗГ, является следствием неспособности Ca^{2+} насосов и ионообменников снижать концентрацию несвязанного миоплазматического Ca^{2+} ниже сократительного порога. Дантролен оказывает свое терапевтическое действие, снижая концентрацию миоплазматического Ca^{2+}, однако механизм, по которому дантролен снижает миоплазматический Ca^{2+}, сложен и не до конца понятен.**

Злокачественная гипертермия – это результат аномального функционирования мышечных структур, высвобождающих кальций

Рианодиновые рецепторы (RyR), которые в мышце являются синонимичными белковым соединительным ножкам, т.е. кальциевому каналу СР, названы так потому, что они специфично связывают токсичный растительный алкалоид рианодин.[165,166] Существует три изоформы RyR, кодируемые тремя генами, расположенными на 19q13.1, 1q42.1-q43 и 15q14-q15 хромосомах человека: «скелетная» (RyR1), «сердечная» (RyR2) и «мозговая» (RyR3) изоформы соответственно. Каждый функциональный RyR состоит из четырех идентичных субъединиц (≈5000 аминокислот каждая), каждая из которых связана с добавочным белком, калстабином 1 (FK506 12-кД связывающий белок [FKBP12]). Суммарная масса тетрамера превышает 2 *МД*. Таким образом, он является самым большим из известных белков и самым большим из известных у млекопитающих каналов. Очевидность прямого связывания CaV1.1 и RyR1 была доказана при помощи экспрессии химерных CaV1.1/CaV1.2 кДНК дисгенических мышечных трубочек, лишенных конститутивной экспрессии обоих этих белков Ca^{2+} канала.[167,168] Такие исследования обеспечили убедительное доказательство того, что участок цитоплазмы между II и III повторами (например, цитозольная петля II–III) содержит последовательность из 46 аминокислот (от L720 до Q765), которые необходимы для обеспечения двунаправленного обмена сигналами с RyR1.[169]

За последние 5 лет наше понимание сопряжения ВС значительно углубилось благодаря обнаружению межбелковых взаимодействий, которые регулируют и высвобождение, и изоляцию Ca^{2+} в скелетной мышце. Элементарная функциональная единица была названа Ca^{2+}-высвобождающей единицей (КВЕ); она расположена в соединительных участках Т-трубочек и мембраны СР.[170] КВЕ – это макромолекулярное соединение взаимодействующих белков, которые участвуют в строго регулируемом сопряжении ВС. RyR1 – это канал высокой пропускной

* Подчеркнем, что основной причиной резкого роста теплопродукции является не работа насосов, а Ca^{2+}-зависимое стойкое неразрешающееся мышечное сокращение (контрактура), сопровождающееся гидролизом АТФ. А поскольку перемещение при этом не совершается, механическая работа равна нулю, а вся затраченная энергия рассеивается в тканях в виде тепла *(Прим. гл. ред. пер.)*

** Сегодня многое уже понятно: дантролен напрямую блокирует RyR1 и RyR3, опосредованно снижает активацию каналов кальмодулином и снижает пороговую чувствительность канала к ионам кальция. См., например, Inan S., Wei H. The Cytoprotective Effects of Dantrolene: A Ryanodine Receptor Antagonist // Anesth. Analg. – 2010, Vol. 111(6), p. 1400-1410 *(Прим. пер.)*

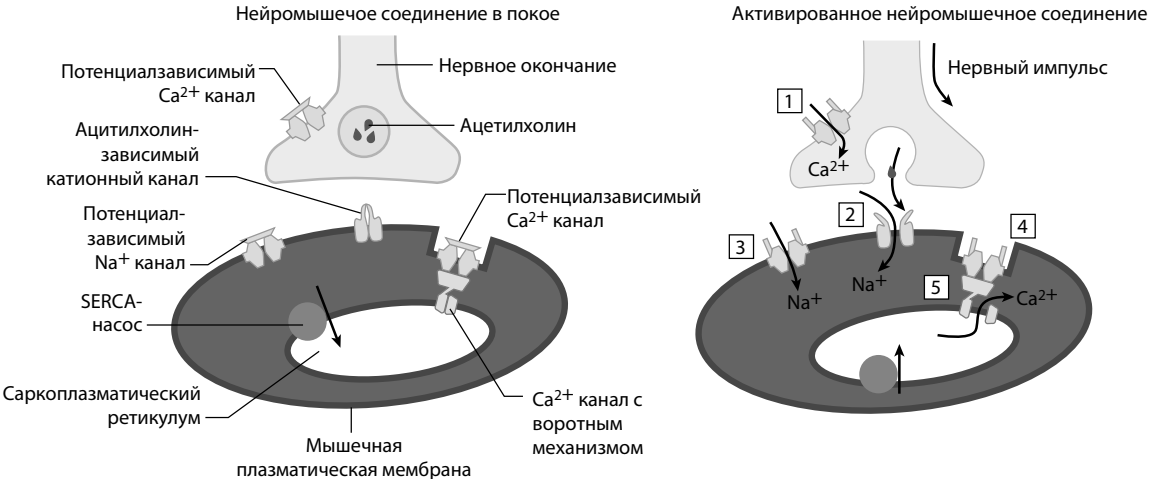


Рис. 37-3 Основные ионные каналы, участвующие в нейромышечной передаче и связывании сокращения и возбуждения. Нервные импульсы, поступающие на нервное окончание, активируют потенциалзависимые Ca^{2+} каналы (1). Происходящее в результате этого повышение концентрации цитоплазматического Ca^{2+} необходимо для высвобождения ацетилхолина. Связывание ацетилхолина с постсинаптическими никотиновыми холинергическими рецепторами активирует интегрированные неселективные катионные каналы, которые деполяризуют мембрану сарколеммы (2). Деполяризация сарколеммы до порогового значения активирует потенциалзависимые Na^+ каналы (3), которые проводят импульсы потенциала действия глубоко в мышцу через систему поперечных Т-трубочек. В системе поперечных Т-трубочек потенциалзависимые Ca^{2+} каналы L-типа вызывают деполяризацию мембраны и подвергаются конформационным изменениям (4). Физическая связь между α_1-субъединицей и рианодиновым рецептором считается средством передачи сигнала на саркоплазматический ретикулум для индуцирования высвобождения запасов Ca^{2+} (5). *(Из: Alberts B., Bray D., Lewis J. et al: Molecular Biology of the Cell, 3rd ed. New York, Garland Press, 1994.)*

способности, который регулирует высвобождение Ca^{2+} из СР и является центральным компонентом КВЕ. Для обеспечения двунаправленного проведения сигнала функционирующий RyR1 физически взаимодействует с тетрадами, состоящими из четырех потенциал-активируемых CaV1.1 субъединиц в мембранах Т-трубочек. Белки, расположенные в месте соединения триады, взаимодействующей с RyR1 и/или с CaV1.1, включают: Гомер 1 (физически связывает и функционально объединяет белки-мишени), калстабин 1, триадин, джанктин, Mg29, джанктофилин 1 и 2, калсеквестрин, калмодулин, каталитические и регуляторные субъединицы протеинкиназы А и фосфатазы 1 (более подробную информацию можно найти в других источниках[171-174]). Вероятно, этот список неполон. Существует экспериментальное подтверждение того, что мутации, выявленные в RyR1 ($_{МН}$RyR), влияют на межбелковые взаимодействия в КВЕ.[175-177]

В присутствии определенных химических веществ ЗГ-мутации в RyR или DHPR могут стать причиной серьезного нарушения регуляции функции RyR1 канала. *In vitro* это можно увидеть как повышенную чувствительность к ингаляционным анестетикам, 4-хлор-m-крезолу, кофеину, рианодину и калиевой деполяризации.[178-180] Химически индуцированная дисфункция комплекса RyR1 является, очевидно, основной причиной запуска неконтролируемого метаболического ацидоза (аэробного и гликолитического) скелетной мускулатуры, ригидности и гиперкалиемии. Однако механизмы, управляющие синдромом, остаются неясными.

Кинетику и степень высвобождения Ca^{2+} в ответ на деполяризующие триггеры в значительной степени определяют два ключевых катиона: сам Ca^{2+} и Mg^{2+}. Нормальный комплекс RyR1 отвечает на воздействие Ca^{2+} по двухфазному типу. Сначала Ca^{2+} в концентрации между 10^{-7} *моль/л* и 10^{-4} *моль/л* постепенно активирует канал, в то время как бóльшие концентрации подавляют активность канала.[181,182] Считается, что это двухфазное действие происходит при связывании Ca^{2+} с двумя классами регуляторных сайтов на RyR1: высокоаффинным стимулирующим сайтом и низкоаффинным ингибирующим сайтом.[173] Mg^{2+}-индуцированное ингибирование является вторым важным физиологическим регулятором активности RyR1 в скелетной мышце.[183,184] Mg^{2+} ингибирует RyR1 согласованно ($n_H \approx 2$; 50% ингибирующая концентрация [IC_{50}] ≈ 650 *мкмоль/л*). По-видимому, Mg^{2+} действует, конкурируя с Ca^{2+} на его активирующих сайтах и связываясь с еще не изученными низкоаффинными ингибирующими сайтами.[185,186] Вероятно, ЗГ-мутации проявляются аллостерической нестабильностью комплекса RyR1, что в бóльшей степени ведет к снижению ингибирования, а не к прямому влиянию на способность Ca^{2+} и/или Mg^{2+} или их обоих связываться с активирующими или ингибирующими сайтами. Таким образом, гиперчувствительность к фармакологическим агентам, вероятно, тесно связана с повышенным ответом на физиологические лиганды. Тем не менее предположение о том, что ПЗГ каналы исходно гипочувствительны к ингибированию Mg^{2+} [187,188] и/или Ca^{2+}, гиперчувствительны к активированию Ca^{2+} или проявляют повышенную чувствительность в обоих направлениях к обоим ионам, остается сомнительным. Недавние исследования, в ходе которых изучались препараты СР гомозиготных R615C ПЗГ свиней и гетерозиготных R163C и C512S мышей, также подтверждают гипотезу «протекающих каналов»; при этом наблюдалось значительное снижение запасов Ca^{2+} (на 38%, 23% и 22% ниже, соответственно, чем у одинаковых немутантных типов мышей), первично опосредованное наличием протекающих каналов, остающихся активными даже при концентрации экстравезикулярного Ca^{2+} 10^{-7} *моль/л*.[189,190] Эти прямые измерения дисфункции канала RyR1 при ПЗГ согласуются с измерениями внутриклеточного кальция, сделанными в ПЗГ-мышцах, мышечных трубочках и миобластах, а также в «диспедичных» мышечных трубочках, экспрессирующих $_{МН}$RyR1. Во всех случаях было выявлено хроническое повышение остаточного цитоплазматического $[Ca^{2+}]_i$.[177,179,191] Dirksen и соавт. показали, что эти клетки экспрессируют CaV1.1 R1086H ПЗГ-мутации, которые усугубляют восприимчивость RyR1 к активации эндогенными (вольтажными сенсорами) и экзогенными (кофеин) активаторами.[192-196]

Некоторые экспериментальные данные показывают, что сильно отдаленные междоменные взаимодействия между участками RyR1 вовлечены в регуляцию каналов при помощи стабилизации белковых конформаций, критичных для нормальных модуляций канала.[197]

Другие факторы, кроме аномалий рианодинового рецептора

На ЗГ могут влиять другие клеточные процессы. Было показано, что применение недеполяризующих миорелаксантов одновременно с триггерными агентами может отсрочить или предотвратить появление клинических признаков синдрома ЗГ. Профилактическое введение недеполяризующих миорелаксантов в дозах, достаточных для полного прекращения мышечного сокращения в ответ на электростимуляцию нерва, свиньям, предрасположенным к ЗГ, отсрочивало запуск клинического синдрома галотаном на 90 *мин* (наиболее дальняя зафиксированная временная точка).[198] Тем не менее при продолжительном использовании галотана, когда функция нейромышечного соединения восстанавливалась ингибитором холинэстеразы неостигмином, немедленно появлялись клинические проявления ЗГ. Это предполагает наличие тесной взаимосвязи между функционирующими нейромышечными соединениями и/или деполяризацией сарколеммы и клиническим синдромом.

Недавно было показано, что сарколеммальный ток Ca^{2+}, связанный с возбуждением (ТКСВ), чувствителен к конформационным изменениям RyR1 и усиливается некоторыми мутациями RyR1, включая ЗГ-мутации.[171,176,199] Это усиление является причиной полученных результатов в тех наблюдениях, где ПЗГ-мышцы были более чувствительны к деполяризации в присутствии KCl. Хотя ответственность сарколеммального канала за ТКСВ еще не определена, он является одной из мишеней для дантролена при снижении силы мышечного сокращения в ответ на деполяризацию электрическим импульсом и KCl.[175] Помимо ТКСВ, в скелетных мышцах были найдены классические депо-управляемые пути тока емкостного Ca^{2+} из СР, сходные с депо-управляемым током Ca^{2+} (ДУТК), наблюдаемым в невозбудимых клетках,[200-203] которые могут быть более активными в ПЗГ-мышцах как ответ на хроническое истощение депо. Предположительно, такие ДУТК каналы являются мишенью для дантролена.[204] В совокупности эти данные позволяют предположить, что $_{МН}$RyR или $_{МН}$CaV1.1 и, возможно, $_{МН}$Csq1 или другие $_{МН}$КВЕ белки могут принять конформацию, которая усилит ток Ca^{2+} через ТКСВ и/или ДУТК. Этот усиленный ток, в сочетании со сниженной чувствительностью $_{МН}$RyR к Ca^{2+}- или Mg^{2+}-ингибированию, может обеспечить такие внутриклеточные условия, которые повысят чувствительность к препаратам-триггерам и приведут к фульминантному течению криза ЗГ.

Дантролен

Дантролен является единственным препаратом, эффективность которого в реверсии симптомов ЗГ доказана. Профилактическое введение дантролена также предотвращало развитие фульминантного криза при воздействии триггерных стимулов у гомозиготных свиней или гетерозиготных по ЗГ мышей. Дантролен натрия – это производное гидантоина 1-[[[5-(4-нитрофенил)-2-фуранил]метилен]амино]-2,4-имидазолидинэдион), которое не блокирует нейромышечную передачу, но вызывает расслабление мышцы благодаря прямому воздействию на нее. Свойства дантролена тесно связаны с его способностью снижать выброс Ca^{2+} из СР *in vitro*. Дантролен (20 *мкмоль/л*) нейтрализует эффект сниженного ингибирования Mg^{2+} [61] и может ингибировать повышенную чувствительность к кофеину в предрасположенной к ЗГ мышце. Дантролен и его водорастворимый аналог азумолен (150 *мкмоль/л*) показали способность к снижению индуцированного деполяризацией высвобождения Ca^{2+} как в мышцах, так и в везикулах триады.[205] Идея о том, что дантролен угнетает высвобождение Ca^{2+} из СР в результате прямого взаимодействия с RyR1 , является несколько спорной. Paul–Pletzer и колл.[206] показали, что [^{3}H]азидодантролен специфически маркирует N-конец RyR1, который определяется аминокислотной последовательностью в 1400 пар нуклеотидов, фрагментом кальпаин-гидролизированного N-окончания RyR1. В дальнейшем более детальный анализ локализовал сайт связывания [^{3}H]азидантролена с единственным доменом, содержащим ядерную последовательность, соответствующую аминокислотным последовательностям RyR1 с 590 по 609.[206] Тем не менее на сегодняшний день у нас не хватает доказательств прямого действия дантролена лишь на RyR1 каналы липидного бислоя даже в присутствии калстабина 1, АТФ и активирующих концентраций Ca^{2+}. Это позволяет предположить, что основное действие дантролена – усиление межбелковых взаимодействий.

Генетика

Мутации RyR1 были выявлены у 50-80% пациентов и их родственников, которые были отнесены к группе предрасположенных к ЗГ по положительным результатам контрактурных тестов, и практически во всех семьях с болезнью центрального стержня (БЦС) и синдромом Кинга – Денборо. Так, было выявлено более 143 миссенс-мутаций и 8 делеций, ассоциированных с ЗГ. Другие 29 миссенс-мутаций связывают с БЦС и болезнью множественных мелких волокон у пациентов, без данных исследований на ЗГ.[149] Примечательно, что 40% миссенс-мутаций RyR1 случаются в CpG-динуклеотидных последовательностях. Пять других локусов (17q21-24, 1q32, 3q13, 7q21-24 и 5p) относят к семьям с положительными контрактурными тестами и необычными реакциями на анестезию. Их обозначают ПЗГ-локусами со 2 по 6 соответственно. Тем не менее из этих пяти генов единственным, связь которого с ЗГ была доказана, является CACNL1A3,[207] кодирующий CaV1.1 (α_{1s}-субъединицу DHPR) в ПЗГ-3 локусе. Две причинные мутации в этом гене относят к менее чем 1% семей с ПЗГ по всему миру. В некоторых других локусах связь с предрасположенностью к ЗГ была исключена для всех генов в пределах этих локусов. В связи с практической целесообразностью ген RyR1 остается основной мишенью для клинического генетического анализа.

Распределение мутаций RyR1

Миссенс-мутации, ассоциированные с ПЗГ и/или БЦС, распределены по кодирующей области гена RyR1. Все они позволяют осуществлять транскрипцию белка, вероятно, не являющегося функциональным.[149,208] До недавнего времени считалось, что большинство мутаций RyR1 концентрируется в трех «горячих точках»*: между аминокислотными последовательностями 35 и 614 (ЗГ/БЦС область 1), между аминокислотными последовательностями 2163 и 4898 (ЗГ/БЦС область 2) в миоплазматическом опорном регионе белка и между аминокислотами 4643 и 4898 в карбоксил-терминальной трансмембранной петле или в области поры (ЗГ/БЦС область 3)[209] (Рис. 37-4). По-види-

* Англ. hot spot *(Прим. гл. ред. пер.)*

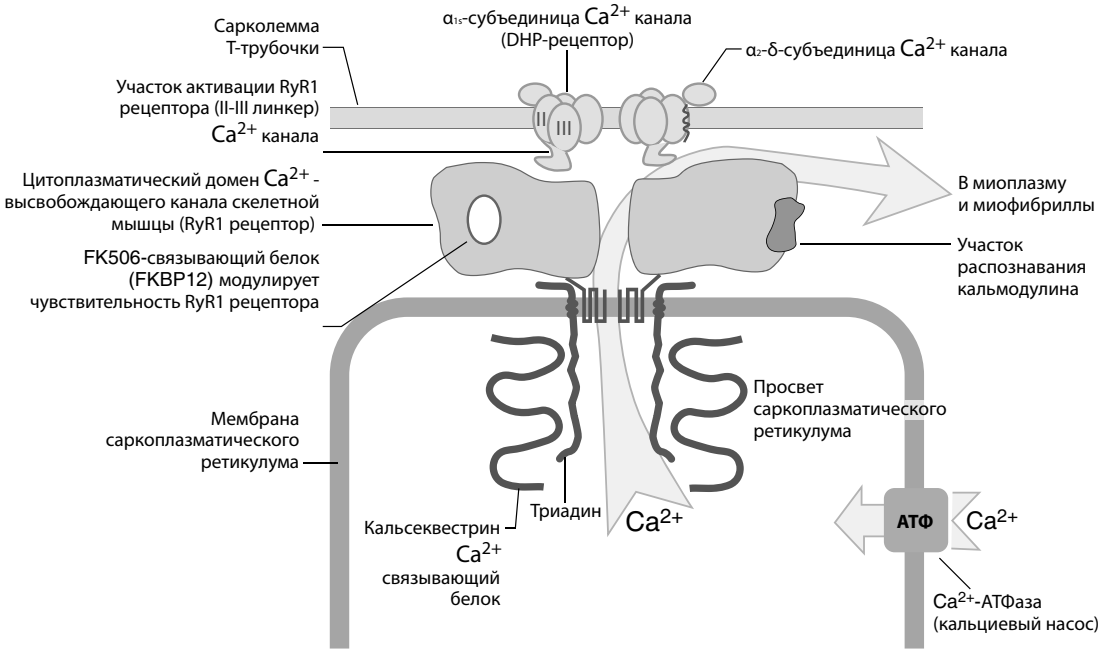


Рис. 37-4 Схема триады нейромышечного соединения скелетной мышцы, представляющая блок соединительных ножек (риандоиновый [RyR1] рецептор) и связанные с ним белки. В скелетной мышце α_{1S}-субъединица дигидропиридинового рецептора (DHPR) участвует в связывании сокращения и возбуждения. Эти физические связи передают необходимые сигналы через узкую соединительную щель в триаде соединения, которое активирует RyR1 рецептор и высвобождает Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума. *(Заимствовано из Pessah IN, Lynch C III, Gronert GA: Complex pharmacology of malignant hyperthermia. Anesthesiology 84:1275, 1996.)*

мому, гипотеза о «горячих точках» была основана лишь на систематической ошибке оценки анализа образцов ввиду того, что миссенс-мутации, связанные с ЗГ и/или БЦС, рассеяны по 54 из 107 экзонов RyR1. Около 41% известных ЗГ-мутаций были выявлены в нескольких семьях. БЦС-мутации находятся преимущественно в С-терминальных участках гена (экзоны с 85 по 103), и только 10 мутаций (17%) были описаны в более чем одной семье: R4861H (n = 14), V4849I (n = 9), I4898T (n = 7), L4824P (n = 4), A4940T (n = 4), G4638D (n = 3), R4893W (n = 3), R4861C (n = 2), R4893Q (n = 2) и G4899E (n = 2).

Случаи ЗГ и БЦС были описаны преимущественно в западных популяциях, но, вероятнее всего, это не неточность и не результат того, как и когда были получены сведения о случаях. Реальное этническое распределение ЗГ и БЦС трудно оценить. Такое впечатление, что хотя связанные мутации и сконцентрированы в данной части мира, но их распределение и частота до некоторой степени популяционно специфичны. В Великобритании было выявлено 69 мутаций RyR1, 25 из которых были обнаружены лишь в единичных семьях. G2434R обнаружено примерно в 40% случаев среди 434 семей с положительными результатами анализа на ЗГ-мутации, обследованных в Великобритании. Следующими наиболее распространенными мутациями были T2206M (10%) и G341R (8%). В Швейцарии доминируют мутации V2168M и I2336H,[210] в Германии – мутации R163C (ЗГ и БЦС), R614C (ЗГ), T2206M (ЗГ), G2434R (ЗГ) и R2454H (ЗГ), которые были выявлены в более чем пяти независимых случаях.[211,212] G341R и R614C распространены во Франции,[213] а R614C также была выявлена в нескольких ЗГ-семьях из Италии[213] и Канады.[214] G341R часто обнаруживается в Бельгии.[213] Общей для Европы и Северной Америки является мутация G2434R, встречающаяся в 4-7% европейских и 5,5% североамериканских семей.[215] Единичные семейные мутации наиболее часто выявляются в японских, китайских, тайваньских, австралийских и новозеландских ЗГ-семьях,[216-218] но, вероятно, это отражает лишь небольшое количество исследованных случаев. Поскольку генетический скрининг в европейских и североамериканских исследованиях был направлен только на первую и вторую области причинных «горячих точек» в гене, отсутствие мутаций RyR1 у некоторых представителей изученной популяции может объясняться мутациями RyR1, расположенными вне этих двух регионов, или вовлечением других генов.

Наследование и пенетрантность злокачественной гипертермии

Наследование человеческой ПЗГ не может более считаться исключительно аутосомно-доминантным с вариабельной пенетрантностью, поскольку у некоторых пробандов и семей было выявлено более одной ЗГ-связанной мутации. Шесть не состоящих в кровном родстве семей являются носителями по меньшей мере двух мутаций RyR1, обе из которых связаны с ПЗГ, а в двух семьях одна является мутацией RyR1, а вторая – мутацией CaV1.1.[219] Хотя ПЗГ-гомозиготы характерны для предрасположенных свиней, они редко встречаются у человека и в популяциях трансгенных мышей. Известные ПЗГ-гомозиготные пациенты клинически нормальны, но могут проявлять более сильный ответ при галотан-кофеиновом (ГККТ) и кофеин-галотановом контрактурном тестах (КГКТ – CHCTs – Caffeine/halothane contracture tests) по сравнению с гетерозиготными индивидуумами.[220-223] Гомозиготность по двум мутациям ЗГ в «горячей точке» 1 приводит к перинатальной летальности у мышей.[189,190] Дважды гетерозиготные индивидуумы, по-видимому, не проявляют какого-либо аддитивного эффекта второй мутации при ГККТ.[219]

Несоответствия между генетическими и ГККТ/КГКТ исследованиями ЗГ

Несоответствия запутали анализ взаимосвязей по всему миру. В качестве примера можно привести не предраспо-

ложенных к ЗГ (НЗГ) пациентов, являющихся носителями мутаций RyR1, ассоциированных с ЗГ, и ПЗГ-пациентов, не имеющих семейных мутаций RyR1. Имеется несколько возможных объяснений, но наиболее вероятным является то, что ГККТ/КГКТ не является клинически точным и что пороги для ГККТ или КГКТ неточны. Это могло бы привести к ошибкам в определении пациента как НЗГ или ПЗГ. Вторая возможная причина – вариабельная пенетрантность с вероятными «молчащими аллелями»,[224] а третья – то, что индивидуумы с несоответствием имеют мутации в других неизвестных генах или генах-модификаторах, которые влияют на функцию RyR1 и его фенотипическую пенетрантность. Редкость больших родственных групп с ПЗГ делает затруднительными выявление генетической связи и понимание вариабельности клинических проявлений. Robinson и соавт., используя тест неравномерной трансмиссии (ТНТ), показали, что локусы хромосом 5 и 7 и в меньшей степени локусы хромосом 1 и 7* влияют на предрасположенность к ЗГ.[213]

Рекомендации по генетическому скринингу

В 2000 г. Европейская группа ЗГ[225] сформулировала рекомендации для скрининга мутаций RyR1 со ссылками на информацию по другим локусам для некоторых ЗГ семей, но все исследователи ЗГ подчеркнули жизненно-важную роль ГККТ при диагностике ЗГ. Эти рекомендации по скринингу снижают число родственников, нуждающихся в контрактурном тесте, без увеличения риска диагностической ошибки[226,227] и включают в себя следующее: (1) подтверждение ПЗГ у члена семьи (предпочтительно у пробанда) при помощи ГККТ перед генетическим исследованием; (2) использование для генетического протокола 15 мутаций RyR1, подтвержденных функциональными пробами *in vitro*; (3) подтверждение ПЗГ и отказ от ГККТ у родственников первой степени родства, если была выявлена причинная мутация; и (4) необходимость выполнения ГККТ родственникам первой степени родства для постановки диагноза НЗГ, если семейная мутация не была выявлена.

В Северной Америке лишь небольшое количество предрасположенных к ЗГ семей было обследовано расширенно, с применением фенотипирования, анализа сцепления и скрининга специфичных генов. Совместные протоколы биопсийных центров ЗГ и молекулярных биологов за последние несколько лет включали скрининг на мутации в гене RyR1 у 209 невзаимосвязанных ПЗГ-субъектов (см. «Распределение мутаций RyR1»).

Недавнее согласительное совещание пришло к следующему заключению: (1) к ограничениям генетического исследования относится низкая чувствительность, возникающая из-за разнообразия мутаций и генов; (2) ген RyR1 является первичным фокусом генетического анализа, но для более полного понимания взаимосвязи между мутацией и предрасположенностью необходимы дальнейшие исследования; (3) для развития клинического тестирования в лабораториях, сертифицированных по закону об улучшении клинических лабораторий (CLIA – Clinical Laboratories Improvement Act), необходимы рекомендации по направлению на исследование и обучению; и (4) североамериканский список ЗГ-мутаций RyR1 остается неизменным, по сравнению с исходным списком 2002 г. (Табл. 37-1).

* Так в оригинале; очевидно, должно быть «1 и 3» *(Прим. пер.)*

Фульминантная злокачественная гипертермия

Фульминантная ЗГ встречается редко. Острые эпизоды ЗГ зависят от четырех переменных: генетическая (изредка, возможно, приобретенная) предрасположенность, отсутствие ингибирующих факторов, присутствие анестезиологического или неанестезиологического триггера и наличие факторов окружающей среды, которые могли бы потенцировать влияние одной или более из трех переменных.

Анестезиологические триггеры

Анестезиологические препараты, запускающие ЗГ, включают эфир, галотан, энфлуран, изофлуран, десфлуран, севофлуран и деполяризующие миорелаксанты, из которых сейчас применяется только сукцинилхолин. Десфлуран и севофлуран, по-видимому, – менее мощные триггеры ЗГ в сравнении с галотаном, делающие начало криза более постепенным.[228,229] При использовании сукцинилхолина манифестация может быть взрывоподобной. Предрасположенные к ЗГ свиньи обычно подвергались скринингу при помощи индукции ингаляционным анестетиком, который приводил к выраженной ригидности задних конечностей в течение 5 *мин*, а зачастую и быстрее.[230] Предшествующая физическая нагрузка даже за час до индукции анестезии увеличивала выраженность и ускоряла появление ригидности у свиней.[230] Таким же образом на моделях мышей с введенными генами отмечалось очень быстрое появление ригидности конечностей после начала экспозиции ингаляционными анестетиками. Также имеется несколько модифицирующих факторов, наличие которых более вероятно у человека, а не у свиней или мышей, и которые могут отсрочить (или даже предотвратить) появление клинической ЗГ. Умеренная гипотермия и предварительное введение барбитуратов, транквилизаторов, пропофола или недеполяризующих миорелаксантов отсрочивают или предотвращают начало криза[163,230-232] у предрасположенных к ЗГ людей, делая таким образом их реакцию менее предсказуемой, по сравнению со свиньями или мышами с введенными генами ЗГ. Имеется множество отдельных случаев, когда сообщалось о фульминантной ЗГ у пациентов, у которых ранее без осложнений применялись потенциальные триггеры.[233] Почему это происходит – неизвестно, но, по-видимому, это связано либо с предварительным или одновременным введением препаратов, которые предотвращают или отсрочивают начало синдрома, как описывалось ранее, либо с неизвестным влиянием окружающей среды, которая помогает спровоцировать положительную реакцию. Таким образом, начало синдрома у людей значительно отличается как по первым симптомам, так и по времени начала синдрома. Его манифестация настолько различна, что клиническая диагностика на фоне анестезии может быть весьма затруднительной. Клиническая оценочная шкала, разработанная Larach и соавт.[234], хотя и не совершенна, но является полезным инструментом клинициста в ретроспективном определении вероятности клинического эпизода ЗГ у пациента, аномально ответившего на анестезию. Тем не менее, проще всего диагностировать ЗГ проспективно, проявляя настороженность, распознавая ее признаки и симптомы и зная, как лечить данный синдром.

Классическая клиническая манифестация фульминантного криза ЗГ может проходить по одному из следующих двух сценариев.

1. Ригидность после индукции тиопенталом и сукцинилхолином, но с успешной интубацией, с последующим быстрым развитием симптомов,

Табл. 37-1 Мутации из списка Североамериканской группы злокачественной гипертермии, 2002

Экзон	Мутация*	Изменение аминокислотной последовательности RyR1	Количество семей в Северной Америке†	Прогнозируемая частота встречаемости в Европе (%)	Фенотип
6	C487T	R163C	2	2-7	ПЗГ, БЦС
9	G742A	G248R	2 (11)	2	ПЗГ
11	G1021A	G341R	1	6-17	ПЗГ
17	C1840T	R614C	6 (42)	4-45	ПЗГ
39	C6487T	R2163C	2	4	ПЗГ
39	G6488A	R2163H	0	1	ПЗГ, БЦС
39	G6502A	V2168M	1	8	ПЗГ, БЦС
40	C6617T	T2206M	2	Одна семья	ПЗГ
44	Deletion	ΔG2347	2	0	ПЗГ
44	G7048A	A2350T	1	0	ПЗГ
45	G7303A	G2434R	9 (54)	4-10	ПЗГ
45	G7307T	R2435H	1	2,5	ПЗГ, БЦС
46	G7361A	R2454H	4	Одна семья	ПЗГ
46	C7372	R2458C	0	4	ПЗГ
46	G7373A	R2458H	0	4	ПЗГ
101	G14582A	A4861H	0	Несколько семей	БЦС
102	T14693C	I4898T	0	Несколько семей	ПЗГ, БЦС

* Критерий для 17 мутаций: (1) существуют более, чем в одной семье в Северной Америке или Европе, и (2) предшествующее изучение варианта последовательности показало, что это не полиморфизм

† Данные, собранные совместно с Военно-медицинским университетом Объединенных вооруженных сил, Университетом Томаса Джефферсона, Университетом Уэйк Форест, Университетом Калифорнии в Дэвисе и Неврологическим институтом Барроу, отражают и полученные в Канаде результаты (напр., для 45 экзона: четыре семьи с мутацией G2434R были выявлены в Канаде)

БЦС – болезнь центрального стержня; ПЗГ – предрасположенность к злокачественной гипертермии; RyR1 – рианодиновый рецептор 1 типа

перечисленных после сценария 2.

2. Нормальный ответ на индукцию и течение анестезии без происшествий до того, как появятся следующие симптомы:

   - Необъяснимая синусовая тахикардия и/или желудочковые аритмии
   - Тахипноэ, если пациент дышит самостоятельно
   - Необъяснимое снижение сатурации O_2 (из-за снижения венозной сатурации O_2)
   - Повышение P_{CO2} в конце выдоха при адекватной вентиляции (и, в большинстве случаев, без изменения параметров вентиляции)
   - Неожиданный метаболический и дыхательный ацидоз
   - Центральная венозная десатурация
   - Подъем температуры тела выше 38,8°*C* без видимых причин

Как правило, «немое» начало ЗГ (сценарий 2) в большинстве случаев быстро выявляется благодаря развитию тахикардии, повышению уровня выдыхаемого углекислого газа и мышечной ригидности. Оно может быть отсрочено по нескольким причинам и может быть не выявлено до поступления пациента в палату пробуждения. Как только криз ЗГ начался, его течение может быть быстрым. Когда клинические симптомы, такие как повышение уровня CO_2 на выдохе, мышечная ригидность, тахикардия и лихорадка, предполагают развитие ЗГ, необходимо определить более одного патологического признака перед тем, как ставить диагноз, поскольку в соответствии с мета-анализом множества известных случаев один критерий обычно не указывает на ЗГ.[234] Точный механизм, по которому анестетики и деполяризующие миорелаксанты запускают криз ЗГ, не разгадан, *но* нельзя не принимать во внимание того, что они являются этиологическими агентами и что ранний диагноз критичен для успешного лечения.

Во время фульминантного криза ЗГ препараты-триггеры приводят к тому, что предрасположенные субъекты подвергаются огромному увеличению аэробного и анаэробного метаболизма, которое приводит к интенсивной продукции тепла, углекислоты и лактата, а также связанному с нею дыхательному и метаболическому ацидозу.[230,235] Эти реакции заметно влияют на кислотно-основной баланс и температуру всего организма и усиливаются по мере роста температуры, поскольку скелетные мышцы составляют до 40% массы тела. Ригидность всего тела проявляется практически у всех предрасположенных свиней и мышей, равно как и у большинства людей. Температура может превышать 43°*C* (109,4°*F*), $PaCO_2$ может быть выше 100 *мм рт. ст.*, а pH в артерии (pH_a) может снизиться ниже 7,00. Повышенная проницаемость мембран поперечно-полосатых мышц приводит к повышению уровня сывороточного калия, ионизированного кальция, КФК (хотя связанные с ЗГ изменения сывороточной КФК в целом не отличаются от изменений КФК, наблюдаемых во время хирургического вмешательства[236]), миоглобина и сывороточного натрия.[230] Симпатическая гиперактивность ответственна за главный симптом ЗГ – тахикардию, которая возникает рано, как показатель повышенного метаболизма. С истощением метаболизма увеличивается клеточная проницаемость, что приводит к генерализованным отекам, включая острый отек головного мозга. По мере прогрессирования нелеченой ЗГ, могут развиться диссеминированное внутрисосудистое свертывание и сердечная или почечная недостаточность. Важно отме-

тить, что ЗГ – заболевание, связанное с повышенным мышечным метаболизмом, и, несмотря на название, может не сопровождаться повышением температуры! Например, если теплопотеря больше теплопродукции или если рано происходит резкое падение сердечного выброса, центральная температура не повышается.

Триггеры в сознании: физическая нагрузка и тепло

Вопрос о том, может ли ЗГ запускаться у человека при отсутствии триггерных препаратов, остается спорным. У свиней внешний стресс, такой как физическая нагрузка, тепло, аноксия, чувство страха и возбуждение, запускает фульминантную ЗГ (см. «История»).[230,235] Эти ответы относятся к мышечным движениям или к повышенной температуре. Повышение температуры окружающей среды запускает фульминантную ЗГ у двух линий мышей.[190,191] Эпидемиологические исследования показали, что симптомы, вызванные физической нагрузкой, включая рабдомиолиз, появляются чаще у пациентов с ПЗГ[237]; мутация Arg401Cys RyR1 присутствовала в трех случаях рабдомиолиза, индуцированного физической нагрузкой.[216] Другие случаи в большинстве казуистичны. Так, тепловой удар, неожиданную и внезапную смерть, необычный стресс и усталость или миалгии относят к возможным эпизодам ЗГ в сознании. Нагрузки, ассоциированные с этими эпизодами, включают в себя физические упражнения и воздействия факторов окружающей среды – летучих неанестетических газов.[238-240]

Злокачественная гипертермия: ассоциированные синдромы

Спазм жевательной мускулатуры («тиопентал-сукцинилхолиновая или галотан-сукцинилхолиновая ригидность»). Спазм жевательной мускулатуры определяется как ригидность жевательных мышц в сочетании со слабостью мышц конечностей после введения сукцинилхолина. Жевательная и латеральная крыловидная мышцы содержат медленные тонические волокна, которые могут отвечать на деполяризующие миорелаксанты контрактурой.[241,242] Клинически это проявляется повышением тонуса жевательных мышц в ответ на введение сукцинилхолина, что хорошо описано van der Spek и соавт.[243] Имеется последовательность реакций: тугоподвижность челюсти переходит в ригидность челюсти, а затем челюсть становится очень ригидной (Рис. 37-5). Эта ригидность может наступить, даже несмотря на предварительное введение «прекураризирующей» дозы недеполяризующего миорелаксанта. Если в дополнение к тризму имеется ригидность других мышц, значит, связь с ЗГ абсолютна; анестезия должна быть прекращена как можно быстрее, и должно быть начато лечение ЗГ. Тем не менее в более чем 80% случаев у пациентов с тризмом, но без ригидности других мышц, это – вариант нормы. Если появляется тризм, необходимый мониторинг должен включать оценку CO_2 в конце выдоха, проверку цвета мочи и забор анализов артериальной или венозной крови на КФК, кислотно-основное состояние и уровни электролитов, в особенности K^+. Несмотря на отсутствие научных доказательств, считается, что изначальная тугоподвижность челюсти и ее продолжительность могут быть предикторами степени выраженности реакции. Пациентам со «стальной

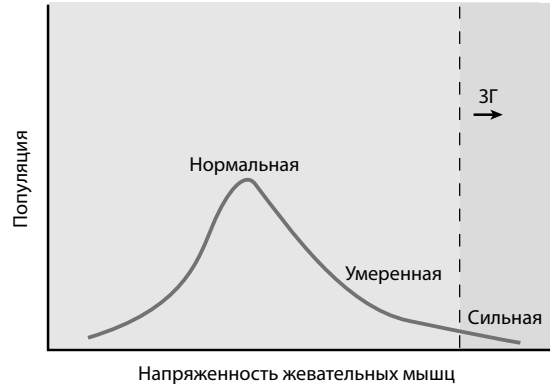


Рис. 37-5 Сукцинилхолин обычно слегка повышает тонус жевательных мышц. У некоторых пациентов это может быть выражено умеренно, а в очень редких случаях эффект крайне выражен (например, «стальная челюсть»). Не менее 50% пациентов последней группы могут быть предрасположены к злокачественной гипертермии (ЗГ). Примерно область нисходящей кривой является границей популяции с ПЗГ

челюстью» операцию следует отменить, в особенности если состояние персистирует более нескольких минут. Если челюсть слегка сопротивляется открыванию, анестезиолог может продолжить анестезию с надлежащим мониторингом. Если челюсть умеренно тугоподвижна, что представляется очевидной проблемой, есть два варианта выбора: отложить вмешательство или продолжить с использованием препаратов, не являющихся триггерами. Любое подозрение на ЗГ должно послужить толчком к терапии криза, включая введение дантролена.

Диагностика в операционной и в палате послеоперационного наблюдения

Как уже говорилось ранее, фульминантная ЗГ редка, и ранние клинические признаки могут быть неявными. Эти симптомы должны быть дифференцированы от других заболеваний с похожими проявлениями (Блок 37-1). Когда диагноз очевиден (напр., фульминантная ЗГ или сукцинилхолин-индуцированная ригидность с быстро развивающимися метаболическими нарушениями), появляется выраженный гиперметаболизм и теплопродукция, и времени на специфическую терапию, чтобы предотвратить смерть или необратимую патологию, может оставаться мало. Если синдром начинается с медленного повышения CO_2 в конце выдоха (как описывалось выше), специфическая терапия может быть отложена до полного клинического обследования. В целом, если триггеры не использовались, ЗГ не предполагают (см. «Анестезия у пациентов с предрасположенностью к ЗГ»). Если используются ингаляционные анестетики или сукцинилхолин, ЗГ следует подозревать всегда, когда имеет место внезапное повышение CO_2 в конце выдоха, неоправданная тахикардия, тахипноэ, аритмии, мраморность кожных покровов, цианоз, повышение температуры, мышечная ригидность, потоотделение или нестабильность артериального давления. Если что-то из этого появилось, следует искать признаки повышенного метаболизма, ацидоза или гиперкалиемии. Анализ газов артериальной крови выявляет метаболический ацидоз и может показать дыхательный ацидоз, если пациент не способен увеличить вентиляцию по мере повышения метаболизма. Изменения O_2 и CO_2 более информативны в центральном венозном ком-

Блок 37-1 Мимикрия синдрома злокачественной гипертермии

Терапия этанолом при артериовенозных мальформациях конечностей
Контрастные препараты
Цистиноз
Диабетическая кома
Токсичность лекарственных средств или злоупотребление ими
Поступление тепла извне, превышающее теплопотерю
Проблемы с оборудованием, вызывающие повышение уровня углекислого газа
Гипертермия физической нагрузки
Синдром Фримана–Шелдона
Тепловой удар
Гипертиреоидизм
Гипокалиемический периодический паралич
Внутричерепное кровоизлияние
Мышечные дистрофии (Дюшенна, Беккера)
Миотонии
Злокачественный нейролептический синдром
Несовершенный остеогенез
Феохромоцитома
Синдром Прадера–Вилли
Рабдомиолиз
Сепсис
Проблемы с вентиляцией
Синдром Вольфа–Гиршхорна

партменте, чем в артериальной крови; таким образом, уровни CO_2 в конце выдоха или в венозной крови более точно отражают его содержание во всем организме. До тех пор, пока кровь не дренирует участок повышенной метаболической активности, уровень PCO_2 в венозной крови всего на 5 *мм рт. ст.* превышает ожидаемое или измеренное $PaCO_2$. У маленьких детей, в особенности у тех, кто в течение длительного времени не получал питание или жидкости, дефицит оснований может равняться 5 *мЭкв/л* благодаря меньшим запасам энергии. О любом пациенте с кризом ЗГ или подозрением на него следует сообщить в Северо-американский Регистр с помощью протокола редких заболеваний (Американская Ассоциация Медицинских Данных – American Medical Record Association, AMRA), доступного на сайте MHAUS по адресу http://www.mhaus.org/*.

Лечение

Острая терапия ЗГ может быть сведена к следующему: (1) прекратить поступление всех анестетиков и гипервентилировать 100% кислородом. Нормальная вентиляция – это то, что необходимо для удаления метаболического углекислого газа. С повышением аэробного метаболизма нормальная вентиляция должна увеличиваться. Тем не менее продукция углекислоты также повышается из-за нейтрализации фиксированной кислоты бикарбонатом; гипервентиляция удаляет дополнительный CO_2. (2) Вводить дантролен (2,5 *мг/кг* внутривенно [в/в] до суммарной дозы 10 *мг/кг* в/в) каждые 5-10 *мин* до исчезновения симптомов. (3) Ввести бикарбонат (2-4 *мЭкв/кг* в/в) для коррекции метаболического ацидоза с частым анализом газов крови и pH. (4) Контролировать лихорадку введением холодных растворов, охлаждением поверхности тела и охлаждением полостей тела стерильными холодными растворами. При необходимости можно использовать теплообменник с насосным оксигенатором. Охлаждение должно быть прекращено при 38-39°C для предотвращения непреднамеренной гипотермии. (5) Мониторировать мочеотделение и обеспечить диурез, чтобы защитить почки от возможной миоглобинурии. (6) Дальнейшая терапия проводится в зависимости от показателей газов крови, электролитов, температуры, аритмии, мышечного тонуса и диуреза. Лечение гиперкалиемии глюкозой с инсулином должно быть медленным. Наиболее эффективным методом снижения калия в сыворотке является реверсия ЗГ эффективными дозами дантролена. (7) Анализ коагулограммы (напр., международное нормализованное отношение, количество тромбоцитов, протромбиновое время, фибриноген, продукты деградации фибрина).

Прекращение поступления триггеров может быть достаточным для терапии острой ЗГ, если начало было медленным или если экспозиция была короткой. Дантролен расфасован во флаконы по 20 *мг* с гидроксидом натрия (для создания pH 9-10, иначе он не растворится) и с маннитолом (превращает гипотонический раствор в изотонический). Начальная доза должна составлять 2,5 *мг/кг* дантролена, растворенного в стерильной воде, и вводится внутривенно. Дантролен *должен* быть растворен в стерильной воде, а не в солевых растворах, чтобы не возникло преципитации. Период полужизни дантролена составляет по меньшей мере 10 *ч* у детей и взрослых.[244,245] В терапевтических концентрациях дантролен может пролонгировать необходимость в интубации и искусственной вентиляции. Помимо холестаза при длительном применении (>3 недель), у дантролена нет других серьезных побочных эффектов.

Клиническое течение определяет дальнейшую терапию и исследования. Введение дантролена, вероятно, следует повторять, по меньшей мере, каждые 10-15 *ч* (его период полужизни) как минимум один, а возможно и несколько раз. Рецидив ЗГ может случиться в 50% случаев, обычно в пределах 6,5 *ч*.[246,247] По показаниям без опасений можно использовать кальций и сердечные гликозиды. Они могут оказаться жизненно важными при персистирующей гиперкалиемии. Перманентные неврологические осложнения, такие как кома или паралич, могут наступать в сложных случаях, вероятно, по причине неадекватной церебральной оксигенации и перфузии при повышенном метаболизме и благодаря лихорадке, ацидозу, гипоосмоляльности с перераспределением жидкости, а также высвобождению K^+. Блокаторы медленных потенциал-зависимых кальциевых каналов не повышают выживаемость у свиней.[248,249] При возникновении сомнений на любом этапе врач должен связаться с горячей линией ЗГ**, чтобы уточнить лечение и сообщить о случае по форме AMRA***.

* В России – в Центр злокачественной гипертермии в Санкт–Петербурге по телефону +7-3-921-320-09-58 или по электронной почте rusmhg@gmail.com *(Прим. пер.)*

** Телефон в России +7-921-320-09-58 *(Прим. пер.)*

*** В России – в Центр злокачественной гипертермии в Санкт–Петербурге *(Прим. пер.)*

Анестезия у предрасположенных к ЗГ пациентов

К безопасным анестетикам относят закись азота, барбитураты, этомидат, пропофол, опиаты, транквилизаторы и недеполяризующие миорелаксанты. Следует избегать сильнодействующих ингаляционных анестетиков и сукцинилхолина даже при наличии дантролена. Имеются казуистические сообщения о том, что у пациентов развивалось гиперметаболическое состояние, несмотря на эти предосторожности, при этом ответ на внутривенное введение дантролена был положительным. В предоперационном назначении дантролена нужды нет никогда, поскольку использование нетриггерных препаратов практически всегда обеспечивает анестезию без осложнений. Регионарная анестезия безопасна и может рассматриваться как предпочтительный метод обезболивания. Какое-то время считалось, что амидные анестетики, такие как лидокаин, инициируют или ухудшают мышечные контрактуры *in vitro* в результате их способности высвобождать кальций из СР. Исследования на свиньях и людях последовательно показали отсутствие опасности амидных анестетиков. Наркозно-дыхательные аппараты перед использованием у предрасположенных к ЗГ пациентов должны быть «очищены» от потенциально опасных ингаляционных анестетиков изоляцией или удалением испарителей, сменой натронной извести, возможно, заменой линии подачи свежего газа и использованием одноразового контура с продувкой потоком 10 *л/мин* в течение 5 *мин*.[250,251]

Анестезиолог должен конфиденциально обсудить анестезиологическое обеспечение с предрасположенными к ЗГ пациентами и заверить их, что будет сделано все, чтобы избежать проблем с ЗГ, и что необходимые препараты, знания и навыки будут незамедлительно применены, если возникнет какая-либо проблема. У многих из этих пациентов ранее были вмешательства без особенностей, такие как анестезия в стоматологии и акушерстве, до постановки диагноза предрасположенности. Пациент должен госпитализироваться в спокойном, расслабленном и комфортном состоянии. Амбулаторные процедуры допустимы в большинстве случаев; время выписки зависит от обычных амбулаторных критериев.

Любая вероятность использования триггеров ЗГ в стационаре или в амбулаторных условиях должна подразумевать немедленную доступность дантролена.

Оценка предрасположенности

Оценка предрасположенности включает в себя сбор анамнеза и физикальный осмотр для выявления любой субклинической патологии. Генеалогия в сочетании со специфической информацией о предшествующих анестезиях и препаратах могут помочь оценить вероятность экспозиции к препаратам-триггерам. Уровни КФК крови, определяемые в покое, на голодный желудок без предшествующей травмы, отражают стабильность мышечной мембраны. Когда уровень КФК повышен у близкого родственника пациента с установленной ПЗГ, пациент может считаться ПЗГ без контрактурного теста. Если уровень КФК неоднократно определялся как нормальный, это не имеет какого-либо прогностического значения, и необходимы контрактурные тесты. Пациенты должны направляться в центр тестирования для хирургической биопсии с тем, чтобы биоптат был жизнеспособным, а полученные результаты – точными. Контрактурные тесты на биоптатах мышц выполняются примерно в 30 центрах по всему миру и включают в себя воздействие галотана, кофеина, галотана с кофеином и рианодина.[225] Для повышения точности может быть добавлен 4-хлор-m-крезол.[176] Также необходимо отметить, что ответные контрактуры бывают иногда положительными у пациентов с миопатиями, не имеющими прямой взаимосвязи с ЗГ, и, таким образом, не означают наличия предрасположенности. Следует избегать введения дантролена до биопсии, поскольку он маскирует ответ на вызывающие контрактуру препараты. После того, как у пациента была диагностирована предрасположенность к ЗГ, следует провести анализ ДНК на мутации. Когда выявляется мутация, все родственники с такой же мутацией считаются предрасположенными к ЗГ без необходимости в инвазивном контрактурном тесте, и им не нужно ехать в центр тестирования (см. «Генетика»).

Предрасположенным к ЗГ пациентам следует дать рекомендации, с указанием мер предосторожности, относящихся к общей анестезии, и перечислением триггеров, включая все сильнодействующие ингаляционные анестетики и сукцинилхолин. Эпизоды в ЗГ в сознании не распространены, и если их не было до диагностики, они вряд ли будут представлять проблему. Истинное прогностическое значение (т.е. процент истинноположительных результатов среди всех положительных) или эффективность (т.е. процент всех результатов, являющихся истинными, вне зависимости от того, положительны они или отрицательны) контрактурных тестов при определении предрасположенности к ЗГ в общей популяции не могут быть оценены из-за процесса отбора, используемого при назначения исследования (т.к. он ограничен пациентами с реакциями на анестезию и без другой мышечной патологии). Ложно-положительные результаты, полученные из-за осторожности при интерпретации или низкой специфичности, остаются скрытыми, поскольку такой пациент никогда не подвергнется воздействию препаратов-триггеров. Многообещающая область применения диагностики ПЗГ у человека *in vivo* – физиологически обоснованная микродиализная инфузия кофеина или галотана в мышцу, запускающая резко усиленные местные сдвиги кислотно-основного равновесия.[252-256] Лейкоциты экспрессируют ЗГ мутации и обеспечивают субстрат для генетического анализа.[257-261] Ядерно-магнитный резонанс также имеет перспективу,[262,263] но сложно стандартизировать стресс, такой как ишемия предплечья, который позволил бы дифференцировать нормальную ткань от предрасположенной к ЗГ.

Заключение

ЗГ – это субклинически протекающая миопатия, характеризующаяся жутким и беспорядочным метаболическим разгромом*, который проявляется при воздействии мощных летучих анестетиков или сукцинилхолина. В скелетных мышцах остро и внезапно повышается саркоплазматическая концентрация Ca^{2+}, что приводит к повышенному потреблению кислорода и продукции лактата. Результатом этого являются огромная теплопродукция, дыхательный и метаболический ацидоз, мышечная ригидность, симпатическая стимуляция и повышенная клеточная проницаемость. Предрасположенная к ЗГ скелетная мышца отличается от нормальной тем, что она всегда ближе

* Так в тексте оригинала! *(Прим. пер. и гл. ред. пер.)*

к потере контроля над концентрацией Ca^{2+} в мышечных волокнах, что может сопровождаться генерализованным повышением проницаемости клеточной или субклеточной мембраны. Этот дефект сопряжения возбуждения и сокращения происходит от изменения межбелкового взаимодействия в КВЕ. Это гомозиготная точечная мутация RyR1 у свиней и гетерозиготное заболевание людей, у которых также может быть изменение белковой функции RyR1 из-за взаимодействия структур, мембран или ферментов. Диагноз основан на внимательном отношении к признакам этого синдрома, при котором гиперкалиемия является поздним симптомом. Специфическим лечением является введение дантролена для снижения уровня мышечного Ca^{2+}; симптоматическое лечение заключается в нормализации кислотно-основных и температурных нарушений. Оценка пораженных семей сопровождается анализом препарат-индуцированных контрактур (при помощи Европейского ГККТ и Североамериканского КГКТ протоколов) и генетическим исследованием образцов ДНК. Как регионарная, так и общая анестезия безопасна для пациентов, предрасположенных к ЗГ, если проводится после специальной подготовки наркозно-дыхательного аппарата и при этом не используются никакие мощные ингаляционные анестетики и сукцинилхолин (когда методом выбора является общая анестезия). Исследование ЗГ в настоящее время сводится к изучению физиологии метаболизма и молекулярной биологии генетической патологии мышц. Актуальными остаются вопросы, включающие определение всех генетических мутаций, ответственных за ПЗГ у человека, выявление механизма, который связывает воздействие препаратов с последующей потерей контроля над концентрацией Ca^{2+}, создание неинвазивного и атравматичного способа диагностики ПЗГ и определение механизма действия дантролена.

Литература

1. Bannister R, Davies B, Holly E, et al: Defective cardiovascular reflexes and supersensitivity to sympathomimetic drugs in autonomic failure. Brain 102:163-176, 1979.
2. Bader AM, Hunt CO, Datta S, et al: Anesthesia for the obstetric patient with multiple sclerosis. J Clin Anesth 1:21-24, 1988.
3. Shimizu T, Kawata A, Kato S, et al: Autonomic failure in ALS with a novel SOD1 gene mutation. Neurology 54:1534-1537, 2000.
4. Rosenbaum KJ, Neigh JL, Strobel GE: Sensitivity to nondepolarizing muscle relaxants in amyotrophic lateral sclerosis: Report of two cases. Anesthesiology 35:638-641, 1971.
5. Jacobs BC, Rothbarth PH, van der Meche FG, et al: The spectrum of antecedent infections in Guillain–Barré syndrome: A case control study. Neurology 51:1110-1111, 1998.
6. Brooks H, Christian AS, May AE: Pregnancy, anaesthesia and Guillain Barré syndrome. Anaesthesia 55:894-898, 2000.
7. Steiner I, Argov Z, Cahan C, Abramsky O: Guillain–Barré syndrome after epidural anesthesia: Direct nerve root damage may trigger disease. Neurology 35:1473-1475, 1985.
8. Rudnik–Schneborn S, De Visser M, Zerres K: Spinal muscular atrophies. In Engel A, Franzini-Armstrong C (eds): Myology. New York, McGraw–Hill, 2004, pp 1845-1864.
9. Cruse R: Hereditary primary motor sensory neuropathies, including Charcot–Marie-Tooth disease. April 29, 2007. Available from: http://www.uptodate.com/ Accessed July 2007.
10. Ginz HF, Ummenhofer WC, Erb T, Urwyler A: [The hereditary motor-sensory neuropathy Charcot–Marie-Tooth disease: Anesthesiologic management—case report with literature review.] Anaesthesist 50:767-771, 2001.
11. Gratarola A, Mameli MC, Pelosi G: Total intravenous anaesthesia in Charcot–Marie-Tooth disease. Case report. Minerva Anestesiol 64:357-360, 1998.
12. Sugino S, Yamazaki Y, Nawa Y, et al: [Anesthetic management of a patient with Charcot–Marie-Tooth disease using propofol and nitrous oxide.] Masui 51:1016-1019, 2002.
13. Baur CP, Schara U, Schlecht R, et al: [Anesthesia in neuromuscular disorders. Part 2: Specific disorders.] Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 37:125-137, 2002.
14. Antognini JF: Anaesthesia for Charcot–Marie-Tooth disease: A review of 86 cases. Can J Anaesth 39:398-400, 1992.
15. Baranov D, Kelton T, McClung H, et al: Neurological diseases. In Fleisher L (ed): Anesthesia and Uncommon Diseases. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2006.
16. Pogson D, Telfer J, Wimbush S: Prolonged vecuronium neuromuscular blockade associated with Charcot–Marie-Tooth neuropathy. Br J Anaesth 85:914-917, 2000.
17. Naguib M, Samarkandi AH: Response to atracurium and mivacurium in a patient with Charcot–Marie-Tooth disease. Can J Anaesth 45:56-59, 1998.
18. Schmitt HJ, Munster T: Mivacurium-induced neuromuscular block in adult patients suffering from Charcot–Marie-Tooth disease. Can J Anaesth 53:984-988, 2006.
19. Reah G, Lyons GR, Wilson RC: Anaesthesia for caesarean section in a patient with Charcot-Marie–Tooth disease. Anaesthesia 53:586-588, 1998.
20. Scull T, Weeks S: Epidural analgesia for labour in a patient with Charcot–Marie-Tooth disease. Can J Anaesth 43:1150-1152, 1996.
21. Sugai K, Sugai Y: [Epidural anesthesia for a patient with Charcot–Marie-Tooth disease, bronchial asthma and hypothyroidism.] Masui 38:688-691, 1989.
22. Tanaka S, Tsuchida H, Namiki A: [Epidural anesthesia for a patient with Charcot–Marie-Tooth disease, mitral valve prolapse syndrome and second degree AV block.] Masui 43:931-933, 1994.
23. Schmitt HJ, Muenster T, Schmidt J: Central neural blockade in Charcot–Marie-Tooth disease. Can J Anaesth 51:1049-1050, 2004.
24. Dubowitz V: Muscle Disorders in Childhood, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp 34-132.
25. Dalakas M, Palace J, Rose M: The muscular dystrophies. In Barnes P, Hilton–Jones D (eds): Myopathies in Clinical Practice. London, Martin Dunitz, 2003, pp 59-83.
26. Do T: Muscular Dystrophy. Available from http://www.imedicine.com/printtopic.asp?bookid=9&topic=418/ Accessed March 30, 2007.
27. Emery A: Population frequencies of inherited neuromuscular diseases—a world survey. Neuromuscul Disord 1:19-29, 1991.
28. Sano M, Saito F, Yamamoto K, et al: Duchenne muscular dystrophy in a female with 45,X/46,XX chromosome constitution. Jinrui Idengaku Zasshi 32:257-262, 1987.
29. Urban M, Lahlou S: Muscle diseases. In Fleisher L (ed): Anesthesia and Uncommon Diseases. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2006, pp 303-325.
30. Hoffman E: Dystrophin: The protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. Cell 51:919-928, 1987.
31. Leibowitz D, Dubowitz V: Intellect and behaviour in Duchenne muscular dystrophy. Dev Med Child Neurol 23:577-590, 1981.
32. Finsterer J, Stollberger C: The heart in human dystrophinopathies. Cardiology 99:1-19, 2003.
33. Perloff JK, Henze E, Schelbert HR: Alterations in regional myocardial metabolism, perfusion, and wall motion in Duchenne muscular dystrophy studied by radionuclide imaging. Circulation 69:33-42, 1984.
34. Morris P: Duchenne muscular dystrophy: A challenge for the anaesthetist. Paediatr Anaesth 7:1-4, 1997.
35. Hahn A, Bach JR, Delaubier A, et al: Clinical implications of maximal respiratory pressure determinations for individuals with Duchenne muscular dystrophy. Arch Phys Med Rehabil 78:1-6, 1997.
36. Ames WA, Hayes JA, Crawford MW: The role of corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy: A review for the anesthetist. Paediatr Anaesth 15:3-8, 2005.
37. Kawaai H, Tanaka K, Yamazaki S: Continuous infusion propofol general anesthesia for dental treatment in patients with progressive muscular dystrophy. Anesth Prog 52:12-16, 2005.
38. Molyneux MK: Anaesthetic management during labour of a manifesting carrier of Duchenne muscular dystrophy. Int J Obstet Anesth 14:58-61, 2005.
39. Angermann C, Spes C, Pongratz D: [Cardiac manifestation of progressive muscular dystrophy of the Duchenne type.] Z Kardiol 75:542-551, 1986.
40. Smith CL, Bush GH: Anaesthesia and progressive muscular dystrophy. Br J Anaesth 57:1113-1118, 1985.
41. Webster R: Respiratory function as a measure of muscle strength in young boys with Duchenne muscular dystrophy. In Neurology. University of N.S.W., School of Women and Children's Health, 2003.
42. Stevens RD: Neuromuscular disorders and anesthesia. Curr Opin Anaesthesiol 14:693-698, 2001.
43. Breucking E, Reimnitz P, Schara U, Mortier W: [Anesthetic complications. The incidence of severe anesthetic complications in patients and families with progressive muscular dystrophy of the Duchenne and Becker types.] Anaesthesist 49:187-195, 2000.
44. Benson ER, Thompson JD, Smith BG, Banta JV: Results and morbidity in a consecutive series of patients undergoing spinal fusion for neuromuscular scoliosis. Spine 23:2308-2317, discussion 2318,

1998.
45. Miller F, Moseley CF, Koreska J: Spinal fusion in Duchenne muscular dystrophy. Dev Med Child Neurol 34:775-786, 1992.
46. Jenkins JG, Bohn D, Edmonds JF, et al: Evaluation of pulmonary function in muscular dystrophy patients requiring spinal surgery. Crit Care Med 10:645-649, 1982.
47. Stoelting R, Dierdorf S: Anesthesia and Co-existing Disease. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2002, pp 505-549.
48. Brandom B, Apuya J: Epidemiological challenges in malignant hyperthermia. Available from http://www.publichealth.pitt.edu/supercourse/SupercoursePPT/4011-5001/4881.ppt/ Accessed July 2007.
49. Farell P: Anesthesia-induced rhabdomyolysis causing cardiac arrest: Case report and review of anesthesia and the dystrophinopathies. Anesth Intensive Care 22:597-601, 1994.
50. Schummer W, Schummer C: Acute heart failure during spinal surgery in a boy with Duchenne muscular dystrophy. Br J Anaesth 92:149, author reply 149-150, 2004.
51. Ririe DG, Shapiro F, Sethna NF: The response of patients with Duchenne's muscular dystrophy to neuromuscular blockade with vecuronium. Anesthesiology 88:351-354, 1998.
52. Yemen TA, McClain C: Muscular dystrophy, anesthesia and the safety of inhalational agents revisited; again. Paediatr Anaesth 16:105-108, 2006.
53. Fairfield MC: Increased propofol requirements in a child with Duchenne muscular dystrophy. Anaesthesia 48:1013, 1993.
54. Murat I, Esteve KC, Montay G, et al: Pharmacokinetics and cardiovascular effects of bupivacaine during epidural anesthesia in children with Duchenne muscular dystrophy. Anesthesiology 67:249-252, 1987.
55. Kirschner J, Bonnemann CG: The congenital and limb-girdle muscular dystrophies: Sharpening the focus, blurring the boundaries. Arch Neurol 61:189-199, 2004.
56. Moro C, Dangelser G, Veyckemans F: [Anesthetic management of a child with delta sarcoglycanopathy.] Ann Fr Anesth Reanim 26:359-362, 2007.
57. Egi M, Tokioka H, Chikai T, et al: [Propofol anesthesia for a patient with progressive muscular dystrophy.] Masui 51:196-198, 2002.
58. Pash MP, Balaton J, Eagle C: Anaesthetic management of a parturient with severe muscular dystrophy, lumbar lordosis and a difficult airway. Can J Anaesth 43:959-963, 1996.
59. Myotonic Dystrophy, November 2006. Available from http://ghr.nlm.nih.gov/condition=myotonic-dystrophy/ Accessed July 2007.
60. Bird T: Myotonic Dystrophy Type 1, 2005. Available from http://www.genetests.org/query?dz=myotonic-d/ Accessed July 2007.
61. Krivickas LS, Ansved T, Suh D, Frontera WR: Contractile properties of single muscle fibers in myotonic dystrophy. Muscle Nerve 23:529-537, 2000.
62. Dalton J, Ranum L, Day J: Myotonic dystrophy type 2. In GeneReviews 2007. Available at http://www.geneclinics.org/profiles/myotonic-d2.
63. Mathieu J, Allard P, Gobeil M, et al: Anesthetic and surgical complications in 219 cases of myotonic dystrophy. Neurology 49:1646-1650, 1997.
64. Catena V, Del Monte DD, Rubini A, et al: Anesthesia and myotonic dystrophy (Steinert's syndrome). The role of total intravenous anesthesia with propofol, cisatracurium and remifentanyl. Case report. Minerva Anestesiol 73:475-479, 2007.
65. Lehmann–Horn F, Reinhardt R, Jurkat–Rott K: Altered excitability of the cell membrane. In Engel A, Franzini–Armstrong C (eds): Myology. New York, McGraw–Hill, 2004, pp 1257-1300.
66. Farbu E, Softeland E, Bindoff LA: Anaesthetic complications associated with myotonia congenita: Case study and comparison with other myotonic disorders. Acta Anaesthesiol Scand 47:630-634, 2003.
67. Newberg LA, Lambert EH, Gronert GA: Failure to induce malignant hyperthermia in myotonic goats. Br J Anaesth 55:57-60, 1983.
68. Beck CL, Fahlke C, George AL Jr: Molecular basis for decreased muscle chloride conductance in the myotonic goat. Proc Natl Acad Sci U S A 93:11248-11252, 1996.
69. Rosenbaum HK, Miller JD: Malignant hyperthermia and myotonic disorders. Anesthesiol Clin North Am 20:623-664, 2002.
70. North K: Congenital myopathies. In Engel A, Franzini–Armstrong C (eds): Myology. New York, McGraw–Hill, 2004, pp 1473-1533.
71. Herman GE, Finegold M, Zhao W, et al: Medical complications in long-term survivors with X-linked myotubular myopathy. J Pediatr 134:206-214, 1999.
72. Breslin D, Reid J, Hayes A, Mirakhur RK: Anaesthesia in myotubular (centronuclear) myopathy. Anaesthesia 55:471-474, 2000.
73. Costi D, van der Walt JH: General anesthesia in an infant with X-linked myotubular myopathy. Paediatr Anaesth 14:964-968, 2004.
74. García–Aguado R, Núñez M, Tommasi Rosso M, et al: [Myotubular myopathy (centronuclear) and expected difficult intubation. Anesthetic management.] Rev Esp Anestesiol Reanim 41:302-303, 1994.
75. Gottschalk A, Heiman–Patterson T, deQuevedo R 2nd, Quinn PD: General anesthesia for a patient with centronuclear (myotubular) myopathy. Anesthesiology 89:1018-1020, 1998.
76. Schmid E, Johr M, Berger TM: X-linked myotubular myopathy: Anesthetic management for muscle biopsy. Paediatr Anaesth 16:218-220, 2006.
77. Tokarz A, Gaszynski T, Gaszynski W, Arkuszewski P: General anaesthesia with remifentanil and propofol for a patient with centronuclear (myotubular) myopathy. Eur J Anaesthesiol 19:842-844, 2002.
78. Dorchies OM, Laporte J, Wagner S, et al: Normal innervation and differentiation of X-linked myotubular myopathy muscle cells in a nerve-muscle coculture system. Neuromuscul Disord 11:736-746, 2001.
79. Raghavan V: Glucose-6-phosphatase deficiency. 2007. Available from http://www.emedicine.com/med/byname/Glucose-6-Phosphatase–Deficiency.htm/ Accessed July 2007.
80. Rake JP, Visser G, Labrune P, et al: Guidelines for management of glycogen storage disease type I—European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). Eur J Pediatr 161(Suppl 1):S112-S119, 2002.
81. Visser G, Rake JP, Labrune P, et al: Consensus guidelines for management of glycogen storage disease type 1b—European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. Eur J Pediatr 161(Suppl 1):S120-S123, 2002.
82. Kakinohana M, Tokumine J, Shimabukoro T, et al: [Patient-controlled sedation using propofol for a patient with von Gierke disease.] Masui 47:1104-1108, 1998.
83. Kawai T: [Anesthetic management for an emergency operation in a patient with von Gierke disease.] Masui 54:924-925, 2005.
84. Loonen MC, Busch HF, Koster JF, et al: A family with different clinical forms of acid maltase deficiency (glycogenosis type II): Biochemical and genetic studies. Neurology 31:1209-1216, 1981.
85. Engel A, Hirschhorn R, Huie M: Acid maltase deficiency. In Engel A, Franzini–Armstrong C (eds): Myology. New York, McGraw–Hill, 2004, pp 1559-1586.
86. Anderson W: Glycogen Storage Disease, Type II. Jan 18, 2006. Available from http://www.emedicine.com/med/topic908.htm/ Accessed July 2007.
87. Ehlers KH, Hagstrom JW, Lukas DS, et al: Glycogen-storage disease of the myocardium with obstruction to left ventricular outflow. Circulation 25:96-109, 1962.
88. Bulkley BH, Hutchins GM: Pompe's disease presenting as hypertrophic myocardiopathy with Wolff–Parkinson-White syndrome. Am Heart J 96:246-252, 1978.
89. Weinik M, King F: Acid Maltase Deficiency Myopathy. eMedicine, 2006.
90. Makos MM, McComb RD, Hart MN, Bennett DR: Alpha-glucosidase deficiency and basilar artery aneurysm: Report of a sibship. Ann Neurol 22:629-633, 1987.
91. Gitlin MC, Jahr JS, Margolis MA, McCain J: Is mivacurium chloride effective in electroconvulsive therapy? A report of four cases, including a patient with myasthenia gravis. Anesth Analg 77:392-394, 1993.
92. Kotani N, Hirota K, Anzawa N, et al: Motor and sensory disability has a strong relationship to induction dose of thiopental in patients with the hypertropic variety of Charcot–Marie-Tooth syndrome. Anesth Analg 82:182-186, 1996.
93. Ing RJ, Cook DR, Bengur RA, et al: Anaesthetic management of infants with glycogen storage disease type II: A physiological approach. Paediatr Anaesth 14:514-519, 2004.
94. McFarlane HJ, Soni N: Pompe's disease and anaesthesia. Anaesthesia 41:1219-1224, 1986.
95. Mohiddin SA, Fananapazir L: Systolic compression of epicardial coronary and intramural arteries in children with hypertrophic cardiomyopathy. Tex Heart Inst J 29:290-298, 2002.
96. DiMauro S, Bonilla E: Mitochondrial encephalomyopathies. In Engel A, Franzini–Armstrong C (eds): Myology. New York, McGraw–Hill, 2004, pp 1623-1662.
97. Siciliano G, Volpi L, Piazza S, et al: Functional diagnostics in mitochondrial diseases. Biosci Rep 27:53-67, 2007.
98. Wisely NA, Cook PR: General anaesthesia in a man with mitochondrial myopathy undergoing eye surgery. Eur J Anaesthesiol 18:333-335, 2001.
99. Mehndiratta MM, Agarwal P, Tatke M, Krishnamurthy M: Neurological mitochondrial cytopathies. Neurol India 50:162-167, 2002.
100. Wallace JJ, Perndt H, Skinner M: Anaesthesia and mitochondrial disease. Paediatr Anaesth 8:249-254, 1998.
101. Swash M, Schwartz MS, Sargeant MK: The significance of ragged-red fibres in neuromuscular disease. J Neurol Sci 38:347-355, 1978.
102. Shipton EA, Prosser DO: Mitochondrial myopathies and anaesthesia. Eur J Anaesthesiol 21:173-178, 2004.
103. Levy E, Muravchick S: Mitochondrial diseases. In Fleisher L (ed): Anesthesia and Uncommon Diseases. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2006, pp 455-467.
104. James RH: Thiopentone and ophthalmoplegia plus. Anaesthesia 40:88, 1985.
105. James RH: Induction agent sensitivity and ophthalmoplegia plus. Anaesthesia 41:216, 1986.
106. Driessen J, Willems S, Dercksen S, et al: Anesthesia-related morbidity and mortality after surgery for muscle biopsy in children with mitochondrial defects. Paediatr Anaesth 17:16-21, 2007.
107. Burns AM, Shelly MP: Anaesthesia for patients with mitochondrial myopathy. Anaesthesia 44:975-977, 1989.
108. Kelly A, O'Connor M: Mitochondrial myopathy and anaesthesia. Anaesthesia 45:596, 1990.
109. Ramchandra DS, Anisya V, Gourie–Devi M: Ketamine monoanaesthesia for diagnostic muscle biopsy in neuromuscular disorders in infancy and childhood: Floppy infant syndrome. Can J Anaesth 37:474-476, 1990.
110. Guasch E, Civantos B, Aguilar JM, et al: Progressive external ophthalmoplegia and ambulatory remifentanil-propofol based anaesthesia. Anaesthesia 58:607-608, 2003.
111. Stowe DF, Kevin LG: Cardiac preconditioning by

volatile anesthetic agents: A defining role for altered mitochondrial bioenergetics. Antioxid Redox Signal 6:439-448, 2004.
112. Stadnicka A, Marinovic L, Ljubkovic M, et al: Volatile anesthetic-induced cardiac preconditioning. J Anesth 21:212-219, 2007.
113. Lauwers MH, Van Lersberghe C, Camu F: Inhalation anaesthesia and the Kearns–Sayre syndrome. Anaesthesia 49:876-878, 1994.
114. Morgan PG, Hoppel CL, Sedensky MM: Mitochondrial defects and anesthetic sensitivity. Anesthesiology 96:1268-1270, 2002.
115. Allen GC: Bispectral index and mitochondrial myopathies. Anesthesiology 98:282, author reply 283, 2003.
116. Frei FJ, Haemmerle MH, Brunner R, Kern C: Minimum alveolar concentration for halothane in children with cerebral palsy and severe mental retardation. Anaesthesia 52:1056-1060, 1997.
117. Naguib M, el Dawlatly AA, Ashour M, al-Bunyan M: Sensitivity to mivacurium in a patient with mitochondrial myopathy. Anesthesiology 84:1506-1509, 1996.
118. Finsterer J, Stratil U, Bittner R, Sporn P: Increased sensitivity to rocuronium and atracurium in mitochondrial myopathy. Can J Anaesth 45:781-784, 1998.
119. Sharma AD, Erb T, Schulman SR, et al: Anaesthetic considerations for a child with combined Prader–Willi syndrome and mitochondrial myopathy. Paediatr Anaesth 11:488-490, 2001.
120. D'Ambra MN, Dedrick D, Savarese JJ: Kearns–Sayre syndrome and pancuronium-succinylcholine-induced neuromuscular blockade. Anesthesiology 51:343-345, 1979.
121. Wiesel S, Bevan JC, Samuel J, Donati F: Vecuronium neuromuscular blockade in a child with mitochondrial myopathy. Anesth Analg 72:696-699, 1991.
122. Rowe RW, Helander E: Anesthetic management of a patient with systemic carnitine deficiency. Anesth Analg 71:295-297, 1990.
123. Rosaeg OP, Morrison S, MacLeod JP: Anaesthetic management of labour and delivery in the parturient with mitochondrial myopathy. Can J Anaesth 43:403-407, 1996.
124. Hsiao PN, Cheng YJ, Tseng HC, et al: Spinal anesthesia in MELAS syndrome: A case with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes. Acta Anaesthesiol Sin 38:107-110, 2000.
125. Sasano N, Fujita Y, So M, et al: Anesthetic management of a patient with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) during laparotomy. J Anesth 21:72-75, 2007.
126. Farag E, Argalious M, Narouze S, et al: The anesthetic management of ventricular septal defect (VSD) repair in a child with mitochondrial cytopathy. Can J Anaesth 49:958-962, 2002.
127. Vincent A, Palace J, Hilton–Jones D: Myasthenia gravis. Lancet 357:2122-2128, 2001.
128. Lindstrom JM: Acetylcholine receptors and myasthenia. Muscle Nerve 23:453-477, 2000.
129. Eisenkraft JB, Book WJ, Mann SM, et al: Resistance to succinylcholine in myasthenia gravis: A dose-response study. Anesthesiology 69:760-763, 1988.
130. Baraka A: Suxamethonium block in the myasthenic patient. Correlation with plasma cholinesterase. Anaesthesia 47:217-219, 1992.
131. Seigne RD, Scott RP: Mivacurium chloride and myasthenia gravis. Br J Anaesth 72:468-469, 1994.
132. Kim JM, Mangold J: Sensitivity to both vecuronium and neostigmine in a sero-negative myasthenic patient. Br J Anaesth 63:497-500, 1989.
133. Baraka A: Onset of neuromuscular block in myasthenic patients. Br J Anaesth 69:227-228, 1992.
134. Abel M, Eisenkraft JB: Anesthetic implications of myasthenia gravis. Mt Sinai J Med 69:31-37, 2002.
135. Takamori M, Maruta T, Komai K: Lambert–Eaton myasthenic syndrome as an autoimmune calcium-channelopathy. Neurosci Res 36:183-191, 2000.
136. Hewett SJ, Atchison WD: Serum and plasma from patients with Lambert–Eaton myasthenic syndrome reduce depolarization-dependent uptake of 45Ca2+ into rat cortical synaptosomes. Brain Res 566:320-324, 1991.
137. Jurkat–Rott K, Lehmann–Horn F: Paroxysmal muscle weakness: The familial periodic paralyses. J Neurol 253:1391-1398, 2006.
138. Viscomi CM, Ptacek LJ, Dudley D: Anesthetic management of familial hypokalemic periodic paralysis during parturition. Anesth Analg 88:1081-1082, 1999.
139. Robinson JE, Morin VI, Douglas MJ, Wilson RD: Familial hypokalemic periodic paralysis and Wolff–Parkinson-White syndrome in pregnancy. Can J Anaesth 47:160-164, 2000.
140. Periodic Paralyses. 2007. Available from http://www.clevelandclinic.org/health/health-info/docs/2400/2452.asp?index=9499/ Accessed December 2007.
141. Depoix JP, Julliard JM, Aubry P: Propofol-remifentanil target-controlled anesthesia in a patient with hyperkalemic familial periodic paralysis. Anesth Analg 99:302, 2004.
142. Aouad R, Atanassoff PG: Epidural anesthesia in a patient with hyperkalemic periodic paralysis undergoing orthopedic surgery. Can J Anaesth 51:92, 2004.
143. Aarons JJ, Moon RE, Camporesi EM: General anesthesia and hyperkalemic periodic paralysis. Anesthesiology 71:303-304, 1989.
144. Ashwood EM, Russell WJ, Burrow DD: Hyperkalaemic periodic paralysis and anaesthesia. Anaesthesia 47:579-584, 1992.
145. Lehmann–Horn F, Iaizzo PA: Are myotonias and periodic paralyses associated with susceptibility to malignant hyperthermia? Br J Anaesth 65:692-697, 1990.
146. Weller JF, Elliott RA, Pronovost PJ: Spinal anesthesia for a patient with familial hyperkalemic periodic paralysis. Anesthesiology 97:259-260, 2002.
147. Wilson RD, Nichols RJ, Dent TE: Disturbances of the oxidative-phosphorylation mechanism as a possible etiological factor in sudden unexplained hyperthermia occurring during anesthesia. Anesthesiology 27:231, 1996.
148. Ording H: Investigation of malignant hyperthermia susceptibility in Denmark. Dan Med Bull 43:111-125, 1996.
149. Robinson R, Carpenter D, Shaw MA, et al: Mutations in RYR1 in malignant hyperthermia and central core disease. Hum Mutat 27:977-989, 2006.
150. Harrison GG, Isaacs H: Malignant hyperthermia. An historical vignette. Anaesthesia 47:54-56, 1992.
151. Ombrédanne L: De l'influence de l'anesthésique employé dans la ganèse des accidents post-opératoires de pâleurhyperthermie observés chez les nourrissons. Rev Med Française 10:617, 1929.
152. Denborough MA, Lovell R: Anaesthetic deaths in a family. Lancet 2:45, 1960.
153. Kalow W, Britt BA, Terreau ME, Haist C: Metabolic error of muscle metabolism after recovery from malignant hyperthermia. Lancet 296:895-898, 1970.
154. Britt BA, Locher WG, Kalow W: Hereditary aspects of malignant hyperthermia. Can Anaesth Soc J 16:89-98, 1969.
155. Ball RA, Annis CL, Topel DG, Christian LL: Clinical and laboratory diagnosis of porcine stress syndrome. Vet Med Small Anim Clin 68:1156-1159, 1973.
156. Briskey EJ: Etiological status and associated studies of pale, soft, exudative porcine musculature. Adv Food Res 13:89-178, 1964.
157. Hall LW, Woolf N, Bradley JW, Jolly DW: Unusual reaction to suxamethonium chloride. BMJ 2:1305, 1966.
158. Fujii J, Otsu K, Zorzoto F, et al: Identification of a mutation in porcine ryanodine receptor associated with malignant hyperthermia. Science 253:448-451, 1991.
159. Harrison GG: Control of the malignant hyperpyrexic syndrome in MHS swine by dantrolene sodium. Br J Anaesth 47:62-65, 1975.
160. Kolb ME, Horne ML, Martz R: Dantrolene in human malignant hyperthermia. Anesthesiology 56:254-262, 1982.
161. López JR, Alamo LA, Jones D, et al: [Determination of intracellular free calcium concentration, *in vivo*, in swine susceptible to malignant hyperthermia syndrome.] Acta Cient Venez 36:102-104, 1985.
162. López JR, Alamo LA, Jones D, et al: [Ca2+]i in muscles of malignant hyperthermia susceptible pigs determined *in vivo* with Ca2+ selective microelectrodes. Muscle Nerve 9:85-86, 1986.
163. López JR, Allen PD, Alamo LA, et al: Myoplasmic free [Ca2+] during a malignant hyperthermia episode in swine. Muscle Nerve 11:82-88, 1988.
164. López JR, Gerardi A, López MJ, Allen PD: Effects of dantrolene on myoplasmic free [Ca2+] measured *in vivo* in patients susceptible to malignant hyperthermia. Anesthesiology 76:711-719, 1992.
165. Pessah IN, Waterhouse AL, Casida JE: The calcium-ryanodine receptor complex of skeletal and cardiac muscle. Biochem Biophys Res Commune 128:449-456, 1985.
166. Pessah IN, Anderson KW, Casida JE: Solubilization and separation of Ca2+-ATPase from the Ca2+-ryanodine receptor complex. Biochem Biophys Res Commune 139:235-243, 1986.
167. Beam KG, Tanabe T, Numa S: Structure, function, and regulation of the skeletal muscle dihydropyridine receptor. Ann N Y Acad Sci 560:127-137, 1989.
168. Tanabe T, Beam KG, Adams BA, et al: Regions of the skeletal muscle dihydropyridine receptor critical for excitation-contraction coupling. Nature 346:567-569, 1990.
169. Nakai J, Tanabe T, Konno T, et al: Localization in the II–III loop of the dihydropyridine receptor of a sequence critical for excitation-contraction coupling. J Biol Chem 273:24983-24986, 1998.
170. Flucher BE, Franzini–Armstrong C: Formation of junctions involved in excitation-contraction coupling in skeletal and cardiac muscle. Proc Natl Acad Sci U S A 93:8101-8106, 1996.
171. Cherednichenko G, Hurme AM, Fessenden JD, et al: Conformational activation of Ca2+ entry by depolarization of skeletal myotubes. Proc Natl Acad Sci U S A 101:15793-15798, 2004.
172. Gaburjakova M, Gaburjakova J, Reiken S, et al: FKBP12 binding modulates ryanodine receptor channel gating. J Biol Chem 276:16931-16935, 2001.
173. Meissner G: Regulation of mammalian ryanodine receptors. Front Biosci 7:d2072-d2080, 2002.
174. Ward CW, Feng W, Tu J, et al: Homer protein increases activation of Ca2+ sparks in permeabilized skeletal muscle. J Biol Chem 279:5781-5787, 2004.
175. Cherednichenko G, Ward CW, Feng W, et al: Enhanced excitation-coupled calcium entry (ECCE) in myotubes expressing malignant hyperthermia mutation R163C is attenuated by dantrolene. Mol Pharmacol 73:1203-1212, 2008.
176. Yang T, Allen PD, Pessah IN, Lopez JR: Enhanced excitation-coupled calcium entry in myotubes is associated with expression of RYR1 malignant hyperthermia mutations. J Biol Chem 282:37471-37478, 2007.
177. Yang T, Esteve E, Pessah IN, et al: Elevated resting [Ca2+](i) in myotubes expressing malignant hyperthermia RyR1 cDNAs is partially restored by modulation of passive calcium leak from the SR. Am J Physiol Cell Physiol 292:C1591-C1598, 2007.
178. Wappler F, Anetseder M, Baur CP, et al: Multicentre evaluation of *in vitro* contracture testing with bolus administration of 4-chloro-m-cresol for

diagnosis of malignant hyperthermia susceptibility. Eur J Anaesthesiol 20:528-536, 2003.
179. Yang T, Ta TA, Pessah IN, Allen PD: Functional defects in six ryanodine receptor isoform-1 (RyR1) mutations associated with malignant hyperthermia and their impact on skeletal excitation-contraction coupling. J Biol Chem 278:25722-25730, 2003.
180. Reuter DA, Anetseder M, Müller R, et al: The ryanodine contracture test may help diagnose susceptibility to malignant hyperthermia. Can J Anaesth 50:643-648, 2003.
181. Pessah IN, Stambuk RA, Casida JE: Ca2+-activated ryanodine binding: Mechanisms of sensitivity and intensity modulation by Mg2+, caffeine, and adenine nucleotides. Mol Pharmacol 31:232-238, 1987.
182. Zimanyi I, Pessah IN: Pharmacological characterization of the specific binding of [3H]ryanodine to rat brain microsomal membranes. Brain Res 561:181-191, 1991.
183. Jona I, Szegedi C, Sárközi S, et al: Altered inhibition of the rat skeletal ryanodine receptor/calcium release channel by magnesium in the presence of ATP. Pflugers Arch 441:729-738, 2001.
184. Laver D: The power of single channel recording and analysis: Its application to ryanodine receptors in lipid bilayers. Clin Exp Pharmacol Physiol 28:675-686, 2001.
185. Laver DR, Baynes TM, Dulhunty AF: Magnesium inhibition of ryanodine-receptor calcium channels: Evidence for two independent mechanisms. J Membr Biol 156:213-229, 1997.
186. Voss AA, Allen PD, Pessah IN, Perez CF: Allosterically coupled calcium and magnesium binding sites are unmasked by ryanodine receptor chimeras. Biochem Biophys Res Commun 366:988-993, 2008.
187. Lamb GD: Ca2+ inactivation, Mg2+ inhibition and malignant hyperthermia. J Muscle Res Cell Motil 14:554-556, 1993.
188. Laver DR, Owen VJ, Juankar PR, et al: Reduced inhibitory effect of Mg2+ on ryanodine receptor-Ca2+ release channels in malignant hyperthermia. Biophys J 73:1913-1924, 1997.
189. Chelu MG, Goonasekera SA, Durham WJ, et al: Heat- and anesthesia-induced malignant hyperthermia in an RyR1 knock-in mouse. FASEB J 20:329-330, 2006.
190. Yang T, Riehl J, Esteve E, et al: Pharmacologic and functional characterization of malignant hyperthermia in the R163C RyR1 knock-in mouse. Anesthesiology 105:1164-1175, 2006.
191. López JR, Linares N, Pessah IN, Allen PD: Enhanced response to caffeine and 4-chloro-m-cresol in malignant hyperthermia-susceptible muscle is related in part to chronically elevated resting [Ca2+]i. Am J Physiol Cell Physiol 288:C606-C612, 2005.
192. Avila G, Dirksen RT: Functional effects of central core disease mutations in the cytoplasmic region of the skeletal muscle ryanodine receptor. J Gen Physiol 118:277-290, 2001.
193. Avila G, O'Brien JJ, Dirksen RT: Excitation-contraction uncoupling by a human central core disease mutation in the ryanodine receptor. Proc Natl Acad Sci U S A 98:4215-4220, 2001.
194. Avila G, O'Connell KM, Dirksen RT: The pore region of the skeletal muscle ryanodine receptor is a primary locus for excitation-contraction uncoupling in central core disease. J Gen Physiol 121:277-286, 2003.
195. Dirksen RT, Avila G: Altered ryanodine receptor function in central core disease: Leaky or uncoupled Ca2+ release channels? Trends Cardiovasc Med 12:189-197, 2002.
196. Weiss RG, O'Connell KM, Flucher BE, et al: Functional analysis of the R1086H malignant hyperthermia mutation in the DHPR reveals an unexpected influence of the III–IV loop on skeletal muscle EC coupling. Am J Physiol Cell Physiol 287:C1094-C1102, 2004.
197. Ikemoto N, Yamamoto T: Regulation of calcium release by interdomain interaction within ryanodine receptors. Front Biosci 7:d671-d683, 2002.
198. Jones DE, Ryan JF, Taylor B, et al: Pancuronium in large doses protects susceptible swine from halothane induced malignant hyperthermia. Anesthesiology 63:A344, 1985.
199. Hurne AM, O'Brien JJ, Wingrove D, et al: Ryanodine receptor type 1 (RyR1) mutations C4958S and C4961S reveal excitation-coupled calcium entry (ECCE) is independent of sarcoplasmic reticulum store depletion. J Biol Chem 280:36994-37004, 2005.
200. Putney JW Jr, Broad LM, Braun FJ, et al: Mechanisms of capacitative calcium entry. J Cell Sci 114:2223-2229, 2001.
201. Kurebayashi N, Ogawa Y: Depletion of Ca2+ in the sarcoplasmic reticulum stimulates Ca2+ entry into mouse skeletal muscle fibres. J Physiol 533:185-199, 2001.
202. Ma J, Pan Z: Junctional membrane structure and store operated calcium entry in muscle cells. Front Biosci 8:d242-d255, 2003.
203. Pan Z, Yang D, Nagaraj RY, et al: Dysfunction of store-operated calcium channel in muscle cells lacking mg29. Nat Cell Biol 4:379-383, 2002.
204. Zhao X, Weisleder N, Han X, et al: Azumolene inhibits a component of store-operated calcium entry coupled to the skeletal muscle ryanodine receptor. J Biol Chem 281:33477-33486, 2006.
205. Yamaguchi N, Igami K, Kasai M: Kinetics of depolarization-induced calcium release from skeletal muscle triads *in vitro*. J Biochem (Tokyo) 121:432-439, 1997.
206. Paul–Pletzer K, Yamamoto T, Bhat MB, et al: Identification of a dantrolene-binding sequence on the skeletal muscle ryanodine receptor. J Biol Chem 277:34918-34923, 2002.
207. Monnier N, Procaccio V, Stieglitz P, Lunardi J: Malignant-hyperthermia susceptibility is associated with a mutation of the alpha 1-subunit of the human dihydropyridine-sensitive L-type voltage-dependent calcium-channel receptor in skeletal muscle. Am J Hum Genet 60:1316-1325, 1997.
208. Sambuughin N, Sei Y, Gallagher KL, et al: North American malignant hyperthermia population: Screening of the ryanodine receptor gene and identification of novel mutations. Anesthesiology 95:594-599, 2001.
209. Brown RL, Pollack AN, Couchman KG, et al: A novel ryanodine receptor mutation and genotype-phenotype correlation in a large malignant hyperthermia New Zealand Maori pedigree. Hum Mol Genet 9:1515-1524, 2000.
210. Girard T, Urwyler A, Censier K, et al: Genotype-phenotype comparison of the Swiss malignant hyperthermia population. Hum Mutat 18:357-358, 2001.
211. Brandt A, Schleithoff L, Jurkat–Rott K, et al: Screening of the ryanodine receptor gene in 105 malignant hyperthermia families: Novel mutations and concordance with the *in vitro* contracture test. Hum Mol Genet 8:2055-2062, 1999.
212. Rueffert H, Olthoff D, Deutrich C, et al: A new mutation in the skeletal ryanodine receptor gene (RYR1) is potentially causative of malignant hyperthermia, central core disease, and severe skeletal malformation. Am J Med Genet A 124:248-254, 2004.
213. Robinson R, Hopkins P, Carsana A, et al: Several interacting genes influence the malignant hyperthermia phenotype. Hum Genet 112:217-218, 2003.
214. Gillard EF, Otsu K, Fujii J, et al: A substitution of cysteine for arginine 614 in the ryanodine receptor is potentially causative of human malignant hyperthermia. Genomics 11:751-755, 1991.
215. Sei Y, Sambuughin NN, Davis EJ, et al: Malignant hyperthermia in North America: Genetic screening of the three hot spots in the type I ryanodine receptor gene. Anesthesiology 101:824-830, 2004.
216. Davis M, Brown R, Dickson A, et al: Malignant hyperthermia associated with exercise-induced rhabdomyolysis or congenital abnormalities and a novel RYR1 mutation in New Zealand and Australian pedigrees. Br J Anaesth 88:508-515, 2002.
217. Oyamada H, Oguchi K, Sitoh N, et al: Novel mutations in C-terminal channel region of the ryanodine receptor in malignant hyperthermia patients. Jpn J Pharmacol 88:159-166, 2002.
218. Yeh HM, Tsai MC, Su YN, et al: Denaturing high performance liquid chromatography screening of ryanodine receptor type 1 gene in patients with malignant hyperthermia in Taiwan and identification of a novel mutation (Y522C). Anesth Analg 101:1401-1406, 2005.
219. Monnier N, Krivasic–Horber R, Payen JF, et al: Presence of two different genetic traits in malignant hyperthermia families: Implication for genetic analysis, diagnosis, and incidence of malignant hyperthermia susceptibility. Anesthesiology 97: 1067-1074, 2002.
220. Fletcher JE, Tripolitis L, Hubert M, et al: Genotype and phenotype relationships for mutations in the ryanodine receptor in patients referred for diagnosis of malignant hyperthermia. Br J Anaesth 75:307-310, 1995.
221. Lynch PJ, Krivasic–Horber R, Reyford H, et al: Identification of heterozygous and homozygous individuals with the novel RYR1 mutation Cys-35Arg in a large kindred. Anesthesiology 86:620-626, 1997.
222. Monnier N, Ferreiro A, Marty I, et al: A homozygous splicing mutation causing a depletion of skeletal muscle RYR1 is associated with multi-minicore disease congenital myopathy with ophthalmoplegia. Hum Mol Genet 12:1171-1178, 2003.
223. Rueffert H, Olthoff, Deutrich C, et al: Homozygous and heterozygous Arg614Cys mutations (1840C→T) in the ryanodine receptor gene co-segregate with malignant hyperthermia susceptibility in a German family. Br J Anaesth 87:240-245, 2001.
224. Zhou H, Brockington M, Jungbluth H, et al: Epigenetic allele silencing unveils recessive RYR1 mutations in core myopathies. Am J Hum Genet 79:859-868, 2006.
225. Urwyler A, Deufel T, McCarthy T, et al: Guidelines for molecular genetic detection of susceptibility to malignant hyperthermia. Br J Anaesth 86:283-287, 2001.
226. Robinson RL, Brooks C, Brown SL, et al: RYR1 mutations causing central core disease are associated with more severe malignant hyperthermia *in vitro* contracture test phenotypes. Hum Mutat 20:88-97, 2002.
227. Rueffert H, Othoff D, Deutrich C, et al: Mutation screening in the ryanodine receptor 1 gene (RYR1) in patients susceptible to malignant hyperthermia who show definite IVCT results: Identification of three novel mutations. Acta Anaesthesiol Scand 46:692-698, 2002.
228. Allen GC, Brubaker CL: Human malignant hyperthermia associated with desflurane anesthesia. Anesth Analg 86:1328-1331, 1998.
229. Shulman M, Braverman B, Ivankovich AD, Gronert G: Sevoflurane triggers malignant hyperthermia in swine. Anesthesiology 54:259-260, 1981.
230. Gronert GA: Malignant hyperthermia. Anesthesiology 53:395-423, 1980.
231. Hall GM, Lucke JN, Lister D: Proceedings: Neuromuscular blocking drugs in porcine malignant hyperthermia. Br J Anaesth 48:270-271, 1976.
232. Denborough M, Hopkinson KC: Propofol and malignant hyperpyrexia. Lancet 1:191, 1988.
233. Bendixen D, Skovgaard LT, Ording H: Analysis of anaesthesia in patients suspected to be susceptible to malignant hyperthermia before diagnostic *in vitro* contracture test. Acta Anaesthesiol Scand 41:480-484, 1997.
234. Larach MG, Localio AR, Allen GC, et al: A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. Anesthesiology 80:771-779, 1994.
235. Rosenberg H, Davis M, James D, et al: Malignant

hyperthermia. Orphanet J Rare Dis 2:21, 2007.
236. Antognini JF: Creatine kinase alterations after acute malignant hyperthermia episodes and common surgical procedures. Anesth Analg 81:1039-1042, 1995.
237. Wappler F, Fiege M, Steinfath M, et al: Evidence for susceptibility to malignant hyperthermia in patients with exercise-induced rhabdomyolysis. Anesthesiology 94:95-100, 2001.
238. Anetseder M, Hartung E, Klepper S, Reichmann H: Gasoline vapors induce severe rhabdomyolysis. Neurology 44:2393-2395, 1994.
239. Denborough MA, Hopkinson KC, Banney DG: Firefighting and malignant hyperthermia. BMJ (Clin Res Ed) 296:1442-1443, 1988.
240. Ryan JF, Tedeschi LG: Sudden unexplained death in a patient with a family history of malignant hyperthermia. J Clin Anesth 9:66-68, 1997.
241. Butler–Browne GS, Eriksson PO, Laurent C, Thornell LE: Adult human masseter muscle fibers express myosin isozymes characteristic of development. Muscle Nerve 11:610-620, 1988.
242. Morgan DL, Proske U: Vertebrate slow muscle: Its structure, pattern of innervation, and mechanical properties. Physiol Rev 64:103-169, 1984.
243. van der Spek AF, Reynolds PI, Fang WB, et al: Changes in resistance to mouth opening induced by depolarizing and non-depolarizing neuromuscular relaxants. Br J Anaesth 64:21-27, 1990.
244. Flewellen EH, Nelson TE, Jones WP, et al: Dantrolene dose response in awake man: Implications for management of malignant hyperthermia. Anesthesiology 59:275-280, 1983.
245. Lerman J, McLeod ME, Strong HA: Pharmacokinetics of intravenous dantrolene in children. Anesthesiology 70:625-629, 1989.
246. Burkman JM, Posner KL, Domino KB: Analysis of the clinical variables associated with recrudescence after malignant hyperthermia reactions. Anesthesiology 106:901-906, quiz 1077-1078, 2007.
247. Hopkins PM: Recrudescence of malignant hyperthermia. Anesthesiology 106:893-894, 2007.
248. Gallant EM, Foldes FF, Rempel WE, Gronert GA: Verapamil is not a therapeutic adjunct to dantrolene in porcine malignant hyperthermia. Anesth Analg 64:601-606, 1985.
249. Harrison GG, Wright IG, Morrell DF: The effects of calcium channel blocking drugs on halothane initiation of malignant hyperthermia in MHS swine and on the established syndrome. Anaesth Intensive Care 16:197-201, 1988.
250. McGraw TT, Keon TP: Malignant hyperthermia and the clean machine. Can J Anaesth 36:530-532, 1989.
251. Schonell LH, Sims C, Bulsara M: Preparing a new generation anaesthetic machine for patients susceptible to malignant hyperthermia. Anaesth Intensive Care 31:58-62, 2003.
252. Anetseder M, Hager M, Müller–Reible C, Roewer N: Regional lactate and carbon dioxide concentrations in a metabolic test for malignant hyperthermia. Lancet 362:494, discussion 494-495, 2003.
253. Bina S, Cowan G, Karaian J, et al: Effects of caffeine, halothane, and 4-chloro-m-cresol on skeletal muscle lactate and pyruvate in malignant hyperthermia-susceptible and normal swine as assessed by microdialysis. Anesthesiology 104:90-100, 2006.
254. Bina S, Muldoon S, Bunger R: Effects of ryanodine on skeletal muscle lactate and pyruvate in malignant hyperthermia-susceptible and normal swine as assessed by microdialysis. Eur J Anaesthesiol 25:48-57, 2008.
255. Schuster F, Metterlein T, Kranke P, et al: Intramuscular injection of sevoflurane detects malignant hyperthermia predisposition in susceptible pigs. Anesthesiology 107:616-620, 2007.
256. Schuster F, Schöll H, Hager M, et al: The dose-response relationship and regional distribution of lactate after intramuscular injection of halothane and caffeine in malignant hyperthermia-susceptible pigs. Anesth Analg 102:468-472, 2006.
257. Girard T, Cavagna D, Padovan E, et al: B-lymphocytes from malignant hyperthermia–susceptible patients have an increased sensitivity to skeletal muscle ryanodine receptor activators. J Biol Chem 276:48077-48082, 2001.
258. Litman RS, Rosenberg H: Malignant hyperthermia: Update on susceptibility testing. JAMA 293:2918-2924, 2005.
259. McKinney LC, Butler T, Mullen SP, Klein SG: Characterization of ryanodine receptor-mediated calcium release in human B cells: Relevance to diagnostic testing for malignant hyperthermia. Anesthesiology 104:1191-1201, 2006.
260. Ording H, Foder B, Scharff O: Cytosolic free calcium concentrations in lymphocytes from malignant hyperthermia susceptible patients. Br J Anaesth 64:341-345, 1990.
261. Sei Y, Brandom BW, Bina S, et al: Patients with malignant hyperthermia demonstrate an altered calcium control mechanism in B lymphocytes. Anesthesiology 97:1052-1058, 2002.
262. Gareau PJ, Janzen EG, Towner RA, Stewart WA: In vivo 31P NMR spectroscopy studies of halothane induced porcine stress syndrome. No effect of C-phenyl N-tert-butyl nitrone (PBN). Free Radic Res Commun 19:43-50, 1993.
263. Payen JF, Bosson JL, Bourdon L, et al: Improved noninvasive diagnostic testing for malignant hyperthermia susceptibility from a combination of metabolites determined *in vivo* with 31P-magnetic resonance spectroscopy. Anesthesiology 78:848-855, 1993.

James Szocik, Steven J. Barker и Kevin K. Tremper
Перевод Д.Н. Мочалина
Редактор перевода А.Н. Калиниченко

38 Физические основы мониторинга основных параметров пациента

Ключевые моменты

1. Необходимо различать случайную и систематическую погрешности измерений прибора. Если показания прибора отличаются от истинного значения на определенную величину, но повторяемость измерений у него высокая, то такой прибор можно откалибровать и получить требуемую точность. Но если у прибора большой разброс показаний, то исправить эту проблему при помощи калибровки невозможно.
2. Фильтрация сигнала может улучшить качество данных, но при этом сигнал сглаживается, и возможна потеря полезной информации.
3. Сигнал можно выделить из шумов, повторяя измерения многократно, так как изменения шума во времени носят случайный характер, а изменения сигнала – нет.
4. Аналоговый электрический сигнал может быть преобразован в цифровую форму. Преобразование может вызвать артефакты, но цифровая форма сигнала обеспечивает несравнимо бóльшие возможности по сохранению и анализу информации.
5. Данные инвазивного давления подвержены помехам демпфирования сигнала и акустического резонанса. Демпфирование приводит к искажению или потере сигнала и к занижению пиковых значений. Резонанс может вызвать усиление и завышение пиковых значений.
6. Пульсоксиметрия использует для определения SpO_2* разработанные эмпирически алгоритмы, входной информацией для которых служат данные фотоплетизмограммы и оптического поглощения светового сигнала.
7. Длина волны и частота колебаний связаны следующей формулой: скорость = длина волны x частоту. Более короткие волны обеспечивают более высокое разрешение как в оптике, так и в ультразвуковой технике.
8. Измерение потока газа является одной из самых сложных задач и, как правило, использует косвенные методы измерения. (Например, измеряется изменение температуры или давления, а поток вычисляется на основе этих данных. При этом небольшая погрешность в исходных значениях приводит к большой ошибке измерения потока).

* В оригинале – SaO_2, явная ошибка, т.к. в целом ряде клинических ситуаций показатель сатурации в пульсирующем потоке SpO_2 закономерно отличается от SaO2 *(Прим. гл. ред. пер.)*

Почему важно понимать физические основы измерений

Мониторинг пациента был одним из ключевых аспектов анестезиологии с самого момента ее возникновения как медицинской специальности. По мере развития и усовершенствования анестезиологии усложнялись как средства мониторинга, так и получаемые с их помощью данные. Возможности органов чувств анестезиолога – зрения, слуха, осязания – расширялись с помощью стетоскопа, сфигмоманометра и кардиографа, а в наше время дополнены пульсоксиметрией, анализом дыхательных газов, вызванными потенциалами, трансэзофагеальной ЭКГ и многими другими параметрами. Сложность некоторых из этих приборов пугает анестезиологов и приводит к тому, что монитор воспринимается как «черный ящик», непостижимым образом поставляющий клиническую информацию.

Такое отношение к оборудованию неоправданно сокращает область ответственности анестезиолога. Анестезиолог должен не только понимать и интерпретировать данные мониторинга, но и уметь определять ошибки измерений, неизбежно возникающие при работе приборов. Эта цель не может быть достигнута без понимания физических принципов работы мониторного оборудования.

Данная глава описывает научные основы мониторинга жизненных параметров пациента. Вначале будут рассмотрены некоторые основы физики и теории измерений, затем более детально описаны принципы мониторирования отдельных параметров. Текст и иллюстрации разъясняют эти принципы в основном качественно, без приведения формул. Для читателей, желающих ознакомиться с более строгим математическим описанием этих

принципов, соответствующие формулы и комментарии приведены в приложениях к данной главе.

Основные принципы

Основы физики и измерений

Физикой называется наука о материи, энергии и их взаимодействии. Таким образом, физика изучает все явления в материальной вселенной – от движения и внутреннего устройства атомов до взаимодействия галактик. Физика – наука количественная, ее язык – математика. Математический анализ, как язык и инструмент физики, был разработан Ньютоном и Лейбницем. Анестезиологические мониторы предоставляют информацию в численном виде. До того как начать изучение особенностей работы современных мониторов, необходимо рассмотреть численные методы измерений и выяснить, какие факторы ограничивают измерительные возможности мониторинга.

Мы измеряем и мониторируем массу и энергию: сколько вещества присутствует и в каком энергетическом состоянии. Многое из того, что мы хотим измерить, находится за пределами возможностей наших органов чувств. В области, недоступной чувствам, мы выполняем измерения при помощи приборов, расширяющих наши возможности. Подобно тому, как наши органы чувств имеют свои ограничения и могут при некоторых обстоятельствах быть обмануты (Рис. 38-1), мониторы пациента имеют свои конструктивные ограничения и при определенных условиях могут «ошибаться». Опытный пользователь должен понимать основные принципы устройства и работы прибора, чтобы предвидеть, когда он может дать неправильные показания.

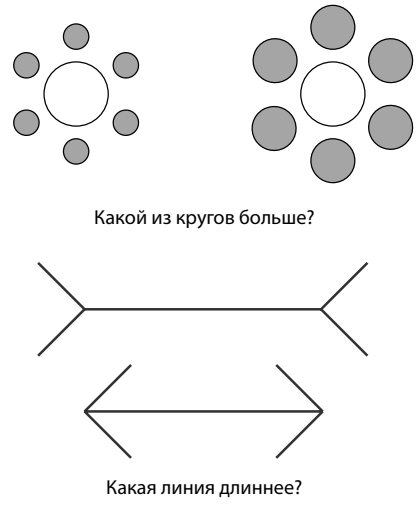


Рис. 38-1 Оптические иллюзии. Нам кажется, что круги разного размера, потому что мы оцениваем размер относительно других объектов. В окружении маленьких кружков внутренний круг кажется большим, и наоборот. Линии кажутся разного размера, потому что мы привыкли оценивать размеры и расстояния в рамках линейной перспективы. Эта иллюзия не действует на людей, принадлежащих культурам, не использующим линейную перспективу. Таким образом, особенности нашего восприятия приводят к ошибкам в определении размеров и длины. Особенности устройства наших мониторов также могут приводить к неправильной интерпретации результатов

Систематическая и случайная погрешности измерений

Все измерения имеют ошибки. Ошибка обычно определяется сравнением измеренного значения с «эталоном». Но даже «эталонные стандарты» имеют погрешность воспроизводимости результатов. С точки зрения клинициста, точность измерения должна быть такой, чтобы обеспечивать правильность принятия решений.

Артериальное давление можно измерять различными способами. Мы можем определить давление по «звукам Короткова», используя сфигмоманометр, или довериться автоматическому измерителю давления, использующему осциллометрический метод, или, если нам нужна непрерывность измерения, мы можем установить артериальный катетер[1]. Все эти методы дают немного отличающиеся друг от друга значения артериального давления, и у каждого метода имеются свои источники ошибок. Выбор метода может определяться необходимой точностью измерений или требованием к частоте определения параметра, или удобством получения данных. Аускультативному методу измерения АД обычно предпочитают осциллометрический метод, применяемый в автоматических измерителях давления, потому что он удобнее в применении, особенно при необходимости периодических измерений. Два врача, измеряющие давление аускультативным методом, могут услышать звуки Короткова в немного различных точках и зафиксировать различные значения артериального давления. Требуемая точность измерения монитора определяется наименьшим изменением, способным повлиять на принятие клинического решения. Иногда требуется «абсолютная точность» монитора (измеренное значение должно быть совершенно точным), иногда достаточно «относительной точности», когда монитор позволяет правильно отслеживать тенденцию (тренд) изменения величины.

Пульсоксиметр рассчитывает значение SpO_2, основываясь на данных измерения поглощения света. Значения, полученные методом пульсоксиметрии, можно сравнить с данными насыщения гемоглобина кислородом, полученными при помощи лабораторного оксигемометра (SaO_2). Но сам лабораторный оксигемометр тоже подвержен ошибкам. Это и погрешности забора пробы, и неточности лабораторного анализа. Тем не менее в сравнении с пульсоксиметром, лабораторный оксигемометр точнее и может считаться эталонным прибором. При сравнении показаний пульсоксиметра и лабораторного оксигемометра различают два вида погрешностей: разброс показаний (случайная погрешность) и смещение, или отклонение среднего измеренного значения от эталона на определенную величину (систематическая погрешность). Случайную и систематическую погрешность удобно отображать на графике Бланда и Альтмана (Рис. 38-2)[2]. Если показания пульсоксиметра в среднем на 5% выше показаний оксигемометра, это значит, что он имеет смещение (систематическую погрешность) относительно эталона на 5%, и эта погрешность может быть устранена калибровкой прибора. Разброс показаний характеризуется величиной стандартного отклонения двух последовательных измерений и называется случайной погрешностью. При высоких значениях случайной погрешности прибор становится бесполезен, так как в отличие от систематической погрешности случайную погрешность невозможно устранить калибровкой.

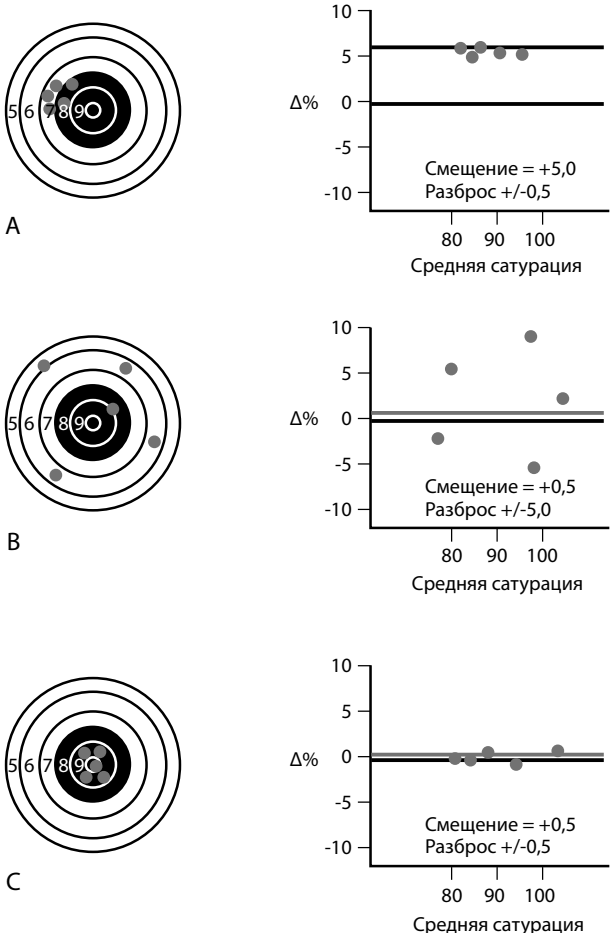


Рис. 38-2 Точность и разброс. График систематической ошибки (график Бланда и Альтмана) измерения позволяет сравнивать различные методы измерения одной и той же переменной. На графиках **A-C** приведены примеры сравнения значений сатурации, полученные с лабораторного анализатора крови и от пульсоксиметра. График показывает разность двух измерений отнесенную к среднему значению этих же измерений. **A**, Если один из методов постоянно дает более высокие значения, то это называется «положительным сдвигом». Если при этом вариабельность значний относительно «сдвига» невелика, то говорят, что прибор имеет низкую случайную ошибку. **B**, Случайная ошибка очень велика, и хотя отклонение среднего значения близко к нулю, большой разброс показаний делает прибор с такими характеристиками бесполезным, так как его показания нельзя улучшить калибровкой. **C**, Лучший прибор будет иметь систематическую ошибку около нуля и низкий разброс показаний. Прибор **B** невозможно сделать более точным никакими калибровками, так как его показания имеют случайный разброс

Измерение массы

Измерением называется определение количественной оценки физической величины.

Размерностью называется категория или тип физической величины, например, длина, масса, время, энергия, температура и их производные. Единицы измерения представляют собой конкретный способ выражения определенной размерности. К единицам измерения относятся, например, метр (длина), секунда (время), килограмм (масса), ампер (электрический ток), градус Кельвина (температура). Невозможно производить измерения, не определив единиц измерения. Дневная температура 30° по Фаренгейту соответствует легкому морозу (-1,11°C), а 30° по Цельсию – жаркому дню. Единицы измерения разделяют на основные и производные. В системе единиц СИ (SI) принято различать семь основных физических единиц

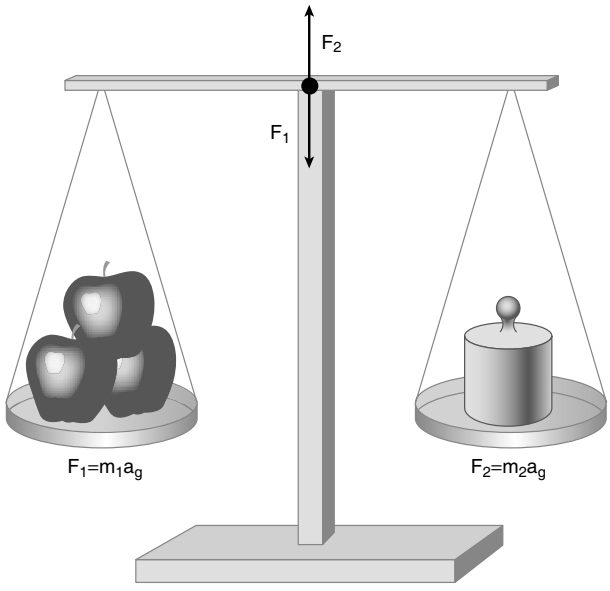


Рис. 38-3 Равновесие. Весы находятся в равновесии, когда силы тяжести одинаковы. Сила тяжести неизвестного количества фруктов уравновешивается массой известного значения. $F_1 = F_2$, следовательно $m_1a_g = m_2a_g$; т.к. $a_g = a_g$, $m_1 = m_2$ (a_g = ускорение свободного падения)

измерения (метр, килограмм, секунда, ампер, градус абсолютной температуры Кельвина, моль и кандела). Из этих основных единиц измерения можно получить большое количество производных единиц.

При взвешивании пациента мы измеряем силу земного притяжения, действующую на массу тела пациента. Обыкновенно принимается, что измерение производится на поверхности Земли, но вес можно измерять и в других местах. (Например, на поверхности Юпитера вес человека массой 70 *кг* будет в 12 раз больше, чем на Земле, но масса его останется равной 70 *кг*). Поскольку в соответствии со вторым законом Ньютона сила, действующая на весы, равна массе, умноженной на ускорение свободного падения, мы уравновешиваем силу, действующую

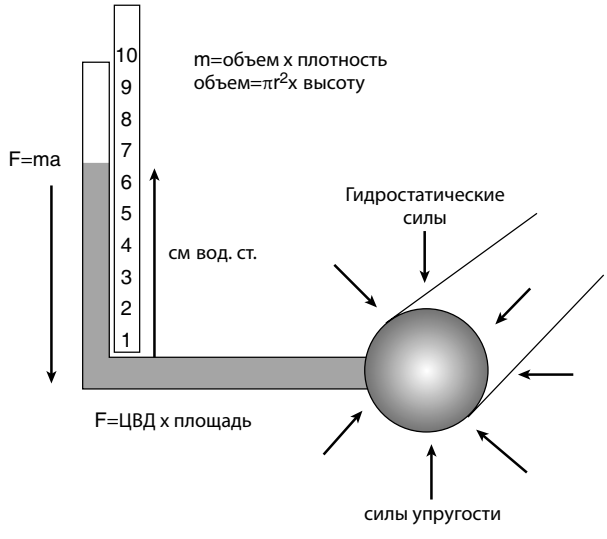


Рис. 38-4 Манометр. В водном манометре используется принцип баланса сил. В данном случае направленная вниз сила тяжести столба жидкости, зависящая от плотности жидкости и высоты столба, уравновешивается центральным венозным давлением, обусловленным силами упругости сосудистой стенки и гидростатическими силами

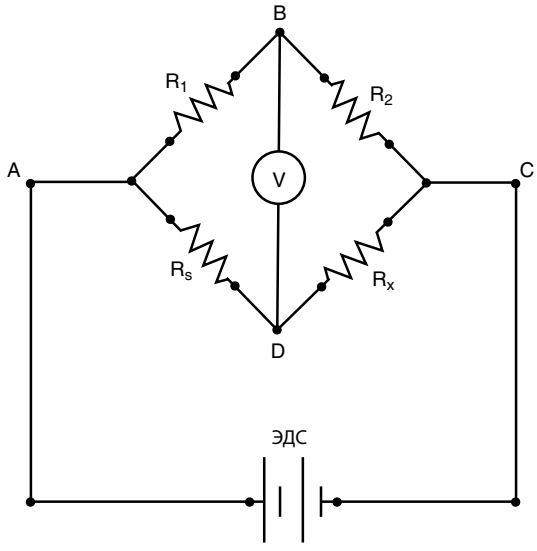


Рис. 38-5 Измерительный мост Уитстона. Электрическая схема, называемая «мостом Уитстона», позволяет определить значение неизвестного сопротивления Rx, если известно напряжение, поданное на мост, и значения остальных трех сопротивлений *(см. Прил. 3)*

на пациента, массой известной величины (в системе СИ сила и вес измеряются в ньютонах, а масса в килограммах) (Рис. 38-3).

Принцип уравновешивания величин применим и к другим параметрам мониторинга. При измерении центрального венозного давления простым манометром мы уравновешиваем силу давления в вене пациента силой, действующей на столб жидкости в манометре (Рис. 38-4). Когда мы измеряем то же давление электронным способом, мы выполняем балансировку «моста Уитстона» («мост Уитстона» – часто используемая измерительная схема, использующаяся для определения значения неизвестного сопротивления) (Рис. 38-5).

Табл. 38-1 Сравнение уровней энергии в различных физических явлениях

Явление	Энергия
Падение тела массой 1 *кг* с высоты 1 *м*	9,8 *Дж*
Удар сердца	10 *Дж* (при ЧСС 60 *уд/мин*, мощность = 10 *Вт*)
Энергия дефибриллятора для внутренней дефибрилляции	30 *Дж*
Максимальная энергия дефибриллятора	360 *Дж*
1 *кКал*	4186 *Дж*
Заряд автомобильного аккумулятора	1,8 *МДж* = 1,8 × 10^6 *Дж*
Один килограмм жиров	3,8 × 10^7 *Дж*
Тонна тринитротолуола (TNT)	4,2 × 10^9 *Дж*
Атомная бомба (Хиросима)	15 *килотонн* = 15 x 10^3 x 4,2 x 10^9 *Дж* = 6,3 x 10^{14} *Дж*
Водородная бомба	1 *мегатонна* = 4,2 × 10^{15} *Дж*
1 кг вещества, полностью перешедшего в энергию	8,987 × 10^{16} *Дж*
Мощность солнечного излучения (4,2 x 10^9 *кг материи/с*)	3,8 × 10^{26} *Дж/с*

Переработано из: Hecht E: Physics: Algebra/Trig. Pacific Grove, CA, Brooks/Cole, 1994

Измерение энергии

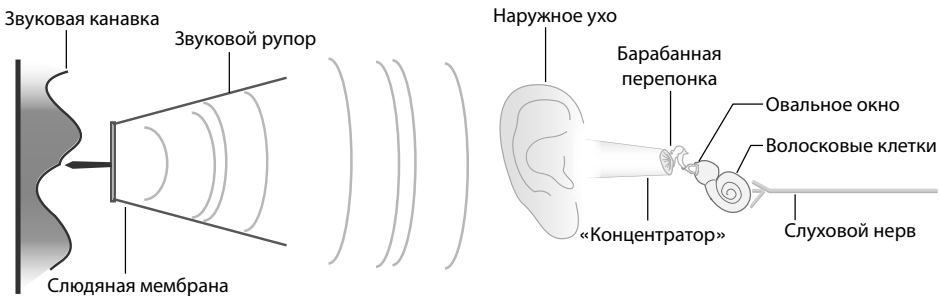
Энергия может существовать в различных формах. Любая материя связана с энергией известным уравнением Эйнштейна $E=mc^2$. Таким образом и материя и энергия, вообще говоря, только различные формы одного и того же явления. Непосредственное преобразование материи в энергию можно наблюдать в ядерном оружии, атомных реакторах, в физике солнца – в этих областях имеет место прямое превращение материи в энергию, и наоборот. Если один килограмм вещества в соответствии с формулой $E=mc^2$ превратить в энергию, то мы получим 8,987x10^{16} *Дж* (см. Табл. 38-1). Энергия движения описывается как кинетическая энергия ($KE= ½ mv^2$). Температура является формой кинетической энергии на молекулярном уровне. Акустическая энергия (звук) представляет собой волну давления, распространяющуюся в веществе. Свет – форма электромагнитной энергии. Потенциальная энергия – это запасенная энергия. Она может сохраняться в различных формах, включая гравитационную, химическую, энергию давления, электромагнитную энергию. Основой понимания многих процессов в мониторинге пациента является фундаментальный закон сохранения энергии (энергия и материя не могут быть созданы или уничтожены, они только переходят из одной формы в другую).

Обработка сигналов и теория информации

Когда значение какого-либо параметра изменяется во времени, можно говорить о том, что это «сигнал». Запись сигналов жизненных параметров пациента в самом простом виде практиковалась уже 100 лет тому назад Харви Кушингом (Cushing)[3]. Кушинг писал[4]:

Во всех сложных или неоднозначных случаях пульс и артериальное давление пациента, нормальные значения которых предварительно должны быть измерены при обычных условиях, должны регистрироваться на протяжении всей процедуры, а результаты – заноситься в виде графика в специальную карту. Только таким образом мы можем отследить отклонения физиологических параметров: ведут ли проводимые манипуляции к шоку, падает ли давление из-за потери крови, является ли замедление пульса следствием компрессии и т.д.

Очень часто сигналы мониторируемых параметров (энергия или концентрация вещества) слишком малы, чтобы они могли различаться нашими органами чувств. Мы должны сконцентрировать или усилить сигнал. Для усиления и обработки сигнала его приходится «преобразовывать», переводить из одной формы в другую. Хорошим примером может служить граммофонная пластинка. Заключенная в форме звуковой канавки информация считывается иглой, прикрепленной к мембране граммофона, которая сопряжена с рупором. Механические вибрации преобразуются в продольные звуковые волны. Звуковые волны собираются наружным ухом и через слуховой проход воздействуют на барабанную перепонку. Вибрация перепонки передается по цепочке косточек среднего уха, усиленный сигнал воздействует на овальное окно и через жидкую среду внутреннего уха – на волосковые клетки,



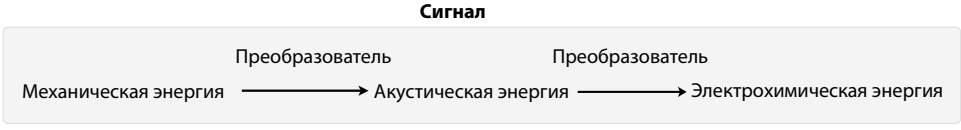


Рис. 38-6 Преобразование в механических и биологических системах. Валик фонографа приводится в движение энергией заводной пружины. Выпуклости и впадины звуковой дорожки передают часть этой энергии мембране, которая превращает ее в звуковые волны (продольные волны).
Барабанная перепонка человеческого уха воспринимает звуковые колебания, которые усиливаются системой слуховых косточек и через овальное окно передаются жидкости внутреннего уха, где возбуждают резонанс соответствующих волосковых клеток, которые преобразуют звуковую волну в нервный импульс (преобразование). Потеря чувствительности волосковых клеток приводит к глухоте. Чаще всего встречается ухудшение слуха на высоких частотах, прогрессирующее с возрастом. Подобные явления встречаются и в мониторах, теряющих чувствительность в определенном диапазоне частот

которые преобразуют воздействие в нервный сигнал (Рис. 38-6). Данный процесс схож с тем, как работает преобразователь для измерения артериального давления.

Обработка данных

Когда аналоговый сигнал (например, измерение напряжения во времени) усиливают, одновременно усиливаются и шумы, присутствующие в сигнале (Рис. 38-8). Для улучшения соотношения сигнал/шум используются различные технологии. В большинстве пульсоксиметров принимается, что частота пульса пациента должна лежать между 30 и
300 *Гц* (см. раздел по переменному току, конденсаторам и импедансу, Рис. 38-25). При помощи фильтрации сигнала можно удалить шумы за пределами полосы частот, используемой полезным сигналом. Но следует иметь в виду, что избыточная фильтрация может исказить полезный сигнал. В некоторых случаях периодический полезный сигнал может быть усилен наложением повторяющихся фрагментов сигнала. При этом наложенный сам на себя повторяющийся полезный сигнал усиливается, а амплитуда случайных шумов снижается. Хорошим примером использования метода «усреднения по ансамблю» являются «вызванные потенциалы». Отклик ЭЭГ на единичное воздействие по амплитуде намного меньше случайных шумов, присутствующих в канале измерения, но форма отклика практически идентична после каждого воздействия. При наложении большого количества откликов происходит усиление только полезного сигнала, но не случайного шума (Рис. 38-9).

И наконец, кривая любого периодического сигнала может быть представлена суммой синусоидальных волн. Это преобразование описывается «рядами Фурье» (Рис. 38-10)[5]. Составляющие синусоидальные компоненты характеризуются амплитудой и частотой (или мощностью, которая пропорциональна квадрату амплитуды). Кривая, исходно отображающая изменение амплитуды во времени, преобразуется в график зависимости амплитуды от частоты (Рис. 38-11). Результирующий график, называемый «спектром мощности», часто используется для представления некоторых типов данных, например электроэнцефалографического сигнала (см. Гл. 39).

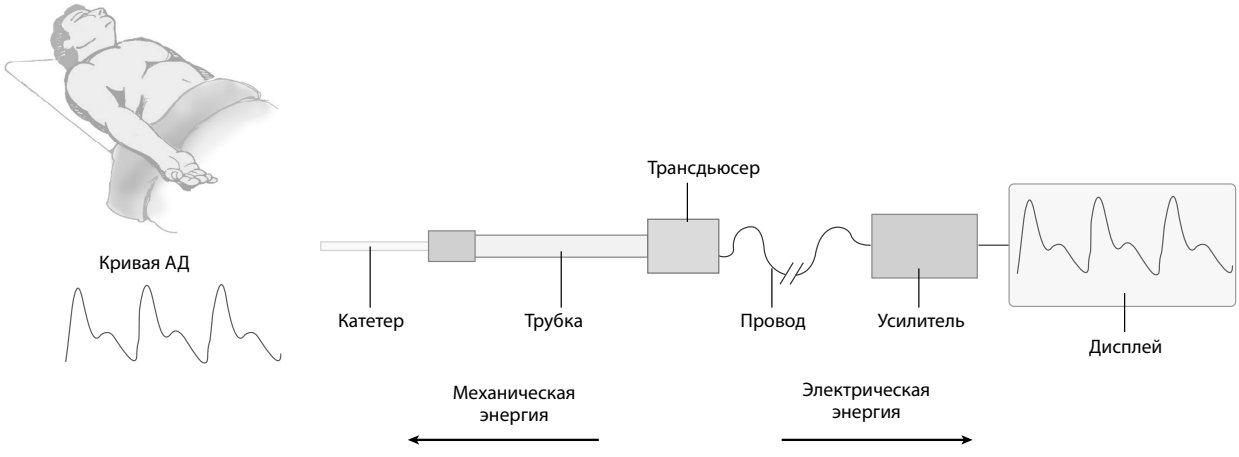


Рис. 38-7 Трансдьюсер (преобразователь) Трансдьюсер преобразует сигнал одного вида энергии в другой. Широко используемые в анестезии трансдьюсеры инвазивного давления преобразуют механическую энергию артериального пульса в электрический сигнал, который затем может быть представлен на дисплее в виде графика измерения амплитуды сигнала во времени. Трансдьюсерами также являются микрофоны и громкоговорители

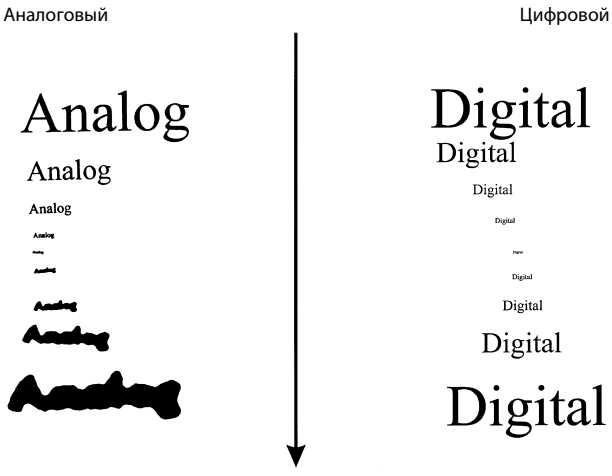


Рис. 38-8 Обработка аналоговых и цифровых данных. При уменьшении и повторном усилении аналогового сигнала часть данных теряется, и точность передачи данных страдает. При обработке цифрового сигнала таких проблем не возникает. В примере с копированием аналогового текста копировальная машина уменьшает текст, а затем увеличивает его. При этом детали утрачиваются. Для цифрового сигнала меняется размер шрифта, но текст остается тем же. Процесс преобразования полностью обратим

Ошибки анализа сигналов

Все мы видели, как в кино иногда кажется, что автомобильные колеса вращаются в сторону, противоположную движению. Подобный эффект, называемый «наложением» или стробоскопическим эффектом, возникает, когда частота выборки сигнала является недостаточной для того, чтобы точно передать изменения быстро меняющегося значения полезного сигнала. Аналогичный эффект иногда возникает при ультразвуковом исследовании, когда на дисплее может отображаться эхо не существующих в реальности объектов.

В системах прямого измерения артериального давления, состоящих из заполненных жидкостью трубок и трансдьюсера, силы вязкостного трения могут сглаживать сигнал. С другой стороны, сигнал может быть искажен

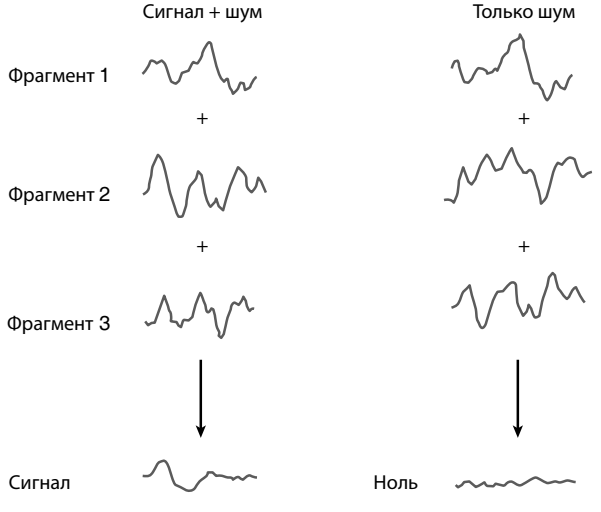


Рис. 38-9 Соматосенсорные вызванные потенциалы. Присутствующий в шуме сигнал может быть выделен наложением большого числа содержащих сигнал фрагментов. Случайный шум с одинаковой вероятностью принимает положительные и отрицательные значения, что при сложении большого числа фрагментов дает ноль

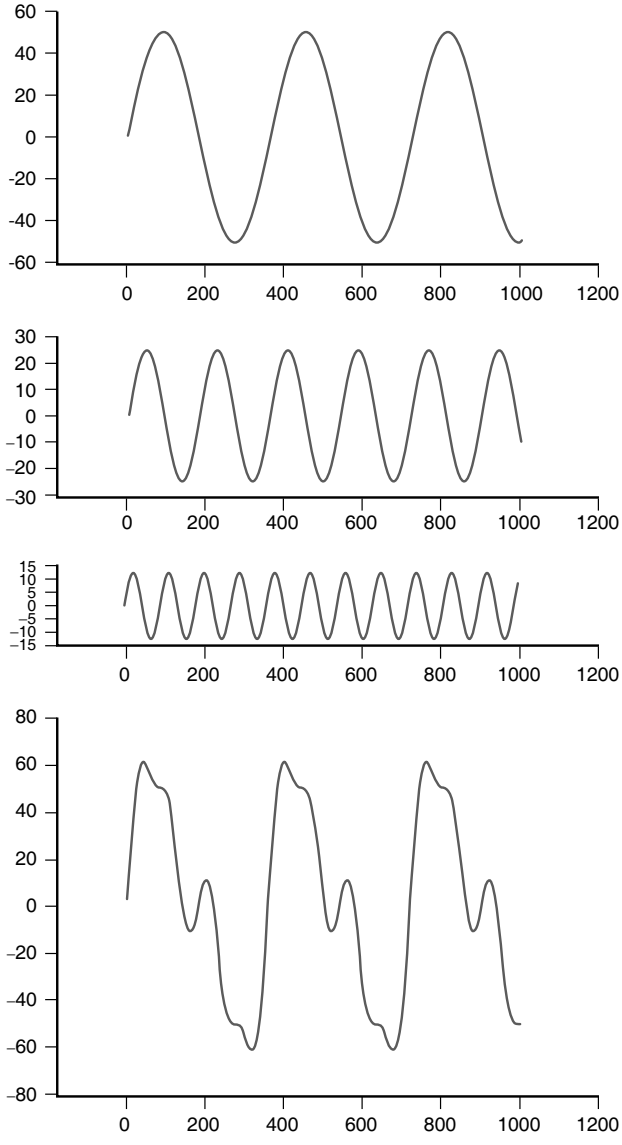


Рис. 38-10 Ряды Фурье. Этот, похожий на кривую артериального давления график получен сложением трех синусоидальных сигналов со следующими характеристиками: y=50sinx, y=25sin2x, y=12sin4x

из-за резонансных процессов в системе, когда энергия пульсовой волны запасается в упругой стенке трубки, а потом освобождается (см. Прил. 4) (Рис. 38-13). Полезная информация может быть также потеряна из-за слишком высокой скорости развертки кривой. Для прогноза ответа на волемическую инфузию при гипотензии используется вариабельность систолического давления (изменение систолического артериального давления при вентиляции положительным давлением)[6,7]. Поскольку изменения ударного объема происходят намного медленнее по сравнению с периодом колебаний пульсовой волны, а также из-за того, что многие приборы используют автомасштабирование отображаемых кривых (например, почти все пульсоксиметры автоматически подстраивают амплитуду плетизмограммы), вариабельность систолического давления долгие годы оставалась вне поля зрения клиницистов.

Современные возможности по записи и хранению данных позволяют воплотить изначальную идею Кушинга об увязывании мониторируемых параметров с событиями во время операции как в отношении отдельных больных,

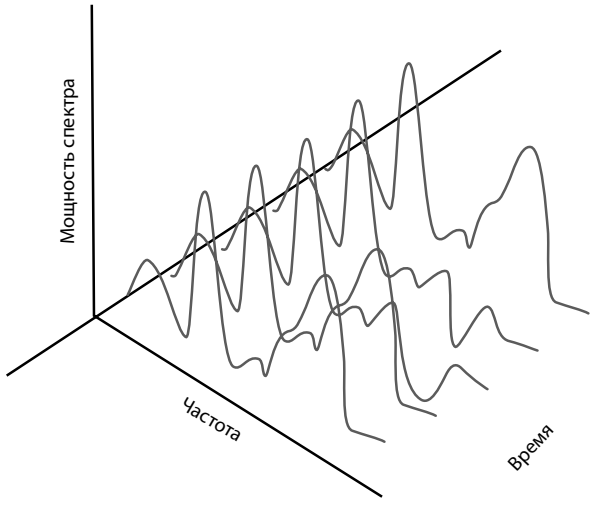


Рис. 38-11 Спектральный массив. Сжатый спектральный массив показывает частоту по оси x и мощность по оси y. Множество таких спектров, расставленных по оси времени, дают представление об изменении спектра во времени

так и для целых групп пациентов. Жизненные параметры пациента, будь то реакция зрачка, пальпируемая частота пульса, преобразованное давление или прослушанное дыхание, которые определялись, анализировались и интерпретировались анестезиологом, а также представлялись в графической форме, теперь могут обрабатываться автоматически. Этот момент очень важен, так как он не только открывает новые возможности мониторинга – (тренды, сигналы тревоги, обратная связь с пользователем), но может порождать новые источники ошибок. Представим себе интеллектуальную анестезиологическую карту, систему, которая, основываясь на данных мониторинга и прогностических алгоритмах, будет предупреждать анестезиолога о приближающихся возможных физиологических нарушениях. Такая технология таит в себе ряд новых опасностей, включая потенциальную возможность потери данных (и не одного параметра, а всех сразу) и ошибки в обработке сигналов (представьте себе последствия ошибочной работы алгоритма, отбрасывающего ту самую информацию, которую Кушинг считал столь важной для повышения эффективности лечения пациента).

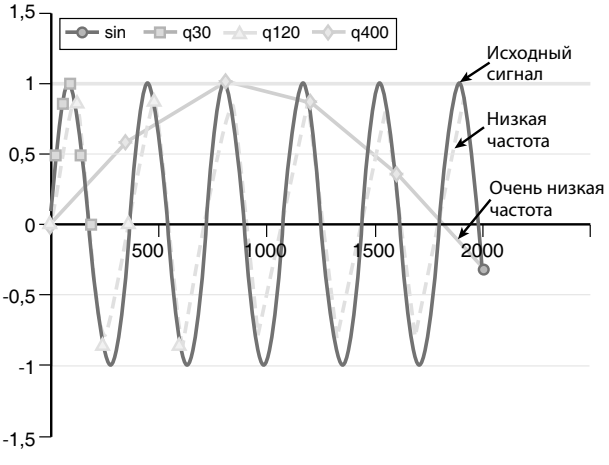


Рис. 38-12 Сглаживание сигнала. Неправильно выбранная частота дискретизации сигнала приводит к искажению формы кривой. Низкие частоты дискретизации могут приводить к амплитудным и частотным искажениям сигнала

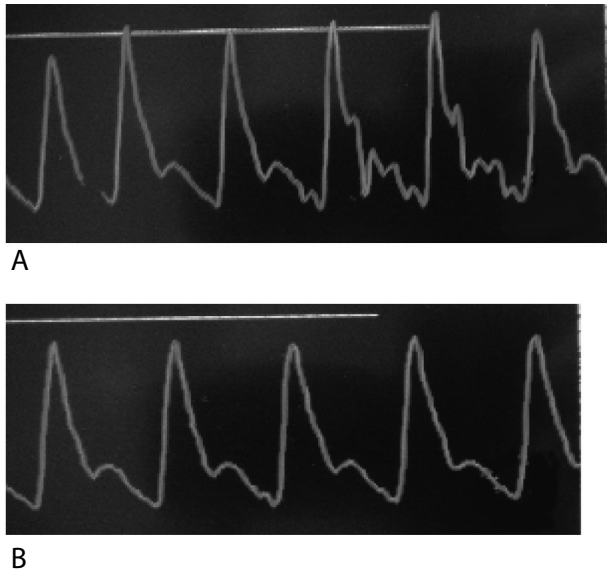


Рис. 38-13 Резонанс, наблюдаемый на артериальной кривой. **A**, заостренные пики артериальной кривой говорят о резонансе в системе и завышении показаний артериального давления. **B**, та же кривая после внесения затухания в систему

Измерение давления

Принципы измерения давления

Ознакомившись с некоторыми основами техники измерений, мы можем теперь рассмотреть примеры измерения отдельных параметров пациента. Частью клинического осмотра является оценка наполнения яремной вены. Что мы при этом делаем? Мы анализируем отраженный от кожи пациента свет, изменяющийся вместе с наполнением и спаданием находящейся под кожей структуры (яремной вены). Какие же физические процессы определяют это вздутие? Если в вену установить полую трубку и расположить ее вертикально, мы сможем наблюдать, как под действием центрального венозного давления, преодолевая силу земного притяжения, столбик крови будет подниматься на определенную высоту (несколько сантиметров) до того момента, пока силы не уравновесятся. При этом энергия тратится на подъем столбика крови, растяжение трубки и трение. Таким образом, истинное давление будет немного больше, чем то, которое получилось при измерении. За исключением этого ограничения, жидкостный манометр является простым и эффективным способом измерения центрального венозного давления.

Единицы измерения давления могут много сказать о том, как эти измерения изначально проводились. Обычно мы определяем давление в миллиметрах ртутного столба (*мм рт. ст.*), сантиметрах воды (*см* H_2O), атмосферах (*атм*) или фунтах на квадратный дюйм (*psi*). Наши измерения с полой трубкой, установленной в вену, давали нам значения давления в «сантиметрах крови». Но поскольку физические свойства крови меняются в довольно широких пределах, то для точного измерения нам нужны более стабильные единицы, чем «сантиметры крови». Рассмотрим физические принципы работы жидкостного манометра. Плотность жидкости определяется как масса вещества, приходящаяся на единицу объема. В системе СИ плотность измеряется в *кг/м*^{2}. Часто используются также граммы на миллилитр (*г/мл*). Давление, создаваемое

столбом жидкости высотой z и плотностью ρ, будет равно ρgz, где g – ускорение свободного падения (см. уравнения в Прил. 2). Если жидкостью в манометре является ртуть, имеющая плотность 13600 *кг/м*^{3} (13,6 *г/мл*), измеренное манометром давление в паскалях (единицах измерения давления в системе СИ) будет равно:

$$P(\text{Па}) = 13{,}600 \times 9{,}8 \times z\ (\text{m}) = 1{,}333 \times 10^5 \times z(\text{м})$$

Поскольку использование больших чисел неудобно на практике, давление обычно выражают в *кПа*, а z в *мм рт. ст.*

$$P(\text{Па}) = 0{,}1333z\ (\text{в мм рт.ст})$$

Различные единицы измерения давления, используемые в настоящее время, удобно сравнивать с атмосферным давлением на уровне моря, называемым «1 атмосферой» или 1 *атм*.

1 атм = 101,3 кПа
= 760 мм рт. ст. = 29,92 дюймов рт. ст.
= 14,7 psi
= 1 033 см вод. ст.

Высота столбика жидкости в манометре, подключенном через заполненный катетер к кровеносной системе пациента, покажет среднее значение давления в точке подключения катетера. Если измеряется центральное венозное давление, мы можем на основании полученных данных судить о преднагрузке правого желудочка.

Для медленно меняющихся значений использование водного или ртутного манометра будет простым и надежным средством (см. Рис. 38-14). Но такой манометр из-за инерции столба жидкости не может точно реагировать на быстрые изменения сигнала.

Измерение переменного давления (трансдьюсер)

Точное измерение быстро меняющегося сигнала, такого как сигнал артериального кровяного давления, является более сложной задачей. Кривая зависимости артериального давления от времени имеет много характеристик, которые необходимо определять. Максимальные, минимальные и средние значения кривой дают нам показания систолического, диастолического и среднего давления за цикл сердечного сокращения. Кроме того, можно измерить максимальный наклон кривой во время систолы, который связан со скоростью изгнания крови из левого желудочка. Слишком быстрое снижение давления после закрытия аортального клапана (определяется после дикротической волны) позволяет предполагать его недостаточность. Таким образом, максимум, минимум кривой давления и особенности ее формы очень важны для клинициста. Важно помнить, что, хотя на графике давление отображается на вертикальной оси, колебания давления представляют собой не поперечную волну, подобную волне в океане, а продольную (как при распространении звука или импульса, распространяющегося по спиральной пружине) (Рис. 38-15).

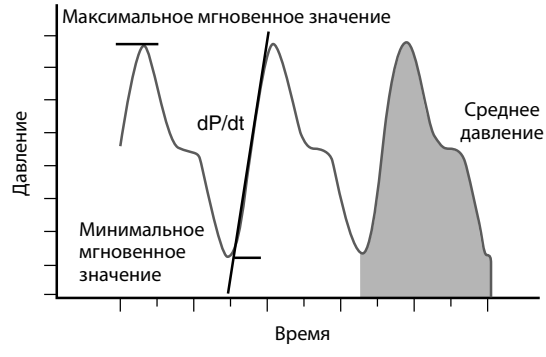


Рис. 38-14 Артериальная кривая. Систолическое давление определяется как максимальное мгновенное значение, диастолическое – как минимальное. Среднее давление – как среднее за цикл. dP/dT относится к нарастанию сигнала, к скорости роста давления. Если известны только систолическое и диастолическое давления, то среднее расчитывается как сумма диастолического плюс ⅓ от пульсового давления (разности систолического и диастолического)

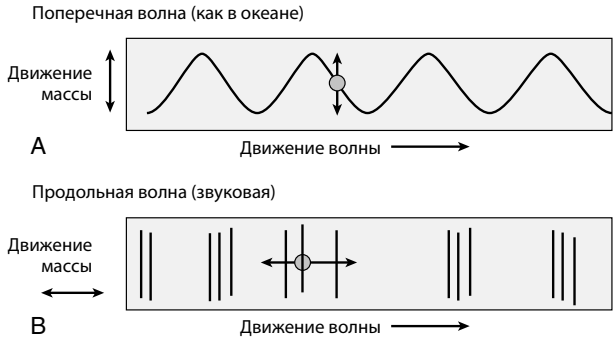


Рис. 38-15 Поперечные и продольные волны. **A**, В поперечной волне (например в океанской) частицы двигаются перпендикулярно направлению движения волны. **B**, В продольной волне (например звуковые волны), частицы двигаются вперед и назад в направлении движения. И в том и в другом случае вещество не перемещается на большое расстояние. В случае артериальной системы это объясняет, почему давление не всегда пропорционально потоку

Современный трансдьюсер представляет из себя устройство, изменяющее электрическое сопротивлении или емкость при воздействии давления на поверхность датчика. Изменяемое под действием давления сопротивление включается в мостовую схему с тремя сопротивлениями известного значения (см. мост Уитстона, Рис. 38-5, Прил. 3), и изменение сопротивления преобразуется в изменение напряжения. Подвижная часть датчика очень мала и имеет пренебрежимо малую массу. С клинической и коммерческой точки зрения неоправданно допускать непосредственный контакт крови с датчиком (хотя один из производителей именно так и делает), поэтому используется заполненный жидкостью артериальный катетер, который присоединяется к внешнему трансдьюсеру давления. Такая система, состоящая из заполненной жидкостью трубки и упругой поверхности трансдьюсера, в присутствии внешних колебаний, порождаемых измеряемым давлением, представляет собой механический колебательный контур, показанный на Рис. 38-16. Масса представлена массой, заключенной в трубке жидкости, пружина – упругостью стенок трубки и мембраны трансдьюсера. Демпфер (успокоитель), показанный на рисунке как поршень, двигающийся в сосуде с маслом, представляет силы трения, возникающие при движении жидкости туда и обратно по трубке.

Примером подобного колебательного контура может служить машина, едущая по разбитой дороге. Внешние колебания в данном примере обеспечиваются неровностями дороги, которые заставляют колеса автомобиля смещаться в вертикальном направлении, пружины подвески аналогичны упругости стенок трубки и трансдьюсера, а амортизаторы, замедляющие движение колес как вверх, так и вниз, аналогичны силам трения при движении жидкости в трубке. В зависимости от частоты колебаний

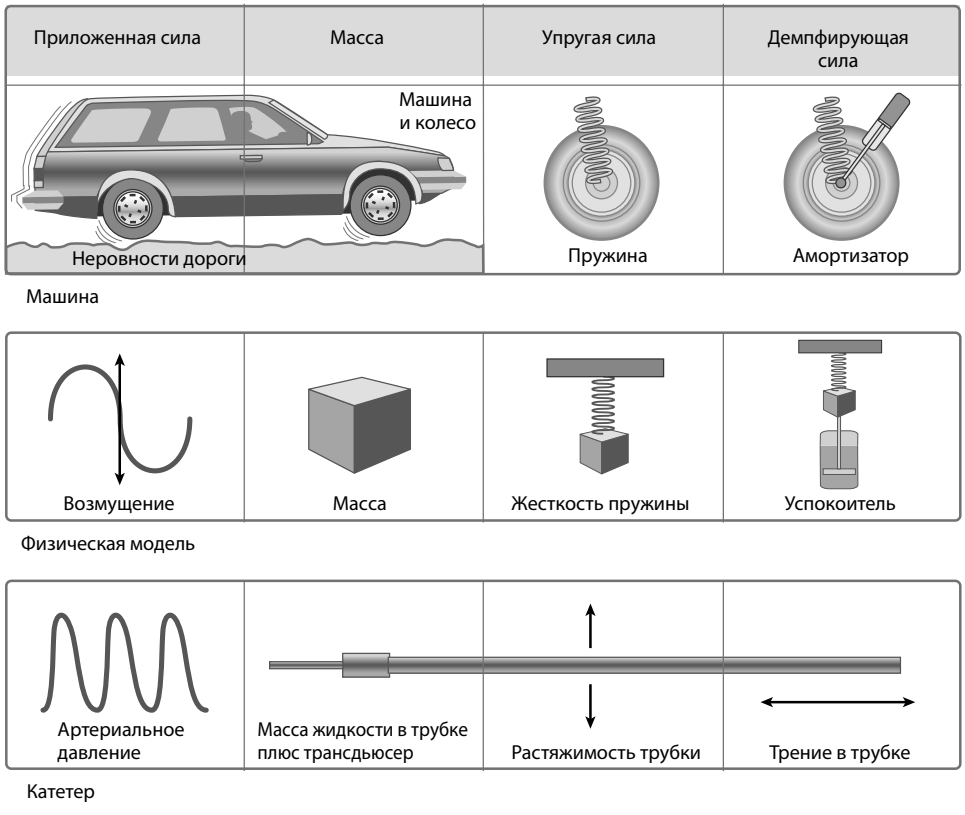


Рис. 38-16 Демпфирование и резонанс. Артериальное давление, измеренное при помощи катетера, при определенных условиях может завышать показания. Это явление связано с амплитудно-частотной характеристикой системы заполненного жидкостью катетера и трансдьюсера. Физическая модель, описывающая этот процесс, позволяет рассчитать значение давления на выходе в зависимости от частоты изменения давления на входе при условии, что известны необходимые физические параметры системы. В физической модели энергия возмущения (артериальное давление) действует на массу (масса жидкости в трубке катетера), смещая ее вверх и вниз, преодолевая сопротивление пружины (упругость стенок катетера) и трение в «успокоителе» (сопротивление потоку жидкости в трубке). В зависимости от частоты входного сигнала выходной сигнал может оказаться усиленным на определенной частоте, известной как резонансная частота системы. Явление резонанса встречается и в повседневной жизни, например, при движении машины по плохой дороге. Входным сигналом (возмущением) в данном случае будут неровности дороги, воздействующие на массу машины и колеса. Пружины подвески работают как упругая сила, запасающая энергию толчков, а амортизаторы как «успокоитель», предотвращающий колебания. Известно, что при определенной скорости движения машина может начать раскачиваться с возрастающей амплитудой. Это означает, что система подвески «вошла в резонанс» с неровностями дороги на данной скорости. Если изменить скорость движения, т.е. уйти с резонансной частоты, то раскачка уменьшится. (математическое описание процесса см. в Прил. 4.)

система может или сглаживать неровности дороги, или усиливать их. Частота, на которой «раскачка» автомобиля максимальна, называется резонансной частотой системы (Рис. 38-17). Степень усиления колебаний при резонансе прямо пропорциональна величине массы и обратно пропорциональна значению трения. При больших значениях трения сглаживание преобладает над резонансом (см. Прил. 3).

Интуитивное понятие о процессе резонанса дает простой эксперимент. Если подвесить груз на резиновой ленте и удерживать свободный конец ленты рукой, то при очень медленных движениях руки вверх и вниз движение подвешенного груза будет в точности совпадать с движениями руки. При увеличении частоты движений руки движение груза начнет запаздывать относительно движения руки, а амплитуда движений груза станет больше амплитуды движения руки. При определенной частоте, называемой «резонансной», амплитуда движения груза станет максимальной. Если Вы попробуете использовать резинки различной «жесткости» и грузы разного веса, Вы убедитесь, что чем жестче резинка и чем меньше вес, тем выше частота резонанса.

Те же законы действуют и для трансдьюсера давления с заполненной жидкостью трубкой. Более жесткие (менее растяжимые) и более короткие (меньше масса заключенной в трубке жидкости) трубки обеспечивают более высокую собственную резонансную частоту колебаний системы, а следовательно, эффект резонансного усиления будет сказываться на более высокой частоте пульса. Для снижения риска возникновения резонансного усиления сигнала инвазивного артериального давления необходимо обеспечить максимальную «жесткость» системы, а объем заключенной в ней жидкости должен

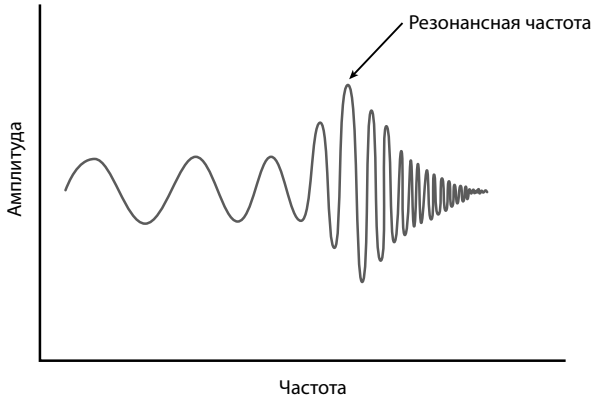


Рис. 38-17 Амплитуда и частота. По мере роста частоты амплитуда достигает максимума на резонансной частоте, а затем сигнал ослабевает. *(Sykes MK, Vickers MD, Hull CJ: Principles of Measurement and Monitoring in Anesthesia and Intensive Care, 3rd ed. Oxford, Blackwell, 1991., адаптировано.)*

быть минимален. Это достигается применением трубок малого диаметра и минимально возможной длины. В большинстве применяемых в клинической практике систем собственная резонансная частота находится в пределах от 10 до 15 *Гц*, что намного выше частоты сердечных сокращений (при ЧСС от 60 до 120 *уд/мин* частота будет равна 1-2 *Гц*). Но нужно учитывать, что кривая артериального давления не является синусоидальным сигналом, а имеет сложную форму. Такой сигнал может быть представлен при помощи ряда Фурье (см. Рис. 38-10) как сумма гармонических сигналов различных частот. Таким образом, в сигнале, помимо основной частоты (ЧСС), присутствуют более высокие частоты (гармонические составляющие). Эти частоты намного ближе к собственной резонансной частоте измерительной системы и могут усиливаться, что приведет к «выбросу» на кривой во время первого пика систолического давления и может вызвать значительное завышение значения пикового артериального давления, несмотря на то, что основная частота сигнала находится далеко от резонансной частоты измерительной системы. Теоретически среднее давление при этом не должно изменяться, так как при завышении систолического давления соответственно должно занижаться диастолическое давление (см. Прил. 4).

Неинвазивное измерение кровяного давления

Оценить значение систолического кровяного давления можно по прекращению пульса при пережатии брахиальной артерии при помощи манжеты. Прекращение пульса можно определить (1) пальпацией лучевой артерии, (2) допплерографией лучевой артерии или (3) при помощи пульсоксиметра. Все анестезиологи знакомы с эффектом пропадания сигнала пульсоксиметра во время неинвазивного измерения давления.

Автоматические измерители давления, используемые в операционных, используют тот же принцип, но более сложные алгоритмы определения давления. Эти приборы измеряют пульсации, возникающие в манжете при изменении кровяного давления. Сначала манжета накачивается до давления выше систолического, когда пульсации в манжете не определяются. Затем прибор медленно снижает давление в манжете. Давление, при котором детектируются пульсации, принимается равным систолическому. По мере снижения давления амплитуда пульсаций растет. Значение давления, при котором пульсации максимальны, принимается равным среднему давлению. При дальнейшем снижении давления амплитуда пульсаций быстро снижается. Для определения диастолического давления используются специальные алгоритмы, учитывающие значение систолического и среднего давлений (Рис. 38-18)[8].

Ошибки автоматического измерения неинвазивного артериального давления осциллометрическим методом имеют те же причины, что и при измерении давления по звукам Короткова: неправильный (слишком большой или слишком маленький) размер манжеты приводит к слишком раннему или, наоборот, позднему пережатию артерии, жесткие склеротические артерии больше сопротивляются сдавливанию. На показания могут влиять внешние факторы: движения пациента или хирурга могут привести к колебаниям давления в манжете, вызывающим ошибки измерения, как правило, ведущие к завышению значений систолического давления.

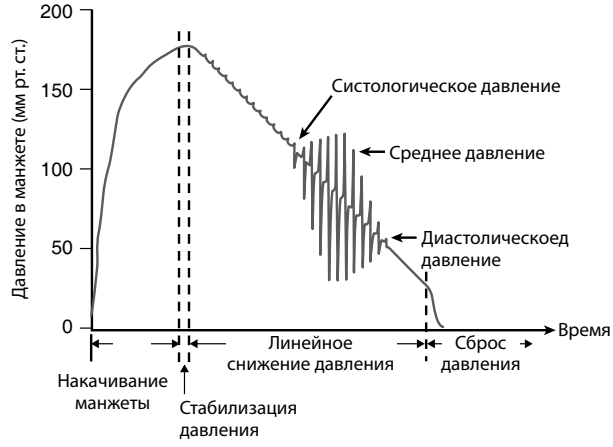


Рис. 38-18 Неинвазивное измерение давления. Сигнал артериального пульса используется для детектирования точки, где пульсации начинаются, момента максимальной амплитуды пульсаций и скорости снижения амплитуды. *(Ehrenwerth J, Eisenkraft J: Anesthesia Equipment: Principles and Applications. St. Louis,Mosby–Year Book, 1993, адаптировано.)*

Во многих странах и клиниках использование ртутных сфигмоманометров запрещено, поэтому встает вопрос о точности и разбросе показаний альтернативных измерительных устройств, таких как автоматические измерители кровяного давления и анероидные сфигмоманометры[9,10].

Измерения, использующие энергию звука (продольные волны давления)

Физические основы звука

Звуковые волны представляют собой небольшие колебания давления, плотности и скорости, которые могут распространяться в веществе в любом его агрегатном состоянии – твердом, жидком или газообразном (см. Рис. 38-15). В отличие от электромагнитных волн (см. раздел «Измерения, использующие световую энергию») звуковые колебания не могут распространяться в вакууме. Для измерения силы звука используется внесистемная единица измерения децибел (*дБ*). Децибел определяется как логарифм отношения звукового давления к «опорному» звуковому давлению в 20 *мкПа* (или 0,0002 *мбар*), принятому за порог слышимости человеческого уха.

Звук с древности использовался в медицинской диагностике и мониторинге. Есть два способа использования звука в диагностике – активный и пассивный. При пассивном способе изучаются звуки, создаваемые пациентом. Классическим примером такого исследования является аускультативное исследование с использованием стетоскопа. При активном исследовании внешняя звуковая энергия передается пациенту, а исследуются результаты взаимодействия звуковой энергии с тканями пациента. В обоих случаях действуют одни и те же физические принципы.

В 1842 г. Кристиан Допплер впервые описал явление изменения высоты тона в случае, если источник звука или слушатель движутся относительно друг друга[11].

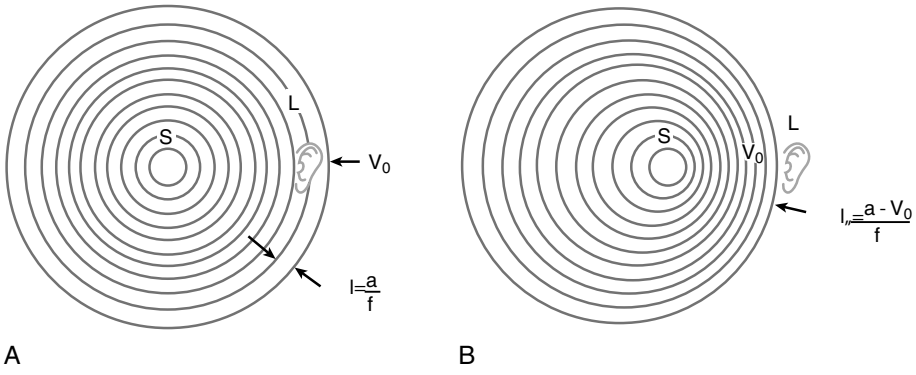


Рис. 38-19 Эффект Допплера. **A**, когда «слушатель» движется навстречу звуку, частота звука увеличивается, так как в движении «слушатель» проходит больше длин волн за единицу времени, чем в покое. **B**, Когда источник звука двигается к «слушателю» то фронты волн сближаются, вызывая эффект повышения тона

«Эффект Допплера» используется в нескольких методиках мониторинга пациента, включая эзофагеальный доплеровский мониторинг скорости местного кровотока или сердечного выброса. Когда источник звука приближается к слушателю, кажущаяся высота тона повышается, и наоборот. Точное значение сдвига частоты колебаний зависит от того, что движется – источник звука или приемник звука (Рис. 38-19; см. Прил. 7).

Изменение частоты синусоидальных колебаний может быть измерено с очень высокой точностью. Поэтому допплеровский эффект является точным методом измерения скорости движущихся объектов, отражающих звук. На часто используемых частотах более 5 *мГц* красные кровяные клетки отражают достаточно звука, чтобы определить их скорость.

Пассивное звуковое исследование (стетоскоп)

Колебания, вызванные открытием и закрытием клапанов сердца или движением воздуха в дыхательных путях, распространяются в теле пациента в виде звуковых волн. Звук распространяется в жидких средах быстрее и лучше, чем в газах. Звуки дыхания в бронхах выслушиваются лучше, если легочная ткань, окружающая бронхи, уплотнена. Когда звуковая волна достигает границы изменения плотности (например, жидкость/газ) часть энергии отражается.

Некоторые несложные понятия о звуковых волнах облегчат понимание процессов отражения и рассеяния звука в тканях тела.

Во-первых, любой звуковой сигнал может быть представлен как сумма синусоидальных волн различной амплитуды и частоты. Этот процесс преобразования Фурье или спектрального анализа уже описывался ранее в этой главе. Нота, взятая на музыкальном инструменте, состоит из «основного тона» и большого количества «гармоник» на частотах, кратных «основному тону». Основной тон характеризует высоту звука, например тон до первой октавы равен *261,6 Гц*. Все звуковые волны распространяются с одной скоростью, называемой скоростью звука (обозначим скорость звука «с») Скорость звука для идеальных газов пропорциональна квадратному корню из температуры газа. Скорость звука в воздухе при комнатной температуре равна 344 *м/с*, или 1129 *ф/с*, или 770 *миль в час*. На высоте 13000 *м* (~ 40000 *футов*), где стандартная температура равна –57°C, скорость звука составляет только 295 *м/с*, или 661 *милю в час*. Скорость звука в жидкостях намного выше, чем в газах. Скорость звука в воде при 15°C составляет 1450 *м/с*. Примерно такова и скорость звука в большинстве плотных тканей человеческого тела. В других твердых телах скорость звука меняется в широком диапазоне – от 54 *м/с* в резине до 6000 *м/с* в граните. Отражение звука происходит на границе двух сред, когда произведение плотности материала и скорости распространения ($r \times a$) резко изменяется. Чем больше изменение «акустического импеданса», тем больше энергии отражается и тем меньше пропускается. В человеческом теле больше всего акустический импеданс меняется на границе газ-ткани: в легких и в желудочно-кишечном тракте.

Отражение звука легкими мешает прослушивать тоны сердца через переполненную газом эмфизематозную грудную клетку. По той же причине трансторакальный эхокардиограф дает менее детальную картину, чем при использовании трансэзофагеальной техники; в первом случае мешают легкие.

Первые попытки диагностики пациента при помощи звука сводились к прослушиванию пациента ухом, прижатым непосредственно к телу пациента. Метод имел много ограничений, но привел к изобретению современного стетоскопа, использующего принцип передачи звука по трубке. Стетоскоп использует большую диафрагму для концентрации и передачи звуковой энергии. Раструб (колокольчик) используется как усилитель и фильтр нижних частот, для передачи низкочастотных диастолических шумов. Физические основы работы стетоскопа описаны у Rappaport и Sprague[12].

При простом исследовании со стетоскопом ошибки возникают на этапе «обработки сигнала», т.е. из-за недостатка опыта или знаний у лица, проводящего исследование. Эзофагеальный или прекардиальный стетоскоп, как устройство простое и не требующее электропитания, дает уникальную возможность непрерывного мониторинга пациента при перебоях в энергоснабжении. Физическими ограничениями метода являются наличие внеальвеолярного газа (само по себе – важная диагностическая находка!), невозможность правильного наложения монитора и невозможность количественного выражения данных.

Активное звуковое исследование (перкуссия, эхо (УЗИ), допплер)

Наиболее ранним применением активного звукового исследования можно считать перкуссию грудной клетки.

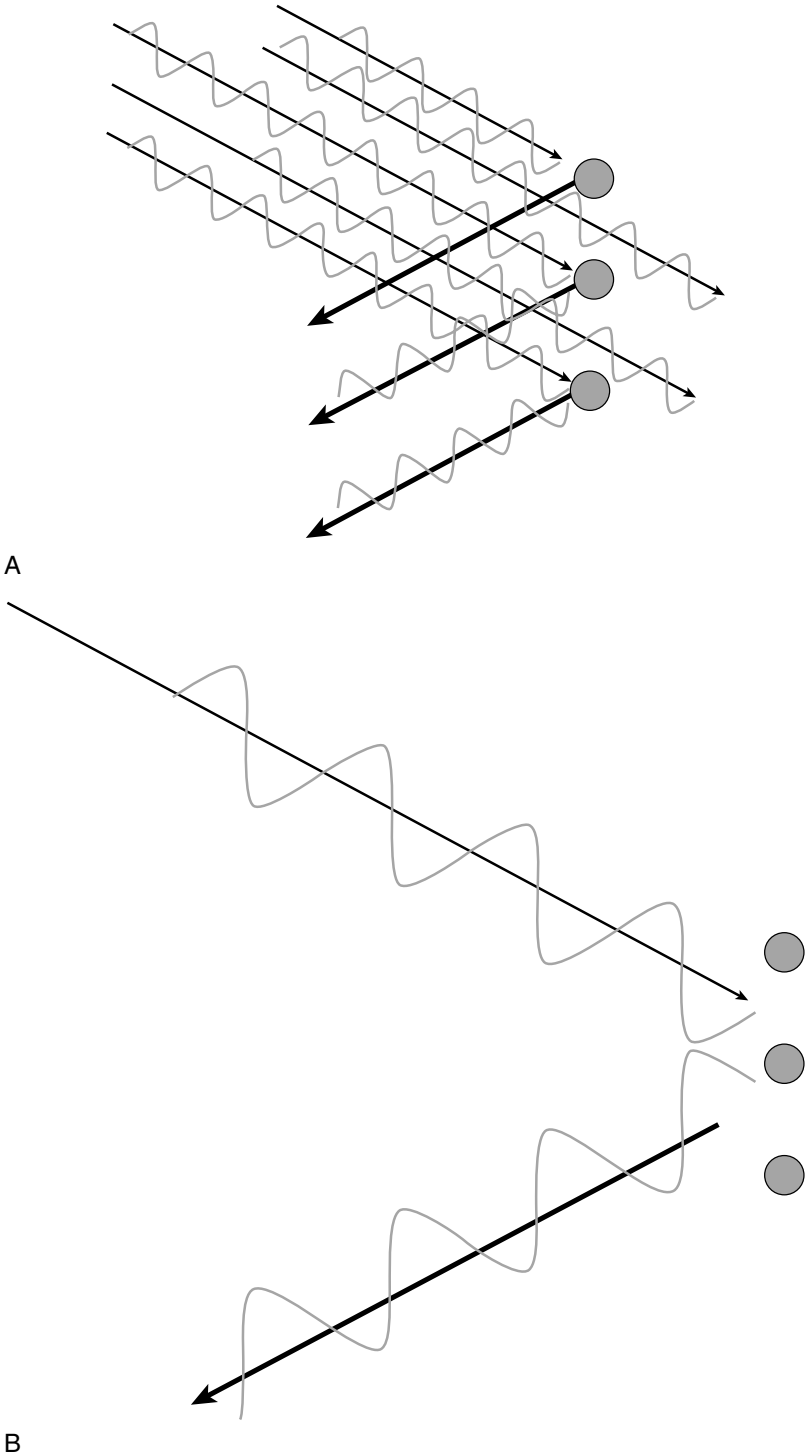


Рис. 38-20 Длина волны и разрешение. Отражение волн зависит от длины волны и размеров объекта. Для того чтобы отразиться от маленького объекта, нужны маленькие длины волн. **A**, объект имеет достаточно большой относительно длины волны размер, что дает хорошее пространственное разрешение. **B**, Объект мал относительно длины волны, что приводит к плохому разрешению. Этот принцип применим и в оптике. Электронный микроскоп может различать намного меньшие объекты, чем оптический, потому что используемая длина волны меньше. Представьте себе, что не заточенным карандашом водят по сетке с мелкими (1 *мм*) или крупными (1 *см*) ячейками. Карандаш будет проваливаться в крупные ячейки, а над мелкими будет проходить не задерживаясь. Если карандаш заточить, это увеличит его «разрешение»

Опытный клиницист может использовать этот метод для определения уплотнений в легких, плеврального выпота и некоторых других патологий грудного отдела. Основанный на передаче и отражении звука, данный метод является исключительно качественным и не позволяет точно локализовать патологические изменения. Современные ультразвуковые аппараты развили идею перкуссии, используя более короткие длины волн и количественно анализируя отраженный сигнал. Пространственное разрешение прибора ограничено используемой длиной волны (Рис. 38-20). Использование звуковых волн мегагерцового диапазона (10^6 колебаний в секунду) позволяет различать объекты меньшего размера. Так, длина звуковой волны 1 *мГц* в тканях составляет 1,5 *мм*, в то время как длина волны 261,6 *Гц* (до первой октавы) в тканях составит 5,7 *м*.

Использование эзофагеального датчика сделало эхокардиографию популярной интраоперационной процедурой[13,14]. Звуковые волны с частотой от 2-х до 10 *мГц* излучаются в направлении сердца короткими пакетами импульсов, после каждого пакета датчик пассивно ожидает прихода сигнала, отраженного от различных тканей. Возможность поместить датчик в пищевод является большим преимуществом, так как на пути звуковой волны к сердцу не будет костной ткани или наполненных воздухом легких. Скорость распространения звука через ткани сердца и окружающие мягкие ткани

почти постоянна – 1540 *м/с*. Точное измерение времени между излучением импульса и приходом эха позволяет определить расстояние до отразившего звук объекта. Датчик излучает звук в виде узкого, направленного луча, так что точное направление на отразивший звук объект тоже известно.

Эффект Допплера используется в эхокардиографии для определения наличия и степени регургитации клапанов сердца. Допплеровский сдвиг частоты отраженного от эритроцитов сигнала преобразуется на экране прибора в цвет (см. Прил. 7; также см. Гл. 41). Метод Допплера позволяет оценить сердечный выброс, используя измерение скорости кровотока в аорте. Приборы, использующие этот метод, измеряют скорость кровотока в нисходящей части аорты, не учитывая кровоток через голову и руки. Значение сердечного выброса вычисляется, исходя из предположения о постоянстве соотношении обоих этих кровотоков[15].

Измерения, использующие электрическую энергию (поперечная волна) (см. также Гл. 1)

Основы электричества

Большинство мониторов и других анестезиологических аппаратов используют в своей работе базовые принципы электричества и магнетизма. Практически все датчики используют электрическую энергию в том или ином виде в качестве выходных сигналов, а последующая обработка и отображение сигнала полностью обеспечиваются методами, основанными на электричестве. В этой главе мы рассмотрим некоторые основы электричества на примере работы медицинского оборудования. Электромагнитные волны, включая свет, представляют собой поперечные волны, т.е. векторы как электрического, так и магнитного полей перпендикулярны направлению распространения волны. В отличие от звуковых волн электромагнитные могут распространяться в вакууме.

Электростатика

Электричеством называется проявление веществом свойства, называемого «электрическим зарядом». Заряд может быть положительным, отрицательным или нейтральным. Электростатика описывает взаимодействие зарядов в покое: одноименные заряды отталкиваются, разноименные притягиваются. То, что мы обычно называем «электричеством», является движением зарядов, или электрическим током. Ток, текущий в одном направлении, называется постоянным (DC). Ток, периодически меняющий направление, – переменным (AC).

В системе СИ единицей измерения заряда является кулон (*Кл*). Заряд величина дискретная. Наименьшая «порция» заряда – заряд электрона ($1{,}6 \times 10^{-19}$ *Кл*), который равен по модулю, но противоположен по знаку заряду протона. (Открытые позднее субатомные элементарные частицы «кварки» могут иметь заряды меньше заряда электрона, но в рамках этой главы они не рассматриваются и к медицине не имеют непосредственного отношения).

Электростатическая сила, действующая между двумя заряженными телами, прямо пропорциональна произведению их зарядов и обратно пропорциональна квадрату расстояния между ними.

$$F = k \times q_1 \times q_2 / r^2 \text{— закон Кулона} \quad (1)$$

Заряды притягиваются, если их знаки противоположны, и отталкиваются, если знаки заряда одинаковы.

Р.Э. Милликен (Millikan) определил заряд электрона, уравновешивая в электростатическом поле маленькие заряженные капельки масла. Когда электростатические силы уравновешивали силу гравитации, капля повисала в воздухе (Рис. 38-21). Примерно через 20 лет сын Милликена разработал первый ушной пульсоксиметрический датчик, положив таким образом начало применению пульсоксиметрии (см. раздел «Мониторы, использующие сложные алгоритмы обработки данных абсорбции излучения»).

Постоянный ток

Подобно тому, как механическая энергия может сохраняться в потенциальной форме, электрическая энергия сохраняется как «разность потенциалов» Для иллюстрации понятия разности потенциалов часто используют аналогию с перепадом давления воды (Рис. 38-22 и Табл. 38-2). Разность потенциалов между точками А и В определяется как работа, требуемая для перемещения единичного заряда из точки А в точку В. В системе единиц СИ единицей разности потенциалов является вольт (В). Разность потенциалов часто называют *электрическим напряжением*. Заряды легко перемещаются в проводниках, но не могут перемещаться в изоляторах, которые также называют «диэлектриками». Если точки А и В, между которыми существует разность потенциалов (V), соединить проводником, то заряды потекут из точки А в точку В, образуя электрический ток (I). В системе единиц СИ за единицу силы тока принят «кулон в секунду», называемый «ампер» (А). Если точки А и В разделены изолятором, то ток между ними не потечет, если только повышение напряжения не вызовет «пробой» изолятора. Если изолятором служит воздух, то «пробой» не произойдет, пока напряжение не повысится до 3000 *В* на один миллиметр зазора. При таком напряжении воздух ионизируется и становится проводником, ток протечет через зазор, что наблюдается как видимая (и слышимая) искра. Для того чтобы получить искру между электродами, находящимися на расстоянии 1 *см*, нужно приложить разность потенциалов 30000 *В*. Для того, чтобы автомобильная свеча, имеющая зазор около 0,8 *мм*, «дала искру», требуется подать на нее от катушки

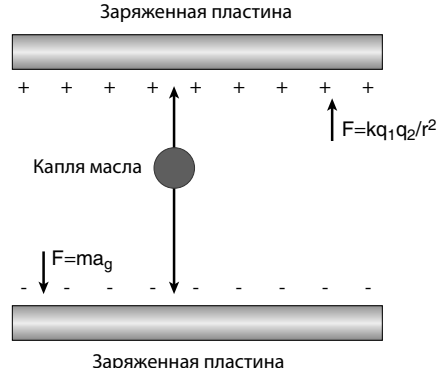


Рис. 38-21 Электростатическая сила. Величина заряда электрона была определена уравновешиванием сил притяжения для масляной капли электростатическими силами. $F_1 = kq_1q_2/r_2 = F_2 = m_1a_g$

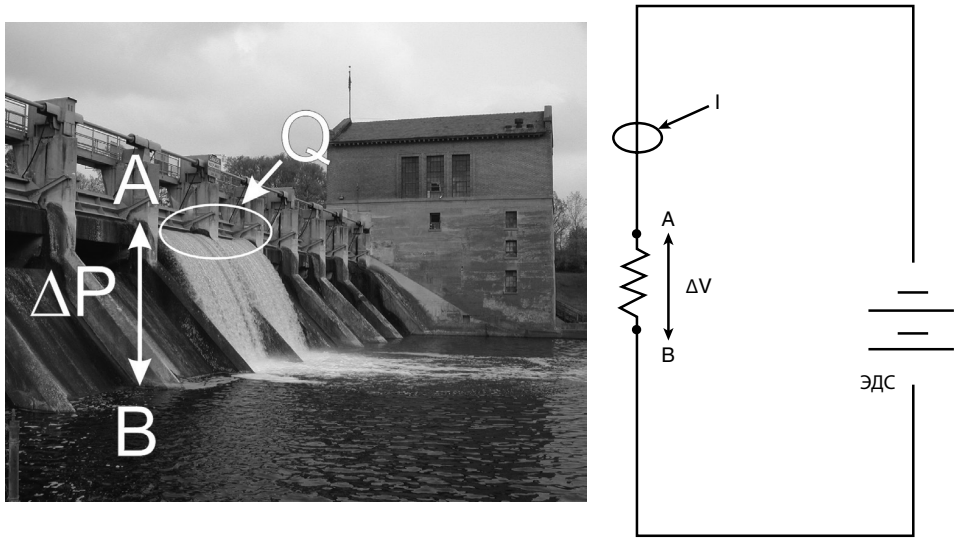


Рис. 38-22 Вода и электричество. Электродвижущая сила (ЭДС), приложенная к нагрузке (например, электролампочка), аналогична перепаду воды на плотине. Ток (I) подобен потоку воды (Q). И падающая вода, и электрический потенциал способны производить работу, что очевидно следует из того, что плотины используются для производства электроэнергии и электроэнергия может использоваться для подъема воды

зажигания не менее 2400 *В*. Грозовая молния демонстрирует тот же феномен в большем масштабе.

Для поддержания тока в проводнике требуется непрерывный источник электронов. Таким источником может быть химический элемент батареи, который способен поддерживать постоянную разность потенциалов на клеммах батареи. Такая разность потенциалов называется еще электродвижущей силой, или ЭДС.

Течению электрического тока, по аналогии с сопротивлением движению воды в водопроводных трубах, препятствует «электрическое сопротивление» проводника. В большинстве материалов сопротивление (R) соотносится с током (I) и напряжением (V) в соответствии с формулой, известной как закон Ома.

$$V = I \times R \quad (2)$$

Про материалы, через которые ток протекает в соответствии с законом Ома, говорят, что они обладают «омическим сопротивлением».

Можно предложить аналогию между законом Ома и гемодинамическим уравнением: разница между средним артериальным давлением и центральным венозным давлением (ΔP) прямо пропорциональна произведению системного сосудистого сопротивления (ССС) и сердечного выброса (СВ):

$$\Delta P = СВ \times ССС \quad (3)$$

Мощность (или «интенсивность работы», см. ранее в этой главе), требуемая для протекания электрического тока, вычисляется по формуле:

$$P = VI$$

Используя закон Ома, преобразуем формулу и получаем для мощности следующее выражение:

$$P = I^2R = V^2/R$$

Если увеличить ток через неизменное сопротивление (R) в два раза – мощность увеличится вчетверо.

Мощность, выделяющаяся на сопротивлении, рассеивается в виде тепла, чем объясняется тот факт, что большинство электроприборов нагреваются при работе.

Нить лампы накаливания представляет собой не что иное, как сопротивление, нагретое электрическим током до температуры свечения.

Конденсатором называется устройство, накапливающее электрический заряд (Q). Количество накопленного заряда пропорционально приложенному к контактам конденсатора напряжению (V) Количество заряда Q = CV, где коэффициент пропорциональности (C) называется емкостью конденсатора. В системе СИ емкость измеряется в фарадах (1 *фарада* = 1 *кулон на вольт*). Если присоединить конденсатор к батарее, конденсатор зарядится до напряжения ЭДС батареи: V=Q/C=ЭДС. Подобный процесс происходит, когда мы нажимаем кнопку «заряд» на дефибрилляторе. Конденсатор дефибриллятора заряжается до требуемого уровня. Как показано на Рис. 38-23В, для заряда конденсатора требуется время. Время заряда конденсатора до 200 *Дж* больше, чем время заряда до 50 *Дж*.

Переменный ток

В цепях переменного тока ток и напряжение меняют знак с большой частотой (Рис. 38-24). По своим свойствам переменный ток (AC) значительно отличается от постоянного (DC). Частота колебаний переменного тока в стенной розетке составляет 50 *Гц* (в США и Канаде – 60 *Гц*). Напряжение в сетях переменного тока характеризуется «действующим значением» или среднеквадратическим значением (RMS, root mean square). Действующее напряжение опреде-

Табл. 38-2 Сравнение уровней электрической и гидравлической энергии, встречающихся в повседневной жизни

Вода	Электричество	Энергия
Водяной пистолет	Искра статического электричества	Высокое давление, низкий поток, маленькая энергия.
Садовый шланг	Бытовая электросеть	Среднее давление, средний поток, средняя энергия.
	Автомобильная батарея	Низкое давление, средний поток, средняя энергия.
Течение реки		Низкое давление, огромный поток, огромная энергия.
Пожарный шланг	Провода высокого напряжения	Высокое давления, высокие токи
	Разряд молнии	Высокое давление, большой поток

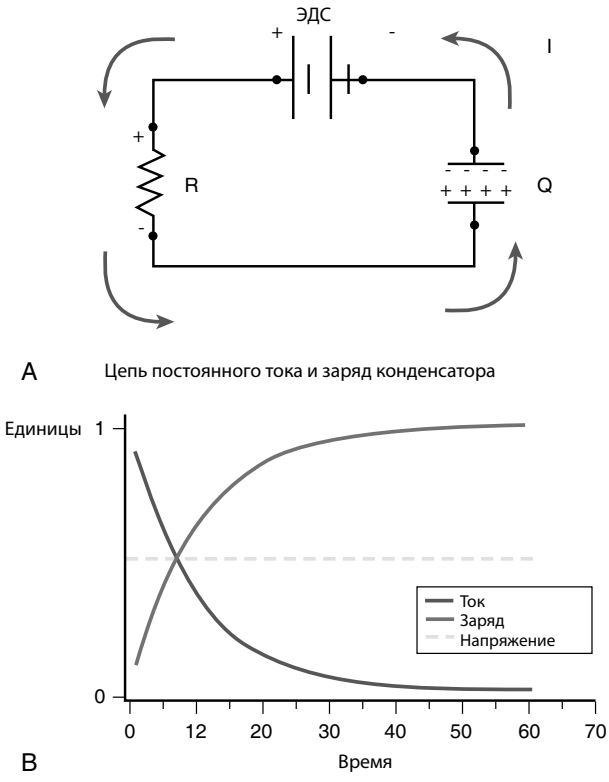


Рис. 38-23 Сопротивление и емкость в цепи постоянного тока. **А**, При протекании постоянного тока через резистор на нем возникает падение напряжения. Конденсатор не препятствует протеканию тока до тех пор, пока на его пластинах не накопится заряд, противодействующий ЭДС. **В,** При постоянном токе напряжение источника не меняется во времени, ток уменьшается по мере возрастания заряда конденсатора. Подобным образом производится заряд конденсатора дефибриллятора

ляется как квадратный корень от усредненного по времени значения V^2. В силовых сетях общего пользования применяется напряжение V_{RMS} = 220 *В* (в Америке 115 *В*). Значение тока в цепях АС меняется в зависимости от нагрузки и измеряется так же, как действующее значение (RMS).

В отличие от цепей постоянного тока, где в расчетах учитываются только «активные» омические сопротивления, в цепях переменного тока различают три вида нагрузки (импеданса): активная – сопротивление (R), емкостная (C) и индуктивная (L). Индуктивность – это элемент цепи, импеданс которого возрастает с ростом частоты тока (f) ($R_L = 2\pi fL$). Импеданс конденсатора, напротив, уменьшается с ростом частоты ($R_C = 1/(2\pi fC)$). Индуктивности, следовательно, препятствуют прохождению высоких частот, а конденсаторы – низких (Рис. 38-25). Этот принцип используется в звуковой технике для того, чтобы направлять низкие частоты в басовый динамик, а высокие – в «пищалку» (высокочастотный динамик). В медицинской технике индуктивности и емкости используются для «фильтрации» сигналов (например, для подавления 50 *Гц* помехи от силовой сети).

Пассивные виды электрических исследований (электрокардиограф, электроэнцефалограф)

Теперь, после того как мы освежили в памяти основы электротехники, можно приступить к рассмотрению электрокардиографа (ЭКГ) и электроэнцефалографа (ЭЭГ), в которых источником ЭДС служат сердце и мозг человека (см. Разделы 40 и 42). Электрические потенциалы биологических объектов очень малы и требуют усиления до того, как их можно будет обработать и отобразить на экране. Потенциалы ЭКГ на поверхности кожи примерно равны 1 *мВ*, электроэнцефалографический сигнал имеет амплитуду на порядок меньше – около 0,1 *мВ*.

На Рис. 38-26 показано, почему биологические потенциалы так малы. Электрический сигнал сердца складывается из импульсов деполяризации и реполяризации огромного количества отдельных клеток. Генерируемые сердцем электрические потенциалы регистрируются между электродами, расположенными на поверхности кожи в точках А и В. Как показано на рисунке, ткани организма, лежащие между сердцем и электродами, образуют сложную проводящую систему, состоящую из множества резисторов и конденсаторов. Импеданс этой системы сильно снижает амплитуду сигнала. Шунтирующие резисторы R3, R4 и R5 в сочетании с последовательно включенными сопротивлениями R1, R2 и R3 образуют так называемый делитель напряжения. Меньшие значения шунтирующих резисторов и большие значения последовательно включенных сопротивлений уменьшают величину кожных потенциалов. Емкость кожи (Cs) также ослабляет низкочастотные составляющие сигнала ЭКГ и искажает форму кривой сигнала. Сопротивление кожи, которое для сухой кожи может достигать мегаома (10^6 *Ом*), можно снизить до нескольких сотен *ом*, используя проводящие гели.

Если к двум электродам, наложенным на пациента, приложить постоянное напряжение, то через ткани, расположенные между электродами, потечет электрический

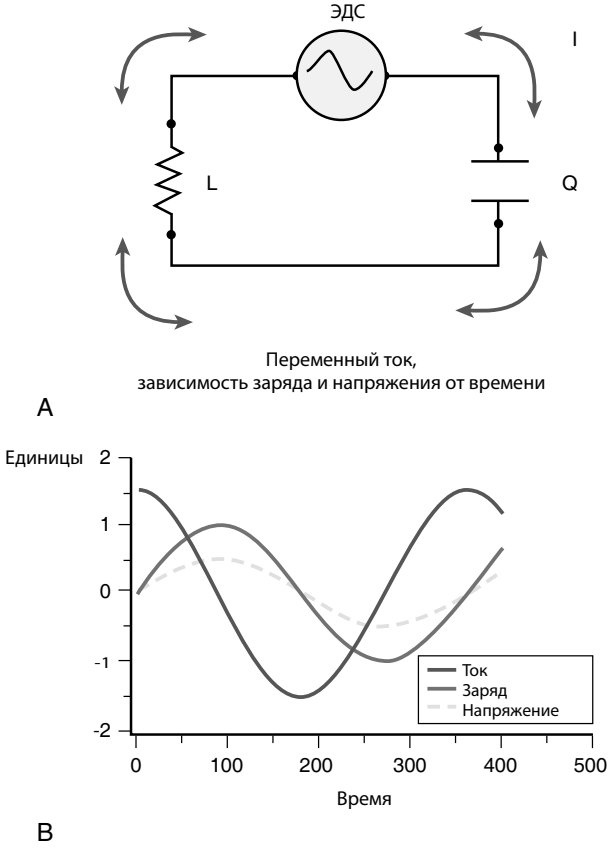


Рис. 38-24 А, В цепи переменного тока в отличие от цепей постоянного тока конденсатор не препятствует протеканию тока. **В**, Цепь из резистора и конденсатора сдвигает фазу переменного тока. Ток отстает от напряжения на 90°. ЭДС – электродвижущая сила

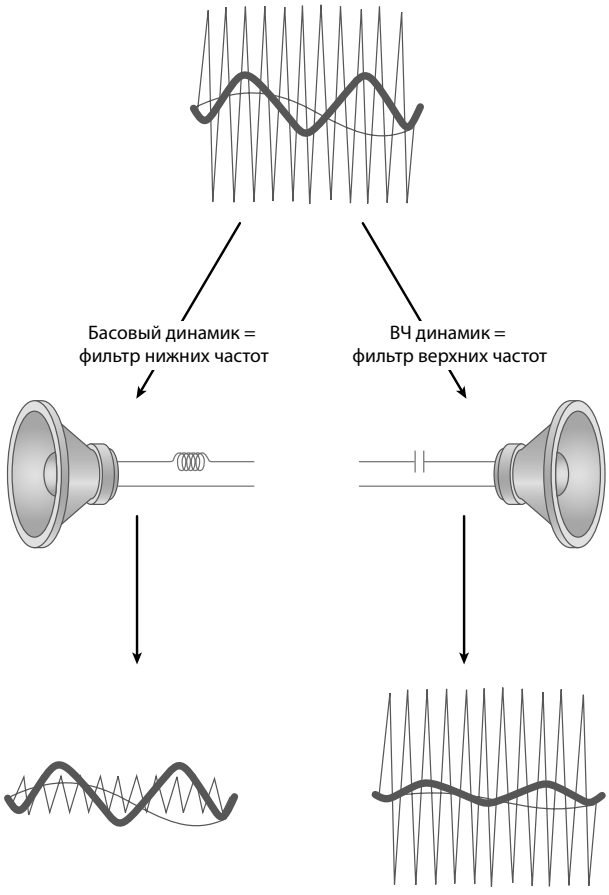


Рис. 38-25 Басовый и высокочастотный динамики. В звуковых колонках используют резисторы* индуктивности для повышения сопротивления цепи низкочастотного динамика для высокочастотных составляющих сигнала. Для высокочастотного динамика в качестве фильтра высоких частот используют конденсатор, который пропускает на ВЧ динамик только высокие частоты. Подобный процесс фильтрации используется и для подавления сетевой помехи (50 *Гц*) в сигнале. *(Из «Hecht E: Physics: Algebra/Trig. Pacifi c Grove, CA, Brooks/Cole, 1994.»)*
* Явная ошибка *(Прим. пер.)*

ток. В то время как в металлах ток образуется исключительно за счет движения электронов, в тканях организма имеет место ионная проводимость, в них перемещаются положительные и отрицательные ионы. Отрицательные ионы перемещаются к положительному электроду (аноду), а положительные – к отрицательному (катоду). Повышенная концентрация анионов и катионов около электрода создает собственную ЭДС, противодействующую приложенному внешнему напряжению. Этот феномен получил название «поляризации электродов» и имеет два опасных свойства. Во-первых, поляризация может вызвать увеличение импеданса тканей и привести к снижению уровня сигнала ЭКГ на несколько секунд после дефибрилляции или кардиоверсии. Снижение уровня сигнала ЭКГ может быть воспринято персоналом как недостаточная электрическая активность сердца и привести к ошибочному применению повторной дефибрилляции. Другим следствием длительного воздействия постоянного тока является концентрация токсичных ионов в местах наложения электродов, что может привести к ожогам или некрозу тканей. Частично проблему можно решить, используя электроды с низкой поляризацией – серебряные и хлор-серебряные. Хлор-серебряные электроды могут работать как поглотители анионов и катионов, минимизируя эффект аккумуляции ионов. Большинство одноразовых электродов ЭКГ используют эти материалы. Но даже такие электроды не способны длительно противостоять воздействию постоянного тока, и следует избегать возникновения потенциалов между электродами и тканями.

Такие же проблемы возникают и при регистрации электроэнцефалограммы, но сигнал ЭЭГ в десять раз слабее сигнала ЭКГ и больше подвержен действию помех. Сигнал спонтанной ЭЭГ обычно регистрируется по восьми и более каналам и представляется в виде графиков амплитуды сигнала, меняющегося во времени. Но применение таких аппаратов в операционной очень ограничено. Для быстроты анализа и интерпретации сигнал обычно преобразуется в графики амплитудного спектра или спектра мощности. Спектр мощности ЭЭГ облегчает диагностику асимметрии полушарий головного мозга. Изменения спектра коррелируют с глубиной анестезии или гипоксией мозга. Еще одним методом анализа ЭЭГ является биспектральная плотность мощности (bispectral density), которая позволяет оценить корреляцию (или степень фазовой синхронизации) между различными компонентами спектра мощности.

Другой часто используемый параметр – отношение «burst-suppression» (вспышка-подавление). Он показывает, какой процент времени амплитуда сигнала ЭЭГ была ниже 5 *мкВ*. Оба параметра применяются для определения глубины анестезии в клинических исследованиях (см. Гл. 39).

Активные электрические исследования (мониторинг нейромышечной проводимости, соматосенсорные вызванные потенциалы)

Монитор нейромышечной проводимости воздействует импульсами тока длительностью 0,2-0,3 *мс* на периферический двигательный нерв и регистрирует подергивание возбужденной мышцы. Чтобы определить неисправность такого прибора, нужно проследить путь прохождения сигнала. Проверим источник сигнала (нет сигнала – нет отклика). Если электроды наложены плохо (высохшие электроды, плохой контакт с кожей), цепь будет иметь высокое сопротивление, протекающий по ней ток уменьшится, что приведет к уменьшению реакции на импульс. Для проверки этого монитора полезно выполнять «позитивный контроль» – проверять подергивания пальца до применения анестетика, и «негативный контроль» –

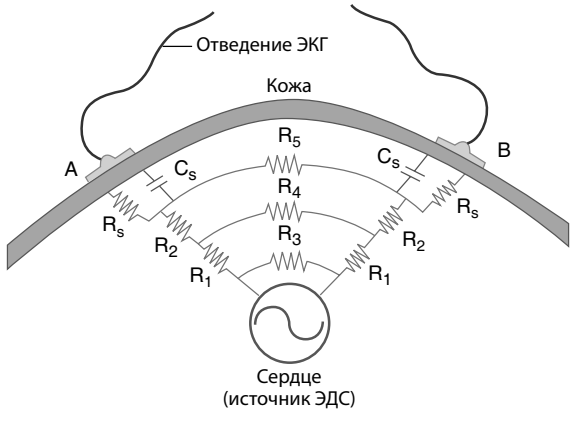


Рис. 38-26 Почему амплитуда ЭКГ сигнала так мала. Большое количество сопротивлений емкостей в тканях человеческого тела сильно ослабляют и искажают сигнал на пути к поверхности тела

отсутствие подергиваний после применения анестетика (см. Гл. 46 и 47).

Монитор вызванных потенциалов позволяет оценивать состояние различных отделов нервной системы, измеряя отклик центральной нервной системы на единичные стимулы. Стимулы могут быть акустическими, оптическими или периферическими соматосенсорными. Амплитуда отклика, измеренная на коже пациента, очень мала, не более 1 *мкВ*. Это очень маленькое значение по сравнению с амплитудой всего сигнала ЭЭГ, составляющей порядка 100 *мкВ*. Для выделения таких сигналов используется метод «усреднения по ансамблю». При этом стимул повторяется многократно, а сотни и даже тысячи фрагментов ЭЭГ, содержащих отклик, накладываются друг на друга и усредняются. В результате сигнал отклика, имеющий во всех фрагментах одну и ту же форму, усиливается, а не связанные со стимулом составляющие ЭЭГ сигнала ведут себя как шумоподобный сигнал и взаимно вычитаются. Это обычный способ выделения периодического сигнала, имеющего амплитуду порядка 1% от маскирующего его шума (см. Рис. 38-9).

Упорядоченное движение электрических зарядов (электрический ток) вызывает появление магнитного поля, вектор которого направлен перпендикулярно направлению тока. Некоторые вещества, находясь в магнитном поле, проявляют парамагнитные свойства (намагничиваются). Из применяемых в анестезии газов к парамагнетикам относится кислород. Это свойство кислорода используется в парамагнитных датчиках, которые реагируют на изменение концентрации газа во вдыхаемом и выдыхаемом воздухе быстрее, чем большинство традиционных электрохимических датчиков. В быстродействующих парамагнитных кислородных датчиках 100% кислород может создавать давление 3 *Па* при напряженности магнитного поля 2,4 *Т* (тесла).

Измерения, использующие световую энергию

Физические основы света

Светом называется электромагнитное излучение в видимом диапазоне длин волн. Любое тело, имеющее температуру выше температуры абсолютного нуля, излучает электромагнитные волны. Это называют излучением «абсолютно черного тела». Излучение характеризуется частотой и длиной волны, которые связаны между собой соотношением: частота = скорость света / длину волны. Скорость света (С) равна 3×10^8 *м/с* или 186400 миль в секунду. За одну секунду свет проходит в вакууме 7,5 окружностей Земли. При высоких энергиях и температуре возникают излучения высокой частоты, такие как гамма – и рентгеновские лучи. При увеличении длины волны до 380 *нм* ультрафиолетовое излучение переходит в видимый свет, а на больших длинах волн, примерно 780 *нм*, видимое излучение переходит в инфракрасное и затем в радиоволны, достигающие длин волн до километрового диапазона.

Электромагнитное излучение и звуковые волны имеют много существенных отличий. Звуковые волны являются продольными, т.е. частицы среды колеблются в том же направлении, что и направление распространения звуковой волны, в то время как электромагнитное излучение представляет собой поперечную волну – и электрическая и магнитная составляющие перпендикулярны направлению излучения. Звук не может распространяться в вакууме, тогда как электромагнитное излучение как раз в вакууме распространяется без затухания. Скорость света примерно в миллион раз больше, чем скорость звука в воздухе. Если наблюдатель находится в движении относительно источника звука, то скорость звука, с точки зрения наблюдателя, зависит от его скорости. Но скорость света не зависит от скорости движения наблюдателя. Последнее утверждение следует из постулата о постоянстве скорости света из специальной теории относительности Эйнштейна. Рентгеновские и гамма-лучи, относящиеся к высокочастотной области спектра электромагнитного излучения, называют ионизирующими излучениями. Они способны выбивать электроны из атомов вещества, что может привести к повреждениям организма на клеточном уровне и смерти, или канцерогенезу. Гамма-лучи обычно образуются при распаде радиоактивных веществ.

Видимое и инфракрасное излучения обладают многими свойствами, общими для электромагнитных волн. При прохождении через ту или иную среду энергия излучения может отражаться, поглощаться или проходить через вещество. Свет как таковой не может сохраняться вне движения, но энергия света может переходить в другие виды энергии: электрическую, химическую или тепловую. В то же время свет может генерироваться из других видов энергии, включая тепловую (свечение нагретой спирали), электрическую (искра разряда) или химическую (хемилюминисценция).

Свет как многофункциональный инструмент. Закон Ламберта-Бера

Свет, проходя через вещество, может отражаться, поглощаться или проходить насквозь. Поглощение и отражение света определенных длин волн используется для мониторинга концентрации того или иного вещества, например, углекислоты в выдыхаемом воздухе или гемоглобина в плазме крови. Такие измерения известны как спектрофотометрия и основаны на законе поглощения света в веществе (закон Ламберта-Бера), который говорит, что концентрация вещества в известном объеме может быть вычислена, если известны интенсивность падающего и прошедшего через объем света.

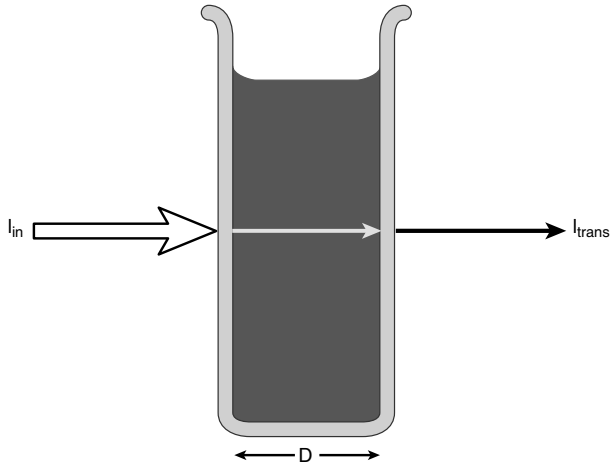
$$I_t = I_i e^{-dC\alpha} \tag{4}$$

или для С:

$$C = \left(1/d\alpha\right)\ln\left[I_i/I_t\right] \tag{5}$$

где С – концентрация вещества в объеме, d – длина пути света, а α – константа абсорбции для вещества на используемой длине волны. I_i и I_t – интенсивности падающего и прошедшего света. Неизвестная концентрация вещества обратно пропорциональна длине пути света и прямо пропорциональна логарифму отношения I_i и I_t.

Красный и инфракрасный свет (в диапазоне волн от 600 до 1000 *нм*) часто находят применение в анестезиологии. Летучие анестетики, углекислота и гемоглобин поглощают свет как раз в этом диапазоне. Красный и инфракрасный свет могут проникать через мягкие ткани, что позволяет использовать их для измерения концентрации различных видов гемоглобина *in vivo* (см. раздел пуль-



I_{trans}	$=I_{in}e^{-(D\times C\times a_\lambda)}$
I_{trans}	=интенсивность прошедшего света
I_{in}	=интенсивность падающего света
D	=расстояние пройденное светом в жидкости
C	=концентрация раствора (оксигемоглобин)
a_λ	=коэффицент поглощения раствора (константа)

Рис. 38-27 Кювета фотометра. Свет, проходящий через кювету, частично поглощается или рассеивается раствором. Концентрацию веществ а, поглощающего и рассеивающего свет, можно определить, измеряя количество света, падающего и прошедшего сквозь кювету

соксиметрии). Инфракрасный свет поглощается маленькими молекулами, только если они имеют связи и асимметричны, другими словами, такие молекулы имеют дипольный момент. Азот, кислород и гелий невозможно измерить в инфракрасном спектре. Инфракрасный свет поглощается обычным стеклом, поэтому измерительные камеры оснащаются стеклами из сапфира или других материалов, прозрачных в ИК диапазоне.

Мониторы, непосредственно измеряющие абсорбцию вещества

Капнометры, капнографы и анализаторы анестезиологических газов используют закон Ламберта-Бера для анализа состава дыхательной смеси (см. Гл. 25). Капнометры измеряют и показывают только числовые значения парциального давления (P_{CO2}), например, значение «в конце выдоха». Капнограф позволяет наблюдать непрерывный график измерения P_{CO2} в воздушных путях во времени. По устройству мониторов различают капнографию в основном и боковом потоках. Измерительная камера капнографа, измеряющего в «прямом потоке», располагается непосредственно в контуре пациента между эндотрахеальной трубкой и «тройником» и измеряет концентрацию CO_2 во время вдоха и выдоха пациента. Преимуществом данной конструкции является отсутствие задержки при измерении и возможности засорения трубки отбора газа, которая используется при методе измерения в «боковом потоке». К недостаткам «прямого потока» можно отнести необходимость установки относительно громоздкого и тяжелого модуля непосредственно у интубационной трубки, увеличение «мертвого объема» и ограниченный выбор устройств, способных измерять в основном потоке не только CO_2, но и анестезиологические газы.

Чаще всего в операционных используются газоанализаторы, работающие в «боковом потоке». Тонкая трубка «отбора пробы» присоединяется к контуру пациента вблизи эндотрахеальной трубки и отбирает из потока от 50 до 200 *мл* газа в минуту. Газ направляется в измерительную ячейку, которая расположена внутри самого монитора. Преимущества и недостатки метода прямо противоположны «прямому потоку»[16]. Легкая линия отбора пробы не утяжеляет контур пациента вблизи эндотрахеальной трубки и не увеличивает «мертвый объем». Кроме того, в этом случае значительно проще реализуется измерение концентрации CO_2 и анестезиологических газов. Однако из-за прохождения потока по трубке измерения оказываются задержанными на несколько секунд, и существует вероятность контаминации трубки.

Мониторы, использующие сложные алгоритмы обработки данных абсорбции излучения (пульсоксиметры)

Оксиметрами называют приборы, определяющие концентрацию различных видов гемоглобина, анализируя данные абсорбции света. Одним из первых оксиметров, измеряющих *in vivo*, был неинвазивный монитор, использовавшийся в исследованиях, относящихся к авиации, во время второй мировой войны. Этот прибор просвечивал ткани (мочку уха) на двух длинах волн. Измерения на одной из длин волн были чувствительны к изменению концентрации оксигемоглобина, а на другой – нет. Мочка уха служила измерительной камерой, содержащей гемоглобин. Обзор истории развития пульсоксиметрии можно найти в превосходной работе Severinghaus и Astrup.[17]

До того, как обратиться к специфически инженерным сторонам проблемы, нужно определиться с тем, что именно мы хотим измерять. Кровь взрослого человека обычно содержит четыре вида гемоглобина: оксигемоглобин (HbO_2), редуцированный гемоглобин (Hb), метгемоглобин (metHb) и карбоксигемоглобин (COHb). Два последних вида гемоглобина не являются нормальными

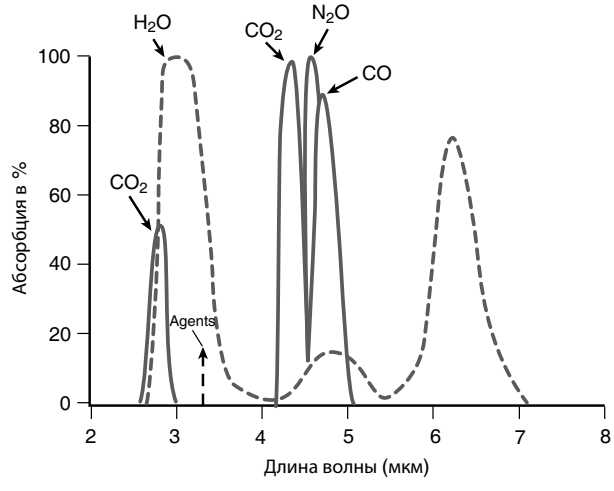


Рис. 38-28 Особенности спектров некоторых газов используются в анестезии. Степень поглощения меняется в зависимости от длины волны. Важно выбрать для измерения концентрации газа правильную длину волны. Даже в присутствии нескольких газов можно измерить концентрацию каждого из них, если подобрать для измерения несколько различных длин волн. (Результат получается решением системы уравнений с несколькими неизвестными). *(Из Gravenstein JS, Paulus DA, Hayes TJ: Capnography in Clinical Practice. Boston, Butterworths, 1989.)*

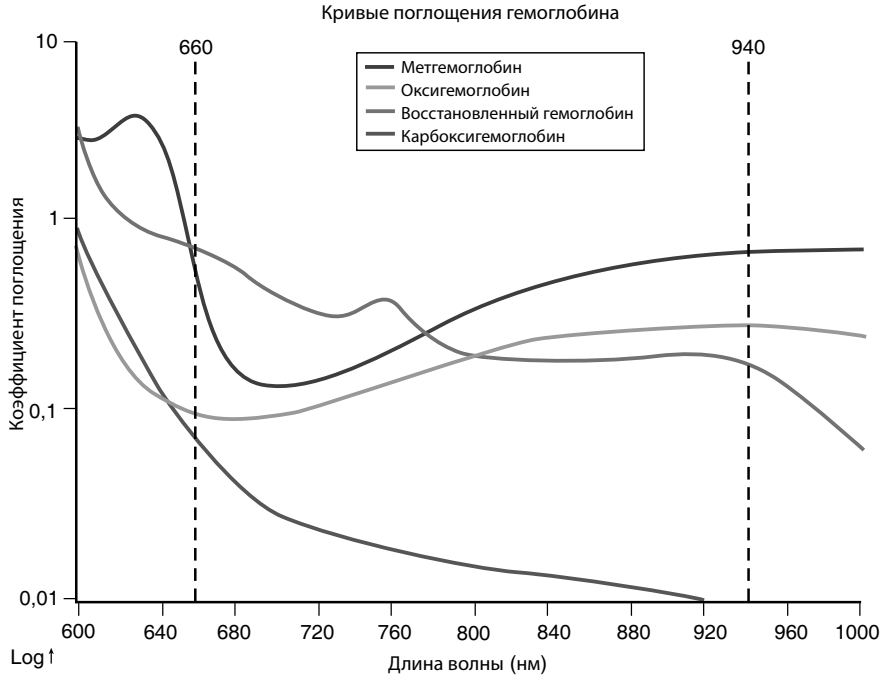


Рис. 38-29 Кривые поглощения гемоглобина. В пульсоксиметрии используются длины волн 660 *нм* и 940 *нм* потому что их легко получить от твердотельных излучателей (светодиоды могут излучать не на всех длинах волн). Карбоксигемоглобин и оксигемоглобин поглощают одинаково на длине волны 660 *нм*. Следовательно, обычный пульсоксиметр будет учитывать и то и другое, как SaO_2. Кроме того, метгемоглобин и восстановленный гемоглобин тоже поглощают одинаково на длине волны 660 *нм*, что также будет влиять на правильность измерения SaO_2. *(Благодаря любезности Susan Manson, Biox/Ohmeda, Boulder, CO, 1986.)*

(их еще называют дисгемоглобинами) и обычно присутствуют в крови в незначительных количествах. Каждый из видов гемоглобина имеет свой специфический спектр поглощения. На Рис. 38-29 показаны спектры поглощения для различных видов гемоглобина в диапазоне красного и инфракрасного излучения. Насыщение (сатурация) гемоглобина ($O_2Hb\%$) определяется как отношение HbO_2 к общему гемоглобину:

$$O_2Hb\% = \frac{HbO_2}{HbO_2 + Hb + metHb + COHb} \times 100\%$$

Для того чтобы измерить содержание всех видов гемоглобина, включая metHb и COHb, нужно использовать не менее четырех длин волн, что требует решения системы из четырех уравнений Ламберта-Бера. Поскольку metHb и COHb не участвуют в транспорте кислорода, функциональная сатурация определяется как отношение HbO_2 к сумме HbO_2 и редуцированного гемоглобина:

$$Sao_2 = \frac{HbO_2}{(HbO_2 + Hb)} \times 100\%$$

Несмотря на то, что функциональная сатурация зависит исключительно от HbO_2 и Hb, для измерения функциональной сатурации в присутствии metHb и COHb все равно требуются четыре длины волны[18,19]. Если концентрация metHb и COHb равна нулю, то значение $O_2Hb\%$ становится равным SaO_2.

Пульсоксиметр производит сложную обработку сигналов, полученных при просвечивании тканей. Несмотря на то, что физические принципы, лежащие в основе пульсоксиметрии, не очень сложны, для получения клинически применимых данных приходится решать сложные технические задачи.[18,20] Ниже рассматриваются физические и физиологические проблемы разработки пульсоксиметров и инженерные решения, использующиеся для преодоления этих проблем. Тема разбита на две части – основы конструкции пульсоксиметров и борьба с артефактами сигнала.

Основы конструкции пульсоксиметров

Неинвазивные (*in vivo*) оксиметры измеряют прохождение, отражение и поглощение инфракрасного и красного света тканями пациента. Точное определение SaO_2 таким методом сталкивается с рядом технических проблем. В просвечиваемом участке тела помимо артериального гемоглобина присутствует большое количество других поглотителей света (например, кожа, мягкие ткани, вены, капиллярная кровь). Пульсоксиметр учитывает эффекты поглощения света тканями и венозной кровью, предполагая, что пульсирует только артериальная кровь. На Рис. 38-30 схематически представлен процесс поглощения света в живых тканях. Наверху – «переменная составляю-

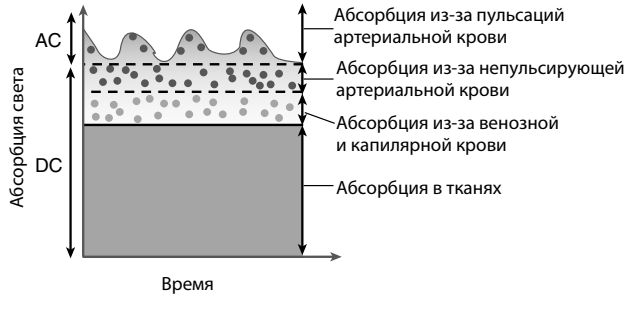


Рис. 38-30 Сигнал пульсоксиметра. Основной сложностью при детектировании пульсоксиметрического сигнала является то, что пульсирующая часть сигнала очень мала по сравнению с общим поглощением света в тканях пальца или уха. Для определения SaO_2 нужна именно переменная составляющая сигнала. AC – переменный ток, DC – постоянный ток. *(Переработано из «Ohmeda Pulse Oximeter model 3700 Service Manual».)*

щая» сигнала, представляющая поглощение света пульсирующей артериальной кровью. Ниже показана «постоянная составляющая», включающая поглощение света тканями, капиллярами, венами и непульсирующей частью артериальной крови. Пульсирующее расширение артериального русла увеличивает длину пути света и увеличивает поглощение (см. формулы 4 и 5). Обычные пульсоксиметры (включая все серийно выпускающиеся модели до 2005 г.) использовали только две длины волны, обычно 660 *нм* (красный свет) и 940 *нм* (инфракрасный свет). Вначале пульсоксиметр определяет переменную составляющую поглощения на каждой из длин волн. Затем делит «переменную» составляющую на «постоянную», получая «абсорбцию, добавленную пульсациями». Затем вычисляется отношение (R) «адсорбций, добавленных пульсациями» для двух длин волн[18]:

$$R = \left(AC\ 660/DC\ 660\right)/\left(AC\ 940/DC\ 940\right) \quad (6)$$

После этого по значению R (называемому еще отношением отношений) через специальную эмпирически построенную таблицу находят значения SpO_2. Таблицы, использующиеся во всех промышленно выпускаемых пульсоксиметрах, разрабатываются на основании исследований, проводящихся на здоровых добровольцах. Хотя калибровочные кривые каждого из производителей являются проприетарными, они очень похожи. Когда значение R равно единице, это примерно соответствует значению SpO_2 85%. Этот факт имеет важные клинические последствия, которые рассмотрены в следующем разделе.

Борьба с артефактами сигнала

Одной из основных инженерных проблем в пульсоксиметрии является выделение паттерна пульсовой волны среди моря электромагнитных помех и других артефактов. Можно выделить четыре основных источника артефактов: внешние источники света, низкая перфузия (слабый пульс – низкое отношение AC и DC составляющих), пульсация венозной крови (вызываемая помимо прочего движениями самого пациента) и дополнительные абсорбирующие вещества в крови (например дисгемоглобины или введенные внутривенно красители). Все эти факторы ухудшают отношение сигнал/шум и приводят к ошибочным значениям SpO_2 или к невозможности получить результат.

Фотодиоды, используемые в пульсоксиметрических датчиках, не могут отличить одну длину волны от другой. Сенсор не знает, какой свет на него падает – от красного светодиода (660 *нм*), от инфракрасного светодиода (940 *нм*) или это «засветка» от внешнего освещения. В большинстве приборов эта проблема решается попеременным включением красного и инфракрасного источников света. Вначале включается красный светодиод, и фотодиод генерирует сигнал, соответствующий сумме воздействий от красного светодиода и от «засветки», затем красный светодиод выключается и включается инфракрасный. Фотодиод регистрирует сигнал от инфракрасного светодиода плюс «засветка» комнаты. И наконец, выключаются оба светодиода, и фотодиод генерирует сигнал, соответствующий одной «засветке». Эта последовательность повторяется с частотой несколько сотен раз в секунду. Таким образом пульсоксиметр устраняет влияние «засветки» внешними источниками света даже при быстро меняющемся освещении[18]. Несмотря на это, некоторые виды освещения способны мешать измерению сатурации. В таких случаях рекомендуется прикрыть датчик непрозрачным материалом.

Другая проблема возникает при низкой перфузии в тканях, приводящей к низкому отношению AC/DC. Когда прибор детектирует низкий уровень пульсаций, он пытается увеличить усиление сигнала и таким образом может измерять сатурацию в широком диапазоне пульсаций. Но при большем усилении усиливается не только полезный сигнал, но и шумы и артефакты. При очень слабом пульсе, когда используются максимальные значения усиления (до 1 *млн* раз) шум настолько велик, что некоторые приборы начинают анализировать шум вместо сигнала. Поскольку амплитуда шума примерно одинакова и в красном и в инфракрасном каналах, отношение (R) оказывается равным единице, что соответствует значению сатурации около 85%, которое и показывает прибор.

На старых пульсоксиметрах можно легко обнаружить это явление, если поместить между фотодиодом и светодиодом листок бумаги. Прибор в поисках пульсаций будет увеличивать усиление до максимального, пока не начнет показывать значение пульса и сатурации. Для предотвращения возникновения этого артефакта большинство производителей вводят ограничение на отношение сигнал/шум, ниже которого данные SpO_2 не отображаются. Некоторые приборы выдают сообщение об ошибке в случае слабого сигнала, кроме того, наличие шумов можно контролировать визуально по плетизмограмме, выведенной на дисплей.

Наибольшие сложности создают пульсации венозной крови, вызванные движением пациента. Инженеры перепробовали большое количество способов решения этой проблемы, основным из которых является простое увеличение времени усреднения сигнала. Если усреднять сигнал за достаточно длительный период, то влияние периодически возникающего артефакта обычно снижается. Но увеличение времени усреднения приводит также к задержке измерения сигнала, что может привести к «замораживанию» отображаемого значения SpO_2, в то время как актуальное значение быстро меняется. Большинство производителей предоставляют пользователю выбор между несколькими режимами усреднения. Кроме того, некоторые производители используют и более изощренные алгоритмы подавления этой помехи.

Одна из инноваций, призванная уменьшить влияние двигательных артефактов, основывается на предположении, что движения пациента вызывают пульсации в венозном русле. Обычные пульсоксиметры не могут отличить пульсации венозной крови от пульсаций артериальной крови, что может привести к занижению значений или к потере сигнала. В новом алгоритме обработки сигнала, разработанном Masimo, Inc (Irvine, CA), прибор вычисляет «венозный референтный сигнал», который одинаков для обоих каналов. Этот референтный сигнал вычитается из общего сигнала и удаляет из него артефакты. Это только один из пяти параллельно работающих алгоритмов, которые Masimo SET (Signal Extraction Technology – технология выделения сигнала) использует для получения достоверных значений SpO_2. Исследования на добровольцах и предварительные клинические исследования показали, что новая технология улучшает качество работы прибора при низких значениях сигнал/шум[21,22].

Позднее Masimo вывела на рынок первый мультиволновой пульсоксиметр: Rainbow Rad-57 Pulse COoximeter (2005 г.). В отличие от обычно применяемых двух длин волн он использует восемь, что позволяет, кроме SpO_2 измерять COHb и MetHb. Первые исследования на добро-

вольцах показали, что COHb измеряется с точностью ±2%, а MetHb, с точностью ±0,5%[25].

Другие оксиметры, работающие *in vitro*, позволяют измерять сатурацию гемоглобина в различных органах, используя отраженный свет. Использование отраженного света значительно усложняет измерения, так как длина оптического пути неодинакова и непостоянна. Тем не менее отраженный сигнал позволяет получить полезную информацию относительно средней сатурации гемоглобина в тканях[24]. Церебральный оксиметр измеряет среднюю сатурацию гемоглобина в сосудах мозга, которая отражает баланс венозной, артериальной и капиллярной крови и оксигенацию всех трех.

Измерение температуры

Физические основы измерения температуры

Материя в движении обладает энергией. Даже в неподвижных объектах материя движется на молекулярном уровне. Эта кинетическая энергия движения молекул и атомов называется температурой. Когда все виды движения молекул (поступательное, вибрационное и вращательное) прекращаются, говорится, что материя имеет температуру абсолютного нуля – самую низкую возможную температуру. Эта температура составляет –273°*C* и обозначается как 0°*K*. От этой точки отсчитываются все значения температурных измерений, которые в термодинамике принято измерять в градусах Кельвина.

Тепло – это вид кинетической энергии, которая может передаваться от одного тела к другому, если они соприкасаются и имеют разную температуру. Количество тепла, необходимое для того, чтобы нагреть один грамм какого-либо вещества на один градус, называется его теплоемкостью. Общепринятой единицей тепла является калория, равная количеству тепла, необходимого для нагрева одного грамма воды на 1°*C*. Одна калория равна 4,184 *Дж*. Когда говорят о калориях, содержащихся в пище, или затраченных во время упражнений, то используются килокалории. Общее количество тепловой энергии, содержащееся в теле, зависит от его теплоемкости, температуры и массы. Хотя чашка кофе температурой 60°*C* и горячее, чем плавательный бассейн, имеющий температуру 30°*C*, чашка кофе содержит намного меньше тепла, чем бассейн. То же справедливо и для энергии сжатого газа или электрического потенциала. Маленький сосуд под высоким давлением содержит меньше энергии, чем большой сосуд с малым давлением (см. Гл. 48).

Мониторинг температуры (термометры, термистеры, термопары, жидкие кристаллы)

Обычно для измерения температуры используется один из трех способов: первый основан на увеличении объема вещества при возрастании температуры, второй – на изменении электрических свойств материала, и третий использует оптические свойства вещества. Большинство веществ (в твердом, жидком или газообразном состояниях), если их нагреть при постоянном давлении, расширяются, так как ускоряется движение молекул, из которых они состоят. В зависимости от материала изменение объема может быть откалибровано по температуре. Чаще всего используются жидкости. Например, ртуть позволяет измерять температуру от точки замерзания –39°*C* до приблизительно 250°*C*[25]. Но ртутные термометры имеют два недостатка. Во-первых, требуется от одной до двух минут, чтобы измерение стабилизировалось (ртуть является жидким металлом и имеет большую теплоемкость), во-вторых, корпус ртутного термометра выполняется из стекла, которое может разбиться, что приведет к загрязнению окружающей среды[26]. Термометры, использующие расширение газа (трубка Бурдона) или металла (биметаллическая пластина), часто используются в термостатах, потому что они тоже медленно реагируют на изменение температуры. Электрические способы измерения температуры могут быть разделены на три группы: резистивные термометры, термистеры и термопары. Резистивные термометры используют свойство металлов увеличивать удельное сопротивление с возрастанием температуры. В таких приборах в качестве датчика часто используются платиновая проволока, батарея и гальванометр, измеряющий ток, который может быть откалиброван по температуре. Платиновый провод устанавливается в мост Уитстона, что позволяет точно измерять малые изменения сопротивления (см. Рис. 38-5). В отличие от терморезистора термистор является полупроводником, и его поведение при повышении температуры прямо противоположно терморезистору. При повышении температуры сопротивление термистора снижается. Поскольку термистор является твердотельным полупроводниковым элементом, его можно изготовить очень маленького размера, и он будет очень быстро реагировать на изменение температуры (потому что для его нагрева требуется очень мало энергии). Большинство термодатчиков, используемых в анестезиологии, от датчиков в легочном катетере до эзофагеальных датчиков температуры, являются термисторами. Проблем с использованием термисторных термодатчиков немного: физические повреждения провода или датчика и неправильные показания прибора. Чаще всего проблемы возникают из-за неправильной установки датчика и неверной интерпретации полученного значения (например размещение эзофагеального датчика в ротоглотке приведет к измерению температуры дыхательного газа, а не температуры тела). Термопары представляют собой проводники, генерирующие электрическое напряжение в ответ на возникновение градиента температуры.

Оптически способы измерения температуры делятся на две группы: (1) излучение «черного тела» объекта может быть измерено при помощи термоэлемента, а измеренная эмиссия тепла пересчитана в температуру. (2) Жидкие кристаллы меняют цвет при изменении температуры. Если обеспечить их непосредственный контакт с зоной измерения, то по изменению цвета можно судить о температуре объекта. Наиболее известным инфракрасным термометром является «ушной термометр», измеряющий температуру барабанной перепонки, инфракрасные мониторы используются в отделениях интенсивной терапии, педиатрических и других отделениях больницы[27]. Инфракрасный сенсор генерирует электрический сигнал, пропорциональный четвертой степени разности температуры объектов. Это явление описывается формулой:

$Q_{1,2}= \sigma (T_1^4-T_2^4)$, где $Q_{1,2}$ – чистая передача тепла (*Вт/см*^{2}), σ – постоянная Стефана-Больцмана, T_1 и T_2 – абсолютные температуры двух объектов (°K). Теоретически

этот метод должен давать точные результаты, но на практике неправильное расположение датчика или плохая калибровка прибора, не говоря уже о сере в ушном канале, могут приводить к существенным ошибкам[28-30]. Кроме того, размеры датчика слишком велики для применения его во время операции.

Жидкокристаллические термометры (использовались в «Кольцах настроения» или «Mood rings» – популярное украшение в США в 70-е гг.) часто используются для мониторинга кожной температуры. Подобно тому, как жидкокристаллические сегменты на электронных часах меняют цвет, поляризуясь под действием небольшого электрического напряжения, жидкокристаллические термометры меняют свои оптические свойства под воздействием температуры, демонстрируя целый спектр цветов. Жидкокристаллические матрицы чувствительны к давлению и температуре (если провести по ЖК экрану пальцем, можно увидеть радужный след). Относительно точности ЖК термометров в литературных источниках приводятся неоднозначные результаты[31,32].

Измерение потоков

Физические основы измерения потоков

Хотя интуитивно понятие потока легко для понимания, измерение потоков представляет собой непростую задачу. Прежде всего нужно различать понятия объемного потока субстанции и скорости потока. Объемным потоком (Q) называется объем текучей среды (газа или жидкости), проходящий через известное сечение за единицу времени. В системе СИ поток измеряется в кубических метрах в секунду ($м^3/с$), но в медицине чаще используются литры в минуту (*л/мин*) или литры в секунду (*л/с*). Скоростью потока (U) называется линейная скорость частиц потока в конкретной точке, измеренная в *м/с*. В качестве аналогии можно привести движение машин на автомагистрали: скорость потока – это скорость каждой отдельной машины, а поток – количество машин, проходящих за единицу времени.

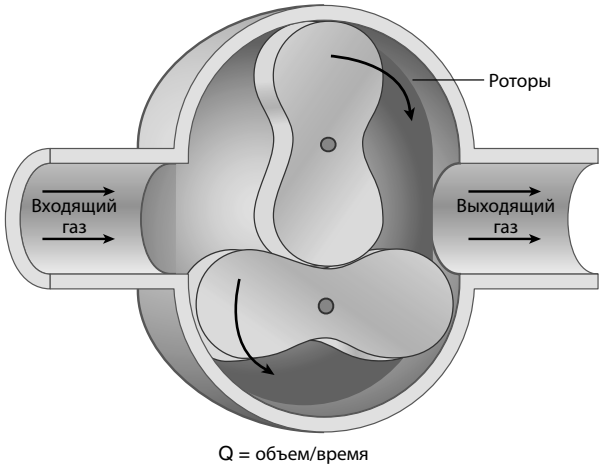


Рис. 38-31 Волюметр. Поток определяется как объем, проходящий за единицу времени. В показанном на рисунке измерителе потока газ может проходить через прибор только порциями известного объема. За каждый оборот прибора проходит известный объем. Зная количество оборотов в единицу времени, можно рассчитать поток. *(Переработано из Ehrenwerth J, Eisenkraft J: Anesthesia Equipment: Principles and Application. St. Louis, Mosby–Year Book, 1993.)*

Измерители массы и объемого потока (урометр, волюметр)

Поток можно измерить, непосредственно определяя объем прошедшей текучей среды в емкость известного размера. Масса (или объем) может быть измерена взвешиванием емкости или измерением ее объема. Обычный урометр измеряет таким способом объем мочи. Механический волюметр производства Drager также определяет поточный и минутный объемы путем интегрирования по времени измеренных аликвот объема (Рис. 38-31)[33].

Измерения на основе дилюции (разбавления) (термодилюция, формула Фика)

Объемный и массовый потоки могут также измеряться при помощи метода дилюции (разведения). Если в поток ввести какой-либо индикаторный признак (болюсное введение красителя, резкое изменение температуры, изменение концентрации кислорода или продукции CO_2), то значение потока можно определить по изменению концентрации признака ниже по движению потока. Наиболее известным применением этого способа является метод термодилюции, использующийся для определения сердечного выброса (СВ), по кровотоку в легочной артерии (см. Прил. 6). Ошибки измерения, случающиеся при использовании этого метода, связаны с неверным объемом вводимого раствора (слишком маленький объем приведет к завышению результата) или погрешностями измерения температуры (см. Раздел, посвященный температуре).

Метод «непрерывного» измерения СВ с применением нагревательной спирали, установленной в катетере, исключает ошибки, связанные с введением раствора, но требует точного измерения и усреднения маленького сигнала за большой интервал времени. Кроме того, существует верхний предел нагрева, выше которого могут повреждаться клетки крови, поэтому данный метод плохо подходит для больных с лихорадкой[34]. Тот же метод можно использовать немного по-другому, поддерживая постоянную температуру датчика на конце катетера, находящегося в потоке. Этот метод, когда для определения сердечного выброса используется принцип постоянной температуры «горячей проволоки», применяется в анемометрах, измеряющих потоки в контурах наркозно-дыхательного оборудования.

Скорость элиминации углекислоты или потребления кислорода можно использовать для определения СВ, применяя модифицированное уравнение Фика (см. Прил. 6). Однако при использовании этого метода могут возникать ошибки в случае изменения скорости метаболизма.

Измерители потока, использующие скорость и давление (трубки Вентури и Пито)

Движение текучей среды в трубе характеризуется двумя основными показателями: давлением и скоростью потока. Как отмечалось ранее, давление среды может рассматриваться как форма потенциальной энергии. Кинетическая энергия описывается потоком, т.е. упорядоченным движением среды в определенном направлении и с определенной

скоростью. Потенциальная энергия давления может преобразоваться в кинетическую энергию потока, например, гидростатическое давление столба жидкости, находящейся в вертикальной колонне, возникающее под действием силы тяжести, может быть преобразовано в энергию потока, если внизу колонны открыть клапан. Давление и поток могут изменяться независимо друг от друга. Если использовать для примера сосудистую систему человека, то молодой травматический пациент в состоянии гиповолемического шока может иметь нормальное кровяное давление, но низкий кровоток из-за высокого системного сосудистого сопротивления. С другой стороны, пациент с септическим шоком из-за низкого системного сосудистого сопротивления может иметь очень низкое кровяное давление при большом кровотоке. Общая механическая энергия движущейся текучей среды представляет собой сумму кинетической (поток) и потенциальной (давление) энергий (см. Табл. 38-2).

Градиент давления (изменение давления в определенном направлении в пространстве) принуждает жидкость течь с ускорением в направлении меньшего давления. Но градиент давления – не единственная сила, действующая на текучую среду. Другими силами являются гравитационная сила (рассматривалась выше) и силы вязкости, или силы трения. Если другими силами можно пренебречь, а текучая среда – несжимаемая жидкость постоянной плотности, то с учетом закона сохранения энергии, уравнение движения (F=ma) можно представить в следующем виде:

$$P + \tfrac{1}{2}\rho U^2 = P_0 \qquad (7)$$

где P – давление, ρ – плотность текучей среды, U – значение скорости потока, а P_0 – константа, называемая «давлением торможения» и при отсутствии гравитационной составляющей уравнения равная полному давлению (см. Прил. 5). В этой форме уравнение Бернулли показывает, что при отсутствии трения статическое давление в потоке снижается при увеличении скорости потока, и наоборот. Это уравнение опровергает часто встречающееся интуитивное представление, что по ходу трубы давление всегда снижается в направлении потока. Если поток течет внутри трубы (или кровеносного сосуда), который постепенно расширяется, то скорость потока (U) в нем снижается по мере увеличения диаметра и сечения трубы. В соответствии с уравнением 7 давление (P) в трубе увеличивается в направлении потока. Этот пример демонстрирует взаимосвязь между потенциальной и кинетической энергиями в потоке: на какую величину уменьшается кинетическая энергия (U^2 снижается) в направлении потока, на такую же величину возрастает потенциальная энергия (P растет). При этом общая энергия потока остается неизменной (если не учитывать силы трения).

Поток можно измерить, если определить среднюю скорость текучей среды через сечение трубы. При ламинарном потоке (Рис. 38-32A) профиль скоростей потока имеет форму параболы. В центре трубы скорость максимальна, а ближе к стенкам замедляется. При турбулентном потоке профиль скоростей «плоский», как показано на Рис. 38-32B.

Приведенное выше уравнение Бернулли описывает поток без учета сил трения. Многие важные для анестезиолога разновидности потоков не вполне описываются этим уравнением. Очень часто потоки, с которыми нам приходится иметь дело, являются не ламинарными, а турбулентными. Момент перехода от ламинарного к турбулентному течению зависит от вида текучей среды, от скорости потока и от формы потока. Все эти характеристики учтены в безразмерном отношении, называемом «числом Рейнольдса» (Re):

$$Re = \rho UL/\mu \qquad (8)$$

где ρ – плотность среды, U – средняя скорость потока, L – характеристическая длина потока, а μ – вязкость среды. Для известной геометрии потока (например трубы с круглым сечением) переход от ламинарного к турбулентному потоку в прямых гладких и круглых трубах происходит при значении Re примерно 2100 (см. Прил. 5).

Трубка Вентури (Рис. 38-33) представляет собой круглую трубку, имеющую посередине сужение просвета с плавными переходами от большего диаметра к меньшему и от меньшего к большему, что отличает ее от простых измерителей потока с постоянным отверстием (Рис. 38-36), в которых переход к меньшему диаметру происходит резко. Плавные переходы от одного диаметра к другому позволяют применять для этого устройства уравнение Бернулли. В соответствии

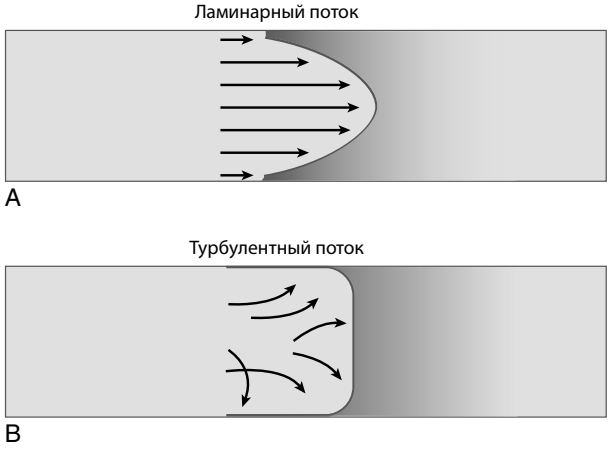


Рис. 38-32 Ламинарный и турбулентный потоки. **A**, В гладкостенной трубе при небольших скоростях потока (т.е. при малом градиенте давлений) поток будет ламинарным. Это означает, что все частицы потока двигаются в одну сторону, в центре трубы скорость максимальна и постепенно снижается в направлении к стенке практически до нуля. **B**, При возрастании скорости потока (и градиента давления) поток переходит от ламинарного течения к турбулентному. В отличие от ламинарного потока скорости отдельных частей потока неупорядочены, больше энергии рассеивается в виде тепла, и энергозатраты на создание потока увеличиваются. На момент перехода влияют многие факторы, включая размер трубы, вязкость текучей среды, скорость потока и градиент давления. Эти факторы учитываются в числе Рейнольдса *(см. Прил. 5)*

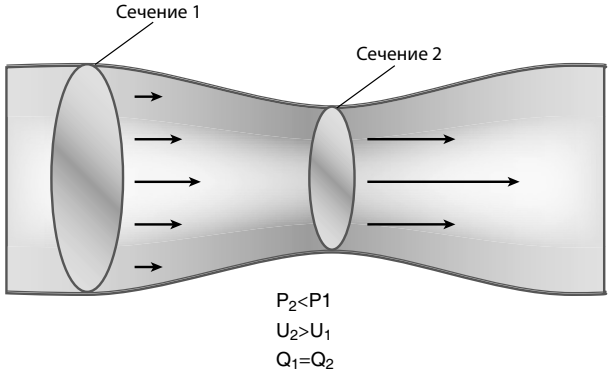


Рис. 38-33 Трубка Вентури. Среднюю скорость потока можно определить, измерив давление в двух точках ламинарного потока с различным сечением. Это возможно, потому что массовый поток и общая энергия потока (за вычетом потерь на трение) остаются постоянными *(см. Прил. 5)*

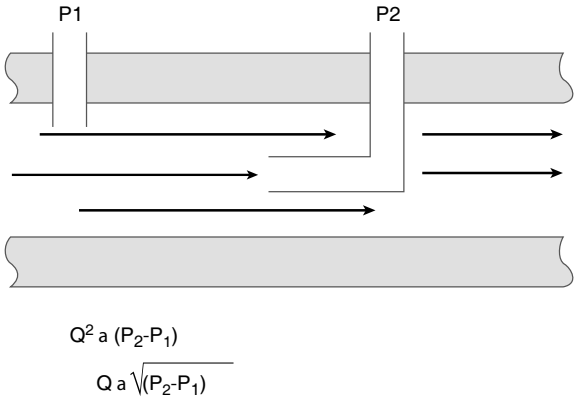


Рис. 38-34 Трубка Пито. Давление P_2 измеряется через г-образную трубку направленную навстречу потоку. Набегающий на отверстие трубки поток останавливается в отверстии и создает добавочное давление, так называемое «давление торможения», в то время как давление P_1 измеряется в точке, где действует только статическое давление. По разности этих давлений можно определить скорость потока

с законом сохранения энергии и массы при движении потока через узкое место скорость потока увеличивается, а давление на этом участке снижается (таким образом «полное давление» (P_0) из уравнения Бернулли (7) остается постоянным). Если измерить величины давления в широкой и узкой частях трубки, то можно решить уравнение Бернулли для скорости потока (см. Прил. 5). Трубка Вентури измеряет скорость потока U путем измерения разности давлений, но не объемного потока Q. Трубка Вентури широко используется в промышленности и авиации для измерения скорости потоков.

Для того чтобы получить градиент давления в трубе, на пути потока нужно установить какое-либо препятствие. Чем меньше поток, тем большее сопротивление

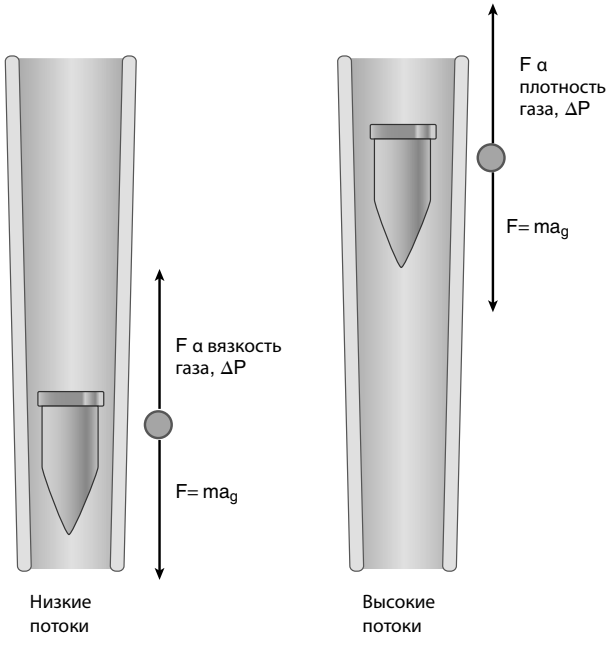


Рис. 38-35 Трубка Торпа (поплавковый ротаметр). На низких потоках основной вклад в давление вносит вязкость газа, и равновесие достигается, когда силы гравитации уравновешиваются перепадом давления ниже и выше поплавка. На высоких потоках большее значение имеет плотность газа, которая вносит основной вклад в формирование давления (работает как фиксированное отверстие) *(см. Прил. 5)*

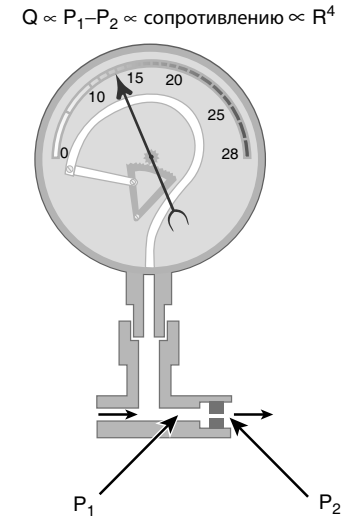


Рис. 38-36 Измеритель потока на трубке Бурдона. В отличие от поплавкового ротаметра, где при постоянном давлении менялась апертура, в трубке Бурдона апертура постоянная, но давление меняется в широких пределах. Изогнутая специальным образом трубка распрямляется под действием высокого давления. Это свойство препятствует использованию данной конструкции в дыхательных системах с низким давлением, но часто используется в переносных кислородных баллонах. Если апертура увеличилась, то измеритель будет занижать показания. Если, напротив, отверстие загрязнилось – то показания прибора будут завышены. *(Из Mushin WW, Jones PL: Physics for the Anaesthetist, 4th ed. Oxford, Blackwell, 1987.)*

нужно создать на его пути, чтобы полученную разность давления можно было измерить. Применяемые в аппаратах ИВЛ педиатрические датчики (предназначенные для измерения малых потоков) нельзя использовать для взрослых пациентов, так как они имеют слишком большое сопротивление, и наоборот, «взрослые» датчики потока недостаточно чувствительны для измерения дыхания у детей. Для расширения диапазона чувствительности датчика используются устройства с «переменным отверстием» (Ohmeda 7900/Aisys (GE Healthcare, Madison, WI). В этих датчиках роль отверстия выполняет гибкий «язычок», который перекрывает просвет трубы, но при увеличении потока отклоняется и уменьшает сопротивления датчика на больших потоках. Зависимость разности давлений до и после апертуры от потока для таких датчиков нельзя описать простой формулой. Эти датчики калибруются эмпирически, и калибровочная кривая сохраняется в электронной форме.

Трубка Пито представляет собой цилиндрическую трубку, установленную в потоке таким образом, что ее открытый конец направлен навстречу потоку (Рис. 38-34). Давление, измеренное трубкой Пито, будет равно P_0, «давлению торможения» (см. уравнение 7). Если одновременно измерять статическое давление в трубе, то, используя уравнение 7, можно легко вычислить скорость потока. Как и трубка Вентури, трубка Пито определяет скорость потока U, но не объемную скорость потока (или расход) Q. Трубка Пито имеет простое устройство и относительно высокую надежность, она используется в мониторах GE Healthcare (Datex) в качестве спирометрического датчика. Для того чтобы измерять поток как на вдохе, так и на выдохе, Datex установил в датчик две трубки Пито, ориентированные в противоположных направлениях. Кроме того, монитор производит отбор пробы дыхательной смеси, чтобы корректировать значения потока по плотности и вязкости газовой смеси.

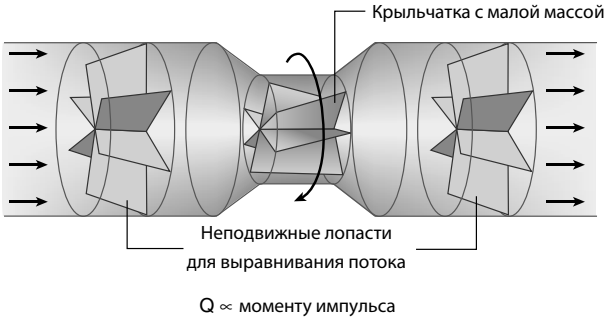


Рис. 38-37 Крыльчатый спирометр. Движущийся газ имеет кинетическую энергию. Ее можно уловить при помощи вращающейся под действием потока газа крыльчатки. *(Переработано из Ehrenwerth J, Eisenkraft J: Anesthesia Equipment: Principles and Applications. St. Louis, Mosby–Year Book, 1993.)*

Измерители потока, использующие равновесие давлений. Ротаметрическая трубка (трубка Торпа). Трубка Бурдона

Если поток проходит через узкую апертуру, то объемный поток прямо пропорционален площади апертуры и квадратному корню из падения давления на апертуре. (Уравнение Бернулли не применимо для таких резких изменений просвета трубы). Этот принцип используется во всех датчиках потока, использующих «апертуру», включая ротаметры анестезиологических аппаратов (см. Прил. 5).

Поплавковая ротаметрическая трубка – самый привычный для анестезиолога измеритель потока. Он используется в большинстве наркозных аппаратов (Рис. 38-35). В этом приборе для определения разности давлений и скорости потока используется принцип равновесия сил. Когда клапан ротаметра открыт, поток проходит через кольцевую щель между поплавком и стенкой конической трубки, создавая силу, поднимающую поплавок. Когда поплавок поднимается, кольцевая щель расширяется за счет конусовидной формы трубки, площадь сечения кольца увеличивается, а сила давления, действующая на поплавок, уменьшается. Давление под поплавком обратно пропорционально квадрату площади сечения кольцевой щели. Поплавок останавливается в той точке, где сила земного притяжения, действующая на поплавок, уравновешивается силой давления, создаваемого потоком. Высота расположения поплавка прямо пропорциональна потоку в трубке. Конструкция ротаметрической трубки проста, но при переходе от ламинарного потока к турбулентному и при увеличении диаметра расчет показаний для этого типа измерителей потока становится сложнее. Уравнения для ротаметрической трубки см. в Прил. 5.

В трубке Бурдона (Рис. 38-36) используется фиксированная апертура. При изменении потока меняется давление перед апертурой. Это давление измеряется при помощи изогнутой и уплощенной металлической трубки, разгибающейся под действием внутреннего давления.

Измерители потока, использующие кинетическую энергию (спирометр Райта (Wright))

Лопасти крыльчатки располагаются на пути потока. Скорость вращения крыльчатки будет пропорциональна объемному потоку, если пренебречь силами трения (Рис. 38-37). Устройство может давать погрешности на низких и высоких потоках из-за сил трения.

Обобщение по измерению потоков

Все способы измерения потоков имеют свои ограничения и погрешности. Поскольку реальные газы содержат примеси и их плотность не всегда точно известна, измерители потока, использующие уравнение Бернулли (уравнение 7) могут давать ошибочные показания. Любое измерительное устройство, включенное в поток, само начинает влиять на характеристики потока.

Вращающиеся турбинки спирометров Райта могут создавать избыточное сопротивление на высоких потоках из-за трения в системе. Многие методы измерения (трубки Пито, Вентури, измерители на основе апертуры) основаны на измерении давления. Погрешность измерения потока с их помощью будет больше погрешности измерения давления.

Выводы

Системы мониторинга пациентов непрерывно совершенствуются, но новые физические принципы измерений предлагаются не часто. Физика – универсальный инструмент для понимания, описания и предсказания поведения всех объектов в материальной вселенной в численной форме. Терминология и принципы, рассмотренные здесь, будут часто использоваться в последующих главах.

Литература

1. DeGowin EL, DeGowin RL: Bedside Diagnostic Examination, 5th ed. New York, Macmillan, 1987.
2. Bland JM, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet 1:307-310, 1986.
3. Beecher HK: The first anesthetic record (Cushing and Codman). Surg Gynecol Obstet 71:689-692, 1940.
4. Cushing H: Technical methods of performing certain operations. Surg Gynecol Obstet 6:237-246, 1908.
5. Sykes MK, Vickers MD, Hull CJ: Principles of Measurement and Monitoring in Anaesthesia and Intensive Care, 3rd ed. Boston, Blackwell, 1991.
6. Dorje P, Tremper K: Systolic pressure variation: A dynamic measure of the adequacy of intravascular volume. Semin Anesth Periop Med Pain 24:147-153, 2005.
7. Michard F: Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. Anesthesiology 103:419-428, 2005.
8. Quill TJ: Blood pressure monitoring. In Ehrenqerth J (ed): Anesthesia Equipment Principles and Applications. St. Louis, Mosby–Year Book, 1993.
9. O'Brien E: Has conventional sphygmomanometry ended with the banning of mercury? Blood Press Monit 7:37-40, 2002.
10. Ireland J: In praise of mercury sphygmomanometers: Electronic readings of blood pressure seem to be higher than readings obtained with mercury sphygmomanometers. BMJ 322:1249, 2001.
11. Resnick R, Halliday D: Physics for Students of Science and Engineering. New York, John Wiley & Sons, 1960.
12. Rappaport MB, Sprague H: Physiologic and physical laws that govern auscultation, and their clinical applications. Am Heart J 21:257-318, 1941.
13. Cahalan MK, Litt L, Botvinick EH, Schiller NB: Advances in noninvasive cardiovascular imaging: Implications for the anesthesiologist. Anesthesiology 66:356-372, 1987.
14. Clements FM, de Bruijn NP: Perioperative evaluation of regional wall motion by transesophageal two-dimensional echocardiography. Anesth Analg 66:249-261, 1987.
15. Wong D, Tremper K, Stemmer E, et al: Noninvasive cardiac output: Simultaneous comparison of different methods with thermodilution. Anesthesiology

72:784-792, 1990.
16. Gravenstein JS, Paulus JS, Hayes TJ: Capnography in Clinical Practice. Boston, Butterworths, 1989.
17. Severinghaus JW, Astrup PB: History of blood gas analysis. Int Anesthesiol Clin 25:1-224, 1987.
18. Tremper KK, Barker SJ: Pulse oximetry. Anesthesiology 70:98-108, 1989.
19. Barker SJ, Tremper KK, Hyatt J: Effects of methemoglobinemia on pulse oximetry and mixed venous oximetry. Anesthesiology 70:112-117, 1989.
20. Pologe JA: Pulse oximetry: Technical aspects of machine design. Int Anesthesiol Clin 25:137-153, 1987.
21. Dumas C, Wahr JA, Tremper KK: Clinical evaluation of a prototype motion artifact resistant pulse oximeter in the recovery room. Anesth Analg 83:269-272, 1996.
22. Barker SJ, Shah NK: The effects of motion on the performance of pulse oximeters in volunteers (revised publication). Anesthesiology 86:101-108, 1997.
23. Barker S, Curry J, Redord D, Morgan S: Measurement of COHb and MetHb by pulse oximetry: A human volunteer study. Anesthesiology 892-897, 2006.
24. Wahr JA, Tremper KK, Samra S, Delpy DT: Near-infrared spectroscopy: Theory and applications. J Cardiothorac Vasc Anesth 10:406-418, 1996.
25. Budavari S, O'Neil MJ, Smith A, Heckelman P: The Merck Index, 11th ed. Rahway, NJ, Merck, 1989.
26. Moxham JP, Lee PK: Broken glass mercury thermometer: A difficult airway foreign body. Otolaryngol Head Neck Surg 127:339-341, 2002.
27. Shinozaki T, Deane R, Perkins FM: Infrared tympanic thermometer: Evaluation of a new clinical thermometer. Crit Care Med 16:148-150, 1988.
28. Pransky SM: The impact of technique and conditions of the tympanic membrane upon infrared tympanic thermometry. Clin Pediatr (Phila) 30:50-52, 1991.
29. Terndrup TE, Rajk J: Impact of operator technique and device on infrared emission detection tympanic thermometry. J Emerg Med 10:683-687, 1992.
30. Chamberlain JM, Terndrup TE: New light on ear thermometer readings. Contemp Pediatr 11:66-76, 1994.
31. Vaughn MS, Cork RC, Vaughn RW: Inaccuracy of liquid crystal thermometry to identify core temperature trends in postoperative adults. Anesth Analg 61(3):284-287, 1982.
32. Ikeda T, Sessler DI, Marder D, Xiong J: Influence of thermoregulatory vasomotion and ambient temperature variation on the accuracy of core-temperature estimates by cutaneous liquid-crystal thermometers. Anesthesiology 86:603-612, 1997.
33. Cicman JH, Gotzon J, Himmelwright C, et al: Operating Principles of Narkomed Anesthesia Systems, 2nd ed. Telford, PA, WE Andrews, 1998.
34. Q2 CCO/SvO2 Monitoring System Operating Manual [computer program]. North Chicago, Abbott Laboratories, 1998.

Приложение 1

Движение при постоянном ускорении, соотношение потенциальной и кинетической энергии

Скорость описывает изменение расстояния во времени, иными словами, скорость является производной от расстояния по времени:

$$\mathbf{v} = d\mathbf{x}/dt \quad (1)$$

Переменная v выделена жирным шрифтом, чтобы указать на то, что это величина векторная. Помимо абсолютного значения она имеет направление в пространстве. Расстояние x является вектором, начинающимся в исходной точке движения и заканчивающимся в текущем положении объекта. Он называется «вектором положения» или «радиус-вектором». Время (t) является скалярной величиной. Оно имеет численное значение, но не имеет направления и обозначается обычным шрифтом.

Ускорение (a) является скоростью изменения скорости. Оно определяется как производная от скорости по времени, или как вторая производная от расстояния по времени.

$$\mathbf{a} = d\mathbf{v}/dt = (d/dt)(d\mathbf{x}/dt) = d^2\mathbf{x}/dt^2 \quad (2)$$

Если скорость движения тела в начальный момент времени равна нулю (t=0,v=0), а ускорение (a) постоянно, то его скорость в момент времени t определяется простой формулой: v=at. Для того чтобы определить расстояние, пройденное телом за промежуток времени от t=0 до времени t, мы должны разделить интервал времени от 0 до t на большое количество очень маленьких отрезков, каждый длиной dt. Расстояние, пройденное за интервал dt, будет равно скорости в этот момент, умноженной на длительность интервала. Затем мы подставляем уравнение движения с постоянным ускорением v=at (см. выше):

$$d\mathbf{x} = \mathbf{v}dt = (\mathbf{a}t)dt \quad (3)$$

Теперь для вычисления полного пройденного расстояния нужно сложить все расстояния, пройденные за все маленькие промежутки времени dt в интервале от 0 до t:

$$\mathbf{x} = \Sigma(\mathbf{a}t)dt \quad (4)$$

Если устремить длину интервала dt к нулю, процесс суммирования превратится в интеграл по времени от нулевого значения времени до времени t:

$$\mathbf{x} = \int \mathbf{v}dt = \int (\mathbf{a}t)dt = \frac{1}{2}\mathbf{a}t^2 \quad (5)$$

Тело, начинающее движение из состояния покоя при времени t=0 и двигающееся с постоянным ускорением a, пройдет за время t расстояние, равное ½at^2. Если рассмотреть падение тела (в вакууме, где нет сопротивления воздуха), учитывая, что ускорение будет равно ускорению свободного падения a=g=9,8 *м/сек*^{2}, то для пройденного пути получим:

$$\mathbf{x} = \frac{1}{2}gt^2 = (4.9)t^2 \quad (6)$$

Через секунду тело пройдет 4,9 *м*, через две *с* – 19,6 *м*, через 3 – 44,1 *м* и так далее.

Кинетическая энергия движущегося тела определяется формулой:

$$KE = \frac{1}{2}mv^2 \quad (7)$$

где m – масса тела, v – модуль скорости (или просто скорость). Заметьте, что обозначение скорости v в этом случае не выделяется жирным шрифтом. Обратимся снова к примеру с телом, падающим из точки x=0, в момент времени t=0 и пролетающем расстояние h:

$$h = \frac{1}{2}gt^2 \quad \text{или } t = \sqrt{(2h/g)} \quad (8)$$

Используя уравнение v=gt, получаем для скорости:

$$V = gt = g\sqrt{(2h/g)} = \sqrt{(2gh)} \quad (9)$$

Отсюда получаем:

$$KE = \frac{1}{2}mv^2 = \frac{1}{2}m(2gh) = mgh \quad (10)$$

Теперь определим работу, которую необходимо выполнить, чтобы поднять упавший предмет обратно на высоту h. Работа определяется как произведение приложенной силы на пройденное под действием этой силы расстояние: W=Fd. Сила земного притяжения постоянна F_g=mg. Следовательно, работа по подъему тела на расстояние (h) в точку x=0 будет составлять:

$$W = Fd = (mg)d = mgh \quad (11)$$

Работа, затраченная на подъем тела на высоту h, равна кинетической энергии, которую получает тело, пролетевшее эту высоту, KE=W=mgh. Когда мы поднимаем тело из точки x=h в точку x=0, мы увеличиваем потенци-

альную энергию тела на величину mgh. Потенциальная энергия (PE) может перейти в кинетическую, если позволить телу упасть с высоты h. Эта потенциальная энергия называется гравитационным потенциалом, значение которого зависит от того, в какой точке мы размещаем начало координат, x=0. Таким образом, при переходе потенциальной энергии в кинетическую мы рассматриваем не абсолютные значения энергий, а их изменения:

$$\Delta KE = -\Delta PE \quad (12)$$

Измерение кинетической энергии равно по значению и противоположно по знаку изменению потенциальной энергии.

Приложение 2

Гидростатическое давление

Простым и надежным способом мониторинга медленно меняющегося давления является жидкостный манометр. Он использует вес вертикального столба жидкости для уравновешивания измеряемого давления. Мы определили вес как силу гравитации, действующую на массу (m): $F_g=mg$. Для того чтобы определить вес колонны жидкости известных размеров, необходимо знать плотность (массу на единицу объема) самой жидкости. Плотность имеет размерность m/L^3 (где L – размерность расстояния в пространстве), и в системе СИ единицей плотности является килограмм на кубический метр (*кг/м*^{3}). Поскольку жидкости практически несжимаемы, их плотность мало зависит от давления (но зависит от температуры). Плотность воды при комнатной температуре составляет 997,8 *кг/м*^{3}, или примерно 1 *г/см*^{3}.

Давление (p) на дне вертикальной трубки жидкостного манометра рассчитывается следующим образом. Если площадь сечения трубки равна A, а высота цилиндра равна z, то объем цилиндра равен: V=Az. Если плотность жидкости равна ρ, то масса столба составит:

$$m = \rho V = \rho Az \quad (1)$$

Вес столба равен:

$$W = mg = \rho Azg \quad (2)$$

Столб жидкости давит на основание площадью A с силой, равной весу столба, и создает давление:

$$p = \text{сила}/\text{площадь} = \rho Azg/A = \rho gz \quad (3)$$

Как видно из (3), давление, создаваемое манометром, не зависит от сечения трубки и определяется только плотностью используемой жидкости и высотой столба. Если мы знаем плотность жидкости, то, измеряя высоту столба (z), мы может вычислить давление (p). Если рабочей жидкостью является ртуть (например, в сфигмоманометре), плотность которой составляет 13680 *кг/м*^{3} (что в 13,68 раз выше плотности воды), то давление определяется следующим образом:

$$p = \rho gz = (13{,}600\ \text{кг}/\text{м}^3)(9.8\text{Н}/\text{кг})(z)$$
$$p[\text{Н}/\text{м}^2] = 133{,}300(z) \quad (4)$$

Единица измерения давления размерностью ньютон/метр^2 (*Н/м*^{2}) называется паскаль (*Па*). Поскольку паскаль – очень маленькая единица давления, обычно используют килопаскали (*кПа*). Если давление измерять в *кПа*, а высоту столба в *мм рт. ст.*, то уравнение (4) приобретает вид:

$$p[\text{кПа}] = 0.1333(z)\ [\text{мм}] \quad (5)$$

Приложение 3

Мост Уитстона

Мостом Уитстона называется электрическая схема, состоящая из четырех резисторов, как показано на Рис. 38-5. Батарея или другой источник постоянного тока (ЭДС) включается между точками A и C, а вольтметр (V) между точками B и D. Говорят, что мост «уравновешен» (сбалансирован), если вольтметр показывает нулевой потенциал между точками B и D. Из закона Ома (V=IR) следует, что равновесие моста достигается, если $R_x=R_s$ x (R_2/R_1). Если R_s – эталонный подстраиваемый резистор (его еще называют «магазином сопротивлений»), а значения постоянных резисторов R_1 и R_2 известны, то, сбалансировав мост резистором R_s, можно с большой точностью определить сопротивление неизвестного резистора R_x. Этот принцип находит широкое применение в технике биомедицинских измерений. В случае с трансдьюсерами инвазивного давления тензодатчик играет роль неизвестного резистора R_x.

Приложение 4

Артефакт завышения сигнала артериального давления в системе трансдьюсера и заполненной жидкостью трубки

Значение погрешности, вносимой эффектом резонанса в системе заполненной жидкостью трубки и трансдьюсера, можно рассчитать, если известны необходимые для расчета параметры системы. Наиболее важным результатом расчета будет график зависимости амплитуды зарегистрированного сигнала от частоты источника (ЧСС), представленный на Рис. 38-17. На этом рисунке показаны некоторые важные свойства колебательных контуров, в том числе

и трансдьюсеров, подключенных при помощи заполненной жидкостью трубки. Одним из таких свойств является существование резонансной частоты f_0, которая определяется следующим выражением:

$$f_0 = \frac{1}{2}\pi\sqrt{k/m} \quad (1)$$

где m – масса системы, k – эластичность, или коэффициент упругости.

Если внести в систему затухание (или силу трения; c – постоянная трения), мы увидим уменьшение пика усиления на резонансной частоте, а сама частота резонанса немного снизится. Коэффициент затухания (z) определяется следующим образом:

$$z = c/\sqrt{2km} \quad (2)$$

Хотя сигнал артериального давления и не является синусоидальным, Рис. 38-16 хорошо иллюстрирует наиболее важные особенности реакции трансдьюсера на сигнал. При любом сочетании катетера трубки и трансдьюсера параметры системы можно описать при помощи двух показателей – резонансной частоты (f_0) и коэффициента затухания (z). Gardner (Гарднер) измерил эти значения для многих трансдьюсеров и систем трубок и обнаружил, что большинство систем имеет резонансную частоту от 10 до 20 *Гц* и коэффициент затухания от 0,2 до 0,3. Для клинических систем максимальный коэффициент усиления на резонансной частоте равнялся 2,5.

Учитывая, что минимальная резонансная частота системы равна 10 *Гц*, можно предположить, что эффект усиления не будет играть большой роли в диапазоне частоты пульса, который в 5-10 раз ниже указанной частоты. Но следует учитывать, что пульсовая волна не является синусоидальной, но является (при разложении в ряды Фурье) суммой гармонических кривых, частоты которых могут быть выше основной частоты в несколько раз. Значительная часть этих высокочастотных гармонических колебаний усиливается и может привести к появлению выбросов, которые выглядят как помехи на плохо обработанной кривой давления. В зависимости от формы исходной артериальной кривой это искажение может добавлять от 20 до 40 процентов к значению систолического давления. И что еще хуже, эта погрешность будет зависеть от частоты пульса и не будет постоянной во все время мониторинга.

Тем не менее эти данные позволяют нам легко оптимизировать систему измерения инвазивного давления. Во-первых, резонансная частота (f_0) должна быть как можно выше. Значение коэффициента упругости (k) должно быть достаточно большим (иными словами, пружина должна быть «жесткой»), и величина массы (m) должна быть как можно меньше (т.е. катетер и трубка для измерения давления должны быть как можно более жесткими). Для уменьшения массы трубки должны быть как можно короче и просвет трубок как можно меньше. Следует тщательно удалять пузырьки воздуха из системы, так как они добавляют упругость и увеличивают трение, что приводит к уменьшению резонансной частоты. В клинических условиях можно приблизительно определить резонансную частоту системы, быстро переключив краник промывки системы при высокой скорости развертки сигнала (50 *мм/с*). При этом можно наблюдать на экране несколько циклов колебаний на частоте резонанса системы. Коэффициент затухания можно определить по тому, как быстро снижается амплитуда колебаний. Данный пример показывает, как фундаментальные принципы механики могут быть использованы для оптимизации работы систем мониторинга. Это относится и к другим разделам этой главы.

Приложение 5

Измерители потока, закон Бернулли, ламинарный и турбулентный потоки

Уравнения, описывающие движение текучих сред (жидкостей и газов) основываются на втором законе Ньютона F=ma. Силы, действующие на текучие среды, относятся к одной из трех категорий: (1) силы гравитации, (2) силы давления и (3) силы трения.

В приведенном выше примере с манометром гравитационная сила, действующая на единицу объема среды, равна ρg и действует в вертикальном направлении. Силы давления являются результатом разности давлений в двух различных точках пространства и математически описываются как отрицательный градиент давления. (Градиентом давления называется вектор, направленный в сторону максимальной скорости повышения давления и имеющий значение, равное производной давления в этом направлении). Сила трения пропорциональна вязкости среды, свойству физической материи оказывать сопротивление сдвигу одной ее части относительно другой под действием сил деформации:

$$P_0 = p + \frac{1}{2}\rho U^2 + \rho g z \quad (1)$$

Уравнение 1 (закон Бернулли) показывает отношение между скоростью и давлением в потоке при определенных условиях. Для потоков в трубах измерение давления манометром является удобным способом измерения среднего давления. Вышеуказанные методы можно применять для изучения течения потока в трубах. Трубка Вентури, изображенная на Рис. 38-33, представляет собой трубку с переменным сечением. Из уравнения Бернулли для сечений 1 и 2 на Рис. получаем:

$$P_1 + \frac{1}{2}\rho U_1^2 = P_2 + \frac{1}{2}\rho U_2^2 \quad (2)$$

Гравитационную составляющую уравнения опускаем, так как все части трубы расположены горизонтально и на одном уровне. Для газов, как правило, гравитационную составляющую можно не учитывать вне зависимости от расположения трубки.

Объемный поток текучей среды (Q) через оба сечения одинаков, так как среда ограничена стенками трубы. Размерность объемного потока определяется как L^3/t (объем на время), что в единицах СИ дает размерность $м^3/с$. В каждом сечении трубы объемный поток определяется как произведение средней скорости потока (U) на площадь сечения (A):

$$Q = U_1 A_1 = U_2 A_2 \quad (3)$$

Предполагая, что A_1, A_2, P_1 и P_2 известны, легко получить уравнения для неизвестных U_1 и U_2:

$$U_1 = \sqrt{\left[2\left(P_1 - P_2\right)\Big/\rho\left(1 - A_1^2 - A_2^2\right)\right]} \quad (4)$$

Для определения объемного потока нужно умножить полученный результат на A_1. Скорость прямо пропорциональна квадратному корню из разности давлений, или можно сказать, что изменение разности давлений пропорционально квадрату скорости.

Для заданной скорости потока U_1 разность давлений изменяется пропорционально квадрату площади сечения или четвертой степени диаметра трубы. Если A_2 больше, чем A_1, то из уравнения 4 следует, что P_2 больше, чем P_1. В данном случае давление растет в направлении потока, хотя это и противоречит интуитивному представлению о том, что по ходу трубы давление должно падать.

Поплавковые ротаметры, относящиеся к измерителям потока с «переменным отверстием» и широко применяемые в наркозных аппаратах, используют похожий принцип работы. Устройство состоит из слегка расширяющейся вертикально расположенной трубки и поплавка в виде «пули» или шарика, помещенного внутрь трубки (см. Рис. 38-35). Площадь кольцевого зазора между поплавком и стенками трубки равномерно возрастает при движении поплавка от нижнего к верхнему концу трубки. Поскольку течение потока в зазоре и после него не является ламинарным, уравнение Бернулли неточно описывает такие виды потока. Но введение эмпирической константы Cd позволяет использовать модифицированный вариант уравнения 4:

$$Q = C_d A\sqrt{\left[2\left(P_1 - P_2\right)\right]}\Big/\rho \quad (5)$$

откуда следует:

$$P_1 - P_2 = \left(\frac{1}{2}\rho Q^2\right)\Big/\left(C_d^2 A^2\right) \quad (6)$$

где C_d – безразмерная константа, называемая «коэффициент расхода». Эта константа зависит от формы зазора и от значения еще одной безразмерной константы, числа Рейнольса (Re). Re характеризует отношение внутренних сил в потоке к силам вязкости и определяется как:

$$Re = \rho UL/\mu \quad (7)$$

где U – средняя скорость потока, L – «характеристическая длина» для данного потока (для нашего ротаметра L – это диаметр трубы) и μ – вязкость среды. Размерность вязкости M/LT. Значение Re определяет наиболее важные характеристики потока. Переход течения потока от ламинарного (или гладкого) к турбулентному определяется формой потока и числом Re. Например, для длинной прямой трубы с гладкими стенками переход от ламинарного к турбулентному течению происходит при значении Re около 2100. При прохождении потока через резкое сужение, как в ротаметре на Рис. 38-36, поток становится турбулентным при значении Re менее 100.

Вернемся к описанию работы поплавкового ротаметра. Газ, поступающий в трубку, поднимает поплавок. По мере того как поплавок поднимается по трубке, зазор между поплавком и стенками трубки растет и разница давлений до и после поплавка (P_1-P_2) уменьшается. Для заданного потока в определенной точке трубки силы давления, действующие на поплавок, оказываются равными силе тяжести. В данном типе измерителя потока разность давлений постоянна и определяется весом поплавка, а площадь зазора изменяется в зависимости от объемного потока, поэтому такие измерители называют измерителями потока с «переменным отверстием». Из уравнения 5 следует, что показания таких ротаметров зависят от плотности и вязкости газа: Плотность (ρ) непосредственно входит в формулу, а вязкость (μ) – через C_d и Re. Если мы используем ротаметр не для того газа, для которого он предназначен, то, используя уравнения 5 и 6 и зная значения вязкости и плотности, можно определить погрешность измерения.

Приложение 6

Измерение сердечного выброса методом термодилюции и массового потока

Наиболее известным методом определения сердечного выброса является метод термодилюции. Он основан на добавлении известного количества вещества или энергии к объему вещества, который нужно измерить. Например, если требуется измерить объем воды в сосуде, находящейся при комнатной температуре (25°*C*), можно добавить в сосуд известное количество воды, отличающейся по температуре. Например, если после добавления в сосуд 100 мл воды при температуре 35°*C* температура жидкости в сосуде поднимется до 27°*C*, то можно определить исходный объем жидкости, если предположить, что тепло не рассеивается в окружающей среде. Этот принцип может быть использован для измерения потока крови, если регистрировать изменение температуры во времени. Измерение сердечного выброса методом термодилюции требует точного соблюдения техники измерения, так как подвержено ошибкам, связанным с точностью измерения температуры, объема и скорости введения инжектата, точного определения теплоемкости крови, которая зависит от значения гематокрита и потерь тепла из-за близости легких.

Для мониторинга температуры в клинической практике чаще всего используются термисторы, поскольку они недороги и имеют малый размер. По той же причине они используются и для определения сердечного выброса методом термодилюции. Вычисление сердечного выброса этим методом, в сущности, сводится к расчету теплового баланса для правого сердца. (Метод теплового баланса состоит в сопоставлении прихода и расхода тепловой энергии при анализе тепловых процессов). Метод состоит в быстром введении в правую половину сердца известного объема стерильного раствора (обычно 10 *мл* 5% раствора глюкозы), в то время как сенсор измеряет температуру крови ниже по ходу легочной артерии. Предполагается, что при прохождении через легочную артерию кровь и раствор перемешиваются, но теплообмена с окружающими тканями не происходит. Формула, приведенная ниже, представляет собой уравнение теплового баланса для данных условий.

$$CO = \left[\rho_i C_i V_i \left(T_b - T_i\right)(60Cr)\right] \Big/ \left(\rho_b C_b \int_0^\infty T_b(t)dt\right) \quad (1)$$

где CO (cardio output) – сердечный выброс (*л/мин*), ρ_i и ρ_b – плотности инжектата и крови, C_i и C_b – тепловые емкости инжектата и крови, V_i – объем инжектата, T_b и T_i – темпе-

ратуры крови и инжектата. Корректирующая константа Cr вводится в уравнение для компенсации нагрева инжектата при прохождении через катетер, до того, как он смешается с кровью.

Тот же принцип баланса может быть применен для определения сердечного выброса, если использовать в качестве «метки» кислород, или CO_2. В классическом варианте используются кислород, и формула Фика. Но измерение содержания и потребления кислорода – довольно сложная задача, поэтому на практике используется формула Фика, модифицированная для CO_2. Технология неинвазивного определения сердечного выброса NICO использует следующее уравнение:

$$Q = \dot{V}_{CO_2} / \left(C\bar{V}_{CO_2} - Ca_{CO_2}\right) \quad (2)$$

Сердечный выброс (Q) определяется как элиминация CO_2, деленная на артериально-венозную разницу по CO_2. Предположим, что Q постоянен. Тогда уравнения для элиминации CO_2 должны быть одинаковыми для измерения с ребрифингом и без ребрифинга, где N указывает на нормальное дыхание, а R – на ребрифинг. Преобразуя уравнение, получаем, что сердечный выброс равен отношению изменения элиминации CO_2 к изменению содержания CO_2 в артериальной крови. Содержание CO_2 в артериальной крови определяется по наклону парциального давления CO_2 в конце выдоха (P_{ETCO2}):

$$Q = \dot{V}_{CO_{2N}} / \left(C\bar{V}_{CO_{2N}} - Ca_{CO_{2N}}\right) = \dot{V}_{CO_{2R}} / \left(C\bar{V}_{CO_{2R}} - Ca_{CO_{2R}}\right) = \frac{\Delta\dot{V}CO_2}{\Delta CaCO_2} \quad (3)$$

Метод подвержен потенциальным ошибкам при нарушении следующих предположений: (1) изменение Q во время измерения, (2) изменение скорости метаболизма и продукции CO_2 и (3) изменение вентиляции.

У пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких абсолютные значения $PaCO_2$ могут сильно отличаться от P_{ETCO2}, что приведет к абсолютным ошибкам в измерении Q. Но при этом относительные измерения Q будут мониторироваться.

Приложение 7

Ультразвук

Простейшая звуковая волна, распространяющаяся в одном направлении, описывается следующим уравнением:

$$p' = p_0 \sin\left[(2\pi/\lambda)(x - at)\right] \quad (1)$$

где p′ – колебания давления, λ – длина волны (расстояние между волнами), x – координата в направлении распространения волны, c – скорость распространения, или скорость звука.

Амплитуда звуковой волны измеряется как среднеквадратическое значение от величины пульсаций давления. Это значение называется уровнем звукового давления (SPL sound pressure level). Поскольку диапазон значений SPL очень широк, используется логарифмическая шкала:

$$SPL = 20\log\left(p^*/P_0\right) \quad (2)$$

где p* – среднеквадратическое значение колебаний давления, а p_0 равно самому тихому звуку, различаемому человеческим ухом. Это значение равно 2 x 10^{-8} *кПа* на частоте 2 *кГц*. SPL измеряется в децибелах. Звуковому давлению 2 x 10^{-8} *кПа* соответствует значение SPL = 0 *дБ*. [$(p^*/p_0 = 1$; log (1) = 0)]. Негромкий разговор примерно соответствует SPL от 40 до 50 *дБ*, или увеличению давления от 10 до 300 раз по сравнению с порогом слышимости.

Когда звуковая волна сталкивается с резким изменением свойств среды, в которой она распространяется, часть энергии проходит сквозь новую среду, а часть отражается или «рассеивается» в различных направлениях. Хотя математическое описание этого процесса достаточно сложно, очевидно, что отражение тем сильнее, чем больше разница в плотности и сжимаемости двух сред. Лучше всего степень отражения звука на границе двух сред определяет отношение (R) произведений плотности (ρ) и скорости звука (c) для каждой среды:

$$R = (\rho_1 c_1)/(\rho_2 c_2) \quad (3)$$

Очевидно, что максимальное акустическое отличие между тканями организма будет между легкими и плотными тканями. Плотность легких и скорость звука в них будет намного меньше. Аппарат УЗИ не может «видеть» сквозь легкие ткани и органы, расположенные позади них. Затем, большое отличие существует между мягкими тканями и костями. Последние имеют намного большую плотность.

В 1842 г. К. Допплер впервые описал кажущееся изменение высоты звука в случае, если источник звука или слушатель находятся в движении. Этот эффект Допплера имеет несколько применений в мониторинге пациента, включая прекардиальные и эзофагеальные доплеровские ультразвуковые приборы, позволяющие измерять локальный кровоток или сердечный выброс. Если источник звука постоянной частоты неподвижен, а слушатель перемещается относительно него (см. Рис. 38-19A), то длина волны определяется следующей формулой:

$$\lambda = c/f \quad (4)$$

так как интервал между фронтами волн равен 1/f, а сами волны движутся со скоростью звука (c). Если слушатель движется навстречу источнику звука со скоростью V_0, то скорость слушателя относительно фронтов звуковой волны будет равна (c + V_0). Количество фронтов, которые слушатель «сосчитает», будет равно:

$$f' = \text{скорость}/\text{расстояние между фронтами} = (a + V_0)/\lambda \quad (5)$$

Итак, подставляя уравнение (4) в уравнение (5), получаем:

$$f' = (c + V_0)/\lambda = f + \left(V_0/\lambda\right) = f + \left(V_0 f/c\right) = f\left[1 + \left(V_0/c\right)\right] \quad (6)$$

Таким образом, кажущаяся высота звука для слушателя, приближающегося к источнику звука, выше на [1 + (V_0/c)]. Слушатель, движущийся со скоростью в половину скорости звука, услышит тон в полтора раза выше, чем неподвижный слушатель.

Теперь рассмотрим случай, когда слушатель неподвижен, а движется источник звука, как показано на Рис. 38-19B. Фронты звуковых волн уже не представляют собой концентрические круги, они сжаты в направлении движения источника звука. Если источник звука излучает частоту f, то двигаясь со скоростью V_0, он проходит расстояние V_0/f за каждый период. Длина волны излучаемого звука таким образом уменьшится на V_0/f и станет равной

$\lambda' = (c - V_0)/f$. Сами звуковые волны распространяются со скоростью звука, а следовательно, неподвижный слушатель услышит частоту:

$$f' = c/\lambda' = cf/(c - V_0) = f\left[1/\left(1 - V_0/c\right)\right] \quad (7)$$

Если источник звука движется со скоростью половины скорости звука в направлении слушателя, то тот слышит удвоенную частоту. Сравните со случаем, когда двигался слушатель, а источник звука оставался неподвижным. Тогда слышимая частота увеличилась только на 50%. В допплеровских ультразвуковых системах мы встречаем оба случая. Первичный источник звука неподвижен, и звук отражается от подвижной мишени (например, красные кровяные клетки). Рассеянный сигнал возвращается к неподвижному приемнику. Таким образом, мишень сначала является подвижным приемником, воспринимающим сигнал от неподвижного излучателя, а затем подвижным излучателем отраженного сигнала, движущимся в сторону неподвижного приемника. Таким образом, частота, воспринимаемая неподвижным датчиком, получается комбинацией уравнений 6 и 7 :

$$f' = \left[\frac{1 + V/c}{1 - V/c}\right] \quad (8)$$

В данном примере мы полагаем, что мишень движется в направлении к ультразвуковому датчику со скоростью V. Если бы мишень двигалась со скоростью половины скорости звука, то частота увеличилась бы втрое. Поскольку отклонения частоты синусоидальной волны может быть измерено с очень высокой точностью, допплеровский метод исследования позволяет очень точно измерять скорость движущихся мишеней. На часто применяемых высоких частотах (5 *мГц*) такие маленькие объекты, как клетки крови, рассеивают достаточное для детектирования количество сигнала.

Формирование ультразвуковых изображений является чрезвычайно сложной задачей. В качестве простого примера: в фильмах о подводных лодках гидроакустик говорит: «2000 ярдов, азимут 36 градусов». Эти параметры даны в полярных координатах, широко использующихся в математическом аппарате обработки ультразвуковых изображений.

Основной фактор, ограничивающий максимальный диапазон работы ультразвука, описывается уравнением:

$$r_{max} = cT/2 \quad (9)$$

Максимальное расстояние r_{max} равно скорости звука в тканях (примерно 1540 *м/с*), умноженной на половину периода (T) между импульсами и деленной на два. Другим ограничением является поглощение энергии в тканях. Для получения отклика от глубоко лежащих тканей нужно подавать больше энергии на меньшей частоте следования импульсов. Длина волны и частота связаны соотношением:

$$\lambda = c/f \quad (10)$$

где f – частота, λ – длина волны, а c – скорость звука в тканях. Теперь разберемся с осевым разрешением (вражеский корабль в 2000 или 2005 ярдах?) и с угловым разрешением (азимут 36 или 38 градусов?). Звук распространяется в тканях в диапазоне вокруг основной частоты. Для определения правильного диапазона для осевого разрешения в 2 *мм* используется следующее приближенное правило:

$$B = 2c/\Delta r \quad (11)$$

где Δr – осевое разрешение. Для получения осевого разрешения в 2 *мм* необходим частотный диапазон 1,54 *мГц*.

Для угловой погрешности ($\Delta\theta$) луч расширяется тем больше, чем дальше он удаляется от источника. Если не привлекать математику, то основные два фактора, влияющие на угловое разрешение, – это частота и апертура. Размер апертуры ограничен размером излучателя, прилегающего к телу. Ошибка в один градус на расстоянии в 1 *см* сильно возрастает на расстоянии 10 *см*. Длина окружности равняется $2\pi r$: для радиуса 1 *см* получаем ошибку $\frac{1}{360} \times 2 \times \pi \times 1 = 0{,}17$ *мм*; для радиуса 10 *см* ошибка будет 1,7 *мм*.

Adrian W. Gelb, Kate Leslie, Donald R. Stanski и Steven L. Shafer
Перевод В.В. Субботина
Редактор перевода Е.П. Макаренко

39 Мониторинг глубины анестезии

Ключевые моменты

1. Определение «глубина анестезии» постоянно эволюционирует, начиная с первой клинической демонстрации анестезии в 1840-х гг. Изменения в определении вращаются вокруг доступных для проведения анестезии лекарственных препаратов и совокупности знаний об их влиянии на человека.
2. Анестезия – это не только фармакологический процесс. Это комплекс взаимодействий множества стимулов, различных ответов и лекарственно-индуцированной возможности отсутствия реакции на стимулы.
3. Анестезия может состоять из гипнотического (отсутствие сознания) и аналгетического (отсутствие боли) компонентов. Гипнотический компонент может быть обеспечен внутривенными и ингаляционными анестетиками, тогда как аналгетический компонент может быть обеспечен опиоидами и местными анестетиками. Некоторые лекарственные препараты, такие как эфир, закись азота и кетамин, могут до некоторой степени обеспечивать оба компонента, гипнотический и аналгетический.
4. Использование только гипнотиков не предотвращает значимого гемодинамического ответа на интенсивный болевой стимул. Применение только опиоидов не гарантирует стойкой потери сознания и отсутствия двигательных ответов на интенсивный болевой стимул. Комбинация двух вышеперечисленных групп препаратов может приводить к предсказуемому отсутствию сознания и отсутствию гемодинамического ответа на интенсивный болевой стимул.
5. Взаимодействие гипнотического и аналгетического компонентов может быть охарактеризовано трехмерной поверхностью с концентрацией гипнотика по оси y, концентрацией аналгетика по оси x и вероятностью отсутствия реакции по оси z.
6. Характеристика трехмерной поверхности требует нанесения точных стимулов и измерения специфических ответов при определенных концентрациях гипнотиков и аналгетиков.
7. Специфические пары стимул-ответ используют для определения уровня глубины анестезии от легко подавляемых ответов на умеренную стимуляцию, таких как вербальный ответ на вербальные команды, до трудно подавляемых ответов на интенсивную стимуляцию, таких как гемодинамический ответ на интубацию.
8. Взаимодействия гипнотиков и аналгетиков, как правило, синергичны.
9. Современная анестезиологическая практика требует от врача внимательного наблюдения за клиническими ответами для определения стимулов и затем подбора дозы гипнотика или аналгетика (или и того, и другого), используя их синергичное взаимодействие для достижения клинических целей: контроля параметров гемодинамики, контроля утраты сознания и быстрых и безопасных индукции и пробуждения.
10. Гипнотический эффект внутривенных или ингаляционных анестетиков может быть измерен при помощи эмпирически определенных показателей, рассчитанных на основании электроэнцефалограммы (ЭЭГ).
11. Основанные на ЭЭГ показатели гипнотического эффекта препаратов коррелируют с вызванными гипнотиками седацией, амнезией, утратой сознания и уменьшением уровня мозгового метаболизма.
12. Следствием неадекватной глубины анестезии является интранаркозное пробуждение. Случаи пробуждения у здоровых пациентов встречаются приблизительно в 0,1% и могут увеличиваться до 1,0-1,5% в популяции пациентов высокого риска.
13. Существуют доказательства того, что интраоперационный мониторинг гипнотического компонента анестезии может достоверно снизить количество интранаркозных пробуждений, связанных с анестезией. Однако он не может полностью исключить такой риск.
14. Поддержание постоянно высокой концентрации ингаляционного анестетика может уменьшить риск интранаркозного пробуждения, если последствия, связанные с высокой концентрацией, могут быть перенесены пациентом.

Из афоризма «Если вы не знаете, куда вы идете, то любая дорога хороша» логически вытекает, что если вы не знаете, что такое анестезия, то любой монитор глубины анестезии хорош. Что такое анестезия? Анестезиологи имеют множество разноречивых определений уровня глубины анестезии и строго придерживаются своего мнения о его измерении. К счастью, интегральная, количественная концепция глубины уровня анестезии может быть построена на постепенно увеличивающихся знаниях, развивающихся с момента начала анестезии более века назад. Насколько наши знания о глубине уровня анестезии становятся совершеннее, настолько возрастает наша возможность контролировать его фармакологически и мониторировать его в реальном времени.

Глава состоит из четырех разделов. В первом рассматривается развитие определения глубины анестезии. Анестезия может быть определена в терминах двух фундаментальных фармакологических компонентов, гипнотического и аналгетического, клинической анестезиологии требуются оба компонента. Во второй части рассматриваются память и пробуждение, критические компоненты глубины анестезии. В третьей рассматриваются базовые фармакологические концепции, которые связаны с глубиной анестезии. В последней части обсуждаются электрофизиологические подходы для оценки глубины анестезии, включая влияние специфических препаратов на электрофизиологические методы оценки. Точка зрения авторов заключаются в том, что анестезия – это фармакологически вызванное состояние, которое приводит к нечувствительности пациентов к хирургической агрессии. Так как фармакология неразрывно связана с определением и измерением глубины анестезии, то фармакология гипнотиков и опиоидов обсуждается с разных ракурсов в каждом разделе. Это неизбежные повторения, так как мониторинг глубины анестезии, основной вопрос этой главы, означает не что иное, как мониторинг фармакологических эффектов препаратов, используемых для достижения пациентами отсутствия чувствительности.

Определение глубины анестезии

В редакционной статье в 1987 г. Prys-Roberts[1] рассматривал клинические компоненты, точно относящиеся к глубине анестезии. Он начал с обзора, что глубину анестезии трудно определить, потому что анестезиологи подходили к решению этого вопроса с точки зрения наличия лекарств, доступных им, а не необходимых пациенту во время операции. Prys–Roberts считает, что болевая стимуляция во время операции вызывает различные рефлекторные ответы, которые могут быть скорректированы независимо друг от друга. Одним из важных наблюдений является тот факт, что боль – это сознательное восприятие ноцицептивной стимуляции. Таким образом, он определяет анестезию как состояние медикаментозно индуцированного отсутствия сознания, в котором пациент не воспринимает и не отвечает на болевую стимуляцию. Потеря сознания относится к феноменам «все или ничего». Учитывая это определение, не может быть никаких вариантов глубины анестезии. Пациент либо в сознании, либо без сознания.

Prys–Roberts определял болевую стимуляцию как механически, химически, термически или радиационно вызванное причинение вреда, приводящее к потенциальному или фактическому повреждению клеток. На Рис. 39-1 показаны соматические или вегетативные ответы на болевую стимуляцию. Болевая стимуляция исходит из соматических или висцеральных тканей, и ответы могут быть соматическими или вегетативными. Соматические ответы включают как сенсорную, так и моторную активность. Сенсорный ответ есть ощущение боли. Низкие концентрации ингаляционно или внутривенно вводимых анестетиков могут устранять боль, особенно в сочетании с опиоидами, но допускают двигательные ответы. Двигательные ответы на болевую стимуляцию – типичный пример реакции отдергивания по типу «все или ничего». Такую же концепцию использовали Eger

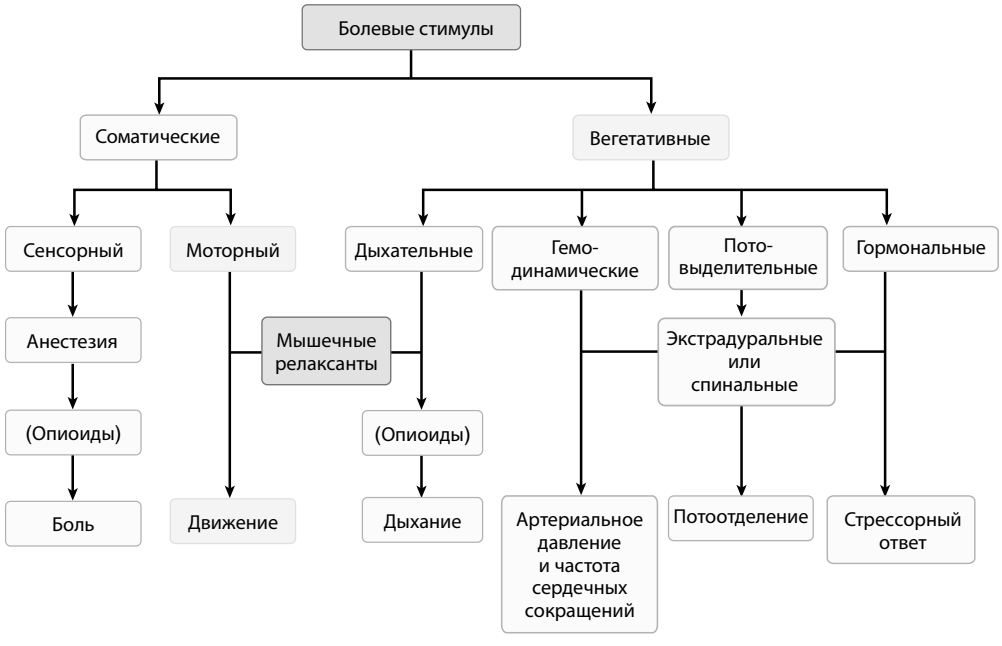


Рис. 39-1 Глубина анестезии может быть достигнута путем подавления клинически значимых ответов на болевые стимулы, как было предложено Prys–Roberts. На рисунке слева направо и сверху вниз представлен порядок, в котором ответные рефлексы подавляются препаратами для анестезии. (*Изменено из Prys–Roberts C: Anaesthesia: A practical or impossible construct? [редакционная статья] Br J Anaesth 59:1341, 1987.)*

с колл.[2] более чем 4 десятилетия назад, когда они определяли минимальную альвеолярную концентрацию (МАК) как концентрацию препарата, которая блокирует движение в ответ на болевую стимуляцию.

Prys–Roberts разделил вегетативные ответы на четыре категории: дыхательные, гемодинамические, судомоторные и гормональные. Дыхательные реакции могут проявляться даже при отсутствии соматических двигательных ответов на хирургическую стимуляцию. Для подавления дыхательных реакций требуется большая концентрация анестетиков, чем для подавления соматических ответов на болевую стимуляцию.

Гемодинамические реакции состоят из вегетативных ответов на болевую стимуляцию, а именно увеличение симпатического тонуса, который приводит к подъему артериального давления и увеличению частоты сердечных сокращений. Судомоторный ответ выражается в повышенном потоотделении, тогда как гормональный ответ состоит в повышении концентрации катехоламинов и кортикостероидов.

Prys–Roberts рассматривал обезболивание, мышечную релаксацию и подавление вегетативной активности как дискретные фармакологические эффекты. Некоторые препараты могут вызывать все вышеперечисленные эффекты. Другие – только один или два. Единственная общая характерная черта для большинства анестетиков – это способность подавлять болевые ощущения и приводить к отсутствию сознания. Он считал, что включение мышечной релаксации в определение уровня анестезии является нелогичным и сбивающим с толку. Хотя мышечная релаксация необходима для ларингоскопии и хирургического доступа, она не является ни компонентом анестезии, ни альтернативой адекватной анестезии.

В 1993 г. в редакционной статье Kissin[3] расширил, обновил и внес дальнейший вклад в определение анестезии. Также как и Prys–Roberts, Kissin начал с определения, что широкий спектр фармакологических воздействий через различные препараты может быть использован для проведения анестезии. Такие фармакологические воздействия включают аналгезию, анксиолизис, амнезию, бессознательное состояние и подавление соматических моторных, сердечно-сосудистых и гормональных реакций на хирургическую стимуляцию. Kissin утверждал, что спектр эффектов, которые определяют состояние общей анестезии, не должен рассматриваться как несколько компонентов анестезии, являющихся результатом действия одного анестетика, но предпочтительнее рассматривать его как проявление раздельных фармакологических воздействий, даже если анестезия обеспечена одним препаратом. Kissin затем делает обзор серии научных исследований и концепций, которые подтверждают его гипотезу:

1. Действие некоторых групп лекарственных препаратов (бензодиазепины, опиоиды, α2-агонисты), вызывающих состояние анестезии путем воздействия на специфические рецепторы, может быть прекращено введением антагонистов специфических рецепторов.
2. В настоящее время растет понимание того, что молекулярный механизм общей анестезии более специфичен, чем предлагаемые предыдущие унитарные гипотезы анестезии.
3. Ранговое распределение эффектов двух важнейших целей анестезии (гипнотического эффекта и блокады соматических моторных реакций на болевые стимулы) может быть различно для разных классов анестетиков. Опиоиды вызывают блокаду двигательных ответов на болевую стимуляцию до того, как развивается гипнотический компонент. Для внутривенных анестетиков характерна обратная картина.
4. Когда предпринимаются исследования взаимодействия различных анестетиков, тип взаимодействия (синергизм, антагонизм, суммация) для одного компонента анестезии может отличаться от другого.
5. Классические теории анестезии, основанные на унитарных неспецифических механизмах действия анестетиков, утверждают, что один анестетик может быть свободно заменен другим и что эффекты комбинации анестетиков могут быть дополняющими. Это может быть правдой для ингаляционных анестетиков[4], но большинство комбинаций внутривенных анестетиков синергичны по гипнотическому эффекту, что подтверждается открытием различных точек приложения для препаратов, вызывающих гипнотическое состояние.

Если понимать общую анестезию как спектр различных фармакологических воздействий, которые варьируют в соответствии с целями анестезии, то могут быть сделаны определенные заключения, касающиеся измерения силы действия анестетиков и глубины анестезии. Kissin утверждал, что «различие фармакологических воздействий, которое в комбинации обеспечивает анестезию, делает почти невозможным определение силы различных воздействий одним измерением»[3].

Современное определение состояния анестезии

Что такое анестезия?

Sine qua non («То, без чего нельзя обойтись») при анестезии – это отсутствие сознания или потеря мыслительной деятельности. Основной проблемой, приводящей к трудностям в определении «глубины анестезии», является то, что бессознательное состояние не может быть измерено напрямую. Что может быть измерено при ответе на стимуляцию? Отвечает пациент на команды? Является ли реакция на разрез кожи подтверждением осознанной перцепции? Увеличивается ли частота сердечных сокращений и артериальное давление в ответ на хирургические манипуляции? Помнит ли пациент события, разговоры или боль? Как было описано Prys–Roberts, анестезия – это отсутствие реакций. «Глубина» анестезии определяется нанесенным стимулом, измеренным ответом и концентра-

Табл. 39-1 Модифицированная шкала оценки беспокойства/седации (MOAA/S)

Шкала	Ответные реакции
5	Быстрый ответ на называние имени нормальным тоном
4	Вялый ответ на называние имени нормальным тоном
3	Ответ только после того, как имя названо громким голосом или повторно
2	Ответ только после мягкого подталкивания или встряхивания
1	Ответ только после болезненного сжатия трапециевидной мышцы
0	Нет ответа после болезненного сжатия трапециевидной мышцы

Блок 39-1 Компоненты, необходимые для определения глубины анестезии

- Афферентные стимулы
- Эфферентные ответы
- Равновесные концентрации аналгетических препаратов
- Равновесные концентрации гипнотических препаратов
- Равновесные концентрации других соответствующих препаратов (например, β-блокаторы, мышечные релаксанты, местные анестетики)
- Поверхности взаимодействия относительно концентрации лекарственного средства для вероятности данного ответа на данный стимул

цией препарата в точке воздействия, которая притупляет ответные реакции.

Уровень сознания может быть определен клинически при помощи различных инструментов, таких как модифицированная шкала оценки беспокойства/седации (MOAA/S) (Табл. 39-1).[5] Как будет показано ниже в этой главе, уровень сознания может быть определен, хотя не может быть измерен напрямую, на основании анализа информации, содержащейся в электроэнцефалограмме (ЭЭГ). Это может быть сделано при помощи некоторых спектральных техник, таких как биспектральный индекс (BIS) или при помощи вызванных потенциалов, таких как слуховые вызванные потенциалы (AEPs). Эти индексы напрямую не измеряют отсутствие сознания или ареактивность. Однако через обширные эмпирические данные мы знаем, что эти измерения могут предсказывать вероятность ответной реакции при условии, что определенный уровень анестезии был вызван теми препаратами, которые использовали для калибровки электроэнцефалографических измерений.

Отсутствие ответных реакций может быть вызвано глубоким сном или 2% изофлурана. Отличием ареактивности при анестезии от ареактивности во время нормального сна является интенсивность стимула, требуемого для преодоления уровня ареактивности и приводящего мозг к осознанной перцепции. Гипнотические препараты, используемые при анестезии (пропофол, тиопентал, ингаляционные анестетики, кетамин), могут вызывать такое глубокое угнетение центральной нервной системы (ЦНС), что даже наиболее сильная хирургическая стимуляция не может вывести пациента из состоянии около-полной ареактивности. Однако, если хирургическая стимуляция будет ослаблена до достижения коркового уровня, дозы препаратов, требуемые для поддержания уровня отсутствия ответных реакций, могут быть уменьшены.

Ослабление хирургической стимуляции – основная задача системной аналгезии (т. е. опиоидов) и местных анестетиков. Взаимодействие между аналгетиками и гипнотиками является фундаментальным понятием для понимания и определения глубины анестезии. В Блоке 39-1 представлены компоненты, определяющие понятие глубины анестезии, используемые далее в этой главе.

Развивая идеи, предложенные Glass в 1998 г.,[6] бодрствование можно понимать как баланс между депрессивными и активирующими влияниями на уровне коры (Рис. 39-2, вверху, справа). Кора первично угнетается гипнотиками, хотя опиоиды и закись азота также имеют седативные свойства, которые угнетают кору. Корковая депрессия вызывает отсутствие сознания. Этим эффектам противостоит внешняя стимуляция (например, громкая музыка, очень холодный операционный стол) и возбуждающий эффект боли, проецируемой в кору.

Рис. 39-2 показывает, как влияют опиоиды, закись азота и местные анестетики на то, чтобы болевая стимуляция не достигла коры. При системном введении опиоиды оказывают воздействие на средний мозг и таламус,[7] несмотря на то, что взаимодействие их со спинным мозгом также связано с их аналгетическими эффектами.[8] При нейроаксиальном введении опиоиды, несомненно, воздействуют непосредственно на спинной мозг. Местные анестетики воздействуют как на спинной мозг (нейроаксиальные блокады), так и на периферические нервы (например, блокада сплетений и местная инфильтрация). Закись азота вызывает некоторые аналгетические

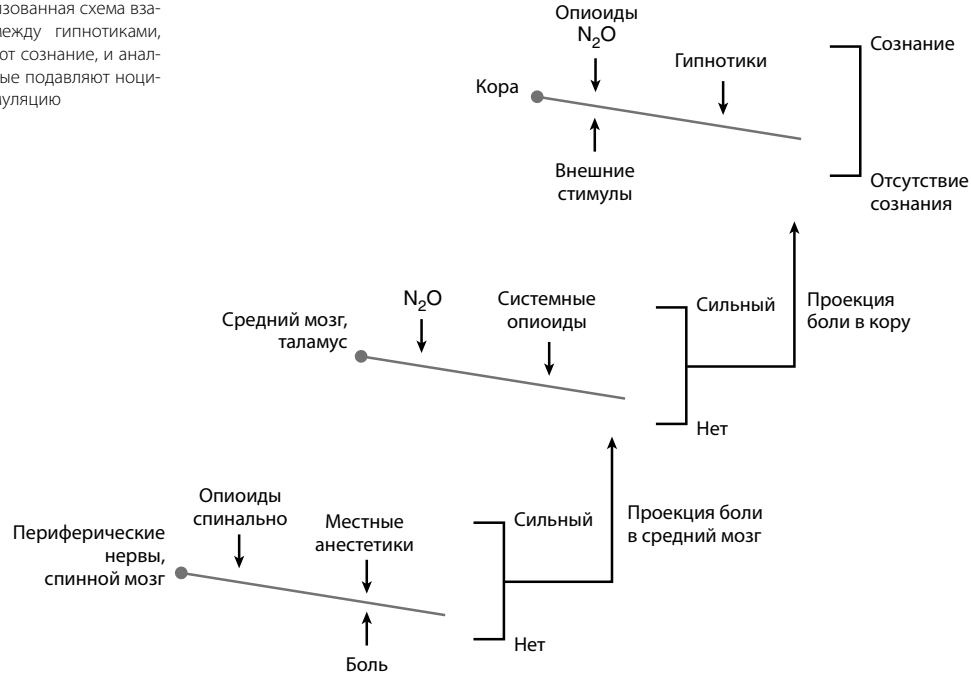


Рис. 39-2 Стилизованная схема взаимодействия между гипнотиками, которые угнетают сознание, и аналгетиками, которые подавляют ноцицептивную стимуляцию

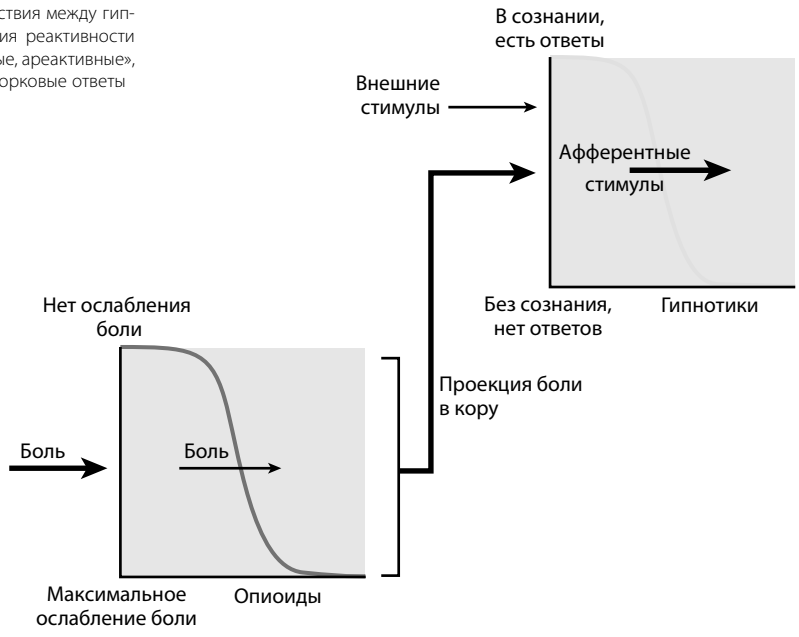


Рис. 39-3 Фармакологическое объяснение взаимодействия между гипнотиками и аналгетиками. Все возможности измерения реактивности появляются в верхнем правом углу как «бессознательные, ареактивные», которые объединяют в единое целое корковые и подкорковые ответы

эффекты через спинальные механизмы,[9,10] так же как и через средний мозг,[11] но для упрощения мы объединили закись азота с опиоидами в среднем мозге. Основной эффект аналгетиков и местных анестетиков – это ослабление проведения болевой импульсации в кору, таким образом уменьшающий потребность в гипнотиках, требуемых для поддержания уровня отсутствия реакций.

Фармакологический взгляд на состояние анестезии

На Рис. 39-3 представлена редуцированная модель с Рис. 39-2 для сильного упрощения фармакологического взгляда.[12] Подкорковые взаимоотношения с Рис. 39-2 сжаты до одной области активности внизу слева на Рис. 39-3 и все аналгетики, включая закись азота, местные анестетики и опиоиды, сжаты до слова «опиоиды». Упрощение приводит к созданию математически описываемой фармакологической структуры и может обеспечивать понимание взаимодействия между аналгетиками и гипнотиками при воздействии на сознание и ответные реакции.

На Рис. 39-3 болевые стимулы показаны слева внизу. Опиоиды (и все другие аналгетики) ослабляют болевую стимуляцию. Величина стимула оказывает эффект и на величину ответа, и на явную силу опиоидов.

Если говорить по-другому, то для ослабления сильного стимула нужно больше опиоидов, чем для ослабления умеренного стимула. Это повторно представлено на Рис. 39-4.[13] Фармакологический эффект от «опиоидов», ослабляющий болевой сигнал, можно описать, используя стандартное сигмоидальное Emax фармакодинамическое уравнение:

$$\text{Боль на входе} = \text{Боль на выходе} \cdot \left(1 - \frac{\text{Опиоиды}^{\gamma}}{\text{Опиоиды}^{\gamma} + \left[\text{Опиоиды}_{50} \cdot \text{Боль на выходе}\right]^{\gamma}}\right)$$

в котором «боль на входе» – это афферентная болевая стимуляция, «боль на выходе» – это эфферентная болевая стимуляция, передающаяся в кору, «опиоиды» – постоянная концентрация опиоидов, «опиоиды$_{50}$» – это уравновешенная концентрация опиоидов, связанная с 50% подавлением афферентной болевой стимуляции, и «γ» – это крутизна отношения «концентрация-ответная реакция» для опиоидов. «Опиоиды$_{50}$» умножают на «боль на входе» для отражения снижения способности опиоидов ослаблять сильную боль, как показано на Рис. 39-4.

На Рис. 39-3 выходящая ослабленная болевая импульсация проецируется в кору, где ЦНС-стимулирующие характеристики боли сбалансированы с ЦНС-угнетающими эффектами гипнотиков. Фармакологическое выражение этого будет выглядеть так:

$$\text{Вероятность отсутствия реакции} = 1 - \frac{\text{Гипнотик}^{\eta}}{\text{Гипнотик}^{\eta} + \left[\text{Гипнотик}_{50} \cdot \text{Входящий стимул}^{\eta}\right]}$$

где «входящий стимул» – это «боль на входе», проецируемая из нижележащих структур, плюс окружающая стимуляция, «гипнотик» – постоянная концентрация гипнотика, «гипнотик$_{50}$» – концентрация, связанная с 50% вероятностью отсутствия реакции, когда «входящий стимул» равен 1, и «η» – это крутизна отношения «концентрация гипнотика – вероятность отсутствия реакции».

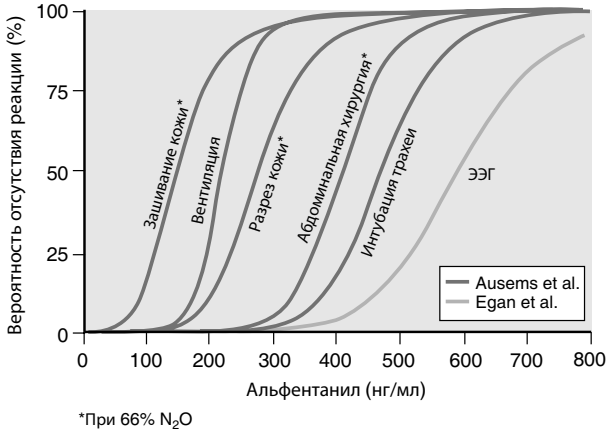


Рис. 39-4 Эффект возрастания болевой стимуляции на взаимоотношение концентрации опиоидов-против-ответной реакции[13]. При увеличении интенсивности боли видимая сила опиоидов уменьшается. ЭЭГ – электроэнцефалограмма

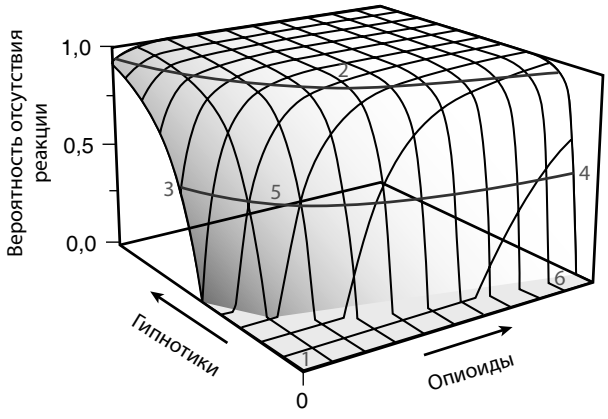


Рис. 39-5 Взаимоотношение между концентрациями опиоидов, гипнотиков и вероятностью отсутствия реакции. 1, Нет шансов на отсутствие реакции (ответ есть всегда); 2, нет шансов на реакцию (ответа нет никогда); 3, отношение гипнотиков против реакции при отсутствии опиоидов; 4, отношение гипнотиков против реакции при больших дозах опиоидов; 5, область максимального синергизма между гипнотиками и опиоидами; 6, в отсутствие гипнотиков, даже большие дозы опиоидов не могут подавить ответную реакцию; *синяя линия* в середине поверхности 50% изобола (кривая одинакового эффекта. – прим. перев.); *синяя кривая* на вершине поверхности 95% изобола

Эта каскадная модель эффекта препаратов образует поверхность, показанную на Рис. 39-5. Оси x и y на Рис. 39-5 – это уравновешенные концентрации опиоида и гипнотика, соответственно, ось z на Рис. 39-5 – это вероятность отсутствия реакции. Эта поверхность отражает фундаментальный принцип отношения опиоид-гипнотик. Рядом с началом координат концентрации препаратов цифрой «1» на поверхности обозначена точка отсутствия шансов на отсутствие реакции (т.е. реакция есть всегда. – прим. перев.), и пациент, вероятно, находится в сознании. Основание фигуры показывает, что минимум препаратов должен быть введен пациенту перед тем, как у него появится какой-нибудь шанс отсутствия реакции. С другой стороны, цифра «2» на поверхности означает достаточное количество гипнотиков и опиоидов, гарантирующее виртуальное отсутствие шансов на реакцию. Синяя линия в середине поверхности, обозначенная цифрой «5», является 50% изоболой (кривой одинакового эффекта). Эта линия указывает на концентрацию опиоидов и гипнотиков, при которой существует 50% вероятность отсутствия реакции. Она протянулась слева направо из точки «3» на кривой отношения «гипнотик против реакции», в которой отсутствуют опиоиды до точки «4» на этой же кривой, в которой присутствует большое количество опиоидов. Взаимоотношения между гипнотиками и аналгетиками высоко синергичны в ситуации, когда препараты используют в комбинации (например, в точке, обозначенной цифрой «5»), в этом случае требуются значительно меньшие дозы обоих препаратов, чем в ситуации, когда они применяются изолированно. Модель предсказывает, что требуется некоторое количество гипнотика для достижения состояния анестезии. В отсутствие гипнотика, даже большие дозы опиоидов недостаточны, чтобы достичь состояния отсутствия реакции на раздражитель, что представлено точкой «6» на поверхности.[14-17] Однако большие концентрации опиоидов резко снижают концентрацию гипнотика, необходимую для достижения пациентом состояния ареактивности, как видно в точке «5». После этой точки дополнительное введение опиоидов обладает скромным эффектом по дальнейшему снижению дозы гипнотика, требуемой для достижения эффекта препарата. В результате, в отсутствие опиоидов, требуются большие дозы гипнотиков для достижения необходимого эффекта.[18-20] Синяя линия на вершине поверхности – это 95% изобола. Эта кривая определяет комбинацию опиоидов и гипнотиков, при которой в 95% случаях отсутствует ответная реакция на раздражитель. Так как поверхность очень крутая, т.к. только появляется небольшая вероятность отсутствия ответной реакции, для перехода с 50% шансов отсутствия реакции на раздражитель до 95% требуется незначительное повышение концентрации лекарственных препаратов.

Рис. 39-5 показывает, что модель состояния анестезии, представленная на Рис. 39-2, позволяет сгенерировать фармакологическую поверхность ответов, которая во многом похожа не те, которые встречаются в исследованиях, посвященных лекарственным взаимодействиям.[21]

Способность ингаляционных анестетиков вызывать отсутствие двигательных реакций на болевую стимуляцию определяется спинным мозгом, а не корой.[22,23] Экспериментально доказано, что взаимодействие между ингаляционными анестетиками и опиоидами, которое

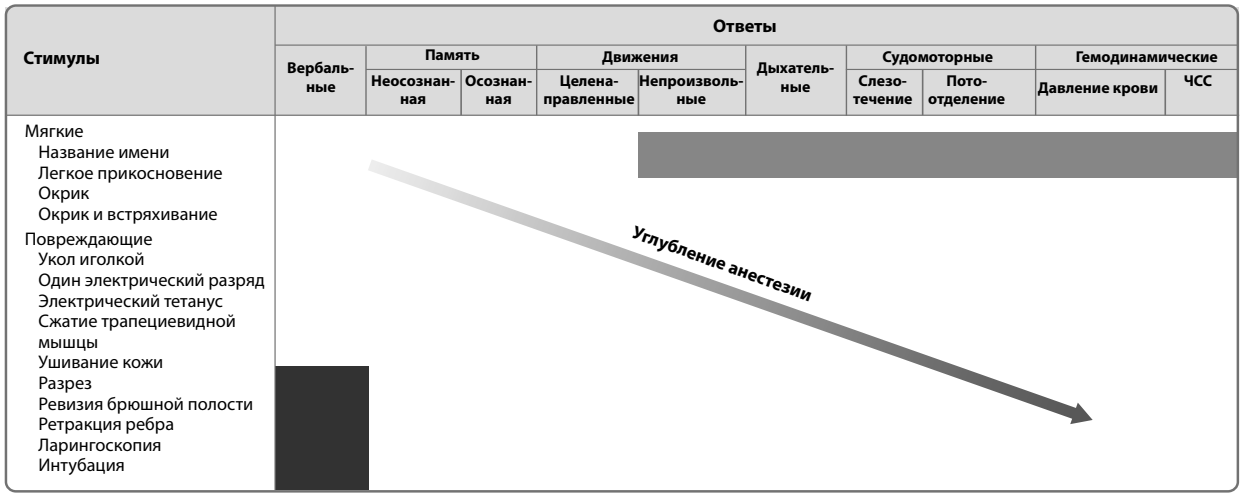


Рис. 39-6 Матрица соответствий стимулов и ответов. Стимулы расположены в примерном порядке возрастания боли (вредности для организма). Ответы расположены в примерном порядке по сложности подавления. При перемещении по клеткам слева направо и сверху вниз требуется применение возрастающих доз анестетических препаратов для предупреждения реакций на нанесенные стимулы

предотвращает двигательную реакцию на болевую стимуляцию[24], очень похоже на представленное на Рис. 39-5. Как фармакологическая модель влияние опиоидов на МАК может быть представлено на Рис. 39-3, за исключением того, что конечная точка (движение) определяется спинным мозгом больше, чем корой.

Экспериментальная характеристика состояния анестезии

Для количественного определения глубины анестезии мы должны тщательно определить z ось на Рис. 39-5, вероятность отсутствия реакции на раздражитель. Рассмотрим матрицу стимулов ответов, представленную на Рис. 39-6. Стимулы могут быть грубо разделены на мягкие и повреждающие. Мягкие стимулы не вызывают физическое ощущение боли. Таким образом, ответы на мягкие стимулы могут быть подавлены только гипнотиками, при минимальной необходимости в аналгетиках. Повреждающие стимулы вызывают физическое ощущение боли, и, таким образом, ответы на повреждающие стимулы без труда могут быть подавлены в присутствии аналгетиков. Разрез кожи появляется где-то в середине повреждающей стимуляции, будучи более мощным, чем электрическая боль, но значительно менее мощным, чем ларингоскопия и интубация. На Рис. 39-6 представлены повреждающие стимулы в приблизительном порядке возрастания интенсивности.

На Рис. 39-6 показаны 10 ответных реакций в приблизительном порядке по сложности подавления и 14 стимулов в приблизительном порядке возрастания интенсивности. Серые клетки были удалены, так как не представляют клинического интереса, после чего осталось 122 клетки для определения глубины анестезии. Если мы хотим полностью охарактеризовать способность изофлурана и фентанила вызывать отсутствие ответной реакции для каждого перечисленного варианта ответа на каждый перечисленный вариант стимула, мы вынуждены будем построить поверхность ответной реакции (например, представленную на Рис. 39-5) для каждой клинически значимой клетки! Учитывая наличие такого большого числа стимулов и взаимодействий, неудивительно, что анестезиологи не соглашаются на простое определение глубины анестезии.

К счастью, нет необходимости характеризовать ответные реакции на каждый стимул. Если мы можем охарактеризовать ответные реакции на мягкие стимулы, такие как потряхивание и окрик, и многие повреждающие стимулы, такие как электрическая тетаническая стимуляция, разрез, ларингоскопия и интубация, то можем определить клинически значимую область мягких и повреждающих стимулов.

На нашу матрицу стимулов и ответных реакций мы должны добавить матрицу гипнотиков и опиоидов. Перечень широко используемых гипнотиков включает парообразующие анестетики: галотан, изофлуран, севофлуран и десфлуран и внутривенные гипнотики: пропофол, тиопентал, этомидат и мидазолам. Перечень широко используемых опиоидов включает фентанил, альфентанил, суфентанил, ремифентанил, морфин, меперидин, гидроморфин, метадон, трамадол и пиритрамид. Из 8 гипнотиков и 10 опиоидов можно составить 80 комбинаций. Произведение 80 комбинаций на 122 взаимодействия дает 9760 комбинаций опиоидов, гипнотиков, стимулов и ответных реакций. К этому мы должны добавить влияние возраста, сопутствующих заболеваний, генетику и другие факторы. Понятно, что невозможно создать поверхность ответов, характеризующую, как опиоиды и гипнотики обеспечивают состояние ареактивности для всех возможных комбинаций препаратов, пациентов, стимулов и ответных реакций.

К счастью, существует мощная генерализация, которая обеспечивает клиническое понимание и объяснение экспериментальным разработкам. Самое важное – это то, что для всех пар стимул-ответ глубина анестезии – это вероятность отсутствия ответной реакции. А именно, *глубина анестезии – это лекарственно вызванная вероятность отсутствия ответной реакции на стимуляцию, определяемую мощностью стимула и трудностью подавления ответной реакции*. Глубина анестезии колеблется от полного сознания (т.е. вербальные ответы на команды) до 100% вероятности отсутствия трудноподавимой ответной реакции (например, тахикардия) на мощный повре-

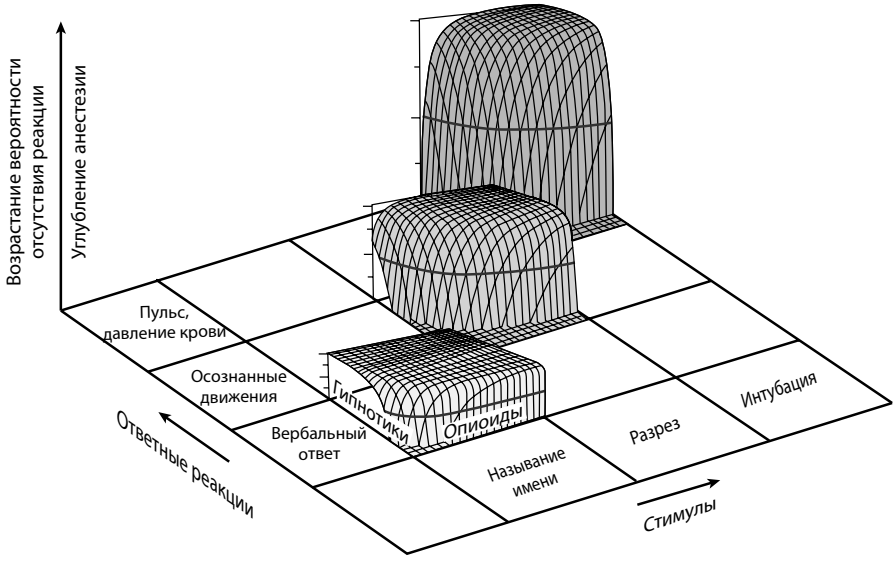


Рис. 39-7 Роль опиоидов и гипнотиков в отношении стимул-ответная реакция при трех стимулах возрастающей интенсивности и трех ответах с возрастающей сложностью к подавлению. Каждая клетка имеет свою собственную поверхность взаимодействия опиоид-гипнотик, и три представлены. Вертикальная ось – это вероятность отсутствия реакции. Вербальные ответы на называние имени без труда подавляются, даже при поверхностном уровне глубины анестезии. В отличие от этого, для подавления гемодинамического ответа на интубацию трахеи требуется глубокий уровень анестезии

ждающий стимул (например, интубацию трахеи). Таким образом, полностью интегрированный взгляд на глубину анестезии требует анализа компонентов, представленных в Блоке 39-1.

На Рис. 39-7 представлена поддающаяся экспериментальной обработке и клинически пригодная выжимка из матрицы стимулов и ответов из Рис. 39-6. Матрица была уменьшена до трех стимулов: называние имени, разрез кожи и интубация трахеи, и трех ответов: вербальный ответ, целенаправленное движение и гемодинамическая реакция. В трех клетках представлены поверхности, описывающие взаимодействие опиоидов и гипнотиков. Как видно из клетки, вербальный ответ на называние имени может быть легко подавлен гипнотиками, при незначительном эффекте от опиоидов. Средняя поверхность показывает, что подавление двигательного ответа на разрез кожи требует использования большего количества гипнотиков и опиоидов, чем подавление вербального ответа на называние имени. Дополнительно, вертикальная вероятностная ось растягивается для более глубокого стимула, чтобы показать, что 100% вероятность отсутствия ответа на разрез требует более глубокого уровня лекарственного воздействия, чем 100% вероятность отсутствия ответа на называние имени. Подавление наиболее рефрактерных ответов, гипертензии и тахикардии, на наиболее глубокие стимулы, интубацию трахеи, требует уже больше опиоидов и гипнотиков. Как показывает Рис. 39-7, глубина анестезии варьирует от вероятности 100% вербального ответа на вербальную команду (полное сознание, нет препаратов) до достаточного количества опиоидов и гипнотиков для обеспечения 100% подавления гемодинамической реакции на интубацию трахеи.

МАК создает унифицированный принцип определения глубины анестезии для ингаляционных анестетиков. Хотя каждый ингаляционный анестетик имеет некоторые фармакологические особенности, в общем они имеют параллельные кривые доза-ответ по отношению к препаратам (например, изофлуран против севофлурана против десфлурана) и по отношению к парам стимул-ответ. В качестве примера можно привести концентрации ингаляционных анестетиков, ассоциированных с: ответами на вербальные команды (МАК-пробуждение)[25], движением на разрез (МАК) и гемодинамической реакцией на разрез (МАК-BAR).[26] Таким образом, зная относительные уровни МАК, можно сделать заключение об относительных значениях других вариантов отношений «стимул-ответ». Несколько меньшее сходство существует и для внутривенных анестетиков. К счастью, наиболее частыми внутривенными препаратами для поддержания анестезии являются пропофол и мидазолам, что ограничивает количество клинически интересных комбинаций для внутривенных анестетиков.

Фентанил, альфентанил, суфентанил и ремифентанил, по-видимому, в большей степени различаются по силе и времени действия эффектов препаратов, несмотря на большое количество противоречивых сообщений о фармакологической идиосинкразии для каждого участника фентаниловой серии. Морфин, меперидин, гидроморфин и метадон, по-видимому, отличаются в силе и внутренней эффективности и обладают несколько меньшей максимальной аналгетической активностью, чем опиоиды фентаниловой серии. Эти последние четыре препарата обладают своими фармакологическими особенностями, особенно меперидин, который ограниченно используют как аналгетик в современной практике.

Закись азота является не только старейшим анестетическим препаратом, который широко используют, но и также остается одним из наименее изученных. Она обладает свойствами как гипнотическими, при МАК, которая немного превышает 1 *атм*,[27] так и мощными аналгетическими. Несмотря на то, что взаимодействия закиси азота с опиоидами,[28] ингаляционными анестетиками[29] и пропофолом[30] описаны, не существует исследований, собравших достаточное количество данных для построения поверхности ответов, необходимой для полного понимания взаимодействий этого почти повсеместно применяемого анестетического препарата.

Фундаментальные взаимоотношения, которые характеризуют состояние анестезии

На основе только что представленных упрощенных предположений мы можем осмыслить глубину анестезии на основании понимания ограниченного количества прототипичных комбинаций лекарственных препаратов: изофлуран-фентанил, изофлуран-закись азота, закись азота-фентанил, пропофол-фентанил, пропофол-закись

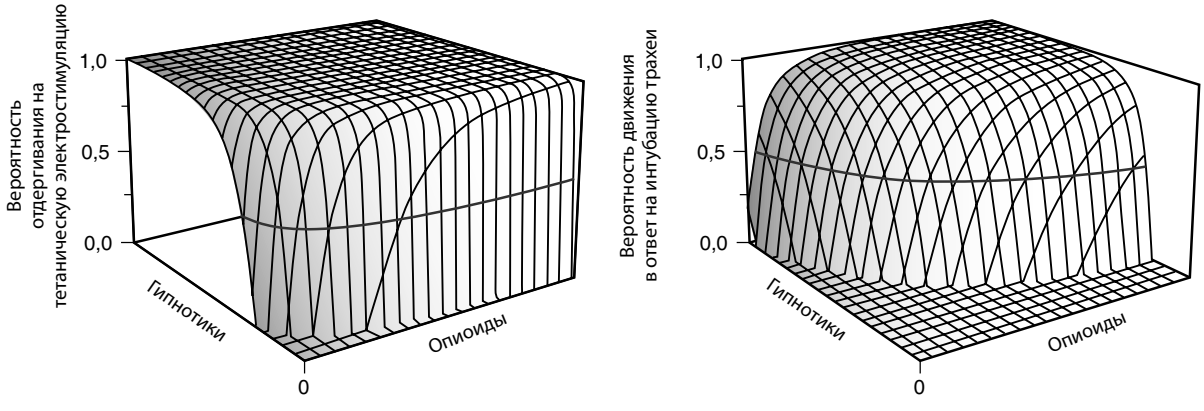


Рис. 39-8 Примеры поверхностей отклика для умеренного стимула *слева* (отдергивание на тетаническую электрическую стимуляцию) и для выраженного стимула *справа* (движение в ответ на интубацию трахеи), основанные на модели, представленной на Рис. 39-5 с различной интенсивностью афферентного болевого сигнала. На рисунке *слева* показана относительно мягкая комбинация стимул-реакция, в то время как на рисунке *справа* представлена глубоко травмирующая комбинация стимул-реакция

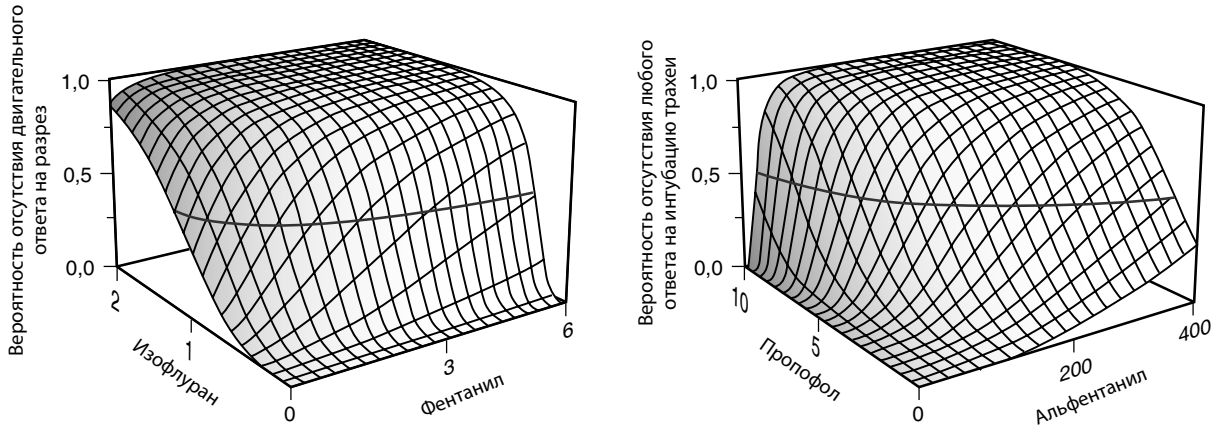


Рис. 39-9 *Слева* изображена поверхность ответной реакции, отражающая снижение минимальной альвеолярной концентрации изофлурана при применении фентанила[16]. *Справа* изображено взаимодействие пропофола с альфентанилом, притупляющее все ответные реакции на интубацию трахеи[17]. Оба рисунка демонстрируют существенный синергизм между опиоидами и гипнотиками, направленными на угнетение ответных реакций

азота, мидазолам-закись азота и мидазолам-фентанил. Для каждой из этих комбинаций характеристика поверхности ответа для небольшого количества стимулов и ответов, как предложено на Рис. 39-7, позволяет понять современную клиническую практику и обеспечить определение полному спектру глубины анестезии:

1. Отсутствие ответной реакции на окрик и потряхивание:
   a. Считается любой ответ (т.е. МАК-пробуждение)
2. Отсутствие ответной реакции на электрическое тетаническое сокращение:
   a. Вербальный ответ или целенаправленное движение
   b. Любые вегетативные (гемодинамические или судомоторные) ответы
   c. Любые ответы, связанные с памятью
3. Отсутствие ответной реакции на умеренные стимулы (разрез кожи, сдавление трапециевидной мышцы):
   a. Целенаправленные движения (т.е. МАК)
   b. Любые автономные (гемодинамические или судомоторные) ответы (например, МАК-BAR)
   c. Любые ответы, связанные с памятью
4. Отсутствие ответной реакции на ларингоскопию/интубацию:
   a. Целенаправленные движения
   b. Любые автономные (гемодинамические или судомоторные) ответы
   c. Любые ответы, связанные с памятью
5. Ответы взаимоотношения «концентрация-против-ЭЭГ» в отсутствии стимуляции

Сейчас у нас есть матрица 11 взаимоотношений «стимул-ответ». Умножение на семь прототипов комбинации лекарственных препаратов дает 77 поверхностей ответов, из которых мы можем вывести остальные поверхности через масштабирование, основанное на МАК для ингаляционных препаратов и C_{50} (концентрация определяющая 50% вероятность эффективности препарата) для внутривенных препаратов, и относительном ранжировании стимулов и ответов. Более того, комбинации располагаются от поверхностной анестезии с умеренной стимуляцией и легко подавляемыми ответами, находящимися в верхнем левом углу Рис. 39-6, до глубокой анестезии с глубокими стимулами и очень трудно подавляемыми ответами, располагающимися в нижнем правом углу Рис. 39-6.

На Рис. 39-8 представлены примеры поверхностей ответов на умеренные и глубокие стимулы. Эти поверхности взаимодействий основаны на той же модели поверхности взаимодействия, что представлена на Рис. 39-5, отличаясь только по интенсивности афферентных болевых сигналов. Мы находим такую же схему и при проверке реальных данных. Рис. 39-9 показывает поверхности ответов для потенциирования изофлурана фентанилом (слева)[16] и пропофола альфентанилом (справа).[17] Формы этих кривых не очень точно похожи на формы, полученные из наших моделей взаимодействий, потому что (1) исследователи интересовались только характеристиками взаимоотношений на 50% уровне ответов и, таким образом, не накопили достаточного количества данных для характеристики верхнего и нижнего краев каждой кривой, и (2) математическая функция была логистической регрессией, которая имеет несколько недостатков как модель взаимодействия лекарственных препаратов. Тем не менее, рисунки демонстрируют выраженный синергизм между опиоидами и гипнотиками при формировании состояния ареактивности, так же как и тенденцию к более сильной повреждающей стимуляции (например, интубация) для проявления более выраженного синергизма между аналгетическим и гипнотическим компонентами анестезии.

Учитывая наше широкое определение глубины анестезии, обеспечивающей отсутствие реакции на широкий спектр пар стимул-ответ (см. Рис. 39-6), невольно возникает вопрос, какие препараты являются «анестетиками»? Препараты разделяются по своей активности, и «анестезия» – это очень неспецифическая характеристика действия препарата. Так как создание состояния ареактивности («анестезии») включает большое количество лекарственных воздействий, термин «анестетик» не может быть использован для описания препаратов, которые подавляют сознание, так как более точно эти препараты могут быть определены термином «гипнотики». Единственным исключением могут быть «ингаляционные анестетики», потому что препараты, относящиеся к этому классу (галотан, изофлуран, десфлуран и севофлуран), подавляют большинство ответов на повреждающую стимуляцию.

Интраоперационное пробуждение и память

Спектр познавательной деятельности, включающий интраоперационное пробуждение, бессознательное формирование воспоминаний и сны, был описан во время введения препаратов, которые предназначены для поддержания общей анестезии (Рис. 39-10). В дополнение, было сообщено о целом ряде физических и физиологических реакций, которые могут указывать на восприятие болевого раздражителя, будь то сознательные или бессознательные проявления. Номенклатура, используемая для описания этих феноменов, очень вариабельна и сбивает с толку. В этой главе мы используем следующие широко принятые определения (Блок 39-2).

Блок 39-2 Определение интранаркозного пробуждения и памяти

Интранаркозное пробуждение – послеоперационные воспоминания о событиях, происходящих во время общей анестезии[31]

Амнестическое бодрствование – реагирование во время общей анестезии без послеоперационных воспоминаний[31]

Сны – любой опыт (за исключением интранаркозного пробуждения), что пациенты в состоянии вспомнить после операции, о котором они думают, что это произошло во время общей анестезии, и что они считают сном[32]

Явная (сознательная) память – сознательное воспоминание о предыдущем опыте («интранаркозное пробуждение» является признаком явной памяти)[33]

Скрытая (бессознательная) память – изменения в поведении или характере, которые обусловлены предыдущим опытом, но без сознательного воспоминания о тех событиях («бессознательное формирование памяти» во время общей анестезии)[33]

Пробуждение

Пробуждение во время анестезии является важной клинической проблемой, которая иногда приводит к психическим нарушениям у пациента[34]. Несмотря на существенные улучшения в предотвращении и лечении интраоперационного пробуждения, которые были достигнуты в последнее десятилетие, существует надежда на дальнейшее уменьшение таких случаев за счет совершенствования подготовки, непрерывного обучения и периоперационной помощи.

Случаи интранаркозного пробуждения

Определение частоты интранаркозного пробуждения

Не существует никаких «жестких» методов определения частоты интранаркозного пробуждения, потому что пробуждение – это субъективное понятийное ощущение, которое не может быть полностью осознано пациентом или выявлено при опросе пациента.[35] Тем не менее, был достигнут консенсус по приемлемым формам вопросов, основанный на вопросах, впервые примененных Brice, Hetherington и Utting[36] и опубликованных в 1970 г.:

1. Что было последним из происходящего, что Вы можете вспомнить перед тем, как Вы заснули?
2. Что было первым из происходящего, что Вы можете вспомнить, когда проснулись?
3. Вам что-нибудь снилось или у Вас были какие-нибудь другие ощущения, когда Вы спали?

Abouleish и Taylor[37] модифицировали опросник Brice до формы, наиболее часто используемой в последующих исследованиях:

1. Что последнее Вы помните перед тем, как заснули?
2. Что первое Вы помните после того, как Вы проснулись?
3. Вы что-нибудь помните между тем, как Вы заснули и проснулись?
4. В то время, как Вы спали во время операции, Вам что-нибудь снилось?

Основная особенность модифицированного опросника заключается в том, что он включает прямые вопросы о памяти на интраоперационные события без намека на то, о чем эти воспоминания могут быть. Прямые вопросы были разработаны в виду того, что предыдущие исследования исходили из предположения, что пациенты добровольно могут не информировать о своих эпизодах интраоперационного пробуждения.[38] Дополнительно, пациенты должны опрашиваться в послеоперационном периоде более одного раза для увеличения вероятности выявления всех случаев интранаркозного пробуждения. Остаточное действие анестетиков, рассеянность, связанная с ранними послеоперационными проблемами, такими как боль и ухудшение памяти, приводящими к посттравматическому стрессовому расстройству[39] (PTSD), могут препятствовать пациентам в раннем послеоперационном периоде рассказывать о своих переживаниях во время интранаркозного пробуждения.

Клиницисты должны помнить, что опросник Brice был применен у десятков тысяч пациентов при проверке контроля качества и в исследовательских проектах без сообщений о чрезвычайных дистрессах у пациентов, таким образом, делая его удобным инструментом для их послеоперационных опросов.

Исследования, посвященные случаям интранаркозного пробуждения

Сообщения о случаях интранаркозного пробуждения берут свое начало со времен первой демонстрации эфирного наркоза Уильямом Мортоном (William Morton) в 1846 г. Несмотря на то, что демонстрация считалась успешной – потому что пациент не реагировал на хирургическую агрессию во время операции – позже было

Рис. 39-10 Спектр когнитивной активности ЦНС, отражающий активность фармакологических препаратов для индукции и поддержания анестезии, включающий пробуждение, формирование бессознательных воспоминаний и сновидения

Табл. 39-2 Проспективные когортные исследования интранаркозного пробуждения у взрослых пациентов

Год	Пациенты	*N*	Опросы	Частота (%)	Вид анестезии	Ссылки
1960	Общая хирургия*	656	1	1,2	Комбинированная, основанная на N_2O или парообразующих анестетиках	Hutchinson[40]
1971	Акушерские операции	880	1	3,3; 0,2	N_2O против парообразующих анестетиков	Crawford[41]
1975	Общая хирургия	490	1	1	N_2O против парообразующих анестетиков	Wilson[42]
1985	Кесарево сечение	777	1	6; 1	Парообразующие анестетики в низких дозах против высоких доз	Crawford[42a]
1991	Общая хирургия	1000	1	0,2	Не указано	Liu[43]
1991	Кесарево сечение	3076	1	1,3; 0,4	Тиопентал в низких дозах против высоких доз/ парообразующие анестетики	Lyons[44]
1993	Кардиохирургия	700	1	1,1	Ингаляционные анестетики	Phillips[45]
1993	Не кардиохирургические операции	1727	1	0,3	Пропофол	Sandin[46]
1997	Общая хирургия	1000	3	0,2	Пропофол	Nordstrom[47]
1998	Общая хирургия	2612	1	0,4	Комбинированная, с применением парообразующих анестетиков и с применением пропофола	Ranta[48]
1998	Кардиохирургия	617	1	0,3	Парообразующие анестетики	Dowd[49]
2000	Не кардиохирургические операции	11,785	3	0,18; 0,10	Парообразующие анестетики; с и без применения миорелаксантов	Sandin[50]
2000	Не акушерские операции	10,811	1	0,11	Не указано	Myles[51]
2002	Малая общая хирургия	5216	1	0	Пропофол	Enlund[52]
2002	Кардиохирургия	929	1	0,5	Не указано	Ranta[53]
2002	Общая хирургия	802	1	0,62	Парообразующие анестетики	Chaiwat[54]
2004	Высокий риск пробуждения	2463	3	0,89; 0,16	Парообразующие анестетики и на основе пропофола; обычное проведение анестезии или под контролем BIS	Myles[55]
2004	Не акушерские операции	19,575	2	0,13	Не указано	Sebel[56]
2004	Общая хирургия	4945	3	0,04	Парообразующие анестетики (у всех контроль BIS)	Ekman[57]
2005	Все хирургические пациенты	126,078	1	0,08	Парообразующие анестетики	Rungreungvanich[58]
2007	Общая хирургия	87,361	2	0.0068	Парообразующие анестетики	Pollard[33]
2007	Кесарево сечение	763	2	0.26	(33% контроль BIS)	Paech[59]
2008	Высокий риск пробуждения	1941	3	0.2; 0.2	Парообразующие анестетики; в конце выдоха мониторинг при помощи агента против под контролем BIS	Avidan[60]
2008	Не кардиохирургические операции	3921	3	1.1; 0.59; 5	С применением пропофола, парообразующие анестетики или основанные на N_2O	Errando[61]

*Общая хирургия включает все операции, кроме акушерских и кардиохирургических

BIS – биспектральный индекс

обнаружено, что пациент помнил некоторые моменты процедуры. Пациенты продолжали сообщать о случаях интранаркозного пробуждения в последующие десятилетия, но этого не было в тех объемах, как после внедрения кураре в анестезиологическую практику в 1942 г., когда началась новая эра интранаркозного пробуждения. Применение мышечных релаксантов позволило анестезиологам использовать меньшие дозы парообразующих анестетиков, так как они перестали быть зависимыми от них для предотвращения движения пациентов во время операции. Стали появляться сообщения об интраоперационных ощущениях паралича. В первом проспективном исследовании, опубликованном Hutchinson в 1960 г., было сообщено о 1,2% интранаркозных пробуждений.[40]

Позднее было опубликовано большое количество когортных и рандомизированных исследований, наибольшие из которых представлены в Табл. 39-2. Таблица показывает десятикратное снижение случаев интранаркозного пробуждения в последние 50 лет, с 1% до 0,1%. В новейших исследованиях были включены пациенты, которым выполняли операции высокого риска, и значительная часть получала мышечные релаксанты. Большинство пациентов было из медицинских центров третьего уровня, где анестезию обеспечивают как квалифицированные анестезиологи и сестры-анестезисты, так и обучающиеся. Пациентам были заданы прямые вопросы об интранаркозном пробуждении, и в двух исследованиях пациентов опрашивали более чем один раз.

В некоторых других современных исследованиях сообщается в основном о различных эпизодах интранаркозного пробуждения. Enlud и Hassan[52] не выявили ни одного эпизода интранаркозного пробуждения у 5216 пациентов после небольших вмешательств, выполненных в хирургическом стационаре. У 93% пациентов был при-

менен протокол «высоких доз» пропофола-опиоидов без мышечных релаксантов. Эти пациенты были опрошены один раз перед выпиской из палаты пробуждения по модифицированному опроснику Brice. Авторы и другие исследователи[62] задаются вопросом, имеют ли значение для отсутствия интранаркозного пробуждения разнородность пациентов, протокол анестезии и время и количество интервью? Pollard и соавторы[33] также сообщают о низкой частоте интранаркозных пробуждений у 87361 пациента, оперированного по разным причинам (шесть случаев [0,0068%]). Четверо пациентов, у которых было выявлено интранаркозное пробуждение, были оперированы на сердце (частота для кардиохирургических пациентов 0,12%). Данное исследование было проведено в госпиталях третьего уровня (56% пациентов) и в семи окружных больницах и хирургических центрах (44% пациентов). Анестезию на основе ингаляционных анестетиков проводили квалифицированные сестры-анестезисты и анестезиологи. Авторы и другие исследователи[63,64] задаются вопросом, имеют ли значение для такого низкого показателя интранаркозного пробуждения метод сбора данных, который не включал прямых вопросов, направленных на выявление воспоминаний во время операции, популяция пациентов, отсутствие обучающихся в бригаде, которая проводила анестезию, и протокол анестезии?

С другой стороны, некоторые современные исследования сообщают о высоком уровне интранаркозных пробуждений. Chaiwat с колл.[54] сообщили о пяти случаях интранаркозного пробуждения из 802 пациентов (0,62%) класса ASA 1 и 2, оперированных в плановом порядке (некардиохирургические и неакушерские операции) в Тайском центре третьего уровня. Применялась анестезия на основе парообразующих анестетиков и мышечных релаксантов. Для каждого случая была представлена неоспоримая причина пробуждения (например, неадекватная доставка анестетика, нестабильные показатели гемодинамики, возрастание потребности в анестетике). Errando с колл.[61] недавно сообщили о 39 случаях интранаркозного пробуждения среди 3921 пациента (1%) при некардиохирургических операциях в центре третьего уровня в Испании. Пациенты были включены в исследование между 1995 и 2001 годами с исключением пациентов, находящихся в критическом состоянии и получивших травму. Более высокий процент интранаркозного пробуждения был выявлен у оперированных пациентов, анестезию которым проводили пропофолом (1,1%) или закисью азота (5%), по сравнению с пациентами, анестезию которым проводили парообразующими анестетиками (0,59%).

Множество исследований выявляли случаи интранаркозного пробуждения у пациентов, относящихся к специфическим группам. Эти исследования сообщают о возрастании риска интранаркозного пробуждения у пациентов, которым выполняются кардиохирургические операции,[65] операции по поводу острой травмы,[66,67] кесарево сечение,[44,59] эндоскопические операции на дыхательных путях[68,69] и в педиатрической хирургии[70,71] (хотя количество этих случаев со временем сокращается). Причины, по которым эти пациенты могут находится в группе риска интранаркозного пробуждения, обсуждаются в следующих параграфах.

Факторы риска интранаркозного пробуждения

Интранаркозное пробуждение является результатом дисбаланса между потребностью в анестетике и его доставкой. Этот дисбаланс может быть суммирован по трем направлениям:

Рис. 39-11 Необходимые действия по уменьшению случаев интранаркозного пробуждения за счет интеграции обучения и периоперационной настороженности. ЭЭГ – электроэнцефалограмма

Нормальное потребление – низкая доставка

Неадекватная доставка анестетика пациентам с нормальной потребностью в анестетике является частой причиной интранаркозного пробуждения и причиной, по которой анестезиологи становятся участниками экспертной оценки, привлекают внимание средств массовой информации и вовлекаются в судебные процессы.[72,73]

Исторически, анестезию часто поддерживали закисью азота с дополнением в виде остаточной премедикации и препаратами для индукции – техника, которая ассоциируется с более чем 1% случаев интранаркозного пробуждения.[40] Осознание этого факта привело к увеличению частоты использований парообразующих анестетиков и опиоидов и снижению случаев интранаркозного пробуждения, особенно при кесаревом сечении. Похожая ситуация сложилась и для кардиохирургии, где высокие дозы опиоидов с или без дополнения гипнотиками были предпочтительны у пациентов из-за стабильных показателей гемодинамики. К сожалению, однако, ответ на повреждающую стимуляцию устранялся и было сообщено о высоком риске интранаркозного пробуждения.[65,74] Очень важный вопрос, действительно ли опиоиды могут вызывать общую анестезию,[75] а также действительно ли стремление к быстрой экстубации трахеи («fast tracking») привело к изменению практики и уменьшению риска интранаркозного пробуждения.[68]

Ошибки в знаниях и оценке ситуации, нарушение бдительности или ошибки в технической экспертизе могут приводить к неадекватной доставке анестетика во время любого вида общей анестезии.[76-78] Однако как ингаляционные анестетики, так и внутривенные, имеют свои уникальные проблемы. Во время анестезии с ингаляционными

препаратами интранаркозное пробуждение может быть обусловлено нарушением работы испарителя, контура пациента или неправильным определением газовым монитором концентрации анестетика в конце выдоха, что приводит к неадекватной доставке закиси азота или парообразующего анестетика (или обоих).[78] Прерывание подачи парообразующего анестетика при переводе пациента из преднаркозной в операционную также исторически может вносить свой вклад в случаи интранаркозного пробуждения, особенно у детей.[31,70,71] Во время внутривенной анестезии было сообщено о возникновении проблем во всех частях системы от шприцевых инфузионных систем до внутривенного доступа.[76,79] Однако, несмотря на раннюю концепцию возрастания риска развития интранаркозного пробуждения во время анестезии на основании пропофола,[80] только исследования Errando определили этот риск,[61] остальные исследования не подтвердили данный факт.[52]

Низкая потребность – очень низкая доставка

Обеспечение адекватной анестезии пациентам с низкой потребностью в анестетике или пациентам с низким сердечно-сосудистым резервом представляет из себя достаточно сложную задачу. Например, беременные женщины требуют меньшего количества анестетика, чем небеременные.[81,82] Однако забота о сократимости матки, плацентарном кровотоке и депрессии дыхания у новорожденных заставляет анестезиологов осторожно использовать анестетики во время кесарева сечения. Случаи интранаркозного пробуждения во время кесарева сечения чаще встречались при использовании анестезии на основании закиси азота. В настоящее время, однако, риск интранаркозного пробуждения уменьшается, вероятно, в связи с использованием парообразующих анестетиков и мониторинга на основе ЭЭГ.

Пациенты с низкой перфузией, обусловленной гиповолемией или сердечной недостаточностью, обладают низкой потребностью в анестетике, вместе с тем, потребность в анестетике, обеспечивающем адекватный уровень анестезии, может быть большей, чем может выдержать сердечно-сосудистая система. В результате, крайне высока частота случаев интранаркозного пробуждения у пациентов в сердечной хирургии[65,77] и с острой травмой.[66,67] Этот вопрос относится особенно к молодым пациентам в кардиохирургии или получившим острую травму, у которых различие между энергетической потребностью мозга и сердечно-сосудистой системой велико.

Высокая потребность – нормальная доставка

У пациентов, которые толерантны к седативным или обезболивающим препаратам, так же как и к алкоголю, бензодиазепинам и опиоидам, потребность в анестетиках может быть больше, чем обычно (за исключением пациентов, находящихся в фазе острой интоксикации, при которой потребность в анестетике может быть меньше).[54] В дополнение, надо принимать во внимание то, что в популяции есть нормальный разброс в потребности в анестетике. У некоторых пациентов отмечаются многочисленные эпизоды интранаркозного пробуждения или наличие членов семей, которые перенесли интранаркозное пробуждение, что подтверждает генетическую этиологию.[38,54] Современные данные также указывают на то, что пациенты с рыжим фенотипом[83] и дети[71] обладают повышенной потребностью в анестетиках. В заключение, более быстрое, чем у мужчин, восстановление после анестезии у женщин может потенциально увеличивать у них риск интранаркозного пробуждения в случае, когда доставка анестетика становится неадекватной.[84,85]

Предупреждение интранаркозного пробуждения

Количество случаев интранаркозного пробуждения за последние десятилетия значительно снизилось, возможно, за счет признания того, что интранаркозное пробуждение имеет значительные последствия для пациентов и их анестезиологов и что некоторые анестезиологические техники ассоциированы с увеличенным риском. Однако дальнейшее снижение случаев интранаркозного пробуждения, к счастью, возможно за счет дальнейших тренингов, продолжающегося обучения и периоперационной работы (Рис. 39-11).

Выявление пациентов, находящихся в зоне риска

Рабочая группа ASA распространила Практические Рекомендации, которые включают доказательный подход с мнением экспертов и комментариями открытого форума.[34] Консенсус заключается в том, что периоперационный опрос может быть использован для выявления пациентов с повышенным риском интранаркозного пробуждения и этих пациентов нужно информировать о возможном интранаркозном пробуждении до операции.[61] Для выявления прошедшей истории интранаркозных пробуждений может понадобиться опросник с прямыми вопросами.[86]

Уменьшение интраоперационного риска

Полную проверку оборудования с помощью чек-листа следует выполнять в предоперационном периоде.[61] Во время анестезии анестезиологам следует вырабатывать привычку регулярно проверять системы доставки медикаментов для выявления неадекватной доставки (например, утечку пропофола или попадание воздуха в систему). Особенное внимание необходимо уделять некорректному введению медикаментов (например, введение мышечных релаксантов вместо мидазолама до индукции).[73] Достаточное количество гипнотиков должно вводиться, когда это возможно, и необходимо избегать применения мышечных релаксантов, когда этого не нужно. Должна быть быстрая реакция на подозреваемую неадекватную анестезию, потому что для запоминания необходимы секунды или минуты. Такая реакция должна заключаться в увеличении доставки гипнотика, уменьшении ноцицепции путем предупреждения (остановки) хирургов и введении аналгетиков, и в успокоительном разговоре с пациентом.[86]

Интранаркозное пробуждение нельзя померить напрямую, потому что по определению это воспоминания об интраоперационных событиях в послеоперационном периоде.[33] Традиционные клинические признаки, такие как движения, тахикардия, гипертензия, реакция зрачков и слезотечение считаются ненадежными предикторами интранаркозного пробуждения, но они должны мониторироваться у каждого пациента и рассматриваться по существу.[35,37,54,55,61,86,87]

Практичность применения BIS (Aspect Medical Systems, Inc.) для предупреждения интранаркозного пробуждения изучали в трех больших исследованиях. Ekman с колл.[88] провели проспективное когортное исследование у шведских пациентов некардиохирургического профиля, оперированных в условиях общей анестезии с релаксантами и рутинным BIS-мониторингом. Пациенты опрашивались трижды с применением модифицированного опросника Brice. Количество случаев интранаркозного пробуждения было статистически значимо ниже в группе, где был BIS-мониторинг, по сравнению с контрольной группой, где не использовали BIS-мониторинг (0,04% против 0,18%; P = 0,038).

Myles с соавт.[55] провели международное рандомизированное контролируемое исследование у 2463 пациентов с высоким риском интранаркозного пробуждения, которым выполняли все типы операций в условиях общей анестезии с релаксантами (the B-Aware Trial). Пациенты в случайном порядке были разделены на группы: BIS-контролируемую анестезию (BIS поддерживали от 40 до 60) и рутинную анестезию, с последующим трехкратным опросом по модифицированному опроснику Brice. Общее количество интранаркозных пробуждений составило 0,5%. Два подтвержденных случая было в группе с BIS-контролируемой анестезией и 11 в контрольной (отношение шансов, 0,18; 95% доверительный интервал, от 0,02 до 0,84; P = 0,022). Ни в одном случае интранаркозное пробуждение не было предсказано по клиническим признакам. Авторы заключили, что BIS-мониторинг показан для применения у пациентов с высоким риском интранаркозного пробуждения, которым проводят общую анестезию с релаксантами.

Недавно Avidan с соавт.[60] сообщили результаты одноцентрового рандомизированного контролируемого исследования, включавшего 1941 пациента с высоким риском интранаркозного пробуждения, которым выполняли все типы операций в условиях общей анестезии с релаксантами. Пациенты были рандомизированы в две группы: получавших BIS-контролируемую анестезию (BIS поддерживали от 40 до 60) или анестезию на основе концентрации анестетического газа в конце выдоха (ETAG) с поддержанием MAK от 0,7 до 1,3 с последующим трехкратным опросом по модифицированному опроснику Brice. Общее количество интранаркозных пробуждений составило 0,2%. По два случая интранаркозного пробуждения в каждой группе (абсолютная разница, 0%; доверительный интервал, от -0,56% до 0,57%). Авторы пришли к заключению, что их результаты не поддерживают рутинное применение BIS-мониторинга. Позже было показано, что исследование было недостаточно мощным для подтверждения разницы ввиду того, что случаев интранаркозного пробуждения было значительно меньше, чем ожидалось на основании расчета необходимого количества, пациенты были относительно низкого риска, и ETAG-концентрации от 0,7 до 1,3 MAK являются, вероятно, достаточными для предупреждения интранаркозного пробуждения (если гемодинамические последствия переносимы пациентом).[89] Фактически, адекватная мощность для определения различий между BIS и ETAG потребовала бы размеров группы более чем 9000 пациентов.[90] Хотя невозможно извлечь заключение из исследования об относительной эффективности BIS и ETAG, Avidan с соавт. спровоцировали дискуссию о том, способна ли ETAG-контролируемая анестезия предупредить интранаркозное пробуждение.[60] Эта гипотеза ждет своего подтверждения подходяще организованным исследованием.

В общем, текущие данные показывают, что BIS-мониторинг может только уменьшить, но не исключить риск интранаркозного пробуждения.[91,92] Неспособность адекватно отвечать на изменения индекса (например, допускать поддержание уровня значений BIS, выходящих за рекомендуемые пределы),[55,60] неспособность распознавать возможные ошибочные значения или артефакты[93,94] и возможность того, что интранаркозное пробуждение может произойти даже при рекомендованных значениях показателя BIS[55,60], являются причинами, по которым интранаркозное пробуждение может произойти у пациента, которому производится BIS-мониторинг. Более того, отсутствуют специфические данные для других существующих мониторов на основании ЭЭГ. На основании этого рабочая группа ASA заключила, что «решение о применении монитора, контролирующего функцию мозга, должно приниматься от случая к случаю индивидуально практикующим врачом по конкретному пациенту (например, поверхностная анестезия)».[34] Этот анализ должен приниматься в расчет при определении стоимости используемой технологии для предотвращения относительно редкого осложнения анестезии.[55,60,95]

Последствия интранаркозного пробуждения

Ранние сообщения о физиологических последствиях интранаркозного пробуждения были основаны на ретроспективных исследованиях, в которых пациенты были идентифицированы на основании рекламных буклетов, направлений или анализа закрытых исков.[35,72,96] Эти исследования иллюстрировали, что дистресс мог быть результатом эпизода интранаркозного пробуждения, но не подтверждали спектр симптомов или случаи PTSD. Позже Lennmarken с колл.[97] провели аудит психологических осложнений в 18 проспективно выявленных случаях интранаркозного пробуждения. Через три недели после события все появившиеся пациенты поправились, и наблюдение было прекращено. Два года спустя с двумя пациентами не удалось связаться, один умер, шестеро отказались от опроса. Среди девяти опрошенных пациентов четверо были серьезно инвалидизированы PTSD и трое других сообщили о более мягких симптомах. Авторы предположили, что случаи развития PTSD превышают 50%, так как избегание лечебных ситуаций является одним из симптомов PTSD. Позже эта группа исследователей сообщила противоположные результаты.[38] Они последовательно опросили 2681 пациента о том, пробуждались ли они в прошлом, и установили, что эмоциональный стресс более выражен в течение нескольких дней после эпизода, чем в последующем (количество поздних физиологических симптомов 33%). Они заключили, что исследование методологически могло повлиять на результат.

Факторы риска развития PTSD при интранаркозном пробуждении не установлены. Ученые предположили, что содействовать развитию PTSD могут память о боли, вызванной операцией, и бесчувственное отношение медицинских работников.[35,97] Психологическая литература предполагает, что перитравматическая диссоциация является предиктором выраженности посттравматических симптомов.[39] В этой области требуются дальнейшие исследования.

Эпизоды интранаркозного пробуждения имеют последствия и для анестезиологов. Большинство пациентов, пострадавших от интранаркозного побуждения, не инспирируют судебные тяжбы или нежелательное внимание прессы или контролирующих органов. Можно надеяться, что хорошие общение и поддержка пациентов могут предупредить не только нежелательные последствия для пациента, но и также судебный процесс.[98] Закрытый проект по претензиям (Closed Claims Project), проведенный ASA, обеспечил ценный анализ случаев, которые привели к судебным разбирательствам в США. В период с 1990 по 2001 г. было произведено 55 судебных процессов, в 47% было выявлено оказание помощи ненадлежащего качества, и в 46% были назначены выплаты пациентам (средняя выплата составила 41210 долларов США [в значительной степени ниже, чем средние выплаты по другим осложнениям общей анестезии]).[98] Сложно сказать, увеличит или уменьшит в будущем ответственность за интранаркозное пробуждение современное внимание к интранаркозному пробуждению[34] и появление мониторинга, основанного на анализе ЭЭГ.[55]

Формирование бессознательной памяти во время анестезии

Может ли формироваться бессознательная память у пациентов во время анестезии и имеет ли эта память значение – интересные вопросы, которые занимали исследователей последние 40 лет.[99] В первом системном исследовании этой проблемы Levinson[100] инсценировал ложный кризис во время анестезии и затем гипнотизировал пациентов для определения того, сохраняется ли бессознательная память о кризисе. Ни у одного пациента не было самостоятельных воспоминаний о событиях во время анестезии, но под гипнозом 4 из 10 пациентов смогли точно описать кризис. Однако это исследование и последующие[99] были скомпрометированы невозможностью подсчитать количество эпизодов неадекватной анестезии или уменьшить влияние активных воспоминаний во время тестирования бессознательной памяти.

С середины 90-х гг. исследователи более тщательно контролировали глубину анестезии при помощи мониторинга, основанного на анализе ЭЭГ, и использовали тесты, относящиеся к первичному восприятию, которые оценивают сознательную и бессознательную память в одном тесте, вовлекая процесс диссоциации парадигмы.[101] Эти исследования обнаружили, что бессознательная память сохраняется, если анестезия относительно поверхностная или изменяющаяся по глубине и представление слов происходит во время операции.[102-104] Так, например, Lubke с соавт.[102] исследовали пациентов, которым общую анестезию проводили при хирургии острой травмы, используя тест завершения слова и процесс диссоциации парадигмы. Количество завершенных окончаний у слов, представленных во время операции («успех»), возрастало с увеличением значений BIS, и скрытая (имплицитная) память проявлялась при значениях BIS менее 60. Stonell с соавт.[103] сообщили об удачном прайминге* при уровне BIS более 50, тогда как Deeprose с колл.[104] сообщили о прайминге при средних значениях BIS 42. С другой стороны, Kerssens с колл.[105] достигли похожего целевого уровня значения BIS, но с меньшими флуктуациями значений (1% против 8-11% в вышеупомянутых исследованиях[103,104]). Они не смогли продемонстрировать какого-либо формирования бессознательной памяти. Это исследование подчеркивает, что для формирования памяти необходим экскурс в запланированно-поверхностную анестезию.

Наконец, имеет ли какие-либо отрицательные последствия для пациента формирование бессознательной памяти во время анестезии? В психологической литературе прайминг был описан как улучшение существующих тенденций – это является основой методов воздействия на подсознание. Однако еще нет доказательств тому, что формирование бессознательной памяти имеет какие-либо нежелательные или любые другие терапевтические эффекты после общей анестезии. Несмотря на это, мы должны избегать каких-либо комментариев во время анестезии, если мы не хотим, чтобы наши пациенты нас слышали.[106]

Сны во время анестезии

Сны во время анестезии – это часто сообщаемый и очаровательный феномен, который, несмотря на это, остается плохо понятным. Случаи снов во время анестезии варьируют в зависимости от возраста и пола пациентов, вида анестезии и времени, через которое проводится послеоперационный опрос. Более часто о снах сообщается у молодых пациентов[107,108] и после анестезий, основанных на пропофоле[108], на опиоидах[36] или на кетамине[109]. Если опрос проводят сразу после анестезии, около 25% пациентов сообщают, что у них были сны.[108] Однако если опрос откладывается до выписки пациента из палаты пробуждения, т.к.личество случаев резко падает до 6%.[55]

В ранних сообщениях сны часто расценивались как состояние близкое к пробуждению: (1) «Пациенту снится, что он находится на ярмарочной площади и кто-то бросает дротики ему в желудок»,[110] (2) «Пациенту снится, что страницы тяжелой книги переворачиваются с регулярными интервалами»,[40] и (3) «Пациенту снится вечеринка в пабе, в котором большие запасы джина и анестезиолог является хозяином».[36] Также было сообщено, что у пациентов, которым снились сны, было выявлено большее количество симптомов поверхностной анестезии, которые походили на интранаркозное пробуждение, чем у пациентов без снов, которые находились под BIS-мониторингом.[36,107,111]

Последующие исследования навели на мысль, что большинство снов не имеют отношения к неадекватной анестезии и могут проявляться во время выхода из наркоза. Leslie с колл.[108] провели проспективное когортное исследование у 300 молодых здоровых некардиохирургических пациентов, оперированных в условиях общей анестезии с релаксантами. Не было выявлено различий в медианах уровня BIS во время операции между пациентами, у которых были сны и у которых их не было. Форма и содержание снов наводили на мысль о снах во время засыпания, и авторы постулировали, что сны возникают во время физиологического сна (гипотеза ждет подтверждения).

Почти все сны во время анестезии являются безвредными, неважными и быстро забываемыми. Только те сны, которые беспокоят пациентов, или те, которые наводят на мысль об интранаркозном пробуждении, должны вызывать повышенное внимание. Такие пациенты должны получать такое же послеоперационное наблюдение, как пациенты с явными воспоминаниями об интраоперационных событиях.[108]

Гипнотики, аналгетики и глубина анестезии

Ингаляционные анестетики

Двигательные ответы и концепция МАК

Целеустремленные движения частями тела в ответ на повреждающие стимулы широко применялись как клинические симптомы анестезии. Используя эти движения для количественной оценки ответов, вызванных действием мощных ингаляционных анестетиков, Eger, Merkel и их колл.[2,112] определили МАК как минимальную альвеолярную концентрацию ингаляционного анестетика, необходимую для предупреждения у 50% субъектов «больших целеустремленных движений» в ответ на разрез кожи. Как представляется в определении, «минимальная» – немного неправильное употребление термина, и «средняя» была бы, вероятно, более хорошим определением. Чита-

* В психологии – фиксирование установки (*Прим. пер.*)

тели отсылаются к превосходному обзору статей, которые описывают развитие МАК-концепции и ее множественные применения в анестезии.[113,114]

МАК-концепция имеет три основных компонента: (1) двигательный ответ на «супрамаксимальные» повреждающие стимулы должен соответствовать понятию «все или ничего» (количественный); (2) концентрация анестетика в конце выдоха в альвеолах, рассматриваемая как уравновешенный образец концентрации в определенном месте, используется как показатель концентрации анестетика в мозге; и (3) МАК является унифицированным понятием силы действия ингаляционного анестетика.

Для определения МАК у людей стандартным повреждающим стимулом был выбран разрез кожи.[2] Разрез кожи представляет из себя воспроизводимую повреждающую стимуляцию. Не было никаких других системных проверок других хирургических стимулов (например, тракция брюшины), представляющих более глубокие хирургические манипуляции, чем разрез кожи или интубация трахеи. Для определения МАК у животных стандартным хирургическим стимулом было зажатие хвоста у основания. После проверки других повреждающих стимулов у собак Eger с колл.[2] заключили, что зажатие хвоста представляет из себя наибольшую повреждающую стимуляцию, которая воспроизводима в эксперименте и не чрезмерно травматична.

Второй компонент концепции МАК использует альвеолярную концентрацию анестетика как индикатор концентрации препарата. Устойчивое (т. е. уравновешенное) парциальное давление ингаляционного анестетика должно быть идентичным во всех тканях тела, таких как альвеолы, кровь и мозг. Таким образом, измеренное парциальное давление ингаляционного анестетика в конце выдоха (представляющие концентрацию в альвеолах) находится в прямой пропорции к основной концентрации в мозге при стабильном состоянии. Так как мозг очень хорошо перфузируется по отношению к его массе, то возможно достичь равновесия между парциальным давлением анестетика в конце выдоха, в альвеолах, артериальной крови и мозге в течение 15 *мин* поддержания постоянной концентрации анестетика в конце выдоха.[115]

Третьим компонентом МАК является возможность ее использования как универсального измерителя силы действия ингаляционных анестетиков. Это привело к развитию таких концепций, как частичные или составные МАК для ответов, отличных от двигательного ответа на кожный разрез. Stoelting с колл. определили МАК анестетика, которая позволяет открывать глаза на вербальную команду во время выхода из анестезии («МАК-awake» («МАК-пробуждение»)).[116] Эта стимуляция значительно менее интенсивная, чем разрез кожи, и ответ происходит при более низких концентрациях анестетика, чем движение в ответ на разрез кожи. Как правило, значения МАК-пробуждения составляют треть или четверть от значений МАК для хирургического разреза. Yakaitis и сотр.[117] определили МАК ингаляционных анестетиков, которая предотвращает движение и кашель во время интубации трахеи («МАК-intubation» («МАК-интубация»)). Интубация является значительно более сильным стимулом, чем разрез кожи, и требует большей концентрации ингаляционных анестетиков для предотвращения двигательного ответа. В конце концов, Roizen и колл.[118] изучили МАК анестетика, необходимый для предотвращения адренэргического ответа на разрез кожи («МАК-BAR»), который был измерен на основании концентрации катехоламинов в венозной крови. Когда одни изучали значения для (1) МАК-пробуждение, (2) МАК-разрез кожи, (3) МАК-интубация и (4) МАК-BAR, другие рассматривали семейство кривых концентрация-против-ответа, которые характеризуют гипнотический эффект ингаляционных анестетиков по отношению к определенным клиническим стимулам.

Zbinden с колл. предприняли всестороннее исследование эффектов различных повреждающих стимулов на целенаправленные движения при изофлурановой анестезии.[119] У двадцати шести здоровых хирургических пациентов применяли чистый изофлуран в адекватной уравновешенной концентрации на вдохе и в конце выдоха. Множественные повреждающие стимулы были применены при различных концентрациях изофлурана в конце выдоха. На основании полученных данных авторы смогли определить семейство кривых концентрация-против-ответа для различных повреждающих стимулов, как представлено на Рис. 39-12. Были установлены следующие концентрации изофлурана в конце выдоха, которые с 50% вероятностью вызывали отсутствие движения на стимул: ответ на вербальные команды – 0,37%; сжатие трапециевидной мышцы – 0,84%; ларингоскопия – 1,0%; 50 *Гц* электрическая тетаническая стимуляция – 1,03%, разрез кожи – 1,16% (собственно МАК) и ларингоскопия с интубацией – 1,76%. Это исследование продемонстрировало, что для различных клинических стимулов требуется различная концентрация изофлурана для предотвращения клинического ответа и что это может быть использовано для определения взаимосвязи «концентрация-против-ответа» для определения гипнотического эффекта изофлурана. Когда сравнивают различные ингаляционные анестетики, то отношение МАК-кожного разреза к МАК-интубация или МАК-пробуждение бывает относительно постоянным.

Другие препараты, используемые во время анестезии, явно увеличивают силу ингаляционного анестетика за счет снижения потребности в анестетике, измеренную по уменьшению МАК. Многочисленные изменения физиологических состояний (например, старение) также приводят к изменению мощности ингаляционных анестетиков. В нескольких обзорных статьях представлено описание множества исследований, в которых МАК-концепция

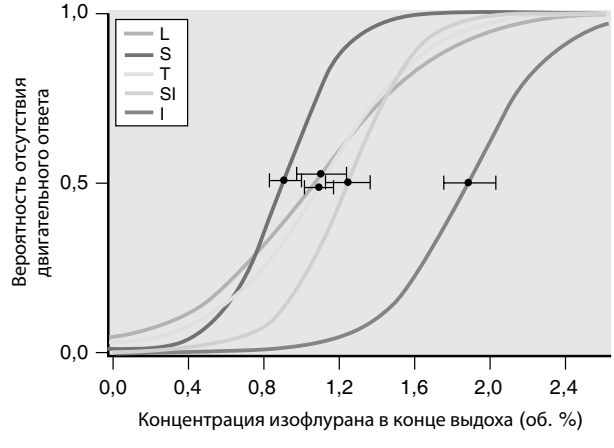


Рис. 39-12 Логистический регрессионный анализ концентрации изофлурана в конце выдоха по отношению к предсказанной вероятности отсутствия двигательного ответа на различные болевые стимулы. Бары обозначают 95% доверительный интервал концентрации в конце выдоха при вероятности ответа 50%. I – ларингоскопия/интубация; L – ларингоскопия; S – сдавление трапециевидной мышцы; SI – разрез кожи; T – тетаническая стимуляция нерва. (*Модифицировано из Zbinden AM, Maggiorini M, Petersen–Felix S, et al: Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isofl urane/oxygen anesthesia. I. Motor reactions. Anesthesiology 80:253-260, 1994.)*

была применена в клинической и научной практике в анестезиологии.[38] В Табл. 39-3 обобщены результаты этих исследований о факторах, которые влияют на МАК.

В большей части предыдущих исследований МАК было сделано предположение, что потеря двигательного ответа в ответ на ингаляцию анестетика связана с его воздействием на ткань мозга центральных и корковых областей. Это предположение было оспорено. Так, в 1993 г. Rampil с сотрудниками продемонстрировали на декортицированных крысах, что спинной мозг является первичным местом, определяющим неподвижность, вызванную ингаляционными анестетиками.[22] Antognini и Schwartz получили такие же выводы при экспериментах на козах с изолированной перфузией мозг/тело.[23] Эти исследователи продемонстрировали, что значения МАК для коз примерно в два раза больше, если изофлуран попадает только в мозг, чем при влиянии анестетика на мозг и спинной мозг.

Табл. 39-3 Факторы, влияющие на минимальную альвеолярную концентрацию

Влияние на МАК	Факторы (Объект исследований)
Уменьшение	Гипотермия (животные) Выраженная гипотония (животные) Большой возраст (люди) Опиоиды, кетамин (люди, животные) Хроническое применение амфетамина (животные) Резерпин, α-метилдопа (животные) Ингибиторы холинэстеразы (животные) Внутривенное применение местных анестетиков (люди, животные) Беременность (животные) Гипоксемия (PaO_2 < 40 *мм рт. ст.*) (животные) Анемия (животные) α_2-агонисты (животные, люди)
Повышение	Гипертермия (животные) Гипертироидизм (животные) Алкоголизм (люди) Острое введение декстроамфетамина (животные) Молодой возраст (люди, животные)
Нет эффекта	Время анестезии (люди, животные) Пол (люди, животные) Кислотно-основной статус (животные) Гиперкапния и гипокапния (люди, животные) Изоволемическая анемия (животные) Гипертензия (животные)

Другие клинические ответы

Для клинического определения глубины анестезии исследовали и другие, отличные от целенаправленных движений, ответы: частота и объем дыхания у спонтанно дышащих субъектов, движение глаз, диаметр и реакцию зрачка на свет, частоту сердечных сокращений, артериальное давление и вегетативные признаки, такие как потоотделение. Было невозможно использовать эти признаки для создания универсальной системы измерения глубины анестезии для ингаляционных анестетиков. Несмотря на то, что некоторые клинические признаки обладали корреляцией с глубиной анестезии для некоторых ингаляционных анестетиков, нельзя было сказать то же самое про другие ингаляционные анестетики.[120]

Перед этим мы отмечали, что гемодинамические ответы подавить труднее, чем двигательные. Это особенно хорошо было продемонстрировано Zbinden с колл.[121] в системном исследовании гемодинамических ответов на различные повреждающие стимулы при возрастающих концентрациях изофлурана. 26 здоровым хирургическим пациентам, получавшим различные равновесные концентрации изофлурана в конце выдоха, были нанесены следующие повреждающие стимулы, некоторые из них по нескольку раз: сжатие трапециевидной мышцы, 50 *Гц* электрическая тетаническая стимуляция, ларингоскопия, ларингоскопия с интубацией и разрез кожи. При помощи постоянного внутриартериального измерения гемодинамики были зарегистрированы острые подъемы частоты сердечных сокращений и систолического артериального давления в зависимости от концентрации изофлурана в присутствии или отсутствии целенаправленных движений. В Табл. 39-4 представлены абсолютные значения для подъемов артериального давления и увеличения частоты сердечных сокращений при концентрации изофлурана в конце выдоха, обеспечивающей 50% вероятность отсутствия целенаправленных движений для этих специфических стимулов. Как было отмечено ранее, различные повреждающие стимулы вызывают различные гемодинамические ответы. Существует относительный ранговый порядок степени гемодинамического ответа на ларингоскопию и интубацию трахеи, как наиболее сильных стимулов. Множественный регрессионный анализ показал, что тип стимула является более важным фактором по влиянию на рост артериального давления, чем концентрация изофлурана. На Рис. 39-13 представлены исходные значения артериального давления и его дальнейший рост у субъектов, получавших разрез кожи при измеренных концентрациях изофлурана. Увеличение концентрации изофлурана не предотвращает рост систолического артериального давления даже при очень высоких концентрациях в конце выдоха. Скорее, увеличение концентрации изофлурана снижает только достимуляционное систолическое артериальное давление. Таким образом, стимуляция приводит систолическое давление к нормальным значениям, близким к уровню давления у человека, находящегося в сознании.

Клиническое применение этих данных к оценке глубины анестезии на основе гемодинамических ответов на ингаляционные анестетики достаточно значимо. Изофлуран, применяемый в качестве единственного анесте-

Табл. 39-4 Гемодинамические ответы на определенные повреждающие стимулы при анестезии изофлураном

Стимул	Концентрация в конце выдоха, которая подавляет движения у 50% пациентов (ET_{50}) (*об%*)	Изменение систолического артериального давления у пациентов при ET_{50} (*мм рт. ст.*)	Изменение частоты сердечных сокращений у пациентов при ET_{50} (*уд/мин*)
Сжатие трапециевидной мышцы	0,90	9	5
Электрический тетанус	1,10	15	15
Ларингоскопия	1,07	23	17
Разрез кожи	1,24	34	35
Ларингоскопия и интубация	1,87	53	36

ET – концентрация в конце выдоха

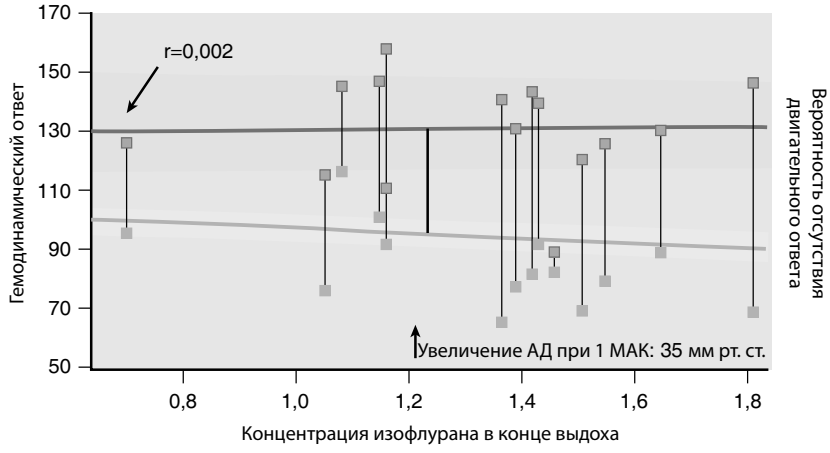


Рис. 39-13 Изменение систолического артериального давления (АД в *мм рт. ст.*) на разрез кожи как функция концентрации изофлурана в конце выдоха. *Желтые квадраты* – систолическое артериальное давление до стимуляции. *Синие квадраты* – систолическое артериальное давление после стимуляции. *Нижняя наклонная линия* – линия регрессии для систолического АД до стимуляции (r=-0,46); *верхняя линия* – линия регрессии для систолического АД после разреза кожи (r=0,0002); *затененные области* – 95% доверительный интервал для линий регрессии; *вертикальная стрелка* – медиана эффективной концентрации изофлурана для двигательного ответа при определенном стимуле. *Затененные области* представляют линии регрессии отношения концентрации изофлурана к предстимуляционному и постстимуляционному уровню артериального давления. *МАК* – минимальная альвеолярная концентрация. (*Из Zbinden AM, Maggiorini M, Petersen–Felix S, et al: Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia. I. Motor reactions. Anesthesiology 80:253-260, 1994.)*

тика, даже в высоких концентрациях, не может подавить гемодинамический ответ на повреждающую стимуляцию. Скорее, видимый гемодинамический контроль при высоких концентрациях изофлурана является результатом снижения показателей гемодинамики престимуляционного уровня. И хотя гемодинамические ответы являются наиболее частыми клиническими признаками для суждения о глубине анестезии, научная основа для такого применения является достаточно шаткой.

Работа Zbinden является важным доказательством того, что изофлуран обеспечивает гипнотический эффект с минимальным аналгетическим эффектом, если судить по глубоким гемодинамическим ответам на повреждающую стимуляцию при 1,8 МАК изофлурана. В клинической практике широко распространено использование дополнительных медикаментов при применении ингаляционных анестетиков. Daniel с колл.[26] исследовали как фентанил (от 0 до 3 *мкг/кг*) и 60% закиси азота влияют на частоту сердечных сокращений, среднее артериальное давление и катехоламиновый ответ (компонент МАК-BAR) во время анестезии десфлураном и изофлураном. Фентанил в концентрации 1,5 *мкг/кг* снижал МАК-BAR десфлурана с 1,3 до 0,4 МАК, а изофлурана – с 1,3 до 0,55 МАК. Увеличение дозы фентанила до 3 *мкг/кг* не приводило к дальнейшему изменению значений МАК-BAR для обоих ингаляционных анестетиков. На Рис. 39-14 показана поверхность взаимодействия для фентанила и изофлурана, основанная на модифицированной модели McEwan, представляющая увеличение C_{50} в отсутствие фентанила до 1,3 и изменяющая C_{50} изофлурана в присутствии эффективной концентрации фентанила в эффекторной зоне в концентрации 1,36 *нг/мл* (соответствующая болюсу 1,5 *мкг/кг*) до 0,4 МАК. Красная стрелка показывает уменьшение МАК-BAR, продемонстрированное Daniel с сотрудниками.[26] Из рисунка понятно, что дополнительное введение опиоидов не приведет к дальнейшему уменьшению МАК-BAR. Это исследование показывает, что дополнительное применение аналгетических компонентов, таких как закись азота и фентанил, при использовании ингаляционных агентов, может предупредить симпатическую стимуляцию и гемодинамический ответ, наблюдаемые при воздействии повреждающих хирургических стимулов.

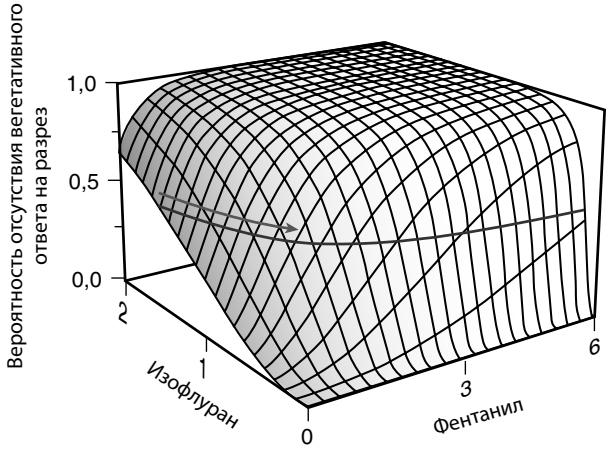


Рис. 39-14 Поверхность взаимодействия для изофлурана и фентанила, отражающая подавление вегетативных ответов. Поверхность основана на взаимодействии изофлурана, описанном McEwan с колл.[16], но модифицирована для увеличения C_{50} изофлурана при отсутствии фентанила до 1,3 минимальной альвеолярной концентрации (МАК), с приведением в соответствие C_{50} изофлурана к 0,4 МАК в присутствии фентанила с концентрацией в эффекторной зоне 1,36 (что соответствует болюсу 1,5 ***мкг/кг***), что сообщили Danie с соавт.[26]. *Красная стрелка* показывает уменьшение МАК–Bar в соответствии с данными, полученными Danie с колл.

Внутривенное применение гипнотиков

Традиционно, внутривенные гипнотики использовались для вводной анестезии в виде одиночного внутривенного болюса. Появление пропофола позволило применять данные препараты в виде инфузий для поддержания анестезии, где оценка глубины анестезии становится более актуальной.

Оценка глубины анестезии во время вводной анестезии

Индукция в анестезию очень часто состоит из быстрого внутривенного введения внутривенных гипнотиков (например, пропофол, тиопентал, этомидат). Пик плазменной концентрации образуется в течении от половины до 1 минуты и затем быстро уменьшается из-за перераспределения препарата. Быстрые изменения концентрации в плазме

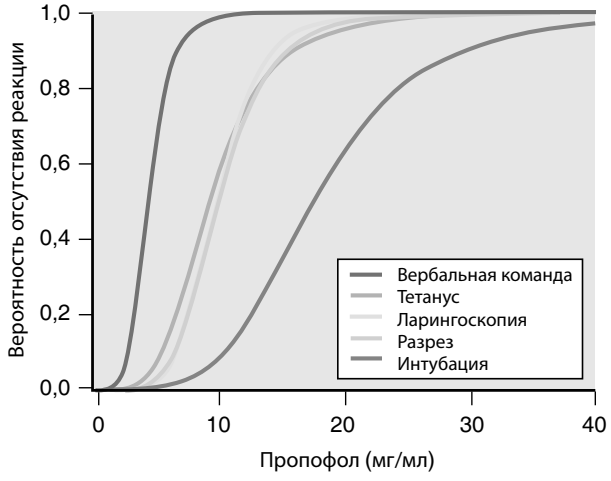


Рис. 39-15 Отношение между концентрацией пропофола и ответной реакцией для пяти клинически значимых стимулов: вербальной команды, тетанического электрического сокращения, ларингоскопии, разреза кожи и интубации. (*Из Kazama T, Ikeda K, Morita K: Reduction by fentanyl of the Cp_{50} values of propofol and hemodynamic responses to various noxious stimuli. Anesthesiology 87:213-227, 1997.)*

вызывают соответствующие флуктуации в степени депрессии ЦНС. Глубина анестезии резко возрастает (вызывая потерю сознания), выходит на пик и затем уменьшается вместе со снижением плазменной концентрации. Угнетение ЦНС отстает от плазменной концентрации и проявляется как гистерезис на кривых, отражающих эффект-против-плазменной концентрации. Все ранее обсуждаемые концепции в отношении непостоянных условий, вызываемых быстрым введением препаратов, делают оценку взаимоотношений между плазменной концентрацией препарата и глубиной анестезии во время болюсного введения препарата достаточно сложной, если не невозможной.

Клинические конечные точки, используемые для оценки глубины анестезии во время индукции, включают следующее: потерю вербального контакта, потерю ресничного и роговичного рефлексов. Типичная стимуляция происходящая во время вводной анестезии, – это ларингоскопия и интубация, которые являются сильнейшими стимулами. Часто ответы на эти две процедуры не могут быть полностью устранены за счет внутривенно введенного гипнотика. В одном исследовании было показано, что несмотря на введение тиопентала (6 *мг/кг*), ларингоскопия и интубация сопровождались подъемом артериального давления в среднем на 53 *мм рт. ст.*[122] В другом исследовании ларингоскопия сопровождалась увеличением среднего артериального давления с 92 *мм рт. ст.* до 136 *мм рт. ст.* на фоне внутривенного введения тиамилала (4 *мг/кг*).[123] Так как внутривенные гипнотики не обеспечивают достаточной аналгезии, гемодинамический ответ на сильные повреждающие стимулы очень выражен, несмотря на использование высоких доз этих препаратов. Таким образом, оценка глубины анестезии во время клинически значимых стимулов, таких как ларингоскопия и интубация, показала необходимость одновременного применения других аналгетиков (опиоидов или закиси азота) для обеспечения разумного и клинически приемлемого контроля за гемодинамикой.

Оценка глубины анестезии во время поддержания анестезии

Becker[124] представил одно из первых исследований, которое выявило количественные взаимоотношения между плазменной концентрацией внутривенного анестетика (в этом случае, тиопентал) и клиническим измерением глубины анестезии.

Hung с соавт.[125] предложили концептуальные подходы, в которых использовали клинические способы для оценки фармакодинамики внутривенного анестетика. Контролируемая по целевой концентрации инфузия тиопентала позволяла быстро достигнуть, а затем поддерживать на низком (от 10 до 40 *мкг/мл*), а затем на высоком (от 40 до 90 *мкг/мл*) уровне концентрацию препарата у 26 хирургических пациентов. После достижения в течение 5 *мин* равновесия кровь-мозг, с интервалом в 1 *мин* наносили возрастающие стимулы (вербальная команда, 50 *Гц* электрическая тетаническая стимуляция, сжатие трапециевидной мышцы, ларингоскопия и интубация) до появления вербального ответа или целенаправленных движений. Такой подход позволил разделить возрастающие уровни тиопентала, требуемые для блокировки возрастающих стимулов.

Kazama с колл.[19] изучали фармакодинамику сначала только пропофола, а затем пропофола с фентанилом, используя в своей работе разработанную Hung с колл.[125] для изучения тиопентала пару «повреждающий стимул/двигательный ответ» и методологию оценки гемодинамики, разработанную Zbinden с колл.[121] для изофлурана. Эти результаты представлены на Рис. 39-15. Вербальный ответ был легко подавляем пропофолом, в то время как ответ на интубацию являлся наиболее сложным в плане подавления. Тетанус, разрез и интубация являлись схожими повреждающими факторами, исходя из этой парадигмы. Kazama с колл. также обнаружили, что добавление фентанила в постоянной концентрации от 1 до 3 *нг/мл* незначительно снижает количество пропофола, требуемое для подавления вербального ответа, но сильно снижает количество пропофола, требуемое для подавления ответа на тетанус, ларингоскопию, разрез кожи и интубацию.[19] Подобно тому, что Zbinden и колл.[121] описали для изофлурана, добавление фентанила к пропофолу ослабляет увеличение систолического артериального давления в зависимости от дозы. Как обсуждалось ранее в этой главе, концептуальная методология, использованная Kazama с сотрудниками позволяет характеризовать глубину анестезии с помощью нескольких, определенных повреждающих стимулов, а также поддерживает интеллектуальную структуру для понятия глубины анестезии, представленную на Рис. 39-7.

Табл. 39-5 Взаимодействие пропофола и закиси азота с альфентанилом в хирургии нижнего этажа брюшной полости

	Альфентанил Cp_{50} (*нг/мл*) в сочетании с	
Событие	**Пропофол**	**Закись азота**
Постоянная концентрация пропофола или закиси азота	4,0 ± 0,6 *мкг/мл* (размах от 3,2 до 4,9)	66%
Интубация	92 ± 20*	429 ± 42*
Разрез кожи	55 ± 16*	101 ± 16*
Внутрибрюшная диссекция	66 ± 38†	206 ± 65†
Общая доза альфентанила	10,3 ± 6,1†	22,8 ± 6,4†

* ± стандартная ошибка

† ± стандартное отклонение

Изменено из Vuyk J, Lim T, Engbers FH, et al: Pharmacodynamics of alfentanil as a supplement to propofol or nitrous oxide for lower abdominal surgery in female patients. Anesthesiology 78:1036-1045, 1993

Vuyk с соавт. сообщили о количественном определении клинических признаков глубины анестезии для комбинации опиоидов и внутривенных анестетиков.[126] Используя фармакодинамические методологии, разработанные Ausems с колл.,[28] они оценили взаимодействие постоянной плазменной концентрации пропофола (вместо закиси азота) на фоне альфентанила, который титровали до получения клинических ответов. Пропофол продемонстрировал значимую взаимосвязь с альфентанилом до такой степени, что снизил общую дозу альфентанила и необходимую для адекватной анестезии плазменную концентрацию альфентанила. В Табл. 39-5 представлены данные, демонстрирующие, как снижается общая необходимая доза альфентанила с 22,8 *мг* при 66% закиси азота до 10,3 при устойчивой плазменной концентрации пропофола 4 *мкг/мл*. Механизм этого уменьшения требуемой дозы показал потенциирование альфентанила таким образом, что при пропофоле плазменная концентрация альфентанила, необходимая для достижения сходных фармакологических эффектов, в два-четыре раза меньше.

В последующих исследованиях Vuyk с колл. использовал эту же самую методологию, но рандомизировал хирургических пациентов в зависимости от постоянной концентрации пропофола в крови.[17] С увеличением концентрации пропофола в крови с 2 до 10 *мкг/мл* Ср50 альфентанила снизилась с 170 до 25 *нг/мл* для ларингоскопии, с 280 до 23 *нг/мл* для интубации, с 259 до 9 *нг/мл* для лапаротомии и с 209 до 16 *нг/мл* для хирургических манипуляций в брюшной полости. С ростом плазменной концентрации альфентанила с 10 до 150 *нг/мл* Cp_{50} пропофола для восстановления сознания снизилась с 3,8 до 0,8 *мкг/мл*. Это исследование подтвердило глубокое, синергичное взаимодействие пропофола с альфентанилом. Vuyk с колл. использовали компьютерную симуляцию своих полученных данных для того, чтобы предложить, что оптимальной концентрацией пропофола в крови и альфентанила в плазме, позволяющей обеспечить быстрейшее пробуждение, является 3,5 и 85 *нг/мл*, соответственно. В редакционных[127] комментариях к этой статье даны более общие рекомендации по использованию количественных взаимодействий пропофола и альфентанила для разработки режимов дозирования для тотальной внутривенной анестезии.

Опиоиды

Как было показано ранее, большие дозы тиопентала или пропофола, вводимые внутривенно, не могут устранить гемодинамический ответ на очень интенсивные стимулы, такие как ларингоскопия и интубация (также см. Гл. 27).[19,122,123] Фентанил снижает потребность в тиопентале или пропофоле за счет обеспечения антиноцицептивных эффектов, которые отсутствуют у внутривенных гипнотиков.[19,128] Хотя нет абсолютной необходимости достигать конечных точек, показанных на Рис. 39-6, Рис. 39-7 наводит на мысль, что опиоиды обычно комбинируют с гипнотическими препаратами для достижения состояния ареактивности, которое мы понимаем как анестезия.

Опиоиды как анестетики

В 1947 г. Neff с колл.[129] использовали меперидин как внутривенное дополнение к анестезии на основе закисно-кислородной смеси. Позднее использование опиоидов без

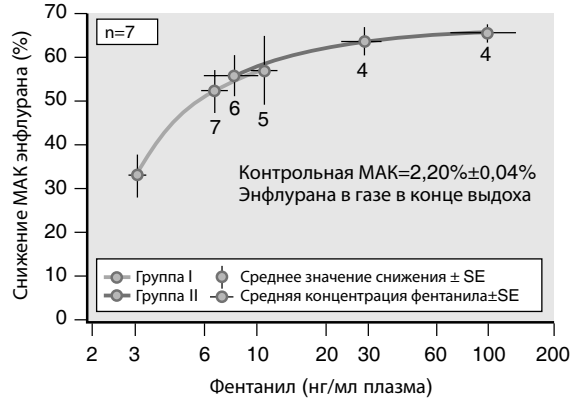


Рис. 39-16 Процент уменьшения минимальной альвеолярной концентрации (МАК) энфлурана как функция от плазменной концентрации фентанила. Каждая точка представляет среднее значение (+ ошибка среднего) концентрации фентанила в плазме и усредненный процент (+ ошибка среднего) уменьшения МАК энфлурана. Цифры под стандартными вертикальными линиями погрешностей указывают число собак, на каждую точку данных. SE – стандартная ошибка среднего. *(Из Murphy MR, Hug CC Jr: The anesthetic potency of fentanyl in terms of its reduction of enfl urane MAK. Anesthesiology 57:485-488, 1982.)*

совместного применения гипнотиков совпало с развитием в 1970 гг. кардиохирургии и интенсивной терапии. Обеспечить анестезию для пациентов с выраженной клапанной или врожденной патологией сердца без сердечно-сосудистого коллапса было очень тяжело до появления анестезии, основанной на высоких дозах опиоидов. Эти ранние кардиохирургические больные находились в крайне тяжелом состоянии и не имели практически никакого резерва кровообращения. В конце шестидесятых годов Lowenstein с соавт.[130] сообщил о стабильности параметров гемодинамики у пациентов, находящихся на механической вентиляции, которым внутривенно часто вводили большие дозы морфина для подавления дыхания в отделениях интенсивной терапии. Этот результат побудил Lowenstein с соавт. стать первыми, кто вводил морфин (от 0,5 до 3 *мг/кг*) только как «анестетик». В результате – впечатляющая стабильность сердечно-сосудистой системы у тяжело больных пациентов с приобретенными пороками. Как только сердечная хирургия достигла совершенства в методологии, анестезию стали проводить хирургическим пациентам с ишемическим поражением сердца. К сожалению, морфиновая анестезия была не очень удовлетворительной для этой группы пациентов, у которых во время операции развивались гипертензия, тахикардия и интранаркозное пробуждение.[130]

В 1978 г. Stanley и Webster[131] предложили использовать для кардиохирургии высокие дозы фентанила. Эта техника уменьшила нежелательные эффекты морфина во время вводной анестезии (гипотензию) и обеспечила лучшую стабильность показателей гемодинамики у пациентов с хорошей функцией желудочков и ишемическим поражением сердца. С увеличением клинического опыта применения фентанила исследователи обнаружили, что даже огромные дозы фентанила не могли надежно обеспечить достаточный уровень анестезии, как представлено на Рис. 39-7, для большинства мощных стимулов и трудно-подавляемых реакций.[132] Эти открытия продемонстрировали, что опиоиды не являются «анестетиками», а только мощные аналгетики и слабые гипнотики, как представлено на Рис. 39-2.

Множество исследований подтвердили данный факт. Wynands с колл.[14] использовали только средние

и большие дозы фентанила (от 50 до 150 *мкг/мл*) без каких-либо других анестетиков (без гипнотического компонента) и измеряли плазменную концентрацию при различных хирургических стимулах (интубация, разрез кожи, стернотомия, при диссекции корня аорты) у пациентов с хорошей функцией желудочков при коронарной хирургии. Примерно у 20% пациентов экстремально высокая плазменная концентрация фентанила (15 *нг/мл*) не устраняла гемодинамический ответ, определенный как 20% увеличение систолического давления. Этот результат был подтвержден Hynynen с колл.[133] и Philbin с колл.[134]

Murphy и Hug[135] измеряли способность фентанила снижать МАК энфлурана у собак. Сначала они проводили собакам анестезию энфлураном и определяли МАК. Затем вводили фентанил в прогрессивно возрастающих дозах до достижения постоянной стабильной плазменной концентрации фентанила у каждого животного. МАК энфлурана определяли после каждого увеличения скорости инфузии. Murphy и Hug обнаружили, что, несмотря на очень высокую плазменную концентрацию (20 *нг/мл*), фентанил не мог снизить МАК энфлурана ниже 60% – 70% от ее исходных значений (Рис. 39-16). То есть, был выявлен потолочный ослабляющий эффект. Морфин, суфентанил, и альфентанил также снижают МАК энфлурана и имеют похожий потолочный эффект у собак.[136-138]

McEwan с колл. предпринял схожее исследование у людей и охарактеризовал снижение МАК изофлурана при различных постоянных плазменных концентрациях фентанила, достигнутых с помощью управляемых компьютером инфузионных помп.[16] Был исследован двигательный ответ на разрез кожи при различных концентрациях изофлурана в конце выдоха. McEwan с колл.[16] обнаружили очень схожие результаты у людей тем результатам, которые Hug с колл. выявили у собак. МАК изофлурана снижалась на 39% при постоянной плазменной концентрации фентанила в 1 *нг/мл* и на 63% при плазменной концентрации фентанила в 3 *нг/мл*. Увеличение плазменной концентрации фентанила более 3 *нг/мл* в дальнейшем приводило к минимальному уменьшению МАК изофлурана. Максимальное снижение МАК на 82% было отмечено при плазменной концентрации фентанила в 10,6 *нг/мл*. Похожие результаты снижения МАК были получены и для других ингаляционных анестетиков (десфлуран, севофлуран) и для других опиоидов (альфентанил, суфентанил, ремифентанил)[6,139].

Похожие результаты были получены и при изучении других конечных точек взаимодействия опиоидов и ингаляционных анестетиков, включая МАК-пробуждения и МАК-BAR:[118,140,141] потолочный эффект опиоидов был достигнут при определенных постоянных плазменных концентрациях.

Клинические признаки неадекватной анестезии и плазменная концентрация опиоидов

Ausems с колл.[142] использовали фармакодинамические концепции моделирования у собак для соотнесения клинических признаков неадекватной опиоидной анестезии с их плазменной концентрацией. В их исследовании для премедикации использовали бензодиазепины, вводную анестезию проводили альфентанилом (150 *мкг/кг*), трахею интубировали с помощью сукцинилхолина. Анестезию поддерживали с помощью закиси азота и переменной скорости инфузии альфентанила. Инфузию титровали до достижения следующих конечных клинических точек: (1) системное артериальное давление возрастало более чем на 15 *мм рт. ст.* выше нормальных значений для пациента; (2) частота сердечных сокращений превышала 90 *уд/мин* при отсутствии гиповолемии; (3) наличие соматических реакций, таких как движение тела (минимальная миоплегия позволяет совершать движения), сглатывания, кашель, гримасы или открывание глаз; и (4) вегетативные проявления неадекватной анестезии (например, слезотечение, гиперемия или потоотделение). Если появлялись какие-либо клинические признаки, скорость инфузии увеличивали с 25 до 50 *мкг/кг*/ч и вводили небольшой болюс (7 *мкг/кг*). Хороший гемодинамический контроль был возможен у всех субъектов. Однако если клинические признаки не появлялись, скорость инфузии регулярно уменьшали с 15-минутным интервалом.

На Рис. 39-17A показано взаимоотношение между плазменной концентрацией альфентанила и «ответ/нет ответа» для трех клинических конечных точек: интубация, кожный разрез и ушивание кожи. На Рис. 39-17B показаны индивидуальные кривые вероятности отсутствия реакции для каждого субъекта. Для ослабления ответа на интубацию требовались значительно более высокие плазменные концентрации альфентанила, чем для ослабления ответа на разрез кожи. Значения Cp50 для этих клинических реакций представлены в Табл. 39-6.

Ремифентанил является новейшим опиоидом из семейства фентанила и имеет уникальную эфирную связь, которая подвержена гидролизу неспецифическими эстеразами крови и тканей, что приводит к очень быстрому метаболизму. Minto и колл.[143,144] количественно определили фармакокинетику и динамику этого опиоида у людей с помощью методов моделирования для разработки рекомендаций по дозированию. Drover и Lemmens[145] применили опиоидную концепцию глубины анестезии, разработанную Ausems с сотрудниками[28], для определения терапевтической плазменной концентрации ремифентанила у хирургических пациентов.

Подход к применению опиоидов, представленный Ausems с колл.,[28] предоставляет полезную информацию для клинической оценки глубины анестезии. Передозировка опиоидов не может быть оценена интраоперационно у пациентов в условиях миорелаксации. Только в конце анестезии, когда должно появиться спонтанное дыхание, можно узнать, было ли введение опиоидов чрезмерным. Для предотвращения передозировки Ausems с колл.[28] предложили титровать скорость инфузии альфентанила до клинического эффекта для того, чтобы найти наиболее низкую эффективную скорость введения опиоида. Как только определяется, что при данной скорости инфузии развивается гемодинамическая реакция (т. е. «поверхностная анестезия»), необходимо медленно увеличивать скорость, чтобы обеспечить адекватный обезболивающий компонент для достижения уровня ареактивности. Периодическое внутривенное болюсное введение опиоидов не так эффективно, как изменение скорости инфузии, когда возможно титрование плазменной концентрации опиоидов до клинического эффекта.[142] Крутой наклон кривой «концентрация-против-реакции» для альфентанила (Рис. 39-17B) показывает, что маленькое увеличение плазменной концентрации препарата быстро переводит неадекватный уровень анестезии (100% вероятность ответа на стимул) в адекватный. Т.к. альфентанил обладает умеренной вариабельностью фармакокинетики, процесс титрования скорости инфузии на основании клинического эффекта и фармакодинамики необходим для каждого пациента. Egan и Shafer определили этот принцип как «серфинг» на кривой «концентрация-против-реакции».[146] Эта концепция является почти идеальной

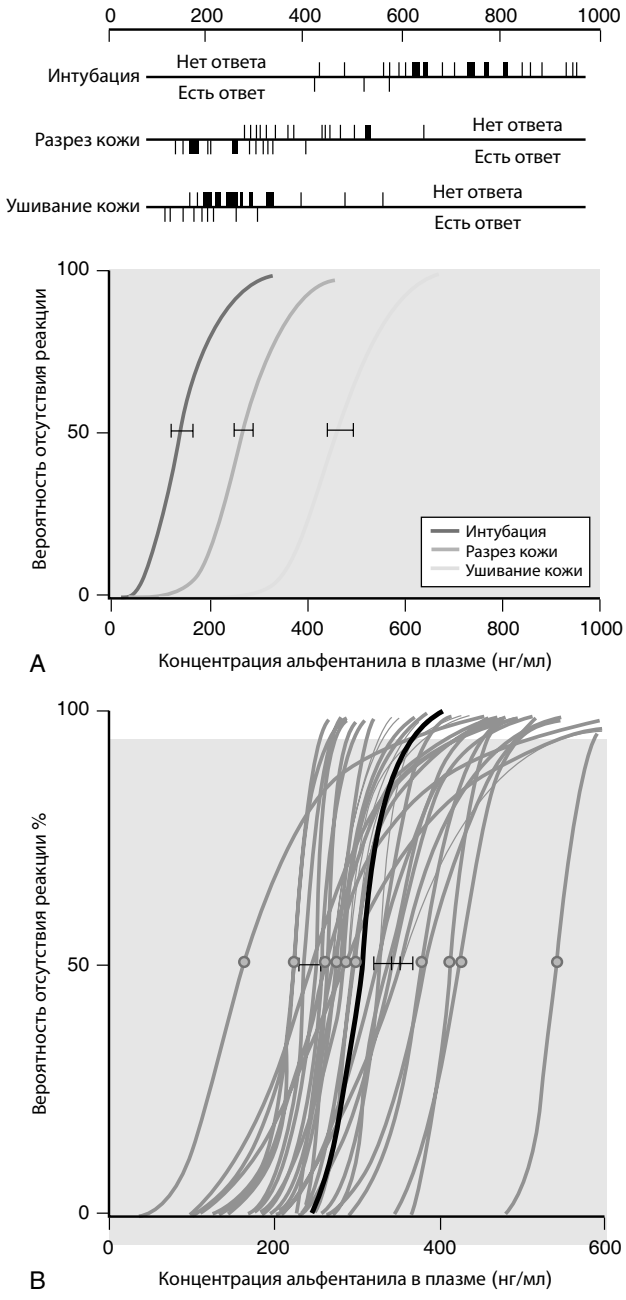


Рис. 39-17 A, Взаимосвязь между плазменной концентрацией альфентанила и есть ответ/нет ответа на трех специфических коротких по продолжительности событиях. Квантовые данные в верхней части рисунка ***(Прим. пер.)*** и их характеристика в виде логистической регрессии в нижней части рисунка, + стандартная ошибка среднего для Cp_{50}, которая представляет собой плазменную концентрацию альфентанила, при которой существует 50% вероятность отсутствия ответа. **B**, Плазменная концентрация альфентанила, соотнесенная к вероятности отсутствия ответа для каждого из 34 пациентов во время внутрибрюшного этапа при нижней абдоминальной хирургии. Кружки представляют значения Cp_{50}, а черная линия – усредненный ответ 34 пациентов. (**A**, *Из Ausems ME, Hug CC Jr, Stanski DR, Burm AG: Plasma concentrations of alfentanil required to supplement nitrous oxide anesthesia for general surgery. Anesthesiology 65:362-373, 1986;* **B**, *Из Ausems ME, Vuyk J, Hug CC Jr, Stanski DR: Comparison of computer-assisted infusion versus intermittent bolus administration of alfentanil as a supplement to nitrous oxide for lower abdominal surgery. Anesthesiology 68:851-861, 1988.)*

для ремифентанила из-за быстрого и предсказуемого фармакокинетического профиля, наряду с быстрым достижением равновесия «кровь-мозг».[143]

Электроэнцефалографический мониторинг

(см. также Гл. 46)

Спонтанная электроэнцефалограмма

Понимание того, что анестетики изменяют ЭЭГ, относится назад во времени к открытию того, что мозг продуцирует электрическую активность. В 1875 г. Caton использовал хлороформ для убеждения самого себя, что электрические колебания, исходящие из мозга, имеют биологическую природу.[147] Во время 1920-х и 1930-х гг., когда электронные усилители позволили регистрировать низкий вольтаж через череп, Berger исследовал влияние хлороформа на ЭЭГ.[148] В 1937 г. Gibbs с соавт. сообщили, что анестетики изменяют активность ЭЭГ от низковольтных высокочастотных волн до высоковольтных низкочастотных волн и постулировали, что ЭЭГ может быть использована для измерения эффектов анестетиков.[149] В 1952 г. Faulconer продемонстрировал в опытах с эфиром, что глубина анестезии, основанная на распознавании ЭЭГ-паттерна, коррелирует с артериальной концентрацией эфира.[150] Он также продемонстрировал, что наличие закиси азота снижает артериальную концентрацию эфира, необходимость которой впервые была описана для достижения данного эффекта на ЭЭГ.

Гипнотики и общие анестетики вызывают бифазный ЭЭГ-эффект, который впервые был описан Martin с колл..[151] При поверхностной анестезии на ЭЭГ возникает десинхронизация и увеличение частоты, которая связана с фазой возбуждения. Затем следует прогрессирующая синхронизация, замедление и начальное увеличение амплитуды и в конечном итоге возникает «вспышка-подавление» (burst suppression) с удлиняющимися периодами ЭЭГ-молчания. Во время индукции анестезии также изменяется топографическое распределение ЭЭГ от доминанты в затылочных областях к доминанте в лобных. Потеря пространственной локализации может произойти с пробуждением.

ЭЭГ может считаться мерой глубины анестезии по нескольким причинам:

1. Она представляет электрическую активность коры головного мозга, полученную от суммации возбуждающей и ингибирующей постсинаптической активности, которая, в свою очередь, является результатом подкорковых событий, включающих те, которые проходят через подкорковые таламические ядра.
2. Мозговой кровоток и метаболизм соотносятся со степенью ЭЭГ-активности.[152]
3. Препараты для анестезии влияют на мозговой кровоток, метаболизм и ЭЭГ-паттерны.
4. Хирургическая стимуляция влияет на мозговой кровоток, метаболизм и ЭЭГ-паттерны.

Таким образом, ЭЭГ является постоянным, чувствительным и неинвазивным индикатором мозговой функции даже тогда, когда пациент находится без сознания и не реагирует на раздражители.

Табл. 39-6 Значения Cp_{50} для периоперативных событий и интраоперативных манипуляций при трех типах хирургических процедур во время альфентаниловой анестезии

Событие	Cp_{50} (*нг/мл*)
Единичные события	
Интубация	475 ± 28*
Разрез кожи	279 ± 20
Ушивание кожи	150 ± 23
Спонтанная вентиляция	233 ± 13
Интраоперационные манипуляции	
Операции на молочной железе	270 ± 63†
Операции на нижнем этаже брюшной полости	309 ± 44
Операции на верхнем этаже брюшной полости	412 ± 135

* Стандартная ошибка оценки значения параметра

† Значения, представленные как среднее ± SD

Из Ausems ME, Vuyk J, Hug CC Jr, Stanski DR: Comparison of computer-assisted infusion versus intermittent bolus administration of alfentanil as a supplement to nitrous oxide for lower abdominal surgery. Anesthesiology 68:851-861, 1988

Повреждающая стимуляция во время неадекватной анестезии, как правило, вызывает активацию ЭЭГ. Периферическая повреждающая стимуляция достигает мозга через афферентные системы, которые проходят через восходящую ретикулярную активизирующую систему ствола мозга. Эти системы регулируют функцию мозга и, таким образом, оказывают влияние на основные ЭЭГ-паттерны. Повреждающая стимуляция может вызывать три типа изменений на ЭЭГ:

1. Десинхронизация с появлением 20- и 60-*Гц* быстрых ритмов (ЭЭГ-активация)
2. Появление веретен от 6- до 10-*Гц*
3. Вспышки медленных волн от 1- до 3-*Гц*.[153]

Эти паттерны ЭЭГ изменяются в зависимости от вида анестетика, типа стимуляции и различных концентраций препаратов, которые блокируют ответные реакции на повреждающую стимуляцию.[154,155]

На основании ранних исследований было сделано заключение, что ЭЭГ не является значимой мерой глубины анестезии. Galla с колл. изучали необработанную ЭЭГ у 43 пациентов и сравнивали ЭЭГ-паттерны с клиническими признаками анестезии.[156] Были выявлены различия между клиническими признаками и ЭЭГ-паттернами, особенно во время индукции анестезии и пробуждения. Во время индукции анестезии клинические признаки указывали на то, что у пациента более поверхностная анестезия, чем это определялось по ЭЭГ паттернам. Напротив, во время пробуждения клинические признаки указывали на большую глубину анестезии.

Хотя записи необработанных ЭЭГ-сигналов аккумулируют большое количество информации, современные техники компьютерного анализа могут суммировать и извлекать информацию из ЭЭГ и переводить ее в сжатый описательный формат («обработанная» ЭЭГ).[157,158] Levy исследовал обработанные ЭЭГ-сигналы во время введения в анестезию и перед искусственным кровообращением.[159] Он изучал серии одновариантных дескрипторов, включающих срединную частоту (частота, ниже которой находится 50% мощности ЭЭГ) и частоту края спектра (частота, ниже которой находится 95% мощности ЭЭГ). Он пришел к заключению, что мультимодальная ЭЭГ-активность наблюдается в 64% случаев, что делает невозможным использование одного одновариантного параметра для описания уровня анестезии.

Клинические признаки глубины анестезии плохо коррелировали с ЭЭГ-паттернами, но было предположено, что некоторые паттерны могут быть использованы как мониторы трендов. Drummond с колл. исследовали пять цифровых дескрипторов, полученных из обработанной ЭЭГ во время признаков начинающегося пробуждения (спонтанные движения, кашель или открытие глаз) при анестезии на основе изофлурана и закиси азота.[160] Эти авторы определили пороговые значения для каждого параметра, наилучшим образом предсказывающего признаки начинающегося пробуждения. Хотя несколько параметров (срединная частота, частота края спектра 90%, общая мощность и отношение частот) предсказывают признаки начинающегося пробуждения с чувствительностью 90% и специфичностью от 82% до 90%, ни один из ЭЭГ-дескрипторов не может служить полностью надежным единичным предиктором начинающегося пробуждения. Long с колл. предприняли похожий анализ, используя анестезию на основании изофлурана или фентанила.[161] Для изофлурановой анестезии эти исследователи обнаружили, что пробуждению всегда предшествует резкое снижение мощности частот в пределах от 1- до 4-*Гц* (снижение дельта мощности). Во время пробуждения при анестезии на основании фентанила и закиси азота не было выявлено очевидных изменений мощностей во всем спектре ЭЭГ; однако некоторые цифровые дескрипторы, которые предсказывают пробуждение во время анестезии на основе изофлурана, также изменяются и во время пробуждения при фентаниле. В этих двух исследованиях был сделан вывод, что изменения трендов в ЭЭГ можно ожидать при изменении глубины анестезии, а имеющиеся дескрипторы ЭЭГ обеспечивают потенциально полезную информацию относительно изменения глубины анестезии. Однако чувствительность и специфичность доступных параметров таковы, что ни один из параметров не может быть единственным индикатором глубины анестезии.

Dwyer с колл. исследовали мощность спектра ЭЭГ у хирургических пациентов, получавших от 0,6 до 1,4 МАК изофлурана в варианте моноанестезии при разрезе кожи.[162] Во второй группе у добровольцев, получавших от 0,15 до 0,45 МАК изофлурана, тестировали память. Исследовали различные частотные время-зависимые параметры ЭЭГ (край спектра, средняя частота) по отношению к клиническим данным. Авторы обнаружили, что изофлуран приводит к некоторому снижению активности ЭЭГ. Однако не было обнаружено никаких различий в параметрах ЭЭГ между субъектами, которые двигались в ответ на разрез кожи и которые не двигались. У добровольцев, получавших низкие дозы изофлурана, не было выявлено корреляции между различными ЭЭГ-параметрами и памятью о предложенной информации. Авторы заключили, что исследуемые ЭЭГ-параметры не предсказывают глубину анестезии, определяемую по ответу на разрез кожи, ответу на вербальные команды или по запоминанию.

Вышеописанные клинические исследования, пытавшиеся соотнести ЭЭГ с клиническими признаками глубины анестезии, показали неубедительные данные. Когда исследуют одно анестетическое вещество в разных условиях, тогда возможно продемонстрировать недвусмысленное взаимоотношение между ЭЭГ-параметрами и концентрацией анестетического вещества и использовать модельные фармакокинетические и фармакодинамические концепции для сопряжения концентрации лекарственных препаратов с вызываемыми ими ЭЭГ эффектами.[163] Неудачные предыдущие попытки использовать ЭЭГ для клиниче-

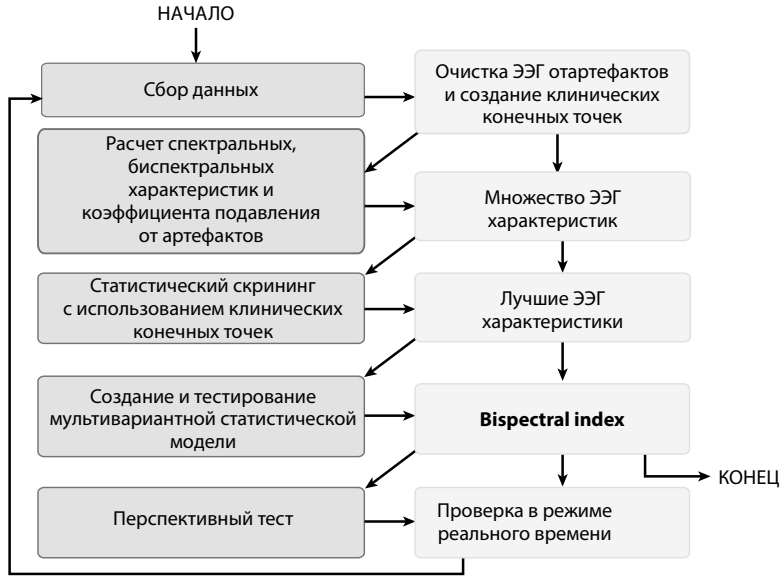


Рис. 39-18 Ключевые шаги, используемые во время разработки алгоритма Биспектрального индекса. Статистическое моделирование используется для определения лучших характеристик электроэнцефалограммы (ЭЭГ) для распознавания клинических конечных точек. Замкнутый путь вычисления подчеркивает, что процесс является итеративным (прим. перев.: итерация в программировании – организация обработки данных, при которой действия повторяются многократно, не приводя при этом к вызовам самих себя (в отличие от рекурсии). *(Из Kelley SD: Monitoring Level of Consciousness during Anesthesia and Sedation. Aspect Medical Systems, 2003)*

ского измерения глубины анестезии можно объяснить следующими причинами:

1. Недостаток понимания эффектов, оказываемых несколькими препаратами, применяющимися одновременно, на ЭЭГ
2. Отсутствие стандартных подходов для выбора оптимального параметра ЭЭГ
3. Отсутствие понятных определений «золотого стандарта» для измерения и оценки клинической глубины анестезии

Мультипараметрический электроэнцефалографический мониторинг

В 1990-х гг. Aspect Medical Systems предприняла интегрированные исследования в попытке разработать ЭЭГ-параметр для измерения глубины анестезии. Aspect EEG монитор или BIS количественно определяет влияние анестетиков на мозг, особенно гипнотический компонент анестезии. Другие приборы последовали этому примеру, но используют несколько другие подходы для ЭЭГ-анализа (см. ниже). Производители отличаются по своей готовности открыть все детали алгоритма, но обычно они следуют принципам похожим на те, что использует Aspect. С позиции клинической оценки, объем литературы по BIS намного превосходит все другие приборы.

Общие принципы показаны на Рис. 39-18:

1. Приборы показывают постоянный параметр ЭЭГ, специфический индекс, который колеблется от бодрствования в отсутствие влияния препаратов со значением 95-100 до 0, при котором активность ЭЭГ не определяется.
2. Одновременное использование мультивариантных подходов в обработке ЭЭГ-сигналов, позволяющих зарегистрировать минимальные изменения в информации, и моновариантных традиционных подходов в обработке ЭЭГ-сигналов, таких как быстрые преобразования Фурье, которые не могли зарегистрировать такие изменения.
3. Множественные клинически значимые признаки (движение, гемодинамика, ресничный рефлекс, ответ на вербальные команды, воспоминания и концентрация препарата), собранные у добровольцев и пациентов одновременно с ЭЭГ-данными, используются как часть процесса обработки сигнала.
4. Продвинутый мультивариантный статистический анализ данных применяется для поиска связей между множественными подходами в обработке ЭЭГ-сигналов и клиническими показателями для создания одновариантного параметра.
5. Проспективные клинические исследования индексов проводятся во множестве институтов при различных анестезиологических и хирургических условиях.
6. Индексы, измеряющие гипнотический компонент анестезии, относительно нечувствительны к аналгетическим компонентам анестезии (например, опиоиды).
7. Проспективные клинические исследования демонстрируют, что мониторы могут улучшать исходы анестезии.
8. Разработанные и коммерчески доступные сенсоры и простое оборудование позволяют регистрировать сигнал высокого качества, несмотря на наличие в операционной оборудования, создающего электрические помехи.

Обработка электроэнцефалографического сигнала

Большинство процессов по обработке ЭЭГ-сигналов заранее включают в себя форму спектрального анализа, который обсчитывает ЭЭГ-сигнал в течение маленького отрезка времени (эпоха) как частотную функцию. Частотный анализ разбивает ЭЭГ-сигнал на серию синусоидальных кривых при помощи анализа Фурье. Так как сигналы

преобразованы в цифровой вид, анализ Фурье представлен математической трансформацией, называемой дискретная трансформация Фурье. Дискретная трансформация Фурье рассчитывает фазу и амплитуду отдельной синусоидальной волны в границах частот от 0 до половины полученных частот с приращением 1/x (x – количество секунд в каждой эпохе или сегменте ЭЭГ-сигнала). Частота каждой синусоидальной волны – это количество циклов за секунду, хотя математический аппарат дискретной трансформации Фурье обязательно рассчитывает только единообразно расположенные частоты. Амплитуда – это половина величины вольтажа от пика до пика. Угол фазы описывает время подъема синусоидальной волны по отношению к началу эпохи.

Стандартный итог дискретного анализа Фурье – это спектральная гистограмма, показывающая частоту и амплитуду синусоидальных волн ЭЭГ-сигнала. Информация о фазе обычно игнорируется. Анализ Фурье допускает, что на протяжении эпохи паттерн сигнала постоянен. Таким образом, сигнал, который резко изменяется, например вспышка-подавление, плохо обрабатывается.

В «биспектральном» анализе фазовая информация не игнорируется и более комплексный алгоритм объединяет фазовую информацию для поиска доказательств фазовых связей между частотами, таких как биокогеренция. Биспектральный анализ был разработан статистиком John Tukey[164] и нашел свое первое применение в приемах ведения войны подводными лодками.[165] Анатомическое, электрофизиологическое и клиническое значение взаимоотношений ЭЭГ-фаз неизвестно. Однако, основная идея такова, что в бодрствующем мозге имеется множество генераторов сигналов, работающих независимо друг от друга и отсюда имеющих малую синхронизацию. С увеличением степени угнетения сознания медикаментами только небольшое количество независимых генераторов сигнала остается активными, и это позволяет ЭЭГ лучше отражать связь между генераторами сигналов. Кроме того, в отличие от обычного спектрального анализа, здесь возможно использовать несколько приемов шумоподавления.[166] Таким образом, анализ обеспечивает дополнительную информацию об ЭЭГ-сигнале по сравнению с получаемой за счет традиционных спектральных анализов, при которых во внимание принимаются только частота и амплитуда.

Биспектральный индекс

Биспектральная обработка ЭЭГ-сигнала была представлена в обзорах Rampil[166] и Sigl и Chamoun.[167] Johansen и Sebel написали обзор, посвященный клиническому применению BIS-мониторинга.[168] В этом обзоре, охватывающем самое большое количество литературы по этому вопросу, довольно подробно описаны его развитие и проверка степени надежности, и это служит для иллюстрации пути, который должны будут пройти другие устройства.

BIS – комплексный, патентованный ЭЭГ-параметр, разработанный Aspect Medical Systems. В 1996 г. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (U.S. Food and Drug Administration) одобрило коммерчески доступную версию как монитора оценки влияния анестетиков на мозг. На Рис. 39-18 представлена концепция процесса, в котором Aspect взял 5000 *ч* ЭЭГ сигналов и клинические данные приблизительно от 1500 субъектов, полученных при широком спектре анестезиологических условий. Сначала ЭЭГ обрабатывался путем удаления высоко- и низкочастотных артефактов, ЭКГ-сигналов, спайков от пейсмейкера и моргания глазами, плавающей базовой линии, интерференции альтернативных токов. Затем данные ЭЭГ анализировались путем трех разных подходов: спектрального анализа Фурье, биспектрального анализа и временного анализа (Рис. 39-19). Временной анализ использовался для характеристики

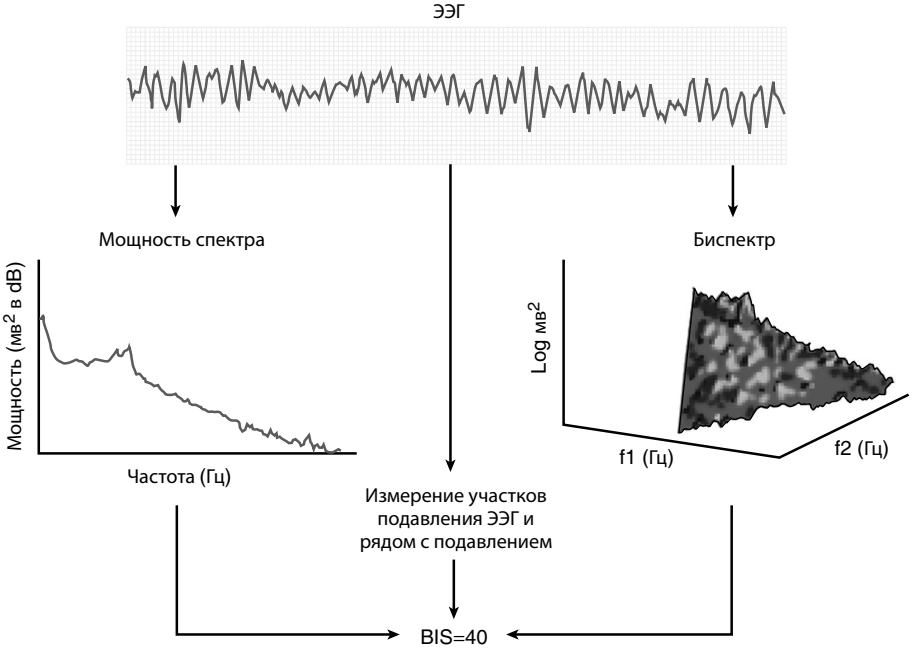


Рис. 39-19 Схематическая диаграмма встроенных путей обработки сигнала для создания единичного значения биспектрального индекса. После оцифровки и удаления артефактов оригинальные эпохи ЭЭГ подвергаются трем первичным путям анализа: анализ мощности спектра, биспектральный анализ и временной анализ супрессии/околосупрессии для поиска ключевых характеристик ЭЭГ. BIS алгоритм основан на статистическом моделировании, комбинирует распределение каждой выявленной характеристики для генерирования масштабного BIS. (Из *Kelley SD: Monitoring Level of Consciousness during Anesthesia and Sedation. Aspect Medical Systems, 2003.)*

вспышки-подавления (наблюдаемой при показателе BIS ниже 40) и изоэлектрического состояния. ЭЭГ сглаживалась через спектр мощности и двумерный спектр при помощи скользящего усреднения. Затем проводился анализ уровня бета-активности или высокой частоты (от 14 до 30 *Гц*), количества низкочастотных синхронизаций и присутствия полного или неполного периода подавления (например, изоэлектрический сигнал). Алгоритм, определяющий относительный вес в заключительном расчете уровня BIS (от 0 до 100), включал в себя проведение мультивариантного статистического анализа, похожего на полулинейную каноническую корреляцию с вышеупомянутыми ЭЭГ-данными, соотнесенными с клинической базой данных, которая получена из множества различных клинических исследований за последние 15 лет.[169] В качестве прототипа BIS в течение нескольких лет разрабатывались различные версии, которые затем клинически тестировали для улучшения и совершенствования алгоритмов и компонентов ЭЭГ-параметра. BIS-алгоритм был адаптирован для обработки вспышки-подавления на ЭЭГ, для минимизации начальной активации ЭЭГ, проявляющейся при использовании некоторых препаратов для анестезии, и для оптимального использования компонентов анализа Фурье и биспектрального анализа. Таким образом, BIS – это комплексный параметр, состоящий из комбинации временного анализа, частотного анализа и спектральных компонентов высшего порядка, полученных из клинических данных, которые измеряют гипнотический компонент анестетиков.[166] За последние десять лет параметры BIS были изменены на основе новых данных об изменениях ЭЭГ при применении новых анестетиков и комбинациях препаратов, а также новой коллекции сигналов и технологии шумоподавления. Это важно иметь в виду при просмотре исследований, проведенных в разные годы.

Первоначальные исследования с ранними версиями BIS-алгоритма в начале 1990-х гг. попытались соотнести показатели BIS с предсказаниями двигательного ответа в ответ на разрез кожи при анестезиях, основанных на изофлуране и кислороде,[167] пропофоле и закиси азота[170] или пропофоле и альфентаниле.[171] При первой крупной клинической оценке BIS-технологии, проведенной Sebel с колл., 300 пациентов в большом мультицентровом исследовании были рандомизированы в две группы.[172] Обе группы получали анестетик таким образом, чтобы приблизительно в половине из всех случаев пациенты двигались при кожном разрезе. В контрольной группе BIS регистрировали пассивно и не использовали для титрования анестетика. В группе с BIS-титрованием концентрацию препарата увеличивали таким образом, чтобы уровень BIS был ниже 60. В контрольной группе среднее значение BIS было 66±19 (стандартное отклонение [SD]) при наличии движений у 43% пациентов. В BIS-контролируемой группе значения BIS были ниже, среднее 51±9 (SD) при статистически значимом меньшем количестве движений – 13%. В этом мультицентровом исследовании некоторые центры главным образом использовали опиоиды с закисью азота, в то время как другие применяли пропофол или изофлуран как основной анестетик. В исследовании также обнаружили, что на надежность BIS сильно влияет техника анестезии. При использовании в качестве основного анестетика гипнотиков, таких как пропофол или изофлуран, изменения BIS коррелируют с вероятностью двигательных ответов на кожный разрез. При использовании опиоидных аналгетиков в больших дозах корреляция с движениями пациентов становится менее значительной. Эта информация, если она связана с пониманием того, что целенаправленное движение на разрез кожи отражает воздействие анестезии на спинной мозг вместо их кортикальных эффектов,[22,23] обеспечивает фундаментальное понимание того, что развитие BIS-алгоритма должно быть сфокусировано на гипнотических компонентах анестезии, в частности, клинических показателях сознания и памяти. Последующие серии исследований, описанные в нижележащих параграфах, представляют данные и клиническое понимание того, как создать современный алгоритм расчета BIS.

Glass с колл. разработал исследование, направленное на изучение взаимоотношений между BIS, измеренными концентрациями препаратов и увеличением уровня седации при контролируемом применении у добровольцев таких препаратов, как пропофол, мидазолам, изофлуран и альфентанил.[173] Данные из этого исследования были использованы для дальнейшей оптимизации BIS-алгоритма. Семьдесят два добровольца получали один препарат с увеличивающейся целевой плазменной концентрацией, которая, в конечном счете, приводила к потере сознания у субъекта. Измеряли BIS, концентрацию препарата в артериальной крови или в конце выдоха и значения шкал для контроля уровня седации и памяти. BIS достоверно коррелировал с концентрацией препаратов, так же как и с клиническими признаками седации. Ни один из пациентов, получавших альфентанил, не утратил сознание, и все имели минимальные изменения BIS. Эта находка подтверждает, что BIS не чувствителен к низким концентрациям опиоидных аналгетиков. При значениях BIS 67 и 50 в бессознательном состоянии находилось 50% и 95% добровольцев, соответственно.

Liu с колл. продемонстрировали у 26 хирургических пациентов, что BIS точно отслеживает степень клинической седации при применении мидазолама в средних (4 *мг*) и высоких (20 *мг*) дозах при регионарной анестезии.[174] Реакция на громкий окрик соотносилась с уровнем BIS 87±6 (SD) и 40% вероятностью наличия воспоминаний. Более глубокая конечная точка – отсутствие реакции на мягкое подталкивание, соотносилась с уровнем BIS 81±8 (SD) и приводила к полному отсутствию воспоминаний. Когда мидазолам приводил к отсутствию ответной реакции у субъекта, среднее значение BIS было 69,2±13,9 (SD). Похожие результаты были получены этими же исследователями для пропофола, применяемого во время регионарной анестезии,[175] а также сообщены Katoh и сотр. при низких, седативных дозах и высоких концентрациях севофлурана у 69 хирургических пациентов.[176] BIS и концентрация севофлурана в конце выдоха коррелировала с клиническими оценками седативного эффекта у пациентов. BIS снизился почти линейно от срединного значения 95 до 45 при увеличении концентрации севофлурана в конце выдоха с 0,2% до 1,4%. Концентрации севофлурана более 1,4% вызывали в дальнейшем ограниченное снижение BIS.

Flaishon с колл. исследовали поведение BIS у хирургических пациентов, которым вводили однократный болюс пропофола, 2 *мг/кг*, или тиопентала, 4 *мг/кг*, вместе с мышечными релаксантми.[177] Для определения потери сознания и его последующего восстановления использовали технику изолированного предплечья. При значениях BIS ниже 58 ни один пациент не был в сознании; значение BIS ниже 65 означало, что вероятность возврата сознания в пределах 50 *с* составляет менее 5%.

Более детальная проверка памяти и реакции на команды была предпринята Kearse с колл. во время седации пропофолом/закисью азота с BIS-мониторин-

гом.[178] Эти исследователи обнаружили сильную связь между BIS и ответами на команды; и в случаях, когда команда состояла из просто равномерного голоса, просящего добровольцев подвигать рукой или ногой, и из ступенчато совмещенных и затем варьируемых стимулов. Отношение между BIS и значениями скорости ответной реакции оставались неизменными с течением времени и при увеличении или уменьшении концентрации пропофола. Ни у одного из субъектов не было ответной реакции при значениях BIS меньше чем 57.

В клинике обычно применяют собственный самоклеящийся датчик BIS, который устанавливают в односторонней лобно-височной позиции. Монитор показывает значение BIS, один канал нативной ЭЭГ и индекс активности электромиограммы (ЭМГ). Современные устройства можно увидеть на http://www.aspectmedical.com/. Во время общей анестезии рекомендуется поддерживать значение BIS менее 55.

Энтропия

Поскольку ЭЭГ-сигнал является хаотическим или нелинейным, то для его оценки целесообразно применять методы из теории нелинейной динамики. Энтропия используется в химии для описания микросостояния газов и жидкостей и способности атомов двигаться в различных направлениях (т.е. степень беспорядка). При переходе вещества из твердого состояния в жидкое, а затем в газообразное, подвижность и потенциал взаимодействия между атомами увеличивается и энтропия также увеличивается. Обратное применимо при переходе из газообразного в твердое состояние.

В 1948 г. Claude Shannon применил данную концепцию к теории информации таким образом, что энтропия описывает сложность, неправильность или непредсказуемость сигнала.[179] Чистая синусоидальная кривая будет иметь значение энтропии ноль, так как она регулярная и предсказуемая, вместе с тем кривая, имеющая чрезвычайно переменные частоты (например, шум), будет иметь очень высокую энтропию. К сожалению, как было первоначально описано Shannon, энтропия не нормируется к общей мощности, поэтому существуют большие межличностные различия. Это ограничивает ее клиническое применение, потому что необходимо одинаковое значение индекса для определения схожих значений глубины анестезии у пациентов.

Есть несколько алгоритмов расчета энтропии, но только спектральная энтропия была использована в коммерчески доступном устройстве GE Healthcare модуль энтропии (ранее Datex–Ohmeda M-Entropy), который был коммерчески реализован в 2003 г. Точный алгоритм был опубликован в 2004 г. и находится в общественном достоянии.[180,181] Алгоритм использует временные области (т. е. вспышку-подавление) и частотные области из Фурье-анализа, а затем применяет функции Shannon'a для частотных данных. Этот подход был назван «частотно-временной сбалансированной спектральной энтропией».

Лицевая ЭМГ имеет диапазон частот (примерно > 20 *Гц*), который совпадает с «традиционным» для ЭЭГ (от 0,8 до 32 *Гц*) и тем самым затрудняет анализ активности коры головного мозга. Лицевая ЭМГ изменяется с уровнем сознания и при использовании мышечных релаксантов. Анализ ЭМГ было кратко и безуспешно использован как мониторинг глубины наркоза.[182,183] У некоторых авторов сложилось впечатление, что ЭМГ, возможно, более связана с потребностью в обезболивании. Datex–Ohmeda пыталась использовать это в создании двух индексов, State Entropy (SE) и Response Entropy (RE). SE вычисляется из ЭЭГ диапазона от 0,8- до 32-*Гц* и должна охватывать, главным образом, гипнотические элементы ЭЭГ, тогда как RE вычисляется из диапазона от 0,8- до 47-*Гц*, который включает в себя значительное количество лицевой ЭМГ.[180] Таким образом, когда активность ЭМГ низкая, SE и RE должны быть одинаковыми, но с возбуждением и увеличением активности лицевой ЭМГ RE должна возрасти. Начальные клинические исследования с помощью данного устройства показали, что оно дает результаты, сопоставимые с BIS, при испытании с внутривенными и ингаляционными гипнотиками.[184-186]

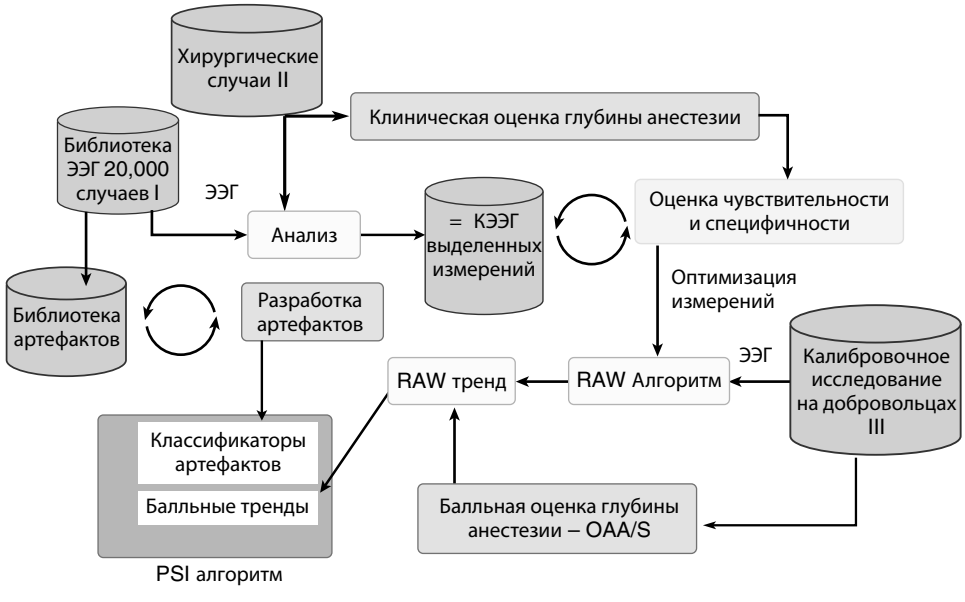


Рис. 39-20 Алгоритм создания Индекса состояния пациента (Patient State Index (PSI)). ЭЭГ – электроэнцефалограмма; OAA/S – наблюдательная шкала оценки тревожности/седации (Observer Assessment of Alertness/Sedation scale); КЭЭГ – количественная ЭЭГ. (*Из Drover DR, Ortega R: Patient State Index. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 20:121-128, 2006)*

GE-модуль энтропии использует такие же односторонние самоклеящиеся в лобно-височной проекции датчики, что и BIS, но специально разработанные для продуктов GE (т.е. они не являются взаимозаменяемыми). Модуль работает только с системами мониторинга GE с соответствующим загруженным программным обеспечением. SE, RE и один канал нативной ЭЭГ отображаются на одном экране вместе с другими мониторируемыми параметрами. SE отображается в диапазоне от 0 (изоэлектрическая ЭЭГ) до 91 (полностью проснулся), а RE в диапазоне от 0 до 100. Диапазон во время анестезии составляет от 40 до 60, и производитель рекомендует, что при значениях SE вне этого диапазона, вероятно, требуется изменение дозировки гипнотиков, в случае, когда показатели SE находятся в этом диапазоне, а показатели RE находятся выше SE более чем на 10, может потребоваться больше аналгетиков. Однако хорошего обоснования этой рекомендации нет.

Индекс состояния пациента

Индекс Состояния Пациента (PSI) от Physiometrix, Inc. также включает в себя собственный алгоритм. В дополнение к использованию времени, частоты и фазовой информации, PSI также использует пространственную информацию изменений доминанты ЭЭГ от затылочной к фронтальной при индукции анестезии и пробуждении.[187,188] Используется дву-

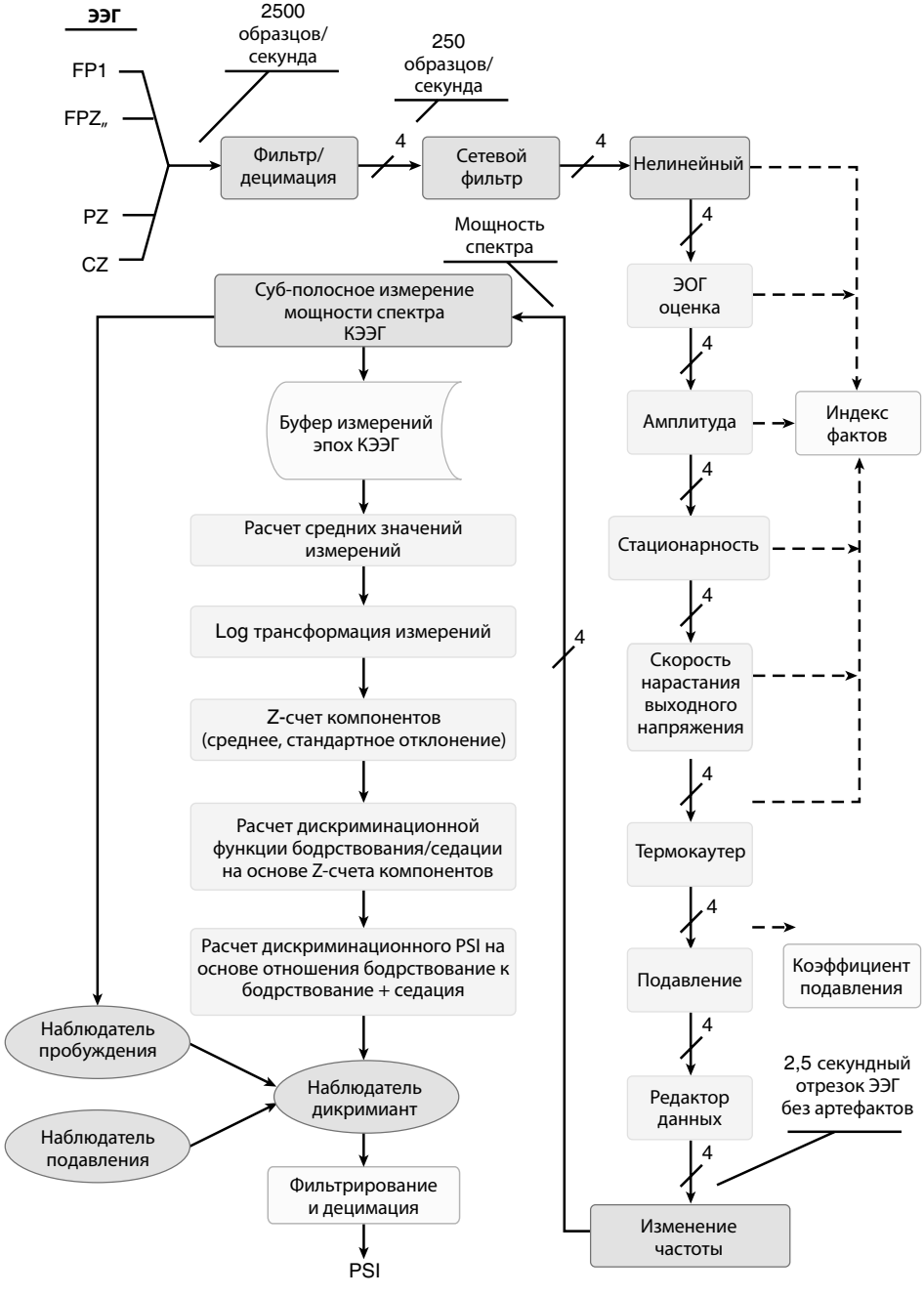


Рис. 39-21 The Patient State Index (PSI) включает в себя ряд шагов, которые учитывают как линейные, так и нелинейные спектральные компоненты электроэнцефалограммы (ЭЭГ). ЭОГ – электроокулограмма; КЭЭГ – количественная ЭЭГ. (*Из Drover DR, Ortega R: Patient State Index. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 20:121-128, 2006.)*

сторонний лобно-височный пятиэлектродный монтаж, который обеспечивает больший пространственный анализ, чем тот, который может быть достигнут с односторонним монтажом. При разработке алгоритма применяется широкое использование баз данных ЭЭГ,[189] что показано на Рис. 39-20. Разработка PSI была недавно пересмотрена.[190] На Рис. 39-21 показана сложность анализов, непрерывно выполняемых в процессе обновления PSI. Похожие сложности происходят с большинством таких мониторов. Начальные исследования показывают, что индекс сравним с BIS в отслеживании уровня седации.[191,192]

Уровнем для анестезии будут показатели портативного монитора от 25 до 50. Индекс показан на мониторе как текущее значение, а также как тренд, который имеет цветовую маркировку, указывающую в каком диапазоне он находится, в диапазоне адекватной анестезии, слишком поверхностно или слишком глубоко. Дополнительно имеются качественные индикаторы ЭМГ, артефактов и вспышки-подавления. Другие опциональные возможности дисплея включают в себя четырехканальную ЭЭГ и цифровой спектральный массив как альтернативный способ отображения частотных характеристик.

Narcotrend

В мониторе Narcotrend применяется несколько иной подход к анализу ЭЭГ, основанный на системе категоризации, первоначально разработанной для анализа ЭЭГ сна. В 1937 г. Loomis и сотр. категорировали ЭЭГ сна в характерные паттерны, промаркированные от A до E.[193] Эти паттерны были расширены, чтобы включить подуровни и сделать их более подходящими для анестезии с уровнями, промаркированными от A до F.[194] После удаления артефактов множественный анализ временной и частотной областей используется для определения наиболее подходящей стадии анестезии. Начальное обоснование метода также включало в себя тестирование большого набора ЭЭГ данных во время анестезии. Ранние клинические исследования показали, что Narcotrend похож на BIS.[195-197]

Этот монитор использует стандартные электроды для электрокардиографии, а не собственные ленточные электроды. На мониторе отображается один канал нативной ЭЭГ, Narcotrend-уровень, указываемый буквой и численным индексом (например, D_2), спектр мощности и тренд уровней.

Другие приборы, основанные на ЭЭГ

Наблюдается устойчивый рост количества устройств, появляющихся на рынке. Хотя они отличаются форматом дисплея, размером, электродами и другими функциями, они в большей или меньшей степени в принципе аналогичны устройствам, описанным ранее. Примеры включают SNAP Index (Viasys Healthcare, Madison, WI) и Монитор Церебрального Состояния (Cerebral State Monitor (Danmeter, Оденсе, Дания)).

Вызванные потенциалы для мониторинга глубины анестезии

Сенсорная, в т.ч. слуховая, стимуляция производит в ЦНС сигналы с малой амплитудой или вызванные ответы. Эти вызванные ответы могут быть вычленены из базовой, спонтанной ЭЭГ с помощью компьютерного усреднения сигнала. Способность вызывать ответ является мерой функциональной целостности путей между сенсорными рецепторами и нейронными генераторами пиков в волне вызванного ответа. Так как вызванные ответы чувствительны к анестетикам, они были исследованы в качестве возможных способов оценки эффекта анестезиологических препаратов и глубины анестезии.[198]

Регистрация вызванных ответов включает в себя записи ЭЭГ эпох, синхронизированных с повторяющимися сенсорными стимулами. Компьютерные технологии извлекают вызванные потенциалы из нативной ЭЭГ. Для качественного извлечения вызванных потенциалов из нативной ЭЭГ алгоритму, как правило, требуется от 100 до 1000 стимулов. Таким образом, вызванный ответ представляет собой отношение времени против вольтажа, которое может быть количественно определено путем измерения постстимуляционной задержки и межпиковой амплитуды в форме волны. Методология вызванного ответа была очень подробно рассмотрена.[199]

С вызванными потенциалами было проведено множество исследований, с особым акцентом на среднелатентные слуховые вызванные потенциалы СЛСВП (MLAEPs).[198,200-203] Было показано, что СЛСВП в значительной степени изменяются под действием гипнотических средств в градуированной обратимой и неспецифической манере. В частности, были изучены амплитуды (в микровольтах) и задержки (латентности) (в миллисекундах) волн Pa и Nb. Гипнотики уменьшают амплитуду и увеличивают латентность этих двух волн. Опиаты в клинически значимых концентрациях производят минимальные изменения СЛСВП.[204]

Измерение СЛСВП на сегодняшний день может быть неудобно, и это может ограничивать их клиническое применение. Ограничения следующие:

1. Значительное время, необходимое для получения ответа, от 0,5 до 5 *мин*
2. Комплексная подготовка пациента к регистрации СЛСВП обычно требует более 5 *мин*
3. Необходимо отсутствие поражения слухового аппарата
4. Отсутствие одномерного параметра, откалиброванного для определенного уровня анестезии

Kenny и его колл.и направили усилия для устранения некоторых из этих ограничений путем введения нового параметра СЛСВП, индекса AEP, основанного на собственном алгоритме.[205,206] Индекс AEP упрощает интерпретацию СЛСВП-сигналов, но по-прежнему требует значительного времени для процесса усреднения сигнала. Jensen и его колл.и разработали новый адаптивный способ извлечения СЛСВП из ЭЭГ-сигнала, который включает модель авторегрессии при экзогенном входе (ARX), что позволяет извлечь AEP-сигнал в течение 15-25 управляющих сигналов длительностью 110 мсек.; процесс происходит всего с 6-*секундной* задержкой.[207] Эта концепция была включена в коммерческое устройство, которое вычисляет A-Line ARX Индекс (AAI), используя анализ быстрого извлечения СЛСВП из волны (A-Line Monitor, Danmeter A/S, Оденсе, Дания). AAI, как и BIS, колеблется от 100 (проснулся) до 0 (глубокое гипнотическое воздействие). Для хирургического уровня анестезии рекомендуют поддерживать индекс в пределах от 15 до 25. Программное обеспечение недавно было обновлено, и в текущей итерации AEP-монитор/2, в дополнение к AEP-данным, также использует данные, извлеченные из ЭЭГ.[208]

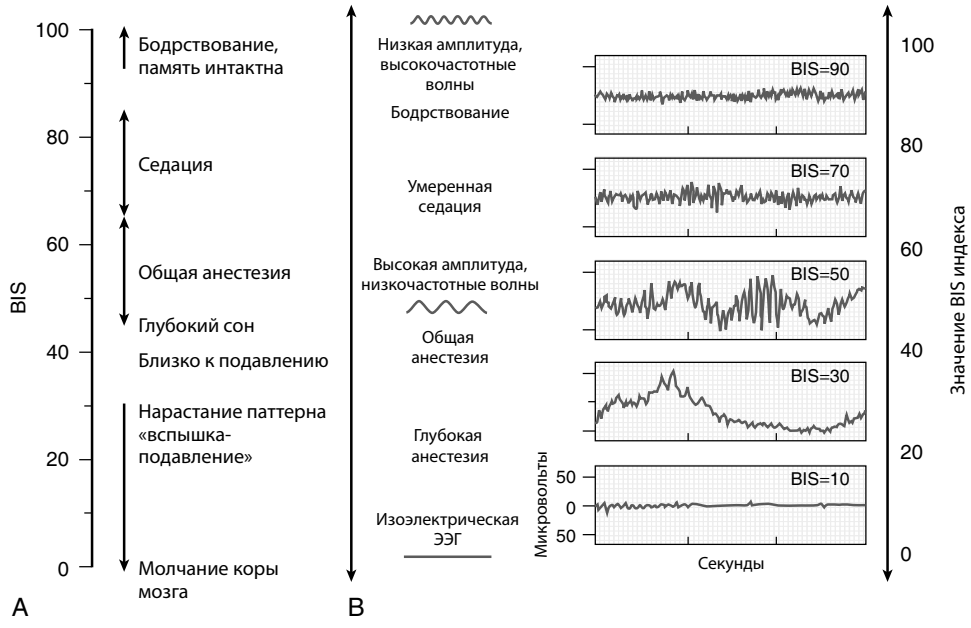


Рис. 39-22 A, Клиническая корреляция биспектрального индекса (BIS). Поддержание значений BIS от 45 до 60 во время общей анестезии на основе гипнотиков/аналгетиков обеспечивает отсутствие сознания и дает возможность быстрого пробуждения. **B**, Изменения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) с возрастанием глубины анестезии. (**A**, *Адаптировано из Johansen JW, Sebel PS: Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. Anesthesiology 93:1336-1344, 2000;* **B**, *Из Kelley SD: Monitoring Level of Consciousness during Anesthesia and Sedation. Aspect Medical Systems, 2003)*

В клинических исследованиях A-Line представляется сравнимым с BIS и другими, основанными на ЭЭГ мониторами, но он не продемонстрировал преимуществ, которые могли бы перевесить неудобства от наушников и непрерывных высокочастотных щелчков в ушах у пациента.[209-211]

Клиническая интерпретация и эффекты лекарственных препаратов на электрофизиологические мониторы

Все имеющиеся в настоящее время устройства адаптированы к шкале от 0 до 100, где 0 соответствует изоэлектрической ЭЭГ и 100 представляет бодрствующего пациента.

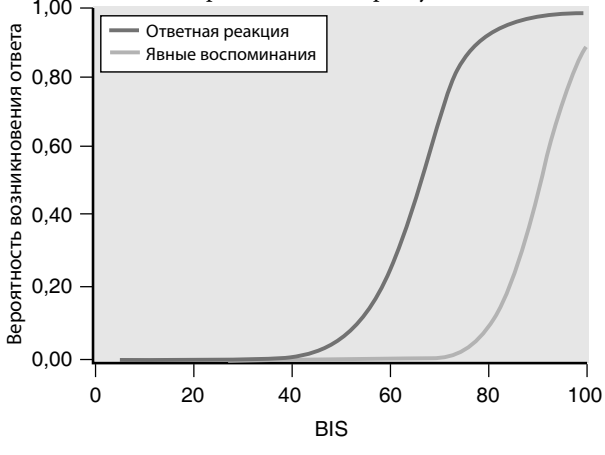


Рис. 39-23 Уменьшение вербальной реактивности на команды (*синяя линия*) и память (*желтая линия*) с уменьшением биспектрального индекса (BIS) во время анестезии пропофолом. Считается, что при значениях BIS ниже 60 вероятность интранаркозного пробуждения равна 0. *(Iselin–Chaves IA, Flaishon R, Sebel PS, et al: The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness, and the bispectral index. Anesth Analg 87:949-955, 1998.)*

Документация для этих мониторов рекомендует конкретные диапазоны для бодрствования, седации, поверхностной анестезии, глубокой анестезии и чрезмерной анестезии. Клинические диапазоны неидентичны для различных устройств, так что при использовании или сравнении различных устройств требуется осторожность. Например, диапазон для «анестезии» для BIS составляет от 40 до 60, в то время как для PSI диапазон «анестезии» составляет от 25 до 50. На Рис. 39-22 представлены численные значения BIS от 0 до 100 относительно клинических конечных точек и нативного сигнала ЭЭГ.

После введения гипнотических препаратов уровень сознания пациента претерпевает ряд изменений и индекс уменьшается от значений бодрствования от 80 до 100. При пороговом индексе анестезии, установленном в устройстве, вероятность наличия сознания является низкой. Диапазон «анестезия» отражает достаточный гипнотический эффект с потерей сознания с возможностью достаточно быстрого восстановления сознания. Как и все электрофизиологические измерения, у каждого пациента имеющиеся значения должны коррелировать с клиническим состоянием для корректировки изменчивости между пациентами. Рис. 39-23 показывает отношения между значением BIS и вероятностью ответа на голос или вероятностью вызова явных воспоминаний во время анестезии пропофолом.[212] Ответ на словесные команды сохраняется при более низких значениях BIS, чем явные воспоминания.

Ограниченное количество исследований изучили взаимоотношение BIS с прямыми измерениями функции мозга. Alkire[213] изучал корреляцию между уровнем мозгового метаболизма, измеряемого позитронно-эмиссионной томографией, и BIS в течение анестезии на основе пропофола и изофлурана. После измерения базовых значений испытуемые получали увеличивающиеся дозы пропофола или изофлурана, пока они не теряли сознание (значения BIS от 30 до 50). Это исследование показало линейную зависимость между снижением BIS и уменьшением мозгового метаболизма (r = -0,81), указывающую на физиологи-

ческую связь между ЭЭГ и мозговым метаболизмом в ответ на применение гипнотиков.

Ludbrook и его колл.и изучали связь между концентрациями пропофола в мозге по одновременному забору проб крови из артерии/яремной луковицы, мозговым кровотоком и BIS во время индукции анестезии пропофолом.[214] И хотя была выявлена значимая межсубъектная вариабельность, расчетная концентрация пропофола в мозге и значения BIS имели сильную корреляцию. Похожие результаты были получены при использовании предполагаемых концентраций пропофола или севофлурана в эффекторных зонах. Существует высокая корреляция в прогнозировании вероятности BIS, энтропии и концентрации пропофола в эффекторных зонах, но различия между устройствами не имеют клинического значения.[185,186]

Гипнотики

Отношения между индексами глубины анестезии и широко используемыми гипнотиками, такими как мидазолам, пропофол, изофлуран, севофлуран и десфлуран, были изучены как у пациентов, так и у добровольцев. Подход заключается в использовании ступенчато-увеличивающейся концентрации препарата и соотнесения этих данных с клиническими шкалами оценки седации, таких как MOAA/S (см. Табл. 39-1).[5] При использовании MOAA/S шкалы требуется стимулирование субъекта, которое может изменить глубину анестезии. Не всегда сообщается, регистрировали ли индекс до или после стимулирования.

Исследования всех имеющихся в настоящее время устройств показывают хорошие отношения с MOAA/S шкалой для часто используемых гипнотиков.[173-176,190,209,210,215-220] Действительно, такая связь является необходимым условием для утверждения регламента и интегрирования для разработки программного обеспечения (см. ранее). Кажется, что отношения между седацией и электрофизиологическими индексами не зависят от возраста у взрослых.[221] Хотя усредненный индекс хорошо отслеживает изменение шкалы седации в устойчивом состоянии, существуют огромные межличностные различия, особенно во время неустойчивых состояний, таких как индукция анестезии и пробуждение.[222] Во время бодрствования индекс может колебаться от 70 до 100, но при общей анестезии индекс может быть в диапазоне от 25 до 65. Schnider и его колл.и описали редкое наблюдение пациента с генетически детерминированной низковольтной ЭЭГ.[223] У этого добровольца исходное значение BIS было 40, которое парадоксально увеличилось с применением ксенона. Таким образом, вариабельность в ЭЭГ требует оценки значения в период бодрствования перед титрованием гипнотика для достижения целевого значения ЭЭГ-индекса.

Опиоиды

Ранние исследования показали, что низкая концентрация опиоидов не изменяет BIS во время анестезии с пропофолом или ингаляционными анестетиками.[172,173] Iselin–Chaves и колл. выполнили исследования у добровольцев, в котором изучали уровень седации и наличие/отсутствие воспоминаний во время пошагового увеличения пропофола и пропофола с альфентанилом (50 или 100 *нг/мл*).[212] BIS, седативный эффект и функция памяти сильно коррелировали, а низкие концентрации альфентанила не изменяли значения BIS.

Подобное ограниченное взаимодействие также было обнаружено с ремифентанилом[224] и суфентанилом.[225] В противоположность этому, Koitabashi и колл. обнаружили, что добавление возрастающих доз ремифентанила уменьшает BIS при тех же дозах пропофола.[226] Struys и колл. изучили расчетные концентрации пропофола в эффекторных компартментах, необходимые для предотвращения реакции на вербальные команды, ресничного рефлекса и тетанической стимуляции у пациентов-добровольцев, получавших одну из трех целевых концентраций ремифентанила: 0, 2 или 4 *нг/мл*.[215] Также мониторировали BIS и AAI. Индексы монотонно снижались с увеличением дозы пропофола. Для обоих индексов значение, соответствующее отсутствию ответа, было выше при каждой последующей дозе ремифентанила; а именно, с ремифентанилом добровольцы «спят» при меньшей дозе пропофола и при более высоких BIS или AAI. Это соотносится с определением глубины анестезии, приведенным в начале главы. Struys и коллегам потребовались стимулы для оценки глубины анестезии и интерпретации индексов из обработанной ЭЭГ с совместным учетом опиоидных и гипнотических компонентов.

Ferenets с сотрудниками использовал подобную парадигму для изучения энтропии и комплексных измерений, включающих спектральную энтропию, аппроксимирован-

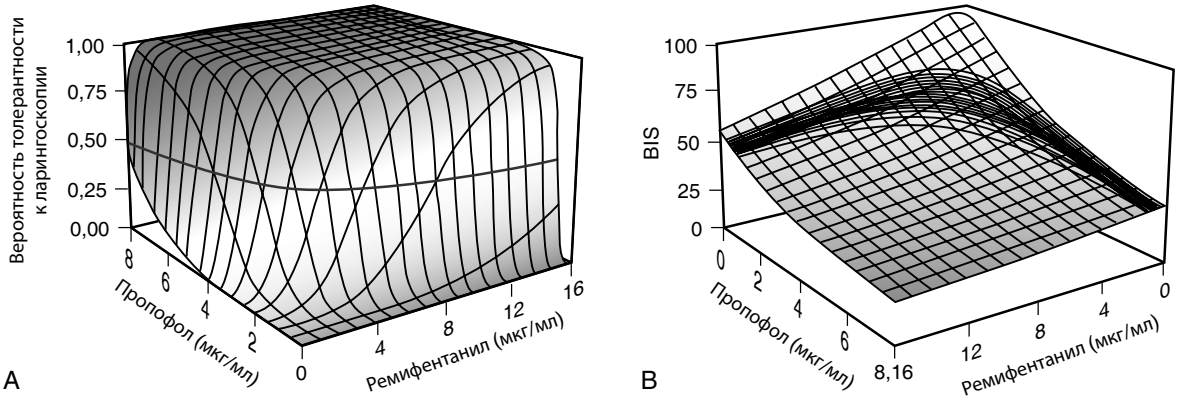


Рис. 39-24 A, Взаимодействие между пропофолом и ремифентанилом по снижению вероятности ответа на ларингоскопию, основанной на модели, представленной на Рис. 39-3 **B**, Взаимодействие между пропофолом и ремифентанилом по их влиянию на биспектральный индекс (BIS); представлена аддитивность. Траекторные линии показывают значения BIS для эквипотенциальных комбинаций пропофола и ремифентанила от 5% до 95% вероятности отсутствия ответа на ларингоскопию. Основаны на **A.** (*Из Bouillon TW, Bruhn J, Radulescu L, et al: Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanil regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. Anesthesiology 100:1353-1372, 2004.)*

ную энтропию, фрактальные размерности Хигучи, алгоритм сжатия данных Лемпеля–Зива, относительное [бета] соотношение и SyncFastSlow измерения.[227] Они обнаружили, что ремифентанил сильно влияет на диапазон частот, используемый для вычисления, которые могут в дальнейшем объяснить противоречивые литературные данные по опиоидам и устройствам измерения глубины анестезии.

Bouillon и его колл.и использовали моделирование поверхности отклика в оценке вероятности ответа, BIS и аппроксимированной энтропии.[12] Рисунок 39-24 показывает взаимодействие пропофола и ремифентанила на вероятность ответа на ларингоскопию (A) и добавочные эффекты пропофола и ремифентанила при воздействии на BIS (B). Самое важное, траекторные линии на рисунке B показывают траектории равносильных комбинаций пропофола и ремифентанила для вероятности отсутствия ответа на ларингоскопию в диапазоне от 5% до 95%. Поскольку взаимодействие на BIS имеет различную форму с взаимодействием на вероятность отсутствия реакции на повреждающую стимуляцию, «правильные» значения BIS для любой желаемой вероятности отсутствия реакции являются функцией относительного количества пропофола и ремифентанила. Если препараты используются в точке максимального взаимодействия, «правильные» значения BIS, связанные с отсутствием ответа, будут выше, чем если препараты плохо сбалансированы и синергичность уменьшена.

Большинство имеющихся в продаже мониторов были откалиброваны для сочетания опиоидов и гипнотиков, как это представлено на Рис. 39-24. Поэтому коммерчески доступные индексы наиболее точны при использовании анестезии на основе низких или умеренных доз опиоидных и гипнотических препаратов (ингаляционные анестетики, внутривенные анестетики), титруемых до среднего для анестезии значения индекса. При использовании высоких доз опиоидов важно обеспечить адекватную дозу гипнотиков, чтобы гарантировать отсутствие интранаркозного пробуждения.[228]

Закись азота

Большинство исследований показывают, что закись азота в концентрациях до 70% оказывает минимальное влияние на BIS. Rampil и сотр. продемонстрировали у добровольцев, что закись азота в концентрации до 50% изменяла спектральный состав ЭЭГ с удивительно небольшими изменениями в BIS.[229] Однако испытуемые не проявляли признаков угнетения ЦНС при этих концентрациях. В другом исследовании 70% закиси азота приводили к потере сознания, но все еще не изменяли BIS.[230] Добавление закиси азота к гипнотикам даже до 70% может уменьшить BIS, не иметь никакого эффекта или увеличивать его.[231-233] По-видимому, эффект закиси азота зависит от используемого монитора. Soto с колл. обнаружили, что ни BIS, ни PSI, в отличие от SE, не изменяются при добавлении или отключении закиси азота.[234]

Кетамин

Диссоциативный анестетик кетамин производит возбуждающий эффект на ЭЭГ. Кетамин в дозах, которые вызывают отсутствие реакции (0,25 до 0,5 *мг/кг*), не изменяет BIS.[235]

Когда кетамин используется с пропофолом, происходит взаимодействие от добавочного анестетика,[24] которое не отражается на BIS,[236] и реакции на кетамин могут быть различны у различных приборов.[237] Таким образом, добавление кетамина к анестетику затрудняет интерпретацию обработанной ЭЭГ, еще раз подчеркивая необходимость рассмотрения клинических обстоятельств и препаратов, применяемых при интерпретации индекса «глубина анестезии».

Взаимодействие с миорелаксантами

Все алгоритмы, используемые в настоящее время в устройствах, в большей или меньшей степени, включают некоторые элементы ЭМГ-активности, поскольку ЭМГ- и ЭЭГ-частоты перекрываются при значениях выше 30 *Гц*. Действительно, в энтропию устройства GE намеренно включается ЭМГ с уверенностью, что это может быть показателем необходимости обезболивания (см. ранее). Миорелаксанты могут уменьшить точность устройства для определения глубины анестезии (см. также Гл. 29). Ekman и сотр.[238] недавно обнаружили, что ответы BIS и AAI на повреждающие стимулы могут быть изменены в зависимости от степени нервно-мышечного блока и что блок не влияет на эти показатели в отсутствие повреждающей стимуляции.

Переменное напряжение мышц и тонические входящие сигналы от мышечных веретен могут способствовать возбуждению ЦНС. Как результат, миорелаксанты могут привести к углублению анестезии за счет сокращения нейронного трафика.[239] Несколько исследований показали эффект миорелаксантов в углублении анестезии.[240-242] Самым странным было исследование Messner и партнеров, в котором бодрствующие добровольцы (сами ученые) получали сукцинилхолин без гипнотиков (!) и BIS снизился до минимального значения 33.[243] Восстановление мышечной активности также может изменить количественно активность ЭМГ и влиять на монитор.[244]

Не все исследования продемонстрировали эффект миорелаксантов.[245] Различия между исследованиями, вероятно, отражают используемый алгоритм,[246] который может меняться при повторном применении одного и того же устройства. Кроме того, глубокая анестезия к началу измерения, возможно, уже устраняет большую часть ЭМГ-активности.[247]

Другие препараты

Препараты, которые влияют на симпатическую нервную систему, могут влиять на устройства для оценки глубины анестезии. В некоторых исследованиях показано, что инфузия β-блокаторов, таких как эсмолол, также может изменить BIS. Johansen обнаружил, что во время стабильной пропофол/альфентаниловой анестезии 30-минутная инфузия эсмолола (1 *мг/кг* болюс, 250 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$) снизила BIS с 37±6 (SD) до 22±6.[248] Прекращение введения эсмолола привело к обратным изменениям. В других исследованиях не было никакого эффекта β-блокаторов, когда не было никакой стимуляции, но при интубации увеличение BIS было ослаблено.[249,250] Адреналин также оказывает влияние на пробуждение и BIS. Andrzejowski и его колл.и устанавливали стабильный уровень седации пропофолом (OAA/S=2), а затем вводили болюс 15 *мкг* адреналина.[251] Уровень седации увеличивался (OAA/S = 4), и показатели BIS выросли в среднем на 13. Эти исследования показывают, что существует сложное взаимодействие между β-рецепторами, уровнем возбуждения и BIS во время анестезии. Блокада β-адренорецепторов может изменить возбуждение ЭЭГ в ответ на повреждающие стимулы, даже когда есть недостаточное обезболивание, и может снизить BIS во время клинически адекватной анестезии. Эффект дексмедетомидина на мони-

торы глубины анестезии еще не изучен. Начальные исследования показывают, что BIS работает надлежащим образом, в то время как слуховые ответы существенно не изменяются.[252,253]

Ответы на повреждающую стимуляцию

Guignard и колл. исследовали отклик BIS на ларингоскопию и интубацию трахеи во время применения пропофола с и без ремифентанила.[254] Измеряли показатели гемодинамики, двигательный ответ и BIS. При целевой концентрации пропофола в эффекторной зоне 4 *мкг/мл* BIS снизился приблизительно до среднего значения 45. Интубация привела к увеличению BIS в среднем до 70. Когда была добавлена инфузия ремифентанила под компьютерным управлением для достижения целевой концентрации в эффекторной зоне от 2 до 16 *нг/мл*, воздействие ремифентанила на значения BIS были очевидно. До интубации эти концентрации ремифентанила не изменяли значений BIS во время анестезии пропофолом. Постепенно возрастающие концентрации ремифентанила притупили увеличение BIS после интубации. Целевые концентрации ремифентанила в эффекторной зоне 8 и 16 *нг/мл* привели к минимальным увеличениям BIS, стабильности показателей гемодинамики и отсутствию целенаправленных движений. Эти исследования показали, что значительные повреждающие стимулы, нанесенные в присутствии только гипнотиков (например, пропофол, ингаляционные анестетики), приводят к значительному гемодинамическому ответу с увеличением BIS. Добавление адекватного обезболивания опиоидами приводит к лучшему гемодинамическому контролю и уменьшению или отсутствию изменений BIS. Ropcke и его колл. продемонстрировали аналогичную активацию ЭЭГ и увеличение значений BIS при моноанестезии десфлураном (без опиоидов) у хирургических пациентов во время абдоминальных операций.[255] Они продемонстрировали, что у нестимулированных пациентов перед началом операции для достижения средних значений BIS 50 необходима концентрация десфлурана в конце выдоха 2,2%. Во время внутриабдоминального этапа операции для достижения значений BIS 50 необходимо увеличить концентрацию десфлурана в конце выдоха до 6,8%. Авторы не рассмотрели, изменит ли опиоидная аналгезия реакцию, наблюдаемую с десфлураном. Исследование, проведенное у добровольцев с различными комбинациями пропофола и ремифентанила и постепенным увеличением стимуляции (окрик, потряхивание, ларингоскопия), выявило, что все показатели BIS, энтропия, частота края спектра 95, измеренные концентрации препаратов и предсказываемая концентрация препаратов имели очень хорошую вероятность прогноза для гипноза, но едва приемлемую вероятность прогноза для манипуляции на дыхательных путях.[216]

Эпидуральная анестезия также может уменьшить количество гипнотика, необходимого для седации. Hodgson и Liu показали, что у пациентов, получавших эпидурально лидокаин для хирургических процедур, концентрация севофлурана в конце выдоха, необходимая для достижения значения BIS 50, была 0,59%, в то время как концентрация севофлурана в конце выдоха, необходимая для достижения значения BIS 50, у пациентов, получающих общую анестезию или общую анестезию с внутривенной инфузией лидокаина, чтобы соответствовать плазменной концентрации, достигнутой в ходе эпидуральной анестезии, была 0,92%.[256] Это исследование показывает, что деафферентация, вызванная регионарной анестезией, приводит к супраспинальным эффектам, которые изменяют потребность в гипнотиках.

Исследования, такие как это, показывают, что активация ЭЭГ зависит от количества нейронного трафика. Обработанная ЭЭГ является хорошим индикатором гипнотического состояния при данном количестве стимуляции, но не может точно предсказать изменения, которые произойдут, когда стимуляция изменится. Поведенческие, гемодинамические и ЭЭГ-ответы на болевые стимулы могут быть предотвращены путем адекватного обезболивания.

Клиническое применение устройств для оценки глубины анестезии

Титрование препаратов

Устройства контроля глубины анестезии в первую очередь измеряют эффекты гипнотиков на ЭЭГ. Синергическое взаимодействие опиоидов на клинические конечные точки (гемодинамика, двигательные ответы) глубже, чем отражается на ЭЭГ. Как результат, эти устройства являются наиболее точными при использовании анестезии, состоящей из низких или умеренных доз опиоидного аналгетика и гипнотических препаратов (ингаляционный анестетик, внутривенный анестетик).

Клиническое применение включает разделение гипнотического и обезболивающего компонентов в режиме анестезии. Концепция влечет за собой титрование гипнотического компонента до достижения такого уровня анестезии, при котором велика вероятность отсутствия сознания. Малые и умеренные количества аналгетиков (опиоидов) снижают количество повреждающей импульсации, попадающей в ЦНС, обеспечивая тем самым стабильность гемодинамики и уменьшение вероятности возникновения ответной реакции.

Анестезиолог должен постоянно оценивать клинические и мониторируемые ответные реакции на хирургическую стимуляцию. Во время интенсивной хирургической стимуляции, если индекс увеличивается или пациент демонстрирует движения и гемодинамические реакции (или то и другое), анестезиолог должен реагировать повышением гипнотического компонента для снижения индекса, если он повышается. Дополнительные опиоиды для увеличения обезболивающего компонента следует вводить, пока движения и гемодинамика не станут контролируемыми. В конце анестезии гипнотический компонент должен быть уменьшен, чтобы увеличить индекс. Следовательно, эти устройства добавили еще один контролируемый параметр, но он никоим образом не освобождает анестезиолога от необходимости использовать клиническую оценку и быть бдительным в любое время, чтобы убедиться, что пациент находится в адекватной анестезии.

Потребление препаратов, затраты и восстановление

Несколько исследований изучили клинические и экономические преимущества BIS-мониторинга в обычной хирургии. Gan и его колл.и[257] изучили 302 пациентов, получавших анестезию с помощью пропофола/альфентанила/закиси азота в четырех различных учреждениях. Половина субъектов была рандомизирована в «стандартную практику», когда пропофол и альфентанил титровались, чтобы обеспечить стабильную анестезию с возможно быстрым восстановлением. BIS записывали в этой группе, но не отображали для практикующего анестезиолога. Остальные субъекты

получали «стандартную практику плюс BIS-мониторинг». В этой группе инфузию пропофола титровали до достижения целевого BIS-значения между 45 и 60 во время операции и от 60 до 75 в течение последних 15 *мин* анестезии. Пациенты в группе BIS требовали значительно более низкую нормированную скорость инфузии пропофола (134 против 116 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$), были экстубированы значительно раньше (11,2 против 7,3 *мин*), имели более высокий процент ориентированных пациентов по прибытии в палату пробуждения (43% против 23%), и выписка из палаты пробуждения была более быстрой. Это исследование показало, что титрование пропофола с мониторингом BIS во время сбалансированной анестезии снизило расход пропофола и значительно улучшило восстановление без разницы в интраоперационных условиях.

Song и колл.[258] представили аналогичные результаты с ингаляционными анестетиками. Шестьдесят хирургических больных были рандомизированы в группы с десфлураном или севофлураном с 65% закисью азота и малыми дозами фентанила. Половина пациентов была рандомизирована в стандартную практику, при которой ингаляционные анестетики титровали в соответствии с клиническими конечными точками и суждениями. Во второй группе ингаляционный анестетик титровали до значения BIS 60. Во время периода поддержания значения BIS были значительно ниже в группе стандартного лечения (в среднем 42), находка предполагает более глубокую анестезию, чем в группе BIS-титрования со средним значением 60. Использование ингаляционного анестетика в группе BIS-титрования было на 30-38% ниже, чем в контрольной группе. Кроме того, время до получения ответа на вербальную команду было на 30-55% короче в группе BIS-титрования. Это исследование показало, что титрование десфлурана и севофлурана с использованием мониторинга BIS уменьшило использование этих препаратов и способствовало более быстрому выходу из анестезии.

При мета-анализе 11 исследований с участием 1380 пациентов выявлено, что BIS-мониторинг уменьшал потребление препаратов на 19%, частоту эпизодов тошноты и рвоты на 6% и время нахождения в палате пробуждения на 4 *мин*.[259] Экономия от препаратов была компенсирована стоимостью электродов для мониторинга, поэтому реальная стоимость была на 5,55 долларов США выше в мониторной группе. Недавний обзор в Кокрановской базе данных 20 исследований с 4056 пациентами показал, что BIS-мониторинг уменьшает потребление препаратов и сокращает время восстановления на 2-8 *мин*.[260] Похожие результаты были получены и с другими устройствами.[261,262] Хотя кажется, что устройства могут сэкономить затраты на стоимости лекарств и времени в раннем восстановительном периоде, общая выгода от стоимости и времени в перспективе, вероятно, скромная.

Исходы

Отношения анестезиологического пособия к заболеваемости и смертности пациента, как правило, сосредоточены на раннем послеоперационном периоде. Информация о влиянии анестезиологического обеспечения на долгосрочную послеоперационную смертность ограничена. Monk и колл. мониторировали BIS у 1064 пациентов, перенесших общую анестезию при больших плановых операциях (за исключением сердечных и внутричерепных) продолжительностью не менее 2 *ч*.[263] Анестезиологическое пособие не контролировалось, и анестезиологу были неизвестны значения BIS. Авторы изучали частоту смерти в течение 1 года Независимыми предикторами смертности были сопутствующие заболевания (относительный риск [RR] 16), общее время глубокой анестезии со значением BIS менее 45 (RR 1,24) и систолическая гипотензия (RR 1,03). Есть много проблем с этим исследованием, включая тот факт, что оно не было воспроизведено и выходной параметр «общее время глубокой анестезии» не был подтвержден.

Lindholm и колл. оценивали смертность в течение 2-х лет после операции у 4087 хирургических больных, которым проводили BIS-мониторинг.[264] Они обнаружили, что продолжительность значения BIS менее 45 было статистически связано с повышением одно- и двухлетней послеоперационной летальности (отношение рисков 1,13 и 1,18, соответственно), если существующий злокачественный процесс не вошел в число регрессоров. Важно отметить, что если существующий злокачественный процесс был включен в число регрессоров, отношение рисков было уменьшено до 1,08 и не достигало статистической значимости. Они пришли к выводу, что связь значения BIS ниже, чем 45 с послеоперационной летальностью «очень слаба по сравнению с сопутствующими заболеваниями, оцененными по шкале физической оценки ASA, существующим злокачественным процессом в хирургии и возрастом, и причинно-следственные связи, если таковые имеются, можно оценить только в проспективном рандомизированном исследовании.

Заключение

Глубина анестезии может быть определена как медикаментозно-вызванная вероятность отсутствия реакции на стимуляцию, калиброванную по отношению к силе стимула и трудности подавления ответной реакции. Это определение требует, чтобы несколько различных стимулов и реакций оценивали по точно определенной концентрации препарата, чтобы позволить определить полную поверхность «препарат-против-вероятности отсутствия реакции» для клинически значимых стимулов. Нет ни одного стимула и способа измерения ответной реакции, который будет фиксировать глубину анестезии клинически или научно-осмысленным образом. Анестезиолог должен понимать сложную матрицу: стимулы, ответы и «анестезиологические» препараты, включая их фармакодинамическое (и, как правило, синергическое) взаимодействие. Это определение захватывает и характер обычной клинической помощи, при которой анестезиологи наблюдают ряд стимулов, начиная от разговора с пациентом до операции до интубации и разреза кожи. Они также наблюдают и спектр ответных реакций от словесного ответа до движения, тахикардии и гипертензии, и они калибруют эти наблюдаемые стимулы и ответы по отношению к препаратам, используемым для снижения вероятности ответа путем постоянной регулировки дозы для достижения желаемой глубины анестезии.

Наше определение «глубины анестезии» выделяет два важных компонента для поддержания состояния анестезии: гипнотический – от препаратов, таких как пропофол или ингаляционные анестетики, и аналгетический – от опиоидов или закиси азота. Мы продемонстрировали научные доказательства того, что глубокий уровень гипнотического состояния без аналгезии не помешает развитию гемодина-

мической реакции в ответ на сильные повреждающие стимулы и что глубокий уровень аналгезии не гарантирует отсутствие сознания. Тем не менее, сочетание гипнотического и аналгетического компонентов подавляет гемодинамический ответ на повреждающие стимулы и гарантирует отсутствие сознания. Синергия между гипнотиками и аналгетиками используется каждый день каждым анестезиологом в клинической практике. Мы также показали, что эта концепция может быть описана трехмерной поверхностью взаимодействия (концентрация гипнотиков по оси Y, концентрация аналгетиков по оси X, вероятность отсутствия реакции для определенного стимула по оси Z), которая может быть точно оценена при помощи доступных клинических данных для используемых в настоящее время препаратов для анестезии.

Интранаркозное пробуждение является важной клинической проблемой, которая иногда приводит к длительным психологическим последствиям для пациента. Полное представление о науках, составляющих основу анестезии, тщательная предоперационная оценка и подготовка, тщательное наблюдение в интраоперационном периоде и «разбор полетов» в послеоперационном периоде могут помочь уменьшить количество интранаркозных пробуждений и тяжесть их последствий. Бессознательное формирование памяти и сновидений остаются увлекательными, но, вероятно, безвредными явлениями.

Теперь есть много электрофизиологических мониторов, которые могут быть использованы для оценки величины медикаментозных изменений на ЭЭГ и вызванных потенциалов и могут помогать в титровании анестетиков. Из них BIS является наиболее широко распространенным. Эти мониторы хорошо коррелируют с эффектами влияния гипнотиков (в частности, пропофол, тиопентал, ингаляционные анестетики) на память, седацию и сознание, но всегда должны быть использованы в сочетании с клинической оценкой пациента, стимулов, и используемых лекарств. Титрование под BIS контролем снижает частоту интраоперационных пробуждений. Электрофизиологические измерения аналгезии в настоящее время недоступны.

Существует значительное пространство для развития дополнительных технологий и фармакологии для понимания меры глубины анестезии. Опиоидно/гипнотическая поверхность концентрация-против-ответа не охарактеризована для многих пар стимулов. Есть много дополнительных лекарственных взаимодействий, которые могут быть выгодно охарактеризованы (например, опиоиды против α2-агонистов), также, как и многомерные лекарственные взаимодействия (например, поверхности взаимодействия для трех препаратов). Есть клетки в матрице стимул-реакция, на которых существуют только плохие ЭЭГ предикторы (например, движения во время анестезии с применением опиоидов и закиси азота, применение кетамина). Существуют важные ответные реакции, которые плохо понятны (например, воспалительные, гуморальные, нейрофизиологические и психологические ответы). Наше определение глубины анестезии, а также способы измерения глубины анестезии, будут расширяться с появлением новых исследований и новых знаний, как расширяются матрица стимулов, ответных реакций и препаратов, которые влияют на вероятность отсутствия ответной реакции.

Литература

1. Prys–Roberts C: Anaesthesia: A practical or impossible construct? [editorial] Br J Anaesth 59:1341, 1987.
2. Eger EL II, Saidman LJ, Brandstater B: Minimum alveolar anesthetic concentration: A standard of anesthetic potency. Anesthesiology 26:756-763, 1965.
3. Kissin I: General anesthetic action: An obsolete notion? [editorial] Anesth Analg 76:215-218, 1993.
4. Eger EI II, Tang M, Liao M, et al: Inhaled anesthetics do not combine to produce synergistic effects regarding MAC in rats. Anesth Analg 107:479-485, 2008.
5. Chernik DA, Gillings D, Laine H, et al: Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: Study with intravenous midazolam. J Clin Psychopharmacol 10:244-251, 1990.
6. Glass PS: Anesthetic drug interactions: An insight into general anesthesia—its mechanism and dosing strategies. Anesthesiology 88:5-6, 1998.
7. Bencherif B, Fuchs PN, Sheth R, et al: Pain activation of human supraspinal opioid pathways as demonstrated by [^{11}C]-carfentanil and positron emission tomography (PET). Pain 99:589-598, 2002.
8. Chen SR, Pan HL: Blocking mu opioid receptors in the spinal cord prevents the analgesic action by subsequent systemic opioids. Brain Res 1081:119-125, 2006.
9. Fukuhara N, Ishikawa T, Kinoshita H, et al: Central noradrenergic mediation of nitrous oxide-induced analgesia in rats. Can J Anaesth 45:1123-1129, 1998.
10. Quock RM, Best JA, Chen DC, et al: Mediation of nitrous oxide analgesia in mice by spinal and supraspinal kappa-opioid receptors. Eur J Pharmacol 175:97-100, 1990.
11. Fang F, Guo TZ, Davies MF, Maze M: Opiate receptors in the periaqueductal gray mediate analgesic effect of nitrous oxide in rats. Eur J Pharmacol 336:137-141, 1997.
12. Bouillon TW, Bruhn J, Radulescu L, et al: Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanil regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. Anesthesiology 100:1353-1372, 2004.
13. Egan TD, Muir KT, Hermann DJ, et al: The electroencephalogram (EEG) and clinical measure of opioid potency: Defining the EEG-clinical potency relationship («fingerprint») with application to remifentanil. Int J Pharm Med 15:1-9, 2001.
14. Wynands JE, Wong P, Townsend GE, et al: Narcotic requirements for intravenous anesthesia. Anesth Analg 63:101-105, 1984.
15. Sebel PS, Glass PS, Fletcher JE, et al: Reduction of the MAC of desflurane with fentanyl. Anesthesiology 6:52-59, 1992.
16. McEwan AI, Smith C, Dyar O, et al: Isoflurane minimum alveolar concentration reduction by fentanyl. Anesthesiology 78:864-869, 1993.
17. Vuyk J, Lim T, Engbers FH, et al: The pharmacodynamic interaction of propofol and alfentanil during lower abdominal surgery in women. Anesthesiology 83:8-22, 1995.
18. Smith C, McEwan AI, Jhaveri R, et al: The interaction of fentanyl on the Cp_{50} of propofol for loss of consciousness and skin incision. Anesthesiology 81:820-828, 1994.
19. Kazama T, Ikeda K, Morita K: Reduction by fentanyl of the Cp_{50} values of propofol and hemodynamic responses to various noxious stimuli. Anesthesiology 87:213-227, 1997.
20. Kazama T, Ikeda K, Morita K, et al: Propofol concentration required for endotracheal intubation with a laryngoscope or fiberscope and its interaction with fentanyl. Anesth Analg 86:872-879, 1998.
21. Minto CF, Schnider TW, Short TG, et al: Response surface model for anesthetic drug interactions. Anesthesiology 92:1603-1816, 2000.
22. Rampil IJ, Mason P, Singh H: Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. Anesthesiology 78:707-712, 1993.
23. Antognini JF, Schwartz K: Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. Anesthesiology 79:1244-1249, 1993.
24. Hendrickx JFA, Eger EI II, Sonner JM, Shafer SL: Is synergy the rule? A review of anesthetic interactions producing hypnosis and immobility. Anesth Analg 107:494-506, 2008.
25. Eger EI II: Age, minimum alveolar anesthetic concentration, and minimum alveolar anesthetic concentration-awake. Anesth Analg 93:947-953, 2001.
26. Daniel M, Weiskopf RB, Noorani M, Eger EI II: Fentanyl augments the blockade of the sympathetic response to incision (MAC–BAR) produced by desflurane and isoflurane: Desflurane and isoflurane MAC–BAR without and with fentanyl. Anesthesiology 88:43-49, 1998.
27. Hornbein TF, Eger EI II, Winter PM, et al: The minimum alveolar concentration of nitrous oxide in man. Anesth Analg 61:553-556, 1982.
28. Ausems ME, Hug CC Jr, Stanski DR, Burm AG: Plasma concentrations of alfentanil required to supplement nitrous oxide anesthesia for general surgery. Anesthesiology 65:362-373, 1986.
29. Ghouri AF, White PF: Effect of fentanyl and nitrous oxide on the desflurane anesthetic

requirement. Anesth Analg 72:377-381, 1991.
30. Stuart PC, Stott SM, Millar A, et al: Cp_{50} of propofol with and without nitrous oxide 67%. Br J Anaesth 4:638-639, 2000.
31. Hobbs A, Bush G, Downham D: Perioperative dreaming and awareness in children. Anaesthesia 43:560-562, 1988.
32. Ghoneim M: Awareness during Anesthesia. Oxford, Butterworth–Heinemann, 2001, pp 1-22.
33. Pollard R, Coyle J, Gilbert R, Beck J: Intraoperative awareness in a regional medical system. A review of 3 years' data. Anesthesiology 106:269-274, 2007.
34. ASA Advisory Committee: Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness. Anesthesiology 104:847-864, 2006.
35. Moerman N, Bonke B, Oosting J: Awareness and recall during general anesthesia. Facts and feelings. Anesthesiology 79:454-464, 1993.
36. Brice D, Hetherington R, Utting J: A simple study of awareness and dreaming during anaesthesia. Br J Anaesth 42:535-542, 1970.
37. Abouleish E, Taylor FH: Effect of morphine-diazepam on signs of anesthesia, awareness and dreams of patients under N_2O for cesarian section. Anesth Analg 55:702-706, 1976.
38. Samuelsson P, Brudin L, Sandin R: Late psychological symptoms after awareness among consecutively included surgical patients. Anesthesiology 106:26-32, 2007.
39. Shalev A, Peri T, Canetti L, Schreiber S: Predictors of PTSD in injured trauma survivors: A prospective study. Am J Psychiatry 153:219-225, 1996.
40. Hutchinson R: Awareness during surgery. Br J Anaesth 33:463-469, 1960.
41. Crawford J: Awareness during operative obstetrics under general anaesthesia. Br J Anaesth 43:179-182, 1971.
42. Wilson S, Vaughan R, Stephen C: Awareness, dreams, and hallucinations associated with general anesthesia. Anesth Analg 54:609-617, 1975.
42a. Crawford JS, Lewis M, Davies P: Maternal and neonatal responses related to the volatile agent used to maintain anaesthesia at caesarean section. Br J Anaesth 57:482-487, 1985.
43. Liu WH, Thorp TA, Graham SG, Aitkenhead AR: Incidence of awareness with recall during general anaesthesia. Anaesthesia 46:435-437, 1991.
44. Lyons G, Macdonald R: Awareness during caesarean section. Anaesthesia 46:62-64, 1991.
45. Phillips A, McLean R, Devitt J, et al: Recall of intraoperative events after general anaesthesia and cardiopulmonary bypass. Can J Anaesth 40:922-926, 1993.
46. Sandin R, Nordstrom O: Awareness during total iv anaesthesia. Br J Anaesth 71:782-787, 1993.
47. Nordstrom O, Engstrom A, Persson S, Sandin R: Incidence of awareness in total i.v. anaesthesia based on propofol, alfentanil and neuromuscular blockade. Acta Anaesthesiol Scand 41:978-984, 1997.
48. Ranta S, Laurila R, Saario J, et al: Awareness with recall during general anesthesia: Incidence and risk factors. Anesth Analg 86:1084-1089, 1998.
49. Dowd M, Cheng D, Karski J, et al: Intraoperative awareness in fast-track cardiac anaesthesia. Anesthesiology 89:1068-1073, 1998.
50. Sandin R, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C: Awareness during anaesthesia: A prospective case study. Lancet 355:707-711, 2000.
51. Myles P, Williams D, Hendrata M, et al: Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: Results of a prospective survey of patients. Br J Anaesth 84:6-10, 2000.
52. Enlund M, Hassan H: Intraoperative awareness: Detected by the structured Brice interview. Acta Anaesthesiol Scand 46:345-349, 2002.
53. Ranta S, Herranen P, Hynynen M: Patients' conscious recollections from cardiac anesthesia. J Cardiothorac Vasc Anesth 16:426-430, 2002.
54. Chaiwat O, Vacharaksa K, Prakanrattana U: Awareness under general anesthesia. J Med Assoc Thai 85(Suppl 3):S948-S955, 2002.
55. Myles P, Leslie K, McNeil J, et al: A randomised controlled trial of BIS monitoring to prevent awareness during anaesthesia: The B-Aware Trial. Lancet 363:1757-1763, 2004.
56. Sebel P, Bowdle T, Ghoneim M, et al: The incidence of awareness during anesthesia: A multicenter United States study. Anesth Analg 99:833-839, 2004.
57. Ekman A, Lindholm M, Lennmarken C, Sandin R: Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. Acta Anaesthesiol Scand 48:20-26, 2004.
58. Rungreungvanich M, Lekprasert V, Sirinan C, et al: An analysis of intraoperative awareness in Thai Anesthesia Incidence Study. Anesthesiology 103:A1283, 2005.
59. Paech M, Clavisi O, Scott K, et al: The Australasian Obstetric General Anaesthesia for Caesarean Section Survey. Paper presented at the ANZCA 2007Annual Scientific Meeting, Melbourne, Australia.
60. Avidan M, Zhang L, Burnside B, et al: Anesthesia awareness and the bispectral index. N Engl J Med 358:1097-1108, 2008.
61. Errando CL, Sigl JC, Robles M, et al: Awareness with recall during general anaesthesia: A prospective observational evaluation of 4001 patients. Br J Anaesth 10:178-185, 2008.
62. Sandin R: Relax, be aware, and know what you are doing. Acta Anaesthesiol Scand 46:343-344, 2002.
63. Sebel P, Bowdle T, Rampil I, et al: Don't ask, don't tell. Anesthesiology 107:672-673, 2007.
64. Leslie K: Awareness in a community-based practice. Anesthesiology 107:671-672, 2007.
65. Goldmann L, Shah M, Hebden M: Memory of cardiac anaesthesia. Anaesthesia 42:596-603, 1987.
66. Bogetz M, Katz J: Recall of surgery for major trauma. Anesthesiology 61:6-9, 1984.
67. Lubke G, Sebel P: Awareness and different forms of memory in trauma anaesthesia. Curr Opin Anaesthesiol 13:161-165, 2000.
68. Moore J: Awareness during bronchoscopy. Ann R Coll Surg Engl 69:45-47, 1987.
69. Kelly JS, Roy RC: Intraoperative awareness with propofol-oxygen total intravenous anesthesia for microlaryngeal surgery. Anesthesiology 77:207-209, 1992.
70. McKie B, Thorpe E: Awareness and dreaming during anaesthesia in a paediatric hospital. Anaesth Intensive Care 1:407-414, 1973.
71. Davidson A, Huang G, Czarnecki C, et al: Awareness during anesthesia in children: A prospective cohort study. Anesth Analg 100:653-661, 2005.
72. Domino K, Posner K, Caplan R, Cheney F: Awareness during anesthesia: A closed claims analysis. Anesthesiology 90:1053-1061, 1999.
73. Bergman I, Kluger M, Short T: Awareness during general anaesthesia: A review of 81 cases from the Anaesthetic Incident Monitoring Study. Anaesthesia 57:549-556, 2002.
74. Hilgenberg J: Intraoperative awareness during high-dose fentanyl-oxygen anesthesia. Anesthesiology 54:341-343, 1981.
75. Hug CC: Does opioid anesthesia exist? Anesthesiology 73:1-4, 1990.
76. Luginbuhl M, Schnider T: Detection of awareness with the bispectral index: Two case reports. Anesthesiology 96:241-243, 2002.
77. Moerman A, Herregods L, Foubert L, et al: Awareness during anaesthesia for implantable cardioverter defibrillator implantation. Anaesthesia 50:733-735, 1995.
78. Caplan R, Vistica M, Posner K, Cheney F: Adverse anesthetic outcomes arising from gas delivery equipment: A closed claims analysis. Anesthesiology 87:741-748, 1997.
79. Rowan K: Awareness under TIVA: A doctor's personal experience. Anaesth Intensive Care 30:505-506, 2002.
80. Tong D, Chung F: Recall after total intravenous anaesthesia due to an equipment misuse. Can J Anaesth 44:73-77, 1997.
81. Gin T, Chan M: Decreased minimum alveolar concentration of isoflurane in pregnant humans. Anesthesiology 81:829-832, 1994.
82. Gin T, Mainland P, Chan M, Short T: Decreased thiopental requirements in early pregnancy. Anesthesiology 86:73-78, 1997.
83. Liem E, Lin C-M, Suleman M, et al: Anesthetic requirement is increased in redheads. Anesthesiology 101:279-283, 2004.
84. Gan T, Glass P, Sigl J, et al: Women emerge from general anesthesia with propofol/alfentanil/nitrous oxide faster than men. Anesthesiology 90:1283-1287, 1999.
85. Buchanan F, Myles P, Leslie K, et al: Gender and recovery after general anesthesia combined with neuromuscular blocking drugs. Anesth Analg 102:291-297, 2006.
86. Myles PS: Prevention of awareness during anaesthesia. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 21:345-355, 2007.
87. Nordström O, Sandin R: Recall during intermittent propofol anaesthesia. Br J Anaesth 76:699-701, 1996.
88. Ekman A, Lindholm M, Lennmarken C, Sandin R: Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. Acta Anaesthesiol Scand 48:20-26, 2004.
89. Myles P, Leslie K, Forbes A: Anesthesia awareness and the bispectral index. Letter to the editor. N Engl J Med 359:428-429, 2008.
90. Kelley SD, Manberg PJ, Sigl JC: Anesthesia awareness and the bispectral index. N Engl J Med 359:427-428, 2008.
91. Sneyd JR, Mathews DM: Memory and awareness during anaesthesia. Br J Anaesth 100:742-744, 2008.
92. Divan, AY, Mathews DM: The Impact of anesthesia awareness risk reduction strategies: A literature review. ASA abstract, 2008.
93. Dahaba A: Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state. Anesth Analg 101:765-773, 2005.
94. Voss L, Sleigh J: Monitoring consciousness: The current status of EEG-based depth of anaesthesia monitors. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 21:313-325, 2007.
95. O'Connor M, Daves S, Tung A, et al: BIS monitoring to prevent awareness during general anesthesia. Anesthesiology 94:520-522, 2001.
96. Osterman J, Hopper J, Heran W, et al: Awareness during anesthesia and the development of post-traumatic stress disorder. Gen Hosp Psychiatry 23:198-204, 2001.
97. Lennmarken C, Bildfors K, Enlund G, et al: Victims of awareness. Acta Anaesthesiol Scand 46:229-231, 2002.
98. Kent C, Domino K: Awareness: Practice, standards and the law. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 21:369-383, 2007.
99. Ghoneim M, Block R: Learning and memory during general anesthesia. An update. Anesthesiology 87:387-410, 1997.
100. Levinson B: States of awareness during general anaesthesia. Br J Anaesth 37:544-546, 1965.
101. Jacoby L: A process dissociation framework: Separating automatic from intentional uses of memory. J Mem Lang 30:513-541, 1991.
102. Lubke G, Kerssens C, Phaf H, Sebel P: Dependence of explicit and implicit memory on hypnotic state in trauma patients. Anesthesiology 90:70-80, 1999.
103. Stonell C, Leslie K, He C, Lee L: No sex differences in memory formation during general anesthesia. Anesthesiology 105:920-926, 2006.

104. Deeprose C, Andrade J, Harrison D, Edwards N: Unconscious auditory priming during surgery with propofol and nitrous oxide anaesthesia: A replication. Br J Anaesth 94:57-62, 2005.
105. Kerssens C, Ouchi T, Sebel P: No evidence of memory formation during anesthesia with propofol or isoflurane with close control of hypnotic state. Anesthesiology 102:57-62, 2005.
106. Andrade J, Deeprose C: Unconscious memory formation during anaesthesia. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 21:385-401, 2007.
107. Leslie K, Myles P, Forbes A, et al: Dreaming during anaesthesia in patients at high risk of awareness. Anaesthesia 60:239-244, 2005.
108. Leslie K, Skrzypek H, Paech M, et al: Dreaming during anesthesia and anesthetic depth in elective surgery patients: A prospective cohort study. Anesthesiology 106:33-42, 2007.
109. Grace R: The effect of variable-dose diazepam on dreaming and emergence phenomena in 400 cases of ketamine-fentanyl anaesthesia. Anaesthesia 58:904-910, 2003.
110. Harris T, Brice D, Hetherington R, Utting J: Dreaming associated with anaesthesia: The influence of morphine premedication and two volatile adjuvants. Br J Anaesth 43:172-178, 1971.
111. Huang G, Davidson A, Stargatt R: Dreaming during anaesthesia in children: Incidence, nature and associations. Anaesthesia 60:854-861, 2005.
112. Merkel G, Eger EI II: A comparative study of halothane and halopropane anesthesia: Including the method for determining equipotency. Anesthesiology 24:346-357, 1963.
113. Quasha AL, Eger EI II, Tinker JH: Determination and applications of MAC. Anesthesiology 53:315-334, 1980.
114. Cullen DJ: Drugs and anesthetic depth. *In* Smith NT, Miller RD, Corbascio AN (eds): Drug Interactions in Anesthesia. Philadelphia, Lea & Febiger, 1981, p 287.
115. Eger EI II, Bahlman SH: Is the end-tidal anesthetic partial pressure an accurate measure of the arterial anesthetic partial pressure? Anesthesiology 35:301-303, 1971.
116. Stoelting RK, Longnecker DE, Eger EI II: Minimum alveolar concentrations in man on awakening from methoxyflurane, halothane, ether and fluroxene anesthesia: MAC awake. Anesthesiology 33:5-9, 1970.
117. Yakaitis RW, Blitt CD, Angiulo JP: End-tidal halothane concentration for endotracheal intubation. Anesthesiology 47:386-388, 1977.
118. Roizen MF, Horrigan RW, Frazer BM: Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incision—MAC BAR. Anesthesiology 54:390-398, 1981.
119. Zbinden AM, Maggiorini M, Petersen–Felix S, et al: Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia. I. Motor reactions. Anesthesiology 80:253-260, 1994.
120. Cullen DJ, Eger EI II, Stevens WC, et al: Clinical signs of anesthesia. Anesthesiology 36:21-36, 1972.
121. Zbinden AM, Petersen–Felix S, Thomson DA: Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia. II. Hemodynamic responses. Anesthesiology 80:261-267, 1994.
122. King BD, Harris LC Jr, Greifenstein FF, et al: Reflex circulatory responses to direct laryngoscopy and tracheal intubation performed during general anesthesia. Anesthesiology 12:556-566, 1951.
123. Stoelting RK: Circulatory changes during direct laryngoscopy and tracheal intubation: Influence of duration of laryngoscopy with or without prior lidocaine. Anesthesiology 47:381-384, 1977.
124. Becker KE Jr: Plasma levels of thiopental necessary for anesthesia. Anesthesiology 49:192-196, 1978.
125. Hung OR, Varvel JR, Shafer SL, Stanski DR: Thiopental pharmacodynamics. II. Quantitation of clinical and electroencephalographic depth of anesthesia. Anesthesiology 77:237-244, 1992.
126. Vuyk J, Lim T, Engbers FH, et al: Pharmacodynamics of alfentanil as a supplement to propofol or nitrous oxide for lower abdominal surgery in female patients. Anesthesiology 78:1036-1045, 1993.
127. Stanski DR, Shafer SL: Quantifying anesthetic drug interaction: Implications for drug dosing [editorial]. Anesthesiology 83:1, 1995.
128. Tammisto T, Aromaa U, Korttila K: The role of thiopental and fentanyl in the production of balanced anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 24:31-35, 1980.
129. Neff W, Mayer EC, de la Luz Percales M: Nitrous oxide and oxygen anesthesia with curare relaxation. Calif Med 66:67-69, 1947.
130. Lowenstein E, Hallowell P, Levine FH, et al: Cardiovascular response to large doses of intravenous morphine in man. N Engl J Med 281:1389-1393, 1969.
131. Stanley TH, Webster LR: Anesthetic requirements and cardiovascular effects of fentanyl-oxygen and fentanyl-diazepam-oxygen anesthesia in man. Anesth Analg 57:411-416, 1978.
132. Waller JL, Hug CC Jr, Nagle DM, Craver JM: Hemodynamic changes during fentanyl-oxygen anesthesia for aortocoronary bypass operation. Anesthesiology 55:212-217, 1981.
133. Hynynen M, Lehtinen AM, Salmenperä M, et al: Continuous infusion of fentanyl or alfentanil for coronary artery surgery. Effects on plasma cortisol concentration, beta-endorphin immunoreactivity and arginine vasopressin. Br J Anaesth 58:1260-1266, 1986.
134. Philbin DM, Rosow CE, Schneider RC, et al: Fentanyl and sufentanil anesthesia revisited: How much is enough? Anesthesiology 73:5-11, 1990.
135. Murphy MR, Hug CC Jr: The anesthetic potency of fentanyl in terms of its reduction of enflurane MAC. Anesthesiology 57:485-488, 1982.
136. Hall RI, Murphy MR, Hug CC Jr: The enflurane sparing effect of sufentanil in dogs. Anesthesiology 67:518-525, 1987.
137. Hall RI, Szlam F, Hug CC Jr: The enflurane-sparing effect of alfentanil in dogs. Anesth Analg 66:1287-1291, 1987.
138. Murphy MR, Hug CC Jr: The enflurane sparing effect of morphine, butorphanol, and nalbuphine. Anesthesiology 57:489-492, 1982.
139. Glass PS, Gan TJ, Howell S, Ginsberg B: Drug interactions: Volatile anesthetics and opioids. J Clin Anesth 9:18S-22S, 1997.
140. Katoh T, Kobayashi S, Suzuki A, et al: The effect of fentanyl on sevoflurane requirements for somatic and sympathetic responses to surgical incision. Anesthesiology 90:398-405, 1999.
141. Katoh T, Ikeda K: The effect of fentanyl on sevoflurane requirements for loss of consciousness and skin incision. Anesthesiology 88:18-24, 1998.
142. Ausems ME, Vuyk J, Hug CC Jr, Stanski DR: Comparison of computer-assisted infusion versus intermittent bolus administration of alfentanil as a supplement to nitrous oxide for lower abdominal surgery. Anesthesiology 68:851-861, 1988.
143. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, et al: Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. Anesthesiology 86:10-23, 1997.
144. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. II. Model development. Anesthesiology 86:24-33, 1997.
145. Drover DR, Lemmens HJM: Population pharmacodynamics and pharmacokinetics of remifentanil as a supplement to nitrous oxide anesthesia for elective abdominal surgery. Anesthesiology 89:869-877, 1998.
146. Egan TD, Shafer SL: Target-controlled infusions for intravenous anesthetics: Surfing USA not! Anesthesiology 99:1039-1041, 2003.
147. Caton R: The electrical currents of the brain [abstract]. BMJ 2:278, 1875.
148. Berger H: Uber das Elektrenkaphalogramm des Menschen. Arch Psychiatry 101:452, 1933.
149. Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG: Effect on the electro-encephalogram of certain drugs which influence nervous activity. Arch Intern Med 60:154, 1937.
150. Faulconer A Jr: Correlation of concentrations of ether in arterial blood with electro-encephalographic patterns occurring during ether-oxygen and during nitrous oxide, oxygen and ether anesthesia of human surgical patients. Anesthesiology 13:361-369, 1952.
151. Martin JT, Faulconer A Jr, Bickford RG: Electroencephalography in anesthesiology. Anesthesiology 20:359-376, 1959.
152. Kuramoto T, Oshita S, Takeshita H, Ishikawa T: Modification of the relationship between cerebral metabolism, blood flow, and electroencephalogram by stimulation during anesthesia in the dog. Anesthesiology 51:211-217, 1979.
153. Prior PF: The EEG and detection of responsiveness during anaesthesia and coma. *In* Rosen M, Lunn JN (eds): Consciousness, Awareness, and Pain in General Anesthesia. London, Butterworths, 1987, p 34.
154. Bimar J, Bellville JW: Arousal reactions during anesthesia in man. Anesthesiology 47:449-454, 1977.
155. Miyauchi Y, Sakabe T, Maekawa T, et al: Responses of EEG, cerebral oxygen consumption and blood flow to peripheral nerve stimulation during thiopentone anaesthesia in the dog. Can Anaesth Soc J 32:491-498, 1985.
156. Galla SJ, Rocco AG, Vandam LD: Evaluation of the traditional signs and stages of anesthesia: An electroencephalographic and clinical study. Anesthesiology 19:328-338, 1958.
157. Levy WJ, Shapiro HM, Maruchak G, Meathe E: Automated EEG processing for intraoperative monitoring: A comparison of techniques. Anesthesiology 53:223-236, 1980.
158. Rampil IJ: What every neuroanesthesiologist should know about electroencephalograms and computerized monitors. Anesthesiol Clin North Am 10:683-718, 1992.
159. Levy WJ: Intraoperative EEG patterns: Implications for EEG monitoring. Anesthesiology 60:430-434, 1984.
160. Drummond JC, Brann CA, Perkins DE, Wolfe DE: A comparison of median frequency, spectral edge frequency, a frequency band power ratio, total power and dominance shift in the determination of depth of anesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 35:693-699, 1991.
161. Long CW, Shah NK, Lounghlin C, et al: A comparison of EEG determinants of near awakening from isoflurane and fentanyl anesthesia. Anesth Analg 69:169-173, 1989.
162. Dwyer RC, Rampil IJ, Eger EI II, Bennett HL: The electroencephalogram does not predict depth of isoflurane anesthesia. Anesthesiology 81:403-409, 1994.
163. Stanski DR: Pharmacodynamic modeling of anesthetic EEG drug effects. Annu Rev Pharmacol Toxicol 32:423-447, 1992.
164. Blackman RB, Tukey JW: The Measurement of Power Spectra. New York, Dover, 1958.
165. Abarbanel H, Davis R, MacDonald GJ, Munk W: Bispectra. Defense Technical Information Center, Document ADA150870, 1984.
166. Rampil IJ: A primer for EEG signal processing in anesthesia. Anesthesiology 89:980-1002, 1998.
167. Sigl JC, Chamoun NG: An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. J Clin

Monit 10:392-404, 1994.
168. Johansen JW, Sebel PS: Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. Anesthesiology 93:1336-1344, 2000.
169. Gregg K, Varvel JR, Shafer SL: Application of semilinear canonical correlation to the measurement of opioid drug effect. J Pharmacokinet Biopharm 20:611-635, 1992.
170. Kearse LA Jr, Manberg P, Chamoun N, et al: Bispectral analysis of the electroencephalogram correlates with patient movement to skin incision during propofol/nitrous oxide anesthesia. Anesthesiology 81:1365-1370, 1994.
171. Vernon JM, Lang E, Sebel PS, Manberg P: Prediction of movement using bi-spectral EEG during propofol/alfentanil or isoflurane/alfentanil anesthesia. Anesth Analg 80:780-785, 1995.
172. Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, et al: A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. Anesth Analg 84:891-899, 1997.
173. Glass PS, Bloom M, Kearse L, et al: Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane and alfentanil in healthy volunteers. Anesthesiology 86:836-847, 1997.
174. Liu J, Singh H, White PF: Electroencephalogram bispectral analysis predicts the depth of midazolam-induced sedation. Anesthesiology 84:64-69, 1996.
175. Liu J, Singh H, White PF: Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation. Anesth Analg 84:185-189, 1997.
176. Katoh T, Suzuki A, Ikeda K: Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. Anesthesiology 88:642-650, 1998.
177. Flaishon R, Windsor A, Sigl J, Sebel PS: Recovery of consciousness after thiopental or propofol: Bispectral index and the isolated forearm technique. Anesthesiology 86:613-619, 1997.
178. Kearse LA, Rosow C, Zaslavsky A, et al: Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis. Anesthesiology 88:25-34, 1998.
179. Shannon CE: A mathematical theory of communication. Bell Syst Tech J 27:379-423, 623A-656A, 1948.
180. Viertiö–Oja H, Maja V, Särkelä M, et al: Description of the Entropy algorithm as applied in the Datex–Ohmeda S/5 Entropy Module. Acta Anaesthesiol Scand 48:154-161, 2004.
181. Jäntti V, Alahuhta S: Spectral entropy—what has it to do with anaesthesia, and the EEG? Br J Anaesth 93:150-151, 2004.
182. Chang T, Dworsky WA, White PF: Continuous electromyography for monitoring depth of anesthesia. Anesth Analg 67:521-525, 1988.
183. Dutton RC, Smith WD, Bennett HL, et al: Craniofacial electromyogram activation response: Another indicator of anesthetic depth. J Clin Monit Comput 14:5-17, 1998.
184. Vakkuri A, Yli–Hankala A, Talja P, et al: Time-frequency balanced spectral entropy as a measure of anesthetic drug effect in central nervous system during sevoflurane, propofol, and thiopental anesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 48:145-153, 2004.
185. Ellerkmann RK, Soehle M, Alves TM, et al: Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of propofol. Anesth Analg 102:1456-1462, 2006.
186. Ellerkmann RK, Liermann VM, Alves TM, et al: Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of sevoflurane. Anesthesiology 101:1275-1282, 2004.
187. Tinker JH, Sharbrough FW, Michenfelder JD: Anterior shift of the dominant EEG rhythm during anesthesia in the Java monkey: Correlation with anesthetic potency. Anesthesiology 46:252-259, 1977.
188. Kochs E, Bischoff P, Pichlmeier U, Schulte am Esch J: Surgical stimulation induces changes in brain electrical activity during isoflurane/nitrous oxide anesthesia. A topographic electroencephalographic analysis. Anesthesiology 80:1026-1034, 1994.
189. Drover DR, Lemmens HJ, Pierce ET, et al: Patient State Index: Titration of delivery and recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. Anesthesiology 97:82-89, 2002.
190. Drover DR, Ortega R: Patient State Index. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 20:121-128, 2006.
191. Chen X, Tang J, White PF, et al: A comparison of Patient State Index and bispectral index values during the perioperative period. Anesth Analg 95:1669-1674, 2002.
192. White PF, Tang J, Ma H, et al: Is the patient state analyzer with the PSArray2 a cost-effective alternative to the bispectral index monitor during the perioperative period? Anesth Analg 99:1429-1435, 2004.
193. Loomis AL, Harvey EN, Hobart CA: Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials. J Exp Psychol 21:127-144, 1937.
194. Schultz B, Schultz A, Grouven U: Sleeping stage based systems (Narcotrend). *In* Bruck HP, Koeckerling F, Bouchard F, Schug–Pass C (eds): New Aspects of High Technology in Medicine 2000. Bolognia, Italy, Monduzzi Editore, 2000, pp 285-291.
195. Kreuer S, Biedler A, Larsen R, et al: The Narcotrend—a new EEG monitor designed to measure the depth of anaesthesia. A comparison with bispectral index monitoring during propofol-remifentanil-anaesthesia. Anaesthesist 50:921-925, 2001.
196. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, et al: Narcotrend and bispectral index monitor are superior to classic electroencephalographic parameters for the assessment of anesthetic states during propofol-remifentanil anesthesia. Anesthesiology 99:1072-1077, 2003.
197. Kreuer S, Wilhelm W, Grundmann U, et al: Narcotrend index versus bispectral index as electroencephalogram measures of anesthetic drug effect during propofol anesthesia. Anesth Analg 98:692-697, 2004.
198. Thornton C, Barrowcliffe MP, Konieczko KM, et al: The auditory evoked response as an indicator of awareness. Br J Anaesth 63:113-115, 1989.
199. Freye E: Cerebral monitoring in the operating room and the intensive care unit—an introductory for the clinician and a guide for the novice wanting to open a window to the brain. Part II: Sensory-evoked potentials (SSEP, AEP, VEP). J Clin Monit Comput 19:77-168, 2005.
200. Thornton C, Heneghan CPH, Navaratnarajah M, et al: Effect of etomidate on the auditory evoked response in man. Br J Anaesth 57:554-561, 1985.
201. Heneghan CPH, Thornton C, Navaratnarajah M, Jones JG: Effect of isoflurane on the auditory evoked response in man. Br J Anaesth 59:277-282, 1987.
202. Thornton C, Konieczko K, Jones JG, et al: Effect of surgical stimulation on the auditory evoked response. Br J Anaesth 60:372-378, 1988.
203. Newton DEF, Thornton C, Konieczko K, et al: Auditory evoked response and awareness: A study in volunteers at sub-MAC concentrations of isoflurane. Br J Anaesth 69:122-129, 1992.
204. Schwender D, Rimkus T, Haessler R, et al: Effect of increasing doses of alfentanil, fentanyl and morphine on mid-latency auditory evoked potentials. Br J Anaesth 71:622-628, 1993.
205. Mantzaridis H, Kenny GN: Auditory evoked potential index: A quantitative measure of changes in auditory evoked potentials during general anesthesia. Anaesthesia 52:1030-1036, 1997.
206. Kurita T, Doi M, Katoh T, et al: Auditory evoked potential index predicts the depth of sedation and movement in response to skin incision during sevoflurane anesthesia. Anesthesiology 95:364-370, 2001.
207. Jensen EW, Nygaard M, Hennenberg SW: On-line analysis of middle latency auditory evoked potentials (MLAEP) for monitoring depth of anesthesia in laboratory rats. Med Eng Phys 20:722-728, 1998.
208. Vereecke HE, Vasquez PM, Jensen EW, et al: New composite index based on midlatency auditory evoked potential and electroencephalographic parameters to optimize correlation with propofol effect site concentration: Comparison with bispectral index and solitary used fast extracting auditory evoked potential index. Anesthesiology 103:500-507, 2005.
209. Iselin–Chaves IA, El Moalem HE, Gan TJ, et al: Changes in the auditory evoked potentials and the bispectral index following propofol or propofol and alfentanil. Anesthesiology 92:1300-1310, 2000.
210. Struys MMRF, Jensen EW, Smith W, et al: Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of anesthetic depth. Anesthesiology 96:803-816, 2002.
211. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, et al: ARX-derived auditory evoked potential index and bispectral index during the induction of anesthesia with propofol and remifentanil. Anesth Analg 97:139-144, 2003.
212. Iselin–Chaves IA, Flaishon R, Sebel PS, et al: The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness, and the bispectral index. Anesth Analg 87:949-955, 1998.
213. Alkire MT: Quantitative EEG correlations with brain glucose metabolic rate during anesthesia in volunteers. Anesthesiology 89:323-333, 1998.
214. Ludbrook GL, Visco E, Lam AM: Propofol: Relation between brain concentrations, electroencephalogram, middle cerebral blood flow velocity and cerebral oxygen extraction during induction of anesthesia. Anesthesiology 97:1363-1370, 2002.
215. Struys MM, Vereecke H, Moerman A, et al: Ability of the bispectral index, autoregressive modelling with exogenous input-derived auditory evoked potentials, and predicted propofol concentrations to measure patient responsiveness during anesthesia with propofol and remifentanil. Anesthesiology 99:802-812, 2003.
216. Bruhn J, Bouillon TW, Radulescu L, et al: Correlation of approximate entropy, bispectral index, and spectral edge frequency 95 (SEF95) with clinical signs of «anesthetic depth» during coadministration of propofol and remifentanil. Anesthesiology 98:621-627, 2003.
217. Bonhomme V, Plourde G, Meuret P, et al: Auditory steady-state response and bispectral index for assessing level of consciousness during propofol sedation and hypnosis. Anesth Analg 91:1398-1403, 2000.
218. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, et al: Comparative evaluation of the Datex–Ohmeda S/5 Entropy Module and the bispectral index monitor during propofol-remifentanil anesthesia. Anesthesiology 101:1283-1290, 2004.
219. Jensen EW, Litvan H, Revuelta M, et al: Cerebral state index during propofol anesthesia: A comparison with the bispectral index and the A-line ARX index. Anesthesiology 105:28-36, 2006.
220. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, et al: Comparative evaluation of Narcotrend, bispectral index, and classical electroencephalographic variables during induction, maintenance, and emergence of a propofol/remifentanil anesthesia. Anesth Analg 98:1346-1353, 2004.
221. Katoh T, Bito H, Sato S: Influence of age on hypnotic requirement, bispectral index, and 95%

spectral edge frequency associated with sedation by sevoflurane. Anesthesiology 92:55-61, 2000.
222. Anderson RE, Barr G, Assareh H, Jakobsson J: The AAI index, the BIS index and end-tidal concentration during wash in and wash out of sevoflurane. Anaesthesia 58:531-535, 2003.
223. Schnider TW, Luginbühl M, Petersen–Felix S, Mathis J: Unreasonably low bispectral index values in a volunteer with genetically determined low-voltage electroencephalographic signal. Anesthesiology 89:1607-1608, 1998.
224. Wang LP, McLoughlin P, Paech MJ, et al: Low and moderate remifentanil infusion rates do not alter target-controlled infusion propofol concentrations necessary to maintain anesthesia as assessed by bispectral index monitoring. Anesth Analg 104:325-331, 2007.
225. Hans P, Brichant JF, Dewandre PY, et al: Effects of two calculated plasma sufentanil concentrations on the hemodynamic and bispectral index responses to Mayfield head holder application. J Neurosurg Anesthesiol 11:81-85, 1999.
226. Koitabashi T, Johansen JW, Sebel PS: Remifentanil dose/electroencephalogram bispectral response during combined propofol/regional anesthesia. Anesth Analg 94:1530-1533, 2002.
227. Ferenets R, Vanluchene A, Lipping T, et al: Behavior of entropy/complexity measures of the electroencephalogram during propofol-induced sedation: Dose-dependent effects of remifentanil. Anesthesiology 106:696-706, 2007.
228. Yli–Hankala A: Awareness despite low spectral entropy values. Anesth Analg 106:1585, author reply 1586, 2008.
229. Rampil IJ, Kim JS, Lenhardt R, et al: Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. Anesthesiology 89:671-677, 1998.
230. Barr G, Jakobsson JG, Owall A, Anderson RE: Nitrous oxide does not alter bispectral index: Study with nitrous oxide as sole agent and as an adjunct to i.v. anaesthesia. Br J Anaesth 82:827-830, 1999.
231. Coste C, Guignard B, Menigaux C, Chauvin M: Nitrous oxide prevents movement during orotracheal intubation without affecting BIS value. Anesth Analg 91:130-135, 2000.
232. Oda Y, Tanaka K, Matsuura T, et al: Nitrous oxide induces paradoxical electroencephalographic changes after tracheal intubation during isoflurane and sevoflurane anesthesia. Anesth Analg 102:1094-1102, 2006.
233. Karalapillai D, Leslie K, Umranikar A, Bjorksten AR: Nitrous oxide and anesthetic requirement for loss of response to command during propofol anesthesia. Anesth Analg 102:1088-1093, 2006.
234. Soto RG, Smith RA, Zaccaria AL, Miguel RV: The effect of addition of nitrous oxide to a sevoflurane anesthetic on BIS, PSI, and entropy. J Clin Monit Comput 20:145-150, 2006.
235. Suzuki M, Edmonds HL Jr, Tsueda K, et al: Effect of ketamine on bispectral index and levels of sedation. J Clin Monit Comput 14:373, 1998.
236. Sakai T, Singh H, Mi WD, et al: The effect of ketamine on clinical endpoints of hypnosis and EEG variables during propofol infusion. Acta Anaesthiol Scand 43:212-216, 1999.
237. Vereecke HE, Vanluchene AL, Mortier EP, et al: The effects of ketamine and rocuronium on the A-Line auditory evoked potential index, bispectral index, and spectral entropy monitor during steady state propofol and remifentanil anesthesia. Anesthesiology 105:1122-1134, 2006.
238. Ekman A, Stålberg E, Sundman E, et al: The effect of neuromuscular block and noxious stimulation on hypnosis monitoring during sevoflurane anesthesia. Anesth Analg 105:688-695, 2007.
239. Forbes AR, Cohen NH, Eger EI II: Pancuronium reduces halothane requirement in man. Anesth Analg 58:497-499, 1979.
240. Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL: Electromyographic activity falsely elevates the bispectral index. Anesthesiology 92:1485-1487, 2000.
241. Vivien B, Di Maria S, Ouattara A, et al: Overestimation of bispectral index in sedated intensive care unit patients revealed by administration of muscle relaxants. Anesthesiology 99:9-17, 2003.
242. Liu N, Chazot T, Huybrechts I, et al: The influence of a muscle relaxant bolus on bispectral and Datex–Ohmeda Entropy values during propofol-remifentanil induced loss of consciousness. Anesth Analg 101:1713-1718, 2005.
243. Messner M, Beese U, Romstöck J, et al: The bispectral index declines during neuromuscular block in fully awake persons. Anesth Analg 97:488-491, 2003.
244. Vasella FC, Frascarolo P, Spahn DR, Magnusson L: Antagonism of neuromuscular blockade but not muscle relaxation affects depth of anaesthesia. Br J Anaesth 94:742-747, 2005.
245. Greif R, Greenwald S, Schweitzer E, et al: Muscle relaxation does not alter hypnotic level during propofol anesthesia. Anesth Analg 94:604-608, 2002.
246. Dahaba AA, Mattweber M, Fuchs A, et al: The effect of different stages of neuromuscular block on the bispectral index and the bispectral index-XP under remifentanil/propofol anesthesia. Anesth Analg 99:781-787, 2004.
247. Inoue S, Kawaguchi M, Sasaoka N, et al: Effects of neuromuscular block on systemic and cerebral hemodynamics and bispectral index during moderate or deep sedation in critically ill patients. Intensive Care Med 32:391-397, 2006.
248. Johansen JW: Esmolol promotes electroencephalographic burst suppression during propofol/alfentanil anesthesia. Anesth Analg 93:1526-1531, 2001.
249. Menigaux C, Guignard B, Adam F, et al: Esmolol prevents movement and attenuates the BIS response to orotracheal intubation. Br J Anaesth 89:857-862, 2002.
250. Oda Y, Nishikawa K, Hase I, Asada A: The short-acting beta1-adrenoceptor antagonists esmolol and landiolol suppress the bispectral index response to tracheal intubation during sevoflurane anesthesia. Anesth Analg 100:733-737, 2005.
251. Andrzejowski J, Sleigh JW, Johnson IA, Sikiotis L: The effect of intravenous epinephrine on the bispectral index and sedation. Anaesthesia 55:761-763, 2000.
252. Triltsch AE, Welte M, von Homeyer P, et al: Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: A prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study. Crit Care Med 30:1007-1014, 2002.
253. Haenggi M, Ypparila H, Hauser K, et al: The effects of dexmedetomidine/remifentanil and midazolam/remifentanil on auditory-evoked potentials and electroencephalogram at light-to-moderate sedation levels in healthy subjects. Anesth Analg 103:1163-1169, 2006.
254. Guignard B, Menigaux C, Dupont X, et al: The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic response after orotracheal intubation. Anesth Analg 90:161-167, 2000.
255. Ropcke H, Rehberg B, Koennen–Bergmann M, et al: Surgical stimulation shifts EEG concentration-response relationship with desflurane. Anesthesiology 94:390-399, discussion 5A, 2001.
256. Hodgson PS, Liu SS: Epidural lidocaine decreases sevoflurane requirement for adequate depth of anesthesia as measured by the bispectral index monitor. Anesthesiology 94:799-803, 2001.
257. Gan TJ, Glass PS, Windsor A, et al: Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil and nitrous oxide anesthesia. Anesthesiology 87:808-815, 1997.
258. Song D, Joshi GP, White PF: Titration of volatile anesthetics using bi-spectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. Anesthesiology 87:842-848, 1997.
259. Liu SS: Effects of bispectral index monitoring on ambulatory anesthesia: A meta-analysis of randomized controlled trials and a cost analysis. Anesthesiology 101:311-315, 2004.
260. Punjasawadwong Y, Boonjeungmonkol N, Phongchiewboon A: Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. Cochrane Database Syst Rev 4:CD003843, 2007.
261. Vakkuri A, Yli–Hankala A, Sandin R, et al: Spectral entropy monitoring is associated with reduced propofol use and faster emergence in propofol-nitrous oxide-alfentanil anesthesia. Anesthesiology 103:274-279, 2005.
262. Kreuer S, Biedler A, Larsen R, et al: Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol-remifentanil anesthesia. Anesthesiology 99:34-41, 2003.
263. Monk TG, Saini V, Weldon BC, et al: Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. Anesth Analg 100:4-10, 2005.
264. Lindholm ML, Träff S, Granath F, et al: Mortality within two years after surgery in relation to low intraoperative BIS values and preexisting malignant disease. Anesth Analg (in press).

Rebecca A. Schroeder, Atilio Barbeito, Shahar Bar–Yosef и Jonathan B. Mark
Перевод Ю.Б. Михалевой и С.Г. Парваняна
Редактор перевода А.Е. Баутин

40 Мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы

Ключевые моменты

1. Несмотря на то, что стетоскоп есть в каждом анестезиологическом подразделении, постоянная стетоскопия является нечувствительным методом для раннего определения неблагоприятных гемодинамических событий.

2. Большинство автоматических устройств неинвазивного измерения АД основаны на осциллометрической методике измерения и редко вызывают осложнения. Этот метод должен использоваться с осторожностью у пациентов, которые не могут пожаловаться на боль в руке, у пациентов с нарушениями ритма, из-за которых принудительно повторяются раздувания манжеты, и у лиц, получающих антикоагулянтную терапию.

3. Мониторинг прямого АД должен широко использоваться во время операции у пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями или у тех пациентов, которым выполняются хирургические вмешательства большого объема, сопровождающиеся значительными кровопотерями или перераспределением жидкости.

4. Тест Аллена для определения ладонной дуги коллатерального артериального кровотока не является методом, заслуживающим доверия, для прогнозирования осложнений после катетеризации лучевой артерии. Несмотря на отсутствие анатомического коллатерального кровотока, катетеризация локтевой и плечевой артерий для периоперационного мониторинга АД является безопасной альтернативой по сравнению с катетеризацией лучевой и бедренной артерий.

5. Точность прямой записи кривой АД определяется естественной частотой и коэффициентом демпфирования системы мониторинга давления. Оптимальный динамический ответ системы будет достигаться, когда естественная частота высока, допуская, таким образом, точное определение записи давления в пределах широкого разброса коэффициентов демпфирования.

6. Более предпочтительным положением для нивелирования («выравнивания») наружных трансдьюсеров давления является проекция точки приблизительно на 5 *см* ниже места соединения тела и рукоятки грудины, чем общераспространенное положение по средне-подмышечной линии. При использовании внешних трансдьюсеров и мониторных систем, заполненных жидкостью, в таких трансдьюсерных системах исключаются примешивание артефактов измерения гидростатического давления.

7. Так как кривая давления отражает и другие физические феномены, АД, записанное на периферическом отрезке, имеет большее пульсовое давление, по сравнению с давлением в центре аорты.

8. Динамические параметры преднагрузки сердца, такие как ВСД и ВПД, являются лучшими предикторами способности отвечать на волемическую нагрузку, чем статические показатели, такие как ЦВД и ДЗЛА.

9. Выбор лучшего места, катетера и метода для безопасной и эффективной катетеризации центральной вены требует, чтобы врач принял во внимание цель катетеризации, лежащее в основе медицинское состояние пациента, предстоящее вмешательство, навыки и опыт врача, выполняющего манипуляцию. Правая внутренняя яремная вена предпочитается большинством анестезиологов вследствие ее стойкой, предсказуемой анатомической локализации и относительно простого доступа к ней интраоперационно.

10. Методы уменьшения механических осложнений от катетеризации центральных вен включают использование УЗ локации сосуда, измерение венозного давления до введения катетера большого размера и рентгенографическое подтверждение того, что кончик катетера находится в пределах перикарда и параллельно стенке верхней полой вены.

11. Когда ЦВД используется как показатель внутрисосудистого объема, должны приниматься во внимание влияние комплайнса желудочков и внутригрудного давления. В целом, тренд значений ЦВД и его изменение вследствие терапевтических маневров являются более надежными, чем единичные измерения. Важная патофизиологическая информация может быть получена при помощи тщательной оценки морфологии кривой ЦВД.

12. Из многих осложнений катетеризации центральных вен и легочной артерии наиболее частыми являются ошибочное использование катетера и некорректная интерпретация данных.

13. Давление заклинивания легочной артерии является

удаленным и демпфированным отражением давления в ЛП. Давление заклинивания обеспечивает приблизительную оценку давления легочных капилляров во многих случаях, однако может занизить капиллярное давление, когда увеличено посткапиллярное давление легочных сосудов, как у пациентов с сепсисом.

14. ЦВД, диастолическое ДЛА и ДЗЛА, используемые как показатели преднагрузки левого желудочка, подвержены многим искажающим влияниям, включая изменения диастолического комплайнса желудочка и экстракардиального давления.

15. Большинство рандомизированных проспективных клинических исследований не смогли показать, что мониторинг с помощью катетера в легочной артерии приводит к улучшению исходов пациентов. Среди причин полученных результатов были ошибочная интерпретация данных, полученных при катетеризации, и несостоятельность гемодинамических маневров, которые проводятся на основании специфических гемодинамических индексов.

16. Термодилютационный мониторинг сердечного выброса, наиболее широко используемый клинический метод, подвержен ошибкам измерения, которые обусловлены проводимой повторной внутривенной инфузией, внутрисердечным шунтом и трикуспидальной недостаточностью.

17. Сатурация оксигемоглобина в смешанной венозной крови является оценкой адекватности сердечного выброса относительно потребности организма в кислороде. Этот показатель также зависит от сатурации оксигемоглобина артериальной крови и концентрации гемоглобина.

18. Ни один из методов мониторинга сердечного выброса, включая транспищеводный допплер и анализ кривой пульсовой волны, не позволяет определять от удара к удару ударный объем левого желудочка и оценивать другие показатели сердечно-сосудистой системы.

Введение в мониторинг сердечно-сосудистой системы: направленное объективное обследование

Хотя мониторы сердечно-сосудистой системы имеют ведущее значение, фундаментальная основа мониторинга кровообращения остается в глазах, руках и ушах анестезиолога. Во многих отношениях чувства клинициста улавливают больше информации, чем даже самый сложный электронный монитор. В сочетании со знаниями, опытом и тщательной клинической оценкой чувства клинициста формируют интегральную панорамную картину состояния пациента, которую еще более ценной делает понимание существующей клинической ситуации. В то время как электронные устройства точно и монотонно собирают огромные объемы количественных данных, жизненно важную роль в мониторинге пациента играет клиницист, интегрируя, оценивая и интерпретируя эти данные[1]. Поскольку осмотр, пальпация и аускультация являются краеугольными камнями объективного исследования сердечно-сосудистой системы, эти же клинические методы являются основными элементами периоперационного мониторинга сердечно-сосудистой системы. Однако эти методы должны быть адаптированы и соответствовать особым потребностям хирургических пациентов и пациентов в критических состояниях, в то же время необходимо понимать ограниченность этих методов.

Множество стандартных физикальных методов оценки кровообращения применяются во время операции. Для многих здоровых пациентов в ходе небольших вмешательств эти объективные признаки предоставляют основную часть общего мониторинга сердечно-сосудистой системы. Для пациентов высокого риска и при более длительных и сложных операциях доля вспомогательного электронного мониторинга вырастает соответствующим образом. Однако тщательная объективная оценка все же предоставляет клиницисту крайне важную резервную систему, подтверждающую или опровергающую информацию, поступающую от других мониторирующих устройств. Наиболее очевидным, хотя и банальным примером является пациент, электрокардиограмма (ЭКГ) которого показывает асистолию. Выявление нормального пульса путем непосредственной пальпации ориентирует анестезиолога на исправление дефекта мониторинга, а не на начало сердечно-легочной реанимации.

В начале успехи в оценке сердечно-сосудистой системы сверх базового объективного исследования не были с готовностью приняты клинической практикой. Примерно в 1900 г. введение сфигмоманометрии для оценки артериального давления подверглось критике, поскольку это может ослаблять тщательность клинического внимания, притупляя чувства и снижая остроту восприятия врача. Даже у стетоскопии были критики, просто на основании того, что врач оказывался на большем удалении от пациента.

В периоперационных условиях не следует забывать о пальпации пульса, определении его частоты и других характеристиках. Ограниченные условия операционной могут диктовать, в каких областях пульсация будет доступна мониторированию, но они же могут предоставить и уникальные возможности для мониторирования пульса во время операции. К примеру, во время операции на сердце можно непосредственно наблюдать бьющееся сердце, а пальпация хирургом восходящей аорты обеспечивает полезную возможность оценки давления крови в аорте. Фактически оценку хирургом пульсации любых артерий в операционном поле следует принимать во внимание всякий раз, когда развивается выраженная нестабильность гемодинамики.

Клиническая оценка венозного давления во время анестезии технически сложна, в силу необычных положений, придаваемых пациенту, механической вентиляции с положительным давлением, отсутствия возможности следить за шейными венами. Однако раннее распознавание нарушения венозного оттока от конечности или же от головы и шеи может иметь важные клинические последствия. Эти наблюдения не только могут предвещать развитие гемодинамических проблем у пациента, сообщение о них оперирующему хирургу также может позволить своевременно скорректировать провоцирующие хирургические факторы.

Принимая во внимание то, что сердечно-сосудистая система отвечает за транспорт субстратов и продуктов метаболизма ко всем и ото всех органов, мониторирование конечных функций органов может быть использовано для оценки адекватности производительности сердечно-сосудистой системы. Осмотр слизистых оболочек, цвета и тургора кожи может предоставить информацию, подходящую для оценки гидратации, оксигенации и перфузии. К дополнительным простым клиническим приемам относятся эмпирическая оценка кровопотери и дефицита жидкости, измерение темпа диуреза и выявление изменений ментального статуса. К сожалению, интерпретация этих клинических признаков и симптомов часто затрудняется наличием предсуществующей дисфункции органов и непосредственными эффектами, которые оказывают на органы препараты для анестезии. В результате использование этих подходов клинической оценки имеет ограниченную ценность у многих пациентов в ходе анестезии или находящихся в критическом состоянии. Часто требуются дополнительные способы мониторирования сердечно-сосудистой системы.

Стетоскопия

Несмотря на то, что René Laennec принадлежит честь введения в общемедицинскую практику стетоскопа в 1818 г., почти век прошел до того момента, как Harvey Cushing предложил в 1908 г. использовать стетоскоп в качестве устройства рутинного сердечно-легочного мониторинга во время операции[2]. После этого на многие годы интраоперационный мониторинг с помощью трансторакального или пищеводного стетоскопа стал наиболее распространенным простым методом мониторирования вентиляции и кровообращения пациента в ходе анестезии.

Стетоскопия предоставляет простые и надежные средства для выслушивания сердечных тонов и дыхательных шумов постоянно на протяжении всей операции. Наиболее распространенное оборудование, используемое для трансторакальной стетоскопии, состоит из массивного металлического раструба или аккумулятора (коллектора), присоединенного к резиновым или пластиковым удлинительным трубкам, и литого пластикового моноаурального наушника. Стетоскопы с электронным усилением были разработаны для улучшения качества и чистоты сердечных и дыхательных шумов, но не вытеснили стандартные недорогие механические устройства из повседневной практики.[3] Пищеводные стетоскопы, несмотря на то, что являются минимально инвазивными и применимыми только у пациентов, которым проводится эндотрахеальная методика общей анестезии, предоставляют для мониторинга преимущества, недоступные их трансторакальным собратьям. Более ясные дыхательные шумы и отчетливые сердечные тоны выслушиваются у большинства пациентов, когда кончик стетоскопа располагается на расстоянии 28-30 *см* от резцов, также с помощью встроенного термистора можно измерять пищеводную температуру.[4] Хотя использование пищеводного стетоскопа обычно не представляет значимого риска, возможны редкие осложнения, такие как гипоксемия, вследствие непреднамеренного введения в трахеобронхиальное дерево или сдавления задней мембранозной части трахеи у младенцев, повреждение пищевода, разъединение акустической манжеты и искажение хирургической анатомии шеи. Установка пищеводного стетоскопа также может вызвать травму глотки или пищевода, кроме того, является помехой для установки назогастрального зонда или датчика для чрезпищеводной эхокардиографии.

Несмотря на значение трансторакального или пищеводного стетоскопа в базовом мониторинге безопасности пациента, его широкое применение в клинической практике в последние годы уменьшилось.[5,6] Этот спад может быть обусловлен рутинным использованием пульсоксиметрии, капнографии и других повсеместно появившихся электронных мониторов.[7] С практической точки зрения, врачи могут не распознать изменение сердечных тонов и дыхательных шумов столь легко, как это ожидается, из-за того, что полагаются на более современные электронные устройства, из-за наличия отвлекающих моментов или шума в операционной. Подтверждение такой практики возникло впервые после Австралийского исследования по мониторингу неблагоприятных событий (Australian Incident Monitoring Study, 1993), в котором отмечено, что стетоскоп был использован лишь в 5% критических событий из 1256 включенных в исследование и лишь в одном случае явился первым устройством мониторинга, выявившим критический инцидент – остановку кровообращения.[5] В результате современная роль интраоперационной стетоскопии как метода непрерывного мониторинга стала ограничиваться специальными областями применения (например, анестезия у детей) и учреждениями, не обладающими достаточными средствами для приобретения электронных мониторов.

Мониторинг частоты сердечных сокращений

Наиболее простым и наименее инвазивным видом мониторинга сердечной деятельности является измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС). В современной анестезиологической практике в большинстве случаев для постоянного мониторирования этого витального параметра используются электронные устройства, являясь важным ориентиром для оценки влияния анестетиков и хирургической стимуляции на состояние пациента. Возможность оценить ЧСС быстро, «держа руку на пульсе» столь же важна, сколь распространено это выражение.

Несмотря на то, что любой монитор, измеряющий периодичность сердечного цикла, способен определить ЧСС, наиболее распространенным методом, используемым в операционной, является ЭКГ (см. Гл. 42). Измерение ЧСС с помощью ЭКГ начинается с точного определения зубца R и измерения интервала R-R. Отображаемое числовое значение ЧСС генерируется алгоритмом, подсчитывающим и усредняющим определенное количество сокращений и затем выдающим значение, обновляемое каждые 5-15 *с*.[8] В результате этого, транзиторные нарушения ритма могут мало влиять на отображаемое числовое значение ЧСС (Рис. 40-1).

Порой для того, чтобы улучшить точность мониторирования ЧСС, врач вынужден проверять крепление электродов, увеличивать коэффициент усиления сигнала или изменять отведение ЭКГ. Большинство мониторов позволяют настраивать вручную порог чувствительности определения зубца R и распознавание пиков электрокардиостимуляции. Артефакты ЭКГ в операционной весьма часты, частично они связаны с работой электрокоагуляции. Кривая ЭКГ должна всегда оцениваться визуально, чтобы подтвердить числовое значение ЧСС, отображаемое монитором. Кроме того, в таких случаях следует исполь-

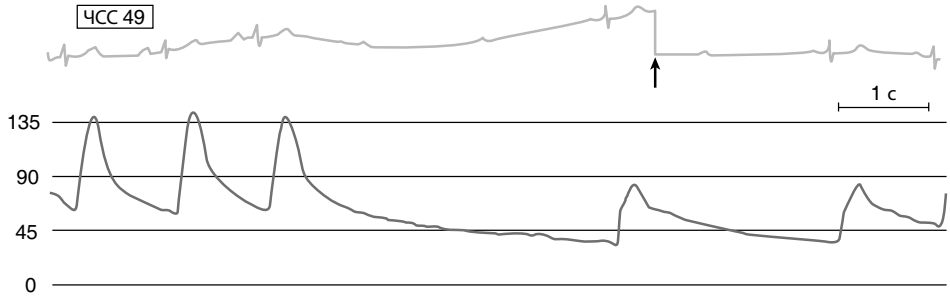


Рис. 40-1 Мониторы, показывающие только число сердечных сокращений (ЧСС), могут быть неспособны определить опасные брадиаритмии. Прямое наблюдение за электрокардиограммой (ЭКГ) и кривой артериального давления выявляет полную блокаду сердца и 4-х секундный период асистолии, в то время как цифровой дисплей фиксирует ЧСС 49 *уд/мин*. Обратите внимание, что ЭКГ-фильтр (*стрелка*) корректирует смещение изолинии, чтобы сохранить запись сканируемой кривой. *(Из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork, Churchill Livingstone, 1998, Рис. 13-2.)*

зовать кривые артериального давления или плетизмограммы пульсоксиметра для подтверждения частоты пульса.

Электрические помехи на кривой ЭКГ могут возникать и из других источников, помимо электрокоагуляции. Электрический шум от линии электропитания проявляется в виде 60-*Гц* артефакта (50-*Гц* – Россия), устранить его можно, выбрав фильтр ЭКГ с более узкой полосой пропускания, включая 60-*Гц* узкополосный заграждающий фильтр. Другие артефакты возникают вследствие мышечных подергиваний и фасцикуляций, а также вследствие работы разнообразных медицинских устройств, включая литотрипторы, аппараты искусственного кровообращения и подогреватели жидкостей.[9] Сложности измерения ЧСС по ЭКГ вызывают искусственные водители ритма. При наличии высоких пиков электрокардиостимуляции монитор может ошибочно интерпретировать этот сигнал как зубец R и неправильно рассчитывать ЧСС. Высокий зубец T может вызывать такую же ошибку расчета, когда монитор ошибочно принимает этот зубец T за зубец R. Устранить эти проблемы можно, уменьшив коэффициент усиления сигнала ЭКГ, настроив чувствительность определения зубца R, изменив отведение ЭКГ на то, в котором пики ЭКС либо зубцы T имеют меньшую амплитуду, или выбрав режим определения наличия искусственного водителя ритма, который способен отличить пики ЭКС от других элементов электрокардиограммы.

Мониторинг частоты пульса

Различие между частотой сердечных сокращений и частотой пульса состоит в том, будут ли генерировать отдельно взятая электрическая деполяризация и последующее систолическое сокращение сердца (частота сердечных сокращений) пальпируемую периферическую артериальную пульсацию (частота пульса). Дефицит пульса описывает, насколько частота пульса меньше частоты сердечных сокращений. Такой дефицит, как правило, наблюдается у пациентов с фибрилляцией предсердий, при которой короткие интервалы R-R нарушают наполнение сердца в диастолу, результатом чего становится уменьшенный ударный объем и неопределяемая периферическая артериальная пульсация. Наиболее ярким примером дефицита пульса может служить электромеханическая диссоциация или электрическая активность без пульса, наблюдаемая при тампонаде сердца, крайне выраженной гиповолемии и других состояниях, при которых сокращения сердца не могут генерировать пальпируемый периферический пульс.

Большинство мониторов отображают ЧСС и частоту пульса раздельно. Первая измеряется по кривой ЭКГ, вторая определяется по выбранному источнику пульса. Наиболее часто используемым источником измерения частоты пульса является плетизмограмма пульсоксиметра, однако качество ее может быть низким у пациентов с тяжелым облитерирующим заболеванием артерий или с выраженной периферической вазоконстрикцией. Помимо определения частоты пульса, эта кривая также может дать дополнительные диагностические подсказки о состоянии сердечно-сосудистой системы (см. вариабельность систолического давления в нижеследующем разделе «Мониторинг артериального давления для прогнозирования ответа на объемную нагрузку»).[10,11] К другим источникам определения частоты пульса относятся кривая инвазивно измеряемого артериального давления и автоматическое мониторирование неинвазивного артериального давления (НИАД, NIBP), при котором частота пульса определяется по осцилляциям давления в манжете, окружающей конечность. Мониторирование частоты пульса и ЧСС дополняют друг друга. Хотя мониторирование обоих параметров может показаться избыточным, эта избыточность является умышленной и применительно к современным компьютеризированным мониторным алгоритмам служит для уменьшения ошибок измерения и снижения количества ложных тревог[12].

Мониторинг артериального давления

Как и ЧСС, артериальное давление (АД) является основным витальным показателем гемодинамики и важнейшей частью мониторинга у пациентов в ходе анестезии или при тяжелых заболеваниях. Важность мониторинга этого витального показателя подчеркивается тем фактом, что стандарты базового анестезиологического мониторинга предписывают измерение АД каждые 5 *мин* всем пациентам в ходе анестезии.[13]

Методы измерения АД разделяются на две основные категории: непрямое измерение устройством с манжетой и прямое измерение посредством катетеризации артерии с помощью трансдьюсера давления. Эти методики наиболее существенно различаются по мониторируемому физическому сигналу и по степени инвазивности. Хотя прямое измерение АД является эталоном, с которым сравнивают другие способы измерения, даже эта методика способна давать ложные результаты. Следовательно, определение

АД в клинической практике разными методами часто приносит существенно различающиеся значения.[14]

Непрямое измерение артериального давления

Ручные дискретные способы

Большинство методов непрямого измерения АД основаны на использовании сфигмоманометра, подобного тому, который в 1896 г. впервые описал Рива–Роччи (Riva–Rocci).[15] В состав этого прибора входили оборачивающая руку эластичная надувная манжета, резиновая груша для надувания манжеты и ртутный манометр, измеряющий давление в манжете. Рива–Роччи описал измерение систолического АД путем определения давления в манжете, при котором, по мере ее раздувания, исчезает пальпируемый на лучевой артерии пульс.

Обычно используемая вариация метода Рива–Роччи, называемая техникой «восстановления кровотока», регистрирует давление во время сдувания манжеты, при котором вновь появляется пульс и определяется его пульсация. Когда на той же руке пациента находится пульсоксиметрический датчик или установлен артериальный катетер, восстановление кровотока можно обнаружить по восстановлению плетизмограммы или кривой АД. Методы «восстановления кровотока» позволяют просто и быстро оценить систолическое АД в неотложных ситуациях, но не позволяют измерить диастолическое АД.

Наиболее широко используемый способ ручного дискретного определения систолического и диастолического АД – методика аускультации, впервые описанная Коротковым в 1905 г.[16] Используя сфигмоманометр, манжету и стетоскоп, Коротков измерил АД с помощью аускультации звуков, издаваемых артериальным кровотоком. Эти звуки – сложные серии слышимых частот, производимые турбулентным потоком за частично окклюзирующей манжетой. Давление, при котором слышны первые тоны Короткова, принимается в качестве систолического давления (фаза I). Характер тонов (звука) постепенно изменяется (фазы II и III), становится приглушенным (фаза IV) и, наконец, исчезает (фаза V). Диастолическое давление регистрируется в фазе IV или V. Однако при определенных патофизиологических состояниях, таких как аортальная регургитация, фаза V может вовсе не появиться.[17]

Фундаментальным недостатком методов измерения артериального давления, основанных на аускультации, является их зависимость от способности тока крови производить тоны Короткова. Патологические или ятрогенные причины сниженного периферического кровотока, такие как кардиогенный шок или инфузия больших доз вазопрессоров, могут ослаблять или прекращать генерацию тонов, приводя к значительному занижению АД.[18] Напротив, малая податливость тканей под манжетой, как это бывает у дрожащего больного, потребует избыточно высокого давления в манжете и вызовет «псевдогипертензию». Похожая ситуация наблюдается у пациентов с выраженным артериокальцинозом, их несжимаемые артерии можно пропальпировать дистальнее полностью раздутой манжеты (положительный симптом Ослера (Osler)).[17]

Другими распространенными причинами ошибки при периодическом ручном измерении АД являются неправильный выбор размера манжеты и чрезмерно быстрое ее сдувание. Камера оптимально подобранной манжеты должна иметь длину 80% и ширину не менее 40% окружности плеча.[17] Манжета должна быть наложена плотно, камера центрирована над артерией, а остаточный воздух – выпущен. Хотя чрезмерно большие манжеты будут в большинстве случаев работать нормально, давая небольшую ошибку, использование слишком малой манжеты приведет к завышению значения АД.[17] Другим

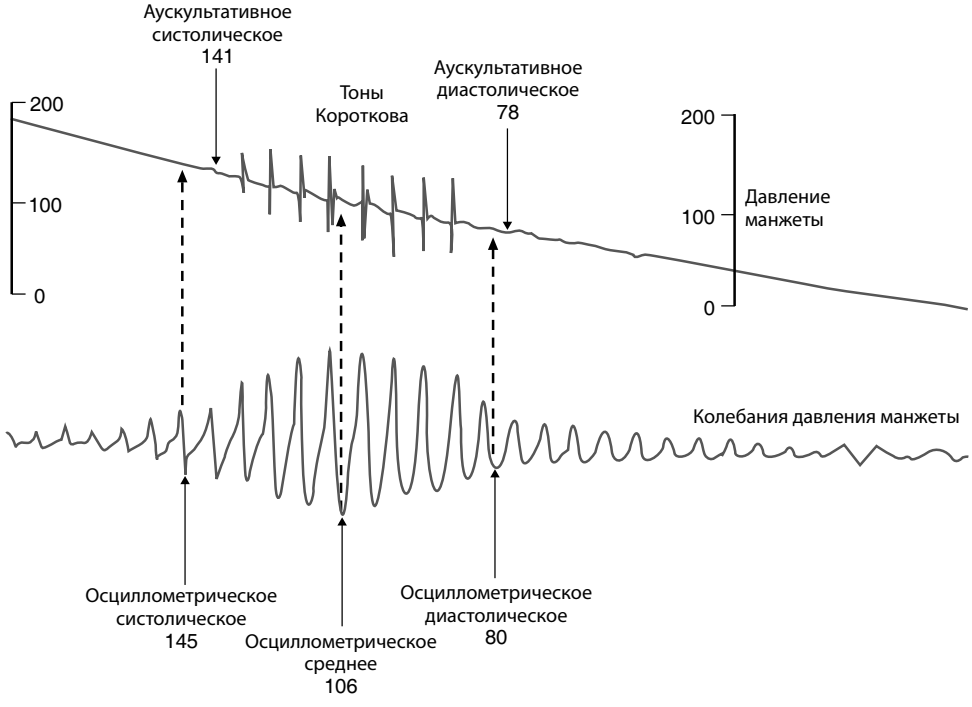


Рис. 40-2 Сравнение измерения давления крови с помощью шумов Короткова и осциллометрии. Осциллометрически систолическое давление фиксируется в точке, когда амплитуда колебаний давления в манжете увеличивается, среднее соответственно в точке максимальной амплитуды колебаний, и диастолическое давление фиксируют в точке, где амплитуда начинает затухать. Обратите внимание на соответствие этих измерений систолическому и диастолическому давлениям, определенным аускультативно по методу Короткова. *(Из Geddes L.A. Cardiovascular Devices and Their Applications. NewYork, John Wiley, 1998; воспроизведено с разрешения John Wiley & Sons, Inc.)*

важным фактором, влияющим на ручное измерение АД, является скорость сдувания манжеты. Давление в манжете должно снижаться достаточно медленно для того, чтобы тоны Короткова могли быть определены и надлежащим образом сопоставлены с текущим давлением в манжете. Ошибка в регистрации начальных тонов Короткова приведет к ошибочно заниженной оценке АД.

Автоматические дискретные методики

Многие ограничения ручного прерывистого измерения АД преодолены автоматическими устройствами измерения НАД, которые в настоящее время используются широко. Кроме того, аппараты измерения НАД обеспечивают звуковую сигнализацию тревог и могут передавать данные в компьютеризированную информационную систему. Однако самым большим преимуществом устройств автоматического измерения НАД над ручными способами измерения АД является то, что они обеспечивают частое регулярное измерение и освобождают оператора для выполнения иных жизненно важных клинических действий.

Большинство автоматических устройств измерения НАД основаны на осциллометрии, методике, впервые описанной Marey в 1876 г.[17] В этой методике колебания давления в манжете, вызванные артериальной пульсацией во время сдувания манжеты, улавливаются монитором и используются для определения значений артериального давления. Давление, при котором регистрируется пиковая амплитуда артериальной пульсации, близко соответствует непосредственно измеренному среднему АД (САД), а значения систолического и диастолического АД вычисляются по оригинальным алгоритмам, которые оценивают частоту изменения колебаний давления.[19,20] Следовательно, систолическое и диастолическое значения менее надежны, чем значение САД.[17] Обычно значение систолического давления определяется как давление, при котором пульсация увеличивается и составляет от 25% до 50% максимальной амплитуды пульсации. Диастолическое давление является самым ненадежным осциллометрическим показателем, обычно регистрируется, когда амплитуда пульса снижается до наименьшей порции его пикового значения (Рис. 40-2).

Хотя осциллометрия и используется преимущественно в системах автоматического измерения НАД, некоторые принципы можно применить для ручного измерения АД с помощью манжеты и анероидного (стрелочного) манометра. Если манжета сдувается медленно до момента, когда стрелка анероида начинает дрожать или колебаться, соответствующее значение давления позволяет приблизительно оценить систолическое АД. Как и методика «восстановления кровотока», «ручная осциллометрия» может быть выполнена быстро, с помощью одной руки, манипулирующей грушей и клапаном давления, наблюдая за началом колебаний стрелки.

Блок 40-1 Осложнения неинвазивного измерения артериального давления

- Боль
- Петехии и экхимозы
- Лимфостаз
- Застой крови в венах и тромбофлебит
- Нейропатия периферических нервов
- Компартмент-синдром

Блок 40-2 Показания для катетеризации артерии

- Постоянный, в режиме реального времени мониторинг артериального давления
- Запланированные фармакологические или хирургические сердечно-сосудистые манипуляции
- Повторные заборы образцов крови
- Несостоятельность неинвазивного измерения артериального давления
- Дополнительная диагностическая информация, получаемая от кривой артериального давления
- Определение волемического статуса по вариабельности систолического давления или пульсового давления

В клинической практике автоматическое осциллометрическое измерение НАД нацелено преимущественно на измерение давления на верхней части руки. Если условия операции или состояние пациента требуют, чтобы манжета была наложена на голень, щиколотку или бедро, необходимо использовать манжету соответствующего размера.

Для автоматического периодического измерения НАД были также описаны и другие методики, использующие разнообразные технологии считывания, включая допплеровскую, фотоосциллометрию и движение артериальной стенки.[21] Хотя эти методики и продемонстрировали в ограниченных клинических условиях способность измерять АД с достаточной точностью, все они требуют наличия дополнительных датчиков, точность их у пациентов в критическом состоянии не ясна, и, как следствие, ни одна из них не вытеснила стандартный осциллометрический метод.

Несмотря на то, что автоматические методы измерения НАД продемонстрировали в контролируемых клинических условиях способность близко соответствовать АД, измеренному прямым способом, многочисленные исследования подчеркивают несоответствие, которое имеет место при сравнении прямой и непрямой методик измерения АД, в частности, когда методики сравниваются в условиях изменяющейся гемодинамики.[14,17] Стандарты эксплуатационных качеств автоматизированных устройств измерения НАД были выдвинуты Association for the Advancement of Medical Instrumentation (Ассоциацией по продвижению/развитию медицинских приборов), British Hypertension Society (Британским обществом артериальной гипертензии) и другими организациями. Эти стандарты обычно требуют точности измерения в пределах 5 *мм рт. ст.* по сравнению с референтными методиками.[17,21] Однако клинические эксплуатационные качества мониторов НАД должны оцениваться другими критериями, включая количество аномальных значений, продолжительность расхождений, величину индивидуальных ошибок и эффективность в различных клинических условиях.[21]

Осложнения неинвазивного мониторинга артериального давления

Несмотря на то, что автоматические методики измерения АД являются по сути своей неинвазивными и относительно безопасными, были зарегистрированы осложнения, включая столь серьезные, как компартмент-синдром (Блок 40-1).[22] Эти патологические инциденты чаще воз-

никают после длительных периодов чрезмерно частых циклов раздувания/сдувания манжеты и обусловлены травмой или нарушением перфузии дистальных отделов конечности. Другими факторами, способствующими травме, являются смещение манжеты на область сустава или многократные попытки определения АД в условиях, способствующих артефактам измерения, таких как непроизвольная мышечная дрожь. Следует проявлять осторожность, используя эти мониторы у пациентов с нарушениями сознания, на фоне существующих периферической нейропатии, артериальной или венозной недостаточности или нарушений ритма сердца, а также у пациентов, получающих антикоагулянтную или тромболитическую терапию.

Автоматические непрерывные методики

Прогресс в технологии микропроцессорного управления и системы слежения позволили неинвазивным методикам обеспечивать приемлемое отображение кривой артериального давления и почти непрерывную оценку АД, не прибегая к непосредственной катетеризации артерии. Одно такое устройство измеряет АД пальца с помощью метода разгруженной артерии (volume-clamp method) разработанного и впервые опубликованного J. Penaz в 1973 г.[23] Хотя несколько клинических исследований продемонстрировали приемлемую точность мониторинга АД пальца в качестве замены внутриартериального измерения АД, ряд факторов препятствует широкому распространению применения этой технологии.[24] Во многих обстоятельствах АД пальца не будет отражать АД в плечевой артерии. Кроме того, артерии пальцев склонны к спазмированию с возможностью дистальной ишемии, на величины давления будет влиять положение руки, кроме того, забор образцов крови невозможно выполнить без постоянного катетера.

Для измерения АД использовались другие автоматические непрерывные методики, применяющие технологии, основанные на измерении смещения артериальной стенки, времени прохождения пульсовой волны, артериальной тонометрии и на других подходах. Все методики имеют ограничения, включая необходимость калибровки, чувствительность к артефактам при движении и малую пригодность для пациентов в критическом состоянии.[17,21,25] Остается неясным, уменьшит ли какая-либо неинвазивная методика потребность в прямом измерении АД или заменят ли эти методы автоматическую дискретную осциллометрию в качестве стандартного метода мониторинга НАД в анестезиологии и интенсивной терапии.

Прямое измерение давления артериальной крови

Катетеризация артерии с постоянным преобразованием давления и отображением кривой остается общепринятым эталонным стандартом мониторинга давления крови, несмотря на тот факт, что это метод имеет большую стоимость, потенциально большее количество осложнений и требует больших технических знаний для начала использования и эксплуатации, нежели неинвазивный мониторинг. Существует ряд причин, согласно которым врачам следует использовать этот вид инвазивного мониторинга давления (Блок 40-2). В первую очередь, прямой мониторинг артериального давления должен применяться, когда ожидаются моментальные изменения кровяного давления и быстрое их обнаружение жизненно важно. Подобные ситуации характерны для пациентов с предсуществующим тяжелым сердечно-сосудистым заболеванием или гемодинамической нестабильностью, а также когда планируемое оперативное вмешательство может вызвать выраженные внезапные изменения сердечно-сосудистой системы, быструю кровопотерю или значимые перемещения жидкости между секторами. Австралийское исследование по мониторингу неблагоприятных событий (Australian Incident Monitoring Study) (1993) подтверждает превосходство прямого мониторинга артериального давления над непрямыми технологиями для раннего обнаружения интраоперационной гипотензии.[26]

В дополнение к непрерывному мониторированию давления крови, катетеризация артерии обеспечивает удобный сосудистый доступ для частого забора проб крови и позволяет мониторировать кровяное давление, когда измерение НАД невозможно (как во время искусственного кровообращения с непульсирующим потоком). Возможно, наиболее недооцененным достоинством прямого мониторинга артериального давления является то, что анализ кривой артериального давления может предоставить множество важных диагностических подсказок о состоянии пациента. Более полувека назад Eather и колл. выделили эти диагностические достоинства в статье, которая впервые представляла и пропагандировала прямой мониторинг «артериального давления и формы колебаний давления» у пациентов во время анестезии.[27] Некоторые из этих диагностических достоинств являются очевидными, например, идентификация дикротической вырезки для правильной синхронизации внутриаортальной баллонной контрпульсации, другие являются более тонкими, как распознавание выраженной вариабельности систолического давления как признака гиповолемии[28].

Чрескожная катетеризация лучевой артерии

Лучевая артерия – наиболее часто используемый участок для инвазивного мониторинга давления крови во время анестезии и интенсивной терапии, благодаря тому, что ее технически легко катетеризировать и осложнения возникают не часто, отчасти из-за хорошего коллатерального кровотока в кисти.[29] Slogoff и соавт. описали результаты катетеризации лучевой артерии у 1700 кардиохирургических пациентов, которые перенесли процедуру без ишемических осложнений, несмотря на возникновение окклюзии лучевой артерии после деканюляции более чем у 25% пациентов.[30]

До попытки катетеризации лучевой артерии многие врачи оценивают адекватность коллатерального кровотока кисти, выполняя модифицированный тест Аллена (test E.V. Allen). Это прикроватное исследование, первоначально описанное Алленом в 1929 г., предоставляет способ оценки артериального стеноза кисти у пациентов с облитерирующим тромбангиитом.[31] Для выполнения теста Аллена исследующий пережимает лучевую и локтевую артерии и просит пациента плотно сжать кулак, чтобы обескровить ладонь. Пациент далее разжимает кулак, избегая переразгибания запястья или пальцев, и, по мере того, как устраняется пережатие локтевой артерии, оценивается цвет открытой ладони. В норме на ладони появится пульсирующий румянец в течение нескольких секунд; выраженное снижение коллатерального кровотока по локтевой артерии выявляется тогда, когда ладонь остается бледной более 10 *с*.

Хотя тест Аллена часто используется для выявления пациентов с высоким риском ишемических осложнений

катетеризации лучевой артерии, прогностическая значимость этого теста сомнительна. В многочисленных сообщениях о стойких ишемических последствиях отмечается, что результат теста Аллена до катетеризации был нормальным.[32] И напротив, существует множество описаний неосложненной катетеризации лучевой артерии, несмотря на наличие ненормального результата теста Аллена до процедуры.[30] В последние годы лучевая артерия безопасно использовалась как место доступа для коронарного стентирования или ее резецировали и использовали в качестве шунта для операций коронарного шунтирования даже у людей с ненормальным результатом теста Аллена.[33,34] Хотя у большинства пациентов наблюдается доминирование лучевой артерии по отношению к общему кровотоку кисти, тотальная окклюзия лучевой артерии не приводит к подрыву дистальной перфузии, вероятно, из-за вовлечения коллатералей.[34] Более того, тест Аллена имеет мало отношения к дистальному кровотоку, по оценкам инъекционной флуоресценции или фотоплетизмографии. Хотя и очевидна большая значимость того факта, что врач стремится минимизировать риск значимой ишемии дистальных отделов, нельзя полагаться на тест Аллена для того, чтобы избежать этого неблагоприятного исхода.

Логично, что успешная катетеризация лучевой артерии должна быть легко выполнима, если уделить внимание некоторым деталям процедуры. Запястье и кисть иммобилизируются в положении умеренного разгибания, и закрепленное поперек запястье покоится на подушечке. Избыточного разгибания запястья следует избегать из-за возможности ослабления пульса. Ход лучевой артерии проксимальнее запястья определяется мягкой пальпацией, кожа обрабатывается антисептиком, и местный анестетик вводится внутрикожно и подкожно по ходу артерии. Катетеризация артерии далее может быть выполнена стандартным внутривенным катетером или интегрированным комплексом катетер-проводник, предназначенным специально для этой цели. Недавно вышедшее обучающее видео содержит множество деталей этой стандартной процедуры.[35]

Когда катетер полностью введен в просвет сосуда, лучевая артерия пережимается проксимальнее, игла извлекается, линия мониторной системы присоединяется к катетеру, накладывается стерильная повязка, и комплекс катетер-линия закрепляется и фиксируется на запястье. Хотя можно использовать мягкую шину для удержания запястья в анатомически нейтральном положении во время мониторирования артериального давления, следует всегда избегать крайнего разгибания запястья, поскольку это может привести к повреждению срединного нерва.[36,37]

Некоторые врачи выбирают технику «трансфиксации» для катетеризации артерии, при которой передняя и задняя стенки артерии прокалываются намеренно, затем игла извлекается и катетер подтягивается в просвет сосуда. Хотя не обязательно делать дополнительное отверстие в задней стенке сосуда для успешной катетеризации, эта методика сама по себе, похоже, не влияет на частоту успеха или на количество осложнений после канюляции.

Другие вспомогательные средства при катетеризации артерий включают использование ультразвуковой визуализации при введении катетера.[38] Это может быть особенно полезным, когда попытки стандартного введения под контролем пальпации оказались неудачными. Хотя некоторые авторы предположили, что методики, основанные на использовании ультразвука или проводника, увеличат число успешных катетеризаций, похоже, что это в большей степени зависит от опыта оператора и предпочтений персонала.[39]

Альтернативные места мониторинга давления

Если лучевые артерии не подходят для мониторинга давления, доступны несколько альтернативных мест катетеризации. Локтевая артерия катетеризируется способом, в значительной мере похожим на описанный для лучевой артерии.[40] Даже в обстоятельствах, при которых предшествующие попытки катетеризации ипсилатеральной лучевой артерии были неудачными, локтевая артерия может быть безопасно катетеризирована.[30]

Несмотря на то, что теоретически плечевая артерия не имеет такого анатомического преимущества, как коллатеральный кровоток в кисти, клинические исследования подтвердили безопасность этого места катетеризации. Bazaral и соавт. описали использование более чем 3000 катетеризаций плечевой артерии у кардиохирургических пациентов за трехлетний период, и только у одного пациента потребовалась послеоперационная тромбэктомия без каких-либо неблагоприятных последствий.[41] Для плечевого доступа предпочтителен несколько более длинный катетер, поскольку он должен пройти локтевой сгиб. Другие периферические артерии, изредка используемые для мониторинга давления, включают в себя тыльную артерию стопы, заднюю малоберцовую и поверхностную височную артерии. К катетеризации тыльной артерии стопы и задней малоберцовой артерии, как правило, прибегают в педиатрии.

Подмышечная артерия предоставляет другое место для длительного мониторирования давления. Преимуществами являются комфорт и подвижность пациента и доступ к кривой центрального артериального давления. Осложнения нечасты и схожи по частоте возникновения с катетеризацией лучевой и бедренной артерий.[42] Если выбран подмышечный доступ, левая сторона предпочтительнее правой, поскольку кончик катетера будет находиться дистальнее дуги аорты и крупных сосудов. Врачам, однако, следует помнить, что риск церебральной эмболии увеличивается при использовании более центрально расположенных катетеров.

Бедренная артерия – наиболее крупная из артерий, обычно используемых для мониторирования давления крови, и обладает, по-видимому, показателями безопасности, сравнимыми с другими локализациями.[42] Как и в случае с мониторированием давления в подмышечной артерии, кривая давления в бедренной артерии больше похожа на кривую давления в аорте, чем кривые, регистрируемые в периферических локализациях. В сравнении с катетеризацией лучевой артерии, риск дистальной ишемии после катетеризации бедренной артерии меньше, благодаря большому диаметру артерии, но эмболизация атеросклеротическими массами при введении проводника и катетера более вероятна. Наилучшим образом катетеризация бедренной артерии достигается при использовании методики с проводником. Исполнителю следует озаботиться, чтобы бедренная артерия была пунктирована ниже паховой связки, тем самым ограничивая риск повреждения артерии, приводящего к ничем не сдерживаемому кровотечению в полость таза или брюшную полость, – потенциально катастрофическому осложнению.[43]

Осложнения прямого мониторинга артериального давления

Широкое применение инвазивного мониторинга артериального давления в анестезиологии и интенсивной терапии, несомненно, связано с крайне высокими показателями безопасности этого метода. Крупные клинические исследования подтверждают низкую частоту возникнове-

ния долговременных осложнений после катетеризации лучевой артерии, в частности, малый риск ишемии дистальных отделов, вероятность которого составляет менее 0,1%.[29,30,42] Хотя сосудистые осложнения при катетеризации лучевой артерии являются нечастыми, факторы, которые могут увеличить риск, включают в себя вазоспастическую артериальную болезнь, предшествующее повреждение артерии, тромбоцитоз, затяжной шок, введение высоких доз вазопрессоров, длительную катетеризацию и инфицирование.[44,45]

Достаточно редкие, но серьезные осложнения зарегистрированы после катетеризации артерий (Блок 40-3). В большинстве случаев это были технические проблемы при постановке катетера или неожиданные медицинские проблемы, такие как шок или коагулопатия. Австралийское исследование по мониторингу неблагоприятных событий предоставляет некоторые заслуживающие внимания данные по частоте встречаемости и типам осложнений мониторинга давления крови.[26,46] Из 2000 неблагоприятных клинических событий, зарегистрированных в этом исследовании, только 13 имели отношение к катетеризации периферических артерий, менее, чем количество связанных с катетеризацией центральных или периферических вен (18 и 33 случая, соответственно). В 5 из этих 13 случаев имели место отказ или неверная сборка оборудования, в трех случаях артериальная линия была спутана с венозной и использовалась для введения медикаментов, в трех случаях артериальная линия была либо разорвана, либо перекручена, в одном случае фрагмент проводника отломился внутри сосуда, и только один-единственный случай транзиторного вазоспазма последовал за катетеризацией лучевой артерии. Второй отчет этого исследования показал, что мониторинг прямого давления не удался или давал неверные результаты в 10 случаях, включая 5, в которых была либо неверная калибровка, неверная интерпретация отображаемого давления, либо нераспознанный стеноз подключичной артерии. Эти данные свидетельствуют о том, что большинство осложнений прямого мониторинга артериального давления могут быть отнесены к некорректному использованию оборудования. Это подчеркивает важность наличия незамедлительно доступной резервной системы для ручного измерения кровяного давления.

Технические аспекты прямого измерения давления крови

Прямое измерение давления артериальной крови требует, чтобы кривая давления в катетеризированной артерии точно воспроизводилась на прикроватном мониторе. Неудивительно, но сигнал отображаемого давления подвержен значительному влиянию измерительной системы, включающей в себя артериальный катетер, удлинительные трубки, краники, устройства промывки, трансдьюсер, усилитель и регистратор.[47]

Блок 40-3 Осложнения инвазивного мониторинга артериального давления

- Ишемия дистальных отделов, псевдоаневризма, артериовенозная фистула
- Кровотечение, гематома
- Эмболия артерии
- Локальная инфекция, сепсис
- Нейропатия периферических нервов
- Ошибочная интерпретация данных
- Ошибки аппаратуры

Системы мониторинга кровяного давления, используемые в операционной и отделениях интенсивной терапии, описываются как слабо демпфированные динамические системы второго порядка.[47-49] Эти заполненные жидкостью системы могут быть смоделированы по образцу системы грузов и пружин, которые демонстрируют простые гармонические колебания и ведут себя схожим образом, зависящим от физических свойств – эластичности, массы и трения. Эти три свойства определяют рабочие характеристики системы, обозначаемые как *частотный отклик* или *динамическая характеристика*, которые, в свою очередь, характеризуются двумя важными системными параметрами, *собственной частотой* (F_n, ω) и *коэффициентом демпфирования* (ζ, Z, α, D). Собственная частота мониторной системы характеризует, как быстро система колеблется, и коэффициент демпфирования характеризует силы трения, действующие в системе, и определяет, как быстро система придет в состояние покоя. Оба параметра могут быть оценены или измерены у кровати, и они значительно влияют на вид регистрируемой кривой давления.

Собственная частота, коэффициент демпфирования и динамическая характеристика систем мониторинга давления

Кривая давления артериальной крови – это сложная периодическая волна, которая может быть воспроизведена с помощью анализа Фурье, воссоздающего исходную сложную волну суммацией более простых синусоидальных волн различной частоты и амплитуды.[50,51] Исходная волна давления имеет характерную периодичность, обозначаемую как *основная частота* и соответствующую частоте пульса. Хотя частота пульса описывается в ударах в минуту, основная частота описывается в циклах в секунду или герцах (*Гц*).

Синусоидальные волны, которые суммируются для получения сложной волны, имеют частоты, которые являются кратными или гармониками основной частоте. Грубая артериальная кривая, демонстрирующая систолический подъем, систолический пик, дикротическую вырезку и так далее, может быть реконструирована с приемлемой точностью из двух синусоид, основной частоты и второй гармоники (Рис. 40-3). Если исходная волна артериального давления содержит высокочастотные компоненты, такие как высокий систолический подъем, необходимы синусоиды более высокой частоты (и больше гармоник), чтобы обеспечить надежную реконструкцию исходной волны давления. Как правило, необходимо от 6 до 10 гармоник, чтобы обеспечить воспроизведение без искажений большинства кривых артериального давления.[50,52] Следовательно, для точного измерение давления у пациента с частотой пульса 120 *уд/мин* (2 *цикла в секунду* или 2 *Гц*) нужна динамическая характеристика мониторной системы 12-20 *Гц*. Чем больше частота сердцебиений и круче систолический подъем, тем больше требования к динамической характеристике мониторной системы.

Если собственная частота, которую имеет мониторная система, слишком мала, частоты кривой мониторируемого давления будут перекрывать собственную частоту измерительной системы. В результате система будет резонировать и кривые давления, регистрируемые монитором, будут преувеличенными или усиленными вариантами истинного внутриартериального давления (Рис. 40-4). Это

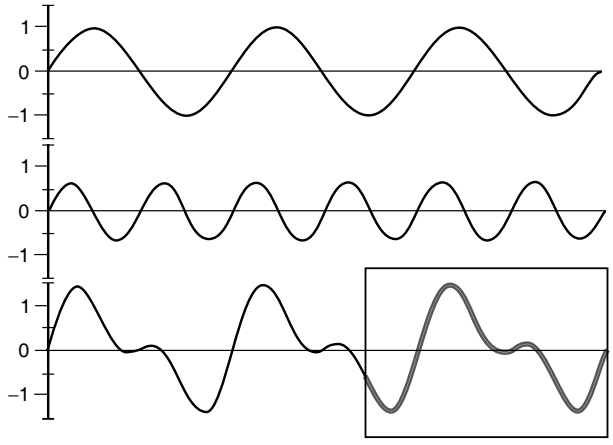


Рис. 40-3 Кривая артериального давления, созданная наложением синусоидальных волн. Основная волна (*сверху*), добавленная к 63% амплитуды второй гармоники (*в середине*), дает волну давления (*снизу*), которая имеет сходство с формой кривой артериального давления *(выделенный блок). (Из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork, Churchill Livingstone, 1998, Рис. 9-1.)*

явление – привычная кривая артериального давления, которая демонстрирует завышение, «звон» (наиболее близкое по смыслу значение – система продолжает «звенеть» после прохождения колебания) и резонанс. В этих случаях регистрируемое систолическое артериальное давление превышает истинное внутриартериальное давления.

Вдобавок к достаточно высокой собственной частоте, прикроватная мониторная система должна также иметь соответствующий коэффициент демпфирования. Избыточно демпфированную кривую артериального давления можно распознать по невнятному систолическому подъему, отсутствию дикротической вырезки и потере мелких подробностей. Значительно передемпфированные кривые давления демонстрируют ложно суженный пульсовой интервал, хотя САД может сохранять приемлемую

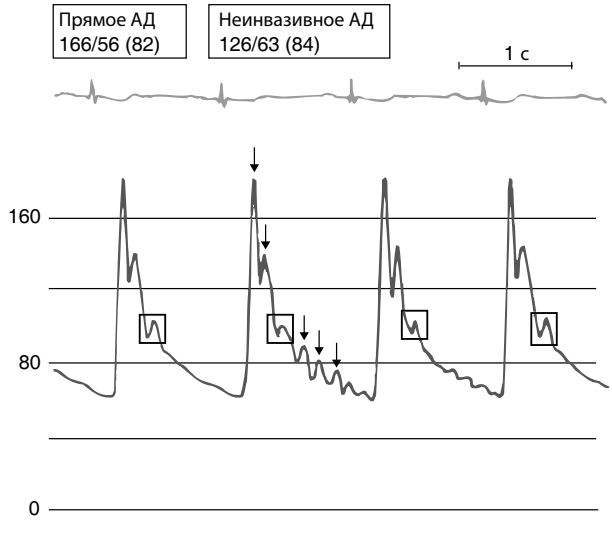


Рис. 40-4 Недостаточно демпфированная кривая артериального давления. «Заброс» волны систолического давления и дополнительные маленькие, нефизиологические волны давления (*стрелки*) искажают кривую и затрудняют распознавание «дикротической зарубки» (*блоки*). Цифровые значения, показанные для прямого артериального давления (166/56, среднее 82 *мм рт. ст.*) и для неинвазивного артериального давления (126/63, среднее 84 *мм рт. ст.*), демонстрируют различие в оценках давления, которое возникает из-за недостаточного демпфирования кривой артериального давления. *(Из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork, Churchill Livingstone, 1998, Рис. 9-4.)*

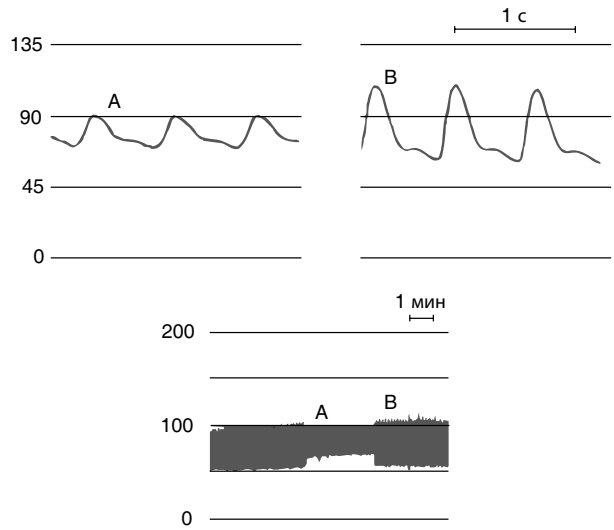


Рис. 40-5 Передемпфированная кривая артериального давления. Чрезмерно демпфированная кривая артериального давления (**A**) показывает уменьшенное пульсовое давление, по сравнению с нормальной кривой (**B**). Нижняя запись на малой скорости демонстрирует 3-минутный период передемпфированной записи АД. Несмотря на избыточное демпфирование кривой давления, среднее АД остается неизменным во время этого периода. *(Из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork, Churchill Livingstone, 1998, Рис. 9-3.)*

точность (Рис. 40-5). В отличие от них, недостаточно демпфированные кривые давления демонстрируют завышение систолического давления и содержат дополнительные артефакты, создаваемые измерительной системой, которые не являются частью исходной кривой внутрисосудистого давления (см. Рис. 40-4). Будет ошибочным придавать физиологическое значение этим маленьким искусственным волнам, создаваемым недодемпфированной мониторной системой, которая продолжает «звенеть» или колебаться аномально в ответ на сигнал подаваемого давления.

Большинство систем катетер-трансдьюсер недодемпфированы, но имеют приемлемую собственную частоту, превышающую 12 *Гц*. Если собственная частота системы ниже 7,5 *Гц*, кривая давления обычно искажена и никакая подстройка демпфирования не способна восстановить мониторируемую кривую до адекватного сходства с исходной кривой.[47] Если, с другой стороны, собственная частота может быть значительно увеличена (например, 24 *Гц*), демпфирование будет иметь минимальное влияние на мониторируемую кривую, и достоверное воспроизведение внутрисосудистого давления достигается более легко. (Рис. 40-6 и 40-7). Другими словами, чем меньше собственная частота мониторной системы, тем более узок диапазон демпфирующих коэффициентов, допустимых для обеспечения достоверного отображения волны давления. Например, если собственная частота мониторной системы 10 *Гц*, для точного мониторирования кривой давления коэффициент демпфирования должен быть между 0,45 и 0,6. Если коэффициент демпфирования слишком мал, мониторная система будет недодемпфированной, будет резонировать и отображать искусственно завышенное систолическое давление; если коэффициент демпфирования слишком высок, система будет передемпфирована, систолическое давление будет ложно занижено и мелкие детали кривой давления будут утеряны.

Из этих соображений следует, что система мониторирования давления будет иметь оптимальную динамическую характеристику, если ее собственная частота будет

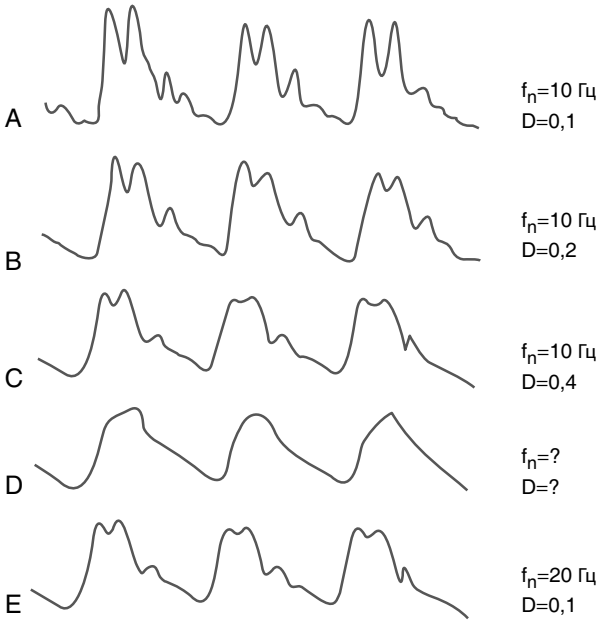


Рис. 40-6 Взаимодействие между коэффициентом демпфирования (D) и собственной частотой (f_n) измерительного контура на записях кривых артериального давления. **A**, Недостаточно демпфированная кривая артериального давления (f_n = 10 *Гц*, D = 0,1) показывает маленькие артефактные волны и завышенное систолическое давление. **B**, Небольшое увеличение D (до 0,2) уменьшает эти артефакты. **C,** Критическое демпфирование (D = 0,4) обеспечивает точную кривую давления, если f_n остается низкой. **D,** Чрезмерное демпфирование приводит к потере деталей и препятствует определению f_n или D. **E,** Увеличенная f_n (20 *Гц*) позволяет низкому D (0,1) вызывать минимальные искажения формы кривой. Обратите внимание на схожесть кривых **C и E.** *(Из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork, Churchill Livingstone, 1998, Рис. 9-7.)*

как можно более высокой.[51] Теоретически это наилучшим образом достигается использованием коротких жестких трубок и ограничением числа запорных кранов и других приспособлений в мониторной системе. Сгустки крови и пузырьки воздуха, захваченные и скрытые в краниках и других точках соединения, будут иметь схожее неблагоприятное влияние на динамическую характеристику системы. Как основное правило, добавление пузырьков воздуха в мониторные системы не улучшит ее динамическую характеристику, поскольку любое увеличение демпфирования системы всегда сопровождается уменьшением ее собственной частоты. Отчасти парадоксально, резонанс мониторной системы может увеличиться и вызвать еще большее завышение систолического давления (Рис. 40-8).

Проба с быстрой промывкой (fast-flush test) дает удобный прикроватный метод определения динамической характеристики системы для того, чтобы оценить степень искажения, существующую в системе мониторинга давления.[47,49,51] Чтобы выполнить эту пробу, на короткое время открывают клапан быстрой промывки и далее изучают полученный в результате этого артефакт. Собственная частота обратно пропорциональна времени между смежными пиками осцилляции. Она может быть вычислена как 1 *цикл*/1,7 *мм* x 25 *мм/с* = 14,7 *циклов/с* (14,7 *Гц*) (Рис. 40-9). Мониторные системы с более короткими циклами осцилляции будут иметь более высокую собственную частоту.[51]

Коэффициент демпфирования связан с амплитудами последовательных пиков осцилляции. Полученное таким образом отношение амплитуды показывает, как быстро измерительная система приходит в состояние покоя. Коэффициент демпфирования можно вычислить математически, но обычно он определяется графически из отношения амплитуд.[47,51] Например, если амплитуды двух последовательных циклов осцилляции 24 и 17 *мм*, то отношение амплитуд – 17/24 или 0,71. Это соответствует коэффициенту демпфирования 0,11, согласно графическому решению (Рис. 40-9). Заметьте, что мониторная система в этом примере имеет адекватную собственную частоту (примерно 15 *Гц*), но недостаточно демпфирована (коэффициент демпфирования 0,11), и следует ожидать завышения систолического давления в подобной системе.

Хотя технические требования, необходимые для точного измерения давления крови, хорошо известны, в рутинной клинической практике эти условия часто не достигаются. Schwid изучил динамическую характеристику 30 систем «катетер в лучевой артерии – трансдьюсер», использованных для рутинного мониторинга в интенсивной терапии.[53] Средние значения (M ± SD) собственной частоты (14,7 ± 3,7 *Гц*) и коэффициент демпфирования (0,24 ± 0,07) были хуже, чем эти значения, обычно описываемые при измерениях, выполненных в лабораторных условиях, сваливаясь вместо этого в область недодемпфированного ответа, описанную Gardner.[47] Более того, диапазон динамических характеристик (10,2-25,3 *Гц*) и коэффициентов демпфирования (0,15-0,44), измеренных в этих условиях, говорит о том, что искажения артериальной кривой распространены в клинической практике, в частности, завышение систолического артериального давления, возникающее вследствие недостаточной демпфированности системы (см. Рис. 40-7).

Компоненты систем мониторинга давления

Системы мониторинга артериального давления имеют ряд компонентов, начинаясь внутриартериальным катетером

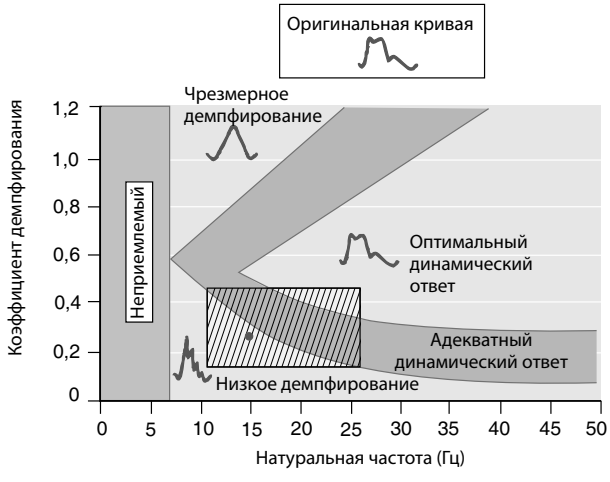


Рис. 40-7 Взаимодействие между коэффициентом демпфирования и собственной частотой. Зависимость этих двух системных параметров от системы «катетер-линия-трансдюсер» располагается в одной из пяти различных областей динамических ответов. Система с оптимальным динамическим ответом будет достаточно верно записывать большинство кривых давлений, в то время как системы с адекватным динамическим ответом будут точно записывать большинство кривых давлений, наблюдаемых в клинической практике. Чрезмерно и недостаточно демпфированные системы вводят артефактные характеристики в эти технические ограничения. Системы с собственной частотой ниже 7 *Гц* обоснованно не применяются. Прямоугольный заштрихованный блок демонстрирует диапазоны коэффициентов демпфирования и собственных частот, широко встречающиеся в системах измерения давления для клинической практики. Точка внутри блока показывает среднее значение 30 таких систем, описанных Schwid.[53] *(Из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork, Churchill Livingstone, 1998, Рис. 9-6, 9-8 и 9-11.)*

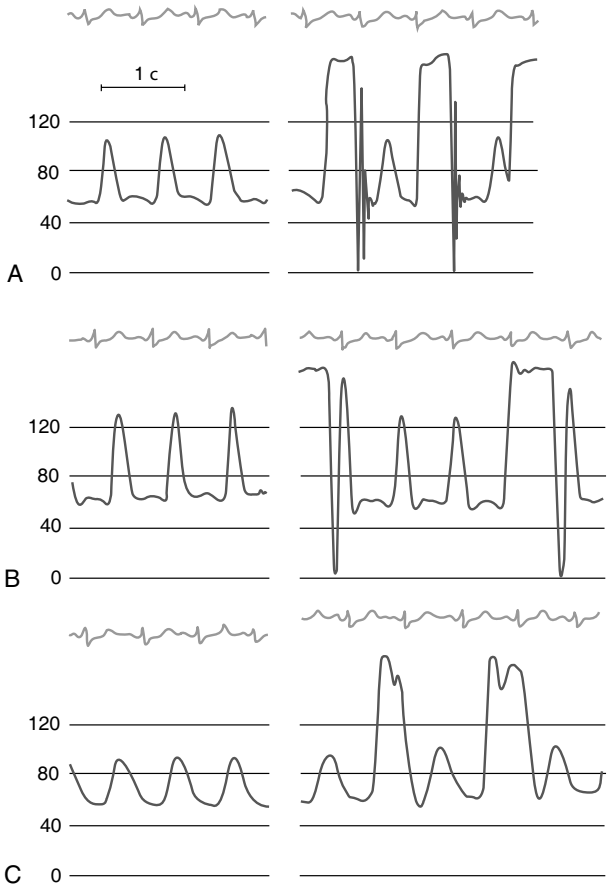
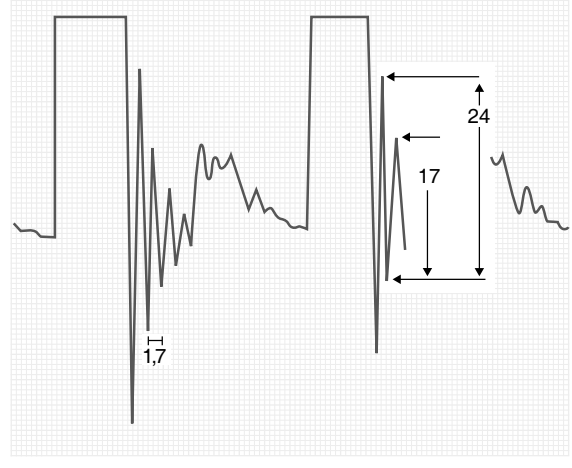


Рис. 40-8 Влияние маленьких пузырьков воздуха на системы прямого мониторинга артериального давления. Кривые артериального давления демонстрируются во время воздействия большого потока прямоугольных артефактов. **А**, оригинальная система мониторинга имеет адекватный динамический ответ (собственная частота 17 *Гц*, коэффициент демпфирования 0,2). **В**, Маленький воздушный пузырек (0,1 *мл)* в мониторной системе вызывает парадоксальное увеличение артериального давления. Обратите внимание на сниженную собственную частоту системы. **С**, Воздушный пузырек более 0,5 *мл* нарушает динамический ответ и создает впечатление артериальной гипотензии. *(Из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork, Churchill Livingstone, 1998, Рис. 9-14.)*

и включая в себя удлинительные трубки, краники, комплект для забора проб крови из системы, трансдьюсер давления, устройство постоянного промывания и электронный кабель, присоединяющийся к прикроватному монитору и экрану, отображающему кривую. Краники в системе обеспечивают места забора проб крови и позволяют выставлять трансдьюсер по атмосферному давлению для установки нулевого референтного значения (обнуление). Порты для безыгольного забора проб крови и системы аспирации в линии позволяют забирать кровь без использования острых игл и возвращать пациенту излишки аспирированной крови в пределах удобной закрытой системы. Такие модификации предназначены для уменьшения количества случаев уколов иглой и снижения растраты крови пациента в процессе забора. Однако эти дополнительные детали могут ухудшить динамическую характеристику мониторной системы и, более того, усилить завышение систолического артериального давления.

Устройство промывания обеспечивает постоянную медленную (1-3 *мл/ч*) инфузию солевого раствора для очищения мониторной системы и предотвращения формирования тромба внутри артериального катетера. Не следует использовать растворы декстрозы, поскольку примешивание промывающего раствора к пробам крови может вызвать серьезные ошибки при измерении уровня глюкозы крови.[54] Гепарин в большом разведении (1-2 *ЕД* в *мл* солевого раствора) добавлялся в промывающий раствор, чтобы еще более уменьшить вероятность тромбоза катетера, но эта практика увеличивает риск гепарин-индуцированной тромбоцитопении и этого следует избегать. Промывающее устройство не только обеспечивает постоянное медленное промывание линии и катетера, но и содержит пружинный клапан для периодического промывания высоким давлением. Такое быстрое промывание используется, чтобы очистить удлинительную линию от крови после забора пробы или чтобы восстановить динамическую характеристику системы, которая иначе со временем медленно ухудшается.[55]



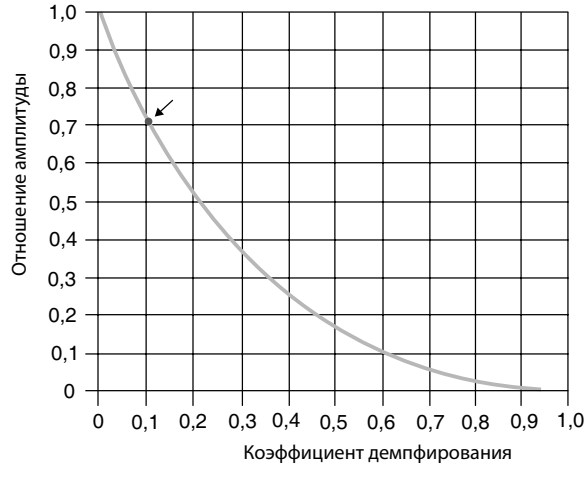


Рис. 40-9 Клиническая оценка собственной частоты и коэффициента демпфирования. **А**, Две прямоугольных волны быстрой промывки прерывают кривую артериального давления, записанную на стандартной бумаге, масштабированной по 1 *мм*, со скоростью 25 *мм/с*. Собственная частота определяется измерением одного периода между расположенными рядом пиками осцилляций (1,7 *мм*). Коэффициент демпфирования определяется измерением высоты расположенных рядом пиков осцилляций (17 и 24 *мм*). Из этих измерений могут быть вычислены натуральная частота 14,7 *Гц* и отношение амплитуды 0,71. Для бóльшей детализации см. текст. **В,** Взаимосвязь между отношением амплитуды и коэффициентом демпфирования. Отношение амплитуды определяется тестом с быстрой промывкой аналогично **А,** коэффициент демпфирования 0,11. *(Из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork, Churchill Livingstone, 1998, Рис. 9-9 и 9-10.)*

Настройка трансдьюсера: обнуление и выравнивание

Прежде чем начать мониторирование пациента, трансдьюсер давления необходимо обнулить, калибровать и установить в соответствующее положение относительно пациента. Начальный этап в этом процессе – выставить трансдьюсер по атмосферному давлению, открыв соответствующий кран на воздух, нажать кнопку обнуления давления на мониторе и таким образом установить нулевое референтное значение давления. Теперь трансдьюсер имеет эталон – атмосферное давление, относительно которого измеряются все значения внутрисосудистого давления. Этот процесс подчеркивает тот факт, что все значения давления, отображаемые на мониторе, являются соотнесенными к атмосферному давлению снаружи тела. Хотя врачи обычно говорят об «обнулении трансдьюсера», трансдьюсер в действительности устанавливается по атмосферному давлению через открытый кран, прикрепленный к трансдьюсеру. Точнее, локализация нулевого давления – граница воздух-жидкость на уровне крана. Эту точку следует выровнять в определенной позиции относительно пациента, чтобы обеспечить правильное положение трансдьюсера.

Когда возникает значительное изменение давления, нулевое референтное значение может быть быстро перепроверено, для чего следует открыть кран и убедиться, что значение давления на мониторе по-прежнему нулевое.[52] Иногда неисправный трансдьюсер, кабель или монитор может вызвать смещение нулевой базовой линии. Хотя артефакт, связанный с дрейфом изолинии, и не характерен для современных мониторов, его необходимо распознавать, чтобы избежать серьезных диагностических ошибок.[56,57]

Исторически следующим этапом после обнуления была калибровка трансдьюсера. Калибровка – это настройка усиления системы, для того чтобы обеспечить трансдьюсеру точное измерение относительно известной референсной величины давления. Хотя традиционно калибровка осуществлялась относительно ртутного манометра, современные одноразовые трансдьюсеры соответствуют стандартам, установленным Ассоциацией по продвижению/развитию медицинских приборов (Association for the Advancement of Medical Instrumentation) и Американского национального института стандартов (American National Standards Institute).[56] В результате прикроватная калибровка трансдьюсера более не выполняется. Тем не менее, в редких случаях, несмотря на успешное обнуление трансдьюсера, измеряемое давление крови представляется ошибочным, и необходимо заподозрить неисправность трансдьюсера, кабеля или монитора и заменить их.[57]

Последний этап в настройке трансдьюсера – установить нулевую точку мониторинга давления на определенный уровень относительно пациента. Заметьте, что обнуление и выравнивание трансдьюсера – это две отдельных процедуры. Обнуление устанавливает трансдьюсер по давлению окружающей атмосферы через открытый кран. Выравнивание устанавливает эту нулевую референтную величину на определенную позицию относительно тела пациента. Хотя точная локализация нулевой референтной величины необходима для точного мониторирования давления крови, она также критически важна при измерении давления заполнения полостей сердца, при котором небольшая абсолютная ошибка при измерении давления вызовет большую относительную ошибку.

Трансдьюсеры артериального давления должны располагаться на уровне, который лучше всего оценивает давление в корне аорты. В положении на спине трансдьюсеры давления часто устанавливаются в позицию посредине грудной клетки по средней подмышечной линии. Однако, основываясь на физических принципах и измерении верхней границы жидкости в полостях сердца, Courtois и соавт. показали, что давления заполнения камер сердца завышаются на целых 7 *мм рт. ст.*, когда трансдьюсеры выравнены на уровне середины груди, а не в положение примерно на 5 *см* кзади от края грудины.[58] Это предпочтительное положение трансдьюсера (смещенное более кпереди) устраняет возмущающее влияние гидростатического давления на измерение давления заполнения полостей сердца. Поскольку это положение трансдьюсера обеспечит наиболее точное измерение давления в левом желудочке, это же положение трансдьюсера оптимально для измерения давления артериальной крови. Другие исследователи подтвердили, что выравнивание трансдьюсера на уровне середины грудной клетки вызовет завышение давления заполнения сердца и, по-видимому, давления в корне аорты.[59]

В некоторых обстоятельствах врач может предпочесть настроить уровень артериального трансдьюсера в другое положение относительно тела. Критически важным является осознавать, что когда это делается, давление измеряется на уровне трансдьюсера, а не на уровне корня аорты. Например, во время нейрохирургической операции в положении сидя, если артериальный трансдьюсер поднимается до уровня уха пациента, чтобы приблизиться к расположению Вилизиева круга, врач измеряет давление крови на уровне мозга и должен осознавать, что давление в корне аорты выше (на величину, равную разнице высоты по вертикали между трансдьюсером и корнем аорты). Когда уровень трансдьюсера давления изменяется, нет необходимости повторно обнулять его, поскольку атмосферное давление при изменении высоты на несколько дюймов изменяется незначительно.

Частые ошибки измерения давления крови возникают, когда трансдьюсеры давления фиксированы к инфузионной стойке и изменяется высота кровати пациента. Увеличение высоты кровати относительно трансдьюсера вызовет завышение давления крови, в то время как опускание кровати ниже трансдьюсера вызовет занижение измеряемого давления крови.

Корректная интерпретация измерения давления крови у пациента в положении лежа на боку требует понимания различия между обнулением и выравниванием трансдьюсера и различия между неинвазивным и инвазивным способом измерения давления (Рис. 40-10). Когда пациент находится в положении лежа на боку, одна рука находится выше уровня сердца (и корня аорты), другая рука – ниже. Независимо от того, измеряется ли прямое артериальное давление на левой или на правой руке, при условии, что трансдьюсер фиксирован на уровне сердца, положение рук не оказывает влияния на измеряемое артериальное давление. Однако результаты неинвазивного измерения давления манжетой будут различными на двух руках, выше на зависимой (нижней) руке и ниже на независимой (верхней) руке (см. Рис. 40-10). Заметьте, что если трансдьюсеры артериального давления присоединены к рукам, а не фиксированы на уровне сердца, давления, регистрируемые в катетерах в левой и правой лучевых артериях, будут соответствовать давлениям, регистрируемым неинвазивной манжетой с той же стороны, и будут выше на зависимой руке, чем на независимой.

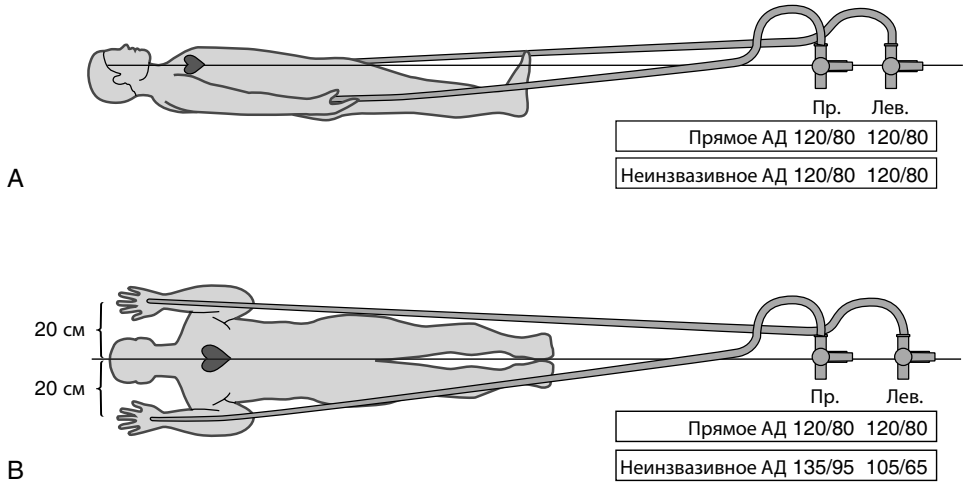


Рис. 40-10 Влияние положения пациента на взаимосвязь между прямыми и непрямыми, неинвазивными измерениями артериального давления. **A**, В положении пациента на спине давление, измеренное на правой (Пр) и левой (Лев) руках обеими методиками, будет схожим. **B**, В положении на правом боку инвазивные артериальные давления, записанные напрямую с правой и левой лучевых артерий, будут оставаться неизменными до тех пор, пока соответствующие трансдьюсеры останутся на уровне сердца. В то же время неинвазивное артериальное давление будет выше в зависимой правой руке и ниже в независимой левой руке. Различие в неинвазивном АД определяется положением рук выше и ниже уровня сердца и является эквивалентом гидростатической разницы давления между уровнем сердца и соответствующей рукой. Различие высоты в 20 *см* вызывает разницу давлений в 15 *мм рт. ст. (Из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork, Churchill Livingstone, 1998, Рис. 9-22.)*

Нормальные кривые артериального давления

Прямое мониторирование артериального давления у пациента в наркозе было начато примерно 60 лет назад.[27] В тот ранний период анализ формы кривой артериального пульса обеспечивал полезной диагностической информацией, но, что неожиданно, современные врачи уделяют мало внимания морфологии и подробностям кривой артериального давления. O'Rourke и Gallagher приписывают это изменение в практике опоре на сфигмоманометрию манжетой, которая обеспечивает «числа, которые призваны быть связанными упрощенным образом с сердечной силой (систолическое давление) и тонусом артериол (диастолическое давление). С (этими) числами явилась псевдонаука.. Даже когда мониторируют непосредственно, в операционных или в интенсивной терапии, наркозисты и интенсивисты проявляют мало интереса к форме кривой и базируют свои суждения на значениях систолического, диастолического и среднего давлений».[60]

Благодаря тому, что врачи сегодня пользуются преимуществами широко доступных цветных мониторных дисплеев высокого разрешения, возобновление интереса к анализу кривой должно расширить возможности мониторинга.[28] Понимание диагностических подсказок, которые дает кривая прямого артериального давления, требует полного понимания компонентов нормальной кривой, их соотношения с фазами сердечного цикла и различий между кривыми, регистрируемыми в различных областях организма.

Кривая системного артериального давления является результатом изгнания крови в систолу из левого желудочка в аорту и последующего оттока этого ударного объема в периферические артерии во время диастолы (Рис. 40-11). Систолический компонент следует за зубцом R на ЭКГ, состоит из резкого подъема давления, пика и снижения и соответствует периодам систолического изгнания крови левым желудочком. Нисходящая часть кривой артериального давления прерывается дикротической вырезкой, затем продолжает снижаться в течение диастолы вслед за зубцом Т на ЭКГ и достигает своей нижней точки к концу диастолы. Дикротическая вырезка, регистрируемая непосредственно в аорте, называется инцизурой (от латинского *incisura* – врезающаяся). Инцизура четко определяется и, несомненно, связана с закрытием аортального клапана.[61] Напротив, кривая на периферической артерии обычно демонстрирует более позднюю, более сглаженную дикротическую вырезку, которая лишь приблизительно соответствует времени закрытия аортального клапана и в большей степени зависит от свойств артериальной стенки. Заметьте, что систолический подъем давления в лучевой артерии не возникает в течение 120-180 *мс* после регистрации зубца R ЭКГ (см. Рис. 40-11). Этот интервал отражает суммарно время, требуемое для распространения электрической деполяризации по миокарду желудочка, изоволемического сокращения левого желудочка, открытия аортального клапана, изгнания крови левым желудочком, передачи давления в аорте на лучевую артерию и,

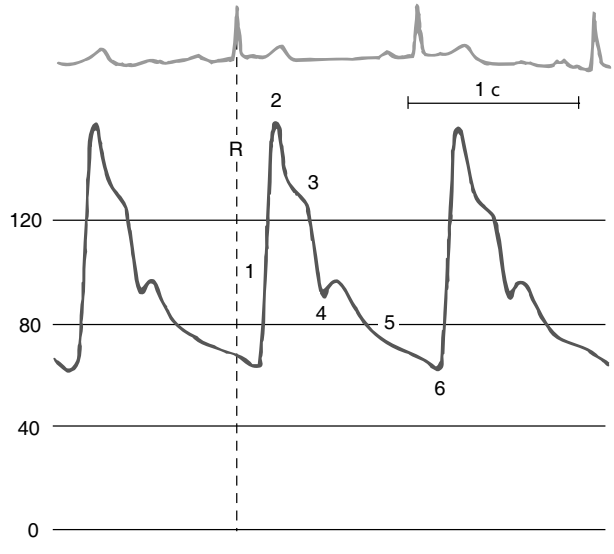


Рис. 40-11 Нормальная кривая артериального давления и ее взаимосвязь с электрокардиографическим зубцом R. 1, систолический подъем; 2, пик систолического давления; 3, систолическое снижение; 4, диастолическая зарубка; 5, диастолический отток; 6, конечно-диастолическое давление. *(Из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork, Churchill Livingstone, 1998, Рис. 8-1.)*

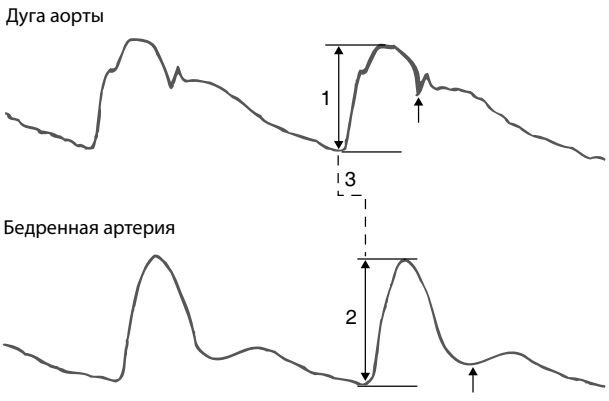


Рис. 40-12 Увеличение дистальной пульсовой волны на кривой артериального давления. Если сравнить с давлением в дуге аорты, форма кривой, записанная на более периферической бедренной артерии, демонстрирует более широкое пульсовое давление (ср. 1 и 2); запоздалый подъем (3); запоздалый, вязкий диастолический провал (ср. стрелки); и более заметную диастолическую волну. *(Из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork, Churchill Livingstone, 1998, Puc. 8-4.)*

наконец, передачи сигнала давления от аортального катетера до трансдьюсера давления.

Прикроватные мониторы показывают числовые значения для систолического давления на пике и диастолического давления в нижней точке. Измерение среднего давления более сложное и зависит от алгоритма, используемого монитором. В простейшем виде САД равно площади под кривой артериального давления, деленной на длительность сердечного цикла и усредненной в течение нескольких последовательных циклов. Хотя САД часто оценивается как диастолическое давление плюс одна треть пульсового давления, эта оценка верна только при небольшой частоте сердечных сокращений, так как доля сердечного цикла, приходящаяся на диастолу, уменьшается при тахикардии.[62]

Одной из наиболее важных особенностей кривой артериального давления является феномен дистального усиления пульса. Кривые давления, регистрируемые одновременно из разных участков артериального русла, будут иметь различную морфологию из-за физических характеристик сосудистого русла, а именно: импеданса и гармонического резонанса (Рис. 40-12).[21,60] По мере того как волна артериального давления проходит от аорты к периферии, артериальный подъем (анакрота) становится резче, систолический пик становится выше, дикротическая вырезка появляется позднее, диастолическая волна становится более выраженной и конечно-диастолическое давление становится ниже. Таким образом, по сравнению с давлением в аорте, кривые на периферических артериях имеют более высокое систолическое давление, более низкое диастолическое давление и более широкий пульсовой интервал. Более того, существует задержка в появлении пульсовой волны на периферических участках, так что нарастание систолического давления в лучевой артерии начинается примерно на 60 *мс* позже, чем в аорте. Несмотря на морфологические и временные различия между периферической и центральной артериальными кривыми, САД в аорте лишь немного выше, чем САД в лучевой артерии.

Преобладающий фактор, влияющий на форму кривой артериального давления по мере ее прохождения к периферии, – отражение пульсовой волны.[60] По мере того как кровь перемещается от аорты к лучевой артерии, среднее давление снижается незначительно, благодаря низкому сопротивлению крупных проводящих артерий току крови. На уровне артериол среднее давление крови значимо падает в результате резкого увеличения сосудистого сопротивления на этом участке. Это высокое сопротивление току крови ослабляет пульсацию в расположенных дистальнее мелких сосудах, но усиливает пульсацию проксимально расположенных артерий благодаря отражению волн давления.[63] Эти внутренние сосудистые феномены определяют форму артериальной пульсовой волны, регистрируемой в разных участках тела, как в норме, так и при патологии. Например, у пожилых пациентов снижена растяжимость сосудистой стенки, что приводит к раннему возврату отраженных волн давления, увеличению пульсового давления, позднему систолическому пику давления и исчезновению волны диастолического давления (Рис. 40-13).

С этих позиций становится очевидным, что морфология артериальной кривой и точные значения систолического и диастолического давления варьируют в разных участках организма в нормальных условиях у здоровых людей. Возможно, еще более важно то, что соотношение между центральным и периферическим артериальным давлением изменяется с возрастом и подвержено влиянию различных физиологических изменений, патологических состояний и медикаментозных вмешательств.

Градиенты давления артериальной крови

В дополнение к нормальным физиологическим явлениям, тонко влияющим на форму кривой артериального давления, ряд патофизиологических состояний вызывает чрезмерное увеличение градиентов артериального давления в организме. Frank и соавт. продемонстрировали, что у 21% пациентов, оперируемых на периферических сосудах, была разница давления на двух руках, превышающая 20 *мм рт. ст.*[64] В свете распространенности этой проблемы, когда давление на одной руке ниже, чем на другой, или когда пульс на одной стороне слабее, никогда не следует катетеризировать артерию на той стороне, где определяется более слабый пульс, потому что определение артериального давления в этой области, возможно, вызовет недооценку истинного давления в аорте. Вдобавок к атеросклерозу, другие патологические состояния, такие как диссекция артерии или эмболия, препятствуют точному мониторированию давления в пораженных областях.

Необычные положения пациента во время операции могут вызвать регионарную артериальную компрессию,

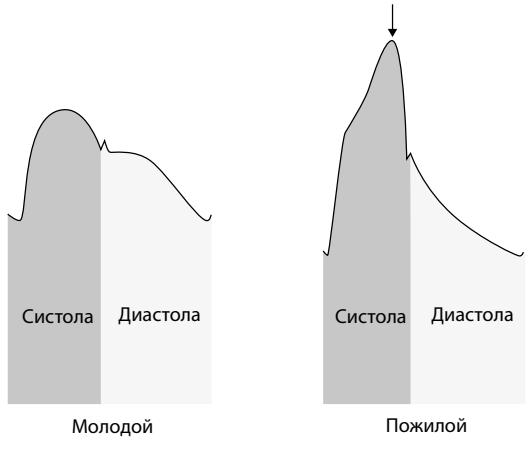


Рис. 40-13 Отражение удара волны давления на кривой артериального давления. У пожилых пациентов с уменьшением артериальной растяжимости ранний возврат отраженной волны увеличивает пульсовое давление, вызывая позднесистолический пик давления (*стрелка*), и ослабляет волну диастолического давления

а хирургическое смещение, особенно при кардиоторакальных операциях, может вызывать местную компрессию сосуда.[65,66] Характер оперативного вмешательства всегда является важной детерминантой в выборе подходящей локализации для мониторинга артериального давления. Операции, требующие наложения зажима на нисходящую аорту, могут нарушать артериальный кровоток по левой подключичной артерии и ее притокам в левой руке так же, как и по ветвям аорты ниже зажима. В этих случаях давление крови, мониторируемое из правой лучевой артерии, лучше отражает давление в дуге аорты и давление в каротидных артериях и используется для проведения анестезиологических мероприятий. Вдобавок, давление может одновременно мониторироваться в бедренной артерии с целью оценки перфузионного давления органов, лежащих дистальнее зажима на аорте.

Различные патофизиологические расстройства могут вызывать генерализованный градиент артериального давления во всем организме и должны приниматься во внимание при выборе места мониторинга артериального давления. Большие различия между периферическим и центральным давлением наблюдаются у пациентов при шоке. У пациентов в септическом шоке, требующих инфузии вазопрессоров, систолическое давление в бедренной артерии может превышать систолическое давление в лучевой артерии более чем на 50 *мм рт. ст.*, это наблюдение имеет важное терапевтическое значение при ведении больных в критическом состоянии.[67] Другие вазоактивные препараты, анестетики (в частности, нейроаксиальная блокада), изменения температуры пациента служат причиной градиента давлений, нарушающего взаимоотношения между значениями центрального и периферического артериального давления.[21] Во время гипотермии терморегуляторная вазоконстрикция приводит к тому, что систолическое давление в лучевой артерии превышает систолическое давление в бедренной артерии, тогда как во время согревания вазодилатация устраняет этот градиент, и давление в лучевой артерии занижает давление в бедренной артерии.[68]

Значительные различия между центральным и периферическим артериальным давлением также описаны у кардиохирургических пациентов, перенесших искусственное кровообращение (Рис. 40-14). Вскоре после начала искусственного кровообращения среднее давление в лучевой артерии ниже, чем среднее давление в бедренной артерии, и эта разница сохраняется в течение всего искусственного кровообращения.[69] Более того, в первые минуты после искусственного кровообращения давление в лучевой артерии продолжает оставаться ниже, чем давление в аорте, часто более чем на 20 *мм рт. ст.*[70] У большинства пациентов эти различия давления существуют лишь в течение нескольких минут после искусственного кровообращения и исчезают в течение часа, но изредка эти градиенты сохраняются в течение послеоперационного периода.

Аномальные формы кривой артериального давления

Внимательное изучение морфологических свойств отдельно взятой кривой артериального давления может дать важные

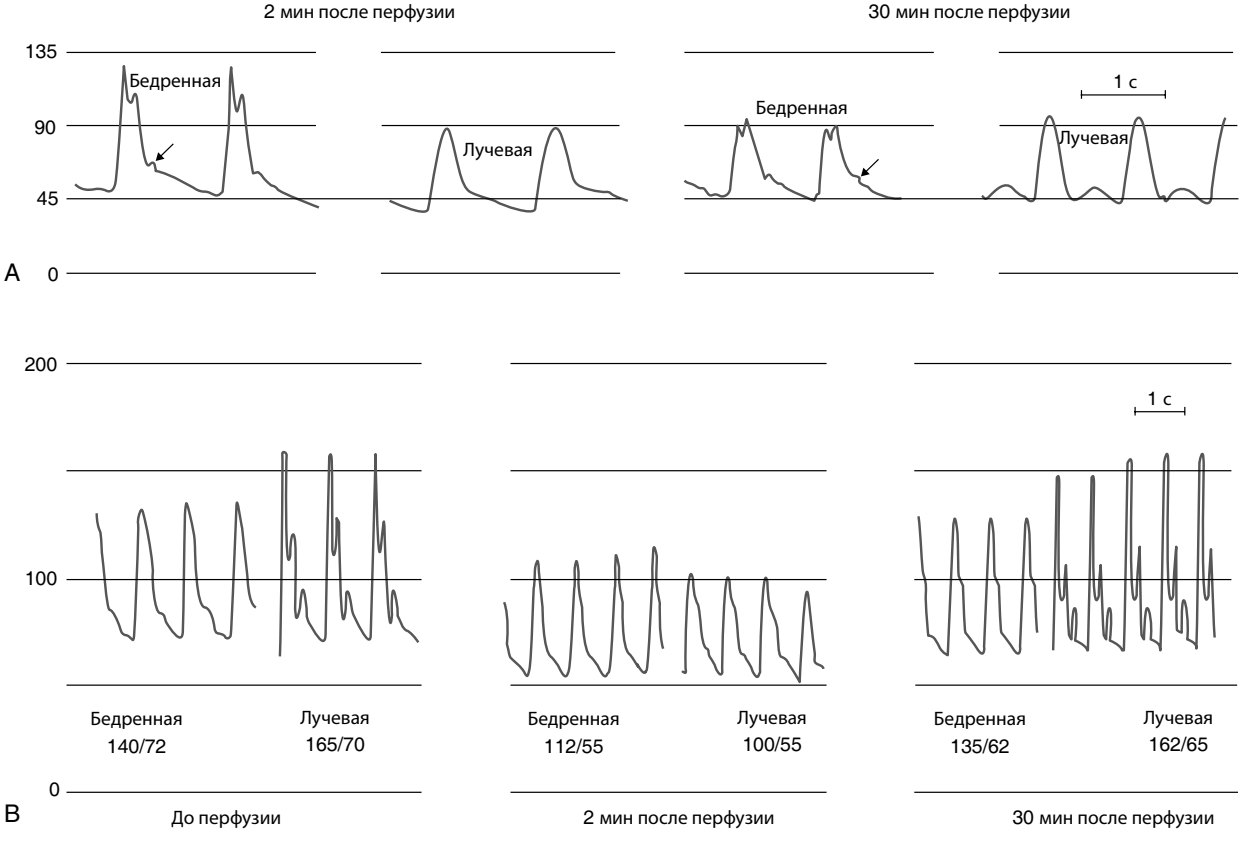


Рис. 40-14 Градиенты аортального давления после искусственного кровообращения. **A**, Кривые давлений в бедренной и лучевой артериях, записанные через 2 *мин* после искусственного кровообращения, когда лучевая артерия дает более высокие цифры в сравнении с более центральной бедренной артерией, и через 30 *мин* после искусственного кровообращения, когда давления в лучевой и бедренной артериях стабилизировались и давление в лучевой артерии имеет приемлемую более типичную морфологию. Обратите внимание, что дикротическая зарубка (*стрелка*) визуализируется на кривой давления в бедренной артерии после перфузии, но ее нет в начале на кривой давления в лучевой артерии. **B**, Кривые давлений в бедренной и лучевой артериях, записанные через 2 *мин* и через 30 *мин* после искусственного кровообращения. Обратите внимание на изменения взаимосвязи между значениями давлений в бедренной и лучевой артериях (в *мм рт. ст.*) в различные периоды времени

Табл. 40-1 Аномальные формы кривой артериального давления

Состояние	Характеристики
Стеноз аортального клапана	Малый пульс (минимальное пульсовое давление) Медленный пульс (запоздалый подскок)
Регургитация на аортальном клапане	Двойной пульс (два пика) Широкое пульсовое давление
Гипертрофическая кардиомиопатия	Модель подскок-провал (препятствие в середине систолы)
Систолическая недостаточность левого желудочка	Чередующийся пульс (чередование пульсового давления разной амплитуды)
Тампонада сердца	Парадоксальный пульс (чрезвычайное снижение систолического давления крови во время спонтанного вдоха)

диагностические подсказки о разнообразных патологических состояниях (Табл. 40-1). *Аортальный стеноз* вызывает фиксированное препятствие выбросу из левого желудочка, что приводит к уменьшению ударного объема и кривой артериального давления, которая нарастает медленно (*pulsus tardus*), в систолу поздно достигает пика и имеет небольшую амплитуду (*pulsus parvus*) (Рис. 40-15 A и B). Отдельный уступ, названный *анакротическая вырезка*, часто искажает анакроту, и дикротическая вырезка может не определяться. Эти особенности заставляют кривую артериального давления казаться избыточно демпфированной.

При *аортальной регургитации* кривая артериального давления демонстрирует резкий подъем, широкий пульсовой интервал и низкое диастолическое давление, как следствие перетока крови в левый желудочек и на периферию во время диастолы. Благодаря большому ударному объему, выбрасываемому левым желудочком при этом состоянии, пульсация артериального давления может иметь два систолических пика (*pulsus bisferiens*) (см. Рис. 40-15C). Эти пики представляют собой раздельные ударные и объемные волны, первая из которых возникает вследствие выброса из левого желудочка, а вторая появляется на периферии в качестве отраженной волны. При *гипертрофической кардиомиопатии* кривая артериального давления принимает своеобразную раздвоенную форму, называемую очертанием «шпиля-и-купола». После начального резкого нарастания давления, возникающего вследствие быстрого изгнания крови левым желудочком в начале систолы, артериальное давление быстро падает по мере того, как в середине систолы развивается динамическая обструкция выходного тракта левого желудочка, и далее следует поздняя отраженная систолическая волна, создавая, таким образом, характерную кривую с двумя пиками (см. Рис. 40-15D).

Наблюдение за формами кривой артериального давления последовательных сердечных сокращений дает дополнительный набор диагностических критериев. *Pulsus alternans* узнается по перемежающимся биениям с большим и меньшим пульсовым давлением. Обычно это считается признаком выраженной дисфункции левого желудочка, часто отмечаемой у пациентов с выраженным аортальным стенозом. Альтернирующий пульс следует отличать от бигеминального пульса, который возникает вследствие бигемии, обычно желудочковой бигеминии. Оба расстройства создают альтернирующее пульсовое давление на кривой артериального давления, но при альтернирующем пульсе ритм регулярный.

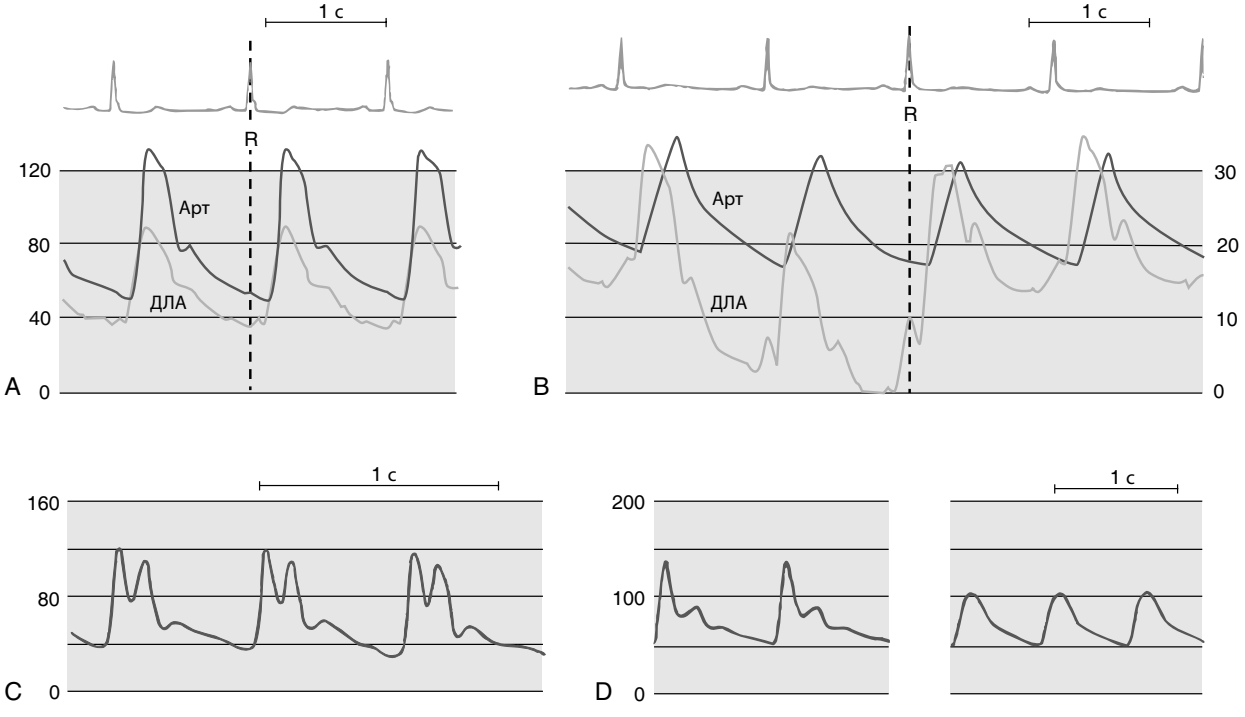


Рис. 40-15 Влияние патологических состояний на форму кривой артериального давления (Арт). **A**, Нормальные кривые артериального давления (Арт) и давления в легочной артерии (ДЛА) показаны синхронно относительно R зубца на электрокардиограмме. **B**, При аортальном стенозе форма кривой артериального давления деформируется и демонстрирует пологий подъем и запоздалый систолический пик. Эти изменения особенно заметны при сравнении с нормальной кривой ДЛА. Заметна респираторная вариабельность от удара к удару на кривой ДЛА. Для бóльшей детализации смотрите текст. Для **A** и **B** шкала артериального давления слева, для ДЛА шкала находится справа. **C**, Регургитация на аортальном клапане вызывает двугорбый пульс и широкое пульсовое давление. Для большей детализации см. текст. **D**, Кривая артериального давления при гипертрофической кардиомиопатии; видна специфическая конфигурация «шпиль-и-купол». Кривая давления приобретает нормальную морфологию после хирургической коррекции этого состояния. *(Из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork, Churchill Livingstone, 1998, Рис. 3-3, 17-21 и 17-24.)*

Pulsus paradoxus – чрезмерно выраженное инспираторное снижение систолического артериального давления, более чем на 10-12 *мм рт. ст.* при спокойном дыхании (см. Рис. 40-16B).[71,72] Этот термин сбивает с толку, поскольку небольшое инспираторное снижение давления крови – это нормальное явление, и парадоксальным является на самом деле не пульс, но, скорее, чрезмерно усиленное инспираторным снижением давление крови. Парадоксальный пульс – это характерная, практически универсальная находка при тампонаде сердца, возникающая у пациентов с перикардиальным сдавлением. Его возникновение приписывается пациентам с обструкцией дыхательных путей, бронхоспазмом, диспноэ и любыми состояниями, характеризующимися широкими колебаниями внутригрудного давления. Однако при тампонаде сердца пульсовое давление и ударный объем левого желудочка уменьшаются во время вдоха, в отличие от изменений давления, наблюдаемых у пациентов с форсированным дыханием и увеличенными колебаниями внутригрудного давления, при котором пульсовое давление остается примерно неизменным.[73]

Форма волны артериального давления дает диагностические подсказки в других необычных физиологических состояниях, такие, как правильная синхронизация внутриаортальной баллонной контрпульсации (Рис. 40-17A). Во время непульсирующего искусственного кровообращения небольшие изменения давления крови, вызванные роликовым насосом, позволяют подсчитать и подтвердить адекватность системного кровообращения (см. Рис. 40-17B).[28]

Мониторинг артериального давления для прогнозирования ответа на объемную нагрузку

Отправным положением для восстановлении гемодинамики является оптимизация преднагрузки. Все шире признаются ограничения статических показателей преднагрузки, таких как центральное венозное давление (ЦВД), из-за многих факторов, затрудняющих их интерпретацию.[74] Были описаны новые динамические маркеры ответа на объемную нагрузку, дающие более полезную информацию для определения соответствующих конечных точек при проведении инфузионной терапии. Из этих динамических показателей наиболее широко изучены изменения артериального давления, наблюдаемые при искусственной вентиляции с положительным давлением. Эти изменения в давлении крови легко наблюдать на прикроватном мониторе у пациентов, которым артериальное давление измеряется прямым способом, и они являются следствием колебаний внутригрудного давления и объема легких, возникающих во время дыхательного цикла.

При вдохе с положительным давлением увеличивающиеся в объеме легкие сжимают и смещают легочный венозный резервуар и проталкивают кровь в левые камеры, тем самым увеличивая преднагрузку левого желудочка. Одновременно увеличение внутригрудного давления снижает постнагрузку левого желудочка. Это увеличение преднагрузки и уменьшение постнагрузки вызывают повышение ударного объема левого желудочка и увеличение системного артериального давления. У большинства пациентов эффекты изменения преднагрузки более важны, но для пациентов с выраженной систолической слабостью левого желудочка снижение постнагрузки играет более значимую роль в повышении выброса левого желудочка. В то же время, увеличивая наполнение левого сердца в ранней фазе вдоха, повышенное внутригрудное давление снижает системный венозный возврат и преднагрузку правого желудочка. Увеличение объема легких может также значительно повысить легочное сосудистое сопротивление (ОЛСС) и тем самым увеличить постнагрузку правого желудочка. Сочетаясь, эти эффекты уменьшают выброс правого желудочка во время вдоха. Во время начала вдоха тот сниженный ударный объем правого желудочка, который возник во время вдоха, проходит

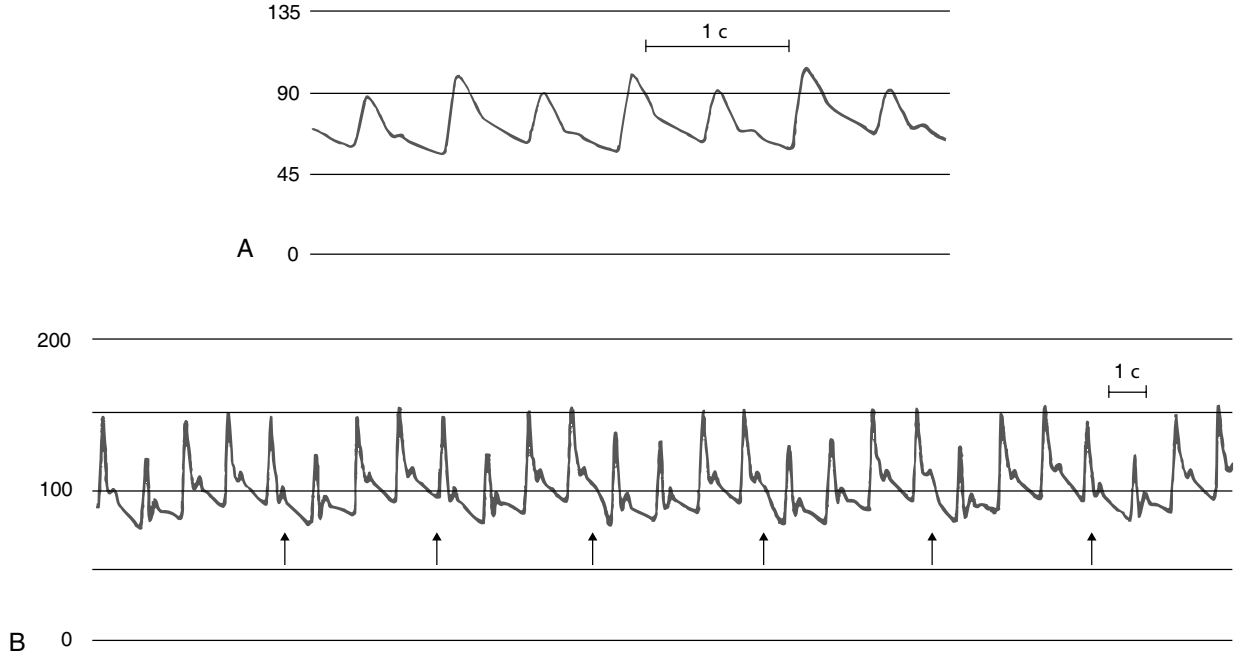


Рис. 40-16 Морфологии вариабельности кривых артериального давления от удара к удару. **A**, Альтернирующий пульс (*pulsus alternans*). **B**, Парадоксальный пульс (*pulsus paradoxus*). Заметный провал артериального и пульсового давления во время спонтанного вдоха (*стрелки*) является характерным признаком тампонады сердца. *(Из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork, Churchill Livingstone, 1998, Рис. 20-3 и 18-10.)*

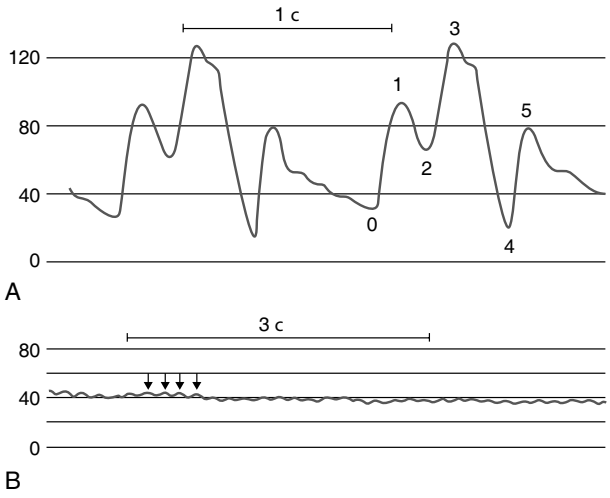


Рис. 40-17 Необычная форма кривой артериального давления. **А**, Внутриаортальная баллонная контрпульсация с частотой баллонной поддержки 1: 2 вызывает характерные изменения на кривой артериального давления. Показаны четыре сердечных цикла, два с поддержкой баллоном и два без. 0, конечно-диастолическое давление без поддержки; 1, систолическое давление без поддержки; 2, дикротическая зарубка; 3, поддержанное и увеличенное диастолическое давление; 4, конечно-диастолический или пресистолический провал; 5, систолическое давление с поддержкой. Эффективное уменьшение постнагрузки ясно видно по пресистолическому провалу (4), который ниже, чем при конечно-диастолическом давлении без поддержки (0), и пик систолического давления с поддержкой (5) ниже, чем систолический пик давления без поддержки (1). **В**, Кривая артериального давления во время искусственного кровообращения. Маленькие фазовые колебания давления (*стрелки*) являются результатом механического движения роликовых насосов аппарата искусственного кровообращения. Скорость искусственного потока может быть оценена измерением частоты его пульсации. Девятнадцать пульсаций записываются за трехсекундный интервал времени. В этом случае насос, содержащий трубку ⅜ дюйма, имеет эффективный «ударный объем» в 27 *мл*. Производительность насоса может быть вычислена следующим образом: (19 пульсаций/3 *с*) = (1 полный поворот насоса/2 пульсации). (*Из Mark JB: Atlas of Cardiovascular Monitoring. New York, Churchill Livingstone, 1998, Рис. 20-3 и 19-8.)*

легочное сосудистое русло и приводит к снижению наполнения левого желудочка. В результате ударный объем левого желудочка падает и системное артериальное давление снижается. Циклические вариации систолического давления могут быть измерены и определяться, как вариабельность систолического давления (ВСД, англоязычное systolic pressure variation, SPV).

ВСД часто подразделяется на инспираторный и экспираторный компоненты измерением нарастания (ΔUp) и снижения (ΔDown) систолического давления по отношению к базовому давлению на фоне апноэ в конце выдоха (Рис. 40-18). Нормальная ВСД у пациента во время искусственной вентиляции 7-10 *мм рт. ст.*, при этом ΔUp составляет 2-4 *мм рт. ст.*, ΔDown – 5-6 *мм рт. ст.*[75] Наиболее ценное клиническое применение ВСД – ранняя диагностика гиповолемии.[76] Как в эксперименте у животных, так и в клинических условиях гиповолемия вызывает резкое повышение ВСД, особенно компонента ΔDown. Увеличение ВСД, особенно компонента ΔDown может явиться проявлением гиповолемии даже у тех пациентов, у которых артериальное давление поддерживается на близком к нормальному уровне компенсаторной вазоконстрикцией артериального русла.

В разнородной группе пациентов интенсивной терапии Marik показал, что большая ВСД (> 15 *мм рт. ст.*) имела высокую способность прогнозировать низкое значение давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) (<10 *мм рт. ст.*).[77] Используя эхокардиографию для измерения площади поперечного сечения левого желудочка в качестве показателя преднагрузки, Coriat и колл. обнаружили, что ΔDown является лучшим предиктором преднагрузки, чем давление заклинивания.[78] Другое применение ВСД было сфокусировано на изменении компонента ΔUp кривой артериального давления. Так же как ΔDown выявляет изменения преднагрузки сердца, компонент ΔUp артериального давления может давать подсказки о зависимости левого желудочка от постнагрузки.

В качестве динамического индикатора преднагрузки сердца ВСД и ΔDown дают ценную клиническую информацию сверх того, что обеспечивается статическими индикаторами преднагрузки, такими как ЦВД и ДЗЛА. Представляется, что величина вариаций артериального давления точно выявляет тех пациентов, которые в последующем ответят на нагрузку объемом увеличением ударного объема и сердечного выброса. Используя анализ ROC-кривой, Tavernier с соавт. показал, что по сравнению с ДЗЛА или конечно-диастолической площадью левого желудочка, ΔDown был гораздо лучшим индикатором способности отвечать на волемическую нагрузку.[79]

Другой динамический маркер восприимчивости к объемной нагрузке – вариабельность пульсового давления (ВПД, pulse pressure variation, PPV), определяемая как максимальная разница пульсового артериального давления, измеренного в течение дыхательного цикла вентиляции с положительным давлением, деленная на среднее арифметическое максимального и минимального пульсового давления (Рис. 40-19).[80,81] Нормальная ВПД не должна превышать 13%.[82] В дополнение к ВСД и ВПД, новые методы обработки контура пульсовой волны для измерения сердечного выброса (см. ниже) позволяют измерять в реальном времени изменения ударного объема левого желудочка, так называемую вариабельность ударного объема (ВУО, stroke volume variation, SVV). Как и другие динамические индикаторы восприимчивости к объемной нагрузке, нормальная ВУО составляет примерно 10%, повышенная вариабельность прогнозирует хороший ответ на нагрузку

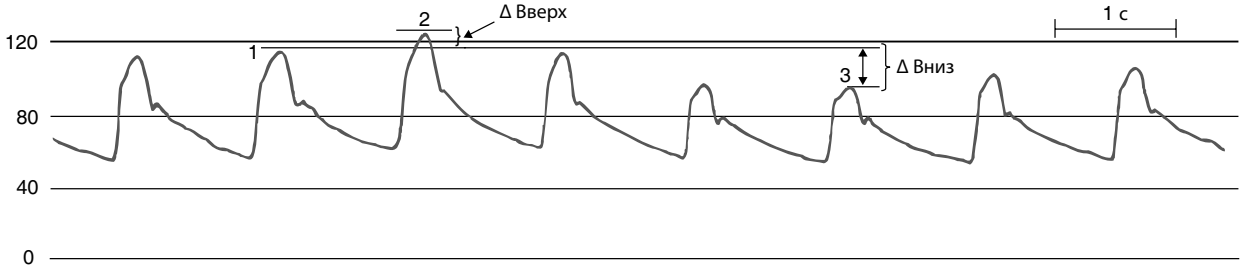
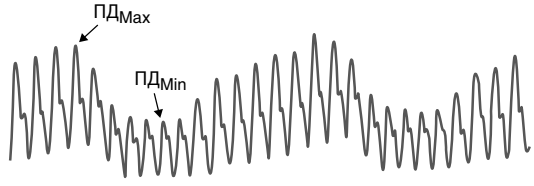


Рис. 40-18 Вариабельность систолического давления. При сравнении систолического давления, записанного в начале (1), небольшое увеличение возникает во время вдоха с положительным давлением (2, ΔUp), а затем снижение (3, ΔDown). В норме общая вариабельность систолического давления не превышает 10 *мм рт. ст.* В этом случае бóльшее ΔDown является индикатором гиповолемии даже при относительно нормальном артериальном давлении и частоте сердечных сокращений. *(Из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork, Churchill Livingstone, 1998, Рис. 16-16.)*



Внимание: кривая артериального давления не растягивается по шкале

$ПД_{Max}$ =150-70=80
$ПД_{Min}$ =120-60=60
ВПД =($ПД_{Max}$-$ПД_{Min}$)/([$ПД_{Max}$+$ПД_{Min}$]/2)
ВПД =80-60/([80+60]/2)=29%

Рис. 40-19 Вариабельность пульсового давления. Вариабельность пульсового давления (ВПД) вычисляется как разница между максимальным ($ПД_{max}$) и минимальным ($ПД_{Min}$) значениями пульсового давления во время одного дыхательного цикла, поделенная на среднее этих двух значений. (Обратите внимание, что кривая артериального давления нарисована для иллюстрации и вне масштаба шкалы.)

объемом.[83] Еще один подход к оценке способности отвечать на волемическую нагрузку основан на вариации плетизмограммы, вызванной дыхательным циклом, но этот физиологический сигнал еще более подвержен искажающим влияниям, чем кривая артериального давления.[82,84]

Несмотря на быстрое накопление данных о значимости ВСД и ВПД и их позиционированию в качестве точных предикторов преднагрузки сердца, они не нашли широкого применения в клинической практике по ряду причин. Оригинальное описание этого метода требует временного прерывания механической вентиляции для установления на фоне апноэ базовой линии для измерения ΔDown и ΔUp.[75] Новые мониторы используют компьютеризированные алгоритмы для постоянного измерения и отображения ВСД и ВПД, но эти автоматические измерения пока не являются доступными рутинно в стандартных прикроватных мониторах.[85,86]

Ряд дополнительных факторов препятствовал широкому применению ВСД и ВПД для мониторинга способности отвечать на объемную нагрузку. Величина вариаций пульсового давления, наблюдаемых у любого пациента, будет подвержена влиянию параметров вентиляции с положительным давлением, включая дыхательный объем и пиковое инспираторное давление. ВСД и ВПД не могут надежно применяться у пациентов с нарушениями сердечного ритма или значительными изменениями податливости грудной стенки или легких. Как отмечалось ранее, вариации артериального давления, связанные с дыхательным циклом, не связаны исключительно с изменением преднагрузки левого желудочка, но частично зависят от влияния на постнагрузку. Несмотря на понимание того, что величина ВСД и ВПД прогнозирует восприимчивость к объемной нагрузке, точные пороговые значения остаются неясными и многообразие описанных методов не стандартизировано.[83] Пожалуй, самое важное, что все эти методы подтверждены только у пациентов на искусственной вентиляции и не применимы к пациентам, дышащим самостоятельно, тем самым препятствуя их использованию у многих больных при проведении анестезии и интенсивной терапии.

Блок 40-4 Показания для катетеризации центральной вены

- Мониторинг центрального венозного давления
- Катетеризация и мониторинг давления в легочной артерии
- Трансвенозная электрокардиостимуляция
- Временный гемодиализ
- Назначение препаратов
  - Концентрированные вазоактивные препараты
  - Парэнтеральное питание
  - Трансфузии препаратов крови
  - Агенты, раздражающие периферические вены
  - Длительная антибактериальная терапия (эндокардит)
- Повреждение трахеи, гортани
- Повреждение нерва
- Аритмии
- Эмфизема подкожно-жировой клетчатки/средостенья
- Быстрое введение жидкостей (через большую канюлю)
  - Травма
  - Большие хирургические вмешательства
- Аспирация воздушного эмбола
- Неадекватный венозный доступ через периферическую вену
- Место забора проб крови для повторных анализов

Мониторинг центрального венозного давления

Непрямая оценка ЦВД путем объективного осмотра шейных вен – один из основных аспектов исследования сердечно-сосудистой системы, но имеющий множество недостатков. Примерно у 20% пациентов яремные вены невозможно определить, и прикроватное определение низкого, нормального или высокого ЦВД часто бывает неточным, особенно у пациентов в критическом состоянии.[87,88] Эта проблема усугубляется в периоперационном периоде, когда визуализация шейных вен еще более затруднена, а резкие изменения, подчас весьма значительные, не являются редкостью. Как следствие, прямое измерение ЦВД часто является необходимым у пациентов с нестабильной гемодинамикой и при больших операциях.

Катетеризация центральных вен

Катетеризация крупной центральной вены – стандартный клинический метод мониторинга ЦВД, также выполняется для ряда дополнительных лечебных вмешательств, таких как обеспечение надежного сосудистого доступа для введения вазоактивных препаратов или для быстрого начала инфузионной терапии. Нередко центральная вена является единственным возможным доступом к венозному руслу. Пациенты с риском венозной воздушной эмболии могут иметь центральный венозный катетер, установленный для аспирации захваченного воздуха. Вдобавок, центральный венозный доступ необходим для инициации трансвенозной электрокардиостимуляции, временного гемодиализа или катетеризации легочной артерии для более комплексного мониторинга гемодинамики (Блок 40-4).

Решение о катетеризации центральной вены до или после индукции анестезии диктуется чаще всего индивидуальными особенностями пациента и предпочтениями

врача или основными привычками. Следует иметь в виду необходимость прекратить попытки предоперационной катетеризации центральной вены у любого пациента, который стал в ходе выполнения процедуры чрезмерно седатированным или неконтактным, и перейти к индукции анестезии, обеспечив надежный контроль дыхательных путей. В этом случае возможны последующие попытки обеспечить центральный сосудистый доступ.

Выбор катетера, места и метода катетеризации центральной вены

Центральные венозные катетеры бывают различной длины, калибра, структуры и с разным количеством просветов.[89,90] Эти характеристики различаются в соответствии с целью катетеризации, будет ли использоваться катетер для мониторинга ЦВД или по другим терапевтическим показаниям, устанавливается или на длительный, или на короткий срок. Это является решающим для выбора врачом наилучшего катетера для любого данного применения. Наиболее распространены 7-French 20 *см* многоходовые катетеры, которые позволяют одновременно мониторировать ЦВД, вводить препараты и растворы.[91] Следует отметить, что проведение быстрой регидратирующей инфузионной терапии более эффективно через короткие катетеры большого диаметра, установленные в периферическую вену, поскольку меньший диаметр каждого хода и общая длина центрального венозного катетера существенно увеличивают сопротивление току жидкости. Например, в соответствии со спецификацией производителя максимальная скорость потока через просвет диаметром 16G стандартного 7-Fr 20 *см* центрального венозного катетера составляет четверть от максимальной скорости 16-G 3 *см* катетера для периферической вены.

Популярной альтернативой многопросветному центральному катетеру является использование толстого интродьюсера с встроенной Т-образной боковой линией для многократных инфузий медикаментов, комбинированного с однопросветным катетером, который введен через его гемостатический клапан для непрерывного мониторинга ЦВД. Хотя использование этих толстых интродьюсеров не лишено осложнений, они позволяют, если понадобится, быстро установить электрод для кардиостимуляции или катетеризировать легочную артерию для расширенного мониторинга.

Выбор наилучшего места для безопасной и эффективной катетеризации центральной вены в конечном итоге требует рассмотрения показаний для катетеризации (мониторинг давления, введение медикаментов или жидкости), состояния пациента, клинических условий, навыков и опыта врача, выполняющего процедуру. У пациентов с выраженным геморрагическим диатезом лучше выбрать место пункции, в котором кровотечение из вены или прилегающей артерии легко обнаружить и контролировать прижатием. У такого пациента внутренний или наружный яремный доступ будет предпочтительнее подключичного. Схожим образом, у пациента с выраженной эмфиземой или иных пациентов, имеющих большую угрозу пневмоторакса, было бы лучше предпочесть катетеризацию внутренней яремной, нежели подключичной вены, из-за более высокого риска при подключичном доступе. Если необходима экстренная трансвенозная электрокардиостимуляция, рекомендована катетеризация правой внутренней яремной вены, потому что она обеспечивает наиболее прямой доступ к правому желудочку. Для травматологических пациентов с иммобилизированной жестким воротником шеей наилучшим выбором будет бедренный или подключичный доступ, причем последний может быть еще более безопасным, если риск пневмоторакса устранен предшествующей постановкой плеврального дренажа. Врач должен понимать, что для установленного длинного катетера надлежащее положение кончика катетера в верхней полой вене будет очень зависеть от места пункции, требуя немного большей глубины введения (на 3-5 *см*) при постановке в левую наружную или внутреннюю яремную вену, нежели в правую.[92] И наконец, значительную роль в определении наиболее безопасного доступа для катетеризации центральной вены несомненно играет личный опыт врача, особенно если процедура выполняется в неотложных или экстренных условиях.

С тех пор, как в конце 1960-х гг. чрезкожная пункция правой внутренней яремной вены была введена в клиническую практику, она стала для анестезиологов методом выбора при катетеризации центральной вены.[93-95] Причины ее предпочтения включают постоянное и предсказуемое анатомическое расположение внутренней яремной вены, легко определяемые и пальпируемые анатомические ориентиры и короткий прямой путь к верхней полой вене. Катетер, находящийся во внутренней яремной вене, легкодоступен во время большинства операций и имеет частоту успешной постановки примерно 90-99%.[94,96]

Катетеризация правой внутренней яремной вены

Для катетеризации внутренней яремной вены описано множество различных методов, хотя «центральный» доступ, предложенный Daily и колл., является одним из наиболее популярных и представлен в этой главе с минимумом модификаций.[97] Тщательная укладка придаст пациенту комфорт, облегчит идентификацию анатомических ориентиров и повысит вероятность успеха. Пациент укладывается на спину, с головой, слегка повернутой влево, так, чтобы выставить правую сторону шеи и убрать подбородок из зоны манипуляции. Необходимо убрать подушки, вызывающие сгибание шеи, но следует также избегать форсированного разгибания шеи или чрезмерного поворота головы влево, поскольку это нарушает анатомию сосудов шеи и может расположить внутреннюю яремную вену поверх сонной артерии, увеличивая тем самым риск пункции сонной артерии.[98] Анатомические ориентиры, включающие яремную вырезку, ключицу и грудино-ключично-сосцевидную мышцу, следует идентифицировать до обработки кожи и подготовки к стерильной манипуляции, поскольку эти ориентиры легче оценить до укрывания их стерильным материалом (Рис. 40-20). Пациент должен быть спокоен, седатирован, если нужно – должен получать дополнительно кислород; следует обеспечить мониторинг ЭКГ, артериального давления и пульсоксиметрию. Из-за частоты и тяжести инфекционных осложнений при катетеризации центральных вен необходимо соблюдать строгую асептику. Формальное руководство по уменьшению этих осложнений было опубликовано Центрами контроля и предотвращения заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention) и дает разумные рекомендации, которые следует выполнять при всех катетеризациях.[99]

Правильная асептическая техника начинается с мытья рук перед процедурой. Всегда следует использовать маску, шапочку, стерильные перчатки и халат, независимо от условий процедуры. Кожа обрабатывается широко, от мочки уха до ключицы и яремной вырезки, желательно

2% р-ром хлоргексидина, который превосходит традиционный 10% повидон-йод.[99,100] Обработка завершается наложением широкой стерильной простыни, обеспечивающей максимальные барьерные меры защиты, предпочтительно на все тело.

В этих стерильных условиях снова идентифицируются анатомические ориентиры, в частности, ход сонной артерии на шее. Внутренняя яремная вена лежит в борозде между грудинной и ключичной ножками грудино-ключично-сосцевидной мышцы, в большинстве случаев латерально и насколько кпереди от сонной артерии. У многих пациентов венозная пульсация внутренней яремной вены видна непосредственно в этой борозде и в дальнейшем определяет примерное место пункции кожи. Ассистент далее переводит пациента в положение со слегка опущенным головным концом (Тренделенбурга), чтобы увеличить диаметр яремной вены на шее. У пациентов с гиперволемией или диспноэ этот этап может быть пропущен. Если пациент в сознании, кожа обезболивается подкожной инфильтрацией раствора местного анестетика (обычно 1% лидокаин) через иглу 25G. Далее выполняют венепункцию поисковой иглой 22G длиной 3,8 *см*, надетой на 5 *мл* шприц (см. Рис. 40-20). Игла вводится в верхушку треугольника, сформированного двумя ножками грудино-ключично-сосцевидной мышцы, под углом примерно 30°*C* к поверхности кожи, и направляется на ипсилатеральный сосок. Деликатная аспирация идентифицирует яремную вену по поступлению в шприц темной венозной крови. Хотя использование маленькой поисковой иглы является дополнительным шагом в этой процедуре, оно предположительно увеличивает степень безопасности, поскольку непреднамеренная пункция сонной артерии этой маленькой иглой с меньшей вероятностью приведет к значимому кровотечению или формированию гематомы.[101] Если кровь не аспирируется, тогда поисковая игла подтягивается и отводится, найти яремную вену могут дополнительные проходы иглой веерообразно, по небольшой дуге латерально от точки прокола кожи иглой. Если вену не удалось найти после нескольких проходов, поисковая игла полностью извлекается и проверяется ее проходимость, повторно оцениваются анатомические ориентиры, а затем пункцию можно выполнить иглой, введенной в кожу на несколько миллиметров ближе к пальпируемой пульсации сонной артерии, но все еще направляя иглу в сагиттальном или немного латеральном направлении. Следует противостоять искушению искать в медиальном направлении, когда используется такая техника, поскольку подобный поиск увеличивает вероятность непреднамеренной пункции сонной артерии.

После того, как яремная вена найдена поисковой иглой, игла аккуратно удаляется, в то время как кожа, поверхностные анатомические образования остаются фиксированными левой рукой. Далее вена пунктируется тонкостенной иглой 18G 6,4 *см*, присоединенной к 5-*мл* шприцу, тем же путем, которым шла поисковая игла, удерживая в памяти трехмерную локализацию и глубину расположения найденной внутренней яремной вены. Нередко случается, что просвет яремной вены сминается этой более крупной тонкостенной иглой и по мере ее продвижения передняя и задняя стенка прокалываются почти одновременно.[102,103] Следовательно, тонкостенную иглу следует вводить лишь немного дальше ожидаемой глубины расположения вены и затем медленно вытягивать ее, сохраняя легкое разрежение в шприце. Как таковой вход иглы в вену распознается во время выведения иглы по внезапному восстановлению свободного тока венозной крови.

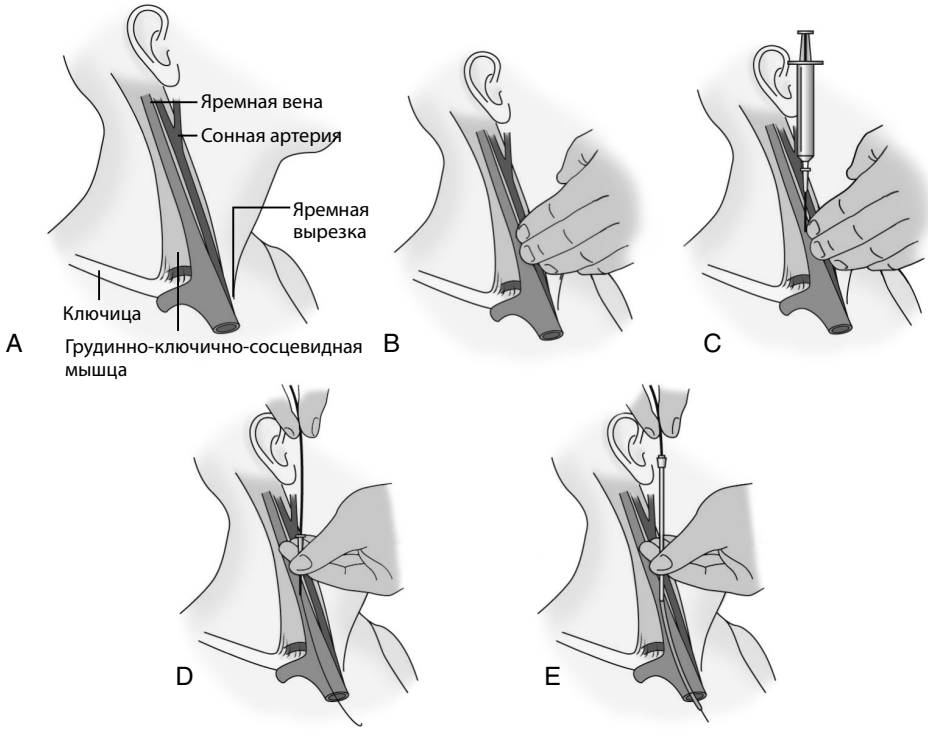


Рис. 40-20 Методика катетеризации центральной вены через правую внутреннюю яремную вену. **A**, Определяются важные поверхностные ориентиры. **B**, Пальпируется путь прохождения внутренней сонной артерии. **C**, Внутренняя яремная вена пунктируется на верхушке треугольника, образованного двумя ножками грудино-ключичной мышцы, кончик иглы направляется на ипсилатеральный сосок. **D**, Проводник вставляется через тонкостенную иглу в вену. **E**, Центральный венозный катетер устанавливается по проводнику, надежно вытянутому за пределы проксимального конца катетера и контролируемому оператором

Многие предпочитают заменить тонкостенную 18G иглу для венепункции на 2-дюймовый 18G внутривенный катетер. При этой методике катетер продвигается по игле в вену сразу после того, как кровь показалась в шприце. Хотя этот катетер может быть полностью проведен в вену, он может согнуться или закупориться и таким образом создавать больше трудностей для определения пульсирующего кровотока при непреднамеренной пункции артерии. Жизненно важно подтвердить внутривенную локализацию катетера. Цвет аспирируемой крови изучается, его можно сравнить с цветом одновременно забираемой артериальной пробы, хотя эта методика не вполне надежна.[104] Более безопасный метод – вручную проверить давление, присоединив стерильную магистраль для внутривенных введений к катетеру, и наблюдать за столбом жидкости в ней.[104,105] Используя этот метод, важно позволить крови заполнить более 30 *см* трубки, а затем поднять ее вертикально и наблюдать за снижением столба крови. Это исключает возможность изгиба катетера или упора его кончика в стенку артерии, каждый из которых маскирует пункцию артерии. Непрерывная регистрация давления с тонкостенной иглы с использованием трансдьюсера рекомендуется как наилучший метод определения пункции артерии и предупреждения артериальной катетеризации.[96,106] Хотя ни один из этих методов не является способом «защиты от дурака», они могут обеспечить больший предел безопасности и уменьшить частоту серьезных осложнений, возникающих вследствие непреднамеренной катетеризации сонной артерии катетером большого диаметра.

Как только подтвердилась успешная венепункция, павильон тонкостенной иглы фиксируется пальцами левой руки, шприц отсоединяется, и должна показаться венозная кровь, капающая из павильона. Проводник (обычно 0,032 или 0,035 *дюйма*) либо с J-образным кончиком, либо с гибким мягким прямым кончиком вводится через иглу. Проводник должен легко продвигаться через иглу в вену с небольшим сопротивлением. ЭКГ мониторируется непрерывно, чтобы обнаружить аритмии, которые часто возникают, если кончик проводника заведен слишком далеко и касается стенки правого предсердия или желудочка.[107] С этого момента процедуры крайне важно, чтобы врач контролировал проводник и следил за глубиной его введения и сохранением стерильности.

Место пункции расширяется лезвием № 11 скальпеля, чтобы соответствовать большему размеру, необходимому для катетера. Жесткий заостренный сосудистый дилататор можно ввести, чтобы расширить подкожные ткани вокруг проводника и позволить более крупному катетеру пройти мягко, не повреждая кончик катетера (когда планируют использовать интродьюсер, дилататор и интродьюсер выполнены в виде единого целого, и этот этап с раздельной дилатацией обычно пропускается). Сосудистый дилататор удаляется, и центральный катетер вводится по проводнику, несмотря на препятствие продвижению, сохраняющееся на коже. Снова врач должен быть внимательным в отношении проводника и убедиться, прежде чем проводить катетер в вену, в том, что достаточная длина проводника вышла из катетера и проводник можно будет легко вынуть. Катетер вводится на соответствующую глубину, при которой кончик расположится в верхней полой вене, выше ее слияния с правым предсердием. Если катетер устанавливается по описанной методике, эта глубина обычно составляет 15-18 *см*. Проводник затем вынимается, катетер присоединяется Luer–Lock коннектором к мониторной или инфузионной системе, фиксируется к коже и закрывается стерильной повязкой. Не следует накладывать на место пункции мази с антибиотиком, поскольку они могут увеличить риск колонизации на катетере полирезистентных бактерий или грибов рода Candida.[108,109]

Пациентам с риском массивной интраоперационной кровопотери или нестабильной гемодинамики часто могут потребоваться два центральных венозных катетера. Некоторые врачи пропагандируют двойную катетеризацию одной и той же центральной вены (обычно правой внутренней яремной) двумя катетерами в непосредственной близости. При этой методике проводник вводится в правую внутреннюю яремную вену стандартным методом. Затем, до установки катетера, выполняется вторая пункция яремной вены примерно на 1-2 *см* краниальнее или каудальнее, и в вену вводится второй проводник. Завершают процедуру заведение соответствующих катетеров по каждому проводнику и их фиксация к коже обычным образом. Хотя имеются ограниченные доказательства того, что частота крупных осложнений при такой методике двойной катетеризации не выше, чем при одиночной катетеризации центральной вены, не ясно, безопаснее ли этот подход, чем катетеризация двух раздельных центральных вен.[110] Серьезные осложнения техники двойной катетеризации включают отрыв лицевой вены, запутывание катетера и перелом катетера.[111,112] Двойная катетеризация центральной вены должна быть зарезервирована для пациентов, чьи потребности в венозном доступе и мониторинге гемодинамики не могут быть удовлетворены одиночной катетеризацией.

Альтернативные места катетеризации центральной вены

Левая внутренняя яремная вена

Катетеризация левой внутренней яремной вены может быть выполнена сходным образом с методикой, описанной выше, хотя некоторые анатомические особенности делают левую сторону менее привлекательной, чем правая. Купол плевры выше слева, тем самым теоретически увеличивая риск пневмоторакса. Во время процедуры может быть поврежден грудной проток, поскольку он впадает в венозное русло в месте слияния левой внутренней яремной и подключичной вен.[113] Левая внутренняя яремная вена часто меньше правой и в большей степени перекрывает прилежащую сонную артерию при повороте головы.[114] Катетеры, вводимые с левой стороны пациента, должны пройти безымянную (т.е. левую брахиоцефальную) вену и входят в верхнюю полую вену перпендикулярно, и их дистальные кончики могут упираться в правую боковую стенку верхней полой вены и тем самым увеличивать возможность повреждения сосуда. (Этот анатомический недостаток относится ко всем левосторонним местам катетеризации и подчеркивает необходимость рентгенологического подтверждения надлежащего положения катетера). Более того, эта техника в меньшей степени знакома врачам просто потому, что катетеризируют левую внутреннюю яремную вену значительно реже, что приводит к большему количеству неблагоприятных событий.[98,115]

Подключичная вена

Подключичная вена является важным местом для катетеризации центральной вены и особенно популярна среди хирургов и других врачей, которые ставят центральные венозные катетеры для экстренного волемического восполнения, длительной внутривенной терапии или диализа, а не с целью кратковременного мониторинга.[116,117] Преимущества катете-

ризации подключичной вены включают более низкий риск инфекции, чем для яремной или бедренной областей, легкое введение у травмированных пациентов, у которых шейный отдел может быть иммобилизирован воротником, и большее удобство для самого пациента, особенно при длительной внутривенной терапии, как например препаратами для парентерального питания и химиотерапии.[99,118]

Для подключичного доступа пациент укладывается в положение со слегка опущенной головой, руками, полностью приведенными к туловищу, и слегка отвернутой головой. Небольшой валик кладется между лопатками, чтобы полностью раскрыть подключичную область. Кожу пунктируют на 2-3 *см* каудальнее середины ключицы, достаточно далеко от ее нижнего края, чтобы избежать наклона иглы книзу, так как она вводится сразу позади задней поверхности ключицы. Кончик иглы направляется к яремной вырезке, которую можно постоянно определять пальцами другой руки оператора. Вновь игла продвигается вперед с небольшим разрежением, создаваемым поршнем шприца. Если подключичная вена не обнаружена при первом проколе, следует подтянуть иглу, и следующий ход иглы осуществляется слегка более краниально, убедившись при этом, что игла продолжает находиться у задней поверхности ключицы, и избегая увеличения угла наклона иглы. Когда подключичная вена пунктирована, катетеризация продолжается тем же образом, как было описано для катетеризации яремной вены.

Чтобы выполнить успешную катетеризацию подключичной вены и избежать осложнений, в частности, пневмоторакса, нужно следовать нескольким важным техническим деталям. Пункция вены обычно выполняется без предварительного обнаружения вены тонкой поисковой иглой, поскольку глубина подключичной вены обычно вне досягаемости стандартной 1,5-дюймовой 22G поисковой иглы. Тонкостенная игла предпочтительнее 18G катетера на игле, потому что катетер будет очень легко смят, поскольку проходит под ключицей, препятствуя таким образом и подтверждению пункции вены, и прохождению проводника. Большое значение имеет то, что врач должен избегать многократного введения иглы, если подключичная вена не пунктирована при второй или третьей попытке. Ясно, что осложнения этой манипуляции, в особенности частота пневмоторакса и пункции подключичной артерии, напрямую связаны с количеством попыток.[117,119] Двусторонние попытки пункции подключичной вены строго не рекомендованы из-за серьезной тяжести двустороннего пневмоторакса и сложности выявления и лечения повреждения подключичной артерии. Возможно, в еще большей степени, чем при катетеризации внутренней яремной вены, безопасность постановки подключичного катетера основана на опыте исполнителя. В более тренированных руках частота осложнений должна быть невысокой, развитие пневмоторакса менее чем в 2% и пункции артерии менее чем в 5% случаев.[117,119]

Наружная яремная вена

Как левая, так и правая наружные яремные вены предлагают безопасную, хотя и несколько проблематичную альтернативу катетеризации внутренней яремной или подключичной вен. Благодаря тому, что наружные яремные вены являются поверхностными, они позволяют катетеризировать центральную вену совершенно без риска пневмоторакса или непреднамеренной пункции артерии. В большинстве случаев для введения проводника лучше использовать 18-G катетер, чем тонкостенную иглу, из-за извилистого хода и частой необходимости повторных манипуляций проводником при проведении его в верхнюю полую вену. Всегда следует использовать проводник с J-образным концом, поскольку он может быть проведен под ключицу и в центральный кровоток успешнее, чем проводник с прямым концом.[120,121] Когда проводник не проводится в желаемом направлении, а двигается к периферии – в подключичную вену, приведение на 90° плеча с той же стороны перед проведением проводника облегчает прохождение его в центральную вену. Альтернативным образом ипсилатеральная рука пациента располагается сбоку, и ассистент выполняет легкую тракцию плеча каудально, выпрямляя ход наружной яремной вены во время заведения проводника. По сути, единственные факторы, препятствующие использованию наружной яремной вены для мониторинга ЦВД, – это невозможность визуализировать и катетеризировать сосуд на шее и провести катетер в центральное венозное русло. Нужно соблюдать осторожность и не использовать избыточную силу при проведении катетеров и жестких дилататоров в наружную яремную вену, потому что острый угол, под которым эта вена впадает в подключичную вену, может увеличить риск повреждения вены. К несчастью, проблемы с успешной постановкой возникают примерно у 20% пациентов, ограничивая, таким образом, широкое применение этого метода.[104,122]

Бедренная вена

Катетеризация бедренной вены дает удобный доступ для мониторинга ЦВД, когда более общепринятые яремный и подключичный доступы недоступны, как это часто бывает у пациентов с ожогами или травмой, во время операций, вовлекающих голову, шею и верхнюю часть груди, или во время сердечно-легочной реанимации. Использование бедренной вены устраняет многие частые осложнения катетеризации центральных вен, особенно пневмоторакс, но оно чревато повреждением бедренной артерии или, гораздо реже, бедренного нерва. Пункция бедренной вены выполняется ниже паховой связки, сразу медиальнее пальпируемой пульсации бедренной артерии, способом, схожим с катетеризацией бедренной артерии. Либо длинный катетер (40-70 *см*) заводится под контролем ЭКГ или рентгеноскопии в нижнюю полую вену близко к кавоатриальному соединению, либо короткий (15-20 *см*) катетер вводится через бедренную вену в общую подвздошную вену.[123,124] Оба способа обеспечивают измерение внутрибрюшного венозного давления, которое представляется близким к давлению в верхней полой вене у пациентов в критическом состоянии на искусственной вентиляции.[123,124] Неясно, сохраняется ли эта корреляция у пациентов на самостоятельном дыхании, пациентов с повышенным внутрибрюшным или внутригрудным давлением и у пациентов в положении не на спине. Недостатки бедренного венозного доступа включают повышенный риск тромбоэмболических и инфекционных осложнений, а также повреждение сосудов, способное привести к внутрибрюшному или забрюшинному кровотечению.[125] Более того, катетеры, установленные бедренным доступом, обычно препятствуют самостоятельному перемещению по мере выздоровления.

Подмышечная и другие периферические вены

У пациентов с обширными тяжелыми ожогами подмышечная область часто сохраняется и предоставляет удобный доступ для мониторирования артериального и венозного давления.[126] Стандартный 20 *см* катетер для ЦВД, установленный в подмышечную вену примерно

на 1 *см* медиальнее пальпируемой подмышечной артерии, позволяет измерять давление в верхней полой вене. Даже более дистальное давление, измеренное в периферических венах на руке и предплечье, может позволить с разумной точностью оценить ЦВД у некоторых хирургических пациентов.[127] Модифицированные волюметрические инфузионные насосы могут даже измерять периферическое венозное давление в линии, не нуждаясь в дополнительных трансдьюсерах и мониторном оборудовании.[128] Хотя этот метод мониторинга ЦВД не несет никакого риска сверх того, что ассоциирован с установкой стандартного периферического внутривенного катетера, он не был широко одобрен и не может заменить катетеризацию центральной вены в большинстве случаев.

Центральные катетеры, заводимые с периферии, (PICC) стали популярной альтернативой центральным катетерам у пациентов, получающих длительную внутривенную терапию. Преимущества PICC включают постановку у постели больного под местной анестезией, чрезвычайно низкий риск связанных с постановкой тяжелых осложнений и возможность безопасной постановки не врачом (напр. медицинскими сестрами, помощниками врача). Эта техника может быть особенно эффективной, поскольку избавляет от оперативной процедуры пациентов, требующих центральный венозный катетер Hikman или Broviac.[129] Венозный доступ для PICC обеспечивается через вены локтевого сгиба, предпочтительно через v. basilica, которая обычно катетеризируется легче, чем v. cephalica, благодаря более линейному ходу. Ранние сообщения описывали только скромные успехи в установке PICC в соответствующее центральное положение, но улучшения в дизайне катетеров и технике введения теперь привели к успешной постановке и минимальному количеству осложнений у большинства пациентов.[129-131] Большинство PICC устанавливают для длительного пользования по терапевтическим показаниям (химиотерапия или парентеральное питание), и используют очень гибкие, нетромбогенные силиконовые катетеры. Менее часто стандартный 40-*см* полиуретановый катетер вводится в периферическую вену и проводится в центральное положение для кратковременной инфузии вазоактивных препаратов, а также мониторинга ЦВД или давления в легочной артерии (ДЛА). ЦВД, регистрируемое через PICC, несколько выше, чем измеренное через центральный катетер, но эта разница клинически не значима.[132] Когда эти венозные катетеры стандартной длины вводятся через вену локтевого сгиба, при приведении руки кончик катетера может продвигаться внутрь сердца, увеличивая таким образом риск перфорации сердца или аритмий.[133,134] Когда PICC установлен, врач должен соблюдать осторожность при постановке дополнительных центральных венозных катетеров из-за риска срезания PICC в центральном венозном русле.

Катетеризация центральной вены под контролем ультразвука

Впервые описанная в 1984 г., постановка центральных венозных катетеров под ультразвуковым контролем доказала свою пользу в большинстве случаев, включая отделение интенсивной терапии и операционную.[135,136] Доступные доказательства свидетельствуют о том, что при использовании двухмерной ультразвуковой навигации для успешной катетеризации вены требуется меньшее количество движений иглой. Вдобавок, большинство исследователей показали, что ультразвуковая навигация уменьшает время, требуемое для катетеризации, увеличивает общее число успешных попыток и приводит к уменьшению количества осложнений.[137,138] Польза более доказательна при катетеризации внутренней яремной вены, нежели подключичной или бедренной, при выполнении процедуры неопытными операторами, нежели опытными, и у взрослых пациентов, нежели в педиатрии. Базируясь на этих данных, Агентство исследований и оценки качества медицинского обслуживания (Agency for Healthcare Research and Quality) включило использование ультразвуковой навигации в реальном времени в список из 11 навыков для улучшения здравоохранения.[139] Тем не менее, использование ультразвука для постановки центральных венозных катетеров продолжает оставаться на невысоком уровне. Недавние обзоры показали, что и штатные сотрудники в одном из академических центров высокоспециализированной помощи, и группа практикующих американских анестезиологов рутинно используют ультразвук для катетеризации центральных вен менее чем в 15% от всех катетеризаций.[93,140] Некоторые аспекты использования ультразвука для постановки всех центральных венозных доступов остаются противоречивыми. Все еще в большей степени неизвестно, может ли использование дополнительного оборудования и манипуляций, связанных с ультразвуковой навигацией в реальном времени, увеличить частоту катетер-ассоциированных инфекций, или будет ли повышенная зависимость от этой технологии обученных вредна в клинических условиях, в которых эта ультразвуковая навигация окажется недоступной.

Ультразвуковая навигация при катетеризации центральных вен может быть использована несколькими разными способами. Например, допплеровское УЗ-исследование преобразует звуковые волны, отражающиеся от движущихся эритроцитов в усиленный аудиосигнал, который можно использовать для локализации артерии или вены до или во время катетеризации.[135] Двухмерный ультразвук можно использовать, чтобы установить локализацию и проходимость сосуда и отметить на коже, а далее катетеризация продолжается обычным образом. Альтернативным образом технология может быть встроена в саму процедуру, чтобы давать в реальном времени визуализацию катетеризации сосуда, методика, которая приходит на смену более ограниченной методике «одного взгляда».[141]

Для двухмерной ультразвуковой навигации в реальном времени при катетеризации внутренней яремной вены требуется передатчик 7,5-10 *МГц* в стерильном чехле. Оператор держит ультразвуковой датчик в недоминантной руке, чтобы получить изображение целевого сосуда. Вена и артерия выглядят на ультразвуковом изображении как два круглых черных образования. Вена идентифицируется

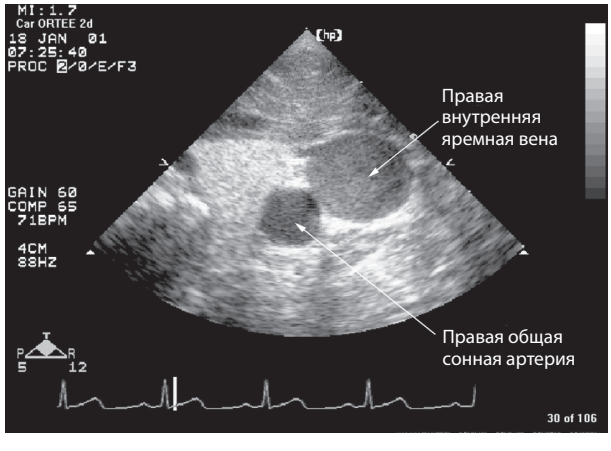


Рис. 40-21 Ультразвуковая картина в поперечной проекции, показывающая правую внутреннюю яремную вену и ее типичное анатомическое положение кпереди и латеральнее правой общей сонной артерии

по ее анатомическому расположению и по сжимаемости. Артерия выглядит слегка пульсирующей (Рис. 40-21). При использовании ультразвуковой навигации и поперечное (короткая ось), и продольное (длинная ось) отображения адекватны. Как правило, поперечное сечение легче для освоения и позволяет одновременно идентифицировать и артерию, и вену, в то время как продольное сечение позволяет постоянно визуализировать конец иглы, что снижает частоту перфорации задней стенки вены.[142] После позиционирования вены в центре ультразвукового изображения сосуд пунктируется под непосредственным наблюдением 18G иглой на выбор. Далее процедура продолжается так же, как и при стандартной методике с опорой на анатомические ориентиры, но с подтверждением внутривенной локализации проводника на продольном сечении, прежде чем перейти к дилатации сосуда.

Ультразвуковое отображение подключичных сосудов более сложное и часто затруднено особенностями тела пациента и конфигурацией датчика. При использовании ультразвука для катетеризации подключичной вены датчик устанавливается в подключичную борозду на уровне середины или латеральной трети ключицы, и подмышечные вена и артерия визуализируются в костном канале, формируемом ключицей и первым ребром.[143] Артерия обычно находится краниальнее вены и не сжимаема, и она не изменяется в размерах при дыхании. И поперечная, и продольная позиции могут быть получены и использованы для направления введения иглы.[144] Другой подход описан для детей, при котором датчик устанавливается в надключичную область, чтобы получить продольное изображение подключичной вены, в то время как катетеризация выполняется обычным подключичным доступом.[145]

Подтверждение положения катетера

Центральные венозные катетеры, установленные в операционной, обычно используются в течение операции, без рентгенологического подтверждения локализации кончика катетера. До начала мониторинга или инфузии аспирация крови должна подтвердить нахождение в просвете вены каждого хода многоходового катетера и удалить остаточный воздух из системы катетер-трубки. Однако после операции положение кончика катетера должно быть подтверждено рентгенологически. Кончик катетера внутри сердца или ниже переходной складки перикарда на верхней полой вене увеличивает риск перфорации и фатальной тампонады сердца. В идеале кончик катетера должен лежать внутри верхней полой вены, параллельно стенкам сосуда, и быть установленным *ниже* нижней границы ключиц и *выше* уровня третьего ребра, промежутка T4-T5, непарной вены, бифуркации трахеи или отхождения правого главного бронха.[146,147] Используя тела недавно умерших, Albrecht и колл. не так давно подтвердили, что бифуркация трахеи была всегда выше переходной складки перикарда на верхней полой вене, таким образом подсказывая, что кончик катетера всегда должен располагаться выше этого рентгенологического ориентира.

Осложнения мониторинга центрального венозного давления

Осложнения, обусловленные катетеризацией центральных вен, все больше начинают признаваться как серьезные источники заболеваемости более чем у 15% пациентов, испытывающих некоторые разновидности неблагоприятных событий, связанных с катетеризацией.[125] Хотя когда эти манипуляции выполняются подготовленными опытными клиницистами, серьезные незамедлительные осложнения возникают нечасто, наиболее широко распространенными являются инфекционные осложнения, и использование катетеров для мониторинга ЦВД продолжает приводить к значительной заболеваемости и смертности. Наиболее частые осложнения делятся на механические, тромбоэмболические и инфекционные (Блок 40-5).

Механические осложнения при катетеризации центральных вен

Доля осложнений зависит от множества факторов, включая такие, как место постановки катетера и медицинское состояние пациента. Крупное ретроспективное и наблюдательное исследование предоставило лучшие подсчеты случаев и частоты осложнений. В основном, непреднамеренный прокол артерии является наиболее распространенным механическим осложнением, с частотой возникновения в диапазоне от 1,9% до 15%.[149] Многие из этих повреждений приводят к формированию ограниченной гематомы, но в редких случаях даже проколы иглой малого калибра могут привести к серьезным осложнениям, таким как тромбоэмболия артерии.[150]

Если прокол артерии иглой малого диаметра случается во время катетеризации центральной вены, необходимо удалить иглу и использовать внешнее давление в течение нескольких минут, чтобы предотвратить формирование гематомы. В случае непреднамеренной катетеризации сонной артерии удается справиться консервативно удалением катетера, применяя локальную компрессию места пункции, с контролем проходимости дыхательных

Блок 40-5 Осложнения при мониторинге центрального венозного давления

- Механические
  - Повреждение сосуда
    - Артерии
    - Вены
    - Гемоторакс
    - Тампонада сердца
  - Компрометация дыхания
    - Сдавливание дыхательных путей гематомой
    - Повреждение трахеи, гортани
  - Повреждение нерва
  - Аритмии
  - Эмфизема подкожно-жировой клетчатки/средостенья
- Тромбоэмболические
  - Тромбоз вен
  - Эмболия легких
  - Тромбоз и эмболия артерии (воздух, сгусток)
  - Эмболия катетером или проводником
- Инфекционные
  - Инфекция места пункции
  - Инфицирование катетера
  - Инфицирование крови
  - Эндокардит
- Ошибочная интерпретация данных
- Ошибки аппаратуры

путей пациента и его неврологического статуса. Необходима незамедлительная консультация сосудистого хирурга, чтобы помочь контролировать осложнение. Только при исключительных обстоятельствах необходимо допускать сохранение катетера в сосуде, из-за высокого риска артериитов, формирования тромбов и эмболии сосудов головного мозга.[151]

Сосудистые повреждения, связанные с катетеризацией центральных вен, имеют ряд клинических последствий. Наиболее распространенными незначительными осложнениями являются ограниченная гематома или повреждение венозных клапанов.[152] Более серьезные осложнения возникают при проколе плевральной полости или средостения с формированием гидроторакса, гемоторакса, гидромедиастинума, гемомедиастинума, хилоторакса или любых комбинаций этих осложнений.[113,153-156] Были опубликованы сообщения о других катастрофических, но, к счастью, редких сосудистых повреждениях, таких как перфорация аорты и разрыв лицевой вены.[111,157] Отсроченные венозные осложнения после катетеризации центральных вен встречаются редко, но необходимо обсудить возможные последствия этой процедуры. В число этих отсроченных осложнений, описанных в литературе, входят формирование аорто-предсердной фистулы, вено-бронхиальной фистулы, фистулы между сонной артерией и внутренней яремной веной или формирование псевдоаневризмы.[158-161]

Самое тяжелое жизнеугрожающее сосудистое осложнение катетеризации центральной вены – это *тампонада сердца*, возникающая в результате перфорации внутриперикардиального участка верхней полой вены, правого предсердия или правого желудочка, с последующим гемоперикардом или непреднамеренным введением внутривенных растворов в полость перикарда.[162] Это повреждение было вторым из наиболее распространенных осложнений, связанных с катетеризацией центральных вен в анализе Американского Общества Анестезиологов «Проект закрытых запросов» (Closed Claims Project) в 2004 г.[163] Тампонада сердца привела к смерти в 81% случаев по данным этого отчета и часто имела отсроченное проявление (от 1 до 5 дней), что показывает, что это осложнение более часто связано с уходом и использованием катетера, чем с самой процедурой сосудистого доступа. Большинство сообщений документируют преодолимую природу этого катастрофического события и подчеркивают, что пациенты предрасположены к этому осложнению, когда кончик центрального венозного катетера неправильно расположен внутри камер сердца или упирается в стенку верхней полой вены под чрезмерным (крутым) углом. Эта последняя позиция может быть распознана рентгенологически как легкая кривизна кончика катетера внутри верхней полой вены.[164] Эти наблюдения подчеркивают, что объективное подтверждение надлежащего местоположения кончика катетера обязательно, независимо от того, установлен катетер из центрального или периферического доступа. На самом деле, более ранние сообщения о катетер-ассоциированной кардиоваскулярной перфорации полагали, что катетеры, установленные из периферического доступа, могут быть связаны с необычно высоким риском этого осложнения потому, что отведение руки может стать причиной того, что кончик катетера продвигается вперед в опасную позицию внутри сердца.[133,165] Когда тампонада сердца вызвана катетер-индуцированной перфорацией сердца, симптомы развиваются внезапно, например, необходимо заподозрить с высокой степенью вероятность развития такого осложнения, если у любого пациента с наличием центрального венозного катетера возникает тяжелая гипотензия. Аритмии сердца могут служить ранним признаком интракардиального положения кончика катетера.[134] Иногда необходимо выполнение передне-задней и боковой рентгенографии грудной клетки либо введение рентгенконтрастного вещества, чтобы точно определить местоположение кончика катетера.[166]

Пневмоторакс часто упоминается, как наиболее широко распространенное осложнение катетеризации подключичной вены, хотя показано, что непреднамеренная пункция артерии фактически является более частой.[46,119] Mansfield с соавт. сообщают о 1,5% случаев пневмоторакса и 3,7% случаев пункции артерии у 821 пациента, которые перенесли неудачную катетеризацию подключичной вены.[119] Пневмоторакс даже менее част при доступе через внутреннюю яремную вену. Shah с колл. пишут о 0,5% случаев пневмоторакса в их серии из почти 6000 катетеризаций внутренней яремной вены.[149] Эта оценка, наиболее вероятно, завышена потому, что эти пациенты перенесли стернотомию во время кардиохирургического вмешательства, процедуру, которая сама по себе может быть ответственна за пневмоторакс в большинстве случаев. Небольшие по объему пневмотораксы могут вестись консервативно, несмотря на то, что дренирование плевральной полости является наилучшим методом лечения для более значительного скопления воздуха или пневмоторакса у пациентов, получающих механическую вентиляцию легких с положительным давлением или запланированных на большие операции. Врач должен быть всегда готов к возможности развития напряженного пневмоторакса и его неблагоприятного гемодинамического последствия. В дополнение к пневмотораксу, сообщается о других повреждениях дыхательных путей, возникших после катетеризации центральных вен, включая подкожную эмфизему, эмфизему средостения и разрыв манжетки эндотрахеальной трубки.[167]

Травма нерва – это еще одно возможное осложнение при катетеризации центральной вены. Могут встречаться повреждения плечевого сплетения, звездчатого ганглия, диафрагмального нерва или голосовых связок.[168,169] И наконец, хронические болевые синдромы сопровождают эту процедуру.[170]

Тромбоэмболические осложнения катетеризации центральных вен

Катетер-ассоциированные тромбозы варьируют в соответствии с местом доступа для катетеризации центральной вены и случаются не менее чем у 21,5% пациентов с катетеризацией бедренной вены и у 1,9% тех пациентов, кто имеет катетер в подключичной вене.[118] Катетеры, которые расположены низко в правом предсердии, могут быть более склонны к образованию тромбов, возможно, из-за механического раздражения катетером эндокарда правого предсердия.[171] Тромбы, которые формируются на кончике катетера или прикрепляются к эндокарду, могут стать потенциальным субстратом для инфекции, причиной синдрома верхней полой вены или эмболии в системе легочной циркуляции.[172,173] Иногда требуется их хирургическое удаление.[174]

В дополнение к тромбоэмболии, другие описанные эмболические осложнения при центральной венозной катетеризации включают эмболию частей катетера или проволочного проводника и воздушную эмболию.[175,176] Почти постоянно эти проблемы являются результатом неправильного обращения с оборудованием, таким

образом, акцентируя внимание на необходимости надлежащего обучения и тренировки медицинских сестер и врачей, отвечающих за использование этих устройств.

Инфекционные осложнения центральной венозной катетеризации

Безусловно, наиболее распространенное главное позднее осложнение катетеризации центральных вен – инфекция. Инфекции кровотока встречаются примерно у 5% пациентов со стандартными центральными венозными катетерами и, таким образом, ежегодно определяют примерно от 150 000 до 250 000 случаев катетер-ассоциированной бактериемии и фунгемии.[99,177] Учитывая, что общая смертность пациентов с нозокомиальной инфекцией кровотока составляет примерно 35%, и стоимость этих инфекций может превышать 50 000 долларов для каждого случая, даже основные стратегии для уменьшения частоты этого осложнения являются не только спасающими жизнь, но еще и рентабельными.[177,178]

Как было отмечено выше, отправная точка для предупреждения инфекции – это тщательное внимание к методам асептики.[179] Когда ожидается длительное использование центрального венозного доступа, подключичный доступ предпочтительнее потому, что использование яремной или бедренной вен имеет более высокий риск инфицирования.[118,180] Многоходовые катетеры могут иметь более высокий риск для развития инфекции, чем одноходовые катетеры, хотя дополнительная клиническая функциональность таких катетеров поддерживает их широкое применение.[99,125] Катетеры создаются из различных материалов, таких как силикон, поливинилхлорид, тефлон и полиуретан. Более того, катетеры из некоторых материалов могут быть сделаны по-разному, что влияет на их поверхности и частоту бактериальной адгезии к поверхности.[181] Применение «гепаринового замка» центральных венозных катетеров показало снижение случаев катетер-ассоциированных тромбозов и инфекции у детей и взрослых.[182] Как было показано, интегрирование антибактериальных препаратов на поверхность катетера, таких как комбинация хлоргексидина с сульфадиазином серебра или моноциклином и рифампином, снижает частоту колонизации катетера и инфекции кровотока.[177,183] Дополнительные затраты помешали более широкому предпочтению таких катетеров, несмотря на то, что анализ подтвердил их рентабельность (оправданность цены) в ситуациях, при которых частота катетер-ассоциированной инфекции остается высокой (>3,3 на 1000 *катетер-дней*).[184] Использование катетеров с пропитанной серебром подкожной манжеткой не продемонстрировало благотворного воздействия.[185] Однако, как было показано, покрытие губкой, пропитанной хлоргексидин-глюконатом, снижает катетерную колонизацию у новорожденных и детей, но не снижает частоту катетер-ассоциированной инфекции кровотока.[186,187] Действующие рекомендации Центров по контролю заболеваний и профилактики (Centers for Disease Control and Prevention) не поддерживают рутинное изменение места постановки катетера или смену катетера по графику по проводнику, а взамен снабжают другими детальными рекомендациями по использованию катетера для снижения риска инфекционных осложнений.[99]

Другие осложнения катетеризации центральных вен

Были описаны другие разнообразные неблагоприятные последствия катетеризации центральных вен (см. Табл. 40-5), и, несмотря на то, что точная частота их возникновения неизвестна, большинство из них встречаются редко. Все врачи, выполняющие эти процедуры, должны быть хорошо знакомы с ними, особенно с теми из многочисленных осложнений, которые связаны с ошибкой исполнителя.[46,188]

Использование проволочных *проводников*, *сосудистых расширителей* (бужей) и *катетеров большого диаметра* несет определенные дополнительные риски, что требует тщательного внимания к технике исполнения. Проксимальный конец проводника должен находиться под контролем врача в течение всего времени, чтобы избежать установки проводника слишком далеко в полость сердца и таким образом вызвать аритмии или вероятность потери проводника внутри циркуляции.[175,189] Так называемые сосудистые расширители (бужи) являются более жесткими, чем катетеры, и могут стать причиной значительной травмы, если введены с большим усилием или глубже, чем необходимо, чтобы расширить канал в подкожных тканях от кожи до вены.[190] Интродьюсеры большого диаметра и многоходовые катетеры стали популярны благодаря своей клинической эффективности, в то же время их размер может увеличивать риск травмы, связанной с катетеризацией, кровотечения и массивной воздушной венозной эмболии при нераспознанном разъединении. Воздух может попасть не только во время начала катетеризации, еще и неправильно соединенные канюли большого диаметра могут предрасполагать к дополнительному риску из-за большей возможности для входа воздуха прямо в центральную венозную циркуляцию.[176,191]

Хотя многие осложнения мониторирования ЦВД связаны с неправильным использованием оборудования, частота осложнений, вызванных ошибочной интерпретацией, остается неизвестной. Однако весьма вероятно, что клиницисты ошибочно интерпретируют измерения ЦВД и имеют недостаточное понимание мониторинга ЦВД так же, как это было продемонстрировано неоднократно для мониторинга ДЛА (см. обсуждение ниже). Безопасность и эффективность использования мониторинга ЦВД требуют детального понимания физиологии сердечно-сосудистой системы, форм кривых ЦВД и общих патофизиологических отклонений в этих измерениях.

Физиологические аспекты мониторинга центрального венозного давления: диастолическая взаимосвязь давление – объем и трансмуральное давление

Давление наполнения сердца контролируется с целью оценки объема наполнения сердца, который в свою очередь определяет сердечный выброс левого и правого желудочков. Исходя из принципа Франка–Старлинга, сила сердечного сокращения прямо пропорциональна растяжению мышечных волокон в конце диастолы на любом имеющемся уровне внутренней сократимости или инотропизма. Эта длина мышечных волокон или конечно-диастолическое давление пропорционально конечно-диастолическому объему наполнения. Хотя это и было бы идеальным – определять объемы наполнения камер сердца у пациентов в критическом состоянии, однако в клинической практике эта цель остается недостижимой.

Когда давление наполнения сердца используется как косвенный признак для оценки объема сердца, нельзя полагать, что эти два показателя всегда меняются в прямой зависимости или даже в одном направлении. На самом деле, взаимосвязь диастолическое давлени-

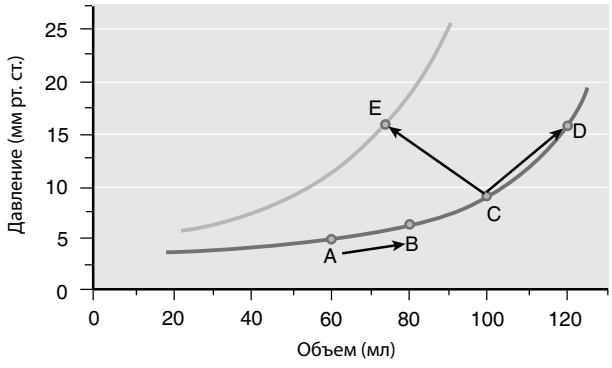


Рис. 40-22 Желудочковая диастолическая взаимозависимость давление-объем. Вдоль пологой части кривой увеличение объема желудочка на 20 *мл* вызывает небольшое увеличение давления в желудочка (A–B). Напротив, некоторое увеличение объема вдоль крутой части кривой заполнения желудочка вызывает заметное увеличение давления заполнения (C–D). Другая проблема использования давления заполнения как производной объема заполнения возникает, когда происходит смещение графика функции давление-объем. В точке C объем желудочка составляет 100 *мл* и давление в желудочке равно 8 *мм рт. ст.* При увеличении давления заполнения до 15 *мм рт. ст.* объем может соответственно либо увеличиться (D), либо уменьшиться (E). Последнее встречается, когда изменяется податливость желудочка и желудочковая диастолическая взаимозависимость давление-объем смещается вверх и влево. *(Из Mark JB: Atlas of Cardiovascular Monitoring. New York, Churchill Livingstone, 1998, Рис. 15-2.)*

е-объем в сердечной мышце не линейная, а скорее криволинейная, с прогрессивным крутым подъемом при более высоких объемах (Рис. 40-22).[192,193] Эта взаимосвязь диастолическое давление-объем является одной из частей кривой давление-объем, которая описывает взаимоотношение между давлением и объемом для левого и правого желудочков в течение полного сердечного цикла. Когда желудочек функционирует в условиях, описываемых плоской (нижней) частью кривой диастолического наполнения, значимое увеличение объема наполнения или преднагрузки приводит к небольшому увеличению давления наполнения. И наоборот, такое же увеличение объема наполнения является причиной значимого увеличения давления наполнения, когда условия функционирования желудочка, находятся на крутой части графика.[194] Еще более сложная ситуация возникает, когда взаимосвязь диастолическое давление-объем желудочка меняется, например, вследствие приступа ишемии миокарда. Точнее, что, двигаясь вдоль по такой же кривой диастолического давления-объема, желудочек теперь смещается к другой по крутизне кривой, и тогда некоторое увеличение давления наполнения сопровождается парадоксальным снижением объема наполнения.[195] Как в этом примере, не только нет возможности принять, что полученные измеренные значения давления заполнения сердца отражают пропорциональные изменения в преднагрузке желудочка, но и невозможно даже оценить того, в одном ли направлении изменяются диастолические давление и объем.[195]

Взаимосвязь между объемом желудочка и давлением наполнения зависит от части кривой давление-объем, на которой сердце пациента функционирует, и от формы и наклона этой кривой. Широко распространенный термин, так называемый комплайнс желудочка, – это изменение давления для данного изменения объема ($\Delta P/\Delta V$), в действительности является эквивалентом комплайнса (податливость) и более точно называется эластичностью желудочка, растяжимостью или жесткостью.[196] Пациент с патологически жестким желудочком будет иметь более выраженные изменения в значениях конечно-диастолического давления при любом данном изменении конечно-диастолического объема, так же как противоположное положение действительно для пациентов с патологически податливым желудочком. По определению, диастолическая дисфункция присутствует, когда изменение давления желудочка патологически повышается при любом заданном изменении объема желудочка.

На взаимоотношение диастолическое давление-объем в желудочке влияют наследственные свойства желудочка, такие как пассивные механические характеристики миокарда, геометрия камер сердца и расслабления. В дополнение, внешние силы, воздействующие на перикард, прилежащий к желудочку, коронарные сосуды и внутриплевральное давление, будут оказывать дополнительное влияние на взаимоотношение давление-объем желудочка.[197,198] Нельзя уравнивать давление наполнения сердца с объемом наполнения, когда пациенты функционируют на более пологом участке линии их кривых диастолического давления-объема или при состояниях, когда диастолическая жесткость является патологической или быстро изменяется.

В основном, все внутрисосудистые давления, измеряемые в клинической практике, имеют отношение к окружающему атмосферному давлению. Несомненно, первым шагом в настройке передачи давления является обнуление трансдьюсера открыванием его на атмосферное давление и принятием значения этого давления как нулевого давления, надавливанием на кнопку «обнуление давления» на мониторе (см. «Технические аспекты измерения прямого давления крови»). Таким образом, давление заполнения сердца в 10 *мм рт. ст.* является давлением, которое на 10 *мм рт. ст.* выше атмосферного давления. Будет ли значение этого давления точно описывать расширяющую силу в стенке камер сердца в конце диастолы?

Чтобы ответить на этот вопрос, необходимо рассмотреть, что представляет собой трансмуральное давление. Камеры сердца всегда рассматриваются совместно с полостью перикарда и грудной клетки. Изменения давления в структурах, окружающих сердце, будут влиять на давление, измеренное в камерах сердца. Трансмуральное давление – разница между давлением в камерах и экстракардиальным или перикардиальным давлением. Трансмуральное давление определяет преднагрузку желудочка, конечно-диастолический объем или длину волокон. Некоторые измерения давления заполнения, соотнесенные к атмосферному давлению, могут быть связаны с заметной разницей между трансмуральными давлениями и объемами камер, в зависимости от того, будет ли экстракардиальное давление высоким или низким. Несмотря на то, что экстракардиальное давление в некоторых ситуациях можно игнорировать, значимые нарушения внутриплеврального и перикардиального давления возникают в большинстве случаев и должны приниматься во внимание, когда интересуются любым давлением заполнения сердца. Трансмуральное ЦВД является давлением физиологической заинтересованности. Так как экстракардиальное давление не измеряется рутинно, необходимо всегда помнить, что измеренное центральное венозное давление, реферированное по атмосферному давлению (за нулевое значение принято значение атмосферного давления), может быть плохой оценкой трансмурального давления.[194,199]

Давления заполнения сердца измеряются напрямую из многочисленных отделов сосудистой системы. Мониторинг ЦВД является наименее инвазивным методом, чем

мониторинг ДЛА и давления в левом предсердии (ДЛП). Надлежащая интерпретация всех давлений заполнения сердца требует знаний нормальных значений для этих давлений, так же как и давлений в камерах сердца, крупных сосудах и других показателей и производных гемодинамических параметров (Табл. 40-2).

Нормальные кривые центрального венозного давления

Строго говоря, ЦВД является давлением, измеренным в месте соединения полых вен и правого предсердия, и отражает движущую силу заполнения правого предсердия и желудочка. Так как большие вены грудной клетки, брюшной полости и проксимальных отделов конечностей составляют устойчивый резервуар для большей доли тотального объема крови, ЦВД сильно зависит от внутрисосудистого объема крови и собственного сосудистого тонуса этих емкостных сосудов. Другими словами, ЦВД или давление правого предсердия отчасти отражает взаимосвязь объема крови и емкости венозной системы.[200] К тому же, ЦВД также отражает функциональную емкость правого желудочка. Основываясь на механизме Франка–Старлинга, требуется большее давление заполнения правого сердца для поддержания ударного объема желудочка, когда повреждается сократительная способность желудочка. Таким образом, в клинической практике мониторинг ЦВД используется для оценки объема крови и функции правого желудочка.[201] Нормальное ЦВД у пациентов в сознании с самостоятельным дыханием колеблется от 1 до 7 *мм рт. ст.*

Табл. 40-2 Нормальные давления в сердечно-сосудистой системе

Давление	Среднее (*мм рт. ст.*)	Диапазон (*мм рт. ст.*)
Правое предсердие		
Волна a	6	2-7
Волна v	5	2-7
Среднее	3	1-5
Правый желудочек		
Систолический пик	25	15-30
Конечно-диастолическое	6	1-7
Легочная артерия		
Систолический пик	25	15-30
Конечно-диастолическое	9	4-12
Среднее	15	9-19
Заклинивание легочной артерии		
Среднее	9	4-12
Левое предсердие		
Волна a	10	4-16
Волна v	12	6-21
Среднее	8	2-12
Левый желудочек		
Систолический пик	130	90-140
Конечно-диастолическое	8	5-12
Центральная аорта		
Систолический пик	130	90-140
Конечно-диастолическое	70	60-90
Среднее	90	70-105

Табл. 40-3 Компоненты кривой центрального венозного давления

Компонент кривой	Фаза сердечного цикла	Механическая причина
Волна a	Конец диастолы	Сокращение предсердия
Волна c	Ранняя систола	Изометрическое сокращение желудочка, движение трикуспидальных створок в правое предсердие
Волна v	Поздняя систола	Систолическое заполнение предсердия
Волна h	Середина и поздняя диастола	Диастолическое плато
Провал x	Середина диастолы	Расслабление предсердия, снижение к исходному состоянию, систолический коллапс
Провал y	Ранняя диастола	Раннее заполнение желудочка, диастолический коллапс

Механические события сердечного цикла ответственны за последовательность пиков, видимых на типичной кривой ЦВД. Кривая ЦВД содержит 5 фазных событий, три пика (a, c, v) и два провала (x, y) (Табл. 40-3 и Рис. 40-23).[202,203] Наиболее выступающим пиком является a-волна сокращения предсердия, которая возникает в конце диастолы после P волны на ЭКГ. Сокращение предсердия увеличивает давление в предсердии и обеспечивает «предсердный толчок», который заполняет правый желудочек через открытый трикуспидальный клапан.

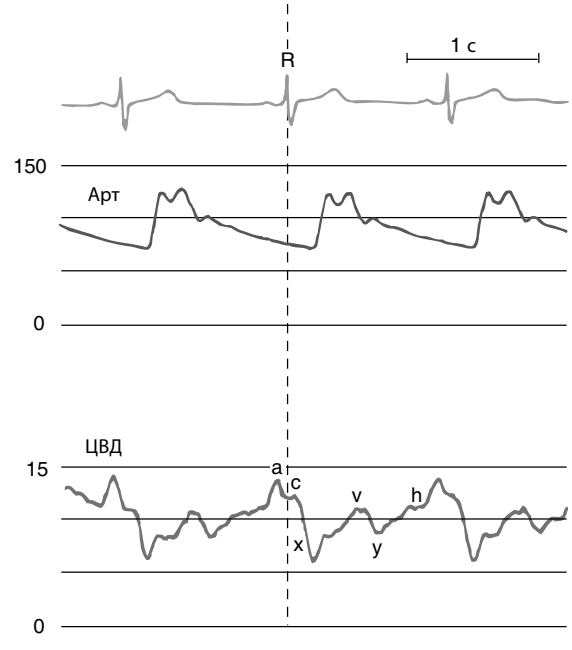


Рис. 40-23 Нормальная кривая центрального венозного давления. Диастолические компоненты (провал y, конечно-диастолическая волна a) и систолические компоненты (волна c, провал x, конечно-систолическая волна v) ясно выражены. Плато середины диастолы или волна h также видна, потому что частота сердечных сокращений низкая. Синхронизация кривой ЦВД по кривой артериального давления (Арт) вводит в заблуждение из-за относительной задержки систолического подъема АД. *(Из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork, Churchill Livingstone, 1998, Рис. 2-5.)*

Предсердное давление снижается после a-волны, так как предсердие расслабляется. Это скользящее снижение давления разрывается c-пиком. Этот пик является переданным увеличением предсердного давления, вызванным изоволемическим сокращением желудочка, когда трикуспидальный клапан закрывается и смещается в сторону предсердия. Пик c всегда следует за ЭКГ-ким R зубцом, так как он генерируется во время начала систолы желудочка. (Обратите внимание на то, что c-пик, наблюдаемый на кривой венозного давления в яремной вене, может иметь немного более сложное начало. Эта волна отчасти является результатом раннего систолического давления, переданного от расположенной рядом сонной артерии, и может называться волной, нарушенной каротидной пульсацией.[204] Так как венозное давление яремной вены также отражает давление правого предсердия, то этот c-пик, вероятно, представлен как артериальным (нарушение волны каротидной пульсацией), так и венозным (движение трикуспидального клапана) источниками.) Давление в предсердии продолжает снижаться во время систолы желудочка из-за продолжающегося расслабления предсердия и изменений в геометрии, вызванных сокращением желудочка и выбросом крови. Это x-провал или систолический коллапс давления в предсердие. Провал x может разделяться на две порции x и x', сообщающиеся сегментами до и после c-пика. Последним пиком давления предсердия является пик v, который образован венозным заполнением предсердия во время поздней систолы, в то время пока трикуспидальный клапан остается закрытым. Пик v обычно достигает максимума сразу после электрокардиографического зубца T. Затем давление в предсердие снижается, описывая, таким образом, y-провал или диастолический коллапс, вследствие открытия трикуспидального клапана и истечения крови из предсердия в желудочек. (Итоговый компонент кривой ЦВД h-пик изредка возникает как плато давления в середине поздней диастолы. Пик h является аномалией, наблюдаемой исключительно тогда, когда частота сердечных сокращений низкая и венозное давление повышенное.)[204,205] Таким образом, можно запомнить следующие нормальные компоненты кривой венозного давления: a-пик – результат сокращения предсердия; c-пик – результат закрытия трикуспидального клапана и изоволемического сокращения желудочков; x-провал является систолическим снижением давления в предсердии, вследствие расслабления предсердия; v-пик является результатом сокращения желудочка, которое движет венозным заполнением предсердия; y-провал является диастолическим провалом давления в предсердии, вызванным потоком крови через открытый трикуспидальный клапан.

В отношении сердечного цикла и механических движений желудочка кривая ЦВД может содержать три систолических (c-пик, x-провал и v-пик) и два диастолических компонента (y-провал, a-пик). Названные механические движения желудочка, которые генерируют пики и впадины, легко идентифицировать этими компонентами кривой, если правильно соотнести расположенные по одной оси кривую ЦВД и кривую ЭКГ, используя ЭКГ-кий R зубец для маркировки конца диастолы и начала систолы. Когда используется кривая артериального давления лучевой артерии, может возникнуть замешательство, так как повышение артериального давления происходит примерно на 200 *мс* позже ЭКГ-кого R зубца (см. Рис. 40-23). Это нормальное физиологическое запаздывание отражает время, требующееся для распространения электрической деполяризации по желудочкам (~ 60 *мс*), изоволемического сокращения (~ 60 *мс*), передачи повышения давления из аорты в лучевую артерию (~50 *мс*) и передачи повышения давления в лучевой артерии через линию, заполненную жидкостью, на трансдьюсер (~ 10 *мс*).[61,206]

Нормальные пики ЦВД обозначатся систолическими (c, v) или диастолическими (a) пиками, соответственно фазам сердечного цикла, в которые пики начинаются. Однако главное – определить не начало и подъем пиков, а скорее локализацию этих пиков. В частности, a-пик в основном начинается и поднимается в конце диастолы, но этот пик может появиться с опозданием совместно с ЭКГ-ким R зубцом, особенно у пациентов с коротким PR интервалом. В этих случаях a-пик и c-пик сливаются, и эта составная волна называется a-c волной. Обозначение v-пика ЦВД как систолического события может быть еще более сложным. Несмотря на то, что подъем v-пика начинается во время поздней систолы, вершина v-пика появляется во время изоволемического расслабления желудочка, непосредственно до открытия атриовентрикулярного клапана и y-провала. Поэтому, более принципиально описать, будет ли v-пик начинаться в конце систолы или подниматься во время изоволемического расслабления, в начальной порции диастолы. Для клинических целей проще рассматривать v-пик как систолическую волну.

Хотя три отдельных пика ЦВД (a, c, v) и два провала описываются на нормальной кривой венозного давления, изменение частоты сердечных сокращений и аномалии проведения нарушают эту модель (последовательность и вид). Короткий PR интервал по ЭКГ вызывает слияние a-пика и c-пика, а тахикардия уменьшает продолжительность диастолы и длительность y-провала, что вызывает соединение v-пика и a-пика. Напротив, брадикардия делает каждую волну более отдельной, с видимым разделением x-провала на порции x и x' и более выступающим h-пик. Хотя существуют обстоятельства, при которых другая патология волн может быть заметна на кривой ЦВД, необходимо быть устойчивым перед соблазном определять патологическое значение для каждого маленького пика давления, так как многие из них будут возникать

Табл. 40-4 Аномальные кривые центрального венозного давления

Состояние	Характеристики
Фибрилляция предсердий	Потеря волны a Выступающая волна c
Предсердно-желудочковая диссоциация	Невозможно определить волну a
Регургитация на трикуспидальном клапане	Высокая систолическая волна c-v Потеря провала x
Стеноз трикуспидального клапана	Высокая волна a Уплощение провала y
Ишемия правого желудочка	Высокие волны a и v Крутые провалы x и y M и W конфигурация
Перикардиальное сдавливание	Высокие волны a и v Крутые провалы x и y M и W конфигурация
Тампонада сердца	Доминирующий провал x Уплощение провала y
Респираторная вариабельность во время спонтанного дыхания или при вентиляции с положительным давлением	Измерение давления в конце выдоха

как артефакты мониторирующей системы «линия, заполненная жидкостью – трансдьюсер». Это более полезно для оценки ожидаемых компонентов кривой, включая признаки заподозренных патологических состояний.

Аномальные формы кривых центрального венозного давления Различные патологические состояния могут быть диагностированы или заподозрены при внимательной оценке формы кривой ЦВД (Табл. 40-4). Одним из наиболее широко применяемых подходов является быстрая диагностика нарушений ритма.[207] При фибрилляции предсердий а-пик не появляется и с-пик становится более выступающим, так как объем предсердия увеличивается

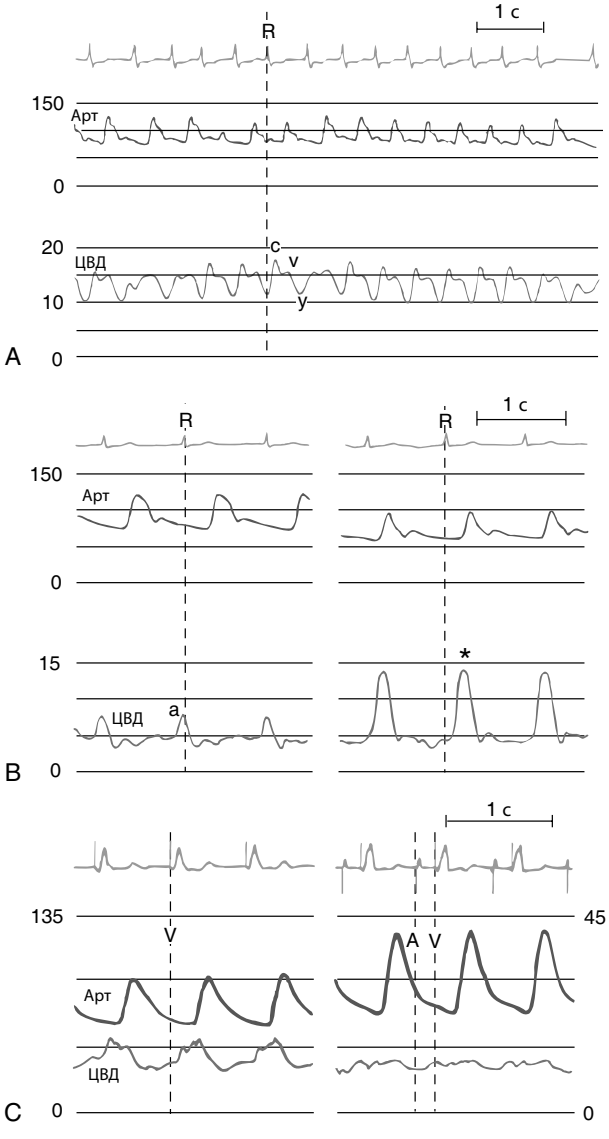


Рис. 40-24 Изменения центрального венозного давления (ЦВД), вызванные нарушениями ритма сердца. **A**, Фибрилляция предсердий. Заметны отсутствие волны a, выступающая волна c и сохраненные волна v и провал y. Эта аритмия вызывает вариабельность интервала R–R и ударного объема левого желудочка, которые могут быть видны на ЭКГ и кривой артериального давления (Арт). **B**, Норморитмическая предсердно-желудочковая диссоциация. В противоположность нормальной конечно-диастолической волне a на кривой ЦВД (*левая панель*) имеется ранне-систолическая пушечная волна (**, правая панель*). Уменьшение заполнения желудочка, сопутствующее этой аритмии, вызывает снижение артериального давления. **C**, Желудочковый водитель ритма. Систолические волны не могут быть выявлены на кривой ЦВД во время желудочкового ритма (*левая панель*). Шкала артериального давления показана слева, шкала ЦВД – справа. *(Из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork, Churchill Livingstone, 1998, Рис. 14-1, 14-5 и 14-6.)*

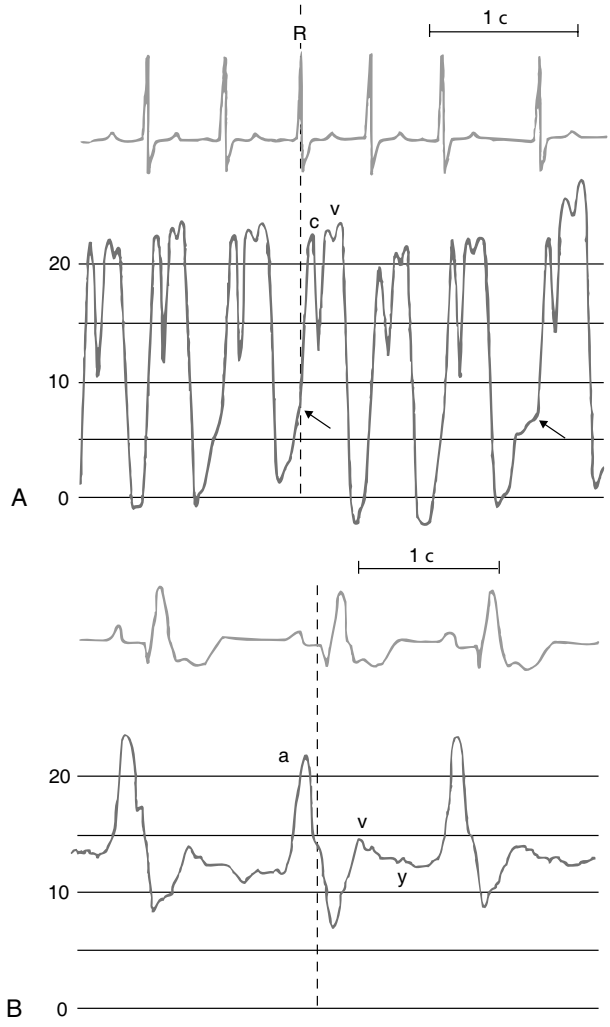


Рис. 40-25 Изменения центрального венозного давления (ЦВД) при заболеваниях трикуспидального клапана. **A**. Регургитация на трикуспидальном клапане увеличивает среднее ЦВД, и кривая демонстрирует высокую систолическую волну a–c, которая поглощает провал x. На этом примере волна a не видна из-за фибрилляции предсердий. Конечно-диастолическое давление в правом желудочке оценивается лучше во время зубца R на ЭКГ (*стрелка*), и оно ниже, чем среднее ЦВД. **B**. Стеноз трикуспидального клапана увеличивает среднее ЦВД, диастолический провал y уплощается и конечно-диастолическая волна a бросается в глаза. *(Из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork, Churchill Livingstone, 1998, Рис. 17-3 и Рис. 17-15.)*

в конце диастолы и в начале систолы, как результат отсутствия эффективного сокращения предсердий (Рис. 40-24A). Иногда волны фибрилляции или трепетания предсердий можно видеть на кривой ЦВД, когда частота сокращения желудочков медленная. Изоритмическая атриовентрикулярная диссоциация или ритм соединения (узловой ритм) (см. Рис. 40-24B) нарушает нормальную последовательность сокращения предсердий до сокращения желудочков. Вместо этого сокращение предсердия возникает в момент систолы желудочка, когда трикуспидальный клапан закрыт, в связи с этим нет возможности появления высокого a-пика на кривой ЦВД. Подобным образом, выявлением отсутствия волн на кривой венозного давления, может идентифицироваться отсутствие нормальной атриовентрикулярной синхронизации во время стимуляции желудочков (см. Рис. 40-24C). В этих ситуациях кривая ЦВД помогает диагностировать причину артериальной гипотензии: потеря нормального предсерд-

ного конечно-диастолического толчка может быть не столь заметной на кривой ЭКГ, как на кривой ЦВД.

Заболевания клапанов правых отделов нарушают форму кривой ЦВД различными путями.[208] Трикуспидальная регургитация вызывает аномальное систолическое заполнение правого предсердия через несостоятельный клапан (Рис. 40-25А). Результатом является широкий, высокий систолический с-пик, начинающийся в ранней систоле и простирающийся до х-провала предсердного давления. Вышеупомянутая кривая ЦВД изменяется сокращением желудочка (вентрикуляризация) и имеет сходство с давлением в правом желудочке. Замечено, что этот пик регургитации отличается по началу, продолжительности и величине от нормального v-пика, вызванного в конце систолы заполнением предсердия из полых вен. У пациентов с трикуспидальной регургитацией конечно-диастолическое давление правого желудочка переоценивается в тех случаях, когда на экране монитора отображается только цифровое значение среднего ЦВД (без значений систолического и диастолического ЦВД). Текущее конечно-диастолическое давление правого желудочка лучше оценивается измерением ЦВД во время ЭКГ-кого R зубца, до систолического пика регургитации (см. Рис. 40-25А). В отличие от трикуспидальной регургитации, стеноз трикуспидального клапана вызывает нарушение опорожнения правого предсердия и наполнения правого желудочка в фазу диастолы (см. Рис. 40-25В). Среднее ЦВД увеличивается, и существует градиент давлений на протяжении всей диастолы между правым предсердием и желудочком. а-Пик обычно выступает и у-провал уплощается в результате нарушенного диастолического опорожнения крови из предсердия. Другие состояния, которые уменьшают комплайнс правого желудочка, такие как ишемия правого желудочка, легочная гипертензия или стеноз пульмонального клапана, могут вызвать появление выступающего конечно-диастолического а-пика на кривой ЦВД, но не сглаживают ранне-диастолический у-провал. Морфология кривой ЦВД изменяется другими характерными путями при наличии перикардиальных заболеваний или инфаркта правого желудочка. Эти модели лучше интерпретируются в сопоставлении с мониторингом ДЛА, который обсуждается ниже.

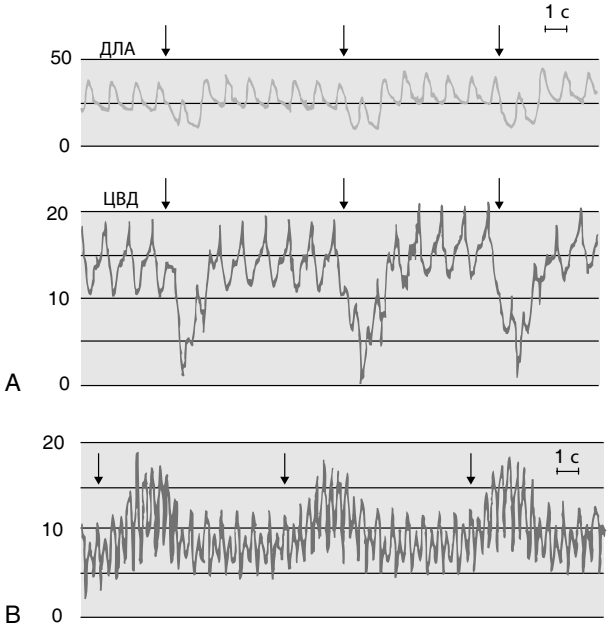


Рис. 40-26 Респираторное влияние на измерение центрального венозного давления (ЦВД). **A,** Во время спонтанного дыхания начало вдоха (*стрелка*) вызывает уменьшение внутригрудного давления, которое передается как на кривую ЦВД, так и на кривую давления легочной артерии (ДЛА). ЦВД должно записываться в конце выдоха (среднее ЦВД, 14 *мм рт. ст.*). **B,** Во время вентиляции с положительным давлением, начало вдоха (*стрелка*) вызывает повышение внутригрудного давления. ЦВД по-прежнему фиксируется в конце выдоха (среднее ЦВД, 8 *мм рт. ст.*). *(Из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork, Churchill Livingstone, 1998, Рис. 16-1 и Рис. 16 -2.)*

Возможно, наиболее важным применением мониторинга ЦВД является оценка адекватности объема циркулирующей крови и преднагрузки правого желудочка. Как было отмечено ранее, трансмуральное ЦВД является давлением физиологической заинтересованности, несмотря на то, что в клинической практике мы измеряем и записываем давления, имеющие отношение к окружающему атмосферному давлению. Следовательно, точная интерпретация ЦВД требует от врача принятия во внимание нарушений во внутригрудном и экстракардиальном давлениях, которые возникают во время респираторного цикла.[194,199] Во время самостоятельного дыхания вдох вызывает снижение внутриплеврального и экстракардиального давлений, которые передаются частично правому предсердию и снижают ЦВД (Рис. 40-26А). Это небольшое снижение внутриплеврального давления будет влиять на другие способы оценки центрального венозного давления аналогичным образом. Замечено тонко, но крайне важно для определения значений центрального венозного давления. Хотя ЦВД, оцененное относительно атмосферного давления, снижается во время фазы вдоха при самостоятельном дыхании, трансмуральное ЦВД (разница между давлением в правом предсердии и экстракардиальным давлением) фактически может увеличиваться значительно, так как в этот момент больше крови притягивается в правое предсердие. Противоположная модель наблюдается при вентиляции с положительным давлением, при котором во время вдоха внутригрудное давление увеличивается, повышая значения ЦВД, но снижая трансмуральное ЦВД, и уменьшается венозный возврат (см. Рис. 40-26В). Как упоминалось ранее, трансмуральное давление оценивается редко в клинической практике, из-за трудности измерения экстракардиального и внутригрудного давления. Вместо этого нужно записывать конечно-экспираторные значения давлений заполнения сердца у всех пациентов, чтобы лучше оценить трансмуральное давление. В конце выдоха внутригрудное и экстракардиальное давление приближается к атмосферному давлению независимо от статуса вентиляции, и значение ЦВД будет соответствующим (Рис. 40-26). Надлежащее значение ЦВД может быть также определено внимательным рассмотрением кривой ЦВД на калиброванном сканирующем мониторе или по записи на бумаге. Это облегчает сравнение значений ЦВД (и других давлений заполнения сердца), наблюдаемых у некоторых пациентов, получающих респираторную поддержку в разных режимах вентиляции, широко распространенных ситуациях во время анестезии и в палате реанимации.

Не только индивидуальные кривые ЦВД могут открыть уникальные диагностические секреты циркуляции, но и тренды ЦВД за определенные промежутки времени могут также быть полезными для определения потерь жидкости или крови и для проведения заместительной терапии. Важно помнить, что существуют значительные колебания нормальных значений и что небольшие изменения в ЦВД могут отражать значительные нарушения в циркуляции крови и преднагрузки правого желудочка. Дополнительную полезную информацию можно получить от оценки того, как болюс жидкости изменяет

соответственно значение ЦВД и других показателей, имеющих клинический интерес, таких как давление крови, скорость диуреза и прочие.

Мониторинг с помощью катетера в легочной артерии

В 1970 г. Сван и Ганц совместно с колл. применили катетеризацию легочной артерии для оценки гемодинамики у пациента с острым инфарктом миокарда. [209,210] Эти катетеры дали возможность точно оценивать важные физиологические показатели сердечно-сосудистой системы у постели больного, благодаря чему их популярность очень быстро выросла. В середине 1990-х гг. оценили ежегодные объемы катетеризации ЛА, которые приблизились к 2 *млн*, с расчетной стоимостью, связанной с их использованием, более чем в 2 *млрд* долларов каждый год.[211]

Катетеризация ЛА обеспечивает измерение серьезных гемодинамических параметров, которые многими клиницистами, включая экспертов в интенсивной терапии, не могут быть предсказаны точно по стандартным клиническим признакам и симптомам.[212] Однако остается неясным, способен ли мониторинг с помощью катетера ЛА улучшить результат лечения пациента.[213]

Катетеризация ЛА

Катетер в ЛА может быть введен через канюлю любой центральной вены, установленную ранее по показаниям, однако правая внутренняя яремная вена предпочтительна, так как обеспечивается более прямое направление к правым камерам сердца. Процедура проводится в манере, схожей с катетеризацией центральной вены. Однако перед введением катетера в ЛА выполняется немного больший кожный надрез, чтобы ввести интродьюсер большего диаметра. Интродьюсер имеет гемодинамический клапан на проксимальном конце и боковую линию для внутривенного доступа. Конический наконечник жесткого стилета дилататора вводится внутрь канюли интродьюсера, чтобы облегчить его проведение внутрь вены. Особая осторожность требуется при продвижении этой крупной конструкции дилятатор-канюля на глубину, достаточную для достижения вены, а затем при введении интродьюсера в просвет сосуда посредством ввинчивающих движений. По завершении процедуры проводник и дилататор удаляются, а канюля интродьюсера подшивается к коже.

Стандартный катетер ЛА имеет размер по окружности от 7 до 9 *F* и 110 *см* в длину, маркированную интервалами по 10 *см*, и содержит 4 внутренних канала. Дистальный порт на кончике катетера используется для мониторинга ДЛА, тогда как второй, располагающийся на 30 *см* проксимальнее, используется для мониторинга ЦВД. Третий просвет ведет к баллончику, расположенному рядом с концом катетера, а четвертый содержит кабель, идущий к термистору, который находится сразу проксимальнее баллончика.

Шаги установления катетера в ЛА требуют помощи квалифицированного ассистента. Перед началом катетер ЛА помещается в стерильный футляр, который прикрепляется к разъему на конце интродьюсера. Это позволяет сохранить стерильные условия при манипулировании положением катетера ЛА во время использования. Ассистент соединяет разъемы дистального и проксимального портов с трансдьюсерами давления и заполняет катетер жидкостью, чтобы гарантировать его надлежащую работу и вытеснить воздух из системы. Баллончик тестируется путем тугого наполнения 1,5 *мл* воздуха из шприца, ограниченного по объему, чтобы удостовериться в его целостности и симметричности в расправленном состоянии. Заполняемый воздухом баллончик на конце катетера необходим для того, чтобы передний отдел катетера «плыл» с потоком крови через правые отделы сердца к его надлежащей позиции в ЛА.

Очень важно предварительно проверить функционирование собранной системы. Когда кончик катетера удерживается на уровне головы, давление должно быть равно 0 *мм рт. ст.*, тогда это подтверждает, что трансдьюсер правильно подготовлен к началу процедуры. Затем кончик катетера поднимается вверх прямо, чтобы создать столбик жидкости высотой 30-*см*, при этом на прикроватном мониторе должно отражаться давление в 22 *мм рт. ст.* (эквивалентное 30 *см вод. ст.*).

После этого катетер ЛА вводится через гемодинамический клапан интродьюсера на глубину 20 *см* или приблизительно на 5 *см* глубже дистального конца канюли интродьюсера. При этом должна визуализироваться характерная кривая ЦВД. Легкий изгиб катетера ЛА должен быть ориентирован точно на точку слева от сагиттальной плоскости (позиция на 11-часов, если смотреть от головы пациента), чтобы способствовать продвижению через трехстворчатый клапан, расположенный передне-медиально. Баллончик раздувают, и катетер продвигается в правое предсердие, через трехстворчатый клапан – в правый желудочек, через пульмональный клапан – в легочную артерию, и наконец – в положение заклинивания. Характерные кривые каждого из этих положений подтверждают должное продвижение катетера (Рис. 40-27).

После измерения ДЗЛА баллончик сдувается, и должна снова появиться кривая ДЛА. Давление заклинивания можно получить при необходимости повторным раздуванием баллончика, позволяя катетеру флотировать дистально до тех пор, пока вновь не произойдет заклинивание ЛА. Клиницист должен осознавать, что кончик катетера ЛА продвигается в небольшую ветку ЛА каждый раз, когда баллончик раздувается, чтобы измерить давление заклинивания. У некоторых пациентов катетер ЛА может мигрировать дистальнее даже без раздувания баллончика. Эта проблема наиболее часто встречается во время искусственного кровообращения, из-за повторных манипуляций на сердце и температурных сдвигов, которые изменяют жесткость катетера.[214] Следовательно, надлежащее положение катетера должно обеспечиваться на протяжении всего периода мониторирования частыми наблюдениями за формой кривой давления. Если появились признаки ДЗЛА без раздувания баллончика или только при его частичном раздувании, баллончик необходимо сдуть, а катетер вытянуть на несколько сантиметров, чтобы уменьшить риск повреждения легочного сосуда. Несмотря на то, что внешний защитный рукав чехла катетера ЛА предназначен для сохранения стерильности во время небольших регулировок положения катетера, чехол не предотвращает контаминацию. Более того, катетером ЛА необходимо манипулировать только по необходимости, чтобы сохранить его надлежащее безопасное положение.[215]

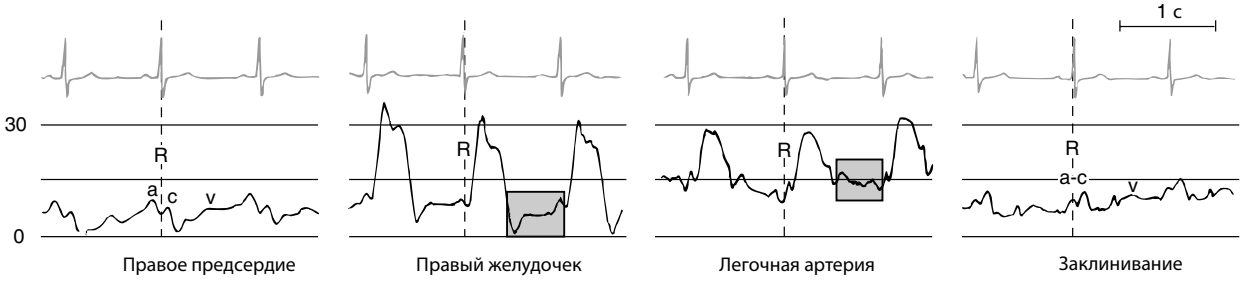


Рис. 40-27 Характерные кривые, записанные во время продвижения катетера в легочную артерию. Кривая давления в правом предсердии имеет сходство с кривой центрального венозного давления и показывает волны a, c и v. Кривая давления в правом желудочке показывает более высокое систолическое давление, чем в правом предсердии, хотя конечно-диастолическое давление идентично в обеих камерах. Диастолическое давление в легочной артерии выше по сравнению с давлением в желудочке. Отмечено также, что давление в правом желудочке увеличивается во время диастолы, в то время как давление в легочной артерии снижается во время диастолы (*заштрихованный блок*). Кривая давления заклинивания легочной артерии имеет морфологию, схожую с кривой давления в правом предсердии, хотя волны a–c и v появляются позднее в сердечном цикле относительно ЭКГ. *(Из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork, Churchill Livingstone, 1998, Puc. 3-1.)*

Дополнительные рекомендации для постановки катетера в ЛА

Когда катетер ЛА погружается на 20-25 *см* от места пункции правой внутренней яремной вены, должно определяться правое предсердие, на 30-35 *см* – правый желудочек, 40-45 *см* – легочная артерия, 45-55 *см* – положение заклинивания. Когда выбирается другое место для постановки катетера, необходимо учитывать дополнительную дистанцию; так, для левой внутренней яремной и левой и правой наружных вен обычно дополнительно 5-10 *см*, для бедренных вен – 15 *см* и для передне-локтевых вен – 30-35 *см*.[216] Эти дистанции служат грубыми ориентирами, форма кривой должна всегда проверяться, и при первой возможности положение катетера должно подтверждаться рентгенограммой грудной клетки. Кончик катетера должен находиться на 2 *см* за пределами тени сердца на стандартной передне-задней проекции снимка грудной клетки.[217]

Запоминание этих дистанций помогает избежать осложнений, вызванных непреднамеренным петлеобразованием и узлообразованием на катетере внутри сердца. Если кривая давления в правом желудочке не наблюдается при введении катетера на глубину 40 *см*, то вероятно скручивание в правом предсердии. Аналогично, если кривая ЛА не наблюдается при введении катетера на глубину 50 *см*, возможно, произошло скручивание в правом желудочке. Баллончик необходимо сдуть и катетер вытянуть до 20 *см*, и повторить последовательность флотирования катетера ЛА.

Хотя правая внутренняя яремная вена является приоритетным местом для катетеризации ЛА, неудача при выполнении канюляции вены или другие медицинские и хирургические обстоятельства могут потребовать использования альтернативных доступов. Для кардиохирургии левая внутренняя яремная вена часто является второй по выбору, из-за того, что катетер ЛА, введенный через подключичный доступ, может сдавливаться и изгибаться под ключицей, что вызывает чрезвычайные затруднения при вытягивании и продвижении после стернотомии.[219]

Несмотря на предполагаемое хирургическое вмешательство, всякий раз, когда планируется постановка катетера ЛА через левую внутреннюю яремную, подключичную и частично через наружную яремную вены, более извилистое направление этих сосудов может создать трудности для продвижения в сосуд всей оболочки интродьюсера большого сечения. Это не является проблемой до тех пор, пока канюля интродьюсера не отодвигается значительно, чтобы сохранить положение в вене, которое позволяет беспрепятственно проводить инфузию и свободно аспирировать венозную кровь. Часто канюлю интродьюсера нужно оставлять в этом частично введенном положении, несмотря на то, что катетер ЛА вводится через его гемостатический клапан. Так как кончик катетера ЛА более гибкий и меньше, чем кончик интродьюсера, катетер ЛА можно провести легко и полностью в центральную вену и правое предсердие. Затем баллончик катетера ЛА может быть раздут и процедура завершена в обычной манере с использованием катетера ЛА как фактического проводника. Иногда оболочка интродьюсера должна оставаться частично или полностью вытянутой, чтобы избежать формирования острого угла и петлеобразования на катетере ЛА, так же как и миграции катетера из чехла и в центральную вену.[218,219]

После успешной канюляции вены, если возникали трудности при попытке ввести катетер ЛА в правый желудочек, врач должен принять во внимание, что эти трудности могут быть результатом аномальной анатомии вен. Наиболее широко распространенной аномалией является персистирующая (сохраненная) левая верхняя полая вена, которая встречается приблизительно от 0,1% до 0,2% в общей популяции и от 2% до 9% у пациентов с другими формами врожденных пороков сердца.[220,221] Персистирующая левая верхняя полая вена спускается по левому краю средостенья и впадает в дилатированный коронарный синус. Благодаря доброкачественному характеру эта аномалия бессимптомна и обнаруживается случайно во время неудачных попыток катетеризации центральной вены или легочной артерии. Поскольку у большинства таких пациентов правая верхняя полая вена нормальная, аномалия распознается, только когда выполняются попытки катетеризации ЛА из вен с левой стороны. Более редко трудность при постановке катетера ЛА случается во время неудачной канюляции через вены правой стороны, из-за отсутствия правой верхней полой вены как таковой. В этих случаях правая внутренняя яремная вена соединяется с существующей у пациента персистирующей левой верхней полой веной шунтирующей безымянной веной. У этих пациентов может встречаться редкая форма дефекта межпредсердной перегородки, названная «коронарный синус без крыши», при котором возникает сообщение коронарного синуса с левым предсердием и возможно введение катетера ЛА в левое предсердие и системную циркуляцию.[221] При любой из этих венозных аномалий продвижение катетера ЛА в коронарный синус может обнаружиться внезапной визуализацией кривой давления, соответствующей коронарному синусу. Эта кривая имеет характеристики как нисходящего давления правого предсердия, так и опосредованно переданной демпфированной кривой давления левого желудочка.

Несколько дополнительных рекомендаций могут помочь успешно позиционировать катетер ЛА. Наполненный воздухом баллончик имеет тенденцию флотировать в независимые области, как например, он проходит через сердце в легочную сосудистую сеть. Следовательно, укладка пациента с опущенным головным концом кровати поможет флотированию через трехстворчатый клапан, а поворот на правый бок с подъемом головного конца облегчит продвижение из правого желудочка.[222] Глубокий вдох при спонтанном дыхании увеличивает венозный возврат и, соответственно, выход из правого желудочка, что может облегчать флотацию катетера у пациентов с низким сердечным выбросом. Есть шанс, что катетер может продвинуться в надлежащую позицию, если его жесткость увеличить путем введения в его просвет 10-20 *мл* охлажденного раствора. И наконец, катетер, который вначале было трудно установить, можно легко поставить, когда изменится состояние гемодинамики, так обычно бывает после индукции общей анестезии и начала вентиляции с положительным давлением.

Осложнения мониторинга с помощью катетера легочной артерии

Осложнения использования катетера ЛА могут быть разделены на несколько групп: те, которые являются результатом постановки катетера, те, которые ассоциированы с наличием катетера *in vivo*, и те, которые возникают в процессе эксплуатации и ошибочного использования. В большинстве случаев проблемы, встречающиеся во время постановки катетера, являются схожими с таковыми при мониторинге ДПП и ЦВД (см. Блок 40-5). Однако катетеризация правого желудочка и легочной артерии вызывают осложнения, ассоциированные исключительно с катетером ЛА (Блок 40-6).

Когда все неблагоприятные эффекты от использования катетера ЛА принимаются во внимание, включая самокупируемые аритмии, наблюдаемые во время заведения катетера, то они представляется как малые осложнения, возникающие более чем у 50% катетеризируемых пациентов.[211] Однако большие осложнения, специфически свойственные использованию катетера ЛА, являются редкими.[223] При анализе двух обзоров литературы начального периода применения и обзора 2003 г., группа специалистов Американского Общества Анестезиологов по катетеризации легочной артерии сделала вывод, что сообщенные случаи осложнений от мониторинга с помощью катетера ЛА широко варьируют, хотя было показано, что серьезные осложнения возникают у хирургических пациентов, мониторированных с помощью катетера ЛА, от 0,1% до 0,5%.[211] В 1984 г. Shah с колл. сообщили о использовании катетеризации ЛА у 6245 пациентов, подвергшихся кардиохирургическим и некардиохирургическим операциям.[149] В целом было отмечено, что только у 10 пациентов (0,16%) были серьезные осложнения, приведшие к болезни, и только 1 пациент (0,016%) умер в результате катетеризации легочной артерии. Более того, в 1998 г. европейское сообщение об использовании катетера ЛА у 5306 пациентов, подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам, подтвердило низкую частоту случаев больших ятрогений, с повреждением правого желудочка или легочной артерии, встретившихся только у 4 пациентов (0,07%).[224] В итоге в Исследовании мониторинга инцидентов Австралии в 1993 г., включавшем использование катетера ЛА, было сообщено только об 1 таком осложнении на 2000 неблагоприятных событий, по сравнению с 64 неблагоприятными событиями, вследствие обеспечения доступов к артериальной и венозной системам.[46] Однако важно понимать, что даже если бы эти крупные исследования показали еще более низкий процент возникновения серьезных осложнений при использовании катетера ЛА, частота осложнений в частной клинической ситуации или у группы пациентов остается неизвестной.

Аритмии являются основным осложнением, наблюдаемым во время катетеризации ЛА. В действительности самостоятельно купирующиеся предсердные и желудочковые нарушения ритма также часто встречаются во время продвижения катетера в ЛА через сердце, так что большинство клиницистов рассматривают их не как осложнения, а в качестве доказательства, что катетер ЛА пересекает камеры сердца надлежащим образом. Shah и колл. наблюдали транзиторные преждевременные желудочковые сокращения у 68% и предсердные нарушения ритма у 1,3% таких катетеризированных пациентов.[149] Большую клиническую значимость имеют персистирующие желудочковые нарушения ритма, требующие лечения лишь у 3,1%, ни один из которых не испытывал пролонгированной нестабильности гемодинамики. Хотя катетер в ЛА с баллончиком на конце менее аритмогенен, когда он ударяет эндокард, чем стандартный внутривенный катетер или трансвенозный электрод водителя ритма, катетеры ЛА, как было показано, вызывают длительную фибрилляцию предсердий, желудочковую тахикардию и даже фибрилляцию желудочков.[222,224,225]

Профилактическое использование лидокаина внутривенно перед катетеризацией ЛА не является эффективным для уменьшения желудочковой эктопии.[226] Когда такая проблема возникает, баллончик необходимо сдуть и катетер подтащить до правого предсердия. Когда гемодинамически значимые нарушения ритма развиваются часами или даже днями после постановки, маловероятно, что катетер ЛА является их причиной. Однако положение кончика катетера должно всегда проверяться анализом формы кривой давления и рентгенограммой грудной клетки, чтобы идентифицировать катетеры, которые мигрировали назад в правый желудочек.

Поскольку катетер ЛА, проходя через правый желудочек, ударяется о межжелудочковую перегородку, транзиторная блокада правого ножки пучка Гиса встречается приблизительно у 5% пациентов.[227,228] Это не имеет клинической значимости за исключением пациентов с докли-

Блок 40-6 Осложнения при мониторинге с помощью катетера легочной артерии

- Катетеризация
  - Аритмии, фибрилляция желудочков
  - Блокада правой ножки пучка Гиса, полная блокада сердца
- Наличие катетера
- Механические, узлообразование на катетере
  - Тромбоэмболия
  - Инфаркт легкого
  - Инфекция, эндокардит
  - Повреждение эндокарда, ранение клапана сердца
  - Разрыв легочной артерии
  - Псевдоаневризма легочной артерии
- Ошибочная интерпретация данных
- Ошибки аппаратуры

нической блокадой левой ножки пучка. У таких пациентов может внезапно возникнуть полная блокада сердца, несмотря на то, что это редкость. Shah с соавт. катетеризировали 113 пациентов с доклинической блокадой левой ножки пучка и получили полную блокаду сердца только у 1 пациента (0,9%).[149] У неоднородной популяции из 47 пациентов высокого риска с блокадой левой ножки пучка, многие из которых имели острый инфаркт миокарда, Morris и соавт. установили 82 катетера с единичным эпизодом полной блокады в течении 24-часового периода после постановки.[227] Однако наличие под рукой оборудования для чрезкожной временной электрокардиостимуляции, наружного генератора пульса и трансвенозного электрода для временного водителя или катетер ЛА с интегрированным электродом смогут позволить контролировать ситуацию, особенно после наступления блокады сердца.

Потрясающее число случаев механических проблем, связанных с постановкой интродьюсеров или катетеризацией ЛА, было описано после ввода этих методик в клиническую практику. В условиях кардиохирургии катетеры могут повреждаться хирургическим инструментом или захватываться в швы или в канюли аппарата ЭКК.[149,229-231] Всякий раз, когда во время операции вовлекаются структуры правого отдела сердца, нужно быть настороженным, чтобы гарантировать свободное движение катетера ЛА до сведения грудины. Ретракция (разведение) грудины во время вмешательства на сердце может представить другие проблемы, в особенности когда катетер ЛА заводится через наружную яремную или подключичную магистрали. Катетер ЛА может завязаться в узел, когда он покидает оболочку интродьюсера и создается острый угол между интродьюсером и стенкой сосуда.[218,219] Об этих механических трудностях необходимо подумать всякий раз, когда появляются признаки демпфирования мониторируемого давления или трудности при введении жидкости или забора крови через один из каналов катетера.

Хотя явные структурные дефекты в самом катетере должны быть распознаны при осмотре катетера до установки, более тонко проявляющиеся проблемы могут остаться незамеченными. Другие, как например, взаимодействие между катетерами ЛА, ЦВД и раздутым баллончиком, можно заподозрить, только когда данные противоречивы или нелогичны.[232,233]

Катетеры ЛА могут смещать электроды временных трансвенозных водителей ритма, спутаться с другими интракардиальными катетерами или сформировать узлы внутри сердца.[234,235] Arnaout с колл. сообщили, что существует тенденция к узлообразованию катетера ЛА возле хорд трехстворчатого клапана, что может привести к тяжелой регургитации на трехстворчатом клапане после удаления катетера.[234] Подозрение на образование узлов на катетере возникает, когда существует трудность при извлечении катетера ЛА, и может быть подтверждено рентгенограммой грудной клетки. Узлы может развязать эндоваскулярный хирург с помощью введенной внутривенно хирургической петли и манипулирования ею под флюороскопией.[236] Если узел уже затягивается туго, обычно требуются хирургическое зондирование и удаление.

Хотя случаи тромбоэмболических осложнений увеличиваются у пациентов, которым требуется мониторинг с помощью катетера ЛА в течение длительного периода, тромбы могут обнаруживаться на катетере ЛА в течение нескольких часов от момента постановки.[237] Когда используются такие лекарства, как апротинин или Е-аминокапроновая кислота, чтобы уменьшить периоперационную кровопотерю, риск формирования тромбов на катетере ЛА может увеличиваться.[238,239] Несмотря на то, что гепарин, связываясь с наружной поверхностью, несомненно, уменьшает тромбогенность катетеров ЛА, это совершенно не исключает возможности тромбообразования.[237,240] К счастью, эмболия крупных ветвей легочной артерии встречается редко.[241]

Случаи ассоциированной с катетером ЛА инфекции увеличиваются после трех дней постоянного мониторирования и у пациентов с предклиническим сепсисом.[242] Большинство катастроф от этих инфекций являются эндокардиальными, и более часто на клапанах, расположенных справа.[234,244] Используя современные микробиологические техники у 297 крайне тяжелых пациентов, Mermel с соавт. продемонстрировали 22 случая локальной инфекции стенки интродьюсера, однако только 0,7% случаев бактериемии были связаны с катетером ЛА.[245] Принимая во внимание эти находки, неудивительно, что плановые смены катетера ЛА не уменьшают риск инфекции крови, особенно когда катетер меняется по проводнику.[246] Тем не менее, канюляция с новой стороны создает значительный риск сосудистых осложнений. Специфические риски и польза должны взвешиваться для каждого пациента.

В дополнение к инфекционным осложнениям, механические повреждения могут также стать результатом применения катетера ЛА.[243,244] В серии 55 аутопсий пациентов, которым проводился мониторинг с катетером ЛА, Rowley с соавт. идентифицировали повреждение эндокарда с правой стороны у 53%.[243] Даже было сообщено о тяжелой регургитации на трикуспидальном и на пульмональном клапанах, хотя эти осложнения использования катетера ЛА редки.[234,244,247] Используя цветную допплеровскую эхокардиографию, Sherman с соавт. продемонстрировали, что постановка катетера ЛА вызвала небольшое увеличение величины трикуспидальной регургитации, но не было никаких случаев, чтобы катетер ЛА приводил к тяжелой недостаточности клапанов правых отделов.[248]

Разрыв ЛА является наиболее смертельным, но также наиболее предупреждаемым из осложнений, встречающимся приблизительно в от 0,02% до 0,2% катетеризаций, и его появление вызывает смерть в 50% случаев.[149,249] Некоторые факторы увеличивают риск возникновения этой катастрофы, включая гипотермию, применение антикоагулянтов и пожилой возраст, хотя многие описанные случаи возникли в процессе трансплантации сердца.[249-251] Возможно, легочная гипертензия может также предрасполагать пациентов к повреждению артерии во время раздувания баллончика, так как увеличивает градиент давления между проксимальной артерией и дистальным давлением в капиллярах, или потому, что легочная гипертензия расширяет легочную сосудистую сеть и становится причиной того, что катетер ЛА заклинивается дистальнее, в сосудах с меньшей эластичностью.[252]

Были предположены и исследованы некоторые механизмы повреждений легочной артерии, включая чрезмерное раздувание баллончика катетера ЛА, хроническую эрозию кончиком катетера, граничащим со стенкой сосуда, или эксцентричное раздувание баллончика, толкающее жесткий кончик катетера в стенку сосуда.[251,253] Невзирая на все принципиальные механизмы, которые встречаются при повреждении ЛА, сообщенные случаи выдвигают на первый план то, что эти осложнения часто являются результатом некорректной техники постановки или управления катетером. Технические ошибки при постановке

включают излишние манипуляции катетером, чрезмерно глубокое введение, нераспознанное продолжительное нахождение в положении заклинивания, длительное раздувание баллончика или грубое раздувание баллончика скорее жидкостью, чем воздухом.[252-254] Чрезвычайно важно, чтобы клиницист распознавал артефакт давления «перезаклинивания» на экране монитора, являющийся признаком периферического расположения кончика катетера ЛА или его столкновения со стенкой сосуда, и исправлял эту проблему, незамедлительно вытянув катетер в проксимальный отдел ЛА (см. ниже).

Признаком катетер-индуцированного разрыва ЛА является кровохаркание, которое может стать причиной жизнеугрожающей кровопотери или гипоксемии. Реже развиваются латентные гипотензия или нарушение респираторной функции. Если висцеральная плевра не в состоянии сдержать кровотечение, свободный разрыв в плевральную полость создает гемоторакс больших объемов. Если позволяет время, выполнение рентгенограммы грудной клетки поможет поставить диагноз обнаружением гемоторакса или новых инфильтратов дистальнее и вокруг кончика катетера ЛА. Хотя эти начальные проявления можно спутать с катетер-индуцированным инфарктом, существует модель решения и клинического плана для дифференциации этих диагнозов. В запутанных случаях диагноз может быть поставлен выполнением ангиографии заклинивания, при которой рентгенконтрастный краситель, введенный через заклиненный катетер ЛА, будет располагаться экстравазально в легочной паренхиме и таким образом идентифицировать место артериального разрыва.[250]

Лечение разрыва ЛА фокусируется на проведении комплекса реанимационных мероприятий и незамедлительном контроле кровотечения. Специфические лечебные шаги чрезвычайно индивидуальны и зависят от ситуации. Первостепенной задачей является обеспечение адекватной оксигенации и вентиляции, которые могут потребовать интубации трахеи однопросветной или двухпросветной трубкой, для раздельной вентиляции и защиты неповрежденного легкого. В дополнение, положительное давление конца выдоха (ПДКВ), примененное к пораженному легкому, может помочь контролировать кровотечение.[255] Любые антикоагулянты должны быть отменены, если только не понадобится искусственное кровообращение (ЭКК), выполняется бронхоскопия, чтобы обнаружить и контролировать место кровотечения. Бронхиальный блокатор можно ввести в вовлеченный бронх, чтобы тампонировать кровотечение и предупредить распространение в интактное легкое.[256] Использование самого катетера является более дискуссионным. Некоторые эксперты рекомендуют удалить катетер, однако другие предлагают оставить катетер ЛА на месте, чтобы мониторировать давление ЛА и проводить антигипертензивную терапию, нацеленную на снижение этого давления и уменьшение кровопотери.[257,258] Другие выдвигают предположение, что баллончик катетера ЛА может безопасно флотировать и управляемо фиксировать катетер в вовлеченной ветке ЛА таким образом, чтобы окклюзировать кровоточащий артериальный сегмент в качестве временной меры.[256] Несмотря на то, что эти методики могут быть эффективными, в некоторых случаях многим пациентам будут требоваться различные хирургические мероприятия, такие как прошивание через край вовлеченной ветви ЛА или резекции вовлеченного сегмента, доли или всего легкого.[250,256] В дополнение, некоторые авторы рекомендуют отдаленное отслеживание с помощью ангиографии для исключения формирования псевдоаневризмы у пациентов, получивших консервативное лечение, из-за высокой заболеваемости, обусловленной вторичными кровотечениями.[249,256,259,260]

Более коварным, но, возможно, наиболее распространенным осложнением использования катетера ЛА является ошибочная интерпретация данных.[261,262] Хотя величина этой проблемы не ясна, резонно поверить, что существует широко распространенный дефицит знаний среди практиков, которые используют катетеры ЛА. В 1990 г. Iberti и соавт. сообщили результаты многоцентровой проверки ответов на 31 вопрос, которые дали 496 ординаторов и основных врачей в общетерапевтических, хирургических и анестезиологических отделениях в 13 медицинских центрах Северной Америки. Авторы обнаружили низкий общий уровень знаний о катетерах ЛА, что подтверждалось в среднем только 67% корректных ответов. Несмотря на то, что отдельные специалисты с большим образованием и большим опытом постановки и использования информации, полученной с помощью катетера, продемонстрировали высокие результаты, ни один из этих факторов не гарантировал высокий уровень знаний.[263] Эти результаты были продублированы в различных специализированных медицинских группах.[264] Особенно это касается того, что в этих исследованиях от 30 до 50% клиницистов выполняют измерение ДЗЛА некорректно и что образовательные программы не способны улучшить исполнение.[265,266] Обобщая эти наблюдения, подчеркивается тот факт, что эффективное использование катетера ЛА требует высокой компетентности и клинического опыта и что измерение наиболее фундаментального показателя с помощью катетера ЛА, а именно давления заклинивания, таит риск развития осложнений.[267]

Физиологические размышления о мониторинге с помощью катетера в ЛА: прогнозирование давления заполнения ЛЖ

Катетеризация ЛА позволяет оценивать различные гемодинамические показатели, включая сердечный выброс, сатурацию смешанной венозной крови и наиболее важные диастолическое давление ЛА и давление заклинивания. Эти показатели, в свою очередь, используются, чтобы оценить давление заполнения ЛЖ и в комбинации с другими клиническими данными помочь обосновать назначение инфузии или вазоактивных препаратов.

Когда катетер ЛА флотирует в положение заклинивания, раздутый баллончик изолирует дистальное отверстие от проксимального артериального кровотока. Теперь статичный столб крови соединяет заклиненный кончик катетера ЛА с местом соединения легочных вен и левого предсердия. Таким образом, заклинивание катетера ЛА «продлевает» его конец для того, чтобы измерить давление в точке, в которой кровяной поток возобновляется на венозном участке легочной циркуляции. Так как сопротивление в крупных легочных венах незначительно, ДЗЛА обеспечивает точное, непрямое измерение как давления в легочных венах, так и ДЛП.[50,268]

Диастолическое давление легочной артерии (ДДЛА) часто используется как альтернатива ДЗЛА, чтобы оценить давление заполнения левого желудочка. Это приемлемо при нормальной циркуляции, потому что, когда сопротивление легочных сосудов низкое, давление в легочной

артерии в конце диастолы будет уравновешиваться с давлением ниже по течению в легочных венах и левом предсердии.[269,270] С точки зрения мониторинга, ДДЛА имеет дополнительное значение в создании возможности для постоянного мониторирования, в то время как ДЗЛА оценивается только периодически.

Для достоверности как ДДЛА, так и ДЗЛА в оценке давления заполнения левого желудочка столб крови, контактирующий с кончиком заклиненного катетера, и отток по легочным венам должны быть постоянными и статичными. На микроциркуляторном уровне этот канал содержит легочные капилляры, которые являются субъектом для наружной компрессии ближайшими альвеолами. West и соавт. описали модель трех зон легочного сосудистого русла, основанную на определяемых гравитацией взаимоотношениях между родственными давлениями в легочной артерии, легочной вене и близлежащей альвеоле.[271] Эта модель полезна для понимания состояний, когда измерения катетера ЛА являются ошибочными.

В зоне West1 альвеолярное давление превышает давление как в легочной артерии, так и в легочных венах, в то время как в зоне 2 оно является промежуточным между этими двумя давлениями (Рис. 40-28). Катетер ЛА, позиционированный как в зоне 1, так и в зоне 2, будет высоко восприимчив к альвеолярному давлению, и его значение будет скорее отражать альвеолярное давление или давление в дыхательных путях, чем давление заполнения левого желудочка. По существу, кончик катетера ЛА должен располагаться в зоне 3 для того, чтобы измерения ДЗЛА были точными. В большинстве клинических ситуаций пассивное положение пациента предрасполагает к условиям зоны 3, признаки которого подтверждаются рентгенографическим исследованием.[272] Однако, когда пациент располагается в боковом положении или полубоком на правом боку, зона 2 может значительно расширяться. В основном зона 1 и 2 становятся более протяженными при низком ДЛП, когда кончик катетера ЛА располагается вертикально выше левого предсердия или когда имеется высокое альвеолярное давление. Признаки некорректного положения катетера включают отсутствие нормальных волн a и v на кривой ДЗЛА, отсутствие вариаций ДЗЛА, создаваемых дыханием, и наличие ДДЛА, превышающего значение ДЗЛА, без чрезмерно высоких волн a или v, видимых на кривой давления.[49]

Нормальные кривые легочной артерии и давления заклинивания

Как только катетер ЛА с баллончиком на конце продвигается к его надлежащему положению в легочной артерии, записываются характерные кривые давления (Рис. 40-27). В верхней полой вене или правом предсердии должна наблюдаться кривая ЦВД с его пиками a, c и v и низким средним давлением. В этой точке баллон катетера ЛА раздувается, и катетер продвигается до прохождения трехстворчатого клапана, где записывается давление правого желудочка, которое характеризуется повторяющимися систолическими подъемами, широким пульсовым давлением и низким диастолическим давлением. Затем катетер ЛА вводится в выходной тракт правого желудочка и заплывает через пульмональный клапан в главную легочную артерию. Преждевременные желудочковые сокращения являются обычными для этого этапа из-за ударения катетера с баллончиком на конце о воронкообразную стенку правого желудочка. Введение в легочную артерию подтверждается шагом вверх диастолического давления и изменением морфологии кривой.

Иногда могут возникать трудности в нахождении различия давления правого желудочка от ДЛА, особенно если оцениваются только числовые значения для этих давлений. Однако внимательное наблюдение за формой кривой с фокусированием на начертании диастолического давления позволяет их дифференцировать. В диастолу ДЛА будет проваливаться из-за задержки потока во время закрытия легочного клапана, хотя в это же время давление в правом желудочке будет увеличиваться, потому что он в это время заполняется из правого предсердия (Рис. 40-27).[216]

При обычных состояниях подъем ДЛА слегка предшествует подъему давления в лучевой артерии из-за большей продолжительности изоволемического сокращения левого желудочка, а также из-за времени,

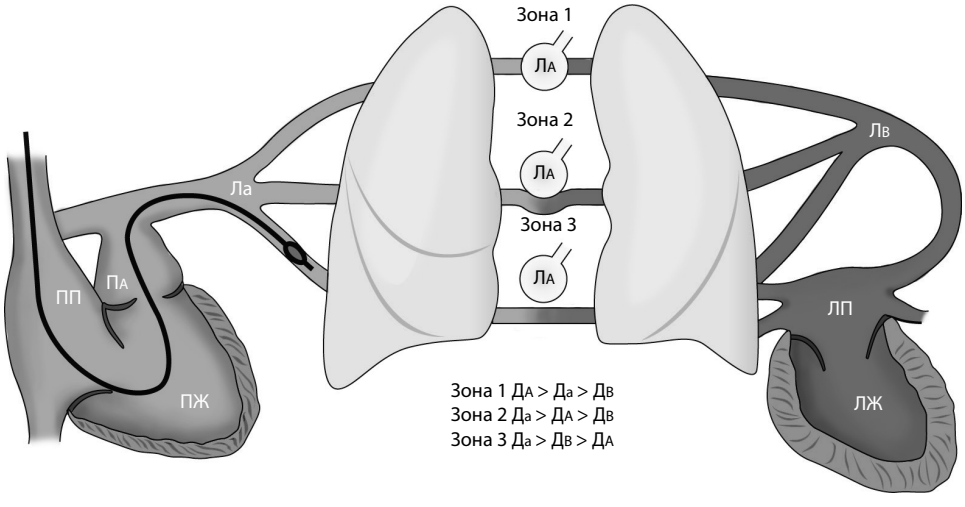


Рис. 40-28 Кончик катетера в легочной артерии должен заклиниваться в третьей легочной зоне Веста, чтобы обеспечить точную оценку давления в легочных венах (Дв) или в левом предсердии (ЛП). Когда альвеолярное давление (ДА) превышает Дв во второй легочной зоне или давление в легочных артериях (Да) в первой зоне, давление заклинивания будет отражать в большей мере альвеолярное, нежели внутрисосудистое давление. ЛЖ – левый желудочек; ЛА – легочная артерия; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек. *(Из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork, Churchill Livingstone, 1998, Рис. 6-10.)*

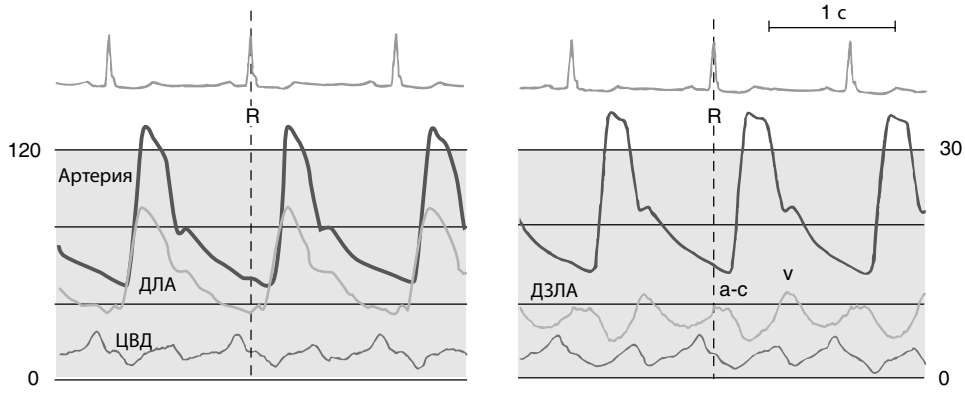


Рис. 40-29 Временно́е взаимоотношение между нормальным системным артериальным давлением (Артерия), давлением в легочной артерии (ДЛА), центральным венозным давлением (ЦВД) и давлением заклинивания легочной артерии (ДЗЛА). Заметьте, что волны a–c и v на кривой ДЗЛА появляются позднее на протяжении кардиоцикла, чем их аналоги на правой стороне сердца, что видно на кривой ЦВД. Шкала АД находится слева; шкала для ДЛП, ЦВД и ДЗЛА располагается справа. *(Из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork, Churchill Livingstone, 1998, Puc. 3-3.)*

необходимого для распространения волны давления к месту мониторирования, расположенному дистальнее. Однако на практике на прикроватных мониторах кривые легочного и системного артериального давления частично перекрываются (Рис. 40-29). Понимание этих временных взаимоотношений крайне важно для надлежащей интерпретации анормальных кривых легочного давления и давления заклинивания, особенно когда визуализируются высокие v волны (см. ниже).

Как отмечалось выше, давление заклинивания является непрямой оценкой давления в легочных венах и ДЛП и, более того, должно иметь сходство с венозными кривыми, с характерными пиками a и v, и провалами x и y. В то же время из-за наличия легочных сосудов между кончиком катетера ЛА и левым предсердием давление заклинивания является запаздывающим отражением ДЛП.[268] В среднем для пульсации ДЛА необходимо 160 *мс*, чтобы пересечь легочные вены, капилляры, артериолы и артерии. Как следствие этого запаздывания, a-пики давления заклинивания появляются в начале систолы желудочка после зубца R на ЭКГ, хотя a-пик – это конец диастолы (Рис. 40-29).

Чтобы распознать выступающие a- или v-пики на кривой давления заклинивания, не всегда необходимо раздувать баллончик катетера ЛА. Так как кривая ДЗЛА отражает волны давления, переданные в ретроградном направлении от левого предсердия, эти волны будут выглядеть необычно на фоне антеградных волн ДЛА, созданных сокращением правого желудочка. Принимая во внимание выступающие a- или v-пики, кривая ДЛА становится многосоставной, отражая как ретроградный, так и антеградный компоненты. Высокие левопредсердные пики a или v будут искажать нормальную кривую ДЛА, a-пиком, записанным в начале систолического подъема, и v-пиком, искажающим нисходящую вырезку (Рис. 40-30).[268,273] Однократно эти волны идентифицируются заклиниванием катетера ЛА и сравнением кривых ДЛА и ДЗЛА, логично, что пики a и v «давления заклинивания» на незаклиненной кривой ДЛА лучше визуализируются, чем при повторном раздувании баллончика.

В заключение, ДЗЛА, оцененное с помощью катетера ЛА с баллончиком на конце, обеспечивает отсроченное, демпфированное определение ДЛП измерением давления, близкого к месту слияния легочных вен и левого предсердия. Среднее давление заклинивания должно быть ниже среднего ДЛА; иначе кровь не должна течь в антеградном направлении. Форма кривой ДЗЛА должна быть низкоамплитудной, но с различимыми a- и v-пиками, если кривая давления представляется на мониторе с достаточным увеличением и разрешением сканирования.

Давление в левом предсердии, давление заклинивания легочной артерии и давление легочных капилляров

Наиболее широко распространенная техника мониторирования ДЛП во время кардиохирургических вмешательств включает катетеризацию левого предсердия с заведением в него катетера через правую верхнюю легочную вену и фиксацией его кисетным швом. Катетер выводится наружу через кожу ниже мечевидного отростка и присоединяется к закрытой системе мониторинга давления. Так как мониторинг ДЛП легко прекращается удалением катетера из левого предсердия через кожу, были предложены трансстернальные методы для мониторинга ДЛП во время операции, чтобы уменьшить риск кровотечения после удаления катетера.[274]

Сегодня прямое мониторирование ДЛП в значительной степени вытесняется мониторированием ДЛА, без сомнения, из-за широкого списка гемодинамических данных, обеспечиваемых последним. Более того, ДЗЛА, как правило, обеспечивает превосходную оценку ДЛП после операций на сердце.[275,276] С другой стороны, существует масса патофизиологических состояний, которые нарушают взаимоотношение между ДДЛА, ДЗЛА и ДЛП и лежат в основе ошибочных измерений и потенциальных клинических ошибок (см. ниже).

Прямое мониторирование ДЛП продолжает быть чрезвычайно полезным у пациентов детского возраста, подвергающихся комплексной хирургической коррекции

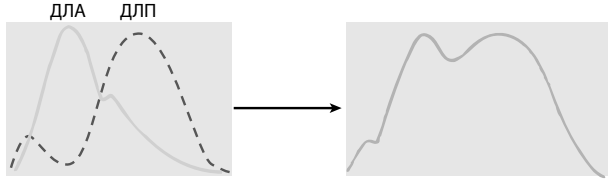


Рис. 40-30 Высокие волны a и v на кривой давления левого предсердия (ДЛП) передаются ретроградно через легочные сосуды, искажая антеградную кривую давления легочной артерии (ДЛА). Волна a на кривой ДЛП искажает систолическую волну, волна v искажает дикротическую зарубку. *(Из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork, Churchill Livingstone, 1998, Puc. 4-10.)*

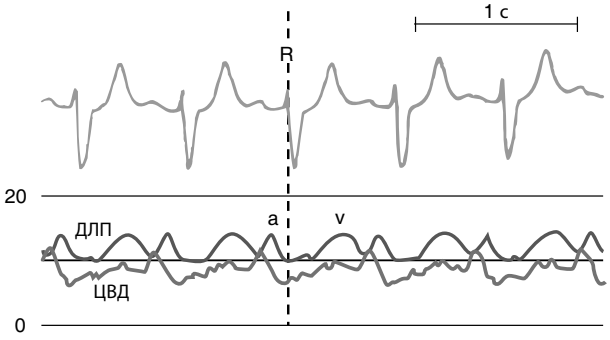


Рис. 40-31 Нормальное временно́е взаимоотношение между электрокардиограммой, кривой центрального венозного давления (ЦВД) и кривой давления левого предсердия (ДЛП). Кривые ДЛП и ЦВД имеют приблизительно идентичные формы, хотя волны а ЦВД слегка опережают волны а ДЛП *(Из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork, Churchill Livingstone, 1998, Рис. 2-9.)*

врожденных пороков сердца, частично из-за технических трудностей у этой популяции пациентов. Gold с соавт. сообщили, что осложнения от мониторинга левых отделов сердца встречались лишь при 0,68% из 2393 катетеризаций.[277] Однако прямая оценка левых камер сердца выполняется с большим риском воздушной и материальной эмболии системной циркуляции, особенно во время рутинного заполнения линий.

Удаление катетера может привести к кровотечению, наиболее частому осложнению при использовании катетеров ДЛП. Следовательно, эти линии должны удаляться до сведения медиастинальной раны грудной клетки, и если попытка изъятия встречает сопротивление, требуется повторное хирургическое обследование. К наиболее нетипичным осложнениям относятся прошивание катетера при фиксации механических протезов аортального или митрального клапанов, образование фистулы между правой верхней легочной веной и правым главным бронхом и эмболия фрагментами катетера.[277-279]

Нормальные кривые ДЛП имеют сходство с таковыми от катетера ЦВД, хотя существует несколько едва отличимых морфологических различий. Так как деполяризация предсердий берет начало в синоатриальном узле, расположенном в месте слияния верхней полой вены и правого предсердия, правосторонний а-пик возникает незначительно раньше, чем левосторонний а-пик (Рис. 40-31). Несмотря на то, что а-пик является более выступающим пиком давления на нормальной кривой ЦВД, v-пик чаще выше а-пика на нормальной кривой ДЛП, так как предполагается, что предсердное сокращение сильнее справа, нежели слева, и что левое предсердие менее растяжимо, чем правое.[61] Таким образом, интервал между предсердным и желудочковым сокращением приблизительно на 40 *мс* дольше справа, чем слева.[61] Следовательно, а- и с-пики видятся как обособленные пики на кривой давления правого предсердия, тогда как слева они сливаются в сложносоставной а-с-пик. На кривой ДЗЛА с-пик скрывается даже скорее демпфирующим эффектом сосудистого сопротивления легких.

Термины *давление заклинивания легочной артерии* и *давление окклюзии легочной артерии* используются как взаимозаменяемые и отражают одни и те же измерения, полученные от кончика катетера ЛА после раздувания баллончика и заплывания его в положение заклинивания. Однако не нужно путать давление легочных капилляров с давлением заклинивания или ДЛП, а термин *давление заклинивания легочных капилляров* не должен употребляться вовсе. Гидростатическое давление в легочных капиллярах, которое вызывает формирование отека, согласно уравнению Старлинга, отличается от ДЛП. Это давление, которое должно превышать ДЛП, чтобы поддерживать антеградный поток крови через легкие. Несмотря на то, что величина различия между давлением легочных капилляров и давлением заклинивания, как правило, мала, она может увеличиться заметно, когда увеличивается сопротивление потоку в легочных венах.[280] В большинстве ситуаций основной компонент ЛСС определяется на уровне прекапилляров и легочных артериол. Однако редкие состояния, такие как вено-окклюзионная болезнь легких, могут вызвать заметное увеличение посткапиллярного сопротивления потоку. Подобные условия возникают в ситуациях, когда диспропорционально увеличивается легочное венозное сопротивление, например, при повреждении центральной нервной системы, остром повреждении легких, гиповолемическом шоке, эндотоксинемии и инфузии норадреналина.[273,274] В этих ситуациях измерение давления заклинивания будет превышать давление легочных капилляров и, более того, повышать риск гидростатического отека легких. Хотя давление легочных капилляров может измеряться прикроватно анализом угасания кривой ДЛА после раздувания баллончика катетера ЛА, эти техники не адаптированы широко в клинической практике.[281,282] Чтобы избежать неразберихи, от фразы «давление заклинивания легочных капилляров» необходимо отказаться из-за ее неточности и обманчивости.

Изменения форм кривых давления легочной артерии и давления заклинивания

Мониторинг с помощью катетера ЛА подвержен тем же техническим артефактам, присущим всем методикам мониторинга инвазивного давления, кроме того, имеются дополнительные проблемы, характерные только для этого метода.[253,283,284] Так как катетер ЛА достаточно длинный

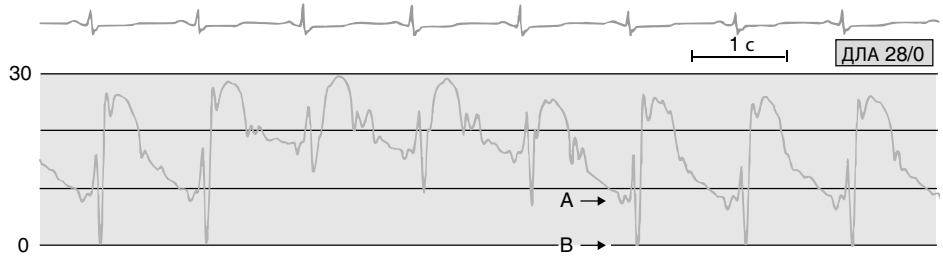


Рис. 40-32 Артефактные пики давления и кривые давления легочной артерии (ДЛА), вызванные движением катетера. Правильным значением конечно-диастолического давления легочной артерии является 8 *мм рт. ст.* (**A**), хотя монитор ошибочно показывает цифру ДЛА как 28/0 *мм рт. ст.* (**B**). *(Из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork, Churchill Livingstone, 1998, Рис. 5-6.)*

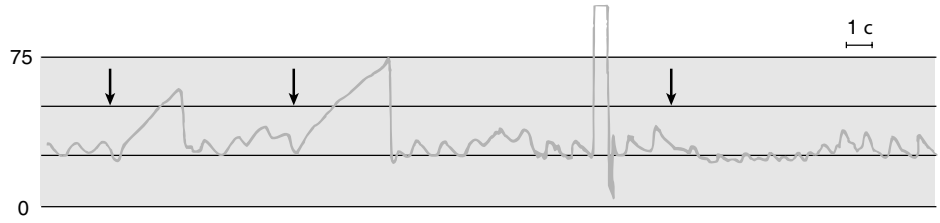


Рис. 40-33 Перезаклинивание катетера в легочной артерии (ЛА) вызывает артефактную запись кривой. Первые две попытки раздуть баллончик катетера ЛА (*первые две стрелки*) вызывали непульсирующее повышение давления, вызванное окклюзией кончика катетера. После того, как катетер слегка извлекли, раздувание баллона делает возможным правильное измерение давление заклинивания (*третья стрелка*). Перед третьей попыткой раздувания баллончика просвет линии измерения давления ЛА промыли, что восстановило правильное отражение пульсаций для детализации кривых давления в ЛА и момента заклинивания в правой части кривой *(Из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork, Churchill Livingstone, 1998, Рис. 5-7.)*

и пассивно проходит через камеры сердца, его данные более склонны к искажению от сгустков и воздушных пузырьков, а артефакты, связанные с движением катетера, более значимы. Артефакты всплесков давления могут быть обнаружены на кривой давления благодаря их специфической морфологии и временным характеристикам.

В начале систолы закрытие трикуспидального клапана сопровождается сокращением правого желудочка и выбросом крови, приводя к значимому движению катетера, являясь ответственным за наиболее частый артефакт на кривой давления ЛА.[283,285] Примечательно, что этот артефакт давления возникает одновременно с с-пиком на кривой ЦВД и может приводить как к искусственному занижению давления, так и к формированию пика. Если монитор определяет такое неуместно низкое значение давления, то это может ошибочно распознаваться как ДДЛА (Рис. 40-32). Повторное позиционирование катетера ЛА часто решает эту проблему.

Другой распространенный артефакт при использовании катетера ЛА встречается, когда баллончик перераздувается и окклюзирует просвет дистального отверстия. Этот феномен называется *перераздуванием* и обычно обусловлен миграцией катетера дистально и эксцентричным раздуванием баллончика, которое заставляет дистальный конец катетера упереться в стенку сосуда. И теперь катетер записывает постепенно восходящее давление, создаваемое путем постоянного промывания системы, и строит кривую завышенного давления от дистально окклюзированного отверстия (Рис. 40-33). Для катетера, который мигрировал в более дистальное положение, возможно, перезаклинивание возникнет и без раздувания баллончика. Примечательно, что давление перезаклинивания лишено пульсации, выше ожидаемого и постоянно и ровно повышается. Такой характер кривой должен вызывать подозрение и побуждать к быстрому исправлению ситуации.

Как подчеркивалось ранее, с каждым раздуванием баллончика катетера ЛА и измерением заклинивания, кончик катетера мигрирует дистально. Когда возникает кривая давления заклинивания во время частичного раздувания баллончика, это наводит на мысль, что катетер ЛА располагается не надлежащим образом в маленькой, периферической ветке легочной артерии. Катетер необходимо вытянуть до развития перезаклинивания, которое может привести к сосудистому повреждению или инфаркту легкого.

Патофизиологические состояния, вовлекающие левые камеры и клапаны сердца, вызывают характерные изменения на кривых давления легочной артерии и давления заклинивания. Одним из признаков этих изменений на кривых является высокий v-пик при митральной регургитации. В отличие от v-пика нормального давления заклинивания, создаваемого поздним систолическим обратным током из легочных вен, хорошо заметный v-пик митральной регургитации начинается в ранней систоле. Митральная регургитация вызывает слияние с-пика и v-пика и нивелирование систолического х-провала, вследствие отсутствия изоволемической фазы систолы левого желудочка, что, в свою очередь, связано с ретроградным выбросом крови в левое предсердие.[208] Поскольку выступающий v-пик митральной регургитации генерируется во время систолы желудочка, он завышает значение давления заполнения левого желудочка. Следовательно, в случаях тяжелого заболевания конечно-диастолическое давление левого желудочка лучше оценивается измерением давления заклинивания до начала регистрации v-пика (Рис. 40-34). Несмотря на то, что среднее давление заклинивания превышает конечно-диастолическое давление левого желудочка у пациентов с тяжелой митральной регургитацией, оно остается хорошим отражением среднего ДЛП. Ретроградное давление, отражаемое v-пиком регургитации, вносит вклад в гипертензию левого предсердия и последующий риск гидростатического отека легких.

Когда на кривой давления заклинивания присутствуют большие v-пики, чрезвычайно важно распознать их и быть способным отличить эту кривую давления заклинивания от кривой без раздувания баллончика. С первого взгляда такая кривая заклинивания с высоким систолическим v-пиком имеет сходство с типичной кривой ДЛА, но внимательное рассмотрение позволяет выявить характерные детали. Систолическое нарастание ДЛА достаточно крутое и немного предшествует повышению

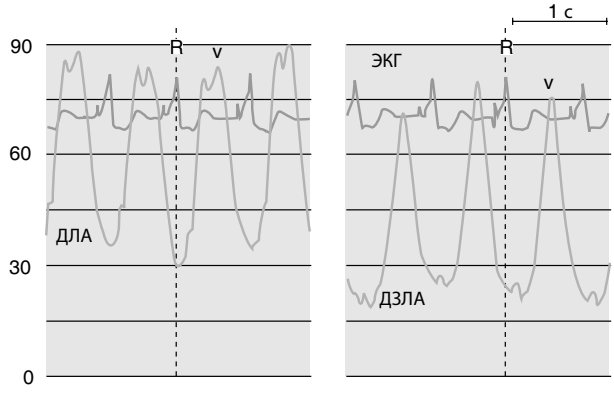


Рис. 40-34 Тяжелая митральная регургитация. Высокая систолическая волна v видна на кривой давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА), а также искажает кривую давления в легочной артерии (ДЛА) таким образом, что появляется расщепление. Электрокардиограмма аномальна из-за желудочковой электростимуляции. Конечно-диастолическое давление левого желудочка оценивается лучше измерением ДЗЛА во время зубца R на ЭКГ, до начала регургитационной v-волны. Заметьте, что среднее ДЗЛА превышает конечно-диастолическое давление в левом желудочке при этом состоянии. *(Из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork, Churchill Livingstone, 1998, Рис. 17-11.)*

систолического артериального давления, в то же время кривая заклинивания с выступающим v-пиком имеет более пологое повышение, которое начинается после повышения давления на лучевой артерии. Более того, v-пик давления заклинивания дотягивает этот пик до поздней фазы сердечного цикла, так что появляется после зубца Т на ЭКГ, в отличие от более ранних синхронных артериальных пиков системной и легочной циркуляции (Рис. 40-34).[208,286] Другим отличительным признаком у пациентов с тяжелой митральной регургитацией является необычная морфология самой кривой легочной артерии. Чем больше v-пик, тем больше регургитация, v-пик искажает кривую легочной артерии, придавая ей расщепленный вид и скрадывая нормальный конечнодиастолический дикротический зубец (Рис. 40-34).[273] Посредством распознавания этих тонких, но важных диагностических деталей клиницист может определить наличие v-пика давления заклинивания наблюдением за обычной (без заклинивания) кривой ДЛА. Это поможет исключить необходимость повторного раздувания баллончика и избежать разрыва артерии, потенциально возможного при катетеризации.

Внимательная оценка взаимоотношений между давлением и объемом левого предсердия помогает понять парадоксальную возможность наличия нормальной кривой давления заклинивания у пациента с тяжелой митральной регургитацией.[287,288] Три фактора определяют, будет ли митральная регургитация формировать выраженный v-пик на кривых давления левого предсердия или давления заклинивания: объем левого предсердия (часто называемый «волемический статус» пациента), комплайнс левого предсердия и объем регургитации (Рис. 40-35). Принимая как факт, что взаимосвязь давление-объем левого предсердия не линейна, один и тот же объем регургитации будет приводить к переменчивому увеличению систолического давления в зависимости от предшествующего объема предсердия в начале систолы. Более того, сущность этого взаимоотношения является зависимой от комплайнса (т.е. жесткости) левого предсердия. Хотя тотальный объем регургитации, входящий в левое предсердие, будет влиять на высоту v-пика, это, очевидно, не единственное, что определяет размер v-пика. Это может объяснить, почему у пациентов с острой митральной регургитацией наблюдается высокий v-пик давления заклинивания: эти больные имеют маленькое, жесткое левое предсердие с низкой эластичностью, в отличие от пациентов с длительно протекающим заболеванием. Неудивительно, что v-пик кривой давления заклинивания не является ни чувствительным, ни специфичным признаком тяжести митральной регургитации, и высота этого пика не должна использоваться для подобной оценки.[287] Выступающие v-пики давления заклинивания могут существовать в отсутствии митральной регургитации, когда ДЛП повышено, что может встречаться при сдавлении левого предсердия.[289] Высокие v-пики также обычно наблюдаются у пациентов с гиперволемией, застойной сердечной недостаточностью и дефектами желудочковой перегородки.[287] Отмечено, что гигантские v-пики, наблюдаемые у пациентов с дефектами межжелудочковой перегородки, не являются результатом ретроградного потока, а скорее результатом чрезмерного антеградного систолического потока в левое предсердие, вследствие наличия внутрисердечного шунта.[290]

В противоположность митральной регургитации, которая искажает систолическую часть кривой давления заклинивания, митральный стеноз нарушает ее диастолический отрезок. При этом состоянии пандиастолический градиент давления над митральным клапаном приводит к увеличению среднего давления заклинивания, делает нечетким ранне-диастолический y-провал и высокую конечно-диастолическую a-волну. Подобные гемодинамические аномалии выявляются у пациентов с миксомой левого предсердия или всегда, когда существует препятствие митральному потоку. Заболевания, которые увеличивают жесткость левого желудочка (например, инфаркт левого желудочка, перикардиальное сжатие, аортальный стеноз или системная гипертензия), вызывают изменения в давлении заклинивании, которые имеют частичное сходство с митральным стенозом. В этих состояниях среднее давление заклинивания увеличивается, и кривая демонстрирует выступающий a-пик, но y-провал остается крутым из-за отсутствия какого-либо препятствия потоку через митральный клапан во время диастолы. Поскольку пациенты с выраженным митральным стенозом часто имеют сосуществующую фибрилляцию предсердий, a-волна не будет представлена в большинстве таких случаях (Рис. 40-36).[208]

Ишемия миокарда может быть определена с помощью катетера ЛА несколькими способами. Ишемия сама по себе уменьшает расслабление левого желудочка и таким образом приводит к диастолической дисфункции, модели, особенно характерной для ишемии во время нагрузки, связанной с тахикардией или ускоренной стимуляцией предсердий.[195,291,292] Нарушение релаксации желудочков

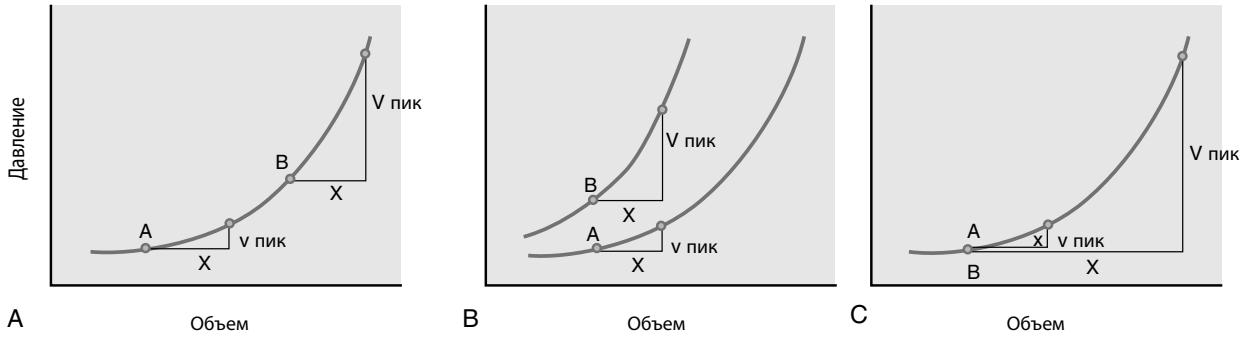


Рис. 40-35 Высокая волна V как индикатор тяжелой митральной регургитации. Кривые давление-объем левого предсердия описывают три фактора, при которых определяется повышенная волна v. **A**, Влияние объема левого предсердия. Для некоторого объема регургитации (x) волна v на кривой давления левого предсердия будет завышенной, если исходный объем предсердия является повышенным (сравнение точки B с точкой A). **B**, Влияние податливости левого предсердия. Для некоторого объема регургитации (x) волна v на кривой давления левого предсердия будет завышенной, если исходная податливость предсердия снижена (сравнение точки B с точкой A). **C**. Влияние объема регургитации. Начиная с некоторого исходного объема левого предсердия (точки A и B), если объем регургитации увеличивается (X против x), волна v на кривой давления в левом предсердии будет увеличиваться (V против v). *(Из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork, Churchill Livingstone, 1998, Puc. 17-13.)*

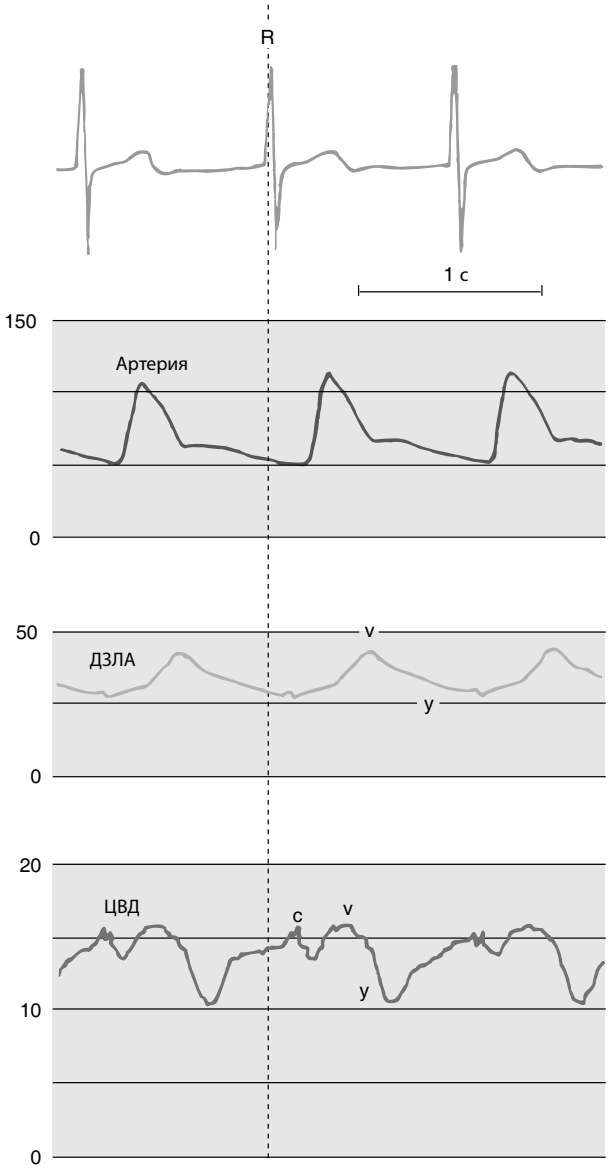


Рис. 40-36 Митральный стеноз. Среднее давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) увеличивается (35 *мм рт. ст.*), и диастолический провал y заметно ослабляется. Сравните наклон провала y на кривой ДЗЛА с аналогичным элементом кривой ЦВД. Кроме того, сравните этот провал y на кривой ДЗЛА с провалом y на кривой ДЗЛА при митральной регургитации (см. Рис. 40-34). Пик A не визуализируется на кривых ДЗЛА и ЦВД из-за фибрилляции предсердий. Артерия – артериальное давление. *(Из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork , Churchill Livingstone, 1998, Рис. 17-19.)*

приводит к формированию жесткого, с низким комплайнсом левого желудочка, что лежит в основе увеличения конечно-диастолического давления в левом желудочке[293-295]. Несмотря на то, что ишемия миокарда часто диагностируется по росту диастолического, среднего и систолического давления легочной артерии, эти изменения в основном являются менее заметными, чем сопровождающие изменения в давлении заклинивания и появление высоких a-пиков и v-пиков (Рис. 40-37). У пациентов с левожелудочковой ишемией высокие a-пики давления заклинивания создаются конечно-диастолическими сокращениями предсердия в сторону жесткого, не эластичного расслабленного левого желудочка.[296] Несмотря на то, что диастолическая дисфункция, сопровождающая ишемию миокарда, лежит в основе увеличения конечно-диастолического давления левого желудочка, этот подъем в давлении часто сосуществует со снижениями конечно-диастолического объема левого желудочка и преднагрузки.[195] Необходимо оценивать несогласованность между давлением заполнения и объемом заполнения в этом состоянии, чтобы избежать диагностических и лечебно-тактических ошибок.

Миокардиальная ишемия также вызывает характерную модель систолической дисфункции левого желудочка. Систолическая дисфункция является «визитной карточкой» сущности ишемии, которая обусловлена внезапной редукцией или прекращением коронарного кровотока в регионе миокарда.[292,297] При тяжелой систолической дисфункции изменения в контрактильном статусе левого желудочка могут определяться по данным гемодинамического мониторинга. Развиваются значительное снижение фракции изгнания и повышение конечно-диастолического объема и давления левого желудочка, а также системная артериальная гипотензия и повышение диастолического легочного давления и давления заклинивания.[298] Более неспецифические гемодинамические проявления (манифестации) ишемии миокарда встречаются, когда нарушается геометрия левого желудочка или когда региональная ишемия миокарда поражает папиллярные мышцы и приводит к острой митральной регургитации.[299] Эти формы митральной регургитации часто называются «ишемия папиллярных мышц» или «функциональная митральная регургитация». Как отмечалось ранее, мониторинг с помощью катетера ЛА очень хорошо пригоден для определения этих событий, демонстрируя появление нового v-пика регургитации на кривых давления легочной артерии и заклинивания (Рис. 40-34).

Должен ли использоваться катетер ЛА у пациентов высокого риска как дополнительный монитор для определения ишемии миокарда, остается спорным.[295,300-302] Нет подходящего, достаточно чувствительного и специфичного метода для определения периоперационной ишемии миокарда. Хотя пациенты с ишемией левого желудочка, вероятно, имеют более высокое значение среднего давления заклинивания, чем пациенты без ишемии, эти различия малы, и могут быть трудности с определением их в клинических условиях.[295] Более того, четких количественных пороговых значений для среднего давления заклинивания или a-пиков и v-пиков волн давления для диагностики ишемии не было идентифицировано, возможно, из-за широких вариаций, обнаруженных у нормальных пациентов. Поэтому, когда используется катетер ЛА для диагностики ишемии миокарда, лучшим подходом является интеграция данных катетера ЛА с другими клиническими данными.[303]

Ишемия правого желудочка вызывает характерные формы кривой, получаемой с помощью катетера ЛА, которые помогают диагностировать и лечить это состояние. Так же, как ишемия левого желудочка повышает ДЗЛА, ишемия правого желудочка увеличивает ЦВД. Безусловно, это одна из нескольких ситуаций, при которых ЦВД может быть выше, чем ДЗЛА. К тому же, кривая ЦВД может демонстрировать выступающий a-пик, являющийся результатом диастолической дисфункции правого желудочка, и выступающий v-пик, являющийся результатом трикуспидальной регургитации, вызванной ишемией.[304,305] Эта частная форма кривой ЦВД описывается как кривая, имеющая M или W конфигурацию, из-за высоких a-пиков и v-пиков и вклиненных крутых x-провалов и y-провалов. Тяжелая легочная гипертензия может также приводить

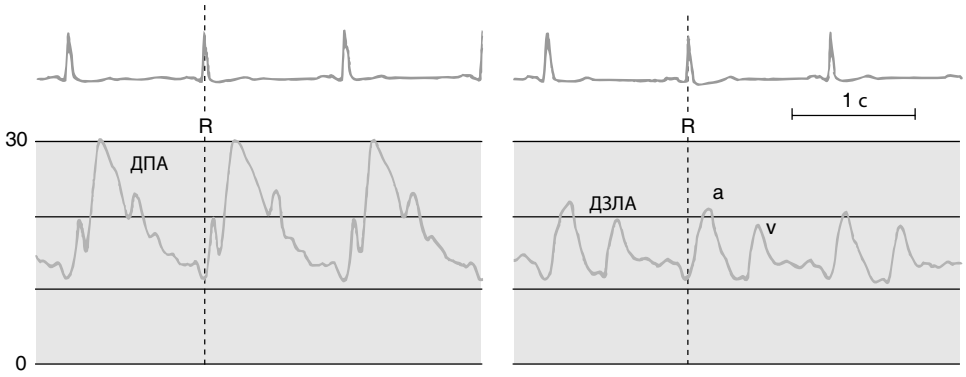


Рис. 40-37 Ишемия миокарда. Давление в легочной артерии (ДЛА) является относительно нормальным, и только среднее давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) значительно повышается (15 *мм рт. ст.*). Однако морфология ДЗЛА является заметно аномальной, с высокими волнами а (21 *мм рт. ст.),* являющимися результатом диастолической дисфункции, характерной для этого состояния. *(Из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork, Churchill Livingstone, 1998, Рис. 12-4.)*

к ишемии и дисфункции правого желудочка и увеличению ЦВД, однако она может быть дифференцирована от первичной дисфункции правого желудочка, при которой ДЛА и расчетное ЛСС являются нормальными.

Кривая ЦВД при инфаркте правого желудочка подобна таковой при рестриктивной кардиомиопатии или перикардиальном сдавлении и имеет повышенное среднее давление, выступающие а-пик и v-пики, и крутые х-провалы и у-провалы.[306] Обычно в этих ситуациях сердечная недостаточность – это нарушенный диастолический комплайнс правого желудочка, часто называемый «рестриктивной физиологией». При рестриктивной кардиомиопатии и инфаркте правого желудочка диастолическая дисфункция ухудшает расслабление желудочков и снижает комплайнса стенки, тогда как при перикардиальной констрикции, также называемой констриктивным перикардитом или перикардиальной рестрикцией, заполнение сердца ограничено очень жестким, часто кальцифицированными листками перикарда. Нарушенный венозный возврат уменьшает конечно-диагностический объем, ударный объем и сердечный выброс. Несмотря на сниженные сердечные объемы, давления заполнения сердца заметно увеличиваются и уравновешиваются во всех четырех камерах сердца в конце диастолы (Рис. 40-38). Хотя мониторинг с помощью катетера ЛА выявляет выравнивание давлений, характерные M и W конфигурации чаще встречаются на кривой ЦВД, наиболее вероятно, из-за демпфирующего эффекта легочных сосудов на давление заполнения левых камер.[307-309]

Другой признак перикардиальной констрикции наблюдается на кривых давления правого и левого желудочков. Эти кривые демонстрируют быстрые, но короткие по продолжительности фазы конечно-диастолического заполнения желудочков, которые вызывают формирование диастолической модели «провал-и-плато» или «признак квадратного основания».[72,310] В некоторых ситуациях, особенно когда частота сердца замедленна, похожая модель кривой может быть записана на кривой ЦВД: крутая у-выемка (диастолический нырок), вызванная быстрым ранне-диастолическим потоком из предсердия в желудочек, приводящая к средне-диастолическому h-пику (плато) из-за прерывания в потоке нарушенным рестриктивным перикардиальным панцирем (Рис. 40-38).

Подобно перикардиальной констрикции, тампонада сердца нарушает заполнение сердца, но в случае тампо-

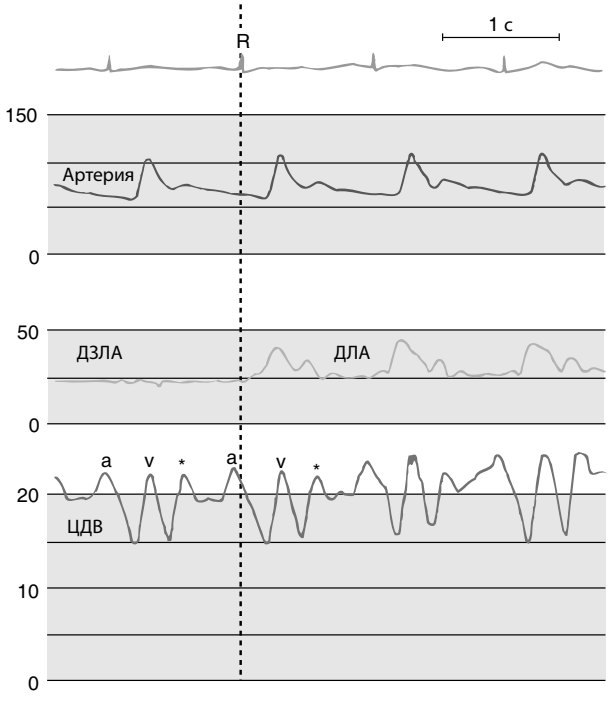


Рис. 40-38 Перикардиальное сдавление. Это состояние вызывает подъем и выравнивание диастолического давления заполнения в кривых давления легочной артерии (ДЛА), давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) и центрального венозного давления (ЦВД). Кривая ЦВД выявляет высокие волны а и v вместе с крутыми провалами х и у и средне-диастолическую волну-плато (*) или волну h. *(Из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork, Churchill Livingstone, 1998, Рис. 18-1.)*

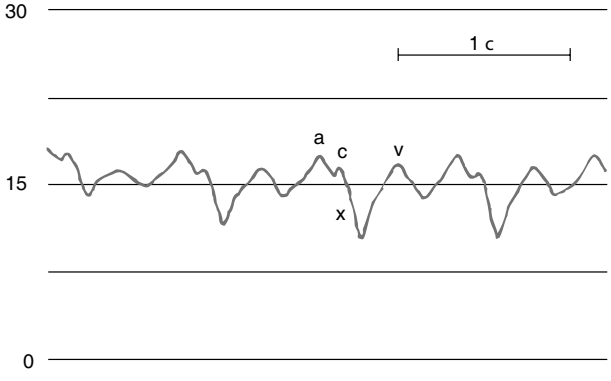


Рис. 40-39 Тампонада сердца. Кривая центрального венозного давления демонстрирует увеличенное среднее давление *(16 мм рт. ст.)* и уплощение нисходящего участка у. Ср. с Рис. 40-38 *(Из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork, Churchill Livingstone, 1998, Рис. 18-5.)*

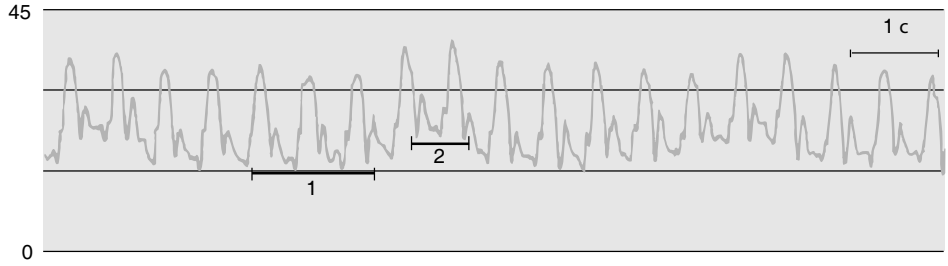


Рис. 40-40 Влияние механической вентиляции с положительным давлением на давление в легочной артерии. Давление в легочной артерии должно измеряться в конце выдоха (участок 1, 15 *мм рт. ст.*), чтобы избежать артефакта, вызванного положительным давлением на вдохе (участок 2, 22 *мм рт. ст.*). Ср. с Рис. 40-26 *(Из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork, Churchill Livingstone, 1998, Рис. 16-3.)*

нады этот эффект создается давлением жидкости, скопившейся в перикарде. Это скопление жидкости приводит к заметному увеличению ЦВД и уменьшению диастолического объема, ударного объема и сердечного выброса. Несмотря на схожесть многих гемодинамических признаков, тампонаду от констрикции можно отличить по различиям кривых ЦВД, столь схожих при этих двух состояниях. При тампонаде кривая венозного давления более монофазна, и на ней доминируют систолические x-провалы давления. Диастолический y-провал давления смягчается или отсутствует из-за того, что ранне-диастолический поток из правого предсердия в правый желудочек нарушается компрессией близлежащей жидкостью, скопившейся в перикарде (Рис. 40-39).[307,311,312] Очевидно, что как клинические, так и гемодинамические факты помогают дифференцировать эти состояния, как например, наличие *парадоксальной пульсации*, почти обязательная находка при тампонаде сердца (см. Рис. 40-16).[313] Сосуществующие аномалии, такие как тахикардия, аритмия и недостаточность сократительной способности предсердий, могут затруднять интерпретацию этих кривых. Иногда локализованная перикардиальная компрессия может симулировать клапанный стеноз, а гиповолемия может снизить давление заполнения сердца до вариантов нормальных значений и опровергнуть диагноз.

Вероятно, единственной наиболее важной аномалией на кривой или проблемой интерпретации данных мониторинга с помощью катетера ЛА является распознавание корректного значения давления у пациентов, которые получают респираторную поддержку с положительным давлением или имеют затруднения спонтанного дыхания или другие причины, значимо увеличивающие внутригрудное давление. Так же как при мониторинге ЦВД, трансмуральное давление заполнения сердца лучше оценивается, когда записывается значение конечно-экспираторного давления (см. более ранний раздел «Физиологические составляющие мониторинга центрального венозного давления: взаимоотношение диастолического давления и объема и трансмурального давления»). Во время вентиляции с положительным давлением вдох увеличивает давление в легочной артерии и давление заклинивания. Измеряя эти давления в конце выдоха, можно минимизировать компрометирующий эффект инспираторного увеличения внутригрудного давления (Рис. 40-40).[199] Резкий вдох во время самостоятельного дыхания имеет противоположный эффект, но опять же измерение этих давлений в конце выдоха исключает этот искажающий фактор. Прикроватные мониторы, предназначенные для алгоритмов, цель которых определить и записать числовые значения конечно-экспираторных давлений, однако, являются, как ни печально, неточными.[314,315] Наиболее надежным методом для оценки центрального венозного давления в конце выдоха является исследование кривых на калиброванном экране монитора или записанных на бумагу.[315,316]

Использование показателей давления в центральных сосудах для оценки преднагрузки левого желудочка

Детальное понимание взаимозависимости между давлением заполнения левого желудочка и преднагрузкой является важным для корректной клинической интерпретации данных, полученных с помощью катетера ЛА. Хотя такие суррогаты, как ДДЛА и ДЗЛА, используются для определения состояния заполнения левого желудочка, многие факторы оказывают влияние на взаимозависимость между давлением заполнения и объемом камеры. Например, ДЗЛА в 20 *мм рт. ст.* является существенно превышающим норму, однако зависящие от его интерпретации и клинической ситуации лечебные мероприятия должны быть различными. Характерная интерпретация этого давления заполнения зависит от экстракардиального давления и комплайнса желудочка. Наиболее часто, если предполагаются нормальные

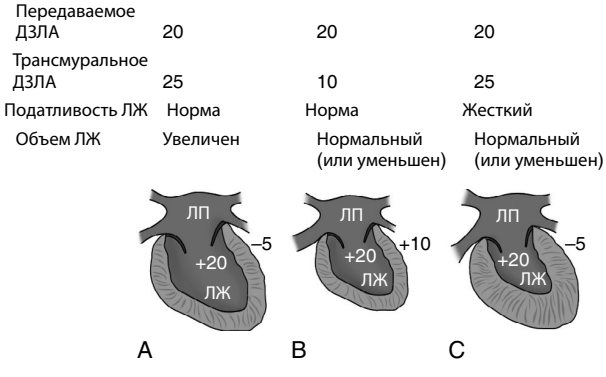


Рис. 40-41 Влияние экстракардиального давления и податливости желудочка на преднагрузку левого желудочка (ЛЖ). Существуют три варианта интерпретации повышенного передаточного давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА, 20 *мм рт. ст.*). **A**, Экстракардиальное давление (–5 *мм рт. ст.*) и податливость ЛЖ являются нормальными, трансмуральное ДЗЛА повышено (25 *мм рт. ст.*) и объем ЛЖ увеличен. **B**, Экстракардиальное давление повышено (+10 *мм рт. ст.*), податливость ЛЖ нормальная, трансмуральное ДЗЛА снижено (10 *мм рт. ст.*) и объем ЛЖ нормальный или снижен. **C**, Экстракардиальное давление нормальное, податливость ЛЖ снижена (жесткий желудочек), трансмуральное ДЗЛА повышено (25 *мм рт. ст.*) и объем ЛЖ нормальный или снижен. *(Из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork, Churchill Livingstone, 1998, Рис. 15-8.)*

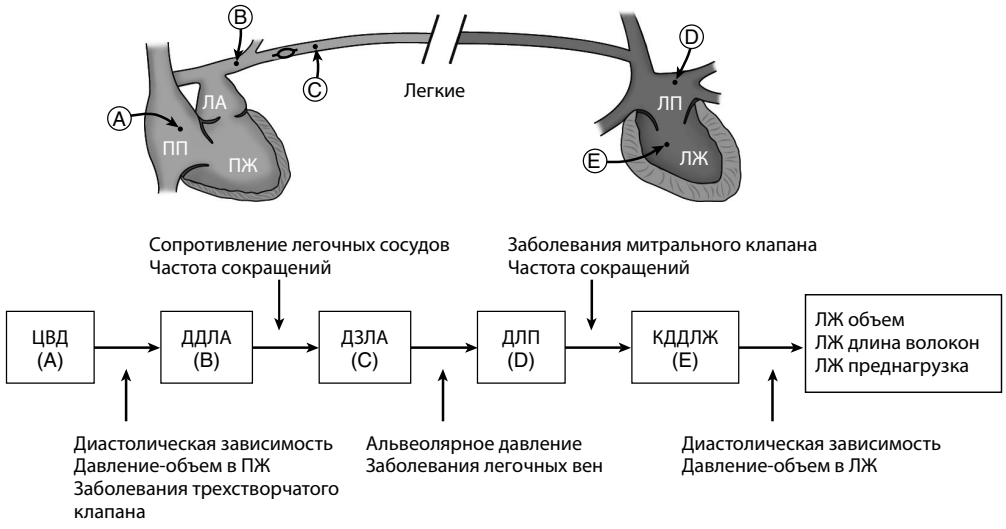


Рис. 40-42 Анатомические и физиологические факторы, которые влияют на взаимоотношение между различными критериями оценки заполнения ЛЖ и его истинной преднагрузкой. Чем выше по течению крови измеряется давление, тем больше привходящих факторов влияет на соотношение между этим измерением и преднагрузкой ЛЖ. ЦВД – центральное венозное давление; ЛП – левое предсердие; ДЛП – давление в левом предсердии; КДДЛЖ – конечно-диастолическое давление в левом желудочке; ЛА – легочная артерия; ДДЛА – диастолическое давление в легочной артерии; ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; Д–О – давление-объем; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек. *(Из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork, Churchill Livingstone, 1998, Рис. 15-5.)*

значения среднего экстракардиального давления и комплайнса желудочка, то давление заклинивания в 20 *мм рт. ст.* расценивается как гиперволемия, с увеличением конечно-диастолического объема левого желудочка, вызывающим увеличение ДЗЛА. Однако допускаются другие умозаключения, если экстракардиальное давление увеличивается при определенном состоянии, включая тампонаду, сдавление или вентиляцию с положительным давлением. Более того, давление заклинивания в 20 *мм рт. ст.* может означать, что комплайнс желудочка снижается, что может происходить при вторичной диастолической дисфункции из-за ишемии миокарда, гипертрофии или кардиомиопатии (Рис. 40-41).

Определение идеального центрального сосудистого давления часто является сложной клинической задачей. Крайне высокие и низкие значения имеют соответствующую очевидную интерпретацию. К сожалению, факты редко так очевидны у критически тяжелых пациентов, и оптимальное давление заклинивания должно часто подбираться эмпирически. У некоторых пациентов волемическая нагрузка может быть полезна в определении оптимального давления сопоставлением с исходным уровнем гемодинамики. Внутривенный болюс кристаллоидного или коллоидного раствора (от 250 до 500 *мл*) вводится в течение 15 *мин*, затем измеряются изменения давления заклинивания. Небольшое увеличение в давлении заклинивания после волемической нагрузки (например, на 3 *мм рт. ст.*) предполагает, что условия функционирования желудочка описываются плоской порцией кривой его диастолического заполнения, в то время как большее увеличение давления заклинивания (например, более или равное 7 *мм рт. ст.*) предполагает, что условия функционирования желудочка описывает крутая порция кривой и что лишь небольшое увеличение ударного объема и сердечного выброса может быть достигнуто без вещественного риска развития гидростатического отека легких.[50,315]

С течением лет клиницисты признали, что ЦВД является плохим индикатором волемического статуса в силу разнообразных соображений.[317,318] Кривые диастолическое давление-объем для левого и правого желудочков отличаются даже у здоровых индивидов из-за того, что левый желудочек менее растяжим. Хотя исследователи продемонстрировали, что ЦВД, ДДЛА и ДЗЛА изменяются в одном направлении, более важным вопросом является, будут ли небольшие изменения в ЦВД клинически значимыми или, даже более достоверно, определяющими.[319,320]

Совместная перегородка левого и правого желудочков, так же как наличие общего перикарда, лежит в основе последующих интерпретационных проблем в использовании ЦВД для оценки преднагрузки желудочков. Желудочковая взаимозависимость и перикардиальная стесненность связывают изменения в функции правого и левого желудочков так, что первичные изменения в заполнении правого желудочка вызывают вторичные изменения в заполнении левого желудочка нарушением этого взаимоотношения диастолическое давление-объем.[198,321] Например, острая гипертензия легочной артерии вызывает увеличение конечно-диастолического объема и давления в правом желудочке, смещение межжелудочковой перегородки влево и увеличение конечно-диастолического давления левого желудочка, одновременно уменьшая конечно-диастолический объем левого желудочка из-за смещения взаимозависимости давление-объем левого желудочка в сторону более крутой и жесткой кривой (жесткая кривая – кривая зависимости давление-объем, характеризующая желудочек с плохой растяжимостью). И наоборот, первичные изменения на левой стороне могут неблагоприятно нарушать работу правых структур сердца подобным образом.

И наконец, многочисленные дополнительные факторы могут нарушать взаимоотношение между ЦВД и преднагрузкой левого желудочка (Рис. 40-42).[194] Наличие препятствия потоку из левого желудочка отражается на «давлении заполнения», так же как и множество скрытых факторов, нивелирующих взаимозависимость между мониторируемым давлением и преднагрузкой левого желудочка. Принимая во внимание эти составляющие, неудивительно, что счита-

ется неправильным доверять ЦВД в оценке преднагрузки левого желудочка у критически больных пациентов.

Оценка конечно-диастолического давления левого желудочка

Первым поводом для оценки давления заклинивания является то, что оно оценивает давление легочных капилляров и также предлагает оценку гидростатического давления в легочных капиллярах, которое в значительной степени определяет формирование отека легких. Хотя давление заклинивания и давление капилляров не тождественны, изменения в ДЗЛА и давлении капилляров, как правило, отражают изменения друг друга.

Второй причиной для измерения давления заклинивания является оценка заполнения левого желудочка.

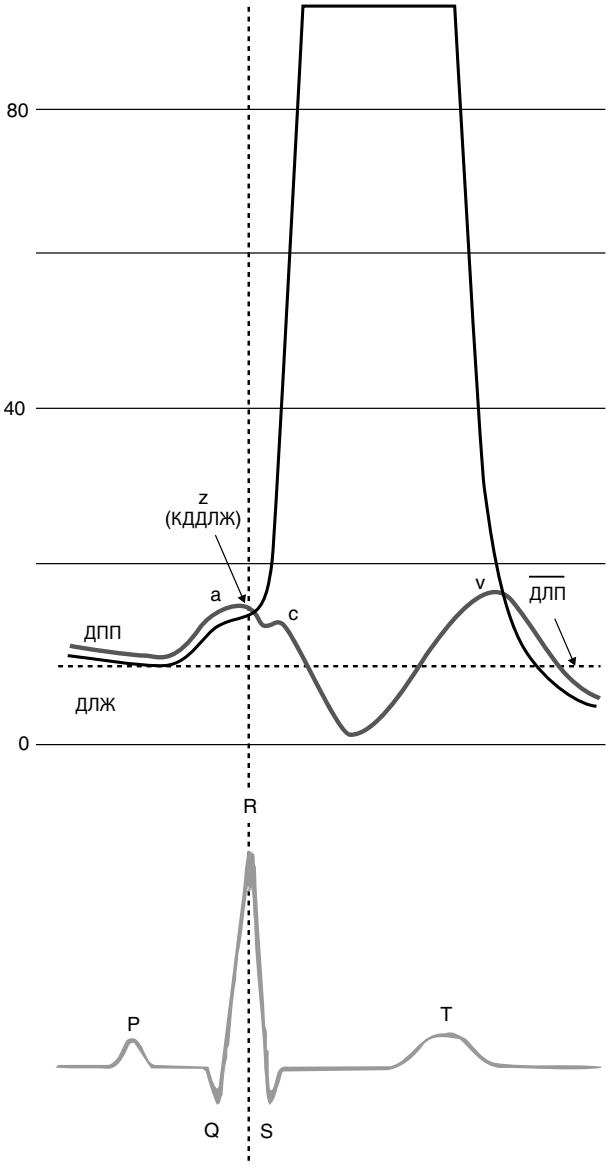


Рис. 40-43 Взаимоотношение между давлением в левом предсердии (ДЛП) и конечно-диастолическим давлением в левом желудочке (КДДЛЖ). КДДЛЖ измеряется в Z-точке на кривой давления в левом желудочке (ДЛЖ) во время зубца R на ЭКГ. Среднее ДЛП (9 *мм рт. ст.*) недооценивает КДДЛЖ (15 *мм рт. ст.*), но пик волны а на кривой ДЛП точно оценивает КДДЛЖ. *(Из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork, Churchill Livingstone, 1998, Рис. 6-1)*

Табл. 40-5 Недооценка конечно-диастолического давления левого желудочка

Состояние	Место разногласия	Причина разногласия
Диастолическая дисфункция	Сред. ДЛП < КДДЛЖ	Увеличенная конечно-диастолическая а-волна
Регургитация на аортальном клапане	Волна а ДЛП< КДДЛЖ	Закрытие митрального клапана прежде окончания диастолы
Регургитация на клапанах легочного ствола	ДДЛА < КДДЛЖ	Два направления для потока через легочную артерию
Блокада правой ножки пучка Гиса	ДДЛА < КДДЛЖ	Запоздалое открытие пульмонального клапана
После пневмонэктомии	ДЗЛА < ДЛП или КДДЛЖ	Препятствие кровотоку через легкие

ДЛА – давление в левом предсердии; КДДЛЖ – конечно-диастолическое давление в левом желудочке; ДДЛА – диастолическое давление в легочной артерии; ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии. (*С изменениями из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork, Churchill Livingstone, 1998, стр. 59.*)

Конечно-диастолическое давление заклинивания после сокращения предсердия лучше предсказывает конечно-диастолическое давление заполнения левого желудочка и преднагрузку.[315] Конечно-диастолическое давление измеряется в Z-точке (точка, в которой уклон давления левого желудочка изменяется вверх, приблизительно на 50

Табл. 40-6 Переоценка конечно-диастолического давления левого желудочка

Состояние	Место разногласия	Причина разногласия
Положительное давление в конце вдоха	Сред. ДЗЛА > сред. ДЛП	Расширение зон 1 или 2 или изменение перикардиального давления
Легочная артериальная гипертензия	ДДЛА > сред. ДЗЛА	Увеличение легочного сосудистого сопротивления
Окклюзионные заболевания легочных вен	Сред. ДЗЛА > сред. ДЛП	Препятствие потоку через большие легочные вены
Митральный стеноз	Сред. ДЛП > КДДЛЖ	Препятствие потоку через митральный клапан
Митральная регургитация	Сред. ДЛП > КДДЛЖ	Ретроградная систолическая v-волна, увеличивающая среднее давление в предсердии
Дефект межжелудочковой перегородки	Сред. ДЛП > КДДЛЖ	Антеградная систолическая v волна, увеличивающая среднее давление в предсердии
Тахикардия	ДДЛА > сред ДЛП > КДДЛЖ	Короткая диастола формирует градиент между сосудами легких и митральным клапаном

ДЛА – давление в левом предсердии; КДДЛЖ – конечно-диастолическое давление в левом желудочке; ДДЛА – диастолическое давление в легочной артерии; ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии. (*С изменениями из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork, Churchill Livingstone, 1998, стр. 59.*)

мс после зубца Q на ЭКГ и, как правило, совпадает с зубцом R на ЭГК) (Рис. 40-43).[61]

Ситуации, при которых давление заклинивания недооценивает конечно-диастолическое давление левого желудочка

Когда катетер ЛА используется для оценки давления заполнения левого желудочка, существует множество ситуаций, при которых это давление либо недооценивается, либо переоценивается (Табл. 40-5 и 40-6, соответственно). Диастолическая дисфункция левого желудочка, лежащая в основе снижения комплайнса желудочка, является наиболее частой причиной недооценки конечно-диастолического давления левого желудочка.[322] Предсердный вклад в конечно-диастолический объем левого желудочка и давление составляет обычно менее 20%, но при диастолической дисфункции он может достигать приблизительно 50%.[296] При этих состояниях а-пик на кривой давления заклинивания будет необычно выступать и будет обеспечивать очень близкую оценку конечно-диастолического давления левого желудочка, но среднее давление заклинивания будет недооценивать заполнение левого желудочка (см. Рис. 40-37).[269] У пациентов с аортальной регургитацией происходит ненормальное диастолическое заполнение левого желудочка из аорты, как только давление в левом желудочке падает до давления в аорте, и продолжается после сокращения левого предсердия и закрытия митрального клапана. Диастолическое давление левого желудочка продолжает возрастать до тех пор, пока конечно-диастолическое давление не достигнет начала механической систолы. Поскольку закрытие митрального клапана происходит до окончания диастолы, оба – и среднее ДЗЛА, и а-пик давления заклинивания – будут недооценивать конечно-диастолическое давление левого желудочка.[269]

При наличии недостаточности пульмонального клапана диастолический поток в проксимальной легочной артерии становится двунаправленным, движение крови происходит как антеградно – в левое предсердие, так и ретроградно – в правый желудочек. Когда конечно-диастолическое давление в правом желудочке ниже, чем ДЛА, диастолический поток из легочной артерии стремится в направлении низкого давления навстречу правому желудочку, и ДДЛА будет недооценивать ДЗЛА, ДЛА и конечно-диастолическое давление левого желудочка.[323]

Когда ЛСС нормальное, не существует никаких градиентов давления поперек ложа легочных сосудов в конце диастолы, ДДЛА уравновешивается по направлению к ДЛП. Однако, когда систола правого желудочка замедляется из-за блокады правой ветки пучка Гиса, ДЛА продолжает снижаться в виде х-провала или систолического снижения в ДЛП. В такой обстановке ДЛА может недооценивать конечно-диастолическое давление левого желудочка даже на 7 *мм рт. ст.*[324]

При нормальных состояниях раздувание баллончика катетера ЛА для измерения давления заклинивания внезапно прекращает антеградный поток крови через маленький сектор легких и не имеет никакого измеримого эффекта на тотальный легочный кровоток или заполнение левого сердца. Однако после пневмонэктомии или при других редких состояниях, когда заметно снижается объем сосудистого русла малого круга, раздувание баллончика может окклюзировать значимую порцию из оставшейся площади поперечного сечения легочных сосудов. Вытекающая отсюда механическая обструкция легочного кровотока приводит к повышению ЦВД, а также снижению ДЛП, сердечного выброса и системного артериального давления.[325] Более того, из-за раздувания баллончика ЛА для измерения давления заклинивания, приводящего к обструкции легочного кровотока, измеренное давление заклинивания недооценивает конечно-диастолическое давление в левом предсердии и левом желудочке, которые существовали до раздувания баллона.

Ситуации, при которых давление заклинивания переоценивает конечно-диастолическое давление левого желудочка

Респираторные влияния на кривые давления легочной артерии и давления заклинивания являются самыми частыми причинами завышения конечно-диастолического давления левого желудочка (см. Табл. 40-6). Механическая вентиляция с ПДКВ ставит специфическую проблему, поскольку она может расширять зоны 1 или зоны 2 легочного состояния и позволяет ДЗЛА быть подверженным влиянию альвеолярного давления. В основном механическая вентиляция с ПДКВ увеличивает давление заклинивания на величину менее половины значения примененного ПДКВ (т.е. ПДКВ в 10 *см вод. ст.* будет повышать давление заклинивания менее чем на 5 *см* H_2O или 4 *мм рт. ст.*).[50,326] Тем не менее, отношение комплайнса грудной стенки к комплайнсу легких имеет достоверно сильное воздействие на взаимосвязь между ПДКВ и его влиянием на ДЗЛА, и простые математические методы для нивелирования этого эффекта неадекватны.[50,321,327] Альтернативные методы корректировки ПДКВ, такие как измерение плеврального давления, являются громоздкими и в основном не используются. Продолжительное прерывание ПДКВ до измерения давления заклинивания не приветствуется. Возможны не только критические изменения кровообращения в результате ответной центральной гиперволемии, вызванной транслокацией крови к центру, но также может ухудшаться качество респираторной поддержки газообмена и замедляться выздоровление.[50] Как альтернатива, Punsky с соавт. обнаружили, что транзиторная разгерметизация контура на 2-3 *с* у пациентов с потребностью в респираторной поддержке с ПДКВ позволила измерить наименьшую точку давления заклинивания, которая обеспечила лучший и безопасный способ оценки давления заполнения левого желудочка при высоком уровне ПДКВ.[327] Когда оценка давления заклинивания не изменялась после внезапного разобщения дыхательного контура, измерение давления заклинивания с ПДКВ адекватно отражало давление заполнения левого желудочка. Однако, когда давление заклинивания снижалось после разгерметизации контура, нижнее значение давления заклинивания, достигаемое в течение 3 *с,* обеспечивало более точную оценку. Изучая пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, Teboul с соавт. обнаружили, что ДЗЛА точно оценивает конечно-диастолическое давление левого желудочка при всех уровнях ПДКВ вплоть до 20 *см вод. ст.*[328] Эта относительная микрососудистая «защита» от эффектов ПДКВ, вероятно, встречается из-за заметного увеличения легочного шунта, наблюдаемого у этих пациентов.

В нормальной легочной сосудистой сети легочный кровоток прекращается в конце диастолы, и ДДЛА эквивалентно ДЛП. Однако, если ЛСС увеличено, выравнивания ДЛА с давлением со стороны левого предсердия не происходит. При этом состоянии ложе легочных сосудов становится схожим с системными сосудами, в которых в конце диастолы сохраняется большой градиент давлений между системными артериями и правым предсердием.

Более того, при наличии легочной гипертензии ДДЛА переоценивает ДЗЛА, ДЛП и конечно-диастолическое давление левого желудочка.[329]

В противоположность прекапиллярной легочной вазоконстрикции, которая существует у пациентов с легочной артериальной гипертензией, посткапиллярная обструкция потоку в легочных венах может встречаться при редких состояниях легочных веноокклюзионных заболеваниях. Пациенты при этих состояниях имеют нормальное ДЛП, но существует некоторая несогласованность в том, имеют ли эти пациенты нормальное или повышенное значение давления заклинивания, полученное с помощью катетера ЛА.[50,330,331] Отчасти эти разные наблюдения могут иметь отношение к тому, будет ли катетер ЛА заклиниваться успешно, так как положение заклинивания может быть трудно достижимым у этих пациентов, или в некоторых случаях оцененное давление заклинивания может быть записано от тотально окклюзированного сосудистого канала. Однако наиболее важным вопросом является, будет ли пациент преимущественно иметь окклюзию маленькой вены или окклюзию большой вены. Обструкция потока в небольших легочных венах ограничивает статический столбик крови, соединяющий кончик заклиненного катетера ЛА с последующим столбиком в большой легочной вене. Тогда частичная обструкция включает только статический столбик, и давление заклинивания будет нормально измерять давление в левом предсердии и легочных венах, так как нет никакого падения давления по другую сторону этого частично обструктированного сосудистого сегмента при отсутствии потока. Напротив, обструкция большой вены создает градиент давления против больших вен, как кровотоку в этих сосудах, предшествующих левому предсердию. В этих случаях давление заклинивания будет определять повышенное легочное венозное давление и завышать диастолическое давление в левом предсердии и желудочке.[50,330,331] Эта модель обструкции легочных вен согласуется с наблюдением Zidulka и Hakim, которые измерили давление заклинивания как в больших, так и в малых легочных артериях.[332] Другие состояния могут минимизировать гемодинамические свойства заболеваний окклюзий легочных вен, включая медиастинальный фиброз и внутригрудные и предсердные опухоли, которые нарушают поток через легочные вены вблизи левого предсердия.

Митральный стеноз ограничивает кровоток между левым предсердием и левым желудочком, и, соответственно, ДЛП будет превышать давление в левом желудочке на всем протяжении диастолы. Более того, все положительные давления, записанные катетером ЛА, будут завышать конечно-диастолическое давление левого желудочка, как результат клапанной обструкции. Так как градиент давления на митральном клапане напрямую отражается на потоке, ДДЛА и ДЗЛА будут завышать давление заполнения левого желудочка даже больше, чем трансмитральный поток, увеличенный тахикардией или повышенным сердечным выбросом.[333]

ДЛП увеличивается при митральной регургитации из-за аномального затекания крови через несостоятельный клапан во время систолы, и конечно-диастолическое давление в левом желудочке лучше описывается измерением давления заклинивания до начала регургитационного c-v пика (см. Рис. 40-34).[334] В противоположность пациентам с митральным стенозом, у которых ДЛП выше давления в левом желудочке на протяжении всей диастолы, у пациентов с митральной регургитацией, имеющих характерное диастолическое уравновешивание давлений в предсердии и желудочке. Проблема митральной регургитации решается приближением к концу диастолы, давление перед v-пиком используется в качестве оценки конечно-диастолического давления левого желудочка. Среднее ДЗЛА будет переоценивать конечно-диастолическое давление левого желудочка у любого пациента, у которого кривая давления заклинивания рисует высокие систолические v-пики, включая пациентов с дефектом межжелудочковой перегородки и недостаточностью левого желудочка.[287,290]

Когда развивается тахикардия, продолжительность диастолы сокращается. Как на митральном клапане, так и в легочном сосудистом русле появляются градиенты, что связано с сокращением фазы диастолы.[335,336] Следовательно, ДДЛА завышает среднее ДЗЛА, которое в свою очередь завышает конечно-диастолическое давление левого желудочка. Пациенты с фибрилляцией предсердий будут иметь более полное выравнивание ДДЛА и конечно-диастолическим давлением левого желудочка во время удлиненных интервалов R-R. Поэтому именно такие интервалы должны выбираться, чтобы обеспечить лучшую оценку конечно-диастолического давления левого желудочка и преднагрузки.

Дополнительные свойства катетеров легочной артерии

Популярны катетеры ЛА благодаря тому факту, что они являются многоцелевыми и обеспечивают широкую линейку дополнительных характеристик для терапевтического и диагностического применения. Одни катетеры имеют третий просвет, который часто используется в качестве дополнительной инфузионной линии, тот, что открывается либо на 20 либо на 30 *см* от кончика катетера. Другие имеют специфические модификации, предназначенные для непрерывного мониторинга сердечного выброса, функции правого сердца или оксиметрии смешанной венозной крови, посредством этого чрезвычайно расширяются типы физиологической информации, доступной при наблюдении за крайне тяжелыми пациентами. Специализированные катетеры ЛА также позволяют выполнять временную эндокардиальную стимуляцию или записывать внутрисердечную ЭКГ и могут даже комбинироваться с электродами, постоянно интегрированными по всей длине катетера, чтобы навязывать ритм биполярно (желудочкам, предсердиям или предсердно-желудочковое навязывание ритма).[337] Другие модели имеют специальный канал, который открывается в правом желудочке, через который может устанавливаться тонкий биполярный электрод для эндокардиального желудочкового навязывания ритма, или имеют раздельный предсердный и желудочковый каналы для заведения двух электродов для двухкамерной последовательной стимуляции.[338]

Катетеризация легочной артерии и споры об исходах

Катетеризация легочной артерии вызывает большое количество оживленных споров. Это дорогостоящая, инвазивная техника, которая широко используется, но до сих пор не доказано улучшение исходов пациентов от ее применения. Споры о катетеризации ЛА разжигались отчасти

решительными словами передовых статей, написанных выдающимися врачами, обсуждавшими, должно ли использование катетера ЛА быть подтверждено грядущими научными доказательствами его эффективности.[339-341] Хотя похожие дебаты касаются использования других широко применяемых высокотехнологичных клинических мониторных техник, таких как электронный внутриутробный мониторинг, врачи, которые используют катетеры ЛА, должны учитывать неопределенность, сопровождающую мониторинг с помощью катетера ЛА, и быть полностью информированы о доказательствах, которыми необходимо руководствоваться при подборе пациентов.[342,343]

В 2003 г. Американское Общество Анестезиологов опубликовало современное практическое руководство для катетеризации легочной артерии, которое включило современный всесторонний обзор специфических доказательств клинической эффективности мониторинга с помощью катетера ЛА.[211] Непоследовательные данные многих опубликованных исследований были поразительными, с фактами как поддерживающими, так и опровергающими успех этого метода.[213,301,344-346] Большое количество публикаций, посвященных использованию катетеров ЛА, имело проблемы в дизайне исследований (отсутствие рандомизации, маленький размер выборки), имело место отсутствие стандартизации и гетерогенность как пациентов, так и клинических ситуаций (терапевтические противопоставляются хирургическим, кардиохирургические пациенты противопоставляются пациентам с острой застойной сердечной недостаточностью). Более того, даже не принимая во внимание разнородность клинических ситуаций, существует мало согласования, какие гемодинамические параметры, получаемые при использовании катетера ЛА, являются наиболее значимыми для наблюдения, и нет никакой согласованности в том, какие терапевтические вмешательства являются адекватной коррекцией обнаруженных специфических состояний.

Возможно, для большинства ранних исследований поводом стала публикация Connors с соавт., которые оценили связь между использованием катетера ЛА в течение первых 24 *ч* в интенсивной терапии и последующим выживанием.[347] Это проспективное когортное исследование включило 5735 пациентов из пяти университетских клиник, как часть бóльшей когорты из 9000 пациентов.[348,349] Включение в исследование требовало наличия прогностической 6-месячной смертности, превышающей 50%. При оценке пациентов из группы мониторируемых с помощью катетера в ЛА каждое измерение записывалось, хотя для достаточной статистической достоверности авторы использовали анализ сопоставления случаев и применили мэтчинг-оценку, чтобы адаптировать анализ этих противоречивых медицинских показателей (мэтчинг-оценка – статистический метод, основанный на мере склонности (PSM, Propensity Score Matching)). Включенные пациенты имели более высокие смертность, длительность нахождения в стационаре и стоимость лечения. Более того, не было подгруппы пациентов, которые получили пользу от мониторинга с помощью катетера ЛА. Публикация этого исследования сопровождалась вескими словами редакторов, заявивших о моратории на использование катетера ЛА и необходимости рандомизированного контролируемого исследования, чтобы определить эффективность использования катетера ЛА.[339]

В переходные годы много кропотливой работы и энергии было вложено, чтобы определить, будет для пациентов полезно или опасно использование катетеров ЛА. К счастью, была опубликована серия больших рандомизированных, адекватной силы исследований, которые специально говорили о ценности использования катетера ЛА. Три больших клинических исследования, включивших 3468 пациентов, показали отсутствие влияния на смертность, длительность госпитализации, продолжительность нахождения в отделении интенсивной терапии или частоту возникновения большинства неблагоприятных событий.[213,350,351] К наиболее частым осложнениями были отнесены инфекции или события, связанные с инфекцией. В исследование были включены терапевтические и хирургические пациенты, пациенты пожилого возраста и высокого риска, а также пациенты с тяжелой сердечной недостаточностью. Эти данные были подтверждены двумя мета-анализами из 11 и 13 опубликованных рандомизированных контролируемых исследований, включающих использование катетеров ЛА.[352,353]

Однако некоторые исследователи даже смогли продемонстрировать терапевтическую пользу от использования катетера ЛА у выборочной популяции, данные которых помогли обеспечить последующие использование и исследования. Обзор 53312 пациентов из Национального банка данных по травме не показал никакого влияния на смертность у группы пациентов, леченных с помощью катетера ЛА, в целом. Хотя у пациентов с баллами по шкале тяжести повреждений более 25 – тех, кто поступал в клинику с тяжелым шоком, или тех, кто старше 60 лет, смертность была значительно выше.[354] В смешанных терапевтических и хирургических популяциях пациенты с баллами менее 25 по шкале Оценки острой физиологии и хронического состояния здоровья (APACHE) имели более высокую смертность, когда лечились с помощью катетера в ЛА, тогда как такие пациенты с баллами более 31 показали достоверную пользу.[335]

Показания для катетеризации легочной артерии

Наиболее современное руководство, определяющее использование катетера ЛА, – это руководство Американского Общества Анестезиологов, опубликованное в 2003 г.[211] Рабочая группа считает, что мониторирование с помощью катетера в ЛА должно применяться у хирургических пациентов, подвергающихся процедурам, связанным с высоким риском осложнений от гемодинамических изменений (например, кардиохирургия), или у пациентов с сопутствующими сердечно-легочными заболеваниями, которые будут позиционировать их в пациентов с высоким риском развития неблагоприятных периоперационных событий. Более того, исключительность клинической ситуации, так же как профессионализм и опытность клинициста, должны приниматься во внимание.

Использование катетера ЛА должно соответствовать степени риска для пациента и риску выполнения самой процедуры. Например, пациенту с сопутствующей ишемической кардиомиопатией, которому необходима низкой агрессивности ампутация под регионарной анестезией, не показан мониторинг с помощью катетера ЛА, в то время как для пациента со стабильной ишемической болезнью с запланированной продолжительной операцией по поводу абдоминального рака можно получить полезную информацию от периоперационного использования катетера ЛА. Более того, индивидуальное реальное состояние пациента должно приниматься во внимание.[211] Keats назвал эти

характеристики «ролью обстановки в исходе операции»; под ними он понимал важные неизмеримые аспекты клинической ситуации, которые включали, помимо прочих, технические навыки и опыт.[356] Несомненно, что все врачи и сестры, использующие катетер ЛА, должны иметь необходимые знания и навыки, чтобы использовать его безопасно и эффективно. К сожалению, эта цель не поддается объективному определению и остается недостижимой для проводимых программ последипломного обучения.[266]

Необходимо помнить о некоторых важных моментах, когда рассматриваются показания для мониторинга с помощью катетера ЛА. Во-первых, использование катетера является различным у различных популяций пациентов. Например, поскольку острое назначение жидкости или инотропных препаратов является наиболее значимым в периоперационном периоде у популяции с сердечной недостаточностью, адекватное управление пероральными препаратами или ограничение комбинации лекарств должно быть наиболее важным. Использование катетера должно быть своевременным: не нужно затягивать до тех пор, пока не разовьется необратимое повреждение или терапия станет напрасной. Пациенты, пребывающие в шоке, могут получить пользу от незамедлительной постановки катетера ЛА, в то время как для других может быть более показано «бдительное выжидание». В дополнение катетер не должен ставиться, пока данные от его использования не будут полезны. И наконец, чрезвычайно важно принимать во внимание компетентность и опытность клинициста в этих манипуляциях и интерпретации данных.

Кажется резонным выводом из груды опубликованных исследований, что использование катетера ЛА должно ограничиваться, хотя мораторий на его использование является плохим советом. Применение катетеров ЛА должно сдерживаться центрами со значительным опытом и компетентностью. Более того, катетеры ЛА в основном должны использоваться для мониторинга и определения терапии у пациентов с высоким риском гемодинамической нестабильности, у тех, кто признается больным в крайне тяжелом состоянии по разным клиническим показателям, и у шоковых пациентов, особенно если им больше 60 лет.

Остается большая доля сомнений и противопоказаний, окружающих использование катетера ЛА. Среди многих измерений и вычислений, доступных с помощью катетера ЛА, существует слабый консенсус насчет того, что он является наиболее значимым и полезным. Более того, терапия, основанная на этих данных, систематически не изучалась и не валидизировалась. Действительно, вариации в предназначении катетера ЛА сместили его так далеко за пределы простого измерения давления заклинивания, что катетеризация ЛА стала настолько же методом физиологического мониторинга, как и гемодинамического. Катетер ЛА как таковой не имеет способности приносить пользу или только ограниченный риск. Хотя потенциал для неблагоприятного исхода от терапии, основанной на измерениях с помощью катетера ЛА, огромен. Существуют предпосылки для дальнейших исследований необходимости его применения.

Мониторинг сердечного выброса

В дополнение к возможности мониторинга давлений, одной из наиболее важных возможностей катетера ЛА является его способность оценивать сердечный выброс с помощью метода термодилюции. Сердечный выброс – это общий поток крови, созданный сердцем, и в норме у взрослых людей в покое колеблется от 4,0 до 6,5 *л/мин*. Измерение сердечного выброса обеспечивает глобальную оценку циркуляции и, когда комбинируется с другими гемодинамическим параметрами (частота сердечных сокращений, артериальное давление, ЦВД, ДЛА и ДЗЛА), позволяет вычислить дополнительные важные показатели кровообращения, такие как системное сосудистое сопротивление (ОПСС), ЛСС и ударная работа желудочка (Табл. 40-7).

Табл. 40-7 Нормальные значения параметров гемодинамики

	Среднее	Диапазон
Сердечный выброс (*л/мин*)	5,0	4,0-6,5
Ударный объем (*мл*)	75	60-90
Системное сосудистое сопротивление		
единицы Вуда	15	10-20
дин•с/см$^{-5}$	1200	800-1600
Легочное сосудистое сопротивление		
единицы Вуда	1	0,5-3
дин•с/см$^{-5}$	80	40-180
Содержание кислорода в артерии (*мл/дл*)	18	16-20
Содержание кислорода в смешанной венозной крови (*мл/дл*)	14	13-15
Насыщение кислородом смешанной венозной крови (%)	75	70-80
Артериовенозная разница (*мл/дл*)	4	3-5
Потребление кислорода (*мл/мин*)	225	200-250

Три фактора определяют успех измерения сердечного выброса в клинической практике. Первым является понимание того, что у многих крайне тяжелых пациентов низкий сердечный выброс приводит к значительной заболеваемости и смертности.[357] К тому же, клиническая оценка сердечного выброса часто неточна; например, серьезно больные пациенты со сниженным сердечным выбросом могут иметь нормальное системное артериальное давление.[358] И наконец, современные техники для измерения сердечного выброса являются менее инвазивными, чем сам мониторинг с помощью катетера ЛА, и, таким образом, могут принести пользу многим пациентам без сопровождающего риска, связанного с инвазивным мониторингом.[358-360] Преимущества и недостатки каждого из этих методов должны взвешиваться для корректного клинического применения.

Термодилюционный мониторинг сердечного выброса

Термодилюционная техника стала де факто клиническим стандартом для измерения сердечного выброса из-за простоты ее выполнения и огромного клинического опыта ее применения в различных ситуациях. Это вариант метода *разведения индикатора*, при котором известное количество трассирующей субстанции вводится в кровоток и изменение концентрации которой оценивается через некоторое время ниже по течению (см. Гл. 38 для большей детализации). Во время термодилюции (охлажденная) кровь выбрасывается сердцем, и ниже по течению оцениваются изменения в температуре.

На практике фиксированный объем охлажденной или комнатной температуры жидкости вводится

как болюс в проксимальный просвет катетера ЛА (правое предсердие), а результирующие изменения температуры крови распознаются термистором на кончике катетера в легочной артерии. Как и во всех других формах мониторинга сердечного выброса, важно иметь возможность воспроизведения в реальном времени термодилюционной кривой, являющейся результатом каждого измерения сердечного выброса.[361] Это позволяет клиницисту распознать артефакты, которые способны сделать недействительными измерение сердечного выброса, такие как нестабильность температуры крови, рециркуляция или неполное введение индикатора. Обычно серия из трех измерений сердечного выброса, выполненных в быстрой последовательности, усредняется, чтобы обеспечить более релевантный (приближенный к действительности) результат. Когда использовалось только единичное введение для определения сердечного выброса, различие между последовательными измерениями сердечного выброса составило 22%, что потребовало задуматься о клинической значимости изменений. Напротив, когда три введения усреднились для определения термодилюционного измерения, изменения более чем на 13% показали клинически значимые изменения в сердечном выбросе.[362]

Некоторыми исследованиями было показано, что даже когда соблюдены все предосторожности, результаты оценки сердечного выброса термодилюцией могут быть не согласованными с другими референтными методами.[363,364] Однако некоторые осложнения напрямую свойственны самой технике, и, вероятно, мониторинг тренда сердечного выброса является более клинически полезным, чем акцентирование любого точного значения.

Источники ошибок при мониторинге сердечного выброса методом термодилюции

Некоторые важные технические результаты и потенциальные источники ошибок должны приниматься во внимание, чтобы интерпретировать оценки сердечного выброса с помощью термодилюции надлежащим образом (Блок 40-7).[361] Термодилюционная техника оценивает выброс правого желудочка. При наличии внутрисердечного шунта выброс правого желудочка не будет идентичным выбросу левого желудочка. У пациентов с шунтом слева направо ранняя рециркуляция температурного индикатора может создать впечатление искажения нисходящего склона кривой термодилюции, и у пациентов с шунтом справа налево некоторое количество индикатора будет обходить термистор и приводить к завышению сердечного выброса левым желудочком.

Пациенты с регургитацией на митральном клапане или клапане легочной артерии имеют дополнительные проблемы измерения сердечного выброса методом термодилюции из-за рециркуляции индикатора через некомпетентный клапан. У пациентов с тяжелой трикуспидальной недостаточностью термодилюционная кривая имеет аномально длительное время угасания, и оцененный сердечный выброс может быть неточным. К сожалению, не существует ни одного метода для исправления этой проблемы. При наличии значимой трикуспидальной недостаточности термодилюционные техники для оценки сердечного выброса просто ненадежны либо являются ошибочными, либо завышают, в зависимости от тяжести клапанной регургитации и величины сердечного выброса.[361,365]

Другие технические проблемы, связанные с измерением сердечного выброса с помощью термодилюции, обусловлены неадекватной доставкой температурного индикатора. При неправильном обращении со шприцом с холодным индикатором возможно согревание раствора и уменьшение сигнала примененного термального индикатора. К тому же, фибрин или кровяной сгусток на кончике катетера ЛА лежат в основе *неисправной функции термистора* и приводят к фальшивым значениям сердечного выброса.

Блок 40-7 Факторы, влияющие на точность оценки сердечного выброса

- Внутрикардиальный шунт
- Регургитация на трикуспидальном или легочном клапане
- Неточная доставка индикатора
  - Введение инъектанта не в центральную вену, а футляр интродьюсера
  - Нагревание холодного инъектанта
- Нарушение функции термистора из-за отложения фибрина или сгустка
- Колебания температуры крови в легочной артерии
  - Состояние после искусственного кровообращения
  - Быстрое введение внутривенных растворов
- Влияние дыхательного цикла

Нераспознанные отклонения в температуре крови могут тоже влиять на оценку сердечного выброса. У большинства пациентов температура крови в легочной артерии резко снижается в первые минуты *после искусственного кровообращения*, когда согретое ядро тела перераспределяет тепло, полученное сердцем в конце перфузии. Из-за этого прогрессивного снижения температуры центрального ядра и крови легочной артерии температурная изолиния нестабильна. Термодилюционные измерения сердечного выброса в эти минуты после перфузии, как ни печально, являются ненадежными и наиболее часто приводят к завышению истинного сердечного выброса.[366] Другие неточности термодилюционной оценки сердечного выброса происходят, когда температура крови легочной артерии изменяется из-за *повторных инфузий жидкости*.[367] Либо переоценка, либо недооценка сердечного выброса происходит в зависимости от времени дополнительного болюса жидкости.

Исследователи в деталях проанализировали выбор инъектата охлажденного (0°C) или комнатной температуры для определения предпочтительного метода точной оценки сердечного выброса. Хотя размер термального болюса (и отсюда соотношение сигнал-шум) увеличивается, когда используется охлажденный индикатор, такой индикатор ценнее, но более трудоемок и обременителен для выполнения, чем индикатор комнатной температуры. Так как несколько групп продемонстрировали эквивалентную точность определений сердечного выброса, когда сравнивались охлажденный и комнатной температуры инъектаты, начало свое существование мнение, что инъектат комнатной температуры предпочтителен почти для всех клинических применений.[368] У взрослых должен использоваться инъектат объемом 10 *мл*, в то время как у детей объем инъектата рекомендуется из расчета 0,15 *мл/кг*.[361]

Один из наиболее противоречивых результатов мониторинга сердечного выброса стандартной болюсной термодилюцией является характерное расчетное время измерения в зависимости от *респираторного цикла,* особенно у пациентов, требующих механической вентиля-

ции с положительным давлением. Поскольку ударный объем правого желудочка варьирует не менее чем на 50% во время респираторного цикла, ограниченные «выборки» ударных объемов правого желудочка, измеренные с помощью техники термодилюционного болюса, могут привести к широкой вариации оценок сердечного выброса в зависимости от момента во время респираторного цикла, в который выполнялось измерение.[369] Несмотря на то, что репродуктивность последовательных измерений точно доказана, в ситуациях, когда болюс инъектата синхронизируется с некоторой фазой респираторного цикла, более точная оценка усредненного сердечного выброса может быть достигнута выполнением множественных инъекций во время разных фаз респираторного цикла и затем усреднением результатов.[361,369]

Непрерывный термодилюционный мониторинг сердечного выброса

Новые технологии, примененные к мониторингу с помощью катетера ЛА, позволяют почти постоянно мониторировать сердечный выброс (ПСВ – постоянный сердечный выброс) согретым термальным индикатором.[370,371] Вкратце, некоторое количество тепла выделяется 10-ти сантиметровой температурной нитью (филаментом) на участке катетера ЛА, расположенного в правом желудочке, приблизительно на 15-25 *см* от кончика катетера, а результирующий температурный сигнал оценивается термистором на конце катетера в легочной артерии. Нагревание элемента (филамента) происходит циклично, начало и конец определяются псевдослучайной бинарной последовательностью, и сердечный выброс вычисляется по кросс-корреляции (взаимной корреляции) оцененных температур легочной артерии с известной последовательностью активации нагревания элемента.[371] Обычно воспроизводимое значение сердечного выброса обновляется каждые 30-60 *с* и представляет усредненное значение сердечного выброса, измеренное за период от 3 до 6 *мин*. При лабораторном исследовании проверялось, как измерения ПСВ реагируют на нестабильные гемодинамические состояния, такие как кровотечения и восполнение жидкости, и Siegel с соавт. показали, что изменения в ПСВ были заметно медленнее, чем изменения, определяемые ультразвуковым зондированием потока, артериального давления или сатурации смешанной венозной крови.[372] Принимая во внимание это характерное временное запаздывание, метод мониторирования постоянного сердечного выброса с помощью катетера ЛА необходимо рассматривать как наилучший из постоянных, нежели как мониторинг в режиме реального времени.

В основном, метод ПСВ показывает хорошую согласованность со стандартными болюсными термодилюционными оценками сердечного выброса или с электромагнитными техниками зондирования потока.[370,373] Так, в многоцентровом исследовании Mihm и соавт. обнаружили, что ПСВ обеспечивает клинически надежную оценку у пациентов с широкими колебаниями сердечного выброса (от 1,6 до 10,6 *л/мин*) и температурой ядра (33,2^0*C* до 39,8^0*C*), и метод не показал никаких погрешностей более 72-*часового* периода мониторирования. Воспроизводимость и точность оказывается лучше у ПСВ, чем у стандартных болюсных термодилюционных техник, вероятно, из-за того факта, что постоянные методы демонстрируют определенное во времени усредненное значение сердечного выброса в противовес единичному мгновенному измерению.[374,375]

ПСВ широко применяется в клинической практике для многочисленных практических целей. Хотя эти катетеры более дорогостоящие, чем стандартные катетеры ЛА, уменьшая необходимость болюсных введений, снижаются рабочая нагрузка на сестер и потенциальный риск перегрузки жидкостью или инфицирования. Более того, так как ПСВ, измеряемый с помощью катетера ЛА, отражает значение сердечного выброса как среднее полученных за несколько предшествующих минут, то вариации в ударном объеме от удара к удару, которые встречаются во время одного респираторного цикла, все равно будут отображаться. В результате сердечный выброс, оцененный методом ПСВ, может обеспечить более точное измерение глобального сердечного выброса у пациентов, получающих механическую вентиляцию с положительным давлением.

Однако, как при технике холодовой болюсной термодилюции, теплая термальная методика мониторирования ПСВ имеет некоторые методологические подвохи, которые должны распознаваться и избегаться. В связи с необходимостью значительного времени для нагревания катетера алгоритм вычисления ПСВ может работать плохо в условиях большого количества термальных помех, так, например, в кардиооперационной. Как уже подчеркивалось, мониторинг ПСВ имеет интервалы задержки от 5 до 15 *мин* в ответе на неожиданные изменения в сердечном выбросе, и размер этой задержки зависит от типа физиологического возмущения, так же как и от алгоритма вычисления ПСВ.[372] Хотя модификации алгоритмов ПСВ обеспечивают «STAT Mode» быстрый ответ во времени, точные изменения сердечного выброса по-прежнему определяются медленнее методом ПСВ, чем другими методами, такими как прямое артериальное давление или оксиметрия смешанной венозной крови. В действительности техника ПСВ включает фундаментальное отношение между быстрым ответом во времени и абсолютной точностью оценки. Стандарты для действия этих характеристик не определены, но должен быть баланс временного ответа в стабильности воспроизводимого значения и его устойчивости от термальных помех.[374]

Оксиметрия смешанной венозной крови с помощью катетера легочной артерии

Несмотря на то, что метод определения сердечного выброса по формуле Фика не широко используется в клинической практике, физиологическая взаимосвязь, описываемая уравнением Фика, создает основу для другой техники мониторинга, основанного на катетере ЛА, названной *постоянная оксиметрия смешанной венозной крови*. Преобразование уравнения Фика показывает четыре детерминанты сатурации гемоглобина смешанной венозной крови:

$$S\bar{v}O_2 = SaO_2 - \frac{\dot{V}O_2}{\dot{Q} \times 0{,}0136 \times Hb} \quad (1)$$

где $S\bar{v}O_2$ – сатурация смешанной венозной крови (%)
SaO_2 – сатурация артериальной крови (%)
$\dot{V}O_2$ – потребление кислорода (*мл/мин*)
$\dot{Q}$ – сердечный выброс (*л/мин*)

Hb – концентрация гемоглобина (*г/л*)

Если пределы сатурации гемоглобина артериальной крови, потребление кислорода и концентрация гемоглобина остается стабильными, сатурация гемоглобина смешанной венозной крови может использоваться как непрямой индикатор сердечного выброса. Например, когда сердечный выброс снижается, тканевая экстракция кислорода увеличивается, и смешанная венозная кровь будет иметь более низкое содержание кислорода и низкое насыщение гемоглобина кислородом. Однако, как отмечено в этом уравнении, насыщение гемоглобина смешанной венозной крови также изменяется в прямой зависимости от концентрации гемоглобина в артериальной крови и обратно пропорционально потреблению кислорода. Когда любой из этих показателей меняется значительно, становится невозможным предполагать, что изменения в сатурации смешанной венозной крови будут являться исключительно результатом изменений сердечного выброса. Хотя эти размышления могут разрушить применение сатурации смешанной венозной крови в качестве индикатора сердечного выброса, мониторинг этого показателя обеспечивает более всестороннюю информацию о балансе доставки и потребления кислорода организмом – не только о сердечном выбросе как таковом, но также об адекватности этого сердечного выброса.[376]

Несмотря на то, что сатурация смешанной венозной крови может определяться дискретно путем забора образцов крови из легочной артерии, специально спроектированный катетер ЛА способен обеспечить эту информацию достоверно и постоянно. Фиброоптический пучок, интегрированный в катетер ЛА, определяет сатурацию гемоглобина в крови легочной артерии, основываясь на законах оксиметрии по коэффициенту отражения, использующей систему определения как по двум, так и по трем длинам волн. Специальный компьютер, соединенный с этим катетером ЛА, показывает сатурацию гемоглобина смешанной венозной крови постоянно. Эта технология обычно интегрируется в стандартный катетер ЛА или в катетер ЛА для мониторирования ПСВ, в последнем случае обеспечивая как оценку ПСВ, так и данные венозной оксиметрии.

Технические проблемы постоянной оксиметрии смешанной венозной крови в основном ограничиваются неправильным положением кончика катетера ЛА относительно стенки сосуда или неточной калибровкой.[377] Технология фиброоптического определения по множественным длинам волн и алгоритмы воспроизведения интенсивности отражения помогают уменьшить шквал артефактов, вызванных ложным отражением от тромбов на катетере ЛА или от стенок легочной артерии. Эти катетеры калибруются прикроватно до использования, но могут также калиброваться *in vivo* по кислороду из образца крови легочной артерии, если значения сатурации смешанной крови сомнительны. Большинство клинических испытаний, сравнивающих значения оксиметрии, полученные с помощью катетера ЛА, с данными лабораторных анализов образцов крови легочной артерии, показали хорошую согласованность между методами.[378] Важно помнить, что оксигенация смешанной крови является глобальной оценкой всего организма. Более того, регионарно неадекватные кровотоки и тканевая доставка кислорода (такие как ишемия конечности или тонкого кишечника) могут сосуществовать с нормальным или высоким значением оксиметрии смешанной венозной крови.

Постоянная оксиметрия с помощью катетера ЛА может использоваться для измерения сердечного выброса с помощью термодилюции и значений содержания кислорода в артериальной и смешанной венозной крови и, таким образом, позволить рассчитать потребление кислорода перестановкой компонентов уравнения Фика. Хотя значение потребления кислорода, получаемое от этих расчетов в основном занижает прямое потребление кислорода, оцененное масс-спектрометрией, метаболическим расчетом или water-sealed спирометрией.[379]

Доставка кислорода может быть также вычислена, как показано в уравнении 2:

$$\dot{D}O_2 = \dot{Q} \times CaO_2 \quad (2)$$

где $\dot{D}O_2$ – доставка кислорода (*мл/мин*)

$\dot{Q}$ – сердечный выброс (*дл/мин*)

CaO_2 – содержание кислорода в артериальной крови (*мл O_2/дл* крови)

Многие врачи используют эти производные оценки потребления кислорода и доставки кислорода, чтобы проводить терапию у крайне тяжелых пациентов, хотя успех этой «целеориентированной терапии» в улучшении исходов пациентов еще неубедителен. Однако новейшие рандомизированные исследования у пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам, показали лучшие исходы у пациентов, рандомизированных по управляющему протоколу вмешательствами, нацеленными на достижение сатурации смешанной венозной крови выше 70% (и уровня лактата менее 2 *ммоль/л*).[380] Подобным образом оптимизация насыщения кислородом центральной венозной крови (измеренной в крови верхней полой вены), как было показано, улучшает исход у пациентов с начальным сепсисом[381] и у хирургических пациентов с высоким риском.[382]

Важно отметить, что эти исследования использовали строгий протокол инициирующих терапевтических вмешательств. В большом обсервационном исследовании 3265 кардиохирургических пациентов Госпиталя ветеранов было отмечено, что у 49% пациентов данные оксиметрии смешанной венозной крови с помощью катетера ЛА вводили в заблуждение и что использование этого катетера было связано с увеличением стоимости, но не улучшением исходов, по сравнению с достигнутыми результатами в группе стандартных катетеров ЛА.[383] Однако в этом исследовании не использовалось никаких протоколов для проведения терапевтических вмешательств, основанных на результатах мониторинга.

Катетеры легочной артерии для определения фракции изгнания правого желудочка

Несмотря на то, что сердечно-сосудистый мониторинг фокусируется преимущественно на описании условий функционирования левого желудочка, в некоторых случаях дисфункция правого желудочка может быть более важным фактором, лимитирующим кровообращение. Популяция пациентов с высоким риском дисфункции правого желудочка включает пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, респираторным дистресс-синдромом взрослых, легочной гипертензией и ишемией или инфарктом правого желудочка.[384] Стандартные техники неспо-

собны мониторировать состояние правого желудочка у пациентов с острым инфарктом миокарда, вовлекающим правый желудочек. Мониторинг с помощью катетера ЛА у пациентов с инфарктом правого желудочка часто выявляет характерные гемодинамические модели поведения, описанные выше. Однако точная оценка состояния правого желудочка обеспечивается более комплексным подходом. У пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, например, искажающие эффекты механической вентиляции с высокими уровнями ПДКВ делают трудной интерпретацию давлений наполнения сердца и в некоторых случаях приводят к ошибкам.[385]

Измерение фракции изгнания правого желудочка (ФИПЖ) с помощью специально спроектированного катетера ЛА предлагает другой метод оценки ФИПЖ. Этот метод использует оборудование для стандартного катетера ЛА с быстроотвечающим термистором, который определяет и измеряет небольшие изменения в температуре крови легочной артерии, которые возникают при каждом сердечном сокращении, несколько напоминая алгоритм для стандартного мониторинга с помощью катетера ЛА с возможностью определения ПСВ. Расчет сердечного выброса оценивает уменьшение фракции термального сигнала после каждого сердечного сокращения и извлекает ФИПЖ.[386] Логично, что все факторы, искажающие оценку сердечного выброса с помощью стандартной термодилюции, будут также влиять на точность определения ФИПЖ. К тому же, катетер ЛА с функцией ФИПЖ измеряет незначительные изменения температуры при каждом сердечном сокращении, метод не будет эффективен, если зубец R не определяется на ЭКГ точно, R-R интервал короткий из-за тахикардии или при нерегулярном сердечном ритме.[377] Сравнение измерений ФИПЖ, основанных на данных катетера ЛА, с ангиографической или магнитно-ядерной техниками дали смешанные результаты относительно точности, но, возможно, это отражает отчасти отсутствие широко принятых референтных стандартов для этого метода измерения.[386,387] Интраоперационное использование катетера ЛА с возможностью определения ФИПЖ первоначально фокусировалось на выявлении дисфункции правого желудочка у пациентов с болезнью коронарных артерий, подвергающихся хирургической реваскуляризации. Уменьшение ФИПЖ было отмечено после искусственного кровообращения, в основном у пациентов с предшествующей обструкцией правой коронарной артерии.[388] Однако ФИПЖ является исключительно зависимым от нагрузки показателем состояния правого желудочка, и клиницист должен принимать этот факт во внимание, чтобы интерпретировать этот показатель должным образом.[377,389] Клиническое использование катетеров ЛА с функцией определения ФИПЖ основано на огромной ценности его данных при лечении больных в критических состояниях, особенно при наличии дыхательной недостаточности.[389,390] Среди этих показателей наибольший интерес имеет оценка конечно-диастолического объема правого желудочка, которая является математической производной от ФИПЖ:

$$\text{КДОПЖ} = \frac{\text{УО}}{\text{ФИПЖ}} \qquad (3)$$

где КДОПЖ – конечно-диастолический объем правого желудочка (*мл*)
УО – ударный объем
ФИПЖ – фракция изгнания правого желудочка

Было показано, что конечно-диастолический объем правого желудочка коррелирует лучше с сердечным выбросом, чем стандартные показатели преднагрузки, такие как ЦВД и ДЗЛА.[390,391] Эти показатели, что неудивительно, дают объяснение всем проблемам, прежде дискуссионным, связанным с мониторингом давлений заполнения сердца. Однако необходимо принимать во внимание, что найденная лучшая корреляция между конечно-диастолическим объемом правого желудочка и сердечным выбросом может быть результатом математической сопряженности оценок, так как оба показателя являются производными от ударного объема, определенного с помощью катетера ЛА. Более того, как и в случае с мониторингом с помощью стандартного катетера ЛА, успех мониторинга с помощью катетера ЛА с функцией оценки ФИПЖ с точки зрения улучшения исходов пациентов остается недоказанным.[392]

Катетер легочной артерии – производные показатели гемодинамики

Сердечно-сосудистая система часто моделируется как электрическая цепь, с взаимозависимостью между сердечным выбросом, давлением крови и сопротивлением потоку, связанными наподобие закона Ома:

$$\text{ССС} = \frac{\text{СрАД - ЦВД}}{\text{СВ}} \times 80$$
$$\text{ЛСС} = \frac{\text{СрДЛА - ДЗЛА}}{\text{СВ}} \times 80 \qquad (4)$$

где ССС – системное сосудистое сопротивление
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
СрАД – среднее артериальное давление
ЦВД – центральное венозное давление
СрДЛА – среднее давление в легочной артерии
ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии
СВ – сердечный выброс

Нормальное значение для ССС и ЛСС представлено в Табл. 40-7. Заметьте, что расчеты ССС и ЛСС основываются на гидравлической жидкостной модели, что предполагает постоянный ламинарный поток через серию ригидных трубок.[393] Эти расчеты также используют предсердные давления как последующие давления для системного и легочного потока, ЦВД используется как давление в правом предсердии для вычислении ССС, и ДЗЛА как ДЛП для вычисления ЛСС. Альтернативные методы вычисления сопротивления игнорируют эффект этих последующих давлений. Для системной циркуляции, тотальное сопротивление может вычисляться только по САД и сердечному выбросу, и для легочной циркуляции, тотальное легочное сопротивление описывается отношением среднего ДЛА и сердечного выброса.

Все эти формулы сопротивления сильно упрощают характеристику сердечно-сосудистой циркуляции. Более физиологичная модель системы циркуляции предполагает, что сосудистая сеть это последовательность податливых сосудов с присущим ей тонусом. Эта модель, также называемая «сосудистым каскадом», описывает критическое закрытие давления в нижнем отделе круга, который превышает пределы давления в правом предсердии и обеспечивает ограничение потока – эффективное периферическое давление, которое выше, чем давление в правом предсердии, использу-

ется в формуле ССС. Детальное содержание этой закономерности находится за пределами обсуждения этого раздела и доступно в других источниках.[394,395] Несмотря на то, что это важно для практических врачей, терапия, сфокусированная на незначительной мелкой поправке ССС, может приводить к заблуждению и должна избегаться.

Дополнительные проблемы возникают при рассмотрении легочной сосудистой системы и использовании формул, представленных только как измерение сопротивление потоку через легкие. Легочная сосудистая сеть более податливая, нежели системная сосудистая сеть, и заметное увеличение легочного кровотока может не вызывать какого-либо значимого увеличение в ДЛА. В дополнение, обычно в конце диастолы поток в легочном низкорезистентном круге прекращается.[396] Таким образом, изменение в ЛСС может быть результатом присущего повреждению тонуса легочных сосудов (констрикция или дилатация) или сосудистого рекрутмента (привлечение в циркуляцию сосудов, ранее не перфузируемых), или вследствие реологических изменений. Для легочного круга лучшим инструментом для оценки изменения в ЛСС может быть оценка конечно-диастолического градиента между ДДЛА и ДЗДА (Рис. 40-44).[397]

Другой круг широко распространенных вычислений является производным стандартных гемодинамических показателей, соотнесенных к площади поверхности тела пациента в попытке стандартизировать измерения для пациентов различных размеров. ППТ в основном определяется из стандартных номограмм, основанных на весе и росте. Наиболее широко используемые индексированные показатели – это сердечный индекс (сердечный индекс = сердечный выброс/ППТ) и индекс ударного объема (индекс ударного объема = ударный объем/ППТ). Иногда ССС и ЛСС также индексируются (индекс ССС = СССхППТ; индекс ЛСС = ЛССхППТ). Теоретически нормализованные гемодинамические показатели через «индексирование» должны помочь практику определять их соответствие нормальному физиологическому диапазону, чтобы помочь проводить терапию. К сожалению, существует немного доказательств того, что эти дополнительные вычисления обеспечивают валидные нормализованные корректировки. ППТ является биометрической оценкой, с неясным взаимоотношением к кровотоку, и это создает беспорядок для показателей между индивидами, основанных на возрасте, поле, внешнем виде и метаболической норме[398]. Несмотря на то, что важно быть осведомленным о размерах пациентов и медицинской истории при интерпретации и объяснении изменений в любых измеренных или вычисленных гемодинамических показателях, целью терапии не должно быть только достижение нормальных индексированных показателей.

Другие методы для мониторинга сердечного выброса и перфузии

Основанные на использовании ультразвука методы для мониторинга сердечного выброса

Все методы, основанные на ультразвуке для мониторинга сердечного выброса, используют эффект Допплера. Когда ультразвуковые волны ударяются о двигающиеся объекты, волны отражаются назад к их источнику с различной частотой, называемой смещением частоты Допплера, которое напрямую связано со скоростью движущихся объектов и углом, под которым ультразвуковой луч ударяется с этими объектами. Для измерения потока крови эритроциты в крупных сосудах сканируются волнами ультразвука в качестве движущихся объектов. Чтобы измерить скорость кровотока, уравнение Допплера трансформируется для вычисления скорости:

$$v = \frac{f \times c}{2f_0 \times \cos\theta} \quad (5)$$

где v – скорость красных кровяных клеток мишеней

f – изменение частоты Допплера

f_0 – переданная частота ультразвукового луча

θ – угол между ультразвуковым лучом и вектором потока красных кровяных клеток

c – скорость ультразвука в крови (приблизительно 1570 *м/с*)

В основном, определение скорости кровотока требует только единичного измерения смещения частоты Допплера, так как скорость распространения ультразвука в крови и переданная ультразвуковая частота известны и cosθ предположительно равен 1 до тех пор, пора угол ультразвука маленький. Это допущение требует, чтобы ультразвуковой луч был ориентирован так точно, как это возможно, в направлении, параллельном кровотоку. Например, для углов менее 20° cosθ будет больше 0,94, таким образом, приводя к ошибке менее чем 6% при вычислении сердечного выброса. Если измерено смещение частоты Допплера и вычислена скорость кровотока, ударный объем может быть определен из уравнения (6):

$$УО = v \times ET \times CSA \quad (6)$$

где УО – ударный объем (*мл*)

v – пространственная величина скорости кровотока (*см/с*)

ET – время систолического выброса (*с*)

CSA – площадь поперечного сечения сосуда ($см^2$)

Несколько различных ультразвуковых методов могут использоваться для измерения сердечного выброса, каждый использует немного отличающиеся инструменты и измеряет кровоток из различных точек доступа.

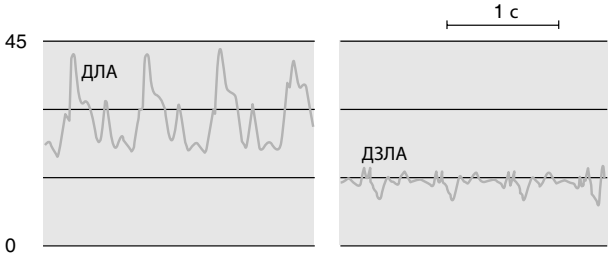


Рис. 40-44 Легочная гипертензия. Увеличенный градиент в легочных сосудах вызывает повышение диастолического давления в легочной артерии выше давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА). ДЛА – давление в легочной артерии. *(Из Mark J.B. Atlas of Cardiovascular Monitoring. NewYork, Churchill Livingstone, 1998, Puc. 6-11.)*

Трансторакальный (супрастернальный) допплер-мониторинг сердечного выброса

Этот метод создан для измерения скорости кровотока в дистальном отделе дуги аорты с помощью ультразвукового датчика, установленного в яремной вырезке.[399] Несмотря на то, что трансторакальная допплер-техника определения сердечного выброса показала удовлетворительное согласование с термодилюционным методом, эта методика является относительно трудоемкой, требующей большой степени опытности и компетентности, и не может выполняться у значительной части тяжелых терапевтических и хирургических пациентов.[399,400] Так как она обеспечивает хорошую оценку только в дискретном режиме, клиническое применение этого метода было ограничено.

Транспищеводный допплер-мониторинг сердечного выброса

Развитие допплерометрической техники в инструмент практического клинического мониторинга требовало создания датчика, который мог располагаться и оставаться в позиции для непрерывного мониторинга без необходимости в частой повторной коррекции положения и продолжительных исследований врачом или специалистом по эхокардиографии. Такой датчик был интегрирован в кончик стандартного пищеводного стетоскопа, чтобы позволить постоянно мониторировать сердечный выброс, исследуя кровоток через нисходящий отдел грудной аорты сбоку. Вкратце, допплер-зонд вставляется в пищевод на глубину приблизительно 35 *см* от яремной вырезки. Положение зонда регулируется до получения ясного допплеровского сигнала потока из нисходящей аорты. У большинства пациентов оптимальное положение кончика зонда находится на уровне позвоночного промежутка T5-T6 или на уровне третьего реберно-грудинного сочленения, так как в этой зоне пищевод и нисходящая аорта располагаются близко в проксимальном направлении и проходят почти точно параллельно друг другу.[401] Ультразвуковой датчик приподнимается под фиксированным углом, который определяется анатомически, и компьютер рассчитывает сердечный выброс. Этот угол, который используется для коррекции результата смещения допплеровской частоты, обеспечивает измерение точной скорости.

Ряд ограничений техники транспищеводного допплера должен учитываться врачом надлежащим образом, чтобы избежать ошибок при интерпретации данных. Этот метод информирует о кровотоке в нисходящем отделе грудной аорты и, более того, оценивает лишь часть общего сердечного выброса. Для описания тотального сердечного выброса либо измерение транспищеводного допплера должно быть «калибровано» с некоторым альтернативным методом, либо должен использоваться эмпирически определенный корректирующий коэффициент 1,4.[402] Эта константа точна для большинства пациентов, но не должна применяться универсально, особенно при наличии состояний, при которых перераспределяется поток, как при беременности, пережатии аорты и в послеперфузионном периоде.[401,403] К тому же, диаметр нисходящей аорты либо измеряется, используя А-модуль ультразвука, либо вычисляется, основываясь на возрасте, поле, росте и весе пациента по номограмме.[404] При вычислении допускается, что диаметр нисходящей аорты не изменяется на протяжении всего сердечного цикла.[405] Более того, техника, вероятно, неточная при наличии стеноза или регургитации аортального клапана или у пациентов с заболеваниями грудного отдела аорты, также ее нелегко использовать у неинтубированных пациентов, и она не может использоваться у пациентов с патологией пищевода. Подобно всем ультразвуковым техникам, у некоторых пациентов необходимое ультразвуковое окно для получения допплеровского сигнала может быть неадекватным, таким образом препятствуя возможности использования этого метода.

Преимущества техники транспищеводного допплеровского мониторирования включают его простоту, минимальную инвазивность и присущую безопасность. Было показано, что ограниченный опыт необходим для клинического успеха лишь в 10 до 12 случаев точного применения техники.[401] В недавнем обзоре, описывающем 25 клинических исследований, в которых оценка сердечного выброса с помощью транспищеводного допплера сравнивалась с термодилюционными измерениями с помощью катетера ЛА, было отмечено, что значения допплеровского сердечного выброса хорошо коррелировали с термодилюционными измерениями, и были показаны минимальное глобальное отклонение и хорошая однонаправленность изменений с термодилюционным сердечным выбросом с низкой вариабельностью результатов у одного и у разных исследователей.[401]

Метод пищеводного допплера с легкостью возвращает свою популярность.[402,406] Современные аппараты обеспечивают ясную визуальную картину кривой спектрального допплера, а также вычисление и демонстрацию дополнительных гемодинамических показателей, включая скорость пикового кровотока, ускорение потока и время потока, скорригированное по частоте сердечных сокращений (Рис. 40-45). Некоторые исследования показали, что эти дополнительные измерения обеспечивают полезной информацией о преднагрузке левого желудочка, сократимости и ССС.[402,407] Один из наиболее важных показателей монито-

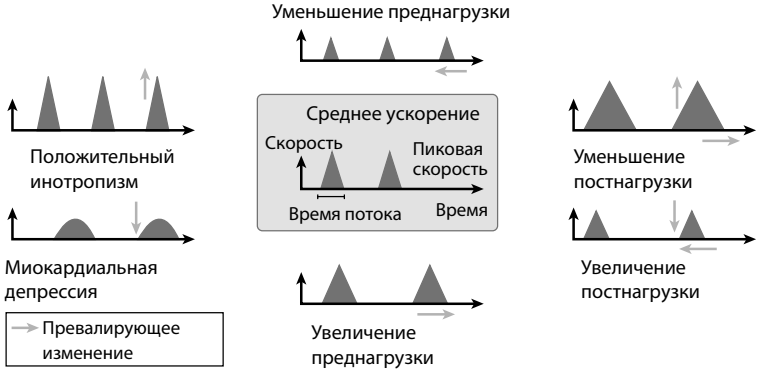


Рис. 40-45 Изображения допплеровского спектрального кровотока в аорте, записанные транспищеводным датчиком для мониторинга сердечного выброса. Форма кривой скорость-время отражает нарушения сократимости (главным образом, влиянием на пиковую скорость и среднее ускорение), преднагрузки (главным образом, влиянием на время систолического потока, скорректированное на частоту сокращений [FTc]) и постнагрузки (которая влияет на FTc, среднее ускорение и пиковую скорость потока). *(С изменениями из: Singer M. Esophageal Doppler monitoring of aortic blood flow: Beat-by-beat cardiac output monitoring. Int. Anesthesiol. Clin. 31:99-125, 1993.)*

ринга может фокусировать клиническое внимание у крайне тяжелых пациентов на оптимизации ударного объема, скорее чем на тотальном сердечном выбросе. Несомненно, у крайне тяжелых пациентов осложнения могут быть лучше предсказаны по низкому ударному объему, чем по низкому сердечному выбросу.[408] Некоторые исследования показали, что восстановление объема посредством достижения максимального ударного объема, определенного транспищеводным допплером у пациентов со средним хирургическим риском, уменьшает периоперационную заболеваемость (частоту развития осложнений) и сокращает продолжительность госпитализации.[409-411]

Биоимпедансные методы мониторинга сердечного выброса

Техника биоимпедансного мониторинга сердечного выброса была впервые описана Kubicek с соавт. и основывается на изменениях полного сопротивления грудной полости, совпадающего с выбросом крови во время систолы сердца.[412] Их оригинальная формула описывает отношение этой биоимпедансной оценки к ударному объему:

$$УО = \frac{\rho L^2}{Zo^2} \times VET \times \max \frac{dZ}{dt} \quad (7)$$

где УО – ударный объем

ρ – специфическое сопротивление крови

L – длина грудной клетки

Zo – исходный торакальный импеданс

VET – время сокращения желудочка

$\max \frac{dZ}{dt}$ – максимальная частота изменения импеданса во время систолического подъема

Для выполнения измерений на поверхность кожи по боковой поверхности шеи и по боковой поверхности нижней части грудной клетки прикрепляются одноразовые электроды, и постоянные малые электрические потоки проходят через грудную клетку. Рост, вес и пол пациента используются для вычисления объема грудной клетки. Биоимпедансный сердечный выброс рассчитывается для каждого сердечного цикла и постоянно демонстрируется как усредненное значение нескольких сердечных сокращений.

Хотя многие исследователи полагают, что биоимпедансный метод является точным у здоровых добровольцев, возможно, его эффективность изменяется у крайне тяжелых больных, включая пациентов с сепсисом, увеличенным содержанием внесосудистой воды в легких, при регургитации на аортальном клапане и потребности в электрической кардиостимуляции.[413-415] Современные изменения в технике обработки сигнала улучшают точность биоимпедансных измерений и могут расширить их клиническое применение.[416]

Мониторинг сердечного выброса с помощью частичного реверсивного (повторного) вдыхания CO_2

Другим методом мониторинга сердечного выброса, не требующим катетеризации легочной артерии, является техника частичного реверсивного дыхания CO_2 .[417,418] Из-за трудностей, возникающих при использовании метода Фика, включающих измерение потребления и сатурацию (насыщение) гемоглобина смешанной венозной крови кислородом, этот новый метод базируется на измененном уравнении Фика для выведения диоксида углерода, который оценивается проще, чем поглощение кислорода:

$$\dot{Q} = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{C\bar{v}_{CO_2} - Ca_{CO_2}} \quad (8)$$

где $\dot{Q}$ – сердечный выброс

$\dot{V}_{CO_2}$ – коэффициент элиминации диоксида углерода

$C\bar{v}_{CO_2}$ – содержание диоксида углерода смешанной венозной крови

Ca_{CO_2} – содержание диоксида углерода в артериальной крови

Этот метод использует изменение в продукции CO_2 и содержание CO_2 в конце выдоха в ответ на короткое внезапное изменение в минутной вентиляции. С помощью специально сконструированной системы дыхания и мониторирующего компьютера это измерение легко выполняется у любого пациента с интубационной трубкой. Каждые 3 минуты пневматический клапан, контролируемый компьютером, увеличивает мертвое пространство на 50-ти секундный период, таким образом вызывая частичное повторное вдыхание выдохнутого газа. Изменения CO_2 в конце выдоха в ответ на повторное вдыхание используются для вычисления сердечного выброса уравнением Фика, переработанным под диоксид углерода. Привлекательной особенностью этого метода является то, что он вполне неинвазивен, может выполняться каждые несколько минут, и короткие эпизоды повторного дыхания не представляют риска для большинства пациентов, CO_2 в конце выдоха увеличивается после измерения менее чем на 3 *мм рт. ст.* Однако, как уже отмечалось, эта техника требует интубации трахеи для точной оценки выдыхаемого газа. Более того, изменение режима вентиляции может иметь непредсказуемое влияние на итоговое измерение. Так же как и другие техники, основанные на методе Фика, метод частичного повторного вдыхания CO_2 измеряет кровоток легочных капилляров как индикатор общего сердечного выброса, что, следовательно, требует коррекции на легочный шунт.

Первоначальные клинические исследования выдвинули достаточно хорошее согласование между сердечным выбросом определенным методом обратного частичного вдыхания CO_2 и другими техниками, такими как термодилюция. Однако, как с большинством из этих новых мониторных методов, клинических исследований мало, и они в основном сфокусированы на специфических группах пациентов.[419] В настоящее время клиническая роль этого метода преимущественно фокусируется на коротком по продолжительности интраоперационном применении или у пациентов с потребностью в механической респираторной поддержке после операции.

Мониторинг сердечного выброса дилюцией лития

Техника дилюции лития является другим методом мониторинга сердечного выброса, фундаментальные основы которого вытекают из принципов дилюции индикатора.[420] Если коротко, то после внутривенного введения болюса

с маленькой дозой лития хлорида, ион-селективный электрод, закрепленный в катетере периферической артерии, измеряет кривую разведения лития, по которой вычисляется сердечный выброс. Предварительные исследования предполагали, что эта техника точнее по сравнению со стандартными термодилюционными методами или электромагнитной флоуметрией.[421,422] Как описано в оригинале, метод требует наличия катетера в центральной вене для введения лития, но последующие исследования показали сопоставимость точности при назначении литиевого индикатора болюсом в периферическую вену.[423] Таким образом, видится, что техника обеспечивает метод точной оценки сердечного выброса в широкой вариации крайне тяжелых пациентов, у которых имеются катетеры только в периферической вене и артерии.

Сердечный выброс, полученный с помощью транспульмональной термодилюции

При транспульмональной термодилюции охлажденный раствор вводится в центральную линию, и изменения в температуре оцениваются в большой периферической артерии (бедренной, подмышечной или плечевой) через специальный артериальный катетер, снабженный термистором.[424] Несколько исследований показали достаточное соответствие со стандартной термодилюционной методикой измерения сердечного выброса.[425,426] Поскольку измерение длится на протяжении нескольких сердечных циклов, то респираторный эффект на ударный объем усредняется и устраняется по сравнению со стандартной термодилюцией.[427] Математические производные от термодилюционной кривой могут обеспечить двумя дополнительными клинически полезными показателями: индекс внесосудистой воды легких, который является мерой отека легких,[428,429] и индекс внутригрудного объема крови, который является параметром преднагрузки сердца. Несколько исследований обнаружили, что эти индексы лучше измеряют преднагрузку сердца, чем традиционные показатели, такие как ЦВД и ДЗЛА.[430,431]

Мониторинг сердечного выброса с помощью оценки пульсовой волны

В попытке обеспечения постоянной оценки сердечного выброса некоторые методики сосредоточились на анализе кривой артериального давления. Эти методы, обычно называемые «сердечным выбросом, описанным по пульсу», определяют сердечный выброс из компьютерного анализа кривой артериального давления, записанной от артериального катетера, или даже по кривой неинвазивной регистрации кровяного давления на пальце.[432,433] Методы, описывающие пульс, имеют потенциал постоянного определения сердечного выброса, мониторируемого от удара к удару. Дополнительно изменения в ударном объеме от удара к удару могут использоваться как оценка волемического статуса у пациентов на вентиляции.[434]

Однако существуют некоторые препятствия.[435] Во-первых, требуется основная калибровка с известным сердечным выбросом для расчета индивидуальных различий в сосудистом сопротивлении, импедансе (полном сопротивлении) и способности волны отражаться. Дополнительно повторная калибровка необходима каждые 8-12 *ч* для расчета изменений в сосудистых характеристиках с течением времени. Логично, что необходима хорошо определяемая кривая артериального давления для точной идентификации систолы и диастолы, состояния, которые нередко могут отсутствовать у пациентов с тяжелой тахикардией или аритмией.

Хотя ранние исследования, сравнивающие эти техники, справедливо показали недостаточное согласование с другими измерениями сердечного выброса, более современные исследования у хирургических пациентов показали, что методы анализа пульса обеспечивают приемлемый уровень точности.[433,436,437]

Тонометрия желудка

Тонометрия желудка преследует цель мониторировать циркуляцию в желудке как ранний индикатор спланхнической гипоперфузии.[438] Зонд с баллончиком на конце устанавливается в желудок, а раствор или воздух в баллончике дает возможность уравновешивать его содержимое с уровнем CO_2 в просвете желудка. Периодически раствор или воздух отсасывается, и измеряется уровень CO_2. При развитии гипоперфузии в желудке вымывание CO_2 из слизистой желудка снижается, хотя продукция CO_2 увеличивается из-за титра кислоты, выделяемой при анаэробном метаболизме. CO_2 из слизистой диффундирует свободно в просвет желудка и определяется тонометрией.

Несколькими исследованиями было показано, что CO_2 и pH слизистой желудка являются предикторами (прогностическим признаками*) посттравматических или послеоперационных осложнений или смерти.[439-441] Более того, недавние исследования показали, что терапия, проводимая по тонометрии желудка, может улучшить клинический исход у крайне тяжелых или периоперационных пациентов.[442,443]

Литература

1. Gravenstein JS: Monitoring with our good senses. J Clin Monit Comput 14:451-453, 1998.
2. McIntyre JWR: Stethoscopy during anaesthesia. Can J Anaesth 44:535-542, 1997.
3. Biro P: Electrically amplified precordial stethoscope. J Clin Monit 10:410-412, 1994.
4. Manecke GR, Poppers PJ: Esophageal stethoscope placement depth: Its effect on heart and lung sound monitoring during general anesthesia. Anesth Analg 86:1276-1279, 1998.
5. Klepper ID, Webb RK, Van Der Walt JH, et al: The stethoscope: Applications and limitations—an analysis of 2000 incident reports. Anaesth Intensive Care 21:575-578, 1993.
6. Prielipp RC, Kelly JS, Roy RC: Use of esophageal or precordial stethoscopes by anesthesia providers: Are we listening to our patients? J Clin Anesth 7:367-372, 1995.
7. Watson MO, Sanderson P: Designing for attention with sound: Challenges and extensions to ecological interface design. Hum Factors 49:331-346, 2007.
8. Block FE: What is heart rate, anyway? J Clin Monit 10:366-370, 1994.
9. Mark JB: Monitoring heart rate. *In* Mark JB (ed): Atlas of Cardiovascular Monitoring. New York, Churchill Livingstone, 1998, pp 205-217.
10. Murray WB, Foster PA: The peripheral pulse wave: Information overlooked. J Clin Monit 12:365-377, 1996.
11. Reisner A, Shaltis PA, McCombie D, Asada HH: Utility of the photoplethysmogram in circulatory monitoring. Anesthesiology 108:950-958, 2008.
12. Zong W, Moody GB, Mark RG: Reduction of false arterial blood pressure alarms using signal quality assessment and relationships between the electrocardiogram and arterial blood pressure. Med Biol Eng Comput 42:698-706, 2004.
13. American Society of Anesthesiologists: Standards

for Basic Anesthetic Monitoring. 2005. Available at http://www.asahq.org/publicationsAndServices/standards/02.pdf/ Accessed May 5, 2008.
14. Bruner JMR, Krenis LJ, Kunsman JM, Sherman AP: Comparison of direct and indirect methods of measuring arterial blood pressure. Med Instrum 15:11-21, 97-101, 182-188, 1981.
15. Riva–Rocci S: Un nuovo sfigmomanometro. Gaz Med Torino 47:981, 1896.
16. Korotkoff NS: On the subject of methods of determining blood pressure. Bull Imp Med Acad St Petersburg 11:365, 1905.
17. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al: Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: Blood pressure measurement in humans: A statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. Hypertension 45:142-161, 2005.
18. Cohn JN: Blood pressure measurement in shock. Mechanism of inaccuracy in auscultatory and palpatory methods. JAMA 199:972-976, 1967.
19. Posey JA, Geddes LA, Williams H, Moore AG: The meaning of the point of maximum oscillations in cuff pressure in the indirect measurement of blood pressure. Part 1. Cardiovasc Res Center Bull 8:15-25, 1969.
20. Yelderman M, Ream AK: Indirect measurement of mean blood pressure in the anesthetized patient. Anesthesiology 50:253-256, 1979.
21. Weiss BM, Pasch T: Measurement of systemic arterial pressure. Curr Opin Anaesthesiol 10:459-466, 1997.
22. Alford JW, Palumbo MA, Barnum MJ: Compartment syndrome of the arm: A complication of noninvasive blood pressure monitoring during thrombolytic therapy for myocardial infarction. J Clin Monit Comput 17:163-166, 2002.
23. Penaz J: Photoelectric measurement of blood pressure, volume, and flow in the finger. Paper presented at the 10th International Conference on Medical and Biological Engineering, 1973, p 104.
24. Bos WJW, van Goudoever J, van Montfrans GA, et al: Reconstruction of brachial artery pressure from noninvasive finger pressure measurements. Circulation 94:1870-1875, 1996.
25. Belani K, Ozaki M, Hynson J, et al: A new noninvasive method to measure blood pressure: Results of a multicenter trial. Anesthesiology 91:686-692, 1999.
26. Cockings JGL, Webb RK, Klepper ID, et al: Blood pressure monitoring—applications and limitations: An analysis of 2000 incident reports. Anaesth Intensive Care 21:565-569, 1993.
27. Eather KF, Peterson LH, Dripps RD: Studies of the circulation of anesthetized patients by a new method for recording arterial pressure and pressure pulse contours. Anesthesiology 10:125-132, 1949.
28. Mark JB: Atlas of Cardiovascular Monitoring. New York, Churchill Livingstone, 1998.
29. Mandel MA, Dauchot PJ: Radial artery cannulation in 1000 patients. Precautions and complications. J Hand Surg 2:482-485, 1977.
30. Slogoff S, Keats AS, Arlund C: On the safety of radial artery cannulation. Anesthesiology 59:42-47, 1983.
31. Allen EV: Thromboangiitis obliterans: Methods of diagnosis of chronic obstructive lesions distal to the wrist with illustrative cases. Am J Med Sci 178:237, 1929.
32. Wilkins RG: Radial artery cannulation and ischaemic damage: A review. Anaesthesia 40:896-899, 1985.
33. Abu–Omar Y, Mussa S, Anastasiadis K, et al: Duplex ultrasonography predicts safety of radial artery harvest in the presence of an abnormal Allen test. Ann Thorac Surg 77:116-119, 2004.
34. Barbeau GR, Arsenault F, Dugas L, et al: Evaluation of the ulnopalmar arterial arches with pulse oximetry and plethysmography: Comparison with the Allen's test in 1010 patients. Am Heart J 147:489-493, 2004.
35. Tegtmeyer K, Brady G, Lai S, et al: Videos in clinical medicine. Placement of an arterial line. N Engl J Med 354:e13, 2006.
36. Chowet AL, Lopez JR, Brock–Utne JG, Jaffe RA: Wrist hyperextension leads to median nerve conduction block: Implications for intra-arterial catheter placement. Anesthesiology 100:287-291, 2004.
37. Kuo MH, Leong CP, Chang YF, Chang HW: Static wrist position associated with least median nerve compression: Sonographic evaluation. Am J Phys Med Rehabil 80:256-260, 2001.
38. Levin PD, Sheinin O, Gozal Y: Use of ultrasound guidance in the insertion of radial artery catheters. Crit Care Med 31:481-484, 2003.
39. Gerber DR, Zeifman WE, Khouli HI, et al: Comparison of wire-guided and nonwire-guided radial artery catheters. Chest 109:761-764, 1996.
40. Karacalar S, Ture H, Baris S, et al: Ulnar artery versus radial artery approach for arterial cannulation: A prospective, comparative study. J Clin Anesth 19:209-213, 2007.
41. Bazaral MG, Welch M, Golding LAR, Badhwar K: Comparison of brachial and radial arterial pressure monitoring in patients undergoing coronary artery bypass surgery. Anesthesiology 73:38-45, 1990.
42. Scheer B, Perel A, Pfeiffer UJ: Clinical review: Complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine. Crit Care 6:199-204, 2002.
43. Muralidhar K: Complication of femoral artery pressure monitoring. J Cardiothorac Vasc Anesth 12:128-129, 1998.
44. Rehfeldt KH, Sanders MS: Digital gangrene after radial artery catheterization in a patient with thrombocytosis. Anesth Analg 90:45-46, 2000.
45. Rose SH: Ischemic complications of radial artery cannulation: An association with a calcinosis, Raynaud's phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly, and telangiectasia variant of scleroderma. Anesthesiology 78:587-589, 1993.
46. Singleton RJ, Webb RK, Ludbrook GL, Fox AL: Problems associated with vascular access: An analysis of 2000 incident reports. Anaesth Intensive Care 21:664-669, 1993.
47. Gardner RM: Direct blood pressure measurement—dynamic response requirements. Anesthesiology 54:227-236, 1981.
48. Kleinman B: Understanding natural frequency and damping and how they relate to the measurement of blood pressure. J Clin Monit 5:137-147, 1989.
49. Kleinman B, Powell S, Kumar P, Gardner RM: The fast flush test measures the dynamic response of the entire blood pressure monitoring system. Anesthesiology 77:1215-1222, 1992.
50. O'Quin R, Marini JJ: Pulmonary artery occlusion pressure: Clinical physiology, measurement, and interpretation. Am Rev Respir Dis 128:319-326, 1983.
51. Mark JB: Technical requirements for direct blood pressure measurement. *In* Mark JB (ed): Atlas of Cardiovascular Monitoring. New York, Churchill Livingstone, 1998, pp 99-126.
52. Geddes LA: Handbook of Blood Pressure Measurement. Clifton, NJ, Humana Press, 1991.
53. Schwid HA: Frequency response evaluation of radial artery catheter-manometer systems: Sinusoidal frequency analysis versus flush method. J Clin Monit 4:181-185, 1988.
54. Sinha S, Jayaram R, Hargreaves CG: Fatal neuroglycopaenia after accidental use of a glucose 5% solution in a peripheral arterial cannula flush system. Anaesthesia 62:615-620, 2007.
55. Promonet C, Anglade D, Menaouar A, et al: Time-dependent pressure distortion in a catheter-transducer system. Anesthesiology 92:208-218, 2000.
56. Gardner RM: Accuracy and reliability of disposable pressure transducers coupled with modern pressure monitors. Crit Care Med 24:879-882, 1996.
57. Skidmore K, Chen J, Litt L: Arterial catheter pressure cable corrosion leading to artifactual diagnosis of hypotension. Anesth Analg 95:1192-1195, 2002.
58. Courtois M, Fattal PG, Kovacs SJ, et al: Anatomically and physiologically based reference level for measurement of intracardiac pressures. Circulation 92:1994-2000, 1995.
59. Seo JH, Jung CW, Bahk JH: Uppermost blood levels of the right and left atria in the supine position: Implication for measuring central venous pressure and pulmonary artery wedge pressure. Anesthesiology 107:260-263, 2007.
60. O'Rourke MF, Gallagher DE: Pulse wave analysis. J Hypertens 14:S147-S157, 1996.
61. Braunwald E, Fishman AP, Cournand A: Time relationship of dynamic events in the cardiac chambers, pulmonary artery and aorta in man. Circ Res 4:100-107, 1956.
62. Stouffer G: Arterial pressure. *In* Stouffer G (ed): Cardiovascular Hemodynamics for the Clinician. Malden, MA, Blackwell Futura, 2008, pp 57-66.
63. Franklin SS, Weber MA: Measuring hypertensive cardiovascular risk: The vascular overload concept. Am Heart J 128:793-803, 1994.
64. Frank SM, Norris EJ, Christopherson R, Beattie C: Right- and left-arm blood pressure discrepancies in vascular surgery patients. Anesthesiology 75:457-463, 1991.
65. Kinzer JB, Lichtentrhal PR, Wade LD: Loss of radial artery pressure trace during internal mammary artery dissection for coronary artery bypass graft surgery. Anesth Analg 64:1134-1136, 1985.
66. Mark JB: Arterial blood pressure. Direct vs. indirect measurement. *In* Mark JB (ed): Atlas of Cardiovascular Monitoring. New York, Churchill Livingstone, 1998, pp 81-89.
67. Dorman T, Breslow MJ, Lipsett PA, et al: Radial artery pressure monitoring underestimates central arterial pressure during vasopressor therapy in critically ill surgical patients. Crit Care Med 26:1646-1649, 1998.
68. Urzua J, Sessler D, Meneses G, et al: Thermoregulatory vasoconstriction increases the difference between femoral and radial arterial pressures. J Clin Monit 10:229-236, 1994.
69. Chauhan S, Saxena N, Mehrotra S, et al: Femoral artery pressures are more reliable than radial artery pressures on initiation of cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth 14:274-276, 2000.
70. Hynson JM, Katz JA, Mangano DT: On the accuracy of intra-arterial pressure measurement: The pressure gradient effect. Crit Care Med 26:1623-1624, 1998.
71. McGregor M: Pulsus paradoxus. N Engl J Med 301:480-482, 1979.
72. Shabetai R, Fowler NO, Guntheroth WG: The hemodynamics of cardiac tamponade and constrictive pericarditis. Am J Cardiol 26:480-489, 1970.
73. Mark JB: Pericardial constriction and cardiac tamponade *In* Mark JB (ed): Atlas of Cardiovascular Monitoring. New York, Churchill Livingstone, 1998, pp 313-326.
74. Gelman S: Venous function and central venous pressure: A physiologic story. Anesthesiology 108:735-748, 2008.
75. Perel A: Assessing fluid responsiveness by the systolic pressure variation in mechanically ventilated patients. Anesthesiology 89:1309-1310, 1998.
76. Rooke GA: Systolic pressure variation as an indi-

cator of hypovolemia. Curr Opin Anaesthesiol 8:511-515, 1995.
77. Marik PE: The systolic blood pressure variation as an indicator of pulmonary capillary wedge pressure in ventilated patients. Anaesth Intensive Care 21:405-408, 1993.
78. Coriat P, Vrillon M, Perel A, et al: A comparison of systolic blood pressure variations and echocardiographic estimates of end-diastolic left ventricular size in patients after aortic surgery. Anesth Analg 78:46-53, 1994.
79. Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, et al: Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. Anesthesiology 89:1313-1321, 1998.
80. Gunn SR, Pinsky MR: Implications of arterial pressure variation in patients in the intensive care unit. Curr Opin Crit Care 7:212-217, 2001.
81. Preisman S, Kogan S, Berkenstadt H, Perel H: Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: Functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators. Br J Anaesth 95:746-755, 2005.
82. Perel A: Automated assessment of fluid responsiveness in mechanically ventilated patients. Anesth Analg 106:1031-1033, 2008.
83. Berkenstadt H, Margalit N, Hanani M, et al: Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery. Anesth Analg 92:984-989, 2001.
84. Cannesson M, Delannoy B, Morand A, et al: Does the Pleth variability index indicate the respiratory-induced variation in the plethysmogram and arterial pressure waveforms? Anesth Analg 106:1189-1194, 2008.
85. Cannesson M, Slieker J, Desebbe O, et al: The ability of a novel algorithm for automatic estimation of the respiratory variations in arterial pulse pressure to monitor fluid responsiveness in the operating room. Anesth Analg 106:1195-1200, 2008.
86. Auler JO Jr, Galas F, Hajjar L, et al: Online monitoring of pulse pressure variation to guide fluid therapy after cardiac surgery. Anesth Analg 106:1031-1033, 2008.
87. McGee SR: Physical examination of venous pressure: A critical review. Am Heart J 136:10-18, 1998.
88. Cook DJ: Clinical assessment of central venous pressure in the critically ill. Am J Med Sci 299:175-178, 1990.
89. Gravenstein N, Blackshear RH: In vitro evaluation of relative perforating potential of central venous catheters: Comparison of materials, selected models, number of lumens, and angles of incidence to simulated membrane. J Clin Monit 7:1-6, 1991.
90. Fisher KL, Leung AN: Radiographic appearance of central venous catheters. AJR Am J Roentgenol 166:329-337, 1996.
91. Graham AS, Ozment C, Tegtmeyer K, et al: Videos in clinical medicine. Central venous catheterization. N Engl J Med 356(21):e21, 2007.
92. Peres PW: Positioning central venous catheters—a prospective study. Anaesth Intensive Care 18:536-539, 1990.
93. Bailey PL, Glance LG, Eaton MP, et al: A survey of the use of ultrasound during central venous catheterization. Anesth Analg 104:491-497, 2007.
94. Sanford TJ: Internal jugular vein cannulation versus subclavian vein cannulation. An anesthesiologist's view: The right internal jugular vein. J Clin Monit 1:58-61, 1985.
95. English IC, Frew RM, Pigott JF, Zaki M: Percutaneous catheterisation of the internal jugular vein 1969 (classical article). Anaesthesia 50:1071-1076, 1995.
96. Oliver WC Jr, Nuttall GA, Beynen FM, et al: The incidence of artery puncture with central venous cannulation using a modified technique for detection and prevention of arterial cannulation. J Cardiothorac Vasc Anesth 11:851-855, 1997.
97. Daily PO, Griepp RB, Shumway NE: Percutaneous internal jugular vein cannulation. Arch Surg 101:534-536, 1970.
98. Sulek CA, Gravenstein N, Blackshear RH, Weiss L: Head rotation during internal jugular vein cannulaton and the risk of carotid artery puncture. Anesth Analg 82:125-128, 1996.
99. O'Grady NP, Alexander M, Dellionger EP, et al: Guidelines for prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 51(RR-10):1-29, 2002.
100. Chaiyakunapruk N, Veenstra DL, Lipsky BA, Saint S: Chlorhexidine compared with povidone-iodine solution for vascular catheter-site care: A meta-analysis. Ann Intern Med 136:792-801, 2002.
101. Civetta JM, Gabel JC, Gemer M: Internal-jugular-vein puncture with a margin of safety. Anesthesiology 36:622-623, 1972.
102. Ellison N, Jobes DR, Troianos CA: Internal jugular vein cannulation. Anesth Analg 78:198, 1994.
103. Mangar D, Turnage WS, Mohamed SA: Is the internal jugular vein cannulated during insertion or withdrawal of the needle during central venous cannulation. Anesth Analg 76:1375, 1993.
104. Jobes DR, Schwartz AJ, Greenhow DE, et al: Safer jugular vein cannulation: Recognition of arterial puncture and preferential use of the external jugular route. Anesthesiology 59:353-355, 1983.
105. Fabian JA, Jesudian MC: A simple method of improving the safety of percutaneous cannulation of the internal jugular vein. Anesth Analg 64:1032-1033, 1985.
106. Alexander R: Using continuous pressure monitoring to aid central vein cannulation. Can J Anaesth 44:99-100, 1997.
107. Royster RL, Johnston WE, Gravelee GP: Arrhythmias during venous cannulation prior to pulmonary artery catheter insertion. Anesth Analg 64:1214-1216, 1985.
108. Flowers RH 3rd, Schwenzer KJ, Kopel RF, et al: Efficacy of an attachable subcutaneous cuff for the prevention of intravascular catheter-related infection. A randomized, controlled trial. JAMA 261:878-883, 1989.
109. Zakrzewska–Bode A, Muytjens HL, Liem KD, Hoogkamp–Korstanje JA: Mupirocin resistance in coagulase-negative staphylococci, after topical prophylaxis for the reduction of colonization of central venous catheters. J Hosp Infect 31:189-193, 1995.
110. Reeves ST, Roy RC, Dorman BH, et al: The incidence of complications after the double-catheter technique for cannulation of the right internal jugular vein in a university teaching hospital. Anesth Analg 81:1073-1076, 1995.
111. Reeves ST, Baliga P, Conroy JM, et al: Avulsion of the right facial vein during double cannulation of the internal jugular vein. J Cardiothorac Vasc Anesth 9:429-430, 1995.
112. Inoue S, Ohnishi Y, Kuro M: Accidental penetration of an indwelling retrograde introducer sheath by an introducer needle during right internal jugular vein cannulation. J Cardiothorac Vasc Anesth 12:67-68, 1998.
113. Khalil KG, Parker FB, Mukherjee N, Webb WR: Thoracic duct injury. A complication of jugular vein catheterization. JAMA 221:908-909, 1972.
114. Parry G: Trendelenburg position, head elevation and a midline position optimize right internal jugular vein diameter. Can J Anaesth 51:379-381, 2004.
115. Lobato EB, Myers JA, Sulek CA, Blas ML: A randomized study of right versus left internal jugular venous cannulation in adults. Anesthesiology 89(3A):A1189, 1998.
116. Haire WD, Lieberman RP: Defining the risks of subclavian-vein catheterization. N Engl J Med 331:1769-1770, 1994.
117. Hoyt DB: Internal jugular vein cannulation versus subclavian vein cannulation. A surgeon's view: The subclavian vein. J Clin Monit 1:61-63, 1985.
118. Merrer J, De Jonghe B, Golliot R, et al: Complications of femoral and subcalvian venous catheterization in critically ill patients. A randomized controlled trial. JAMA 286:700-707, 2001.
119. Mansfield PF, Hohn DC, Fornage BD, et al: Complications and failures of subclavian-vein catheterization. N Engl J Med 331:1735-1738, 1994.
120. Blitt CD, Wright WA, Petty WC, Webster TA: Central venous catheterization via the external jugular vein: A technique employing the J-wire. JAMA 229:817-818, 1974.
121. Blitt CD, Carlson GL, Wright WA: J-wire versus straight wire for central venous system cannulation via the external jugular vein. Anesth Analg 61:536-537, 1982.
122. Schwartz AJ, Jobes DR, Levy WJ, et al: Intrathoracic vascular catheterization via the external jugular vein. Anesthesiology 56:400-402, 1982.
123. Joynt GM, Comersall CD, Buckley TA, et al: Comparison of intrathoracic and intra-abdominal measurements of central venous pressure. Lancet 347:1155-1157, 1996.
124. Ho KM, Joynt GM, Tan P: A comparison of central venous pressure and common iliac venous pressure in critically ill mechanically ventilated patients. Crit Care Med 26:461-464, 1998.
125. McGee DC, Gould MK: Preventing complications of central venous catheterization. N Engl J Med 348:1123-1133, 2003.
126. Andel H, Koller R, Andel D, et al: Central venous approach via vena axillaris in critically burned patients. Anesthesiology 89(9):B26, 1998.
127. Amar D, Melendez JA, Zhang H, et al: Correlation of peripheral venous pressure and central venous pressure in surgical patients. J Cardiothorac Vasc Anesth 15:40-43, 2001.
128. Philip JH, Philip BK: Hydrostatic and central venous pressure measurement by the IVAC 560 Infusion Pump. Med Instrum 19:232-235, 1985.
129. Ng PK, Ault MJ, Ellrodt AG, Maldonado L: Peripherally inserted central catheters in general medicine. Mayo Clin Proc 72:225-233, 1997.
130. Kellner GA, Smart JF: Percutaneous placement of catheters to monitor «central venous pressure». Anesthesiology 36:515-516, 1972.
131. Webre DR, Arens JF: Use of cephalic and basilic veins for introduction of central venous catheters. Anesthesiology 38:389-392, 1973.
132. Black IH, Blosser SA, Murray WB: Central venous pressure measurements: Peripherally inserted catheters versus centrally inserted catheters. Crit Care Med 28:3833-3836, 2000.
133. Kuiper DH: Cardiac tamponade and death in a patient receiving total parenteral nutrition. JAMA 230:877, 1974.
134. Kasten GW, Owens E, Kennedy D: Ventricular tachycardia resulting from central venous catheter tip migration due to arm position changes: Report of two cases. Anesthesiology 62:185-187, 1985.
135. Legler D, Nugent M: Doppler localization of the internal jugular vein facilitates central venous cannulation. Anesthesiology 60:481-482, 1984.
136. Wigmore TJ, Smythe JF, Hacking MB, et al: Effect of the implementation of NICE guidelines for ultrasound guidance on the complication rates associated with central venous catheter placement in patients presenting for routine surgery in a tertiary referral centre. Br J Anaesth 99:662-665, 2007.
137. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, Pribble CG: Ultrasound guidance for placement of central venous catheters: A meta-analysis of the literature. Crit Care Med 24:2053-2058, 1996.
138. Hind D, Calvert N, McWilliams R, et al: Ultrasonic locating devices for central venous cannula-

tion: Meta-analysis. BMJ 327:361, 2003.
139. Rothschild JM: Ultrasound guidance of central vein catheterization. Evidence Report/Technology Assessment No. 43. Making Health Care Safer. A Critical Analysis of Patient Safety Practices. Agency for Healthcare Research and Quality, 2001, pp 245-253.
140. Girard TD, Schectman JM: Ultrasound guidance during central venous catheterization: A survey of use by house staff physicians. J Crit Care 20:224-229, 2005.
141. Milling TJ Jr, Rose J, Briggs WM, et al: Randomized, controlled clinical trial of point-of-care limited ultrasonography assistance of central venous cannulation: The Third Sonography Outcomes Assessment Program (SOAP-3) Trial. Crit Care Med 33:1764-1769, 2005.
142. Feller–Kopman D: Ultrasound-guided internal jugular access: A proposed standardized approach and implications for training and practice. Chest 132:302-309, 2007.
143. Gualtieri E, Deppe S, Sipperly ME, Thompson DR: Subclavian venous catheterization: Greater success rate for less experienced operators using ultrasound guidance. Crit Care Med 23:692-697, 1995.
144. Brooks AJ, Alfredson M, Pettigrew B, Morris DL: Ultrasound-guided insertion of subclavian venous access ports. Ann R Coll Surg Engl 87:25-27, 2005.
145. Pirotte T, Veyckemans F: Ultrasound-guided subclavian vein cannulation in infants and children: A novel approach. Br J Anaesth 98:509-514, 2007.
146. Caruso LJ, Gravenstein N, Layon AJ, et al: A better landmark for positioning a central venous catheter. J Clin Monit Comput 17:331-334, 2002.
147. Kapadia CB, Heard SO, Yeston NS: Delayed recognition of vascular complications caused by central venous catheters. J Clin Monit 4:267-271, 1988.
148. Albrecht K, Nave H, Breitmeier D, et al: Applied anatomy of the superior vena cava—the carina as a landmark to guide central venous catheter placement. Br J Anaesth 92:75-77, 2004.
149. Shah KB, Rao TLK, Laughlin S, El–Etr AA: A review of pulmonary artery catheterization in 6,245 patients. Anesthesiology 61:271-275, 1984.
150. Heath KJ, Woulfe J, Lownie S, et al: A devastating complication of inadvertent carotid artery puncture. Anesthesiology 89:1273-1275, 1998.
151. Brown CQ: Inadvertent prolonged cannulation of the carotid artery. Anesth Analg 61:150-152, 1982.
152. Imai M, Hanaoka Y, Kemmotsu O: Valve injury: A new complication of internal jugular vein cannulation. Anesth Analg 78:1041-1046, 1994.
153. Beilin Y, Bronheim D, Mandelbaum C: Hemothorax and subclavian artery laceration during «J» wire change of a right internal jugular vein catheter. Anesthesiology 88:1399-1400, 1998.
154. Bernard RW, Stahl WM: Mediastinal hematoma: Complication of subclavian vein catheterization. NY State J Med 74:83-86, 1974.
155. Naguib M, Farag H, Joshi RN: Bilateral hydrothorax and hydromediastinum after a subclavian line insertion. Can Anaesth Soc J 32:412-414, 1985.
156. Rudge CJ, Bewick M, McColl I: Hydrothorax after central venous catheterization. BMJ 3:23-25, 1973.
157. Fangio P, Mourgeon E, Romelaer A, et al: Aortic injury and cardiac tamponade as a complication of subclavian venous catheterization. Anesthesiology 96:1520-1522, 2002.
158. Ezri T, Szmuk P, Cohen Y, et al: Carotid artery-internal jugular vein fistula: A complication of internal jugular vein catheterization. J Cardiothorac Vasc Anesth 15:231-232, 2001.
159. Brennan MF, Sugarbaker PH, Moore FD: Venobronchial fistula: A rare complication of central venous catheterization for parenteral hyperalimentation. Arch Surg 106:871-872, 1973.
160. Caron NR, Demmy TL, Curtis JJ: Bronchial erosion by an indwelling central venous catheter. Chest 106:1917-1918, 1994.
161. Danenberg HD, Hasin Y, Milgalter E, et al: Aorto-atrial fistula following internal jugular vein catheterization. Eur Heart J 16:279-281, 1995.
162. Collier PE, Ryan JJ, Diamond DL: Cardiac tamponade from central venous catheters. Report of a case and review of the English literature. Angiology 35:595-600, 1984.
163. Domino KB, Bowdle TA, Posner KL, et al: Injuries and liability related to central vascular catheters: A closed claims analysis. Anesthesiology 100:1411-1418, 2004.
164. Tocino IM, Watanabe A: Impending catheter perforation of superior vena cava: Radiographic recognition. AJR Am J Roentgenol 146:487-490, 1986.
165. Bone DK, Maddrey WC, Eagan J, Cameron JL: Cardiac tamponade: A fatal complication of central venous catheterization. Arch Surg 106:868-870, 1973.
166. Oakes DD, Wilson RE: Malposition of a subclavian line. Resultant pleural effusions, interstitial pulmonary edema, and chest wall abscess during total parenteral nutrition. JAMA 233:532-533, 1975.
167. Klipper WS, Waite HD, Tomlinson CO: Endotracheal cuff perforation complicating subclavian venipuncture. JAMA 228:693, 1974.
168. Butsch JL, Butsch WL, Da Rosa JFT: Bilateral vocal cord paralysis. Arch Surg 111:828, 1976.
169. Drachler DH, Koepke GH, Weg JG: Phrenic nerve injury from subclavian vein catheterization. JAMA 236:2880-2882, 1976.
170. Burton AW, Controy BP, Sims S, et al: Complex regional pain syndrome type II as a complication of subclavian catheter insertion. Anesthesiology 89:804, 1998.
171. Gilon D, Schechter D, Dein AJ, et al: Right atrial thrombi are related to indwelling central venous catheter position: Insights into time course and possible mechanism of formation. Am Heart J 135:457-462, 1998.
172. Ghani MK, Boccalandro F, Denktas AE, Barasch E: Right atrial thrombus formation associated with central venous catheters utilization in hemodialysis patients. Intensive Care Med 29:1829-1882, 2003.
173. Roguin A, Reisner SA: Right atrial mass related to indwelling central venous catheters in patients undergoing dialysis. Eur J Echocardiogr 1:222-223, 2000.
174. Horner SM, Bell JA, Swanton RH: Infected right atrial thrombus—an important but rare complication of central venous lines. Eur Heart J 14:138-140, 1993.
175. Reynen K: 14-year follow-up of central emobilization by a guide wire. N Engl J Med 329:970-971, 1993.
176. Grace DM: Air embolism with neurologic complications: A potential hazard of central venous catheters. Can J Surg 20:51-53, 1977.
177. Darouiche RO, Raad II, Heard SO, et al: A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. N Engl J Med 340:1-8, 1999.
178. Wenzel RP, Edmond MB: The evolving technology of venous access. N Engl J Med 340:48-50, 1999.
179. Corona ML, Peters SG, Narr RJ, Thompson RL: Infections related to central venous catheters. Mayo Clin Proc 65:979-986, 1990.
180. American Society of Anesthesiologists: Recommendations for Infection Control for the Practice of Anesthesiology, 2nd ed. Park Ridge, IL, American Society of Anesthesiologists, 1998, pp 15-19.
181. Tebbs SE, Sawyer A, Elliott TS: Influence of surface morphology on *in vitro* bacterial adherence to central venous catheters. Br J Anaesth 72:587-591, 1994.
182. Long DA, Coulthard MG: Effect of heparin-bonded central venous catheters on the incidence of catheter-related thrombosis and infection in children and adults. Anaesth Intensive Care 34:481-484, 2006.
183. Maki DG, Stolz SM, Wheeler S, Mermel LA: Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 127:257-266, 1997.
184. Veenstra DL, Saint S, Sullivan SD: Cost-effectiveness of antiseptic-impregnated central venous catheters for the prevention of catheter-related bloodstream infection. JAMA 282:554-560, 1999.
185. Smith HO, DeVictoria CL, Garfinkel D, et al: A prospective randomized comparison of an attached silver-impregnated cuff to prevent central venous catheter-associated infection. Gynecol Oncol 58:92-100, 1995.
186. Levy I, Katz J, Salter E, et al: Chlorhexidine-impregnated dressing for prevention of colonization of central venous catheters in infants and children: A randomized controlled study. Pediatr Infect Dis J 24:676-679, 2005.
187. Garland JS, Alex CP, Mueller CD, et al: A randomized trial comparing povidone-iodine to a chlorhexidine gluconate-impregnated dressing for prevention of central venous catheter infections in neonates. Pediatrics 107:1431-1436, 2001.
188. Gilron I, Magder S: Monitoring complication due to a pulsatile femoral vein from tricuspid regurgitation. Can J Anaesth 42:141-143, 1995.
189. Eissa NT, Kvetan V: Guide wire as a cause of complete heart block in patients with preexisting left bundle branch block. Anesthesiology 73:772-774, 1990.
190. Oropello JM, Leibowitz AB, Manasia A, et al: Dilator-associated complications of central vein catheter insertion: Possible mechanisms of injury and suggestions for prevention. J Cardiothorac Vasc Anesth 10:634-637, 1996.
191. Cohen MB, Mark JB, Morris RW, Frank E: Introducer sheath malfunction producing insidious air embolism. Anesthesiology 67:573-575, 1987.
192. Nishimura RA, Housmans PR, Hatle LK, Tajik AJ: Assessment of diastolic function of the heart: Background and current applications of Doppler echocardiography. Part I. Physiologic and pathophysiologic features. Mayo Clin Proc 64:71-81, 1989.
193. Pagel PS, Grossman W, Haering JM, Warltier DC: Left ventricular diastolic function in the normal and diseased heart. Perspectives for the anesthesiologist (first of two parts). Anesthesiology 79:836-854, 1993.
194. Mark JB: Pressure-volume relations, transmural pressure, and preload. *In* Mark JB (ed): Atlas of Cardiovascular Monitoring. New York, Churchill Livingstone, 1998, pp 247-259.
195. Dwyer EM: Left ventricular pressure-volume alterations and regional disorders of contraction during myocardial ischemia induced by atrial pacing. Circulation 42:1111-1122, 1970.
196. Grossman W, McLaurin LP: Diastolic properties of the left ventricle. Ann Intern Med 84:316-326, 1976.
197. Pagel PS, Grossman W, Haering JM, Warltier DC: Left ventricular diastolic function in the normal and diseased heart. Perspectives for the anesthesiologist (second of two parts). Anesthesiology 79:1104-1120, 1993.
198. Shah PM, Pai RG: Diastolic heart failure. Curr Probl Cardiol 17:781-868, 1992.
199. Mark JB: Respiratory-circulatory interactions. *In* Mark JB (ed): Atlas of Cardiovascular Monitoring. New York, Churchill Livingstone, 1998, pp 261-285.
200. Kelman GR: Interpretation of CVP measurements. Anaesthesia 26:209-215, 1971.
201. Cohn JN: Central venous pressure as a guide to volume expansion. Ann Intern Med 66:1283-

1287, 1967.
202. Mark JB: Getting the most from your central venous pressure catheter. *In* Barash PG (ed): ASA Refresher Courses in Anesthesiology. Philadelphia, Lippincott–Raven, 1995, pp 157-175.
203. Mark JB: Central venous pressure monitoring: Clinical insights beyond the numbers. J Cardiothorac Vasc Anesth 5:163-173, 1991.
204. O'Rourke RA, Silverman ME, Schlant RC: General examination of the patient. *In* Schlant RC, Alexander RW (eds): The Heart, Arteries and Veins. New York, McGraw–Hill, 1994, pp 238-241.
205. Mackay IFS, Walker RL: An experimental examination of factors responsible for the 'h' (d") wave of the jugular phlebogram in human beings. Am Heart J 71:228-239, 1966.
206. Shinozaki T, Deane RS, Mazuzan JE: The dynamic responses of liquid-filled catheter systems for direct measurements of blood pressure. Anesthesiology 53:498-504, 1980.
207. Mark JB: Arrhythmias. An integrated ECG and hemodynamic approach. *In* Mark JB (ed): Atlas of Cardiovascular Monitoring. New York, Churchill Livingstone, 1998, pp 219-245.
208. Mark JB: Patterns of valvular heart disease. *In* Mark JB (ed): Atlas of Cardiovascular Monitoring. New York, Churchill Livingstone, 1998, pp 287-312.
209. Swan HJC, Ganz W, Forrester J, et al: Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. N Engl J Med 283:447-451, 1970.
210. Forrester JS, Diamond G, McHugh TJ, Swan HJC: Filling pressures in the right and left sides of the heart in acute myocardial infarction. A reappraisal of central-venous-pressure monitoring. N Engl J Med 235:190-193, 1971.
211. Roizen MF, Berger DL, Gabel RA, et al: Practice guidelines for pulmonary artery catheterization. An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Pulmonary Artery Catheterization. Anesthesiology 99:988-1014, 2003.
212. Connors AF, McCaffree DR, Gray BA: Evaluation of right-heart catheterization in the critically ill patient without acute myocardial infarction. N Engl J Med 308:263-279, 1983.
213. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, et al: A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. N Engl J Med 348:5-14, 2003.
214. Johnston WE, Royster RL, Choplin RH: Pulmonary artery catheter migration during cardiac surgery. Anesthesiology 64:258, 1986.
215. Heard SO, Davis R, Sheretz RJ: Influence of sterile protective sleeves on the sterility of pulmonary artery catheters. Crit Care Med 15:499, 1987.
216. Mark JB: Pulmonary artery pressure. *In* Mark JB (ed): Atlas of Cardiovascular Monitoring. New York, Churchill Livingstone, 1998, pp 27-37.
217. Bennett D, Boldt J, Brochard L, et al: Expert panel: The use of the pulmonary artery catheter. Intensive Care Med 17:I-VIII, 1991.
218. Noel TA: Pulmonary artery catheter sheath malfunction with sternotomy. Anesthesiology 61:633-634, 1984.
219. Bromley JL, Moorthy SS: Acute angulation of a pulmonary artery catheter. Anesthesiology 59:367-368, 1983.
220. Azocar RJ, Narang P, Talmor D, et al: Persistent left superior vena cava identified after cannulation of the right subclavian vein. Anesth Analg 95:305-307, 2002.
221. Sweitzer BJ, Hoffman WJ, Allyn JW, Daggett WJ: Diagnosis of a left-sided superior vena cava during placement of a pulmonary artery catheter. J Clin Anesth 5:500-504, 1993.
222. Keusch DJ, Winters S, Thys DM: The patient's position influences the incidence of dysrhythmias during pulmonary artery catheterization. Anesthesiology 70:582-584, 1989.
223. Damen J, Bolton D: A prospective analysis of 1400 pulmonary artery catheterizations in patients undergoing cardiac surgery. Acta Anesthesiol Scand 30:386-392, 1986.
224. Procaccini B, Clementi G, Miletti E, Lattanzi W: A review of pulmonary artery catheterization in 5,306 consecutive patients undergoing cardiac surgery. Br J Anaesth 80(Suppl 2):A26, 1998.
225. Voukydis PC, Cohen SI: Catheter-induced arrhythmias. Am Heart J 88:588-592, 1974.
226. Sprung CL, Marcial EH, Garcia AA, et al: Prophylactic use of lidocaine to prevent advanced ventricular arrhythmias during pulmonary artery catheterization. Prospective double-blind study. Am J Med 75:906-910, 1983.
227. Morris D, Mulvihill D, Lew WYW: Risk of developing complete heart block during bedside pulmonary artery catheterization in patients with left bundle-branch block. Arch Intern Med 147:2005-2010, 1987.
228. Sprung CL, Elser CL, Schein RMH, et al: Risk of right bundle-branch block and complete heart block during pulmonary artery catheterization. Crit Care Med 17:1-3, 1989.
229. Troianos CA, Stypula RW: Transesophageal echocardiographic diagnosis of pulmonary artery catheter entrapment and coiling. Anesthesiology 79:602-604, 1993.
230. Huang G-S, Wang H-J, Chen C-H, et al: Pulmonary artery rupture after attempted removal of a pulmonary artery catheter. Anesth Analg 95:299-301, 2002.
231. Manecke JRJ, Brown JC, Landau AA, et al: An unusual case of pulmonary artery catheter malfunction. Anesth Analg 95:302-304, 2002.
232. Fitch JCK, Fang X-E, Dewar ML: Preinsertion pulmonary artery catheter flushing. Anesthesiology 88:1690-1691, 1998.
233. Paulsen AW: Artifactually low cardiac outputs resulting from a communication between the proximal and distal lumens of an Edwards pacing thermodilution Swan–Ganz catheter. Anesthesiology 68:308-309, 1988.
234. Arnaout S, Diab K, Al–Kutoubi A, Jamaleddine G: Rupture of the chordae of the tricuspid valve after knotting of the pulmonary artery catheter. Chest 120:1742-1744, 2001.
235. Lipp H: Intra-cardiac knotting of a flow-directed balloon catheter. N Engl J Med 284:220, 1971.
236. Dumensil JG, Proulx G: A new nonsurgical technique for untying tight knots in flow-directed balloon catheters. Am J Cardiol 53:395-396, 1984.
237. Hoar PF, Wilson RM, Mangano DT, et al: Heparin bonding reduces thrombogenicity of pulmonary-artery catheters. N Engl J Med 305:993-995, 1981.
238. Böhrer H, Fleischer F, Lang J, Vahl C: Early formation of thrombi on pulmonary artery catheters in cardiac surgical patients receiving high-dose aprotinin. J Cardiothorac Anesth 4:222-225, 1990.
239. Dentz ME, Slaughter TF, Mark JB: Early thrombus formation on heparin bonded pulmonary artery catheters in patients receiving epsilon aminocaproic acid. Anesthesiology 82:583-586, 1995.
240. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, Andrew M: Benefit of heparin in central venous and pulmonary artery catheters. Chest 113:165-171, 1998.
241. Foote GA, Schabel SI, Hodges M: Pulmonary complications of the flow-directed balloon-tipped catheter. N Engl J Med 290:927-931, 1974.
242. Applefield JJ, Caruthers TE, Reno DJ: Assessment of the sterility of long-term cardiac catheterization using the thermodilution Swan–Ganz catheter. Chest 74:377-380, 1978.
243. Rowley KM, Clubb KS, Smith GJW, Cabin HS: Right-sided infective endocarditis as a consequence of flow-directed pulmonary-artery catheterization. N Engl J Med 311:1152-1156, 1984.
244. O'Toole JD, Wurtzbacher JJ, Wearner NE, Jain AC: Pulmonary-valve injury and insufficiency during pulmonary-artery catheterization. N Engl J Med 301:1167-1168, 1979.
245. Mermel LA, McCormick RD, Springman SR, Maki DG: The pathogenesis and epidemiology of catheter-related infection with pulmonary artery Swan–Ganz catheters: A prospective study utilizing molecular subtyping. Am J Med 91(Suppl 3B):197S-205S, 1991.
246. Cobb DK, High KP, Sawyer R, et al: A controlled trial of scheduled replacement of central venous and pulmonary-artery catheters. N Engl J Med 327:1062-1068, 1992.
247. Ali MJ, Omran AS, Rakowski HR, William WG: Pulmonary valve injury: Swan–Ganz or surgery. Can J Cardiol 17:467-470, 2001.
248. Sherman SV, Wall MH, Kennedy DJ, et al: Do pulmonary artery catheters cause or increase tricuspid or pulmonic valvular regurgitation? Anesth Analg 92:1117-1122, 2001.
249. Sirivella S, Gielchinsky I, Parsonnet V: Management of catheter-induced pulmonary artery perforation: A rare complication in cardiovascular operations. Ann Thorac Surg 72:2056-2059, 2001.
250. Barash PG, Nardi D, Hammond G, et al: Catheter-induced pulmonary artery perforation. J Thorac Cardiovasc Surg 82:5-12, 1981.
251. Hardy J-F, Morissette M, Taillefer J, Vauclair R: Pathophysiology of rupture of the pulmonary artery by pulmonary artery balloon-tipped catheters. Anesth Analg 62:925-930, 1983.
252. Lemen R, Jones JG, Cowan G: A mechanism of pulmonary-artery perforation by Swan–Ganz catheters. N Engl J Med 292:211-212, 1975.
253. Shin B, Ayella RJ, McAslan TC: Pitfalls of Swan–Ganz catheterization. Crit Care Med 5:125-127, 1977.
254. Swan HJC, Ganz W: Guidelines for use of balloon-tipped catheter. Am J Cardiol 34:119-120, 1974.
255. Klafta JM, Olson JP: Emergent lung separation for management of pulmonary artery rupture. Anesthesiology 87:1248-1250, 1997.
256. Carlson TA, Goldenberg IF, Murray PD, et al: Catheter-induced delayed recurrent pulmonary artery hemorrhage. JAMA 261:1943-1945, 1989.
257. Kelly TF, Morris GC, Crawford ES, et al: Perforation of the pulmonary artery with Swan–Ganz catheters. Diagnosis and surgical management. Ann Surg 193:686-691, 1981.
258. McDaniel DD, Stone JG, Faltas AN, et al: Catheter-induced pulmonary artery hemorrhage. Diagnosis and management in cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 82:1-4, 1981.
259. Bartter T, Irwin RS, Phillips DA, et al: Pulmonary artery pseudoaneurysm. Arch Intern Med 148:471-473, 1988.
260. Karak P, Dimick R, Hamrick KM, et al: Immediate transcatheter embolization of Swan–Ganz catheter-induced pulmonary artery pseudoaneurysm. Chest 111:1450-1452, 1997.
261. Jain M, Canham M, Upadhyay D, Corbridge T: Variability in interventions with pulmonary artery catheter data. Intensive Care Med 29:2059-2062, 2003.
262. Squara P, Bennett D, Perret C: Pulmonary artery catheter. Does the problem lie in the users? Chest 121:2009-2015, 2002.
263. Iberti TJ, Fischer EP, Leibowitz AB, et al: A multicenter study of physicians' knowledge of the pulmonary artery catheter. JAMA 264:2928-2932, 1990.
264. Gnaegi A, Feihl F, Perret C: Intensive care physicians' insufficient knowledge of right-heart catheterization at the bedside: Time to act? Crit Care Med 25:213-220, 1997.
265. Jacka MJ, Cohen MM, To T, et al: Pulmonary artery occlusion pressure estimation: How confident are anesthesiologists? Crit Care Med 30:1197-1203, 2002.

266. Zarich S, Pust–Marcone J, Amoateng–Adjepong Y, Manthous CA: Failure of a brief educational program to improve interpretation of pulmonary artery occlusion pressure tracings. Intensive Care Med 26:698-703, 2000.
267. Marik P, Heard SO, Varon J: Interpretation of the pulmonary artery occlusion (wedge) pressure: Physicians' knowledge versus the experts' knowledge. Crit Care Med 26:1761-1763, 1998.
268. Mark JB: Pulmonary artery wedge pressure. *In* Mark JB (ed): Atlas of Cardiovascular Monitoring. New York, Churchill Livingstone, 1998, pp 39-48.
269. Falicov RE, Resnekov L: Relationship of the pulmonary artery end-diastolic pressure to the left ventricular end-diastolic and mean filling pressures in patients with and without left ventricular dysfunction. Circulation 42:65-73, 1970.
270. Scheinman M, Evans GT, Weiss A, Rapaport E: Relationship between pulmonary artery end-diastolic pressure and left ventricular filling pressure in patients in shock. Circulation 47:317-324, 1973.
271. West JB, Dollery CT, Naimark A: Distribution of blood flow in isolated lung: Relation to vascular and alveolar pressures. J Appl Physiol 19:713-724, 1964.
272. Kronberg GM, Quan SF, Schlobohm RM, et al: Anatomic locations of the tips of pulmonary-artery catheters in supine patients. Anesthesiology 51:467-469, 1979.
273. Mark JB, Chetham PM: Ventricular pacing can induce hemodynamically significant mitral valve regurgitation. Anesthesiology 74:375-377, 1991.
274. Zahorec R, Holoman M: Transatrial access for left atrial pressure monitoring in cardiac surgery patients. Eur J Cardiothorac Surg 11:379-380, 1997.
275. Lappas D, Lell WA, Gabel JC, et al: Indirect measurement of left-atrial pressure in surgical patients—pulmonary-capillary wedge and pulmonary-artery diastolic pressures compared with left-atrial pressure. Anesthesiology 38:394-397, 1973.
276. Entress JJ, Dhamee S, Olund T, et al: Pulmonary artery occlusion pressure is not accurate immediately after cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Anesth 4:558-563, 1990.
277. Gold JP, Jonas RA, Lang P, et al: Transthoracic intracardiac monitoring lines in pediatric surgical patients: A ten-year experience. Ann Thorac Surg 42:185-191, 1986.
278. Porter EJ, Norfleet EA, Boone FD, et al: Entrapment of a mitral valve prosthesis with a left atrial catheter. Anesthesiology 60:246-248, 1984.
279. Yeo TC, Miller FA, Oh JK, Freeman WK: Retained left atrial catheter: An unusual cardiac source of embolism identified by transesophageal echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 11:66-70, 1998.
280. Levy MM: Pulmonary capillary pressure. Clinical implications. Crit Care Clin 12:819-839, 1996.
281. Gilbert E, Hakim TS: Derivation of pulmonary capillary pressure from arterial occlusion in intact conditions. Crit Care Med 22:986-993, 1994.
282. Yamada Y, Komatsu K, Suzukawa M, et al: Pulmonary capillary pressure measured with a pulmonary arterial double port catheter in surgical patients. Anesth Analg 77:1130-1134, 1993.
283. Mark JB: Pulmonary artery and wedge pressure artifacts. *In* Mark JB (ed): Atlas of Cardiovascular Monitoring. New York, Churchill Livingstone, 1998, pp 49-58.
284. Morris AH, Chapman RH, Gardner RM: Frequency of technical problems encountered in the measurement of pulmonary artery wedge pressure. Crit Care Med 12:164-170, 1984.
285. Bashein G: Another source of artifact in the pulmonary artery pressure waveform. Anesthesiology 68:310, 1988.
286. Moore RA, Neary MJ, Gallagher JD, Clark DL: Determination of the pulmonary capillary wedge position in patients with giant left atrial V waves. J Cardiothorac Anesth 1:108-113, 1987.
287. Fuchs RM, Heuser RR, Yin FCP, Brinker JA: Limitations of pulmonary wedge V waves in diagnosing mitral regurgitation. Am J Cardiol 49:849-854, 1982.
288. Braunwald E, Awe WC: The syndrome of severe mitral regurgitation with normal left atrial pressure. Circulation 27:29-35, 1963.
289. Velky PJ, Harte FA: The appearance of large «V» waves in association with sternal retraction during coronary artery surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 6:453-455, 1992.
290. Bethea CF, Peter RH, Behar VS, et al: The hemodynamic simulation of mitral regurgitation in ventricular septal defect after myocardial infarction. Cathet Cardiovasc Diagn 2:97-104, 1976.
291. Bourdillon PD, Lorell BH, Mirsky I, et al: Increased regional myocardial stiffness of the left ventricle during pacing-induced angina in man. Circulation 67:316-323, 1983.
292. Grossman W: Diastolic dysfunction in congestive heart failure. N Engl J Med 325:1557-1564, 1991.
293. Kaplan JA: Indications for pulmonary arterial catheterization. Anesth Analg 61:477-479, 1982.
294. Sanchez R, Wee M: Perioperative myocardial ischemia: Early diagnosis using the pulmonary artery catheter. J Cardiothorac Vasc Anesth 5:604-607, 1991.
295. van Daele MERM, Sutherland GR, Mitchell MM, et al: Do changes in pulmonary capillary wedge pressure adequately reflect myocardial ischemia during anesthesia: A correlative preoperative hemodynamic, electrocardiographic, and transesophageal echocardiographic study. Circulation 81:865-871, 1990.
296. Stott DK, Marpole DGF, Bristow JD, et al: The role of left atrial transport in aortic and mitral stenosis. Circulation 41:1031-1041, 1970.
297. Wohlgelernter D, Jaffe CC, Cabin HS, et al: Silent ischemia during coronary occlusion produced by balloon inflation: Relation to regional myocardial dysfunction. J Am Coll Cardiol 10:491-498, 1978.
298. Leung JM, O'Kelly BF, Mangano DT: Relationship of regional wall motion abnormalities to hemodynamic indices of myocardial oxygen supply and demand in patients undergoing CABG surgery. Anesthesiology 73:802-814, 1990.
299. Sabbah HN, Rosman H, Kono T, et al: On the mechanism of functional mitral regurgitation. Am J Cardiol 72:1074-1076, 1993.
300. Cohen MG, Kelly RV, Kong DF, et al: Pulmonary artery catheterization in acute coronary syndromes: Insights from the GUSTO IIb and GUSTO III trials. Am J Med 118:482-488, 2005.
301. Dalen JE: The pulmonary artery catheter—friend, foe, or accomplice? JAMA 286:348-350, 2001.
302. Rubenfeld GD, McNamara–Aslin E, Rubinson L: The pulmonary artery catheter, 1967-2007: Rest in peace? JAMA 298:458-461, 2007.
303. Wickey GS, Larach DR, Keifer JC, et al: Combined interpretation of transesophageal echocardiography, electrocardiography, and pulmonary artery wedge waveform to detect myocardial ischemia. J Cardiothorac Anesth 4:102-104, 1990.
304. Goldstein JA, Barzilai B, Rosamond TL, et al: Determinants of hemodynamic compromise with severe right ventricular infarction. Circulation 82:359-368, 1990.
305. Trager MA, Feinberg BI, Kaplan JA: Right ventricular ischemia diagnosed by an esophageal electrocardiogram and right atrial pressure tracing. J Cardiothorac Anesth 1:123-125, 1987.
306. Kushwaha SS, Fallon JT, Fuster V: Restrictive cardiomyopathy. N Engl J Med 336:267-276, 1997.
307. Kern MJ, Aguirre F: Interpretation of cardiac pathophysiology from pressure waveform analysis: Pericardial compressive hemodynamics, part I. Cathet Cardiovasc Diagn 25:336-342, 1992.
308. Kern MJ, Aguirre F: Interpretation of cardiac pathophysiology from pressure waveform analysis: Pericardial compressive hemodynamics, part II. Cathet Cardiovasc Diagn 26:34-40, 1992.
309. Kern MJ, Aguirre F: Interpretation of cardiac pathophysiology from pressure waveform analysis: Pericardial compressive hemodynamics, part III. Cathet Cardiovasc Diagn 26:152-158, 1992.
310. Hirschmann JV: Pericardial constriction. Am Heart J 96:110-122, 1978.
311. Beloucif S, Takata M, Shimada M, Robotham JL: Influence of pericardial constraint on atrioventricular interactions. Am J Physiol 263:H125-H134, 1992.
312. Lorell BH, Braunwald E: Pericardial disease. *In* Braunwald E (ed): Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 1465-1516.
313. Fowler NO: Cardiac tamponade. A clinical or an echocardiographic diagnosis? Circulation 87:1738-1741, 1993.
314. Mitchell MM, Meathe EA, Jones BR, et al: Accurate, automated, continuously displayed pulmonary artery pressure measurement. Anesthesiology 67:294-300, 1987.
315. Teplick RS: Measuring central vascular pressures: A surprisingly complex problem. Anesthesiology 67:289-291, 1987.
316. Cengiz M, Crapo RO, Gardner RM: The effect of ventilation on the accuracy of pulmonary artery and wedge pressure measurements. Crit Care Med 11:502-507, 1983.
317. Cohn JN, Tristani FE, Khatri IM: Relationship between left and right ventricular function. J Clin Invest 48:2008-2018, 1969.
318. Toussaint GPM, Burgess JH, Hampson LG: Central venous pressure and pulmonary wedge pressure in critical surgical illness. A comparison. Arch Surg 109:265-269, 1974.
319. Mangano DT: Monitoring pulmonary arterial pressure in coronary-artery disease. Anesthesiology 53:364-370, 1980.
320. Lowenstein E, Teplick R: To (PA) catheterize or not to (PA) catheterize—that is the question. Anesthesiology 53:361-363, 1980.
321. Tuman KJ, Carroll GC, Ivankovich AD: Pitfalls in interpretation of pulmonary artery catheter data. J Cardiothorac Anesth 3:625-641, 1989.
322. Herbert WH: Left ventricular compliance and pulmonary artery end-diastolic pressure. N Y State J Med 77:344-348, 1977.
323. Mark JB: Predicting left ventricular end-diastolic pressure. *In* Mark JB (ed): Atlas of Cardiovascular Monitoring. New York, Churchill Livingstone, 1998, pp 59-79.
324. Herbert WH: Pulmonary artery and left heart end-diastolic pressure relations. Br Heart J 32:774-778, 1970.
325. Wittnich C, Trudel J, Zidulda A, Chiu RC: Misleading «pulmonary wedge pressure» after pneumonectomy: Its importance in postoperative fluid therapy. Ann Thorac Surg 42:192-196, 1986.
326. Guyton RA, Chiavarelli M, Padgett CA, et al: The influence of positive end-expiratory pressure on intrapericardial pressure and cardiac function after coronary artery bypass surgery. J Cardiothorac Anesth 1:98-107, 1987.
327. Pinsky M, Vincent J-L, De Smet J-M: Estimating left ventricular filling pressure during positive end-expiratory pressure in humans. Am Rev Respir Dis 143:25-31, 1991.
328. Teboul JL, Zapol WM, Brun–Buisson C, et al: A comparison of pulmonary artery occlusion pressure and left ventricular end-diastolic pressure during mechanical ventilation with PEEP in patients with severe ARDS. Anesthesiology 70:261-266, 1989.
329. Cozzi PJ, Hall JB, Schmidt GA: Pulmonary artery diastolic-occlusion pressure gradient is increased in acute pulmonary embolism. Crit Care Med 23:1481-1484, 1995.

330. Case Records of the Massachusetts General Hospital (Case 21-1986). N Engl J Med 314:1435-1445, 1986.
331. Case records of the Massachusetts General Hospital (Case 48-1993). N Engl J Med 329:1720-1728, 1993.
332. Zidulka A, Hakim TS: Wedge pressure in large vs. small pulmonary arteries to detect pulmonary venoconstriction. J Appl Physiol 59:1329-1332, 1985.
333. Kern MJ, Aguirre FV: Mitral valve gradients: Part I. *In* Kern MJ (ed): Hemodynamic Rounds. Interpretation of Cardiac Pathophysiology from Pressure Waveform Analysis. New York, Wiley–Liss, 1993, pp 35-42.
334. Grossman W: Profiles in valvular heart disease. *In* Grossman W, Baim DS (eds): Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention. Philadelphia, Lea & Febiger, 1991, pp 557-581.
335. Bouchard RJ, Gault JH, Ross J: Evaluation of pulmonary arterial end-diastolic pressure as an estimate of left ventricular end-diastolic pressure in patients with normal and abnormal left ventricular performance. Circulation 44:1072-1079, 1971.
336. Enson Y, Wood JA, Mantaras NB, Harvey RM: The influence of heart rate on pulmonary arterial-left ventricular pressure relationships at end-diastole. Circulation 56:533-539, 1977.
337. Zaidan JR, Freniere S: Use of a pacing pulmonary artery catheter during cardiac surgery. Ann Thorac Surg 35:633-636, 1983.
338. Trankina MF, White RD: Perioperative cardiac pacing using an atrioventricular pacing pulmonary artery catheter. J Cardiothorac Anesth 3:154-162, 1989.
339. Dalen JE, Bone RC: Is it time to pull the pulmonary artery catheter? JAMA 276:916-918, 1996.
340. Prielipp RC, Morell R: Con: Swan song for the Swan–Ganz? J Clin Monit 313:339-340, 1997.
341. Robin ED: Death by pulmonary artery flow-directed catheter [editorial]. Time for a moratorium? Chest 92:727-731, 1987.
342. MacDonald D: Cerebral palsy and intrapartum fetal monitoring. N Engl J Med 334:659-660, 1996.
343. Cooper AB, Doig GS, Sibbald WJ: Pulmonary artery catheters in the critically ill. An overview using the methodology of evidence-based medicine. Crit Care Clin 12:777-794, 1996.
344. Pearson KS, Gomez MN, Moyers JR, et al: A cost/benefit analysis of randomized invasive monitoring for patients undergoing cardiac surgery. Anesth Analg 69:336-341, 1989.
345. Berlauk J, Abrams JH, Gilmour IJ, et al: Preoperative optimization of cardiovascular hemodynamics improves outcome in peripheral vascular surgery. A prospective, randomized clinical trial. Ann Surg 214:289-299, 1991.
346. Bender JS, Smith–Meek MA, Jones CE: Routine pulmonary artery catheterization does not reduce morbidity and mortality of elective vascular surgery. Ann Surg 226:229-237, 1997.
347. Connors AF, Harrell FE Jr, Kraus WA, Wagner D: Effectiveness of right heart catheterization: Time for a randomized trial [letter]. JAMA 277:113-114, 1997.
348. Knaus WA, Harrell FEJ, Lynn J, et al: The SUPPORT prognostic model. Objective estimates of survival for seriously ill hospitalized adults. Ann Intern Med 122:191-203, 1995.
349. SUPPORT Principal Investigators: A controlled trial to improve care for seriously ill hospitalized patients. JAMA 274:1591-1598, 1995.
350. Harvey S, Harrison DA, Singer M, et al: Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC–Man): A randomised controlled trial. Lancet 366:472-477, 2005.
351. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, et al: Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: The ESCAPE trial. JAMA 294:1625-1633, 2005.
352. Harvey S, Stevens K, Harrison D, et al: An evaluation of the clinical and cost-effectiveness of pulmonary artery catheters in patient management in intensive care: A systematic review and a randomised controlled trial. Health Technol Assess 10(29):iii-iv, ix-xi, 1-133, 2006.
353. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, et al: Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: Meta-analysis of randomized clinical trials. JAMA 294:1664-1670, 2005.
354. Friese RS, Shafi S, Gentilello LM: Pulmonary artery catheter use is associated with reduced mortality in severely injured patients: A National Trauma Data Bank analysis of 53,312 patients. Crit Care Med 34:1597-1601, 2006.
355. Chittock DR, Dhingra VK, Ronco JJ, et al: Severity of illness and risk of death associated with pulmonary artery catheter use. Crit Care Med 32:911-915, 2004.
356. Keats AS: The Rovenstine lecture, 1983: Cardiovascular anesthesia: Perceptions and perspectives. Anesthesiology 60:467-474, 1984.
357. Dupont H, Squara P: Cardiac output monitoring. Curr Opin Anaesthesiol 9:490-494, 1996.
358. Linton RAF, Linton NWF, Kelly F: Is clinical assessment of the circulation reliable in postoperative cardiac surgical patients? J Cardiothorac Vasc Anesth 16:4-7, 2002.
359. Chaney JC, Derdak S: Minimally invasive hemodynamic monitoring for the intensivist: Current and emerging technology. Crit Care Med 30:2338-2345, 2002.
360. Sakka SG, Reinhart K, Wegscheider K, Meier–Hellmann A: Is the placement of a pulmonary artery catheter still justified solely for the measurement of cardiac output? J Cardiothorac Vasc Anesth 14:119-124, 2000.
361. Nishikawa T, Dohi S: Errors in the measurement of cardiac output by thermodilution. Can J Anaesth 40:142-153, 1993.
362. Stetz CW, Miller RG, Kelly GE, Raffin TH: Reliability of the thermodilution method in the determination of cardiac output in clinical practice. Am Rev Respir Dis 126:1001-1004, 1982.
363. Dhingra VK, Fenwick JC, Walley KR, et al: Lack of agreement between thermodilution and Fick cardiac output in critically ill patients. Chest 122:990-997, 2002.
364. Ganz W, Donoso R, Marcus HS, et al: A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. Am J Cardiol 27:392-396, 1971.
365. Heerdt PM, Pleimann BE, Hogue CW: Flow dependency of error in thermodilution measurement of cardiac output during acute tricuspid regurgitation. J Cardiothorac Vasc Anesth 15:183-187, 2001.
366. Bazaral MG, Petre J, Novoa R: Errors in thermodilution cardiac output measurements caused by rapid pulmonary artery temperature decreases after cardiopulmonary bypass. Anesthesiology 77:31-37, 1992.
367. Wetzel RC, Latson TW: Major errors in thermodilution cardiac output measurement during rapid volume infusion. Anesthesiology 62:684-687, 1985.
368. Pearl RG, Rosenthal MH, Nielson L, et al: Effect of injectate volume and temperature on thermodilution cardiac output determination. Anesthesiology 64:798-801, 1986.
369. Groeneveld ABJ, Berendsen RR, Schneider AJ, et al: Effect of the mechanical ventilatory cycle on thermodilution right ventricular volumes and cardiac output. J Appl Physiol 89:89-96, 2000.
370. Mihm FG, Gettinger A, Hanson CW, et al: A multicenter evaluation of a new continuous cardiac output pulmonary artery catheter system. Crit Care Med 26:1346-1350, 1998.
371. Yelderman M: Continuous measurement of cardiac output with the use of stochastic system identification techniques. J Clin Monit 6:322-332, 1990.
372. Siegel LC, Hennessy MM, Pearl RG: Delayed time response of the continuous cardiac output pulmonary artery catheter. Anesth Analg 83:1173-1177, 1996.
373. Hogue CW, Rosenbloom M, McCawley C, Lappas DG: Comparison of cardiac output measurement by continuous thermodilution with electromagnetometry in adult cardiac surgical patients. J Cardiothorac Vasc Anesth 8:631-635, 1994.
374. Gardner RM: Continuous cardiac output: How accurate and how timely? Crit Care Med 26:1302-1303, 1998.
375. Le Tulzo Y, Belghith M, Seguin P, et al: Reproducibility of thermodilution cardiac output determination in critically ill patients: Comparison between bolus and continuous method. J Clin Monit 12:379-385, 1996.
376. Bloos F, Reinhart K: Venous oximetry. Intensive Care Med 31:911-913, 2005.
377. Nelson LD: The new pulmonary artery catheters: Continuous venous oximetry, right ventricular ejection fraction, and continuous cardiac output. New Horizons 5:251-258, 1997.
378. Cariou A, Monchi M, Dhainaut J-F: Continuous cardiac output and mixed venous oxygen saturation monitoring. J Crit Care 13:198-213, 1998.
379. Gasman JD, Ruoss SJ, Fishman RS, et al: Hazards with both determining and utilizing oxygen consumption measurements in the management of critically ill patients. Crit Care Med 24:6-9, 1996.
380. Pölönen P, Ruokonen E, Hippeläinen M, et al: A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. Anesth Analg 90:1052-1059, 2000.
381. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 345:1368-1377, 2001.
382. Donati A, Loggi S, Preiser JC, et al: Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients. Chest 132:1817-1824, 2007.
383. London MJ, Moritz TE, Henderson WG, et al: Standard versus fiberoptic pulmonary artery catheterization for cardiac surgery in the Department of Veterans Affairs. Anesthesiology 96:860-870, 2002.
384. Weber KT, Janicki JS, Shroff SG, et al: The right ventricle: Physiologic and pathophysiologic considerations. Crit Care Med 11:323-328, 1983.
385. Cheatham ML, Nelson LD, Chang MC, Safcsak K: Right ventricular end-diastolic volume index as a predictor of preload status in patients on positive end-expiratory pressure. Crit Care Med 26:1801-1806, 1998.
386. Dhainaut J-F, Brunet F, Monsallier JF, et al: Bedside evaluation of right ventricular performance using a rapid computerized thermodilution method. Crit Care Med 15:148-152, 1987.
387. Urban P, Scheidegger D, Gabathuler J: Thermodilution determination of right ventricular volume and ejection fraction. Crit Care Med 15:652-655, 1987.
388. Boldt J, Kling D, Moosdorf R, Hempelmann G: Influence of acute volume loading on right ventricular function after cardiopulmonary bypass. Crit Care Med 17:518-522, 1989.
389. Her C, Lees DE: Accurate assessment of right ventricular function in acute respiratory failure. Crit Care Med 21:1665-1672, 1993.
390. Chang MC, Blinman TA, Rutherford EJ, et al: Preload assessment in trauma patients during large-volume shock resuscitation. Arch Surg 131:728-731, 1996.
391. Reuse C, Vincent J-L, Pinsky MR: Measurements of right ventricular volumes during fluid challenge. Chest 98:1450-1454, 1990.
392. Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference Participants: Pulmonary artery catheter con-

sensus conference: Consensus statement. Crit Care Med 25:910-925, 1997.
393. McGregor M, Sniderman A: On pulmonary vascular resistance: The need for more precise definition. Am J Cardiol 55:217-221, 1985.
394. Permutt S, Riley RL: Hemodynamics of collapsible vessels with tone: The vascular waterfall. J Appl Physiol 34:924-932, 1963.
395. Rouby J-J, Andreev A, Léger P, et al: Peripheral vascular effects of thiopental and propofol in humans with artificial hearts. Anesthesiology 75:32-42, 1991.
396. Gorback MS: Problems associated with the determination of pulmonary vascular resistance. J Clin Monit 6:118-127, 1990.
397. Hilgenberg JC: Pulmonary vascular impedance: Resistance versus pulmonary artery diastolic-pulmonary artery occluded pressure gradient. Anesthesiology 58:484-485, 1983.
398. Reeves JT, Grover RF, Filley GF: Cardiac output in normal resting man. J Appl Physiol 16:276, 1961.
399. Huntsman LL, Stewart DK, Barnes SR, et al: Noninvasive Doppler determination of cardiac output in man. Clinical validation. Circulation 67:593-602, 1983.
400. Nishimura RA, Callahan MJ, Schaff HV, et al: Noninvasive measurement of cardiac output by continuous-wave Doppler echocardiography: Initial experience and review of the literature. Mayo Clin Proc 59:484-489, 1984.
401. Laupland KB, Bands CJ: Utility of esophageal Doppler as a minimally invasive hemodynamic monitor: A review. Can J Anaesth 49:393-401, 2002.
402. Singer M: Esophageal Doppler monitoring of aortic blood flow: Beat-by-beat cardiac output monitoring. Int Anesthesiol Clin 31(3):99-125, 1993.
403. Mark JB, Steinbrook RA, Gugino LD, et al: Continuous noninvasive monitoring of cardiac output with esophageal Doppler ultrasound during cardiac surgery. Anesth Analg 65:1013-1020, 1986.
404. Odenstedt H, Aneman A, Oi Y, et al: Descending aortic blood flow and cardiac output: A clinical and experimental study of continuous oesophageal echo-Doppler flowmetry. Acta Anaesthesiol Scand 45:180-187, 2001.
405. Bengur AR, Meliones JN: Continuous monitoring of cardiac output: How many assumptions are valid? Crit Care Med 28:2168-2169, 2000.
406. Marik PE: Pulmonary artery catheterization and esophageal Doppler monitoring in the ICU. Chest 116:1085-1091, 1999.
407. Thys DM, Hillel Z: Left ventricular performance indices by transesophageal Doppler. Anesthesiology 69:728-737, 1988.
408. Poeze M, Ramsay G, Greve JWM, Singer M: Prediction of postoperative cardiac surgical morbidity and organ failure within 4 hours of intensive care unit admission using esophageal Doppler ultrasonography. Crit Care Med 27:1288-1294, 1999.
409. Gan TJ, Wakeling H, Hardman D, et al: Intraoperative volume expansion guided by esophageal Doppler reduces the incidence of gastric mucosal hypoperfusion and may be associated with improved outcome following major surgery. Anesthesiology 87(3A):A391, 1997.
410. Sinclair S, James S, Singer M: Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: Randomised controlled trial. BMJ 315:909-912, 1997.
411. Wakeling HG, McFall MR, Jenkins CS, et al: Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery. Br J Anaesth 95:634-642, 2005.
412. Kubicek WG, Karnegis JN, Patterson RP: Development and evaluation of an impedance cardiac output system. Aviat Space Environ Med 37:1208-1212, 1966.
413. Appel PL, Kram HB, MacKabee J: Comparison of measurements of cardiac output by bioimpedance and thermodilution in severely ill surgical patients. Crit Care Med 14:933-935, 1986.
414. Thomas AN, Ryan J, Doran BR, Pollard BJ: Bioimpedance versus thermodilution cardiac output measurement: The Bomed NCCOM3 after coronary bypass surgery. Intensive Care Med 17:383-386, 1991.
415. Young JD, McQuillan P: Comparison of thoracic electrical bioimpedance and thermodilution for the measurement of cardiac index in patients with severe sepsis. Br J Anaesth 70:58-62, 1993.
416. Thangathurai D, Charbonnet C, Roessler P, et al: Continuous intraoperative noninvasive cardiac output monitoring using a new thoracic bioimpedance device. J Cardiothorac Vasc Anesth 11:440-444, 1997.
417. Jaffe MB: Partial CO2 rebreathing cardiac output—operating principles of the NICO system. J Clin Monit 15:387-401, 1999.
418. Orr J, Westenskow D, Kofoed S, Turner R: A noninvasive cardiac output system using the partial re breathing Fick method. J Clin Monit 12:464-465, 1996.
419. Osterlund B, Gedeon A, Krill P, et al: A new method of using gas exchange measurements for the noninvasive determination of cardiac output: Clinical experiences in adults following cardiac surgery. Acta Anaesthesiol Scand 39:727-732, 1995.
420. Linton RAF, Band DM, Haire KM: A new method of measuring cardiac output in man using lithium dilution. Br J Anaesth 71:262-266, 1993.
421. Kurita T, Morita K, Kato S, et al: Comparison of the accuracy of the lithium dilution technique with the thermodilution technique for measurement of cardiac output. Br J Anaesth 79:770-775, 1997.
422. Linton R, Band D, O'Brien T, et al: Lithium dilution cardiac output measurement: A comparison with thermodilution. Crit Care Med 25:1796-1800, 1997.
423. Garcia–Rodriguez C, Pittman J, Cassell CH, et al: Lithium dilution cardiac output measurement: A clinical assessment of central venous and peripheral venous indicator injection. Crit Care Med 30:2199-2204, 2002.
424. Hoeft A: Transpulmonary indicator dilution: An alternative approach for hemodynamic monitoring. *In* Vincent J (ed): Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Berlin, Springer, 1995, pp 593-605.
425. Mielck F, Buhre W, Hanekop G, et al: Comparison of continuous cardiac output measurements in patients after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 17:211-216, 2003.
426. Segal E, Katzenelson R, Berkenstadt H, Perel A: Transpulmonary thermodilution cardiac output measurement using the axillary artery in critically ill patients. J Clin Anesth 14:210-213, 2002.
427. von Spiegel T, Wietasch G, Bürsch J, Hoeft A: [Cardiac output determination with transpulmonary thermodilution. An alternative to pulmonary catheterization?] Anaesthesist 45:1045-1050, 1996.
428. Michard F, Schachtrupp A, Toens C: Factors influencing the estimation of extravascular lung water by transpulmonary thermodilution in critically ill patients. Crit Care Med 33:1243-1247, 2005.
429. Mitchell JP, Schuller D, Callandro FS, Schuster DP: Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. Am Rev Respir Dis 145:990-998, 1992.
430. Hoeft A, Schorn B, Weyland A, et al: Bedside assessment of intravascular volume status in patients undergoing coronary bypass surgery. Anesthesiology 81:76-86, 1994.
431. Wiesenack C, Prasser C, Keyl C, Rödig G: Assessment of intrathoracic blood volume as an indicator of cardiac preload: Single transpulmonary thermodilution technique versus assessment of pressure preload parameters derived from a pulmonary artery catheter. J Cardiothorac Vasc Anesth 15:584-588, 2001.
432. Wesseling KH, Jensen JR, Settels JJ, Schreuder JJ: Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. J Appl Physiol 74:2566-2573, 1993.
433. Linton NWF, Linton RAF: Estimation of changes in cardiac output from the arterial blood pressure waveform in the upper limb. Br J Anaesth 86:486-496, 2001.
434. Michard F: Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. Anesthesiology 103:419-428, quiz 449-445, 2005.
435. Lieshout JJ, Wesseling KH: Continuous cardiac output by pulse contour analysis? Br J Anaesth 86:467-469, 2001.
436. Goedje O, Hoeke K, Lichtwarck–Aschoff M, et al: Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis: Comparison with pulmonary arterial thermodilution. Crit Care Med 27:2407-2412, 1999.
437. Pittman J, Bar–Yosef S, SumPing J, et al: Continuous cardiac output monitoring with pulse contour analysis: A comparison with lithium indicator dilution cardiac output measurement. Crit Care Med 33:2015-2021, 2005.
438. Kolkman JJ, Otte JA, Groeneveld AB: Gastrointestinal luminal P_{CO_2} tonometry: An update on physiology, methodology and clinical applications. Br J Anaesth 84:74-86, 2000.
439. Marik PE: Gastric intramucosal pH. A better predictor of multiorgan dysfunction syndrome and death than oxygen-derived variables in patients with sepsis. Chest 104:225-229, 1993.
440. Ivatury RR, Simon RJ, Havriliak D, et al: Gastric mucosal pH and oxygen delivery and oxygen consumption indices in the assessment of adequacy of resuscitation after trauma: A prospective, randomized study. J Trauma 39:128-134, discussion 134-136, 1995.
441. Lebuffe G, Vallet B, Takala T, et al: A European, multicenter, observational study to assess the value of gastric-to-end tidal P_{CO_2} difference in predicting postoperative complications. Anesth Analg 99:166-172, 2004.
442. Gutierrez G, Palizas F, Dopglio G, et al: Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. Lancet 339:195-199, 1992.
443. Poeze M, Takala J, Greve JW, Ramsay G: Preoperative tonometry is predictive for mortality and morbidity in high-risk surgical patients. Intensive Care Med 26:1272-1281, 2000.

Daniel P. Vezina, Ken B. Johnson и Michael K. Cahalan
Перевод Л.А. Кричевского
Редактор перевода В.В. Осовских

41 Чреспищеводная эхокардиография

Ключевые моменты

1. Одним из показаний категории I для чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) является оценка состояния интубированных, гемодинамически нестабильных пациентов.
2. В рекомендациях, ожидаемых в 2009 г., вероятно, будет рекомендовано применение ЧПЭхоКГ при всех кардиохирургических операциях и других расширенных хирургических вмешательствах, при которых вероятны расстройства гемодинамики.*
3. Скорость ультразвука в сердце принята постоянной и равной 1540 *м/с*.
4. Увеличение частоты датчика ведет к улучшению качества изображения, но ограничивает глубину проникновения ультразвука.
5. Допплеровская эхокардиография используется для измерения скорости кровотока в камерах сердца и через его клапаны.
6. Модифицированное уравнение Бернулли преобразует скорость в градиент давления: градиент (*мм рт. ст.*) = $4xV^2$, где V – скорость в *м/с*.
7. Постоянно-волновой допплер необходим для измерения высоких скоростей, но непригоден для точечного определения их локализации.
8. Импульсный допплер пригоден для определения скорости потока в выбранной точке, но не для измерения высоких скоростей.
9. Цветной допплер кодирует поток следующим образом: оттенки синего в направлении от датчика, оттенки красного – к датчику.
10. Англоязычная аббревиатура «TEE» (transesophageal echocardiography) является общепринятой, что было определено в рекомендациях SCA/ASA TEE 1996 г.
11. Показано, что ЧПЭхоКГ более информативна, чем электрокардиография, для обнаружения миокардиальной ишемии во время операции.

* Действительно, ASA/SCA Practice Guidelines for Transesophageal Echocardiography (2010) содержат рекомендацию использовать ЧПЭхоКГ при всех операциях на сердце и грудной аорте *(Прим. гл. ред. пер.)*

Чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ) сегодня является самой мощной методикой диагностики сердечно-сосудистой системы, пригодной для использования в периоперационный период. Тысячи опубликованных клинических примеров демонстрируют жизненно важную роль этого метода для оценки гемодинамики, диагностики ишемии миокарда, выявления других нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы, планирования кардиохирургического вмешательства и оценки его результатов. Основываясь на данных, полученных с помощью ЧПЭхоКГ, анестезиологи, хирурги и интенсивисты могут изменить лечебную тактику так, чтобы снизить летальность и повысить выживаемость хирургических больных. Ни одна другая диагностическая методика не имела такого влияния на практическую анестезиологию и интенсивную терапию. В настоящей главе после краткого обзора истории метода ЧПЭхоКГ, базовых физических принципов и технических приемов будут рассмотрены опубликованные данные о роли ЧПЭхоКГ в периоперационном лечении.

История

В 1976 г. Leon Frazin с соавт. опубликовали первые результаты применения чреспищеводного М-модального ультразвукового датчика и, таким образом, представили концепцию чреспищеводной эхокардиографии[1]. Затем, Matsumoto с соавт. использовали М-модальную ЧПЭхоКГ для изучения функции левого желудочка (ЛЖ) во время сердечно-сосудистых операций[2]. Однако, М-модальная эхокардиография дает лишь ограниченное представление о пространственных взаимоотношениях, что недостаточно для проведения интраоперационного мониторинга или принятия решения в реальном времени. В начале 1980-х гг. группа исследователей под руководством Hanrath представила 2-мерный (2D) фазированный ультразвуковой датчик, расположенный на конце гибкого гастроскопа, что сделало возможным его интраоперационное применение[3]. Однако ЧПЭхоКГ не имела широкого распространения до середины 1980-х гг., когда была значительно улучшена конструкция чреспищеводных датчиков и стал

доступным для использования цветной допплер. Эти усовершенствования позволили получать с помощью ЧПЭхоКГ изображения структур и потоков крови с высоким разрешением в реальном времени, как это происходит в повседневной практике сегодня. Однако одноплоскостные, а затем двухплоскостные датчики имели ограниченные возможности визуализации в различных плоскостях. Многоплоскостная ЧПЭхоКГ, использующая вращающийся 2D-преобразователь внутри кончика датчика, позволила преодолеть эти ограничения и стать стандартом в клинической практике.

Наряду с усовершенствованиями ультразвукового чреспищеводного датчика производители ультразвукового оборудования улучшили алгоритмы сжатия изображения, системы хранения высокой плотности и широкополосную сетевую коммуникацию, что революционным образом изменило хранение и обработку ультразвуковых изображений. Безопасные цифровые серверы заменили библиотеки видеокассет с клиническими исследованиями, что привело к ускорению доступа и высокой достоверности архивированных изображений. После десятилетий работ по получению трехмерного (3D) изображения в реальном времени это, наконец, стало реальностью. Влияние этой технологии на клиническую практику еще предстоит оценить, но мы прогнозируем, что она упростит и ускорит формирование навыков оценки анатомии и патологии клапанов сердца[4].

Практические рекомендации для чреспищеводной эхокардиографии

В 1992 г. Комитет подготовки врачей в эхокардиографии Американского общества эхокардиографии опубликовал свои рекомендации по подготовке в области ЧПЭхоКГ[5]. Они были основаны на предыдущих рекомендациях по подготовке в трансторакальной эхокардиографии и направлены на обучение интраоперационному и неоперационному применению ЧПЭхоКГ. Эти рекомендации требуют от обучающегося получить по меньшей мере промежуточный уровень подготовки в эхокардиографии, а также выполнить и интерпретировать не менее 50 чреспищеводных эхокардиографических исследований под контролем преподавателя. В 1996 г. совместная рабочая группа Американского общества анестезиологов и Общества сердечно-сосудистых анестезиологов опубликовала рекомендации по периоперационной ЧПЭхоКГ, предусматривающие два уровня практических навыков: базовый и «продвинутый»[6]. Анестезиологи с базовым уровнем подготовки «должны быть способны выполнить ЧПЭхоКГ по показаниям в рамках обычной анестезиологической практики» и «обязаны понимать ограничения своих навыков и своевременно запрашивать помощь специалистов более высокого уровня». Анестезиологи с «продвинутым» уровнем подготовки «должны, дополнительно к указанному, уметь использовать весь диагностический потенциал ЧПЭхоКГ в периоперационный период». Эти рекомендации широко определяют общие принципы тренинга в сфере периоперационной ЧПЭхоКГ, включая познавательные и технические цели. Кроме того, рекомендации предоставляют 3 категории доказательно-обоснованных показаний к интраоперационной ЧПЭхоКГ, включая показания категории I, которая признает ЧПЭхоКГ полезной для улучшения результатов лечения больных с нестабильной гемодинамикой, пороками клапанов сердца, наличием внутрисердечных источников эмболии и патологией аорты (Блок 41-1). Указанные показания базировались на данных, доступных в 1995 г., когда рабочая группа работала над рекомендациями. В 2007 г. рабочая группа была созвана вновь для обновления этих рекомендаций. Их публикация ожидалась в 2009 г. Основываясь на информации, доступной сегодня, мы ожидаем появления предписаний использовать ЧПЭхоКГ во всех случаях операций на сердце или грудной аорте, а также у других хирургических пациентов, у которых имеющаяся или подозреваемая патология сердечно-сосудистой системы может привести к значимым гемодинамическим, легочным или неврологическим нарушениям.

Блок 41-1 Показания для периоперационной чреспищеводной эхокардиографии

Категория показаний I: Основанные на четких доказательствах или мнении экспертов; ЧПЭхоКГ часто полезна для улучшения клинических исходов и показано в зависимости от индивидуальных представленных ниже обстоятельств:

Интраоперационная оценка острых, сохраняющихся и жизнеугрожающих гемодинамических расстройств, при которых функция желудочков сердца и ее составляющие неясны и не улучшаются на фоне проводимой терапии

Интраоперационное использование при коррекции пороков клапанов сердца

Интраоперационное использование при коррекции большинства врожденных пороков сердца, требующей искусственного кровообращения

Интраоперационное использование при коррекции гипертрофической обструктивной кардиомиопатии

Интраоперационное использование при лечении инфекционного эндокардита, когда предоперационное обследование было неадекватным или подозревается распространение инфекционного процесса на перивальвулярные ткани

Предоперационное использование у нестабильных пациентов с подозрением на аневризму грудной аорты, ее расслоение или разрыв, когда требуется быстрая оценка кровообращения

Интраоперационная оценка функции аортального клапана при хирургическом лечении расслаивающей аневризмы восходящей аорты с возможным вовлечением клапана в патологический процесс

Интраоперационная оценка эффективности процедуры фенестрации перикарда

Применение в реанимационных отделениях для оценки нестабильных больных с необъяснимыми нарушениями гемодинамики, подозрением на поражение клапанов сердца или тромбоэмболические осложнения (если другие диагностические методики не могут окончательно подтвердить этот диагноз или невыполнимы из-за тяжелого состояния больного)

Заимствовано с изменениями из Практических рекомендаций по периоперационной чреспищеводной эхокардиографии. Опубликовано Рабочей группой Американского общества анестезиологов и Общества сердечно-сосудистых анестезиологов по чреспищеводной эхокардиографии. Anesthesiology 84:986-1006, 1996.

Табл. 41-1 Рекомендации для базового и продвинутого уровней периоперационной эхокардиографии

	Базовый*	Усовершенствованный*
Минимальное число проведенных обследований**	150	300
Минимальное число обследований, выполненных лично***	50	150
Требования к квалификации руководителя обучения	Продвинутый уровень периоперационной эхокардиографии	Продвинутый уровень периоперационной эхокардиографии и по меньшей мере 150 дополнительно выполненных периоперационных эхокардиографических обследований
Полученная при обучении квалификация	Возможность различных вариантов периоперационного применения эхокардиографии	Полный спектр имеющихся вариантов периоперационных эхокардиографических обследований

*Количество, необходимое для базовой подготовки. Может быть включено и в состав продвинутой подготовки, если базовый тренинг прошел в условиях продвинутого обучения

**Выполненные эхокардиографические обследования, интерпретированные и доложенные во время обучения под контролем руководителя, могут включать трансторакальные обследования, зарегистрированные специалистами соответствующей квалификации

*** Полные чреспищеводные эхокардиографические исследования, персонально выполненные, интерпретированные и представленные под соответствующим контролем руководителя

Заимствовано из Cahalan MK, Abel M, Goldman M, et al: American Society of Echocardiography and Society of Cardiovascular Anesthesiologists task force guidelines for training in perioperative echocardiography. Anesth Analg 94:1384-1388, 2002

В 1999 г. объединенная рабочая группа ASE и SCA опубликовала рекомендации для полной ЧПЭхоКГ[7]. В этой публикации описаны 20 эхокардиографических сечений, включенных в полное обследование. В 2002 г. эта же группа на основе ранее опубликованных принципов и рекомендаций представила протоколы подготовки врачей для проведения периоперационной ЧПЭхоКГ, включающие общемедицинские знания и умения, знания и навыки в сфере эхокардиографии, этапы подготовки и их продолжительность, условия для проведения занятий и контроль за обучением, а также аналогичные требования для последипломного образования практикующих врачей.[8] Минимальное количество обследований во время обучения было четко определено, однако собственно количество случаев представляется менее важным, чем глубина и разнообразие клинического опыта, а также качество обучения. Как и ранее опубликованные, указанные рекомендации также предусматривают базовый и «продвинутый» уровни подготовки врачей. В то же время отличительной чертой данных рекомендаций является отсутствие нормативов продолжительности обучения. Вместо этого приводятся конкретные цели обучения, число и разнообразие изученных клинических случаев, необходимых для достижения целевого уровня квалификации (Табл. 41-1). Период времени, требующийся для обучения, может значительно зависеть от объема и разнообразия сопряженной кардиохирургической программы.

Американская ассоциация сердца (AHA), Американский колледж кардиологов (ACC), ASE и другие профессиональные организации представили другие варианты рекомендаций, касающиеся ЧПЭхоКГ. В 2003 г. AHA, ACC и ASE опубликовали практические рекомендации для клинического применения эхокардиографии, включая использование ЧПЭхоКГ в операционной и при лечении критических состояний[9]. Показанный в этих публикациях класс I показаний практически полностью подобен приведенному в Блоке 41-1.

В 2005 г. ASE опубликовало собственные рекомендации по показаниям и проведению ЧПЭхоКГ у детей, включая интраоперационное применение[10]. Затем, в 2007 г., ACC, ASE и многие другие профессиональные сообщества представили в печати критерии использования (включая обоснованные показания) чреспищеводной и трансторакальной эхокардиографии. Однако в данных публикациях интраоперационное применение было исключено.

Свойства ультразвука

Для неинвазивной визуализации внутренних структур организма ультразвуковой аппарат генерирует незаметную вибрацию внутри датчика, который, будучи помещенным на поверхность тела, передает вибрацию окружающим тканям (мышцы, кровь, жир, кости). Во время вибрации частицы тканей подвергаются последовательному сближению и расхождению. Этот двойственный процесс называют сжатием и разрежением. Следствием данного физического явления являются синусоидальные волны, характеризующиеся длиной волны, частотой, амплитудой и скоростью распространения (Рис. 41-1).

Длина волны – это расстояние между двумя пиками синусоидальных волн. В ультразвуке этот показатель измеряется миллиметрами. *Частота* – это число циклов за одну секунду. Один цикл в секунду соответствует 1 герцу (сокращенно *Гц*). Ультразвук имеет частоты выше слышимого человеком диапазона, или выше 20000 циклов

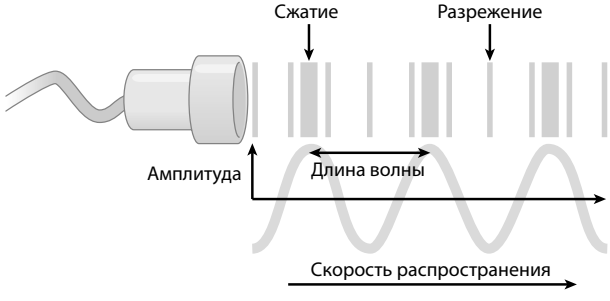


Рис. 41-1 Показатели, описывающие передачу энергии ультразвука от датчика прилегающим тканям. По мере распространения ультразвуковой вибрации частицы тканей подвергаются сжатию и разрежению. Этот процесс характеризуется синусоидальными волнами. Длина волны – это расстояние между двумя пиками волн, амплитуда является мерой сжатия тканей, скорость распространения представляет собой скорость ультразвука в ткани

Табл. 41-2 Взаимоотношения частоты, длины волны и глубины проникновения ультразвука

Частота	Длина волны	Глубина проникновения (200-400 × длина волны)	Ориентировочное разрешение (2×длина волны)
3,5 *МГц*	0,44 *мм*	9-18 *см*	0,9 *мм*
5,0 *МГц*	0,31 *мм*	6-12 *см*	0,6 *мм*
6,0 *МГц*	0,26 *мм*	5-10 *см*	0,5 *мм*
7,5 *МГц*	0,21 *мм*	4-8 *см*	0,4 *мм*

в секунду (20 *кГц*). Частоты, обычно применяемые для ультразвуковых исследований, находятся в промежутке от 2 до 10 мегагерц (*МГц*). Длина волны обратно пропорциональна частоте.

Амплитуда – это мера сжатия тканей. Амплитуда выражает собой «громкость» ультразвуковой волны. Этот показатель может колебаться в больших пределах и измеряется в децибелах (*дБ*). Децибел является логарифмическим преобразованием, позволяющим отображать на одном мониторе высокие и низкие амплитуды (напр., 1000 и 0,001). Общее правило состоит в том, что изменение на 6 *дБ* соответствует удвоению или двукратному уменьшению амплитуды.

Скорость распространения описывает скорость ультразвука в тканях. В крови она составляет 1540 *м/с*. Соотношения между скоростью распространения, частотой и длиной волны описываются уравнением (1):

Скорость распространения = Частота × Длина волны (1)

Считая, что скорость распространения постоянна, может быть вычислена длина волны для каждой частоты (Табл. 41-2).

Датчики, обычно изготовленные из кварца или титановой керамики, используют кристаллы с пьезоэлектрическим эффектом. Под действием электричества кристаллы вибрируют, излучая ультразвук.

Имеет место и обратный процесс: когда ультразвуковые волны ударяют пьезоэлектрический кристалл и заставляют его вибрировать, кристалл генерирует электричество. Таким образом, эти кристаллы могут быть не только источником, но и приемником ультразвука. Частота вибрации кристаллов определена их толщиной.

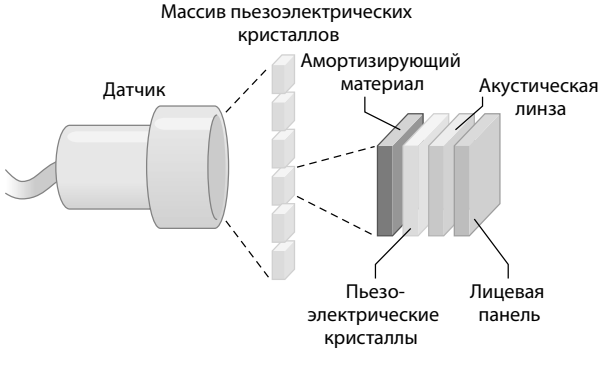


Рис. 41-2 Массив пьезоэлектрических кристаллов внутри ультразвукового датчика. При воздействии переменного электрического тока кристаллы «раскачиваются» подобно колоколу. Вибрация кристаллов продолжается и после отключения тока. Для достижения более отчетливого излучения подлежащий материал плотно прилежит к кристаллам, чтобы демпфировать их «раскачивание» после отключения электрического тока. Для оптимизации передачи ультразвука от датчика к тканям акустическая линза фокусирует излучение, а согласующая лицевая панель улучшает проведение ультразвука к тканям

Для повышения качества и контроля испускаемого ультразвукового луча кристалл покрывают несколькими слоями материала (Рис. 41-2).

Частота датчика, разрешение изображения и глубина проникновения

Эхокардиография использует ультразвуковое излучение с частотой от 2,5 до 7,5 *млн циклов/с* (*МГц*). Важнейшие взаимоотношения между частотой датчика, длиной волны и разрешением получаемого изображения заключаются в следующем: (1) при уменьшении частоты излучения глубина его проникновения увеличивается за счет снижения разрешения, (2) повышение частоты ультразвука ведет к улучшению разрешения за счет снижения глубины проникновения (Табл. 41-3). Частоты выше 7,5 *МГц* не используют, т.к. при этом длина волны слишком короткая для адекватного проникновения в ткани (за исключением непосредственного сканирования аорты). Глубина проникновения ограничена расстоянием, равным длине волны, умноженной на 200-400. Разрешение получаемого изображения ограничено приблизительно двукратной длиной волны.

Разрешение изображения имеет несколько разновидностей: осевое, вертикальное, поперечное и временно́е разрешение. Осевое разрешение – способность определять раздельные структуры, расположенные вдоль длины ультразвукового луча. Это функция частоты датчика и ширины луча. Длинные волны (низкой частоты) обладают более глубоким проникновением в ткань, но не пригодны для рассмотрения сближенных структур, расположенных вдоль оси сканирования. Короткие волны (высокая частота) обладают противоположными свойствами. Аналогичным образом короткий импульс улучшает, а длительный ухудшает осевое разрешение. Вертикальное разрешение относится к толщине визуализированных с помощью ультразвука структур и составляет обычно 8-10 *мм*.

Поперечное разрешение является функцией формы ультразвукового луча. Начальный сегмент (ближнее поле) имеет столбчатую форму, длина которой зависит от ширины датчика и длины волны. За ближним полем излучение имеет расходящийся характер (дальнее поле). Расхождение излучения также является функцией частоты датчика. При увеличении частоты излучения ближнее поле становится длиннее, а угол расхождения лучей уменьшается. Напр., для датчика с частотами 3,5 и 7 *МГц* угол расхождения составляет 26° и 12° соответственно. При уменьшении ширины датчика угол расхождения возрастает. Потеря поперечного разрешения на большей глубине ведет к нечеткости изображения в дальнем поле (Рис. 41-3 A и B).

Другим фактором поперечного разрешения является побочное излучение. Оно представляет собой расходящиеся ультразвуковые лучи («боковые лепестки» диаграммы

Табл. 41-3 Клинические характеристики импульсного, постоянного и цветного допплера

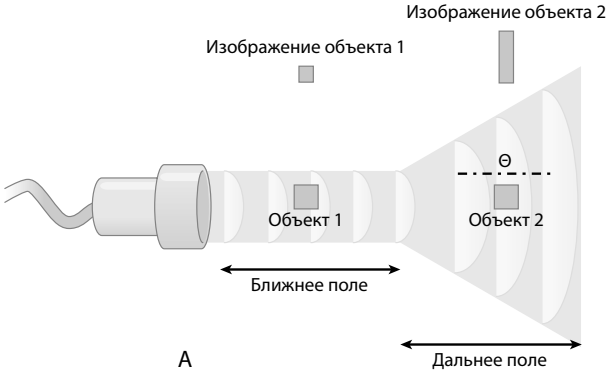
Вид допплера	Назначение/преимущества	Недостатки	Клиническое применение
Импульсный	Измерение скорости потока крови в выбранных зонах интереса 3-5 *мм* шириной вдоль линии сканирования	Невозможно измерение высоких скоростей потоков (более 1 *м/с*) из-за эффекта наложения	Измерение скоростей кровотоков через легочные вены, митральный клапан, а также медленных внутрисердечных потоков
Постоянный	Регистрация скоростей потоков до 7 *м/с* (предел Найквиста отсутствует)	Невозможно определение локализации точки, где зарегистрирована пиковая скорость вдоль луча сканирования	Измерение скоростей кровотоков в аорте, через аортальный клапан, стенозированные клапаны и потоков регургитации через некомпетентные клапаны
Цветной	Отображение пространственных взаимоотношений между потоками крови и структурами	Как и импульсный допплер, не может регистрировать высокие скорости из-за эффекта наложения	Оценка патологии клапанов сердца, расслоения аорты, внутрисердечных сбросов

направленности), возникающие в датчике помимо основного луча («главного лепестка»). Угол расхождения побочного излучения определяется пространством между кристаллами в массиве датчика. Побочное излучение формируется под такими углами, при которых длины пути ультразвуковых волн, излучаемых двумя соседними кристаллами датчика, различаются точно на длину волны (Рис. 41-4).

Примером артефакта, возникающего в результате побочного излучения, является ошибочная визуализация правильно расположенного легочного артериального катетера, якобы проходящего через аорту. Артефакт выглядит как эхоплотный дугообразный объект, который пересекает структуры в сердце и находится на равном расстоянии от датчика по всему изображению. В данном примере расходящиеся побочные ультразвуковые лучи отражаются назад к датчику. Ультразвуковой аппарат не способен дифференцировать отраженные сигналы основного или побочного излучений.

Временно́е разрешение представляет собой способность точно определять расположение движущейся структуры в определенный момент времени. Чем больше изображений отображается за секунду (частота кадров), тем лучше временное разрешение. Типичный кадр имеет 128 линий в 90-градусном секторе 2D-изображения. Если глубина составляет 20 *см*, время, необходимое для обработки одной линии, равно 260 *мкс*. Для сканирования всех 128 линий потребуется 33 *мс*. В течение 1 *с* сектор сканируется 30 раз. Для отображения движения внутрисердечных структур необходима частота кадров не менее 30 в 1 *с*. Уменьшение глубины улучшает временно́е разрешение. Ультразвуковой аппарат позволяет оператору увеличивать (функция «zoom») зоны интереса на двухмерном изображении. Эта функция перераспределяет заданное число сканируемых линий, необходимых для создания полного 2D-изображения в меньший участок, и тем самым улучшает временно́е разрешение.

При проникновении ультразвуковых волн в ткани их сила ослабевает. Ослабление является последствием тканевой абсорбции ультразвука (превращение энергии ультразвука в тепловую), расхождения ультразвуковой



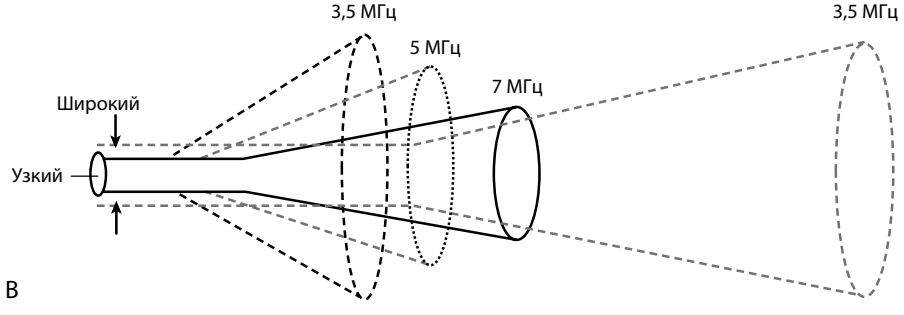


Рис. 41-3 А. Формирование ультразвукового излучения в ближнем и дальнем полях. Ближнее поле составляет столбчатую часть излучения, а дальнее поле – расходящийся сегмент лучей. Тета (Θ) – угол расхождения лучей. Объекты в ближнем поле (объект 1) отображаются с четким поперечным разрешением, тогда как объекты в дальнем поле (объект 2) имеют размытое поперечное разрешение. **В.** Взаимоотношения между длиной ближнего поля, частотой и шириной датчика. Протяженность ближнего поля является функцией ширины и частоты датчика. При увеличении частоты возрастает и длина ближнего поля. Угол расхождения лучей в дальнем поле также является функцией частоты датчика. При увеличении частоты угол расхождения уменьшается. *Черные пунктирные, точечные и сплошные линии* отображают расхождение лучей для датчиков с частотой 3,5, 5 и 7,5 *МГц*, соответственно. *Синие пунктирные линии* изображают ближнее и дальнее поля для датчика с частотой 3,5 *МГц*, который в два раза шире, чем узкий датчик.*

* На Рис. 41-3В в оригинале нет линии, состоящей из черных точек; исправление рисунка согласно подписи к нему сделано нами *(Прим. ред. пер.)*

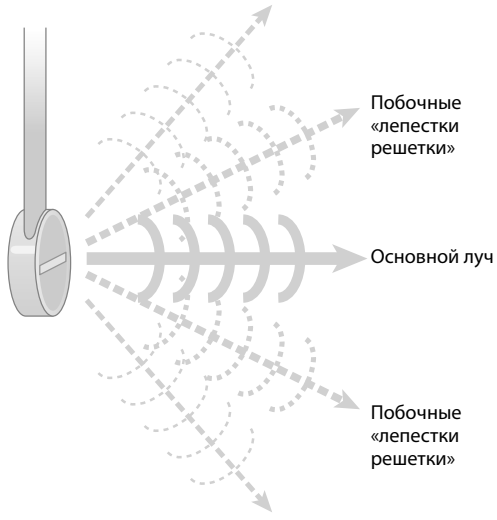


Рис. 41-4 Основной ультразвуковой луч (*сплошная линия*), излучаемый датчиком, сопровождается последовательностью «лепестков решетки» (*пунктир*). «Лепестки решетки» являются феноменом, связанным с формированием излучения, и представляют собой функцию массива пьезоэлектрических кристаллов датчика. Под определенными углами от основного луча ультразвуковые волны от каждого кристалла в массиве датчика оказываются ровно на одну длину волны позади волны соседнего кристалла. Это и создает побочное излучение – «лепестки решетки». Клиническим следствием этого явления становится ошибочное появление в определенных участках изображения (напр., в аорте) высокоэхогенных объектов, таких как катетер Свана – Ганца или протез митрального клапана*

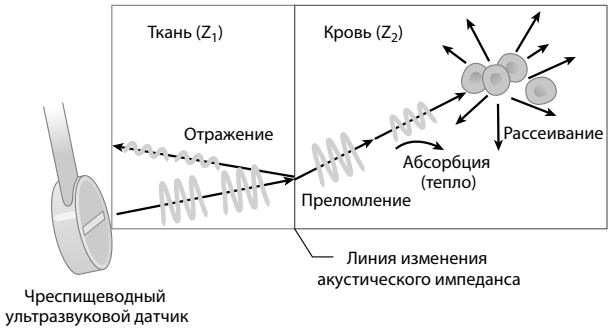


Рис. 41-5 Схема зеркального отражения, преломления, абсорбции, рассеивания и акустического импеданса. Когда ультразвуковые лучи достигают границы двух различных тканей, часть из них отражается, остальные продолжают дальнейшее проникновение. При этом угол отражения ультразвука равен углу его падения на границу тканей. Преломление представляет собой отклонение оси ультразвукового излучения при прохождении из одной ткани в другую. Рассеивание происходит, когда ультразвуковая волна сталкивается со структурами, меньшими по поперечному размеру, чем длина волны (эритроциты). Абсорбция выражается частью энергии ультразвука, превратившейся в тепловую. Акустический импеданс является сопротивлением, которое встречает ультразвук при прохождении через ткань. Акустический импеданс (Z) определяется как произведение плотности ткани на скорость распространения ультразвука

* Описанные здесь «лепестки решетки» (grating lobes) – частный случай боковых лепестков, имеющихся на диаграмме направленности большинства антенн самого разного назначения; специфика его в том, что из-за испускания волн решеткой из дискретных излучателей происходит усиление сигнала за счет совпадения волн по фазе в определенных направлениях, зависящих от длины волны и расстояния между отдельными излучателями (шага решетки) *(Прим. гл. ред. пер.)*

энергии по мере распространения от датчика, отражения и рассеивания волн (Рис. 41-5). Степень абсорбции зависит от типа тканей. Например, воздух абсорбирует большее количество энергии, чем костная ткань, в свою очередь, кость абсорбирует больше энергии ультразвука, чем кровь или вода. Термином, описывающим абсорбционную способность ткани, является расстояние полуспада силы излучения. Это расстояние, необходимое для снижения энергии ультразвука на 50%. Этот показатель для воздуха, кости, крови и воды соответственно равен 0,08; 0,8; 15 и 380 *см*.

При столкновении ультразвука с границей двух различных тканей происходит его частичное отражение, а остальная часть волн проникает далее. Подобно свету, отражающемуся от зеркала, отраженный ультразвук отходит под углом, равным углу падения. Амплитуда отраженных ультразвуковых волн снижается на 40-60 *дБ* (в 100-1000 раз). Те волны, которые проникают в ткань, далее подвергаются *преломлению*. Преломление представляет собой отклонение ультразвукового луча от первоначального направления при переходе из одной ткани в другую. Примером преломления является частичное искажение изображения объекта, погруженного в аквариум или бассейн. Преломление способно изогнуть ультразвуковой луч таким образом, что объекты могут отображаться в тех зонах изображения, где они в действительности отсутствуют. Рассеивание происходит, когда ультразвуковая волна сталкивается со структурами, меньшими, чем длина волны (эритроциты). При этом энергия ультразвука рассеивается радиально во всех направлениях.

Акустический импеданс представляет собой сопротивление, которое встречают ультразвуковые волны, проходя через ткань. Это функция плотности ткани, что описывается уравнением (2):

$$\text{Акустический импеданс (Z)} = \text{Плотность ткани} \times \text{Скорость проникновения ультразвука} \quad (2)$$

Чем больше плотность ткани, тем выше скорость ультразвука в ней. Для примера укажем, что скорость ультразвука в воздухе наиболее низкая (330 *м/с*), несколько выше в крови (1450 *м/с*), очень высока в костной ткани (4080 *м/с*). Степень отражения ультразвука является функцией разницы акустических импедансов двух прилежащих тканей. Чем выше эта разница импедансов, тем большая доля ультразвуковой энергии подвергается отражению. Наиболее выраженное отражение происходит на границе мягких тканей с костями или воздухом. Визуализация структур, расположенных под указанными границами, затруднена.

Несоответствие акустических импедансов и падение мощности ультразвука являются важными факторами при визуализации сердца во время ЧПЭхоКГ. Напр., визуализация дуги аорты из пищевода затруднена в связи положением трахеи, содержащей воздух, между датчиком и объектом. При этом, большая часть энергии ультразвука отражается в результате большой разницы акустических импедансов на границе воздуха и ткани.

Основные принципы оптимизации изображения: усиление (gain), глубина и фокус

Функция усиления (gain) предназначена для увеличения амплитуды волн, отраженных в направлении датчика. Усиление показывает, насколько хорошо «*слышит*» ультразвуковой аппарат. Это может быть использовано

для разделения высокоамплитудных сигналов, отраженных от проксимальных структур, и низкоамплитудных сигналов, возвращающихся от удаленных объектов. Большинство ультразвуковых аппаратов имеют специальный ряд ползунковых управляющих элемнтов, называемых «компенсацией усиления по времени» и позволяющих раздельно управлять усилением на различной глубине. При плохой визуализации в ярко освещенной операционной есть искушение просто включить функцию усиления. Однако усиление яркости визуализируемых структур происходит вместе с повышением уровня «базового шума». Лучшим подходом в этой ситуации следует считать увеличение яркости экрана и сохранение усиления на обычном уровне.

При эхокардиографии пьезоэлектрические кристаллы излучают ультразвук короткими импульсами (0,5-3 *мкс* или две волны) и получают («слышат») отраженный ультразвук в течение 250-500 *мкс*. Частота повторения импульсов (ЧПИ, pulse repetition frequency, PRF) – это число импульсов, излученных и полученных датчиком за 1 *с*. При увеличении глубины изображения увеличивается и время, необходимое для достижения ультразвуком объекта и его возвращения к датчику. В этой связи число завершенных циклов за секунду уменьшается. Наоборот, при снижении глубины частота повторения импульсов возрастает. Частота повторения импульсов измеряется в герцах, находится в слышимом диапазоне, колеблясь от 1 до 10 *кГц*.

Первые эхокардиографические аппараты использовали этот принцип для определения глубины внутрисердечных структур. Первые эхокардиографические исследования, выполненные в режиме «M-mode», от слова «motion» (движение), были одномерными изображениями сердечных структур, полученными с помощью однокристаллических датчиков, с результатами, записанными на движущуюся фоточувствительную бумагу. Сегодня режим «M-mode» применяется для визуализации быстро движущихся структур, таких как створки сердечных клапанов, т.к. в этом режиме датчик способен производить до 1800 изображений в секунду (Рис. 41-6). При этом воспроизведение затрагивает лишь небольшой участок сердца, что существенно затрудняет оценку и интерпретацию пространственных взаимоотношений.

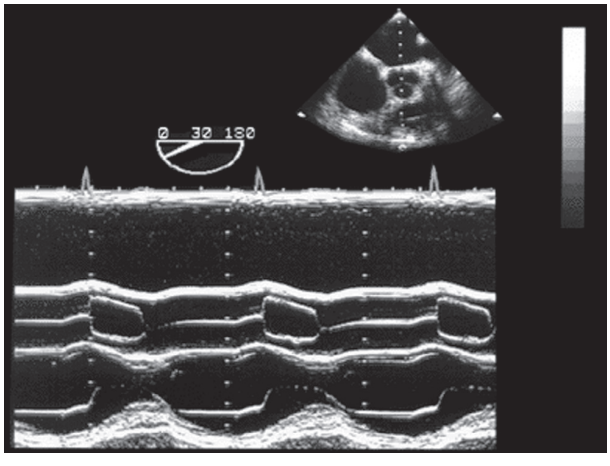


Рис. 41-6 Чреспищеводная эхокардиограмма нормального аортального клапана в режиме «M-mode». В виде ссылки в верхнем правом углу представлен стоп-кадр двухмерного изображения. *Пунктирная вертикальная линия*, проходящая через двухмерное изображение, является собственно линией, по которой регистрируются эхо-сигналы при эхокардиографии в режиме «M-mode» в течение времени (горизонтальная ось для нижних двух третей изображения). Электрокардиограмма позволяет выделить фазы систолы и диастолы. В середине «M-mode»-изображения имеются три наклоненные прямоугольника, соединенные *умеренно волнистой линией*. Эти прямоугольники и линии образованы движениями створок аортального клапана в течение сердечного цикла. Сверху вниз на данной «M-mode»-эхокардиограмме *белыми линиями* отображены следующие структуры: задняя стенка левого предсердия (сразу под электрокардиограммой), задняя стенка кольца аортального клапана, аортальный клапан (описан выше), передняя стенка его кольца, легочный артериальный катетер и миокард выводного тракта правого желудочка. *(Заимствовано с разрешения из Cahalan MK: Intraoperative Transesophageal Echocardiography. An Interactive Text and Atlas. New York, Churchill Livingstone, 1997.)*

Для получения 2D-изображений ультразвуковые аппараты сконструированы так, чтобы последовательно перенаправлять луч в секторе визуализации. Датчик содержит ряд (линейный массив) пьезоэлектрических кристаллов. С помощью короткой паузы между импульсами, излучаемыми соседними кристаллами (фазированная решетка), аппарат получает возможность управления результирующим пучком лучей. Изменяя длительность этих пауз, аппарат может управлять ультразвуковым лучом в секторе интереса (обычно 90°). Хотя 2D-техника позволяет создавать только 30 изображений в секунду, применение двух измерений принципиально улучшило восприятие анатомических и патологических объектов и ориентиров (Рис. 41-7).

Изображения представляются «в реальном времени» на экране монитора и архивируются в цифровом виде для повторных просмотров. Таким же образом, управляя ультразвуковым излучением, можно изменять *фокусную глубину* ультразвука с помощью концентрирования (сведения) лучей от отдельных пьезоэлектрических кристаллов на выбранной глубине (Рис. 41-8). Фокусная глубина обычно выбирается на уровне интересующего объекта или под ним в двухмерном изображении.

Дальнейшее усовершенствование эхокардиографии от 2D- к 3D-технологии в реальном времени встретило немало сложностей. Время на создание требуемых 2D-изображений, необходимость перевода их в трехмерный вид, проблемы отображения полученных трехмерных на 2D-экране – все это внесло свой вклад в сложность задачи. Проблема получения изображений была решена с помощью матричных датчиков. Обычно они содержат более 3000 отображающих элементов и с помощью электроники совершают вращение 2D-ультразвукового пучка лучей на 180° в течение миллисекунд для получения необходимых 2D-изображений за долю того времени, которое требуется многоплоскостным (мультиплановым) датчикам с механически вращающимся углом сканирования. Компьютерные технологии и запатентованные алгоритмы отображения позволили решить остальные проблемы (Рис. 41-9)[11].

Интеграция потоков и структур

Один из опытов Christian Doppler, выдающегося физика, состоял в наблюдении оркестра, размещенного на движущемся поезде и исполняющего определенный музыкальный тон. Он обнаружил изменения этого тона, связанные с движением поезда. В эксперименте ученый определил взаимоотношение между скоростью поезда и изменениями тона (частоты исполняемого звука), известное теперь как эффект (сдвиг) Допплера. Применительно к эхокардиографии эффект Допплера значимо улучшил возможности 2D-визуализации. С помощью эффекта Допплера стало возможным измерять скорость внутрисердечных потоков крови. Ультразвук при столкновении с эритроцитами отражается от них и следует обратно к датчику уже со слегка измененной частотой. Этот сдвиг частоты позво-

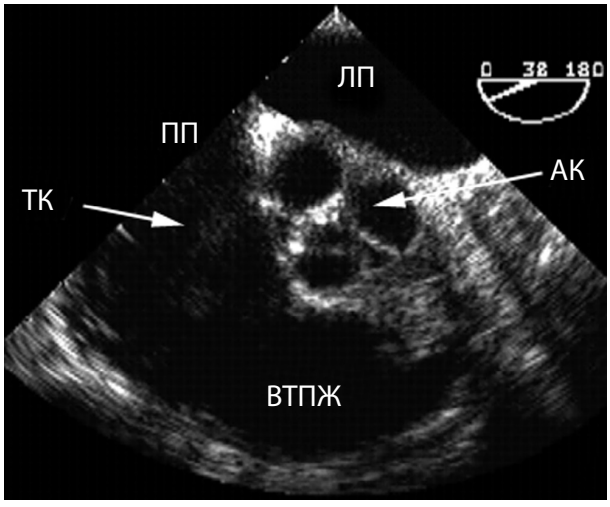


Рис. 41-7 Стоп-кадр двухмерного сечения нормального аортального клапана (АК) по короткой оси. Этот срединно-пищеводный вид АК представляет морфологию трех створок нормального клапана. ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, ВТПЖ – выносящий тракт правого желудочка, ТК – трехстворчатый клапан. *(Заимствовано с разрешения из Cahalan MK: Intraoperative Transesophageal Echocardiography. An Interactive Text and Atlas. New York, Churchill Livingstone, 1997.)*

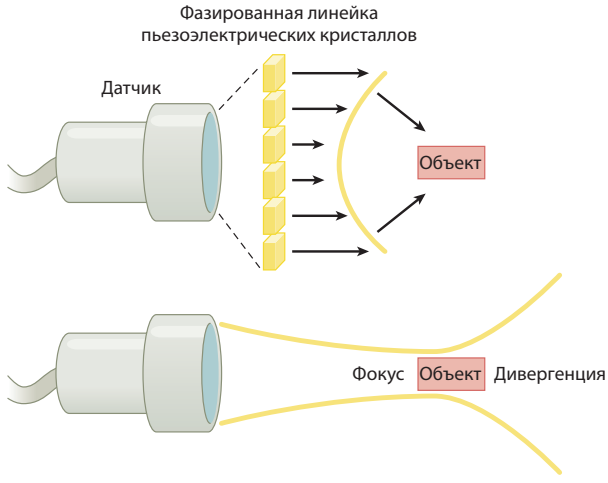


Рис. 41-8 Схематическое изображение фазирования импульсов линейки пьезоэлектрических кристаллов для фокусировки пучка ультразвуковых волн. Кристаллы излучают импульс последовательно от внешних краев к середине линейки. Полученная вогнутая волна сходится в точке на некотором удалении от датчика. При этом фокусное расстояние датчика является функцией времени задержки между излучениями импульсов от краевых кристаллов к середине линейки

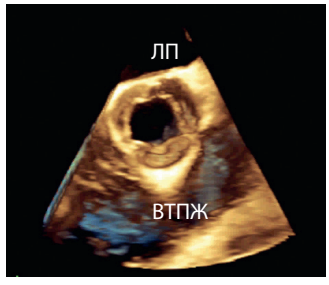


Рис. 41-9 Стоп-кадр трехмерного сечения нормального аортального клапана по короткой оси в систолу. В центре изображения видны частично открытые створки аортального клапана. Затенение и вариации цвета используются, чтобы отобразить реальные трехмерные контуры и форму клапана, а также прилежащих структур. В представленном виде стоп-кадра эти технологии не так эффективны, как движущееся в реальном времени изображение. ЛП – левое предсердие, ВТПЖ – выносящий тракт правого желудочка

ляет ультразвуковому аппарату определить скорость и направление потока. Кровоток по направлению к датчику увеличивает частоту ультразвука при его отражении, тогда как удаляющийся от датчика поток крови оказывает противоположное влияние. Допплеровский сдвиг находится в диапазоне от 20 до 2000 *Гц* (в слышимом диапазоне). Многие ультразвуковые аппараты позволяют оператору, если он заинтересован, «слышать» допплеровский сдвиг.

Важнейшим обстоятельством при допплеровском исследовании и оценке сдвига частот является угол взаимодействия луча и потока (обозначаемый Θ, тета). Для наиболее точного измерения скорости потока эритроцитов необходимо, чтобы допплеровский сдвиг частот был определен для луча, имеющего одно направление с кровотоком. Если же этот угол отклоняется от 0°, скорость кровотока окажется заниженной. Для компенсации этого искажения в расчетах используют косинус угла Θ. Большинство ультразвуковых аппаратов игнорируют данную поправку (принимая угол Θ = 0° и его косинус = 1). При величинах данного угла 20°, 30° и 60° допплеровский сдвиг соответствует недооценке скорости потока на 6%, 13% и 50% соответственно. Принято считать незначимой величину рассматриваемого угла до 30°.

Допплеровский сдвиг может быть представлен тремя способами: импульсным допплеровским исследованием (ИДИ), постоянно-волновым допплеровским исследованием (ПВДИ) и цветным допплеровским исследованием (ЦДИ). Особенности данных методов представлены в Табл. 41-3. При ИДИ небольшой контрольный объем (курсор) располагают в интересующей зоне 2D-изображения. При этом датчик генерирует ультразвуковые импульсы, переключаясь затем в принимающий режим, в котором регистрируется отраженная из исследуемой зоны порция излученного ультразвука (Рис. 41-10). Ультразвуковой аппарат определяет допплеровский сдвиг частот, вычисляя на его основе скорость форменных элементов крови в контрольном объеме.

Важнейшим ограничением ИДИ является слишком медленный характер импульсного излучения, не позволяющий охватить скорости быстрых потоков крови. Происходящее при этом явление называют наложением (*aliasing*). Например, кто-то наблюдает за спицами колеса повозки в кинофильме о Диком Западе. Повышение скорости регистрируется кинокамерой в виде ускорения вращения колеса до определенного момента, после которого вращение уже выглядит обратным. Когда скорость вращения спиц в колесе достигает частоты смены кадров в камере, движение колеса представляется замедляющимся, тогда как в действительности оно ускоряется.

Данное ограничение, при котором частота обновления изображения не позволяет регистрировать истинную скорость, называется *пределом Nyquist*. Частота регистрации (в приведенном выше примере – частота смены кадров в камере), должна быть по крайней мере в 2 раза выше скорости вращения колеса. При ИДИ, если скорость кровотока превышает предел Найквиста для используемой ЧПИ (определяется, как ЧПИ/2), данный поток будет регистрироваться как обратно направленный (Рис. 41-11).

Для ИДИ максимальная корректно регистрируемая скорость – это функция глубины изображения и частоты датчика. Относительно глубины – чем глубже должен проникнуть ультразвуковой импульс, тем ниже максимальная регистрируемая скорость. Относительно частоты

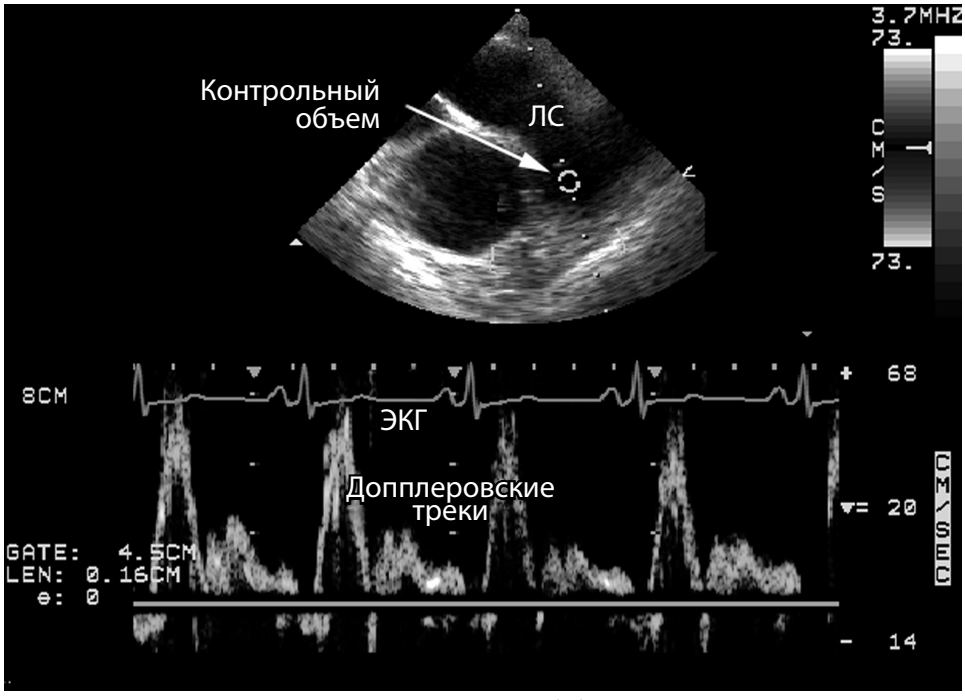


Рис. 41-10 Импульсное допплеровское исследование кровотока в легочном стволе (ЛС). В верхней части размещено соответствующее двухмерное изображение, на котором позиционирован контрольный объем (*разорванная окружность, указанная стрелкой*). В нижней части экрана белым тоном представлена скорость кровотока (вертикальная ось) через контрольный объем, меняющаяся во времени (горизонтальная ось). Электрокардиограмма (ЭКГ) позволяет учитывать фазы сердечного цикла, *сплошная горизонтальная линия* внизу является базовой (нулевой поток). Скорость потока, отображаемая над этой линией, является положительной (направляется к датчику) и достигает в данном случае 68 *см/с*. Поток, отображаемый ниже линии, отрицательный (удаляется от датчика), с максимумом –14 *см/с*. *(Заимствовано с разрешения: Cahalan MK: Intraoperative Transesophageal Echocardiography. An Interactive Text and Atlas. New York, Churchill Livingstone, 1997.)*

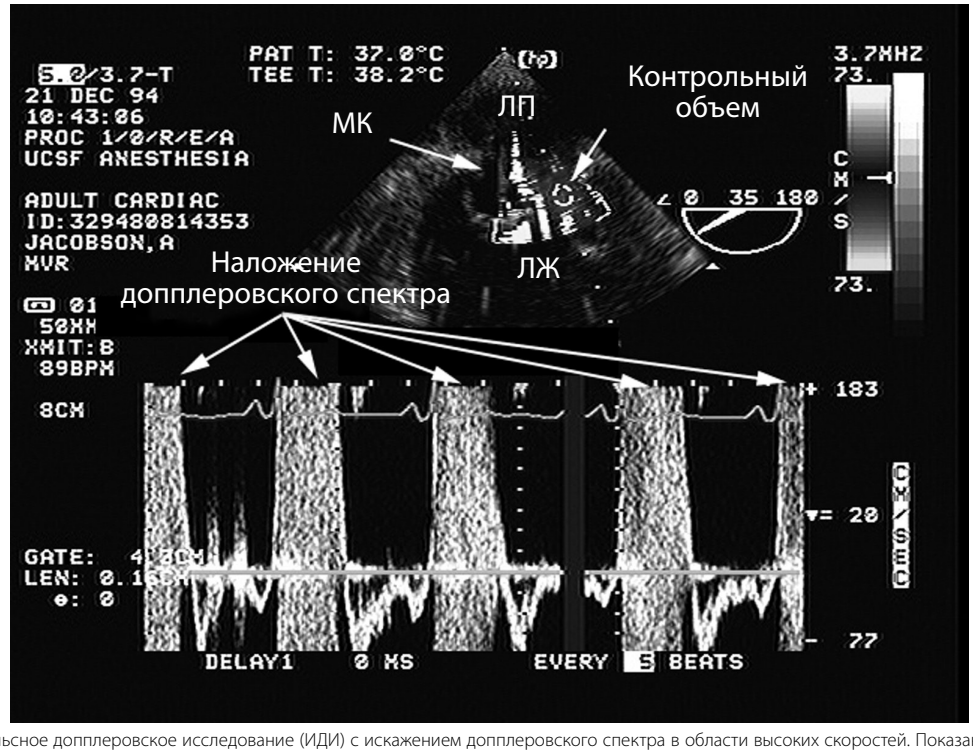


Рис. 41-11 Импульсное допплеровское исследование (ИДИ) с искажением допплеровского спектра в области высоких скоростей. Показано импульсное допплеровское определение скорости кровотока на уровне митрального клапана (МК) в течение четырех сердечных циклов. В верхней части расположено двухмерное изображение, на котором позиционирован контрольный объем (показан *стрелкой*). В нижних двух третях экрана графически белым тоном показана скорость кровотока в контрольном объеме (вертикальная ось), меняющаяся во времени (горизонтальная ось). Электрокардиограмма (ЭКГ) позволяет учитывать фазы сердечного цикла, *сплошная горизонтальная линия* внизу является базовой (нулевой поток). Скорости потока, отображаемые над этой линией, являются положительными (направлены к датчику) и достигают максимума 183 *см/с*. Скорости потока ниже линии являются отрицательными (удаляются от датчика) и достигают максимума –77 *см/с*. Эта картина указывает на выраженную митральную регургитацию (положительная скорость кровотока в систолу), но не показывает реальную пиковую скорость потока регургитации из-за превышения предела Найквиста – систолические скорости, выходящие за рамки шкалы, считают искаженными. При этом допплерографическое отображение данного потока ложно попадает на поле отрицательной скорости. ЛП – левое предсердие, ЛЖ – левый желудочек. *(Заимствовано с разрешения: Cahalan MK: Intraoperative Transesophageal Echocardiography. An Interactive Text and Atlas. New York, Churchill Livingstone, 1997.)*

датчика – чем выше частота, тем ниже скорость, которую можно определить. Чтобы по возможности избежать искажения, при ИДИ применяют наименьшую частоту датчика. Ошибочное отображение при ИДИ происходит при скоростях кровотока более 0,8-1,0 *м/с*. Нормальные внутрисердечные потоки могут достигать скорости 1,4 *м/с*, тогда как патологические – 6 *м/с*. Для измерения таких величин необходимо ПВДИ.

Для постоянноволнового излучения (при ПВДИ) используются два отдельных массива кристаллов: один осуществляет непрерывное ультразвуковое излучение, другой – непрерывный прием. Таким образом, при ПВДИ ЧПИ стремится к бесконечности, что исключает проблему наложения допплеровских спектров (Рис. 41-12). Вместе с тем бесконечная частота повторения импульсов не позволяет зарегистрировать отраженный первый импульс до излучения следующего. В этой связи ультразвуковой аппарат не способен определить точную локализацию движущихся клеток крови.

ЦДИ имеет в своей основе импульсный допплеровский режим с множеством контрольных объемов на протяжении линии сканирования. Оператор может выбрать зону исследования («цветной сектор»). Сканирующие линии последовательно регистрируют картину в этом секторе. Измерение скоростей кровотока происходит в множестве точек на каждой сканирующей линии. Для регистрации направлений кровотока применяется цветовое кодирование: к датчику (красный) или от датчика (синий). Более светлые или более темные оттенки красного и синего, соответственно, обозначают более быстрые или более медленные потоки. Постоянная цветовая карта потоков накладывается на серо-шкальную двухмерную эхокардиограмму. ЦДИ имеет те же ограничения, что и ИДИ. Аналогичным образом максимальная скорость, которая может быть зарегистрирована при ЦДИ, является функцией глубины и ЧПИ. Период между импульсами при ЦДИ более длительный, чем при ИДИ, из-за значительного количества контрольных объемов в секторе исследования. Как следствие, предел Найквиста при ЦДИ обычно ниже, чем при ИДИ.

Следует рассматривать два варианта допплеровского наложения (aliasing). Первый – так называемое «нормальное» наложение, при котором зона кажущегося обратного потока образует одну или более широких, относительно гомогенных цветных поверхностей (Рис. 41-13).

Нормальные внутрисердечные потоки крови нередко отображаются с описанным типом допплеровского наложения, т.к. их скорости превышают предел Найквиста для цветного допплера (0,6-0,8 *м/с*). Второй тип наложения является следствием нарушенных или турбулентных внутрисердечных потоков (напр., поток митральной регургитации) и никогда не наблюдается в норме (Рис. 41-14). Когда аппарат определяет две различные скорости внутри небольшого контрольного объема (как результат нарушенного потока), он отображает мозаику цветов. В большинстве случаев нарушений внутрисердечной гемодинамики формируются мозаичные потоки – так называемые «цветные струи» (color jets). Уменьшение размеров цветного сектора или расстояния от датчика до цветного сектора (или и то и другое) повышает общую ЧПИ и, таким образом, максимальную отображаемую без искажения скорость потока. При оценке регургитации на клапанах сердца важно, что размер мозаичной струи зависит от предела Найквиста и функции усиления. Для корректной интерпретации получаемых при ЦДИ данных ASE рекомендует использовать предел Найквиста 50-60 *см/с* и такое цветное усиление, чтобы исключить случайные цветовые пятна от неподвижных структур[12].

Тканевой допплер

Визуализация с помощью тканевого допплеровского исследования – относительно новый метод применения ИДИ, модифицированного для измерения скорости движения миокарда, аналогично определению скорости кровотока[13]. При нормальном сокращении ЛЖ кольцо митрального клапана совершает движение навстречу верхушке сердца. Визуализация с помощью тканевого допплера позволяет измерить скорость этого движения (S_m), этот показатель находится во взаимосвязи с другими параметрами функции ЛЖ, такими как фракция изгнания или степень нарастания систолического давления (*dP/dt*)[14,15]. Кроме того, S_m снижается при ишемии миокарда и отвечает на изменения инотропизма[16,17]. Четырехкамерное сечение является наилучшим для измерения S_m: контрольный объем устанавливают на латеральные точки кольца митрального клапана, располагая изображение таким образом, чтобы движение кольца митрального клапана было параллельно допплеровскому курсору. Показатель S_m является простым и воспроизводимым измерением. Однако, как и в случае с фракцией уменьшения площади и локальным укорочением , его интерпретация должна проводиться осторожно при изменениях преднагрузки. Ama с соавт. исследовали зависимость рассматриваемого показателя от пред- и постнагрузки у 42 гемодинамически стабильных пациентов с ненарушенной сегментарной сократимостью ЛЖ после коронарного шунтирования. S_m не изменялась при повышении или снижении среднего артериального давления на 20%, вызванных, соответственно, с помощью фенилэфрина и нитроглицерина. Однако S_m значимо возрастала в ответ на прирост преднагрузки, вызванный быстрой инфузией коллоидов[18]. Таким образом, S_m в меньшей степени, чем фракция уменьшения площади и локальное укорочение размера ЛЖ зависит от постнагрузки, но находится в тесной зависимости от преднагрузки. Показатели функции ЛЖ, не зависящие от его преднагрузки (напр., отнесенная к преднагрузке ударная работа), не нашли широкого практического применения.

Оборудование: устройство и функции

Чреспищеводные ультразвуковые датчики являются чудом инженерного искусства: миниатюрный эхокардиографический преобразователь (около 40 *мм* в длину, 13 *мм* в ширину и толщиной 11 *мм*), смонтированный на конце гибкой основы фиброгастроскопа. Как правило, датчик имеет в своей основе фазированную решетку из 64 пьезоэлектрических элементов с частотой излучения от 3,7 до 7,5 *МГц*. С помощью последовательного излучения данными элементами и встроенной в корпус датчика акустической линзы ультразвуковые волны образуют 90-градусный сектор излучения толщиной от 2 до 10 *мм*, исходящий под прямым углом к датчику. Как и в обычном гастроскопе, движение дистального участка прибора регулируется двумя вращающимися рукоятками («колесами»). Одно колесо регулирует сгибание вперед и назад (ближе

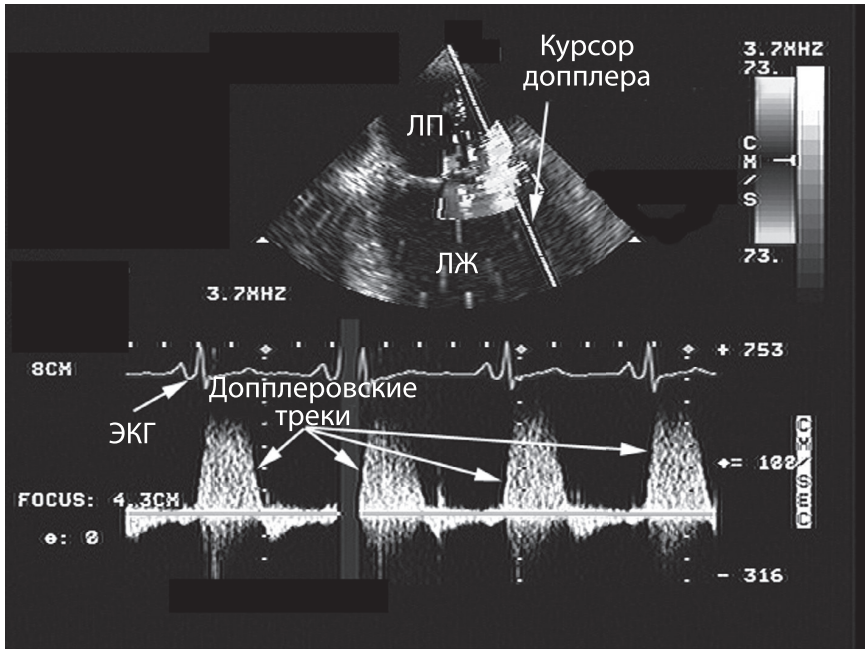


Рис. 41-12 Постоянноволновое допплеровское исследование (ПВДИ) измеряет высокие скорости потоков без эффекта искажения. Показано ПВДИ кровотока через митральный клапан в течение четырех сердечных циклов. В верхней части изображения представлена двухмерная картина, на которой позиционирован допплеровский курсор (*диагональная белая линия*). В нижних двух третях экрана белым тоном показаны все скорости потока (вертикальная шкала), направленного вдоль допплеровского курсора в каждый момент времени (горизонтальная шкала). Электрокардиограмма (ЭКГ) позволяет учитывать фазы сердечного цикла, *сплошная горизонтальная линия* внизу является базовой (нулевой поток). Скорости потока, регистрируемые над базовой линией, являются положительными (направлены к датчику), эта часть шкалы достигает максимума 753 *см/с*. Скорости потока, отображенные под базовой линией, являются отрицательными (удаляются от датчика), шкала достигает –316 *см/с*. Полученный график отражает выраженную митральную регургитацию (положительная скорость потока) с пиковой скоростью потока регургитации около 5 *м/с* (каждое белое деление на вертикальной шкале равно 100 *см/с* или 1 *м/с*). ЛП – левое предсердие, ЛЖ – левый желудочек. *(Заимствовано с разрешения: Cahalan MK: Intraoperative Transesophageal Echocardiography. An Interactive Text and Atlas. New York, Churchill Livingstone, 1997.)*

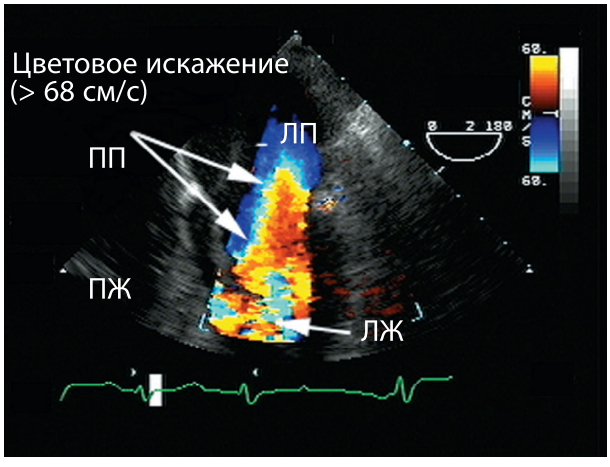


Рис. 41-13 «Нормальное» наложение цветного допплера. На данной эхокардиограмме «нормальное» допплеровское наложение является следствием ламинарного потока крови через митральный клапан в левый желудочек. Скорость потока превышает предел Найквиста (в этом примере 68 *см/с* – см. изображение цветовой шкалы в правом верхнем углу), что привело к появлению ложного обратного цветового кодирования направления потока. Важно, что это цветовое реверсирование происходит в широкой зоне без случайных пятен и точек, как это наблюдается при турбулентных потоках (всегда патологических). В этом примере прослеживается голубое окрашивание потока из верхней части левого предсердия (ЛП), по мере его ускорения в зоне митрального клапана голубой тон становится все более и более светлым, пока скорость крови не достигает предела Найквиста – на этом рубеже наблюдается цветовое реверсирование: светло-голубой переходит в желтый. В точке перехода цветов скорость потока равна пределу Найквиста, в данном случае – 68 *см/с*. Последующие смены цвета могут происходить как при достижении скоростью указанного лимита, так и при величинах, кратных ему. ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек. *(Заимствовано с разрешения: Cahalan MK: Intraoperative Transesophageal Echocardiography. An Interactive Text and Atlas. New York, Churchill Livingstone, 1997.)*

к сердцу или дальше от него), другое – влево и вправо (Рис. 41-15).

В настоящее время большинство многоплоскостных датчиков использует ту же ультразвуковую технологию, но преобразователь расположен на вращающейся платформе, позволяющей поворачивать ось сканирования на угол от 0° до 180° внутри кончика гастроскопа (корпуса датчика). Поскольку внутрисердечные потоки и структуры не ориентированы строго вдоль преобразователя, такое устройство датчика существенно повышает его возможности визуализации. Матричные датчики обеспечивают такое же вращение пучка ультразвуковых лучей, однако это происходит с помощью электроники (без механического вращения датчика). Путем уменьшения количества кристаллов размеры датчиков удалось существенно уменьшить для использования в педиатрии, и сейчас они достаточно малы для применения у новорожденных и грудных детей.

Ультразвуковой аппарат оснащен мощным компьютером, регулирующим процессы излучения и приема ультразвука. Далее, серия электронных преобразований (являются охраняемой коммерческой тайной) формирует изображение в реальном времени, отображающееся на экране. Все ультразвуковые аппараты имеют такие общие функции, как усиление, глубина и допплеровские настройки. Однако различия в технических аспектах между производителями и даже моделями одного производителя настолько велики, что до сих пор не позволяют создать каких-либо универсальных пользовательских инструкций. К счастью, такие специфические инструкции содержатся в руководстве пользователя, поставляемом с каждым аппаратом. Кроме того, сами эхокардиографи-

сты нередко являются прекрасными источниками знаний по эксплуатации этих машин.

Базовое чреспищеводное эхокардиографическое обследование

Прежде чем приступить к ЧПЭхоКГ, следует четко оценить превышение пользы от этой процедуры над ее риском. При отсутствии заболеваний и повреждений пищевода этот риск крайне мал. Абсолютными противопоказаниями к ЧПЭхоКГ являются ранее выполненное удаление пищевода, тяжелая обструкция пищевода, перфорация пищевода, продолжающееся кровотечение из пищевода. К относительным противопоказаниям относят дивертикул пищевода, его варикозно расширенные вены, пищеводный свищ, перенесенные операции на пищеводе и желудке, облучение средостения, необъяснимые затруднения глотания и другие состояния, которые могут осложниться при введении датчика и манипуляциях с ним.

В нескольких исследованиях было показано, что ЧПЭхоКГ редко осложняется повреждениями рта и глотки (от 0,1% до 0,3%), другие публикации демонстрируют, что частота послеоперационных желудочно-кишечных осложнений не различается в группах больных, где интраоперационная ЧПЭхоКГ выполнялась или отсутствовала[19,20]. В неконтролируемых исследованиях регистрировали временную охриплость в 0,1-12% случаев после ЧПЭхоКГ. Сообщения же о серьезных повреждениях глотки и пищевода лишь единичны.[21] Две публикации демонстрируют возможность повреждения селезенки в связи с ЧПЭхоКГ[22,23]. Из 102 18 больных (Европейское мультицентровое исследование), перенесших ЧПЭхоКГ

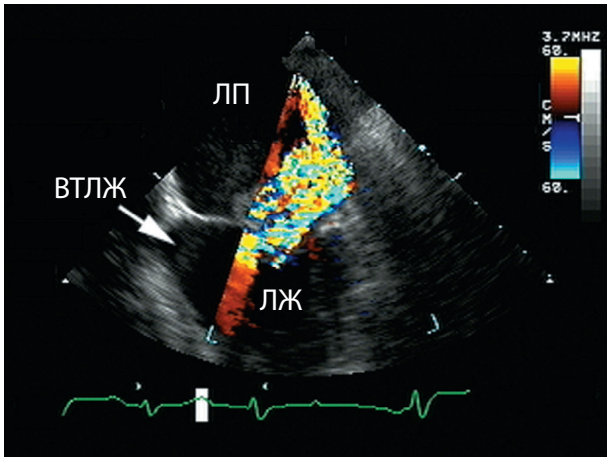


Рис. 41-14 Цветное допплеровское наложение, вызванное турбулентным потоком. На данной эхокардиограмме цветовое наложение вызвано выраженной митральной регургитацией: наблюдаемая в систолу цветная струя с широким основанием, исходящая из митрального клапана и распространяющаяся глубоко в полость левого предсердия (ЛП). Видно, что струя состоит из случайного сочетания разноцветных точек, отражающих турбулентный характер потока митральной регургитации. Турбулентность никогда не свойственна нормальным внутрисердечным потокам, поэтому мозаичная струя, как на данном рисунке, является высокозначимым признаком той или иной патологии. ЛЖ – левый желудочек, ВТЛЖ – выводной тракт левого желудочка. *(Заимствовано с разрешения: Cahalan MK: Intraoperative Transesophageal Echocardiography. An Interactive Text and Atlas. New York, Churchill Livingstone, 1997.)*

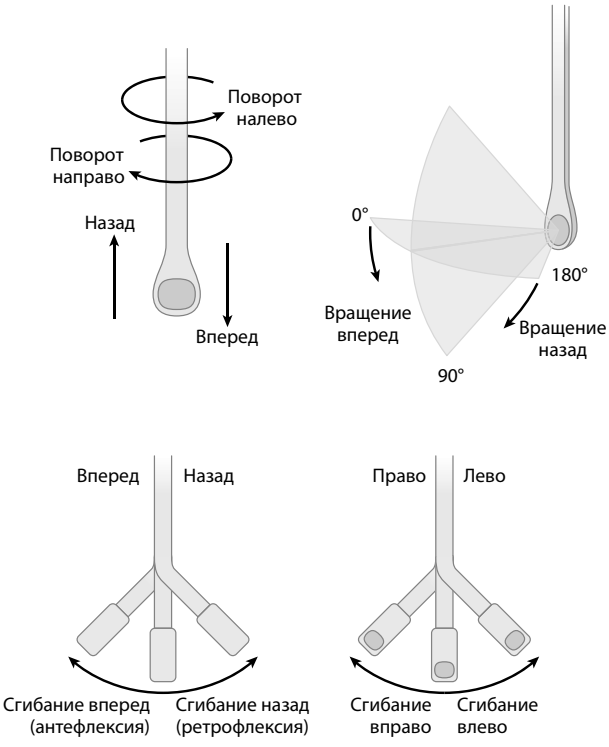


Рис. 41-15 Термины, используемые для описания движений чреспищеводного ультразвукового датчика. *(Заимствовано с разрешения: Shanewise JS, Cheung AT, Aronson S, et al: ASE/SCA guidelines for performing a comprehensive intraoperative multiplane transesophageal echocardiography examination: Recommendations of the American Society of Echocardiography Council for Intraoperative Echocardiography and theSociety of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force for Certifi cation in Perioperative Transesophageal Echocardiography. Anesth Analg 89:870-884,1999.)*

(в основном амбулаторные пациенты), в 1 случае произошла перфорация пищевода – больной впоследствии умер; при аутопсии была обнаружена злокачественная опухоль, поражающая пищевод[24]. Хотя бактериемия во время ЧПЭхоКГ не является типичной, эндокардит после амбулаторного обследования описан в литературе[25,26]. Вместе с тем нет ни одного сообщения об эндокардите после интраоперационной ЧПЭхоКГ, риск этого осложнения, вероятно, равен нулю в связи с проводимой периоперационной антибиотикопрофилактикой. У младенцев риск ЧПЭхоКГ достаточно мал, но даже датчик подходящего размера может вызвать обструкцию дыхательных путей дистальнее эндотрахеальной трубки или компрессию нисходящей аорты[27].

Как только пациент введен в состояние общей анестезии и трахея интубирована, содержимое желудка эвакуируют. Аккуратный массаж левого верхнего квадранта живота во время аспирации содержимого может помочь удалить воздух, улучшив тем самым качество визуализации. Шея больного должна быть разогнута. Хорошо обработанный гелем датчик вводится по средней линии в область гортаноглотки рабочей поверхностью датчика вперед. Как правило с минимальным усилием датчик проводится в пищевод вслепую, особенно если шея достаточно разогнута. Если датчик не вводится вслепую, используется ларингоскоп, с помощью которого можно поднять гортань и ввести датчик под прямым визуальным контролем. При введении или удалении датчика органы управления эндоскопа должны быть в нейтральной, нефиксированной позиции, чтобы устройство могло

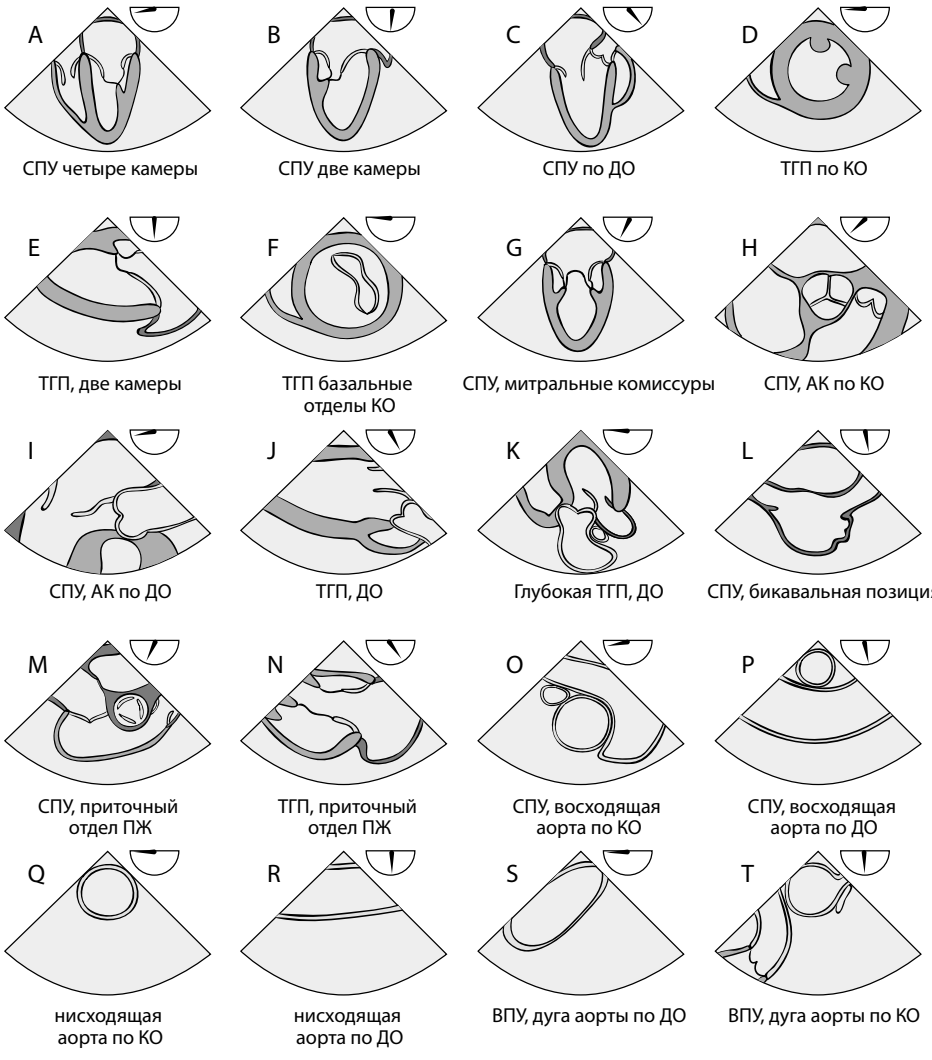


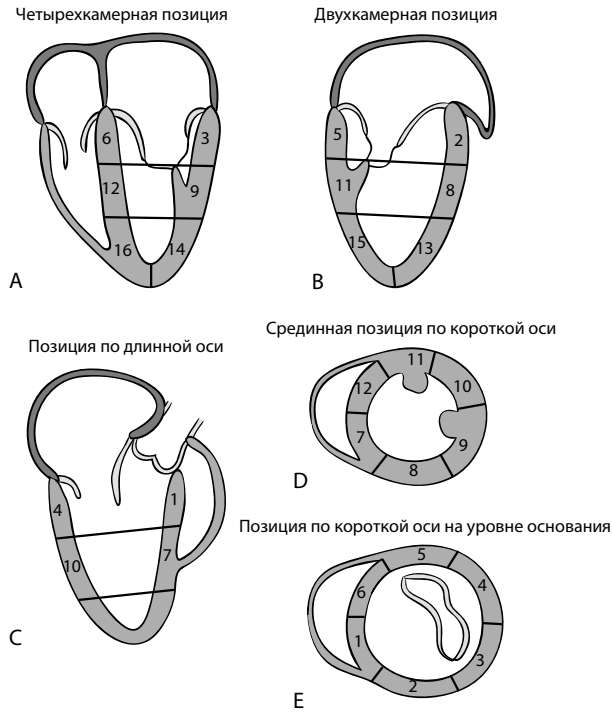
Рис. 41-16 Чреспищеводные эхокардиографические сечения при полном исследовании. Двадцать стандартных сечений и их сокращенные названия показаны схематично. ВПУ – верхне-пищеводный уровень. Необходимые манипуляции с датчиком описаны в тексте. *(Воспроизведено с разрешения из Shanewise JS, Cheung AT, Aronson S, et al: ASE/SCA guidelines for performing a comprehensive intraoperative multiplane transesophageal echocardiography examination: ecommendations of the American Society of Echocardiography Council for Intraoperative Echocardiography and the Society of cardiovascular Anesthesiologists Task Force for Certifi cation in Perioperative Transesophageal Echocardiography. Anesth Analg 89:870-884, 1999.)*

«повторить» естественное направление пищевода, минимизируя риск повреждения.

Из-за дефицита времени и достаточно узких диагностических целей анестезиологи нередко выполняют более сокращенную программу, чем описано в рекомендациях ASE/SCA по полному ЧПЭхоКГ обследованию (см. следующий раздел)[7,28]. Если времени для исследования практически нет, допустимо использовать в первую очередь только базовые эхокардиографические оценки, представленные в рекомендациях для периоперационной ЧПЭхоКГ 1996 г.: обнаружение значимых нарушений в наполнении и функции желудочков, выраженной ишемии или инфаркта миокарда, больших воздушных эмболов, тяжелой дисфункции клапанов, больших новообразований и тромбов в сердце, жидкости в перикарде, серьезных повреждений магистральных сосудов[6]. Для достижения указанных диагностических целей необходимы, по меньшей мере восемь эхокардиографических позиций из двадцати, применяемых для полного обследования. Четыре из них визуализируются как в обычном 2D, так и цветном допплеровском режимах – для оценки функции клапанов сердца. В следующем параграфе описаны манипуляции с датчиком, необходимые для получения указанных изображений. Чтобы наглядно понять это описание, целесообразно изучить Рис. 41-15.

После введения ультразвукового зонда в пищевод, датчик продвигают до срединно-пищеводного уровня (СПУ, 28-32 *см* от верхних резцов). При этом с помощью поворотов датчика, его движений вдоль пищевода и вращения плоскости сканирования в пределах угла 25-45° добиваются визуализации аортального клапана (АК) по короткой оси (КО) так, чтобы три створки были примерно равны по размеру и форме (Рис. 41-16 H). Для расположения АК в центре экрана необходимо использовать глубину изображения от 10 до 12 *см*. Это сечение идеально для диагностики аортального стеноза. Это и все другие изображения могут быть записаны в цифровом формате. Далее датчик следует медленно повернуть для расположения АК в центре изображения и выполнить вращение угла сканирования вперед до 110-130°, чтобы отобразить АК по длинной оси (ДО, Рис. 41-16 I). Это сечение наилучшим образом подходит для обнаружения изменений восходящей аорты, включая

1-й тип ее расслоения. Цветной допплер используют для оценки компетентности АК. Для диагностики стеноза или недостаточности АК предел Найквиста должен быть равен 50-60 *см/с*[12]. Затем, отключив допплеровский режим, оставаясь на СПУ, датчик поворачивают направо до появления бикавального сечения (Рис. 41-16 L). Это изображение визуализируется лучше при угле сканирования 90-110° и идеально для диагностики патологических изменений полых вен, передней компрессии правого предсердия или сдавления сзади левого предсердия опухолью или выпотом. Кроме того, бикавальная позиция позволяет видеть скопление воздуха спереди в предсердиях, а также структуру межпредсердной перегородки, включая овальное окно. Затем угол сканирования вращают назад до 60-80°, датчик поворачивают налево, проходя АК, оставаясь СПУ, до визуализации приточного и выносящего отделов правого желудочка (ПЖ, Рис. 41-16 M). Обычно для отображения выносящего тракта ПЖ в центре экрана необходима глубина от 12 до 14 *см*. Эта позиция и цветной допплер позволяют оценить сократительную функцию ПЖ, состояние его выносящего тракта и клапана легочной артерии. Далее, угол сканирования поворачивают назад до 0°, датчик продвигают вперед на 4-6 *мм* и аккуратно сгибают кзади (ретрофлексия) до четкой визуализации четырех камер сердца (четырехкамерная позиция на СПУ) (Рис. 14-16 A). Вращения угла сканирования на 10-15° бывают часто необходимы для более четкого выведения кольца трехстворчатого клапана. Как правило, для включения верхушки ЛЖ в сектор сканирования необходима глубина изображения от 14 до 16 *см*. В 2D-режиме становятся доступными для оценки сократительной функции свободная стенка ПЖ, боковые и перегородочные сегменты ЛЖ. Митральный и трехстворчатый клапаны могут быть исследованы с помощью цветного допплера. Можно выявить как стеноз, так и недостаточность. Для этого глубина изображения должна быть уменьшена до 10-12 *см*, что позволит увеличить вид клапанов и цветных допплеровских потоков. Затем отключив цветной допплер, позиционируют ЛЖ в центре экрана, устанавливают угол сканирования 90°, чтобы получить двухкамерную позицию на СПУ (Рис. 41-16 B). Глубину изображения возвращают к 14-16 *см*. Эта позиция является лучшей для оценки функции базальных и апикальных сегментов передней и нижней стенок ЛЖ, а также переднего и нижнего отделов полости перикарда. Визуализация воздушных эмболов в виде эхо-плотных сигналов вдоль передней и апикальной поверхностей эндокарда наиболее качественна именно в данной позиции. Затем, угол сканирования поворачивают вперед до 135° для выведения позиции по ДО на СПУ, что наилучшим образом подходит для оценки сократимости передне-перегородочного и заднего сегментов стенки ЛЖ (Рис. 41-16 C). Вместе, четырехкамерная, двухкамерная и по ДО позиции на СПУ дают возможность исследовать все 16 сегментов ЛЖ (Рис. 41-17). В то же время следующая и последняя из базовых позиций позволяет рассмотреть в другом ракурсе срединно-желудочковые сегменты, а также получить и некоторые другие преимущества визуализации. Для достижения этого изображения угол сканирования возвращают к 0°, ЛЖ располагают по центру экрана, датчик продвигают в желудок на 4-6 *см*. Далее аккуратно сгибают зонд вперед (антефлексия) до получения трансгастральной позиции (ТГП) по КО (Рис. 41-16 D). Это идеальная позиция для мониторинга наполнения и сократимости ЛЖ. При этом визуализированы миокардиальные зоны кровоснабжения всех крупных коронарных артерий. Более того, колебания преднагрузки приводят к более выраженным изменениям изображения



Базальные сегменты	Срединные сегменты	Верхушечные сегменты
1 – Базальный передне-перегородочный	7 – Срединный передне-перегородочный	13 – Верхушечный передний
2 – Базальный передний	8 – Срединный передний	14 – Верхушечный боковой
3 – Базальный боковой	9 – Срединный боковой	15 – Верхушечный нижний
4 – Базальный задний	10 – Срединный задний	16 – Верхушечный перегородочный
5 – Базальный нижний	11 – Срединный нижний	
6 – Базальный перегородочный	12 – Срединный перегородочный	

Рис. 41-17 Пять чреспищеводных эхокардиографических сечений с указанием сегментов миокарда. Американское общество эхокардиографии и Общество сердечно-сосудистых анестезиологов выделяют всего 16 сегментов миокарда. *(Заимствовано с разрешением Shanewise JS, Cheung AT, Aronson S, et al: ASE/SCA guidelines for performing a comprehensive intraoperative multiplane transesophageal echocardiography examination:Recommendations of the American Society of Echocardiography Council forIntraoperative Echocardiography and the Society of CardiovascularAnesthesiologists Task Force for Certifi cation in PerioperativeTransesophageal Echocardiography. Anesth Analg 89:870-884, 1999.)*

именно КО, в сравнении с позицией по ДО; при этом изменение позиции датчика легко заметить, так как папиллярные мышцы служат прекрасными ориентирами. Поскольку данная позиция применяется для оценки наполнения и сократимости, используют глубину изображения 12 *см*, чтобы исследовать размеры и функцию относительно предыдущих изображений.

Полное чреспищеводное эхокардиографическое обследование

В дополнение к восьми сечениям, описанным в предыдущем параграфе, для выполнения полного периоперационного обследования в соответствии с требованиями ASE/SCA 1999 г. необходимы еще 12 изображений[7]. Если время не ограничено или диагностические вопросы требуют

ответа, оператор может выполнять полное исследование в произвольном порядке. Shanewise с соавт. описал порядок исследования, основываясь на расположении анатомических структур, и мы позволим себе отослать читателя к очень подробному описанию этого замечательного подхода[7]. Однако если и анестезию, и ЧПЭхоКГ проводит один человек, целесообразно выполнить сначала базовое обследование, затем, если позволяет время – полное. В этом случае 3 из 8 базовых сечений можно использовать в качестве «отправных точек», из которых можно относительно легко и быстро вывести остальные 12 изображений; таким образом, завершение полного обследования становится относительно простым для запоминания и быстрым для выполнения.

Когда датчик позиционирован для позиции АК по КО, и другие шесть позиций для отображения аорты легко достижимы. Во-первых, при извлечении датчика наружу на 1-3 *см* и удержании аорты в центре экрана – можно визуализировать восходящую аорту по КО (Рис. 41-16 O). При постепенном извлечении датчика можно наблюдать более верхние срезы аорты по КО, начиная с синотубулярного соединения до потери изображения из-за попадания трахеи между пищеводом и аортой. Затем следует повернуть угол сканирования до 100-120° и провести датчик вперед на 1-3 *см*, удерживая аорту в центре экрана, при этом будет визуализирована восходящая аорта по ДО (Рис. 41-16 P). Эти две позиции идеальны для оценки изменений восходящей аорты, таких как 1-й тип расслоения или атероматоз. Однако наиболее верхнюю часть аорты, включая место отхождения безымянной артерии, практически невозможно визуализировать из-за упомянутого ранее положения трахеи. Далее, угол сканирования возвращают к 0°, глубину изображения снижают до 6 *см* и поворачиваю датчик налево, «уходя» от сердечных структур до появления на экране нисходящей аорты по КО (Рис. 41-16 Q). Датчик продвигают вперед и назад вдоль пищевода, удерживая изображение аорты в центре экрана, пока вся нисходящая аорта не будет обследована по короткой оси. Этот маневр следует повторить с углом сканирования 90° для изучения нисходящей аорты уже по ДО (Рис. 41-16 R). Затем, датчик извлекают с углом сканирования 0° до визуализации дистального участка дуги аорты по ДО (Рис. 41-16 S). При изменении угла на 90° наблюдают эту же структуру по КО (Рис. 41-16 T). Затем можно повернуть зонд влево до исчезновения аорты из виду, а потом, медленно возвращаясь вправо, идентифицировать место отхождения левой подключичной (доступно для визуализации у большинства больных) и левой сонной (видно лишь у меньшинства больных) артерий. Описанные ультразвуковые сечения нисходящей аорты и дистального отдела ее дуги позволяют надежно выявить расслоение или атероматоз.

Из четырехкамерной позиции на СПУ легко достигается ультразвуковое «комиссуральное» сечение митрального клапана на этом же уровне, путем выведения в центр экрана точки смыкания створок с установкой угла сканирования около 60° (Рис. 41-16 G). Этот маневр ориентирует пучок ультразвуковых лучей параллельно линии смыкания створок митрального клапана, завершая его исследование по ДО. Хотя подробный разбор структуры створок митрального клапана выходит за рамки настоящей главы, Рис. 41-18 наглядно суммирует прекрасный подход к решению этой непростой задачи[29].

В ТГП датчика по КО практически у всех пациентов становятся доступными остальные пять ультразвуковых «срезов» полного эхокардиографического обследования. Первое, ЛЖ располагают в центре экрана, угол сканирования устанавливают на 90°, достигая трансгастральной двухкамерной позиции (Рис. 41-16 E). Хотя этот «срез» демонстрирует те же структуры, что и двухкамерное изображение на СПУ, угол зрения становится более перпендикулярным, вследствие чего лучше просматриваются подклапанные структуры. Затем угол сканирования устанавливают на уровне от 100° до 120°, чтобы вывести сечение ТГП по ДО (Рис. 41-16 J). Аналогично предыдущему случаю в данной позиции видны те же структуры, что на СПУ по ДО, однако именно на уровне ТГП ультразвуковой луч имеет направление, в большей степени совпадающее с направлением кровотока через ВТЛЖ и АК. Далее, чтобы визуализировать приточный отдел ПЖ, следует вернуть датчик в ТГП на среднем уровне по КО, далее вращать вправо до момента, когда ПЖ окажется в центре экрана, потом установить угол сканирования 100-120°, визуализируя верхушку ПЖ (Рис. 41-16 N). Это идеальная позиция для осмотра свободной нижней стенки ПЖ. Далее, для достижения ТГП по КО на базальном уровне следует вернуть датчик в ТГП по КО, прекратить сгибание датчика, выдвинуть его на 1-2 *см*, затем вновь аккуратно согнуть вперед до появления митрального клапана по КО (Рис. 41-16 F). Этот «срез» может оказаться жизненно необходимым для точного определения локализации митральной регургитации[29]. Наконец, для достижения глубокой ТГП по ДО следует снова вернуть датчик в ТГП по КО на среднем уровне, ослабить сгибание, продвинуть датчик вперед на 6-8 *см*, затем согнуть полностью и медленно выдвигать наружу до появления небольшого сопротивления, появляющегося в зоне пищеводно-желудочного соединения, далее нужно медленно поворачивать датчик влево и вправо для визуализации ВТЛЖ и АК (Рис. 41-16 K). Обычно, эта позиция не позволяет рассмотреть все структуры так же хорошо, как при «срезе» по ДО на СПУ, но она позволяет получить близкое совпадение направлений ультразвукового луча и кровотока в ВТЛЖ и через АК, что делает допплеровское исследование более точным. Часто именно эта позиция является наиболее сложной для визуализации. Если несколько аккуратных попыток вывести такое изображение окажутся неудачными, лучше отказаться от этого этапа исследования.

Базовое трансторакальное эхокардиографическое обследование

У больных с незащищенными дыхательными путями трансторакальная эхокардиография (ТТЭхоКГ) более удобна, чем ЧПЭхоКГ, т.к. является полностью неинвазивной. При ТТЭхоКГ используются более низкие частоты (от 1 до 3 *МГц*), чем при ЧПЭхоКГ, что необходимо для преодоления большей дистанции до изучаемых структур. При этом все ранее рассмотренные способы применения ультразвука (М-режим, спектральный допплер, цветной допплер и тканевой допплер) могут использоваться и во время ТТЭхоКГ. Трансторакальные кардиологические датчики существенно отличаются от линейных датчиков, используемых для обнаружения поверхностных сосудистых структур и нервных стволов. Поэтому датчики, применяемые для ориентированных по ультразвуку блокад нервов или сосудистых доступов, не годятся для трансто-

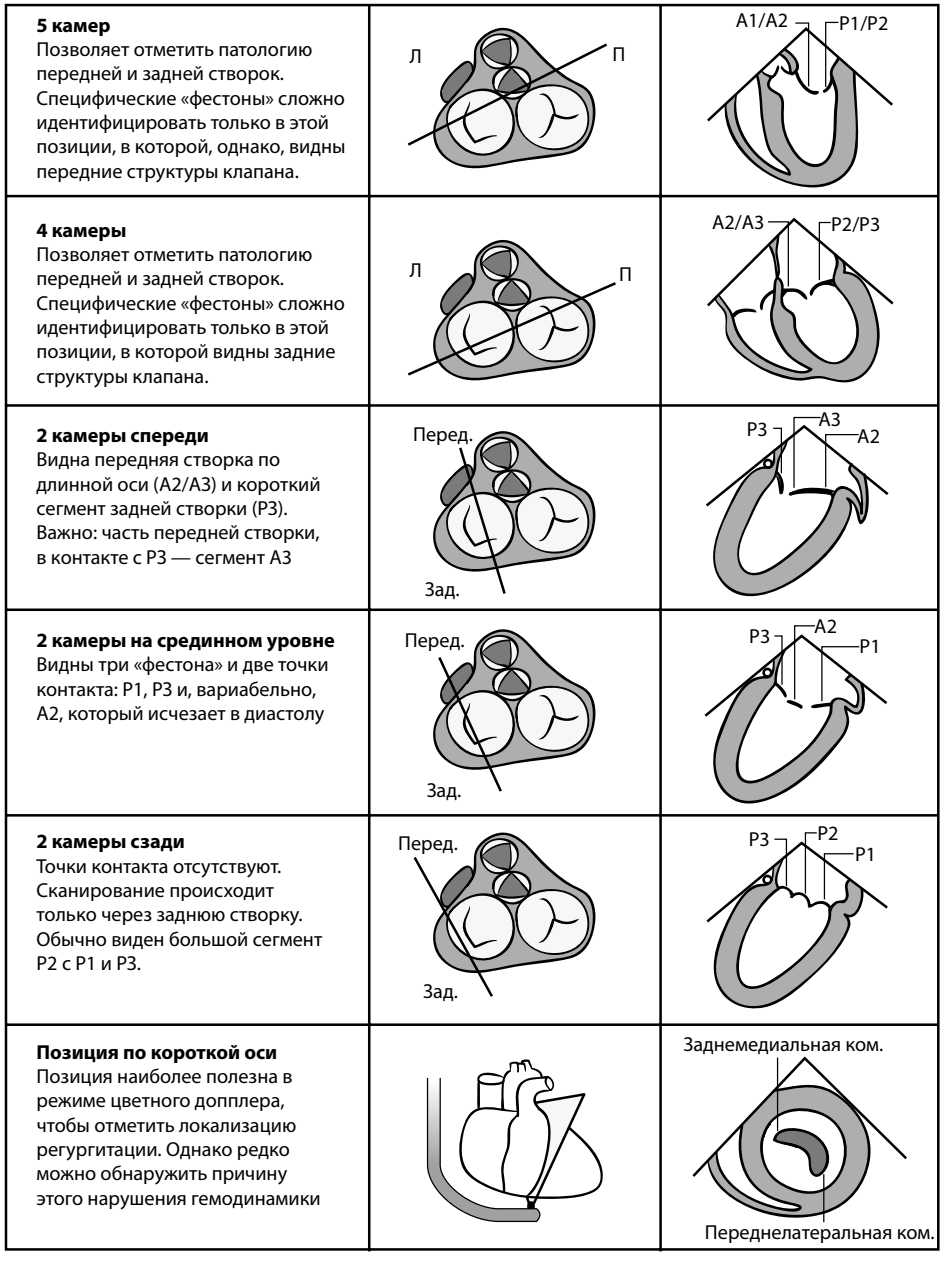


Рис. 41-18 Комплексное исследование митрального клапана. В данной демонстрации митральный клапан визуализирован во многих позициях для полного представления анатомии створок. Пятикамерная позиция может быть получена при медленном извлечении датчика из положения четырехкамерного изображения до появления выводного тракта ЛЖ. В *центральной колонке* показано, как выглядят различные сечения со стороны основания сердца. Двухкамерные позиции спереди, на срединном уровне и сзади являются вариантами стандартной двухкамерной позиции, получаемыми путем вращения датчика вправо и влево. P1, P2 и P3 – обозначения фестонов задней (posterior) створки МК, A1, A2 и A3 – обозначения противопоставленных им сегментов передней (anterior) створки МК. В *правой колонке* показаны сегменты створок МК в соответствующих сечениях. *(Заимствовано с разрешения: Lambert AS, Miller JP, Foster E, et al: Improved evaluation of the location and mechanism of mitral valve regurgitation with a systematic transesophageal echocardiography examination. Anesth Analg 88:1205-1212, 1999.)*

ракального исследования. При ТТЭхоКГ используют три стандартных «окна» (точки на мягких тканях, где исключено наличие костных участков между датчиком и сердцем): парастернальный доступ (ПСД), апикальный доступ (АД) и субкостальный доступ (СК). В следующих параграфах описаны манипуляции с датчиком в данных «окнах» для получения трансторакальных эхокардиографических сечений.

Исследование начинается с неполного поворота больного на левый бок с левой рукой за головой. Оптимальное изображение требует наличия ультразвукового геля между датчиком и грудной стенкой. Пациент должен быть предупрежден о прикосновении холодного геля. Парастернальное сечение по длинной оси (ПСД по ДО) выводят в первую очередь (Рис. 41-19), устанавливая датчик слева от грудины на уровне четвертого межреберья, направляя ультразвуковой луч к правому плечу больного.

Для получения типичного изображения – маленького треугольного сегмента ПЖ в верхней части экрана, левых желудочка и предсердия, аорты в середине экрана – необходимо применить подходящую глубину исследования (15-18 *см*), использовать вращение и подобрать угол установки датчика. Это ультразвуковое сечение представляет практически такое же изображение, как при ЧПЭхоКГ по ДО на СПУ (Рис. 41-16C). Как и в чреспищеводной

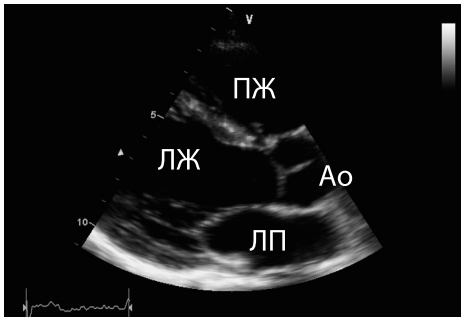


Рис. 41-19 Трансторакальное парастернальное двухмерное сечение нормального сердца по длинной оси. В этом сечении имеется маленький треугольный сегмент правого желудочка (ПЖ) в верхней части экрана, левый желудочек (ЛЖ), левое предсердие (ЛП) и корень аорты (Ao) в средней части экрана. Это изображение представляет то же сечение, что и при ЧПЭхоКГ на срединно-пищеводном уровне по длинной оси (Рис. 41-16 C)

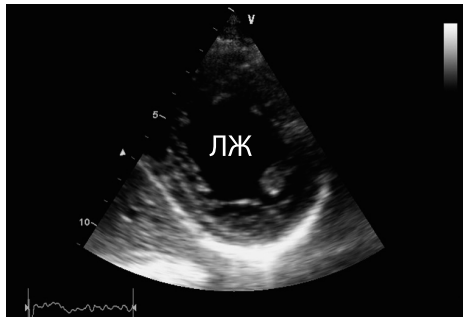


Рис. 41-20 Трансторакальное парастернальное двухмерное сечение нормального сердца по короткой оси. В этом сечении виден небольшой участок правого желудочка в виде выпуклого полумесяца в верхней части экрана и левый желудочек (ЛЖ) по короткой оси, занимающий остальную часть изображения. Это изображение практически повторяет трансгастральное сечение по короткой оси при ЧПЭхоКГ (Рис. 41-16 D)

Рис. 41-21 Трансторакальное апикальное четырехкамерное двухмерное сечение нормального сердца. Это сечение позволяет визуализировать верхушку сердца в вершине ультразвукового сектора на экране, левое и правое предсердия (ЛП и ПП) в нижней части дисплея. Этот «срез» практически аналогичен срединно-пищеводному четырехкамерному изображению при ЧПЭхоКГ (Рис. 41-16A). ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек. (Надписи сделаны неудачно: вверху должно быть ПЖ и ЛЖ, внизу – ПП и ЛП.)

Рис. 41-22 Трансторакальное апикальное двухкамерное двухмерное сечение нормального сердца. В этой позиции видны левый желудочек (ЛЖ) в верхней и левое предсердие (ЛП) в нижней частях экрана. Это сечение практически аналогично срединно-пищеводному двухкамерному изображению, описанному в разделе о ЧПЭхоКГ (Рис. 41-16 B)

позиции по ДО на СПУ, из ПСД по ДО можно оценить структуру и функцию аортального и митрального клапанов, базальных сегментов передне-перегородочных и задних отделов ЛЖ. Склеротические изменения и кальциноз аортального клапана, снижение подвижности краев створок видны при аортальном стенозе. Снижение подвижности передней створки митрального клапана в диастолу служит признаком митрального стеноза, дилятации ЛЖ, его дисфункции и повышения давления наполнения ЛЖ или сочетания этих нарушений. Данное сечение в режиме цветного допплера позволяет обнаружить как стеноз, так и недостаточность обоих предсердно-желудочковых клапанов. Далее выводят парастернальную позицию по короткой оси (ПСД по КО, Рис. 41-20) путем вращения датчика на 90° по часовой стрелке, направляя датчик вниз, к левому бедру, пока правый желудочек не появится в верхней части экрана в виде выпуклого полумесяца, тогда как левый желудочек по КО визуализируется ниже.

Полученная картина подобна изображению в ТГП по КО, описанному в разделе о ЧПЭхоКГ (Рис. 41-16 D). При отсутствии локальной дисфункции апикальных и базальных сегментов размеры левого и правого желудочков и их сократительная функция могут быть довольно точно оценены из ПСД по КО.

Следующие ультразвуковые изображения могут быть получены из апикального доступа при расположении датчика в четвертом или пятом межреберье, латеральнее сосковой линии, маркером (вырезом или другой меткой на датчике, показывающей ориентацию луча) к полу. Некоторое вращение датчика и выбор его наклона позволяют получить апикальную четырехкамерную позицию (Ап ЧКП, Рис. 41-21) с верхушкой сердца на вершине экрана, правым и левым предсердием – в нижней его части.

Это сечение демонстрирует то же изображение, что и четырехкамерная позиция на СПУ при ЧПЭхоКГ (Рис. 41-16 A). Апикальная ЧКП позволяет оценить размеры и глобальную сократимость желудочков сердца, а также сегментарную функцию боковых стенок и межжелудочковой перегородки. Применение цветного допплера позволяет обнаруживать в этой позиции стеноз или недостаточность митрального и трехстворчатого клапанов. Кроме того, может быть визуализирована правая верхняя легочная вена, и оценка кровотока в ней с помощью импульсного допплера может помочь при проведения инфузионной терапии (см. следующий раздел о диастолической функции желудочков). Следующее сечение – апикальное двухкамерное (Ап ДКП), – достигается вращением датчика на 60° против часовой стрелки (Рис. 41-22).

Получаемая картина подобна двухкамерному сечению на СПУ, описанному в разделе, посвященному ЧПЭхоКГ. Здесь возможна оценка сегментарной функции передней и нижней стенок левого желудочка (Рис. 41-16 B). Последняя из апикальных позиций – по длинной оси (Ап по ДО, Рис. 41-23), которую выводят, поворачивая

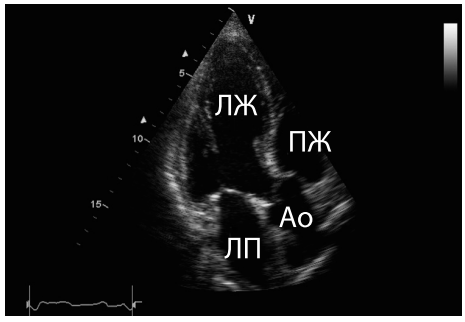


Рис. 41-23 Трансторакальное двухмерное сечение нормального сердца по длинной оси. Это сечение позволяет визуализировать левый желудочек (ЛЖ) в вершине и центре сектора на экране, выносящий тракт ЛЖ и АК – внизу экрана. Представленное сечение аналогично двухкамерному изображению на СПУ при ЧПЭхоКГ (Рис. 41-16 С). Ao – аорта, ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек

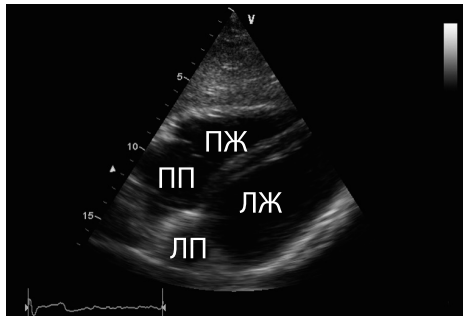


Рис. 41-24 Трансторакальное субкостальное четырехкамерное двухмерное изображение нормального сердца. Печень занимает верхнюю, а сердце – нижние две трети дисплея. ЛП – левое предсердие, ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек, ПП – правое предсердие

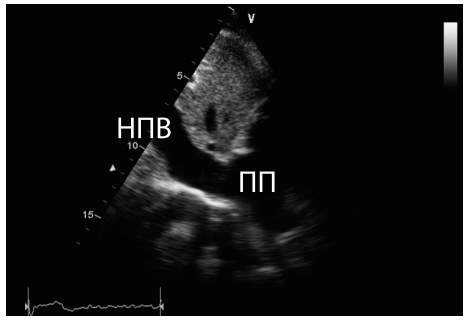


Рис. 41-25 Трансторакальное изображение нижней полой вены (НПВ) в двумерном сечении нормального сердца. НПВ видна на левой стороне экрана в виде прямоугольной эхопрозрачной структуры, расположенной внутри печени и связанной с правым предсердием (ПП)

датчик против часовой стрелки на 60° до появления в нижней части экрана выводного тракта ЛЖ и АК. Этот «срез» аналогичен позиции по ДО на СПУ, описанную при рассмотрении ЧПЭхоКГ (Рис. 41-16 С). Позиция АП по ДО создает наилучшие условия для допплеровского исследования при аортальном стенозе и регургитации на АК, т.к. направления кровотока и ультразвукового луча в данном случае практически параллельны.

Для получения последних двух изображений следует использовать субкостальный доступ (СД) в положении больного на спине. Датчик необходимо расположить плашмя под правой реберной дугой сразу за мечевидным отростком, направляя на левое плечо. Маркер должен находиться слева. Ниже представлена четырехкамерная позиция из субкостального доступа (ЧКП СД, Рис. 41-24), – верхняя треть экрана занята изображением печени, сердце находится под ним. На данном «срезе» можно наилучшим образом оценить сократимость свободной стенки ПЖ и наличие гемодинамически значимого выпота в перикарде.

Наконец, повернув датчик на 90° против часовой стрелки, можно вывести субкостальное изображение нижней полой вены (СК НПВ, Рис. 41-25). НПВ визуализирована в левой части экрана в виде прямолинейного «эхо-прозрачного» образования в зоне печени, примыкающей к правому предсердию. Эта позиция позволяет оценивать давление наполнения правых отделов сердца по размеру и сжимаемости НПВ у больных на спонтанном дыхании[30].

При невозможности применения ЧПЭхоКГ и необходимости надежной оценки состояния кровообращения базовые трансторакальные сечения могут дать практически такую же информацию, как и при чреспищеводном обследовании, расширяя, таким образом, возможности эхокардиографии для многих хирургических и реаниматологических больных, кроме тех, у которых доступно использование только ЧПЭхоКГ. Мы полагаем, что ТТЭхоКГ станет «стетоскопом будущего» для кардиоваскулярных анестезиологов и других специалистов по периоперационной медицине, регулярно оказывающих помощь критическим больным.

Оценка кровообращения

Оценка наполнения желудочков сердца

ЧПЭхоКГ отражает преднагрузку ЛЖ более точно, чем давление наполнения. У 30 кардиохирургических больных Cheug с соавт. проводили эксфузию 15% объема циркулирующей крови, разделяя это количество на шесть равных частей[31]. При ЧПЭхоКГ выявили значимое снижение конечно-диастолической площади (КДП) поперечного сечения ЛЖ уже после удаления первой из частей (около 200 *мл*) и дальнейшее линейное снижение этого показателя по мере удаления остальных порций. Давление заклинивания легочной артерии и центральное венозное давление также снижались, однако не имели выраженной корреляции с КДП. Практически у всех взрослых КДП менее 12 $см^2$ указывает на гиповолемию, но значения между 12 и 15 $см^2$ нельзя трактовать однозначно из-за вариаций размеров больного и диастолической податливости ЛЖ. Однако, когда пробная инфузия увеличивает КДП, ударный объем также увеличивается[32]. Хотя чреспищеводные ультразвуковые измерения преднагрузки желудочков достаточно информативны, как было отмечено ранее, они трудоемки и непрактичны для интраоперационного рутинного использования. Действительно, клиницисты нередко оценивают наполнение ЛЖ субъективно, «на глаз». Тем не менее описанный выше подход ценен для выбора объема инфузионной терапии, в том числе у больных с концентрической гипертрофией миокарда он может выявить потребность в повышенном конечно-диа-

столическом давлении для оптимизации наполнения и функции ЛЖ[33].

Кроме возможности измерения объема наполнения ЛЖ, ЧПЭхоКГ позволяет на практике оценивать и непосредственно давление наполнения ЛЖ. Располагая курсор допплера в месте впадения левой верхней легочной вены в левое предсердие, Kuecherer с соавт. показали, что снижение систолической фракции кровотока менее 55% оказалось специфическим и чувствительным признаком левопредсердного давления выше 15 *мм рт. ст.* Этот признак легко выявляется как преобладание потока в диастолу (Рис. 41-26 и 41-27)[34]. Такие факторы, как выраженная митральная регургитация, несинусовый ритм, критические отклонения сердечного выброса существенно влияют на характер кровотока по легочным венам, что ограничивает данное применение ЧПЭхоКГ. Существуют альтернативные методы, позволяющие избежать ограничений[35,36]. Таким образом, хотя с помощью ЧПЭхоКГ нельзя точно измерить левопредсердное давление, можно с уверенностью определить его выраженное повышение.

Оценка систолической функции желудочков сердца

Фракция уменьшения площади (ФУП) во время систолы является общепринятым показателем глобальной функции ЛЖ. Она вычисляется с помощью простой формулы (КДП–КСП)/КДП, где КДП (конечно-диастолическая площадь) – площадь сечения желудочка в конце диастолы, КСП (конечно-систолическая площадь) – площадь сечения желудочка в конце систолы. Значительные изменения ФУП доступны определению и при простом наблюдении эхокардиографической картины в реальном времени. Так, выраженная депрессия ЛЖ легко может быть зарегистрирована при ЧПЭхоКГ. Хотя ФУПЛЖ достаточно тесно коррелирует с другими показателями функции желудочка, существуют и важные ограничения. Во-первых, при ЧПЭхоКГ нередко недооценивают размеры ЛЖ по длинной оси (из-за неправильного ракурса плоскости сечения, «срезающего» (foreshortening) часть желудочка). Во-вторых, изображение ЛЖ по короткой оси на уровне папиллярных мышц может неточно отражать общую функцию изгнания ЛЖ, если кинетика других зон желудочка значительно отличается. В-третьих, ФУП, как и другие традиционные эхокардиографические показатели систолической функции, зависимы от нагрузки: изменения пред- и постнагрузки влияют на этот показатель без изменений собственно «внутренней» функции ЛЖ.

Оценка функции ПЖ затруднительна, по сравнению с левым, из-за сложной формы и более тесной зависимости от гемодинамической нагрузки. Тем не менее выраженную дисфункцию ПЖ нетрудно распознать. Основными симптомами являются выраженный гипо- или акинез свободной стенки ПЖ, увеличение правого желудочка до превышения размера левого, изменение формы ПЖ – от полумесяца к шару. Если правожелудочковая дисфункция обусловлена легочной гипертензией, как при эмболии легочной артерии, можно обнаружить уплощение межжелудочковой перегородки или ее выпячивание влево.

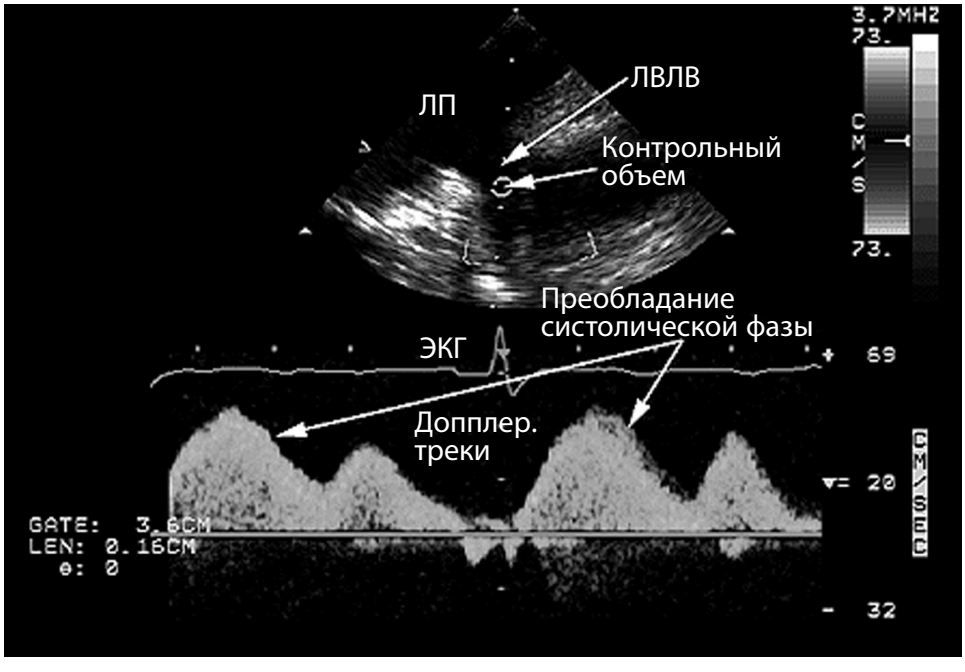


Рис. 41-26 Измерение скорости нормального кровотока в верхней левой легочной вене с помощью импульсного допплера. В верхней части экрана расположен кадр двухмерного изображения, используемого для позиционирования контрольного объема (*кружок с разрывами*, *отмеченный стрелкой*). В нижних двух третях экрана отображена белым цветом скорость кровотока в контрольном объеме (вертикальная ось) по времени (горизонтальная ось). ЭКГ позволяет выделять периоды сердечного цикла, *горизонтальная жирная черта* является нулевой отметкой для скорости потока. Скорости выше этой линии – положительные (направлены к датчику), максимум положительной шкалы 69 *см/с*. Скорости ниже линии – отрицательные (направлены от датчика), максимум отрицательной шкалы – –32 *см/с*. У данного пациента с нормальным левопредсердным давлением имеется преобладание систолической фазы кровотока, т.е. его большая часть происходит во время систолы желудочков, чем во время диастолы. Это определяется более высокими пиком и средним уровнем скорости потока в систолу, чем в диастолу. ЛП – левое предсердие, ЛВЛВ – левая верхняя легочная вена. *(Заимствовано с разрешения из Cahalan MK: Intraoperative Transesophageal Echocardiography. An Interactive Text and Atlas. New York, Churchill Livingstone, 1997.)*

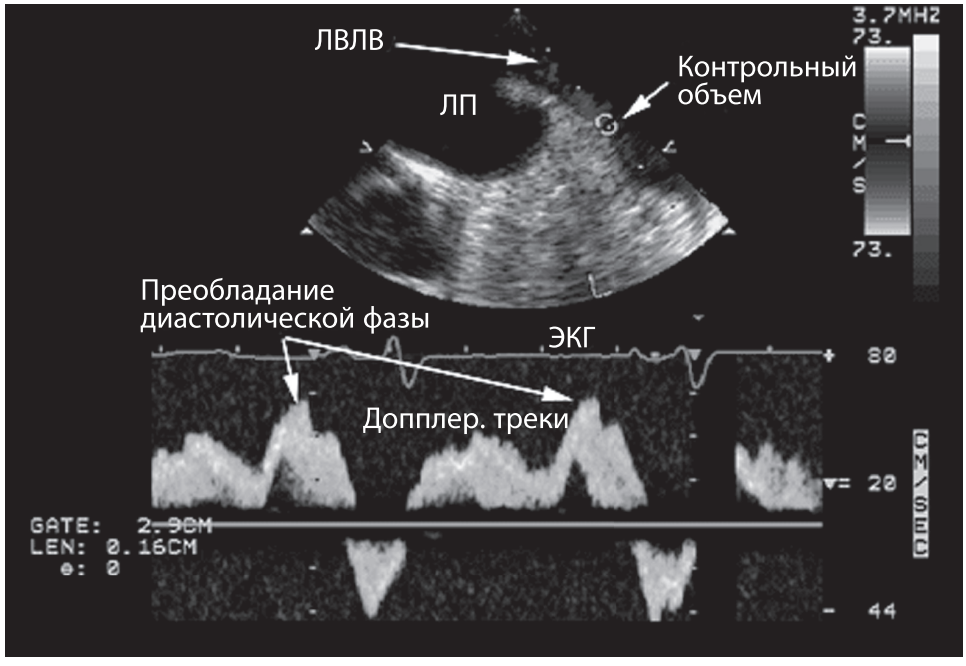


Рис. 41-27 Измерение скорости кровотока в верхней левой легочной вене с помощью импульсного допплера у больного с повышенным левопредсердным давлением. В верхней части экрана расположен кадр двухмерного изображения, используемого для позиционирования контрольного объема (*кружок с разрывами, отмеченный стрелкой*). В нижних двух третях экрана отображена белым цветом скорость кровотока в контрольном объеме (вертикальная ось) по времени (горизонтальная ось). ЭКГ позволяет выделять периоды сердечного цикла, *горизонтальная жирная черта* является нулевой отметкой для скорости потока. Скорости выше этой линии – положительные (направлены к датчику), максимум положительной шкалы 80 *см/с*. Скорости ниже линии – отрицательные (направлены от датчика), максимум отрицательной шкалы – –44 *см/с*. У данного пациента с повышенным левопредсердным давлением имеется преобладание диастолической фазы кровотока, т.е. его большая часть происходит во время систолы желудочков, чем во время диастолы. Это определяется более высокими пиком и средним уровнем скорости потока в диастолу, чем в систолу. ЛП – левое предсердие, ЛВЛВ – левая верхняя легочная вена. *(Заимствовано с разрешения из: Cahalan MK: Intraoperative Transesophageal Echocardiography. An Interactive Text and Atlas. New York, Churchill Livingstone, 1997).*

Оценка диастолической функции желудочков сердца

Приблизительно треть больных с клинической картиной сердечной недостаточности имеют нормальную систолическую функцию ЛЖ. В этих случаях сердечная недостаточность является следствием диастолической дисфункции: нарушенным диастолическим расслаблением и наполнением. ЧПЭхоКГ является идеальным методом оценки диастолической функции в связи с беспрепятственным обзором митрального клапана и легочных вен[39]. Нормальный диастолический кровоток через митральный клапан имеет ранний высокоскоростной компонент, производимый предсердным давлением и расслаблением ЛЖ (волна E на допплер-эхокардиограмме), и второй низкоскоростной компонент, производимый сокращением предсердия (волна A). При сниженной частоте сокращений сердца эти две волны разделены периодом относительно низкого трансмитрального потока (диастаз). Степень выраженности диастолической дисфункции определяют по комбинированной оценке потоков через митральный клапан и по легочным венам (Рис. 41-28)[40]. Наименее выраженной является «нарушенная релаксация» ЛЖ, характеризующаяся снижением скорости пика E, замедлением снижения скорости раннего наполнения (выглядит как пологий склон пика E, называемый периодом замедления [deceleration time] и возрастанием скорости пика A выше уровня пика E, т.е. реверсией отношения E к A. При нарушенном расслаблении левопредсердное давление остается нормальным, а значит, таковым остается и структура потока по легочным венам: волна S больше волны D. Вторая и более выраженная степень диастолической дисфункции называется «псевдонормальной» и характеризуется возвращением нормального отношения E/A из-за патологического повышения левопредсердного давления, нарушающего и кровоток в легочных венах: волна D преобладает над волной S. Простой способ подтвердить, что митральный поток псевдонормальный, а не нормальный, заключается во временном уменьшении наполнения левого предсердия с помощью приема Вальсальвы. Если диастолическая функция псевдонормальная, отношение E/A временно становится обратным, с A больше, чем E. При нормальной диастолической функции отношение E/A не меняется, при этом размеры обеих волн уменьшаются. Третий и самый тяжелый вариант диастолической дисфункции определяют как «рестриктивный». Он характеризуется очень высокой скоростью пика E, коротким периодом спада скорости (deceleration time) и низкой скоростью пика A. При рестриктивной диастолической дисфункции левопредсердное давление значительно повышено, в связи с чем поток в легочных венах имеет очень маленькую волну S и большую волну D. Больные с таким типом кровотока имеют неблагоприятный прогноз и испытывают симптомы застойной сердечной недостаточности независимо от состояния систолической функции[41].

Чреспищеводная эхокардиография при жизнеугрожающей гипотензии

В конечном счете, артериальная гипотензия может иметь только две причины: малый сердечный выброс или неприемлемо низкое системное сосудистое сопротивление.

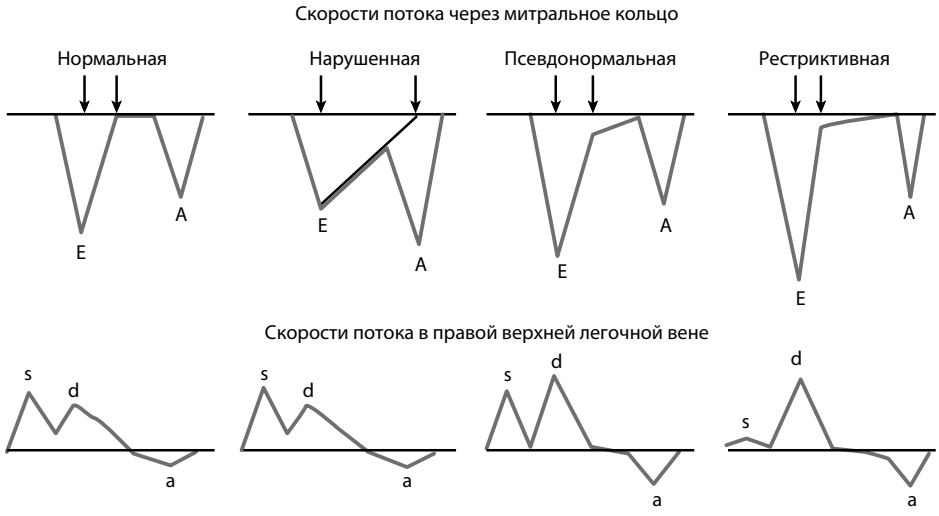


Рис. 41-28 Линейные графики представляют одновременную транспищеводную регистрацию с помощью импульсного допплера потоков с кольца митрального клапана и правой верхней легочной вены для нормальной, нарушенной, псевдонормальной и рестриктивной левожелудочковой диастолической функции. *Сплошная черная линия* отображает спад скорости пика E. Период замедления (deceleration time) – интервал от начала этой линии в точке перегиба пика E до ее пересечения с базовой линией. Этот период отмечен во всех изображениях трансмитрального потока черными стрелками. Подробности в тексте. *(Заимствовано и адаптировано из Zile MR, Brutsaert DL: New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: Diagnosis, prognosis and measurements of diastolic function. Circulation 105:1387-1393, 2002. © 2002 American Heart Association, Inc.)*

ЧПЭхоКГ является чрезвычайно информативным методом для проведения соответствующей дифференциальной диагностики. При выраженной гипотензии качественная эхокардиографическая оценка наполнения желудочков и их функции является практическим ориентиром для подбора инфузионной и инотропной терапии, назначения вазопрессоров. Опытный исследователь может легко отличить тяжелую желудочковую дисфункцию от других жизнеугрожающих причин гипотензии. При тяжелой левожелудочковой недостаточности наполнение ЛЖ (оцениваемое по конечно-диастолической площади) повышено, систолическое изгнание снижено, тогда как при существенно сниженном системном сосудистом сопротивлении наполнение желудочков остается в норме или слегка снижено, а показатели изгнания значительно повышены. Гиповолемия проявляет себя признаками сниженного наполнения желудочков и усиленной функцией изгнания. Хотя сниженное системное сосудистое сопротивление, выраженная регургитация на аортальном клапане, митральная регургитация и дефект межжелудочковой перегородки могут приводить к тем же изменениям наполнения и изгнания ЛД в ТГП по КО, различить эти причины гипотензии несложно в других эхокардиографических сечениях и с использованием цветного допплера. Впечатляющим примером применения ЧПЭхоКГ у больных с артериальной гипотензией является исследование, выполненное на 60 кардиохирургических больных со стойкой и выраженной послеоперационной гипотонией, сохраняющейся, несмотря на проводимую интенсивную терапию под контролем инвазивного мониторинга[42]. ЧПЭхоКГ подтвердила предварительную диагностическую версию только в 30 случаях. У двух больных была обнаружена нераспознанная тампонада сердца, в шести других случаях – недиагностированная гиповолемия. Еще у пяти больных применение ЧПЭхоКГ позволило избежать ненужной повторной операции, поскольку имевшиеся гемодинамические признаки сердечной тампонады не нашли своего эхокардиографического подтверждения. В другое исследование также были включены кардиохирургические больные, которым в связи с нестабильной гемодинамикой в операционной (n=57) или отделении интенсивной терапии (n=83) выполняли экстренную ЧПЭхоКГ[43]. Основываясь только на результатах эхокардиографии, 22 больным оказалось необходимым выполнение повторной операции. Среднее время до постановки диагноза составило 11 *мин*. Еще одно исследование у хирургических больных в критическом состоянии продемонстрировало большую рентабельность ЧПЭхоКГ по сравнению с ТТЭхоКГ, т.к. последняя часто не обеспечивает необходимого качества изображения[44]. Кроме того, ЧПЭхоКГ позволяет определить прогноз у больных с гипотензией в тех случаях, когда выявляются так называемые «нежелудочковые» причины снижения давления (клапанные или перикардиальные). В этих наблюдениях выживаемость практически в два раза выше, чем при других причинах гипотонии[45]. Даже при длительной сердечно-легочной реанимации ЧПЭхоКГ может предоставить решающую диагностическую информацию[46].

Выявление ишемии миокарда

Уже через несколько секунд после начала ишемии миокарда соответствующие сегменты сердца прекращают нормально сокращаться. Из 50 пациентов во время сердечно-сосудистых операций новые интраоперационные сегментарные нарушения сократимости (СНС), указывающие на наличие ишемии, появились у 24 пациентов, а характерные изменения сегмента ST были зарегистрированы лишь у 6[47]. В трех случаях, когда развился интраоперационный инфаркт миокарда, НСС возникли в соответствующих зонах миокарда и сохранялись до конца операции, но только у одного из троих во время вмешательства имели место «ишемические» изменения сегмента ST. Последующие исследования у схожих пациентов также подтвердили преимущества ЧПЭхоКГ по сравнению с ЭКГ при выявлении ишемии миокарда[48]. Кроме того, при мониторинге нескольких чреспищеводных эхокардиографических сечений (не одно ультразвуковое сечение, как в указанных исследованиях) частота выявления СНС увеличивается более, чем вдвое[49]. Вместе с тем

необходимо рассмотреть и некоторые ограничения ЧПЭхоКГ при диагностике ишемии. Даже если изучаемые зоны миокарда хорошо визуализированы, сегментарную кинетику довольно сложно оценить при значимом вращении или смещении сердца в систолу, а также при дискоординированном сокращении на фоне блокады ножек проводящих путей или желудочковой электрокардиостимуляции. Следовательно, пригодная система выявления и оценки СНС должна регистрировать как региональное движение эндокарда, так и утолщение миокарда. Существенные сегментарные ухудшения движения и утолщения стенки желудочка (при отсутствии аналогичных общих изменений) требует диагностировать ишемию; однако даже эксперты не видят возможности однозначной интерпретации менее выраженных сегментарных расстройств сократимости. Не все СНС указывают исключительно на ишемию. Причинами СНС могут быть миокардит, инфаркт и оглушение миокарда. В коронарной хирургии дифференцирование инфаркта, оглушения и ишемии жизненно необходимо. Измеренная с помощью ЧПЭхоКГ толщина стенки ЛЖ менее 0,6 *см* с большой долей вероятности указывает на наличие перенесенного ранее инфаркта в этой истонченной зоне миокарда[50]. Если инотропная фармакологическая стимуляция улучшает локальную сократимость, более вероятна не ишемия, а оглушение миокарда[51]. Другой причиной новых СНС может быть тяжелая гиповолемия у больных с предсуществующими сегментарными расстройствами сократимости.[52] И все-таки, исключая оглушение миокарда и гиповолемию, упомянутые ранее, остро возникшее выраженное сегментарное снижение сократимости практически всегда является следствием миокардиальной ишемии.

Чреспищеводная эхокардиография в кардиохирургии

Новый диагноз

ЧПЭхоКГ может сопровождаться определенными диагностическими находками еще до начала операции, что может изменить план вмешательства (см. Гл. 60). В проспективном исследовании 474 больных, которым выполняли коронарное шунтирование, в 3,4% наблюдений план операции был изменен на основе интраоперационной ЧПЭхоКГ[53]. В другом проспективном исследовании, включавшем 3245 больных, хирургический план был изменен у 14% больных вследствие выполненной ЧПЭхоКГ; наиболее частой находкой, повлекшей расширение объема операции, было открытое овальное окно[54]. В третьем проспективном исследовании 5016 пациентов результаты ЧПЭхоКГ в предперфузионный период повлияли на выбор операции у 27% больных, подвергавшихся коронарному шунтированию, и у 11% – хирургии клапанов сердца[55]. Различия полученных в этих трех исследованиях результатов обусловлены различиями обследованных популяций пациентов, критериев применения ЧПЭхоКГ (выборочно или обязательно), а также особенностями хирургической тактики, особенно при открытом овальном окне и ишемической митральной регургитации. Изменения гемодинамики, связанные с проведением общей анестезии, изменяют и степень митральной недостаточности (обычно уменьшается), усложняя, таким образом, принятие хирургического решения. Хотя восстановление предоперационного уровня артериального давления с помощью фенилэфрина и улучшает соответствие пред- и интраоперационных данных о митральной недостаточности, но существенные различия тем не менее остаются[56]. У больных, перенесших коронарное шунтирование, выявленная во время операции умеренная митральная регургитация предсказывает увеличение вероятности смерти или повторной госпитализации по поводу сердечной недостаточности в течение 3 лет после операции, по сравнению с группой больных без регургитации на митральном клапане[57]. В то же время нет никаких доступных данных о том, что хирургическая коррекция умеренной митральной недостаточности при коронарном шунтировании оправдывает дополнительный непосредственный риск. Существуют также множественные сообщения о том, что с помощью ЧПЭхоКГ выявлены другие патологические состояния, требующие изменения периоперационного ведения, такие как внутрисердечные сбросы крови и опухоли, обструкции магистральных сосудов, эмболия легочной артерии и др.

Заболевания аорты

ЧПЭхоКГ может играть решающую роль в хирургическом лечении заболеваний аорты. В исследовании 160 больных с подозрением на повреждение грудной аорты после тупой травмы груди было продемонстрировано, что ЧПЭхоКГ более информативна и выполняется в более короткие сроки, чем ангиография[58]. В другом исследовании показано, что ЧПЭхоКГ позволяет дифференцировать субадвентициальные разрывы, требующие экстренного вмешательства, от отслоения интимы, не требующего этого[59]. Доказаны преимущества ЧПЭхоКГ над аортографией и компьютерной томографией при остром расслоении аорты[60]. Это связано с сокращением времени до постановки диагноза, меньшим количеством осложнений (почечная недостаточность и неврологические нарушения) и более коротким сроком госпитализации, чем при аортографии[61]. Несмотря на несколько меньшую специфичность, чем у магнитно-резонансной томографии (МРТ), при повреждениях дуги аорты (визуализация которой с помощью ЧПЭхоКГ частично ограничена трахеей) ЧПЭхоКГ требует меньше времени и финансовых затрат, чем МРТ и другие методы со сравнимой достоверностью[62]. Кроме того, с помощью ЧПЭхоКГ можно определить механизм и степень регургитации на аортальном клапане и выявить пациентов, у которых вероятность успешной пластики клапана высока[63]. Также, обнаруженные при ЧПЭхоКГ атероматозные бляшки могут быть причиной серьезных осложнений. При обследовании 130 больных старше 65 лет, которым выполняли коронарное шунтирование, обнаружение с помощью ЧПЭхоКГ выступающей атероматозной бляшки в восходящей аорте оказалось единственным независимым предиктором инсульта[64]. Если такое атероматозное поражение аорты обнаружено при ЧПЭхоКГ, изменение техники ее канюляции и поддержание высокого давления во время искусственного кровообращения могут способствовать снижению частоты и вероятности инсульта[65,66]. Хотя ЧПЭхоКГ не столь информативно, как непосредственное эпиаортальное ультразвуковое сканирование для оценки дуги аорты, чреспищеводное исследование можно рассматривать как весьма эффективный скрининг: при отсутствии регистрируемых с помощью ЧПЭхоКГ бляшек в восходящей и нисходящей

аорте, вероятно, они отсутствуют и в дуге[67]. Наконец, в тех случаях, когда ЧПЭхоКГ обнаруживает атероматозное поражение аорты, операции на работающем сердце сопровождаются меньшим риском смерти или инсульта, чем при использовании искусственного кровообращения[68,69].

Пороки клапанов сердца

ЧПЭхоКГ коренным образом изменила хирургию клапанов сердца, обеспечив хирургической бригаде точную характеристику последствий хирургического вмешательства еще в операционной, где любые необходимые доработки могут быть выполнены немедленно. У 205 обследованных больных, которым проводили квадриангулярную резекцию задней створки митрального клапана (общепринятая методика пластики митрального клапана) для коррекции митральной регургитации, ЧПЭхоКГ позволила выявить сохраняющуюся митральную дисфункцию у 24 больных (11,7%)[70]. У 20 из них при эхокардиографии удалось определить механизм дисфункции и выбрать метод немедленной повторной пластики клапана, а в 1 случае – определить показания к его протезированию. В другом исследовании 437 больным выполняли пластику митрального клапана различными методами[71]. В течение последующего периода, равного в среднем 29 месяцам, 41 пациент (9,4%) нуждался в повторной операции в связи с неадекватностью коррекции порока. Успешная первичная пластика, подтвержденная с помощью ЧПЭхоКГ, оказалась наиболее значимым предиктором продолжительности эффекта операции. Переднесистолическое движение (ПСД) передней створки митрального клапана (ПСМК), диагностируемое с помощью ЧПЭхоКГ, – хорошо известное осложнение хирургической пластики митрального клапана. В третьем исследовании 2076 больных, перенесших клапан-сохраняющее вмешательство на митральном клапане, ультразвуковой контроль позволил выявить это осложнение в 174 случаях (8,4%)[72]. Четверо из этих пациентов нуждались в немедленной операции для устранения ПСД ПСМК. В остальных случаях эффективной оказалась медикаментозная терапия. Далее, в течение среднего периода 5,4 г. были доступны данные эхокардиографии 93 больных – у 13 из них обнаружили рецидив ПСД ПСМК, а у 4 больных это было достаточной причиной частичной обструкции выводного тракта ЛЖ. Таким образом, когда данное осложнение выявляется с помощью ЧПЭхоКГ непосредственно после произведенной пластики клапана, оно может быть успешно корригировано с помощью увеличения преднагрузки, применения вазоконстрикторов и β-блокаторов или комбинации перечисленных мер. Во время протезирования клапанов сердца ЧПЭхоКГ способно верифицировать парапротезные патологические сбросы крови (неожиданно частые). Хотя практически все умеренные и тяжелые парапротезные утечки являются поводом для немедленной хирургической коррекции, почти половина незначительных парапротезных сбросов исчезает после введения протамина. Однако хирургически корректируемая дисфункция протеза, встречающаяся у ряда пациентов, может быть пропущена без использования ЧПЭхоКГ. В исследовании, включавшем 417 больных, перенесших протезирование клапанов сердца, немедленная повторная коррекция потребовалась в 15 случаях (3,6%): парапротезная фистула (n=8), неподвижная створка протеза (n=4), коронарная обструкция (n=2), недостаточность ксенографта (n=1)[73].

Хотя детальное описание полного комплексного эхокардиографического обследования клапанов сердца выходит за рамки настоящей главы, краткий обзор наиболее часто применяемых методов должен подготовить читателя для выполнения по крайней мере базовой ЧПЭхоКГ, вполне достаточной для выявления выраженных нарушений функции сердечных клапанов. Степень аортального стеноза может быть достаточно легко оценена в позиции АК по КО на СПУ, в которой можно визуально оценить подвижность каждой створки, а также измерить площадь открытия клапана с помощью планиметрии[74]. Тяжелый аортальный стеноз характеризуется заметным утолщением створок и их существенно сниженной подвижностью (площадь открытия клапана <1 *см*^{2}). В глубокой ТГП по ДО с помощью ПВД можно измерить градиент на АК (Рис. 41-29)[75].

При тяжелом стенозе мгновенный пиковый градиент превышает 64 *мм рт. ст.* (скорость при постоянноволновой допплерометрии более 4 *м/с*) при условии, что сердечный выброс еще не снижен заметно. Весьма важен тот факт, что эхокардиографически измеренный градиент на АК может быть выше градиента, вычисленного как разница пиковых давлений в ЛЖ и аорте при их катетеризации. Это объясняется тем, что градиент между пиками давлений не является одномоментно измеренным, а допплеровское измерение – является. Дополнительная информация о морфологии АК, включая размер кольца и синотубулярного соединения, восходящей аорты, может быть получена в позиции с АК по ДО на СПУ. Эта позиция – наилучшая для оценки степени аортальной регургитации. При расположении сектора цветного допплера в области створок АК и выводного тракта ЛЖ, аортальная регургитация выглядит как цветная струя, исходящая из клапана в диастолу. Даже весьма умеренная степень аортальной регургитации может оказаться значимой при кардиохирургической операции, являясь причиной перерастяжения ЛЖ во время искусственного кровообращения и снижая эффективность антеградной кардиоплегии[76]. Аортальная регургитация легкой степени характеризуется цветной струей с узким основанием, (<2 *мм* на уровне источника в клапане), занимающей менее одной трети площади сечения выводного тракта ЛЖ, минимально внедряющейся в собственно полость ЛЖ (1-2 *см*). Аортальная недостаточность умеренной степени характеризуется струей с более широким основанием (3-5 *мм*), занимающей не более двух третей площади выносящего тракта ЛЖ и ограниченно внедряющейся в полость ЛЖ (3-5 *см*). Тяжелая аортальная регургитация выглядит как диастолическая цветная струя с широким основанием (>5 *мм*), занимающая практически весь выводной тракт ЛЖ и существенно внедряющаяся в полость ЛЖ (Табл. 41-4).

Наличие и выраженность митрального стеноза довольно легко определяется с помощью ЧПЭхоКГ в следующих позициях на СПУ: четырехкамерной, двухкамерной, комиссуральной или с аортой по ДО (либо с помощью комбинации этих позиций), можно также использовать ТГП по КО на базальном уровне. Режим 2D позволяет увидеть плохо раскрывающиеся утолщенные створки, обращенные «куполом» в полость ЛЖ. Цветной допплер позволяет обнаружить ускорение ламинарного потока собственно в области стеноза и турбулентную струю, обращенную в полость желудочка (Рис. 41-30).

Импульсный и постоянноволновой допплеровские режимы отражают характеристики трансмитрального потока – увеличенные пиковую и среднюю скорости (Рис. 41-31).

Табл. 41-4 Упрощенная классификация аортальной недостаточности*

	Ширина струи в основании *(мм)*	Площадь струи (% ВТЛЖ)	Глубина струи в полости ЛЖ *(см)*
Легкая	<2	<33	1-2
Умеренная	3-5	<66	3-5
Тяжелая	>5	100	>5

*Ширина струи регургитации измеряется с помощью цветного допплера на СПУ в сечении АК по ДО в точке смыкания аортального клапана (источник струи регургитации). Положение датчика изменяют до отчетливого выявления источника струи. Недостаточное качество визуализации источника струи может привести к переоценке степени регургитации. Площадь струи в диастолу также оценивается с помощью цветного допплеровского сканирования. % от ВТЛЖ – это доля в процентах от общей площади ВТЛЖ, занятая цветной струей (площадь турбулентного потока, отраженного в виде мозаики цветных пикселей). Этот параметр значимо зависит от диастолического давления в аорте. Неправильное управление цветной шкалой или функцией усиления (gain) в режиме 2D может привести как к переоценке, так и недооценке степени регургитации. Цветовая шкала должна быть установлена точно ниже уровня, при котором возникает эффект хаотичного искрения. Усиление в двухмерном режиме должно быть минимальным, достаточным для информативной визуализации структур сердца. Глубина диастолической струи измеряется с помощью цветного допплера. Протяженность проникновения струи из ВТЛЖ в полость ЛЖ определяется в сантиметрах. Этот параметр находится под влиянием диастолического давления в аорте, а также настроек функции усиления (gain). ЛЖ – левый желудочек, ВТЛЖ – выводной тракт левого желудочка. Заимствовано из Cahalan MK: Intraoperative Transesophageal Echocardiography: An Interactive Text and Atlas. New York, Churchill Livingstone, 1996

Математическая обработка показателей потока, напр., расчет периода полуспада давления, позволяет наиболее точно оценить выраженность митрального стеноза, формулы для этих вычислений заложены в программное обеспечение почти каждого эхокардиографа[77]. Кроме того, тяжелый митральный стеноз как правило сопровождается заметным расширением левого предсердия и эффектом «спонтанного контрастирования» в его полости. Спонтанное контрастирование представляет собой закрученный, медленный, подобный дыму поток частичек 1-2 *мм*, связанный не с экзогенным контрастным веществом, а агрегацией эритроцитов в области медленного потока. При обнаружении расширения левого предсердия и спонтанного контрастирования тромбоз левого предсердия, особенно его ушка, следует заподозрить и тщательно исследовать.

Наличие и выраженность митральной регургитации можно оценить в тех же сечениях, которые используются и при митральном стенозе, с использованием тех же принципов, как и при оценке аортальной регургитации (Табл. 41-5).

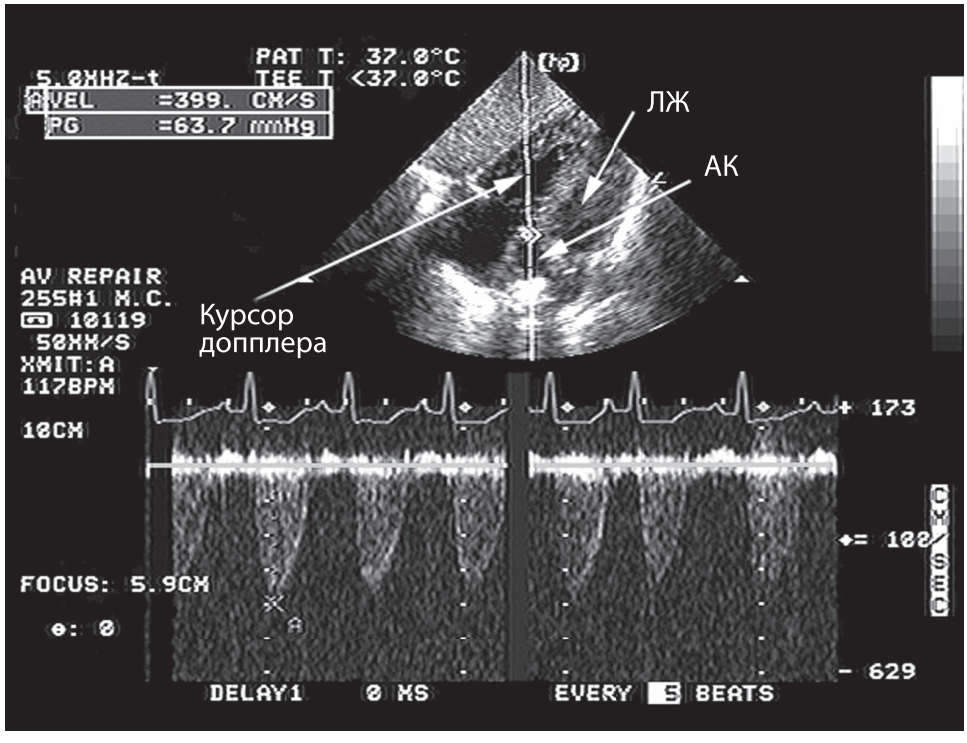


Рис. 41-29 Измерение скорости потока с помощью постоянно-волнового допплера непосредственно над аортальным клапаном (АК) во время семи сердечных циклов. В верхней части изображения «стоп-кадр» двухмерного изображения, использованного для позиционирования допплеровкого курсора (*диагональная белая линия*). В нижних двух третях изображения отображена скорость потока (вертикальная ось) по времени (горизонтальная ось), возникающего в любом месте вдоль этого курсора. Электрокардиограмма позволяет синхронизировать изображение с фазами сердечного цикла. *Сплошная горизонтальная линия* является базовой (нулевая скорость потока). В данном случае все скорости – отрицательные (направлены от датчика). Допплеровская шкала установлена на максимум – 629 *см/с*, в этой записи зарегистрирован значимый аортальный стеноз: пиковая скорость кровотока в среднем составила 4 *м/с* (каждое точечное деление по вертикальной оси соответствует 100 *см/с* или 1 *м/с*), что соответствует пиковому градиенту на АК 64 *мм рт. ст.* ЛЖ – левый желудочек. *(Заимствовано с разрешением из: Cahalan MK: Intraoperative Transesophageal Echocardiography: An Interactive Text and Atlas. New York, Churchill Livingstone, 1997.)*

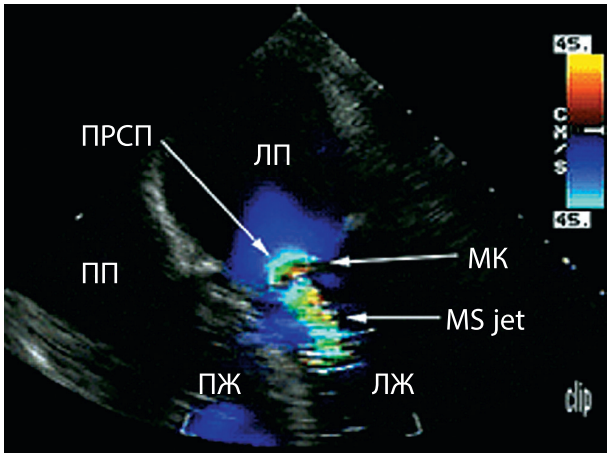


Рис. 41-30 Эта четырехкамерная эхокардиограмма демонстрирует утолщение и сужение митрального клапана (МК), указывающие на митральный стеноз (МС). Цветной допплер демонстрирует (1) ускорение кровотока при прохождении через стенозированный клапан (светло-голубая зона тотчас над клапаном, ПРСП – проксимальная равно-скоростная площадь), (2) узкую цветную струю, проходящую непосредственно внутри клапана и (3) цветная струя митрального стеноза (MS jet) толщиной от 1 до 4 *см*, исходящую от нижней поверхности клапана в полость левого желудочка (ЛЖ). ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек. *(Заимствовано из Cahalan MK: Intraoperative Transesophageal Echocardiography: An Interactive Text and Atlas. New York, Churchill Livingstone, 1997.)*

Легкая регургитация характеризуется цветной систолической струей с узким (<2 *мм* на уровне ее источника на клапане) основанием, которая занимает не более 25% площади сечения левого предсердия и не более половины расстояния до задней стенки левого предсердия. Регургитация умеренной степени представлена цветной струей с более широким основанием (3-5 *мм* на уровне клапана), занимает менее 50% площади левого предсердия и от 50 до 90% расстояния до его задней стенки. Тяжелая регургитация проявляется струей, широкой от основания (>5 *мм*), занимающей практически все левое предсердие, достигая легочных вен и ушка левого предсердия (Рис. 41-32).

Эксцентрически направленные струи митральной регургитации, проходящие по стенке левого предсердия, как правило, связаны с более выраженной регургитацией, чем можно судить только по площади их сечения (см. Рис. 41-32). Кроме того, эксцентрично направленная струя, как правило указывает на наличие дефекта створки (латерально направленная обычно связана с дефектом передней створки, медиально направленная – задней створки) в виде пролапса или биения (flail)[78]. Тяжелая митральная регургитация всегда приводит к систолическому реверсированию потока в легочных венах (Рис. 41-33)[79].

Общепринятые критерии, описанные выше, широко используются в практике, однако, описаны и многие

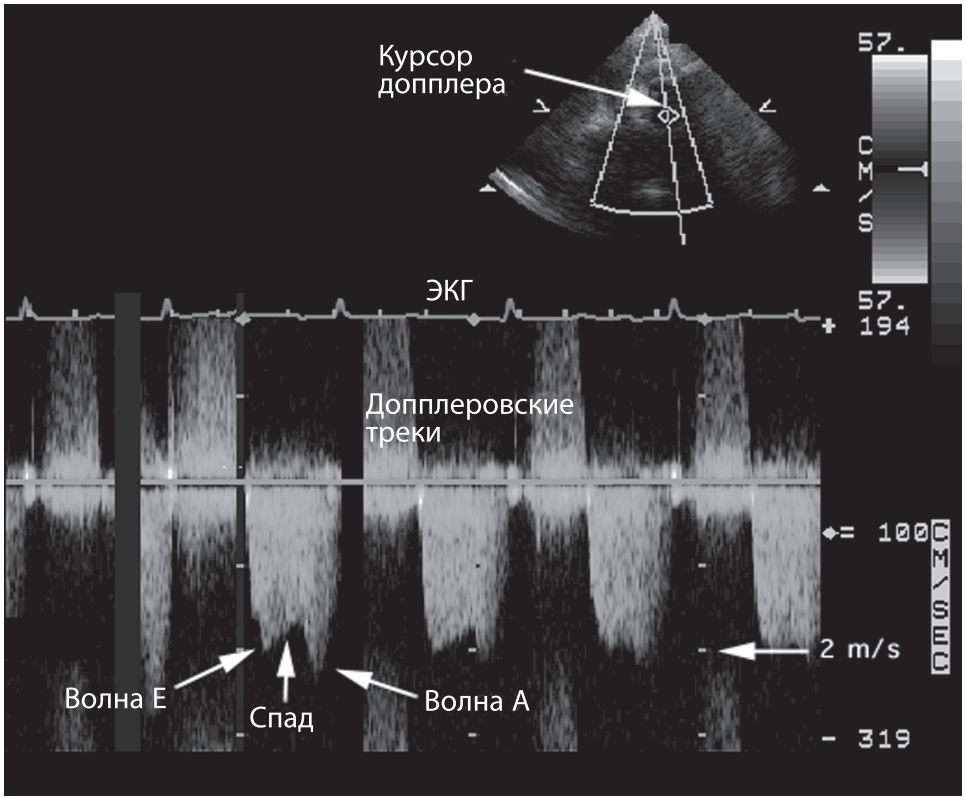


Рис. 41-31 Постоянноволновое допплеровское измерение скорости кровотока через стенозированный митральный клапан. В верхней части изображения – «стоп-кадр» четырехкамерного изображения, использованного для позиционирования допплеровского курсора. В нижних двух третях изображения отображена скорость потока (вертикальная ось) по времени (горизонтальная ось), возникающего в любом месте вдоль курсора. Электрокардиограмма позволяет синхронизировать изображение с фазами сердечного цикла. *Сплошная горизонтальная линия* является базовой (нулевая скорость потока). Скорости, отображенные выше изолинии, являются положительными и характеризуют потоки, направленные к датчику. Они являются проявлением митральной регургитации, и их величина превосходит шкалу в данном примере. Скорости, отображенные ниже изолинии, являются отрицательными и характеризуют потоки, направленные от датчика. Они являются проявлением митрального стеноза, в среднем достигая скорости 2 *м/с*, что соответствует градиенту 16 *мм рт. ст.* на митральном клапане. Следует отметить, как медленно снижается скорость пика E после максимума (спад). Время полуспада скорости может быть определено по этому уклону допплерограммы, и в данном случае оно резко удлинено, указывая на тяжелый митральный стеноз. *(Заимствовано с разрешения из Cahalan MK: Intraoperative Transesophageal Echocardiography: An Interactive Text and Atlas. New York, Churchill Livingstone, 1997.)*

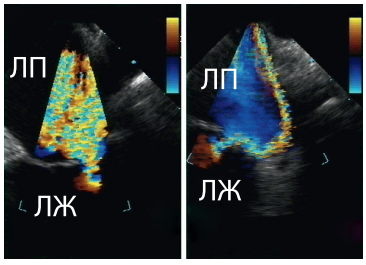


Рис. 41-32 Два обработанных четырехкамерных изображения, полученных при чреспищеводной эхокардиографии, демонстрирующих выраженную митральную регургитацию. На одном из них (слева) имеется большая цветная струя, характеризующая турбулентный поток, исходящий из центра митрального клапана, от точки коаптации створок. Механизм регургитации у данного пациента – дилятация фиброзного кольца. Следует отметить широкое основание струи на уровне створок митрального клапана и степень проникновения струи в полость левого предсердия (ЛП). Стоп-кадр справа демонстрирует другую эксцентрично направленную струю с широким основанием, указывающую на пролапс передней створки митрального клапана. Такая струя регургитации, выстилающая стенку предсердия, имеет маленькую площадь сечения, т.к. большую часть ее энергии поглощает стенка предсердия. ЛЖ – левый желудочек

дополнительные признаки для оценки митральной регургитации[12]. Крайне важно, что степень регургитации зависит от нагрузочных условий работы ЛЖ. С практической точки зрения такие расчетные показатели степени регургитации, как размер источника регургитации, основанные на проксимальной равноскоростной площади, используются редко из-за отсутствия времени.

Патология легочного и трехстворчатого клапанов оценивается аналогично тому, как это описано для аортального и митрального клапанов.

Ишемическая болезнь сердца

В работе, включавшей 82 пациента высокого риска, перенесших коронарное шунтирование, исследователи использовали поэтапное «ослепление» кардиохирургов и анестезиологов в критические моменты операции, чтобы документировать клиническое значение ЧПЭхоКГ. После того, как клиницисты документировали свои планы на каждом этапе, им были показаны результаты ЧПЭхоКГ, что привело как минимум к одному изменению анестезиологической тактики у 51% пациентов, и хирургической тактики – у 33% пациентов, включая дополнительное шунтирование (15%) и незапланированное вмешательство на клапане (20%)[80]. Эти пациенты имели более низкую, чем было прогнозировано, частоту послеоперационных инфарктов миокарда и летальность (1% вместо прогнозированных 3%, статистически не значимо). В исследовании, упомянутом в предыдущем разделе, включавшем 457 больных, перенесших коронарное шунтирование, с помощью ЧПЭхоКГ обнаружили 71 недиагностированное ранее патологическое изменение у 13% пациентов. Эти находки привели к изменению плана операции в 6% случаев. После искусственного кровообращения дополнительные хирургические манипуляции, такие как оценка и ревизия шунтов, пластика митрального клапана, потребовались у 10 пациентов.

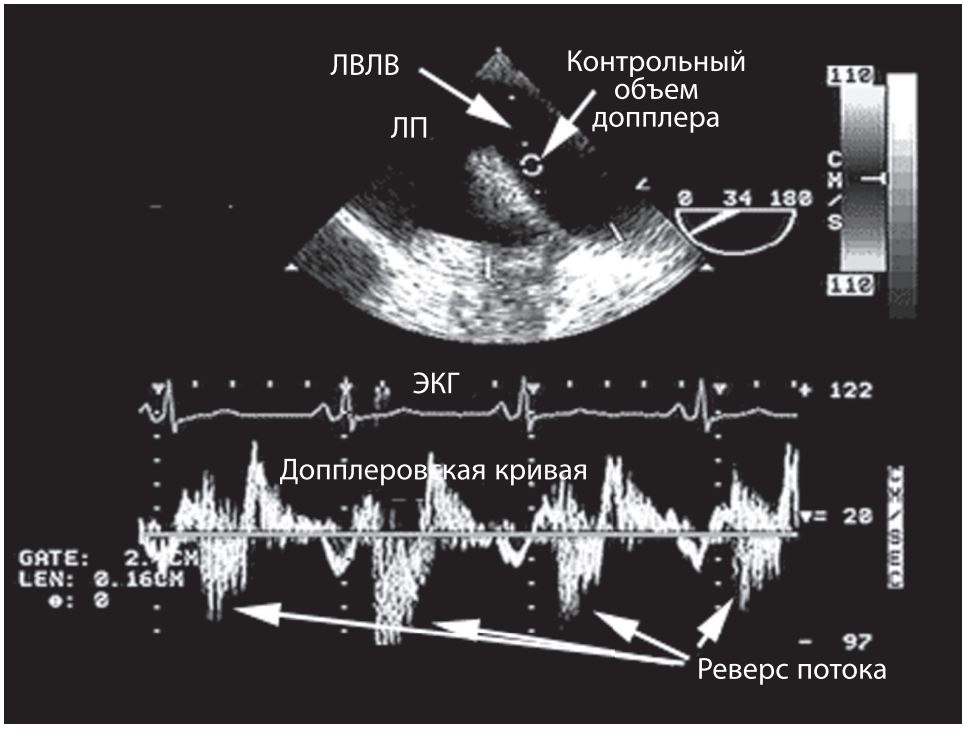


Рис. 41-33 Измерение с помощью импульсного допплера скорости потока в левой верхней легочной вене (ЛВЛВ). В верхней части изображения – «стоп-кадр» двухкамерного сечения, использованного для позиционирования контрольного объема (*разорванная окружность со стрелкой*). В нижних двух третях изображения показана скорость потока (вертикальная ось) по времени (горизонтальная ось), возникающего в ЛВЛВ. Электрокардиограмма позволяет синхронизировать изображение с фазами сердечного цикла. *Сплошная горизонтальная линия* является базовой (нулевая скорость потока). Скорости, отображенные выше изолинии, являются положительными и характеризуют потоки, направленные к датчику (в данном случае внутрь левого предсердия [ЛП]). Скорости, отмеченные ниже изолинии, являются отрицательными (негативными), характеризуя потоки, направленные от датчика (в ЛВЛВ). Эта допплерограмма демонстрирует реверсирование систолического потока в ЛВЛВ (в норме – положительный, т.е. направленный в ЛП в систолу) и подтверждает наличие тяжелой митральной регургитации. *(Заимствовано с разрешением из Cahalan MK: Intraoperative Transesophageal Echocardiography: An Interactive Text and Atlas. New York, Churchill Livingstone, 1997.)*

Табл. 41-5 Упрощенная классификация митральной недостаточности*

	Ширина струи в основании *(мм)*	Площадь струи (% ЛП)	Глубина струи (% ЛП)
Легкая	<2	<25	1-2
Умеренная	3-5	25-50	3-5
Тяжелая	>5	>50	>5

*Ширина струи регургитации измеряется с помощью цветного допплера в четырех- или пятикамерной позициях в точке закрытия митрального клапана (источник струи регургитации). Положение датчика изменяют до отчетливого выявления источника струи. Недостаточное качество визуализации источника струи может привести к переоценке степени регургитации. Площадь струи в диастолу также оценивается с помощью цветного допплеровского сканирования в пяти- или четырехкамерной позициях. % от ЛП – это доля в процентах от общей площади ЛП, занятая цветной струей (площадь турбулентного потока, отраженного в виде мозаичности пикселей). Этот параметр значимо зависит от левожелудочкового систолического давления. Неправильное управление цветной шкалой или функцией усиления (gain) в режиме 2D может привести как к переоценке, так и недооценке степени регургитации. Цветовая шкала должна быть установлена точно ниже уровня, при котором возникает эффект хаотичного искрения. Усиление в двухмерном режиме должно быть минимальным, достаточным для информативной визуализации структур сердца. Глубина систолической струи измеряется с помощью цветного допплера в пяти- или четырехкамерной позициях. %ЛП – глубина проникновения струи в полость левого предсердия, выраженная в процентах от расстояния от митрального кольца до задней стенки ЛП. Этот параметр тесно зависит от систолического давления в ЛЖ. При выраженной митральной регургитации струя может распространяться на одну или несколько легочных вен, вызывая реверсирование легочного венозного кровотока в легочных венах. (*Заимствовано из: Cahalan MK: Intraoperative Transesophageal Echocardiography: An Interactive Text and Atlas. New York, Churchill Livingstone, 1996.*)

Врожденные пороки сердца

Детские датчики для ЧПЭхоКГ применяются у младенцев массой не менее 3 кг (см. также Гл. 83). Stevenson с соавт. сообщил о выявлении с помощью интраоперационной ЧПЭхоКГ остаточных дефектов у 17 (7,4%) из 230 последовательных больных, перенесших хирургическую коррекцию врожденных пороков сердца[81]. Всем этим больным выполнили немедленную повторную операцию для ревизии указанных дефектов. Однако в следующей публикации из того же центра сообщили, что выявляемость остаточных дефектов выросла с 2 до 13%, когда функция проведения ЧПЭхоКГ перешла от отдельного эхокардиографиста к анестезиологу[82]. Эти данные представляются весьма противоречивыми. Конечно, они не означают, что всегда необходим отдельный эхокардиографист для адекватного выполнения ЧПЭхоК при коррекции врожденных пороков сердца, но это определенно указывает на возможность ущерба для пациента в случае, если эхокардиографическое исследование, его интерпретация и дальнейшие шаги выполнены не на экспертном уровне. В этом исследовании смерть семи пациентов могла быть связана с запоздалым выявлением остаточных дефектов. В связи с прогрессом хирургии врожденных пороков сердца, все больше детей, паллиативно оперированных по этому поводу, доживает до взрослого возраста и переносит операции на сердце или других органах. Для наилучшего рассмотрения возможностей ЧПЭхоКГ у взрослых с врожденными пороками сердца, пожалуйста, обратитесь к ранее опубликованному обзору Russell с соавт.[83]

Другие заболевания сердца и возможные области применения

В дополнение к использованию при пластике клапанов сердца, коррекции врожденных пороков сердца и заболеваний грудной аорты, а также в случаях нестабильной гемодинамики, в 1996 г. ASA/SCA приняли рекомендации, расценивающие хирургическую коррекцию гипертрофической кардиомиопатии, эндокардита и фенестрацию перикарда как 1-ю категорию показаний для интраоперационной ЧПЭхоКГ[6]. Последующие публикации представили определяющую роль ЧПЭхоКГ в минимально инвазивной кардиохирургии и при имплантации систем механической поддержки сердца[84,85]. Тысячи других сообщений подтверждают способность ЧПЭхоКГ выявлять значимые морфологические и функциональные нарушения сердца. ЧПЭхоКГ является особенно чувствительным методом оценки патологии левого предсердия и митрального клапана, включая новообразования, тромбы и эмболы, в связи с близким расположением указанных структур к чреспищеводному ультразвуковому датчику. Наоборот, патологические изменения ПЖ и верхушки ЛЖ менее заметны. ЧПЭхоКГ исключительно чувствительна к воздушным эмболам, вследствие чего даже незначительное количество воздуха в кровотоке отображаются на дисплее с очень высокой плотностью. В настоящее время точная количественная оценка объема воздушных эмболов в системе кровообращения с помощью ЧПЭхоКГ невозможна. Однако большие объемы воздуха обычно создают непрозрачность соответствующей камеры сердца до тех пор, пока скопления воздуха (очень яркой эхоплотности) не сформируются в наиболее верхних отделах камер сердца (передняя поверхность эндокарда левого желудочка в положении пациента лежа на спине). Эмболы в системе легочной артерии могут быть визуализированы с помощью ЧПЭхоКГ при их локализации проксимальнее бифуркации ствола легочной артерии.

Чреспищеводная эхокардиография в «некардиальной» хирургии и лечении критических состояний

ЧПЭхоКГ у «некардиохирургических» больных и пациентов в критических состояниях имеет во многом те же показания к применению, что и при кардиохирургических операциях (также см. Гл. 9). Многие исследования и опубликованные клинические наблюдения наглядно показывают влияние этого метода на выбор лечебной тактики и исходы в указанных ситуациях. В нашей практике основными показаниями являются гемодинамическая нестабильность и массивная кровопотеря, когда ЧПЭхоКГ имеет важнейшее значение для выявления причины расстройств кровообращения (см. предыдущий раздел этой

главы) и определения объема инфузии[86,87]. В отделениях реанимации и интенсивной терапии ЧПЭхоКГ имеет похожие показания, которые были подробно рассмотрены недавно[88,89].

Хранение данных, документация, обеспечение качества

Традиционно эхокардиографические данные архивировались с помощью видеомагнитофона, а соответствующие заключения вкладывались в истории болезней. Сейчас стандартом является цифровая запись одного или нескольких сердечных циклов. Получившиеся таким образом «петли» перемещаются через внутрибольничную сеть или Интернет в безопасные серверы, где имеется возможность быстрого доступа к данным. SCA опубликовало рекомендации по отчетности при ЧПЭхоКГ (http://www.scahq.org/sca3/peri_op_report4-02.rtf) и соответствующую рекомендованную форму отчета (http://www.scahq.org/sca3/TEEREPORfi n4-02.rtf).

ASE и SCA опубликовали рекомендации по непрерывному улучшению качества (continuous quality improvement, CQI) периоперационной эхокардиографии[90]. Хотя действия, рекомендуемые CQI, достаточно просты, они могут существенно улучшить систему сбора и сохранения данных[28]. Периодические экспертные рассмотрения интерпретаций ЧПЭхоКГ исследований очень важны практических врачей для достижения и поддержания их диагностического потенциала. Сотрудничество между отделениями анестезиологии и кардиологии является основным подходом в обеспечении этого процесса, позволяющим минимизировать дублирование мероприятий, весьма типичное при формировании независимых программ CQI.

Сертификация

SCA и ASE сформировали в США Национальный совет по эхокардиографии (www.echoboards.org). Эта новая организация предлагает письменные экзамены и сертификацию в области периоперационной эхокардиографии. Письменный экзамен доступен всем лицензированным врачам. Сертификация же требует дополнительной документированной практики для врачей, закончивших свое образование до 2009 г. Для закончивших обучение после 2009 г. потребуется участие в тренинге по периоперационной эхокардиографии (http://www.echoboards.org/certification/pte/reqs.html).

Литература

1. Frazin L, Talano JV, Stephanides L, et al: Esophageal echocardiography. Circulation 54:102-108, 1976.
2. Matsumoto M, Oka Y, Strom J, et al: Application of transesophageal echocardiography to continuous intraoperative monitoring of left ventricular performance. Am J Cardiol 46:95-105, 1980.
3. Schluter M, Langenstein BA, Polster J, et al: Transoesophageal cross-sectional echocardiography with a phased array transducer system. Technique and initial clinical results. Br Heart J 48:67-72, 1982.
4. Sharma R, Mann J, Drummond L, et al: The evaluation of real-time 3-dimensional transthoracic echocardiography for the preoperative functional assessment of patients with mitral valve prolapse: A comparison with 2-dimensional transesophageal echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 20:934-940, 2007.
5. Pearlman AS, Gardin JM, Martin RP, et al: Guidelines for physician training in transesophageal echocardiography: Recommendations of the American Society of Echocardiography Committee for Physician Training in Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 5:187-194, 1992.
6. Practice guidelines for perioperative transesophageal echocardiography. A report by the American Society of Anesthesiologists and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force on Transesophageal Echocardiography. Anesthesiology 84:986-1006, 1996.
7. Shanewise JS, Cheung AT, Aronson S, et al: ASE/SCA guidelines for performing a comprehensive intraoperative multiplane transesophageal echocardiography examination: Recommendations of the American Society of Echocardiography Council for Intraoperative Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force for Certification in Perioperative Transesophageal Echocardiography. Anesth Analg 89:870-884, 1999.
8. Cahalan MK, Abel M, Goldman M, et al: American Society of Echocardiography and Society of Cardiovascular Anesthesiologists task force guidelines for training in perioperative echocardiography. Anesth Analg 94:1384-1388, 2002.
9. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al: ACC/AHA/ASE 2003 Guideline update for the clinical application of echocardiography: Summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). J Am Soc Echocardiogr 16:1091-1110, 2003.
10. Ayres NA, Miller–Hance W, Fyfe DA, et al: Indications and guidelines for performance of transesophageal echocardiography in the patient with pediatric acquired or congenital heart disease: Report from the task force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 18:91-98, 2005.
11. Hung J, Lang R, Flachskampf F, et al: 3-D echocardiography: A review of the current status and future directions. J Am Soc Echocardiogr 20:213-233, 2007.
12. Zoghbi WA, Enriquez–Sarano M, Foster E, et al: Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 16:777-802, 2003.
13. Pai RG, Bodenheimer MM, Pai SM, et al: Usefulness of systolic excursion of the mitral anulus as an index of left ventricular systolic function. Am J Cardiol 67:222-224, 1991.
14. Mishiro Y, Oki T, Yamada H, et al: Evaluation of left ventricular contraction abnormalities in patients with dilated cardiomyopathy with the use of pulsed tissue Doppler imaging. J Am Soc Echocardiogr 12:913-920, 1999.
15. Yamada H, Oki T, Mishiro Y, et al: Effect of aging on diastolic left ventricular myocardial velocities measured by pulsed tissue Doppler imaging in healthy subjects. J Am Soc Echocardiogr 12:574-581, 1999.
16. Gorcsan J 3rd, Strum DP, Mandarino WA, et al: Quantitative assessment of alterations in regional left ventricular contractility with color-coded tissue Doppler echocardiography. Comparison with sonomicrometry and pressure-volume relations. Circulation 95:2423-2433, 1997.
17. Alam M, Wardell J, Andersson E, et al: Effects of first myocardial infarction on left ventricular systolic and diastolic function with the use of mitral annular velocity determined by pulsed wave Doppler tissue imaging. J Am Soc Echocardiogr 13:343-352, 2000.
18. Ama R, Segers P, Roosens C, et al: The effects of load on systolic mitral annular velocity by tissue Doppler imaging. Anesth Analg 99:332-338, 2004.
19. Hulyalkar AR, Ayd JD: Low risk of gastroesophageal injury associated with transesophageal echocardiography during cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 7:175-177, 1993.
20. Rousou JA, Tighe DA, Garb JL, et al: Risk of dysphagia after transesophageal echocardiography during cardiac operations. Ann Thorac Surg 69:486-489, 2000.
21. Huang CH, Lu CW, Lin TY, et al: Complications of intraoperative transesophageal echocardiography in adult cardiac surgical patients—experience of two institutions in Taiwan. J Formos Med Assoc 106:92-95, 2007.
22. Olenchock SA Jr, Lukaszczyk JJ, Reed J 3rd, Theman TE: Splenic injury after intraoperative transesophageal echocardiography. Ann Thorac Surg 72:2141-2143, 2001.
23. Chow MS, Taylor MA, Hanson CW 3rd: Splenic laceration associated with transesophageal echocardiography. J Cardiothorac Vasc Anesth 12:314-316, 1998.
24. Daniel WG, Erbel R, Kasper W, et al: Safety of transesophageal echocardiography. A multicenter survey of 10,419 examinations. Circulation 83:817-821, 1991.
25. Mentec H, Vignon P, Terre S, et al: Frequency of bacteremia associated with transesophageal echocardiography in intensive care unit patients: A prospective study of 139 patients. Crit Care Med 23:1194-1199, 1995.
26. Read RC, Finch RG, Donald FE, et al: Infective

endocarditis after transesophageal echocardiography. Circulation 87:1426, 1993.
27. Stevenson JG: Incidence of complications in pediatric transesophageal echocardiography: Experience in 1650 cases. J Am Soc Echocardiogr 12:527-532, 1999.
28. Miller JP, Lambert AS, Shapiro WA, et al: The adequacy of basic intraoperative transesophageal echocardiography performed by experienced anesthesiologists. Anesth Analg 92:1103-1110, 2001.
29. Lambert AS, Miller JP, Merrick SH, et al: Improved evaluation of the location and mechanism of mitral valve regurgitation with a systematic transesophageal echocardiography examination. Anesth Analg 88:1205-1212, 1999.
30. Kircher BJ, Himelman RB, Schiller NB: Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. Am J Cardiol 66:493-496, 1990.
31. Cheung AT, Savino JS, Weiss SJ, et al: Echocardiographic and hemodynamic indexes of left ventricular preload in patients with normal and abnormal ventricular function. Anesthesiology 81:376-387, 1994.
32. Tousignant CP, Walsh F, Mazer CD: The use of transesophageal echocardiography for preload assessment in critically ill patients. Anesth Analg 90:351-355, 2000.
33. Swenson JD, Bull D, Stringham J: Subjective assessment of left ventricular preload using transesophageal echocardiography: Corresponding pulmonary artery occlusion pressures. J Cardiothorac Vasc Anesth 15:580-583, 2001.
34. Kuecherer HF, Muhiudeen IA, Kusumoto FM, et al: Estimation of mean left atrial pressure from transesophageal pulsed Doppler echocardiography of pulmonary venous flow. Circulation 82:1127-1139, 1990.
35. Kusumoto FM, Muhiudeen IA, Kuecherer HF, et al: Response of the interatrial septum to transatrial pressure gradients and its potential for predicting pulmonary capillary wedge pressure: An intraoperative study using transesophageal echocardiography in patients during mechanical ventilation. J Am Coll Cardiol 21:721-728, 1993.
36. Nomura M, Hillel Z, Shih H, et al: The association between Doppler transmitral flow variables measured by transesophageal echocardiography and pulmonary capillary wedge pressure. Anesth Analg 84:491-496, 1997.
37. Balik M, Pachl J, Hendl J, et al: Effect of the degree of tricuspid regurgitation on cardiac output measurements by thermodilution. Intensive Care Med 28:1117-1121, 2002.
38. Darmon PL, Hillel Z, Mogtader A, et al: Cardiac output by transesophageal echocardiography using continuous-wave Doppler across the aortic valve. Anesthesiology 80:796-805, 1994.
39. Hoit BD: Left ventricular diastolic function. Crit Care Med 35:S340-S347, 2007.
40. Aurigemma GP, Gaasch WH: Clinical practice. Diastolic heart failure. N Engl J Med 351:1097-1105, 2004.
41. Oh JK, Hatle L, Tajik AJ, Little WC: Diastolic heart failure can be diagnosed by comprehensive two-dimensional and Doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol 47:500-506, 2006.
42. Reichert CL, Visser CA, Koolen JJ, et al: Transesophageal echocardiography in hypotensive patients after cardiac operations. Comparison with hemodynamic parameters. J Thorac Cardiovasc Surg 104:321-326, 1992.
43. Cicek S, Demirilic U, Kuralay E, et al: Transesophageal echocardiography in cardiac surgical emergencies. J Card Surg 10:236-244, 1995.
44. Cook CH, Praba AC, Beery PR, Martin LC: Transthoracic echocardiography is not cost-effective in critically ill surgical patients. J Trauma 52:280-284, 2002.
45. Heidenreich PA, Stainback RF, Redberg RF, et al: Transesophageal echocardiography predicts mortality in critically ill patients with unexplained hypotension. J Am Coll Cardiol 26:152-158, 1995.
46. van der Wouw PA, Koster RW, Delemarre BJ, et al: Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography during cardiopulmonary resuscitation. J Am Coll Cardiol 30:780-783, 1997.
47. Smith JS, Cahalan MK, Benefiel DJ, et al: Intraoperative detection of myocardial ischemia in high-risk patients: Electrocardiography versus two-dimensional transesophageal echocardiography. Circulation 72:1015-1021, 1985.
48. van Daele ME, Sutherland GR, Mitchell MM, et al: Do changes in pulmonary capillary wedge pressure adequately reflect myocardial ischemia during anesthesia? A correlative preoperative hemodynamic, electrocardiographic, and transesophageal echocardiographic study. Circulation 81:865-871, 1990.
49. Rouine–Rapp K, Ionescu P, Balea M, et al: Detection of intraoperative segmental wall-motion abnormalities by transesophageal echocardiography: The incremental value of additional cross sections in the transverse and longitudinal planes. Anesth Analg 83:1141-1148, 1996.
50. Cwajg JM, Cwajg E, Nagueh SF, et al: End-diastolic wall thickness as a predictor of recovery of function in myocardial hibernation: Relation to rest-redistribution T1-201 tomography and dobutamine stress echocardiography. J Am Coll Cardiol 35:1152-1161, 2000.
51. Afridi I, Kleiman NS, Raizner AE, Zoghbi WA: Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation. Optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. Circulation 91:663-670, 1995.
52. Seeberger MD, Cahalan MK, Rouine–Rapp K, et al: Acute hypovolemia may cause segmental wall motion abnormalities in the absence of myocardial ischemia. Anesth Analg 85:1252-1257, 1997.
53. Qaddoura FE, Abel MD, Mecklenburg KL, et al: Role of intraoperative transesophageal echocardiography in patients having coronary artery bypass graft surgery. Ann Thorac Surg 78:1586-1590, 2004.
54. Click RL, Abel MD, Schaff HV: Intraoperative transesophageal echocardiography: 5-year prospective review of impact on surgical management. Mayo Clin Proc 75:241-247, 2000.
55. Mishra M, Chauhan R, Sharma KK, et al: Real-time intraoperative transesophageal echocardiography—how useful? Experience of 5,016 cases. J Cardiothorac Vasc Anesth 12:625-632, 1998.
56. Mihalatos DG, Gopal AS, Kates R, et al: Intraoperative assessment of mitral regurgitation: Role of phenylephrine challenge. J Am Soc Echocardiogr 19:1158-1164, 2006.
57. Schroder JN, Williams ML, Hata JA, et al: Impact of mitral valve regurgitation evaluated by intraoperative transesophageal echocardiography on long-term outcomes after coronary artery bypass grafting. Circulation 112:I293-I298, 2005.
58. Buckmaster MJ, Kearney PA, Johnson SB, et al: Further experience with transesophageal echocardiography in the evaluation of thoracic aortic injury. J Trauma 37:989-995, 1994.
59. Vignon P, Gueret P, Vedrinne JM, et al: Role of transesophageal echocardiography in the diagnosis and management of traumatic aortic disruption. Circulation 92:2959-2968, 1995.
60. Erbel R, Engberding R, Daniel W, et al: Echocardiography in diagnosis of aortic dissection. Lancet 1:457-461, 1989.
61. Torossov M, Singh A, Fein SA: Clinical presentation, diagnosis, and hospital outcome of patients with documented aortic dissection: The Albany Medical Center experience, 1986 to 1996. Am Heart J 137:154-161, 1999.
62. Nienaber CA, von Kodolitsch Y, Nicolas V, et al: The diagnosis of thoracic aortic dissection by noninvasive imaging procedures. N Engl J Med 328:1-9, 1993.
63. Movsowitz HD, Levine RA, Hilgenberg AD, Isselbacher EM: Transesophageal echocardiographic description of the mechanisms of aortic regurgitation in acute type A aortic dissection: Implications for aortic valve repair. J Am Coll Cardiol 36:884-890, 2000.
64. Katz ES, Tunick PA, Rusinek H, et al: Protruding aortic atheromas predict stroke in elderly patients undergoing cardiopulmonary bypass: Experience with intraoperative transesophageal echocardiography. J Am Coll Cardiol 20:70-77, 1992.
65. Gold JP, Torres KE, Maldarelli W, et al: Improving outcomes in coronary surgery: The impact of echo-directed aortic cannulation and perioperative hemodynamic management in 500 patients. Ann Thorac Surg 78:1579-1585, 2004.
66. Hartman GS, Yao FS, Bruefach MR, et al: Severity of aortic atheromatous disease diagnosed by transesophageal echocardiography predicts stroke and other outcomes associated with coronary artery surgery: A prospective study. Anesth Analg 83:701-708, 1996.
67. Konstadt SN, Reich DL, Kahn R, Viggiani RF: Transesophageal echocardiography can be used to screen for ascending aortic atherosclerosis. Anesth Analg 81:25-28, 1995.
68. Trehan N, Mishra M, Kasliwal RR, Mishra A: Reduced neurological injury during CABG in patients with mobile aortic atheromas: A five-year follow-up study. Ann Thorac Surg 70:1558-1564, 2000.
69. Mishra M, Malhotra R, Karlekar A, et al: Propensity case-matched analysis of off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in patients with atheromatous aorta. Ann Thorac Surg 82:608-614, 2006.
70. Agricola E, Oppizzi M, Maisano F, et al: Detection of mechanisms of immediate failure by transesophageal echocardiography in quadrangular resection mitral valve repair technique for severe mitral regurgitation. Am J Cardiol 91:175-179, 2003.
71. Shin HJ, Lee YJ, Choo SJ, et al: Analysis of recurrent mitral regurgitation after mitral valve repair. Asian Cardiovasc Thorac Ann 13:261-266, 2005.
72. Brown ML, Abel MD, Click RL, et al: Systolic anterior motion after mitral valve repair: Is surgical intervention necessary? J Thorac Cardiovasc Surg 133:136-143, 2007.
73. Shapira Y, Vaturi M, Weisenberg DE, et al: Impact of intraoperative transesophageal echocardiography in patients undergoing valve replacement. Ann Thorac Surg 78:579-583, 2004.
74. Hoffmann R, Flachskampf FA, Hanrath P: Planimetry of orifice area in aortic stenosis using multiplane transesophageal echocardiography. J Am Coll Cardiol 22:529-534, 1993.
75. Blumberg FC, Pfeifer M, Holmer SR, et al: Transgastric Doppler echocardiographic assessment of the severity of aortic stenosis using multiplane transesophageal echocardiography. Am J Cardiol 79:1273-1275, 1997.
76. Moisa RB, Zeldis SM, Alper SA, Scott WC: Aortic regurgitation in coronary artery bypass grafting: Implications for cardioplegia administration. Ann Thorac Surg 60:665-668, 1995.
77. Stoddard MF, Prince CR, Tuman WL, Wagner SG: Angle of incidence does not affect accuracy of mitral stenosis area calculation by pressure half-time: Application to Doppler transesophageal echocardiography. Am Heart J 127:1562-1572, 1994.
78. Himelman RB, Kusumoto F, Oken K, et al: The flail mitral valve: Echocardiographic findings by precordial and transesophageal imaging and Doppler color flow mapping. J Am Coll Cardiol 17:272-279, 1991.
79. Klein AL, Obarski TP, Stewart WJ, et al: Transesophageal Doppler echocardiography of pulmonary venous flow: A new marker of mitral regurgitation severity. J Am Coll Cardiol 18:518-526, 1991.
80. Savage RM, Lytle BW, Aronson S, et al: Intraoperative echocardiography is indicated in high risk

coronary bypass surgery. Ann Thorac Surg 64:368-373, 1997.
81. Stevenson JG, Sorensen GK, Gartman DM, et al: Transesophageal echocardiography during repair of congenital cardiac defects: Identification of residual problems necessitating reoperation. J Am Soc Echocardiogr 6:356-365, 1993.
82. Stevenson JG: Adherence to physician training guidelines for pediatric transesophageal echocardiography affects the outcome of patients undergoing repair of congenital cardiac defects. J Am Soc Echocardiogr 12:165-172, 1999.
83. Russell IA, Rouine–Rapp K, Stratmann G, Miller–Hance WC: Congenital heart disease in the adult: A review with Internet-accessible transesophageal echocardiographic images. Anesth Analg 102:694-723, 2006.
84. Chumnanvej S, Wood MJ, MacGillivray TE, Melo MF: Perioperative echocardiographic examination for ventricular assist device implantation. Anesth Analg 105:583-601, 2007.
85. Shanewise JS, Zaffer R, Martin RP: Intraoperative echocardiography and minimally invasive cardiac surgery. Echocardiography 19:579-582, 2002.
86. Schulmeyer MC, Santelices E, Vega R, Schmied S: Impact of intraoperative transesophageal echocardiography during noncardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 20:768-771, 2006.
87. Burns JM, Sing RF, Mostafa G, et al: The role of transesophageal echocardiography in optimizing resuscitation in acutely injured patients. J Trauma 59:36-40, discussion 40-42, 2005.
88. Denault AY, Couture P, McKenty S, et al: Perioperative use of transesophageal echocardiography by anesthesiologists: Impact in noncardiac surgery and in the intensive care unit. Can J Anaesth 49:287-293, 2002.
89. Porembka DT: Importance of transesophageal echocardiography in the critically ill and injured patient. Crit Care Med 35:S414-S430, 2007.
90. Mathew JP, Glas K, Troianos CA, et al: ASE/SCA recommendations and guidelines for continuous quality improvement in perioperative echocardiography. Anesth Analg 103:1416-1425, 2006.

Zak Hillel и Giora Landesberg
Перевод В.И. Потиевской
Редактор перевода Ю.Б. Михалева

42 Электрокардиография

Ключевые моменты

1. ЭКГ-мониторинг является стандартом мониторинга и обязателен.
2. Электрокардиография позволяет выявить нарушения электрической активности, которые могут оказывать влияние на механическую функцию сердца.
3. При тщательном выборе комбинаций ЭКГ-отведений, можно определить большинство аритмий и эпизодов ишемий в периоперационном периоде.
4. Адекватная диагностика аритмии и ишемии дает возможность назначить надлежащее и эффективное лечение.

Электрокардиография (ЭКГ) была изобретена Уильямом Эйнтховеном в 1901 г., когда для своих записей он использовал струнный гальванограф. Это проверенное временем и относительно простое исследование даже сегодня остается основополагающим для диагностики и лечения в клинической кардиологии. В периоперационном периоде электрокардиография решает две основные задачи: диагностика и мониторирование. В предоперационном периоде стандартная ЭКГ в 12 отведениях выполняется в основном для оценки степени риска. Она используется для получения информации об исходном (хроническом) кардиологическом статусе пациента в отношении ишемии миокарда и нарушений ритма или проводимости как части общей клинической предоперационной оценки состояния. Иногда предоперационное ЭКГ-исследование может выявить острые или вновь возникшие нарушения, особенно при неотложных или экстренных операциях, и в таких случаях важное значение приобретает сравнение с предшествующими ЭКГ. Во время и после хирургического вмешательства ЭКГ в основном используется для мониторирования, с целью выявления изменений частоты и ритма сердечных сокращений или ишемии миокарда. У многих пациентов с электрокардиостимуляторами или имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами, подвергающихся хирургическим вмешательствам, ЭКГ позволяет анестезиологу мониторировать адекватное функционирование этих устройств во время хирургической операции. Периоперативное ведение пациентов с этими устройствами описано в Гл. 43. Во время кардиохирургических операций часто встречаются как ишемия, так и различные виды аритмий, особенно после прекращения искусственного кровообращения. Правильная диагностика и лечение интраоперационной ишемии и нарушений ритма находятся в компетенции анестезиолога. После операции ЭКГ в 12 отведениях часто выполняется у пациентов высокого кардиального риска, при подозрении на возможность возникновения новых эпизодов ишемии или нарушений ритма. Во всех этих случаях хорошее понимание принципов интерпретации ЭКГ жизненно необходимо для клинического анестезиолога. Цель этой главы – охватить большинство аспектов интерпретации ЭКГ с особенным акцентом на проблемы, относящиеся к анестезии и периоперационному ведению пациентов.

Электрокардиографические отведения

Стандартные записывающие электроды и отведения

Слабые электрические токи, вызванные электрической активностью сердечной мышцы, создают электрическое поле по всей площади человеческого тела, которое ведет себя как емкостный проводник, что позволяет записывать эти токи с различных частей тела в виде электрокардиографических сигналов. Электрические потенциалы, достигающие кожи, записываются с помощью электродов (и их сочетаний – отведений), размещенных в определенных местах, на выходе эти отведения усиливаются, фильтруются и отображаются на различных электронных устройствах. Существует два типа электрокардиографических отведений: *двухполюсные* и *однополюсные*. *Двухполюсное* отведение состоит из двух электродов, помещенных на различные точки для измерения разности потенциалов между ними. *Однополюсные* отведения измеряют «абсолютный» электрический потенциал на одной точке по сравнению с *эталонной*, или *удаленной точкой*, потенциал которой считается равным нулю. Стандартная клиническая ЭКГ включает записи 12 отведений. Эти 12 отведений включают 3 двухполюсных (отведения I, II и III), шесть однополюсных прекардиальных (отведения от V_1 до V_6) и три однополюсных модифицированных униполярных отведения от конечностей (усиленные отведения от конечностей aVR, aVL и aVF) (Табл. 42-1).

Табл. 42-1 Расположение электродов, объединенных отведений для ЭКГ в 12 стандартных отведениях и дополнительных отведений

Тип отведения	Положительный электрод	Отрицательный (индифферентный) электрод
Двухполюсные отведения от конечностей		
I	Левая рука	Правая рука
II	Левая нога	Правая рука
III	Левая нога	Левая рука
Усиленные однополюсные отведения от конечностей		
aVR	Правая рука	Левая рука и левая нога
aVL	Левая рука	Правая рука и левая нога
aVF	Левая нога	Правая рука и левая рука
Грудные отведения		
V_1	Правый край грудины, 4 межреберье	Объединенный электрод Вильсона
V_2	Левый край грудины, 4 межреберье	Объединенный электрод Вильсона
V_3	Середина расстояния между V_2 и V_4	Объединенный электрод Вильсона
V_4	Левая срединноключичная линия , 5 межреберье	Объединенный электрод Вильсона
V_5	Левая передняя подмышечная линия	Объединенный электрод Вильсона
V_6	Левая средняя подмышечная линия	Объединенный электрод Вильсона

Из Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2005
* Объединенный электрод Вильсона (индифферентный) образуется при соединении проводами трех конечностей – правой и левой рук и левой ноги, для создания нулевого потенциала (*Прим. ред.*)

Стандартная регистрация ЭКГ

ЭКГ обычно записывается на специальной бумаге, на которую нанесена сетка из горизонтальных и вертикальных линий. Расстояния между вертикальными линиями отражают интервалы времени, в то время как расстояния между горизонтальными линиями отражают вольтаж. Линии находятся на расстоянии 1 *мм* друг от друга, при этом каждая пятая линия выделена. Стандартная скорость движения бумаги составляет 25 *мм/с*. По горизонтальной оси 1 *мм* соответствует 0,04 *с* и 0,5 *см* соответствует 0,20 *с*. По вертикальной оси 10 *мм* соответствует 1 *мВ*.* На каждой записи должен быть знак калибровки 1 *см* (1 *мВ*), который показывает, что ЭКГ была надлежащим образом откалибрована.

Нормальная электрическая активность

Зубец P

При нормальных условиях синоатриальный (СА) узел имеет наиболее стремительную скорость деполяризации и поэтому является доминирующим водителем сердечного ритма. Из СА узла импульс в норме распространяется к атриовентрикулярному узлу по одному пути, расположенному слева, и по двум путям, расположенным справа. Зубец P является результатом нормальной деполяризации предсердий, и идентификация этого зубца важна для определения нормального синусового ритма. Анатомически расположенное кпереди правое предсердие возбуждается раньше, и только позже импульс смещается кзади, что вызывает активацию левого предсердия. Вследствие этого, зубец P в правых грудных отведениях (V_1 и иногда V_2) – обычно двухфазный, за положительным отклонением волны следует отрицательное, тогда как в боковых отведениях волна P положительная и отражает распространение фронта возбуждения справа налево.

Интервал PR

Интервал PR – это временно́й мост между возбуждением предсердий и желудочков, во время которого активируются атриовентрикулярный (АВ) узел, пучок Гиса, ветви пучка и внутрижелудочковая проводящая система (Рис. 42-1). В большинстве случаев запаздывание этого сегмента обусловлено медленным проведением через АВ-узел. Нормальная продолжительность интервала PR составляет от 120 до 200 *мс*.

Миокардиальная активность – комплекс QRS

Комплекс QRS демонстрирует деполяризацию миокарда левого и правого желудочков. Его форма в каждом электрокардиографическом отведении представляет собой сумму всех электродвижущих сил, исходящих от распространяющегося фронта волны электрического возбуждения желудочков, ориентированного в направлении этих отведений. Возбуждение желудочков распространяется в течение нескольких миллисекунд от ножек пучка Гиса до волокон Гиса-Пуркинье, которые широко распределены по всей поверхности эндокарда обоих желудочков. Возбуждение волокон Пуркинье мышцы желудочков сходится в эндокарде, что приводит к передаче этого возбуждения от миоцита к миоциту, вовлекая таким образом всю толщу миокарда желудочка по направлению к эпикарду. Нор-

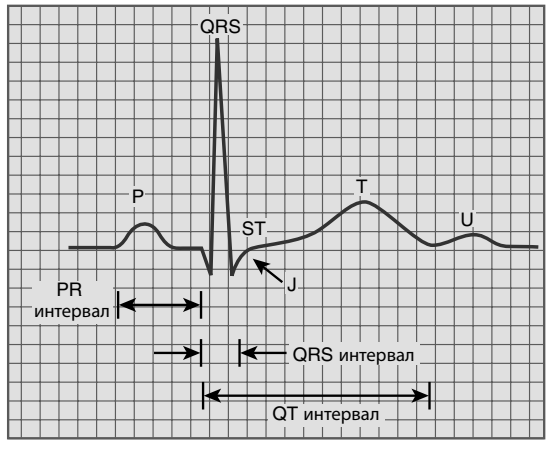


Рис. 42-1 Зубцы и интервалы нормальной электрокардиограммы. *(Из Goldberger AL: Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach, 6th ed. St Louis, CV Mosby, 1999; and Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2005.)*

* В СССР и России чаще используют скорость движения ленты 50 *мм/с*, когда 1 *мм* соответствует 0,02 *с*, а 5 *мм* – 0,1 *с (Прим. гл. ред. пер.)*

мальная модель возбуждения желудочков начинается в межжелудочковой перегородке с вектором, ориентированным слева направо во фронтальной плоскости и вперед в горизонтальной плоскости (что определяется анатомическим расположением перегородки в грудной клетке). Это формирует первоначально маленький зубец R в правых отведениях (aVR и V_1) и маленькие отрицательные зубцы q (перегородочные q-зубцы – менее 30-40 *мс*) в левых отведениях (I, aVL, V_5 и V_6). Следующие элементы комплекса QRS отражают возбуждение свободных стенок левого и правого желудочков. Поскольку мышечная масса правого желудочка гораздо меньше, чем левого желудочка, QRS сначала отражает активность левого желудочка (ЛЖ) с основным вектором, направленным справа налево в сагиттальной плоскости, и векторами, направленными вперед и назад в горизонтальной плоскости (в левых отведениях за зубцом R следует более маленький по амплитуде зубец S). Основной вектор комплекса QRS во фронтальной плоскости используется для расчета угла расположения электрической оси сердца, который в норме составляет от –30° до +90°. Если значение угла оси сердца более отрицательно, менее чем –30°, то это называется отклонением электрической оси сердца влево, а если превышает +90°, то это определяется как отклонение электрической оси сердца вправо. Продолжительность комплекса QRS в норме составляет менее 120 *мс*.

Сегмент ST и зубец T

Сегмент ST и зубец T генерируются реполяризацией желудочков. Реполяризация, так же как и возбуждение, имеет характерную геометрическую модель. Так как потенциал действия в эндокардиальной зоне продолжается более длительное время, чем в прилежащей сверху эпикардиальной зоне, реполяризация в эпикарде часто начинается раньше, чем в эндокарде. Однако в нормальных условиях существуют региональные различия в восстановлении электрических свойств желудочков, и сегмент ST формируется преимущественно за счет трансмуральных градиентов.

В норме имеется конкордантность между ориентацией комплекса QRS и зубца T, они оба отклоняются в одном направлении. Соединение QRS и сегмента ST называется точкой J (*англ.* junction). Интервал QT – это продолжительность от начала зубца Q до конца зубца T – сильно зависит от числа сердечных сокращений, и существуют формулы для расчета корректированного интервала QT (QTc), увеличение которого ассоциировано с опасными желудочковыми аритмиями. За зубцом T иногда следует маленькая волна U, наличие которой может быть связано с гипокалиемией или гипомагниемией (см. Рис. 42-1). Пример нормальной электрокардиограммы по 12 отведениям показан на Рис. 42-2.

Патологическая электрокардиограмма

Предсердные нарушения

Начало электрической активации предсердий из любой точки, отличной от СА-узла, происходит по одному из механизмов: либо как выскальзывающий ритм, в случае замедления или нарушения функции СА, либо как ускоренный предсердный ритм эктопического участка, в случае повышенного автоматизма этой зоны, генерирующей импульсы с частотой, превышающей частоту импульсов СА. Эктопическая предсердная активность часто проявляется нарушенной морфологией зубца P (отличающейся от нормального зубца P). Наиболее часто при этом наблюдаются отрицательные зубцы P в отведениях, где зубец P в норме положительный (отведения I, II, aVF и от $V_{4\ до}\ V_6$), с укорочением или без укорочения интервала PR. Точная локализация эктопического предсердного водителя ритма обычно имеет небольшое клиническое значение, за исключением эктопических очагов левого предсердия, наиболее часто ассоциированных с патологией левого желудочка или клапанов левого сердца. В то же время эктопические очаги правого предсердия наиболее часто встречаются у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких или при нарушениях функции правого сердца по другим причинам.

Гипертрофия и увеличение желудочков

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) или его увеличение вызывают изменения всего комплекса QRST. Наиболее характерное изменение – это увеличенный вольтаж комплекса QRS: высокие зубцы R в левых отведениях (I, aVL, V_5 и V_6) и глубокие зубцы S в правых отведениях (V_1 и V_2), сегмент ST может быть не изменен, амплитуда зубца T может быть нормальной или повышенной. Косо нисходящая депрессия сегмента ST, начинающаяся от точки J, и инвертированные асимметричные зубцы T обычно встречаются при длительно существующей и тяжелой ГЛЖ. Подобным образом увеличение продолжительности QRS более 110 *мс*

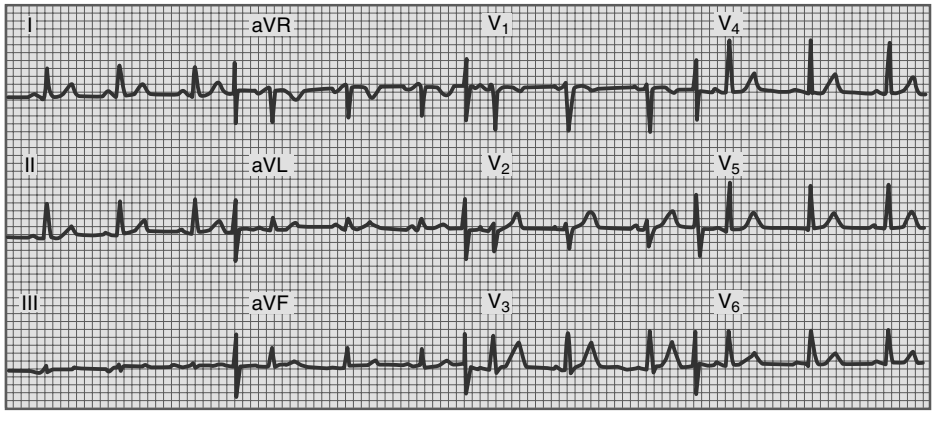


Рис. 42-2 Пример нормальной электрокардиограммы в 12 отведениях. *(Из Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2005.)*

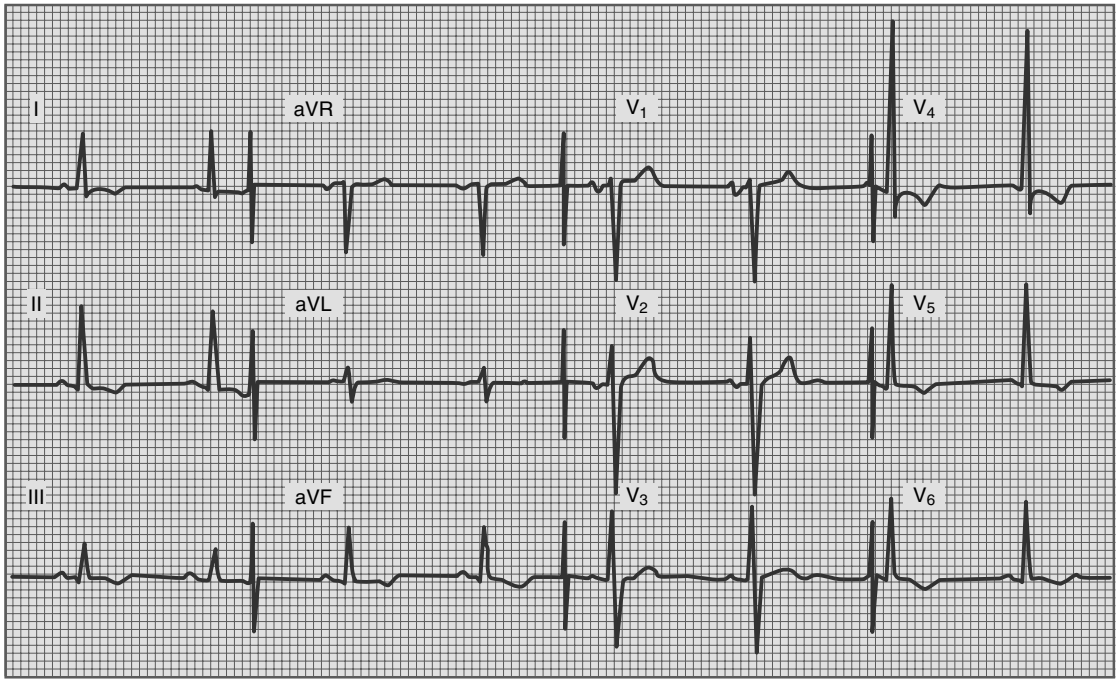


Рис. 42-3 Гипертрофия левого желудочка на электрокардиограмме. Высокие зубцы R в левых отведениях и глубокие зубцы S в правых отведениях, косонисходящая депрессия сегмента ST и инверсия зубцов T, противолежащих основной оси зубца R, и двухфазный зубец P, означающий аномалию левого предсердия. *(Из Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2005.)*

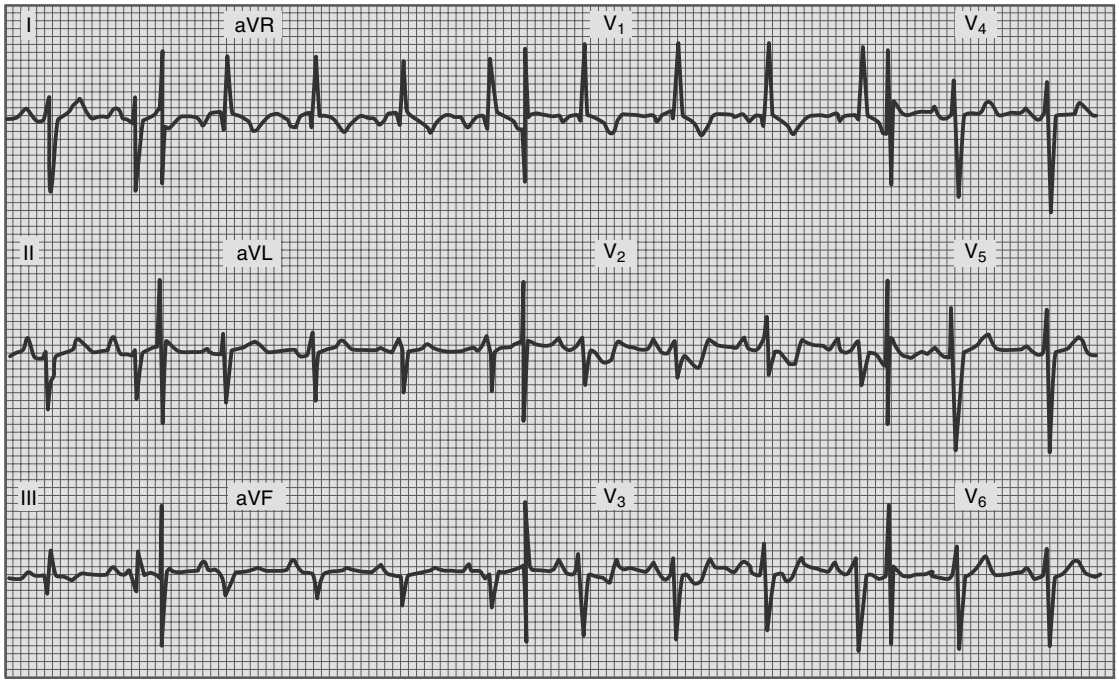


Рис. 42-4 На выраженную гипертрофию правого желудочка указывают высокие зубцы R в правых отведениях, глубокие зубцы S в левых отведениях и инвертированные зубцы T в правых отведениях ($S_1Q_3T_3$)

отражает более продолжительное возбуждение утолщенной стенки желудочка. Создано много диагностических электрокардиографических критериев ГЛЖ, хотя их диагностическая значимость явно уменьшилась в эпоху эхокардиографии. Например, Соколов и Лайон обнаружили следующие амплитудные критерии, лучше всего коррелирующие с наличием признаков ГЛЖ при посмертном патологоанатомическом исследовании: SV_1 + (RV_5 или RV_6) > 3,5 *мВ* или RaVL > 1,1 *мВ*, или оба критерия одновременно (Рис. 42-3).

Гипертрофия правого желудочка проявляется на ЭКГ патологически высокими зубцами R в правых отведениях (aVR, V_1 и V_2), сниженным или нормальным нарастанием зубца R в грудных отведениях, глубокими зубцами S с патологически маленькими зубцами R в левых отведениях (I, aVL, V_5 и V_6) и значительным отклонением электрической оси сердца вправо (>110°).

Хроническая обструктивная болезнь легких может привести к гипертрофии правого желудочка, изменениям

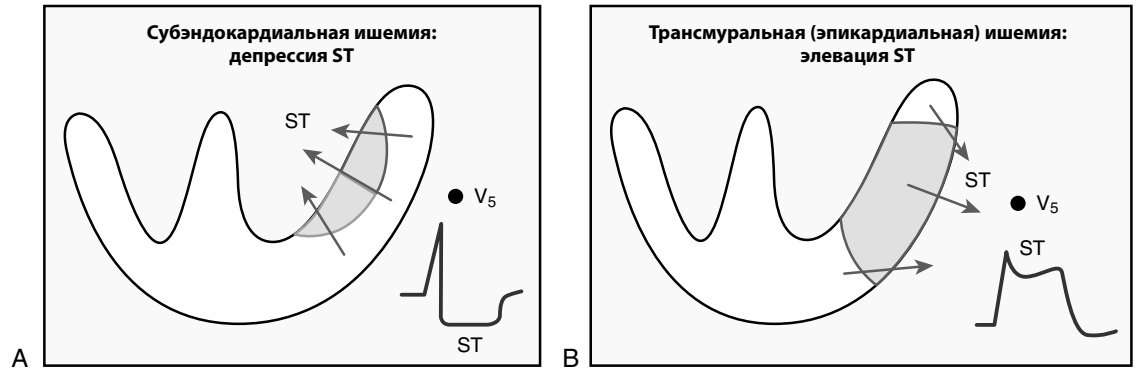


Рис. 42-5 Модели электрической активности при повреждении миокарда. **A**, острое субэндокардиальное повреждение, депрессия сегмента ST. **B**, трансмуральное повреждение (ишемия), элевация сегмента ST. *(Из Zipes: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 7th ed.)*

положения сердца в грудной клетке и перерастяжению легких. Острая перегрузка правого желудочка давлением, напр., при тромбоэмболии легочной артерии, может вызвать характерные изменения на ЭКГ: наличие QR или qR в правых отведениях, $S_1Q_3T_3$ и остро возникшей неполной или полной блокады правой ножки пучка Гиса (БПНПГ). Однако даже классическое сочетание $S_1Q_3T_3$ встречается только в 10% случаев остро возникшей тромбоэмболии легочной артерии (Рис. 42-4).

Ишемия миокарда

Сегмент ST-T, отражающий процессы реполяризации миокарда, является компонентом ЭКГ, наиболее чувствительным к ишемии миокарда. Подъем сегмента ST, который может сопровождаться высокими положительными (заостренными) зубцами T, указывает на трансмуральную ишемию и наиболее часто является результатом острой окклюзии коронарной артерии, вызванной или коронарным тромбозом, или вазоспазмом (вариантная стенокардия Принцметала). В контрлатеральных отведениях может возникнуть реципрокная депрессия сегмента ST. Ишемия, ограниченная субэндокардиальной областью, обычно проявляется депрессией сегмента ST. Субэндокардиальная ишемия с депрессией сегмента ST в типичных случаях возникает во время эпизодов симптомной или асимптомной («безболевой») стабильной стенокардии напряжения. Характерным для этой ишемии является ее возникновение во время физической нагрузки, тахикардии или фармакологического стресс-теста у пациентов с тяжелой, но стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) (Рис. 42-5).

Инфаркт миокарда

При длительной ишемии существует риск развития некроза, или инфаркта миокарда (ИМ). Электрокардиографические проявления ИМ включают снижение амплитуды зубца R и патологические зубцы Q (глубиной > 1 *мм* и продолжительностью > 40 *мс*), которые могут развиться как результат потери электродвижущей силы в области инфаркта. Трансмуральные инфаркты с бóльшей вероятностью приводят к формированию патологических зубцов Q, тогда как нетрансмуральные, субэндокардиальные инфаркты с меньшей вероятностью вызывают образование зубцов Q. Однако патологоанатомические исследования, выявившие такую большую разницу между этими двумя типами и их отражением на ЭКГ, показали, что «Q-инфаркт» и «не-Q-инфаркт» не являются синонимами трансмурального и нетрансмурального инфаркта. Патологические зубцы Q обычно появляются через несколько дней после начала острого ИМ; однажды возникнув, они редко исчезают и служат индикатором лока-

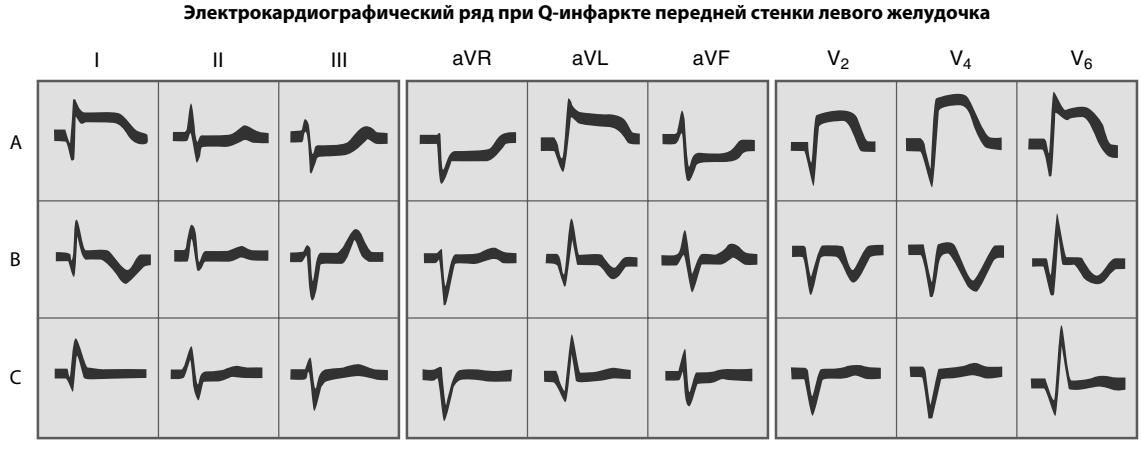


Рис. 42-6 Острый инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка с подъемом сегмента ST. **A**, Острая фаза: подъемы сегмента ST и впервые возникшие зубцы Q. **B,** Фаза развития: глубокие отрицательные зубцы T. **C,** Стадия разрешения: частичная или полная регрессия изменений ST-T (а иногда и зубцов Q). Обратите внимание на реципрокные изменения ST-T в нижних отведениях (II, III и aVF). *(Из Goldberger AL: Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach, 7th ed. St Louis, CV Mosby, 2006.)*

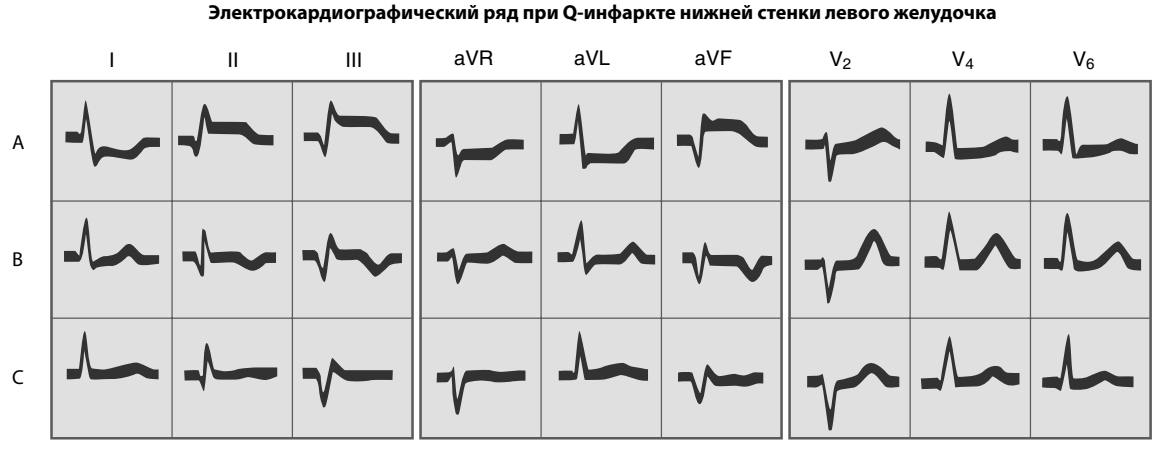


Рис. 42-7 Инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка. **A**, Острая фаза: подъемы сегмента ST и впервые возникшие зубцы Q. **B**, Фаза развития: глубокие отрицательные зубцы T. **C**, Стадия разрешения: частичная или полная регрессия изменений ST-T (а иногда и зубцов Q). Обратите внимание на реципрокные изменения ST-T в передних отведениях (I, aVL и V2). *(Из Goldberger AL: Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach, 7th ed. St Louis, CV Mosby, 2006.)*

лизации инфаркта. Длительно существующая инверсия зубца T также может быть единственным признаком хронической ишемии и недавнего или ранее перенесенного ИМ. Патологические зубцы Q с подъемом сегмента ST, которые сохраняются в течение нескольких недель или более после перенесенного инфаркта миокарда, имеют сильную корреляцию с тяжелыми нарушениями механической функции миокарда, акинезией или аневризмой желудочка.

Электрокардиографические отведения, демонстрирующие изменения ST-T или наличие зубца Q, могут помочь определить локализацию ишемии или ИМ и ответственную коронарную артерию. Например, грудные отведения V_1-V_3 отвечают за переднеперегородочную и верхушечную область левого желудочка; отведения V_4-V_6 – за верхушку или боковую стенку левого желудочка (Рис. 42-6), отведения II, III и aVF – за нижнюю стенку ЛЖ (Рис. 42-7); и грудные отведения с правой стороны – за правый желудочек. Инфаркт задней стенки левого желудочка вызывает подъем сегмента ST или патологические зубцы Q в отведениях, расположенных слева и сзади (V_7-V_9), в отведениях V_1-V_3 может возникнуть реципрокная депрессия ST или высокие зубцы R′.

Электролитные нарушения

На ЭКГ воздействуют не только структурные или функциональные изменения миокарда, но и многие метаболические и электролитные нарушения (см. Гл. 54).

Кальций. Гиперкальциемия укорачивает, а гипокальциемия удлиняет продолжительность 2-й фазы потенциала действия, что приводит соответственно к укорочению или удлинению интервала QT. Тяжелая гиперкальциемия (кальций плазмы крови >3,75 *ммоль/л*) вызывает снижение амплитуды зубца T или его инверсию, и гиперкальциемия также может вызвать высокий подъем сегмента ST в отведениях V_1 и V_2, симулирующий острую ишемию.

Калий. Гиперкалиемия приводит к характерному ряду изменений ЭКГ, начиная с сужения и заострения зубца T и укорочения интервала QT. Прогрессирующая гиперкалиемия вызывает расширение комплекса QRS, снижение амплитуды зубца P и удлинение интервала PR с возможным развитием АВ блокады II–III степени (Рис. 42-8). Тяжелая гиперкалиемия приводит к синусоидально-волновому трепетанию желудочков и, в конечном счете, к асистолии. Гипокалиемия, напротив, может

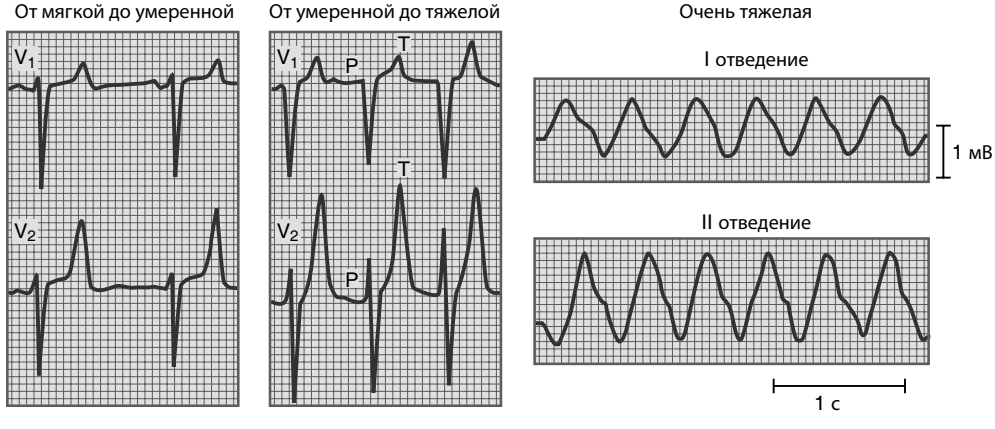


Рис. 42-8 Электрокардиографические признаки гиперкалиемии. Наиболее ранними признаками гиперкалиемии являются заостренные («высокие») зубцы T. При прогрессирующем повышении концентрации калия в плазме крови комплекс QRS расширяется, амплитуда зубцов P уменьшается, и они могут исчезнуть, а в итоге возникают синусоидальные волны, которые приводят к асистолии, если только не начата неотложная терапия. *(Из Goldberger AL: Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach, 7th ed. St Louis, CV Mosby, 2006.)*

вызвать депрессию сегмента ST, уплощение зубцов T и выраженную U-волну, которая иногда может превосходить по амплитуде зубцы T. Гипокалиемия удлиняет реполяризацию и приводит к развитию синдрома удлиненного QT (U), который предрасполагает к развитию желудочковой тахикардии типа «пируэт» *.

Магний. Незначительная и умеренная гипермагниемия и гипомагниемия не приводит к специфическим изменениям ЭКГ. Несмотря на это, тяжелая гипермагниемия может вызвать нарушения АВ и внутрижелудочковой проводимости, включая полную блокаду и остановку сердца (Mg^{2+} > 7,5 *ммоль/л*). Гипомагниемия часто сочетается с гипокальциемией или гипокалиемией и может предрасполагать к синдрому удлиненного QT (U) и тахикардии «пируэт».

Электрокардиографические системы мониторинга

Фильтрование помех

Фильтрование низких частот. Все электрокардиографические мониторы используют фильтры, чтобы сузить ширину полосы пропускания частот для уменьшения артефактов, связанных с воздействием окружающей среды, и улучшения качества сигнала. Низкочастотные помехи, обусловленные дыханием или любым движением пациента, вызывают незначительные отклонения выше или ниже изолинии. Поэтому при электрокардиографическом мониторинге используют низкочастотные фильтры. Частота сердечных сокращений в минуту формирует приблизительно нижнюю границу частотного диапазона в герцах (*Гц*, циклы в секунду). Так как частота сердечных сокращений ниже 40 *уд/мин* (0,67 *Гц*) встречается редко, традиционные низкочастотные аналоговые фильтры используются для отсечения сигналов с частотами ниже 0,5 *Гц*. Однако такие фильтры вызывают значительные искажения ЭКГ, особенно в отношении уровня сегмента ST. Это приводит к фазовой нелинейности в областях ЭКГ-сигнала, где частотный диапазон и амплитуда зубцов резко изменяются, что происходит, когда конечная часть комплекса QRS переходит в сегмент ST. В рекомендации Американской ассоциации сердца (AHA) 1975 г. для электрокардиографической диагностики включена предельная величина для низких частот 0,05 *Гц*. Эти рекомендации обеспечивают высокую точность воспроизведения реполяризации, но не устраняет проблему дрейфа изолинии. Современные цифровые фильтры с помощью усовершенствованных методов обеспечивают более высокую предельную величину для низких частот без фазовых искажений, наблюдаемых при аналоговой фильтрации. В последних рекомендациях AHA[1] сказано, что для уменьшения артефактов, искажающих сегмент ST, предельная величина для низких частот должна быть (1) 0,05 *Гц* для мониторов с аналоговыми фильтрами и (2) 0,67 *Гц* или ниже для мониторов и регистраторов ЭКГ с линейными цифровыми фильтрами и нулевой фазой искажения.

Фильтрование высоких частот. Высокочастотные фильтры нужны для уменьшения искажений от мышечных сокращений, дрожи и влияния электромагнитных полей другого оборудования. На более старых мониторах использовали фильтр 40 *Гц* для уменьшения влияния электрического тока. Однако, чем выше частоты, содержащиеся в фильтруемом сигнале, тем более точно осуществляется измерение скорости нарастания сигнала, пиковой амплитуды и зубцов короткой продолжительности. Предельная величина для высоких частот 100 *Гц* по данным AHA (1975) считалась адекватной для поддержания точности диагностики при визуальной оценке ЭКГ, несмотря на то, что в течение длительного времени признавалось, что высокочастотные компоненты комплекса QRS могут иметь клиническое значение у пациентов с различными формами заболеваний сердца. Согласно последним рекомендациям AHA, для точного измерения обычной продолжительности и амплитуд элементов ЭКГ у взрослых, подростков и детей требуется отсечка верхней границы частоты, по крайней мере, в 150 *Гц* и более высокий частотный предел 250 *Гц* для младенцев.

Большинство современных электрокардиографических мониторов предоставляют оператору выбор из нескольких диапазонов частот. Реальные частотные характеристики фильтров отличаются у разных производителей. Так, напр, производитель предоставляет возможность сделать выбор из трех различных вариантов фильтрации: (1) для диагностики с диапазоном от 0,05 до 130 *Гц* для взрослых и от 0,5 до 130 *Гц* для новорожденных; (2) для мониторинга с диапазоном от 0,5 до 40 *Гц* для взрослых и от 0,5 до 60 *Гц* для новорожденных; и (3) вариант фильтрации с диапазоном от 0,5 до 20 *Гц*. Важность выбора диапазона для выявления периоперационной ишемии была исследована Slogoff и соавт., которые показали, что положение сегмента ST одинаково во всех системах, использующих более низкий предел фильтрации (0,05 *Гц*), рекомендуемый AHA.[2]

Электрокардиографический мониторинг с тремя электродами

В отличие от стандартной ЭКГ в 12 отведениях, когда четыре электрода накладываются на запястья и лодыжки, электроды для постоянного кардиомониторинга размещаются на туловище с целью уменьшения артефактов, связанных с движениями конечностей, а также для того, чтобы избежать фиксации пациента. Поэтому электроды с правой и левой руки (RA и LA) размещаются в подключичных ямках около правого и левого плеча соответственно, а электрод с левой ноги (LL) размещается ниже реберной дуги на левой стороне живота. Заземление или индифферентный электрод (RL), если он есть, может быть размещен в любом месте, но обычно его располагают на правой стороне живота.

Трехэлектродная система является простейшим и наиболее часто встречающимся вариантом электрокардиографического мониторинга в операционных и отделениях интенсивной терапии (ОИТ). Она позволяет мониторировать три биполярных отведения с помощью регистрации разности потенциалов между каждой из трех пар электродов: отведение I (положительный электрод LA, отрицательный электрод RA), отведение II (положительный электрод LL, отрицательный электрод RA), отведение III (положительный электрод LL, отрицательный электрод LA) или другая модификация грудных электродов.[3] Трехэлектродный мониторинг обычно достаточно хорош для отслеживания сердечного ритма, определения зубцов

* В оригинале – буквально «фибрилляции желудочков типа «пируэт» *(Прим. гл. ред. пер.)*

R для синхронизированной электроимпульсной терапии при кардиоверсии и выявления фибрилляции желудочков. Однако его недостаточно для диагностики более сложных аритмий, таких как дифференциальная диагностика блокад правой ножки пучка Гиса (БПЛНГ) от блокад левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) или желудочковой тахикардии (ЖТ) от суправентрикулярной тахикардии (СВТ) с аберрантным желудочковым проведением, для которой необходимо «истинное» отведение V_1. Трехэлектродная система также не подходит для мониторирования сегмента ST, так как не обеспечивает мониторинга во многих отведениях, а именно в грудных, которые часто являются наиболее чувствительными для выявления ишемии. В более старых источниках литературы[4] предполагалось, что модифицированные грудные электроды, такие как CS_5 (электрод RA располагался под правой ключицей, а электрод LA помещался в позицию V_5) или CB_5 (электрод RA в центре правой лопатки, а электрод LA в позиции V_5), могут быть приемлемыми для выявления ишемии миокарда передней стенки левого желудочка; однако эти отведения часто считаются недостаточно точными и не рекомендуются для мониторирования ишемии миокарда.

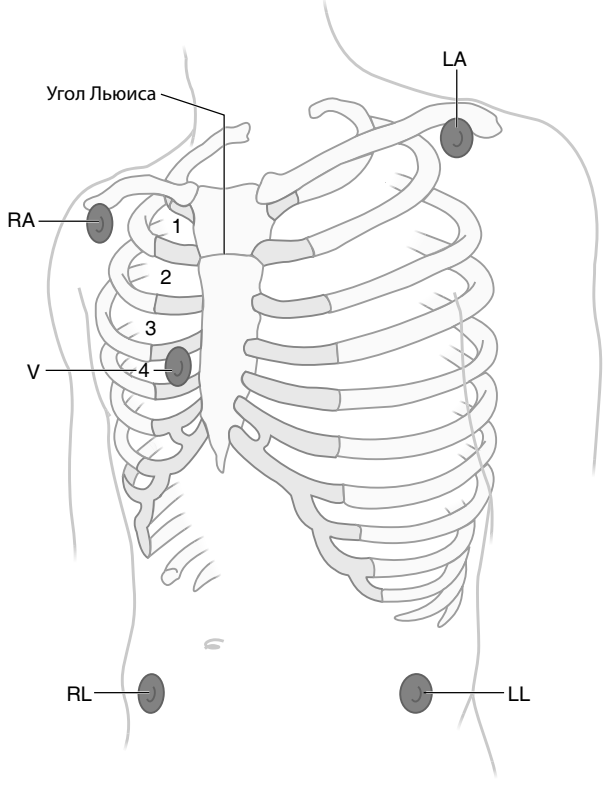


Рис. 42-9 Широко используемая пятиэлектродная система отведений, которая позволяет регистрировать любое из шести отведений от конечностей и одно грудное (V) отведение. На рисунке показано расположение отведения для записи V_1. Ограничением этой системы является возможность записи только одного грудного отведения. *(Из Drew BJ, Califf RM, Funk M, et al: Practice standards for electrocardiographic monitoring in hospital settings: An American Heart Association Scientific Statement from the Councils on Cardiovascular Nursing, Clinical Cardiology, and Cardiovascular Disease in the Young. Circulation 110:2721-2746, 2004.)*

Электрокардиографический мониторинг с пятью электродами

В пятиэлектродной системе мониторинга четыре электрода с конечностей, LA, RA, LL и RL, расположенные на соответствующих для мониторирования местах, позволяют получить любое из шести стандартных отведений (отведения I, II, III, aVR, aVL и aVF), а пятый грудной электрод может быть размещен в любую стандартную точку для отведений V_1-V_6 (Рис. 42-9). Отведение V_1 предпочтительно для специализированного мониторинга аритмий, тогда как другие грудные отведения, особенно V_3-V_5, предпочтительны для мониторинга ишемии. Пятиэлектродная мониторная система в настоящее время является стандартом для мониторирования пациентов с подозрением на периоперационную ишемию миокарда. Различия в чувствительности и специфичности между различными электрокардиографическими отведениями в диагностике ишемии миокарда обсуждаются далее.

Электрокардиографический мониторинг с десятью электродами и двенадцатью отведениями

В 1966 г. Mason и Likar применили такой вариант расположения стандартных электродов для ЭКГ в 12 отведениях, который во время теста с физической нагрузкой минимизирует артефакты, связанные с движениями конечностей.[5] При этом варианте RA- и LA-электроды прикреплялись в правой и левой подключичной ямках, а LL-электрод располагался в левой подвздошной области. Электрод RL мог быть расположен в любом месте, но обычно помещался симметрично в правую подвздошную область. Исследования показали, что в отведениях от конечностей комплексы QRS несколько отличаются по амплитуде и оси, грудные отведения также могут очень незначительно отличаться от стандартной записи в 12 отведениях, определение сегмента ST с помощью электрокардиографической системы Mason и Likar с 12 отведениями во время теста с физической нагрузкой подвергалось артефактам только в силу случайных причин по сравнению со стандартной регистрацией ЭКГ в 12 отведениях.[6] Главное преимущество кардиомониторов, в которых используется система Mason–Likar с 12 отведениями, заключается в том, что мониторирование сегмента ST позволяет анализировать все 12 отведений и подавать сигнал тревоги при изменениях сегмента ST независимо от того, какие отведения отображаются на прикроватном или центральном мониторе. Следовательно, если на мониторе выведено II отведение, а у пациента возникает транзиторная ишемия, отображающаяся в отведении V_5, будет включен сигнал тревоги. Не все производители, которые предлагают систему отведений Mason–Likar, выполняют полный анализ сегмента ST в 12 отведениях, и не всегда сохраняется информация по всем 12 отведениям, которую впоследствии можно распечатать. Другим преимуществом системы Mason–Likar с 12 отведениями является возможность отображать на мониторе одновременно больше, чем одно грудное отведение. Недостатком этой системы кардиомониторинга является тот факт, что требуется 10 электродов и 6 грудных электродов часто мешают диагностическому процессу (напр., эхокардиографии, рентгенографии грудной клетки) и неотложным мероприятиям (точки для дефибрилляции). Кроме того, грудные электроды трудно сохра-

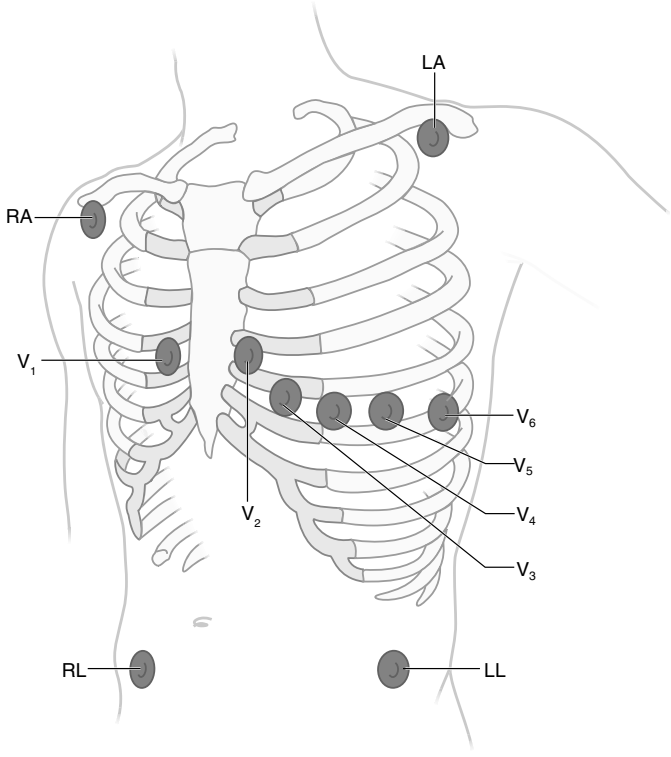


Рис. 42-10 Электрокардиографическая (ЭКГ) система Mason – Likar с 12 отведениями. Анатомическая локализация грудных отведений такая же, аналогичная стандартной электрокардиограмме в 12 отведениях, за исключением того, что позиции стандартных отведений от конечностей для записи ЭКГ в 12 отведениях с запястий и голеней перемещены на туловище. *(Из Drew BJ, Califf RM, Funk M, et al: Practice standards for electrocardiographic monitoring in hospital settings: An American Heart Association Scientific Statement from the Councils on Cardiovascular Nursing, Clinical Cardiology, and Cardiovascular Disease in the Young. Circulation 110:2721-2746, 2004.)*

нять закрепленными на одном месте у пациентов с крупным размером груди или выраженном волосяном покрове грудной клетки (Рис. 42-10).

Холтеровское мониторирование

Холтеровское мониторирование, изначально кардиологическая методика, используется многими анестезиологами для документирования периоперационных эпизодов аритмии и ишемии. При холтеровском мониторировании электрокардиографическая информация с двух или трех биполярных отведений записывается маленьким регистратором. Электрокардиографические сигналы регистрируются в течение 48 *ч*. Впоследствии данные проходят через систему воспроизведения, и выполняется анализ электрокардиографических сигналов. В большинстве современных систем воспроизводящее устройство включает в себя специальный компьютер для быстрого анализа и автоматического распознавания аритмий и ишемии.

Ранее значительным препятствием к широкому применению традиционного холтеровского мониторирования в периоперационном периоде был отсроченный, ретроспективный анализ и интерпретация. Это ограничение было в некоторой степени преодолено холтеровскими мониторами, работающими в реальном времени, которые записывают специфические электрокардиографические эпизоды для последующего воспроизведения и в то же время анализируют ритм и сегмент ST в реальном времени для оповещения пользователя о наступлении события.[7,8] Несмотря на значительный технический прогресс, использование устройств для холтеровского мониторирования продолжает ограничиваться преимущественно клиническими исследованиями.

Интерпретация и ведение аритмий

Существуют некоторое сомнение, что во время продолжительного визуального электрокардиографического мониторинга на дисплее монитора некоторые аритмии могут оказаться распознанными. Давно было показано, что сотрудники отделения интенсивной терапии, специализирующегося на лечении коронарных больных, не распознают опасные желудочковые аритмии у 84% своих пациентов.[9] Впоследствии были созданы компьютеризированные мониторы для обнаружения аритмий с целью увеличить частоту распознавания патологических, потенциально опасных ритмов. В мониторах используются собственные усовершенствованные алгоритмы, такие как диагностические системы распознавания, измерения ширины, начала, окончания и амплитуды комплекса QRS, и расчет площади комплексов для их классификации в морфологические группы.[10,11] Большинство мониторов способны распознавать потенциально фатальные аритмии, такие как выраженная брадикардия или асистолия и опасные тахиаритмии, такие как ЖТ и фибрилляция желудочков. В то же время нет опубликованных исследований по оценке точности, чувствительности и специфичности этих автоматизированных мониторов, распознающих аритмии в реальном времени. Однако было показано, что выявление клинически значимых аритмий в кардиологическом ОИТ значительно улучшается, если медсестра смотрит на монитор и обращает внимание на тревоги.[12] Таким образом, современные компьютеризированные мониторные системы все еще не достигли уровня точности, достаточного для того, чтобы отказаться от обслуживания человеком; тревоги должны быть распознаны, и должна быть своевременно выполнена интерпретация ЭКГ компетентным лицом.

Диагностика аритмий

Аритмии часто встречаются во время и после хирургических операций и имеют множество причин. Послеоперационные нарушения ритма наиболее вероятно встречаются у пациентов с органическими заболеваниями сердца. Пусковым фактором для аритмии после хирургической операции являются обычно транзиторные нарушения, такие как гипоксемия, ишемия миокарда, избыток катехоламинов или электролитные расстройства[13]. Используя периоперационное холтеровское мониторирование, Mahla и соавт.[14] провели оценку влияния анестезии и хирургического вмешательства на течение желудочковых нарушений ритма (преждевременных желудочковых сокращений и периодически повторяющихся желудочковых сокращений: пируэтов и неустойчивой ЖТ), отмеченных в предоперационном периоде у пациентов с органическими заболеваниями сердца, подвергающихся некардиальным хирургическим операциям. Согласно их заключению, частота желудочковых нарушений ритма не связана с неблагоприятными кардиологическими последствиями. Случаи периоперацион-

ных нарушений ритма у пациентов с неблагоприятным исходом (8%) не отличались от таковых у пациентов с хорошим исходом. Пациенты, подвергающиеся кардиохирургическим вмешательствам, очевидно, имеют бóльшую частоту нарушений сердечного ритма. Частота возникновения новых пароксизмов фибрилляции предсердий после кардиохирургических операций приближается к 33%, такие аритмии ассоциируются с худшими исходами[15]. Необходимо несколько основных условий для развития периперационных нарушений ритма.

1. *Общие анестетики.* Ингаляционные анестетики, такие как галотан или энфлуран, вызывают аритмии, вероятно, за счет механизма *re-entry*[16]. Галотан также повышает чувствительность миокарда к эндогенным и экзогенным катехоламинам. Препараты, блокирующие обратный захват норадреналина, такие, как кокаин и кетамин, могут способствовать развитию эпинефрин-индуцированных аритмий (см. Гл. 23). И напротив, ингаляционные анестетики могут оказывать антифибрилляторный эффект при острой коронарной окклюзии и реперфузии, во всяком случае в экспериментальной модели на собаках.[17] Севофлуран может вызвать выраженную брадикардию и узловой ритм при использовании в высоких концентрациях во время индукции у младенцев,[18] а десфлуран может удлинять QTc в течение первой минуты анестезии у пациентов с нормальным миокардом.[19]
2. *Местные анестетики.* Регионарная анестезия, обеспечиваемая центральной нейроаксиальной блокадой, спинальной или эпидуральной анестезией, может быть связана с глубокой, хотя и транзиторной, фармакологической десимпатизацией. Этот феномен может вызвать доминирование парасимпатической нервной системы, ведущее к развитию брадиаритмий, от незначительных до очень тяжелых, особенно, если блок распространяется на очень высокие грудные уровни (см. Гл. 51). Непреднамеренное внутривенное введение большой дозы местного анестетика может привести к асистолии и остановке сердца, которые очень трудно лечить.[20] Одним из средств лечения предположительно может быть назначение 20% интралипида.[21,22]
3. *Патологические изменения артериальных газов крови и электролитов.* Избыточная гипервентиляция, особенно при низком уровне калия плазмы крови, может вызвать тяжелые аритмии сердца.[23] Колебания газов крови и электролитов могут привести к аритмиям по механизму *re-entry* или за счет нарушения 4-й фазы деполяризации в проводящих волокнах. Электролитные нарушения, связанные с искусственным кровообращением, также могут приводить к интраоперационным аритмиям (см. Гл. 54 и 60).
4. *Эндотрахеальная интубация* может быть наиболее частой причиной аритмий во время хиругических операций и часто связана с гемодинамическими нарушениями, вызванными вегетативными рефлексами (см. также Гл. 50).
5. *Вегетативные рефлексы.* Вагусная стимуляция может вызвать синусовую брадикардию и способствовать механизму выскальзывания желудочковых ритмов. Она также может приводить к атриовентрикулярной блокаде и даже асистолии. Эти рефлексы могут быть связаны с тракциями брюшины или прямым давлением на блуждающий нерв при операциях на каротидных сосудах (см. Гл. 62). Во время катетеризации яремной вены стимуляция каротидного синуса при пальпации шеи может привести к брадиаритмиям. Специфические рефлексы, такие как окулокардиальный рефлекс, также могут вызвать тяжелую брадикардию или асистолию.
6. *Стимуляция центральной нервной системы и дисфункция вегетативной нервной системы.* Множество электрокардиографических аномалий может возникнуть у пациентов с внутричерепной патологией, особенно при субарахноидальном кровоизлиянии. Эти аномалии наиболее часто проявляются в виде изменений сегмента ST и зубца T и легко могут имитировать ишемию миокарда и инфаркт (см. Гл. 63).[24] Механизм возникновения этих аритмий, должно быть, связан с изменениями тонуса вегетативной нервной системы.
7. *Предшествующее заболевание сердца.* Это, вероятно, наиболее частая причина возникновения нарушений ритма во время анестезии и операции.[25] У пациентов с существовавшей ранее склонностью к предсердным или желудочковым аритмиям наиболее вероятно развитие нарушений ритма во время или после операции в ответ на периоперационный стресс либо вторично в связи с острой отменой пероральных антиаритмических препаратов, наиболее часто – β-блокаторов.
8. *Катетеризация центральных вен:* введение катетеров или проводников в центральные сосуды часто приводит к аритмиям (см. Гл. 40).
9. *Хирургические манипуляции со структурами сердца.* Аритмии часто наблюдаются во время наложения швов на предсердия или при установке венозных канюль для искусственного кровообращения во время кардиохирургических операций (см. Гл. 60 и 83). Они обычно ограничены по продолжительности и купируются по окончании манипуляции.
10. *Локализация хирургического вмешательства.* В стоматологической хирургии зачастую возникают нарушения ритма вследствие глубокой стимуляции симпатической и парасимпатической нервной системы.[26] Часто наблюдаются узловые ритмы, которые могут быть вызваны стимуляцией автономной части пятого черепномозгового нерва. Окулокардиальный рефлекс приводит к тяжелой брадикардии в ответ на тракцию прямой мышцы орбиты. Этот рефлекс, опосредованный тройничным нервом по афферентному пути и блуждающим нервом по эфферентному пути, особенно легко вызывается у новорожденных и детей и часто возникает во время операций по поводу косоглазия.

После того как аритмия распознана, возникают вопросы, вызывает ли она гемодинамические нарушения, какой требуется вариант лечения и насколько экстренно должна быть начата терапия? Лечение должно быть начато немедленно, если аритмия вызывает значительные гемодинамические расстройства. Неотложное лечение также должно быть назначено, если аритмия является предвестницей другой, более тяжелой аритмии (напр., частая политопная желудочковая экстрасистолия (ЧПЖЭС) с феноменом «R на T» может привести

к фибрилляции желудочков). Немедленного внимания требуют аритмии, в основе которых лежат определенные заболевания сердца (напр., любая тахикардия у пациента со стенозом митрального клапана, аортальным стенозом или ишемической болезнью сердца). Аритмии могут быть классифицированы по частоте сердечных сокращений или по анатомическому происхождению в самом сердце. По частоте сердечных сокращений аритмии могут быть разделены на три категории: брадиаритмии (частота сердечных сокращений < 60 *мин*$^{-1}$), тахиаритмии (частота сердечных сокращений >100 *мин*$^{-1}$) и блокады проведения (с любой частотой сердечных сокращений). Анатомическое происхождение аритмий может быть желудочковым, наджелудочковым, узловым или любым. Диагностика и лечение аритмий могут быть упрощены благодаря использованию следующей контрольной карты при наблюдении за экраном:

1. Какова частота сердечных сокращений?
2. Является ли ритм правильным?
3. Предшествует ли каждому комплексу QRS зубец P?
4. Является ли комплекс QRS нормальным?
5. Является ли ритм опасным?
6. Требует ли ритм назначения лечения?

Ниже приведен анализ наиболее часто встречающихся интраоперационных аритмий.

Синусовая брадикардия

Диагноз синусовой брадикардии устанавливается, когда водитель ритма находится в синоатриальном узле, но частота сердечных сокращений меньше, чем в норме. Этиологические факторы включают действие лекарственных препаратов, острый нижний инфаркт миокарда, гипоксию, вагусную стимуляцию и высокую симпатическую блокаду. Синусовая брадикардия составляет приблизительно 11% интраоперационных аритмий.

1. *Частота сердечных сокращений:* менее 60 *мин*$^{-1}$. У пациентов, находящихся на постоянной терапии β-блокаторами, определяется, если частота сердечных сокращений менее 50 *мин*$^{-1}$.
2. *Ритм:* регулярный, за исключением случайных выскальзывающих сокращений из зон других водителей ритма.
3. *P/QRS:* отношение 1:1
4. *QRS-комплекс:* нормальная морфология
5. *Значение:* частота сердечных сокращений менее 40 *мин*$^{-1}$ плохо переносится даже здоровыми пациентами и должна оцениваться по влиянию на сердечный выброс. Лечение рекомендовано при гипотензии, желудочковых аритмиях или в случае наличия признаков плохого периферического кровообращения. Синусовая брадикардия может быть частью синдрома слабости синусового узла, при котором дисфункция синусового узла может вызывать брадикардию, блокаду сердца, тахиаритмию или чередование брадиаритмии и тахиаритмии.[27]
6. *Лечение:* обычно не требуется. Когда лечение считается необходимым, может применяться следующий подход: (1) атропин, от 0,5 до 1,0 *мг* внутривенно болюсом с повторением каждые 3-5 *мин* до 0,04 *мг/кг* или приблизительно 3 *мг* для среднего пациента мужского пола весом 75 *кг*; (2) эфедрин, от 5 до 25 *мг* внутривенно болюсом; (3) дофамин или добутамин (если артериальное давление низкое), внутривенная инфузия от 5 до 20 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$; (4) эпинефрин, внутривенная инфузия от 2 до 10 *мкг/мин*; (5) изопротеренол, внутривенная инфузия от 2 до 10 *мкг/мин*. При тяжелой и рефрактерной к действию лекарственных препаратов синусовой брадикардии может потребоваться временная чрескожная или трансвенозная электрокардиостимуляция. Немедленное назначение чрескожной электрокардиостимуляции особенно необходимо у пациентов с симптомной брадикардией.

Синусовая тахикардия

Водителем ритма у пациентов с синусовой тахикардией является синусовый узел, но частота сердечных сокращений больше, чем в норме. Синусовая тахикардия – наиболее часто встречающаяся аритмия в периоперационном периоде. Она встречается с такой частотой, что ее не включают в большинство исследований случаев аритмий. Частыми причинами являются боль, неадекватная анестезия, гиповолемия, лихорадка, гипоксия, гиперкапния, сердечная недостаточность и действие лекарственных препаратов.

1. *Частота сердечных сокращений:* более 100 *мин*$^{-1}$ у взрослых пациентов и может быть выше 170 *мин*$^{-1}$. Пациенты с тяжелым течением ИБС могут не переносить даже такую низкую частоту сердечных сокращений, как 70-80 *мин*$^{-1}$, и у них может развиться субэндокардиальная ишемия. Аналогично, пациенты с тяжелым митральным или аортальным стенозом могут быть чувствительны даже к умеренному увеличению частоты сердечных сокращений.
2. *Ритм:* регулярный.
3. *P/QRS:* отношение 1:1
4. *QRS-комплекс:* нормальный, но может сочетаться с депрессией сегмента ST при значительном увеличении частоты сердечных сокращений, приведшему к ишемии миокарда.
5. *Значение:* длительная тахикардия у пациентов с основным кардиологическим заболеванием может вызвать ИМ и застойную сердечную недостаточность (ЗСН) в результате повышенной работы миокарда и сниженной доставки кислорода, вследствие уменьшения времени диастолической перфузии коронарных сосудов. Основная диагностическая проблема возникает, когда частота сердечных сокращений достигает 150 *мин*$^{-1}$, так как это частота, характерная как для синусовой тахикардии, так и для пароксизмальной предсердной тахикардии или для трепетания предсердий с блоком проведения 2:1. Иногда эти три аритмии можно дифференцировать с помощью массажа каротидного синуса или внутривенного введения эдрофония (ингибитора ацетилхолинэстеразы), или аденозина фосфата.
6. Лечение: нужно лечить нарушения, лежащие в основе тахикардии. Наиболее частыми причинами являются гиповолемия и поверхностная анестезия. У пациентов с ишемической болезнью сердца, у которых развивается тахикардия, разумно назначение β-блокаторов для предотвращения ишемии

миокарда, независимо от того, имеются ли изменения сегмента ST. У этих пациентов также необходимо обращать внимание на наличие гиповолемии и других причин тахикардии.

Синусовая аритмия

При синусовой аритмии импульсы исходят из СА-узла, но ритм характеризуется меняющейся частотой. Интервал PR нормальный, так же как и комплекс QRS. Наиболее часто, но не всегда, частота сердечных сокращений повышается на вдохе и снижается на выдохе. Эта аритмия чаще встречается у детей, чем у взрослых. Частота сердечных сокращений колеблется от 60 до 100 *мин*$^{-1}$, ритм нерегулярный, отношение P/QRS 1:1 и комплекс QRS имеет нормальную морфологию. Синусовая аритмия имеет небольшое клиническое значение, она считается нормальной находкой и не требует лечения.

Преждевременные предсердные сокращения

Эктопический водитель ритма, расположенный в левом или правом предсердии, вызывает преждевременные предсердные сокращения (ППС).* Форма зубца P отличается от обычного зубца синусового узла, и он может быть инвертирован. Интервал PR может быть короче или длиннее, чем в норме, в зависимости от локализации эктопического фокуса и рефрактерности АВ-проводящего пути. ППС распространяются через атриовентрикулярный узел и проводящую систему желудочков и ретроградно достигают СА-узла, вновь запуская синусовый водитель ритма. Следовательно, интервал от ППС до следующего синусового сокращения является нормальным синусовым циклом (т.е. без компенсаторной паузы). Отсутствие компенсаторной паузы является важным отличительным признаком между ППС и желудочковым преждевременным сокращением (ЖПС). Иногда ППС попадают на рефрактерный период проводящей системы желудочков, и тогда они распространяются по аберрантному проводящему пути и формируют патологический комплекс QRS. Тогда эти сокращения называют «ППС с аберрантным желудочковым проведением», и они легко могут быть приняты за ЖПС. В связи с тем, что период восстановления проводящей системы правого желудочка длиннее, чем левого, наиболее частая форма аберрации выглядит как БПНПГ. Полезные признаки при дифференциальной диагностике ППС с аберрантным желудочковым проведением от ЖПС включают (1) наличие предшествующего зубца P, обычно измененной формы; (2) конфигурацию комплекса QRS по типу БПНПГ; (3) наличие желудочкового комплекса rsR′ в V_1; и (4) выявление идентичности вектора электродвижущей силы вектору предшествующего сокращения, при ЖПС все эти признаки меняются на противоположные. Другими характеристиками ППС являются следующие:

1. *Частота сердечных сокращений:* вариабельна, зависит от частоты ППС.
2. *Ритм:* неправильный нерегулярный.
3. *P/QRS:* обычно 1:1. Зубцы P имеют различную форму и могут даже замаскироваться в комплексе QRS и зубце T. Случается, что зубец P образуется так рано, что попадает на период рефрактерности желудочков, и возникает непроведенное сокращение предсердий.
4. *Комплекс QRS:* обычно нормальный, если нет аберрантного желудочкового проведения.
5. *Значение:* по данным одного исследования, ППС составляла 10% всех интраоперационных аритмий. Они имеют небольшое клиническое значение, но частые ППС могут приводить к другим, более серьезным наджелудочковым аритмиям или могут быть признаком дигиталисной интоксикации.
6. *Лечение:* требуется редко.

Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия

Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия (ПСВТ) характеризуется быстрым регулярным ритмом, как правило, с узким комплексом QRS и отсутствием нормального синусового зубца P. Добавление тахикардий, связанных с АВ-узлом (Рис. 42-11), вызванных *re-entry* в АВ-узле, наличием явных или скрытых дополнительных проводящих АВ-путей или, реже, *re-entry* в СА-узле, согласуется с удобной классификацией аритмий. Эктопические предсердные или эктопические узловые тахикардии относятся к менее частым СВТ. Другим вариантом является необычная или длительно существующая синусовая тахикардия. ПСВТ обычно внезапно начинаются и внезапно заканчиваются. ПСВТ легко отличить от тахисистолической формы фибрилляции предсердий, которая является неправильным ритмом, и от тахисистолической формы трепетания предсердий, при которой есть волны трепетания.

1. *Частота сердечных сокращений:* от 130 до 270 *мин*$^{-1}$.
2. *Ритм:* обычно регулярный, если только импульсы не возникают из множества предсердных фокусов.
3. *P/QRS:* обычно 1:1, хотя зубец P часто скрыт в комплексе QRS и зубце T.
4. *Комплекс QRS:* обычно нормальный, но могут наблюдаться изменения ST-T, свидетельствующие об ишемии. Может возникнуть аберрация (выпадение) желудочкового проведения и затруднить дифференциальную диагностику с ЖТ. Также СВТ может быть спутана с синусовой тахикардией, трепетанием предсердий и фибрилляцией предсердий. Для дифференциальной диагностики этих ритмов традиционно используются массаж каротидного синуса или введение эдрофония (5-10 *мг* внутривенно). Реже используется аденозин (6-12 *мг* внутривенно) для замедления частоты сердечных сокращений за счет транзиторного увеличения степени атриовентрикулярного блока или для купирования аритмии.[28] Чреспищеводные электрокардиографические отведения могут быть также полезны для лучшей идентификации предсердной активности.[29]
5. *Значение:* ПСВТ может встречаться у 5% здоровых молодых взрослых и у пациентов с синдромом Вольфа – Паркинсона – Уайта или другими синдромами предвозбуждения желудочков. ПСВТ

* Предсердные экстрасистолы *(Прим. ред. пер.)*

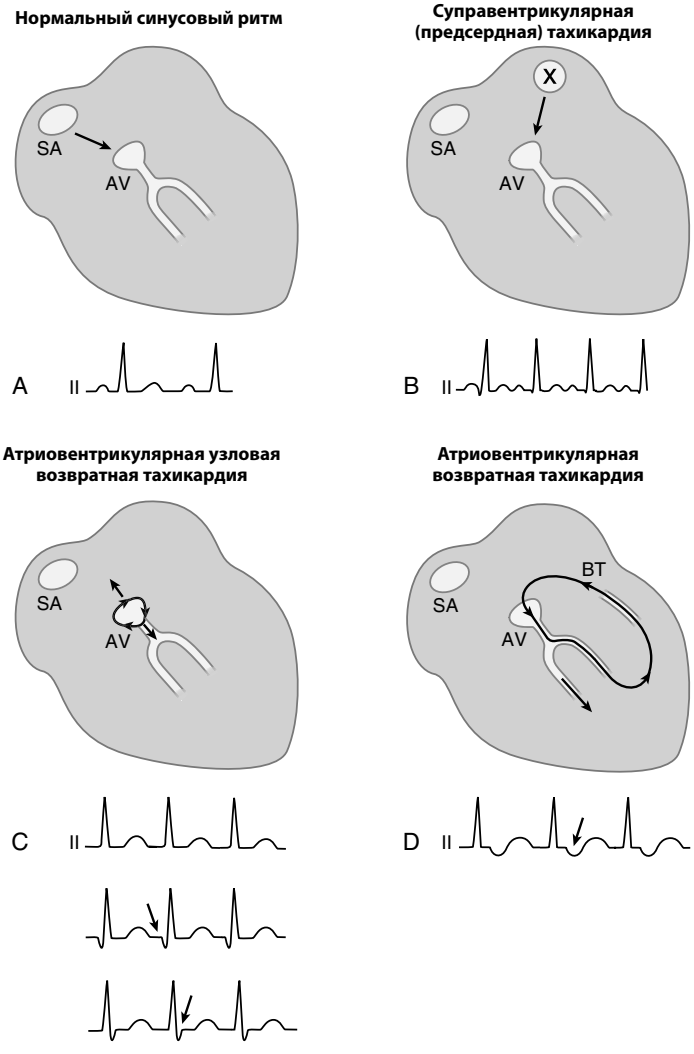


Рис. 42-11 Основные типы суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии. **A**, Нормальный синусовый ритм. **B**, Предсердная тахикардия. Фокус (X) вне синусового узла (SA) возбуждается автоматически с высокой частотой. **C**, Атриовентрикулярная (AB) возвратная (re-entry) узловая тахикардия. Сердечные стимулы дают начало волне возбуждения, которая циркулирует вокруг области AB узла (соединения). В результате этого ретроградные зубцы P могут скрываться в комплексе QRS или появляться непосредственно перед или сразу после комплекса QRS (стрелки) из-за почти одновременной активации предсердий и желудочков. **D**, Такой же тип механизма *re-entry* (кругового движения) может возникать при наличии дополнительного пути (ДП) при синдроме Вольфа – Паркинсона – Уайта. Этот механизм называется атриовентрикулярной реципрокной (т. е. возвратной) тахикардией (АВРТ). Обратите внимание на отрицательные зубцы P (стрелка) в отведении II, сразу после комплекса QRS. (При АВРТ зубец P в отведении II может быть отрицательным или изоэлектричным). *(Из Goldberger AL: Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach, 7th ed. St Louis, CV Mosby, 2006.)*

составляет 2,5% аритмий, встречающихся во время анестезии. Эта аритмия не связана с каким-либо истинным заболеванием сердца или общим заболеванием. Во время анестезии ПСВТ может внезапно возникнуть вследствие изменения тонуса вегетативной нервной системы, действия лекарственных препаратов или изменения внутрисосудистого объема и может вызвать тяжелые гемодинамические расстройства. Иногда СВТ может быть связана с АВ-блокадой за счет высокой частоты сокращения предсердий и медленного АВ-проведения. ПСВТ с блокадой 2:1 обусловлена у многих пациентов дигиталисной интоксикацией.

6. *Лечение:* хотя эта аритмия обычно не связана с гемодинамическими расстройствами, для ее лечения могут быть предприняты следующие меры:
   - Вагусные приемы, такие как массаж каротидного синуса, должны применяться только с одной стороны.[30]
   - Аденозин, являющийся препаратом выбора, назначается в виде быстро (за 2 *с*) вводимого болюса в дозе 6 *мг*, предпочтительно через переднюю кубитальную или центральную вену. Если не достигнут эффект, могут быть назначены вторая и третья дозы аденозина 12-18 *мг* в виде быстрого внутривенного болюса.[31]
   - Верапамил (2,5-10 *мг* внутривенно) успешно купирует около 90% случаев СПТ по типу *re-entry* АВ узла.[32] В отличие от аденозина верапамил имеет преимущество за счет обеспечения более длительного эффекта.
   - Амиодарон (нагрузочная доза – инфузия 150 *мг* в течение 10 *мин*) рекомендован в последнее время.[33]
   - Эсмолол (1 *мг/кг* болюсом и 50-200 *мг/кг/мин в* виде инфузии), как было показано, эффективен.[34]
   - Эдрофоний или неостигмин могут быть назначены в виде внутривенного болюса.[35]
   - Фенилэфрин (100 *мкг* внутривенно болюсом) назначается при наличии у пациента гипотензии.[36]
   - Внутривенная дигитализация выполняется с помощью одного из короткодействующих дигиталисных препаратов: уабаин (0,25-0,5 *мг* внутривенно) или дигоксин (0,5-1,0 *мг* внутривенно).[36]
   - Быстрая сверхчастая электрокардиостимуляция с целью подавления эктопического очага[37].
   - Синхронизированная кардиоверсия может быть выполнена с постепенно увеличивающейся энергией разрядов 100, 200, 300 и 360 *Дж*, предпочтительно после легкой премедикации седативными препаратами.[38] Радиочастотная

катетерная абляция получила развитие как окончательный, длительно действующий метод лечения наиболее упорной АВ возвратной или очаговой предсердной СВТ.[39]

Трепетание предсердий

Трепетание предсердий чаще всего представляет собой макро-*re-entry* аритмию, которая циркулирует особым образом в правом предсердии (т.е. против часовой стрелки, если наблюдать из ангиографической левой передней косой проекции). Так как она связано с очень высокой частотой сокращений, ей обычно сопутствует АВ блокада. Обычно присутствуют классические пилообразные волны трепетания (волны F) (Рис. 42-12). Характерными для трепетания предсердия являются следующие признаки:

1. *Частота сердечных сокращений:* Частота сокращения предсердий от 250 до 350 *мин*$^{-1}$ с частотой сердечных сокращений желудочков около 150 *мин*$^{-1}$ (блокада АВ проведения 2:1, степень блокады может изменяться).
2. *Ритм:* Ритм предсердий регулярный. Ритм желудочков может быть регулярным, если имеется фиксированная степень проведения АВ блокады, или нерегулярным, если степень проведения варьирует.
3. *P/QRS:* Обычно имеет место блокада 2:1 с частотой сокращения предсердий 300 *мин*$^{-1}$ и желудочков 150 *мин*$^{-1}$, но степень блокады может варьировать от 2:1 до 8:1. Волны F лучше всего видны в отведениях V_1, II и пищеводных отведениях.
4. *Комплекс QRS:* Нормальный, зубцы T скрываются в волнах f.
5. *Значение:* трепетание предсердий не всегда указывает на наличие тяжелого заболевания сердца. Оно может наблюдаться у пациентов с ИБС, митральным пороком, тромбоэмболией легочной артерии, гипертиреозом, травмой сердца, опухолью сердца и миокардитом.
6. *Лечение:* фармакологическая или синхронизированная электрическая кардиоверсия, если она показана, должна быть выполнена только после тщательного обсуждения или оценки вероятности тромбоэмболических событий. Начальное лечение должно включать контроль ответного ритма желудочков на препараты, замедляющих АВ проведение:
   - β-блокаторы, такие, как эсмолол (1 *мг/кг* внутривенно болюсом) или пропранолол.
   - Блокаторы кальциевых каналов, такие, как верапамил (5-10 *мг* внутривенно) или дилтиазем.[40] β-блокаторы и блокаторы кальциевых каналов также эффективны в качестве фармакопрофилактических средств для предотвращения послеоперационной предсердной тахиаритмии после торакальных или кардиохирургических операций.[41]
   - Если желудочковый ответ слишком быстрый или имеет место гемодинамическая нестабильность, или оба фактора одновременно, должны быть использованы следующие рекомендации:
   - Синхронизированная электрическая кардиоверсия, начиная с относительно высокой энергии 100 *Дж* с постепенным повышением до 360 *Дж*, если есть показания.
   - Показано, что препарат, относящийся к III классу антиаритмических средств, ибутилид (Корверт, 1 *мг* в 10 *мл* физиологического раствора или 5% раствора глюкозы в виде медленной внутривенной инфузии в течение 10 *мин*, согласно инструкции), восстанавливает синусовый ритм у большинства пациентов с относительно недавним началом пароксизма трепетания предсердий.[42] Введение может быть повторено еще один раз, и хотя это очень эффективный метод, через несколько часов после назначения ибутилида может возникнуть жизнеугрожающая тахикардия «пируэт» (обсуждаемая ниже), в связи с чем, необходимо мониторирование сердечного ритма в течение 4-8 *ч* после окончания лечения.
   - Новокаинамид (5-10 *мг/кг* для внутривенной нагрузочной дозы, вводимой не быстрее, чем 0,5 *мг/кг/мин*) используется нечасто в попытке восстановить синусовой ритм после того, как достигнут адекватный контроль ритма желудочков.[43]
   - Амиодарон (внутривенная инфузия 150 *мг* в течение 10 *мин* с продолжением со скоростью 1 *мг/мин* внутривенно в течение 6 *ч*, затем 0,5 *мг/мин* внутривенно в течение 18 *ч* с последующим снижением дозы для внутривенного введения или с переходом на пероральный прием), как было недавно показано, является эффективным препаратом.

Фибрилляция предсердий

В основе фибрилляции предсердий лежит очаг, генерирующий очень быстрый и нерегулярный ритм без зубцов P на ЭКГ; вместо них наблюдается только фибрилляция (f-волны, см. Рис. 42-12). Это наиболее часто встречающийся нерегулярный ритм. Он часто описывается, как нерегулярно нерегулярный и может сопровождаться дефицитом пульса. Он имеет следующие характерные признаки:

1. *Частота сердечных сокращений:* частота сокращения предсердий от 350 до 500 *мин*$^{-1}$, частота сокращений желудочков от 60 до 170 *мин*$^{-1}$.
2. *Ритм:* нерегулярно нерегулярный.
3. *P/QRS:* зубец P отсутствует и замещается волнами f либо видимая активность предсердий полностью отсутствует.
4. *Комплекс QRS:* нормальный.
5. *Значение:* причины фибрилляции предсердий такие же, как и при трепетании предсердий. Этот ритм часто связан с серьезным заболеванием сердца, однако все чаще диагностируется идиопатическая пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Клиническое значение и лечение фибрилляции предсердий аналогично таковому при трепетании предсердий, за исключением двух важных положений. Потеря предсердного выброса при недостаточности сократительной функции предсердий может уменьшать наполнение желудочков и значительно ухудшать сердечный выброс. Через 24-48 *ч* от начала фибрилляция предсердий может ассоциироваться с формированием предсердных тромбов, которые

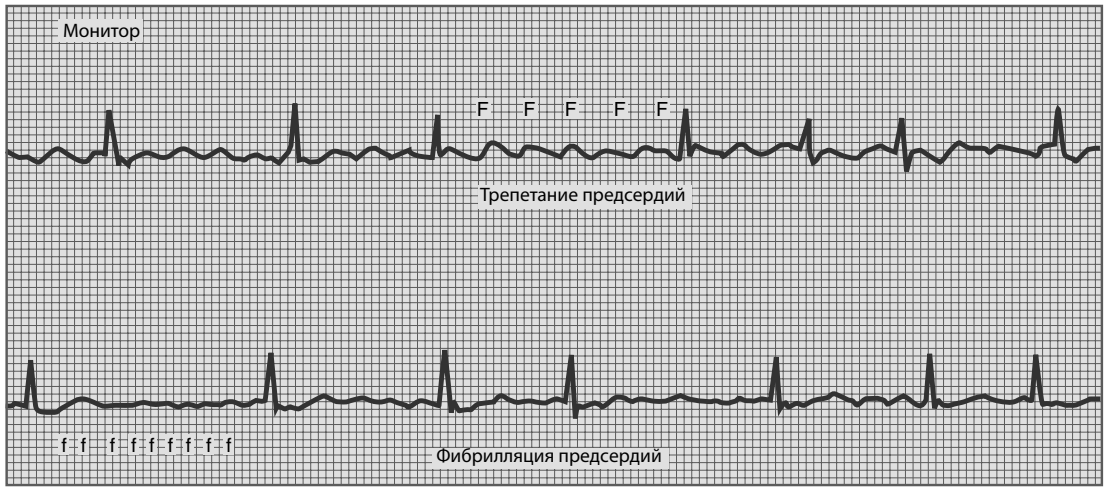


Рис. 42-12 Трепетание и фибрилляция предсердий. Обратите внимание на «пилообразные» волны F при трепетании предсердий и нерегулярные волны фибрилляции (f волны) при фибрилляции предсердий. *(Из Goldberger AL: Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach, 7th ed. St Louis, CV Mosby, 2006.)*

могут привести к легочной или системной эмболии. Фибрилляция предсердий – наиболее частая послеоперационная аритмия, и она имеет значительные последствия для здоровья пациента. Послеоперационная фибрилляция предсердий осложняет до 8% всех некардиальных оперативных вмешательств, от 3 до 30% некардиальных торакальных операций и от 16 до 46% кардиохирургических операций. Ее возникновение связано с повышенной заболеваемостью, смертностью и более длительным и дорогостоящим пребыванием в стационаре. Риск развития фибрилляции предсердий после кардиохирургических и некардиохирургических вмешательств может быть обусловлен несколькими эпидемиологическими и интраоперационными факторами, так же как и наличием предшествующих нарушений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы. Обычно фибрилляция предсердий представляет собой транзиторный, обратимый феномен, который может развиться у пациентов, имеющих электрофизиологический субстрат для аритмии, который существовал ранее или является результатом хирургического вмешательства. Многие исследования подтверждают эффективность β-блокаторов в предупреждении послеоперационной фибрилляции предсердий. Периоперационное назначение амиодарона, соталола, недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов и сульфата магния также приводит к уменьшению частоты встречаемости фибрилляции предсердий.[44]

6. *Лечение:*
   - *Остро возникшая фибрилляция предсердий:* лечение острой фибрилляции предсердий очень похоже на лечение трепетания предсердий. Прежде всего, внимание должно быть сфокусировано на контроле ответа желудочков, особенно при назначении дилтиазема или эсмолола внутривенно. Ибутилид может восстановить синусовый ритм, но он менее эффективен, чем при лечении трепетания предсердий. Синхронизированная электрическая кардиоверсия постоянным током должна выполняться у пациентов с выраженной гемодинамической нестабильностью. Однако, если фибрилляция существует более 48 *ч*, такие попытки восстановления синусового ритма могут быть связаны с повышенным риском тромбоэмболии. У пациента с нормальной коагулограммой должно обсуждаться проведение адекватной антикоагулянтной терапии в течение 3-4 недель перед попыткой восстановить синусовый ритм. Как альтернатива, может быть назначено чреспищеводное электрокардиографическое исследование для исключения наличия предсердных тромбов. Новые результаты развития электрофизиологической технологии для дефибрилляции желудочков с использованием бифазных токов для кардиоверсии выявили преимущество по сравнению с традиционными монофазными устройствами (обсуждается ниже). Однако данные, относящиеся к эффективности бифазных токов для кардиоверсии при фибрилляции предсердий, еще продолжают уточняться. Рандомизированное, двойное слепое, многоцентровое исследование BiCard[45] продемонстрировало, что для кардиоверсии фибрилляции предсердий бифазная форма разряда наиболее эффективна, требует меньшего количества разрядов и меньшей энергии, в результате чего происходит меньше повреждений кожных покровов, чем при использовании монофазной формы разряда. Эти результаты воспроизводят данные, полученные в исследованиях фибрилляции желудочков.
   - *Длительная терапия:* длительная терапия фибрилляции предсердий различается и зависит от ряда факторов: является ли аритмия постоянной или пароксизмальной, какова природа предрасполагающего заболевания сердца и состояния функции желудочков, от наличия гемодинамической стабильности и резервов. У пожилых индивидуумов или при наличии специфических факторов риска (напр., артериальная гипертензия, сахарный диабет, тяжелая левожелудочковая систолическая дисфункция) настоятельно рекомендуется проведение антикоагулянтной терапии варфарином (кумадином). Если

трудно контролировать ритм желудочков с помощью стандартных препаратов (напр., β-блокаторов, блокаторов кальциевых каналов, сердечных гликозидов), большую пользу имеет проведение электродной катетерной абляции АВ-узла с имплантацией постоянного водителя ритма. Эта методика является не лечебной, а лишь контролирующей ритм процедурой. Она также обеспечивает регулярный ритм сокращений желудочков. Как возможный терапевтический подход у пациентов при наличии фибрилляции предсердий и вне ее пароксизма, может обсуждаться имплантация предсердных дефибрилляторов, которые функционируют так же, как их желудочковые эквиваленты (см. Гл. 43). Сегодня эти устройства имеют очень ограниченное применение. Современной лечебной электрофизиологической процедурой является транссептальная изоляция легочных вен с помощью радиочастотной катетерной абляции (см. Гл. 61).[46] При отсутствии ишемической болезни сердца и значительной систолической дисфункции левого желудочка, препаратами выбора являются антиаритмические средства Ic класса (т. е. флекаинид или пропафенон).[47] Использование препаратов Ia класса (хинидина, новокаинамида и дизопирамида) строго ограничено в связи с их существенным проаритмическим эффектом и побочными действиями на системы и органы. Для индивидуумов со значительной структурной патологией сердца приобрело популярность использование с целью подавления фибрилляции предсердий антиаритмических препаратов, блокирующих калиевые токи реполяризации (т. е. соталола[48] и амиодарона[49]). Соталол, однако, имеет гораздо более низкую эффективность в подавлении фибрилляции предсердий, чем препараты Ic класса. Новые препараты III класса показали хороший эффект восстановления синусового ритма. Ибутилид действует быстро, может купировать до 50% случаев[50] и более эффективен, чем соталол или новокаинамид. Все упомянутые препараты для лечения фибрилляции предсердий имеют серьезное побочное действие на сердечно-сосудистую систему, наиболее важными из которых являются тахикардия «пируэт» (фибрилляция желудочков)*, ЗСН, брадикардия и гипотензия[51].

Узловые ритмы

АВ-узел сам по себе и участки, расположенные непосредственно выше и ниже его, могут функционировать как водители ритма. Имеет смысл рассматривать эту эктопическую активность как аритмии из АВ соединения. Возникающий в результате зубец Р отличается от нормального и, в зависимости от локализации эктопического водителя ритма, может располагаться очень близко к комплексу QRS, быть скрытым в нем или находиться после комплекса QRS. В зависимости от частоты срабатывания эктопического водителя ритма итоговый ритм представляет собой узловую экстрасистолию; узловую квадригеминию, тригеминию или бигеминию; узловой ритм или узловую тахикардию.

1. *Частота сердечных сокращений:* вариабельна, от 40 до 180 *мин*$^{-1}$ (т.е. от узловой брадикардии до тахикардии из АВ соединения).
2. *Ритм:* регулярный.
3. *P/QRS:* 1:1, но могут быть три варианта:
4. *Ритм из верхней части узла:* импульс достигает предсердия раньше, чем желудочка; поэтому зубцы Р предшествуют QRS, но интервал PR укорочен (0,1 *с*).
   - *Ритм из средней части узла:* импульс достигает предсердия и желудочка одновременно. Зубец Р скрыт в комплексе QRS.
   - *Ритм из нижней части узла:* импульс достигает сначала желудочка, а затем предсердия, поэтому зубец Р следует за комплексом QRS.
5. *Комплекс QRS:* нормальный, но может быть изменен зубцом Р.
6. *Значение:* узловой ритм часто встречается у пациентов во время анестезии (около 20% случаев), особенно при использовании галогеносодержащих анестетиков. Узловые ритмы часто приводят к снижению артериального давления и уменьшению сердечного выброса приблизительно на 15%, но они могут снижать его на величину до 30% у пациентов с заболеваниями сердца[52].
7. *Лечение:* обычно лечения не требуется, и ритм восстанавливается спонтанно. Лечение показано, если в связи с ритмом возникает гипотензия и ухудшается перфузия тканей. Атропин, эфедрин или изопротеренол могут использоваться для повышения активности СА-узла для того, чтобы он взял на себя функцию водителя ритма. Другой возможностью является двухкамерная электрокардиостимуляция с частотой, превышающей медленный узловой ритм.

Преждевременные желудочковые сокращения

ПЖС являются результатом эктопической пейсмекерной активности, возникающей ниже АВ-соединения. ПЖС рождаются в миокарде и проводящей системе желудочков и распространяются через них, в связи с чем возникают широкие (>0,12 *с*) неправильной формы комплексы QRS. Сегмент ST обычно отклоняется в противоположном направлении отклонениям комплекса QRS. Между зубцами Р и ПЖС нет связи, но ретроградная деполяризация предсердий или блокированные синусовые сокращения могут затруднить диагностику.

Наиболее важным объектом дифференциальной диагностики являются ППС с аберрантным желудочковым проведением. Дифференциальный диагноз должен проводиться всегда, когда это возможно.

Хотя ППС обычно достигает СА-узла и запускает синусовый ритм, такое редко случается, когда эктопический водитель ритма локализован в желудочке. ПЖС часто блокирует следующую деполяризацию из СА-узла, но следующее синусовое сокращение происходит вовремя. В результате возникает полная компенсаторная пауза, состоящая из интервала от ПЖС до ожидаемого нормального комплекса QRS, который блокирован в АВ узле, и нормального синусового интервала.

* Так в тексте *(Прим. гл. ред. пер.)*

ПЖС часто встречаются во время анестезии, составляя 15% от наблюдаемых аритмий. Они гораздо чаще встречаются во время анестезии у пациентов с предшествующими заболеваниями сердца. Кроме заболеваний сердца, другие известные этиологические факторы включают расстройства электролитного и газового состава крови, лекарственные взаимодействия, стимуляцию ствола мозга и травму сердца.

1. *Частота сердечных сокращений:* Зависит от основного синусового ритма и частоты ПЖС.
2. *Ритм:* нерегулярный.
3. *P/QRS:* нет зубца P, связанного с ПЖС.
4. *Комплекс QRS:* широкий и неправильной формы, с шириной более 0,12 *с*. Если он имеет черты БПНПГ, в отведении V_1 присутствуют высокие зубцы R. Если имеет вид БЛНПГ, то обычно есть зазубренность зубца S и косо нисходящая депрессия сегмента ST.
5. *Значение:* вновь возникшие ПЖС должна рассматриваться как потенциально опасное событие, потому что в определенных клинических ситуациях аритмия может перейти в ЖТ и фибрилляцию желудочков. Такие ситуации возможны при наличии коронарной недостаточности, ИМ, дигиталисной интоксикации с гипокалиемией и гипоксемии. ПЖС наиболее вероятно предшествуют фибрилляции желудочков, если они множественные, мультифокальные или это бигеминия; возникают в уязвимом периоде предшествующей реполяризации желудочков (т. е. феномен «R на T»)[53] или появляются в короткой-длинной-короткой групповой последовательности. ПЖС являются маркерами, а не причиной более тяжелых аритмий.
6. *Лечение:* у большинства пациентов ПЖС (возникающие как единичные, в виде бигеминии, тригеминии, за исключением неустойчивой ЖТ) не нуждаются в лечении, особенно если у пациента нет острого коронарного синдрома и лечение в основном диктуется симптоматикой, связанной с ПЖС. Первым шагом в лечении является коррекция любых предрасполагающий нарушений, таких, как снижение уровня калия плазмы крови или низкое напряжение кислорода в артериальной крови. Если аритмия имеет гемодинамическое значение или если является предвестником более опасных аритмий, препаратом выбора является лидокаин в начальной болюсной дозе 1,5 *мг/кг*. Рецидивирующие ПЖС можно лечить инфузией лидокаина от 1 до 4 *мг/мин*; дополнительная терапия включает эсмолол, пропранолол, новокаинамид, хинидин, дизопирамид, атропин, верапамил, или электрокардиостимуляцию в режиме overdrive*.

Желудочковая тахикардия

Присутствие трех или более следующих друг за другом ПЖС определяют как ЖТ. Диагностические критерии включают сливные сокращения, выпавшие сокращения и АВ-диссоциацию. Специфический морфологический вид комплекса QRS может также помочь отличить ЖТ от других аритмий. ЖТ классифицируется по своей продолжительности и морфологии. По продолжительности: неустойчивая ЖТ продолжается от трех сокращений до 30 *с*, а устойчивая ЖТ продолжается 30 *с* или более. При мономорфном типе все комплексы имеют одинаковую форму, а при полиморфном типе комплексы постоянно меняют форму. Полиморфную ЖТ с удлиненным QT также называют *torsades de pointes* («пируэт»).

Следующие признаки характерны для ЖТ:

1. *Частота сердечных сокращений:* от 100 до 200 *мин*$^{-1}$.
2. *Ритм:* обычно регулярный, но может быть нерегулярным, если это пароксизмальная ЖТ.
3. *P/QRS:* обычно нет фиксированного соотношения, так как ЖТ является формой АВ-диссоциации, при которой зубцы P могут мигрировать через комплекс QRS.
4. *QRS-комплекс:* широкий, более 0,12 *с*, с такими же морфологическими критериями в отведении V_1, как при ПЖС.
5. *Значение:* острое начало угрожает жизни и требует немедленного лечения.
6. *Лечение:* если пациент гемодинамически стабилен, в настоящее время рекомендовано введение амиодарона внутривенно в однократной дозе 150 *мг* в 100 *мл* физиологического раствора или 5% глюкозы или более в течение 10 *мин* с последующей инфузией 1 *мг/мин* в течение 6 *ч*, а затем 0,5 *мг/мин* (максимальная доза для внутривенного введения 2,2 *г*/24 *ч*). Хотя амиодарон в значительно меньшей степени вызывает гипотензию, чем бретилий, его главными побочными эффектами являются гипотензия и брадикардия. Фармакологические эффекты амиодарона сохраняются более 45 дней. В прошлом для лечения ЖТ использовали с переменным успехом лидокаин и новокаинамид. Синхронизированная кардиоверсия показана в качестве немедикаментозного метода при любой тахикардии с широкими комплексами, как мономорфной ЖТ, так и при СВТ с широкими QRS. Полиморфная ЖТ с нормальным QT лечится амиодароном или кардиоверсией. Необходимо принять во внимание наличие возможных метаболических нарушений и токсического действия лекарственных препаратов и начать их лечить. Полиморфная ЖТ с удлиненным интервалом QT является более тяжелым нарушением ритма, и в настоящее время в качестве лечения рекомендована внутривенная инфузия 1 *г* сульфата магния, назначаемая повторно через 2-3 *мин*. Необходимо лечить провоцирующие тахикардию метаболические или токсические причины. В этой ситуации также может быть полезна ускоренная (overdrive) электрокардиостимуляция (Рис. 42-13).

Фибрилляция желудочков

Фибрилляция желудочков – это нерегулярный ритм, который возникает в связи с быстрым распространением импульсов из одного или нескольких желудочковых фокусов или из множественных блуждающих по желудочкам кругов *re-entry*. Желудочковые сокращения хаотичны

* Режим, при котором вначале инициативу водителя ритма за счет более высокой частоты перехватывает электрокардиостимулятор, а затем уже частоту нормализуют *(Прим. гл. ред. пер.)*

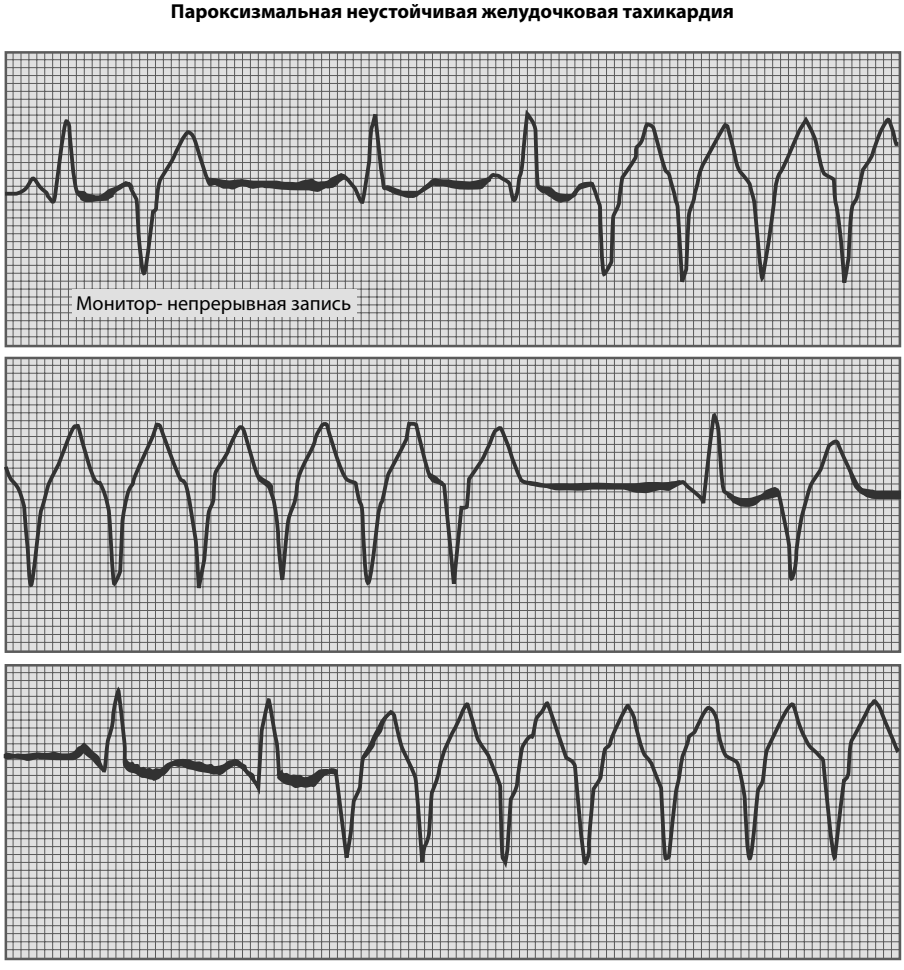


Рис. 42-13 Короткие пароксизмы желудочковой тахикардии. *(Из Goldberger AL: Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach, 7th ed. St Louis, CV Mosby, 2006.)*

и представлены на ЭКГ причудливыми комплексами различных размеров и конфигураций. Зубцы Р не определяются. Важными причинами фибрилляции желудочков являются ишемия миокарда, гипоксия, гипотермия, поражение электричеством, электролитный дисбаланс и действие лекарственных препаратов (Рис. 42-14).

Она имеет следующие характерные признаки:

1. *Частота сердечных сокращений:* высокая и совершенно беспорядочная.
2. *Ритм:* абсолютно нерегулярный.
3. *P/QRS:* не определяются.
4. *QRS-комплекс:* отсутствует.
5. *Значение:* отсутствует эффективный сердечный выброс, и жизнь поддерживается искусственными способами, такими как наружный массаж сердца.
6. *Лечение:*

- Сердечно-легочная реанимация должна быть начата незамедлительно и затем, как можно быстрее, должна быть выполнена дефибрилляция. Асинхронная наружная дефибрилляция должна быть выполнена с помощью дефибриллятора с использованием разрядов с нарастающей энергией от 200 до 360 *Дж*. Применение бифазных (и прямолинейных) трансторакальных разрядов уменьшило требуемый уровень энергии и повысило эффективность дефибрилляции желудоч-

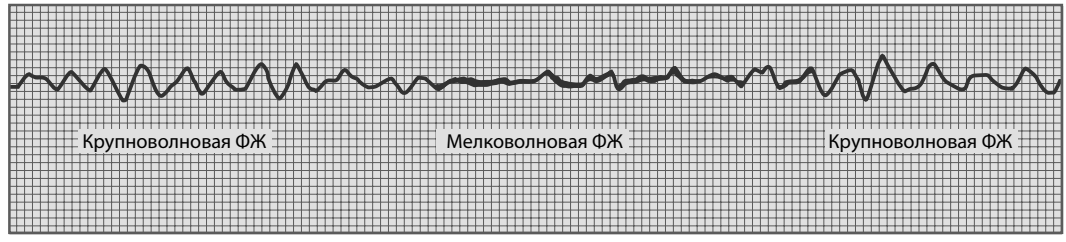


Рис. 42-14 Фибрилляция желудочков (ФЖ) крупноволновой и мелковолновой формы. *(Из Goldberger AL: Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach, 7th ed. St Louis, CV Mosby, 2006.)*

Рис. 42-15 Блокада типа Мобитц I (Венкебаха) вызывает характерный прерывающийся ритм с группировкой комплексов QRS (групповые сокращения). Обратите внимание на постепенное увеличение интервалов PR, с отсутствием комплекса QRS после третьего синусового зубца P в каждом цикле. AB –атриовентрикулярный. *(Из Goldberger AL: Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach, 7th ed. St Louis, CV Mosby, 2006.)*

ков. В проспективном, рандомизированном, многоцентровом исследовании, выполненном исследователями ZOLL[54,55], было показано, что разряд 120 *Дж* бифазного тока более эффективен, чем 200 *Дж* монофазного тока, особенно у пациентов с повышенным импедансом грудной клетки.*

- Раннее назначение 1 г магния сульфата может повышать эффективность дефибрилляции. В некоторых случаях используется адреналин для перевода фибрилляции в крупноволновую форму и повышения эффективности дефибрилляции. В качестве препарата для лечения фибрилляции желудочков добавляется также вазопрессин. Вазопрессин вводится однократно болюсом в дозе 40 единиц. После введения вазопрессина последующее введение адреналина должно быть задержано не менее чем на 5 мин. Поддерживающая медикаментозная терапия может включать лидокаин, амиодарон, бретилий, новокаинамид, фенитоин или эсмолол.
- Тахикардия «пируэт», которая может имитировать фибрилляцию желудочков или ЖТ, является жизнеугрожающей аритмией, которая возникает при нарушении реполяризации (отсюда ее связь с удлиненным интервалом QT)56. Прекращение приема препаратов, предрасполагающих к удлинению интервала QT, и коррекция электролитных нарушений являются обязательными элементами лечения тахикардии «пируэт». Неотложная терапия может включать дефибрилляцию, внутривенное введение от 1 до 2 *г* сульфата магния, внутривенное введение изопротеренола и ускоряющую электрокардиостимуляцию.[57]

* В начале 1950-х гг. в СССР Н.Л. Гурвичем и соавторами были разработаны образцы электрических дефибрилляторов, дававшие биполярный импульс; эта особенность отличала практически все серийные аппараты советского производства (ДИ-03, ДКИ-Н-02, ДИ-С-04, ДКИ-Н-05, ДКИ-Н-06, ДКИ-Н-08, ДКИ-А-01 и др.). За рубежом же с начала 1960-х гг. распространился монополярный импульс B. Lown; и лишь в последние годы можно сказать, что Запад прочно переходит на биполярный разряд *(Прим. гл. ред. пер.)*

Нарушения проводимости

Нарушения проводимости чаще всего являются хроническими и присутствуют на исходной предоперационной ЭКГ, и отражают лежащее в основе заболевания состояние миокарда или проводящей системы. Тем не менее, нарушения проводимости могут наблюдаться в начальном периоде хирургической операции или анестезии. Они могут возникать в результате простых манипуляций, таких, как введение катетера в легочную артерию через правый желудочек, но могут быть также проявлением ишемии миокарда. Интраоперационная диагностика нарушений проводимости имеет важное значение, так как высокая степень нарушения проведения (АВ-блокада II или III степени) часто имеет опасное влияние на эффективность кровообращения.

Возможны три типа блокад проводящей системы сердца: СА-блокада, АВ-блокада и блокада внутрижелудочковой проводящей системы. ЭКГ-признаки при блокаде пучка Гиса, используемые кардиологами, значительно улучшают понимание процессов проведения в сердце. При СА-блокаде, блокада импульсов происходит в синусовом узле. В связи с тем, что не происходит возбуждения предсердий, на ЭКГ отсутствуют зубцы Р. Следующее сокращение может быть нормальным синусовым, выскальзывающим узловым или выскальзывающим желудочковым сокращением.

Второй тип блокады сердца – это АВ-блокада, которая может быть полной или неполной. АВ-блокады I и II степени обычно считаются неполными, тогда как АВ-блокада III степени считается полной блокадой. АВ-блокада I степени часто встречается при здоровом сердце, но также сопровождает ИБС или назначение сердечных гликозидов. Она характеризуется удлинением PR-интервала более 0,21 *с*. Все предсердные импульсы проходят через АВ-узел к системе волокон Пуркинье. Эта форма блокады сердца обычно не требует лечения. АВ-блокада второй степени связана с проведением некоторых предсердных импульсов к АВ-узлу и системе волокон Пуркинье. Далее она подразделяется на два специфических типа. Блокада типа Мобитц I, или блокада Венкебаха, характеризуется постепенным удлинением интервала PR до тех пор, пока импульс не перестает проводиться и сокращение выпадает (Рис. 42-15). Эта форма блокады

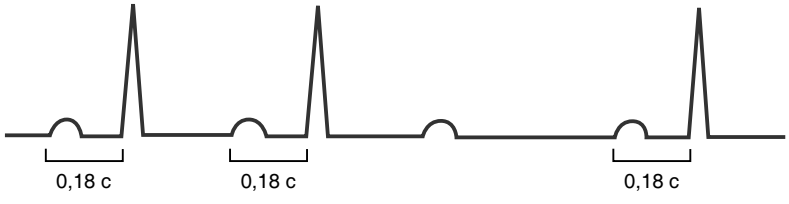


Рис. 42-16 Атриовентрикулярная блокада Мобитц тип II. Обратите внимание на то, что PR-интервалы остаются постоянными до тех пор, пока не выпадет комплекс QRS (как и при блокаде Мобитц, тип I). *(Из Goldberger AL: Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach, 7th ed. St Louis, CV Mosby.)*

относительно доброкачественная, часто обратимая и не требует электрокардиостимуляции. Она может быть вызвана дигиталисной интоксикацией или ИМ и обычно является транзиторной. Блокада Мобитц I отражает патологию АВ-узла.

Другой формой блокады II степени является блокада Мобитц тип II, которая может отражать патологию пучка Гиса и волокон Пуркинье, особенно когда комплекс QRS расширяется. При этой реже встречающейся и более тяжелой форме блокады II степени выпадение сокращений происходит без какого-либо постепенного удлинения интервала PR (Рис. 42-16). Этот тип блокады имеет серьезный прогноз, так как часто переходит в полную блокаду и может потребовать имплантации кардиостимулятора перед проведением больших хирургических вмешательств.

III степень атриовентрикулярной блокады называется также полной блокадой и возникает, когда электрическая активность не может распространиться от предсердий до системы волокон Пуркинье. Предсердные и желудочковые сокращения не связаны между собой, хотя каждая камера сокращается регулярно. Частота сокращений желудочков составляет приблизительно 40 *мин*$^{-1}$. Комплекс QRS может быть нормальным, если водитель ритма желудочков располагается в АВ-узле, но он обычно расширен более 0,12 *с*, если водитель ритма находится в миокарде желудочка (Рис. 42-17). Ритм при этом слишком медленный, чтобы поддерживать адекватный сердечный выброс, и могут развиваться синкопальные состояния, или синдром Эдемса – Стокса, а также сердечная недостаточность. Этим пациентам обычно требуется установка трансвенозного эндокардиального или эпикардиального водителя ритма для повышения частоты сердечных сокращений и сердечного выброса.

Внутрижелудочковые блокады

В нормальных условиях возбуждение из левого желудочка распространяется одновременно через левую переднюю и левую заднюю ветви пучка Гиса. Блокада или даже умеренная задержка проведения в одной из этих ветвей приводит к последовательной, а не одновременной активации соответствующих участков и вызывает характерные патологические изменения ЭКГ.

Блокада передней левой ветви. Левая ножка пучка Гиса самостоятельно разделяется дистально на две ветви: переднюю и заднюю. Блокада левой передней ветви (БЛПВ) встречается относительно часто из-за тонкости ее структуры. Она вызывает задержку активации передне-верхней стенки ЛЖ и характеризуется значительным (от –45 до –90°) отклонением электрической оси сердца влево. БЛПВ может развиться у лиц без явной кардиальной патологии, но в основном обнаруживается у пациентов с широким кругом заболеваний миокарда и проводящей системы, таких как ИБС или левожелудочковая сердечная недостаточность. Ее значение минимально и не оказывает самостоятельного влияния на прогноз.

Блокада задней левой ветви. Блокада левой задней ветви (БЛЗВ) обычно встречается гораздо реже, чем передней ветви, в связи с более плотной структурой задней ветви. Она находится в менее уязвимом участке около выходного тракта ЛЖ. БЛЗВ вызывает задержку активации задне-нижней области левого желудочка, и на электрокардиограмме признаками БЗЛВ является значительное отклонение электрической оси сердца вправо (>120°). БЗЛВ может развиться у пациентов почти с любым заболеванием сердца, но, с другой стороны, нехарактерна для здоровых людей. Как и в случае БПЛВ, общая продолжительность комплекса QRS остается нормальной (<120 *мс*) (Рис. 42-18).

Блокада левой ножки пучка Гиса. Обусловленная значительной задержкой или блокадой ствола левой ветви ножки или ее обеих ветвей БЛНПГ приводит к увеличению продолжительности и аномалии комплекса QRS и патологическим изменениям сегмента ST и зубца T. Основное необходимое условие – продолжительность комплекса QRS 120 *мс* и более. Также отмечаются широкий, иногда зазубренный зубец R в левых отведениях (I, aVL, V5, V6) с глубокими зубцами S в правых грудных отведениях и отсутствие перегородочных зубцов Q. Расположение оси комплекса QRS очень вариабельно. Оно может быть нормальным или отклоняться влево или даже вправо. Сегмент ST и зубцы T обычно расположены дискордантно* по отношению к комплексу QRS. БЛНПГ является угрожающим прогностическим признаком и связана со снижением процента выживания до 50%, возможно, отражая тяжесть лежащей в основе ее кардиальной патологии. Продолжительность комплекса QRS имеет обратную корреляцию с величиной фракции выброса и является одним из критериев для назначения современной ресинхронизирующей терапии (бивентрикулярной электрокардиостимуляции).

БЛНПГ маскирует или симулирует другие варианты ЭКГ. При наличии БЛНПГ диагностика левожелудочковой недостаточности, острой ишемии или ИМ может оказаться затруднительной или невозможной (Рис. 42-19).

Блокада правой ножки пучка Гиса. БПНПГ вызывается задержкой проведения, возникающей на любом участке правой внутрижелудочковой проводящей системы. Широкая распространенность БПНПГ связана с относительно непрочной структурой правой ножки, так, напр., предполагается развитие БПНПГ после незначительной травмы, вызванной катетеризацией правого желудочка. Электрокардиографические проявления БПНПГ включают высокие и зазубренные зубцы R с формой rsr′, rsR′ или rSR′ в правых отведениях и широкие зубцы R в левых отведениях, совместно с увеличением продолжительности комплекса QRS (≥120 *мс*). Если продолжительность комплекса

* Направлены в противоположную сторону *(Прим. пер.)*

AV-блокада третьей степени (полная)

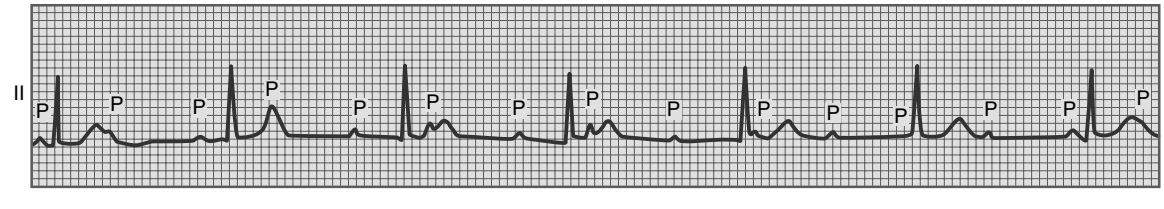


Рис. 42-17 Полная блокада на фоне синусового ритма характеризуется независимой предсердной (P) и желудочковой (комплекс QRS) активностью. Частота сокращений предсердий почти всегда выше, чем частота сокращений желудочков. PR интервалы совершенно разные. АВ – атриовентрикулярная. *(Из Goldberger AL: Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach, 7th ed. St Louis, CV Mosby, 2006.)*

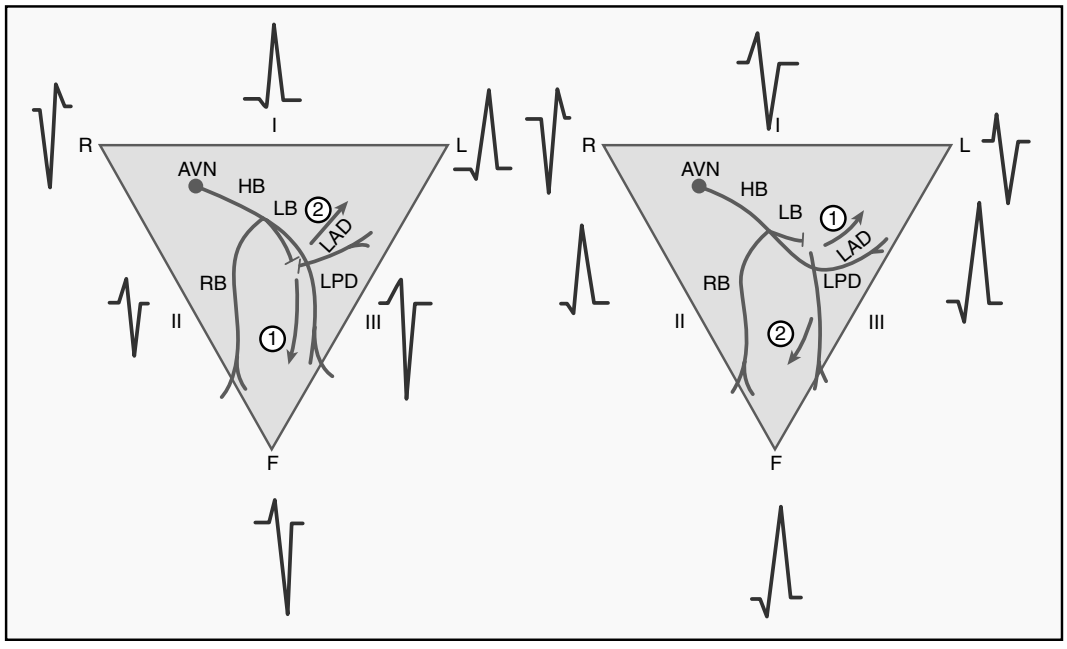


Рис. 42-18 На диаграмме представлены блоки проводящих путей левого желудочка. Прерывание проведения в левой передней ветви (левый рисунок) приводит к распространению возбуждения сначала вниз (1), а затем преимущественно в направлении вверх (2) (отрицательные зубцы во II отведении и положительные в отведениях I и aVL). Прерывание проведения в левой задней ветви (правый рисунок) вызывает распространение возбуждения сначала вверх (1), а затем преимущественно в направлении вниз (2) (отрицательные зубцы в отведении I и положительные в отведениях II и III). AVN – атриовентрикулярный узел; HB – пучок Гиса; LB – левая ветвь; LAD – левая передняя ножка пучка Гиса; LPD – левая задняя ножка пучка Гиса; RB – правая ветвь. *(С разрешения С. Fisch, M.D.; From Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2005.)*

QRS не увеличивается, блокаду называют неполной БПНПГ. Так же как и при БЛНПГ, сегмент ST и зубцы T расположены дискордантно по отношению к комплексу QRS.

БПНПГ часто встречается у практически здоровых людей без клинических признаков структурного заболевания сердца и в этой группе не имеет прогностического значения. Однако у пациентов с органическим заболеванием сердца впервые возникшая БПНПГ является предиктором более высокой частоты ИБС, ЗСН и смертности (Рис. 42-20).

Трехпучковые блокады обычно содержат одну из предшествующих двустороннюю блокаду ножек (т. е., БПНПГ в сочетании с БЛПВ или БЛЗВ), а также характеризуются удлиненным интервалом PR. Выявление электрокардиографических признаков блокады пучка Гиса необходимо, чтобы определить является ли причина нарушение АВ-проведения локализованной в АВ-узле или имеется либо дистальная блокада пучка, либо, возможно, неполная блокада пучка в его оставшихся проводящих путях.

Электрокардиографические критерии острой ишемии миокарда

Ишемия с депрессией сегмента ST

Общепринятые критерии для выявления ишемии миокарда при постоянном электрокардиографическом мониторинге установлены и валидизированы для тестирования с физической нагрузкой.[58] Во время стресс-теста при возникновении острой субэндокардиальной ишемии вектор электродвижущей силы сердца, ответственной за формирование сегмента ST, отклоняется в сторону эндокарда, что вызывает депрессию сегмента ST. При острой трансмуральной (эпикардиальной) ишемии электродвижущие силы в области ишемии направлены к эпикарду, что приводит к формированию элевации сегмента ST в соответствующих отведениях (см. Рис. 42-5). Так как частота сердечных сокращений увеличивается, обычно возникает косо восходящая (от точки J, или точки соединения) депрессия сегмента ST. Однако у пациентов с ишемией миокарда, как правило, сегмент ST становится горизонтальным (уплощается) при увеличении степени ишемии. При нарастающей физической нагрузке или тахикардии во время ишемии депрессия сегмента ST может усугубляться, может становиться косонисходящей, что приводит к инверсии зубца T более чем в одном отведении, и может развиться ангинозный приступ. Примерно у 10% пациентов, обычно при бессимптомной ишемии, ангинозный приступ может появиться только в восстановительном периоде после физической нагрузки.

Критериями, установленными для стресс-индуцированной ишемии, является горизонтальная или косо нисходящая депрессия сегмента ST 1 *мм* (0,1 *мВ*) или более, определяемая в интервале от 60 до 80 *мс* после точки J по крайней мере в трех последовательных сокращениях со стабильной изолинией. Депрессия сегмента ST может сопровождаться уплощением или инверсией зубца T. Депрессия точки J является нормой при физической нагрузке. К тому же, быстрая косовосходящая депрессия сегмента ST (>1 *мВ/с*) со снижением менее 0,15 *мВ* (1,5 *мм*) считается нормой. Медленная косовосходящая депрессия сегмента ST, при которой имеет место снижение сегмента ST 0,15 *мВ* или на расстоянии более 80 *мс* от точки J может свидетельствовать о наличии у пациентов ИБС (Рис. 42-21 и 42-22).

У некоторых пациентов могут быть предшествующие изменения сегмента ST, связанные с перенесенным ИМ, блокадой ветвей пучка Гиса или БЛНПГ, что создает

Рис. 42-19 Блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) с характерным широким комплексом QS в отведении V_1 и широким зубцом R в отведении V_6 со слабой зазубренностью вершины. Инвертированные зубцы Т в отведениях V_5 и V_6 (вторичная инверсия зубца Т) также характерны для блокады ЛНПГ. *(Из Goldberger AL: Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach, 7th ed. St Louis, CV Mosby, 2006.)*

затруднения при интерпретации сегмента ST. У этих пациентов дополнительная горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST на 1 *мм* или более от изолинии вынуждает предположить ишемию миокарда. К другим причинам изменений сегмента ST, не связанных с ишемией миокарда, относятся применение медикаментозных средств (наибольшее значение имеют препараты дигиталиса), температурные сдвиги, гипервентиляция и изменения позы. Распределение типов ишемических изменений сегмента ST плохо коррелирует с определенной локализацией поражений коронарных сосудов.

Ишемия с элевацией сегмента ST

Элевация сегмента ST в отведении без зубца Q встречается очень редко во время теста с физической нагрузкой, это наблюдается приблизительно у 1% пациентов с ИБС и предполагает трансмуральную ишемию миокарда, вызванную спазмом или высокой степенью стеноза коронарных сосудов. Локализация элевации сегмента ST на электрокардиограмме является относительно специфической для зоны вовлеченного миокарда в отличие от ишемии с депрессией сегмента ST. Элевация сегмента ST, возникшая во время теста с физической нагрузкой в электрокардиографических отведениях с патологическими зубцами Q, не указывает на ишемию миокарда, но связана со сниженной функцией ЛЖ и худшим прогнозом.

Изменения зубца Т

На морфологию зубца Т значительное влияние оказывает положение тела, акт дыхания, гипервентиляция и медикаментозная терапия, так же как и ишемия/некроз миокарда. Поэтому изменения зубца Т, не сопровождающиеся значительным смещением сегмента ST-редко означают наличие

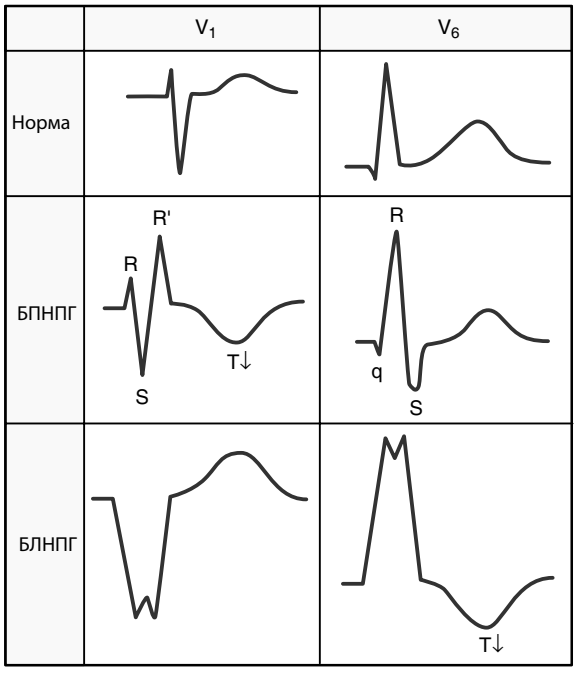


Рис. 42-20 Сравнение изменений QRST при блокаде левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) и блокаде правой ножки пучка Гиса (БПНПГ). *(Из Zipes: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 7th ed; and Goldberger AL: Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach. 6th ed. St Louis, CV Mosby, 1999.)*

ишемии миокарда. Псевдонормализация зубцов Т (инвертированные в покое, становятся положительными во время физической нагрузки) могут в редких случаях также быть маркером ишемии миокарда. В мета-анализе, который включал 147 наблюдений пациентов, прошедших тестирование физической нагрузкой и коронароангиографию, чувствительность и специфичность ЭКГ-теста с физической нагрузкой для диагностики ИБС составили соответственно 68% и 77%.[59]

Мониторирование ишемии миокарда в реальном времени

Анализ сегмента ST в режиме реального времени при кардиологическом мониторировании появился впервые в середине 1980 гг., и в настоящее время эта функция является стандартной для большинства электрокардиографических мониторов. На некоторых мониторах анализ сегмента ST производится автоматически при использовании системы из пяти электродов. Однако пятиэлектродная система мониторинга с автоматическим анализом сегмента ST первоначально применяется анестезиологами в операционной, но недостаточно широко используется в послеоперационном периоде в палате посленаркозного наблюдения или отделении интенсивной терапии. Недавние исследования показали, что даже в отделениях кардиологической реанимации менее 50% клиницистов рутинно используют мониторинг сегмента ST для выявления ишемии миокарда у пациентов, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома.[60] Главными причинами недостаточного использования анализа сегмента ST являются (1) большое количество ложных сигналов тревоги, (2) недостаточное знание того, как использовать технику и (3) как реагировать на сигналы тревоги, связанные с изменением сегмента ST. Кроме того, нет опубликованных рандомизированных клинических исследований, доказывающих, что добавление компьютеризированного анализа сегмента ST улучшает исходы лечения у пациентов с острым коронарным синдромом или у пациентов в послеоперационном периоде.[12]

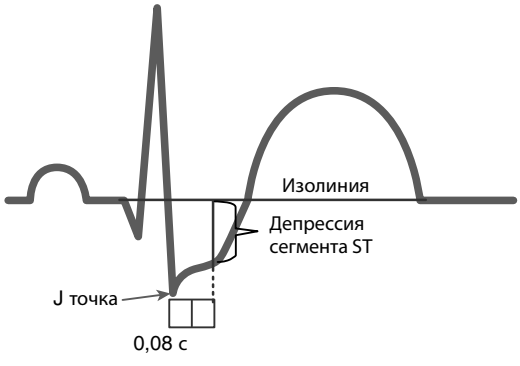


Рис. 42-21 На рисунке показано, как производится измерение отклонения сегмента ST в течении 80 *мс* после точки J (J+80 *мс*)

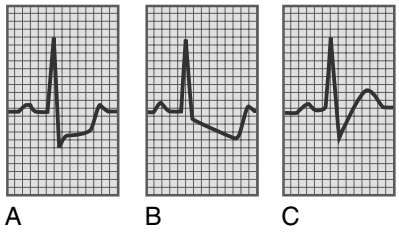


Рис. 42-22 Горизонтальная депрессия ST (**A**) и косонисходящая (**B**) депрессия ST – характерные черты ишемии миокарда. Косо восходящая депрессия сегмента ST (**C**) может быть вариантом нормы

Алгоритм анализа сегмента ST относительно прост. В каждом электрокардиографическом отведении компьютер определяет вольтаж сегмента ST через 60 или 80 *мс* после точки J (термины J+60 или J+80 *мс*) и сравнивает его с изоэлектрической точкой, измеряемой в норме на протяжении интервала PR. Один миллиметр отклонения сегмента ST эквивалентен разнице в 100 *мкВ*. Изменения уровня сегмента ST в каждом отведении в течение времени отображаются в трендах сегмента ST. Для того, чтобы решить проблему шумов и артефактов, большинство мониторов используют фильтры для исключения появления ошибочных или неправильных сокращений на ЭКГ. Для вычисления среднего уровня сегмента ST используются операции усреднения за 8-15 сокращений. Современные мониторы автоматически определяют точку J и вычисляют уровень сегмента ST на J+60 *мс*. Однако они также позволяют оператору регулировать вручную положение точки J и точку измерения сегмента ST у пациентов с патологическими паттернами ЭКГ.

Одно из основных преимуществ постоянного мониторинга сегмента ST над ЭКГ-анализом в 12 последовательных отведениях заключается в том, что все электроды находятся на одном и том же месте, и их положение не изменяется, как в случае снятия ЭКГ в 12 стандартных отведениях в разные эпизоды времени. Однако для улучшения диагностической точности мониторинга сегмента ST необходимо учитывать следующие положения:

1. Изменения положения тела могут вызвать изменения сегмента ST и привести к ложным девиациям сегмента ST. Однако эти позиционные изменения

Табл. 42-2 Электрокардиографические изменения во время введения ретрактора грудины у 83 пациентов

Показатель	Период времени	M ± m	n Повышение	n Снижение	χ^2	*P*
Амплитуда зубца R V_5	Исходно	15,1 ± 0,8	—	—	—	—
	Ретрактор	9,9 ± 0,7	9	69	44,6	0,001
Амплитуда зубца R V_5	Исходно	3,5 ± 0,4	—	—	—	—
	Ретрактор	1,7 ± 0,3	3	59	48,8	0,001
Абсолютное значение отклонения ST V_5	Исходно	0,05 ± 0,04	—	—	—	—
	Ретрактор	0,40 ± 0,05	20	51	12,68	0,001

Из Mark JB, Chein GL, Steinbrook RA, et al: Electrocardiographic R-wave changes during cardiac surgery. Anesth Analg 74:26, 1992

n – количество пациентов, у которых произошли отмеченные изменения

χ^2 – сравнение между группами пациентов с повышением и со снижением амплитуды

сегмента ST почти всегда сопровождаются изменениями комплекса QRS, и поэтому их легко отличить от истинной девиации сегмента ST. Кроме того, возвращение пациента в положение лежа на спине может помочь отличить истинные отклонения сегмента ST от позиционных. Было показано, что изменение положения сердца в средостении может также влиять на сегмент ST. Mark с соавт.[61] наблюдали, что введение канадского ретрактора грудины в торакальной хирургии может сопровождаться с уменьшением амплитуды зубца R в отведении V_5 с 15±1 до 10±1 *мм*. В то же время амплитуда зубца S в V_5 и абсолютное отклонение сегмента ST были уменьшены с 3,5±0,4 до 1,7±0,3 *мм* и с 0,50±0,04 до 0,39±0,05 *мм* соответственно (Табл. 42-2). Эти исследователи сделали вывод о том, что включение факта увеличения зубца R может улучшить периоперационный электрокардиографичекий мониторинг ишемии миокарда.

2. У многих пациентов с ИБС нет совершенно изоэлектрических сегментов ST. Ранняя реполяризация (вариант нормы), задержка внутрижелудочкового проведения, гипертрофия желудочков, применение препаратов дигиталиса и неспецифические изменения ST – зубца T могут вызвать исходные изменения сегмента ST. Поэтому важно настроить сигнал тревоги отклонения сегмента ST относительно исходных значений пациента. Многие современные кардиомонитиоры с программой мониторирования сегмента ST позволяют клиницистам устанавливать параметры тревоги вручную. Если параметры тревоги установлены на значение от 1 до 2 *мм* от изоэлектрической линии (0 *мкВ*), а не относительно исходного ее положения у пациента, часто возникают ложные сигналы тревоги. Рекомендуется устанавливать параметры тревоги на 1 *мм* выше и ниже исходного положения сегмента ST у пациентов с высоким риском ишемии. Необходимо также помнить, что исходные причины, приведшие к патологическим изменениям ЭКГ, могут затруднить анализ сегмента ST приблизительно у 10% пациентов. К таким причинам можно отнести гипокалиемию, применение препаратов дигиталиса, блокаду левой ножки пучка Гиса, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, гипертрофию левого желудочка с перегрузкой и острый перикардит. У этих пациентов необходимо рассматривать другие методы диагностики ишемии миокарда, такие, как, напр., чреспищеводная эхокардиография.
3. Большинство кардиомониторов с программой мониторирования сегмента ST позволяет отображать тренды сегмента ST в одном отведении или по сумме отведений. Хотя такие графические тренды удобны для быстрой идентификации потенциальных ишемических событий, также чрезвычайно важно печатать электрокардиографическую кривую, для подтверждения того, что изменения сегмента ST являются результатом ишемии, а не транзиторной аритмии (напр., ускоренного идиовентрикулярного ритма или свежей блокады ветки пучка Гиса) или других патологических изменений электрокардиографического комплекса, которые могут привести к неточным вычислениям.

Чувствительность электрокардиографических отведений для выявления периоперационной ишемии миокарда

В течение периоперационного периода электрокардиографический мониторинг наиболее часто выявляет стресс-индуцированную ишемию миокарда по типу депрессии сегмента ST. Такие электрокардиографические изменения не дают информации о локализации зон ишемии миокарда. И напротив, элевация сегмента ST, отражающая трансмуральную ишемию и наблюдаемая преимущественно во время кардиохирургических вмешательств, дает полезную информацию об области миокарда и зоне коронарной перфузии, ответственной за ишемический эпизод. В связи с тем, что в большинстве современных систем мониторинга пациентов не используются все 12 отведений одновременно, выбор грудных отведений для мониторирования имеет большое значение, особенно при некардиальных хирургических вмешательствах. При проведении теста с физической нагрузкой исследователи обнаружили, что наиболее чувствительными для выявления ишемии, индуцированной физической нагрузкой, являются отведения V_4 и V_5 (чувствительность от 90 до 100%).[62] London с соавт.[63] изучали пациентов высокого риска, подвергавшихся некардиальным хирургическим операциям, и показали, что наибольшей чувствительностью для выявления ишемии обладает отведение V_5 (75%), за ним следует отведение V_4 (61%). Комбинирование отведений V_4 и V_5 увеличило чувствительность до 90%, тогда как чувствительность комбинации II стандартного и V_5 отведений составила только 80%. Они также предположили, что если три отведения (II, V_4 и V_5) могут отслеживаться одновременно, чувствительность увеличится до 98%. Позднее Landesberg и соавт.[64] осуществляли постоянный мониторинг в течении 10 *мин* у пациентов,

подвергавшихся большим хирургическим операциям на сосудах, в 12 отведениях с учетом отклонений сегмента ST от изолинии в одном отведении более чем на 0,2 *мВ* или более, чем на 0,1 *мВ* в двух смежных отведениях от точки J + 60 *мс*. В качестве маркеров ИМ использовались тропонины. Исследователи показали, что на самом деле отведения V_3 и V_4 были более чувствительными для выявлении периоперационной ишемии, чем V_5 (87%, 79% и 66% соответственно). Среди пациентов, перенесших ИМ, отведение V_4 было более чувствительным для выявления ишемии (83,3%), за ним следовало V_3 и V_5 (каждое 75%). Комбинированный мониторинг этих двух отведений (напр., V_3 и V_5) повышал чувствительность приблизительно до 97%.[62] Было также продемонстрировано, что в среднем исходно до анестезии сегмент ST был выше изоэлектрической точки в отведениях V_1-V_3 и ниже изоэлектрической точки в отведениях V_5-V_6. Отведение V_4 было наиболее близким к изоэлектрической линии ЭКГ, поэтому его визуализация являлась наиболее подходящей для выявления ишемии. Отведение V_4 также выявляет ишемию раньше и демонстрирует наибольшие отклонения сегмента ST. Эти основные результаты исследования были подтверждены Martinez и соавт.[65], которые использовали тот же самый метод мониторинга послеоперационной ишемии в отделении интенсивной терапии у пациентов после больших хирургических операций на сосудах.

Для пациентов с острым коронарным синдромом (напр., с разрывом атеросклеротической бляшки) рекомендуется мониторировать III отведение от конечностей и отведения V_3 и V_5 как наиболее чувствительную комбинацию для выявления ишемии.[66] Мониторирование правостороннего грудного отведения (V_4R) может принести пользу у пациентов с окклюзией правой коронарной артерии,[67] так же как и контроль задних отведений (V_7-V_8) у пациентов с подозрением на ишемию задней стенки.

Обычно считается, что мониторинг интраоперационной ишемии миокарда необязателен для новорожденных. Не смотря на то, что системы электрокардиографических отведений для взрослых заинтересованы в выявлении ишемии и аритмий, электрокардиографический мониторинг новорожденных сосредоточен только на распознавании аритмий. Однако результаты некоторых исследований позволяют предположить, что сердце новорожденного более чувствительно к ишемии, чем сердце взрослого.[68] Все эти исследования показали важность правильной расстановки приоритетов при электрокардиографическом мониторинге у новорожденных с врожденными пороками сердца (см. Гл. 83).

Периоперационная ишемия и инфаркт миокарда

Периоперационный мониторинг ишемии миокарда у пациентов, подвергающихся кардиохирургическим или некардиохирургическим операциям, начался около 30 лет назад. В 1980 г. Tinker[69] отметил большое значение интраоперационного мониторинга сегмента ST в отведении V_5 и выявил, что большие колебания систолического артериального давления, частоты сердечных сокращений или гипотермия с послеоперационной дрожью связаны с ишемией. Coriat и соавт.,[70] пионеры в использовании холтеровского мониторирования у пациентов при больших операциях на сосудах, показали, что наличие интраоперационной ишемии при холтеровском мониторировании тесно связано с тяжелой стенокардией в предоперационном периоде. Slogoff и Keats[71] первыми в 1985 г. продемонстрировали связь между интраоперационной ишемией и послеоперационным ИМ. Они показали, что ИМ, выявленный перед индукцией в анестезию или перед началом искусственного кровообращения во время коронарного шунтирования, в высокой степени связан с ишемией при холтеровском мониторировании. Несколько исследований с использованием периоперационного (предоперационного, интраоперационного и послеоперационного) холтеровского мониторирования у пациентов, подвергающихся большим хирургическим вмешательствам на сосудах, показали, что ранняя послеоперационная, индуцированная тахикардией бессимптомная ишемия миокарда часто возникала после операций на сосудах и была в значительной степени связана с послеоперационными клиническими ишемическими событиями.[72-74] Mangano и соавт.[75] (1990) показали, что послеоперационная ишемия, выявленная при холтеровском мониторировании, встречалась часто (в 41% случаев) и была предиктором неблагоприятных кардиальных событий в послеоперационном периоде с девятикратным повышением послеоперационной сердечной заболеваемости и смертности по сравнению с интраоперационной и предоперационной ишемией.

Табл. 42-3 суммирует все исследования, которые были опубликованы в англоязычной литературе, о периоперационной ишемии и послеоперационной кардиологической заболеваемости после больших некардиохирургических вмешательств.[76-90] Суммарно во все исследования были включены 2400 пациентов. Большинство исследований было посвящено большим хирургическим операциям на сосудах и холтеровскому мониторированию как методу выявления периоперационной ишемии (кроме исследований Landesberg и соавт., которые использовали постоянный электрокардиографический мониторинг в 12 отведениях). Полученные результаты показали, что периоперационная ишемия встречалась у пациентов высокого риска с частотой от 24 до 63% и почти исключительно состояла из депрессии сегмента ST в сочетании с ишемией (от 97% до 100%). Средняя частота послеоперационных ИМ в этих исследованиях составила 3,9% (от 0,6% до 15%), большинство из которых были не-Q-инфаркты (66% из 100%). Частота всех ишемических кардиальных событий в послеоперационном периоде составила 7,3% (от 3 до 37%), а средняя смертность – 1,04% (от 0 до 2,8%). Другим важным наблюдением оказался тот факт, что продолжительность послеоперационной ишемии тесно связана с характером послеоперационного ишемического кардиального неблагоприятного события. Пациенты с длительной, часто продолжавшейся в течение долгих часов, послеоперационной ишемией с депрессией сегмента ST с большей вероятностью переносили послеоперационный ИМ и имели повышенный уровень тропонина в сыворотке крови, тогда как короткие эпизоды ишемии (менее 30 *мин*) с малой вероятностью могли закончиться развитием ИМ.[87] Дополнительные исследования показали, что периоперационная ишемия связана не только с ранней, но также и отдаленной (пятилетней) послеоперационной заболеваемостью и смертностью.[88,91]

Примеры периоперационной ишемии и инфаркта

Пример 1. Frank и соавт.[76] опубликовали одно из первых и наиболее детализированное сообщение

Табл. 42-3 (часть 1). Исследования, опубликованные в англоязычной литературе по периоперационной ишемии и послеоперационной кардиальной заболеваемости после больших некардиохирургических вмешательств.

					Послеоперационные ишемические кардиальные события у пациентов с ишемией при постоянном электрокардиографическом мониторинге				
Публикации	***N***	**Тип операции**	**Пациенты с ишемией (%)**	**Пациенты с любым ишемическим событием (%)**	**Чувствительность (%)**	**Специфичность (%)**	**Положительная предсказательная ценность (%)**	**Отрицательная предсказательная ценность (%)**	**Относительный риск (%)**
McCann and Clements,[72] J Vasc Surg, 1989	50	Сосудистая	38	8	100	62	21	100	Неопределенный
Ouyang et al.,[73] Am J Cardiol, 1989	24	Сосудистая	63	37,5	89	37,5	53	89	4,8
Pasternack et al.,[74] J Vasc Surg, 1989	200	Сосудистая	50,5	4,5	100	36,5	7,1	100	Неопределенный
Frank et al.,[75] J Clin Anesth, 1990	1	Сосудистая							
Mangano et al., N Engl J Med, 1990,[76] J Am Coll Cardiol, 1991[77]	474	Большая некардиальная	41	3,2	85,7	82	13,9	99	8,6
Pasternack et al.,[78] J Vasc Surg, 1992	385	Сосудистая	46	4,9	84,2	68,8	13,3	98,8	11,7
Raby et al.,[79] JAMA, 1992	115	Сосудистая	30,4	13,9	87,5	69,5	40	97,5	16
Marsch et al.,[80] Anesthesiology, 1992	52	Большая некардиальная	31	6 (11,5)	50	69,2	18,7	91,6	2,25
Landesberg et al.,[81] Lancet, 1993	151	Сосудистая	48	8,6	84,6	52,3	15,3	97,4	6
Andrews et al.,[82] J Vasc Med Biol, 1994	145	Сосудистая	24,8	4,1	100	75,2	16,7	100	Неопределенный
Ganz et al.,[83] Am Heart J, 1994	1	Сосудистая							
Fleisher et al.,[84] J Clin Anesth, 1995	145	Большая некардиальная	26	6,2	77,8	74,5	18,9	98,1	10,2
Wallace et al.,[85] Anesthesiology, 1998	101	Большая некардиальная	34	11,0	?				
Groves et al.,[86] Br J Anaesth, 1999	82	Торакотомия	24	10,9	55,5	75,6	25	93,5	3,8
Rapp et al.,[87] Acta Anaesthesiol Scand, 1999	20	Сосудистая	40	15	100	60	37,5	100	Неопределенный
Gauss et al.,[88] Anesthesiology, 2001	204	Большая некардиальная	1,5 с ишемией >30 мин	8,6	18,75	96,3	100	83,5	6,1
Landesberg et al.,[89,90] J Am Coll Cardiol, 2001, 2003	447	Большая сосудистая	14,7 с ишемией >10мин	9,2	92,7	85,2	57,6	99,2	73

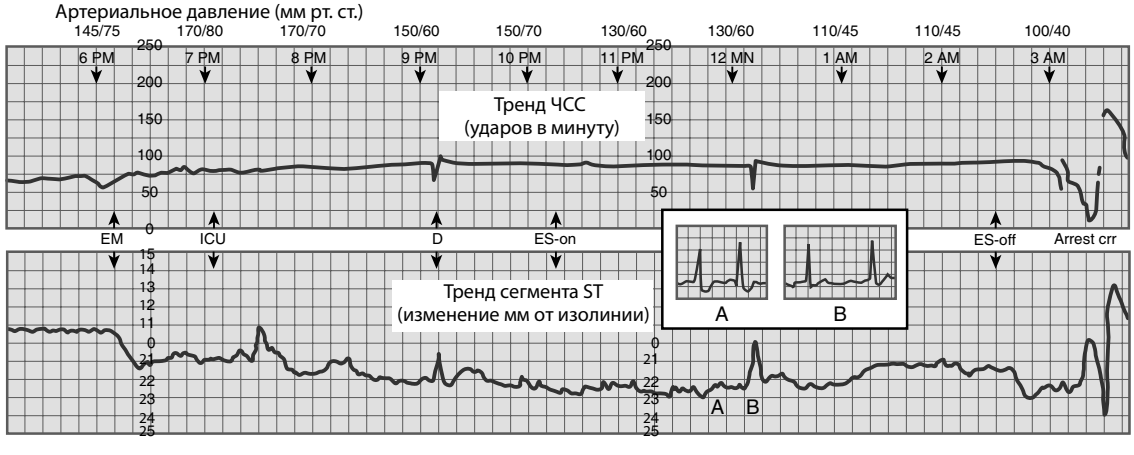


Рис. 42-23 Тренды частоты сердечных сокращений и сегмента ST от выхода из анестезии до остановки сердца. EM – выход из анестезии, ICU – поступление в отделение интенсивной терапии, D – короткий эпизод снижения ЧСС, ES on / ES off – начало/конец инфузии эсмолола, CPR – сердечно-легочная реанимация. *(Из Frank SM, Beattie C, Christopherson R, et al: Perioperative rate-related silent myocardial ischemia and postoperative death. J Clin Anesth 2:326-331, 1990.)*

Табл. 42-3 (часть 2)

Публикация	% с депрессией ST	Длительность послеоперационной ишемии (ч)		Послеоперационный ИМ		Сердечная смертность (%)	Мониторируемые электрокардиографические отведения
		Пациенты без ИМ	Пациенты с ИМ	%	% с не-Q ИМ		
McCann and Clements,[72] J Vasc Surg, 1989	Не определено			4	Не определено	4	Модифицированное V_5
Ouyang et al.,[73] Am J Cardiol, 1989	100	Медиана = 1,05 (0,08-9,0) *мин*		8,3	Не определено	0	2 нижних + 2 верхних
Pasternack et al.,[74] J Vasc Surg, 1989	Изучалась только депрессия ST	2,9 ± 8,3	11,5 ± 13,1	4,5	Не определено	0,5	Единственное MC_5
Frank et al.,[75] J Clin Anesth, 1990	Депрессия ST		>10 *ч*			100	L_2, V_5
Mangano et al., N Engl J Med, 1990,[76] J Am Coll Cardiol 1991[77]	98	1,3 ± 3,3		2,5	Не определено	1,3	CC_5 и MC_5
Pasternack et al.,[78] J Vasc Surg, 1992	Изучалась только депрессия ST	2,98 ± 8,76	8,1 ± 10,1	4,9	Не определено	1,3	Единственное CM_5
Raby et al.,[79] JAMA, 1992	Изучалась только депрессия ST	0,36 (0,02-4,7)		7,8	Не определено	2,6	Не определено
Marsch et al.,[80] Anesthesiology, 1992	100	Не определено		0,5	Не определено	0	CM_3, CM_5, aVF
Landesberg et al.,[81] Lancet, 1993	97	0,56 ± 0,36	8,44 ± 7,84 (>2 ч)	4,0	84	0	Модифицированные V_4, V_5, aVF
Andrews et al.,[82] J Vasc Med Biol, 1994	Изучалась только депрессия ST		Все были >2 *ч*	0,68	Не определено		Нижние и боковые отведения
Ganz et al.,[83] Am Heart J, 1994	Депрессия ST		> 12 *ч*			100	
Fleisher et al.,[84] J Clin Anesth, 1995	99,3		Все были >30 *мин*	6,2	100	0,68	Модифицированные V_3, V_5
Wallace et al.,[85] Anesthesiology, 1998	100	4,7 ± 6,0		2	Не определено	2	CC_5, CM_5, ML
Groves et al.,[86] Br J Anaesth, 1999	Не определено	Не определено		4,8		2,4	V_2, V_5
Rapp et al.,[87] Acta Anaesthesiol Scand, 1999	100	4,3 ± 3,8	28,8 ± 26,9; >5,8 *ч*	15 (по cTn)	100	0	CC_5, CM_5
Gauss et al.,[88] Anesthesiology, 2001	100	Не сообщается	>30 *мин*	3 (по cTn)	66	0	V_4, V_5
Landesberg et al.,[89,90] J Am Coll Cardiol, 2001, 2003	99	0,85 ± 0,81	6,26 ± 6,1	3,6 (по cTn)	100	0,4	ЭКГ в 12 отведениях

cTn – ядерный (cor) тропонин, ЭКГ – электрокардиограмма, ИМ – ишемия миокарда

о послеоперационной кардиальной смерти, связанной с длительной послеоперационной ишемией миокарда с депрессией сегмента ST, индуцированной тахикардией, выявленной при холтеровском мониторировании во время и после операции. У пациента, которому выполнялось артериальное шунтирование на нижней конечности, проводилось холтеровское мониторирование до, во время и после операции. Его запись показала, что у пациента была зависимая от сердечного ритма бессимптомная ишемия миокарда до операции, которая уменьшилась во время операции сразу после введения в анестезию и возобновилась, как только пациент проснулся после операции. Рис. 42-23 показывает, что ишемия прогрессивно ухудшалась после операции до тех пор, пока пациент не умер внезапно через 10 *ч* после оперативного вмешательства. У этого пациента ишемия с депрессией сегмента ST произошла при относительно низкой частоте сердечных сокращений от 80 до 85 $мин^{-1}$ и при отсутствие значительных колебаний артериального давления. Представлены два эпизода электрокардиографических проявлений ишемии около 12 *ч* ночи: один при частоте сердечных сокращений около 90 $мин^{-1}$, при котором наблюдалась глубокая депрессия сегмента ST, и другой, короткий, при временном замедлении сердечного ритма до 60 $мин^{-1}$, во время которого наблюдалось полное, но транзиторное исчезновение депрессии сегмента ST. Хотя маркеры некроза миокарда не определялись и не было получено данных о функции миокарда с помощью эхокардиографии, весьма вероятно, что пациент умер в результате длительной, бессимптомной, зависимой от сердечного ритма ишемии с депрессией сегмента ST, которая являлась, по крайней мере, временно обратимой при уменьшении частоты сердечных сокращений (Рис. 42-23).

Пример 2. У 70-летнего пациента с ИБС в анамнезе (7 лет назад выполнено коронарное шунтирование), со сниженной функцией левого желудочка, инсулинзависимым диабетом и поражением периферических сосудов возникли длительная ишемия миокарда и инфаркт сразу после каротидной эндартерэктомии. При поступлении в операционную пациент был подключен к электрокарди-

ографическому монитору с 12 отведениями с анализом сегмента ST в режиме реального времени. Во время операции ишемии не наблюдалось (Рис. 42-24). Сразу после операции и после выхода из анестезии возникла значительная депрессия сегмента ST в связи с умеренным увеличением частоты сердечных сокращений максимально до 102 *мин*$^{-1}$ в сочетании с неопределенной болью в нижней челюсти. Ишемические изменения сегмента ST продолжались 193 *мин*, после чего ЭКГ полностью вернулась к исходным параметрам. Тем не менее через 6 *ч* после хирургического вмешательства было получено повышение тропонина I до 10,2 *нг/мл*, а на следующее утро после операции – до 32,1 *нг/мл* (см. Рис. 42-24).[90] На фрагменте отображены электрокардиографические комплексы во всех 12 отведениях во время пика ишемии, сопоставленные с исходной, предоперационной записью. Значительная депрессия сегмента ST возникла во всех грудных отведениях и была наиболее глубокой в отведении V_4 (–3,7 *мм* на пике ишемии). Интересно отметить значительные изменения исходной ЭКГ (ГЛЖ, БПНПГ, неполная блокада передней левой ветви, исходные изменения ST-T). Несмотря на эти исходные патологические изменения ЭКГ, постоянное мониторирование тренда ST в 12 отведениях в сочетании со значительным повышением уровня тропонина I с высокой степенью вероятности предполагает, что пациент перенес длительную (>3 *ч*) ишемию, которая завершилась повышением уровня тропонина и развитием ИМ.

Пример 3. У 65-летнего пациента, госпитализированного для хирургического лечения по поводу бессимптомной аневризмы брюшного отдела аорты (7 *см*), возникли длительная послеоперационная ишемия и инфаркт из-за хронической тотальной окклюзии коронарной артерии. У него в анамнезе отмечалась артериальная гипертензия, незначительное ожирение (85 *кг*) и курение в течение 12 лет перед госпитализацией. В анамнезе не было ишемической болезни сердца, но в связи с наличием одышки при подъеме по лестнице перед операцией было выполнено сканирование миокарда с таллием (Рис. 42-25), при котором выявлен большой обратимый, от умеренной до значительной интенсивности, дефект всей передней стенки ЛЖ.

По данным эхокардиографии размеры и функция обоих желудочков сердца были в пределах нормы, отмечено наличие умеренной регургитации на митральном клапане. С учетом результатов сканирования с таллием, пациенту была выполнена предоперационная коронароангиография (Рис. 42-26), которая выявила тотальную окклюзию устья левой передней нисходящей артерии с ретроградным заполнением через большую коллатераль от правой коронарной артерии.

На основании этих результатов было решено выполнить хирургическую операцию без коронарной реваскуляризации. Пациенту был назначен бисопролол (β_1-селективный бета-блокатор) по 5 *мг* в сутки в течение месяца до его возвращения для хирургической операции (аортобифеморальное шунтирование).

Как и в предыдущем примере, у этого пациента проводилось постоянное мониторирование ЭКГ в 12 отведе-

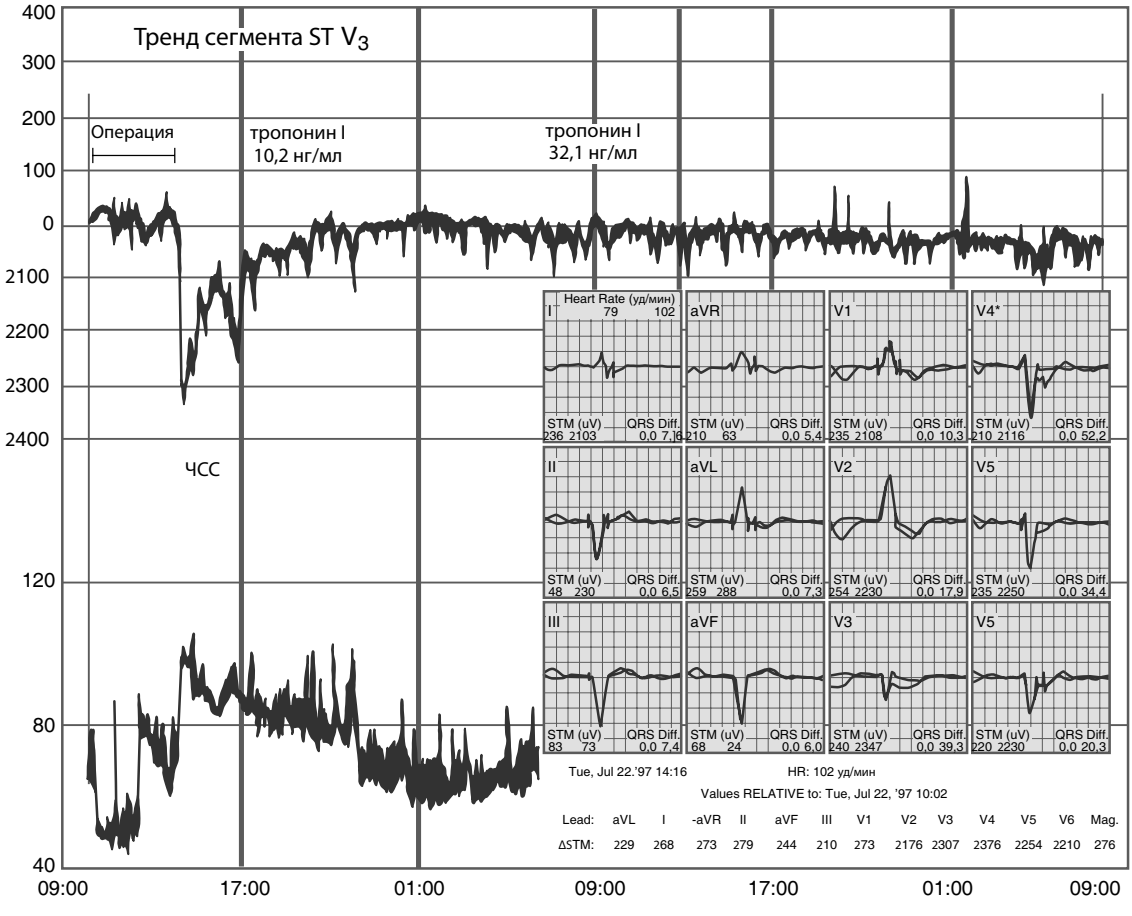


Рис. 42-24 Тренды отклонения сегмента ST и частоты сердечных сокращений в отведении V_3 у пациента с длительной (193 *мин*) послеоперационной депрессией сегмента ST и повышением уровня тропонина. На фрагменте отображены электрокардиографические комплексы в 12 отведениях на пике ишемии, сопоставленные с исходными паттернами

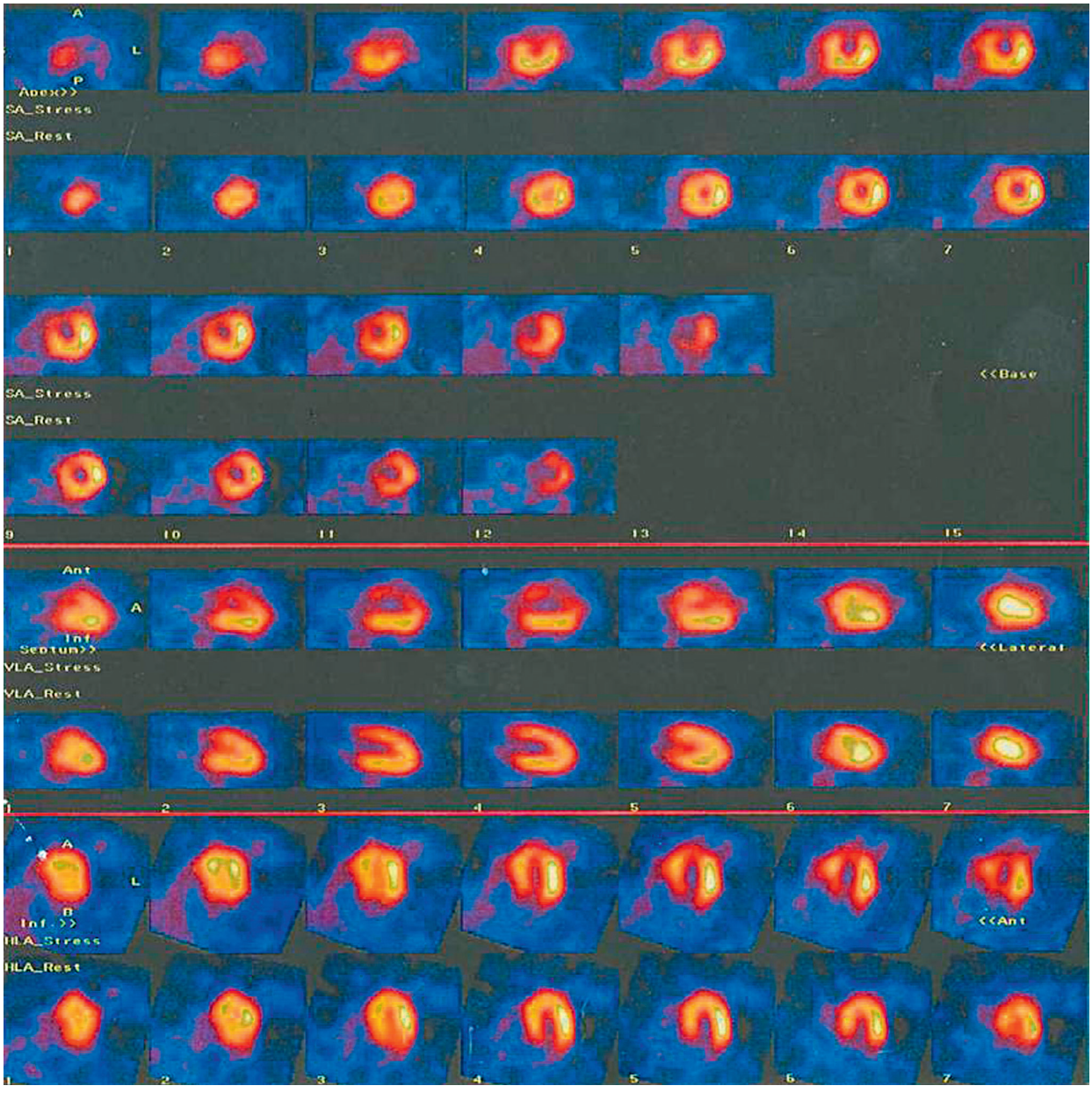


Рис. 42-25 Сканограмма пациента перед плановой операцией на брюшном отделе аорте выполненная с помощью фотонно-эмиссионной компьютерной томографии с дипиридамолом и таллием. Имеются обратимые от умеренной до тяжелой степени дефекты во всей передней стенке

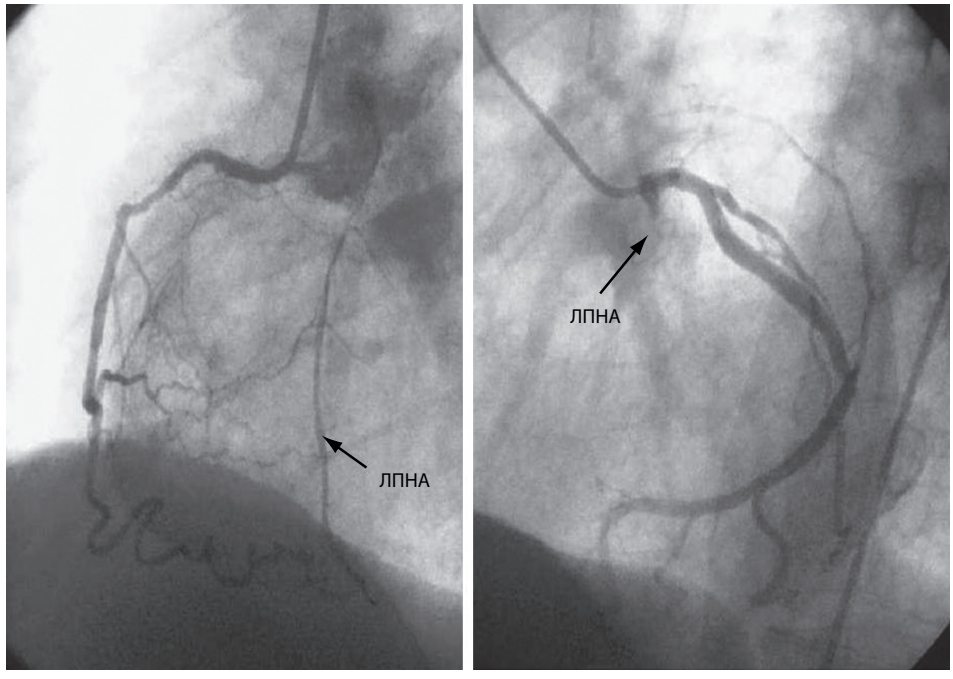


Рис. 42-26 Коронарография пациента с Рис. 42-25, демонстрирующая хроническую тотальную окклюзию устья левой передней нисходящей артерии (ЛПНА) с очень хорошим заполнением дистальной части ЛПНА из коллатерали от правой коронарной артерии. Отмечен также возможный умеренный стеноз первой маргинальной ветви коронарной артерии

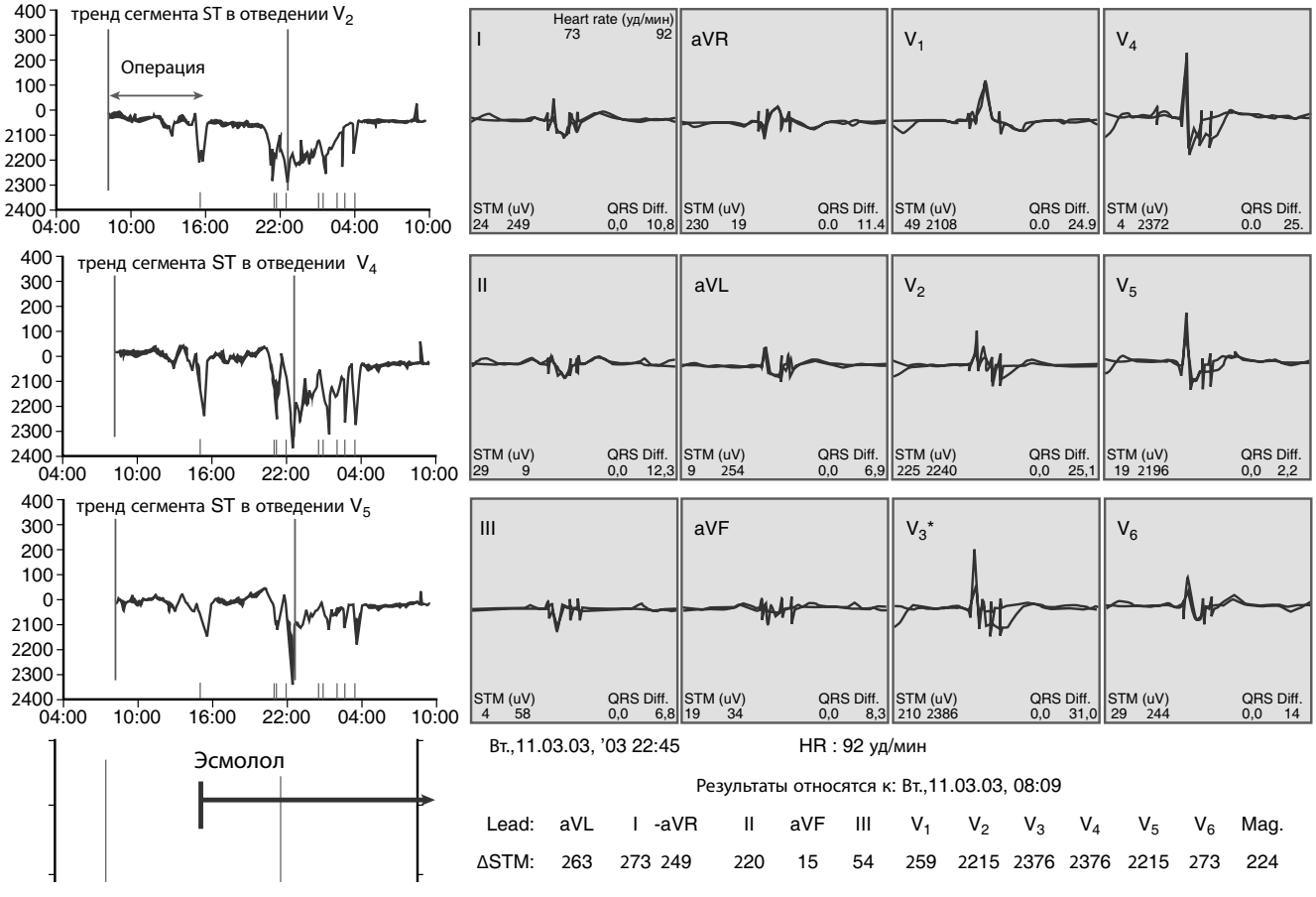


Рис. 42-27 Периоперационные тренды сегмента ST и частоты сердечных сокращений расположены в левой части рисунка. Все 12 электрокардиографических комплексов во время пика ишемии, сопоставленные с соответствующими исходными (предоперационными) комплексами, расположены справа. Тренды сегмента ST демонстрируют два эпизода ишемии с депрессией сегмента ST: короткий эпизод в течение 15 *мин* сразу после окончания операции, после которого последовал пятичасовой период без ишемии, и затем другой длительный эпизод депрессии сегмента ST, продолжавшийся более 5 *ч*. Ишемия очевидна во всех передних отведениях, но максимальна в V3 и V4

ниях с мониторингом сегмента ST в реальном времени. Интраоперационно частота сердечных сокращений колебалась от 50 до 70 *мин*$^{-1}$, и никаких значительных изменений сегмента ST не наблюдалось. Однако непосредственно после окончания операции и экстубации возникла значительная депрессия сегмента ST с ишемией, развившейся вследствие повышения частоты сердечных сокращений максимально до 98 *мин*$^{-1}$ (Рис.42-27) и артериального давления до 155/86 *мм рт. ст.* Незамедлительно было назначено внутривенное введение эсмолола и лабеталола, и ишемия уменьшилась в течение 15 *мин*. Пациент был переведен в ОРИТ на самостоятельном дыхании, в комфортном состоянии, на фоне постоянной инфузии эсмолола. В ОРИТ дозы эсмолола постепенно повышались в связи с постоянным увеличением частоты сердечных сокращений. Послеоперационное обезболивание осуществлялось через эпидуральный катетер. Тем не менее через 5 *ч* после окончания операции снова возникла значительная депрессия сегмента ST по всей передней стенке. Ишемия продолжалась более 5 *ч* и плохо отвечала на терапию бета-блокаторами (см. рис. 42-27). У пациента развился делирий и появилась одышка. Терапия включала внутривенное введение диуретиков и медленную инфузию эритроцитарной массы. Через двадцать четыре часа после окончания операции ишемические изменения электрокардиограммы регрессировали почти полностью, но тропонин сыворотки крови повысился до 0,64 *нг/мл* и оставался повышенным в течение следующих 5 дней.

Этот уникальный случай показывает, что послеоперационный ИМ может развиться в результате длительной стресс-индуцированной ишемии с депрессией сегмента ST при наличии стабильной ИБС с хронической тотальной окклюзией одной коронарной артерии и без разрыва коронарной бляшки.

Литература

1. Kligfield P, Gettes LS, Bailey JJ, et al: Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: The electrocardiogram and its technology: A scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. Circulation 115:1306-1324, 2007.
2. Slogoff S, Keats AS, David Y, Igo SR: Incidence of perioperative myocardial ischemia detected by different electrocardiographic systems. Anesthesiology 74:1171-1172, 1991.
3. Thys DM, Kaplan JA: The ECG in Anesthesia and Critical Care. New York, Churchill Livingstone, 1987.
4. Bazaral MG, Norfleet EA: Comparison of CB_5 and V_5 leads for intraoperative electrocardiographic monitoring. Anesth Analg 60:849-853, 1981.
5. Mason RE, Likar I: A new system of multiple-lead exercise electrocardiography. Am Heart J 71:196-205, 1966.
6. Krucoff MW, Loeffler KA, Haisty WK Jr, et al: Simultaneous ST-segment measurements using standard and monitoring-compatible torso limb lead placements at rest and during coronary occlusion. Am J Cardiol 74:997-1001, 1994.
7. London MJ: Validation testing of the SEER real-time digital Holter monitor. J Cardiothorac Vasc Anesth 10:497-501, 1996.
8. Dodds TM, Delphin E, Stone G, et al: Detection of perioperative myocardial ischemia using Holter with real-time ST segment analysis. Anesth Analg 67:890-893, 1988.
9. Romhilt DW, Bloomfield SS, Chou TC, Fowler NO: Unreliability of conventional electrocardiographic monitoring of arrhythmia detection in coronary care units. Am J Cardiol 31:457-461, 1973.
10. Chiang CM, Jenkins JM, DiCarlo LA, et al: Real-time arrhythmia identification from automated analysis of intraatrial and intraventricular electrograms. Pacing Clin Electrophysiol 16:223-227, 1993.
11. Igel DA, Wilkoff BL: Automated ventricular tachyarrhythmia recognition: A combination of cycle length and nonlinear dynamics measurements. J Cardiovasc Electrophysiol 8:388-397, 1997.
12. Drew BJ, Califf RM, Funk M, et al: Practice standards for electrocardiographic monitoring in hospital settings: An American Heart Association Scientific Statement from the Councils on Cardiovascular Nursing, Clinical Cardiology, and Cardiovascular Disease in the Young. Circulation 110:2721-2746, 2004.
13. Heintz KM, Hollenberg SM: Perioperative cardiac issues: Postoperative arrhythmias. Surg Clin North Am 85:1103-1114, 2005.
14. Mahla E, Rotman B, Rehak P, et al: Perioperative ventricular dysrhythmias in patients with structural heart disease undergoing noncardiac surgery. Anesth Analg 86:16-21, 1998.
15. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, et al: A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. Investigators of the Ischemia Research and Education Foundation; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. JAMA 291:1720-1729, 2004.
16. Atlee JL 3rd, Rusy BF: Ventricular conduction times and AV nodal conductivity during enflurane anesthesia in dogs. Anesthesiology 47:498-503, 1977.
17. Kroll DA, Knight PR: Antifibrillatory effects of volatile anesthetics in acute occlusion/reperfusion arrhythmias. Anesthesiology 61:657-661, 1984.
18. Green DH, Townsend P, Bagshaw O, Stokes MA: Nodal rhythm and bradycardia during inhalation induction with sevoflurane in infants: A comparison of incremental and high-concentration techniques. Br J Anaesth 85:368-370, 2000.
19. Owczuk R, Wujtewicz MA, Sawicka W, et al: The Influence of desflurane on QTc interval. Anesth Analg 101:419-422, 2005.
20. Reiz S, Nath S: Cardiotoxicity of local anesthetic agents. Br J Anaesth 58:736-746, 1986.
21. Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, et al: Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. Anesthesiology 105:217-218, 2006.
22. Weinberg G: Lipid infusion resuscitation for local anesthetic toxicity: Proof of clinical efficacy. Anesthesiology 105:7-8, 2006.
23. Edwards R, Winnie AP, Ramamurthy S: Acute hypocapneic hypokalemia: An iatrogenic anesthetic complication. Anesth Analg 56:786-792, 1977.
24. Samuel MA: The brain-heart connection. Circulation 116:77-84, 2007.
25. Angelini L, Feldman MI, Lufschonowski R, Leachman RD: Cardiac arrhythmias during and after heart surgery: Diagnosis and management. Prog Cardiovasc Dis 16:469-495, 1974.
26. Alexander JP: Dysrhythmia and oral surgery. Br J Anaesth 43:773-778, 1971.
27. Dobrzynski H, Boyett MR, Anderson RH: New insights into pacemaker activity: Promoting understanding of sick sinus syndrome. Circulation 115:1921-1932, 2007.
28. diMarco JP, Sellers TD, Lerman BB, et al: Diagnostic and therapeutic use of adenosine in patients with supraventricular tachyarrhythmias. J Am Coll Cardiol 6:417-425, 1985.
29. Bushman GA: Clinical correlates of dysrhythmias requiring an esophageal ECG for accurate diagnosis in patients with congenital heart disease. J Cardiothorac Anesth 3:290-294, 1989.
30. Lim SH, Anantharaman V, Teo WS, et al: Comparison of treatment of supraventricular tachycardia by Valsalva maneuver and carotid sinus massage. Ann Emerg Med 31:30-35, 1998.
31. Camm AJ, Garratt CJ: Adenosine and supraventricular tachycardia. N Engl J Med 325:1621-1629, 1991.
32. DiMarco JP, Miles W, Akhtar M, et al: Adenosine for paroxysmal supraventricular tachycardia: Dose ranging and comparison with verapamil. Assessment in placebo-controlled, multicenter trials: The Adenosine for PSVT Study Group. Ann Intern Med 113:104-110, 1990.
33. Balser JR: The rational use of intravenous amiodarone in the perioperative period. Anesthesiology 86:974-987, 1997.
34. Balser JR, Martinez EA, Winters BD, et al: Beta-adrenergic blockade accelerates conversion of postoperative supraventricular tachyarrhythmias. Anesthesiology 89:1052-1059, 1998.
35. Eldor J, Frankel DZ: Use of low-dose neostigmine intravenously in the treatment of supraventricular tachycardia: An immediate bradycardic effect. Resuscitation 18:103-110, 1989.
36. Basta M, Klein GJ, Yee R, et al: Current role of pharmacologic therapy for patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. Cardiol Clin 15:587-597, 1997.
37. Altamura G, Bianconi L, Toscano S, et al: Transcutaneous cardiac pacing for termination of tachyarrhythmias. Pacing Clin Electrophysiol 13:2026-2030, 1990.
38. Hood RE, Shorofsky SR: Management of arrhythmias in the emergency department. Cardiol Clin 24:125-133, 2006.
39. Morady F: Catheter ablation of supraventricular

arrhythmias: State of the art. J Cardiovasc Electrophysiol 15:124-139, 2004.
40. Niebauer MJ, Chung MK: Management of atrial flutter. Cardiol Rev 9:253-258, 2001.
41. Sedrakyan A, Treasure T, Browne J, et al: Pharmacologic prophylaxis for postoperative atrial tachyarrhythmia in general thoracic surgery: Evidence from randomized clinical trials. J Thorac Cardiovasc Surg 129:997-1005, 2005.
42. Ellenbogen KA, Stambler BS, Wood MA, et al: Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter: A dose-response study. J Am Coll Cardiol 28:130-136, 1996.
43. Chapman MJ, Moran JL, O'Fathartaigh MS, et al: Management of atrial tachyarrhythmias in the critically ill: A comparison of intravenous procainamide and amiodarone. Intensive Care Med 19:48-52, 1993.
44. Mayson SE, Greenspon AJ, Adams S, et al: The changing face of postoperative atrial fibrillation prevention: A review of current medical therapy. Cardiol Rev 15:231-241, 2007.
45. Page RL, Kerber RE, Russell JK, et al: Biphasic versus monophasic shock waveform for conversion of atrial fibrillation: The results of an international randomized, double-blind multicenter trial. J Am Coll Cardiol 39:1956-1963, 2002.
46. O'Neill MD, Jais P, Hocini M, et al: Catheter ablation for atrial fibrillation. Circulation 116:1515-1523, 2007.
47. Naccarelli GV, Dorian P, Hohnloser SH, et al: Prospective comparison of flecainide versus quinidine for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation/flutter: The Flecainide Multicenter Atrial Fibrillation Study Group. Am J Cardiol 77:53A, 1996.
48. Gallik DM, Kim SG, Ferrick KJ, et al: Efficacy and safety of sotalol in patients with refractory atrial fibrillation or flutter. Am Heart J 134:155-160, 1997.
49. Opolski G, Stanislawska J, Górecki A, et al: Amiodarone in restoration and maintenance of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation after unsuccessful direct-current cardioversion. Clin Cardiol 20:337-340, 1997.
50. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, et al: Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. Ibutilide Repeat Dose Study Investigators. Circulation 94:1613-1621, 1996.
51. Donahue TP, Conti JB: Atrial fibrillation: Rate control versus maintenance of sinus rhythm. Curr Opin Cardiol 6:46-53, 2001.
52. Haldemann G, Sehaer H: Haemodynamic effects of transient atrioventricular dissociation in general anesthesia. Br J Anaesth 44:159-162, 1972.
53. Oupadia P, Ramaswamy K: Images in clinical medicine. «R-on-T» phenomenon. N Engl J Med 338:1812, 1998.
54. Mittal S, Ayati S, Stein KM, et al: Comparison of a novel rectilinear biphasic waveform with a damped sine wave monophasic waveform for transthoracic ventricular defibrillation. ZOLL Investigators. J Am Coll Cardiol 34:1595-1601, 1999.
55. Hong MF, Dorian P: Update on advanced life support and resuscitation techniques. Curr Opin Cardiol 20:1-6, 2005.
56. Roden DM: Torsades de pointes. Clin Cardiol 16:683-686, 1993.
57. Roden DM: A practical approach to torsades de pointes. Clin Cardiol 20:285-290, 1997.
58. Stern S: State of the art in stress testing and ischaemia monitoring. Card Electrophysiol Rev 6:204-208, 2002.
59. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, et al: Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. Circulation 80:87-98, 1989.
60. Patton JA, Funk M: Survey of use of ST-segment monitoring in patients with acute coronary syndromes. Am J Crit Care 10:23-34, 2001.
61. Mark JB, Chien GL, Steinbrook RA, Fenton T: Electrocardiographic R-wave changes during cardiac surgery. Anesth Analg 74:26-31, 1992.
62. Miller TD, Desser KB, Lawson M: How many ECG leads are required for exercise treadmill tests? J Electrocardiol 20:131-137, 1987.
63. London MJ, Hollenberg M, Wong MG, et al: Intraoperative myocardial ischemia: Localization by continuous 12-lead electrocardiography. Anesthesiology 69:232-241, 1988.
64. Landesberg G, Mosseri M, Wolf Y, et al: Perioperative myocardial ischemia and infarction: identification by continuous 12-lead ECG with on-line ST-segment monitoring. Anesthesiology 96:264-270, 2002.
65. Martinez EA, Kim LJ, Faraday N, et al: Sensitivity of routine intensive care unit surveillance for detecting myocardial ischemia. Crit Care Med 31:2302-2308, 2003.
66. Drew BJ, Krucoff MW: Multilead ST-segment monitoring in patients with acute coronary syndromes: A consensus statement for healthcare professionals. ST–Segment Monitoring Practice Guideline International Working Group. Am J Crit Care 8:372-386, quiz 387-388, 1999.
67. De Hert SG, Moens MM, Vermeyen KM, et al: Use of the right-sided precordial lead V_4R in the detection of intraoperative myocardial ischemia. J Cardiothorac Vasc Anesth 7:659-667, 1993.
68. Bell C, Rimar S, Barash P: Intraoperative ST segment changes consistent with myocardial ischemia in the neonate: A report of three cases. Anesthesiology 71:601-604, 1989.
69. Tinker JH: Anesthesia for patients with ischemic heart disease. Contemp Anesth Pract 2:85-87, 1980.
70. Coriat P, Harari A, Daloz M, Viars P: Clinical predictors of intraoperative myocardial ischemia in patients with coronary artery disease undergoing non-cardiac surgery. Acta Anaesthesiol Scand 26:287-290, 1982.
71. Slogoff S, Keats AS: Does perioperative myocardial ischemia lead to postoperative myocardial infarction? Anesthesiology 62:107-114, 1985.
72. McCann RL, Clements FM: Silent myocardial ischemia in patients undergoing peripheral vascular surgery: Incidence and association with perioperative cardiac morbidity and mortality. J Vasc Surg 9:583-587, 1989.
73. Ouyang P, Gerstenblith G, Furman WR, et al: Frequency and significance of early postoperative silent myocardial ischemia in patients having peripheral vascular surgery. Am J Cardiol 64:1113-1116, 1989.
74. Pasternack PF, Grossi EA, Baumann FG, et al: The value of silent myocardial ischemia monitoring in the prediction of perioperative myocardial infarction in patients undergoing peripheral vascular surgery. J Vasc Surg 10:617-625, 1989.
75. Frank SM, Beattie C, Christopherson R, et al: Perioperative rate-related silent myocardial ischemia and postoperative death. J Clin Anesth 2:326-331, 1990.
76. Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, et al: Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. N Engl J Med 323:1781-1788, 1990.
77. Mangano DT, Hollenberg M, Fegert G, et al: Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery—I: Incidence and severity during the 4 day perioperative period. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. J Am Coll Cardiol 17:843-850, 1991.
78. Pasternack PF, Grossi EA, Baumann FG, et al: Silent myocardial ischemia monitoring predicts late as well as perioperative cardiac events in patients undergoing vascular surgery. J Vasc Surg 16:171-179, 1992.
79. Raby KE, Barry J, Creager MA, et al: Detection and significance of intraoperative and postoperative myocardial ischemia in peripheral vascular surgery. JAMA 268:222-227, 1992.
80. Marsch SC, Schaefer HG, Skarvan K, et al: Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing elective hip arthroplasty during lumbar regional anesthesia. Anesthesiology 76:518-527, 1992.
81. Landesberg G, Luria MH, Cotev S, et al: Importance of long-duration postoperative ST-segment depression in cardiac morbidity after vascular surgery. Lancet 341:715-719, 1993.
82. Andrews TC, Goldman L, Creager MA, et al: Identification and treatment of myocardial ischemia in patients undergoing peripheral vascular surgery. J Vasc Med Biol 5:8-15, 1994.
83. Ganz LI, Andrews TC, Barry J, Raby KE: Silent ischemia preceding sudden cardiac death in a patient after vascular surgery. Am Heart J 127:1652-1654, 1994.
84. Fleisher LA, Nelson AH, Rosenbaum SH: Postoperative myocardial ischemia: Etiology of cardiac morbidity or manifestation of underlying disease? J Clin Anesth 7:97-102, 1995.
85. Wallace A, Layug B, Tateo I, et al: Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. Anesthesiology 88:7-17, 1998.
86. Groves J, Edwards ND, Carr B, Sherry KM: Perioperative myocardial ischaemia, heart rate and arrhythmia in patients undergoing thoracotomy: An observational study. Br J Anaesth 83:850-854, 1999.
87. Rapp HJ, Rabethge S, Luiz T, et al: Perioperative ST-segment depression and troponin T release. Identification of patients with highest risk for myocardial damage. Acta Anaesthesiol Scand 43:124-129, 1999.
88. Gauss A, Rohn HJ, Schauffelen A, et al: Electrocardiographic exercise stress testing for cardiac risk assessment in patients undergoing noncardiac surgery. Anesthesiology 94:38-46, 2001.
89. Landesberg G, Mosseri M, Zahger D, et al: Myocardial infarction following vascular surgery: The role of prolonged, stress-induced, ST-depression-type ischemia. J Am Coll Cardiol 37:1839-1845, 2001.
90. Landesberg G, Shatz V, Akopnik I, et al: Association of cardiac troponin, CK–MB and postoperative myocardial ischemia with long-term survival following major vascular surgery. J Am Coll Cardiol 42:1547-1554, 2003.
91. Browner WS, Li J, Mangano DT: In-hospital and long-term mortality in male veterans following noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. JAMA 268:228-232, 1992.

Marc A. Rozner
Перевод А.В. Осипова
Редакторы перевода Е.В. Григорьев и К.М. Лебединский

43 Имплантируемые генераторы сердечного ритма: кардиостимуляторы и кардиовертеры-дефибрилляторы

Ключевые моменты

Перед операцией

1. Определите производителя устройства и узнайте, является ли устройство стимулятором или дефибриллятором.
2. Стимулятор или дефибриллятор должен быть продиагностирован компетентным специалистом незадолго до анестезии.
3. Получите копию этого осмотра. Убедитесь, что устройство будет навязывать сердцу ритм.
4. Рассмотрите возможность замены любого устройства, находящегося вблизи сроков плановой замены, если предполагается обширная операция или вмешательство с локализацией в пределах 25 *см* от генератора импульсов.
5. Определите базовую частоту сердечных сокращений и сердечный ритм, что позволит потом оценить потребность в страхующей (наружной) стимуляции.
6. Определите частоту и ритм после прикладывания постоянного магнита, если они меняются.
7. Выключите зависимость частоты стимуляции от частоты дыхания, если она программируется.
8. Запрограммируйте отключение всех увеличений частоты стимуляции.
9. Предусмотрите повышение нижнего предела частоты стимуляции для оптимизации доставки кислорода к тканям при обширных операциях.
10. Если имеется дефибриллятор – отключите режим терапии антитахикардии.

Во время операции

1. Мониторируйте сердечный ритм при помощи пульсоксиметрии (плетизмографии) или анализа кривой инвазивного АД.
2. Попросите хирурга не использовать монополярный электрокоагулятор.
3. Используйте биполярный коагулятор, если возможно; если это невозможно, то режим «чистого» электроножа лучше, чем смешанный или коагуляционный.
4. Расположите пассивный электрод электрокоагулятора так, чтобы путь электрического тока не пересекался с контуром «генератор – сердце», даже если электрод придется разместить на дистальной части предплечья, а кабель – укрыть стерильным бельем.
5. Если работа электрокоагулятора вызывает ложную детекцию желудочкового ритма и бездействие стимулятора, ограничьте период или периоды асистолии.

Послеоперационный период

1. Стимулятор или дефибриллятор должен быть продиагностирован компетентным специалистом немедленно после операции. Некоторые приращения частоты стимуляции могут быть восстановлены, должны быть определены оптимальная ЧСС и параметры стимуляции. Обратите внимание, что любой пациент с выключенным режимом терапии антитахикардии должен мониторироваться до тех пор, пока этот режим не будет включен.

Адаптировано из Практического пособия ASA по периоперационному ведению пациентов с кардиостимулятором или дефибриллятором.

Функционирующий от аккумулятора кардиостимулятор (ЭКС) был впервые применен кардиохирургом C.W. Lillehei и электротехником Earl Bakken в 1958 г., через 4 года после изобретения транзистора. В 1960 г. Wilson Greatbatch, инженер из Баффало, штат Нью–Йорк, создал первый имплантируемый, работающий от батареи стимулятор в своем сарае.[1] Естественное развитие кардиостимуляторов (ЭКС) привело к изобретению кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД)* около 1980 г. Michael Morchower (Балтимор). Впервые одобренная FDA в 1985 г., имплантация ИКД требовала торакотомии, значительного вмешательства для пациента с плохой функцией сердца.

Миниатюризация электроники, равно как и улучшение технологии создания аккумуляторов, привело к распространению весьма малых (до 10 *мл* в объеме),

* Несмотря на то, что многие авторы и источники идентифицируют это устройство как «автоматический имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (AICD)», термин «AICD» – брендовое наименование, первоначально принадлежащее CPI – Cardiac Pacemekers, Inc., которая была приобретена Guidant Medical Corporation и в настоящее время является частью Boston Scientific (Натик, штат Массачусетс). Термин «PCD» (программируемый кардиовертер-дефибриллятор) принадлежит корпорации Medtronic (Миннеаполис, Миннесота) *(Прим. пер.)*

но электротехнически сложных программируемых водителей ритма.

Технологические усовершенствования (трансвенозное введение электродов, антитахикардитическая* стимуляция (АТС), миниатюризация, позволившая размещать устройства в пекторальном «кармане», и многокамерная частотно-зависимая антибрадикардитическая стимуляция) и увеличение выживаемости больных[2,3] привели к расширению использования ИКД. Эти изменения частоты имплантации ИКД и показаний к ней повлекли два важных следствия для практикующих врачей. Во-первых, размещенный в пекторальном (чаще, чем абдоминальном) ложе ИКД с возможностью кардиостимуляции может быть ошибочно принят за простой (не-ИКД) ЭКС из-за его импульсов, видимых на поверхностной ЭКГ. Во многих центрах съемка ЭКГ у пациентов с такими «кардиостимуляторами» проводится с использованием магнита. Поскольку у некоторых ИКД, производимых Boston Scientific/Guidant Medical/CPI, антитахикардитическая терапия при наложении магнита подвергается постоянной деактивации, эта ошибка может оставить пациента незащищенным[4] и, возможно, привести к смерти.[5] Во-вторых, функция стимуляции в ИКД часто отвечает на внешние воздействия (наложение магнита, электромагнитную интерференцию (ЭМИ)) иначе, чем у ЭКС (см. ниже). Кроме того, все ИКД в настоящее время выполняют постоянную кардио-стимуляцию, поэтому все аспекты, касающиеся ЭКС, будут действительными и для ИКД. В довершение отличий от обычного ЭКС, при наличии ИКД выполняется рентгенография грудной клетки для оценки состояния правожелудочкового электрода (Рис. 43-1). Рентгенография грудной клетки также может использоваться для идентификации производителя устройства (Рис. 43-2).

Стимулирующие и дефибриллирующие устройства обладают замечательной надежностью, но и они могут отказывать и отказывают. Maisel и соавт. проанализировали данные FDA об отказах ЭКС и ИКД (смерть или извлечение устройства вследствие неисправности, отличной от истощения батареи) за период с 1990 по 2002 гг. Даже если такой способ сбора данных способствовал недооценке проблемы, за 12 лет наблюдений было имплантировано 2,25 *млн* ЭКС с доказанной (и опубликованной) дисфункцией устройств у 8 834 пациентов (0,4%) и 30 смертями. Что касается ИКД, было имплантировано 415 789 устройств с 8 489 (2%) отказами и 31 смертью.[6] Поэтому каждый пациент с имплантированным устройством должен подвергаться регулярному обследованию у специалиста. Для отдельных устройств может использоваться телефонный контроль для диагностики истощения батареи (ЭКС или ИКД) или детекции тахикардии (ИКД), однако телефонный контроль в настоящее время не обеспечивает проверки адекватности навязывания ритма и частотного порога стимуляции. По кардиостимуляторам опубликованные национальные рекомендации советуют производить телефонный контроль как минимум каждые 1-3 месяца в зависимости от сроков имплантации.[7] По ИКД таких рекомендаций не существует, хотя большинство производителей рекомендуют не превышать интервал между проверками в 4 *мес*.

Также у многих производителей возникают проблемы, приводящие к «сообщениям», «рекомендациям по продукту» или «отзыву устройств», и нарушающие периоперационное лечение. Напр., Guidant выпустил 46000 ИКД с потенциально дефектным магнитным сенсором, что может мешать проведению ими дефибрилляции или АТС. Рекомендации фирмы свелись к постоянному программному выключению магнитного сенсора. Программированные таким образом ИКД выполнят дефибрилляцию даже при наложении магнита (Рис. 43-3).[8] Электроды ИКД модели Sprint Fidelis фирмы Medtronic покажут желудочковую активность при отсутствии истинной электрической систолы (гиперсенсинг), что может привести к невозможности стимуляции либо неуместной дефибрилляции,[9] Guidant также имеет один электрод с аналогичной проблемой (Model 0156) (Рис. 43-4).

Сложность ЭКС и ИКД, так же как и множество программируемых параметров, ограничивают ряд правил, имеющих место в периоперационном периоде у пациентов с имплантированными генераторами пульса. Старение пациентов, продолжающееся совершенствование технологий и новые показания к имплантации внутрисердечных устройств приводят к росту количества подобных манипуляций. ASA приняла к сведению эти проблемы и разработала периоперационное практическое пособие[10]; «ключевые положения» данной главы отражают суть этих рекомендаций. Практические руководства были выпущены Американским колледжем кардиологов (ACC)[11] (в дальнейшем названные директивой ACC), Американской сердечной ассоциацией (AHA) и Сообществом сердечного ритма (ранее – Североамериканским сообществом стимуляции и электрофизиологии, NASPE)[12]. Обзоры могут быть также найдены в различных журналах[13-15].

Пациенты с имплантированными генераторами пульса часто имеют тяжелую сопутствующую патологию. Курация подобных больных требует внимания к их медицинским и психологическим проблемам. Мы должны также понимать, как функционируют их устройства и как возникают вероятные проблемы по непереносимости устройств в операционной.

В итоге не все электронные генераторы, имплантированные в грудную клетку, связаны с сердцем. Устройства, похожие на сердечные генераторы пульса, все чаще имплантируются по некардиальным показаниям. Эти «несердечные» устройства могут быть ошибочно приняты за ЭКС при их имплантации в грудную позицию (типичное место для современных генераторов пульса) [16]. Имплантация генераторов импульсов была одобрена FDA для терапии хронической боли, стимуляции таламуса при болезни Паркинсона, стимуляции диафрагмального нерва с целью стимулирования диафрагмы у парализованных пациентов и стимуляции блуждающего нерва для лечения эпилепсии и депрессии[17]. Стимуляция блуждающего нерва рассматривается в качестве методики лечения сердечной недостаточности[18] и, возможно, ожирения. Поэтому при обследовании пациента с какими-либо генераторами импульсов следует определить – установлен ли генератор для стимуляции сердца, стимуляции ЦНС, спинного мозга или блуждающего нерва.

Кардиостимуляторы

Производители ЭКС сообщают о том, что за последние 40 лет более чем 26 официальными производителями было создано более 2500 моделей ЭКС. В настоящее время в США

* Термины антибрадикардия и антитахикардия будут использоваться во всей этой главе. Под антибрадикардией понимают стимуляцию для поддержания минимально приемлемой ЧСС. Таким образом, обычные кардиостимуляторы – это антибрадикардитические устройства. Под антитахикардией понимается терапия, проводимая в условиях тахикардии и направленная на снижение частоты фонового ритма *(Прим. пер.)*

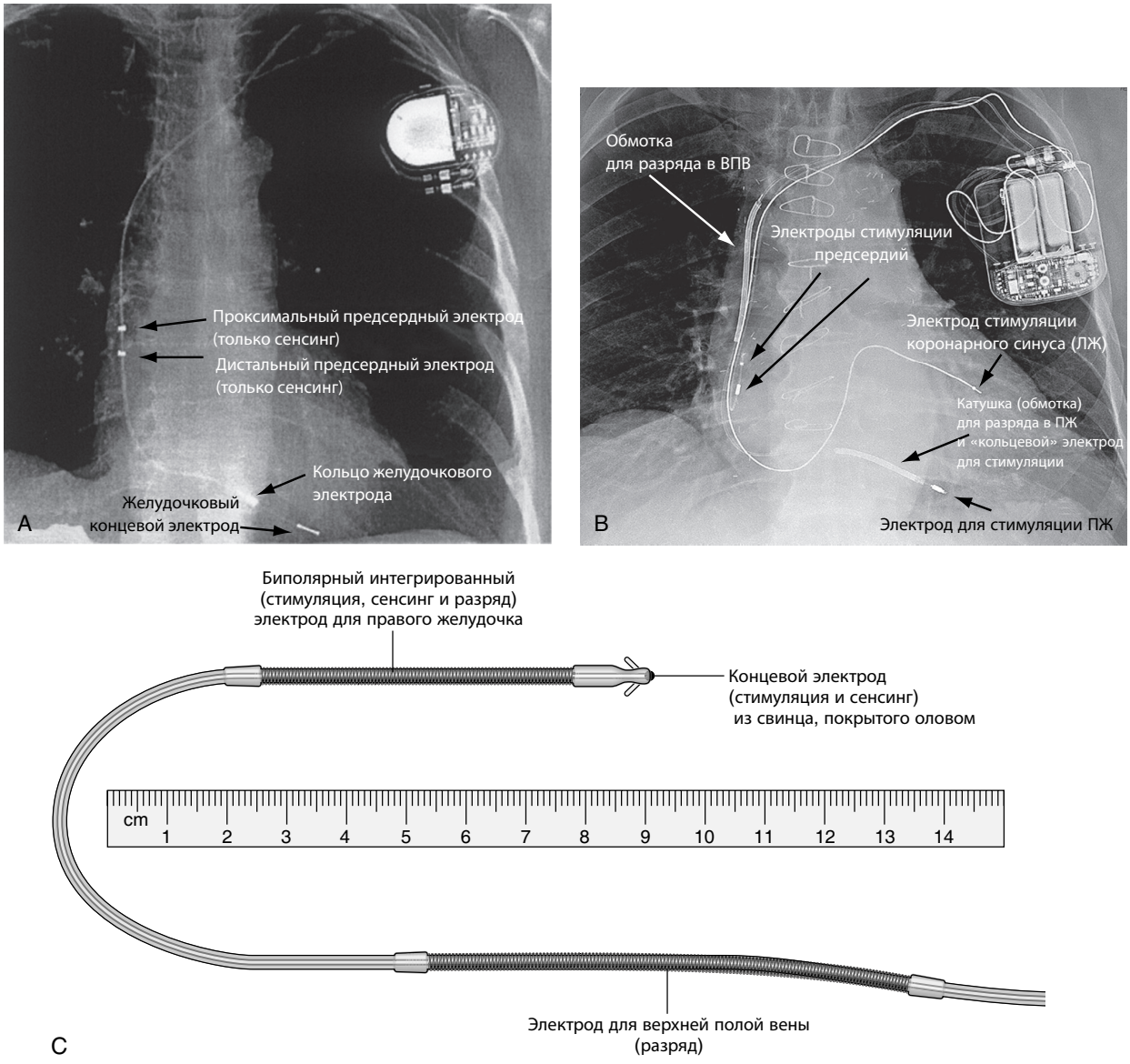


Рис. 43-1 Традиционный однокамерный кардиостимулятор, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор и правожелудочковый дефибриллирующий электрод представлены для примера определения типа системы на рентгенографии. **A**, современный кардиостимулятор с одним квадриполярным электродом, который проводит предсердный и желудочковый сенсинг и желудочковую стимуляцию. Данная рентгенограмма грудной клетки демонстрирует большое число особенностей современных стимулирующих систем. Генератор находится в левой грудной области. Одиночный провод проходит через подключичную вену ниже ключицы, но выше первого ребра (традиционное место локализации вероятных проблем с проводом, здесь не показанных). Устройство имеет два электрода, позиционированных внутри правого предсердия, которые могут осуществлять сенсинг для детекции внутренней предсердной активности. Желудочковая позиция провода показывает классическую биполярную модель с кольцевым электродом несколько проксимальнее концевого электрода, эти электроды могут использоваться для сенсинга внутренней желудочковой активности, так же как и для деполяризации желудочка. Это специфическая стимуляционная система для VDD-стимуляционных систем, и эта конфигурация имплантируется пациентам с функционирующим AV-узлом. Система не может быть использована для деполяризации предсердий. Поскольку электрокардиограмма, снятая с поверхности тела, часто будет показывать желудочковую стимуляцию, которая следует за предсердной активностью, оценка поверхностной кардиограммы часто приводит к ошибочной диагностике двухкамерной (DDD) стимуляции. **B**, дефибриллирующие устройства с возможностью двухкамерной стимуляции. Помните, что установлены три электрода – традиционный биполярный в правое предсердие, мультиполярный, оканчивающийся в правом желудочке, и монополярный в коронарном синусе. Наличие разрядного («шокового») провода в правом желудочке (так называемая «разрядная катушка») отличает дефибрилляционную систему от типичных кардиостимуляционных систем. Многие ИКД имеют дополнительную разрядную катушку в верхней полой вене (ВПВ). Обычно ВПВ электрически идентична корпусу дефибриллятора (так называемая «жестяная банка»). Когда схема дефибриллятора включает в себя корпус ИКД, она называется «активная конфигурация банки». Данная система специально предназначена для проведения «ресинхронизирующей терапии» при наличии дилятационной кардиомиопатии с удлиненным интервалом QRS (и зачастую также удлиненным PR-интервалом). Биполярный провод в правом предсердии будет выполнять функцию как сенсинга, так и стимуляции. Аналогично концевой электрод в правом желудочке вместе с разрядной катушкой выполняют функцию правожелудочкового сенсинга и стимуляции. Когда второй правожелудочковый стимуляционный электрод будет объединен с разрядной катушкой, провод будет называться «интегрированным биполярным», поскольку монополярная правожелудочковая стимуляция в системах ИКД не разрешена. Электрод в коронарном синусе производит деполяризацию левого желудочка. Невозможность деполяризировать один из желудочков у ИКД может приводить к гиперсенсингу желудочков (и неадекватной антитахикардитической терапии). **C** – интегрированный правожелудочковый биполярный провод. Запутать кончик этого провода в трабекулах правого желудочка (это называется «консервированный провод») предпочтительнее, чем фиксировать его к миокарду с помощью винта («активная фиксация»). Этот специальный провод также имеет ВПВ-шоковую катушку

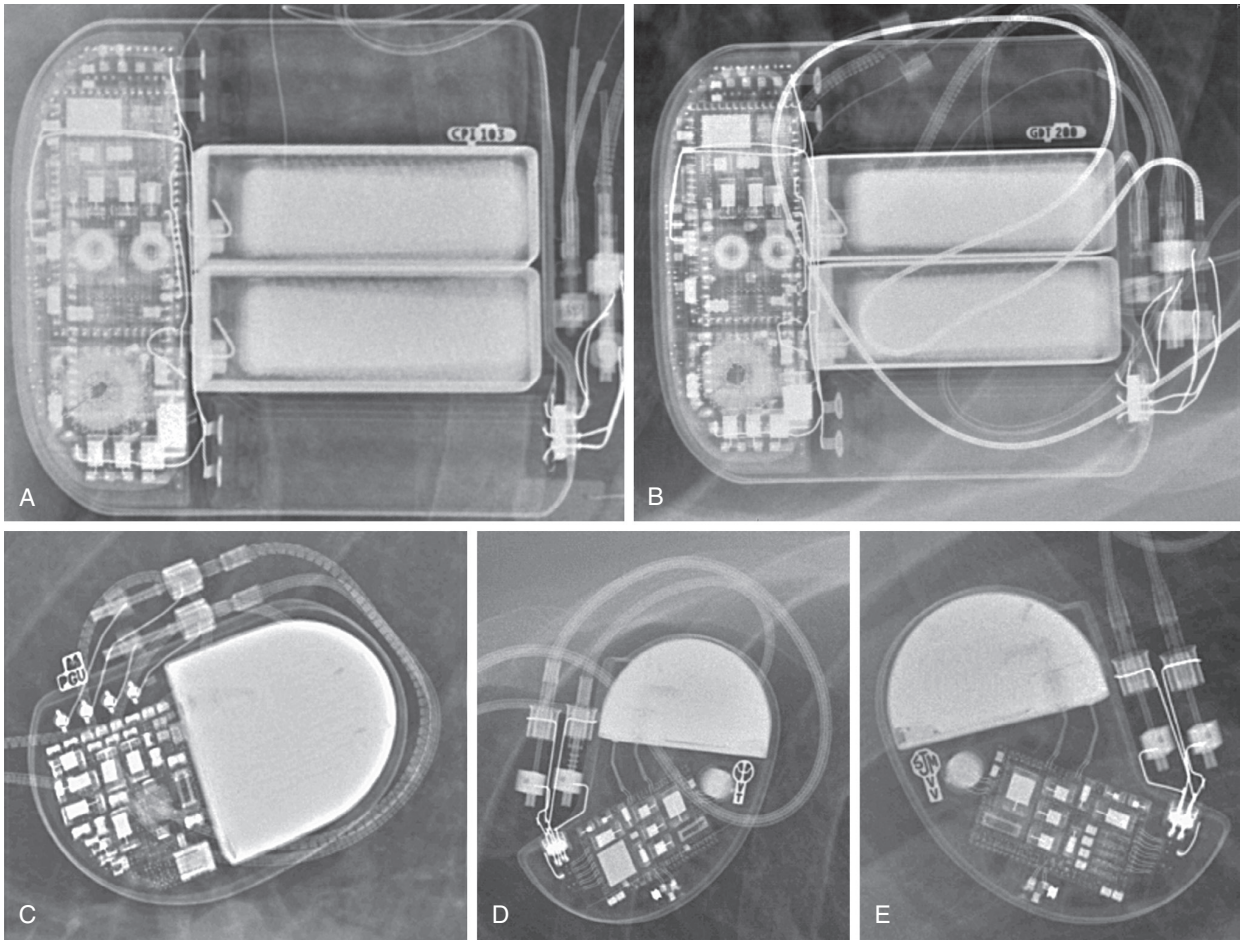
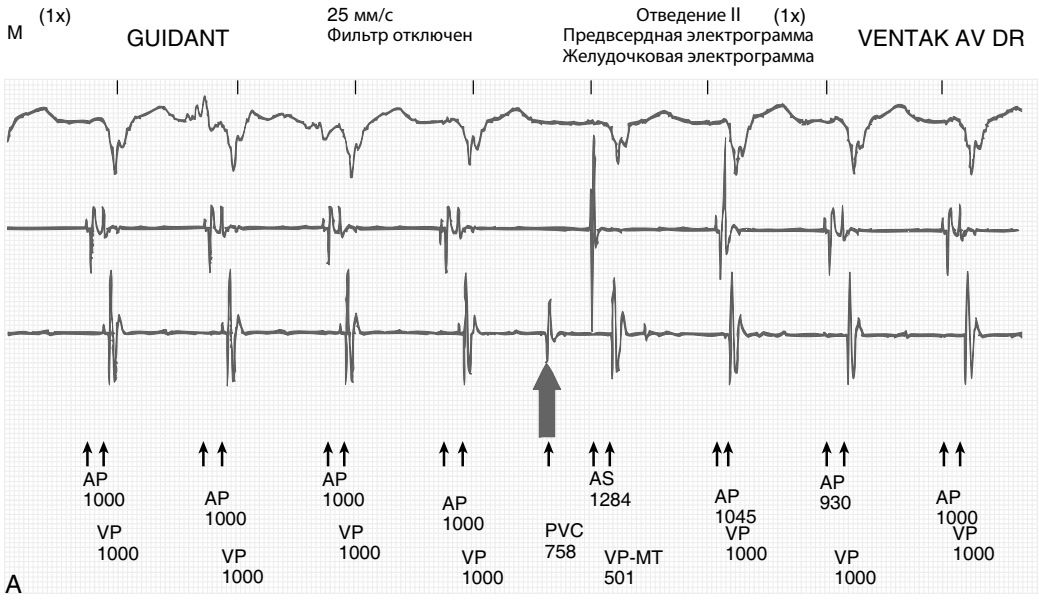


Рис. 43-2 Рентгенограммы, идентифицирующие некоторых производителей генераторов. Генераторы кардиостимуляторов и кардиовертеров-дефибрилляторов могут быть идентифицированы с помощью операционных предписаний, карт пациента и грудных рентгенограмм. С использованием цифрового рентгенологического оборудования и возможностью послесъемочного масштабирования показаны рентгенологические логотипы CPI (**A**), Guidant (**B**), Medtronic (**C**), Pacesetter (**D**), St.Jude Medical (**E**). Не представлен: новый Boston Scientific логотип BOS

более 250 000 взрослых и детей ежегодно подвергаются имплантации ЭКС, и на сегодняшний день имплантированные ЭКС имеют около 2 *млн* пациентов. Множество факторов приводят к путанице, касающейся поведения устройства и периоперационного ведения пациента с имплантируемым стимулятором, в особенности потому, что описания случаев из практики, учебники и литературные обзоры не содержат информации о технологических разработках. Система ЭКС состоит из генератора импульса («батарея») и электрода/электродов для доставки импульса к сердцу пациента. Электроды соединяются с камерами сердца через полую вену (трансвенозный канал) или напрямую с поверхностью сердца (эпикардиальный канал). Электроды могут быть монополярными (один электрод – один канал), биполярными (два электрода на один канал) либо многополярными (несколько электродов и проводов в пределах одного канала в нескольких сердечных камерах) (Рис. 43-1A). Поскольку для того, чтобы замкнуть контур, нужны два электрода, вторым электродом в монополярной конфигурации является металлический корпус батареи. В случаях, когда металлическое покрытие батареи является электродом, недопустимо попадание в его ложе какого-либо газа. Описаны случаи нарушения стимуляции при использовании закиси азота[19].

Установки		
Магнит	Начальные установки	Настоящие установки
*Включить использование магнита		ОТКЛ.
*Изменение режима тахикардии магнитом		
Звуковой сигнализатор		
Сигнал во время заряда конденсатора		ОТКЛ.
Сигнал во время сенсинга и стимуляции желудочковых событий		ОТКЛ.
Сигнал, когда достигнуто ERI		ВКЛ.

Рис. 43-3 Установки режима магнита в модели Guidant Contak Renewal 3 HE H179. Информация об этом ИКД является частью письма «Неотложная информация о безопасности медицинских устройств и действиях по коррекции», изданного корпорацией Guidant 23 июня 2005 г. для клиницистов, в котором были анонсированы проблемы магнитного переключения. Коррекция заключалась в постоянном программном выключении возможности изменения режима с помощью магнита. В результате этот ИКД не выключает возможность разряда при наложении магнита. В соответствии с этим письмом 46 000 ИКД корпорации Guidant подверглись коррекции, и теперь их переключение магнитом должно быть невозможно. Обратите внимание, что строка ниже сообщения о магнитном переключении означает «Изменение режима тахикардии магнитом». С работающей магнитной функцией многие ИКД Boston Scientific/Guidant Medical/CPI, разрешающие эту установку, допускают постоянную деактивацию функционирования ИКД при наложении магнита более чем на 30 *с* (см. текст)



Модель ИКД: Gem III VR 7231
Серийный номер

26 апреля 2005, 14:12:05
9971, версия программного обеспечения 5.0
Копирайт Medtronic, Inc. 2000

Отчет о состоянии **Страница 1**

Последний опрос: 11 апреля 2005, 15:06:25

Напряжение батареи

(ERI = 2,55 В, EOL = 2,40 В)
26 апреля 2005 14:04:43
Напряжение 2,97 В

Последняя проверка конденсатора*

31 декабря 2004, 20:24:36
Время заряда 6,08 с
Энергия 0,0–30,0 Дж

Последний заряд

31 декабря 2004, 20:24:36
Время заряда 6,08 с
Энергия 0,0–30,0 Дж

Статус устройства

Цепь заряда в порядке.

Сопротивление электродов

26 апреля 2005, 03:00:05
Желудочковой стимуляции 444 Ом
Дефибрилляции (HVB) 13 Ом

Последний высоковольтный разряд

21 мая 2002, 09:14:00
Измеренный импеданс 56 Ом
Доставленная энергия 20,2 Дж
Форма волны Двухфазная
Путь AX > B

Sensing Integrity Counter

С 11 апреля 2005, 15:18:06
120–130 мс V–V интервалы 875
(если >300, проверь сенсор)

B

Рис. 43-4 Желудочковый гиперсенсинг от поврежденных электродов. **A**, Телеметрия в реальном времени, записанная ИКД Guidant с правожелудочковым дефибрилляционным электродом Guidant 0156, свидетельствует о спонтанном желудочковом событии (стрелка), которое не было отмечено на ЭКГ, снятой с поверхности тела, и определяется как желудочковый гиперсенсинг. Стимуляция этим ИКД производилась в DDD-режиме (минимальная частота 60 *мин*$^{-1}$, АВ-задержка 180 *мс*), и систолическая функция пациента зависела от стимуляционной функции ИКД. Верхняя кривая – это ЭКГ, записанная с поверхности тела, вторая кривая – это внутрисердечная предсердная электрограмма, третья кривая – это внутрижелудочковая электрограмма. В самом низу – «маркерный канал», который показывает интерпретацию событий кардиостимулятором: AP – предсердная стимуляция, AS – предсердный сенсинг, VP – желудочковая стимуляция, и нежелательное событие желудочкового сенсинга обозначено как «PVC», поскольку оно произошло после желудочкового события без промежуточного предсердного события. Обратите внимание, что этот гиперсенсинг пролонгировал RR интервал между четвертой и пятой желудочковыми систолами, поскольку у этого пациента формирование желудочковой систолы зависит от стимуляции. У стимулятор-зависимых пациентов этот тип гиперсенсинга может привести к асистолии. Он также может приводить к неприемлемой терапии (в т.ч. к разряду) у пациентов с собственной желудочковой активностью в силу того, что ложно воспринимаемые события способны увеличивать подсчет ИКД реального сердечного ритма. **B**, У пациента с однокамерным ИКД компании Medtronic и правожелудочковым дефибрилляционным электродом Medtronic Sprint Fidelis была обнаружена существенная проблема, связанная с желудочковым гиперсенсингом, при опросе 26 апреля 2005 г. перед операцией на голове и шее. В этом случае ИКД сообщил о 875 коротких RR-интервалах, произошедших со времени предыдущего опроса 15 днями ранее (11 апреля 2005 г.). Данные согласуются с повреждением электрода, что вызвало перемежающиеся «тестовые» контакты. В этом случае новый подсчет начнет накапливаться через 12 *мин* после завершения предыдущего опроса. Более чем 100 событий за месяц рассматриваются как проблема; показания к замене электрода включают желудочковый гиперсенсинг у стимулятор-зависимых пациентов или высокую частоту обнаружения срабатывания ввиду подобного неадекватного гиперсенсинга

Табл. 43-1 Общие коды кардиостимуляторов

Позиция 1- стимулируемая камера	Позиция 2- воспринимающая камера	Позиция 3 ответ на сенсинг	Позиция 4 возможность программирования	Позиция 5- многоузловая стимуляция
O = нет	**O** = нет	**O** = нет	**O** = нет	**O** = нет
A = предсердие	**A** = предсердие	**I** = ингибирование	**R** = модуляция ритма	**A** = предсердие
V = желудочек	**V** = желудочек	**T** = триггер		**V** = желудочек
D = обе камеры	**D** = обе камеры	**D** = оба режима		**D** = обе камеры

ЭКС с монополярными каналами более чувствительны к электромагнитным и радиочастотным помехам, и эти системы вызывают большие «спайки» на аналоговых электрокардиограммах. Большинство стимулирующих систем (за исключением систем Autocapture St. Jude Cardiac Rhythm Management, США) стимулируют в биполярном режиме, поскольку биполярная стимуляция требует меньшей энергии. Биполярный сенсинг более устойчив к мышечным и случайным электромагнитным помехам. Зачастую биполярные электроды могут быть идентифицированы на рентгенограмме грудной клетки, поскольку они имеют кольцевой электрод, расположенный на 1-3 *см* проксимальнее конца кабеля (см. Рис. 43-1А). В то же время следует помнить, что генератор, имеющий биполярные каналы, может быть запрограммирован или на монополярную стимуляцию, или на сенсинг, или на обе эти функции.

Коды кардиостимуляторов

Без сомнения, невозможно обсуждать ЭКС без понимания общего кода ЭКС, который был опубликован Североамериканским сообществом стимуляции и электрофизиологии (NASPE) и Британской группой стимуляции и электрофизиологии (NBG) впервые в 1983 г. и впоследствии пересмотрен в феврале 2002 г.[20] Он описывает основные режимы стимулирующих систем (Табл. 43-1).

Усовершенствование ЭКС привело к появлению терминов, как правило, незнакомых анестезиологам. Многие из терминов представлены в конце этой главы.

Первые две позиции этого кода (стимулируемая камера, воспринимающая камера) кажутся достаточно простыми. Не смотря на то, что первые ЭКС выполняли только желудочковую стимуляцию, современные модели могут обеспечивать стимуляцию как предсердий, так и желудочков, и эти устройства могут быть запрограммированы на определенную внутреннюю активность камер. Этот код не отражает множества диагностических данных, которые могут быть аккумулированы в этих устройствах.

Вероятно, наиболее сложным аспектом NBG-кода является третья позиция (ответ на воспринимаемые события). Большинство ЭКС запрограммированы либо на DDD-режим (режим двухкамерной стимуляции и считывания, а также срабатывания и подавления) или VVI-режим (однокамерная желудочковая стимуляция в подавляющем режиме). Два других основных режима – VDD (желудочковая стимуляция с двухкамерным сенсингом в триггерном и ингибирующем режиме) и DDI (двухкамерная стимуляция и сенсинг только в режиме ингибирования). В США, как правило, изолированные предсердные ЭКС (AAI-режим) не используются, однако эти устройства имплантируются в других странах у пациентов с синдромом слабости синусового узла. Третья позиция представляет следующие режимы:

- **D (dual)** – двойной: DDD-стимуляция обеспечивает предсердно-желудочковую (AV) синхронизацию. При установке DDD-режима стимуляция будет происходить в ингибирующем режиме, т.е. стимулирующая система будет генерировать импульс при отсутствии предсердной активности (или вмешиваться в желудочковую активность, поскольку любые собственные сокращения желудочков будут «сбрасывать» предсердную синхронизацию). В устройствах, запрограммированных на DDD- или VDD-режимы, как только происходит предсердный импульс (собственный или искусственный), ЭКС обеспечивает желудочковый стимул (вплоть до максимального отслеженного ритма, UTR, см. Словарь).
- **I (Inhibited)** – подавление: соответствующая камера стимулируется, если во время стимуляционного интервала не регистрируется внутренняя электрическая активность. При DDI-режиме AV-синхронизация возможна только при предсердной стимуляции. Если присутствует собственная предсердная активность, предсердно-желудочковая синхронизация невозможна.
- **T (Triggered)** – срабатывание: стимулирующее устройство будет давать импульс только на воспринятые события. Режим триггирования используется при тестировании устройства.

Далее стоит обсудить режимы VDD и DDI. VDD-стимуляция используется у пациентов с дисфункцией АВ-узла, но с интактной функцией синусового узла. VDD-стимуляция представляет собой одиночный предсердный воспринимающий канал и желудочковые проводники, способные стимулировать и воспринимать (Рис. 43-1А). VDD-устройства не могут стимулировать предсердия. Таким образом, у пациентов, зависимых от «предсердного сокращения» для увеличения сердечного выброса, в случае событий, приводящих к VVI-стимуляции (синусовый ритм ниже запрограммированного ритма, истощение батареи), или при асинхронной стимуляции желудочков (напр., при наложении магнита при программировании, электромагнитные помехи) возможно ухудшение гемодинамики[21,22].

DDI-стимуляция показана пациентам, имеющим двухкамерное устройство, а также для больных, имеющих эпизоды предсердных нарушений ритма (например – пароксизмы фибрилляции предсердий). DDI-стимуляция предотвращает высокую частоту желудочковых ответов (напр., в режиме максимально отслеженной частоты), которая будет происходить в результате отслеживания

Блок 43-1 Сенсоры модуляции (активности), доступные в настоящее время либо находящиеся в стадии исследования, одобренные в США

Одобренные в США
Вибрационный сенсор
Сенсор движения
Сенсор минутной вентиляции (биоимпедансный)
Сенсор QT-интервала (только в моделях Vitatron)
Сенсор давления в правом желудочке (только в моделях Biotronic)

Находящиеся в стадии исследования
Сенсор ударного объема правого желудочка
Сенсор pH крови
Сенсор температуры крови
Сенсор насыщения кислородом смешанной венозной крови
Сенсор интервалов времени систолы
Сенсор вызванного ответа
Сенсор внутрисердечного импеданса

Из всех типов сенсоров, используемых для определения поведения пациента, пять в настоящее время одобрены в США, хотя в стадии разработки находятся и многие другие. Некоторые устройства имеют два сенсора и могут быть запрограммированы на перекрестную проверку для предотвращения увеличения сердечного ритма от ложных причин. Сенсоры минутной вентиляции очень чувствительны к случайным электромагнитным помехам, и в результате пациенты подвергаются нежелательному вмешательству ЭКС в виде стимулятор-ассоциированных тахикардий. В настоящее время имеется очень малый периоперационный опыт использования сенсора давления в правом желудочке. Большинство экспертов в области кардиостимуляции рекомендуют отключать режим модуляции ритма в периоперационном периоде для предотвращения конфликта между собственной тахикардией и стимулятор-индуцированной тахикардией (пример см. Schwartzenburg и соавт.[23])

предсердной аритмии и обеспечивать AV-синхронизацию только при предсердной стимуляции. Многие DDD-режимы будут включать DDI-режим при детекции высокой (запрограммированной) частоты предсердных сокращений (обозначаются как «переключение режима», «автоматическое переключение», «антитахикардитический ответ» в зависимости от производителя). Когда стимулятор переключен на DDI-режим, ряд проблем (таких как крайне высокая частота предсердной активности, более 400 *мин*$^{-1}$, электромагнитные помехи от электрокоагуляции, размещение или удаление магнита) может вернуть ЭКС в DDD-режим, в результате чего появится предсердно-желудочковая стимуляция либо стимуляция желудочков в максимальном отслеженном ритме (см. «Магниты кардиостимуляторов»).

Модуляция ритма (четвертая позиция) также остается плохо воспринимаемой концепцией. Поскольку некоторые пациенты не могут увеличивать свою частоту сердечных сокращений в зависимости от потребности в кислороде (хронотропная недостаточность), производители сконструировали ЭКС с возможностью различных механизмов определения «физической активности пациента», таких как датчики, определяющие вибрацию, частоту дыхания и давление (Блок 43-1).

Как только датчик определяет увеличение физической активности, он увеличивает частоту стимуляции (что обозначается как «сенсор-индуцированный ритм»). Как только активность пациента снижается, сенсор-индуцированная ЧСС уменьшается до запрограммированного уровня. Чувствительность этих датчиков на сигналы увеличения физической активности и изменения ЧСС – особенности будущего поколения ЭКС. Активизация алгоритмов ответов на ЧСС приводит к увеличению частоты стимуляции в ответ на активную подготовку операционного поля, воздействие на ложе ЭКС или электромагнитные помехи от аппарата ИВЛ, что может привести к неадекватной терапии и ухудшению состояния пациента[24,25].

После пересмотра в 2002 г. пятая колонка NBG кода описывает многоузловую стимуляционную функциональность (использовалась для описания антитахикардитической функции, но эта схема была оставлена и был официально признан общий код дефибрилляторов). Стимуляция различных отделов предсердий может предотвращать их фибрилляцию[26]; стимуляция желудочков является приемлемой мерой для терапии больных с дилятационной кардиомиопатией.[27-29]

Показания к имплантации ЭКС

Показания к имплантации постоянного ЭКС представлены в Блоке 43-2 и рассмотрены в деталях в различных руководствах[30].

Классически антибрадикардитическая стимуляция показана пациентам с синдромом слабости синусового узла (СССУ) (нарушение формирования импульса) или с АВ-блокадой (нарушение проведения импульса). ЭКС может быть показана для снижения обструкции выходного тракта при гипертрофической обструктивной кардиомиопатии (ГОКМП) как у взрослых, так и у детей, поскольку стимулированное желудочковое сокращение возникает при стимуляции левой ножки пучка Гиса (левожелудочковая часть межжелудочковой перегородки деполяризуется после других сегментов, но ранее мышечной систолы)[31]. В конечном итоге в августе 2001 г. устройство было одобрено FDA для лечения дилятационной кардиомиопатии (ДКМП) как трехкамерный стимулятор (правое предсердие и оба желудочка).[32] Подобные возможности ЭКС также могут называться кардиальной ресинхронизирующей терапией (CRT) либо бивентрику-

Блок 43-2 Показания к имплантации ЭКС

Симптомные заболевания, нарушающие формирования импульса (синдром слабости синусового узла)

Симптомные заболевания, нарушающие проведение импульса (заболевания предсердно-желудочкового узла)

Синдром длинного QT

Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия*

Дилятационная кардиомиопатия**

Перечислены показания к имплантации постоянных ЭКС. Большинство пациентов в настоящее время попадают в первые две категории (заболевания синусового либо AV-узла).

* Для эффективности требуется 100% желудочковая стимуляция. Таким образом, должна быть запрограммирована короткая AV-задержка (порядка 120-150 *мс*) *(Прим. пер.)*

** См. предыдущее примечание

лярной стимуляцией (BIV). Для выполнения левожелудочковой стимуляции стимулирующий электрод располагается в коронарном синусе (см. Рис. 43-1B) либо имплантируется в свободную стенку левого желудочка. У пациентов со значительной разницей времени активации правого и левого желудочков потеря стимуляции желудочка может привести к «желудочковому пересчету» и, как следствие, к неуместной антитахикардитической терапии у пациентов со стимуляторами, имплантированными по поводу ДКМП[33,34].

Стимуляция при ГОКМП, как и при ДКМП, требует пристального внимания к программированию стимуляции. Чтобы быть эффективным, кардиостимулятор должен выполнять стимуляцию у этих пациентов при желудочковой деполяризации и обеспечивать АВ-синхронизацию[35]. Ингибирование кардиостимуляции. (напр., при собственных сокращениях, нерегулируемых предсердных сокращениях, желудочковых нерегулярных сокращениях, появлении узлового ритма либо электромагнитных помехах) приводит к ухудшению гемодинамики.

У чувствительных пациентов BIV-стимуляция может вызывать неуместное удлинение интервала QT, подобное удлинение связано с развитием веретенообразной желудочковой тахикардии (*torsades de pointes*)[36]. Согласно публикациям, предусмотрительный анестезиолог должен заранее обеспечить адекватную возможность наружной дефибрилляции у пациентов с BIV-стимуляцией без участия ИКД.

Магниты электрокардиостимуляторов

Несмотря на часто повторяемые устные рассуждения, большинство производителей ЭКС предостерегают, что магниты никогда не были предназначены для коррекции нарушений кардиостимуляции или предотвращения эффектов электромагнитных помех. Вероятнее всего, активированные магнитом переключения режимов кардиостимуляции были предназначены для определения остаточной энергии батареи и, иногда, безопасного порога стимуляции.

Размещение магнита около батареи не может вызывать изменений в стимуляции, поскольку *ни один стимулятор не переключается в асинхронный режим при наложении магнита.* Более того, не существует моделей ЭКС, выпускаемых производителями, способных работать в таком режиме. Возможные эффекты наложения магнита показаны в Табл. 43-2[37-39]. В некоторых устройствах воздействие магнита может быть изменено программированием, в то же время в других устройствах воздействие магнита может быть полностью ликвидировано программой.

Для всех батарей наиболее приемлемым методом определения ответа на воздействие магнита или определения остаточного заряда батареи остается телефонный звонок производителю. Как только вольтаж батареи падает, воздействие магнита может быть использовано для определения следующих сценариев:

IFI (intensified follow-up required) – требуется активное слежение. Устройство должно проверяться часто (для большинства моделей – приблизительно каждые 4 недели).

ERI (elective replacement indicatior) – относительные показания к замене. Устройство близко к истощению и должно быть заменено в плановом порядке.

EOL (end of life) – буквально – окончание жизни, устройство имеет недостаточный остаточный заряд и должно быть заменено немедленно.

Во время наложения магнита некоторые устройства выполняют «тест порогового запаса» (treshold margin test – TMT). Во время этого теста один или более стимуляционных импульсов уменьшают амплитуду, длительность импульса или и то и другое с целью определения безопасного вольтажа стимуляции. TMT стимуляция показывает недостаточный запас для кардиостимуляции (Рис. 43-5). Некоторые устройства, производимые St. Jude Medical (ранее – Pacesseter) и Siemens «Vario», будут снижать энергию желудочковой стимуляции каждые 16 циклов для демонстрации стимуляционного порога. В результате ряд стимуляционных циклов может не получить достаточной энергии для стимуляции желудочков, что вызовет периоды асистолии при наложении магнита[40].

Иногда стимулятор-ассоциированная тахикардия (pacemaker-mediated tachycardia – PMT) может происходить в результате удаления магнита с ложа двухкамерного стимулятора (Рис. 43-6). Эта стимулятор-ассоциированная тахикардия происходит вследствие ретроградного возбуждения волны P во время асинхронной стимуляции желудочков, чаще всего, когда ритм в присутствии магнита реже собственного ритма пациента. Ретроградные P-волны в дальнейшем «отслеживаются» двухкамерным устройством (только DDD или VDD), в результате чего происходит стимуляция в максимальном отслеженном ритме. Каждый стимулированный желудочковый цикл вызывает другую ретроградную P-волну, инициируя тем самым тахикардию. Как только наблюдается подобная ситуация, ее можно прекратить путем повторного наложения магнита с его последующим удалением. Некоторые устройства могут быть запрограммированы на распознавание подобной стимулятор-ассоциированной тахикардии и будут периодически пропускать один желудочковый стимул либо удлинять АВ-задержку при одном цикле в режиме максимально отслеженного ритма.

В дополнение, как отмечалось ранее, у пациента с двухкамерным устройством, которое может распознавать быстрый предсердный ритм и является «режим-переключаемым» для предотвращения стимуляции в максимально отслеженном ритме, может встречаться сброс режима переключения при наложении и удалении магнита. Эти пациенты будут подвергаться стимуляции в максимально отслеженном ритме до момента возникновения критериев для возврата в функцию переключения режима. Распознавание стимулятор-ассоциированной тахикардии, вызванной ретроградной P-волной от стимуляции в режиме максимально отслеженного ритма за счет частого предсердного ритма (прежде чем включится функция переключения режима), может быть весьма сложным. Как правило, переключение режима вследствие частого предсердного ритма произойдет в течение 10-15 *с*, а стимулятор-ассоциированная тахикардия является достаточно устойчивой.

У генераторов с возможностью программирования режима магнита (Boston Scientific/Guidant Medical/CPI, Pacesetter, St. Jude Medical, Teletronics, Biotronik) текущие установки может обнаружить только опрос с помощью программатора. Многие производители издают справочные руководства, хотя не все подобные руководства описывают все проблемы, связанные с магнитами.

Табл. 43-2 Режимы магнитов кардиостимуляторов

Компания-производитель	Обозначение режима магнита	Объяснение
Biotronik (за исключением INOS и DROMOS)	AUTO	Если батарея в порядке, наносится 10 асинхронных стимулов с частотой 90 в *мин* с последующим возвратом в оригинальный запрограммированный режим без чувствительности ритма. Навязывание проводится с наименьшей допустимой частотой (LRL, ночной ритм или ритм гистерезиса). Если батарея в состоянии ERI (см. Словарь), следуют 10 асинхронных стимулов на частоте 80 в *мин* в режиме VOO, затем либо в VDD-режиме (двухкамерный стимулятор), либо в VVI-режиме (однокамерный стимулятор) на частоте на 11% ниже, чем минимальный приемлемый ритм. Для любых двухкамерных режимов (DDD, DDI или VDD), AB-задержка укорачивается до 100 мс во все время наложения магнита.
	ASYNCH	Асинхронная стимуляция на частоте 90 в 1 *мин*, если с батареей все в порядке. При наличии ERI – 80 в 1 *мин* (одношаговое изменение) в режиме VOO независимо от оригинальной программы. Для любых двухкамерных режимов (DDD, DDI, или VDD), AB-задержка укорачивается до 100 *мс* во все время наложения магнита.
	SYNCH	Если батарея в порядке, стимуляция в оригинальном запрограммированном режиме, без чувствительности ритма. Стимуляция на минимальной приемлемой частоте (LRL, ночной ритм или ритм гистерезиса). Если батарея в состоянии ERI либо VDD (двухкамерный стимулятор), либо VVI (однокамерный), стимуляция на 11% ниже чем минимальный доступный ритм. Для любых двухкамерных режимов (DDD, DDI, или VDD, AV-задержка укорачивается до 100 *мс* во все время наложения магнита.
Boston Scientific/Guidant Medical/CPI	ASYNCH	Асинхронная стимуляция с частотой 100 в 1 *мин*, если все в порядке, 85 в 1 *мин* при ERI (одношаговое изменение). Отличительная черта модели – немедленный переход на стимуляцию 90 в *мин* при IFI. Для моделей Triumph и Prelude, см. характеристику стимуляторов Medtronic ниже.
	OFF	Без изменения, магнит игнорируется. Отключается в режиме магнита после «сброса режима питания», который может появиться вторично после EMI.
	EGM mode	Нет изменений в кардиостимуляции. Наложение магнита инициирует сбор данных.
Medtronic		Асинхронная стимуляция при частоте 85 в 1 *мин*, если все нормально, SSI (AAI) – режим на частоте 65 в 1 *мин* вне зависимости от оригинальной программы, если детектируется ERI (одношаговое изменение). Большинство стимуляторов Medtronic производят один или более желудочковых импульсов во время первых 3-7 асинхронных событий (которые могут быть с частотой 100 в 1 *мин*) и снижают мощность импульса или вольтаж для демонстрации адекватности желудочковой стимуляции. Также стимуляторы Medtronic не выполняют свою функцию при SSI-ритме с частотой 65 в *мин* – режиме без чувствительности ритма, при детекции ERI, несмотря на наличие магнита.
St. Jude Medical (not including Telectronics) «SJM» x-ray logo	Battery Test	Асинхронная стимуляция на частоте 98,6 в 1 *мин* с последовательным снижением до частоты менее 86,3 при ERI.
	OFF	Нет ответа на магнит.
	Event snapshots	Нет изменений в стимуляции. Наложение магнита заставляет ЭКС собирать данные. Модели Identity и Entity не имеют этой функции.
	Event snapshots + Battery Test	При наложении магнита на 2 *с* режим стимуляции и ритм не изменяются и устройство сохраняет EGM. Если магнит наложен более чем на 5 *с*, активизируется режим тестирования батареи (см. выше). Модели Identity и Entity не имеют этих особенностей.
Pacesetter x-ray logo (ψ)	Battery Test	Асинхронная стимуляция с частотой, зависимой от специфики модели. Как правило, частота стимуляции менее 90 в 1 *мин* должна требовать дальнейшего исследования.
	OFF	Нет ответа на магнит
	Режим VARIO (представлен в нескольких моделях)	VARIO результируется 32 асинхронными стимуляционными событиями. Скорость первых 16 стимулов отражает вольтаж батареи, которая постепенно снижается с 100 до 85 в 1 *мин* при ERI. Следующие 15 стимулов используются для документирования коэффициента безопасности при желудочковой стимуляции. Частота будет 119 в 1 *мин* с последующим снижением стимуляционного вольтажа. 16-й стимул не будет иметь ответа. Следующий цикл стимуляции восстановит 32-стимуляционную последовательность. 32-стимуляционная последовательность будет повторяться так долго, пока будет наложен магнит.

Представлены эффект или эффекты от наложения магнита на ложе ЭКС. Первая колонка показывает производителей кардиостимуляторов. Если ответ на магнит программируем, то во второй колонке представлены различные приемлемые режимы программирования. Первый режим представлен компанией как режим по умолчанию. Колонка 3 показывает эффект от стимуляционной терапии при режиме магнита, представленном в колонке 2. Если не указано иное, имеет место указанный асинхронный режим стимуляции без чувствительности ритма в изначально запрограммированных камерах. Таким образом, двухкамерная программа будет стимулировать в DOO-режиме, а однокамерная программа будет стимулировать в VOO-режиме (за исключением предсердных устройств, которые будут стимулировать в режиме AOO); бивентрикулярное двухкамерное устройство будет работать в режиме DOOOV

AB – предсердно-желудочковое; EGM – электрограмма; EMI – электромагнитные взаимодействия; EOL – окончание жизни, устройство должно быть заменено немедленно; ERI – индикатор плановой замены, устройство должно быть заменено в плановом порядке; IFI – устройство нуждается в ежемесячной проверке батареи; LRL – запрограммированный минимальный ритм, или установка, кардиостимулятора; SSI – однокамерный стимулятор, работающий в ингибирующем режиме – при имплантации в желудочковую позицию; SSI = VVI; для предсердных стимуляторов SSI=AAI

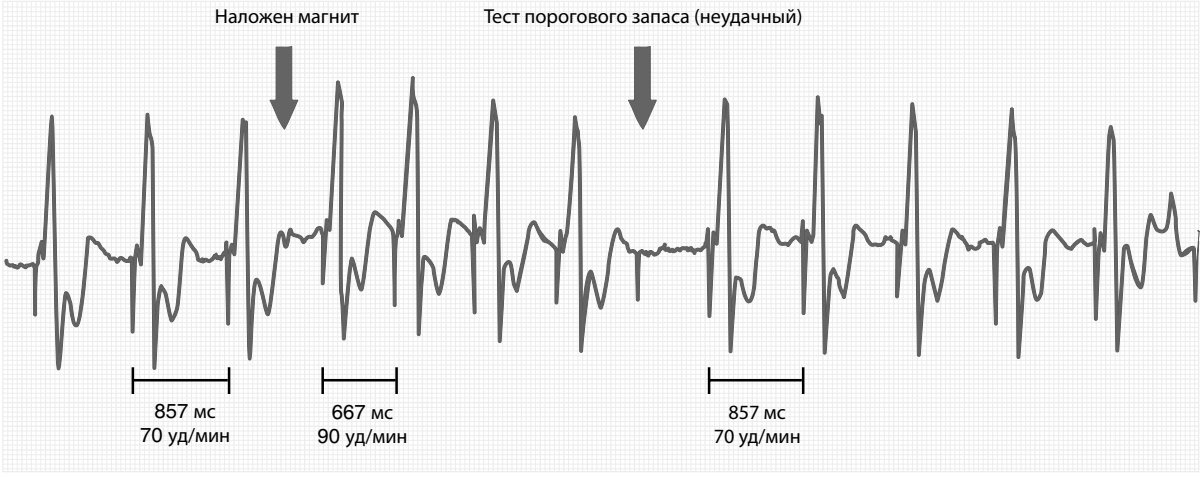


Рис 43-5 Тест порогового запаса, демонстрирующий неадекватный безопасный запас энергии для стимуляции. Наложение магнита на некоторые кардиостимуляторы будет вызывать асинхронную стимуляцию, при которой один или более стимулов реализуются со снижением вольтажа желудочковой стимуляции, ширины импульса или всего перечисленного. Эта последовательность используется для определения (без формального опроса ЭКС) адекватности установок энергии кардиостимуляции. В данной записи ЭКГ пациент стимулировался устройством Intermedics в VVI-режиме с частотой 70 *мин*$^{-1}$ (соответствует интервалу в 857 *мс*). При наложении магнита этот кардиостимулятор производит четыре интервала (пять стимуляционных импульсов) в асинхронном режиме с частотой 90 *мин*$^{-1}$ (667 *мс*), демонстрируя таким образом адекватный вольтаж батареи (ответ кардиостимулятора на наложение магнита зависит от производителя и иногда от программы). На пятом с момента наложения магнита стимуле кардиостимулятор выполняет тест порогового запаса путем снижения ширины импульса до 50% от запрограммированного уровня (соответствует 50% запрограммированной энергии). Неспособность этого стимула вызывать электрическую систолу (так называемая недостаточность захвата) демонстрирует чрезвычайно низкий запас батареи для желудочковой стимуляции, поскольку запас мощности импульса должен быть как минимум в три, а обычно и в четыре раза выше порога захвата. После этих пяти начальных стимулов стимуляторы Intermedics далее стимулируют асинхронно в запрограммированном низком ритме (в данном случае 70 *мин*$^{-1}$) в течение 60 дополнительных циклов. В завершение этих 64 циклов (65 стимулов) стимуляторы Intermedics возвращаются к запрограммированным параметрам и игнорируют магнит

Оценка перед анестезией и репрограммирование кардиостимуляторов

Ведение больных с ЭКС перед анестезией включает оценку и коррекцию сопутствующих заболеваний (см. также Гл. 34). Руководства Американского колледжа кардиологов говорят о том, что кардиологические тесты (стресс-тест, эхокардиография) диктуются основным заболеванием пациентов, терапией, симптоматикой, датой последнего обследования и предполагаемым вмешательством[11].

Специфических лабораторных или рентгенологических тестов у пациентов с обычными ЭКС не существует. Рентгенограмма грудной клетки редко диагносцирует проблемы с электродами, не все устройства имеют рентгеноконтрастные метки, и стандартная рентгенограмма может не определить сам генератор либо его маркировку. Однако пациенты с двухжелудочковой ЭКС или ИКД могут нуждаться в рентгенографии грудной клетки для документирования расположения электрода в коронарном синусе, в особенности если планируется катетеризация центральной вены. В настоящее время не существует данных или руководств относительно катетеризации центральных вен при наличии электрода в коронарном синусе, и поскольку эти электроды не имеют фиксации, они могут легче дислоцироваться в отличие от стандартных электродов ЭКС или ИКД. В действительности, в ранних исследованиях, спонтанная дислокация электрода коронарного синуса была описана у более чем 11% пациентов.[41,42]

Важные особенности предоперационной оценки устройств представлены в Прил. 1. Настоящие руководящие указания NASPE и Medicare включают телефонную оценку в интервале от 4 до 12 недель (в зависимости от типа устройства и срока его эксплуатации) и как минимум однократный ежегодный непосредственный осмотр (т. е. опрос устройства с помощью программатора).[7] В краткой форме Rozner и соавт. сообщили о показательном несоблюдении этих руководящих указаний у 161 пациента, а также о предоперационной замене 5% ЭКС вследствие истощения батареи[43]. Телефонная оценка дает определенную уверенность в оценке долголетия батареи, но не дает точных данных о всей системе стимулятора. Американский колледж кардиологов рекомендует своевременный предоперационный опрос каждого ЭКС[11].

Для современных ЭКС опрос с помощью программатора остается надежным методом оценки заряда батареи, импеданса батареи, эффективности электродов и адекватности настроек на текущий момент времени. Особое внимание должно быть обращено на пациентов из тех стран, где стимуляторы могут использоваться повторно[44], поскольку срок эксплуатации батареи (обычно от 5 до 7 лет) может не соответствовать продолжительности имплантации. При ЭКС с вольтажем батареи менее 2,6 V или импедансом батареи (где он доступен) более 3000 *Ом*, следует посоветоваться с компанией-производителем о возможности плановой замены ЭКС перед операцией.

Соответствующее перепрограммирование (Блок 43-3) – самый безопасный путь для предотвращения интраоперационных проблем, особенно если будет использо-

ваться монополярная электрохирургическая система «Bovie». Многие производители готовы помогать в решении этой задачи (см. Прил. 2 с номерами телефонов компаний). В то же время опрос любого генератора с перепрограммированием или без него требует медицинских показаний и наблюдения соответствующим образом обученным врачом.[52] Внутрибольничные руководящие указания и установки должны отражать потребность в компетентных врачах для проверки и утверждения любой методики, представляемой медицинскими представителями.

Перепрограммирование ЭКС в асинхронный режим на частоту больше базового ритма пациента обычно гарантирует, что гиперчувствительности при электромагнитных помехах не будет, тем самым защищая пациента. Однако имеется одно сообщение с участием аппарата Teletronics о возникновении стимуляционной задержки (напр., может не быть стимуляции) при высоковольтных электромагнитных помехах[53]. Более того, в нашем учреждении мы наблюдали двух пациентов с ЭКС в DOO-режиме, у которых снижалась ЧСС при использовании электрокоагуляции в монополярном режиме предположительно в результате высокого потребления заряда батареи.

Перепрограммирование устройства *не будет* защищать его от внутреннего повреждения или переустановки, связанной с электромагнитными помехами. В дополнение установка устройства в асинхронный режим является причиной игнорирования стимулятором предсердных или желудочковых экстрасистол, которые могут вызывать патологический ритм у пациентов со значительной структурной патологией миокарда[54].

Как правило, чувствительность к ЧСС и другие «усовершенствования» («подавление» фибрилляции предсердий, ранее – сверхвысокая стимуляция предсердий, отставание фаз (гистерезис), регулируемая желудочковая стимуляция, ночной ритм, АВ-поиск и т. д.) должны быть отключены для предотвращения неправильного восприятия сердечного ритма[46,55]. Помните, что для большинства устройств, производимых Guidant и CPI, рекомендации Guidant Medical советуют увеличивать вольтаж на 5 и более В во всех случаях использования электрокоагуляции. Немногие кардиологи следуют этим рекомендациям, однако имеются сообщения об изменении порога стимуляции во время как торакальных, так и неторакальных операций[57], а также у пациентов с острой внесердечной патологией[58].

Следует придавать особое внимание устройствам с сенсорами, чувствительными к минутной вентиляции (биоимпеданс-сенсоры) (Блок 43-4), поскольку у пациентов на ИВЛ наблюдалась необоснованная вторичная тахикардия[25,47] при использовании монополярной электрокоагуляции «Bovie»[47,61,62] и подсоединении ЭКГ мониторов с мониторингом частоты дыхательных движений[48-50,59,60,63]. Иногда эти стимулятор-ассоциированные тахикардии приводят к безуспешному медикаментозному лечению подобных состояний[25] с последующим ухудшением состояния[24].

Управление электрокардиостимуляторами во время операций или процедур

Несмотря на то, что пациентам, имеющим ЭКС, не требуется специализированного мониторинга или анестезиологических методик, следует уделить внимание нескольким проблемам (см. также Гл. 40 и 60). Во-первых, электрокардиографический мониторинг пациента должен включать возможность определения истощения батареи. В настоящее время большинство электрокардиографических мониторов как в операционной, так и в палатах интенсивной терапии выполняют цифровой сбор и анализ электрокардиографических сигналов, и они являются предметом значительных помех от различных источников[64]. При настройках по умолчаниюэти мониторы фильтруют стимуляционные артефакты, и стимуляционные «спайки» не демонстрируются. Такие фильтры должны быть отключены, и тогда монитор «окрасит» стимуляционные спайки на дисплее. Однако даже при отключении фильтрации стимуляционные артефакты проявляются не всегда. Предсердные сигналы слабы, и современные мониторы плохо их определяют. Более того, поскольку многие цифровые мониторы анализируют только одно отведение этих сигналов (и затем «подрисовывают» артефакты на всех отведениях), размещение электрокардиографических электродов может существенно влиять на обнаружение электрической оси сердца.* На практике, когда мониторируется имеющий ЭКС пациент, периодическое изменение «анализирующего» приведет к появлению сигнала от ЭКС. К сожалению, в случае отключения фильтра стимуляционных артефактов электромагнитные помехи, особенно при использовании монополярной электрокоагуляции, могут приводить к несоответствующему «окрашиванию» стимуляционных артефактов на мониторе (Рис. 43-7)[65].

Во-вторых, мониторинг пациента должен гарантировать, что стимуляционная электрическая активность передается на механическую систолу. Механическое сокращение лучше всего определяется пульсоксиметрической кривой или формой кривой артериального давления.

В-третьих, опубликованный на настоящий момент времени периоперационный опыт интраоперационной двухжелудочковой стимуляции ограничен. Эти пациенты зачастую имеют фракцию выброса левого желудочка менее 30% и поэтому зависят от стимуляции обоих желудочков для улучшения сердечного выброса. Утрата желудочковой стимуляции по любой причине (АВ-диссинхрония из-за фибрилляции или трепетания предсердий, появления узлового ритма, ишемия миокарда, нарушения КОС, изменение порога стимуляции, влияние электрокоагуляции и т. д.) может приводить к немедленному снижению сердечного выброса. За исключением чреспищеводной эхокардиографии, не существует эффективного (от сокращения к сокращению) мониторинга снижения сердечного выброса при утрате двухжелудочковой стимуляции. Пациенты с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией (ГОКМП) могут быть зависимы от стимуляции желудочков, ограничивающей обструкцию выходного тракта левого желудочка.

В-четвертых, некоторые пациенты могут нуждаться в учащении стимуляции в периоперационном периоде при увеличении потребности организма в кислороде. К этой теме зачастую не обращаются. По сообщениям, пациенты, имеющие ЭКС, часто демонстрируют ухудшение состояния[66], а также летальный исход за счет повышенной потребности в кислороде на фоне неадекватного сердечного выброса.

* Большинство мониторов, выпущенных после 2005 г., имеют значимо улучшенную возможность детектировать и отражать стимуляционные артефакты, хотя они все еще фильтруют подобные высокочастотные сигналы в режиме по умолчанию *(Прим. пер.)*

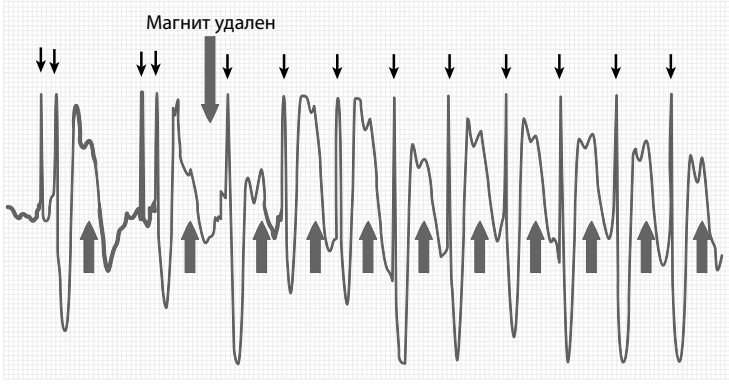


Рис. 43-6 Стимулятор-ассоциированная тахикардия после удаления магнита с ложа стимулятора. У пациентки был двухкамерный стимулятор, имплантированный из-за нарушения АВ-проведения, больная зависела от желудочковой стимуляции. Наблюдали синусовый ритм с частотой 75 *мин*$^{-1}$ перед наложением магнита с приемлемой желудочковой стимуляцией (пленка не показана). Ее программированная АВ-задержка составляла 200 *мс*. При наложении магнита ее кардиостимулятор вызвал асинхронную последовательную АВ-стимуляцию (DOO-режим) с частотой 60 *мин*$^{-1}$. Эта запись ЭКГ демонстрирует увеличение предсердных артефактов (черные нисходящие стрелки). Поскольку асинхронный «магнитный» ритм этого устройства ниже, чем собственный предсердный ритм пациентки, многие предсердные стимулы накладывались на предсердный рефрактерный период (что называют отсутствием предсердного захвата). Последствиями отсутствия предсердного захвата может быть ретроградное АВ-проведение с деполяризацией предсердий после деполяризации желудочка или желудочков. Ретроградные зубцы Р показаны красными восходящими стрелками. В то время когда наложен магнит, эта ретроградная деполяризация игнорируется. Вскоре после удаления магнита (как показано) произошло желудочковое событие, последовавшее за ретроградным АВ-узловым проведением. С последующей деполяризацией предсердий вследствие ретроградного проведения кардиостимулятор воспринимает предсердные события и стимулирует желудочки на 200 *мс* позже. Как только появляется другая ретроградная Р-волна, каждый стимул, отвечающий на ретроградную Р-волну, дает еще один стимул желудочкам. Результатом является стимулятор-ассоциированная тахикардия с максимальным отслеженным ритмом (запрограммированным в данном случае на 130 *мин*$^{-1}$) для кардиостимулятора. Стимулятор-ассоциированная тахикардия вследствие ретроградного АВ-проведения может происходить при стимуляции в DDD- или VDD-режимах при удалении магнита, желудочковых экстрасистолах или «незахваченной» предсердной стимуляции. Повторное наложение магнита является способом лечения подобной стимулятор-ассоциированной тахикардии. Некоторые кардиостимуляторы в конечном счете могут быть запрограммированы проигнорировать один АВ-цикл, когда частота достигает максимального отслеживаемого ритма, чтобы прервать стимулятор-ассоциированную тахикардию

В-пятых, должно быть доступным соответствующее оборудование для проведения при необходимости, резервной стимуляции или дефибрилляции (или и того и другого). Генераторы импульса, зачастую грубо, случайно выполняют неблагоприятные маневры или отключаются даже при отсутствии электромагнитных помех[67]. Приемлемые, но неуместные режимы ЭКС или ИКД могут вызывать ухудшение состояния на амбулаторном этапе. Даже должным образом работающий двухкамерный ЭКС может вызывать R-на-T-стимуляцию, в особенности в условиях узлового ритма или желудочковых экстрасистол (Рис. 43-8).

Медицинская бригада, которая осуществляет лечение пациентов с имплантируемым генератором сердечного ритма, должна понимать, кто из пациентов нуждается в оценке устройства врачом – специалистом в вопросах нарушений ритма. Существует не так много анестезиологов, кто был бы достаточно квалифицирован для опровержения диагнозов этих специалистов. Некоторые врачи пока упорствуют в проведении анестезии без доступной резервной стимуляции и дефибрилляции.

Монополярный электрокоагулятор «Bovie» остается принципиальной интраоперационной проблемой для пациентов с ЭКС. С 1984 по 1997 гг. FDA уведомила о 456 побочных эффектах у генераторов пульса, 255 случаях при электрохирургии и «значительном количестве» сбоев системы[68]. Монополярная электрокоагуляция чаще вызывает проблемы, чем биполярная электрокоагуляция, и ЭКС с монополярной конфигурацией электрода более чувствительны к электромагнитным проблемам, чем с биполярной[69]. Типичный эффект электрохирургии на функцию стимуляции – желудочковая гиперчувствительность, которая приводит к подавлению стимуляции (см. Рис. 43-7B). Иногда генератор определяет значительные электромагнитные помехи и начинает стимуляцию в асинхронно запрограммированном низком ритме. Этот режим называется «режим стимуляции при шумовой перестановке», даже в случае если ЭКС окончательно не меняет «режим». Шумовая переустановка в некоторых моделях ИКД не представлена, и они программируются в других странах.

Установка магнита во время электрохирургической активности может предотвращать аберрантный режим работы ЭКС и может позволить перепрограммировать старые (выпущенные до 1990 г.) генераторы. Помните, что некоторые генераторы не могут быть программированы при наличии магнита (напр., Boston Scientific, Guidant и CPU). Считается, что более современные генераторы относительно невосприимчивы к ложному перепрограммированию в результате электромагнитных помех, хотя и они могут подвергаться влиянию условий переустановки[70].

Если используется монополярная электрокоагуляция, электрод возврата электрического тока (часто неправильно опознаваемый как «заземляющий электрод») должен быть установлен так, чтобы контур электрокоагулятора не пересекал систему ЭКС. Некоторые авторы рекомендуют размещение этой прокладки на плече при операциях на голове и шее или на дистальной части руки (со стерильным отграничением проводов) при торакальных операциях и операциях в подмышечной области[69,71]. Следующие операции или процедуры либо предполагают использование только монополярных электродов, либо имеют специфические последствия для ЭКС вследствие электромеханических помех:

Литотрипсия – ЭКС не должен попадать в контур литотриптора. Если литотриптор воспринимает стимулы ЭКС от регистрируемой по ЭКГ «R» волны, предсердная стимуляция должна быть отключена для предотвращения необоснованного запуска литотриптора на предсердный артефакт.

Трансуретральная резекция и гистероскопия – при трансуретральной резекции мочевого пузыря или простаты и гистероскопических процедурах обычно используется монополярная электрокоагуляция и может потребоваться перепрограммирование устройства для предотвращения гиперсенсинга ЭКС и – как результат – ингибирования работы ЭКС. Резектоскоп, имеющий электрод обратного тока на рукоятке (ирригационной средой будет физиологический раствор), может ограничивать электромеханические помехи для генератора, однако тестов, это подтверждающих, ранее не выполнялось.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) – без специального обеспечения МРТ противопоказана для большинства производимых устройств, описаны случаи летального исхода. Согласно руководствам для врачей от большинства производителей, МРТ может привести к магнитному замыканию (активации режима магнита), репрограммированию, неуместной высокочастотной стимуляции, повреждению миокарда или перемещению генератора в его ложе, что вызывает болевые ощущения, дислокацию электродов или аритмию. Тем не менее было описано безопасное выполнение МРТ у ограниченного количества пациентов[72,73] (так же см. Гл. 79).

Электросудорожная терапия – электросудорожная терапия может потребовать асинхронной стимуляции для предотвращения миопотенциал-индуцированного гиперсенсинга, приводящего к ингибированию работы ЭКС[74].

Блок 43-3 Состояния, требующие возможного перепрограммирования ЭКС

Любые ритм-отвечающие устройства – см. текст (хорошо известные проблемы[23,45], которые были неправильно интепретированы. FDA издала уведомления, касающиеся устройств с сенсором минутной вентиляции см. Блок 43-4).
Специальные показания к кардиостимуляции (гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, дилятационная кардиомиопатия, пациенты детского возраста).
Стимулятор-зависимые пациенты.
Обширные операции в грудной или брюшной полости.
Текущие увеличения ритма, которые должны быть деактивированы.
Особые процедуры (см. текст).
Литотрипсия.
Трансуретральная резекция.
Гистероскопия.
Электросудорожная терапия.
Использование сукцинилхолина.
МРТ (обычно не рекомендуется производителями устройств)[51].
В некоторых ситуациях и у определенных пациентов ЭКС должен быть перепрограммирован либо для исключения потенциального повреждения пациента, либо для предотвращения ритма ЭКС, который может стать беспорядочным вследствие неисправности стимулятора.

Блок 43-4 ЭКС с биоимпедансными сенсорами минутной вентиляции

Brio (212, 220, 222)
Chorus RM (7034, 7134)
Opus RM (4534)
Rhapsody (2530)
Symphony (2250, 2550)
Talent (130, 213, 223)
Boston Scientific/Guidant Medical/CPI
Pulsar (1172,1272)
Pulsar Max (1170, 1171,1270)
Pulsar Max II (1180, 1181,1280)
Insignia Plus (1194,1297, 1298)
Medtronic
Kappa 400 series (KDR401,KDR403, KSR401, KSR403)
Teletronic/St.Jude
Meta (1202, 1204, 1206, 1230,1250, 1254,1256)
Tempo (1102, 1902, 2102, 2902)

ЭКС с биоимпедансными сенсорами минутной вентиляции зачастую подвержены электромагнитным помехам при стимуляции на максимально воспринимаемой частоте[48,49]. Подобные тахикардии могут быть также вызваны при соединении с монитором в операционной, так как многие из подобных устройств получают электрические сигналы через электрокардиографические отведения для определения частоты дыхания или разъединения отведений[59,60]. В 1998 г. Американский центр по устройствам и радиологическому здоровью издал уведомление по безопасности, призывавшее отключать биоимпедансный сенсор минутной вентиляции перед тем, как подвергнуть пациента электромагнитным помехам при подключении к медицинским приборам[50]

Стимуляция нерва (тестирование/терапия) – стимуляторы нервов могут вызывать гиперсенсинг ЭКС с последующим ингибированием кардиостимуляции[75] и асистолией[76]. Стимуляторы нерва использовались интраоперационно для подавления нежелательной кардиостимуляции[23] либо подавления сердечного ритма при установке эндоваскулярных стентов[77]. У пациентов с ИКД нежелательная детекция нервномышечной стимуляции, чрескожной электрической стимуляции нерва и хиропрактической электрической мышечной стимуляции воспринималась как либо желудочковая тахикардия (ЖТ), либо фибрилляция желудочков (ФЖ)[78,79]. Стимуляторы нерва могут также мешать электрокардиографическому мониторингу стимуляционных артефактов[65]. Подобно контуру электрокоагуляции, электрический контур стимулятора нерва не должен пересекать систему генератора на груди[80] (также см. Гл. 47).

Использование сукцинилхолина или этомидата – были опубликованы случаи миопотенциальных проблем при использовании сукцинилхолина[81] или этомидата[82]. В случае использования сукцинилхолина мышечные фасцикуляции могут приводить к желудочковому гиперсенсингу, ведущему к ингибированию ЭКС, но эти сообщения трудно интерпретировать. Записи ЭКГ не публиковались, ЭКС повреждался во время дальнейшей дефибрилляции. Используя программаторы, автор был свидетелем применения сукцинилхолина более чем у 50 пациентов без какого-либо миопотенциального

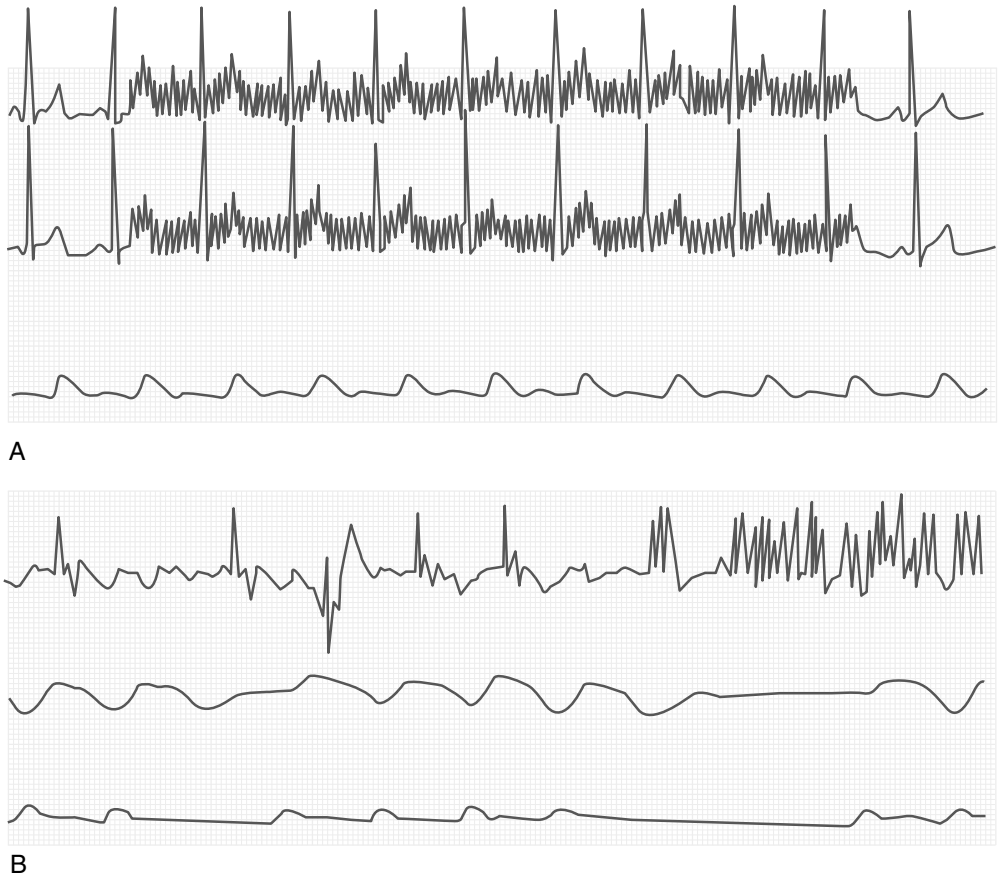


Рис. 43-7 Неспособность фильтровать стимуляционные артефакты на мониторе с цифровой обработкой сигналов, приводящая к картине экзогенных помех, похожих на стимуляционные артефакты. **A**, представлен эффект режима «ножа» монополярного электрохирургического инструмента. В данном случае собственный ритм пациента превышал запрограммированный стимулятором нижний предел, и стимулов ЭКС не было. Однако включение электрокоагулятора в режиме «ножа» вызвало значительные электромагнитные помехи, при которых монитор начал «рисовать» стимуляционные артефакты с частотой около 20 *Гц*. Верхняя кривая – II отведение ЭКГ, средняя кривая – отведение V_5, нижняя кривая – инвазивное отображение АД. **B**, эффект от режима «коагуляция» при использовании электрохирургического инструмента, вызывающий желудочковый гиперсенсинг с ингибированием кардиостимулятора и неадекватным сердечным выбросом у пациента. Также имеются доказательства неприемлемого «рисования» монитором стимуляционных артефактов во время электромагнитных помех. Верхняя кривая – II отведение ЭКГ, средняя кривая – пульсоксиметрическая плетизмограмма, нижняя кривая – инвазивное АД. *(Исп. с разрешения Rozner MA: Review of electrical interference in implanted cardiac devices. Pacing Clin Electrophysiol 26: 923-925, 2003.)*

гиперсенсинга. Также неясна и проблема этомидата, поскольку имеются другие частные проблемы, связанные с ЭКС[83]. Однако наблюдались случаи миопотенцированного гиперсенсинга (без применения сукцинилхолина), влияющие на работу ЭКС[84] или вызывающие неприемлемую терапию ИКД[85] (также см. Гл. 29).

ЭКС с биоимпедансными сенсорами минутной вентиляции зачастую подвержены электромагнитным помехам при стимуляции на максимально воспринимаемой частоте[48,49]. Подобные тахикардии могут быть также вызваны при соединении с монитором в операционной, так как многие из подобных устройств получают электрические сигналы через электрокардиографические отведения для определения частоты дыхания или разъединения отведений[59,60]. В 1998 г. Американский центр по устройствам и радиологическому здоровью издал уведомление по безопасности, призывавшее отключать биоимпедансный сенсор минутной вентиляции перед тем, как подвергнуть пациента электромагнитным помехам при подключении к медицинским приборам[50].

Отказ кардиостимулятора

Отказ кардиостимулятора имеет три причины: отказ генератора, повреждение электродов или повышение порога стимуляции. У предварительно исследованных устройств, если используемая батарея не близка к истощению, отказ генератора – достаточно редкое осложнение, за исключением случаев прямого поражения генератора или электродов электрокоагулятором. Также нетипично повреждение электродов, но такие случаи описаны во время репозиционирования пациента[86], приводящего к потере сенсинга (внутренняя активность не определялась), либо гиперсенсинга («детекция» событий, не связанных с внутренней активностью), или невозможности подачи достаточной энергии к миокарду для возникновения деполяризации (отказ кардиостимуляции). Изменения миокарда, способные приводить к удлинению рефрактерного периода или увеличению потребности в электрической энергии, могут быть вызваны ишемией либо инфарктом миокарда, расстройствами КОС, нарушениями электролитного обмена или превышением допустимого уровня антиаритмических препаратов.

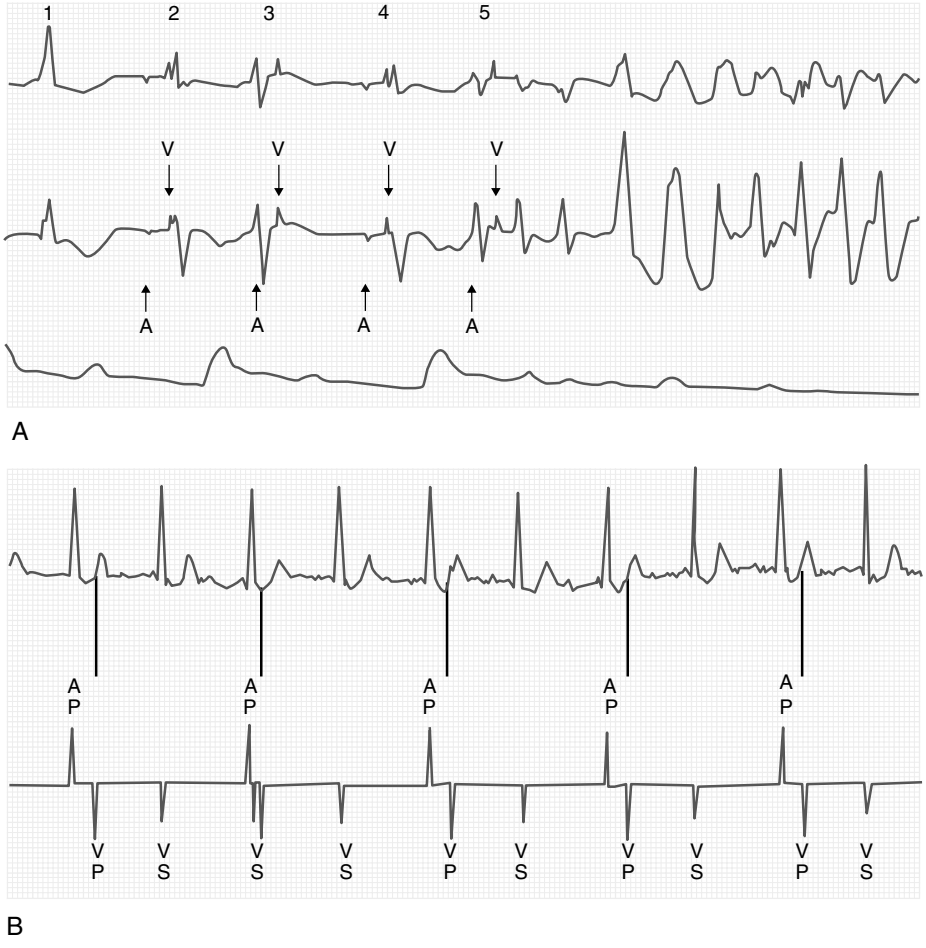


Рис. 43-8 Нормальная двухкамерная стимуляция может вызывать стимуляцию R на T. **A**, эта пленка демонстрирует функциональный желудочковый гиперсенсинг при преждевременном желудочковом сокращении и, в результате, стимуляцию R на T, приведшую к веретенообразной тахикардии (torsades de pointes). У этого пациента имелся двухкамерный стимулятор в DDD-режиме с запрограммированной нижней частотой 70 *мин*$^{-1}$ (R–R интервал 857 *мс*) и AB-задержкой 200 *мс*. При этих параметрах кардиостимулятор будет стимулировать предсердия через 657 *мс* после предыдущего желудочкового сокращения. Предсердная стимуляция маркирована «A», желудочковая стимуляция – «V». Верхняя кривая – II отведение ЭКГ, средняя – отведение V_5, нижняя – инвазивное АД. Приблизительно спустя 669 *мс* после первого комплекса QRS (1), который был адекватно воспринят кардиостимулятором, произошел предсердный стимул. Спустя 200 *мс* после предсердного стимула состоялся желудочковый стимул и произошла деполяризация желудочков (2). Примерно через 660 *мс* (3), у пациента случилась желудочковая экстрасистола. Поскольку ЭКС был подготовлен к выполнению предсердного стимула, он отключил желудочковый воспринимающий элемент и был неспособен воспринять эту экстрасистолу (это называется функциональный гипосенсинг). После 200 *мс* от предсердного сокращения не было воспринято желудочковое сокращение, таким образом кардиостимулятор подал желудочковый стимул на T-волну. Так как желудочек был в рефрактерном периоде из-за экстрасистолы, не произошла деполяризация желудочка (называется функциональный незахват). Спустя 660 *мс* с момента этой попытки стимуляции желудочка ЭКС снова начал стимулировать предсердие (4), и появился последующий захват желудочка. В точке 5 имеется повторение события, аналогичного точке 3. Кардиостимулятор отключает свой сенсор, готовясь к стимуляции предсердия, и он не может детектировать желудочковую экстрасистолу. В подобном случае, однако, стимуляция желудочка во время зубца T вызвала torsades de pointes. **B**, эта запись была получена от программатора Medtronic во время опроса двухкамерного стимулятора Kappa 700. Верхняя кривая – II отведение ЭКГ, нижняя кривая – «маркерный канал», который показывает, как ЭКС интерпретировал те или иные события. Этот кардиостимулятор был запрограммирован на DDD-режим с минимальной частотой 60 *мин*$^{-1}$, AB-задержка составляла 200 *мс*. В результате после любого желудочкового события кардиостимулятор будет выполнять стимуляцию предсердий с интервалом 800 *мс*, если не будут иметь место промежуточные предсердные или желудочковые сокращения. Этот пациент имел узловой ритм с частотой 75 *мин*$^{-1}$ (соответствует RR-интервалу 800 *мс*, поэтому стимулятор наносил предсердный стимул сразу же после узлового сокращения. Поскольку кардиостимулятор отключает элемент желудочкового сенсинга в время стимуляции предсердий, он не способен детектировать желудочковые события и стимулирует желудочки на 200 *мс* позже, во время зубца T. Эта неприемлемая стимуляция имела место в каждом следующем цикле, поскольку каждое следующее узловое событие воспринимается примерно через 600 *мс* после предыдущего желудочкового стимула. Уменьшение AB-задержки будет снижать вероятность стимуляции во время уязвимого для желудочка периода. AP – предсердная стимуляция, VP – желудочковая стимуляция и VS – воспринятое желудочковое событие. Третий комплекс заслуживает комментария. Кардиостимулятор воспринял это желудочковое событие, поскольку восстановил чувствительность сенсора и не смог распознать, является ли желудочковое событие истинной деполяризацией, либо это «эхо» от предсердного стимула. Когда воспринят сигнал от желудочка, не позднее 30-90 *мс* после предсердного стимула, многие стимуляторы подают стимул на желудочек. Этот способ симуляции, так называемый «безопасный желудочковый стимул», создан для защиты пациента от неадекватного восприятия предсердных сигналов желудочковым каналом, который затем будет подавлять желудочковое сокращение. Безопасный стимул подается через 110 *мс* для предотвращения стимуляции R-на-T. Эта особенность также называется некоторыми производителями «нефизиологической AB-задержкой». Стимуляция R-на-T может быть приемлемым (но не идеальным) поведением DDD или DDI кардиостимуляторов, установленных при желудочковых экстрасистолах или узловом ритме. Она также может наблюдаться при снижении предсердного или желудочкового сенсинга

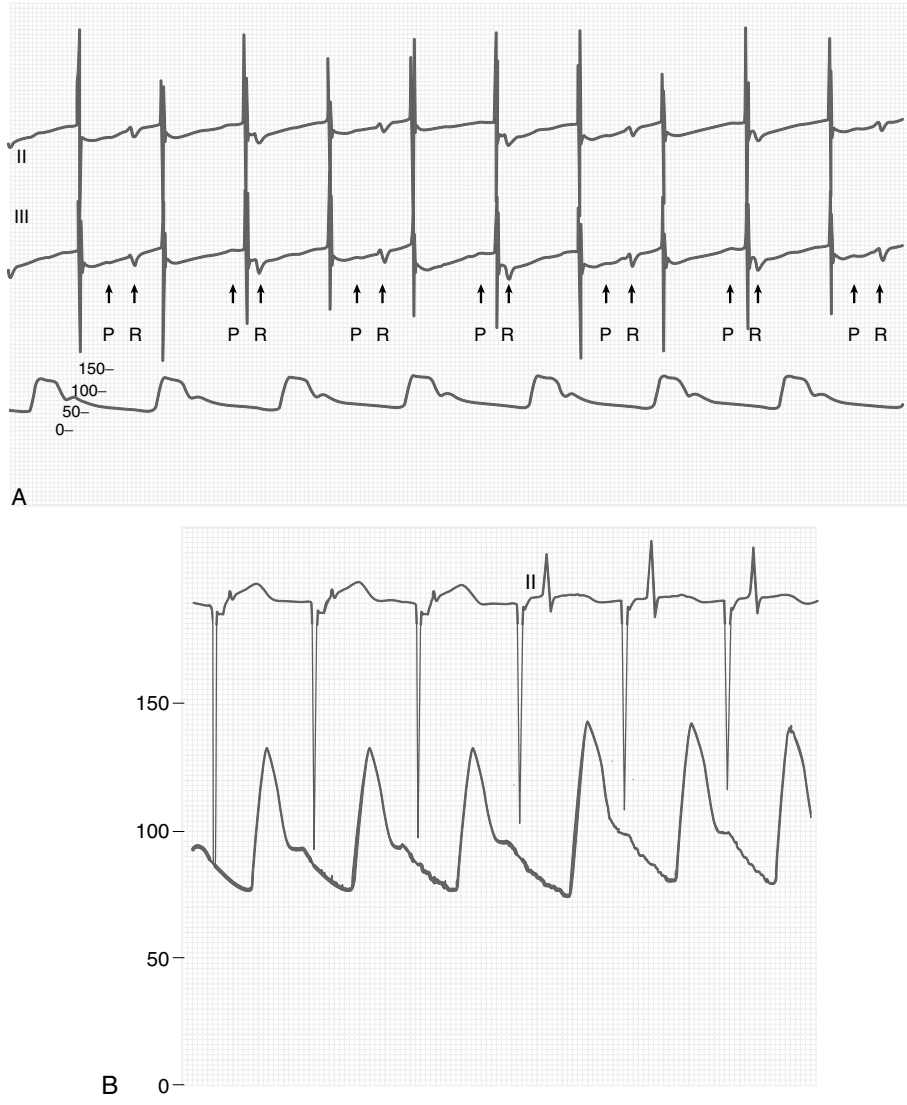


Рис. 43-9 Вопросы, касающиеся чреспищеводной предсердной кардиостимуляции. **А**, неправильное размещение чреспищеводного кардиостимулятора демонстрирует отсутствие захвата предсердий. Верхняя кривая – II отведение ЭКГ, средняя запись – III отведение, нижняя – кривая инвазивного АД. Синусовая брадикардия с признаками тканевой гипоперфузии развилась у мужчины 72-летнего возраста. Был имплантирован чреспищеводный кардиостимулятор (CardioCommand, США), и высокие ЭКГ-артефакты с частотой 75 *мин*$^{-1}$ были ошибочно интерпретированы персоналом и ЭКГ-монитором как желудочковые систолы (захват). У этого пациента имела место АВ-блокада I ст. с ЧСС 50 *мин*$^{-1}$ (PR-интервал – 280 *мс*). Отмечены собственные деполяризации предсердий (P) и желудочков (V) пациента. Кривая артериального давления подтверждает отсутствие стимуляционного захвата. **В**, прямая активация желудочка чреспищеводным кардиостимулятором. Верхняя запись – II отведение ЭКГ, нижняя запись (расширенный вертикальный масштаб) – кривая инвазивного АД. Это запись женщины 61 г., страдающей морбидным ожирением, сахарным диабетом и артериальной гипертензией, перенесшей трансс-феноидальную гипофизэктомию. Вскоре после индукции анестезии развилась синусовая брадикардия с частотой 37 *мин*$^{-1}$ и умеренной гипотензией. Был установлен чреспищеводный кардиостимулятор, но электрод был введен слишком глубоко в пищевод. Эта запись сделана во время «подтягивания» электрода. Желудочек стимулировался напрямую при первых четырех стимулах, с появлением в результате широких комплексов QRS и артериального давления, в среднем, 135/75 *мм рт. ст.* После подтягивания зонда-электрода предсердия активизировались, комплекс QRS вновь стал узким и АД возросло до 143/80 *мм рт. ст.* За исключением брадикардии, у этой пациентки была нормальная сердечная деятельность и, ей не потребовалась имплантация постоянного ЭКС

Реакция на отказ ЭКС зависит от клинической ситуации: пациент со стабильной гемодинамикой и стабильными витальными функциями может быть обследован, и проблема корригируется в плановом порядке. Для пациентов с неадекватной гемодинамикой могут быть применены следующие меры (даже во время проведения сердечно-легочной реанимации):

1. Можно наложить магнит на ложе ЭКС, если известно, что он может перейти в асинхронный режим, что также ликвидирует режим сенсинга этого устройства. Для многих устройств St Jude с разрешенным наложением магнита последнее способно увеличить амплитуду стимуляции и восстановить порог стимуляции. Устройства, производимые ELA Medical (США), как правило, при наложении магнита увеличивают амплитуду стимуляции. Некоторые стимуляторы выполняют тестирование гарантированного порога во время наложения магнита с последующим снижением амплитуды стимуляции[38].
2. Может быть начата временная кардиостимуля-

ция, которая может быть трансторакальной (чрескожной), трансвенозной или чреспищеводной. Чреспищеводная (предсердная) стимуляция возможна при функционирующих предсердиях и сохраненном АВ-проведении для активации желудочков, поэтому она не показана для пациентов с фибрилляцией или трепетанием предсердий. Также она не показана при наличии функционирующего ЭКС или ИКД. При проведении наружной кардиостимуляции ЭКГ может быть интерпретирована неправильно в силу большего размера стимуляционных артефактов в сравнении с комплексами QRS (Рис. 43-9A). Были опубликованы сообщения об успешной стимуляции желудочков при чреспищеводной стимуляции, однако последняя остается ненадежной[87] и вызывает ухудшение гемодинамики по сравнению с предсердной стимуляцией (Рис. 43-9B). Обратите внимание, что любая внешняя кардиостимуляция может снижать мощность ЭКС и его энергия не будет вызывать стимуляцию миокарда[88].

3. Симпатомиметические препараты могут снижать порог деполяризации и увеличивать хронотропность (или все вместе). Необходимо обдумать применение эпинефрина (0,5- *мкг/мин*) или дофамина (5-20 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$). Часто рекомендуется изопротеренол (0,5 *мкг/мин*), но он не имеет широкого распространения, и его применение осложняется гипотензией. Также могут быть полезными антихолинергические препараты (атропин, гликопирролат).
4. Необходимо распознать и корригировать ишемию миокарда. Ишемия миокарда в значительной степени повышает порог желудочковой кардиостимуляции[89].
5. Следует исследовать и корригировать электролитный баланс, концентрацию антиаритмических препаратов и КОС. Нарушения обмена калия, кальция и магния могут повышать стимуляционный порог. В дополнение нарушения обмена калия, уровня ионизированного кальция и кислотно-основного состояния могут происходить в результате гипер- и гиповентиляции.
6. Если ни одна из предложенных мер не имеет успеха, следует рассмотреть возможность постановки эпикардиальных электродов хирургической бригадой.

Оценка кардиостимулятора после анестезии

Режим кардиостимулятора, который был перепрограммирован в периоперационном периоде, должен быть установлен вновь. Большинство производителей рекомендуют производить опрос неперепрограммируемых устройств для гарантии надлежащего функционирования и допустимого остаточного заряда батареи, в особенности если использовался электрокоагулятор. В настоящее время Американский колледж кардиологов (ACC) рекомендует послеоперационный опрос (см. также Гл. 85)[11]. Следует рассмотреть увеличение нижнего предела частоты стимуляции у пациентов с хронотропной недостаточностью, если будет полезным повышение сердечного выброса у пациента в период реконвалесценции.

Табл. 43-3 Непатентованный код дефибрилляторов NASPE/BPEG (NBD). Общие коды дефибрилляторов.

Позиция 1: дефибриллируемая камера (камеры)	Позиция 2: камера (камеры) для антитахикардитической стимуляции	Позиция 3: детекция тахикардии	РПозиция 4: антибрадикардитическая стимуляция+
O = нет	**O** = нет	**E** = электрограмма	**O** = нет
A = предсердие	**A** = предсердие	**H** = гемодинамика	**A** = предсердие
V = желудочек	**V** = желудочек		**V** = желудочек
D = обе камеры (предсердие и желудочек)	**D** = обе камеры (предсердие и желудочек)		**D** = обе камеры (предсердие и желудочек)

Код NBD – совместный проект Североамериканского сообщества стимуляции и электрофизиологии (NASPE, «N») и Британской группы по стимуляции и электрофизиологии (BPEG, «B») /94/; «D» – позиция для дефибрилляторов*

+Для надежной идентификации, позиция 4 расширена до полного NBG кода. Напр., бивентрикулярный стимулятор-дефибриллятор с возможностью желудочкового разряда и с функцией антитахикардитической стимуляции будет идентифицирован как VVE – DDDRV, предполагая, что стимуляционный раздел программировался на DDDRV. В настоящее время для детекции тахикардии не был одобрен ни один гемодинамический сенсор (позиция 3)

Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы

Для пациентов с желудочковыми нарушениями ритма развитие имплантируемых, работающих от батареи устройств, способных давать достаточную силу тока для прекращения ЖТ или ФЖ, представляет собой значительное достижение в медицине. Эти устройства снижают летальность при установке в случаях злокачественных желудочковых тахиаритмий[90,91] и, несомненно, предпочтительнее лекарственной терапии[92]. Первоначально одобренные FDA в 1985 г. более чем 60 000 устройств будут имплантированы в этом году в США, и источники в отрасли сообщают, что более чем 250 000 пациентов имеют эти устройства в настоящее время. Кроме того, исследование внезапной сердечной смерти при сердечной недостаточности (SCD–HeFT) показало, что профилактическая имплантация ИКД лучше, чем лекарственная терапия у любых пациентов с фракцией выброса менее 0,35 *даже без* индукции тахикардии, что привело к значительному увеличению числа показаний к имплантации ИКД[93].

Рассматриваемое большое количество технологических улучшений с момента имплантации первого ИКД, включая значимое уменьшение размеров (размещение под грудной мышцей с трансвенозной имплантацией электродов являются общепринятой нормой), также как и оптимизация батареи, которая в настоящее, осуществляет постоянную кардиостимуляцию. Следовательно, можно перепутать ИКД и ЭКС.

Как и ЭКС, ИКД имеют четырехпозиционный общий код (NBD)*, показывающий положение электродов и функцию устройства, как это следует из Табл. 43-3[94]. Наиболее ясная форма идентификации, называемая «формой этикетки», подробно излагается в виде четырех букв в компонентах общего кода ЭКС (NDG).

* NBD-код – совместный проект NASPE («N») и BPEG («B»). Позиция «D» создана для дефибрилляторов *(Прим. пер.)*

Новые (выпускаемые с 1993 г.) ИКД имеют множество программируемых свойств, однако по существу все они измеряют каждый сердечный интервал R-R, рассматривая ритм как нормальный, слишком быстрый (короткий интервал R-R) или слишком медленный (удлиненный интервал R-R). Когда устройство распознает значительное количество коротких интервалов R-R за определенный период, происходит антитахикардитическое событие. Внутренний компьютер выберет либо антитахикардитическую терапию (меньший расход энергии и лучшая переносимость пациентом), либо разряд, зависящий от проявлений и программы устройства. Если разряд выбран, внутренний конденсатор заряжается. Время набора заряда зависит от желаемой силы тока и может длиться от 6 до 15 *с* для получения максимального разряда. Время заряда удлиняется из-за снижения емкости батареи, времени после последнего разряда* и снижения температуры тела.

Большинство ИКД могут быть запрограммированы на «повторное подтверждение» ЖТ или ФЖ после заряда для предотвращения неуместной шоковой терапии. Некоторые ИКД могут быть запрограммированы на начало антитахикардитической терапии сразу же при инициации цикла заряда. Обычно ИКД дают от 6 до 18 разрядов на каждый случай аритмии. Как только выполнен разряд, дальнейшая антитахикардитическая терапия прекращается. Несмотря на улучшение детекции желудочковых тахиаритмий, более чем 10% разрядов происходят при нарушениях ритма, отличных от ЖТ или ФЖ[95,96]. Суправентрикулярная тахикардия остается наиболее типичной причиной несвоевременной кардиоверсии[97,98], также описаны случаи неуместной электроимпульсной терапии при другой локализации[99]. Особенности программирования современных ИКД для дифференцировки ЖТ от суправентрикулярной (СВТ) тахикардии включают следующие критерии[100]:

1. Критерий начала – как правило, начало ЖТ происходит внезапно, в то время как начало СВТ характеризуется постепенным укорочением R-R интервала.
2. Критерий стабильности – как правило, R-R интервал при ЖТ относительно постоянный, в то время как при фибрилляции предсердий с высокой частотой желудочковых сокращений интервал R-R весьма вариабельный.
3. Критерий ширины комплекса QRS – как правило, комплекс QRS при СВТ узкий (менее 110 *мс*), в то время как при ЖТ он широкий (более 120 *мс*).
4. В двухкамерном устройстве – данные о попытках связать предсердную активность с желудочковой активностью.
5. Морфологический анализ кривой в сравнении с анамнестическими шаблонами.

Помните, что как только R-R интервал становится настолько коротким, чтобы детектировать ФЖ, большинство ИКД будут производить последовательные разряды. Как было отмечено ранее, как только устройство выполнит разряд, дальнейшая антитахикардитическая терапия выполняться не будет.

* Конденсатор ИКД «искажается» при отсутствии активности, что приводит к увеличению времени его заряда. Для уменьшения эффекта искажения все ИКД производят нетерапевтический заряд конденсатора (называемый «реформированием») в периодическом запрограммированном интервале (обычно 1-6 месяцев) *(Прим. пер.)*

ИКД с возможностью антибрадикардитической терапии начинают стимуляцию в случае, если R-R интервал будет избыточно длинным. В июле 1997 г. FDA одобрила устройства со сложными двухкамерными частотно-адаптивными режимами стимуляции для пациентов с ИКД, которые нуждаются в постоянной кардиостимуляции (около 20% больных). Ориентируясь на исследование DAVID, показавшее, что стимуляция в DDD-режиме у пациентов без абсолютных показаний к двухкамерным устройствам снижает продолжительность жизни по сравнению с имплантацией однокамерного стимулятора[101], большинство электрофизиологов у подобных пациентов программируют удлиненную АВ-задержку (более 250 *мс*) для ограничения времени желудочковой стимуляции. Однако, как было отмечено ранее, удлиненный АВ-интервал может привести к стимуляции R-на-Т (см. Рис. 43-8А). Дополнительно многие производители ИКД выработали алгоритм, ограничивающий желудочковую стимуляцию. Некоторые из этих алгоритмов позволяют уменьшить случаи желудочковой стимуляции, когда имеет место подозрение на блокаду типа Мобитц II или нарушение стимуляции.

Показания к имплантации ИКД

Изначально ИКД имплантировались у пациентов с гемодинамически значимой ЖТ или ФЖ (Блок 43-5). Новейшие показания ассоциируются с возможной внезапной смертью у пациентов, ожидающих трансплантации сердца[102], пациентов с синдромом удлиненного QT[103], синдромом Brugada (блокада правой ножки пучка Гиса, подъем сегмента ST в отведениях V_1–V_3) и аритмогенной дисплазией правого желудочка[104,105]. Исследователи полагают, что ИКД могут быть имплантированы профилактически (для первичной профилактики) с целью предотвращения внезапной смерти у молодых пациентов с гипертрофической кардиомиопатией[106], также как и у пациентов в постинфарктном периоде с фракцией выброса менее 30%[93], не обладая преимуществом после аорто-коронарного шунтирования. Трехкамерные ИКД были одобрены FDA для пациентов с дилятационной кардиомиопатией, и в настоящее время проводятся клинические исследования ИКД у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией с эпизодами ЖТ или ФЖ.

Блок 43-5 Показания для имплантации кардиовертера-дефибриллятора

Желудочковая тахикардия.

Фибрилляция желудочков.

Синдром Brugada (блокада правой ножки пучка Гисса, подъем сегмента ST в отведениях V_1–V_3).

Аритмогенная дисплазия правого желудочка.

Синдром удлиненного QT.

Гипертрофическая кардиомиопатия.

Профилактическое применение у пациентов, имеющих кардиомиопатию без электрофизиологических тестов обоснования имплантации: MADIT II (фракция выброса менее 30%, ишемическая кардиомиопатия), MUSTT (фракция выброса менее 40%, ишемическая кардиомиопатия с несостоявшейся желудочковой тахикардией[92], SCD–HeFT (фракция выброса менее 35%, вызывающая кардиомиопатию)[3]

Магниты ИКД

Как и у кардиостимуляторов, режим магнита ИКД может меняться путем программирования. Большинство устройств при наложении магнита будет приостанавливать детекцию тахиаритмии (и, соответственно, вмешательство) для активации магнитного переключения. Некоторые устройства, производимые Angeion, Boston Scientific, CPI, Guidant, Pacesetter, St. Jude Medical, Ventritex, могут быть запрограммированы на игнорирование наложения магнита, ряд устройств Guidant ICD не активирует функцию магнита в постоянном режиме вследствие проблем с магнитным переключением (см. Рис. 43-3)[8].

В зависимости от программы антитахикардитическая терапия в некоторых устройствах Boston Scientific/ Guidant Medical/ CPI может быть прекращена полностью при наложении магнита на период 30 *с*, и, как было отмечено ранее, некоторые пациенты могли оставаться без антитахикардитической терапии[4,5]. В устройствах Boston Scientific/Guidant Medical/CPI, если возможен режим магнита и ИКД способен к антитахикардитической терапии, устройство будет подавать звуковые сигналы, синхронизированные по R-волне, что будет означать адекватное размещение магнита и приостановку детекции тахиаритмии (следовательно, и остановку неадекватной терапии). Если ИКД испускает постоянный тон, антитахикардитическая терапия программируется на отключение, несмотря на наложение магнита. В зависимости от программы ИКД, производимые Boston Scientific/Guidantent Medical/CPI, могут переключаться между своей активностью или неактивностью в течение 30 *с* с момента наложения магнита. Таким образом, для повторного начала воздействия, магнит должен быть удален и затем наложен повторно до того, как постоянный тон вернется к звуковым сигналам, синхронизированным по R-волне. Последующее удаление магнита активизирует антитахикардитическую терапию. Если любые устройства, производимые Boston Scientific/Guidant Medical/CPI, при наложении магнита производят или звуковые сигналы, или постоянный тон, во время присутствия магнита антитахикардитическая терапия будет невозможна.

Для гарантированного корректного наложения магнита на эти устройства, Medtronic производил приборы, называемые «Умный магнит» (Smart Magnet). Производство прекратилось около 2005 г. по причине небольших объемов продаж. Эти работающие от батареи приборы содержат магнит и радиоприемник (RF). Все генераторы, выпускаемые Medtronic, передают радиочастотные сигналы, предназначенные для программатора во время наложения магнита, «Умный магнит» определяет подобную радиочастотную передачу и освещает «обнаруженную» информацию, в то время, как ИКД находится под воздействием магнита. Medtronic рекомендует, чтобы «Умный магнит» был фиксирован к пациенту пластырем. Помните, что во время электромагнитных помех передача от ИКД на Smart Magnet может быть прервана и «найденная» информация зачастую не воспринимается. В этих условиях, тем не менее, ИКД остается нерабочим, поскольку наличие магнита отключит антитахикардитическую терапию раньше радиопередачи.

Как правило, магниты не будут нарушать антибрадикардитическую стимуляцию ИКД, за исключением ELA (изменение ритма) и Teletronics Guidant4202/4203. Устройства Intermedics периодически меняют частоту стимуляции (в режиме VVI) для отображения вольтажа батареи. Наиболее надежным методом определения магнитного ответа остается опрос устройства и приглашение производителей.

Оценка качества и перепрограммирование ИКД перед анестезией

В дополнение к оценке и терапии сопутствующих заболеваний, автор полагает, что все ИКД должны подвергаться предоперационному опросу. Эти устройства сохраняют значительный объем данных, касающихся случаев нарушений ритма, произошедших ранее. Поскольку антитахикардитическая терапия переносится хорошо, большинство пациентов не помнят случаев ее применения. Некоторым пациентам необходимо пройти избирательное обследование, и появление новой аритмии станет основанием для последующего обследования перед операцией (Рис. 43-10).

Определение необходимости плановой замены ИКД вследствие истощения батареи сложнее, чем у пациентов с ЭКС. Поскольку некоторые ИКД могут иметь несколько аккумуляторных элементов, предсказать истощение батареи по вольтажу весьма затруднительно. Как правило, производители консультируют любого пациента со временем заряда его устройства более 12 *с*.

Большинство ИКД должны иметь возможность отключения перед применением устройств, создающих электромагнитные помехи. Использование монополярного электрохирургического инструментария может вызывать нежелательный разряд. Casavant и колл. представляли электрокардиограммы, когда ИКД ошибочно определял монополярную электрохирургическую активность при дерматологической операции на лице как ФЖ[107], и Рис. 43-11 показывает детекцию ЖТ во время операции. Кроме того, имеется одно сообщение о взаимодействии проводника при постановке центрального венозного катетера с правожелудочковым электродом, приведшее к разряду вследствие короткого замыкания с дальнейшим отказом ИКД.[108]

Комментарии по части стимуляции (см. Прил. 1 и Блок 43-3) приложены по всем ИКД, имеющим антибрадикардитическую стимуляцию. Многие ИКД не имеют режима восстановления после помех, и индуцируемый электрокоагуляцией желудочковый гиперсенсинг может привести к отказу кардиостимуляции у пациентов, зависимых от ИКД.

Управление ИКД во время операции или процедуры

В настоящее время нет специального мониторинга (поскольку это ИКД) для пациентов с ИКД. ЭКГ-мониторинг и возможность выполнения наружной кардиоверсии или дефибрилляции при выходе из строя ИКД должны присутствовать в обязательном порядке на случай отказа ИКД. Если необходима кардиоверсия или дефибрилляция, пластины дефибриллятора должны располагаться в наибольшем удалении от генератора. Тем не менее следует помнить о том, как лечить пациентов без ИКД. Также приемлемы и рекомендации, изложенные в разделе «Интраоперационное управление кардиостимуляторами».

Не существует специальных анестезиологических методик, которые защищали бы пациентов с ИКД. Боль-

шинство этих пациентов будут иметь выраженное снижение систолической функции, дилатацию желудочков и значительную клапанную регургитацию. Следовательно, выбор методики анестезии должен определяться основным физиологическим расстройством. Были опубликованы противоречивые данные, касающиеся выбора анестетика или анестетиков и изменения порога дефибрилляции (DFT). В 1993 г. Gill и соавт. исследовали порог дефибрилляции у собак и нашли, что ни галотан, ни изофлуран не меняют порог дефибрилляции при открытой грудной клетке в сравнении с инфузией пентобарбитала[109]. Однако Weinbroum и колл. оценили порог дефибрилляции у людей во время имплантации ИКД и обнаружили, что галотан, изофлуран и фентанил этот показатель увеличивают[110]. Несмотря на это, увеличение порога дефибрилляции будет все же в значительной степени ниже, чем максимальная энергия, производимая ИКД, и подобные изменения не будут заметны в условиях обычного тестирования.

Оценка ИКД после анестезии

ИКД должен быть повторно опрошен и включен. Описаны случаи летального исхода при невозможности повторного включения ИКД.[5] Необходимо пересмотреть все записанные события и обнулить все счетчики. При необходимости следует определить и перепрограммировать параметры стимуляции.

Резюме

Миниатюризация электроники позволила разработать и внедрить сложные электронные устройства для пациентов, нуждающихся в искусственной кардиостимуляции или автоматической кардиоверсии/дефибрилляции. Эти устройства больше не ограничиваются простой защитой сердца от редкого ритма (функция стимуляции) и частого ритма (функция ИКД), сейчас они используются и как способ терапии сердечной недостаточности.

Как возраст популяции пациентов, так и наша способность лечить больных с нарастающим количеством комплексных заболеваний наводит на мысль, что мы будем вести многих других больных с подобными устройствами и должны быть готовы к этой ситуации. Безопасность и эффективность лечения этих пациентов зависит от нашего понимания сути имплантируемых систем, показаний к их применению и периоперационных особенностей.

Словарь

Afib Suppression (прежнее название – динамическая предсердная учащающая стимуляция) – программируемое увеличение ритма кардиостимулятора, повышающее частоту стимуляции в присутствии внутренней предсердной активности. Режим создан для стимуляции предсердий с частотой выше собственной для профилактики фибрилляции предсердий[111]. Эта функция должна быть отключена перед общей анестезией для предотвращения высокой частоты стимуляции.

Atrioventricular Delay (AB-задержка) – время, во время которого двухкамерная система выдерживает паузу после детектирования (или стимулирования) предсердного импульса перед желудочковым. Некоторые системы удлиняют этот период при увеличении ЧСС (обозначается как «частотно-адаптированная AB-задержка» или «динамическая AB-задержка»). Ряд систем может быть запрограммирован на продление AB-задержки для поиска собственного сокращения (поисковая AB-задержка). Некоторые системы будут удлинять AB-задержку после любого предсердного сокращения, когда последнее желудочковое сокращение было собственным (отстающая AB-задержка). У пациентов с сохраненным AB-проведением AB-задержка будет несколько длиннее, чем «PR»-интервал на обычной ЭКГ

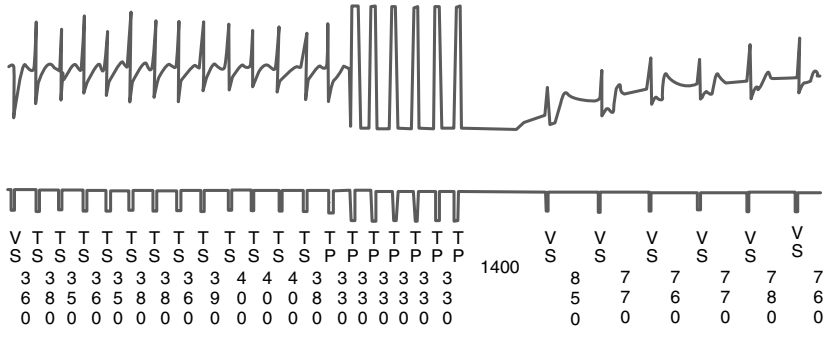


Рис. 43-10 Была обнаружена неожиданная желудочковая тахикардия с антитахикардитической стимуляцией у пациентки в время ее предоперационного осмотра. 65-летняя женщина с анамнезом желудочковой тахикардии перенесла имплантацию однокамерного дефибриллятора Medtronic за 8 *мес* до описываемого эпизода. У нее не было случаев головокружения или синкопальных состояний со времени имплантации ИКД. Опрос ее устройства в предоперационном центре выявил VVE–VVI-программу с эпизодами тахикардии с частотой от 150 до 162 *мин*$^{-1}$, которые были детектированы ИКД как желудочковая тахикардия. ИКД подал «вспышку» из шести стимулов с частотой 182 *мин*$^{-1}$, которая перевела тахикардию в синусовый ритм. После окончания желудочковой тахикардии не потребовалось резервной стимуляции. Верхняя кривая – цифровая желудочковая электрограмма, которая была сохранена в ИКД во время желудочкового события. Нижнее поле – «маркерный канал», который сообщает об интерпретации каждого события ИКД. Цифры ниже маркерного канала отображают интервал (в *мс*). Ритм был вычислен путем деления интервала на 60 000 *мс* в 1 *мин*. TD (детекция тахикардии) обозначает финальное событие для начала терапии, TS (сенсинг тахикардии) отражает интервал зоны желудочковой тахикардии, TP (стимуляция тахикардии) – событие антитахикардитической стимуляции, и VS – внутреннюю желудочковую деполяризацию с частотой, которая не слишком быстрая (короткий интервал), не слишком медленная (длинный интервал). Это устройство установлено на детекцию желудочковой тахикардии как 16 последовательных желудочковых сокращений с частотой между 146 и 200 *мин*$^{-1}$ и подачу антитахикардитической стимуляции с частотой 84% от последнего RR-интервала (последний интервал был 400 *мс*, т.о. антитахикардитическая стимуляция будет выполняться с частотой 182 *мин*$^{-1}$ (330 *мс)*

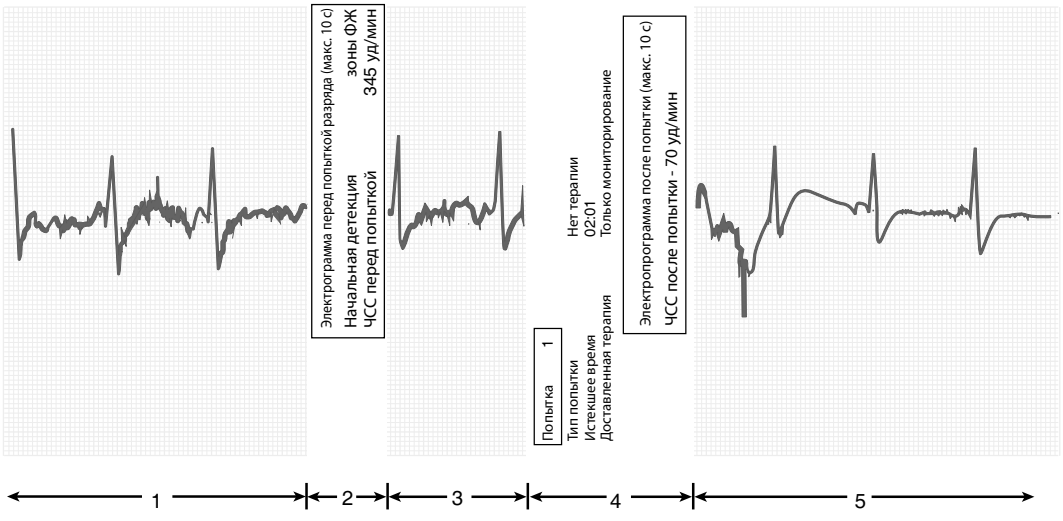


Рис. 43-11 Электромагнитное воздействие (EMI) от монополярного электрохирургического инструмента (ESU; «Bovie»), приводящее ИКД к детекции фибрилляции желудочков. Эта сохраненная электрограмма была одной из 73, найденных по окончании четырех часов операции, в течение которой длительно использовался монополярный электрохирургический инструмент. У пациента был ИКД модели Guidant Medical ICD в режиме VOE- VVI. Перед операцией ИКД пациента был перепрограммирован в режим терапии по типу «только мониторирования». Слева направо электрограмма показывает (1) желудочковую частоту 70 *мин*$^{-1}$, но со значительными помехами на изолинии; (2) была распознана фибрилляция желудочков, детектирована ЧСС 345 *мин*$^{-1}$, и ИКД начал заряжать конденсатор; (3) ИКД был запрограммирован на «повторное подтверждение перед разрядом», и ритм желудочков оставался 70 *мин*$^{-1}$ с помехами на изолинии; (4) из-за помех ИКД снова предположил, что у пациента продолжается фибрилляция желудочков, и он должен выполнить разряд, невзирая на программу «только мониторирование», (5) поскольку помехи прекратились (закончилась работа электрокаутером), ИКД описывает это событие, как «успешную дефибрилляцию»

(см. сливные комплексы и псевдосливные комплексы), поскольку воспринимающий желудочковый элемент установлен в верхушку правого желудочка и деполяризация происходит только после активации правого желудочка (обычно более 60 *мс* после активации АВ-узла).

Automatic Rate – см. также Lower Rate Limit.

Bipolar lead (биполярный канал) – электрод с двумя проводниками. Биполярная стимуляция обычно требует меньшей энергии, чем монополярная, и будет вызывать меньшее количество артефактов на аналоговых мониторах. Биполярный сенсинг более устойчив к гиперчувствительности за счет мышечных артефактов или к случайным электромагнитным воздействиям. Большинство стимулирующих устройств может быть запрограммировано на монополярный режим (отдельная настройка на стимуляцию и сенсинг) даже при наличии биполярных электродов.

Electrogram Storage Mode (EGM Mode) – пассивный сбор и сохранение электрокардиографических данных для диагностических целей во время стимуляции (либо мониторинга) с запрограммированными параметрами. ЭКС, запрограммированный в EGM-режим, при наложении магнита не будет выполнять асинхронную стимуляцию.

Fusion Beat (FB) – сливной комплекс – стимуляционный спайк, выполненный непосредственно перед собственной деполяризацией желудочков, который изменяет морфологию комплексов QRS и часто ошибочно диагностируется как недостаточная чувствительность. При сливном комплексе стимулирующий сигнал подается после активации АВ-узла, но перед тем, как воспринимающий элемент кардиостимулятора детектирует ЭКС-индуцированную деполяризацию. Это похоже на предвозбуждение желудочков при синдромах Lown – Ganong – Levine или Wolf – Parkinson – White. Подтверждение приемлемого воспринимающего режима может быть выполнено за счет удлинения воспринимающего интервала (например, увеличения времени АВ-задержки). Сливные комплексы предполагаются, но не могут быть использованы в подтверждение желудочковой стимуляции. См. также псевдосливные комплексы.

Generator – устройство с источником энергии и возможностью задержки импульса для стимуляции сердца. Обычно источник энергии располагается под грудной мышцей, а электроды имплантируются в правое предсердие, правый желудочек либо в обе камеры. С 1995 г. ИКД также имплантируются под грудную мышцу.

Hysteresis – если он задан, то представляет собой величину, на которую собственная ЧСС пациента должна упасть ниже частоты стимулятора, чтобы началась стимуляция. Некоторые стимуляторы периодически снижают частоту стимуляции для поиска возобновленной собственной активности (трактуется как «поисковое отставание»). При наличии этой функции она может маскировать неисправность кардиостимулятора.

Implantable Cardioverter–Defibrillator (ICD) **Mode** – режимы ИКД, обозначают камеры, подвергающиеся электроимпульсной терапии (разряд), камеры, стимулируемые для антитахикардитической терапии и метод детекции тахикардии. В Табл. 43-3 представлены общие NASPE/BPEG ИКД коды.

Lower Rate Limit (LRL, также Automatic Rate, Programmed Rate) – наиболее низкая частота стимуляции, генерируемая ЭКС. Как правило, устройство будет включаться, когда собственная частота пульса будет ниже запрограммированного уровня.

Oversensing – детекция нежелательных сигналов, которые воспринимаются как сердечная активность. Гиперсенсинг будет приводить к стимулятор-ассоциированной тахикардии (за счет стимулирующего устройства, DDD-режима с предсердной гиперчувствительностью и желудочковым отслеживанием), пауз в стимуляции

желудочков (во время работы электрокаутера ЭКС индуцирует желудочковый гиперсенсинг, приводящий к тому, что он «детектирует» желудочковую активность), или к неуместной дефибрилляции.

Pacing Mode – режим стимуляции: обозначение стимулируемой камеры, воспринимаемой камеры, ответа на стимуляцию, чувствительности к ритму и антитахикардитической активности кардиостимулятора. В Табл. 43-1 представлены общие коды ЭКС NASPE/BPEG.

Programmed Rate – запрограммированная частота стимуляции – см. Lower Rate Limit.

Pseudofusion Beat (PFB) – псевдосливной комплекс – ситуация, когда стимул поступает вскоре после собственной деполяризации без изменения морфологии комплекса QRS. Псевдосливные комплексы часто ошибочно диагностируются как гиперчувствительность и являются результатом относительно близкого расположения воспринимающего электрода к зоне деполяризации (см. «сливной комплекс», Fusion beat). Подтверждение приемлемого режима сенсинга может быть достигнуто путем удлинения воспринимающего режима (напр., снижением запрограммированного ритма для предсердных сливных комплексов или увеличением AB-задержки для желудочковых псевдосливных комплексов). Псевдосливные комплексы не могут использоваться для подтверждения желудочкового захвата.

Rate Enhancement – усиление ритма – такие особенности, как частотно-адаптивная AB-задержка (укорочение AB-задержки при увеличении ЧСС), поисковый AB-гистерезис (удлинение/укорочение AB-задержки для достижения оптимального AB-проведения), подавление фибрилляции предсердий (также называется динамической предсердной перегрузкой, овердрайв – увеличение программированного ритма стимуляции при появлении собственной предсердной деполяризации для вызова практически постоянной предсердной стимуляции, чаще собственного ритма пациента), сглаживание ритма (ограничение изменений желудочковой стимуляции, вызванных изменением предсердной активности, может быть запрограммировано повышение или уменьшение пределов частоты ритма), ночной пульс (см. далее), регулирование желудочкового ритма (то же, что и сглаживание, но используется для предотвращения фибрилляции предсердий), и гистерезис (см. выше). Каждый из этих режимов может вызывать как стимуляцию, так и подавление стимуляции и может маскировать дисфункцию кардиостимулятора, таким образом, этот режим должен быть выключен перед проведением общей анестезии.

Rate Modulation – модуляция ритма. Способность стимулятора воспринимать потребность в учащении ритма в ответ на активность пациента. Механизм включает (1) наличие механического сенсора в ЭКС для детекции движения или вибрации, (2) электронную детекцию QT-интервала (укорочение во время физической нагрузки), (3) трансторакальное сопротивление для определения изменений при дыхании и (4) наличие сенсоров для определения температуры крови в центральной вене или венозной сатурации (см. Блок 43-1). Некоторые современные ЭКС имеют комбинированные сенсоры. Режим стимуляции, регулируемый модуляцией ритма, обозначается как «ритм, указанный сенсором» (Sensor Indicated Rate).

Sensor Indicated Rate – частота стимуляции определяется сенсором, запрограммированным в ЭКС (четвертая буква в NBG коде – «R»).

Sleep Rate (также Circadian Rate) – частота ниже запрограммированного ритма, с которой ЭКС будет работать в ночные часы.

Undersensing – невозможность воспринимать желаемые события.

Unipolar Lead – монополярный электрод – электрод только с одним контактом. Некоторые устройства с биполярными каналами запрограммированы на однокамерную стимуляцию. Устройства с монополярными каналами вызывают более интенсивные спайки на ЭКГ в отличие от биполярных каналов. Системы с монополярными каналами используют корпус кардиостимулятора как второй контакт.

Upper Sensor Rate – максимальная частота сенсора, максимальная частота активности. Максимальная частота, с которой пульс-модулируемые кардиостимуляторы будут стимулировать сердце. Максимальная частота активности не будет влиять на максимальный отслеженный ритм, поскольку, когда режим максимальной частоты сенсора становится активным, ЭКС стимулирует предсердия.

Upper Tracking Rate – максимальная отслеживаемая частота (также верхний предел частоты, URL). ЭКС, запрограммированные в VDD или DDD-режимы, заставляют желудочки следовать предсердной активности. При возникновении предсердной тахикардии, фибрилляции предсердий, трепетания предсердий, ЭКС лимитирует стимуляцию желудочков. Когда частота предсердных сокращений превышает верхний предел частоты, ЭКС может сменить режим (напр., переключиться в DDI), либо вызвать AB-блокаду I-II ст. типа Мобитц I (Венкебах), либо Мобитц II в зависимости от программы стимулятора.

Литература

1. Chardack WM, Gage AA, Greatbatch W: A transistorized, self-contained, implantable pacemaker for the long-term correction of complete heart block. Surgery 48:643-654, 1960.
2. Saxon LA, Bristow MR, Boehmer J, et al: Predictors of sudden cardiac death and appropriate shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. Circulation 114:2766-2772, 2006.
3. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al: Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 352:225-237, 2005.
4. Rasmussen MJ, Friedman PA, Hammill SC, Rea RF: Unintentional deactivation of implantable cardioverter-defibrillators in health care settings. Mayo Clin Proc 77:855-859, 2002.
5. Hauser RG, Kallinen L: Deaths associated with implantable cardioverter defibrillator failure and deactivation reported in the United States Food and Drug Administration Manufacturer and User Facility Device Experience Database. Heart Rhythm 1:399-405, 2004.
6. Maisel WH, Moynahan M, Zuckerman BD, et al: Pacemaker and ICD generator malfunctions: Analysis of Food and Drug Administration annual reports. JAMA 295:1901-1906, 2006.
7. Bernstein AD, Irwin ME, Parsonnet V, et al: Report of the NASPE Policy Conference on antibradycardia pacemaker follow-up: Effectiveness, needs, and resources. North American Society of Pacing and Electrophysiology. Pacing Clin Electrophysiol 17:1714-1729, 1994.
8. Guidant: Urgent medical device safety information and corrective action (Contak Renewal [3,4,RF] ICD [magnet switch]). Published June 23, 2005. Available at http://www.bostonscientific.com/templatedata/imports/HTML/PPR/ppr/support/current_advisories.pdf.
9. Medtronic: Urgent medical device information: Sprint Fidelis lead patient management recommendations. Published October 15, 2007. Available at http://www.medtronic.com/fidelis/physician-letter.html/ Accessed October 19, 2007.

10. Practice advisory for the perioperative management of patients with cardiac rhythm management devices: Pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of Patients with Cardiac Rhythm Management Devices. Anesthesiology 103:186-198, 2005.
11. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al: ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). Published September 27, 2007. Available at http://circ.ahajournals.org/cgi/content/abstract/CIRCULATIONAHA.107.185699v1/ Accessed November 16, 2007.
12. Goldschlager N, Epstein A, Friedman P, et al: Environmental and drug effects on patients with pacemakers and implantable cardioverter/defibrillators: A practical guide to patient treatment. Arch Intern Med 161:649-655, 2001.
13. Pinski SL, Trohman RG: Interference in implanted cardiac devices, part I. Pacing Clin Electrophysiol 25:1367-1381, 2002.
14. Pinski SL, Trohman RG: Interference in implanted cardiac devices, part II. Pacing Clin Electrophysiol 25:1496-1509, 2002.
15. Stone KR, McPherson CA: Assessment and management of patients with pacemakers and implantable cardioverter defibrillators. Crit Care Med 32:S155-S165, 2004.
16. Kazatsker M, Kusniek J, Hasdai D, et al: Two pacemakers in one patient: A stimulating case. J Cardiovasc Electrophysiol 13:522, 2002.
17. Marangell LB, Martinez M, Jurdi RA, Zboyan H: Neurostimulation therapies in depression: A review of new modalities. Acta Psychiatr Scand 116:174-181, 2007.
18. Zamotrinsky AV, Kondratiev B, de Jong JW: Vagal neurostimulation in patients with coronary artery disease. Auton Neurosci 88:109-116, 2001.
19. Lamas GA, Rebecca GS, Braunwald NS, Antman EM: Pacemaker malfunction after nitrous oxide anesthesia. Am J Cardiol 56:995, 1985.
20. Bernstein AD, Daubert JC, Fletcher RD, et al: The revised NASPE/BPEG generic code for antibradycardia, adaptive-rate, and multisite pacing. North American Society of Pacing and Electrophysiology/British Pacing and Electrophysiology Group. Pacing Clin Electrophysiol 25:260-264, 2002.
21. Forand JM, Schweiss JF: Pacemaker syndrome during anesthesia. Anesthesiology 60:588-590, 1984.
22. Ducey J, Fincher D, Baysinger C: Therapeutic suppression of a permanent ventricular pacemaker using a peripheral nerve stimulator. Anesthesiology 75:533-536, 1991.
23. Schwartzenburg CF, Wass CT, Strickland RA, Hayes DL: Rate-adaptive cardiac pacing: Implications of environmental noise during craniotomy. Anesthesiology 87:1252-1254, 1997.
24. Lau W, Corcoran SJ, Mond HG: Pacemaker tachycardia in a minute ventilation rate-adaptive pacemaker induced by electrocardiographic monitoring. Pacing Clin Electrophysiol 29:438-440, 2006.
25. von Knobelsdorff G, Goerig M, Nagele H, Scholz J: [Interaction of frequency-adaptive pacemakers and anesthetic management. Discussion of current literature and two case reports.] Anaesthesist 45:856-860, 1996.
26. Delfaut P, Saksena S: Electrophysiologic assessment in selecting patients for multisite atrial pacing. J Interv Card Electrophysiol 4(Suppl 1):81-85, 2000.
27. Peters RW, Gold MR: Pacing for patients with congestive heart failure and dilated cardiomyopathy. Cardiol Clin 18:55-66, 2000.
28. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al: Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med 346:1845-1853, 2002.
29. Hare JM: Cardiac-resynchronization therapy for heart failure. N Engl J Med 346:1902-1905, 2002.
30. Atlee J, Bernstein A: Cardiac rhythm management devices part I. Anesthesiology 95:1265-1280, 2001.
31. Hayes DL: Evolving indications for permanent pacing. Am J Cardiol 83:161D-165D, 1999.
32. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al: The pacing therapies for congestive heart failure (PATH–CHF) study: Rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study. Am J Cardiol 83:130D-135D, 1999.
33. Garcia–Moran E, Mont L, Brugada J: Inappropriate tachycardia detection by a biventricular implantable cardioverter defibrillator. Pacing Clin Electrophysiol 25:123-124, 2002.
34. Schreieck J, Zrenner B, Kolb C, et al: Inappropriate shock delivery due to ventricular double detection with a biventricular pacing implantable cardioverter defibrillator. Pacing Clin Electrophysiol 24:1154-1157, 2001.
35. Gras D, Mabo P, Tang T, et al: Multisite pacing as a supplemental treatment of congestive heart failure: Preliminary results of the Medtronic Inc. InSync Study. Pacing Clin Electrophysiol 21:2249-2255, 1998.
36. Medina–Ravell VA, Lankipalli RS, Yan GX, et al: Effect of epicardial or biventricular pacing to prolong QT interval and increase transmural dispersion of repolarization: Does resynchronization therapy pose a risk for patients predisposed to long QT or torsades de pointes? Circulation 107:740-746, 2003.
37. Rozner MA, Gursoy S, Monir G: Care of the patient with a pacemaker. *In* Stone DJ, Bogdanoff DL, Leisure GS, et al (eds): Perioperative Care: Anesthesia, Surgery and Medicine. Philadelphia, CV Mosby, 1997, pp 53-67.
38. Purday JP, Towey RM: Apparent pacemaker failure caused by activation of ventricular threshold test by a magnetic instrument mat during general anaesthesia. Br J Anaesth 69:645-646, 1992.
39. Bourke ME: The patient with a pacemaker or related device. Can J Anaesth 43:24-41, 1996.
40. Shapiro WA, Roizen MF, Singleton MA, et al: Intraoperative pacemaker complications. Anesthesiology 63:319-322, 1985.
41. Valls–Bertault V, Mansourati J, Gilard M, et al: Adverse events with transvenous left ventricular pacing in patients with severe heart failure: Early experience from a single centre. Europace 3:60-63, 2001.
42. Alonso C, Leclercq C, d'Allonnes FR, et al: Six year experience of transvenous left ventricular lead implantation for permanent biventricular pacing in patients with advanced heart failure: Technical aspects. Heart 86:405-410, 2001.
43. Rozner MA, Nguyen AD, Roberson JC: Inadequate pacemaker follow-up detected at the preanesthetic visit. Anesthesiology 96:A1071, 2002.
44. Panja M, Sarkar CN, Kumar S, et al: Reuse of pacemaker. Indian Heart J 48:677-680, 1996.
45. Aldrete JA, Brown C, Daily J, Buerke V: Pacemaker malfunction due to microcurrent injection from a bioimpedance noninvasive cardiac output monitor. J Clin Monit 11:131-133, 1995.
46. Levine PA: Response to «rate-adaptive cardiac pacing»: Implications of environmental noise during craniotomy. Anesthesiology 87:1261, 1997.
47. Madsen GM, Andersen C: Pacemaker-induced tachycardia during general anaesthesia: A case report. Br J Anaesth 63:360-361, 1989.
48. Rozner MA, Nishman RJ: Pacemaker-driven tachycardia revisited. Anesth Analg 88:965, 1999.
49. Rozner MA, Nishman RJ: Electrocautery-induced pacemaker tachycardia: Why does this error continue? Anesthesiology 96:773-774, 2002.
50. Interaction between minute ventilation rate-adaptive pacemakers and cardiac monitoring and diagnostic equipment. Center for Devices and Radiologic Health. Published October 14, 1998. Available at http://www.fda.gov/cdrh/safety/minutevent.html/ Accessed January 1, 2007.
51. Martin ET, Coman JA, Shellock FG, et al: Magnetic resonance imaging and cardiac pacemaker safety at 1.5-Tesla. J Am Coll Cardiol 43:1315-1324, 2004.
52. Hayes JJ, Juknavorian R, Maloney JD: The role(s) of the industry employed allied professional. Pacing Clin Electrophysiol 24:398-399, 2001.
53. Kleinman B, Hamilton J, Hariman R, et al: Apparent failure of a precordial magnet and pacemaker programmer to convert a DDD pacemaker to VOO mode during the use of the electrosurgical unit. Anesthesiology 86:247-250, 1997.
54. Preisman S, Cheng DC: Life-threatening ventricular dysrhythmias with inadvertent asynchronous temporary pacing after cardiac surgery. Anesthesiology 91:880-883, 1999.
55. Andersen C, Madsen GM: Rate-responsive pacemakers and anaesthesia. A consideration of possible implications. Anaesthesia 45:472-476, 1990.
56. Levine PA, Balady GJ, Lazar HL, et al: Electrocautery and pacemakers: Management of the paced patient subject to electrocautery. Ann Thorac Surg 41:313-317, 1986.
57. Rozner MA, Nguyen AD: Unexpected pacing threshold changes during non-implant surgery. Anesthesiology 96:A1070, 2002.
58. Levine PA, Gauch P: Utilizacao clinica da autocaptura. Reblampa 16:31-41, 2003.
59. Chew EW, Troughear RH, Kuchar DL, Thorburn CW: Inappropriate rate change in minute ventilation rate responsive pacemakers due to interference by cardiac monitors. Pacing Clin Electrophysiol 20:276-282, 1997.
60. Walldén J, Gupta A, Carlsén HO: Supraventricular tachycardia induced by Datex patient monitoring system. Anesth Analg 86:1339, 1998.
61. Van Hemel NM, Hamerlijnck RP, Pronk KJ, Van der Veen EP: Upper limit ventricular stimulation in respiratory rate responsive pacing due to electrocautery. Pacing Clin Electrophysiol 12:1720-1723, 1989.
62. Wong DT, Middleton W: Electrocautery-induced tachycardia in a rate-responsive pacemaker. Anesthesiology 94:710-711, 2001.
63. Southorn PA, Kamath GS, Vasdev GM, Hayes DL: Monitoring equipment induced tachycardia in patients with minute ventilation rate-responsive pacemakers. Br J Anaesth 84:508-509, 2000.
64. Patel SI, Souter MJ: Equipment-related electrocardiographic artifacts: Causes, characteristics, consequences, and correction. Anesthesiology 108:138-148, 2008.
65. Rozner MA: Peripheral nerve stimulators can inhibit monitor display of pacemaker pulses. J Clin Anesth 16:117-120, 2004.
66. Samain E, Schauveliege F, Henry C, Marty J: Outcome in patients with a cardiac pacemaker undergoing noncardiac surgery. Anesthesiology 95:A142, 2001.
67. Samain E, Marty J, Souron V, et al: Intraoperative pacemaker malfunction during a shoulder arthroscopy. Anesthesiology 93:306-307, 2000.
68. Pressly N: Review of MDR reports reinforces concern about EMI. FDA User Facility Reporting #20. Published 1997. Available at http://www.fda.gov/cdrh/fuse20.pdf/ Accessed January 1, 2007.
69. Rozner MA: Review of electrical interference in implanted cardiac devices. Pacing Clin Electrophysiol 26:923-925, 2003.
70. Rozner MA, Burton AW, Kumar AJ: Pacemaker complication during MRI. J Am Coll Cardiol 45:161-162, 2005.
71. Trankina MF, Black S, Gibby G: Pacemakers:

Perioperative evaluation, management and complications. Anesthesiology 93:A1193, 2000.
72. Gimbel JR, Johnson D, Levine PA, Wilkoff BL: Safe performance of magnetic resonance imaging on five patients with permanent cardiac pacemakers. Pacing Clin Electrophysiol 19:913-919, 1996.
73. Gimbel JR, Kanal E, Schwartz KM, Wilkoff BL: Outcome of magnetic resonance imaging (MRI) in selected patients with implantable cardioverter defibrillators (ICDs). Pacing Clin Electrophysiol 28:270-273, 2005.
74. Alexopoulos GS, Frances RJ: ECT and cardiac patients with pacemakers. Am J Psychiatry 137: 1111-1112, 1980.
75. Engelhardt L, Grosse J, Birnbaum J, Volk T: Inhibition of a pacemaker during nerve stimulation for regional anaesthesia. Anaesthesia 62:1071-1074, 2007.
76. O'Flaherty D, Wardill M, Adams AP: Inadvertent suppression of a fixed rate ventricular pacemaker using a peripheral nerve stimulator. Anaesthesia 48:687-689, 1993.
77. Moskowitz DM, Kahn RA, Camunas J, et al: External chest wall stimulation to suppress a permanent transvenous pacemaker in a patient during endovascular stent graft placement. Anesthesiology 89:531-533, 1998.
78. Philbin DM, Marieb MA, Aithal KH, Schoenfeld MH: Inappropriate shocks delivered by an ICD as a result of sensed potentials from a transcutaneous electronic nerve stimulation unit. Pacing Clin Electrophysiol 21:2010-2011, 1998.
79. Vlay SC: Electromagnetic interference and ICD discharge related to chiropractic treatment. Pacing Clin Electrophysiol 21:2009, 1998.
80. McKay RE, Rozner MA: Preventing pacemaker problems with nerve stimulators. Anaesthesia 63:554-556, author reply 556-557, 2008.
81. Finfer SR: Pacemaker failure on induction of anaesthesia. Br J Anaesth 66:509-512, 1991.
82. Altose M, Leon–Ruiz E: Etomidate-induced pacemaker-mediated ventricular tachycardia. Anesthesiology 106:1059-1060, 2007.
83. Rozner MA: Etomidate unlikely to have induced pacemaker-mediated tachycardia. Anesthesiology 107:1036, author reply 1037, 2007.
84. Bohm A, Kayser S, Pinter A, Preda I: Intermittent output failure of a VVI device due to the disintegration of the generator. Pacing Clin Electrophysiol 24:127-128, 2001.
85. Grimm W, Menz V, Hoffmann J, et al: Complications of third-generation implantable cardioverter defibrillator therapy. Pacing Clin Electrophysiol 22:206-211, 1999.
86. Rozner MA, Trankina MF: Intrathoracic gadgets: Update on pacemakers and implantable cardioverter defibrillators. ASA Refresher Course Anesthesiol 28:183-199, 2000.
87. Roth JV, Brody JD, Denham EJ: Positioning the pacing esophageal stethoscope for transesophageal atrial pacing without P-wave recording: Implications for transesophageal ventricular pacing. Anesth Analg 83:48-54, 1996.
88. Mychaskiw G, Eichhorn JH: Interaction of an implanted pacemaker with a transesophageal atrial pacemaker: Report of a case. J Clin Anesth 11:669-671, 1999.
89. Snow N: Acute myocardial ischemia during pacemaker implantation: Implication for threshold determinations and potential complications. Pacing Clin Electrophysiol 6:35-37, 1983.
90. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al: Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. N Engl J Med 335:1933-1940, 1996.
91. A.V.I.D. Investigators: A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. N Engl J Med 337:1576-1583, 1997.
92. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al: A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. N Engl J Med 341:1882-1890, 1999.
93. Moss A, Zareba W, Hall W, et al: Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med 346:877-883, 2002.
94. Bernstein AD, Camm AJ, Fisher JD, et al: North American Society of Pacing and Electrophysiology policy statement. The NASPE/BPEG defibrillator code. Pacing Clin Electrophysiol 16:1776-1780, 1993.
95. Grimm W, Flores BF, Marchlinski FE: Electrocardiographically documented unnecessary, spontaneous shocks in 241 patients with implantable cardioverter defibrillators. Pacing Clin Electrophysiol 15:1667-1673, 1992.
96. Hurst TM, Krieglstein H, Tillmanns H, Waldecker B: Inappropriate management of self-terminating ventricular arrhythmias by implantable cardioverter defibrillators despite a specific reconfirmation algorithm: A report of two cases. Pacing Clin Electrophysiol 20:1328-1331, 1997.
97. Prasad K, Kishore AG, Anderson MH, et al: Inappropriate shocks in patients receiving internal cardioverter-defibrillators for malignant ventricular arrhythmias. Indian Heart J 49:403-407, 1997.
98. Schumacher B, Tebbenjohanns J, Jung W, et al: Radiofrequency catheter ablation of atrial flutter that elicits inappropriate implantable cardioverter defibrillator discharge. Pacing Clin Electrophysiol 20:125-127, 1997.
99. Rozner MA: The patient with an implantable cardioverter-defibrillator. Prog Anesthesiol 13:43-52, 1999.
100. Swerdlow CD: Supraventricular tachycardia-ventricular tachycardia discrimination algorithms in implantable cardioverter defibrillators: State-of-the-art review. J Cardiovasc Electrophysiol 12:606-612, 2001.
101. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al: Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator—The Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. JAMA 288:3115-3123, 2002.
102. Sandner SE, Wieselthaler G, Zuckermann A, et al: Survival benefit of the implantable cardioverter-defibrillator in patients on the waiting list for cardiac transplantation. Circulation 104:I171-I176, 2001.
103. Khan IA: Long QT syndrome: Diagnosis and management. Am Heart J 143:7-14, 2002.
104. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al: Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. Br Heart J 71:215-218, 1994.
105. Brugada P, Geelen P: Some electrocardiographic patterns predicting sudden cardiac death that every doctor should recognize. Acta Cardiol 52:473-484, 1997.
106. Maron BJ, Shen WK, Link MS, et al: Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 342:365-373, 2000.
107. Casavant D, Haffajee C, Stevens S, Pacetti P: Aborted implantable cardioverter-defibrillator shock during facial electrosurgery. Pacing Clin Electrophysiol 21:1325-1326, 1998.
108. Varma N, Cunningham D, Falk R: Central venous access resulting in selective failure of ICD defibrillation capacity. Pacing Clin Electrophysiol 24:394-395, 2001.
109. Gill RM, Sweeney RJ, Reid PR: The defibrillation threshold: A comparison of anesthetics and measurement methods. Pacing Clin Electrophysiol 16:708-714, 1993.
110. Weinbroum AA, Glick A, Copperman Y, et al: Halothane, isoflurane, and fentanyl increase the minimally effective defibrillation threshold of an implantable cardioverter defibrillator: First report in humans. Anesth Analg 95:1147-1153, 2002.
111. Carlson MD, Ip J, Messenger J, et al: A new pacemaker algorithm for the treatment of atrial fibrillation: Results of the Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial (ADOPT). J Am Coll Cardiol 42:627-633, 2003.

Приложение 1

Предоперационная оценка водителей ритма (электрокардиостимуляторов, имплантируемых кардиовертеров- дефибрилляторов)

Определите показания и дату установки устройства.
Идентифицируйте тип устройства (кардиостимулятор, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор) и его производителя.
Определите базовый ритм пациента и его частоту (если таковые имеются).
Идентифицируйте количество и тип электродов.
Определите дату последнего тестирования генератора и статус батареи.
Получите историю срабатывания генератора (если таковая имеется).
Получите текущую программную информацию (опрос устройства), включающую режим, частоту и усиление ритма.
Обеспечьте «безопасный стимуляционный запас» при разряде генератора и его неспособности вызывать механическую систолу.
Обеспечьте адекватную защиту от воспринимаемых событий (если имеется внутренняя активность).
Гарантируйте, что включена детекция магнита (должны быть документированы режим магнита и ритм).
Определите, должен ли кардиостимулятор быть перепрограммирован, полагаясь на зависимость от ЭКС, тип операции и ее локализацию, необходимость в увеличении ЧСС или другие факторы.

Предоперационная оценка кардиостимулятора должна включать опрос устройства. Вышеизложенные позиции могут быть включены в запрос к кардиологу или электрофизиологу. Помните, что для ИКД термин «события генератора» включает историю антитахикардитической терапии

Приложение 2

Номера телефонов компаний-производителей генераторов сердечного ритма

AM Pacemaker Corp (Boston Scientific)	800-227-3422	Edwards Pacemaker Systems (Medtronic)	800-325-2518
Angeion	**800-264-2466**	**ELA Medical**	**800-352-6466**
Arco Medical (Boston Scientific)	800-227-3422	**Boston Scientific**	**800-227-3422**
Biotronik	**800-547-0394**	**Intermedics (Boston Scientific)**	**800-227-3422**
Boston Scientific	**800-227-3422**	**Medtronic**	**800-505-4636**
Cardiac Control Systems	Недоступна	**Pacesetter (St. Jude Medical)**	**800-722-3774**
Cardio Pace Medical, Inc. (Novacon)	Недоступна	Siemans—Elema (St. Jude Medical)	800-722-3774
Cardiac Pacemakers, Inc.—CPI (Boston Scientific)	**800-227-3422**	**Telectronics Pacing (St. Jude Medical)**	**800-722-3774**
Cook Pacemaker Corp.	800-245-4715	**Ventritex (St. Jude Medical)**	**800-722-3774**
Coratomic (Biocontrol Technology)	Недоступна	Vitatron (Medtronic)	800-328-2518
Cordis Corporation (St. Jude Medical)	800-722-3774		
Diag/Medcor (St Jude Medical)	800-722-3774		

Companies in bold text market implantable cardioverter-defibrillators.

Stephen M. Eskaros, Peter J. Papadakos и Burkhard Lachmann
Перевод Е.В. Фот
Редактор перевода А.И. Грицан

44 Мониторинг дыхания

Ключевые моменты

1. Развитие гипоксемии может быть обусловлено снижением PiO_2, гиповентиляцией, изменением вентиляционно-перфузионного ($\dot{V}/\dot{Q}$) отношения, увеличением внутрилегочного шунтирования крови (Qs/Qt) (далее – шунт) и неравномерной диффузией кислорода через альвеолярную мембрану. Гиперкапния почти всегда обусловлена гиповентиляцией.

2. При проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в операционной или в отделении интенсивной терапии гипоксемия зачастую связана с увеличением неоднородности $\dot{V}/\dot{Q}$ и повышением Qs/Qt.

3. Уравнение для оценки альвеолярного O_2: $PAO_2 = (PB - 47) \times FiO_2 - 1{,}2 \times PCO_2$. Обмен O_2 и CO_2 в легких происходит независимо.

4. Альвеолярно-артериальный градиент по кислороду ($AaDO_2$) увеличивается с возрастом и при дополнительной инсуффляции O_2. Индекс оксигенации (PaO_2/FiO_2) и соотношение A/aO_2 обычно не меняется с возрастом и при инсуффляции O_2.

5. Если при анализе газового состава артериальной крови обнаружено снижение напряжения газов, необходимо убедиться, что забор и анализ образца крови был осуществлен правильно и своевременно.

6. Динамический мониторинг газового состава крови должен быть рутинной процедурой.

7. Пульсоксиметрия является быстрым и надежным индикатором оксигенации как у хирургических, так и у пациентов в критическом состоянии. Характеристики новейших оксиметров снижают вероятность возникновения ошибок, обусловленных движениями больного и гипоперфузией.

8. В настоящее время доступны мультиволновые пульсоксиметры, позволяющие измерять карбоксигемоглобин и метгемоглобин. Пульсоксиметр может стать надежным неинвазивным средством для оценки волемического статуса и восприимчивости к волемической нагрузке

9. Внезапное снижение $PETCO_2$ обычно обусловлено разъединением дыхательного контура респиратора, обструкцией верхних дыхательных путей, внезапным снижением сердечного выброса или развитием эмболии легочных артерий (ТЭЛА – возможно так будет правильнее). $PETCO_2$ не всегда надежно отражает значение $PaCO_2$, особенно в ходе общей анестезии или у пациентов в критическом состоянии.

10. Отображение кривой давление-объем у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и острым повреждением легких (ОПЛ*) позволяет получить полезную информацию о состоянии легочной механики, а также помочь в подборе оптимальных значений положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) и дыхательного объема. Для раскрытия альвеол необходим рекрутмент-маневр легких, а для стабилизации рекрутированных участков легких необходимо использовать ПДКВ.

11. Компьютерная томография значимо расширила границы нашего понимания сложных взаимодействий между ПДКВ и рекрутментом легких при ОРДС. Электроимпедансная томография в будущем может стать полезным способом для обеспечения мониторинга рекрутмента легких, отека легких, а также биомеханики дыхания у постели пациента.

12. Стратегия маневра рекрутмента легких, а также обеспечение ИВЛ с низким дыхательным объемом улучшает исход лечения пациентов с ОРДС и ОПЛ. Высокочастотная вентиляция продемонстрировала свою эффективность и безопасность при тяжелом ОРДС. В дальнейшем она сможет зарекомендовать себя в качестве идеального режима для протективной вентиляции легких.

* Согласно так наз. Берлинским дефинициям (2011), термин ОПЛ более не используется *(Прим. ред. пер.)*

Газообмен

Еще в древности понимали тот факт, что газообмен происходит в легких. Однако только в XVIII в., после открытия кислорода Джозефом Пристли, Лавуазье установил истинный смысл дыхания: процесс биохимического окисления углерода и кислорода до углекислого газа.[1] Вот уже более чем 200 лет продолжают обсуждать точные механизмы поступления кислорода и выделения углекислого газа в ходе процесса дыхания.

Альвеолярные газы

В 1905 г. Холдэйн и Пристли[2] впервые описали удобный метод для прямого забора и анализа альвеолярного воздуха. В связи с погрешностями метода и техническими трудностями, обусловленными прямым забором образца, основные усилия были направлены на развитие непрямых методов определения состава альвеолярного воздуха. Позднее было выведено множество уравнений, различающихся между собой по точности и сложности. Все они основывались на простом законе сохранения массы и происходили из универсального уравнения для альвеолярного воздуха:

Альвеолярная фракция газа X =

(Вдыхаемая фракция X ± продукция или потребление X)/
альвеолярную вентиляцию
(т.е. продукцию CO_2, потребление O_2)

(1)

Равенство в этом примере носит приблизительный характер и требует корректировки с учетом описанной далее разницы между выдыхаемым и вдыхаемым минутным объемом. Более того, в связи с негомогенной природой легочной ткани расчетное парциальное давление следует интерпретировать как среднее значение между различными альвеолярными концентрациями, получаемыми из гетерогенных по газообмену участков.

Проще говоря, концентрация газа варьирует в каждой конкретной альвеоле, в то время как значение, получаемое из уравнения, представляет собой среднее значение из всех альвеол.

Универсальное уравнение для оценки потребления кислорода $\left(\dot{V}O_2\right)$ сводится к уравнению Фика, которое для кислорода в альвеолах будет выглядеть следующим образом:

$$\dot{V}O_2 = \dot{V}A\left(FIO_2 - FAO_2\right) \quad (2)$$

$$FAO_2 = \left(FIO_2 - \dot{V}O_2\right)/\dot{V}A \quad (3),$$

где под F_{AO2} понимают альвеолярную фракцию O_2, под FiO_2 – его вдыхаемую фракцию, а под $\dot{V}A$ – альвеолярную вентиляцию в виде объема за минуту. Другими словами, объем кислорода в альвеолах равен разнице между объемом вдыхаемого и количеством поглощаемого легочными капиллярами (сохранение массы) кислорода. Умножив на «сухое» барометрическое давление (P_{Bdry}) для получения парциального давления, уравнение 3 приобретает следующий вид:

$$PAO_2 = PB_{dry}\left(FIO_2 - \dot{V}O_2/\dot{V}A\right) \quad (4),$$

где P_{Bdry} = барометрическое давление – давление насыщенных паров воды.

Из данного равенства становится понятным, что на P_{AO2} влияют только четыре параметра: барометрическое давление, фракция вдыхаемого O_2, поглощение O_2 и альвеолярная вентиляция.[3]

Похожее видоизменение универсального уравнения подходит и при определении альвеолярного CO_2:

$$PACO_2 = PB_{dry}\left(FICO_2 + \dot{V}CO_2/\dot{V}A\right) \quad (5)$$

Следует отметить, что для получения значения P_{ACO2} следует прибавить к концентрации вдыхаемого CO_2 значение его продукции. Однако в связи с тем, что P_{ACO2} обычно равно нулю, а значение $\dot{V}CO_2$ практически не меняется, становится очевидным, что P_{ACO2} зависит преимущественно от одного фактора, альвеолярной вентиляции. Зависимость носит обратно пропорциональный характер:

$$PACO_2 = c\left(1/\dot{V}A\right) \quad (6),$$

где «с» – это константа. Данное допущение становится менее точным в клинических ситуациях, сопровождающихся повышенной продукцией CO_2, таких как лихорадка, сепсис или дрожь.[4]

Вероятно, наиболее простым и широко используемым вариантом уравнения альвеолярного газа, является уравнение, предложенное Riley и соавт.[5], согласно которому P_{AO2} и P_{ACO2} соотносятся между собой следующим образом:

$$PAO_2 = PIO_2 - PACO_2/R \quad (7),$$

где R – это дыхательный коэффициент, представляющий собой отношение $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$ и связанный с продукцией CO_2 и поглощением O_2.

Это соотношение относительно неизменно и соответствует значению 0,8 (т.е. 0,8 *моль* CO_2 продуцируется на каждый 1моль поглощенного O_2). В связи с этим уравнение приобретает следующий вид:

$$PAO_2 = PIO_2 - 1.25 \times PACO_2 \quad (8).$$

Обратите внимание, что соотношение P_{ACO2}/R из уравнения 7 заменяет соотношение $\left(PB_{dry} \times \dot{V}O_2\right)/\dot{V}A$ из уравнения 4. Т.к. согласно модификации Энгхофа можно допустить, что P_{ACO2} равно $PaCO_2$, а величина R связана с потреблением O_2 в зависимости от продукции CO_2, соотношение P_{ACO2}/R является непрямым методом расчета потребления O_2, который намного легче точно рассчитать, чем используя соотношение $\dot{V}O_2/\dot{V}A$.[6]

Распространенным заблуждением, связанным с появлением величины P_{CO2} в уравнениях 7 и 8, является представление о том, что величина P_{AO2} напрямую зависит от изменения P_{ACO2}. Наоборот, обмен O_2 и CO_2 в легких происходит независимо, а на величину P_{AO2} влияют только четыре ранее упомянутых фактора. Видимое влияние P_{ACO2} на P_{AO2} на самом деле является отражением изменения минутной вентиляции или потребления O_2, которые более очевидны при рассмотрении уравнения 4. Например, при снижении альвеолярной вентиляции, согласно уравнению 8, наблюдается рост $PaCO_2$ и снижение P_{AO2}. Подобные изменения являются следствием сниженной альвеолярной вентиляции. Не существует «замещения» или прямого воздействия CO_2 на уровень O_2.[6,7]

Уравнение Riley, несмотря на возможность его адекватного использования в клинической практике, не учитывает небольшие различия между вдыхаемым и выдыхаемым объемом газа из-за того, что (1) дыхатель-

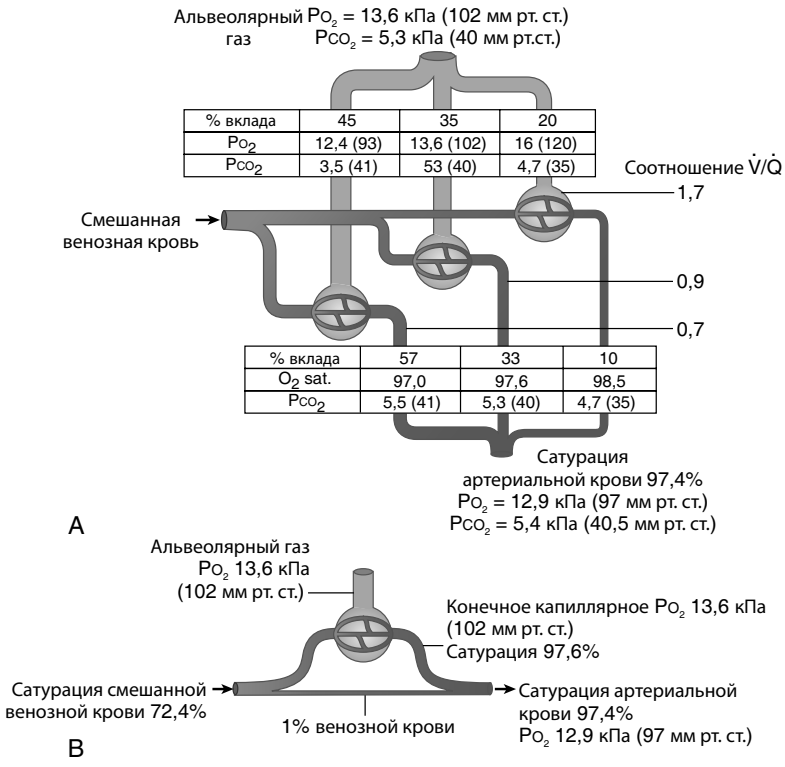


Рис. 44-1 Альвеолярно-артериальная разница по P_{O_2}, вызванная разбросом соотношения $\dot{V}/\dot{Q}$, и ее проявление в виде венозной примеси в эквивалентной степени. **A.** Разброс соотношений $\dot{V}/\dot{Q}$ примерно соответствует трем зонам легкого у здорового человека в вертикальном положении. P_{O_2} в смешанном альвеолярном газе рассчитывается с учетом вклада объемов газа из трех зон. Сатурация артериальной крови определяется схожим образом и является производной P_{O_2}. Альвеолярно-артериальная разница по P_{O_2} составляет 0,7 *кПа* (5 *мм рт. ст.*). **B.** Теоретическая ситуация, которая будет учитывать ту же альвеолярно-артериальную разницу по P_{O_2}, вызванную исключительно примесью венозной крови. Это полезный метод количественной оценки функционального эффекта разброса $\dot{V}/\dot{Q}$, однако, его следует тщательно разграничивать от фактической ситуации. *(Из Lumb AB: Прикладная физиология дыхания Нанна, издание 6. Philadelphia, Elsevier/ Butterworth Heinemann, 2005.)*

ный коэффициент (продукция CO_2 меньше, чем поглощение O_2 в соотношении 4:5) и (2) вдыхаемые и выдыхаемые инертные газы не находятся в равновесии с кровью (например, при индукции закисью азота или вымывании). Уравнение, предложенное Фили и соавторами[8], учитывает описанную разницу. Кроме того, оно не требует расчета величины R, которая может превышать нормальное значение, равное 0,8, при определенных клинических условиях, например при развитии метаболического ацидоза или переедании:

$$P_{AO_2} = P_{IO_2} - P_{ACO_2}\left[\left(P_{IO_2} - P_{EO_2}\right)/P_{ECO_2}\right] \qquad (9).$$

Несмотря на большую точность, данное уравнение является более трудоемким по сравнению с уравнением Райли, так как требует измерения концентрации смешанного выдыхаемого газа. Данное уравнение следует использовать, например, при расчете Qs/Qt, при котором требуется определение точного значения P_{AO2}.[3]

Газы артериальной крови

Газообмен между альвеолами и кровью происходит в легочных капиллярах. Артериальная кровь представляет собой смесь крови из легочных капилляров со смешанной венозной кровью за счет право-левого шунта в легких. Таким образом, три основных фактора влияют на эффективность этого обмена и на полученное в результате напряжение газов артериальной крови: отношение $\dot{V}/\dot{Q}$, альвеолярная диффузионная емкость и Qs/Qt. Наряду с гиповентиляцией и низким P_{IO2}, нарушение в работе любого из перечисленных факторов приводит к артериальной гипоксемии (Блок 44-1). Для выявления некоторых причин гипоксемии можно оценить градиент $AaDO_2$; проблемы с газообменом приводят к увеличению градиента, в то время как при гипоксемии, обусловленной низким P_{IO2}, градиент остается в пределах нормальных значений. $AaDO_2$ обычно увеличивается у пациентов, получающих дополнительную инсуффляцию кислорода. Два других показателя оксигенации остаются неизменными при колебаниях FiO_2: P_{AO2}/FiO_2 и соотношение a/AO_2 (нормальные значения составляют 350-500 *мм рт. ст.* и 0,8-0,85, соответственно).

Блок 44-1 Пять причин гипоксемии и ассоциированные с ними изменения альвеолярно-артериального градиента по кислороду $AaDO_2$

Нормальный $AaDO_2$
Гиповентиляция
Снижение PIO_2
Повышенный $AaDO_2$
Увеличение неоднородности $\dot{V}/\dot{Q}$
Рост Qs/Qt
Ограничение диффузии

Эти факторы в разной степени влияют на состав артериальной крови для CO_2 и O_2, так как последние обладают различным артериовенозным градиентом и диффузионной емкостью. Считается, что диффузионная емкость CO_2 в 20-30 раз выше, чем у O_2 [9], поэтому ухудшение диффузионной способности альвеолярной мембраны и нарушение соотношения $\dot{V}/\dot{Q}$ минимально влияют на его обмен. В отличие от снижения артериовенозного градиента для O_2 (~60 *мм*), снижение градиента для CO_2 (~6 мм) сопровождается менее значимым влиянием Qs/Qt на уровень артериального P_{CO2}. За исключением чрезвычайных обстоятельств, не доказано, что нарушение диффузии O_2 или CO_2 через альвеолярную мембрану может привести к значимым клиническим последствиям. В связи с этим подобные нарушения не будут далее обсуждаться в этой главе.

Отношение $\dot{V}/\dot{Q}$

У здоровых людей минутная вентиляция в покое составляет примерно 4 *л/мин*, а легочной кровоток 5 *л/мин*,

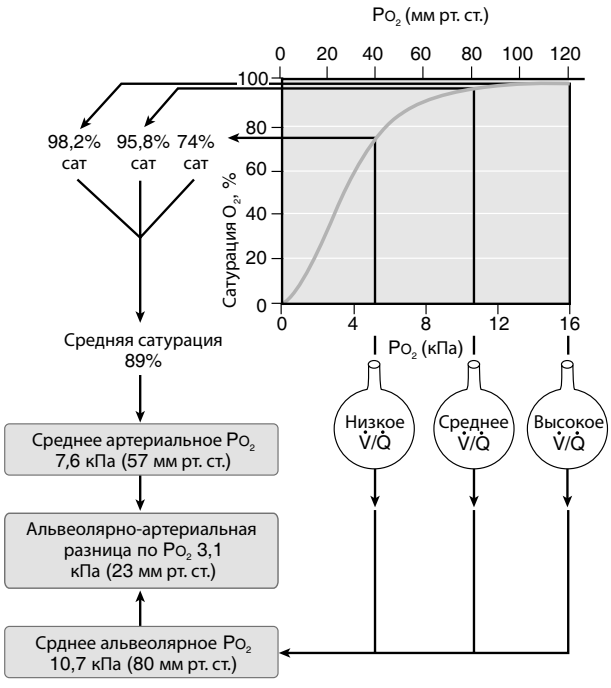


Рис. 44-2 Альвеолярно-артериальная разница (градиент) по кислороду, вызванная разбросом соотношения $\dot{V}/\dot{Q}$, приводящая к напряжению кислорода на уровне верхнего перегиба кривой диссоциации кислорода. На диаграмме представлено влияние трех групп альвеол со значениями P_{O_2} 5,3, 10,7 и 16,0 *кПа* (40, 80 и 120 *мм рт. ст.*). Игнорируя влияние различных объемов газа и крови из этих трех групп, среднее альвеолярное P_{O_2} составляет 10,7 *кПа*. Однако из-за различной формы кривой диссоциации, сатурация крови, при выходе из трех групп альвеол, не пропорциональна их P_{O_2}. Средняя артериальная сатурация фактически составляет 89%, а P_{O_2}, следовательно, 7,6 *кПа*. Альвеолярно-артериальная разница по P_{O_2}, таким образом, составляет 3,1 *кПа*. Фактическая разница будет несколько выше, поскольку газовая смесь с высоким P_{O_2}, будет обеспечивать относительно большой вклад в альвеолярную газовую смесь, а кровь с низким P_{O_2} будет обеспечивать относительно большой вклад в артериальную кровь. В этом примере, рассчитанная венозная примесь должна будет составлять 27% для нарушения $\dot{V}/\dot{Q}$ в переводе на измеренную альвеолярно-артериальную разницу по P_{O_2} при альвеолярном P_{O_2} 10,7 *кПа*. *(Из Lumb AB: Прикладная физиология дыхания Нанна, издание 6. Philadelphia, Elsevier/Butterworth Heinemann, 2005.)*

в связи с этим вентиляционно-перфузионное отношение в легких приблизительно равняется 0,8.[10] $\dot{V}/\dot{Q}$ будет отображать состояние каждой альвеолы при условии, что вентиляция и перфузия имеют равномерное распределение в легких. В реальности же, распределение неравномерно, а отношение варьирует от нуля (шунт) до бесконечности (вентиляция мертвого дыхательного пространства). Например, альвеолы в нижних* участках легких перфузируются лучше, чем в верхних и поэтому имеют более низкое соотношение $\dot{V}/\dot{Q}$.[11] Вентиляция, в отличие от кровотока, обычно более равномерно распределяется в легких, в связи с чем ухудшение оксигенации артериальной крови более часто обусловлено нарушением перфузии.

Нарушение соотношения $\dot{V}/\dot{Q}$ приводит к гипоксемии в двух случаях. Первый, когда большее количество крови проходит через участки легких с низким соотношением $\dot{V}/\dot{Q}$, например, через зависимые участки легких.[9] Таким образом, когда разброс $\dot{V}/\dot{Q}$ увеличивается, кровоток через альвеолы с низким $\dot{V}/\dot{Q}$ (и поэтому низким P_{O_2}) становится больше, чем через альвеолы с высоким $\dot{V}/\dot{Q}$, что приводит к непропорционально сильному влиянию на газообмен зон с низким $\dot{V}/\dot{Q}$ и как следствие снижению P_{aO_2}. Вторая причина связана с особенностями диссоциации оксигемоглобина (HbO_2). Альвеолы с высоким соотношением $\dot{V}/\dot{Q}$ находятся на части плато кривой, где изменение P_{AO2} практически не влияет на содержание O_2. Появление в результате разброса новых участков с высоким (или более высоким) соотношением $\dot{V}/\dot{Q}$ не способно компенсировать появление новых участков с низким соотношением $\dot{V}/\dot{Q}$, которые расположены на восходящей части кривой, в связи с чем оказывают значимое влияние на изменение P_{AO2} (Рис. 44-1 и 44-2).

* Depended – обычно переводится как «зависимые», но в данном случае и далее это – «нижние» *(Прим. пер.)*

Внутрилегочное шунтирование крови (Qs/Qt)

Одним из крайних проявлений нарушения соотношения $\dot{V}/\dot{Q}$ является внутрилегочное шунтирование крови ($\dot{V}/\dot{Q} = 0$), другим крайним проявлением является вентиляция мертвого дыхательного пространства ($\dot{V}/\dot{Q}$ = бесконечность). В норме, существует небольшая фракция Qs/Qt (<3% сердечного выброса), обусловленная шунтированием крови из бронхиальных и тебезиевых вен в левые отделы сердца.[7] В то же время как результат возрастания артерио-венозного градиента для P_{O_2}, данный шунт становится частично ответственным за нормальную вариацию градиента AaDO2 от 5 до 10 *мм рт. ст.* у детей и молодых людей, дышащих комнатным воздухом. Qs/Qt, обусловленный подобным кровообращением, может увеличиться до 10% от сердечного выброса при наличии тяжелой болезни бронхов или коарктации аорты.[9] Присутствующее в норме неравномерное распределение в легких соотношения $\dot{V}/\dot{Q}$, является еще одним фактором, влияющим на $AaDO_2$. Данный градиент увеличивается с возрастом, вероятно также вторично за счет роста емкости закрытия и снижения соотношения V/Q.[7]

Патологическое шунтирование крови в легких справа налево происходит в ателектазированных участках легких или в областях с блокированными дыхательными путями, как, например, при ОПЛ или пневмонии. Альвеолы коллабированы или не вентилируются, но продолжают перфузироваться. Наличие венозного оттока из воспаленных участков легких также участвует в форми-

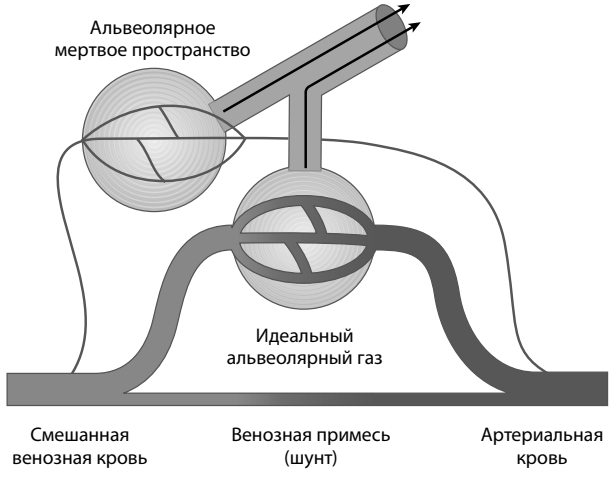


Рис. 44-3 Трехкомпонентная модель (Riley) газообмена. Представлено, что легкие состоят из трех функциональных единиц: альвеолярное мертвое пространство, «идеальные» альвеолы и венозная примесь (шунт). Газообмен происходит только в «идеальных» альвеолах. Измеренное мертвое пространство состоит из истинного альвеолярного мертвого пространства совместно с компонентом, обусловленным соотношением $\dot{V}/\dot{Q}$ над всей поверхностью легких. Отмечено также, что при выдохе «идеальный» альвеолярный газ контоминируется газом из альвеолярного мертвого пространства, таким образом, становится невозможным забор «идеального» альвеолярного газа. *(Из Lumb AB: Прикладная физиология дыхания Нанна, издание 6. Philadelphia, Elsevier/Butterworth Heinemann, 2005.)*

ровании шунта крови в легких. Если развитие гипоксической легочной вазоконстрикции (HPV) не приводит к адекватному ограничению кровотока в этой области, развивается гипоксемия. Ингаляционные анестетики, как известно, ослабляют гипоксическую легочную вазоконстрикцию, а индукция общей анестезии вызывает немедленное развитие ателектазов (см. Гл. 15).[12,13] Оба описанных механизма, вероятно, участвуют в формировании шунтирования крови в объеме от 5 до 10% у пациентов в ходе общей анестезии, получающих ИВЛ.[10]

Расчет фракции Qs/Qt и мертвого дыхательного пространства

Упрощенная, но полезная трехкамерная модель легких позволяет уточнить, какую часть сердечного выброса $\left(\dot{Q}_T\right)$ составляет шунт $\left(\dot{Q}_S\right)$ и какую часть дыхательного объема (V_T) составляет мертвое дыхательное пространство $\left(\dot{V}_{DS}\right)$. Согласно подходу Райли, легкие можно разделить на три зоны с тремя крайними проявлениями соотношения V/Q: (1) зона шунта с перфузируемыми, но не вентилируемыми альвеолами, (2) зона мертвого пространства с вентилируемыми, но не перфузируемыми альвеолами, и (3) идеальная зона с нормальным распределением вентиляции и перфузии (Рис. 44-3).

Как обсуждалось ранее, легкие на самом деле состоят из множества зон с широкой вариацией соотношения $\dot{V}/\dot{Q}$, а описанная модель является упрощенной, но полезной с клинической точки зрения.

Рассчитать фракцию шунта $\left(\dot{Q}_S/\dot{Q}_T\right)$ можно при помощи уравнения Бергрена для сравнения содержания O_2 в смешанной венозной крови ($S\bar{v}O_2$), легочном капилляре ($Cc'o_2$) и артериальной (Cao_2) крови:

$$\dot{Q}_S/\dot{Q}_T = \left(Cc'_{O_2} - Ca_{O_2}\right)/\left(Cc'_{O_2} - C\bar{v}_{O_2}\right) \qquad (10)$$

У здоровых субъектов при сатурации O_2 в капилляре, близкой к 100%, можно сделать следующее упрощение:

$$\dot{Q}_S/\dot{Q}_T = (1 - Sa_{O_2})/(1 - S\bar{v}_{O_2}) \qquad (11),$$

где под Svo_2 и Sao_2 понимают смешанную венозную и артериальную сатурацию O_2, соответственно.

Важно отметить, что фракция, рассчитанная в уравнении 10, не является *истинным* шунтом крови (внутрилегочное шунтирование через альвеолы с соотношением $\dot{V}/\dot{Q}$, равным 0), однако должна восприниматься как общий шунт крови, так как включает интракардиальное и физиологическое шунтирование, а также вклад из областей с относительно низким (шунтоподобным), но не нулевым соотношением $\dot{V}/\dot{Q}$. Таким образом, при помощи этой модели невозможно определить выраженность влияния каждого из этих факторов на рассчитанное значение шунта, так как все они представляют недосатурированную кровь в артериальном кровотоке. Хотя дыхание 100% O_2 и устраняет шунтоподобное влияние за счет полной сатурации капиллярной крови в областях с низким соотношением $\dot{V}/\dot{Q}$, вместо этого размеры подобных областей могут увеличиваться за счет резорбции ателектазов в области истинного шунта.[14] Разделение на области истинного шунта и шунтоподобные зоны с низким $\dot{V}/\dot{Q}$ может быть полезным в клинической практике, особенно для анестезиологов, так как снижение $\dot{V}/\dot{Q}$ является лучшим предиктором развития гипоксемии в послеоперационном периоде, чем увеличение фракции шунта. [10] Была разработана методика, позволяющая более точно разграничить компоненты рассчитанного шунта крови и мертвого дыхательного пространства (описана далее).

Методика была разработана для оценки Qs/Qt без забора артериальной или смешанной венозной крови.[15] Содержание кислорода в артериальной крови рассчитывается при помощи измеренного гемоглобина (Hb) и SpO_2, а значение Po_2 получают из уравнения альвеолярного газа с использованием Pco_2 в конце выдоха для определения $Paco_2$. Содержание O_2 в смешанной венозной крови определяется с учетом фиксированного градиента по O_2 между артериальной и смешанной венозной кровью. Оценка фракции шунта при помощи этого метода, как и следовало ожидать, несколько неточная (±16%) по сравнению с инвазивными измерениями, но вполне адекватная для клинического использования.

Мертвое пространство в трехкомпонентной модели газообмена может быть рассчитано при помощи уравнения Бора:

$$V_{DS}/V_T = \left(Pa_{CO_2} - P_{ECO_2}\right)/Pa_{O_2} \qquad (12),$$

где P_{ECO2} – это смешанное выдыхаемое Pco_2.

Рассчитанная фракция включает анатомическое, альвеолярное и аппаратное (т.е. дыхательного контура) мертвое дыхательное пространство, которые вместе составляют *физиологическое* мертвое дыхательное пространство.

Как и в случае с расчетом Qs/Qt, полученное из уравнения значение мертвого дыхательного пространства не является *истинным* мертвым дыхательным пространством, поскольку содержит неопределенный вклад от относительно недоперфузированных или *подобных мертвому пространству* альвеол с высоким соотношением $\dot{V}/\dot{Q}$ (см. Рис. 44-3). Другим ограничением этой модели является тот факт, что изменение сердечного выброса или концентрации Hb может приводить к получению различных расчетных значений фракции шунта, даже если действительное $\dot{V}/\dot{Q}$ не изменилось. Значительное увеличение сердечного выброса будет приводить к росту Svo_2 и вызывать последующее увеличение содержания O_2 в шунтированной крови и как следствие в артериальной крови (Рис. 44-4). Рассчитанная фракция шунта в легких будет снижаться без фактического снижения процента шунта объема крови.

Различие между шунтом крови и нарушенным отношением $\dot{V}/\dot{Q}$ как причина нарушения оксигенации

В 1974 г. Wagner и соавт. описывают технику, известную как метод элиминации множественных инертных газов (МЭМИГ/MIGET), позволяющую выстроить взаимосвязь между вентиляцией легких и их перфузией в зависимости от отношения $\dot{V}/\dot{Q}$ для большого числа легочных зон (больше, чем три зоны в подходе Райли) с различным $\dot{V}/\dot{Q}$.[14] Внутривенно вводится шесть инертных газов с различной степенью растворимости в крови, что позволяет достичь устойчивого состояния. Измеряется концентрация газов артериальной крови и смешанных выдыхаемых газов, а концентрация в смешанной венозной крови рассчитывается по принципу Фика. Создаются кривые задержка-растворимость и экскреция-растворимость, которые затем переводятся в непрерывные графики, отражающие зависимость между перфузией и $\dot{V}/\dot{Q}$ и вентиляцией и $\dot{V}/\dot{Q}$, соответственно, относительно гетерогенного спектра соотношений $\dot{V}/\dot{Q}$, имею-

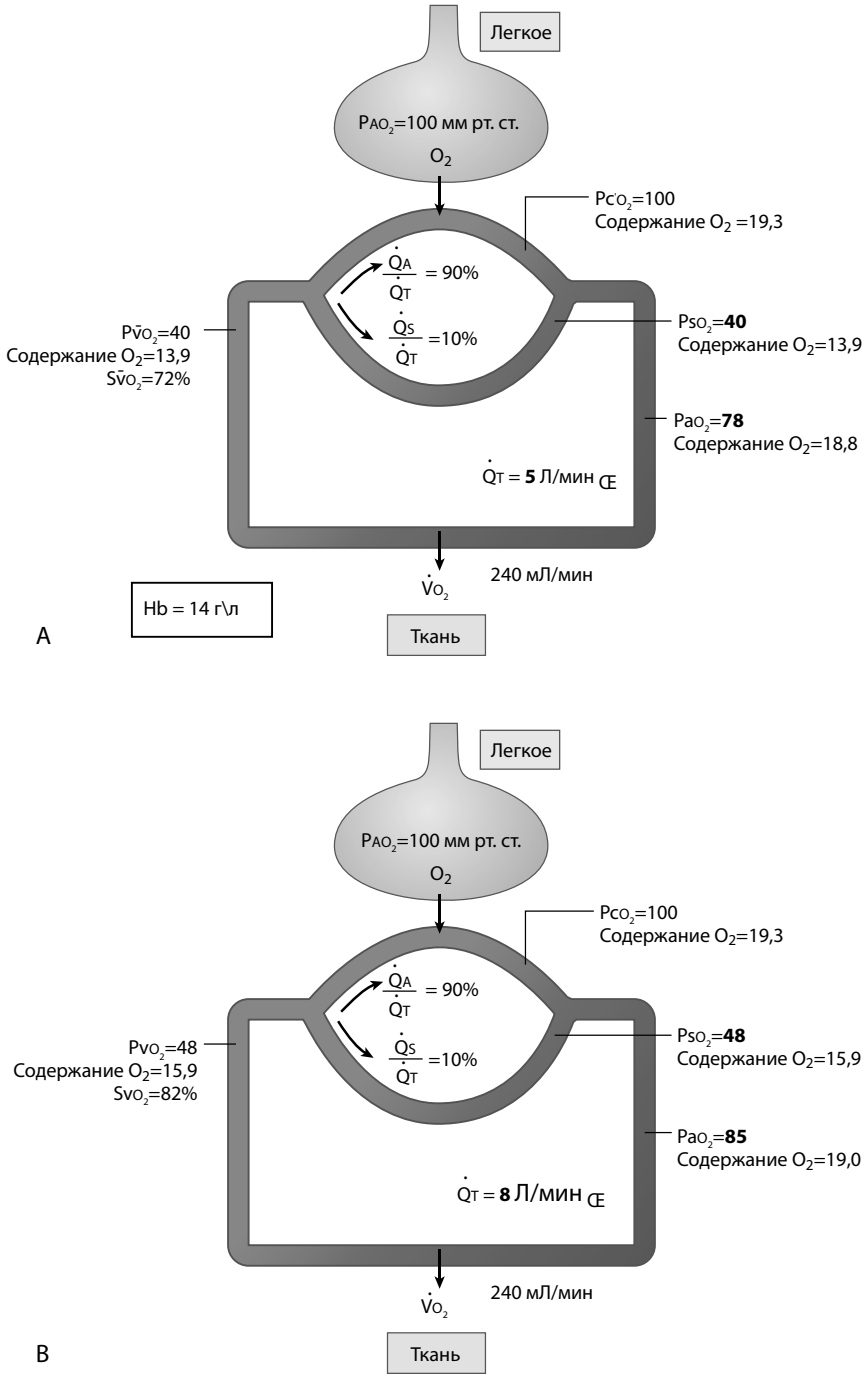


Рис. 44-4 Влияние сердечного выброса на P_{O_2}. **A,** Представлено напряжение и содержание P_{O_2} в артериальной и смешанной венозной крови при сердечном выбросе в 5 *л/мин*. **B,** При постоянном уровне $\dot{V}_{O_2}$, увеличение сердечного выброса до 8 *л/мин* приведет к росту P_{O_2} с 78 до 85 *мм рт. ст.*, в связи с увеличением $S\bar{v}_{O_2}$ при более высоком сердечном выбросе. В результате повышения O_2 в шунтированной крови (предполагается на уровне 10% от сердечного выброса) повышается содержание O_2 в артериальной крови и PaO_2. Значения P_{O_2} представлены в *мм рт. ст.*, а содержание O_2 в *мл/дл*

щегося в разных отделах легких. Множество других переменных может быть точно измерено, в том числе и внутрилегочный шунт и альвеолярное мертвое дыхательное пространство. Методика является громоздкой, а численный анализ достаточно сложным для рутинного применения. Однако исследования с использованием этой техники внесли неоценимый вклад в наше понимание газообмена у пациентов отделений интенсивной терапии (ОИТ)[16] и хирургических отделений.[17,18] На Рис. 44-5 показан типичный график, характерный для пациента в сознании с возрастанием шунтирования крови, ростом мертвого дыхательного пространства и изменением отношения $\dot{V}/\dot{Q}$ в ходе индукции общей анестезии. Увеличение $\left(\dot{Q}_S/\dot{Q}_T\right)$, отмеченное методом элиминации множественных инертных газов (MIGET), коррелирует с ростом ателектазирования легочной ткани, отмеченным при выполнении компьютерной томографии (КТ) грудной клетки.[19] Отличить истинный шунт от низкого $\dot{V}/\dot{Q}$ можно при помощи неинвазивной методики за счет одновременного построения графиков зависимости Sao_2 и Pio_2 (Рис. 44-6). Увеличение $\left(\dot{Q}_S/\dot{Q}_T\right)$ приводит к смещению кривой вниз, в то время как снижение $\dot{V}/\dot{Q}$ ниже нормального значения в 0,8 приводит к смещению кривой вправо. На рисунке схематически показаны общепринятые наблюдения за тем, что гипоксемия, вызванная истинным шунтом, незначительно реагирует на увеличение Pio_2, в отличие от гипоксемии, вызванной нарушением соотношения $\dot{V}/\dot{Q}$. Как было отмечено, интраоперционное снижение $\dot{V}/\dot{Q}$, определенное за счет смещения кривой вправо, коррелирует с развитием гипоксемии в периоде до 30 *ч* после операции. Методика позволяет выявить пациентов с риском разви-

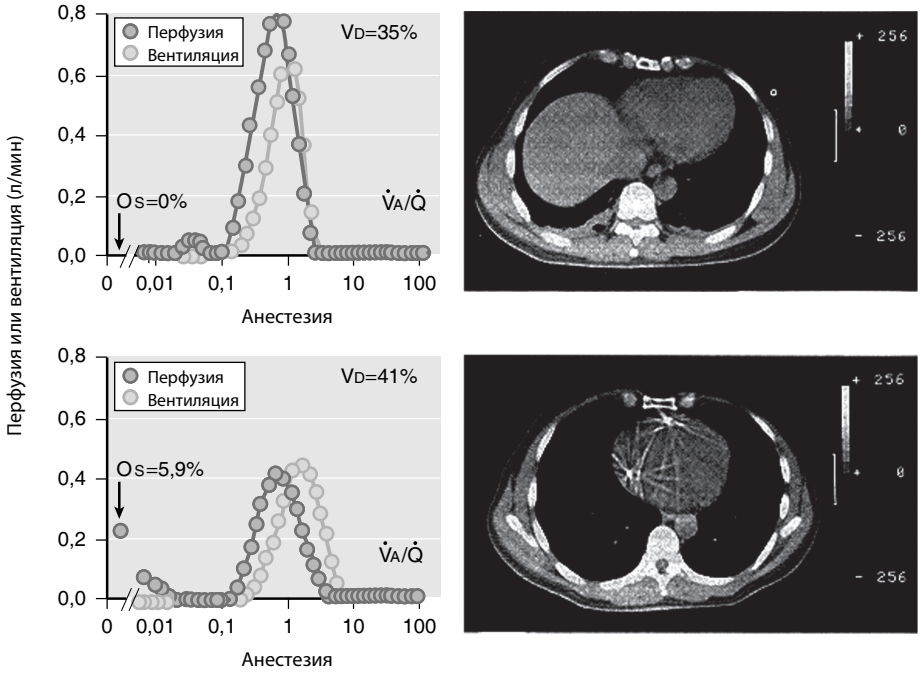


Рис. 44-5 Распределение вентиляционно-перфузионного ($\dot{V}_A/\dot{Q}$) соотношения и компьютерная томография у пациента, находящегося в положении на спине. **Слева**, Распределение $\dot{V}_A/\dot{Q}$ у пациента в сознании (*сверху*) и в анестезии (*внизу*). Отметим, что в ходе анестезии и ИВЛ наблюдается появление легочного шунта и увеличение несоответствия $\dot{V}/\dot{Q}$. **Справа**, Компьютерная томография грудной клетки сразу над верхушкой диафрагмы справа. Отметим появление уплотнений в нижних участках легких в ходе анестезии. VD, объем распределения. *(В измененной редакции из Gunnarsson L, Tokics L, Gustavsson H, et al.: Влияние возраста на образование ателектазов и нарушения газообмена в ходе общей анестезии. Br J Anaesth 66: 423-432, 1991.)*

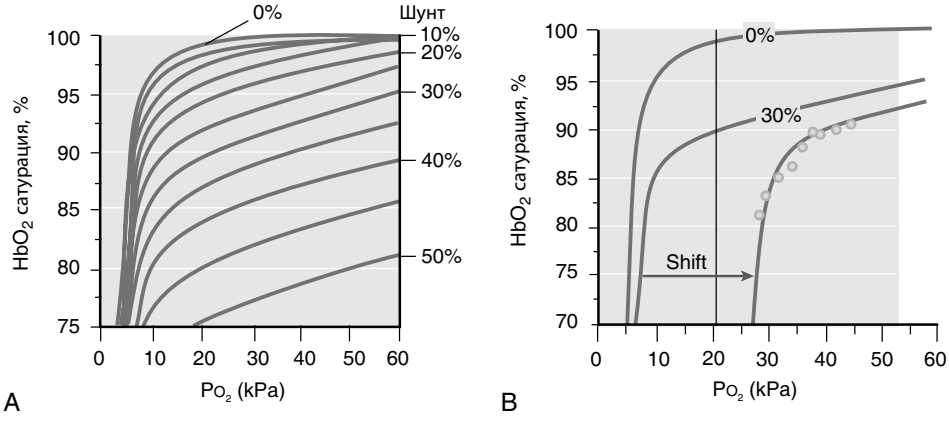


Рис. 44-6 Сатурация оксигемоглобина (HbO_2) против инспираторного парциального давления кислорода (Po_2). Кривые построены путем ступенчатого изменения инспираторного Po_2. **A**. Серия теоретических кривых, полученных путем расчета влияния различной выраженности шунтирования крови справа-налево. **B.** Кривая *слева* от графика (0%) от нормального субъекта. *Средняя* кривая (30%) отражает наличие 30% шунтирования крови справа налево. **A**. Кривая в *правой* части графика принадлежит пациенту, перенесшему торакоскопическое вмешательство на пищеводе. Точки нельзя соотнести ни с одной из кривых, но все начинает хорошо соотноситься при смещении 30% кривой вправо. Эта ситуация означает комбинацию шунта с нарушением соотношения $\dot{V}_A/\dot{Q}$ *(Адаптировано из Jones JG, Jones SE: Отличия между влиянием шунтирования и снижения $\dot{V}_A/\dot{Q}$ на сатурацию кислорода особенно важны в клинической практике. J Clin Monit Comput 16:337, 2000.)*

тия гипоксемии в послеоперационном периоде, а также требующих дополнительной инсуффляции O_2 и более тщательного мониторинга. Этот метод также может потребоваться у пациентов с хроническими заболеваниями легких для решения вопроса о потребности в дополнительном O_2 во время путешествий по воздуху или на высоте[10].

Анализ газов крови

Измерение напряжения газов в крови

Базовая конструкция, по сей день используемая в газоанализаторах, была предложена в 1958 г. Северинхаусом и Брэдли.[20] Изобретенный в 1953 г.[21] Леландом Кларком электрод для определения Po_2 представляет собой платиновый датчик, погруженный в электролитный раствор и отделенный от образца (крови) проницаемой для Po_2 мембраной. Молекулы кислорода переходят из крови через мембрану и восстанавливаются до гидроксильных ионов. Po_2 пропорционально потоку, генерируемому этой реакцией. Похожим образом работает электрод для оценки Pco_2 Стоу – Северинхауса. Он представляет собой pH-чувствительный стеклянный датчик, погруженный в бикарбонатный раствор и отделенный мембраной, проницаемой для CO_2. Pco_2 пропорциональна H^+, генерируемому в связи с тем, что CO_2 при взаимодействии с водой разлагается до H^+ и HCO_3^-. Северинхаус и Аструп детально описали историю развития анализа газов крови (АГК).[22,23]

Температурная коррекция

Современные газоанализаторы измеряют напряжения газа в крови при температуре 37°*C*. Так как у пациентов редко наблюдается температура, точно соответствующая 37°*C*, образец крови должен быть согрет или охлажден до 37°*C* для проведения анализа. Согревание образца крови приводит к снижению pH, растворимости газа и сродству Hb к O_2 и CO_2. Таким образом, при согревании крови от пациентов с гипотермией (например, 35°*C*) и проведении анализа при температуре 37°*C*, растворяется большее количество газа, а измеренные значения Po_2и Pco_2 становятся выше, чем при температуре 35°*C*. Подъем температуры способствует увеличению H^+ и будет приводить к ложно низкому значению pH у пациентов с гипотермией. Современные анализаторы используют один из множества алгоритмов для проведения температурной коррекции pH и напряжения газов в крови. В Блоке 44-2 представлены формулы, одобренные национальным обществом по стандартам лабораторной диагностики (NCCLS). Выполняемая коррекция довольно незначительная, и не существует убедительных данных, что полученные с температурной коррекцией значения являются более полезными в клинической практике, чем значения, полученные при температуре 37°*C*. Существует два подхода для поддержания pH у пациентов с гипотермией в ходе аортокоронарного шунтирования, pH-стат и альфа-стат. При использовании подхода альфа-стат уровень pH естественно поднимется до щелочных значений в ходе охлаждения больного, а система pH-стат обеспечивает поддержание нормального значения pH и приемлемой церебральной перфузии за счет добавления CO_2. В настоящее время нет достаточного количества данных, позволяющих отдать предпочтение одному из указанных подходов.

Искусственные изменения показателей газового состава артериальной крови

Отсроченное выполнение анализа газов крови приводит к получению неадекватных значений pH и газового состава. Хранение образца более 20 *мин* приводит к подъему Pco_2 и снижению Po_2 и pH, вторично за счет клеточного метаболизма. Лейкоцитоз и тромбоцитоз усиливают эти изменения.[24] В связи с тем, что в красных клетках крови не содержится митохондрий, подобный феномен не наблюдается при полицитемии. Однако анаэробный гликолиз приводит к увеличению лактата и снижению pH. Увеличить стабильность взятого образца можно, немедленно поместив его на лед, а добавление фторида натрия или цианида снизит клеточное потребление O_2.[24] Наличие пузырьков воздуха в шприце с кровью может привести к ложному повышению значения Po_2, но практически не влияет на значение pH и pCO_2. В шприцах для взятия образца крови для газового анализа обычно содержится гепарин для профилактики свертывания.

Чрескожный мониторинг газов крови

Хотя время получения значения Po_2 при помощи традиционного газоанализатора значимо снизилось, возможность оценивать кислородный статус больного еще быстрее и проще является довольно привлекательной. Альтернативой традиционному анализу газов крови является их чрескожное измерение у постели пациента. В основе методики лежит возможность Po_2 в капилляре приближаться к значению артериального Po_2 в согретой коже, которая способствует увеличению кровотока, превышающему потребность в локальном потреблении O_2. O_2 из капилляров диффундирует через согретую кожу, где происходит его анализ при помощи прикрепленного к коже электрода, похожего на электрод Кларка. Хотя чрескожный мониторинг газов крови является довольно полезным у новорожденных, данная методика обладает множеством ограничений, несмотря на хорошую корреляцию с традиционным анализом газового состава в значениях Po_2.[25] Периферические сосудистые заболевания или вазоконстрикция могут приводить к ошибочным значениям. Тканевая гипоксия, обусловленная сниженным сердечным выбросом, будет приводить к ошибочно заниженному значению Po_2. Подобные устройства требуют частой калибровки, обладают относительно медленным временем ответа и могут вызывать ожоги кожи при длительном применении.

Внутрисосудистый мониторинг газов крови

Непрерывное внутриартериальное измерение pH было выполнено еще в 1927 г. при помощи электродов из сурьмы. Вскоре после открытия Кларком электродов для оценки Po_2 в 1956 г., появилось первое устройство для непрерыв-

Блок 44-2 Алгоритм коррекции на температуру тела в ходе измерения напряжении газов крови при 37°C. pH

$\Delta pH/\Delta T = -0{,}0146 + 0{,}0065\ (7{,}4 - pH_m)$

$\Delta pH/\Delta T = -0{,}015$

$\Delta pH/\Delta T = -0{,}0147 + 0{,}0065\ (7{,}4 - pH_m)$*

$\Delta pH/\Delta T = -0{,}0146$

Pco_2

1. $\Delta \log_{10} Pco_2/\Delta T = 0{,}019$*

   $\Delta \log_{10} Pco_2/\Delta T = 0{,}021$

Po_2

$$\Delta \log_{10} Pco_2/\Delta T = \left(\frac{0{,}0252}{0{,}234(Po_2/100)^{3.88}+1}\right) + 0{,}00564$$

$$\Delta \log_{10} Pco_2/\Delta T = 0{,}0052 + 0{,}27\left[1-10^{-0{,}13(100-SAo_2)}\right]$$

$$\Delta \log_{10} Pco_2/\Delta T = \frac{5{,}49\times10^{-11}\,Po_2^{3.88}+0{,}071}{9{,}72\times10^{-9}\,Po_2^{3.88}+2{,}3}$$

$$\Delta \log_{10} Pco_2/\Delta T = \frac{0{,}012(Po_{2m}/714)+(So_2/100)}{(1-So_2/100)(Hb/0{,}6)+0{,}073}{Po_{2m}/714+So_2/100(1-So_2/100)(Hb/0{,}6)}$$

$So_2 \le 95\%$: $\Delta \log_{10} Pco_2/\Delta T = 0{,}31$

$So_2 > 95\%\ \Delta \log_{10} Pco_2/\Delta T = 0{,}032 - 0{,}0268e^{(0{,}3So_2-30)}$

Национальное общество по клиническим лабораторным стандартам (NCCLS) – одобренные стандарты

Hb – концентрация гемоглобина в крови в *г/дл*; pHm и Pco_2m, значения pH и Po_2 измерены при температуре электрода 37°C; Po_2 – парциальное давление кислорода, *мм рт. ст.;* So_2 процент сатурации оксигемоглобина (HbO_2); T – температура в градусах по Цельсию (°C)

Данные из Ashwood ER, Kost G, Kenny M: Температурная коррекция при измерении газов крови и pH. Clin Chem 29:1877, 1983; и Siggaard–Andersen O, Wimberley PD, Gothgen I, Siggaard–Andersen M: Математическая модель кривой диссоциации оксигемоглобина в человеческой крови и парциальное давление кислорода в зависимости от температуры

ного внутрисосудистого мониторинга газов крови (CIBGM). Ранние устройства состояли из электрохимических сенсоров и являлись модификацией электродов Кларка. При использовании подобного устройства возникал ряд проблем, связанных с избыточным дрейфом, недостаточной надежностью, большим размером самого устройства, а также помехами, возникающими в результате использования ингаляционных анестетиков. Позднее Любберс и Опитц, используя технологию, известную как флуоресцентное свечение, изобрели фиброоптический датчик для непрерывного измерения Po_2 и Pco_2, названный *оптодом*.[26] Также был изобретен фиброоптический датчик, основанный на абсорбции. Только два устройства, оценивающие один-единственный параметр, стали коммерчески доступны, это Continucath 1000 с электрохимическим сенсором для оценки Po_2 для взрослых, и Neocath (Biomedical Sensor, High Wycomb, UK) с сенсором для оценки Po_2, который можно использовать у новорожденных, поместив датчик в пупочную артерию.

Преимущества в дизайне устройств для оценки одного параметра неизбежно привели к созданию приборов для измерения множества параметров, в частности pH, Pco_2, Po_2 и температуры. Большинство из них являются чисто оптодными системами, и только Paratrend 7 является единственной комбинированной оптодно-электродной системой. В обновленной системе Paratrend 7+ электрод Кларка замещен на оптод, сделав это устройство также чисто оптодным (Рис. 44-7).

Степень корреляции в измерении показателей между сенсорами и традиционной методикой анализа газового состава крови может быть оценена при помощи метода Бланда – Альтмана, позволяющего рассчитать *отклонение и точность*.[27] Отклонение представляет собой разницу между средним значением, полученным стандартным способом (BGA/ГАК) и значением, полученным при помощи нового тестируемого устройства. Точность представляет собой стандартное отклонение этой разницы и оценивает воспроизводимость результатов.

Как и их предшественники, новые датчики остаются хрупкими и продолжают подвергаться воздействию двигательных артефактов, эффекту сосудистой стенки (получаемое значение Po_2, становится ниже в связи с контактом со стенкой артерии) и все так же являются тромбогенными. Их точность снижается при недостаточном кровотоке в канюлированной артерии. Более того, несмотря на положительные результаты лабораторных исследований и исследований на животных, результаты клинических испытаний оказались не настолько благоприятными. Данные по измерению Pco_2 и pH впечатляют, однако в исследованиях была продемонстрирована плохая корреляция по значению Po_2, измеренному сенсором и при помощи ГАК, в условиях повышенных значений этого показателя.[28,29] Weiss и соавт. продемонстрировали приемлемую точность результатов с минимальным дрейфом в пределах 10 дней с момента канюляции артерии в педиатрической популяции, однако сенсор O_2 требовал частой калибровки.[30] Несколько опубликованных клинических исследований по использованию CIABGM устройств приведены в Табл. 44-1.

Несмотря на ограничения, метод CIABGM обладает множеством теоретических преимуществ по сравнению с традиционным ГАК. Однако ни одно из исследований по оценке исхода лечения не подтвердило этих преимуществ (Блок 44-3). Использование метода CIABGM в трансплантологии, а также у кардиологических, торакальных и ортопедических больных приводит к более раннему определению тяжелых отклонений в газовом составе крови и кислотно-щелочном состоянии.[35,36] Опре-

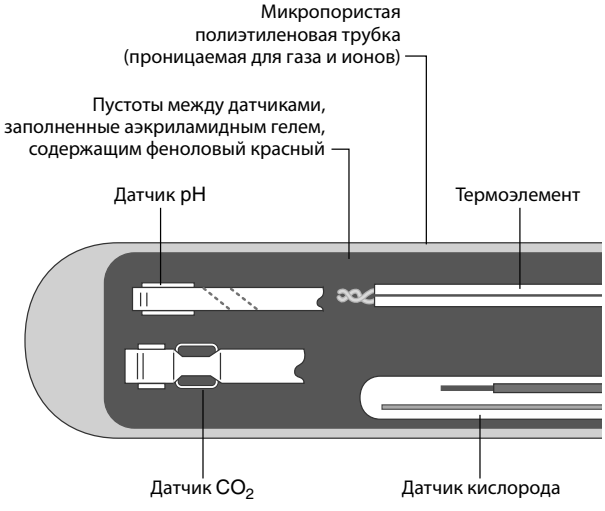


Рис. 44-7 Поперечное сечение наконечника датчика Paratrend 7. *(Предоставлено Biomedical Sensors, High Wycombe, UK.)*

Блок 44-3 Преимущества системы для непрерывного внутрисосудистого мониторинга газового состава крови по сравнению с периодическим анализом газов крови

Наличие непрерывных данных

Раннее выявление неблагоприятных событий

Возможность оценки тренда

Снижение кровопотери

Сокращение времени на оборот образца в лаборатории

Снижение опасности для персонала, связанное с работой с инфицированной кровью

Из Venkatesh B: Внутрисосудистый мониторинг газов крови. В Papadakos PJ, Lachmann B (edc): Искусственная вентиляция: Клиническое применение и патофизиология. Philadelphia, Elsevier, 2008

деление изменений Po_2 после имплантации цемента при замене тазобедренного сустава было выполнено при помощи этой технологии.[33] Данная методика была утверждена для использования в анестезиологии и интенсивной терапии у детей.[32] Для распространения методики CIABGM в анестезиологии и интенсивной терапии требуется ее дальнейшее усовершенствование, выполнение исследований по оценке исхода, а также данные по соотношению цена-качество.

Сатурация кислорода

Несмотря на то, что ГАК остаются стандартным способом определения содержания кислорода, альтернативой этому методу является сатурация кислорода (So_2). Последняя может обеспечить быструю и клинически полезную информацию об оксигенационном статусе.

Ко-оксиметрия

Ко-оксиметрия представляет собой традиционный анализ газового состава крови, в комбинации с возможностью измерения концентрации HbO_2, редуцированного гемоглобина (HbR), карбоксигемоглобина (COHb) и метгемоглобина (MetHb). Каждый из перечисленных показателей обладает уникальным спектром абсорбции, в связи с чем для проведения анализа небольшого образца крови используется соответствующая длина волны света. Данная методика в настоящее время является золотым стандартом измерения Sao_2. Процесс получения результатов обычно занимает менее 2 *мин*.

Чрескожная оксиметрия

Принцип чрескожной оксиметрии близок к принципу, лежащему в основе чрескожного мониторинга напряжения газов крови, однако вместо Pao_2 измеряется Sao_2. Для оценки Sao_2 используются две волны света разной длины, позволяющие количественно оценить оксигенированную и деоксигенированную кровь. При этом анализируется преимущественно артериальная кровь, в то время как другие виды Hb отсутствуют. Более 60 лет назад были предложены и использованы в практике оксиметры с двумя размерами длины волны.[37] В 1972 г. Роберт Шоу запатентовал восьмиволновой оксиметр, а устройство на основе этой технологии было предложено фирмой Hewlett Packard в 1970-е гг. Проблемы, связанные с размером устройства и надежностью получаемых данных, помешали его широкому распространению.

Пульсоксиметрия

Ряд проблем с чрескожной оксиметрией был решен с внедрением пульсоксиметрии. Несмотря на то, что метод был изобретен в Японии в начале 1970-х гг., активно использоваться он стал только десятилетие спустя. Пульсоксиметрия работает за счет измерения пульсирующего артериального компонента кровотока, что позволяет убедиться в измерении именно артериальной, а не венозной сатурации (Spo_2) (Рис. 44-8). Используются две длины волны 600 *нм* (красная) и 940 *нм* (инфракрасная), так как оксигенированная и деоксигенированная кровь по разному абсорбирует свет при использовании волн такой длины. При использовании волны длиной 660 *нм*, HbO_2 абсорбирует меньше света, чем HbR. При использовании инфракрасной волны возникает противоположная ситуация. Два светодиодных индикатора каждой длины волны помещаются с одной стороны датчика, в то время как фотодиод, улавливающий передающийся свет, располагается на противоположной стороне. Объем света поглощенный каждой длиной волны, за счет пульсирующего компонента

Табл. 44-1 Результаты ряда опубликованных исследований по использованию в клинической практике непрерывного внутрисосудистого мониторинга газов крови

Исследователь(и)	Устройство	Количество пациентов	Отделение и место установки	pH отклонение ± точность (pH единицы)	Pco_2 отклонение ± точность (*мм рт. ст.*)	Po_2 отклонение ± точность (*мм рт. ст.*)
Canter[29]	Paratrend 7+	23	ОИТ (лучевая/бедренная) торакоскопическое вмешательство (лучевая)	–0,01 ± 0,06	3 ± 9	–20 ± 86
Coule и совт.[31]	Paratrend 7+	50 (Педиатр)	ОИТ (лучевая/бедренная)	0,00 ± 0,04	0,38 ± 4,8	0,75 ± 25
Weiss и соавт.[30]	Paratrend 7	24 (Педиатр)	ОИТ (лучевая/бедренная)	0,005 ± 0,03	–1,8 ± 6,3	1,2 ± 24
Venkatesh и соавт[33]	Paratrend 7	10	Операционная: протезирование бедра (лучевая)	0,02 ± 0,03	0,53 ± 1,8	1,2 ± 20
Larson и соавт.[34]	PB 3300	29	Операционная/ОИТ (лучевая)	0,01 ± 0,04	1,2 ± 3,3	0,3 ± 9

ОИТ – отделение интенсивной терапии, Педиатр – педиатрические

(AC) кровотока, может быть определен за счет оценки базовой абсорбции непульсирующей части и окружающих тканей (DS). Соотношение R рассчитывается оксиметром приведенным ниже способом и эмпирически соотносится с O_2 сатурацией:

$$R = \left(AC_{660}/DC_{660}\right)\Big/\left(AC_{660}/DC_{660}\right) \qquad (13).$$

Калибровочная кривая получается из значения R и лабораторно измеренных у здоровых добровольцев значений артериальной сатурации, а также при помощи алгоритма, заложенного в оксиметре. Современные устройства калибрируются до значений SaO_2 до уровня в 70%, более низкие значения сатурации определяются при помощи экстраполяции на кривую. Таким образом, невозможно самостоятельно выполнить калибровку пульсоксиметра, а надежность метода зависит от качества получаемого сигнала и заложенной калибровочной кривой.

Точность пульсоксиметрии

В связи со своей впечатляющей точностью, надежностью и удобством пульсоксиметрия стала значимым технологическим прорывом в клиническом мониторинге. В нескольких исследованиях, сравнивающих ко-оксиметрию и пульсоксиметрию, была продемонстрирована корреляция данных между Spo_2 и SaO_2 в пределах широких значений SaO_2.[38,39]

Ошибки при пульсоксиметрии

В связи с тем, что измерение SpO_2 длится несколько секунд, существует небольшая задержка во времени при получении результата. Гипотермия, низкий сердечный выброс, а также вазоконстрикция, обусловленная использованием препаратов или периферической гипоксией, – все эти факторы повышают разброс, погрешность и время ответа при развитии эпизодов гипоксии (Табл. 44-2).[40] Подобные трудности чаще встречаются при использовании датчика, устанавливающегося на палец, чем при использовании датчиков, прикрепляющихся к уху или устанавливающихся на лоб (Рис. 44-10)[41]. Двигательные артефакты и гипоперфузия, – вот две наиболее часто встречающиеся причины неточности SpO_2[42,43], которые однако менее значимы при использовании новейших оксиметров. Рекомендуется с осторожностью использовать методику в плане оценки по ее результатам газообмена. Не рекомендуется использовать SpO_2 для оценки адекватности вентиляции, так изменения в Pco_2 (согласно эффекту Бора) лишь незначительно влияют на значение SpO_2. Кроме того, при высоких значениях Po_2 серьезное снижение напряжения кислорода приводит лишь к незначительным (при условии, что они возникают) изменениям SaO_2, которые могут не определяться при помощи пульсоксиметрии (см. Рис. 44-2).

Анемия со значением Hb, превышающим 2,3 *г*/100 *г* крови практически не влияет или не влияет совсем на значение SpO_2, при условии, что значение SaO_2 находится в пределах нормальных значений[44], однако при развитии гипоксемии может наблюдаться недооценка значения SaO_2.[45] В связи с тем, что MetHb поглощается как красным, так и инфракрасным светом, ложно заниженные значения SpO_2 наблюдаются при истинном значении SaO_2, превышающем 85%, в то время как ложно завышенные показатели наблюдаются при значении SaO_2 ниже 85%. При наличии очень большого количества MetHb, SpO_2 неизменно читается как 85%[46]. CoHb, наоборот, плохо абсорбируется в инфракрасном свете, однако схож с HbO_2 в своей способности абсорбироваться в красном свете. Оксиметры, использующие только две длины волны, не могут отличить HbCO от HbO_2, в связи с чем наличие HbCO приводит к ложно завышенному значению SpO_2. Ошибки в определении SpO_2 также могут быть обусловлены структурными гемоглобинопатиями,[47,48] так же как и рядом других причин, большинство из которых систематизированы в Табл. 44-2.

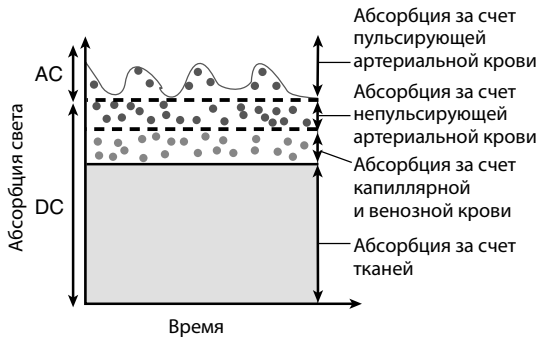


Рис. 44-8 Принцип пульсоксиметрии. Свет, проходя через ткани, содержащие кровь, поглощается тканями, артериальной, капиллярной и венозной кровью. Обычно только пульсирующей артериальной кровью. Поэтому абсорбция света может быть разделена на пульсирующий (AC) и постоянный или не пульсирующий (DC) компонент. Получить значение сатурации оксигемоглобина можно, применив уравнение 19. *(Данные из Tremper KK, Barker SJ: Пульсоксиметрия. Anesthesiology 70: 98, 1989.)*

Последние улучшения в методике пульсоксиметрии

Коррекция ошибки. Чувствительность к движениям и потеря сигнала, обусловленная гипоперфузией, являются двумя наиболее частыми причинами возникновения ошибок при пульсоксиметрии. Частота развития подобных погрешностей была снижена за счет недавнего улучшения техники анализа сигнала, встроенной в пульсоксиметр рядом производителей.[49] В ряде исследований было показано, что новейшие пульсоксиметры более надежны в определении эпизодов гипоксемии, чем их предшественники в тех же условиях.[50,51] Действительно, в одной из работ указывается, что в условиях гипоперфузии или при избыточном движении больного, оксиметры, использующие эту технологию, позволяют точно опреде-

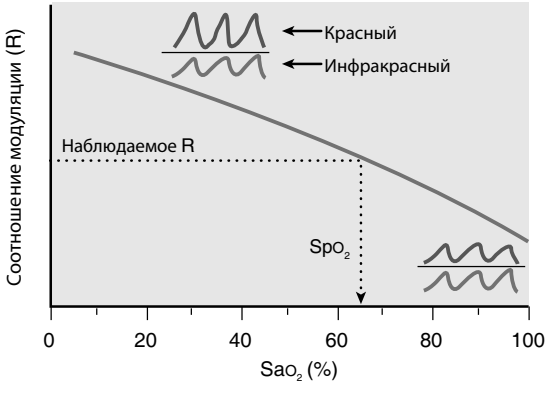


Рис. 44-9 Соотношение красной/инфракрасной модуляции (R) в сравнении с сатурацией кислорода (SaO_2). При высоком значении SaO_2 *(правая сторона графика),* амплитуда пульса (или модуляция) красного сигнала меньше, чем инфракрасного, в то время как обратное соотношение верно для низкого значения SaO_2. Пульсоксиметры измеряют значение R, соотношение амплитуд пульса красного и инфракрасного сигнала (см. уравнение 13), и определяют SaO_2 при помощи калибровочной кривой (*сплошная линия*), как показано *пунктирной линией и стрелкой. (Из Manheimer PD: Взаимодействие свет-ткань в пульсоксиметрии. Anesth Analg 105 (6 Suppl): S10-S17, 2007.)*

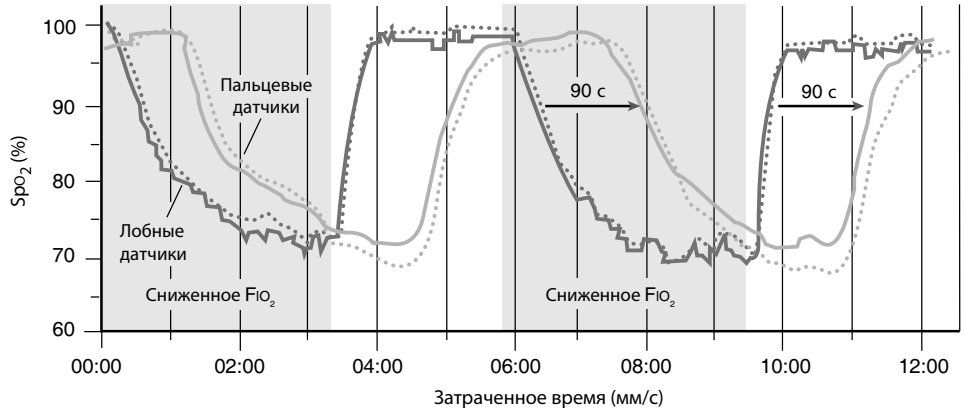


Рис. 44-10 Влияние замены пульсоксиметрического датчика на время задержки между развитием гипоксемии и снижением измеренной SpO_2. При индуцированной холодом у здоровых добровольцев периферической вазоконстрикции эпизод гипоксемии выявлялся быстрее при использовании лобного, чем при использовании пальцевого датчика. В других исследованиях демонстрировались схожие преимущества при использовании пульсоксиметрического датчика, помещенного на ухо. *(Из Bebout DE, Mannheimer PD, Wun C-C: Различия во времени определения изменений сатурации при низкой перфузии в зависимости от местоположения датчика. Crit Care Med 29: A115б 2002.)*

лить SaO_2 в 92% случаев, при которых старые мониторы потерпели бы неудачу.[52]

Мультиволновые пульсоксиметры. Неспособность традиционных двуволновых пульсоксиметров определять дополнительные виды Hb может приводить к неправильным результатам. Используя принципы ко-оксиметрии и оксиметрии, на рынке появился первый восьмиволновой пульсоксиметр, способный определять несколько разновидностей Hb, что в свою очередь может привести к значимому улучшению мониторинга оксигенации. В 2006 г. Massimo Rad-57 (Massimo Corp, Irvine, CA) получила одобрение организации по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration (FDA)) и может похвастаться способностью измерять MetHb и CoHb, в дополнение ко всем свойствам традиционной пульсоксиметрии. В двух крупных исследованиях по сравнению измерений при помощи традиционной оксиметрии были показаны неоднозначные результаты, при этом в одной из работ указывалось на большое число ложно-положительных результатов.[53,54] В одном небольшом исследовании говорится о хорошей корреляции между оксиметрией и лабораторной оценкой[55], в то время как другие работы по оценке точности методики еще продолжаются.

Отраженная пульсоксиметрия. Методика была разработана для решения проблемы, обусловленной неадекватной передачей сигнала при гипоперфузии, а также для использования в ситуациях, когда канал передачи недоступен. Датчик помещается на лоб, где проблемы с двигательными артефактами и гипоперфузией меньше, чем в других местах.[56] Лобные датчики являются коммерчески доступными, а также способны выявлять гипоксемию быстрее, чем датчики, помещенные на палец или ухо.[41]Светоотражающий и светочувствительный диоды находятся по одну сторону датчика, а не на противоположных, как в традиционных моделях, при этом происходит анализ света, отраженного от тканевого ложа. Более того, отраженная оксиметрия используется для оценки сатурации кислорода плода, при этом датчик помещается на голову плода, а использование этой методики позволило снизить частоту хирургических вмешательств при жизнеугрожающих состояниях плода.[57] Кроме того был спроектирован пищеводный датчик, который оказался эффективен при оценке SpO_2 в ходе кардиоторакальных вмешательств, когда датчик, устанавливаемый на палец, не справляется со своей задачей.[58] Исследователи указывают на минимальное отклонение и узкий предел корреляции при сравнении описанного датчика с датчиком, помещаемым на палец. Многообещающей также является методика оценки гастральной SpO_2 в качестве индикатора спланхнической перфузии.[59] К наиболее частым причинам появления ошибок в ходе отраженной оксиметрии относятся избыточная отечность, плохой контакт с кожей, а также наличие двигательных артефактов. Артефакты также могут возникать в ситуациях, когда датчик помещен непосредственно над поверхностно расположенной пульсирующей артерией.[60]

Клиническое применение пульсоксиметрии

Пульсоксиметрия, возможно, является наиболее полезным методом для ранней диагностики гипоксемии. В связи с чрезвычайной важностью у хирургических пациентов, пульсоксиметрия стала частью стандартного мониторинга в ходе анестезии с 1986 г. В одном из крупных исследований, сравнивающих интраоперационное использование пульсоксиметрии со стандартным мониторингом, было показано, что 80% анестезиологов чувствуют себя более комфортно при использовании пульсоксиметрии.[61] Интересно отметить, что, несмотря на общепризнанную ценность этого метода, не существует серьезных доказательств того, что использование пульсоксиметрии влияет на исход анестезии,[62] а в исследованиях по оценке послеоперационного периода не было продемонстрировано, что рутинный мониторинг SaO_2 снижает летальность, стоимость госпитализации, или частоту перевода в ОИТ.[63]

Периоперационное использование. В рандомизированном контролируемом исследовании, в которое было вовлечено 200 пациентов хирургического профиля, Moller и колл. продемонстрировали, что использование оксиметрии приводит к снижению частоты развития гипоксемии интраоперационно и в отделении постнаркозного наблюдения. В блоке постнаркозного наблюдения (БПН) пациенты, у которых использовалась пульсоксиметрия, в среднем получали более высокую FiO_2, чаще получали налоксон, длительнее пребывали в БПН и чаще переводились из него на фоне дополнительной инсуффляции O_2.[64]

Эти же авторы позже провели исследование по частоте послеоперационных осложнений с и без интраоперационной пульсоксиметрии у 20 802 пациентов. Не было найдено разницы в частоте осложнений, средней продолжительности госпитализации, летальности между группами, хотя гипоксемия и гиповентиляция

Табл. 44-2 Артефакты при проведении пульсоксиметрии

Фактор	Эффект
Токсическое воздействие на гемоглобин	
Карбоксигемоглобин (COHb)	Незначительное снижение оценки сатурации (SaO_2), оцененной методом пульсоксиметрии (SpO_2) (т. е. переоценка фракции гемоглобина, доступного для транспорта O_2)
Цианметгемоглобин	Не отмечалось
Метгемоглобин (MetHb)	При высоком уровне MetHb, SpO_2 примерно соответствует 85% независимо от истинного значения SaO_2
Сульфгемоглобин	Не отмечалось (влияет на ко-оксиметрию за счет ложно завышенныхзначений MetHb)
Структурные гемоглобинопатии	
Гемоглобин F	Не оказывает существенного влияния
Гемоглобин H	Не оказывает существенного влияния
Гемоглобин Кельн	искусственное снижение значения SpO_2 на 8-10%
Гемоглобин S	Не оказывает существенного влияния
Гемоглобин замещающие растворы	
Диаспирин прошитый гемоглобин	Не оказывает существенного влияния
Переносчик кислорода 201 на основе бычьего гемоглобина	Не оказывает существенного влияния
Красители	
Флюоресцени	Не оказывает существенного влияния
Индигокармин	Транзиторное снижение
Индоциановый зеленый	Транзиторное снижение
Isosulfan blue (синий патентованный V)	При небольшой дозировке не оказывает существенного влияния; длительное снижение SpO_2 при использовании высоких доз
Метиленовый синий	Транзиторное снижение, значимое снижение SpO_2 длится до нескольких минут; возможно вторичное снижение за счет воздействия красителя на гемодинамику
Концентрация гемоглобина	
Анемия	Отсутствие влияния при нормальном значении SaO_2; при гипоксемии и уровне Hb менее 145 г/л, прогрессивное занижение истинной SaO_2
Полицитемия	Не оказывает существенного влияния
Другие факторы	
Акриловый лак для ногтей	Не оказывает существенного влияния
Окружающее освещение	Яркий свет, особенно когда частота мерцания близка к частоте светодиодного переключения, может способствовать получению ложно завышенного значения SpO_2
Артериальная сатурация O_2	Зависит от производителя; при гипоксемии имеется тенденция к ложному занижению Spo_2
Кровоток	Снижение амплитуды пульсации может препятствовать получению результатов или привести к получению ложно заниженных значений
Хна	Красная хна не оказывает влияния; черная хна может блокировать поступление света, в объеме достаточном для препятствия измерению
Желтуха	Не оказывает влияния; мультиволновые лабораторные оксиметры могут регистрировать ложно заниженную SpO_2 и ложно завышенный COHb и MetHb
Движения	Движения, особенно дрожь могут ухудшать оценку SpO_2
Лак для ногтей	Незначительное снижение SpO_2, влияние более выражена при использовании лака синего цвета; изменения могут не наблюдаться
Контакт с датчиком	«Оптическое шунтирование» света от источника до детектора непосредственно или путем отражения от кожи приводит к получению ложно заниженного SpO_2
Пигментация кожи	Ошибки незначительные или не указывается о наличии существенного влияния; при глубокой пигментации может занижаться сигнал
Лента	Прозрачная лента между датчиком и кожей не оказывает существенного влияния; ложно заниженное значение SpO_2 наблюдается, когда толстый слой клея наложен в проекции оптического пути
Вазодилатация	Незначительное снижение
Венозная пульсация (недостаточность трикуспидального клапана)	Ложное снижение SpO_2

были обнаружены чаще в группе без использовании пульсоксиметрии.[64]

Кроме того, было показано, что использование оксиметрии может снижать частоту развития ишемии миокарда.[62] В ряде исследований при использовании пульсоксиметрии наблюдали развитие гипоксемии в течение нескольких дней послеоперационного периода.[65,66] Выполнение пульсоксиметрии плода в родах позволяло снизить частоту оперативных вмешательств при не обнадеживающем сердцебиении плода.[57] Пик развития эффекта от аналгезии может коррелировать с явлениями гипоксемии, таким образом, обеспечение мониторинга у пациентов, получающих наркотические аналгетики, может быть важным в плане предотвращения кардиальных осложнений.[67]

Использование у пациентов в критическом состоянии. Сложная патофизиологическая ситуация пациентов в критическом состоянии может сопровождаться неадекватной работой следящей аппаратуры. Пульсоксиметрия, с другой стороны, продемонстрировала свою надежность. Jubran и Tobin продемонстрировали, что пульсоксиметрия точно оценивает SaO_2 у пациентов в критическом состоя-

нии при значении SaO_2 выше 90% (отклонение 1,7%; точность ±1,2%), однако при снижении значения SaO_2 менее 90%, данная методика становится менее точной[68]. Значение SpO_2 в 92% указывало на адекватную оксигенацию при титровании O_2 белокожих пациентов. У чернокожих пациентов значение SpO_2 в 92% обычно сопровождалось значимой гипоксемией. В связи с чем для этой категории пациентов требовалось поддержание SpO_2 в 95%. При использовании пульсоксиметрии в послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов возрастала частота определения эпизодов гипоксемии, а также снижалась частота выполнения ГАК в ОИТ.[69]

Новые возможности методики

Анализ плетизмографической кривой, генерируемой пульсоксиметром, пропагандируется в качестве средства для оценки волемического статуса, ответа пациента на инфузионную нагрузку, а также ряда других клинических параметров.[70,71] Респираторная вариабельность систолического давления (dPs) и артериального пульсового давления (dPp) показали себя в качестве точных индикаторов волемического статуса и ответа на инфузионную нагрузку у пациентов, получающих ИВЛ (Рис. 44-11).[72] Вариабельность пульсового давления может определять ответ на инфузионную нагрузку более точно, чем dPs. Однако проведение подобного анализа требует установки артериального катетера и не всегда используется. Недавно вариабельность амплитуды пульсоксиметрической кривой (dPOP) показала себя в качестве надежного неинвазивного суррогата dPp, так как оба параметра зависят от ударного объема сердца.[73] При оценке пациентов в условиях общей анестезии Gannesson и соавт. продемонстрировали, что базовый уровень dPOP коррелировал с изменениями сердечного индекса в ответ на волемическую нагрузку.[74] Похожие результаты были продемонстрированы в другом исследовании у пациентов в критическом состоянии с сепсисом.[75] Авторы этих исследований заключили, что dPOP может использоваться в качестве ответа на инфузионную терапию, а также рассчитать эффект от волемической нагрузки по ряду гемодинамических параметров. Для определения, какое положение датчика оксиметра лучше всего позволяет выявить эти изменения, Shelley и соавт. проанализировали форму плетизмографической волны, полученной от датчика, помещенного на палец, ухо или лоб, у пациентов при проведении ИВЛ с положительным давлением в ходе оперативного вмешательства, а также у пациентов на спонтанном дыхании.[76] По данным этого исследования было показано, что для определения изменений респираторной кривой датчик лучше помещать на лоб или ухо, а не на палец. В связи с тем, что наличие поправок на ошибки и артефакты в большинстве коммерчески доступных оксиметрах может нивелировать часто незначительные респираторные колебания, для проведения подобного анализа требуется стабильная плетизмографическая волна.

Было изучено и множество других неизвестных вариантов приложения оксиметрии в клинической практике. Мовафи продемонстрировал, что dPOP может быть лучшим индикатором необходимости внутрисосудистого введения тест – дозы в ходе эпидуральной анестезии, чем традиционные гемодинамические параметры (например, частота сердечных сокращений и артериальное давление).[77] Снижение POP на 10% указывает на необходимость внутрисосудистой инъекции со 100 % чувствительностью и специфичностью, с отрицательной и положительной прогностической ценностью. Изменения перфузионного индекса (определяемые как AC_{910}/DC_{910}) используется для подтверждения анестезии и оценки болевой стимуляции в ходе анестезии.[78,79] Большинство современных оксиметров запрограммированы для измерения перфузионного индекса.

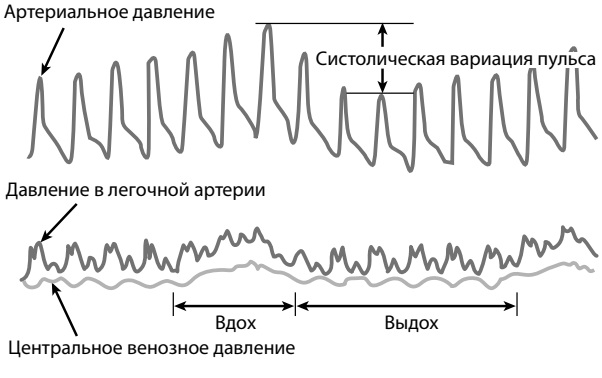


Рис. 44-11 Циклические изменения сосудистого давления при вентиляции с положительным давлением. Инспираторное снижение преднагрузки приводит к уменьшению объема левого желудочка после латентной фазы в несколько сердечных сокращений, связанной с временем транзита для легочных сосудов. Инспираторное уменьшение объема левого желудочка приводит к снижению ударного объема и систолического давления во время выдоха. Похожие изменения амплитуды наблюдаются и при анализе пульсоксиметрической волны. *(Из Nanchal R, Taylor RW. Мониторинг гемодинамики. Papadakos PJ, Lachmann B [edc]: Искусственная вентиляция: клиническое применение и патофизиология. Philadelphia, Elsevier, 2008.)*

Мониторинг смешанной венозной сатурации

Шок представляет собой несоответствие между потребностью в кислороде, его доставкой и утилизацией на тканевом уровне. Мониторинг смешанной венозной сатурации ($S\bar{v}O_2$) может дать нам представление об адекватности этого баланса. Расчет можно выполнить, несколько видоизменив уравнение Фика для O_2:

$$S\bar{v}O_2 = SaO_2 - \dot{V}O_2/(Hb \times 1.39 \times CO) \quad (14),$$

Из данного равенства становится понятно, что причиной снижения Svo_2 может стать низкая Sao_2, низкий уровень Hb, или низкий сердечный выброс, факторы, уменьшающие доставку кислорода (DO_2), а также увеличение потребления O_2 (Vo_2).

Эти переменные соотносятся следующим образом:

$$\dot{V}O_2 = DO_2 \times ERO_2 \quad (15),$$

где под ERO_2 подразумевается коэффициент (%) экстракции O_2.

Если доставка кислорода к тканям снижается, а потребление при этом остается неизменным, экстракция кислорода тканями должна возрасти. В связи с этим кровь, вернувшаяся к правым отделам сердца, будет содержать меньшее количество O_2 и $S\bar{v}O_2$. Таким образом, снижение Svo_2, указывает на наличие глобальной тканевой гипоксии, которая в свою очередь предшествует развитию полиорганной недостаточности и смерти.[80] На фоне развития тканевой гипоксии усиливаются процессы анаэробного окисления, что подтверждается ростом уровня лактата, ассоциированным с увеличением летальности.[81] Описанные процессы обычно развиваются при достижении $S\bar{v}O_2$ 40%. Катетер в легочной артерии необходим для измерения

смешанной венозной сатурации. При наличии катетера с фиброоптическими волокнами возможно проведение непрерывного мониторинга. При нецелесообразности или невозможности использования катетера в легочной артерии, в качестве суррогатного показателя смешанной венозной сатурации используют кровь, взятую из верхней полой вены при помощи центрального венозного катетера.[82]

Шок любой этиологии может приводить к описанному выше развитию событий, при этом низкая $S\bar{v}O_2$ не проливает свет на причины развития глобальной гипоксемии. Как было отмечено ранее, низкие значения $S\bar{v}O_2$ не всегда могут быть обусловлены нарушением доставки, они также могут быть следствием возросшей потребности в кислороде, обусловленной лихорадкой, тиреотоксикозом и другими состояниями (Рис. 44-12). Более того, нормальные значения $S\bar{v}O_2$ не всегда указывают на адекватность тканевой оксигенации. Хотя при кардиогенном и гиповолемическом шоке зачастую наблюдается низкий уровень $S\bar{v}O_2$, этот показатель также может быть в пределах нормальных значений или повышен при развитии шока на фоне тяжелого сепсиса или печеночной недостаточности, что зачастую связано с развитием микроциркуляторной дисфункции и нарушением экстракции кислорода тканями. В этой ситуации уровень DO_2 обычно повышен.

В качестве нового способа применения непрерывного измерения $S\bar{v}O_2$ была использована комбинация этого метода с пульсоксиметрией у пациентов с острой дыхательной недостаточностью для непрерывного мониторинга фракции шунтирования крови в легких и подбора установок респиратора соответственно.[82] Авторы этой работы подбирали уровень постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP) для достижения минимальной фракции шунтирования. Они продемонстрировали, что показатели CPAP, полученные при помощи описанного метода, сопоставимы с уровнем CPAP, подобранным традиционным способом. Несмотря на некоторую инвазивность, данная методика оказалась экономичной, а также точной в подборе уровня CPAP в этой подгруппе пациентов.

Оксигенация тканей

Цель оптимизации газообмена в легких заключается в окончательной оптимизации оксигенации на клеточном уровне. Оценка альвеолярных, артериальных и венозных газов в комбинации с клиническими показателями тканевой функции (т.е. темп диуреза, уровень сознания) используется для заключения о состоянии «дел» в клетках. В ходе транспорта кислорода из альвеол происходит постепенное снижение PaO_2 со 100 *мм рт. ст.* до 1 *мм рт. ст.* в конечном пункте утилизации, митохондриях. Подобное снижение известно также под названием кислородный каскад. Митохондрии скелетных мышц способны поддерживать свою деятельность при значении PaO_2 на уровне 0,1 *мм рт. ст.*[83]

В отличие от измерения артериального PO_2, значение которого значимо не варьирует в зависимости от выбранного для забора образца сосуда, показатель PO_2 серьезно различается в зависимости от конкретного органа или ткани, что обусловлено различным кровотоком и потреблением кислорода в тканях. Так как кислород диффундирует по градиенту от артериол к митохондриям, результаты измерений также могут варьировать в зависимости от того, где на этом пути произошло считывание информации. Поэтому считается, что для лучшего описания кислородного статуса необходимо получить информацию о распределении Po_2 по тканям. В связи с различным обеспечением и потребностью в кислороде, нормальное значение Po_2 и его распределение различаются в зависимости от органа.

Для прямого измерения напряжения и концентрации кислорода в тканях было разработано большое количество методов. Исследования в этой области активно проводились в течение нескольких десятилетий. Большинство технологических разработок были созданы в лабораториях и доказали в настоящее время свою практическую значимость в клинической работе.

В настоящее время стандартом для измерения тканевой оксигенации является метод *полярографии*. Этот метод обладает лучшим разрешением среди всех доступных технологий. Наподобие принципа оценки газового состава крови, электрод Кларка или иглоподобный электрод погружается в ткань (а не в пробу крови). Значение Po_2 пропорционально току, генерируемому при снижении кислорода. Напряжение кислорода на уровне 0,1 *мм рт. ст.* может быть оценено достаточно точно. Несмотря на значимую для рутинной клинической практики инвазивность, эта методика является коммерчески доступной и нашла свое применение в нейрохирургии и онкологии.[84,85]

Ближняя инфракрасная спектроскопия является неинвазивной методикой, способной измерять кислородный статус гемоглобина, миоглобина и митохондриального цитохрома.[86]

Возможность контролировать кислородный статус цитохромов вдоль электронно-транспортной цепи, может,

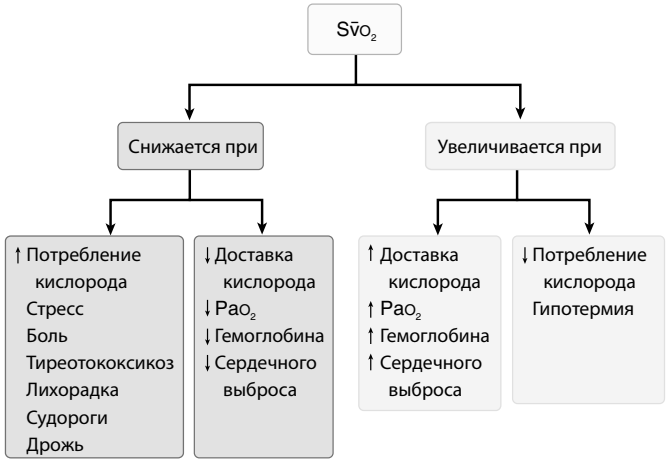


Рис. 44-12 Причины изменения смешанной венозной сатурации кислорода. *(Из Nanchal R, Taylor RW. Мониторинг гемодинамики. Papadakos PJ, Lachmann B [edc]: Искусственная вентиляция: клиническое применение и патофизиология. Philadelphia, Elsevier, 2008.)*

вероятно, оказаться наилучшей оценкой оксигенации тканей. До четырех длин волн света направляются к ткани, и отраженный свет возвращается через волоконно-оптический кабель к монитору для анализа. Технология была включена в устройства, способные измерять насыщение кислорода в крови головного мозга, которые были коммерчески доступны еще 20 лет назад[87]. Невысокая разрешающая способность и проблемы с калибровкой ограничили его широкое применение. Изменения в концентрации Hb могут быть получены, но разрешение оставляет желать лучшего.

Ряд новых систем для измерения оксигенации тканей находятся в стадии лабораторных исследований и еще не достигли коммерческой доступности. Такие системы включают фосфоресценцию, флуоресценцию, электронный парамагнитный резонанс оксиметрии и спектроскопию ядерного магнитного резонанса. Необходимо достаточное число обзоров, чтобы все эти методы были признаны законченными.[87]

Анализ выдыхаемых газов

Возможность быстрого измерения концентрации вдыхаемого и выдыхаемого газа является крайне важной в анестезиологической практике. Большинство анестезиологических аппаратов снабжены датчиком кислорода, расположенным на инспираторном конце дыхательного контура, для подтверждения адекватной доставки кислорода пациенту в течение всего времени. Анализ выдыхаемых газов необходим для того, чтобы сделать вывод о концентрации их в крови и глубине анестезии. Для измерения напряжения газов в выдыхаемом воздухе доступно несколько систем.

Масс-спектрометрия

Масс-спектрометрия представляет собой методику, при которой концентрация газовых частиц в образце определяется согласно их соотношению масса-заряд. Газ проходит через ионизатор, и молекулы превращаются в заряженные ионы. В связи с тем, что все генерируемые ионы несут одинаковый положительный заряд, становится возможным их разделение на основании только их массы. После разделения ионов детектор рассчитывает количество ионов каждой массы и трансформирует полученный результат в их концентрацию. Измерения являются достаточно надежными и занимают доли секунды.

Использование масс-спектрометрии для анализа выдыхаемых газов в клинической практике респираторных отделений было начато в середине 1970-х гг. Сразу после этого подобные приборы начали использовать в операционных в анестезиологической практике. Из-за размера и сложности приборов, больницы обычно соединяют множество операционных с одним спектрометром, а полученные результаты затем возвращаются обратно анестезиологу. Удобство и низкая стоимость инфракрасных анализаторов в значительной степени способствовали вытеснению масс-спектрометрии из клинической практики.

Инфракрасная абсорбция

В настоящее время большинство анализаторов выдыхаемых газов, используемых в анестезиологической практике, применяют методику инфракрасной абсорбции. Проба газа собирается в камеру, через которую проходит инфракрасный свет, а напряжение газа оценивается на основании интенсивности прошедшего света. Используемые в настоящее время инфракрасные газовые анализаторы способны измерять концентрацию любых анестетиков, применяющихся на данный момент в клинической практике, а также оценивать концентрацию CO_2 и N_2O. Кислород не абсорбируется инфракрасным светом, поэтому для его измерения требуются другие методы, такие как электрохимический или парамагнитный анализ.

Электрохимический анализ

Те же принципы, позволяющие при помощи электрохимического анализа определить кислород в крови или тканях, используются для измерения Po_2 в смеси газов. Для этих целей используются полярографические электроды (типа Кларка), которые требуют использования гальванических элементов (наиболее распространенный). При любых вариантах количество тока, генерируемое при снижении кислорода, пропорционально количеству кислорода, присутствующего в газовой смеси. Таким образом обеспечивается надежная оценка Po_2 электрохимическим способом. Подобный тип датчика часто используется для измерения концентрации вдыхаемого кислорода в наркозных аппаратах и традиционных респираторах. Время ответа достаточно медленное, и этот метод редко используется для анализа выдыхаемых газов.

Парамагнитный анализ

В связи с тем, что молекулы кислорода обладают свойствами магнетизма, их поведение в магнитном поле может быть использовано для определения концентрации кислорода в газообразной смеси. В ряде новейших наркозных аппаратов (например, Datex Ohmeda S/5) встроен парамагнитный анализатор кислорода, способный измерять кислород как в инспираторной, так и в экспираторной части контура. Парамагнитные устройства выгодно отличаются от электрохимических большим сроком службы и более коротким временем отклика.

Измерение оксида азота

Оксид азота является значимым дилататором легочных сосудов, а также успешно используется на протяжении ряда лет для улучшения оксигенации при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) и тяжелой легочной гипертензии (см. также Главу 31). Он вырабатывается эндогенно и обладает множеством физиологических функций, включая нейротрансмиссию, регуляцию сосудистого тонуса, а также выступая в качестве медиатора воспаления. В исследованиях было показано, что NO может являться маркером эозинофильной активации в дыхательных путях, а его уровень в выдыхаемой газовой смеси увеличивается при ряде воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких как астма и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).[88] Увеличение выдыхаемого NO выше 90% специфично для диагностики астмы как у детей, так и у взрослых.[89,90] NO_2 является токсичным продуктом окисления NO, который может накапливаться в ходе длительной терапии, а также если при хранении NO подвергался воздействию кислорода. Хотя накопление NO_2 до токсического уровня встречается

достаточно редко, данный продукт может оказывать токсическое действие на легочную ткань даже при относительно низких концентрациях. Таким образом, идеальный анализатор NO также должен обладать способностью точно измерять уровень NO_2, для того чтобы избежать поступления или накопления этого продукта в токсической концентрации. В связи с тем, что частота использования NO с диагностической и терапевтической целью возросла, активно ищут методы для точной количественной оценки вдыхаемой и выдыхаемой концентрации NO и NO_2.

Непрерывное измерение вдыхаемого NO традиционно достигалось при использовании электрохимического датчика. NO окисляется до азотной кислоты, а его концентрация пропорциональна току, генерируемому в ходе реакции. Была произведена независимая оценка ряда электрохимических датчиков для измерения NO, в связи с чем было доложено, что все они достаточны точно оценивают концентрацию вдыхаемого NO и NO_2.[91,92] Электроды чувствительны к водяным парам, поэтому длительное их воздействие может сокращать время службы электродов, а также влиять на точность получаемых данных. Точность этой методики также снижается при определении вещества в концентрации ниже 1 части на миллион (ppm), в связи с чем описанная техника становится непригодной для измерения концентрации NO в выдыхаемом воздухе, которая обычно измеряется в части на миллиард (ppb). Кроме того медленный ответ электрохимического датчика не позволяет использовать эту методику для анализа концентрации NO в выдыхаемом воздухе, а также по методике одиночного вдоха (single breath).

Так как при нормальных условиях концентрация NO в выдыхаемом воздухе крайне мала, он может быть измерен лишь при помощи масс-спектроскопии, а также при помощи процесса, известного как хемилюминесценция. Эти наиболее часто используемые в настоящее время анализаторы обладают более коротким временем отклика, а также способны определять NO и NO_2 в концентрациях меньше, чем 1 ppb. Сообщается, что при использовании хемолюминесцентных анализаторов наблюдается широкая вариабельность получаемых значений выдыхаемого NO, а уровень NO_2 может быть занижен при наличии кислорода в высокой концентрации.[93,94] Подобную вариабельность можно объяснить нестабильностью температуры, колебаниями экспираторного потока, а также воздействием ряда других факторов.[95] В другом исследовании при сравнении четырех анализаторов было продемонстрировано, что только наиболее быстрое устройство способно обеспечивать точный анализ в условиях постоянного потока, в то время как три других анализатора завышают низкие значения и занижают высокие.[96] Была представлена средняя инфракрасная лазерная спектроскопия, способная устранить ряд проблем, возникающих при выполнении хемилюминесцентного анализа с параллельным измерением CO_2. Ее перспективность была продемонстрирована в небольшом исследовании, сравнивающем результаты с типичными уровнями выдыхаемого NO.[95]

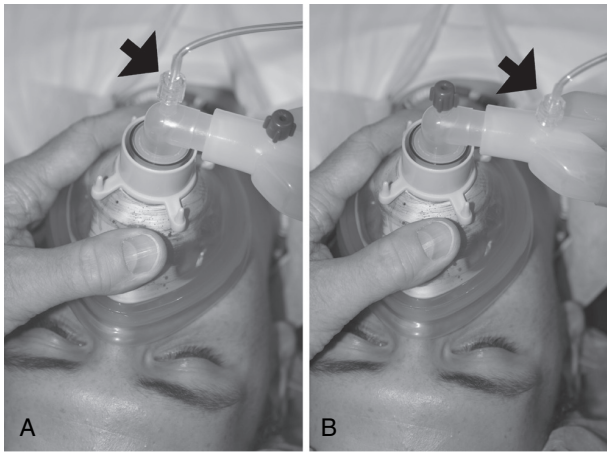


Рис. 44-13 Расположение порта для бокового забора газовой смеси. **A,** Для снижения влияния мертвого пространства дыхательного контура расположение порта для забора должно быть как можно ближе к больному (*стрелка*). **B,** Показанное расположение порта (*стрелка*) может привезти к ложно заниженному значению CO_2 в конце выдоха

Анализ формы кривой выдыхаемых газов

Капнография

Изменения формы кривой выдыхаемого CO_2 позволяют получить полезную информацию о пациенте на ИВЛ. Капнометрия позволяет оценить выдыхаемый CO_2. Популярность этого метода в качестве диагностического инструмента продолжает возрастать в ряде отделений. Капнометрия в настоящее время является методикой выбора для подтверждения корректного расположения интубационной трубки в ходе анестезии. Концентрация CO_2 обычно измеряется при помощи метода инфракрасной абсорбции, капнометрией основного (mainstream) или бокового (sidestream) потока. Измерение может проводиться по времени или по выдыхаемому объему. Капнография обладает множеством полезных точек приложения в клинической практике, в связи с чем в 1998 г. Американское общество анестезиологов рекомендовало эту методику в качестве стандарта у всех пациентов в процессе общей анестезии.

Основной поток против бокового потока

Основное различие между капнометрией основного и бокового потоков заключается в месте расположения датчика. Однако, казалось бы, такое незначительное отличие играет важную роль в сложности прибора, точности получаемых результатов, а также скорости ответа каждого из приборов.

Боковой поток. При капнометрии бокового потока фиксированный объем газовой смеси непрерывно забирается из контура. Забранная смесь аспирируется через нейлоновую или тефлоновую трубку в измерительную камеру, а затем поступает в окружающую среду или возвращается обратно в контур через вторую трубку (Рис. 44-13). Забор образца должен производиться как можно ближе к пациенту, с целью минимизации развития эффекта мертвого пространства в контуре, при этом скорость забора обычно варьирует от 50 до 150 *мл/мин*. Крайне важно, чтобы частота забора была адекватно отрегулирована. Ошибки в измерениях возникают в ситуациях, когда скорость забора образца превышает скорость экспираторного потока, что в свою очередь приводит к забору вдыхаемой газовой смеси. Превышение скорости забора величины потока свежей газовой смеси может привести к развитию гиповентиляции. Особое внимание этому фактору следует

уделять в педиатрической практике, где выдыхаемый поток, а также поток свежей газовой смеси достаточно мал. Для мониторинга CO_2 также можно использовать кислородные маски и назальные канюли (Рис. 44-14). При этом мониторинг частоты дыханий будет осуществляться адекватно, в то время как значение P_{ETCO2} может быть ложно занижено, если только не поместить трубку для забора образца близко к ноздрям. Были также разработаны и представлены на рынке канюли, способные определять P_{ETCO2} на фоне параллельного поступления O_2.

Существует ряд причин, по которым могут возникать ошибки измерения при использовании капнометрии бокового потока. Водяные пары конденсируются в трубке для забора образца газовой смеси и зачастую накапливаются в измерительной камере. Жидкости и твердые частицы, попадая в измерительную камеру, также могут приводить к ошибкам измерения. В большинстве систем уже имеются фильтры и влагосборники, чтобы свести к минимуму описанные выше факторы. Время ответа в капнометрах бокового потока также несколько отсрочено, в связи с тем, что забранный образец перед попаданием в измерительную камеру должен пройти через трубки для забора. Подобная задержка может быть минимизирована за счет использования коротких трубок с небольшим просветом и высокой скоростью потока. Подобная сложная система для забора смеси, а также не менее сложная система соединений приводят к появлению большого количества участков, где может произойти повреждение или утечка. CO_2 может диффундировать из трубки для забора образца, что приведет к ошибочно заниженным значениям. Более длинные трубки и медленная скорость забора образца способствуют увеличению частоты развития описанной ошибки. В то же время проницаемость CO_2 снижается при использовании нейлона (в отличие от других часто используемых материалов) в качестве материала для трубки.

Основной поток. В капнометрах основного потока инфракрасный датчик встроен в контур очень близко к эндотрахеальной трубке. Это привело к устранению множества проблем, связанных с использованием капнометров бокового потока. CO_2 измеряется непосредственно в контуре, устраняя тем самым потребность в создании сложной системы для забора газовой смеси. Эффекты мертвого пространства дыхательного контура и трубок для забора образца сведены к минимуму при использовании капнометров основного потока, в связи с чем время ответа у них становится быстрее, чем у капнометров бокового потока. Подобные капнометры зачастую используются в педиатрической практике, где мертвое пространство контура может быть существенным, а время ответа крайне важно. Измерительная камера должна быть согрета до 40°C, с целью предотвращения накопления водяных паров в сенсорном окне. Необходимо соблюдать осторожность, чтобы избежать контакта кожи с камерой. Датчик достаточно тяжелый, в связи с чем следует часто проверять контур, чтобы избежать перегибания эндотрахеальной трубки. Капнометры основного потока требуют частой калибровки, обычно ежедневной. Кроме того они склонны к загрязнению слюной или слизью, из-за их непосредственной близости от пациента.

Капография по времени против капнографии по объему

Время. Наиболее часто используемым вариантом капнографического графика является соотношение между Pco_2 и временем. Кривая традиционно делится на инспираторную фазу и три (иногда четыре) экспираторные фазы (Рис. 44-15):

- Фаза 0: инспираторная фаза
- Фаза I: мертвое пространство, незначительное количество или отсутствие CO_2
- Фаза II: смесь альвеолярного газа и газа мертвого пространства
- Фаза III: альвеолярное плато с пиком, представленным CO_2 в конце выдоха (end-tidal, $PETCO_2$).

У пациентов с нормальной функцией легких, значение P_{ETCO2} обычно на 1-5 *мм рт. ст.* ниже значение $PaCO_2$, в связи с наличием небольшого по объему альвеолярного мертвого пространства.[7] Факторы, увеличивающие альвеолярное мертвое пространство, будут расширять этот градиент и увеличивать наклон фазы III. В ходе анестезии обычно наблюдается увеличение мертвого альвеолярного пространства, вызванное снижением сердечного выброса и ухудшением перфузии верхушек легких.[97] В связи с этим становится понятным, почему при оценке пациентов в ходе анестезии было продемонстрировано некоторое увеличение градиента P_{ETCO2}- $PaCO_2$ до 5-10 *мм рт. ст.*[98] Крайним вариантом острого увеличения альвеолярного

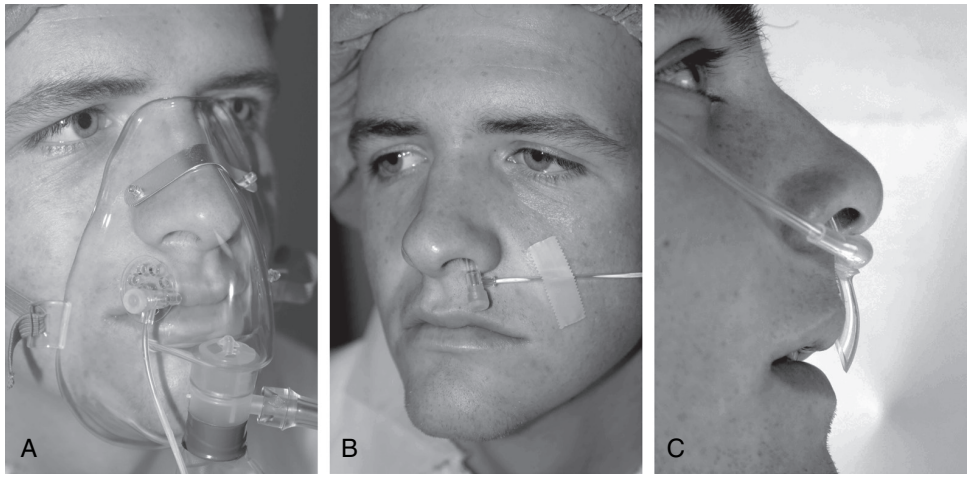


Рис. 44-14 Обеспечение мониторинга у пациента на спонтанном дыхании при помощи капнометра бокового потока. **A,** Прикрепление линии забора к маске типа «non-rebreath» (нереверсивная) обычно обеспечивает кривую, адекватную для оценки частоты дыханий, однако напряжение CO_2 ($PETCO_2$) в конце выдоха будет низким из-за наличия примесей внутри маски. **B,** Расположение датчика для забора близко к ноздрям повышает точность измерения $PETCO_2$. **C,** Специально спроектированный датчик (Oridion, Needham, MA) собирает выдыхаемую газовую смесь из носа и рта, для оценки выдыхаемого газа при дыхании ртом. Второй порт в этом устройстве может использоваться для дополнительной подачи кислорода

мертвого пространства является развитие легочной эмболии. Таким образом, резкое снижение P_{ETCO_2} при неизменной вентиляции нередко указывает на внезапное снижение сердечного выброса или развитие легочной эмболии. К другим частым причинам увеличения градиента относятся обструктивная болезнь легких, курение и пожилой возраст. Примеры наиболее часто встречающихся вариантов капнографической кривой представлены на Рис. 44-16.

Наклон альвеолярного плато (фаза III) также может увеличиваться при обструктивной болезни или за счет удлинения выдоха. Мы предполагаем два объяснения этому феномену. Во-первых, обтурированные (медленные) участки легких с низким соотношением $\dot{V}/\dot{Q}$ и высоким P_{CO_2} медленнее и позднее опорожняются, чем «быстрые» альвеолы с нормальным соотношением $\dot{V}/\dot{Q}$ и низким P_{CO_2}. Графически это будет проявляться линейно восходящей фазой III, вместо типичного «плато». Во-вторых, в связи с тем, что объем во время выдоха снижается, а экскреция CO_2 и капилляров остается неизменной, P_{CO_2} во время выдоха растет медленно, обуславливая тем самым восходящий характер плато (Рис. 44-17)[99].

Соответственно, даже у пациента со здоровыми легкими при удлинении выдоха плато может носить восходящий характер. Поэтому CO_2 в конце выдоха близок по значению с пиковым альвеолярным CO_2, тогда как P_{aCO_2} можно рассматривать как среднее альвеолярное P_{CO_2}.

В конце фазы III плато иногда наблюдается острый подъем P_{CO_2}, именующийся фазой IV. Хотя точная причина этого феномена не известна, этот подъем, как полагают, происходит при достижении емкости закрытия и закрытии мелкокалиберных дыхательных путей, что, как правило, наблюдается после длительного выдоха. Эти мелкокалиберные дыхательные пути могут по различным причинам обеспечивать участки легких малым количеством CO_2, а их закрытие в связи с этим позволит насыщенной CO_2 газовой смеси из других отделов легких быстро достигать верхних дыхательных путей. Bhavani–Shankar и соавт. предполагают другое объяснение, они утверждают, что в хорошо вентилируемых, открытых участках легких рост P_{CO_2} носит пологий характер, в то время как в плохо вентилируемых, склонных к закрытию участках легких P_{CO_2} возрастает линейно. Когда плохо вентилируемые дыхательные пути закрываются, начинает доминировать паттерн хорошо вентилируемых участков и наклон плато резко возрастает.[99] Эта концепция отражена на сайте capnography.com в разделе фаза IV.

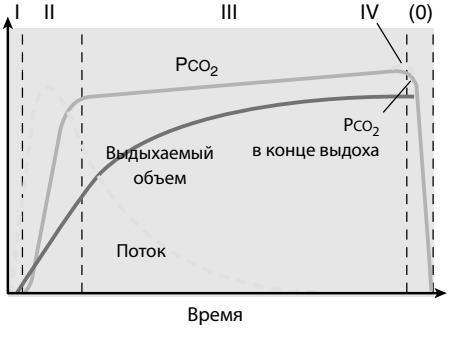


Рис. 44-15 Капнография по времени и объему. **A**, Взаимосвязь между выдыхаемым P_{CO_2} и временем (т.е. стандартная капнограмма по времени). Кривая традиционно поделена на три фазы. Во время фазы I, выдыхаемая из крупнокалиберных дыхательных путей газовая смесь содержит P_{CO_2}, равный 0. Фаза II – это переход между дыхательными путями и альвеолярным газом. Фаза III (т.е. альвеолярное плато) в норме плоская, но при наличии нарушения соотношения $\dot{V}_A/\dot{Q}$ она приобретает положительный наклон. Наклон капнограммы вниз в начале вдоха обычно обозначается фазой 0, но иногда появляется терминальный рост уклона ассоциированный с началом закрытия дыхательных путей (*пунктирная линия*, отмеченная цифрой IV). Значение P_{CO_2} в конце выдоха называется end-tidal P_{CO_2} ($PETCO_2$). Также показан поток выдыхаемого газа и объем. Значение P_{CO_2} в конце выдоха называется end-tidal P_{CO_2} ($PETCO_2$)

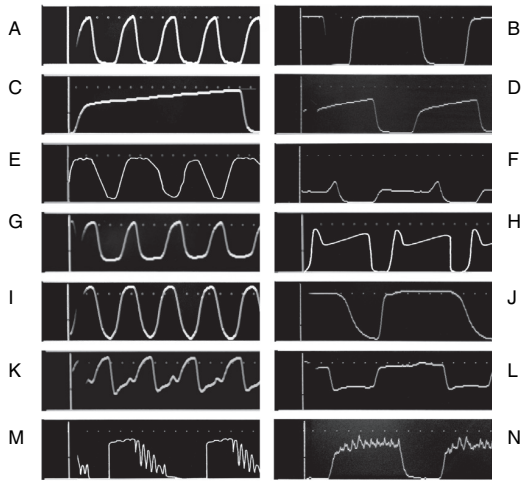


Рис. 44-16 Примеры капнографических кривых. **A,** Нормальное спонтанное дыхание. **B,** Нормальная искусственная вентиляция легких. **C,** Удлиненный выдох при спонтанном дыхании. Так как CO_2 диффундирует из смешанной венозной крови в альвеолы, его концентрация прогрессивно возрастает (см. Рис. 44-17). **D,** Увеличение наклона фазы III в ходе искусственной вентиляции у пациента с эмфиземой. **E,** Добавленное мертвое пространство в ходе вентиляции в режиме спонтанного дыхания. **F,** Двойное плато (т.е. «хвостом вверх»), обусловленное утечкой в линии забора. Альвеолярное плато занижено из-за разведения выдыхаемого газа воздухом, попадающим внутрь. Во время каждого вдоха утечка становится меньше, в связи с более высоким давлением в дыхательных путях и интубацией, что в свою очередь объясняет рост концентрации CO_2 в конце альвеолярного плато. Подобный паттерн не наблюдается при спонтанном дыхании в связи с отсутствием необходимого подъема давления в дыхательных путях. **G,** Истощение абсорбера CO_2 приводит к увеличению концентрации вдыхаемого CO_2 выше нуля. **H,** Двойной пик у пациента после трансплантации одного легкого. Первый пик обусловлен выдыхаемым CO_2 из трансплантированного (нормального) легкого. Выдох CO_2 из оставшегося (обтурированного) легкого отсрочен, в связи с чем возникает второй пик. **I,** Клапан вдоха остался открытым во время спонтанного дыхания. Наличие обратного потока в инспираторном конце контура вызывает подъем уровня вдыхаемого CO_2. **J,** Клапан вдоха остался открытым в ходе искусственной вентиляции. Появление при вдохе «смазанного» наклона вниз отражает наличие небольшого количества CO_2 в инспираторной части контура. **K** и **L,** Клапан выдоха остался открытым во время спонтанного дыхания и искусственной вентиляции, соответственно. Вдыхание выдыхаемой газовой смеси приводит к росту вдыхаемого CO_2. **M,** Кардиогенные осцилляции, в случае их обнаружения, обычно наблюдаются при капнографии бокового потока в конце каждого выдоха у пациентов на спонтанном дыхании. Кардиальные воздействия вызывают колебательные движения на границе между выдыхаемым и свежим газом. Поэтому концентрация CO_2 в газовой смеси, поступающей в линию для забора, варьирует между высокими и низким значениями. **N,** Электрические помехи, вызванные неадекватной работой одного из компонентов. По-видимому, случайный характер помех (около трех в секунду) обусловлен небиологическими причинами

Подводя итог, любая ситуация, приводящая к увеличению мертвого альвеолярного пространства или неоднородности $\dot{V}/\dot{Q}$, будет приводить к увеличению наклона фазы III. К описанным ситуациям относится острая и хроническая обструкция дыхательных путей, кроме того, удлинение выдоха у здоровых также может приводить к подобным изменениям. Иногда наклон настолько значим, что полученное значение P_{ETCO_2} превышает P_{aCO_2}. Подобные изменения наблюдались в ходе анестезии у пациентов с ожирением, а также в 50% случаев у здоровых новорожденных и у беременных.[100] Эти изменения, вероятно, вторичны и обусловлены снижением легочно-торакального комплайнса и функциональной остаточной емкости

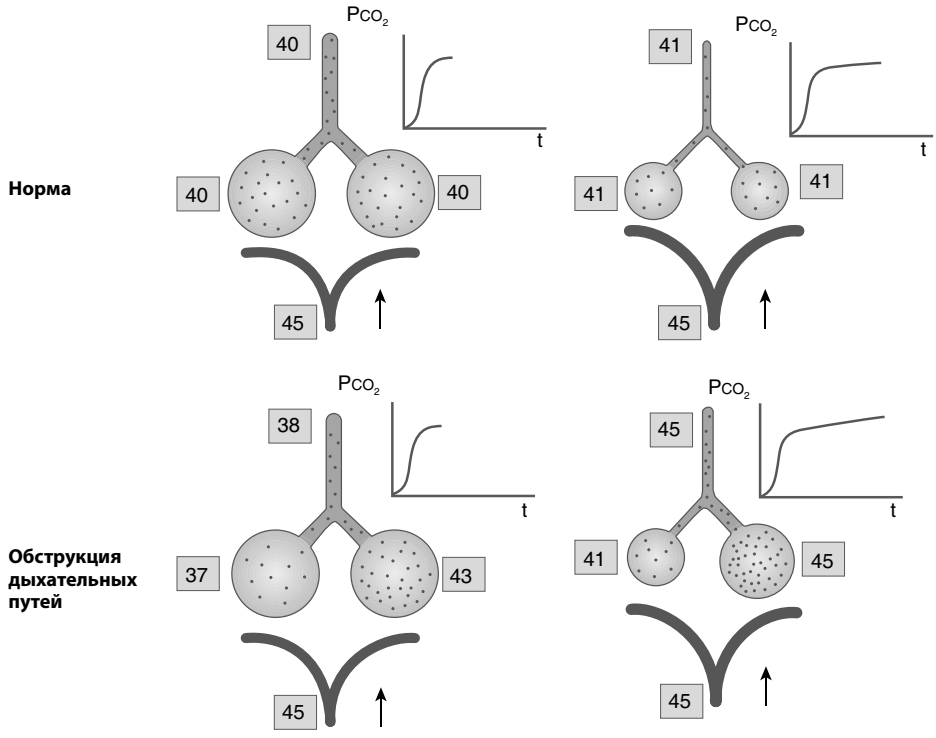


Рис. 44-17 Обструкция верхних дыхательных путей приводит к восходящему характеру фазы III на капнограмме. У здоровых людей (*верхний ряд*), $\dot{V}_A/\dot{Q}$ варьирует в узком пределе и близко к 1. Зоны газообмена поэтому обладают схожим P_{CO_2} и, как правило, опорожняются синхронно, а значение P_{CO_2} на выдохе остается относительно стабильным. Во время выдоха альвеолярное P_{CO_2} медленно растет, так как CO_2 непрерывно диффундирует из крови. В связи с этим наблюдается небольшой подъем P_{CO_2} в конце выдоха, и это увеличение может быть значимым при удлиненном выдохе (см. Рис. 44-16C). У пациентов с диффузной обструкцией дыхательных путей (*нижний ряд*) эта патология носит гетерогенный характер, а соотношение $\dot{V}_A/\dot{Q}$ варьирует в широких пределах в различных участках легких. Хорошо вентилируемее участки легких с меньшим P_{CO_2} в газовой смеси опорожняются первыми; плохо вентилируемые участки с высоким значением P_{CO_2} опорожняются последними. В дополнение к механизму непрерывного роста P_{CO_2}, описанному ранее, прогрессивный рост P_{CO_2} может быть связан с несинхронностью выдоха

(ФОЕ), а также увеличением сердечного выброса и ростом продукции CO_2.[101] Высокое напряжение CO_2 в смешанной венозной крови, а также злокачественная гипертермия также могут приводить к развитию отрицательного градиента $Paco_2 - P_{ETCO2}$.[102] В таких ситуациях P_{ETCO2} неточно отражает значение $Paco_2$, при этом среднее альвеолярное Pco_2, полученное при помощи объемной капнографии может быть более показательным для определения $Paco_2$.[103]

Объем. Объемная капнография получается путем построения графика зависимости между выдыхаемым Pco_2 и выдыхаемым объемом газовой смеси, обычно получаемым при помощи спирометра или пневмотахометра. На объемном капнографе нет инспираторной фазы, а кривая разделена на три экспираторных фазы. Можно провести ряд измерений, невозможных при использовании капнографии по времени, например, разделение мертвого пространства на компоненты. Площадь под кривой Pco_2 соответствует общему объему CO_2 (Vco_2), выдыхаемому за один раз. Разделив это значение на общий выдыхаемый дыхательный объем (V_T), можно получить фракцию выдыхаемого CO_2 (F_{ECO2}), а результат этой фракции и барометрическое давление позволяют получить значение смешанного выдыхаемого Pco_2 (P_{ECO2}). Уравнение Бора в модификации Энгхофа может быть использовано для определения общего (физиологического) мертвого пространства (V_{DSphys} или V_{DStot}) (Рис. 44-18 и 44-19):

$$V_{DS_{tot}} = V_T\left[\left(PaCO_2 - P_{ECO_2}\right)/PaCO_2\right] \quad (16).$$

После определения V_{DStot}, вычитания значения мертвого анатомического пространства (V_{DSanat}), полученного при капнографии (см. Рис. 44-18), можно получить альвеолярный компонент мертвого дыхательного пространства (V_{DSalv}):

$$V_{DS_{alv}} = V_{D_{tot}} - V_DS_{anat} \quad (17).$$

Кроме того, мертвое альвеолярное пространство может быть рассчитано при помощи замены в уравнении Бора значения P_{ECO2} на значение *среднего* альвеолярного Pco_2 ($P_{A'CO2}$), последнее в свою очередь может быть определено при помощи объемной капнографии[104]:

$$V_{DS_{alv}} = (V_T - V_{DS_{anat}})/\left[\left(PaCO_2 - P_{A'CO_2}\right)/PaCO_2\right] \quad (18).$$

Капнография позволяет титровать положительное давление в конце выдоха (ПДКВ), поскольку снижение градиента $Paco_2 - P_{ETCO2}$ предполагает уменьшение мертвого альвеолярного пространства и фракции шунтирования крови в легких в связи с рекрутментом альвеол и улучшением отношения $\dot{V}/\dot{Q}$. Подобные изменения обычно незначительны или незаметны при капнографии по времени и могут быть зафиксированы только при объемной капнографии.[100] Было высказано предположение, что при неправильно работающем клапане вдоха и рециркуляции дыхательной смеси в ходе респираторной поддержки, может потребоваться объемная капнография для получения надежных значений.[105] Кроме того, объемная капнография может быть лучше, чем капнография по времени в диагностике эмболии легочной артерии.[106]

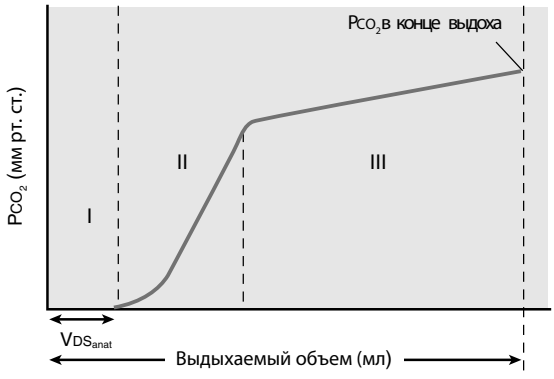


Рис. 44-18 Объемная капнография: кривая одного вдоха CO_2 ($SBCO_2$). Горизонтальная ось графика отражает выдох/вдох дыхательного объема и, как правило, делится на три области. I, объем анатомического мертвого пространства (VDS_{anat}), II, объем переходной фазы II, и III, альвеолярный объем фазы III. Сумма этих значений составляет дыхательной объем. Вертикальная ось отражает CO_2, Pco_2, парциальное давление углекислого газа. *(Из Pilbeam SP, Cairo JM: Искусственная вентиляция: физиология и клиническое применение, издание 4. St. Louis, Elsevier, 2006.)*

Дополнительное клиническое применение капнографии

В дополнение к описанным ранее точкам приложения капнографии существует множество других клинических возможностей по ее использованию. Мониторинг P_{ETCO2} может иметь неоценимое значение при проведении ИВЛ в операционной и ОИТ, позволяя определить состояние сердечно-сосудистой системы, динамику изменения $Paco_2$ и адекватность вентиляции. Исчезновение капнографической кривой может предупреждать о развитии сердечно-сосудистого коллапса, массивной обструкции дыхательных путей, но чаще оно возникает при разъединении или значимой утечке из контура. Капнография также используется для оценки эффективности выполнения компрессий грудной клетки в ходе сердечно-легочной реанимации, и даже для уточнения адекватности положения зонда для энтерального питания[107].

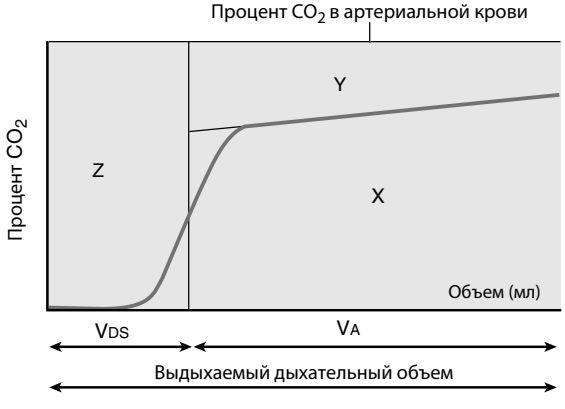


Рис. 44-19 Объемная капнография: график процентного содержания углекислого газа (% CO_2) (ось y) и объема (ось x). Горизонтальная линия, отмеченная на вершине кривой, отражает % CO_2 в артериальной крови. Установлено три различных области. Область X отражает истинный выдыхаемый CO_2 при одном выдохе (при условии, что не происходит рециркуляции CO_2), область Y отражает количество CO_2, которое не удаляется в связи с наличием альвеолярного мертвого пространства, и область Z, отражает количество CO_2, которое не удаляется в связи с наличием анатомического мертвого пространства. Соотношение этих областей такое же, как в уравнении Бора: $(PaCO_2 - PECO_2)/PaCO_2 = (Y+Z)/(X+Y+Z)$. $PECO_2$ – смешанный выдыхаемый Pco_2; VA – альвеолярный объем; VDS – мертвое пространство

Ошибки

Различные заболевания, обсуждаемые ранее, могут привести к недооценке или переоценке $PaCO_2$ при помощи P_{ETCO2}. Накопление водяных паров в собирательных трубках и измерительной камере могут приводить к некоторому увеличению получаемого значения Pco_2. Согревание частей устройства, а также отказ от использования осушителей в линии забора снижают частоту развития этих ошибок. Истинное значение P_{ETCO2}, полученное в ходе капнометрии, может быть занижено при увеличении частоты дыхания. Истощение абсорбера углекислого газа приводит к росту количества вдыхаемого CO_2. Несвоевременное распознание этой ситуации может привести к появлению подозрений о наличие других причин развития рециркуляции CO_2.

Мониторинг системы «легкие-грудная клетка»

Анализ кривой давление-объем

Легочная механика может быть серьезно нарушена при ряде дыхательных расстройств. Мониторинг изменений механики легких является жизненно важным при обеспечении эффективной и безопасной респираторной поддержки у пациентов с дыхательной недостаточностью. У пациентов на ИВЛ кривая давление-объем (PV) может обеспечить полезной информацией о механических свойствах легких и помочь подобрать стратегию респираторной поддержки. *Динамическая* кривая давление-объем создается (строится) во время потока газовой смеси, в то время как *статическая* кривая формируется при его отсутствии. Методики построения кривой давление-объем были представлены в середине 1970-х, и вскоре после этого была продемонстрирована их эффективность в определении причин развития острого респираторного дистресс-синдрома (Рис. 44-20). В последние годы соотношение PV активно изучалось в качестве инструмента для подбора адекватного уровня ПДКВ и дыхательного объема при ОРДС и ОПЛ.

Статическая кривая

Статическая кривая строится при помощи респиратора или большой помпы для доставки известного дыхательного объема, при этом пациенты должны быть седатированы и миорелаксированы для проведения адекватного исследования. Полученные значения плато (Pplat) и пикового инспираторного давления (Ppk) записываются после каждого вдоха, что позволяет определить как статический (Cstat), так и динамический (Cdyn) комплайнс. Поскольку Cstat рассчитывается при помощи давления плато, на его значение преимущественно влияет грудная клетка и эластичность альвеол:

$$C_{stat} = V_T / \left(P_{plat} - ПДКВ\right) \qquad (19).$$

Cdyn определяется при помощи Ppk, в связи с чем при его расчете также учитывается состояние дыхательных путей и сопротивление дыхательного контура:

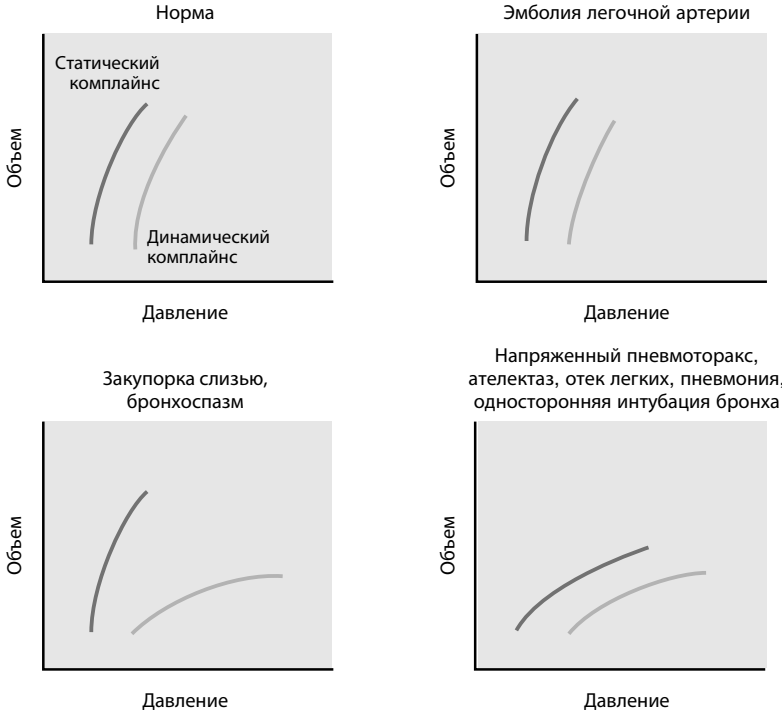


Рис. 44-20 Кривая давление-объем, отражающая изменения статического и динамического комплайнса (C_{stat} и C_{dyn}) в ходе ИВЛ. При нормальном состоянии кривые Cstat и Cdyn схожи между собой. Поскольку развитие легочной эмболии не влияет на сопротивление и комплайнс, не будет и изменений в форме кривой при этой патологии. При закупорке слизью или развитии бронхоспазма повышается сопротивление в верхних дыхательных путях (Raw), при этом кривая C_{dyn} смещается вправо и уплощается (требуется больше давления), а кривая C_{stat} остается неизменной. В ситуациях, сопровождающихся снижением легочного комплайнса обе кривые смещаются вправо и уплощаются. *(Из Bone RC: Мониторинг респираторной механики при острой дыхательной недостаточности. Respir Care 28:597-604, 1983.)*

$$C_{dyn} = V_T / (P_{pk} - ПДКВ) \quad (20).$$

У пациентов с нормальной функцией легких, статическая кривая PV обычно носит линейный характер, а Cstat варьирует в пределах от 50 до 100 *мл/см вод. ст.* (Рис. 44-21). При таких заболеваниях, как ОРДС и ОПЛ, когда комплайнс может быть существенно снижен, кривая приобретает сигмовидную или S-образную форму.[108,109] Часто можно определить точку верхнего (UIP) и нижнего (LIP) перегиба. Точка верхнего перегиба, иногда также называемая Pflex, обозначает резкое увеличение комплайнса, обусловленное стремительным рекрутированием большого количества альвеол. Давление плато, при котором появляется точка нижнего перегиба, обычно соответствует *давлению открытия* легких. Перерастяжение альвеол наблюдается при достижении критического объема (или давления) и обозначается как точка верхнего перегиба. Поддержание давления в дыхательных путях между точкой верхнего и точкой нижнего перегиба считается многими авторами целесообразным для профилактики дерекрутмента и перерастяжения альвеол, т.е.ть факторов, которые могут приводить к развитию вентилятор-индуцированного повреждения легких[108,109]. По этой причине ПДКВ следует устанавливать несколько выше точки нижнего перегиба для поддержания рекрутируемых альвеол открытыми[110]. Действительно, использование этого подхода способствует более раннему отлучению от респиратора, меньшему высвобождению воспалительных цитокинов, а также появлению тенденции к снижению летальности у пациентов с ОРДС.[108,111]

Несмотря на положительные результаты по использованию точки нижнего и верхнего перегиба для подбора уровня ПДКВ и V_T, в недавних исследованиях отмечается, что точка нижнего перегиба не коррелирует с давлением, при котором рекрутированные альвеолы начнут закрываться, известным как *критическое давление закрытия.*[112,113] Возможным объяснением является тот факт, что в противоположность предыдущему мнению рекрутмент развивается вдоль всей кривой PV, независимо от точки верхнего и нижнего перегиба. Таким образом, установка ПДКВ выше точки нижнего перегиба не всегда приводит к положительному результату и может, наоборот, увеличивать риск перерастяжения альвеол и развития баротравмы[114]. Прямое измерение соответствующего ответа может быть более подходящим для определения лучшего уровня ПДКВ (см. «Анализ уровня ПДКВ»).

После полного рекрутирования легких нисходящая кривая может быть изображена при помощи ступенчатого спадения легких, как при отображении инспираторного края. При снижении объема легких достигается критическое давление закрытия, а на кривой появляется точка изгиба, указывающая на быстрое снижение комплайнса и закрытие большого количества альвеол (Рис. 44-22).

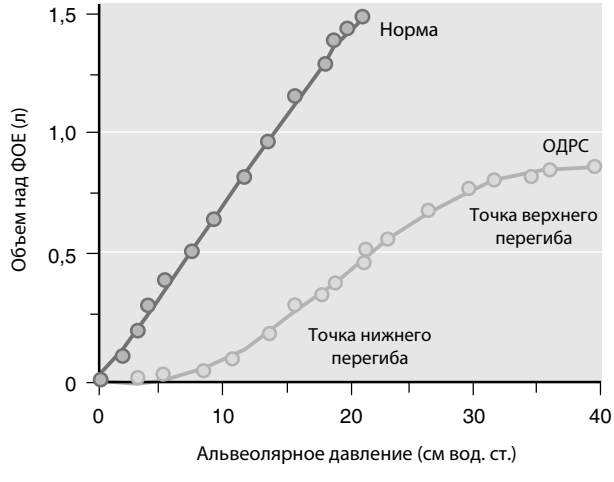


Рис. 44-21 Пример статической кривой давление-объем у пациента с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и у здорового субъекта. На кривой пациента с ОРДС представлена точка верхнего (около 30 *см вод. ст.*) и нижнего (LIP, около 10 *см вод. ст.*) перегиба. ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких. *(Из Hess DR, Kacmarek RM: Основы искусственной вентиляции, 2-е издание. New York, McGraw–Hill, 2002.)*

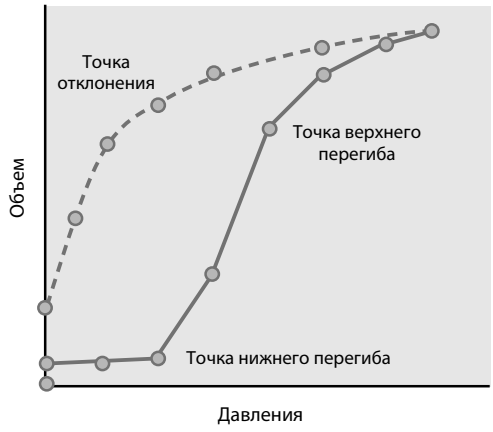


Рис. 44-22 Кривая давление-объем, демонстрирующая восходящую (*сплошная линия*) и нисходящую (*пунктирная линия*) части кривой. Отмечена разница в дыхательном объеме между частями кривой при одинаковом давлении (гистерезис). *(Из van Kaam AHLC: искусственная вентиляция у новорожденных. Papadakos PJ, Lachmann B [eds]: Искусственная вентиляция: клиническое применение и патофизиология. Philadelphia, Elsevier, 2008.)*

В связи с увеличением легочного комплайнса во время вдоха за счет рекрутирования легких, при том же значении давления более высокие объемы можно наблюдать во время выдоха, а не вдоха, подобный феномен называется *запаздывание (гистерезис)*.

Соответственно, критическое давление закрытия будет ниже давления открытия, а установка ПДКВ незначительно выше точки закрытия, а не точки нижнего перегиба, может обеспечить превосходную стабилизацию альвеол с меньшим риском их перерастяжения и развития вентилятор-индуцированного повреждения легких.[115,116] В ряде недавних исследований показано, что точка нижнего перегиба не достаточно надежно отражает давление, при котором развивается максимальный дерекрутмент альвеол.[112,117] Кроме того, существует множество доказательств, что подбор параметров вентиляции с использованием нисходящей, а не восходящей части кривой PV может привести к улучшению газообмена и легочной механики обычно при более низких значениях mPaw и ПДКВ.[118,119] Поэтому, хотя наличие LIP на кривой PV и указывает на потребность легких в проведении рекрутмента, точка закрытия может быть более ценным показателем в определении уровня ПДКВ, необходимого для профилактики спадения альвеол. Оценка C_{stat} по нисходящей части кривой для определения давления закрытия, по меньшей мере так же эффективна, как и мониторинг Pao_2 для выбора оптимального уровня ПДКВ.[115,116] Более того, как было показано, проведение маневра рекрутмента является вполне безопасным и менее травматичным, чем допущение развития повреждения легких с не корригированным дерекрутментом альвеол.[120,121]

Статическая кривая PV также может быть получена при помощи одного медленно доставляемого вдоха (2-3 *л/мин*) до достижения заданного давления. Эта кривая также называется медленная или квазистатическая петля PV. Эти кривые сопоставимы с кривыми, полученными при помощи статической техники, однако нисходящую часть этой кривой обычно трудно получить.[122,123] В ряде современных респираторов встроена эта опция. В респираторах Hamilton Galileo возможен выбор желаемого потока для оценки кривой PV, при этом интерактивная кривая отражается на дисплее монитора, как правило, в течение 30 *с*.

Динамическая кривая

Ряд респираторов способен отражать динамическую кривую PV во время доставки дыхательного объема с нормальным потоком газовой смеси. Новейшие респираторы отражают кривую при каждом дыхательном объеме. Хотя данная кривая является полезной для оценки комплайнса в динамике, на ней намного труднее определять точки перегиба. Ряд факторов может изменять петлю от вдоха к вдоху, в связи с чем в настоящее время не рекомендуется использовать динамическую кривую для определения оптимальных значений V_T и ПДКВ.[122]

Анализ уровня ПДКВ

В течение длительного времени известно, что применение ПДКВ улучшает механику легких и газообмен при различных вариантах дыхательной недостаточности. Адекватное ПДКВ увеличивает ФОЕ, снижает выраженность отека легких, а также поддерживает проходимость дыхательных путей и альвеолы в рекрутированном состоянии. Важно отметить, что ПДКВ не рекрутирует легкие, скорее оно поддерживает давление, за счет которого закрытые участки альвеол и дыхательных путей открываются заново, и стабилизирует эти рекрутированные участки легких. Множество методов и параметров, описанных в этой главе, использовалось клиницистами для оценки настроек ПДКВ, включая капнографию, подбор параметров до достижения лучшего соотношения PaO_2/Sao_2, непрерывный мониторинг Svo_2 и мониторинг внутрилегочного шунтирования крови, а также анализ кривой PV и другие. Ни один из методов однозначно не продемонстрировал своего влияния на улучшение результата. Соответственно, не существует одного-единственного метода для подбора и оценки клинического эффекта от ПДКВ. Более 30 лет назад было показано, что установка ПДКВ улучшает доставку O_2, обеспечивая также оптимальный комплайнс и снижение мертвого дыхательного пространства и степень внутрилегочного шунтирования крови.[124] Авторы изобрели фразу «оптимальное» ПДКВ, для обозначения уровня, приводящего к максимальному улучшению функции легких при минимальных изменениях гемодинамики. В недавних исследованиях было показано, что измерение C_{stat} при изучении дерекрутмента может быть полезней и выгодней с экономической точки зрения, чем измерение PaO_2 при определении давления закрытия и подборе ПДКВ.[115,116] В настоящее время большинство клиницистов используют один из этих двух параметров для установки ПДКВ после маневра рекрутмента. Точки перегиба на кривой PV не всегда просто определить, и в таких случаях для определения давления закрытия следует использовать такие показатели, как снижение Pao_2 и C_{stat}.

Пациенты в ходе общей анестезии склонны к развитию ателектазов в нижних участках легких (см. Рис. 44-5).[125] Таким образом, возникает желание применять ПДКВ у всех пациентов в ходе оперативного вмешательства и ИВЛ для предупреждения развития ателектазов. Было продемонстрировано, что применение ПДКВ может ослаблять или редуцировать развитие ателектазов, но не улучшает газообмен.[126] При сравнении пациентов с нормальной массой тела и ожирением было показано, что применение ПДКВ в ходе общей анестезии не ухудшает газообмен у пациентов с нормальным весом, но может несколько улучшить газообмен у пациентов с ожирением.[127] Соответственно нет данных, доказывающих необходимость рутинного использования ПДКВ в ходе общей анестезии. В то

же время в этих исследованиях не применялся маневр рекрутмента, а в исследовании Tusman и соавт. было продемонстрировано, что рекрутмент альвеол может улучшать артериальную оксигенацию в ходе общей анестезии (см. также Гл. 15).[128] Кроме того, было показано, что комбинация ПДКВ с маневром рекрутмента обеспечивает стойкое повышение PaO_2 и дыхательного объема у пациентов на ИВЛ в послеоперационном периоде.[128,129]

Анализ рекрутмента легких

В настоящее время доказана необходимость раннего применения рекрутмента легких при дыхательной недостаточности и ОРДС.[130] Протективная вентиляция легких при ОРДС, осуществляемая за счет частого выполнения маневра рекрутмента, приводит к улучшению 28-дневной выживаемости, более раннему отлучению от ИВЛ, меньшей частоте развития баротравм, чем в ходе традиционной ИВЛ.[111] Эффективный рекрутмент осуществляется за счет длительного подъема давления в дыхательных путях, обычно от 30 до 90 *с*. Было описано множество успешных техник, по существу с использованием одних и тех же принципов.[131,132] Маневр рекрутмента обычно хорошо переносится, без существенного ухудшения гемодинамики или воспалительной реакции.[133,134] Несмотря на то, что улучшение комплайнса и оксигенации являются признаками эффективности рекрутмента, появляются методы количественной оценки и мониторинга рекрутмента легких.

Компьютерная томография

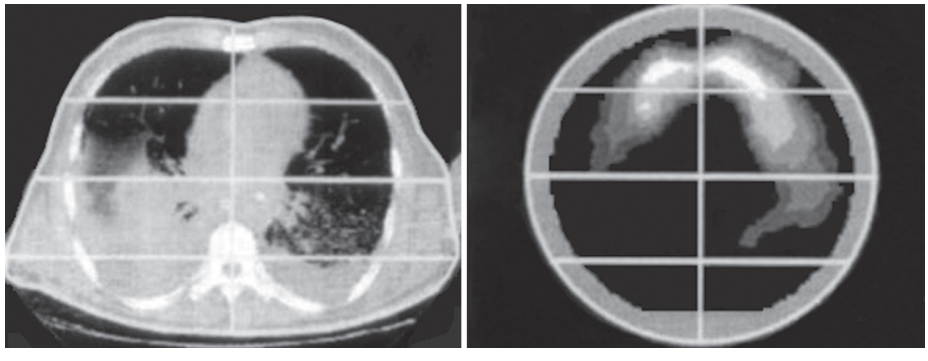
Технологический прогресс в КТ сделал ее полезным инструментом в изучении ОРДС и рекрутмента легких. КТ была использована в многочисленных исследованиях для оценки влияния большого количества параметров на рекрутмент альвеол и их стабилизацию.[135] Недавно Гаттинони и соавт. провели исследование, в котором пытались определить, можно ли, измерив при помощи КТ количество рекрутируемых участков, предсказать необходимый уровень ПДКВ после рекрутмента. Они заключили, что большее количество рекрутируемых участков легких коррелирует с положительным ответом на ПДКВ, в то время как его установка практически не эффективна и, возможно, вредна у пациентов с меньшим количеством рекрутируемых участков, измеренных посредством КТ.[136] Это заключение соответствует результатам других исследований, демонстрирующих, что ПДКВ приводит к гиперинфляции и росту стрессового ответа при использовании на нормальных легких с небольшим количеством рекрутируемых участков.[137] Проведение КТ для осуществления количественного анализа потенциально рекрутируемых участков легких может быть полезно и для определения лучшего уровня ПДКВ, в то же время необходимы дальнейшие исследования для определения возможности рутинного использования этого метода. КТ сыграло важную роль в открытии того, что рекрутмент легких происходит в течение всего вдоха, а не только вокруг LIP на кривой PV.[138]

Электроимпедансная томография

Еще одним новым и перспективным методом мониторинга функции дыхания может быть электроимпедансная томография (ЭИТ).[139,149] Это неинвазивная и радиационно безопасная методика, основанная на измерении электрических потенциалов с поверхности грудной клетки. В пределах плоскости поперечного сечения безвредные электрические токи проходят через грудную клетку по кругу, вызывая разность потенциалов на ее поверхности, которая затем трансформируется в двухмерное изображение распределения электрического импеданса в грудной клетке. Динамические характеристики и качественная информация, получаемые при ЭИТ, похожи на результаты, получаемые при динамических исследованиях (Рис. 44-23).[141,142]

Эта технология может быть превосходным средством прикроватного мониторинга эффективности рекрутмента альвеол, эмболии легочной артерии, воды легких, и другой патологии. Значимость рекрутмента легких, как в операционной, так и в ОИТ, существенно изменила подход к ИВЛ.

Группа Амато из Бразилии недавно завершила валидационное исследование по ЭИТ.[142] ЭИТ является простым прикроватным методом оценки ИВЛ с немедленным откликом. Это устройство легко сможет в будущем использоваться для определения селективной интубации, пневмоторакса и ателектазирования легочной ткани. Подбор ПДКВ можно будет однажды осуществлять с оценкой по результату в режиме реального времени, а вместо ожидания ГАК можно будет использовать ЭИТ, рентгенологические исследования и КТ. Эти технологии могут однажды быть интегрированы в прикроватный монитор или в устройство для искусственной вентиляции по закрытому контуру.



КТ ЭИТ

Рис. 44-23 Сравнение сканов, выполненных при помощи компьютерной томографии (КТ) и электроимпедансной томографии (ЭИТ). *Серые и белые области* на снимке ЭИТ отражают области с измененным импедансом (изменением объема) и коррелируют с хорошо раскрытыми зонами на компьютерной томограмме. В дорсальной области по ЭИТ не наблюдается изменений импеданса, на КТ эта зона соответствует ателектазированным участкам. *(Из Wolf GK, Arnold JH: Высокочастотная осцилляторная вентиляция у взрослых с острым респираторным дистресс-синдромом: десятилетие прогресса. Crit Care Med 33 (Suppl): S163-S169, 2005.)*

Мониторинг инспираторного давления (давления на вдохе)

Нарушение функции дыхательной мускулатуры в связи с усталостью или нейромышечными расстройствами может приводить к дыхательной недостаточности и затруднению отлучения от ИВЛ. Измерение максимального инспираторного давления (MIP), также известное как отрицательное инспираторное усилие, позволяет получить у постели больного информацию о силе дыхательной мускулатуры. Это измерение можно выполнить как у интубированных, так и у неинтубированных пациентов, присоединив манометр к эндотрахеальной трубке или к специальному мундштуку при неинвазивном измерении. Кроме того, была описана методика по использованию одноходового клапана, однако, достаточно неудобного для пациентов.[143] Нормальное значение MIP составляет «–» 90 *см вод. ст.*, однако, может варьировать от -50 до -120 *см вод. ст.* Для получения точного значения MIP необходимо измерять после максимального выдоха, так как диафрагма генерирует максимальное давление при остаточном объеме. В исследованиях было показано, что неспособность генерировать MIP ниже -20 *см вод. ст.*, приводит к поступлению дыхательного объема, недостаточного для создания адекватного кашля. Более того, при этом значении MIP может наблюдаться неэффективность отмены ИВЛ с отрицательной прогностической ценностью, равной 1.[144] Хотя этот показатель еще однозначно не утвержден в качестве предиктора неэффективности отмены ИВЛ, MIP полезен в выявлении слабости дыхательной мускулатуры или нейромышечной дисфункции как причины неудачного отлучения от ИВЛ.

Пищеводный мониторинг

Транспульмональное давление, а не пиковое давление или давление плато, является наиболее важным определяющим фактором растяжения альвеол. Оно рассчитывается как альвеолярное давление (P_A) минус плевральное давление (Ppl).[145] Таким образом, истинное растяжение легких не может быть измерено без определения Ppl. Прямое измерение Ppl непрактично в клинических условиях, однако этот параметр может быть достаточно надежно оценен при измерении давления в дистальной трети пищевода у пациентов в вертикальном положении. Пищевод представляет собой довольно пассивную структуру, а нижняя треть прилежит к плевральной полости, что определяет передачу плеврального давления на монитор, измеряющий внутрипищеводное давление.[146] Обычно используется катетер с баллоном на конце, а эта методика считается стандартным методом для оценки инспираторных усилий и работы дыхания (WOB). В положение на спине зависимость становится менее предсказуемой в связи с силами гравитации, вызывающими компрессию пищевода и нижних участков легких, искажая тем самым результаты измерения.

Размещение второго баллонного катетера в желудок позволяет одновременно измерять давление в желудке и получать множество полезной информации о механике дыхания. Например, мониторинг трансдиафрагмального давления может быть осуществлен для оценки сократимости диафрагмы. Когда диафрагма сокращается и купол опускается, отрицательное Ppl (или Pes) должно сравняться с положительным внутрибрюшным давлением (или Ppg), образуя трансдиафрагмальное давление. Неспособность диафрагмы адекватно сокращаться приводит к потере трансдиафрагмального давления и наблюдается после неосложненных вмешательств в области верхнего этажа брюшной полости (Рис. 44-24).

Усталость диафрагмы и паралич диафрагмального нерва вызывают схожую картину.[147] Подобные изменения также могут проявляться клинически, поскольку нарушение работы диафрагмы ассоциировано с парадоксальными движениями передней брюшной стенки при вдохе.

Работа дыхания

Работу, связанную с нормальным дыханием, часто называют работой дыхания (WOB), как правило, она требует минимальной затраты энергии. Работу определяют как усилие, необходимое для перемещения массы на расстояние: W = F×d. В системе дыхания под работой понимают давление (или силу), необходимое для вдыхания определенного объема газовой смеси: WOB = P×V. При дыхательной недостаточности работа дыхания может быть довольно высокой и требовать до 40% от общего потребления кислорода (в норме < 5%). Работа дыхания может быть оценена при измерении изменений давления и объема на кривой PV. Общая работа – это площадь, ограниченная кривой (инте-

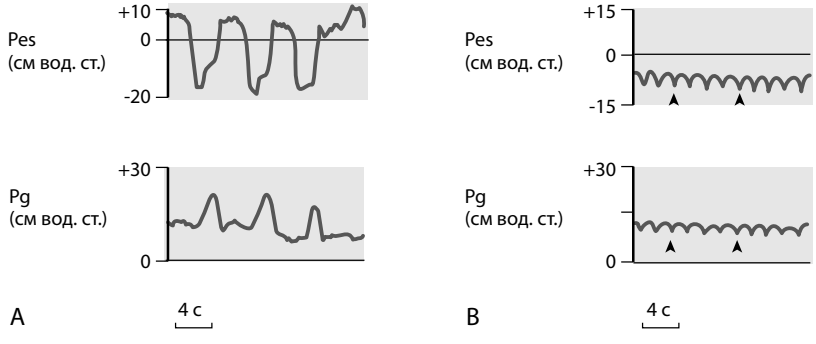


Рис. 44-24 Примеры мониторинга трансдиафрагмального давления. **A,** Одновременная регистрация волн пищеводного и желудочного давления во время дыхания у нормального индивидуума. Колебания отрицательного пищеводного давления ассоциированы с волнами положительного давления в желудке, указывают на рост трансдиафрагмального давления во время вдоха. **B,** Те же волны у пациента с параличом диафрагмального нерва (поэтому отсутствуют сокращения диафрагмы). Колебания отрицательного интраторакального давления (*указано стрелками*) сопряжены с колебаниями давления в желудке в том же направлении. Изменения интраторакального давления непосредственно передаются через пассивную диафрагму. Подобные изменения можно также наблюдать в раннем послеоперационном периоде у пациентов, перенесших вмешательство на верхнем этаже брюшной полости. *(Из Brown KA, Hoffstein V., Byrick RJ: Диагностика у постели больного билатерального паралича диафрагмы у вентилятор-зависимых пациентов после вмешательств на открытом сердце. Anesth Analg 64: 1208, 1985.)*

грал давления и объема). Таким образом, чем больше петля, тем больше работа дыхания (Рис. 44-25).

В то же время исследования указывают, что измеренная подобным образом работа недооценивает истинную работу дыхания и слабо коррелирует с Vo_2 дыхательной мускулатуры. С другой сторон, многие клиницисты считают, что соотношение *давление-время* (PTP) более точно измеряет работу, выполненную диафрагмой во время вдоха, и коррелирует с Vo_2[148], так как при измерении PTP принимается во внимание изометрическое сокращение диафрагмы, при котором потребляется дополнительный O_2. Рост PTP указывает на более сильные сокращения диафрагмы, и наоборот. Для расчета PTP требуется измерение трансдиафрагмального давления по методике, описанной ранее, кроме того, эта манипуляция не является рутинной. Окклюзионное давление (P_{100}), измеренное при помощи специальной системы клапанов или традиционным респиратором, также коррелирует с работой дыхания.[148,149]

Анализ графики петель дыхания

Вентиляция с оценкой графических петель дыхания подразумевает компьютерную интерпретацию механики дыхания в режиме реального времени, с непрерывным подбором уровня поддержки, обеспечиваемого пациенту.[150] Любые изменения механики легких или дыхательные попытки больного улавливаются, в связи с чем запускается новый паттерн дыхания. При этом десинхронизация с респиратором и работа дыхания сведены к минимуму. Более того, некорректные или небезопасные установки могут быть потенциально минимизированы за счет системы непрерывного регулирования параметров вентиляции, основанной на оценке состояния больного в режиме реального времени. В Табл. 44-3 обобщены все коммерчески доступные системы «с обратной связью». Было проведено исследование по респираторной поддержке по принципу обратной связи, названной в респираторах Hamilton Galileo *adaptive support ventilation* (ASV), режим адаптивной поддерживающей вентиляции, у пациентов с ОРДС и ХОБЛ. Авторы показали, что пациенты с ОРДС в среднем получают более низкие дыхательные объемы с большей частотой дыханий, чем пациенты с ХОБЛ.[151] Эти результаты ожидаемы, учитывая имеющуюся информацию о респираторной механике и важности низких дыхательных объемов у пациентов с ОРДС. Более того, результаты определяют возможность адаптации системы ASV по принципу обратной связи к вентиляции, основанной на механике дыхания. Вероятно, однажды респираторная поддержка по принципу обратной связи продемонстрирует, что является более безопасной и удобной, чем традиционная вентиляция.

Мониторинг апноэ

Течение послеоперационного периода часто характеризуется развитием эпизодов апноэ и гипоксемии. Также часто можно наблюдать развитие парадоксального дыхания и других нарушений дыхания. Несмотря на то, что развитие подобных нарушений чаще наблюдается после использования наркотических аналгетиков, остаточное действие других анестетиков также может влиять на развитие этих осложнений. Изменения обычно неуловимы и гораздо чаще заметны при непрерывном мониторинге функции дыхания, чем при эпизодической ее оценке.[152] Представлено большое разнообразие систем для непрерывного мониторинга апноэ. В большинстве систем, для того, чтобы сделать вывод об изменениях респираторного паттерна, определяются изменения в движении грудной клетки, газообмене и потоке газовой смеси.

Движения грудной клетки обычно определяются при помощи трансторакального импеданса. Технология обычно встроена в систему для электрокардиографического (ЭКГ) мониторинга. Небольшой ток проходит между двумя отведениями ЭКГ, и экскурсия грудной клетки определяется за счет изменения импеданса тока, вызванного движением. Респираторная индуктивная плетизмография (RIP) является еще одним методом определения апноэ, основанным на мониторинге движений грудной клетки. Грудная клетка и брюшная полость окружены одним или несколькими кольцами, которые оценивают изменения в площади поперечного сечения, возникающие при дыхании. Техника, названная фотоплетизмографией (PPG), также основана на определении анатомических изменений, вызванных дыханием. Инфракрасные PPG сенсоры, расположенные рядом с венами верхних конечностей, способны улавливать циклические изменения венозного кровотока, возникающие при дыхании.[153] Электромиография дыхательной мускулатуры также используется в качестве средства мониторинга дыхания. У всех описанных методик имеется одно общее ограничение. Попытки дыхания в ходе эпизодов обструктивного апноэ могут интерпретироваться как нормальное дыхание, несмотря на отсутствие потока газовой смеси[154]. Поэтому более надежным показателем адекватности дыхания может быть мониторинг потока газа и его обмена. Системы мониторинга апноэ, основанные на определении потока воздуха, могут быть более чувстви-

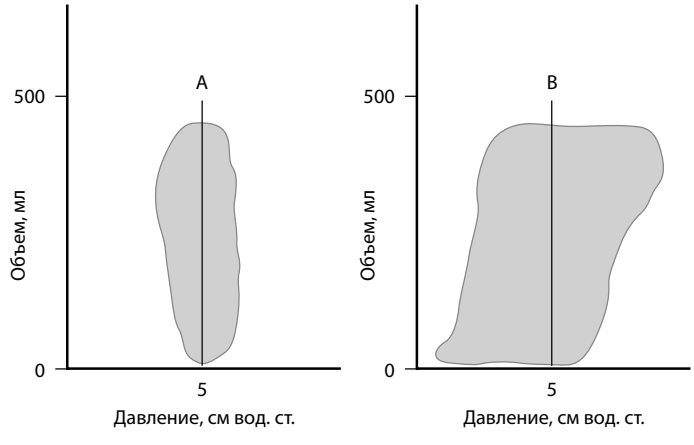


Рис. 44-25 Работа дыхания при постоянном положительном давлении в дыхательных путях (CPAP). Работа дыхания на этом рисунке представляет собой интеграл давления в дыхательных путях и дыхательного объема. Петля А – пример автономной системы CPAP. Спонтанное дыхание происходит по часам от вдоха к выдоху. Петля В – CPAP через специальную систему клапанов на респираторе. Дыхание происходит по часовой стрелке. *(В измененной редакции Hirsch C, Kacmarek RM, Stanek K: Работа дыхания при CPAP и PSV, обеспеченными респираторами нового поколения: исследование модели легких. Respir Care 36: 815 – 828, 1991; и Kirby RR, Banner MJ, Downs JB: Клиническое применение респираторной поддержки. New York, Churchill Livingstone, 1990.)*

Табл. 44-3 Основные характеристики режима пропорциональной вспомогательной вентиляции (PAV), нейро-контролируемой респираторной поддержки (NAVA), Knowledge–Based System (KBS) и адаптивной поддерживающей вентиляции (ASV)

	PAV	NAVA	KBS	ASV
Принцип	P_{insp} пропорционально $flow_{insp}$	P_{insp} пропорционально EMG_{dia}	P_{insp} для поддержания ЧД в комфортной зоне	P_{insp} и ЧД для снижения работы дыхания
Тип дыхания	Спонтанное	Спонтанное	PSV	PSV, PCV, P-SIMV
Седация	Нет	Нет	Нет	Да
Активность пациентов	Да	Да	Да	Да
Автоматическое отлучение	Нет	Нет	Да	Да

EMGdia, диафрагмальная электромиографическая активность; Flowinsp –инспираторный поток; PCV, вентиляция, контролируемая по давлению, P-SIMV, контролируемая по давлению перемежающаяся вентиляция; PSV, вентиляция с поддержкой давлением; ЧД, частота дыханий
Из Wysocki M, Brunner JX: вентиляция по принципу обратной связи: новый стандарт помощи? Crit CareClin 23: 223-240, 2007

тельными, чем системы, основанные на определении движений грудной клетки. При сравнении трансторакального импеданса и назо-оральной системы мониторинга потока воздуха в отделении постнаркозного наблюдения, Wiklund и соавт. сделали вывод о том, что импедансный мониторинг реже фиксирует эпизоды апноэ, чем система, основанная на определении потока.[154] Hök и колл., изучив акустическую систему мониторинга потока воздуха, сделала вывод о том, что эта система является более чувствительной в определении эпизодов апноэ и гиповентиляции, чем пульсоксиметрия.[155] Werthammer и соавт. сравнили другой акустический датчик потока с системой торакального импеданса.[155a] Из 26 эпизодов апноэ, отмеченных при непосредственном наблюдении, датчик потока воздуха зафиксировал все 26, в то время как импедансный монитор определил только 7 эпизодов. Другие мониторы потока определяют дыхание при оценке изменений во влажности. Tatara и Tsuzaki изучали устройство, названное гигрометром быстрого реагирования, оценивающее изменения влажности у ноздрей и способное измерять частоту дыханий со скоростью до 60 дыханий в *мин*.[156] Фазы дыхания могут быть определены практически на 2 *с* быстрее, чем при использовании капнографии. Также описывают изобретение фиброоптических систем, основанных на измерении влажности.[157,158]

В связи с тем, что мониторинг CO_2 в конце выдоха и пульсоксиметрия способны быстро определить нарушения газообмена, эти методы могут быть наиболее надежными при обеспечении мониторинга апноэ. В ходе исследования более 4000 эпизодов апноэ при помощи ночной полисомнограммы, было показано, что выявление эпизодов апноэ при помощи пульсоксиметрии сопоставимо с ручным выявлением эпизодов, а также с методиками, основанными на определении потока воздуха и движении грудной клетки.[158a] Только 1,32% эпизодов апноэ были пропущены при использовании пульсоксиметрии, в то время как ручные устройства пропустили 7,9% эпизодов. Хотя мониторинг CO_2 в конце выдоха достаточно точен у интубированных пациентов, его определение при помощи лицевой маски или назальной канюли не всегда надежно. В то время как частота дыханий обычно определяется точно. Кроме того, динамика изменения P_{ETCO2} также может оцениваться при помощи этих устройств. В связи с тем, что системы для пульсоксиметрии и капнографии становятся более портативными и дешевыми, частота их использования для мониторинга апноэ растет. Требуются большие исследования для решения вопроса о том, какое устройство является более предпочтительным.

Оценка воды в легких

Многие заболевания могут вызывать патологическое накопление внесосудистой воды в легких (ВСВЛ), более известное как отек легких. Клиницистам давно известно, что тяжелая сердечная и дыхательная недостаточность могут привести к отеку легких. До сих пор остается непонятным, можно ли использовать точную количественную оценку отека в качестве основы для проводимой терапии таким образом, чтобы в итоге улучшить исход лечения. Тем не менее исследователи продолжают искать простой и надежный метод для определения и количественной оценки ВСВЛ. За последние годы удалось добиться значимых успехов в этом направлении. Исследования в этой области сложны тем, что стандартом для оценки ВСВЛ остается метод гравиметрии, требующей посмертного взвешивания легких.[159,160] Как следствие, большинство данных по оценке новых технологий были получены из исследований на животных.

Рентгенологические методы

Наиболее распространенным методом, используемым для скрининга отека легких, является рентгенологическое исследование грудной клетки. В идеальных условиях рентгенологический снимок позволяет выполнить полуколичественное измерение ВСВЛ, а также определение характера ее распространения и возможную этиологию. Однако даже в идеальных условиях чувствительность метода достаточно низкая; требуется подъем ВСВЛ от 30 до 35% для того, чтобы изменения, характерные для отека легких, были обнаружены при рентгенологическом исследовании грудной клетки.[161] В обычном отделении интенсивной терапии, при значимых различиях в качестве снимка и технике его получения, для появления заметных рентгенологических изменений может потребоваться 100% увеличение ВСВЛ. Более того, в условиях ОИТ наблюдалась слабая корреляционная зависимость в измерении ВСВЛ между рентгенологическим и другими заслуживающими доверия методами.[159]

В качестве средства количественной оценки ВСВЛ большое внимание в последнее время уделялось КТ. В экспериментальных исследованиях на животных КТ-денситометрия позволяла выявить увеличение ВСВЛ всего на 50%.[162] Используя КТ с тонкими срезами, Scillia и соавт. установили, что значимая гипоксемия, обусловленная

отеком легких, может не развиваться до повышения ВСВЛ, приближающемуся к диапазону 200-300%.[163] Недостаточная мобильность и высокая радиационная нагрузка ограничивают использование КТ в качестве средства для серийных измерений ВСВЛ. Исследования продолжаются по целому ряду других визуальных методов, включая ультразвуковую диагностику,[164] позитронно-эмиссионную томографию,[165] метод ядерно-магнитного резонанса[166] и ЭИТ.[167] Однако ни один из методов не был включен в рутинную клиническую практику.

Методы разведения индикатора

Методика количественного измерения ВСВЛ при помощи кривых двойного разведения индикатора была предложена более 50 лет назад. Позднее была описана техника транспульмональной термодилюции, при которой в качестве единственного индикатора используется холодный солевой раствор. Несмотря на то что существуют споры, касающиеся точности дилюционных методик, в большинстве исследований отмечается превосходная воспроизводимость результатов и корреляционная связь с данными, полученными гравиметрическими методами.[159] В одной из работ по оценке транспульмональной термодилюции была отмечена способность метода выявлять изменения во ВСВЛ от 10 до 20% с высокой чувствительностью.[168] Обе методики являются в определенной степени инвазивными и требуют наличия артериального и центрального венозного катетера. Хотя ранее использовались достаточно громоздкие устройства, в настоящее время доступны относительно безопасные и легкие в обращении системы, позволяющие проводить измерения у постели пациента.

Несмотря на целый ряд недавних улучшений, касающихся описанных выше вопросов, рентгенография грудной клетки остается единственным широко используемым в клинической практике инструментом. Возможным объяснением может стать тот факт, что несмотря на исследования, предполагающие потенциальную клиническую ценность измерения ВСВЛ, ни одна из работ не продемонстрировала, что использование этих измерений облегчает принятие решений или улучшает исход лечения.

Мониторинг при проведении высокочастотной вентиляции легких

Успешные результаты недавних исследований по использованию комбинации низкого дыхательного объема и высоких значений ПДКВ у пациентов с ОРДС способствовали дальнейшему поиску оптимальной стратегии респираторной поддержки. Впервые представленная в конце 1950-х гг. высокочастотная вентиляция (ВЧ ИВЛ) представляет собой альтернативу традиционной респираторной поддержке пациентов с ОРДС и ОПЛ. Для ВЧ ИВЛ характерна быстрая доставка низких дыхательных объемов и поддержание высокого среднего давления в дыхательных путях.[169] В то время как рутинное использование этой методики у взрослых является определенным новшеством, исследования по применению ВЧ ИВЛ для лечения ОРДС новорожденных у недоношенных младенцев начались более 20 лет назад.[170] Четкие доказательства положительного влияния на исход лечения ВЧ ИВЛ по сравнению с традиционной вентиляцией отсутствуют. В то же время в ряде исследований было продемонстрировано, что ВЧ ИВЛ снижает риск развития вентилятор-индуцированного повреждения легких[171], улучшает оксигенацию[172] и является такой же безопасной при ОРДС, как и традиционные режимы вентиляции.[173] По определению FDA под ВЧ ИВЛ следует понимать любой вариант респираторной поддержки, обеспечивающий вентиляцию с частотой более 150 дыханий в *мин*. Несмотря на то, что с момента появления ВЧ ИВЛ был выделен еще ряд ее разновидностей, наиболее широко используемым вариантом как у детей, так и у взрослых является высокочастотная осцилляторная вентиляция (HFOV). К разновидностям ВЧ ИВЛ также относят высокочастотную струйную вентиляцию (HFJV), высокочастотную прерывистую вентиляцию (HFFI) и высокочастотную перкуссионную вентиляцию (HFPV). До широкого распространения режимов ВЧ ИВЛ, с целью доставки низкого дыхательного объема с высокой частотой использовались традиционные респираторы, а техника носила название высокочастотной вентиляции с положительным давлением (HFPPV).

В связи с тем, что механизмы газообмена при ВЧ ИВЛ несколько отличаются от подобных при проведении традиционной респираторной поддержки, могут возникать трудности в получении точных данных при использовании стандартного следящего оборудования. К счастью, надежность пульсоксиметрии в оценке оксигенации в ходе проведения различных вариантов респираторной поддержки, вероятно, распространяется и на ВЧ ИВЛ. В ранних исследованиях была продемонстрирована взаимосвязь между давлением в дыхательных путях и эффективностью газообмена в ходе ВЧ струйной ИВЛ. При этом более высокие значения пикового давления и давления вытеснения приводят к более низким значениям $PaCO_2$ и высоким значениям PaO_2. Мониторинг P_{ETCO2} в ходе ВЧ ИВЛ традиционно демонстрирует ненадежные результаты по целому ряду причин, но преимущественно из-за трудностей, связанных с получением неразведенного, обогащенного CO_2 образца газовой смеси.[174,175] Несмотря на целесообразность использования этого метода для мониторинга традиционной вентиляции легких, оценка CO_2 в конце выдоха становится ошибочной при проведении ВЧ ИВЛ, из-за отсутствия различимых фаз вдоха и выдоха на капнографической кривой.[176] Более того, вероятность того, что напряжение CO_2 на выдохе будет

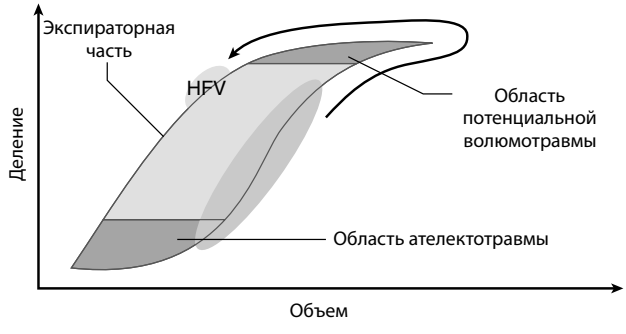


Рис. 44-26 Кривая давление-объем описывает концепцию «открытых легких» в ходе высокочастотной вентиляции (ВЧ ИВЛ). Потенциальное повреждение легких снижается при смещении вентиляции в сторону экспираторной части кривой за счет агрессивного рекрутмента легких. Дыхательный объем затем поддерживается за счет высокого среднего давления в дыхательных путях и малого дыхательного объема. *(Из Singh JM, Stewart TE: Высокочастотная вентиляция. Fink MP, Abraham E, Vincent JL et al. [edc]:Textbook of Critical Care, 5th ed. Philadelphia, Elsevier, 2005.)*

точно отражать его концентрацию в артериальной крови, крайне мала у пациентов, требующих проведения ВЧ ИВЛ, из-за увеличения мертвого пространства и значимого внутрилегочного шунтирования крови.[174]

Несмотря на описанные ограничения, в ряде исследований указывают на возможность капнометрии точно отражать значения $PaCO_2$ в ходе ВЧ ИВЛ. Обычно для этого следует прервать или замедлить вентиляцию с целью обеспечения нормального дыхания. Значение CO_2 на выдохе, измеренное в ходе прерывистой ВЧ ИВЛ, согласуется с одновременно полученным значением $PaCO_2$.[177] Точность капнометрии также может зависеть от того, в какой части контура происходит забор образца. Образцы, взятые со стороны дистального конца эндотрахеальной трубки, считаются более приближенными к значениям $PaCO_2$, чем образцы, взятые со стороны проксимального конца.[176] Тем не менее эти образцы также следует забирать периодически. В попытке устранить эту проблему, а также другие, связанные с анализом выдыхаемой газовой смеси в ходе ВЧ ИВЛ, Berkenbosch и Tobias исследовали точность непрерывного чрескожного мониторинга CO_2. При сравнении этого показателя со значением $PaCO_2$, полученным входе одновременного забора артериальной крови, отклонение и точность составили всего 2,1 и 2,7 *мм рт. ст.,* соответственно.[174] Работы этих авторов и ряд других исследований показали, что чрескожный мониторинг CO_2 может лучше отражать значение $PaCO_2$, чем P_{ETCO2}, как у взрослых, так и у детей в ходе проведения ИВЛ.[178,179] Несмотря на то, что методика уже заняла свою нишу в педиатрической практике, популярность чрескожного мониторинга O_2 и CO_2, вероятно будет набирать обороты, так как технологии для оценки этих показателей продолжают совершенствоваться.

Так как потенциальные преимущества ВЧ ИВЛ продолжают выявлять, исследователи ищут возможности обеспечения прикроватного мониторинга механики легких, рекрутмента и региональной аэрации. Портативный рентгеновский аппарат является недостаточно точным инструментом для оценки легочной морфологии при ОРДС.[179,180] КТ продемонстрировала свою эффективность в этой ситуации, однако ограниченная мобильность снижает распространенность ее использования. В последнее время ряд авторов указывает на возможную эффективность использования ЭИТ и РИП в качестве методов для точной прикроватной оценки объема легких в ходе проведения ВЧ ИВЛ.[181,182] РИП использовалась в экспериментальных исследованиях для построения кривой давление объем и определения посредством этой кривой оптимального легочного объема и уровня давления.[183,184] В первом подобном исследовании на новорожденных Тингэй и соавт. использовали концепцию открытых легких для выполнения их рекрутмента, а затем отмечали участок спадения на кривой давление-объем.[185,186] Авторы заключили, что РИП может быть использована при HFOV для построения адекватной нисходящей кривой. Вентиляция вдоль нисходящего участка кривой приводит к улучшению объема и оксигенации, обычно при более низком давлении растяжения, чем при вентиляции вдоль восходящего участка (Рис. 44-26).

Это подтверждается результатами исследований на животных, в ходе которых было показано, что вентиляция вдоль нисходящей части кривой после рекрутмента улучшает легочную механику и оксигенацию.[117] В более раннем исследовании на новорожденных при помощи оценки окклюзионного комплайнса не удалось продемонстрировать эффективность использования кривой давление-объем для оптимизации легочного объема в ходе ВЧ ИВЛ, однако в этом исследовании не использовали ни маневр рекрутмента, ни вентиляцию по нисходящему краю.[187] У ЭИТ есть преимущества в определении общих и местных изменений объема легких, так же как и в непрерывном изображении изменений импеданса (и, возможно, объема), наблюдающихся в ходе дыхательного цикла. Возможности прикроватного выполнения ЭИТ позволят клиницистам определять изменения аэрации в режиме реального времени и устранять их за счет подбора параметров вентиляции.[182]

Оценка механики легких в ходе ВЧ ИВЛ чаще всего выполняется при помощи традиционных пассивных методик, описанных ранее. Подобная практика вызвала обеспокоенность у ряда авторов, считающих, что технические особенности выполнения этих методик могут усиливать дерекрутмент и обеспечивать неадекватную информацию о состоянии паренхимы легких.[187] В исследовании Tingay и соавторов оценка кривой давление-объем проводилась без выполнения пассивного выдоха. С целью дальнейшей профилактики дерекрутмента авторы избегали полного сдувания легких ниже уровня давления закрытия. Другие исследователи предполагают, что высокая частота и скорость потока в ходе ВЧ ИВЛ ограничивают возможность получения точных параметров в ходе динамических измерений. В связи с этим были предприняты попытки для определения надежного способа оценки легочного комплайнса и выявления оптимального давления в дыхательных путях в ходе ВЧ ИВЛ. В исследованиях на животных с ОПЛ было продемонстрировано, что соотношение осциляторных давлений, представляющее собой соотношение между давлением на дистальном и проксимальном конце эндотрахеальной трубки, обратно пропорционально легочному комплайнсу.[188] Подбор mPaw, приводящий к минимальному значению соотношения осциляторных давлений, также сопровождается и лучшим значением комплайнса легких и оксигенации. Подбор mPaw до достижения минимального соотношения осциляторных давлений может оказаться надежным, неинвазивным способом оптимизации механики легких и оксигенации в ходе ВЧ ИВЛ. Низкочастотная форсированная осциляторная техника является еще одной экспериментальной методикой, позволяющей разделить механику легких на паренхиматозный компонент и компонент дыхательных путей, а также определить импеданс грудной клетки.[189] Мониторинг вибраций грудной клетки может обеспечить грубой информацией об изменениях комплайнса в ходе ВЧ ИВЛ. Осцилляторная сила обычно титруется до достижения вибраций от ключицы до средней трети бедра, и изменения этого компонента могут указывать на развитие обструкции, пневмоторакса или ухудшение механики любой этиологии.

Мониторинг системы дыхания при транспортировке

В ряде ситуаций (Гл. 79) возникает потребность во внутрибольничной транспортировке пациентов в критическом состоянии, а также больных, требующих проведения ИВЛ. К наиболее частым причинам транспортировки относится необходимость в проведении диагностических

и хирургических мероприятий. В ряде исследований была продемонстрирована высокая потребность в транспортировке пациентов в критическом состоянии.[190] Дети и пациенты травматологического профиля требуют более частых транспортировок для выполнения диагностических исследований, чем другие пациенты в критическом состоянии. Неудивительно, что транспортировка этих ослабленных пациентов может быть связана с рядом трудностей, начиная с неисправностей в работе оборудования и заканчивая такими неприятностями, как гипоксическое повреждение мозга или даже смерть. В исследованиях продемонстрировано большое разнообразие осложнений, возникающих во время транспортировки пациентов в критическом состоянии. Для осуществления безопасной транспортировки пациентов обычно требуется специализированное оборудование. В одном из исследований при оценке 125 транспортировок пациентов из ОИТ было показано, что 34% осложнений связано с неисправностью оборудования. К наиболее частым нарушениям в работе оборудования были отнесены дисконнекция ЭКГ электродов и критическое снижение заряда батареи монитора. [190]

Недостаточная согласованность по методам мониторинга, а также определению понятия «неблагоприятное явление», частично объясняет наличие существенных расхождений по частоте встречаемости осложнений в ходе транспортировки. Более того, лишь в нескольких исследованиях по оценке исхода сравнивали особенности проводимого в ходе транспортировки мониторинга. Давно известно, что транспортировка пациентов в критическом состоянии способствует увеличению риска развития сердечно-сосудистых и респираторных осложнений, как в ходе ее проведения, так и после нее.[191] Отмечено, что после внутрибольничной транспортировки повышается частота нарушений газообмена и даже развития пневмонии.[192,193] Гораздо реже возникают эпизоды аритмий, артериальной гипотензии, а также нарушения газового состава артериальной крови. У пациентов травматологического профиля были отмечены существенные вариации по частоте сердечных сокращений и уровню артериального давления в ходе их транспортировки для выполнения диагностических манипуляций.[194] Таким образом, в ходе транспортировки любых пациентов в критическом состоянии должен быть доступен постоянный мониторинг ЭКГ и артериального давления. Кроме того, следует использовать пульсоксиметрию, в связи с ее надежностью в предупреждении развития гипоксемии и нарушений газового состава артериальной крови. Существует хорошее правило: в ходе транспортировки пациента в критическом состоянии обеспечивайте ему мониторинг, максимально приближенный к получаемому в ОИТ. Количество осложнений снижается, когда персонал готов к встрече со сложностями, возникающими в ходе транспортировки.[195] В ходе проведения послеоперационной транспортировки гемодинамически нестабильных и пациентов в критическом состоянии следует обеспечить наличие сердечно-сосудистых препаратов, использующихся для оказания неотложной помощи. Проверка оборудования и перечня необходимых препаратов помогут убедиться в готовности к возникновению любых неблагоприятных событий в ходе транспортировки. Перед транспортировкой следует также получить подтверждение, что в месте назначения есть необходимое оборудование и медицинский персонал для принятия пациента.

Транспортировка пациентов на ИВЛ сопровождается повышенным риском нарушения защиты верхних дыхательных путей и последующим ухудшением газообмена. В ходе транспортировки таких больных необходимо иметь при себе все необходимое оборудование и препараты для экстренного обеспечения проходимости верхних дыхательных путей. Перед транспортировкой необходимо проверить адекватность подачи кислорода и работу тревог низкого давления. Большинство авторов рекомендует использовать аппараты ИВЛ в ходе транспортировки больного, так как в ходе ручной вентиляции может наблюдаться серьезная вариабельность таких показателей, как pH и напряжение CO_2.[196] При проведении ручной вентиляции также может наблюдаться бóльшая частота значимого ухудшения PaO_2/FiO_2 по сравнению с механической вентиляцией легких (p=0,056)[196]. В слепом исследовании на основании показателей капнографии, Tobias и соавт. отметили большую частоту непреднамеренной гипервентиляции в ходе внутрибольничной транспортировки заинтубированных детей.[197] Похожие результаты были обнаружены и в ходе транспортировки взрослых пациентов. Адекватного контроля уровня $PaCO_2$ при проведении ручной вентиляции можно добиться за счет мониторинга P_{ETCO2}[198] и V_T. Результаты этих исследований способствовали тому, что многие эксперты стали рекомендовать контроль P_{ETCO2} в качестве дополнения к стандартному мониторингу у пациентов высокого риска, требующих более оптимального уровня вентиляции.

Очевидным противопоказанием к транспортировке пациентов в критическом состоянии является невозможность обеспечения адекватной оксигенации и вентиляции, как в ходе самой транспортировки, так и в месте назначения. Нестабильная гемодинамика или невозможность обеспечить мониторинг сердечно-сосудистой системы в ходе эвакуации является основанием для того, чтобы отложить или отменить транспортировку. Для того, чтобы принять решение об оправданности транспортировки, необходимо оценить соотношение польза/риск для конкретного пациента. Выполнение подобной оценки может быть наиболее эффективным способом избежать нежелательных явлений в ходе транспортировки. Indek и соавт. продемонстрировали, что у 68% пациентов травматологического профиля в ходе осуществления их транспортировки с целью выполнения диагностических исследований наблюдались серьезные физиологические изменения, в то время как только у 24% больных выполнение подобных исследований привело к изменению лечебной тактики.[199] Развитие все более сложных портативных устройств позволяет провести большинство диагностических и лечебных процедур альтернативным способом непосредственно у постели пациента.

Литература

1. deMicheli A: [Regarding respiration and the so-called «animal heat." A historical sketch.] Rev Invest Clin 53:462-467, 2001.
2. Haldane JS, Priestley JG: The regulation of the lung-ventilation. J Physiol 32:225-266, 1905.
3. Nunn JF: Alveolar air equations. Anesthesiology 85:946, 1996.
4. Frank SM, Fleisher LA, Olson KF, et al: Multivariate determinants of early postoperative oxygen consumption in elderly patients. Effects of shivering, body temperature, and gender. Anesthesiology 83:241-249, 1995.
5. Riley RL, Lilienthal JL, Proemmel DO, Franke RE: On the determination of the physiologically effective pressures of oxygen and carbon dioxide. Am J Physiol 147:191-198, 1946.
6. Story DA: Alveolar oxygen partial pressure, alveolar carbon dioxide partial pressure, and the alveolar gas equation. Anesthesiology 84:1011, 1996.
7. Hlastala MP: Ventilation/perfusion: From the bench to the patient. Cardiologia 41:405-415, 1996.
8. Filley GF, MacIntosh DJ, Wright GW: Carbon monoxide uptake and pulmonary diffusing capacity in normal subjects at rest and during exercise. J Clin Invest 33:530-539, 1954.
9. Lumb AB: Nunn's Applied Respiratory Physiology, 6th ed. Elsevier, Butterworth Heinemann, 2005, pp 140, 125-126, 128-129.
10. Jones JG, Jones SE: Discriminating between the effect of shunt and reduced $\dot{V}_A/\dot{Q}$ on arterial oxygen saturation is particularly useful in clinical practice. J Clin Monit Comput 16:337-350, 2000.
11. Hlastala MP, Glenny RW: Vascular structure determines pulmonary blood flow distribution. News Physiol Science 14:182-186, 1999.
12. Lundquist H, Hedenstierna G, Strandberg A, et al: CT-assessment of dependent lung densities in man during general anesthesia. Acta Radiol 36:626-632, 1995.
13. Warner DO, Warner MA, Ritman EL: Atelectasis and chest wall shape during halothane anesthesia. Anesthesiology 85:49-59, 1996.
14. Wagner PD, Laravuso RB, Uhl RR, West JB: Continuous distributions of ventilation-perfusion ratios in normal subjects breathing air and 100 per cent O_2. J Clin Invest 54:54-68, 1974.
15. Hope DA, Jenkins BJ, Willis N, et al: Non-invasive estimation of venous admixture: Validation of a new formula. Br J Anaesth 74:538-543, 1995.
16. Feihl F, Eckert P, Brimioulle S, et al: Permissive hypercapnia impairs pulmonary gas exchange in the acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 162:209-215, 2000.
17. Hachenberg T, Tenling A, Nyström SO, et al: Ventilation-perfusion inequality in patients undergoing cardiac surgery. Anesthesiology 80:509-529, 1994.
18. Andersson L, Lagerstrand L, Thörne A, et al: Effect of CO_2 pneumoperitoneum on ventilation-perfusion relationships during laparoscopic cholecystectomy. Acta Anaesthesiol Scand 46:552-560, 2002.
19. Tokics L, Hedenstierna G, Svensson L, et al: $\dot{V}/\dot{Q}$ distribution and correlation to atelectasis in anesthetized paralyzed humans. J Appl Physiol 81:1822-1833, 1996.
20. Severinghaus JW, Bradley AF: Electrodes of blood Po_2 and Pco_2 determination. J Appl Physiol 13:515-520, 1958.
21. Clark LC Jr, Wolf R, Granger D, Taylor Z: Continuous recording of blood oxygen tension by polarography. J Appl Physiol 6:189-193, 1953.
22. Severinghaus JW: First electrodes for blood Po_2 and Pco_2 determination. J Appl Physiol 97:1599-1600, 2004.
23. Severinghaus JW, Astrup P, Murray JF: Blood gas analysis and critical care medicine. Am J Respir Crit Care Med 157:S114-S122, 1998.
24. Schmidt C, Müller–Plathe O: Stability of Po_2, Pco_2 and pH in heparinized whole blood samples: Influence of storage temperature with regard to leukocyte count and syringe material. Eur J Clin Chem Clin Biochem 30:767-773, 1992.
25. Robertson PW, Hart BB: Assessment of tissue oxygenation. Respir Care Clin N Am 5:221-263, 1999.
26. Lubbers DW, Opitz N: The pco_2-/po_2-optode: A new probe for measurement of pco_2 or po_2 in fluids and gases (authors' transl). Z Naturforsch [C] 30:532-533, 1975.
27. Bland JM, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet 1:307-310, 1986.
28. Ganter M, Zollinger A: Continuous intravascular blood gas monitoring: Development, current techniques, and clinical use of a commercial device. Br J Anaesth 91:397-407, 2003.
29. Ganter MT: Accuracy and performance of a modified continuous intravascular blood gas monitoring device during thoracoscopic surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 18:587-591, 2004.
30. Weiss IK, Fink S, Harrison R, et al: Clinical use of continuous arterial blood gas monitoring in the pediatric intensive care unit. Pediatrics 103:440-445, 1999.
31. Coule LW, Truemper EJ, Steinhart CM, Lutin WA: Accuracy and utility of a continuous intra-arterial blood gas monitoring system in pediatric patients. Crit Care Med 29:420-426, 2001.
32. Hatherill M, Tibby SM, Durward A, et al: Continuous intra-arterial blood-gas monitoring in infants and children with cyanotic heart disease. Br J Anaesth 79:665-667, 1997.
33. Venkatesh B, Pigott DW, Fernandez A, Hendry SP: Continuous measurement of arterial blood gas status during total hip replacement: A prospective study. Anaesth Intensive Care 24:334-341, 1996.
34. Larson CP Jr, Vender J, Seiver A: Multisite evaluation of a continuous intraarterial blood gas monitoring system. Anesthesiology 81:543-552, 1994.
35. Aschkenasy SV, Hofer CK, Zalunardo MP, et al: Patterns of changes in arterial Po_2 during one-lung ventilation: A comparison between patients with severe pulmonary emphysema and patients with preserved lung function. J Cardiothorac Vasc Anesth 19:479-484, 2005.
36. Pavlidis T, Papaziogas B, Vretzakis G, et al: Continuous monitoring of arterial blood gases and pH during laparoscopic cholecystectomy using a Paratrend sensor. Minerva Chir 57:17-22, 2002.
37. Severinghaus JW: Takuo Aoyagi: Discovery of pulse oximetry. Anesth Analg 105(6 Suppl):S1-S4, 2007.
38. Wouters PF, Gehring H, Meyfroid G, et al: Accuracy of pulse oximeters: The European multicenter trial. Anesth Analg 94:S13-S16, 2002.
39. Hannhart B, Haberer JP, Saunier C, Laxenaire MC: Accuracy and precision of fourteen pulse oximeters. Eur Respir J 4:115-122, 1991.
40. Tobin RM, Pologe JA, Batchelder PB: A characterization of motion affecting pulse oximetry in 350 patients. Anesth Analg 94:S54-S61, 2002.
41. Bebout DE, Mannheimer PD, Wun CC: Site-dependent differences in the time t o detect changes in saturation during low perfusion [abstract]. Crit Care Med 29:A115, 2001.
42. Welch JP, DeCesare R, Hess D: Pulse oximetry: Instrumentation and clinical application. Respir Care 35:584-601, 1990.
43. Salyer JW: Neonatal and pediatric pulse oximetry. Respir Care 48:386-396, 2003.
44. Jay GD, Hughes L, Renzi FP: Pulse oximetry is accurate in acute anemia from hemorrhage. Ann Emerg Med 24:32-35, 1994.
45. Severinghaus JW, Koh SO: Effect of anemia on pulse oximeter accuracy at low saturation. J Clin Monit 6:85-88, 1990.
46. Ralston AC, Webb RK, Runciman WB: Potential errors in pulse oximetry. III: Effects of interferences, dyes, dyshaemoglobins and other pigments. Anaesthesia 46:291-295, 1991.
47. Craft JA, Alessandrini E, Kenney LB, et al: Comparison of oxygenation measurements in pediatric patients during sickle cell crises. J Pediatr 124:93-95, 1994.
48. Katoh R, Miyake T, Arai T: Unexpectedly low pulse oximeter readings in a boy with unstable hemoglobin Köln. Anesthesiology 80:472-474, 1994.
49. Next-generation pulse oximetry. Health Devices 32:47-87, 2003.
50. Bohnhorst B, Poets CF: Major reduction in alarm frequency with a new pulse oximeter. Intensive Care Med 24:277-278, 1998.
51. Irita K, Kai Y, Akiyoshi K, et al: Performance evaluation of a new pulse oximeter during mild hypothermic cardiopulmonary bypass. Anesth Analg 96:11-14, 2003.
52. Durban CG, Rostow SK: Advantages of new technology pulse oximetry with adults in extremis. Anesth Analg 94:S81-S83, 2002.
53. O'Malley GF: Non-invasive carbon monoxide measurement is not accurate. Ann Emerg Med 48:477-478, 2006.
54. Suner S, Partridge R, Sucov A, et al: Non-invasive screening for carbon monoxide toxicity in the emergency department is valuable. Ann Emerg Med 49:718-719, author reply 719, 2007.
55. Barker SJ, Curry J, Redford D, Morgan S: Measurement of carboxyhemoglobin and methemoglobin by pulse oximetry: A human volunteer study. Anesthesiology 107:892-897, 2007.
56. Dassel ACM, Graaff R, Sikkema M, et al: Reflectance pulse oximetry at the forehead improves by pressure on the probe. J Clin Monit 11:237-244, 1995.
57. East CE, Brennecke SP, King JF, et al: The effect of intrapartum fetal pulse oximetry, in the presence of a nonreassuring fetal heart rate pattern, on operative delivery rates: A multicenter, randomized, controlled trial (the FOREMOST trial). Am J Obstet Gynecol 194:606.e1-606.e16, 2006.
58. Kyriacou PA, Powell SL, Jones DP, Langford RM: Evaluation of oesophageal pulse oximetry in patients undergoing cardiothoracic surgery. Anaesthesia 58:422-427, 2003.
59. Fournell A, Schwarte LA, Scheeren TW, et al: Assessment of microvascular oxygen saturation in gastric mucosa in volunteers breathing continuous positive airway pressure. Crit Care Med 31:1705-1710, 2003.
60. Nijland R, Jongsma HW, van den Berg PP, et al: The effects of pulsating arteries on reflectance pulse oximetry: Measurements in adults and neonates. J Clin Monit 11:118-122, 1995.
61. Moller JT, Pederson T, Rasmussen LS: Randomized evaluation of pulse oximetry in 20,802 patients: I. Design, demography, pulse oximetry failure rate, and overall complication rate. Anesthesiology 78:436-444, 1993.
62. Young D, Griffiths J: Clinical trials of monitoring in anaesthesia, critical care and acute ward care: A review. Br J Anaesth 97:39-45, 2006.
63. Ochroch EA, Russell MW, Hanson WC 3rd et al: The impact of continuous pulse oximetry monitoring on intensive care unit admissions from a postsurgical care floor. Anesth Analg 102:868-

875, 2006.
64. Moller JT, Johannessen NN, Espersen K, et al: Randomized evaluation of pulse oximetry in 20,802 patients: II. Perioperative events and postoperative complications. Anesthesiology 78:445-453, 1993.
65. Wheatley RG, Shepherd D, Jackson IJ, et al: Hypoxaemia and pain relief after upper abdominal surgery: Comparison of i.m. and patient-controlled analgesia. Br J Anaesth 69:558-561, 1992.
66. Rosenberg J, Oturai P, Erichsen CJ, et al: Effect of general anesthesia and major versus minor surgery on late postoperative episodic and constant hypoxemia. J Clin Anesth 6:212-216, 1994.
67. Gill NP, Wright B, Reilly CS: Relationship between hypoxaemic and cardiac ischaemic events in the perioperative period. Br J Anaesth 68:471-473, 1992.
68. Jubran A, Tobin MJ: Reliability of pulse oximetry in titrating supplemental oxygen therapy in ventilator-dependent patients. Chest 97:1420-1425, 1990.
69. Bierman MI, Stein KL, Snyder JV: Pulse oximetry in the postoperative care of cardiac surgical patients: A randomized controlled trial. Chest 102:1367-1370, 1992.
70. Shamir M, Eidelman LA, Floman Y, et al: Pulse oximetry plethysmographic waveform during changes in blood volume. Br J Anaesth 82:178-181, 1999.
71. Monnet X, Lamia B, Teboul JL: Pulse oximeter as a sensor of fluid responsiveness: Do we have our finger on the best solution? Crit Care 9:429-430, 2005.
72. Michard F, Boussat S, Chemla D, et al: Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. Am J Respir Crit Care Med 162:134-138, 2000.
73. Cannesson M, Besnard C, Durand PG, et al: Relation between respiratory variations in pulse oximetry plethysmographic waveform amplitude and arterial pulse pressure in ventilated patients. Crit Care 9:R562-R568, 2005.
74. Cannesson M, Attof Y, Rosamel P, et al: Respiratory variations in pulse oximetry plethysmographic waveform amplitude to predict fluid responsiveness in the operating room. Anesthesiology 106:1105-1111, 2007.
75. Feissel M, Teboul JL, Merlani P, et al: Plethysmographic dynamic indices predict fluid responsiveness in septic ventilated patients. Intensive Care Med 33:993-999, 2007.
76. Shelley KH, Jablonka DH, Awad AA, et al: What is the best site for measuring the effect of ventilation on the pulse oximeter waveform? Anesth Analg 103:372-377, 2006.
77. Mowafi HA: The efficacy of plethysmographic pulse wave amplitude as an indicator for intravascular injection of epinephrine-containing epidural test dose in anesthetized adults. Anesth Analg 101:1506-1511, 2005.
78. Uemura A, Yagihara M, Miyabe M: Pulse oximeter perfusion index as a predictor for the effect of pediatric epidural block. Anesthesiology 105:A1354, 2006.
79. Hager H, Church S, Mandadi G, et al: The perfusion index measured by a pulse oximeter indicates pain stimuli in anesthetized volunteers. Anesthesiology 101:A514, 2004.
80. Beal AL, Cerra FB: Multiple organ failure syndrome in the 1990s: Systemic inflammatory response and organ dysfunction. JAMA 271:226-233, 1994.
81. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al, for the Early Goal–Directed Therapy Collaborative Group: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 345:1368-1377, 2001.
82. Räsänen J, Downs JB, DeHaven B: Titration of continuous positive airway pressure by real-time dual oximetry. Chest 92:853-856, 1987.
83. Connett RJ, Honig CR, Gayeski TE, Brooks GA: Defining hypoxia: A systems view of Vo_2, glycolysis, energetics, and intracellular Po_2. J Appl Physiol 68:833-842, 1990.
84. Dings J, Meixensberger J, Jager A, Roosen K: Clinical experience with 118 brain tissue oxygen partial pressure catheter probes. Neurosurgery 43:1082-1095, 1998.
85. Hockel M, Knoop C, Schlenger K, et al: Intratumoral po_2 predicts survival in advanced cancer of the uterine cervix. Radiother Oncol 26:45-50, 1993.
86. McCormick PW, Stewart M, Goetting MG, et al: Noninvasive cerebral optical spectroscopy for monitoring cerebral oxygen delivery and hemodynamics. Crit Care Med 19:89-97, 1991.
87. Kavanagh MC, Tsang V, Chow S, et al: A comparison in individual murine tumors of techniques for measuring oxygen levels. Int J Radiat Oncol Biol Phys 44:1137-1146, 1999.
88. Barnes PJ, Liew FY: Nitric oxide and asthmatic inflammation. Immunol Today 16:128-130, 1995.
89. Gabriele C, Nieuwhof EM, Van Der Wiel EC, et al: Exhaled nitric oxide differentiates airway diseases in the first two years of life. Pediatr Res 60:461-465, 2006.
90. Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM: Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. Chest 123:751-756, 2003.
91. Purtz EP, Hess D, Kacmarek RM: Evaluation of electrochemical nitric oxide and nitrogen dioxide analyzers suitable for use during mechanical ventilation. J Clin Monit 13:25-34, 1997.
92. Strauss JM, Krohn S, Sümpelmann R, et al: Evaluation of two electrochemical monitors for measurement of inhaled nitric oxide. Anaesthesia 51:151-154, 1996.
93. Bernareggi M, Cremona G: Measurement of exhaled nitric oxide in humans and animals. Pulm Pharmacol Ther 12:331-352, 1999.
94. Etches PC, Harris ML, McKinley R, Finer NN: Clinical monitoring of inhaled nitric oxide: Comparison of chemiluminescent and electrochemical sensors. Biomed Instrum Technol 29:134-140, 1995.
95. Roller C, Namjou K, Jeffers J, et al: Simultaneous NO and CO_2 measurement in human breath with a single IV–VI mid-infrared laser. Opt Lett 27:107-109, 2002.
96. Nishimura M, Imanaka H, Uchiyama A, et al: Nitric oxide (NO) measurement accuracy. J Clin Monit 13:241-248, 1997.
97. Shibutani K, Muraoka M, Shirasaki S, et al: Do changes in end-tidal Pco_2 quantitatively reflect changes in cardiac output? Anesth Analg 79:829-833, 1994.
98. Tavernier B, Rey D, Thevenin D, et al: Can prolonged expiration manoeuvres improve the prediction of arterial Pco_2 from end-tidal Pco_2? Br J Anaesth 78:536-540, 1997.
99. Bhavani–Shankar K, Kumar AY, Moseley HS, Ahyee–Hallsworth R: Terminology and the current limitations of time capnography: A brief review. J Clin Monit 11:175-182, 1995.
100. Rich GF, Sconzo JM: Continuous end-tidal CO_2 sampling within the proximal endotracheal tube estimates arterial CO_2 tension in infants. Can J Anaesth 38:201-203, 1991.
101. Bhavani–Shankar K: Negative arterial to end-tidal CO_2 gradients in children. Can J Anaesth 41:1125-1126, 1994.
102. Kwetny I, Finucane BT: Negative arterial to end-tidal carbon dioxide gradient: An additional sign of malignant hyperthermia during desflurane anesthesia. Anesth Analg 102:815-817, 2006.
103. Breen PH, Mazumdar B, Skinner SC: Comparison of end-tidal Pco_2 and average alveolar expired Pco_2 during positive end-expiratory pressure. Anesth Analg 82:368-373, 1996.
104. Fletcher R: Relationship between alveolar dead-space and arterial oxygenation in children with congenital cardiac disease. Br J Anaesth 62:168-176, 1989.
105. Breen PH, Bradley PJ: Carbon dioxide spirogram (but not capnogram) detects leaking inspiratory valve in a circle circuit. Anesth Analg 85:1372-1376, 1997.
106. Verschuren F, Heinonen E, Clause D, et al: Volumetric capnography as a bedside monitoring of thrombolysis in major pulmonary embolism. Intensive Care Med 30:2129-2132, 2004.
107. Sanders AB: Capnometry in emergency medicine. Ann Emerg Med 18:1287-1290, 1989.
108. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al: Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. JAMA 282:54-61, 1999.
109. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. N Engl J Med 342:1301-1308, 2000.
110. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS: Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. Am J Respir Crit Care Med 149:1327-1334, 1994.
111. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al: Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 338:347-354, 1998.
112. Maggiore SM, Jonson B, Richard JC, et al: Alveolar derecruitment at decremental positive end-expiratory pressure levels in acute lung injury: Comparison with the lower inflection point, oxygenation, and compliance. Am J Respir Crit Care Med 164:795-801, 2001.
113. Rimmensberger PC, Pristine G, Mullen BM, et al: Lung recruitment during small tidal volume ventilation allows minimal positive end-expiratory pressure without augmenting lung injury. Crit Care Med 27:1940-1945, 1999.
114. Roupie E, Dambrosio M, Servillao G, et al: Titration of tidal volume and induced hypercapnia in acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 152:121-128, 1995.
115. Hickling KG: Best compliance during a decremental, but not incremental, positive end-expiratory pressure trial is related to open-lung positive end-expiratory pressure: A mathematical model of acute respiratory distress syndrome lungs. Am J Respir Crit Care Med 163:69-78, 2001.
116. Marini JJ, Gattinoni L: Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: A consensus of two. Crit Care Med 32:250-255, 2004.
117. Mergoni M, Volpi A, Bricchi C, Rossi A: Lower inflection point and recruitment with PEEP in ventilated patients with acute respiratory failure. J Appl Physiol 91:441-450, 2001.
118. van Genderingen HR, van Vught AJ, Duval EL, et al: Attenuation of pressure swings along the endotracheal tube is indicative of optimal distending pressure during high-frequency oscillatory ventilation in a model of acute lung injury. Pediatr Pulmonol 33:429-436, 2002.
119. Tingay DG, Mills JF, Morley CJ, et al: The deflation limb of the pressure-volume relationship in infants during high-frequency ventilation. Am J Respir Crit Care Med 173:414-420, 2006.
120. Suh GY, Koh Y, Chung MP, et al: Repeated derecruitments accentuate lung injury during mechanical ventilation. Crit Care Med 30:1848-1853, 2002.
121. Fujino Y, Goddon S, Dolhnikoff M, et al: Repetitive high-pressure recruitment maneuvers required to maximally recruit lung in a sheep model of acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 29:1579-1586, 2001.

122. Ranieri VM, Giuliani R, Fiore T, et al: Volume-pressure curve of the respiratory system predicts effects of PEEP in ARDS: «Occlusion» versus «constant flow» technique. Am J Respir Crit Care Med 149:19-27, 1994.
123. Albaiceta GM, Piacentini E, Villagrá A, et al: Application of continuous positive airway pressure to trace static pressure-volume curves of the respiratory system. Crit Care Med 31:2514-2519, 2003.
124. Suter PM, Fairley B, Isenberg MD: Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. N Engl J Med 292:284-289, 1975.
125. Gunnarsson L, Tokics L, Gustavsson H, Hedenstierna G: Influence of age on atelectasis formation and gas exchange impairment during general anaesthesia. Br J Anaesth 66:423-432, 1991.
126. Tokics L, Hedenstierna G, Strandberg A, et al: Lung collapse and gas exchange during general anesthesia: Effects of spontaneous breathing, muscle paralysis, and positive end-expiratory pressure. Anesthesiology 66:157-167, 1987.
127. Pelosi P, Ravagnan I, Giurati G, et al: Positive end-expiratory pressure improves respiratory function in obese but not in normal subjects during anesthesia and paralysis. Anesthesiology 91:1221-1231, 1999.
128. Tusman G, Böhm SH, Vazquez de Anda GF, et al: Alveolar recruitment strategy improves arterial oxygenation during general anaesthesia. Br J Anaesth 82:8-13, 1999.
129. Dyhr T, Laursen N, Larsson A: Effects of lung recruitment maneuver and positive end-expiratory pressure on lung volume, respiratory mechanics and alveolar gas mixing in patients ventilated after cardiac surgery. Acta Anaesthesiol Scand 46:717-725, 2002.
130. Papadakos PJ, Lachmann B: The open lung concept of alveolar recruitment can improve outcome in respiratory failure and ARDS. Mt Sinai J Med 69:73-77, 2002.
131. Grasso S, Mascia L, Del Turco M, et al: Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. Anesthesiology 96:795-802, 2002.
132. Schreiter D, Reske A, Stichert B, et al: Alveolar recruitment in combination with sufficient positive end-expiratory pressure increases oxygenation and lung aeration in patients with severe chest trauma. Crit Care Med 32:968-975, 2004.
133. Talmor D, Sarge T, Legedza A, et al: Cytokine release following recruitment maneuvers. Chest 132:1434-1439, 2007.
134. Reis Miranda D, Klompe L, Mekel J, et al: Open lung ventilation does not increase right ventricular outflow impedance: An echo-Doppler study. Crit Care Med 34:2555-2560, 2006.
135. Gattinoni L, Caironi P, Valenza F, Carlesso E: The role of CT-scan studies for the diagnosis and therapy of acute respiratory distress syndrome. Clin Chest Med 27:559-570, 2006.
136. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al: Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 354:1775-1786, 2006.
137. Levy MM: PEEP in ARDS—how much is enough? N Engl J Med 351:389-391, 2004.
138. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR: What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? Am J Respir Crit Care Med 164:1701-1711, 2001.
139. van Genderingen HR, van Vught AJ, Jansen JR: Estimation of regional volume changes by electrical impedance pressure tomography during a pressure-volume maneuver. Intensive Care Med 29:233-240, 2003.
140. Frerichs I, Dargaville PA, Dudykevych T, Rimensberger PC: Electrical impedance tomography: A method for monitoring regional lung aeration and tidal volume distribution. Intensive Care Med 29:2312-2316, 2003.
141. Gattinoni L, D'Andrea L, Pelosi P, et al: Regional effects and mechanism of positive end-expiratory pressure in early respiratory distress syndrome. JAMA 269:2122-2127, 1993.
142. Victorino JA, Borges JB, Okamato VN, et al: Imbalances in regional lung ventilation: A validation study on electrical impedance tomography. Am J Respir Crit Care Med 169:791-800, 2004.
143. Kacmarek RM, Cycyk–Chapman MC, Young–Palazzo PJ, Romagnoli DM: Comparison of two techniques for the determination of maximal inspiratory pressure (MIP) in mechanically ventilated patients. Respir Care 39:868-878, 1989.
144. Yang KL, Tobin MJ: A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. N Engl J Med 324:1445-1450, 1991.
145. Stewart TE: Establishing an approach to mechanical ventilation. Can Respir J 3:403-408, 1996.
146. Benditt JO: Esophageal and gastric pressure measurements. Respir Care 50:68-75, discussion 75-77, 2005.
147. Roussos C, Zakynthinos S: Fatigue of the respiratory muscles. Intensive Care Med 22:134-155, 1996.
148. Bellani G, Patroniti N, Weismann D, et al: Measurement of pressure-time product during spontaneous assisted breathing by rapid interrupter technique. Anesthesiology 106:484-490, 2007.
149. Pesenti A, Pelosi P, Foti G, et al: An interrupter technique for measuring respiratory mechanics and the pressure generated by respiratory muscles during partial ventilatory support. Chest 102:918-923, 1992.
150. Wysocki M, Brunner JX: Closed-loop ventilation: An emerging standard of care? Crit Care Clin 23:223-240, ix, 2007.
151. Arnal JM, Nafati C, Wysocki M, et al: Utilization of adaptive support ventilation (ASV) in a polyvalent intensive care unit [abstract]. Intensive Care Med 30:S84, 2004.
152. Catley DM, Thornton C, Jordan C, et al: Pronounced, episodic oxygen desaturation in the postoperative period: Its association with ventilatory pattern and analgesic regimen. Anesthesiology 63:20-28, 1985.
153. Nilsson L, Johansson A, Kalman S: Monitoring of respiratory rate in postoperative care using a new photoplethysmographic technique. J Clin Monit Comput 16:309-315, 2000.
154. Wiklund L, Hök B, Ståhl K, Jordeby–Jönsson A: Postanesthesia monitoring revisited: Frequency of true and false alarms from different monitoring devices. J Clin Anesth 6:182-188, 1994.
155. Hök B, Wiklund L, Henneberg S: A new respiratory rate monitor: Development and initial clinical experience. Int J Clin Monit Comput 10:101-107, 1993.
155a. Werthammer J, Krasner J, DiBenedetto J, Stark A: Apnea monitoring by acoustic detection of airflow. Pediatrics 71:53-55, 1983.
156. Tatara T, Tsuzaki K: An apnea monitor using a rapid-response hygrometer. J Clin Monit 13:5-9, 1997.
157. Folke M, Granstedt F, Hök B, Scheer H: Comparative provocation test of respiratory monitoring methods. J Clin Monit Comput 17:97-103, 2002.
158. Roback K, Nelson N, Johansson A, et al: A new fiberoptical respiratory rate monitor for the neonatal intensive care unit. Pediatr Pulmonol 39:120-126, 2005.
158a. George CF, Millar TW, Kryger MH: Identification and quantification of apneas by computer-based analysis of oxygen saturation. Am Rev Respiratory Disease 137:1238, 1988.
159. Lange NR, Schuster DP: The measurement of lung water. Crit Care 3:R19-R24, 1999.
160. Katzenelson R, Perel A, Berkenstadt H, et al: Accuracy of transpulmonary thermodilution versus gravimetric measurement of extravascular lung water. Crit Care Med 32:1550-1554, 2004.
161. Fernández–Mondéjar E, Guerrero–López F, Colmenero M: How important is the measurement of extravascular lung water? Curr Opin Crit Care 13:79-83, 2007.
162. Forster BB, Muller NL, Mayo JR, et al: High-resolution computed tomography of experimental hydrostatic pulmonary edema. Chest 101: 1434-1437, 1992.
163. Scillia P, Delcroix M, Lejeune P, et al: Hydrostatic pulmonary edema: Evaluation with thin-section CT in dogs. Radiology 211:161-168, 1999.
164. Agricola E, Bove T, Oppizzi M, et al: «Ultrasound comet-tail images»: A marker of pulmonary edema: A comparative study with wedge pressure and extravascular lung water. Chest 127:1690-1695, 2005.
165. Serizawa S, Suzuki T, Niino H, et al: Using $H_2{}^{15}O$ and $C^{15}O$ in noninvasive pulmonary measurements. Chest 106:1145-1151, 1994.
166. Caruthers SD, Paschal CB, Pou NA, et al: Regional measurements of pulmonary edema by using magnetic resonance imaging. J Appl Physiol 84:2143-2153, 1998.
167. Freimark D, Arad M, Sokolover R, et al: Monitoring lung fluid content in CHF patients under intravenous diuretics treatment using bio-impedance measurements. Physiol Meas 28:S269-S277, 2007.
168. Fernandez–Mondejar E, Rivera–Ferna'ndez R, García–Delgado M, et al: Small increases in extravascular lung water are accurately detected by transpulmonary thermodilution. J Trauma 59:1420-1424, 2005.
169. Chan KP, Stewart TE, Mehta S: High-frequency oscillatory ventilation for adult patients with ARDS. Chest 131:1907-1916, 2007.
170. High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants. The HIFI Study Group. N Engl J Med 320:88-93, 1989.
171. Bollen CW, Uiterwaal CS, van Vught AJ: Cumulative metaanalysis of high-frequency versus conventional ventilation in premature neonates. Am J Respir Crit Care Med 168:1150-1155, 2003.
172. Mehta S, Lapinsky SE, Hallett DC, et al: Prospective trial of high-frequency oscillation in adults with acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 29:1360-1369, 2001.
173. Derdak S, Mehta S, Stewart TE, et al: Multicenter Oscillatory Ventilation for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (MOAT) Study Investigators: High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: A randomized, controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 166:801-808, 2002.
174. Berkenbosch JW, Tobias JD: Transcutaneous carbon dioxide monitoring during high-frequency oscillatory ventilation in infants and children. Crit Care Med 30:1024-1027, 2002.
175. Clark RH: High-frequency ventilation. J Pediatr 124:661-670, 1994.
176. Nishimura M, Imanaka H, Tashiro C, et al: Capnometry during high-frequency oscillatory ventilation. Chest 101:1681-1683, 1992.
177. Frietsch T, Krafft P, Becker HD, et al: Intermittent capnography during high-frequency jet ventilation for prolonged rigid bronchoscopy. Acta Anaesthesiol Scand 44:391-397, 2000.
178. Berkenbosch JW, Lam J, Burd RS, Tobias JD: Noninvasive monitoring of carbon dioxide during mechanical ventilation in older children: End-tidal versus transcutaneous techniques. Anesth Analg 92:1427-1431, 2001.
179. Rouby JJ, Puybasset L, Cluzel P, et al: Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. II. Physiological correlations and definition of an ARDS Severity Score. CT Scan ARDS Study Group. Intensive Care Med

26:1046-1056, 2000.
180. Puybasset L, Gusman P, Muller JC, et al: Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. III. Consequences for the effects of positive end-expiratory pressure. CT Scan ARDS Study Group. Intensive Care Med 26:1215-1227, 2000.
181. Brazelton TB III, Watson KF, Murphy M, et al: Identification of optimal lung volume during high-frequency oscillatory ventilation using respiratory inductive plethysmography. Crit Care Med 29:2349-2359, 2001.
182. Wolf G, Arnold J: Noninvasive assessment of lung volume: Respiratory inductance plethysmography and electrical impedance tomography. Crit Care Med 33(Suppl):S163-S169, 2005.
183. Gothberg S, Parker TA, Griebel J, et al: Lung volume recruitment in lambs during high-frequency oscillatory ventilation using respiratory inductive plethysmography. Pediatr Res 49:38-44, 2001.
184. Brazelton TB III, Watson KF, Murphy M, et al: Identification of optimal lung volume during high frequency oscillatory ventilation using respiratory inductive plethysmography. Crit Care Med 29:2349-2359, 2001.
185. Tingay DG, Mills JF, Morley CJ, et al: The deflation limb of the pressure-volume relationship in infants during high-frequency ventilation. Am J Respir Crit Care Med 173:414-420, 2006.
186. Lachmann B: Open up the lung and keep the lung open. Intensive Care Med 18:319-321, 1992.
187. Kalenga M, Battisti O, François A, et al: High-frequency oscillatory ventilation in neonatal RDS: Initial volume optimization and respiratory mechanics. J Appl Physiol 84:1174-1177, 1998.
188. Pillow JJ: High-frequency oscillatory ventilation: Mechanisms of gas exchange and lung mechanics. Crit Care Med 33(3 Suppl):S135-S141, 2005.
189. Pillow JJ, Sly PD, Hantos Z: Monitoring of lung volume recruitment and derecruitment using oscillatory mechanics during high-frequency oscillatory ventilation in the preterm lamb. Pediatr Crit Care Med 5:172-180, 2004.
190. Smith I, Fleming S, Cernaianu A: Mishaps during transport from the intensive care unit. Crit Care Med 18:278-281, 1990.
191. Waydhas C, Schneck G, Duswald KH: Deterioration of respiratory function after intrahospital transport of critically ill surgical patients. Intensive Care Med 21:784-789, 1995.
192. Kollef MH, Von Harz B, Prentice D, et al: Patient transport from intensive care increases the risk of developing ventilator-associated pneumonia. Chest 112:765-773, 1997.
193. Bercault N, Wolf M, Runge I, et al: Intrahospital transport of critically ill ventilated patients: A risk factor for ventilator-associated pneumonia—a matched cohort study. Crit Care Med 33:2471-2478, 2005.
194. Hurst JM, Davis K Jr, Johnson DJ, et al: Cost and complications during in-hospital transport of critically ill patients: A prospective cohort study. J Trauma 33:582-585, 1992.
195. Szem JW, Hydo LJ, Fischer E, et al: High-risk intrahospital transport of critically ill patients: Safety and outcome of the necessary «road trip." Crit Care Med 23:1660-1666, 1995.
196. Nakamura T, Fujino Y, Uchiyama A, et al: Intrahospital transport of critically ill patients using ventilator with patient-triggering function. Chest 123:159-164, 2003.
197. Tobias JD, Lynch A, Garrett J: Alterations of end-tidal carbon dioxide during the intrahospital transport of children. Pediatr Emerg Care 12:249-251, 1996.
198. Palmon SC, Liu M, Moore LE, Kirsch JR: Capnography facilitates tight control of ventilation during transport. Crit Care Med 24:608-611, 1996.
199. Indeck M, Peterson S, Smith J, Brotman S: Risk, cost, and benefit of transporting ICU patients for special studies. J Trauma 28:1020-1025, 1988.

Mark Stafford–Smith, Andrew Shaw и Solomon Aronson
Перевод А.И. Ленькина
Редактор перевода В.В. Кузьков

45 Мониторинг функции почек

Ключевые моменты

1. Периоперационное острое повреждение почек (ОПП) встречается достаточно часто и сопровождается чрезвычайно высокой частотой осложнений и летальных исходов.
2. Механизмы ОПП являются комплексными и включают в себя воздействие ишемии/реперфузии, воспаления и эффекты токсинов.
3. Динамическая оценка почечной гемодинамики, канальцевой функции или патогенеза периоперационной почечной дисфункции не нашла широкого применения в клинической практике. Единственным доступным в клинической практике методом мониторинга функции почек остается непрямая оценка, основанная на измерении концентрации креатинина сыворотки.
4. Интраоперационный мониторинг темпа диуреза зависит от большого количества факторов и является слабочувствительным и недостоверным методом оценки риска почечной дисфункции.
5. Биохимические показатели и индексы, такие как азот мочевины крови, концентрация креатинина, фракция экскреции натрия и клиренс свободной воды являются поздними индикаторами ухудшения функции почек и не позволяют четко определить причину почечного повреждения.
6. Клиренс креатинина является наиболее чувствительным и специфичным клиническим методом определения функции почек, однако он ограничен во времени и рамками методологии.
7. Оценка ранних биохимических маркеров дисфункции почек является перспективным направлением диагностики, однако до сих пор остается объектом исследований, по результатам которых могут быть созданы тест-системы, позволяющие своевременно получать достоверную клиническую информацию.

Острое повреждение почек (ОПП) характеризуется быстрым снижением скорости клубочковой фильтрации и накоплением азотистых продуктов обмена (азот мочевины крови и креатинин). ОПП является частым осложнением, развивающимся у 5% всех госпитализированных пациентов и 30% больных ОИТ.[1] Кроме того, ОПП является серьезным периоперационным осложнением у больных, нуждающихся в обширных хирургических вмешательствах (Рис. 45-1).[2-10] Дифференциальная диагностика клинических проявлений ОПП от других состояний (например, сепсиса) достаточно сложна, поскольку у реанимационных пациентов повреждение почек редко развивается изолированно. Тем не менее, имеющиеся на сегодняшний день данные говорят о том, что ОПП само по себе является предвестником неблагоприятного исхода не только вследствие потери почечной функции, гипергидратации и гиперкалиемии, но и вследствие неэффективного выведения «уремических токсинов», таких как воспалительные медиаторы,[11-13] и многочисленных осложнений, связанных с нарушением функции почек, включая сепсис, дыхательную недостаточность, желудочно-кишечные кровотечения и дисфункцию центральной нервной системы. Острая почечная недостаточность, требующая диализа, развивается у 1-7% больных после кардиохирургических вмешательств и операций на крупных сосудах (Рис. 45-2) и ассоциируется с повышением частоты осложнений и летальных исходов (Рис. 45-3) (см. Гл. 60 и 62).[14-17] Частота летальных исходов при ОПП во время Второй мировой войны составляла 91%, в ходе Корейской войны – 68% и в период Вьетнамской войны – 67%. На сегодняшний день, в зависимости от сопутствующих заболеваний, послеоперационное повреждение почек обусловливает до 60% летальных исходов.[3,4,7,8] ОПП при отсутствии сопутствующих заболеваний сопровождается высокой частотой летальных исходов, варьирующей от 10 до 40%, в то время как у реанимационных больных частота летальных исходов находится в диапазоне 50-80% (см. Гл. 91).[18] В 50% случаев причиной проведения неотложного гемодиализа является именно периоперационное повреждение почек.[18]

Общая частота развития ОПП среди всех поступивших больных составляет 1%[19] и может увеличиваться до 2-5%[3, 20] на протяжении госпитализации. Частота развития периоперационного ОПП, требующего диализа, остается неизменной с тех пор, как она была впервые описана 40 лет назад.[21,22] Хотя диагностика этого осложнения существенно улучшилась,[9] продолжающиеся попытки уменьшить частоту его развития остаются безуспешными, поскольку пациенты становятся старше, а количество тяжелых больных, требующих хирургических вмеша-

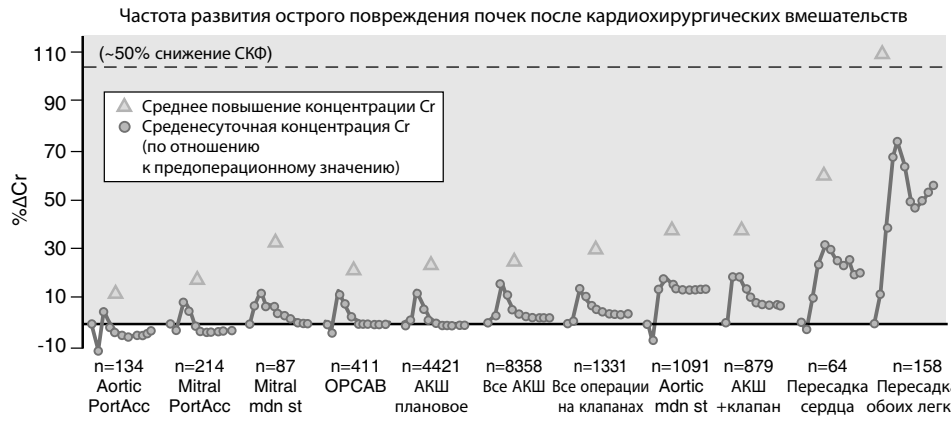


Рис. 45-1 Среднесуточная (*кружки*) и нескорректированная средняя пиковая (*треугольники*) концентрации креатинина в течение первых 10 дней после различных кардиохирургических вмешательств, представлены в виде изменения относительно предоперационной концентрации креатинина.[118,334-340] Средняя пиковая концентрация значительно превышает самый высокий средний дневной прирост креатинина при каждом вмешательстве, поскольку пиковый прирост значительно варьирует среди пациентов. %ΔCr – прирост концентрации креатинина по сравнению с исходным уровнем; Aortic PortAcc – миниинвазивное протезирование аортального клапана через парастернотомный доступ; Mitral PortAcc – операции на митральном клапане через минидоступ; Mitral mdn st – операции на митральном клапане через срединную стернотомию; OPCAB – аортокоронарное шунтирование на работающем сердце; Aortic mdn st – протезирование аортального клапана через срединную стернотомию. *(Использовано с разрешения Stafford–Smith M, Patel U, Phillips–Bute B, et al: Acute kidney injury and chronic kidney disease after cardiac surgery. Adv Chronic Kidney Dis 15:157-177, 2008.)*

тельств высокого риска, неуклонно растет (см. Гл. 71). Развитие стратегий, направленных на снижение частоты развития периоперационного ОПП, включает улучшение мониторинга функции почек, позволяющего своевременно выявить развитие дисфункции в операционной и ОИТ.

Длительное время периоперационное почечное повреждение диагностировалось при возникновении потребности в проведении диализа в послеоперационном периоде. Тем не менее, это не единственный метод, который использовался для описания острых изменений функции почек. В одном обзоре, включавшем 28 исследований,[23] не было найдено ни одного одинакового определения периоперационного ОПП. Поскольку определение потребности в послеоперационном диализе у пациентов с нормальной функцией почек до операции и у больных с исходным снижением скорости клубочковой фильтрации в значительной мере варьирует, этот показатель не может считаться надежным критерием диагностики.[24] Последние исследования направлены на развитие универсальных стандартов диагностики острого повреждения почек и почечной недостаточности.[25-32]

В течение длительного времени ишемия считалась основной причиной развития периоперационного ОПП.[33,34] Однако отсутствие положительных результатов от внедрения нефропротективных стратегий,[35] наряду с появлением доказательств того, что послеоперационная почечная дисфункция характеризуется многочисленными типами острого повреждения почек,[36,37] привело к переоценке патофизиологии этого осложнения. Многое можно почерпнуть при оценке специфичных случаев почечной недостаточности, развившейся в отсутствие ишемии и реперфузии. Такими примерами могут служить контраст-индуцированная нефропатия, пигментная нефропатия (гемоглобин, миоглобин), нефропатия, обусловленная атероэмболией, аминогликозидная нефропатия, дисфунк-

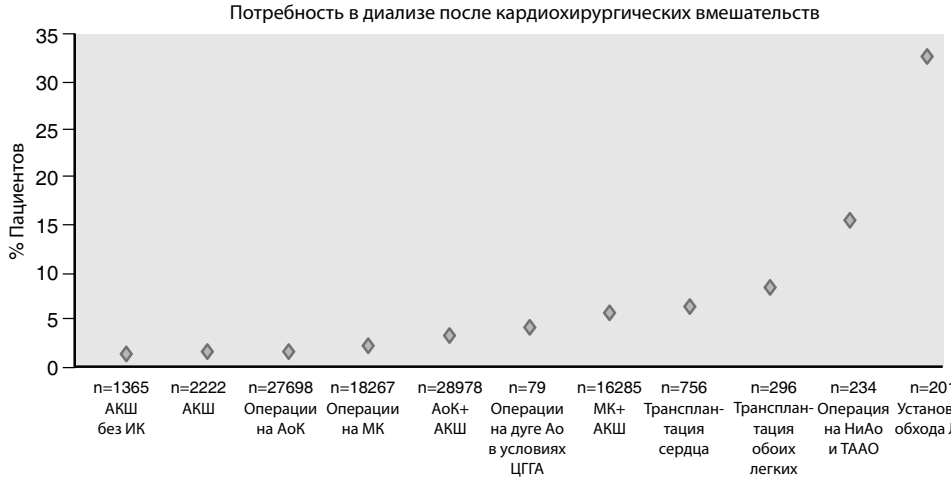


Рис. 45-2 Потребность в остром гемодиализе существенно различается при различных кардиохирургических вмешательствах.[4,341-348] АКШ без ИК – аортокоронарное шунтирование на работающем сердце без искусственного кровообращения; АКШ – аортокоронарное шунтирование; АоК – аортальный клапан; МК – митральный клапан; Ао – аорта; ЦГГА – циркуляторный глубокогипотермический арест; НиАо – нисходящая аорта; ТААО – торакоабдоминальная аорта; ЛЖ – левый желудочек. *(Использовано с разрешения Stafford–Smith M, Patel U, Phillips–Bute B, et al: Acute kidney injury and chronic kidney disease after cardiac surgery. Adv Chronic Kidney Dis 15:157-177, 2008.)*

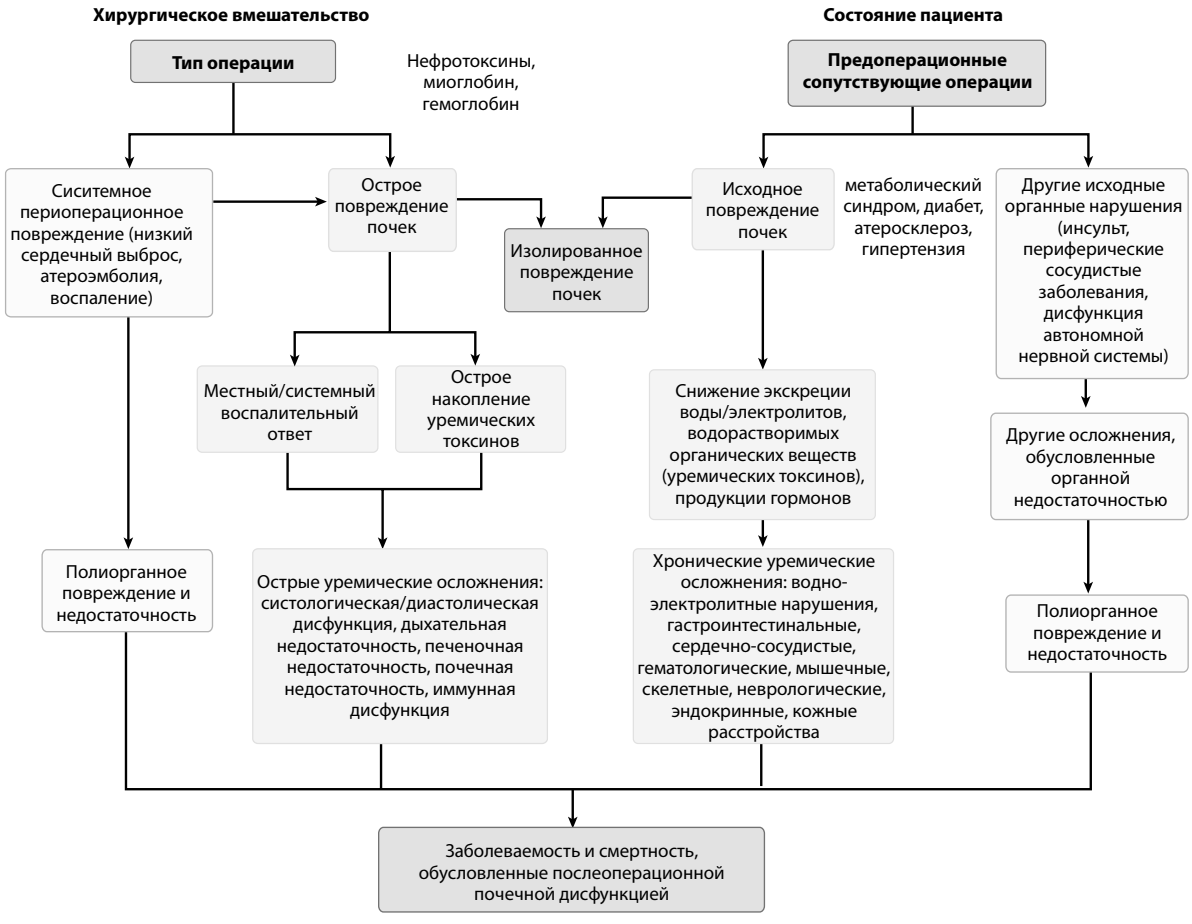


Рис. 45-3 Факторы риска развития периоперационного острого почечного повреждения, послеоперационной заболеваемости и смертности, обусловленные хирургическим вмешательством и исходным состоянием пациента. Следует отметить, что хотя острое повреждение почек вносит существенный вклад в увеличение летальности, значительную роль также играют другие серьезные осложнения, такие как сепсис, которые сами по себе являются основной причиной неблагоприятного исхода. *(Изменения выполнены с разрешения Stafford–Smith M, Patel U, Phillips–Bute B, Shaw A, Swaminathan M: Acute kidney injury and chronic kidney disease after cardiac surgery. Adv Chr Kid Dis 15:157-177, 2008.)*

ция почек, возникшая на фоне инфузии норадреналина, а также нефропатия, развившаяся на фоне сепсиса и/или системного воспалительного ответа. Во всех этих примерах причина, вызвавшая дисфункцию, описывает патофизиологию почечной недостаточности, а стратегии по профилактике или лечению осложнений включают мероприятия, направленные непосредственно на причину. В исследованиях при лечении «изолированных» нефропатий на животных с помощью нефропротективных стратегий зачастую наблюдаются положительные результаты. К сожалению, такие результаты редко удается получить при проведении клинических исследований на людях. Таким образом, можно сделать вывод, что применение специфических методов лечения, разработанных для «изолированных» нефропатий, у пациентов с почечной дисфункцией, возникшей вследствие воздействия нескольких факторов, будет неэффективным. Профилактика одной формы периоперационной нефропатии может повысить риск развития другой, например, улучшение почечного кровотока может привести к более выраженному синдрому ишемии/реперфузии за счет локального увеличения числа микроэмболов и концентрации воспалительных медиаторов. В последнее время появляются доказательства того, что послеоперационное ОПП является результатом развития нескольких форм нефропатий, тяжесть каждой из которых может варьировать в зависимости от исходного состояния больного и характера выполненного хирургического вмешательства. Поэтому только индивидуальный подход к разработке нефропротективной стратегии, основанной на результатах мониторинга функции почек, будет эффективным в профилактике этого осложнения. Следовательно, улучшение мониторинга функции почек позволит выбрать оптимальную стратегию нефропротекции и разработать стратификацию риска развития ОПП (см. Гл. 18).

Физиология почек

Почки представляют собой бобовидные органы мезодермального происхождения, которые располагаются забрюшинно и весят около 150 *г* каждая. Они являются наиболее высокоперфузируемыми органами, поскольку их масса составляет лишь 0,4% от общей массы тела, при этом объем кровотока по почечным артериям составляет приблизительно 25% сердечного выброса; для сравнения, в покое почечный кровоток в расчете на грамм ткани в восемь раз превышает кровоток к мышцам во время тяжелых упражнений. Примечательно, что почечный кровоток напрямую не связан с метаболическими потребностями. У взрослых избыточная перфузия обеспечивает фильтрацию плазмы крови в объеме от 125 до 140 *мл/мин*. Тем не менее, ауторегуляторные механизмы почечной пер-

фузии существуют, к ним относятся миогенные и тубулярно-клубочковые рефлексы, которые обеспечивают «защиту» клубочков от повреждений, вызванных перегрузкой давлением, ограничивая почечный кровоток при высоком давлении (например, > 80 *мм рт. ст.*).[38,39] Тем не менее, почки могут и не получить достаточного поступления питательных веществ и кислорода, поскольку значительные региональные различия кровотока делают некоторые области (например, мозговое вещество) очень уязвимыми к ишемическому повреждению. Кровоснабжение коркового вещества в расчете на грамм ткани превышает кровоток во внешнем и внутреннем участках мозгового вещества в 3 и 20 раз, соответственно.[40] Хотя имеются убедительные доказательства того, что паракринная регуляция играет важную роль в доставке кислорода к мозговому веществу, мало что известно о специфике этого процесса.[41]

Анатомия и внутренняя архитектура почек

Подробное описание анатомии почек представлено во многих источниках.[42] Говоря простым языком, внутренняя морфология паренхимы почки имеет высокую степень организации и разделяется на глубокий мозговой и поверхностный корковый слои. Мозговое вещество также подразделяется на внутреннюю и внешнюю зоны. Компактно расположенные нефроны представляют собой трубчатую структуру, содержащую специализированные сегменты, в состав которых входит клубочек, проксимальные извитые канальцы, петля Генле, дистальные извитые канальцы и собирательные канальцы (Рис. 45-4). Собирательные канальцы открываются в почечную лоханку, впадающую в мочеточник, по которому моча поступает в мочевой пузырь. Каждая почка содержит около 1 *млн* нефронов. Петли Генле и собирательные трубочки находятся в более глубоких частях почек (мозговом веществе). В зависимости от расположения клубочков различают два типа нефронов: корковые (85%) и юкстамедуллярные (15%). Только последние имеют петли Генле, которые располагаются глубоко в мозговом веществе и участвуют в обмене за счет *противоточного механизма*, который обеспечивает образование высококонцентрированной мочи.

Сосудистая анатомия

Почечная артерия заканчивается в воротах почки, где начинает многократно делиться, что в конечном итоге приводит к формированию *дугообразных артерий*, которые располагаются вдоль границы между корковым веществом и внешней частью мозгового вещества (см. Рис. 45-4).[41] Дугообразные артерии дают начало *междольковым артериям*, которые направляются в сторону наружной поверхности почки. Проходя через корковое вещество, междольковые артерии распадаются на многочисленные *афферентные артериолы*, которые, в свою очередь, формируют *капиллярный клубочек*. Капиллярный клубочек является барьером, где элементы плазмы фильтруются и переходят из сосудистого русла в тубулярное пространство. Специализированные отрицательно заряженные эндотелиальные клетки капилляров и трубчатый эпителий (подоциты) разделены базальной мембраной (капсула Боумена), которая обеспечивает фильтрацию в клубочках примерно 25% объема протекающей плазмы. В нормальных условиях происходит фильтрация веществ с низкой молекулярной массой (меньше 60-70 *кДа*). Многие заболевания нарушают проницаемость базальной мембраны, что приводит к появлению в моче белка и даже эритроцитов; клиническими проявлениями этого являются либо нефротический синдром (протеинурия > 3,5 *г/сут*), либо гломерулонефрит (протеинурия и гематурия). На выходе из капиллярного клубочка капилляры сливаются и формируют *эфферентную артериолу*. Часть ветвей афферентных артериол заканчивается в *перитубулярных капиллярах*, обеспечивающих кровоснабжение самих канальцев. В перитубулярные капилляры поступают реабсорбированные в тубулярных клетках вода и растворенные в ней вещества, сливаясь между собой, капилляры формируют *венулы*. Перитубулярные сосуды юкстамедуллярных клубочков известны как *vasa recta* и сопровождают петлю Генле глубоко в мозговом веществе почек. Венозная система почки проходит параллельно и близко к артериальной сосудистой сети, обеспечивая возврат крови через *почечную вену* в систему нижней полой вены. Кровоснабжение в почках имеет строго сегментарный характер, поэтому артериальная эмболия или венозная обструкция приводят к формированию характерного очага ишемии в виде конуса, с вовлечением в патологический процесс всех элементов пострадавших нефронов.

Медуллярная гипоксия является ключевым понятием, которое характеризуется низким уровнем кислорода в мозговом веществе почки даже в состоянии покоя. Реабсорбция натрия и воды в почках зависит от осмолярности интерстиция мозгового вещества. Противоточно-множительная система петли Генле является одним из важнейших компонентов, обеспечивающих способность почек выводить из организма или сохранять соли и воду.

Кажущийся избыточным кровоток в корковом веществе предназначен для обеспечения зависимых от скорости кровотока функций, таких как клубочковая фильтрация и канальцевая реабсорбция. В мозговом веществе кровоток и запасы кислорода ограничены особенностями сосудистой анатомии, специально предназначенной для обеспечения концентрационной функции почек. Канальцы, располагающиеся в мозговом веществе, имеют форму шпильки, что обеспечивает противоточный обмен растворенных веществ между восходящим и нисходящим коленами петли.[43] Осмотический градиент в глубоких слоях мозгового вещества требует активного транспорта натрия в широком восходящем участке петли Генле и ограничения кровотока для предотвращения вымывания растворенных веществ. Для поддержания такого градиента концентрации в широком восходящем участке петли требуется большой расход энергии (т. е. активного транспорта натрия) в сочетании с низкой доставкой кислорода.

Факторы, необходимые для поддержания противоточного обмена и обеспечения градиента мочевины, обуславливают очень низкое значение парциального давления кислорода в мозговом веществе (10-20 *мм рт. ст.*) за счет повышения его потребления, обусловленного активным транспортом растворенных веществ, и ухудшения кровоснабжения (5-10% от всего почечного кровотока). Средний кровоток в корковом и мозговом веществе составляет 5,0 *мл/г/мин* и 0,03 *мл/г/мин*, соответственно, а коэффициент экстракции кислорода (т.е. соотношение потребления кислорода к его доставке) в этих участках равен 0,18 и 0,79. Нисходящие *vasa recta* являются вазоак-

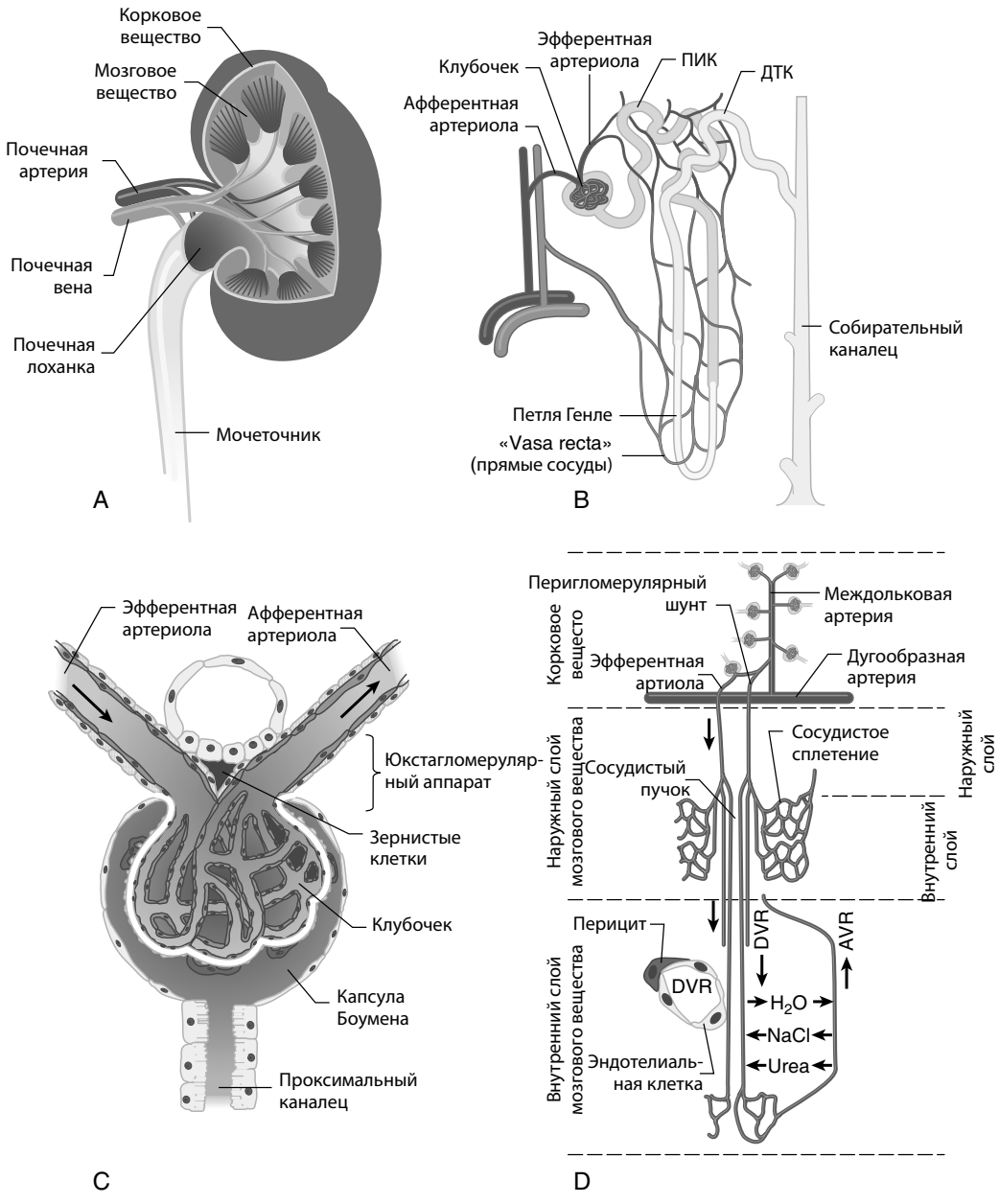


Рис. 45-4 A, Внутреннее строение почки включает сосудистую сеть, корковое и мозговое вещество и мочевыводящие пути. **B**, Функциональная единица почки (нефрон). **C**, Клубочек, около 20% плазмы в клубочке фильтруется и попадает в капсулу Боумена и проксимальный каналец в виде первичной мочи. **D**, Сосудистая анатомия почек имеет высокую степень организации, микроциркуляторное русло мозгового вещества является частью механизма, обеспечивающего противоточный обмен.[41] AVR – восходящие прямые сосуды, DVR – нисходящие прямые сосуды. H_2O – вода; NaCl – хлорид натрия; Urea – мочевина. (*Рисунок* **A** *взят из http://www.nida.nih.gov/consequences/kidney/. Accessed February 17, 2008; Рисунок* **B** *из http://www.pathology.vcu.edu/education/PathLab/pages/renalpath/rpsrhome.htm from Lecture 1. Accessed February 17, 2008; Рисунок C из http://www.besthealth.com/besthealth/bodyguide/reftext/images/Nephron.jpg . Accessed February 17, 2008. Использовано с разрешения Pallone TL, Zhang Z, Rhinehart K: Physiology of the renal medullary microcirculation. Am J Physiol Renal Physiol 284:F253–F266, 2003.)*

тивными артериолами, анатомическое расположение которых позволяет регулировать общий и региональный кровоток во внешнем и внутреннем участках мозгового вещества.[43] В нормальных условиях парциальное давление кислорода составляет около 50 *мм рт. ст.* в корковом и 8-15 *мм рт. ст.* в мозговом веществе почек, в результате чего широкий восходящий участок петли Генле наиболее подвержен тканевой гипоксии. Доставка кислорода в мозговом веществе становится еще более неэффективной вследствие уникальной анатомии петли Генле и vasa recta, которая обусловливает низкое содержание кислорода в приносящих и выносящих капиллярах (см. Рис. 45-4).[44,45] Эти особенности строения лежат в основе некоторых специализированных гомеостатических функций почек, в частности, формирования концентрированной мочи, однако они определяют высокую уязвимость мозгового вещества к ишемическому повреждению.[46]

Высокие метаболические потребности в широком восходящем участке петли Генле делают его особенно уязвимым для повреждений, связанных с дисбалансом между доставкой и потреблением кислорода, в условиях гипоксии.[47,48] Гипоксическая перфузия изолированного препарата почек показала, что клетки широкого восходящего участка петли Генле мозгового вещества чрезвычайно уязвимы для гипоксических повреждений.[48] Последние данные свидетельствуют о важной роли в паракринной

ауторегуляции кровотока в мозговом веществе почек простагландинов (опосредованной через рецепторы циклооксигеназы-2), ангиотензина II, брадикинина, аденозина, оксида азота (продуцируемого синтетазой 3-го типа), норадреналина и вазопрессина.[41] Было описано *ишемическое прекондиционирование почек* посредством активации аденозиновых рецепторов, однако его значение у людей пока не известно.[49-51]

Функции почек в нормальных условиях

В состоянии покоя почки непрерывно регулируют состав тела посредством фильтрации плазмы, что обеспечивает поддержание объемов жидкости, осмолярности, кислотности и концентрации электролитов в узких пределах. Каждые три минуты фильтруется 400 *мл* плазмы, и все, кроме 1% (4 *мл*), возвращается в циркуляторное русло, тогда как оставшийся объем представляет собой вторичную мочу. В канальцах почек тонко регулируется состав внеклеточной жидкости, в том числе концентрация натрия, калия, ионов водорода, бикарбоната и глюкозы. В почках также происходит синтез аммиака и экскреция метаболических и азотистых шлаков, в том числе креатинина, мочевины и билирубина, а также токсинов и многих лекарственных препаратов. В конечном итоге, почки обеспечивают гомеостаз глюкозы и секрецию гормонов, которые влияют на образование эритроцитов, системное артериальное давление и гомеостаз кальция.

Высокие концентрации альдостерона стимулируют реабсорбцию натрия и воды, прежде всего в дистальных канальцах и собирательных трубочках. Альдостерон синтезируется корой надпочечников в ответ на обратную связь от ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Снижение доставки натрия к клеткам плотного пятна вызывает высвобождение ренина из зернистых клеток юкстагломерулярного аппарата. Ренин катализирует трансформацию ангиотензина I из ангиотензиногена. Затем в легких под действием ангиотензинпревращающего фермента происходит трансформация ангиотензина I в ангиотензин II. Ангиотензин II, в свою очередь, стимулирует выработку альдостерона.

Антидиуретический гормон (АДГ, аргинин-вазопрессин) воздействует напрямую на собирательные трубочки, увеличивая реабсорбцию воды. АДГ высвобождается из задней доли гипофиза в ответ на повышение осмолярности крови, которая контролируется осморецепторами гипоталамуса. На секрецию антидиуретического гормона также влияют стресс и повышенное парциальное давление углекислого газа в артериальной крови.[52] Высокая выработка АДГ приводит к усилению реабсорбции воды в собирательных трубочках, темп диуреза уменьшается, а моча становится более концентрированной. Секреция вазопрессина угнетается при стимуляции барорецепторов предсердий или увеличении их объема.[53]

Предсердный натрийуретический пептид вызывает системную вазодилатацию и способствует повышению почечной экскреции натрия и воды за счет увеличения клубочковой фильтрации.[54] Секреция предсердного натрийуретического пептида происходит в основном в предсердиях в ответ на увеличение внутрисосудистого объема. Снижение системного артериального давления, наблюдаемое при увеличении секреции этого пептида, происходит за счет расслабления гладкомышечной мускулатуры сосудов, уменьшения симпатической стимуляции и угнетения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Почки также синтезируют простагландины, которые регулируют эффекты других гормонов. Например, при нестабильности гемодинамики и повышенной адренергической стимуляции простагландин E_2 уменьшает сосудосуживающее действие ангиотензина II на афферентные артериолы и сохраняет почечный кровоток. Угнетение синтеза простагландинов во время нормального состояния гидратации, почечного кровотока и баланса натрия не влияет на функцию почек. В ситуациях, когда развивается вазоконстрикция, например, при гипотензии и гиповолемии, секреция простагландинов имеет большое значение для сохранения адекватного почечного кровотока. Пациенты, принимающие нестероидные противовоспалительные препараты, подвергаются большему риску при нарушениях гемодинамики, поскольку эти препараты угнетают активность циклооксигеназы, важного фермента в пути синтеза простагландинов, тем самым делая почки (афферентные артериолы) восприимчивыми к системному сосудосуживающему эффекту ангиотензина II и других катехоламинов, которые обычно секретируются для поддержания внутрисосудистого объема и перфузионного давления.

Взаимодействие между почками, мочеточниками и мочевым пузырем влияет на темп диуреза.[55] Общая анестезия уменьшает сократимость мочеточников.[56] Вегетативная нервная система также играет важную роль в регуляции функций мочеточников и, следовательно, мочевыделении.[55] Агонисты холинергических рецепторов, как правило, увеличивают частоту и силу сокращений мочеточников. Препараты, которые блокируют адренорецепторы, имеют тенденцию стимулировать сократимость мочеточников, тогда как стимуляторы адренорецепторов, как правило, подавляют эту активность. Гистамин стимулирует сократимость мочеточников. Наряду с множеством различных препаратов, морфин повышает тонус мочеточников. У человека нерегулярные перистальтические сокращения мочеточников отмечаются при воспалительных процессах в забрюшинной клетчатке, например, при аппендиците, региональном энтерите, язвенном колите и перитоните.[57]

В целом объем плазмы, фильтруемой почками за минуту, составляет около 120 *мл* (скорость клубочковой фильтрации), практически сразу, до двух третей воды и электролитов быстро возвращается в общую циркуляцию посредством активного транспорта в проксимальных извитых канальцах. Оставшиеся вода и растворенные в ней вещества медленно реабсорбируются в петле Генле и дистальных извитых канальцах. Гораздо меньшее количество воды поглощается в собирательных трубочках (5-10 *мл/ч*) и более крупных структурах мочевыделительной системы (1-2 *мл/мин*).

Патофизиология острого ишемического почечного повреждения

Причины периоперационного ишемического повреждения почек хорошо описаны в литературе.[37] Основными механизмами почечного повреждения являются: ишемия/реперфузия и воздействие нефротоксичных веществ, а причинами повреждения служат гипоперфузия, воспа-

лительный ответ и атероэмболия, факторы, которые часто сопутствуют многим хирургическим вмешательствам с высоким риском развития послеоперационной почечной недостаточности. К другим, менее распространенным источникам почечного повреждения, которые могут способствовать развитию ОПП у ряда пациентов, относятся рабдомиолиз и прием нефротоксичных лекарственных препаратов.

Ишемической почечной недостаточности, обусловленной шоком или тяжелой дегидратацией, всегда предшествует ранняя компенсационная фаза нормальной почечной адаптации (например, пре-преренальная недостаточность). Вслед за этим развивается *преренальная азотемия*, при которой почки максимизируют деятельность по поддержанию волемического статуса за счет задержки воды и электролитов, на фоне чего повышается концентрация азотистых шлаков в крови (Рис. 45-5). Преренальная азотемия развивается у 70% больных с острой почечной недостаточностью.[19,20] Хотя преренальная азотемия является неблагоприятным симптомом и часто сопровождается олигурией (темп диуреза < 0,5 *мл/кг/ч*), это состояние обратимо и зачастую не требует активного лечения. В критический момент, когда изменения выходят за рамки компенсаторных механизмов, которые поддерживают почечную перфузию, ишемия приводит к необратимым некротическим изменениям клеток нефрона.[58,59] Это состояние называется *острым тубулярным некрозом* и представляет собой «изолированную» форму ишемической нефропатии. Термины «*острый канальцевый некроз*», «*вазомоторная нефропатия*» и «*ишемическое тубулярное повреждение*» часто используются в литературе как взаимозаменяемые. Следует отметить, что существуют и другие «изолированные» нефропатии, которые сами по себе могут вызвать ОПП, к ним относятся воспалительные, пигментные (гемоглобин, миоглобин) и контрастиндуцированные нефропатии. Другие типы «изолированных» нефропатий не сопровождаются типичной картиной преренальной азотемии и олигурии. Важно отметить, что большинство случаев периоперационной ОПП являются результатом воздействия многочисленных факторов почечного повреждения, а не какого-либо из них в отдельности (Рис. 45-6).

Прерывание почечного кровотока более чем на 30-60 *мин* приводит к развитию ОПП и необратимым повреждениям клеток. Почечный кровоток составляет 1000-1250 *мл/мин*, или 3-5 *мл/мин* на грамм ткани в расчете на среднего взрослого человека, такая перфузия значительно превышает необходимые внутренние потребности органа в кислороде. Кровоток в корковом веществе распределен неравномерно (см. Рис. 45-4).[60] Поскольку большая часть клубочков, потребление кислорода в которых значительно выше, располагаются в корковом веществе почки, ишемия приводит к повреждению именно корковых структур, в частности, проксимальных канальцев. Продолжительные эпизоды ишемии приводят к сокращению доставки глюкозы и других питательных веществ, что сопровождается истощением запасов гликогена. В результате этого про-

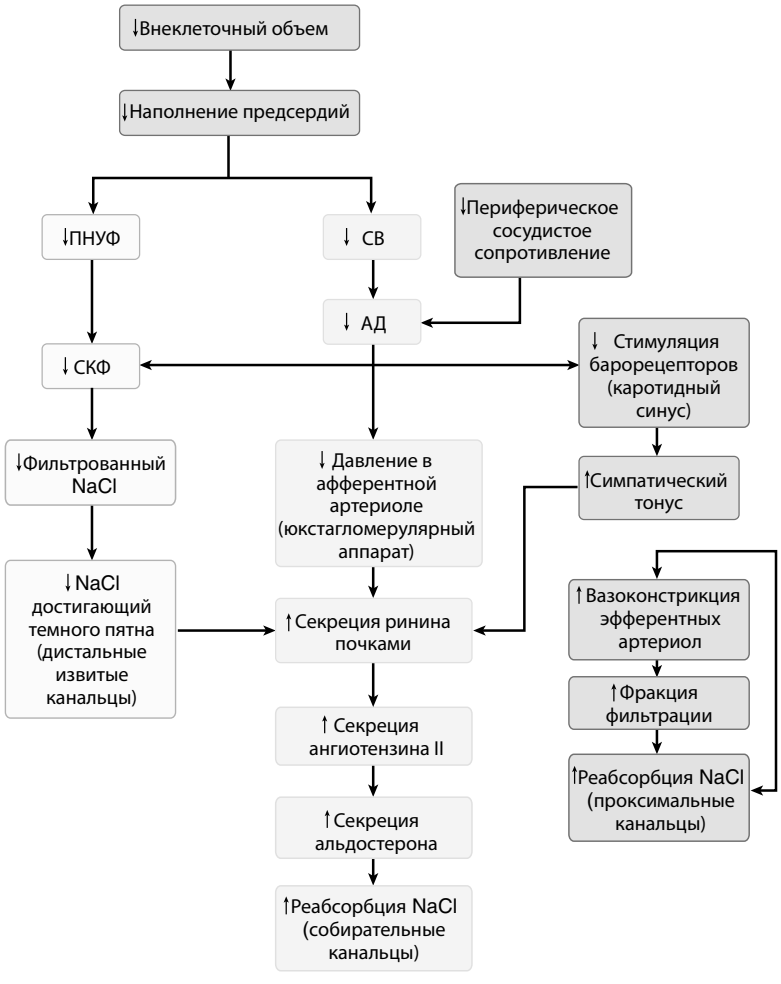


Рис. 45-5 Механизм почечной регуляции обмена натрия и воды в ответ на уменьшение объема внеклеточной жидкости (например, при гиповолемии, кровотечении). ПНУФ – предсердный натрийуретический фактор; АД – артериальное давление; СВ – сердечный выброс; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; NaCl – хлорид натрия

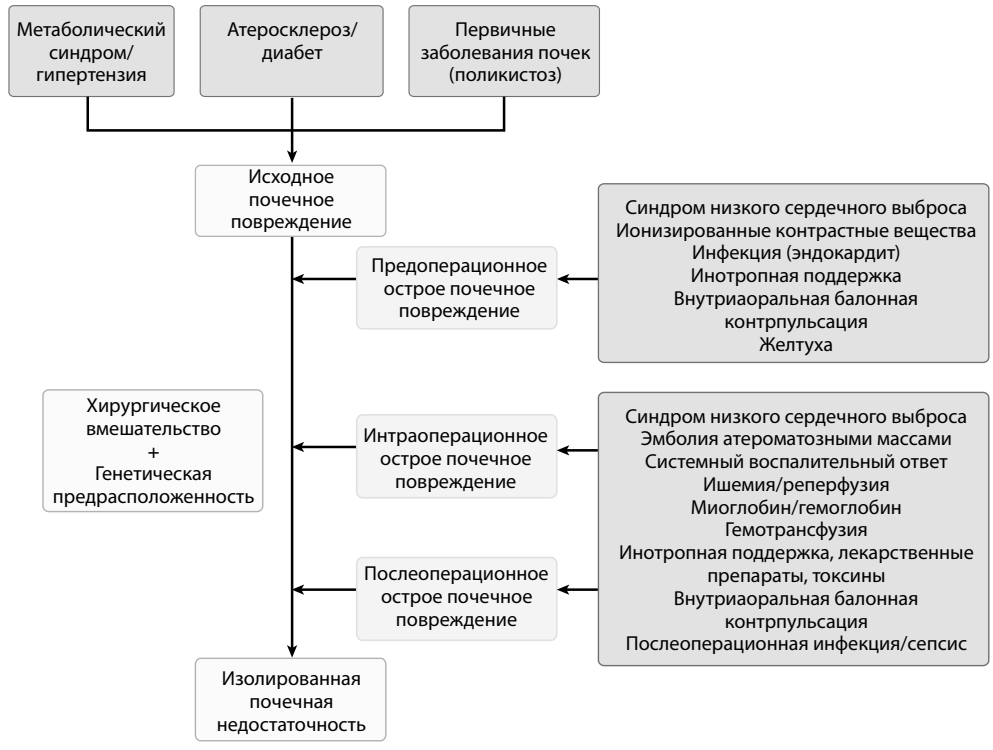


Рис. 45-6 Периоперационные клинические факторы риска, которые обуславливают развитие послеоперационного почечного повреждения и хронического заболевания почек

исходит повреждение мозгового вещества почек, метаболизм которого в большей степени зависит от гликолиза. Ранние изменения клеток являются обратимыми, к ним относятся набухание клеточных органелл, в частности митохондрий. При продолжающейся ишемии развивается дефицит аденозинтрифосфата, который нарушает активный процесс транспорта натрия из клетки, что приводит к накоплению воды и натрия в эндоплазматическом ретикулуме тубулярных клеток, вследствие чего они начинают набухать. В случае необратимого ОПП развивается ряд патологических изменений. Отек тубулярного эпителия приводит к образованию пузырей, которые выступают в просвет канальцев дистально по отношению к клетке; некроз тубулярных клеток приводит к нарушению проницаемости мембраны; структурные изменения в клубочковом эпителии могут уменьшить клубочковую фильтрацию, а сужение внутрипочечных артерий и артериол может еще больше усугубить кровоток в клубочках.

Повреждение тубулярного аппарата обычно происходит в течение первых 25 *мин* ишемии, что проявляется изменениями в микроворсинках проксимальных канальцев. В течение часа происходит отторжение ворсин в просвет канальцев, а мембранные буллы выступают в прямую часть проксимального канальца. В течение нескольких часов отмечается повышение давления внутри канальцев, которое приводит к обратной реабсорбции жидкости и растворенных в ней веществ по градиенту давления. В течение 24 *ч* слепки канальцевого эпителия, вызывающие обструкцию, появляются в просвете дистальных канальцев. Даже когда почечный кровоток полностью восстанавливается после 60-120 *мин* ишемии, длительная вазоконстрикция приводит к тому, что скорость клубочковой фильтрации (СКФ) восстановится до исходных значений лишь по прошествии продолжительного периода времени.[61]

Повреждения нефронов, развившиеся вследствие ишемического ОПП, распределены неравномерно, в отличие от нефропатий, развившихся вследствие воздействия нефротоксинов, когда клеточные повреждения распределены более равномерно. Обструкция просвета проксимальных канальцев некротическими слепками является характерной особенностью ишемической нефропатии.[62] После восстановления кровотока внутрипочечное сосудистое сопротивление остается высоким вследствие отека клеток, возникшего на фоне ишемического повреждения, поэтому перфузия почек уменьшается на 50% и более от исходных значений.[61] На фоне неадекватного почечного кровотока, который не способен обеспечить клубочковую фильтрацию, темп диуреза замедляется и начинается накопление токсичных веществ в моче и почечной паренхиме. К другим факторам, способствующим увеличению риска развития острой почечной недостаточности, относится лекарственная терапия (например, прием нестероидных противовоспалительных препаратов), которая нарушает ауторегуляцию почечного кровотока, вызывает медикаментозное повреждение мембраны клеток и митохондриальную дисфункцию, сопровождающуюся тканевой гипоксией. Воздействие токсичных веществ (например, аминогликозидов) и тканевая гипоксия, возникшая на фоне неадекватной перфузии, приводят к истощению запасов аденозинтрифосфата.

Анестезия и хирургическое вмешательство на фоне нормальной функции почек

Следует отметить, что в периоперационном периоде олигурия (темп диуреза < 0,5 *мл/кг/ч*), как предиктор ОПП, не очень информативна (Рис. 45-7).[63] Анестезия и хирургическое вмешательство влияют на исходно нормальные

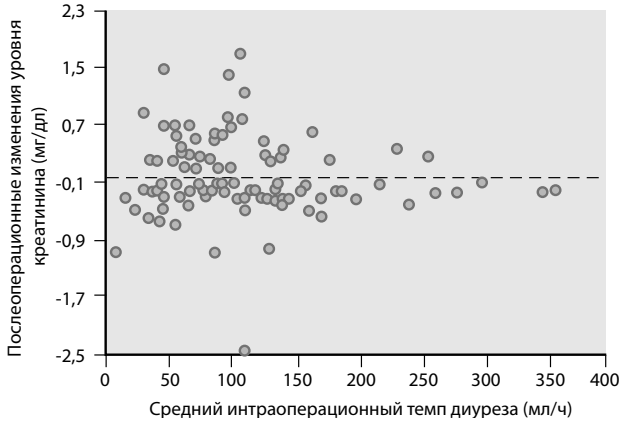


Рис. 45-7 Низкий темп диуреза (< 0,5 *мл/кг/ч*) является одним из широко используемых критериев для диагностики ОПП, однако не является обоснованием для постановки этого диагноза в раннем послеоперационном периоде. Отсутствие взаимосвязи темпа диуреза с послеоперационными почечными осложнениями иллюстрируется на рисунке, где сравниваются интраоперационный темп диуреза и послеоперационные изменения концентрации креатинина в сыворотке крови после операций на аорте. (*Используется с разрешения Alpert RA, Roizen MF, Hamilton WK, et al: Intraoperative urinary output does not predict postoperative renal function in patients undergoing abdominal aortic revascularization. Surgery 95:707-711, 1984.)*

функции почек в первую очередь за счет изменения скорости клубочковой фильтрации.[64] Колебания артериального давления оказывают существенное влияние на почечный кровоток и клубочковую фильтрацию.[65,66] Проведение анестезии с использованием ингаляционных или внутривенных анестетиков, а также выполнение региональных блокад, как правило, приводит к снижению артериального давления и сердечного выброса, тем самым уменьшая почечный кровоток, клубочковую фильтрацию и темп диуреза.[67] Премедикация, которая обычно используется перед плановыми вмешательствами, аналогичным образом влияет на темп диуреза.[68] Наркотические аналгетики и барбитураты, например, приводят к незначительному снижению скорости клубочковой фильтрации и диуреза.

Хирургические и анестезиологические вмешательства могут оказывать влияние на вегетативную нервную систему, приводя к увеличению циркулирующих катехоламинов, которые уменьшают клубочковую фильтрацию за счет роста периферического сосудистого сопротивления и сокращения почечного кровотока. Адренорецепторы играют важную роль в нормальной физиологии почек, обеспечивая вазоконстрикцию при воздействии на альфа-1 и вазодилатацию при стимуляции альфа-2 рецепторов, соответственно. В исследованиях на животных показано, что инфузия норадреналина приводит к почечной вазоконстрикции и снижению клубочковой фильтрации[69,70]; подобные изменения наблюдается и у людей.[71] Периоперационная стресс-реакция на большие хирургические вмешательства, в частности, операции на головном мозге, может усугубить редукцию диуреза, за счет увеличения концентрации циркулирующего антидиуретического гормона.[72,73]

Влияние регионарной анестезии

Воздействие местных анестетиков на функцию почек является комплексным и зависимым от исходного водно-электролитного баланса, состояния сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем пациента (см. Гл. 51 и 52).[74] Эпидуральная и спинальная анестезия приводят к снижению системного и регионального почечного симпатического тонуса.[75] Сегменты спинного мозга, начиная с уровня Th_4 по L_1, обеспечивают симпатическую иннервацию почечной сосудистой сети, которая опосредована волокнами чревного и почечного сплетений.[76,77] Региональная анестезия на уровне выше четвертого грудного сегмента также блокирует симпатическую иннервацию сердца. В случаях, когда нейроаксиальная блокада приводит к снижению артериального давления и сердечного выброса, отмечается сокращение почечного кровотока, с соответствующим уменьшением скорости клубочковой фильтрации и темпа диуреза. Suleiman и соавт. продемонстрировали[78] на здоровых добровольцах, что почечный кровоток не изменяется при эпидуральной анестезии с сенсорным блоком на уровне Th_6. В их исследовании среднее артериальное давление поддерживалось на уровне выше 70 *мм рт. ст.*, а почечный кровоток никогда не снижался более чем на 6% от исходного значения.

Влияние нейроаксиальных методов анестезии на функции почек зависит не только от уровня симпатической блокады, но и от наличия сопутствующих заболеваний. В периоперационном периоде скорость клубочковой фильтрации и темп диуреза зависят от взаимодействия многочисленных эндогенных факторов, таких как уровень вегетативной блокады, концентрации циркулирующих катехоламинов, АДГ, ангиотензина, допамина, вазопрессина, простагландинов, предсердного натрийуретического пептида, эндотелина и оксида азота. Помимо эндогенных факторов, на функцию почек влияют особенности хирургического вмешательства и анестезии, такие как длительность ишемии миокарда и искусственного кровообращения (ИК), применение диуретиков и вазоактивных препаратов (например, вазопрессина, дофаминергических и адренергических агонистов).

Темп диуреза и клиренс свободной воды могут снизиться во время спинальной анестезии в результате повышенной секреции АДГ. Увеличение симпатического тонуса уменьшает почечный кровоток опосредованно – через α-адренорецепторы, а также увеличивая секрецию ренина при стимуляции β-адренорецепторов непосредственно или путем взаимодействия с темным пятном почечных канальцев и барорецепторного рефлекторного механизма.[79-82] Следует отметить, что в исследованиях на животных с эндотоксическим шоком было показано, что эпидуральная анестезия на грудном уровне приводит к увеличению почечного кровотока.[83]

В двух последних больших обзорах было выявлено влияние эпидуральной анестезии на функцию почек в послеоперационном периоде. Moraca и соавт.[81,82] провели мета-анализ, в результате которого было выявлено, что эпидуральная анестезия на грудном уровне улучшает исход после хирургических вмешательств, в частности благодаря уменьшению частоты послеоперационных осложнений, включая меньший стрессовый ответ на хирургическую травму, снижение частоты инфекционных осложнений, послеоперационной кишечной непроходимости, уменьшение объема кровопотери и частоты развития острой почечной недостаточности. Liu и Wu[80] изучили 18 мета-анализов, 10 обзоров, восемь рандомизированных контролируемых и два обсервационных исследования, посвященных эпидуральной аналгезии, и пришли к выводу, что использование этого метода позволяет сократить частоту развития сердечно-сосудистых, легоч-

ных и почечных осложнений после операций на крупных сосудах у пациентов высокого риска.

Влияние ингаляционной анестезии на функцию почек

Нефротоксичность ингаляционных анестетиков, которые применялись ранее, хорошо известна и обусловлена образованием неорганического фторида в процессе их метаболизма (см. Гл. 24).[84] Метоксифлуран (более не используется в клинической практике) и энфлуран при длительном применении (анестезия с одной минимальной альвеолярной концентрацией в течение 9,6 *ч*) приводят к образованию достаточно большого количества неорганического фторида.[84-87] Высокие уровни неорганического фторида в плазме крови вызывают развитие полиурической почечной недостаточности.[84,85] В литературе описано около 100 случаев развития почечной недостаточности и 20 случаев летальных исходов, обусловленных нефропатией, которые возникли вследствие нефротоксичности метоксифлурана.[84]

Поскольку в отношении освобождения свободных фторид-ионов метаболизм севофлурана и энфлурана весьма сходен[84,88-91] (Рис. 45-8), во время разработки севофлурана были изучены его свойства и способность нарушать концентрационную функцию почек.[89,92] Исследования метоксифлурана показали, что острое повреждение почек развивается при концентрациях циркулирующего фторида более 50 *мкмоль/л*.[84,86] Этот предполагаемый токсичный порог был использован при изучении других галогенизированных анестетиков, в том числе энфлурана и севофлурана (см. Рис. 45-8). Примечательно, что средняя плазменная концентрация фтора у здоровых добровольцев была приблизительно вдвое выше при использовании севофлурана, чем при применении энфлурана. При этом 43% добровольцев, получавших севофлуран, имели концентрацию фторида в плазме выше 50 *мкмоль/л*. У здоровых добровольцев, получавших анестезию минимальной альвеолярной концентрацией севофлурана в течение 9 *ч*, концентрация фторида в сыворотке крови составляла в среднем 36,6 ± 4,3 *мкмоль/л*.[88,93] Тем не менее, в отличие от метоксифлурана, высокие концентрации фтора при использовании севофлурана недолговечны и достигают своего пика к двум часам после окончания анестезии, а период полувыведения составляет 8 *ч*. Несмотря на высокую концентрацию фторида при анестезии севофлураном, у добровольцев не отмечалось ухудшения концентрационной функции почек в ответ на десмопрессин, в то время как у 20% пациентов, получавших энфлуран, были преходящие изменения в первый день после анестезии, которые проходили к пятому дню после экспозиции.[93] Интерпретируя эти результаты, исследователи пришли к выводу, что внутрипочечный метаболизм анестетиков и образование фторид-ионов куда более важно с точки зрения нефротоксичности, чем плазменная концентрация фтора.[91] Внутрипочечный метаболизм метоксифлурана в четыре раза превышает таковой для севофлурана.

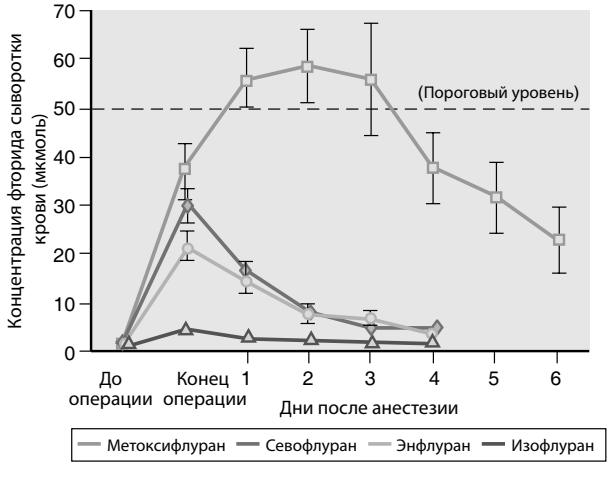


Рис. 45-8 Нефротоксичные эффекты первых ингаляционных анестетиков были обусловлены образованием неорганических фторидов в процессе их метаболизма. Острое повреждение почек, вызванное метоксифлураном, было связано с достижением пороговой концентрации циркулирующего фторида более чем 50 *мкмоль/л*. Уровни неорганических фторидов слабо коррелируют с риском развития ОПП при использовании современных ингаляционных анестетиков, таких как севофлуран. *(Используется с разрешения Mazze RI: Methoxyflurane revisited: tale of an anesthetic from cradle to grave. Anesthesiology 105:843-846, 2006)*

При изучении нефротоксических соединений, которые образуются в процессе взаимодействия анестетиков с сорбентом наркозно-дыхательного аппарата, было найдено другое объяснение различий воздействия ингаляционных анестетиков на почки. В дыхательном контуре аппарата при повышении температуры и низком потоке свежего газа взаимодействие сорбента с севофлураном приводит к образованию фторметил-2,2-дифтор-1-(трифторэтил)винилового эфира, известного также как соединение А. Метаболизм соединения А начинается в печени с конъюгации с глутатионом, а затем продолжается в почках под действием фермента цистеинконъюгат-β-лиазы. Некоторые метаболиты соединения А могут вызывать повреждение почек, характеризующееся полиурией, глюкозурией, протеинурей и повышенной концентрацией мочевины и креатинина в крови. В экспериментальных моделях такой механизм острого повреждения почек является функцией от степени и продолжительности воздействия соединения А.[94] В опытах на крысах хорошо определены пороги воздействия для развития повреждения (50-114 *ppm* в течение 3 *ч*) и смерти (331 *ppm* в течение 3 *ч*, 203 *ppm* в течение 6 *ч* и 127 *ppm* в течение 12 *ч*).[95] Тем не менее, существует несоответствие между результатами исследований у крыс и людей, которое может быть обусловлено различиями в метаболизме соединения А; из четырех известных путей метаболизма севофлурана три не связаны с почечной β-лиазой и не приводят к формированию нефротоксичных соединений. У человека активность почечной β-лиазы в 10-30 раз меньше при сравнении с крысами, что может быть причиной отсутствия почечного повреждения, вызванного севофлураном у людей. В одном исследовании[96] было выполнено сравнение севофлурана и изофлурана с точки зрения безопасности анестезии низким потоком у пациентов, нуждавшихся в длительной операции (> 6 *ч*). Средний расход анестетиков и продолжительность анестезии были сопоставимыми в обеих группах, а средняя концентрация соединения А при использовании севофлурана составила 20±7 *ppm*. Маркеры повреждения почек, включая мочевину, креатинин, N-ацетил-β-D-глюкозаминидазу (NAG) и аланинаминопептидазу, были повышены во всех группах вследствие длительного воздействия ингаляционных анестетиков.

Концентрации соединения А, образующегося при проведении анестезии севофлураном, были изучены на добровольцах.[97] Использовался свежий сорбент, анестезия проводилась с использованием 1,25 МАК севофлурана без закиси азота в течение 8 *ч*. Концентрации соединения А, приближающиеся к уровню 50 *ppm*, и суточные анализы

мочи были проанализированы в течение трех последующих дней после анестезии. Была проведена оценка уровней мочевой глутатион S-трансферазы (ГСТ), а также других высокочувствительных маркеров тубулярного повреждения, которые обычно повышаются после нефротоксических и ишемических воздействий на почки.[98] Исследователи отметили преходящее повышение уровней белка, альбумина, глюкозы, α-ГСТ и π-ГСТ в моче у пациентов, получавших анестезию севофлураном. Интересно, что такого увеличения не наблюдалось после подобного воздействия десфлурана. В многоцентровом исследовании[99] с участием 73 больных, которым выполнялись плановые хирургические вмешательства продолжительностью от 2 до 8 *ч*, было выполнено сравнение безопасности и эффективности низкопоточной анестезии (поток свежего газа менее 2 *л/мин*) севофлураном и изофлураном. Во всех случаях использовался свежий сорбент, а использование закиси азота не допускалось. Средняя доза севофлурана составила 3,6 *МАК/ч*, а концентрация соединения А иногда достигала 223 *ppm* (в среднем 79 ± 54 частей на миллион). В исследуемых группах не было обнаружено различий между концентрациями альбумина, глюкозы и белка в моче, а также ее осмолярностью. Кроме того, в группе севофлурана не было выявлено значимых корреляций между концентрацией соединения А и концентрациями мочевины, креатинина, глюкозы, NAG, α-ГСТ или π-ГСТ, а также суточной потерей белка с мочой.[99]

Несмотря на то, что у 7-15% пациентов, получавших анестезию севофлураном, могут непродолжительное время наблюдаться уровни циркулирующего фтора более 50 *мкмоль/л* и/или длительное воздействие вещества А, нарушения почечных функций у них не происходит.[84] Хотя объяснение очевидной безопасности севофлурана в присутствии нефротоксинов не совсем понятно, некоторые исследователи предположили, что источником метоксифлуран-индуцированного повреждения почек могут являться другие продукты его метаболизма, например, дихлоруксусная кислота, которая является характерным соединением, образующимся при распаде этого анестетика в организме человека.[100] Потенциальные нефропротективные свойства севофлурана также были описаны. Как сообщалось, у пациентов, перенесших операции на сердце, прекондиционирование севофлураном приводило к снижению концентраций биохимических маркеров почечной, а также миокардиальной дисфункции.[101] Семьдесят два пациента, которым выполнялось аортокоронарное шунтирование (АКШ), были рандомизированы на две группы в зависимости от метода прекондиционирования (кислородно-воздушная смесь/севофлуран 4 об.%) в течение первых 10 минут искусственного кровообращения (ИК). Прекондиционирование севофлураном значительно снижало послеоперационные плазменные концентрации мозгового натрийуретического пептида и цистатина С по сравнению с кислородно-воздушной смесью.

Периоперационная нестабильность гемодинамики и функция почек

Ранняя компенсаторная фаза почечной адаптации в ответ на снижение кровотока в клубочках иногда называется «пре-преренальной недостаточностью» или «острой почечной компенсацией».[58] Когда компенсаторные механизмы организма истощаются, происходит накопление азотистых шлаков (например, азота мочевины крови) и развивается преренальная недостаточность. Почечный клиренс определяется доставкой продуктов метаболизма к почкам (т.е. почечным кровотоком) и их способностью экскретировать доставленные метаболиты (т. е. клубочковой фильтрацией).

В исследованиях на животных почечный кровоток уменьшался механически или фармакологически более чем на 50%, после чего следовал эпизод полной ишемии почек (в течение 40-60 *мин*). В результате таких воздействий у исследуемых животных наблюдалась картина острого повреждения почек без необходимости диализной поддержки, сопровождавшаяся функциональными, гистологическими, лабораторными и патологоанатомическими изменениями. Для описания патогенеза гемодинамически опосредованного острого повреждения почек было предложено несколько гипотез. Несмотря на то, что значительное уменьшение почечного кровотока является необходимым условием развития повреждения,[34,102] непредсказуемая выраженность ОПП после эпизода гипотензии позволяет предположить, что этого не всегда достаточно. Даже при существенном снижении клубочковой перфузии компенсаторные механизмы позволяют в ряде случаев сохранить почечную фильтрацию.[58] Задержка соли и воды могут восстановить внутрисосудистый объем и частичную реабсорбцию тубулярного аппарата. При фиксированном минутном объеме кровообращения внутренние гуморальные факторы влияют на почечное и системное сосудистое сопротивление, тем самым изменяя фракцию сердечного выброса, доставляемую к почкам. На уровне клубочковых капилляров плазма разделяется на ультрафильтрат с низким содержанием белка и нефильтруемую часть. Как правило, фракция фильтрации (т.е. отношение клубочковой фильтрации к почечному потоку плазмы) составляет около 0,2. Первоначально фракция фильтрации регулируется за счет тонуса эфферентных артериол. Нарушения механизмов, которые влияют на тонус эфферентных артериол, могут привести к их вазодилатации и снижению фракции фильтрации, что является отличительной чертой постишемических ОПП.[58] Ишемические повреждения тубулярного аппарата могут усугубиться на фоне неадекватной доставки кислорода. Наиболее уязвимыми к гипоксии являются клетки эпителия широкой восходящей части петли Генле в мозговом веществе.[48,102-105]

Микроскопические и ангиографические методы исследований показали, что кровоток во внешней части коркового вещества также уменьшается при ишемической модели ОПП.[106-108] Поскольку 85-90% почечного кровотока обычно распределяется в корковых клубочках, ухудшение кровоснабжения этой зоны может способствовать развитию функциональных повреждений при ОПП. В некоторых случаях восстановление перфузии коркового вещества сопровождается регрессом почечной дисфункции.[107] Гипотеза, что внутрипочечное перераспределение кровотока от коркового к мозговому веществу уменьшает доставку кислорода, в то время как повышение канальцевой реабсорбции увеличивает его потребление, подтверждается результатами исследований почечного метаболизма при ОПП.[109-111] Снижение клубочковой фильтрации и, следовательно, уменьшение потребления кислорода тубулярным аппаратом на процесс реабсорбции является механизмом, посредством которого почки снижают энергозатраты в период, когда доставка кислорода критически ограничена.

Другие периоперационные факторы и функция почек

В то время как пережатие аорты выше почечных артерий оказывает очевидное влияние на клубочковую фильтрацию, прекращение кровотока в аорте ниже почечных артерий и снятие зажима также имеют значительное опосредованное воздействие на функцию почек посредством изменения функции миокарда, симпатического тонуса и гормональной активности (например, секреции ренина и ангиотензина), внутрисосудистого объема и системного сосудистого сопротивления.[112] Во время искусственного кровообращения отмечаются закономерные изменения функции почек, которые происходят за счет снижения почечного кровотока (12-13% от объемной скорости перфузии) и изменений перфузионного давления, однако лишь среднее артериальное давление коррелирует с темпом диуреза.[65,66] Сохранность миогенной и канальцево-клубочковой ауторегуляции во время ИК не была изучена.[38,39]

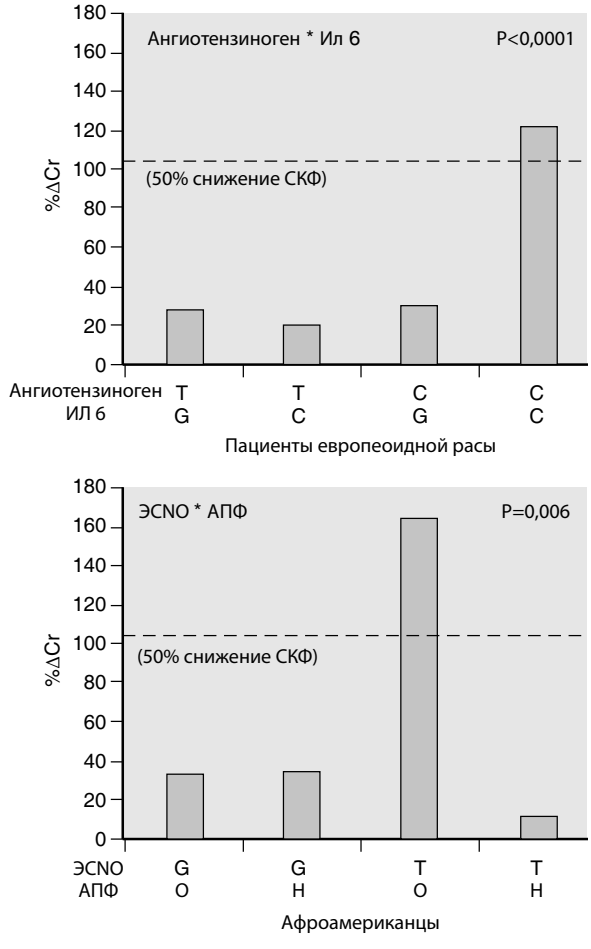


Рис. 45-9 Знание генетических особенностей позволяет лучше прогнозировать развитие ОПП после операций на сердце, чем при изолированном использовании стандартных клинических факторов риска. Несколько комбинаций полиморфизма генов прогнозируют повышенный риск развития ОПП; ангиотензиноген 842T→C и интерлейкин-6 (ИЛ-6) 572G→C у пациентов европеоидной расы; эндотелиальная синтетаза оксида азота (ЭCNO) 894G→T и ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) наличие/отсутствие (Н/О) у афроамериканцев. Δ% Cr – пиковый прирост концентрации креатинина сыворотки; СКФ – скорость клубочковой фильтрации. *(Используется с разрешения Stafford–Smith M, Podgoreanu M, Swaminathan M, et al: Association of genetic polymorphisms with risk of renal injury after coronary artery bypass graft surgery. Am J Kidney Dis 2005; 45: 519-530.)*

Острая почечная недостаточность после аортокоронарного шунтирования продолжает оставаться частым осложнением, которое увеличивает риск развития полиорганной недостаточности, продолжительность и стоимость лечения, а также сопровождается высокой смертностью (см. Гл. 60 и 62).[2-10] Ежегодно коронарная реваскуляризация с использованием искусственного кровообращения проводится 1 *млн* пациентов во всем мире, примерно у 77000 больных развивается послеоперационная ОПП, из них 14000 необходима диализная поддержка.[4] Механизм развития периоперационной ОПП у кардиохирургических больных является многофакторным и включает предоперационные и интраоперационные факторы риска, в том числе исходную почечную дисфункцию, диабет, сердечную недостаточность, пожилой возраст, артериальную гипертензию, микро- и макроэмболии, системный воспалительный ответ, продолжительное искусственное кровообращение, потребность в симпатомиметической поддержке, нарушения почечного кровообращения[3,8,113] и систолическую гипертензию.[2]

Влияние ИК было оценено в многочисленных исследованиях, посвященных послеоперационной ОПП у больных, перенесших аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце.[114-124] По результатам этих исследований не было получено каких-либо убедительных доказательств в пользу того, что ИК вносит непосредственный вклад в развитие послеоперационного ОПП. В недавнем многоцентровом исследовании пациентов, перенесших операцию на сердце, независимыми факторами риска развития ОПП были возраст старше 75 лет, предоперационная застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда в анамнезе, предшествующие заболевания почек, интраоперационное использование комбинированной инотропной поддержки, интраоперационное применение внутриаортальной баллонной контрпульсации и продолжительное искусственное кровообращение (более 2 *ч*). Кроме того, предоперационное пульсовое давление (систолическое минус диастолическое) больше 40 *мм рт. ст.* было дополнительным фактором, существенно увеличивающим риск развития почечной недостаточности, таким образом, что прирост пульсового давления на каждые 20 *мм рт. ст.* увеличивает риск развития этого осложнения в полтора раза. В этом большом исследовании, с высокой частотой развития острой почечной недостаточности (4,8%) в двух когортах, ОПП встречалась в два раза чаще, а летальные исходы, обусловленные почечной дисфункцией, в три раза чаще у пациентов с пульсовым давлением выше 80 *мм рт. ст.*

Генетические факторы являются стойкими предикторами хронической болезни почек (например, нефропатии требующей пересадки почки) и объясняют существенную вариацию частоты развития послеоперационной ОПП, нежели стандартные клинические факторы риска.[125,126] На сегодняшний день известен ряд генетических полиморфизмов, которые влияют на интенсивность воспалительного ответа и вазоконстрикции, что может оказывать существенное влияние на риск развития ОПП после кардиохирургических вмешательств.[126,127] Наиболее клинически значимыми генетическими маркерами на сегодняшний день являются полиморфизм гена 572C, ответственного за синтез интерлейкина 6, и гена 842C, контролирующего образование ангиотензиногена. Наличие таких генов у пациентов европеоидной расы встречается не так уж и редко (9% больных) и прогнози-

рует примерно в четыре раза больший прирост креатинина после коронарной реваскуляризации (121%) (Рис. 45-9), поэтому может использоваться в качестве предоперационного скрининга, если такие же результаты будут получены в других популяциях. У афроамериканцев были получены схожие, но статистически менее значимые результаты полиморфизма гена 894T, ответственного за активность эндотелиальной синтетазы оксида азота, и гена, угнетающего активность ангиотензин-превращающего фермента, которые также прогнозируют существенное повышение креатинина после операции (162,5%) (см. Рис. 45-9). Однако эти результаты, убедительно свидетельствующие о роли генетической предрасположенности в развитии послеоперационной ОПП, были получены при анализе относительно небольшого числа пациентов.

Мониторинг функции почек

У пациентов с периоперационным ОПП одной из основных проблем оптимальной и своевременной интенсивной терапии было отсутствие средств ранней диагностики начальных стадий этого осложнения. Традиционные инструменты мониторинга почечной недостаточности, как правило, слабочувствительны до тех пор, пока более 40% нефронов функционируют нормально (Рис. 45-10), что оставляет небольшой запас функции почек до момента развития уремии, когда свою функциональную активность сохраняют менее чем 5% нефронов.[58]

Самым достоверным доказательством эффективности профилактики периоперационной почечной недостаточности является отсутствие необходимости проведения заместительной почечной терапии и снижения смертности. Например, оптимальная послеоперационная коррекция гипергликемии у реанимационных пациентов снижает частоту потребности в диализе и улучшает выживаемость.[128] К сожалению, большинство исследований не имеют достаточного объема выборки, чтобы показать достоверные различия в смертности или потребности в диализе, поэтому в них используются косвенные критерии.

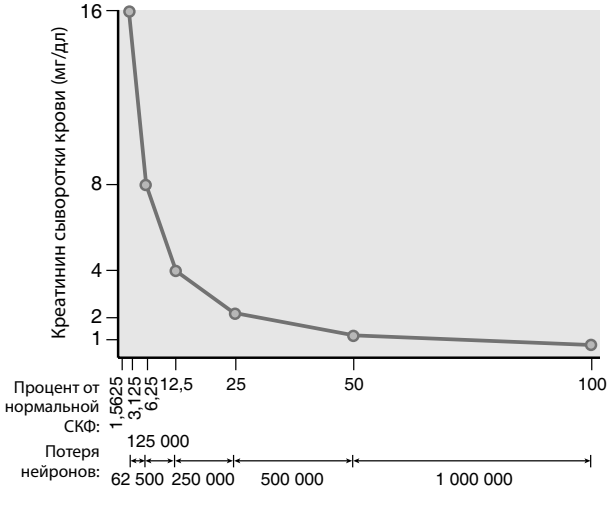


Рис. 45-10 Обратная логарифмическая взаимосвязь между концентрацией сывороточного креатинина (ось y) и относительным снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и приблизительная потеря нефронов (ось x). Нелинейная зависимость означает, что концентрация креатинина сыворотки крови будет увеличиваться незначительно до тех пор, пока не произойдет 75%-ное снижение СКФ (например, от 120 до 30 *мл/мин*). *(Взято с изменениями из Faber MD, Kupin WL, Krishna G, Nairns RG: The differential diagnosis of ARF. In Lazarus JM, Brenner BM [eds] : ARF, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1993, p 133.)*

Чаще всего, сохранение почечной функции оценивается с использованием вторичных конечных точек в качестве маркеров для потребности в диализе и летальности. Вторичные маркеры обычно отражают изменения клубочковой фильтрации после операции, а не наличие почечной недостаточности, требующей диализа, пик ухудшения фильтрации, как правило, сравнивают с критическим порогом или функцией почек до операции. Хотя большинство маркеров нарушения клубочковой фильтрации на основе концентрации креатинина подтверждены прямой взаимосвязью с послеоперационной летальностью, до сих пор нет единого мнения относительно стандартов их оценки[129]; в одном обзоре 28 контролируемых периоперационных исследований не было обнаружено двух работ с одинаковыми критериями острой почечной недостаточности или повреждения.[23] Во многих исследованиях для описания эффекта воздействия на функцию почек представлены различные маркеры ОПП.[130]

Почечная функция оценивается по косвенным показателям. Среди причин, которые могут приводить к развитию ОПП за счет обструкции мочевыводящих путей, окклюзия или перегиб мочевого катетера должны быть исключены в первую очередь. К нефротоксичным препаратам, которые увеличивают частоту развития почечной недостаточности относятся антибиотики (например, аминогликозиды и амфотерицин B) или рентгеноконтрастные вещества. Например, нефротоксичность аминогликозидов плохо коррелирует с концентрацией лекарственного вещества в почечной ткани или плазме, однако значительно увеличивается при наличии гиповолемии или сопутствующего цирроза печени.[20] В противоположность этому, вероятность развития ОПП напрямую коррелирует с тяжестью исходного нарушения функции почек и количеством введенного рентгеноконтрастного вещества, в частности, когда соотношение введенного объема контраста к клиренсу креатинина больше 6,0.[131] Необходимым условием сохранения функции почек в периоперационном периоде является бдительность анестезиолога.

Возможности мониторинга функции почек в периоперационном периоде тесно связаны с продолжительностью операции, длительностью послеоперационной интенсивной терапии и особенностями хирургического вмешательства. В отличие от послеоперационной интенсивной терапии, где мониторинг может проводиться путем периодической оценки функции почек при относительно стабильных условиях, интраоперационный почечный мониторинг осуществляется в нестабильных условиях за короткий промежуток времени, часто на фоне значительной кровопотери, существенных водно-электролитных нарушений, нестабильности гемодинамики и ухудшения почечного кровотока. Все эти факторы не позволяют создать стабильные условия, которые имеют большое значение для большинства стандартных методов оценки функции почек, таких как клиренс креатинина. Поэтому анестезиолог зачастую опирается на косвенные показатели почечной перфузии, такие как темп диуреза. К сожалению, этот показатель не является надежным маркером клубочковой фильтрации и функции почек в интраоперационных условиях. Даже определение почечного кровотока не является информативным, так как его увеличение сопровождается

ростом клубочковой фильтрации и активного транспорта электролитов, что увеличивает потребление кислорода. Как обсуждалось ранее, мониторинг баланса потребления/доставки кислорода, а также региональной перфузии почек, особенно в мозговом веществе, был бы идеальным подходом, хотя в настоящее время такие методы прямой оценки недоступны. Лучшим методом мониторинга функции почек в ходе операции является непрерывная оценка косвенных гемодинамических параметров, таких как внутрисосудистый объем (преднагрузка), сердечный выброс и системная перфузия, которые помогут оптимизировать кровоснабжение почек. Биохимические показатели крови, такие как мочевина и креатинин, позволяют оценить адекватное распределение сердечного выброса к почкам.

Непрямые маркеры оптимальной почечной перфузии и функции

Результаты эпидемиологических исследований говорят о том, что развитие почечной недостаточности наиболее часто происходит в условиях тяжелой дегидратации на фоне хронических заболеваний почек. Так, например, сочетание сахарного диабета и гиповолемии увеличивает вероятность развития ОПП в 100 раз.[20] Наиболее практичными методами предоперационного определения волемического статуса являются стандартное предоперационное изучение анамнеза, объективное исследование, оценка изменений артериального давления в ответ на изменение положения тела. У бодрствующих больных с нормальным волемическим статусом обычно не происходит значительных ортостатических изменений артериального давления, в то же время при наличии гиповолемии искусственная вентиляция легких с положительным давлением на фоне анестезии может приводить к развитию гипотензии.[132]

Доставка кислорода: газовый состав крови, кислотно-щелочной баланс и гематокрит

Тяжелая артериальная гипоксемия, сопровождающаяся снижением парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2) менее 40 *мм рт. ст.*, приводит к сокращению скорости клубочковой фильтрации и развитию почечной вазоконстрикции.[133,134] Похоже, что системная гипоксия может приводить к редукции диуреза и уменьшению экскреции натрия независимо от гуморальных регуляторных механизмов.[135] Для мониторинга у пациентов, находящихся на ИВЛ, может быть полезной капнометрия, поскольку гиперкапния приводит к снижению почечного кровотока.[136] Исследования на животных показали, что доставка кислорода к почкам во время искусственного кровообращения может быть неадекватной, что приводит к развитию гипоксии мозгового вещества, которая может сохраняться длительное время уже после прекращения ИК.[137]

Влияние анемии на почки было хорошо изучено в условиях искусственного кровообращения. При заполнении экстракорпорального контура кристаллоидными и коллоидными растворами начало ИК сопровождается резким снижением кислородной емкости крови примерно на 30%. В исследованиях на животных были доказаны ренопротективные свойства умеренной гемодилюции (гематокрит 20-30%) во время ИК, за счет снижения вязкости крови и улучшения регионального кровотока.[138,139] Однако, несмотря на то, что значения гематокрита менее 20% (тяжелая степень гемодилюции) в ходе ИК наблюдаются достаточно часто, в последних исследованиях доказана связь избыточной гемодилюции с неблагоприятным исходом.[140-142] В нескольких крупных ретроспективных исследованиях было показано, что низкий гематокрит в ходе ИК является предиктором развития послеоперационного острого повреждения почек и почечной недостаточности.[130,143-145] Примечательно, что гемотрансфузия как метод коррекции гемодилюции во время ИК также является фактором риска развития повреждения почек.[143,145]

Swaminathan и соавт. в ретроспективном исследовании, включившем 1404 перенесших АКШ больных, показали, что низкие значения гематокрита (22-24%) во время ИК являются независимым фактором риска развития ОПП, при этом риск увеличивался у пациентов с ожирением.[143] Авторы также отметили взаимосвязь между переливанием крови и частотой развития почечной недостаточности. В аналогичном исследовании острого повреждения почек Habib и соавт.[130] определили минимальное значение гематокрита в 24%, ниже которого риск развития ОПП увеличивается даже после коррекции анемии вне зависимости от продолжительности ИК. Наконец, Karkouti и соавт. оценили частоту потребности в диализе относительно низкого гематокрита в ходе ИК у 9080 кардиохирургических больных, отметив при этом, что значение гематокрита менее 21% в 2,3 раза увеличивает риск потребности в диализе при сравнении со значениями гематокрита 21-25%.[144] Интересно, что высокие уровни гематокрита (> 25%) в ходе перфузии также увеличивали риск потребности в диализе в данном исследовании. Хотя в этих исследованиях рекомендуется предотвращать развитие избыточной гемодилюции во время ИК, а показания для проведения гемотрансфузии хорошо описаны,[146] ее эффективность доказана лишь в случаях тяжелой анемии (гематокрит < 15%),[147,148] в остальных ситуациях вопрос о необходимости переливания крови является спорным.[149]

Системная перфузия: систолическое и пульсовое артериальное давление

Большие многоцентровые эпидемиологические исследования выявили связь между маркерами аномальной податливости аорты, такими как предоперационная изолированная систолическая гипертензия ($АД_{СИСТ.}$> 160 *мм рт. ст.*) и высокое пульсовое давление (> 40 *мм рт. ст.*),[2,8,150] и послеоперационной ОПП и потребностью в диализе. Наличие предшествующей систолической гипертензии и высокого пульсового давления увеличивает риск развития послеоперационной ОПП на 40%, как и у кардиохирургических больных, увеличение пульсового давления на каждые 20 *мм рт. ст.* после 40 увеличивает риск развития этого осложнения в 1,49 раза (ДИ, 1,17-1,89; p = 0,001).

Систолический компонент артериального давления определяется ударным объемом и скоростью выброса левого желудочка, а пульсовое артериальное

давление регулируется соотношением между ударным объемом левого желудочка и вязкоупругими свойствами крупных артерий и периферическим сосудистым сопротивлением. Пульсовое давление является показателем эластичности крупных артерий и скорости распространения этого давления в пределах артериального русла. Раннее возвращение отраженной волны в конце систолы, а не в начале диастолы (за счет увеличения скорости распространения давления в жестких сосудах) повышает систолическое артериальное давление (т.е. постнагрузку) и уменьшает диастолическое артериальное давление (т.е. перфузионное давление). Вполне вероятно, что перфузионное давление и риск периоперационной почечной дисфункции зависят от возможностей сосудистого русла компенсировать кровоток во время эпизодов низкого артериального давления. Пациенты с нарушениями комплайнса аорты могут потребовать поддержания более высокого артериального давления в периоперационном периоде для того, чтобы обеспечить адекватный почечный кровоток и минимизировать риск развития почечной дисфункции.

Ауторегуляция почечного кровотока во время искусственного кровообращения нарушена, поэтому он напрямую зависит от объемной скорости перфузии и среднего артериального давления.[65] Тем не менее, гипотензия во время ИК не эквивалентна таковой при геморрагическом или кардиогенном шоке, поскольку низкое давление во время перфузии редко сопровождается низким минутным объемом кровообращения. Fischer и соавт. ретроспективно оценили объемную скорость перфузии во время ИК и перфузионное давление в трех группах пациентов с изначально нормальной функцией почек: больные с послеоперационной почечной дисфункцией, потребовавшей диализа (n = 44); пациенты с почечной недостаточностью, не требовавшей диализа (n = 51), и больные, у которых почечная недостаточность после операции отсутствовала (n = 48).[151] Эти авторы отметили, что, в среднем, более выраженное повреждение почек наблюдалось при длительном искусственном кровообращении, низкой объемной скорости перфузии и продолжительных периодах гипотонии со средним давлением во время ИК ниже 60 *мм рт. ст.* Серьезным ограничением этого исследования являлись отсутствие стандартизации процедуры ИК и наличие у больных многочисленных факторов риска развития почечной дисфункции. В отличие от результатов этого исследования, в нескольких крупных ретроспективных исследованиях, в которых оценивались факторы риска развития ОПП при проведении ИК, не было получено достоверной взаимосвязи между гипотонией в ходе ИК (при сохранении адекватной объемной скорости перфузии) и частотой развития послеоперационной ОПП.[152-155]

Почечный кровоток может значительно ухудшаться при стенозе почечной артерии. В ретроспективном исследовании 798 пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, которым перед операцией выполнялась ангиография почечных артерий, Conlon и соавт. обнаружили, что 18,7% пациентов имели, по крайней мере, 50% стеноз одной почечной артерии, у 9 пациентов был обнаружен 95% стеноз обеих артерий.[156] Тем не менее, при многофакторном логистическом регрессионном анализе не было получено достоверной взаимосвязи между наличием или тяжестью стеноза почечных артерий и развитием послеоперационной ОПП.

Волемический статус: центральное венозное давление, давление заклинивания легочной артерии, давление в левом предсердии и конечно-диастолическая площадь левого желудочка

Решение об использовании любого вида мониторинга должно зависеть от функционального статуса гемодинамики пациента и степени тяжести предлагаемого хирургического вмешательства. Хотя поддержание адекватного сердечного выброса необходимо для обеспечения достаточного почечного кровотока, это совсем не гарантирует соответствующей перфузии почек. Интерпретировать результаты мониторинга внутрисосудистого объема необходимо с осторожностью, поскольку физиологические изменения могут влиять на их достоверность у конкретного пациента (см. Гл. 16, 18, 40 и 88). Мониторинг центрального венозного давления с целью оценки преднагрузки является достоверным лишь при условии нормальной функции левого и правого желудочков, отсутствия легочной гипертензии и дисфункции митрального, трикуспидального и легочного клапанов сердца. Схожим образом, мониторинг давления в легочной артерии или давления заклинивания легочной артерии адекватно отражает преднагрузку лишь при нормальной податливости левого желудочка, функции митрального клапана и физиологическом давлении в дыхательных путях.

Прямое измерение давления в левом предсердии может охарактеризовать почечный кровоток, поскольку низкое наполнение левых отделов сердца обусловливает развитие почечной вазоконстрикции.[85] Несмотря на эквивалентное снижение сердечного выброса и артериального давления, почечный кровоток сокращается значительно существеннее, когда давление в левом предсердии уменьшается (например, при геморрагическом шоке), по сравнению с тем, когда давление в левом предсердии растет (например, при кардиогенном шоке).[157] Рецепторы левого предсердия стимулируют почечную вазоконстрикцию посредством секреции предсердного натрийуретического пептида, гормона, который вырабатывается в ответ на перегрузку камер сердца объемом и давлением.[158] Предсердный натрийуретический гормон действует на артериальное и венозное русло, надпочечники и почки, уменьшая внутрисосудистый объем и снижая артериальное давление.[54] В почках гормон увеличивает гидравлическое давление в капиллярах клубочков посредством расширения афферентных и вазоконстрикции эфферентных артериол. Предсердный натрийуретический пептид снижает артериальное давление, расслабляя гладкую мускулатуру и снижая симпатическую стимуляцию сосудистого русла, а также угнетает секрецию ренина и альдостерона, что приводит к почечной вазодилатации, увеличению диуреза и выведению ионов натрия.[54]

Во время операции одним из наиболее достоверных методов мониторинга внутрисосудистого объема является прямая оценка конечно-диастолической площади левого желудочка посредством чреспищеводной эхокардиографии.[159,160] Кроме того, волемический статус и перфузию почек позволяет оценить оценка адекватности сердечной функции при помощи пульсоксиметрии, оценки кислотно-основного состояния, мониторинга сердечного выброса и фракции выброса левого желу-

дочка (см. Гл. 16, 18, 40 и 88).[161] Тем не менее, ни в одном из исследований не было доказано, что инвазивный мониторинг с использованием катетера в легочной артерии, артериальной канюли и чреспищеводной эхокардиографии снижает частоту развития острой почечной недостаточности.

Кровоток: оптимизация инфузионной терапии на основании мониторинга сердечного выброса и чреспищеводной допплерографии

Мониторинг ЭКГ важен для обнаружения нарушений деполяризации и реполяризации, возникших на фоне электролитного дисбаланса, обусловленного почечной недостаточностью, а также для контроля частоты сердечных сокращений и ритма. Синхронизированное сокращение предсердий, предшествующее сокращению желудочков, вносит значительный вклад в сердечный выброс у пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка. Чреспищеводная эхокардиография и допплерография почечных артерий, в первую очередь левой почки, могут быть использованы для оценки изменений пульсации, резистивных индексов и качественного описания изменений почечного кровотока во времени.[162,163]

Многие исследователи считают, что обезвоживание, гиповолемия и кровопотеря являются основными причинами периоперационной почечной недостаточности.[164] Новые исследования традиционных, несколько ненадежных рекомендаций по расчету объема инфузии (например, на основе значений центрального венозного давления) легли в основу концепции «оптимизации целенаправленной инфузионной терапии». Принцип, лежащий в основе оптимизации инфузионной терапии, основан на максимальном увеличении доставки кислорода к тканям путем достижения оптимального ударного объема, что обычно осуществляется контролируемой посредством чреспищеводной допплерографии инфузионной нагрузки.[165] Некоторые рандомизированные исследования оценили оптимизацию инфузионной терапии, стратегии, которая приводит к увеличению объема периоперационной инфузии у всех пациентов, и сообщили об улучшении результатов, таких как сокращение продолжительности госпитализации.[166] В противоположность этому, в ряде других исследований была оценена тактика ограничения объема инфузии в ходе операции, при этом также были получены положительные результаты без увеличения частоты развития ОПП, несмотря на снижение темпа периоперационного диуреза.[167,168] В ходе систематического обзора, включившего более 80 рандомизированных исследований, посвященных периоперационной инфузионной терапии, был сделан вывод, что в настоящее время отсутствуют научно обоснованные данные, которые позволяли бы рекомендовать какой-либо подход к инфузионной тактике в ходе плановых хирургических вмешательств; вместе с тем, строго рекомендуется избегать перегрузки жидкостью.[169] В ряде других работ были описаны случаи возникновения непредсказуемого, тяжелого отека легких вследствие послеоперационной задержки жидкости.[170] На сегодняшний день имеются неубедительные доказательства, на основании которых сложно судить о важности выбора инфузионных растворов и стратегий оценки функции почек в периоперационном периоде.[165,169]

Ауторегуляция и распределение сердечного выброса в почках

С точки зрения физиологии сердечный выброс и перфузионное давление являются основными детерминантами почечного кровотока, в то время как артериальное давление коррелирует лишь с темпом диуреза.[65,66] Как уже упоминалось ранее, ауторегуляторные рефлексы почечных артерий не зависят от метаболических потребностей и служат для «защиты» клубочков от перегрузки, ограничивая кровоток при высоком среднем артериальном давлении (например, более 80 *мм рт. ст.*).[38,39] Рефлекторная ауторегуляция почечного кровотока осуществляется за счет афферентных и эфферентных артериол, а также клубочково-канальцевой обратной связи и паракринных рефлексов, функционирующих на уровне микроциркуляции мозгового вещества.

Фракция сердечного выброса, которая участвует в перфузии почек, зависит от соотношения сопротивления почечных сосудов и системного сосудистого сопротивления.[58] В целом, ответная реакция на гипоперфузию почек включает в себя три основных регуляторных механизма, которые поддерживают функцию почек: 1) вазодилатация афферентных артериол увеличивает долю сердечного выброса, доставляемого к почкам, 2) повышение тонуса эфферентных артериол увеличивает фракцию фильтрации и 3) гормональные и нейрональные реакции, которые улучшают перфузию почек путем увеличения внутрисосудистого объема, тем самым косвенно повышая сердечный выброс. Афферентные артериолы реагируют на снижение перфузионного давления, расслабляя гладкомышечные элементы для того, чтобы уменьшить сопротивление почечных сосудов. Снижение концентрации растворенных веществ в области плотного пятна кортикальной части широкой восходящей петли Генле приводит к релаксации расположенных рядом афферентных артериол, что улучшает перфузию клубочков и увеличивает скорость фильтрации.

В почках секретируются простагландины, которые вызывают локальную вазодилатацию и противодействуют эффектам системных сосудосуживающих гормонов, таких как ангиотензин II.[171] В условиях низкого сердечного выброса, когда артериальное давление поддерживается за счет действия системных вазопрессоров, почечный кровоток не уменьшается, поскольку их эффекты локально нивелируются на уровне почек.

Избирательное повышение сосудистого сопротивления в эфферентных артериолах уменьшает кровоток на выходе из клубочков, тем самым сохраняя скорость клубочковой фильтрации. Клубочковая фильтрация обеспечивается градиентом давлений между афферентной и эфферентной артериолами, который в данном случае будет расти. Этот механизм позволяет почкам локально обеспечивать высокое сосудистое сопротивление, что вносит свой вклад в поддержание системного артериального давления без ущерба для фильтрационной функции. Исследования с использованием специфических ингибиторов ангиотензина II показали, что сопротивление эфферентных артериол в значительной степени обеспечивается эффектами этого вазопрессора.[172] Низкие концентрации норадреналина вызывают вазоконстрикцию эфферентных артериол, что говорит о том, что адренергическая система также играет важную роль в обеспечении компенсаторных реакций на уровне почек.[173]

Результаты многочисленных исследований подтверждают мнение, что снижение сердечного выброса сопровождается увеличением секреции вазопрессина и повышением активности симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Эти регуляторные механизмы обеспечивают сохранение почечного кровотока и задерживают соли и жидкость в организме. Почечный кровоток, скорость клубочковой фильтрации и реабсорбции регулируются локальными гуморальными механизмами, которые обеспечивают сохранение фильтрационной функции в условиях скомпрометированного кровообращения.

Результаты одного исследования показали сохранение функции почек у пациентов без сопутствующих заболеваний на фоне кровотечения при снижении почечного кровотока на 30% и уменьшении среднего артериального давления с 80 до 60 *мм рт. ст.*[174] Как известно, искусственное кровообращение приводит к существенному уменьшению и потере ауторегуляции почечного кровотока, интенсивному выделению стрессовых гормонов и развитию системного воспалительного ответа, которые негативно сказываются на функции почек.[65,175,176] Эти особенности объясняют, почему продолжительность ИК напрямую коррелирует с частотой развития почечного повреждения после операций на сердце.[3,4,177,178] Примечательно, что при экспериментальном ИК парциальное давление кислорода в мозговом веществе почек обычно снижается до неизмеримого значения.[137]

Табл. 45-1 Биомаркеры почечной функции*

- Креатинин сыворотки крови
  - Используется для анализа
    - Изменения концентрации от исходного до пикового значения после операции
    - Оценка пикового значения в стационаре после операции
    - Максимальный прирост от исходного до пикового значения
    - Критерий диагностики ОПП
    - Критерий Общества Торакальных Хирургов
    - Критерии шкалы AKIN[30]
    - Критерии шкалы RIFLE[31]
    - Критерий диагностики рентгенконтрастной нефропатии
- Клиренс креатинина
  - Рассчитывается
    - Уравнением Кокрофта-Голта[180]
    - Уравнением MDRD[181]
  - Прямое измерение
    - Суточный сбор мочи
    - Двухчасовой сбор мочи
  - Используется для анализа
    - Максимального снижения после операции
    - Снижения от исходного до максимального значения
    - Относительного снижения от исходного до максимального значения
- Скорость клубочковой фильтрации
- Клиренс инулина
- Клиренс иогексола
  - Используется для анализа
    - Максимального снижения после операции
    - Снижения от исходного до максимального значения
    - Относительного снижения от исходного до максимального значения
- Объем мочи
  - Используется для анализа
    - Критерии шкалы AKIN[30]
    - Критерии шкалы RIFLE[31]
- Азот мочевины крови
- Удельный вес мочи
- Осмолярность мочи
- Соотношение концентраций креатинина в моче и плазме
- Соотношение концентраций мочевины в моче и плазме
- Концентрация натрия в моче
- Фракционная экскреция натрия
- Клиренс свободной воды
- Почечный кровоток

* Традиционные биомаркеры функции почек в первую очередь используются для измерения или оценки функции по сравнению с нормальными значениями. Что касается диагноза преренальной азотемии и острого повреждения почек, эти методы обычно позволяют подтвердить диагноз в течение 48 ч после развития осложнения

Лабораторные исследования крови и мочи как маркеры функции почек

Идеальный мониторинг скорости клубочковой фильтрации для диагностики периоперационного острого повреждения почек должен быть точным, простым, быстрым, недорогим и, кроме того, должен быть подтвержден взаимосвязью с исходами ОПП (например, смертностью). Хотя такого метода мониторинга пока не существует, повторные определения креатинина сыворотки крови (относительные или абсолютные изменения) изолированно или с использованием системы расчета СКФ являются наиболее часто применяемыми в клинической практике в настоящее время.[179-181]

Хотя традиционные лабораторные исследования полезны в выявлении почечной недостаточности, с присущими им ограничениями, практически все имеющиеся в настоящее время методы имеют один недостаток – задержку во времени между началом развития острого повреждения почек и моментом его диагностики. Существует одно поразительное отличие в лечении острого повреждения почек и острого инфаркта миокарда (ОИМ), а именно отсутствие ранних биомаркеров для ОПП, которые бы позволяли своевременно диагностировать и принимать адекватные меры в ситуациях, когда ухудшается перфузия почек (например, тропонин и креатинкиназа-МВ при остром инфаркте миокарда). Одним из основных приоритетов текущих крупнейших исследований, посвященных острой почечной недостаточности (AKIN),[30] является изучение прогностической значимости ранних биомаркеров ОПП. Таким образом, ниже обсуждаются традиционные методы исследования, которые обеспечивают отсроченную диагностику ОПП и современные ранние биомаркеры острого повреждения почек.

Традиционные (отсроченные) биомаркеры острого повреждения почек

Биомаркеры почечной недостаточности и острого канальцевого некроза, которые будут рассмотрены далее, включают темп диуреза, удельный вес мочи, осмолярность мочи, концентрацию креатинина сыворотки крови, азота мочевины сыворотки крови, соотношение креатинина в моче и сыворотке крови, соотношение концентрации мочевины мочи и плазмы крови, концентрацию натрия в моче, фракционную экскрецию натрия, клиренс свободной воды, клиренс креатинина, клиренс инулина и почечный кровоток (Табл. 45-1).

Темп диуреза

Несмотря на то, что темп диуреза тщательно контролируется интраоперационно, его прогностическое значение как маркера функции почек весьма спорно. Хотя наличие мочи (независимо от количества) подтверждает наличие кровотока в почках, а темп диуреза является косвенным показателем их функции, многие факторы, которые не имеют непосредственного отношения к мочевыдели-

тельной системе, оказывают существенное влияние на скорость мочеотделения. Многочисленные исследования показали отсутствие корреляции между темпом диуреза и гистологическими признаками острого тубулярного некроза, СКФ, клиренсом креатинина или динамикой роста концентрации азота мочевины и креатинина в крови у больных с ожогами,[182] травмой,[183,184] поражением электрическим током или после кардиохирургических вмешательств.[63,185,186] Alpert и соавт. исследовали пациентов с олигурией (темп диуреза < 0,125 *мл/кг/ч*) после операций на аорте, которым проводили дополнительную инфузию кристаллоидов, либо маннитола и фуросемида, либо не предпринимали никаких активных действий,[63] и не обнаружили никакой взаимосвязи между интраоперационным средним или минимальным темпом почасового диуреза и последующим острым повреждением почек (см. Рис. 45-7).

В отличие от интраоперационного периода, значительная длительная предоперационная или послеоперационная олигурия (темп диуреза < 0,5 *мл/кг/ч* в течение > 6 *ч*) является предиктором и даже диагностическим критерием ОПП, например, олигурия была включена в критерии острого повреждения почек в исследованиях AKIN и RIFLE.[30,31] При максимальной степени концентрации мочи почками требуется как минимум 400-500 *мл* мочи в сутки для того, чтобы вывести азотистые шлаки.[187] Факторами, которые влияют на канальцевую экскрецию растворенных веществ и воды, являются местные и системные концентрации ренина, альдостерона и АДГ. В операционной часто отмечается нестабильность гемодинамики, уменьшение объема циркулирующей крови или сердечного выброса, колебания уровней гормонов (например, альдостерона, ренина, АДГ), активация рефлекторных систем и повышение концентрации катехоламинов, что, в дополнение к воздействию общей анестезии, может существенно уменьшить скорость клубочковой фильтрации. Результаты исследований говорят о том, что интраоперационная олигурия не является предиктором развития отсроченной почечной дисфункции.[63,182-187] Следует отметить, что отсутствие корреляции между периоперационной олигурией и ОПП требует дальнейших исследований, которые должны быть выполнены прежде всего нефрологами и реаниматологами, для разработки критериев диагностики ОПП, таких как RIFLE и AKIN.[30,31]

Удельный вес мочи

Удельный вес мочи отражает массу 1 *мл* мочи в сравнении с 1 *мл* дистиллированной воды. Нормальные значения этого показателя варьируют в диапазоне от 1,001 до 1,035. В условиях неадекватной перфузии или при развитии преренальной азотемии удельный вес мочи растет (например, 1,030), что отражает способность почек задерживать натрий и воду. При потере концентрационной способности почек из-за острого тубулярного некроза удельный вес мочи становится равным осмолярности плазмы (например, 1,010). Удельный вес мочи является суррогатным показателем осмолярности (норма от 50 до 1000 *мОсм/кг*). К сожалению, в ситуациях, когда вещества, которые повышают удельный вес мочи без значительного изменения осмолярности, присутствуют в больших количествах (например, глюкоза, белок, контрастное вещество) (Табл. 45-2), высокий удельный вес мочи может приводить к ошибочному заключению, что концентрирующая функция почек сохранена.[188,189] Способность почек концентрировать мочу после периода дегидратации нарушена у пациентов пожилого возраста, что также делает удельный вес мочи ненадежным методом оценки почечной функции.

Осмолярность мочи

Осмолярность является мерой количества растворенных осмотически активных веществ и одной из основных сил, которые перемещают жидкости в организме, особенно в почках. Теоретически, осмолярность мочи является физиологически более информативным методом оценки функции почек при сравнении с удельным весом, однако те же факторы, которые ограничивают специфичность удельного веса мочи, влияют на достоверность этого показателя (см. Табл. 45-2). Нарушение концентрационной функции почек, как правило, является одним из наиболее достоверных и продолжительных симптомов, наблюдаемых при острой почечной недостаточности.

Чувствительность и специфичность осмолярности мочи в качестве метода прогнозирования или дифференциальной диагностики острого тубулярного некроза от преренальной азотемии клинически незначимы.[186,190-195] При значениях осмолярности мочи более 500 *мОсм/л* положительная прогностическая ценность этого показателя для диагностики преренальной азотемии варьирует от 60% до 100%. При значении осмолярности менее 350 *мОсм/л* положительная прогностическая ценность этого показателя для диагностики острого тубулярного некроза составляет 69-95%.

Концентрация креатинина сыворотки крови

Несмотря на все свои ограничения, концентрация креатинина в сыворотке крови остается наиболее часто используемым клиническим методом оценки функции почек. Тем не менее, из-за нелинейной зависимости от изменений функции почек (см. Рис. 45-10), индивидуальной вариабельности и восприимчивости к факторам, не связанным с изменениями СКФ (например, лечение циметидином, триметопримом, ацетилцистеином),[196,197] повышение концентрации креатинина в сыворотке крови является не очень надежным признаком нарушения функции почек, поскольку уменьшение СКФ на 75% может не сопровождаться изменениями этого показателя.[198]

Креатинин – циклический ангидрид креатина, представляет собой небольшие молекулы (113 *дальтон*), которые непрерывно высвобождаются в ходе катаболизма белков скелетной мускулатуры. Мышечная масса, которая менее развита у женщин, а также уменьшается с возрастом, непосредственно влияет на высвобождение креатинина. Любопытно, что возрастные и половые различия скорости клубочковой фильтрации взаимосвязаны с высвобождением креатинина, поэтому его нормальная концентрация не зависит от возраста и пола (Рис. 45-11). Определение концентрации креатинина в биологических

Табл. 45-2 Вещества и условия, влияющие на удельный вес и осмолярность мочи

Белки
Глюкоза
Маннитол
Декстраны
Диуретики
Пожилой возраст
Младенческий и старческий возраст
Рентгенконтрастные вещества
Антибиотики (например, карбенициллин)
Особенности калибровки
Моющие средства
Температура
Гормональный дисбаланс

жидкостях (например, плазме, сыворотке крови, моче) нетрудоемко и недорого. Эти особенности способствовали тому, что концентрация креатинина сыворотки крови используется в качестве основного метода оценки скорости клубочковой фильтрации.

В последние годы активно проводилась разработка универсального определения острого повреждения почек. По результатам крупного исследования Acute Kidney Injury Network было сформулировано утверждение, что термин «острое повреждение почек» может быть использован для определения всего спектра изменений, происходящих при острой почечной недостаточности.[30] По определению AKIN, острое повреждение почек может быть диагностировано при увеличении концентрации креатинина в сыворотке крови в 1,5 раза и более или более чем на 26,4 *мкмоль/л* включительно (0,3 *мг/дл*) в течение 48 *ч*, или при наличии олигурии (темп диуреза < 0,5 *мл/кг/ч*) более 6 *ч*. Это определение является модификацией критериев RIFLE, которые были предложены инициативной группой по улучшению качества острого диализа (Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)).[31] Специфичным для кардиохирургических пациентов является определение Общества Торакальных Хирургов, которое трактует ОПП как, по крайней мере, двукратный рост концентрации креатинина до величины, превышающей 176 *мкмоль/л* (2,0 *мг/дл*) или потребность в остром диализе.[25] Другим часто используемым определением ОПП является повышение концентрации креатинина на 25% и более от исходных значений или превышение значений в 44 *мкмоль/л* (0,5 *мг/дл*).[26,37]

Несмотря на то, что креатинин имеет много преимуществ как маркер изменений фильтрационной функции почек, многие его недостатки по-прежнему способствуют поиску более идеального показателя скорости клубочковой фильтрации. В стрессовых условиях, таких как периоперационный период, когда невозможно достичь стабильного состояния, концентрация креатинина сыворотки может неточно отражать степень снижения клубочковой фильтрации и оценка изменений этого показателя в динамике может быть более важной. Поскольку секреция креатинина пропорциональна мышечной массе, многие хронически больные, истощенные, пожилые пациенты имеют нормальные значения креатинина сыворотки, несмотря на снижение концентрационной функции почек и скорости клубочковой фильтрации. Наоборот, у многих критически больных пациентов с риском развития ОПП может отмечаться высокий уровень метаболизма вследствие лечебного питания, сепсиса или посттравматических состояний. Высокая скорость метаболизма приводит к увеличению продукции азотистых шлаков, что требует увеличения почечного кровотока и темпа диуреза для поддержания нормальной концентрации креатинина сыворотки крови. Так как выведение креатинина осуществляется посредством клубочковой фильтрации и канальцевой секреции, при уменьшении СКФ, канальцевая секреция становится основным механизмом удаления креатинина из организма, поэтому клиренс креатинина может завышать СКФ на 50%-100% при уменьшении истинной СКФ менее 15 *мл/мин*.[198,199] Послеоперационный рост концентрации креатинина сыворотки крови в течение нескольких дней после операции не всегда свидетельствует о развития острого повреждения почек.[32,200] Тем не менее, оценка концентрации креатинина сыворотки крови остается полезным, недорогим и до сих пор непревзойденным клиническим методом мониторинга почечной функции,

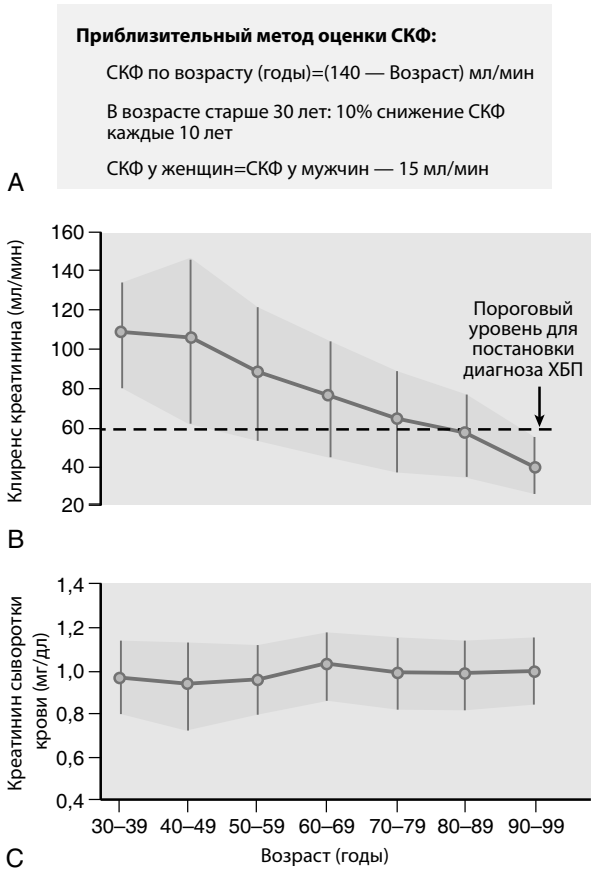


Рис. 45-11 Существует несколько методов приблизительной оценки нормальной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), ее значения зависят от возраста и пола (**A**). Клиренс креатинина приблизительно равен, однако несколько превышает СКФ за счет секреции креатинина в проксимальных канальцах почек. Примечательно, что из-за одинаковой тенденции снижения СКФ и синтеза креатинина с возрастом (**B**), а также зависимости этих показателей от пола, нормальные концентрации креатинина сыворотки крови остаются стабильными на протяжении всей жизни (**C**). Примечательно, что у пятидесятилетних и девяностолетних людей при концентрации креатинина в нормальных пределах значения СКФ отражают хроническую почечную дисфункцию (<60 *мл/мин*). ХБП – хроническая болезнь почек. *(Взято с изменениями с разрешения Davies DF, Shock NW: Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. J Clin Invest 1950; 29:496-507.)*

который позволяет предсказать клинический исход даже в периоперационном периоде.[179,201,202]

Азот мочевины крови

Азот мочевины крови остается широко используемым методом оценки функции почек, однако он обладает лишь несколькими характеристиками «идеального» метода мониторинга. Являясь продуктом белкового метаболизма, концентрация азота мочевины увеличивается на фоне высокого потребления белка, желудочно-кишечного кровотечения и ускоренного катаболизма (например, у больных с травмой и сепсисом). Нормальный диапазон значений этого показателя составляет от 3 до 7 *ммоль/л*. Поскольку мочевина синтезируется в печени, нарушение печеночной функции приводит к уменьшению ее продукции и, следовательно, снижению концентрации азота мочевины. Концентрация азота мочевины крови не позволяет достоверно оценить скорость клубочковой фильтрации. Хотя мочевина свободно фильтруется в клубочках, степень ее реабсорбции в петле Генле может варьировать в широких пределах. Реабсорбция мочевины возрастает до 60% от всего фильтрованного объема при редукции

диуреза и снижается до 40% при полиурии. Кроме того, периоперационная гемодилюция (например, во время ИК) может повлиять на циркулирующие уровни азота мочевины.

Считалось, что одновременное определение концентраций азота мочевины крови и креатинина сыворотки обеспечит более достоверную оценку почечной функции, чем при использовании этих показателей отдельно. Если соотношение азота мочевины крови и креатинина сыворотки превышает 20:1, можно предполагать обезвоживание у больного.

Соотношение концентраций креатинина в моче и плазме крови

Индекс соотношения концентраций креатинина в моче и плазме крови был впервые внедрен в 1950 г. Bull и соавт.[203] как метод диагностики острого тубулярного некроза у больных. В ретроспективном порядке было установлено, что если у пациентов соотношение концентраций креатина в моче и плазме повышается выше 10, то такие больные уже не подвергаются серьезному риску неконтролируемых потерь электролитов и жидкости. Этот индекс был внедрен в клиническую практику в первую очередь в качестве прогностического критерия, а не диагностического теста.

К сожалению, чувствительность и специфичность индекса соотношения концентрации креатинина в моче и плазме недостаточны для диагностики острого тубулярного некроза и преренальной азотемии.[204] Miller и соавт.[191] сделали вывод, что этот показатель не является информативным, за исключением отдельных случаев, из-за значительной вариабельности значений, которая отмечалась у исследуемых больных. Espinel и Gregory[192] проспективно исследовали 87 пациентов (61 больной с острым тубулярным некрозом или преренальной азотемией) и пришли к выводу, что индекс соотношения концентраций креатинина в моче и плазме крови может быть использован в качестве индикатора при остром тубулярном некрозе, если его значения меньше 10, значения менее 40 свидетельствуют о преренальной азотемии. Тем не менее, значительная вариабельность значений была отмечена у 33% пациентов.

Соотношение концентраций мочевины в моче и плазме крови

В 1959 г. Perlmutter и соавт.[205] предположили, что определение соотношения концентраций азота мочевины в моче и плазме крови может быть полезным в дифференциальной диагностике преренальной азотемии и острого тубулярного некроза. Исследователи считали, что значения этого соотношения более 14 свидетельствуют о преходящей олигурии, а при снижении индекса менее 10 можно диагностировать наличие острого тубулярного некроза. Позднее в 1965 г. Eliahou и Bata[190] пришли к выводу о том, что индекс соотношения концентраций азота мочевины в моче и плазме крови не является информативным и не может быть использован для диагностических целей. Впоследствии Chisholm и соавт.[206] подтвердили, что использование этого индекса часто приводит к заблуждениям при диагностике уремии.

Интенсивность синтеза мочевины не является постоянной величиной и зависит от многих факторов, не связанных с функцией почек.[207] Факторы, влияющие на синтез мочевины, включают изменения потребления белка, состояния повышенного катаболизма (например, при травме, инфекции, гипертермии или лечении кортикостероидами), желудочно-кишечные кровотечения и нарушения функции печени. Поскольку изменения концентрации мочевины не зависят от функции почек, при этом неудивительно, что знание индекса соотношения концентраций азота мочевины в моче и плазме крови не позволяет дифференцировать преренальную азотемию и острый канальцевый некроз.

Концентрация натрия в моче

На фоне уменьшения перфузии нормально функционирующие почки задерживают натрий и воду в организме. Факторы, влияющие на процесс экскреции ионов натрия, весьма разнообразны и включают функциональную активность нефронов, интенсивность секреции альдостерона и АДГ, прием диуретиков, электролитный состав назначаемых инфузионных растворов, тонус симпатической нервной системы, а также заболевания, сопровождающиеся задержкой натрия в организме (например, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени). Традиционно принято считать, что концентрация натрия в моче менее 20 *ммоль/л* предполагает наличие преренальной азотемии, а повышение концентрации натрия выше 40 *ммоль/л* говорит о развитии острого канальцевого некроза.

Как сообщалось, чувствительность и специфичность концентрации натрия в моче для диагностики острого канальцевого некроза и преренальной азотемии позволяют использовать его лишь у половины пациентов с острым канальцевым некрозом.[186,191-193,203,208,209] Учитывая сложную физиологию гомеостаза натрия в организме, неудивительно, что концентрация натрия в моче является ненадежным индикатором преренальной азотемии или острого канальцевого некроза. Этот показатель неспецифичен, поскольку отмечается значительная его вариабельность, к тому же, концентрация натрия в моче больше зависит от электролитного состава используемых инфузионных растворов, нежели от почечной функции.[184]

Фракция экскреции натрия

Нарушения реабсорбции натрия в почках в условиях обезвоживания приводят к увеличению его концентрации в моче, что обусловливает возможность использования такого показателя как фракционная экскреция натрия (FE_{Na}) для диагностических целей. Доля экскреции натрия менее 1%, по сравнению с превышающим 1%, часто позволяет провести дифференциальную диагностику между преренальной азотемией и острым канальцевым некрозом, особенно при наличии олигурии.[210] Фракционная экскреция натрия была впервые описана Espinel[208] и представляет собой долю натрия, который выделяется из организма, от общего его количества в первичной моче. Handa и Morrin[204] описали «индекс почечной недостаточности», который является производным такого показателя, как фракционная экскреция натрия. Единственное различие между ними состоит в том, что при определении индекса почечной недостаточности концентрация натрия в плазме предполагается постоянной. Фракционная экскреция натрия расчитывается следующим образом:

$$FE_{Na} = \frac{\text{Экскретированный Na}}{\text{Фильтрованный Na} \times 100} = \frac{U_{Na} P_{Cr}}{\left(U_{Cr} P_{Na} \times 100\right)}$$

где U_{Na} – концентрация натрия в моче, P_{Cr} – концентрация креатинина в плазме крови, U_{Cr} – концентрация креатинина в моче, P_{Na} – концентрация натрия в плазме крови.

Поначалу исследователи сообщили, что фракционная экскреция натрия с мочой позволяет четко дифференцировать преренальную азотемию от острого тубулярного некроза,[191-193,208] однако последующие исследования поставили под сомнение чувствительность и специфичность этого показателя для диагностических целей.[208,209,211-213] По мнению Braun[211], FE_{Na} может быть использована для диагностики острого тубулярного некроза, однако ее информативность для раннего прогнозирования почечной недостаточности очень низка. Brosius и Lau[212] пришли к выводу, что раннее определение FE_{Na}, скорее всего, будет неинформативным при сравнении с расчетом этого показателя в более позднем периоде, указывая, что эти измерения не имеют особой ценности для ранней диагностики острого канальцевого некроза. Shin и соавт.[210] сделали заключение, что расчет FE_{Na} был полезен лишь тогда, когда развивалась олигурия. Поскольку этот показатель становится информативным на более поздних стадиях заболевания почек, чем изменения креатинина или клиренса свободной воды, его расчет не является обязательным для прогнозирования острой почечной недостаточности и редко используются в настоящее время.[214,215]

Клиренс свободной воды

Вода, которая не содержит растворенных веществ, считается «свободной водой». Таким образом, по сравнению с изоосмотичной плазмой крови, гиперосмотичная моча содержит отрицательное количество свободной воды (например, при задержке жидкости на фоне гипоперфузии). Нормальный клиренс свободной воды (C_{H2O}) в условиях обезвоживания может достигать от –25 до –20 *мл/ч*, тогда как клиренс свободной воды от –15 до +15 *мл/ч* отражает начальную почечную дисфункцию. Клиренс свободной воды является мерой способности почек разбавлять или концентрировать мочу по мере необходимости для поддержания гомеостаза и определяется по следующей формуле:

$$C_{H2O} = UV - \left(U_{Osm} \times V_U / P_{Osm}\right)$$

где V_U – объем мочи, U_{OSM} – осмолярность мочи, P_{OSM} – осмолярность плазмы.

Jones и Weil[216] оценили чувствительность клиренса свободной воды и пришли к выводу, что серийные измерения позволяют выделить пациентов, у которых будет развиваться прогрессирующая почечная дисфункция.[186] Тем не менее, Rosenberg и соавт.[184] не обнаружили взаимосвязи между функцией почек и клиренсом свободной воды в проспективном исследовании 69 пациентов с травмой и сепсисом. После изучения 38 реанимационных пациентов, Baek и соавт.[217] сделали вывод, что при расчете клиренса свободной воды ОПП диагностировалась на 1-3 дня раньше, чем при использовании других клинических и лабораторных диагностических критериев (клиренс креатинина не оценивался). Эти исследователи рекомендовали последовательные измерения клиренса свободной воды в качестве раннего маркера острой почечной недостаточности.

В ретроспективном исследовании 675 больных с травмой Shin и соавт.[183] сделали вывод, что расчет клиренса свободной воды был недостаточным для раннего выявления нарушений функции почек. Однако эти авторы обнаружили, что при значениях клиренса свободной воды больше 20 *мл/ч* в сочетании с клиренсом креатинина менее 25 *мл/мин* риск развития острой почечной недостаточности достоверно увеличивался. Тем не менее, в рамках проспективного исследования послеоперационных больных[210] эти же авторы пришли к выводу, что клиренс свободной воды не так чувствителен, как клиренс креатинина для прогнозирования развития ОПП у травматологических больных. Те же факторы, что снижают достоверность показателя осмолярности мочи для диагностики острой почечной недостаточности, негативно сказываются на чувствительности и специфичности клиренса свободной воды (см. Табл. 45-2).[218]

Клиренс креатинина

Вещества, используемые для оценки СКФ посредством определения скорости их выведения из организма, должны иметь определенные «идеальные» свойства, в том числе постоянную секрецию в сосудистое русло, свободную фильтрацию в клубочках и отсутствие реабсорбции или экскреции в канальцах. Как упоминалось ранее, креатинин не полностью соответствует этим критериям вследствие его минимальной секреции в проксимальных канальцах. Однако поскольку «золотой стандарт» определения СКФ с помощью измерения клиренса инулина[51], кретинина-ЭДТА или технеция-DTPA дорогостоящ и громоздок, клиренс креатинина продолжает быть наиболее часто используемым методом оценки фильтрационной функции почек. Клиренс креатинина – это объем плазмы, которую почки могут полностью очистить от креатинина за одну минуту, измеряется путем подсчета количества креатинина, экскретирующегося с мочой за единицу времени (объем мочи и концентрация креатинина в моче), и сравнения его с концентрацией креатинина в плазме крови. Определение клиренса креатинина является наиболее достоверным методом количественной оценки почечного резерва.

Точное измерение клиренса креатинина требует сбора образцов мочи за определенный интервал времени с последующим расчетом по следующей формуле:

$$СКФ = Cr_U \times V_U / Cr_P$$

где Cr_U – концентрация креатинина в моче (*мг/дл*); V_U – объем мочи (*мл/мин*); Cr_P – концентрация креатинина в плазме крови (*мг/дл*).

Основным ограничением этого метода является необходимость тщательного сбора мочи. Хотя для пациентов отделений интенсивной терапии была получена достоверная корреляция между двухчасовым и суточным клиренсом креатинина (R = 0,85) (Рис. 45-12),[219,220] чем дольше собирается порция мочи, тем точнее расчет клиренса креатинина. Изменения волемического статуса у пациентов не позволяют достоверно определить СКФ в краткосрочном периоде, поскольку невозможно точно оценить объем мочи за короткое время. Ошибка в расчете клиренса креатинина может варьироваться от 10% до 27%, в зависимости от точности сбора порции мочи,[221] веса и площади поверхности тела и физиологической вариации этого показателя. Другим существенным недостатком является потребность в суточном сборе мочи, что у реанимационных пациентов с ОПП зачастую невозможно.

Периоперационно клиренс креатинина можно оценить путем интеграции концентрации креатинина сыворотки с другими характеристиками пациента.[180] Вместе с тем, динамические изменения почечной функции и быстрые перемещения жидкости между секторами организма во время операции часто затрудняют точное измерение клубочковой фильтрации в этот период. Поскольку более точные и достоверные маркеры клубочковой фильтрации в периоперационном периоде пока не найдены, многие считают, что расчет СКФ на основании концентрации креатинина сыворотки, по крайней мере, настолько

же точен и дешевле, чем другие, более инвазивные методики.[179,201,202] Многочисленные алгоритмы были разработаны для оценки клиренса креатинина на основании однократного измерения его сывороточной концентрации; эти формулы, как правило, основаны на моделировании с использованием данных, полученных в больших популяциях нехирургических пациентов, и требуют знания факторов, влияющих на синтез креатинина (пол, возраст, масса тела). Из всех алгоритмов, которые существуют, формула Кокрофта–Голта наиболее изучена и достоверна.[180] При расчете СКФ по формуле Кокрофта–Голта используются пол, возраст, вес и сывороточная концентрация креатинина пациента:

$$\text{СКФ (мл/мин)} =$$

$$(140\text{-Возраст (годы)}) \times \text{вес (кг)}/(\text{креатинин} \times 72)$$

$$\times (0{,}85 \text{ коэффициент для женщин})$$

В последнее время метод оценки СКФ, разработанный на основании исследования модификации диеты при заболеваниях почек (MDRD), в котором к стандартным компонентам формулы Кокрофта–Голта добавлена этническая принадлежность, показал более точные результаты.[181]

Сокращенная MDRD-формула позволяет рассчитать СКФ в зависимости от площади поверхности тела.

$$\text{СКФ} = 186 \times (\text{креатинин сыворотки крови[мг/дл]})^{-1.154}$$

$$\times (\text{возраст})^{-0.203} \times (0{,}742 \text{ коэффициент для женщин})$$

$$\times (1{,}210 \text{ коэффициент для представителей негроидной расы})$$

Тем не менее, даже самое точное измерение СКФ по формуле MDRD, выполненное в идеальных условиях, плохо коррелирует со значениями, полученными при использовании «золотого стандарта» расчета клубочковой фильтрации. При этом у 10% пациентов ошибка составляет 30% и более, а у 2% обследованных неточность при расчетах может превышать более чем 50%.[181]

Когда Shin и соавт.[183] ретроспективно изучили истории болезни 26 пациентов с острым тубулярным некрозом, они пришли к выводу, что диагноз острого повреждения почек, вероятно, будет поставлен лишь

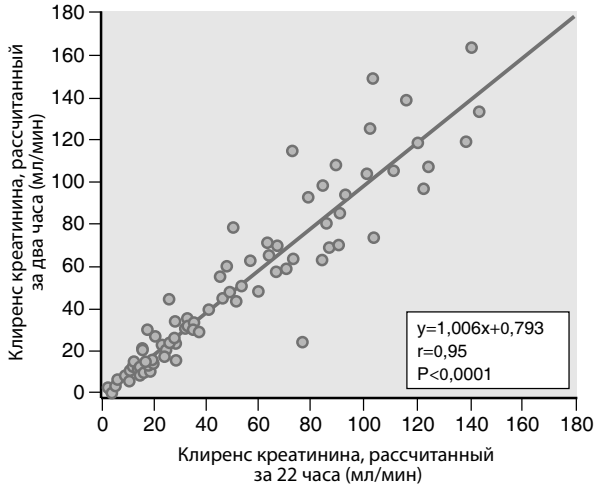


Рис. 45-12 Корреляция между клиренсом креатинина, рассчитанным за 2 и 22 ч. *(Адаптировано из Sladen RN, Endo E, Harrison T: Two-hour versus 22-hour creatinine clearance in critically ill patients. Anesthesiology 1987; 67: 1013-1016.)*

у пациентов с клиренсом креатинина менее 25 *мл/мин* и клиренсом свободной воды более 15 *мл/ч*. В последующем исследовании 40 пациентов с тяжелой травмой, которые перенесли операцию, эти исследователи[210] сделали заключение, что изолированное снижение клиренса креатинина менее 25 *мл/мин* позволило выявить ранние нарушения функции почек у больных, находящихся в группе риска по развитию почечной недостаточности, при этом клиренс свободной воды не обладал такой чувствительностью.

Так называемые силы Старлинга играют важную роль в понимании факторов, влияющих на клубочковую фильтрацию, которая определяется следующим уравнением:

$$\text{СКФ} = K_f \times (P_{GC} - P_{BC} - P_{PO})$$

где СКФ – скорость клубочковой фильтрации, или скорость, с которой жидкость фильтруется через клубочковые капилляры в капсулу Боумена; Kf – клубочковый коэффициент фильтрации, или фактор, определяющий проницаемость и площадь базальной мембраны клубочков; P_{GC} – капиллярное давление в клубочках; P_{BC} – давление в капсуле Боумана; P_{PO} – онкотическое давление плазмы.

Быстрые изменения скорости клубочковой фильтрации и, следовательно, темпа диуреза, как правило, вызваны изменениями клубочкового капиллярного давления. Например, ситуации, при которых снижается кровоток, уменьшают гидравлическое давление в капиллярах клубочков и, соответственно, скорость клубочковой фильтрации; в то же время при увеличении кровотока отмечается противоположный эффект. Теоретически изменения концентрации белков плазмы могут влиять на скорость клубочковой фильтрации и темп диуреза. При снижении концентрации белка в плазме онкотическое давление плазмы и, соответственно, давление, противостоящее ультрафильтрации, также уменьшается. И наоборот, увеличение онкотического давления приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации. Этот эффект, скорее всего, нивелируется увеличением внутрисосудистого объема, которое отмечается при повышении онкотического давления плазмы крови. Тем не менее, в одном исследовании,[222] где сравнивали методы инфузионной терапии, у пациентов, которым переливали альбумин, частота развития почечной дисфункции была выше, чем у тех, у кого использовали солевые растворы.

В некоторых исследованиях, посвященных послеоперационной ОПП, неправильный выбор инфузионных растворов сопровождался повышенным риском развития почечной дисфункции. При исследовании влияния инфузионных растворов на функции почек все исследуемые среды (например, 5% альбумин, растворы гидроксиэтилкрахмала или Рингер-лактат) оценивали и сравнивали с раствором Рингера, при этом показатели почечных функций (например, клиренс креатинина, концентрация креатинина сыворотки и темп диуреза) в группе, где использовались солевые растворы, были лучше.[223] У пациентов, получавших Рингер-лактат, чаще развивалась гиперкоагуляция.[223] Однако при изучении влияния инфузионных растворов на исход, не было получено достоверных различий между пациентами, получавшими альбумин или солевые растворы. В ряде ретроспективных исследований[224-227] инфузионная терапия с использованием растворов гидроксиэтилкрахмала (ГЭК) у реанимационных и хирургических пациентов сопровождалась большей частотой развития ОПП. В рандомизированном исследовании 129 больных с септическим шоком или тяжелым

сепсисом, получавших либо 3% желатин или 6% гидроксиэтилкрахмал (ГЭК), пик сывороточного креатинина и частота развития ОПП и олигурии были выше в группе ГЭК.[228] В том же исследовании многофакторный анализ определил использование гидроксиэтилкрахмалов в качестве независимого предиктора развития острой почечной недостаточности. В противоположность этому, Boldt и соавт. в двух небольших рандомизированных периоперационных исследованиях хирургических больных не обнаружили увеличения риска развития почечной дисфункции у пациентов, получавших либо препараты желатина, или 6% ГЭК.[229,230] Последние исследования были направлены на определение влияния состава инфузионных растворов гидроэтилкрахмала на развитие метаболического гиперхлоремического ацидоза и функцию почек.

Использование солевых или коллоидных растворов с электролитными добавками у пациентов в периоперационном периоде обычно сопровождается развитием нарушений кислотно-щелочного равновесия по типу гиперхлоремического метаболического ацидоза. В рандомизированном слепом исследовании 47 пожилым пациентам, перенесшим большие операции, проводилась инфузия 6% ГЭК в растворе 0,9% хлорида натрия (HESPAN, B. Braun Medical, Inc., Ирвин, Калифорния) или сбалансированном солевом растворе (Hextend, BioTime, Inc., Беркли, Калифорния) (см. Гл. 71 и 88). Ни у одного из пациентов, получавших сбалансированный солевой раствор коллоидов, не отмечалось развитие нарушений кислотно-щелочного равновесия, при этом у двух третьих из тех, кому проводилась инфузия ГЭК на основе 0,9% хлорида натрия, развивался гиперхлоремический метаболический ацидоз ($p < 0{,}0001$).[231] Кроме того, в группе больных, получавших инфузию ГЭК на основе 0,9% хлорида натрия, желудочная тонометрия выявила большие различия содержания CO_2 ($p = 0{,}04$), что свидетельствует об ухудшении висцеральной перфузии. Некоторые исследователи полагают, что эти метаболические расстройства могут отражать изменения, происходящие в почках, в периоперационном периоде.[232] Повышение концентрации хлоридов и метаболический ацидоз могут приводить к уменьшению почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, повышению сосудистого тонуса афферентных артериол и изменению секреции ренина.[233,234] Отказ от использования 0,9% раствора хлорида натрия и профилактика развития гиперхлоремического метаболического ацидоза могут позволить существенно сократить риск развития почечной недостаточности в послеоперационном периоде.

В целом, скорость клубочковой фильтрации определяется скоростью кровотока в клубочках (так как от этого зависит давление фильтрации), системным онкотическим давлением, разницей давлений в клубочках и капсуле Боумана, а также коэффициентом фильтрации. Коэффициент фильтрации определяется проницаемостью капилляров клубочков и общей площадью поверхности фильтрации. Следовательно, скорость фильтрации через капиллярную сеть клубочков зависит от площади фильтрации, градиента давления и проницаемости. Как правило, гидростатическое давление в капиллярах клубочков выше, чем в других участках капиллярного русла, такое несоответствие поддерживается за счет изменений тонуса приносящей и выносящей артериол и обеспечивает определенный запас прочности. Капилляры клубочков проницаемы для веществ с молекулярной массой от 5000 до 6000 *дальтон*, при увеличении молекулярной массы проницаемость снижается, а для веществ с массой от 60000 до 70000 *дальтон* базальная мембрана клубочков непроницаема.[235] Продукты метаболизма и питательные вещества свободно фильтруются в клубочках, большие белки, такие как альбумин и иммуноглобулин G, фильтруются в следовых количествах или не фильтруются вообще. Например, патологический процесс в клубочках при сахарном диабете[236] приводит к устойчивому повышению кровотока в клубочках и давления фильтрации. Гипергликемия приводит к увеличению объема циркулирующей крови, структурной гипертрофии почек и изменениям гормональной регуляции сосудистого тонуса. Эти гемодинамические последствия гипергликемии приводят к вазодилатации в почках и увеличению почечного кровотока. Увеличение кровотока в клубочках приводит к увеличению фильтрации белков за счет изменения селективности и проницаемости базальной мембраны. Увеличение фильтрации белков плазмы крови через капилляры клубочков приводит к их накоплению в мезангиальном пространстве и развитию гломерулосклероза.

Клиренс инулина

Скорость клубочковой фильтрации является важным показателем почечной функции. Поскольку в канальцах происходит реабсорбция большей части фильтрованной воды, объем мочи не может быть использован для оценки СКФ. Для измерения скорости клубочковой фильтрации необходимо использовать вещество, которое фильтруется через клубочки с той же скоростью, что и вода, и при этом не реабсорбируется и не секретируется в канальцах. Отфильтрованное количество такого вещества можно определить, измерив его концентрацию в моче и плазме крови.

Инулин представляет собой полимер фруктозы с молекулярной массой 5200 *Да*, который содержится в артишоках, георгинах и цикории, используется для измерения СКФ, поскольку свободно фильтруется в клубочках, не реабсорбируется и не секретируется, и при этом выводится из организма только с мочой. Очищенный инулин является дорогостоящим и трудноизмеримым веществом. Тем не менее, с момента его внедрения в 1934 г. клиренс инулина был принят в качестве стандарта измерения СКФ.[237] Для оценки клиренса инулина первоначально внутривенно вводится нагрузочная доза инулина с последующей постоянной его инфузией, рассчитанной для поддержания постоянной концентрации в крови. После достижения равновесия, что обычно происходит в течение одного часа, производится измерение концентрации вещества в крови и моче. Пробы мочи (как правило, забирается с помощью катетера Фолея) и образцы венозной крови получают в середине каждого периода полувыведения. Чем длиннее период полувыведения, тем меньше вероятность ошибки вследствие неполного забора мочи. Стандартная формула расчета клиренса инулина выглядит следующим образом:

$$C_I = (U_I V_U)/P_I$$

где C_I – клиренс инулина, U_I – концентрация инулина в моче, V_U – объем мочи, полученный за период измерения, p_I – концентрация инулина в плазме крови.

В то время как клиренс инулина считается «золотым стандартом» измерения СКФ, высокая стоимость и сложность этого метода привели к тому, что эндогенный креатинин используется для оценки клубочковой фильтрации в ежедневной клинической практике. Молекулярная масса креатинина меньше, чем у инулина, кроме того, он не является идеальным веществом для измерения клубочковой фильтрации,

поскольку при нормальных условиях в небольших количествах секретируется в канальцах. Хотя клиренс креатинина может превышать клиренс инулина, его значения хорошо коррелируют со скоростью клубочковой фильтрации, поэтому он до сих пор используется в практике.[238] Клиренс креатинина и инулина практически идентичны у здоровых младенцев, детей и взрослых. Однако у пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью клиренс креатинина превышает таковой у инулина.[239] Повышение секреции и клиренса креатинина у пациентов с почечной недостаточностью может, таким образом, привести к завышению истинной СКФ.

Мочевина (молекулярная масса 60 *дальтон*) не может быть использована для определения скорости клубочковой фильтрации, поскольку при нормальных условиях она фильтруется в клубочках и реабсорбируется в канальцах. Более того, изменения клиренса мочевины связаны с волемическим статусом, например, в условиях обезвоживания клиренс мочевины значительно меньше клиренса инулина.

Почечный кровоток

Хотя длительное пережатие почечной артерии (например, 30-40 *мин*) достаточно для того, чтобы вызвать прекращение кровотока и развитие ишемической острой почечной недостаточности, было бы слишком просто считать, что умеренное увеличение и уменьшение кровотока в почечной артерии положительно или негативно скажется на функции почек, соответственно. Региональные различия перфузии обуславливают шаткое равновесие между доставкой и потреблением кислорода в некоторых участках почек, особенно в мозговом веществе. Следует отметить, что увеличение почечного кровотока приводит к повышению потребления кислорода за счет усиления активного транспорта натрия и других растворенных веществ в процессе реабсорбции. К сожалению, почечный кровоток плохо коррелирует с адекватностью региональной перфузии и доставкой кислорода к мозговому веществу. Несмотря на то, что подавляющее большинство клинических исследований не доказало нефропротективных эффектов приводящей к увеличению почечного кровотока инфузии низких доз допамина (3-5 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$)[240,241] и многие руководства не рекомендуют его использование,[242,243] эта стратегия продолжает оставаться популярной среди врачей.[244,245]

Интерес к почечному кровотоку как показателю функции почек появился в 1947 г., когда Trueta и соавт.[246] ввели понятие корковой ишемии и объяснили патогенез острой почечной недостаточности увеличением кровотока в мозговом веществе. Доказательства, подтверждающие эту точку зрения, были получены многими исследователями, которые измеряли распределение почечного кровотока различными методами.[247-250] Эти особенности могут быть объяснены тем фактом, что нефроны, расположенные во внешнем участке коркового вещества, участвуют в экскреции солей натрия, а нефроны внутреннего участка коркового вещества ответственны за их реабсорбцию. Если это утверждение верно, то ситуации, при которых отмечается задержка солей в организме, должны развиваться при изолированном ухудшении перфузии поверхностного участка коркового вещества, при этом может отмечаться увеличение кровотока в глубоких слоях коры почек.[222,250]

Очень важно понимать, как гиповолемия влияет на перераспределение почечного кровотока. Повышение симпатического тонуса и, возможно, активация ренин-ангиотензиновой системы уменьшают почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации. Несмотря на поддержание адекватного артериального давления, почечный кровоток может уменьшаться на две трети от его нормального значения, но все еще значительно превышать внутренние потребности почек в кислороде. Сужение афферентных артериол приводит к снижению гидростатического давления в капиллярах клубочков до уровня, недостаточного для поддержания нормальной фильтрации. Только при крайних степенях гиповолемии или кровотечения происходит ухудшение метаболических функций почек. При дальнейшем снижении кровотока в почках вазоконстрикция артериол приводит к ишемии и морфологическим изменениям.

Ангиография почек и исследования выведения ксенона у пациентов с ОПП показали избирательное существенное снижение почечного кровотока.[249] При артериографии выявляются существенное обеднение артериального русла почек, невозможность визуализировать корковые сосуды, отсутствие нормальной корковой сосудистой сети и значительное снижение скорости распространения контрастного вещества при прохождении через ткань почки. У этих же пациентов не отмечалось кровотечения из коркового вещества при проведении открытой биопсии почки. Исследования с выведением ксенона также демонстрируют отсутствие его прохождения через корковое вещество при острой олигурии, что говорит о существенном ухудшении перфузии этой зоны. Уменьшение перфузии коркового вещества на две трети ее нормального уровня сопровождается вазоконстрикцией афферентных артериол и оказывается достаточным для нарушения почечных функций.

Поскольку распределение почечного кровотока является неоднородным, структура нефрона и его функциональная активность могут значительно варьировать, а региональное распределение перфузии влияет на гомеостаз электролитов и воды, последние исследования сосредоточены на разработке усовершенствованных методов измерения внутрипочечного кровотока.[250] Распределение почечного кровотока у людей производится посредством определения клиренса пара-аминогиппуровой кислоты, методик разведения индикатора, определения парциального давления кислорода в корковом веществе, применения меченых индикаторов, допплерографии и методов выведения газов. Риски и ограничения этих методик существенно ограничили их клиническое применение.

Для оценки почечного плазмотока по принципу Фика может быть использовано любое нетоксичное вещество, которое выводится почками и не метаболизируется в организме, при этом плазмоток в почках определяется следующим образом:

$$RPV = U\,V/(A - RV)$$

где RPF – почечный плазмоток, UV – концентрация вещества в моче, V_U – объем мочи за период измерения, A – концентрация вещества в плазме артериальной крови, RV – концентрация вещества в плазме крови, забранной из почечной вены.

Почечный кровоток (RBF) затем рассчитывают по следующей формуле:

$$RBF = RPF/(1 - \text{гематокрит})$$

Объем плазмы, из которого почки извлекают и выделяют конкретное вещество за определенный период, опре-

деляется почечным клиренсом вещества. Идеальное вещество для измерения почечного плазмотока должно полностью удаляться из организма путем клубочковой фильтрации за одно прохождение через почечную циркуляцию, при этом оно не должно метаболизироваться в канальцах. Пара-аминогиппуровая кислота – это вещество, которое почти полностью соответствует этим критериям. Практическое преимущество измерения клиренса пара-аминогиппуровой кислоты состоит в том, что ее почечная экстракция у людей составляет около 90% после однократного прохождения через почечную циркуляцию. Измерение почечного кровотока основано на допущении, что экстракция пара-аминогиппуровой кислоты происходит только в корковом веществе, поэтому было сделано предположение, что оставшаяся в крови фракция этого вещества (10%) должна отражать фракцию крови, перфузирующей мозговое вещество. Однако экспериментальные данные[251] свидетельствуют о том, что пара-аминогиппуровая кислота экскретируется не только в корковом веществе, что ставит под сомнение точность оценки внутрипочечного кровотока. К другим ограничениям этого метода относятся потребность в высоком темпе диуреза, поддержание стабильного состояния в течение 15-30 *мин*, а также необходимость забора проб артериальной и венозной крови из почечной вены.

Индоцианин зеленый, который связывается с альбумином плазмы, был использован в методе денситометрии в качестве индикатора разведения. Метод разведения индикатора требует катетеризации почечной артерии и вены. Хотя предпринимались попытки изолированного измерения кортикального (быстрого) и мозгового (медленного) кровотока на основании кривых разведения индикатора, убедительных результатов получено не было.[252] Кроме того, была предложена методика измерения почечного кровотока посредством непрерывной термодилюции, которая требует катетеризации почечных сосудов и непрерывного введения физиологического раствора.[253] Хотя результаты измерений почечного кровотока на основании непрерывной термодилюции хорошо коррелировали со значениями, полученными при использовании методик клиренса индикаторов, у пациентов после катетеризации сердца термодилюция позволяет измерить лишь общий почечный кровоток.

Парциальное давление кислорода в почечной ткани определяется с помощью поверхностных многоканальных электродов и температурного датчика. Этот полярографический электрод Кларка имеет несколько платиновых микроэлектродов, расположенных в виде матрицы в центре области контакта с тканью, а полярографический анод из серебра расположен по его окружности. Датчик располагается непосредственно на поверхности почки и определяет изменения парциального давления кислорода в корковом веществе, что является косвенным маркером почечной перфузии.[254-256] Однако этот метод позволяет оценить изменения кровотока только в наружном слое коркового вещества почки. Поскольку ишемическое повреждение почек обусловлено существенным снижением кровотока во внешнем слое коркового вещества, предполагается, что оно обусловлено перераспределением кровотока к юкстамедуллярным клубочкам внутреннего слоя коры и мозговому веществу.

Мониторинг парциального давления кислорода в моче был исследован в качестве индикатора оксигенации мозгового вещества почек и, соответственно, их перфузии.[257-260] Снижение PO_2 в моче после искусственного кровообращения являлось предиктором роста концентрации креатинина после операций на сердце,[261] – это наблюдение, возможно, связано с сильной корреляцией между парциальным давлением кислорода в мозговом веществе почек и моче, наблюдаемой в исследованиях на животных.[137] Хотя измерение PO_2 мочи в мочеточнике обеспечивает хороший непрерывный мониторинг парциального давления кислорода в мозговом веществе почек во время ИК у свиней, эта технология не была исследована на людях.[137] Образцы мочи, подвергающиеся взаимодействию с атмосферным воздухом при заборе из мочевого пузыря по катетеру, имеют искусственно завышенные значения PO_2, поскольку легко контаминируются кислородом. Другая проблема при измерении парциального давления кислорода или сатурации мочи в мочевом пузыре обусловлена тем, что PO_2 стенки мочевого пузыря значительно отличается от соответствующих значений в моче.

Оценка клиренса криптона-85 и ксенона-133 позволяет определить почечный кровоток в расчете на грамм ткани.[262] Метод вымывания газов требует селективной катетеризации почечной артерии и обычно проводится в сочетании с артериографией. С другой стороны, почечная артерия может быть пунктирована для инъекции в ходе операции. После инъекции газ быстро распространяется в почечной ткани, его содержание в тканях и крови уравновешивается. На основании кривой вымывания газа из почечной ткани затем производится расчет почечного кровотока. Надежность этого метода в некоторых случаях подвергалась большому сомнению.[263]

Качественная и полуколичественная оценка почечной перфузии может быть получена с помощью записи транзита радиофармпрепарата через ткань почки в гамма-камере. Одним из ограничений этой методики является распространение радиофармпрепарата (вводится болюсно внутривенно) в организме прежде, чем он достигнет почечной ткани, что требует корректировки фармакокинетической модели, в которой должны быть учтены все возможные компартменты, где распространяется индикатор, для точного анализа кривой радиоактивности ткани. Низкий темп диуреза, расширение чашечно-лоханочной системы, а также значительное снижение почечной функции могут вызывать трудности при интерпретации результатов исследования. В целом, информация, которая может быть получена при проведении радиоизотопной нефрографии, позволяет оценить почечный клиренс радиофармпрепарата (в виде соотношения его концентрации в крови и почечной ткани), а также соотношение кровотока в обеих почках.[264] Поскольку полученные результаты являются сравнительными, метод имеет диагностическую ценность лишь при асимметричном распределении индикатора.

Интраоперационная чреспищеводная эхокардиография и почечная артериальная доплерография, в первую очередь левой почки, могут быть использованы для оценки изменений пульсации, резистивных индексов и качественного описания почечного кровотока в динамике.[162] Обычно для оценки используются междолевые артерии. Анатомические особенности и соотношения сосудов позволяют легко получить серию изображений у пациента; при достаточном размере артерии предполагается ламинарный кровоток по всей длине сосуда, а отклонение угла ультразвукового луча может быть сведено к минимуму, чтобы получить максимальный допплеровский сдвиг частоты. Сосудистое сопротивление в микроциркуляторном русле почек можно оценить по индексу пульсации.[265] Чем ниже индекс пульсации, тем меньше сосудистое сопротивление. Значение индекса определяется путем деления разности между максимальной систолической

и минимальной диастолической амплитудами сигнала на его среднюю амплитуду. Изменение скорости кровотока может быть определено по изменению среднего сдвига частоты. Сдвиг частоты пропорционален средней скорости кровотока по сосуду, умноженной на косинус угла между ультразвуковым лучом и направлением кровотока. Для увеличения точности измерения угол должен быть близким к нулю. С помощью этого метода можно оценить скорость кровотока и сосудистое сопротивление только в сосудах большого диаметра, например, междолевых артериях. Дуплексное ультразвуковое допплеровское сканирование предоставляет уникальную возможность оценить воздействие лекарственных препаратов на почечные сосуды и прогнозировать развитие почечной недостаточности или отторжения трансплантата. В общем, эта методика обеспечивает возможность оценки изменений скорости кровотока в больших сосудах, а не почечный кровоток в целом.

Контрастная ультрасонография была использована для определения почечного кровотока.[266-269] Микропузырьки, которые образуются вследствие ультразвуковой кавитации, по размеру меньше, чем эритроциты, и при прохождении через капилляры сосудистого русла отражают эхо-сигнал, обеспечивая непосредственную визуализацию ткани и кровотока. Было доказано, что микропузырьки, формирующиеся при воздействии ультразвука, обладают характеристиками, сопоставимыми со скоростью перемещения эритроцитов, которая была получена при ультразвуковой допплерографии. В последнем исследовании была установлена корреляция между значениями почечного кровотока, полученными с помощью ультразвуковых методик и при прямом его измерении.[269]

Сцинтиграфическая функциональная магнитно-резонансная томография является новым подходом к диагностике острого повреждения почек, который позволяет оценить патофизиологические изменения, в том числе скорость клубочковой фильтрации, концентрационную функцию, скорость и объем кровотока, адекватность перфузии, наличие воспаления и даже гипоксии, однако эта методика не была исследована у хирургических больных.[163]

Новые (ранние) биомаркеры острого повреждения почек

Неудовлетворительные результаты лечения и профилактики ОПП побудили исследователей к стратегическому пересмотру имеющейся информации о традиционных показателях функции почек и поиску новых «ранних» биомаркеров почечного повреждения.[270,271] Хотя клиническая ценность ранних биомаркеров в диагностике ОПП еще слабо изучена, в данном направлении ведется большая исследовательская работа.[270-280] Объединяющей целью всех исследований является получение ранней достоверной информации о функции почек, которая бы позволила предпринять своевременные меры интенсивной терапии, что в конечном итоге приведет к улучшению результатов лечения острой почечной недостаточности. Хотя некоторые из проводимых исследований представляют собой попытки найти «идеальную» замену креатинину, веществу, позволяющему оценить клубочковую фильтрацию (например, цистатин С), большинство работ ведется по изучению маркеров трех ранних проявлений ОПП: повреждения клеток тубулярного аппарата, дисфункции клеток канальцев и адаптивных стрессовых реакций почек. Есть надежда, что новые биомаркеры позволят своевременно получать информацию о функциональном состоянии почек, что обеспечит раннюю стратификацию риска развития ОПП (т.е. выявление состояний, предшествующих развитию повреждения, таких как преренальная азотемия), своевременную диагностику, контроль эффективности проводимой терапии и определение прогноза. Стратегические подходы, которые обеспечат повышение клинической ценности ранних биомаркеров, включают объединение тестов для создания целенаправленной диагностической модели для каждого конкретного нарушения функции, встречающегося при остром повреждении почек. Эти диагностические системы могли бы позволить определить время начала повреждения, степень нарушения функции и даже тип острого повреждения почек (например, ишемическое или воспалительное). Например, у детей с острой почечной недостаточностью, развившейся после операции на сердце, увеличение концентрации липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL) в 25 раз в течение двух часов после операции, позволяет диагностировать ОПП на два дня раньше, чем при оценке концентрации креатинина,[281] тогда как концентрация другого биомаркера (IL–18 в моче) повышается в период от 4 до 6 *ч* после операции и сохраняется в течение более 48 *ч* (Рис. 45-13).[282] При ОПП, развившейся на фоне сепсиса, повышение концентрации IL-18 в моче и двух других маркеров (фактора активации тромбоцитов и мочевой изоформы-3 обменника гидрокарбоната натрия) отмечается за 48 *ч* до развития клинической манифестации острой почечной недостаточности.[271] В этом исследовании уровни Ил-18 в моче позволяли дифференцировать септическую почечную недостаточность и дисфункцию почек, не связанную с сепсисом. Совокупность наиболее перспективных биомаркеров, в том числе отражающих клубочковую фильтрацию, повреждение клеток канальцев (тубулярная энзимурия), дисфункцию канальцевых клеток (тубулярная протеинурия) и адаптивные стрессовые реакции почек, представлена в Табл. 45-3.

Новые маркеры, отражающие клубочковую фильтрацию при почечной дисфункции

Альтернативой креатинину являются следующие маркеры клубочковой фильтрации: цистатин С, предсердный натрийуретический пептид (1-98) и гликоконъюгат триптофана. Цистатин С является ингибитором цистеиновых протеиназ и секретируется всеми ядерными клетками с постоянной скоростью. Определение концентрации цистатина С не занимает много времени и используется в клинической практике в течение более 15 лет. Так же, как креатинин, цистатин С накапливается в крови при почечной недостаточности и может быть использован в качестве маркера клубочковой фильтрации. Однако этот показатель имеет теоретические преимущества перед креатинином, в частности, при умеренной хронической почечной недостаточности.[270,283,284] Так же, как и клиренс креатинина, клиренс цистатина С можно рассчитать, используя уравнение Ларссона.[285] В ряде небольших исследований, посвященных диагностике ОПП после кардиохирургических вмешательств и операций трансплантации почки, были доказаны преимущества цистатина С перед креатинином, однако результаты этих работ подверглись серьезной критике.[270,286] В одном исследовании у кардиохирургических пациентов пиковый рост концентрации креатинина сыворотки крови наблюдался на третий день

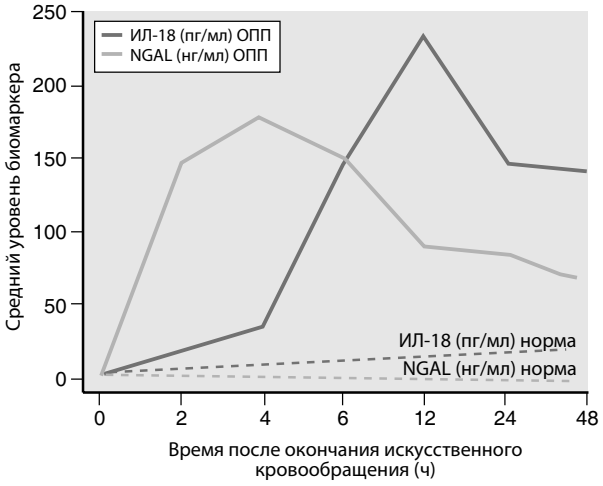


Рис. 45-13 Изменения концентрации ранних биомаркеров IL-18 в моче и NGAL после искусственного кровообращения у 55 кардиохирургических больных с наличием и отсутствием критериев ОПП, которое диагностировалось в течение 48-72 *ч* после операции (ОПП диагностировалось при росте концентрации креатинина в сыворотке крови более чем на 50% от исходного значения). IL-18 – интерлейкин 18; NGAL – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов. *(Используется с разрешения Parikh CR, Mishra J, Thiessen–Philbrook H, et al: Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. Kidney Int 2006; 70: 199-203.)*

после операции, в то время как концентрация цистатина С в крови достигала своего максимума на второй день,[286] хотя в другом исследовании, проведенном также после операций на сердце, не было выявлено достоверной разницы во времени нарастания уровней этих маркеров.[287] В исследованиях была обнаружена достоверная взаимосвязь между повышением концентрации цистатина С и смертностью у пациентов с застойной сердечной недостаточностью и острым коронарным синдромом,[288,289] что позволило использовать его концентрацию в качестве индикатора значимых изменений функции почек; для других ранних биомаркеров ОПП таких доказательств получено не было. Тем не менее, существуют сомнения в отношении клинической ценности цистатина С по сравнению с креатинином.[290] Индивидуальная вариабельность уровней цистатина С у здоровых людей значительно больше по сравнению с креатинином (75% против 7%, соответственно). Кроме того, при наличии злокачественных опухолей, инфицировании вирусом иммунодефицита человека, лечении кортикостероидами или гормонами щитовидной железы отмечается повышение сывороточных уровней этого биомаркера без изменения функции почек.[270] Наконец, в трех исследованиях, проведенных у реанимационных больных, прогностическая ценность цистатина С была поставлена под сомнение.[270]

Предсердный натрийуретический пропептид (ProANP) является остатком прогормона, который образуется в процессе синтеза α–предсердного натрийуретического пептида.[270] ProANP удаляется из крови в значительной степени посредством почечного клиренса и, следовательно, подходит для оценки клубочковой фильтрации. Несмотря на то, что диагностическая значимость этого маркера подтверждена многочисленными исследованиями у пациентов с хронической почечной недостаточностью, возможности его применения при ОПП были оценены лишь в одном исследовании.[291] В этом исследовании 29 пациентов с сепсисом proANP лучше прогнозировал вероятность развития ОПП, чем цистатин С. Кроме того, уровни proANP были в четыре раза выше у умерших больных.

Гликоконъюгат триптофана-2α-маннопиранозил-L-триптофан является новым маркером клубочковой фильтрации, уровни которого не зависят от мышечной массы, а экскреция не сопровождается канальцевой секрецией.[292] Физико-химические свойства этого вещества очень близки к инулину, что делает его «идеальным» маркером для оценки клубочковой фильтрации, но, к сожалению, его измерение в настоящее время чрезмерно трудоемко и дорогостояще.

Биомаркеры, отражающие повреждение клеток почечных канальцев (тубулярная энзимурия)

Клетки почечных канальцев содержат ферментативные белки, которые обладают высокой специфичностью с точки зрения их расположения в почках и даже канальцах; в связи с этим, утечка этих белков из поврежденных тубулярных клеток и обнаружение их в моче является привлекательной мишенью для диагностики острого канальцевого некроза. Большинство методов лабораторной диагностики этих ферментов были доступны в клинической практике в течение многих лет, но только в последнее время их клиническое значение было серьезно пересмотрено. Сегментарное вовлечение структур почки в патологический процесс при ОПП хорошо известно, например, α и π-изомеры глутатион S-трансферазы (GST), которые являются цитозольными

Табл. 45-3 Ранние биомаркеры* острого повреждения почек

Маркеры почечной дисфункции, отражающие клубочковую фильтрацию
Цистатин С Предсердный натрийуретический пропептид (1-98)
Гликоконъюгат триптофана
Биомаркеры, отражающие повреждение клеток почечных канальцев (канальцевая энзимурия)
α-глутатион-S-трансфераза
π-глутатион-S-трансфераза
β-N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза
γ-глутамилтранспептидаза
Щелочная фосфатаза
Лактатдегидрогеназа
Ала-(Лей–Гли)-аминопептидаза
Эпителиальный антиген проксимальных почечных канальцев
Мочевая изоформа-3 обменника гидрокарбоната натрия 3
Биомаркеры, отражающие дисфункцию клеток почечных канальцев (канальцевая протеинурия)
α_1-Микроглобулин
β_2-Микроглобулин
Альбумин
Связывающий белок аденозиндезаминазы
Эпителиальный антиген почечных канальцев
Ретинол-связывающий белок
Лизоцим
Рибонуклеаза
IgG
Трансферрин
Церулоплазмин
Лямбда и каппа легкие цепи
Общий белок мочи
Биомаркеры, отражающие стрессовый ответ почек
Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов
Мочевой интерлейкин-18
Тромбоцитарный фактор активации
Молекула-1 почечного повреждения
Богатый цистеином белок-61

* Для оперативного предоставления информации, необходимой для стратификации риска, мониторинга эффективности лечения, диагностики и прогнозирования исхода при остром повреждении почек разрабатываются и внедряются в практику новые биомаркеры

ферментами клеток проксимальных и дистальных участков канальцев, соответственно. N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза (NAG) является лизосомальным ферментом проксимальных канальцев. Повреждение клеток щеточной каемки проявляется ростом концентрации других маркеров, в том числе γ-глутамилтранспептидазы (ГГТ), щелочной фосфатазы и аланин-(лейцин-глицин)-аминопептидазы. Концентрация многих из этих веществ, измеренная вскоре после воздействия стрессорного фактора, нормированная относительно концентрации креатинина в моче, позволяет дифференцировать ОПП от других состояний. В исследовании 26 реанимационных пациентов Westhuyzen и соавт. обнаружили, что при определении концентрации канальцевых ферментов дважды в сутки диагностика ОПП сокращалась до 12 *ч* по сравнению с четырьмя сутками при использовании лишь креатинина сыворотки крови.[293] Эти авторы предположили, что низкая стоимость и легкость проведения исследования уровней ГГТ и щелочной фосфатазы в моче делают эти методы привлекательными для диагностики ОПП. При определении эпителиального антигена проксимальных почечных канальцев (HRTE-1) в моче у 36 здоровых людей и 51 больного с почечными заболеваниями (острый канальцевый некроз (ОКН), хронические нефропатии, преренальная азотемия), у 79% пациентов с ОКН были выявлены повышенные концентрации этого антигена, тогда как у всех остальных исследуемых его концентрация была нормальной.[193] При проведении дифференциальной диагностики острого канальцевого некроза и хронической нефропатии, а также преренальной азотемии определение концентрации HRTE-1 в моче позволяло поставить правильный диагноз в 90% и 81% случаев, соответственно.

Определение N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы является наиболее часто используемым тестом на ферментный состав мочи при диагностике почечной недостаточности и токсической нефропатии. В отличие от ряда нестабильных ферментов, которые выводятся из организма с мочой, NAG остается стабильной и пригодной для клинической диагностики заболеваний почек. Повышение активности N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы в моче является чувствительным маркером поражения почечных канальцев,[294] ее молекулярная масса препятствует фильтрации в клубочках, кроме того, этот фермент не секретируется и не реабсорбируется в канальцах. Поэтому любое увеличение концентрации NAG в моче можно считать маркером повреждения почечных канальцев. Преимущества N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы в качестве диагностического теста становятся еще больше, если учесть наличие у нее изоформ, концентрации которых меняются на разных стадиях заболевания почек.

Существует несколько методов для определения концентрации NAG в моче, в том числе флуорометрические, колориметрические, спектрофотометрические, а также использование тест-полосок для экспресс-диагностики. Каждый из этих методов является трудоемким, что ограничивает их клиническое применение. Низкие уровни N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы экскретируются из организма в норме, поэтому методы лабораторной диагностики должны быть достаточно чувствительными для того, чтобы исключить ложноположительный результат.[295] Другим ограничивающим фактором является вариабельность секреции этого фермента. Одновременное определение активности этого фермента и концентрации креатинина в моче является разумным подходом для решения этой проблемы.[296] В целом, чувствительность и воспроизводимость флуорометрических методов, когда они выполнены правильно, достаточно высокие, однако оборудование, необходимое для проведения исследования, не всегда доступно в лабораториях.

Колориметрические методы диагностики лишены недостатков, имеющихся у флуорометрии, поскольку в них используется калибровка, которая обеспечивает возможность сравнения результатов, а кроме того, они доступны в большинстве клинических лабораторий, где также имеется возможность проведения спектрофотометрического анализа.[297] Существуют тест-полоски для экспресс-обнаружения N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы в моче.[298] В их состав входят вещества, которые меняют цвет на сине-фиолетовый при наличии этого фермента в достаточном количестве, однако процесс занимает около 30 минут и требует добавления реагентов. К сожалению, если образцы мочи контаминированы кровью или содержат билирубин, результаты этого метода могут быть недостоверными. Кроме того, наличие пигментов в моче, а также концентрированные образцы мочи с высоким содержанием мочевины существенно снижают точность метода.

Пожалуй, самое большое преимущество определения N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы в моче при диагностике заболеваний почек – это наличие специфичных для разных типов нефропатий изоформ этого фермента.[299] NAG является наиболее активной лизосомальной гидролазой и обычно находится в тканях в двух основных формах: A и B. Эти формы отличаются друг от друга составом субъединиц. Традиционно, определение этих изоферментов в моче использовалось для диагностики двух аутосомно-рецессивных заболеваний: болезней Тея–Сакса и Сандхоффа. В 1970 г. Price и соавт.[300] сообщили, что после хирургических вмешательств наблюдается увеличение концентрации изоформы B в моче. С того времени считалось, что относительное увеличение концентрации изоформы B по отношению к изоформе A является предиктором развития нефропатии. Автоматизированные методы для определения изоформ NAG позволяют сравнить их концентрации при различных заболеваниях почек. Для анестезиолога представляет интерес тот факт, что после больших травматичных вмешательств отмечается увеличение концентрации изофермента (I) в моче.[301] Менее выраженное повышение концентрации этой изоформы наблюдалось у больных с отторжением трансплантата почки, при этом в большей степени отмечалось повышение концентрации изофермента B. У пациентов со стабильной функцией трансплантата изменений профиля изоферментов не наблюдалось, обратимое отторжение характеризовалось увеличением концентрации изоформы I и уменьшением относительного количества изоформы A. При неэффективной терапии концентрация изоформ I и B повышалась, а изоформы A – снижалась.[302]

Различные нефротоксичные лекарственные препараты или токсины приводят к развитию характерных изменений профиля N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы в моче. Например, концентрация изоформ B и I повышается после назначения аминогликозидов. Также сообщалось, что общая активность NAG в моче и сыворотке крови повышается у пациентов с диабетом. В целом, активность N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы в моче отражает активность заболевания или тяжесть почечного повреждения. Таким образом, продленный мониторинг активности этого фермента является более предпочтительным, поскольку оценка его изменений в динамике позволяет интерпретировать тяжесть дисфункции и эффективность проводимой терапии. Соотношение уровней N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы и креатинина в моче является более чувствительным и специфическим

маркером дисфункции почечных канальцев, потому что позволяет минимизировать влияние гемодилюции или гемоконцентрации на активность этого фермента. Отсутствие чувствительных, простых, недорогих и эффективных методов определения активности N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы является ограничивающим фактором для широкого клинического применения этого вида мониторинга. Другой фермент, выделяющийся с мочой, кластерин, может оказаться более специфичным и таким же чувствительным, как NAG[303], при диагностике токсической нефропатии, вызванной использованием аминогликозидов.

Другие ферменты, определяемые в моче, позволяют диагностировать цитотоксические и аномальные процессы, происходящие в конкретных участках нефрона. Например, α-изомер глутатион-S-трансферазы находится, главным образом, в проксимальных канальцах, а π-изомер располагается преимущественно в дистальных извитых канальцах. Экскреция аланин-(лейцин-глицин)-аминопептидаз и гамма глутаминтранспептидазы является специфичной для повреждения щеточной каемки проксимальных канальцев. Следует отметить, что хотя усиление экскреции этих ферментов может говорить о повреждении канальцевых клеток, такие изменения также могут отражать повышение проницаемости тубулярного аппарата или развитие метаболических нарушений. Поэтому необходимо с осторожностью трактовать результаты лабораторных исследований и сопоставлять их с клиническим состоянием больного. Кроме того, взаимосвязь между активностью ферментативных показателей в моче и клиническими исходами, такими как потребность в диализе или летальность, не доказана.

Мочевая изоформа-3 обменника гидрокарбоната натрия является изоформой фермента, участвующего в активном транспорте Na^+ и H^+ в почках, и присутствует в апикальной мембране клеток проксимальных канальцев.[304] Этот фермент присутствует в моче пациентов с острым повреждением клеток канальцев, при этом его активность может быть определена полуколичественно с использованием экспресс-систем. В исследовании 54 реанимационных пациентов и 14 здоровых добровольцев мочевая изоформа-3 обменника гидрокарбоната натрия обнаруживалась лишь у больных с повреждением тубулярного аппарата и, будучи нормализованной относительно креатинина мочи, была в шесть раз выше при остром тубулярном некрозе, чем при преренальной азотемии.[305] Кроме того, этот маркер не обнаруживался при других формах острого повреждения почек, а его нормированные уровни коррелировали с ростом креатинина в сыворотке крови у пациентов с повреждением тубулярного аппарата.

Биомаркеры, отражающие дисфункцию клеток почечных канальцев (тубулярная протеинурия)

Когда белки с низкой молекулярной массой фильтруются в клубочках, в проксимальных канальцах обычно происходит обратный захват и пиноцитоз этих протеинов посредством мегалин-опосредованной транспортной системы. Так называемая тубулярная протеинурия развивается вследствие функциональных нарушений клеток канальцев и проявляется появлением в моче белков с низкой молекулярной массой. Эндогенные низкомолекулярные протеины, которые обычно удаляются из первичной мочи посредством обратного захвата, включают β_2- и α_1-микроглобулины, альбумин, белок, связывающий аденозиндезаминазу, эпителиальный антиген-1 почечных канальцев, ретинол-связывающий белок, лизоцим, рибонуклеазу IgG, трансферрин, церулоплазмин, лямбда и каппа легкие цепи и общий белок мочи. Появление любого из этих белков в моче говорит о дисфункции проксимальных канальцев, наблюдающейся при остром почечном повреждении. Однако диагностическая ценность низкомолекулярных белков в качестве маркера периоперационной почечной дисфункции не велика, особенно в кардиохирургии, где часто используются антифибринолитические препараты, которые могут приводить к развитию протеинурии.[306] Лизин и его аналоги (например, ε-аминокапроновая кислота, транексамовая кислота) специфично блокируют рецепторы, отвечающие за связывание белков, что приводит к глубокому, но обратимому угнетению обратного захвата низкомолекулярных протеинов (Рис. 45-14)[307]; эффект является временным и, видимо, доброкачественным, но настолько мощным, что измерение концентрации белка в моче после внутривенного введения небольшой дозы лизина использовалось в качестве метода оценки СКФ.[307] Ингибитор сериновой протеазы, антифибринолитический препарат апротинин, представляет собой небольшой белок, который не угнетает обратный захват низкомолекулярных протеинов в канальцах, однако сам метаболизируется в той же транспортной системе.[308] Хотя влияние апротинина на обратный захват низкомолекулярных белков в канальцах почек не было доказано, у кардиохирургических больных после назначения этого препарата отмечалась α_1-микроглобулинурия, которая не сопровождалась изменениями концентрации креатинина сыворотки.[309]

β_2-микроглобулин является субъединицей I класса антигена главного комплекса гистосовместимости и структурно гомологичен иммуноглобулинам.[310] Его масса – 11600 *дальтон*, он свободно фильтруется из плазмы в почечных клубочках, после чего более 99,9% реабсорбируется в проксимальных канальцах. Концентрация β_2-микроглобулина измеряется с помощью радиоиммуноанализа и методов иммунодиффузии.[311] К ограничениям использо-

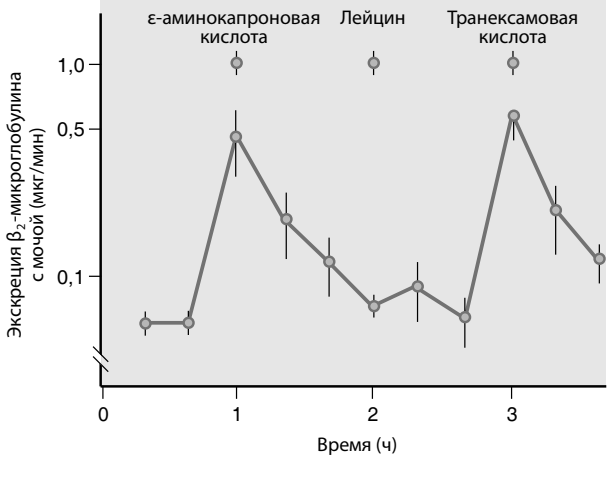


Рис. 45-14 Появление белков с низким молекулярным весом, таких как β2-микроглобулин, в моче, известное как канальцевая протеинурия, является ненадежным ранним биомаркером ОПП при использовании антифибринолитических средств.[306] У добровольцев значительное, но кратковременное повышение β_2-микроглобулина в моче отмечалось после инфузии ε-аминокапроновой кислоты и транексамовой кислоты, однако не наблюдалось после инъекции аминокислоты лейцина.[307] Этот мощный, но временный рост концентрации белка в моче отражает торможение нормального обратного захвата низкомолекулярных белков в проксимальных канальцах почек. *(Изменения с разрешения Mogensen CE, Solling K: Studies on renal tubular protein reabsorption: Partial and near complete inhibition by certain amino acids. Scand J Clin Lab Invest 37:477-486, 1977.)*

вания этого маркера относятся его нестабильность при снижении pH мочи менее 5,5, что исключает его применение у пациентов с сопутствующей инфекцией мочевых путей или пиурией. Его метаболизм происходит путем протеолиза, интенсивность которого зависит от температуры, а ее измерение требует использования сложной аппаратуры, что ограничивает широкое клиническое применение данного маркера. Еще один низкомолекулярный белок, α_1-микроглобулин, фильтруется в клубочках, после чего в проксимальных канальцах происходит реабсорбция 95% протеина; таким образом, при выявлении этого белка в моче можно говорить о дисфункции проксимальных канальцев.[1,312,313]

Лизоцимурия или повышение концентрации фермента лизоцима в моче происходит, если его концентрация в сыворотке крови повышается выше нормального почечного порога (45 *мг/мл*) или при дисфункции почечных канальцев.[314] Нормальная концентрация лизоцима в моче составляет менее 1,9 *мг/мл*, а значение более 5 *мг/мл* рассматривается в качестве показателя значительного канальцевого повреждения. Повышение концентрации лизоцима сыворотки крови может быть следствием почечной недостаточности, поэтому может использоваться в качестве диагностического критерия. Поскольку лейкоциты имеют высокую концентрацию лизоцима, инфекции мочевых путей могут также сопровождаться повышением его концентрации в сыворотке крови.

Биомаркеры, отражающие стрессовую ответную реакцию клеток почечных канальцев

К маркерам, отражающим стрессовую ответную реакцию клеток почечных канальцев, относятся нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL), мочевой интерлейкин-18, фактор активации тромбоцитов, молекула-1 почечного повреждения и богатый цистеином белок-61. Нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин представляет собой небольшой полипептид, устойчивый к действию протеаз. Хотя его роль во многом остается неясной, инфузия этого полипептида у мышей ослабляет выраженность острого повреждения почек после их ишемии.[315] При оценке транскрипции генов, индуцируемых в ранних сроках после ишемического воздействия, было выяснено, что NGAL активно синтезируется и секретируется клетками почечных канальцев, перенесших ишемию.[316] У кардиохирургических больных NGAL появляется в паренхиме почек в течение одного часа, а в моче – в течение двух часов после ишемического воздействия (см. Рис. 45-13), что происходит значительно раньше, чем для традиционных маркеров,[282,317] при этом повышение концентрации этого полипептида является достоверным предиктором развития послеоперационного острого повреждения почек.[281] Хотя NGAL является весьма перспективным ранним биомаркером почечного повреждения, его существенным ограничением является высокая вариабельность исходных значений среди пациентов. Как и многие ранние биомаркеры, NGAL требует изучения в отношении его ценности в клинической практике и корреляции с основными исходами.

Воспаление является ключевым аспектом патофизиологии ОПП. Цитокины и адгезивные молекулы опосредуют повреждение почек, и уровни таких цитокинов, как интерлейкин-18 (IL-18) и фактор активации тромбоцитов в моче, могут быть использованы в качестве ранних биомаркеров ОПП. IL-18 является воспалительным медиатором острого ишемического тубулярного некроза у животных.[318] В исследованиях на людях при сравнении различных заболеваний, сопровождающихся острым почечным повреждением, было обнаружено, что повышение концентрации IL-18 в моче является фактором, который позволяет дифференцировать больных с ОПП и пациентов с преренальной азотемией, инфекциями мочевыводящих путей, хронической почечной недостаточностью и нефротическим синдромом.[319] Это исследование показало, что при соотношении концентраций IL-18 в моче и креатинина в сыворотке крови больше 500 *пг/мг* чувствительность и специфичность метода при диагностике острого тубулярного некроза составляет 85% и 88%, соответственно. В другом исследовании реанимационных больных с респираторным дистресс-синдромом было обнаружено, что повышение концентрации IL-18 в моче являлось независимым предиктором ОПП и летального исхода.[318] Интересно, что в этом исследовании уровни IL-18 в моче были значительно выше у септических пациентов, при сравнении с больными без сепсиса, несмотря на сопоставимые концентрации креатинина в сыворотке крови. В одном из исследований, проведенных у кардиохирургических больных, повышение уровней IL-18 в моче в течение 6 *ч* после операции позволяло прогнозировать развитие ОПП, что подтверждалось последующей диагностикой с помощью традиционных методов (см. Рис. 45-13).[282] Другие цитокины, определяемые в моче и плазме крови, такие как IL-8, IL-10, антагонист рецепторов IL-1, а также растворимый рецептор-2 фактора некроза ткани, изучены не так хорошо, однако, как было показано, их уровни коррелируют с тяжестью дисфункции проксимальных канальцев.[1]

Фактор активации тромбоцитов представляет собой фосфолипидный медиатор воспаления, который, как известно, играет важную роль в патофизиологии острого повреждения почек.[271] В исследовании 12 больных с септическим шоком и острым повреждением почек концентрации фактора активации тромбоцитов в крови и моче коррелировали со стандартными клиническими и лабораторными критериями ОПП.[320]

Молекула-1 почечного повреждения представляет собой трансмембранный белок, который в нормальных условиях экскретируется в минимальных количествах, однако его концентрация значительно возрастает при ишемическом или токсическом повреждении проксимальных почечных канальцев.[271] Повышение концентрации этого белка в моче крыс коррелировало с ростом концентрации креатинина сыворотки.[321,322] В исследовании больных с ОПП при проведении биопсии почек было выявлено, что экспрессия молекулы-1 почечного повреждения значительно увеличивается при остром тубулярном некрозе, что сопровождается ростом концентрации этого белка в моче.[323] В этом исследовании концентрация молекулы-1 почечного повреждения в моче была лучшим прогностическим фактором развития ОПП, чем γ-глутаминтранспептидаза и щелочная фосфатаза.[323] Этот маркер появляется в моче в течение 12 *ч* после развития ОПП и остается повышенным в течение длительного времени, однако на сегодняшний день нет опубликованных данных, которые бы подтверждали взаимосвязь между степенью почечного повреждения и уровнем молекулы-1. Данный биомаркер также появляется в моче, прежде чем начинается рост концентрации креатинина в крови при токсической нефропатии, обусловленной назначением цисплатина или высоких доз фолиевой кислоты.[270] Измерение концентрации молекулы-1 почечного повреждения в моче требует специального оборудо-

вания и калибровки с помощью иммуноферментного анализа.

Богатый цистеином протеин-61 (CYR61) является гепарин-связывающим белком, который секретируется поврежденными тканями, в том числе почками, и принимает участие в росте и восстановлении тканей.[316] В исследованиях на животных CYR61 начинал секретироваться почечной тканью в течение первого часа и обнаруживался в моче через 3-6 *ч* после развития ишемии, достигая максимальной концентрации в моче через 6-9 *ч* после ишемического воздействия. Активность гена CYR61 увеличивается более чем в 10 раз при развитии почечного ишемического повреждения.[324] Примечательно, что этот протеин не определялся в моче животных с преренальной азотемией.

Предоперационная оценка функции почек

Чем больше травматичность и длительность хирургического вмешательства, а также наличие факторов риска, тем больше вероятность периоперационной почечной дисфункции, что делает необходимым определение предоперационной функции почек (см. Гл. 34 и 35). У пациентов с недостаточным минутным объемом кровообращения почечное повреждение обычно развивается вследствие побочных эффектов лекарственных препаратов, нарушений гемодинамики и предшествующих заболеваний.[325] Исследования показали, что у 12-14% пациентов с ОПП, которое развивалось во время госпитализации, это осложнение возникает после рентгенографических процедур, требующих использования контрастного вещества. При наличии исходной почечной недостаточности прогрессирующее ухудшение функции почек происходит в 42% случаев, при этом потребность в диализе существенно ухудшает прогноз.[326] Факторы риска, такие как гиповолемия, использование аминогликозидов и нестероидных противовоспалительных препаратов, экспозиция рентгенконтрастных веществ, септический шок и пигментурия, вносят свой вклад в развитие ОПП. Считается, что сочетание этих многочисленных факторов риска играет ключевую роль в патогенезе ОПП (см. Рис. 45-6).[20] Например, у пациентов с исходной почечной недостаточностью после сердечно-сосудистых вмешательств часто развивается ОПП, которая требует диализа. Схожим образом, больные сахарным диабетом и диабетической нефропатией очень чувствительны к действию рентгеноконтрастных веществ. Конечно, отчасти эти особенности обусловлены нечувствительностью стандартных методов мониторинга, таких как сывороточный креатинин, к потере почечной функции (см. Рис. 45-10); ограниченный функциональный резерв у некоторых больных на фоне прогрессирующей потери почечной функции приводит к необходимости проведения заместительной почечной терапии. Ключевыми детерминантами послеоперационной функции почек являются исходная почечная функция, поддержание адекватного внутрисосудистого объема и производительности сердца.[23]

Потенциальная ценность изучения генетической структуры пациентов до сих пор изучена не полностью и, вероятно, будет играть важную роль в будущем (см. предыдущее обсуждение). Генетические вариации являются предикторами развития хронической болезни почек (например, нефропатия трансплантированной почки). Ранние исследования у кардиохирургических больных в периоперационном периоде определили генетические факторы, которые объясняют двух-трехкратное увеличение частоты развития ОПП после операции по сравнению со стандартными клиническими факторами риска.[125,126]

В дополнение к внутренним факторам и исходным заболеваниям почек, несколько внешних факторов могут повлиять на результаты оценки функции почек: внутриклеточный и внеклеточный объем жидкости, функция сердечно-сосудистой системы, нейроэндокринные факторы.[327,328] Пожилой возраст также заметно влияет на резерв почечных функций. СКФ, которая, как правило, составляет около 125 *мл/мин* в молодом возрасте, уменьшается приблизительно до 80 *мл/мин* в 60-летнем возрасте и до 60 *мл/мин* к 80 годам (см. Рис. 45-11). Хотя и не обязательно, но основная причина развития терминальной стадии почечной недостаточности – это артериальная гипертензия, которая выявляется у 85% пациентов с почечной недостаточностью и сама по себе является основным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений.[329] Роль метаболического синдрома в развитии терминальной стадии почечной недостаточности также становится все более очевидной.[330]

В дополнение к своему вкладу в развитие почечной недостаточности при гипертензивном нефросклерозе, развивающемся вследствие гипертонической болезни и гиперфильтрации при диабетической нефропатии, гипертензия также способствует более быстрой потере почечной функции, связанной со старением. Предоперационная изолированная систолическая артериальная гипертензия и высокое пульсовое давление являются независимыми прогностическими факторами развития послеоперационной почечной дисфункции.[150,331] Считается, что снижение податливости сосудов и неадекватный кровоток на фоне гипотензии способствуют повышению частоты развития периоперационной дисфункции почек и диализ-зависимой почечной недостаточности.

Анализ мочи позволяет получить качественную информацию, которая должна интерпретироваться с осторожностью. Гематурия (т.е. визуализация более чем одного, двух эритроцитов в поле зрения при микроскопии высокого разрешения в концентрированном осадке) предполагает наличие заболевания клубочков или у пациентов с травмой повреждения почек или мочевыводящих путей. Положительный результат анализа мочи на кровь при отсутствии эритроцитов указывает на наличие свободного гемоглобина или миоглобина в моче. Пиурия (т.е. наличие более чем четырех лейкоцитов в поле зрения при микроскопии высокого разрешения) предполагает инфекцию мочевыводящих путей. Хотя моча в норме может содержать гиалиновые и гранулированные слепки, наличие цилиндрических клеток представляют собой патологическое состояние. Слепки эритроцитов в моче позволяют заподозрить интерстициальный нефрит, в том числе пиелонефрит. Хотя pH мочи трудно интерпретировать, определение этого показателя может помочь диагностировать некоторые заболевания, сопровождающиеся нарушениями кислотно-щелочного равновесия. Реакция мочи становится, как правило, более кислой, когда факторы, которые приводят к развитию почечной недостаточности, имеют преренальный генез. Наличие протеинурии при обычном исследовании иногда наблюдается в норме или может свидетельствовать о тяжелом заболевании почек. В концентрированном образце мочи следовые или минимальные количества белка являются неспецифическими, тогда как выраженная протеинурия является

симптомом заболевания клубочков. Наличие глюкозурии без гипергликемии указывает на повреждение проксимальных канальцев.

Определение концентрации креатинина сыворотки позволяет быстро, но неточно оценить клиренс креатинина. Острое повышение концентрации креатинина сыворотки наблюдаются у 5% всех госпитализированных пациентов и у 20% больных в отделениях интенсивной терапии.[32] Частота развития азотемии напрямую зависит от тяжести травмы, степени нарушения функции почек или тяжести заболевания. Частота и тяжесть ОПП обычно выше, когда предоперационная концентрация креатинина превышает 176 *мкмоль/л* (2 *мг/дл*)[332], однако изолированное измерение сывороточного креатинина является ненадежным показателем СКФ, когда функция почек меняется. Существует обратная логарифмическая связь между СКФ и концентрацией креатинина сыворотки крови (см. Рис. 45-10). Уменьшение скорости клубочковой фильтрации наполовину приводит к повышению концентрации креатинина сыворотки крови вдвое. Например, у пациента с исходной концентрацией креатинина сыворотки 53 *мкмоль/л* (0,6 *мг/дл*) при развитии рентгенконтрастной нефропатии, сопровождающейся снижением числа клубочков и скорости фильтрации вдвое, концентрация креатинина сыворотки будет 106 *мкмоль/л* (1,2 *мг/дл*), что по-прежнему будет соответствовать норме. Таким образом, определение концентрации креатинина сыворотки в динамике для оценки резерва почечной функции всегда более предпочтительно, нежели однократное измерение, особенно когда не предвидится существенных изменений. Измерение клиренса креатинина может представлять лучший способ оценки СКФ, хотя этот показатель также имеет свои ограничения. В одном из исследований более половины из более чем 130 реанимационных больных имело нормальный темп диуреза, физиологические концентрации мочевины и креатинина сыворотки, однако сниженный клиренс креатинина. Клиренс креатинина был лучшим предиктором смертности среди этих пациентов по сравнению с другими методами оценки функции почек.[333] Хотя концентрация креатинина сыворотки может быть более надежным показателем функции клубочков, чем концентрация азота мочевины, одновременное определение этих показателей позволяет более полно оценить функцию почек. Обычно соотношение концентраций мочевины и креатинина составляет около 10, и если концентрация азота мочевины в 10 раз больше, чем креатинина, можно сделать вывод, что измерения, вероятно, выполнены правильно. И наоборот, если соотношение значительно отличается от 10, необходимо учитывать другие факторы, влияющие на концентрации азота мочевины и/или креатинина сыворотки. Результаты всех трех измерений (т.е. азот мочевины, концентрация креатинина сыворотки и клиренс креатинина) требуют осторожной интерпретации.

Резюме

Периоперационное ведение пациентов с острым повреждением почек или с риском развития этого осложнения остается сложной задачей. Многочисленные факторы, приводящие к ухудшению функции почек, вызывают гетерогенное состояние, называемое периоперационным острым почечным повреждением, тем не менее, основными факторами повреждения являются ишемия и токсические вещества. Недавний пересмотр научной комиссии по изучению острого повреждения почек, вероятно, приведет к быстрому развитию в области мониторинга почечной функции, в том числе использованию «ранних биомаркеров» и внедрению экспресс-методов их определения, которые помогут прогнозировать риск развития этого осложнения, выявлять изменения функции почек, которые предшествуют развитию ОПП, таких как преренальная азотемия, и диагностировать и прогнозировать вероятность развития почечной дисфункции. Основные надежды возлагаются на то, что совершенствование методов мониторинга приведет к улучшению профилактики, лечения и исходов острого повреждения почек, поскольку за последние полвека, когда впервые была описана острая почечная недостаточность, не наблюдалось существенного улучшения результатов ее лечения. По мере понимания изменений почечных функций и патогенеза ОПП традиционные методы мониторинга, такие как определения концентрации креатинина, ставятся под сомнение, поскольку не позволяют обеспечить раннюю диагностику и терапевтические вмешательства, которые необходимы для улучшения исхода у больных с ОПП. Внедрение новых «ранних» биомаркеров и даже предоперационного генетического тестирования может способствовать значительному прогрессу в мониторинге почечной функции. Многие исследователи надеялись на то, что ранняя диагностика ОПП позволит улучшить исход, однако этот факт не вполне очевиден. Между тем, концентрация креатинина сыворотки по-прежнему является основой большинства стратегий мониторинга почечной функции.

Литература

1. Flynn FV: Assessment of renal function: Selected developments. Clin Biochem 23:49-54, 1990.
2. Aronson S, Fontes ML, Miao Y, Mangano DT: Risk index for perioperative renal dysfunction/failure: Critical dependence on pulse pressure hypertension. Circulation 115:733-742, 2007.
3. Conlon PJ, Stafford–Smith M, White WD, et al: Acute renal failure following cardiac surgery. Nephrol Dial Transplant 14:1158-1162, 1999.
4. Mora–Mangano C, Diamondstone LS, Ramsay JG, et al: Renal dysfunction after myocardial revascularization: Risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Ann Intern Med 128:194-203, 1998.
5. Wijeysundera DN, Karkouti K, Dupuis JY, et al: Derivation and validation of a simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery. JAMA 297:1801-1809, 2007.
6. Ostermann ME, Taube D, Morgan CJ, Evans TW: Acute renal failure following cardiopulmonary bypass: A changing picture. Intensive Care Med 26:565-571, 2000.
7. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, et al: Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. Am J Med 104:343-348, 1998.
8. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, et al: Preoperative renal risk stratification. Circulation 95:878-884, 1997.
9. Swaminathan M, Shaw AD, Phillips–Bute BG, et al: Trends in acute renal failure associated with coronary artery bypass graft surgery in the United States. Crit Care Med 35:2286-2291, 2007.
10. Chukwuemeka A, Weisel A, Maganti M, et al: Renal dysfunction in high-risk patients after on-pump and off-pump coronary artery bypass surgery: A propensity score analysis. Ann Thorac Surg 80:2148-2153, 2005.

11. Vanholder R, Argiles A, Baurmeister U, et al: Uremic toxicity: Present state of the art. Int J Artif Organs 24:695-725, 2001.
12. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, et al: Review on uremic toxins: Classification, concentration, and interindividual variability. Kidney Int 63:1934-1943, 2003.
13. Vanholder R, Glorieux G, Lameire N: Uraemic toxins and cardiovascular disease. Nephrol Dial Transplant 18:463-466, 2003.
14. Chertow GM, Soroko SH, Paganini EP, et al: Mortality after acute renal failure: Models for prognostic stratification and risk adjustment. Kidney Int 70:1120-1126, 2006.
15. Lin CY, Chen YC, Tsai FC, et al: RIFLE classification is predictive of short-term prognosis in critically ill patients with acute renal failure supported by extracorporeal membrane oxygenation. Nephrol Dial Transplant 21:2867-2873, 2006.
16. Shaheen IS, Watson AR, Harvey B: Acute renal failure in children: Etiology, treatment and outcome. Saudi J Kidney Dis Transpl 17:153-158, 2006.
17. Loef BG, Epema AH, Smilde TD, et al: Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. J Am Soc Nephrol 16:195-200, 2005.
18. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ: Acute renal failure in intensive care units—causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. Crit Care Med 24:192-198, 1996.
19. Kaufman J, Dhakal M, Patel B, Hamburger R: Community-acquired acute renal failure. Am J Kidney Dis 17:191-198, 1991.
20. Shusterman N, Strom BL, Murray TG, et al: Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure: Clinical epidemiologic study. Am J Med 83:65-71, 1987.
21. Doberneck RC, Reiser MP, Lillehei CW: Acute renal failure after open-heart surgery utilizing extracorporeal circulation and total body perfusion. J Thorac Cardiovasc Surg 43:441-452, 1962.
22. Thurlbeck W, Castleman B: Atheromatous emboli to the kidneys after aortic surgery. N Engl J Med 257:442-447, 1957.
23. Novis BK, Roizen MF, Aronson S, Thisted RA: Association of preoperative risk factors with postoperative acute renal failure. Anesth Analg 78:143-149, 1994.
24. Gaudino M, Luciani N, Giungi S, et al: Different profiles of patients who require dialysis after cardiac surgery. Ann Thorac Surg 79:825-829, 2005.
25. Ferguson TB Jr, Dziuban SW Jr, Edwards FH, et al: The STS National Database: Current changes and challenges for the new millennium. Committee to Establish a National Database in Cardiothoracic Surgery, The Society of Thoracic Surgeons. Ann Thorac Surg 69:680-691, 2000.
26. Barrett BJ, Parfrey PS: Prevention of nephrotoxicity induced by radiocontrast agents. N Engl J Med 331:1449-1450, 1994.
27. American Society of Nephrology Renal Research Report. J Am Soc Nephrol 16:1886-1903, 2005.
28. Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R, et al: The burden of kidney disease: Improving global outcomes. Kidney Int 66:1310-1314, 2004.
29. Thompson BT, Cox PN, Antonelli M, et al: Challenges in end-of-life care in the ICU: Statement of the 5th International Consensus Conference in Critical Care: Brussels, Belgium, April 2003: executive summary. Crit Care Med 32:1781-1784, 2004.
30. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al: Acute Kidney Injury Network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care 11:R31, 2007.
31. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al: Acute renal failure: Definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs. The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 8:R204-R212, 2004.
32. Charlson ME, MacKenzie CR, Gold JP, Shires GT: Postoperative changes in serum creatinine: When do they occur and how much is important? Ann Surg 209:328-333, 1989.
33. Myers BD, Miller DC, Mehigan JT, et al: Nature of the renal injury following total renal ischemia in man. J Clin Invest 73:329-341, 1984.
34. Myers B, Moran S: Hemodynamically mediated acute renal failure. N Engl J Med 314:97-105, 1986.
35. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, Beyene J: Meta-analysis: Low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. Ann Intern Med 142:510-524, 2005.
36. Myers BD, Hilberman M, Spencer RJ, Jamison RL: Glomerular and tubular function in nonoliguric acute renal failure. Am J Med 72:642-649, 1982.
37. Stafford–Smith M: Perioperative renal dysfunction: Implications and strategies for protection, *In* Newman MF (ed): Perioperative Organ Protection. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2003, pp 89-124.
38. Loutzenhiser R, Griffin K, Williamson G, Bidani A: Renal autoregulation: New perspectives regarding the protective and regulatory roles of the underlying mechanisms. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 290:R1153-R1167, 2006.
39. Arendshorst WJ, Brannstrom K, Ruan X: Actions of angiotensin II on the renal microvasculature. J Am Soc Nephrol 10(Suppl 11): S149-S161, 1999.
40. Geraghty JG, Nsubuga M, Angerson WJ, et al: A study of regional distribution of renal blood flow using quantitative autoradiography. Am J Physiol 263:F958-F962, 1992.
41. Pallone TL, Zhang Z, Rhinehart K: Physiology of the renal medullary microcirculation. Am J Physiol Renal Physiol 284:F253-F266, 2003.
42. Preuss HG: Basics of renal anatomy and physiology. Clin Lab Med 13:1-11, 1993.
43. Pallone TL, Turner MR, Edwards A, Jamison RL: Countercurrent exchange in the renal medulla. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 284:R1153-R1175, 2003.
44. Leonhardt K, Landes R, McCauley R: Anatomy and physiology of intrarenal oxygen tension: Preliminary study of the effect of anesthetics. Anesthesiology 26:648-658, 1965.
45. Brezis M, Rosen S: Hypoxia of the renal medulla—its implications for disease. N Engl J Med 332:647-655, 1995.
46. Brezis M, Epstein FH: Cellular mechanisms of acute ischemic injury in the kidney. Annu Rev Med 44:27-37, 1993.
47. Brezis M, Rosen S, Silva P, Epstein FH: Selective anoxic injury to thick ascending limb: An anginal syndrome of the renal medulla? Adv Exp Med Biol 180:239-249, 1984.
48. Brezis M, Rosen S, Silva P, Epstein FH: Selective vulnerability of the medullary thick ascending limb to anoxia in the isolated perfused rat kidney. J Clin Invest 73:182-190, 1984.
49. Cochrane J, Williams BT, Banerjee A, et al: Ischemic preconditioning attenuates functional, metabolic, and morphologic injury from ischemic acute renal failure in the rat. Ren Fail 21:135-145, 1999.
50. Lee HT, Emala CW: Protective effects of renal ischemic preconditioning and adenosine pretreatment: Role of A(1) and A(3) receptors. Am J Physiol Renal Physiol 278:F380-F387, 2000.
51. Lee HT, Gallos G, Nasr SH, Emala CW: A_1 adenosine receptor activation inhibits inflammation, necrosis, and apoptosis after renal ischemia-reperfusion injury in mice. J Am Soc Nephrol 15:102-111, 2004.
52. Philbin DM, Baratz RA, Patterson RW: The effect of carbon dioxide on plasma antidiuretic hormone levels during intermittent positive-pressure breathing. Anesthesiology 33:345-349, 1970.
53. Brennan LA Jr, Malvin RL, Jochim KE, Roberts DE: Influence of right and left atrial receptors on plasma concentrations of ADH and renin. Am J Physiol 221:273-278, 1971.
54. Cogan MG: Renal effects of atrial natriuretic factor. Annu Rev Physiol 52:699-708, 1990.
55. Morita T, Wada I, Saeki H, et al: Ureteral urine transport: Changes in bolus volume, peristaltic frequency, intraluminal pressure and volume of flow resulting from autonomic drugs. J Urol 137:132-135, 1987.
56. Young CJ, Attele A, Toledano A, et al: Volatile anesthetics decrease peristalsis in the guinea pig ureter. Anesthesiology 81:452-458, 1994.
57. Makker SP, Tucker AS, Izant RJ Jr, Heymann W: Nonobstructive hydronephrosis and hydropureter associated with peritonitis. N Engl J Med 287:535-537, 1972.
58. Badr KF, Ichikawa I: Prerenal failure: A deleterious shift from renal compensation to decompensation. N Engl J Med 319:623-629, 1988.
59. Kellen M, Aronson S, Roizen MF, et al: Predictive and diagnostic tests of renal failure: A review [see comments]. Anesth Analg 78:134-142, 1994.
60. Barger A, Herd J: Renal vascular anatomy and distribution of blood flow. *In* Orlaff J, Berliner R (eds): Handbook of Physiology, section 8. Baltimore, Williams & Wilkins, 1973.
61. Schrier RW: Acute renal failure. JAMA 247:2518-2522, 2524, 1982.
62. Kreisberg J, Venkatachalam MA: Morphologic factors in acute renal failure. *In* Brenner B, Lazarus JM (eds): Acute Renal Failure, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 1988.
63. Alpert RA, Roizen MF, Hamilton WK, et al: Intraoperative urinary output does not predict postoperative renal function in patients undergoing abdominal aortic revascularization. Surgery 95:707-711, 1984.
64. Mercatello A: Changes in renal function induced by anesthesia. Ann Fr Anesth Reanim 9:507-524, 1990.
65. Andersson LG, Bratteby LE, Ekroth R, et al: Renal function during cardiopulmonary bypass: Influence of pump flow and systemic blood pressure. Eur J Cardiothorac Surg 8:597-602, 1994.
66. Szabo G, Posch E, Rosivall L, et al: The effect of haemorrhage on renal blood flow and intrarenal flow distribution. Injury 9:146-150, 1977.
67. Everett GB, Allen GD, Kennedy WF Jr, et al: Renal hemodynamic effects of general anesthesia in outpatients. Anesth Analg 52:470-479, 1973.
68. Papper S, Papper EM: The effects of preanesthetic, anesthetic, and postoperative drugs on renal function. Clin Pharmacol Ther 5:205-215, 1964.
69. Taguma Y, Sasaki Y, Kyogoku Y, et al: Morphological changes in an early phase of norepinephrine-induced acute renal failure in unilaterally nephrectomized dogs. J Lab Clin Med 96:616-632, 1980.
70. Baehler RW, Williams RH, Work J, et al: Studies on the natural history of the norepinephrine model of acute renal failure in the dog. Nephron 26:266-273, 1980.
71. Hollenberg NK, Meyerovitz M, Harrington DP, Sandor T: Influence of norepinephrine and angiotensin II on vasomotion of renal blood supply in humans. Am J Physiol 252:H941-H944, 1987.
72. Amano J, Suzuki A, Sunamori M: Antidiuretic hormone and cardiovascular responses during and after coronary artery bypass surgery. Thorac Cardiovasc Surg 41:297-300, 1993.
73. Cregg N, Mannion D, Casey W: Oliguria during corrective spinal surgery for idiopathic scoliosis: The role of antidiuretic hormone. Paediatr Anaesth 9:505-514, 1999.

74. Mark JB, Steele SM: Cardiovascular effects of spinal anesthesia. Int Anesthesiol Clin 27:31-39, 1989.
75. Saada M, Duval AM, Bonnet F, et al: Abnormalities in myocardial segmental wall motion during lumbar epidural anesthesia. Anesthesiology 71:26-32, 1989.
76. Kennedy WF Jr, Sawyer TK, Gerbershagen HY, et al: Systemic cardiovascular and renal hemodynamic alterations during peridural anesthesia in normal man. Anesthesiology 31:414-421, 1969.
77. Kennedy WF Jr, Sawyer TK, Gerbershagen HU, et al: Simultaneous systemic cardiovascular and renal hemodynamic measurements during high spinal anaesthesia in normal man. Acta Anaesthesiol Scand Suppl 37:163-171, 1969.
78. Suleiman MY, Passannante AN, Onder RL, et al: Alteration of renal blood flow during epidural anesthesia in normal subjects. Anesth Analg 84:1076-1080, 1997.
79. Halperin BD, Feeley TW: The effect of anesthesia and surgery on renal function. Int Anesthesiol Clin 22:157-168, 1984.
80. Liu SS, Wu CL: Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: A systematic update of the evidence. Anesth Analg 104:689-702, 2007.
81. Moraca RJ, Sheldon DG, Thirlby RC: The role of epidural anesthesia and analgesia in surgical practice. Ann Surg 238:663-673, 2003.
82. Oremus K, Safaric Z: The role of epidural anesthesia and analgesia in surgical practice. Ann Surg 240: 561-562; author reply 562, 2004.
83. Daudel F, Bone HG, Traber DL, et al: Effects of thoracic epidural anesthesia on hemodynamics and global oxygen transport in ovine endotoxemia. Shock 26:615-619, 2006.
84. Mazze RI: Methoxyflurane revisited: Tale of an anesthetic from cradle to grave. Anesthesiology 105:843-846, 2006.
85. Mazze RI, Calverley RK, Smith NT: Inorganic fluoride nephrotoxicity: Prolonged enflurane and halothane anesthesia in volunteers. Anesthesiology 46:265-271, 1977.
86. Cousins MJ, Mazze RI: Methoxyflurane nephrotoxicity: A study of dose response in man. JAMA 225:1611-1616, 1973.
87. Mazze RI, Cousins MJ, Kosek JC: Dose-related methoxyflurane nephrotoxicity in rats: A biochemical and pathologic correlation. Anesthesiology 36:571-587, 1972.
88. Munday IT, Stoddart PA, Jones RM, et al: Serum fluoride concentration and urine osmolality after enflurane and sevoflurane anesthesia in male volunteers. Anesth Analg 81:353-359, 1995.
89. Kharasch ED, Armstrong AS, Gunn K, et al: Clinical sevoflurane metabolism and disposition: II. The role of cytochrome P450 2E1 in fluoride and hexafluoroisopropanol formation. Anesthesiology 82:1379-1388, 1995.
90. Conzen PF, Nuscheler M, Melotte A, et al: Renal function and serum fluoride concentrations in patients with stable renal insufficiency after anesthesia with sevoflurane or enflurane. Anesth Analg 81:569-575, 1995.
91. Kharasch ED, Hankins DC, Thummel KE: Human kidney methoxyflurane and sevoflurane metabolism: Intrarenal fluoride production as a possible mechanism of methoxyflurane nephrotoxicity. Anesthesiology 82:689-699, 1995.
92. Malan TP Jr: Sevoflurane and renal function. Anesth Analg 81:S39-S45, 1995.
93. Frink EJ Jr, Malan TP Jr, Isner RJ, et al: Renal concentrating function with prolonged sevoflurane or enflurane anesthesia in volunteers. Anesthesiology 80:1019-1025, 1994.
94. Morio M, Fujii K, Satoh N, et al: Reaction of sevoflurane and its degradation products with soda lime: Toxicity of the byproducts. Anesthesiology 77:1155-1164, 1992.
95. Gonsowski CT, Laster MJ, Eger EI 2nd, et al: Toxicity of compound A in rats: Effect of increasing duration of administration. Anesthesiology 80:566-573, 1994.
96. Bito H, Ikeuchi Y, Ikeda K: Effects of low-flow sevoflurane anesthesia on renal function: Comparison with high-flow sevoflurane anesthesia and low-flow isoflurane anesthesia. Anesthesiology 86:1231-1237, 1997.
97. Eger EI 2nd, Koblin DD, Bowland T, et al: Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. Anesth Analg 84:160-168, 1997.
98. Cressey G, Roberts DR, Snowden CP: Renal tubular injury after infrarenal aortic aneurysm repair. J Cardiothorac Vasc Anesth 16:290-293, 2002.
99. Kharasch ED, Frink EJ Jr, Zager R, et al: Assessment of low-flow sevoflurane and isoflurane effects on renal function using sensitive markers of tubular toxicity. Anesthesiology 86:1238-1253, 1997.
100. Kharasch ED, Schroeder JL, Liggitt HD, et al: New insights into the mechanism of methoxyflurane nephrotoxicity and implications for anesthetic development. Part 2. Identification of nephrotoxic metabolites. Anesthesiology 105:737-745, 2006.
101. Julier K, Da Silva R, Garcia C, et al: Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: A double-blinded, placebo-controlled, multicenter study. Anesthesiology 98:1315-1327, 2003.
102. Brezis M, Rosen S, Silva P, Epstein FH: Renal ischemia: A new perspective. Kidney Int 26:375-383, 1984.
103. Byrick RJ, Rose DK: Pathophysiology and prevention of acute renal failure: The role of the anaesthetist. Can J Anaesth 37:457-467, 1990.
104. Zimmerhackl B, Robertson CR, Jamison RL: The microcirculation of the renal medulla. Circ Res 57:657-667, 1985.
105. Zimmerhackl BL, Robertson CR, Jamison RL: The medullary microcirculation. Kidney Int 31:641-647, 1987.
106. Flamenbaum W: Pathophysiology of acute renal failure. Arch Intern Med 131:911-928, 1973.
107. Chedru MF, Baethke R, Oken DE: Renal cortical blood flow and glomerular filtration in myohemoglobinuric acute renal failure. Kidney Int 1:232-239, 1972.
108. Knapp R, Hollenberg NK, Busch GJ, Abrams HL: Prolonged unilateral acute renal failure induced by intra-arterial norepinephrine infusion in the dog. Invest Radiol 7:164-173, 1972.
109. Ross B, Freeman D, Chan L: Contributions of nuclear magnetic resonance to renal biochemistry. Kidney Int 29:131-141, 1986.
110. Ratcliffe PJ, Moonen CT, Holloway PA, et al: Acute renal failure in hemorrhagic hypotension: Cellular energetics and renal function. Kidney Int 30:355-360, 1986.
111. Ratcliffe PJ, Moonen CT, Ledingham JG, Radda GK: Timing of the onset of changes in renal energetics in relation to blood pressure and glomerular filtration in haemorrhagic hypotension in the rat. Nephron 51:225-232, 1989.
112. Gamulin Z, Forster A, Morel D, et al: Effects of infrarenal aortic cross-clamping on renal hemodynamics in humans. Anesthesiology 61:394-399, 1984.
113. Page US, Washburn T: Using tracking data to find complications that physicians miss: The case of renal failure in cardiac surgery. Jt Comm J Qual Improv 23:511-520, 1997.
114. Ascione R, Nason G, Al–Ruzzeh S, et al: Coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass in patients with preoperative nondialysis-dependent renal insufficiency. Ann Thorac Surg 72:2020-2025, 2001.
115. Loef BG, Epema AH, Navis G, et al: Off-pump coronary revascularization attenuates transient renal damage compared with on-pump coronary revascularization. Chest 121:1190-1194, 2002.
116. Tang AT, Knott J, Nanson J, et al: A prospective randomized study to evaluate the renoprotective action of beating heart coronary surgery in low risk patients. Eur J Cardiothorac Surg 22:118-123, 2002.
117. Schwann NM, Horrow JC, Strong MD 3rd, et al: Does off-pump coronary artery bypass reduce the incidence of clinically evident renal dysfunction after multivessel myocardial revascularization? Anesth Analg 99:959-964, 2004.
118. Gamoso MG, Phillips–Bute B, Landolfo KP, et al: Off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery and postoperative renal dysfunction. Anesth Analg 91:1080-1084, 2000.
119. Hayashida N, Teshima H, Chihara S, et al: Does off-pump coronary artery bypass grafting really preserve renal function? Circ J 66:921-925, 2002.
120. Sabik JF, Gillinov AM, Blackstone EH, et al: Does off-pump coronary surgery reduce morbidity and mortality? J Thorac Cardiovasc Surg 124:698-707, 2002.
121. Karthik S, Musleh G, Grayson AD, et al: Effect of avoiding cardiopulmonary bypass in non-elective coronary artery bypass surgery: A propensity score analysis. Eur J Cardiothorac Surg 24:66-71, 2003.
122. Reston JT, Tregear SJ, Turkelson CM: Meta-analysis of short-term and mid-term outcomes following off-pump coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 76:1510-1515, 2003.
123. Al–Ruzzeh S, Ambler G, Asimakopoulos G, et al: Off-pump coronary artery bypass (OPCAB) surgery reduces risk-stratified morbidity and mortality: A United Kingdom multi-center comparative analysis of early clinical outcome. Circulation 108(Suppl 1): II1-II8, 2003.
124. Cheng DC, Bainbridge D, Martin JE, Novick RJ: Does off-pump coronary artery bypass reduce mortality, morbidity, and resource utilization when compared with conventional coronary artery bypass? A meta-analysis of randomized trials. Anesthesiology 102:188-203, 2005.
125. Yates RB, Stafford–Smith M: The genetic determinants of renal impairment following cardiac surgery. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 10:314-326, 2006.
126. Stafford–Smith M, Podgoreanu M, Swaminathan M, et al: Association of genetic polymorphisms with risk of renal injury after coronary aftery bypass graft surgery. Am J Kidney Dis 45:519-530, 2005.
127. Chew ST, Newman MF, White WD, et al: Preliminary report on the association of apolipoprotein E polymorphisms, with postoperative peak serum creatinine concentrations in cardiac surgical patients. Anesthesiology 93:325-331, 2000.
128. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med 345:1359-1367, 2001.
129. Stafford–Smith M, Reddan DN, Phillips–Bute B, et al: Association of perioperative creatinine-derived variables with mortality and other outcomes after coronary bypass surgery. Anesth Analg 92:SCA28, 2001.
130. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, et al: Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: Implications on operative outcome. Crit Care Med 33:1749-1756, 2005.
131. Altmann D, Zwas D, Spartz AB, et al: Use of the contrast volume to estimated creatinine clearance ratio to predict renal failure after angiography. J Intervent Cardiol 10:113-119, 1997.
132. Perel A, Pizov R, Cotev S: Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage. Anesthesiology 67:498-502, 1987.

133. Kilburn KH, Dowell AR: Renal function in respiratory failure: Effects of hypoxia, hyperoxia, and hypercapnia. Arch Intern Med 127:754-762, 1971.
134. Pelletier CL, Shepherd JT: Effect of hypoxia on vascular responses to the carotid baroreflex. Am J Physiol 228:331-336, 1975.
135. Neylon M, Johns E, Marshall J: The renal response to systemic hypoxia in the anesthetized rat. J Physiol (Lond) 452:88P, 1992.
136. Sladen A, Laver MB, Pontoppidan H: Pulmonary complications and water retention in prolonged mechanical ventilation. N Engl J Med 279:448-453, 1968.
137. Stafford–Smith M, Grocott HP: Renal medullary hypoxia during experimental cardiopulmonary bypass: A pilot study. Perfusion 20:53-58, 2005.
138. Shah D, Corson J, Karmody A, Leather R: Effects of isovolemic hemodilution on abdominal aortic aneurysmectomy in high risk patients. Ann Vasc Surg 1:50-54, 1986.
139. Messmer K: Hemodilution. Surg Clin North Am 55:659-678, 1975.
140. DeFoe G, Ross C, Olmstead E, et al: Group NNECDS: Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 71:769-776, 2001.
141. Fang WC, Helm RE, Krieger KH, et al: Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. Circulation 96:II-194-II-199, 1997.
142. Ranucci M, Pavesi M, Mazza E, et al: Risk factors for renal dysfunction after coronary surgery: The role of cardiopulmonary bypass technique. Perfusion 9:319-326, 1994.
143. Swaminathan M, Phillips–Bute BG, Conlon PJ, et al: The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary bypass surgery. Ann Thorac Surg 76:784-791, 2003.
144. Karkouti K, Beattie WS, Wijeysundera DN, et al: Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 129:391-400, 2005.
145. Kincaid EH, Ashburn DA, Hoyle JR, et al: Does the combination of aprotinin and angiotensin-converting enzyme inhibitor cause renal failure after cardiac surgery? Ann Thorac Surg 80:1388-1393, 2005.
146. Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, et al: Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: The Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. Ann Thorac Surg 83:S27-S86, 2007.
147. Viele MK, Weiskopf RB: What can we learn about the need for transfusion from patients who refuse blood? The experience with Jehovah's Witnesses. Transfusion 34:396-401, 1994.
148. Carson JL, Duff A, Poses RM, et al: Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. Lancet 348:1055-1060, 1996.
149. Spiess BD: Choose one: Damned if you do/damned if you don't! Crit Care Med 33:1871-1874, 2005.
150. Aronson S, Fontes ML, Mangano DT: Wide pulse pressure confers a blow to the kidneys [abstract]. Anesthesiology 2002.
151. Fischer UM, Weissenberger WK, Warters RD, et al: Impact of cardiopulmonary bypass management on postcardiac surgery renal function. Perfusion 17:401-406, 2002.
152. Abel RM, Buckley MJ, Austen WG, et al: Etiology, incidence, and prognosis of renal failure following cardiac operations: Results of a prospective analysis of 500 consecutive patients. J Thorac Cardiovasc Surg 71:323-333, 1976.
153. Bhat JG, Gluck MC, Lowenstein J, Baldwin DS: Renal failure after open heart surgery. Ann Intern Med 84:677-682, 1976.
154. Urzua J, Troncoso S, Bugedo G, et al: Renal function and cardiopulmonary bypass: Effect of perfusion pressure. J Cardiothorac Vasc Anesth 6:299-303, 1992.
155. Swaminathan M, Knauth K, Phillips–Bute B, et al: Lowest CPB hematocrit is inversely associated with creatinine rise after coronary bypass surgery. Anesth Analg 94:S70, 2002.
156. Conlon PJ, Crowley J, Stack R, et al: Renal artery stenosis is not associated with the development of acute renal failure following coronary artery bypass grafting. Ren Fail 27:81-86, 2005.
157. Gorfinkel HJ, Szidon JP, Hirsch LJ, Fishman AP: Renal performance in experimental cardiogenic shock. Am J Physiol 222:1260-1268, 1972.
158. Kahl FR, Flint JF, Szidon JP: Influence of left atrial distention on renal vasomotor tone. Am J Physiol 226:240-246, 1974.
159. Smith MD, MacPhail B, Harrison MR, et al: Value and limitations of transesophageal echocardiography in determination of left ventricular volumes and ejection fraction. J Am Coll Cardiol 19:1213-1222, 1992.
160. Helak JW, Reichek N: Quantitation of human left ventricular mass and volume by two-dimensional echocardiography: In vitro anatomic validation. Circulation 63:1398-1407, 1981.
161. Folland ED, Parisi AF, Moynihan PF, et al: Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two-dimensional echocardiography: A comparison of cineangiographic and radionuclide techniques. Circulation 60:760-766, 1979.
162. Garwood S, Davis E, Harris SN: Intraoperative transesophageal ultrasonography can measure renal blood flow. J Cardiothorac Vasc Anesth 15:65-71, 2001.
163. Laissy JP, Idee JM, Fernandez P, et al: Magnetic resonance imaging in acute and chronic kidney diseases: Present status. Nephron Clin Pract 103:c50-c57, 2006.
164. Sear JW: Kidney dysfunction in the postoperative period. Br J Anaesth 95:20-32, 2005.
165. Jacob M, Chappell D, Rehm M: Clinical update: Perioperative fluid management. Lancet 369:1984-1986, 2007.
166. Price JD, Sear JW, Venn RM: Perioperative fluid volume optimization following proximal femoral fracture. Cochrane Database Syst Rev 1:CD003004, 2004.
167. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, et al: Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. Anesthesiology 103: 25-32, 2005.
168. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier–Holgersen R, et al: Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: Comparison of two perioperative fluid regimens: A randomized assessor-blinded multicenter trial. Ann Surg 238:641-648, 2003.
169. Holte K, Kehlet H: Fluid therapy and surgical outcomes in elective surgery: A need for reassessment in fast-track surgery. J Am Coll Surg 202:971-989, 2006.
170. Arieff AI: Fatal postoperative pulmonary edema: Pathogenesis and literature review. Chest 115:1371-1377, 1999.
171. Makhoul RG, Gewertz BL: Renal prostaglandins. J Surg Res 40:181-192, 1986.
172. Packer M, Lee WH, Kessler PD: Preservation of glomerular filtration rate in human heart failure by activation of the renin-angiotensin system. Circulation 74:766-774, 1986.
173. Edwards RM: Segmental effects of norepinephrine and angiotensin II on isolated renal microvessels. Am J Physiol 244:F526-F534, 1983.
174. Stone AM, Stahl WM: Renal effects of hemorrhage in normal man. Ann Surg 172:825-836, 1970.
175. Reves JG, Karp RB, Buttner EE, et al: Neuronal and adrenomedullary catecholamine release in response to cardiopulmonary bypass in man. Circulation 66:49-55, 1982.
176. Laffey J, Boylan J, Cheng D: The systemic inflammatory response to cardiac surgery: Implications for the anesthesiologist. Anesthesiology 97:215-252, 2002.
177. Llopart T, Lombardi R, Forselledo M, Andrade R: Acute renal failure in open heart surgery. Ren Fail 19:319-323, 1997.
178. Hilberman M, Myers BD, Carrie BJ, et al: Acute renal failure following cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 77:880-888, 1979.
179. Gowans EM, Fraser CG: Biological variation of serum and urine creatinine and creatinine clearance: Ramifications for interpretation of results and patient care. Ann Clin Biochem 25:259-263, 1988.
180. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 16:31-41, 1976.
181. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 130:461-470, 1999.
182. Vertel RM, Knochel JP: Nonoliguric acute renal failure. JAMA 200:598-602, 1967.
183. Shin B, Isenhower NN, McAslan TC, et al: Early recognition of renal insufficiency in post-anesthetic trauma victims. Anesthesiology 50:262-265, 1979.
184. Rosenberg IK, Gupta SL, Lucas CE, et al: Renal insufficiency after trauma and sepsis: A prospective functional and ultrastructural analysis. Arch Surg 103:175-183, 1971.
185. Knos GB, Berry AJ, Isaacson IJ, Weitz FI: Intraoperative urinary output and postoperative blood urea nitrogen and creatinine levels in patients undergoing aortic reconstructive surgery. J Clin Anesth 1:181-185, 1989.
186. Jones LW, Weil MH: Water, creatinine and sodium excretion following circulatory shock wtih renal failure. Am J Med 51:314-318, 1971.
187. Goldstein MB: Acute renal failure. Med Clin North Am 67:1325-1341, 1983.
188. Pru C, Kjellstrand C: Urinary indices and chemistries in the differential diagnosis of prerenal failure and acute tubular necrosis. Semin Nephrol 5:224-233, 1985.
189. Haskell LP, Tannenberg AM: Elevated urinary specific gravity in acute oliguric renal failure due to hetastarch administration. N Y State J Med 88:387-388, 1988.
190. Eliahou H, Bata A: The diagnosis of acute renal failure. Nephron 2:287, 1965.
191. Miller TR, Anderson RJ, Linas SL, et al: Urinary diagnostic indices in acute renal failure: A prospective study. Ann Intern Med 89:47-50, 1978.
192. Espinel CH, Gregory AW: Differential diagnosis of acute renal failure. Clin Nephrol 13:73-77, 1980.
193. Zager RA, Rubin NT, Ebert T, Maslov N: Rapid radioimmunoassay for diagnosing acute tubular necrosis. Nephron 26:7-12, 1980.
194. Miller PD, Krebs RA, Neal BJ, McIntyre DO: Polyuric prerenal failure. Arch Intern Med 140:907-909, 1980.
195. Heimann T, Brau S, Sakurai H, Peirce EC 2nd: Urinary osmolal changes in renal dysfunction following open-heart operations. Ann Thorac Surg 22:44-49, 1976.
196. Andreev E, Koopman M, Arisz L: A rise in plasma creatinine that is not a sign of renal failure: Which drugs can be responsible? J Intern Med 246:247-252, 1999.
197. Hoffmann U, Fischereder M, Kruger B, et al: The value of *N*-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems

questionable. J Am Soc Nephrol 15:407-410, 2004.
198. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD: Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. Kidney Int 28:830-838, 1985.
199. Moran SM, Myers BD: Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. Kidney Int 27:928-937, 1985.
200. Doolan PD, Alpen EL, Theil GB: A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. Am J Med 32:65-79, 1962.
201. Bloor GK, Welsh KR, Goodall S, Shah MV: Comparison of predicted with measured creatinine clearance in cardiac surgical patients. J Cardiothorac Vasc Anesth 10:899-902, 1996.
202. Morgan DB, Dillon S, Payne RB: The assessment of glomerular function: Creatinine clearance or plasma creatinine? Postgrad Med J 54:302-310, 1978.
203. Bull G, Joekes A, Lowe K: Renal function studies in acute tubular necrosis. Clin Sci 9:379, 1950.
204. Handa SP, Morrin PA: Diagnostic indices in acute renal failure. Can Med Assoc J 96:78-82, 1967.
205. Perlmutter M, Grossman SL, Rothenberg S, Dobkin G: Urine-serum urea nitrogen ratio; Simple test of renal function in acute azotemia and oliguria. JAMA 170:1533-1537, 1959.
206. Chisholm GD, Charlton CA, Orr WM: Urine-urea-blood-urea ratios in renal failure. Lancet 1:20-23, 1966.
207. Luke RG, Briggs JD, Allison ME, Kennedy AC: Factors determining response to mannitol in acute renal failure. Am J Med Sci 259:168-174, 1970.
208. Espinel CH: The FENa test: Use in the differential diagnosis of acute renal failure. JAMA 236:579-581, 1976.
209. Diamond JR, Yoburn DC: Nonoliguric acute renal failure associated with a low fractional excretion of sodium. Ann Intern Med 96:597-600, 1982.
210. Shin B, Mackenzie CF, Helrich M: Creatinine clearance of early detection of posttraumatic renal dysfunction. Anesthesiology 64:605-609, 1986.
211. Brown RS: Renal dysfunction in the surgical patient: Maintenance of high output state with furosemide. Crit Care Med 7:63-68, 1979.
212. Brosius FC, Lau K: Low fractional excretion of sodium in acute renal failure: Role of timing of the test and ischemia. Am J Nephrol 6:450-457, 1986.
213. Saha H, Mustonen J, Helin H, Pasternack A: Limited value of the fractional excretion of sodium test in the diagnosis of acute renal failure. Nephrol Dial Transplant 2:79-82, 1987.
214. Steiner RW: Interpreting the fractional excretion of sodium. Am J Med 77:699-702, 1984.
215. Zarich S, Fang LS, Diamond JR: Fractional excretion of sodium: Exceptions to its diagnostic value. Arch Intern Med 145:108-112, 1985.
216. Jones LW, Weil MH: Changes in urinary output and free water clearance in patients with acute circulatory failure (shock). J Urol 102:121-125, 1969.
217. Baek SM, Brown RS, Shoemaker WC: Early prediction of acute renal failure and recovery: I. Sequential measurements of free water clearance. Ann Surg 177:253-258, 1973.
218. Kosinski JP, Lucas CE, Ledgerwood AM: Meaning and value of free water clearance in injured patients. J Surg Res 33:184-188, 1982.
219. Sladen RN, Endo E, Harrison T: Two-hour versus 22-hour creatinine clearance in critically ill patients. Anesthesiology 67:1013-1016, 1987.
220. Wheeler LA, Sheiner LB: Clinical estimation of creatinine clearance. Am J Clin Pathol 72:27-32, 1979.
221. Greenblatt DJ, Ransil BJ, Harmatz JS, et al: Variability of 24-hour urinary creatinine excretion by normal subjects. J Clin Pharmacol 16:321-328, 1976.
222. Lucas CE, Weaver D, Higgins RF, et al: Effects of albumin versus non-albumin resuscitation on plasma volume and renal excretory function. J Trauma 18:564-570, 1978.
223. Bennett–Guerrero E, et al: Impact of normal saline based versus balanced salt intravenous fluid replacement on clinical outcomes: A randomized blinded clinical trial. Anesthesiology 94:A147, 2001.
224. Cittanova ML, Leblanc I, Legendre C, et al: Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. Lancet 348:1620-1622, 1996.
225. Peron S, Mouthon L, Guettier C, et al: Hydroxyethyl starch-induced renal insufficiency after plasma exchange in a patient with polymyositis and liver cirrhosis. Clin Nephrol 55:408-411, 2001.
226. Winkelmayer WC, Glynn RJ, Levin R, Avorn J: Hydroxyethyl starch and change in renal function in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Kidney Int 64:1046-1049, 2003.
227. De Labarthe A, Jacobs F, Blot F, Glotz D: Acute renal failure secondary to hydroxyethylstarch administration in a surgical patient. Am J Med 111:417-418, 2001.
228. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, et al: Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: A multicentre randomised study. Lancet 357:911-916, 2001.
229. Boldt J, Brenner T, Lang J, et al: Kidney-specific proteins in elderly patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Anesth Analg 97:1582-1589, 2003.
230. Kumle B, Boldt J, Piper S, et al: The influence of different intravascular volume replacement regimens on renal function in the elderly. Anesth Analg 89:1124-1130, 1999.
231. Wilkes NJ, Woolf R, Mutch M, et al: The effects of balanced versus saline-based hetastarch and crystalloid solutions on acid-base and electrolyte status and gastric mucosal perfusion in elderly surgical patients. Anesth Analg 93:811-816, 2001.
232. Parekh N: Hyperchloremic acidosis. Anesth Analg 95:1821, 2002.
233. Wilcox C: Regulation of renal blood flow by plasma chloride. J Clin Invest 71:726-735, 1983.
234. Hansen PB, Jensen BL, Skott O: Chloride regulates afferent arteriolar contraction in response to depolarization. Hypertension 32:1066-1070, 1998.
235. Renkin EM, Robinson RR: Glomerular filtration. N Engl J Med 290:785-792, 1974.
236. Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, et al: Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. J Clin Invest 74:1143-1155, 1984.
237. Richards A, Westfall B, Bott P: Renal excretion of inulin, creatinine, and xylose in normal dogs. Proc Soc Exp Biol Med 32:73, 1934.
238. Miller BF, Winkler AW: The renal excretion of endogenous creatinine in man. comparison with exogenous creatinine and inulin. J Clin Invest 17:31-40, 1938.
239. Skov PE: Glomerular filtration rate in patients with severe and very severe renal insufficiency: Determined by simultaneous inulin, creatinine and 125 iothalamate clearance. Acta Med Scand 187:419-428, 1970.
240. Carcoana OV, Hines RL: Is renal dose dopamine protective or therapeutic? Yes. Crit Care Clin 12:677-685, 1996.
241. Cottee DB, Saul WP: Is renal dose dopamine protective or therapeutic? No. Crit Care Clin 12:687-695, 1996.
242. Holmes CL, Walley KR: Bad medicine: Low-dose dopamine in the ICU. Chest 123:1266-1275, 2003.
243. Jones D, Bellomo R: Renal-dose dopamine: From hypothesis to paradigm to dogma to myth and, finally, superstition? J Intensive Care Med 20:199-211, 2005.
244. Prins I, Plotz FB, Uiterwaal CS, van Vught HJ: Low-dose dopamine in neonatal and pediatric intensive care: A systematic review. Intensive Care Med 27:206-210, 2001.
245. McHugh GJ: Current usage of dopamine in New Zealand intensive care units. Anaesth Intensive Care 29:623-626, 2001.
246. Trueta J, Barclay A, Daniel P, et al: Studies on the Renal Circulation. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1947.
247. Carriere S, Thorburn G, O'Morchoe C, et al: Intrarenal distribution of blood flow in dogs during hemorrhagic hypotension. Circ Res 19:167, 1966.
248. Barger AC, Herd JA: The renal circulation. N Engl J Med 284:482-490, 1971.
249. Rector JB, Stein JH, Bay WH, et al: Effect of hemorrhage and vasopressor agents on distribution of renal blood flow. Am J Physiol 222:1125-1131, 1972.
250. Aukland K: Intrarenal distribution of blood flow: Are reliable methods available for measurements in man? Scand J Clin Lab Invest 35:481-486, 1975.
251. Aukland K, Loyning EW: Intrarenal blood flow and para-aminohippurate (PAH) extraction. Acta Physiol Scand 79:95-108, 1970.
252. Reubi RC, Gossweiler N, Gurtler R: Renal circulation in man studied by means of a dye-dilution method. Circulation 33:426-442, 1966.
253. Haywood GA, Stewart JT, Counihan PJ, et al: Validation of bedside measurements of absolute human renal blood flow by a continuous thermodilution technique. Crit Care Med 20:659-664, 1992.
254. Muller M, Padberg W, Schindler E, et al: Renocortical tissue oxygen pressure measurements in patients undergoing living donor kidney transplantation. Anesth Analg 87:474-476, 1998.
255. Kram HB, Appel PL, Fleming AW, Shoemaker WC: Assessment of intestinal and renal perfusion using surface oximetry. Crit Care Med 14:707-713, 1986.
256. Schott G, Prom T: Intraoperative cortical Po_2 measurement in kidney transplantation: The effect of the calcium antagonist diltiazem. Urologe A 33:415-421, 1994.
257. Kainuma M, Kimura N, Shimada Y: Effect of acute changes in renal arterial blood flow on urine oxygen tension in dogs. Crit Care Med 18:309-312, 1990.
258. Rennie DW, Reeves RB, Pappenheimer JR: Oxygen pressure in urine and its relation to intrarenal blood flow. Am J Physiol 195:120-132, 1958.
259. Hong SK, Boylan JW, Tannenberg AM, Rahn H: Total and partial gas tensions of human bladder urine. J Appl Physiol 15:115-120, 1960.
260. Thorburn GD, Kopald HH, Herd JA, et al: Intrarenal distribution of nutrient blood flow determined with krypton 85 in the unanesthetized dog. Circ Res 13:290-307, 1963.
261. Kainuma M, Yamada M, Miyake T: Continuous urine oxygen tension monitoring in patients undergoing cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 10:603-608, 1996.
262. Hollenberg NK, Epstein M, Rosen SM, et al: Acute oliguric renal failure in man: Evidence for preferential renal cortical ischemia. Medicine (Baltimore) 47:455-474, 1968.
263. Grunfeld JP, Sabto J, Bankir L, Funck–Brentano JL: Methods for measurement of renal blood flow in man. Semin Nucl Med 4:39-50, 1974.
264. Farmelant MH, Burrows BA: The renogram: Physiologic basis and current clinical use. Semin Nucl Med 4:61-73, 1974.
265. Stevens PE, Gwyther SJ, Hanson ME, et al: Non-invasive monitoring of renal blood flow characteristics during acute renal failure in man. Intensive Care Med 16:153-158, 1990.

266. Aronson S, Thistlethwaite RJ, Walker R, et al: Safety and feasibility of renal blood flow determination during kidney transplant surgery with perfusion ultrasonography. Anesth Analg 80:353-359, 1995.
267. Aronson S, Wiencek JG, Feinstein SB, et al: Assessment of renal blood flow with contrast ultrasonography. Anesth Analg 76:964-970, 1993.
268. Wei K, Le E, Bin JP, et al: Quantification of renal blood flow with contrast-enhanced ultrasound. J Am Coll Cardiol 37:1135-1140, 2001.
269. Aronson S, Bilotta F, Wienceck J, et al: Assessment of renal blood flow distribution in dogs with contrast ultrasound following dopamine infusion. Anesth Analg 74:S11, 1992.
270. Trof RJ, Di Maggio F, Leemreis J, Groeneveld AB: Biomarkers of acute renal injury and renal failure. Shock 26:245-253, 2006.
271. Bagshaw SM, Langenberg C, Haase M, et al: Urinary biomarkers in septic acute kidney injury. Intensive Care Med 33:1285-1296, 2007.
272. Perco P, Pleban C, Kainz A, et al: Protein biomarkers associated with acute renal failure and chronic kidney disease. Eur J Clin Invest 36:753-763, 2006.
273. O'Riordan E, Goligorsky MS: Emerging studies of the urinary proteome: The end of the beginning? Curr Opin Nephrol Hypertens 14:579-585, 2005.
274. Parikh CR, Edelstein CL, Devarajan P, Cantley L: Biomarkers of acute kidney injury: Early diagnosis, pathogenesis, and recovery. J Invest Med 55:333-340, 2007.
275. Devarajan P: Proteomics for biomarker discovery in acute kidney injury. Semin Nephrol 27:637-651, 2007.
276. Han WK, Waikar SS, Johnson A, et al: Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. Kidney Int 73:863-869, 2008.
277. Devarajan P: Emerging biomarkers of acute kidney injury. Contrib Nephrol 156:203-212, 2007.
278. Nguyen MT, Ross GF, Dent CL, Devarajan P: Early prediction of acute renal injury using urinary proteomics. Am J Nephrol 25:318-326, 2005.
279. Bonventre JV: Diagnosis of acute kidney injury: From classic parameters to new biomarkers. Contrib Nephrol 156:213-219, 2007.
280. Vaidya VS, Bonventre JV: Mechanistic biomarkers for cytotoxic acute kidney injury. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2:697-713, 2006.
281. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. Lancet 365:1231-1238, 2005.
282. Parikh CR, Mishra J, Thiessen–Philbrook H, et al: Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. Kidney Int 70:199-203, 2006.
283. Levin A: Cystatin C, serum creatinine, and estimates of kidney function: Searching for better measures of kidney function and cardiovascular risk. Ann Intern Med 142:586-588, 2005.
284. Grubb A, Bjork J, Lindstrom V, et al: A cystatin C–based formula without anthropometric variables estimates glomerular filtration rate better than creatinine clearance using the Cockcroft–Gault formula. Scand J Clin Lab Invest 65:153-162, 2005.
285. Momeni M, Baele P, Jacquet L, et al: Cystatin C in cardiac surgery. Acta Anaesthesiol Belg 58:107-112, 2007.
286. Zhu J, Yin R, Wu H, et al: Cystatin C as a reliable marker of renal function following heart valve replacement surgery with cardiopulmonary bypass. Clin Chim Acta 374:116-121, 2006.
287. Abu–Omar Y, Mussa S, Naik MJ, et al: Evaluation of cystatin C as a marker of renal injury following on-pump and off-pump coronary surgery. Eur J Cardiothorac Surg 27:893-898, 2005.
288. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al: Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 47:1987-1996, 2006.
289. Jernberg T, Lindahl B, James S, et al: Cystatin C: A novel predictor of outcome in suspected or confirmed non–ST-elevation acute coronary syndrome. Circulation 110:2342-2348, 2004.
290. Traynor J, Mactier R, Geddes CC, Fox JG: How to measure renal function in clinical practice. BMJ 333:733-737, 2006.
291. Mazul–Sunko B, Zarkovic N, Vrkic N, et al: Proatrial natriuretic peptide(1-98), but not cystatin C, is predictive for occurrence of acute renal insufficiency in critically ill septic patients. Nephron Clin Pract 97:c103-c107, 2004.
292. Takahira R, Yonemura K, Yonekawa O, et al: Tryptophan glycoconjugate as a novel marker of renal function. Am J Med 110:192-197, 2001.
293. Westhuyzen J, Endre ZH, Reece G, et al: Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. Nephrol Dial Transplant 18:543-551, 2003.
294. Price RG: Urinary enzymes, nephrotoxicity and renal disease. Toxicology 23:99-134, 1982.
295. Mueller PW, MacNeil ML, Steinberg KK: *N*-Acetyl-beta-D-glucosaminidase assay in urine: Urea inhibition. J Anal Toxicol 13:188-190, 1989.
296. Stolarek I, Howey JE, Fraser CG: Biological variation of urinary *N*-acetyl-beta-D-glucosaminidase: Practical and clinical implications. Clin Chem 35:560-563, 1989.
297. Yuen CT, Price RG, Chattagoon L, et al: Colorimetric assays for *N*-acetyl-beta-D-glucosaminidase and beta-D-galactosidase in human urine using newly-developed omega-nitrostyryl substrates. Clin Chim Acta 124:195-204, 1982.
298. Hofmann W, Guder WG: A diagnostic programme for quantitative analysis of proteinuria. J Clin Chem Clin Biochem 27:589-600, 1989.
299. Robinson D, Stirling JL: *N*-Acetyl-beta-glucosaminidases in human spleen. Biochem J 107:321-327, 1968.
300. Price RG, Dance N, Richards B, Cattell WR: The excretion of *N*-acetyl-beta-glucosaminidase and beta-galactosidase following surgery to the kidney. Clin Chim Acta 27:65-72, 1970.
301. Tucker SM, Pierce RJ, Price RG: Characterisation of human *N*-acetyl-beta-D-glucosaminidase isoenzymes as an indicator of tissue damage in disease. Clin Chim Acta 102:29-40, 1980.
302. Whiting PH, Petersen J, Power DA, et al: Diagnostic value of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase, its isoenzymes and the fractional excretion of sodium following renal transplantation. Clin Chim Acta 130:369-376, 1983.
303. Eti S, Cheng CY, Marshall A, Reidenberg MM: Urinary clusterin in chronic nephrotoxicity in the rat. Proc Soc Exp Biol Med 202:487-490, 1993.
304. Girardi AC, Degray BC, Nagy T, et al: Association of Na^+-H^+ exchanger isoform NHE3 and dipeptidyl peptidase IV in the renal proximal tubule. J Biol Chem 276:46671-46677, 2001.
305. du Cheyron D, Daubin C, Poggioli J, et al: Urinary measurement of Na^+/H^+ exchanger isoform 3 (NHE3) protein as new marker of tubule injury in critically ill patients with ARF. Am J Kidney Dis 42:497-506, 2003.
306. Stafford–Smith M: Antifibrinolytic agents make alpha1- and beta2-microglobulinuria poor markers of post cardiac surgery renal dysfunction. Anesthesiology 90:928-929, 1999.
307. Mogensen CE, Solling K: Studies on renal tubular protein reabsorption: Partial and near complete inhibition by certain amino acids. Scand J Clin Lab Invest 37:477-486, 1977.
308. Rustom R, Maltby P, Grime JS, et al: Effects of lysine infusion on the renal metabolism of aprotinin (Trasylol) in man. Clin Sci (Colch) 83:295-299, 1992.
309. Feindt PR, Walcher S, Volkmer I, et al: Effects of high-dose aprotinin on renal function in aortocoronary bypass grafting. Ann Thorac Surg 60:1076-1080, 1995.
310. Karlsson FA, Wibell L, Evrin PE: Beta 2-microglobulin in clinical medicine. Scand J Clin Lab Invest Suppl 154:27-37, 1980.
311. Norden AG, Flynn FV: Degradation of beta 2-microglobulin in infected urine by leukocyte elastase-like activity. Clin Chim Acta 134:167-176, 1983.
312. Dehne MG, Boldt J, Heise D, et al: Tamm–Horsfall protein, alpha-1- and beta-2-microglobulin as kidney function markers in heart surgery. Anaesthesist 44:545-551, 1995.
313. Gormley SM, McBride WT, Armstrong MA, et al: Plasma and urinary cytokine homeostasis and renal dysfunction during cardiac surgery. Anesthesiology 93:1210-1216, 2000.
314. Harrison JF, Parker RW, De Silva KL: Lysozymuria and acute disorders of renal function. J Clin Pathol 26:278-284, 1973.
315. Mishra J, Mori K, Ma Q, et al: Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. J Am Soc Nephrol 15:3073-3082, 2004.
316. Mishra J, Ma Q, Prada A, et al: Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. J Am Soc Nephrol 14:2534-2543, 2003.
317. Wagener G, Jan M, Kim M, et al: Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. Anesthesiology 105:485-491, 2006.
318. Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL: Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. J Am Soc Nephrol 16:3046-3052, 2005.
319. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, et al: Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. Am J Kidney Dis 43:405-414, 2004.
320. Mariano F, Guida G, Donati D, et al: Production of platelet-activating factor in patients with sepsis-associated acute renal failure. Nephrol Dial Transplant 14:1150-1157, 1999.
321. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, et al: Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. J Biol Chem 273:4135-4142, 1998.
322. Ichimura T, Hung CC, Yang SA, et al: Kidney injury molecule-1: A tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. Am J Physiol Renal Physiol 286:F552-F563, 2004.
323. Han WK, Bailly V, Abichandani R, et al: Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. Kidney Int 62:237-244, 2002.
324. Muramatsu Y, Tsujie M, Kohda Y, et al: Early detection of cysteine rich protein 61 (CYR61, CCN1) in urine following renal ischemic reperfusion injury. Kidney Int 62:1601-1610, 2002.
325. Davidman M, Olson P, Kohen J, et al: Iatrogenic renal disease. Arch Intern Med 151:1809-1812, 1991.
326. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, et al: Acute renal failure after coronary intervention: Incidence, risk factors, and relationship to mortality. Am J Med 103:368-375, 1997.
327. Diehl JT, Cali RF, Hertzer NR, Beven EG: Complications of abdominal aortic reconstruction: An analysis of perioperative risk factors in 557 patients. Ann Surg 197:49-56, 1983.
328. Crawford ES, Crawford JL, Safi HJ, et al: Thoracoabdominal aortic aneurysms: Preoperative and intraoperative factors determining immediate and long-term results of operations in 605 patients. J Vasc Surg 3:389-404, 1986.
329. Luke RG: Can renal failure due to hypertension

be prevented? Hypertension 18:I139-I142, 1991.
330. Kurella M, Lo JC, Chertow GM: Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. J Am Soc Nephrol 16:2134-2140, 2005.
331. Aronson S, Boisvert D, Lapp W: Isolated systolic hypertension is associated with adverse outcomes from coronary artery bypass grafting surgery. Anesth Analg 94:1079-1084, 2002.
332. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, et al: Hospital-acquired renal insufficiency: A prospective study. Am J Med 74:243-248, 1983.
333. Wilson RF, Soullier G, Antonenko D: Creatinine clearance in critically ill surgical patients. Arch Surg 114:461-467, 1979.
334. McCreath BJ, Swaminathan M, Booth JV, et al: Mitral valve surgery and acute renal injury: Port access versus median sternotomy. Ann Thorac Surg 75:812-819, 2003.
335. Fischer SS, Phillips–Bute B, Swaminathan M, et al: Symmetry aortic connector devices and acute renal injury: A comparison of renal dysfunction after three different aortocoronary bypass surgery techniques. Anesth Analg 102:25-31, 2006.
336. Stafford–Smith M, Swaminathan M, McCreath BJ, et al: Morbidity-related serum creatinine patterns after coronary bypass surgery. Anesth Analg 92: SCA123, 2001.
337. Swaminathan M, Knauth K, Phillips–Bute B, et al: Acute renal dysfunction after cardiac transplant surgery: A comparison with other forms of cardiac surgery. Anesth Analg 94:SCA102, 2002.
338. Morozowich S, Lin S, Phillips–Bute B, et al: Aprotinin use and allograft function after off-pump bilateral lung transplantation. Anesth Analg 102:SCA6, 2006.
339. Ten Clay S, Phillips–Bute B, Glower D, et al: Aortic valve replacement and acute kidney injury: Minimally invasive parasternotomy versus median sternotomy. Anesth Analg 106:SCA124, 2008.
340. Stafford–Smith M, Patel U, Phillips–Bute B, et al: Acute kidney injury and chronic kidney disease after cardiac surgery. Adv Chronic Kidney Dis 15:157-177, 2008.
341. Hix JK, Thakar CV, Katz EM, et al: Effect of off-pump coronary artery bypass graft surgery on postoperative acute kidney injury and mortality. Crit Care Med 34:2979-2983, 2006.
342. Mehta RH, Grab JD, O'Brien SM, et al: Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery. Circulation 114:2208-2216; quiz 2208, 2006.
343. Appoo JJ, Augoustides JG, Pochettino A, et al: Perioperative outcome in adults undergoing elective deep hypothermic circulatory arrest with retrograde cerebral perfusion in proximal aortic arch repair: Evaluation of protocol-based care. J Cardiothorac Vasc Anesth 20:3-7, 2006.
344. Boyle JM, Moualla S, Arrigain S, et al: Risks and outcomes of acute kidney injury requiring dialysis after cardiac transplantation. Am J Kidney Dis 48:787-796, 2006.
345. Rocha PN, Rocha AT, Palmer SM, et al: Acute renal failure after lung transplantation: Incidence, predictors and impact on perioperative morbidity and mortality. Am J Transplant 5:1469-1476, 2005.
346. Safi HJ, Harlin SA, Miller CC, et al: Predictive factors for acute renal failure in thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm surgery [published erratum appears in J Vasc Surg 1997 Jan;25(1):93]. J Vasc Surg 24:338-344; discussion 344-345, 1996.
347. Topkara VK, Dang NC, Barili F, et al: Predictors and outcomes of continuous veno-venous hemodialysis use after implantation of a left ventricular assist device. J Heart Lung Transplant 25:404-408, 2006.
348. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW: Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. J Am Geriatr Soc 33:278-285, 1985.

Christoph N. Seubert и Michael E. Mahla
Перевод Н.Ю. Александрова
Редактор перевода А.Ю. Лубнин

46 Нейромониторинг

Ключевые моменты

1. Есть четыре основных принципа интраоперационного нейромониторинга.
2. Нервные пути, подвергающиеся опасности во время хирургического вмешательства, должны мониторироваться.
3. Если обнаруживаются данные за поражение нервного пути, должна быть предусмотрена возможность его коррекции.
4. Если при нейромониторинге выявляются изменения, но никакое корригирующее вмешательство не возможно, то, хотя мониторинг может иметь прогностическое значение, он не обладает возможностью предоставить положительный эффект для пациента от раннего обнаружения угрозы неврологического нарушения.
5. Данные мониторинга должны быть достоверны и воспроизводимы.
6. Существует немного рандомизированных проспективных исследований, оценивающих эффективность различных модальностей нейромониторинга.
7. Практические шаблоны для применения нейромониторинга были установлены на основе клинического опыта и нерандомизированных исследований.
8. Есть процедуры, для которых мониторинг рекомендуется и проводится в большинстве центров.
9. Есть процедуры, при которых мониторинг часто проводится в некоторых центрах, но не проводится в других.
10. Есть процедуры, для которых нет четких клинических данных или доказательств, указывающих на пользу проведения мониторинга вообще (экспериментальное использование).
11. Есть процедуры, при которых мониторинг используется выборочно у пациентов, которые считаются более чем обычно подверженными риску неврологического повреждения во время операции.

Нейромониторинг в контексте анестезиологического пособия, охватывает широкий спектр методов, разнообразных процедур и различных интраоперационных и даже послеоперационных протоколов. Методы мониторинга относятся к двум широким категориям: методы оценки состояния метаболической целостности нервной системы, которые обычно влекут за собой определение глобального или регионарного кровотока или оксигенации, и методы оценки функциональной целостности нервной системы, которые также могут быть глобальными или же направленными на определенные отделы нервной системы.

Все процедуры и протоколы, при которых обычно применяется нейромониторинг, имеют общую особенность, которая заключается в том, что изменения параметров мониторинга могут быть скорректированы или минимизированы путем либо модификации хирургического вмешательства, либо манипуляции параметрами, находящимися под контролем анестезиолога. Мониторируемые процедуры лежат в диапазоне от процедур, при которых мониторинг направляет хирургическое вмешательство, например, при локализации моторной коры во время удаления опухоли или при неврологическом исследовании при краниотомии в сознании, до процедур, которые по своей сути просто подвергают различные отделы нервной системы повышенному риску.

При многих процедурах, требующих нейромониторинга, мишень для хирургии перекрывается местом воздействия препаратов, получаемых пациентом. Анестезиолог и хирург должны быть осведомлены не только об ограничениях, присущих отдельным методам мониторинга, но также и о нехирургических факторах, влияющих на результаты мониторинга. В идеале, подход к мониторингу должен предвосхищать нехирургические факторы, обеспечивая некоторую избыточность, помогающую отличить локальное хирургическое воздействие от системных проблем.

Для некоторых процедур нейромониторинг является маркером качества вмешательства и регулярно применяется, потому чт.е.о пользу подтверждают получаемые результаты. Например, для операций по поводу коррекции сколиоза и резекции вестибулярной шванномы. Чаще подход к мониторингу определяется принятыми в данной клинике традициями и ожиданиями хирургов. В последнем случае, польза от мониторинга в большей степени определяется хорошим пониманием возможностей и ограничений метода анестезиологом и хирургом, и их взаимным сотрудничеством, позволяющим проводить

корректирующие действия при изменении сигналов или предотвращать ложную тревогу, нарушающую ход операции.

В данной главе вначале обсуждаются различные методы мониторинга по отдельности для того, чтобы клиницист смог оценить свойственные каждому преимущества и недостатки. В последующих разделах данная информация используется в описании соответствующих подходов к различным клиническим условиям, в которых комбинируются и объединяются различные отдельные методы для оптимизации неврологического исхода пациента. Глава заканчивается коротким обсуждением того, насколько полезным нейромониторинг считается сегодня и где потребуется больше дальнейшей работы для определения роли нейромониторинга у хирургических больных в будущем.

Модальности мониторинга

Мониторы адекватности кровотока нервной системы

Мониторинг адекватности церебрального кровотока (ЦКТ) может осуществляться двумя принципиально различными методами. Первый способ оценивает непосредственно церебральный кровоток, подразумевая, что «нормальный» кровоток адекватно обеспечивает метаболические потребности мозга. Второй способ оценивает доставку кислорода локально или глобально, подразумевая, что «нормальные» значения в месте измерения отражают адекватность кровоснабжения всей центральной нервной системы (ЦНС). Для иллюстрации ограничений, налагаемых данными предположениями, рассмотрим глобальный или полушарный ЦКТ в контексте процесса болезни пациента.

В здоровом мозге значения полушарного ЦКТ – около 50 *мл*/100 *г*/*мин*, и отражают адекватную доставку кислорода для обеспечения структурной целостности и функции. Значения менее чем 20-25 *мл*/100 *г*/*мин* связаны, прежде всего, с нарушением функции и, при дальнейшем снижении, со структурным повреждением.[1] У нейрохирургических больных структурная целостность и функция могут быть нарушены процессом болезни и анестетиками, что оказывает влияние на интерпретацию измеренного ЦКТ. ЦКТ со значением 40 *мл*/100 *г*/*мин* у пациента в барбитуровой коме после резекции артериовенозной мальформации может отражать гиперемию (так как метаболическая потребность очень низкая), в то время как такое же значение у пациента с массивным поражением мозга может отражать умеренное снижение церебрального перфузионного давления, вторично обусловленное увеличенным внутричерепным давлением.

Методы мониторинга глобального мозгового кровотока (неинвазивные)

Внутрисосудистые индикаторы. Прямое измерение ЦКТ возможно путем определения кинетики накопления или выведения, или и того и другого, внутрисосудистого индикатора методом, впервые описанным Kety и Schmidt.[2] Наиболее широко распространенная методика измерения использует введение радиоактивного изотопа ксенона (^{133}Xe), с последующим измерением выведения радиоактивности с помощью гамма-детекторов, расположенных над определенными областями мозга. В зависимости от количества датчиков этот метод может обеспечивать пространственное разрешение до 4 *см*. В здоровом мозге кровоток на различных глубинах может быть определен с раннего выведения, которое будет соответствовать высокой перфузии серого вещества коры, и с позднего выведения от низкоперфузионного более глубоко расположенного белого вещества.

К недостаткам этого метода относятся экспозиция пациента радиоактивными соединениями и необходимость размещения потенциально громоздкого оборудования датчиков, которые могут мешать проведению собственно операции в случае внутричерепного вмешательства. Локальные области гипоперфузии могут быть пропущены из-за ниже или выше лежащего адекватного кровотока – феномен, описанный как «взгляд-сквозь».[3] Несмотря на эти недостатки, выведение ^{133}Xe применялось в нескольких ведущих центрах для интраоперационного мониторинга при таких операциях, как каротидная эндатерэктомия.[4-8] К современным вариациям, основанным на том же принципе, относятся определение среднего времени транзита внутрисосудистого контрастного вещества при проведении нейровизуализации для оценки локального кровотока[7,8] и метод двойного индикатора для определения глобального ЦКТ.[9] Все эти методы имеют общее ограничение в том, что вместо непрерывного мониторинга, они предоставляют «снимок» ЦКТ во времени.*

Транскраниальная допплерография. Транскраниальная допплерография (ТКД) – метод, при котором заключение о ЦКТ делается на основе измерения скорости кровотока по магистральным артериям мозга. ТКД-датчик передает импульсы ультразвуковых волн через тонкую височную кость, в виде варианта импульсно-волнового допплеровского метода, с которым анестезиологи могут быть знакомы из эхокардиографии. Когда эти звуковые волны отражаются от красных кровяных телец обратно в направлении ТКД-датчика, скорость отраженных волн изменяется, так как клетки крови сами по себе движутся по направлению к датчику или обратно от него. Этот феномен известен как «допплеровское смещение» и напрямую связан со скоростью кровотока и направлением движения клеток крови. Скорость кровотока выше во время систолы и в центре сосуда и ниже во время диастолы и вблизи сосудистой стенки. ТКД записывает спектр скоростей кровотока, контур которого схож с рисунком артериальной волны. Данные принципы проиллюстрированы на Рис. 46-1.

ТКД-исследование во время операции наиболее просто и часто проводится путем постоянного мониторинга кровотока в средней мозговой артерии с целью выявления значимых изменений его скорости или наличия частиц эмболов. В качестве диагностического исследования в дополнение к средней мозговой артерии, через височное костное окно могут быть исследованы передняя мозговая, передняя соединительная, задняя мозговая и задняя соединительная артерии. Также могут быть исследованы основная, глазная и внутренняя сонная артерии через затылочное отверстие (датчик располагают сзади на согнутой шее) (основная артерия), через закрытое веко (используя сниженную энергию ультразвука) (глазная артерия) и у угла нижней челюсти (внутренняя сонная артерия). К важному ограничению ТКД относится тот факт, что бóльшая часть исследования проводится через

* Т.е. по сути эти методы не являются мониторинговыми модальностями *(Прим. ред. пер.)*

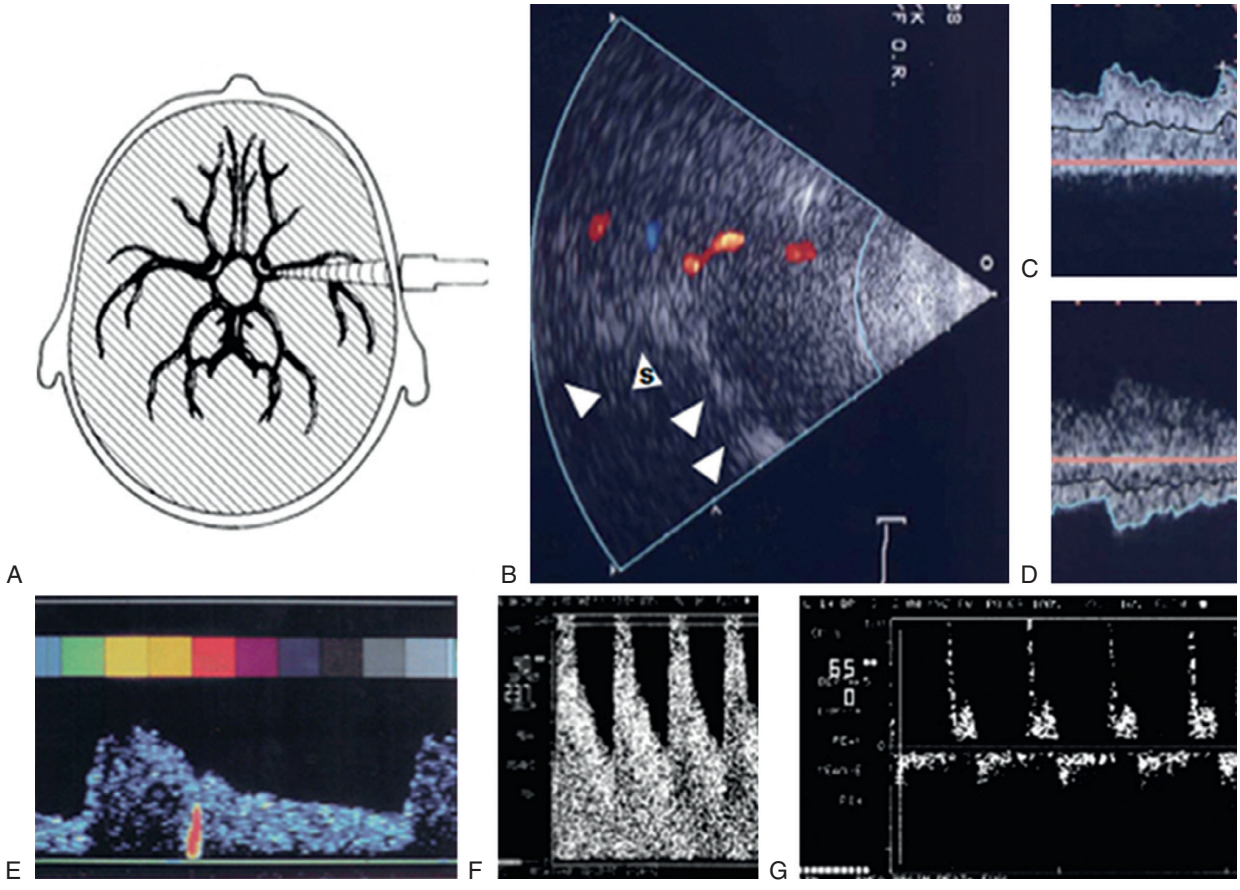


Рис. 46-1 **A**, Транскраниальный допплеровский мониторинг выполняется путем инсонации артерий основания мозга сквозь тонкий участок височной кости. **B**, При выполнении визуализационным датчиком могут быть видимы некоторые внутричерепные структуры, такие как ножки мозга (*белые треугольники*) или селлярный комплекс (*белый треугольник, обозначенный «S»*). Допплеровские сигналы происходят из правой средней, правой передней и левой передней мозговых артерий. **C**, Нормальный допплеровский спектр, полученный от средней мозговой артерии. **D**, Допплеровский контур бифуркации терминального участка внутренней сонной артерии, где она разветвляется на среднюю мозговую артерию (кровоток по направлению к датчику) и переднюю мозговую артерию (кровоток от датчика). Такой сигнал кровотока может быть получен при ориентации датчика, как показано на **A**. **E-G**, Примеры трех клинических применений транскраниального допплера. **E**, Эмболы высоко эхогенны и выглядят как транзиторные сигналы с высокой энергией (HITS). На звуковом выходе эти эмболы легко определяются как короткие щелчки или чириканье. **F**, Допплеровский контур средней мозговой артерии у пациента с выраженным вазоспазмом после аневризматического субарахноидального кровоизлияния (ср. с **C**). **G**, Транскраниальное Допплеровское исследование при остановке внутричерепного кровообращения. Краткий систолический приток с последующим ретроградным кровотоком во время диастолы

височную кость, которая может быть достаточно толстой, чтобы препятствовать адекватному проведению исследования у 10-20% пациентов.[10,11]

Для наличия прямой связи между измеренной с помощью ТКД скоростью кровотока и ЦКТ должны быть допущены два интуитивных и вероятных, но окончательно не доказанных предположения. Первое – что скорость кровотока напрямую связана с кровотоком, только если диаметр артерии, на которой измеряется скорость кровотока, и угол допплеровского датчика остаются неизменными. С практической точки зрения сложность с этим допущением заключается в нахождении способа крепления датчика таким образом, чтобы предупредит.е.о смещение или движение во время мониторинга. Второе допущение требует, чтобы ЦКТ в артериях основания мозга был напрямую связан с корковым ЦКТ. Так как ТКД – мониторинг обычно в основном проводится на средней мозговой артерии, это допущение может быть неверным при достаточном коллатеральном кровотоке по лептоменингеальным коллатералям от территорий передней и задней мозговых артерий. Несмотря на то, что эти два допущения ограничивают полезность ТКД в качестве автономного монитора ЦКТ, изменения скорости кровотока, наблюдаемые в типичных областях применения (рассмотрены далее), достаточно велики, чтобы давать полезную клиническую информацию.

Более важно то, что ТКД является единственным методом непрерывного нейромониторинга, который обеспечивает раннюю диагностику гиперперфузии и количества эмболов, попадающих в мозг на разных этапах операции. В силу их высокой эхогенности, эмболы появляются в ТКД-спектре в виде высокоинтенсивных транзиторных сигналов (HITSs) (см. Рис. 46-1) и легко идентифицируются как короткие щелчки или чириканье на фоне допплеровского звука.

Насыщение кислородом крови луковицы яремной вены. Степень экстракции кислорода органом можно мониторировать путем исследования насыщения кислородом смешанной венозной крови, вытекающей из данного органа. В случае головного мозга считается, что насыщение кислородом крови, полученной из луковицы яремной вены ($Sjvo_2$), отражает степень экстракции кислорода и баланс между доставкой кислорода в мозг и его потреблением. Для мониторинга $Sjvo_2$ оптоволоконный катетер под флюороскопическим контролем вводят ретроградно

в яремную луковицу через внутреннюю яремную вену. Оптоволоконный кабель испускает ближний инфракрасный свет и регистрирует отраженный по направлению к катетеру свет методом, известным как «отраженная оксиметрия». Так как ближний инфракрасный свет может распространяться в ткани на несколько сантиметров и в основном поглощается гемоглобином, возможно определить насыщенность кислородом окружающей ткани (например, яремной венозной крови). Для минимизации примесей экстракраниальной венозной крови решающим является правильное расположение кончика оптоволокна. Для снижения риска осложнений мониторинг обычно проводят только с одной стороны.

Для правильной интерпретации значений и трендов $SjvO_2$ следует иметь в виду несколько теоретических ограничений данного метода. Несмотря на то, что через яремные вены осуществляется отток почти всей крови из мозга, внутричерепное смешивание венозной крови является неполным, в результате чего могут возникать различия между измерениями слева и справа. Через доминантную яремную вену (например, правую для большинства пациентов) происходит отток преимущественно корковой венозной крови, в то время как через контрлатеральную яремную вену осуществляется отток в большей степени с подкорковых структур.[12] (На самом деле это только одна из точек зрения на формирование венозного оттока из полости черепа. Есть две: правая внутренняя яремная вена дренирует кровь от всех структур правого полушария; или имеет место частичное смешивание – 75% ипси- и 25% контралатерального полушария*. Несмотря на такие регионарные различия, $SjvO_2$ должен считаться монитором общей церебральной оксигенации, так как неадекватная перфузия ограниченной области мозга может не приводить к снижению значений $SjvO_2$ ниже нормального диапазона от 55% до 75%. Из-за того, что $SjvO_2$ отражает баланс между поступлением и потребностью, интерпретация абсолютных значений $SjvO_2$ должна проводиться с учетом клинических условий.**

Церебральная оксиметрия. Церебральная оксиметрия – неинвазивная техника, которая, как и мониторинг $SjvO_2$, использует отраженную оксиметрию для измерения насыщения кислородом тканей под датчиком. Обычно, два датчика прикрепляют ко лбу с 2-х сторон. Свет проходит не только через части передней области мозга, но и также через вышележащие кости черепа и кожу. Серьезное значение имеет контаминация оксиметрического сигнала экстракраниальными источниками крови, однако использование двух воспринимающих диодов на разном расстоянии от источника света в пределах одного датчика и корректировка алгоритма оксиметра могут минимизировать эту проблему.[13,14]

Так как от двух третей до четырех пятых объема церебральной крови составляет венозная кровь, церебральная оксиметрия преимущественно определяет «локальное венозное кислородное насыщение».[15] Можно предположить, что в условиях церебральной ишемии значения оксиметрии снижаются вследствие увеличения экстракции кислорода задолго до нарушения функции или возникающего в результате стойкого нейронального поражения. Простота использования и хорошая осведомленность о принципах коррекции снижения системного смешанного венозного насыщения сделали церебральную оксиметрию популярным монитором при операциях, которые потенциально приводят к снижению кровотока по сосудам головы. Однако, при таких процедурах существует ряд важных ограничений в использовании церебральной оксиметрии. Во-первых, заключение об адекватности глобальной церебральной перфузии делается на основе измерений с передней области мозга. Во-вторых, нормативные данные, основанные на нормальных значениях, или ожидаемых изменениях церебральной оксиметрии, в основном отсутствуют, хотя, предоперационное наложение датчиков позволяет начать оценку тренда в связке с базовой оценкой неврологического статуса.

Пример того, какую роль играют эти ограничения, показан в исследовании по использованию церебральной оксиметрии во время 100 каротидных эндатерэктомий у бодрствующих пациентов.[16] Церебральная оксиметрия позволила идентифицировать 97,4% пациентов с адекватным ЦКТ, на что указывало отсутствие клинических симптомов. Монитор часто указывал на неадекватный ЦКТ, определяемый как 20% снижение церебрального насыщения кислородом относительно базового состояния, определенного перед наложением зажима, хотя у пациента отсутствовали клинические симптомы недостаточного ЦКТ. Доля ложноположительных результатов в 66,7% может просто иллюстрировать тот факт, что экстракция кислорода увеличивается перед тем, как нарушается функция. Реальная проблема состоит в том, что для большой популяции пациентов нижняя граница приемлемого регионарного насыщения кислородом неизвестна.[17] Это значение может различаться от пациента к пациенту, а добавление анестетиков, влияющих на мозговой метаболизм, может еще больше исказить картину.

Мониторинг кровотока на тканевом уровне (инвазивный)

Мониторинг на тканевом уровне мозга по определению является инвазивным. Все мониторы, имеющиеся в настоящее время в клиническом или научном использовании, имплантируют через трепанационное отверстие, вводят в белое вещество или в желудочковую систему и обычно, фиксируют болтом для стабилизации. Все они разделяют общий 1-2% риск кровотечения, инфицирования или ишемии вследствие процедуры имплантации.[18] Вторым общим свойством является их ограниченное пространственное разрешение (т.е. каждый датчик контролирует только ограниченную, близлежащую область мозга). Когда эти мониторы были впервые созданы, велись немалые дебаты относительно оптимального расположения устройства с таким ограниченным пространственным разрешением. На основе сегодняшнего понимания того, насколько вторичные неврологические повреждения влияют на окончательный исход, растет согласие в том, что тканевой мониторинг лучше всего проводить в морфологически и функционально нормальной ткани, являющейся частью пенумбры или уязвимой области интереса.[19-21] В условиях субарахноидального кровоизлияния размещение датчика кровотока в ткани мозга, снабжаемой несущей

* См. А.Ю. Лубнин, А.В. Мошкин «Катетеризация внутренней яремной вены для оценки церебрального метаболизма: Правая или левая сторона?» Анест. и Реан. 1997 №2. с. 50-52. К сожалению, исключительно широкая вариабельность формирования венозного оттока из полости черепа делает процесс выбора до*мин*антной внутренней яремной вены для катетеризации практически непредсказуемым. Возможно использование компрессионного теста при наличии датчика ВЧД – компрессия какой из внутренних яремных вен вызывает большее повышение ВЧД и указывает на ее до*мин*антность *(Прим. ред. пер.)*

** Именно поэтому мониторинг $SjvO_2$ предпочтителен при обширных церебральных катастрофах (*Прим ред.*)

аневризму артерией, не гарантирует, но максимально увеличивает шансы на раннее обнаружение вазоспазма.

Два из существующих тканевых мониторов были достаточно усовершенствованы для того, чтобы получить широкое клиническое использование. Они представляют два принципиальных способа оценки адекватности кровотока – определение ЦКТ с помощью мониторинга термальной диффузии и оценка доставки кислорода путем мониторинга парциального давления кислорода (Po_2) в ткани.

Мониторинг церебрального кровотока с помощью термальной диффузии. Мониторинг ЦКТ с помощью термальной диффузии основан на идее, что скорость, с которой тепло рассеивается в ткани, зависит от теплопроводных свойств ткани и кровотока в этой области. Так как теплопроводные свойства остаются неизменными, изменения в рассеивании тепла отражают изменения кровотока и могут быть выражены количественно в стандартных единицах измерения ЦКТ, таких как *мл*/100 *г*/*мин*. На практике датчик состоит из тонкого катетера с двумя термисторами, размещенными на расстоянии в 5 *мм* друг от друга (Рис. 46-2). При вводе катетера оба термистора располагают в субкортикальном белом веществе. Проксимальный, или пассивный термистор измеряет температуру мозга, в то время как дистальный, или активный термистор нагревается на 2°*C* выше температуры, измеренной пассивным термистором. Мощность, требуемая для поддержания разницы в температуре в 2°*C*, прямо пропорциональна ЦКТ. Начальная скорость распространения теплового поля используется для установления фиксированного проводящего компонента передачи тепла.

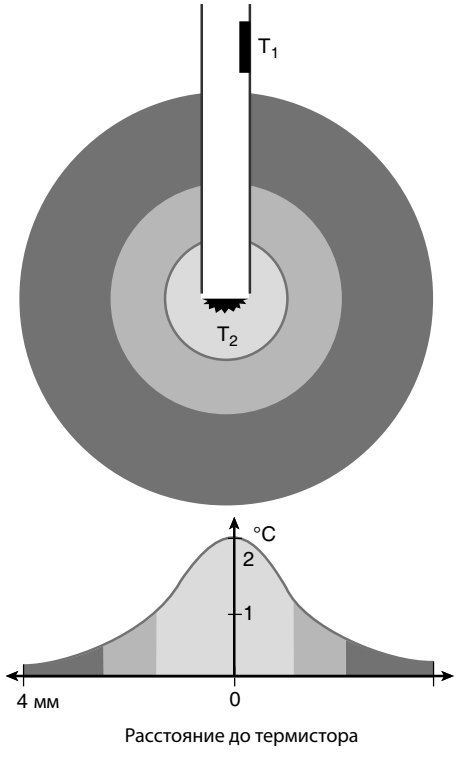


Рис. 46-2 Измерение церебрального кровотока методом термальной диффузии. Датчик размещен в подкорковом белом веществе. Он состоит из пассивного термистора (T_1), который измеряет температуру мозга и расположен вне области, находящейся под воздействием активного термистора. Активный термистор (T_2) нагрет до температуры на 2°C выше температуры мозга. Количество энергии, требуемое для поддержания этого увеличения температуры, пропорционально мозговому кровотоку

Высокая производительность данной технологии подтверждена при сравнении с ксеноновой компьютерной томографией (КТ) у пациентов с повреждением мозга, и она хорошо работала в широком диапазоне значений ЦКТ при гиперкапнии, гипервентиляции и остановке сердца на модели овцы.[22] При постоянном клиническом использовании у датчика появляется некоторое смещение и он повторно калибруется через регулярные интервалы.[23] Если пассивный термистор показывает температуру мозга 39,1°*C*, измерение автоматически приостанавливается для того, чтобы избежать термического повреждения тканей. Из-за того, что лихорадка является частым осложнением, особенно у пациентов с грубым поражением мозга, реальным ограничением данной технологии может быть невозможность мониторинга во время фебрильных эпизодов.

Мониторинг тканевого парциального давления кислорода. Локальный мониторинг тканевого Po_2 основан на применении кислород-чувствительного электрода, впервые описанного Clark.[24] Диффузия молекул кислорода через кислород-проницаемую мембрану в электролитный раствор приводит к возникновению электрического тока пропорционально к Po_2. Доступные в настоящее время электроды, на основе катетеров обеспечивают стабильные условия записи на протяжении длительного периода. Аналогично датчикам регионарного ЦКТ они размещаются в субкортикальном белом веществе.

Большая часть данных об уровнях кислорода в тканях мозга ($P_{Br}O_2$) получена из исследований пациентов с черепно-мозговой травмой. Сравнение со стабильным ксеноновым КТ для исследования ЦКТ показывает хорошую корреляцию между $P_{Br}O_2$ и ЦКТ.[25,26] Подобным образом, изменения $P_{Br}O_2$ во времени после травматического повреждения мозга напоминают изменения ЦКТ.[27,28] Критики данной технологии приводят аргументы, что на показатели $P_{Br}O_2$ значительно влияет парциальное давление артериального кислорода (Pao_2) и, что они являются просто усовершенствованными индикаторами качества вентиляции пациента. Это мнение подтверждается наблюдением того, что увеличение фракции вдыхаемого кислорода (FIO_2) приводит к увеличению $P_{Br}O_2$, но, возможно, оно является чересчур упрощенным.[29] Исследования с одновременным микродиализом показали, что увеличение FIO_2 приводит не только к увеличению $P_{Br}O_2$, но и к снижению уровня лактата в ткани, что предполагает реальное улучшение состояния метаболизма непосредственно ткани мозга.[30,31]

Методы мониторинга функционального состояния нервной системы

К наиболее широко используемым методам мониторинга функционального состояния относятся электроэнцефалография (ЭЭГ), сенсорные вызванные потенциалы (СВП), моторные вызванные ответы и электромиография (ЭМГ). ЭЭГ представляет собой поверхностную (скальповую) регистрацию суммации возбуждающих и ингибиторных постсинаптических потенциалов, спонтанно генерируемых пирамидными клетками коры головного мозга. Эти сигналы очень малы, и каждый записывающий электрод регистрирует только информацию непосредственно под электродом. Мониторинг ЭЭГ

обычно направлен на одно или более из четырех периоперационных применений.

Во-первых, ЭЭГ используется для выявления недостаточного кровоснабжения коры головного мозга, обусловленного снижением кровотока, индуцированным операцией либо анестезией, либо ретракцией мозговой ткани. Во-вторых, ЭЭГ может использоваться для управления индуцированным анестезией снижением метаболизма мозга в ситуации снижения ЦКТ или при лечении высокого внутричерепного давления, когда желательно снижение ЦКТ и внутричерепного объема крови. В-третьих, ЭЭГ может использоваться для прогноза неврологического исхода после инсульта мозга. Наконец, ЭЭГ может использоваться для оценки глубины гипнотического состояния пациента в условиях общей анестезии (см. Гл. 39).

Более чем 50-летний опыт мониторинга ЭЭГ позволил установить многие известные корреляции ЭЭГ-паттернов с клиническими состояниями нормальной и патологической коры головного мозга. Электроэнцефалографист может точно идентифицировать состояния бодрствования, нарушения сознания, судорожную активность, стадии сна и кому. При отсутствии значительных изменений в технике анестезии электроэнцефалографист может также точно идентифицировать недостаточную доставку кислорода в мозг (вследствие либо гипоксии, либо ишемии). С использованием высокоскоростного компьютерного анализа ЭЭГ и статистических методов ЭЭГ-паттерны в континууме от состояния бодрствования до глубокой анестезии, становятся за некоторыми исключениями, гораздо более понятными. К тому же компьютерные достижения сделали возможной высокоскоростную математическую обработку ЭЭГ-сигнала для представления данных в виде трендов, более удобном для использования в хирургическом или анестезиологическом мониторинге.

Вызванные потенциалы представляют собой электрическую активность, генерируемую в ответ на сенсорный или моторный стимул. Измерения вызванных ответов могут быть выполнены в различных точках по ходу участвующего в их генерации нервного пути. Вызванные ответы обычно меньше по амплитуде, чем любая другая электрическая активность, генерируемая близлежащей тканью (мышцей или мозгом), и легко могут быть скрыты другими биологическими сигналами. В случае сенсорных вызванных ответов для выделения вызванного потенциала из окружающих биологических сигналов требуются повторные регистрации и сложные методы электронной суммации и усреднения. Моторные вызванные ответы обычно имеют большую амплитуду и, как правило, не требуют усреднения.

Сенсорные вызванные ответы являются наиболее распространенным видом вызванных потенциалов, используемых в интраоперационном мониторинге. За последние два десятилетия было проведено значительное количество исследований по интраоперационному использованию моторных вызванных потенциалов (МВП). Рутинное использование МВП мониторинга растет, хотя оно все еще не является широко распространенным. Существуют три основных вида сенсорных вызванных потенциалов: соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП), акустические стволовые вызванные потенциалы (АСВП) и зрительные вызванные потенциалы (ЗВП).

ССВП получают путем электрической стимуляции периферического (или иногда черепно-мозгового) нерва. Ответы могут быть записаны проксимально над стимулируемым нервом, спинным мозгом и корой головного мозга. Зарегистрированные ответы позволяют оценить функционирование периферического нерва, задних и латеральных путей спинного мозга, небольшой части ствола головного мозга, вентрального постеролатерального ядра таламуса, таламокортикальной радиации и части сенсорной коры. АСВП обычно возникают в ответ на серию высокочастотных, громких щелчков, подаваемых непосредственно в наружный слуховой проход. Ответы обычно записывают с помощью электродов, прикрепленных к скальпу, хотя также может использоваться и более инвазивная прямая регистрация со слуховых структур и нервов. АСВП позволяют оценить функцию непосредственно акустического аппарата; VIII-го черепно-мозгового нерва кохлеарного ядра небольшой области рострального отдела ствола мозга нижнего четверохолмия и слуховой коры. ЗВП возникают в ответ на стимуляцию сетчатки вспышкой. Регистрация осуществляется с кортикально расположенных электродов и позволяет оценивать зрительные пути от зрительного нерва до затылочной коры.

МВП-ответы обычно получают путем транскраниальной подачи серии электрических стимулов. Ответы регистрируют в разных точках по ходу спинного мозга, с периферического нерва и с иннервируемой им мышцы. Электрические стимулы для активации моторных путей также могут подаваться на уровне спинного мозга, но этот метод стимуляции является дискутабельным (см. ниже) на основе исследования, предполагающего, что ответ в том виде как он регистрируется в настоящее время, в лучшем случае является смешанным, а в худшем – преимущественно сенсорным ответом. Также могут применяться магнитные стимулы транскраниально или на уровне спинного мозга, но применение магнитной стимуляции гораздо менее распространено, чем электрической, в первую очередь из-за технических проблем, которые включают в себя фиксацию магнитного стимулятора к пациенту с целью избежать смещения подаваемого магнитного поля, которое может существенно повлиять на результаты. С помощью МВП оценивается сохранность нисходящего моторного пути через внутреннюю капсулу, ствол, спинной мозг, периферический нерв и, наконец, собственно мышцу. Возможность регистрации МВП у ряда пациентов с церебральным параличом указывает на то, что на основе МВП невозможно сделать вывод о нормальной функциональной организации моторной коры.

Электроэнцефалограмма

Общие представления о необработанной электроэнцефалограмме. ЭЭГ возникает в результате суммации возбуждающих и тормозных постсинаптических потенциалов, генерируемых в сером веществе коры. Так как сигнал ЭЭГ генерируется только постсинаптическими потенциалами и имеет гораздо меньшую амплитуду, чем потенциалы действия, записываемые в проекции нервов или сердца, следует соблюдать крайнюю осторожность при наложении электродов для обеспечения надлежащего их размещения и превосходного контакта с кожей, чтобы избегать существенной потери сигнала. В качестве альтернативы, если необходимо использование стерильного электрода вблизи оперативного поля, могут применяться субдермальные игольчатые электроды. При размещении электродов непосредственно на поверхности мозга (электрокортикография) импеданс минимизируют путем плотного контакта электрода и насыщения данной области электролитным раствором.

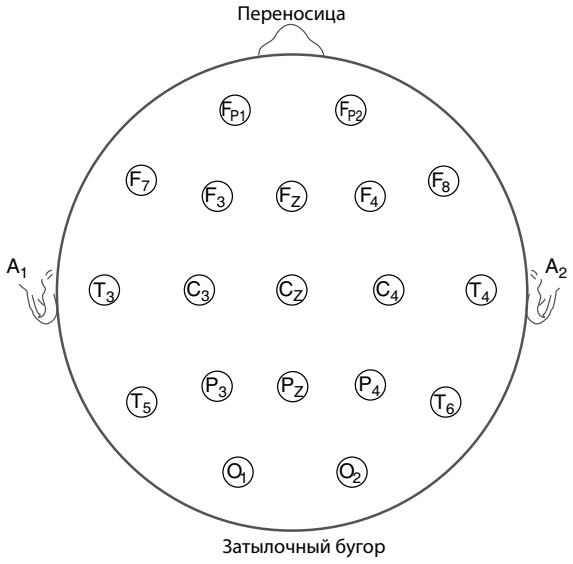


Рис. 46-3 Международная система 10-20 размещения электродов для записи электроэнцефалограммы и сенсорных вызванных потенциалов. *(Из Hughes JR: EEG in Clinical Practice, 2nd ed. Newton, MA, Butterworth–Heinemann, 1994.)*

ЭЭГ-электроды обычно размещают в соответствии с системой координат, которая соотносит поверхностную анатомию головы с подлежащими корковыми областями мозга. Схема наложения записывающих электродов называется монтажом. Использование стандартного записывающего монтажа дает возможность локализации сигналов, продуцируемых мозгом, разработки нормативных паттернов ЭЭГ и сравнения записей ЭЭГ, проведенных в разное время. Стандартная «карта» ЭЭГ обозначается как система размещения ЭЭГ-электродов 10-20 (Рис. 46-3). Эта система представляет собой симметричный порядок размещения скальповых электродов в соответствии с системой, основанной на расстоянии от основания носа до затылочного бугра и от пред козелковых костных углублений, связанных с обоими височно-верхнечелюстными суставами. На основе 10% или 20% этих расстояний систематически размещают записывающие электроды поверх лобной (F), теменной (P), височной (T) и затылочной (O) областей на расстояниях, увеличивающихся от средней линии. Левосторонним электродам присваивают нечетные числовые обозначения, правосторонним присваивают четные числовые обозначения. Увеличение числа указывает на увеличение расстояния от средней линии. Электроды на средней линии обозначаются индексом «z». В стандартной диагностической ЭЭГ используется как минимум 16 каналов информации,[32] в то время как для интраоперационных регистраций сообщается об использовании от 1 до 32 отдельных каналов.

Во время операции ЭЭГ чаще всего записывают с электродов, размещенных на скальпе. Записи также могут быть выполнены с электродов, размещенных на поверхности мозга (электрокортикография), или с микроэлектродов, размещенных транскортикально для регистрации с отдельных нейронов (например, при операции по поводу болезни Паркинсона).[33,34] Сигнал ЭЭГ описывают, используя три основных параметра: амплитуду, частоту и время. Амплитуда – это размер или вольтаж записанного сигнала, и обычно он находится в диапазоне от 5 до 500 *мкВ* (в сравнении с от 1-2 *мВ* сигнала электрокардиограммы). Из-за того, что нейроны необратимо утрачиваются во время нормального процесса старения, амплитуда ЭЭГ снижается с возрастом. Частоту можно рассматривать просто как количество осцилляций сигнала или пересечений нулевой линии вольтажа в секунду. Время – это длительность отрезка сигнала; оно непрерывно в реальном времени при стандартной бумажной или цифровой ЭЭГ, но в случае обработанной ЭЭГ оно представляет собой отрезок эпохи анализа (см. ниже).

Нормальная электроэнцефалограмма. Нормальные паттерны, наблюдаемые в ЭЭГ, различаются у здоровых индивидуумов, но являются достаточно устойчивыми для точного распознавания нормальных и патологических паттернов. Обычный основной ритм у бодрствующего пациента лежит в бета диапазоне (>13 *Гц*). Этот высокочастотный и обычно низкоамплитудный сигнал характерен для активно бодрствующего мозга и может быть зарегистрирован со всех областей. При закрытии глаз появляется сигнал более высокой амплитуды с частотой альфа диапазона (от 8 до 13 *Гц*), лучше всего видимый в затылочной области (Рис. 46-4). Этот паттерн покоя «закрытых глаз» является основным исходным паттерном бодрствования, используемым при описании эффектов анестетиков на ЭЭГ. Когда возникают события, приводящие к тому, что мозг продуцирует более высокие частоты и амплитуды, паттерн ЭЭГ описывается как «активация», а когда продуцируются более низкие частоты (тета = от 4 до 7 *Гц* и дельта = < 4 *Гц*), паттерн ЭЭГ описывается как «депрессия». ЭЭГ спящего пациента может в разное время содержать все эти частоты. Во время глубокого естественного сна появляются более медленные ритмы вместе с «сонными веретенами» (Рис. 46-5), а во время поверхностного сна или сна быстрых движений глаз (БДГ), ЭЭГ становится активированной и на ЭЭГ появляется ЭМГ глазодвигательных мышц.

В нормальной ЭЭГ у бодрствующего или спящего пациента паттерны, записанные с соответствующих электродов на каждом полушарии, симметричны по частоте и амплитуде. Они предсказуемы, если клинические состояния известны, а заостренные (эпилептические) потенциалы отсутствуют. В большинстве случаев нормальные паттерны ЭЭГ связаны с нормальным функционированием мозга у бодрствующего и находящегося под анестезией пациента.

Патологическая электроэнцефалограмма. Общие характеристики «патологической» ЭЭГ включают в себя асимметрию сигнала, записанного с соответствующих электродов на каждом полушарии по частоте, амплитуде, или и тому и другому, и паттернов амплитуд и частот, непредсказуемых или не ожидаемых в нормальной записи. Эти патологические паттерны отражают анатомические или метаболические нарушения в подлежащем мозге. Регионарная асимметрия может наблюдаться при опухолях, эпилепсии, ишемии или инфаркте мозга. Эпилепсию можно распознать по высоко вольтажным спайкам или медленным волнам, в то время как ишемия мозга проявляется на ЭЭГ, в первую очередь, в виде замедления ЭЭГ с сохранением вольтажа. Последующее замедление и снижение амплитуды появляется по мере того, как ишемия становится более выраженной. Факторы, влияющие на весь мозг целиком,

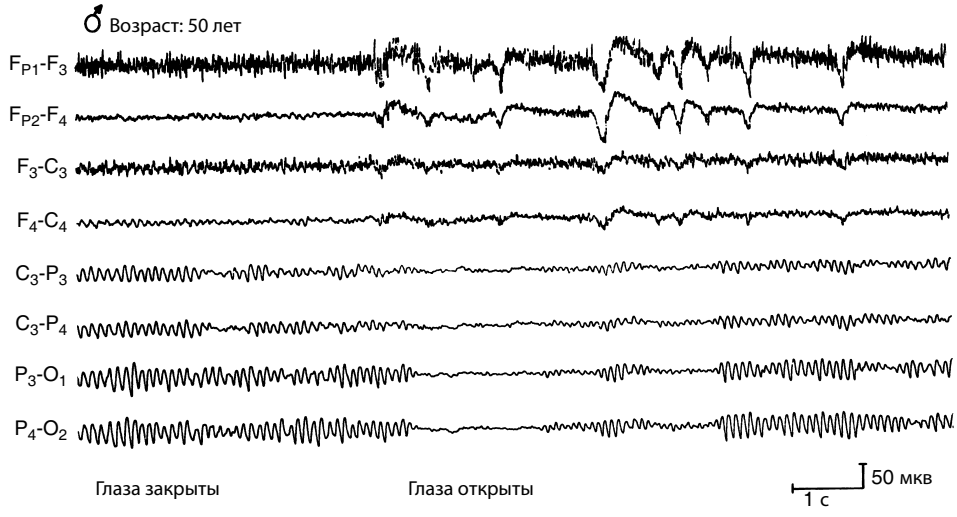


Рис. 46-4 Можно наблюдать исчезновение и возврат α-активности при открытии и закрытии глаз. Высокоамплитудные спайки являются мышечными артефактами

могут приводить к возникновению симметричных нарушений сигнала. Идентификация патологических паттернов в фоновой ЭЭГ очень важна, хотя иногда является достаточно сложной в конкретной клинической ситуации. Многие из нормальных изменений фоновой активности, обусловленные анестетиками, схожи с патологическими паттернами, вызванными ишемией или гипоксией. Контроль техники анестезии очень важен при использовании ЭЭГ для клинического мониторинга нервной системы.

Общие представления об обработанной электроэнцефалограмме. Интерпретация стандартной бумажной ЭЭГ является и наукой, и искусством. До последней четверти XX в. при интраоперационном мониторинге использовалась бумажная ЭЭГ, и специалист полагался на запоминние ее исходного состояния и на опыт, чтобы определить появление значимых изменений ЭЭГ. Этот способ качественной оценки использовался из-за невозможности математического описания кривой во временном отрезке таким образом, чтобы эта информация имела практическое применение. Резкое усовершенствование компьютерной техники по скорости и размеру сделало возможной и обычно используемой цифровую обработку сигнала в режиме реального времени.

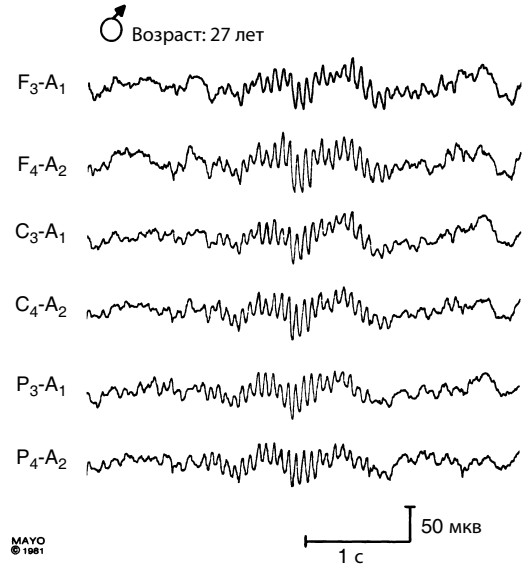


Рис. 46-5 В центре показаны характерные сонные веретена нормального сна

При переходе от сырой необработанной ЭЭГ к обработанной ЭЭГ возникают многочисленные ограничения. Во-первых, во многих случаях артефакт преобразуется вместе с нужным сигналом, что приводит к вполне правдоподобному отображению обработанной ЭЭГ, которая фактически является некорректной. Во-вторых, стандартный 16-тиканальный ЭЭГ-монтаж предоставляет больше информации, чем может быть на практике проанализировано и отображено большинством мониторов обработанной ЭЭГ, и, возможно, даже больше, чем требуется для рутинного интраоперационного использования. У большинства доступных приборов обработанной ЭЭГ, применяемых анестезиологами, используются четыре или менее каналов информации – с выводом максимум по два канала с каждого полушария. Приборы для обработанной ЭЭГ обычно позволяют контролировать меньшую территорию мозга, чем стандартная 16-ти канальная ЭЭГ. В третьих, некоторые интраоперационные изменения являются односторонними (например, регионарная ишемия, вследствие наложения зажима на сонную артерию), а некоторые билатеральными (например, депрессия ЭЭГ, обусловленная болюсным введением анестетика). Отображение активности обоих полушарий необходимо для отличия односторонних изменений от двусторонних. Требуется соответствующее количество отведений с обоих полушарий. В самых ранних исследованиях, валидизировавших интраоперационный ЭЭГ-мониторинг, использовался непрерывный визуальный контроль 16-32-канальной аналоговой ЭЭГ опытным электроэнцефалографистом, – и такой мониторинг был признан золотым стандартом[35,36] Однако не было проведено соответствующих исследований на основе многочисленного использования и операций по сравнению обработанной ЭЭГ с меньшим числом каналов с данным золотым стандартом, хотя ограниченные данные по использованию мониторинга преобразованной ЭЭГ при операциях на сонных артериях, предполагают, что 2-х или 4-х канальные приборы позволили бы выявить наиболее значимые изменения,[37,38] при условии, что электроды размещены надлежащим образом поверх бассейнов так называемого «водораздельного» кровоснабжения.*

* Этот тер*мин* «watershed zones» используется для обозначения зон мозга, где кровообращения осуществляется из концевых артерий, не имеющих коллатералей, которые наиболее подвержены ишемическому повреждению *(Прим. ред. пер.)*

Приборы. В настоящее время используются два основных вида обработки ЭЭГ: анализ мощности и биспектральный анализ. Анализ мощности использует преобразование Фурье для конвертации цифрового сигнала исходной ЭЭГ в составные гармонические волны идентифицируемой частоты и амплитуды. Данные исходной ЭЭГ, которые представляют собой график зависимости вольтажа от времени, преобразуются в график зависимости частоты и амплитуды от времени. Многие коммерческие ЭЭГ-аппараты преобразованной ЭЭГ выводят мощность (квадрат вольтажа или амплитуды) в виде функции частоты и времени. Эти мониторы выводят данные в двух общих форматах, либо сжатом спектральном массиве, либо спектральной плотности массива. В случае сжатого спектрального массива, частота выводится по оси x, а мощность по оси y, при этом высота кривой равна мощности данной частоты. Время выводится по оси z. Трассы накладываются друг на друга с размещением наиболее поздней информации спереди (Рис. 46-6). Спектральная плотность массива также отображает частоту по оси x; время выводится по оси y, а мощность отражается плотностью точек по каждой частоте. Каждый формат отображения предоставляет одни и те же данные, и выбор зависит от предпочтений пользователя.

Многие из изменений, которые появляются во время анестезии и операции, отражаются в виде изменений амплитуды, частоты или и того и другого. При адекватном и достаточном количестве контролируемых каналов эти изменения могут быть четко видны на этих отображениях. Анализ мощности много лет применялся клинически в качестве диагностического инструмента при процедурах с высоким риском интраоперационной церебральной ишемии, таких как каротидная эндатерэктомия и кардиопульмональное шунтирование (КПШ). Доказано, что при использовании достаточного количества каналов анализ мощности является чувствительным и надежным инструментом контроля в руках опытного оператора. Кроме того, параметры анализа мощности были исследованы в качестве мониторов глубины анестезии.[39-42] Несмотря на то, что ранние попытки использования параметров, полученных из анализа мощности для оценки глубины анестезии были в основном безуспешными, в настоящее время те же самые параметры используются в разной степени с гораздо большим успехом в составе различных алгоритмов (включая BIS (биспектральный индекс) и PSI (индекс состояния пациента) для измерения гипнотических состояний.

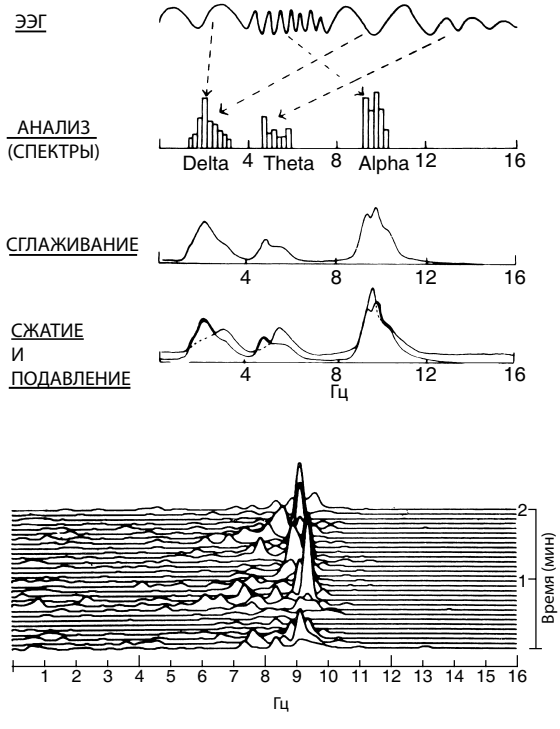


Рис. 46-6 Схема метода, используемого для генерации сжатого спектрального массива. На примере внизу рисунка показан сжатый спектр α-ритма здорового испытуемого. *(Из Stockard JJ, Bickford RG: The neurophysiology of anaesthesia. In Gordon E [ed]: A Basis and Practice of Neuroanesthesia. New York, Elsevier, 1981, p 3.)*

Период регистрации данных. Время является важным фактором в случае обработанной ЭЭГ. Стандартная бумажная или цифровая ЭЭГ непрерывна в реальном времени. Преобразованная ЭЭГ осуществляет выборку данных в заданный временной период (эпоху), преобразует их и отображает информацию в различных форматах. Существует взаимосвязь между длиной эпохи и спектральным разрешением. При выборе эпохи большой длины кривая может быть точно описана, но время, требуемое для обработки данных, велико и не является реальным временем. При выборе короткого отрезка данных, анализ может быть выполнен близко к реальному времени, но выбранная для анализа эпоха может не быть репрезентативной для всей кривой (например, состояния пациента). Также может быть недостаточно точек данных для адекватного преобразования Фурье. Эта проблема, по отношению к применению интраоперационной ЭЭГ в анализе глубины анестезии, была исследована Levy.[43] Большая эпоха может приводить к меньшей вариабельности между эпохами и давать возможность более точного описания частоты и мощности; однако эпоха большей длины увеличивает задержку перед тем, как новая информация обрабатывается и отображается, снижая объем и своевременность информации, доступной для принятия клинических решений. В исследовании эпох анализа ЭЭГ от 2 до 32 *с* Levy[43] пришел к выводу, что для общей анестезии подходят 2-хсекундные эпохи анализа. Многие коммерчески доступные устройства используют 2-х секундную длину эпохи, обновляемую через различные заданные пользователем интервалы. С использованием более совершенных и быстрых компьютеров стал доступен непрерывный мониторинг 2-х секундных и в настоящее время даже более длительных эпох анализа.

Вызванные потенциалы

Основные представления, общие для всех модальностей. Сигналы ЭЭГ предоставляют информацию о корковой функции, но практически не дают информации о субкортикальных нервных путях, имеющих решающее значение для нормальной неврологической функции. В течение последних 25 лет интраоперационный мониторинг СВП приобрел высокую популярность, потому что он предоставляет возможность контроля функциональной целостности сенсорных путей у пациента под наркозом при хирургических процедурах, подвергающих опасности данные пути. Так как моторные пути часто примыкают анатомически к сенсорным путям или получают кровоснабжение от тех же сосудов, вывод о функциональном состоянии моторных путей может быть получен, хотя и не идеально, на основе состояния функции сенсорных путей. В настоящее время в идеале для получения прямой информации о состоянии моторных путей совместно с СВП проводят мониторинг МВП.

Сенсорные вызванные потенциалы. СВП представляют собой электрические реакции ЦНС, записываемые с разных точек по ходу сенсорного пути, включая кору головного мозга, в ответ на электрические, акустические или зрительные стимулы. Из-за очень низкой амплитуды (0,1-10 *мкВ*), СВП часто невозможно отличить от других окружающих биологических сигналов, таких как ЭЭГ или ЭМГ, которые в данном случае могут считаться нежелательным «шумом». Для выделения СВП из окружающего шума записанный сигнал оцифровывается, и проводится его усреднение. При этом методе регистрация сигнала синхронизирована по времени с подачей сенсорного стимула. При интраоперационном мониторинге СВП срединного нерва, после стимуляции нерва на запястье, регистрируется только информация, появляющаяся в период менее чем 50 *мс* после подачи стимула. СВП появляется в постоянное время после подачи стимула, в то время как другая электрическая активность, такая как спонтанная ЭЭГ, появляется в случайные периоды после подачи сенсорного стимула. Метод усреднения улучшает соотношение сигнала СВП с шумом путем устранения случайных составляющих и повышения СВП. Эффект усиления сигнала увеличивается напрямую в зависимости от квадратного корня количества ответов, добавленных к усредненному ответу.

Существуют два общих типа записи СВП, определяемых расстоянием записывающего электрода от нервного генератора вызванного ответа. СВП, записываемые от электродов, расположенных вблизи от нервных источников (в пределах примерно 3-4 *см* у среднего взрослого), обозначаются как «потенциалы ближнего поля».[44] Потенциалы ближнего поля записываются с электродов, расположенных очень близко к месту генерации сигнала,[45] и расположение электрода непосредственно влияет на их морфологию.[44] Потенциалы дальнего поля записываются с электродов, расположенных на значительном расстоянии от невронального генератора, и проводятся до записывающего электрода через объемный проводник (мозг, цереброспинальная жидкость и мембраны). В результате гораздо труднее определить источник записанного сигнала (ток распространяется диффузно через проводящую среду), и расположение электрода оказывает небольшой эффект на морфологию записанного вызванного потенциала.[44,45] По мере увеличения расстояния между записывающим электродом и невральным генератором, записанный СВП становится меньше по амплитуде. Для регистрации потенциалов дальнего поля требуется усреднение большего количества потенциалов (несколько тысяч), чем для записи потенциалов ближнего поля (от 50 до 100).[44,45]

СВП также могут быть охарактеризованы по происхождению как корковые или подкорковые. Корковые СВП генерируются при достижении потока потенциалов действия, вызванных стимуляцией сенсорной системы, коры головного мозга. Так как они регистрируются как потенциалы ближнего поля, их обычно легко идентифицировать по времени возникновения, морфологии ответа и амплитуде. Подкорковые потенциалы могут происходить из многих различных структур, в зависимости от вида ответа, включая периферические нервы, спинной мозг, ствол, таламус, черепные нервы и другие. Корковые СВП обычно записывают со скальповых электродов, размещенных в соответствии со стандартной системой 10-20 для регистрации ЭЭГ (см. Рис. 46-3). Субкортикальные вызванные ответы также могут быть записаны со скальповых электродов в виде потенциалов дальнего поля, или, при необходимости, с электродов, размещенных над позвоночником или периферическим нервом.

Вызванные потенциалы всех типов (сенсорные или моторные) характеризуются по латентности и амплитуде (Рис. 46-7). Латентность определяется как время, измеренное от подачи стимула до начала или пика (в зависимости от используемого стандарта) ответа. В зависимости от принятого стандарта отклонения вниз от изолинии обозначаются как «позитивные» (P), и отклонения вверх от изолинии обозначаются как «негативные» (N). Так как амплитуды и латентности изменяются в зависимости от протокола записи, в каждой лаборатории нейромониторинга должны быть установлены собственные нормативные значения, которые могут отличаться от значений, получаемых в других лабораториях.

СВП, используемые в интраоперационном мониторинге, включают в себя ССВП, АССВП и редко ЗВП. Во всех этих методах корковые записывающие электроды размещают на скальпе, используя ту же самую стандартную систему 10-20, что и для записи ЭЭГ, в то время как электроды для регистрации субкортикальных и пери-

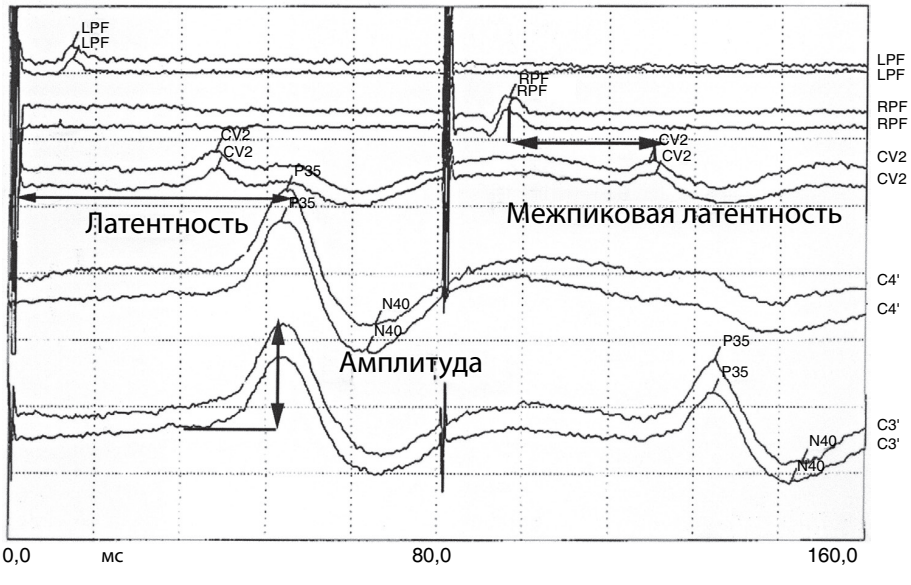


Рис. 46-7 Сенсорные вызванные ответы описаны с точки зрения латентности и амплитуды. Межпиковая латентность измерена как время между двумя пиками. Межпиковая латентность может быть измерена между двумя пиками на одном и том же канале или между пиками на разных каналах (показано на рисунке). Обратите внимание на то, что полярность пиков обозначена вопреки принятому стандарту (см. текст)

ферических сигналов размещают в различных стандартизованных анатомических зонах. Хирургический разрез и требования стерильности могут вызвать необходимость нестандартного размещения электродов. Такие отклонения должны быть приняты во внимание при интерпретации исходных и последующих СВП. В случае МВП стимулирующие электроды также располагают в соответствии с системой размещения электродов 10-20, но поверх моторной коры. Записывающие электроды могут быть размещены поверх позвоночника, периферического нерва и (наиболее часто) иннервируемой им мышцы.

Интраоперационные нарушения вызванных потенциалов в виде сниженной амплитуды, увеличенной латентности или полного исчезновения потенциала, могут возникнуть в результате хирургического вмешательства, такого как размещение ретрактора или ишемия, или же они могут отражать системные изменения, такие как изменения в подаче анестетиков, изменение температуры или гипоперфузия. Когда такие нарушения выявляются и считаются значимыми, хирург или анестезиолог может внести изменения для устранения или снижения повреждения контролируемых путей (и, по-видимому, окружающих нервных структур). Действия анестезиолога направлены на улучшение перфузии нервной ткани в зоне риска и включают в себя увеличение артериального давления, особенно если используется управляемая артериальная гипотензия или если давление пациента снизилось ниже предоперационного значения; трансфузию, если имеется значимая анемия; экспансию объема; увеличение сердечного выброса и, если показано, нормализацию напряжения газов в артериальной крови. Изменения вызванных потенциалов после размещения ретрактора во время краниотомии или после компрессии сосудов спинного мозга из-за дистракции позвоночника сразу позволяют хирургу и анестезиологу провести соответствующую коррекцию оперативного вмешательства и анестезиологического пособия, чтобы предотвратить или минимизировать послеоперационный неврологический дефицит (Рис. 46-8).

Допустимые границы степени изменения сигналов вызванных ответов или продолжительность полного исчезновения потенциала до наступления необратимого неврологического нарушения точно не определены, и эта проблема особенно касается транскраниальных МВП. Такая неопределенность распространена среди интраоперационных мониторов. Несмотря на то, что мы знаем, что повышенная частота и продолжительность депрессии сегмента ST во время коронарного шунтирования связаны с высоким риском периоперационного инфаркта, точные пределы степени и длительности депрессии сегмента ST во время операции не существуют и, вероятно, значительно варьируют от пациента к пациенту. Та же проблема может быть и с нейромониторингом.

Многие центры, применяющие интраоперационный СВП-мониторинг, определяют снижение амплитуды на 50% и более относительно исходного значения, сопровождающееся увеличением латентности менее чем на 10% как клинически значимое нарушение СВП. При отсутствии коррекции такие изменения сопровождаются, в клинических сериях и описаниях клинических случаев, появлением нового послеоперационного дефицита. В итоге такие изменения немедленно исследуют и подвергают анализу. На практике любые изменения СВП, напрямую связанные с хирургическим событием, считаются клинически значимыми, даже если степень изменения меньше, чем только что описанная. Изменения СВП,

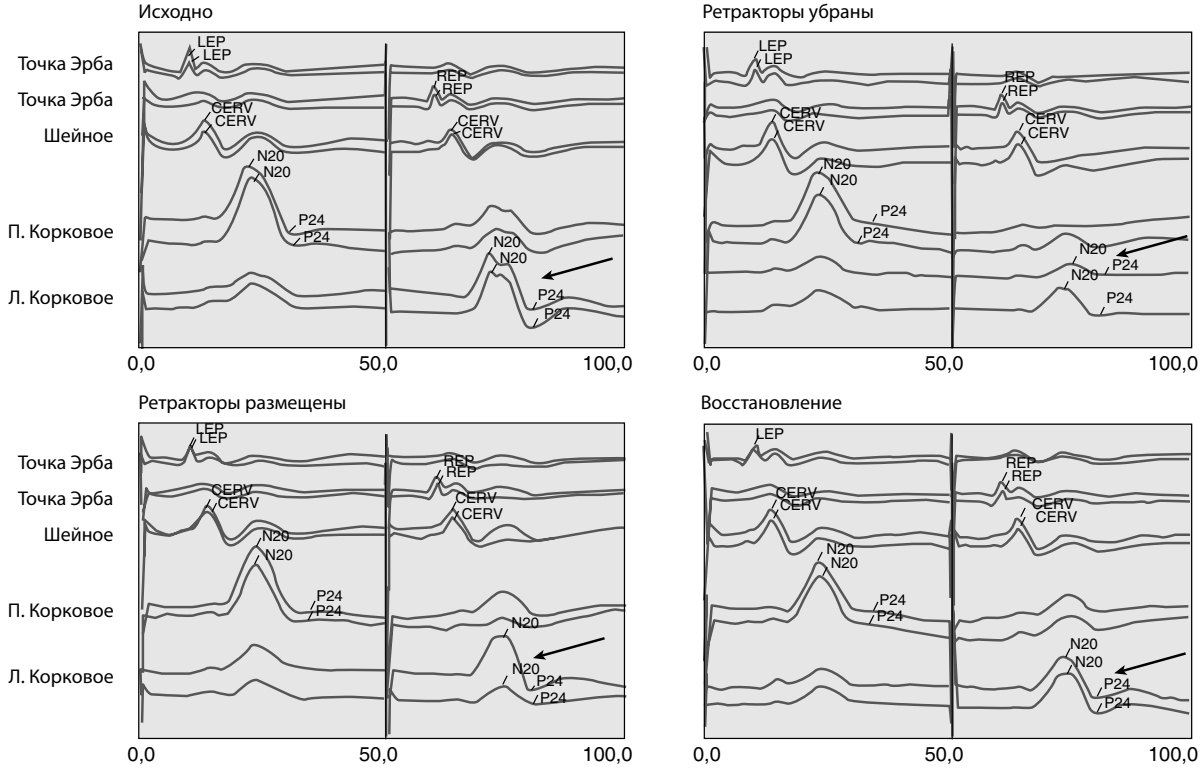


Рис. 46-8 Соматосенсорные вызванные потенциалы при клиппировании аневризмы. Ответы, генерируемые корой в зоне риска, обозначены стрелками. Показаны трассы: исходная, после наложения ретрактора, после удаления ретрактора и трасса с восстановлением потенциала. Начальное изменение вызванного потенциала появилось через 4 *мин.* после наложения ретрактора. Обратите внимание на утрату вольтажа кортикального вызванного ответа, обусловленную непреднамеренным пережатием средней мозговой артерии

не прогрессирующие вплоть до полного исчезновения потенциала, с меньшей вероятностью сопровождаются значительным новым послеоперационным неврологическим дефицитом. Полная интраоперационная утрата СВП без восстановления с высокой вероятностью связана со значительным новым послеоперационным неврологическим дефицитом. Если СВП восстанавливается спонтанно или после интраоперационного вмешательства, вероятность неврологического нарушения зависит от процедуры, длительности утраты СВП и от того, используется ли СВП, в основном для суждения о целостности прилегающих немониторируемых структур. В одном исследовании сосудистых операций на аорте, при которых контролировали ССВП, исчезновение потенциалов ССВП менее чем на 15 *мин* не сопровождалось новым стойким неврологическим дефицитом, в то время как полное исчезновение ССВП на более долгий период более вероятно отражало стойкое неврологическое нарушение, даже если ответ полностью восстанавливался до его исходного интраоперационного состояния во время операции.[46]

Один из наиболее важных принципов интраоперационной регистрации СВП заключается в том, что необходимо получить воспроизводимые достоверные регистрации в начале исследования, до того, как любые вмешательства могут привести к изменению вызванного ответа. Если невозможно записать и воспроизвести регистрации хорошего качества с идентифицируемыми потенциалами в начале исследования, будет мало пользы от мониторинга вызванных потенциалов для интраоперационного контроля целостности ЦНС. Если присутствует существенная вариабельность или потенциалы трудно идентифицировать, во время операции будет невозможно отличить клинически значимые изменения СВП от существующей исходной вариабельности потенциалов. Если невозможно зарегистрировать в начале исследования хорошие, воспроизводимые ответы, мониторинг не должен использоваться для принятия клинических решений.

Соматосенсорные вызванные потенциалы. ССВП записывают при электрической стимуляции смешанного периферического нерва. Чаще всего стимуляция проводится поверхностными электродами (например, электродами для записи электрокардиограммы), размещенными на коже поверх нерва, или тонкими игольчатыми электродами. Стимул прямоугольной формы, длительностью от 50 до 250 *мкс,* подается на периферический нерв, и подбирается интенсивность, достаточная для вызывания минимального мышечного сокращения. Увеличение интенсивности стимула выше суммарного значения величин моторного и сенсорного порогов не влияет на амплитуду и латентность записанного вызванного потенциала. На практике, однако, многие лаборатории не запускают мониторинг ССВП до тех пор, пока пациент не будет уже под наркозом и парализован. В этих случаях интенсивность стимула увеличивают до тех пор, пока не происходит дальнейшего повышения размера ответа в любом месте регистрации, обычно при стимуляции постоянным током от 20 до 50 *мА*. Для сравнения учтите, что супрамаксимальная стимуляция, используемая для контроля нервно-мышечного блока, обычно составляет 80 *мА*. Частота стимуляции варьирует от 1 до 6 *Гц.* Обычные точки стимуляции включают в себя срединный нерв на запястье, общий малоберцовый нерв в области колена и задний большеберцовый нерв в области лодыжки.[47]

Ответы ССВП состоят из коротколатентных и длиннолатентных потенциалов. Чаще всего во время операции записывают корковые коротколатентные ССВП, потому что они в меньшей степени подвержены влиянию изменения уровня анестетиков. Пути, участвующие в генерации коротколатентных ССВП верхних конечностей, включают в себя толстые волокна чувствительных нервов с телами клеток в ганглиях задних корешков, их центральные отростки, идущие ростально в составе ипсилатеральных задних столбов, образующие синапсы в ядрах задних столбов на уровне перехода спинного мозга в продолговатый (волокна первого порядка), волокна второго порядка осуществляют перекрест и направляются в контрлатеральный таламус в составе медиальной петли, и волокна третьего порядка из таламуса в лобно-теменную сенсомоторную кору. Эти первичные корковые вызванные ответы, регистрируемые при использовании большинства методов анестезии, являются результатом наиболее ранней электрической активности, генерируемой корковыми нейронами, и, как считается, возникают в нейронах теменной области постцентральной борозды. Вторичные корковые волны большей латентности, как считается, возникают в ассоциативной коре. Эти ответы имеют гораздо большую вариабельность у бодрствующего пациента,[45] быстро усваивают повторную стимуляцию[44] и плохо воспроизводимы при общей анестезии. За исключением первичных корковых ответов, во время операции не проводится мониторинг или интерпретация корковых ССВП из-за того, что они существенно нарушаются под действием общей анестезии.[44]

Несмотря на то, что большинство свидетельств указывает на то, что вызванные потенциалы верхних конечностей проводятся ростально по спинному мозгу по путям задних столбов, многие данные говорят о том, что ССВП нижних конечностей в основном проводятся по латеральному канатику.[48] Стимуляция заднего большеберцового нерва или общего малоберцового нерва на уровне или выше двигательного порога активирует волокна группы I, которые образуют синапсы и следуют ростально в составе дорзального спиноцеребеллярного тракта. После синаптического переключения в ядре Z на уровне цервикомедуллярного перехода этот путь переходит на другую сторону и направляется в вентральное постеролатеральное ядро таламуса.[49] Исследования на собаках, кошках и обезьянах подтверждают представление о том, что СВП нижних конечностей проводятся по всем четырем квадрантам спинного мозга, но преимущественно по дорзальному латеральному канатику.[50,51] Эта разница проводящих путей важна, так как дорзальный латеральный канатик в основном получает кровоснабжение от передней спинальной артерии, и эта артерия также снабжает нисходящий моторный путь и нейроны спинного мозга. Манипуляции, такие как дистракция позвоночника для коррекции сколиоза, которые могут привести к вторичной компрессии или нарушению корешкового кровоснабжения к переднему отделу спинного мозга, должны вызывать изменения ССВП в случае снижения кровоснабжения до критических уровней. Эта гипотеза подтверждается очень низкой, но не нулевой вероятностью развития послеоперационной параплегии при пробуждении без каких-либо изменений ССВП во время операции.

Для регистрации ССВП в ответ на стимуляцию срединного нерва записывающие электроды (обычно электрокардиографические с прокладками) вначале размещают на точку Эрба, чуть выше середины ключицы. Эта точка

Табл. 46-1 Генераторы соматосенсорных вызванных потенциалов в ответ на стимуляцию срединного нерва

Пик	Генераторы
N9 (EP)	Плечевое сплетение*
N11	Задние столбы или спинальные корешки
N13/P13	Ядра задних столбов*
N14, 15	Ствол или таламус
N19/P22	Теменная сенсорная кора*

*Обозначает отведения, с которых обычно проводится запись во время операции. Все остальные указанные потенциалы обычно не мониторируют

лежит над плечевым сплетением, и записанные здесь сигналы дают врачу уверенность в том, что стимуляция подается пациенту должным образом. Следующий электрод (электрокардиографический или золотой чашечковый электрод) располагают по средней линии на задней поверхности шеи на уровне второго шейного позвонка, относительно близко к ядрам задних столбов. Записанные здесь сигналы свидетельствуют о надлежащей передаче ответа от периферической нервной системы в спинной мозг и ростально по спинному мозгу в продолговатый. Последние электроды (золотые чашечковые или игольчатые электроды) размещают на скальпе поверх сенсорной (теменной) коры, контрлатерально по отношению к стимулируемой конечности. Записанные здесь сигналы удостоверяют целостность пути через ствол, таламус и внутреннюю капсулу и могут использоваться в оценке адекватности ЦКТ в данной области коры.[52-56]

Для регистрации ССВП при стимуляции заднего большеберцового нерва электроды (электрокардиографические с прокладками) размещают вначале поверх подколенной ямки, чтобы удостовериться в надлежащей подаче стимула в нервную систему. Электроды также могут быть размещены поверх нижнепоясничного отдела позвоночника для уверенности в надлежащей передаче сигнала непосредственно в спинной мозг, но это отведение обычно не используется из-за его близости к стерильным хирургическим разрезам. Шейные и скальповые записывающие электроды располагают аналогичным с ранее описанным образом, хотя могут быть использованы и другие расположения, в соответствии с требованиями места хирургического разреза. Также во время операции могут применяться и более инвазивные методы регистрации, такие как эпидуральные электроды.

В Табл. 46-1 перечислены и на Рис. 46-9 показаны предполагаемые генераторы коротколатентных ССВП.[44,47] Индукция анестезии и использование различных отведений записывающих электродов (монтаж), обусловленных хирургическим разрезом, могут существенно влиять на внешний вид ССВП. В этих случаях привязка конкретного источника к определенной волне кривой может быть достаточно сложной. При нейромониторинге такая точность не требуется, и записанные потенциалы сравниваются с трассами, полученными вначале и во время более ранних этапов хирургического вмешательства. При стимуляции нижних конечностей абсолютные латентности больше из-за того, что ответ на стимуляцию должен проделать большее расстояние по периферическому сенсорному нерву и спинному мозгу. Также определяются межпиковые латентности (см. Рис. 46-7) для оценки определенных показателей времени проведения, как, например, время проведения от N9 до N14, отражающее время передачи от плечевого сплетения до ствола, или время проведения от N14 до N19, отражающее время передачи между ядрами задних столбов и первичной сенсорной корой.[57]

Акустические стволовые вызванные потенциалы. АСВП в диагностической лаборатории получают путем подачи повторных щелчков или тонов через наушники. Наушники не практичны для хирургического мониторинга нейрохирургических вмешательств, и щелчковые стимулы подают, используя губчатые ушные вставки, прикрепленные к датчикам стимулятора (Рис. 46-10). Интенсивность стимула обычно выставляют на 60-70 *дБ* выше слухового порога пациента на щелчковый стимул, хотя, на практике вместо этого многие нейрофизиолог и, работающие в операционной, запускают мониторинг после индукции анестезии и начинают с интенсивности стимула в 90 *дБ* nHL (90 *дБ* выше нормального уровня слуха). Длительность щелчка составляет приблизительно 100 *мкс*, и стимул обычно подается 10-15 раз в секунду. Щелчки подают, используя различные «полярности» – т.е. щелчок может приводить к начальному движению барабанной перепонки от датчика (разрежение) или по направлению к датчику (уплотнение). Использование этих двух различных способов часто приводит к очень различающейся

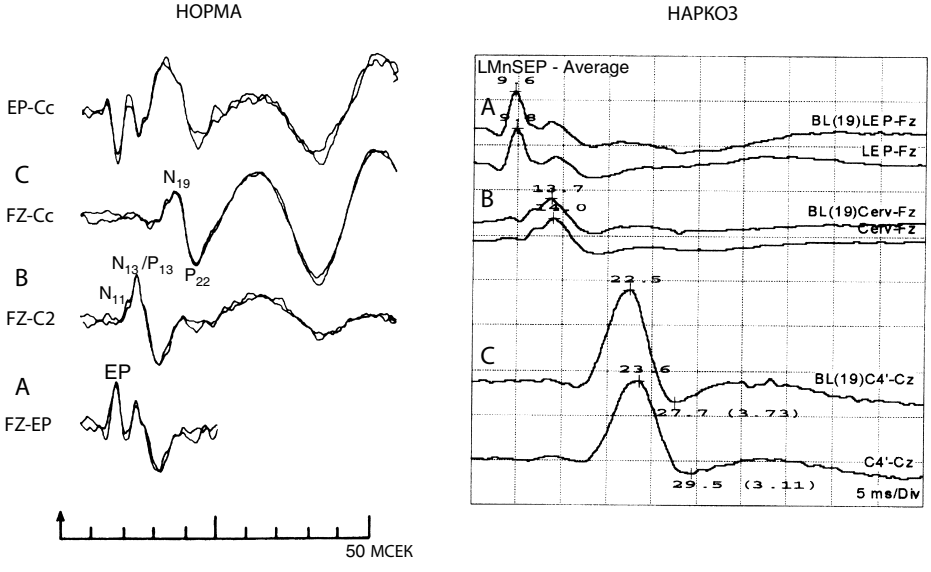


Рис. 46-9 Коротколатентные соматосенсорные вызванные потенциалы, полученные путем стимуляции срединного нерва на запястье. Возможность идентифицировать каждый обозначенный пик, показанный на трассах бодрствующего пациента, нарушена состоянием наркоза и использованием различных локаций записывающих электродов (от **A** до **C**). Соответствующие трассы обозначены теми же символами. *(Из Chiappa KH, Ropper AH: Evoked potentials in clinical medicine. N Engl J Med 306:1205, 1982.)*

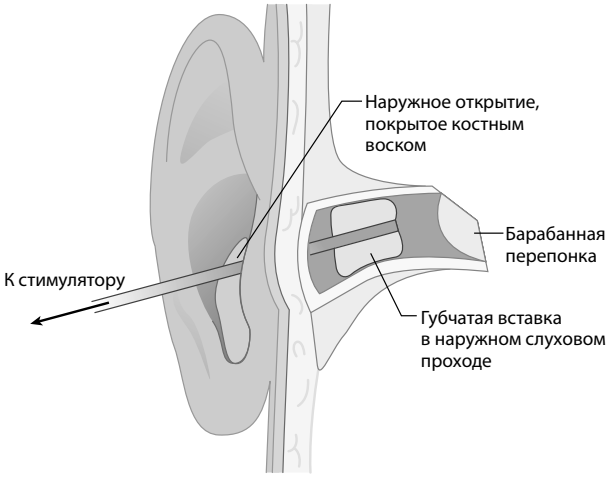


Рис. 46-10 Схема стимулирующего устройства для мониторинга акустических стволовых вызванных потенциалов. Громкие щелчковые стимулы подаются непосредственно к барабанной перепонке через ушную вставку

морфологии, амплитудам и латентностям потенциалов у отдельных пациентов, и выбирается способ, позволяющий получить наибольший воспроизводимый ответ. Если артефакт стимула является серьезной проблемой, можно использовать щелчки переменной полярности для снижения артефакта, но получаемые в этом случае ответы являются усредненным результатом потенциалов, получаемых в ответ на только один из этих методов стимуляции, и могут быть более сложны для мониторинга.

На АСВП влияют частота и интенсивность подачи стимулов.[44,58] Используется односторонняя стимуляция, из-за того, что ответы с другого уха, которые могут оставаться нормальными во время операции, могут перекрывать нарушенные ответы с контролируемого уха. Записывающие электроды (обычно золотые чашечковые электроды) располагают на мочке стимулируемого уха и на верхушке головы (вертекс).[58] На контрлатеральное ухо часто может подаваться белый шум для предотвращения костного проведения стимуляции контролируемого уха, приводящего к вызванному ответу контрлатерального уха. Для усреднения требуется от 500 до 2000 повторов, так как АСВП, записываемые со скальпа, являются потенциалами дальнего поля и крайне малы по амплитуде (часто <0,3 *мкВ*).[44,58]

Пики в регистрациях АСВП маркируются от I до VII; предполагаемые невральные генераторы показаны на Рис. 46-11. Анатомия слухового пути позволяет предположить, что мониторинг АСВП был бы наиболее полезен при хирургических вмешательствах на задней черепной ямке, при которых подвергаются опасности слух или структуры верхней части продолговатого мозга, моста и среднего мозга. Как и в случае других СВП, определяются амплитуды, абсолютные латентности и межпиковые латентности для оценки целостности слуховой системы, локализации функционального нарушения при его появлении и оценки периферического и центрального времени проведения. Из-за того, что волны VI и VII непостоянны и вариабельны, их обычно не мониторируют,[58] и в большинстве статей, сообщающих об использовании АСВП для мониторинга в операционной, контролируют потенциалы только до волны V.[59-61]

Зрительные вызванные потенциалы. ЗВП записывают при монокулярной стимуляции с записывающими электродами, расположенными поверх затылочной, теменной и центральной областей скальпа.[60] Проводится стимуляция сетчатки вспышкой сквозь закрытые веки, с использованием светоизлучающих диодов, встроенных в мягкие пластиковые очки, или, при необходимости, с помощью контактных линз со встроенными светоизлучающими диодами. ЗВП представляют собой корковые СВП, которые различаются в зависимости от типа стимула, стимулируемой области сетчатки, степени дилатации зрачка и уровня внимания пациента.[44] Так как некоторые из этих факторов меняются часто и даже постоянно во время действия каждого анестетика, можно ожидать, что ЗВП будут крайне вариабельными во время операции, даже если нет никакого хирургического посягательства на зрительную систему. ЗВП – реже всего используемая методика мониторинга вызванных ответов во время операции.

Моторные вызванные потенциалы. МВП чаще всего вызываются путем подачи транскраниально серии электрических стимулов, а ответы записывают с разных точек по ходу позвоночника, периферического нерва и с иннервируемой им мышцы.

Транскраниальные моторные вызванные потенциалы. Мониторинг целостности моторных путей в преде-

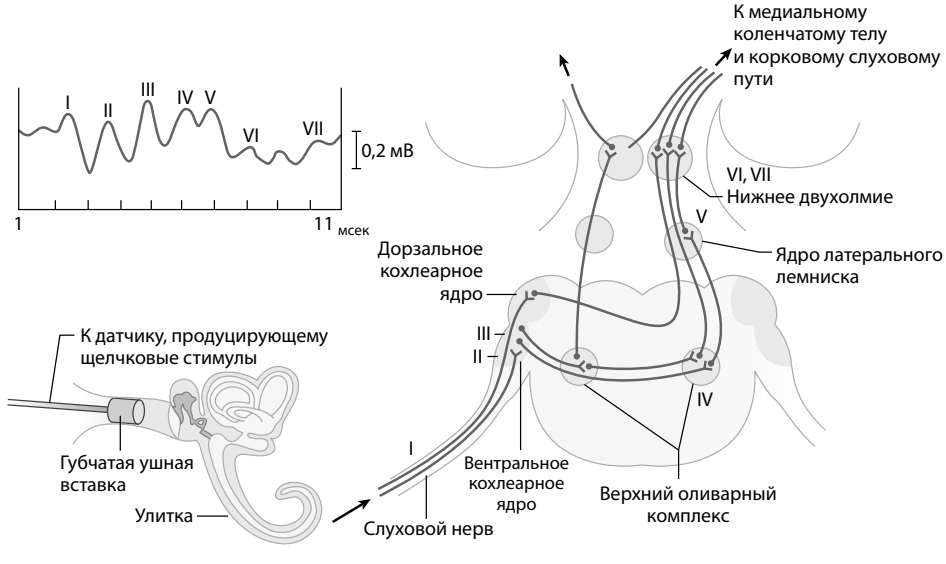


Рис. 46-11 Схема слухового нервного пути. Стволовой акустический вызванный потенциал инициируется стимуляцией улитки широкополосным щелчковым стимулом через ушную вставку в наружном слуховом проходе. Показаны нейрональные генераторы пиков акустического стволового потенциала

лах спинного мозга представляет собой метод, обладающий огромной потенциальной пользой, и даже за относительно короткую историю МВП мониторинга есть сообщения о случаях утраты МВП при сохранности ССВП.[62-67] Этот метод имеет потенциальное применение в спинальной хирургии, при которой может быть оценено проведение через зону операции, в хирургии аорты, при которой существует возможность нарушения кровоснабжения уязвимого переднего отдела спинного мозга. По сравнению с мониторингом СВП мониторинг МВП довольно инвазивен и в случае транскраниальной стимуляции требует гораздо большей интенсивности стимула (≥ 400 *В*).

Существует несколько вариантов мониторинга МВП. Первый метод предполагает транскраниальную стимуляцию, электрическую или магнитную. При транскраниальном электрическом мониторинге МВП стимулирующие электроды (обычно маленькие, металлические винтовые электроды, аналогичные тем, что используются в мониторинге недоношенных) размещают в скальп, покрывающий моторную кору, и на скальп подается серия электрических стимулов (обычно около 400-500 *В*). Эта стимуляция определенно активирует жевательные мышцы, и для предотвращения серьезного повреждения языка во время стимуляции следует использовать капу. Во время проведения магнитной стимуляции на скальпе поверх моторной коры размещают мощный магнитный стимулятор. Магнитная стимуляция более сложна по двум причинам. Во-первых, магнитный стимулятор должен быть зафиксирован к голове для предотвращения его движения, потому что даже легкое перемещение стимулятора может существенно влиять на стимул, подаваемый на моторную кору. Во-вторых, стимулятор достаточно велик и на практике не может использоваться во время операции при интракраниальных вмешательствах. Короткие повторные подачи электрического тока или мощное магнитное поле индуцируют ток в моторной коре и приводят к возникновению МВП.

Эти методы транскраниальной стимуляции также могут активировать окружающие корковые структуры и подкорковые пути белого вещества (чувствительные и двигательные). Дистальное антидромное распространение транскраниально поданного стимула блокируется синапсами во всех нисходящих сенсорных путях. Стимул легко распространяется ортодромно по нисходящим двигательным путям. Вызванные ответы могут быть записаны над спинным мозгом, периферическим нервом и чаще всего над собственно мышцей. Для усиления МВП данные ответы можно усреднять тем же образом, что и СВП, хотя усреднение почти никогда не нужно.

Спинальные моторные вызванные потенциалы. Другой метод получения МВП предполагает электрическую стимуляцию непосредственно спинного мозга выше области, подверженной риску во время операции. Ответы могут быть записаны с дистального участка спинного мозга, периферического нерва и мышцы.[68-70] Ответы записывают дистально, обычно с периферического нерва, и для предотвращения значительного движения во время операции применяют глубокую мышечную релаксацию. Этот вид МВП называется «нейрогенные» МВП. Исходно исследователи полагали, что ответ, записанный с периферического нерва нижней конечности (обычно большеберцового нерва в подколенной ямке), генерируется путем стимуляции нисходящих двигательных путей, активации клеток передних рогов и распространения потенциала действия нерва по периферическому нерву. Были проведены многочисленные клинические исследования с использованием данной методики и сравнением данных МВП с ССВП с хорошим результатом.[68-70] Данные ответы также имеют преимущество в том, что они не демонстрируют ту же чувствительность к анестетикам, что и ССВП, и могут быть записаны при любом виде анестезиологического пособия.

Последующие исследования на животных и людях[71] показали, что нейрогенные МВП являются, в лучшем случае, смешанными ответами с существенной составляющей ответа, антидромно распространяющегося по сенсорному пути. Стимуляция задних столбов приводит к антидромно распространяющемуся периферическому ответу потому, что соматосенсорная система не имеет синаптического переключения в ганглии заднего корешка и волокна напрямую проходят от задних столбов в периферический нерв, через тело клетки в ганглии. В связи с этой проблемой применение мониторинга нейрогенных МВП существенно снизилось, уступив место более инвазивной методике транскраниальной электрической стимуляции, которая генерирует ответы, обусловленные активацией исключительно моторной системы.

Электромиография. Интраоперационный мониторинг ЭМГ-ответов, генерируемых черепными и периферическими нервами, дает возможность раннего обнаружения хирургически индуцированного повреждения нерва и оценки степени функционирования нерва во время операции. В этих случаях способность нерва продуцировать ответ в иннервируемой им мышце используется для оценки сохранности черепного или периферического нерва, подверженного риску во время операции. Регистрация проводится либо с поверхностных (электрокардиографических или золотых чашечковых) или игольчатых электродов, напрямую размещенных в иннервируемой мышце интереса. Наибольший опыт работы с данным методом мониторинга накоплен при мониторинге лицевого нерва.

ЭМГ-мониторинг может быть активным или пассивным. При активном мониторинге черепной или периферический нерв стимулируют током, а вызванный ЭМГ ответ (суммарный мышечный потенциал действия) записывают с мышцы. Стимуляция нерва проксимально от операционного поля или опухоли может использоваться для оценки функциональной целостности нерва.[72] Функцию нерва также можно оценивать путем записи интенсивности стимула, требуемой для того чтобы вызвать мышечный ответ, и по морфологии суммарного мышечного потенциала действия. Во время операции можно пассивно контролировать функцию нерва с помощью непрерывной регистрации всех ответов, генерируемых иннервированными им мышечными группами. При простом неопасном контакте с контролируемым нервом возникают ЭМГ-разряды в виде «попкорна». Более существенная ирритация нерва приводит к серии ответов. Значительная ирритация нерва, его повреждение или и то и другое вызывают нейротонические разряды (Рис. 46-12).[72] Эти ЭМГ-реакции при достижении определенного порога вольтажа обычно преобразуются в звуковые сигналы, которые обеспечивают немедленную обратную связь с хирургом и предупреждают его об угрозе повреждения нерва в режиме реального времени. Обратная связь в реальном времени является ключевой, потому что плотность и частота нейротонических разрядов может коррелировать со степенью послеоперационной дисфункции нерва, как показали данные, полученные у пациентов, подвергавшихся резекции опухолей слухового нерва.[73]

Также во время операций успешно проводился мониторинг двигательных составляющих других череп-

ных нервов. ЭМГ-мониторинг тройничного нерва может быть выполнен при помощи электродов, размещенных в проекции или в височной и жевательной мышцах. Мониторинг тройничного нерва проводился при вмешательствах по поводу невралгии тройничного нерва, с целью обеспечения сохранности моторной ветви тройничного нерва, и в комбинации с мониторингом лицевого нерва, при резекции больших объемных процессов задней черепной ямки.[72] Во время резекций больших менингиом, гломусно-югулярных опухолей и шейных карцином успешно мониторировали добавочный нерв, используя записывающие электроды, размещенные в или над трапециевидной или грудинно-ключично-сосцевидной мышцами.[72] ЭМГ-мониторинг языкоглоточного нерва с игольчатыми электродами, размещенными в языке, использовался нечасто при больших поражениях задней черепной ямки и опухолях ската.[72] Несмотря на то, что ЭМГ-мониторинг мышц глаз может быть выполнен, используя крошечные крючковидные электроды, клинически он применяется редко.

Мониторинг периферических двигательных нервов проводился путем размещения игольчатых электродов в мышцы, иннервируемые этими нервами, которые проходят через операционное поле и подвергаются риску планируемого хирургического вмешательства. Звуковая обратная связь от ЭМГ-мониторинга может предупреждать хирурга о непредвиденном хирургическом воздействии на нерв, помогать определить местонахождение нерва в пределах операционного поля (например, при операции на «фиксированном» спинном мозге), и локализовать уровень блока проведения или замедления проводимости. Так как ранее сообщалось о возникновении радикулопатий после операций на позвоночнике, пациентам, подвергавшимся операциям на позвоночнике, проводился ЭМГ-мониторинг периферических нервов, для снижения риска повреждения нервного корешка во время операции.[72]

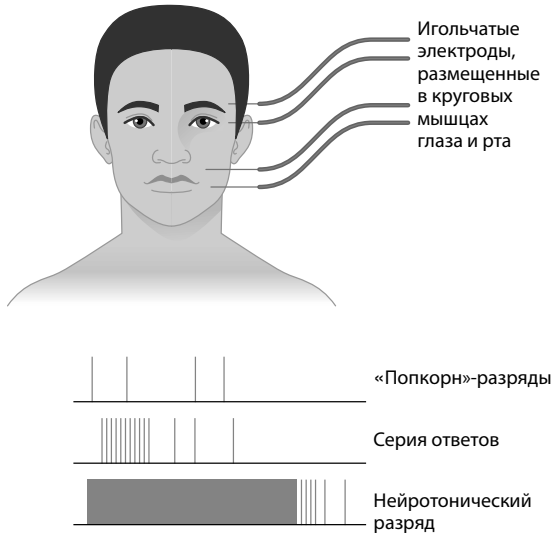


Рис. 46-12 Схема мониторинга лицевого нерва и типичные ответы, видимые при операции

Клинические применения нейромониторинга

Нейроваскулярная хирургия

(также см. Гл. 63)

Нейроваскулярные операции на экстракраниальных сосудах: Операции на сонных артериях (методы: ЭЭГ, ССВП, ТКД, церебральная оксиметрия)

Электроэнцефалограмма. Применение ЭЭГ в качестве монитора адекватности ЦКТ во время каротидной эндатерэктомии признано в течение многих лет. На больших сериях пациентов, подвергавшихся каротидной эндатрэктомии в клинике Мейо[36], было проведено сравнение ЭЭГ с регионарным ЦКТ, определенным методом клиренса ^{133}Xe. Это исследование подтвердило значение ЭЭГ в качестве индикатора адекватности регионарного ЦКТ.

Нормальный ЦКТ в сером и белом веществе составляет в среднем 50 *мл*/100 *г*/*мин*. При большинстве методов анестезии ЭЭГ начинает становиться анормальной при снижении ЦКТ до 20 *мл*/100 *г*/*мин*. Однако порог, при котором изменения ЭЭГ очевидны, при использовании изофлурана, намного ниже (8-10 *мл*/100 *г*/*мин*).[74] Клеточное выживание не находится под угрозой до тех пор, пока ЦКТ не снижается до 12 *мл*/100 *г*/*мин* (с изофлураном ниже). Разница в кровотоке между тем, как ЭЭГ становится патологической, и кровотоком, при котором начинается клеточное повреждение, обеспечивает рациональную основу для мониторинга ЭЭГ при каротидной эндатерэктомии. Во многих случаях быстрое обнаружение изменений ЭЭГ может позволить принять меры (например установка временного внутрипросветного шунта, увеличение церебрального перфузионного давления) для того чтобы восстановить ЦКТ до появления стойкого неврологического нарушения. Стандартный гемодинамический мониторинг не предоставляет прямой информации об адекватности ЦКТ. Системное АД не является специфическим индикатором адекватности ЦКТ. Значительная артериальная гипотензия непредсказуемо связана с ЭЭГ-признаками церебральной ишемии. Выраженная анемия и снижение сатурации кислорода также снижают доставку кислорода. ЭЭГ-активность становится патологической, когда увеличенный кровоток не может компенсировать сниженное содержание артериального кислорода.

Серьезное снижение снабжения мозга кислородом во время операции может возникнуть в результате хирургических факторов (например, пережатия сонной артерии), которые обычно находятся вне контроля со стороны анестезиолога, и факторов, которые анестезиолог может корректировать. Снижение ЦКТ, обусловленное гипервентиляцией, гипотензией или временной окклюзией крупных кровеносных сосудов может быть скорректировано путем снижения вентиляции, восстановления нормального АД или, в случае временной сосудистой окклюзии, путем увеличения кровяного давления АД выше нормального значения. Так как ЭЭГ способна быстро выявлять церебральную ишемию, непрерывный ЭЭГ-мониторинг может использоваться для оценки эффективности терапии, проводимой для коррекции ишемии.

Если бы было возможно научно доказать, что ЭЭГ-мониторинг снижает частоту возникновения инсультов при сосудистых операциях на сонных артериях, ЭЭГмониторинг мог бы быть утвержден в качестве стандарта помощи. Однако пока еще нет точных данных, демонстрирующих снижение частоты инсультов, и, учитывая количество пациентов, для исследования требуемой мощности, которое бы показало снижение частоты инсультов с 2% до 1%, маловероятно, чтобы такие исследования были профинансированы или появились. Те данные, которые

доступны, не дают оснований рекомендовать универсальное использование ЭЭГ-мониторинга при операциях на сонных артериях. В больших сериях пациентов, подвергавшихся каротидной эндатерэктомии с выборочным шунтированием, которым проводился мониторинг 16-ти канальной необработанной ЭЭГ, ни у одного пациента после пробуждения не было нового неврологического дефицита, который не был предсказан по ЭЭГ.[75] Транзиторные, корректируемые изменения ЭЭГ не были связаны с инсультом. С инсультом были связаны стойкие нарушения. Однако данное исследование не содержало контрольную группу, в которой анализировалась бы частота инсультов в тех случаях, когда во время операции ЭЭГ-мониторинг не проводился.

Ретроспективное сравнение пациентов, получавших ЭЭГ-мониторинг, и пациентов, не получавших ЭЭГ-мониторинг, в Северо–Американском исследовании симптоматической каротидной эндатерэктомии (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) и Европейском исследовании каротидной хирургии (European Carotid Surgery Trial) не смогло продемонстрировать значимую разницу результатов.[76,77] Так как ЭЭГ выявляет снижение ЦКТ, которое иначе не было бы очевидным у немониторируемых пациентов, и дает возможность проведения вмешательств, которые могли бы скорректировать проблему (обычно путем наложения шунта или повышения АД), логично, что мониторинг ЭЭГ должен быть полезен для снижения частоты инсультов при использовании выборочного шунтирования. Однако данные исследований, доступные в настоящее время, не приближают нас к решению этого вопроса ближе, чем мы находились 30 лет назад. Сторонники мониторинга и люди, которые считают, что мониторинг не имеет смысла, могут цитировать многочисленные исследования, поддерживающие каждую из этих точек зрения.

Даже еще сложней доказать, что ЭЭГ-мониторинг полезен, когда всем пациентам проводится шунтирование во время наложения зажима на сонную артерию. Такой мониторинг обнаруживал корректируемое нарушение функционирования шунта, и исследователи описали связанные с гипотензией изменения ЭЭГ у пациентов с критическим стенозом и плохой коллатеральной циркуляцией.[78] Сторонники выборочного шунтирования, основанного на критериях ЭЭГ (или другого мониторинга), утверждают, что установка шунта, необязательно через область пораженного сосуда, непременно приведет к увеличению эмболизации. Мультицентровое исследование 1495 каротидных эндатерэктомий приводит некоторые доказательства того, что шунтирование пациентов без признаков сниженной мозговой перфузии повышает частоту инсультов более чем в шесть раз.[79] Несмотря на то, что данное исследование и другие более поздние исследования[80-82] подтверждают то, что выборочное шунтирование на основе какого-либо типа мониторинга адекватности ЦКТ, должно снизить частоту периоперационных инсультов, анализ Кохрейновской группы по инсульту[83] не смог предоставить достаточных доказательств в защиту рутинного шунтирования, выборочного шунтирования или даже отсутствия шунтирования вообще. Маловероятно, что ЭЭГ-мониторинг при операциях на сонных артериях станет стандартным методом, до тех пор, пока не будут проведены убедительные исследования, направленные на решение данного вопроса.

Обработанная ЭЭГ также использовалась при сосудистых операциях на сонных артериях. Два вопроса влияют на эффективность и надежность обработанной ЭЭГ в качестве монитора церебральной ишемии. Во-первых, какое минимальное количество каналов (или областей мозга) нужно мониторировать? 16-тиканальная необработанная ЭЭГ является надежным и чувствительным индикатором интраоперационной церебральной ишемии при каротидной эндатерэктомии. В сериях из более 2000 пациентов, контролируемых с помощью 16-тиканальной ЭЭГ в клинике Мейо, не было получено ложно-негативных результатов ЭЭГ[75]; другими словами, ни у одного из пациентов с отсутствием изменений на ЭЭГ во время операции не было необнаруженного интраоперационного повреждения мозга в послеоперационном периоде. Однако, мониторинг 16-тиканальной ЭЭГ высококвалифицированным специалистом недоступен в операционных, в которых выполняются операции на сонных артериях. Намного чаще применяется обработанная ЭЭГ, с использованием менее 16 каналов. Клинический опыт и клинические исследования показывают, что четыре канала (по два на сторону) являются минимальным количеством для достаточной чувствительности и специфичности[37] При сравнении ограниченного количества каналов с 16-ти канальным ЭЭГ-мониторингом была достигнута 100% чувствительность и специфичность при использовании по 2 канала на каждое полушарие, при условии, что эти каналы контролировали территорию средней мозговой артерии. Эти результаты были получены с лобно-теменным отведением в комбинации с лобно-височным отведением.[37]

Вторую проблему составляет уровень опыта исследователя, проводящего мониторинг обработанной ЭЭГ. Требуется ли высококвалифицированный опытный лаборант или электроэнцефалографист? В исследовании, направленном на решение данного вопроса, 16-ти канальная необработанная ЭЭГ, оцениваемая опытным специалистом, сравнивалась с обработанной ЭЭГ, анализируемой тремя анестезиологами с разным уровнем опыта работы с обработанной ЭЭГ.[38] Эти три анестезиолога интерпретировали трассы при отсутствии информации о клиническом случае. Им были предъявлены только кривые с обозначенной точкой, в которой был наложен зажим на сонную артерию. В таких случаях наиболее важную ловушку интерпретации, которую нужно избегать, представляет «ложнонегативный» паттерн. Если клиницист интерпретирует ЭЭГ как показывающую нормальный ЦКТ, в то время как в действительности, это не так, хирург может не шунтировать пациента с ишемией. Ложноположительный результат может представлять меньшую проблему, так как у пациента нет ишемии, но он все равно получает шунтирование. В этом случае наступает только риск эмболии от «ненужного» шунта. Положительное прогностическое значение заключения анестезиолога, корректно интерпретирующего кривую как неизмененную после наложения зажима, составило от 91% до 98%, что указывает на то, что аппарат может использоваться даже начинающими специалистами с точностью, достаточной для выявления наличия церебральной ишемии во время окклюзии сонной артерии. В данном исследовании анализ анестезиологом был проведен не во время процедуры, а скорее «оффлайн», и не решался вопрос, может ли анестезиолог, обеспечивающий анестезиологическое пособие пациенту во время операции, одновременно провести адекватный мониторинг обработанной ЭЭГ.

ЭЭГ-мониторинг имеет ограничения. Несмотря на данные, полученные из клиники Мейо, сообщалось о видимых непосредственно после операции инсультах у пациентов без каких-либо свидетельств изменений ЭЭГ

во время операции. По нашему опыту, такие инсульты возникают в результате эмболии через лентикулостриарные артерии в субкортикальные структуры, которые не участвуют в генерации и не оказывают влияния на ЭЭГ, но критически вовлечены в нисходящие двигательные пути. В целом такие события редки.

Должен ли пациент, подвергающийся каротидной эндатерэктомии, получать ЭЭГ-мониторинг? На основе имеющихся данных на этот вопрос невозможно ответить. ЭЭГ-мониторинг предоставляет информацию о ЦКТ, не доступную иным способом. Клиницист обладает возможностью вмешаться, чтобы увеличить недостаточный кровоток при его появлении. Примечательно, что многие клиницисты сочли такой мониторинг полезным и регулярно его используют. Популяционные исследования не поддерживают рутинное применение ЭЭГ, и от клинициста зависит, использоват.е.о или нет.

Соматосенсорные вызванные потенциалы. Мониторинг ССВП также использовался для оценки адекватности ЦКТ коры головного мозга и субкортикальных путей во время операций на каротидных сосудах.[56,84,85] В лабораторных условиях было обнаружено, что ССВП имеют схожий, но несколько более низкий порог нарушения по сравнению с ЭЭГ. ССВП, как правило, не нарушены до тех пор, пока корковый кровоток не снижается до значений менее чем 15 *мл*/100 *г*/*мин*.[54] В небольшом количестве сравнительных исследований с ЭЭГ были обнаружены схожие чувствительность и специфичность для послеоперационной неврологической функции. Однако в этих исследованиях участвовало немного пациентов, и они недостаточны для того, чтобы подтвердить гипотезу о том, что мониторинг ССВП мог бы заменить ЭЭГ-мониторинг в оценке адекватности ЦКТ.[84-86] Логика также подсказывает, что изменения ССВП маловероятны, например, при ишемии передних отделов лобной или височной доли, которая быстро была бы обнаружена соответствующим образом размещенным ЭЭГ-электродом. Наконец, недавний метаанализ не поддерживает использование ССВП во время операций на каротидных сосудах в качестве единственного монитора неврологической функции.[87] Существует даже еще меньше доказательств результатов в пользу использования ССВП во время операций на каротидных сосудах, чем для ЭЭГ, но эти авторы и другие исследователи находят ССВП полезным в качестве одновременного с ЭЭГ монитора для выявления субкортикальной ишемии.

Транскраниальный допплер. ТКД-мониторинг при операциях на каротидных сосудах основывается на измерении двух основных параметров – скорости кровотока по главным магистральным артериям, идущим в кору головного мозга (чаще всего средней мозговой артерии), и количестве эмболов, обнаруженных в той же артерии. Гипотеза, оправдывающая применение данного мониторинга при операциях на каротидных сосудах, имеет две составляющие: скорость кровотока коррелирует с ЦКТ, и возрастание количества эмболов увеличивает вероятность эмбологенной ишемии или инсульта. Первая составляющая не была должным образом проверена и демонстрирует переменные результаты. В ранних исследованиях на небольшой группе пациентов, подвергнувшихся операции на сонных артериях, не было показано хорошей корреляции между ЦКТ и скоростью кровотока.[88] Последующие исследования на пациентах с различной внутричерепной патологией дали неоднозначные результаты.[89-92]

Корреляция между ЦКТ и измеренной ТКД скоростью кровотока сохраняется хорошей в течение времени, только если инсонируемые артерии не изменяют свой диаметр и если корковый кровоток в зоне представительства исследуемой артерии не обладает существенными источниками коллатерального кровотока. Взаимосвязь между числом эмболов и инсультом установлена лучше, на основе многочисленных исследований в предоперационном, интраоперационном и послеоперационном периодах, указывающих на то, что большее количество эмболов связано с более высоким риском инсульта и требует коррекции.[93-99]

Использование ТКД во время операций не было широко принято по многим причинам. Как отмечалось ранее, у многих людей, которые могли бы получить пользу от мониторинга, хорошие ТКД-сигналы не могут быть получены. Кроме того, движение датчика во время операции приводит к основным проблемам, связанным с потерей сигнала или с изменениями, связанными с углом инсонации, в соотношении между скоростью кровотока и кровотоком. Тем не менее в многочисленных серийных исследованиях каротидных эндатерэктомий с ТКД-мониторингом сообщалось о высокой чувствительности установления значения критического снижения скорости кровотока до 50%, указывающего на неадекватный ЦКТ, требующий вмешательства (шунтирования или увеличения АД, или и того, и другого).[93-99]

Нет хороших данных об исходах, поддерживающих применение ТКД во время операций, но данные относительно подсчета эмболии и риска инсульта предполагают, чт.е.ли технические проблемы с закреплением датчика к пациенту могут быть преодолены, то ТКД может быть полезна в качестве предиктора угрозы инсульта в предоперационном, послеоперационном и возможно интраоперационном периодах*.

Церебральная оксиметрия является привлекательным методом мониторинга из-за легкости использования и отсутствия подготовки, необходимой для интерпретации**. Гипотеза, регулирующая его применение очень проста: по мере снижения доставки кислорода в мозг, увеличивается экстракция кислорода из артериальной крови, а насыщенность кислородом мозговой венозной крови снижается. ЦО, применяемый в церебральном мониторинге, измеряет насыщенность кислородом в церебральной венозной крови префронтальной коры и быстро выявляет увеличение экстракции кислорода, возникающее в результате снижения доставки кислорода. Многочисленные клинические случаи и серии свидетельствуют о пользе церебральной оксиметрии по время нейрососудистых операций, но несколько важных вопросов, касающихся использования ЦО при операциях на сонных артериях, остаются без ответа.

Первый и наиболее важный вопрос – это какую степень снижения насыщенности кислородом можно допускать перед тем, как коррекция станет необходимой. Так как большинство корригирующих вмешательств связано с некоторым риском (например, шунт→ эмболия, увеличенное АД → ишемия миокарда), ответ

---

* Эта проблема в значительной степени в настоящее время решена с помощью специальных головных шлемов, позволяющих хорошо фиксировать датчик ТКД, например, «Spenser Technology» *(Прим. ред. пер.)*

** Это, конечно, не совсем так. Подготовка нужна всегда и везде *(Прим. ред.пер.)*

на этот вопрос важен. Однако ответа пока еще не существует, и он может различаться от пациента к пациенту. Два недавних исследования показали, что у бодрствующих пациентов значение сатурации, при котором у них развились симптомы, различалось от пациента к пациенту,[100,101] и что абсолютное значение, на котором потребовалось бы шунтирование, не может быть определено. Другое исследование показало, что церебральная кислородная сатурация снижалась до того, как развивались изменения на ЭЭГ, и авторы использовали это наблюдение для утверждения о превосходстве мониторинга ЦО при операциях на сонных артериях.[102] Это наблюдение, однако, не должно быть неожиданным, так как функция мозга (в данном случае электрическая функция) не нарушается до того, как увеличенная экстракция кислорода больше не удовлетворяет метаболические потребности ткани. Если потребности метаболизма удовлетворяются с помощью увеличенной экстракции, неясно, требуется ли вмешательство.

Наконец, исследование Friedell с колл.[103] провело сравнение ЦО с ЭЭГ и ССВП-мониторингом при операциях на сонных артериях. У 24 из 323 пациентов наблюдались значительные различия между ЦО и мониторами электрической функции. У семнадцати пациентов не было выявлено изменений электрической функции при наличии значительных снижений церебральной кислородной сатурации. У семи пациентов не было изменений церебральной кислородной сатурации, несмотря на значительные изменения ЭЭГ и ССВП. Эти данные в сочетании с данными исследований у бодрствующих пациентов означают, что использование только ЦО при операциях на сонных артериях может быть нецелесообразным.

Операции на внутричерепных сосудах (методы мониторинга: ССВП)

Соматосенсорные вызванные потенциалы. ССВП широко исследовались при операциях на мозговых аневризмах. Во время этих процедур хирургический разрез и ретракция мозга препятствуют размещению скальповых или поверхностных мозговых электродов, которые могли бы обнаружить церебральную ишемию в подверженной риску коре. Успешно применялись записывающие электроды, размещаемые на поверхности мозга, но они обычно считались нейрохирургами размещенными «на пути». Для мониторинга ССВП могут быть легко размещены скальповые электроды, несмотря на то, что монтаж записи часто не тот же самый, что используется у бодрствующего пациента.

Для аневризм, связанных с передними отделами вилизиева круга, мониторинг ССВП обладает превосходным, но не идеальным протоколом для предсказания послеоперационной неврологической функции. Большинство пациентов без хирургически индуцированных изменений ССВП во время операции пробуждаются с неизмененным неврологическим статусом. Пациенты с существенными изменениями ССВП, которые не возвращаются к норме, пробуждаются с новым неврологическим дефицитом. Пациенты с нарушениями ССВП, которые возвращаются к норме после существенного изменения во время операции, могут демонстрировать, по меньшей мере, обратимый послеоперационный дефицит с нарастанием его тяжести и продолжительности по мере увеличения продолжительности изменений ССВП. Многие авторы сообщали о значительной пользе мониторинга ССВП в определении неправильного размещения клипсы аневризмы (см. Рис. 46-8) и при проведении управляемой артериальной гипотонии во время операции, в особенности у пациентов с уже имеющимся или с существенным риском развития вазоспазма после субарахноидального кровоизлияния.[55,104-109] Однако о том же успехе нельзя сказать для аневризм, связанных с задними отделами вилизиева круга. В этих случаях многие области коры и субкортикальных структур находятся в опасности повреждения, которое вообще не может контролироваться по функциональному состоянию соматосенсорных путей. Для этих пациентов мониторинг ССВП часто имеет ложнонегативный характер, хотя изменения могут быть обнаружены, если хирургическое повреждение достаточно тяжелое для вовлечения больших участков мозга.[110-113]

Внутричерепные супратенториальные не сосудистые операции (методы мониторинга: пробуждение пациента, ЭЭГ, ССВП)

Во время супратенториальных вмешательств нейромониторинг может способствовать в точной локализации структур, которые должны быть сохранены, или, наоборот, дополнять функциональными данными анатомическую информацию, полученную с помощью томографии. Три метода подпадают под данную категорию: (1) краниотомия в сознании может подходить для резекции опухолей и эпилептических очагов; (2) интраоперационная электрокортикография (т.е. регистрация со специально размещенных субдуральных электродов) применяется для более точного определения зоны резекции вблизи эпилептического очага; (3) локализация центральной борозды и, как следствие, прецентральной моторной коры иногда может быть полезна, если эти структуры были смещены опухолью.

Наиболее исчерпывающий подход к проблеме функциональной локализации структур мозга, которые требуется сохранить для достижения хорошего результата, состоит в выполнении всех этапов супратенториальной краниотомии у бодрствующего пациента, который подвергается повторяющемуся неврологическому исследованию, направленному на оценку находящихся в зоне риска функционально значимых зон. Такие процедуры обычно разделены на фазы экспозиции, картирования и резекции и могут быть проведены у полностью бодрствующего пациента или бодрствующего только в те периоды, когда требуется оценка неврологического статуса.[114] Общим для всех этих подходов является потребность в тщательной локорегионарной анестезии скальпа в месте краниотомии и в местах размещения пинхолдеров жесткой фиксации головы.[115] Вторым необходимым условием является хорошо информированный об этапах бодрствования во время процедуры пациент, желающий и способный сотрудничать. К наиболее часто включаемым в схему анестезии агентам при краниотомии в сознании относятся дексмедетомидин, пропофол и ремифентанил.[116] Осложнения бодрствующей краниотомии включают в себя тошноту и рвоту, респираторные проблемы и «напряженный» мозг, но они обычно легкие, и возникают менее чем в 10% случаев в опытных клиниках с большим опытом. Припадки, спровоцированные кортикальной стимуляцией, могут быть купированы орошением открытой коры охлажденным раствором Рингера или же малыми дозами барбитуратов или пропофола.

Операции с локализацией эпилептических очагов

Пациенты с эпилепсией, имеющие припадки с генерализацией от анатомически отдельного очага, могут извлечь значительную пользу от резекции данного эпилептического очага.[117] Для достижения терапевтической цели контроля припадков и минимизации осложнений от резекции важна точная локализация эпилептического очага. С помощью методов высокочувствительной магнитно-резонансной томографии, нейронавигации и регистрации типичной эпилептической активности у бодрствующего пациента при размещении субдуральных и глубинных электродов анатомическое расположение и соответствующий размер резекции часто могут быть определены предоперационно.[118] Эти разработки снизили роль регистрации с эпилептогенной зоны с использованием электрокортикографии во время операции.[119]

Нейромониторинг при таких резекциях выполняется с использованием двух различных методов. Во-первых, активность эпилептического очага может быть записана с помощью электрокортикографии. Во-вторых, функционально значимые зоны мозга вблизи эпилептического очага можно мониторировать во время краниотомии в сознании, как описано в предыдущем разделе. Электрокортикография выполняется путем размещения сетки из субдуральных электродов на открытой поверхности мозга и регистрации спонтанной активности мозга. Электрокортикография сдерживается несколькими ограничениями. Время записи ограничено несколькими минутами; регистрации ограничены интериктальными разрядами, которые могут быть не связаны с эпилептическим очагом; и записи должны быть получены с мозга, который находится под действием препаратов для общей анестезии, которые влияют на ЭЭГ.

Для обеспечения хороших условий во время регистрации уровень анестезии снижают (например, применяя технику точного закисного наркоза или низкой концентрации летучих агентов). Для активации эпилептического очага могут быть полезны провокационные методы, такие как гипервентиляция или введение небольшой дозы метогекситала. Интраоперационное эпилептическое картирование требует участия высококвалифицированного электроэнцефалографиста, хорошо знакомого с данным методом.

Локализация моторной коры

Электрофизиологический мониторинг соматосенсорной системы у анестезированных пациентов может предоставить простой анатомический ориентир местонахождения роландической щели, которая разделяет теменную первичную сенсорную и лобную первичную моторную кору. Моторную и сенсорную кору лоцируют с помощью регистрации корковых ССВП с субдурального полоскового электрода, который размещают перпендикулярно по отношению к предполагаемому местонахождению коры. Точное расположение коры характеризуется реверсией полярности первичного коркового ответа между электродами, перекрывающими кору, как показано на клиническом примере на Рис. 46-13.

Операции на задней черепной ямке (методы мониторинга: АСВП, мониторинг черепных нервов, ССВП, МВП)

Вблизи мозжечка задняя черепная ямка содержит в пределах ограниченного пространства ствола мозга много ключевых нервных структур, включая восходящие и нисходящие сенсоромоторные пути; ядра черепных нервов; кардиореспираторные центры; ретикулярную активирующую систему; нервные сети, которые лежат в основе ключевых защитных рефлексов, таких как мигательный, глотательный, рвотный и кашлевой. Нельзя легкомысленно относиться к операциям на задней черепной ямке, ведь даже маленькие повреждения могут приводить к грубому неврологическому дефициту. Несмотря на то, что некоторые из данных нервных структур, например сенсорные и акустические пути, можно целенаправленно мониторировать, о целостности других нервных структур во время операции часто можно только предполагать, исходя из благополучия соседних структур, доступных для мониторинга.

Микроваскулярная декомпрессия V, VII и IX черепных нервов

Микроваскулярная декомпрессия чаще всего проводится при невралгии тройничного нерва (V-й черепной нерв) у пациентов, которые представляют допустимые медицинские риски краниотомии задней черепной ямки. Более редко тот же подход используется для лечения гемифациального спазма или нейроваскулярного конфликта каудальной группы нервов. Операция предполагает препарирование по ходу внутричерепной порции нерва, с идентификацией конфликтующих с нервом сосудов и размещением изолирующей тефлоновой прокладки между нервом и сосудом. Данная операция содержит риск ишемического повреждения перфорирующих сосудов, отходящих от конфликтующих артерий, и связанного с мозжечковой ретракцией повреждения черепных нервов. Лицевой и вестибулокохлеарный нервы подвержены особому риску тракционного повреждения, обусловленного медиальной ретракцией мозжечка. Вызванное ретракцией натяжение приводит к удлинению межпиковой латентности между пиками I и V АСВП, ведущему в конечном счете к полному исчезновению всех потенциалов после волны I (Рис. 46-14). Невыполнение своевременного высвобождения от ретракции приводит в результате к послеоперационной потере слуха. Такой мониторинг увеличивает шансы на сохранение слуха после микроваскулярной декомпрессии.[120-124]

Шваннома вестибулярного нерва

Шванномы вестибулярного нерва относятся к наиболее распространенным опухолям, расположенным в мосто-мозжечковом углу. В связи с общим происхождением кохлеарной составляющей VIII-го черепного нерва и практически идентичным внутричерепным ходом лицевого нерва потеря слуха и паралич лицевого нерва составляют основные проблемы при хирургической резекции этих опухолей. Размер опухоли и предоперационная слуховая функция являются наилучшими предикторами сохранности послеоперационного слуха.[125] Для опухолей, достигающих размера от 2 до 3 *см*, мониторинг АСВП может увеличить шансы на сохранение слуха.[126] В дополнение к АСВП с помощью спонтанной и стимуляционной ЭМГ проводят мониторинг лицевого нерва. Проспективные исследования показали более высокий процент пациентов с функционирующим лицевым нервом спустя 1 г. после операции, если мониторинг лицевого нерва выполнялся так, как описано ранее. Тонические разряды предупреждают об угрозе повреждения нерва, обусловленного натяжением или нагревом (в результате продолжительной диатермокоагуляции вблизи нерва). Рассечение нерва

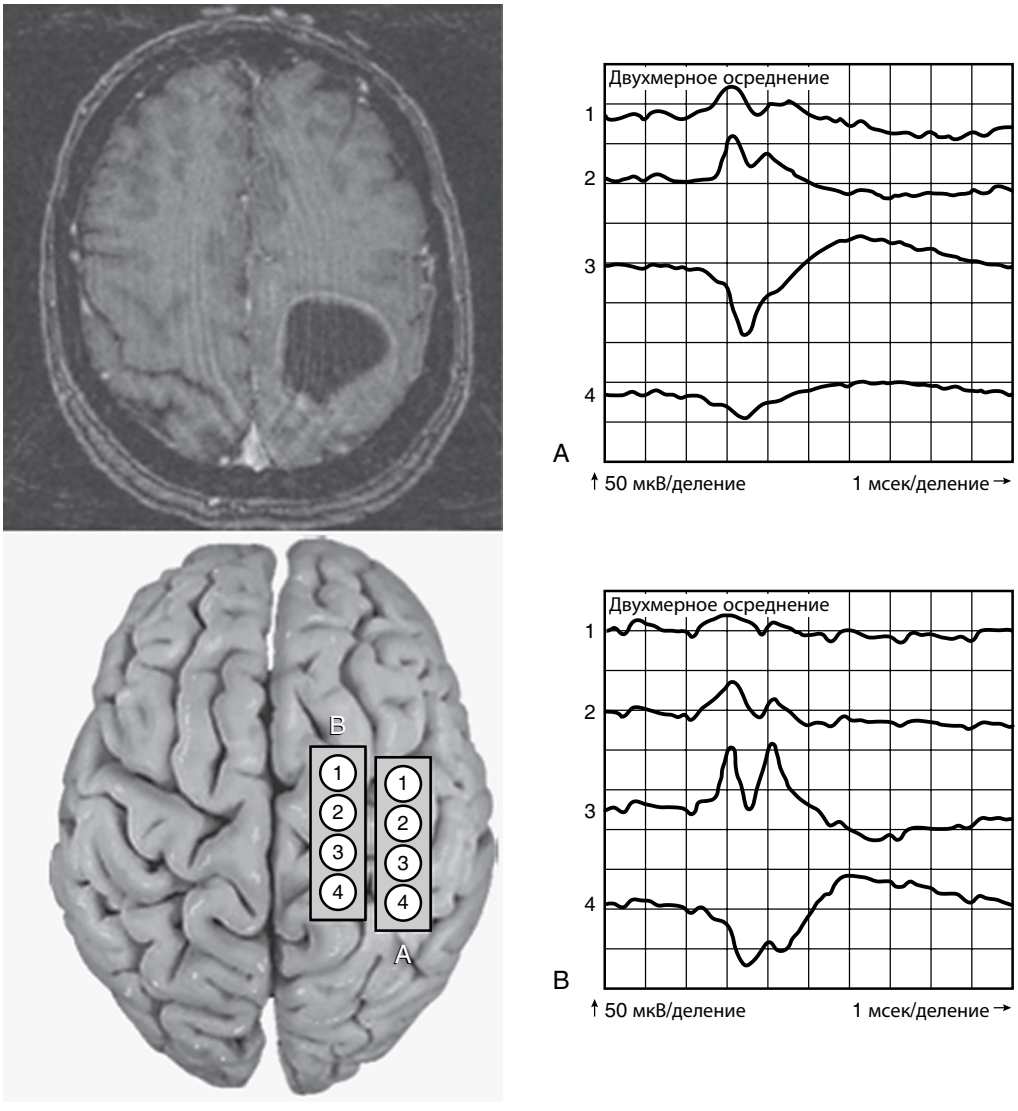


Рис. 46-13 Интраоперационная локализация роландической щели, разделяющей первичную сенсорную и моторную кору. Данный клинический пример относится к пациенту с большой опухолью теменной доли, показанной на снимке. Показаны две регистрации, проведенные с четырехконтактной субдуральной полоски. Относительные положения полоскового электрода обозначены как B и A. В регистрации A первичный корковый ответ с электродов кпереди от роландической щели показан в виде отклонения, направленного вверх, в то время как ответ с электродов кзади от щели показан как отклонение, направленное вниз. Смещение электродной полоски кпереди (регистрация B) перемещает «реверсию фазы» между электродами 3 и 4

может привести к отсутствию разряда, а нервно-мышечный блок может исключить саму возможность мониторинга. Если локализация нерва изменена опухолью, хирург может картироват.е.о положение с помощью ручного стимулятора и звуковой обратной связи в реальном времени.

Другие новообразования задней черепной ямки

Мониторинг операций по поводу других новообразований, расположенных в стволе, обычно определяется индивидуально для каждого конкретного случая или для конкретного хирургического доступа. ЭМГ может регистрироваться не только с территории лицевого нерва, но также и с языка для мониторинга языкоглоточного нерва, и с голосовой щели с помощью электродов, встроенных в специальную эндотрахеальную трубку, для мониторинга блуждающего нерва. Такой протокол может использоваться для функционального картирования дна четвертого желудочка при его деформации опухолью.[127] Такой мониторинг может быть недостаточен для сохранения витальных рефлексов, так как при регистрации ЭМГ с иннервируемых ими мышц контролируется только эфферентная часть дуги этих рефлексов.

Использование нейромониторинга для диагностики ишемии ствола хотя и осуществляется в некоторых центрах, но эти факты недостаточно хорошо документированы или доказаны клиническими исследованиями. Сохранность структур ствола можно мониторировать путем сочетания многих модальностей вызванных потенциалов, таких как АСВП, ССВП и МВП. Каждая модальность контролирует функцию, чья целостность считается важной сама по себе для функционального исхода конкретного пациента. Как показано на Рис. 46-15, поперечный разрез ствола мозга на различных уровнях, контролируемый путем сочетания всех этих модальностей, не включает в себя важнейшие области. Учитывая, что перфузия осуществляется через перфорирующие сосуды, легко увидеть, что мониторинг может показать, что все хорошо или, более вероятно, что терапевтическое вмешательство, возможно, было бы полезным для восстановления функции, в то время как клинически у пациента

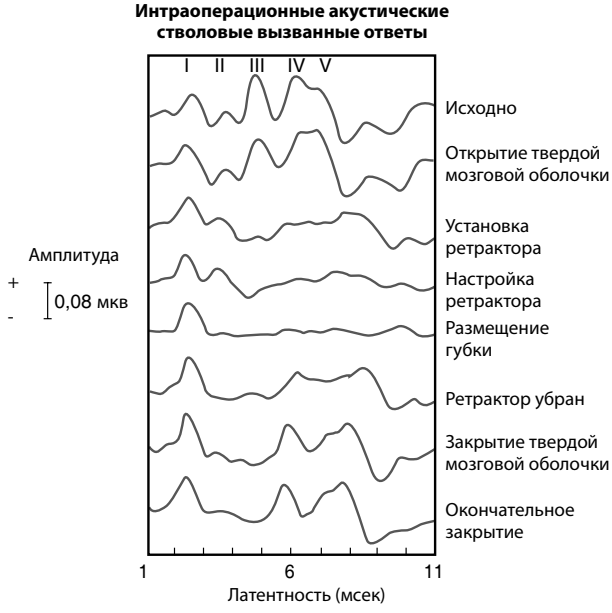


Рис. 46-14 Интраоперационный мониторинг стволовых акустических вызванных ответов во время микроваскулярной декомпрессии. На исходной регистрации показаны пять типичных потенциалов стволового акустического вызванного ответа. Интраоперационные события обозначены справа от каждой трассы. Размещение ретрактора приводит к выраженному увеличению латентности волны V после регулировки ретракции. Во время размещения губчатой прокладки, все волны, следующие за волной I, которая возникает во внутреннем ухе, почти полностью исчезли. Удаление ретрактора приводит к тому, что стволовые акустические вызванные потенциалы возвращаются к исходному состоянию

развивается значительный неврологический дефицит. Такая ситуация не сводит на нет ни мониторинг, ни терапевтическое вмешательство, но лишь указывает на то, что контролируемый путь не был расположен в зоне риска хирургической процедуры. Из-за таких неизбежных «ложнонегативных» результатов немного исследований посвящено пользе такого мониторинга. Из-за того, что каждая отдельная модальность мониторинга имеет свои собственные ограничения, такой подход обычно требует отдельно выделенного нейрофизиолога для интерпретации и устранения проблем.

Операции на позвоночнике и спинном мозге (методы мониторинга: ССВП, МВП, ЭМГ)

Интраоперационный мониторинг ССВП наиболее широко применялся у пациентов, которым выполнялись хирургические вмешательства на позвоночнике, спинном мозге или и на том и другом. Обширный опыт был получен у пациентов с декомпрессионной ляминэктомией или у тех, кто переносил корректирующую операцию по поводу сколиоза. Изменения ССВП во время операции отмечались у 2,5-65% пациентов, перенесших хирургическое вмешательство на позвоночнике или спинном мозге.[128-131] Если эти изменения быстро регрессировали спонтанно либо после вмешательства хирурга или анестезиолога (например, уменьшении степени выпрямления позвоночника при операции по поводу сколиоза или увеличении АД), пациенты чаще всего имели сохранную неврологическую функцию после операции. Однако, когда эти изменения сохранялись, пациенты чаще всего пробуждались с ухудшением неврологической функции.

Сообщалось и о ложнонегативных (редко), и ложно-позитивных (часто) результатах ССВП-мониторинга во время операций на позвоночнике. Пациенты с сохранными ССВП на протяжении всей процедуры пробуждались с новым существенным неврологическим дефицитом, но общее количество сообщений о таких находках намного менее 1% от всех случаев мониторинга. Пациенты с отсутствием послеоперационного неврологического дефицита часто имеют существенные изменения ССВП во время операции.[131] Такой паттерн мониторинга чаще всего обусловлен неспособностью контролировать другие непатологические факторы, которые могли повлиять на ССВП. В целом сообщалось о превосходной достоверности выполненного надлежащим образом мониторинга ССВП в прогнозе послеоперационного состояния чувствительной и двигательной функции.[44,130,132] Однако ССВП не мониторирует напрямую двигательные тракты. Кроме того, кровоснабжение задних столбов спинного мозга, по которым полностью проводятся ССВП верхних конечностей, и в меньшей степени, частично, ССВП нижних конечностей осуществляется прежде всего от задних спинальных артерий. Кровоснабжение двигательных трактов и нейронов происходит, в первую очередь, от передней спинальной артерии. И, конечно, вполне возможно послеоперационное развитие существенного двигательного дефицита у пациентов с интактными на всем протяжении операции ССВП. О таких случаях сообщалось.[133,134]

При операциях на позвоночнике и после острого повреждения спинного мозга чувствительные и двигательные нарушения, в общем, хорошо коррелируют[44]. Однако у пациентов с неврологическими нарушениями

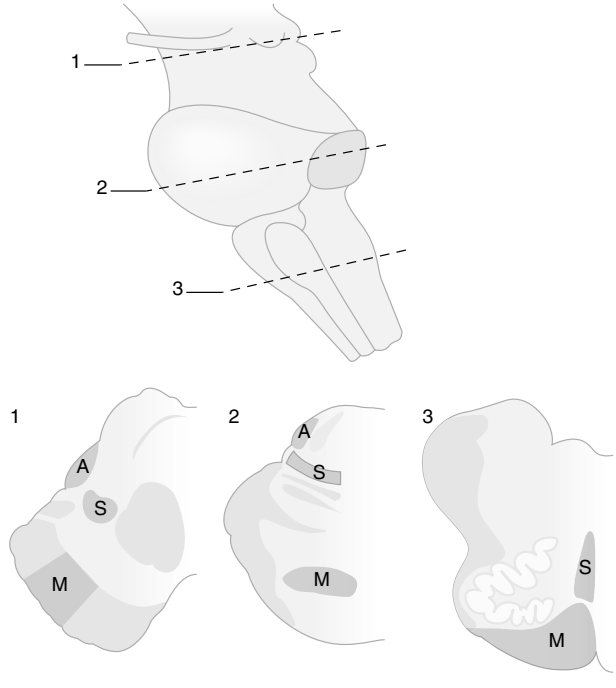


Рис. 46-15 Мониторинг ствола с помощью вызванных потенциалов. Вызванные потенциалы контролируют специфичные тракты, которые охватывают определенные области ствола. Это показано на трех поперечных срезах приблизительно на уровнях, отмеченных на рисунках. Области, напрямую контролируемые данной модальностью, выделены *синим* и обозначены M (моторные), S (соматосенсорные) и A (акустические). Заключения о благополучии остальных областей ствола делаются косвенно из выводов с контролируемых областей

после сосудистых операций на аорте, функция задней части спинного мозга (проприоцепция, вибрация, прикосновение) часто остается ненарушенной, в то время как двигательная и другие чувствительные функции (боль, температура) нарушаются. В одной серии[135] такой результат имел место у 32% пациентов с неврологическим нарушением после реконструкции аневризмы аорты. Во многих других сериях были получены схожие результаты. Интраоперационный мониторинг ССВП у этих пациентов несет существенный риск ложнонегативных результатов и в итоге не нашел широкого применения.

Множественные устные сообщения и возрастающее число серий случаев говорят о пользе мониторинга МВП при операциях на позвоночнике или на снабжающих его сосудах. В нескольких серийных исследованиях сообщалось о значимых изменениях МВП при отсутствии изменений ССВП. Эти серийные исследования наводят на мысль, что сочетанное использование мониторинга ССВП и МВП может устранить ложнонегативные паттерны мониторинга при спинальной хирургии.[136-141] В случае мониторинга риска параплегии во время операций на торакоабдоминальных аневризмах данные литературы указывают на смешанную, но возрастающую поддержку использования МВП-мониторинга. Два более ранних исследования показали, что МВП может не быть столь эффективным, как хотелось бы. В первом исследовании МВП, получаемые путем транскраниальной электрической стимуляции, записывались с поясничного отдела спинного мозга собак.[135] Elmor с соавт.[142] обнаружил, что эти, записываемые спинально, потенциалы неточно прогнозировали послеоперационную двигательную функцию. Во втором исследовании Reuter с колл.[143] записали на уровне спинного мозга и периферического нерва МВП, полученные путем транскраниальной электрической стимуляции у собак. Они также обнаружили, что спинальные ответы оказались неточными в прогнозировании послеоперационной двигательной функции. Ответы периферических нервов исчезли у всех животных и отсутствовали 24 *ч* спустя, вне зависимости от того, могло ли животное двигать своими нижними конечностями.

Эти исследования говорят о том, что записанные спинально МВП, вероятно, отражают ответы, генерируемые нисходящими кортикоспинальными трактами. Этот путь, состоящий из белого вещества, более устойчив к ишемии по сравнению с более метаболически активными клетками передних рогов (серое вещество). Восстановление МВП, генерируемых этим белым веществом, наступает после ре-перфузии спинного мозга, в то время как серое вещество может и не восстановиться. Ответы, записанные с периферического нерва, будут отражать постсинаптическую функцию клеток передних рогов, но ишемия нижних конечностей, появляющаяся после пережатия аорты, может воспрепятствовать регистрации с нерва и с мышц во время операции.

Более поздние клинические серии продемонстрировали гораздо большую успешность мониторинга МВП в корректном выявлении недостаточного спинномозгового кровотока и в улучшении оперативных исходов во время сосудистых операций на аорте. Метод оказался полезным, в особенности, когда использовались такие оперативные стратегии, как реимплантация важнейших межреберных сосудов, на основе результатов мониторинга МВП, изменение спинального перфузионного давления (увеличение АД или дренаж цереброспинальной жидкости, или и то, и другое), охлаждение спинного мозга и другие методы.[144-153] Несмотря на то, что этот метод мониторинга является перспективным для хирургии аорты, требуется провести намного больше клинических исследований, прежде чем мониторинг МВП получит широкое признание и использование.

Операции на периферических нервах (методы мониторинга: ЭМГ, потенциал действия нерва)

Нейромониторинг для операций, вовлекающих периферические нервы, может быть выполнен при двух различных ситуациях. В первой периферический нерв не поврежден, но находится под угрозой оперативного вмешательства. Примерами могут послужить внутренняя опухоль нерва, такая как шваннома или обширная опухоль мягких тканей, в особенности если она приводит к смещению нормального анатомического хода нерва. При резекции может использоваться мониторинг спонтанных и вызванных мышечных реакций с мышечных групп, иннервируемых проблемным нервом. Натяжение или компрессия нерва, локальный нагрев от электрокоагуляции или ишемия могут вызывать спонтанные ЭМГ-разряды. Две оговорки касаются мониторинга спонтанной ЭМГ. Во-первых, к части мониторируемого пути относится нервно-мышечное соединение, и миорелаксация, в зависимости от дозы, снижает/уничтожает чувствительность мониторинга. Во-вторых, пересечение нерва может не приводить к заметному разряду. Для поиска хода нерва во время операции хирург может стимулировать область раны с помощью ручного зонда и слушать вызванную ЭМГ или же пальпировать мышечное сокращение. Анестезиолог должен быть знаком с основополагающими принципами использования стимуляторов нервов при регионарной анестезии.

Вариацией этой техники мониторинга, которая приобретает все большую популярность, является мониторинг размещения транспедикулярного винта во время спинальной стабилизации, с целью избежать повреждения нервного корешка из-за неправильного позиционирования транспедикулярного винта.[154,155] Обычно проводят повторную стимуляцию головки транспедикулярного винта с увеличением тока для определения порога вызывания суммарного мышечного ответа. Так как пороги различаются между шейным, грудным и поясничным уровнями позвоночника, а также между здоровыми и больными корешками, этот метод сейчас не считается повсеместно полезным, но подает на это некоторые надежды.[156]

Вторая ситуация, при которой используется мониторинг периферических нервов, – это пациенты с длительной слабостью и потерей чувствительности после повреждения нерва, которым выполняется ревизия нерва.[157] Цель состоит в том, чтобы определить, может ли реконструкция нерва улучшить исход. Область поражения определяется предоперационным исследованием проведения по нервам. Во время операции нерв вначале стимулируют проксимально по отношению к месту поражения, а запись потенциала действия нерва проводят непосредственно с нерва дистально от места поражения, как показано на Рис. 46-16. Если проведение по нерву через участок поражения сохранно, выполняются невролиз рубца и закрытие раны. К наилучшему исходу приводит естественное восстановление путем роста аксонов.

Если проведение через участок поражения отсутствует, то проводятся резекция поврежденного нерва и трансплантация нервного ствола.[158-160]

Не нейрохирургические операции, связанные с риском повреждения центральной нервной системы (методы мониторинга: ЭЭГ, ТКД, церебральная оксиметрия, $SjvO_2$)

Кардиопульмональное шунтирование

Электроэнцефалограмма. У людей изменения, которые наступают при проведении кардиопульмонального шунтирования (КПШ), могут оказывать влияние на ЭЭГ через несколько различных механизмов. На уровень анестетиков в плазме и мозге могут влиять КПШ или анестетики, обычно используемые при проведении КПШ, также могут быть колебания артериального напряжения углекислого газа и АД, и при использовании гипотермического перфузата, почти всегда развивается гемодилюция. Эти эффекты, каждый из которых может привести к изменениям ЭЭГ, аналогичным патологическим, наблюдаемым при ишемии, осложняют интерпретацию изменений ЭЭГ, возникающих во время проведения КПШ.

Levy и др.[161,162] попытались отличить эффекты гипотермии от других событий, возникающих при проведении и являющихся следствием КПШ. Первоначально Levy и др. пришли к выводу, что возможно определить только качественную взаимосвязь, но в дальнейшем, с использованием намного более сложного метода анализа ЭЭГ (апроксимационной энтропии), стало возможным количественно определять изменения ЭЭГ, связанные с изменением температуры.

Chabot с колл. в Бостоне[163] и Edmonds с колл. в Луисвилле[164] попытались использовать количественную ЭЭГ (обработанную, многоканальную) во время КПШ для выявления церебральной гипоперфузии и соотнесения ее изменений с послеоперационным неврологическим статусом. Кроме того, некоторая дополнительная работа была проделана по поводу вмешательств после выявления церебральной гипоперфузии, с использованием количественной ЭЭГ. Такие методы мониторинга не были широко приняты, потому что, хотя данные выглядят многообещающими, только небольшое количество пациентов было исследовано, и существует очень мало подтверждающих исследований. Кроме того, этот вид мониторинга является чрезвычайно затратным по времени, персоналу и оборудованию, и, учитывая отсутствие убедительных данных об исходах, его экономическая целесообразность в лучшем случае неясна. Некоторые другие исследователи не смогли показать убедительной взаимосвязи между интраоперационными параметрами ЭЭГ и послеоперационной неврологической функцией, особенно у младенцев и детей.[165,166] Еще много предстоит сделать в изучении использования обработанной, количественной ЭЭГ для предоставления информации для клинического ведения пациентов во время КПШ. Ни одно из имеющихся в настоящее время исследований и рекомендаций не поддерживает обоснование их рутинного применения на доказательной основе.

Транскраниальный допплер. ТКД также использовался в качестве монитора церебрального кровообращения во время КПШ. Отдельные сообщения и серии случаев подтверждают использование ТКД в определении адекватности ЦКТ, детекции эмболии и в выявлении ненадлежащего расположения канюли.[167] Существуют только очень ограниченные данные об исходах, и использование ТКД во время КПШ не выдерживает экспертизы, основанной на доказательствах, в первую очередь благодаря недо-

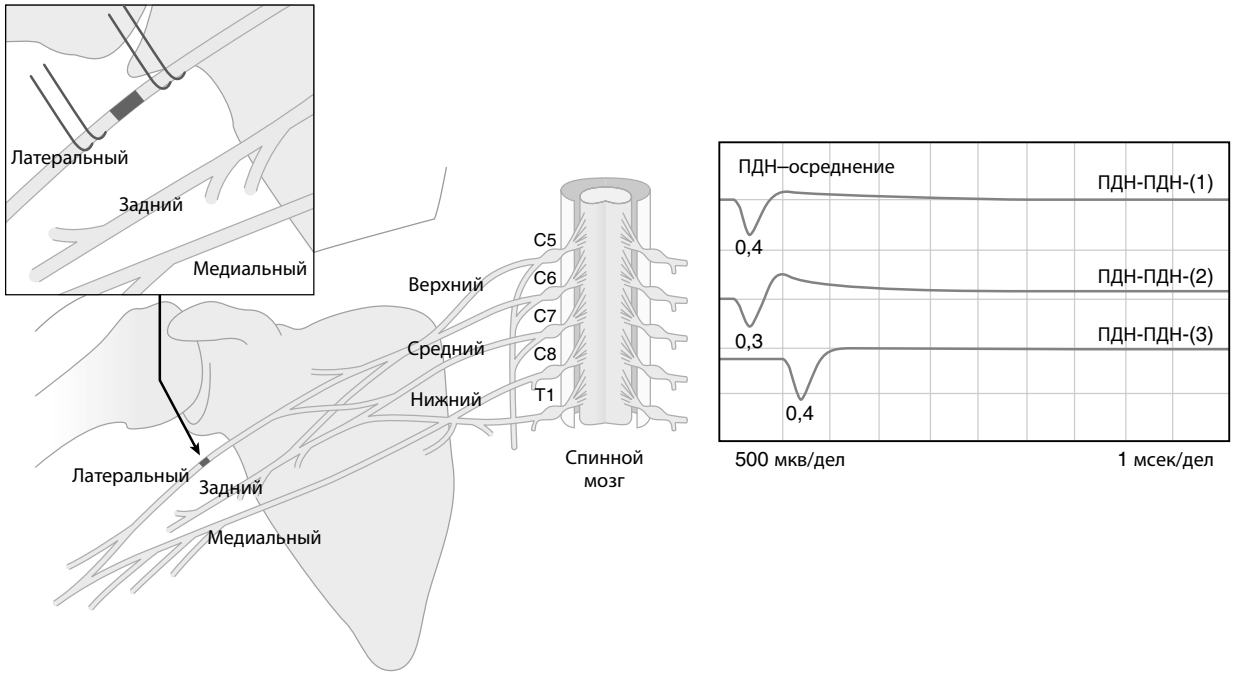


Рис. 46-16 Регистрация потенциала действия нерва во время ревизии плечевого сплетения. Место поражения латерального пучка обозначено красным. Как показано на вставке, хирург помещает крючковидные электроды на обе стороны открытого нерва. Если поражение ограничено аксонтмезисом, результатом проксимальной стимуляции будет дистальный потенциал действия нерва (ПДН), схожий с показанными на записях справа. Задержка ответа на третьей трассе обусловлена просто изменением технических параметров

статку информации. Нестабильность положения датчика и невозможность получения сигнала у ряда пациентов также ограничивают использование данного монитора во время операции.

Церебральная оксиметрия и кислородная сатурация яремной вены. Как и в случае с ЭЭГ-мониторингом во время КПШ, есть множество сообщений о клинических случаях и несколько серийных исследований, которые поддерживают использование ЦО или $Sjvo_2$ в качестве индикаторов адекватной перфузии мозга во время КПШ.[168,169] Неправильное размещение канюли при КПШ обнаруживалось клинически и при лабораторных исследованиях. Одна из недавних серий пациентов, которым проводилось КПШ для коронарного шунтирования, показала более высокую частоту нарушения функции основных органов и более длительное нахождение в стационаре у пациентов с более низкими, исходно и во время операции, значениями церебральной кислородной сатурации.[170] Однако для данного применения ЦО существуют те же вопросы, что и для использования при операциях на сонных артериях. Использование ЦО во время КПШ, несмотря на то, что предоставляет информацию, которая иначе была бы недоступна, не выдерживает экспертизы, основанной на доказательствах, и многое еще предстоит сделать чтобы рекомендовать ЦО в качестве стандарта помощи во время КПШ.

$Sjvo_2$ – инвазивный метод. Несмотря на то, что данные клинических случаев и исследований указывают на то, что $Sjvo_2$ может иметь применение в обнаружении неадекватного ЦКТ, отсутствие данных об исходах, отсутствие четко определенных критических значений при разных температурах во время КПШ и доступность менее инвазивных модальностей (ЭЭГ, церебральная оксиметрия) приводят к очень ограниченному использованию этого метода мониторинга во время КПШ. Основываясь на текущей информации, не существует методов нейромониторинга по отдельности или в комбинации, которые имеют несомненную ценность в улучшении исходов во время операций, требующих КПШ. Необходимы дальнейшие исследования, прежде чем стоимость персонала и оборудования для нейромониторинга во время КПШ может быть оправдана.

Применение нейромониторинга в интенсивной терапии (методы мониторинга: ЭЭГ, вызванные потенциалы, ТКД, $Sjvo_2$)

В последние десятилетия вторичные повреждения ЦНС были признаны основным, поддающимся коррекции, фактором риска у пациентов с заболеваниями ЦНС. Субарахноидальное кровоизлияние вследствие разрыва аневризмы, инсульт и травматическое повреждение мозга являются примерами поражений ЦНС, при которых вторичное повреждение имеет важные последствия для окончательного функционального исхода.[171-173] Те же самые заболевания часто приводят к первичному поражению ЦНС, что серьезно ограничивает полезность клинического неврологического осмотра из-за необходимости искусственной вентиляции легких и седации. Многие методы нейромониторинга, из обсуждавшихся ранее, также использовались в отделении интенсивной терапии. Однако в целом методы, которые требуют постоянного присутствия квалифицированных лаборантов, такие как мониторинг вызванных потенциалов, являются непомерно дорогими и имеют меньшее практическое значение, чем методы, которые могут быть выполнены при ежедневном осмотре, или методы, которые предоставляют данные, которые легко интегрировать в планирование интенсивной терапии. Наряду с мониторингом некоторые из методов, рассмотренных ранее, также могут предоставлять важную прогностическую информацию у коматозных пациентов и управлять принятием решений.

Церебральная ишемия

Церебральная ишемия является важной причиной вторичного поражения ЦНС. Ее может быть трудно выявить у пациентов в коме или седации, но она может возникнуть даже в условиях достаточного церебрального перфузионного давления.[174,175] Три метода могут снабдить реаниматологов дополнительной информацией о церебральной перфузии. Ни один из этих методов не считается «стандартом медицинской помощи». Как и со всеми мониторами, влияние монитора на исход зависит от качества терапевтических вмешательств, которые являются результатом интеграции полученных дополнительных данных в клиническое ведение данного пациента.

Мониторинг $Sjvo_2$ наиболее широко используется в интенсивной терапии для контроля пациентов с травматическим повреждением мозга. Данные использовались для управления АД и искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) с целью оптимизировать кровоток. Мониторинг $Sjvo_2$ оказал наибольшее влияние на ведение ИВЛ больных с черепно-мозговой травмой и значительно снизил рутинное использование гипервентиляции у нейрохирургических пациентов.[176-180] Значения $Sjvo_2$ менее 50% обычно указывают на церебральную ишемию. Увеличение $Sjvo_2$ может возникать в ответ на терапию или может быть зловещим симптомом, если его увеличение обусловлено падением потребности из-за нейрональной гибели*.

Аналогичным образом, как с мониторингома $Sjvo_2$, мониторинг $P_{Br}O_2$ и кровотока чаще всего используется у пациентов с травматическими повреждениями мозга. $P_{Br}O_2$ хорошо работает в клинической практике. Снижение значений показателя до менее чем 10-15 *мм рт. ст.* связано с ухудшением исхода[27,180], в то время как $PBro_2$ – направленная стратегия лечения – может привести к улучшению исхода.[181] Данные для ЦКТ, определенного методом термальной диффузии, не столь исчерпывающи, что, возможно, связано с несколько менее надежной технологией.[182] Тем не менее в условиях субарахноидального кровоизлияния, термальная диффузия ЦКТ менее чем 15 *мл*/100 *г*/*мин* показала чувствительность в 90% и специфичность в 75% для выявления симптоматического вазоспазма[19].

ТКД широко используется в палате интенсивной терапии для документации наличия и степени выраженности церебрального вазоспазма после аневризматического субарахноидального кровоизлияния. Поскольку магистральные мозговые артерии сужаются, для поддержания кровотока скорость потока в просвете сосуда должна возрасти. Такое сужение происходит за 12-24 *ч* до появления клинических симптомов, позволяя инициировать терапию до начала клинических симптомов.[183-187] Средние скорости кровотока более чем 120 *см*/*с* хорошо

* Однако есть еще феномен гиперемии, который описан у детей с тяжелой ЧМТ, после каротидной эндартерэктомии в рамках синдрома церебральной гиперперфузии, после резекции больших АВМ и некоторых других состояниях *(Прим. ред. пер.)*

коррелируют с определяемым по ангиографии вазоспазмом[188,189], несмотря на то, что внутричерепное давление и сопутствующая терапия в виде гипертонической гиперволемической гемодилюции также оказывают влияние на скорость кровотока. Последние два фактора приводят к характерным изменениям контура ТКД, сохраняя, тем не менее, полезность исследования.

Прогноз при коме и определение смерти мозга

ЭЭГ-мониторинг может помочь оценить клиническое течение и прогноз у коматозных пациентов. Оценка прогноза должна быть отсрочена на более чем 24 *ч* от момента повреждения, которое привело к коме. Если нет, ЭЭГ может отражать преимущественно эффект повреждения и может не предсказать прогноз. Спустя более 24 *ч* после повреждения, спонтанные устойчивые вспышки-подавления имеют сильную корреляцию с грубым необратимым поражением мозга.[190] Отсутствие вариабельности ЭЭГ предвещает высокую вероятность стойкого вегетативного статуса или смерти,[190,191] в то время как спонтанная вариабельность, реактивность на внешние стимулы и типичные паттерны сна связаны с более благоприятными исходами.[192-194]

Специфическим показанием к ЭЭГ-мониторингу является терапевтическое введение в кому путем назначения барбитуратов. Так как концентрации барбитуратов ни в крови, ни в цереброспинальной жидкости достоверно не предсказывают паттерн вспышки-подавления и почти максимальное снижение скорости мозгового метаболического потребления кислорода,[195] и так как назначение барбитуратов обычно требует поддержки сердечно-сосудистой системы, подтверждение паттерна вспышки-подавление на ЭЭГ позволяет использовать минимальные эффективные дозировки барбитуратов.

Подобно ЭЭГ, исследования вызванных потенциалов занимают свое место в предсказании прогноза у коматозных больных. Билатеральное присутствие нормальных ССВП является превосходным прогностическим признаком, в то время как отсутствие корковых ответов ССВП – индикатор плохого прогноза. Степень плохого исхода может прогнозироваться и по АСВП. Ненарушенные и нормальные АСВП при отсутствии корковых ССВП предсказывают наилучший исход хронического вегетативного состояния. Исход, однако, может быть хуже, потому что АСВП часто нарушаются позже совместно с ухудшением в направлении от ростральных к каудальным отделам ствола мозга. Отсутствующие позже волны I ответы АСВП предсказывают высокую вероятность смерти мозга. Присутствующие, но патологические ССВП связаны с промежуточными исходами между хорошим/высоким функциональным восстановлением и хроническим вегетативным состоянием.[196-205]

ТКД также использовалась в палате интенсивной терапии для диагностики смерти мозга. По мере увеличения внутричерепного давления пульсативность ТКД –спектра увеличивается с акцентуацией систолического пика и уменьшением потока во время диастолы. При дальнейшем увеличении внутричерепного давления устанавливается характерный паттерн кровотока «вперед-назад», который соответствует клинической смерти мозга. ТКД, исследования легко выполняются у постели больного и могут минимизировать ненужную транспортировку пациента на окончательные радиологические обследования*.

* Это так, и практически ТКД с картиной «стоп-флоу» равнозначна диагнозу смерти мозга.206 Но здесь мы должны руководствоваться теми официальными документами, которые регламентируют постановку диагноза смерти мозга *(Прим. ред. пер.)*

Нехирургические факторы, влияющие на результаты мониторинга

Анестезия и электроэнцефалограмма

Анестетики влияют на частоту и амплитуду ЭЭГ-сигналов. Несмотря на то, что каждый класс препаратов и каждый отдельный препарат обладают некими специфическими, зависимыми от дозы, эффектами на ЭЭГ (Табл. 46-2), может быть охарактеризован ряд основных, связанных с анестезией паттернов ЭЭГ. Субанестизирующие дозы внутривенных и ингаляционных анестетиков обычно приводят к увеличению лобной бета-активности и подавляют альфа-активность, наблюдаемую в норме в затылочных отведениях у бодрствующего, расслабленного пациента с закрытыми глазами. По мере засыпания пациента под действием общей анестезии мозговые волны становятся больше по амплитуде и медленнее по частоте. В лобных областях небольшая бета-активность, видимая у бодрствующего пациента замедляется до альфа-диапазона и увеличивается в размере. В сочетании с утратой затылочной альфа-активности, этот феномен приводит к появлению «смещения» альфа активности от задних отделов коры к передним. Дальнейшее увеличение дозы ингаляционного или внутривенного агента приводит к дальнейшему замедлению ЭЭГ, а некоторые агенты обладают способностью полностью подавлять ЭЭГ-активность (см. Табл. 46-2). Другие агенты никогда не приводят к возникновению вспышек-подавления или изоэлектрической ЭЭГ, несмотря на увеличение дозы, либо потому, что они не способны к полному подавлению ЭЭГ (например, опиоиды, бензодиазепины) или потому, что сердечно-сосудистая токсичность препарата (например, галотана) препятствует применению достаточно большой дозы.

Внутривенные анестетики

Барбитураты, пропофол и этомидат. Несмотря на значительные различия в силе и длительности действия, барбитураты, пропофол и этомидат приводят к схожим ЭЭГ-паттернам. (На Рис. 46-17 показано действие тиопентала на ЭЭГ). Все эти препараты следуют основным, зависимым от анестезии, ранее описанным, паттернам ЭЭГ, с начальной активацией (см. Рис. 46-17A), и с последующим зависимым от дозы угнетением. Когда пациент утрачивает сознание, появляются характерные лобные веретена (см. Рис. 46-17B), которые при увеличении дозы препарата, замещаются полиморфной 1-3 *Гц* активностью (см. Рис. 46-17C). Дальнейшее увеличение дозы приводит к удлинению периодов подавления, перемежающихся периодами активности (вспышка-подавление). Очень высокая дозировка приводит к ЭЭГ-молчанию. Обо всех этих препаратах сообщалось, что они вызывают у людей эпилептиформную активность, но эпилептиформная активность клинически значима только при назначении метогекситала и этомидата в субгипнотических дозах.

Кетамин. Кетамин не следует базовой, связанной с анестезией закономерности ЭЭГ. Анестезия с использованием кетамина характеризуется ритмичной, высокоамплитудной тета-активностью, доминирующей в лобных отделах. Увеличение дозы приводит к нерегулярной полиморфной дельта-активности, перемежающейся с низкоамплитудной бета-активностью.[207] С помощью кетамина невоз-

Табл. 46-2 Анестетики и электроэнцефалограмма (ЭЭГ)

Препарат	Влияние на частоту ЭЭГ	Влияние на амплитуду ЭЭГ	Вспышка-подавление?
Изофлуран			Да, >1,5 МАК
Субанестизирующая доза	Утрата α, ↑ лобной β	↑	
Анестизирующая доза	Лобная 4-13 *Гц* активность	↑	
Увеличение дозы >1,5 МАК	Диффузная θ и δ → вспышка-подавление → молчание	↑ → 0	
Десфлуран	Аналогично дозе изофлурана, равной МАК	Аналогично дозе изофлурана, равной МАК	Да, >1,5 МАК
Севофлуран	Аналогично дозе изофлурана, равной МАК	Аналогично дозе изофлурана, равной МАК	Да, >1,5 МАК
Закись азота (только)	Лобная быстрая осцилляторная активность (>30 *Гц*)	↑, особенно с вдыхаемой концентрацией >50%	Нет
Энфлуран			Да, >1,5 МАК
Субанестизирующая доза	Утрата α, ↑ лобной β	↑	
Анестезирующая доза	↑ лобной 7-12 *Гц* активности	↑	
Увеличение дозы >1,5 МАК	Спайки/спайки и медленные волны → вспышка-подавление; гипокапния → припадки	↑↑ → 0	
Галотан			Не наблюдается в клинически полезном диапазоне дозирования
Субанестизирующая доза	↑ лобной 10-20 *Гц* активности	↑	
Анестизирующая доза	↑ лобной 10-15 *Гц* активности	↑	
Увеличение дозы >1,5 МАК	Диффузная θ, замедление с увеличением дозы	↑	
Барбитураты			Да, при высоких дозах
Низкая доза	Быстрая лобная β-активность	Легкое ↑	
Средняя доза	Лобные веретена α-диапазона	↑	
Увеличивающаяся высокая доза	Диффузная δ → вспышка-подавление → молчание	↑↑↑ → 0	
Этомидат			Да, при высоких дозах
Низкая доза	Быстрая лобная β-активность	↑	
Средняя доза	Лобные веретена α диапазона	↑	
Увеличивающаяся высокая доза	Диффузная β → вспышка-подавление → молчание	↑↑ → 0	
Пропофол			Да, при высоких дозах
Низкая доза	Утрата α, ↑ лобной β	↑	
Средняя доза	Лобная δ, увеличивающаяся/уменьшающаяся α	↑	
Увеличивающаяся высокая доза	Диффузная δ → вспышка-подавление → молчание	↑↑ → 0	
Кетамин			Нет
Низкая доза	Утрата α, ↑ вариабельности	↑↓	
Средняя доза	Лобная ритмичная δ	↑	
Высокая доза	Полиморфная дельта, немного β	↑↑ (β низкой амплитуды)	
Бензодиазепины			Нет
Низкая доза	Утрата α, увеличенная лобная β-активность	↑	
Высокая доза	Лобно-доминирующая δ и θ	↑	
Опиаты			Нет
Низкая доза	Утрата β, замедление α	↔ ↑	
Средняя доза	Диффузная θ, немного дельта	↑	
Высокая доза	δ, часто синхронизированная	↑↑	
Дексмедетомидин	Умеренное замедление, выраженные веретена	↑↑	Нет

МАК – минимальная альвеолярная концентрация

*δ = < частота 4 *Гц*; θ = частота 4-7 *Гц*; α = частота 8-13 *Гц*; β = > частота 13 *Гц*

можно вызвать электрическое молчание коры. ЭЭГ-активность может быть очень дезорганизованной и вариабельной при любых дозах. Эта дезорганизация ЭЭГ кетамином ответственна за неспособность биспектрального индекса приносить пользу в оценке действия кетамина на уровень сознания. Восстановление нормальной ЭЭГ-активности даже после одиночной болюсной дозы кетамина более медленное по сравнению с барбитуратами. Нет доступной информации о взаимосвязи между возникновением реакции на кетамин и ЭЭГ. Кетамин также связывали с увеличенной эпилептиформной активностью.[207]

Бензодиазепины. Несмотря на различия в силе и длительности действия, бензодиазепины также следуют базовой, связанной с анестезией закономерности ЭЭГ. Однако как класс эти препараты неспособны вызвать вспышки-подавления или изоэлектрическую ЭЭГ.

Опиоиды. Как класс опиоиды не следуют базовой, связанной с анестезией закономерности динамики ЭЭГ. Опиоиды обычно приводят к зависимому от дозы снижению частоты и увеличению амплитуды ЭЭГ. Если не вводятся последующие дозы опиатов, альфа- и бета-активность возвращаются, как только происходит перераспределение препарата.

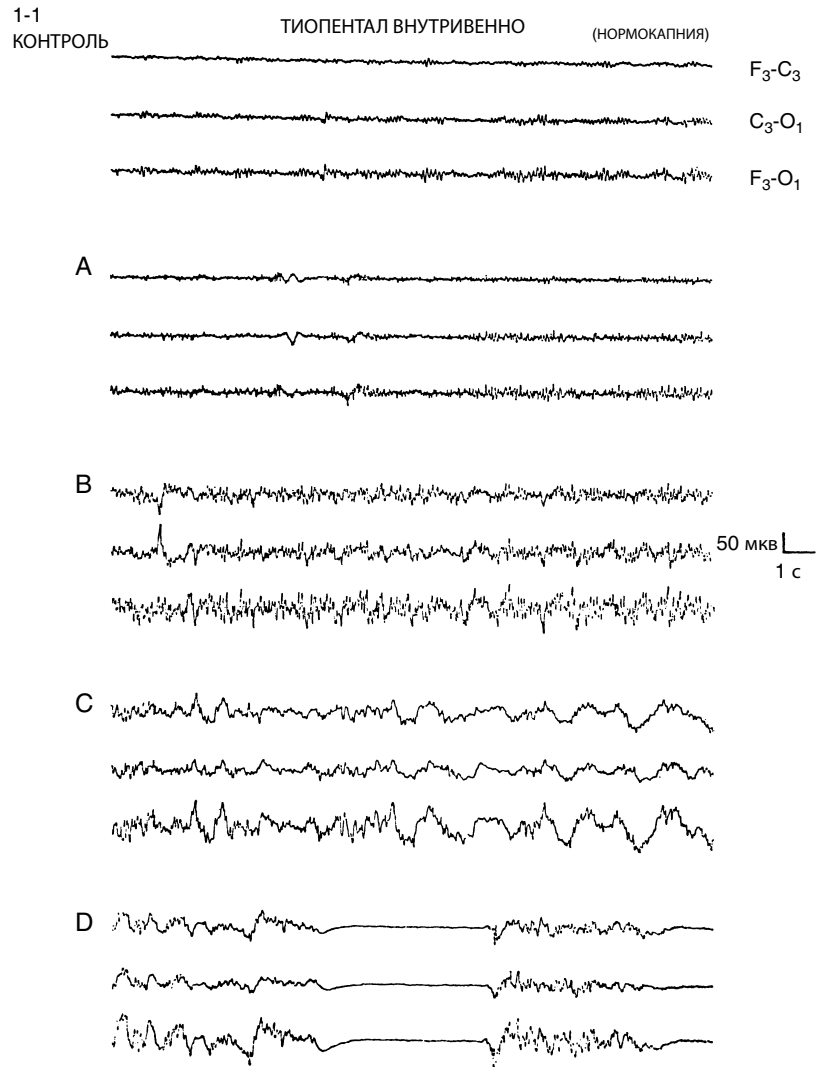


Рис. 46-17 Эффекты внутривенного введения тиопентала на электроэнцефалограмму у людей. **A**, Высокочастотная активность. **B**, Барбитуратовые веретена. **C**, Медленные волны. **D**, Вспышка-подавление. (*Из Clark DL, Rosner BS: Neurophysiologic effects of general anesthetics. Anesthesiology 38:564, 1973.)*

Скорость возврата зависит от начальной дозы и от вида препарата. Ремифентанил связан с наиболее быстрым возвратом к норме.[208] С опиоидами невозможно получить полное подавление ЭЭГ. Эпилептиформная активность появляется у людей и животных, получающих большие дозы опиоидов. Активность острых волн является обычной после индукции анестезии фентанилом у 20% пациентов, демонстрирующих данный феномен при дозе 30 *мг/кг*; 60% при 50 *мг/кг*; 58% при 60 *мг/кг*; 80% при 70 *мг/кг.* Болюс с альфентанилом применяется клинически для активации эпилептических очагов при операциях по поводу эпилепсии.[209] Данная эпилептиформная активность в основном отмечается в лобно-височной области.[210]

Дексмедетомидин. Дексмедетомидин все шире используется для седации в операционной и в интенсивной терапии. Исследования ЭЭГ у пациентов, получавших седацию только дексмедетомидином, показывают паттерны, схожие с теми, которые видны во время нормального сна с увеличенной медленноволновой активностью и выраженными сонными веретенами.[211] Вспышки-подавления или изоэлектрический паттерн ЭЭГ невозможно вызвать даже большими дозами препарата. Уровень седации с дексмедетомидином можно эффективно контролировать, используя показатели обработанной ЭЭГ. Также сообщалось об использовании для этого биспектрального индекса и методов анализа энтропии.[212]

Ингаляционные анестетики

Закись азота. Используемая отдельно, закись азота вызывает снижение амплитуды и частоты доминирующего затылочного альфа-ритма. С началом аналгезии и угнетения сознания часто наблюдается быстрая осцилляторная активность (>30 *Гц*), доминирующая в лобных отведениях.[213] Эта активность может в некоторой степени сохраняться до 50 *мин* и после прекращения подачи закиси азота. Использование закиси азота в комбинации с другими агентами усиливает эффекты по отношению к наблюдаемому паттерну ЭЭГ, связанные с его применением в качестве единственного компонента.

Изофлуран, севофлуран, энфлуран, галотан и десфлуран. Сильнодействующие ингаляционные анестетики следуют базовой, связанной с анестезией закономерности ЭЭГ. Изофлуран вначале приводит к активации ЭЭГ, после которой следует замедление ЭЭГ-активности, более выраженное при увеличении дозы. На уровне в 1,5 минимальной альвеолярной концентрации (МАК) изофлуран

начинает продуцировать периоды подавления ЭЭГ, которые становятся более продолжительными вплоть до достижения электрического молчания на дозе изофлурана от 1,5 до 2 МАК.[214] Севофлуран оказывает схожее дозозависимое действие на ЭЭГ. Концентрации севофлурана и изофлурана, равные МАК, вызывают схожие изменения на ЭЭГ.[215] Эпилептиформная активность вызывалась ингаляцией севофлурана у пациентов без эпилепсии, а о педиатрических пациентах с эпилепсией в анамнезе сообщалось об эпилептической активности во время вводного наркоза с севофлураном, при отсутствии клинических припадков.[216,217] Несмотря на эти наблюдения, севофлуран, как и другие ингаляционные агенты, не подходит для использования при кортикографии для локализации эпилептического очага.[218] Паттерны ЭЭГ, наблюдаемые с энфлураном, схожи с паттернами, видимыми с изофлураном, за исключением того, что эпилептиформная активность значительно более выражена. На уровне от 2 до 3 МАК наблюдаются вспышки-подавления, но фактически вся активность между периодами подавления состоит из пик-волновых разрядов. Гипервентиляция на высоких концентрациях энфлурана приводит к увеличению длительности периодов подавления, уменьшению длительности вспышек, но к увеличению амплитуды и основной частоты составного элемента эпилептиформной активности между периодами подавления. Истинные ЭЭГ-припадки также могут появляться на фоне анестезии энфлураном, оказывающим те же самые эффекты на церебральный метаболизм, что и известный конвульсант пентилентетразол.

Галотан также приводит к возникновению схожих с изофлураном паттернов ЭЭГ, но высокие дозы галотана, способные вызывать вспышки-подавления на ЭЭГ (3-4 МАК), связаны с выраженной сердечно-сосудистой токсичностью. Десфлуран приводит к изменениям ЭЭГ, схожим с равной 1 МАК концентрацией изофлурана. Ограниченное число клинических исследований не обнаружило никаких свидетельств эпилептиформной активности при применении десфлурана, несмотря на гипервентиляцию и дозировку в 1,6 МАК,[219] и десфлуран использовался в лечении рефрактерного эпилептического статуса.[220]

Клинические исследования показали, что на ЭЭГ – эффекты ингаляционных анестетических агентов оказывают влияние возраст и исходные характеристики ЭЭГ. Пожилые пациенты и пациенты с исходно замедленной ЭЭГ оказались более чувствительны к действию изофлурана и десфлурана на ЭЭГ. При увеличении глубины анестезии отмечались подобные изменения паттерна ЭЭГ, но они появлялись на нижних значениях концентрации анестетика в конце выдоха. [221]

Анестезия и сенсорные вызванные ответы

Летучие анестетики

Многие препараты, используемые в периоперационном периоде, могут влиять на возможность точно мониторировать СВП (Табл. 46-3). Недавний обзор снабдит заинтересованного специалиста детальным анализом всех лекарственных эффектов, оказываемых на СВП,[222] выходящим за рамки данной главы. В Табл. 46-3 показаны не количественные эффекты влияния препаратов, а, скорее, указано, может ли конкретный препарат привести к такому изменению в любой части вызванного потенциала, которое могло бы быть ошибочно принято за нарушение, возникшее в результате хирургических действий. Обозначение «нет» в таблице не означает, что данный препарат вообще не оказывает влияния на СВП. Обозначение «нет» указывает на то, что любые возникающие эффекты не будут считаться клинически значимыми специалистами с опытом в интраоперационном мониторинге. Несколько общих концепций (Табл. 46-4) помогают врачу, пытающемуся определить лучший выбор препаратов во время проведения мониторинга.

Ингаляционные анестетики – изофлуран, севофлуран, десфлуран, энфлуран и галотан обладают схожим действием, в разной степени, на все виды СВП. ЗВП наиболее чувствительны к эффектам ингаляционных анестетиков, а АСВП наиболее устойчивы к изменениям, вызванным любыми анестетиками. Спинальные и субкортикальные ССВП-ответы гораздо менее подвержены влиянию, чем корковые потенциалы.[223-225]

В связи с тем, что ССВП чаще всего из методов СВП используются во время операции, они наиболее полно изучены в отношении действия анестетиков. Действие используемых в настоящее время ингаляционных анестетиков на корковые ССВП состоит в дозозависимом увеличении латентностей и времени проведения и снижении амплитуд ответов, записанных с коры, но не с подкорковых структур.[223-227] При сравнении различных ингаляционных агентов исследования показали противоречивые результаты.[223,225] Одно исследование показало, что галотан оказывает большее влияние на корковые ССВП, чем изофлуран или энфлуран,[225] в то время как другой опубликованный отчет поддерживает мнение о большем эффекте, оказываемом энфлураном и изофлураном, чем галотаном.[223] Ни одно из этих различий не является клинически значимым и может игнорироваться практикующим клиницистом. Что касается новых препаратов, похоже, что десфлуран и севофлуран оказывают подобныеизофлурану качественные и количественные с изофлураном, эффекты на СВП.[228-232] У здоровых неврологически пациентов 0,5-1 МАК любого мощного ингаляционного агента в присутствии закиси азота совместимо с мониторингом корковых ССВП (Рис. 46-18, 46-19 и 46-20).[223,227] Неврологически нарушенные пациенты могут демонстрировать существенно большую чувствительность к ингаляционным агентам, даже на грани непереносимости любого регистрируемого уровня ингаляционного агента. В целом лучшие условия для мониторинга достигаются с наркотическими анестетиками с общей (закись азота плюс ингаляционный анестетик) концентрацией в конце выдоха менее чем 1 МАК.

Результатом действия ингаляционных анестетиков является увеличение латентностей АСВП без существенного влияния на амплитуду.[227,233-235] Однако летучие анестетики приводят к увеличению латентности и снижению амплитуды ранних (среднелатентных) корковых потенциалов в ответ на акустическую стимуляцию,[234] и эти среднелатентные ответы в настоящее время используются для контроля гипнотического компонента общей анестезии.[32] Адекватный мониторинг АСВП возможен при любых клинически используемых концентрациях ингаляционных агентов (с закисью азота или без нее) (Рис. 46-21 и 46-22).[227,233-236]

Использование ингаляционных агентов во время мониторинга ЗВП приводит к дозозависимому увеличению латентности с изменением или без изменения амплитуды.[227,237-240] Изофлуран в концентрациях до 1,8% в 100% кислорода приводит к дозозависимому увеличению латентности и снижению амплитуды, после чего потенциал исчезает.[227,237] Энфлуран при отсутствии гипокапнии также,

Табл. 46-3 Способность отдельных анестетиков вызывать такие изменения сенсорных и моторных вызванных потенциалов, которые могут быть ошибочно приняты за результат хирургических действий

	ССВП		АСВП		ЗВП		Транскраниальные МВП	
Препарат	**ЛАТ**	**АМП**	**ЛАТ**	**АМП**	**ЛАТ**	**АМП**	**ЛАТ**	**АМП**
Изофлуран	Да	Да	Нет	Нет	Да	Да	Да	Да
Энфлуран	Да	Да	Нет	Нет	Да	Да	Да	Да
Галотан	Да	Да	Нет	Нет	Да	Да	Да	Да
Закись азота*	Да	Да	Нет	Нет	Да	Да	Да	Да
Барбитураты	Да	Да	Нет	Нет	Да	Да	Да	Да
Этомидат	Нет	Нет	Нет	Нет	Да	Да	Нет	Нет
Пропофол	Да	Да	Нет	Нет	Да	Да	Да	Да
Дроперидол	Нет	Нет	Нет	Нет	—	—	Да	Да
Диазепам	Да	Да	Нет	Нет	Да	Да	Да	Да
Мидазол	Да	Да	Нет	Нет	Да	Да	Да	Да
Кетамин	Нет	Нет	Нет	Нет	Да	Да	Нет	Нет
Опиаты	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Дексмедетомидин	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	нД	нД	Нет

Примечание: эта таблица никаким образом не является количественной. Обозначения «да» или «нет» указывают на то, способен ли тот или иной препарат оказывать действие на любой компонент вызванного потенциала, которое могло бы быть ошибочно принято за хирургически индуцированное изменение
АМП – амплитуда; АСВП – акустические стволовые вызванные потенциалы; ЛАТ – латентность; МВП – моторные вызванные потенциалы; НД – в литературе нет доступных данных ; ССВП – соматосенсорные вызванные потенциалы; ЗВП, зрительные вызванные потенциалы
*Усиливает действие препаратов, с которыми используется

приводит к снижению амплитуды.[237] Галотан вызывает увеличение латентности без изменений амплитуды.[238,239] Несмотря на то, что данные этих исследований выглядят вескими, их результаты не являются клинически значимыми, потому что вариабельность ЗВП у пациентов под общей анестезией настолько велика, что, по мнению многих экспертов, проведение удовлетворительного мониторинга невозможно при использовании любого из видов анестезиологического пособия.

Несмотря на то, что ингаляционные анестетики приводят к существенным изменениям СВП, тем не менее возможно обеспечение адекватного мониторинга во время операции в присутствии анестезирующих доз ингаляционных анестетиков. Должна быть предотвращена дозировка препарата, вызывающая существенное подавление мониторируемого ответа. По опыту авторов, при концентрации ингаляционных агентов в конце выдоха, в общем превышающей 1,3 МАК, имеется дозозависимая возрастающая вероятность исчезновения корковых ССВП даже у неврологически здоровых пациентов. Не менее важно то, что концентрация анестетиков не должна изменяться во время критических этапов интраоперационного мониторинга. Критические этапы определяются как периоды, в которые хирургическое вмешательство, наиболее вероятно, может привести к повреждению нервной ткани и к изменениям на ССВП. В связи с тем, что изменения СВП, обусловленные ингаляционными анестетиками, являются дозозависимыми, увеличение дозировки анестетика до критического уровня во время операции может привести к сбивающим с толку изменениям СВП, которые потенциально могут быть обусловлены анестезией, операцией или и тем и другим. В этом случае трудно определить, что же делать.

Как и ингаляционные анестетики, закись азота оказывает различные эффекты на СВП, в зависимости от мониторирумой сенсорной системы. При изолированном применении или при добавлении к наркотическим или ингаляционным анестетикам она вызывает снижение

Табл. 46-4 Рекомендации по выбору метода анестезии для операций, при которых проводится мониторинг сенсорных вызванных ответов

1. Внутривенные анестетики оказывают значительно меньший эффект чем «эквипотенциальные» дозы ингаляционных анестетиков
2. Комбинации препаратов обычно приводят к «добавочным» эффектам
3. Подкорковые (спинальные или стволовые) сенсорные вызванные ответы очень устойчивы по отношению к действию анестетиков. Если субкортикальные ответы предоставляют достаточную информацию для хирургической процедуры, то техника анестезии не имеет значения, и ее влиянием на ответы, записываемые с коры, можно пренебречь

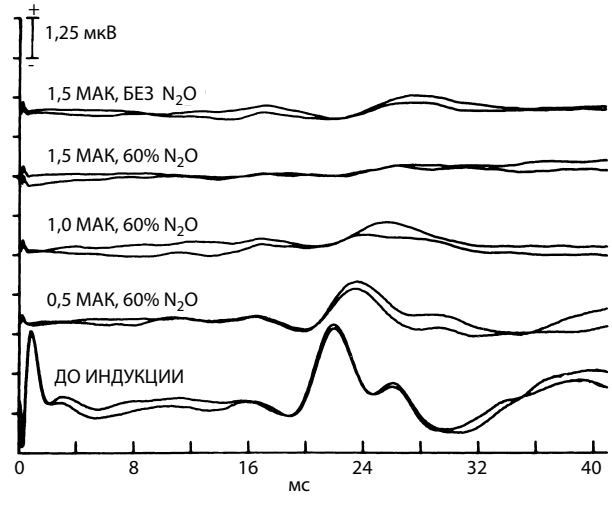


Рис. 46-18 Типичные корковые ответы (C-3, C-4-FPz) соматосенсорных вызванных потенциалов при различных уровнях минимальной альвеолярной концентрации (МАК) изофлурана. *(Из Peterson DO, Drummond JC, Todd MM: Effects of halothane, enflurane, isoflurane, and nitrous oxide on somatosensory evoked potentials in humans. Anesthesiology 65:35, 1986.)*

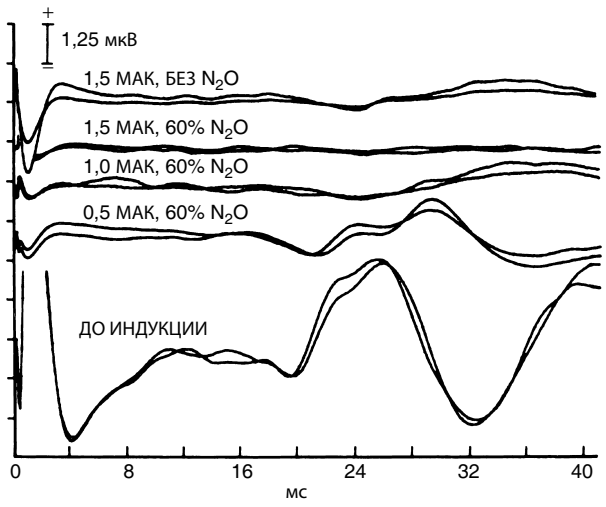


Рис. 46-19 Типичные корковые ответы (C-3, или C-4-FPz) соматосенсорных вызванных потенциалов при различных уровнях минимальной альвеолярной концентрации (МАК) энфлурана. *(Из Peterson DO, Drummond JC, Todd MM: Effects of halothane, enflurane, isoflurane, and nitrous oxide on somatosensory evoked potentials in humans. Anesthesiology 65:35, 1986.)*

амплитуды без существенного изменения латентностей ССВП.[223,224,241] Добавление закиси азота к ингаляционным анестетикам во время мониторинга АСВП не приводит к дополнительным изменениям.[233] Кроме того, изолированное использование только закиси азота не вызывает изменений АСВП, если только газ не накапливается в среднем ухе.[241] В результате применения закиси азота происходят увеличение латентности и снижение амплитуды ЗВП, но ее добавление к ингаляционным анестетикам не приводит к дополнительным изменениям ЗВП.[237,241]

Внутривенные анестетики

Действие барбитуратов на СВП изучалось на животных моделях и на людях. Возрастающие дозы тиопентала приводят к прогрессирующему дозозависимому увеличению латентностей, снижению амплитуд ССВП и прогрессирующему увеличению латентности потенциала V АСВП. Изменения ССВП были более выраженными, чем изменения АСВП, и потенциалы позднее начального первичного коркового ответа быстро исчезали. Эта находка согласуется с теорией, что барбитураты в большей степени влияют на синаптическую передачу, чем на аксональное проведение. Ранние потенциалы СВП возникают, в первую очередь, в результате аксонального проведения, а поздние, в дополнение к аксональному проведению, зависят от полисинаптических путей. Возможность адекватного мониторинга ранних корковых и подкорковых ССВП и АСВП сохранялась на дозах тиопентала, значительно превышавших те, которые приводят к возникновению изоэлектрической ЭЭГ.[242] Другие барбитураты демонстрируют схожее действие. Соматосенсорные и акустические СВП никогда не исчезали, даже при дозировках, превышающих те, которые приводили к полному подавлению спонтанной ЭЭГ-активности.[243] Это наблюдение имеет важное значение, особенно для мониторинга адекватности ЦКТ при проведении цереброваскулярных операций, когда пациент получает большие, «защитные» дозы барбитуратов. ЭЭГ при этом становится изоэлектрической и бесполезной для мониторинга. Однако ранние корковые ответы ССВП все еще сохраняются и могут быть очень полезны для определения адекватности ЦКТ. Была показана сохранность возможности мониторинга у пациентов с черепно-мозговой травмой, получающих терапевтические инфузии тиопентала.[244] ЗВП гораздо более чувствительны к барбитуратам. Низкие дозировки барбитуратов приводят к исчезновению всех, кроме самых ранних потенциалов. Ранние потенциалы сохраняются с увеличением латентности даже на очень высоких дозах пентобарбитала.[245] За исключением ЗВП, возможен адекватный периоперационный мониторинг СВП, при учете действия препаратов (увеличение латентности с умеренным снижение-

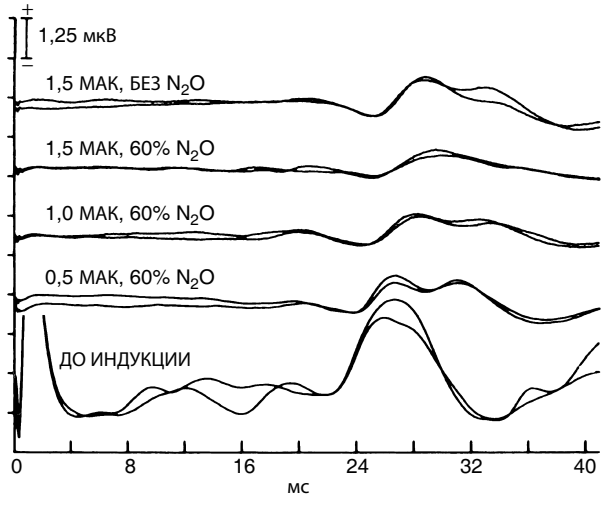


Рис. 46-20 Типичные корковые ответы (C-3, C-4-FPz) соматосенсорных вызванных потенциалов при различных уровнях минимальной альвеолярной концентрации (МАК) галотана. *(Из Peterson DO, Drummond JC, Todd MM: Effects of halothane, enflurane, isoflurane, and nitrous oxide on somatosensory evoked potentials in humans. Anesthesiology 65:35, 1986.)*

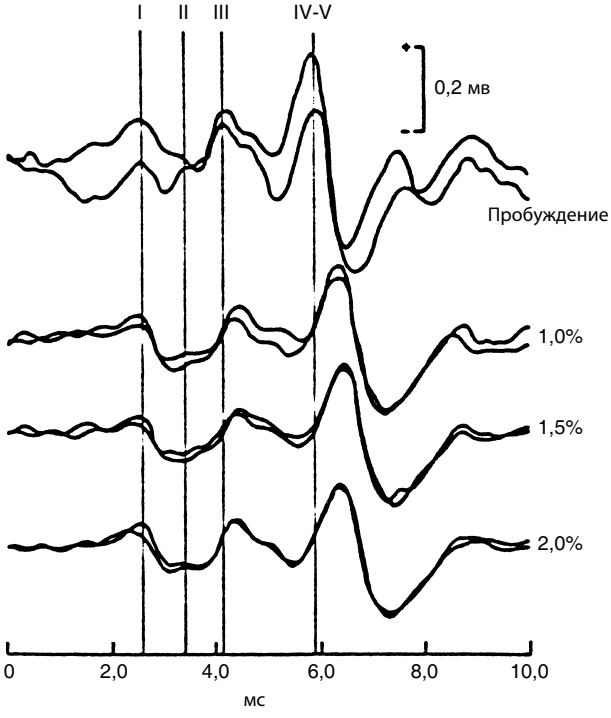


Рис. 46-21 Изолированное влияние изофлурана на акустические стволовые вызванные потенциалы в типичном случае. Латентности III пика и IV до V пиков увеличились на 1,0%, но стабилизировались при увеличении глубины анестезии. *(Из Manninen PH, Lam AM, Nicholas JF: The effects of isoflurane-nitrous oxide anesthesia on brainstem auditory evoked potentials in humans. Anesth Analg 64:43, 1985.)*

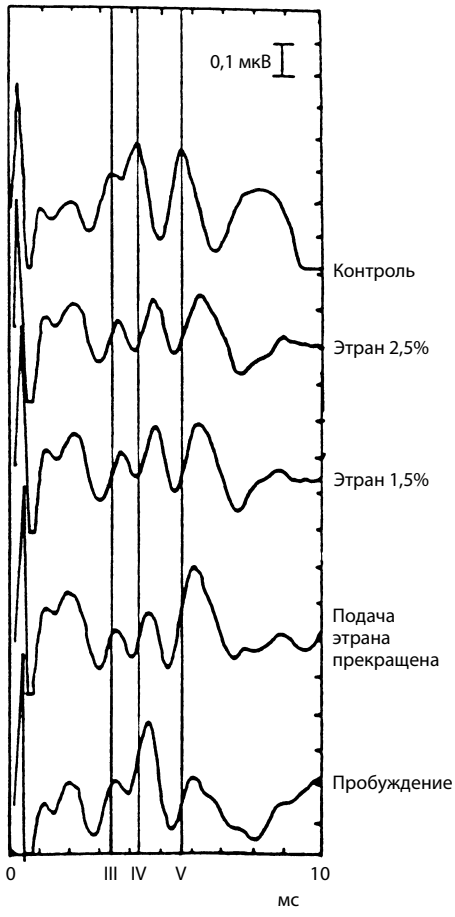


Рис. 46-22 Регистрация стволовых акустических вызванных потенциалов, полученная у одного и того же пациента при разных концентрациях энфлурана (этрана) во вдыхаемой смеси. *(Из Dubois MY, Sato S, Chassy J, et al: Effects of enflurane on brainstem auditory evoked responses in humans. Anesth Analg 61:898, 1982.)*

нием амплитуд), даже в присутствии высоких доз барбитуратов.

При болюсном назначении и внутривенной инфузии, этомидат приводит к увеличению всех латентностей и времени центрального проведения ССВП. В отличие от практически всех других часто используемых анестетиков, этомидат вызывает увеличение корковых ССВП.[246,247] Этот эффект может быть связан с изменением баланса между ингибирующими и возбуждающими воздействиями или с увеличением возбудимости ЦНС. Этот эффект, по-видимому, присутствует в коре головного мозга, но не в спинном мозге. [247] При невозможности получения воспроизводимых ответов в начале интраоперационного мониторинга из-за имеющейся у пациента патологии инфузия этомидата применялась для усиления регистрации ССВП (Рис. 46-23). После исходных ответов, которые было невозможно мониторировать, усиливающий эффект этомидата на ССВП позволял проводить адекватный мониторинг и выявлять интраоперационные события, подвергающие риску спинной мозг.[247] Действие этомидата на АСВП заключается в дозозависимом увеличении латентностей и снижении амплитуд, которые не являются клинически значимыми.[248]

Было показано, что дроперидол в премедикационных дозировках оказывает различные эффекты на ССВП. У большинства пациентов отмечалось снижение амплитуд и исчезновение поздних потенциалов. У нескольких пациентов отмечено увеличение амплитуд. Время проведения было увеличено у всех пациентов.[249] Эффекты не были клинически значимыми. Бензодиазепины также могут вызывать изменения СВП.[250,251] Диазепам приводит к увеличению латентности и снижению амплитуды ССВП, увеличению латентности коркового ответа на акустическую стимуляцию и не вызывает изменений АСВП.[250,251] Мидазолам вызывает снижение амплитуд без изменений латентности ССВП.[246]

В целом, опиоиды приводят к небольшому дозозависимому увеличению латентностей и снижению амплитуд ССВП. Эти изменения не являются клинически значимыми. Действие на амплитуду более вариабельно, чем на увеличение латентностей.[252,253] Даже при использовании больших доз фентанила (60 *мг/кг*) могут быть записаны воспроизводимые ССВП.[253] Другие опиаты приводят к подобным дозозависимым изменениям ССВП.[252,254] Опиоиды, даже в больших дозах, могут быть использованы у пациентов, нуждающихся в интраоперационном мониторинге ССВП, без нарушения способности адекватно контролировать неврологическую функцию. Однако при анализе регистраций следует учитывать изменения, связанные с действием опиатов. Для предотвращения

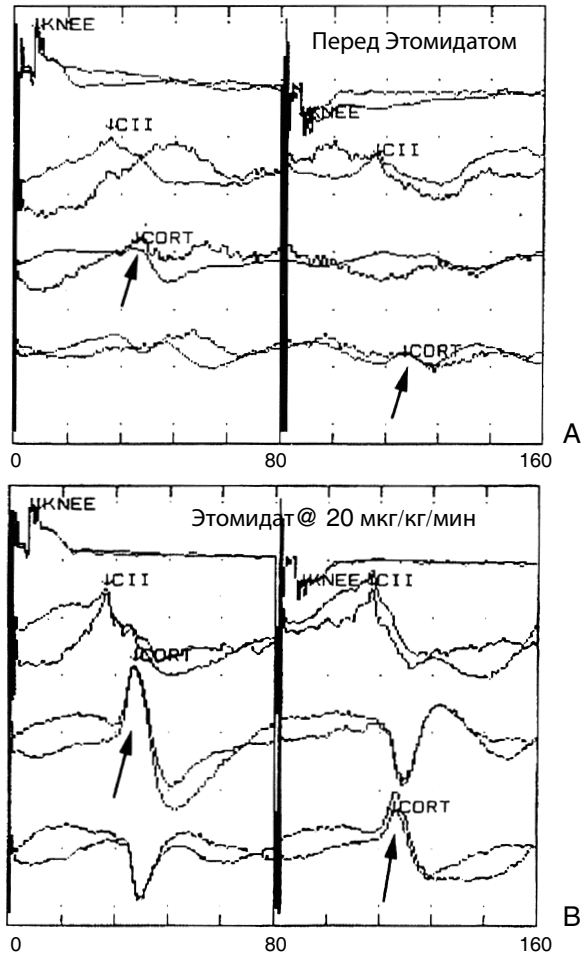


Рис. 46-23 Действие этомидата на соматосенсорные вызванные потенциалы. **A**, Верхние трассы были получены у пациента с умеренным умственным нарушением и грубым кифосколиозом в раннюю фазу анестезии с использованием изофлурана и фентанила. **B**, Нижние трассы были получены после прекращения подачи изофлурана и начала инфузии этомидата в дозе 20 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$. Обратите внимание на резко увеличенную амплитуду и четкость сигнала на корковых каналах (обозначены *стрелками*), записанные на той же шкале чувствительности сигнала

затруднений в интерпретации изменений ССВП при их развитии следует избегать введения больших болюсных доз опиоидов во время периода потенциальной хирургической угрозы для неврологической функции. АСВП устойчивы к дозам фентанила в 50 *мг/кг*, с отсутствием наблюдаемых изменений абсолютных латентностей, межпиковых латентностей и амплитуд.[255]

На основе нескольких клинических случаев и малых серий дексмедетомидин выглядит совместимым со всеми видами вызванных потенциалов (включая МВП) и не приводит к изменениям, которые могут быть ошибочно приняты за хирургически индуцированное нарушение. Данные ограничены, а большие исследования вообще отсутствуют. Поскольку использование этого препарата возрастает, должно стать доступно больше данных, но в настоящее время использование дексмедетомидина не выглядит проблематичным.

Анестезия и моторные вызванные потенциалы

За исключением случая нейрогенных МВП, действие анестетиков обычно необычайно выраженное, особенно при регистрации МВП с мышц, полученных с помощью либо транскраниальной электрической или, в особенности, магнитной стимуляции одиночными импульсами (см. Табл. 46-3).[256-261] Методы анестезиологического пособия, применяемые большинством анестезиологов для спинальных операций, будут вызывать чрезмерное подавление МВП.[262,263] В нескольких работах исследователи показали, что внутривенные анестетики вызывают гораздо меньшее подавление, и предложили методы с использованием различных комбинаций кетамина, опиатов, этомидата и пропофола.[264-270] У авторов имелся превосходный опыт работы с комбинацией пропофола и ремифентанила, который также подтвержден в литературе.

Действие анестетиков на ответы МВП, записываемые со спинальных уровней, выглядит менее серьезным. При записи ответов с мышц следует количественно контролировать применение миорелаксантов, поддерживая величину сокращения Т1 около 30% от контрольных значений для предотвращения избыточного движения во время операции.[136,257] Если ответы не записываются с мышц, то желательна глубокая миорелаксация, которая устранит выраженные мышечные движения, продуцируемые стимуляцией МВП, облегчая тем самым проведение операции. Более поздние исследования с использованием высокочастотных серий стимулов транскраниальной электрической или магнитной стимуляции позволили получить ответы, которые оказались более устойчивыми к действию анестетиков и позволяли использовать более «традиционные» методы анестезии с применением ингаляционных и наркотических препаратов.[271-273] Однако, большинство исследований поддерживает использование тотальной внутривенной анестезии как более предпочтительное по сравнению с методами, использующими закись азота или мощные ингаляционные агенты. Даже более важными, чем для ССВП, оказываются точный контроль концентрации анестетиков и избегание их болюсного введения во время критических периодов мониторинга. Также необходимо активное взаимодействие в команде анестезиологической поддержки для получения хороших, воспроизводимых результатов. На Рис. 46-24 показан впечатляющий эффект введения 0,3 МАК изофлурана в дополнение к тотальной внутривенной анестезии с использованием пропофола и ремифентанила.

Патофизиологические эффекты, оказываемые на электроэнцефалограмму

Гипоксия

Гипоксия может приводить к недостаточной доставке кислорода в кору головного мозга, генерируя изменения ЭЭГ, схожие с теми, которые возникают в результате ишемии. Вначале гипоксемия может не приводить к каким-либо изменениям ЭЭГ, так как мозг может компенсаторно увеличить кровоток. Когда гипоксемия становится достаточно выраженной, дальнейшее увеличение кровотока становится невозможным и появляются изменения на ЭЭГ. «Замедление» ЭЭГ во время гипоксии относится к общему неспецифическому эффекту. Высокие частоты утрачиваются, и доминируют низкие частоты. В конце концов, ЭЭГ исчезает, так как мозг выключает электрическую активность и забирает весь кислород для поддержания клеточной целостности.

Гипотензия

У здорового, бодрствующего пациента, по-видимому, требуются существенные уровни снижения АД для того, чтобы вызвать самые ранние симптомы со стороны ЦНС, если судить по дискриминационным тестам, таким как тест слияния мельканий. Этот тест оценивает частоту мельканий, при которой наблюдатель воспринимает свет как непрерывный. В первые дни проведения гипотензии этот тест является частью периоперационного обследования для вынесения суждения, насколько давление может быть снижено во время операции. Явные признаки затруднения и неспособности к концентрации или реагированию должным образом на простые команды отражают очень низкие уровни церебральной перфузии, обусловленные гипотензией, потому что нормальное церебральное кровообращение обладает значительным потенциалом вазодилатации и поддержания нормального кровотока на фоне выраженной гипотензии.

Изменения ЭЭГ, связанные даже с таким уровнем гипотензии, не являются драматичными, хотя их явно видно при сравнении с предыдущими активными регистрациями. В этом и заключается проблема использования интраоперационной ЭЭГ для определения, приводит ли данный уровень гипотензии к ишемии мозга. ЭЭГ-изменения не очень выражены и билатеральны. Эти изменения также почти идентичны тем, что вызываются увеличением дозировки многих анестетиков. Связанные с гипотензией изменения ЭЭГ могут быть обнаружены, но в тех случаях, когда гипотензия индуцируется медленно и связана с изменениями анестетиков (например, использованием изофлурана для снижения АД), эти изменения очень сложно интерпретировать. Изменения ЭЭГ, связанные с острой, тяжелой гипотензией, такой, как может быть вызвана внезапной аритмией, более просты для интерпретации. Однако у многих пациентов, подвергающихся операции, мозговое кровообращение не является нормальным. Даже умеренная гипотензия у них может приводить к выраженной церебральной ишемии. У этих людей ЭЭГ-мониторинг может быть полезен во время плановой артериальной гипотензии, при условии, что другие причины схожих изменений на ЭЭГ могут быть тщательно проконтролированы. Остается немного литературы, поддерживающей использование ЭЭГ-мониторинга во время проведения артериальной гипо-

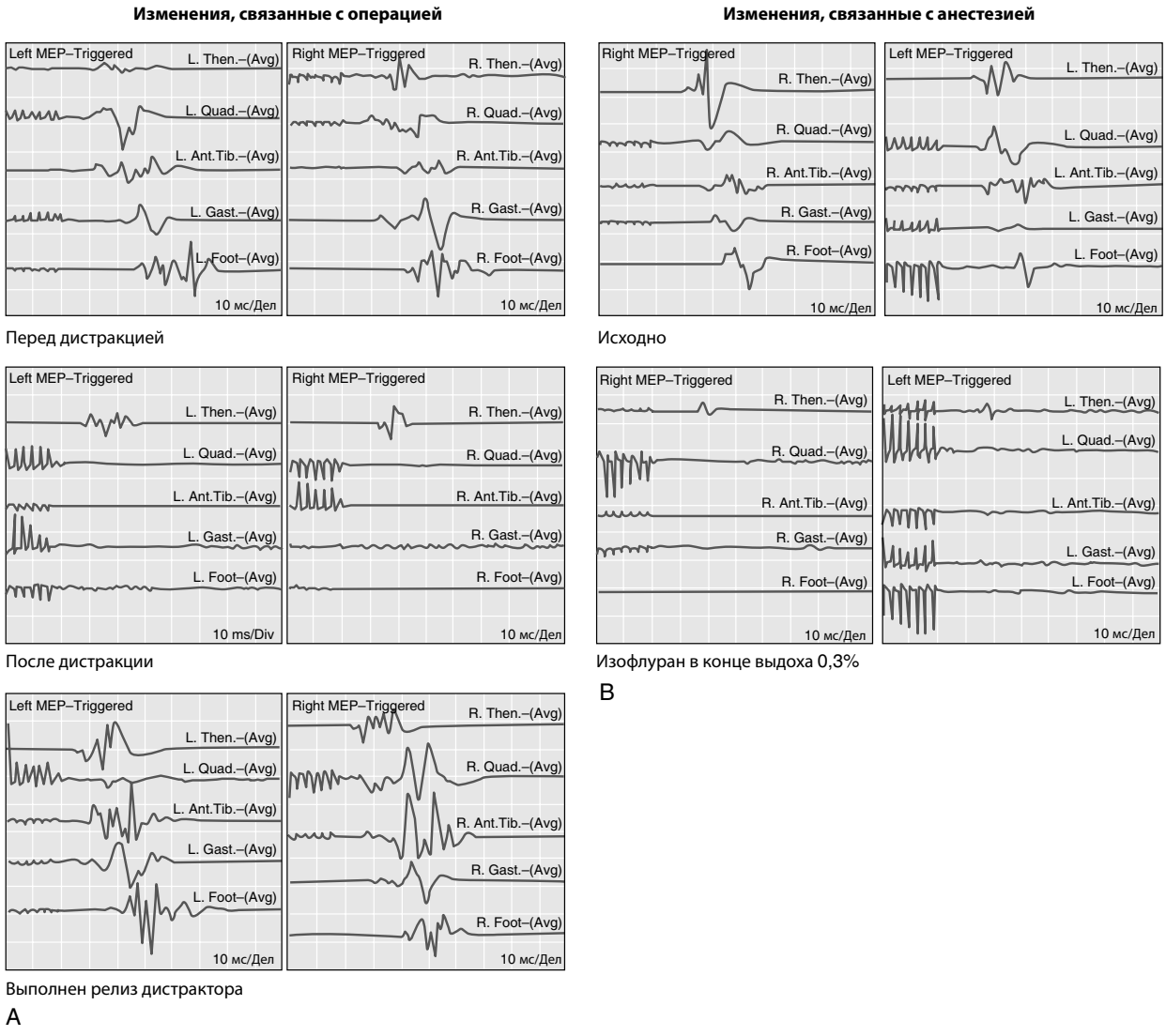


Рис. 46-24 A, Записи транскраниальных электрических моторных вызванных потенциалов, демонстрирующие хирургически индуцированные изменения во время операции на позвоночнике (коррекция сколиоза). **B**, Моторные вызванные потенциалы с изменением, индуцированным анестезией. Обратите внимание на сходство паттерна нарушений, за исключением того, что при индуцированном анестезией нарушении также меняются ответы верхней конечности. Лево- и правосторонние ответы показаны на соответствующей панели. На каждой панели показан единичный ответ верхней конечности (верхняя кривая). Снизу показаны ответы с четырех мышечных групп каждой нижней конечности

тензии, но по нашему мнению, если мониторинг ЭЭГ уже проводится (например, во время операции на сонных артериях), вторичные по отношению к гипотензии изменения ЭЭГ реально отражают мозговую ишемию значительной степени и должны считаться важной находкой.

Гипотермия

Во время охлаждения при КПШ общая мощность и частота пика мощности высокочастотного диапазона высоко коррелировали с температурой при использовании анализа Фурье и данных спектрального края; однако, имелась значительная вариабельность между субъектами, в особенности во время охлаждения.[274] Полное угнетение ЭЭГ обычно развивается при температуре 15-18°C. Levy с колл.[162] показали улучшенную возможность количественной оценки эффектов гипотермии на ЭЭГ, с использованием метода обработки ЭЭГ, известного как «приблизительная энтропия».

Гиперкапния и гипокапния

Гипокапния, как известно, активирует возбудимые эпилептические очаги и в редких случаях может вызывать ЭЭГ-признаки мозговой ишемии даже у бодрствующих субъектов.[275] Гиперкапния, за исключением тяжелой и связанной с гипоксемией, обладает только косвенным эффектом, вторичным по отношению к увеличенному ЦКТ. У пациента под наркозом, увеличение ЦКТ, связанное с гиперкапнией, может приводить к последствиям, аналогичным тем, которые наблюдаются при увеличении концентрации ингаляционных анестетиков в конце выдоха.[276]

Неблагоприятные события

Одним из предлагаемых доводов в пользу мониторинга мозга у пациента под наркозом является возможность обнаружения повреждений мозга, которые не были бы в противном случае очевидны. Хотя в литературе есть сотни таких клинических случаев и много в опыте авторов, экономическая целесообразность такого мониторинга остается неясной. В недавнем случае в учреждении авторов выраженные изменения ЭЭГ появились в начале каротидной эндатерэктомии, перед выполнением хирургического разреза, и были не связаны ни с другими симптомами нарушения витальных функций, ни с гипотензией. Немедленно выполненная анги-

Табл. 46-5 Существующая практика нейромониторинга

Процедура	Методы контроля	Практика в настоящее время
Каротидная эндатерэктомия	Неврологическое исследование бодрствующего пациента, ЭЭГ, ССВП, ТКД	NIH рекомендует использовать один из этих четырех доступных методов
	ЦО	Пороговое значение не определено, недостаточные нормативные популяционные данные
Хирургия сколиоза	ССВП Тест с пробуждением	Мониторинг рекомендуется, может дополнять тест с пробуждением отказались во многих центрах, использующих электрофизиологический мониторинг. Мониторинг не постоянный, и были сообщения о ложнонегативных результатах
	МВП	Увеличение клинического использования в настоящее время после одобрения FDA транскраниальной электрической стимуляции. Полезно в комбинации с ССВП
Неврома слухового нерва	Контроль лицевого нерва АСВП	Рекомендуется мониторинг лицевого нерва АСВП имеет некоторую клиническую доказанность улучшения результата при некоторых процедурах
Клипирование внутричерепных аневризм	ССВП, ЭЭГ	Применяется рутинно в ряде центров; ограниченные клинические данные о результатах, но представляется клинически полезным во время процедур на передней циркуляции
Декомпрессия V черепно-мозгового нерва	ССВП	Используется в ряде центров, снижает утрату слуха
Декомпрессия VII черепно-мозгового нерва	АСВП/ССВП	Данные из малых серий указывают на увеличение сохранности слуха
Супратенториальные объемные поражения	ССВП	Используется в некоторых центрах при избранных процедурах высокого риска
Инфратенториальные объемные поражения	АСВП/ССВП	АСВП для выявления связанного с ретракцией повреждения VIII нерва; ССВП при редких локализациях поражений высокого риска, прилежащих к нисходящим сенсорным путям
Декомпрессия при спинальном стенозе	ССВП	Используется в некоторых центрах при процедурах высокого риска (чаще на шейном уровне)
Травма спинного мозга	ССВП/МВП	Используется в некоторых центрах при избранных процедурах высокого риска
Кардиопульмональное шунтирование	ЭЭГ, ТКД, $SjvO_2$, ЦО	Используется рутинно в некоторых центрах, активно изучается, но пока нет данных об исходах
Коарктация аорты	ССВП	Используется рутинно в небольшом числе центров, нет широкого признания
Аневризма аорты	ССВП МВП	Используется рутинно в небольшом числе центров, нет широкого признания Используется рутинно в небольшом числе центров, нет широкого признания

АСВП – акустические стволовые вызванные потенциалы; МВП – моторные вызванные потенциалы; ССВП – соматосенсорные вызванные потенциалы; ТКД – транскраниальная допплерография; ЦО – церебральная оксиметрия; ЭЭГ – электроэнцефалограмма; FDA – Управление по пищевым продуктам и лекарствам США; NIH – Национальный институт здоровья США; SjvO2 – сатурация гемоглобина в крови из луковицы яремной вены

ография выявила острую окклюзию сонной артерии и полностью изменила ход проводимой операции. Пациент полностью выздоровел. Есть интраоперационные события, которые могут приводить к поражению ЦНС и которые при раннем их обнаружении могут быть быстро предотвращены или исправлены для предупреждения необратимого повреждения. Однако, учитывая редкость таких событий, крайне маловероятно, что такой мониторинг будет признан полезным по результатам любого обозримого рандомизированного исследования. Если находящийся «в зоне риска» пациент может быть идентифицирован перед операцией, возможно, что ЭЭГ и другие виды нейромониторинга могут быть полезны для обнаружения таких неблагоприятных для ЦНС событий во время анестезии, как новый инсульт после плановой операции.

Физиологические факторы, влияющие на сенсорные вызванные потенциалы

Многочисленные физиологические переменные, включая системное АД, температуру (локальную и системную), напряжение газов крови, могут влиять на СВП. При снижении среднего АД до уровня ниже пределов церебральной ауторегуляции вследствие кровопотери или действия вазоактивных препаратов отмечались прогрессирующие изменения СВП. Наблюдаемые изменения ССВП заключаются в прогрессирующем снижении амплитуд вплоть до исчезновения потенциала, без изменений латентности.[277,278] АСВП устойчивы даже к глубокому уровню гипотензии (среднее АД 20 *мм рт. ст.* у собак).[277] Корковая (синаптическая) функция, необходимая для генерации корковых ССВП, выглядит более чувствительной к гипоперфузии, чем не синаптическое проведение по спинному мозгу или стволу.[278] Быстрое снижение АД до уровня выше нижней границы ауторегуляции также связано с транзиторными изменениями ССВП в виде сниженной амплитуды, которая восстанавливалась через несколько минут непрерывной гипотензии на том же уровне.[279] У пациентов, подвергавшихся дистракции позвоночника во время операций по поводу сколиоза наблюдались обратимые изменения ССВП при системном АД в пределах нормальных значений. Эти изменения разрешались с помощью повышения системного АД слегка выше нормального давления пациента, что позволяет предположить, что сочетание хирургической манипуляции с уровнями гипотензии, обычно считающимися «безопасными», может приводить к ишемии спинного мозга.[280]

Изменения температуры также влияют на СВП. Гипотермия вызывает увеличение латентностей и снижение амплитуд корковых и подкорковых СВП в ответ на все виды стимуляции.[281-283] Гипертермия также изменяет ССВП с увеличением температуры, ведущим к снижению амплитуды ССВП и исчезновению ССВП при температуре в 42°C во время индуцированной гипертермии.[284]

Сообщалось о том, что изменения напряжения газов в артериальной крови влияют на СВП, вероятно, в связи с изменениями кровотока или доставки кислорода к нервным структурам.[285,286] Гипоксия вызывает изменения ССВП (снижение амплитуд), аналогичные тем, которые

наблюдаются при ишемии.[286] Сниженная доставка кислорода, связанная с анемией во время изоволемической гемодилюции, приводит к прогрессивному увеличению латентностей ССВП и ЗВП, которые становятся существенными на значении гематокрита менее 15%. Изменения амплитуд варьировали до тех пор, пока не достигался очень низкий уровень гематокрита (примерно 7%), при котором снижались амплитуды всех потенциалов.[287]

Резюме

Вне зависимости от вида интраоперационного нейромониторинга необходимо соблюдать несколько принципов для того, чтобы нейромониторинг приносил пациенту потенциальную пользу. Во-первых, нервные пути, находящиеся в опасности во время операции, должны быть доступны для мониторинга. Во-вторых, если обнаруживаются признаки повреждения нервного пути, должно быть возможно какое-либо вмешательство для его устранения. Если при нейромониторинге выявляются изменения, но никакое вмешательство невозможно, то, хотя данные мониторинга могут иметь прогностическое значение, они не обладают возможностью предоставления прямой выгоды пациенту от раннего обнаружения предстоящего неврологического поражения. В третьих, метод должен предоставлять достоверные и воспроизводимые данные. Если данные обладают высокой степенью вариабельности при отсутствии клинических вмешательств, их польза в обнаружении клинически значимых событий ограничена.

В данной главе рассмотрены наиболее распространенные клинически используемые методы интраоперационного нейромониторинга. В идеале клинические исследования предоставляют итоговые данные по эффективности нейромониторинга при данной процедуре в улучшении неврологического исхода. Несмотря на то, что имеется огромный клинический опыт работы со многими модальностями мониторинга, существует очень мало рандомизированных проспективных исследований, оценивающих эффективность нейромонитринга. Практические шаблоны применения нейромониторинга были разработаны на основе клинического опыта и не рандомизированных клинических исследований, в которых использовался нейромониторинг и обычно он сравнивался с архивным контролем. Для некоторых процедур нейромониторинг рекомендован и используется большинством центров; при других процедурах мониторинг используется почти рутинно в некоторых центрах; а для ряда процедур нет четкого клинического опыта, который указывал бы на то, что он вообще полезен (экспериментальное применение). И наконец, существуют процедуры, при которых мониторинг применяется выборочно у пациентов с более высоким, чем обычно, риском неврологического повреждения во время операции. В Табл. 46-5 приведена краткая информация о современной клинической практике.

Литература

1. Martin NA, Doberstein C: Cerebral blood flow measurement in neurosurgical intensive care. Neurosurg Clin North Am 5:607-618, 1994.
2. Kety SS, Schmidt CF: The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. Am J Physiol 143:53-66, 1945.
3. Skyhoj Olsen T, Larsen B, Bech Skriver E, et al: Focal cerebral ischemia measured by the intra-arterial ^{133}Xe method: Limitations of two-dimensional blood flow measurements. Stroke 12:736-744, 1981.
4. Messick JM Jr, Casement B, Sharbrough FW, et al: Correlation of regional cerebral blood flow (rCBF) with EEG changes during isoflurane anesthesia for carotid endarterectomy: Critical rCBF. Anesthesiology 66:344-349, 1987.
5. Sundt TM Jr, Sharbrough FW, Anderson RE, Michenfelder JD: Cerebral blood flow measurements and electroencephalograms during carotid endarterectomy. J Neurosurg 41:310-320, 1974.
6. Zampella E, Morawetz RB, McDowell HA, et al: The importance of cerebral ischemia during carotid endarterectomy. Neurosurgery 29:727-731, 1991.
7. Harrigan MR, Leonardo J, Gibbons KJ, et al: CT perfusion cerebral blood flow imaging in neurological critical care. Neurocrit Care 2:352-366, 2005.
8. Ostergaard L: Cerebral perfusion imaging by bolus tracking. Top Magn Reson Imaging 15:3-9, 2004.
9. Wietasch GJ, Mielck F, Scholz M, et al: Bedside assessment of cerebral blood flow by double-indicator dilution technique. Anesthesiology 92:367-375, 2000.
10. Bass A, Krupski WC, Schneider PA, et al: Intraoperative transcranial Doppler: Limitations of the method. J Vasc Surg 10:549-553, 1989.
11. Manno EM: Transcranial Doppler ultrasonography in the neurocritical care unit. Crit Care Clin 13:79-104, 1997.
12. White H, Baker A: Continuous jugular venous oximetry in the neurointensive care unit: A brief review. Can J Anaesth 49:623-629, 2002.
13. Hongo K, Kobayashi S, Okudera H, et al: Noninvasive cerebral optical spectroscopy: Depth-resolved measurements of cerebral haemodynamics using indocyanine green. Neurol Res 17:89-93, 1995.
14. Samra SK, Stanley JC, Zelenock GB, Dorje P: An assessment of contributions made by extracranial tissues during cerebral oximetry. J Neurosurg Anesthesiol 11:1-5, 1999.
15. Madsen PL, Secher NH: Near-infrared oximetry of the brain. Prog Neurobiol 58:541-560, 1999.
16. Samra SK, Dy EA, Welch K, et al: Evaluation of a cerebral oximeter as a monitor of cerebral ischemia during carotid endarterectomy. Anesthesiology 93:964-970, 2000.
17. Rigamonti A, Scandroglio M, Minicucci F, et al: A clinical evaluation of near-infrared cerebral oximetry in the awake patient to monitor cerebral perfusion during carotid endarterectomy. J Clin Anesth 17:426-430, 2005.
18. Haitsma IK, Maas AIR: Advanced monitoring in the intensive care unit: Brain tissue oxygen tension. Curr Opin Crit Care 8:115-120, 2002.
19. Vajkoczy P, Horn P, Thome C, et al: Regional cerebral blood flow monitoring in the diagnosis of delayed ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 98:1227-1234, 2003.
20. Lang EW, Mulvey JM, Mudaliar Y, et al: Direct cerebral oxygenation monitoring: A systematic review of recent publications. Neurosurg Rev 30:99-107, 2007.
21. Vajkoczy P, Roth H, Horn P, et al: Continuous monitoring of regional cerebral blood flow: Experimental and clinical validation of a novel thermal diffusion microprobe. J Neurosurg 93:265-274, 2000.
22. Longhi L, Pagan F, Valeriani V, et al: Monitoring brain tissue oxygen tension in brain-injured patients reveals hypoxic episodes in normal-appearing and in peri-focal tissue. Intensive Care Med 33:2136-2142, 2007.
23. Jaeger M, Soehle M, Schuhmann MU, et al: Correlation of continuously monitored regional cerebral blood flow and brain tissue oxygen. Acta Neurochir (Wien) 147:51-56, 2005.
24. Clark LC: Monitor and control of blood and tissue oxygen tensions. Trans Am Soc Artif Int Org 2:41-45, 1956.
25. Siggaard–Andersen O, Fogh–Andersen N, Gothgen IH, Larsen VH: Oxygen status of arterial and mixed venous blood. Crit Care Med 23:1284-1293, 1995.
26. Gopinath SP, Valadka AB, Uzura M, Robertson CS: Comparison of jugular venous oxygen saturation and brain tissue PO_2 as monitors of cerebral ischemia after head injury. Crit Care Med 27:2337-2345, 1999.
27. Valadka AB, Gopinath SP, Contant CF, et al: Relation of brain tissue PO_2 to outcome after severe head injury. Crit Care Med 26:1576-1581, 1998.
28. Sarrafzadeh AS, Kiening KL, Bardt TF, et al: Cerebral oxygenation in contusioned vs. nonlesioned brain tissue: Monitoring of $PtiO_2$ with Licox and Paratrend. Acta Neurochir Suppl 71:186-189, 1998.
29. Rosenthal G, Hemphill JC 3rd, Sorani M, et al: Brain tissue oxygen tension is more indicative of oxygen diffusion than oxygen delivery and metabolism in patients with traumatic brain injury. Crit Care Med 36:1917-1924, 2008.
30. Menzel M, Doppenberg EM, Zauner A, et al: Increased inspired oxygen concentration as a factor in improved brain tissue oxygenation and tissue lactate levels after severe human head

injury. J Neurosurg 91:1-10, 1999.
31. Menzel M, Doppenberg EM, Zauner A, et al: Cerebral oxygenation in patients after severe head injury: Monitoring and effects of arterial hyperoxia on cerebral blood flow, metabolism and intracranial pressure. J Neurosurg Anesthesiol 11:240-251, 1999.
32. Hughes JR: EEG in Clinical Practice, 2nd ed. Newton, MA, Butterworth–Heinemann, 1994.
33. Vitek JL, Bakay RAE, Hashimoto T, et al: Microelectrode-guided pallidotomy: Technical approach and its application in medically intractable Parkinson's disease. J Neurosurg 88:1027, 1998.
34. Garonzik IM, Hua SE, Ohara S, et al: Intraoperative microelectrode and semi-microelectrode recording during the physiological localization of the thalamic nucleus ventral intermediate. Movement Disorders 17:S135, 2002.
35. Martin JT, Faulconer A Jr, Bickford RG: Electroencephalography in anesthesiology. Anesthesiology 20:359, 1959.
36. Sharbrough FW, Messick JM Jr, Sundt TM: Correlation of continuous electroencephalograms with cerebral blood flow measurements during carotid endarterectomy. Stroke 4:674, 1973.
37. Craft RM, Losasso TJ, Perkins WJ, et al: EEG monitoring for cerebral ischemia during carotid endarterectomy (CEA): How much is enough? J Neurosurg Anesthesiol 6:301, 1994.
38. Spackman TN, Faust RJ, Cucchiara RF, et al: A comparison of a periodic analysis of the EEG with standard EEG and cerebral blood flow for detection of ischemia. Anesthesiology 66:229, 1987.
39. Billard V, Gambus PL, Chamoun N, et al: A comparison of spectral edge, delta power, and bispectral index as EEG measures of alfentanil, propofol, and midazolam drug effect. Clin Pharmacol Ther 61:45, 1997.
40. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, et al: Narcotrend and bispectral index monitor are superior to classic electroencephalographic parameters for the assessment of anesthetic states during propofol-remifentanil anesthesia. Anesthesiology 99:1072, 2003.
41. Willmann K, Springman S, Rusy D, et al: A preliminary evaluation of a new derived EEG index monitor in anesthetized patients. J Clin Monit Comput 17:345, 2002.
42. Drover DR, Lemmens HJ, Pierce ET, et al: Patient State Index: Titration of delivery and recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. Anesthesiology 97:82, 2002.
43. Levy WJ: Effect of epoch length on power spectrum analysis of the EEG. Anesthesiology 66:489, 1987.
44. Grundy BL: Monitoring of sensory evoked potentials during neurosurgical operation: Methods and applications. Neurosurgery 11:556, 1982.
45. Greenberg RP, Ducker TB: Evoked potentials in the clinical neurosciences. J Neurosurg 56:1, 1982.
46. Freedman WA, Chadwick GM, Verhoeven JS, et al: Monitoring of somatosensory evoked potentials during surgery of middle cerebral artery aneurysms. Neurosurgery 29:98, 1991.
47. Chiappa KH, Ropper AH: Evoked potentials in clinical medicine. N Engl J Med 306:1205, 1982.
48. Cohen AR, Young W, Ransohoff J: Intraspinal localization of the somatosensory evoked potential. Neurosurgery 9:157, 1981.
49. York DH: Somatosensory evoked potentials in man: Differentiation of spinal pathways responsible for conduction from the forelimb vs. hindlimb. Progr Neurobiol 25:1, 1985.
50. Ealand–Snyder BG, Holliday TA: Pathways of ascending evoked spinal cord potentials of dogs. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 58:140, 1984.
51. Gaines R, York DH, Watts C: Identification of spinal cord pathways responsible for the peroneal-evoked response in the dog. Spine 9:810, 1984.
52. Bundo M, Inao S, Nakamura A, et al: Changes of neural activity correlate with the severity of cortical ischemia in patients with unilateral major cerebral artery occlusion. Stroke 33:61, 2002.
53. Symon L: Flow thresholds in brain ischaemia and the effects of drugs. Br J Anaesth 57:34, 1985.
54. Brainston NM, Ladds A, Symon L, et al: Comparison of the effects of ischaemia on early components of the somatosensory evoked potential in brainstem, thalamus, and cerebral cortex. J Cereb Blood Flow Metab 4:68, 1984.
55. Lopez JR, Chang SD, Steinberg GK: The use of electrophysiological monitoring in the intraoperative management of intracranial aneurysms. J Neurol Neurosurg Psychiatry 66:189, 1999.
56. Guerit JM, Witdoeckt C, de Tourtchaninoff M, et al: Somatosensory evoked potential monitoring in carotid surgery, I: Relationships between qualitative SEP alterations and intraoperative events. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 104:459, 1997.
57. Ganes T: A study of peripheral, cervical, and cortical evoked potentials and afferent conduction times in the somatosensory pathway. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 49:446, 1980.
58. Chiappa KH, Ropper AH: Evoked potentials in clinical medicine. N Engl J Med 306:1140, 1982.
59. Grundy BL, Jannetta PJ, Procopio PT, et al: Intraoperative monitoring of brain-stem auditory evoked potentials. J Neurosurg 57:674, 1982.
60. Raudzens PA, Shetter AG: Intraoperative monitoring of brain-stem auditory evoked potentials. J Neurosurg 57:341, 1982.
61. Duncan PG, Sanders RA, McCollough DW: Preservation of auditory-evoked responses in anaesthetized children. Can Anaesth Soc J 26:492, 1979.
62. Levy WJ, York DH, McCaffrey M, et al: Motor evoked potentials from transcranial stimulation of the motor cortex in humans. Neurosurgery 15:287, 1984.
63. Legatt AD: Current practice of motor evoked potential monitoring: Results of a survey. J Clin Neurophysiol 19:454, 2002.
64. MacDonald DB, Al Zayed Z, Khoudeir I, et al: Monitoring scoliosis surgery with combined multiple pulse transcranial electric motor and cortical somatosensory-evoked potentials from the lower and upper extremities. Spine 28:194, 2003.
65. Szelenyi A, Bueno de Camargo A, Flamm E, et al: Neurophysiological criteria for intraoperative prediction of pure motor hemiplegia during aneurysm surgery: Case report. J Neurosurg 99:575, 2003.
66. Meylaerts S, Jacobs MJ, van Iterson V, et al: Comparison of transcranial motor evoked potentials and somatosensory evoked potentials during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. Ann Surg 230:742, 1999.
67. Pelosi L, Lamb J, Grevitt M, et al: Combined monitoring of motor and somatosensory evoked potentials in orthopaedic spinal surgery. Clin Neurophysiol 113:1082, 2002.
68. Owen JH, Bridwell KH, Grubb R, et al: The clinical application of neurogenic motor evoked potentials to monitor spinal cord function during surgery. Spine 16(Suppl):S385, 1991.
69. Darden BV 2nd, Hatley MK, Owen JH: Neurogenic motor evoked-potential monitoring in anterior cervical surgery. J Spinal Disord 9:485, 1996.
70. Pereon Y, Bernard JM, Fayet G, et al: Usefulness of neurogenic motor evoked potentials for spinal cord monitoring: Findings in 112 consecutive patients undergoing surgery for spinal deformity. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 108:17, 1998.
71. Toleikis JR, Skelly JP, Carlvin AO, et al: Spinally elicited peripheral nerve responses are sensory rather than motor. Clin Neurophysiol 111:736, 2000.
72. Harper CM, Daube RJ: Surgical monitoring with evoked potentials: The Mayo Clinic experience. *In* Desmedt JE (ed): Neuromonitoring in Surgery. New York, Elsevier Science, 1989, p 275.
73. Harner SG, Daube JR, Beatty CW: Improved preservation of facial nerve function with use of electrical monitoring during removal of acoustic neuromas. Mayo Clin Proc 62:92, 1987.
74. Michenfelder JD, Sundt TM, Fode N, et al: Isoflurane when compared to enflurane and halothane decreases the frequency of cerebral ischemia during carotid endarterectomy. Anesthesiology 67:336, 1987.
75. Sundt TW Jr, Sharbrough FW, Piepgras DG, et al: Correlation of cerebral blood flow and electroencephalographic changes during carotid endarterectomy: With results of surgery and hemodynamics of cerebral ischemia. Mayo Clin Proc 56:533, 1981.
76. Bond R, Warlow CP, Naylor AR, Rothwell PM: European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Variation in surgical and anesthetic technique and associations with operative risk in the European Carotid Surgery Trial: Implications for trials of ancillary techniques. Eur J Vasc Endovasc Surg 23:117-126, 2002.
77. Kalkman CJ: Con: Routine shunting is not the optimal management of the patient undergoing carotid endarterectomy, but neither is neuromonitoring. J Cardiothorac Vasc Anesth 18:381-383, 2004.
78. Plestis KA, Loubser P, Mizrahi EM, et al: Continuous electroencephalographic monitoring and selective shunting reduces neurologic morbidity rates in carotid endarterectomy. J Vasc Surg 25:620, 1997.
79. Darby JM, Stein K, Grenvik A, et al: Approach to management of the heart beating «brain dead» organ donor. JAMA 261:2222, 1989.
80. Roseborough GS: Pro: Shunting is the optimal management of the patient undergoing carotid endarterectomy. J Cardiothorac Vasc Anesth 18:375-380, 2004.
81. Schneider JR, Droste JS, Schindler N, et al: Carotid endarterectomy with routine electroencephalography and selective shunting: Influence of contralateral internal carotid artery occlusion and utility in prevention of postoperative strokes. J Vasc Surg 35:1114-1122, 2002.
82. Woodworth GF, McGirt MJ, Than KD, et al: Selective versus routine intraoperative shunting during carotid endarterectomy: A multivariate outcome analysis. Neurosurgery 61:1170-1177, 2007.
83. Bond R, Rerkasem K, Counsell C, et al: Routine or selective carotid artery shunting for carotid endarterectomy (and different methods of monitoring in selective shunting). Cochrane Database Syst Rev 2:CD000190, 2000.
84. Lam AM, Manninen PH, Ferguson GG, et al: Monitoring of electrophysiologic function during carotid endarterectomy: A comparison of somatosensory evoked potentials and conventional electroencephalogram. Anesthesiology 75:15, 1991.
85. Ackerstaff RG, van de Vlasakker CJ: Monitoring of brain function during carotid endarterectomy: An analysis of contemporary methods. J Cardiothorac Vasc Anesth 12:341, 1998.
86. Kearse LA Jr, Brown EN, McPeck K: Somatosensory evoked potentials sensitivity relative to electroencephalography for cerebral ischemia during carotid endarterectomy. Stroke 23:498, 1992.
87. Wober C, Zeitlhofer J, Asenbaum S, et al: Monitoring of median nerve somatosensory evoked potentials in carotid surgery. J Clin Neurophysiol 15:429, 1998.
88. Halsey JH, McDowell HA, Gelman S: Transcranial Doppler and rCBF compared in carotid endarterectomy. Stroke 17:1206-1208, 1986.

89. Brauer P, Kochs E, Werner C, et al: Correlation of transcranial Doppler sonography mean flow velocity with cerebral blood flow in patients with intracranial pathology. J Neurosurg Anesthesiol 10:80-85, 1998.
90. Pindzola RR, Balzer JR, Nemoto EM, et al: Cerebrovascular reserve in patients with carotid occlusive disease assessed by stable xenon-enhanced CT cerebral blood flow and transcranial Doppler. Stroke 32:1811-1817, 2001.
91. Chieregato A, Sabia G, Tanfani A, et al: Xenon–CT and transcranial Doppler in poor-grade or complicated aneurysmatic subarachnoid hemorrhage patients undergoing aggressive management of intracranial hypertension. Intensive Care Med 32:1143-1150, 2006.
92. Poeppel TD, Terborg C, Hautzel H, et al: Cerebral haemodynamics during hypo- and hypercapnia: Determination with simultaneous ^{15}O-butanol-PET and transcranial Doppler sonography. Nuklearmedizin 46:93-100, 2007.
93. Ackerstaff RG, Moons KG, van de Vlasakker CJ, et al: Association of intraoperative transcranial Doppler monitoring variables with stroke from carotid endarterectomy. Stroke 31:1817-1823, 2000.
94. Ogasawara K, Suga Y, Sasaki M, et al: Intraoperative microemboli and low middle cerebral artery blood flow velocity are additive in predicting development of cerebral ischemic events after carotid endarterectomy. Stroke 39:3088-3091, 2008.
95. Mueller M, Behnke S, Walter P, et al: Microembolic signals and intraoperative stroke in carotid endarterectomy. Acta Neurol Scand 97:110-117, 1998.
96. Abbott AL, Levi CR, Stork J, et al: Timing of clinically significant microembolism after carotid endarterectomy. Cerebrovasc Dis 23:362-367, 2007.
97. Dunne VG, Besser M, Ma WJ: Transcranial Doppler in carotid endarterectomy. J Clin Neurosci 8:140-145, 2001.
98. Spencer MP: Transcranial Doppler monitoring and causes of stroke from carotid endarterectomy. Stroke 28:685-691, 1997.
99. Gaunte ME: Transcranial Doppler: Preventing stroke during carotid endarterectomy. Ann R Coll Surg Engl 80:377-387, 1998.
100. Rigamonti A, Scandroglio M, Minicucci F, et al: A clinical evaluation of near-infrared cerebral oximetry in the awake patient to monitor cerebral perfusion during carotid endarterectomy. J Clin Anesth 17:426-430, 2005.
101. Samra SK, Dy EA, Welch K, et al: Evaluation of a cerebral oximeter as a monitor of cerebral ischemia during carotid endarterectomy. Anesthesiology 93:964-970, 2000.
102. Calderon–Arnulphi M, Alaraj A, Amin–Janjani S, et al: Detection of cerebral ischemia in neurovascular surgery using quantitative frequency-domain near-infrared spectroscopy. J Neurosurg 106:283-290, 2007.
103. Friedell ML, Clark JM, Graham DA, et al: Cerebral oximetry does not correlate with electroencephalography and somatosensory evoked potentials in determining the need for shunting during carotid endarterectomy. J Vasc Surg 48:601-606, 2008.
104. Friedman WA, Chadwick GM, Verhoeven FJ, et al: Monitoring of somatosensory evoked potentials during surgery for middle cerebral artery aneurysms. Neurosurgery 29:83, 1991.
105. Mizoi K, Yoshimoto T: Intraoperative monitoring of the somatosensory evoked potentials and cerebral blood flow during aneurysm surgery—safety evaluation for temporary vascular occlusion. Neurol Med Chir (Tokyo) 31:318, 1991.
106. Misoi K, Yoshimoto T: Permissible temporary occlusion time in aneurysm surgery as evaluated by evoked potential monitoring. Neurosurgery 33:434, 1993.
107. Holland NR: Subcortical strokes from intracranial aneurysm surgery: Implications for intraoperative neuromonitoring. J Clin Neurophysiol 15:439, 1998.
108. Schramm J, Zentner J, Pechstein U: Intraoperative SEP monitoring in aneurysm surgery. Neurol Res 16:20, 1994.
109. Wiedemayer H, Fauser B, Sandalcioglu IE: The impact of neurophysiological intraoperative monitoring on surgical decisions: A critical analysis of 423 cases. J Neurosurg 96:255, 2002.
110. Manninen PH, Patterson S, Lam AM, et al: Evoked potential monitoring during posterior fossa aneurysm surgery: A comparison of two modalities. Can J Anaesth 41:92, 1994.
111. Manninen PH, Cuillerier DJ, Gelb AW, et al: Monitoring of brain stem function during posterior fossa surgery. Can J Anaesth 37(4 Pt 2):S23, 1990.
112. Friedman WA, Kaplan BL, Day AL: Evoked potential monitoring during aneurysm operation: Observations after fifty cases. Neurosurgery 20:678, 1987.
113. Little JR, Lesser RP, Luders H: Electrophysiological monitoring during basilar aneurysm operation. Neurosurgery 20:421, 1987.
114. Frost EA, Booij LH: Anesthesia in the patient for awake craniotomy. Curr Opin Anaesthesiol 20:331-335, 2007.
115. Costello TG, Cormack JR: Anaesthesia for awake craniotomy: A modern approach. J Clin Neurosci 11:16-19, 2004.
116. Erickson KM, Cole DJ: Anesthetic considerations for awake craniotomy for epilepsy. Anesthesiol Clin 25:535-555, 2007.
117. Beghi E, Tonini C: Surgery for epilepsy: Assessing evidence from observational studies. Epilepsy Res 70:97-102, 2006.
118. Kuzniecky R, Devinsky O: Surgery insight: Surgical management of epilepsy. Nat Clin Pract Neurol 3:673-681, 2007.
119. Quesney LF, Niedermeier E: Electrocorticography. *In* Niedermeier E, Lopes da Silva F (eds): Electroencephalography, 5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1994, pp 769-775.
120. Ramnarayan R, Mackenzie I: Brain-stem auditory evoked responses during microvascular decompression for trigeminal neuralgia: Predicting postoperative hearing loss. Neurol India 54:250-254, 2006.
121. Sindou MP: Microvascular decompression for primary hemifacial spasm: Importance of intraoperative neurophysiological monitoring. Acta Neurochir (Wien) 147:1019-1026, 2005.
122. Brock S, Scaioli V, Ferroli P, Broggi G: Neurovascular decompression in trigeminal neuralgia: Role of intraoperative neurophysiological monitoring in the learning period. Stereotact Funct Neurosurg 82:199-206, 2004.
123. Sindou M, Fobé JL, Ciriano D, Fischer C: Hearing prognosis and intraoperative guidance of brainstem auditory evoked potential in microvascular decompression. Laryngoscope 102:678-682, 1992.
124. Friedman WA, Kaplan BJ, Gravenstein D, Rhoton AL Jr: Intraoperative brain-stem auditory evoked potentials during posterior fossa microvascular decompression. J Neurosurg 62:552-557, 1985.
125. Khrais T, Sanna M: Hearing preservation surgery in vestibular schwannoma. J Laryngol Otol 120:366-370, 2006.
126. Bennett M, Haynes DS: Surgical approaches and complications in the removal of vestibular schwannomas. Otolaryngol Clin North Am 40:589-609, 2007.
127. Sala F, Manganotti P, Tramontano V, et al: Monitoring of motor pathways during brain stem surgery: What we have achieved and what we still miss? Clin Neurophysiol 37:399-406, 2007.
128. Maccabee PJ, Pinkhasov EI, Tsairis P, et al: Spinal and short latency scalp derived somatosensory evoked potentials during corrective spinal column surgery. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 53:P32, 1982.
129. Luederes H, Gurd A, Hahn J, et al: A new technique for intraoperative monitoring of spinal cord function: Multichannel recording of spinal cord and subcortical evoked potentials. Spine 7:110, 1982.
130. Raudzens PA: Intraoperative monitoring of evoked potentials. Ann N Y Acad Sci 388:308, 1982.
131. McCallum JE, Bennett MH: Electrophysiologic monitoring of spinal cord function during intraspinal surgery. Surg Forum 26:469, 1975.
132. Grundy BL: Intraoperative monitoring of sensory evoked potentials. *In* Nodar RH, Barber C (eds): Evoked Potentials II. Boston, Butterworth, 1984, p 624.
133. Spielholz NI, Benjamin MV, Engler GL et al: Somatosensory evoked potentials during decompression and stabilization of the spine: Methods and findings. Spine 4:500, 1979.
134. Halliday AM, Wakefield GS: Cerebral evoked potentials in patients with dissociated sensory loss. J Neurol Neurosurg Psychiatry 26:211, 1963.
135. Szilagyi DE, Hageman JH, Smith RF, et al: Spinal cord damage in surgery of the abdominal aorta. Surgery 83:38, 1978.
136. Edmonds HL, Paloheimo MPJ, Backman MH, et al: Transcranial magnetic motor evoked potentials for functional monitoring of motor pathways during scoliosis surgery. Spine 14:683, 1989.
137. Boyd SG, Rothwell JC, Cowan JMA, et al: A method of monitoring function in corticospinal pathways during scoliosis surgery with a note on motor conduction velocities. J Neurol Neurosurg Psychiatry 49:251, 1986.
138. Sloan TB, Janik D, Jameson L: Multimodality monitoring of the central nervous system using motor-evoked potentials. Curr Opin Anesthesiol 21:560-564, 2008.
139. Padberg AM, Wilson–Holden TJ, Lenke LG, Bridwell KH: Somatosensory and motor evoked potential monitoring without a wake-up test during idiopathic scoliosis surgery: An accepted standard of care. Spine 23:1392-1400, 1998.
140. Schwartz DM, Auerbach JD, Dormans JP, et al: Neurophysiologic detection of impending spinal cord injury during scoliosis surgery. J Bone Joint Surg Am 89:2440-2449, 2007.
141. MacDonald DB, Al Zayed Z, Khoudeir I, Stigsby B: Monitoring scoliosis surgery with combined multiple pulse transcranial electric motor and cortical somatosensory-evoked potentials from the lower and upper extremities. Spine 28:194-203, 2003.
142. Elmore JR, Gloviczki P, Harper CM, et al: Failure of motor evoked potentials to predict neurologic outcome in experimental thoracic aortic occlusion. J Vasc Surg 14:131, 1991.
143. Reuter DG, Tacker WA, Badylak SF, et al: Correlation of motor-evoked potential response to ischemic spinal cord damage. J Thorac Cardiovasc Surg 104:262, 1992.
144. Dong CC, MacDonald DB, Janusz MT: Intraoperative spinal cord monitoring during descending thoracic and thoracoabdominal aneurysm surgery. Ann Thorac Surg 74:S1873, 2002.
145. Guerit JM, Dion RA: State-of-the-art of neuromonitoring for prevention of immediate and delayed paraplegia in thoracic and thoracoabdominal aorta surgery. Ann Thorac Surg 74:S1867, 2002.
146. Jacobs MJ, Elenbaas TW, Schurink GW, et al: Assessment of spinal cord integrity during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. Ann Thorac Surg 74:S1864, 2002.
147. MacDonald DB, Janusz M: An approach to intra-

operative neurophysiologic monitoring of thoracoabdominal aneurysm surgery. J Clin Neurophysiol 19:43, 2002.
148. Meylaerts SA, Jacobs MJ, van Iterson V, et al: Comparison of transcranial motor evoked potentials and somatosensory evoked potentials during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. Ann Surg 230:742, 1999.
149. de Haan P, Kalkman CJ, Jacobs MJ: Spinal cord monitoring with myogenic motor evoked potentials: Early detection of spinal cord ischemia as an integral part of spinal cord protective strategies during thoracoabdominal aneurysm surgery. Semin Thorac Cardiovasc Surg 10:19, 1998.
150. Shine TS, Harrison BA, De Ruyter ML, et al: Motor and somatosensory evoked potentials: Their role in predicting spinal cord ischemia in patients undergoing thoracoabdominal aortic aneurysm repair with regional lumbar epidural cooling. Anesthesiology 108:580-587, 2008.
151. Lases EC, Schepens MA, Haas FJ, et al: Clinical prospective study of biochemical markers and evoked potentials for identifying adverse neurological outcome after thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. Br J Anaesth 95:651-661, 2005.
152. Weigang E, Hartert M, Siegenthaler MP, et al: Neurophysiological monitoring during thoracoabdominal aortic endovascular stent graft implantation. Eur J Cardiothorac Surg 29:392-396, 2006.
153. Jacobs MJ, Mess W, Mochtar B, et al: The value of motor evoked potentials in reducing paraplegia during thoracoabdominal aneurysm repair. J Vasc Surg 43:239-246, 2006.
154. Raynor BL, Lenke LG, Bridwell KH, et al: Correlation between low triggered electromyographic thresholds and lumbar pedicle screw malposition: Analysis of 4857 screws. Spine 32:2673-2678, 2007.
155. Shi YB, Binette M, Martin WH, et al: Electrical stimulation for intraoperative evaluation of thoracic pedicle screw placement. Spine 28:595-601, 2003.
156. Leppanen RE: Intraoperative monitoring of segmental spinal nerve root function with free-run and electrically-triggered electromyography and spinal cord function with reflexes and F-responses: A position statement by the American Society of Neurophysiological Monitoring. J Clin Monit Comput 19:437-461, 2005.
157. Shin AY, Spinner RJ, Steinmann SP, Bishop AT: Adult traumatic brachial plexus injuries. J Am Acad Orthop Surg 13:382-396, 2005.
158. Harper CM, Daube RJ: Surgical monitoring with evoked potentials: The Mayo Clinic experience. *In* Desmedt JE (ed): Neuromonitoring in Surgery. New York, Elsevier Science, 1989, p 275.
159. Kline DG, Kim D, Midha R, et al: Management and results of sciatic nerve injuries: A 24-year experience. J Neurosurg 89:13, 1998.
160. Kim DH, Cho YJ, Tiel RL, et al: Outcomes of surgery in 1019 brachial plexus lesions treated at Louisiana State University Health Sciences Center. J Neurosurg 98:1005, 2003.
161. Levy WJ: Quantitative analysis of EEG changes during hypothermia. Anesthesiology 60:291, 1984.
162. Levy WJ, Pantin E, Mehta S, et al: Hypothermia and the approximate entropy of the electroencephalogram. Anesthesiology 98:53, 2003.
163. Chabot RJ, Gugino LD, Aglio LS, et al: QEEG and neuropsychological profiles of patients after undergoing cardiopulmonary bypass surgical procedures. Clin Electroencephalogr 28:98, 1997.
164. Edmonds HL Jr, Griffiths LK, van der Laken J, et al: Quantitative electroencephalographic monitoring during myocardial revascularization predicts postoperative disorientation and improves outcome. J Thorac Cardiovasc Surg 103:555, 1992.
165. Miller G, Rodichok LD, Baylen BG: EEG changes during open heart surgery on infants aged 6 months or less: Relationship to early neurologic morbidity. Pediatr Neurol 10:124, 1994.
166. Williams GD, Ramamoorthy C: Brain monitoring and protection during pediatric cardiac surgery. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 11:23-33, 2007.
167. Doblar DD: Intraoperative transcranial ultrasonic monitoring for cardiac and vascular surgery. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 8:127-145, 2004.
168. Sakamoto T, Duebener LF, Laussen PC, Jonas RA: Cerebral ischemia caused by obstructed superior vena cava cannula is detected by near-infrared spectroscopy. J Cardiothorac Vasc Anesth 18:293-303, 2004.
169. Kussman BD, Wypij D, DiNardo JA, et al: An evaluation of bilateral monitoring of cerebral oxygen saturation during pediatric cardiac surgery. Anesth Analg 101:1294-1300, 2005.
170. Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, et al: Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: A randomized prospective study. Anesth Analg 104:51-58, 2007.
171. Gopinath SP, Robertson CS, Contant CF, et al: Jugular venous desaturation and outcome after head injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry 57:717-723, 1994.
172. Fandino J, Stocker R, Prokop S, et al: Cerebral oxygenation and systemic trauma related factors determining neurological outcome after brain injury. J Clin Neurosci 7:226-233, 2000.
173. Cormio M, Valadka AB, Robertson CS: Elevated jugular venous oxygen saturation after severe head injury. J Neurosurg 90:9-15, 1999.
174. Cremer OL, van Dijk GW, van Wensen E, et al: Effect of intracranial pressure monitoring and targeted intensive care on functional outcome after severe head injury. Crit Care Med 33:2207-2213, 2005.
175. Stiefel MF, Udoetuk JD, Spiotta AM, et al: Conventional neurocritical care and cerebral oxygenation after traumatic brain injury. J Neurosurg 105:568-575, 2006.
176. Fortune JB, Feustel PJ, Graca L, et al: Effect of hyperventilation, mannitol, and ventriculostomy drainage on cerebral blood flow after head injury. J Trauma 39:1091, 1995.
177. Skippen P, Seear M, Poskitt K, et al: Effect of hyperventilation on regional cerebral blood flow in head-injured children. Crit Care Med 25:1402, 1997.
178. Imberti R, Bellinzona G, Langer M: Cerebral tissue PO_2 and $Sjvo_2$ changes during moderate hyperventilation in patients with severe traumatic brain injury. J Neurosurg 96:97, 2002.
179. Coles JP, Minhas PS, Fryer TD, et al: Effect of hyperventilation on cerebral blood flow in traumatic head injury: Clinical relevance and monitoring correlates. Crit Care Med 30:1950, 2002.
180. van den Brink WA, van Santbrink H, Steyerberg EW, et al: Brain oxygen tension in severe head injury. Neurosurgery 46:868-876, 2000.
181. Stiefel MF, Spiotta A, Gracias VH, et al: Reduced mortality rate in patients with severe traumatic brain injury treated with brain tissue oxygen monitoring. J Neurosurg 103:805-811, 2005.
182. Steiner LA, Andrews PJ: Monitoring the injured brain: ICP and CBF. Br J Anaesth 97:26-38, 2006.
183. Suarez JI, Qureshi AI, Yahia AB, et al: Symptomatic vasospasm diagnosis after subarachnoid hemorrhage: Evaluation of transcranial Doppler ultrasound and cerebral angiography as related to compromised vascular distribution. Crit Care Med 30:1348, 2002.
184. Topcuoglu MA, Pryor JC, Ogilvy CS, et al: Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. Curr Treat Options Cardiovasc Med 4:3731, 2002.
185. Jarus–Dziedzic K, Juniewicz H, Wronski J, et al: The relation between cerebral blood flow velocities as measured by TCD and the incidence of delayed ischemic deficits: A prospective study after subarachnoid hemorrhage. Neurol Res 24:5822, 2002.
186. Aaslid R: Transcranial Doppler assessment of cerebral vasospasm. Eur J Ultrasound 16:3, 2002.
187. Mascia L, Fedorko L, ter Brugge K, et al: The accuracy of transcranial Doppler to detect vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Intensive Care Med 29:1088, 2003.
188. Sloan MA, Haley EC, Kassell NF, et al: Sensitivity and specificity of transcranial Doppler ultrasonography in the diagnosis of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. Neurology 39:1514, 1989.
189. Sekhar LN, Wechsler LR, Yonas H, et al: Value of transcranial Doppler examination in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery 22:813, 1988.
190. Vespa PM, Nenov V, Nuwer MR: Continuous EEG monitoring in the intensive care unit: Early findings and clinical efficacy. J Clin Neurophysiol 16:1-13, 1999.
191. Bricolo A, Turazzi S, Faccioli F, et al: Clinical application of compressed spectral array in long-term EEG monitoring of comatose patients. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 45:211-225, 1978.
192. Gutling E, Gonser A, Imhof HG, Landis T: EEG reactivity in the prognosis of severe head injury. Neurology 45:915-918, 1995.
193. Alexandre A, Rubini L, Nertempi P, Farinello C: Sleep alterations during post-traumatic coma as a possible predictor of cognitive defects. Acta Neurochir Suppl (Wien) 28:188-192, 1979.
194. Bergamasco B, Bergamini L, Doriguzzi T, Fabiani D: EEG sleep patterns as a prognostic criterion in post-traumatic coma. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 24:374-347, 1968.
195. Winer JW, Rosenwasser RH, Jimenez F: Electroencephalographic activity and serum and cerebrospinal fluid pentobarbital levels in determining the therapeutic end point during barbiturate coma. Neurosurgery 29:739-741, 1991.
196. Facco E, Munari M, Baratto F, et al: Multimodality evoked potentials (auditory, somatosensory and motor) in coma. Neurophysiol Clin 23:237-258, 1993.
197. Pohlmann–Eden B, Dingethal K, Bender HJ, Koelfen W: How reliable is the predictive value of SEP (somatosensory evoked potentials) patterns in severe brain damage with special regard to the bilateral loss of cortical responses? Intensive Care Med 23:301-308, 1997.
198. Ruiz–Lopez MJ, Martinez de Azagra A, Serrano A, Casado–Flores J: Brain death and evoked potentials in pediatric patients. Crit Care Med 27:412-416, 1999.
199. Goodwin SR, Friedman WA, Bellefleur M: Is it time to use evoked potentials to predict outcome in comatose children and adults? Crit Care Med 19:518-524, 1991.
200. Morgalla MH, Bauer J, Ritz R, Tatagiba M: Coma: The prognostic value of evoked potentials in patients after traumatic brain injury. Anaesthesist 55:760-768, 2006.
201. Nuwer MR: Electroencephalograms and evoked potentials: Monitoring cerebral function in the neurosurgical intensive care unit. Neurosurg Clin North Am 5:647-659, 1994.
202. Lew HL, Poole JH, Castaneda A, et al: Prognostic value of evoked and event-related potentials in moderate to severe brain injury. J Head Trauma Rehabil 21:350-360, 2006.
203. Carter BG, Butt W: Review of the use of somatosensory evoked potentials in the prediction of outcome after severe brain injury. Crit Care Med 29:178-186, 2001.
204. Carter BG, Butt W: Are somatosensory evoked potentials the best predictor of outcome after severe brain injury? A systematic review. Inten-

sive Care Med 31:765-775, 2005.
205. Fischer C, Luaute J: Evoked potentials for the prediction of vegetative state in the acute stage of coma. Neuropsychol Rehabil 15:372-380, 2005.
206. Petty GW, Mohr JP, Pedley T, et al: The role of transcranial Doppler in confirming brain death. Neurology 40:300, 1990.
207. Rosen I, Hagerdal M: Electroencephalographic study of children during ketamine anesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 20:32, 1976.
208. La Marca S, Lozito RJ, Dunn RW: Cognitive and EEG recovery following bolus intravenous administration of anesthetic agents. Psychopharmacol (Berl) 120:426, 1995.
209. McGuire G, El–Beheiry H, Manninen P, et al: Activation of electrocorticographic activity with remifentanil and alfentanil during neurosurgical excision of epileptogenic focus. Br J Anaesth 91:651-655, 2003.
210. Sebel PS, Bovill JG, Wauquier A, et al: Effects of high dose fentanyl anesthesia on the electroencephalogram. Anesthesiology 55:203, 1981.
211. Hyypponen E, Maksimow A, Lapinlampi P, et al: Electroencephalogram spindle activity during dexmedetomidine sedation and physiological sleep. Acta Anaesthesiol Scand 52:289-294, 2008.
212. Maksimow A, Snapir A, Sarkela M, et al: Assessing the depth of dexmedetomidine-induced sedation with electroencephalogram (EEG)-based spectral entropy. Acta Anaesthesiol Scand 51:22-30, 2007.
213. Yamamura T, Fukuda M, Takeya H, et al: Fast oscillatory EEG activity induced by analgesic concentrations of nitrous oxide in man. Anesth Analg 60:283, 1981.
214. Clark DL, Hosick EC, Neigh JL: Neurophysiologic effects of isoflurane in man. Anesthesiology 39:261, 1973.
215. Artru AA, Lam AM, Johnson JO, et al: Intracranial pressure, middle cerebral artery flow velocity, and plasma inorganic fluoride concentrations in neurosurgical patients receiving sevoflurane or isoflurane. Anesth Analg 85:587, 1997.
216. Komatsu H, Taie S, Endo S, et al: Electrical seizures during sevoflurane anesthesia in two pediatric patients with epilepsy. Anesthesiology 81:1535, 1994.
217. Jaaskelainen SK, Kaisti K, Suni L, et al: Sevoflurane is epileptogenic in healthy subjects at surgical levels of anesthesia. Neurology 61:1073, 2003.
218. Endo T, Sato K, Shamoto H, et al: Effects of sevoflurane on electrocorticography in patients with intractable temporal lobe epilepsy. J Neurosurg Anesthesiol 14:59, 2002.
219. Rampil IJ, Lockhart SH, Eger EI, et al: The electroencephalographic effects of desflurane in humans. Anesthesiology 74:434, 1991.
220. Sharpe MD, Young GB, Mirsattari S, et al: Prolonged desflurane administration for refractory status epilepticus. Anesthesiology 97:261, 2002.
221. Hoffman WE, Edelman G: Comparison of isoflurane and desflurane anesthetic depth using burst suppression of the electroencephalogram in neurosurgical patients. Anesth Analg 81:811, 1995.
222. Banoub M, Tetzlaff JE, Schubert A: Pharmacologic and physiologic influences affecting sensory evoked potentials. Anesthesiology 99:716, 2003.
223. Peterson DO, Drummond JC, Todd MM: Effects of halothane, enflurane, isoflurane, and nitrous oxide on somatosensory evoked potentials in humans. Anesthesiology 65:35, 1986.
224. McPherson RW, Mahla M, Johnson R, et al: Effects of enflurane, isoflurane, and nitrous oxide on somatosensory evoked potentials during fentanyl anesthesia. Anesthesiology 62:626, 1985.
225. Pathak KS, Amaddio BS, Scoles PV, et al: Effects of halothane, enflurane, and isoflurane in nitrous oxide on multilevel somatosensory evoked potentials. Anesthesiology 70:207, 1989.
226. Samra SK, Vanderzant CW, Domer PA, et al: Differential effects of isoflurane on human median nerve somatosensory evoked potentials. Anesthesiology 66:29, 1987.
227. Sebel PS, Ingram DA, Flynn PJ: Evoked potentials during isoflurane anaesthesia. Br J Anaesth 58:580, 1986.
228. Scholz J, Bischoff P, Szafarczyk W, et al: Comparison of sevoflurane and isoflurane in ambulatory surgery: Results of a multicenter study. Anaesthetist 45:S63, 1996.
229. Haghighi SS, Sirintrapun SJ, Johnson JC, et al: Suppression of spinal and cortical somatosensory evoked potentials by desflurane anesthesia. J Neurosurg Anesthesiol 8:148, 1996.
230. Bernard JM, Pereon Y, Fayet G, et al: Effects of isoflurane and desflurane on neurogenic motor- and somatosensory-evoked potential monitoring for scoliosis surgery. Anesthesiology 85:1013, 1996.
231. Boisseau N, Madany M, Staccini P, et al: Comparison of the effects of sevoflurane and propofol on cortical somatosensory evoked potentials. Br J Anaesth 88:785, 2002.
232. Vaugha DJ, Thornton C, Wright DR, et al: Effects of different concentrations of sevoflurane and desflurane on subcortical somatosensory evoked responses in anaesthetized, non-stimulated patients. Br J Anaesth 86:59, 2001.
233. Manninen PH, Lam AM, Nicholas JF: The effects of isoflurane-nitrous oxide anesthesia on brainstem auditory evoked potentials in humans. Anesth Analg 64:43, 1985.
234. Thornton C, Catley DM, Jordan C, et al: Enflurane anaesthesia causes graded changes in the brainstem and early cortical auditory evoked response in man. Br J Anaesth 55:479, 1983.
235. Dubois MY, Sato S, Chassy J, et al: Effects of enflurane on brainstem auditory evoked responses in humans. Anesth Analg 61:898, 1982.
236. Cohen MS, Britt RH: Effects of sodium pentobarbital, ketamine, halothane, chloralose on brainstem auditory evoked responses. Anesth Analg 61:338, 1982.
237. Chi OZ, Field C: Effects of isoflurane on visual evoked potentials in humans. Anesthesiology 65:328, 1986.
238. Uhl RR, Squires KC, Bruce DL, et al: Effect of halothane anesthesia on the human cortical visual evoked response. Anesthesiology 53:273, 1980.
239. Domino EF, Corssen G, Sweet RB: Effects of various general anesthetics on the visually evoked response in man. Anesth Analg 42:735, 1963.
240. Burchiel KG, Stockard JJ, Myers RR, et al: Visual and auditory evoked responses during enflurane anesthesia in man and cats. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 39:434P, 1973.
241. Sebel PS, Flynn PJ, Ingram DA: Effect of nitrous oxide on visual, auditory, and somatosensory evoked potentials. Br J Anaesth 56:1403, 1984.
242. Drummond JC, Todd MM, Sang H: The effect of high dose sodium thiopental on brain stem auditory and median nerve somatosensory evoked responses in humans. Anesthesiology 63:249, 1985.
243. Shimoji K, Kano T, Nakashima H, et al: The effects of thiamyl sodium on electrical activities of the central and peripheral nervous systems in man. Anesthesiology 40:234, 1974.
244. Ganes T, Lundar T: The effect of thiopentone on somatosensory evoked responses and EEGs in comatose patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 46:509, 1983
245. Sutton LN, Frewen T, Marsh R, et al: The effects of deep barbiturate coma on multimodality evoked potentials. J Neurosurg 57:178, 1982.
246. Koht A, Schutz W, Schmidt G, et al: Effects of etomidate, midazolam, and thiopental on median nerve somatosensory evoked potentials and the additive effects of fentanyl and nitrous oxide. Anesth Analg 67:435, 1988.
247. Sloan TB, Ronai AK, Toleikis JR, et al: Improvement of intraoperative somatosensory evoked potentials by etomidate. Anesth Analg 67:582, 1988.
248. Navaratnarajah M, Thornton C, Heneghan CPH, et al: Effect of etomidate on the auditory evoked response in man. Proc Anaesth Res Soc 55:1157P, 1983.
249. Grundy BL, Brown RH, Clifton PC: Effect of droperidol on somatosensory cortical evoked potentials. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 50:158, 1980.
250. Doring WH, Daub D: Akustisch evozierte Hirstamm und Rindepotentiale bei sedierung mit diazepam. Arch Otorhinolaryngol 227:522, 1980.
251. Grundy BL, Brown RH, Greenbergh BA: Diazepam alters cortical potentials. Anesthesiology 51:538, 1979.
252. Pathak KS, Brown RH, Cascorbi HF, et al: Effects of fentanyl and morphine on intraoperative somatosensory cortical-evoked potentials. Anesth Analg 63:833, 1984.
253. Schubert A, Peterson DO, Drummond JC, et al: The effect of high-dose fentanyl on human median nerve somatosensory evoked responses. Anesth Analg 65:S136, 1986.
254. Grundy BL, Brown RH: Meperidine enhances somatosensory cortical evoked potentials. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 50:177, 1980.
255. Samra SK, Lilly DJ, Rush NL, et al: Fentanyl anesthesia and human brain-stem auditory evoked potentials. Anesthesiology 61:261, 1984.
256. Zentner J, Kiss I, Ebner A: Influence of anesthetics—nitrous oxide in particular—on electromyographic response evoked by transcranial electrical stimulation of the cortex. Neurosurgery 24:253, 1989.
257. Jellinek D, Jewkes D, Symon L: Noninvasive intraoperative monitoring of motor evoked potentials under propofol anesthesia: Effects of spinal surgery on the amplitude and latency of motor evoked potentials. Neurosurgery 29:551, 1991.
258. Taniguchi M, Nadstawek J, Langenbach U, et al: Effects of four intravenous anesthetic agents on motor evoked potentials elicited by magnetic transcranial stimulation. Neurosurgery 33:407, 1993.
259. Ubags LH, Kalkman CJ, Been HD, et al: The use of ketamine or etomidate to supplement sufentanil/N_2O anesthesia does not disrupt monitoring of myogenic transcranial motor evoked responses. J Neurosurg Anesthesiol 9:228, 1997.
260. Kalkman CJ, Drummond JC, Patel PM, et al: Effects of droperidol, pentobarbital and ketamine on myogenic motor evoked responses in humans. Neurosurgery 35:1066, 1994.
261. DeWitt LD, Wechsler LR: Transcranial Doppler. Stroke 19:915, 1988.
262. Sloan TB, Heyer EJ: Anesthesia for intraoperative neurophysiologic monitoring of the spinal cord. J Clin Neurophysiol 19:430, 2002.
263. Zentner J, Thees C, Pechstein U, et al: Influence of nitrous oxide on motor-evoked potentials. Spine 22:1002, 1997.
264. Nathan N, Tabaraud F, Lacroix F, et al: Influence of propofol concentrations on multipulse transcranial motor evoked potentials. Br J Anaesth 91:493, 2003.
265. Ghaly RF, Ham JH, Lee JJ: High-dose ketamine hydrochloride maintains somatosensory and magnetic motor evoked potentials in primates. Neurol Res 23:881, 2001.
266. Scheufler KM, Zentner J: Total intravenous anesthesia for intraoperative monitoring of the motor pathways: An integral view combining clinical and experimental data. J Neurosurg 96:571, 2002.
267. Taniguchi M, Nadstawek J, Langenbach U, et al: Effects of four intravenous anesthetic agents on motor evoked potentials elicited by magnetic transcranial stimulation. Neurosurgery 33:407, 1993.
268. Ubags LH, Kalkman CJ, Been HD, et al: The use of ketamine or etomidate to supplement sufenta-

nil/N_2O anesthesia does not disrupt monitoring of myogenic transcranial motor evoked responses. J Neurosurg Anesthesiol 9:228, 1997.
269. Yang LH, Lin SM, Lee WY, et al: Intraoperative transcranial electrical motor evoked potential monitoring during spinal surgery under intravenous ketamine or etomidate anesthesia. Acta Neurochir (Wien) 127:191, 1994.
270. Ubags LH, Kalkman CJ, Been HD, et al: A comparison of myogenic motor evoked responses to electrical and magnetic transcranial stimulation during nitrous oxide/opioid anesthesia. Anesth Analg 88:568, 1999.
271. Pechstein U, Nadstawek J, Zentner J, et al: Isoflurane plus nitrous oxide versus propofol for recording of motor evoked potentials after high frequency repetitive electrical stimulation. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 108:175, 1998.
272. Pelosi L, Stevenson M, Hobbs GJ, et al: Intraoperative motor evoked potentials to transcranial electrical stimulation during two anaesthetic regimens. Clin Neurophysiol 112:1076, 2001.
273. Ubaga LH, Kalkman CJ, Been HD: Influence of isoflurane on myogenic motor evoked potentials to single and multiple transcranial stimuli during nitrous oxide/opioid anesthesia. Neurosurgery 43:90, 1998.
274. Stockard JJ, Bickford RG: The neurophysiology of anaesthesia. *In* Gordon E (ed): A Basis and Practice of Neuroanesthesia. New York, Elsevier, 1981, p 3.
275. Kraaier V, van Huffelen AC, Wieneke GH: Changes in quantitative EEG and blood flow velocity due to standardized hyperventilation: A model of transient ischaemia in young human subjects. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 70:377, 1988.
276. Clowes GHA Jr, Kretchmer HE, McBurney RW, et al: The electroencephalogram in the evaluation of the effects of anesthetic agents and carbon dioxide accumulation during surgery. Ann Surg 138:558, 1953.
277. Eng DY, Dong WK, Bledsoe SW, et al: Electrical and pathological correlates of brain hypoxia during hypotension. Anesthesiology 53:S92, 1980.
278. Kobrine AI, Evans DE, Rizzoli HV: Relative vulnerability of the brain and spinal cord to ischemia. J Neurol Sci 45:65, 1980.
279. Bunegin L, Albin MS, Helsel P, et al: Evoked responses during trimethaphan hypotension. Anesthesiology 55:A232, 1981.
280. Grundy BL, Nash CL, Brown RH: Arterial pressure manipulation alters spinal cord function during correction of scoliosis. Anesthesiology 54:249, 1981.
281. Russ W, Kling D, Loesevitz A, et al: Effect of hypothermia on visual evoked potential (VEP) in humans. Anesthesiology 61:207, 1984.
282. Stockard JJ, Sharbrough FW, Tinker JA: Effects of hypothermia on the human brainstem auditory response. Ann Neurol 3:368, 1978.
283. Spetzler RF, Hadley MN, Rigamonti D, et al: Aneurysms of the basilar artery treated with circulatory arrest, hypothermia, and barbiturate cerebral protection. J Neurosurg 68:868, 1988.
284. Dubois M, Loppola R, Buchsbaum MS, et al: Somatosensory evoked potentials during whole body hyperthermia in humans. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 52:157, 1981.
285. Nakagawa Y, Ohtsuka T, Tsura M, et al: Effects of mild hypercapnia on somatosensory evoked potentials in experimental cerebral ischemia. Stroke 25:275, 1984.
286. Grundy BL, Heros RC, Tung AS, et al: Intraoperative hypoxia detected by evoked potential monitoring. Anesth Analg 60:437, 1981.
287. Nagao S, Roccaforte P, Moody RA: The effects of isovolemic hemodilution and reinfusion of packed erythrocytes on somatosensory and visual evoked potentials. J Surg Res 25:S30, 1978.

Jørgen Viby–Mogensen
Перевод Е.П. Макаренко
Редактор перевода В.В. Лазарев

47 Нейромышечный мониторинг

Ключевые пункты

1. Остаточная миорелаксация в послеоперационном периоде вызывает снижение чувствительности хеморецепторов к гипоксии, функциональную недостаточность глотки и верхней части пищевода, неспособность поддерживать проходимость дыхательных путей и повышенный риск развития послеоперационных легочных осложнений.
2. Трудно и зачастую невозможно исключить с уверенностью клинически значимую остаточную миорелаксацию с помощью клинических признаков восстановления нейромышечной функции.
3. Отсутствие угасания ответа при стимуляции TOF, тетанической стимуляции или стимуляции двойной вспышкой не исключает наличия значимого остаточного блока.
4. Адекватное восстановление нейромышечной функции не может быть гарантировано без объективного нейромышечного мониторинга.
5. С позиций медицины, основанной на доказательствах, анестезиологи всегда должны количественно оценивать глубину нейромышечного блока с помощью объективного мониторинга.
6. Для исключения значимого остаточного блока соотношение TOF, измеренное механически или электромиографически, должно быть более 0,9.
7. Следует избегать полного угнетения ответов на стимуляцию. При возможности миорелаксацию следует поддерживать на уровне 1 или 2 ответов на стимуляцию TOF.
8. Декураризацию ингибиторами холинэстеразы следует начинать при появлении как минимум двух, а еще лучше трех или четырех, ответов на стимуляцию TOF.
9. Если к концу операции полное восстановление нейромышечной функции не зарегистрировано объективно (TOF 0,9), должна выполняться декураризация.

Довольно часто глубина нейромышечного блока во время анестезии оценивается только по клиническим признакам. Однако при этом в послеоперационном периоде может наблюдаться значимая остаточная миорелаксация.[1,2] Объективный мониторинг степени нейромышечной блокады во время и после анестезии снижает риск проблем, связанных с остаточным блоком.[3,4]

У пациентов в сознании мышечная сила может быть определена с помощью тестов произвольного сокращения мышц, но во время анестезии это невозможно. Вместо этого, анестезиологи используют тесты определения силы мышц напрямую или косвенно (тонус мышц, с помощью дыхательного мешка для косвенной оценки податливости легких, дыхательный объем, инспираторное усилие). Все эти тесты подвержены влиянию других факторов, не только глубины миорелаксации. Поэтому для точного определения состояния нейромышечной передачи необходима оценка ответа мышцы на стимуляцию нерва. Эта методика принимает во внимание также индивидуальную вариабельность действия и чувствительность к миорелаксантам.

В этой главе рассмотрены базовые принципы периферической стимуляции нерва и требования для эффективного использования стимулятора. Также описаны ответы на стимуляцию нерва во время деполяризующего (1 и 2 фазы) и недеполяризующего блока. В конце главы будут обсуждены методы оценки вызванных мышечных ответов при наличии и отсутствии регистрирующих устройств.

Типы стимуляции периферических нервов

Нейромышечная функция мониторируется путем оценки мышечного ответа на супрамаксимальную стимуляцию периферического двигательного нерва. Существует два типа стимуляции нерва: электрическая и магнитная. Электрическая стимуляция наиболее часто применяется в клинической практике и детально описана в этой главе. Теоретически, магнитная стимуляция имеет некоторые преимущества.[5,6] Она менее болезненна и не требует прямого контакта с телом. Однако оборудование тяжелое и громоздкое, не может использоваться для четырехразрядной (TOF) стимуляции и этим методом тяжело

добиться супрамаксимальной стимуляции нерва. Поэтому магнитная стимуляция крайне редко применяется в практической анестезиологии.

Принципы стимуляции периферических нервов

Реакция сокращения отдельного мышечного волокна в ответ на стимуляцию происходит по принципу «все или ничего». Ответ же целой мышцы зависит от активированных мышечных волокон. Если стимулировать нерв с достаточной интенсивностью, все иннервируемые им волокна будут сокращаться и будет достигнут максимальный ответ. После введения миорелаксантов ответ мышцы снижается в зависимости от количества блокированных мышечных волокон. Снижение ответа при постоянной стимуляции отражает глубину нейромышечного блока.

Для соблюдения описанных принципов стимуляция должна быть достоверно максимальной на всем протяжении мониторинга, поэтому применяется электрическая стимуляция на 20-25% больше, чем необходимо для достижения максимального ответа. По этой причине стимуляция называется супрамаксимальной, однако супрамаксимальная электрическая стимуляция болезненна. Это не имеет значения во время анестезии, но во время пробуждения пациент может испытывать дискомфорт от стимуляции. Поэтому ряд исследователей рекомендуют использовать субмаксимальную стимуляцию во время окончания анестезии. Хотя в нескольких исследованиях было показано, что оценка нейромышечной передачи может быть адекватно выполнена в послеоперационном периоде с помощью субмаксимальной стимуляции,[7,8] точность такого мониторинга неприемлема при использовании низких токов.[9]

Паттерны стимуляции

Для оценки нейромышечной функции наиболее часто применяются такие виды стимуляции как одиночная (single-twitch, ST), четырехразрядная (train-of-four, TOF), тетаническая (TET), посттетанический счет (posttetanic count, PTC) и стимуляция двойной вспышкой (double-burst, DBS).

Одиночная стимуляция

При одиночной стимуляции одиночные супрамаксимальные электрические стимулы воздействуют на периферический двигательный нерв с частотой 1 *Гц* (один раз в *с*) или 0,1 *Гц* (один раз каждые 10 *с*) (Рис. 47-1). Ответ на одиночную стимуляцию зависит от частоты применяемой стимуляции. Если частота повышается выше 0,15 *Гц*, вызываемый ответ постепенно снижается и устанавливается на меньшем уровне. Как результат, такая стимуляция применяется чаще. Поскольку 1 *Гц* стимуляция сокращает время, необходимое для определения супрамаксимальной стимуляции, эта частота иногда используется при индукции анестезии; тем не менее, видимое время развития и длительности миорелаксации зависит от паттерна и длительности стимуляции. Следовательно, результаты, полученные при 1 *Гц* одиночной стимуляции, нельзя сравнивать с результатами 0,1 *Гц* одиночной стимуляции или стимуляции TOF.[10]

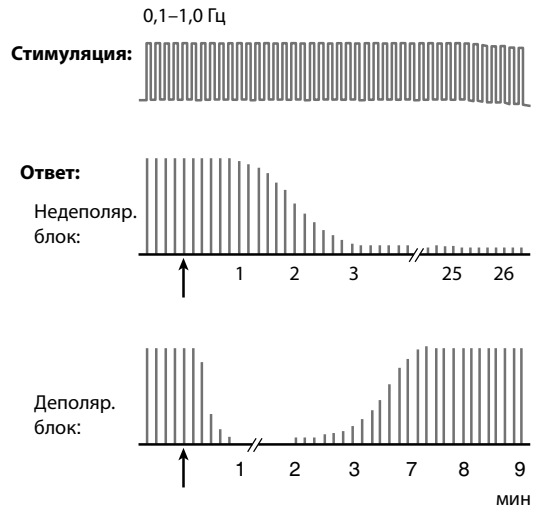


Рис. 47-1 Паттерн электрической стимуляции и вызванные ответы при одиночной стимуляции нерва (с частотой от 0,1 до 1 *Гц*) после введения недеполяризующего (НД) и деполяризующего (Д) миорелаксанта (*стрелки*) Заметьте, что, за исключением различных временных факторов, нет различий в силе ответа между двумя типами блока

Четырехразрядная стимуляция

При четырехразрядной стимуляции, разработанной Ali с соавт.[11,12] в начале 1970-х гг., четыре супрамаксимальных стимула подаются каждые 0,5 *с* (2 *Гц*) (Рис. 47-2). При постоянной стимуляции пакет из четырех стимулов обычно повторяется каждые 10-20 *с*. Каждый стимул в пакете вызывает сокращение мышцы, и затухание этих ответов создает основу для оценки. Отношение амплитуды четвертого ответа к амплитуде первого ответа и есть TOF-соотношение. В исходном состоянии (до введения миорелаксантов) все четыре ответа одинаковы: TOF-соот-

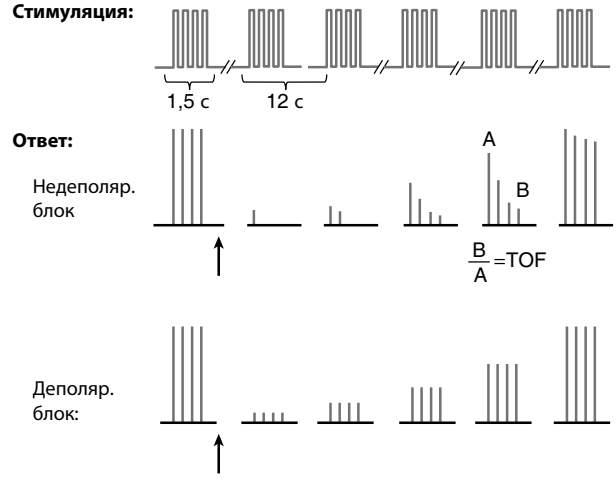


Рис. 47-2 Паттерн электрической стимуляции и вызванные ответы при TOF-стимуляции до и после введения недеполяризующего (НД) и деполяризующего (Д) миорелаксанта (*стрелки*)

ношение равно 1. Во время частичного недеполяризующего блока соотношение снижается (происходит угасание) и становится обратно пропорциональным глубине нейромышечного блока. Во время частичного деполяризующего блока угасания при стимуляции TOF не происходит; в идеале соотношение равно приблизительно 1. Угасание при стимуляции TOF после введения сукцинилхолина означает развитие 2-й фазы блока (обсуждается позже в разделе деполяризующей нейромышечной блокады).

Преимущество TOF наиболее заметно при недеполяризующей блокаде, поскольку глубину блока можно определить напрямую при стимуляции, даже если предоперационное состояние неизвестно. Кроме того, TOF имеет преимущество над тетанической стимуляцией: она менее болезненна и, в отличие от тетанической стимуляции, не влияет на степень нейромышечной блокады.

Тетаническая стимуляция

Тетаническая стимуляция состоит из очень быстрых (например, 30, 50 или 100 *Гц*) электрических стимулов. Наиболее часто используется стимуляция 50 *Гц* в течение 5 секунд, хотя некоторые исследователи являются сторонниками использования 50, 100 и даже 200 *Гц* в течение 1 *с*. В условиях нормальной нейромышечной передачи или обычного деполяризующего блока мышечный ответ на 50 *Гц* стимуляцию в течение 5 *с* остается стабильным. При недеполяризующем блоке или 2-й фазе деполяризующего блока после введения сукцинилхолина ответ непостоянный (т.е. появляется затухание или угасание) (Рис. 47-3).

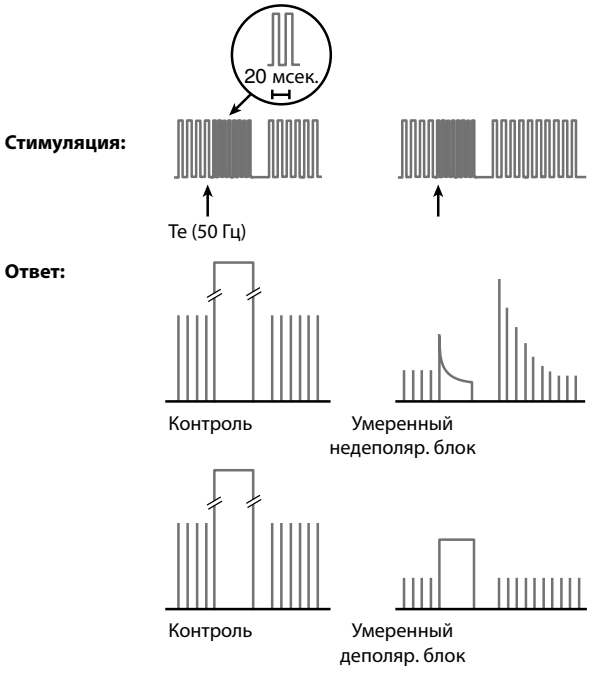


Рис. 47-3 Паттерн стимуляции и вызванные ответы при тетанической (50 *Гц*) стимуляции в течение 5 *с* (Te) и посттетаническая стимуляция (1 *Гц*) (*стрелки*). Стимуляция применялась до введения миорелаксанта и во время умеренного недеполяризующего (НД) и деполяризующего (Д) блока. Заметьте затухание ответа на тетаническую стимуляцию и посттетаническое облегчение передачи при недеполяризующем блоке. Во время деполяризующего блока тетанический ответ устойчивый и посттетаническое облегчение передачи отсутствует

Угасание в ответ на тетаническую стимуляцию обычно рассматривается как пресинаптический эффект; в начале тетанической стимуляции большое количество ацетилхолина высвобождается из доступных мест хранения в нервном окончании. Когда эти запасы заканчиваются, скорость высвобождения ацетилхолина снижается до достижения равновесного состояния между мобилизацией и синтезом ацетилхолина. Несмотря на это равновесие, мышечный ответ, вызванный тетанической стимуляцией нерва, например 50 *Гц*, поддерживается, поскольку количество высвобождаемого ацетилхолина во много раз превышает необходимое для сокращения. Когда «порог безопасности»[13] постсинаптической мембраны (т.е. число свободных холинергических рецепторов) снижается недеполяризующим миорелаксантом, наблюдается типичное снижение амплитуды ответа с затуханием во время повторяющейся стимуляции. В дополнение к этому постсинаптическому блоку, недеполяризующие миорелаксанты могут блокировать пресинаптические ацетилхолиновые рецепторы, таким образом приводя к снижению мобилизации ацетилхолина в нервном окончании.[14] Этот эффект способствует угасанию в ответ на тетаническую (или TOF) стимуляцию. Хотя степень угасания зависит, прежде всего, от глубины нейромышечной блокады, затухание также зависит от частоты (*Гц*) и длительности (секунды) стимуляции, и очень часто от того, как часто она применяется. Если эти переменные не будут постоянными, результаты разных исследований, использующих тетаническую стимуляцию, нельзя сравнивать.

Во время неполного недеполяризующего блока после тетанической стимуляции развивается посттетаническое увеличение ответа (т.е. посттетаническое облегчение передачи) (Рис. 47-3). Этот эффект появляется из-за повышения мобилизации и синтеза ацетилхолина, вызванного тетанической стимуляцией, в течение некоторого времени после окончания стимуляции. Степень и длительность посттетанического облегчения зависит от глубины нейромышечного блока и обычно исчезает в течение 60 *с* после тетанической стимуляции. Посттетаническое облегчение наблюдается при электромиографии, акселеромиографии и механомиографии во время неполного недеполяризующего блока. Посттетаническое облегчение, которое иногда наблюдается при механомиографии до введения миорелаксантов, объясняется мышечным феноменом, который не сопровождается увеличением мышечного потенциала действия.

Тетаническая стимуляция очень болезненна и поэтому не применяется у пациентов в сознании. Более того, особенно в поздней фазе восстановления нейромышечной передачи, тетаническая стимуляция может вызвать продолжительное восстановление стимулируемой мышцы, поэтому ответ этой мышцы не отражает состояние других мышечных групп.[15]

Традиционно, тетаническая стимуляция используется для оценки остаточного блока, но она очень болезненна у пациентов в сознании. За исключением методики посттетанического счета (см. ниже), тетаническая стимуляция занимает небольшое место в ежедневной клинической практике. Если ответ на стимуляцию нерва регистрируется, то вся необходимая информация может быть получена при стимуляции TOF. Если ответ оценивается тактильно[16,17] или визуально (Viby–Mogensen с колл., неопубликованные исследования), даже опытные анестезиологи не могут судить об ответе на тетаническую стимуляцию с достаточной уверенностью для исключения остаточной миорелаксации.

Посттетанический счет

Введение недеполяризующего миорелаксанта в дозе, обеспечивающей хорошие условия для интубации трахеи, вызывает интенсивную релаксацию периферических мышц. Из-за отсутствия ответов на TOF и одиночную стимуляцию эти режимы не могут использоваться для определения глубины блока. Возможна, однако, количественная оценка путем применения тетанической стимуляции (50 *Гц* в течение 5 *с*) с последующей оценкой посттетанических ответов на одиночную стимуляцию 1 *Гц*, начатую через 3 *с* после окончания тетанической стимуляции.[18] Во время интенсивной блокады отсутствуют ответы и на тетаническую, и на посттетаническую стимуляцию (Рис. 47-4). Однако, когда интенсивный блок разрешается, но до появления первого ответа на TOF-стимуляцию, появляется первый ответ на посттетаническую стимуляцию. По мере разрешения интенсивного блока появляется все больше и больше ответов на посттетаническую стимуляцию. Для каждого миорелаксанта время до появления первого ответа на TOF-стимуляцию зависит от числа ответов на посттетаническую стимуляцию в данный момент времени (т.е. PTC) (Рис. 47-5).[18-22]

Посттетаническая стимуляция применяется в основном, когда нет ответов на TOF или одиночную стимуляцию, как в случае после введения большой дозы недеполяризующего миорелаксанта. Однако PTC также используется, когда необходимо исключить внезапные движения пациента во время операции (например, в офтальмологии). Необходимый уровень блокады мышцы, приводящей большой палец кисти, позволяющий гарантировать отсутствие сокращений диафрагмы, зависит от типа анестезии или, в случае интенсивной терапии, от уровня седации. Для исключения кашля и любой реакции на эндотрахеальную трубку нейромышечный блок должен быть такой интенсивности, чтобы не было ответов на посттетаническую стимуляцию (т. е. PTC=0).[19-23]

Ответ на посттетаническую стимуляцию зависит, прежде всего, от глубины миорелаксации. Он также зависит от частоты и длительности тетанической стимуляции и еще, вероятно, от длительности одиночной стимуляции перед началом тетанической. Когда применяется режим PTC, эти показатели должны оставаться неизменными. Кроме того, поскольку возможен феномен антагонизма блокады, тетаническая стимуляция не должна применяться чаще, чем каждые 6 *мин*.[18] Если на фоне сохраняющейся миорелаксации развился антагонизм в исследуемой руке, эта рука не должна использоваться для мониторинга.

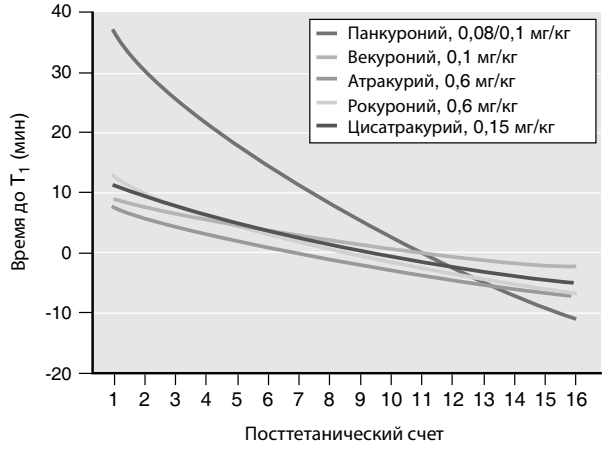


Рис. 47-5 Взаимоотношения между посттетаническим счетом и временем до вероятного появления первого ответа (T_1) на четырехразрядную стимуляцию для различных миорелаксантов. (*Из El–Orbany MI, Joseph JN, Salem MR: The relationship of post-tetanic count and train-of-four responses during recovery from intense cisatracurium-induced neuromuscular blockade. Anesth Analg 97:80, 2003.)*

Стимуляция двойной вспышкой

Стимуляция двойной вспышкой состоит из двух коротких вспышек 50 *Гц* тетанической стимуляции с интервалом 750 *мс*. Длительность каждого прямоугольного импульса – 0,2 *мс* (Рис. 47-7). Хотя число импульсов в каждой вспышке может варьировать, обычно применяется три импульса в каждой вспышке $DBS_{3,3}$.[24-26]

В интактной мышце в ответ на $DBS_{3,3}$ появляется два равных по силе сокращения. При неполной блокаде второй ответ слабее первого (затухание ответа) (Рис. 47-7). При механическом измерении соотношение TOF хорошо коррелирует с соотношением $DBS_{3,3}$. DBS был разработан с целью тактильного (ручного) определения остаточного

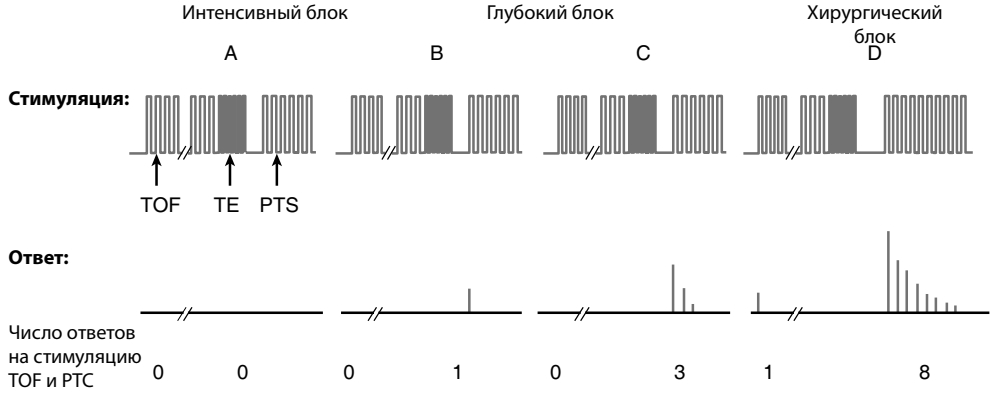


Рис. 47-4 Паттерн электрической стимуляции и вызванные ответы на четырехразрядную, 50 *Гц* в течение 5 *сек* тетаническую стимуляцию (TE) и 1 *Гц* посттетаническую стимуляцию на фоне четырех различных уровней недеполяризующего блока. Во время интенсивного блока периферических мышц (**A**) отсутствуют ответы на любую стимуляцию. Во время менее глубокого блока (глубокая блокада, **B** и **C**), когда все еще нет ответов на TOF-стимуляцию, но имеются ответы на посттетаническую стимуляцию. Во время хирургического блока (**D**) появляется первый ответ на стимуляцию TOF и происходит дальнейшее увеличение посттетанического облегчения. Посттетанический счет (см. текст) составляет 1 при глубоком блоке (**B**), 3 – во время менее глубокого блока (**C**) и 8 – во время хирургического (умеренного) блока (**D**)

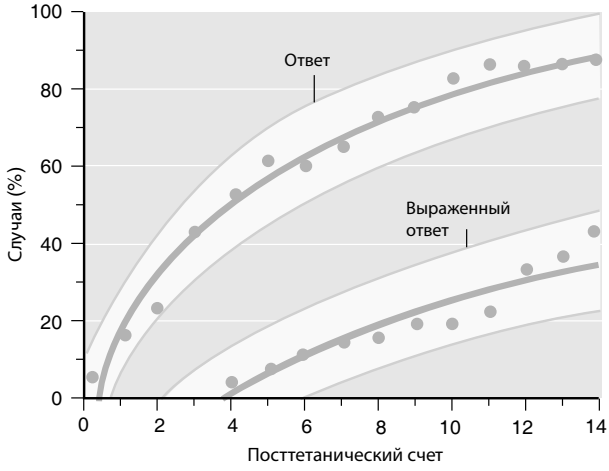


Рис. 47-6 Взаимоотношения между частотой мышечного ответа на стимуляцию карины трахеи и степенью нейромышечной блокады периферических нервов, оцененной с помощью посттетанического счета (PTC). Обследовано 25 пациентов в условиях общей анестезии с применением тиопентала, закиси азота и фентанила и миорелаксацией векуронием (0,1 *мг/кг*) для интубации трахеи. Для сравнения, первый ответ на стимуляцию TOF обычно появляется при PTC, равном приблизительно 10 (от 6 до 16). Карина стимулировалась с помощью стерильного резинового катетера для санации, введенного через эндотрахеальную трубку. Все ответы на стимуляцию состояли из слабых и выраженных. Слабый ответ на стимуляцию карины вызывал только небольшое подергивание, которое не прерывало выполнение операции. Ответ назывался выраженным, если покашливание приводило к прекращению операции. Исключение выраженных ответов требует поддержания интенсивного блока; PTC должен быть менее 2 или 3, а для полного исключения любой реакции требуется поддержание PTC=0. *(Из Fernando PUE, Viby–Mogensen J, Bonsu AK, et al: Relationship between post-tetanic count and response to carinal stimulation during vecuronium-induced neuromuscular blockade. Acta Anaesthesiol Scand 31:593, 1987. Copyright 1987, Munksgaard International Publishers, Ltd. Copenhagen, Denmark.)*

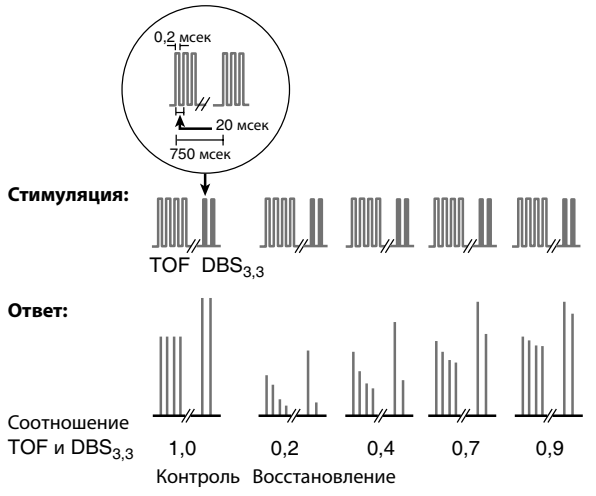


Рис. 47-7 Паттерн электрической стимуляции и вызванных ответов на четырехразрядную (TOF) стимуляцию и стимуляцию двойной вспышкой (т.е. три импульса в каждой из двух вспышек, $DBS_{3,3}$) до введения миорелаксанта (контроль) и во время восстановления после недеполяризующего блока. Соотношение TOF – это амплитуда четвертого ответа на TOF-стимуляцию, деленная на амплитуду первого ответа. Соотношение $DBS_{3,3}$ – это амплитуда второго ответа, деленная на амплитуду первого. (Подробное объяснение в тексте.)

блока в клинических условиях[24], и во время восстановления, и сразу после операции тактильная оценка $DBS_{3,3}$ лучше тактильной оценки ответов на TOF-стимуляцию.[26,27] Однако, как показано на Рис. 47-8, отсутствие затухания при ручной оценке $DBS_{3,3}$ (и TOF) не исключает наличия остаточного блока.[28]

Стимуляторы нервов

Несмотря на то, что существует множество стимуляторов, не все они отвечают основным требованиям для клинического применения. Импульсы должны быть монофазными прямоугольной формы и длительность не должна превышать 0,2-0,3 *мс*. Импульс дольше 0,5 *мс* может приводить к прямой стимуляции мышцы или вызывать повторную стимуляцию. Стимуляция с постоянной силой тока предпочтительнее постоянного напряжения, поскольку именно ток определяет стимуляцию нерва. Кроме того, из соображений безопасности стимулятор должен иметь питание от батарей, включать проверку емкости заряда, обеспечивать стимуляцию током 60-70 *мА*, но не более 80 *мА*. Многие стимуляторы обеспечивают силу тока 25-50 *мА* и постоянный ток только при электрическом сопротивлении кожи от 0 до 1,5 *кОм*. Эти ограничения существенны: при охлаждении кожное сопротивление может увеличиваться до 5 *кОм* и приводить к тому, что сила тока стимуляции будет ниже супрамаксимального уровня и уменьшит ответ на стимуляцию. В результате, анестезиолог может неправильно оценить уровень миорелаксации. В идеале стимулятор должен иметь встроенную систему подогрева или дисплей, предупреждающий, когда выбранный ток не обеспечивает стимуляцию нерва.

Идеальный стимулятор также должен иметь другие возможности. Должна отображаться полярность электродов, и аппарат должен обеспечивать следующие режимы стимуляции: TOF (как одиночный пакет, так и повторяющиеся серии каждые 10-20 *с*), одиночная стимуляция с частотой 0,1 и 1 *Гц* и тетаническая стимуляция с частотой 50 *Гц*. Кроме того, аппарат должен иметь встроенную систему для обеспечения PTC. Тетаническая стимуляция должна продолжаться 5 *с*, и через 3 *с* после ее окончания должен произойти первый посттетанический стимул. Если стимулятор не позволяет измерять ответ на TOF-сти-

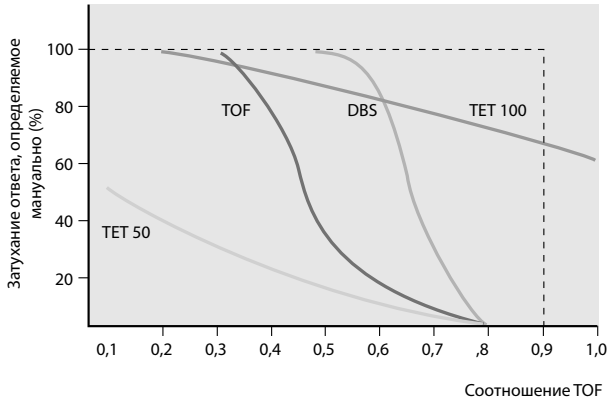


Рис. 47-8 Затухание, определяемое тактильно, в ответ на четырехразрядную (TOF) стимуляцию, стимуляцию двойной вспышкой ($DBS_{3,3}$), и 50- и 100-Гц тетаническую (TET 50 и TET 100) стимуляцию по сравнению с истинным соотношением TOF, измеренным механически. По оси указан процент случаев, при которых затухание можно почувствовать при данном значении соотношения TOF.[17,25,26] По-видимому, невозможно исключить остаточную миорелаксацию любым из указанных методов, независимо от того, какой уровень соотношения TOF, 0,7 или 0,9, принимается отражающим адекватное восстановление нейромышечной функции (см. дальнейшее объяснение в тексте)

муляцию, он должен иметь как минимум один режим DBS, предпочтительно $DBS_{3,3}$. Одиночная стимуляция с частотой 1 *Гц* полезна во время начала мониторинга, потому что она требует меньше времени для определения супрамаксимального тока стимуляции. Большинство исследователей согласны, что тетаническая стимуляция 100 и 200 *Гц* не нужна, поскольку 50 *Гц* стимуляция вызывает схожее с произвольным сокращением напряжение функции нейромышечной передачи. Кроме того, по сравнению с 100 *Гц* и 200 *Гц* стимуляцией, 50 *Гц* не вызывает слабости (затухания) в интактной (непарализованной) мышце.

Электроды для стимуляции

Электрический импульс передается от стимулятора к нерву через поверхностные или игольчатые электроды. Обычно используются одноразовые поверхностные гелевые электроды с серебром или хлоридом серебра. Реальная проводящая поверхность должна быть небольшой, около 7-11 *мм* в диаметре.[29] В противном случае, сила тока может быть недостаточной. Перед наложением электродов кожу следует очистить и обработать абразивным материалом. Если не удается достичь супрамаксимального тока с помощью поверхностных электродов, следует использовать игольчатые. Хотя существуют специальные игольчатые электроды, можно использовать и обычные инъекционные иглы. Иглы должны быть установлены подкожно, но не в нерв.

Места стимуляции нервов и различные мышечные ответы

В принципе, можно стимулировать любой поверхностно расположенный двигательный нерв. В практической анестезиологии наиболее популярна стимуляция локтевого нерва, также иногда используется стимуляция срединного, заднего большеберцового, общего малоберцового и лицевого нервов. При стимуляции локтевого нерва электроды лучше всего располагать на ладонной поверхности запястья (Рис. 47-9). Дистальный электрод следует размещать приблизительно на 1 *см* проксимальнее точки пересечения кожной складки от сгибания запястья с лучевой стороной сухожилия локтевого сгибателя кисти. Проксимальный электрод размещают так, чтобы расстояние между центрами электродов составляло 3-6 *см* (Рис. 49-9). При таком расположении электродов электрическая стимуляция в норме вызовет только сгибание и приведение большого пальца. Если один электрод расположить в локтевой ямке на локте, приведение большого пальца будет более выражено из-за стимуляции мышцы локтевого сгибателя кисти. Когда применяется такое расположение (иногда предпочитаемое у детей), активный отрицательный электрод следует установить на запястье для обеспечения максимального ответа. Полярность электродов имеет меньшее значение, если электроды располагаются близко друг к другу на ладонной поверхности запястья, однако установка отрицательного электрода дистально в норме вызывает наибольший нейромышечный ответ.[30] При стимуляции височной ветви лицевого нерва отрицательный электрод следует установить над нервом, а позитивный – в любом месте на лбу.

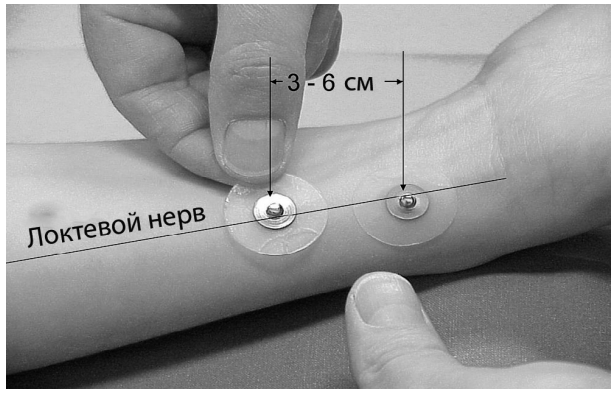


Рис. 47-9 Электроды для стимуляции с соответствующей контактной площадью в правильном положении в проекции локтевого нерва левого предплечья. (*Из Fuchs–Buder T, Claudius C, Skovgaard LT, et al: Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: The Stockholm revision. Acta Anaesthesiol Scand 51:789, 2007.)*

Поскольку разные группы мышц имеют разную чувствительность к миорелаксантам, результат, полученный на одной мышце, не может быть автоматически экстраполирован на другие. Диафрагма – одна из самых устойчивых как к деполяризующим[31], так и недеполяризующим миорелаксантам мышца.[32] В основном, для диафрагмы требуется в 1,4-2 раза большая доза миорелаксанта, чем для мышцы, приводящей большой палец, для достижения идентичного по глубине блока (Рис. 47-10).[32] Также клинически значимо, что развитие блокады диафрагмы происходит быстрее, чем мышцы, приводящей большой палец, и диафрагма восстанавливается быстрее, чем периферические мышцы (Рис. 47-11).[33] Другие дыхательные мышцы менее устойчивы, чем диафрагма, также как мышцы

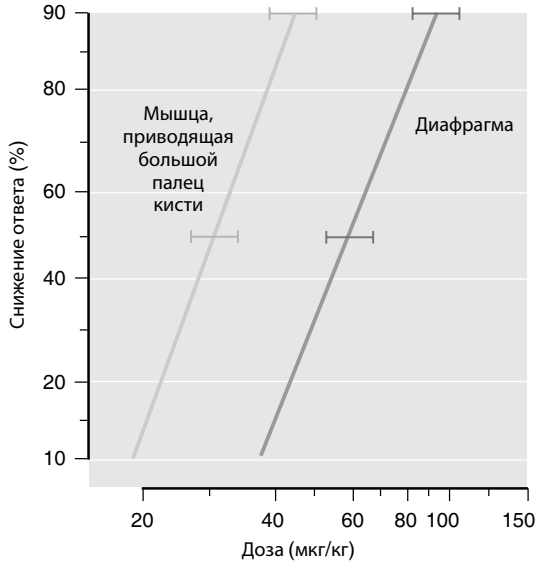


Рис. 47-10 Средняя кумулятивная кривая доза-ответ для панкурония в двух мышцах показывает, что для диафрагмы требуется в два раза больше панкурония, чем для мышцы, приводящей большой палец кисти, в достижении того же уровня нейромышечной блокады. Снижение ответа мышцы на первый стимул из четырехразрядной стимуляции (пробит-шкала) рассчитывается по отношению к дозе (логарифмированная шкала). Сила сокращения мышцы, приводящей большой палец кисти, измерялась механомиографически, ответ диафрагмы – электромиографически. (*Из Donati F, Antzaka C, Bevan DR: Potency of pancuronium at the diaphragm and the adductor pollicis muscle in humans. Anesthesiology 65:1, 1986.)*

гортани и сморщиватель бровей.[34-36] Наиболее чувствительными являются мышцы живота, мышца, окружающая глаз, периферические мышцы конечностей, подбородочно-подъязычная и жевательная мышцы, и мышцы верхних дыхательных путей.[37-40] С практической точки зрения, стоит отметить, что (1) ответ сморщивателя бровей при стимуляции лицевого нерва отражает степень блокады аддукторов гортани и мышц живота лучше, чем ответ мышцы, приводящей большой палец, в ответ на стимуляцию локтевого нерва[34,41] и (2) мышцы верхних дыхательных путей более чувствительны, чем периферические мышцы.[37,38] Хотя три исследования с использованием акселеромиографии показали небольшие различия в ответе на TOF-стимуляцию в руке (мышца, приводящая большой палец кисти) и в ноге (короткий сгибатель большого пальца стопы), эти различия, вероятно, имеют малое клиническое значение.[42,43]

Несмотря на то, что точная причина этих различий неизвестна, различная плотность ацетилхолиновых рецепторов, высвобождение ацетилхолина, активность ацетилхолинэстеразы, строение волокон, соотношение иннервации (число нейромышечных соединений), кровоснабжение и мышечная температура могут быть возможным объяснением.

При оценке нейромышечной функции применение относительно чувствительных мышц, таких как приводящая большой палец кисти, имеются как недостатки, так и преимущества. Очевидно, что во время операции недостаток в том, что даже полное отсутствие ответа на одиночную и TOF-стимуляцию не исключает возможность сокращений диафрагмы, таких как икота и кашель. Посттетаническая стимуляция, однако, позволяет оценить интенсивность блокады, необходимой для полного расслабления диафрагмы. Положительный момент в том, что риск передозировки снижается, если для управления назначением миорелаксантов во время операции используется ответ относительно чувствительной мышцы. Кроме того, во время окончания блока, при полном восстановлении мышцы, приводящей большой палец кисти, можно предположить, что остаточной блокады нет в диафрагме и других устойчивых мышцах.

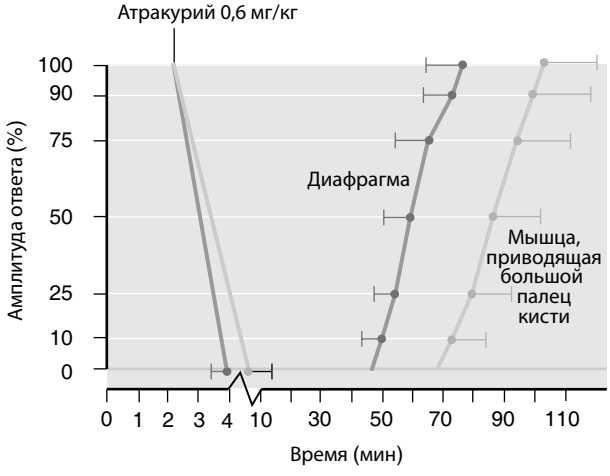


Рис. 47-11 Эволюция амплитуды ответа (среднее ± стандартное отклонение) диафрагмы (синий) и мышцы, приводящей большой палец кисти (желтый), у 10 пациентов в условиях анестезии после введения атракурия 0,6 *мг/кг*. (*Из Pansard J-L, Chauvin M, Lebrault C, et al: Effect of an intubating dose of succinylcholine and atracurium on the diaphragm and the adductor pollicis muscle in humans. Anesthesiology 67:326, 1987.*)

Регистрация ответа на стимуляцию

Выбор метода регистрации является практическим решением. Доступны пять методов: измерение механического ответа мышцы (механомиография, ММГ), измерение электрического ответа (электромиография, ЭМГ), измерение ускорения ответа мышцы (акселеромиография, АМГ), измерение электрического ответа в пьезоэлектрическом датчике, прикрепленном к мышце (пьезоэлектрический нейромышечный монитор (ПзЭМГ) и фономиография (ФМГ).

Механомиография

Требованием для корректного и воспроизводимого измерения вызванного напряжения является изометрическое сокращение мышцы. В клинической анестезиологии это условие наиболее легко достигается измерением движения большого пальца кисти на фоне применения постоянного натяжения в 200-300 *г* (преднагрузка). Во время стимуляции локтевого нерва большой палец (мышца приводящая большой палец) воздействует на датчик измерения силы. Сила сокращения затем конвертируется в электрический сигнал, который усиливается, отображается и регистрируется. Рука и кисть должны быть прочно зафиксированы, и следует проявлять осторожность, чтобы не перегрузить датчик. Кроме того, датчик должен быть размещен правильно по отношению к пальцу (т.е. палец должен всегда сокращаться точно в направлении датчика). Важно помнить, что ответ на стимуляцию нерва зависит от частоты, с которой подаются отдельные стимулы, и что время для достижения стабильного контрольного ответа может влиять на дальнейшее определение времени начала и длительности блокады.[29] В основном, реакция на супрамаксимальную стимуляцию увеличивается во время первых 8-12 *мин* после начала стимуляции. Поэтому в клинических исследованиях регистрацию контрольного ответа (до введения миорелаксанта) не следует выполнять, пока ответ не будет стабильным после 8-12 *мин* или не будет применена 2-х или 5-ти *секундная* 50 *Гц* стимуляция.[44] Даже после этого ответ на стимуляцию часто восстанавливается до 110-150% от контрольного после миорелаксации сукцинилхолином. Это усиление ответа, которое считается, что вызывается изменением контрактильности мышцы, в норме проходит в течение 15-25 *мин*.

Хотя существует множество методов механической регистрации вызванного механического ответа, не все они отвечают указанным критериям.

Электромиография

ЭМГ регистрирует потенциал действия соединения, вызванный стимуляцией периферического нерва. Потенциал действия соединения – это высокоскоростное явление, которое долгие годы могло быть зарегистрировано только с помощью усилителя и осциллографа. Современные анализаторы нейромышечной передачи способны осуществлять текущий анализ и графическое отображение ЭМГ-ответов.

Чаще всего регистрируют ЭМГ-ответы мышц, иннервируемых локтевым или срединным нервами. Стимулирующие электроды размещаются как в случае

с измерением силы сокращения. Хотя используются как поверхностные, так и игольчатые электроды, нет преимуществ использования последних. Наиболее часто ЭМГ-ответ регистрируют на тенаре или гипотенаре, или на первой дорсальной межкостной мышце, предпочтительно с расположением активного электрода над двигательной точкой мышцы (Рис. 47-12). Полученный сигнал проходит через усилитель, выпрямитель и интегратор. Результат отображается или в процентах, или в виде соотношения TOF.

В практику введены два других места для регистрации ЭМГ-ответа: гортань и диафрагма.[45,46] Используя неинвазивные съемные электроды, прикрепляемые к эндотрахеальной трубке и устанавливаемые между голосовыми связками, появляется возможность регистрировать начало нейромышечной блокады гортанных мышц. До сих пор, однако, метод в основном интересен в клинических исследованиях, когда исследуется время начала блока гортанных мышц. При паравертебральной ЭМГ диафрагмы регистрирующие электроды размещают справа от позвонков T12/L1 или L1/L2 для мониторинга ответа правой ножки диафрагмы в ответ на чрескожную стимуляцию правого диафрагмального нерва на шее.[45-47] Как и в случае с поверхностной ЭМГ гортани, поверхностная ЭМГ диафрагмы в основном применяется в исследованиях из-за сложностей, связанных с чрескожной стимуляцией диафрагмального нерва на шее.

Электрические и механические ответы представляют разные физиологические явления. ЭМГ регистрирует изменения электрической активности в одной или нескольких мышцах, в то время как ММГ регистрирует изменения, связанные с электро-механическим сопряжением и сокращением мышцы как таковым. По этой причине результаты, получаемые этими методами, различаются.[48,49] Хотя ЭМГ-ответ в основном коррелирует с механическим ответом,[50] могут иметься заметные различия, особенно при использовании сукцинилхолина и при регистрации TOF во время восстановления после недеполяризующего блока.[48-50]

Теоретически, ЭМГ имеет некоторые преимущества над регистрацией механического ответа. Оборудование для ЭМГ легче настроить, ответ отражает только факторы, влияющие на нейромышечную передачу, и ответ может быть получен с мышц, недоступных для механического ответа. Однако, ЭМГ влечет за собой некоторые трудности. Хотя высокое качество данных возможно у большинства пациентов, результаты не всегда надежны. С одной стороны, неправильное размещение электродов может привести к неадекватной регистрации ЭМГ-сигнала. Если анализатор не позволяет наблюдать за формой сигнала,

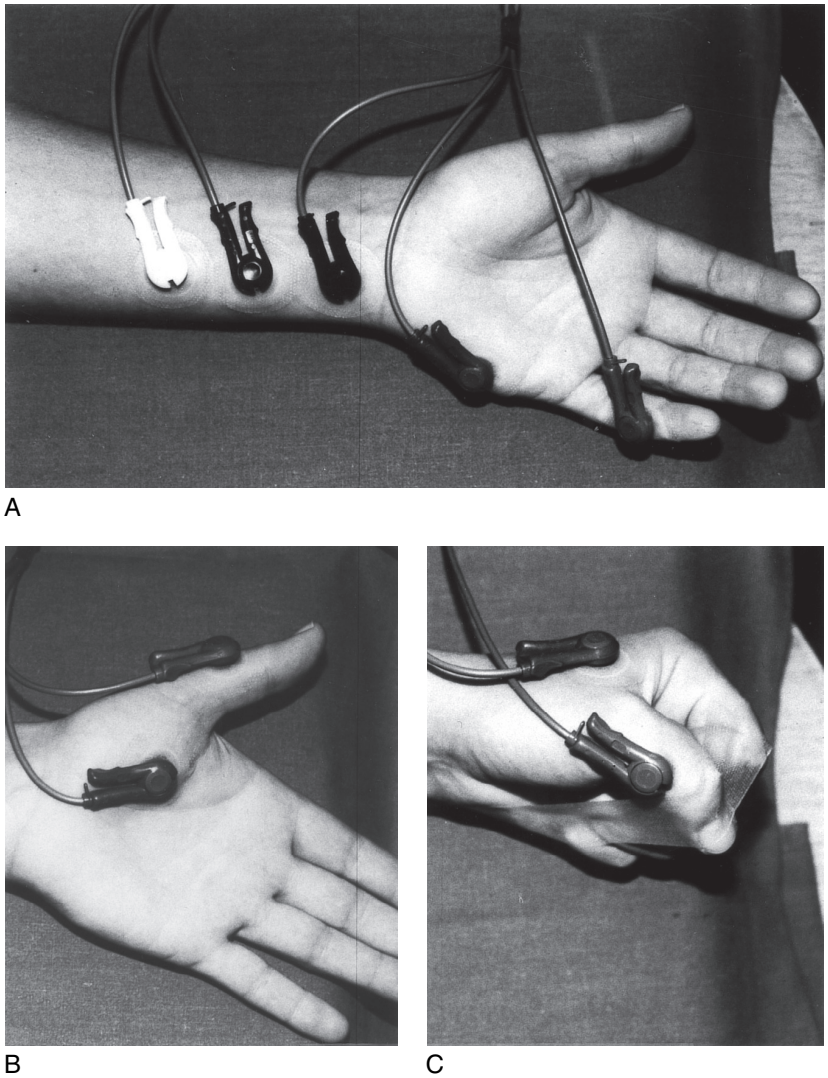


Рис. 47-12 Расположение электродов для стимуляции локтевого нерва и регистрация общего потенциала действия в трех местах на руке. **A**, мышца, отводящая мизинец (на возвышении гипотенара). **B**, мышца, приводящая большой палец (на возвышении тенара). **C**, первая дорзальная межкостная мышца. *(С разрешения Datex–Ohmeda, Helsinki, Finland.)*

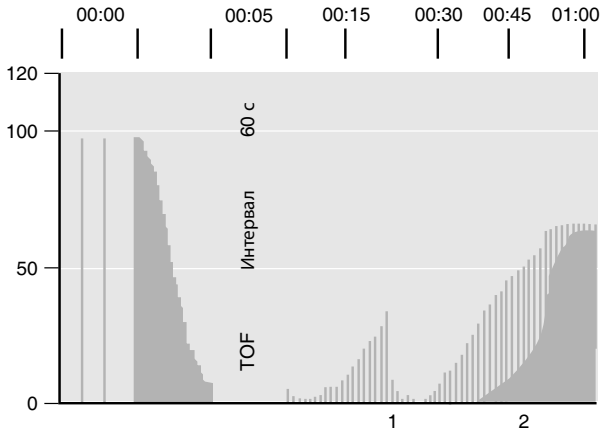


Рис. 47-13 Распечатка электромиограммы с Relaxograph. Изначально одиночная стимуляция производилась с частотой 0,1 *Гц* и для интубации трахеи был введен векуроний (70 *мг/кг*). После приблизительно 5 *мин* режим стимуляции изменен на четырехразрядную (TOF) каждые 60 *с*. При амплитуде первого ответа на TOF-стимуляцию приблизительно 30% от исходной (маркер 1) был введен 1 *мг* векурония. Маркер 2:1 *мг* неостигмина введен внутривенно после предварительного введения 2 *мг* гликопирролата. Распечатка также отражает частую проблему электромиографии – невозможность возвращения к исходному уровню. *(С разрешения Datex–Ohmeda, Helsinki, Finland.)*

определение оптимального расположения электродов затруднительно. Другая причина ненадежных результатов может быть связана с тем, что фиксация руки с преднагрузкой большого пальца может быть более значима, чем казалось,[50] поскольку изменения в положении электродов по отношению к мышце могут повлиять на ЭМГ-ответ. Кроме того, иногда имеет место прямая стимуляция мышцы. Если мышца стимулируется напрямую расположенными близко стимулирующими электродами, регистрирующие электроды зарегистрируют электрический сигнал даже при полной блокаде нейромышечного соединения. Другая сложность заключается в том, что ЭМГ-ответ часто не восстанавливается до исходного (контрольного) значения. Неизвестно, является ли это результатом технических проблем, неправильной фиксации руки или связано с изменением температуры (Рис. 47-13). Наконец, ЭМГ-ответ очень чувствителен к электрическим помехам, вызванным, например, диатермией.

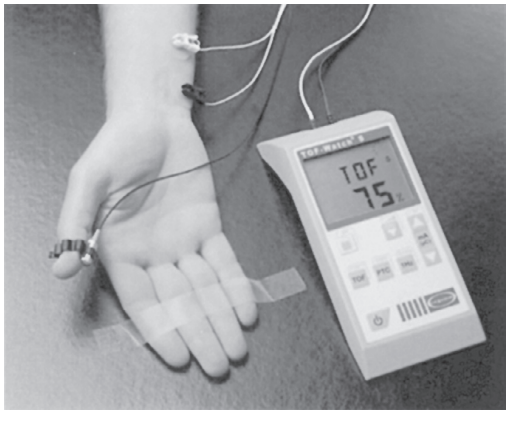


Рис. 47-14 TOF–Watch (Organon, подразделение Schering–Plough, Corp.). Этот монитор нейромышечной передачи основан на измерении ускорения с пьезоэлектрическим датчиком.[51,52] Обратите внимание на датчик, прикрепленный к большому пальцу, и электроды для стимуляции. На дисплее TOF–Watch соотношение TOF представлено в процентах

Акселеромиография

Методика акселеромиографии основана на втором законе Ньютона: сила равна массе, умноженной на ускорение.[51] Если масса постоянна, ускорение прямо пропорционально силе. Соответственно, после стимуляции нерва можно измерять не только силу, но и ускорение движения пальца.

В АМГ используется пьезоэлектрическая керамическая пластина с электродами с обеих сторон. Воздействие силы на электрод генерирует электрическое напряжение, пропорциональное ускорению электрода. Следовательно, когда датчик фиксирован на большом пальце и стимулируется локтевой нерв, электрический сигнал образуется при движении пальца. Сигнал может быть проанализирован с помощью анализатора[52] и возможно отображен на регистрирующем устройстве. Коммерчески доступен как минимум один монитор на основе АМГ: TOF–Watch (Organon, подразделение Schering–Plough Corp.) (Рис. 47-14).

АМГ – простой метод анализа нейромышечной функции как в операционной, так и в отделении интенсивной терапии. Однако, хотя существует хорошая корреляция между соотношением TOF, измеренным этим методом и измеренным с помощью ММГ или ЭМГ[51,53,54], измерения, выполненные с помощью акселеромиографии, напрямую не сопоставимы с результатами, полученными двумя другими методами.[54-58] Когда АМГ применялась со свободно подвижным большим пальцем кисти, как предполагалось в оригинале[51], были обнаружены широкий диапазон значений амплитуды ответа (T1) и соотношения TOF и различия в начале и окончании нейромышечного блока, по сравнению с ЭМГ и ММГ. Более того, контрольное значение TOF при измерении АМГ значительно выше измеренного с помощью датчика силы смещения (ММГ). В соответствии с этим, несколько исследований показали, что при использовании АМГ соотношение TOF отражает удовлетворительное послеоперационное восстановление скорее при достижении 1, чем 0,9, как это происходит при механомиографии и электромиографии мышцы, приводящей большой палец кисти.[2,17,59,60]

Одна из причин широкого диапазона различий данных между АМГ и ММГ вероятно и парадоксально связана с одним из указанных преимуществ метода, что фиксация руки может быть сведена к минимуму до тех пор, пока палец может свободно двигаться.[51] Однако в ежедневной клинической практике зачастую невозможно гарантировать, что палец может двигаться свободно и положение руки не изменится за время операции. Поэтому получаемый ответ может существенно различаться. Предложено несколько вариантов решения, и текущие исследования показывают, что применение эластичной преднагрузки на большой палец может улучшить соответствие результатов, полученных с помощью АМГ и ММГ (Рис. 47-15). Несмотря на эти оговорки, я считаю, что АМГ большого пальца кисти является ценным клиническим инструментом, который при разумном использовании может уменьшить проблему послеоперационной остаточной миорелаксации[61,62]

Когда рука недоступна для мониторинга во время операции, некоторые анестезиологи предпочитают мониторировать АМГ ответ мышцы, окружающей глаз или сморщивающей бровь, в ответ на стимуляцию лицевого нерва.[41] Однако нейромышечный мониторинг обеих этих мышц с помощью АМГ предполагает большую нео-

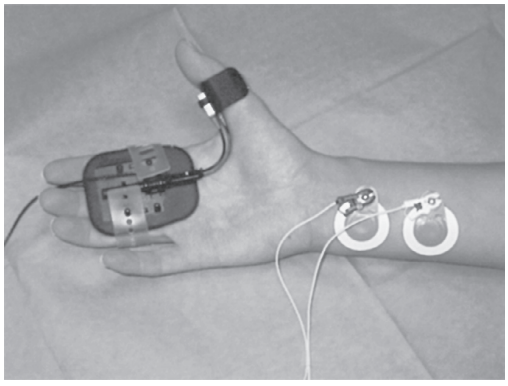


Рис. 47-15 Ручной адаптер (эластическая преднагрузка) для датчика TOF–Watch (Organon, подразделение Schering–Plough, Corp.)

пределенность в отношении степени миорелаксации и, таким образом, не может быть рекомендован для рутинного применения. Он обеспечивает только грубую оценку степени блока периферических мышц.[63,64]

Пьезоэлектрические нейромышечные мониторы

Работа пьезоэлектрического монитора основана на том принципе, что при растяжении и сгибании гибкой пьезоэлектрической пластинки (например, прикрепленной к большому пальцу кисти) в ответ на симуляцию нерва генерируется электрическое напряжение, пропорциональное степени растяжения или сгибания.[65,66] Как минимум два устройства, основанных на этом принципе, доступны коммерчески: ParaGraph Neuromuscular Blockade Monitor (Vital Signs, Totowa, NJ) и M-NMT MechanoSensor как часть мониторной системы Datex AS/3 (Datex–Ohmeda, Helsinki, Finland) (Рис. 47-16).

Несколько исследований оценили функцию этих мониторов.[65-67] Скудные данные указывают на хорошие взаимоотношения между результатами, полученными с помощью ПзЭМГ, АМГ и ММГ, но также и широкий диапазон соотношения результатов между ними. Тем не менее, хотя ПзЭМГ может быть ценным клиническим инструментом, данные, получаемые у отдельного пациента с помощью него, могут отличаться от данных, полученных с помощью ММГ и АМГ.

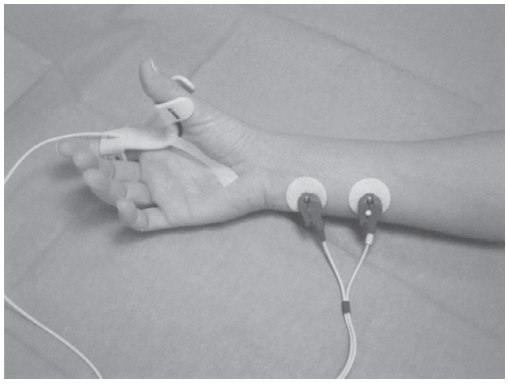


Рис. 47-16 Datex–Engstrøm M-NMT MechanoSensor (пьезоэлектрический нейромышечный монитор)

Фономиография

ФМГ (акустическая миография) – относительно новый метод мониторинга нейромышечной функции.[68-72] Сокращение скелетной мышцы генерирует низкочастотный звук, который может быть зарегистрирован с помощью специальных микрофонов. Этот метод был оценен для клинических и исследовательских целей. Несколько сообщений показывают хорошую корреляцию между акустическим ответом и ответом, полученным с помощью традиционных методов, таких как ММГ, ЭМГ и АМГ. Однако нет уверенности, что ФМГ будет когда-либо использоваться для оценки нейромышечной блокады во время обычной анестезии. Однако что делает ФМГ интересной, так это то, что теоретически метод может быть применен для оценки не только мышцы, приводящей большой палец, но и других интересующих мышц, таких как диафрагма, мышцы гортани и глаз. Кроме того, привлекательным является удобство применения.

С дополнительной информацией о регистрации вызванных ответов можно ознакомиться в руководстве по надлежащей клинической исследовательской практике при фармакодинамических исследованиях миорелаксантов, опубликованном в *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*.[29]

Оценка зарегистрированных вызванных ответов

Под стимуляцией нерва в клинической анестезиологии обычно понимают TOF-стимуляцию нерва. Поэтому ответы на этот вид стимуляции используются для объяснения оценки степени нейромышечной блокады во время анестезии.

Недеполяризующий блок

После введения недеполяризующего миорелаксанта в дозе, достаточной для выполнения интубации трахеи при регистрации TOF, можно заметить четыре фазы нейромышечного блока: интенсивный блок, глубокий блок, умеренный или хирургический блок и восстановление (Рис. 47-17).

Интенсивный нейромышечный блок

Интенсивный нейромышечный блок развивается в течение 3-6 *мин* после введения дозы для интубации недеполяризующего миорелаксанта в зависимости от препарата и введенной дозы. Эта фаза еще называется «период без ответа», потому что отсутствуют ответы на любой вид стимуляции. Длительность этого периода варьирует и зависит прежде всего от длительности действия миорелаксанта и введенной дозы. Чувствительность пациента к препарату также влияет на длительность периода без ответа.

Глубокий нейромышечный блок

После интенсивного нейромышечного блока следует период глубокого блока, который характеризуется отсутствием ответов на TOF-стимуляцию и наличием посттетанических ответов (т.е. PTC>1; ср. с Рис. 47-4). Хотя невозможно во время этой фазы определить, как долго она будет длиться, существует корреляция между PTC-стимуляцией и временем до появления первого ответа на стимуляцию TOF (Рис. 47-5).

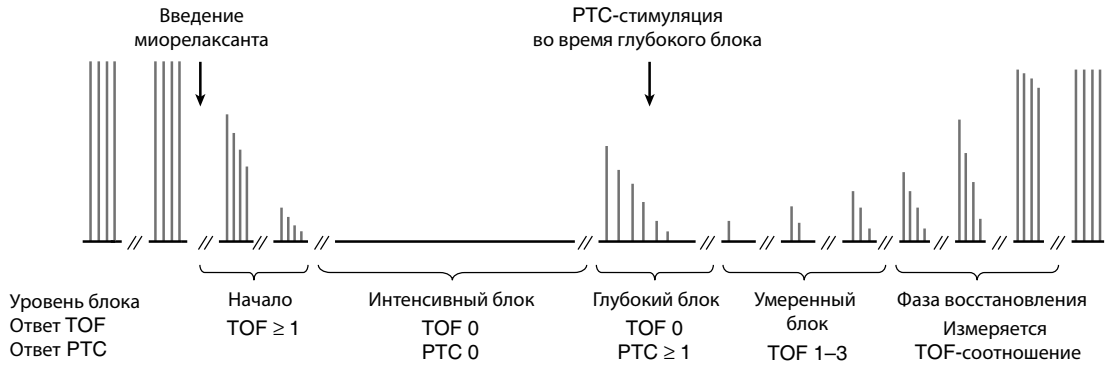


Рис. 47-17 Уровни блока после введения обычной рекомендованной для интубации дозы недеполяризующего миорелаксанта (МР) на основании посттетанического счета (PTC) и четырехразрядной (TOF) стимуляции. Во время интенсивного блока отсутствуют ответы и на TOF и на PTC-стимуляцию. При глубоком блоке имеются ответы на PTC-стимуляцию и отсутствуют ответы на стимуляцию TOF. Интенсивный и глубокий уровни вместе составляют «период отсутствия ответов на TOF-стимуляцию». Появление ответов на TOF-стимуляцию означает начало умеренного блока. И наконец, когда имеются все четыре ответа на TOF-стимуляцию и может быть рассчитано соотношение TOF, начинается период восстановления. (*Из Fuchs–Buder T, Claudius C, Skovgaard LT, et al: Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: The Stockholm revision. Acta Anaesthesiol Scand 51:789, 2007.)*

Умеренный или хирургический блок

Умеренный или хирургический блок начинается с появлением первого ответа на стимуляцию TOF. Эта фаза характеризуется постепенным возвращением четырех ответов на стимуляцию TOF. Более того, существует хорошая корреляция между степенью нейромышечной блокады и числом ответов на стимуляцию TOF. Когда определяется только один ответ, степень нейромышечной блокады (снижение напряжения сокращения) составляет от 90 до 95%. Когда появляется четвертый ответ, нейромышечная блокада составляет 60-85%.[73,74] Наличие одного или двух ответов обычно отражает достаточную для большинства хирургических вмешательств релаксацию. При поверхностной анестезии, однако, пациент может двигаться, давиться или кашлять. Поэтому, если необходимо исключить внезапные движения пациента, может быть необходимо углубление блока (или углубление анестезии). Глубокий блок может быть затем оценен посттетанической стимуляцией PTC (Рис. 47-6).

Антагонизм нейромышечной блокады с помощью ингибиторов холинэстеразы обычно не должен выполняться при глубоком или интенсивном блоке, поскольку восстановление часто будет неадекватным, несмотря на дозу использованных антагонистов.[75] Более того, после использования больших доз миорелаксантов восстановление нормальной активности не всегда возможно, если имеется только один ответ на TOF-стимуляцию. Обычно ингибиторы холинэстеразы не должны использоваться, пока не появятся как минимум два, а лучше три ответа на TOF-стимуляцию.

Восстановление

Появление четвертого ответа на стимуляцию TOF предвещает фазу восстановления. Во время восстановления нейромышечной передачи существует хорошая корреляция между соотношением TOF, измеренным с помощью ММГ, и клиническими данными, но взаимоотношение между TOF-соотношением и симптомами остаточной миорелаксации сильно варьирует среди пациентов.[75] При соотношении TOF 0,4 и меньше пациент обычно не способен поднять голову или руку. Дыхательный объем может быть нормальным, но жизненная емкость и инспираторное усилие снижены. При TOF-отношении 0,6 большинство пациентов способны поднять голову на 3 *с*, широко открыть глаза и высунуть язык, но жизненная емкость и инспираторное усилие часто остаются сниженными. При TOF от 0,7 до 0,75 пациент может нормально кашлять, поднять и удерживать голову не менее 5 *с*, но пожатие руки может оставаться ослабленным до 60% от контрольного.[76] При соотношении TOF 0,8 и выше жизненная емкость и инспираторное усилие в норме.[12,77-79] У пациента, однако, может сохраняться диплопия и слабость лицевых мышц (Табл. 47-1).[75]

В клинической анестезиологии соотношение TOF от 0,7 до 0,75 или даже 0,5, как считалось, отражают адекватное восстановление нейромышечной функции.[79] Однако соотношение TOF, измеренное с помощью ММГ или ЭМГ, должно превышать 0,8 или даже 0,9 для того, чтобы исключить клинически значимую остаточную миорелаксацию.[40,50,59,80-85] Умеренная степень нейромышечной блокады снижает чувствительность хеморецепторов к гипоксии и, таким образом, ведет к недостаточному ответу на снижение напряжения кислорода в крови.[80,81,83,85] Более того, с остаточным нейромышечным блоком (TOF<0,9) связана функциональная недостаточность глоточных мышц и мышц верхней части пищевода, которая, скорее всего, предрасполагает к регургитации и аспирации желудочного содержимого.[40] Недавно, Eikerman

Табл. 47-1 Клинические признаки остаточного нейромышечного блока у добровольцев в сознании после миорелаксации мивакурием

Соотношение TOF	Признаки
0,70-0,75	Диплопия и нарушение зрения
	Снижение силы рукопожатия
	Неспособность поддерживать сопоставление резцов
	Отрицательный тест «удержание шпателя»
	Неспособность присесть без помощи
	Выраженная слабость лицевых мышц
	Речь со значительным усилием
	Общая слабость и усталость
0,85-0,90	Диплопия и нарушение зрения
	Общая слабость

Из Kopman AF, Yee PS, Neuman GG: Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. Anesthesiology 86:765, 1997

Табл. 47-2 Взаимоотношения между соотношением TOF во время первой послеоперационной регистрации и послеоперационными легочными осложнениями (ПОЛО)*

	Панкуроний (*n* = 226)			Атракурий или векуроний (*n* = 450)		
	Всего пациентов	Пациенты с ПОЛО		Всего пациентов	Пациенты с ПОЛО	
		n	%		*n*	%
TOF ≥ 0,70	167	8	4,8	426	23	5,4
TOF < 0,70	59	10	16,9†	24	1	4,2

*Результаты проспективного рандомизированного слепого исследования послеоперационных легочных осложнений (ПОЛО) у 691 взрослого пациента после абдоминальных, гинекологических или ортопедических операций, получавших либо панкуроний, либо атракурий или векуроний.[82] У 4 из 46 пациентов с ПОЛО (1 в группе, получавшей панкуроний, и 3 в группе, получавшей атракурий или векуроний) данные о соотношении TOF недоступны. Поскольку не было получено значимых различий между двумя группами пациентов, получавших миорелаксанты средней продолжительности действия, данные были объединены

†P<0,02 при сравнении с пациентами той же группы с соотношением TOF 0,7 и выше

с колл. подтвердили, что частичная нейромышечная блокада даже в степени, при которой не развиваются диспноэ и десатурация, может вызвать снижение инспираторного объема верхних дыхательных путей и может вызвать частичный коллапс дыхательных путей.[86] Соответственно, остаточный блок (TOF<0,7), вызванный длительно действующим миорелаксантом панкуронием, является значимым фактором риска развития послеоперационных легочных осложнений (Табл. 47-2 и Рис. 47-18).[82] Даже у добровольцев без седации и нарушения сознания TOF-соотношение 0,9 и меньше может ухудшать способность поддерживать проходимость дыхательных путей.[76] Адекватное восстановление нейромышечной функции требует достижения соотношения TOF (по ММГ или ЭМГ) до 0,9 или выше, которое не может быть гарантировано без объективного нейромышечного мониторинга.[61,62,87-90]

Деполяризующий нейромышечный блок (I и II фазы блока)

У пациентов с нормальной активностью плазменной холинэстеразы, которые получают умеренные дозы сукцинилхолина (0,5-1 *мг/кг*), развивается типичный деполяризующий блок (I фаза блока, т.е. при ответе на TOF-стимуляцию нет затухания и не развивается посттетаническое облегчение). У некоторых пациентов с генетически аномальной активностью плазменной холинэстеразы при тех же дозах сукцинилхолина развивается блок, похожий на недеполяризующий, который характеризуется наличием затухания в ответе на TOF и тетаническую стимуляцию и посттетанического облегчения передачи (Рис. 47-19). Этот тип блока называется II фазой блока (двойной, смешанный или десенситизирующий). Кроме того, II фаза блока иногда развивается и у генетически здоровых пациентов после введения повторных доз и длительной инфузии сукцинилхолина.

С терапевтической точки зрения, II фазу блока у здоровых пациентов следует отличать от II фазы блока у пациентов с анормальной активностью холинэстеразы. В норме II фаза блока может быть устранена назначением ингибиторов холинэстеразы через несколько минут после прекращения введения сукцинилхолина. У пациентов с аномальным генотипом, однако, эффект от внутривенного введения антихолинэстеразных препаратов (например, неостигмина) непредсказуем. Например, неостигмин может существенно потенцировать блок, временно улучшать нейромышечную передачу и потом потенцировать блок, все зависит от времени, прошедшего от введения сукцинилхолина и дозы неостигмина. Поэтому, кроме случаев, когда известен нормальный генотип холинэстеразы, устранение II фазы блока с помощью ингибиторов холинэстеразы должно выполняться с крайней осторожностью. Даже если нейромышечная функция полностью восстановилась, за пациентом следует наблюдать как минимум в течение 1 *ч*.

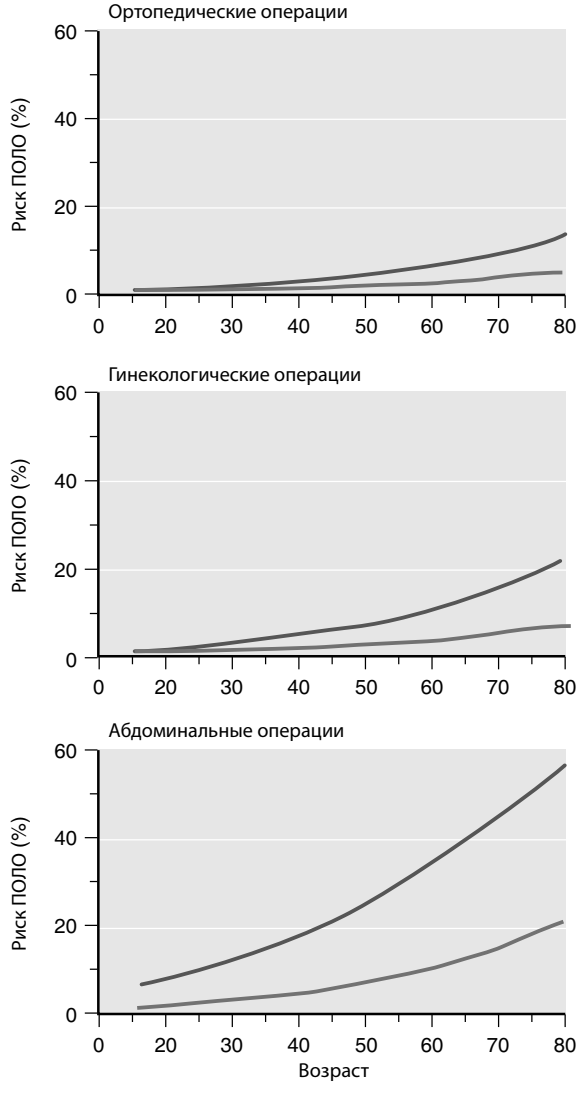


Рис. 47-18 Предсказанная вероятность послеоперационных легочных осложнений (ПОЛО) в различных возрастных группах при ортопедических, гинекологических и больших абдоминальных операциях с длительностью анестезии менее 200 *мин*. *Красная линия* отражает пациентов с остаточной миорелаксацией (TOF<0,7) после применения панкурония; *синяя* отражает пациентов с TOF 0,7 и выше после применения панкурония, а также пациентов после применения атракурия и векурония, независимо от уровня TOF по окончании аенстезии[82]

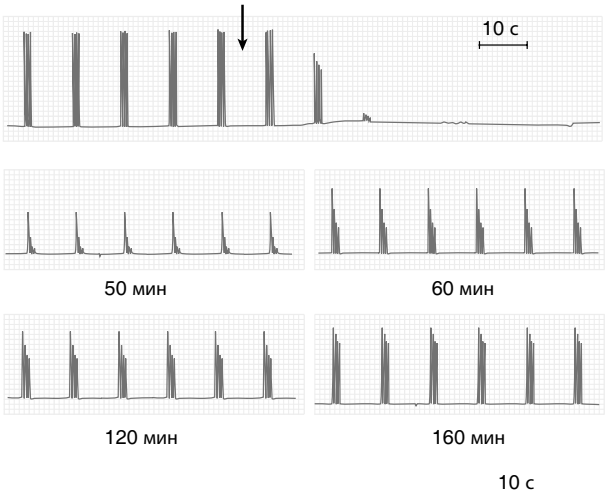


Рис. 47-19 Типичная запись механического ответа (Myograph 2000) на четырехразрядную стимуляцию после введения 1 *мг/кг* сукцинилхолина (*стрелка*) у пациента с генетически детерминированной аномальной активностью плазменной холинэстеразы. Продленное время действия и выраженное затухание отражают II фазу блока

Использование стимулятора нервов без регистрирующих устройств

Всегда, когда применяются миорелаксанты, тактильная или визуальная оценка ответов на стимуляцию остается распространенной формой клинического нейромышечного мониторинга. Далее описано, как это сделать лучше.

Прежде всего, для супрамаксимальной стимуляции необходима тщательная обработка кожи и правильное размещение и фиксация электродов. Во-вторых, должно быть сделано все необходимое для предотвращения центрального охлаждения пациента, так же как должна оцениваться и степень охлаждения конечности. И центральное, и локальное охлаждение мышцы, приводящей большой палец кисти, может уменьшить силу ответа и соотношение TOF.[91-93] Периферическое охлаждение может нарушить нейрональное проведение, снижает скорость высвобождения ацетилхолина и мышечное сокращение, увеличивает кожное сопротивление и снижает кровоток в мышце, снижая, таким образом, скорость элиминации миорелаксанта из нейромышечного соединения. Эти факторы могут быть причиной очень сильных различий мышечного ответа между холодной и противоположной теплой конечностями.[94] В-третьих, если возможно, ответ на стимуляцию нерва следует оценивать тактильно, а не визуально, и должен оцениваться ответ большого пальца, а не мизинца. Прямая стимуляция мышцы часто вызывает сокращение мизинца в отсутствие сокращений большого пальца. И наконец, следует помнить о различной чувствительности к миорелаксантам различных групп мышц. На Рис. 47-20 показано, какие режимы стимуляции нерва могут быть использованы на различных этапах периоперационного периода.

Использование стимулятора периферических нервов во время индукции анестезии

Стимулятор должен быть прикреплен к пациенту до индукции анестезии, но не следует включать его до момента потери сознания. Одиночная стимуляция с частотой 1 *Гц* может быть использована изначально для определения супрамаксимального тока. Однако после определения супрамаксимального тока и до введения миорелаксанта следует переключиться в режим TOF (или одиночной стимуляции с частотой 0,1 *Гц*). Затем, после получения ответа на стимуляцию (контрольного ответа), вводится миорелаксант. Хотя часто интубация трахеи выполняется после исчезновения ответов на TOF-стимуляцию, выполнение интубации спустя еще 30-90 *с*, в зависимости от миорелаксанта, как правило, создает лучшие условия.

Использование стимулятора периферических нервов во время операции

Если интубация трахеи выполнялась после введения сукцинилхолина, не следует вводить миорелаксанты до момента появления ответов на стимуляцию нерва или появления других признаков восстановления нейромышечной передачи. При нормальной активности плазменной холинэстеразы ответ на TOF-стимуляцию появляется в течение 4-8 *мин*.

Рис. 47-20 Диаграмма, показывающая, когда различные режимы стимуляции могут быть использованы во время анестезии. *Черные ячейки* показывают подходящее применение, а *серые ячейки* – применение менее эффективно. Режимы стимуляции: четырехразрядная (TOF) стимуляция; посттетанический счет (PTC); стимуляция двойной вспышкой (DBS); знак (?) показывает, что TOF менее эффективен в палате пробуждения, если не используются механомиография, электромиография и акселеромиография. (Подробное объяснение в тексте.)

Если для интубации трахеи использовался недеполяризующий миорелаксант, после его введения продолжается более длительный период интенсивного блока. Во время этого периода отсутствуют ответы на TOF и одиночную стимуляцию, а время до появления первого ответа на TOF можно оценить с помощью РТС (Рис. 47-5).

Для большинства хирургических операций, требующих миорелаксацию, снижение амплитуды ответа на 90% обычно достаточно, при условии проведения адекватной анестезии. При использовании недеполяризующих миорелаксантов может ощущаться один или два ответа на TOF-стимуляцию. Однако, поскольку дыхательная мускулатура (включая диафрагму) менее чувствительна к миорелаксантам, чем периферическая, пациенты могут дышать, икать и даже кашлять при такой глубине блока. Для надежной релаксации диафрагмы нейромышечная блокада периферических мышц должна поддерживаться на уровне интенсивного с РТС=0 на большом пальце кисти.

Дополнительным преимуществом поддержания миорелаксации на уровне одного-двух ответов на стимуляцию TOF является возможность декураризации в конце операции.

Использование стимулятора периферических нервов во время восстановления нейромышечной передачи

Декураризацию недеполяризующего нейромышечного блока с помощью ингибиторов холинэстеразы, таких как неостигмин, не следует, вероятно, начинать, пока не появится как минимум второй ответ на TOF-стимуляцию или не появятся очевидные клинические признаки восстановления нейромышечной функции. Конечно, восстановление не ускорится и, возможно, может задержаться, если неостигмин применяется при отсутствии ответов на стимуляцию. И наоборот, для достижения быстрого восстановления до уровня TOF 0,7 у более 90% пациентов в момент введения неостигмина должно быть три, а лучше четыре, ответа на стимуляцию TOF.[95] Достижение уровня TOF 0,9 у всех пациентов таким способом невозможно, но критические эпизоды послеоперационного остаточного блока должны быть редким явлением.[96]

Во время восстановления нейромышечной функции, когда ощущаются все четыре ответа на TOF-стимуляцию, можно попытаться оценить TOF-соотношение. Однако ручная (тактильная) оценка ответа на TOF-стимуляцию (Рис. 47-8) недостаточно чувствительна для исключения возможности остаточного блока.[25,88,97] Большая чувствительность достигается с помощью режима $DBS_{3,3}$, но даже отсутствие затухания при ручной оценке $DBS_{3,3}$ не исключает клинически значимой остаточной миорелаксации.[27] Поэтому ручную оценку ответов на стимуляцию следует всегда рассматривать совместно с клиническими признаками остаточного нейромышечного блока (Блок 47-1).

Блок 47-1 Клинические тесты послеоперационного восстановления нейромышечной передачи

Ненадежные

1. Устойчивое открывание глаз
2. Высовывание языка
3. Подъем руки до противоположного плеча
4. Нормальный дыхательный объем
5. Нормальная или почти нормальная жизненная емкость
6. Максимальное инспираторное давление менее 40-50 *см* H_2O

Наиболее надежные

7. Устойчивый подъем головы на 5 секунд
8. Устойчивый подъем ноги на 5 секунд
9. Устойчивое рукопожатие в течение 5 секунд
10. Устойчивое выполнение теста «удержания шпателя»
11. Максимальное инспираторное давление 40-50 *см* H_2O и выше

Когда использовать стимулятор периферических нервов

В некоторых учреждениях стимуляторы применяются рутинно, когда используются миорелаксанты. В большинстве случаев ответ оценивается тактильно, и только в некоторых ситуациях ответ регистрируется. Многие анестезиологи не согласны с широким применением стимуляторов и утверждают, что могут управлять миорелаксацией без этих устройств. Однако, вопрос не в том, как может управлять миорелаксацией малоопытный анестезиолог, а скорее в том, как гарантировать, что все пациенты получают оптимальное лечение.

В ежедневной практике значимый остаточный нейромышечный блок может быть исключен с уверенностью только с помощью объективных методов нейромышечного мониторинга.[61,62] По моему мнению[3] и мнению других,[4] практика, основанная на доказательствах, подсказывает, что врачи должны всегда количественно оценивать степень восстановления нейромышечной передачи с помощью объективного мониторинга. Как минимум, соотношение TOF следует измерять во время восстановления, когда применяются недеполяризующие миорелаксанты без декураризации.[3]

Однако во многих отделениях врачи не имеют доступа к оборудованию для измерения глубины блока. Как оценить и по возможности исключить значимый послеоперационный блок? Во-первых, не следует применять длительно действующие миорелаксанты. Во-вторых, следует тактильно оценивать ответ на TOF-стимуляцию во время операции. В-третьих, если возможно, избегать полного исчезновения ответов на стимуляцию. Блок необходимо поддерживать на таком уровне, чтобы оставались только один или два ответа на TOF-стимуляцию. В-четвертых, по окончании операции следует выполнять декураризацию, но начинать ее надо не ранее появления как минимум двух или предпочтительнее трех или четырех ответов на TOF-стимуляцию. Пятое, во время восстановления тактильная оценка ответов на DBS-стимуляцию предпочтительнее оценки TOF, поскольку легче почувствовать угасание ответа при DBS, чем при TOF. Шестое, врач должен осознавать, что отсутствие тактильного угасания как при TOF, так и при DBS-стимуляции не исключает значимой остаточной миорелаксации.[28,87,88,97] Наконец, надежные клинические признаки остаточного блока (Блок 47-1) должны оцениваться совместно с оценкой ответов на стимуляцию.

В виду неопределенности, связанной с использованием клинических тестов восстановления нейромышечной передачи и тактильной оценки ответов на стимуляцию, как минимум в каждом отделении анестезиологии и в каждой палате пробуждения должно быть устройство для регистрации ответов на стимуляцию. Не важно, на каком принципе основана работа устройства, ЭМГ, ММГ, АМГ, ПзЭМГ или ФМГ, главное, чтобы врач знал, как его использовать.

Литература

1 Viby–Mogensen J, Chraemmer–Jorgensen B, Ørding H: Residual curarization in the recovery room. Anesthesiology 50:539, 1979.
2. Debaene B, Plaud B, Dilly M-P, et al: Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. Anesthesiology 98:1042, 2003.
3. Viby–Mogensen J: Postoperative residual curarization and evidence-based anaesthesia. Br J Anaesth 84:301, 2000.
4. Eriksson LI: Evidence-based practice and neuromuscular monitoring. It's time for routine quantitative assessment. Anesthesiology 98:1037, 2003.
5. Iwasaki H, Igarashi M, Namiki A: A preliminary evaluation of magnetic stimulation of the ulnar nerve for monitoring neuromuscular transmission. Anaesthesia 49:814, 1994.
6. Moerer O, Baller C, Hinz J, et al: Neuromuscular effects of rapacuronium on the diaphragm and skeletal muscles in anaesthetized patients using cervical magnetic stimulation for stimulating the phrenic nerves. Eur J Anaesth 19:883, 2002.
7. Brull SJ, Ehrenwerth J, Silverman DG: Stimulation with submaximal current for train-of-four monitoring. Anesthesiology 72:629, 1990.
8. Brull SJ, Ehrenwerth J, Connelly NR, et al: Assessment of residual curarization using low-current stimulation. Can J Anaesth 38:164, 1991.
9. Helbo–Hansen HS, Bang U, Nielsen HK, et al: The accuracy of train-of-four monitoring at varying stimulating currents. Anesthesiology 76:199, 1992.
10. Curran MJ, Donati F, Bevan DR: Onset and recovery of atracurium and suxamethonium-induced neuromuscular blockade with simultaneous train-of-four and single twitch stimulation. Br J Anaesth 59:989, 1987.
11. Ali HH, Utting JE, Gray C: Stimulus frequency in the detection of neuromuscular blocks in humans. Br J Anaesth 42:967, 1970.
12. Ali HH, Utting JE, Gray C: Quantitative assessment of residual antidepolarizing block (part II). Br J Anaesth 43:478, 1971.
13. Paton WDM, Waud DR: The margin of safety of neuromuscular transmission. J Physiol 191:59, 1967.
14. Jonsson M, Gurley D, Dabrowski M, et al: Distinct pharmacologic properties of neuromuscular blocking agents on human neuronal nicotinic acetylcholine receptors. A possible explanation for the train-of-four fade. Anesthesiology 105:521, 2006.
15. Saitoh Y, Masuda A, Toyooka H, et al: Effect of tetanic stimulation on subsequent train-of-four responses at various levels of vecuronium-induced neuromuscular block. Br J Anaesth 73:416, 1994.
16. Dupuis JY, Martin R, Tessonnier JM, et al: Clinical assessment of the muscular response to tetanic nerve stimulation. Can J Anaesth 37:397, 1990.
17. Capron F, Fortier L-P, Racines S, et al: Tactile fade detection with hand or wrist stimulation using train-of-four, double-burst stimulation, 50-hertz tetanus, 100-hertz tetanus and acceleromyography. Anesth Analg 102:1578, 2006.
18. Viby–Mogensen J, Howardy–Hansen P, Chraemmer–Jorgensen B, et al: Post-tetanic count (PTC). A new method of evaluating an intense nondepolarizing neuromuscular blockade. Anesthesiology 55:458, 1981.
19. Bonsu AK, Viby–Mogensen J, Fernando PUE, et al: Relationship of post-tetanic count and train-of-four response during intense neuromuscular blockade caused by atracurium. Br J Anaesth 59:1089, 1987.
20. Muchhal KK, Viby–Mogensen J, Fernando PUE, et al: Evaluation of intense neuromuscular blockade caused by vecuronium using post-tetanic count (PTC). Anesthesiology 66:846, 1987.
21. Fernando PUE, Viby–Mogensen J, Bonsu AK, et al: Relationship between post-tetanic count and response to carinal stimulation during vecuronium-induced neuromuscular blockade. Acta Anaesthesiol Scand 31:593, 1987.
22. Schultz P, Ibsen D, Østergaard D, et al: Onset and duration of action of rocuronium: From tracheal intubation, through intense block to complete recovery. Acta Anaesthesiol Scand 45:612, 2001.
23. El–Orbany MI, Joseph JN, Salem MR: The relationship of post-tetanic count and train-of-four responses during recovery from intense cisatracurium-induced neuromuscular blockade. Anesth Analg 97:80, 2003.
24. Engbæk J, Østergaard D, Viby–Mogensen J: Double burst stimulation (DBS). A new pattern of nerve stimulation to identify residual curarization. Br J Anaesth 62:274, 1989.
25. Viby–Mogensen J, Jensen NH, Engbæk J, et al: Tactile and visual evaluation of the response to train-of-four nerve stimulation. Anesthesiology 63:440, 1985.
26. Drenck NE, Olsen NV, Ueda N, et al: Clinical assessment of residual curarization. A comparison of train-of-four stimulation and double burst stimulation. Anesthesiology 70:578, 1989.
27. Saddler JM, Bevan JC, Donati F, et al: Comparison of double-burst and train-of-four stimulation to assess neuromuscular blockade in children. Anesthesiology 73:401, 1990.
28. Fruergaard K, Viby–Mogensen J, Berg H, et al: Tactile evaluation of the response to double burst stimulation decreases, but does not eliminate the problem of postoperative residual paralysis. Acta Anaesthesiol Scand 42:1168, 1998.
29. Fuchs–Buder T, Claudius C, Skovgaard LT, et al: Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: The Stockholm revision. Acta Anaesthesiol Scand 51:789, 2007.
30. Brull SJ, Silverman DG: Pulse width, stimulus intensity, electrode placement, and polarity during assessment of neuromuscular block. Anesthesiology 83:702, 1995.
31. Smith CE, Donati F, Bevan DR: Potency of succinylcholine at the diaphragm and the adductor pollicis muscle. Anesth Analg 67:625, 1988.
32. Donati F, Antzaka C, Bevan DR: Potency of pancuronium at the diaphragm and the adductor pollicis muscle in humans. Anesthesiology 65:1, 1986.
33. Pansard J-L, Chauvin M, Lebrault C, et al: Effect of an intubating dose of succinylcholine and atracurium on the diaphragm and the adductor pollicis muscle in humans. Anesthesiology 67:326, 1987.
34. Plaud B, Debaene B, Donati F: The corrugator supercilii, not orbicularis oculi, reflects rocuronium neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles. Anesthesiology 95:96, 2001.
35. Donati F, Meistelman C, Plaud B: Vecuronium neuromuscular blockade at the diaphragm, the orbicularis oculi, and adductor pollicis muscles. Anesthesiology 73:870, 1990.
36. Rimaniol JM, Dhonneur G, Sperry L, et al: A comparison of the neuromuscular blocking effects of atracurium, mivacurium, and vecuronium on the adductor pollicis and the orbicularis oculi muscle in humans. Anesth Analg 83:808, 1996.
37. Isono S, Ide T, Kochi T, et al: Effects of partial paralysis on the swallowing reflex in conscious humans. Anesthesiology 75:980, 1991.
38. Pavlin EG, Holle R, Schone R: Recovery of airway protection compared with ventilation in humans after paralysis with curare. Anesthesiology 70:381, 1989.
39. D'Honneur G, Guignard B, Slavov V, et al: Comparison of the neuromuscular blocking effect of atracurium and vecuronium on the adductor pollicis and the geniohyoid muscle in humans. Anesthesiology 82:649, 1995.
40. Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, et al: Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans. Anesthesiology 87:1035, 1997.
41. Kirov K, Motamed C, Ndoko S-K, et al: TOF count at corrugator supercilii reflects abdominal muscles relaxation better than at adductor pollicis. Br J Anaesth 98:611, 2007.
42. Kern SE, Johnson JO, Orr JA, et al: Clinical analysis of the flexor hallucis brevis as an alternative site for monitoring neuromuscular block from mivacurium. J Clin Anesth 9:383, 1997.
43. Saitoh Y, Fujii Y, Takahashi K, et al: Recovery of post-tetanic count and train-of-four responses at the great toe and thumb. Anaesthesia 53:244, 1998.
44. Lee GC, Iyengar S, Szenohradszky J, et al: Improving the design of muscle relaxant studies. Anesthesiology 86:48, 1997.
45. Hemmerling TM, Schurr C, Walter S, et al: A new method of monitoring the effect of muscle relaxants on laryngeal muscle using surface laryngeal electromyography. Anesth Analg 90:494, 2000.
46. Hemmerling TM, Schmidt J, Wolf T, et al: Intramuscular versus surface electromyography of the diaphragm for determining neuromuscular blockade. Anesth Analg 92:106, 2001.
47. Hemmerling TM, Schmidt J, Hanusa C, et al: The lumbar paravertebral region provides a novel site to assess neuromuscular block at the diaphragm. Can J Anaesth 48:356, 2001.
48. Engbæk J, Skovgaard LT, Fries B, et al: Monitoring of neuromuscular transmission by electromyography (II). Evoked compound EMG area, amplitude and duration compared to mechanical twitch recording during onset and recovery of pancuronium-induced blockade in the cat. Acta Anaesthesiol Scand 37:788, 1993.
49. Kopman AF: The relationship of evoked electromyographic and mechanical responses following atracurium in humans. Anesthesiology 63:208, 1985.
50. Engbæk J, Østergaard D, Viby–Mogensen J: Clinical recovery and train-of-four ratio measured mechanically and electromyographically following atracurium. Anesthesiology 71:391, 1989.
51. Viby–Mogensen J, Jensen E, Werner M, et al: Measurement of acceleration: A new method of monitoring neuromuscular function. Acta Anaesthesiol Scand 32:45, 1988.
52. Jensen E, Viby–Mogensen J, Bang U: The accelerograph: A new neuromuscular transmission monitor. Acta Anaesthesiol Scand 32:49, 1988.
53. Werner MU, Kirkegaard Nielsen H, May O, Djernes M: Assessment of neuromuscular transmission by the evoked acceleration response. An evaluation of the accuracy of the acceleration transducer in comparison with a force displacement transducer. Acta

Anaesthesiol Scand 32:395, 1988.
54. May O, Kirkegaard Nielsen H, Werner MU: The acceleration transducer—an assessment of its precision in comparison with a force displacement transducer. Acta Anaesthesiol Scand 32:239, 1988.
55. McCluskey A, Meakin G, Hopkinson JM, et al: A comparison of acceleromyography and mechanomyography for determination of the dose-response curve of rocuronium in children. Anaesthesia 52:345, 1997.
56. Kirkegaard–Nielsen H, Helbo–Hansen HS, Pedersen SH, et al: New equipment for neuromuscular transmission monitoring: A comparison of the TOF–Guard with the Myograph 2000. J Clin Monitor Comput 14:19, 1998.
57. Eikermann M, Groeben H, Husing J, et al: Predictive value of mechanomyography and accelerometry for pulmonary function in partially paralyzed volunteers. Acta Anaesthesiol Scand 48:365, 2004.
58. Samet A, Capron F, Alla F, et al: Single acceleromyographic train-of-four, 100-hertz tetanus or double-burst stimulation: Which test performs better to detect residual paralysis? Anesthesiology 102:51, 2005.
59. Eikermann M, Groeben H, Hüsing J, et al: Accelerometry of adductor pollicis muscle predicts recovery of respiratory function from neuromuscular blockade. Anesthesiology 98:1133, 2003.
60. Capron F, Alla F, Hottier C, et al: Can acceleromyography detect low levels of residual paralysis? A probability approach to detect a mechanomyographic train-of-four ratio of 0.9. Anesthesiology 100:1119, 2004.
61. Mortensen CR, Berg H, El–Mahdy A, et al: Perioperative monitoring of neuromuscular transmission using acceleromyography prevents residual neuromuscular block following pancuronium. Acta Anaesthesiol Scand 39:797, 1995.
62. Gätke MR, Viby–Mogensen J, Rosenstock C, et al: Postoperative muscle paralysis after rocuronium: Less residual block when acceleromyography is used. Acta Anaesthesiol Scand 46:207, 2002.
63. Gätke MR, Larsen PB, Engbæk J, et al: Acceleromyography of the orbicularis oculi muscle. I: Significance of the electrode position. Acta Anesthesiol Scand 46:1124, 2002.
64. Larsen PB, Gätke MR, Fredensborg BB, et al: Acceleromyography of the orbicularis oculi muscle. II: Comparing the orbicularis oculi and adductor pollicis muscles. Acta Anaesthesiol Scand 46:1131, 2002.
65. Kern SE, Johnson JO, Westenkow DR, et al: An effectiveness study of a new piezoelectric sensor for train-of-four measurement. Anesth Analg 78:978, 1994.
66. Pelgrims K, Vanacker B: Comparative study of the TOF-ratio measured by the ParaGraph versus the TOF–Guard, with and without thumb repositioning. Acta Anaesthesiol Belg 52:297, 2001.
67. Dahaba AA, von Klobucar F, Rehak PH, et al: The neuromuscular transmission module versus the relaxometer mechanomyograph for neuromuscular block monitoring. Anesth Analg 94:591, 2002.
68. Barry DT: Muscle sounds from evoked twitches in the hand. Arch Phys Med Rehabil 72:573, 1991.
69. Dascalu A, Geller E, Moalem Y, et al: Acoustic monitoring of intraoperative neuromuscular block. Br J Anaesth 83:405, 1999.
70. Hemmerling TM, Donati F, Beaulieu P, et al: Phonomyography of the corrugator supercilii muscle: Signal characteristics, best recording site and comparison with acceleromyography. Br J Anaesth 88:389, 2002.
71. Hemmerling TM, Babin D, Donati F: Phonomyography as a novel method to determine neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles. Anesthesiology 98:359, 2003.
72. Trager G, Michaud G, Deschamps S, et al: Comparison of phonomyography, kinemyography and mechanomyography for neuromuscular monitoring. Can J Anaesth 53:103, 2006.
73. Gibson FM, Mirakhur RK, Clarke RSJ, et al: Quantification of train-of-four responses during recovery of block from non-depolarizing muscle relaxants. Acta Anaesthesiol Scand 31:655, 1987.
74. O'Hara DA, Fragen RJ, Shanks CA: Comparison of visual and measured train-of-four recovery after vecuronium-induced neuromuscular blockade using two anaesthetic techniques. Br J Anaesth 58:1300, 1986.
75. Engbæk J, Østergaard D, Theil Skovgaard L, et al: Reversal of intense neuromuscular blockade following infusion of atracurium. Anesthesiology 72:803, 1990.
76. Kopman AF, Yee PS, Neuman GG: Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. Anesthesiology 86:765, 1997.
77. Ali HH, Wilson RS, Savarese JJ, et al: The effect of tubocurarine on indirectly elicited train-of-four muscle response and respiratory measurements in humans. Br J Anaesth 47:570, 1975.
78. Ali HH, Utting JE, Gray C: Quantitative assessment of residual antidepolarizing block (part I). Br J Anaesth 43:473, 1971.
79. Brand JB, Cullen DJ, Wilson NE, et al: Spontaneous recovery from non-depolarizing neuromuscular blockade: Correlation between clinical and evoked responses. Anesth Analg 56:55, 1977.
80. Eriksson LI, Lennmarken C, Wyon N, et al: Attenuated ventilatory response to hypoxaemia at vecuronium-induced partial neuromuscular block. Acta Anaesthesiol Scand 36:710, 1992.
81. Eriksson LI, Sato M, Severinghaus JW: Effect of a vecuronium-induced partial neuromuscular block on hypoxic ventilatory response. Anesthesiology 78:693, 1993.
82. Berg H, Viby–Mogensen J, Roed J, et al: Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. Acta Anaesthesiol Scand 41:1095, 1997.
83. Wyon N, Joensen H, Yamamoto Y, et al: Carotid body chemoreceptor function is impaired by vecuronium during hypoxia. Anesthesiology 89:1471, 1999.
84. Sundman E, Witt H, Olsson R, et al: The incidence and mechanism of pharyngeal and upper esophagus dysfunction in partially paralyzed humans. Anesthesiology 92:997, 2000.
85. Jonsson M, Kim C, Yamamoto Y, et al: Atracurium and vecuronium block nicotine-induced carotid body responses. Acta Anaesthesiol Scand 94:117, 2002.
86. Eikerman M, Vogt FM, Herbstreit F, et al: The predisposition to inspiratory upper airway collapse during partial neuromuscular blockade. Am J Respir Crit Care Med 175:9, 2007.
87. Shorten GD, Merk H: Perioperative train-of-four monitoring and residual curarization. Can J Anaesth 42:711, 1995.
88. Kopman AF, Ng J, Zank LM, et al: Residual postoperative paralysis. Pancuronium versus mivacurium, does it matter? Anesthesiology 85:1253, 1996.
89. Naguib M, Kopman AF, Ensor JE: Neuromuscular monitoring and postoperative curarization: A meta-analysis. Br J Anaesth 98:302, 2007.
90. Viby–Mogensen J, Claudius C, Eriksson LI: Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarization. Br J Anaesth 99:297, 2007.
91. Heier T, Caldwell JE, Sessler DI, et al: The effect of local surface and central cooling on adductor pollicis twitch tension during nitrous oxide/isoflurane and nitrous oxide/fentanyl anesthesia in humans. Anesthesiology 72:807, 1990.
92. Eriksson LI, Lennmarken C, Jensen E, et al: Twitch tension and train-of-four ratio during prolonged neuromuscular monitoring at different peripheral temperatures. Acta Anaesthesiol Scand 35:247, 1991.
93. Heier T, Caldwell JE: Impact of hypothermia on the response to neuromuscular blocking drugs. Anesthesiology 104:1070, 2006.
94. Thornberry EA, Mazumdar B: The effect of changes in arm temperature on neuromuscular monitoring in the presence of atracurium blockade. Anaesthesia 43:447, 1988.
95. Kirkegaard H, Heier T, Caldwell JE: Efficacy of tactile-guided reversal from cisatracurium-induced neuromuscular block. Anesthesiology 96:45, 2002.
96. Kopman AF, Zank LM, Ng J, et al: Antagonism of cisatracurium and rocuronium block at a tactile train-of-four count of 2: Should quantitative assessment of neuromuscular function be mandatory? Anesth Analg 98:102, 2004.
97. Pedersen T, Viby–Mogensen J, Bang U, et al: Does perioperative tactile evaluation of the train-of-four response influence the frequency of postoperative residual neuromuscular blockade? Anesthesiology 73:835, 1990.

Daniel I. Sessler
Перевод В.В. Кулабухова
Редактор перевода С.Г. Парванян

48 Терморегуляция и мониторинг температуры тела

Ключевые моменты

1. Общие анестетики снижают пороги (пусковые значения температуры ядра) возникновения вазоконстрикции и дрожи на 2-3°C.
2. Индуцированное применением анестетиков нарушение контроля терморегуляции, сочетаясь с прохладной средой операционной, вызывает гипотермию у большинства пациентов.
3. Главной начальной причиной гипотермии у большинства пациентов является перераспределение тепла тела от ядра к периферии.
4. Нейроаксиальная анестезия нарушает как центральную, так и периферическую терморегуляцию и ассоциирована с существенной гипотермией.
5. Крупные рандомизированные исследования доказали, что даже умеренная гипотермия (т.е. на 1,5-2,0°C) вызывает негативные последствия, включая трехкратное увеличение частоты сердечно-сосудистых осложнений, трехкратное увеличение риска развития раневой инфекции, коагулопатию и потребность в аллогенной трансфузии, замедление пробуждения и удлинение госпитализации.
6. Следует мониторировать температуру тела пациента при вмешательствах продолжительнее 30 *мин* и необходимо поддерживать центральную температуру на уровне 36°C или выше всегда, когда это возможно. Принудительное воздушное согревание (*) в настоящее время предлагает наилучшее сочетание высокой эффективности, низкой стоимости и выдающейся безопасности.

Млекопитающие и птицы относятся к гомойотермным организмам и требуют относительного постоянства внутренней температуры тела. Когда внутренняя температура тела значимо отклоняется от нормальной, нарушаются метаболические функции, что может привести к смерти. Система терморегуляции в норме поддерживает температуру ядра тела в пределах нескольких десятых градуса от «нормальной», что составляет у человека примерно 37°C. Угнетение анестетиками системы терморегуляции, в сочетании с воздействием прохладной окружающей среды операционной, вызывает развитие гипотермии у большинства пациентов, не согреваемых извне. Проведенные в последние годы крупные исследования продемонстрировали, что умеренная гипотермия (≈ на 1-2°C) [1] втрое увеличивает частоту возникновения сердечно-сосудистых осложнений, [2] втрое увеличивает частоту возникновения хирургической инфекции, [3] увеличивает операционную кровопотерю и потребность в трансфузии аллогенных компонентов крови примерно на 20% и [4] увеличивает продолжительность периода пробуждения и длительность госпитализации. Понимание механизмов нормальной и измененной анестетиками терморегуляции облегчит предупреждение и лечение как этих, так и многочисленных прочих, связанных с нарушением температурного гомеостаза, осложнений.

Нормальная терморегуляция

Терморегуляция базируется на многочисленных сигналах с избыточной информативностью, поступающих почти от каждого типа тканей. Обработка информации в системе терморегуляции осуществляется в три фазы: *афферентное температурное восприятие*, *центральная регуляция* и *эфферентные ответы*.

Афферентное звено

Информация о температуре поступает от температурных чувствительных клеток, распространенных по всему телу. Клетки, чувствительные к холоду, анатомически и физиологически отличаются от клеток, чувствительных к теплу. Тепловые рецепторы увеличивают частоту импульсации по мере повышения температуры, в то время как холодовые рецепторы делают это, когда температура понижается. Кожные тепловые рецепторы редко деполяризуются при нормальной температуре кожи и, вероятно, важны только при ее критическом повышении.* Непосредственно вос-

* В оригинале heat stress = тепловой шок, досл. – тепловое напряжение, давление, напряженное состояние *(Прим. ред. пер.)*

принимающие элементы, предположительно, относятся к недавно обнаруженному классу TRP-протеиновых (*transient receptor potential – переходный рецепторный потенциал*) рецепторов.[1]

Холодовые сигналы передаются преимущественно через Aδ нервные волокна, информация от тепловых рецепторов через немиелинизированные С-волокна, хотя существует и некоторое перекрытие путей передачи сигналов.[2] С-волокна также распознают и передают болевое ощущение, вот почему интенсивный жар трудно отличить от острой боли. Бóльшая часть восходящей информации о температурных изменениях проходит по спиноталамическому тракту в передних отделах спинного мозга, но ни один из спинномозговых путей не является критическим в передаче информации о температуре. Следовательно, для блокирования терморегуляторного ответа необходимо разрушить структуру передних отделов спинного мозга полностью.

Гипоталамус, другие отделы головного мозга, спинной мозг, ткани глубоких отделов брюшной и грудной полостей и поверхность кожи – каждый из этих компонентов привносит примерно 20% от общего объема температурных сигналов, поступающих в центральную регулирующую систему.[3]

Центральная регуляция

Терморегуляция осуществляется в центральных отделах нервной системы, преимущественно в гипоталамусе, где происходит сравнение интегрированного температурного входного сигнала от поверхности кожи, нейроаксиальных структур и глубоких тканей с пороговым значением температуры для каждого терморегуляторного ответа. Хотя информация о температуре и интегрируется в гипоталамусе, большая часть ее подвергается «предварительной обработке» в спинном мозге и других отделах центральной нервной системы. Эта иерархически упорядоченная структура предположительно сформировалась в ходе эволюции системы терморегуляции за счет вовлечения механизмов, существовавших ранее, например, дрожь мышц, ранее используемых для поддержания положения тела и передвижения. Некоторые терморегуляторные реакции могут осуществляться исключительно на уровне спинного мозга.[4] Например, животные и пациенты с поперечным повреждением спинного мозга на высоком уровне поддерживают необходимую температуру тела лучше, чем возможно было ожидать.

Прирост интенсивности ответа по отношению к изменению температуры ядра характеризует *коэффициент усиления (нарастания)* терморегуляторного ответа. Интенсивность ответа, не нарастающая более при дальнейшем увеличении отклонения температуры ядра от нормальной, определяется как *максимальная интенсивность*. Данная система пороговых уровней и коэффициентов усиления и есть модель системы терморегуляции, которая дополнительно усложняется взаимодействиями с другими регуляторными ответами (например, с системой поддержания объема циркулирующей крови) и другими, зависящими от времени эффектами.

Неизвестно, как организм определяет абсолютные пороговые температуры, однако представляется, что механизм этот опосредуется норадреналином, дофамином, серотонином, ацетилхолином, простагландином E_1 и нейропептидами. Пороговые уровни терморегуляторных реакций колеблются в течение суток у обоих полов (циркадный ритм), и в течение месяца у женщин приблизительно на 0,5°С. Физическая нагрузка, прием пищи, инфекция, гипотиреоз или гипертиреоз, анестетики и другие лекарства, (включая алкоголь, седативные препараты и никотин), процессы холодовой и тепловой адаптации – все может изменять пороговую чувствительность к температуре.

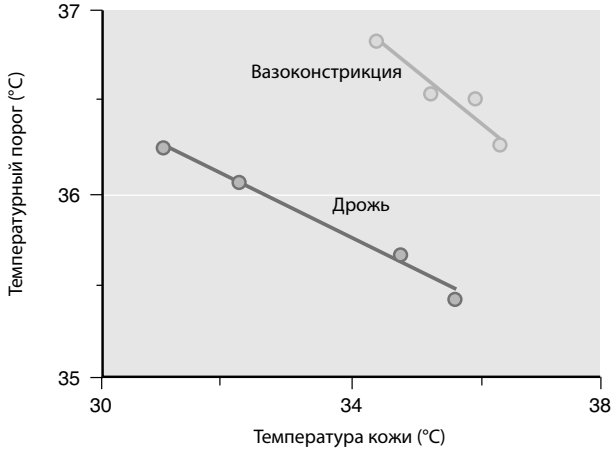


Рис. 48-1 Существует линейная зависимость между средней температурой кожи и центральной температурой, запускающей развитие вазоконстрикции и дрожи. Температура кожи привносит примерно 20% сигналов в регуляцию каждого компонента температурной защиты организма. *(Из Cheng C, Matsukawa T, Sessler DI, et al: Increasing mean skin temperature linearly reduces the core-temperature thresholds for vasoConstriction and shivering in humans. Anesthesiology 82:1160-1168, 1995.)*

Управление вегетативными терморегуляторными реакциями примерно на 80% определяется входными температурными сигналами от структур ядра тела (Рис. 48-1).[5] В отличие от этого, большая часть сигналов, контролирующих поведенческие реакции, поступает с поверхности кожи. *Межпороговый интервал* (диапазон значений центральной температуры, в пределах которого *не* активируется вегетативный терморегуляторный ответ) составляет несколько десятых градуса.[6] Этот диапазон ограничен порогом реакции потоотделения сверху и вазоконстрикцией снизу. Из-за того, что изменения температуры вну-

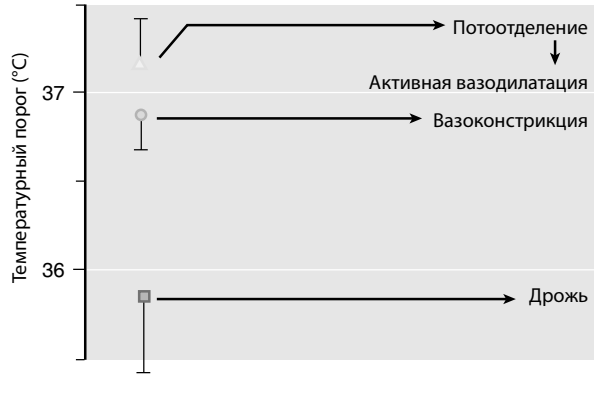


Рис. 48-2 Центральная температура ниже пороговых значений терморегуляторных реакций вызывает развитие вазоконстрикции, несократительного термогенеза и дрожи. Центральная температура, превышающая гипертермический порог, вызывает развитие вазодилатации и потоотделения. Когда центральная температура находится между этими пороговыми значениями, не инициируются никакие терморегуляторные реакции; этот диапазон температур обозначает межпороговый интервал, который у людей обычно составляет всего 0,2°С. *(Данные о порогах реакций из Lopez M, Sessler DI, Walter K, et al: Rate and gender dependence of the sweating, vasoConstriction, and shivering thresholds in humans. Anesthesiology 80:780-788, 1994.)*

тренней оболочки тела в пределах этого интервала не требуют значительных затрат энергии и нутриентов, некоторые животные, такие как верблюды и пустынные крысы, широко пользуются данной стратегией выживания, демонстрируя колебания центральной температуры до 10°*C* в течение дня. Однако большинство млекопитающих, включая людей, обычно поддерживают центральную температуру в более узком диапазоне.

Пороговые значения как для потоотделения, так и для вазоконстрикции у женщин на 0,3-0,5°*C* выше, чем у мужчин, даже в течение фолликулярной фазы менструального цикла (первые 10 *дн*).[7] В течение лютеиновой фазы эти различия даже увеличиваются.[8] Механизмы центральной терморегуляции состоятельны даже у детей с небольшой степенью недоношенности.[9] Напротив, температурный контроль может нарушаться у пожилых людей.[10]

Эфферентное звено

Организм отвечает на температурные возмущения (температуру тела, отличную от соответствующего порогового значения) активацией эффекторных механизмов, увеличивающих метаболическую продукцию тепла или изменяющих отдачу тепла в окружающую среду. Каждое исполнительное звено терморегуляции имеет свой собственный порог реакции и коэффициент усиления, таким образом, существует упорядоченная последовательность ответов и нарастания их интенсивности в необходимой степени. Обычно энергетически рациональные эффекторы, такие как вазоконстрикция, достигают максимальной интенсивности ответа прежде, чем будут запущены механизмы с высоким энергопотреблением, например, дрожь. Рис. 48-2 демонстрирует нормальные пороговые значения для основных вегетативных механизмов терморегуляции.

Исполнительные звенья терморегуляции определяют температурный диапазон окружающей среды, который организм способен переносить, сохраняя нормальную температуру ядра. В случае, когда определенный эффекторный механизм угнетен (например, развитие дрожи предотвращается назначением мышечных релаксантов), диапазон температурной толерантности сокращается. Тем не менее температура будет оставаться нормальной до тех пор, пока другие эффекторы окажутся не в состоянии компенсировать воздействующий фактор. В количественном отношении, *поведенческая регуляция* является наиболее важным эффекторным механизмом. Поведенческие компенсаторные реакции включают использование соответствующей одежды, изменение температуры окружающей среды, использование поз, уменьшающих площадь поверхности кожи, и произвольные движения.

Младенцы способны регулировать собственную температуру на удивление хорошо. Напротив, пожилой возраст, недомогание или прием медикаментов могут уменьшить эффективность терморегуляторных реакций и повышают риск развития гипотермии. Например, уменьшение мышечной массы, нейромышечные заболевания или мышечные релаксанты – все угнетает развитие дрожи, что повышает минимально переносимую температуру окружающей среды. Схожим образом антихолинергические препараты угнетают потоотделение, что снижает максимально переносимую температуру окружающей среды.

Кожная вазоконстрикция является наиболее последовательно используемым вегетативным терморегуляционным механизмом. Тепло, выработанное в ходе метаболических реакций, теряется преимущественно посредством конвекции и излучения с поверхности кожи, и вазоконстрикция снижает эти потери. Общий расчетный кровоток в коже состоит из питающего (преимущественно капиллярного) и терморегуляционного (преимущественно по артериовенозными шунтам) компонентов.[11] Артериовенозные шунты анатомически и функционально отличаются от капилляров, доставляющих питающий кровоток к коже (таким образом, вазоконстрикция не нарушает снабжение периферических тканей).

Регуляция деятельности артериовенозных шунтов определяется возможностью включать и выключать их. Иными словами, у этой реакции высокий коэффициент нарастания, общий поток крови в коже увеличивается от обычного до максимального уровня после изменения центральной температуры тела всего на несколько десятых °*C*. Периферические α-адренергические симпатические нервы опосредуют констрикцию терморегуляторных артериовенозных шунтов, влияние *циркулирующих* катехоламинов на кровоток по ним минимально. Примерно 10% сердечного выброса проходит через артериовенозные шунты, следовательно, вазоконстрикция шунтов увеличивает среднее артериальное давление приблизительно на 15 *мм. рт. ст.*[12]

Несократительный термогенез повышает метаболическую теплопродукцию (уровень которой определяется потреблением кислорода организмом в целом) без выполнения механической работы. У младенцев[13] этот механизм способен удвоить продукцию тепла, но у взрослых[14] увеличивает ее лишь незначительно. Интенсивность несократительного термогенеза прямо пропорциональна разнице между средней температурой тела и его пороговой величиной. Скелетные мышцы и бурая жировая ткань – основные источники для несократительной термопродукции у взрослых. Уровень метаболизма в обеих тканях контролируется преимущественно норадреналином, высвобождаемым из адренергических нервных окончаний, и далее опосредуется локально, через «разобщающий белок».[15*]

Продолжительная дрожь увеличивает продукцию тепла от 50 до 100% у взрослых. Это повышение невелико в сравнении с теплопродукцией при физических упражнениях (которые хотя бы на непродолжительное время способны увеличить метаболизм на 500%) и, таким образом, неожиданно малоэффективно. Дрожь не возникает у новорожденных и, возможно, не становится полностью эффективной до достижения детьми возраста нескольких лет. Быстрый тремор (до 250 *Гц*) и несинхронная мышечная активность сократительного термогенеза не предполагают наличия центрального источника ритма. Однако на быструю активность накладывается медленный (4-8 циклов в *мин*), синхронный ритм «нарастания-затухания», который, вероятно, является центрально опосредованным[16].

Реакция потоотделения опосредуется постганглионарными холинергическим нервами[17]. Таким образом, это активный процесс, которому можно воспрепятствовать блокадой нервов или введением атропина[18]. Потоотделение – единственный механизм, с помощью которого организм может рассеивать тепло в окружающую среду, температура которой выше центральной температуры тела. К счастью, процесс этот обладает выдающейся эффективностью, рассеивая 0,58 *ккал* на *г* испаренного пота.

Активная вазодилатации, по-видимому, опосредуется оксидом азота[19]. Так как эффективность вазодилата-

* Термогенин *(Прим. пер.)*

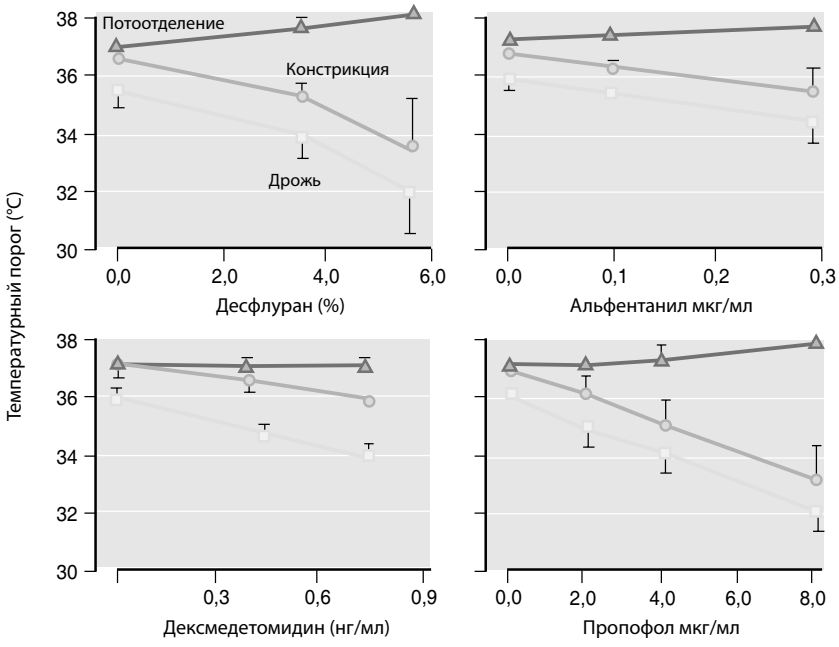


Рис 48-3 Пороговые уровни главных вегетативных терморегуляционных реакций у добровольцев, получавших десфлуран, альфентанил, дексмедетомидин, пропофол. Все анестетики умеренно повышают порог потоотделения (триггерную центральную температуру), в тоже время заметно и синхронно понижая пороговые значения для вазоконстрикции и дрожи. Отрезки стандартных отклонений, размером менее размера маркера данных, удалены с графика. *(Из Annadata RS, Sessler DI, Tayefeh F, et al:Desfl urane slightly increases the sweating threshold, but produces marked, non-linear decreases in the vasoconstriction and shivering thresholds. Anesthesiology 83:1205-1211, 1995;Kurz A, Go JC, Sessler DI, et al: Alfentanil slightly increases the sweating threshold and markedly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. Anesthesiology 83:293-299, 1995; Talke P, Tayefeh F, Sessler DI, et al: Dexmedetomidine does not alter the sweating threshold, but comparably and linearly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. Anesthesiology 87:835-841, 1997; and Matsukawa T, Kurz A, Sessler DI, et al: Propofol linearly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds Anesthesiology 82:1169-1180, 1995.)*

ции зависит от состоятельности функции потовых желез, активность данного механизма также значительно угнетается при блокаде нерва. Пороговое значение температуры активации вазодилатации обычно схоже с пороговой температурой активации потоотделения, но коэффициент нарастания может быть меньшим. Следовательно, максимальная дилатация сосудов кожи обычно задерживается до того момента, когда центральная температура существенно выше значения, соответствующего максимальной интенсивности потоотделения.

Терморегуляция в ходе общей анестезии

Поведенческая регуляция теплообмена не имеет значения в ходе общей анестезии, поскольку пациенты пребывают без сознания и часто в состоянии миоплегии. Все общие анестетики, исследованные к настоящему времени, заметно ослабляют нормальный вегетативный терморегуляторный контроль и вызывают некоторое повышение порогов тепловых регуляторных реакций, в то время как пороги холодовых реакций заметно понижаются. Следовательно, межпороговый интервал увеличивается от своего нормального значения в 0,3°*C* примерно до 2-4°*C*.[20-24] Коэффициент нарастания и максимальная интенсивность для одних реакций остаются нормальными, в то время, как для других – снижаются под действием общей анестезии.[25,26]

Пороги терморегуляторных реакций

И пропофол,[20] и альфентанил,[21] и дексмедетомидин[22] вызывают умеренное линейное повышение порога потоотделения, в сочетании с заметным линейным снижением порогов вазоконстрикции и дрожи. Изофлуран[24] и десфлуран[23] также несколько повышают порог потоотделения, однако они снижают порог холодового ответа нелинейно. Следовательно, летучие анестетики угнетают вазоконстрикцию и дрожь слабее пропофола в низких концентрациях, но сильнее пропофола, в дозах, обычных для общей анестезии. Во всех случаях (за исключением применения меперидина[27] и нефопама[28]), вазоконстрикция и дрожь угнетаются синхронно, таким образом, сохраняется нормальная разница их пороговых значений примерно в 1°*C*.

Дозозависимое изменение пороговых уровней терморегуляторных реакций для четырех общих анестетиков показано на Рис. 48-3.

Сочетание повышения порога потоотделения и снижения порога вазоконстрикции увеличивает межпороговый интервал примерно в 20 раз, от нормального значения в 0,2°*C* примерно приблизительно до 2-4°*C*.

Температурные колебания в пределах этого диапазона не активируют защитные реакции системы терморе-

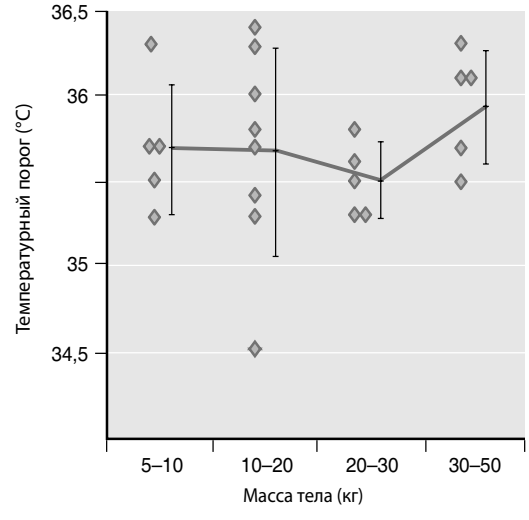


Рис. 48-4 Терморегуляторные пороговые значения центральной температуры у 23 здоровых детей и младенцев, оперируемых на органах брюшной полости под общей анестезией галотаном. Различия между группами статистически не значимы. Результаты представлены как средние ± стандартное отклонение. *(Из Bissonnette B, Sessler DI: Thermoregulatory thresholds for vasoConstriction in pediatric patients anesthetized with halothane or halothane and caudal bupivacaine. Anesthesiology 76:387-392, 1992.)*

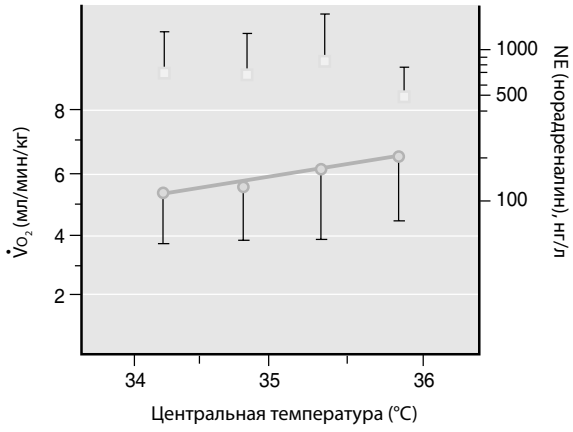


Рис. 48-5 Прогрессирующее снижение центральной температуры не вызвало повышения потребления кислорода ($\dot{V}o_2$), которое могло бы свидетельствовать об активации несократительного термогенеза. Вместо этого, оно снизило системное потребление кислорода по уравнению регрессии: $\dot{V}o_2$=0,83 (центральная температура) – 23,3 (r^2=92). Плазменная концентрация норадреналина (NE) в ходе оперативного вмешательства приобретала различные значения, однако эти изменения не зависели достоверно от центральной температуры. Данные представлены как средние значения и стандартные отклонения. *(Из Plattner O, Semsroth M, Sessler DI, et al: Lack of nonshivering thermogenesis in infants anesthetized with fentanyl and propofol. Anesthesiology 86:772-777, 1997.)*

гуляции, таким образом, пациент в этом диапазоне температур является, по определению, пойкилотермным.

Изофлуран[24], десфлуран[23,25], энфлуран[29], галотан[30] и комбинация закиси азота и фентанила[31] снижают порог вазоконстрикции на 2-4°C от его нормального значения, близкого к 37°C. Зависимость от дозы – нелинейная, более высокие концентрации вызывают непропорциональное снижение порогового значения. Порог развития дрожи снижается синхронно. Порог потоотделения, напротив, эти препараты повышают лишь незначительно.

Клонидин синхронно снижает пороги холодовых ответов[32], тогда как пороговую температуру потоотделения умеренно увеличивает[33]. Закись азота снижает пороги развития вазоконстрикции[34] и дрожи[35] в меньшей степени, чем эквивалентные концентрации летучих анестетиков. Напротив, мидазолам лишь незначительно нарушает контроль терморегуляции[36,37]. Болевая стимуляция немного повышает порог вазоконстрикции[29], следовательно, пороги будут отчасти меньше, когда развитию боли препятствует одновременное использование местной или регионарной анестезии.

Терморегуляторный ответ у младенцев и у пожилых

Терморегуляторная вазоконстрикция схожим образом нарушается у младенцев, детей и взрослых под действием изофлурана[38] или галотана (Рис. 48-4).[39] В отличие от этого порог вазоконстрикции у пациентов в возрасте от 60 до 80 лет ниже примерно на 1°C, чем в возрасте 30-50 лет (см. Гл. 69, 71, 82 и 84).

Несократительный термогенез не встречается у взрослых в ходе общей анестезии[40], но является важной терморегуляторной реакцией у животных и человеческих младенцев. Однако несократительный термогенез у животных угнетается летучими анестетиками[41] и неспособен увеличить уровень метаболизма у детей в ходе анестезии пропофолом (Рис. 48-5)[42].

Коэффициент усиления (нарастания) и максимальная интенсивность ответа

В ходе анестезии изофлураном[7] и энфлураном[43] как коэффициент усиления, так и максимальная интенсивность потоотделения остаются нормальными. Однако коэффициент усиления вазоконстрикции артериовенозных шунтов снижается в три раза во время анестезии десфлураном (Рис. 48-6),[25] несмотря даже на то, что максимальная интенсивность вазоконстрикции остается нормальной[44].

Дрожь достаточно редко возникает при хирургическом уровне общей анестезии, что согласуется с тем, что порог ее развития примерно на 1°C ниже, чем порог развития вазоконстрикции[20-24]. (Вазоконстрикция обычно предотвращает развитие гипотермии[45], таким образом, даже не согретые пациенты редко охлаждаются настолько, чтобы возникла дрожь.) Тем не менее дрожь может быть индуцирована достаточно активным охлаждением.

Коэффициент усиления и максимальная интенсивность дрожи сохраняются нормальными при применении меперидина и альфентанила[46]. Коэффициент усиления дрожи так же сохраняется почти неизменным при анестезии закисью азота, хотя максимальная интенсивность снижается[47]. Изофлуран изменяет макроскопическую структуру дрожи до такой степени, что уже невозможно определить коэффициент усиления. Однако этот препарат уменьшает максимальную интенсивность дрожи[26].

Резюмируя – из основных терморегуляторных защитных механизмов наилучшим образом сохраняется потоотделение, не только потому что порог его лишь немного увеличивается, но также и потому что коэффициент усиле-

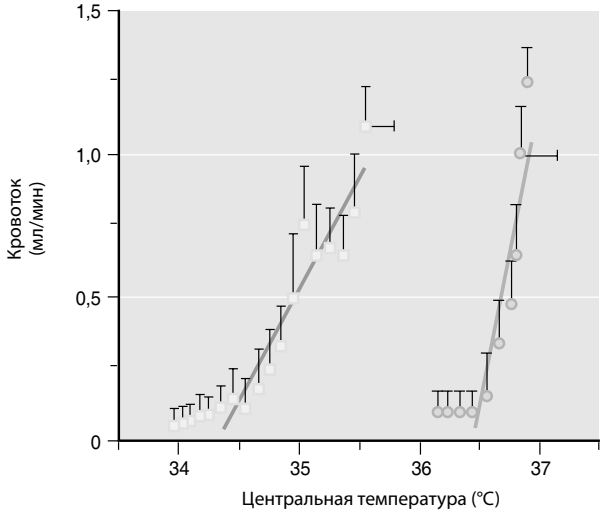


Рис. 48-6 Кровоток в коже пальца, без (*круги*) и на фоне применения (*квадраты*) десфлурана. Значения были приведены по отношению к пороговому значению (скорости кровотока = 1 *мл/мин*), для каждого исследуемого. Значения точно в 1 *мл/мин* не показаны, поскольку у каждого исследуемого поток усреднялся по 0,1 или 0,05°C; таким образом, каждая точка данных включает как максимальный, так и минимальный кровоток. Горизонтальные отрезки стандартных отклонений показывают вариабельность пороговых значений; хотя отрезки погрешности, показаны только в области скорости кровотока около 1 *мл/мин,* та же вариабельность температуры применима к данным в каждой точке. Наклон кривой зависимости скорость кровотока – центральная температура (от 1,0 до 0,15 *мл/мин*) был определен линейной регрессией. Наклон кривых определят коэффициент нарастания вазоконстрикции на фоне и без анестезии десфлураном. Коэффициент нарастания уменьшается в 3 раза, с 2,4 до 0,8 *мл/мин °C* ($p<0,01$). *(Из Kurz A, Xiong J,Sessler DI, et al: Desflurane reduces the gain of thermoregulatory arteriovenous shunt vasoconstriction in humans. Anesthesiology 83:1212-1219, 1995.)*

ния и максимальная интенсивность остаются нормальными. Напротив, пороговые значения развития вазоконстрикции и дрожи значимо снижаются, более того, даже когда эти реакции возникают, эффективность их снижена.

Развитие гипотермии в течение общей анестезии

Непреднамеренная гипотермия на сегодняшний день – наиболее распространенное периоперационное нарушение температурного гомеостаза во время анестезии. Гипотермия является результатом сочетания нарушения анестетиками терморегуляции и пребывания в прохладной среде операционной. Из двух этих причин нарушение терморегуляции является значительно более важной.

Передача тепла

Тепло может передаваться от пациента к окружающей среде четырьмя путями – излучением, проведением, конвекцией, испарением. Из этих механизмов наибольший вклад в периоперационную потерю тепла вносят излучение и конвекция.

Все поверхности, температура которых выше абсолютного нуля, излучают тепло, аналогичным образом, все поверхности поглощают тепловое излучение от окружающих поверхностей. Количество тепла, переносимое этим механизмом, пропорционально функции четвертой степени разницы абсолютных температур поверхностей. Вероятно, излучение является главным механизмом потери тепла у большинства хирургических пациентов[48].

Потеря тепла путем проведения пропорциональна разнице температур между двумя соприкасающимися поверхностями и эффективности разделяющей их теплоизоляции. В целом потери тепла путем проведения во время операции незначительны, поскольку пациенты обычно непосредственно соприкасаются только с вспененным покрытием (отличным теплоизолятором), покрывающим большинство операционных столов.

Потеря тепла путем проведения непосредственно к молекулам воздуха ограничена формированием прилежащего к коже слоя неподвижного воздуха, служащего изолятором. Когда этот слой нарушается потоками воздуха, его теплоизолирующие свойства в значительной степени уменьшаются, тем самым увеличивая потерю тепла. Это увеличение называется конвекцией и пропорционально квадратному корню от скорости воздушного потока; это же лежит в основе хорошо знакомого феномена «холодного ветра». Скорость движения воздуха в операционных, даже с высокими показателями воздухообмена, обычно примерно 20 *см/с*, что лишь ненамного повышает потери тепла в сравнении с неподвижным воздухом. Конвекция тем не менее является вторым по важности механизмом передачи тепла от пациента к окружающей среде. Предположительно, конвекционная потеря тепла существенно возрастает в операционных, оборудованных системой ламинарного тока воздуха. Однако фактическое увеличение не оценивалось и может быть ниже, чем ожидается, вследствие увеличения скорости воздушного потока, поскольку операционное белье обеспечивает значительную теплоизоляцию.

Потоотделение чрезвычайно сильно увеличивает потерю тепла с поверхности кожи, но встречается достаточно редко во время анестезии. В отсутствие потоотделения потери тепла посредством испарения ограничиваются менее чем 10% метаболической теплопродукции у взрослых. Напротив, младенцы теряют большую часть метаболического тепла посредством испарения воды через кожу. Проблема эта становится особенно острой у недоношенных детей, которые могут терять одну пятую часть метаболической теплопродукции посредством испарения через кожу.[49] Простые термодинамические расчеты и клинические измерения показывают, что лишь незначительное количество тепла теряется через дыхательную систему[50].

Испарение изнутри операционных ран может вносить значительный вклад в общую потерю тепла[51], однако никогда не измерялось у людей.

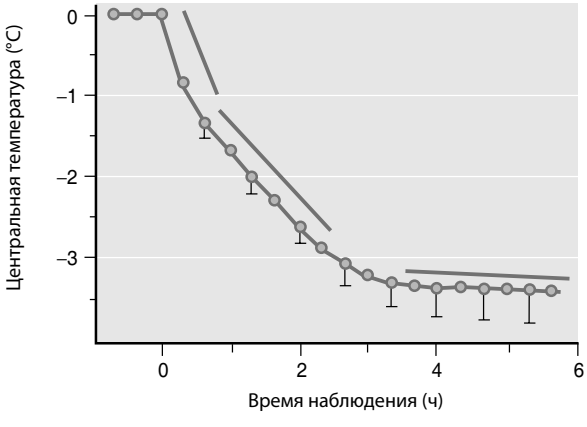


Рис. 48-7 Гипотермия при общей анестезии развивается по характерной схеме. Начальное быстрое снижение центральной температуры возникает вследствие перераспределения тепла от ядра к периферии. За этим следует медленное, линейное снижение центральной температуры, обусловленное тем, что теплоотдача превышает теплопродукцию. В итоге центральная температура стабилизируется и в последующем остается фактически постоянной. Эта фаза плато может быть состоянием пассивного теплового равновесия или наступает, когда гипотермия достигает уровня, достаточного для запуска терморегуляторной вазоконстрикции. Результаты представлены средними значениями ± стандартное отклонение

Паттерны интраоперационной гипотермии

Гипотермия во время общей анестезии развивается по характерному сценарию. За начальным быстрым снижением центральной температуры следует медленное линейное снижение температуры ядра. В итоге центральная температура стабилизируется и в дальнейшем остается фактически неизменной (Рис. 48-7). Каждый компонент этого типичного сценария имеет различную этиологию.

Летучие анестетики вызывают вазодилатацию – прямой периферический эффект[52]. Что более важно, они также угнетают терморегуляторный сосудистый тонус, приводя тем самым к дилатации артериовенозных шунтов.[20-24]. Тем не менее, вазодилатация, вызванная анестетиком, лишь незначительно увеличивает потери тепла кожей[53]. Анестетики снижают уровень метаболизма на 20-30%[54]. Однако даже сочетания повышения потерь тепла и снижения теплопродукции недостаточно для того, чтобы объяснить снижение центральной температуры на 0,5-1,5^{o}C, наблюдаемое обычно в течение первого часа анестезии.

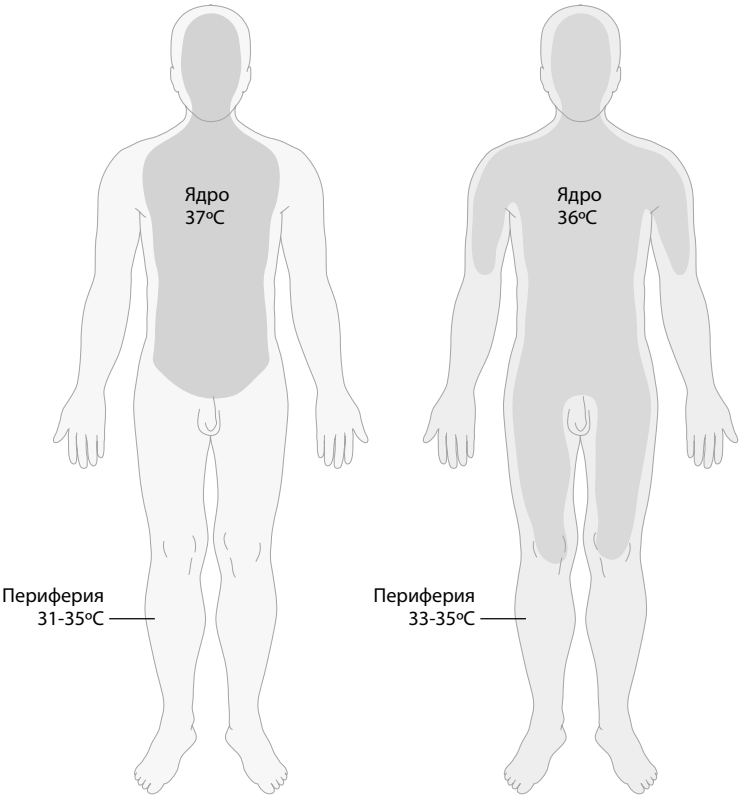


Рис. 48-8 Изображение иллюстрирует внутреннее перераспределение тепла в организме после индукции общей анестезии. Гипотермия после индукции при спинальной или эпидуральной анестезии развивается аналогично, но перераспределение ограничивается нижними конечностями

Ключом к пониманию начального снижения центральной температуры является тот факт, что тепло в теле человека в норме распределено неравномерно. Температурное ядро составляет только примерно половину массы тела (преимущественно туловище и голову), оставшаяся часть массы обычно на 2-4°C прохладнее ядра. Этот центрально – периферический градиент температуры в норме поддерживается тонической терморегуляторной вазоконстрикцией. Однако вызванная анестетиком вазодилатация позволяет теплу ядра перетекать к периферии. Это согревает руки и ноги, но делает это за счет ядра (Рис. 48-8 и 48-9)[55].

Степень снижения центральной температуры в фазе перераспределения зависит от центрально-периферического градиента температуры на момент индукции. Этот градиент, в свою очередь, зависит от предшествовавшей температуры окружающей пациента среды и его терморегуляторного статуса, которые клинически трудно определяются.

После начальной гипотермии вследствие перераспределения центральная температура обычно снижается медленно, линейно в течение 2-4 *ч*. Это снижение происходит просто вследствие того, что теплоотдача превосходит метаболическую теплопродукцию[56], и степень снижения центральной температуры зависит от их разницы и размера пациента. После 3-4 *ч* анестезии центральная температура обычно достигает плато и далее остается практически неизменной в течение всей операции[31]. Плато центральной температуры может просто представлять состояние температурного равновесия (теплопродукция уравнивает теплоотдачу) у пациентов, остающихся относительно теплыми. Однако у прочих фаза плато ассоциирована с периферической терморегуляторной вазоконстрикцией, триггирующейся при температуре ядра 33-35°C.

Терморегуляторная вазоконстрикция во время анестезии снижает чрезкожные потери тепла[44], но одного этого снижения недостаточно для установления теплового равновесия. Более того, ни взрослые[40], ни младенцы[42], по всей видимости, не способны увеличивать интраоперационную теплопродукцию в ответ на развитие гипотермии. Поэтому должен существовать дополнительный механизм, вносящий вклад в достижение температурного плато. Имеются данные, свидетельствующие о том, что основным фактором является ограничение метаболического тепла внутри центрального теплового компартмента. В этом случае распределение метаболического тепла (которое продуцируется преимущественно в центральных отделах) ограничено центральным компартментом, поддерживая, таким образом, его температуру. Температура периферических тканей, напротив, продолжает снижаться, не получая больше достаточного тепла от ядра[45]. Таким образом, плато центральной температуры, достигаемое за счет терморегуляторной вазоконстрикции, не является состоянием теплового равновесия, и содержание тепла в организме продолжает уменьшаться, даже если температура ядра остается почти постоянной.

Нейроаксиальная анестезия

Вегетативная терморегуляция нарушается во время регионарной анестезии, что приводит к типичной интраоперационной центральной гипотермии. Интересно, что эта гипотермия часто не воспринимается пациентами осознанно, но тем не менее запускает дрожь. Результатом часто является потенциально опасный клинический парадокс –

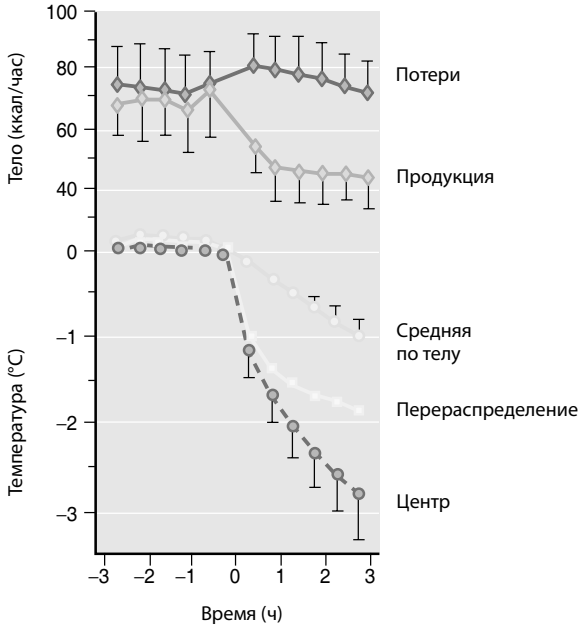


Рис. 48-9 Изменения в содержании общего количества тепла и его распределения в организме при индукции общей анестезии (нулевая отметка времени). Вычитание изменения средней температуры тела из изменения центральной (тимпанической) температуры дает центральную гипотермию, возникающую непосредственно вследствие перераспределения. Таким образом, гипотермия перераспределения не была измеренным значением, вместо этого, она определялась снижением центральной температуры, не объяснимым относительно малым снижением количества тепла в системе. Через 1 *ч* анестезии, центральная температура уменьшилась на 1,6±0,3°C, вклад перераспределения в это снижение составил 81%. Даже после 3 часов анестезии, перераспределение способствовало 65% общего снижения центральной температуры на 2,8±0,5°C. Результаты представлены средними величинами ± стандартным отклонением. *(С изменениями, из Matsukawa T, Sessler DI, Sessler AM, et al: Heat flow and distribution during induction of general anesthesia. Anesthesiology 82:662-673, 1995.)*

пациент в состоянии гипотермии, отрицающий ощущение холода (см. Гл. 51, 52 и 87).

Терморегуляция

И эпидуральная[57,58], и спинальная[58,59] анестезии снижают пороги развития вазоконстрикции и дрожи (выше уровня блока) примерно на 0,6°*C* (Рис. 48-10). По-видимому, это снижение не является результатом рециркуляции введенного нейроаксиально местного анестетика, поскольку одинаковое нарушение возникает и при эпидуральной, и при спинальной анестезии[57-59], хотя количество и локализация вводимого анестетика существенно различаются. Более того, лидокаин, вводимый внутривенно в дозах, создающих плазменную концентрацию, сходную с наблюдаемой в ходе эпидуральной анестезии, не влияет на терморегуляцию[60]. И, наконец, нейроаксиальное введение 2-хлоропрокаина, местного анестетика с периодом полураспада в плазме всего около 20 *с*, также нарушает терморегуляцию[61].

Пороги развития вазоконстрикции и дрожи сравнительно снижаются во время регионарной анестезии[59], предполагая нарушение центрального, а не периферического звена регуляции. Механизм, посредством которого периферическое введение местного анестетика нарушает центральную терморегуляцию, может включать нарушение афферентного температурного сигнала от ног. Ключевым фактором здесь является то, что тонические холодовые сигналы преобладают в температурной афферентации от кожи ног при температуре среды, обычной для операционной[2]. Регионарная анестезия прерывает поступление от блокированного региона всей температурной афферентной информации, которая является преимущественно «холодовой». Поэтому мозг может интерпретировать снижение объема поступающей «холодовой» информации, как относительное потепление ног. Это, по-видимому, неосознанный процесс, поскольку осознаваемая температура не увеличивается[62]. Поскольку температура кожи является важным компонентом входного сигнала системы терморегуляции, повышение температуры ног пропорционально снижает пороги вазоконстрикции и дрожи. В соответствии с этой теорией, для того, чтобы вызвать у человека вне анестезии снижение порогов холодовых реакций,

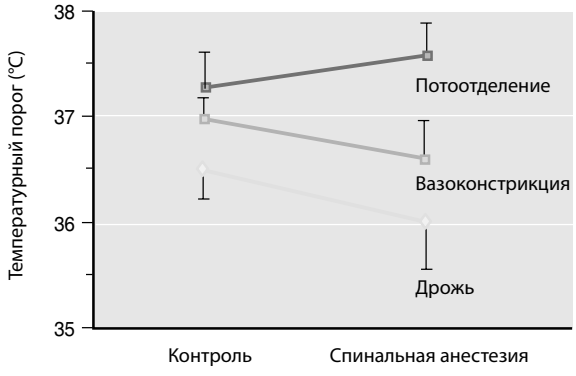


Рис. 48-10 Спинальная анестезия увеличила порог возникновения потоотделения, но снизила пороги развития вазоконстрикции и дрожи. Следовательно, межпороговый интервал существенно расширился. Температурный диапазон вазоконстрикция – дрожь, однако, остался нормальным в течение спинальной анестезии. Результаты представлены средними значениями ± стандартные отклонения. *(Из Kurz A, Sessler DI, Schroeder M, Kurz M:Thermoregulatory response thresholds during spinal anesthesia. Anesth Analg 77:721-726, 1993.)*

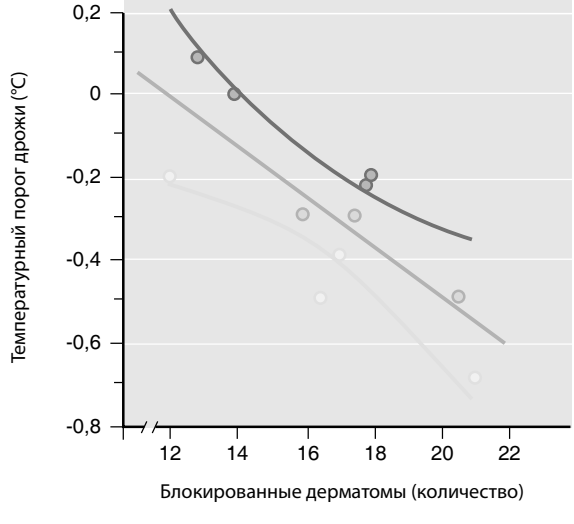


Рис. 48-11 Количество блокированных дерматомов (крестцовые сегменты = 5; поясничные сегменты = 5, грудные сегменты =12) в сравнении со снижением порога развития дрожи (разница между контрольным и спинальным пороговыми уровнями развития дрожи). Порог развития дрожи снижался больше при обширных спинальных блоках, чем при менее обширных (Δ порогов = 0,74 – 0,06 [блокированных дерматомов]; $r^2 = 0,58$; $p \leq 0,06$). Изогнутые линии показывают 95% доверительный интервал для наклонной. *(Из Leslie K, Sessler DI: Reduction in the shivering threshold is proportional to spinal block height. Anesthesiology 84:1327-1331, 1996.)*

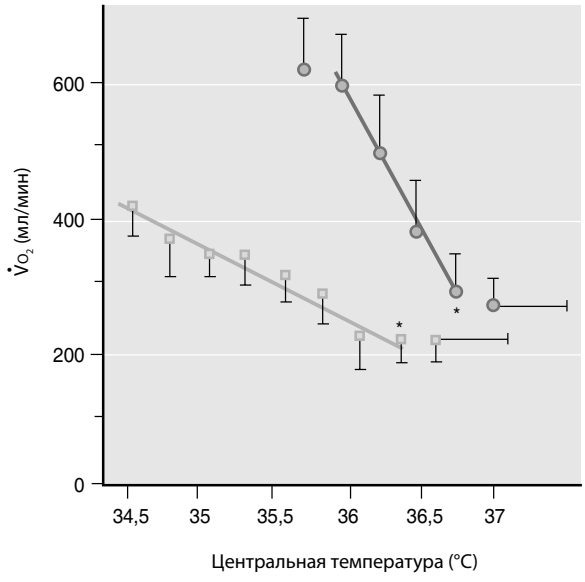


Рис. 48-12 Системное потребление кислорода без (*маркеры – круги*) и с (*маркеры – квадраты*) эпидуральной анестезией. Горизонтальные отрезки стандартных отклонений показывают вариабельность пороговых значений среди добровольцев; хотя отрезки погрешности показаны только один раз в каждой серии, та же вариабельность температуры применима к каждой точке данных. Наклоны кривой отношений потребление кислорода – центральная температура (*сплошные линии*) определялись линейной регрессией. Уровни наклона показывают скорость нарастания дрожания на фоне и без эпидуральной анестезии. Скорость нарастания уменьшилась в 3,7 раза, с 412 *мл/мин/°C* (r^2=0,99) до 112 *мл/мин/°C* (r^2=0,96). *(Из Kim J-S, Ikeda T, Sessler D, et al: Epidural anesthesia reduces the gain and maximum intensity of shivering.Anesthesiology 88:851-857, 1998.)*

сходное с тем, которое наблюдаются при региональной анестезии, необходима температура кожи ног примерно 38°*C*[63]. Более того, снижение порогов реакции пропорционально количеству заблокированных сегментов спинного мозга (Рис. 48-11)[64]. Бóльшая* проводниковая анестезия может, таким образом, понизить пороги вазоконстрикции и дрожи, вызывая аномальное повышение *кажущейся* (в противоположность истинной) температуры ног. Однако это объяснение остается умозрительным.

Поскольку нейроаксиальная анестезия предотвращает появление вазоконстрикции и дрожи в блокированных регионах, неудивительно, что эпидуральная анестезия снижает максимальную интенсивности дрожи. Однако эпидуральная анестезия также снижает коэффициент нарастания интенсивности дрожи, что предполагает, что система регуляции неспособна компенсировать нижнюю параплегию (Рис. 48-12)[26]. Таким образом, во время регионарной анестезии даже активированные терморегуляторные защитные реакции менее эффективны, чем обычно.

Нейроаксиальная анестезия зачастую дополняется применением седативных и аналгетических средств, также нарушающих терморегуляцию[20,21,27].

Подобное угнетение может быть значительным, при сочетании с присущим регионарной анестезии нарушением терморегуляции, и прочими факторами, такими как возраст или предшествующие заболевания.

Интересно, что центральная гипотермия в течение региональной анестезии может не вызывать ощущения холода[57,65]. Причина в том, что температурное восприятие (поведенческая регуляция) в большей степени определяется температурой кожи, нежели температурой ядра. Во время регионарной анестезии центральная гипотермия сопровождается реальным повышением кожной температуры. Результатом является ощущение сохраняющегося или увеличивающегося тепла, сопровождаемое активацией вегетативных терморегуляционных реакций, включая дрожь (Рис. 48-13)[57,65].

Вместе взятые, эти данные свидетельствуют о том, что нейроаксиальная анестезия угнетает многие аспекты терморегуляции. Пороги вазоконстрикции и дрожи снижаются под действием регионарной анестезии[57-59,63,64] и еще более снижаются под влиянием адъювантных препаратов[21,36] и при пожилом возрасте[10]. Даже после активации коэффициент прироста и максимум интенсивности дрожи достигают только половины от нормальных значений. И, наконец, нарушена поведенческая терморегуляция[65]. В результате во время регионарной анестезии холодовые защитные реакции запускаются при температуре ниже нормальной, запущенные защитные механизмы менее эффективны, и пациенты часто не осознают наличие гипотермии. Из-за того, что мониторинг центральной температуры во время регионарной анестезии остается редкостью, значительно выраженная гипотермия у этих пациентов часто проходит незамеченной[66].

Тепловой баланс

Гипотермия, развившаяся в ходе регионарной анестезии, может быть почти столь же выраженной, как при общей анестезии[67]. Центральная температура обычно снижается на 0,5-1,0°*C* вскоре после индукции анестезии. Однако вазодилатация, индуцированная регионарной анестезией, лишь немного повышает потери тепла через кожу. Более того, метаболический термогенез сохраняется постоянным или увеличивается из-за развития дрожательного термогенеза. Это быстрое снижение центральной температуры, подобное тому, что наблюдается после индукции общей анестезии, также является результатом внутреннего перераспределения тепла от ядра к периферии[68]. Как и при общей анестезии[69,70], гипотермия перераспределения при региональной анестезии может быть минимизирована согреванием кожи перед индукцией[71].

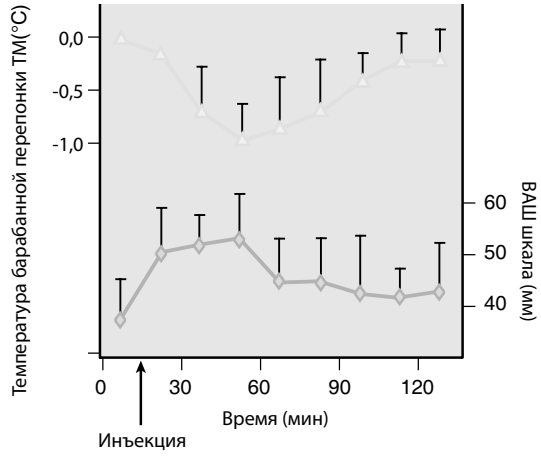


Рис. 48-13 Индукция эпидуральной анестезии по прошествии 15 *мин* снизила центральную температуру и увеличила ощущение температурного комфорта, определяемое по 100 *мм* визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Интересно, однако, что максимальный температурный комфорт совпал с *минимальной* центральной температурой. Результаты представлены как средние величины ± стандартными отклонениями. *(С изменениями, из Sessler DI, Ponte J: Shivering during epidural anesthesia. Anesthesiology 72:816-821, 1990.)*

* По распространенности *(Прим. ред. пер.)*

Последующая гипотермия развивается просто от потери тепла, превосходящей метаболическую теплопродукцию. Однако, в отличие от общей анестезии, центральная температура необязательно формирует плато после нескольких часов операции. Регионарная анестезия[58,59] вызывает не только центральное нарушение порога вазоконстрикции, но, что более важно, вазоконстрикция в нижних конечностях напрямую угнетена действием регионарного блока[72]. Поскольку ноги составляют основную массу периферического теплового компартмента, эффективное плато не может развиться без вазоконстрикции ног и обеспечивающихся этим снижения кожной теплоотдачи и консервации метаболического тепла в ядре.

Важность интраоперационной вазоконстрикции в нижних конечностях иллюстрируется на примере комбинированной региональной/общей анестезии. В соответствие с нарушением терморегуляторного ответа при изолированной регионарной анестезии[58,59], вазоконстрикция при комбинированной регионарной/общей анестезии запускается при температуре примерно на 1°*C* ниже, чем при изолированной общей анестезии. Более того, будучи инициированной, вазоконстрикция вызывает установление плато центральной температуры при изолированной общей анестезии, но не при комбинированной регионарной/общей анестезии. В результате температура ядра при комбинированной регионарной/общей анестезии продолжает снижаться в течение всей операции[73]. Следовательно, мониторинг центральной температуры и управление теплообменом особенно важны у пациентов, которым проводится одновременно регионарная и общая анестезия.

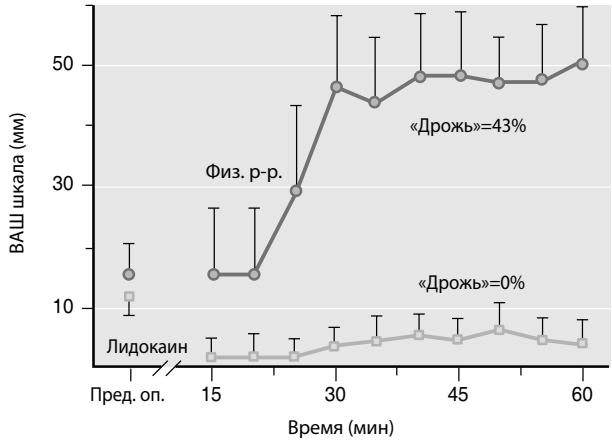


Рис. 48-14 Визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ) у пациентов с нормальной температурой тела, получавших внутрисуставные инъекции лидокаина или физиологического раствора после операции на коленном суставе. Боль оценивалась в послеоперационном периоде исследователем вслепую в различных группах. Нулевая отметка времени указывает на прекращение анестезии. Данные представлены как средние данные ± стандартные отклонения. Пациенты, получавшие местное обезболивание лидокаином испытывали существенно меньше болевых ощущений, чем те, которые получали физиологический раствор; все показатели по прошествии 10 *мин* значимо отличались между двумя группами. Дрожеподобный тремор наблюдался у 43%, получавших физиологический раствор, против 0% из группы, получавших лидокаин, показывая, таким образом, что тремор связан с болью. *(Из Horn E-P,Schroeder F, Wilhelm S, et al: Postoperative pain facilitates nonthermoregulatory tremor. Anesthesiology 91:979-984, 1999.)*

Дрожь

Дрожеподобному тремору у добровольцев, которым проводилась нейроаксиальная анестезия, всегда предшествовало развитие центральной гипотермии и вазоконстрикции (выше уровня блока)[57]. Кроме того, электромиографическое исследование свидетельствует, что тремор имеет 4-8 циклов в *мин* «нарастания-затухания», что характеризуется как нормальная дрожь[61]. Таким образом, этот тремор, по-видимому, является нормальной терморегуляторной дрожью, которая запускается, когда перераспределение снижает центральную температуру.

Спинальные терморецепторы были обнаружены у всех исследованных млекопитающих и птиц. Экспериментальная стимуляция этих рецепторов достоверно вызывает развитие дрожи у животных. Стимуляция этих предполагаемых рецепторов у людей эпидуральным введением анестетика может, теоретически, инициировать терморегуляторные ответы, включая дрожь. Однако эпидуральное введение большого количества ледяного физиологического раствора не вызывает развития дрожи у добровольцев[74]. Кроме того, частота развития дрожи сравнима у добровольцев[57] и у пациентов[75], которым вводился эпидурально теплый или холодный анестетик. Эти данные свидетельствуют о том, что температура вводимого местного анестетика не влияет на частоту возникновения дрожи при проведении обширной проводниковой анестезии.

Риск развития дрожи в ходе нейроаксиальной анестезии заметно уменьшается строгим поддержанием нормотермии[57]. Однако встречаются обособленные случаи возникновения низкоинтенсивного дрожеподобного тремора, который возникает у пациентов на фоне нормотермии и не является терморегуляторным[76]. Причина этой мышечной активности остается неизвестной, но она связана с болью[77] и может, таким образом, возникать вследствие активации симпатической нервной системы (Рис. 48-14).

Дрожь во время нейроаксиальной анестезии может иногда быть купирована согреванием участков кожи с сохраненной чувствительностью. Это усиливает температурный входной сигнал от кожи к центральной нервной системе и, таким образом, увеличивает степень переносимой центральной гипотермии. Поскольку вся поверхность кожи привносит 20% в контроль[5] терморегуляции и нижняя половина тела вкладывает 10%[63], согревание чувствительных участков кожи, вероятно, компенсирует лишь небольшие снижения центральной температуры. Те же препараты, которые эффективны для купирования посленаркозной дрожи, годны также во время регионарной анестезии; эти препараты включают меперидин (25 *мг* внутривенно [в/в] или эпидурально)[78], клонидин (75 *мг* в/в)[79], дексмедетомидин[80], кетансерин (10 *мг* в/в)[79] и сульфат магния (30 *мг/кг* в/в)[81].

Следствия умеренной интраоперационной гипотермии

Гипотермия, связанная с анестезией, вызывает потенциально тяжелые осложнения, но также и несет определенную выгоду. Таким образом, управление температурой заслуживает такого же вдумчивого анализа потенциальных рисков и пользы, как и иные терапевтические решения.

Преимущества

Существенная защита против церебральной ишемии и гипоксии у животных обеспечивается уже при гипотермии в 1-3°C[82,83]. Изначально полагалось, что защита обеспечивается линейным снижением уровня тканевого метаболизма примерно на 8% на каждый 1°C. Однако эффективность умеренной гипотермии намного превышает эффективность таких методов лечения, как изофлурановая или барбитуровая кома, которые вызывают сравнимое снижение уровня метаболизма[84]. Эти данные свидетельствуют о том, что протективное влияние гипотермии объясняется иными действиями (например, снижение высвобождения возбуждающих аминокислот)[85]. Соответственно, нет оснований ожидать линейного увеличения протективного эффекта с изменением температуры, и у животных, по-видимому, большая часть общей пользы, приносимой умеренной гипотермией, достигается в пределах первой пары градусов.

Дважды было продемонстрировано, что лечебная гипотермия улучшает исходы остановки кровообращения во внегоспитальных условиях[86,87]. Таким образом, быстрая индукция гипотермии становится рутинной процедурой после остановки кровообращения и при асфиксии новорожденных[88-90].

Потенциальная защита, предоставляемая умеренной гипотермией, столь велика, что что снижение центральной температуры (≈34°C) все чаще используется во время нейрохирургических и других вмешательств, при которых может предполагаться гипоксия тканей. Сложность заключается в том, что в настоящее время существует немного данных по исходам, обосновывающих экстраполяцию результатов, полученных на животных, в клиническую практику. Более того, еще предстоит установить целевую температуру, соответствующую лечебной гипотермии. Гипотермия при нейротравме первоначально заявлялась как лечебная, основываясь на постфактум анализе подгруппы в исследовании, которое в целом не выявило преимуществ[91]. Последующее крупное рандомизированное исследование не смогло продемонстрировать каких-либо преимуществ, как в целом, так и в подгруппах, хотя интерпретация исследования была ограничена нарушениями в протоколе инфузионной терапии у некоторых пациентов[92]. Совсем недавно была продемонстрирована польза гипотермии в нерандомизированном исследовании, в котором пациентам с травмой головного мозга и повышенным внутричерепным давлением, рефрактерным к традиционному лечению, назначалась лечебная гипотермия. Несмотря на бóльшую тяжесть состояния, чем у пациентов в группе сравнения (с низким внутричерепным давлением), у пациентов, которым проводилась гипотермия, наблюдалось улучшение конечных результатов[93].

Небольшие нерандомизированные группы позволяют предположить, что умеренная гипотермия может улучшить исходы после инсульта[94]. Опубликовано небольшое исследование возможности лечения инсульта гипотермией[95], но на данный момент крупные исследования не проводятся. Несмотря на то, что результаты первоначальных исследований самой этой возможности были воодушевляющими[95,96], последующее крупное исследование не смогло показать какого-либо улучшения исходов с помощью лечебной гипотермии у пациентов, оперируемых по поводу субарахноидального кровоизлияния[97]. Этот результат был особенно разочаровывающим, поскольку оперативное вмешательство – один из немногих моментов у людей, когда гипотермия может быть обеспечена до наступления ишемии.

Гипотермическая защита против ишемии может распространяться на другие органы. Например, умеренная гипотермия значимо снижает размер повреждения в экспериментальном остром инфаркте миокарда у свиней, размеры которых соответствовали человеческим[98], а предварительное исследование с участием пациентов было воодушевляющим[99]. Однако последующее крупное исследование у людей не смогло продемонстрировать убедительную пользу (не опубликовано).

Ограничение большинства исследований лечебной гипотермии состоит в том, что охлаждение начиналось намного позже после развития ишемического инсульта

Табл. 48-1 Основные осложнения умеренной периоперационной гипотермии у людей

Последствия	Первый автор	Год	*N*	$\Delta T_{центральная}$ (°C)	Нормотермия	Гипотермия	*P*
Инфекция хирургической раны	Kurz	1996	200	1,9	6%	19%	<**0**,01
Продолжительность госпитализации	Kurz	1996	200	1,9	12,1 ± 4,4 дней	14,7 ± 6,5 дней	<**0**,01
Продолжительность госпитализации	Frank	1997	300	1,3	8 (диапазон 5-13)	8 (5-11)	NS
Послеоперационный тропонин I	Nesher[100]	2003	60	1,0	22 ± 9 *нг/мл*	8 ± 5 *нг/мл*	
Сердечно-сосудистые осложнения	Frank	1997	300	1,3	1%	6%	<**0**,05
Поражение миокарда	Nesher[100]	2003	60	1,0	8 ± 5 *нг/мл*	22 ± 9 *нг/мл*	<**0**,01
Послеоперационная дрожь	Just[101]	1992	14	2,3	141 ± 9 *мл/мин/м*^{2}	269 ± 60 *мл/мин/м*^{2}	<**0**,001
Длительность восстановления после анестезии	Lenhardt[102]	1997	150	1,9	53 ± 36 *мин*	94 ± 65 *мин*	<**0**,001
Адренергическая активация	Frank[103]	1995	74	1,5	330 ± 30 *пг/мл*	480 ± 70 *пг/мл*	<**0**,05
Температурный дискомфорт	Kurz[104]	1995	74	2,6	50 ± 10 *мм* ВАШ	18 ± 9 *мм* ВАШ	<**0**,001
Смертность после сочетанной травмы	Gentillo[105]	1997	57	≈1,5	2/29 (7%)	12/28 (43%)	<**0**,05

Включены только проспективные, рандомизированные исследования на людях. Субъективные данные были оценены наблюдателями слепым методом в отношении групп лечения и центральной температуры. N – общее число наблюдений. ΔT центральная (°C) разница центральной температуры между наблюдаемыми группами. Различные исходы в пределах одного исследования показаны в разных строках. ВАШ – визуально аналоговая шкала 100 *мм* длины (0 *мм* – интенсивный холод, 100 *мм* – интенсивная жара). Исследования Just с колл. это одно из множества исследований, показывающих, что гипотермия провоцирует дрожь. Результаты представлены средними значениями ± стандартными отклонениями, или медианами (межквартильными диапазонами), если указано иное. НД – недостоверно. Для эффектов гипотермии в отношении периоперационной кровопотери и потребности в проведении трансфузий см. метаанализ Rajagopalan и соавторов.[106]

и что пациентам для охлаждения обычно требовалось много часов. Таким образом, остается возможным, что польза умеренной гипотермии будет выявлена в будущих исследованиях, в которых охлаждение будет начинаться раньше, и для того, чтобы охладить пациента быстрее, будут использоваться недавно разработанные системы. В Табл. 48-1 перечислены крупные исследования, в которых оценивались возможные преимущества умеренной периоперационной гипотермии.

Осложнения

При развитии умеренной гипотермии ухудшается свертываемость. Наиболее важным фактором является холодовой дефект функции тромбоцитов[107]. Интересно, что дефект функции тромбоцитов зависит не от температуры ядра, а от местной температуры. Температура раны, однако, в значительной степени определяется центральной температурой и будет отчетливо выше у пациентов с нормотермией. Возможно, так же важно прямое нарушение гипотермией функции ферментов каскада коагуляции. Это не будет выявлено во время обычного коагуляционного скрининга, поскольку исследования выполняются при 37°C. Нарушение, однако, становится явным, когда исследования выполняются при пониженной температуре[108].

Согласуясь с этими нарушениями *in vitro*, почти во всех рандомизированных исследованиях указывается на то, что умеренная гипотермия увеличивает кровопотерю при эндопротезировании тазобедренного сустава и увеличивает потребность в аллогенной трансфузии[109]. Схожим образом, почти все рандомизированные исследования сообщают об увеличении потребности в трансфузии у пациентов при гипотермии. Мета-анализ показывает, что и кровопотеря, и потребность в гемотранфузии значимо увеличиваются при гипотермии[106]. Эффективность лечения является существенной, поскольку всего один 1°C центральной гипотермии увеличивает и то, и другое примерно на 20%.

Инфекции хирургических ран относятся к наиболее частым серьезным осложнениям анестезии и операции и, возможно, является причиной большего количества неблагоприятных исходов, чем все другие осложнения анестезии, вместе взятые[110]. Гипотермия может вносить вклад в развитие хирургической инфекции как путем непосредственного ослабления иммунитета[111], так и вызывая терморегуляторную вазоконстрикцию, которая, в свою очередь, снижает доставку кислорода к ранам[112]. Хорошо известно, что лихорадка является защитной функцией и что течение инфекции усугубляется, когда препятствуют естественному возникновению лихорадки[113]. Схожим образом, у морских свинок умеренная гипотермия, поддерживаемая только во время анестезии, ухудшает последующую сопротивляемость к инфекциям кожи, вызванным Escherichia coli и StaphyloCoCcus aureus.

Как и можно было ожидать на основании этих данных *in vitro* и данных экспериментов на животных, проспективные, рандомизированные клинические исследования показали, что умеренная интраоперационная гипотермия втрое повышает частоту возникновения хирургической раневой инфекции у пациентов, оперированных на толстом кишечнике.

Более того, гипотермия замедляет заживление ран и увеличивает длительность госпитализации на 20% даже у пациентов без инфекционных осложнений. Последовательно плохому заживлению ран у тех пациентов, у кого во время оперативного вмешательства позволили развиться гипотермии, выделение азота с мочой оставалось повышенным в течение нескольких дней после операции.

Послеоперационная гипотермия значительно ухудшает температурный комфорт; у пациентов, температура тела которых к началу пробуждения была снижена на несколько градусов, это ощущение* сохраняется в течение нескольких часов после пробуждения (Рис. 48-15)[104]. Пациенты, опрошенные спустя годы после операции, часто определяли чувство холода в раннем послеоперационном периоде, как худшую часть госпитализации, иногда оценивая его хуже, чем послеоперационную боль. Послеоперационный температурный дискомфорт также является физиологическим стрессорным фактором, поскольку вызывает повышение артериального давления, частоты сердечных сокращений и плазменной концентрации катехоламинов[103]. Эти факторы, по-видимому, вносят вклад в формирование, возможно, наиболее важного из последствий умеренной периоперационной гипотермии: трехкратного увеличения частоты сердечно-сосудистых осложнений. При условии, что ишемия миокарда находится в ряду причин периоперационной внезапной сердечной смерти, результаты этого проспективного рандомизированного исследования должны быть восприняты предельно серьезно. Периоперационная гипотермия значимо снижает метаболизм лекарств. (Дальнейшую информацию см. в Гл. 26 и 29.) В Табл. 48-2 перечислены крупные исследования, в которых оценивались осложнения, вызванные умеренной периоперационной гипотермией.

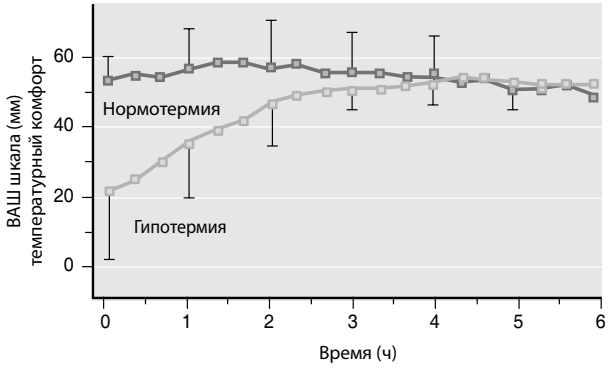


Рис. 48-15 Пациенты, имевшие на момент пробуждения гипотермию около 2°C, сообщали о неприятном ощущении холода, и это чувство сохранялось более 2 *ч*. Среди согреваемых пациентов лишь у немногих возникала дрожь на любом этапе восстановительного периода. Напротив, большинство пациентов с гипотермией демонстрировали развитие тремора 2 или 3 степени в течение первого часа. К концу первого часа наблюдения, однако, дрожь возникала редко, даже у пациентов с гипотермией. Отрезки погрешности показывают стандартные отклонения. Тепловой комфорт отображается по 100 *мм* визуально аналоговой шкале, где 0 *мм* – наихудшее возможное чувство холода, 50 *мм* – нейтральное ощущение, 100 *мм* – чрезмерный жар. *(Из Kurz A, Sessler DI, Narzt E, et al: Postoperative hemodynamic and thermoregulatory consequences of intraoperative core hypothermia. J Clin Anesth 7:359-366,1995.)*

Посленаркозная дрожь

Частота развития послеоперационного дрожеподобного тремора составляет около 40%, но в настоящее время представляется меньшей, так как у большего числа пациента поддерживается нормотермия и опиоиды применяются более часто и в больших дозировках, чем в прошлом.

Дрожь – потенциально серьезное осложнение, которое повышает потребление кислорода приблизи-

* Дискомфорта *(Прим. пер.)*

Табл. 48-2 Потенциальные положительные клинические эффекты гипотермии

Эффекты	Первый автор	год	*N*	ΔТ центральная (°C)	нормотермия	гипотермия	*P*
Смертность после черепно-мозговой травмы	Clifton[92]	2001	392	4,2	27%	28%	NS
Благоприятные исходы по шкале ком Глазго после 3 месяцев от ЧМТ	Shiozaki[114]	2001	91	4	59%	47%	NS
Исходы по шкале ком Глазго спустя 12 месяцев от ЧМТ (1-3/4-5)	Marion[91]	1997	81	≈4	62%/38%	39%/61%	NS
Благоприятные неврологические исходы остановки сердца	Bernard[86]	2002	77	≈4	26%	49%	0,01
Неврологические исходы спустя 6 месяцев от остановки сердца (хорошее восстановление или умеренный дефицит)	Hypothermia Group[87]	2002	273	≈4,5	55%	39%	0,009
Смертность за 6 месяцев	Hypothermia Group[87]	2002	273	≈4,5	55%	41%	0,02
Неврологические исходы неонатальной гипоксии (смерть, умеренный или тяжелый дефицит)	Gluckman[88]	2005	218	≈2	66%	59%	0,1
Неврологические исходы неонатальной гипоксии (смерть, умеренный или тяжелый дефицит)	Shankaran[89]	2005	208	3,8	62%	44%	0,01
Хорошие неврологические исходы после транскраниальной хирургии аневризм	Todd[97]	2005	1001	3,5	63	66	NS

Включены только проспективные, рандомизированные исследования на людях. Субъективные данные были оценены наблюдателями слепым методом в отношении групп лечения и центральной температуры. N – количество наблюдений. ΔТ центральная (°C) – разница центральной температуры между наблюдаемыми группами. Различные исходы в пределах одного исследования показаны в разных строках. Результаты представлены средними значениями со стандартными отклонениями, или медианами (межквартильными диапазонами), если не указано иное. НД – недостоверно. Для получения дополнительных сведений об эффектах умеренной гипотермии при неонатальной асфиксии см. метаанализ Jakobs и соавторов[115] (Кохрановское Сотрудничество)[115]

тельно на 100%, пропорционально интраоперационным потерям тепла[116]. Интересно, однако, что ишемия слабо коррелирует с дрожью, предполагая, тем самым, что повышение уровня метаболизма не является основной причиной этого осложнения. Вдобавок к повышению внутриглазного и внутричерепного давления, послеоперационная дрожь, возможно, усиливает боль в области раны, натягивая разрезы. Наиболее важные факторы, определяющие риск развития дрожи, – это молодой возраст и низкая центральная температура[117].

К сожалению, этиология посленаркозного дрожеподобного тремора неясна. Определенно, по большей части, послеоперационный тремор – это просто нормальная дрожь. Уже в 1972 г. исследователи определили существование по крайней мере двух различных паттернов тремора[118]. Это субъективное наблюдение было в дальнейшем подтверждено исследованием, в котором использовалась электромиография, для того, чтобы продемонстрировать, что послеоперационный тремор имеет 1) тонический паттерн, походящий на нормальную дрожь, обычно с циклическим компонентом 4-8 циклов нарастания-затухания в *мин*, и 2) фазный, 5-7 *Гц* импульсный паттерн, похожий на патологический клонус[119]. Клонический паттерн согласовывается с предшествующими наблюдениями, что патологические спинномозговые реакции, включающие клонусы, нистагм и усиленные глубокие сухожильные рефлексы, часто встречались во время пробуждения после общей анестезии[120]. Этот комбинированный тонический и клонический паттерн является терморегуляторным, т.е. ему всегда предшествует центральная гипотермия и вазоконстрикция артериовенозных шунтов[121]. Тонический паттерн, следовательно, демонстрирующий 4-8 циклов нарастания-затухания в 1 *мин* – паттерн нормальной дрожи[16], является, по-видимому, простой терморегуляторной реакцией на интраоперационную гипотермию. Напротив, клонический паттерн не является нормальным компонентом терморегуляторной дрожи и представляется характерным для пробуждения после летучих анестетиков. Хотя точная этиология этого паттерна тремора остается неизвестной, он может возникать вследствие индуцированного анестетиком растормаживания нормальной нисходящей регуляции спинальных рефлексов. Однако более ранние данные о хирургических пациентах противоречат простому заключению исследования на добровольцах[121] о том, что весь послеоперационный тремор является терморегуляторным. Вместо этого, по-видимому, существует обособленная частота возникновения нетерморегуляторного тремора у пациентов с нормальной температурой тела после операции[122]; подобный нетерморегуляторный тремор наблюдался у женщин во время родов[76]. Этиология этого тремора, как и то, почему добровольцы и пациенты реагируют по-разному, остается неизвестным, однако ключевым фактором представляется боль от хирургического вмешательства[77].

Посленаркозная дрожь может быть купирована согреванием поверхности кожи, поскольку система регуляции более толерантна к снижению центральной температуры, когда тепловая афферентная импульсация от кожи усиливается. Однако вклад поверхности кожи в контроль дрожи всего лишь 20%[5], и доступные устройства согревания поверхности кожи позволяют повысить ее среднюю температуру только на несколько градусов[123]. Следовательно, согревание кожи лишь в небольшой степени компенсирует центральную гипотермию, и его эффективность, как правило, не подтвердится у большинства пациентов с центральной температурой существенно ниже 35°C[124].

Постнаркозная дрожь может так же быть купирована применением различных лекарственных средств, включая клонидин (75 *мкг* в/в)[79], кетансерин (10 *мг* в/в)[79], трамадол[125], физостигмин (0,04 *мг/кг*, в/в)[126], нефопам (0,15 *мг/кг*)[127], дексмедетомидин, магния сульфат (30 *мг/кг* в/в)[81]. Специфические механизмы, посредством которых кетансерин, трамадол, физиостигмин и магния сульфат купируют дрожь,

остаются неизвестными. Также остается неизвестным, как клонидин прекращает дрожь, но клонидин[32] и дексмедетомидин[22] сопоставимо снижают пороги возникновения вазоконстрикции и дрожи, что предполагает их действие скорее на центральную терморегуляцию, чем на периферический механизм купирования дрожи. Послеоперационная дрожь была рассмотрена детально[128], и возможности ее лечения явились предметом систематизированного обзора[129].

Альфентанил, чистый агонист μ-опиатных рецепторов, существенно ухудшает терморегуляцию[21]. Однако меперидин значительно более эффективен в лечении дрожи, чем эквианалгетические дозы других μ-агонистов[130]. Клинически эта эффективность проявляется как снижение порога развития дрожи, которое вдвое более выражено, чем снижение порога развития вазоконстрикции[27], и не сопровождается снижением коэффициента нарастания и максимальной интенсивности дрожи[46]. Эффективность меперидина в отношении купирования дрожи, по крайней мере частично, блокируется назначением умеренных доз налоксона (0,5 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*), и полностью исчезает при назначении чрезмерных дозировок (5 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*)[131]. Эти данные говорят о том, что активность этого лекарственного средства частично опосредуется не μ-опиатными рецепторами. Меперидин обладает значительной к-опиатной активностью[132], а также имеет центральную антихолинергическую активность. Однако ни один из этих механизмов, по всей видимости, не опосредует особенное действие меперидина, направленное против дрожи.

Периоперационное управление температурой

Интраоперационная терморегуляторная вазоконстрикция, будучи активирована, обладает заметной эффективностью для предотвращения дальнейшей гипотермии[39,45].

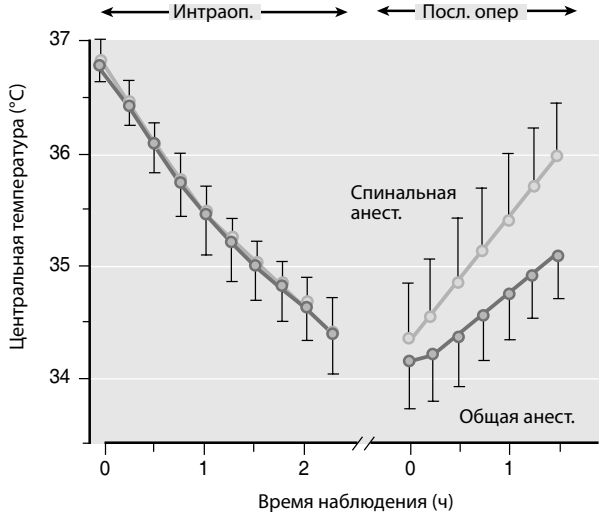


Рис. 48-16 Интраоперационная и послеоперационная центральная температура у пациентов в группах общей анестезии (n=20) и спинномозговой анестезии (n=20). Все пациенты были согреты принудительным обдувом в послеоперационном периоде. Центральная температура значимо не отличалась во время операции, но повышалась значимо быстрее в послеоперационном периоде у пациентов, которым проводилась спинальная анестезия (1,2±0,1°C/ч против 0,7±0,2°C/ч, средние величины ± стандартные отклонения). *(Из Szmuk P,Ezri T, Sessler DI, et al: Spinal anesthesia only minimally increases the efficacy of postoperative forced-air rewarming. Anesthesiology 87:1050-1054, 1997.)*

Тем не менее, большинство пациентов являются пойкилотермными в течение хирургического вмешательства, поскольку у них не развивается гипотермии, достаточной для запуска терморегуляторных ответов[20,21,23,24]. Поэтому, интраоперационная гипотермия может быть минимизирована любым способом, ограничивающим потери тепла с поверхности кожи в окружающую среду, такие как потери, обусловленные низкой температурой в операционной, испарением из операционной раны, кондуктивным охлаждением, вызванным внутривенным введением холодных растворов. Однако эффективность различных подходов очень сильно различается.

Средняя температура тела будет снижаться, когда теплоотдача в окружающую среду превышает теплопродукцию. Продукция тепла во время анестезии составляет примерно 0,8 *ккал/кг/ч*. Поскольку собственное тепло человеческого тела составляет примерно 0,83 *ккал/кг*[133], температура тела снижается примерно на 1°*C/ч*, когда теплоотдача в окружающую среду превышает теплопродукцию в 2 раза. В норме, 90% метаболического тепла отдается через поверхность кожи. Во время анестезии, тепло дополнительно теряется непосредственно с поверхности ран и при внутривенном введении холодных растворов.

Влияние сосудистого тонуса на перенос тепла

Терморегуляторная вазодилатация вызывает начальное перераспределение тепла тела[55] от ядра к периферии, аналогично, возобновление вазоконстрикции у пациентов, достигающих достаточного уровня гипотермии, вызывает развитие плато центральной температуры.[45] Таким образом, очевидно, что сосудистый тонус влияет на перенос тепла между тепловыми компартментами. В дополнение к терморегуляторному статусу аретриовенозных шунтов, тонус артериол непосредственно модулируется самими анестетиками[52]. Оба фактора потенциально влияют на скорость, с которой приложенное на периферии тепло распространяется к центральному тепловому компартменту.

Терморегуляторная вазоконстрикция слегка затрудняет индукцию лечебной гипотермии в ходе нейрохирургических вмешательств[134]. Однако тонус артериовенозных шунтов мало влияет на интраоперационное охлаждение[135] или согревание[136]. Интраоперационная вазоконстрикция, таким образом, лишь немного затрудняет перенос к ядру эффекта согревания или охлаждения кожи. Незначительный клинический эффект, предположительно, является следствием того, что интраоперационной терморегуляторной вазоконстрикции противодействует периферическая вазодилатация, вызванная непосредственным действием анестетика.

Однако в период восстановления после анестезии ситуация значительно отличается. Исчезновение вызванной анестетиком вазодилатации[52,137] оставляет терморегуляторную вазоконстрикцию без противодействия. Как и следовало ожидать, вазоконстрикция становится важным фактором и существенно затрудняет перенос приложенного к периферии тепла к центральному тепловому компартменту. Пациенты с остаточным спинальным блоком, таким образом, согреваются значительно быстрее пациентов, восстанавливающихся после изолированной общей анестезии (Рис. 48-16)[138]. Исследования теплового баланса показывают, что согревание ядра замедлено, поскольку

вазоконстрикция удерживает в периферических тканях до 30 *ккал*[139].

Кроме того, проще поддерживать интраоперационную нормотермию (когда у большинства пациентов есть вазодилатация), чем согревать пациентов после операции (когда практически у всех пациентов с гипотермией есть вазоконстрикция). Помимо большей эффективности, интраоперационное согревание более рационально, чем послеоперационное лечение гипотермии, поскольку предотвращает осложнения, возникающие из-за гипотермии[109]. Тем не менее пациентов, у которых гипотермия в ходе операции неизбежна, следует активно согревать в послеоперационном периоде, чтобы увеличить тепловой комфорт, уменьшить дрожь и ускорить согревание.

Предотвращение гипотермии перераспределения

Начальное снижение центральной температуры тела на 0,5-1,5°*C* трудно предотвратить, поскольку оно является результатом перераспределения тепла от центрального теплового компартмента к более холодным периферическим тканям[55]. Следовательно, поверхностное согревание обычно не способно предотвратить гипотермию в течение первого часа анестезии[56]. Отсутствие эффективности в этот период является как результатом того, что поток тепла от центра к периферии массивный, так и того, что перенос приложенного извне тепла от кожи к ядру требует примерно часа, даже у пациента с вазодилатацией.

Хотя перераспределение тепла трудно поддается лечению[56], его можно предотвратить. Перераспределение возникает, когда вазодилатация, вызванная анестетиком, позволяет теплу перемещаться к периферии по градиенту температуры. Согревание поверхности кожи до индукции анестезии не влияет существенно на центральную температуру (которая остается хорошо регулируемой), но увеличивает количество тепла в организме. Прирост происходит большей частью в ногах – наиболее важной части периферического теплового компартмента. Когда температура периферических тканей достаточно повышена, последующее угнетение нормальной тонической терморегуляторной вазоконстрикции приводит к незначительной гипотермии перераспределения, поскольку тепло может перемещаться только по градиенту температур (Рис. 48-17)[69,70]. Хотя через поверхность кожи нужно передать существенное количество тепла, активное предварительное согревание всего лишь в течение 30 *мин*, вероятно, предотвращает значительное перераспределение тепла[140].

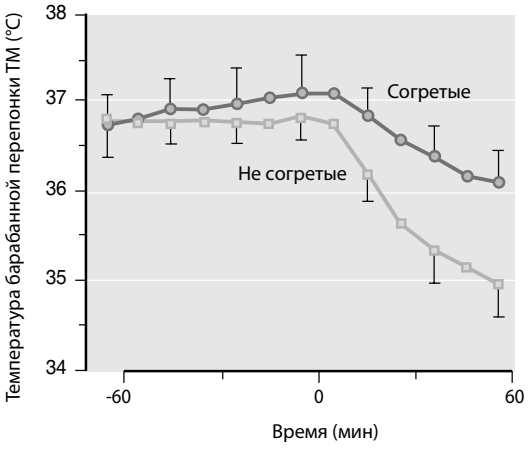


Рис. 48-17 В течение преиндукционного периода (-120 – 0 *мин* до операции) добровольцы активно согревались или пассивно охлаждались (не согревались). На момент индукции анестезии (время = 0 *мин*) активное согревание было прекращено, и добровольцы подвергались воздействию окружающей среды. Начальные значения температуры барабанной перепонки (ТМ) были схожими при каждом типе преиндукционного лечения. В течение 60 *мин* после индукции анестезии центральная температура снизилась меньше в группе добровольцев, которых согревали (ΔT=-1,1±0,3°C) чем у тех же добровольцев, которых не грели (ΔT=-1,9±0,3°C). Данные представлены как средние значения ± стандартные отклонения. *(Из Hynson JM, Sessler DI, Moayeri A,et al: The effects of pre-induction warming on temperature and blood pressure during propofol/nitrous oxide anesthesia. Anesthesiology 79:219-228, 1993.)*

Феномен «afterdrop»*, связанный с прекращением искусственного кровообращения – такой тип гипотермии перераспределения, который возникает, как следствие значительного центрально-периферического градиента температуры тканей. Как и следовало ожидать, эффект более впечатляющий после ИК при 17°*C*[141], чем при 27-31°*C*[142]. Согревание кожи во время и после ИК уменьшает отсроченное падение центральной температуры на 60%. Однако данные теплового баланса показывают, что это уменьшение является преимущественно результатом того, что согревание кожи предотвращает типичное снижение количества тепла в организме после прекращения ИК, а не результатом уменьшения перераспределения[143].

Согревание и увлажнение дыхательных путей

Простые термодинамические расчеты показывают, что менее 10% метаболического тепла теряются через респираторный тракт. Потери являются следствием как согревания, так и увлажнения вдыхаемого газа, но на увлажнение тратится 2/3 тепла[50]. Поскольку с дыханием теряется немного тепла, даже активное согревание и увлажнение дыхательных путей минимально влияет на центральную температуру[56].

Поскольку потеря тепла с дыханием остается примерно постоянной в течение анестезии, доля тепла, теряемого через дыхательные пути, резко снижается при больших операциях, при которых существенная потеря тепла происходит посредством испарения с поверхности операционных ран[51]. Следовательно, согревание и увлажнение дыхательных путей у пациентов, наиболее нуждающихся в эффективном согревании, еще менее эффективно, чем обычно.

Внутривенная инфузия

Пациентов невозможно согреть введением теплых растворов, так как температура растворов не может (значимо) превышать температуру тела. С другой стороны, потеря тепла от внутривенного введения холодных жидкостей становится значительной, когда вводится большое количество кристаллоидных растворов или крови. Одна доза охлажденной крови или 1 *л* кристаллоидных растворов, вводимых при комнатной температуре снижают среднюю температуру тела примерно на 0,25°*C* каждый. (Кровь вдвое холоднее, но вдвое меньше по объему). Подогрева-

* Отсроченное падение температуры *(Прим. ред. пер.)*

тели жидкости минимизируют эти потери и должны использоваться, когда вводятся большие объемы инфузионных растворов или крови. В более мелких случаях, однако, их вклад незначителен.

В рутинной практике среди доступных подогревателей жидкости нет клинически значимых различий. Хотя большинство нагревателей позволяют жидкости остывать в трубках между нагревательным элементом и пациентом, это охлаждение не имеет существенных последствий у взрослых: при высоком потоке – охлаждение небольшое, а при низком потоке количество вводимой жидкости незначительно[144]. Специальные высокообъемные системы с мощными нагревателями и низким сопротивлением потоку облегчают лечение пострадавших при травме и полезны в других случаях, когда необходимо быстро ввести большое количество жидкости.

Согревание кожи

Температура воздуха в операционной является наиболее критическим фактором, влияющим на теплоотдачу, поскольку определяет скорость, с которой метаболическое тепло теряется путем излучения и конвекции с кожи и испаряется изнутри операционных ран. Следовательно, повышение комнатной температуры – один из способов минимизировать теплоотдачу. Однако для поддержания нормотермии у пациентов при всех операциях, кроме самых малых, обычно требуется температура, превышающая 23°*C*[145]; большинство персонала, работающего в операционной, находят такую температуру некомфортно жаркой. Младенцам для поддержания нормотермии требуется температура окружения выше 26°*C*. Такие значения температуры достаточно высоки, чтобы нарушить работу персонала в операционной и ухудшить их внимание.

Наиболее легкий способ снизить теплоотдачу кожи – применить пассивную изоляцию поверхности кожи. Изолирующие материалы, доступные в любой операционной, включают ватные одеяла, операционное белье, пластиковые листы и отражательные композиты («космические одеяла»). Один слой снижает теплоотдачу примерно на 30%, и нет клинической разницы между типами изоляции. Снижение потери тепла от использования всех широко используемых пассивных изолирующих материалов сравнимо, поскольку наибольшую часть изоляции обеспечивает слой неподвижного воздуха, запертый под покрытием. В результате добавление дополнительного слоя изоляции лишь немного уменьшает потерю тепла. Например, одно хлопчатое одеяло снижает потерю тепла примерно на 30%, но три хлопчатых одеяла снижают потерю тепла только на 50%. Более того, согревание хлопчатых одеял приносит мало пользы, и польза эта кратковременная[146]. Эти данные показывают, что простого добавления дополнительных слоев пассивной изоляции или согревания изоляции перед использованием будет, как правило, недостаточно пациентам, у которых гипотермия развилась под одним слоем изоляции.

Потери тепла кожей пропорциональны площади поверхности тела.[147] (Широко распространенное мнение, что большая часть метаболического тепла теряется через область головы для взрослых, ошибочно. Потери с области головы могут быть значительны у младенцев[148], но потери эти высоки преимущественно потому, что голова представляет бóльшую часть общей площади поверхности тела). Следовательно, площадь укрытой кожи более важна, чем то, какие именно области изолированы. Не имеет смысла, к примеру, накрывать голову и оставлять руки открытыми, поскольку руки обладают большей площадью, чем голова, и отвечают за бóльшую теплоотдачу. Одной пассивной изоляции редко бывает достаточно для поддержания нормотермии у пациентов при больших операциях, в этих случаях потребуется активное согревание. Поскольку 90% метаболического тепла теряется через поверхность кожи, только согревание кожи передаст достаточное количество тепла для предотвращения гипотермии. Следовательно, для интраоперационного применения требуют рассмотрения две крупные системы – с циркулирующей водой и нагнетаемым воздухом.

Исследования последовательно сообщают, что матрасы с циркулирующей водой почти неэффективны[149]. По-видимому, они не способны поддерживать нормотермию, поскольку немного тепла отдается от задней поверхности тела к 5 *см* пенистой изоляции, покрывающей большинство операционных столов. Более того, сочетание тепла и сниженной локальной перфузии (возникающей вследствие снижения капиллярного кровотока под действием веса больного) повышает склонность к формированию некроза, обусловленных действием давления и тепла («ожогов»). Такое повреждение тканей возникает, даже если температура воды не превышает 40°*C*[150]. Циркулирующая вода более эффективна – и более безопасна – при расположении *над* пациентами, а не *под* ними, и в этом положении способна почти полностью устранить потерю метаболического тепла. При устранении теплоотдачи через кожу метаболическая теплопродукция будет повышать среднюю температуру тела примерно на 1°*C*/*ч*. Недавно разработанная «одежда» с циркулирующей водой* передает значительное количество тепла посредством увеличения площади согреваемой поверхности или использования материалов, облегчающих проведение тепла[151,152].

Наиболее распространенная система для согревания пациента в ходе анестезии это принудительный обдув. Лучшие системы воздушного согревания полностью устраняют потерю тепла с поверхности кожи[123]. Воздушное согревание обычно поддерживает нормотермию даже во время самых больших операций[56] и превосходит водяные матрасы[153]. Оно также в высшей степени безопасно, сообщения о травмах при надлежащем использовании, почти отсутствуют.

Индукция умеренной лечебной гипотермии

Свидетельства, поддерживающие применение лечебной гипотермии по показаниям иным, нежели внегоспитальная остановка кровообращения и асфиксия новорожденных, остаются малочисленными. Тем не менее гипотермия время от времени используется в нейрохирургии или при остром инфаркте миокарда. Обычно целевые значения центральной температуры составляют 32-34°*C*, и считается, что быстрое достижение целевой температуры является важным.

Пассивное охлаждение является слишком медленным для индукции лечебной гипотермии. Погружение в холодную воду является наиболее быстрым неинвазивным методом активного охлаждения пациентов. Однако погружение трудно осуществимо в клинических условиях и представляет существенную опасность поражения элек-

* Элементы систем с циркулирующей теплой водой, напоминающие предметы одежды для оперируемых пациентов *(Прим. пер.)*

трическим током. Введение охлажденных инфузионных растворов также эффективно и снижает среднюю температуру тела на 0,5°C/л[154]. Однако этот метод может быть неприменим у нейрохирургических пациентов, которым необходимо ограничение инфузии.

Принудительное воздушное охлаждение – легко осуществимый, но относительно медленный способ, поскольку для охлаждения нейрохирургических больных до 33°C требуется примерно 2,5 ч[134]. Обычные водяные матрасы едва ли эффективны, поскольку с матрасом контактирует относительно небольшая площадь кожи, и собственный вес пациента уменьшает количество переносимого с кровью тепла к спине. Более новые системы циркуляции воды включают похожие на одежду чехлы или «энергообменные подушки», покрывающие гораздо большую поверхность кожи и передающие большое количество тепла, они являются достаточно эффективными[155].

Наилучшим способом индукции лечебной гипотермии, пожалуй, является внутрисосудистое охлаждение. Эти системы состоят из катетера-теплообменника, обычно вводимого в нижнюю полую вену через бедренную вену* и сервоконтроллера. Они могут снижать центральную температуру со скоростью до 4°C/ч (Рис. 48-18)[156].

Индукция лечебной гипотермии во время операции достигается относительно легко, поскольку анестетики глубоко повреждают механизмы терморегуляции. В отличие от этого, пациенты вне анестезии, даже те, кто переносит инсульт, энергично поддерживают центральную температуру с помощью вазоконстрикции и дрожи[157]. Поэтому необходимо вызвать толерантность к гипотермии фармакологически. До сих пор наилучшим известным методом является комбинация буспирона и меперидина, препаратов, синергично снижающих порог развития для дрожи до уровня около 34°C без избыточной седации и угнетения дыхания[158]. Также, может быть эффективна комбинация дексмедетомидина и меперидина, хотя в этом случае их взаимодействие – просто суммация эффектов[80]. Напротив, ондансетрон[159], доксапрам[160] и сульфат магния[161] лишь немного снижают у человека порог развития дрожи. Хотя изначально сообщалось об эффективности[162], но ни согревание рук, ни согревание лица не снижает порог развития дрожи до клинически значимого уровня[163].

Преднамеренная выраженная интраоперационная гипотермия

Выраженная гипотермия может быть вызвана преднамеренно для защиты от ишемии тканей, особенно в кардиохирургии и иногда в нейрохирургии. Лекарственные средства, такие как барбитураты и летучие анестетики обеспечивают значительно меньшую защиту, чем даже умеренная гипотермия[84]. Поскольку функции многих органов плохо компенсированы при гипотермии, такие низкие значения температуры, какие достигаются преднамеренно, при непреднамеренном развитии обычно бывают летальными. Преднамеренная гипотермия безопасна только потому, что анестезиологи понимают и корректируют физиологические изменения, вызванные снижением центральной температуры на 10-15°C ниже нормальной.

Хотя глубокая гипотермия (т.е. 28°C) десятилетиями использовалась для проведения ИК, недавние данные свидетельствуют о том, что эта степень гипотермии либо бесполезна, либо просто вредна. К примеру, гипотермия может быть ассоциирована с продолжительной дисфункцией желудочков[164] и не ограничивает развитие когнитивных нарушений после ИК[165]. Как следствие, кардиохирургические вмешательс тва все более выполняются на фоне или «прохладной» температуры (т.е. 33°C), или нормотермии. Все больше доказательств, что исходы при операции шунтирования, и ИК или без ИК, улучшаются при поддержании нормальной температуры, или близкой нормальной[166,167]. Глубокая гипотермия (т.е. 18°C) остается рутинной для случаев с преднамеренной остановкой кровообращения[141].

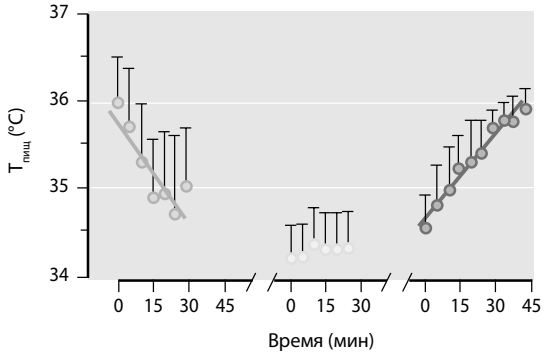


Рис. 48-18 Средние (± стандартные отклонения) значения интраоперационной пищеводной температуры (Тпищ), во время охлаждения, поддержания температуры и согревания у восьми нейрохирургических пациентов, которые охлаждались с помощью внутрисосудистого катетера-теплообменника в полой вене. Время «0» отмечает начало каждого периода управления температурой; длительность этих периодов различалась у разных пациентов, в зависимости от длительности операции и других факторов. Линии регрессии показаны для этапов охлаждения и согревания. *(Из Doufas AG, Akca O, Barry A, et al: Initial experience with a novel heatexchanging catheter in neurosurgical patients. Anesth Analg 95:1752-1756,2002.)*

Функция органов

Гипотермия снижает уровень обмена всего организма примерно на 8%/°C[40], достигая половины от нормального уровня при 28°C[168]. Общая потребность организма в кислороде снижается, и особенно снижается потребление кислорода в тканях, имеющих уровень обмена выше нормального, таких как головной мозг. Таким образом, оксигенация головного мозга при гипотермии улучшается[169]. Низкий уровень обмена позволяет аэробному метаболизму продолжаться в течение периодов ухудшения доставки кислорода; продукция токсических субстанций уменьшается пропорционально снижению уровня метаболизма. Хотя снижение уровня обмена определенно вносит вклад в наблюдаемую защиту против ишемии тканей, наиболее важными представляются другие эффекты гипотермии, включая «стабилизацию мембран» и снижение выделения токсичных метаболитов и возбуждающих аминокислот[85].

Церебральный кровоток при гипотермии также снижается пропорционально снижению уровня метаболизма, благодаря ауторегуляторному увеличению церебрального сосудистого сопротивления[85]. Артериовенозная разница pO_2, таким образом, остается постоянной, и венозная концентрация лактата не повышается. Функция головного мозга сохраняется в хорошем состоянии, пока центральная температура не достигнет примерно 33°C, но сознание утрачивается при температуре ниже 28°C. Примитивные реф-

* В англ. тексте – через бедренную артерию *(Прим. пер.)*

лексы, такие как рвотный рефлекс, сужение зрачков, и моносинаптические спинальные рефлексы остаются интактными примерно до 25°C. Нервная проводимость снижается, но периферический мышечный тонус растет и приводит к ригидности и миоклонусам при температуре около 26°C. Соматосенсорные и слуховые вызванные потенциалы зависимы от температуры, но не изменяются существенно при центральной температуре 33°C или выше.

Влияние гипотермии на сердце включает уменьшение числа сердечных сокращений, увеличенную сократимость и сохранение хорошего ударного объема[170]. И сердечный выброс, и артериальное давление снижаются. При температуре ниже 28°C синоатриальный водитель ритма становится неустойчивым и увеличивается возбудимость желудочков. Фибрилляция обычно возникает между 25 и 30°C, и электрическая дефибрилляция, как правило, неэффективна в этом диапазоне температуры. Поскольку кровоток в коронарных артериях снижается пропорционально работе сердца, гипотермия сама по себе не вызывает ишемии миокарда. Однако даже умеренная гипотермия уменьшает повреждение ткани миокарда в ответ на экспериментальную ишемию[98].

Гипотермия снижает почечный кровоток, за счет повышения сопротивления почечных сосудов. Одновременное угнетение тубулярной абсорбции поддерживает нормальный объем выделяемой мочи. По мере снижения температуры реабсорбция натрия и калия прогрессивно угнетается и тем самым приводит к развитию опосредованного антидиуретическим гормоном «холодового диуреза». Несмотря на увеличение экскреции этих ионов, плазменная концентрация электролитов обычно остается нормальной. Функция почек нормализуется, когда пациенты согреваются. Сила дыхательных движений уменьшается при центральной температуре ниже 33°C, но дыхательный ответ на CO_2 изменяется минимально. Печеночный кровоток и функция печени также снижаются и тем самым значительно угнетают метаболизм некоторых лекарств.

Изменения кислотно-основного состояния

pH нейтральной воды ($[OH^-] = [H^+]$) повышается на 0,017 единиц на каждый градус снижения температуры[171]; pH крови, в закрытой системе, такой как пробирка или артерия, изменяется точно также (см. Гл. 49). Холоднокровные животные позволяют pH изменяться следом за температурой тела, как это происходит *in vitro* (т.е. кровь становится более щелочной при снижении температуры); напротив, гомойотермы, температура тела которых снижается при гибернации, поддерживают артериальный pH около 7,4 – этот процесс известен как стратегия «pH – stat». Интерпретация артериального pH у людей в состоянии гипотермии затруднено, поскольку неясно, какая стратегия является оптимальной[172].

Чтобы имитировать компенсаторные механизмы, используемые гомойотермами при гибернации, pH крови (который измеряется электродами при 37°C) традиционно «корректировался» с учетом истинной температуры тела пациента. Без коррекции доступность кислорода для тканей снижается, поскольку сродство гемоглобина к кислороду повышается примерно на 1,7%/°C. Этот эффект очень невелик, по сравнению с повышением на 5,7%/°C сродства оксигемоглобина, вызванным самой гипотермией. К счастью, это сочетанное повышение сродства компенсируется 8%/°C снижением уровня метаболизма, вызванного гипотермией. Таким образом, гипоксия тканей маловероятна, с коррекцией или без нее, и не была продемонстрирована в эксперименте.

Эктотермическая стратегия также известна как «alpha-stat», поскольку константа диссоциации α-имидазольной группы гистидина изменяется параллельно с константой диссоциации воды. Результатом поддержания постоянной ионизации имидазола будет оптимальная функция ферментов при изменениях температуры. Напротив, гомойотермная динамика значительно снижает метаболические функции, и животные неизбежно анестезируются холодом. Постоянное относительное подщелачивание также поддерживает стабильный внутриклеточно-внеклеточный градиент, который способствует удалению кислых продуктов внутриклеточного метаболизма, что может оказаться полезным[173].

Как alpha-stat-, так и pH-stat – стратегии управления КОС, кажется, работают хорошо, и физиологические различия между ними являются очень тонкими. Однако все больше доказательств того, что pH-stat – стратегия лучше защищает нейроны в контексте ишемического стресса[174-176]. Более того, клинические исходы, похоже, улучшаются при pH-stat-стратегии[177], или по крайней мере не ухудшаются[178]. Тем не менее, alpha-stat – стратегия остается общепринятой и нет консенсуса в том, что та или иная стратегия значимо влияет на исходы в кардиохирургии.

Гипертермия и лихорадка

Гипотермия на сегодняшний день является наиболее частым периоперационным расстройством температуры тела. Однако гипертермия, возможно, более опасна, чем гипотермия той же степени, и гипертермия безусловно более опасна, когда изменения превышают несколько градусов Цельсия. Гипертермия – общий термин, просто обозначающий, что центральная температура превышает нормальные значения. Напротив, лихорадка – это управ-

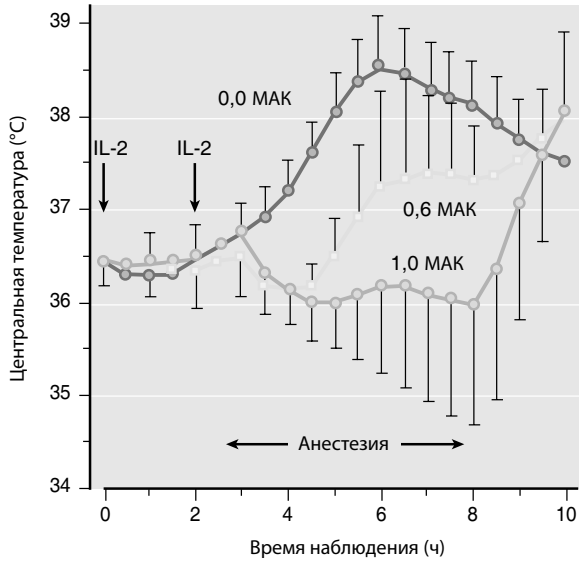


Рис. 48-19 Изменение центральной температуры после введения 50,000 *IU/kg (МЕ/кг)* интерлейкина-2 (IL-2), с повторным введением 100,000 *IU/kg (МЕ/кг)* через 2 *ч*. Первая доза IL-2 определила нулевую отметку времени; анестезия была начата через 3 *ч* и продолжалась в течение 5 *ч*. Данные представлены в виде среднее ± стандартное отклонение. *(Из Negishi C, Lenhardt R, Sessler DI, et al: Desflurane reduces the febrile response to interleukin-2 administration. Anesthesiology 88:1162-1169, 1998.)*

ляемое повышение центральной температуры тела, намеченное системой терморегуляции. Гипертермия может являться следствием множества причин и обычно свидетельствует о проблеме достаточно серьезной, чтобы потребовалось вмешательство врача.

Пассивная гипертермия

Пассивная интраоперационная гипертермия возникает вследствие избыточного согревания пациента и наиболее часто встречается у младенцев и детей. Она особенно часто возникает, когда эффективное активное согревание используется без адекватного мониторирования центральной температуры. Пассивная гипертермия, по определению, не является результатом вмешательства системы терморегуляции. Следовательно, ее легко устранить, прекратив активное согревание и убрав избыточную теплоизоляцию.

Информацию о злокачественной гипертермии см. Гл. 37.

Лихорадка

Ни установка, ни поддержание нормальной температуры тела не осуществляется гуморальными факторами. Напротив, лихорадка возникает, когда эндогенные пирогены увеличивают целевую температуру («установочную точку») системы терморегуляции. К установленным эндогенным пирогенам относят: интерлейкин-1, фактор некроза опухоли, интерферон–α, и макрофагальный воспалительный протеин-1[179]. Хотя первоначально считалось, что эти факторы воздействуют непосредственно на центры терморегуляции в гипоталамусе[180], все больше доказательств наличия более сложной системы, с вовлечением вагусной афферентной импульсации[181]. Большинство эндогенных пирогенов обладают периферическими действиями (например, активация иммунной системы), в дополнение к их возможностям воздействия на центральную нервную систему.

Лихорадка во время общей анестезии встречается относительно редко, несмотря на частое присутствие факторов, вызывающих лихорадку. Это связано с тем, что сами летучие анестетики подавляют экспрессию лихорадки (Рис. 48-19)[182], как и опиоиды[183]. На сегодняшний день инфекция – наиболее частая причина лихорадки. Однако периоперационная лихорадка также возникает в ответ на переливание несовместимой крови, наличие крови в четвертом желудочке головного мозга и аллергические реакции. Некоторая степень лихорадки также типична после оперативного вмешательства[184]. Причины лихорадки достаточно разнообразны – и потенциально опасны – так что обычно оправдан поиск конкретной причины.

Лечение гипертермии зависит от ее причины, есть критически важные различия между лихорадкой и иными причинами гипертермии. (В общем, у пациентов с лихорадкой и растущей центральной температурой будет вазоконстрикция кончиков пальцев, в то время как при других типах гипертермии будет вазодилатация.) Всегда целесообразно лечить лежащую в основе причину, но при не фебрильной гипертермии также поможет и физическое охлаждение.

Первой и второй линией лечения лихорадки является устранение первопричины и назначение антипиретиков. Терапия первого направления часто бывает не успешна, так как этиология лихорадки остается неизвестной, либо источник известен, но не поддается устранению. Вторая стратегия также часто бывает неэффективна или эффективна лишь частично, возможно, из-за того, что в некоторых случаях лихорадка опосредуется механизмами, обходящими действие обычных антипиретиков[179]. У этих пациентов должна быть реализована третья линия терапии: активное охлаждение (Табл. 48-3).

Активное охлаждение лихорадящих больных является очевидным. Однако оно часто неспособно снизить центральную температуру, одновременно ухудшая ситуацию активацией терморегуляторных защитных механизмов – включая интенсивный дискомфорт, дрожь и активацию вегетативной нервной системы[185].

Активное охлаждение лихорадящих пациентов должно назначаться с немалой осторожностью, при уверенности, что предполагаемая польза перевесит стрессорную реакцию, индуцированную активацией терморегуляторных защитных механизмов.

Табл. 48-3 Активное охлаждение кожи как метод лечения лихорадки

	Контроль	Охлаждение	Согревание
Интегрированная центральная температура *(°C/ч)*	6,0 ± 1,6	5,7 ± 2,2	6,4 ± 1,2
Потребление кислорода *(мл/мин)*	330 ± 50	430 ± 40*	310 ± 30
Длительность озноба *(мин)*	33 ±11	229 ± 35	20 ± 0
Среднее артериальное давление *(мм рт. ст.)*	90 ± 4	98 ± 6*	86 ± 6†
Средний уровень [норадреналина] *(нмоль)*	1,0 ± 0,4	1,4 ± 0,7*	1,1 ± 0,5†
Исходный уровень [адреналина] (*нмоль*)	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1
Средний уровень [адреналина] во время лечения (*нмоль*)	0,3 ± 0,1	0,5 ± 0,1*	0,4 ± 0,1
Чувство сильного холода (% от времени)	27	89*	11

Добровольцам назначали 30,000 *IU/kg (МЕ/кг)* интерлейкина-2 (IL-2), а затем через два часа дополнительно 70,000 *IU/kg (МЕ/кг)* Первое введение IL-2 обозначено как нулевое время; температурное воздействие начинали после 3 *ч* и продолжали в течение 5 *ч*. Каждый доброволец участвовал в трех отдельных днях: без согревания или охлаждения, активное охлаждение и активное согревание. Средние и интегрированные значения представлены в течение всего периода воздействия, от 3 до 8 истекших *ч*. Время указано в часах, прошедших после первой инъекции IL-2. Данные представлены в виде средних значений ± стандартное отклонение

* Статистически значимое отличие от контроля

† Статистически значимое отличие от дня с охлаждением

Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI, et al: The effects of physical treatment on induced fever in humans. Am J Med 106:550-555, 1999

Гипертермия при эпидуральной анестезии

Гипертермия часто осложняет эпидуральную анестезию в родах[186] и при родоразрешении, а также в послеоперационном периоде у не беременных пациентов[187]. Возникновение ее более вероятно при длительных родах (т.е. более 8 *ч*). Клиническим последствием этой гипертермии является то, что женщинам, которым проводилась эпи-

дуральная анестезия, чаще, чем обычно, назначаются антибиотики, а их детей более часто лечат от сепсиса[188].

Поскольку пассивная гипертермия и повышенная продукция тепла являются маловероятными причинами, повышение температуры тела в родах и послеоперационном периоде, по-видимому, является истинной лихорадкой (т.е. управляемым подъемом центральной температуры), возникающей вследствие инфекции или воспаления[189]. К примеру, Dashe и сотр. пришли к выводу: «Эпидуральная аналгезия связана с интранатальной лихорадкой, но только при наличии воспаления плаценты. Это предполагает, что лихорадка при эпидуральной аналгезии связана с инфекцией, а не с самим обезболиванием»[189].

Традиционно предполагается, что гипертермия *вызвана* этим методом, хотя ни одного убедительного механизма не было предложено. Стоит, однако, помнить, что боль у пациентов «контрольной группы» обычно купировалась опиоидами, которые сами подавляют лихорадку[178]. Лихорадка, связанная с инфекцией или повреждением тканей, могла, таким образом, быть подавлена низкими дозами опиоидов, которые обычно назначаются пациентам «контрольной группы», в то время как у пациентов с эпидуральной анестезией лихорадка проявлялась нормально (Рис. 48-20).[190] В какой степени этот механизм способствует (возникновению клинических различий. – Прим. ред.), еще предстоит определить и в настоящее время обсуждается[191], но ни одного убедительного альтернативного объяснения выдвинуто не было.

Мониторинг температуры

Измерения центральной температуры (например, барабанной перепонки, измеряемой термопарой, легочной артерии, дистального отдела пищевода и носоглотки) используются, чтобы мониторировать интраоперационную гипотермию, предотвращать перегревание и облегчать выявление злокачественной гипертермии. Температура мышц и поверхности кожи может использоваться для оценки сосудодвигательных реакций[192] и гарантирует обоснованность показателей периферического нейромышечного мониторинга[193].

Измерение и центральной температуры, и температуры поверхности кожи необходимы для определения влияния различных анестетиков на терморегуляцию. Комбинация центральной температуры и средней температуры кожи может использоваться для оценки средней температуры тела – и, следовательно, содержания тепла в организме – с хорошей точностью[194]. Значения температуры в пределах тела неоднородны; следовательно, температура, измеренная в каждой точке, имеет различную физиологическую и практическую значимость.

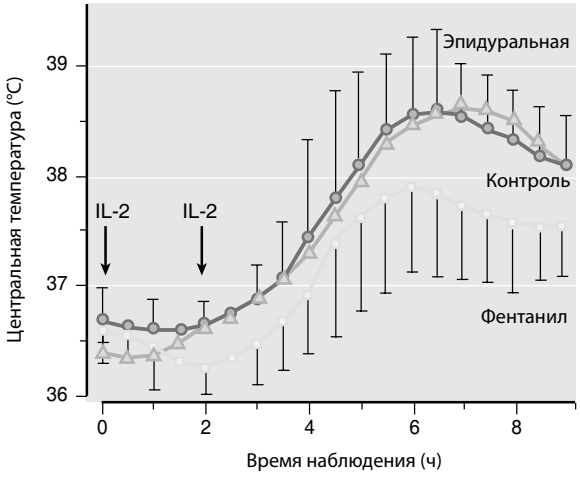


Рис. 48-20 Температура тела после введения 50 *IU/kg (МЕ/кг)* интерлейкина-2 (IL-2), с повторным введением 100 *IU/kg (МЕ/кг)* через 2 ч. Первая доза IL-2 определила нулевую отметку времени. Данные представлены в виде среднее ± стандартное отклонение. Отрезки погрешности для эпидуральной кривой опущены для ясности но были аналогичны показанным в контрольной группе и в группе в/в фентанила. *(Из Negishi C, Lenhardt R, Ozaki M, et al: Opioids inhibit febrile responses in humans, whereas epidural analgesia does not: An explanation for hyperthermia during epidural analgesia. Anesthesiology 94:218-222, 2001.)*

Термометры

Ртутные термометры медленные и громоздкие, и потому повсеместно были заменены электронными системами. Наиболее распространенные электронные термометры являются термисторами и термопарами. Оба устройства достаточно точны для клинического использования и достаточно недороги, чтобы быть доступными. Также достаточно точны для клинического применения термометры «глубоких тканей», основанные на активном снижении исходящего от кожи теплового потока до нуля[195]; к сожалению, в настоящее время эти термометры недоступны в Европе и США. Инфракрасные мониторы, экстраполирующие тимпаническую температуру из температуры наружного уха, ненадежны[196], как и инфракрасные системы, сканирующие кожу лба[197].

Области мониторинга температуры

Центральный температурный компартмент состоит из высоко перфузируемых тканей, температура которых однородна и высока по сравнению с другими областями тела. Измерить температуру этого компартмента можно в легочной артерии, дистальном отделе пищевода, на барабанной перепонке или в носоглотке[198,199]. Температурные датчики, интегрированные в пищеводные стетоскопы для получения точных значений, следует позиционировать в точке максимальной аускультации сердечных тонов или даже дистальнее. Даже при быстрых изменениях температуры, например, во время ИК, эти области измерения температуры остаются надежными. Центральную температуру можно оценить с достаточной точностью, используя температуру в ротовой полости, аксиллярную, ректальную и температуру в мочевом пузыре, за исключением случаев экстремальных температурных возмущений[198,199].

Температура поверхности кожи значительно ниже центральной температуры. Температура поверхности кожи – когда настроена с соответствующей поправкой – тем не менее отражает центральную температуру достаточно хорошо[200]. Однако температура кожи неспособна надежно подтвердить клинические признаки злокачественной гипертермии (тахикардия и гиперкапния) у свиней[201] и не оценивалась для использования с этой целью у людей (Рис. 48-21). Ректальная температура также обычно коррелирует с центральной температурой[198,199], но не способна должным образом повышаться при кризе злокачественной гипертермии[201] и при других документированных ситуациях[202]. Следовательно, ректальную и кожную температуру следует использовать с изрядной осторожностью.

Даже во время ИК точки измерения центральной температуры (например, барабанная перепонка, носоглотка, легочная артерия и пищевод) остаются пригодными. Напротив, ректальная температура отстает от значений, измеренных в точках измерения центральной температуры. Следовательно, ректальная температура рассматривается, как промежуточная температура у преднамеренно охлаждаемых пациентов. Во время кардиохирургических операций, температура в мочевом пузыре соответствует ректальной температуре (и поэтому является промежуточной), когда диурез низкий, но соответствует легочной артерии (и, таким образом, центральной температуре), когда диурез высокий[203]. Поскольку температура в мочевом пузыре существенно зависит от диуреза, у таких пациентов ее бывает сложно интерпретировать. Для того чтобы наилучшим образом оценить адекватность согревания, необходимо рассмотреть как центральную, так и «промежуточную» температуру.

Когда необходим мониторинг температуры

Центральная гипотермия распространена как при эпидуральной и спинальной анестезии, так и при общей анестезии и может почти достигать уровня выраженной гипотермии[66]. Поэтому необходимо измерять центральную температуру при проведении регионарной анестезии у пациентов, склонных к развитию гипотермии, к которым относятся, по меньшей мере, те, которым проводятся полостные хирургические вмешательства. Мониторинг центральной температуры уместен в большинстве случаев применения общих анестетиков, как для того, чтобы облегчить обнаружение злокачественной гипертермии, так и для того, чтобы количественно оценить гипертермию или гипотермию. На сегодняшний день, наиболее распространенным периоперационным температурным нарушением является непреднамеренная гипотермия. Центральная температура обычно снижается на 0,5-1,5°C в первые 30 *мин* после индукции анестезии. Гипотермия возникает вследствие внутреннего перераспределения тепла и множества других факторов, значение которых для конкретного больного трудно прогнозировать[55,68]. Поэтому, колебания центральной температуры в первые 30 *мин* анестезии сложно интерпретировать и измерение ее обычно не требуется. Однако следует мониторировать температуру тела пациентов, у которых длительность общей анестезии превышает 30 *мин*, а также у всех пациентов, у которых операция длится более 1 *ч*.

Указания по мониторингу температуры и управлению температурой тела

Цели мониторинга температуры и периоперационного управления температурой тела – выявление температурных отклонений и поддержание соответствующей температуры тела во время анестезии. Доступные данные предполагают формулировку следующих основных принципов:

1. Следует измерять центральную температуру у большинства пациентов, которым проводится общая анестезия дольше 30 *мин*.
2. Также, нужно измерять температуру во время регионарной анестезии, когда изменения температуры тела планируются, предвидятся или ожидаются.
3. В отсутствие специальных показаний (например, защита от ишемии), во время операции следует стараться поддерживать центральную температуру выше 36 °C.*

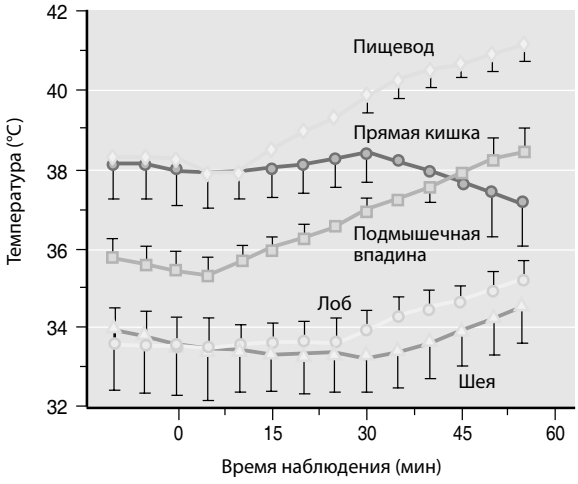


Рис. 48-21 Аксиллярная и эзофагеальная температуры хорошо коррелировали при острой злокачественной гипертермии у свиней, но температура лба и кожи шеи – нет. Ректальная температура так же не смогла сразу определить начало злокачественной гипертермии. Нулевая отметка времени соответствует величине PCO_2 в конце выдоха в 70 *мм. рт. ст.* Эти данные показывают, что температура кожи лба и шеи не будет адекватно подтверждать другие клинические признаки злокачественной гипертермии. Области, пригодные для измерения центральной температуры включают дистальную часть пищевода, легочную артерию, носоглотку и барабанную перепонку. За исключением периода искусственного кровообращения, температуру тела также можно измерить в ротовой полости, подмышке и мочевом пузыре. Данные представлены средними величинами ± стандартные отклонения. *(С изменениями, из Iaizzo PA, Kehler CH, Zink RS, et al: Thermal response in acute porcine malignant hyperthermia. Anesth Analg 82:803-809, 1996.)*

Различные организации также предлагают стратегии мониторинга и управления температурой. Стандарты ASA требуют всего лишь: «У каждого пациента, которому проводится анестезия, должна мониторироваться температура, когда клинически значимые изменения температуры тела планируются, предвидятся или подозреваются». Для амбулаторной седации, регионарной анестезии или общей анестезии ASA также требует: «Температура тела педиатрического пациента должна измеряться постоянно».

В штате Нью–Джерси существуют более строгие требования, в частности, в том, что температура тела у каждого пациента в ходе общей или регионарной анестезии должна непрерывно мониторироваться. Итальянские стандарты, возможно, наиболее строгие, требующие, среди прочего, чтобы (1) центральная температура измерялась у взрослых в ходе общей анестезии длительностью более 30 *мин* (и у всех детей); (2) температура окружающей среды в операционной превышала 21°C; (3) у пациентов поддерживалась нормотермия; (4) пациенты, у которых развилась гипотермия, оставались в послеоперационном отделении интенсивной терапии (PACU) до восстановления нормотермии.

В 2007 г. American College of Cardiology и American Heart Asso*C*iation опубликовали руководство по ведению

* Мнения являются авторскими и не обязательно разделяются Американским Обществом Анестезиологов (ASA), хотя и должны

пациентов, которым проводится операция не кардиохирургического профиля. Это руководство включало рекомендацию класса 1 «поддержание температуры тела в пределах нормотермии рекомендовано при большинстве процедур, за исключением тех, в течение которых планируется умеренная гипотермия для обеспечения органопротекции (например, во время высокого пережатия аорты)».[204] Основываясь на подавляющих данных о вызванных гипотермией осложнениях, поддержание периоперационной нормотермии, вероятно, будет одним из основных критериев оценки качества оказания анестезиологической помощи.

Заключение

Температура тела в норме контролируется системой с отрицательной обратной связью с основным регулирующим центром в гипоталамусе, объединяющим восходящую информацию о температуре от большинства тканей. Приблизительно 80% от этих поступающих сигналов получены от температурного ядра тела, температура в котором может быть измерена в дистальном отделе пищевода, носоглотке, у барабанной перепонки. Гипоталамус координирует усиление теплопродукции (несократительный термогенез и дрожь), увеличение теплоотдачи (потоотделение) и снижение потерь тепла (вазоконстрикция) так, как необходимо для поддержания нормотермии. Для теплового равновесия требуется, чтобы теплоотдача в окружающую среду была равна метаболической теплопродукции; гипотермия возникает, когда потеря тепла превосходит продукцию. Умеренная центральная гипотермия часто развивается во время операции и анестезии и возникает первоначально вследствие перераспределения тепла от ядра к периферическим тканям и, в последующем, от превышения потерей тепла метаболической теплопродукции. Применяемые в клинике дозы общих анестетиков снижают порог возникновения ответа на развитие гипотермии от примерно 37°*C* (в норме) до 33-35°*C*. Пациенты, центральная температура которых во время анестезии превышает эти значения, остаются пойкилотермными и не реагируют активно на колебания температуры. У тех пациентов, у которых гипотермия развивается в достаточной степени, активируется терморегуляторная вазоконстрикция, и эта вазоконстрикция достаточно эффективна, чтобы минимизировать дальнейшее развитие гипотермии.

Умеренная интраоперационная гипотермия обеспечивает значимую защиту от ишемии тканей и гипоксии у животных. Тем не менее, единственная ситуация, при которой у людей было продемонстрировано улучшение исхода с помощью лечебной гипотермии, – это внегоспитальная остановка кровообращения и асфиксия новорожденных. Гипотермия также снижает риск развития злокачественной гипертермии и уменьшает выраженность этого синдрома, если развитие уже началось. Однако большинство последствий умеренной гипотермии являются вредными. Основные неблагоприятные эффекты включают развитие кардиальных осложнений, снижение сопротивляемости развитию хирургической инфекции, увеличенную кровопотерю и потребность в трансфузии, пролонгирование действия лекарств, дрожь и сниженный послеоперационный температурный комфорт.

Через дыхательные пути теряется немного метаболического тепла. Следовательно, даже активное согревание и увлажнение дыхательных путей малоэффективно. Введение достаточных объемов холодных инфузионных растворов может вызвать существенную гипотермию. Таким образом, необходимо согревать растворы, если пациенту требуется инфузия более нескольких литров в час; однако согревание инфузионных растворов должно быть всегда вторично по сравнению с активным согреванием кожи. Среди доступных в клинике активных систем, системы принудительного воздушного согревания представляют наилучшее сочетание эффективности, безопасности и стоимости. Воздушное согревание обычно способно поддерживать нормотермию даже при самых больших операциях.

Регионарная анестезия угнетает как периферическую, так и центральную часть системы терморегуляции. Периферический компонент угнетается при блокировании местными анестетиками нервов, необходимых для терморегуляторной защиты. Гипотермия при нейроаксиальной анестезии первоначально развивается в результате перераспределения тепла организма от ядра к периферическим тканям, а впоследствии от того, что потери тепла превышают теплопродукцию. Гипотермия при обширной проводниковой анестезии может быть столь же выраженной, как и при общей анестезии.

Увеличение центральной температуры может быть результатом увеличения термогенеза (злокачественная гипертермия), избыточного согревания (пассивная гипертермия) или специфического повышения целевой температуры системы терморегуляции (лихорадка). Так как причины гипертермии разнообразны и обычно серьезные, должна быть определена причина увеличения центральной температуры и назначено соответствующее лечение.

Разумная стратегия выявления и профилактики температурных нарушений – мониторирование центральной температуры у тех пациентов, у которых общая анестезия длится более 30 *мин* и у тех, кому проводятся крупные операции под регионарной анестезией. В отсутствие специфических показаний (например, для защиты от церебральной ишемии), центральную температуру следует поддерживать выше 36°*C*.

Литература

1. Brauchi S, Orta G, Salazar M, et al: A hot-sensing cold receptor: C-terminal domain determines thermosensation in transient receptor potential channels. J Neurosci 26:4835-4840, 2006.
2. Poulos DA: Central processing of cutaneous temperature information. Fed Proc 40:2825-2829, 1981.
3. Jessen C, Feistkorn G: Some characteristics of core temperature signals in the conscious goat. Am J Physiol 247:R456-R464, 1984.
4. Simon E: Temperature regulation: The spinal cord as a site of extrahypothalamic thermoregulatory functions. Rev Physiol Biochem Pharmacol 71:1-76, 1974.
5. Cheng C, Matsukawa T, Sessler DI, et al: Increasing mean skin temperature linearly reduces the core-temperature thresholds for vasoconstriction and shivering in humans. Anesthesiology 82:1160-1168, 1995.
6. Lopez M, Sessler DI, Walter K, et al: Rate and gender dependence of the sweating, vasoconstriction, and shivering thresholds in humans. Anesthesiology 80:780-788, 1994.
7. Washington D, Sessler DI, Moayeri A, et al: Thermoregulatory responses to hyperthermia during isoflurane anesthesia in humans. J Appl Physiol 74:82-87, 1993.
8. Hessemer V, Brück K: Influence of menstrual cycle on thermoregulatory, metabolic, and heart rate responses to exercise at night. J Appl Physiol 59:1911-1917, 1985.
9. Mestyan J, Jarai I, Bata G, Fekete M: The signifi-

cance of facial skin temperature in the chemical heat regulation of premature infants. Biol Neonate 7:243-254, 1964.
10. Vassilieff N, Rosencher N, Sessler DI, Conseiller C: The shivering threshold during spinal anesthesia is reduced in the elderly. Anesthesiology 83:1162-1166, 1995.
11. Hales JRS: Skin arteriovenous anastomoses, their control and role in thermoregulation. In Johansen K, Burggren W (eds): Cardiovascular Shunts: Phylogenetic, Ontogenetic and Clinical Aspects. Copenhagen, Munksgaard, 1985, pp 433-451.
12. Greif R, Laciny S, Rajek A, et al: Blood pressure response to thermoregulatory vasoconstriction during isoflurane and desflurane anesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 47:847-852, 2003.
13. Dawkins MJR, Scopes JW: Non-shivering thermogenesis and brown adipose tissue in the human new-born infant. Nature 206:201-202, 1965.
14. Jessen K: An assessment of human regulatory nonshivering thermogenesis. Acta Anaesthesiol Scand 24:138-143, 1980.
15. Nedergaard J, Cannon B: The uncoupling protein thermogenin and mitochondrial thermogenesis. New Comp Biochem 23:385-420, 1992.
16. Israel DJ, Pozos RS: Synchronized slow-amplitude modulations in the electromyograms of shivering muscles. J Appl Physiol 66:2358-2363, 1989.
17. Hemingway A, Price WM: The autonomic nervous system and regulation of body temperature. Anesthesiology 29:693-701, 1968.
18. Boudet J, Qing W, Boyer–Chammard A, et al: Dose-response effects of atropine in human volunteers. Fundam Clin Pharmacol 5:635-640, 1991.
19. Kellogg DL Jr: In vivo mechanisms of cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans during thermoregulatory challenges. J Appl Physiol 100:1709-1718, 2006.
20. Matsukawa T, Kurz A, Sessler DI, et al: Propofol linearly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. Anesthesiology 82:1169-1180, 1995.
21. Kurz A, Go JC, Sessler DI, et al: Alfentanil slightly increases the sweating threshold and markedly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. Anesthesiology 83:293-299, 1995.
22. Talke P, Tayefeh F, Sessler DI, et al: Dexmedetomidine does not alter the sweating threshold, but comparably and linearly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. Anesthesiology 87:835-841, 1997.
23. Annadata RS, Sessler DI, Tayefeh F, et al: Desflurane slightly increases the sweating threshold, but produces marked, non-linear decreases in the vasoconstriction and shivering thresholds. Anesthesiology 83:1205-1211, 1995.
24. Xiong J, Kurz A, Sessler DI, et al: Isoflurane produces marked and non-linear decreases in the vasoconstriction and shivering thresholds. Anesthesiology 85:240-245, 1996.
25. Kurz A, Xiong J, Sessler DI, et al: Desflurane reduces the gain of thermoregulatory arteriovenous shunt vasoconstriction in humans. Anesthesiology 83:1212-1219, 1995.
26. Ikeda T, Kim J-S, Sessler DI, et al: Isoflurane alters shivering patterns and reduces maximum shivering intensity. Anesthesiology 88:866-873, 1998.
27. Kurz A, Ikeda T, Sessler DI, et al: Meperidine decreases the shivering threshold twice as much as the vasoconstriction threshold. Anesthesiology 86:1046-1054, 1997.
28. Alfonsi P, Adam F, Passard A, et al: Nefopam, a non-sedative benzoxazocine analgesic, selectively reduces the shivering threshold. Anesthesiology 100:37-43, 2004.
29. Washington DE, Sessler DI, McGuire J, et al: Painful stimulation minimally increases the thermoregulatory threshold for vasoconstriction during enflurane anesthesia in humans. Anesthesiology 77:286-290, 1992.
30. Sessler DI, Olofsson CI, Rubinstein EH, Beebe JJ: The thermoregulatory threshold in humans during halothane anesthesia. Anesthesiology 68:836-842, 1988.
31. Sessler DI, Olofsson CI, Rubinstein EH: The thermoregulatory threshold in humans during nitrous oxide-fentanyl anesthesia. Anesthesiology 69:357-364, 1988.
32. Delaunay L, Bonnet F, Liu N, et al: Clonidine comparably decreases the thermoregulatory thresholds for vasoconstriction and shivering in humans. Anesthesiology 79:470-474, 1993.
33. Delaunay L, Herail T, Sessler DI, et al: Clonidine increases the sweating threshold, but does not reduce the gain of sweating. Anesth Analg 83:844-848, 1996.
34. Ozaki M, Sessler DI, Suzuki H, et al: Nitrous oxide decreases the threshold for vasoconstriction less than sevoflurane or isoflurane. Anesth Analg 80:1212-1216, 1995.
35. Imamura M, Matsukawa T, Ozaki M, et al: Nitrous oxide decreases the shivering threshold less than isoflurane in rabbits. Br J Anaesth 90:88-90, 2003.
36. Kurz A, Sessler DI, Annadata R, et al: Midazolam minimally impairs thermoregulatory control. Anesth Analg 81:393-398, 1995.
37. Matsukawa T, Hanagata K, Ozaki M, et al: I.M. midazolam as premedication produces a concentration dependent decrease in core temperature in male volunteers. Br J Anaesth 78:396-399, 1997.
38. Bissonnette B, Sessler DI: The thermoregulatory threshold in infants and children anesthetized with isoflurane and caudal bupivacaine. Anesthesiology 73:1114-1118, 1990.
39. Bissonnette B, Sessler DI: Thermoregulatory thresholds for vasoconstriction in pediatric patients anesthetized with halothane or halothane and caudal bupivacaine. Anesthesiology 76:387-392, 1992.
40. Hynson JM, Sessler DI, Moayeri A, McGuire J: Absence of nonshivering thermogenesis in anesthetized humans. Anesthesiology 79:695-703, 1993.
41. Dicker A, Ohlson KB, Johnson L, et al: Halothane selectively inhibits nonshivering thermogenesis. Anesthesiology 82:491-501, 1995.
42. Plattner O, Semsroth M, Sessler DI, et al: Lack of nonshivering thermogenesis in infants anesthetized with fentanyl and propofol. Anesthesiology 86:772-777, 1997.
43. Lopez M, Ozaki M, Sessler DI, Valdes M: Physiological responses to hyperthermia during epidural anesthesia and combined epidural/enflurane anesthesia in women. Anesthesiology 78:1046-1054, 1993.
44. Sessler DI, Hynson J, McGuire J, et al: Thermoregulatory vasoconstriction during isoflurane anesthesia minimally decreases heat loss. Anesthesiology 76:670-675, 1992.
45. Kurz A, Sessler DI, Christensen R, Dechert M: Heat balance and distribution during the core-temperature plateau in anesthetized humans. Anesthesiology 83:491-499, 1995.
46. Ikeda T, Sessler DI, Tayefeh F, et al: Meperidine and alfentanil do not reduce the gain or maximum intensity of shivering. Anesthesiology 88:858-865, 1998.
47. Passias TC, Mekjavic IB, Eiken O: The effect of 30% nitrous oxide on thermoregulatory responses in humans during hypothermia. Anesthesiology 76:550-559, 1992.
48. Hardy JD, Milhorat AT, DuBois EF: Basal metabolism and heat loss of young women at temperatures from 22 degrees C to 35 degrees C. J Nutr 21:383-403, 1941.
49. Maurer A, Micheli JL, Schutz Y, et al: Transepidermal water loss and resting energy expenditure in preterm infants. Helv Paediatr Acta 39:405-418, 1984.
50. Bickler P, Sessler DI: Efficiency of airway heat and moisture exchangers in anesthetized humans. Anesth Analg 71:415-418, 1990.
51. Roe CF: Effect of bowel exposure on body temperature during surgical operations. Am J Surg 122:13-15, 1971.
52. Robinson BJ, Ebert TJ, O'Brien TJ, et al: Mechanisms whereby propofol mediates peripheral vasodilation in humans. Anesthesiology 86:64-72, 1997.
53. Sessler DI, McGuire J, Moayeri A, Hynson J: Isoflurane-induced vasodilation minimally increases cutaneous heat loss. Anesthesiology 74:226-232, 1991.
54. Stevens WC, Cromwell TH, Halsey MJ, et al: The cardiovascular effects of a new inhalation anesthetic, Forane, in human volunteers at constant arterial carbon dioxide tension. Anesthesiology 35:8-16, 1971.
55. Matsukawa T, Sessler DI, Sessler AM, et al: Heat flow and distribution during induction of general anesthesia. Anesthesiology 82:662-673, 1995.
56. Hynson J, Sessler DI: Intraoperative warming therapies: A comparison of three devices. J Clin Anesth 4:194-199, 1992.
57. Sessler DI, Ponte J: Shivering during epidural anesthesia. Anesthesiology 72:816-821, 1990.
58. Ozaki M, Kurz A, Sessler DI, et al: Thermoregulatory thresholds during spinal and epidural anesthesia. Anesthesiology 81:282-288, 1994.
59. Kurz A, Sessler DI, Schroeder M, Kurz M: Thermoregulatory response thresholds during spinal anesthesia. Anesth Analg 77:721-726, 1993.
60. Glosten B, Sessler DI, Ostman LG, et al: Intravenous lidocaine does not cause tremor or alter thermoregulation. Reg Anesth 16:218-222, 1991.
61. Hynson J, Sessler DI, Glosten B, McGuire J: Thermal balance and tremor patterns during epidural anesthesia. Anesthesiology 74:680-690, 1991.
62. Rajek A, Greif R, Sessler DI: Effects of epidural anesthesia on thermal sensation. Reg Anesth Pain Med 26:527-531, 2001.
63. Emerick TH, Ozaki M, Sessler DI, et al: Epidural anesthesia increases apparent leg temperature and decreases the shivering threshold. Anesthesiology 81:289-298, 1994.
64. Leslie K, Sessler DI: Reduction in the shivering threshold is proportional to spinal block height. Anesthesiology 84:1327-1331, 1996.
65. Glosten B, Sessler DI, Faure EAM, et al: Central temperature changes are not perceived during epidural anesthesia. Anesthesiology 77:10-16, 1992.
66. Arkilic CF, Akça O, Taguchi A, et al: Temperature monitoring and management during neuraxial anesthesia: An observational study. Anesth Analg 91:662-666, 2000.
67. Frank SM, Beattie C, Christopherson R, et al: Epidural versus general anesthesia, ambient operating room temperature, and patient age as predictors of inadvertent hypothermia. Anesthesiology 77:252-257, 1992.
68. Matsukawa T, Sessler DI, Christensen R, et al: Heat flow and distribution during epidural anesthesia. Anesthesiology 83:961-967, 1995.
69. Hynson JM, Sessler DI, Moayeri A, et al: The effects of pre-induction warming on temperature and blood pressure during propofol/nitrous oxide anesthesia. Anesthesiology 79:219-228, 1993.
70. Just B, Trévien V, Delva E, Lienhart A: Prevention of intraoperative hypothermia by preoperative skin-surface warming. Anesthesiology 79:214-218, 1993.
71. Glosten B, Hynson J, Sessler DI, McGuire J: Preanesthetic skin-surface warming reduces redistribution hypothermia caused by epidural block. Anesth Analg 77:488-493, 1993.
72. Valley MA, Bourke DL, Hamill MP, Srinivasa NR:

Time course of sympathetic blockade during epidural anesthesia: Laser Doppler flowmetry studies of regional skin perfusion. Anesth Analg 76:289-294, 1993.
73. Joris H, Ozaki M, Sessler DI, et al: Epidural anesthesia impairs both central and peripheral thermoregulatory control during general anesthesia. Anesthesiology 80:268-277, 1994.
74. Ponte J, Sessler DI: Extradurals and shivering: Effects of cold and warm extradural saline injections in volunteers. Br J Anaesth 64:731-733, 1990.
75. Harris MM, Lawson D, Cooper CM, Ellis J: Treatment of shivering after epidural lidocaine. Reg Anesth 14:13-18, 1989.
76. Panzer O, Ghazanfari N, Sessler DI, et al: Shivering and shivering-like tremor during labor with and without epidural analgesia. Anesthesiology 90:1609-1616, 1999.
77. Horn E-P, Schroeder F, Wilhelm S, et al: Postoperative pain facilitates non-thermoregulatory tremor. Anesthesiology 91:979-984, 1999.
78. Brownbridge P: Shivering related to epidural blockade with bupivacaine in labour, and the influence of epidural pethidine. Anaesth Intensive Care 14:412-417, 1986.
79. Joris J, Banache M, Bonnet F, et al: Clonidine and ketanserin both are effective treatments for postanesthetic shivering. Anesthesiology 79:532-539, 1993.
80. Doufas AG, Lin CM, Suleman MI, et al: Dexmedetomidine and meperidine additively reduce the shivering threshold in humans. Stroke 34:1218-1223, 2003.
81. Kizilirmak S, Karakas SE, Akça O, et al: Magnesium sulphate stops postanesthetic shivering. Proc N Y Acad Sci 813:799-806, 1997.
82. Wass CT, Lanier WL, Hofer RE, et al: Temperature changes of 1°C alter functional neurologic outcome and histopathology in a canine model of a complete cerebral ischemia. Anesthesiology 83:325-335, 1995.
83. Kawai N, Okauchi M, Morisaki K, Nagao S: Effects of delayed intraischemic and postischemic hypothermia on a focal model of transient cerebral ischemia in rats. Stroke 31:1982-1989, discussion 1989, 2000.
84. Todd MM, Warner DS: A comfortable hypothesis reevaluated: Cerebral metabolic depression and brain protection during ischemia [editorial]. Anesthesiology 76:161-164, 1992.
85. Conroy BP, Lin CY, Jenkins LW, et al: Hypothermic modulation of cerebral ischemic injury during cardiopulmonary bypass in pigs. Anesthesiology 88:390-402, 1998.
86. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al: Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. N Engl J Med 346:557-563, 2002.
87. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group: Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. N Engl J Med 346:549-556, 2002.
88. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al: Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: Multicentre randomised trial. Lancet 365:663-670, 2005.
89. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al: Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. N Engl J Med 353:1574-1584, 2005.
90. Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR: Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: A safety study. Pediatrics 102:885-892, 1998.
91. Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, et al: Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. N Engl J Med 336:540-546, 1997.
92. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, et al: Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. N Engl J Med 344:556-563, 2001.
93. Polderman KH, Joe RTT, Peerdeman SM, et al: Effects of therapeutic hypothermia on intracranial pressure and outcome in patients with severe head injury. Intensive Care Med 28:1563-1573, 2002.
94. Schwab S, Schwarz S, Spranger M, et al: Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. Stroke 29:2461-2466, 1998.
95. Krieger DW, De Georgia MA, Abou–Chebl A, et al: Cooling for acute ischemic brain damage (cool aid): An open pilot study of induced hypothermia in acute ischemic stroke. Stroke 32:1847-1854, 2001.
96. Hindman BJ, Todd MM, Gelb AW, et al: Mild hypothermia as a protective therapy during intracranial aneurysm surgery: A randomized prospective pilot trial. Neurosurgery 44:23-32, 1999.
97. Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC: Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. N Engl J Med 352:135-145, 2005.
98. Dae MW, Gao DW, Sessler DI, et al: Effect of endovascular cooling on myocardial temperature, infarct size, and cardiac output in human-sized pigs. Am J Physiol Heart Circ Physiol 282:H1584-H1591, 2002.
99. Dixon SR, Whitbourn RJ, Dae MW, et al: Induction of mild systemic hypothermia with endovascular cooling during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 40:1928-1934, 2002.
100. Nesher N, Zisman E, Wolf T, et al: Strict thermoregulation attenuates myocardial injury during coronary artery bypass graft surgery as reflected by reduced levels of cardiac-specific troponin I. Anesth Analg 96:328-335, 2003.
101. Just B, Delva E, Camus Y, Lienhart A: Oxygen uptake during recovery following naloxone. Anesthesiology 76:60-64, 1992.
102. Lenhardt R, Marker E, Goll V, et al: Mild intraoperative hypothermia prolongs postoperative recovery. Anesthesiology 87:1318-1323, 1997.
103. Frank SM, Higgins MS, Breslow MJ, et al: The catecholamine, cortisol, and hemodynamic responses to mild perioperative hypothermia. Anesthesiology 82:83-93, 1995.
104. Kurz A, Sessler DI, Narzt E, et al: Postoperative hemodynamic and thermoregulatory consequences of intraoperative core hypothermia. J Clin Anesth 7:359-366, 1995.
105. Gentilello LM, Jurkovich GJ, Stark MS, et al: Is hypothermia in the victim of major trauma protective or harmful? A randomized, prospective study. Ann Surg 226:439-447, discussion 447-449, 1997.
106. Rajagopalan S, Mascha E, Na J, Sessler DI: The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement: A meta-analysis. Anesthesiology 108:71-77, 2008.
107. Michelson AD, MacGregor H, Barnard MR, et al: Reversible inhibition of human platelet activation by hypothermia *in vivo* and *in vitro*. Thromb Haemost 71:633-640, 1994.
108. Staab DB, Sorensen VJ, Fath JJ, et al: Coagulation defects resulting from ambient temperature-induced hypothermia. J Trauma 36:634-638, 1994.
109. Schmied H, Kurz A, Sessler DI, et al: Mild intraoperative hypothermia increases blood loss and allogeneic transfusion requirements during total hip arthroplasty. Lancet 347:289-292, 1996.
110. Bremmelgaard A, Raahave D, Beir–Holgersen R, et al: Computer-aided surveillance of surgical infections and identification of risk factors. J Hosp Infect 13:1-18, 1989.
111. Van Oss CJ, Absolam DR, Moore LL, et al: Effect of temperature on the chemotaxis, phagocytic engulfment, digestion and O2 consumption of human polymorphonuclear leukocytes. J Reticuloendothel Soc 27:561-565, 1980.
112. Sheffield CW, Sessler DI, Hopf HW, et al: Centrally and locally mediated thermoregulatory responses alter subcutaneous oxygen tension. Wound Rep Reg 4:339-345, 1997.
113. Kluger MJ: Is fever beneficial? Yale J Biol Med 59:89-95, 1986.
114. Shiozaki T, Hayakata T, Taneda M, et al: A multicenter prospective randomized controlled trial of the efficacy of mild hypothermia for severely head injured patients with low intracranial pressure. Mild Hypothermia Study Group in Japan. J Neurosurg 94:50-54, 2001.
115. Jacobs S, Hunt R, Tarnow–Mordi W, et al: Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev 4:CD003311, 2007.
116. Lienhart A, Fiez N, Deriaz H: Frisson postopératoire: Analyse des principaux facteurs associés. Ann Fr Anesth Reanim 11:488-495, 1992.
117. Eberhart LH, Doderlein F, Eisenhardt G, et al: Independent risk factors for postoperative shivering. Anesth Analg 101:1849-1857, 2005.
118. Soliman MG, Gillies DMM: Muscular hyperactivity after general anaesthesia. Can Anaesth Soc J 19:529-535, 1972.
119. Sessler DI, Israel D, Pozos RS, et al: Spontaneous post-anesthetic tremor does not resemble thermoregulatory shivering. Anesthesiology 68:843-850, 1988.
120. Rosenberg H, Clofine R, Bialik O: Neurologic changes during awakening from anesthesia. Anesthesiology 54:125-130, 1981.
121. Sessler DI, Rubinstein EH, Moayeri A: Physiological responses to mild perianesthetic hypothermia in humans. Anesthesiology 75:594-610, 1991.
122. Horn E-P, Sessler DI, Standl T, et al: Non-thermoregulatory shivering in patients recovering from isoflurane or desflurane anesthesia. Anesthesiology 89:878-886, 1998.
123. Giesbrecht GG, Ducharme MB, McGuire JP: Comparison of forced-air patient warming systems for perioperative use. Anesthesiology 80:671-679, 1994.
124. Alfonsi P, Nourredine KE, Adam F, et al: Effect of postoperative skin-surface warming on oxygen consumption and the shivering threshold. Anaesthesia 58:1228-1234, 2003.
125. De Witte J, Rietman GW, Vandenbroucke G, Deloof T: Post-operative effects of tramadol administered at wound closure. Eur J Anaesthesiol 15:190-195, 1998.
126. Horn E-P, Standl T, Sessler DI, et al: Physostigmine prevents postanesthetic shivering as does meperidine or clonidine. Anesthesiology 88:108-113, 1998.
127. Bilotta F, Pietropaoli P, Sanita R, et al: Nefopam and tramadol for the prevention of shivering during neuraxial anesthesia. Reg Anesth Pain Med 27:380-384, 2002.
128. De Witte J, Sessler DI: Perioperative shivering: Physiology and pharmacology. Anesthesiology 96:467-484, 2002.
129. Kranke P, Eberhart LH, Roewer N, Tramer MR: Pharmacological treatment of postoperative shivering: A quantitative systematic review of randomized controlled trials. Anesth Analg 94:453-460, 2002.
130. Guffin A, Girard D, Kaplan JA: Shivering following cardiac surgery: Hemodynamic changes and reversal. J Cardiothorac Vasc Anesth 1:24-28, 1987.
131. Kurz M, Belani K, Sessler DI, et al: Naloxone, meperidine, and shivering. Anesthesiology 79:1193-1201, 1993.
132. Magnan J, Paterson SJ, Tavani A, Kosterlitz HW: The binding spectrum of narcotic analgesic drugs with different agonist and antagonist properties. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 319:197-205, 1982.
133. Burton AC: Human calorimetry: The average temperature of the tissues of the body. J Nutr 9:261-280, 1935.

134. Kurz A, Sessler DI, Birnbauer F, et al: Thermoregulatory vasoconstriction impairs active core cooling. Anesthesiology 82:870-876, 1995.
135. Plattner O, Xiong J, Sessler DI, et al: Rapid core-to-peripheral tissue heat transfer during cutaneous cooling. Anesth Analg 82:925-930, 1996.
136. Clough D, Kurz A, Sessler DI, et al: Thermoregulatory vasoconstriction does not impede core warming during cutaneous heating. Anesthesiology 85:281-288, 1996.
137. Weiskopf RB: Cardiovascular effects of desflurane in experimental animals and volunteers. Anaesthesia 50:S14-S27, 1995.
138. Szmuk P, Ezri T, Sessler DI, et al: Spinal anesthesia only minimally increases the efficacy of postoperative forced-air rewarming. Anesthesiology 87:1050-1054, 1997.
139. Plattner O, Ikeda T, Sessler DI, et al: Postanesthetic vasoconstriction slows postanesthetic peripheral-to-core transfer of cutaneous heat, thereby isolating the core thermal compartment. Anesth Analg 85:899-906, 1997.
140. Sessler DI, Schroeder M, Merrifield B, et al: Optimal duration and temperature of pre-warming. Anesthesiology 82:674-681, 1995.
141. Rajek A, Lenhardt R, Sessler DI, et al: Tissue heat content and distribution during and after cardiopulmonary bypass at 17°C. Anesth Analg 88:1220-1225, 1999.
142. Rajek A, Lenhardt R, Sessler DI, et al: Tissue heat content and distribution during and after cardiopulmonary bypass at 31°C and 27°C. Anesthesiology 88:1511-1518, 1998.
143. Rajek A, Lenhardt R, Sessler DI, et al: Efficacy of two methods for reducing post-bypass afterdrop. Anesthesiology 92:447-456, 2000.
144. Faries G, Johnston C, Pruitt KM, Plouff RT: Temperature relationship to distance and flow rate of warmed IV fluids. Ann Emerg Med 20:1198-1200, 1991.
145. Morris RH: Operating room temperature and the anesthetized, paralyzed patient. Surgery 102:95-97, 1971.
146. Sessler DI, Schroeder M: Heat loss in humans covered with cotton hospital blankets. Anesth Analg 77:73-77, 1993.
147. Sessler DI, Moayeri A, Støen R, et al: Thermoregulatory vasoconstriction decreases cutaneous heat loss. Anesthesiology 73:656-660, 1990.
148. Simbruner G, Weninger W, Popow C, Herholdt WJ: Regional heat loss in newborn infants: Part II. Heat loss in newborns with various diseases—a method of assessing local metabolism and perfusion. S Afr Med J 68:945-948, 1985.
149. Morris RH, Kumar A: The effect of warming blankets on maintenance of body temperature of the anesthetized, paralyzed adult patient. Anesthesiology 36:408-411, 1972.
150. Crino MH, Nagel EL: Thermal burns caused by warming blankets in the operating room. Anesthesiology 29:149-151, 1968.
151. Stanley TO, Grocott HP, Phillips–Bute B, et al: Preliminary evaluation of the Arctic Sun temperature controlling system during off pump coronary artery bypass surgery. Ann Thorac Surg 75:1140-1144, 2003.
152. Taguchi A, Ratnaraj J, Kabon B, et al: Effects of a circulating-water garment and forced-air warming on body heat content and core temperature. Anesthesiology 100:1058-1064, 2004.
153. Kurz A, Kurz M, Poeschl G, et al: Forced-air warming maintains intraoperative normothermia better than circulating-water mattresses. Anesth Analg 77:89-95, 1993.
154. Rajek A, Greif R, Sessler DI, et al: Core cooling by central-venous infusion of 4°C and 20°C fluid: Isolation of core and peripheral thermal compartments. Anesthesiology 93:629-637, 2000.
155. Mayer SA, Kowalski RG, Presciutti M, et al: Clinical trial of a novel surface cooling system for fever control in neurocritical care patients. Crit Care Med 32:2508-2515, 2004.
156. Doufas AG, Akça O, Barry A, et al: Initial experience with a novel heat-exchanging catheter in neurosurgical patients. Anesth Analg 95:1752-1756, 2002.
157. Zweifler RM, Sessler DI, Zivin JA: Thermoregulatory vasoconstriction and shivering impede therapeutic hypothermia in acute ischemic stroke victims. J Stroke Cerebrovasc Dis 6:100-104, 1997.
158. Mokhtarani M, Mahgob AN, Morioka N, et al: Buspirone and meperidine synergistically reduce the shivering threshold. Anesth Analg 93:1233-1239, 2001.
159. Komatsu R, Orhan–Sungur M, In J, et al: Ondansetron does not reduce the shivering threshold in healthy volunteers. Br J Anaesth 96:732-737, 2006.
160. Komatsu R, Sengupta P, Cherynak G, et al: Doxapram only slightly reduces the shivering threshold in healthy volunteers. Anesth Analg 101:1368-1373, 2005.
161. Wadhwa A, Sengupta P, Durrani J, et al: Magnesium sulphate only slightly reduces the shivering threshold in humans. Br J Anaesth 94:756-762, 2005.
162. Iaizzo PA, Jeon YM, Sigg DC: Facial warming increases the threshold for shivering. J Neurosurg Anesthesiol 11:231-239, 1999.
163. Doufas AG, Wadhwa A, Lin C-M, et al: Neither arm nor face warming reduces the shivering threshold in unanesthetized humans. Stroke 34:1736-1740, 2003.
164. Tveita T, Ytrehus K, Myhre ES, Hevroy O: Left ventricular dysfunction following rewarming from experimental hypothermia. J Appl Physiol 85:2135-2139, 1998.
165. Grigore AM, Mathew J, Grocott HP, et al: Prospective randomized trial of normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass on cognitive function after coronary artery bypass graft surgery. Anesthesiology 95:1110-1119, 2001.
166. Warm Heart Investigators: Randomised trial of normothermic versus hypothermic coronary bypass surgery. Lancet 343:559-563, 1994.
167. Nesher N, Uretzky G, Insler S, et al: Thermo-wrap technology preserves normothermia better than routine thermal care in patients undergoing off-pump coronary artery bypass and is associated with lower immune response and lesser myocardial damage. J Thorac Cardiovasc Surg 129:1371-1378, 2005.
168. Suga H, Goto Y, Igarashi Y, et al: Cardiac cooling increases Emax without affecting relation between O2 consumption and systolic pressure-volume area in dog left ventricle. Circ Res 63:61-71, 1988.
169. Okano N, Owada R, Fujita N, et al: Cerebral oxygenation is better during mild hypothermic than normothermic cardiopulmonary bypass. Can J Anaesth 47:131-136, 2000.
170. Weisser J, Martin J, Bisping E, et al: Influence of mild hypothermia on myocardial contractility and circulatory function. Basic Res Cardiol 96:198-205, 2001.
171. Satoh–Kuriwada S, Sasano T, Date H, et al: Centrally mediated reflex vasodilation in the gingiva induced by painful tooth-pulp stimulation in sympathectomized human subjects. J Periodont Res 38:218-222, 2003.
172. Mortola JP, Frappell PB: Ventilatory responses to changes in temperature in mammals and other vertebrates. Annu Rev Physiol 62:847-874, 2000.
173. Piccioni MA, Leirner AA, Auler JO Jr: Comparison of pH-stat versus alpha-stat during hypothermic cardiopulmonary bypass in the prevention and control of acidosis in cardiac surgery. Artif Organs 28:347-352, 2004.
174. Markowitz SD, Mendoza–Paredes A, Liu H, et al: Response of brain oxygenation and metabolism to deep hypothermic circulatory arrest in newborn piglets: Comparison of pH-stat and alpha-stat strategies. Ann Thorac Surg 84:170-176, 2007.
175. Kurth CD, O'Rourke MM, O'Hara IB: Comparison of pH-stat and alpha-stat cardiopulmonary bypass on cerebral oxygenation and blood flow in relation to hypothermic circulatory arrest in piglets. Anesthesiology 89:110-118, 1998.
176. Kurth CD, O'Rourke MM, O'Hara IB, Uher B: Brain cooling efficiency with pH-stat and alpha-stat cardiopulmonary bypass in newborn pigs. Circulation 96:II-358-II-363, 1997.
177. du Plessis AJ, Jonas RA, Wypij D, et al: Perioperative effects of alpha-stat versus pH-stat strategies for deep hypothermic cardiopulmonary bypass in infants. J Thorac Cardiovasc Surg 114:991-1000, discussion 1000-1001, 1997.
178. Bellinger DC, Wypij D, du Plessis AJ, et al: Developmental and neurologic effects of alpha-stat versus pH-stat strategies for deep hypothermic cardiopulmonary bypass in infants. J Thorac Cardiovasc Surg 121:374-383, 2001.
179. Davatelis G, Wolpe SD, Sherry B, et al: Macrophage inflammatory protein-1: A prostaglandin-independent endogenous pyrogen. Science 243:1066-1068, 1989.
180. Blatteis C: Role of the OVLT in the febrile response to circulating pyrogens. Prog Brain Res 91:409-412, 1992.
181. Blatteis C, Sehic E: Fever: How may circulating pyrogens signal the brain? News Physiol Sci 12:1-9, 1997.
182. Negishi C, Lenhardt R, Sessler DI, et al: Desflurane reduces the febrile response to interleukin-2 administration. Anesthesiology 88:1162-1169, 1998.
183. Negishi C, Kim J-S, Lenhardt R, et al: Alfentanil reduces the febrile response to interleukin-2 in humans. Crit Care Med 28:1295-1300, 2000.
184. Frank SM, Kluger MJ, Kunkel SL: Elevated thermostatic setpoint in postoperative patients. Anesthesiology 93:1426-1431, 2000.
185. Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI, et al: The effects of physical treatment on induced fever in humans. Am J Med 106:550-555, 1999.
186. Vinson DC, Thomas R, Kiser T: Association between epidural analgesia during labor and fever. J Fam Pract 36:617-622, 1993.
187. Bredtmann RD, Herden HN, Teichmann W, et al: Epidural analgesia in colonic surgery: Results of a randomized prospective study. Br J Surg 77:638-642, 1990.
188. Lieberman E, Cohen A, Lang J, et al: Maternal intrapartum temperature elevation as a risk factor for cesarean delivery and assisted vaginal delivery. Am J Public Health 89:506-510, 1999.
189. Dashe JS, Rogers BB, McIntire DD, Leveno KJ: Epidural analgesia and intrapartum fever: Placental findings. Obstet Gynecol 93:341-344, 1999.
190. Negishi C, Lenhardt R, Ozaki M, et al: Opioids inhibit febrile responses in humans, whereas epidural analgesia does not: An explanation for hyperthermia during epidural analgesia. Anesthesiology 94:218-222, 2001.
191. Gross JB, Cohen AP, Lang JM, et al: Differences in systemic opioid use do not explain increased fever incidence in parturients receiving epidural analgesia. Anesthesiology 97:157-161, 2002.
192. Rubinstein EH, Sessler DI: Skin-surface temperature gradients correlate with fingertip blood flow in humans. Anesthesiology 73:541-545, 1990.
193. Heier T, Caldwell JE, Sessler DI, et al: The relationship between adductor pollicis twitch tension and core, skin and muscle temperature during nitrous oxide-isoflurane anesthesia in humans. Anesthesiology 71:381-384, 1989.
194. Lenhardt R, Sessler DI: Estimation of mean body temperature from mean skin and core temperature. Anesthesiology 105:1117-1121, 2006.
195. Matsukawa T, Sessler DI, Ozaki M, Kumazawa T:

Comparison of distal esophageal temperature to «deep sternal," «deep forehead," and tracheal temperatures. Can J Anaesth 44:433-438, 1997.
196. Imamura M, Matsukawa T, Ozaki M, et al: The accuracy and precision of four infrared aural canal thermometers during cardiac surgery. Acta Anaesthesiol Scand 42:1222-1226, 1998.
197. Suleman MI, Doufas AG, Akça O, et al: Insufficiency in a new temporal-artery thermometer for adult and pediatric patients. Anesth Analg 95:67-71, 2002.
198. Bissonnette B, Sessler DI, LaFlamme P: Intraoperative temperature monitoring sites in infants and children and the effect of inspired gas warming on esophageal temperature. Anesth Analg 69:192-196, 1989.
199. Cork RC, Vaughan RW, Humphrey LS: Precision and accuracy of intraoperative temperature monitoring. Anesth Analg 62:211-214, 1983.
200. Ikeda T, Sessler DI, Marder D, Xiong J: The influence of thermoregulatory vasomotion and ambient temperature variation on the accuracy of core-temperature estimates by cutaneous liquid-crystal thermometers. Anesthesiology 86:603-612, 1997.
201. Iaizzo PA, Kehler CH, Zink RS, et al: Thermal response in acute porcine malignant hyperthermia. Anesth Analg 82:803-809, 1996.
202. Ash CJ, Cook JR, McMurry TA, Auner CR: The use of rectal temperature to monitor heat stroke. Mo Med 89:283-288, 1992.
203. Horrow JC, Rosenberg H: Does urinary catheter temperature reflect core temperature during cardiac surgery? Anesthesiology 69:986-989, 1988.
204. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al: ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. J Am Coll Cardiol 50:1707-1732, 2007.

Patric J. Neligan и Clifford S. Deutschman
Перевод В.И. Кушаковского
Редактор перевода В.В. Кузьков

49 Кислотно-основное состояние в периоперационном периоде

Ключевые моменты

1. Значимое нарушение кислотно-щелочного равновесия часто свидетельствует о серьезном заболевании.
2. Все нарушения кислотно-щелочного равновесия (КЩР) возникают в результате нарушения диссоциации воды.
3. Независимое влияние на КЩР оказывают следующие три фактора: $PaCO_2$, разность сильных ионов (strong ion difference, SID) и общая концентрация слабых кислот (A_{TOT}).
4. Респираторный ацидоз вызывается гиперкапнией, а респираторный алкалоз – гипокапнией.
5. Метаболический ацидоз обусловлен снижением SID или увеличением A_{TOT}. Снижение SID является результатом накопления метаболических анионов (шок, кетоацидоз, почечная недостаточность), гиперхлоремии и избытка свободной воды. Увеличение A_{TOT} происходит в результате гиперфосфатемии.
6. Метаболический алкалоз обусловлен нарастанием SID или уменьшением A_{TOT}. SID увеличивается в результате накопления натрия, потери хлорида или дефицита свободной воды. A_{TOT} уменьшается при гипоальбуминемии и гипофосфатемии. Последнее нарушение особенно распространено при критических заболеваниях.
7. Для устранения большинства кислотно-основных расстройств требуется лечение основного заболевания.

Химический состав внеклеточных и внутриклеточных пространств строго контролируется. Этот контроль основан на изменении концентрации ионов водорода и гидроксильных остатков, но не ограничивается ими. Изменения относительной концентрации этих ионов обычно описываются как расстройства КЩР. Эти расстройства связаны со значительными клиническими проблемами. Как следствие, обнаружение, интерпретация и лечение нарушений КЩР являются одной из ключевых задач клинической медицины. Многие врачи недопонимают основы регуляции КЩР, поскольку традиционные образовательные подходы направлены на интерпретацию лабораторных данных, а не на понимание биофизической химии, лежащей в основе нарушений. «Современный» физико-химический подход к интерпретации кислотно-основного состояния существенно улучшил понимание и упростил клинический подход.[1-4]

Ключом к пониманию химии КОС является осознание того факта, что кислотно-основные нарушения являются вторичными: они обусловлены биохимическими изменениями во внеклеточной среде.[5] Изменения относительных концентраций ионов водорода и гидроксильных групп менее важны, чем химические аномалии, ведущие к такому результату. Ионы водорода и гидроксильные группы являются продуктом диссоциации воды, при этом изменение их концентраций направлено на поддержание электрической нейтральности в ответ на изменение в локальной концентрации сильных ионов, слабых кислот и углекислого газа (CO_2). В этой главе сначала рассматривается физическая химия воды, затем эволюция в понимании нарушений КЩР, и, наконец, клинические подходы к этой проблеме.

Физическая химия воды

Организм человека содержит большое количество воды, поэтому ее физические свойства имеют огромное значение для поддержания гомеостаза. Вода является простой молекулой, состоящей из трех атомов. Ее химическая формула H_2O, а структурная – H–O–H. Заряды в каждой из ковалентных связей неравны. Молекула имеет полярную конфигурацию, и угол H–O–H составляет 105°. Молекулы воды притягиваются друг к другу и образуют между собой водородные связи, которые имеют фундаментальное значение для существования жизни на Земле. Молекулы воды находятся в непрерывном движении. Иногда при столкновении молекул производится достаточно энергии для передачи протона от одной молекулы воды к другой. Вода слабо диссоциирует на отрицательно заряженные гидроксильные ионы (OH^-) и положительно заряженные ионы (H_3O^+). Обычно ионизация воды представляется следующим образом:

$$H_2O \leftrightarrow H^+ + OH^-$$

Символ H^+ более привычен, и хотя протоны при диссоциации воды могут быть описаны разными химическими формулами (например, H_3O^+ и $H_9O_4^+$), большинство врачей и химиков называют их ионами водорода.

Степень спонтанной ионизации воды ничтожна. В чистой воде при 25°C концентрации $[H^+]$ и $[OH^-]$ равны 1×10^{-7} *ммоль/л*. Тенденция воды к диссоциации на составные части представлена следующим образом:

$$K_{eq}H_2O = [H^+][OH^-]$$

Молярность воды очень высока и составляет 55,5 *M* («много воды в воде»). Поскольку концентрации воды и K_{eq} являются постоянными, константа диссоциации воды может быть выражена следующим образом:

$$K_{eq}H_2O = K_{eq}(55{,}5) = K_W' = [H^+][OH^-]$$

Подразумевается, что относительные концентрации ионов гидроксила и водорода являются постоянными, поэтому, когда концентрация ионов водорода увеличивается, происходит соответствующее снижение концентрации ионов гидроксила, и наоборот.

Чистая вода считается нейтральной, поскольку относительные концентрации водородных и гидроксильных ионов равны. Раствор считается кислым, если концентрация ионов водорода превышает концентрацию гидроксильных ионов ($[H^+] > 1{,}0 \times 10^{-7}$ *ммоль/л*, $[OH^-] < 1{,}0 \times 10^{-7}$ *ммоль/л*), и щелочным, если концентрация гидроксил-иона превышает концентрацию ионов водорода.

Кислоты и основания (щелочи)

Понятие кислот и оснований является относительно новым. В начале XX в. было известно, что при критических заболеваниях содержание углекислого газа в крови снижается. В 1831 г. O'Shaughnessy пришел к заключению, что потери «карбоната натрия» крови являются фундаментальным нарушением у пациентов умирающих от холеры.[2] Теперь мы знаем, что потеря бикарбоната связана с гипервентиляцией и буферизацией свободных ионов водорода при дизоксических или дизметаболических состояниях. В 1909 г. Henderson[6] предложил термин «кислотно-щелочное равновесие» (КЩР) и смог описать этот процесс с точки зрения равновесия углекислоты. Эта теория была доработана и уточнена Hasselbalch в 1916 г.[7] По существу, их методы описывают КЩР с точки зрения уравнения гидратации для CO_2,[4] – единственного теста клинической химии, доступного на то время:

$$CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$$

$$pH = pK_a + \log\left[[HCO_3^-]/[H_2CO_3]\right]$$

$$\text{Общий } CO_2 = [HCO_{3-}] + [\text{растворенный } CO_2] + [\text{карбамино-}CO_2] + [H_2CO_3] \approx P_{CO_2} \times 0{,}03 \text{ ммоль } CO_2/\text{л/мм рт. ст.}$$

При подстановке в предшествующее уравнение получаем уравнение Henderson–Hasselbalch:

$$pH = 6{,}1 + \log\left\{[HCO_3^-]/P_{CO_2} \times 0{,}03\right\}$$

В 1903 г. революционная теория Аррениуса (Arrhenius) (1859-1927) заложила основы химии КЩР. В водном растворе, кислота Аррениуса – это любое вещество, которое поставляет ионы водорода в раствор.[2] Основание (щелочь) – это любое вещество, которое является источником гидроксильных ионов. Из-за своей высокой диэлектрической константы вода является сильным ионизирующим раствором. Вещества с полярной связью в воде разлагаются на составные части (растворяются). Соляная кислота (HCl) представляет собой кислоту, а гидроксид калия (KOH) – основание.

Степень диссоциации веществ в воде определяет, являются ли они сильными кислотами или щелочами. Молочная кислота, которая имеет константу диссоциации (pK_a) 3,4, полностью диссоциирует при физиологическом pH и является сильной кислотой. С другой стороны, угольная кислота с pK_a 6,4, диссоциирует не полностью и является слабой кислотой. Аналогично, такие ионы как натрий, калий и хлорид, которые нелегко связывают другие молекулы в растворе, считаются сильными ионами. Они существуют в растворе в свободном виде. В любом растворе ионов константа диссоциации воды, KW, диктует, что отношение $[H^+]$ и $[OH^-]$ всегда должно быть постоянным, сохраняя электрическую нейтральность. Таким образом, сильные катионы, такие как Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, действуют в качестве щелочи Аррениуса (так как они вытесняют гидроксил из раствора и привлекают ион водорода в раствор для поддержания электрической нейтральности), и сильные анионы – Cl^-, LA^- (молочная кислота), кетоны, сульфаты и формиаты (муравьиная кислота) выступают в качестве кислот Аррениуса.

Водные растворы, такие как аммиак (NH_3), карбонат натрия (Na_2CO_3) и бикарбонат натрия ($NaHCO_3$), являются основаниями, но ни один не является гидроксилом. В 1923 г. Бренстед (Brønsted) и Лоури (Lowry) предложили расширить теорию кислот и оснований. Они предложили определять кислоты в качестве доноров протонов, а основания, как акцепторы протонов. Все кислоты и основания Аррениуса также являются кислотами и основаниями Бренстеда–Лоури. Подобный подход объясняет специфическое поведение CO_2 и аммиака, а именно:

$$NH_3 + H_2O \leftrightarrow NH_4^+ + OH^-$$

В этом случае вода является донором протонов – кислотой Бренстеда–Лоури, а аммиак акцептором протонов – основанием Бренстеда–Лоури. С другой стороны, рассмотрим следующую реакцию:

$$HCl + H_2O \rightarrow H_3O^+ + Cl^-$$

В этой реакции хлористый водород действует как кислота Бренстеда–Лоури а вода действует как основание Бренстеда–Лоури:

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$$

В этой реакции CO_2 гидратируется в угольную кислоту, кислоту Бренстеда–Лоури, которая впоследствии диссоциирует на водород и бикарбонат.

Подход Стюарта (Stewart)

Детерминанты кислотности или щелочности раствора

Внеклеточная жидкость представляет собой раствор, содержащий множество различных молекул, непосредственно влияющих на диссоциацию воды. Использование молярной концентрации водорода/гидроксила для выражения относительной кислотности и щелочности раствора не является общепринятым. Шкала pH, разработанная Sorenson в 20-х гг. XX в., это простое математическое количественное отображение кислотности. Шкала pH была разработана с использованием отрицательного логарифма концентрации водородных ионов. Нейтральное значение pH для чистой воды составляет 7,0 ($1{,}0 \times 10^{-7}$ *ммоль*). Физиологическое значение pH внеклеточной жидкости составляет 7,4 и является щелочным.

По традиции мы отсчитываем pH от этой точки. При pH внеклеточной жидкости больше 7,4 она является щелочной, а при pH ниже 7,4 – кислой по отношению к физиологическому значению. Значение pH внутриклеточного пространства составляет от 6,8 до 7,0, и остается постоянным, несмотря на значительные изменения во внеклеточном pH. Причина различия в кислотности между пространствами не ясна.[8,9]

Для определения концентрации ионов водорода во внеклеточной жидкости, исследователь должен рассмотреть константы диссоциации всех полностью и частично диссоциированных ионных соединений и применить три простых правила, а именно:

1. Электрическая нейтральность: в водных растворах, в любом компартменте сумма всех положительных ионов должна быть равна сумме всех отрицательных ионов.
2. Равновесия диссоциации: равновесия диссоциации всех частично диссоциированных веществ, полученных из закона действующих масс, должны быть удовлетворены во все времена.
3. Сохранения массы: количество вещества остается постоянным, если оно (вещество) не добавлено, удалено, произведено или уничтожено. Общая концентрация частично диссоциированного вещества представляет собой сумму концентраций его диссоциированных и недиссоциированные форм.

Для определения кислотно-основного состояния жидкости, все вещества, к которым эти правила могут быть применены должны быть учтены. Ключевые группы рассмотрены ниже.

Сильные ионы

Первая группа ионов, сильные ионы, названы так, потому что они диссоциируют полностью. Наиболее распространенными сильными ионами во внеклеточном пространстве являются Na^+ и Cl^-. Другие важные сильные ионы включают K^+, SO_4^{2-}, Mg^{2+} и Ca^{2+}. В растворе, созданном при смешении заранее определенных концентраций NaOH и HCl, концентрация ионов водорода может быть вычислена путем решения уравнения электрической нейтральности:

$$([Na^+]-[Cl^-])+([H^+]-[OH^-])=0$$

Отсюда следуют два уравнения, а именно:

$$[H^+]=\sqrt{K_W{}'+([Na^+]-[Cl^-])^2/4}-([Na^+]-[Cl^-])/2$$

и

$$[OH^-]=\sqrt{K_W{}'+([Na^+]-[Cl^-])^2/4}-([Na^+]-[Cl^-])/2$$

Эти уравнения говорят, что концентрации ионов водорода и гидроксила определяются K_{w}' и разницей между зарядами натрия и хлора. Поскольку $K_W{}'$ является постоянной, в этой системе разность ($[Na^+]$ – $[Cl^-]$) должна определять $[H^+]$ и $[OH^-]$. Поскольку концентрации натрия и хлорида известны, разность общего положительного заряда и общего отрицательного заряда может быть определена количественно. Это значение носит название разность сильных ионов (SID). Логически, в любом растворе, общая сумма положительных зарядов, предоставленных сильными катионами, за вычетом суммы отрицательных зарядов сильных анионов представляет SID. Значение SID независимо влияет на концентрацию ионов водорода (Рис. 49-1). В внеклеточной жидкости человека SID положительно:

$$SID=([Na^+]+[K^+]+[Ca^{2+}]+[Mg^{2+}])-([Cl^-]+[A^-])$$
$$=40\text{-}44\ \text{мЭкв}$$

Новаторская работа Стюарта выявила несколько фактов, касающихся $[H^+]$, которые ранее не были понятны. Во внеклеточной жидкости человека значение SID всегда положительно, при этом гидроксильные ионы почти всегда количественно превышают ионы водорода в растворе. Отношение между SID и $[H^+]$ в этих условиях является нелинейным. Любые изменения в SID приводят к изменениям концентраций $[H^+]$ и $[OH^-]$. Константа диссоциации воды является причиной того, что эта связь является обратной: если $[H^+]$ увеличивается, то $[OH^-]$ уменьшается. SID является независимой переменной, $[H^+]$ и $[OH^-]$ являются зависимыми, что означает, что добавление ионов водорода отдельно (без сильных соответствующих анионов), не может влиять на pH раствора.

«Буферные» растворы слабых кислот

Степень диссоциации воды и концентрация водородных ионов также находятся под влиянием зарядов, полученных из слабых кислот. Эти слабые кислоты являются частично диссоциирующими соединениями, степень диссоциации которых определяется температурой и pH. Преобладающими молекулами в этой группе являются альбумин и фосфаты. Стюарт использовал термин A_{TOT} с тем, чтобы представить общую концентрацию слабых ионов, которые влияют на кислотно-основной баланс.[10]

Частично диссоциированная кислота HA представлена следующим уравнением:

$$[HA]=K_A[H^+][A^-]$$

K_A является константой диссоциации слабой кислоты. Если предположить, что HA и A^- не играют никакой дальнейшей роли в этой реакции (закон сохранения массы), количество A^-, присутствующее в растворе, должно быть равно первоначальному количеству, а именно:

$$[HA][A^-]=[A_{TOT}]$$

где $[A_{TOT}]$ – общая концентрация слабых кислот.

Для определения эффекта диссоциации слабых кислот на $[H^+]$ необходимо принять во внимание константу диссоциации воды и электрическую нейтральность:

$$[H^+][OH^-]=K_W{}'\ (\text{диссоциация воды})$$

$$[SID]+[H^+]-[A^-]-[OH^-]=0\ (\text{электронейтральность})$$

Эти четыре уравнения одновременно определяют $[H^+]$ в растворе, содержащем сильные ионы и слабые кислоты. SID и A_{TOT} являются независимыми перемен-

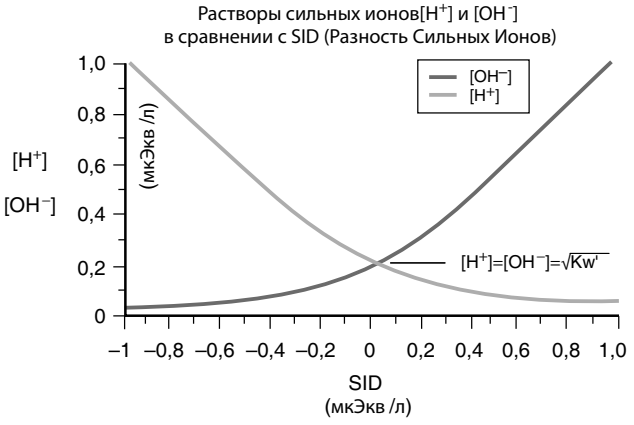


Рис. 49-1 Эффект изменения разрыва сильных ионов (Разность Сильных Ионов (SID)) на концентрацию ионов водорода и гидроксил ионов. *(Адаптировано из Stewart PA: Modern quantitative acid-based chemistry. Can J Physiol Pharmacol 61:1444-1461,1983.)*

ными, концентрация которых была определена при создании системы. K_W' и K_A являются постоянными. В результате остальные переменные [HA], $[H^+]$, $[OH^-]$ и $[A^-]$ должны изменяться для сохранения равенства в уравнениях. Эти переменные являются зависимыми переменными.

Углекислый газ

Наряду с сильными ионами и слабыми основаниями внеклеточная жидкость содержит CO_2. Концентрация CO_2 во внеклеточной жидкости зависит от количества углекислого газа, произведенного тканями, и альвеолярной вентиляции. CO_2, находясь в растворе, существует в четырех формах: CO_2 [обозначается как $CO_2(d)$], угольная кислота (H_2CO_3), ионы бикарбоната (HCO_3^-) и карбонат-ионов (CO_3^{2-}).

Концентрация $CO_2(d)$ зависит от коэффициента растворимости CO_2 (S_{CO_2}), который зависит от температуры тела, P_{CO_2}, и других факторов. Несколько уравнений равновесия могут быть получены из гидратации CO_2:

$$\left[CO_2(d)\right] = [S_{CO_2}] \times P_{CO_2}$$

Тенденция CO_2 гидратироваться в H_2CO_3, а затем распадаться на H^+ и HCO_3^-, отображена в следующем уравнении:

$$\left[CO_2(d)\right] \times \left[OH^-\right] = K_1 \times \left[HCO_3^-\right]$$

Эти уравнения могут быть совмещены, а именно:

$$\left[H^+\right] \times \left[HCO_3^-\right] = K_c \times P_{CO_2}$$

Факторы, независимо влияющие на диссоциацию воды

Теперь, когда мы рассмотрели различные факторы, которые могут влиять на концентрацию ионов водорода в растворе (сильные ионы, слабые кислоты и CO_2), мы можем решить все уравнения для $[H^+]$:

- Равновесие диссоциации Воды: $[H^+] \times [OH^-] = K_W'$
- Равновесие диссоциации Слабых кислот: $[H^+] \times [A^-] = K_A \times [HA]$
- Сохранение масс
- Для слабых кислот: $[HA] + [A^-] = [A_{TOT}]$
- Равновесие формирования Ионов бикарбоната: $[H^+] \times [HCO_3^-] = K_C \times P_{CO2}$
- Равновесие Формирования ионов Карбоната: $[H^+] \times [CO_3^{2-}] = K_3 \times [HCO_3^-]$
- Электрическая нейтральность:

$[SID] + [H^+] - [HCO_3^-] - [A^-] - [CO_3^{2-}] - [OH^-] = 0$

Итак, есть шесть независимых уравнений и всего шесть неизвестных, зависимых переменных, которые определяются в этих уравнениях: [HA], $[A^-]$, $[HCO_3^-]$, $[CO_3^{2-}]$, $[OH^-]$ и $[H^+]$. Также есть три известных независимых переменных: SID, $[A_{TOT}]$ и P_{CO_2}.

Хотя вышеперечисленные уравнения выглядят простыми, они требуют многочленов четвертого порядка для решения. Это невозможно без компьютерных технологий.

Решение уравнения для $[H^+]$ выглядит следующим образом:

$$[SID] + \left[H^+\right] - K_C \times P_C / \left[H^+\right] - K_A - [A_{TOT}] / \left(K_A + \left[H^+\right]\right) - K_3 \times K_C P_C / \left[H^+\right]^2 - K_W' / \left[H^+\right] = 0$$

Другими словами $[H^+]$ является функцией SID, A_{TOT}, P_{CO_2} и многочисленных констант. Все остальные переменные, такие как $[H^+]$, $[OH^-]$ и $[HCO_3^-]$, являются зависимыми и не могут независимо влиять на кислотно-основной баланс.

Нарушения кислотно-основного баланса

Ценность подхода Стюарта заключается в том, что он позволяет нам использовать простую модель для интерпретации КЩР, потому что все аномалии могут быть объяснены с точки зрения SID, A_{TOT} или P_{CO_2}. Традиционно, нарушения кислотно-основного равновесия были классифицированы как следствие либо изменений напряжения углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$) – респираторный ацидоз или алкалоз, либо изменений в химическом составе крови – метаболический ацидоз или алкалоз. Это классификация остается ценной, хотя дыхательные или метаболические нарушения редко возникают независимо друг от друга.

Респираторные нарушения кислотно-щелочного равновесия

Респираторный ацидоз возникает при остром увеличении $PaCO_2$, главным образом, в результате дыхательной недостаточности. При этом нарушении появляются клинические признаки накопления CO_2 в артериальной крови, в т.ч. цианоз, расширение кровеносных сосудов и нарушения сознания. Респираторный алкалоз возникает при остром снижении $PaCO_2$ в результате гипервентиляции. Это нарушение сопровождается симптомами и признаками сужения сосудов, включая головокружение, нарушение зрения, и, возможно, гипокальциемии вследствие увеличения связывания кальция с альбумином. Последнее из упомянутых вызвано увеличением свободных отрицательных зарядов на альбумине в щелочной среде. Острая гипокальциемия ведет к парестезиям и тетании.

Респираторный ацидоз вызывает быстрое увеличение $[H^+]$. Компенсация гиперкапнии развивается медленно и требует повышенной экскреции хлорида с мочой.[8] Параллельно происходит сопутствующее увеличение бикарбоната сыворотки, что является отражением более высокой общей CO_2 нагрузки, а не компенсации. Острота дыхательной недостаточности может быть определена на основании соотношения CO_2 и HCO_3^- (Табл. 49-1). Многие исследователи полагают, что респираторный ацидоз не создает угрозы для жизни. Имеется обширный клинический опыт ведения пациентов с острой дыхательной недостаточностью в условиях «допустимой гиперкапнии», что хорошо переносится.[9,11,12]

Табл. 49-1 Изменения $PaCO_2$ и $[HCO_3^-]$ в ответ на острые и хронические нарушения кислотно-щелочного равновесия

Нарушение	$[HCO_3^-]$ и $PaCO_2$
Острый респираторный ацидоз	$\Delta HCO_3^- = 0{,}2\ \Delta PaCO_2$
Острый респираторный алкалоз	$\Delta HCO_3^- = 0{,}2\ \Delta PaCO_2$
Хронический респираторный ацидоз	$\Delta HCO_3^- = 0{,}5\ \Delta PaCO_2$
Метаболический ацидоз	$\Delta PaCO_2 = 1{,}3\ \Delta HCO_3^-$
Метаболический алкалоз	$\Delta PaCO_2 = 0{,}75\ \Delta HCO_3^-$

Δ – изменение величины; $[HCO_3^-]$ – концентрация ионов бикарбоната; $PaCO_2$, – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови

С изменениями из: Narins RB, Emmett M: Simple and mixed acid-base disorders: A practical approach. Medicine (Baltimore) 59:161-187, 1980

Метаболические нарушения кислотно-щелочного равновесия

Метаболические нарушения кислотно-основного баланса вызываются изменениями SID, A_{TOT} или обеих переменных. Увеличение SID приводит к алкалозу, тогда как снижение SID ведет к ацидозу. Причиной может быть относительное или абсолютное изменение концентрации сильных ионов. Снижение SID (т.е. увеличение числа анионов по отношению к катионам) ведет к ацидозу. Это может происходить при повышении количества анионов (например, гиперхлоремия или лактацидемия) или увеличении объема распределения одного и того же количества ионов (например, ацидоз разведения) (Табл. 49-2).

Метаболический ацидоз имеет клиническое значение по двум причинам: 1) патологические состояния, которые являются следствием ацидоза и 2) патологические состояния, связанные с причиной ацидоза. Ацидоз приводит к изменениям в клеточных ионных насосах и увеличению концентрации ионизированного кальция. Это ведет к вазодилатации, снижению мышечной эффективности (в частности, сердечной мышцы) и аритмиям. Кривая диссоциации оксигемоглобина смещается вправо с увеличением отдачи кислорода тканям. Быстрое развитие метаболического ацидоза может приводить к глубокой гипотензии, нарушению ритма сердца и смерти. Злокачественность ацидоза тесно связана с основным заболеванием, например, лактат-ацидоз, вызванный циркуляторным шоком, более опасен, чем гиперхлоремический ацидоз, вызванный чрезмерным введением 0,9% раствора натрия хлорида.[13] Организм человека избыточно реагирует на ацидоз. Увеличение содержания ионов водорода в спинномозговой жидкости активирует дыхательный центр, что ведет к стимуляции дыхания.

Табл. 49-2 Классификация первичных нарушений кислотно-основного баланса

Нарушение	Ацидоз	Алкалоз
Респираторный	Увеличение P_{CO_2}	Снижение P_{CO_2}
Метаболический		
Изменения SID		
Вызванные недостатком или избытком воды	Избыток воды = разведение	Дефицит воды = концентрация
	↓ SID + ↓$[Na^+]$	↑ SID ↑$[Na^+]$
Вызванные электролитами	Избыток хлорида	Дефицит хлорида
Хлорид (измеряемый)	↓ SID ↑$[Cl^-]$	↑ SID + ↓$[Cl^-]$
Прочие (неизмеряемые, UMA) анионы, такие как лактат и кетокислоты	↓ SID ↑$[UMA^-]$	—
Изменения A_{TOT}		
Альбумин [Alb]	↑[Alb] (редко)	↓[Alb]
Фосфат [Pi]	↑[Pi]	

[[Alb] – концентрация альбумина в сыворотке; A_{TOT} – общая концентрация слабых ионов; $[Cl^-]$ – концентрация ионов хлорида; $[Na^+]$ – концентрация ионов натрия; P_{CO_2} – парциальное давление углекислого газа; [Pi] – концентрация неорганического фосфата; SID – разность сильных ионов; $[UMA^-]$ – неизмеряемые анионы

С изменениями из: Fencl V, Jabor A, Kazda A, Figge J: Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med 162:2246-2251, 2000

Альвеолярная вентиляция увеличивается, снижая артериальное содержание CO_2 и общее $[H^+]$. Концентрации бикарбоната одновременно уменьшается, вследствие буферизации и снижения общего CO_2, что при остром метаболическом ацидозе предотвращает резкое снижение pH плазмы.

Метаболический алкалоз редко является результатом острых заболеваний. Симптомы и признаки метаболического алкалоза включают сужение сосудов, головокружение, тетанию и парестезии. Основным компенсаторным механизмом является гиповентиляция, которая может препятствовать отлучению от ИВЛ больных, находящихся в критическом состоянии.

Понимание механизмов, посредством которых изменения SID влияют на КЩР, разъясняет многие нарушения, которые остаются необъяснимыми при традиционном подходе. Решающее значение имеет способность отличать изменение SID, которое является результатом изменения обмена свободной воды, от изменения SID, возникшего в результате изменения концентрации измеряемых и неизмеряемых электролитов.

Следующие примеры иллюстрируют теоретические основы химии КЩР, связанные с изменениями отношения воды и электролитов во внеклеточном пространстве. Человек весом 70 *кг* имеет общий объем воды около 45 *л*, две трети из которых находится в внутриклеточном пространстве. Во внеклеточном пространстве находятся приблизительно 15 *л* жидкости. Значение $[Na^+]$ в этом пространстве составляет 140 *ммоль/л*, $[Cl^-]$ составляет 100 *ммоль/л* и $[K^+]$ составляет 4 *ммоль/л*. Для простоты давайте игнорировать магний, кальций, другие сильные ионы, а также CO_2. В этой системе SID составляет 44 *ммоль*, при этом данный положительный заряд уравновешивается, главным образом, слабыми кислотами. Все, что увеличивает SID, повышает отношение концентрации сильных катионов к сильным анионам и делает раствор более щелочным. Все, что уменьшает SID, снижает отношение концентраций катионов и анионов, увеличивая кислотность раствора.

Если объем внеклеточного пространства увеличить на два литра, что, например, происходит при быстром введении 5% раствора декстрозы, $[Na^+]$ снижается до 123 *ммоль/л*, $[K^+]$ снижается до 3,5 *ммоль/л* и $[Cl^-]$ уменьшается до 88 *ммоль/л*. Относительное соотношение катионов и анионов также уменьшается, и SID снижается до 38,5 *ммоль/л*. Нарастает кислотность системы, что лежит в основе феномена «дилюционного ацидоза» (ацидоз разведения).

Напротив, если удалить из системы 2 *л* свободной воды, общее количество ионов остается неизменным (например, как это происходит в случае обильного потоотделения или обезвоживания), при этом имеет место противоположный эффект. $[Na^+]$ увеличится до 161 *ммоль/л*, $[K^+]$ увеличится до 4,6 *ммоль/л*, а $[Cl^-]$ увеличится до 115 *ммоль/л*. Относительное соотношение катионов и анионов увеличивается, а SID увеличивается до 50,6 *ммоль/л*. Система становится более щелочной, это лежит в основе «алкалоза концентрации».

В периоперационном периоде мы часто используем «физиологический раствор» (0,9% NaCl), содержащий 154 *ммоль/л* натрия и 154 *ммоль/л* хлорида. SID этого раствора равно 0. Пациент, который теряет 5 *л* внеклеточной жидкости и получает 5 *л* NaCl в качестве замены, столкнется с избытком натрия и хлора. В этом сценарии $[Na^+]$ увеличивается до 144 *ммоль/л*, $[K^+]$ снижается до 2,6 *ммоль/л*, а $[Cl^-]$ увеличивается до 118 *ммоль/л*. SID умень-

шается до 29 *ммоль/л*, это лежит в основе феномена «гиперхлоремического ацидоза».[14]

Любой процесс, который приводит к разбавлению общего количества ионов в растворе, может приводить к ацидозу. Рассмотрим терапевтическое использование маннитола (для форсирования диуреза), гипергликемию, отравление этиленгликолем или этиловым спиртом. Присутствие каждого из этих осмотически активных соединений во внеклеточном пространстве приводит к увеличению объема внеклеточной жидкости без изменения суммарного заряда. Следствием этого является уменьшение SID и временный ацидоз разведения.

Любой процесс, который удаляет хлориды без натрия, например, активный назогастральный дренаж с потерей HCl, вызывает метаболический (гипохлоремический) алкалоз в результате увеличения SID. Алкалоз вызван потерей хлорида, а не ионов водорода. Количество Cl^- ограничено и регулируется законом сохранения массы, в то время как запас ионов водорода практически неограничен – он может быть получен из воды. В этой ситуации закон сохранения массы неприменим. Тяжелая диарея, ведущая к потерям калия и натрия, снижает SID и ведет к метаболическому ацидозу. Агрессивное использование диуретиков приводит к потерям свободной воды, превышающим потери натрия и хлора, что вызывает алкалоз концентрации.

Наиболее злокачественные формы метаболического ацидоза связаны с накоплением «неизмеряемых» анионов (т.е. анионов, которые обычно не выявляются при стандартном биохимическом исследовании) и, следовательно, уменьшением SID:

1. При нарушении окислительных процессов и состоянии сильного стресса продуцируется лактат и, значительно сокращая SID, вызывает ацидоз.
2. При неконтролируемом диабете продуцируются кетокислоты β-оксибутират и ацетоацетат и, уменьшая SID, вызывают ацидоз.
3. При тяжелой почечной недостаточности SO_4^{2+} и PO_4^{3+} («фиксированные почечные кислоты») не выводятся из организма, вызывая ацидоз.

Механизм развития ацидоза аналогичен описанному ранее. Если добавить дополнительный анион (например, лактат) в концентрации 10 *ммоль/л* во внеклеточную жидкость пациента с $[Na^+]$ 140 *ммоль/л*, $[Cl^-]$ 100 *ммоль/л*, и $[K^+]$ 4 *ммоль/л*, SID уменьшается до 34 *ммоль/л*, и система становится более кислой.

Весь спектр слабых кислот, главным образом сывороточный альбумин и фосфат, также является важным фактором, определяющим КЩР. Уже давно замечена связь между гиперфосфатемией и ацидозом при почечной недостаточности. Также в клинической практике распространена гипоальбуминемия. Существует тесная связь между гипоальбуминемией и тяжестью критического заболевания. Это связь происходит в результате изменения приоритетов печеночной продукции белка (перенаправленной па синтез остро-фазовых белков воспаления), капиллярной утечки альбумина, распада существующего альбумина (так, чтобы его составляющие аминокислоты могли быть использованы для синтеза белка) и гемодилюции изотонической жидкостью. Гипоальбуминемия уменьшает A_{TOT} и приводит к метаболическому алкалозу.[15]

Влияние гипоальбуминемии на КЩР было сильно недооценено. Первоначальная теория Стюарта была впоследствии модифицирована Фигге (Figge) и соавт.[16] Концентрация альбумина сыворотки является основным носителем отрицательного заряда, который частично компенсирует общий положительный заряд SID.[17] Следовательно, наличие гипоальбуминемии может маскировать обнаружения ацидоза,[18] вызванного неизмеряемыми анионами, при использовании традиционных инструментов химии КОС, таких как pH, дефицит оснований и анионный интервал.[19] Наличие гипоальбуминемии имеет большое значение, не в последнюю очередь из-за ассоциации с неблагоприятным исходом.[18,20] Гиперальбумия является редким состоянием, тем не менее, при тяжелой холере, ведущей к сгущению крови, она сопровождается ацидозом.[21]

Фенкл (Fencl)[18] удачно классифицировал нарушения КЩР на дыхательный и метаболический типы (см. Табл. 49-2). Эта классификация элегантно объясняет все известные нарушения КЩР.

Существуют значительные различия между механизмами, вызывающими нарушения КЩР. Представляется логичным, что исходы для пациентов значительно отличаются в зависимости от причины ацидоза: например, вследствие дилюции, отравления, повышенного содержания хлоридов в сыворотке крови, чрезмерного использования физиологического раствора или дизоксии с увеличением производства лактата. Нарушения КЩР сами по себе могут быть менее значимы клинически, чем представлялось ранее.[9]

Регуляция кислотно-щелочного равновесия

Внеклеточная концентрации ионов водорода строго регулируется. Регуляция должна рассматриваться с точки зрения летучих и метаболических кислот. Существуют различные внутриклеточные и внеклеточные буферные системы слабых кислот, направленные на предотвращение резких изменений внеклеточного электрохимического баланса, которые могут нарушать функцию трансцеллюлярных ионных насосов. Буфер представляет собой раствор двух или более соединений и минимизирует изменения pH в ответ на добавление кислоты или основания. Большинство буферов являются слабыми кислотами. В идеале, буфер имеет pK_a, равный pH, и идеальный буфер в организме имеет pK_a от 6,8 до 7,2.

Основным источником кислоты в организме является CO_2. Продукция CO_2 в ходе метаболизма ведет к образованию 12500 *мЭкв* H^+ ежедневно, при этом углекислый газ выводится через легкие. В противоположность этому, за сутки только от 20 до 70 *мЭкв* анионов, способствующих накоплению ионов водорода, выводится из организма через почки. Главным буфером летучих кислот является гемоглобин. Деоксигенированный гемоглобин является сильным основанием, и если бы гемоглобин не связывался с ионами водорода, которые образуются в результате метаболизма, то происходило бы существенное снижение pH венозной крови.

Углекислый газ легко проходит через клеточные мембраны. В эритроцитах CO_2 соединяется с H_2O, под воздействием угольной ангидразы и образует H_2CO_3. H_2CO_3 ионизируется с образованием ионов водорода и бикарбоната. Ионы водорода связываются с остатками гистидина на дезоксигемоглобине (эффект Холдейна), а бикарбонат активно откачивается из клеток. Хлорид перемещается

внутрь для поддержания электронейтральности (смещение хлорида) и обеспечивает образование угольной кислоты. CO_2 также буферизируется непосредственно гемоглобином (карбаминогемоглобин) и белками плазмы (карбаминопротеины). Венозная кровь содержит на 1,68 *ммоль/л* больше CO_2 по сравнению с артериальной кровью – 65% HCO_3^- и H^+ связаны с гемоглобином, 27% представлено в виде карбаминогемоглобина (CO_2, связанный с гемоглобином), и 8% присутствует в растворенном виде.

При дыхательной недостаточности гемоглобиновый буфер, как основная система буферизации CO_2, переполняется. Это приводит к быстрому развитию ацидоза. В ответ почки выделяют хлорид при помощи NH_4^+, слабого катиона, для (электрохимического) сопровождения хлорида в моче. Так сохраняется осмоляльность внеклеточной жидкости. Этот процесс обычно называют «метаболическая компенсация».[22] Хронический дыхательный ацидоз связан с увеличением общего содержания CO_2, что отражается главным образом в увеличении бикарбоната сыворотки. Математически $\Delta HCO_3^- = 0{,}5\Delta Paco_2$.[23] $[HCO_3^-]$ является зависимой переменной, которая увеличивается или уменьшается вместе с PCO_2. Скорость превращения CO_2 в HCO_3^- зависит от активности угольной ангидразы, и обычно реакция протекает медленно. Представляется возможным определить математически, является ли увеличение $PaCO_2$ острым или хроническим (см. Табл. 49-1).

Гиперкапния связана с постепенным увеличением концентрации бикарбоната в спинномозговой жидкости, что отражает общее увеличение нагрузки CO_2. Компенсаторным механизмом является снижение концентрации хлорида[24] в спинномозговой жидкости и увеличение SID спинномозговой жидкости.[25-27] Этот процесс, вероятно, контролируется активными механизмами транспорта через гематоэнцефалический барьер или на уровне сосудистого сплетения и может быть заблокирован фуросемидом и ацетазоламидом.[28-31]

Метаболические кислоты буферизируются главным образом с помощью увеличения альвеолярной вентиляции, что ведет к респираторному алкалозу и продукции внеклеточных слабых кислот. Эти слабые кислоты включают белки плазмы, фосфат и бикарбонат. Бикарбонатная буферная система (92% буферизации плазмы и 13% в целом), вероятно, является наиболее важным внеклеточным буфером. Значение pK_a бикарбоната низкое (6,1), но эта система крайне важна из-за огромного количества CO_2 в организме. Соединение бикарбоната и H_2O производит CO_2, который выводится через легкие при увеличении альвеолярной вентиляции. Врачи должны быть осведомлены о важности этого компенсаторного механизма. Пациенты под наркозом или тяжелобольные пациенты в условиях принудительной ИВЛ теряют способность регулировать PCO_2. Следовательно, сочетание острого метаболического и дыхательного ацидоза может привести к катастрофическому снижению pH.

Основной эффект, оказываемый почками на кислотно-основной баланс, относится к почечной обработке ионов натрия и хлора. Так как пищевое потребление натрия и хлора примерно равно, почки выделяют нагрузку хлорида с использованием NH_4^+, слабого катиона, для (электрохимического) сопровождения хлорида в моче.[22]

При метаболическом ацидозе хлорид преимущественно выводится почками. При метаболическом алкалозе хлорид сохраняется, в то время как натрий и калий выводятся из организма. Присутствие бикарбоната в моче отражает потребность в поддержании электрической нейтральности. Нарушения выведения хлорида могут быть ответственны за несколько наследственных нарушений КЩР. При почечном канальцевом ацидозе имеет место неспособность выводить Cl^- пропорционально Na^+.[32] Диагноз может быть поставлен путем определения гиперхлоремического метаболического ацидоза с чрезмерно низкой концентрацией Cl^- в моче, при этом значение SID в моче положительно. Если SID в моче является отрицательным, то процесс не является почечным. Аналогично, псевдогипоальдостеронизм возникает из-за повышенной реабсорбции хлорида.[33] Синдром Бартера вызван мутацией в гене, кодирующем хлоридный канал CLCNKB, который регулирует Na–K–2Cl ко-транспортер ($NKCC_2$).[34] Другими причинами гиперхлоремического метаболического ацидоза являются желудочно-кишечные потери (диарея, дренаж тонкого кишечника или панкреатический дренаж), парентеральное питание, чрезмерное употребление физиологического раствора, а также прием ингибиторов карбоангидразы.

Анализ химии кислотно-основного состояния

Руководства и практикующие врачи, как правило, переоценивают важность отдельно взятых изменений в концентрации ионов водорода и бикарбоната. Клиническая значимость кислотно-основного нарушения определяется основной причиной этого нарушения, а не сывороточной концентрацией водородных и гидроксильных ионов. Тем не менее, анализ КОС остается основой клинической интерпретации благодаря повсеместной доступности, низкой стоимости и всеобщему признанию. Вместе с тем, точные измерения кислотно-основного состояния невозможны только на основе газов крови, которые измеряют исключительно летучие кислоты и pH. Измерение всех сильных и слабых ионов, которые влияют на диссоциацию воды, хотя и затруднительно, имеет большое клиническое значение.

Кислотно-основные нарушения лучше всего описываются при помощи PCO_2, SID и A_{TOT}. Многие подходы, которые использовались для обучения и описания кислотно-основных состояний, не в состоянии адекватно объяснить природу многих распространенных периоперационных нарушений КОС (например, ацидоз разведения или гиперхлоремический ацидоз) и вводят в заблуждение относительно причин проблемы (например, ацидоз разведения обусловлен снижением SID, а не разбавлением бикарбоната). Несмотря на важность понимания исторических подходов, современные подходы к кислотно-основному состоянию делают акцент на физической химии, либо рассчитывая величину нарушения SID («интервал сильных ионов» [SIG]), либо пересчитывая дефицит или избыток оснований с использованием SID и A_{TOT} (см. Рис. 49-4). В этом разделе мы рассмотрим некоторые из инструментов, которые использовались в течение последних 50 лет для интерпретации парадоксов КЩР. Ни один из них не является абсолютно точным, но у каждого есть свои приверженцы.[35]

Отношение углекислого года и бикарбоната (Бостонский подход)

Шварц и колл. из Университета Тафтса (Бостон), разработали подход к кислотно-основной химии с использова-

нием кислотно-основной карты и математического отношения между напряжением CO_2 и бикарбонатом сыворотки (или общим CO_2), полученных на основании уравнения Хендерсона–Хассельбаха для прогнозирования характера нарушений КЩР (см. Табл. 49-1). Были оценены пациенты с уже известными нарушениями кислотно-основного равновесия, находящиеся в состояния компенсации. Степень компенсации от того, что считалось нормальным, измеряли для каждого состояния. Исследователи описали шесть основных нарушений КЩР, с помощью линейных уравнений или карт, зависимость концентрации водородных ионов от PCO_2 для респираторных нарушений, и PCO_2 от HCO_3 – концентрация для метаболических нарушений (Рис. 49-2). Исходя из этих нарушений, было определено ожидаемое значение HCO_3^-. Для большинства простых нарушений этот подход представляется разумным.

Используя эти карты и уравнения, врачи могут определить природу большинства дыхательных и метаболических нарушений КЩР. Хотя математическое отношение и присутствует, изменения в концентрации H^+ и HCO_3^- не имеют причинно-следственной связи. Хроническая гиповентиляция связана с увеличением PCO_2 и HCO_3^-. Многие врачи понимают увеличение HCO_3^- как компенсаторный механизм в ответ на увеличение PCO_2, но это не так. Увеличение концентрации HCO_3^- отражает увеличение общего количества CO_2 в организме. Изменения HCO_3^- отражают его роль в качестве буфера, побочного продукта метаболизма CO_2 и слабой кислоты.

Хотя подход, основанный на PCO_2–HCO_3^-, является точным для большинства нарушений, есть несколько подводных камней. В частности, проблемы могут быть связаны с метаболическим компонентом. Во-первых, подход не так прост, как кажется. Он требует от врача обращения к запутанным картам или заучивания формул и выполнения расчетов в уме. Во-вторых, система не объясняет и не учитывает многие сложные нарушения КЩР, которые встречаются в периоперационном периоде или при критических состояниях. К ним относятся острый ацидоз в условиях гипоальбуминемии, гиперхлоремический ацидоз, ацидоз разведения или лактат-ацидоз в условиях хронического респираторного ацидоза.

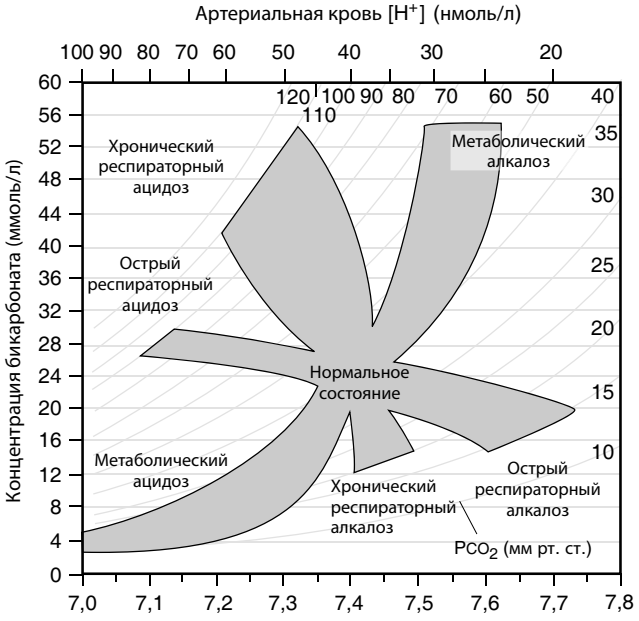


Рис. 49-2 Кислотно-основная номограмма, построенная с использованием бостонского подхода. Различные виды нарушений могут быть определены на основе относительных величин парциального давления углекислого газа ($Paco_2$) и концентрации иона бикарбоната ([HCO_3–]). *(С изменениями из Brenner BM, Rector FC: The Kidney, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1986, p 473.)*

Дефицит/избыток оснований (Копенгагенский подход)

Сингер и Хастингс[36] (Singer и Hastings) описали альтернативный подход к химии КЩР в 1948 г. Авторы отошли от уравнения Хендерсона–Хассельбаха и попытались количественно описать метаболический компонент – предложили использовать буферную базу цельной крови для этой цели. Буферная база представлена суммой бикарбоната и нелетучих буферных ионов (по существу, сывороточный альбумин, фосфат и гемоглобин). На основании закона электронейтральности буферная база должна уравнивать электрические заряды между сильными (полностью диссоциировавшими) ионами. Как правило, буферная база = $[Na^+] + [K^+] - [Cl^-]$. Изменения в буферной базе по существу представляют изменения концентрации сильных ионов (это не могло быть легко измерено в 1948 г.). Это значение увеличивается при метаболическом алкалозе и уменьшается при метаболическом ацидозе. Большим недостатком оценки буферной базы является потенциальные изменения в буферной емкости, связанные с изменениями в концентрации гемоглобина.

В 1948 г. Сиггард–Андерсен (Siggard–Andersen)* разработал более простой метод оценки метаболической кислотно-основной деятельности – дефицит/избыток оснований. Этот показатель определяется как количество сильной кислоты или основания, требуемые для возврата pH к значению 7,4, при условии PCO_2 = 40 *мм рт. ст.* и температуре 38°C. Первоначальное использование цельной крови для этого метода подверглось критике из-за динамической активности эритроцитов в кислотно-основной парадигме газового и электролитного обмена. Этот подход был изменен в 60-х гг. XX в., с тем, чтобы использовать для расчета избытка оснований только сыворотку, и расчет стал называться «стандартизированный избыток оснований». Как и бостонская группа, подход Сиггарда–Андерсена был основан на данных, полученных от большого числа пациентов, что привело к разработке номограмм (Рис. 49-3 и Табл. 49-3). Современные алгоритмы для вычисления стандартизированного избытка оснований являются производными уравнения Ван Слайка.[37] Этот подход (избыток-дефицит оснований (BDE)) к кислотно-основной химии был успешно подтвержден Шликтигом (Schlichtig).[38] Стандартизированный избыток оснований (SBE) вычисляется газоанализаторами крови следующим образом:

$$SBE = 0{,}9287\left[HCO_3^- - 24{,}4 + (pH - 7{,}4)\right]$$

Для использования BDE при каждом из часто встречаемых нарушений КЩР могут быть применены простые математические правила. При остром респираторном ацидозе или алкалозе BDE не меняется. И наоборот, при остром метаболическом ацидозе, величина изменения PCO_2 (в *мм рт. ст.*) такая же, как и BDE (в *мЭкв/л*).

На протяжении последних 30 лет продолжается обсуждение относительных достоинств и недостатков BDE и подходов CO_2-HCO_3^-. На самом деле, особой разницы между двумя подходами нет, оба уравнения и номограммы были получены в естественных условиях при обследовании пациентов. Следовательно, для большинства пациентов каждый из этих подходов является относительно точным, но может вводить в заблуждение.

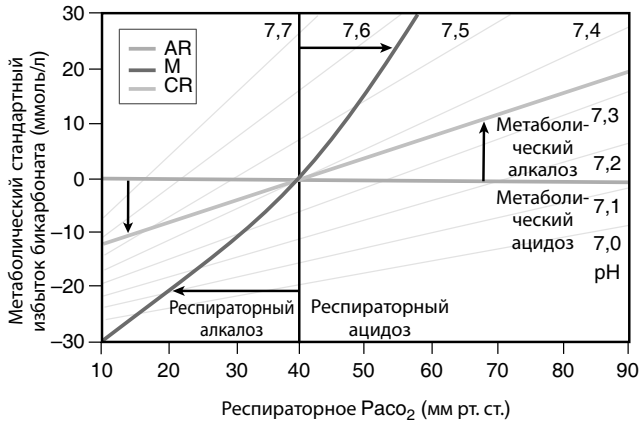


Рис. 49-3 Кислотно-основная номограмма, Копенгагенский подход, переработанный Шликтиг. Различные нарушения килотно-основного баланса могут быть определены в зависимости от парциального давления углекислого газа ($Paco_2$) и дефицита или избытка оснований, здесь – стандартизованный избыток оснований (SBE). *Стрелки* представляют собой изменения, как организм компенсирует острый ацидоз или алкалоз. AR – острый респираторный ацидоз или алкалоз; CR – хронический респираторный ацидоз или алкалоз; M – метаболический ацидоз или алкалоз. *(Из Schlichtig R, Grogono AW, Severinghaus JW: Human $Paco_2$ and standard base excess compensation for acid-base imbalance. Crit Care Med 26:1173-1179, 1998.)*

Использование BDE в качестве средства количественной оценки КЩР не позволяет врачу отличить ацидоз, вызванный лактатом или хлоридом, и алкалоз, вызванный обезвоживанием и гипоальбуминемией. Эти измерения могут полностью пропустить присутствие нарушения КЩР, например, критически больной пациент с лактат-ацидозом может иметь pH, бикарбонат и избыток оснований в нормальном диапазоне. Гипоальбуминемия (метаболический алкалоз) является еще одним примером. Все это может привести к неуместной или неадекватной терапии.

Подход анионного разрыва (дефицита анионов)

Наиболее широко используемым инструментом для исследования метаболического ацидоза является подход, основанный на анионном интервале, разработанный Emmett и Narins.[39] Анионный интервал основан на законе электрической нейтральности и полностью согласуется с работой Стюарта и Фенкла. Система основана на данных, которые не были легко доступны и известны на момент публикации. Вклад в электрическую нейтральность приписывается слабым кислотам (фосфатам и альбумину) и неизмеряемым анионам. Разность сумм зарядов внеклеточных ионов указывает на неучтенный «интервал» от –10 до –12 *ммоль/л* (анионный интервал = ($Na^+ + K^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$) (Рис. 49-4). Если у пациента развивается метаболический ацидоз, и интервал «расширяется» до –16 *ммоль/л*, то ацидоз обусловлен неизмеренными анионами: лактатом или кетонами. Если интервал не расширяется, то анионы измерены, и ацидоз был обусловлен гиперхлоремией (т.к. бикарбонат не может самостоятельно влиять на кислотно-основное состояние).

Табл. 49-3 Изменения в стандартизированном избытке или дефиците оснований в ответ на острые и хронические нарушения КЩР

Нарушение	BDE и $Paco_2$
Острый респираторный ацидоз	ΔBDE = 0
Острый респираторный алкалоз	ΔBDE = 0
Хронический респираторный ацидоз	ΔBDE = 0,4 $\Delta Paco_2$
Метаболический ацидоз	$\Delta Paco_2$ = ΔBDE
Метаболический алкалоз	$\Delta Paco_2$ = 0,6 ΔBDE

С изменениями из Narins RB, Emmett M: Simple and mixed acid-base disorders: A practical approach. Medicine (Baltimore) 59:161-187, 1980

BDE – дефицит или избыток оснований; Δ – изменение величины; $Paco_2$ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови

*Astrup P, Siggard–Andersen O: Micromethods for measuring acid-base values of blood. Adv Clin Chem 69:1-28, 1963

Хотя подход, основанный на дефиците анионов, является полезным инструментом, он ослаблен предположениями о том, что является или не является «нормальным интервалом».[40] Большинство тяжелобольных пациентов страдают от гипоальбуминемии, и многие из них также от гипофосфатемии.[41] Следовательно, интервал может быть нормальным при наличии неизмеряемых анионов. Эта ситуация была тщательно изучена Figge и соавт.,[19] которые предоставили нам вариант, известный как «корректированный анионный интервал» (АИ):

Корректированный АИ (по альбумину) =
рассчитанный АИ + 2,5 (нормальный альбумин (г/дл) –
измеренный альбумин (г/дл))

Второй недостаток этого подхода заключается в использовании в уравнении бикарбоната. Изменения в концентрации [HCO_3^-] может произойти по причинам, не зависящим от метаболических нарушений (например, гипервентиляция). Дефицит оснований и анионный интервал часто недооценивают степень метаболических нарушений.[18] Несмотря на это, анионный интервал полезен при дифференциации ацидоза неизмеряемых анионов от гиперхлоремического ацидоза у ранее здоровых пациентов (например, при острой травме).

Подход Стюарта–Фенкла

Более точное отражение кислотно-основных нарушений может быть получено с использованием подхода Стюарта–Фенкла.[1,2] Этот подход основан на концепции электрической нейтральности, небольшой шаг вперед от анионного разрыва. В плазме, SID [($Na^+ + Mg^{2+} + Ca^{2+}$

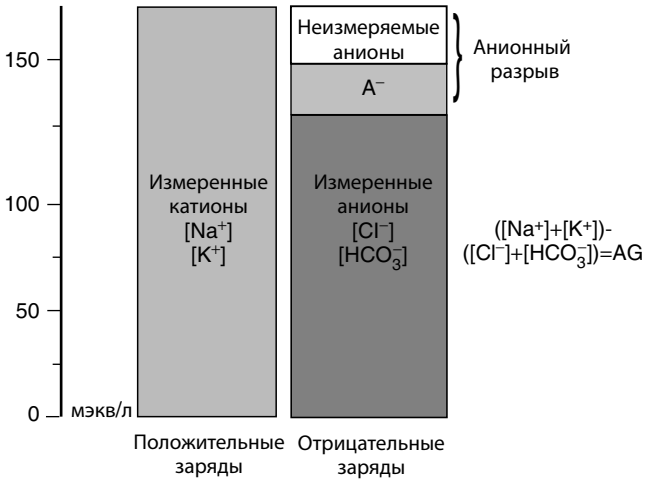


Рис. 49-4 Анионный интервал представляет собой разность зарядов измеряемых катионов и измеряемых анионов. Недостающие отрицательные заряды состоят из слабых кислот (A^-), таких, как альбумин и фосфат, и сильных неизмеряемых анионов (UMAs), таких как лактат. Интервал сильных ионов (SIG), вероятно, является наиболее точным подходом к оценке нарушений КЩР и прогнозированию исхода.[42-45] Слабая сторона этой системы заключается в том, что SIG учитывает не только неизмеряемые сильные анионы, а все неизмеряемые анионы. Неясно, является ли эта проблема клинически значимой, потому как есть новые доказательства в пользу того, что «стресс ацидоз» ассоциирован с группой продуктов метаболизма, часто в отсутствие повышенного лактата. Наличие расширенного SIG сопровождается ухудшением исхода.[46,47] Это важно, так как многие врачи продолжают переоценивать значение лактата в оценке и прогнозировании основного заболевания[48]

+ K^+) – (Cl^- + A^-)] составляет от 40 до 44 *ммоль/л*, уравновешивается отрицательным зарядом на бикарбонате и A_{TOT} (буферная база). Существует небольшая разность в заряде между видимым SID (видимый SID = ([Na^+] + [K^+] + [Mg^{2+}] + [Ca^{2+}]) – [Cl^-]) и буферной базой. Это эффективная SID = [HCO_3^-] + [заряд альбумина] + [заряд на Pi] (в *ммоль/л*). Так как слабые кислоты, такие как альбумин и фосфаты, имеют известную степень ионизации, можно вычислить интервал сильных ионов (SIG), и, как результат, количественно определить неизмеренные анионы (Рис. 49-5):

$$[\text{альбумин}^-] = [\text{альбумин г/л}] \times (0.123 \times \text{pH} - 0.631)$$

$$[\text{Pi}]\ (\text{мг/дл}) = [\text{Pi}]/10 \times \text{pH} - 0.47$$

SIG = видимый SIG - эффективный SIG

SID меняется количественно, в абсолютном и относительном выражении, при изменении концентрации воды в плазме. Фенкл и соавт.[18] решили эту проблему путем коррекции концентрации хлоридов по свободной воде (Cl-corr) с помощью следующего уравнения:

$$[Cl^-]\text{cjrr} = \text{измеренный } [Cl^-] \times \text{норм.}[Na^+] \,/\, \text{измеренный}[Na^+]$$

Эта корректированная концентрация хлорида может быть подставлена в уравнение видимого SID. Также полученные числа неизмеренных анионов должны быть скорректированы по свободной воде, используя неизмеренные анионы вместо Cl^- в предыдущей формуле.[18] В серии из девяти здоровых пациентов и Фенкл и соавт.[18] определили «нормальный» SIG как 8±2 *ммоль/л*.

Являясь относительно точным, метод, основанный на расчете SIG, является сложным и дорогим, требующим измерения многих ионов и альбумина. Альтернативный подход, использованный Gilfix[49], а впоследствии Balasubramanyan и соавт.[45] и Story и соавт.,[50] состоит в вычислении интервала дефицита-избытка оснований. Это позволяет пересчитать BDE с использованием сильных ионов, свободной воды и альбумина. В результате интервал дефицита-избытка оснований должен отражать интервал сильных ионов и анионный интервал. Мы находим упрощенные расчеты Story и соавт.[50] наиболее полезными (Табл. 49-4). Эти исследователи используют два уравнения для расчета BDE для натрия, хлорида, свободной воды (BDE_{NaCl}) и для альбумина.

Вполне вероятно, что ни один изолированный метод никогда не позволит исследователям разобраться в сложных кислотно-основных нарушениях. Фенкл и соавт.[18] предложили, что, вместо того чтобы сосредотачиваться на анионном интервале или BDE, врачи должны рассматривать газы крови с точки зрения всех ощелачивающих и закисляющих воздействий: респираторный ацидоз или алкалоз, наличия или отсутствия аномальных SID (вследствие избытка или дефицита воды, измеренных или неизмеренных электролитов) и патологический A_{TOT}.

Хотя такой подход может показаться не очень элегантным, он имеет то преимущество, что является исчерпывающим. Рассмотрим следующего пациента, описанного Фенкл и соавт.[18] (данные представлены в *ммоль/л,* если не указано иное).

Натрий 117 ммоль/л, калий 3,9 ммоль/л, кальций 3 ммоль/л, магний 1,4 ммоль/л, хлорид 92 ммоль/л, неорганический фосфат, 0,6 ммоль/л, альбумин 6 г/л, pH 7,33, PCO_2 30 мм рт. ст., HCO_3 15 ммоль/л, анионный интервал 13 ммоль/л, скорректированный анионный интервал 23 ммоль/л, избыток оснований –10 ммоль/л, SID 18 ммоль/л, скорректированный хлорид 112 ммоль/л, скорректированные неизмеренные анионы 18 ммоль/л.

Используя традиционную методологию, можно было бы описать это нарушение как метаболический ацидоз без анионного интервала, и искать причины потери бикарбоната, такие как почечный канальцевый ацидоз или желудочно-кишечные потери. Степень респираторного алкалоза отражает степень ацидоза ($\Delta BD = \Delta PCO_2$). Методология Фенкла–Стюарта указывает на гораздо более сложную ситуацию. SID снижен до 18 *мЭкв/л*, что вызвано избытком свободной воды, неизмеряемыми анионами и гиперхлоремией (см. скорректированный хлорид). Вместе с тем, степень ацидоза не отражает степень метаболических нарушений, из-за подщелачивающего эффекта гипоальбуминемии. Скорректированный анионный интервал отражает изменение SID, но сильно недооценен, если рассматривать только дефицит оснований. У этого пациента наблюдается ацидоз разведения, гиперхлоремический ацидоз, и лактат-ацидоз.

Для большинства ранее здоровых пациентов, обращающихся на приемный покой, или в операционном блоке, использование таких инструментов, как дефицит оснований или анионный интервал для оценки метаболических нарушений, остается вполне приемлемым. Для пациентов, находящихся в критическом состоянии, наиболее эффективный метод интерпретации нарушений КЩР включает оценку процессов синхронного подкисления и подщелачивания и использование расчетов или эмпирических правил для их распознавания. Способность врача интерпретировать такую информацию зависит от количества доступных данных. Простой анализ газового состава крови может маскировать значимые нарушения КЩР. В следующем разделе мы рассмотрим причины многих часто встречаемых кислотно-основных нарушений в различных клинических условиях.

Нарушения кислотно-щелочного равновесия в различных клинических условиях

Простые нарушения КЩР могут быть оценены с использованием следующего алгоритма:

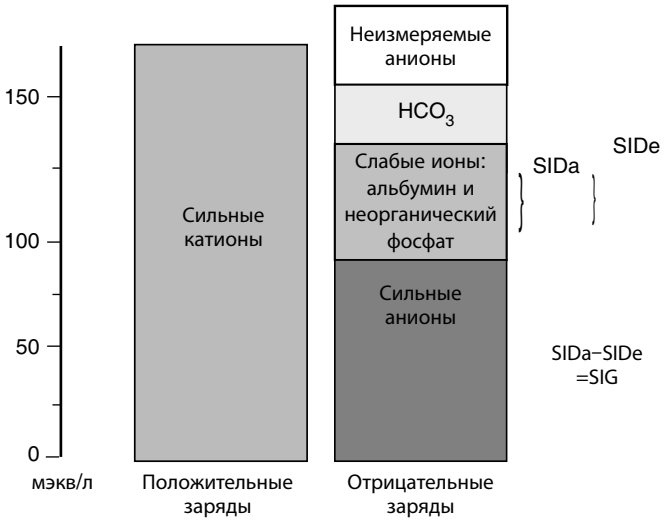


Рис. 49-5 Интервал сильных ионов (SIG). Видимый интервал сильных ионов (SIDa) представляет собой сумму общей концентрации слабых ионов (A_{TOT}) и концентрации ионов бикарбоната ([HCO_3^-]). Эффективный интервал сильных ионов SIDe является реальным SID. Разность между этими двумя состоит из неизмеряемых анионов (UMA)

Табл. 49-4 Вычисление избытка-недостатка оснований по натрию, хлориду, свободной воде и альбумину

$BDE_{NaCl} = ([Na^+]–[Cl^–]) – 38$
$BDE_{Alb} = 0{,}25\ (42 – альбумин\ г/л)$
$BDE_{NaCl} – BDE_{Alb} = BDE_{calc}$
$BDE – BDE_{calc} = BDE$ интервал = эффект неизмеренных анионов или катионов
Следующие расчеты упрощают вычисления для определения нарушений «на глаз»:
Нормальный Na = 140 *ммоль/л*
На каждый 1 *ммоль/л* увеличения Na от 140, избыток оснований увеличивается на +1 (Na 150 = BDE + 10 = алкалоз концентрации)
На каждый 1 *ммоль/л* уменьшение Na от 140, дефицит оснований увеличивается на –1 (Na 130 = BDE – 10 = ацидоз разведения)
Нормальный $Cl^–$ = 102 *ммоль/л*
На каждый 1 *ммоль/л* увеличения $Cl^–$ от 102 *ммоль/л*, дефицит оснований увеличивается на +1 *ммоль/л* (Cl 110 *ммоль/л* = BDE – 8 = гиперхлоремический ацидоз)
На каждый 1 *ммоль/л* уменьшения $Cl^–$ от 102, избыток оснований увеличивается на +1 (Cl 90 = BDE +12 = гипорхлоремический, хлорид-чувствительный, алкалоз)
Нормальный альбумин = 42 *г/л* или 4,2 *г/дл*
На каждые 0,4 *г/дл* снижения альбумина от 4,0, избыток оснований увеличивается на 1,0 *мЭкв/л*

Примечание: Этот подход включает в себя вычисление дефицита или избытка основания по натрию, хлориду и свободной воде (BDE_{NaCl}), и альбумину (BDE_{Alb}). В результате получают расчетный BDE (BDE_{calc}). Вычитая его из измеренного BDE находим интервал BDE

Шаг 1. Оцените на pH (три варианта):
Менее 7,35 – ацидоз.
7,35-7,45 – нормальный или компенсированный ацидоз.
Более 7,45 – алкалоз.

Шаг 2. Оцените респираторный компонент (летучие кислоты = CO_2):
PCO_2 менее 35 *мм рт. ст.* – респираторный алкалоз или компенсация метаболического ацидоза (если да, то BD* менее –5).
PCO_2 35-45 *мм рт. ст.* – нормальный диапазон.
PCO_2 более 45 *мм рт. ст.* – респираторный ацидоз (острый, если pH менее 7,35, хронический, если pH в нормальном диапазоне и BE** более +5).

Шаг 3. Оцените метаболический компонент (т.е. использование буферных оснований):
BD менее –5 – метаболический ацидоз.
BE от –5 до +5 – нормальный диапазон.
BE более +5 – алкалоз.

Сведите информацию воедино. Возможные варианты:
1. Ацидоз, CO_2 < 35 *мм рт. ст.*, BD ± >–5 – острый метаболический ацидоз.
2. Нормальный диапазон pH, CO_2 < 35, BD > –5 – компенсированный острый метаболический ацидоз.
3. Ацидоз, PCO_2 > 45 *мм рт. ст.*, нормальный диапазон BE – острый респираторный ацидоз.
4. Нормальный диапазон pH, PCO_2 > 45 *мм рт. ст.*, BE> +5 – хронический респираторный ацидоз.
5. Алкалоз, PCO_2 > 45 *мм рт. ст.*, BE> +5 – метаболический алкалоз.
6. Алкалоз, PCO_2 < 35 *мм рт. ст.*, BDE в нормальном диапазоне – острый респираторный алкалоз.
7. Если кислотно-основная картина не соответствует ни одному из них, то присутствует смешанная картина.

Нарушения кислотно-щелочного равновесия при критических состояниях

Анализ КОС является важной частью общего лабораторного обследования при острых заболеваниях. Острый респираторный ацидоз и алкалоз, а также метаболический ацидоз являются часто встречаемыми нарушениями. Острый метаболический алкалоз встречается редко. Смешанный респираторный/метаболический ацидоз встречается при тяжелой травме или инфекции.

Острый респираторный ацидоз, как обсуждалось ранее, является результатом гиповентиляции, которая может быть связана с утратой дыхательного драйва, нервно-мышечными расстройствами или повреждением грудной клетки; а также с быстрым, поверхностным дыханием, что увеличивает долю вентиляции мертвого пространства. Причины включают: неврологические травмы (например, инсульт, повреждения спинного мозга, ботулизм, столбняк), токсическое угнетение дыхательного центра (например, опиаты, барбитураты, бензодиазепины), нервно-мышечные нарушения (например, синдром Гийена–Барре, миастения), внутрибрюшную гипертензию, множественные переломы ребер, гидро-, гемо- и пневмоторакс, отек легких и пневмонию.

Острый респираторный алкалоз обусловлен гипервентиляцией. Чаще всего гипервентиляция возникает в результате тревоги, центральной стимуляции дыхания (как происходит на начальных этапах отравления салицилатами) или чрезмерной искусственной вентиляции. Острый респираторный алкалоз часто развивается как компенсация при остром метаболическом ацидозе. В таких случаях, снижение PCO_2 по сравнению с исходным (как правило, 40 *мм рт. ст.*) равно величине дефицита оснований. У пациентов с острым лактат-ацидозом с концентрацией лактата 10 *мЭкв/л*, дефицит оснований должен быть –10 *ммоль/л*, а PCO_2 должно составить 30 *мм рт. ст.* Если PCO_2 выше, чем ожидалось, существует проблема с дыханием. Например, эта ситуация может наблюдаться у пациентов с сочетанной травмой, когда массивная кровопотеря вызывает лактат-ацидоз, а флотирующие переломы ребер – респираторный ацидоз.

Острый метаболический ацидоз обусловлен изменением SID или A_{TOT}. Отклонение SID отражает изменение в соотношении сильных анионов и сильных катионов. Это изменение может быть вызвано накоплением анионов, как это происходит при лактат-ацидозе, почечном ацидозе, кетоацидозе или гиперхлоремии. Кроме того, катионы могут быть потеряны, как это происходит при тяжелой диарее или почечном канальцевом ацидозе. Острый ацидоз также может отражать увеличение содержания свободной воды по отношению к сильным ионам, так называемый ацидоз разведения, что может сопровождать чрезмерное потребление гипотонической жидкости. Спирты, такие как этанол, метанол, изопропиловый спирт и этиленгликоль, являются осмотически активными

* Дефицит оснований (BD) = количество сильных катионов, необходимых для приведения pH к 7,4 при PCO_2, скорректированном до 40 *мм рт. ст. (Прим. пер.)*

** Избыток оснований (BE) = количество сильных анионов, необходимых для приведения pH к 7,4 при PCO_2, скорректированном до 40 *мм рт. ст. (Прим. пер.)*

молекулами, которые увеличивают объем внеклеточной жидкости. Отравление этими веществами вызывает ацидоз разведения. Хотя гипергликемия или введение маннитола увеличивает диурез и сокращает объем внеклеточной жидкости, первоначально все же наблюдается плазмозамещающий эффект.

Для исследования острого метаболического ацидоза у ранее здоровых пациентов могут применятся простые наблюдения и математические инструменты, такие как анионный интервал и дефицит оснований (Табл. 49-5). Дефицит оснований показывает наличие кислотно-основной аномалии. Анионный интервал (анионный интервал = $[(Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-)]$) позволяет дифференцировать ацидоз, вызванный гиперхлоремией (ПКА или чрезмерное употребление «физиологического» раствора), ацидоз, вызванный «неизмеряемыми» анионами (многие из которых могут быть измерены в настоящее время), и ацидоз разведения. При оценке пациента с острым расстройством метаболизма (например, травма, кровопотеря, потеря сознания, учащенное дыхание) целесообразна оценка газового и электролитного состава крови, лактата и осмолярности сыворотки и общего анализа мочи.

При остром метаболическом ацидозе необходимо выполнить дифференциальную диагностику, рассмотрев, прежде всего, следующие заболевания: (1) лактат-ацидоз (оценить концентрацию лактата сыворотки – концентрация должна отражать величину дефицита оснований), (2) диабетический кетоацидоз (должна присутствовать гипергликемия, положительный тест на кетоны в моче) и (3) в качестве диагноза исключения – острая почечная недостаточность, характеризующаяся высокой концентрацией мочевины и креатинина в сыворотке и низким общим CO_2.

Лактат-ацидоз в присутствии гипоксемии или гипоперфузии относят к типу А. Если гипоксемия/гипоперфузия отсутствует, речь идет о лактат-ацидозе типа В, чаще связанного с врожденными нарушениями обмена веществ и приемом некоторых лекарственных препаратов (например, бигуаниды и токсины). Еще одной важной причиной накопления лактата является использование катехоламинов, в частности адреналина.

Диабетический кетоацидоз характеризуется кетозом и гипергликемией. Кетоновые тела производятся из β-гидроксилированных жирных кислот в состояниях голода или инсулиновой недостаточности. Они включают ацетат, ацетоуксусную кислоту и бета-гидроксибутират и действуют как сильные ионы, вызывая метаболический ацидоз. У пациентов с диабетическим кетоацидозом ацидоз вызывается кетонами, лактатом и гипоперфузией. Для них характерно обезвоживание вследствие индуцированного гипергликемией диуреза.

Почечный ацидоз обусловлен накоплением сильных ионов в результате обмена веществ, в т.ч. сульфата и формиата, которые выводятся исключительно почками. Кроме того, происходит накопление слабой кислоты, фосфата, это вызвано относительным дефицитом витамина D. Лактат-ацидоз лечат восполнением объема и контролем источника процесса. Диабетический кетоацидоз лечат восполнением объема и инсулином. Почечный ацидоз лечат диализом.

Наконец, снижение концентрации натрия в сыворотке (более 135 *ммоль/л*) должно вызвать подозрение о возможности ацидоза разведения, как, например, при отравлении алкоголем. Интоксикацию алкоголем подозревают при увеличении осмотического интервала – разность между измеренной и расчетной осмоляльностью сыворотки более чем 12 *мОсм*, что показывает наличие неизмеренных осмолей. Токсикологические лаборатории могут исследовать наличие различных токсичных спиртов.

Использование при остром метаболическом ацидозе бикарбоната натрия является спорным. В частности, существует мало доказательств в пользу использования этого агента при лактат-ацидозе или диабетическом ацидозе.[9] Ключ к управлению кислотно-основным состоянием заключается не в его непосредственной оценке, а в коррекции основного заболевания. Бикарбонат натрия увеличивает SID и может исправить одну из причин ацидоза. Когда бикарбонат натрия вводят в виде гипертонического 8,4% раствора, он выступает в роли плазмоэспандера, что может привести к ацидозу разведения; а также (независимо) к увеличению $PaCO_2$. Это увеличение объема плазмы может играть роль в стабилизации гемодинамики при шоке.[9] Инфузия бикарбоната натрия, с целью повышения SID, проводилась у пациентов, ожидающих диализа для уменьшения симптомов и предотвращения гиперкалиемии.

Специфические интоксикации требуют специфического лечения. Метанол метаболизируется с образованием

Табл. 49-5 Оценка пациента с метаболическим ацидозом

1. Ацидоз вызван измеряемыми или неизмеряемыми анионами (например, хлорид)?
   - Оцените биохимический состав крови
     - Рассчитайте анионный интервал: $Na^+ + K^+ - Cl^- = 10\text{-}12$
       - Если интервал в норме, присутствует слишком много хлорида, что может быть вызвано с излишним назначением натрия, его избыточной потерей (диарея, илеостома) или почечным канальцевым ацидозом
       - Если интервал увеличен (более 16), значит, присутствуют другие неизмеряемые анионы
   - Оцените лактат сыворотки – если более 2 *ммоль/л,* вероятен лактоацидоз
     - Если повышение концентрации лактата объясняется циркуляторной недостаточностью (шок, гиповолемия, олигурия, недостаточное восполнение жидкости, анемия, отравление угарным газом, судороги), имеет место лактат-ацидоз «тип А»
     - Если признаков шока нет, рассмотрите возможность лактат-ацидоза типа В (редко). Причины: бигуаниды, фруктоза, маннитол, сорбитол, нитропруссид, этиленгликоль, рак, заболевания печени
   - Оцените концентрацию креатинина и темп диуреза
     - Если у пациента имеется острое повреждение почек, причиной может быть накопление органических кислот
   - Оцените концентрацию глюкозы крови и кетоны мочи
     - Если концентрация глюкозы повышена и выявляются кетоны в моче – диабетический кетоацидоз
       - Если определяются кетоны в моче (неизмеряемые анионы), а концентрация глюкозы не изменена, состояние может быть вызвано приемом алкоголя (проверьте алкоголь крови) или кетозом голодания
       - Оцените признаки хронического употребления алкоголя – высокий средний объем эритроцитов, повышение активности γ-глутамилтрансферазы
2. Если все предыдущие тесты отрицательные, рассмотрите возможность интоксикации
   - Выполните токсикологические тесты (особенно салицилаты) и осмоляльность плазмы, и рассчитайте осмоляльность с помощью формулы: 2(Na + K) + глюкоза/18 + мочевина/2,8
   - Ищите источник неизмеряемых осмолей: если разность между лабораторно определенной и расчетной осмоляльностью > 12, рассмотрите отравление спиртами, в частности, этиленгликолем, изопропанолом или метанолом

формальдегида ферментом алкогольдегидрогеназой. Формальдегид обладает высокой токсичностью, вызывая слепоту, сердечно-сосудистую нестабильность и смерть. Лечение включает использование этанола, который конкурирует за связывание с алкогольдегидрогеназой, и фомепизол, который ингибирует фермент. Отравление этиленгликолем вызывает депрессию центральной нервной системы, лактат-ацидоз, формирование оксалатных мочевых кристаллов, которые приводят к гипокальциемии и почечной недостаточности, сердечно-сосудистой депрессии и смерти. Лечение проводится фомепизолом с использованием или без использования гемодиализа.

Периоперационные нарушения кислотно-щелочного равновесия

В дополнение к нарушениям КОС, наблюдаемых при неотложных состояниях, пациентам, находящимся в критическом состоянии и в периоперационном периоде свойственны многочисленные сложные расстройства. К ним относятся респираторный ацидоз и алкалоз, связанные с искусственной вентиляцией легких, ацидоз разведения и гиперхлоремический ацидоз, и алкалоз вследствие потерь хлорида или накопления натрия. Периоперационный респираторный ацидоз, вероятно, связан с плохо выбранной стратегией механической вентиляции, наркоза, или неполной реверсией нейромышечного блока. Респираторный алкалоз вызывается гипервентиляцией, чаще всего некорректной настройкой респиратора, а также может быть связан с боль или беспокойством.

Метаболические кислотно-основные нарушения встречаются нередко и часто являются ятрогенными. В частности, эти нарушения отражают изменения SID при введении электролитически или осмотически несбалансированного раствора.

Гиперхлоремический ацидоз часто встречается в операционном блоке. Это нарушение, как правило, развивается вследствие введения большого объема 0,9% физиологического раствора. Этот раствор содержит по 154 *мЭкв* Na^+ и Cl^-, при этом разность сильных ионов (SID) равна 0. Каждый литр физиологического раствора ведет к снижению разницы сильных ионов (SID). Гиперхлоремический ацидоз также связан с острой нормоволемической гемодилюцией при использовании 5% раствора альбумина или 6% гидроксиэтилкрахмала (в физиологическом растворе).[51] Ключевым механизмом является накопление хлорида. Концентрация натрия сыворотки может оставаться без изменений или увеличиться. Ацидоз разведения описывает состояние, при котором имеет место изменение относительного количества натрия и хлорида в свободной воде, в результате чего концентрация натрия сыворотки уменьшается. Это состояние чаще всего сопровождает периоперационное назначение жидкостей, бедных натрием. Периоперационная реакция на стресс связана с повышенной секрецией антидиуретического

Клинический случай 1

Мужчина 45 лет доставлен после автомобильной аварии. Имеется активное кровотечение, пульс нитевидный. Артериальное давление 90/50 *мм рт. ст.*, пульс 120 *уд/мин*, частота дыхания 36/*мин* и температура 35°C.

Выполнен биохимический анализ сыворотки и газового состава крови. Имеются ли нарушения кислотно-щелочного равновесия?

Na^+ 144 *ммоль/л*, K^+ 4 *ммоль/л*, Cl^- 110 *ммоль/л*, общее количество CO_2 8 *ммоль/л*, мочевина 10 *ммоль/л*, креатинин 172 *мкмоль/л*, альбумин 40 *г/л*, лактат 16 *ммоль/л*, pH 7,28, PCO_2 24 *мм рт. ст.*, HCO_3 8 *ммоль/л*, BE – 16 *ммоль/л*.

Анионный интервал = 26 *ммоль/л*.

Корректированный анионный интервал = 27,25 *ммоль/л*.

У пациента имеется ацидоз с увеличенным анионным интервалом. Это лактат-ацидоз, с соответствующей респираторной компенсацией. BDE и интервал анионов точно определяют «неизмеряемый» анион, лактат.

Проведена активная инфузионная терапия, пациент доставлен в операционную. Спустя 12 *ч* находится на искусственной вентиляции легких в отделении интенсивной терапии, где вновь забраны анализы газового и биохимического состава крови.

Na^+ 148 *ммоль/л*, K^+ 3 *ммоль/л*, Cl^- 120 *ммоль/л*, общее количество CO_2 22 *ммоль/л*, мочевина 10 *ммоль/л*, креатинин 172 *мкмоль/л*, альбумин 20 *г/л*, лактат 5 *ммоль/л*, pH 7,33, PCO_2 35 *мм рт. ст.*, HCO_3 18 *ммоль/л*, BE – 11 *ммоль/л*.

Насколько адекватно корректированы нарушения, наблюдавшиеся у пациента (насколько адекватно восполнен объем циркулирующей жидкости)? Какие внутривенные жидкости были использованы?

В этой ситуации традиционные инструменты являются ненадежными. Использование подхода Фенкла–Глификса (Fencl–Gilfix),[45,49] корректируя избыток/дефицит оснований по подкисляющим и подщелачивающим действиям, выявляет сложную ситуацию.

Подкисляющий процесс	Величина	BDC	Подщелачивающий процесс	Величина	BEC
Гиперхлоремия	120 *ммоль/л*	–17	Гипернатриемия	148 *ммоль/л*	+2,4
Лактат	5 *мЭкв/л*	–5	Гипоальбуминемия	20 *г/л*	+8,5
Всего		–22	Всего		+11,9

BDC – BEC = –10,1. BDC – скорректированный дефицит оснований (base deficit corrected); BEC – скорректированный избыток оснований (base excess corrected).

Используя простые подходы, такие как BDE после проведенной терапии, можно было бы предположить, исходя из дефицита оснований, что лактат сыворотки был бы значительно выше, чем есть на самом деле, и что пациент недостаточно реанимирован. Это не так. Восполнение объема циркулирующей жидкости было произведено с помощью физиологического раствора.

гормона и ведет к снижению способности к выделению свободной воды. Чрезмерное назначение гипотонических жидкостей, таких как 5% раствор глюкозы, или на 0,45% хлорид натрия, приводит к увеличению объема свободной воды, гипонатриемии и ацидозу.

Физиологические основы ацидоза разведения часто воспринимаются неправильно. Это нарушение не может быть объяснено разбавлением бикарбоната, поскольку можно было бы ожидать, что кислоты и основания были бы разбавлены в равной степени.[52] Исследования не смогли показать уменьшение концентрации бикарбоната сыворотки при ацидозе разведения.[52,53] Концентрация бикарбоната определяется равновесием CO_2.[54] Изменения в pH отражает относительное соотношение концентрации ионов натрия и хлора. Морган и соавт.[55] показали, что гемодилюция в пробирке связана с простой линейной зависимостью между разницей сильных ионов кристаллоидного разбавителя и направлением изменения разницы сильных ионов (SID) плазмы, и избытка оснований цельной крови.[55]

Наличие гиперхлоремии ведет к результатам, отличным от некоторых других форм ацидоза. Брилл и соавт. обнаружили,[13] что гиперхлоремический ацидоз сопровождается лучшим исходом, нежели лактат-ацидоз или кетоацидоз. Эти данные подтверждают, что первичная проблема, а не наличие ацидоза как такового, определяет прогноз пациента. Тем не менее, метаболический ацидоз, независимо от происхождения, может угнетать сократительную способность миокарда, снижать сердечный выброс и ухудшать перфузию тканей. Ацидоз инактивирует мембранные кальциевые каналы и тормозит высвобождение норадреналина из симпатических нервных волокон. Это приводит к вазодилатации и неравномерному распределению кровотока. Кроме того, метаболический ацидоз связан с увеличением частоты послеоперационной тошноты и рвоты.[56] Концентрация хлорида плазмы влияет на тонус приносящих артериол клубочка посредством кальций-активируемых хлоридных каналов, и модулирует освобождение ренина.[57] Гиперхлоремия может снизить висцеральный кровоток в почках и других органах, а также скорость клубочковой фильтрации.[58,59] В исследовании на здоровых добровольцах введение физиологического раствора сопровождалось снижением темпа диуреза по сравнению с раствором Рингера.[60] Наконец, в исследовании инфузионной нагрузки для предотвращения нефропатии, связанной с введением контраста, использование бикарбоната натрия сопровождалось абсолютным снижением риска повреждения почек на 11,9% (определено как 25% увеличение креатинина).[61]

Гиперхлоремический ацидоз устраняется путем увеличения SID инфузионных сред. Это может быть достигнуто путем инфузии натрия без хлора. Хотя такие жидкости не являются коммерчески доступными, могут быть использованы изотонические растворы бикарбоната или ацетата натрия.

Периоперационный метаболический алкалоз чаще всего носит ятрогенный характер. Гипервентиляция пациентов с хронической дыхательной недостаточностью ведет к острому метаболическому алкалозу в связи с хроническим компенсаторным нарушением, связанным с потерей хлоридов с мочой (Рис. 49-6).[8] Чаще метаболический алкалоз связан с повышением разницы сильных ионов благодаря накоплению натрия. Это происходит в результате внутривенного введения жидкостей, в которых натрий «буферизирован» слабыми ионами, такими как цитрат (в крови), ацетат (в парентеральном питании) и бикарбонат. Буферные ионы, такие как цитрат, ацетат, глюконат, лактат в нормальных условиях быстро выводятся печенью и не влияют на кислотно-щелочное равновесие, при этом натрий и хлорид подчиняются закону сохранения масс. Так называемый хлорид-чувствительный алкалоз в действительности отражает увеличение концентрации натрия, и устраняется введением хлоридов, либо 0,9% хлорида натрия или, что более верно, хлорида калия, хлорида кальция, а иногда и соляной кислоты. Важно, чтобы хлорид-чувствительный алкалоз был скорректирован, поскольку нормальный компенсаторный механизм – гиповентиляция, ведет к повышению $PaCO_2$. Гиперкапния может привести к нарушению сознания или срыву отлучения от ИВЛ (Табл. 49-6).

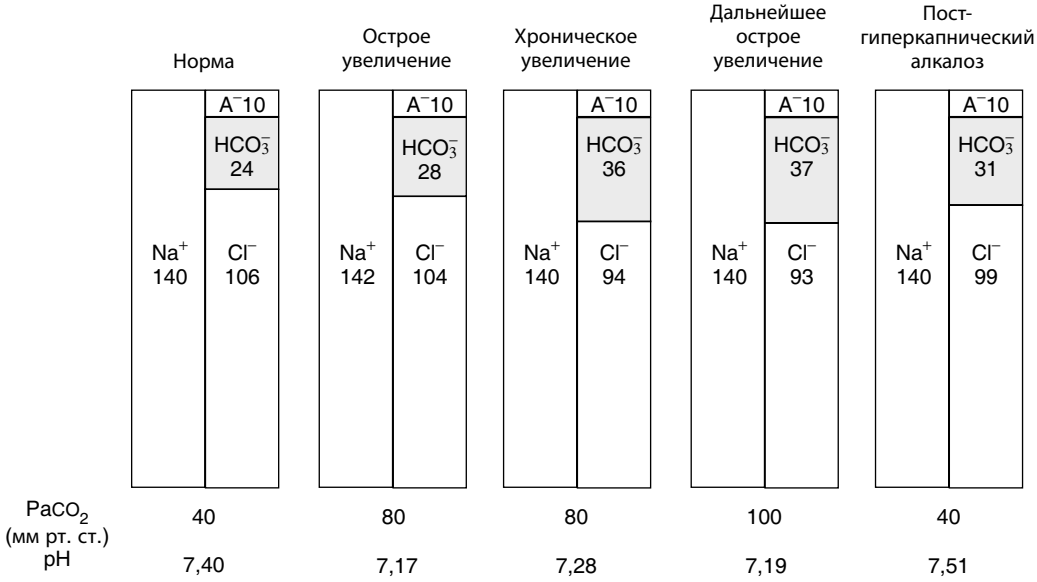


Рис. 49-6 Изменения кислотно-основного равновесия и состава электролитов у пациентов с респираторным ацидозом. Слева направо, нормальное кислотно-основное состояние; адаптация к острому увеличению парциального давления углекислого газа ($PaCO_2$) до 80 *мм рт. ст.;* адаптация к хроническому увеличению $PaCO_2$ до 80 *мм рт. ст.;* наложение дальнейшего острого увеличения $PaCO_2$ (до 100 *мм рт. ст.*) у того же пациента, и постгиперкапнический алкалоз в результате резкого снижения $PaCO_2$ до 40 *мм рт. ст.* у того же пациента.
A – обозначает неизмеренные анионы плазмы, а числа в столбиках показывают концентрации ионов в *ммоль/л. (Адаптировано из Androgue H, Madias N: Management of life-threatening acid-base disorders: First of two parts. N Engl J Med 338:26-34, 1998.)*

Потеря хлорида в периоперационном периоде может привести к метаболическому алкалозу. Хлорид наиболее часто теряется из желудочно-кишечного тракта в результате непрерывного удаления желудочного содержимого при помощи зонда или рвоты. Желудочный сок содержит соляную кислоту. Однако потеря хлорида, а не H^+, вызывает алкалоз, так как хлорид подчиняется закону сохранения массы и изменяет разницу сильных ионов (SID).

При лечении периоперационных пациентов следует избегать использования гипотонических растворов и растворов, содержащих декстрозу. Для пациентов, получающих в периоперационном периоде 1-2 *л* жидкости, выбор инфузионного препарата не имеет особого значения. Напротив, при введении большого объема кристаллоидов важно использовать сбалансированные буферные растворы, которые воспроизводят электролитный состав внеклеточной жидкости, например, раствор Рингер-лактат, Нормосоль или Плазмалайт. Физиологический раствор следует вводить при непрерывном удалении желудочного содержимого по зонду, пока дефицит оснований не вернется к нулю. Кроме того, физиологический раствор должен сопровождать введение больших объемов эритроцитарной массы или свежезамороженной плазмы. Необходимо соблюдать осторожность, чтобы избежать гипокалиемии, гипокальциемии, гипомагниемии и гипофосфатемии. Пациенты, которые получали слабительные в рамках подготовки к операции на кишечнике, должны получать сбалансированные буферные растворы, при этом подобные правила применяются и к коллоидным растворам. Раствор альбумина, некоторые гидроксиэтилкрахмалы и желатины растворены в физиологическом растворе, при этом введение больших объемов этих препаратов может вести к гиперхлоремическому ацидозу.

Нарушения КОС при критических заболеваниях

Кислотно-основные нарушения у больных в критическом состоянии могут быть сложными и смешанными (см. Гл. 91). Это может создавать нормальную картину газового состава крови, несмотря на значительные, взаимокомпенсирующие изменения PCO_2, SID и A_{TOT}. В результате могут быть упущены значимые нарушения.

Наиболее важным нарушением химии КОС у больных, находящихся в критическом состоянии является гипоальбуминемия.[15] Это состояние встречается очень часто и вызывает непредсказуемый метаболический алкалоз, который может маскировать значительные изменения в SID, такие как лактат-ацидоз. Хотя Фигге и соавт.[19] представили механизм коррекции анионного интервала по альбумину, подразумевается, что врачу на самом деле известно о существовании аномалии КОС. Кроме того, при критических состояниях использование дефицита оснований для предсказания концентрации лактата является ненадежным подходом.[18] Длительная дыхательная недостаточность с соответствующей гиперкапнией приводит к дополнительному метаболическому алкалозу в результате потери хлорида с мочой.[8]

Искусственная вентиляция легких сама по себе ведет к увеличению объема циркулирующего предсердного натрийуретического гормона и антидиуретического гормона. В результате повышается общий объем воды, что ведет к ацидозу разведения. Эта ситуация может быть и далее осложнена почечной недостаточностью с сопутствующим накоплением продуктов метаболизма, почечных анионов и других неизмеряемых анионов. Почечная недостаточность с большим диурезом может быть связана со значительным констрикционным алкалозом вследствие потери натрия, калия и свободной воды.

Пациенты, находящиеся в критическом состоянии, очень уязвимы к значительным изменениям значения SID и объема свободной воды. Назогастральное удаление желудочного содержимого вызывает потерю хлорида, тогда как диарея приводит к потере натрия и калия. Хирургические дренажи могут удалять жидкости с различной концентрацией электролитов (например, поджелудочная железа выделяет жидкость, богатую натрием). Лихорадка, потливость, повышенная проницаемость тканей и недостаточное увлажнение дыхательной смеси ведут к значимым «неощутимым» потерям и констрикционному алкалозу.

Препараты, вводимые пациентам внутривенно, также могут быть ответственны за неожиданные изменения химического состава сыворотки. Многие антибиотики, такие как пиперациллин-азобактам, разводятся растворителем с высоким содержанием натрия. Другие, такие как ванкомицин, вводят в больших объемах свободной воды (5% раствор декстрозы). Лоразепам разводят в пропиленгликоле, большие объемы которого вызывают метаболический ацидоз, схожий с таковым при отравлении этиленгликолем.[62]

Непрерывная заместительная почечная терапия используется для обеспечения гемофильтрации и гемодиализа пациентам с нестабильной гемодинамикой. Рокстакел и соавт.[63,64] показали, что непрерывная заместительная почечная терапия устраняет ацидоз, связанный с острой почечной недостаточностью, за счет удаления сильных ионов и фосфатов. Вместе с тем, подобная коррекция выявляет метаболический алкалоз, вызванный гипоальбуминемией.

Другие, казалось бы, безобидные методы лечения могут вызвать значительные нарушения КЩР. Петлевые диуретики часто назначают пациентам, находящимся в критическом состоянии, руководствуясь ошибочным

Табл. 49-6 Нарушения кислотно-основного баланса в периоперационном периоде

Нарушение	Причина
Респираторный ацидоз	Гиповентиляция – наркоз, неполный антагонизм нервно-мышечной блокады
Респираторный алкалоз	Гипервентиляция – беспокойство, боль
Метаболический ацидоз, вызванный неизмеряемыми анионами (ацидоз с увеличением анионного интервала)	Гипоперфузия – лактат-ацидоз; диабетический кетоацидоз; почечная недостаточность
Метаболический ацидоз, вызванный измеряемыми ионами (гиперхлоремический ацидоз)	Гиперхлоремия – физиологический раствор, гидроксиэтилкрахмал или альбумин, почечный канальцевый ацидоз, реконструкция мочевого пузыря
Метаболический ацидоз, вызванный избытком свободной воды (гипонатриемия, ацидоз разведения)	Гипотонические растворы; потеря натрия – диарея; гиперосмолярные растворы – маннитол, алкоголь, гиперпротеинемия
Метаболический алкалоз	Гипервентиляция пациентов с задержкой углекислого газа (ХОЗЛ); накопление натрия (бикарбонат натрия, массивные переливания крови); потеря хлорида – назогастральный дренаж

ХОЗЛ – хронические обструктивные заболевания легких

Клинический случай 2

Мужчина 56 лет длительно находится в критическом состоянии. Исследован биохимический и газовый состав сыворотки крови. Имеются ли нарушения кислотно-основного равновесия?

Na^+ 130 *ммоль/л*, K^+ 4 *ммоль/л*, Cl^- 100 *ммоль/л*, общий CO_2 24 *ммоль/л*, мочевина 10 *ммоль/л*, креатинин 88 *мкмоль/л*, альбумин 10 *г/л*, лактат 6 *ммоль/л*, pH 7,42, PCO_2 40 *мм рт. ст.*, HCO_3 – 24 *ммоль/л*, избыток оснований (BE) +1 *ммоль/л*.

Использование подхода Фенкла–Глиффикса,[45,49] с коррекцией BDE (избыток-дефицит оснований) в зависимости от подкисляющих и подщелачивающих действий выявляет сложную ситуацию.

Подкисляющий процесс	Величина	BDC	Подщелачивающий процесс	Величина	BEC
Гипонатриемия	130 *ммоль/л*	–3	Гипоальбуминемия	*10 г/л*	+11,9
Гиперхлоремия	100 *ммоль/л*	–3			
Лактат	5 *мЭкв/л*	–5			
Всего		–11	Всего		+11,9

BDC – BEC = 0,9

(BDC – скорректированный дефицит оснований, BEC – скорректированный избыток оснований)

В этом примере у пациента имеется три значимых механизма подкисления. Наличие лактат-ацидоза выглядит угрожающе, тем не менее, использование традиционных подходов к этому примеру не раскрывает существа аномалии.

представлением, что они «освободят» секвестрированные жидкости. Вместе с тем, эти препараты вызывают гипохлоремический и констрикционный алкалоз. Ингибиторы карбоангидразы, такие как ацетазоламид, вызывают выделение натрия и бикарбоната и удержание хлорида. Это приводит к гиперхлоремическому ацидозу.

Констрикционный алкалоз (алкалоз «сжатия») устраняется путем коррекции дефицита свободной воды с использованием следующей формулы:

$$\text{Дефицит свободной воды} = 0{,}6 \times \text{вес пациента в кг} \times (\text{натрий пациента}/140 - 1)$$

Гипохлоремический алкалоз лечится возмещением хлоридов с помощью физиологического раствора.

Нейрохирургические больные подвержены различным нарушениям КОС, связанным с осмотической терапией и повреждением мозга.[65] Маннитол, который назначают для снижения внутричерепного давления, первоначально вызывает легкий ацидоз разведения. Этим пациентам часто назначают физиологический и гипертонический растворы, которые могут вызвать ацидоз.[66] Несахарный диабет часто возникает как осложнение тяжелой черепно-мозговой травмы, что обусловлено нарушением гипоталамо-гипофизарной оси. В отсутствие антидиуретического гормона почки утрачивают способность концентрировать мочу, что ведет к избыточному диурезу. Расстройство характеризуется увеличением осмоляльности плазмы на фоне низкой осмоляльности мочи и обычно проявляется констрикционным алкалозом. Лечение основано на заместительной гормональной терапии вазопрессином или десмопрессином.

Заключение

Большая часть ошибок с интерпретацией кислотно-основного состояния связана с попытками применить наблюдательные подходы, такие, как метод Хендерсона–Хассельбаха, Шварца и Брэкетта для описания широкого спектра патофизиологических процессов. Применение принципов физической химии позволяет лучше объяснить кислотно-основное состояние и предоставляет инструменты, применимые в широком диапазоне различных клинических ситуаций. Это не означает, что «традиционный» подход неправильный, а скорее то, что он является зеркальным отражением подходов, предложенных Стюартом, Фенклом и прочими авторами. Все кислотно-основные расстройства могут быть объяснены с точки зрения SID, A_{TOT} и PCO_2. Анестезиологи могут оказать существенное влияние на кислотно-основное состояние посредством правильного выбора инфузионных сред и корректной респираторной поддержки.

Литература

1. Stewart PA: Modern quantitative acid-base chemistry. Can J Physiol Pharmacol 61:1444-1461, 1983.
2. Fencl V, Leith DE: Stewart's quantitative acid-base chemistry: Applications in biology and medicine. Respir Physiol 91:1-16, 1993.
3. Kellum JA: Diagnosis and treatment of acid base disorders. In Shoemaker W (ed):Textbook of Critical Care Medicine, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 839-853.
4. Sirker AA, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED: Acid-base physiology: The «traditional» and the «modern» approaches. Anaesthesia 57:348-356, 2002.
5. Wooten EW: Analytic calculation of physiological acid-base parameters in plasma. J Appl Physiol 86:326-334, 1999.
6. Henderson LJ: Das Gleichgewicht zwischen Sauren und Bases im tierischen Organismus. Ergebn Physiol 8:254-325, 1909.
7. Hasselbalch KA: Die Berechnung der Wasserstoffzahl des Blutes aus der freien und gebundenen Kohlensaure desselben, und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion der Wasserstoffzahl. Biochem Z 78:112-144, 1916.
8. Alfaro V, Torras R, Ibanez J, Palacios L: A physical-chemical analysis of the acid-base response to chronic obstructive pulmonary disease. Can J Physiol Pharmacol 11:1229-1235, 1996.
9. Forsythe SM, Schmidt GA: Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis. Chest 117:260-267, 2000.
10. Stewart PA: Independent and dependent variables of acid-base control. Respir Physiol 33:9-26, 1978.
11. Laffey JG, Kavanagh BP: Carbon dioxide and the critically ill—too little of a good thing? Lancet 354:1283-1286, 1999.
12. Hickling KG: Permissive hypercapnia. Respir Care Clin N Am 8:155-169, 2002.
13. Brill SA, Stewart TR, Brundage SI, Schreiber MA: Base deficit does not predict mortality when secondary to hyperchloremic acidosis. Shock 17:459-462, 2002.
14. Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U: Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. Anesthesiology 90:1265-1270, 1999.
15. Story DA, Poustie S, Bellomo R: Quantitative physical chemistry analysis of acid-base disorders in critically ill patients. Anaesthesia 56:530-533, 2001.
16. Figge J, Rossing TH, Fencl V: The role of serum proteins in acid-base equilibria. J Lab Clin Med 117:453-467, 1991.
17. Figge J, Mydosh T, Fencl V: Serum proteins and acid-base equilibria: A follow-up. J Lab Clin Med 120:713-719, 1992.
18. Fencl V, Jabor A, Kazda A, Figge J: Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med 162:2246-2251, 2000.
19. Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencl V: Anion gap and hypoalbuminemia. Crit Care Med 26:1807-1810, 1998.
20. Goldwasser P, Feldman J: Association of serum albumin and mortality risk. J Clin Epidemiol 50:693-703, 1997.
21. Wang F, Butler T, Rabbani GH, Jones PK: The acidosis of cholera: Contributions of hyperproteinemia, lactic acidemia, and hyperphosphatemia to an increased serum anion gap. N Engl J Med 315:1591-1595, 1986.
22. Kellum JA: Diagnosis and treatment of acid base disorders. In Shoemaker W (ed): Textbook of Critical Care Medicine, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 839-853.
23. Narins R, Emmett M: Simple and mixed acid-base disorders: A practical approach. Medicine (Baltimore) 59:161-187, 1980.
24. Bleich HL, Berkman PM, Schwatrz WB: The response of cerebrospinal fluid composition to sustained hypercapnia. J Clin Invest 43:11-18, 1964.
25. Kazemi H, Johnson DC: Regulation of cerebrospinal fluid acid-base balance. Physiol Rev 66:953-1037, 1986.
26. Bondoli A, Magalini SI, de Angelis C, et al: Changes in plasma and cerebrospinal fluid electrolytes in hypercapnia. Resuscitation 9:99-102, 1981.
27. Javaheri S, Corbett W, Wagner K, Adams JM: Quantitative cerebrospinal fluid acid-base balance in acute respiratory alkalosis. Am J Respir Crit Care Med 150:78-82, 1994.
28. Johnson DC, Frankel HM, Kazemi H: Effect of furosemide on cerebrospinal fluid composition. Respir Physiol 56:301-308, 1984.
29. Johnson DC, Singer S, Hoop B, Kazemi H: Chloride flux from blood to CSF: Inhibition by furosemide and bumetanide. J Appl Physiol 63:1591-1600, 1987.
30. Smith QR, Johanson CE: Chloride efflux from isolated choroid plexus. Brain Res 562:306-310, 1991.
31. Javaheri S: Effects of acetazolamide on cerebrospinal fluid ions in metabolic alkalosis in dogs. J Appl Physiol 62:1582-1588, 1987.
32. Rodriguez–Soriano J: New insights into the pathogenesis of renal tubular acidosis—from functional to molecular studies. Pediatr Nephrol 14:1121-1136, 2000.
33. Choate KA, Kahle KT, Wilson FH, et al: WNK1, a kinase mutated in inherited hypertension with hyperkalemia, localizes to diverse Cl−-transporting epithelia. Proc Natl Acad Sci U S A 100:663-668, 2003.
34. Shaer AJ: Inherited primary renal tubular hypokalemic alkalosis: A review of Gitelman and Bartter syndromes. Am J Med Sci 322:316-332, 2001.
35. Severinghaus JW: Acid-base balance nomogram—a Boston–Copenhagen detente. Anesthesiology 45:539-541, 1976.
36. Singer RB, Hastings AB: An improved clinical method for the estimation of disturbances of the acid-base balance of human blood. Medicine 10:242, 1948.
37. Siggaard–Andersen O: The van Slyke equation. Scand J Clin Lab Invest Suppl 37:15-20, 1977.
38. Schlichtig R, Grogono AW, Severinghaus JW: Human Paco2 and standard base excess compensation for acid-base imbalance. Crit Care Med 26:1173-1179, 1998.
39. Emmett M, Narins RG: Clinical use of the anion gap. Medicine (Baltimore) 56:38-54, 1977.
40. Salem MM, Mujais SK: Gaps in the anion gap. Arch Intern Med 152:1625-1629, 1992.
41. Wilkes P: Hypoproteinemia, strong-ion difference, and acid-base status in critically ill patients. J Appl Physiol 84:1740-1748, 1998.
42. Martin M, Murray J, Berne T, et al: Diagnosis of acid-base derangements and mortality prediction in the trauma intensive care unit: The physiochemical approach. J Trauma 58:238-243, 2005.
43. Kaplan LJ, Kellum JA: Initial pH, base deficit, lactate, anion gap, strong ion difference, and strong ion gap predict outcome from major vascular injury. Crit Care Med 32:1120-1124, 2004.
44. Morgan TJ, Cowley DM, Weier SL, Venkatesh B: Stability of the strong ion gap versus the anion gap over extremes of Pco2 and pH. Anaesth Intensive Care 35:370-373, 2007.
45. Balasubramanyan N, Havens PL, Hoffman GM: Unmeasured anions identified by the Fencl–Stewart method predict mortality better than base excess, anion gap, and lactate in patients in the pediatric intensive care unit. Crit Care Med 27:1577-1581, 1999.
46. Kaplan LJ, Kellum JA: Comparison of acid base models for prediction of hospital mortality following trauma. Shock 29:662-666, 2007.
47. Moviat M, Terpstra AM, Ruitenbeek W, et al: Contribution of various metabolites to the «unmeasured» anions in critically ill patients with metabolic acidosis. Crit Care Med 36:752-758, 2008.
48. Baranov D, Neligan P: Trauma and aggressive homeostasis management. Anesthesiol Clin 25:49-63, viii, 2007.
49. Gilfix BM, Bique M, Magder S: A physical chemical approach to the analysis of acid-base balance in the clinical setting. J Crit Care 8:187-197, 1993.
50. Story DA, Morimatsu H, Bellomo R: Strong ions, weak acids and base excess: A simplified Fencl–Stewart approach to clinical acid-base disorders. Br. J Anaesth 92:54-60, 2004.
51. Rehm MO, Scheingraber S, Kreimeier U, et al: Acid-base changes caused by 5% albumin versus 6% hydroxyethyl starch solution in patients undergoing acute normovolemic hemodilution: A randomized prospective study. Anesthesiology 93:1174-1183, 2000.
52. Prough D, White R: Acidosis associated with perioperative saline administration: Dilution or delusion? Anesthesiology 93:1167-1169, 2000.
53. Garella S, Chang BS, Kahn SI: Dilution acidosis and contraction alkalosis: Review of a concept. Kidney Int 8:279-283, 1975.
54. Kellum JA: Saline-induced hyperchloremic metabolic acidosis. Crit Care Med 30:259-261, 2002.
55. Morgan TJ, Venkatesh B, Hall J: Crystalloid strong ion difference determines metabolic acid-base change during *in vitro* hemodilution. Crit Care Med 30:157-160, 2002.
56. Tournadre JP, Allaouchiche B, Malbert CH, Chassard D: Metabolic acidosis and respiratory acidosis impair gastro-pyloric motility in anesthetized pigs. Anesth Analg 90:74-79, 2000.
57. Hansen PB, Jensen BL, Skott O: Chloride regulates afferent arteriolar contraction in response to depolarization. Hypertension 32:1066-1070, 1998.
58. Wilcox CS: Regulation of renal blood flow by plasma chloride. J Clin Invest 71:726-735, 1983.
59. Wilkes NJ, Woolf R, Mutch M, et al: The effects of balanced versus saline-based hetastarch and crystalloid solutions on acid-base and electrolyte status and gastric mucosal perfusion in elderly surgical patients. Anesth Analg 93:811-816, 2001.
60. Williams EL, Hildebrand KL, McCormick SA, Bedel MJ: The effect of intravenous lactated Ringer's solution versus 0.9% sodium chloride solution on serum osmolality in human volunteers. Anesth Analg 88:999-1003, 1999.
61. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al: Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: A randomized controlled trial. JAMA 291:2328-2334, 2004.
62. Tayar J, Jabbour G, Saggi SJ: Severe hyperosmolar metabolic acidosis due to a large dose of intravenous lorazepam. N Engl J Med 346:1253-1254, 2002.
63. Rocktaschel J, Morimatsu H, Uchino S, et al: Impact of continuous veno-venous bypass on acid-base balance. Int J Artif Organs 26:19-25, 2003.
64. Waters J, Gottlieb A, Schoenwald P, Popovich M: Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: An outcome study. Anesth Analg 93:817-822, 2001.
65. Kim JY, Lee D, Lee KC, et al: Stewart's physicochemical approach in neurosurgical patients with hyperchloremic metabolic acidosis during propofol anesthesia. J Neurosurg Anesthesiol 20:1-7, 2008.
66. Moon P, Kramer GC: Hypertonic saline-dextran resuscitation from hemorrhagic shock induces transient mixed acidosis. Crit Care Med 23:323-331, 1995.

John Henderson
Перевод А.А. Казанцевой
Редактор перевода А.А. Андреенко

50 Обеспечение проходимости дыхательных путей у взрослых

Ключевые моменты

1. Перед индукцией анестезии у каждого пациента необходимо принять три основных решения: использовать ли интубацию в сознании, чрескожную методику или поддерживать самостоятельное дыхание.
2. Состояния, требующие особых мер предосторожности включают: образования корня языка, недавно появившуюся дисфонию, обструкцию верхних дыхательных путей и обструктивное сонное апноэ.
3. Основой оценки дыхательных путей (ДП) является сочетание открывания рта, протрузии нижней челюсти и разгибания головы. План осмотра, описанный El–Ganzouri (открывание рта, способность к прогнации, разгибание головы, тиромentальное расстояние и тест Mallampati), используется с небольшими изменениями и другими. Этот осмотр может быть выполнен быстро и является наиболее измеримым (рекомендуется записывать полученные данные) из проб, включенных в рекомендации Американского общества анестезиологов (ASA – American Society of Anesthesiologists).
4. Рентгенологические исследования показали, что разгибание головы является наиболее важным одномоментным приемом поддержания пространства между мягкими тканями глотки. Разгибание головы приводит к растяжению передних структур шеи и сдвиганию подъязычной кости с прилегающими структурами вперед.
5. Есть четыре принципа, играющих главную роль в предотвращении осложнений при интубации трахеи:
   - Приоритетом должно быть обеспечение оксигенации. Перед индукцией анестезии следует провести преоксигенацию. Между попытками интубации трахеи должна использоваться масочная вентиляция.
   - Необходимо предотвращать травмы. Первую попытку интубации трахеи следует выполнять в оптимальных условиях, включающих укладку пациента, преоксигенацию и подготовку оборудования. Количество попыток интубации вслепую в идеале должно равняться нулю и, безусловно, не должно превышать четырех.
   - У анестезиологов должна быть последовательность запасных планов, подготовленная до начала применения основной тактики. Они должны владеть навыками и иметь оборудование для применения этих планов. Когда во время хирургических вмешательств, выполняемых не по жизненным показаниям, возникают неожиданные трудности, наиболее безопасной стратегией является прекращение попыток интубации трахеи, пробуждение пациента и перенос хирургического вмешательства.
   - Как только анестезиолог испытывает трудности с интубацией трахеи, он должен найти наилучшую доступную помощь («крик о помощи»).
6. Необходимой составляющей процедуры интубации трахеи является немедленное подтверждение правильного положения эндотрахеальной трубки (ЭТ). Необходимо использовать несколько способов проверки, поскольку ни один отдельно взятый тест не является полностью надежным. Самое важное в обеспечении безопасности – клиническая настороженность. Визуальное подтверждение прохождения ЭТ между голосовыми связками надежно, но не всегда возможно, и опытные анестезиологи изредка оказываются введенными в заблуждение.
7. Все анестезиологи должны быть обучены, как минимум, одной альтернативной методике интубации трахеи под контролем зрения. Стратегии, включающие алгоритмы выполнения непредсказуемо трудной интубации, разработаны несколькими организациями, включая ASA и британскую организацию Общество трудных ДП (DAS – Difficult Airway Society). Алгоритм ASA является стандартным руководством.
8. Если неинвазивные методики не восстанавливают оксигенацию, методом выбора для чрескожного обеспечения проходимости ДП является крикотиреотомия, поскольку трахеотомия может занять слишком много времени. Невозможно определить уровень SpO_2, при котором следует выполнять крикотиреотомию – это зависит от степени гипоксемии и от того, как быстро она прогрессирует.

Анестезия создавалась для обеспечения возможности проведения терапевтических и диагностических процедур, которые невозможно выполнить у пациентов в сознании или при седации. Угнетение сознания, возникающее при общей анестезии (при травме или заболевании), всегда связано с угнетением других физиологических систем. Эффект угнетения функции дыхательных путей (ДП) и кардиореспираторной функции может создать внезапную угрозу для пациента. Обеспечение проходимости ДП отличается от управления другими угнетенными функциями тем, что требует ряда мануальных навыков, а также знаний и рассудительности.

Некоторые компоненты анестезиологической респираторной поддержки стали безопаснее за последние три десятилетия. Анализ закрытых исков Американского общества анестезиологов (ASA – American Society of Anesthesiologists) показал, что количество неспецифических осложнений, касающихся дыхательной системы, снизилось с примерно 37% респираторных событий в 1970-е гг. до 14% подобных исков в 1990-е гг. Однако доля жалоб, относящихся к трудной интубации трахеи, увеличилась более чем в два раза.[1] Возможно, это объясняется тем, что мониторинг снизил количество неблагоприятных исходов в результате неспецифических событий, но предотвращение осложнений интубации трахеи является более сложной задачей. Очевидность ограниченности «традиционных» методик нарастала, и были разработаны новые эффективные техники. Тем не менее, многие анестезиологи продолжают полагаться на многочисленные попытки с использованием неэффективных методов.

Анатомия

Нос согревает, фильтрует и увлажняет поступающий воздух и является обонятельным органом. Он представлен наружным носом и внутренней носовой полостью. Полость носа разделена носовой перегородкой, зачастую искривленной, что приводит к сужению или обструкции носовых полостей. Свод полости носа представляет собой решетчатую пластинку – тонкую кость, которая легко ломается, приводя к сообщению носовой и внутричерепной полостей. Костная латеральная стенка носовой полости является местом начала трех костных носовых раковин, выступающих в полость носа. Они легко травмируются при проведении назотрахеальных трубок с усилием. Отверстия в латеральной стенке сообщаются с околоносовыми пазухами. Длительная назотрахеальная интубация ухудшает дренаж через эти отверстия, приводя к синуситу. Слизистая оболочка полости носа сильно васкуляризирована, и применение назальных вазоконстрикторов для уменьшения толщины слизистых оболочек и дилатации носовых ходов снижает риск кровотечения при введении воздуховодов или эндотрахеальных трубок (ЭТ).

Свод ротовой полости окружен альвеолярной дугой и зубами и состоит из твердого неба, расположенного кпереди, и мягкого неба, расположенного позади. Язык выполняет большую часть дна рта, которая ограничивается нижней челюстью и зубами. Неинкапсулированная лимфоидная ткань задней поверхности языка (язычная миндалина) является частью кольца Пирогова – Вальдейера. Эта ткань опасна тем, что ее гипертрофия может вызвать серьезные трудности при обеспечении проходимости ДП.[2,3] Возможность достичь хорошего открывания

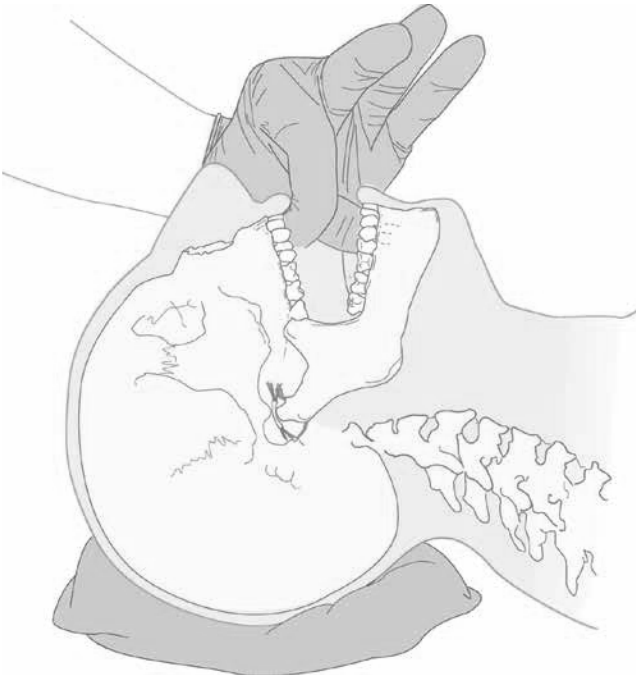


Рис. 50-1 Прием ножниц. Для достижения максимального открывания рта используются вращение и скольжение височно-нижнечелюстного сустава

рта важна для многих процедур, связанных с обеспечением проходимости ДП. Изначально открывание рта достигается ротацией в височно-нижнечелюстном суставе (ВНЧС) с последующим открыванием через скольжение (также известным как протрузия, транслокация или смещение) отростков нижней челюсти в ВНЧС. В приеме выведения нижней челюсти используется скользящий компонент ВНЧС для смещения нижней челюсти и прилегающих структур кпереди. Ножницеобразная постановка пальцев (Рис. 50-1) позволяет достичь максимального открывания рта при помощи давления на зубы изнутри для обеспечения обоих движений ВНЧС. Она может упростить введение оротрахеальных воздуховодов, надгортанных воздуховодов (НГВ) и ларингоскопа. Все движения в ВНЧС должны быть твердыми, но осторожными, чтобы минимизировать риск повреждения сустава.

Глотка – это волокнисто-мышечная трубка, которая продолжается от основания черепа до нижней границы перстневидного хряща. Она соединяет носовую и ротовую полости с гортанью и пищеводом, лежащими ниже. Как глотка, так и пищевод могут быть перфорированы при попытках интубации трахеи вслепую. Носоглотка – это часть глотки, лежащая кзади от носа. Назотрахеальные ЭТ (Рис. 50-1) могут наталкиваться на заднюю стенку носоглотки, и применение нарастающей силы при возникновении сопротивления может привести к подслизистому проведению трубки.

Гортань расположена в верхней части ДП, где она продолжается от надгортанника до нижнего конца перстневидного хряща. Она эволюционировала как клапан для защиты нижних ДП от содержимого пищеварительного тракта с дальнейшим развитием в орган речи. Гортань выдается сзади в гортаноглотку грушевидными ямками, расположенными по обеим сторонам. Гортань имеет каркас из шарнирно-сочлененного хряща, соединенного посредством фасции, мышц и связок. Он отделен от подъязычной кости щитоподъязычной мембраной. Основные хрящи – это щитовидный и перстневидный хрящи, задняя группа парных хрящей (черпаловидные, рожковидные и клиновидные) и надгор-

танник. Перстневидный хрящ представляет собой замкнутое кольцо, которое сочленяется с щитовидным и черпаловидными хрящами. Черпаловидный хрящ находится на заднелатеральной границе перстневидного хряща, откуда он может быть смещен[4] при обеспечении проходимости ДП. Вход в гортань ограничен надгортанником, черпалонадгортанной складкой, задней группой хрящей и межчерпаловидной ямкой. Голосовые складки двигаются между голосовыми отростками черпаловидных хрящей и задней поверхностью щитовидного хряща. Нижний конец надгортанника, имеющего листовидную форму, прикреплен к середине задней поверхности щитовидного хряща. Передняя поверхность соединена подъязычно-надгортанной связкой с подъязычной костью и средней язычно-надгортанной складкой – с языком. Надгортанная ямка (часто называемая валекулой) – это углубление между средней и латеральной язычно-надгортанной складками, соединяющее латеральные концы надгортанника с корнем языка. Метод ларингоскопии по Macintosh предусматривает введение кончика ларингоскопа в надгортанную ямку, где он натягивает подъязычно-надгортанную связку, чтобы обеспечить опосредованное приподнимание надгортанника.

При глотании гортань защищена несколькими механизмами. Гортань подтягивается кзади к языку, и надгортанник отводит пищу от входа в гортань. Мышцы гортани можно классифицировать по их воздействию на голосовые связки: отводящие, приводящие и регуляторы натяжения. Двигательная иннервация этих мышц и чувствительная иннервация гортани обеспечивается двумя ветвями блуждающего нерва: верхним и возвратным гортанными нервами. Анестезию верхнего гортанного нерва можно выполнить в точке, где он проходит через щитоподъязычную мембрану. Возвратный гортанный нерв может быть поврежден во время операций на щитовидной железе или под давлением манжеты, расположенной непосредственно под голосовыми связками.[5]

Перстнещитовидная мембрана присоединяется к щитовидной прилегающим перстневидным хрящом. Она расположена близко к коже, относительно бедна сосудами и создает наиболее широкий промежуток между хрящами гортани и трахеей. Таким образом, она обеспечивает наилучший доступ для чрескожных методов по неотложному обеспечению проходимости ДП. Ее обычно нетрудно пропальпировать, но определить ее у пациентов с ожирением может оказаться невозможным. У пациентов с ограниченным сгибанием шеи перстнещитовидная мембрана может находиться позади грудины.

Трахея расположена между нижним краем перстневидного хряща и кариной. Она состоит из U-образных хрящей, соединенных волокнисто-эластичной тканью и замыкающихся сзади продольной мышцей трахеи. Кольца и мышца трахеи определяют характерный внешний вид трахеи при эндоскопии.

Оценка дыхательных путей

Три основных решения (Рис. 50-2), которые необходимо принять перед индукцией анестезии у любого пациента[6], – это:

- Использовать интубацию трахеи в сознании,
- Использовать чрескожную методику или/и поддерживать самостоятельное дыхание.

Эти три стратегии безопаснее, чем применение внутривенных анестетиков с препаратами для нейромышечного блока (ПНМБ) у пациентов с потенциально трудными ДП (ТДП), но они требуют больше времени и сил, и анестезиологу нужны данные, на которых основывается такое решение. Целью оценки ДП является возможность определения возможных трудностей при прямой ларингоскопии (и, соответственно, интубации трахеи), масочной вентиляции или обеспечении хирургического (чрескожного) доступа к ДП. Этот традиционный подход может измениться после внедрения в повседневную клиническую практику сугаммадекса, антагониста, заменяющего неостигмин (см. Гл. 29). Для облегчения интубации трахеи может быть использован рокуроний. Если необходимо срочно вернуть самостоятельное дыхание, сугаммадекс может реверсировать глубокий нейромышечный блок (например, отсутствие ответа на стимуляцию периферического нерва) в пределах 1,5-3 *мин*.

Потенциальные трудности могут быть очевидными у пациентов с анатомическими или патологическими аномалиями. В таком случае дальнейшие исследования не нужны. Состояния, требующие особых мер предосторожности, включают: образования корня языка, недавно появившуюся дисфонию, обструкцию верхних дыхательных путей (ВДП) и обструктивное сонное апноэ. Однако, проблема состоит в выявлении потенциальных трудностей у внешне нормальных пациентов. Оценка ДП состоит из сбора анамнеза и проведения физикального обследования. Визуализация чрезвычайно полезна при оценке патологических ДП, но не может быть использована при рутинном обследовании.

Сбор *анамнеза* включает в себя изучение доступных предыдущих анестезиологических карт, прямой опрос пациента, а у пациентов с угнетенным сознанием – поиск сведений о предыдущих трудностях в обеспечении проходимости ДП. Наличие предшествующих трудностей в обеспечении проходимости ДП в анамнезе обладает большей положительной и меньшей отрицательной прогностической значимостью по сравнению с другими тестами.[7] В то же время сведения о предшествующих легких ларингоскопиях не гарантируют простой интубации, поскольку с возрастом или в результате болезни могут возникать повышенные трудности.

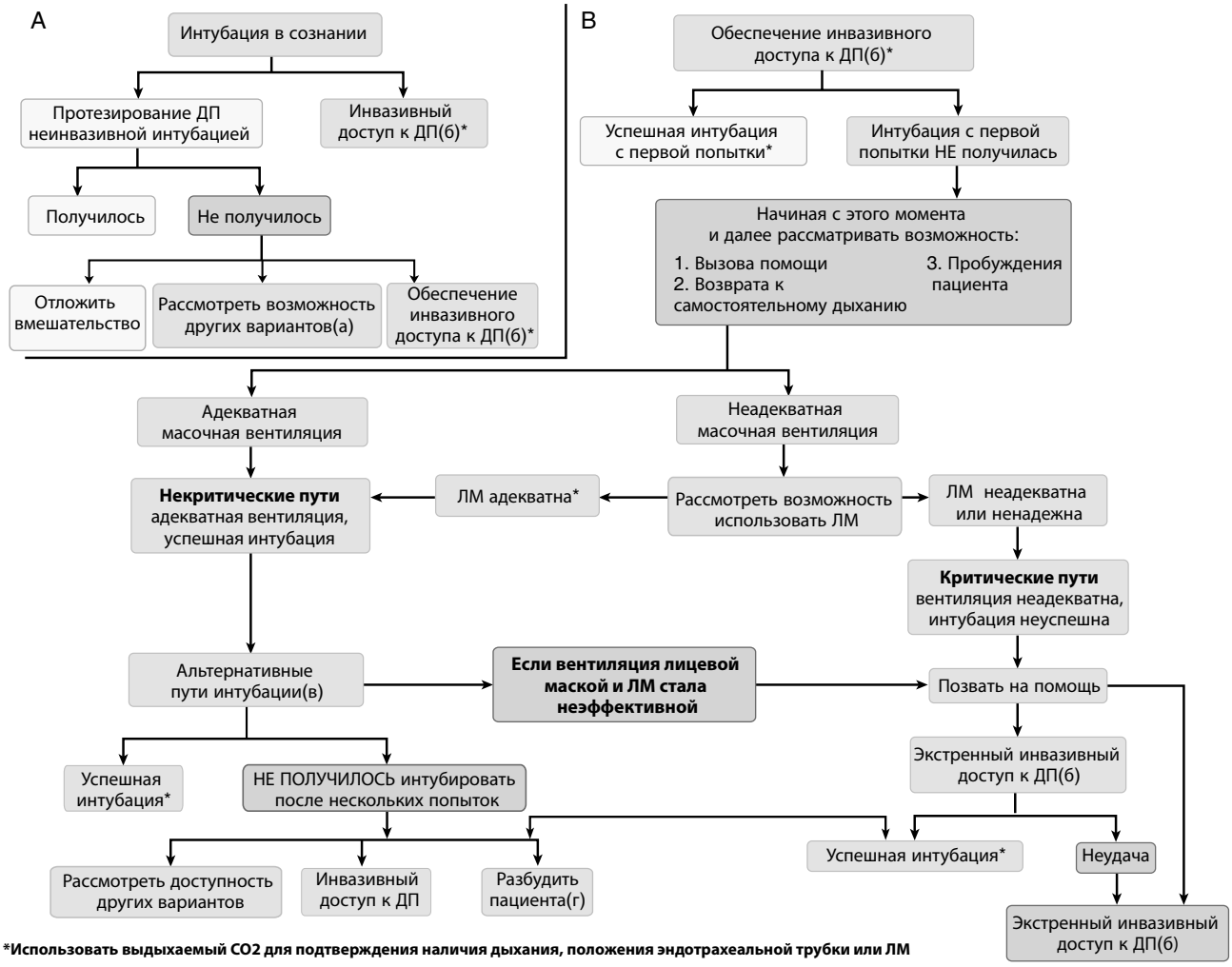
Исследования ДП для выявления трудностей с прямой ларингоскопией основываются на анатомических особенностях, и их параметры были выбраны как возможные указания на трудности. Сочетание открывания рта, протрузии нижней челюсти и разгибания головы является основой оценки ДП.[8] Имеется небольшое расхождение в заключениях различных исследователей при оценке открывания рта и протрузии нижней челюсти.[9] Открывание рта измеряется как расстояние между резцами, и значение в 4 *см* (2 поперечных пальца) было предложено как индикатор вероятной трудной интубации.[10] Способность нижней челюсти к прогнации зависит от размера и формы нижней челюсти относительно верхней и от функции ВНЧС. Неспособность нижней челюсти к прогнации (резцы нижней челюсти не могут быть выведены на одну линию с резцами верхней челюсти) ассоциирована с трудной интубацией. Ограничение разгибания головы[10] (более точно описываемое как окципито-атланто-аксиальное разгибание) затрудняет прямую ларингоскопию. Разгибание может быть измерено как угол между прикусной поверхностью верхних зубов и горизонтальной линией. Угол меньше 20° предполагает трудную ларингоскопию. Несмотря на это, трудно предотвратить разгибание средних шейных позвонков, поэтому реальное разгибание головы часто переоценивается. Тест Mallam-

Алгоритм трудных дыхательных путей

1. Оценить вероятность и клиническое влияние проблем обеспечения проходимости ДП:
   - A. Трудная вентиляция
   - B. Трудная интубация
   - C. Трудности взаимодействия с пациентом или с получением согласия
   - D. Трудная трахеостомия
2. Активно добиваться возможностей доставки дополнительного кислорода в процессе обеспечения проходимости ДП
3. Рассмотреть сравнительные преимущества и реализуемость первоначального выбора обеспечения проходимости ДП:

A	Интубация в сознании	vs.	Попытка интубации после индукции общей анестезии
B	Неинвазивная методика как первоначальный подход к интубации	vs.	Инвазивная методика как первоначальный подход к интубации
C	Сохранение самостоятельного дыхания	vs.	Угнетение самостоятельного дыхания

4. Разработать первичные и запасные стратегии:



***Использовать выдыхаемый CO2 для подтверждения наличия дыхания, положения эндотрахеальной трубки или ЛМ**

а. Другие возможности включают (но не ограничиваются ими) операцию под анестезией с лицевой маской или ЛМ, местной инфильтрационной анестезией или регионарной блокадой нервов. Использование этих опций обычно подразумевает то, что масочная вентиляция не будет проблематичной. Таким образом, эти опции имеют ограниченное значение, если к этому шагу алгоритма привел экстренный путь.

б. Инвазивный доступ к дыхательным путям включает хирургическую или чрескожную трахеостомию или крикотиреотомию.

в. Альтернативные неинвазивные пути выполнения трудной интубации включают (но не ограничиваются ими) применение различных клинков ларингоскопа, ЛМ как проводник для интубации (с или без фиброоптической ассистенции), фиброоптическую интубацию, интубационный стилет или трубкообменник, проводник с подсветкой, ретроградную интубацию и интубацию через рот или нос вслепую.

г. Рассмотреть возможность повторной подготовки пациента к интубации в сознании или переноса хирургического вмешательства.

д. Опции экстренной неинвазивной вентиляции включают (но не ограничиваются ими): ригидный бронхоскоп, пищеводно-трахеальный Combitube или транстрахеальную jet-вентиляцию.

Рис. 50-2 Алгоритм трудных дыхательных путей Американского общества анестезиологов. *(American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. Practice guidelines for management of the difficult airway. An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. Anesthesiology 98:1269-1277, 2003.)*

pati (видимость глоточных структур) сам по себе имеет ограниченную ценность[11], но может сочетаться с оценкой прикуса.[12] Тиромептальное расстояние также имеет ограниченную ценность как предиктор трудной ларингоскопии,[13] но осмотр позволяет убедиться в том, что хрящи гортани пальпируются, и оценить поднижнечелюстную эластичность. Осмотр зубного ряда важен, поскольку кариес и пародонтит повышают риск повреждения зубов. Некоторые паттерны прикуса, такие как выступающие или единичные или пропущенные верхние резцы,[14] затрудняют прямую ларингоскопию. План осмотра, описанный El–Ganzouri и соавт.[7] (оценка открывания рта, способности к прогнации, разгибания головы, тиромептального расстояния и тест Mallampati), используется с небольшими изменениями и другими.[3] Он может быть выполнен быстро и содержит наиболее измеримые (рекомендуется записывать полученные данные) пробы из включенных в рекомендации ASA.[6]

Масочная вентиляция требует возможности достигать герметичности между маской и лицом, а также преодолевать сопротивление ВДП. Ограниченная протрузия нижней челюсти, аномальная анатомия шеи, сонное апноэ, храп и ожирение являются независимыми предикторами умеренных или сильных *трудностей при масочной вентиляции*. Храп и тиромептальное расстояние менее 6 *см* – независимые предикторы сильных затруднений.[15] Ни одна проба не может в точности спрогнозировать полную невозможность масочной вентиляции, поскольку ее частота не превышает 0,07%.[7] Некоторые патологические причины трудной вентиляции маской невозможно предугадать.[2]

Протезирование ДП хирургическим путем (необходимое, чтобы справиться с ситуацией «невозможно интубировать, невозможно вентилировать») зависит от чрескожного доступа к перстнещитовидной мембране. У некоторых пациентов ее невозможно определить или она лежит за грудиной, что делает чрескожный доступ невозможным. Для таких пациентов, имеющих указания на трудную ларингоскопию или масочную вентиляцию, наиболее безопасной стратегией является обеспечение безопасности ДП в сознании.

Есть много ограничений для соотнесения признаков трудностей с прямой ларингоскопией, масочной вентиляцией и хирургическим протезированием ДП. Причины трудной ларингоскопии многофакторны, и единственно используемые тесты имеют ограниченную ценность[11] как прогностические факторы. Прогнозирование улучшается при сопоставлении результатов различных тестов.[8] Шкалы[7,8] – это формулы, сочетающие результаты тестов. Эти шкалы были разработаны для улучшения прогнозирования трудностей, но многие из них пренебрегают, по меньшей мере, несколькими величинами, и параметры, как правило, не анализируются по важности. Большее значение имеет описание отдельных тестов. Оценка ДП не может выявить некоторые серьезные проблемы, включая асимптоматичные новообразования[2,3] в области гортани, особенности скелета и некоторые разновидности дисфункции ВНЧС.

Проблема с оценкой ДП заключается в том, что риск трудностей переоценивается и что не во всех случаях можно предсказать методы обеспечения проходимости ТДП. В то же время серьезные осложнения, связанные с ДП, хотя и встречаются нечасто, но имеют исходы намного хуже, чем при выполнении интубации в сознании, когда она не является необходимой. Оценка ДП дает некоторые указания на возможные трудности и всегда должна выполняться.[6] Затем анестезиолог должен решить, что окажется, вероятнее всего, наиболее эффективным: прямая ларингоскопия, масочная вентиляция или чрескожный доступ. Ограничения в оценке ДП означают, что подготовка стратегии для контроля над неожиданными трудностями – необходимый инструмент, чтобы сделать работу безопасной. Стратегии описаны ниже, в разделе «Сложные варианты обеспечения проходимости ДП».

Физиология и патофизиология верхних дыхательных путей

Обструкция верхних дыхательных путей

У пациента в сознании ДП поддерживаются в раскрытом состоянии за счет тонуса мышц головы и шеи – преимущественно глотки и языка. По мере угнетения сознания мышечный тонус снижается, у пациента в положении лежа ткани под действием силы тяжести западают назад и могут вызвать обструкцию ДП. Влияние этих мягких тканей на обструкцию в порядке убывания значимости: мягкое небо (небно-глоточный затвор), надгортанник и язык. Разгибание головы (как следствие напряжения ременных мышц) и выведение челюсти сдвигают подъязычную кость и прилегающие структуры кпереди и более или менее снижают степень обструкции. Выведение нижней челюсти также эффективно для уменьшения обструкции на уровне небно-глоточного затвора у худых пациентов, но не у пациентов с ожирением. Поворот на бок может быть применен как альтернатива или в дополнение к вышеуказанным способам, чтобы позволить тканям, создающим обструкцию, сдвинуться вниз, снижая степень обструкции.[16]

Сейчас имеются доказательства наличия дополнительного динамического компонента обструкции ВДП при угнетении сознания. В сознании тонус мышц глотки поддерживается нервами, отходящими чуть выше диафрагмального нерва. Потеря тонуса гортани и коллапс узкого небно-глоточного затвора играют существенную роль в обструкции ВДП при самостоятельном дыхании у пациента во время анестезии.[17] ДП в носу и носоглотке поддерживаются открытыми при помощи костей и хрящей, а в гортани и трахее – хрящами. При снижении тонуса мышц может произойти динамический коллапс находящейся между ними глотки. Структура коллабируемого сегмента между двумя ригидными трубками соответствует основным элементам закона Старлинга, где поток может зависеть от градиента межпросветного давления или от трансмурального давления коллабируемой области.[17] Поток через коллабируемый участок зависит от того, как внутрипросветное давление выше и ниже участка соотносится с давлением ткани вокруг глотки. Факторы, сужающие глотку, повышающие давление вокруг нее, снижающие давление в ней или делающие ее стенки более податливыми, усиливают обструкцию ВДП. Клинически значимым следствием динамического коллапса является то, что постоянное положительное давление в ДП (CPAP – Continuous positive airway pressure) снижает динамическую обструкцию ВДП. Назофарингеальные воздуховоды могут снизить эту динамическую обструкцию.

Ларингоспазм

Ларингоспазм (рефлекторное закрытие истинных голосовых связок изолированно или в сочетании с ложными связками из-за стимуляции внутренних мышц гортани) может быть результатом сочетания рефлекторной гиперактивности при средней глубине анестезии и повреждающих отдаленных хирургических или местных стимулов. Ларингоспазм обычно сохраняется даже спустя длительное время после воздействия стимулов и является причиной значительной доли послеоперационных осложнений. Заболеваемость и смертность возникают как в результате ближайших (гипоксемия и гиперкапния), так и отсроченных (отек легких вследствие низкого давления в альвеолах) последствий ларингоспазма, и, таким образом, каждое действие должно быть направлено на быстрое ослабление обструкции ДП, вызванной ларингоспазмом.[18] Методы лечения описаны ниже.

Отек легких вследствие отрицательного давления[18] – это последствие мощной попытки вдоха при закрытой голосовой щели или иной причины обструкции ВДП. Альвеолярное давление падает ниже атмосферного и вызывает транссудацию жидкости из легочных капилляров в интерстициальное пространство и альвеолы. Небольшие повреждения сосудов могут стать причиной явного кровотечения в альвеолы. Лечение заключается в устранении обструкции, кислородотерапии и стандартной терапии отека легких. Большинство случаев быстро разрешается, но иногда требуется повторная интубация и вентиляция легких с положительным давлением (ВПД).

Оксигенация и преоксигенация

Гипоксемия может возникнуть в период между индукцией анестезии и достижением безопасности ДП, и она вполне вероятна, если обеспечение проходимости ДП вызывает затруднения. Имеет смысл максимально увеличить запасы кислорода перед индукцией, чтобы увеличить период времени до наступления гипоксемии в случае серьезных трудностей с обеспечением проходимости ДП. Основные запасы кислорода находятся в легких. Эти запасы могут быть увеличены применением методики, называющейся «преоксигенация» (также известной как денитрогенизация), которая заключается в том, что пациент дышит 100% кислородом через плотно прилегающую лицевую маску перед индукцией анестезии. Описано несколько способов преоксигенации, следует использовать наиболее эффективный из них. Глубокое дыхание при высоком потоке свежего газа в течение 1,5 *мин* и спокойное дыхание в течение 3 *мин* имеют одинаковую эффективность. Особенно важно избегать утечки в контуре, на которую указывают спадающийся мешок-резервуар и отсутствие нормальной волны капнограммы. Если есть возможность, то следует использовать мониторинг концентрации кислорода в конце выдоха как показатель адекватности преоксигенации, ее величина на уровне 90% является приемлемой. Преоксигенация в полусидячем положении продлевает время до развития гипоксемии, повышая функциональную остаточную емкость легких относительно таковой в положения лежа, особенно у пациентов с ожирением.[19] Использование положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) во время индукции может в дальнейшем улучшить оксигенацию.[20]

Фармакология обеспечения проходимости дыхательных путей

Выбор фармакологических методов является частью необходимого планирования обеспечения проходимости ДП и может зависеть как от состояния ДП, так и от хирургических потребностей, особенно от хирургического доступа и нейромышечного блока. Удовлетворительные условия для интубации трахеи особенно важны и могут быть улучшены некоторыми фармакологическими методами, каждый из которых имеет преимущества и недостатки. Прямую ларингоскопию можно облегчить снижением тонуса мышц головы и шеи. Высокая частота успеха и низкий риск травмы гортани достигаются, когда голосовые связки открыты и нереактивны, но это достигается ценой снижения защиты от легочной аспирации.

Ингаляционная индукция анестезии

Индукция и поддержание анестезии с использованием ингаляции газообразных и летучих анестетиков были первоначальными фармакологическими методами анестезии. Они остаются важными в некоторых ситуациях, таких как отсутствие венозного доступа и предсказуемые трудности с обеспечением проходимости ДП у пациентов, которые отказываются от интубации в сознании. Огромным преимуществом ингаляционной индукции является то, что самостоятельное дыхание сохраняется, тогда как изменение глубины анестезии и связанные с этим респираторные и гемодинамические эффекты развиваются постепенно. Хорошие навыки масочной вентиляции необходимы для предотвращения обструкции ДП и утечки по контуру маски.

Для прямой ларингоскопии и интубации трахеи с использованием одних лишь ингаляционных анестетиков необходим глубокий уровень анестезии. Это может осложняться гипотензией, гиповентиляцией и обструкцией ДП. При использовании севофлурана рекомендуется достигать глубины анестезии, позволяющей проводить ВПД. Предварительное применение местных анестетиков (например, 3-5 *мл* 4% лидокаина) может облегчить интубацию трахеи в условиях более поверхностной анестезии.

Севофлуран для ингаляционной индукции анестезии имеет преимущества перед другими ингаляционными анестетиками. Он обладает низким коэффициентом распределения кровь/газ и вызывает минимальное раздражение ДП, что облегчает быстрое постепенное достижение такой глубины анестезии, которая будет достаточна для выполнения манипуляций на ДП. Быстрая методика («одиночный вдох»), при которой пациент дышит 8% севофлураном через заполненный анестезиологический контур, рекомендуется редко, но она вызывает апноэ чаще, чем традиционные методики. Кроме того, судорожная активность при использовании севофлурана более вероятна при быстрой индукции анестезии.[21]

Ингаляционная индукция анестезии является очень полезной во многих случаях при наличии ТДП. Ее применение рекомендовано пациентам со стридором, но она может вызвать внезапную обструкцию ДП, которую можно предотвратить быстрым снижением глубины анестезии. Устранение обструкции может быть сложным или невозможным, даже при использовании CPAP с масоч-

ной вентиляцией, поэтому может понадобиться экстренная крикотиреотомия. Инфузия пропофола и местная анестезия перед интубацией трахеи показали свою эффективность при обеспечении проходимости ДП у проблемных пациентов.[22] Необходимо соблюдать осторожность, поскольку апноэ может развиться при инфузии пропофола и у пациентов с нормальными ДП.

Внутривенная анестезия с препаратами для нейромышечного блока

Сочетание внутривенного анестетика с ПНМБ – это фармакологическая методика, наиболее часто использующаяся для интубации трахеи в повседневной практике (см. Гл. 29). Она быстро обеспечивает хорошие условия для интубации у большинства пациентов, поскольку миорелаксация облегчает ларингоскопию, открывает голосовые связки и предотвращает кашель. Высокое качество условий интубации, которое обеспечивают ПНМБ, позволяет снизить риск постинтубационных повреждений гортани.[23] В то же время апноэ, вызванное таким фармакологическим способом, имеет ряд недостатков. Если интубация трахеи у пациента с апноэ оказалась невозможной, то для поддержания оксигенации требуется эффективная вентиляция лицевой маской или с использованием НГВ. Ни тот, ни другой способ не является полностью надежным. Фармакологические методы, приводящие к апноэ, не следует применять, если предвидятся трудности с интубацией трахеи или с масочной вентиляцией. Как уже говорилось ранее, применение сугаммадекса может изменить подход к трудной интубации.

В повседневной практике недеполяризующие миорелаксанты часто предпочитают сукцинилхолину, чтобы избежать побочных эффектов последнего (примеры описаны в Гл. 29). Сукцинилхолин выбирают в случаях, когда важно быстрое начало и прекращение действия. В качестве его альтернативы был предложен рокуроний, который позволяет избежать побочных эффектов, присущих исключительно сукцинилхолину. Хотя продолжительность блока при использовании рокурония намного больше, применение сугаммадекса как реверсирующего препарата делает восстановление после введения ПНМБ таким же быстрым, как и при использовании сукцинилхолина, а также более предсказуемым. Сейчас уже нет сомнений в том, что комбинация рокурония и сугаммадекса может восстанавливать самостоятельное дыхание быстрее, чем ожидание исчезновения эффектов сукцинилхолина. Вероятно, потребность в сукцинилхолине может совсем исчезнуть.

Блок 50-1 Методы протезирования, которые могут быть выполнены под местной анестезией у пациента в сознании

Введение надгортанных воздуховодов
Прямая ларингоскопия и интубация
Интубация через нос вслепую
Ретроградная интубация
Гибкая фиброоптическая ларингоскопия и интубация
Ригидные непрямые оптические устройства и интубация
Трахеотомия/Крикотиреотомия

Внутривенная анестезия с применением наркотических препаратов

Использование короткодействующих наркотических аналгетиков вместо ПНМБ с целью облегчения интубации трахеи имеет целью избежать побочных эффектов сукцинилхолина. Эта методика эффективна у многих пациентов без факторов риска трудной интубации. Тем не менее, у нее есть серьезные недостатки.[24] Условия для прямой ларингоскопии и интубации трахеи хуже, чем при использовании миорелаксантов, поэтому имеется большая частота неудачных интубаций и травм ДП. При использовании высоких доз внутривенных анестетиков и наркотических аналгетиков более высока вероятность артериальной гипотензии.[24] Сообщается о большей частоте травмы трахеи при выполнении интубации без ПНМБ.[23] Применение высоких доз наркотических препаратов, когда планируется проведение вентиляции через маску или НГВ, имеет и другие существенные недостатки. Могут возникнуть апноэ и задержка при возврате к самостоятельному дыханию. Что еще более важно, может быть затруднение вентиляции через маску или НГВ вследствие смыкания голосовых связок – проблема, которую иногда относят на счет «ригидности грудной стенки».[25] Сочетание внутривенной анестезии с местной анестезией гортани обеспечивает хорошие условия[26] и может быть лучшей альтернативой ПНМБ.

Местные анестетики и методы обеспечения проходимости дыхательных путей «в сознании»

Интубация трахеи пациенту, находящемуся в сознании, может обеспечить непрерывное дыхание и защиту ДП без риска для поддержания проходимости и защиты ДП, который сопутствует общей анестезии. Такая методика показана тогда, когда имеется вероятность возникновения трудностей при обеспечении проходимости ДП. Интубация пациента, находящегося в сознании, в англоязычной литературе часто называется «awake intubation» («интубация в сознании»). Хорошая местная анестезия ДП, контакт с пациентом и осторожность – это ключи к успеху. Седация нередко используется, но она неспособна компенсировать неадекватную местную анестезию и опасна у пациентов с «критическими» ДП.[27]

Местная анестезия может применяться для облегчения выполнения многих процедур на ДП в сознании (Блок 50-1) у тех пациентов, для которых угнетение сознания скорее всего приведет к трудностям с обеспечением проходимости ДП. Прямая ларингоскопия уже долгое время используется для интубации в сознании, но зачастую является сложной и утомительной для всех участников процедурой. Применение гибких фиброэндоскопических ларингоскопов (ГФЛ) для интубации трахеи под местной анестезией стало очередной вехой в безопасном обеспечении проходимости ДП, поскольку интубация пациента в сознании может быть сейчас выполнена с минимальным дискомфортом. Эта методика стала стандартом для обеспечения проходимости предсказуемо ТДП. Предусмотрены возможности действий, если фиброоптическая интубация оказалась неудачной: можно отложить операцию и разбудить пациента, выполнить без спешки хирургическое обеспечение проходимости ДП или произвести

попытку интубации трахеи у пациента с сохраненным дыханием (в сознании или при ингаляционной индукции) с помощью других методик визуализации голосовой щели.

Местная анестезия сужает просвет нормальных ДП. Использование местной анестезии у пациентов со скомпрометированными ДП может привести к потере их проходимости. Ее следует применять только экспертами, имеющими команду, готовую к немедленному выполнению хирургического доступа к ДП.

Лидокаин обладает лучшим, по сравнению с другими препаратами, используемыми для анестезии ДП, профилем безопасности. Тем не менее, передозировка может привести к фатальной токсичности. Следует титровать дозы и следить за психическим состоянием пациента. Концентрация препарата в крови зависит от выбранного способа применения, поэтому следует минимизировать применение аэрозоля в нижних отделах респираторного тракта.

Несколько методов анестезии ДП приведены в Блоке 50-2. У каждого из них есть преимущества и недостатки. Для доставки местного анестетика к ДП можно использовать небулайзеры. Оптимальный размер частиц должен быть больше необходимого для лечения астмы. Простые аэрозольные способы, такие как инъекция в тонкий контур с потоком кислорода, считаются достаточными. Большая часть вдыхаемого раствора выдыхается, и требуется до 20 *мин* для достижения приемлемой местной анестезии. Ингаляция раствора местного анестетика обычно хорошо переносится и может анестезировать весь респираторный тракт. Качество местной анестезии, достигаемое применением небулайзеров, не такое хорошее, как при применении других методов, но небулайзер является полезной опцией, когда применение других способов невозможно или когда крайне нежелательно, чтобы пациент кашлял.

Спреи и гели с местным анестетиком обеспечивают быструю местную анестезию носа, рта и глотки. Спреи в форме аэрозоля под давлением содержат консерванты, которые могут вызывать послеоперационную боль в горле, и они менее эффективны, чем гели. Широко распространено введение 4% лидокаина через насадку-пульверизатор на шприц. Первый впрыск может вызвать чувство жжения, об этом следует предупредить пациента. Лидокаин в форме геля (2%) очень эффективен и хорошо переносится, но последующая визуализация через гель может быть несколько хуже. Большая часть лидокаина, введенного в виде спрея или геля, проглатывается, и абсорбированный препарат подвергается метаболизму первого порядка в печени.

Местная анестезия гортани и трахеи может достигаться инъекциями через трахею или методом «распыление по мере продвижения» (SAYGO – «spray as you go»). SAYGO – это способ чередующегося введения анестетика, вызывающий кашель и требующий времени после каждого впрыска. Использование эпидурального катетера, введенного в рабочий канал фиброэндоскопа, является хорошим способом применения SAYGO. Транстрахеальная инъекция через перстнещитовидную мембрану более инвазивна, но обеспечивает хорошую местную анестезию быстрее. Кашель способствует распределению местного анестетика. До начала транстрахеальных инъекций часто вводится внутривенно болюс наркотического аналгетика, чтобы снизить выраженность кашлевого рефлекса. Наркотические препараты сами по себе могут вызывать кашель, который можно нивелировать ингаляцией сальбутамола или беклометазона, а также внутривенным введением лидокаина.[28] По сравнению с небулайзерами и SAYGO для пациентов и эндоскопистов более предпочтительна по качеству транстрахеальная анестезия.

Нервные блокады обеспечивают более глубокую и длительную анестезию, чем методы местной анестезии. Блокада верхнего гортанного нерва, выполненная инъекцией через щитоподъязычную мембрану, является наименее инвазивным методом блокад нервов ДП, и обеспечивает хорошую анестезию области между голосовыми связками и надгортанником.[29]

Блок 50-2 Методы анестезии дыхательных путей

- Небулайзеры – ДП полностью
- Местное нанесение спреев и гелей местно – ВДП
- Транстрахеальная инъекция – гортань и трахея
- Распыление по мере продвижения» (SAYGO) – гортань и трахея
- Блокады нервов – распределение в области иннервации
- Сочетание вышеперечисленного

Лицевая маска

Использование лицевой маски – ключевой навык, который часто требует немало мастерства. Применение лицевой маски при самостоятельном дыхании во время индукции и поддержания анестезии ингаляционными анестетиками – самый простой и наименее инвазивный метод анестезии. Он хорошо подходит для коротких операций у любых пациентов, кроме тех, которые имеют повышенный риск рвоты и регургитации. Лицевые маски также используются для ВПД до и после использования ЭТ.

Лицевые маски сделаны так, чтобы сформировать плотную изолирующую прокладку вокруг рта и носа с целью подключения к аппарату ВПД или наркозно-дыхательному аппарату. В методе есть два ключевых элемента для обеспечения хорошей герметичности между маской и лицом пациента и профилактики обструкции ДП. Необходимо постоянно следить за появлением клинических признаков утечки воздуха и обструкции ДП. Качество прилегания маски во время самостоятельного дыхания контролируется наблюдением за наполнением и движениями мешка-резервуара. Чаще всего утечка происходит вокруг носа и щек. Последнее особенно часто встречается у пациентов без зубов со впалыми щеками. Можно скомпенсировать утечку, используя высокий поток свежего газа, но использование кнопки экстренной подачи кислорода наркозно-дыхательного аппарата снизит концентрацию любого подаваемого ингаляционного препарата.

Патофизиология обструкции ВДП была подробно изучена. Клинические проявления обструкции ДП зависят от места и степени обструкции и от того, находится ли пациент на самостоятельном дыхании или на ВПД. Компонентом обструкции может быть ларингоспазм, который рассматривается отдельно. Наиболее важные признаки обструкции ДП – клинические. Шумное дыхание («храп» при надгортанной обструкции и инспираторный стридор при обструкции на уровне глотки) – классический признак обструкции ДП при самостоятельном дыхании. В то же время шум зависит от потока воздуха, который

определяется степенью обструкции и респираторным драйвом. Усиленное дыхание при наличии обструкции ДП создает сочетание движения верхней части грудной клетки кнутри и движение нижней ее части и верхней части живота кнаружи, обуславливая таким образом классический симптом «пилообразного» движения. Мощное опускание диафрагмы в присутствии серьезной обструкции приводит к подергиванию трахеи. Движения мешка-резервуара – это показатель дыхательного объема, который может дублироваться электронными измерениями. Полагаться только на капнограф опасно. Серьезная гиперкапния, вызванная обструкцией ДП, может иметь место даже при удовлетворительных показателях SpO_2.*

Рентгенологические исследования показали, что разгибание головы – это наиболее важный отдельно использующийся прием для сохранения пространства между мягкими тканями глотки. Разгибание головы растягивает передние структуры шеи и сдвигает подъязычную кость с прилегающими структурами кпереди. У пациентов с нестабильностью шейного отдела позвоночника разгибание головы должно применяться только если другие приемы по поддержанию проходимости ДП не смогли устранить обструкцию. Выведение челюсти, осуществляемое надавливанием на углы нижней челюсти с выдвижением ее вперед, задействует скользящий момент ВНЧС для сдвига нижней челюсти, подъязычной кости и прилегающих структур кпереди. Иногда требуется умеренное усилие, чтобы справиться с обструкцией ДП, используя разгибание головы и выведение челюсти. Укладка пациента на бок может радикально уменьшить обструкцию ДП.[16]

Если разгибание головы и выведение челюсти не помогли справиться с обструкцией ДП, имеются следующие возможности: установка орофарингеального или назофарингеального воздуховода, НГВ или интубация трахеи. Обычно первым выбором является орофарингеальный воздуховод (Рис. 50-3), который может быть введен, если имеется достаточное открывание рта. Воздуховод следует вводить только если глоточные и гортанные рефлексы угнетены, чтобы снизить риск возникновения кашля и ларингоспазма. Риск повреждения зубов при введении орофарингеальных воздуховодов повышается при кариесе и гингивите.

Если обструкция ДП не устраняется при помощи орофарингеального воздуховода, следующим шагом, как правило, является установка назофарингеального воздуховода (Рис. 50-4), который часто значительно улучшает проходимость ДП. Назофарингеальные воздуховоды могут быть предпочтительны орофарингеальным, если имеются ограничение открывания рта, зубной кариес или гингивит. Будучи установленным, назофарингеальный воздуховод является менее раздражающим, чем орофарингеальный, и лучше переносится пациентами при поверхностной анестезии. Введение назофарингеального воздуховода может вызвать носовое кровотечение вследствие повреждения слизистой носа, носовых полипов, носовых раковин или других тканей. Риск сводится к минимуму при аккуратном введении хорошо смазанного маленького воздуховода и завершении процедуры при встрече сопротивления. Даже если у пациентов с переломом основания черепа не представляется возможным поддержать адекватные ДП, назофарингеальный воздуховод (Рис. 50-4) не следует использовать из-за риска интракраниального введения. Вентиляция через НГВ может быть успешной, если масочная вентиляция была неэффективна.

* Например, при обструкции ВДП западающим языком во время вентиляции 100% кислородом *(Прим. пер. и ред. пер.)*

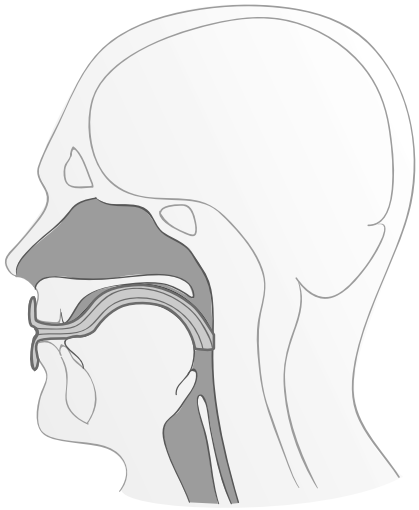


Рис. 50-3 Установленный орофарингеальный воздуховод. Изгиб воздуховода повторяет изгиб языка. Воздуховод отодвигает язык и надгортанник от задней стенки глотки и обеспечивает канал для прохождения воздуха. *(Заимствовано из Dorsch JA, Dorsch SE: Understanding Anesthesia Equipment, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999.)*

На сегодняшний день при адекватном открывании рта и достаточной глубине анестезии до попытки введения назофарингеального воздуховода часто используется ларингеальная маска (ЛМ). При неадекватной масочной вентиляции успешная интубация трахеи улучшит функцию ДП, но может быть опасной, поскольку трудности с вентиляцией через лицевую маску ассоциированы с трудной интубацией трахеи.

Когда обструкция ДП затрудняет ВПД через лицевую маску, можно применить любой из вышеперечисленных способов. Использование повышенного давления в ДП имеет хорошее теоретическое обоснование как средство для преодоления динамической обструкции ДП. Хорошо зарекомендовали себя методики с привлечением двух человек. Более опытный человек обеспечивает разгибание головы, двуручное выведение челюсти и герметичное прилегание маски, в то время как помощник сжимает мешок-резервуар под контролем зрения. Следует избегать чрезмерного давления в ДП, поскольку оно может привести к инсуффляции газа в желудок, увеличивая таким образом риск регургитации. Масочная вентиляция может

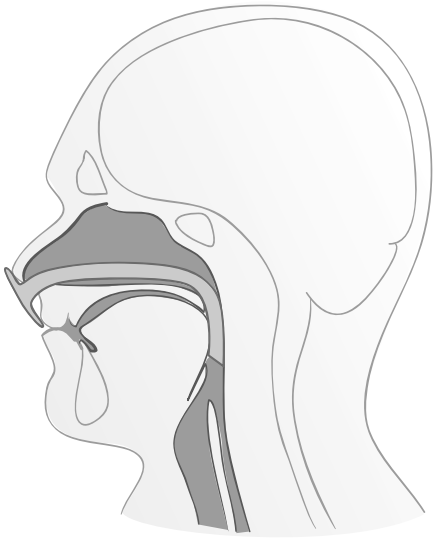


Рис. 50-4 Установленный назофарингеальный воздуховод. Воздуховод проходит через нос и достигает точки, расположенной над надгортанником. *(Заимствовано из Dorsch JA, Dorsch SE: Understanding Anesthesia Equipment, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999.)*

быть затруднена или невозможна,[2] в особенности, если осуществляется давление на перстневидный хрящ.

Ларингоспазм во время анестезии

Патофизиология ларингоспазма была описана выше. Ларингоспазм во время хирургического вмешательства может появиться при использовании лицевой маски или НГВ. Клиническая картина зависит от степени обструкции и респираторного драйва. Инспираторный стридор с преобладанием высоких тонов – классический симптом, но полная обтурация ДП – немая. Следует немедленно разрешить обструкцию, чтобы предотвратить гипоксемическое повреждение и развитие отека легких вследствие низкого давления в альвеолах.[18] Умеренный ларингоспазм следует сначала лечить ВПД через лицевую маску с разгибанием головы и выведением челюсти. Прием Larson, заключающийся в надавливании на «точку ларингоспазма» (между нижней челюстью и сосцевидным отростком), не имеет недостатков, и его следует попробовать применить.[30] Когда ларингоспазм выраженный, с полным закрытием голосовой щели, попытка ВПД через лицевую маску неэффективна, поскольку она растягивает грушевидную ямку, стенки которой еще больше давят на черпалонадгортанную ямку. Можно увеличить глубину анестезии внутривенными анестетиками (предпочтительно пропофолом). Провоцирующее хирургическое вмешательство должно быть приостановлено. Если обструкция или гипоксемия не разрешаются, небольшая доза (например, 0,1 *мг/кг*) сукцинилхолина может расслабить голосовые связки примерно на 2 *мин* и дать время на углубление анестезии. Эта доза обычно вызывает короткое апноэ, и ларингоспазм может вернуться при восстановлении нейромышечной проводимости. Если обструкция или гипоксемия выражены, показано введение интубационной дозы сукцинилхолина с последующей интубацией. Если интубация не удалась, необходимо обеспечение чрескожного хирургического доступа к ДП.

Надгортанные воздуховоды

НГВ широко используются с 1990-х гг. Относительно анатомического положения, инвазивности и безопасности в обеспечении проходимости ДП занимают промежуточное положение между лицевой маской и ЭТ. Все НГВ разработаны таким образом, чтобы обеспечить плотное прилегание в глотке для изоляции респираторного тракта от пищеварительного с целью защиты ДП и облегчения газообмена. У всех них есть проксимальная трубка, которая подсоединяется к анестезиологическому контуру или другому оборудованию. Все НГВ устанавливаются вслепую, затем проводятся тесты для определения удовлетворительности их функции. Предложено множество классификаций; самая простая дифференцировка между обтуратором пищевода и окологортанными устройствами.

Ларингеальные воздуховоды с обтуратором пищевода

Трубка с закрытым дистальным концом, предназначенная для проведения в пищевод, одинакова у всех обтурирующих пищевод устройств. Дистальная изолирующая прокладка в пищеводе формируется надувной манжетой, а проксимальная – лицевой маской или орофарингеальной манжетой. Отверстия в трубке между проксимальным изолированным пространством и дистальной манжетой доставляют газ в гортаноглотку. Combitube широко применяется на догоспитальных этапах.* Проксимальная изолирующая прокладка формируется орофарингеальной манжетой. Данное устройство имеет вторую трубку с открытым концом, которая может играть роль эндотрахеальной при непреднамеренном введении в трахею. Она создает защиту от регургитации, аналогичную той, что дают современные окологлоточные устройства. Частота повреждения пищевода, по всей видимости, ниже, когда используется размер SA (small adult – маленький, взрослый). Функциональные характеристики Combitube ниже, чем у ЛМ ProSeal (PLMA – ProSeal Laryngeal Mask) и ларингеальных трубок (ЛТ) Sonda,[31] но он эффективен тогда, когда другие устройства неэффективны. ЛТ – это однопросветный ларингеальный воздуховод с обтуратором пищевода, у которого обе манжеты раздуваются через единую линию. Доступны одноразовые и многоразовые варианты, где размер и количество отверстий между двумя манжетами увеличены. Установка ЛТ быстрая, и частота ларингоспазма и кашля низкая. ЛТ обеспечивает высокое давление утечки, что позволяет достигать большего, по сравнению с классической ЛМ (ЛМк), давления в ДП при вентиляции с положительным давлением. ЛТ успешно применяется в ситуациях «невозможно интубировать, невозможно вентилировать» и при неэффективности использования ЛМ. В модели «Sonda» добавлена имеющая хорошие эксплуатационные качества трубка для желудочного зонда.[31] Также доступны другие ларингеальные воздуховоды с обтуратором пищевода.

Окологортанные воздуховоды

Окологортанные воздуховоды формируют изолирующую прокладку вокруг гортани, как правило, с помощью раздуваемой манжеты. Большинство клинического опыта относится к использованию воздуховодов типа ЛМ, здесь детально описаны только они. Это не означает, что другие воздуховоды не имеют значения.

Оригинальная ЛМ (также известная как ЛМк) была внедрена в клиническую практику в 1988 г. и была использована у более чем 200 *млн* пациентов. Все ЛМ имеют три основные составляющие: маска, трубка-воздуховод и линия раздувания манжеты. В маске есть купол, окруженный раздуваемой манжетой, который предназначен для формирования изолирующей воздух и жидкость прокладки вокруг гортани. Трубка-воздуховод имеет стандартный 15-*мм* коннектор.

Методика

Большая ЛМ повышает риск возникновения боли в горле после операции, но позволяет достичь большей герметичности.[32] ЛМ вводится вслепую и, следовательно, при этом важна аккуратность.[32] Существует несколько способов введения, позволяющих достичь приемлемого позиционирования и функционирования у большинства пациентов. Способ, развивавшийся годами Archie Brain (изобретатель ЛМ) (Рис. 50-5), надежен, но не всегда успешен, поэтому иногда требуются альтернативные методики. Для поста-

* В США и Европе *(Прим. пер.)*

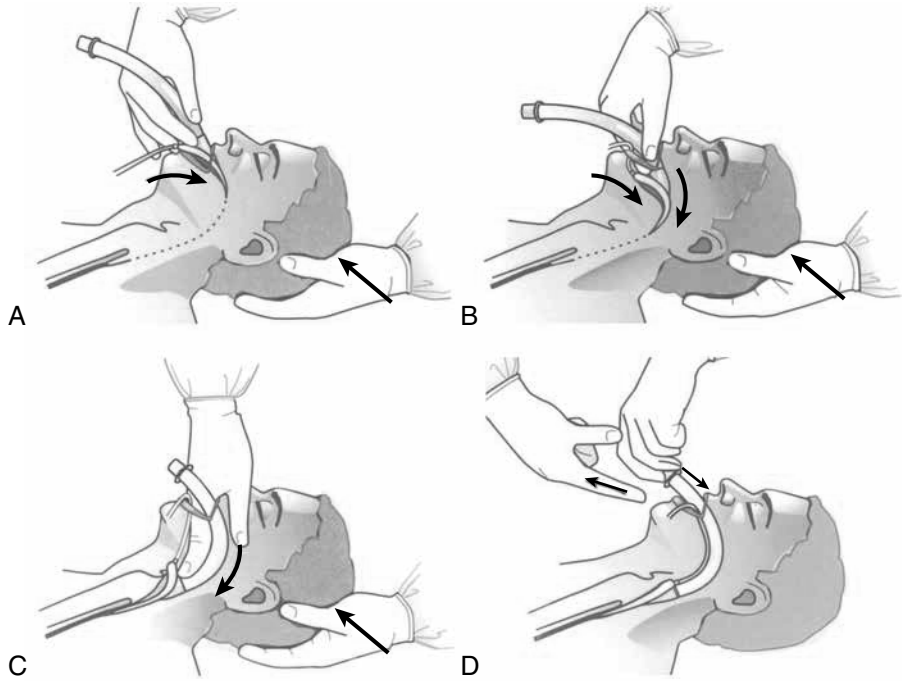


Рис. 50-5 Установка ларингеальной маски (ЛМ). **A,** Кончик манжеты прижимается к твердому небу указательным пальцем, в то время как средний открывает рот. **B,** ЛМ продвигается кзади плавным движением. Обратите внимание, что не ведущая рука разгибает голову. **C,** ЛМ вводится до тех пор, пока не начнет ощущаться отчетливое сопротивление. **D,** Перед тем, как убрать указательный палец, ЛМ прижимают не ведущей рукой, чтобы предотвратить смещение маски при отпускании указательного пальца. Манжету постепенно раздувают, при этом может наблюдаться выдвижение трубки наружу. *(С разрешения LMA North America, Inc., San Diego, CA.)*

новки ЛМ рекомендуется укладка пациента в положение «принюхивания».

Пропофол или севофлуран создают хорошие условия для постановки ЛМ. Их сочетание обеспечивает особенно благоприятные условия с низкой частотой апноэ и движений во время введения.[34] Короткодействующие наркотические аналгетики упрощают установку маски и улучшают проходимость ДП.[35] Алфентанил (10 *мкг/кг*) угнетает глотательный, кашлевой и рвотный рефлексы, а также ларингоспазм без излишне продолжительного апноэ. Внутривенное введение лидокаина облегчает постановку ЛМ и снижает частоту возникновения кашля и обструкции ДП. Постановка должна проводиться только после достижения адекватного уровня анестезии, которая лучше всего определяется по возможности вывести нижнюю челюсть. Рекомендованная методика включает проведение ЛМ вдоль неба и затем по задней стенке глотки до нарастания сопротивления – момента, когда кончик ЛМ должен находиться в верхнем пищеводном сфинктере. Такой путь введения, по-видимому, снижает риск смещения надгортанника кзади. Вероятность плохого позиционирования ЛМ снижается, если была выведена челюсть или использовалась вспомогательная прямая ларингоскопия. Способ вспомогательного применения ларингоскопа эффективен, когда стандартная методика оказалась неудачной.

Когда появляется сопротивление проведению ЛМ, трубка остается свободной до тех пор, пока не раздута манжета. Раздувание манжеты до максимально рекомендованного объема повышает давление в ней и приводит к субоптимальному функционированию ЛМ. Рекомендовано раздувать манжету до давления не более чем 60 *см вод. ст.* Трубка подсоединяется к анестезиологическому контуру, и начинается мягкая ручная вентиляция. Теперь первичная проверка функционирования ЛМ выполнена. Должно наблюдаться раздувание легких. Медленное заполнение мешка-резервуара – признак обструкции ДП. Аускультация на шее позволяет выявить звуки респираторной обструкции. При выявлении обструкции ДП рекомендуется выполнить обследование с использованием ГФЛ, поскольку действия при вклинении ЛМ в голосовую щель и при закрытии голосовых связок различны.

Затем функция ЛМ оценивается более детально (Блок 50-3). Двумя тестами, хорошо коррелирующими с оптимальным позиционированием, являются: возможность создавать в ДП давление 20 *см вод. ст.* и возможность вентиляции вручную.[36] Газообмен и возможная обструкция оцениваются по капнограмме, конечному экспираторному объему и петле поток-объем. Давление «утечки» в ДП может служить для количественной оценки эффективности изолирующей прокладки между маской и гортанью и отображает как возможность проведения ВПД под положительным давлением, так и степень защиты ДП. Тест выполняется определением такого давления в ДП, при котором происходит утечка газа.

Эффективная герметизация зависит от размера и позиционирования ЛМ, раздутия манжеты, низкого сопротивления ДП и высокого комплайнса легких. Изначально плохое функционирование может быть вызвано

Блок 50-3 Оценка функции ларингеальной маски

- Отмечается давление в дыхательных путях и движение грудной клетки при вентиляции вручную
- Мешок-резервуар наполняется во время выдоха
- Капнограф
- Аускультация через шею
- Давление утечки в манжете
- Объем выдоха и петля поток-объем
- Осмотр с использованием гибкого фиброоптического ларингоскопа

ларинго- или бронхоспазмом. Извлечение ЛМ с последующим ее возвратом (прием «вверх-вниз») может улучшить ее положение и функционирование. Количество таких приемов должно быть ограничено, поскольку обструкция ДП изредка бывает вызвана недиагностированными образованиями или смыканием гортани. Если проходимость ДП остается неудовлетворительной, анестезиолог может еще раз поставить ЛМ такого же или другого размера и допустить некоторую утечку или использовать лицевую маску, или интубировать трахею.

Необходимо обеспечить защиту ЛМ. Следует установить загубник и оставить его до удаления ЛМ, чтобы снизить вероятность обструкции ДП или повреждения трубки при закусывании.

Обструкция дыхательных путей

Конечное расположение ЛМ относительно голосовых связок, надгортанника и верхней части пищевода сильно различается и оценивается с помощью ГФЛ. В среднем, по данным 26 исследований, незатрудненный обзор голосовых связок возможен в 40% и невозможен в 6% случаев.[37] Плохое позиционирование имеет место у 50-80% пациентов и обычно связано с клинической недооценкой ДП,[37] и может негативно сказаться на проходимости ДП.

Научных исследований, где сопротивление ДП при использовании НГВ рассматривалось бы как мера обструкции, немного. Было проведено важное исследование, которое показало, что хотя среднее сопротивление ДП было сходно при использовании ЛМ и ЭТ, в группе с ЛМ сопротивление ДП сильно повышалось у 3 из 12 пациентов, что показательно для обструкции ДП.[38] Переход к интубации трахеи требовался у 11,4% пациентов, которым ЛМ ставилась для тонзиллэктомии.[39] Разгибание головы и выведение нижней челюсти потребовалось у 5% пациентов. В одном из крупных исследований ЛМ не обеспечила удовлетворительную проходимость ДП у 4,7% пациентов.[10] Разная частота получения «приемлемых» ДП или их обструкции в некоторой степени может быть следствием различий в клинических критериях. Обструкция ДП, неустранимая простыми мерами при использовании ЛМ, приемлема не более, чем при использовании лицевой маски, и требует устранения. Часто эффективным оказывается возврат к лицевой маске. Иногда необходима экстренная интраоперационная интубация трахеи, что вполне вероятно может оказаться более опасным, чем плановая интубация (Блок 50-4).

Легочная аспирация

Герметичность, достигаемая при использовании ЛМ, обеспечивает меньшую защиту от легочной аспирации, чем правильно установленная ЭТ с манжетой. Плохо установленная ЛМ, когда верхний конец пищевода находится в пределах купола ЛМ, повышает риск легочной аспирации вследствие регургитации и рвоты и обнаруживается у трети (или более) пациентов. Массивная легочная аспирация при анестезии с ЛМ случается нечасто, но может привести к смерти или серьезным последствиям.[40] ЛМ не должна использоваться у пациентов с повышенным риском регургитации и рвоты.

ВПД с или без ПНМБ часто применяется с ЛМ. Несмотря на сообщения об использовании ВПД с ЛМ в больших сериях наблюдений без осложнений, имеется обеспокоенность безопасностью такой практики.[41] ВПД (Блок 50-4) повышает риск инсуффляции в желудок, что повышает риск регургитации.

Блок 50-4 Опасности интраоперационной интубации трахеи

Хирургические осложнения
Приостановка операции
Стерильность, целостность и исход под угрозой

Проблемы интубации трахеи
Положение пациента неоптимально
Гипоксемия и риск нарастания гипоксемии
Риск травмы тканей

Удаление ларингеальной маски

Функции гортани снижены после использования ЛМ.[42] Следует продолжать мониторинг и кислородную поддержку во время выхода из анестезии. Удаление ЛМ всегда должно выполняться в местах, где есть оборудование и персонал для выполнения интубации трахеи. Большинство врачей оставляет ЛМ на месте до тех пор, пока не восстановятся сознание и рефлексы ДП и пациент не будет способен открыть рот по команде. Удаление ЛМ с раздутой манжетой ассоциируется с большей частотой дисфонии, но не осложнений, связанных с ДП, и эта методика рекомендована многими специалистами.

Сравнение ларингеальной маски с лицевой маской и эндотрахеальной трубкой

Базовый навык использования ЛМ вырабатывается быстрее, чем навык работы с лицевой маской. Приемлемая частота успеха достигается быстрее при применении ЛМ, чем при интубации трахеи по методике Macintosh. Для интубации трахеи требуется большая степень тренированности. ЛМ ставится вслепую, в то время как ЭТ, как правило, вводится под контролем зрения. Сложности при введении ЛМ возникают, по меньшей мере, у 4,5% пациентов – частота, сравнимая с частотой трудностей при использовании методики Macintosh. Постановка ЛМ вызывает меньшую гемодинамическую стимуляцию, чем ларингоскопия и интубация трахеи. Преимуществом ЛМ перед интубацией трахеи является время «экстубации». Частота малых ларингофарингеальных осложнений одинакова при обеих методиках. Тем не менее, кашель встречается реже при удалении ЛМ, чем при извлечении ЭТ, и гемодинамические эффекты возникают реже. Апертура голосовой щели сужена после интубации трахеи, но не после использования ЛМ.[42]

Осложнения и противопоказания

Имеется немного опубликованных сообщений о серьезных осложнениях вследствие использования ЛМ, но имеются неописанные летальные исходы и случаи повреждения головного мозга.[43] Менее серьезные осложнения включают повреждения нервов.

Роль ЛМ

ЛМ крайне полезна, когда применяется по показаниям, и имеет доказанную ценность как приспособление для экстренной помощи. ЛМ – ключевой пункт на некоторых этапах алгоритма для ТДП ASA.[6] Имеется множество сообщений об эффективном использовании ЛМ в качестве экстренного воздуховода, когда интубацию трахеи не удавалось выполнить, включая ситуации «невозможно интубировать, невозможно вентилировать», что приводит к спасению жизней. В то же время ЛМ не всегда обеспечивает удовлетворительные ДП в ситуациях с неудавшейся интубацией трахеи.[2] Давление на перстневидный хрящ

может влиять на постановку и функционирование НГВ и должно быть снижено до уровня, позволяющего успешно ввести НГВ и обеспечить возможность его адекватного функционирования. ЛМ может быть использована, чтобы дать возможность завершить хирургическое вмешательство, если оно не может быть отложено, хотя при этом имеется риск обструкции ДП и легочной аспирации. Самая разумная линия поведения – отложить операцию и разбудить пациента или перейти к интубации трахеи с использованием методов визуализации, таких как интубационный катетер Aintree (AIC – Aintree intubating catheter).

Плановое использование ЛМ у пациента с известными или предсказуемыми ТДП имеет серьезные недостатки. Трудные ДП не меняются, и развитие их обструкции может привести к критической ситуации, требующей незамедлительного экстренного чрескожного доступа к ДП. Asai утверждает, что «не рекомендуется полагаться на ЛМ, когда предвидится трудная интубация трахеи».[43a] Несмотря на то, что ЛМ ставится под местной анестезией, имеются сведения о возникновении рвоты, кашля и о высокой частоте болей в горле.[44] ЛМ оказалась не в состоянии обеспечить удовлетворительные ДП у пациентов с микрогнатией, предшествующей лучевой терапией рта или шеи, аномалиями или заболеваниями гортани. Введение ЛМ часто затруднено у пациентов, у которых интубация трахеи является трудной. Использование ЛМ у пациентов в положении отличном от положения «принюхивания» отсрочит переход на интубацию трахеи в случае необходимости. Развитие обструкции ДП в таких положениях создает риск для пациента, требует быстрого изменения персоналом положения пациента и ставит под угрозу хирургический исход. Риски, связанные с интраоперационной интубацией трахеи, будут повышаться (см. Блок 50-4).

ЛМ безопасно применяется для больших хирургических вмешательств, но врач должен иметь большой опыт работы как с ЛМ, так и с интубацией трахеи, что является парадоксом. Если будущие поколения анестезиологов будут иметь меньше навыков интубации трахеи, использование ЛМ в большой хирургии станет более рискованным. Практический опыт интубации трахеи необходим и, в целом, является самой безопасной опцией. Постановка ЛМ считается для анестезиолога менее напряженной, чем выполнение прямой ларингоскопии для интубации трахеи. Тем не менее, ЭТ – более надежный воздуховод, обеспечивающий лучшую защиту от легочной аспирации. В большинстве сопоставлений ЛМ с интубацией трахеи для последней использовался ларингоскоп типа Macintosh, ограничения которого в настоящее время стали более изучены.[45] Вероятно, проблемы и осложнения, связанные с интубацией трахеи, станут менее частыми, поскольку более регулярно стали применяться альтернативные методы интубации.[46,47] Целесообразность использования и некоторые небольшие преимущества НГВ должны сопоставляться с их меньшей безопасностью для ДП и надежностью. Приоритетом всегда должна оставаться безопасность пациента.

Новые надгортанные воздуховоды

В практику были введены гибкие, интубирующие ЛМ и PLMA. Для улучшения характеристик современных моделей были сделаны некоторые изменения. ЛМ Flexible (гибкая) имеет армированную гибкую воздуховодную трубку, предназначенную для предотвращения перегибов во время хирургического вмешательства в области рта, головы или шеи. Хорошими эксплуатационными характеристиками обладают НГВ, представленные другими производителями. I-gel и LMA Supreme кажутся многообещающими, но до сих пор сведения об опыте их применения ограничены, и наверняка появятся другие новые устройства.

Ларингеальная маска ProSeal

PLMA разработана таким образом, чтобы дать возможность проведения ВПД с более высоким, чем позволяет ЛМк, давлением в ДП. Вторая задняя манжета и более глубокий купол разработаны для улучшения герметичности прилегания вокруг гортани. У PLMA есть дренажная трубка для обеспечения доступа в пищевод. Другие характеристики PLMA включают укрепленную воздуховодную трубку, которая уже, чем у ЛМк, и содержит антизакусыватель. У PLMA отсутствует характерная для ЛМк полужесткая пластинка на конце.

Техника постановки

Установка PLMA требует большей глубины ингаляционной или внутривенной анестезии, и техника ее введения труднее в сравнении с установкой ЛМк, но частота успеха может быть более высокой.[48] Это усилие вознаграждается лучшим качеством ДП. Герметичность изоляции ДП увеличена на 50% относительно ЛМк, облегчая, таким образом, проведение ВПД и, возможно, улучшая защиту ДП. PLMA может вводится по пальцу или со специальным интродьюсером. Альтернативная методика использования ларингоскопического интродьюсера разработана для предотвращения сгибания маски при введении. Лубрицированный интродьюсер проводят через дренажную трубку PLMA так, чтобы он зашел за кончик маски. Для облегчения введения интродьюсера в пищевод используют ларингоскоп типа Macintosh. Затем ларингоскоп извлекают и, используя интродьюсер как проводник, вводят PLMA. Эта методика, может быть, самая надежная, но является самым инвазивным способом постановки PLMA. После установки манжета PLMA раздувается до достижения давления не более 60 *см вод. ст.*

Неправильная установка PLMA приводит к ненадежной или обструктивной вентиляции. Диагностика правильного или неправильного положения PLMA здесь представлена в деталях, поскольку она может относиться и к новым поколениям НГВ со встроенными дренажными трубками. Правильное положение PLMA должно обеспечивать герметичную прокладку вокруг голосовой щели так, чтобы кончик маски и дренажная трубка находились внутри верхнего пищеводного сфинктера. Существует три основных варианта неправильного положения PLMA: (1) PLMA заведена недостаточно глубоко, в результате чего конец дренажной трубки находится в глотке; вентиляция с положительным давлением неэффективна из-за того, что газ выходит через дренажную трубку; (2) кончик PLMA может находиться в голосовой щели, препятствуя, таким образом, вентиляции и нарушая функцию дренажной трубки; (3) кончик может подогнуться и обтурировать воздуховодную и дренажную трубки. Неправильное положение следует исправить повторной установкой PLMA с использованием другой методики введения или заменой PLMA на альтернативный воздуховод.

Первичная проверка функции идентична той, что используется с ЛМк. В частности, должна быть хорошая экскурсия грудной клетки с приемлемым давле-

нием в ДП, и не должно быть признаков обструкции на выдохе, а именно медленного заполнения мешка-резервуара. Капнографическая кривая должна быть квадратной, а петля поток-объем замыкающейся без экспираторного отклонения или других признаков обструкции. Давление утечки в ДП должно быть более 20 *см вод. ст.* Затем может быть выполнена дополнительная проверка, предназначенная только для воздуховодов с дренажными трубками. На проксимальный конец дренажной трубки наносится тонкий слой водорастворимого геля или нетоксичной мылистой пленки. Фиксируется результат изменений давления в легких (компрессия грудной клетки или ВПД) или в пищеводе (надавливание на яремную вырезку). Нормальными показателями являются следующие:

- Гель на дренажной трубке остается неподвижным при ВПД или коротком жестком надавливании на грудину
- Гель на дренажной трубке остается неподвижным при повышении давления в ДП до 20 *см вод. ст.*
- Гель на дренажной трубке слегка сдвигается при коротких «флуктуирующих» надавливаниях на яремную вырезку (механизмом является оказываемое на пищевод давление).

Защита от легочной аспирации

PLMA обеспечивает бóльшую защиту от легочной аспирации, по сравнению с ЛМк. В клинической практике PLMA предотвращает аспирацию при массивной регургитации. Однако легочная аспирация происходит, когда неправильное положение PLMA не было скорректировано, а функциональные тесты были удовлетворительными. PLMA обеспечивает хорошую, но неполную защиту от легочной аспирации.

Обструкция дыхательных путей

Имеются сообщения о значимой обструкции ДП при использовании PLMA. Интраоперационная интубация трахеи потребовалась у 13% пациентов с ожирением во время лапароскопической холецистэктомии.[49] Причиной обструкции может быть неправильное положение маски или обструкция ее купола краями раздутой манжеты, сужением голосовой щели под прямым давлением или ларингоспазмом при использовании правильно установленной PLMA.

Применение PLMA при больших хирургических вмешательствах, таких как лапароскопическая холецистэктомия, активно поддерживается,[49] но является спорным.[41] Возможность использования PLMA для таких операций должна рассматриваться только у пациентов без факторов риска (включая ожирение, симптоматичную гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, сниженный комплайнс легких, повышенное сопротивление ДП) для применения НГВ. Анестезиолог должен быть готов к переходу на эндотрахеальную интубацию в любой момент.[49] Интубация трахеи обеспечивает большую защиту ДП и должна являться стандартом для большой хирургии.

Одноразовые надгортанные воздуховоды

Оригинальные ЛМ были предназначены для использования до 40 раз. Белковая контаминация происходит после первого использования и увеличивается с каждым последующим применением, несмотря на тщательную очистку и автоклавирование. Одноразовые НГВ были разработаны с целью предотвращения перекрестного инфицирования. Простота и качество использования описаны в различных исследованиях, противоречащих друг другу.

Эндотрахеальные трубки

ЭТ предназначены для создания защищенного канала через ВДП. Дистальный конец располагается в промежутке от средней до нижней части трахеи, в то время как проксимальный конец выходит изо рта или из носа, где подсоединяется к анестезиологическому контуру или другим устройствам. ЭТ, используемые у взрослых, имеют манжету около дистального конца, которая раздувается для создания изолирующей прокладки у стенок трахеи, чтобы предотвратить легочную аспирацию и гарантировать, что доставляемый дыхательный объем вентилирует легкие, а не уходит в ВДП. Манжеты обычно раздуваются воздухом и имеют линию поддува с пилот-баллоном, который показывает раздутие манжеты.

Размер ЭТ, как правило, описывается внутренним диаметром (ID – internal diameter) в миллиметрах, но его отношение к внешнему диаметру различается в разных моделях и у разных производителей. Одно время считалось, что лучшим подходом является использование ЭТ наибольшего допустимого размера. Чрезмерно маленькие ЭТ могут не дать времени, достаточного на полный выдох и создавать воздушные ловушки («ауто-ПДКВ») с риском баротравмы и нарушения кровообращения. Противоположное мнение основывается на отсутствии доказательств обструкции выдоха с использованием трубок такого маленького размера как 6 *мм* ID, и создаваемая повышенная рабочая нагрузка обычно имеет маленькую клиническую значимость во время анестезии. Применение маленьких ЭТ снижает частоту болей в горле и дисфонии. Маленькие ЭТ проще, по сравнению с большими, вводить и они, возможно, оказывают меньшее давление на ткани в гортани. Маленькие ЭТ проще заводить через интродьюсеры или ГФЛ.[50] Ограничение газотока через ЭТ значительно увеличивается, если ГФЛ или санационный катетер находятся в ее просвете. Часто используются трубки размера 8 *мм* (ID) для мужчин и 7,5 *мм* (ID) для женщин.

Выпускаются специализированные ЭТ для анестезии, включающие преформированные, регулируемой формы и армированные. Специализированные трубки используются в ЛОР-хирургии, в т.ч. в лазерной и микроларингеальной, а также в торакальной анестезиологии и интенсивной терапии.* Когда ЭТ находятся под углом, они могут изогнуться и тем самым создать обструкцию. Армированные (усиленные) трубки имеют встроенную спираль (обычно из нержавеющей стали), которая минимизирует перегибы трубки при постановке ее под углом. Армированные ЭТ являются предметом выбора при многих операциях на голове и шее, а также при положении пациента, отличном от положения на спине. С другой стороны, армированная трубка после сжатия остается суженной, поэтому особенно важно предотвратить закусывание такой трубки.

Материал и форма среза кончика ЭТ могут повлиять на простоту и, возможно, на травматичность проведения

* А также в челюстно-лицевой хирургии *(Прим. пер.)*

трубки. Кончик самых ранних ЭТ типа Magill имел мягкий простой срез. Глазок Murphy – отверстие в стенке на жестком конце, противоположное срезу, – был разработан для обеспечения проходимости ДП в случае окклюзии трубки на срезе. Утечка воздуха через глазок Murphy может облегчить раннюю диагностику дислокации ЭТ до того, как произойдет полная непреднамеренная экстубация.

Раздувание манжеты создает изолирующую прокладку между ЭТ и стенкой трахеи. Не должно быть утечки воздуха при уровнях давления, необходимых для ВПД, а легкие должны быть защищены от аспирации. Манжеты первых ЭТ создавали высокое давление, которое могло приводить к ишемии слизистой. Высокообъемные манжеты низкого давления были разработаны для формирования D-образного поперечного среза трахеи и обеспечения герметичности при более низком давлении в манжете, снижая, таким образом, риск повреждения трахеи.

Часто рекомендуется раздуть манжету таким объемом воздуха, который только предотвращает утечку воздуха («исключительно герметизирующий объем»). Однако такое давление в манжете сильно различается. Предотвращение чрезмерного повышения давления в манжете может снизить частоту повреждения трахеи, дисфункции голосовых связок вследствие пережатия возвратного нерва гортани и боли в горле после операции. Поскольку пальпация не является хорошим способом оценки давления в манжете, рекомендуется использовать монитор для поддержания этого давления в пределах 25-30 *см вод. ст.*[51]

После первоначального раздувания манжеты давление в ней может измениться. Вдыхаемая N_2O диффундирует в манжеты ЭТ, раздутых воздухом, увеличивая объем и давление в степени, достаточной для образования пролежней трахеи и повышения частоты возникновения боли в горле. Утечка через саму манжету или клапан пилот-баллона, а также снижение мышечного тонуса трахеи может снизить давление в манжете и увеличить риск легочной аспирации. Важно рано распознать как низкое, так и высокое давление.

Корректно раздутая манжета защищает от массивной легочной аспирации, но немая аспирация (микроаспирация) содержимого глотки происходит вдоль каналов между складками манжеты и вносит большой вклад в развитие вентилятор-ассоциированной пневмонии в интенсивной терапии. Новые материалы и дизайн манжет направлены на устранение появления манжетных каналов и могут помочь предотвратить микро-аспирацию.

Интубация трахеи

Интубация трахеи (введение ЭТ) – важный навык в практике анестезиолога. Показания к интубации трахеи приведены в Блоке 50-5. Абсолютных противопоказаний к интубации трахеи нет.

Принципы клинического применения интубации трахеи

Применение оптимальной методики позволяет снизить частоту осложнений.[6] Должны быть соответствующий персонал, лекарственные препараты и оборудование. Существует четыре главных принципа для предотвращения осложнений[52]:

1. Поддержание оксигенации должно быть приоритетом среди всего прочего. Перед индукцией в анестезию необходимо провести преоксигенацию.[6] Между попытками интубации трахеи следует использовать масочную вентиляцию.
2. Необходимо предотвращать травму. Первую попытку интубации трахеи следует выполнять при оптимальных условиях (включая положение тела пациента, преоксигенацию и подготовку оборудования).[53] Количество попыток интубации вслепую в идеале должно быть нулевым, но безусловно не превышать четырех.
3. У анестезиолога должны быть запасные планы действий до начала применения первично выбранной тактики[6], а также навыки и оборудование, необходимое для приведения запасных планов в действие. Когда возникают непредвиденные трудности во время операции, выполняющейся не по жизненным показаниям, самой безопасной программой действий будет прекратить попытки интубации трахеи, разбудить пациента и перенести хирургическое вмешательство.
4. Анестезиолог должен найти наилучшую из возможной помощь («крик о помощи»), как только начинает испытывать трудности с эндотрахеальной интубацией.

Должен быть обеспечен надежный венозный доступ (иногда это возможно только во время ингаляционной анестезии) и налажен стандартный мониторинг. Пациента следует уложить в оптимальное положение. Время, затрачиваемое на укладку пациента после индукции анестезии, может отсрочить успешную интубацию трахеи, пролонгировать время риска для легочной аспирации и повысить риск гипоксемии или травмы ДП.

Блок 50-5 Показания к интубации трахеи

Хирургические и анестезиологические показания

Хирургическая потребность в миорелаксантах, например, абдоминальное хирургическое вмешательство

Доступ к дыхательным путям разделяется с хирургом, включая ЛОР-хирургию

Положение пациента, при котором доступ к дыхательным путям ограничен или исключает быструю интубацию трахеи, например, лежа на боку, на животе

Предсказуемо трудные дыхательные пути

Риск аспирации желудочного содержимого или крови, например, верхняя гастро-интестинальная обструкция или сепсис, травма лица, кровотечение в респираторном тракте, независимо от причины

Операция, которая нарушает газообмен

Длительная операция

Другие методики обеспечения проходимости дыхательных путей неэффективны

Тяжелые заболевания

Невозможность обеспечить защиту дыхательных путей, например, кома, вне зависимости от причины

Нарушение дыхательной функции (гипоксемия или гиперкапния), не отвечающее на неинвазивные меры

Профилактика гиперкапнии, например, повышенное внутричерепное давление

Назотрахеальная интубация

Назотрахеальная интубация (НТИ) необходима, когда ротовой доступ невозможен (например, ограниченное открывание рта) или может помешать хирургическому доступу. НТИ раньше считалась методом выбора при реанимационных мероприятиях, но сейчас, как правило, первым выбором является оротрахеальная интубация с использованием быстрой последовательной индукции. НТИ применяется в интенсивной терапии как альтернатива трахеотомии, поскольку переносится лучше, чем интубация через рот. Однако используемая при этом трубка должна быть длиннее и уже, чем для оротрахеальной интубации или трахеотомическая трубка, поэтому сопротивление ДП при этом повышается, а механическая аспирация легочного отделяемого затрудняется. Проблемы, связанные с пролонгированной НТИ, включают повреждение носа, локальные абсцессы, отиты среднего уха и синуситы. Назальный путь введения противопоказан пациентам с трещинами или хирургическими вмешательствами в области основания черепа в анамнезе. Тем не менее, при отсутствии альтернатив, травмы менее вероятны при использовании катетера в качестве проводника.

На методику НТИ оказала влияние необходимость минимизировать частоту осложнений, свойственных данному доступу, включающих разрывы манжеты, повреждения носовой полости (носовое кровотечение, трещины носовых раковин, надрывы носовых полипов, абсцесс перегородки) и носоглотки (надрыв аденоидов). Целесообразно использовать вазоконстрикторы для подсушивания слизистой оболочки обеих носовых полостей до введения трубки. Другое осложнение является следствием проведения трубки через прямой угол из носовой полости в ротоглотку. Трубка может надавить на слизистую задней стенки носоглотки, разорвать ее и пройти в подслизистый слой. Это осложнение менее вероятно, если сначала провести в ротоглотку мягкий катетер, который затем использовать как проводник. Параметры трубки, снижающие риск травмы, включают диаметр менее 7,5 *мм* ID для мужчин и 7,0 *мм* ID для женщин, подогрев перед введением и мягкий кончик. Трубка заводится прямо кзади вдоль дна носовой полости. Сопротивление проведению трубки через нос можно преодолеть осторожным вращением, либо использовать более узкую трубку или другой носовой ход. Важно соблюдать осторожность и остановиться, если встречается аномальное сопротивление. Риск повреждения может быть снижен проведением трубки через носовую полость под контролем зрения при помощи ГФЛ.

Интубация через нос вслепую изначально использовалась у пациентов на самостоятельном дыхании под глубокой ингаляционной анестезией, но может быть выполнена и у пациентов в сознании под местной анестезией. Продвижение трубки сопровождается изменениями дыхательных шумов на проксимальном конце трубки (может оказаться полезным использование специального свистка) и изменениями при наружной пальпации гортани. Прерывание дыхательных шумов указывает на то, что конец трубки вошел в пищевод, грушевидную ямку или валекулу. Трубка извлекается до момента появления дыхательных шумов, корректируется положение головы и шеи, и ЭТ переустанавливается. Временное раздутие манжеты, когда она находится в ротоглотке, может повысить шансы на успех.[54] Если трубка застревает в гортани, сгибание головы может помочь ей войти в трахею благодаря выравниванию с последней. Интубация трахеи через нос вслепую, тем не менее, полезна, когда ГФЛ недоступен. Попытки НТИ у пациента с апноэ создают риски травмы и неудачи.

НТИ часто выполняют после введения внутривенных анестетиков и ПНМБ. Прямая ларингоскопия применяется для облегчения НТИ под контролем зрения и проводится в момент, когда конец трубки достигает ротоглотки. Щипцы Magill часто используют для захвата ЭТ (не затрагивая манжету) и проведения ее в трахею. Затем помощник вводит трубку. Ригидные непрямые ларингоскопы (РНЛ) могут облегчить НТИ под контролем зрения у тех пациентов, у которых невозможно применение прямых ларингоскопов.

Прямая ларингоскопия: теоретические основы

Прямая ларингоскопия используется для облегчения интубации трахеи под контролем зрения. Эффективность прямой ларингоскопии зависит от достижения оптической оси от зубов верхней челюсти до гортани. Язык и надгортанник являются анатомическими структурами, закрывающими оптическую ось. Поэтому манипуляции на языке и надгортаннике являются решающими для успешного выполнения ларингоскопии. Как правило, пациента укладывают в положение «принюхивания» до начала введения ларингоскопа (см. ниже). Затем используют прямой ларингоскоп для смещения языка и надгортанника с оптической оси. Язык смещается с оптической оси горизонтально (как правило, влево), подъязычная кость и прилегающие к ней ткани сдвигаются кпереди, а надгортанник напрямую или не напрямую поднимается, чтобы открыть гортань. Сила, приложенная к ручке ларингоскопа, должна поднимать подъязычную кость и прилегающие к ней ткани параллельно оптической оси. Соответствующая подъемная сила, которая может стать причиной большого растяжения ткани,[7,55,56] является ключевым фактором эффективной прямой ларингоскопии.[7,56] Важно достичь возможно наилучшего обзора гортани без повреждения тканей. Вывести оптическую ось при прямой ларингоскопии не всегда возможно.

Рис. 50-6 Положение «принюхивания». На добровольце, уложенном на подушку Popitz (DermaCare, Louisville, KY), показано сгибание шеи и небольшая степень атланто-окципитального разгибания. Сгибание выравнивает ларингеальную и фарингеальную оси. Дальнейшее разгибание головы приводит к истинному положению «принюхивания»

Теоретической подоплекой укладки головы и шеи для прямой ларингоскопии считалась необходимость выравнивания осей ротовой полости, глотки и гортани на основании рентгенологического исследования. Для проверки этой гипотезы использовалась магнитно-резонансная томография у пациентов в сознании, но выводы были спорными. Понимание того, что делать с языком и надгортанником, с большей вероятностью поможет улучшить технику ларингоскопии, чем гипотеза о выравнивании осей.

Положение «принюхивания» (Рис. 50-6), как правило, является наилучшим для начала прямой ларингоскопии. В таком положении шейный отдел позвоночника ниже уровня C5 относительно прямой, имеется увеличивающееся сгибание от C4 до C2, и голова полностью разогнута (окципито-атланто-аксиальный комплекс).[57] Сгибание шеи между C2 и C4 (Рис. 50-6) достигается подниманием головы. В одном из исследований не было выявлено статистически значимого преимущества положения «принюхивания» перед простым разгибанием головы, за исключением случаев с сопутствующим ожирением или ограничением сгибания головы.[26] Тем не менее, положение «принюхивания» облегчало обзор гортани у 4% пациентов, у которых это невозможно было сделать простым разгибанием головы. Положение «принюхивания» также улучшает проходимость ДП на уровне гортани у пациентов с обструктивным сонным апноэ. Разгибание головы облегчает введение ларингоскопа, уменьшает контакт ларингоскопа с верхними зубами, улучшает обзор гортани и облегчает открывание рта. Разгибание головы следует использовать при отсутствии противопоказаний.

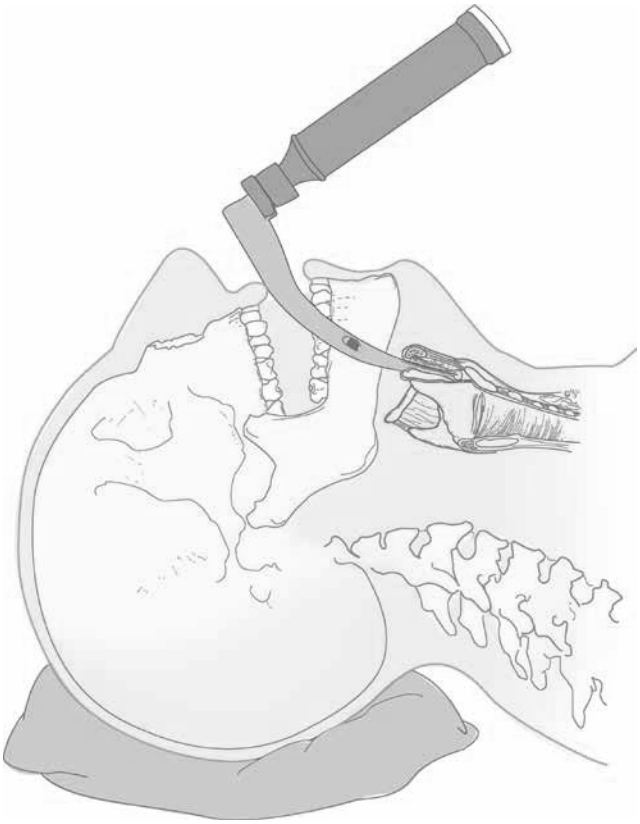


Рис. 50-7 Установленный ларингоскоп Macintosh. Кончик ларингоскопа расположен в валекуле, подъязычно-надгортанная связка натянута, и надгортанник опосредованно поднят таким образом, что он расположен вдоль задней поверхности ларингоскопа. *(Из Key Topics в Airway Management, Cambridge University Press.)*

Ларингоскоп Macintosh и техника выполнения оротрахеальной интубации

Изогнутый ларингоскоп Macintosh радикально отличается от предшествовавших ему прямых ларингоскопов. В частности, длинная ось клинка изогнута, поперечное сечение выглядит как повернутая вправо буква «Z», ребро и кромка массивные, кончик атравматичен, а лампочка защищена ребром. Однако главной инновацией Macintosh была его новая техника непрямого поднимания надгортанника, достигаемая натяжением подъязычно-надгортанной связки вслед за кончиком ларингоскопа, расположенным в валекуле. Эта техника – ключ к успеху в применении ларингоскопа Macintosh и его фундаментальный недостаток. Когда все идет хорошо, надгортанник поднимается полностью, лежит позади и параллельно задней поверхности клинка ларингоскопа. Однако у некоторых пациентов корректно расположить ларингоскоп Macintosh невозможно. Малейшее затруднение приводит к частичному приподниманию надгортанника, ошибочно описываемому как «пролабирующий надгортанник». Большие трудности приводят к полной невозможности поднять надгортанник, и, как следствие, голосовые связки не визуализируются.

Интубация трахеи производится, как правило, при помощи быстрой последовательности манипуляций, в которой все компоненты сложной техники переходят один в другой. И лучше всего техника интубации получается тогда, когда отработаны все компоненты. Тремя последовательными компонентами прямой ларингоскопии являются: введение ларингоскопа, коррекция его положения и подъемной силы и применение других приемов для оптимизации обзора голосовой щели.

Применяется положение «принюхивания». Полное открывание рта облегчает введение ларингоскопа. Он вводится с правой стороны рта и справа от языка, одновременно с этим необходимо следить за тем, чтобы не защемить губы между клинком ларингоскопа и зубами. Ларингоскоп устанавливается и одновременно сдвигается к срединной линии, чтобы сдвинуть язык влево. Прогрессирующая визуализация анатомических структур снижает риск травмы. Надгортанник является первым ключевым анатомическим ориентиром. Кончик ларингоскопа устанавливается в валекуле, и надгортанник опосредованно поднимается под силой, натягивающей подъязычно-надгортанную связку. Когда обеспечено достаточное поднимание надгортанника, дальнейшая подъемная сила прикладывается к ларингоскопу, чтобы достичь наилучшего обзора гортани (Рис. 50-7). Крайне важно не упираться в верхние зубы, поскольку это может привести к их повреждению[58] и ухудшить визуализацию гортани. Если визуализацию гортани невозможно осуществить без давления на зубы, следует отказаться от применения такого ларингоскопа и применить другой способ интубации трахеи.

Когда достигается хорошая визуализация гортани, идентифицируются голосовые связки, черпаловиднонадгортанные складки, задние хрящи гортани и межчерпаловидные ямки (Рис. 50-8). Обзор следует оптимизировать (Рис. 50-7), чтобы облегчить прохождение ЭТ. Если визуализация гортани плохая, важно убедиться в том, что базовая техника была выполнена оптимальным образом и были применены другие приемы (Блок 50-6). Наружная манипуляция с гортанью (лучше описываемая как «бимануальная ларингоскопия», которая подразумевает внутреннее движе-

ние ларингоскопа при внешнем воздействии на гортань), выполняемая (Рис. 50-8) (Блок 50-6) анестезиологом, который дает указания помощнику (Рис. 50-9), всегда улучшает обзор гортани. Это ключевой прием.

Проведение эндотрахеальной трубки при эффективной ларингоскопии по Macintosh

Визуализация голосовых связок поддерживается, пока анестезиолог заводит трубку между голосовыми связками под контролем зрения. Прохождение трубки в гортань из заднелатерального положения облегчает наблюдение за проведением трубки к голосовым связкам и между ними. Управление трубкой и проведение ее под контролем зрения проще осуществлять, когда она имеет оптимальную форму «хоккейной клюшки», обычно придаваемую вставляемым в трубку стилетом. ЭТ продвигают до тех пор, пока манжета не окажется на 2 *см* дистальнее голосовых связок. Важно оставить трубку в таком положении, поскольку более проксимальная позиция может привести к утечкам через манжету и давлению на возвратный гортанный нерв.[5] Манжету раздувают до давления чуть выше «исключительно герметизирующего» и подтверждают правильное положение трубки. Затем давление в манжете фиксируют на уровне между 25 и 30 *см вод. ст.*

Если видна только задняя часть голосовых связок, включая межчерпаловидные складки, проводить трубку неудобно, но нетрудно. Можно использовать как проведение ЭТ со стилетом, так и введение интродьюсера («бужа») под контролем зрения с последующим заведением трубки по нему. Оба способа являются надежными визуализирующими методиками.

Трудности при использовании метода Macintosh

Сложности при интубации трахеи возникают преимущественно вследствие невозможности увидеть гортань.[53] Эффективность прямой ларингоскопии оценивают с точки зрения достигнутого наилучшего ракурса гортани. Наиболее широко используемой шкалой является описанная Cormack и Lehane (CL) (Рис. 50-10). Используется следующая градация: степень 1 – видна большая часть голосовой щели; степень 2 – виден только задний конец голосовой щели; степень 3 – голосовой щели не видно, виден только надгортанник; степень 4 – не видно даже надгортанника. Наиболее удобной модификацией является подразделение степени 3 на 3a – надгортанник можно отодвинуть от задней стенки глотки, и 3b – когда отодвинуть его нельзя.[59] Эта модификация степени 3 важна для клинической практики, поскольку способ с интродьюсером не очень хорошо работает при степени 3b.[59] Все градации сводятся к определению наилучшего обзора, что предполагает применение наружного ларингеального приема в случаях, когда первоначально полученная картина неудовлетворительна.

Блок 50-6 Приемы, используемые для оптимизации обзора при прямой ларингоскопии

- Максимальное разгибание головы
- Язык полностью находится слева от ларингоскопа
- Оптимальная глубина введения ларингоскопа
- К ларингоскопу приложена большая подъемная сила в правильном направлении
- Наружная манипуляция на гортани – первоначально выполняется правой рукой анестезиолога

Трудность выполнения интубации трахеи может быть описана при помощи шкалы трудности интубации (IDS – intubation difficulty scale).[60] Этот числовой показатель основывается на семи параметрах, связанных с трудной интубацией: количестве попыток, количестве выполнявших интубацию, количестве альтернативных методик, визуализации гортани, приложенной подъемной силе, применении наружного давления на гортань и подвижности голосовых связок. Он не включает в себя продолжительность попыток. IDS сам по себе не указывает на причину трудностей, и важнее соотнести оценки отдельных составляющих этой шкалы. После каждой интубации желательно записать все эти параметры и продолжительность попыток.

Описываемая частота встречаемости 3 и 4 степеней по CL составляет менее 2%. Однако в других больших проспективных исследованиях, исключающих пациентов с очевидно[7] или предположительно[61] ТДП, показали частоту встречаемости 3 и 4 степеней по CL как 6,1%,[7] 10,1%,[61] или выше. В большинстве этих исследований наружный ларингеальный прием не применялся, поэтому есть вероятность, что клинически значимая частота составляет менее половины от приведенной. Возможно, трудности с ларингоскопией возникают чаще вследствие факторов, зависящих от пациента, как то возраст, ожирение и современные стоматологические вмешательства. Также анестезиолог может стараться не прикладывать большое подъемное давление на ларингоскоп, опасаясь травмы ДП и обладая альтернативными методиками.

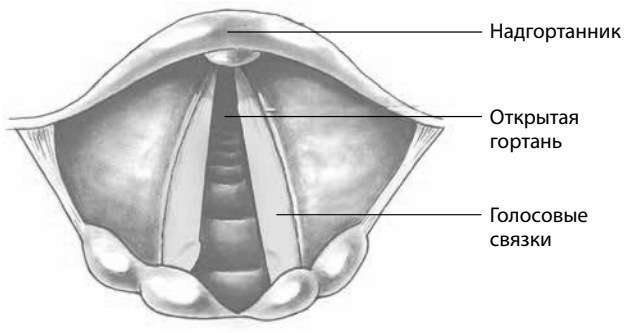


Рис. 50-8 Схематическое изображение визуализации гортани при прямой ларингоскопии, когда надгортанник поднят изогнутым клинком ларингоскопа. Открытая гортань распознается по форме голосового треугольника и беловатым голосовым складкам. *(Из Stoelting RK, Miller RD: Basics of Anesthesia, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1994.)*

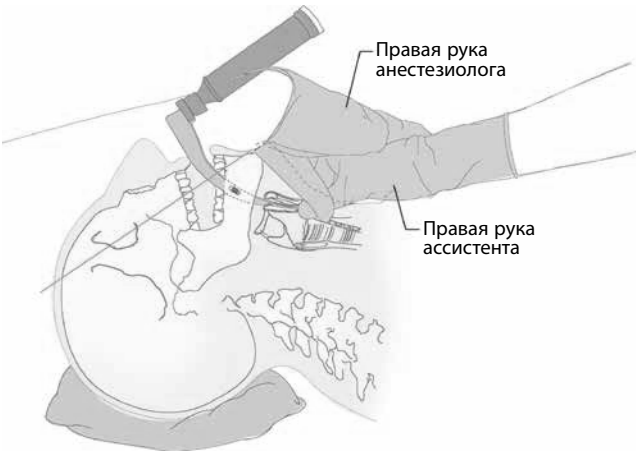


Рис. 50-9 Бимануальная ларингоскопия (наружная манипуляция на гортани). Анестезиолог управляет положением гортани и регулирует давление, оказываемое на нее рукой ассистента, чтобы увеличить обзор голосовых связок. Левая рука анестезиолога, держащая ларингоскоп, не участвует в манипуляции

Не все факторы, вносящие вклад в создание трудностей при прямой ларингоскопии, определены. Факторы, которые затрудняют введение ларингоскопа, смещение языка латерально или поднимание надгортанника, будут снижать эффективность прямой ларингоскопии. Анатомические причины включают в себя ограничение открывания рта, неправильный прикус, гипоплазию нижней челюсти, нарушение функции ВНЧС и ограниченное разгибание головы. Конечный общий патогенез трудностей применения ларингоскопа Macintosh был предположен после проведения рентгенологических исследований мягких тканей при ларингоскопии.[62] У пациентов с известной трудной ларингоскопией язык не мог быть полностью смещен, и часть его была зажата между кончиком ларингоскопа и подъязычной костью. Кончик ларингоскопа не мог попасть в валекулу, и установленный ларингоскоп смещал надгортанник дальше на оптическую ось. Таким образом, непрямое поднимание надгортанника, новое свойство метода Macintosh, также является его фундаментальным недостатком.

Интубация трахеи вслепую при использовании ларингоскопа Macintosh

Если гортань не визуализируется, интубировать пациента с ларингоскопом Macintosh под контролем зрения не представляется возможным, и возникают потенциальные риски – неудачная интубация и повреждение мягких тканей. Анестезиолог должен принять решение: либо использовать методику интубации с ларингоскопом Macintosh вслепую, либо оставить дальнейшие попытки интубации трахеи и разбудить пациента, либо использовать альтернативные визуализирующие методы ларингоскопии с учетом имеющихся навыков. Если интубация трахеи была методом выбора, применение НГВ в плановой хирургии подвергает таких пациентов риску в случае возникновения обструкции ДП.

«Слепые» методики (ЭТ со стилетом или интродьюсер) являются первой используемой альтернативой, когда гортань не может быть визуализирована ларингоскопом Macintosh. Интродьюсеры, такие как «эластичные резиновые бужи» с загнутым кончиком, проводятся (вставляются) в трахею и затем используются как проводник для проведения трубки. Методика применения интродьюсера относительно проста и включает верификацию его прохождения по трахее вслепую.[52] Она может быть подразделена на три этапа: прохождение интродьюсера, подтверждение положения в трахее и заведение трубки по интродьюсеру в трахею. Ларингоскоп держат по средней линии, и анестезиолог рассчитывает возможное местоположение гортани и пытается завести конец интродьюсера за надгортанник и вслепую между голосовыми связками в трахею. Осторожное применение этой методики должно снижать травматизм и облегчать верификацию прохождения интродьюсера в трахею. Ощущение коротких подергиваний и дистального упора определяется, по меньшей мере, в 90% случаев правильной установки в трахее. После успешной установки интродьюсера в трахее через него в трахею проводится ЭТ. Иногда это оказывается трудным.[52] Ларингоскоп следует держать на месте во время прохождения ЭТ, а вращение трубки на 90° против часовой стрелки часто бывает эффективным. Использование маленьких ЭТ облегчает их проведение. Другие факторы, влияющие на успешное заведение ЭТ, рассматриваются в разделе по применению ГФЛ. Когда трубка заведена и интродьюсер извлечен, необходимо подтвердить ее эндотрахеальное положение. «Слепой» метод применения интродьюсера имеет высокую частоту успеха – до 90% в проспективном исследовании, где допускалось максимум двукратное применение метода.[63] Однако существует множество сообщений о случаях неудач, и метод не очень хорошо работает, когда надгортанник не может быть поднят от задней стенки глотки.[59]

Метод интубации с интродьюсером был разработан с целью решения проблем при использовании методики Macintosh до того, как появились доказательства эффективности альтернативных методик. Сейчас имеется подтверждение высокой частоты успеха интубации трахеи под контролем зрения с применением прямого ларингоскопа,[45] ГФЛ[46] и РНЛ[47] в случае неудачи при применении методики Macintosh. Ранее множественные попытки интубации вслепую проводились часто, но ассоциировались с заболеваемостью и смертностью.[43,64,65] Случайная интубация после нескольких попыток со «слепыми» методиками должна рассматриваться не как успех, а как «непрямое попадание».

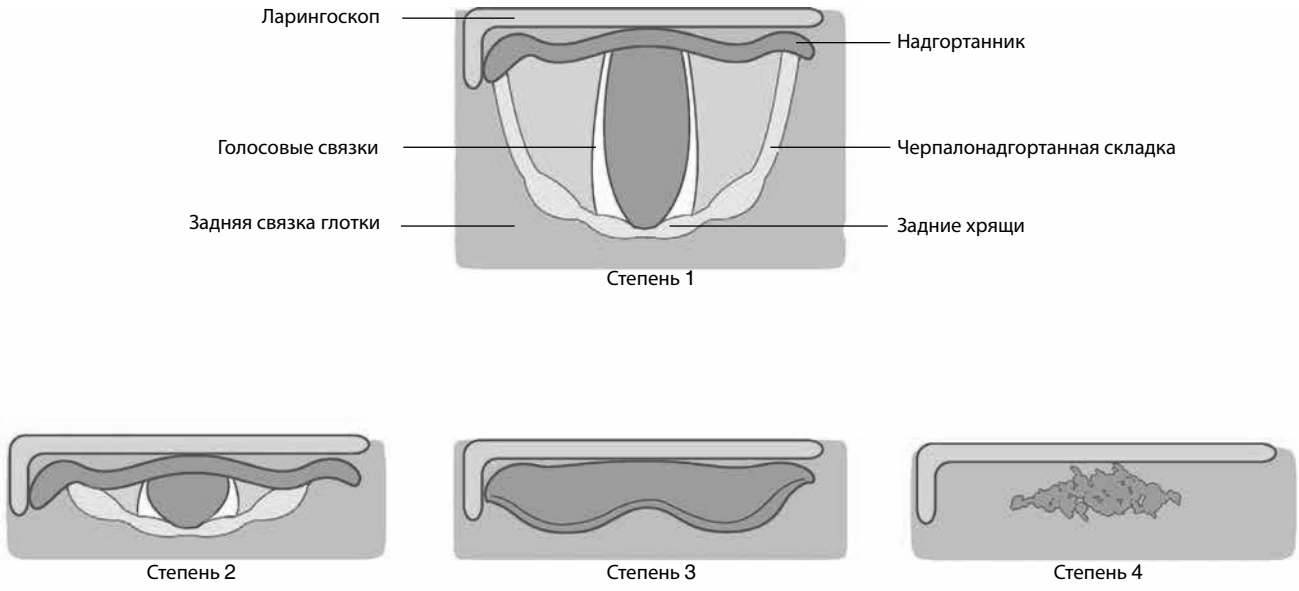


Рис. 50-10 Степени визуализации при ларингоскопии

Роль «слепых» методик в современной практике должна быть поставлена под вопрос. Анестезиолог должен понимать, что ТДП может быть обусловлены рыхлыми тканями, как, например, гипертрофия язычной миндалины.[3] Применение «слепых» методик в таких непредвиденных ситуациях может привести к обструкции ДП. В некоторых клиниках «слепые» методики не применяются,[46,47] в других количество попыток ограничено двумя,[63] но всем следует перенять эту грамотную практику. Если несколько попыток интубации с альтернативными методиками оказались неудачными, следует отложить плановое хирургическое вмешательство, разбудить пациента и впоследствии назначить плановую интубацию ГФЛ в сознании.

Модификации ларингоскопа Macintosh

Описано много модификаций, большинство – без сведений об их эффективности. Ларингоскоп типа Macintosh с подвижным кончиком, который сгибается при нажатии на рычаг на ручке, был представлен McCoy. Он хорошо работает при *условно* трудной ларингоскопии, и имеется много клинических сообщений об успехе его применения, когда голосовую щель не удавалось визуализировать ларингоскопом Macintosh. Однако угловой прямой ларингоскоп работает значительно лучше ларингоскопа McCoy в случае *клинической* непредсказуемой трудной интубации. Кроме того, имеется много сообщений о невозможности визуализации голосовой щели при использовании ларингоскопа McCoy.

Прямой ларингоскоп

Ларингоскопия для интубации трахеи поначалу выполнялась прямыми ларингоскопами, которые остаются диагностическим и терапевтическим инструментом ЛОР-хирургов. Во многих исследованиях[45] сообщалось об успешной интубации трахеи под контролем зрения прямым ларингоскопом у пациентов, которых было действительно невозможно интубировать ларингоскопом Macintosh. Подкрепляющие доказательства пользы этой методики берутся из множества сообщений об эффективном применении прямых ЛОР-ларингоскопов и ригидных бронхоскопов у таких пациентов.

Механизм большей эффективности прямого ларингоскопа, вероятно, заключается как в улучшенном контроле за языком, так и более надежном поднятии надгортанника, и соответствующем снижении прикладываемой силы и уменьшении разгибания головы при использовании прямого ларингоскопа.[55] Прямой ларингоскоп имеет особую ценность при образованиях гортани (включая гипертрофию язычной миндалины) и у пациентов с гипоплазией нижней челюсти. Также он полезен у некоторых пациентов с неправильным прикусом, особенно при наличии большого межзубного промежутка на верхней челюсти справа. Совершенное владение прямым ларингоскопом является ценным качеством для любого анестезиолога.

Околоязычная методика, описанная здесь, позволяет достичь оптимального контроля над языком. Первоначальная подготовка к интубации трахеи идентична таковой для ларингоскопа Macintosh. Разгибание головы так же важно, как и при методике Macintosh. Необходимо сместить весь язык к левой стороне ларингоскопа. Ларингоскоп вводится латерально от языка и осторожно устанавливается вдоль околоязычной борозды между языком и миндалиной. Приложение умеренной непрерывной подъемной силы к ручке ларингоскопа помогает поддерживать латеральное смещение языка и снижает контакт с верхними зубами. Когда ларингоскоп установлен, визуализируется надгортанник и кончик ларингоскопа заводится за него. Оптимальное положение кончика прямого ларингоскопа – по средней линии задней поверхности надгортанника, близко к передней комиссуре голосовых связок (Рис. 50-11). Это положение позволяет достичь хорошего контроля над надгортанником и облегчает проведение ЭТ. Сила, приложенная к рукоятке прямого ларингоскопа, должна быть направлена под прямым углом относительно клинка (и по оптической оси гортани). Ни при каких обстоятельствах нельзя применять рычажное движение с опорой на зубы. Это не только создает риск повреждения зубов, но и ухудшает обзор. Если невозможно достичь хорошего обзора, следует использовать другую методику ларингоскопии или интубации трахеи.

Если гортань не визуализируется, есть вероятность, что кончик ларингоскопа находится в валекуле, грушевидной ямке (как правило, в правой), задней стенке гортани или пищеводе. Выполняются базовые проверки и манипуляции, необходимые для методики прямой ларингоскопии (см. Блок 50-6). Особенно важна бимануальная ларингоскопия, включающая сдвиг гортани латерально (обычно используется ЛОР-хирургами). Прямое проведение ЭТ при помощи ларингоскопа Miller может быть затруднительным. Методика визуализации с помощью интродьюсера полезна, когда возникают трудности с проведением трубки в гортань.

Ларингоскоп Miller пользуется популярностью, поскольку его низкий профиль облегчает введение и уста-

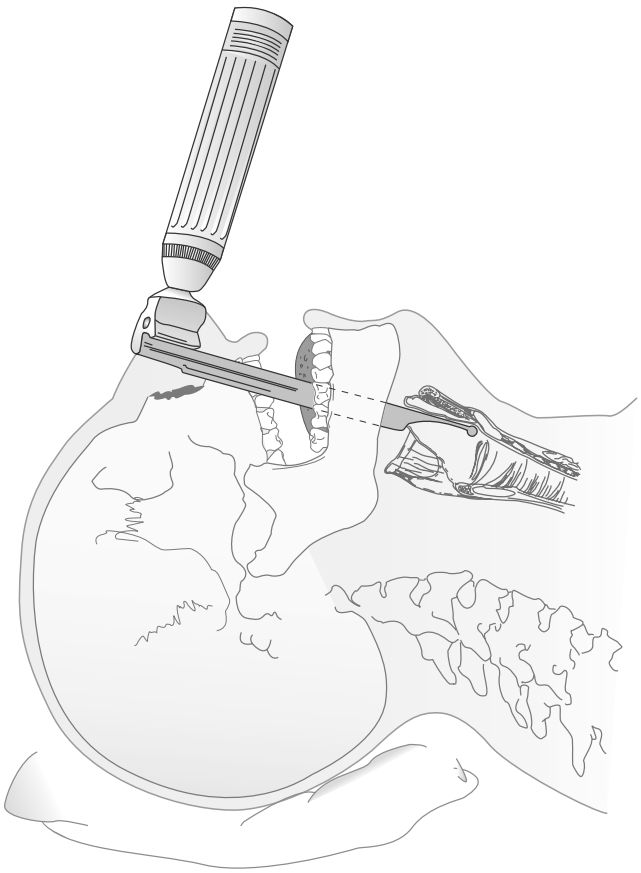


Рис. 50-11 Установленный прямой ларингоскоп. Кончик ларингоскопа находится за надгортанником, который поднимается напрямую. Кончик ларингоскопа располагается вблизи передней комиссуры голосовых связок. *(Из Key Topics в Airway Management, Cambridge University Press.)*

новку, но имеются и некоторые проблемы. У кончика очень маленькая поверхность соприкосновения с задней поверхностью надгортанника, поэтому имеется риск травмы и нестабильного поднятия надгортанника. Точная установка затруднительна, поскольку кончик (Рис. 50-11) не виден. Основной проблемой при использовании ларингоскопа Miller является то, что его поперечное сечение мешает проведению ЭТ. Новые прямые ларингоскопы были разработаны, чтобы устранить проблемы ларингоскопа Miller. Belscope – это тонкий угловой прямой ларингоскоп с низким профилем и атравматичным кончиком, созданный для снижения контакта с верхними зубами. Эффективность Belscope в случаях, когда визуализация гортани с ларингоскопом Macintosh невозможна, доказана. С-образное поперечное сечение ларингоскопа Henderson облегчает проведение ЭТ.

Непрямая ларингоскопия: теоретическая основа

У некоторых пациентов прямая ларингоскопия не может обеспечить визуализацию гортани. Оптические приборы были разработаны для того, чтобы облегчить интубацию трахеи под контролем зрения, используя технологию, которая передает изображение с дистального объектива на проксимальный конец устройства. Поскольку проксимальный конец оптической оси смещается с точки выше верхних зубов к гортаноглотке, обзор гортани достигается из положения, которое нельзя получить при прямой ларингоскопии. Становится возможной визуализация гортани без необходимости растяжения тканей (смещение языка влево) или использования разгибания головы. Может понадобиться меньшая подъемная сила ларингоскопа, по сравнению с прямой ларингоскопией. Следовательно, эти методики могут быть легко использованы под местной анестезией у пациентов в сознании. Непрямая ларингоскопия позволяет осуществить интубацию трахеи по контролем зрения тем пациентам, у которых это не возможно сделать посредством прямой ларингоскопии. Разработано много устройств, и свойства идеальной методики приведены в Блоке 50-7. Ни одна отдельно взятая методика не соответствует этим критериям.

Для обеспечения достаточного обзора необходимо разделить анатомические структуры за дистальным объективом. Это можно сделать при помощи таких приемов как выведение нижней челюсти (обычно не требуется у пациентов в сознании), смещение самого устройства (требуется для многих РНЛ) или одновременное использование (часто в случаях применения оптических стилетов [ОС]) ларингоскопа. Для этих устройств характерны проблемы, связанные с конденсатом, кровью и секретом. Современные непрямые ларингоскопы можно подразделить на гибкие (ГНЛ) и ригидные (РНЛ). Каждая группа имеет преимущества и недостатки.

Блок 50-7 Характеристики идеальной методики ларингоскопии для интубации трахеи

- Облегчает быструю интубацию трахеи под контролем зрения
- Применяется у пациентов в нейтральном положении
- Требуется минимальное растяжение тканей
- Проведение эндотрахеальной трубки предусмотрено дизайном и методикой
- Интуитивно понятная методика состоит из нескольких шагов
- Быстрое овладение методикой
- Простое, прочное, переносное и недорогое оборудование
- Высокая частота успеха во всех клинических ситуациях
- Минимальное время на подготовку
- Простая и эффективная стерилизация (или устройства должны быть одноразового использования)
- Хорошая освещенность
- Характеристики оптических устройств:
  - Достаточное качество оптики
  - Низкая степень запотевания линзы

Гибкие фиброоптические ларингоскопы

В ГФЛ используется оптоволокно для передачи изображения от дистального объектива по мере его проведения под контролем зрения через гортань в трахею.[66] Типичный ГФЛ представлен на Рис. 50-12. Вводимый шланг ГФЛ содержит пучки оптических волокон, одни из которых передают изображение, а другие обеспечивают освещение дистального конца. Также в шланге находятся кабели, которые идут от контрольной ручки на рукоятке и позволяют обеспечивать сгибание и разгибание дистального конца. Полый канал может быть использован для механической аспирации выделений или орошения местным анестетиком. Простейшие ГФЛ имеют проксимальный окуляр. Если к нему прикрепить камеру или использовать

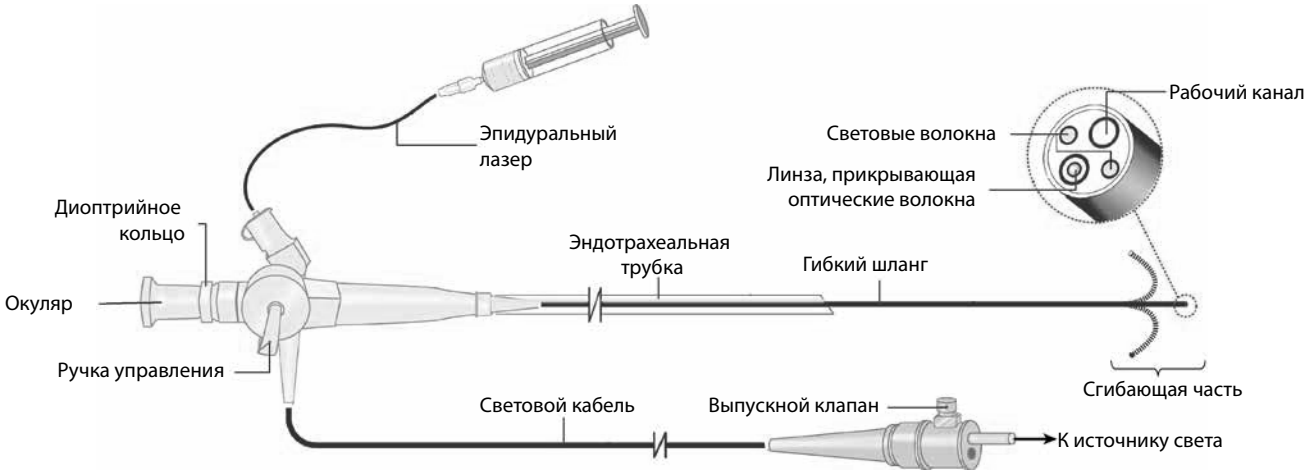


Рис. 50-12 Гибкий фиброоптический ларингоскоп

ГФЛ с интегрированной камерой, изображение может передаваться на монитор. В некоторых моделях имеется дистальный видеочип, с которого изображение передается по цифровому каналу на видеодисплей. Для них более точным является термин «гибкий видеоларингоскоп», но они работают как ГФЛ, и этот термин используется для упрощения. Видеомониторы дороже, чем окуляры, но они облегчают обучение, проще в использовании и улучшают частоту успеха.

ГФЛ – самый надежный ларингоскоп (Блок 50-8) для интубации трахеи и может обеспечить результат, которого не удавалось достичь, применяя другие методики. Некоторые преимущества приведены в Блоке 50-9. Может быть достигнута высокая частота удач.[67,68] Его использование у пациентов с предсказуемо трудной интубацией значительно снижает количество осложнений, частоту интубационной травмы и послеоперационный отек ВДП. ГФЛ в умелых руках хорошо переносится пациентами в сознании. Фиброоптическая ларингоскопия в сознании является самым безопасным из неинвазивных способов обеспечения проходимости ДП в критических ситуациях.[68] Она показана во многих ситуациях, некоторые из которых представлены в Блоке 50-10. Особенно важно, что отборочный критерий для применения фиброоптической интубации экстренным пациентам низкий, поскольку вариант отменить операцию и разбудить пациента неприемлем.

Если ДП скомпрометированы, не следует использовать ни глубокую седацию, ни общую анестезию.[27] Когда пациент требует повышенного внимания, необходимо обеспечить вентиляцию, оксигенацию и защиту ДП. При этом сохраняется нормальный тонус глотки, так что имеется достаточно пространства между структурами для обеспечения дальности обзора на несколько сантиметров дистальнее объектива. Фонация, которая может помочь определить гортань, возможна. Предусмотрены различные опции. Из-за того, что не все пациенты могут перенести фиброоптическую ларингоскопию в сознании, может потребоваться седация или общая анестезия. Однако в таком случае имеются риски гиповентиляции, обструкции ВДП и гипоксемии. Идеальной будет седация, оказывающая незначительный эффект на спонтанную вентиляцию и позволяющая пациентам сохранить естественную защиту ДП. Дексмедетомидин может обеспечить эффективную и безопасную седацию у встревоженных или агрессивных пациентов. Используется и инфузия ремифентанила, но для предотвращения гиповентиляции и гипоксемии при этом важен тщательный мониторинг.

Методика

Краткое описание методики приведено в Блоке 50-11. Пациент может находиться в положении на спине, полулежа или сидя (Рис. 50-13), а анестезиолог может работать стоя перед пациентом или за ним. Выбор зависит от клинических потребностей и предпочтений персонала. Если высока вероятность легочной аспирации, рекомендуется использовать строго вертикальное сидячее положение.

ГФЛ может быть заведен через нос или через рот. Носовая полость выполняет роль проводника, который обеспечивает хорошее выравнивание по оси гортани по мере продвижения ГФЛ из носовой полости в гортань. Применение таких проводников как трубкообразные орофарингеальные воздуховоды[69] (например, Williams, Ovassapian, Bermann II), интубирующих ЛМ (ИЛМ) или AIC через другие НГВ, может облегчить проведение ГФЛ через рот. Эти методы позволяют удерживать ГФЛ по средней линии и направить его кончик в гортаноглотку. Они также защищают ГФЛ от закусывания. Рвотный рефлекс доставляет больше проблем при пероральном, а не интраназальном пути введения. Опыт в других областях медицины и стоматологии показывает, что со рвотой можно справиться при помощи гипноза, контроля над гипервентиляцией, акупунктуры или седации закисью азота или пропофолом.

Тщательная подготовка значительно влияет на эффективность использования ГФЛ в сознании. Взаимопонимание с пациентом и хорошая местная анестезия ДП являются важными аспектами. До нанесения местного анестетика можно дать подсушивающие препараты (такие как атропин или гликопирролат), чтобы повысить эффективность анестезии и свести проблемы визуализации, вызванные секрецией, к минимуму. Если планируется интраназальный путь введения ГФЛ, в носовую полость впрыскивают вазоконстрикторы. Подготовка оборудования включает: проверку оптики, очистку и профилактику запотевания дистального объектива, заведение эпидурального катетера через рабочий канал и смазку шланга. Как правило, ЭТ надевается на ГФЛ до НТИ, но может быть заведена кончиком в ротоглотку до заведения ГФЛ.

Важно обеспечить стандартное ведение пациента во время интубации, особенно поддерживать проходимость ДП и оксигенацию.[66] Инсуффляция кислорода через рабочий канал ГФЛ была рекомендована для повышения FiO_2 и защиты объектива от загрязнения выделениями, однако она вызывала баротравму и сейчас не рекомендована к применению. Кислород поступает через нос или через лицевую маску, звуковой сигнал пульсоксиметра должен быть включен.

Основы использования ГФЛ просты.[66] Базовые приемы сгибания и разгибания кончика ГФЛ сочетаются с вращением вводимого шланга, что делает возможным проведение его мимо тканей под контролем зрения и продвижение через гортань и трахею. Наружная часть шланга во время манипуляции должна удерживаться прямо,

Блок 50-8 Универсальность гибкого фиброоптического ларингоскопа

- Гибкий и управляемый
- Минимальные давление на ткань и травма
- Непрерывная визуализация
- Возможно введение как через рот, так и через нос
- Другие устройства для интубации могут упростить комбинированные методики
- Визуальное подтверждение глубины интубации при извлечении

Блок 50-9 Преимущества сохранения сознания у пациентов для выполнения гибкой фиброоптической ларингоскопии

- Сохранение спонтанного дыхания
- Поддержание оксигенации и вентиляции
- Проще интубировать
- Сохраняется анатомическая структура и мышечный тонус
- Фонация как ориентир
- Безопасность
- Сохраняется защита дыхательных путей
- Сохраняются все опции

Блок 50-10 Показания к гибкой фиброоптической ларингоскопии

Прогнозируемая трудная *интубация* трахеи

Прогнозируемая трудная масочная *вентиляция*, включая сонное апноэ

Прогнозируемые трудные *спасательные* техники

Подтверждение положения эндотрахеальной трубки

Диагностика плохого функционирования надгортанного воздуховода

Нестабильность шейного отдела позвоночника (ригидная непрямая ларингоскопия как альтернатива)

Позиционирование двухпросветной трубки и бронхиального блокатора

Выявление отека или травмы после трудностей с обеспечением проходимости дыхательных путей

Смена эндотрахеальной трубки (между назальной и оральной)

Интенсивная терапия, включая санацию и определение места для дилатационной трахеотомии

Блок 50-11 Методика гибкой фиброоптической ларингоскопии

Антисекреторные агенты

Эффективный местный анестетик

Проверка оборудования: линзы очищены и сфокусированы, нанесен антизапотевающий агент

Эндотрахеальная трубка закреплена

- На гибкий фиброоптический ларингоскоп для интубации через нос
- В оральном воздуховоде для интубации через рот

Положение пациента: на спине, полусидя или сидя

Контакт: полное объяснение

Методика фиброоптической ларингоскопии

- Вводимый шланг выпрямлен и оптическая часть перемещается в трех плоскостях
- Кончик сгибается-разгибается, вращается и вводится-извлекается
- Выполнена аспирация секрета
- Белая пелена, красная пелена или потеря объекта цели – извлечь, идентифицировать структуры и вновь ввести
- Цели (надгортанник, голосовые связки, хрящи трахеи, карина) находятся в центре поля зрения, когда фиброоптический ларингоскоп установлен
- Заведение близко к карине
- Эндотрахеальная трубка проводится по гибкому фиброоптическому ларингоскопу
- Положение трубки подтверждено, и она фиксирована, анестезия начата

чтобы вращение рукоятки передавалось на дистальный конец. Движения должны быть плавными и осторожными. ГФЛ устанавливается так, чтобы цель, к которой он движется, находилась в центре изображения, и продвигается к надгортаннику, голосовым связкам, кольцам и мышцам трахеи, карине. ГФЛ проводится в дистальную часть трахеи, затем ЭТ заходит по нему в трахею, и пациента просят сделать глубокий вдох. Как только подтверждается эндотрахеальное положение интубационной трубки, ГФЛ следует извлечь, пока пациент находится в сознании, поскольку дыхание значительно затруднено, когда ГФЛ находится в ЭТ. Тем не менее, преждевременное извлечение ГФЛ при проведении ЭТ может привести к смещению трубки и интубации пищевода. Интубация трахеи подтверждается визуализацией карины вблизи конца ЭТ, и расстояние между ними устанавливается в пределах 3-4 *см*. До начала анестезии обязательным является дополнительное подтверждение интубации трахеи капнографией.

Методика ГФЛ легко выполнима у большинства пациентов, однако может быть сложной при нарушенной анатомии или сильном ограничении пространства. В последнем случае может помочь выведение нижней челюсти. Опалесцирующее красное изображение означает контакт камеры со слизистой или кровью, а белое – с секретом. Если целевое изображение потеряно, ГФЛ следует извлечь, определить цель и установить ГФЛ снова.

В ситуациях, когда применение одного лишь ГФЛ оказывается затруднительным, эффективным может оказаться комбинирование его с другими методиками. Ретроградный проводник может быть заведен в рабочий канал ГФЛ с надетой на него трубкой, затем эту комбинацию проводят к перстнещитовидной мембране до удаления

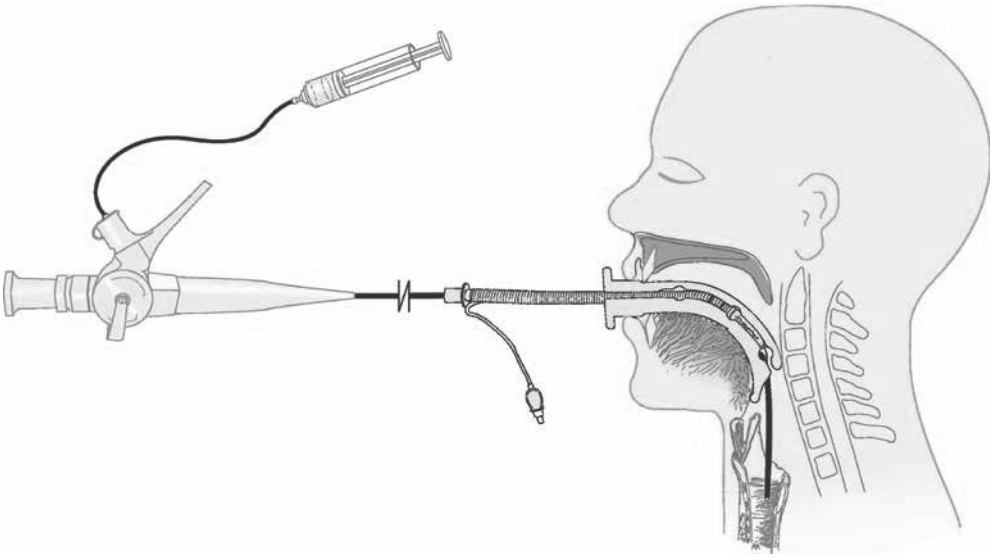


Рис. 50-13 Гибкий фиброоптический ларингоскоп введен через воздуховод Bermann пациенту в положении сидя. Эпидуральный катетер подсоединен к шприцу и проведен через рабочий канал. Эндотрахеальная трубка установлена в дыхательных путях, и фиброоптический ларингоскоп установлен под контролем зрения между голосовыми связками в трахее

проводника. Альтернативным, особенно надежным способом является проведение ГФЛ рядом с ретроградным проводником в ЭТ, а затем установка ГФЛ над кариной, чтобы он выполнял роль интродьюсера. Одновременно с ГФЛ может использоваться прямая или непрямая ригидная ларингоскопия. Описано применение капнографа как проводника.[70] Применение ГФЛ с НГВ описано ниже.

Трудности проведения эндотрахеальной трубки

Затрудненное проведение ЭТ по правильно установленному ГФЛ встречается часто и может привести к гипоксемии или травме ДП, и быть угрозой для жизни.[50] Основными местами, препятствующими прохождению ЭТ, являются: межчерпаловидная ямка, правый черпаловидный хрящ и надгортанник; также обструкция часто возникает в пределах носовой полости, если используется этот путь введения.[50] Методика, заключающаяся в извлечении ЭТ на 1-2 *см*, повороте ее на 90° против часовой стрелки и заведении ее снова, часто позволяет интубировать трахею в подобных случаях.[50] Выведение челюсти может помочь ввести ГФЛ в трахею, но может препятствовать последующему проведению ЭТ, поэтому удержание челюсти следует ослабить после того, как трубка прошла гортань.[50] Не следует применять силу при попытках заведения ЭТ.

Необходимо принять все меры для того, чтобы вероятность успешного проведения ЭТ с первой попытки была высока.[50] К факторам, зависящим от трубки, которые этому способствуют, относят маленькое расстояние между трубкой и ГФЛ[50] и тип ЭТ.[50] Несмотря на то, что рекомендуется использование подогретой стандартной ЭТ, неизвестно, как долго она остается мягкой. Нет доказательств того, что она лучше армированной ЭТ, а риск перегибов может быть повышен. Имеются некоторые спорные сведения о том, что армированные трубки проводятся по ГФЛ легче, чем стандартные. ЭТ, кончики которых сформированы так, чтобы облегчить их проведение в трахею, обладают доказанной эффективностью и могут являться трубками выбора.

Ограничение применения гибких фиброоптических ларингоскопов при непрогнозируемой трудной интубации

Использование ГФЛ у пациентов в анестезии сразу после неудачной попытки прямой ларингоскопии может оказаться трудным (Блок 50-12). Гибкость, обеспечивающая надежность использования ГФЛ у плановых пациентов, в таком случае может оказаться недостатком, поскольку быстрый контроль положения кончика ларингоскопа невозможен. При применении интраназального пути введения у неподготовленного пациента появляется риск носового кровотечения, которое может быть особенно опасным в данной ситуации. Предпочтительна фиброоптическая интубация через рот, но могут потребоваться выведение челюсти, тракция языка или одновременное использование прямого ларингоскопа до тех пор, пока не будет использован проводник. Если персонал хорошо обучен, может оказаться успешной интубация с использованием орального воздуховода-трубки.[46] Воздуховод необходимо держать по средней линии и направлять к гортани. В рекомендациях предлагается применять фиброоптическую интубацию через иЛМ или ЛМк.[52] Применение ГФЛ через иЛМ обычно оказывается эффективным, но случаются и неудачные попытки.[71] Другая хорошая альтернатива – использование катетера Aintree или аналогичного ему с ЛМк.[72] Применение ГФЛ у пациента с непредсказуемо ТДП требует немедленной доступности нового стерильного ГФЛ.

Противопоказания и осложнения

Абсолютных противопоказаний к применению фиброоптической ларингоскопии в сознании нет. Она не может выполняться без сотрудничества пациента. Интубация с ГФЛ в сознании скорее всего не сработает при массивном кровотечении в ДП, несмотря на то, что ЛМ может обеспечить функцию эффективного проводника.

Перстневидный хрящ может смещаться, даже если установка трубки кажется атравматичной. Повреждение гортани более вероятно при многочисленных попытках проведения ЭТ, но при использовании ГФЛ такие травмы происходят реже и менее серьезны, чем если бы у таких пациентов выполнялась прямая ларингоскопия. О заболеваемости и смертности, ассоциированных с использованием ГФЛ, сообщается в закрытых исках.[43] Имеются сведения о полной обструкции ДП во время фиброоптической интубации «в сознании» у пациентов с критическими ДП, но причиной считались глубокая седация и неадекватная местная анестезия.[27] Гибкая фиброоптическая ларингоскопия в сознании безопасна при критических ДП, если используется экспертами.[68]

Ригидные непрямые оптические устройства

Жесткость ригидных непрямых оптических устройств позволяет осуществлять быстрый контроль положения их кончика за счет сниженной, в отличие от гибких устройств, подвижности. Также они менее дорогие, более крепкие и транспортабельные, по сравнению с ГФЛ. Их можно подразделить на РНЛ и оптические стилеты (ОС).

Клинок РНЛ может отодвигать ткани от дистального объектива для выведения оптической оси, и эта способность может быть важна, когда пространство ротоглотки и гортаноглотки небольшое. ОС являются устройствами, которые устанавливаются внутри ЭТ.

Термин «видеоларингоскопия» используется производителями устройств, которые различаются по многим параметрам. «Видеоларингоскоп» – не лучшее описание для этих устройств, поскольку дисплей не является клю-

Блок 50-12 Проблемы техники гибкой фиброоптической интубации при непрогнозируемой трудной интубации*

- Высокий уровень навыков, необходимый для быстрого контроля над кончиком ларингоскопа
- Требуется два обученных врача
- Зачастую оборудование не подготовлено (время)
- Секрет, отек и геморрагия
- Дыхательные пути открыты в меньшей степени, чем у пациента в сознании – требуется выведение нижней челюсти и/или оральный воздуховод
- Давление на перстневидный хрящ затрудняет всю процедуру
- Проведение эндотрахеальной трубки затруднено
- Риски для пациента: гипоксемия, гиповентиляция и легочная аспирация

*Пациент в анестезии и релаксирован

чевым моментом в успешности их применения. Тем не менее, видеосистемы обладают преимуществами. Доказана их польза при обучении фиброоптической интубации и методике РНЛ.[73] Кроме того, они могут повысить частоту успеха интубации трахеи. Видеоларингоскопы проще в использовании, поскольку анестезиологу не требуется головой следовать за окуляром. Облегчается обзор структур по мере введения и удаления. Видеодисплей помогает ассистентам, наблюдающим за результатами своих манипуляций.

Ригидный непрямой ларингоскоп

РНЛ сильно различаются по свойствам и методикам применения. Большинство РНЛ имеет дистальный изгиб, предназначенный для создания соответствующей анатомической кривой между ротовой и глоточной частями языка. Технологии, использующиеся для передачи изображения с дистального объектива, включают объективы и призмы (например, Airtraq, TruView), оптоволокно (например, Bullard, Upsherscope, WuScope) и электронную передачу с видеочипа на монитор (например, Glidescope, McGrath, Pentax AWS). Они могут использоваться, когда голова и шея находятся как в нейтральном положении, так и в положении «принюхивания». Рекомендуемая методика поднимания надгортанника может быть прямой или непрямой. Прямое поднимание, вероятнее, окажется эффективным при наличии гипертрофии язычной миндалины или других образований гортани. Методика проведения ЭТ предусмотрена дизайном самих РНЛ. НТИ в сопровождении РНЛ – очень полезный метод, который решает проблемы проведения ЭТ через рот, присущие некоторым РНЛ.

Ларингоскоп Bullard, первый РНЛ, был разработан в конце 1980-х гг. Очень высокая частота успеха достигалась у пациентов, у которых невозможно визуализировать гортань при помощи ларингоскопа Macintosh.[47] Методики можно подразделить на несколько способов. Методика применения ларингоскопа Bullard представлена на Рис. 50-14. Большинство РНЛ поворачивают по спинке языка от ротоглотки в гортаноглотку. Как только кончик РНЛ оказывается в правильном относительно надгортанника положении, необходимо приложить подъемную силу для поднятия надгортанника. Визуализация гортани доводится до оптимума силой поднятия и положением РНЛ.

Способ проведения ЭТ зависит от конструкции РНЛ. Интегрированный проход для трубки может быть представлен как специальным стилетом, идущим в комплекте с РНЛ, так и каналом для трубки. Выход трубки через такой стилет или канал сделан для выведения линии обзора на расстоянии нескольких сантиметров дистальнее объектива. Трубка направляется в латеральном или заднелатеральном направлении к РНЛ и иногда встречает препятствие в виде правого заднего хряща или черпалонадгортанной складки. Эту проблему можно решить, манипулируя РНЛ так, чтобы голосовые связки были правее центра изображения, и оставляя достаточное расстояние между трубкой и черпалонадгортанной складкой. Интродьюсер с загнутым кончиком может вводиться в трубку, заведенную через специальный канал, чтобы облегчить ее последующее продвижение в трахею.

Некоторые РНЛ не имеют интегрированной системы проведения ЭТ, поэтому для придания ЭТ оптимальной формы и проведения ее к надгортаннику рекомендуется использовать отдельный стилет. Рекомендуется придавать стилету как форму «хоккейной клюшки», так и изгибать его по форме РНЛ, а также применять регулируемые стилеты. Проведение ЭТ с отдельными стилетами с РНЛ, вероятно, будет изначально затруднено, но техника улучшается с опытом. Вектор установки оральных ЭТ в гортань равен примерно 90° от направления силы, прикладываемой к проксимальному концу трубки. Несмотря на то, что имеются сведения о хороших результатах, интубация трахеи может не получиться, когда видна гортань, и требуется несколько попыток при проведении ЭТ.[74] Описано повреждение небноглоточных складок и неба при проведении ЭТ с отдельным стилетом вслепую через рот. Для снижения риска повреждения мягких тканей рекомендуется методика работы с Glidescope, которая включает наблюдение за прохождением прибора во рту, за оптимизацией его положения по монитору, снова во рту, когда ЭТ со стилетом заводится в глотку, и по монитору, когда она проходит в трахею.[75]

Имеется хорошее подтверждение эффективности РНЛ во многих ситуациях. Следует принять РНЛ как обязательную альтернативу прямой ларингоскопии и включить их в план А (первоначальный план интубации) для осуществления непредсказуемо трудной интубации. Также они могут быть полезными при предсказуемо трудной прямой ларингоскопии у неконтактного пациента, когда ГФЛ не доступен, и, возможно, когда ожидается невысокая степень сложности прямой ларингоскопии. Их преимущества в виде минимального движения шеи и более надежного обзора гортани по сравнению с прямыми ларингоскопами, являются строгими показаниями к применению у пациентов с нестабильностью шейного отдела позвоночника в случае недоступности ГФЛ.[57,76]

Оптические стилеты

ОС – крепкие и портативные стилеты, которые содержат дистальный объектив и оптическую систему. Они могут быть ригидными или мягкими, могут иметь кончик, который можно сгибать и разгибать. ЭТ надевают на стилет и устанавливают под контролем зрения на различном расстоянии в гортань. Затем стилет удерживается на месте, в то время как ЭТ заводится в трахею. Могут быть использованы срединный или латеральный пути.[77] ОС не могут натягивать ткани, имеются сообщения о невозможности определения анатомических структур. Видимость за объективом может быть улучшена разведением структур глотки при помощи приема выдвижения челюсти,[76,77] смещения языка и открывания глотки ларингоскопом Macintosh или McCoy или тракцией языка кпереди.[77] У большинства трудных пациентов может потребоваться выведение нижней челюсти в сочетании с прямой ларингоскопией. Установка кончика ОС так, чтобы он не выходил из ЭТ, позволяет защитить его от выделений и крови. Имеются сведения о высокой частоте успеха при непредсказуемо трудной интубации, [78] но некоторым эта методика кажется сложной. Она успешно применяется для проведения двупросветных трубок и у тех пациентов, у которых использование ГФЛ оказывалось трудным. У пациентов с повреждением шейного отдела позвоночника ОС могут быть лучше, чем Macintosh, но не настолько хороши, как РНЛ.[76] ОС успешно применяются у пациентов в сознании.

Интубация трахеи через ларингеальную маску

ЛМк применяются для облегчения интубации трахеи как в плановых, так и в экстренных ситуациях. «Слепые»

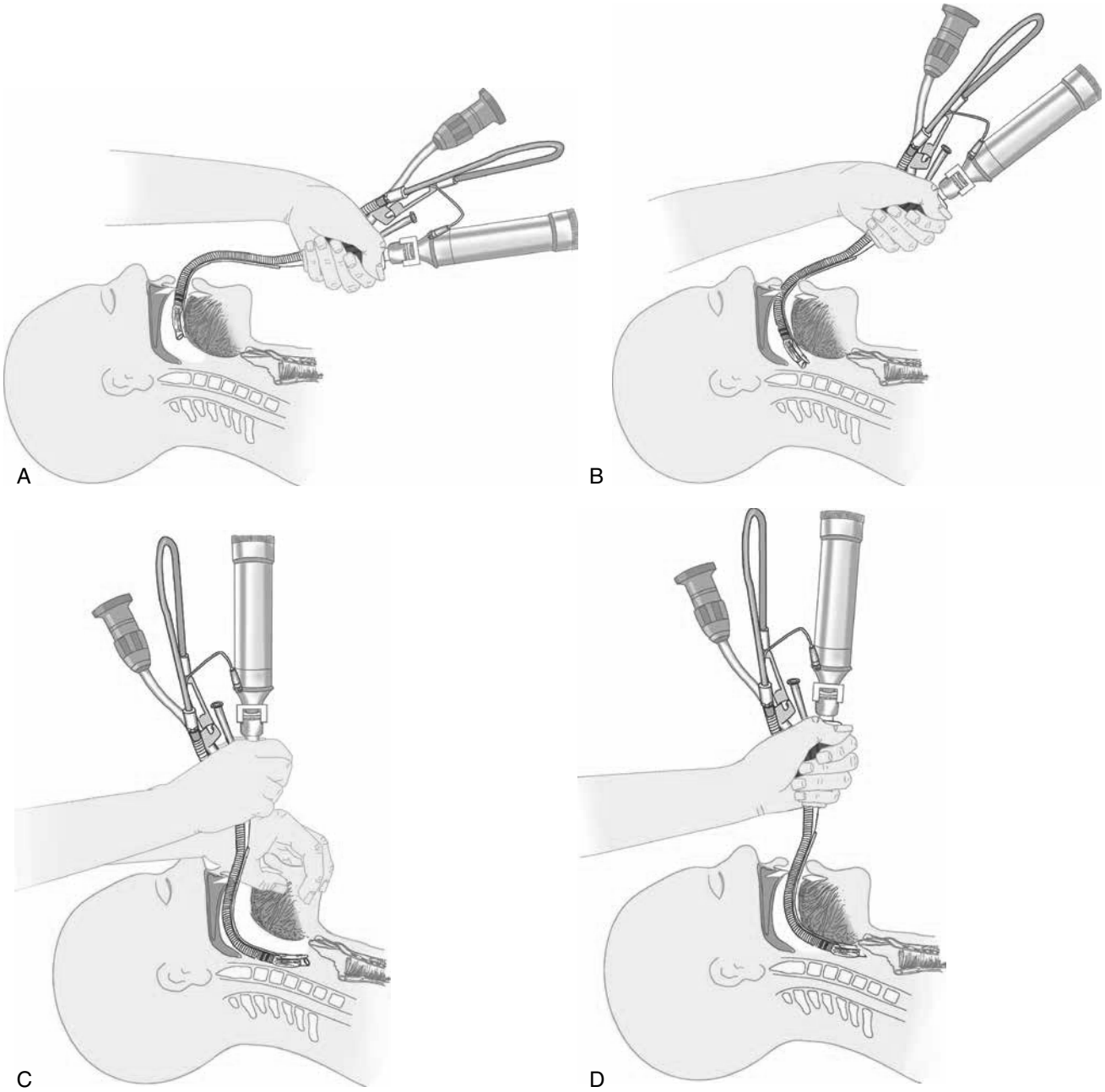


Рис. 50-14 Последовательность установки ларингоскопа Bullard. **A**, Исходное положение – рукоятка ларингоскопа Bullard близко к груди и кончик во рту. **B**, На середине пути ларингоскоп Bullard поворачивается. **C**, Вращение ларингоскопа Bullard произведено, кончик лежит на задней стенке глотки, рукоятка в вертикальном положении. Анестезиолог выводит нижнюю челюсть для увеличения пространства за языком. **D**, Анестезиолог ищет и оптимизирует обзор гортани. Ларингоскоп Bullard продвигается вперед так, чтобы кончик находился позади надгортанника и поднимает его

методики имеют низкую частоту успеха и значимый риск травмирования ДП. В то же время проведение ЭТ на ГФЛ через ЛМ может обеспечить высокую частоту успеха интубации трахеи с минимальным риском травмы,[79] но самая большая ширина ЭТ, которая проходит через ЛМ 3 или 4 размера, – 6 *мм* (ID). ЭТ также должна быть достаточно длинной, чтобы манжета располагалась на 2 см ниже голосовых связок в то время, когда проксимальный конец находится на уровне коннектора ЛМ. Микроларингеальная трубка 6 *мм* (ID) особенно хороша, поскольку она достаточно длинная и диаметр манжеты подходит для взрослых пациентов. Тем не менее, вентиляция с положительным давлением при фиброоптической интубации 6-*мм* ЭТ через ЛМ 3 или 4 размера невозможна из-за ограниченного воздуховодного канала между трубкой и ЛМ.[80] Описаны методики последующего извлечения ЛМ, но они могут оказаться неудачными и подвергнуть пациента опасности непреднамеренной экстубации. AIC (Рис. 50-15) применяется при двухэтапной фиброоптической методике, которая облегчает введение более широкой ЭТ и обеспечивает безопасное извлечение ЛМ.[72] Этот полый проводник имеет длину 56 *см* и плотно проходит по стандартному (рекомендуется использовать более узкий) ГФЛ независимо от его контролируемого кончика. AIC надевается на ГФЛ, и эта конструкция под контролем зрения через ЛМ продвигается в трахею. Когда кончик AIC достигает нижней части трахеи, ЛМ и ГФЛ удаляются, а затем по AIC заводится ЭТ (7 *мм* или более). Методика быстро осваивается. AIC успешно используется и с другими НГВ.

Интубирующие ЛМ

ИЛМ (Fastrach) была разработана как проводник для интубации трахеи, чтобы облегчить вентиляцию между попыт-

ками интубации.[71] Ригидная рукоятка и воздухоносная трубка позволяют быстро и точно осуществлять контроль за положением маски. ID 13 *мм* позволяет провести ЭТ шириной до 8 *мм* (ID). Рычаг, поднимающий надгортанник, сконструирован так, чтобы надгортанник по мере введения трубки в купол поднимался. Имеются одноразовые и фирменные многоразовые варианты ИЛМ. Для облегчения интубации вслепую через ИЛМ разработаны специальные многоразовые или одноразовые ЭТ. Прямые, усиленные проволокой прямые трубки имеют мягкий преформированный кончик с направляющей кромкой, расположенной рядом со средней линией. Многоразовые трубки имеют низкообъемную манжету высокого давления, в то время как одноразовые – высокообъемные манжеты низкого давления. Стандартные трубки из поливинилхлорида не следует использовать для интубации вслепую через ИЛМ, поскольку они оказывают гораздо большее давление на ткани по мере выхода из маски и при повторных попытках проведения могут привести к серьезному повреждению пищевода.

Методика постановки ИЛМ во многих отношениях отличается от постановки ЛМк, и имеются существенные различия в кривой обучения. Рекомендуется «нейтральное» положение головы (без разгибания с поддержкой). Рукоятка ИЛМ используется для вворачивания маски в глотку. После введения стабилизируются оксигенация, вентиляция и анестезия. Если возникает сопротивление вентиляции, положение ИЛМ корректируется. Для того, чтобы справиться с низко расположенным надгортанником, рекомендуется «прием вверх-вниз», но перед этим может потребоваться вывести челюсть. «Прием Chandy» состоит из двух отдельных маневров. ИЛМ вращают в сагиттальной плоскости до тех пор, пока сопротивление вентиляции мешком не станет минимальным. Затем ИЛМ осторожно поднимают от задней стенки глотки непосредственно перед проведением ЭТ. Значимость маневра Chandy оспаривается. Проводить ЭТ следует осторожно. ИЛМ следует извлечь вскоре после того, как была подтверждена интубация трахеи, поскольку из-за ее жесткости она оказывает высокое давление на прилегающие ткани.

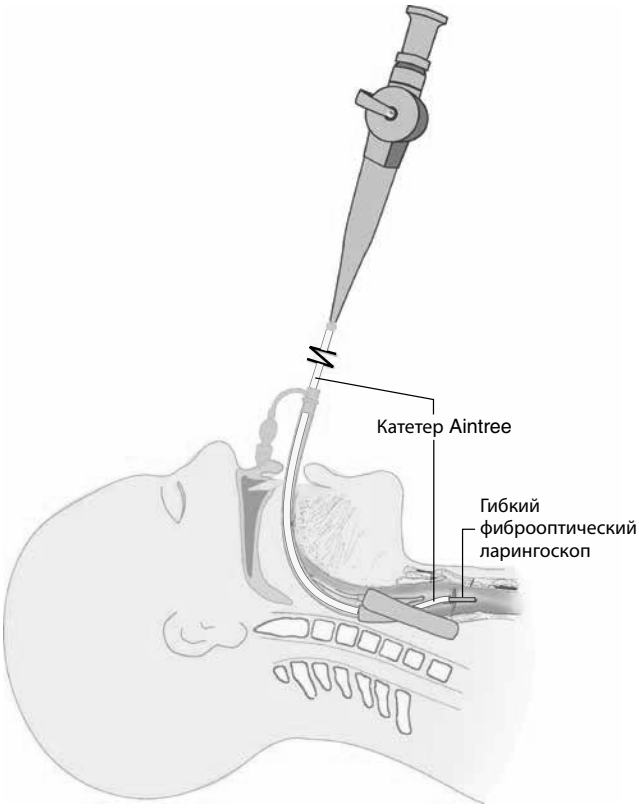


Рис. 50-15 Интубационный катетер Aintree в гибком фиброоптическом ларингоскопе, введенном через ларингеальную маску и установленном в трахее

Может быть достигнута высокая вероятность успеха. Однако методика проведения ЭТ является слепой, могут потребоваться несколько попыток, и может произойти интубация пищевода. Имеются сообщения о повреждении гортани и пищевода. Риск неудачи повышается при наличии образований гортани и предшествующей лучевой терапии шеи. Интубация под контролем зрения с ГФЛ через ИЛМ чаще получается с первой попытки и в целом имеет большую частоту успеха, чем при слепых техниках.

ИЛМ является НГВ выбора для интубации трахеи вслепую и имеет доказанную ценность как прибор для спасения в случаях непредсказуемой трудной интубации. Тем не менее, визуализация гортани через ИЛМ хуже, чем при использовании ЛМк.[81] Использование ИЛМ может оказаться трудным, если ограничено открывание рта или смещена гортань. Имеются данные об использовании ИЛМ у пациента в сознании, когда предвиделись трудности с интубацией трахеи. У интубации через ИЛМ в сознании мало преимуществ и есть некоторые недостатки в сравнении с интубацией в сознании с использованием ГФЛ через трубку орофарингеального воздуховода.[69]

C-Trach

C-Trach – это разновидность ИЛМ, в котором используются фиброоптические волокна для передачи изображения из купола маски и освещения через световые волокна. Отдельный блок, в котором находится камера, видеодисплей и источник света, который присоединяется после введения C-Trach. Дисплей облегчает оптимальную установку устройства, но изображение остается низкокачественным у некоторых пациентов.[82] Интубация трахеи под контролем зрения осуществлялась после неудачных попыток интубации с ГФЛ или ИЛМ,[82] включая случаи недиагностированной гипертрофии язычной миндалины. Изображение не настолько хорошее, по сравнению с тем, которое получают при стандартной ГФЛ,[82] имеются проблемы, включающие выделения, неадекватную освещенность и перекрывание обзора надгортанником.[83] Однако C-Trach – относительно транспортабельная и недорогая система, которая быстро подготавливается и облегчает вентиляцию между попытками проведения ЭТ.

Ретроградная интубация

Методика ретроградной интубации состоит из чрескожного проведения тонкого гибкого проводника из области под голосовыми связками в трахею и выведения его через гортань наружу через рот или нос. При базовой методике ЭТ после этого проводится по проводнику в верхнюю часть трахеи, проводник извлекается и трубка устанавливается в трахее (Рис. 50-16). Проводники могут выходить через рот или нос. Если планируется интубация через нос, а проводник выходит через рот, можно завести через нос тонкий катетер. Он извлекается изо рта, а затем используется для выведения проводника через нос. Используемые проводники включают встроенные пластиковые интродьюсеры, эпидуральные катетеры, металлические струны, но их клиническая эффективность не сравнивалась. Проведение эпидурального катетера через гортань оказывалось успешным после неудачной

попытки со струной, вывести пластиковый проводник через рот проще, чем металлическую струну. Струны лучше выбирать для использования с ГФЛ. Методику можно использовать под местной анестезией у седатированного пациента.

Важны детали методики. Разгибание шеи упрощает доступ к перстнещитовидной мембране. Проводники заводятся через иглу или канюлю, которая вставляется горизонтально (так, чтобы не повредить голосовые связки) срезом к головному концу. Положение первой иглы в трахее должно быть подтверждено аспирацией воздуха. Выведение челюсти и тракция языка могут упростить проведение проводника за языком.

Имеются сведения о ряде проблем при ретроградной интубации, поэтому для увеличения надежности метода были разработаны варианты (Рис. 50-17). Наиболее частой проблемой является то, что после извлечения проводника ЭТ спускается в пищевод. Это является следствием того, что перстнещитовидная мембрана (Рис. 50-18) расположена всего на 1 *см* ниже голосовых связок. Проведение по проводнику, выполняющему роль интродьюсера для ЭТ, более широкой, упругой пластиковой оболочки увеличивает надежность. Чрезмерное натяжение при извлечении проводника может сместить ЭТ кпереди, приводя, таким образом, к ее смещению и повышению риска блокирования продвижения трубки надгортанником или другими структурами гортани. Когда ретроградная интубация через рот не получилась, она может оказаться успешной через нос, что, по-видимому, обусловлено меньшей вероятностью столкновения трубки с передней частью надгортанника. Использование субперстневидного (перстнетрахеального) пространства вместо перстнещитовидного может улучшить надежность ценой повышенного риска кровотечения. Проводник может быть проведен через глазок Murphy, а затем будет проведен через проксимальное отверстие ЭТ. Заведение трубки после завязывания узла в глазке Murphy может иметь успех, когда другие методики оказались неудачными.[84]

Ретроградная методика имеет некоторые недостатки. Она инвазивна и установка трубки производится вслепую. Эта методика включает несколько шагов и может занять некоторое время. Наиболее частыми осложнениями являются: небольшие кровотечения, подкожная эмфизема, пневмомедиастинум и инфекция. Противопоказания включают в себя коагулопатию, невозможность определения ориентиров, заболевания гортани и местную инфекцию. Некоторым удалось достичь высокой частоты успеха с ретроградной методикой,[84] но другие отметили низкую вероятность удачи и значительную частоту осложнений.[85]

Главным достоинством методики является ее простота. Она занимает небольшое место в плановом применении в современных больницах. Она может являться методикой выбора, когда у пациента имеется кровотечение из глотки и интубация представляется невозможной. Методика полезна, когда показана интубация в сознании, но сложное оборудование недоступно.

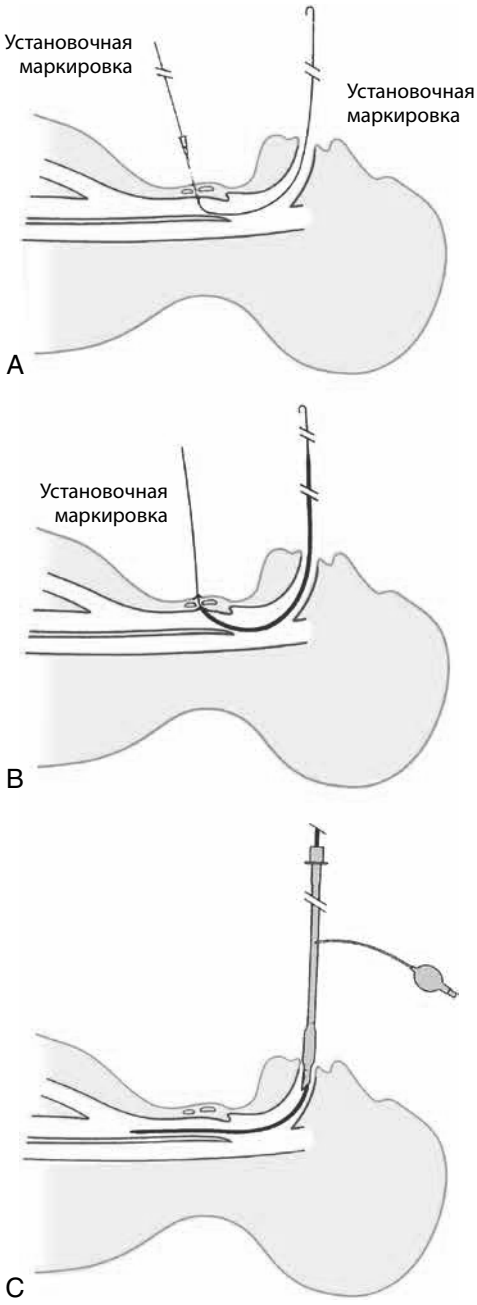


Рис. 50-16 Ретроградная интубация с использованием набора Cook Retrograde Intubation. **A**, После установки проводниковой иглы 18G в гортань, J-образный конец проволочного проводника проводится в краниальном направлении до тех пор, пока не выйдет через рот или через нос. **B**, Тефлоновый катетер 11-Fr проводится вниз по проволочному проводнику, пока не достигнет места ларингеального доступа. Проволочный проводник извлекается сверху. **C**, После заведения тефлонового катетера на 2-3 *см*, эндотрахеальная трубка устанавливается в трахее при постоянном контроле катетера. *(С разрешения Cook Critical Care, Bloomington, IN.)*

Стилет с подсветкой (интубация под контролем света)

Термин «стилет с подсветкой» может использоваться для описания любого устройства, которое использует яркий свет в кончике ЭТ как проводник для упрощения интубации трахеи.[86] Методика заключается в интерпретации света, видимого через кожу шеи, как индикатора положения кончика ЭТ. Когда кончик находится в гортани, свет должен быть виден по средней линии, и его положение в продольной плоскости указывает на положение кончика трубки относительно хрящей гортани. По мере того, как свет продвигается дистальнее, локализованное мерцание указывает на его попадание в трахею, а рассеивание – в пищевод.

Кривая обучения значительна, но у тех, кто регулярно применяет данную методику в рутинной практике,

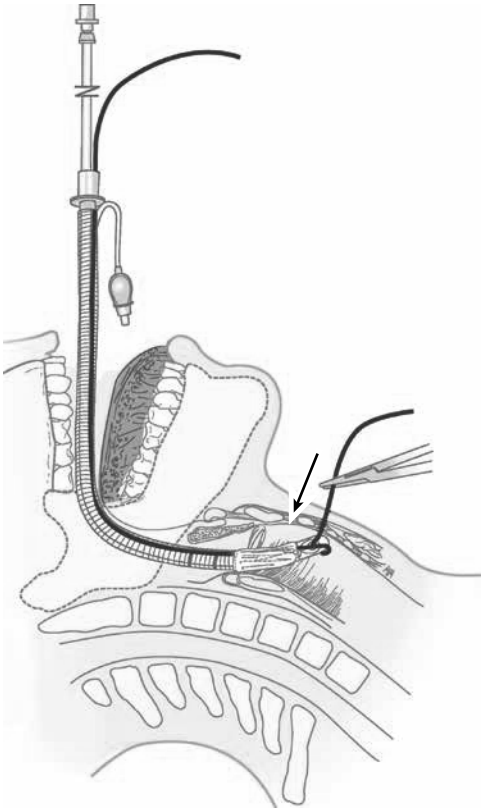


Рис. 50-17 Видоизменения в методике ретроградной интубации. Перстнещитовидная мембрана обозначена *стрелкой*. Проводник заводится через перстнетрахеальное пространство, проводится в петлю через глазок Murphy эндотрахеальной трубки и используется для продвижения ее к перстнетрахеальной мембране. Полый катетер проводится через эндотрахеальную трубку для дальнейшего продвижения в трахею, чтобы его можно было использовать как проводник. В клинической практике эти видоизменения не могут применяться одновременно

может быть достигнута высокая частота успеха с малым количеством осложнений.[87] Методика может использоваться для интубации через рот или нос, с двухпросветными трубками или в сочетании с другими устройствами, такими как ЛМ или ИЛМ. Сообщается об успешном применении методики при многих состояниях, связанных с ТДП,[87] включая заболевания шейного отдела позвоночника и интубацию в положении на боку. Хорошую частоту успеха, достигаемую при использовании ПНМБ, невозможно повторить у нерелаксированных пациентов, поскольку частота побочных эффектов не считается приемлемой.[88] Причины неудач включают плохое свечение вследствие ожирения[88] или пигментации кожи, сопротивление при установке ЭТ и осложнения, такие как кашель, гипоксемия и интубация пищевода.[88] Методика особенно трудна при оказании давления на перстневидный хрящ. Это слепая методика, которая может повредить гортань. Противопоказания включают в себя опухоли ДП, инфекцию, травму и инородные тела.

Физиологический ответ на интубацию трахеи

Прямая ларингоскопия и проведение ЭТ являются раздражающими стимулами, которые могут спровоцировать побочные реакции в сердечно-сосудистой, дыхательной и других физиологических системах.

Значимая гипертензия и тахикардия связаны с интубацией трахеи при поверхностной анестезии. Степень ответа нарастает по мере увеличения силы и продолжительности[10] ларингоскопии. Повышение артериального давления, как правило, начинается в течение первых 5 *с* ларингоскопии, достигает максимума через 1-2 *мин* и возвращается к исходным значениям в пределах 5 *мин*. Такие гемодинамические изменения могут привести к ишемии миокарда, но, по всей видимости, не наносят большого вреда большинству пациентов. Однако они нежелательны у пациентов с кардиологической патологией.

Возможно разделить факторы, влияющие на гемодинамический ответ. Гемодинамические изменения начинаются в течение первых секунд ларингоскопии, и имеется дальнейшее повышение частоты сердечных сокращений и артериального давления по мере проведения ЭТ. Интубация трахеи через ИЛМ приводит к гемодинамическому эффекту, сходному с таковым при прямой ларингоскопии.[89] Когда выполняется интубация через рот или НТИ с ГФЛ под общей анестезией без местной анестезии ДП, гемодинамические эффекты похожи на те, которые наблюдаются при применении прямого ларингоскопа.

Многие методики были опробованы в попытках ослабить нежелательные гемодинамические ответы на интубацию, но ни одна из них не идеальна. Профилактика повышением глубины анестезии привлекательна в теории. Однако изменения концентрации анестетиков в крови и на эффекторных сайтах происходят медленно относительно начала и окончания действия стимулов на ДП и гемодинамических ответов. Может быть благоприятным использование N_2O с ингаляционным анестетиком. Большие дозы наркотических аналгетиков (кроме морфина), таких как фентанил в дозе 6 *мкг/кг*, подавляют гемодинамический ответ, но повышают риск пролонгированного угнетения дыхания. Аэрозоль или другой способ нанесения местного анестетика может иметь преимущества при низком риске побочных эффектов. Применение такой местной анестезии может привести к небольшим гемодинамическим эффектам, намного меньшим,[90] чем вызываемым интубацией трахеи. Может оказаться полезным сочетание местных анестетиков с другими препаратами, такими как опиоиды.

Изучаются препараты, которые воздействуют преимущественно на сердечно-сосудистую систему. Многие

Рис. 50-18 Анатомия перстнещитовидной мембраны. (*С разрешения Cook Critical Care, Bloomington, IN.)*

могут снизить как артериальное давление, так и ответ частотой сердечных сокращений, но не то и другое одновременно, и могут привести к гипотензии или брадикардии. Рекомендуется использовать лабеталол и эсмолол, особенно в сочетании с наркотическими аналгетиками. Тем не менее, применение этих препаратов редко показано.

Другим подходом к снижению сердечно-сосудистого ответа на интубацию трахеи является модификация методики интубации. Фиброоптическая интубация гибким ларингоскопом в сознании с эффективной местной анестезией практически устраняет гемодинамический ответ на интубацию трахеи.

У пациентов высокого риска желателен прямой мониторинг артериального давления в течение индукции анестезии, чтобы анестезиолог мог реагировать на непрерывно поступающую точную информацию о гемодинамике. Умеренное снижение артериального давления и частоты сердечных сокращений перед ларингоскопией могут ограничить подъем артериального давления за счет исходной кардиореспираторной депрессии. Следует избегать пролонгированных попыток ларингоскопии. Тщательный сердечно-сосудистый мониторинг и готовность прекратить прямую ларингоскопию по мере углубления анестезии, являются основой поддержания приемлемого гомеостаза.

Дыхательная система

Защита легких от аспирации является основной функцией ВДП. Ларингоспазм обсуждается повсеместно. Его следует незамедлительно купировать. Бронхоспазм насчитывает 2% жалоб в закрытых исках ASA, половина из которых – у пациентов без астмы в анамнезе.[64] После интубации трахеи часто происходит повышение сопротивления ДП, которое можно снизить профилактической бронходилатирующей терапией. У пациентов с астмой профилактическое применение стероидов и бронходилататоров[91] снижает бронхоспазм, ассоциированный с интубацией трахеи. Таким же эффектом обладает лидокаин, используемый при гибкой фиброоптической интубации.[92]

Подтверждение интубации трахеи

Попадание ЭТ в пищевод или правый главный бронх до сих пор является основной причиной анестезиологической заболеваемости и смертности, которых можно избежать.[43] Незамедлительное подтверждение правильного положения ЭТ является важной и неотъемлемой частью процедуры интубации трахеи. Следует использовать несколько тестов, поскольку ни один из них не является абсолютно надежным.[93] Наиболее важная мера предосторожности – клиническая настороженность. Визуальное подтверждение прохождения ЭТ между голосовыми связками надежно, но не всегда возможно, и иногда вводит в заблуждение опытных анестезиологов. Пищеводный детекторный тест (с отрицательным давлением), простой и недорогой, может быть выполнен до начала вентиляции. Воздух легко аспирируется из трахеи, но попытка аспирации из пищевода вызывает прилипание его стенок вокруг трубки так, что аспирация воздуха невозможна. Могут быть использованы шприц или самораспрявляющийся баллон. Особую ценность этот тест представляет при остановке кровообращения и других случаях экстренной интубации. Однако иногда получаются и дезориентирующие результаты, особенно после попадания воздуха в желудок и при наличии заболеваний легких, ожирения и беременности. Обструкция ДП может быть вызвана попаданием слизи в ЭТ. Эту методику следует рассматривать как инструмент для подтверждения результатов других тестов, в особенности когда не доступна капнография.

Булькающий звук при первом вдувании воздуха предполагает интубацию пищевода. Аускультация над эпигастрием и в подмышечной области как правило надежна, но имеется много источников ошибки,[93] и следует искать другое подтверждение. Определение CO_2 в выдыхаемой газовой смеси – стандарт определения правильности положения ЭТ, когда идет поиск характерной волны в течение нескольких дыхательных движений. Тем не менее, существует множество возможных причин ложноотрицательных и ложноположительных результатов.[93] Низкая или нулевая концентрация углекислого газа, несмотря на положение трубки в трахее, при очень низком сердечном выбросе, серьезных респираторных заболеваниях, неправильной работе капнографа или другого оборудования. Волна CO_2 может определяться из пищевода после попадания воздуха во время масочной вентиляции или после употребления газированных напитков, но концентрация CO_2 в таких случаях быстро снижается при последовательных вдохах. Положение кончика трубки у надгортанника или в глотке может давать нормальную капнограмму и приемлемые дыхательные шумы, но пациент при этом остается подверженным риску непреднамеренной экстубации и неадекватной защиты ДП. Колориметрические устройства, чувствительные к низким концентрациям CO_2, могут неправильно интерпретировать нахождение трубки в пищеводе как интубацию трахеи. Идентификация колец трахеи и карины через стандартный или упрощенный[94] ГФЛ, проводимый через ЭТ, обеспечивает надежное подтверждение правильного положения трубки.

Раннюю гипоксемию после интубации трахеи следует интерпретировать как интубацию пищевода до тех пор, пока не будет доказано обратное. Если имеется малейшее подозрение на интубацию пищевода, традиционным принципом является «*если сомневаешься – вынимай*». Но эта стратегия не лишена риска того, что корректно установленная трубка может быть удалена у пациента с гипоксемией.

Непреднамеренная интубация бронха может произойти при интубации или позднее, особенно если была увеличена степень сгибания головы после первичной фиксации трубки, диафрагма поднялась за счет увеличения внутрибрюшного давления или использовалось положение с опусканием головы. Это может привести к серьезным осложнениям. Наиболее важным симптомом является гипоксемия, сочетающаяся, как правило, с повышением давления в ДП. Интубацию бронха можно предположить по ассиметричному движению грудной клетки. Диагностическим критерием обычно, но не всегда, является аускультация в области подмышек с обеих сторон. Отсутствие дыхательных шумов над одним из легких, как правило – левым, дает веские основания предполагать интубацию бронха, но пневмоторакс и ателектазы любого генеза дают такую же картину. Диагностика может быть сложной у пациентов с заболеваниями легких, и может потребоваться стандартная или упрощенная[95] ГФЛ или рентгенография грудной клетки.

Незапланированная экстубация – значимая причина осложнений и летальных исходов. Риск высок у пациентов с ожогами лица, у тех, которым из-за отека тканей лица требуется длительное нахождение ЭТ в трахее. После подтверждения приемлемого положения ЭТ ее фиксируют так, чтобы она как не вышла наружу, так и не сместилась в правый главный бронх. Можно использовать лейкопластырь и/или тесьму. Следует избегать венозного застоя, вызванного наложенной вокруг шеи повязкой. Имеются специальные приспособления, а также используется фиксация швами.

Интраоперационное ведение

После обеспечения безопасности ДП следует провести профилактику всех ближайших осложнений интубации трахеи. Функцию ВНЧС необходимо проверять сразу после любых процедур, связанных с избыточным открыванием рта, чтобы исключить недиагностированную дислокацию.

Важно обеспечить тщательный интраоперационный мониторинг ДП, поскольку проблемы, возникающие во время хирургического вмешательства, являются причиной возникновения осложнений и смерти.[43] Интраоперационная обструкция ЭТ может быть вызвана закусыванием, перегибом, внешним сдавлением, а также обтурацией просвета секретом или другими веществами. Клиническая картина повышения давления в ДП может быть также следствием бронхоспазма, пневмоторакса, хирургических манипуляций, коллапса легких и повышения внутрибрюшного давления. Сопротивление при заведении желудочного зонда или проведении санационного катетера через ЭТ указывает на наличие обструкции, но не на ее причину. Для постановки точного диагноза может потребоваться осмотр при помощи ГФЛ.

Утечки в анестезиологическом контуре могут быть вызваны дисконнекцией контура, утечкой в манжете или надгортанным положением трубки. Расстыковку компонентов анестезиологического контура необходимо быстро выявить при помощи капнографа и мониторинга дыхательного объема. Утечка воздуха при интактной манжете ЭТ может быть следствием недостаточной глубины введения трубки, когда манжета расположена между голосовыми связками или проксимальнее их. Вероятнее всего, давление в манжете будет повышенным, а разметка на ЭТ укажет на недостаточную глубину введения. Диагноз можно подтвердить при помощи рентгенографии грудной клетки или фибробронхоскопии. Утечки со снижением давления могут быть следствием повреждения манжеты, раздувания трубки или проблем с клапаном. Функциональную недостаточность клапана часто можно исправить установкой трехходового запорного крана. Если большую утечку из манжеты невозможно устранить раздуванием, ЭТ необходимо заменить (предпочтительно по интродьюсеру или по катетеру с клапаном для вентиляции [AEC – airway exchange catheter]) для предотвращения гиповентиляции или легочной аспирации. Если интраоперационная смена трубки оценивается как слишком опасная, тампонада глотки может снизить утечку, но в таком случае защита ДП ограничена и имеется риск попадания воздуха в желудок.

Блок 50-13 Осложнения при экстубации

- Гиповентиляция (остаточный эффект анестетиков и миорелаксантов)
- Обструкция верхних дыхательных путей
- Ларингоспазм и бронхоспазм
- Кашель (расхождение швов)
- Нарушение нормального функционирования гортани и легочная аспирация
- Гипертензия, тахикардия, аритмии, ишемия миокарда

Экстубация

ЭТ удаляется (экстубация), когда защита ДП больше не требуется. Время и методика зависят от баланса между остаточным эффектом анестезиологических препаратов и восстановлением ДП, а также других рефлексов. Значительное число осложнений (Блок 50-13), включая летальные исходы, происходят по времени близко к моменту экстубации.[43] В рекомендациях ASA анестезиологу предложено заранее подготовить стратегию по экстубации и решению постэкстубационных проблем,[6] важными компонентами которой являются продолжение поступления кислорода, продленная вентиляция и план действий для облегчения реинтубации.

Экстубация может быть выполнена при разных уровнях анестезии, при этом часто используются термины «в сознании», «поверхностная» и «глубокая». «Поверхностная» анестезия предполагает восстановление защитных респираторных рефлексов, а «глубокая» – их отсутствие. «В сознании» означает наличие адекватного ответа на вербальные стимулы. «Глубокая» экстубация выполняется, чтобы избежать неблагоприятных рефлексов, вызванных присутствием ЭТ и ее удалением. Цена за это – повышенный риск гиповентиляции и обструкции верхних ДП. Натуживание, которое может привести к разрыву хирургических швов, менее вероятно при «глубокой» экстубации. Обструкция верхних ДП и гиповентиляция менее вероятны во время «поверхностной» экстубации ценой нежелательных гемодинамических и респираторных рефлексов. Описана альтернативная стратегия замены ЭТ на ЛМ при «глубокой» анестезии. Однако есть риски гиповентиляции и плохого позиционирования ЛМ.

Патофизиология и фармакология экстубации

Возобновление спонтанного дыхания после ВПД может быть нестабильным, с апноэ, возникающим на фоне гиперкапнии. Респираторные осложнения при экстубации включают легочную аспирацию, обструкцию ВДП или гиповентиляцию, ведущие к гипоксемии и ларингоспазму. Функция гортани нарушается даже после использования ЛМ[42] и может быть особенно серьезной после операции на шее или щитовидной железе. Риск нарушения функции гортани повышен у пациентов с неврологическими или нейромышечными заболеваниями. Особой проблемой может стать кашель во время экстубации при «поверхностной» анестезии и его нельзя полностью предотвратить. Частота возникновения кашля может снижаться при использовании в качестве ингаляционного анестетика севофлурана. Снизить риск кашля может внутривенное введение альфентанила и лидокаина, равно как и нанесение местного анестетика на ЭТ или орошение им ДП.

Сердечно-сосудистые осложнения включают артериальную гипертензию (с сопутствующим повышением

внутричерепного и внутриглазного давления), тахикардию и аритмии. Отек легких может быть вызван ишемией миокарда или отрицательным внутрилегочным давлением, создаваемым респираторным усилием при обструкции ДП. Значительное повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений часто появляется при «поверхностной» экстубации. Эти эффекты тревожны, но, как правило, преходящи, и подтверждений их негативных последствий не много. Тем не менее, они могут стать причиной неблагоприятного повышения внутричерепного и внутриглазного давления после нейрохирургического офтальмологического вмешательства. Снизить частоту этих побочных эффектов может множество методик. Наиболее широко изучается действие наркотических аналгетиков, β-адренергических препаратов и блокаторов кальциевых каналов. Результаты противоречивы, и есть риск возникновения побочных эффектов. В редких случаях, когда показано применение этих препаратов, следует использовать короткодействующие лекарственные формы и продолжать прямой мониторинг артериального давления.

Быстрое восстановление сознания сокращает время подверженности риску во время экстубации и может снизить частоту осложнений, особенно у пациентов с ожирением. Отсутствие седативных препаратов для премедикации облегчает быстрое восстановление. Закись азота, севофлуран и десфлуран, – все они способствуют быстрому восстановлению, особенно после длительных операций. Ремифентанил также облегчает быстрое восстановление, раннюю экстубацию и высокие показатели SpO_2 при переводе в палату пробуждения.

Положение

Положение «принюхивания» является стандартным для экстубации. Его главное преимущество в том, что имеется оптимальное обеспечение проходимости ДП, включая возможность реинтубации. «Восстановительное» (боковое) положение может быть самым безопасным вариантом, когда имеется повышенный риск легочной аспирации. Мягкие ткани и любой инородный материал в глотке смещаются под силой тяжести вниз в направлении от гортани, осуществляется отток жидкости изо рта, что снижает риск обструкции ВДП и легочной аспирации. Предварительное поворачивание пациентов, находящихся в зоне риска, в «восстановительное» положение разумно, поскольку экстренный поворот при рвоте или регургитации создает повышенный риск для пациентов и сотр. Сочетание «восстановительного» положения с экстубацией в сознании рекомендовано пациентам, имеющим риск легочной аспирации. Если «восстановительное» положение не может быть использовано у таких пациентов, обязательной является экстубация в сознании. Применение «восстановительного» положения с минимальной стимуляцией снижает частоту ларингоспазма, кашля и снижения сатурации.[96]

Экстубация после неосложненной интубации

Подготовка к экстубации описана в Блоке 50-14. Восстановление нейромышечной функции необходимо, но подтверждение его может быть затруднительным. Следует обеспечить хорошее дыхание, подтвержденное капнографией и измеренными вентиляционными параметрами. «Преоксигенация» перед экстубацией отсрочивает начало гипоксемии при развитии обструкции ДП и рекомендуется к использованию. Тампоны из горла необходимо удалить перед экстубацией. Полная обструкция ДП, вызванная закусыванием трубки по мере ослабевания анестезии, может привести к быстрому развитию гипоксемии и может сопровождаться последующим развитием отека легких вследствие низкого давления в альвеолах. Загубник снижает, но не исключает риск компрессии ЭТ. Следует рассмотреть возможность установки загубника по мере выхода из анестезии, если это не было сделано ранее.

Механическая аспирация содержимого глотки или других веществ перед экстубацией может снизить риск легочной аспирации или ларингоспазма. Экстубация под положительным давлением обеспечивает удаление скопившегося над манжетой секрета, но ее следует выполнять осторожно, чтобы предотвратить осложнения, вызванные подъемом давления в ДП.

Невозможность сдуть манжету может быть результатом окклюзии линии поддува. Хирургическая фиксация наложением швов или другими приспособлениями может вызвать сопротивление при удалении трубки. Не следует применять силу. Фиброоптическое исследование может подтвердить диагноз. Может потребоваться повторное хирургическое вмешательство.

Ларингоспазм при экстубации

Лечение ларингоспазма при экстубации отличается от интраоперационного тем, что применение внутривенных анестетиков задержит восстановление. Прием Larson, надавливание на «точку ларингоспазма» (между углом нижней челюсти и сосцевидным отростком) – неинвазивен, безопасен и часто эффективен.[30] Он также является полезным стимулятором всякий раз, когда возникает депрессия дыхания после экстубации. Доказана ценность гелия при лечении постэкстубационного стридора. Он не влияет на лежащий в основе процесс, но может увеличить дыхательный объем, улучшить оксигенацию и снижает возбуждение. Соотношение кислорода и гелия следует подбирать в зависимости от клинического ответа.[97] Если гипоксемия сильно выражена или ларингоспазм не реагирует на эти неинвазивные меры, следует ввести сукцинилхолин и реинтубировать пациента. Следует найти лучшую из имеющихся возможностей помощи всякий раз, когда выполняется реинтубация в неоптимальных условиях.

Экстубация пациентов с трудными дыхательными путями

Множество хирургических и анестезиологических факторов (включая заболевания ДП, операцию и травму; операции на шейном отделе позвоночника и других отделах

Блок 50-14 Подготовка к экстубации

Исходный план

«Глубокая» экстубация

Экстубация «в сознании»

Замещение эндотрахеальной трубки ларингеальной маской при глубоком уровне анестезии

Прочая подготовка

Планирование положения пациента

Установка загубника

Удаление тампона из глотки

Преоксигенация

Аспирация секрета из глотки (а также из трахеи по показаниям)

головы и шеи; а также трудную интубацию трахеи, особенно с множественными попытками) могут стать причиной отека тканей ВДП и повысить риск обструкции ДП после экстубации. Другие факторы риска включают в себя ожирение и сонное апноэ в анамнезе.[43] Раньше такие пациенты погибали при экстубации в результате обструкции ДП и невозможности повторной интубации.[98] Важные аспекты проведения экстубации у таких пациентов включают оценку риска ДП, место, время и методику экстубации.

Главными тестами для оценки риска являются: тест с утечкой, визуальный диагностический осмотр с оценкой степени отека ДП. Тест с утечкой используют с целью определения возможности прохождения газа между ЭТ и стенкой трахеи после сдувания манжеты. В основе лежит гипотеза о том, что полученная информация указывает на отсутствие отека и прогнозирует проходимость ДП после удаления ЭТ. Тесты на утечку проводят разными способами. Имеется риск развития отека легких вследствие низкого давления в альвеолах, если тест на утечку выполняется при самостоятельном дыхании. Результаты спорны, а утечка не гарантирует проходимость ДП после экстубации. Тем не менее, низкие объемы утечки ассоциированы с повышенным риском обструкции ВДП.[99] Если только появляются сомнения относительно риска, следует использовать гибкий фибробронхоскоп, чтобы оценить отечность и другие причины обструкции.

Пациент с риском осложнений при экстубации должен оставаться интубированным в отделении интенсивной терапии до тех пор, пока разрешение отека ДП не станет очевидным. Другие факторы, такие как нарушение неврологического статуса, могут повлиять на время экстубации, и таким пациентам может понадобиться трахеотомия. Экстубацию не следует проводить при повышенном риске рвоты или регургитации. Отделение интенсивной терапии и операционная – самые безопасные места для экстубации. Должен быть доступен полный набор оборудования и персонала, и выполнена полная подготовка, включая хирургические инструменты, для обеспечения проходимости ДП. Экстубацию следует выполнять у пациента в сознании после вдыхания 100% кислорода для максимального пополнения запасов кислорода. Гелий, неинвазивная вентиляция и CPAP могут снизить необходимость реинтубации.

Катетеры для воздухообмена в дыхательных путях (Airway Exchange Catheters – AEC)

В качестве проводников для повторной интубации используются твердые интродьюсеры. Они проводятся через ЭТ перед экстубацией и удерживаются на месте до момента, когда минует вероятность необходимости реинтубации. AEC были представлены как полые проводники для повторной интубации, имеющие дополнительную потенциальную способность поддержания оксигенации или мониторинга газовой смеси в трахее. Как правило, они снабжены коннекторами 15 *мм* или типа Luer–Lock. Идеальная глубина введения кончика AEC – до средней части трахеи. AEC в большинстве случаев хорошо переносится пациентами в сознании, которые способны дышать в обход катетера. Возможно проведение инсуффляции кислорода при низком давлении или ВПД с периодическим применением высокого давления. Если проводится вентиляция с положительным давлением, это следует делать с большой осторожностью. Следует использовать самое низкое давление, которое дает приемлемый дыхательный объем, оцениваемый по движениям грудной клетки и верхней части живота. Следующий вдох не должен начинаться до тех пор, пока грудная клетка не вернется в исходную позицию до вдоха. Сопротивление выдоху следует свести к минимуму выведением нижней челюсти и разгибанием головы, дополняя их орофарингеальным воздуховодом или ЛМ при необходимости. Опасение при оксигенации через AEC вызывает значительный риск баротравмы.[100] Хотя имеются сообщения об использовании инсуффляции через AEC без баротравмы, инсуффляция через ГФЛ и AEC приводила к серьезной баротравме. Инсуффляция кислорода через AEC имеет сомнительную ценность, если возможна подача кислорода через лицевую маску.[101] Необходимость вентиляции с AEC должна сопоставляться с рисками. Она должна рассматриваться только теми, кто проходил практику по AEC на мастер-классах.

Чрескожный доступ к дыхательным путям

Чрескожный (транскутанный) доступ к ДП обеспечивает соединение трахеи и нижних ДП с атмосферой, анестезиологическим контуром или другим оборудованием посредством созданного хирургическим путем отверстия на передней поверхности шеи, которое обходит гортань и ВДП. Важно быстро создать такие ДП в экстренном порядке, когда неинвазивные методики не работают в ситуации «невозможно интубировать, невозможно вентилировать» и развивается нарастающая гипоксемия. Обеспечение чрескожного доступа к ДП несет в себе значительные опасности.

Трахеотомия

Для трахеотомии необходимы разрез кожи и подкожных слоев ткани, разведение мышц, рассечение перешейка щитовидной железы, разрез передней стенки трахеи и введение трахеостомической трубки с манжетой. Доступ улучшается разгибанием шеи, которое обеспечивается за счет подкладывания валика под плечи. Экстренная трахеотомия может быть очень сложной и давать нарастающие серьезные осложнения.[102] Немногие хирурги могут уложиться в 3 минуты, у большинства это занимает больше времени. Отсрочка в выполнении трахеостомии в такой ситуации с большой вероятностью приведет к смерти пациента. Плановая трахеотомия для обеспечения проходимости ДП показана тогда, когда риск потери ДП во время попыток интубации трахеи высок, например, если дыхание скомпрометировано опухолями гортани или глубокими абсцессами шеи. По мере возможности трахеотомия выполняется уже интубированным пациентам, поскольку это создает более удобные условия хирургу для операции. Анестезиолог координирует извлечение ЭТ с хирургическим разрезом в трахее. Целесообразно предпринять такие меры предосторожности, как преоксигенация перед разрезом трахеи и заведение интродьюсера или AEC, когда удаляется ЭТ, чтобы облегчить реинтубацию, если она понадобится. Если риск потери ДП высокий, то трахеотомию выполняют под местной анестезией у пациента в сознании.

Трахеотомия применяется так же как замещение оротрахеальной интубации у пациентов в критическом состоянии, которым требуется длительное поддержание проходимости ДП. Часто используется дилатационная трахеотомия. Обсуждение методик не входит в задачу данной главы.

Крикотиреотомия

Крикотиреотомия обеспечивает чрескожный доступ к ДП через перстнещитовидную мембрану. Ее преимуществом перед трахеотомией является то, что мембрана находится поверхностно и относительно аваскуляризирована. Кроме того, разрез хряща не обязателен, поскольку высота мембраны больше, чем расстояние между кольцами трахеи. Крикотиреотомию можно выполнять хирургическим методом или с использованием канюли (иглы), а правильное исполнение может предотвратить смерти, связанные с анестезией. Для анестезиолога это ключевой навык.

Хирургическая крикотиреотомия

Хирургическая крикотиреотомия использует хирургические методики введения трубки с манжетой в трахею (успешная вентиляция с низким давлением через трубку без манжеты не гарантирована[103]). Она облегчает быстрое восстановление вентиляции и оксигенации в ситуации «невозможно вентилировать, невозможно интубировать».[2] Экстренная крикотиреотомия может вызвать серьезные осложнения,[102] хотя они случаются редко, если персонал хорошо обучен.[104] Упрощенная четырехступенчатая методика крикотиреотомии (Блок 50-15) может быть выполнена за 30 *с*.[105] Предпочтительно использовать скальпель №20, поскольку его ширина достаточна для введения узкой трубки без необходимости расширения разреза, а длина лезвия такова, что повреждение задней стенки трахеи маловероятно. Для пациентов с ожирением, у которых хрящи гортани не могут быть идентифицированы, 1-й шаг модифицируется добавлением первоначального вертикального разреза, чтобы определение хрящей гортани стало возможным. Введение трубки у пациентов с ожирением можно упростить проведением интродьюсера в трахею. Как только восстанавливается оксигенация, можно обеспечивать гемостаз.

Крикотиреотомия по Seldinger

Анестезиологи неохотно выполняют экстренные хирургические манипуляции, поэтому была разработана методика крикотиреотомии по Seldinger, с использованием проводника в виде струны.[103] Многие анестезиологи предпочитают эти методики, поскольку в них не входят незнакомые хирургические техники. Согласно многим исследованиям, крикотиреотомия по Seldinger требует больше времени для восстановления ДП, чем хирургическая методика. Образование петель струны проводника может быть серьезной проблемой.

Крикотиреотомия с использованием канюли (иглы)

Для канюлярной крикотиреотомии необходимо *сочетание* канюли, заведенной через перстнещитовидную мембрану, *с* ВПД. Она может обеспечить эффективную вентиляцию,[46] несмотря на то, что имеются сообщения о низкой частоте успеха. Следует использовать устойчивые к изгибам канюли, поскольку стандартные внутривенные канюли легко сгибаются. Методика кратко описана в Блоке 50-16, а полное описание можно найти в других местах. Перед началом ВПД важно верифицировать правильное положение канюли аспирацией воздуха через большой шприц. Необходимо предотвратить последующее смещение канюли.

Эффективная вентиляция через канюлю возможна только тогда, когда используется источник высокого давления (например, внутрибольничная магистраль). Рекомендуется применять регулируемые устройства с коннектором Luer–Lock. Баротравма является серьезным осложнением. Она менее вероятна, если изначальное давление меньше 4 *кПа* (41 *см вод. ст.*). ВПД следует начинать с осторожностью. Важно поддерживать ВДП в открытом состоянии настолько, насколько это возможно, и верифицировать спадение легких и выдох через ВДП. Канюлярная крикотиреотомия может быть безопасной только если методика регулярно тщательно отрабатывается и соблюдаются правила безопасности. Плановая канюлярная крикотиреотомия может иметь место в ЛОР-хирургии и при подозрении на ТДП.[106]

Осложнения обеспечения проходимости дыхательных путей

Многие осложнения связаны с обеспечением проходимости ДП, и некоторые описаны в других разделах этой главы.

Наиболее серьезными осложнениями являются гипоксемия и повреждение мягких тканей глотки и пищевода. Гипоксемию можно предотвратить тогда, когда анестезиолог избегает стратегий высокого риска и обладает достаточным набором навыков, чтобы справиться с разнообразными сценариями. Повреждение мягких тканей ответственно за 6% закрытых исков.[65] Медиастинит можно предотвратить аккуратным и однократным применением методик, в особенности слепых, когда они оказываются неэффективными. Не следует применять в первый раз незнакомые методики в экстренной ситуации. Последствия травмы необходимо нивелировать организацией хорошего последующего лечения.[65] Имеются сведения о повреждениях языкоглоточного, подъязычного, язычного, верхнего гортанного, возвратного гортанного, подбородочного нервов и ветвей тройничного нерва после обеспечения проходимости ДП. Эти повреждения относят к последствиям прямой травмы или давления манжеты.

Менее серьезные осложнения встречаются более часто. Повреждение зубов – наиболее частая причина

Блок 50-15 Хирургическая крикотиреотомия

Оборудование

Скальпель №20

Эндотрахеальная или трахеостомическая трубка с манжетой и внутренним диаметром 6 или 7 мм

Методика

Шаг 1: Вытянуть голову и шею, определить и иммобилизироать перстнещитовидную мембрану (первичный вертикальный разрез, если определение невозможно)

Шаг 2: Горизонтальный колющий разрез кожи и перстнещитовидной мембраны. Оставить лезвие на месте до тех пор, пока не будет установлен трахеальный крючок (шаг 3)

Шаг 3: Тракция перстневидного хряща каудально и наружу трахеальным крючком; убрать скальпель

Шаг 4: Завести трубку и раздуть манжету

Шаг 5: Вентилировать через источник низкого давления

Шаг 6: Подтвердить вентиляцию легких

жалоб на анестезиологов,[12] с частотой 1 на 4500 в пределах одного стационара.[58] Серьезные осложнения включают подвывих, перелом и отрыв зубов[58]. Заболевания зубов создают особенный риск, но и здоровые зубы также могут быть повреждены. Только самые серьезные осложнения, скорее всего, приводят к жалобам, поэтому частота небольших повреждений зубов, вероятно, выше, чем представляется. Рассматривается использование капп при прямой ларингоскопии, но предотвращение повреждения не гарантировано, эффективность прямой ларингоскопии может быть снижена и риск повреждения может быть повышен. Если давления на зубы при первой ларингоскопической методике у пациентов во время планового хирургического вмешательства не избежать, то повреждение здоровых зубов следует предотвращать использованием альтернативных методик обеспечения проходимости ДП. Повреждение зубов также может быть вызвано введением или удалением, а также закусыванием некоторых приспособлений для обеспечения проходимости ДП. После любого повреждения зубов необходимо организовать экстренную консультацию стоматолога. Следует найти все выбитые зубы или фрагменты и, если они находятся в респираторном тракте, удалить их.

Повреждение гортани было выявлено у 84% пациентов, у 69% из которых имелась клиническая симптоматика, при компьютерной томографии, выполненной спустя 6 и более месяцев после интубации трахеи для планового хирургического вмешательства. Пациенты с дисфонией или другими признаками повреждения гортани после обеспечения проходимости ДП должны быть направлены к ЛОР-хирургу. Повреждения гортани и трахеи после продолжительной интубации не рассматриваются в рамках данной главы.

Несмотря на то, что количество исков по поводу осложнений обеспечения проходимости ДП остается существенным, результаты, полученные из нескольких стационаров, показывают, что обеспечение проходимости ДП может быть достигнуто с низкой частотой серьезных осложнений.[10,46,47,63]

Последующее наблюдение после имевшихся трудностей с обеспечением проходимости дыхательных путей

Анестезиолог несет постоянную ответственность за то, что может повлиять на безопасность пациента в будущем. В рекомендациях ASA[6] анестезиологу предлагается фиксировать любые трудности с ДП и их природу, документировать информирование пациента, а также оценку осложнений и организацию их необходимого лечения. Оформление документации описано в рекомендациях ASA и должно включать описание трудностей с ДП, применявшееся лечение, а также количество и продолжительность попыток.[6] Возможные системы оповещения включают: письменный обзор или письмо пациенту, запись в истории болезни и взаимодействие с лечащим хирургом или ответственным опекуном. Поскольку предупреждающий браслет (например, www.medicalert.com) является единственно эффективным средством, если пациент доставлен в стационар без сознания, рекомендуется дополнительное использование этой системы.

Блок 50-16 Канюлярная крикотиреотомия

Оборудование

Устойчивая к излому канюля

Система высокого давления для вентиляции

Методика

Завести канюлю через перстнещитовидную мембрану

Подтвердить положение канюли в трахее аспирацией воздуха 20 *мл* шприцем

Фиксировать канюлю свободной рукой

Подсоединить систему для вентиляции к канюле

Убедиться в том, что дыхательные пути открыты (включая выведение нижней челюсти, разгибание головы и, возможно, использование ларингеальной маски)

Осторожно начать вентиляцию

Подтвердить раздувание и спадение легких, а также выдох через верхние дыхательные пути

Перейти к хирургической крикотиреотомии, если вентиляция невозможна или возникли осложнения

Пациентам, у которых ларингоскопия оказывается непредвиденно трудной, ее выносят в диагноз и проводят соответствующим образом. Следует рассмотреть фиброоптическую назоэндоскопию[3,6] и сообразную визуализацию. Domino и соавт. утверждают, что «пациенты, у которых интубация трахеи оказалась трудной, должны наблюдаться и быть информированы о необходимости наблюдения за собой на предмет развития симптомов и признаков заглоточного абсцесса и/или медиастинита»[65]. Летальный исход менее вероятен, если был вовремя поставлен диагноз и начато лечение.

Очистка и дезинфекция оборудования для работы с дыхательными путями

Оборудование, использовавшееся для инвазивных процедур, включая обеспечение проходимости ДП, должно быть стерильным для предотвращения перекрестного инфицирования. Риск распространения прионных болезней при использовании контаминированного медицинского оборудования[107] является особой проблемой, поскольку обычная очистка и стерилизация не удаляют белковые отложения с него. Кроме того, стерилизация может привести к нарушению работы оборудования. Таким эффектом на фиброоптические кабели прямых ларингоскопов обладает повторяющееся автоклавирование.

Перенос инфицированного материала может быть предотвращен применением одноразового оборудования. Однако одноразовое оборудование (прямые ларингоскопы, интродьюсеры, НГВ) часто выпускается на рынок без доказательств его эффективности. В случае прямых ларингоскопов имеется огромное разнообразие в жесткости продольных и торсионных осей. Клинки у них часто толще, и, таким образом, обзорность гортани нарушается и пространства для маневров ЭТ меньше. Освещение, обеспечиваемое одноразовыми клинками, различается по интенсивности, ширине и направленности светового

пучка. Пластиковые одноразовые клинки работают хуже, чем стандартные многоразовые металлические клинки, и могут привести к увеличению продолжительности ларингоскопии, и не рекомендуются к применению для быстрой последовательной индукции (БПИ).

Сложные варианты обеспечения проходимости дыхательных путей

Риск легочной аспирации

Аспирация инородного материала в легкие может произойти, когда нормальные ларингеальные защитные механизмы не работают. В одном из последних обзоров легочная аспирация подтверждалась в 1 из 8600 анестезиологических процедур.[108] Клинические последствия зависят от количества, природы и распределения аспирированного материала; соответствующего воздействия кислоты, микроорганизмов и частиц, содержащихся в нем; факторов, связанных с пациентом. Диапазон эффектов различается от кашля до ларингоспазма, вызванных небольшим объемом глоточного содержимого, до утопления вследствие аспирации нескольких литров желудочно-кишечного содержимого. Легочная аспирация ответственна за 4% исков в Исследовании закрытых исков ASA.[1] Большинство случаев происходит во время индукции анестезии или, реже, при экстубации и пробуждении.[108]

Когда нижний и верхний пищеводные сфинктеры работают оптимально, они предотвращают регургитацию из желудка в пищевод и из пищевода в глотку, соответственно. Их тонус снижается по мере угнетения сознания. Повышение или снижение тонуса может быть вторичным эффектом разнообразных манипуляций или препаратов, используемых анестезиологами.

Большие факторы риска регургитации и рвоты включают: беременность после первого триместра и острые заболевания ЖКТ, в особенности пищевода и желудка, острую тонкокишечную непроходимость и илеус. К другим факторам риска гастроинтестинального застоя относят травму, диабет, ожирение и использование препаратов (таких как наркотические аналгетики), ингибирующих функцию ЖКТ. Положение с опущенным головным концом или для литотомии повышают риск регургитации. Болезнь Паркинсона, бульбарный паралич, дистрофическая миотония и другие неврологические заболевания нарушают защитные рефлексы ДП и повышают риск легочной аспирации. Недавний прием пищи – фактор риска, но голодание накануне операции с полуночи до любого момента следующего дня считается чрезмерным.[109] Голодание в течение 6 *ч* после приема легкой пищи и 2 *ч* после приема прозрачной жидкости широко принимается как безопасная практика у пациентов без факторов риска[109]; однако регургитация может произойти и у пациентов без факторов риска, и анестезиолог должен быть всегда наготове.

Интубация трахеи в сознании – методика выбора, когда есть риск легочной аспирации и предвидятся трудности с обеспечением проходимости ДП. В большой выборке пациентов высокого риска была доказана необоснованность обеспокоенности повышением риска легочной аспирации при использовании местной анестезии гортани. Сознание вносит значительный вклад в защиту ДП.

БПИ используется для снижения риска легочной аспирации у пациентов из групп риска. Основой БПИ является то, что интубация трахеи достигается настолько быстро, насколько это возможно, чтобы снизить время риска для легочной аспирации и развития гипоксемии. Преоксигенация, внутривенная анестезия, быстрое развитие нейромышечного блока и надавливание на перстневидный хрящ (противоречия обсуждаются ниже) – важнейшие компоненты БПИ.

Надавливание на перстневидный хрящ используется для предотвращения легочной аспирации, начиная с момента описания этого приема Sellick. Гипотетической основой является то, что давление на переднюю часть перстневидного хряща передается на его заднюю пластинку, которая перекрывает пищевод за счет прижатия его к телам позвонков. Рентгенологические исследования и исследования на трупах показали перекрывание пищевода за счет давления на перстневидный хрящ. Однако у 91% пациентов при надавливании на перстневидный хрящ было выявлено латеральное смещение пищевода.[110] Было дано много рекомендаций относительно методики оказания давления на перстневидный хрящ. Это должно проводиться так, чтобы давление не препятствовало введению ларингоскопа. Надавливание на перстневидный хрящ должно производиться с исходной силой 10 *Н* (вес в 1 *кг*, являющийся допустимым), когда пациент находится в сознании, и ее последующим увеличением до 30 *Н* (около 3 *кг*), чтобы свести к минимуму риск обструкции ДП по мере утраты сознания.[52] Если это мешает ларингоскопии или проведению ЭТ, силу можно снизить, имея при этом в руке готовый к применению аспиратор.

Давление на перстневидный хрящ имеет недостатки. Оно снижает тонус нижнего пищеводного сфинктера, увеличивая, таким образом, риск регургитации из желудка в пищевод. Оно может мешать заведению ларингоскопа, ухудшать обзор гортани, затруднять проведение интродьюсера или ЭТ и приводить к обструкции ДП.[111] Надавливание на перстневидный хрящ ассистентом нарушает внешние манипуляции с гортанью, выполняемые анестезиологом. К последствиям давления на хрящ относят перелом перстневидного хряща. Рвота при надавливании на перстневидный хрящ может создавать давление, достаточное для разрыва пищевода, хотя небольшая степень надавливания при рвоте может быть безопасной.

Роль надавливания на перстневидный хрящ стала противоречивой.[112] Недостаток проспективных исследований подвергается критике, но этические аспекты делают такие исследования невозможными. Трудная вследствие надавливания на перстневидный хрящ ларингоскопия может привести к летальному исходу. Легочная аспирация случается, несмотря на оказываемое на перстневидный хрящ давление. Возможно, это является следствием ятрогенных трудностей при интубации трахеи.[108] Тем не менее, наличие редких осложнений не снижает значимость данной методики. Легочная аспирация случается, когда давление на перстневидный хрящ не оказывается, а сообщения о случаях массивной регургитации после прекращения надавливания являются доказательством его пользы. Однако, когда имеются проблемы с масочной вентиляцией, ларингоскопией или проведением ЭТ, порог для ослабления давления на перстневидный хрящ должен быть низким.

Применение широкопросветных желудочных зондов для опорожнения желудка перед БПИ рекомендуется даже несмотря на то, что легочная аспирация может произойти в присутствии назогастрального зонда. Механическая

аспирация через назогастральный зонд позволяет снизить объем желудочного содержимого, но не гарантирует опорожнение желудка. У пациентов с кишечной непроходимостью желудок регулярно наполняется из нижних отделов. Наличие назогастрального зонда может увеличить риски, связанные с регургитацией. Перед началом БПИ рекомендуется удалить зонд на фоне механической аспирации. Противоположной точкой зрения является то, что желудочные зонды могут ограничить нарастание давления в желудке. Установка назогастрального зонда перед индукцией анестезии редко показана, за исключением пациентов с обструкцией ЖКТ или илеусом.[113]

Для снижения кислотности и/или объема желудочного сока можно использовать лекарственные препараты (антациды, антагонисты гистаминовых H_2-рецепторов, ингибиторы протонной помпы). Пациенты, которым эти препараты уже были назначены, должны получить их и в день операции. Использование таких лекарственных средств в премедикации пациентам с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью оправдано. В акушерстве или у пациентов с высоким риском аспирации кислого желудочного содержимого рекомендуется ее нейтрализация гомогенным антацидом.

Прогнозируемая трудная интубация

Для всех пациентов основные решения по обеспечению проходимости ДП описаны в рекомендациях ASA (см. Рис. 50-2).[6] В частности, в них сравниваются методы интубации в сознании и во время анестезии, неинвазивные с инвазивными, с сохранением спонтанного дыхания и при апноэ. Хотя хирургический доступ к ДП у пациента в сознании требуется редко, в большинстве случаев при наличии предсказуемых трудностей наиболее безопасной стратегией является интубация трахеи под местной анестезией в сознании.[67] Наиболее пригодным инструментом для этой методики является ГФЛ. Порог принятия решения по использованию фиброоптической интубации в сознании должен быть в частности снижен для экстренного хирургического вмешательства (операция не может быть отменена) или если обследование показало, что другие варианты обеспечения проходимости ДП будут затруднительны или невозможны.

Невозможность кооперации с пациентом исключает использование методик интубации в сознании. У таких пациентов или у любых других перед плановым оперативным вмешательством, если ожидаются малейшие трудности, опытные анестезиологи могут использовать общую анестезию, но так, что миорелаксанты не должны вводиться, пока ДП не будут защищены. Значимую роль у таких пациентов могут играть РНЛ.

У пациентов с предсказуемо ТДП могут быть рассмотрены альтернативные методы интубации трахеи. Ингаляционная индукция и поддержание масочной анестезии для малых коротких хирургических вмешательств у пациентов натощак – хорошая методика при хороших навыках. Известны опасности применения НГВ у таких пациентов. Использование регионарной анестезии у пациентов с прогнозируемо ТДП не устраняет проблемы обеспечения дыхания и несет потенциальный риск, поскольку проблемы с регионарными методиками (включая увеличение продолжительности или расширение оперативного вмешательства) могут привести к необходимости выполнения трудной интубации интраоперационно, в неоптимальных условиях (см. Блок 50-4).

Непрогнозируемая трудная интубация

Невозможно предотвратить непредсказуемые трудности с прямой ларингоскопией, и необходимо иметь стратегию по ее выполнению, основанную на достаточно разнообразном наборе навыков. Каждый анестезиолог должен уметь применять по меньшей мере одну альтернативную методику интубации трахеи под контролем зрения.[47,114] Стратегии, включающие алгоритмы по выполнению непрогнозируемой трудной интубации трахеи, были разработаны многими организациями, включая ASA и Общество ТДП (DAS – Difficult Airway Society), Великобританскую организацию. Стандартным руководством считается алгоритм ASA (см. Рис. 50-2). Большим преимуществом алго-

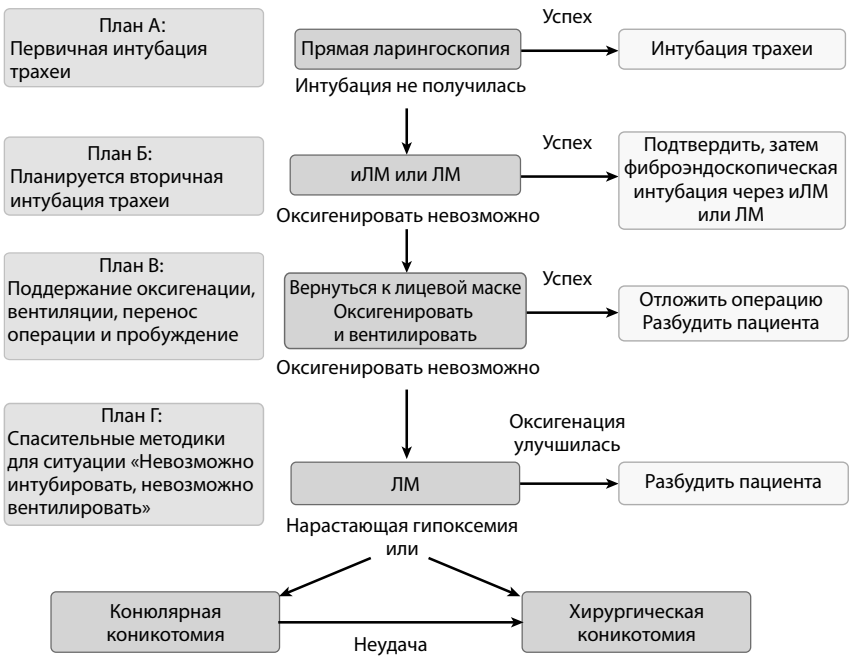


Рис. 50-19 Базовый алгоритм Общества трудных дыхательных путей (DAS – Difficult Airway Society), рекомендованный для выполнения непрогнозируемо трудной интубации трахеи. *(Из Henderson JJ, Popat MT, Latto IP, et al: Difficult Airway Society guidelines for management of the unanticipated difficult intubation. Anaesthesia 59:675-694, 2004.)*

ритма DAS[52] (Рис. 50-19) является его простота и упор на последовательное использование серии определенных планов. План С, пробуждение пациента и перенос планового хирургического вмешательства, является важной мерой по поддержанию оксигенации и предотвращению травм. Выбор методики в рамках плана менее важен, чем заложенные в основу принципы и сама стратегия. Организациям и специалистам для выбора подходящей методики в рамках стратегии следует опираться на факты. Однако рекомендации не достигнут поставленной цели без хорошей подготовки. Некоторые отделения разработали собственные рекомендации, сопровождающиеся обучающей программой, и сообщают об отличных результатах.[46,63]

Наиболее трудной ситуацией является необходимость обеспечения проходимости непрогнозируемо ТДП у пациента, нуждающегося в экстренном оперативном вмешательстве. Риск отсрочки операции должен быть соотнесен с риском обеспечения не вполне оптимальных ДП. Если важно продолжить хирургическое вмешательство, традиционной методикой является продолжение вентиляции через лицевую маску и ротовой воздуховод при постоянном давлении на перстневидный хрящ. Сегодня распространенным методом является продолжение анестезии с ЛМк, хотя она не всегда эффективна. Введение НГВ затруднено из-за надавливания на перстневидный хрящ,[115,116] которое необходимо снизить во время введения, а затем усилить, насколько это возможно, позволяя НГВ приемлемо работать. PLMA формирует лучшую герметичную прокладку, чем ЛМк, и обеспечивает лучшую защиту от аспирации. Вероятно, ее предпочтут использовать те специалисты, которые имеют хорошие навыки работы с этим устройством. Желателен ранний переход к интубации трахеи с использованием устройств наподобие AIC.

Ситуация «невозможно вентилировать, невозможно интубировать»

Эту ситуацию можно определить как невозможность обеспечения оксигенации при использовании неинвазивных методик при невозможности интубации трахеи. Этот сценарий может развиться быстро, но часто случается после повторных неудачных попыток интубации.[64]

Перед тем, как начать применение инвазивных чрескожных методик, следует приложить максимум усилий к тому, чтобы обеспечить вентиляцию и оксигенацию неинвазивными способами, такими как оптимальная масочная вентиляция и применение НГВ. Вентиляция через лицевую маску может потребовать (Рис. 50-19) участия двух человек и применение ротового или носового воздуховода. Может потребоваться снизить давление на перстневидный хрящ для обеспечения удовлетворительной вентиляции. Если удовлетворительной оксигенации невозможно достичь лицевой маской, следует заменить ее на НГВ. Частота неудачных установок ЛМ в ситуации «невозможно интубировать, невозможно вентилировать» значительна.[43]

Риски, связанные с инвазивными реанимационными методиками, должны постоянно сопоставляться с рисками гипоксического повреждения мозга и смерти. Быстрое развитие выраженной гипоксемии, особенно при присоединившейся брадикардии, является показанием к незамедлительной установке чрескожного воздуховода, позволяющего обеспечить надежную доставку большого минутного объема при FiO_2 = 1,0. Многие методики крикотиреотомии подвергаются критике, поскольку они не способны обеспечить эффективную вентиляцию.[117,118]

Если неинвазивные методики не способны восстановить оксигенацию, крикотиреотомия является методом выбора при обеспечении чрескожного доступа к ДП,[2] поскольку трахеотомия занимает слишком много времени. Невозможно определить SpO_2, при котором следует выполнять крикотиреотомию, – она зависит от степени и скорости прогрессирования гипоксемии.[52] Как канюлярная, так и хирургическая крикотиреотомии имеют свои преимущества и недостатки. Крикотиреотомия с использованием канюли несет в себе меньший риск выраженного кровотечения. Рассматривать возможность ее применения следует только, если имеется в незамедлительном доступе специально предназначенное для этого оборудование и персонал полностью обучен его использованию. Однако эта методика может оказаться неуспешной или привести к баротравме.[2] Если ее невозможно выполнить быстро, она оказывается неэффективной[2] или вызывает осложнения,[2] следует незамедлительно выполнить хирургическую крикотиреотомию.[2] Хирургическая крикотиреотомия с использованием трубки с манжетой более инвазивна, но может быть выполнена очень быстро и позволяет достичь эффективной вентиляции через источники низкого давления.

Экстренный инвазивный доступ к ДП – временная мера по восстановлению оксигенации, за которой следует обеспечение постоянной проходимости ДП. Это может быть стандартная трахеостомия, но у некоторых пациентов возможна и интубация трахеи.

Заключение

Обеспечение проходимости ДП лежит в основе работы с пациентами в анестезии и без сознания. Хотя в большинстве случаев это простое мероприятие, оно может быть и весьма затруднительным. Стало доступным множество новых устройств и методик, сильные и слабые стороны которых стали очевидными. В публикациях делается упор на необходимость освоения навыков и расширения круга методик интубации трахеи.[67,114] Разнообразие доступного оборудования, освоение и поддержание навыков, а также организационные факторы, такие как правильное распределение персонала, являются важными мерами безопасности.

Имеется обеспокоенность навыками обеспечения проходимости ДП у обучающихся, но и опытные анестезиологи медленно осваивают и слабо поддерживают свои навыки при использовании новых методик с доказанной эффективностью.[119] Popat пришел к выводу, что «большинство анестезиологов продолжают применять стратегии высокого риска вследствие ограниченного набора навыков. Умение сочетать ларингоскоп Macintosh, ЛМ и интродьюсер не является достаточным основным навыком по безопасному обеспечению проходимости ДП у всех пациентов».[67] Crosby заключил, что «есть популяция пациентов, в случае с которыми полагаться исключительно на прямую ларингоскопию – это стратегия высокого риска, приводящая к осложнениям и иногда к летальным исходам… Мы должны делать акцент на развитии

навыков у практикующих специалистов и повышать уровень комфорта при ограниченном количестве альтернатив.«[114] Тем не менее, надежда есть. Отделения, которые предоставляют достаточно времени и ресурсов для развития навыков работы с ДП, сообщают об отличных результатах.[46,47,63] Мы должны стремиться к заимствованию культуры безопасности авиационной индустрии, где для обучения персонала способам работы в редких экстренных ситуациях используются регулярные тренировки. «Нет оправдания плохим алгоритмам действия, когда человеческая жизнь подвержена риску».[120]

Предостережения

За последние десятилетия было разработано множество воздуховодов. Было приложено максимальное количество усилий, чтобы описать наиболее важные устройства, но, вероятно, некоторые непреднамеренно не были перечислены. Отсутствие описания любого такого устройства не означает того, что они не могут быть полезными в клинической практике. Регулярно выпускаются новые устройства, и читатель должен самостоятельно следить за рынком.

Конфликт интересов

Автор получает доход с продаж ларингоскопа Henderson.

Благодарности

Я очень признателен многим коллегам, которые дали полезную критику. Над созданием новых рисунков высокопрофессионально работала Michelle McNicol.

Литература

1. Lee LA, Domino KB: The Closed Claims Project. Has it influenced anesthetic practice and outcome? Anesthesiol Clin North Am 20:485-501, 2002.
2. Fundingsland BW, Benumof JL: Difficulty using a laryngeal mask airway in a patient with lingual tonsilar hyperplasia. Anesthesiology 84:1265-1266, 1996.
3. Ovassapian A, Glassenberg R, Randel GI, et al: The unexpected difficult airway and lingual tonsil hyperplasia: A case series and a review of the literature. Anesthesiology 97:124-132, 2002.
4. Hiong YT, Fung CF, Sudhaman DA: Arytenoid subluxation: Implications for the anaesthetist. Anaesth Intensive Care 24:609-610, 1996.
5. Wason R, Gupta P, Gogia AR: Bilateral adductor vocal cord paresis following endotracheal intubation for general anesthesia. Anaesth Intensive Care 32:417-418, 2004.
6. American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway: Practice guidelines for management of the difficult airway. An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. Anesthesiology 98:1269-1277, 2003.
7. El–Ganzouri AR, McCarthy RJ, Tuman KJ, et al: Preoperative airway assessment: Predictive value of a multivariate risk index. Anesth Analg 82:1197-1204, 1996.
8. Karkouti K, Rose DK, Wigglesworth D, Cohen MM: Predicting difficult intubation: A multivariable analysis. Can J Anaesth 47:730-739, 2000.
9. Rosenstock C, Gillesberg I, Gatke MR, et al: Interobserver agreement of tests used for prediction of difficult laryngoscopy/tracheal intubation. Acta Anaesthesiol Scand 49:1057-1062, 2005.
10. Rose DK, Cohen MM: The airway: Problems and predictions in 18,500 patients. Can J Anaesth 41:372-383, 1994.
11. Lee A, Fan LT, Gin T, et al: A systematic review (meta-analysis) of the accuracy of the Mallampati tests to predict the difficult airway. Anesth Analg 102:1867-1878, 2006.
12. Owen H, Waddell–Smith I: Dental trauma associated with anaesthesia. Anaesth Intensive Care 28:133-145, 2000.
13. Randell T: Prediction of difficult intubation. Acta Anaesthesiol Scand 40:1016-1023, 1996.
14. Ezri T, Weisenberg M, Khazin V, et al: Difficult laryngoscopy: Incidence and predictors in patients undergoing coronary artery bypass surgery versus general surgery patients. J Cardiothorac Vasc Anesth 17:321-324, 2003.
15. Kheterpal S, Han R, Tremper KK, et al: Incidence and predictors of difficult and impossible mask ventilation. Anesthesiology 105:885-891, 2006.
16. Arai YC, Fukunaga K, Hirota S, Fujimoto S: The effects of chin lift and jaw thrust while in the lateral position on stridor score in anesthetized children with adenotonsillar hypertrophy. Anesth Analg 99:1638-1641, 2004.
17. Hillman DR, Platt PR, Eastwood PR: The upper airway during anaesthesia. Br J Anaesth 91:31-39, 2003.
18. McConkey PP: Postobstructive pulmonary oedema—a case series and review. Anaesth Intensive Care 28:72-76, 2000.
19. Dixon BJ, Dixon JB, Carden JR, et al: Preoxygenation is more effective in the 25 degrees head-up position than in the supine position in severely obese patients: A randomized controlled study. Anesthesiology 102:1110-1115, 2005.
20. Gander S, Frascarolo P, Suter M, et al: Positive end-expiratory pressure during induction of general anesthesia increases duration of nonhypoxic apnea in morbidly obese patients. Anesth Analg 100:580-584, 2005.
21. Julliac B, Guehl D, Chopin F, et al: Risk factors for the occurrence of electroencephalogram abnormalities during induction of anesthesia with sevoflurane in nonepileptic patients. Anesthesiology 106:243-251, 2007.
22. Bourgain JL, Billard V, Cros AM: Pressure support ventilation during fibreoptic intubation under propofol anaesthesia. Br J Anaesth 98:136-140, 2007.
23. Mencke T, Echternach M, Kleinschmidt S, et al: Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation: A randomized controlled trial. Anesthesiology 98:1049-1056, 2003.
24. Donati F: Tracheal intubation: Unconsciousness, analgesia and muscle relaxation. Can J Anaesth 50:99-103, 2003.
25. Bennett JA, Abrams JT, Van Riper DF, Horrow JC: Difficult or impossible ventilation after sufentanil-induced anesthesia is caused primarily by vocal cord closure. Anesthesiology 87:1070-1074, 1997.
26. Adnet F, Baillard C, Borron SW, et al: Randomized study comparing the «sniffing position» with simple head extension for laryngoscopic view in elective surgery patients. Anesthesiology 95:836-841, 2001.
27. Crosby ET: Complete airway obstruction Can J Anaesth 46:99-104, 1999.
28. Pandey CK, Raza M, Ranjan R, et al: Intravenous lidocaine suppresses fentanyl-induced coughing: A double-blind, prospective, randomized placebo-controlled study. Anesth Analg 99:1696-1698, 2004.
29. Kundra P, Kutralam S, Ravishankar M: Local anaesthesia for awake fibreoptic nasotracheal intubation. Acta Anaesthesiol Scand 44:511-516, 2000.
30. Larson CP Jr: Laryngospasm—the best treatment. Anesthesiology 89:1293-1294, 1998.
31. Bein B, Carstensen S, Gleim M, et al: A comparison of the ProSeal laryngeal mask airway, the laryngeal tube S and the oesophageal-tracheal Combitube during routine surgical procedures. Eur J Anaesthesiol 22:341-346, 2005.
32. Asai T, Brimacombe J: Cuff volume and size selection with the laryngeal mask. Anaesthesia 55:1179-1184, 2000.
33. McHardy FE, Chung F: Postoperative sore throat: Cause, prevention and treatment. Anaesthesia 54:444-453, 1999.
34. Siddik–Sayyid SM, Aouad MT, Taha SK, et al: A comparison of sevoflurane-propofol versus sevoflurane or propofol for laryngeal mask airway insertion in adults. Anesth Analg 100:1204-1209, 2005.
35. Hui JK, Critchley LA, Karmakar MK, Lam PK: Co-administration of alfentanil-propofol improves laryngeal mask airway insertion compared to fentanyl-propofol. Can J Anaesth 49:508-512, 2002.
36. Joshi S, Sciacca RR, Solanki DR, et al: A prospective evaluation of clinical tests for placement of laryngeal mask airways. Anesthesiology 89:1141-1146, 1998.
37. Brimacombe JR: Anatomy. *In* BrimacombeJR (ed): Laryngeal Mask Anesthesia, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2005, pp 73-104.
38. Reissmann H, Pothmann W, Fullekrug B, et al: Resistance of laryngeal mask airway and tracheal tube in mechanically ventilated patients. Br J Anaesth 85:410-416, 2000.
39. Hern JD, Jayaraj SM, Sidhu VS, et al: The laryngeal mask airway in tonsillectomy: The surgeon's perspective. Clin Otolaryngol Allied Sci 24:122-125, 1999.

40. Keller C, Brimacombe J, Bittersohl J, et al: Aspiration and the laryngeal mask airway: Three cases and a review of the literature. Br J Anaesth 93:579-582, 2004.
41. Cooper RM: The LMA, laparoscopic surgery and the obese patient—can vs should. Can J Anaesth 50:5-10, 2003.
42. Tanaka A, Isono S, Ishikawa T, Nishino T: Laryngeal reflex before and after placement of airway interventions: Endotracheal tube and laryngeal mask airway. Anesthesiology 102:20-25, 2005.
43. Peterson GN, Domino KB, Caplan RA, et al: Management of the difficult airway: A closed claims analysis. Anesthesiology 103:33-39, 2005.
43a. Asai T. The view of the glottis at laryngoscopy after unexpectedly difficult placement of the laryngeal mask. Anaesthesia 51:1063-1065, 1996.
44. Lee MC, Absalom AR, Menon DK, Smith HL: Awake insertion of the laryngeal mask airway using topical lidocaine and intravenous remifentanil. Anaesthesia 61:32-35, 2006.
45. Henderson JJ: Questions about the Macintosh laryngoscope and technique of laryngoscopy. Eur J Anaesthesiol 17:2-5, 2000.
46. Heidegger T, Gerig HJ, Ulrich B, Kreienbuhl G: Validation of a simple algorithm for tracheal intubation: Daily practice is the key to success in emergencies—an analysis of 13,248 intubations. Anesth Analg 92:517-522, 2001.
47. Connelly NR, Ghandour K, Robbins L, et al: Management of unexpected difficult airway at a teaching institution over a 7-year period. J Clin Anesth 18:198-204, 2006.
48. Cook TM, Gibbison B: Analysis of 1000 consecutive uses of the ProSeal laryngeal mask airway by one anaesthetist at a district general hospital. Br J Anaesth 99:436-439, 2007.
49. Maltby JR, Beriault MT, Watson NC, et al: The LMA–ProSeal is an effective alternative to tracheal intubation for laparoscopic cholecystectomy. Can J Anaesth 49:857-862, 2002.
50. Asai T, Shingu K: Difficulty in advancing a tracheal tube over a fibreoptic bronchoscope: Incidence, causes and solutions. Br J Anaesth 92:870-881, 2004.
51. Felten ML, Schmautz E, Aporte–Cerceau S, et al: Endotracheal tube cuff pressure is unpredictable in children. Anesth Analg 97:1612-1616, 2003.
52. Henderson JJ, Popat MT, Latto IP, et al: Difficult Airway Society guidelines for management of the unanticipated difficult intubation. Anaesthesia 59:675-694, 2004.
53. Benumof JL: Difficult laryngoscopy: Obtaining the best view. Can J Anaesth 41:361-365, 1994.
54. Chung YT, Sun MS, Wu HS: Blind nasotracheal intubation is facilitated by neutral head position and endotracheal tube cuff inflation in spontaneously breathing patients. Can J Anaesth 50:511-513, 2003.
55. Hastings RH, Hon ED, Nghiem C, Wahrenbrock EA: Force and torque vary between laryngoscopists and laryngoscope blades. Anesth Analg 82:462-468, 1996.
56. Adnet F, Racine SX, Borron SW, et al: A survey of tracheal intubation difficulty in the operating room: A prospective observational study. Acta Anaesthesiol Scand 45:327-332, 2001.
57. Crosby ET: Airway management in adults after cervical spine trauma. Anesthesiology 104:1293-1318, 2006.
58. Warner ME, Benenfeld SM, Warner MA, et al: Perianesthetic dental injuries: Frequency, outcomes, and risk factors. Anesthesiology 90:1302-1305, 1999.
59. Cook TM: A new practical classification of laryngeal view. Anaesthesia 55:274-279, 2000.
60. Adnet F, Borron SW, Racine SX, et al: The intubation difficulty scale (IDS): Proposal and evaluation of a new score characterizing the complexity of endotracheal intubation. Anesthesiology 87:1290-1297, 1997.
61. Rose DK, Cohen MM: The incidence of airway problems depends on the definition used. Can J Anaesth 43:30-34, 1996.
62. Horton WA, Fahy L, Charters P: Factor analysis in difficult tracheal intubation: Laryngoscopy-induced airway obstruction. Br J Anaesth 65:801-805, 1990.
63. Combes X, Le Roux B, Suen P, et al: Unanticipated difficult airway in anesthetized patients: Prospective validation of a management algorithm. Anesthesiology 100:1146-1150, 2004.
64. Caplan RA, Posner KL, Ward RJ, Cheney FW: Adverse respiratory events in anesthesia: A closed claims analysis. Anesthesiology 72:828-833, 1990.
65. Domino KB, Posner KL, Caplan RA, Cheney FW: Airway injury during anesthesia: A closed claims analysis. Anesthesiology 91:1703-1711, 1999.
66. Stackhouse RA: Fiberoptic airway management. Anesthesiol Clin North Am 20:933-951, 2002.
67. Popat M: State of the art: The airway. Anaesthesia 58:1166-1171, 2003.
68. Ovassapian A, Tuncbilek M, Weitzel EK, Joshi CW: Airway management in adult patients with deep neck infections: A case series and review of the literature. Anesth Analg 100:585-589, 2005.
69. Atlas GM: A comparison of fiberoptic-compatible oral airways. J Clin Anesth 16:66-73, 2004.
70. Huitink JM, Balm AJ, Keijzer C, Buitelaar DR: Awake fibrecapnic intubation in head and neck cancer patients with difficult airways: New findings and refinements to the technique. Anaesthesia 62:214-219, 2007.
71. Caponas G: Intubating laryngeal mask airway. Anaesth Intensive Care 30:551-569, 2002.
72. Cook TM, Seller C, Gupta K, et al: Non-conventional uses of the aintree intubating catheter in management of the difficult airway. Anaesthesia 62:169-174, 2007.
73. Shulman GB, Nordin NG, Connelly NR: Teaching with a video system improves the training period but not subsequent success of tracheal intubation with the Bullard laryngoscope. Anesthesiology 98:615-620, 2003.
74. Sun DA, Warriner CB, Parsons DG, et al: The GlideScope video laryngoscope: Randomized clinical trial in 200 patients. Br J Anaesth 94:381-384, 2005.
75. Pacey JA: Penetrating injury of the soft palate during GlideScope intubation. Anesth Analg 104:1611, 2007.
76. Wahlen BM, Gercek E: Three-dimensional cervical spine movement during intubation using the Macintosh and Bullard laryngoscopes, the Bonfils fibrescope and the intubating laryngeal mask airway. Eur J Anaesthesiol 21:907-913, 2004.
77. Halligan M, Charters P: A clinical evaluation of the Bonfils Intubation Fibrescope. Anaesthesia 58:1087-1091, 2003.
78. Bein B, Yan M, Tonner PH, et al: Tracheal intubation using the Bonfils intubation fibrescope after failed direct laryngoscopy. Anaesthesia 59:1207-1209, 2004.
79. Danha RF, Thompson JL, Popat MT, Pandit JJ: Comparison of fibreoptic-guided orotracheal intubation through classic and single-use laryngeal mask airways. Anaesthesia 60:184-188, 2005.
80. Aoyama K, Yasunaga E, Takenaka I, et al: Positive pressure ventilation during fibreoptic intubation: Comparison of the laryngeal mask airway, intubating laryngeal mask and endoscopy mask techniques. Br J Anaesth 88:246-254, 2002.
81. McNeillis NJ, Timberlake C, Avidan MS, et al: Fibreoptic views through the laryngeal mask and the intubating laryngeal mask. Eur J Anaesthesiol 18:471-475, 2001.
82. Liu EHC, Goy RWL, Chen FG: The LMA CTrach, a new laryngeal mask airway for endotracheal intubation under vision: Evaluation in 100 patients. Br J Anaesth 96:396-400, 2006.
83. Timmermann A, Russo S, Graf BM: Evaluation of the CTrach—an intubating LMA with integrated fibreoptic system. Br J Anaesth 96:516-521, 2006.
84. Weksler N, Klein M, Weksler D, et al: Retrograde tracheal intubation: Beyond fibreoptic endotracheal intubation. Acta Anaesthesiol Scand 48:412-416, 2004.
85. Gill M, Madden MJ, Green SM: Retrograde endotracheal intubation: An investigation of indications, complications, and patient outcomes. Am J Emerg Med 23:123-126, 2005.
86. Davis L, Cook–Sather SD, Schreiner MS: Lighted stylet tracheal intubation: A review. Anesth Analg 90:745-756, 2000.
87. Agro F, Hung OR, Cataldo R, et al: Lightwand intubation using the Trachlight: A brief review of current knowledge. Can J Anaesth 48:592-599, 2001.
88. Masso E, Sabate S, Hinojosa M, et al: Lightwand tracheal intubation with and without muscle relaxation. Anesthesiology 104:249-254, 2006.
89. Choyce A, Avidan MS, Harvey A, et al: The cardiovascular response to insertion of the intubating laryngeal mask airway. Anaesthesia 57:330-333, 2002.
90. Takita K, Morimoto Y, Kemmotsu O: Tracheal lidocaine attenuates the cardiovascular response to endotracheal intubation. Can J Anaesth 48:732-736, 2001.
91. Scalfaro P, Sly PD, Sims C, Habre W: Salbutamol prevents the increase of respiratory resistance caused by tracheal intubation during sevoflurane anesthesia in asthmatic children. Anesth Analg 93:898-902, 2001.
92. Groeben H, Schlicht M, Stieglitz S, et al: Both local anesthetics and salbutamol pretreatment affect reflex bronchoconstriction in volunteers with asthma undergoing awake fiberoptic intubation. Anesthesiology 97:1445-1450, 2002.
93. Salem MR: Verification of endotracheal tube position. Anesthesiol Clin North Am 19:813-839, 2001.
94. Sum Ping ST, Pittman JA, Hohm SA, Sherwood MW: Tracheoscopy with the Rapiscope to verify endotracheal tube placement. J Clin Anesth 15:334-338, 2003.
95. Ezri T, Khazin V, Szmuk P, et al: Use of the Rapiscope vs chest auscultation for detection of accidental bronchial intubation in non-obese patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. J Clin Anesth 18:118-123, 2006.
96. Tsui BC, Wagner A, Cave D, et al: The incidence of laryngospasm with a «no touch» extubation technique after tonsillectomy and adenoidectomy. Anesth Analg 98:327-329, 2004.
97. Ho AM, Dion PW, Karmakar MK, et al: Use of heliox in critical upper airway obstruction. Physical and physiologic considerations in choosing the optimal helium:oxygen mix. Resuscitation 52:297-300, 2002.
98. Mort TC: Unplanned tracheal extubation outside the operating room: A quality improvement audit of hemodynamic and tracheal airway complications associated with emergency tracheal reintubation. Anesth Analg 86:1171-1176, 1998.
99. Jaber S, Chanques G, Matecki S, et al: Post-extubation stridor in intensive care unit patients. Risk factors evaluation and importance of the cuff-leak test. Intensive Care Med 29:69-74, 2003.
100. Benumof JL: Airway exchange catheters: Simple concept, potentially great danger. Anesthesiology 91:342-344, 1999.
101. Fetterman D, Dubovoy A, Reay M: Unforeseen esophageal misplacement of airway exchange catheter leading to gastric perforation. Anesthesiology 104:1111-1112, 2006.
102. Gillespie MB, Eisele DW: Outcomes of emergency surgical airway procedures in a hospital-wide setting. Laryngoscope 109:1766-1769, 1999.
103. Sulaiman L, Tighe SQ, Nelson RA: Surgical vs wire-guided cricothyroidotomy: A randomised crossover study of cuffed and uncuffed tracheal tube insertion. Anaesthesia 61:565-570, 2006.

104. Gerich TG, Schmidt U, Hubrich V, et al: Prehospital airway management in the acutely injured patient: The role of surgical cricothyrotomy revisited. J Trauma 45:312-314, 1998.
105. Holmes JF, Panacek EA, Sakles JC, Brofeldt BT: Comparison of 2 cricothyrotomy techniques: Standard method versus rapid 4-step technique. Ann Emerg Med 32:442-446, 1998.
106. Gerig HJ, Schnider T, Heidegger T: Prophylactic percutaneous transtracheal catheterisation in the management of patients with anticipated difficult airways: A case series. Anaesthesia 60:801-805, 2005.
107. Blunt MC, Burchett KR: Variant Creutzfeldt–Jakob disease and disposable anaesthetic equipment—balancing the risks. Br J Anaesth 90:1-3, 2003.
108. Neelakanta G, Chikyarappa A: A review of patients with pulmonary aspiration of gastric contents during anesthesia reported to the Departmental Quality Assurance Committee. J Clin Anesth 18:102-107, 2006.
109. Maltby JR: Fasting from midnight—the history behind the dogma. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 20:363-378, 2006.
110. Smith KJ, Dobranowski J, Yip G, et al: Cricoid pressure displaces the esophagus: An observational study using magnetic resonance imaging. Anesthesiology 99:60-64, 2003.
111. Hocking G, Roberts FL, Thew ME: Airway obstruction with cricoid pressure and lateral tilt. Anaesthesia 56:825-828, 2001.
112. Maltby JR, Beriault MT: Science, pseudoscience and Sellick. Can J Anaesth 49:443-447, 2002.
113. Mellin–Olsen J, Fasting S, Gisvold SE: Routine preoperative gastric emptying is seldom indicated. A study of 85,594 anaesthetics with special focus on aspiration pneumonia. Acta Anaesthesiol Scand 40:1184-1188, 1996.
114. Crosby E: The unanticipated difficult airway—evolving strategies for successful salvage. Can J Anaesth 52:562-567, 2005.
115. Li CW, Xue FS, Xu YC, et al: Cricoid pressure impedes insertion of, and ventilation through, the ProSeal laryngeal mask airway in anesthetized, paralyzed patients. Anesth Analg 104:1195-1198, 2007.
116. Asai T, Barclay K, McBeth C, Vaughan RS: Cricoid pressure applied after placement of the laryngeal mask prevents gastric insufflation but inhibits ventilation. Br J Anaesth 76:772-776, 1996.
117. Biro P, Moe KS: Emergency transtracheal jet ventilation in high grade airway obstruction. J Clin Anesth 9:604-607, 1997.
118. Tighe SQ, Staber M, Hardman JG, Henderson JJ: Emergency airway access equipment. Anaesthesia 59:505-506, 2004.
119. Jenkins K, Wong DT, Correa R: Management choices for the difficult airway by anesthesiologists in Canada. Can J Anaesth 49:850-856, 2002.
120. Allnutt MF: Human factors in accidents. Br J Anaesth 59:856-864, 1987.

David L. Brown
Перевод А.М. Овечкина
Редактор перевода В.А. Корячкин

51 Спинальная, эпидуральная и каудальная анестезия*

Ключевые моменты

1. Низкая нейроаксиальная анестезия (от сенсорного уровня Th10 и ниже) характеризуется физиологическими эффектами, отличающимися от тех, которые вызывает высокая (Th5) нейроаксиальная анестезия.
2. Степень риска нейроаксиальной анестезии увеличивается при периоперационном назначении низкомолекулярных гепаринов, а также ингибиторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов.
3. Во многих случаях недостаточная эффективность спинальной и эпидуральной анестезии обусловлена неадекватной седацией и анксиолизисом в большей степени, чем техническими проблемами.
4. Бупивакаин, левобупивакаин и ропивакаин обеспечивают высокое качество нейроаксиальной анестезии.
5. Установлено, что объем цереброспинальной жидкости на 80% определяет вариабельность верхнего уровня сенсорного блока, а также скорость регрессии сенсорного и моторного блока. За исключением массы тела, объем цереброспинальной жидкости не коррелирует с другими антропометрическими параметрами.
6. Эпидуральное пространство более сегментировано и менее однородно, чем представлялось раннее. Желтая связка не является однородной структурой на протяжении от черепа до крестца, в т.ч. и в пределах межпозвонкового пространства.
7. Нейроаксиальная анестезия вызывает дилятацию венозных и артериальных сосудов, но в связи с тем, что большее количество крови находится в венозной системе (около 75% общего объема), преобладает эффект венодилятации.
8. Долгое время считалось, что внутривенное введение кристаллоидов до выполнения блокады может уменьшить выраженность гипотензии, однако в настоящее время это положение подвергается сомнению.
9. Жалобы на тошноту и рвоту на фоне развития нейроаксиального блока могут предъявлять до 20% пациентов. Атропин, как правило, является эффективным средством купирования тошноты, связанной с высокой (Th5) нейроаксиальной анестезией.
10. Росту популярности спинальной анестезии способствует возможность использования тонких игл с конусовидым кончиком, позволяющих снизить частоту постпункционной головной боли, при условии, что пункция выполняется с первой попытки.
11. Транзиторный неврологический синдром чаще развивается после спинальной анестезии, выполненной в амбулаторных условиях, особенно у пациентов, находящихся в положении для литотомии или артроскопии колена.
12. Более низкая частота постпункционной головной боли при использовании игл с конусовидным кончиком скорее является результатом выделения значительного количества медиаторов воспаления с образованием воспалительного валика вокруг пункционного отверстия, чем (как было принято считать) следствием меньшего повреждения мозговых оболочек при пункции.
13. Эпидуральное пломбирование аутокровью купирует постпункционную головную боль более чем в 90% случаев.
14. Одним из методов, позволяющих убедиться в правильном расположении каудальной иглы, является быстрое введение 5 *мл* раствора с одновременной пальпацией кожи над крестцом. Если по средней линии при пальпации не определяется выпуклость, то игла, вероятно, расположена правильно. Если по средней линии во время инъекции пальпируется выпуклость, игла расположена неверно.
15. Вызванная местными анестетиками системная токсичность развивается, главным образом, при непреднамеренном введении препарата в вены эпидурального пространства.

Спинальный, эпидуральный и каудальный нейроаксиальные блоки вызывают симпатическую блокаду, сенсорную аналгезию или анестезию, а также моторную блокаду, в зависимости от дозы, концентрации или объема местного анестетика. Несмотря на сходство эффектов, эти

* См. Практические рекомендации Американского Общества Анестезиологов (ASA) по лечению острой боли в периоперационный период, Практические рекомендации по лечению хронической боли и Практические рекомендации по акушерской анестезии

блоки обладают значительными физиологическими и фармакологическими различиями. Спинальная анестезия требует малой дозы (объема) препарата, что устраняет вероятность системного фармакологического эффекта, вызывает глубокую (легко воспроизводимую) сенсорную аналгезию. Эпидуральная анестезия, напротив, обеспечивается использованием значительных доз местных анестетиков, что подразумевает достижение в плазме их фармакологически значимых концентраций с риском возникновения побочных эффектов, не характерных для спинальной анестезии. Внедрение комбинированной спинально-эпидуральной анестезии позволило несколько затушевать эти различия, позволив гибко использовать ее в клинической практике.

«Нечеткость» различий между спинальной и эпидуральной анестезией имеет исторический аспект. Раннее сообщение Корнинга (Corning)[1] о введении кокаина между остистыми отростками (см. Гл. 1) не позволяет сделать вывод о том, была ли им достигнута спинальная или же эпидуральная анестезия. А. Бир в 1898 г. четко понимал, что им выполнена спинальная анестезия, тем более, что, испытав действие спинальной анестезии на себе, он имел и личный опыт постпункционной головной боли. В те далекие годы развивалась спинальная, а не эпидуральная анестезия по трем следующим причинам. Во-первых, до 1904 г. (когда был синтезирован прокаин) единственным доступным в клинике местным анестетиком являлся кокаин, который был приемлем для спинальной, но не для эпидуральной анестезии, вследствие его системных побочных эффектов, проявляющихся при увеличении дозы. Во-вторых, доступное оборудование позволяло легко получить истечение цереброспинальной жидкости из иглы, что было достаточным для выполнения спинальной анестезии и не требовало сложных стеклянных шприцов и игл, необходимых для эпидуральной анестезии. В-третьих, мышечные релаксанты еще не были внедрены в клинику, а спинальная анестезия обеспечивала прекрасную релаксацию мышц, что облегчало выполнение хирургических манипуляций.

Эти преимущества спинальной анестезии породили энтузиазм в среде практикующих врачей. Morton[2] пропагандировал применение высокой спинальной анестезии при операциях на голове и шее, в то же время Koster[3] использовал тотальный спинальный блок при операциях на органах грудной клетки и внутричерепных вмешательствах. Использование спинальной анестезии не ограничивалось хирургией, она предлагалась и в качестве терапевтического средства, в частности, для купирования отека легких, за счет вызываемого ею венодилятационного эффекта. Однако существовал ряд препятствий для более широкого внедрения в практику как спинального, так и эпидурального блоков.

Несмотря на многие преимущества и безопасность спинальной анестезии, в 1950 г. Kennedy и соавт.[4] описали случай «тяжелого паралича спинного мозга», возникшего в результате выполнения спинальной анестезии. За этим сообщением в 1954 г. последовало еще одно, связанное с широко известным в Англии судебным процессом по делу Woolley и Roe[5]. В этом случае два пациента, Woolley и Roe, получили неврологические повреждения после спинальной анестезии, выполненной в одной и той же клинике, в один день, выполненной одним и тем же анестезиологом в 1947 г. Точная причина их неврологической дисфункции так и осталась неясной: был ли загрязнен раствор в ампулах или по ошибке в субарахноидальное пространство было введено токсическое вещество?[6]

Анестезиологи продолжают балансировать между риском и пользой спинальной анестезии, особенно те, кто в своей работе применяет продленную спинальную анестезию или использует 5% раствор лидокаина. Федеральное агентство США по контролю за качеством медикаментов и продуктов питания (FDA) в 1992 г. отозвало разрешение на использование некоторых видов спинальных катетеров, вследствие обеспокоенности связью между применением катетеров малого диаметра и развитием синдрома «конского хвоста».[7] Это решение, как представляется, имело больше политических доводов, чем научных. С тех пор основное внимание обращено на обсуждение целесообразности интратекального введения 5% раствора лидокаина,[8] а также минимизацию рисков нейроаксиальной анестезии на фоне применения низкомолекулярных гепаринов[9]. Спинальные катетеры малого диаметра продолжали успешно использоваться в Европе и начали снова появляться в США, т.е. потребовалось почти 15 лет, чтобы выйти из тени регуляторных ограничений начала девяностых[10].

Другим препятствием на пути эффективного использования нейроаксиальных блокад является предсказуемое снижение артериального давления и частоты сердечных сокращений, что обусловлено фармакологической «симпатэктомией», вызывающей вазодилятацию и блокаду ускоряющих волокон сердца. Поддержание нормальных показателей артериального давления и частоты сердечных сокращений при проведении этих блокад зачастую требует введения вазопрессоров и внутривенной инфузии. Объем того и другого нуждается в дальнейшем обсуждении.

Еще одним клинически значимым препятствием для успешного использования этих блокад является идея, заключающаяся в том, что «блокада должна обеспечить все». Представляется необоснованным рассчитывать на то, что однократная инъекция местного анестетика в субарахноидальное или эпидуральное пространство создаст идеальные условия для всех пациентов при различных хирургических вмешательствах, даже при достижении адекватного блока. Тем более вероятно, что неудачи спинальной и эпидуральной анестезии в большей степени связаны с неадекватной седацией, чем с техническими дефектами выполнения этих блокад.

Накоплены доказательства, свидетельствующие о том, что нейроаксиальные блокады, особенно продленные эпидуральные, обеспечивающие послеоперационную аналгезию, способны снизить количество периоперационных осложнений. Кроме того, эти методики способствуют сокращению сроков пребывания пациентов в клинике и позволяют более эффективно использовать достаточно ограниченные финансовые ресурсы, выделяемые на здравоохранение[11-12]. Для того, чтобы максимально использовать преимущества и минимизировать осложнения, необходимы идеальные знания анатомии и техники выполнения блокад. Кроме того, нейроаксиальные блокады должны применяться исключительно при благоприятном для пациента соотношении пользы и риска.[13-17]

Показания и противопоказания

Базисный принцип основан на том, что нейроаксиальные блокады показаны в тех случаях, когда хирургическое вмешательство может быть выполнено в пределах того сен-

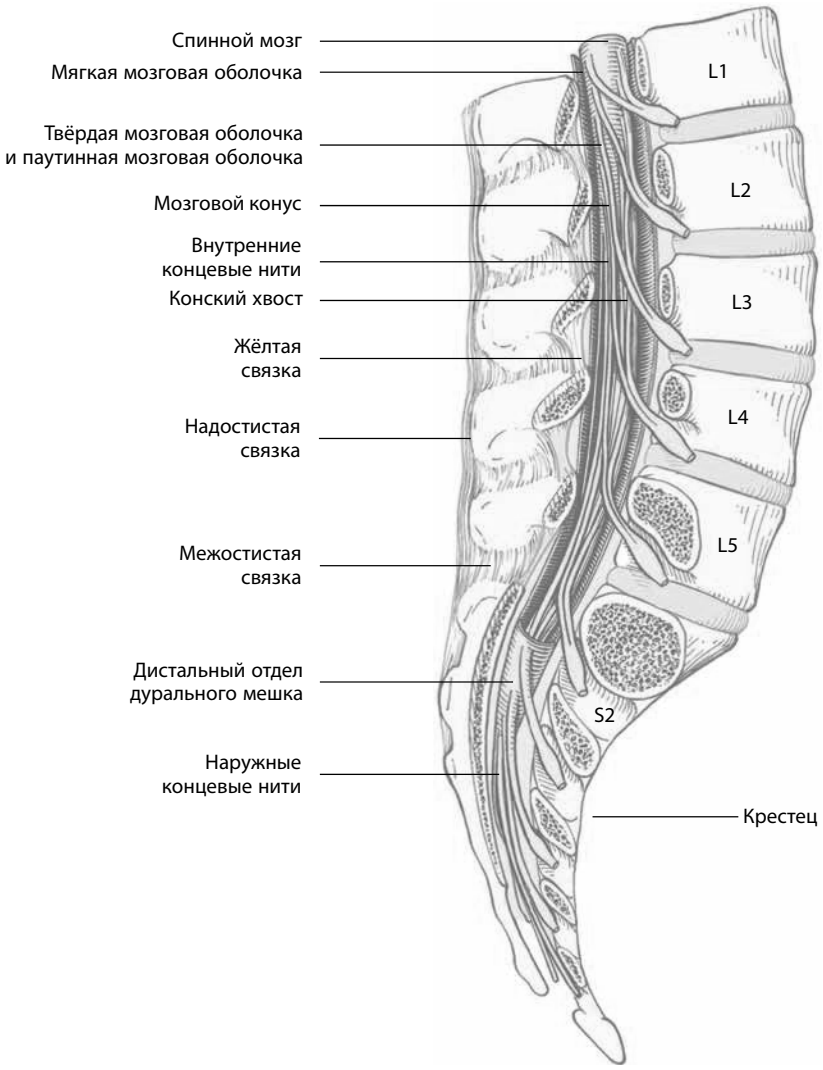


Рис. 51-1 Анатомия спинного мозга. Показана конечная часть спинного мозга (так называемый конус медуллярис), оканчивающаяся на уровне L1-L2, и окончание дурального мешка на уровне S2

сорного уровня анестезии, который не вызовет побочных эффектов. Хирургическое вмешательство должно сопровождаться дополнительным введением достаточного количества различных препаратов, в т.ч. проведением «поверхностной общей анестезии» для обеспечения седации и анксиолизиса. Необходимый сенсорный уровень аналгезии имеет первостепенное значение. Очевидно, что низкая нейроаксиальная анестезия (сенсорный уровень Th10 и ниже) оказывает иное физиологическое воздействие, чем высокая (Th5)[18].

Имеется несколько абсолютных противопоказаний для выполнения нейроаксиальных блокад. К основным относят: 1) отказ пациента, 2) неспособность пациента сохранять спокойствие и неподвижность во время пункции, что опасно повреждением нейрональных структур, 3) высокое внутричерепное давление, которое теоретически может вызвать вклинение ствола головного мозга. Относительные противопоказания, которые должны быть взвешены с точки зрения «риск-польза» включают: 1) врожденную коагулопатию, коагулопатии, возникающие на фоне применения варфарина или гепарина, 2) инфицирование кожи или мягких тканей в области пункции, 3) выраженную гиповолемию, 4) недостаточный опыт анестезиолога. Такое часто упоминаемое относительное противопоказание, как наличие в анамнезе неврологической патологии (например, нейропатии нижних конечностей), скорее имеет под собой юридические, чем медицинские основания.

Когда стоит проблема выбора между спинальной и эпидуральной анестезией, необходимо учесть ряд факторов. Является ли продолжительность хирургического вмешательства предсказуемой настолько, чтобы исключить необходимость установки катетера и проведения продленной нейроаксиальной анестезии? И наоборот, является ли продолжительность оперативного вмешательства настолько непредсказуемой, что оптимальным выбором будет комбинированная спинально-эпидуральная анестезия? Или продолжительность хирургической процедуры настолько мала, что целесообразнее выполнить спинальную анестезию, а не ждать, пока разовьется эффект эпидуральной анестезии? Потребуется ли пациенту длительное послеоперационное обезболивание, что сразу дает предпочтение продленной эпидуральной аналгезии? Может ли хирургическое вмешательство в равной степени быть выполнено в условиях как спинальной, так и эпидуральной анестезии? В этом случае необходим индивидуальный подход, в частности, с позиций вероятности возникновения постпункционной головной боли (возраста и пола). Имеется ли у данного пациента сопутствующая патология, например, гипертрофическая кардиомиопатия, что делает проблематичным применение обеих методик? Не предстоит ли пациенту переезд на значительное расстояние после выполнения процедуры, что сделает затруднительным пломбирование аутокровью в случае возникновения постпункционной головной боли? Это только некоторые

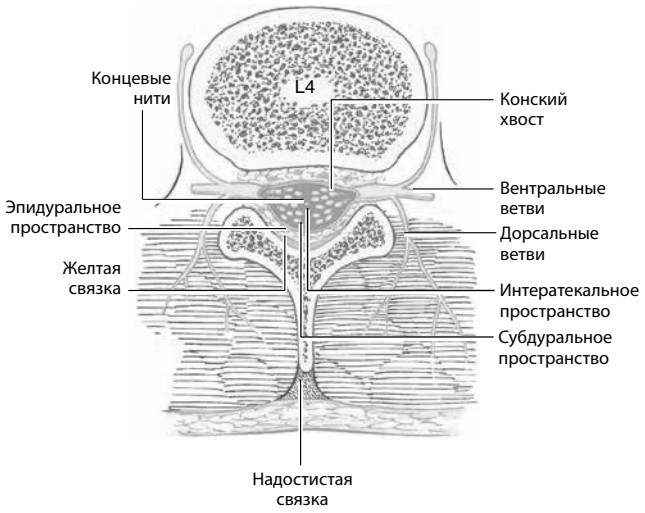


Рис. 51-2 Содержимое дурального мешка на уровне L4. Конский хвост расположен в пределах дурального мешка, омывается спинномозговой жидкостью

вопросы, которые должны быть учтены при оценке соотношения между риском и пользой нейроаксиальной блокады.

Анатомия

После того, как принято решение об использовании того или иного блока, ключевым моментом его исполнения будет являться сочетание владения соответствующей техникой с трехмерным пониманием анатомии и тактильной оценкой анатомических ориентиров.

Введенные субарахноидально местные анестетики вызывают сенсорный блок за счет воздействия на спинной мозг, который начинается от ствола мозга, выходит через большое затылочное отверстие и заканчиваются дистально конусом. Спинной мозг заканчивается на уровнях от L3 у детей до нижней поверхности позвонка L1 у взрослых из-за различных темпов роста позвоночного канала и формирования ЦНС. Большинство из нас придерживались мнения, что корешки спинного мозга имеют одинаковый размер и структуру, но Hogan и Toth[19] показали, что имеются большие индивидуальные различия в их размерах. Эти различия помогают понять, почему у одинаковых на первый взгляд пациентов при использовании эквивалентных методик качество нейроаксиального блока может различаться. Еще одна анатомическая особенность, которая может влиять на развитие нейроаксиального блока: несмотря на то, что задние (чувствительные) корешки спинного мозга обычно толще, чем передние (моторные), они обычно блокируются легче, чем передние. Этот кажущийся парадокс объясняется структурой задних корешков, состоящих из связанных пучков нервных волокон, создающих значительно большую площадь поверхности, на которую действуют местные анестетики. Возможно, это объясняет, почему более толстые сенсорные нервы блокируются легче, чем более тонкие моторные[20]. Объем цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), находящейся в пояснично-крестцовом пространстве, варьирует, что обычно связывают с различным телосложением и массой тела[21]. Установлено, что вариабельность верхнего уровня блока, а также скорость регрессии как сенсорного, так и моторного блоков на 80% зависят от объема ЦСЖ. В то же время, за исключением массы тела, объем ЦСЖ не коррелирует с какими-то другими антропометрическими показателями, доступными для клинической оценки[22].

Спинной мозг внутри позвоночного столба окружают три оболочки (от центра к периферии): мягкая мозговая оболочка, паутинная оболочка и твердая мозговая оболочка (Рис. 51-1). Мягкая мозговая оболочка представляет собой обильно васкуляризированную мембрану, плотно облегающую спинной и головной мозг. Паутинная оболочка – тонкая неваскуляризированная мембрана, плотно фиксированная к самой наружной твердой мозго-

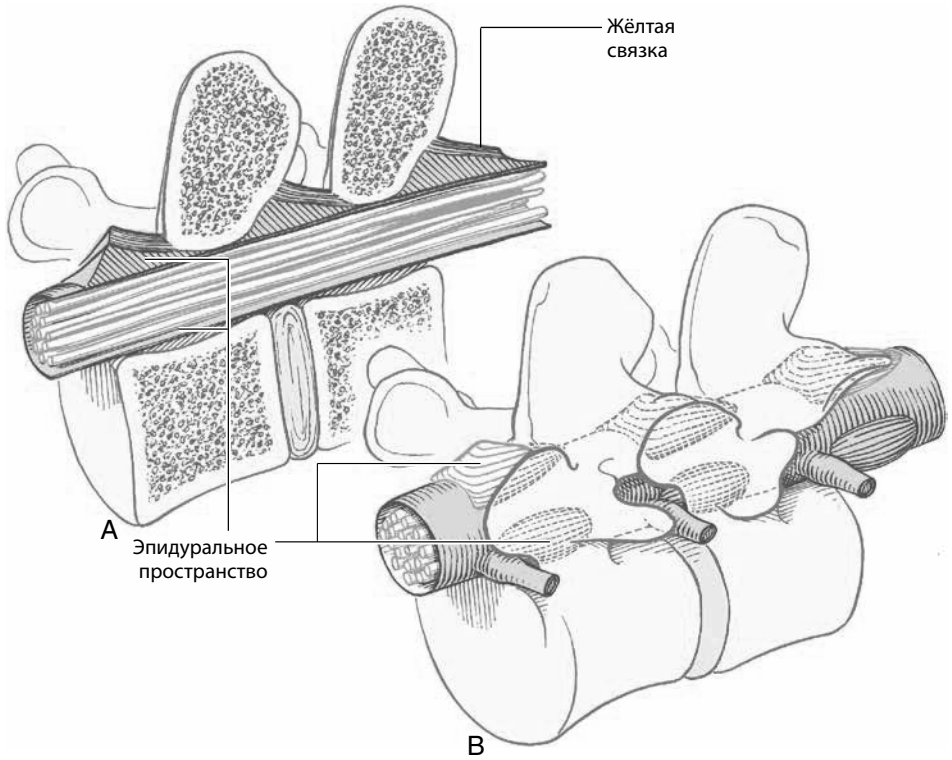


Рис. 51-3 A, Сагитальный разрез демонстрирует, что содержимое эпидурального пространства зависит от уровня разреза. **B**, Трехмерное изображение эпидурального пространства показывает отсутствие его непрерывности, пространство может быть расширено при введении в него жидкости

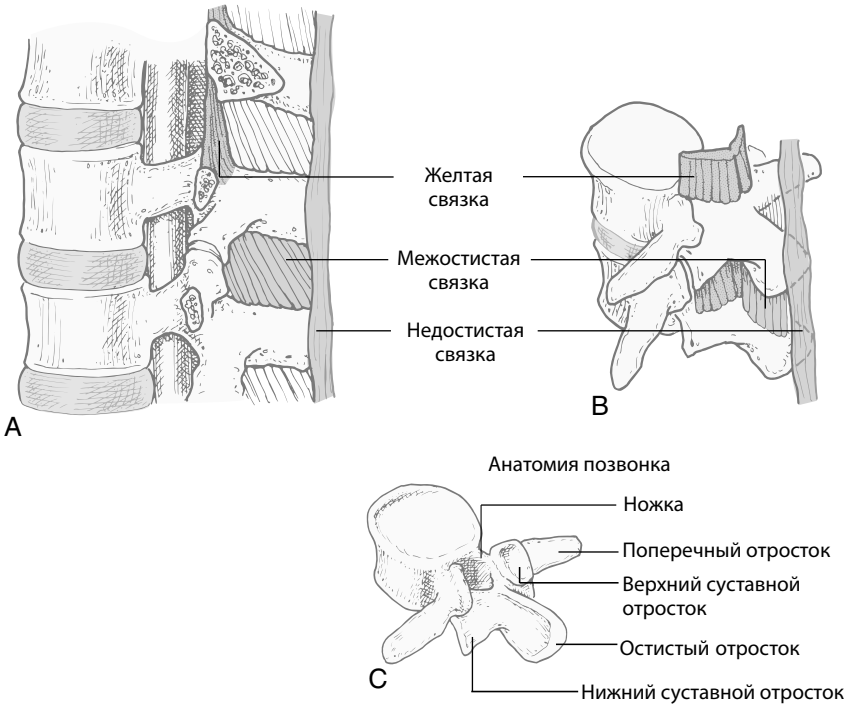


Рис. 51-4 Анатомия позвоночного столба. **A**, Сагитальная проекция. **B**, Косая проекция поясничных позвонков показывает, что желтая связка утолщается в каудальном направлении межпозвонкового пространства и по средней линии. **C**, Косая проекция одного поясничного позвонка

вой оболочке. Что касается этих двух оболочек, полагают, что паутинная оболочка функционирует как главный барьер для лекарственных препаратов, как на пути в ЦСЖ, так и из нее, обеспечивая на 90% препятствие для миграции препаратов[23]. Как подчеркивают Lui и McDonald[20], а также Bernards[24], функциональным доказательством роли паутинной оболочки как основного барьера является тот факт, что ЦСЖ находится в субарахноидальном пространстве, в то время как в субдуральном пространстве ее нет.

В субарахноидальном пространстве находятся: ЦСЖ, спинномозговые нервы, трабекулярная сеть между двумя мембранами, кровеносные сосуды, питающие спинной мозг, а также боковые выросты мягкой мозговой оболочки и зубчатые связки, которые обеспечивают боковую поддержку от спинного мозга до твердой мозговой оболочки (Рис. 51-2)[25]. Несмотря на то, что нижняя граница спинного мозга находится на уровне L1 у взрослых, субарахноидальное пространство продолжается до уровня S2.

Табл. 51-1 Характеристики желтой связки на различных уровнях позвоночного столба

Уровень	Расстояние от кожи до связки (*см*)	Толщина связки (*мм*)
Шейный	–	1,5-3,0
Грудной	–	3,0-5,0
Поясничный	3,0-8,0*	5,0-6,0†
Каудальный	Вариабельно	2,0-6,0

*Расстояние составляет 4 *см* у 50% пациентов и от 4 до 6 *см* у 80% пациентов

†В пределах каждого межламинарного промежутка, толщина желтой связки варьирует от краниального направления в сторону каудального, ближе к ростральной пластине составляет 1,3-1,6 *мм*, ближе к каудальной пластине составляет 6,9-9,1 *мм*

Источник: Cousins MJ, Bromage PR: Epidural neural blockade. In Cousins MJ, Bridenbaugh PO (eds): Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain. Philadelphia, JB Lippincott, 1988, p 255, and other sources

Твердая мозговая оболочка (тека) – третья, наружная мембрана, находящаяся в спинальном канале, представляет собой фиброэластическую мембрану с неупорядоченным расположением волокон[26]. Этот слой является прямым продолжением твердой оболочки головного мозга и далее уже в качестве твердой оболочки спинного мозга пролегает от большого затылочного отверстия до S2, где концевые нити соединяются с надкостницей копчика (Рис. 51-1). Между твердой мозговой оболочкой и паутинной располагается субдуральное пространство, которое содержит небольшое количество серозной жидкости, что позволяет этим оболочкам смещаться относительно друг друга. Это пространство не используется анестезиологами, однако случайное субдуральное введение анестетика при выполнении спинальной анестезии может быть одной из причин ее неудачи.

Кнаружи от твердой мозговой оболочки есть еще одно пространство, которое часто используется анестезиологами, – эпидуральное пространство, которое простирается от большого затылочного отверстия до крестцовой щели. Эпидуральное пространство ограничено впереди твердой мозговой оболочкой, латерально – ножками позвонков и межпозвонковыми отверстиями и сзади – желтой связкой. Содержимое эпидурального пространства включает нервные корешки, которые выходят через межпозвонковые отверстия, а также жир, рыхлую соединительную ткань, лимфатические и кровеносные сосуды, в т.ч. хорошо структурированное венозное сплетение Батсона. После проведенного секционного криомикротомического исследования на замороженных трупах, Hogan[27] пришел к выводу, что эпидуральное пространство более сегментированное и менее однородное, как полагали ранее (Рис. 51-3). Неоднородность эпидурального пространства также связана и с возрастными различиями. Имеются данные, что объем жировой ткани в эпидуральном пространстве уменьшается с возрастом[28]. Долгое время поддерживалось мнение, что размер межпозвонковых отверстий уменьшается с возрастом. Это уменьшение являлось теоретическим обоснованием более высокого уровня блока при введении в эпидуральное пространство одинаковых доз местных анестетиков. Saiton

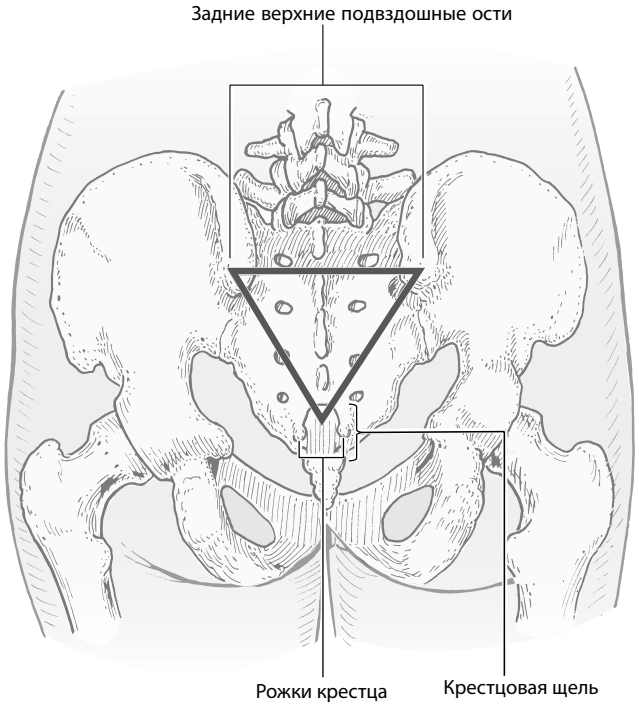


Рис. 51-5 Анатомия поверхности крестца. Равносторонний треугольник может быть нарисован для соединения задних верхних подвздошных остей и крестцовой щели. Это поможет идентифицировать крестцовую щель посредством пальпации

и соавт.[29] показали, что эта концепция, вероятно, является ошибочной, так как они не выявили корреляции между проникновением радиоконтрастного вещества через межпозвонковые отверстия и возрастом. Рассматривая в совокупности данные, полученные Igarashi и соавт.[28] и Saiton и соавт.[29], можно предположить, что возрастное уменьшение объема жировой ткани в эпидуральном пространстве может быть основной причиной изменения доз препаратов, требуемых для достижения адекватного эпидурального блока.

Кзади от эпидурального пространства располагается желтая связка, которая продолжается от большого затылочного отверстия до крестцовой щели. Несмотря на то, что классически желтая связка изображается как одно целое, в действительности она состоит из двух связок, правой и левой, которые соединяются по средней линии и формируют острый угол, открытый в вентральном направлении (Рис. 51-4)[27,30]. Желтая связка неоднородна не только на протяжении от черепа до крестца, но даже в пределах межпозвонкового пространства. Толщина связки, расстояние до твердой мозговой оболочки, а также расстояние от кожи до твердой мозговой оболочки варьируют на разных уровнях позвоночного канала (Табл. 51-1). Соединение двух желтых связок по средней линии вариабельно, на разных уровнях позвоночного канала связки могут быть как соединены, так и не соединены у некоторых пациентов[27]. Сразу за желтой связкой находятся пластинки дуг позвонков и остистые отростки тел позвонков или межостистые связки. Надостистая связка тянется от наружного затылочного выступа до задней поверхности крестца и соединяет остистые отростки позвонков (Рис. 51-4).

В некоторых случаях при правильном с технической точки зрения выполнении эпидурального блока может развиться односторонняя анестезия[31,32]. В исследовании на трупах Hogan[33] показал, что распределение раствора в эпидуральном пространстве после эпидуральной инъекции неравномерно, он утверждал, что данный феномен имеет место и в клинических условиях.

При помощи волоконной эндоскопии Blomberg[34] продемонстрировал, что субдуральное экстра-арахноидальное пространство легко достигается в 66% случаев при аутопсиях. Данная ситуация редко является проблемой при выполнении эпидуральной анестезии, однако вышеуказанные наблюдения позволяют визуально представить механизм субдуральных осложнений эпидуральной анестезии[35]. Дальнейшие исследования нейроаксиальной анатомии при помощи эндоскопической техники Blomberg предпринял в отношении субарахноидального пространства[36]. При исследовании на трупах он установил, что в нижнем грудном и верхнем поясничном отделе имеются четко выраженные задне-срединные структуры. Он также обнаружил фиброзную фиксацию нервных корешков с другими субарахноидальными структурами у многих исследованных субъектов. Он предположил, что наличие этих фиброзных структур и связок позволяет объяснить механизмы развития некоторых вариантов спинальной анестезии.

Выполнение каудальной анестезии требует объемного понимания анатомии эпидурального пространства, и особенно часто встречающихся вариаций анатомии крестца[37]. Крестец состоит из пяти сращенных крестцовых позвонков. Особый интерес представляет крестцовая щель (*sacral hiatus*), которая образована в результате неполного сращения пластины S5 и, как правило, части пластины S4 по средней линии. Крестцовая щель представляет собой дефект костной ткани различного размера и формы в виде перевернутой буквы V, покрытый задней крестцово-копчиковой связкой – функциональным дубликатом желтой связки. Для идентификации крестцовой щели определяют рожки крестца, представляющие собой остатки суставных отростков S5 (Рис. 51-1). Крестцовая щель позволяет получить доступ к крестцовому каналу, однако проведение иглы через нее может быть затруднено, что обусловлено вариабельностью ее анатомии. Например, форма может изменяться от узкой щелевидной до перевернутой V-образной с широким основанием. При этом у одного из 20 пациентов указанный костный дефект может отсутствовать, что препятствует доступу к крестцовому каналу (Рис. 51-6)[38,39].

Крестцовый канал содержит терминальную часть мешка твердой мозговой оболочки, которая обычно заканчивается на уровне линии, соединяющей задние верхние подвздошные ости или S2. Однако встречаются различия. Так, у детей нижняя граница мешка твердой мозговой оболочки находится ниже, чем у взрослых. Легкость пальпации крестцовой щели у детей способствует успешному применению каудальной анестезии в педиатрической практике. Кроме мешка твердой мозговой оболочки, крестцовый канал содержит венозную сеть, которая является частью внутреннего бесклапанного позвоночного сплетения. При помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ) установили, что объем каудального канала у взрослых, исключая отверстие и мешок твердой мозговой оболочки, составляет от 10 до 27 *мл*. Вероятно, эта широкая вариабельность объема объясняет различия верхнего уровня блока при каудальной анестезии[37].

После того, как определены анатомические ориентиры, необходимые для того или иного нейроаксиального блока, возникает соблазн сразу же приступить к его выполнению. Однако условия безопасности спинальной, эпидуральной и каудальной анестезии требуют понимания физиологических эффектов этих блокад.

Физиологические эффекты

Физиологические эффекты нейроаксиальных блокад часто неверно интерпретируют как осложнения, основным из которых считается гипотония. Следует четко различать физиологические эффекты самого метода анестезии и осложнения, которые могут причинить вред пациенту[40]. Такое разграничение необходимо для оценки соотношения риск – польза при выборе того или иного варианта анестезии.

Кардиоваскулярные эффекты

Кардиоваскулярные эффекты нейроаксиальных блокад в некотором роде имеют сходство с эффектами сочетанного внутривенного введения α_1- и β-адреноблокаторов: уменьшается частота сердечных сокращений, снижается артериальное давление (см. Гл. 16). Симпатэктомия, которая является непременным атрибутом нейроаксиальных блокад, зависит от высоты симпатического блока, при этом верхний уровень симпатического блока при спинальной анестезии на 2-6 сегментов выше уровня сенсорного блока, а при эпидуральной анестезии верхние уровни блоков сопадают[41]. Симпатэктомия вызывает как венозную, так и артериальную вазодилятацию, но, поскольку большее количество крови находится в венозной системе (около 75% общего объема крови), эффект венодилятации доминирует вследствие ограниченного количества гладких мышц в венулах. Напротив, гладкая мускулатура артериальных сосудов в значительной степени сохраняет автономный тонус. После развития симпатэктомии, индуцированной нейроаксиальным блоком, при условии сохранения нормального сердечного выброса, общее периферическое сосудистое сопротивление должно снизиться лишь на 15-18% у здоровых пациентов с нормоволемией, даже при практически тотальной симпатэктомии. У пожилых пациентов с сопутствующей кардиальной патологией системное сосудистое сопротивление после выполнения спинальной анестезии может снизиться почти на 25%, в то время как сердечный выброс снижается только на 10%[42]. Частота сердечных сокращений при развитии высокого нейроаксиального блока снижается в результате блокады ускоряющих волокон сердца, исходящих из сегментов Th1 – Th4. Частота сердечных сокращений может уменьшаться вследствие недостаточного наполнения правого предсердия, что приводит к дезактивации хронотропных рецепторов растяжения, расположенных в правом предсердии и полой вене[41].

Остается ответить на вопрос, какой уровень снижения артериального давления после выполнения нейроак-

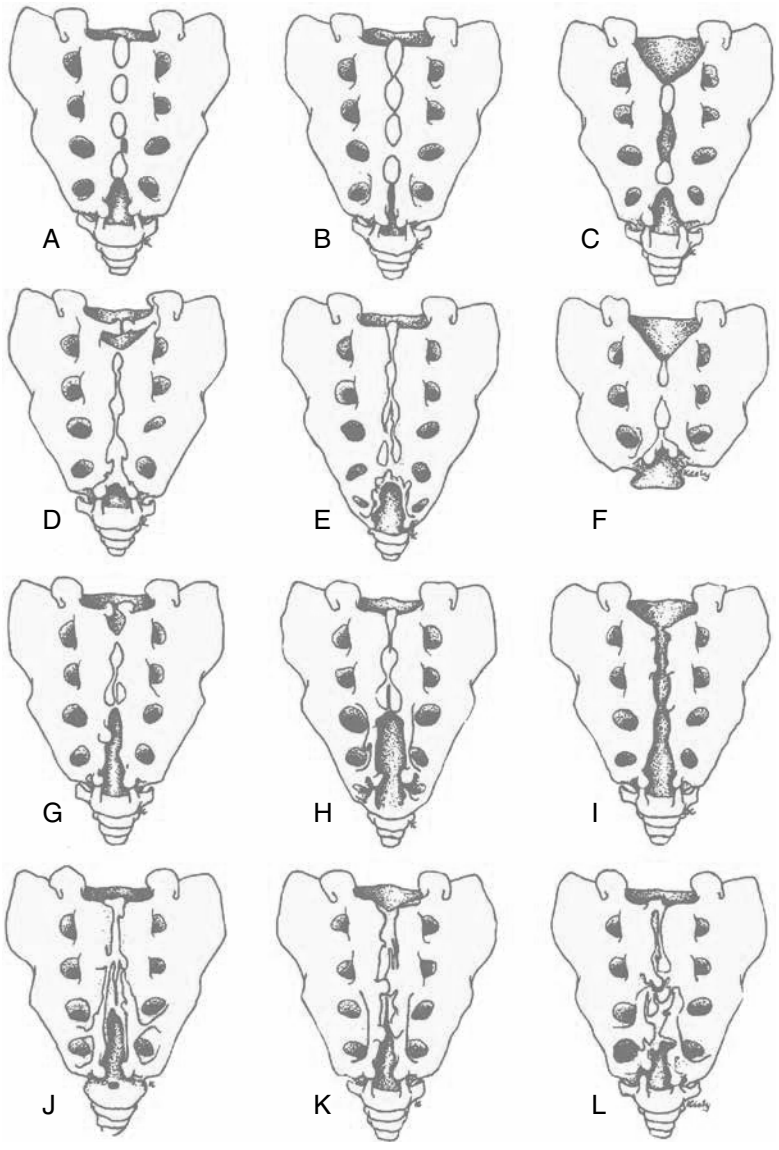


Рис. 51-6 Анатомические варианты строения крестца и крестцовой щели. **A**, Нормальный; **B**, Удлиненное щелевидное отверстие. **C**, Второе срединное отверстие; **D**, Поперечно расположенное отверстие; **E**, Большое отверстие, рожки отсутствуют; **F**, Поперечно расположенное отверстие, копчик отсутствует, двое выступающих рожек и два проксимальных «ложных отверстия, расположенных латерально по отношению к рожкам»; **G-I,** Большой срединный дефект, переходящий в крестцовую щель; **J-L,** расширенное удлиненное отверстие, выше которого расположено ложное отверстие. *(Источник: Willis RJ: Caudal epidural block. In Cousins MN, Bridenbaugh PO [eds] : Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain, 2nd ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1988, p 365.)*

сиальной блокады является клинически приемлемым. Ответ, вероятно, останется умозрительным в силу того, что этические правила исследований на человеке затрудняют изучение дозозависимой кривой снижения артериального давления при развитии нейроаксиального блока. Несмотря на эту дилемму, оказалось, что общая потребность организма в кислороде на фоне спинальной анестезии, коррелирует с распространенностью блока, обеспечивая таким образом безопасный уровень перфузии органов, что недостижимо при использовании других (не нейроаксиальных) методик[43].

Имеются некоторые данные, способные помочь в определении безопасного уровня снижения артериального давления. Несмотря на методологические проблемы с выполнением исследования*, Kety и соавт.[44] показали, что спинальная анестезия прокаином в среднегрудном отделе, даже у пациентов с эссенциальной гипертензией, приводила к снижению среднего артериального давления на 26% (со 155 *мм рт. ст.* до 115 *мм рт. ст.*), что сопровождалось снижением церебрального кровотока только на 12% (с 52 до 46 *мл/100г/мин*). Когда уровень спинального блока преднамеренно повышался до Th4, у нормотоников и у гипертоников среднее артериальное давление снижалось на 32% (с 93 *мм рт. ст.* до 63 *мм рт. ст.*) и на 50% (со 158 *мм рт. ст.* до 79 *мм рт. ст.*), соответственно. При этом церебральный кровоток оставался неизменным в группе пациентов с нормотензией (от 45 до 46 *мл/100г/мин*), а снижение на 19% (с 46,5 до 37,5 *мл/100г/мин*) произошло в группе пациентов с впервые выявленной не леченной гипертензией[45]. При изучении коронарного кровотока и метаболизма миокарда во время спинальной анестезии с верхним уровнем симпатического блока Th4 у пациентов с нормотензией и гипертензией, было выявлено снижение коронарного кровотока (со 153 до 74 *мл/100г/мин*), параллельно со снижением среднего артериального давления (со 119 *мм рт. ст.* до 62 *мм рт. ст.*), в то же время процент экстракции кислорода миокардом не менялся (75-72%). Экстракция кислорода оставалась неизменной, поскольку работа миокарда, отражением которой является потребление миокардом кислорода, уменьшалась параллельно снижению артериального давления и коронарного кровотока (с 16 до 7,5 *мл/100г/мин*)[46]. Эти данные поддерживают результаты наблюдений Stanley и соавт.[43], но все же они не дают универсальных для всех пациентов критериев безопасности снижения кровотока в отношении органов, подверженных наибольшему риску ишемии. Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования в данной области.

Исследования церебрального и коронарного кровотока у людей имеют методологические ограничения. Не было лимитирующих факторов в работе Sivarajan и соавт.[47], исследовавших органный кровоток при помощи микросфер у макак-резус при спинальной анестезии с верхними уровнями блока Th10 и Th1. При уровне блока Th10 существенных сдвигов органного кровотока не происходило. На фоне блока, достигающего Th1, наблюдали снижение среднего артериального давления на 22%, вместе с тем, церебральный и кардиальный кровоток изменялись несущественно. Предупреждение снижения среднего артериального давления более чем на 30% имеет определенные основания, но необходимо помнить, что эти данные были получены у пациентов, страдавших тяжелой, предположительно не леченной гипертензией. Что же касается пациентов с нормотензией или получающих антигипертензивную терапию, для них, вероятно, существует более широкий, но не документированный диапазон безопасности.

При снижении артериального давления до уровня, при котором, как считается, требуется его коррекция, наиболее целесообразно назначение эфедрина, смешанного агониста адренорецепторов. При некардиальных гемодинамических нарушениях, сопровождающих развитие нейроаксиального блока, он более эффективен в сравнении с селективными агонистами α-адренорецепторов (см. Гл. 16), за исключением пациентов, имеющих определенные специфические требования для коррекции артериального давления[48]. Представления о том, что гипотензивный эффект нейроаксиальных блокад может быть минимизирован внутривенной инфузией кристаллоидов, очевидно, являются неверными. В частности, инфузия от 250 до 2000 *мл* кристаллоидов непосредственно перед выполнением блокады временно увеличивала преднагрузку и сердечный выброс, но не предотвращала развития гипотонии[20].

Имеются ли какие-либо данные о том, что эпидуральная и спинальная анестезия оказывают различное влияние на артериальное давление? Согласно самой распространенной концепции, эпидуральная анестезия вызывает постепенное и менее выраженное снижение артериального давления, в сравнении со спинальной, при сопоставимых уровнях симпатического блока. В то же время в одном из исследований было показано большее снижение артериального давления (приблизительно на 10%) на фоне эпидуральной анестезии лидокаином (20-25 *мл* 1,5% раствора), в сравнении со спинальной анестезии тетракаином (10 *мг*)[49]. Предполагаемые преимущества медленного развития эпидурального блока часто нивелируются самими анестезиологами, которые вводят в эпидуральное пространство меньший, по сравнению с начальной терапевтической дозой, объем анестетика. При этом если уровень блокады и скорость ее наступления не соответствуют ожиданиям, вводится дополнительная доза местного анестетика, что может привести к развитию более высокого, чем это необходимо, уровня блока. Степень, до которой может снизиться артериальное давление при использовании той или иной методики, зависит от множества факторов, включая возраст пациента и его волемический статус.

Респираторные эффекты

Изменения параметров дыхательной системы во время нейроаксиальных блокад у здоровых пациентов обычно имеют минимальное клиническое значение. Даже при высокой спинальной анестезии дыхательный объем остается неизменным, а жизненная емкость легких незначительно снижается с 4,05 *л* до 3,73 *л*[50]. Уменьшение жизненной емкости является результатом снижения резервного объема выдоха, связанного с блокадой мышц брюшной стенки, участие которых необходимо для форсированного выдоха, а не угнетения функции диафрагмального нерва и диафрагмы[18]. Такое же минимальное влияние на функцию легких оказывают поясничная и грудная эпидуральная анестезия у пожилых пациентов[51]. Функциональные легочные пробы, выполненные у пациенток, которым проводилось кесарево сечение с использованием эпидуральной анестезии, показали, что применение лидокаина приводит к большему снижению пикового экспираторного давления (показатель, зависящий от активности

* Мозговой кровоток исследовали при помощи оксида азота. Измеряли только общий мозговой кровоток, пациенты, включенные в исследование, страдали тяжелой гипертензией (среднее артериальное давление около 155 *мм рт. ст.*

мускулатуры передней брюшной стенки), чем при использовании бупивакаина[52].

Редко встречающаяся остановка дыхания во время спинальной анестезии не связана с нарушением функции диафрагмы или инспираторной дисфункцией, а обусловлена гипоперфузией дыхательных центров ствола головного мозга. В поддержку этой концепции говорит тот факт, что после реанимационных мероприятий, как только при помощи медикаментозной и инфузионной терапии восстановлены сердечный выброс и артериальное давление, обычно происходит практически полное восстановление дыхания. Этого не произошло бы в том случае, если бы причиной апноэ была блокада диафрагмального нерва, вызванная высоким уровнем распространения анестетика[18]. При исследовании на кроликах были получены данные, свидетельствующие о том, что реакция на гипоксию в результате апноэ в условиях эпидуральной анестезии отличается от реакции на гипоксию в условиях, когда нейроаксиальная анестезия не выполнялась[53]. Эти данные способствуют пониманию некоторых эпизодов кардиоваскулярной депрессии во время нейроаксиальных блокад в клинической практике, хотя и требуют подтверждения. Напротив, в экспериментальных исследованиях на собаках не было выявлено вышеуказанного влияния эпидуральной анестезии на гипоксию, за исключением того, что показатели кислотно-основного состояния в этой группе были лучше по сравнению с животными, которым проводилась только общая анестезия[54].

У пациентов с нарушениями дыхательной функции нейроаксиальные блокады следует применять с особой осторожностью, т.к. развивается блокада дыхательных мышц. Функциональной активности инспираторных мышц должно быть достаточно для поддержания адекватной вентиляции во время нейроаксиальных блокад. Исключение составляют пациенты с тяжелой дыхательной недостаточностью. У пациентов данной группы, с точки зрения физиологии, следует принимать во внимание выключение экспираторной дыхательной мускулатуры вследствие нейроаксиальной блокады. Это обусловлено тем, что экспираторная мускулатура играет важную роль в обеспечении эффективного кашля и удалении продуктов внутрилегочной секреции[42,50].

Гастроинтестинальные функции

Нейроаксиальные блокады оказывают влияние и на желудочно-кишечный тракт. Тошнота и рвота на фоне нейроаксиального блока могут развиваться примерно у 20% пациентов, причиной, главным образом, является гиперперистальтика желудочно-кишечного тракта, обусловленная активацией парасимпатической (вагусной) системы, которая доминирует в условиях симпатической блокады[55]. Атропин является эффективным препаратом при лечении тошноты, связанной с высоким (Th5) уровнем субарахноидальной анестезии[56,57]. У пациентов с печеночной дисфункцией применение регионарной анестезии позволит ограничить выраженность физиологических нарушений в сравнении с пациентами, оперированными в условиях «чистой» общей анестезии. И все же очевидно, что при абдоминальных хирургических вмешательствах степень снижения печеночного кровотока в большей степени зависит от зоны вмешательства, чем от выбора метода анестезии. Снижение печеночного кровотока при спинальной анестезии будет происходить параллельно снижению среднего артериального давления[58]. Если эпидуральная аналгезия продолжается в послеоперационном периоде, она способна оказывать протективное действие на слизистую оболочку желудка, т.к. pH слизистой будет иметь более высокие значения при послеоперационной эпидуральной аналгезии, чем при системном назначении аналгетиков[59].

Почечная функция

Функция почек характеризуется обширными физиологическими резервами. Несмотря на предсказуемое снижение почечного кровотока, сопровождающее нейроаксиальные блокады, его физиологическое значение будет минимальным[60]. Одним из аспектов, которому придается важное клиническое значение, является задержка мочи, возникающая на фоне нейроаксиальных блокад, что задерживает выписку из клиники амбулаторных пациентов и требует катетеризации мочевого пузыря у стационарных больных. Для развития дисфункции мочевого пузыря требуется меньшая концентрация местного анестетика, чем для блокады двигательных нервов нижних конечностей. Однако существуют исследования, результаты которых не подтверждают данное мнение. В частности, пациентам ортопедической клиники, перенесшим операции эндопротезирования коленного сустава в условиях нейроаксиальной анестезии (спинальной или эпидуральной), катетеризация мочевого пузыря требовалась не чаще, чем пациентам, оперированным в условиях общей анестезии с последующим введением наркотических аналгетиков[61]. В любом случае, следует избегать избыточной инфузии растворов кристаллоидов пациентам, которым выполняется спинальная анестезия. Также необходимо индивидуализировать требования к опорожнению мочевого пузыря перед выпиской амбулаторных пациентов низкой степени риска, если при выполнении спинальной или эпидуральной анестезии у них использовались анестетики короткого действия[62].

Специфические эффекты эпидуральной анестезии

Физиологические эффекты эпидуральной анестезии аналогичны эффектам спинальной анестезии, за исключением того, что концентрация местного анестетика в крови может достичь уровня, достаточного для проявления его системных эффектов. Продленное внутривенное введение лидокаина (до достижения в крови уровня, сопоставимого с тем, который достигается на фоне продленной эпидуральной аналгезии) может снизить потребность в наркотических аналгетиках в послеоперационном периоде (Рис. 51-7)[63]. Если же уровень местного анестетика в крови станет избыточным, возможны побочные эффекты как со стороны ЦНС, так и со стороны сердечно-сосудистой системы.

Спинальная анестезия

Техника

Перед тем как приступить к непосредственному выполнению спинальной анестезии, необходимо четко представлять анатомические структуры, имеющие отношение

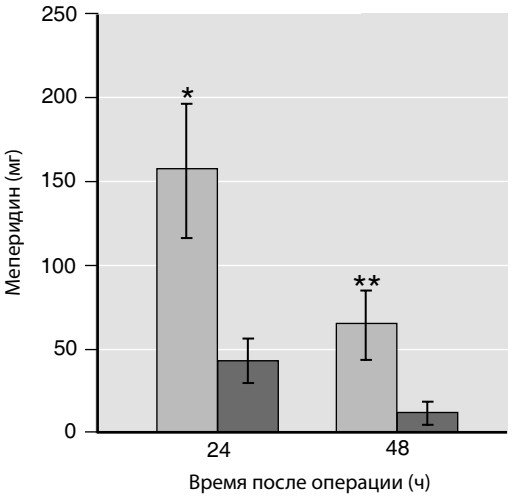


Рис. 51-7 Потребность в меперидине в течение первого и второго послеоперационного дней у пациентов, получавших лидокаин внутривенно (*синие столбики*) и у пациентов контрольной группы (*желтые столбики*).
*p<0,2, **p<0,1 в сравнении с контрольной группой.
(Источник: Cassuto J, Wallin G, Hogstrom S, et al: Inhibition of postoperativ pain by continuous low-doseintravenous infusion of lidocaine. Anesth Anal 64:971 1985.)

к данной манипуляции. Часто оказывается полезным разделить технику выполнения спинальной анестезии на ряд последовательных шагов (т.е. четыре «П»): подготовка, положение пациента, проекция и пункция.

Подготовка

Подготовка инструментов и препаратов является важным этапом при выполнении спинальной анестезии. Выбирая препарат для субарахноидального введения, следует учитывать соответствие длительности его действия и продолжительности хирургического вмешательства, а также особенности данного пациента (Табл. 51-2). Возможно, в некоторых случаях будет более целесообразным использовать гипобарический раствор у пациента на животе в положении «складного ножа», чем поворачивать его после введения гипербарического раствора, что потребует дополнительного времени для развития эффекта. Если пациент планирует покинуть клинику после амбулаторного вмешательства, не предопределяет ли это выбор препаратов короткого действия? Не будет ли целесообразным пролонгирование аналгезии, например, после реконструктивных операций на коленном суставе, которое может быть достигнуто добавлением опиоидов к препаратам для спинальной анестезии, что позволит непосредственно после операции использовать специальный аппарат для разработки сустава? Это только некоторые из разнообразных ситуаций, встречающихся в клинике и диктующих необходимость хорошего знания комбинаций препаратов, которые могут быть введены в субарахноидальное пространство.

При выборе инструментов для выполнения спинальной анестезии, первоначальный вопрос заключается в том, какие иглы будут использоваться – многоразовые или одноразовые? Большинство анестезиологов настаивает на применении одноразовых наборов для спинальной анестезии. Несмотря на акцент, который делается на преимуществах одноразовых наборов, нет данных о том, что при их использовании соотношение риск-польза спинальной анестезии смещается в пользу пациента[64].

Спинальные иглы делятся на две основных категории: с кончиком режущего типа и с конусовидным кончиком. К первой категории относят иглы Квинке–Бэбкока (Quinke–Babcock) – традиционные одноразовые спинальные иглы, вторая включает иглы Уайтекера (Whitacre) и Шпротте (Sprotte) (Рис. 51-8). Если выбрана методика продленной спинальной аналгезии, то использование иглы Туохи (Tuohy), либо другой тонкостенной иглы обеспечит проведение катетера. Использование игл меньшего диаметра позволяет уменьшить вероятность возникновения постпункционной головной боли, в то время как использование игл большего диаметра дает более четкие тактильные ощущения при продвижении иглы. Повторные пункции, вероятно, увеличивают частоту постпункционных головных болей. Если использование игл меньшего диаметра приводит к увеличению количества попыток пункции, то возможно, что в результате сократится разница в частоте возникновения головных болей, которая имеет место при использовании игл меньшего и большего диаметра. Частота постпункционной головной боли снижается при использовании игл с конусовидным кончиком, даже если диаметр игл сопоставим[65]. Таким образом, поскольку частота применения спинальной анестезии увеличивается, использование игл меньшего диаметра с конусовидным кончиком может способствовать снижению частоты постпункционной головной боли, если не осуществляются повторные попытки пункции.

Положение пациента

Размещение пациента в нужном положении перед пункцией (см. Гл. 16) зачастую является наиболее слабым звеном в выполнении данной методики, по крайней мере, по двум причинам. Во-первых, ассистент часто не понимает логики правильного размещения пациента, во-вторых, пациенты не всегда бывают адекватными или могут находиться в состоянии избыточной седации, что затрудняет сотрудничество с ними.

Табл. 51-2 Выбор гипербарического препарата для спинальной анестезии

	Доза (*мг*)*		Длительность (*мин*)	
Местный анестетик	**До уровня Т10**	**До уровня Т4**	**Без адреналина**	**Адреналин 0,2 *мг***
Лидокаин (5% в 7,5%)	50-60	75-100	60	75-100
Тетракаин (0,5% в 5% декстрозе)	6-8	10-16	70-90	100-150
Бупивакаин 0,75% в 8,5% декстрозе)	8-10	12-20	90-120	100-150
Ропивакаин 0,5% в декстрозе)	12-18	18-25	80-110	–
Левобупивакаин	8-10	12-20	90-120	100-150

*Дозы рассчитаны на 70-*кг* мужчину среднего роста

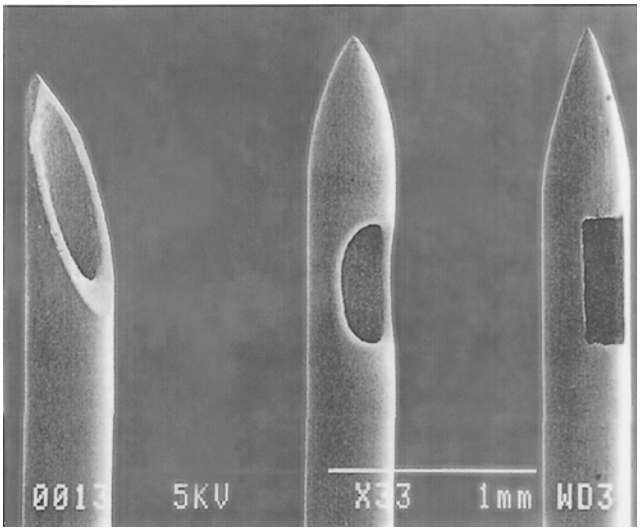


Рис. 51-8 Электронные микрофотографии спинальных игл с кончиками различных типов: *слева направо* Квинке (Quincke), Шпротте (Sprotte) и Уайтекера (Whitacare). (*Источник: Puolakka R, Andersson LC, Rosenberg PH: Microscopic analysis of three different spinal needle tips after experimental subarachnoid puncture. Reg Anesth Pain Med 25:163, 2000.)*

Существует три основных положения пациента, каждое из которых имеет те или иные преимущества в определенных ситуациях. Это положение на боку, положение сидя и положение на животе.

Чаще всего используется положение на боку, так как оно позволяет осуществить пункцию у пациентов в состоянии седации и в меньшей степени зависит от степени подготовленности ассистента, чем положение сидя. Пациенты размещаются так, чтобы спина находилась параллельно ближайшему к анестезиологу краю операционного стола, бедра прижимаются к животу, при этом шея должна быть согнута таким образом, чтобы колени оказались как можно ближе ко лбу. Ассистент может оказать неоценимую помощь, морально поддерживая пациента и помогая ему принять практически идеальное боковое положение (Рис. 51-9). Пациент должен быть расположен таким образом, чтобы распространение гипобарического, изобарического или гипербарического растворов было бы оптимальным, относительно зоны оперативного вмешательства.

Рис. 51-9 Положение на боку для выполнения нейроаксиального блока. Ассистент может помочь пациенту принять идеальное положение «лоб к коленям»

Положение сидя следует выбрать, если для выполнения хирургического вмешательства будет достаточно анестезии на уровне нижне-поясничных или крестцовых сегментов, например, для операций на промежности и урологических вмешательств. Также следует использовать это положение в тех случаях, когда ожирение или сколиоз затрудняют идентификацию срединных структур в положении пациента на боку. Когда пациент находится в положении сидя, в качестве опоры для ног используется табурет, на колени кладется подушка. Ассистент поддерживает пациента в вертикальном положении, одновременно сгибая его шею, предплечья пациента при этом находятся на подушке, что создает условия для лучшего раскрытия промежутков между поясничными позвонками (Рис. 51-10). Если причиной выбора положения сидя является сохранение низкого уровня сенсорного блока, то пациент должен находиться в этом положении в течение 5 *мин* после инъекции. Если же выбор обусловлен наличием ожирения или сколиоза и при этом необходим более высокий уровень блока, пациента необходимо сразу после субарахноидального введения анестетика перевести в положение лежа на спине и придать соответствующее положение операционному столу. Наиболее часто встречающаяся ошибка заключается в том, что пациенту позволяют постепенно разогнуться, что приводит к потере преимуществ в идентификации срединных структур, которые дает эта позиция.

Положение на животе (часто в модификации по типу «складного ножа») следует выбрать, если пациент будет находиться в этом положении во время хирургического вмешательства. Данное положение подходит для операций на прямой кишке, промежности или в поясничной области. Преимущество методики с использованием гипобарического раствора заключается в том, что пациент сам может принять необходимое положение, что позволит снизить вероятность позиционных повреждений. После размещения пациента в данное положение следует уменьшить лордоз. В большинстве случаев целесообразно использовать парамедиальный доступ. Возможно, после пункции

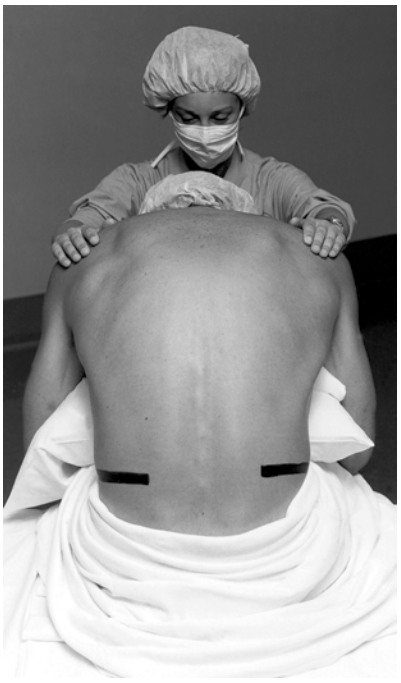


Рис. 51-10 Положение больного сидя для выполнения нейроаксиального блока. Ассистент обеспечивает пациенту упор для ног (табурет), на колени кладется подушка, которая предохраняет пациента от резкого падения в ту или иную стороны

анестезиологу придется долго ждать появления цереброспинальной жидкости, поскольку давление в спинномозговом канале в этом положении минимально.

Проекция и пункция

После того как приготовлены инструменты, препараты для местной анестезии и адъюванты, а пациент помещен в соответствующее положение, можно приступать к непосредственному выполнению спинальной пункции из срединного или парамедиального доступа. Возможность выполнить пункцию из срединного доступа зависит от способности пациента и ассистента уменьшить поясничный лордоз и обеспечить доступ к субарахноидальному пространству между остистыми отростками соседних позвонков, обычно L2-3, L3-4 и иногда L4-5. Указательным и средним пальцами пальпируют межостистые промежутки, перемещая пальцы в медиально-латеральном направлении, таким образом, определяется местонахождение нижней части более краниально расположенного позвонка и срединной линии (Рис. 51-11). Идентифицировав необходимый межостистый промежуток, подкожно вводят местный анестетик до образования «лимонной корочки», далее в межостистые связки проводится интродьюсер. Интродьюсер фиксируют пальцами одной руки, пальцами другой руки держат спинальную иглу как дротик, при этом пятый палец используется как упор со стороны спины пациента для предохранения от непроизвольных движений пациента и непреднамеренного введения иглы на большую глубину, чем это необходимо. Срез иглы (если игла режущего типа) направляется параллельно средней линии, при этом иглу продвигают вперед медленно, что позволяет получить правильные тактильные ощущения при прохождении различных тканей, кроме того, предотвращает отклонение иглы в сторону нервных корешков. Характерные изменения сопротивления свидетельствуют о прохождении иглы через желтую связку и твердую мозговую оболочку. Затем удаляют мандрен, после чего в павильоне иглы должна показаться цереброспинальная жидкость. Если этого не происходит, иглу несколько раз поворачивают на 90°, наблюдая за павильоном. Если все эти манипуляции не привели к появлению цереброспинальной жидкости, иглу следует продвинуть вперед на несколько миллиметров и повторно выполнить проверку, аналогичным образом поворачивая иглу. Если цереброспинальную жидкость получить не удалось, а игла достигла достаточной глубины, необходимо извлечь ее вместе с интродьюсером и осуществить повторную попытку пункции, так как наиболее частой причиной неудачи является отклонение иглы от средней линии. Другой часто встречающейся ошибкой, препятствующей достижению субарахноидального пространства, является введение иглы с излишним угловым отклонением в краниальном направлении.

После того, как получен свободный отток цереброспинальной жидкости, анестезиолог фиксирует иглу пальцами, при этом тыльная сторона ладони прижата к спине пациента, пока шприц, содержащий определенную дозу анестетика, присоединяется к игле. Введение анестетика осуществляют со скоростью около 0,2 *мл/с*. После завершения инъекции 0,2 *мл* спинномозговой жидкости жидкости аспирируют в шприц и затем снова вводят в субарахноидальное пространство для подтверждения правильности локализации иглы и введения анестетика, оставшегося в ней. Затем, после удаления иглы, следует перевести пациента и операционный стол в положение, соответствующее оперативному вмешательству и выбранному препарату.

Срединный доступ является методом первого выбора, так как требует только двухмерной анатомической проекции (Рис. 51-12), кроме того, игла при этом продвигается практически в относительно бессосудистой плоскости. Если возникают проблемы с пункцией из срединного доступа, альтернативным вариантом является парамедиальный доступ, не требующий особого сотруд-

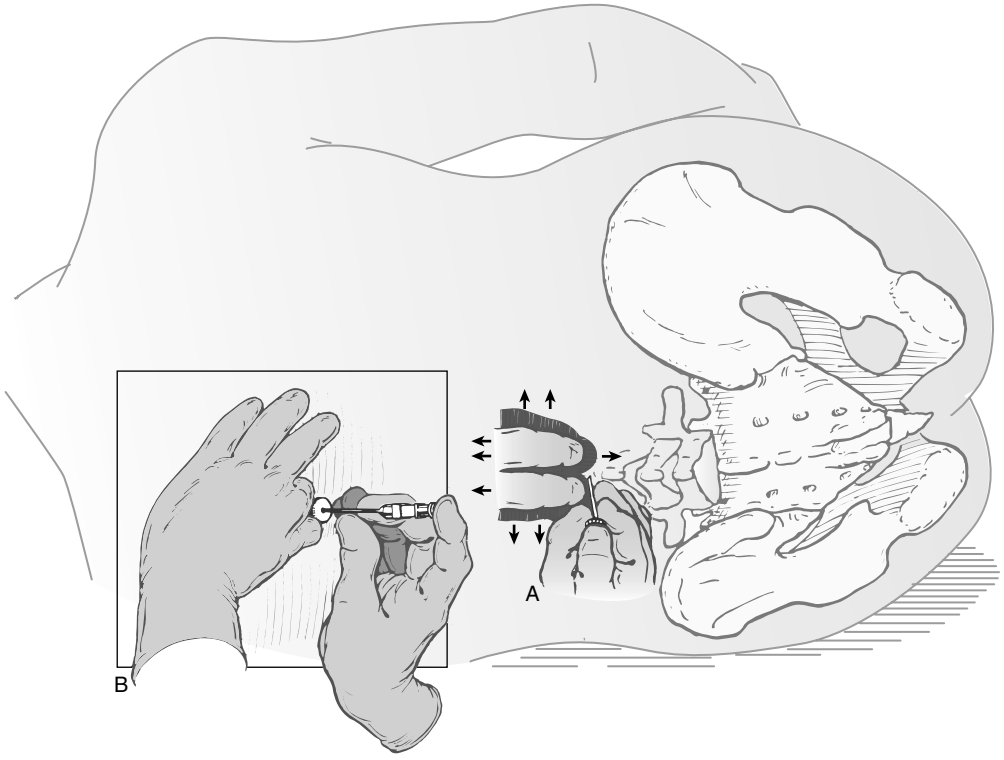


Рис. 51-11 Введение спинальной иглы. **A**, пальпирующий палец перекатывается из стороны в сторону и в цефало-каудальном направлении для идентификации межостистого промежутка. **B**, Во время введения иглы ее следует стабилизировать, придавая пальцам положение треноги, при этом игла удерживается в руке наподобие дротика, готового для броска

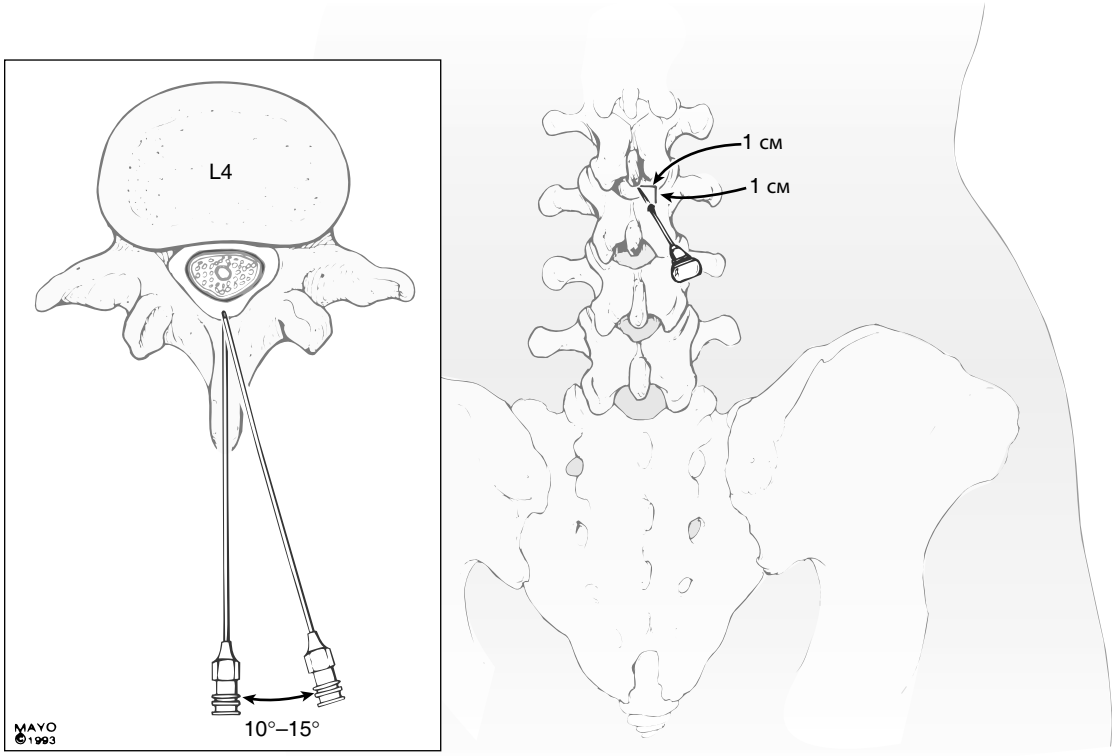


Рис. 51-12 Анатомия структур позвоночника для срединного и парамедиального доступов при выполнении нейроаксиальных блокад. Срединный доступ требует только 2-х мерной анатомической проекции – сагитальной и горизонтальной. Парамедиальный доступ, показанный на рисунке, в т.ч. и в задней проекции, требует дополнительной косой проекции, метод может быть предпочтительным для пациентов, с которыми невозможно сотрудничество в плане минимизации поясничного лордоза. Игла при парамедиальном доступе вводится на 1 *см* латеральнее и на 1 *см* каудальнее относительно нижнего края остистого отростка вышележащего поясничного позвонка. При парамедиальном доступе игла вводится с отклонением от сагитальной плоскости приблизительно на 15°, как показано на рисунке. *(С любезного разрешения the Mayo Foundation, Rochester, MN.)*

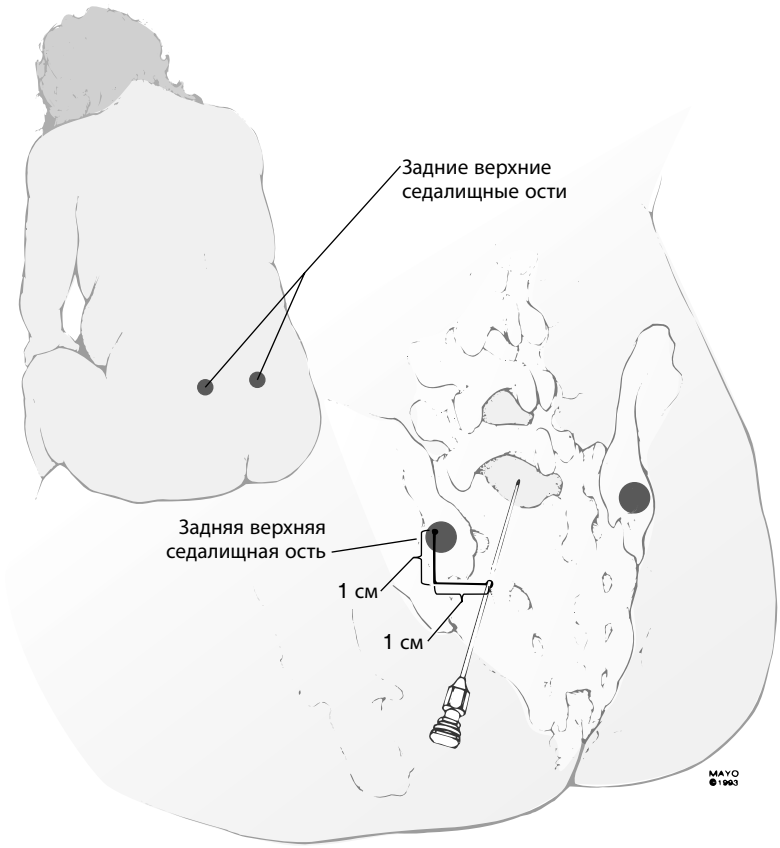


Рис. 51-13 Нейроаксиальная анатомия доступа по Taylor для спинальной анестезии. Это вариант парамедиального доступа на уровне L5 – S1 позвоночника. Метка наносится на кожу на 1 см каудальнее и на 1 см медиальнее по отношению к одной из задних верхних подвздошных остей, игла проводится в краниальном и медиальном направлении. Игла проходит мимо крестца и через наибольшее межостистое пространство – в межпозвонковом сегменте L5 – L1. Задние верхние подвздошные ости расположены непосредственно кпереди по отношению к «кожной ямке», часто встречающейся выше поверхности крестца, ориентированной вверх. *(Mayo Foundation, Rochester, MN.)*

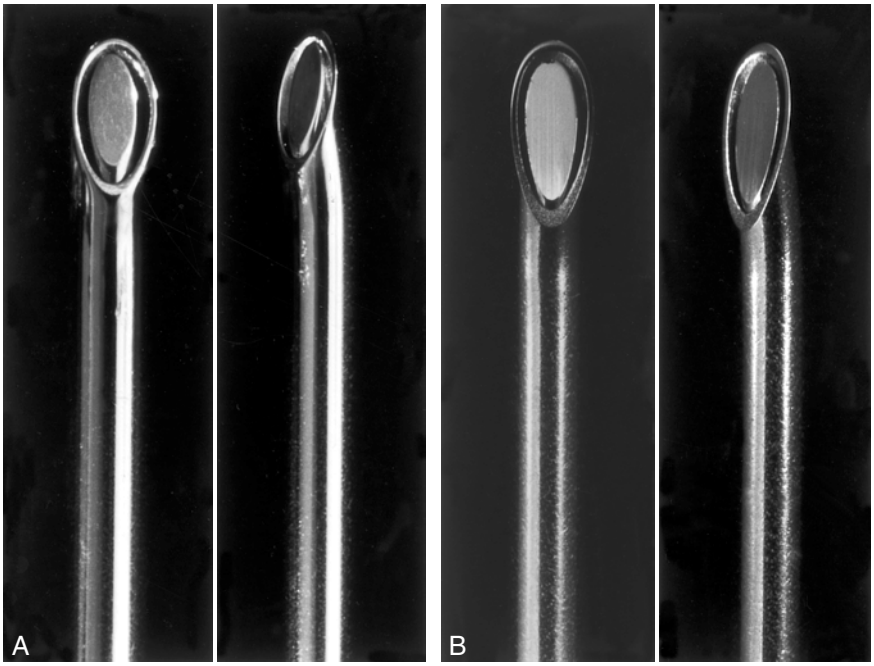


Рис. 51-14 Примеры игл для продленной спинальной анестезии, включающие одноразовые иглы 18G типа Хустеда (**A**), типа Туохи (**B**). Обе имеют кончик, дизайн которого позволяет направлять катетер, проведенный через иглу, в том направлении, в котором открывается срез иглы; обычно с иглами этого размера используется эпидуральный катетер 20G

ничества с пациентом, а так же сглаживания поясничного лордоза для успешного выполнения пункции.

При парамедиальном доступе используется более широкая «субарахноидальная цель», что происходит, если игла вводится с небольшим латеральным отклонением от срединной линии (см. Рис. 51-12). Наиболее часто встречающейся ошибкой при использовании парамедиального доступа является введение иглы в точке, слишком далеко расположенной от средней линии, при этом игла упирается в пластину позвонка. При использовании парамедиального доступа, путем пальпации так же определяют нижнюю кромку краниально расположенного позвонка и осуществляют анестезию кожи на 1 *см* латеральнее и на 1 *см* каудальнее этой точки. Для инфильтрации более глубоко расположенных тканей в цефаломедиальной проекции используется игла большей длины (например, 1,5-2 *дюйма*[*]). Затем интродьюсер и спинальная игла вводятся с отклонением в 10-15° от сагитальной плоскости в цефаломедиальной проекции (см. Рис. 51-2). Так же как и при срединном доступе, наиболее часто встречающейся ошибкой при парамедиальном доступе является слишком большое отклонение иглы в краниальном направлении. Если произошел контакт иглы с костью, игла слегка переориентируется в краниальном направлении. Если снова произошел контакт с костью, но на более глубоком уровне, следует сохранить небольшое краниальное отклонение, так как вероятно, что игла прошла над пластинкой дуги позвонка. Так же как и при срединном доступе, возможны характерные ощущения при прохождении связок и твердой мозговой оболочки, при этом угловое отклонение иглы требует более глубокого ее введения. После того, как удалось получить цереброспинальную жидкость, блокада выполняется таким же образом, как и при срединном доступе.

Вариантом парамедиального доступа является люмбосакральный доступ, описанный Taylor[66]. Данная манипуляция выполняется на межпозвонковом уровне L5 – S1, где имеется наибольший промежуток между пластинками дуг позвонков на протяжении позвоночного столба. 5-ти *дюймовая* спинальная игла вводится в цефаломедиальном направлении через «лимонную корочку» на коже на 1 *см* медиальнее и на 1 *см* каудальнее по отношению к самому нижнему выступу верхней задней подвздошной ости. Если происходит контакт с костью при первоначальном введении иглы, то игла выводится из крестца в субарахноидальное пространство. После получения цереброспинальной жидкости последовательность действий та же, что описана выше (Рис. 51-13).

Если показана продленная спинальная анестезия, то используется игла с открытым боковым срезом (Рис. 51-14). При этом может использоваться как срединный, так и парамедиальный доступ, но некоторые авторы полагают, что применение парамедиального доступа способствует более легкому проведению катетера[67]. Следует завести катетер на 2-3 *см* в субарахноидальное пространство и затем аккуратно удалить иглу. Следует быть очень осторожным, чтобы избежать более глубокого введения катетера в субарахноидальное пространство в момент извлечения иглы.

Для продленной спинальной анестезии также существуют наборы типа «катетер на игле». Считается, что они позволяют свести к минимуму потери цереброспинальной жидкости[68].

Фармакология

Используемые препараты

В США имеется целый ряд препаратов для проведения спинальной анестезии: прокаин (новокаин), лидокаин (ксилокаин), мепивакаин (карбокаин), тетракаин (понтокаин), ропивакаин (наропин), (s) -(–) – левобупивакаин (хирокаин) и бупивакаин (маркаин или сенсоркаин). Эти препараты вызывают спинальную анестезию, продолжительность которой варьирует от 45 *мин* до 400 *мин* и по продолжительности клинического эффекта разделяются на две группы: короткого (<90 *мин*) и длительного (>90 *мин*) действия.

Прокаин – один из старейших препаратов, который в начале XX в. заменил кокаин в качестве препарата выбора для спинальной анестезии. Прокаин используется для короткой анестезии (<1 *ч*), но применяется с этой целью реже, чем лидокаин, в основном, из-за трех основ-

* 1 *дюйм* равен 2,54 *см (Прим. ред. пер.)*

ных различий их клинических эффектов. В частности, характеризуется более высокой частотой тошноты (неясной этиологии), сравнительно большей частотой неадекватной анестезии и более медленным восстановлением функций[69]. Часто прокаин используют как гипербарический препарат в дозах, варьирующих от 50 *мг* до 150 *мг* и 200 *мг*, в 10% концентрация раствора. Причиной, по которой некоторые анестезиологи продолжают применять в своей практике прокаин, является более низкая частота боли в спине и нижних конечностях, чем после использования лидокаина[69].

Лидокаин также используется для коротких вмешательств, которые могут быть выполнены за 1,5 *ч* и меньше. Удовлетворительный эффект развивается меньше, чем за 5 *мин*, обычно применяется 5% раствор на 7,5% декстрозе. Тем не менее, многие специалисты продолжают исследовать эффективность применения более низких концентраций анестетика[70,71]. Пока не ясно, влияет ли снижение концентрации растворов лидокаина на частоту боли в спине и нижних конечностях (так называемый транзиторный неврологический синдром, более раннее название – транзиторное раздражение корешков), которая часто возникает после спинальной анестезии лидокаином[72]. Транзиторный неврологический синдром чаще всего развивается после амбулаторных вмешательств, особенно если пациент находился в положении для литотомии или артроскопии колена. Многие пытаются связать эти симптомы с субклиническими неврологическими повреждениями, однако доказательная база для этого очень слабая[73,74]. Кокрановский обзор по транзиторной неврологической симптоматике не связывает боль в спине и нижних конечностях с неврологическими изменениями после введения лидокаина, которые остаются недоказанными[75]. Я не рекомендую отказываться от использования этого эффективного анестетика короткого действия до тех пор, пока связь боли в спине со спинальной анестезией лидокаином не будет четко установлена. Применяя лидокаин для спинальной анестезии, я руководствуюсь определенными правилами. Дозу следует ограничить 60-70 *мг*, скорость введения не должна превышать 0,2 *мл/с*, при этом срез иглы должен быть направлен краниально, ограничить, насколько это возможно, использование данного препарата для продленной спинальной анестезии.

Мепивакаин – еще один препарат, который применяется для спинальной анестезии, показания для его применения те же, что и для лидокаина. Соотношение дозировок мепивакаина и лидокаина составляет приблизительно 1,3 : 1, таким образом, доза мепивакаина для спинальной анестезии составляет 30-60 *мг*, обычная концентрация раствора – 2%. Длительность эффекта мепивакаина слегка превышает длительность эффекта лидокаина, частота транзиторной неврологической симптоматики, по различным данным, более низкая, или же аналогична таковой лидокаина[76-78].

Если для проведения спинальной анестезии требуются препараты более длительного действия, то возможно использование какого-либо из четырех анестетиков: тетракаин, бупивакаин, ропивакаин или левобупивакаин. Тетракаин используется для спинальной анестезии в течение многих лет, выпускается в виде кристаллического порошка (20 *мг*) и в виде 1% раствора (20 *мг*). Этот препарат начинает действовать через 5-10 *мин*, используется при хирургических вмешательствах длительностью 2-3 *ч*, если при этом добавлен эпинефрин (адреналин), а также и при оперативных вмешательствах на нижних конечностях продолжительностью до 5 *ч*, если при этом добавлен фенилэфрин (мезатон) 0,5 *мг* в качестве вазоконстриктора[79,80]. 1,0% раствор может быть приготовлен из кристаллического порошка посредством добавлении 2 *мл* стерильной воды (без консервантов) во флакон с кристаллическим препаратом. Затем соответствующее количество *мг* препарата в 1% растворе смешивается с равным объемом 10% раствора декстрозы, таким образом, получается гипербарический 0,5% раствор тетракаина. Затем может быть добавлен вазоконстриктор. Эпинефрин и фенилэфрин пролонгируют спинальную анестезию тетракаином (Табл. 51-3) [81,82].

Бупивакаин для спинальной анестезии обычно используется в виде 0,75% и 0,5% растворов в декстрозе, а также в форме изобарических 0,75% и 0,5% растворов. Клиническое различие эффектов гипербарических растворов 0,5% тетракаина и 0,75% бупивакаина минимально, при этом чаще используется бупивакаин, чем тетракаин. Если сравнить изобарический 0,5% и 0,75% бупивакаин, то на вероятную высоту блока большее влияние будет оказывать суммарная доза препарата (*мг*), чем объем введенного раствора[83,84]. Бупивакаин следует использовать для вмешательств, продолжительностью до 2-2,5 *ч.*[85]

Ропивакаин представляет собой амидный местный анестетик, который часто используется для эпидуральной анестезии, так, как существуют экспериментальные данные, подтверждающие, что он оказывает меньшее влияние на проводящую систему сердца, чем бупивакаин. При спинальной анестезии это различие минимально, поскольку используются минимальные дозы препаратов. Для получения аналогичного клинического эффекта требуются введение дозы ропивакаина, в 1,8-2 превышающей дозу бупивакаина[86,87]. Многие специалисты полагают, между бупивакаином и ропивакаином практически нет различий при назначении их в эквипотенциальных дозах[20].

Левобупивакаин, изолированный левовращающий изомер бупивакаина, также может использоваться в качестве препарата для спинальной анестезии. Имеются клинические данные, позволяющие предположить, что данный препарат при субарахноидальном введении превращается в бупивакаин, при этом, в исследовании с участием добровольцев, отмечены минимальные клинические различия между левобупивакаином и рацемическим бупивакаином в диапазоне доз 4-12 *мг*[88]. У 80 пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, которым вводился изобарический раствор левобупивакаина (3,5 *мл* 0,5% раствора), или изобарический раствор бупивакаина (3,5 *мл* 0,5% раствора), клиническая эффективность этих препаратов была расценена как эквивалентная[89]. В клинических ситуациях, когда вопрос системной токсичности имеет

Табл. 51-3 Влияние добавления адреналина или мезатона на спинальную анестезию тетракаином

	Длительность блока*	
Группа	**T10 (*мин*)**	**L1 (*мин*)**
I: Тетракаин без добавок	159 ± 41	230 ± 55
II: Тетракаин + эпинефрин	234 ± 59†	327 ± 72† (0,5 *мг*)
III: Тетракаин + мезатон	273 ± 90†	406 ± 63†‡ (5 *мг*)

*Длительность блока определяется как время между введением спинального анестетика и регресией блока до уровня T10 или L1

†Достоверное различие от группы I ($p<0,1$)

‡Достоверное различие от группы II ($p<0,25$)

Adapted from Caldwell C, Nielsen C, Baltz T, et al: Comparison of high-dose epinephrine and phenylephrine in spinal anesthesia with tetracaine. Anesthesiology 62:804, 1985

минимальное значение (спинальная анестезия), преимущества левобупивакаина перед бупивакаином представляются больше теоретическими, чем реальными.

Адъюванты спинальных анестетиков

Некоторые врачи полагают, что использование адъювантов, особенно вазоконстрикторов, может быть рискованным. Данное представление основано на том, что эпинефрин и фенилэфрин обладают столь мощным вазоконстрикторным эффектом, что их наличие в системе кровоснабжения спинного мозга может быть опасным. Клинических данных, поддерживающих эту теорию, нет. Kozody и соавт. показали, что субарахноидальное введение эпинефрина (0,2 *мг*) или фенилэфрина (5 *мг*) не снижало кровоток в спинном мозге у собак[82,90,91]. Эти традиционно применяющиеся вазоконстрикторы не являются единственными адреномиметиками, которые были исследованы. Клонидин, являющийся α2–агонистом, пролонгирует моторный блок при спинальной анестезии тетракаином у собак в той же степени, что и эпинефрин, при этом сенсорная блокада имеет более продолжительный период, чем после введения эпинефрина[92]. Механизм такой пролонгации может включать вазоконстрикцию и антиноцицепцию за счет α-адренергической стимуляции[93]. Еще одним препаратом, который изучался как адъювант спинальной анестезии, является неостигмин[94]. Этот ингибитор ацетилинхолинэстеразы тормозит распад ацетилхолина и таким образом индуцирует аналгезию. Помимо этого, он пролонгирует и потенцирует аналгезию посредством высвобождения оксида азота в спинном мозге. Несмотря на возможность развития таких побочных эффектов, как тошнота и пролонгация моторного блока при сочетании неостигмина с местными анестетиками, он постепенно завоевывает клиническое признание[95].

Наиболее хорошо изучено взаимодействие между различными вазоконстрикторами и местными анестетиками. Традиционно считалось, что эпинефрин пролонгирует спинальную анестезию тетракаином, но не влияет на ее продолжительность, если применяются бупивакаин или лидокаин[96]. Теоретически это обосновывалось различным влиянием анестетиков на сосудистый тонус: чистый лидокаин и бупивакаин вызывают вазодилятацию, в то время как чистый тетракаин не вызывает. Для оценки длительности спинальной анестезии традиционно используют модель двух-дерматомной регрессии на уровне грудных сегментов[97]. С тех пор, как стало ясно, что оценка двух-дерматомной регрессии на уровне средних и верхних грудных сегментов может вводить в заблуждение, длительность действия спинальной анестезии стали измерять на уровне нижнегрудных и поясничных сегментов. По скорости двух-сегментарной регрессии на уровне нижне-грудных сегментов и срокам появления боли после операций на люмбо-сакральном уровне можно сказать, что эпинефрин пролонгирует спинальную анестезию[78,98].

Сравнительная оценка эпинефрина и фенилэфрина в отношении эффективности пролонгации спинальной анестезии дает противоречивые результаты. Concepcion и соавт.,[99] сравнивая эпинефрин (0,2 и 0,3 *мг*) и фенилэфрин (1 и 2 *мг*) при добавлении их к тетракаину, не обнаружили различий в отношении увеличения продолжительности анестезии между этими двумя вазоконстрикторами. Caldwell и соавт.[81] использовали более высокие дозы вазоконстрикторов: 0,5 *мг* эпинефрина и 5 *мг* фенилэфрина, при этом фенилэфрин увеличивал длительность спинальной анестезии тетракаином значительно в большей степени, чем эпинефрин (см. Табл. 51-3). Фенилэфрин, как было показано, пролонгирует спинальную анестезию лидокаином, но, как оказалось, степень пролонгации ближе к той, которую вызывает эпинефрин, и если превышает ее, то незначительно[98,100]. При спинальной анестезии бупивакаином не было выявлено увеличения ее продолжительности при добавлении фенилэфрина[97,101]. Используя любой местный анестетик и адъювант, врач должен отдавать себе четкий отчет – что за препарат он вводит в субарахноидальное пространство, а также быть уверенным в том, что все манипуляции выполняются в асептических условиях.

Спинальная анестезия изобарическими и гипобарическими анестетиками

Плотность какого-либо раствора – это масса в граммах 1 *мл* раствора при стандартной температуре. Удельная плотность – это отношение плотности раствора к плотности воды. Баричность – это отношение удельной плотности одного раствора к удельной плотности другого раствора. Если один из растворов – вода, то баричность будет такой же, как и удельная плотность. Для того, чтобы препарат был гипобарическим по отношению к цереброспинальной жидкости, он должен иметь меньшую плотность, чем ликвор, с баричностью существенно ниже, чем 1,0000, или удельную плотность значительно ниже, чем 1,0069 (среднее значение удельной плотности цереброспинальной жидкости).

В Соединенных Штатах наиболее распространенным методом приготовления гипобарического раствора является разведение 0,33% раствора тетракаина до 0,1% раствора стерильной водой. При этом баричность раствора снижается менее 0,9977, что позволяет провести спинальную анестезию гипобарическим раствором. В положении на животе при выполнении вмешательств в аноректальной области или в положении на боку при эндопротезировании тазобедренного сустава, для достижения адекватной анестезии обычно достаточно ввести от 4-6 *мг* гипобарического раствора тетракаина. Имеются данные о том, что замедленная скорость введения (0,002 *мл/с* в сравнении с 0,5 *мл/с*) гипобарического раствора тетракаина (0,2%), влияет на распространение препарата[102].

Другим способом получения гипобарического раствора является подогревание 0,5% раствора бупивакаина[103]. Показано, что 0,5% раствор бупивакаин, согретый до 37°*C*, демонстрирует гипобарические свойства, в сравнении с аналогичным раствором, имеющим температуру 4°*C*, при выполнении спинальной анестезии в положении пациента сидя. Считается, что подогретый бупивакаин обеспечивает более предсказуемое распространение уровня сенсорного блока в краниальном направлении, чем холодный или имеющий комнатную температуру препарат. Другим препаратом, который исследовался как «клинически гипобарический» спинальный анестетик, является 2% раствор лидокаина. По своим физико-химическим характеристикам он ближе к с изобарическим, чем к гипобарическим препаратам, однако некоторые клиницисты считают, что он может быть использован в ситуациях, когда обычно применяются гипобарические методики[104].

Когда планируется выполнение спинальной анестезии при помощи изобарических препаратов, выбор делается между бупивакаином, ропивакаином и левобупивакаином (в концентрациях 0,5% и 0,75%). Еще одним препаратом, который может быть использован с этой целью, является тетракаин. Изобарический раствор получают путем разведения кристаллического порошка (20 *мг*) цереброспинальной жидкостью, а затем вводят необходимую дозу препарата.

Факторы, влияющие на высоту блока

Известно более 20 факторов, влияющих на высоту уровня блока при спинальной анестезии (Блок 51-1)[105,106]. В Блоке 51-2 представлены наиболее важные, документально подтвержденные факторы, влияющие на высоту блока. Считается, что возраст оказывает статистически значимое влияние на высоту блока, однако при сравнении уровня блока после введения изобарического бупивакаина пациентам до 30 лет и пациентам старше 80 лет различия были минимальны, в частности, был достигнут уровень Th9 у пациентов 20-28 лет и Th6 у пациентов старше 80[107,108]. В отличие от эпидуральной анестезии, масса тела пациента не оказывает влияния на высоту блока при спинальной анестезии. Имеет значение рост пациента, однако его роль минимальна по сравнению с другими, более важными факторами. Скорость введения и барботаж изобарических и гипербарических растворов местных анестетиков не влияют на высоту блока, хотя скорость введения в данном исследовании составляла более 0,1-0,2 *мл/с*[109]. Нет сомнений в том, что ориентация среза иглы оказывает влияние на высоту уровня блока, даже если использовался изобарический раствор анестетика[110,111]. Другими факторами, которые, как оказалось, не оказывают влияния на высоту уровня блока, являются кашель и напряжение пациента после введения местного анестетика. Это обусловлено физическими свойствами препарата, введенного в закрытое пространство, в котором находится столб цереброспинальной жидкости, незамедлительно передающий колебания давления, подобные тем, которые возникают при кашле и напряжении (Блок 51-3)[105].

Блок 51-1 Факторы, предположительно влияющие на высоту уровня блока при спинальной анестезии:

Характеристики больного:
- Возраст
- Рост
- Масса тела
- Пол
- Внутрибрюшное давление
- Анатомическое строение позвоночного столба
- Положение

Техника пункции:
- Область пункции
- Ориентация иглы при введении препарата
- Ориентация среза иглы
- Барботаж
- Скорость введения анестетика

Характеристики цереброспинальной жидкости:
- Объем
- Давление (кашель, напряжение, проба Вальсальвы)
- Плотность

Характеристики раствора анестетика:
- Плотность
- Количество (масса)
- Концентрация
- Температура
- Объем

Вазоконстрикторы

Блок 51-2 Факторы, оказывающие влияние на высоту блока

Контролируемые факторы

Доза (объем х концентрация)

Точка инъекции относительно сегментов спинного мозга

Баричность раствора местного анестетика

Положение пациента

Неконтролируемые факторы

Объем цереброспинальной жидкости

Плотность цереброспинальной жидкости

По данным: Stienstra R, Veering BT: Intrathecal drug spread: Is it controllable? Reg Anesth Pain Med 23:347, 1998

При анализе более значимых факторов, влияющих на качество блокад, необходимо учитывать, что частота неудач, по крайней мере, в процессе обучения, может достигать один на шесть блоков[112]. Для понимания истинной частоты неудач должно быть дано определение этого понятия. Некоторые исследователи полагают, что неудачей является необходимость дополнения спинальной анестезии ингаляционной анестезией[113]. Это ключевой момент, поскольку с точки зрения представлений о сочетанной, комбинированной регионарной анестезии любые дополнения к блоку должны рассматриваться скорее как адекватное решение ситуации, чем как фактическая неудача[113]. Эти данные подчеркивают, что важным предиктором неудачного спинального блока является отсутствие свободного оттока цереброспинальной жидкости из иглы. Совершенно очевидно, что для успешного выполнения спинальной анестезии необходим определенный опыт, однако этот факт не является препятствием для эффективного использования спинальной анестезии и на этапах обучения, так как, по мнению отдельных авторов, даже в этой ситуации частота неудач может составлять не более 1%[55,85].

Осложнения

Осложнения спинальной анестезии включают: неврологические повреждения; постпункционную головную боль; боль в спине, которая сопровождают 25% вмешательств выполненных под спинальной анестезией; внезапную остановку сердца[114].

Неврологические повреждения, ассоциированные со спинальной анестезией, привлекают внимание средств массовой информации на протяжении многих лет, включая

Блок 51-3 Факторы, вероятно, не оказывающие влияния на уровень высоты блока при спинальной анестезии

Добавление вазоконстрикторов

Кашель, напряжение, потуги (в родах)

Барботаж

Скорость введения (за исключением гипобарических растворов)

Ориентация среза иглы (за исключением игл типа Whitacre)

Пол

Масса тела

уже упомянутые случаи Wooley и Roe в Англии и Kennedy и соавт. в 1950 г. в Соединенных Штатах[4], а также случаи развития синдрома конского хвоста, связанные с проведением продленной спинальной анестезии при помощи катетеров малого диаметра[115]. Малоизвестными остались данные, полученные Marinacci[116], выполнившего исследование после публикации результатов работы Kennedy. Marinacci, невролог по специальности, обследовал 542 пациента, у которых имелись неврологические осложнения, предположительно связанные с проведенной ранее спинальной анестезией. После неврологического обследования только у 4 из 542 пациентов была выявлена причинно-следственная связь между перенесенной спинальной анестезией и имеющей место неврологической симптоматикой. Общее число пациентов, которым была выполнена спинальная анестезия и среди которых были выявлены эти четыре неврологических осложнения, осталось неизвестным.

Некоторые сообщения как бы очерчивают числитель и знаменатель неврологических расстройств после спинальной анестезии. Vandam и Dripps[117] провели исследование, в которое было включено 10 098 пациентов, перенесших спинальную анестезию, и не выявили ни одного клинически значимого неврологического осложнения спинальной анестезии. Обзор неврологических осложнений, связанных с нейроаксиальными блокадами, опубликованный в начале 1980 гг., включал группу из 304 пациентов, перенесших спинальную анестезию, среди которых было выявлено только одно стойкое неврологическое осложнение – повреждение пояснично сплетения, вероятно, связанное со спинальной анестезией[118]. Rigler и соавт. [115] представили сообщение о развитии синдрома конского хвоста у четырех пациентов после продленной спинальной анестезии. Общая популяция пациентов, к которой относились четыре описанных случая, неизвестна. Эта когорта исследований отражает существующие разногласия по поводу целесообразности использования лидокаина для спинальной анестезии и добавляет важную информацию к данному вопросу. Auroy и соавт.[119] проанализировали практику применения регионарной анестезии более чем 700 французскими анестезиологами на протяжении 5 месяцев в 1990 г. Исследователи подчеркнули, что у пациентов с развившимся неврологическим дефицитом в качестве анестетика чаще всего фигурировал лидокаин. Окончательное решение по поводу возможности использования лидокаина для спинальной анестезии требует рассмотрения альтернативных вариантов и предложений, некоторые из которых были упомянуты в начале данного раздела, посвященного фармакологии препаратов для спинальной анестезии. Большая серия исследований и сообщений, подтверждающих низкую частоту развития неврологических осложнений после спинальной анестезии, не должна внушать ложного ощущения безопасности[120]. Неврологические осложнения возможны, что было подтверждено в исследовании Reynolds, в группе, преимущественно состоящей из пациенток акушерского профиля[121]. Fettes и Wildsmith отнесли данные, полученные Reynolds, к умозрительным и подчеркнули, что мы всегда должны принимать во внимание, что на дистальном конце иглы находятся отличающиеся друг от друга нервные системы[122]. Необходимо помнить, что тяжелые неврологические осложнения могут возникнуть и после общей анестезии. Общая оценка анестезии с позиции «польза-риск неврологических осложнений» должна учитывать те неврологические осложнения, причиной которых может быть общая анестезия, например, гипоксические повреждения ЦНС.

Табл. 51-4 Влияние различных факторов на частоту постпункционной головной боли

Факторы, увеличивающие частоту постпункционной головной боли	
Возраст	У молодых частота выше
Пол	Женщины> мужчины
Диаметр иглы	Больший > меньший
Срез иглы	Реже, если срез иглы ориентирован вдоль оси спинного мозга
Беременность	Частота выше
Количество попыток пункции	Возрастает с увеличением количества попыток
Факторы, не влияющие на частоту постпункционной головной боли	
Продленная спинальная анестезия	
Сроки активизации пациентов	

Наиболее часто встречающимся осложнением спинальной анестезии являются послеоперационные головные боли. Постпункционная головная боль* не связана исключительно со спинальной анестезией; может быть следствием перенесенной миелографии и диагностической люмбальной пункции. Lybeker и соавт.[123] разработали рейтинговую шкалу постпункционной головной боли, что может в будущем сделать сравнение между исследованиями послеоперационной головной боли более показательным. Факторы, повышающие вероятность возникновения постпункционной головной боли, и факторы, не влияющие на ее развитие, представлены в Табл. 51-4[124].Исследуя влияние направления среза иглы во время пункции, Mihic выявил снижение частоты постпункционной головной боли при ориентации среза параллельно оси спинного мозга[125]. Авторы не указали тип иглы, однако, вероятнее всего, использовались иглы типа Quinke. Данное клиническое наблюдение подкрепляется лабораторным исследованием Ready и соавт.[65], в котором на экспериментальной модели было показано, что пункция иглой с конусовидным наконечником приводит к меньшим трансдуральным потерям цереброспинальной жидкости, в сравнении с пункцией иглой режущего типа. Еще более существенным фактором является то, что преимущество игл с конусовидным кончиком, в сравнении с иглами, имеющими кончик режущего типа, в отношении снижения частоты постпункционной боли, подтверждено результатами мета-анализа[126]. Данные Reina и соавт.[26] показали, что снижение частоты головных болей при использовании игл конусовидного типа скорее является результатом выделения большего количества медиаторов воспаления вокруг места пункции с формированием воспалительного валика, чем следствием меньшей травматизации твердой мозговой оболочки, как было принято считать. Показано, что сохранение постельного режима в течение какого-то периода после спинальной анестезии не приводит к снижению частоты постпункционной головной боли[127], а, по некоторым данным, ранняя активизация пациентов даже может снизить ее[128,129].

Знание всех факторов, влияющих на частоту постпункционной головной боли, бесспорно, является

* Развитие постпункционного синдрома, по-видимому, в большей степени связано с пункцией паутинной оболочки, нежели твердой мозговой оболочки[24] (*Прим. пер.*)

важным, однако еще большее значение имеет понимание того, как и когда проводить специфическую терапию данного осложнения – эпидуральное пломбирование аутокровью[130]. Успешное применение спинальной анестезии подразумевает необходимость раннего применения этой методики при наличии показаний. Методика пломбирования аутокровью была предложена Gormley[131], является безопасной и эффективной (купирование головной боли более, чем в 90% случаев), имеет хорошую доказательную основу, современная практика подтверждает улучшение состояния пациентов при ее применении >90%[132].

Вопрос, который обсуждается с момента внедрения методики в практику, касается оптимального объема крови для эпидурального введения, объема, который обеспечит необходимый баланс между эффектом и риском процедуры. При эпидуральном введении эритроцитов, меченных радионуклидными изотопами, Szeinfeld и соавт.[133] показали, что эффект обеспечивают приблизительно 15 *мл* крови, этот объем крови распространяется в среднем на девять спинальных сегментов, что предоставляет некоторую свободу при выборе места введения иглы для пломбирования аутокровью. Они же продемонстрировали, что кровь распространяется в большей степени в краниальном, чем в каудальном направлении. В итоге авторы данного исследования рекомендовали вводить иглу для пломбирования каудальнее места предшествующей пункции твердой мозговой оболочки, если это невозможно, то манипуляцию можно осуществить в том же межпозвонковом промежутке. Позднее информация о преимущественно краниальном распространении введенной в эпидуральное пространство крови была подтверждена данными магнитно-резонансной томографии[134].

Данные, полученные Brown и Elman[135], свидетельствуют о том, что около 25% всех пациентов, перенесших хирургические вмешательства, испытывают боли в спине, вне зависимости от применявшегося метода анестезии. Боль в спине после нейроаксиальной блокады не должна непосредственно связываться с «уколом в спину» или с использованием 5% раствора лидокаина.

Выполненная соответствующим образом, спинальная анестезия характеризуется высоким уровнем безопасности. Тем не менее, Caplan и соавт.[114] было выявлено 14 случаев внезапной остановки сердца на фоне спинальной анестезии у пациентов, не имевших сопутствующей патологии. Поскольку все эти ситуации возникли внезапно, на фоне стабильной гемодинамики, авторы пришли к выводу о недостаточном понимании нами предрасполагающих факторов внезапной остановки сердца у относительно здоровых пациентов. Можно обсуждать, связаны ли представленные случаи с отсутствием постоянного мониторинга и соответствующей терапии, или же они имеют какие-то непостижимые с точки зрения физиологии объяснения[136]. Очевидно, что гипоксемия и избыточная седация не являются обязательным условием для развития тяжелой брадикардии и асистолии при нормальном течении спинальной анестезии[53,137]. Также очевидным является тот факт, что развитие тяжелой брадикардии на фоне спинальной анестезии не является каким-то новым феноменом, а диагностируется уже на протяжении многих лет[138,139]. В любом случае, следует подчеркнуть, что тяжелые сердечно-сосудистые осложнения могут возникать внезапно на фоне спинальной анестезии, и как было показано Auroy и соавт.[119], такие случаи продолжают иметь место.

Клинические нюансы

Часто без внимания остаются некоторые тонкости, необходимые для выполнения адекватной спинальной анестезии, так как они по каким-то причинам представляются менее важными, чем более глобальные проблемы, такие как неврологические осложнения спинальной анестезии. Тем не менее, эти тонкости часто влекут за собой различие между успешным применением метода и неудачным.

Успешная интеграция нейроаксиальных блокад в анестезиологическую практику подразумевает готовность анестезиологов использовать в качестве дополнительного компонента регионарной анестезии препараты, угнетающие активность ЦНС[113]. Существовала концепция, согласно которой регионарная анестезия не должна нуждаться в дополнительных компонентах, при этом их использование предлагали расценивать как неудачную блокаду. Данное положение в настоящее время нуждается в переосмыслении. Например, в ситуации, когда анестезиолог исходно выбрал определенную концентрацию ингаляционного анестетика, а во время операции понял, что она нуждается в изменении, никто не скажет, что методика анестезии оказалась неудачной! Сочетание различных препаратов с анестетиками, вводимыми в эпидуральное или субарахноидальное пространство, является требованием времени и не должно рассматриваться как маркер неудачного блока. После того, как эта концепция станет общепринятой, нейроаксиальные блокады можно будет использовать гораздо шире, что будет способствовать росту опыту анестезиолога и уверенности во владении методикой.

Длительное пребывание пациента в палате послеоперационного наблюдения связано с излишними затратами и снижает эффективность работы лечебного учреждения. Следовательно, пациент, перенесший операцию в условиях спинальной анестезии, должен быть переведен из палаты сразу же, как только станет очевидным, что блок успешно разрешается (по меньшей мере, произошла 4-х дерматомная регрессия или уровень блока снизился ниже Th10), при этом гемодинамические показатели остаются стабильными, а самочувствие удовлетворительным. Амбулаторные пациенты после спинальной анестезии должны быть способны передвигаться без ортостатических явлений, перед выпиской мочевой пузырь должен быть опорожнен у пациентов, находящихся в группе риска развития задержки мочеиспускания[62] (см. Гл. 78).

Если уровень спинального блока достаточно высок, во время операции пациенты периодически предъявляют жалобы на затрудненное дыхание. Данная ситуация не является результатом истинного снижения емкости вдоха, а чаще всего обусловлена снижением чувствительности стенки грудной клетки, при этом пациенты утрачивают ощущение глубины вдоха. Эти затруднения восприятия обычно можно преодолеть, предложив пациенту поднять руку, поднести ее ко рту, а затем сильно выдохнуть. Тактильная оценка глубины дыхания придаст уверенность пациенту.

Если после операции, выполненной в условиях спинальной анестезии, выявлено какое-то неврологическое осложнение, то целесообразно как можно раньше пригласить на консультацию невролога. Независимый консультант может установить, является ли неврологическая патология «новой», или же она имела место до операции и обусловлена, например, периферической нейропатией, или, в крайне

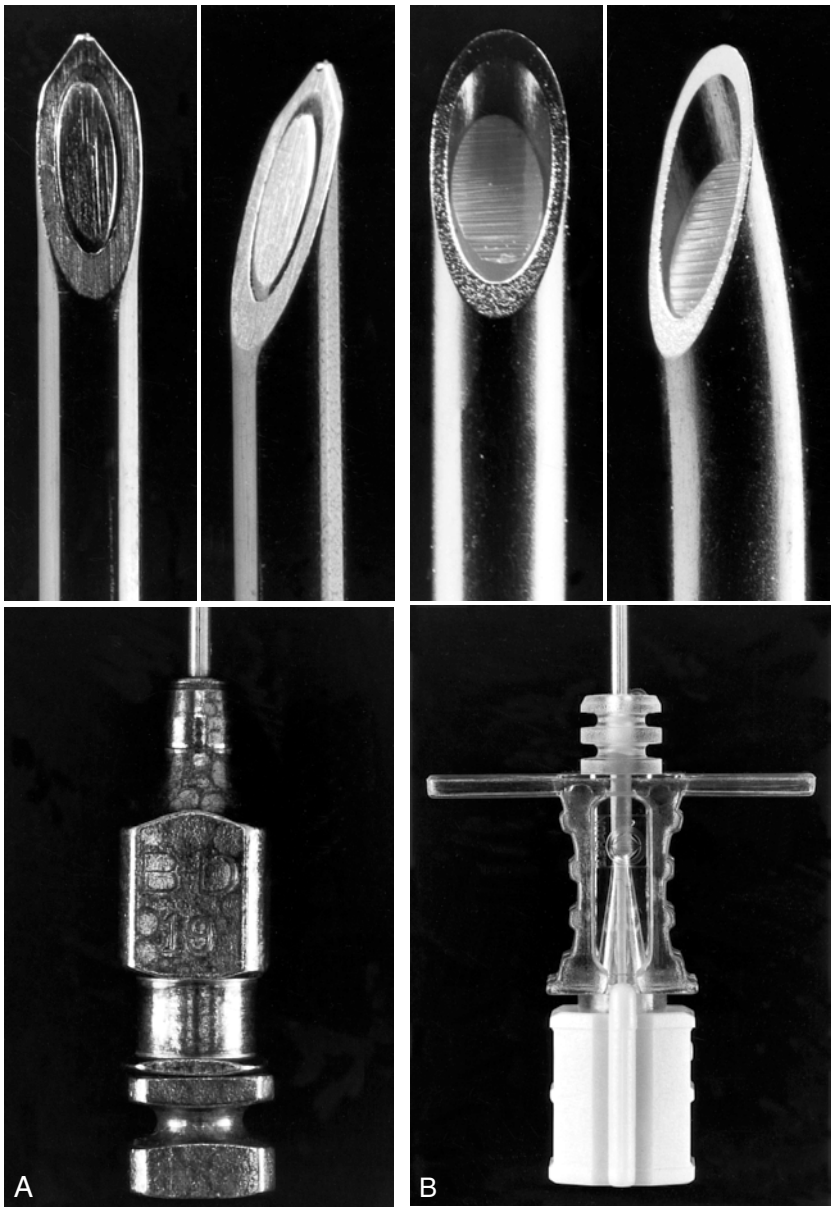


Рис. 51-15 Эпидуральные иглы и катетеры. **A,** Многоразовая эпидуральная игла Крауфорд 19G. **B,** Одноразовая игла Туохи 19G

редких случаях, возможно, связана с субарахноидальным введением местных анестетиков. Латентный период электронейромиографических изменений в нижних конечностях, обусловлен денервацией после повреждения нейрональных структур, составляет от 14 до 21 дня. Рекомендуется начать электронейромиографические исследования как можно раньше и проводить их сериями в тех случаях, когда имеет место какая-то неврологическая патология, потенциально связанная с проведенной спинальной анестезией. Таким образом, можно объективно оценить, является ли патология фоновой, а также установить, что повреждение скорее периферическое, а не центральное.

Успешность спинальной анестезии при ее повседневном применении определяется не только какими-то одиночными факторами. Использование данной методики не должно удлинять период подготовки пациента к операции и операционный день в целом. Этого не произойдет, если хирурги и медсестры окажут необходимую помощь при выполнении процедуры. Анестезиолог должен планировать свои действия таким образом, чтобы максимально эффективно использовать время. Часто упускается из вида тот факт, что непосредственная подготовка пациента к операции может начинаться сразу после субарахноидального введения местного анестетика, при условии адекватного уровня седации.

Эпидуральная и каудальная анестезия

Эпидуральная анестезия

Техника выполнения эпидуральной анестезии основывается на тех же четырех «П», что и при спинальной анестезии, с небольшими модификациями.

Подготовка

Кроме подготовки пациента, большое значение имеет выбор расходных материалов для пункции и катетериза-

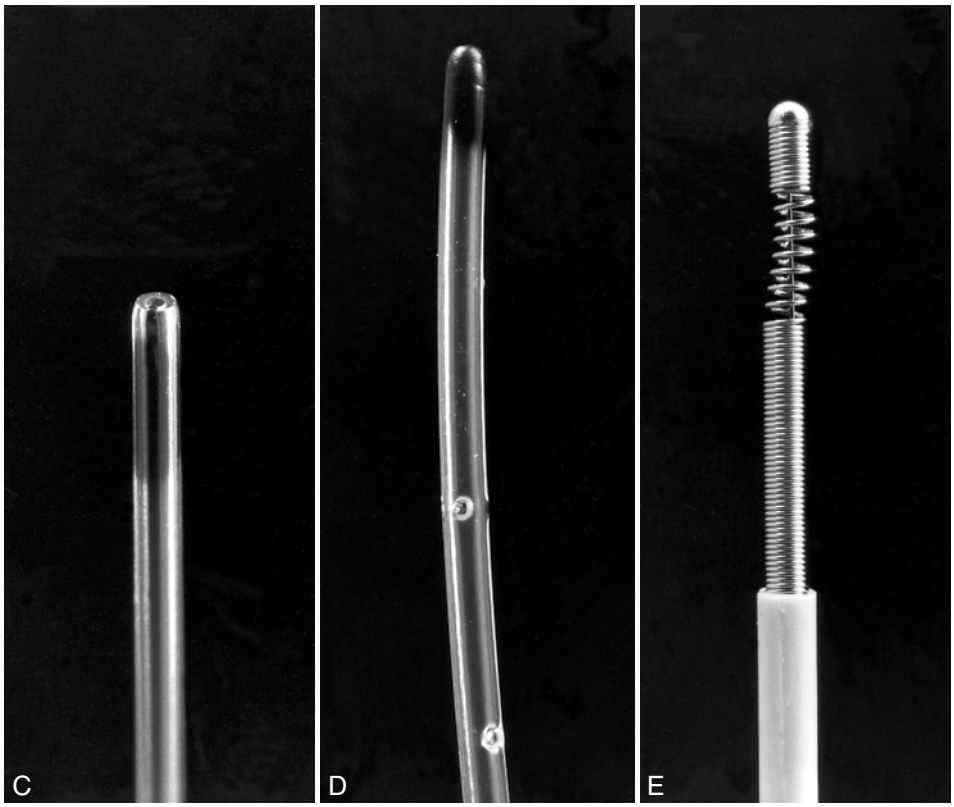


Рис. 51-15 Продолжение. **C,** Эпидуральный катетер, оканчивающийся одним отверстием. **D,** Эпидуральный катетер с закрытым кончиком и несколькими боковыми отверстиями. **E,** Армированный эпидуральный катетер с полимерным покрытием

ции. Врач должен решить, будет ли он применять методику продленной анестезии или ограничится однократным введением препарата. Это принципиальный момент при выборе иглы. Если избрана методика одномоментной анестезии, то оптимальной является использование иглы Крауфорда (Crawford); если показана методика с использованием эпидурального катетера, то следует выбрать иглу Туохи, или другую иглу, имеющую боковой срез (Рис. 51-5). Также следует выбрать метод идентификации эпидурального пространства, чаще всего с этой целью используется тест потери сопротивления. Если планируется применить тест потери сопротивления, то необходимо дополнительное решение относительно выбора типа шприца (т.е. стеклянный или пластиковый, типа Luer-Lock или шприц с притертым поршнем). Теоретически идеальным является стеклянный шприц типа Luer-Lock, так как его использование снижает вероятность неверной идентификации эпидурального пространства. В зависимости от индивидуальных предпочтений можно использовать тот или иной одноразовый набор, если нет возможности воспользоваться преимуществами инструментов многократного использования.

Положение пациента

Позиции пациента для пункции эпидурального пространства те же, что и при спинальной анестезии, за исключением положения на животе для каудального доступа. Неправильное положение пациента может привести к неудаче во всем остальном, поэтому этот факт необходимо учитывать. Распространения блока (т.е. его высота) при эпидуральной анестезии не регулируется изменением положения тела пациента, поскольку баричность раствора в этой ситуации не оказывает влияния на распространение местного анестетика. Несмотря на это, Seow и соавт.[140] выявили несколько ускоренное развитие блока в нижележащей части тела, в тех случаях, когда пункция эпидурального пространства и введение местного анестетика осуществлялись в положении пациента на боку.

Для выполнения каудальной анестезии можно использовать три позиции: положение на животе – чаще используется у взрослых, положение на боку – у детей, коленно-локтевое положение используется редко. Положение на боку предпочтительно у детей, так как в этом положении проще поддерживать проходимость дыхательных путей, чем в положении на животе, кроме того, анатомические ориентиры легче пальпируются, чем у взрослых (см. Гл. 18). Этот фактор имеет большое значение, так как в педиатрии каудальная анестезия часто ком-

Рис. 51-16 Положении лежа для каудальной анестезии. Подушка используется в проекции передних подвздошных гребней, чтобы повернуть таз, ноги раздвинуты на 20° для облегчения идентификации крестцовой щели, пятки развернуты для расслабления ягодиц

бинируется с общей, с целью снижения дозы ингаляционных анестетиков во время операции или обеспечения послеоперационной аналгезии. У взрослых каудальная блокада обычно проводится на фоне предоперационной седации, в этой ситуации положение на животе является приемлемым. В положении на животе необходимо поместить подушку ниже подвздошных гребней, для того, чтобы ротировать таз и облегчить канюлирование каудального канала. Дополнительную помощь окажет разведение нижних конечностей приблизительно на 20°, с разворотом пяток наружу, в результате уменьшится напряжение ягодичных мышц, что облегчит введение иглы (Рис. 51-16).

Проекция и пункция

При эпидуральной пункции требуется ввести кончик иглы в желтую связку для выполнения теста потери сопротивления или применения метода «подвешенной капли». Введение иглы (вместе со стилетом) в желтую связку до присоединения шприца, до введения раствора в просвет иглы позволяет анестезиологу лучше воспринимать анатомию эпидурального пространства. Если игла введена только в межостистые связки, после чего выполняется тест потери сопротивления или применяется метод «подвешенной капли», высока вероятность проблем с идентификацией эпидурального пространства.

При пункции из поясничного доступа расстояние от кожи до желтой связки обычно составляет около 4 *см*, с вариациями (у 80% пациентов) от 3,5 до 6 *см*. В этом месте толщина желтой связки по средней линии составляет 5-6 *мм*, что требует тщательного контроля продвижения иглы для предотвращения непреднамеренной пункции твердой мозговой оболочки. Некоторые исследователи изучают возможности применения ультразвуковой локации, что может свести до минимума вероятность случайной пункции твердой мозговой оболочки за счет точного определения расстояния между кожей и эпидуральным пространством[141]. При пункции эпидурального пространства на грудном уровне контроль положения иглы приобретает еще большее значение, так как при слишком глубоком введении иглы возможно повреждение спинного мозга. Теоретически, больший угол отклонения при введении иглы на грудном уровне обеспечивает определенный элемент безопасности, состоящий в том, что более острый угол, необходимый для пункции эпидурального пространства, обеспечивает некоторый запас безопасного пространства (Рис. 51-17). В клинической практике грудная эпидуральная анестезия не ассоциируется с повышенной частотой повреждений нейрональных структур, поскольку эту методику обычно применяют анестезиологи, уже имеющие значительный опыт проведения эпидуральной анестезии на поясничном уровне[142]. В любом случае, пункция эпидурального пространства на грудном уровне у пациентов, находящихся в состоянии общей анестезии, требует особой настороженности, поскольку отсутствует обратная связь – пациент не может информировать анестезиолога о парестезиях при случайном контакте иглы с нейрональными структурами.

Предпочтительная методика теста потери сопротивления подразумевает введение иглы в желтую связку, затем присоединение стеклянного шприца, емкостью 3-5 *мл*, в котором находится 2 *мл* изотонического раствора натрия хлорида и небольшой (0,25 *мл*) пузырек воздуха. Игла удерживается пальцами левой руки и с некоторым усилием продвигается в направлении эпидурального пространства, в то время как большим пальцем правой руки осуществляется постоянное равномерное давление на поршень шприца,

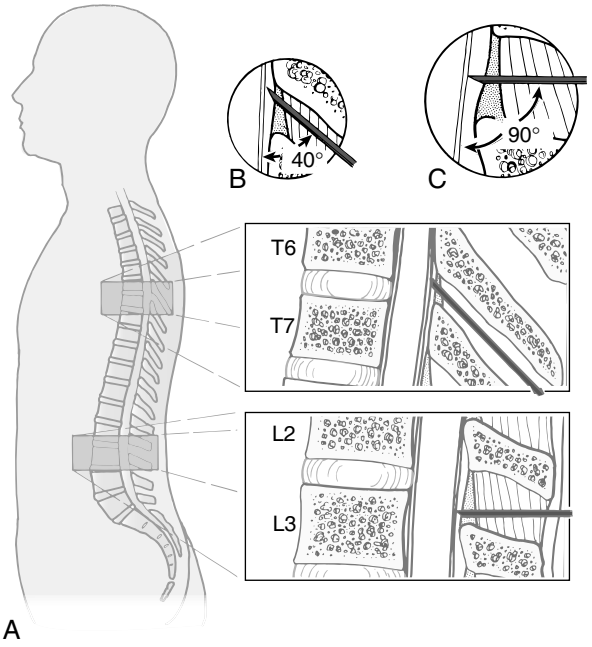


Рис. 51-17 А, Методика пункции эпидурального пространства на поясничном и грудном уровне. Увеличенный угол наклона иглы при пункции на грудном уровне слегка удлиняет расстояние, которое проходит игла от кожи до входа в эпидуральное пространство, по сравнению с эпидуральной пункцией на поясничном уровне (**B**), дистанция сокращается за счет перпендикулярного направления иглы (**C**)

таким образом, чтобы при этом сжимался пузырек воздуха. При попадании иглы в эпидуральное пространство сопротивление исчезает, при легком давлении на поршень жидкость вводится в эпидуральное пространство.

Альтернативным вариантом, характеризующимся меньшей точностью, является идентификация эпидурального пространства с помощью метода «подвешенной капли». После введения иглы в желтую связку в павильон иглы помещается капля раствора. При достижении кончиком иглы эпидурального пространства капля раствора должна быть втянута внутрь. Теоретическое обоснование данного маневра состоит в том, что давление в эпидуральном пространстве ниже атмосферного. Субатмосферное давление обусловлено расширением эпидурального пространства за счет того, что игла отодвигает твердую мозговую оболочку от желтой связки[143]. Давление в эпидуральном пространстве на грудном уровне может быть подвержено влиянию отрицательного давления в грудной клетке.

Вне зависимости от способа пункции эпидурального пространства, после его идентификации игла должна быть продвинута вперед еще на 1-2 *мм* для последующего успешного проведения катетера. Вероятность непреднамеренного введения эпидурального катетера в вену может быть снижена, если ввести в эпидуральное пространство воздух или раствор непосредственно перед проведением катетера[144,145]. За исключением методик с применением рентгенологического контроля, которые используются по специальным показаниям, у пациентов хирургического и акушерского профиля эпидуральный катетер должен быть введен в эпидуральное пространство на глубину не более 2-3 *см*[146]. Проведение катетера на большую глубину может повысить вероятность его неправильного расположения. Наиболее частой причиной неправильной установки катетера является его выход в переднее эпиду-

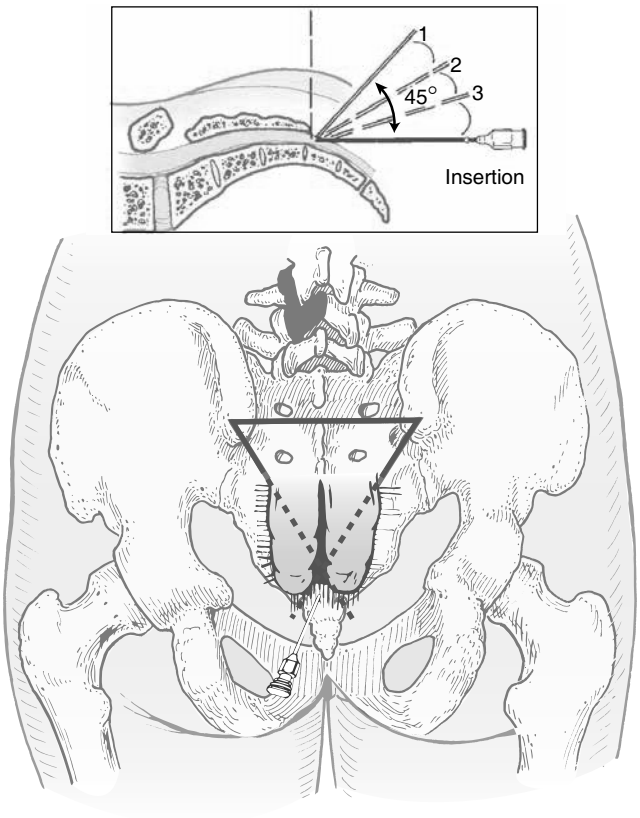


Рис. 51-18 Техника каудальной анестезии. При помощи пальпации определяют рожки крестца, при этом строится равносторонний треугольник (как показано на Рис. 51-5). Пункция выполняется путем проведения иглы вперед, с последующим подтягиванием, пошаговым способом (так называемое введение 1-2-3) до тех пор, пока игла не окажется в каудальном канале и станет возможным беспрепятственное введение раствора (без формирования подкожной выпуклости)

ральное пространство[147]. В тех случаях, когда используется продленная эпидуральная аналгезия родов, катетер следует вводить на глубину 4-6 *см*, с целью предотвращения его непреднамеренного смещения[148,149]. В настоящее время доступны мультипортовые (три боковых отверстия) катетеры или катетеры с единственным отверстием на конце (унипорт или дистальный порт). Выбор осуществляется в соответствии с индивидуальными предпочтениями клиницистов, однако в исследовании у рожениц было показано, что процент неадекватной аналгезии ниже при использовании мультипортовых катетеров[150].

Несмотря на то, что при введении первой дозы анестетика вы убедились в правильном расположении катетера, каждой последующей инъекции должна предшествовать аспирационная проба и введение тест-дозы, поскольку нельзя исключить миграцию катетера в сосуд, в субарахноидальное или субдуральное пространство. Ранее полагали, что катетер непригоден для использования, если он отсоединился от коннектора. Однако сейчас считается, что катетер может быть снова использован, если следовать строгим правилам восстановления соединения[151].

Техника каудальной анестезии

Каудальная анестезия требует идентификации крестцовой щели. Крестцово-копчиковая связка (продолжение желтой связки) располагается поверх крестцовой щели между рожками крестца. Для облегчения локализации рожек крестца следует сначала определить задние верхние подвздошные ости, затем, используя линию между ними как одну сторону равностороннего треугольника, можно приблизительно установить расположение крестцовой щели (Рис. 51-18). После того, как крестцовая щель идентифицирована, указательный и средний пальцы руки, выполняющей пальпацию, помещаются на рожки крестца, и вводится игла для каудальной анестезии под углом 45° по отношению к поверхности крестца. При продвижении иглы ощущение снижения сопротивления должно быть расценено как попадание в каудальный канал. Игла продвигается до контакта с костью (т.е. дорсальной стороной вентральной пластины крестца), затем немного подтягивается назад и перенаправляется таким образом, чтобы угол введения по отношения к поверхности кожи уменьшился. У мужчин направление введения иглы будет практически параллельным фронтальной плоскости тела; у женщин необходимо вводить иглу под небольшим углом (15°). После перенаправления иглы и вновь полученного ощущения потери сопротивления, игла продвигается вглубь каудального канала приблизительно на 1-2 *см*. Не следует пытаться провести иглу дальше, так как при этом возрастает опасность пункции твердой мозговой оболочки или сосуда. Методом, позволяющим подтвердить правильное расположение каудальной иглы, является быстрое введение 5 *мл* изотонического раствора натрия хлорида с одновременной пальпацией кожи над крестцом. Если по средней линии не появляется выпуклости, вероятно, игла расположена правильно.

Удостоверившись в правильном расположении иглы, перед введением основной дозы анестетика следует выполнить аспирационную пробу и ввести тест-дозу препарата, поскольку, как и при поясничной эпидуральной анестезии, возможно непреднамеренное проникновение иглы в субарахноидальное пространство или пункция вены.

Фармакология

Используемые препараты

Выбор оптимального препарата для эпидуральной анестезии (см. Гл. 30) требует знания мощности и продолжительности действия местных анестетиков, особенностей хирургического вмешательства и его продолжительности, а также потребностей послеоперационной аналгезии.

Препараты для эпидуральной анестезии можно разделить на анестетики короткого, среднего и длительного действия, при добавлении к ним эпинефрина анестезия может длиться от 45 до 240 *мин* (Табл. 51-5). Хлоропрокаин, местный анестетик эфирного ряда, является короткодействующим препаратом, который (до того, как изменили его состав) ассоциировался с нейротоксическим эффектом (например, адгезивным арахноидитом) при случайном введении в субарахноидальное пространство больших объемов препарата[151,152]. С 1985 г. снизили концентрацию бисульфата в составе препарата; с 1987 г. появился не содержащий бисульфат 2-хлоропрокаин; с 1996 г. производится 2-хлоропрокаин, не содержащий консервантов. С тех пор, как произошли указанные изменения в составе препарата, не было сообщений о нейротоксичности, связанной с использованием 2-хлоропрокаина. Winnie и Nader[153] отметили, что в нашу эру повышенных затрат на лекарственные средства, некоторые клиники в целях экономии заменяют оригинальные препараты, в т.ч. местные

Табл. 51-5 Сравнительное время начала действия местных анестетиков и длительности аналгезии при их эпидуральном введении в объеме 20-30 *мл*

Препарат	Концентрация (%)	Начало действия (*мин*)	Длительность (*мин*)	
			Без добавок	С адреналином 1: 200.000
2-хлоропрокаин	3	10-15	45-60	60-90
Лидокаин	2	15	80-120	120-180
Мепивакаин	2	15	90-140	140-200
Бупивакаин	0,5-0,75	20	165-225	180-240
Этидокаин	1	15	120-200	150-225
Ропивакаин	0,75-1,0	15-20	140-180	150-200
Левобупивакаин	0,5-0,75	15-20	150-225	150-240

По данным Cousins MJ, Bromage PR: Epidural neural blockade. In Cousins MJ

Bridenbaugh PO (eds): Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain. Philadelphia, JB Lippincott, 1988, p 255, а также из других источников

анестетики, на их дженерики. Известен случай, когда метабисульфит-содержащий 2-хлоропрокаин был возвращен одной из фармкомпаний на анестезиологический рынок, однако врачи не знали об изменениях в составе препарата. Мы должны всегда иметь четкое представление о составе используемых нами растворов, поскольку количество дженериков в ассортименте анестезиологических препаратов, очевидно, будет расти.

В эпоху повсеместного увеличения количества амбулаторных хирургических вмешательств использование 2-хлоропрокаина и «катетерных» методик регионарной анестезии позволяет оптимально сочетать хирургическое вмешательство и длительность эпидуральной аналгезии, что сокращает до минимума сроки послеоперационного восстановления пациентов. Данный препарат доступен в концентрации 2% и 3%, последний предпочтительнее для анестезии во время операции, а первый – для методик, не требующих мышечной релаксации.

Очевидно, боль в спине после введения больших объемов (>25 *мл*) 2-хлоропрокаина, была связана с этилендиаминтетраацетиловой кислотой, которая использовалась в качестве консерванта[154]. Свободный от консервантов хлоропрокаин при введении в тех же дозах не вызывает боли в спине.

Лидокаин является прототипом амидных местных анестетиков, применяется для эпидуральной анестезии в концентрациях 1,5% и 2%. Концентрация мепивакаина для эпидуральной анестезии аналогична таковой лидокаина, однако эффект длится на 15-30 *мин* дольше. Добавление к лидокаину и мепивакаину эпинефрина увеличивает длительность анестезии во время операции приблизительно на 50%[116]. Другим дополнительным средством, способным влиять на течение анестезии, является фентанил. Добавление фентанила к мепивакаину ускоряло развитие аналгетического эффекта и усиливало его на протяжении всего времени проведения эпидуральной анестезии[155]. Описана интересная методика, позволяющая сократить продолжительность моторного блока после завершения хирургического вмешательства: введение в эпидуральный катетер изотонического раствора натрия хлорида в объеме 15-30 *мл* перед его удалением[156].

Бупивакаин остается наиболее широко используемым местным анестетиком длительного действия; в концентрации 0,5% и 0,75% применяется для анестезии во время операции. Аналгетический эффект может быть достигнут при использовании препарата в концентрации 0,125-0,25%. Продолжительность действия препарата в этих концентрациях меньше, соответственно она увеличивается при добавлении эпинефрина, длительность анестезии во время операции может быть увеличена до 240 *мин*, если добавлен эпинефрин. В 1983 г. Федеральное агентство США по контролю за качеством медикаментов и продуктов питания (FDA) официально заявило, что 0,75% раствор бупивакаина больше не рекомендуется использовать для анестезии в акушерской практике. Было установлено, что вероятность успеха реанимационных мероприятий при тяжелом системном токсическом эффекте, обусловленном 0,75% раствором бупивакаина, ниже, чем при использовании более низких концентраций препарата. Объяснения подобного эффекта остаются противоречивыми, хотя очевидно, что бупивакаин и этидокаин в большей степени, чем другие местные анестетики, угнетают функции миокарда, в частности, проводящую систему при системном токсическом воздействии[157,158].

Все чаще для эпидуральной анестезии используется ропивакаин. Для анестезии во время операций его применяют в концентрации 0,5-1,0%, для послеоперационного обезболивания – 0,1-0,3%. В экспериментальных исследованиях на животных было показано, что при достижении ими в плазме токсических концентраций ропивакаин в меньшей степени влияет на проводящую систему сердца и частоту аритмий, чем другие местные анестетики[159]. В конкретной клинической ситуации эффект ропивакаина трудно отличить от аналогичного действия бупивакаина, хотя он вызывает менее выраженный моторный блок и имеет несколько меньшую продолжительность действия[160]. Кстати, это единственный местный анестетик, который в определенных концентрациях вызывает вазоконстрикторный эффект.

Левобупивакаин также может быть использован для эпидуральной анестезии во время хирургических вмешательств в концентрациях 0,5-0,75% и для аналгезии в концентрациях 0,125-0,25%. Клинически анестетический эффект данного препарата неотличим от эффекта рацемического бупивакаина[161]. Как и в случае с ропивакаином, исследования на животных показали, что при достижении ими в плазме токсических концентраций левобупивакаин в меньшей степени влияет на проводящую систему сердца и частоту аритмий, чем другие местные анестетики.

Этидокаин редко используется для эпидуральной анестезии, так как, по некоторым данным, он вызывает более глубокий моторный блок, в сравнении с сенсорным[162]. Этидокаин является менее эффективным, чем бупивакаин, вероятно, за счет преимущественной блокады тонких волокон[163].

Адъюванты

Некоторые специалисты рекомендуют сочетать местные анестетики с адъювантами с целью продления действия эпидуральной анестезии, повышения качества блокады или ускорения развития ее эффекта. Как уже упоминалось, эпинефрин увеличивает длительность действия практически всех анестетиков, при этом наиболее выраженный эффект наблюдается в сочетании с лидокаином, мепивакаином и 2-хлоропрокаином; менее значимо влияние добавления эпинефрина к бупивакаину, левобупивакаину и этидокаину, минимально – в комбинации с ропивакаином (см. Табл. 51-5). Фенилэфрин как адъювант при эпидуральной анестезии используется реже, чем при спинальной анестезии, вероятно, вследствие того, что он не снижает пиковую концентрацию местного анестетика в плазме в той степени, как эпинефрин[164].

Карбонизация растворов местных анестетиков в свое время предлагалась как средство увеличения скорости развития блока и повышения его качества за счет более быстрой интраневральной диффузии и ускоренного проникновения через соединительную ткань, окружающую нервный ствол[165,166]. Однако, по современным данным, карбонизированные растворы не имеют клинических преимуществ[167], скорее, они имеют недостатки, поскольку после карбонизации пиковая концентрация местного анестетика в плазме достигает больших значений, чем обычно, а параллельно развивается гипотония (см. Гл. 30).[168,169]

Добавление бикарбоната также предлагалось в качестве способа повышения pH раствора местного анестетика с одновременным увеличением концентрации молекул анестетика, находящихся в неионизированной форме, что теоретически должно повысить скорость диффузии препарата через мембраны нейронов и ускорить развитие блока. В клинике добавление 1 *мЭкв* натрия бикарбоната к каждым 10 *мл* стандартного коммерческого раствора 1,5% раствора лидокаина в значительной степени ускоряло развитие анестезии и приводило к более быстрому распространению сенсорного блока[170]. Помимо увеличения скорости развития блока, повышается и его глубина[171]. Возможность клинического применения данных модификаций следует рассматривать индивидуально, в зависимости от предпочтений того или иного отделения анестезиологии.

Еще одной модификацией эпидуральной анестезии является комбинированное применение местных анестетиков короткого и длительного действия, теоретически, с целью сочетания позитивных эффектов каждого из них. Такая практика не представляется целесообразной, поскольку ассортимент современных местных анестетиков и адъювантов позволяет в любой клинической ситуации достичь необходимой продолжительности блокады. Кроме того, обозначенное преимущество ускоренного развития блока за счет комбинации местных анестетиков представляется несущественным с клинической точки зрения.

Осложнения

Внутрисосудистое введение местных анестетиков

При эпидуральной анестезии существует вероятность развития системного токсического эффекта местных анестетиков (см. Гл. 30), главным образом, при их непреднамеренном введении в вены эпидурального пространства. Было выполнено значительное количество исследований, целью которых являлось определение оптимальной тест-дозы при катетеризации эпидурального пространства. Использование тест-дозы позволяет свести до минимума риск случайной внутрисосудистой инъекции, что очень важно, несмотря на существующую концепцию лечения системной токсичности, известную всем анестезиологам.

Местные анестетики в высоких концентрациях оказывают токсическое влияние на ЦНС и сердечно-сосудистую систему, при этом токсическое действие на ЦНС проявляется при меньших концентрациях анестетиков в плазме. Например, для того, чтобы вызвать судороги у собак, необходимы в 4-7 раз меньшие дозы анестетика, чем для развития острой сердечно-сосудистой недостаточности[172]. Активация ЦНС является результатом избирательного угнетения активности тормозных нейронов в коре головного мозга, что позволяет облегчающим нейронам беспрепятственно разряжаться, вызывая возбуждение ЦНС[173]. При достижении определенного высокого уровня концентрации анестетика в плазме крови угнетаются как тормозные, так и облегчающие проводящие пути, что приводит к глубокой депрессии ЦНС.

Первоначально считалось, что потенциал системной токсичности местных анестетиков возрастает параллельно мощности анестетика[174,175]. Однако накопленная информация позволяет утверждать, что кардиотоксический эффект бупивакаина и этидокаина выше, чем можно было бы предположить, ориентируясь на мощность этих препаратов[176,177]. Это относительное усиление кардиотоксичности является результатом выраженного влияния амидных анестетиков длительного действия на электрофизиологические процессы, в частности, их быстрого вхождения и медленного выхода из натриевых каналов проводящей системы сердца. Ропивакаин и (S)-(-)-левобупивакаин, другие длительно действующие амидные местные анестетики, имеют промежуточное между лидокаином и бупивакаином соотношение токсического влияния на ЦНС и сердечно-сосудистую систему[178,179]. Говоря о клиническом значении кардиотоксичности местных анестетиков, необходимо упомянуть исследования, выявившие минимальное угнетение сердечно-сосудистой системы у пациентов, перенесших бупивакаин-индуцированные судороги во время регионарной анестезии[180].

При появлении признаков токсического действия на ЦНС, возникновении судорог, необходимо предпринять несколько последовательных шагов для того, чтобы свести к минимуму негативные последствия (см. Гл. 30). При судорожном синдроме, индуцированном токсическим действием местных анестетиков, быстро развиваются гипоксемия, гиперкапния и ацидоз, развитие которых происходит быстро, поэтому симптоматическая терапия должна быть направлена на устранение этих факторов. Оксигенотерапия может осуществляться при помощи мешка и маски, интубация трахеи не требуется, за исключением случаев неэффективного самостоятельного дыхания[181]. Следующий шаг терапии продолжает оставаться спорным в отношении предпочтительности введения сукцинилхолина или противосудорожного препарата. Часто рекомендуют сукцинилхолин, так как индуцированные местными анестетиками судороги обычно имеют кратковременный характер, мышечная релаксация позволяет облегчить вентиляцию и снизить выраженность метаболического ацидоза. В то же время сукцинилхолин не снижает церебральный метаболизм; потребность ЦНС в кислороде остается повышенной. Согласно другой точке зрения, эффективным препаратом при судорогах, обусловленных системной токсичностью анестетиков, эффек-

тивным препаратом является диазепам, однако требуется 2-3 *мин* от момента ведения препарата до купирования судорожного синдрома[182,183].

Наиболее эффективным методом борьбы с системной токсичностью является ее профилактика. Не следует применять большие дозы местных анестетиков, также необходимо использовать тест-дозу анестетика перед введением основной дозы.

Если все-таки возникла токсическая реакция, крайне необходимы оксигенотерапия, сукцинилхолин и препараты противосудорожного действия.

Непреднамеренное субарахноидальное введение местного анестетика

Непреднамеренное введение дозы местного анестетика, предназначенной для эпидуральной анестезии, в цереброспинальную жидкость может повлечь за собой неврологические изменения, характерные для субарахноидального введения больших доз 2-хлоропрокаина. Однако в большинстве случаев, субарахноидальные инъекции эпидуральных доз анестетиков менее драматичны, обычно перед врачом стоит задача коррекции негативного влияния на сердечно-сосудистую и дыхательную системы, обусловленного такой инъекцией. Как и при любой высокой нейроаксиальной блокаде, необходимо поддерживать на определенном уровне показатели артериального давления и частоты сердечных сокращений. Для максимального увеличения венозного возврата пациент должен быть переведен в положение Тренделенбурга. Зачастую эффект достигается внутривенным введением атропина и эфедрина, что обеспечивает запас времени для применения катехоламинов, если таковое потребуется. Следует обеспечить респираторную поддержку, если субарахноидально была введена вся доза (20-25 *мл*) местного анестетика, показана интубация трахеи и проведение ИВЛ, так как пациенту может потребоваться приблизительно 1-2 *ч* на восстановление адекватного самостоятельного дыхания. При попадании большой дозы местного анестетика в цереброспинальную жидкость зрачки расширяются, что может неправильно трактоваться как признак поражения ЦНС. Диаметр зрачков возвращается к норме по мере регрессии верхнего уровня блока. Необходимость в седации во время интубации трахеи и искусственной вентиляции легких минимальна. Считается, что пациенты обычно не могут воспроизвести в памяти эпизоды такого рода[184]. Если при выполнении эпидуральной анестезии через 15-30 *мин* достигается более высокий, чем предполагалось, уровень блока, следует заподозрить субдуральное введение анестетика. Лечение является симптоматическим; наиболее сложным аспектом является сама диагностика субдуральной инъекции.

Неврологические осложнения

За исключением случаев адгезивного арахноидита, связанных с введением 2-хлоропрокаина, следует отметить, что неосложненная эпидуральная анестезия вызывает неврологические осложнения не чаще, чем другие виды анестезии, регионарной или общей[117,120]. Нельзя сказать, что какой-то определенный местный анестетик, методика одномоментной или продленной эпидуральной анестезии, добавление или отсутствие эпинефрина, уровень пункции каким-то образом повышают риск неврологических осложнений. Несмотря на приведенные данные, опасения возможных неврологических осложнений сохраняются, кроме того, стараются избегать применения эпидуральной анестезии у пациентов, получавших в предоперационном периоде антитромботические препараты или другие антикоагулянты. Является ли это обоснованным?

Не было выявлено повышения частоты неврологических осложнений, связанных с образованием эпидуральной гематомы, при проведении эпидуральной анестезии у пациентов, принимавших аспирин, препарат антитромботического действия[185]. Отсутствие данных не говорит о том, что проблема недооценивается, поскольку эпидуральная анестезия часто применяется у пациентов ортопедического профиля, большинство из которых принимает аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты. Тем не менее, отдельные сообщения о неврологических осложнениях эпидуральной и спинальной анестезии у пациентов, получавших антитромботические препараты, имеют место. Имеет значение, что во всех этих случаях изначально имели место существенные технические трудности во время попыток пункции[186,187]. Возможность применения методик нейроаксиальной анестезии на фоне приема пациентами более мощных антитромботических препаратов (таких как абциксимаб, антагонист гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов, и клопидогрель, ингибитор аггрегации тромбоцитов) продолжает оставаться неопределенной, хотя ясно, что в подобных случаях необходима повышенная осторожность.

Не больше ясности и с применением эпидуральной анестезии на фоне приема антикоагулянтов, так как многие специалисты избегают ее использования у пациентов данной категории. Известны данные исследования Odoom и Sih[188], включавшего 1000 пациентов, получавших пероральные антикоагулянты в предоперационном периоде, которым были выполнены сосудистые операции в условиях продленной эпидуральной анестезии без осложнений. Приемлемый уровень предоперационной антикоагуляции и соотношение риск-польза при выполнении эпидуральной анестезии в этих условиях пока не определены, очевидно, следует ориентироваться на индивидуальные особенности пациента и конкретную клиническую ситуацию. Несмотря на недостаточное количество информации, использование эпидуральной анестезии представляется возможным у пациентов, получающих гепарин подкожно, при условии, что пункция и катетеризация эпидурального пространства будут выполнены атравматично, кроме того, соотношение риск-польза должно рассматриваться индивидуально для каждого пациента[189]. Есть мнение, что перед выполнением нейроаксиальной блокады необходимо оценить минимальное системное действие гепарина при его подкожном введении (нормальное частичное тромбопластиновое время)[188].

Достигнут консенсус, определяющий порядок применения нейроаксиальной анестезии у пациентов, получающих в периоперационном периоде низкомолекулярные гепарины (НМг), например, эноксапарин[190]. Риск образования эпидуральной гематомы в этой ситуации возрастает, если не соблюдаются следующие рекомендации[9]:

1. Нейроаксиальную блокаду следует выполнять не ранее, чем через 10-12 *ч* после последнего введения дозы НМг, если пациент получал данный препарат до операции.
2. В послеоперационном периоде не следует назначать НМг ранее, чем через 12 *ч* после завершения хирургического вмешательства.
3. Удаление эпидурального или спинального катетера, который использовался для послеоперационной аналгезии, можно осуществить не ранее, чем через

10-12 *ч* после введения последней дозы НМг, при этом дальнейшее введение НМг возможно не ранее, чем через 2 *ч* после удаления катетера.

Ответ на вопрос о возможности интраоперационного введения антикоагулянтов пациентам с установленным эпидуральным катетером определяется имеющимися клиническими данными. Около 5000 пациентов, перенесших хирургические вмешательства на сосудах в условиях продленной эпидуральной анестезии, получали во время операции гепарин, при этом не было выявлено ни одного неврологического осложнения, связанного с образованием эпидуральной гематомы[188,191,192]. Несмотря на то, что риск неврологической дисфункции при проведении эпидуральной анестезии пациентам, получающим антикоагулянты, минимален, настороженность должна сохраняться. Если у пациента, которому проводилась регионарная блокада, появились неврологические симптомы, предположительно связанные с компрессией спинного мозга, необходима экстренная консультация нейрохирурга, так как временной фактор играет существенную роль в предотвращении необратимых неврологических изменений. В том случае, если пациент имеет факторы риска образования эпидуральной гематомы и одновременно показания к проведению нейроаксиальной анестезии, целесообразно использовать для эпидуральной анестезии местные анестетики короткого действия, несмотря на то, что понадобится их частое повторное введение, поскольку в этом случае нам необходима быстрая послеоперационная регрессия блока.

Клинические нюансы

«За успехом стоит большое количество ошибок»* – изречение, которое вполне справедливо и в отношении эпидуральной анестезии. Чтобы преуспеть и в совершенстве овладеть методом, анестезиолог должен достаточно часто выполнять данную манипуляцию. Несколько практических замечаний могут быть полезными для популяризации эпидуральной анестезии.

Если есть возможность избежать катетеризации эпидурального пространства (например, за счет выбора соответствующего местного анестетика), это позволит исключить потенциальный источник технических трудностей при выполнении блокады. Важно обеспечить достаточное «время выдержки» блока перед началом хирургического вмешательства; данное условие легче выполнить, если блокада выполняется в предоперационной комнате. Анестезиолог должен убедиться, что достигнут стабильный эффект, соответствующий введенной в эпидуральное пространство дозе местного анестетика. После того, как было введено определенное количество местного анестетика, введение дополнительных доз препарата не оказывает существенного влияния на верхний уровень блока, но может придать ему более высокую плотность (т.е. повысить качество)[193]. Успешность методики в целом подразумевает, что анестезиолог должен быть готов в любой момент к лечению осложнений, связанных с эпидуральной анестезией; в непосредственной доступности должна быть аппаратура для искусственной вентиляции легких, кислород, различные лекарственные средства, прежде всего, для проведения реанимационных мероприятий.

* Джордж Бернард Шоу (1856-1950)

Клинические разногласия, связанные с нейроаксиальными блокадами

Несмотря на многолетний опыт применения нейроаксиальных блокад, некоторые вопросы, касающиеся целесообразности их использования в тех или иных ситуациях, продолжают оставаться предметом дискуссий. До сих пор существует мнение, что не следует использовать спинальную анестезию в амбулаторной практике, поскольку возможно развитие постпункционной головной боли, в то же время имеются свидетельства того, что редкие эпизоды головной боли могут успешно купироваться и у амбулаторных пациентов[194]. Кроме того, имеют место различные данные в поддержку применения этого метода в амбулаторной практике (см. также Гл. 78)[195]. Аналогичным образом, спинальная анестезия является методом выбора при операциях кесарева сечения, в т.ч. за счет короткого интервала между инъекцией препарата и развитием анестезии, достаточной для выполнения хирургического вмешательства. Повышенная частота постпункционной головной боли у пациенток этой группы не должна являться ограничивающим фактором, необходимо лишь своевременно выполнить пломбирование эпидурального пространства аутокровью. Одним из средств борьбы с постпункционной болью было создание микроспинальных катетеров, т.е. малого диаметра[196]. Эта методика пока не вернулась в анестезиологическую практику, поскольку существует точка, в которой соотношение риск-польза в отношении снижения частоты постпункционной головной боли и трудностей самой микрокатетерной техники становится неприемлемым. Такие катетеры (27G и меньше) не доступны для использования, так как Федеральное агентство США по контролю за качеством медикаментов и продуктов питания (FDA) в 1992 г. отозвало разрешение 501k, после того как были высказаны опасения о возможной связи микрокатетеров с развитием синдрома конского хвоста[7].

Одной из причин не столь широкого, как могло быть, использования эпидуральной анестезии является то обстоятельство, что сопутствующие ей разногласия порождают нерешительность. Одним из наиболее спорных вопросов эпидуральной анестезии является использование тест-дозы, содержащей эпинефрин[197]. Оригинальная методика рекомендовала добавление 15 *мкг* эпинефрина к 3 *мл* местного анестетика для исключения внутрисосудистого положения эпидурального катетера или иглы. Наибольшие противоречия связаны с использованием эпинефрин-содержащей тест-дозы в акушерстве, поскольку при внутрисосудистом введении препарата теоретически может быть снижен маточно-плацентарный кровоток, что является фактором риска для плода. Некоторые экспериментальные данные подтверждают эту гипотезу[198], тем не менее, нет ни одного клинического свидетельства о конкретном вреде тест-дозы содержащей эпинефрин, при этом многие анестезиологи придерживаются мнения, что ее применение целесообразно как раз в акушерстве[199]. Определенное замешательство возникает при использовании тест-дозы с эпинефрином у пациентов, получающих β-адреноблокаторы. Частота сердечных сокращений у них может остаться неизменной даже после внутрисосудистого введения 15 *мкг* эпинефрина; и наоборот, она может даже уменьшиться на фоне повышения артериального давле-

ния[200]. Проведение эпидуральной анестезии на фоне общей анестезии также может затруднить интерпретацию результатов тест-дозы с эпинефрином[201]. Поскольку не существует абсолютно надежных методов, гарантирующих экстраваскулярное введение местного анестетика, профилактика системного токсического эффекта должна включать выполнение аспирационной пробы из катетера, а также дробное введение анестетика малыми дозами. Доказано, что эпидуральное введение анестетика болюсами по 5 мл не оказывает влияния на скорость развития, качество и верхний уровень блока[202].

В отношении профилактики системного токсического эффекта местных анестетиков может быть полезна накопленная на сегодняшний день информация о бензодиазепинах. Несмотря на широко распространенное мнение, что бензодиазепины следует использовать при регионарной анестезии для минимизации проявлений системной токсичности за счет повышения порога судорожной готовности, имеющиеся данные указывают на то, что данная концепция нуждается в переосмыслении[203]. Эффективность реанимационных мероприятий при острой сердечно-сосудистой недостаточности, обусловленной токсическим эффектом бупивакаина, может быть снижена, если в качестве премедикации использовался диазепам. В эксперименте на животных было показано, что премедикация бензодиазепинами может исключить возникновение судорог перед развитием острой сердечно-сосудистой недостаточности[204]. Другими словами, бензодиазепины могут замаскировать одно из ранних проявлений системной токсичности, что отсрочит начало необходимой терапии.

Полемика по поводу эпидуральной анестезии продолжается в различных клинических сферах. Yeager и соавт.[11] показали существенное снижение частоты осложнений и летальности у пациентов группы высокого риска, которым проводилась эпидуральная анестезия и послеоперационная эпидуральная аналгезия, в сравнении с пациентами, получавшими во время операции высокие дозы опиоидных аналгетиков и системную аналгезию опиоидами в послеоперационном периоде. Данные сведения явились для многих специалистов стимулом провести собственные исследования, чтобы получить ответ на вопрос, может ли метод анестезии и особенно способ послеоперационной аналгезии влиять на исход лечения пациентов. В отношении работы Yeager и соавт., остается неясным, являются ли их результаты поддержкой преимуществ эпидуральной анестезии/аналгезии или же порицанием использования высоких доз опиоидных аналгетиков и послеоперационной искусственной вентиляции легких. Tuman и соавт.[12] подвергли критике работу Yeager и соавт.[11] и документально подтвердили снижение количества осложнений в сосудистой хирургии, в ситуациях, когда эпидуральная аналгезия была интегрирована в схемы периоперационного ведения пациентов. Christopherson и соавт.[13] и Rosenfeld и соавт.[14] также связали используемые схемы аналгезии с вероятными механизмами улучшения результатов лечения пациентов. Они установили, что продленная эпидуральная анестезия и аналгезия в послеоперационном периоде ограничивают неблагоприятное влияние оперативного вмешательства на систему фибринолиза. Дальнейшие исследования, благодаря которым нейроаксиальные блокады должны занять соответствующее место в анестезиологической практике, должны быть посвящены оценке соотношения цены методики по отношению к результату лечения, а также соотношения риска методики по отношению к пользе для пациента[16,17].

Еще одним достижением в области нейроаксиальной анестезии, привлекающим наше внимание, является разработка эффективной методики комбинированной спинально-эпидуральной анестезии, использующей методику «игла через иглу»[204-207]. Методика предусматривает первоначальную пункцию эпидурального пространства соответствующей иглой, после этого через специальный боковой просвет или непосредственно через основной просвет эпидуральной иглы проводится спинальная игла, пунктирующая субарахноидальное пространство. Комбинированная спинально-эпидуральная методика обеспечивает гибкость анестезии и аналгезии в различных клинических ситуациях; некоторые из возможных комбинаций и преимуществ перечислены в Блоке 51-4. В настоящее время нет сомнений в том, что комбинированная спинально-эпидуральная анестезия может эффективно использоваться как в общей практике, так и в научно-исследовательских учреждениях[208].

Больше всего показаний для применения спинально-эпидуральной анестезии в акушерской анестезиологической практике. При использовании данного метода с целью обезболивания в акушерстве через спинальную иглу в субарахноидальное пространство обычно вводится малая доза опиоидного аналгетика, затем устанавливается эпидуральный катетер. После этого начинается эпидуральная инфузия раствора местного анестетика низкой концентрации в комбинации с опиоидным аналгетиком.

Simmons и соавт. выполнили обзор Кокрановской базы данных о применении спинально-эпидуральной анестезии с целью обезболивания родов. Они обнаружили минимальные различия эффективности комбинированной методики и прочих вариантов эпидуральной аналгезии, достигаемой использованием низких доз местных анестетиков[209]. Минимальными были различия способности рожениц к самостоятельному передвижению, также не различались оценки состояния новорожденных при использовании спинально-эпидуральной анестезии и классической эпидуральной аналгезии в родах.

Блок 51-4 Возможные клинические преимущества комбинированной спинально-эпидуральной анестезии

Первоначальная установка иглы в эпидуральном пространстве позволяет подвести спинальную иглу непосредственно к твердой мозговой оболочке, сводя таким образом к минимуму число соприкосновений иглы с костью, при которых ее кончик может затупиться.

Возможно сохранение низкой концентрации местного анестетика в плазме, если спинальная анестезия используется во время хирургического вмешательства, а эпидуральный катетер для послеоперационной аналгезии.

Быстрое развитие спинального блока позволяет раньше начать хирургическое вмешательство, а эпидуральный катетер позволяет обеспечить адекватную аналгезию после операции.

Во время родов опиоидный аналгетик возможно ввести через тонкую спинальную иглу, а эпидуральная аналгезия может быть добавлена позже, если возникнет необходимость.

Изначально для спинальной анестезии может быть использована более низкая доза анестетика, что минимизирует нежелательные физиологические эффекты, вместе с тем, наличие эпидурального катетера дает возможность обеспечить более высокий уровень блока, если это будет необходимо.

Несмотря на приведенные заключения, многие акушерские анестезиологи продолжают использовать комбинированную спинально-эпидуральную методику для обезболивания в акушерстве, их привлекает быстрое развитие аналгетического эффекта, а также возможность эффективного использования схем аналгезии, основанных на применении препаратов в низких дозах. Интересно отметить, что при анализе Кокрановской базы данных была выявлена большая частота кожного зуда у женщин, которым проводилась комбинированная спинально-эпидуральная анестезия, чем у тех, кому выполняли классическую эпидуральную аналгезию. Возможно, это связано с более быстрым и мощным эффектом субарахноидального введения опиоидных аналгетиков. Основываясь на достоверно высокой частоте случаев задержки мочеиспускания, требующих медицинского вмешательства, при использовании традиционной эпидуральной аналгезии, достигаемой введением стандартных доз местных анестетиков, Simmons и др. сочли предпочтительной низкодозную эпидуральную аналгезию[209]. В большинстве случаев низкодозная эпидуральная аналгезия является частью комбинированной спинально-эпидуральной анестезии.

Литература

1. Corning JL: Spinal anesthesia and local medications of the cord. N Y Med J 42:483, 1885.
2. Morton AW: The subarachnoid injection of cocaine for operations upon the upper part of the body. JAMA 39:1162, 1902.
3. Koster H: Spinal analgesia with special reference to its use in surgery of the head, neck and thorax. Am J Surg 5:554, 1928.
4. Kennedy F, Effron AS, Perry G: The grave spinal cord paralysis caused by spinal anesthesia. Surg Gynecol Obstet 91:385, 1950.
5. Cope RW: The Woolley and Roe case: Woolley and Roe versus the Ministry of Health and others. Anaesthesia 9:247, 1954.
6. Hutter CDD: The Woolley and Roe case: A reassessment. Anaesthesia 45:859, 1990.
7. Benson JS: FDA Safety Alert: Cauda Equina Syndrome Associated with the Use of Small-Bore Catheters in Continuous Spinal Anesthesia. Rockville, MD, Food and Drug Administration, 1992.
8. Pollock JE, Neal JM, Stephenson CA, et al: Prospective study of the incidence of transient radicular irritation in patients undergoing spinal anesthesia. Anesthesiology 84:1361, 1996.
9. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, et al: Regional anesthesia in the anticoagulated patient: Defining the risks. Reg Anesth Pain Med 28:171, 2003.
10. Förster JG, Rosenberg PH, Niemi TT: Continuous spinal microcatheter (28 gauge) technique for arterial bypass surgery of the lower extremities and comparison of ropivacaine with or without morphine for postoperative analgesia. Br J Anaesth 97:393, 2006.
11. Yeager MP, Glass DD, Neff RK, et al: Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. Anesthesiology 66:729, 1987.
12. Tuman KJ, McCarthy RJ, March RJ, et al: Effects of epidural anesthesia and analgesia on coagulation and outcome after major vascular surgery. Anesth Analg 73:696, 1991.
13. Christopherson R, Beattie C, Frank SM, et al: Perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery. Anesthesiology 79:422, 1993.
14. Rosenfeld BA, Beattie C, Christopherson R, et al: The Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group: The effects of different anesthetic regimens on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis. Anesthesiology 79:435, 1993.
15. Jellish WS, Thalji Z, Stevenson K, et al: A prospective randomized study comparing short- and intermediate-term perioperative outcomes variables after spinal or general anesthesia for lumbar disk and laminectomy surgery. Anesth Analg 83:559, 1996.
16. Wu CL, Hurley RW, Anderson GF, et al: Effect of postoperative analgesia on morbidity and mortality following surgery in Medicare patients. Reg Anesth Pain Med 29:525, 2004.
17. Yeager MP, Carli F: Anesthesia and surgical outcomes: An Orphean ambition [editorial]. Reg Anesth Pain Med 29:515, 2004.
18. Greene NM: Perspectives in spinal anesthesia. Reg Anesth 7:55, 1982.
19. Hogan Q, Toth J: Anatomy of soft tissues of the spinal canal. Reg Anesth Pain Med 24:303, 1999.
20. Lui SS, McDonald SB: Current issues in spinal anesthesia. Anesthesiology 94:888, 2001.
21. Hogan QH, Prost R, Taylor ML, et al: Magnetic resonance imaging of cerebrospinal fluid and the influence of body habitus and abdominal pressure. Anesthesiology 84:1341, 1996.
22. Carpenter RL, Hogan QH, Lui SS, et al: Lumbosacral cerebrospinal fluid volume is the primary determinant of sensory block extent and duration during spinal anesthesia. Anesthesiology 89:24, 1998.
23. Bernards CM, Hill HF: Morphine and alfentanil permeability through the spinal dura, arachnoid and pia mater of dogs and monkeys. Anesthesiology 73:1214, 1990.
24. Bernards CM: Sophistry in medicine: Lessons from the epidural space. Reg Anesth Pain Med 30:56, 2005.
25. Parkinson D: Human spinal arachnoid septa, trabeculae, and «rogue strands." Am J Anat 192:498, 1991.
26. Reina MA, de Leon–Casasola OA, Lopez A, et al: An *in vitro* study of dural lesions produced by 25-gauge Quincke and Whitacre needles evaluated by scanning electron microscopy. Reg Anesth Pain Med 25:393, 2000.
27. Hogan QH: Lumbar epidural anatomy: A new look by cryomicrotome section. Anesthesiology 75:767, 1991.
28. Igarashi T, Hirabayashi Y, Shimizu R, et al: The lumbar extradural structure changes with increasing age. Br J Anaesth 78:149, 1997.
29. Saitoh K, Hirabayashi Y, Smimizu R, et al: Extensive extradural spread in the elderly may not relate to decreased leakage through intervertebral foramina. Br J Anaesth 75:688, 1995.
30. Zarzur E: Anatomic studies of the human lumbar ligamentum flavum. Anesth Analg 63:499, 1984.
31. Santos DJ, Bridenbaugh PO, Heins S, et al: Unilateral epidural analgesia for labor. Reg Anesth 10:41, 1985.
32. Nunn G, Mackinnon RPG: Two unilateral epidural blocks [letter]. Anesthesia 41:439, 1986.
33. Hogan Q: Distribution of solution in the epidural space: Examination by cryomicrotome section. Reg Anesth Pain Med 27:150, 2002.
34. Blomberg R: The dorsomedian connective tissue band in the lumbar epidural space of humans: An anatomic study using epiduroscopy in autopsy cases. Anesth Analg 65:747, 1986.
35. Blomberg RG: The lumbar subdural extra-arachnoid space of humans: An anatomical study using spinaloscopy in autopsy cases. Anesth Analg 66:177, 1987.
36. Blomberg RG: Fibrous structures in the subarachnoid space: A study with spinaloscopy in autopsy subjects. Anesth Analg 80:875, 1995.
37. Crighton IM, Barry BP, Hobbs GJ: A study of the anatomy of the caudal space using magnetic resonance imaging. Br J Anaesth 78:391, 1997.
38. Thompson JE: An anatomical and experimental study of sacral anaesthesia. Ann Surg 66:718, 1917.
39. Trotter M: Variations of the sacral canal: Their significance in the administration of caudal anesthesia. Anesth Analg 26:192, 1947.
40. Mackey DC: Physiologic effects of regional block. *In* Brown DL (ed): Regional Anesthesia and Analgesia. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p 397.
41. Greene NM: Physiology of Spinal Anesthesia, 3rd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1981.
42. Rooke GA, Freund PR, Jacobson AF: Hemodynamic response and change in organ blood volume during spinal anesthesia in elderly men with cardiac disease. Anesth Analg 85:99, 1997.
43. Stanley GD, Pierce ET, Moore WJ, et al: Spinal anesthesia reduces oxygen consumption in diabetic patients prior to peripheral vascular surgery. Reg Anesth 22:53, 1997.
44. Kety SS, King BD, Horvath SM, et al: The effects of an acute reduction in blood pressure by means of differential spinal sympathetic block on the cerebral circulation of hypertensive patients. J Clin Invest 29:403, 1950.
45. Kleinerman J, Sancetta SM, Hackel DB: Effects of high spinal anesthesia on cerebral circulation and metabolism in man. J Clin Invest 37:285, 1958.
46. Hackel DB, Sancetta S, Kleinerman J: Effect of hypotension due to spinal anesthesia on coronary blood flow and myocardial metabolism in man. Circulation 13:92, 1956.
47. Sivarajan M, Amory DW, Lindbloom LE, et al: Systemic and regional blood-flow changes during spinal anesthesia in the rhesus monkey. Anesthesiology 43:78, 1975.
48. Butterworth JF, Piccione W Jr, Berrizbeitia LD, et al: Augmentation of venous return by adrenergic agonists during spinal anesthesia. Anesth Analg 65:612, 1986.
49. Defalque RJ: Compared effects of spinal and extradural anesthesia upon the blood pressure. Anesthesiology 23:627, 1962.
50. Egbert LD, Tamersoy K, Deas TC: Pulmonary function during spinal anesthesia: The mechanism of cough depression. Anesthesiology 22:882, 1961.
51. Sakura S, Saito Y, Kosaka Y: The effects of epidural anesthesia on ventilatory response to hypercapnia and hypoxia in elderly patients. Anesth Analg 82:306, 1996.
52. Yun E, Topulos GP, Body SC, et al: Pulmonary function changes during epidural anesthesia for cesarean delivery. Anesth Analg 82:750, 1996.
53. Hogan Q, Amuzu J, Clifford PS, et al: Hypoxia causes apnea during epidural anesthesia in rabbits. Anesthesiology 88:761, 1998.
54. Shibata K, Taki Y, Futagami A, et al: Epidural anesthesia modifies cardiovascular responses to severe hypoxia in dogs. Acta Anaesthesiol Scand

39:748, 1995.
55. Carpenter RL, Caplan RA, Brown DL, et al: Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. Anesthesiology 76:906, 1992.
56. Ward RJ, Kennedy WF, Bonica JJ, et al: Experimental evaluation of atropine and vasopressors for the treatment of hypotension of high subarachnoid anesthesia. Anesth Analg 45:621, 1966.
57. Ramaioli F, De Amici D: Central antiemetic effect of atropine: Our personal experience [letter]. Can J Anaesth 43:1079, 1996.
58. Greene NM, Bunker JP, Kerr WS, et al: Hypotensive spinal anesthesia: Respiratory, metabolic, hepatic, renal and cerebral effects. Ann Surg 140:641, 1954.
59. Sutcliffe NP, Mostafa SM, Gannon J, et al: The effect of epidural blockade on gastric intramucosal pH in the peri-operative period. Anaesthesia 51:37, 1996.
60. Suleiman MY, Passannante AN, Onder RL, et al: Alteration of renal blood flow during epidural anesthesia in normal subjects. Anesth Analg 84:1076, 1997.
61. Walts LF, Kaufman RD, Moreland JR, et al: Total hip arthroplasty: An investigation of factors related to postoperative urinary retention. Clin Orthop Relat Res 194:280, 1985.
62. Mulroy MF, Salinas FV, Larkin KL, Polissar NL: Ambulatory surgery patients may be discharged before voiding after short-acting spinal and epidural anesthesia. Reg Anesth Pain Med 97:315, 2002.
63. Cassuto J, Wallin G, Högström S, et al: Inhibition of postoperative pain by continuous low-dose intravenous infusion of lidocaine. Anesth Analg 64:971, 1985.
64. McMahon D: Managing regional anesthesia equipment. Probl Anesth 1:592, 1987.
65. Ready LB, Cuplin S, Haschke RH, et al: Spinal needle determinants of rate of transdural fluid leak. Anesth Analg 69:457, 1989.
66. Taylor JA: Lumbosacral subarachnoid tap. J Urol 43:561, 1940.
67. Covino BG, Scott DB: Handbook of Epidural Anesthesia and Analgesia. Orlando, FL, Grune & Stratton, 1985.
68. Puolakka R, Pitkanen MT, Rosenberg PH: Comparison of three catheter sets for continuous spinal anesthesia in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. Reg Anesth Pain Med 25:584, 2000.
69. Hodgson PS, Lui SS, Batra MS, et al: Procaine compared to lidocaine for incidence of transient neurologic symptoms. Reg Anesth Pain Med 25:218, 2000.
70. Douglas MJ: Neurotoxicity of lidocaine—does it exist [editorial]? Can J Anaesth 42:181, 1995.
71. Lui S, Pollock JE, Mulroy MF, et al: Comparison of 5% with dextrose, 1.5% with dextrose, and 1.5% dextrose-free lidocaine solutions for spinal anesthesia in human volunteers. Anesth Analg 81:697, 1995.
72. Hampl KF, Schneider MC, Pargger H, et al: A similar incidence of transient neurologic symptoms after spinal anesthesia with 2% and 5% lidocaine. Anesth Analg 83:1051, 1996.
73. Pollock JE, Lui SS, Neal JM, Stephenson CA: Dilution of spinal lidocaine does not alter the incidence of transient neurologic symptoms. Anesthesiology 90:445, 1999.
74. Pollock JE, Burkhead D, Neal JM, et al: Spinal nerve function in five volunteers experiencing transient neurologic symptoms after lidocaine subarachnoid anesthesia. Anesth Analg 90:658, 2000.
75. Zaric D, Christiansen C, Pace NL, Punjasawadwong Y: Transient neurologic symptoms (TNS) following spinal anaesthesia with lidocaine versus other local anaesthetics. Cochrane Database Syst Rev 4:CD003006, 2005.
76. Liguori GA, Zayas VM, Chisholm MF: Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia with mepivacaine and lidocaine. Anesthesiology 88:619, 1998.
77. Zayas VM, Liguori GA, Chisholm MF: Dose response relationships for isobaric spinal mepivacaine using the combined spinal epidural technique. Anesth Analg 89:1167, 1999.
78. Moore DC, Chadwick HS, Ready LB: Epinephrine prolongs lidocaine spinal: Pain in the operative site is the most accurate method of determining local anesthetic duration. Anesthesiology 67:416, 1987.
79. Smith HS, Carpenter RL, Bridenbaugh LD: Failure rate of tetracaine spinal anesthesia with and without epinephrine [abstract]. Anesthesiology 65:A193, 1986.
80. Abouleish EI: Epinephrine improves the quality of spinal anesthesia of bupivacaine [abstract]. Anesthesiology 65:A375, 1986.
81. Caldwell C, Nielsen C, Baltz T, et al: Comparison of high-dose epinephrine and phenylephrine in spinal anesthesia with tetracaine. Anesthesiology 62:804, 1985.
82. Kozody R, Palahniuk RJ, Cumming MO: Spinal cord blood flow following subarachnoid tetracaine. Can J Anaesth 32:23, 1985.
83. Logan MR, McClure JH, Wildsmith JAW: Plain bupivacaine: An unpredictable spinal anaesthetic agent. Br J Anaesth 58:292, 1986.
84. Tuominen M: Bupivacaine spinal anaesthesia. Acta Anaesthiol Scand 35:1, 1991.
85. Moore DC: Spinal anesthesia: Bupivacaine compared with tetracaine. Anesth Analg 59:743, 1980.
86. McDonald SB, Lui SS, Kopacz DJ, Stephensen CA: Hyperbaric spinal ropivacaine: A comparison to bupivacaine in volunteers. Anesthesiology 90:971, 1999.
87. Gautier PE, DeKock M, Van Steenberge A: Intrathecal ropivacaine for ambulatory surgery: A comparison with intrathecal bupivacaine and intrathecal ropivacaine for knee arthroscopy. Anesthesiology 91:1239, 1999.
88. Alley EA, Kopacz DJ, McDonald SB, Liu SS: Hyperbaric spinal levobupivacaine: A comparison to racemic bupivacaine in volunteers. Anesth Analg 94:188, 2002.
89. Glaser C, Marhofer P, Zimpfer G, et al: Levobupivacaine versus racemic bupivacaine for spinal anesthesia. Anesth Analg 94:194, 2002.
90. Kozody R, Swartz J, Palahniuk RJ, et al: Spinal cord blood flow following subarachnoid lidocaine. Can J Anaesth 32:472, 1985.
91. Kozody R, Palahniuk RJ, Wade JG, et al: The effect of subarachnoid epinephrine and phenylephrine on spinal cord blood flow. Can J Anaesth 31:503, 1984.
92. Bedder MD, Kozody R, Palahniuk RJ, et al: Clonidine prolongs tetracaine spinal anesthesia. Can J Anaesth 33:591, 1986.
93. Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W: Alpha-2-adrenergic agonists for regional anesthesia: A clinical review of clonidine (1984-1995). Anesthesiology 85:655, 1996.
94. Xu Z, Tong C, Eisenach JC: Acetylcholine stimulates the release of nitric oxide from rat spinal cord. Anesthesiology 85:107, 1996.
95. Lauretti GR, Hood DD, Eisenach JC, Pfiefer BL: A multicenter study of intrathecal neostigmine for analgesia following vaginal hysterectomy. Anesthesiology 89:913, 1998.
96. Greene NM: Uptake and elimination of local anesthetics during spinal anesthesia. Anesth Analg 62:1013, 1983.
97. Chambers WA, Littlewood DG, Scott DB: Spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine: Effect of added vasoconstrictors. Anesth Analg 61:49, 1982.
98. Leicht CH, Carlson SA: Prolongation of lidocaine spinal anesthesia with epinephrine and phenylephrine. Anesth Analg 65:365, 1986.
99. Concepcion M, Maddi R, Francis D, et al: Vasoconstrictors in spinal anesthesia with tetracaine—a comparison of epinephrine and phenylephrine. Anesth Analg 63:134, 1984.
100. Vaida GT, Moss P, Capan LM, et al: Prolongation of lidocaine spinal anesthesia with phenylephrine. Anesth Analg 65:781, 1986.
101. Feldman HS, Covino BG: Effect of vasoconstrictor agents on the duration of action of intrathecal tetracaine, bupivacaine and lidocaine in the dog. Reg Anesth 10:133, 1985.
102. Atchison SR, Wedel DJ, Wilson PR, et al: Effect of injection rate on level and duration of hypobaric spinal anesthesia. Anesthesiology 67:A255, 1987.
103. Steinstra R, Gielen M, van Poorten F, et al: Spinal anesthesia with plain bupivacaine 0.5%: Regression of sensory and motor blockade with different temperatures of the anesthetic solution. Anesth Analg 69:593, 1989.
104. McKeown DW, Stewart K, Littlewood DG, et al: Spinal anesthesia with plain solutions of lidocaine (2%) and bupivacaine (0.5%). Reg Anesth 11:68, 1986.
105. Greene NM: Distribution of local anesthetic solutions within the subarachnoid space. Anesth Analg 64:715, 1985.
106. Stienstra R, Veering BT: Intrathecal drug spread: Is it controllable? Reg Anesth Pain Med 23:347, 1998.
107. Cameron AE, Arnold RW, Ghoris MW, et al: Spinal analgesia using bupivacaine 0.5% plain: Variation in the extent of the block with patient age. Anaesthesia 36:318, 1981.
108. Pitkanen M, Haapaniemi L, Tuominen M, et al: Influence of age on spinal anesthesia with isobaric 0.5% bupivacaine. Br J Anaesth 56:279, 1984.
109. McClure JH, Brown DT, Wildsmith JAW: Effect of injected volume and speed of injection on the spread of spinal anesthesia with isobaric amethocaine. Br J Anaesth 54:917, 1982.
110. Holman SJ, Robinson RA, Beardsley D, et al: Hyperbaric dye solution distribution characteristics after pencil-point needle injection in a spinal cord model. Anesthesiology 86:966, 1997.
111. Urmey WF, Stanton J, Bassin P, et al: The direction of the Whitacre needle aperture affects the extent and duration of isobaric spinal anesthesia. Anesth Analg 84:337, 1997.
112. Levy JH, Islas JA, Ghia JN, et al: A retrospective study of the incidence and causes of failed spinal anesthetics in a university hospital. Anesth Analg 64:705, 1985.
113. Curatolo M, Orlando A, Zbinden AM, et al: A multifactorial analysis to explain inadequate surgical analgesia after extradural block. Br J Anaesth 75:274, 1995.
114. Caplan RA, Ward RJ, Posner K, et al: Unexpected cardiac arrest during spinal anesthesia: A closed claims analysis of predisposing factors. Anesthesiology 68:5, 1988.
115. Rigler M, Drasner K, Krejcie TC, et al: Cauda equina syndrome after continuous spinal anesthesia. Anesth Analg 72:275, 1991.
116. Marinacci AA: Neurologic aspects of complications of spinal anesthesia. Los Angeles Neurol Soc Bull 25:170, 1960.
117. Vandam LD, Dripps RD: A long-term follow-up of patients who received 10,098 spinal anesthetics. II. Incidence and analyses of minor sensory neurologic defects. Surgery 38:463, 1955.
118. Kane RE: Neurologic deficits following epidural or spinal anesthesia. Anesth Analg 60:150, 1981.
119. Auroy Y, Narchi P, Messiah A, et al: Serious complications related to regional anesthesia. Anesthesiology 87:479, 1997.
120. Bromage PR: Neurologic complications of subarachnoid and epidural anaesthesia [editorial]. Acta Anaesthesiol Scand 41:439, 1997.
121. Reynolds F: Damage to the conus medullaris following spinal anaesthesia. Anaesthesia 56:235, 2001.
122. Fettes PDW, Wildsmith JAW: Somebody else's

nervous system [editorial]. Br J Anaesth 88:760, 2002.
123. Lybecker H, Djernes M, Schmidt JF: Postdural puncture headache (PDPH): Onset, duration, severity and associated symptoms. Acta Anaesthesiol Scand 39:605, 1995.
124. Denny N, Masters R, Pearson D, et al: Postdural puncture headache after continuous spinal anesthesia. Anesth Analg 66:791, 1987.
125. Mihic DN: Postspinal headache and relationship of the needle bevel to longitudinal dural fibers. Reg Anesth 10:76, 1985.
126. Halpern S, Preston R: Postdural puncture headache and spinal needle design. Anesthesiology 81:1376, 1994.
127. Jones RJ: The role of recumbency in the prevention and treatment of postspinal headache. Anesth Analg 53:788, 1974.
128. Thornberry EA, Thomas TA: Posture and postspinal headache: A controlled trial in 80 obstetric patients. Br J Anaesth 60:195, 1988.
129. Baumgarten RK: Should caffeine become the first-line treatment for postdural puncture headache? Anesth Analg 66:913, 1987.
130. Harrington BE: Postdural puncture headache and the development of the epidural blood patch. Reg Anesth Pain Med 29:136, 2004.
131. Gormley JB: Treatment of postspinal headache. Anesthesiology 21:565, 1960.
132. Safa–Tisseront V, Thormann F, Malassine P, et al: Effectiveness of epidural blood patch in the management of post-dural puncture headache. Anesthesiology 95:334, 2001.
133. Szeinfeld M, Ihmeidan IH, Moser MM, et al: Epidural blood patch: Evaluation of the volume of spread of blood injected into the epidural space. Anesthesiology 64:820, 1986.
134. Beards SC, Jackson A, Griffiths AG, et al: Magnetic resonance imaging of extradural blood patches: Appearance from 30 min to 18 h. Br J Anaesth 71:182, 1993.
135. Brown EM, Elman DS: Postoperative backache. Anesth Analg 40:683, 1961.
136. Zornow MH, Scheller MS: Cardiac arrest during spinal anesthesia [letter]. Anesthesiology 68:970, 1988.
137. Mackey DC, Carpenter RL, Thompson GE, et al: Bradycardia and asystole during spinal anesthesia: A report of three cases without morbidity. Anesthesiology 70:866, 1989.
138. Thompson KW: Fatalities from spinal anesthesia. Anesth Analg 13:75, 1934.
139. Wetstone DL, Wong KC: Sinus bradycardia and asystole during spinal anesthesia. Anesthesiology 41:87, 1974.
140. Seow LT, Lips FJ, Cousins MJ: Effect of lateral position on epidural blockade for surgery. Anaesth Intensive Care 11:97,1973.
141. Grau T, Leipold RW, Conradi R, et al: Ultrasound imaging facilitates localization of the epidural space during combined spinal and epidural anesthesia. Reg Anesth Pain Med 26:64, 2001.
142. Giebler RM, Scherer RU, Peters J: Incidence of neurologic complications related to thoracic epidural catheterization. Anesthesiology 86:55, 1997.
143. Zarzur E: Genesis of «true» negative pressure in the lumbar epidural space: A new hypothesis. Anaesthesia 39:1101, 1984.
144. Philip BK: Effect of epidural air injection on catheter complications: Experience in obstetric patients. Reg Anesth 10:21, 1985.
145. Verniquet AJW: Vessel puncture with epidural catheters. Anaesthesia 35:660, 1980.
146. D'Angelo R, Berkebile BL, Gernacher JC: Prospective examination of epidural catheter insertion. Anesthesiology 84:88, 1996.
147. Asato F, Goto F: Radiographic findings of unilateral epidural block. Anesth Analg 83:519, 1996.
148. Hamilton CL, Riley ET, Cohen SE: Changes in the position of epidural catheters associated with patient movement. Anesthesiology 86:778, 1997.
149. Beilin Y, Bernstein HH, Zucker–Pinchoff B: The optimal distance that a multi-orifice epidural catheter should be threaded into the epidural space. Anesth Analg 81:301, 1995.
150. D'Angelo R, Foss ML, Livesay CH: A comparison of multiport and uniport epidural catheters in laboring patients. Anesth Analg 84:1276, 1997.
151. Langevin PG, Gravenstein N, Langevin SO, et al: Epidural catheter reconnection: Safe and unsafe practice. Anesthesiology 85:883, 1996.
152. Moore DC, Spierdijk J, vanKleef JD, et al: Chloroprocaine neurotoxicity: Four additional cases. Anesth Analg 61:155, 1982.
153. Winnie AP, Nader AM: Santayana's prophecy fulfilled. Reg Anesth Pain Med 26:558, 2001.
154. Stevens RA, Urmey WF, Urquhart BL, et al: Back pain after epidural anesthesia with chloroprocaine. Anesthesiology 78:492, 1993.
155. Kasaba T, Yoshikawa G, Seguchi T, et al: Epidural fentanyl improves the onset and spread of epidural mepivacaine analgesia. Can J Anaesth 43:1211, 1996.
156. Sitzman BT, DiFazio CA, Playfair PA, et al: Reversal of lidocaine with epinephrine epidural anesthesia using epidural saline washout. Reg Anesth Pain Med 26:246, 2001.
157. Lynch C: Depression of myocardial contractility *in vitro* by bupivacaine, etidocaine, and lidocaine. Anesth Analg 65:551, 1986.
158. Kasten GW: Amide local anesthetic alterations of effective refractory period temporal dispersion: Relationship to ventricular arrhythmias. Anesthesiology 65:61, 1986.
159. Moeller R, Covino BG: Cardiac electrophysiologic properties of bupivacaine and lidocaine compared with those of ropivacaine, a new amide local anesthetic. Anesthesiology 72:322, 1990.
160. McClure JH: Ropivacaine. Br J Anaesth 76:300, 1996.
161. Kopacz DJ, Allen HW, Thompson GE: A comparison of epidural levobupivacaine 0.75% with racemic bupivacaine for lower abdominal surgery. Anesth Analg 90:642, 2000.
162. Moore DC, Bridenbaugh PO, Bridenbaugh LD, et al: A double-blind study of bupivacaine and etidocaine for epidural (peridural) block. Anesth Analg 53:690, 1974.
163. Stanton–Hicks M, Murphy TM, Bonica JJ, et al: Effects of extradural block: Comparison of the properties, circulatory effects and pharmacokinetics of etidocaine and bupivacaine. Br J Anaesth 48:575, 1976.
164. Stanton–Hicks M, Berges PU, Bonica JJ: Circulatory effects of peridural block. IV. Comparison of the effects of epinephrine and phenylephrine. Anesthesiology 39:308, 1973.
165. Park WY, Hagins FM: Comparison of lidocaine hydrocarbonate with lidocaine hydrochloride for epidural anesthesia. Reg Anesth 11:128, 1986.
166. Bokesch PM, Raymond SA, Strichartz GR: Dependence of lidocaine potency on pH and P_{CO_2}. Anesth Analg 66:9, 1987.
167. Brown DT, Morison DH, Covino BG, et al: Comparison of carbonated bupivacaine and bupivacaine hydrochloride for extradural anaesthesia. Br J Anaesth 52:419, 1980.
168. Martin R, Lamarche Y, Tetreault L: Effects of carbon dioxide and epinephrine on serum levels of lidocaine after epidural anaesthesia. Can J Anaesth 28:224, 1981.
169. Parnass SM, Curran MA, Becker GL: Comparison of hypotensive responses of the carbonated and hydrochloride salts of lidocaine in epidural blocks. Anesth Analg 66:S134, 1987.
170. Di Fazio CA, Carron HO, Grosslight KR, et al: Comparison of pH adjusted lidocaine solutions for epidural anesthesia. Anesth Analg 65:760, 1986.
171. Curatolo M, Petersen–Felix S, Arendt–Nielsen L, et al: Adding sodium bicarbonate to lidocaine enhances the depth of epidural blockade. Anesth Analg 86:341, 1998.
172. Liu PL, Feldman HS, Giasi R, et al: Comparative CNS toxicity of lidocaine, etidocaine, bupivacaine, and tetracaine in awake dogs following rapid intravenous administration. Anesth Analg 62:375, 1983.
173. Tanaka K, Yamasaki M: Blocking of cortical inhibitory synapses by intravenous lidocaine. Nature 209:207, 1966.
174. Munson ES, Tucker WK, Ausinsch B, et al: Etidocaine, bupivacaine, and lidocaine seizures thresholds in monkeys. Anesthesiology 42:471, 1975.
175. Block A, Covino B: Effect of local anesthetic agents on cardiac conduction and contractility. Reg Anesth 6:55, 1981.
176. de Jong RH, Ronfeld RA, DeRosa RA: Cardiovascular effects of convulsant and supraconvulsant doses of amide local anesthetics. Anesth Analg 61:3, 1982.
177. Kotelko DM, Shinder SM, Dailey PA, et al: Bupivacaine-induced cardiac arrhythmias in sheep. Anesthesiology 60:10, 1984.
178. Moller R, Covino BG: Cardiac electrophysiologic properties of bupivacaine and lidocaine compared with those of ropivacaine, a new amide local anesthetic. Anesthesiology 72:322, 1990.
179. Kopacz DJ, Allen HW: Accidental intravenous levobupivacaine. Anesth Analg 89:1027, 1999.
180. Brown DL, Ransom DM, Hall JA, et al: Regional anesthesia and local anesthetic-induced systemic toxicity: Seizure frequency and accompanying cardiovascular changes. Anesth Analg 81:321, 1995.
181. Moore DC, Bridenbaugh LD: Oxygen: The antidote for systemic toxic reactions from local anesthetic drugs. JAMA 174:842, 1960.
182. Munson ES, Wagman IH: Diazepam treatment of local anesthetic-induced seizures. Anesthesiology 37:523, 1972.
183. Moore DC, Balfour RI, Fitzgibbons D: Convulsive arterial plasma levels of bupivacaine and the response to diazepam therapy. Anesthesiology 50:454, 1979.
184. Evans TI: Total spinal anesthesia. Anaesth Intensive Care 2:158, 1974.
185. Horlocker TT, Wedel DJ, Schroeder DR, et al: Preoperative antiplatelet therapy does not increase the risk of spinal hematoma associated with regional anesthesia. Anesth Analg 80:303, 1995.
186. Mayumi T, Dohi S: Spinal subarachnoid hematoma after lumbar puncture in a patient receiving antiplatelet therapy. Anesth Analg 62:777, 1983.
187. Greensite FS, Katz J: Spinal subdural hematoma associated with attempted epidural anesthesia and subsequent continuous spinal anesthesia. Anesth Analg 59:72, 1980.
188. Odoom JA, Sih IL: Epidural analgesia and anticoagulant therapy: Experience with one thousand cases of continuous epidurals. Anesthesia 38:254, 1983.
189. Owens EL, Kasten GW, Hessel EA: Spinal subarachnoid hematoma after lumbar puncture and heparinization: A case report, review of the literature, and discussion of anesthetic implications. Anesth Analg 65:1201, 1986.
190. Hynson JM, Katz JA, Bueff HU: Epidural hematoma associated with enoxaparin. Anesth Analg 82:1072, 1996.
191. Rao TLK, El–Etr AA: Anticoagulation following placement of epidural and subarachnoid catheters: An evaluation of neurologic sequelae. Anesthesiology 55:618, 1981.
192. Baron HC, LaRaja RD, Rossi G, et al: Continuous epidural analgesia in the heparinized vascular surgery patient: A retrospective review of 912 patients. J Vasc Surg 6:144, 1987.
193. Cousins MJ, Bromage PR: Epidural neural blockade. *In* Cousins MJ, Bridenbaugh PO (eds):

Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain. Philadelphia, JB Lippincott, 1988, p 255.
194. Ravindran RS: Epidural autologous blood patch on an outpatient basis [letter]. Anesth Analg 63:962, 1984.
195. Lui S, Ware PD, Allen HW, et al: Dose-response characteristics of spinal bupivacaine in volunteers: Clinical implications for ambulatory anesthesia. Anesthesiology 85:729, 1996.
196. Hurley RJ, Lambert DH: Continuous spinal anesthesia with a microcatheter technique. Reg Anesth 12:53, 1987.
197. Moore DC, Batra MS: The components of an effective test dose prior to epidural block. Anesthesiology 55:693, 1981.
198. Hood DD, Dewan DM, James FM: Maternal and fetal effects of epinephrine in gravid ewes. Anesthesiology 64:610, 1986.
199. Chadwick HS, Benedetti C, Ready LB, et al: Epinephrine-containing test doses—Don't throw the baby out with the bath water [letter]. Anesthesiology 66:571, 1987.
200. Hom M, Johnson P, Mulroy M: Blood pressure response to an epinephrine test dose in beta-blocked subjects [abstract]. Anesthesiology 67:A268, 1987.
201. Lui S, Carpenter RL: Hemodynamic response to intravascular injection of epinephrine-containing epidural test doses in adults during general anesthesia. Anesthesiology 84:81, 1996.
202. Batra MS, Bridenbaugh LD, Levy S: Epidural anesthesia for cesarean section: Comparison of bolus and fractionated injection. Reg Anesth 10:32, 1985.
203. Bernards CM, Carpenter RL, Brown DL, et al: Effect of midazolam and diazepam premedication on central nervous system and cardiovascular toxicity of bupivacaine in pigs. Anesthesiology 70:318, 1989.
204. Brownridge P: Epidural and subarachnoid analgesia for elective cesarean section [letter]. Anaesthesia 36:70, 1981.
205. Carrie LES: Epidural versus combined spinal epidural block for cesarean section. Acta Anaesthesiol Scand 32:595, 1988.
206. Dennsion B: Combined subarachnoid and epidural block for cesarean section. Can J Anaesth 34:105, 1987.
207. Rawal N, Schollin J, Wesstrom G: Epidural versus combined spinal epidural block for cesarean section. Acta Anaesthesiol Scand 32:61, 1988.
208. Albright GA, Forster RM: The safety and efficacy of combined spinal and epidural analgesia/anesthesia (6002 blocks) in a community hospital. Reg Anesth Pain Med 24:117, 1999.
209. Simmons SW, Cyna AM, Dennis AT, Hughes D: Combined spinal-epidural versus epidural analgesia in labour. Cochrane Database Syst Rev 3:CD003401, 2007.

Denise J. Wedel и Terese T. Horlocker
Перевод А.П. Спасовой
Редактор перевода И.В. Кошелева

52 Блокады периферических нервов

Ключевые моменты

1. При выполнении блокад периферических нервов выявление парестезии эквивалентно эффекту электростимуляции нерва. При выполнении многократной стимуляции происходит дальнейшее повышение частоты успеха и времени начала блокады.
2. Прямая визуализация распространения местного анестетика с помощью ультразвука приводит к такому же качеству блокады, что и техника использования множественной стимуляции.
3. Парез диафрагмального нерва встречается у 100% пациентов, которым выполняется межлестничная блокада, даже при использовании растворов местного анестетика слабой концентрации.
4. Полноценная блокада поясничного сплетения может быть выполнена через проксимальный доступ (блокада в фасциальном ложе поясничной мышцы) и гораздо реже через бедренный доступ «3 в 1» или путем подвздошной фасциальной блокады.
5. Продленная периферическая блокада улучшает результат и функциональное восстановление после обширных ортопедических вмешательств, включая протезирование коленного, тазобедренного и плечевого суставов.
6. Седалищный нерв делится на большеберцовый и малоберцовый компоненты на расстоянии 7-10 *см* выше колена; блокада доступом через подколенную ямку должна выполняться на этом уровне.
7. Независимо от уровня выполнения бокады седалищного нерва с использованием нейростимулятора, получение двигательного ответа большеберцового нерва является более эффективным, чем получение двигательного ответа малоберцового нерва.
8. Общая дозировка местного анестетика должна быть рассчитана и оставаться в рамках допустимых пределов. Использование методики продленных блокад может привести к аккумуляции местного анестетика с течением времени.
9. Частота неврологических осложнений, возникающих после периферических блокад, меньше, чем частота осложнений, связанная с нейроаксиальными методиками. Нейротоксичность и прямая травма нерва иглой являются основными причинами неврологических осложнений.

Методики блокад периферических нервов были разработаны на раннем этапе развития анестезиологии (см. Гл. 1). В 1880-х гг. американские хирурги Хэлстед и Холл[1,2] описали инъекцию кокаина в зоны периферических нервов, включая локтевой нерв, кожно-мышечный, надблоковый и подглазничный нервы для выполнения небольших хирургических вмешательств. В 1885 г. Джеймс Леонард Корнинг[3] рекомендовал использовать повязку Эсмарха для остановки местного кровотока, тем самым продлевая кокаиновую блокаду и уменьшая поглощение местного анестетика тканями. В 1903 г. эту идею развил Генрих Ф. В. Браун[4], который заменил повязку «химическим жгутом – адреналином». Браун[5] также ввел термин «проводниковая анестезия» в своем учебнике по местной анестезии 1914 г., в котором описал методы местной анестезии для каждой области тела. В 1920 г. французский хирург Гастон Лабат был приглашен Чарльзом Мейо преподавать передовые методы регионарной анестезии в клинике Мейо. Во время своей работы в клинике Лабат создал руководство «Регионарная анестезия. Техника и применение»[6]. Книга, как полагают, являлась наиболее исчерпывающим руководством по регионарной анестезии в течение, по крайней мере, 30 лет после ее публикации. Учебник Лабата в основном фокусировался на интраоперационных методах обезболивания пациентов, подвергающихся внутрибрюшным вмешательствам, операциям на голове, шее и конечностях с использованием инфильтрационной анестезии, периферических, плексусных и висцеральных блокад; нейроаксиальные методы в то время широко не применялись.

Периферическая блокада нервов остается общепризнанной частью комплексного анестезиологического пособия. Роль периферической блокады нервов распространилась из операционной на арену лечения послеоперационной и хронической боли (см. Гл. 58 и 87). При соответствующем выборе методики и седации эти блокады могут быть использованы во всех возрастных группах. Квалифицированное применение периферической невральной блокады расширяет диапазон возможностей анестезиолога в обеспечении оптимального анестезиологического пособия.

Методы локализации нервных структур

Описано несколько методов локализации иглы, включая методы «фасциального щелчка», получения одной или более парестезий, а также методы периваскулярной или трансартериальной инъекции, электростимуляции и широкой инфильтрации. Недавно нашли свое применение прямое ультразвуковое изображение, рентгеноскопия, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Несмотря на то, что наиболее успешная методика идентификации расположения иглы не подтверждена ни в одном из исследований, возможно сделать некоторые обобщения. Например, создается впечатление, что метод выявления парестезии эквивалентен методу электростимуляции. Частота успеха и время начала блокады, выполненные техникой выявления парестезии и электрической стимуляции нерва, улучшаются, если производятся многократные инъекции. Трансартериальная инъекция переменно успешна; трансартериальная техника с двумя инъекциями сопоставима с методом выявления парестезии с однократной инъекцией или с методом использования нейростимулятора. Частота успеха методики «фасциального щелчка» непостоянна, но может быть более надежной у детей, чем у взрослых[7].

В последние годы значительно возросло число проспективных рандомизированных исследований, сравнивающих методы использования ультразвукового контроля с техникой электростимуляции нерва. Обобщая эти исследования, время начала блокады и количество передвижений иглы, требуемых для получения ожидаемого двигательного ответа, уменьшаются при использовании ультразвукового контроля[8-10]. Ультразвуковой контроль увеличивает частоту успеха блокады при условии, что (1) игла перемещается (по мере необходимости) так, чтобы достигнуть равномерного распространения раствора местного анестетика вокруг невральной структуры, и (2) при условии, что в контрольной группе блокады выполняются с использованием однократной инъекции[11].

При этом периферические блокады выполняются под контролем ультразвука либо с использованием электростимулятора для подтверждения расположения иглы либо без него. Оба метода включают в себя визуализацию распространения местного анестетика во время инъекции.

Ультразвуковое изображение распространения местного анестетика предоставило клиницистам возможность визуализации успешных блокад[8-10] и документально подтвердило, почему использование метода однократной инъекции местного анестетика менее надежно. Несмотря на то, что теоретически визуализация продвижения иглы должна была бы уменьшить частоту (и степень) отклонения иглы, однако определить абсолютную и относительную частоту возникновения неврологических осложнений пока не представляется возможным из-за небольшого количества пациентов с документированными осложнениями. Существуют сообщения о внутриневральном размещении иглы и о внутриневральном введении местного анестетика, выполненных под контролем ультразвука[12]. Однако риск внутрисосудистой инъекции большого объема местного анестетика может быть значительно уменьшен в руках опытного анестезиолога, владеющего ультрасонографией.

Блокады верхней конечности

Успешная регионарная анестезия верхней конечности требует знания анатомии плечевого сплетения от места его происхождения, где нервы выходят из межпозвонковых отверстий, до его окончания в виде периферических нервов. Детальное знание анатомии позволяет анестезиологу выбрать оптимальную методику для намеченного хирургического вмешательства, а в случае неполной блокады попытаться «спасти» ее путем дополнительных инъекций местного анестетика. Без основательных знаний анатомии скорее случайная удача, а не знания и мастерство, становится основным определяющим фактором успешной невральной блокады. Также важным является понимание побочных эффектов и осложнений регионарных методов анестезии верхней конечности, равно как и клиническое применение доступных местных анестетиков для этих блокад. Роль адекватной седации во время выполнения блокады и во время хирургического вмешательства не должна быть недооценена. Многие технически идеально выполненные региональные блокады не состоялись из-за неадекватной седации.

Анатомия

Плечевое сплетение образовано передними ветвями пятого, шестого, седьмого и восьмого шейных нервов и первого грудного нерва, с непостоянным присоединением четвертого шейного и второго грудного нервов. После выхода из соответствующих межпозвонковых отверстий нервы проходят в переднелатеральном направлении и книзу и располагаются между передней и средней лестничной мышцами, которые начинаются от переднего и заднего бугорков шейного позвонка соответственно. Передняя лестничная мышца проходит каудально и латерально и прикрепляется к лестничному бугорку на первом ребре; средняя лестничная мышца крепится к первому ребру кзади от подключичной артерии, которая проходит между лестничными мышцами вдоль подключичной борозды. Предпозвоночная фасция покрывает переднюю и среднюю лестничные мышцы и, замыкаясь латерально, заключает плечевое сплетение в фасциальную оболочку.

Между лестничными мышцами нервные корешки объединяются и формируют три ствола, которые выходят из межлестничного пространства, чтобы расположиться над и кзади от подключичной артерии, проходящей вдоль верхнего края первого ребра. Верхний (C5 и C6), средний (C7) и нижний (C8 и T1) стволы располагаются соответственно и не находятся в строгом горизонтальном положении, как это часто изображается. На уровне латерального края первого ребра каждый ствол формирует передние и задние ветви, которые проходят позади середины ключицы и направляются в подмышечную впадину.

В подмышечной впадине эти ветви формируют боковой, задний и средний тяжи, названные так в соответствии с их ориентацией относительно подмышечной артерии.

Верхние ветви, исходящие от верхнего и среднего стволов, формируют боковой тяж, нижние ветви всех трех стволов формируют задний тяж, передние ветви нижнего ствола продолжаются в медиальный тяж.

На латеральной границе малой грудной мышцы эти три тяжа разветвляются на периферические нервы верхней конечности. Боковой тяж дает начало латеральной головке

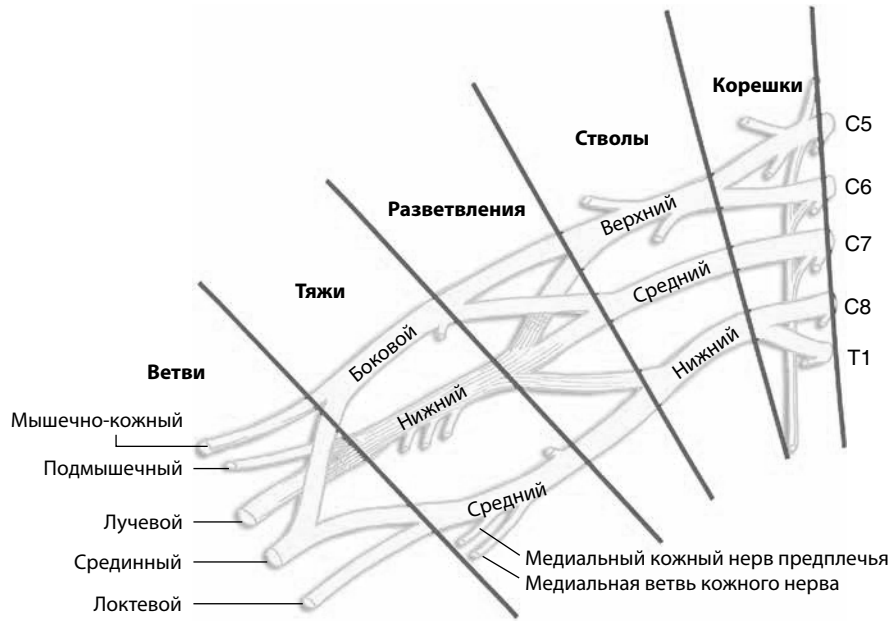


Рис. 52-1 Корешки, стволы, ветви, пучки и разветвления плечевого сплетения

срединного и кожно-мышечного нерва; средний тяж дает начало медиальной головке срединного нерва, а также локтевому нерву, медиальному нерву предплечья и медиальному кожному нерву плеча; задний тяж формирует подмышечный и лучевой нервы (Рис. 52-1).

Помимо разветвлений тяжей, которые формируют периферические нервы, как было описано выше, несколько ветвей, отходящих от нервных корешков плечевого сплетения, обеспечивают двигательную иннервацию ромбовидных мышц (C5), подключичных мышц (C5 и C6) и передней зубчатой мышцы (C5, C6 и C7). Надлопаточный нерв происходит из C5 и C6 и иннервирует дорсальную сторону лопатки, внося значительный вклад в чувствительную иннервацию плечевого сустава.

Ветви, идущие от шейных нервных корешков, обычно блокируются только межлестничным доступом к плечевому сплетению. Распределение чувствительной иннервации шейных корешков и периферических нервов изображено на Рис. 52-2.

Межлестничная блокада

Клиническое применение

Основными показаниями к межлестничной блокаде плечевого сплетения являются хирургические вмешательства или манипуляции на плече. Блокада осуществляется на уровне верхних или средних нервных стволов. Несмотря на то, что этот доступ также может быть использован для хирургических вмешательств на предплечье и кисти, блокада нижнего ствола (C8-T1) обычно оказывается неполной, и для адекватной хирургической анестезии в этой зоне требуется дополнительная блокада локтевого нерва[13].

Техника

Плечевое сплетение находится в тесном физическом контакте с некоторыми структурами, которые служат важными ориентирами для выполнения межлестничной блокады. Проходя между передней и средней лестничной мышцами, сплетение располагается выше и кзади от второй и третьей части подключичной артерии; купол плевры лежит кпереди и медиально от нижнего ствола.

Межлестничная блокада может быть выполнена при любом положении конечности пациента и технически проста из-за легкости идентификации необходимых анатомических ориентиров[14]. Пациент находится в положении на спине, голова повернута в сторону, противоположную блокаде. Задний край грудино-ключично-сосцевидной мышцы легко пальпируется, если попросить пациента быстро поднять голову. Межлестничная борозда может быть пальпирована, если провести пальцами от заднего края грудино-ключично-сосцевидной мышцы в задне-латеральном направлении через брюшко передней лестничной мышцы к борозде. Линия, продолженная латерально от перстневидного хряща и пересекающая межлестничную борозду, указывает на уровень поперечного отростка C6. Несмотря на то, что наружная яремная вена обычно лежит над этой точкой пересечения, это непостоянный и ненадежный ориентир.

При выполнении этой методики межлестничной блокады рекомендуется использовать нейростимулятор или технику вызывания парестезии, для того чтобы точно распределить раствор местного анестетика. Соблюдая обычные меры стерильности, после инфильтрации кожи раствором местного анестетика иглу калибра 22G-25G и длиной 4 *см* вводят под углом 45° каудально и немного спереди назад (Рис. 52-3). Иглу продвигают до момента появления либо парестезии (обычно дерматомы C5 и C6), либо до появления двигательного ответа на стимуляцию нерва, что обычно возникают очень поверхностно. Парестезия и двигательный ответ мышц предплечья или плеча в равной степени эффективны[15]. Если используется игла с тупым срезом, то можно ощутить «щелчок» при прохождении иглы через предпозвоночную фасцию. Если игла контактирует с костью в пределах 2 *см* от поверхности кожи, то вероятнее всего, это поперечный отросток, и можно как бы «пройтись» иглой по этой структуре, чтобы локализовать нерв. Сокращение диафрагмы указывает на стимуляцию диафрагмального нерва, что означает отклонение иглы кпереди; необходимо изменить направление иглы кзади, чтобы локализовать плечевое сплетение.

После того, как получены соответствующие парестезии или двигательный ответ, игла стабилизируется в этом

положении. Использование гибких удлинителей для инъекций облегчает стабилизацию иглы во время аспирации и введения местного анестетика. После отрицательной аспирационной пробы дробно вводится от 10 до 40 *мл* раствора, в зависимости от желаемого распространения блокады. Радиографические исследования предполагают наличие зависимости между объемом раствора и зоной анестезии, 40 *мл* раствора обеспечивают полную блокаду шейного и плечевого сплетений[14]. Однако клинические исследования указывают на непостоянную блокаду нижнего ствола (напр., локтевого нерва) даже при больших объемах растворов местных анестетиков[13]. Давление, оказываемое пальцами выше места инъекции, и массаж в нисходящем направлении в сочетании с поднятием головного конца стола на 45° может облегчить каудальное распространение раствора местного анестетика и блокаду нижнего ствола.

Побочные эффекты и осложнения

Односторонняя блокада диафрагмального нерва, ведущая к его парезу, встречается у 100% пациентов, которым выполняется межлестничная блокада, даже с использованием слабых растворов местных анестетиков, и приводит к 25%-ому снижению легочной функции[17,18]. Этот эффект, вероятно, является результатом распространения раствора местного анестетика в переднем направлении через переднюю лестничную мышцу и может вызывать субъективное чувство одышки. У пациентов с тяжелой дыхательной патологией иногда может развиться дыхательная недостаточность. Вовлечение блуждающего нерва, возвратного гортанного и шейных симпатических нервов редко бывает значительным, однако пациент, испытывающий симптомы этих побочных эффектов, может нуждаться в психологической поддержке. При правильном расположении иглы на уровне C5 или C6, риск развития пневмоторакса мал из-за значительного расстояния до купола плевры.

Имеется сообщения о развитии тяжелой гипотензии и брадикардии (т.е. рефлекс Bezold–Jarisch) у пациентов, которым выполнялись хирургические вмешательства на плечевом суставе в сознании и в положении сидя. Причиной, как предполагают, является возбуждение внутрисердечных механорецепторов вследствие снижения венозного возврата, что вызывает резкое снижение симпатического тонуса и усиление парасимпатической активности. Этот эффект приводит к развитию брадикардии, гипотензии и кратковременной потере сознания. Частота возникновения этого рефлекса уменьшается при профилактическом применении β-блокаторов[19].

Повреждение нервов или неврит могут встречаться после периферической блокады любого нерва, но это случается редко и обычно является самоограничивающимся состоянием. Некоторые хирургические доступы к плечу, такие как тотальная пластика плечевого сустава, могут приводить к нежелательным неврологическим последствиям для плечевого сплетения[20,21]. В таких случаях межлестничная блокада может быть выполнена только для послеоперационного облегчения боли после того, как хирургическое вмешательство завершено и не обнаружено неврологических повреждений. Сообщалось об эпидуральных и интратекальных инъекциях, как осложнениях этой блокады, что подчеркивает важность продвижения иглы в каудальном направлении[22]. Тесная близость важных нейрососудистых структур может повышать риск развития серьезных неврологических осложнений, особенно если межлестничная блокада производится у глубоко седатированных пациентов или под общей анестезией[23].

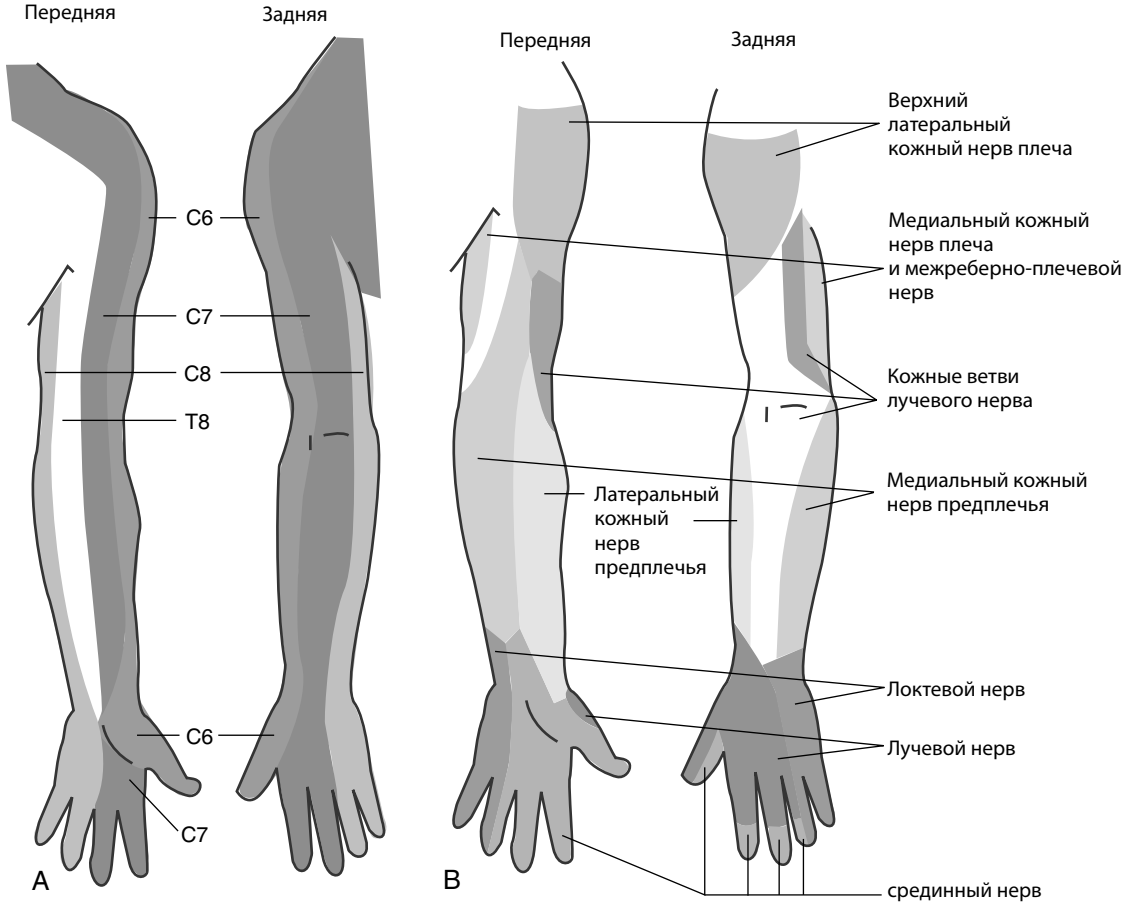


Рис. 52-2 A, Распределение кожной иннервации шейных корешков. **B,** Распределение кожной иннервации периферических нервов

Вблизи даже правильно размещенной иглы находятся несколько сосудистых структур. Токсичность местного анестетика должна быть предотвращена путем тщательной аспирации и дробного введения раствора. Судорожная активность в результате этого осложнения особенно нежелательна после операций по восстановлению вращающей манжетки плеча, так как сопутствующая мышечная активность может скомпрометировать результат операции.

Надключичная блокада

Клиническое применение

Показаниями для надключичной блокады являются хирургические вмешательства в области локтевого сустава, предплечья и кисти. Блокада производится на уровне дистальной части нервных стволов и проксимальной части разветвлений плечевого сплетения. В этом месте плечевое сплетение компактно, и небольшой объем местного анестетика приводит к быстрому началу надежной блокады. Дополнительное преимущество состоит в том, что блокада может быть выполнена при любом положении руки пациента. Надежная надключичная блокада требует получения парестезии или двигательного ответа. Техника классической надключичной блокады может вызывать некоторые трудности в обучении и описании. Предложенная модификация классической техники, так называемый метод «по отвесу», может уменьшить осложнения и упростить понимание и выполнение этой блокады[24].

Техника

Некоторые анатомические ориентиры играют важную роль при выполнении блокады надключичным доступом. Три ствола сгруппированы вертикально над первым ребром, краниально и кзади от подключичной артерии, которую часто можно пальпировать у худых и расслабленных пациентов. Нейрососудистый пучок лежит позади ключицы приблизительно посередине нее. Для иглы, направляющейся в сторону купола плевры, первое ребро, короткое и широкое, служит медиальным барьером; ребро проходит в передне-заднем направлении по отношению к плечевому сплетению.

Пациент лежит на спине, голова повернута в противоположную сторону от места блокады. Рука, которая будет анестезирована, должна быть приведена и вытянута как можно больше вдоль туловища в направлении колена этой же стороны. При выполнении классической техники определяется и отмечается середина ключицы. Задняя граница грудино-ключично-сосцевидной мышцы может легко пальпироваться, если пациент немного поднимет голову. Пальпируя пальцами брюшко передней лестничной мышцы, можно определить межлестничную борозду, где примерно на 1,5-2 *см* кзади от середины ключицы ставится метка. Пальпация подключичной артерии в этой точке подтверждает ориентир.

После адекватной подготовки и выполнения анестезии кожи по типу «лимонной корочки» анестезиолог становится в изголовье пациента и несколько сбоку от него. Игла калибром 22G и длиной 4 *см* направляется каудально, слегка медиально и кзади до получения парестезии или мышечного ответа, или до контакта с первым ребром. Если шприц присоединен к игле, то такая ориентация приводит к тому, что штифт иглы и шприц лежат почти параллельно линии, соединяющей место введения иглы и ухо пациента. Если при контакте с первым ребром не получено парестезии, то следует систематически изменять положение иглы в передне-заднем направлении вдоль первого ребра до тех пор, пока не будут обнаружены сплетение или подключичная артерия (Рис. 52-4). Локализация артерии является полезным ориентиром; игла может быть извлечена и повторно введена в еще более задне-латеральном направлении, в результате чего обычно достигается парестезия или мышечный ответ. После обнаружения плечевого сплетения должна быть произведена аспирационная проба, а затем дробно введен местный анестетик общим объемом 20-30 *мл*.

Игла контактирует с первым ребром на глубине 3-4 *см*, однако у пациентов, страдающих ожирением, или при наличии деформации тканей вследствие гематомы или инъекции раствора глубина может превысить длину иглы. Тем не менее, если парестезии не выявлены, то прежде чем продвинуть иглу глубже, надо аккуратно переместить иглу вперед и назад в поиске парестезии на глубине 2-3 *см*. Многократные инъекции могут улучшить качество или сократить время начала блокады.

Модифицированный метод «по отвесу» использует подобное положение пациента, хотя место введения иглы располагается в месте прикрепления латерального края грудино-ключично-сосцевидной мышцы к ключице. После

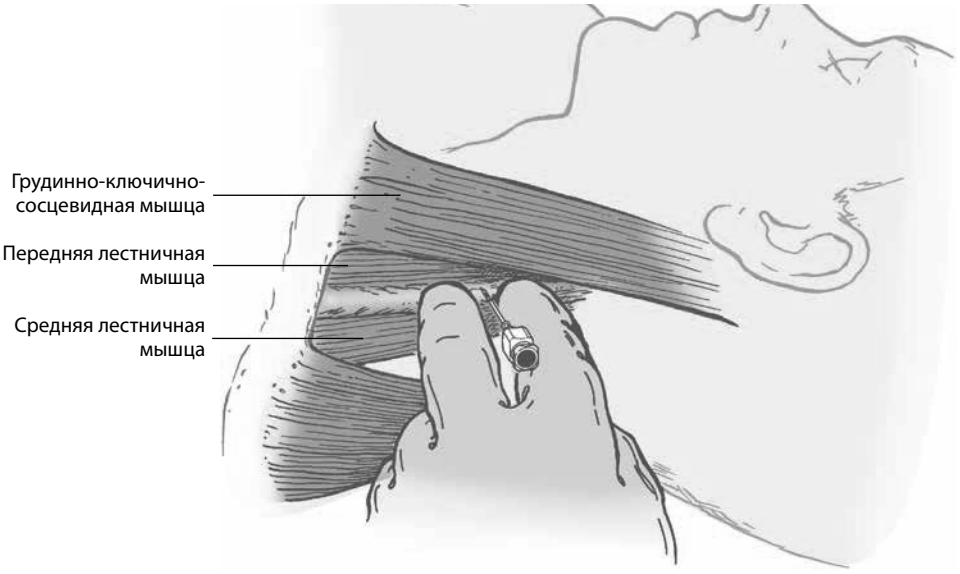


Рис. 52-3 Межлестничная блокада. Пальцы пальпируют межлестничную борозду, игла вводиться несколько каудально и немного кзади

подготовки и инфильтрации кожи игла размером 22G, длиной 4 *см* вводится как бы по отвесу, подвешенному над местом введения иглы (Рис. 52-5). Часто парестезия или двигательная реакция появляются до контакта с первым ребром или артерией. Если парестезия или моторная реакция не выявляются, игла вводится снова и кончик иглы направляется и продвигается маленькими шажками сначала краниально, затем каудально до контакта с первым ребром.

Побочные эффекты и осложнения

Хотя выполнение блокады может оказаться сложным у пациентов, страдающих ожирением (см. также Гл. 64), увеличения частоты осложнений, по-видимому, не происходит[25]. Частота развития пневмоторакса после надключичной блокады составляет от 0,5% до 6% и уменьшается с опытом специалиста. Начало проявления симптомов пневмоторакса обычно отсрочено и может занять до 24 *ч*. Обычная рентгенограмма легких, произведенная после блокады, не информативна. Надключичного доступа лучше всего избегать, если пациент не способен к сотрудничеству или не способен компенсировать какую-либо степень дыхательной недостаточности из-за сопутствующей патологии. Другие осложнения включают достаточно часто встречающуюся блокаду диафрагмального нерва (40-60%), синдром Горнера и нейропатию. Развитие блокады диафрагмального нерва или шейной симпатической блокады обычно требует только ободрения пациента. Хотя повреждение нервов может встречаться, но это случается редко и обычно является самоограничивающимся состоянием.

Подключичная блокада

Клиническое применение

Подключичная блокада обеспечивает анестезию руки и кисти. Блокада производится на уровне нервных тяжей и обладает теоретическим преимуществом, т.к. позволяет избежать пневмоторакса и обеспечивает блокаду кожно-мышечного и подмышечного нервов. Какого-либо специального положения руки для выполнения блокады не требуется. Существует необходимость в использовании нейростимулятора или ультразвуковой визуализации, так как отчетливо пальпируемые сосудистые ориентиры, которые могли бы помочь в направлении иглы, отсутствуют.

Техника

Игла вводится на 2 *см* ниже середины нижнего края ключицы и продвигается в латеральном направлении; для идентификации плечевого сплетения используется нейростимулятор[26]. Проведение линии между бугорком C6 и подмышечной артерией при отведенной руке помогает в визуализации направления хода сплетения. После того, как игла правильно расположена, достаточно ввести 20-30 *мл* раствора местного анестетика. Частота успеха блокады увеличивается при получении дистального двигательного ответа[27]. Был также описан коракоидальный доступ к плечевому сплетению, при выполнении которого игла размещается 2 *см* медиально и 2 *см* каудально от клювовидного отростка[28]. Однако более латеральное расположение иглы исключает блокаду кожно-мышечного нерва, таким образом, убирая главное преимущество подключичного доступа перед более простой подмышечной блокадой.

Побочные эффекты и осложнения

Из-за «слепого» доступа к сплетению может увеличиться частота внутрисосудистой инъекции. Чрезмерно медиальное направление иглы может привести к развитию пневмоторакса. Теоретически возможны и другие редкие осложнения, такие как инфекция и гематома.

Подмышечная блокада

Клиническое применение

Подмышечный доступ к плечевому сплетению является самым популярным из-за его простоты, надежности и безопасности[29]. Блокада выполняется на уровне терминаль-

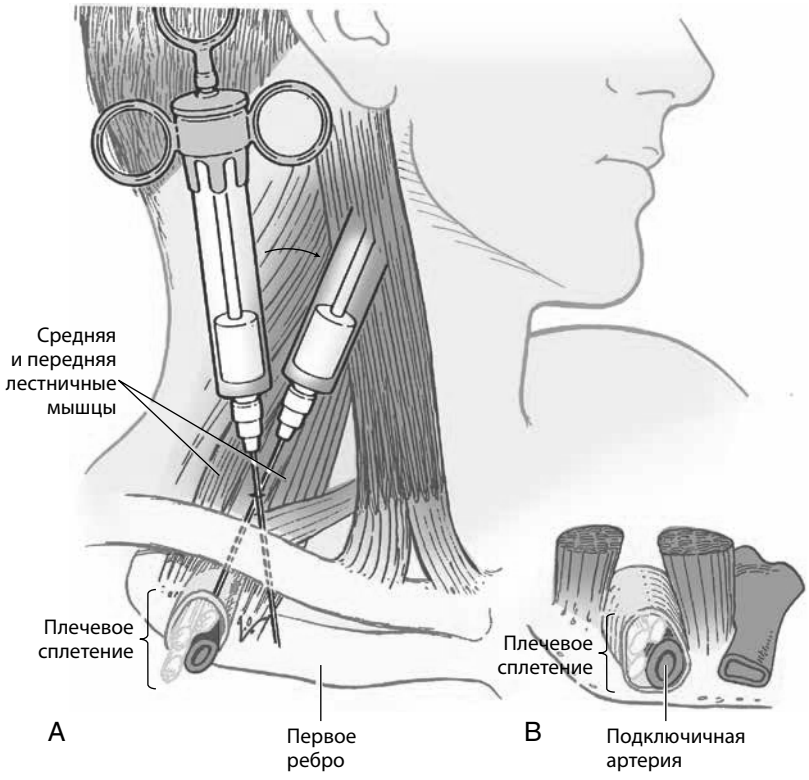


Рис. 52-4 A, Надключичная блокада. Игла систематически проходит «взад-вперед» вдоль первого ребра, пока не будет получена парестезия. **B,** Эти три ствола компактно расположены на уровне первого ребра.

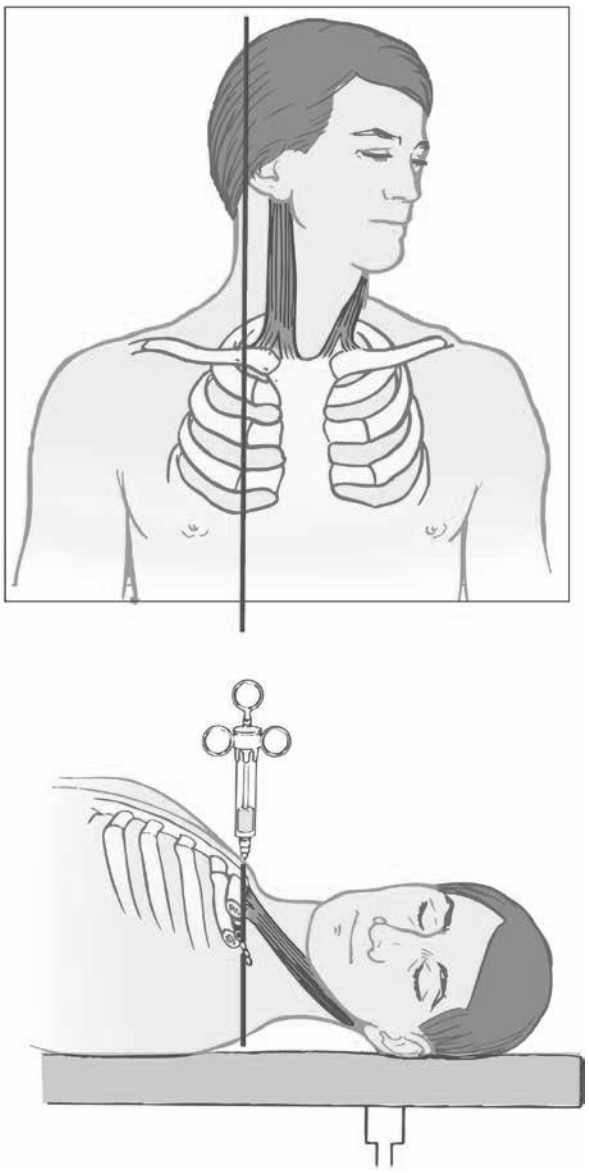


Рис. 52-5 Надключичная блокада. Игла вводится по отвесу, который как бы подвешен над местом введения иглы

ных нервов. Хотя при этом доступе не всегда достигается блокада кожно-мышечного нерва, его можно отдельно и дополнительно блокировать на уровне подмышечной впадины или локтя. Показания для подмышечной блокады включают хирургию предплечья и кисти.

Хирургические вмешательства на локте также успешно выполняются при использовании подмышечного доступа[30]. Эта блокада идеально подходит для амбулаторных больных и легко переносится детьми[31]. Однако подмышечная блокада не показана для хирургических вмешательств на верхней части руки или плеча, кроме того пациент должен быть в состоянии отвести руку, чтобы можно было выполнить блокаду.

Техника

Анатомические особенности, которые необходимо учитывать при выполнении подмышечной блокады:

1. Нейрососудистый пучок разделен перегородками на несколько секций (Рис. 52-6)[32].
2. Подмышечная артерия является самым важным анатомическим ориентиром; нервы, как правило, сохраняют предсказуемую ориентацию по отношению к артерии.
3. Срединный нерв находится выше артерии, локтевой нерв – ниже, и лучевой нерв располагается кзади и несколько латерально от артерии (Рис. 52-7).
4. На этом уровне кожно-мышечный нерв уже покидает фасциальный футляр и лежит в толще клювовидно-плечевой мышцы.
5. Межреберно-плечевой нерв – это ветвь межреберного нерва T2, который обычно блокируется путем инфильтрации кожи, расположенной над артерий; однако адекватное обезболивание для наложения жгута может быть достигнуто путем более широкой инфильтрации, на 1-2 *см* краниально и каудально от артерии.

Пациент лежит на спине, анестезируемая конечность отводится под прямым углом к телу, локтевой сустав сгибается под углом 90°. Тыльная поверхность руки опирается на кровать или подушку; слишком сильное отведение руки с размещением кисти под головой пациента не рекомендуется, т.к. при таком положение часто исчезает пульсация артерии.

Пальпируется подмышечная артерия, проводится линия вдоль хода артерии от нижнего края подмышечной впадины до ее наиболее проксимальной точки. Затем артерия фиксируется на плечевой кости с помощью указательного и среднего пальцев левой руки; кожу над артерией инфильтрируют по типу «лимонной корочки» в том месте, где подмышечная впадина приближается к кожной складке подмышки. Проксимальное расположение иглы и создание давления в дистальном направлении облегчает проксимальное распространение раствора местного анестетика.

Способы локализации иглы

Было описано несколько методов идентификации подмышечного футляра, и, судя по сообщениям, все с хорошими результатами. В целом, получение парестезии не обязательно. Однако использование многократных инъекций может ускорить начало и улучшить надежность блокады.

1. Парестезии могут быть получены, используя иглу калибром 25G, длиной 2 *см*; поиск начинают

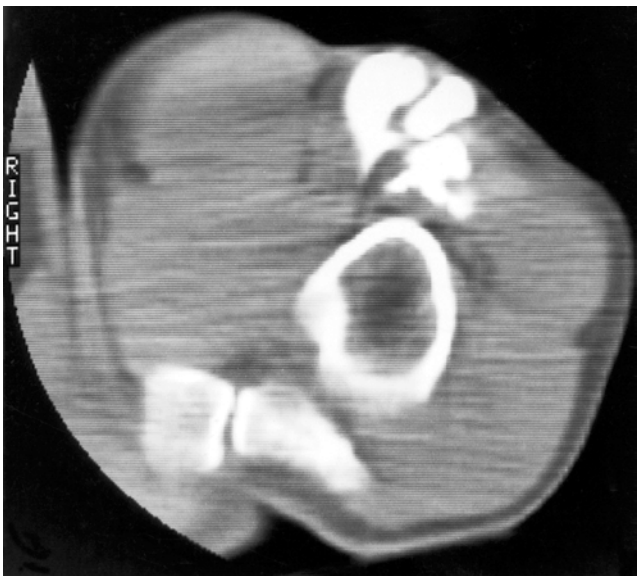


Рис. 52-6 Компьютерная томограмма после выполнения подмышечной блокады с использованием 0,5% бупивакаина в комбинации с иодоталоматом. Трансартериально после получения парестезий срединного и лучевого нерва были выполнены раздельные инъекции 10 *мл* местного анестетика. Оказалось, что контрастное вещество остается в трех изолированных секторах нейрососудистого пучка

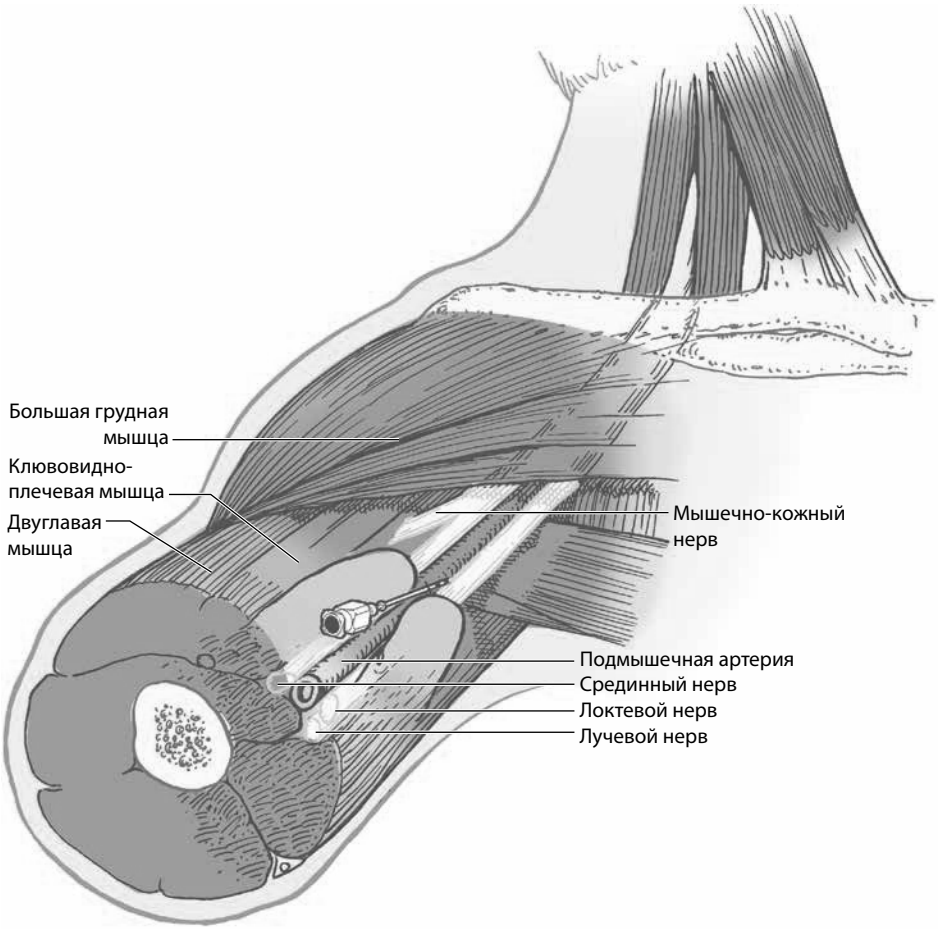


Рис. 52-7 Подмышечная блокада. Рука отводится под прямым углом к телу пациента. Поддерживается дистальное давление пальцами во время введения иглы и инъекции местного анестетика

с глубины (т.е. от лучевого нерва) или с нервов, снабжающих операционное поле. Чтобы достигнуть нейрососудистого пучка, редко требуются иглы длиннее 2 *см*; использование коротких игл и игл с коротким срезом, возможно, связано с меньшим риском повреждения нервов[33]. В область каждой парестезии вводится 10 *мл* местного анестетика.

2. Для локализации нервов можно использовать нейростимулятор с изолированной иглой. Эта техника устраняет необходимость получения парестезий.
3. Игла с коротким срезом продвигается до ее входа в подмышечный футляр, что подтверждается ощущением фасциального щелчка, затем после отрицательной аспирационной пробы вводится 40-50 *мл* раствора местного анестетика.
4. Техника чрезартериального доступа может быть использована в тех случаях, когда игла ненамеренно проходит через артерию, тогда 40-50 *мл* раствора вводится позади артерии; альтернативно, половина раствора может быть введена позади артерии, а другая половина – впереди артерии. Используя эту технику, большие меры предосторожности должны быть предприняты для избежания внутрисосудистого введения местного анестетика, особенно потому, что давление в подмышечном футляре, производимое инъекцией местного анестетика, может изменить расположение анатомических структур относительно неподвижной иглы. Некоторые специалисты стараются избегать пункции артерии, считая это излишней травмой.
5. Местная анестезия плечевого сплетения, произведенная путем веерообразной инъекции 10-15 *мл* раствора местного анестетика с каждой стороны от артерии, является вариантом техники футлярной анестезии. Парестезии, хотя и не вызываются намеренно, часто встречаются при выполнении этой техники и доказывают правильность расположения иглы.
6. Использование ультразвука для визуализации распространения местного анестетика вокруг 4-х нервов (с или без использования нейростимулятора) сокращает время начала блокады и может уменьшить количество передвижений иглы. Однако частота успеха и осложнений являются такими же, как и при использовании других доступов[34].

Классически считалось, что по завершении инъекции рука пациента должна быть приведена и вытянута вдоль туловища для того, чтобы головка плечевой кости не препятствовала распространению местного анестетика. Однако недавние исследования показали, что отведение руки сокращает время развития блокады и продлевает сенсорную и двигательную блокаду[35]. Если при использовании подмышечного доступа блокада кожно-мышечного нерва не состоялась, то этот нерв может быть дополнительно блокирован путем инъекции местного анестетика в толщу тела клювовидно-плечевой мышцы или поверхностно на уровне локтя, в латеральной части локтевой ямки и чуть выше межмыщелковой линии.

Частота успеха блокады подмышечным доступом

Частота успеха подмышечной блокады зависит от формулировки определения успешности блокады (т.е. хирургическая анестезия или блокада всех четырех нервов верхней конечности), а также от техники, используемой для локализации плечевого сплетения и от количества

инъекций местного анестетика. Частота успеха при использовании однократной инъекции может варьировать[36,37]. Tompson и Rorie[32] пришли к заключению, что наличие нескольких секций в нейрососудистом футляре ограничивает диффузию раствора (и, следовательно, успех однократной инъекции). Хотя Partridge и соавторы[38] подтвердили наличие таких секций в исследовании на трупах с введением метиленового синего и латекса, они пришли к заключению, что «перегородки», разделяющие секции, являются неполными и не являются непроницаемыми для этих растворов. Полемика относительно преимуществ однократной или многократной инъекций остается пока неразрешенной.

Выявление парестезии столь же эффективно, как и периферическая электростимуляция нерва (с двигательным ответом на импульс в 0,5-0,8 *мА*). Большинство исследований полагают, что чрезартериальный доступ эквивалентен методу использования только парестезии или использованию только нейростимулятора. В общем и целом, эффективность парестезии и методов периферической стимуляции нервов увеличивается, когда используются многократные инъекции. Наоборот, частота успеха при использовании параваскулярного метода или метода фасциального щелчка имеет разную надежность[7]. Хорошая осведомленность о различных методах подмышечной блокады плечевого сплетения позволяет анестезиологу проявить максимальную гибкость в подборе доступа обезболивания в каждой конкретной клинической ситуации.

Побочные эффекты и осложнения

Повреждение нерва и системная токсичность являются самыми значительными осложнениями, связанными с использованием подмышечного доступа. Утверждение, что нейропатии более распространены при использовании метода парестезии, может быть верным, но оно не подтверждено имеющимися в наличии данными. Даже когда парестезии не вызывают намеренно, их часто получают неумышленно[39]. Инъекция больших объемов местного анестетика, особенно при использовании трансартериального доступа, увеличивает риск внутрисосудистой инъекции и системной токсичности местных анестетиков. Гематома и инфекция являются редкими осложнениями. Центральная нервная блокада и пневмоторакс не являются осложнениями этого доступа, в отличие от других доступов к плечевому сплетению.

Периферические блокады на уровне средней трети плеча, локтя и запястья

Клиническое применение

Поскольку методы блокады плечевого сплетения завоевали популярность, показания к блокадам периферических нервов на уровне запястья и локтя сократились. Однако эти методики могут оказаться полезными при необходимости в ограничении зоны анестезии, при наличии противопоказаний к блокаде плечевого сплетения (инфекция, двухсторонние оперативные вмешательства, геморрагический диатез) или в случае неполной блокады плечевого сплетения. Большинство пациентов переносит наложение жгута только в течение короткого периода времени.

Блокада в средней части плеча

Описан доступ к плечевому сплетению в средней трети плеча. Этот новый доступ включает в себя блокаду каждого из четырех нервов плечевого сплетения в отдельности в плечевом канале на уровне проксимальной трети и дистальных двух третей плечевой кости. На этом уровне срединный и локтевой нервы располагаются латерально и медиально от плечевой артерии соответственно. Кожно-мышечный нерв находится в пределах толщи тела бицепса, а лучевой нерв прилегает к плечевой кости. 8-10 *мл* местного анестетика вводится после локазизации каждого нерва в отдельности. Имеются сообщения о более высокой частоте успеха этой блокады по сравнению с использованием традиционного метода (определяется как стимуляция двух нервов) подмышечного доступа[40]. В этом исследовании время выполнения блокады не отличалось между этими двумя методиками; однако время начала полного сенсорного блока было короче при использовании традиционного подмышечного доступа, тогда как частота успеха была выше при выполнении блокады всех четырех главных нервов на уровне средней трети плеча. Этот доступ может быть использован, когда анатомические трудности препятствуют использованию традиционного метода или когда хирургическое вмешательство требует надежной блокады всех четырех больших нервов. Безопасность и клиническая практичность блокады в средней трети плеча еще требует доказательств.

Блокада срединного нерва

Блокада срединного нерва обеспечивает анестезию ладонной стороны большого, указательного и среднего пальцев, а также лучевой половины безымянного пальца и ногтевых лож тех же самых пальцев. Двигательная блокада включает мышцы возвышения большого пальца, червеобразные мышцы первого и второго пальцев, а в случае выполнения блокады на уровне локтя – сгибатель запястья, который иннервируется срединным нервом.

Блокада на уровне локтя

Рука пациента находится в анатомическом положении (т.е. ладонью вверх), проводится линия, соединяющая медиальный и латеральный надмыщелки плечевой кости. Главным анатомическим ориентиром при выполнении этой блокады является плечевая артерия, которая находится медиальнее сухожилия бицепса на линии, соединяющей надмыщелки.

Срединный нерв лежит медиально от артерии (Рис. 52-8) и может быть блокирован 3-5 *мл* раствора местного анестетика после выявления парестезии. Если парестезия не получена, то раствор может быть веерообразно введен медиально от пальпируемой артерии.

Блокада на уровне запястья

Срединный нерв располагается между сухожилиями лучевого сгибателя запястья и сухожилием длинной ладонной мышцы и может быть блокирован на расстоянии 2-3 *см* проксимально от кожной складки запястья (Рис. 52-9). (У некоторых пациентов сухожилие длинной ладонной мышцы врожденно или после каких-либо оперативных вмешательств на запястье может отсутствовать.) При ощущении потери сопротивления, когда игла проходит через flexor retinaculum (удерживатель сгибателя), вводится 2-4 *мл* раствора местного анестетика. Поверхностная ладонная ветвь, иннервирующая кожу возвышения большого пальца (тенара), может быть блокирована введением 0,5-1 *мл* раствора местного анестетика подкожно над flexor retinaculum. Парестезии

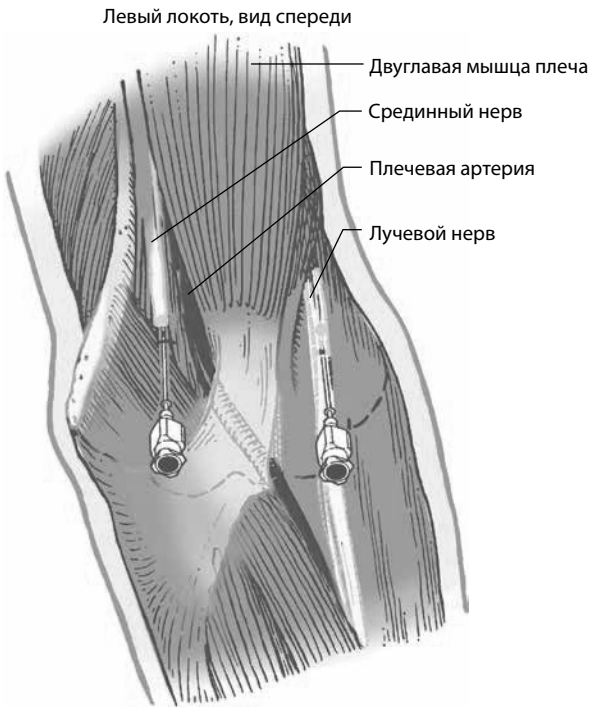


Рис. 52-8 Анатомические ориентиры, используемые для блокады срединного и лучевого нерва в области локтя

не следует добиваться, т.к. срединный нерв заключен в запястном канале.

Блокада лучевого нерва

Блокада лучевого нерва обеспечивает анестезию латеральной части тыльной поверхности кисти (т.е. со стороны большого пальца), проксимальную часть большого, указательного и среднего пальцев, а также латеральную половину безымянного пальца.

Блокада на уровне локтя

Лучевой нерв может быть блокирован в области локтя, поскольку он проходит по передней поверхности латерального надмыщелка. Определяется межнадмыщелковая линия и латеральный край сухожилия бицепса. Игла калибром 22G, длиной 3-4 *см* вводится в точке на 2 *см* латеральнее сухожилия бицепса и продвигается до контакта с костью (см. Рис. 52-8). Затем веерообразно вводится 3-5 *мл* местного анестетика.

Блокада на уровне запястья

Блокада лучевого нерва в области запястья – это анестезия множества периферических ветвей, спускающихся вдоль тыльной и лучевой стороны поверхности запястья. Сухожилие длинного разгибателя большого пальца может быть определено путем его отведения. Место введения иглы находится над этим сухожилием у основания первой пястной кости; раствор местного анестетика вводится поверхностно по отношению к сухожилию.

Местный анестетик объемом 2 *мл* вводится проксимально вдоль сухожилия; кроме того, дополнительно вводится 1 *мл* раствора во время прохождения иглы под прямым углом через анатомическую табакерку (Рис. 52-10).

Блокада локтевого нерва

Блокада локтевого нерва вызывает анестезию локтевой стороны кисти, мизинца, безымянного пальца и всех маленьких мышц кисти, кроме мышц возвышения тенара, а также первой и второй червеобразных мышц.

Блокада на уровне локтя

Хотя локтевой нерв легко доступен из-за своего подкожного расположения кзади от медиального надмыщелка, блокада в этом месте связана с высокой частотой развития неврита. Поскольку в этом месте нерв окружен фиброзной тканью, для успешной блокады требуется внутриневральная инъекция. Использование очень тонкой иглы и небольшого объема местного анестетика (1 *мл*) уменьшает риск; однако нерв может быть успешно блокирован 5-10 *мл* раствора в точке, расположенной 3-5 *см* проксимально от локтя. Местный анестетик вводится веерообразно без получения парестезии.

Блокада на уровне запястья

На запястье локтевой нерв расположен ниже сухожилия локтевого сгибателя запястья между локтевой артерией и гороховидной костью. В этой точке он уже отдал свои кожные ладонные и дорсальные веточки. К нерву можно приблизиться, направляя иглу медиально от лучевой стороны сухожилия или, наоборот, направляя иглу в лучевом направлении от локтевой стороны сухожилия (см. Рис. 52-9). После получения парестезии вводится 3-5 *мл* местного анестетика или выполняется веерообразное введение.

Блокада мышечно-кожного нерва

Мышечно-кожный нерв заканчивается латеральным кожным нервом предплечья. Этот нерв обеспечивает сенсорную иннервацию кожи на лучевой стороне предплечья до лучезапястного сустава. Эта блокада обычно выполняется как дополнение к блокаде плечевого сплетения подмышечным доступом.

Блокада на уровне локтя

Латеральный кожный нерв предплечья может быть блокирован в точке, расположенной 1 *см* проксимально от меж-

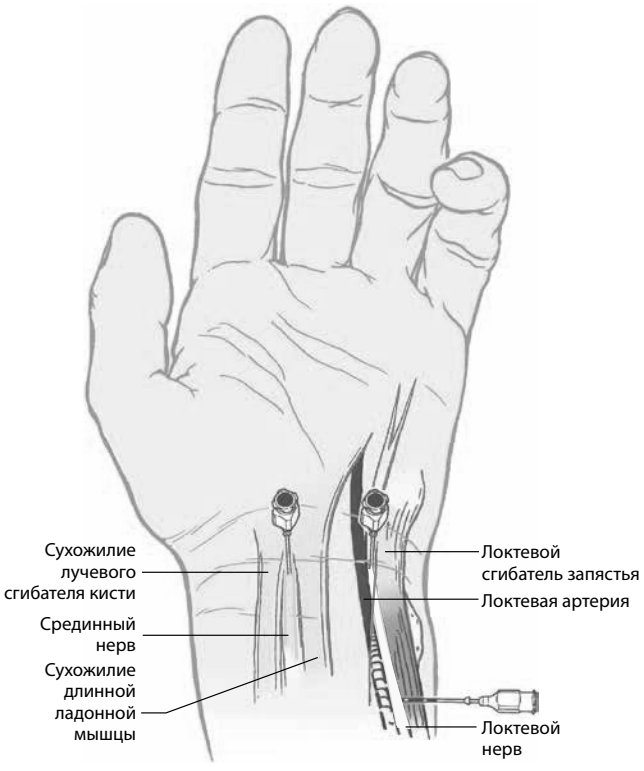


Рис. 52-9 Анатомические ориентиры, используемые для блокады срединного и локтевого нерва на уровне запястья. На рисунке изображен альтернативный способ блокады локтевого нерва с локтевой стороны запястья

надмыщелковой линии, латерально сухожилию бицепса. Веерообразная подкожная инфильтрация в этой области объемом 3-5 *мл* раствора местного анестетика обеспечивает превосходную анестезию этого нерва.

Периферическая блокада мышечно-кожного нерва на уровне локтя в сравнении с блокадой на уровне запястья

Кожные нервы предплечья начинаются в верхней части плеча и не обезболиваются путем выполнения блокады периферических нервов на уровне локтя. Относительного преимущества между блокадой периферических нервов на уровне локтя или запястья не существует, поскольку оба доступа обеспечивают сенсорную анестезию кисти.

Побочные эффекты и осложнения

В общем и целом, дистальные периферические блокады связаны с более низким риском развития осложнений. Однако может встречаться внутрисосудистая инъекция местного анестетика, в связи с чем рекомендуются обычные меры предосторожности в виде дробного введения раствора после аспирации. Теоретически случаи повреждения нерва должны встречаться чаще при проведении дистальных периферических блокад, так как здесь нервы располагаются поверхностно между костными и сухожильными структурами, которые легко доступны для острия иглы.

Внутривенные регионарные блоки

Внутривенные регионарные блокады впервые были описаны немецким хирургом Августом Биром в 1908 г.[41] Сначала метод подразумевал использование двух жгутов и первого синтетического местного анестетика новокаина. Техника потеряла популярность, так как были разработаны более надежные методы блокады плечевого сплетения.

Клиническое применение

Блокада по Биру имеет много преимуществ, включая простоту выполнения, быстрое начало, быстрое восстановление, мышечную релаксацию и управляемость анестезии. Это превосходная техника для коротких (<90 *мин*) открытых хирургических вмешательств и закрытой репозиции переломов костей.

Техника

Внутривенный катетер устанавливается на стороне блокируемой конечности как можно дистальнее; на неоперируемой конечности также должен быть установлен венозный доступ для введения жидкости и лекарственных препаратов. На оперируемую конечность обычно накладывается двойной жгут (манжеты); обе манжеты должны иметь надежные заглушки и манометры. После обескровливания руки проксимальная манжета надувается приблизительно на 150 *мм рт. ст.* выше систолического давления, а отсутствие пульса на лучевой артерии подтверждает соответствующее давление в турникете (жгуте). Общая доза местного анестетика (0,5% прилокаин 3 *мг/кг* или лидокаин без адреналина), рассчитанная на основании веса пациента, вводится медленно. Использование бупивакаина для внутривенной региональной анестезии связано с риском развития токсичности местного анестетика и смертью[42] и, следовательно, не рекомендовано. Однако, слабые растворы амидов длительного действия (0,125% левобупивакаин), так же как и добавление вспомогательных веществ (трамадол, кеторолак, клонидин), были использованы, чтобы продлить сенсорную блокаду и обезболивание после снятия жгута[43].

Начало анестезии обычно развивается в течение 5 *мин*. Если пациент жалуется на боль в месте расположения жгута, дистальный жгут, который лежит над анестезированной кожей, наполняется, а проксимальный жгут распускается. Использование единственной широкой манжеты при внутривенной регионарной анестезии позволяет использовать более низкое давление наполнения. Указанное преимущество состоит в том, что более низкое давление уменьшает уровень неврологических осложнений, связанных с высокими давлениями наполнения в узких двойных манжетах[44]. Турникет может быть безопасно распущен спустя 25 *мин*, но пациент должен тщательно наблюдаться на предмет симптомов токсического действия местного анестетика в течение нескольких минут после снятия жгута. Как было показано, медленное и как можно более дистальное введение раствора местного анестетика снижает риск развития токсичности[45].

Побочные эффекты и осложнения

Технические проблемы, связанные с этой блокадой, включают дискомфорт от жгута, быстрое разрешение анестезии, приводящее к послеоперационной боли, трудности в обеспечении бескровного операционного поля (гемостаза) и необходимость обескровливания при наличии болезненной раны. Случайное или раннее сдувание турникета или использование чрезмерных доз местного анестетика может привести к развитию токсической реакции. Как показывают исследования, инъекция препарата должна производиться настолько дистально, насколько это возможно, и вводится медленно; теоретически это может повысить безопасность блокады[45]. Имеются сообщения, что периодическое сдувание турникета с 10-секундными интервалами увеличивает время достижения максимального уровня лидокаина в артериальной крови и может уменьшить любую потенциальную токсичность[46]. Другие редкие осложнения, связанные с этой техникой, включают флебит (2-хлоропрокаин), развитие синдрома футлярного сдавления и потерю конечности.

Рис. 52-10 Анатомические ориентиры и способ расположения иглы при выполнении блокады лучевого нерва в области запястья

Блокады нижней конечности

Знание анатомии пояснично-крестцового сплетения и периферических нервов нижней конечности позволяет анестезиологам обеспечить более полноценное анестезиологическое пособие. Такие блокады нижних конечностей

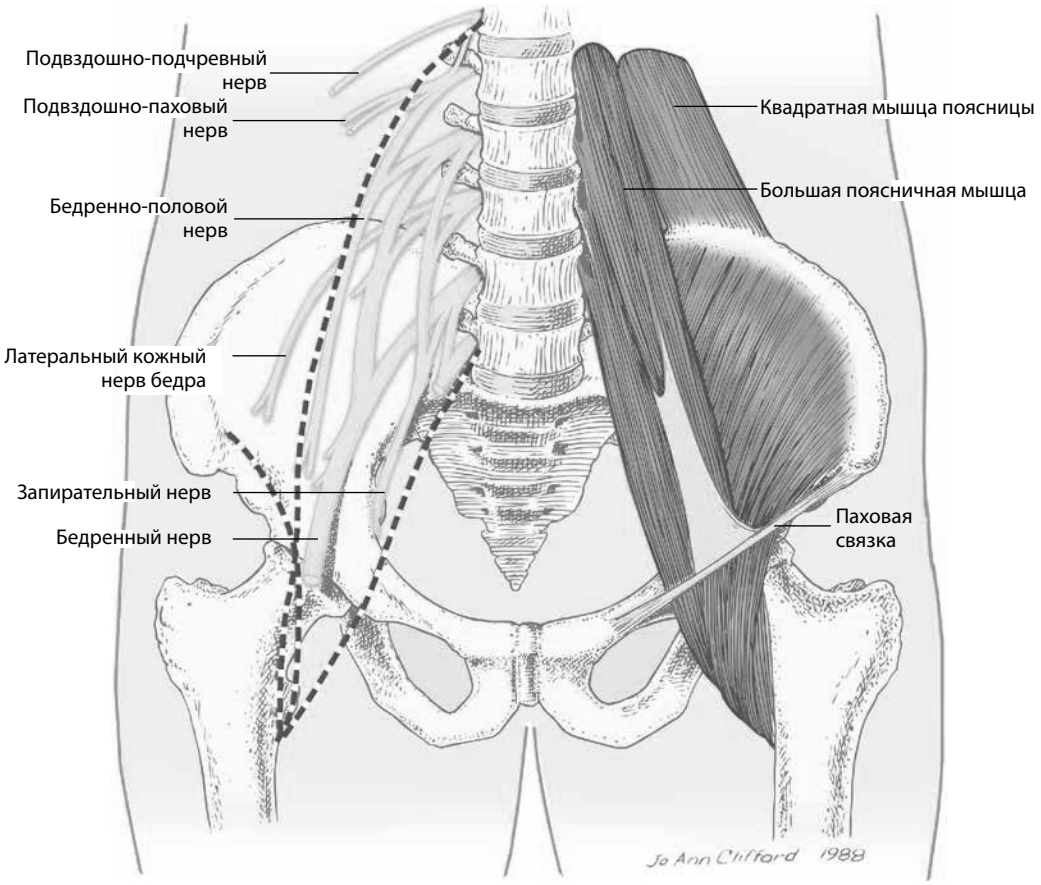


Рис. 52-11 Поясничное сплетение располагается в фасциальном ложе поясничной мышцы между большой поясничной мышцей и квадратной мышцей поясницы

являются относительно безопасными и имеют некоторые преимущества, такие как обеспечение послеоперационного обезболивания при отсутствии полной симпатической блокады, что делает их идеальными для некоторых групп пациентов.

Из-за широкого признания и безопасности эпидуральной и спинальной анестезий, периферические блокады нижних конечностей менее популярны, чем блокады верхних конечностей, обычно используемые для хирургических вмешательств. В отличие от плечевого сплетения, нервы, снабжающие нижнюю конечность, анатомически не собраны вместе в одну группу, которую можно было бы легко блокировать с помощью относительно поверхностной инъекции местного анестетика. По анатомическим соображениям, блокады нижних конечностей являются технически более сложными и требуют более длительного обучения и практики, прежде чем будет достигнута компетентность. Классически многие из этих блокад выполнялись с помощью методов парестезии, техники потери сопротивления или методом широкой инфильтрации местным анестетиком, поэтому частота успеха блокад варьировала. Усовершенствование игл, катетеров и использование технологии периферической нервной стимуляции позволило облегчить локализацию нервных структур и повысить частоту успеха[47]. В последнее время усилия были сосредоточены на продленном послеоперационном обезболивании, что содействует реабилитации и скорейшей выписке из стационара.

Анатомия

Иннервация нижней конечности осуществляется из поясничного и крестцового сплетений. *Поясничное сплетение* сформировано ветвями первых четырех поясничных нервов с частым включением ветви от T12 и иногда от L5 (Рис. 52-11). Сплетение располагается между большой поясничной мышцей и квадратной мышцей поясницы, в так называемом фасциальном ложе поясничной мышцы. Нижняя часть сплетения, L2, L3 и L4, прежде всего иннервирует переднюю и медиальную части бедра. Передние ветви L2, L3, и L4 формируют запирательный нерв; задние ветви этих же нервов формируют бедренный нерв; латеральный кожный нерв бедра образуется задними ветвями L2 и L3.

Крестцовое сплетение отдает два нерва, важных для хирургии нижней конечности: задний кожный нерв бедра и седалищный нерв. Эти нервы формируются из первого, второго и третьего сакральных нервов, а также из передних ветвей L4 и L5, соответственно. Оба нерва проходят через полость таза и большое седалищное отверстие и могут быть блокированы одним и тем же способом. Седалищный нерв представляет собой комбинацию двух больших нервных стволов: большеберцового (вентральные ответвления передних ветвей L4, L5, S1, S2, и S3) и общего малоберцового (дорсальные ответвления передних ветвей L4, L5, S1, S2, и S3). В области подколенной ямки или несколько выше эти

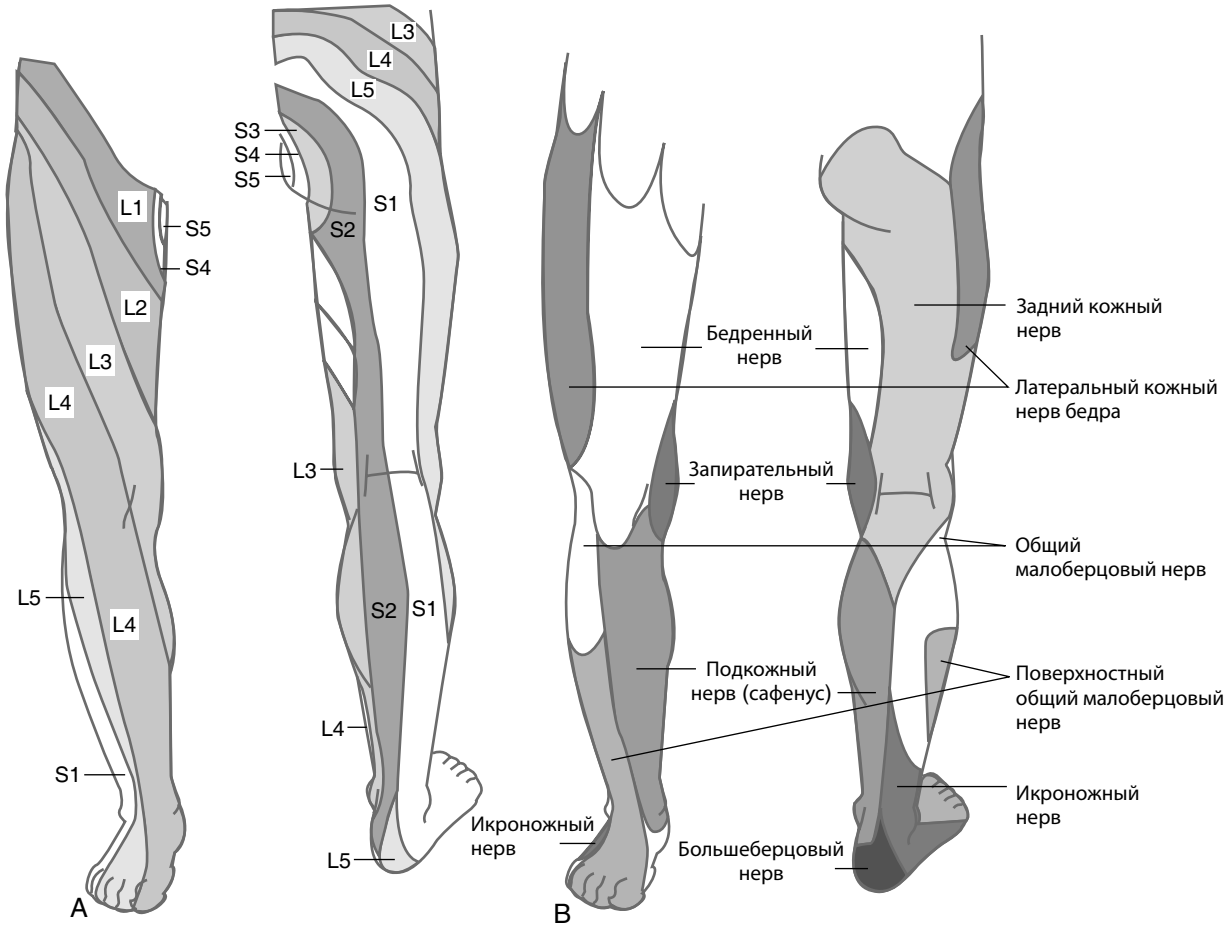


Рис. 52-12 A, Распределение сегментарной иннервации кожи поянично-крестцовыми нервами. **B,** Распределение кожной иннервации нижних конечностей периферическими нервами

стволы разделяются; большеберцовый нерв располагается медиально, а общий малоберцовый нерв проходит латерально. Кожная иннервация пояснично-крестцовыми и периферическими нервами изображена на Рис. 52-12.

Блокада поясничного сплетения в фасциальном ложе поясничной мышцы (задний доступ к поясничному сплетению)

При блокаде поясничного сплетения в фасциальном ложе поясничной мышцы используется метод, при котором игла вводится в пространство между большой поясничной и квадратной мышцами поясницы. Первоначально блокада выполнялась с помощью метода потери сопротивления и инъекции большого объема местного анестетика для обеспечения анестезии тазобедренного сустава и передней поверхности бедра[48].

Клиническое применение

Блокада поясничного сплетения в фасциальном ложе поясничной мышцы предполагает однократную инъекцию местного анестетика, а не три отдельных инъекции[49]. Для полной анестезии нижней конечности эта методика должна комбинироваться с блокадой седалищного нерва. Блокаду поясничного сплетения часто используют для послеоперационного обезболивания у пациентов после протезирования коленного или тазобедренного суставов[50].

Техника

Пациент лежит на боку, нижние конечности согнуты в тазобедренных суставах, оперируемая конечность располагается сверху. Проводится линия, соединяющая гребни подвздошных костей (межгребневая линия), и определяется четвертый поясничный позвонок. После подготовки кожи выполняется инъекция местного анестетика по типу «лимонной корочки» в точке, расположенной 3 *см* каудально и 5 *см* латерально от срединной линии на стороне блокады. Стимулирующая игла длиной 10 *см*, калибром 21G вводится перпендикулярно к поверхности кожи и продвигается до получения контакта с поперечным отростком пятого поясничного позвонка. Затем игла перемещается слегка краниально, как бы соскальзывая с поверхности поперечного отростка. Поясничное сплетение определяется путем получения двигательного ответа четырехглавой мышцы бедра. Когда игла установлена в нужном положении, вводится 30 *мл* местного анестетика.

На основании исследований анатомических изображений Capdevila и колл.[51] модифицировали классическую технику блокады поясничного сплетения в фасциальном ложе поясничной мышцы (Рис. 52-13). Местом введения иглы является граница между латеральной третью и медиальными двумя третями отрезка, соединяющего остистый отросток L4 и вертикальную линию, проходящую через заднюю верхнюю ость подвздошной кости и параллельную остистым отросткам. (Было установлено, что остистый отросток L4 располагается приблизительно на 1 *см* выше верхнего края подвздошных гребней). Игла вводится

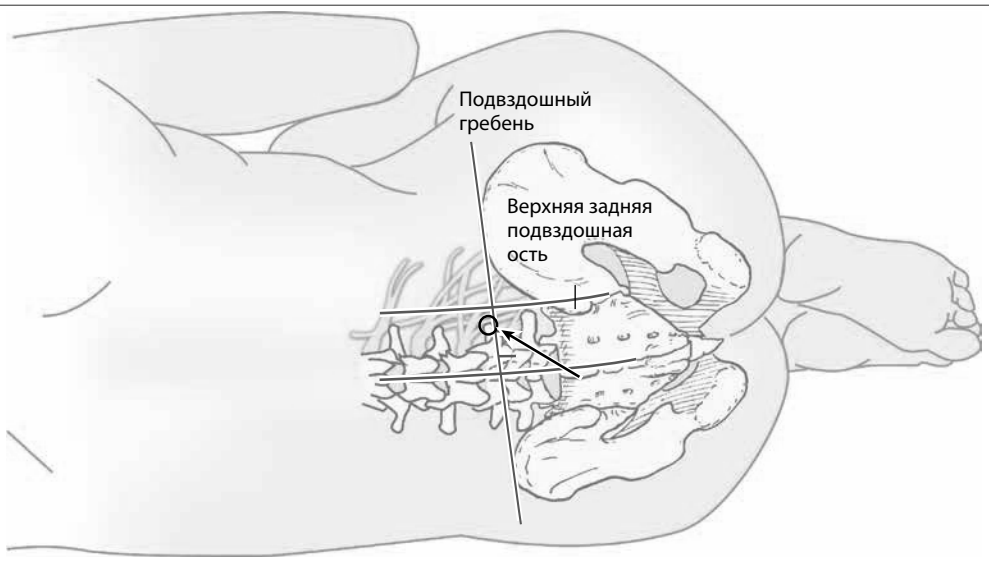


Рис. 52-13 Блокада поясничного сплетения в фасциальном ложе поясничной мышцы. Место введения иглы отмечается на 1 *см* выше межгребневой линии и на две трети расстояния от срединной линии до линии, проходящей через заднюю верхнюю ость подвздошной кости. Поясничное сплетение идентифицируется в пространстве между поперечными отростками L4 и L5. Муфты твердой мозговой оболочки продолжаются от 3 до 5 *см* латерально. Окружность – это место введения иглы. *(Из Lennon RL, Horlocker TT: Mayo Clinic Analgesic Pathway, Peripheral Nerve Blockade for Major Orthopedic Surgery. Rochester, MN, Mayo Clinic Scientific Press, 2006.)*

перпендикулярно к поверхности кожи и продвигается до контакта с поперечным отростком L4, а затем направляется под поперечный отросток до получения сокращений четырехглавой мышцы бедра. Несмотря на различие в глубине залегания поясничного сплетения между мужчинами и женщинами (среднее значение 8,5 и 7,0 *см*, соответственно), расстояние от поперечного отростка L4 до поясничного сплетения было сравнимо (среднее значение 2 *см*) у обоих полов (Рис. 51-14B). Исследователи особенно подчеркнули важность достижения контакта с поперечным отростком L4 для того, чтобы определить соответствующую глубину введения и расположение иглы.

Побочные эффекты и осложнения

Глубокое расположение иглы при использовании заднего доступа к поясничному сплетению повышает риск эпидуральной, субарахноидальной и внутрисосудистой инъекций. Повреждение периферических нервов также является

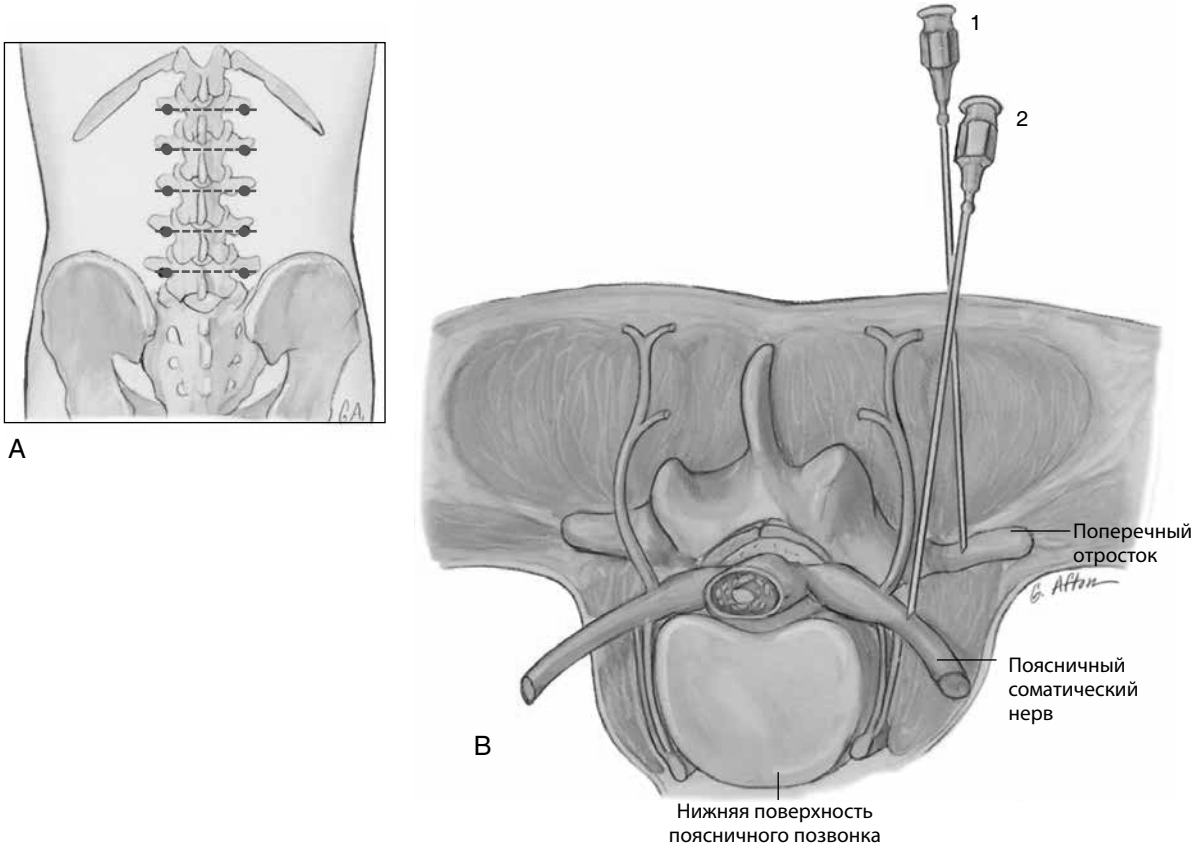


Рис. 52-14 Паравертебральная блокада. **A,** Положение пациента и поверхностные анатомические ориентиры. **B,** Игла продвигается перпендикулярно до достижения контакта с поперечным отростком. Затем направление иглы изменяют так, чтобы обойти верхний край поперечного отростка и продвинуть иглу еще на 1-2 *см*

потенциальным риском при использовании этой методики. Побочным эффектом паравертебрального доступа к поясничному сплетению является развитие симпатической блокады вследствие распространения местного анестетика. Такая односторонняя симпатэктомия обычно имеет незначительные последствия.

Эпидуральное распространение местного анестетика является еще одним нередким побочным эффектом блокады поясничного сплетения в фасциальном ложе поясничной мышцы, которое может встречаться у 9-16% взрослых пациентов[47,49-51]. Этот побочный эффект в основном объясняется ретроградным распределением местного анестетика в эпидуральное пространство при использовании его в больших объемах (20 *мл*). В большинстве случаев остаточная блокада поясничного сплетения становится очевидной после того, как контралатеральная блокада разрешается. Однако из-за случаев развития тотальной спинальной анестезии во время проведения блокады поясничного сплетения бдительность должна сохраняться на протяжении всей процедуры.

Периваскулярная блокада 3 в 1 (бедренный нерв)

Бедренный нерв формируется в толще большой поясничной мышцы задними ветвями второго, третьего и четвертого поясничных нервов. Нерв выходит из-под латерального края большой поясничной мышцы, спускается в борозде между большой поясничной и подвздошной мышцами на бедро, проходя под паховой связкой латерально по отношении к бедренной артерии. В этом месте нерв разделяется на множество терминальных ветвей, которые можно объединить в передние и задние ветви. Передние ветви в основном являются чувствительными кожными, а глубокие – двигательными. Бедренный нерв иннервирует переднюю группу мышц бедра (т.е. четырехглавую и портняжную мышцы), а также кожу передней поверхности бедра от паховой связки до колена. Его терминальная ветвь – *подкожный нерв* – осуществляет иннервацию кожи медиальной части нижней конечности от колена до большого пальца стопы.

Клиническое применение

Периваскулярный доступ (т.е. блок 3 в 1) поясничного сплетения основан на предположении, что инъекция большого объема местного анестетика в пределах бедренного канала при одновременном поддержании дистального давления приводит к проксимальному распространению раствора в область поясничной мышцы с последующей блокадой поясничного сплетения.[52] Однако недавние исследования рентгеновских снимков дают основания предположить, что блокада поясничного сплетения развивается путем латерального (боковой кожный нерв бедра) и медиального (запирательный нерв) распространения местного анестетика[53].

Показания к блокаде бедренного нерва включают анестезию для артроскопии коленного сустава в комбинации с внутрисуставной местной анестезией, а также анальгезию при переломах тела бедренной кости, реконструкции передней крестообразной связки и тотальной артропластики коленного сустава как часть мультимодального обезболивания. Использование блокады 3 в 1 для сложных хирургических вмешательств на коленных суставах связано с более низкими показателями интенсивности боли и меньшим числом госпитализаций после амбулаторной хирургии[47,50].

Техника

Блокада бедренного нерва

Пациент лежит в положении на спине. Чтобы идентифицировать паховую связку, проводится линия, соединяющая переднюю верхнюю ость подвздошной кости с лонным бугорком. Отмечается бедренная артерия. Игла длиной 4 *см*, калибром 22G вводится латерально по отношению к артерии (Рис. 52-15A). Когда игла достигает глубины артерии, пульсация павильона иглы становится видимой. Получение парестезии или двигательного ответа подтверждает правильное расположение иглы. Обычно первой определяется передняя ветвь бедренного нерва. Стимуляция этой ветви приводит к сокращению портняжной мышцы в медиальной части бедра, что не должно приниматься за искомый двигательный ответ. Направление иглы должно быть изменено на более латеральное и глубокое, чтобы достигнуть задней ветви бедренного нерва. Стимуляция задней ветви бедренного нерва определяется по движению надколенника вследствие сокращения четырехглавой мышцы бедра. После проведения аспирационной пробы вводится в общей сложности 20-40 *мл* раствора. Надежная анестезия бедренного и латерального кожного нервов может быть достигнута путем введения 20 *мл* раствора. Однако блокада запирательного нерва может не состояться даже при объемах более чем 30 *мл*.

Модифицированная блокада бедренного нерва (блокада подвздошной фасции)

Подвздошная фасциальная блокада впервые была описана в детской практике[50,54]. Эта блокада имеет такое же клиническое применение, как и блокада бедренного нерва. Сторонники этой методики считают, что преимущество этой блокады заключается в применении техники двойного щелчка. Ощущение двойного щелчка возникает при проколе иглой широкой фасции, а затем подвздошной фасции бедра. Прохождение иглы через обе фасции является важным условием для обеспечения успешной подвздошной фасциальной блокады. Для того чтобы усилить ощущение щелчков или хлопков, рекомендуется использование игл с коротким срезом или игл карандашного типа, которые обеспечивают лучшую передачу тактильной чувствительности, чем режущие иглы. Эта методика не требует использования нейростимулятора, однако мышечный ответ может быть использован в качестве подтверждения правильного расположения иглы. Место введения иглы при блокаде подвздошной фасции бедра определяется следующим образом: проводится линия между лонным бугорком и передней верхней остью подвздошной кости, которая делится на три равные части. Точка введения иглы находится на 1 *см* выше границы между средней и латеральной третями этой линии. Место введения иглы находится на достаточном удалении от бедренной артерии, что делает эту блокаду пригодной для пациентов, которым противопоказана пункция бедренной артерии.

Побочные эффекты и осложнения

Внутрисосудистая инъекция и гематома являются возможными осложнениями из-за близости бедренной артерии. Анатомически нерв и артерия располагаются в отдельных фасциальных футлярах приблизительно на расстоянии 1 *см* друг от друга. У большинства пациентов с нормальной анатомией бедренная артерия легко

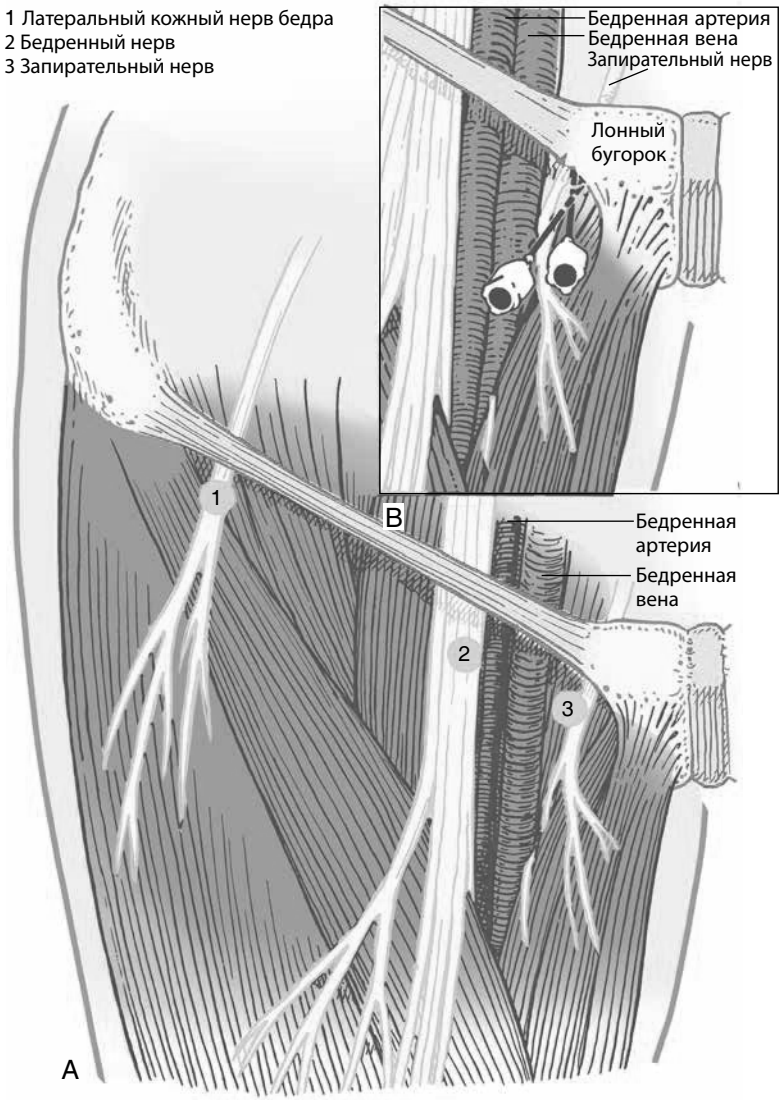


Рис. 52-15 A, Анатомические ориентиры для выполнения блокады латерального кожного нерва бедра, бедренного и запирательного нервов. **B,** При выполнении блокады запирательного нерва игла «обходит» нижнюю ветвь лобковой кости в медиальном и краниальном направлениях до проникновения в запирательный канал

пальпируется, что позволяет точно и безопасно провести иглу латерально от пульсации. Наличие бедренных сосудистых шунтов является относительным противопоказанием к применению этой методики. Повреждение нервов встречается редко.

Блокада латерального кожного нерва бедра

Латеральный кожный нерв бедра (L2 и L3) выходит на латеральный край поясничной мышцы сразу же ниже подвздошно-пахового нерва. Нерв спускается под подвздошную фасцию бедра и выходит глубоко на бедро из-под паховой связки 1-2 *см* медиально от передней верхней ости подвздошной кости. Нерв прободает широкую фасцию бедра на расстоянии 7-10 *см* ниже передней верхней ости и делится на передние и задние ветви. Кожа боковой части бедра, от тазобедренного сустава до середины бедра иннервируется задними ветвями; передние ветви иннервируют передне-боковую поверхность бедра до уровня колена.

Клиническое применение

Эта блокада может быть использована при выполнении забора кожного лоскута, а также в комбинации с другими периферическими блокадами нервов для получения полной анестезии нижней конечности.

Техника

Место введения иглы отмечается на 2 *см* медиальнее и 2 *см* каудальнее передней верхней ости подвздошной кости. Игла длиной 4 *см*, калибром 22G вводится перпендикулярно к поверхности кожи и продвигается до ощущения провала, которое указывает на прохождение иглы через широкую фасцию бедра. Игла передвигается веерообразно в латеральном и медиальном направлениях; 10-15 *мл* местного анестетика вводится таким образом, чтобы раствор распределился над и под широкой фасцией бедра (Рис. 52-15A). Shannon и колл. сравнили традиционную веерообразную технику блокады латерального кожного нерва бедра с техникой использования стимулятора нервов для определения парестезии в зоне распределения нерва[55].

Побочные эффекты и осложнения

При использовании этой блокады протяженность зоны анестезии очень ограничена, а риск осложнений низкий. Неврит, вызванный травмой иглой или токсичностью местного анестетика, является потенциальным, но маловероятным осложнением. Вблизи этого нерва нет больших кровеносных сосудов, и вероятность быстрого поглощения анестетика или внутрисосудистой инъекции очень мала.

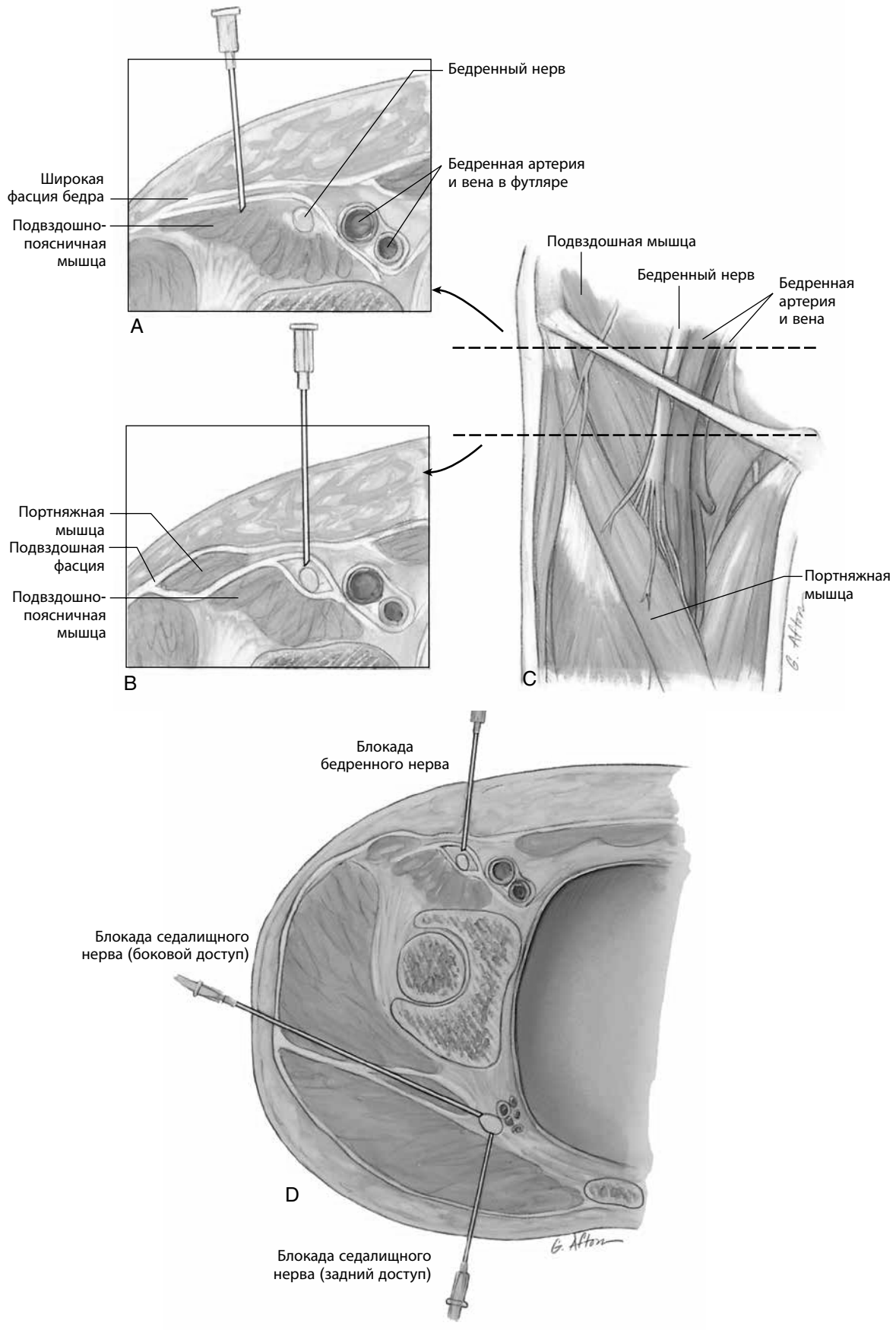


Рис. 52-16 Проксимальные блокады нижней конечности. **A,** Подвздошная фасциальная блокада. **B,** Классическая блокада бедренного нерва. **C,** Взаимоотношения бедренного нерва и структур паховой области. **D,** Методы введения иглы при наиболее распространенных проксимальных блокадах нижней конечности (поперечный срез бедра)

Блокада запирательного нерва

Запирательный нерв главным образом происходит от третьего и четвертого поясничных нервов с непостоянным небольшим участием L2. Нерв выходит из-под медиального края поясничной мышцы, после чего лежит глубоко в запирательном канале. Как только нерв покидает запирательный канал, он делится на переднюю и заднюю ветви. Передняя ветвь дает веточку к тазобедренному суставу и снабжает передние приводящие мышцы, а также дает непостоянную ветвь, иннервирующую кожу нижне-медиальной части бедра. Задняя ветвь иннервирует глубокие приводящие мышцы бедра и может посылать веточку к коленному суставу.

Клиническое применение

Блокада запирательного нерва обычно является частью регионарной анестезии при хирургических вмешательствах на коленном суставе. Поскольку запирательный нерв является прежде всего двигательным нервом, то его редко блокируют изолированно. Однако блокада запирательного нерва перед хирургическим вмешательством может оказаться полезной в лечении или диагностике различной степени спазма приводящих мышц у больных с церебральным параличом и другой мышечной или неврологической патологией, поражающей нижние конечности (например, тенотомия аддуктора).

Техника

Пациент лежит на спине, точка введения иглы отмечается на расстоянии 1-2 *см* латерально и 1-2 *см* ниже лонного бугорка. Кожа обезболивается по типу «лимонной корочки», игла калибром 22G и длиной 8-10 *см* вводится перпендикулярно к поверхности кожи в несколько медиальном направлении. Игла контактирует с нижней ветвью лобковой кости на глубине 2-4 *см*, после чего она продвигается в латеральном и каудальном направлениях до входа в запирательный канал. Запирательный нерв располагается на 2-3 *см* глубже первоначальной точки контакта с ветвью лобковой кости (см. Рис. 52-15). После отрицательной аспирационной пробы вводится 10-15 *мл* местного анестетика. Использование нейростимулятора помогает локализовать запирательный нерв, а правильное расположение иглы подтверждается сокращением приводящих мышц медиальной части бедра.

Выполнение блокады запирательного нерва классическим доступом сопровождается болезненным контактом с надкостницей и многократными изменениями направления иглы.

Альтернативный доступ к запирательному нерву, проходящий между приводящими мышцами бедра, был описан Wasseff.[44,56] При использовании этой техники игла вводится позади сухожилия приводящей мышцы, рядом с местом его прикрепления к лобковой кости, и направляется латерально в сторону точки, предварительно отмеченной на коже 1-2 *см* медиально от бедренной артерии и непосредственно ниже паховой связки, которая обозначает запирательный канал. Нерв определяется с помощью периферической нейростимуляции, вызывающей двигательный ответ приводящей мышцы бедра. Недавно был описан паховый доступ к запирательному нерву, который заключается во введении иглы через паховую складку в точке, находящейся на середине линии, проведенной между внутренним краем сухожилия длинной приводящей мышцы и пульсацией бедренной артерии[57].

Побочные эффекты и осложнения

Осложнения встречаются редко, однако блокада является технически более сложной, чем другие блокады нижних конечностей. Запирательный канал содержит сосудистые и невральные структуры, и существует теоретический риск внутрисосудистой инъекции, гематомы и повреждения нервов. Отсутствие анестезии в зоне запирательного нерва может привести к тому, что в остальном отлично выполненная блокада нижней конечности окажется неадекватной для проведения хирургических вмешательств на колене.

Парасакральная блокада

Парасакральная блокада позволяет надежно блокировать обе составляющие части седалищного нерва, а также задний кожный нерв бедра. Распространяясь, местный анестетик может также обезболить и другие ветви крестцового сплетения, включая верхний и нижний ягодичные нервы, а также срамные нервы. Висцеральные нервы таза (S2-4), терминальная часть симпатического ствола, нижнее подчревное сплетение и запирательный нерв лежат в непосредственной близости от элементов крестцового сплетения и могут быть обезболены с помощью этого доступа[58].

Клиническое применение

Для хирургических вмешательств на колене парасакральная блокада может иметь преимущество над более дистальными доступами к седалищному нерву. Для операций ниже колена слабость приводящих мышц бедра вследствие блокады запирательного и верхнего ягодичного нервов может в действительности оказаться нежелательной для мобилизации пациента. Этот способ может быть полезен, когда немедленный доступ к отдельным нервам крестцового сплетения невозможен, например, из-за травмы или инфекции.

Техника

Техника парасакрального доступа основана на костных взаимоотношениях задне-верхней ости подвздошной кости и седалищного бугра. Пациент лежит на боку, блокируемая сторона располагается сверху. Определяются самые выступающие части задней верхней ости подвздошной кости и седалищного бугра, через которые проводится линия. На этой линии на 6 *см* ниже задней верхней ости ставится метка, которая обозначает место введения иглы (Рис. 52-17). Изолированная 21G игла длиной 10 *см* продвигается в сагиттальной плоскости до получения мышечного ответа, который обычно возникает на глубине 5-7 *см* от поверхности кожи. Когда игла правильно установлена, медленно вводится 20-30 *мл* местного анестетика; подошвенное сгибание стопы (большеберцовая часть нерва) или тыльное сгибание стопы (общий малоберцовый нерв) являются приемлемыми двигательными ответами. Так как блокада является проксимальной, то двигательный ответ задней группы мышц бедра (hamstring) также является допустимым.

Осложнения

Поскольку крестцовые нервы представляют собой парасимпатическую порцию автономной нервной системы, симпатическая блокада и ее потенциальный гипотензив-

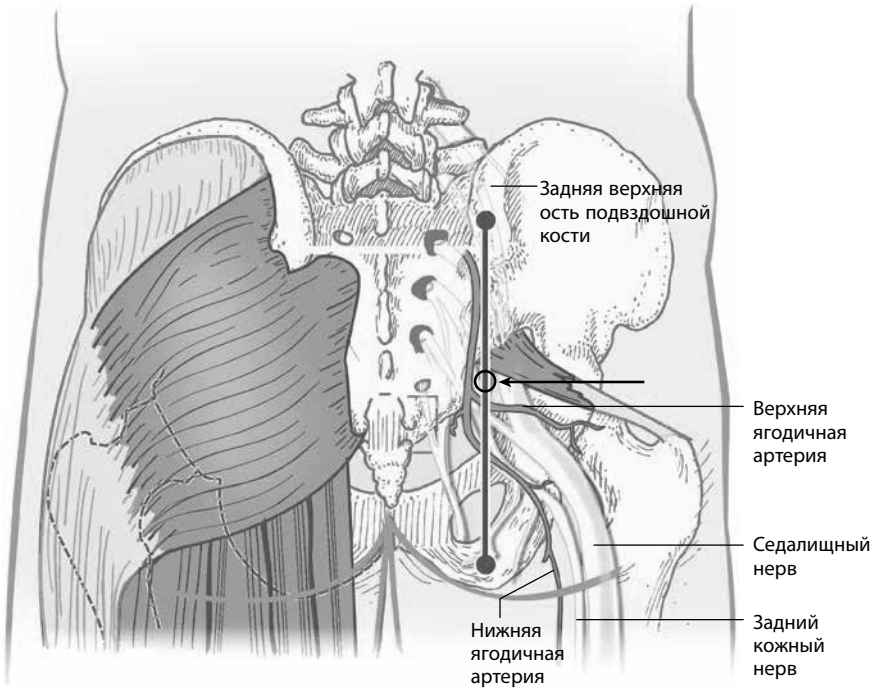


Рис. 52-17 Парасакральная блокада. Это наиболее проксимальный доступ к седалищному нерву, блокада которого на этом уровне сопровождается блокадой заднего кожного нерва бедра. Проводится линия через самые выступающие части задне-верхней ости подвздошной кости и седалищного бугра. Место введения иглы располагается на этой линии на 6 *см* ниже задне-верхней ости подвздошной кости. *(Из Lennon RL, Horlocker TT: Mayo Clinic Analgesic Pathway, Peripheral Nerve Blockade for Major Orthopedic Surgery. Rochester, MN, Mayo Clinic Scientific Press, 2006.)*

ный эффект не характерны для транссакральной блокады, если только чрезмерный объем местного анестетика не распространяется проксимально к поясничным симпатическим волокнам. Однако потеря парасимпатической иннервации кишечника, мочевого пузыря и сфинктеров может встречаться[59]. Существует незначительный риск субарахноидальной и внутрисосудистой инъекций местного анестетика через неправильно направленную иглу. Классически, дуральный мешок заканчивается у нижней границы S2; однако существуют клинические сообщения о пункции субарахноидального пространства 6-7-см иглой для каудальных инъекций, что говорит о существовании индивидуальных особенностей анатомии ниже «классического» S2 уровня. Наконец, очень важно понимать расположение содержимого полости таза, особенно толстой кишки, прямой кишки и мочевого пузыря, потому что, если глубоко введенная игла повредит толстую или прямую кишку и это останется незамеченным, то может произойти фекальное загрязнение сакрального канала.

Блокада седалищного нерва

Седалищный нерв (L4 и L5, от S1 до S3) является самым крупным из четырех периферических нервов нижней конечности и может достигать ширины 2 *см* в месте его выхода из полости таза совместно с задним кожным нервом бедра. Седалищный нерв состоит из двух компонентов, объединенных общей соединительнотканной оболочкой; большеберцовая часть нерва располагается медиально и спереди, а общая малоберцовая часть лежит латерально и кзади. После прохождения через подгрушевидное отверстие нерв располагается между большим вертелом бедренной кости и седалищным бугром. У нижнего края большой ягодичной мышцы нерв становится более поверхностным, отсюда он начинает свой спуск вниз по задней поверхности бедра к подколенной ямке. Нерв осуществляет кожную иннервацию задней части бедра, а также всей голени и стопы, за исключением тонкой медиальной полоски, иннервируемой подкожным нервом.

Клиническое применение

Так как седалищный нерв имеет широкое сенсорное распределение, то его блокада может использоваться совместно с блокадами подкожного или бедренного нервов для любых вмешательств ниже колена, которые не требуют использования жгута на бедре. Эта блокада может также комбинироваться с другими блокадами периферических нервов для того, чтобы обеспечить анестезию для хирургических вмешательств на бедре и колене. Такая техника анестезии позволяет избегать симпатэктомии, связанной с нейроаксиальными блоками, и поэтому может иметь преимущество в ситуации, когда любые изменения гемодинамики могут быть опасными, например, у больных со значительным аортальным стенозом.

Техника

Классический (задний) доступ по Labat

Для классического (заднего) доступа по Labat пациент располагается на боку так, чтобы оперируемая конечность была согнута в тазобедренном суставе и приведена вперед, опираясь на согнутое колено, а пятка покоилась на колене нижележащей (неоперируемой) конечности (Рис. 52-18).[6] Проводится линия, соединяющая заднюю верхнюю ость подвздошной кости с большим вертелом бедренной кости. Перпендикуляр делит эту линию пополам и продлевается на 5 *см* каудально. Проводится вторая линия, которая соединяет большой вертел и крестцовое отверстие. Пересечение этой линии с перпендикуляром указывает на место введения иглы, которое составляет отрезок от 3 до 5 *см* вдоль линии перпендикуляра. Игла калибром 22G, длиной 10-12 *см*, продвигается до получения парестезии или выявления двигательного ответа на нейростимуляцию, или до контакта с костью (Рис. 52-19). Если игла контактирует с костью, то направление иглы систематически изменяют в латеральном или медиальном направ-

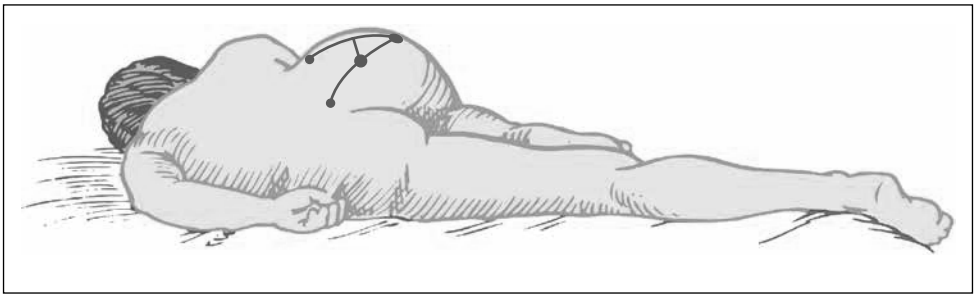


Рис. 52-18 Положение пациента для выполнения блокады седалищного нерва задним доступом

лениях. После того, как игла правильно размещена, вводится 20-30 *мл* раствора местного анестетика.

Подъягодичный доступ

При использовании подъягодичного доступа пациент располагается на боку в модифицированном положении Симса так, чтобы оперируемая конечность была согнута в тазобедренном суставе и приведена вперед, опираясь на согнутое колено, а пятка покоилась на колене нижележащей (неоперируемой) конечности. Техника этого доступа основана на костных взаимоотношениях большого вертела бедренной кости и седалищного бугра. Проводится линия, соединяющая наиболее выступающие точки большого вертела и седалищного бугра, которые определяются пальпацией. Через середину этой линии проводится перпендикуляр, который продолжается на 4-6 *см* каудально. Линия перпендикуляра примерно указывает на расположение седалищного нерва. Место введения иглы может находиться либо на пересечении этих двух линий, либо вдоль линии перпендикуляра до 6 *см* дистально. Изолированная 21G игла, длиной 10 *см* направляется перпендикулярно к поверхности кожи до получения двигательного ответа лодыжки или стопы, вызванного стимуляцией большеберцового или малоберцового компонентов седалищного нерва, после чего вводится 20-30 *мл* местного анестетика дробно. Целью методики является получение двигательного ответа ниже колена; стимуляция большеберцового компонента седалищного нерва приводит к подошвенному сгибанию и приведению стопы внутрь, а стимуляция малоберцового компонента производит тыльное сгибание и отведение стопы наружу. Если двигательный ответ не выявляется, то направление иглы должно быть изменено на 1-2 *см* медиально или латерально от первоначального направления иглы. Пальпация или визуализация борозды, которую можно видеть или пальпировать на задней поверхности бедра, помогает в определении ориентиров. Если игла контактирует с костью, то игла извлекается и направляется более медиально.

Передний доступ

Передний доступ имеет преимущество в ситуациях, когда пациент не способен находиться в положении для классического заднего доступа из-за боли или невозможности сотрудничать[60]. Первоначальное выполнение блокады бедренного нерва уменьшает болезненность этого доступа.

У пациента, лежащего на спине, вдоль паховой связки проводится линия, соединяющая переднюю верхнюю ость подвздошной кости и лонный бугорок; линия делится на три равные части. Вторая линия, параллельная паховой связке, проводится через бугристость большого вертела. Игла калибром 22G; 10,5-12 *см* длиной вводится перпендикулярно, в точке пересечения второй

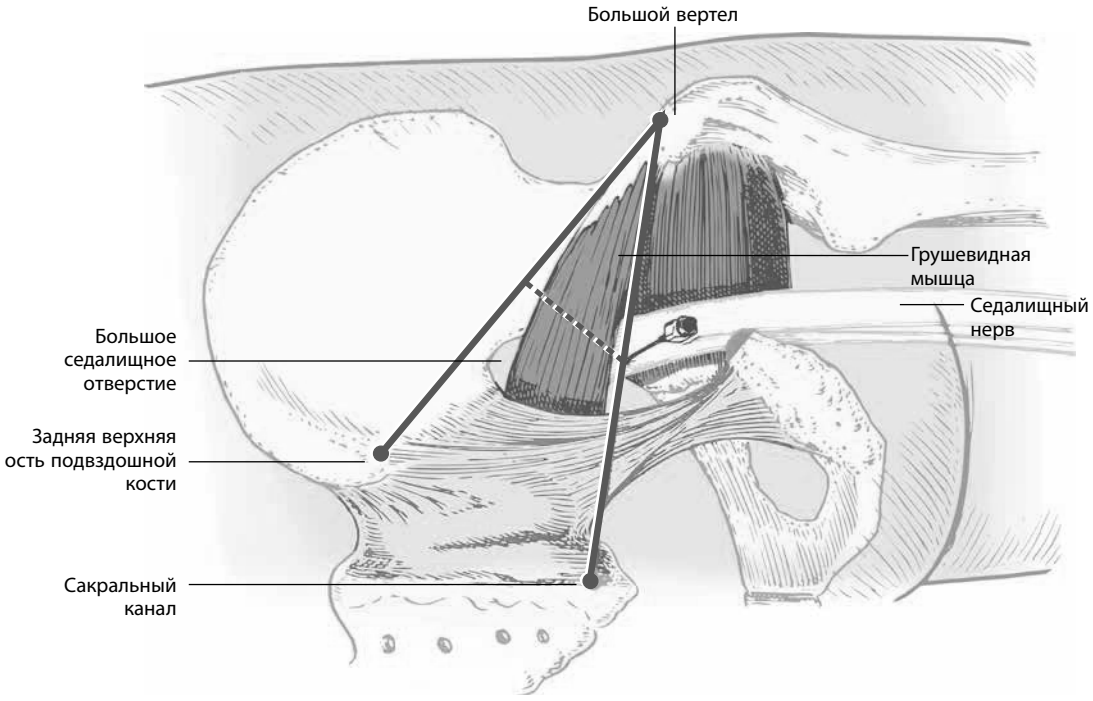


Рис. 52-19 Анатомические ориентиры для выполнения заднего доступа к седалищному нерву

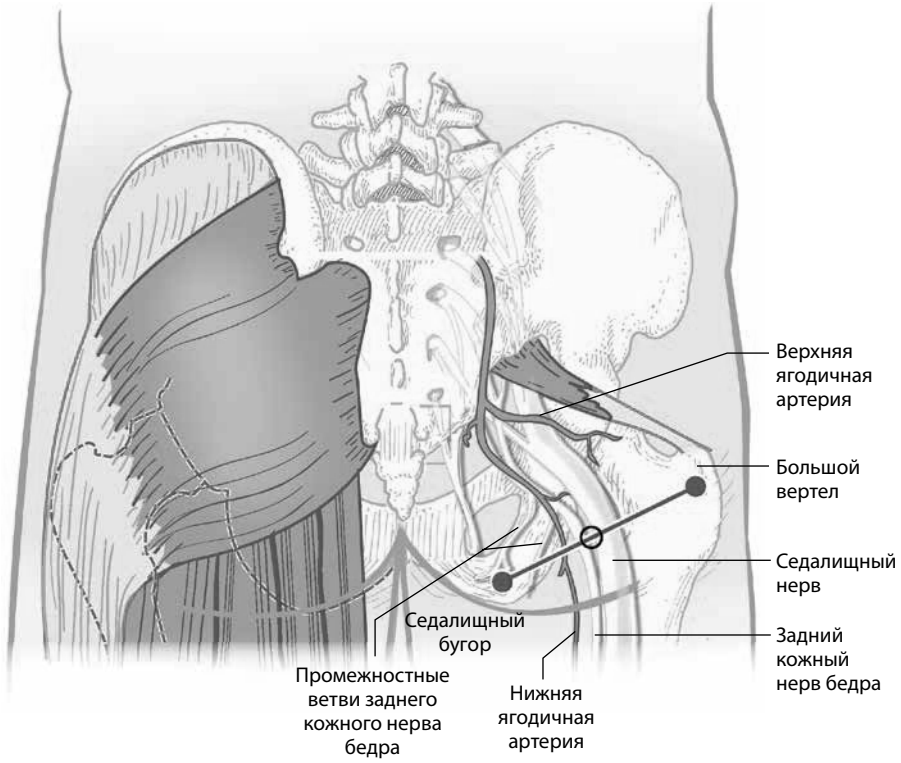


Рис. 52-20 Блокада седалищного нерва (подъягодичный доступ). Седалищный нерв на этом уровне проходит относительно поверхностно. Место введения иглы находится вблизи ягодичной складки между задними мышцами бедра. *(Из Lennon RL, Horlocker TT: Mayo Clinic Analgesic Pathway, Peripheral Nerve Blockade for Major Orthopedic Surgery. Rochester, MN, Mayo Clinic Scientific Press, 2006.)*

линии и перпендикуляра, проведенного вниз от места соединения медиальной и средней третей первой линии и продвигается с небольшим латеральным уклоном до контакта с малым вертелом бедренной кости (Рис. 52-21). Затем направление иглы изменяется на более медиальное так, чтобы обойти бедренную кость; парестезия или двигательный ответ на стимуляцию нерва ожидаются на глубине около 5 *см* после контакта с бедренной костью. После осторожной аспирационной пробы дробно вводится 20-25 *мл* местного анестетика.

Другие доступы

Седалищный нерв также может быть блокирован в положении пациента на боку[61] или литотомическом положении[62], однако эти доступы имеют редкое клиническое применение.

Методы повышения частоты успешности блокады

Пытаясь улучшить качество блокады, было предложено много методов. Попытки расположить иглу по центру седалищного нерва, с получением специфического двигательного ответа (ответ большеберцового нерва/приведение стопы внутрь) могут повысить частоту успешности блокады[63]. Другим методом является использование техники многократных инъекций[64]. Два главных компонента седалищного нерва идентифицируются и блокируются раздельно. Некоторые эксперты рекомендуют выполнять блокаду седалищного нерва заблаговременно до начала операции, оставляя достаточно времени для развития блокады.

Побочные эффекты и осложнения

Серьезные осложнения блокады седалищного нерва встречаются редко. Тем не менее надо учитывать теоретическую возможность травмы мышц и пункции различных сосудистых структур. Блокада седалищного нерва является в основном соматической нервной блокадой. Однако седалищный нерв несет также некоторое количество симпатических волокон, что может приводить к небольшому

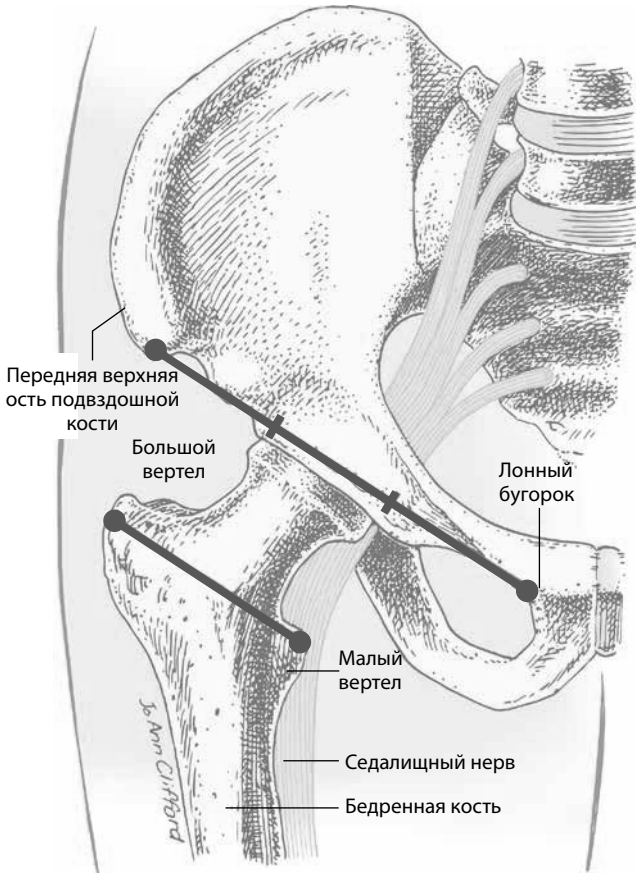


Рис. 52-21 Анатомические ориентиры для выполнения блокады седалищного нерва передним доступом

депонированию крови, однако обычно недостаточному для развития гипотонии.

В некоторых ситуациях, таких как реимплантация конечности и синдром симпатически поддерживаемых болей, такая симпатическая блокада может иметь преимущества. Остаточные дизэстезии, продолжительностью от 1 до 3 дней не являются редкостью, однако обычно разрешаются в течение нескольких месяцев[64,65]. Важно понимать, что многие хирургические ортопедические вмешательства (включая протезирование тазобедренного и коленного суставов) могут приводить к нейропраксии одного или обоих компонентов седалищного нерва. Таким образом, разумное применение этой методики необходимо для оптимизации неврологических последствий у пациентов, относящихся к высокой группе риска повреждения периферических нервов вследствие оперативного вмешательства или уже имеющих неврологические нарушения.

Блокада нервов в подколенной ямке

Группа задних мышц бедра включает в себя двуглавую мышцу бедра, полуперепончатую мышцу, полусухожильную мышцу и заднюю часть большой приводящей мышцы. От места их прикрепления на седалищном бугре эти мышцы направляются дистально, а затем разделяются на медиальную (полуперепончатая, полусухожильная) и латеральную (двуглавая мышца бедра) группы, формируя верхнюю границу подколенной ямки. Нижняя граница подколенной ямки представлена двумя головками икроножной мышцы. В верхней части подколенной ямки седалищный нерв лежит кзади и латерально от подколенных сосудов. Подколенная вена располагается медиально от нерва, а подколенная артерия лежит кпереди, на подколенной поверхности бедренной кости. В области верхней границы подколенной ямки два компонента седалищного нерва разделяются. Малоберцовый нерв уходит латерально, а более крупная большеберцовая ветвь спускается почти вертикально вниз через подколенную ямку. Затем большеберцовый нерв и подколенные сосуды уходят вглубь под сходящиеся головки икроножной мышцы.

Клиническое применение

Блокада нервов в подколенной ямке используется, главным образом, для хирургических вмешательств на стопе и лодыжке. Эта блокада также успешно применяется в педиатрической практике. Для хирургических процедур, требующих наложение жгута на голень, блокада нервов в подколенной ямке предпочтительнее блокады в области лодыжки. Компоненты седалищного нерва могут быть блокированы на уровне подколенной ямки, используя задний или боковой доступы. Дополнительная блокада подкожного нерва необходима для хирургических вмешательств на медиальной стороне голени и при наложении жгута или повязки Эсмарха на голень.

Техника

Задний доступ

Классический задний доступ к блокаде нервов в подколенной ямке выполняется в положении пациента на животе. Однако блокада этим доступом может быть также выполнена в положении пациента на боку (положение не зависит от стороны блокады) или в положении пациента на спине (т.е. с конечностью, согнутой в тазобедренном и коленном суставах). Границы подколенной ямки определяются путем небольшого сгибания в коленном суставе. Строится треугольник, основанием которого является кожная складка подколенной ямки, а стороны представлены полуперепончатой мышцей (медиально) и двуглавой мышцей бедра (латерально). Из верхушки треугольника к основанию проводится биссектриса; игла длиной 5 *см* вводится на 5-10 *см* выше кожной складки и 0,5-1 *см* латерально от биссектрисы[66]. Именно расстояние 5 *см* было описано в классических пособиях. Однако, если пытаться блокировать седалищный нерв до уровня его разделения на ветви, то рекомендуется отступить 7-10 *см* вверх от кожной складки[67]. Игла продвигается под углом 45° до получения парестезии или появления ответа на стимуляцию нервов. При использовании нейростимулятора приведение стопы является наиболее надежным мышечным ответом, предсказывающим полную невральную блокаду стопы[68]. Достаточно введения около 30 *мл* местного анестетика.

Частота успеха обычно составляет 90-95%.[66,68] Формального сравнения между техникой парестезии и техникой использования нейростимулятора для оценки эффективности и осложнений этой блокады не существует. Считается, что неполная блокада является результатом неадекватной диффузии местного анестетика (из-за размера седалищного нерва), наличия раздельных фасциальных оболочек большеберцового и малоберцового нервов или блокады только одного компонента седалищного нерва. Раздельная идентификация большеберцового и малоберцового компонентов седалищного нерва уменьшает время начала блокады и повышает частоту успеха[69].

Латеральный доступ

Латеральный доступ был описан для выполнения блокады седалищного нерва в подколенной ямке.[70] Хотя такое выполнение блокады занимает несколько больше времени, начало и качество блокады сравнимы с методикой заднего доступа[71]. Латеральный доступ позволяет пациенту находиться в положении лежа на спине и избавляет персонал от необходимости поворачивать пациента. Нога пациента выпрямлена, длинная ось стопы находится под углом 90° к операционному столу. Местом введения иглы является точка пересечения вертикальной линии, проведенной от верхнего края надколенника, с бороздой, проходящей между латеральной головкой двуглавой мышцы бедра и латеральной широкой мышцей бедра. Игла длиной 10 *см* продвигается под углом 30 градусов кзади к горизонтальной плоскости (см. Рис. 52-22B). Поскольку общий малоберцовый нерв располагается латерально по отношению к большеберцовому нерву, то при использовании бокового доступа стимулирующая игла сперва контактирует с малоберцовым нервом. Как и при использовании классического заднего доступа, предпочитается мышечный ответ большеберцового нерва[72]. Если ответ указывает на стимуляцию общего малоберцового нерва (поворот стопы кнаружи), то игла направляется еще более в заднем направлении.

Побочные эффекты и осложнения

Как и при других периферических нервных блокадах, нейропатия является наиболее распространенным осложнением. Внутрисосудистая инъекция может встречаться из-за присутствия сосудистых структур в области подколенной ямки. Выполнение блокады в подколенной ямке у больных с предшествующим тотальным протезирова-

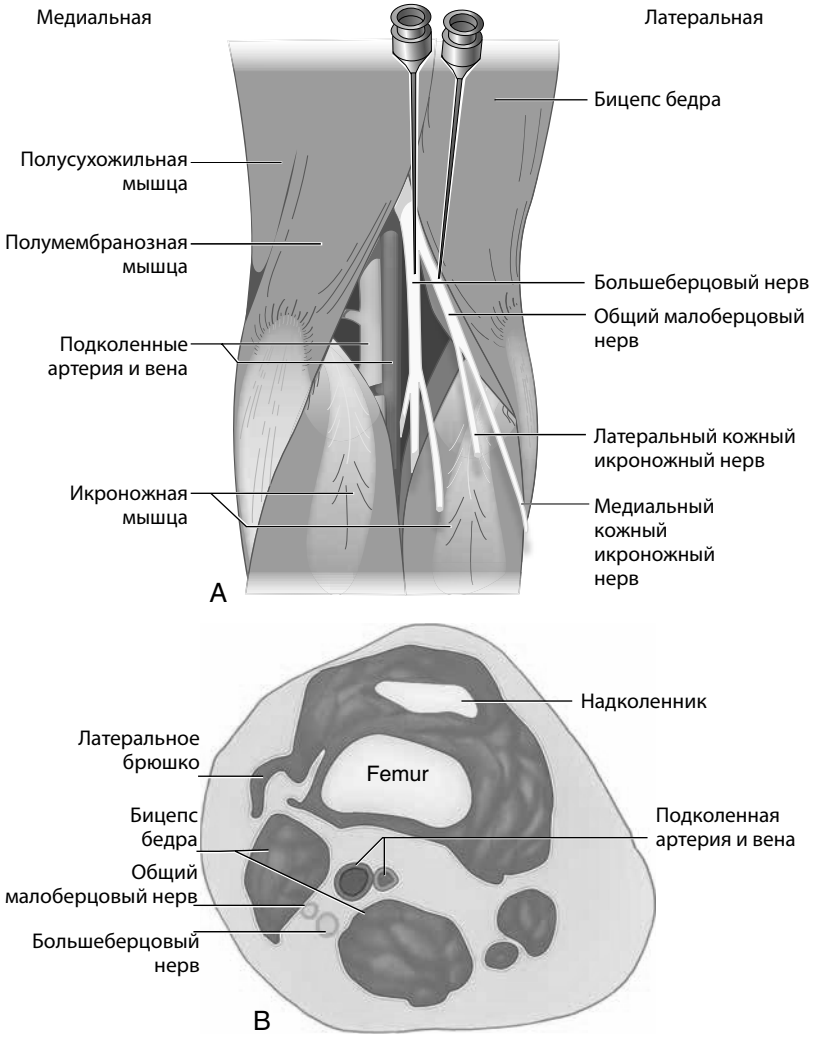


Рис. 52-22 A, Анатомические ориентиры для использования заднего доступа к седалищному нерву в подколенной ямке. **B,** Анатомические ориентиры для использования латерального доступа к седалищному нерву в подколенной ямке

нием коленного сустава или сосудистым (бедренно-подколенным) шунтированием требует осторожности. Однако случаев повреждения шунта или развития внутрисуставной инфекции вследствие травмы иглой у этих пациентов не наблюдалось.

Блокада нервов лодыжки

Четыре из пяти отдельных нервов, которые могут быть блокированы в области лодыжки для обеспечения анестезии стопы, являются терминальными ветвями седалищного нерва: задний большеберцовый, икроножный, поверхностный малоберцовый и глубокий малоберцовый нервы. Седалищный нерв делится на общий малоберцовый и большеберцовый нервы на уровне вершины подколенной ямки или немного выше нее. Общий малоберцовый нерв спускается латерально вокруг головки малоберцовой кости, где он разделяется на поверхностный и глубокий малоберцовые нервы. Большеберцовый нерв в нижней части голени делится на задний большеберцовый и икроножный нервы. Задний большеберцовый нерв становится поверхностным у медиального края ахиллова сухожилия рядом с одноименной артерией, а икроножный нерв располагается латерально от ахиллова сухожилия.

Клиническое применение

Блокада нервов лодыжки проста в выполнении и позволяет обеспечить адекватную анестезию для хирургических вмешательств на стопе, которые не требуют наложения жгута выше лодыжки.

Техника

Задний большеберцовый нерв

Задний большеберцовый нерв может быть блокирован в положении пациента либо на спине, либо на животе. Пальпируется задняя большеберцовая артерия, игла длиной 3 *см* и калибром 25G вводится позади и латерально от артерии, на уровне медиальной лодыжки (Рис. 52-23 A и B). Парестезия выявляется часто, однако для развития успешной блокады в этом нет необходимости. Если парестезия возникает, то вводится 3-5 *мл* местного анестетика. В противном случае вводится 7-10 *мл* местного анестетика по ходу медленного извлечения иглы от задней поверхности большеберцовой кости. Блокада заднего большеберцового нерва обеспечивает анестезию пятки, подошвенной части пальцев стопы и самой подошвы, а также блокирует двигательные веточки нерва в той же самой области.

Икроножный нерв

Икроножный нерв располагается поверхностно между латеральной лодыжкой и ахилловым сухожилием. Игла длиной

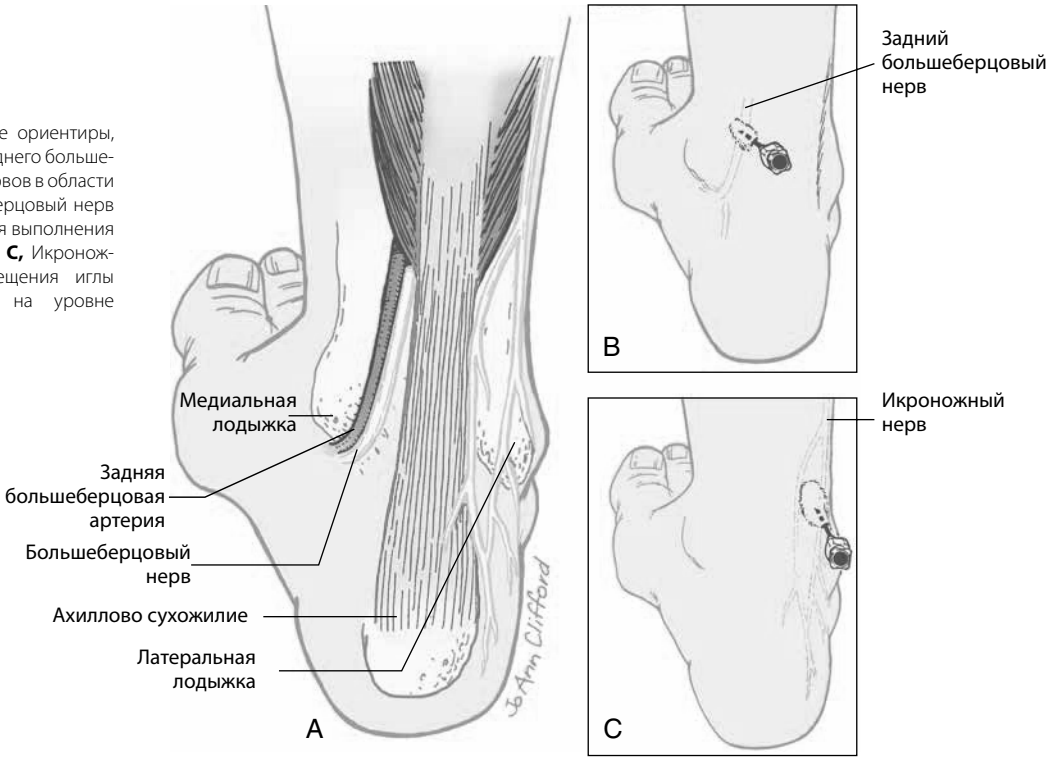


Рис. 52-23 A, Анатомические ориентиры, используемые для блокады заднего большеберцового и икроножного нервов в области лодыжки. **B,** Задний большеберцовый нерв и способ размещения иглы для выполнения блокады на уровне лодыжки. **C,** Икроножный нерв и способ размещения иглы для выполнения блокады на уровне лодыжки

3 *см* калибром 25G вводится латерально по отношению к сухожилию и направляется в сторону латеральной лодыжки, во время продвижения иглы производится подкожная инъекция 5-10 *мл* раствора местного анестетика (см. Рис. 52-23 A и C). Эта блокада обеспечивает анестезию латеральной стороны стопы и латеральной проксимальной части подошвы.

Глубокий малоберцовый, поверхностный малоберцовый и подкожный нервы

Глубокий малоберцовый, поверхностный малоберцовый и подкожный нервы могут быть блокированы путем единого доступа (Рис. 52-24). Через тыльную поверхность стопы проводится линия, соединяющая обе лодыжки. При тыльном сгибании большого пальца стопы идентифицируется сухожилие длинного разгибателя большого пальца стопы. Передняя большеберцовая артерия лежит между этой структурой и сухожилием длинного разгибателя пальцев и доступна пальпации на этом уровне. Кожа инфильтрируется по типу «лимонной корочки» латерально от места пульсации артерии, между двумя этими сухожилиями, на межлодыжечной линии. Для блокады глубокого малоберцового нерва игла длиной 3 *см* и калибром 25G продвигается перпендикулярно к поверхности кожи глубоко под удерживатель сухожилий мышц разгибателей, куда вводится 3-5 *мл* местного анестетика. Эта техника анестезирует кожу между первым и вторым пальцами стопы и короткие разгибатели пальцев стопы.

Игла направляется латерально через ту же самую «лимонную корочку», по мере продвижения иглы вводится 3-5 *мл* раствора местного анестетика подкожно, при этом блокируется поверхностный малоберцовый нерв, что приводит к анестезии тыльной поверхности стопы, исключая первую межпальцевую складку. Такая же инъекция может быть выполнена в медиальном направлении для анестезии подкожного нерва, терминальной ветви бедренного нерва, который снабжает полоску кожи вдоль медиальной стороны стопы.

Побочные эффекты и осложнения

Техника многократных инъекций, необходимая для выполнения некоторых блокад, вызывает дискомфорт у пациентов. Стойкие парестезии могут возникать, однако они обычно самоограничиваются. Отек или уплотнения в области блокады могут затруднить пальпацию анатомических ориентиров. Внутрисосудистая инъекция возможна, однако маловероятна, если аспирационная проба отрицательна. Используются малые объемы местного анестетика, что, следовательно, уменьшает риск токсической реакции.

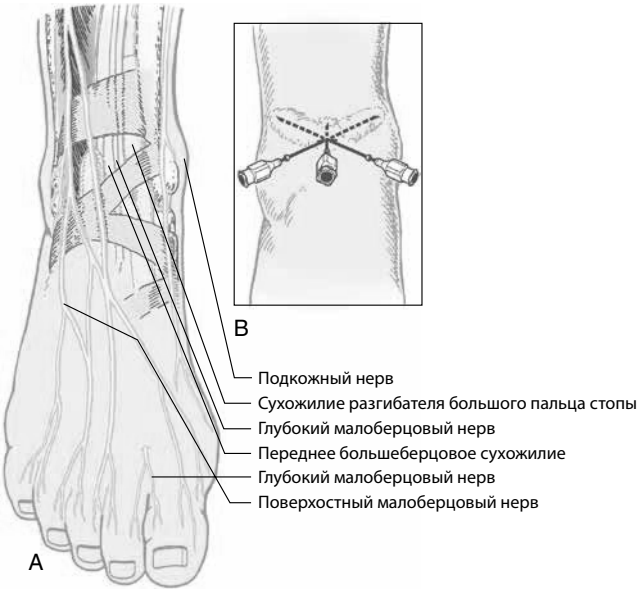


Рис. 52-24 A, Анатомические ориентиры для выполнения блокады глубокого малоберцового, поверхностного малоберцового и подкожного нервов лодыжки. **B,** Способ размещения иглы для выполнения блокады глубокого малоберцового, поверхностного малоберцового и подкожного нервов путем единого доступа

Блокада нервов головы и шеи

Методики регионарной анестезии в области головы и шеи стали менее популярными в связи с развитием более безопасных методов общей анестезии. Однако показания для применения регионарной анестезии головы и шеи все еще существуют и особенно находят свое применение в лечении послеоперационной и хронической боли. Анестезия дыхательных путей часто необходима для облегчения эндотрахеальной интубации.

Иннервация кожи головы и шеи обеспечивается сенсорными волокнами тройничного нерва и шейного сплетения. Иннервация дыхательных путей осуществляется ветвями блуждающего и языкоглоточного нервов. Симпатическая блокада лица и верхней конечности достигается блокадой звездчатого ганглия.

Блокада тройничного нерва

Тройничный нерв делится на три главных ветви в области средней черепной ямки. Этими ветвями являются глазной, верхнечелюстной и нижнечелюстной нервы, обеспечивающие чувствительность глаз, лба, средней части лица, верхней и нижней челюстей соответственно (Рис. 52-25A). Эти нервы являются полностью чувствительными, за исключением двигательных волокон к жевательным мышцам, которые несет нижнечелюстной нерв.

Блокада Гассерова узла классическим доступом производится через овальное отверстие и используется редко для получения хирургической анестезии.

В прошлом эта блокада в основном применялась для диагностики и лечения невралгии тройничного нерва; однако растущая популярность и безопасность термокоагуляционной абляции ганглия привели к устареванию методики нейролитических блокад.

Клиническое применение

Блокада второй и третьей ветвей тройничного нерва, а также блокада терминальных ветвей иногда может оказаться полезной в диагностике и лечении болевых синдромов, а также при выполнении небольших хирургических процедур у определенной группы больных (см. Рис. 52-25B).

Техника: нижнечелюстной и верхнечелюстной нервы

Нижнечелюстной и верхнечелюстной нервы – две ветви тройничного нерва – могут быть блокированы через один и тот же доступ (Рис. 52-25B). Верхнечелюстной нерв (т.е. вторая ветвь) может быть блокирован в месте его выхода из полости черепа через круглое отверстие, там, где он пересекает крылонебную или нижневисочную ямки между костями черепа и верхней челюстью.

Нерв оканчивается в виде подглазничного нерва после того, как выходит из подглазничного отверстия, где также может быть анестезирован.

Определяется венечная вырезка нижней челюсти; рот пациента закрыт, игла длиной 8 *см* и калибром 22G вводится по нижнему краю вырезки перпендикулярно к поверхности кожи. Контакт иглы с латеральной пластинкой крыловидной кости достигается на глубине около 5 *см*. Затем игла немного извлекается и направляется несколько выше и кпереди так, чтобы обойти пластинку, после чего игла продвигается вглубь крылонебной ямки приблизительно еще на 0,5 *см* (см. Рис. 52-25C).

3-5 *мл* раствора местного анестетика вызывают анестезию верхней челюсти, кожи нижнего века, щеки, и верхней губы.

Нижнечелюстной нерв (т.е. третья ветвь) покидает полость черепа через овальное отверстие и иннервирует кожу нижней челюсти, а его задняя ветвь иннервирует кожу спереди и выше уха. Периферические чувствительные веточки (V_3) пятой пары черепно-мозгового нерва включают щечный, ушно-височный, язычный и нижний альвеолярный/луночный (оканчивающийся подбородочным нервом) нервы. Передняя часть тройничного нерва обеспечивает двигательную иннервацию жевательных мышц.

Нижнечелюстной нерв может быть блокирован тем же доступом, что и верхнечелюстной нерв. Игла продвигается вдоль нижнего края венечной вырезки до достижения контакта с латеральной крыловидной пластинкой (около 5 *см*). Затем игла немного извлекается и направляется таким образом, чтобы обойти пластинку по ее заднему краю; после чего игла продвигается вглубь в попытке вызвать парестезию. Игла не должна продвигаться глубже, чем на 0,5 *см* за край пластинки (см. Рис. 52-25D).

Побочные эффекты и осложнения

Блокада верхнечелюстного нерва может приводить к образованию гематомы и распространению раствора местного анестетика в сторону зрительного нерва, вызывая временную слепоту. Блокада нижнечелюстного нерва обычно не сопровождается серьезными осложнениями. Если игла продвигается за пластинку крыловидной кости более чем на рекомендуемые 0,5 *см*, то может произойти повреждение глотки, что увеличивает риск инфицирования подвисочной ямки. Редко возможно субарахноидальное распространение местного анестетика, что может закончиться анестезией ствола мозга[73].

Терминальные чувствительные ветви тройничного нерва

Клиническое применение

Блокада терминальных ветвей третьей ветви тройничного нерва прежде всего используется для диагностики невралгии тройничного нерва. Индивидуальные блокады отдельных нервов могут также быть использованы для обезболивания малых хирургических операций.

Техника

Супраорбитальные и надблоковые нервы

Надглазничный и надблоковый нервы являются ветвями глазного нерва (т.е. черепной нерв V_1) и формируются из лобного нерва, который иннервирует медиальный участок кожи верхнего века и лба. Надглазничная вырезка обычно легко пальпируется. Анатомический ориентир располагается на вертикальной линии, мысленно проведенной через зрачок (при взгляде пациента прямо вперед), подглазничное отверстие и подбородочное отверстие (Рис. 52-26).

Игла длиной 2 *см*, калибром 25G вводится непосредственно выше надглазничной вырезки, после чего вводится 2-4 *мл* раствора местного анестетика. Иногда может возникать парестезия, но добиваться парестезии не обязательно. Надблоковый нерв может быть блокирован путем распространения надглазничной инъекции в медиальном направлении, путем введения дополнительных 2-4 *мл* местного анестетика.

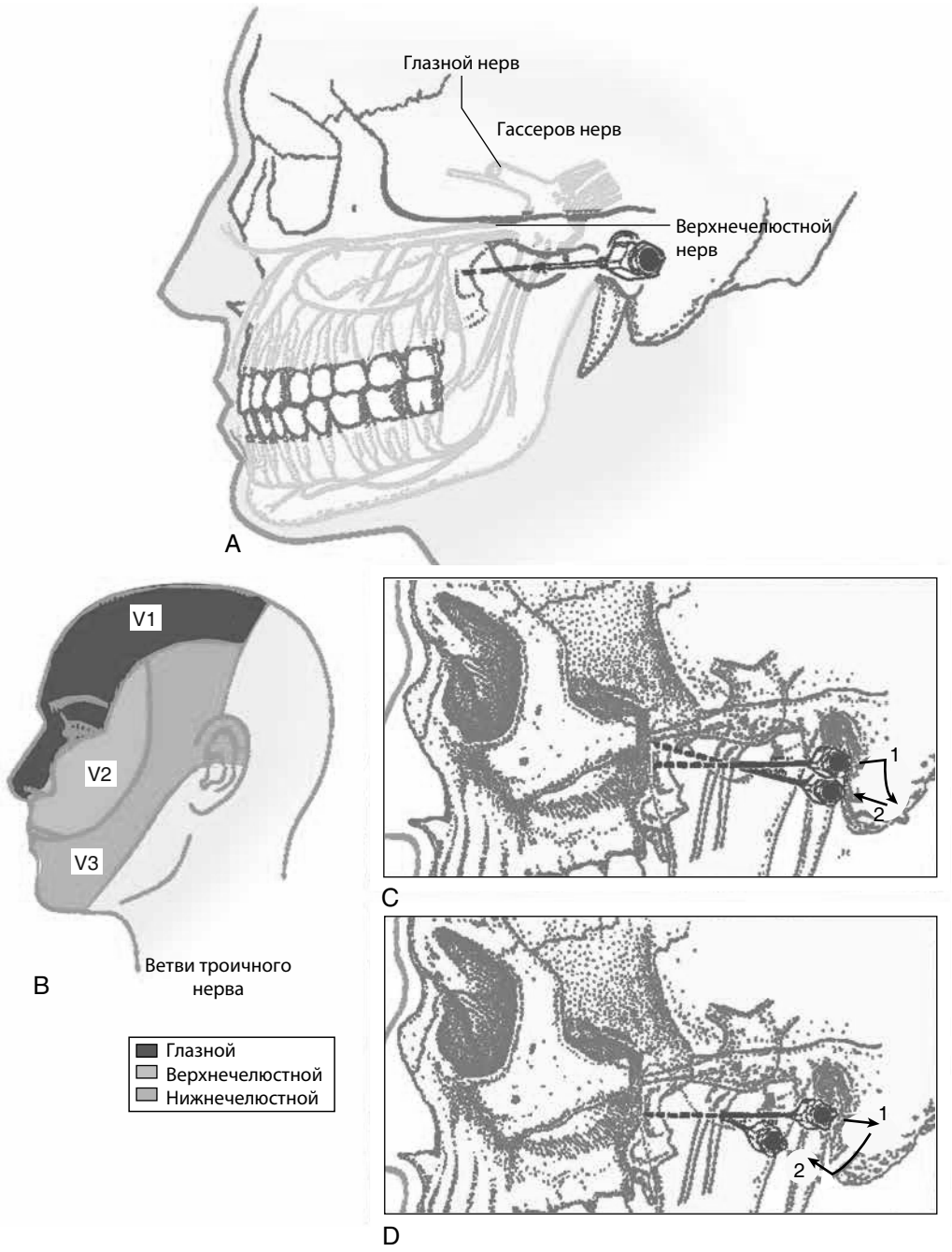


Рис. 52-25 Анатомические ориентиры и методика расположения иглы для блокады верхнечелюстного и нижнечелюстного нервов. **A,** Глазной, верхнечелюстной и нижнечелюстной нервы обеспечивают чувствительную иннервацию глаза, лба, средней части лица, а также верхней и нижней челюстей, соответственно. **B,** Нижнечелюстной и верхнечелюстной нервы могут быть блокированы одним и тем же доступом. **C,** Игла вводится перпендикулярно к поверхности кожи по нижнему краю венечной вырезки и продвигается до достижения контакта с латеральной пластинкой крыловидной кости, после чего игла немного извлекается и направляется несколько выше и кпереди так, чтобы обойти пластинку (*стрелки*). Затем игла продвигается приблизительно еще на 0,5 *см* вглубь крыло-небной ямки. **D,** Нижнечелюстной нерв блокируется тем же самым доступом и методом, что и верхнечелюстной нерв, за исключением того, что после небольшого извлечения иглу направляют так, чтобы обойти латеральную пластинку крыловидной кости по заднему краю (*стрелка*). Если при продвижении иглы возникает парестезия, то игла не должна вводиться более чем на 0,5 *см* за край пластинки

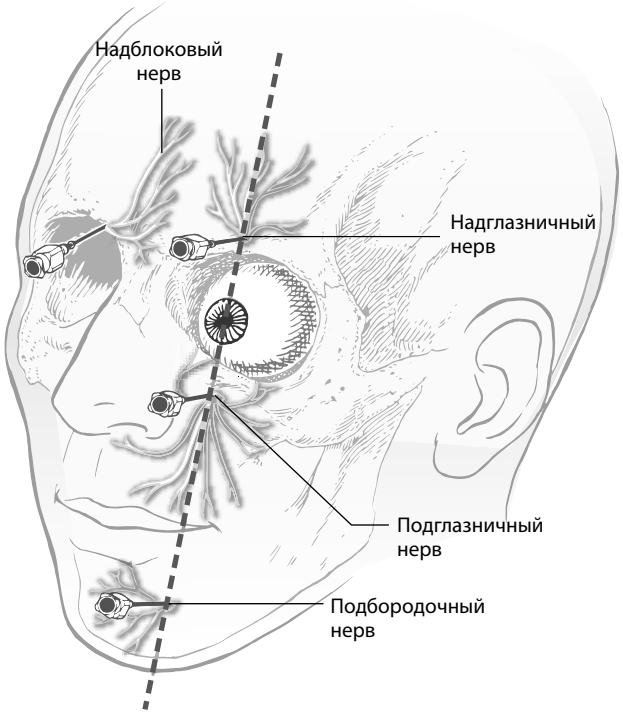


Рис. 52-26 Блокада терминальных чувствительных ветвей тройничного нерва. *Вертикальная линия* соединяет надглазничную вырезку, подглазничное отверстие и подбородочное отверстие

Подглазничный нерв

Подглазничный нерв может быть блокирован для обеспечения анестезии верхней губы и кожи щеки. Подглазничная вырезка находится на линии, соединяющей надглазничную вырезку, подбородочное отверстие и зрачок. Для блокады подглазничного нерва игла размером 25G и длиной 3 *см* вводится в точке, располагающейся на 1 *см* ниже отверстия, и направляется латерально и краниально в сторону подглазничного отверстия. Часто выявляется парестезия. Когда кончик иглы находится рядом с отверстием, вводится 3-4 *мл* раствора местного анестетика. Нет необходимости вводить иглу в подглазничное отверстие (см. Рис. 52-26).

Подбородочный нерв

Блокада подбородочного нерва в месте его выхода из подбородочного отверстия обеспечивает анестезию нижней губы и подбородка.

Подбородочное отверстие находится на вертикальной линии, соединяющей зрачок глаза с отверстиями периферических нервов V_1, V_2 и V_3. Подбородочное отверстие пальпируется на нижней челюсти; игла длиной 3 *см*, размером 25G вводится чуть ниже и медиальнее отверстия. Инфильтрация 2-4 *мл* местного анестетика после получения парестезии или введение местного анестетика в область отверстия приводят к анестезии подбородочного нерва (см. Рис. 52-26).

Побочные эффекты и осложнения

Прямая инъекция в периферический нерв внутри костного отверстия может привести к повреждению нерва.

Блокада шейного сплетения

Шейное сплетение образуется из C1, C2, C3 и C4 спинальных нервов и отдает ветви к предпозвоночным мышцам, ременной мышце шеи и к диафрагмальному нерву. Глубокое шейное сплетение иннервирует мускулатуру шеи сегментарно и обеспечивает чувствительность кожи лица между зоной тройничного нерва и дерматомом T2 туловища. Блокада поверхностного шейного сплетения приводит к анестезии только кожных нервов.

Клинические показания

Блокада шейного сплетения легко выполняется и обеспечивает анестезию при хирургических вмешательствах в зоне от C2 до C4, включая доступ к шейным лимфоузлам, пластическую хирургию и эндартерэктомию сонной артерии. Возможность непрерывно контролировать неврологический статус пациента, находящегося в сознании, является основным преимуществом этой методики анестезиологического пособия для эндартерэктомии сонной артерии, что привело к росту популярности этой техники[74]. Двусторонние блокады можно использовать для трахеостомии и тиреоидэктомии.

Техника

Поверхностное шейное сплетение

Поверхностное шейное сплетение может быть блокировано из срединной точки задней границы грудино-ключично-сосцевидной мышцы. В этой точке выполняется анестезия кожи по типу «лимонной корочки»; затем игла длиной 4 *см*, калибром 22G продвигается вдоль заднего края и медиальной поверхности грудино-ключично-сосцевидной мышцы, одновременно вводя 5 *мл* раствора (Рис. 52-27). При таком введении местного анестетика возможна блокада добавочного нерва, что вызывает временный паралич трапециевидной мышцы на стороне блокады.

Глубокое шейное сплетение

Блокада глубокого шейного сплетения представляет собой паравертебральную блокаду C2-C4 спинномозговых нервов в месте их выхода из соответствующих межпозвонковых отверстий шейного отдела позвоночника (Рис. 52-28). Традиционный доступ подразумевает использование трех отдельных инъекций в области C2, C3 и C4. Пациент лежит на спине, шея слегка разогнута, голова повернута в противоположную от блокады сторону. Проводится линия, соединяющая верхушку сосцевидного отростка с бугорком Шассеньяка (т.е.

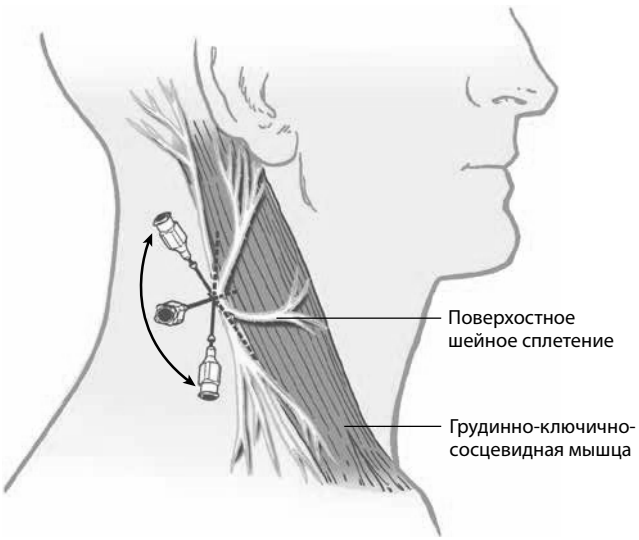


Рис. 52-27 Анатомические ориентиры и методы расположения иглы для выполнения блокады поверхностного и глубокого шейных сплетений

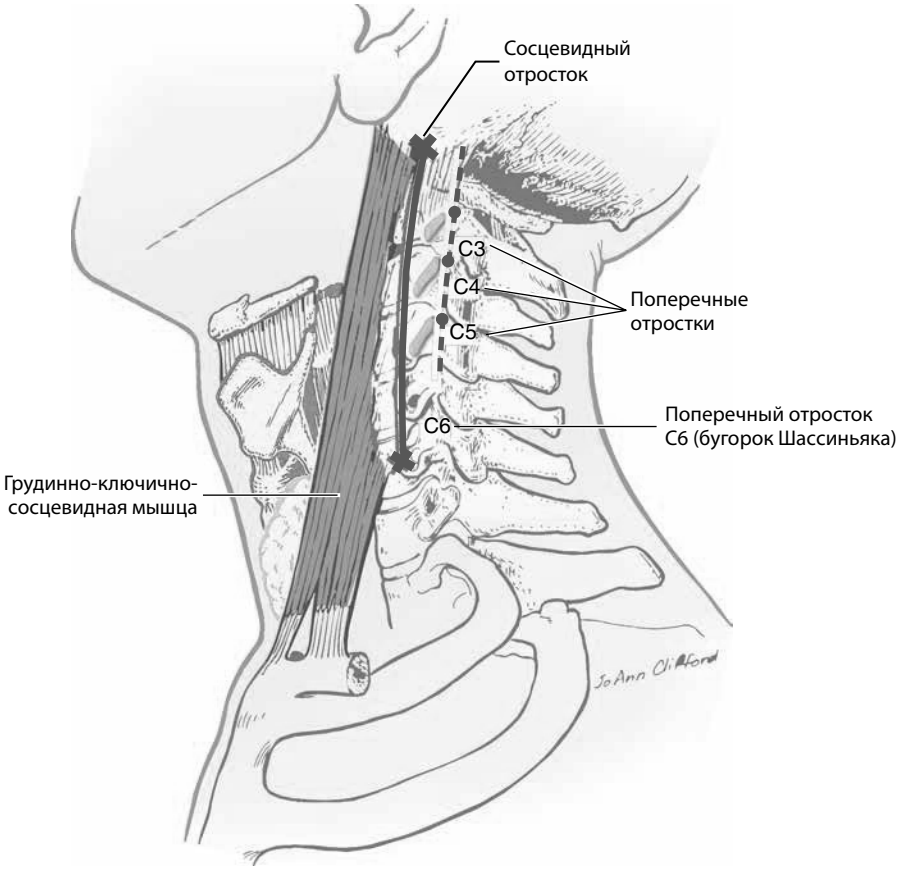


Рис. 52-28 Анатомические ориентиры и методы расположения иглы для выполнения блокады глубокого шейного сплетения на уровне C2, C3, и C4

поперечный отросток C6); вторая линия проводится на 1 *см* кзади от первой линии. Поперечный отросток C2 находится на 1-2 *см* ниже сосцевидного отростка, где он обычно легко пальпируется. Поперечные отростки C3 и C4 лежат вдоль второй линии с интервалом 1,5 *см*. После выполнения анестезии кожи по типу «лимонной корочки» над поперечными отростками C2, C3 и C4, три иглы длиной 5 *см*, калибром 22G вводятся перпендикулярно к поверхности кожи и продвигаются с небольшим каудальным уклоном. Контакт с поперечным отростком происходит на глубине 1,5-3 *см*. Если выявляется парестезия, то после тщательной аспирационной пробы на кровь и ликвор вводится 3-4 *мл* раствора местного анестетика. Если парестезия не выявляется, то иглой «проходят» вдоль поперечного отростка в переднезадней плоскости, пока не появится парестезия.

Эта блокада может также быть выполнена путем однократной инъекции 10-12 *мл* местного анестетика на уровне поперечного отростка C4[75]. Краниальное распространение местного анестетика обычно анестезирует C2 и C3 нервы. Анестезия шейного сплетения может также наблюдаться после выполнения блокады плечевого сплетения межлестничным доступом. Поддержание дистального давления, а также горизонтальное или опущенное вниз положение головы пациента могут ускорить начало развития блокады шейного сплетения через межлестничный доступ.

Побочные эффекты и осложнения

Несмотря на то, что техника этих блокад не вызывает затруднений, положение иглы при блокаде глубокого шейного сплетения позволяет местному анестетику распространяться в непосредственной близости от множества невральных и сосудистых структур. Осложнения, о которых сообщается, и побочные эффекты включают внутрисосудистую инъекцию, блокаду диафрагмального и верхнего гортанного нервов и распространение раствора местного анестетика в эпидуральное и подпаутинное пространства.

Блокада добавочного нерва

Добавочный нерв (т.е. XI черепной нерв) иногда блокируют в качестве добавления к блокаде плечевого сплетения межлестничным доступом при хирургических вмешательствах на плече.

Блокада добавочного нерва приводит к параличу трапециевидной мышцы, тем самым ограничивая движения пациента во время процедуры.

Нерв пересекает задний треугольник шеи (ограниченный задним краем грудино-ключично-сосцевидной мышцы, средней третью ключицы и передним краем трапециевидной мышцы); после выхода из толщи грудино-ключично-сосцевидной мышцы на границе верхней и средней третей заднего края мышцы нерв располагается очень поверхностно. В этом месте нерв может быть легко блокирован путем введения 6-10 *мл* местного анестетика. Этот нерв часто неумышленно блокируется при выполнении блокады поверхностного шейного сплетения.

Местная анестезия дыхательных путей

Клиническое применение

Анестезия дыхательных путей может быть использована для облегчения диагностической ларингоскопии и бронхоскопии и позволяет комфортно ввести интуба-

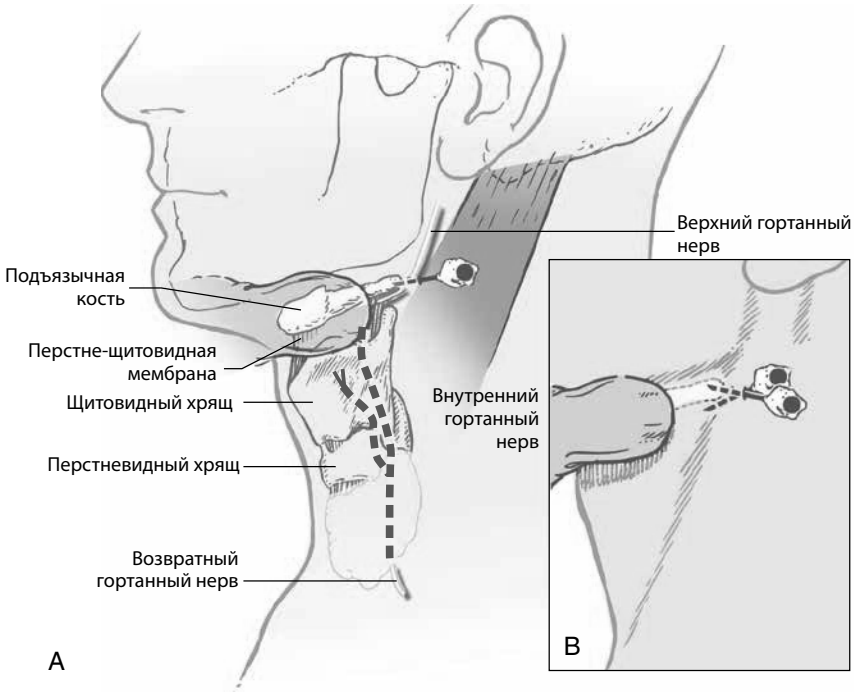


Рис. 52-29 A, Анатомические ориентиры и методы расположения иглы для выполнения блокады верхнего гортанного нерва. **B,** Игла обходит большой рог подъязычной кости снизу

ционную трубку в трахею у пациентов, анатомические особенности которых требуют интубации трахеи в сознании (см. Гл. 50).

Двухсторонняя блокада гортанного нерва, совместно с чрезгортанной инъекцией местного анестетика, обеспечивает анестезию дыхательных путей от подсвязочной области до надгортанника. Дополнительное местное обезболивание слизистой оболочки ротовой и носовой полостей путем аппликации местного анестетика совместно с адекватной седацией обеспечивает удовлетворительную аналгезию для эндоскопических процедур.

Техника

Верхний гортанный нерв

Пациент лежит на спине, шея разогнута. Подъязычная кость смещается в сторону блокады, и игла длиной 2,5 *см*, размером 25G вводится непосредственно ниже большого рога подъязычной кости и продвигается на 2-3 *мм* вглубь (Рис. 52-29).

Когда игла проходит через щитовидную мембрану, то ощущается небольшая потеря сопротивления, после чего вводится 3 *мл* местного анестетика поверхностно и глубже этой структуры. Затем таким же способом блокада производится на противоположной стороне.

Эта техника обеспечивает анестезию дыхательных путей от основания надгортанника до голосовых связок.

Чрезгортанная блокада

Чрезгортанный блок прост для выполнения и приводит к анестезии трахеи ниже голосовых связок. Однако введение местного анестетика обычно стимулирует кашлевой рефлекс, поэтому этой блокады желательно избегать у тех больных, для которых кашель является нежелательным.

Пациент лежит на спине, определяется крико-щитовидная мембрана, пластиковый катетер на игле 20G или меньше, длиной 3-5 *см* вводится по средней линии (Рис. 52-30). Внутренняя стальная канюля извлекается, пластиковый катетер жестко фиксируется на месте; аспирация воздуха подтверждает правильное размещение катетера. Вводится быстро 3-5 *мл* 4%-ого раствора лидокаина, что обычно вызывает сильный кашель, который способствует распространению раствора местного анестетика в пределах трахеи.

Блокада языкоглоточного нерва через полость рта

Языкоглоточный нерв (т.е. IX черепной нерв) осуществляет чувствительную иннервацию задней трети языка, глотки и верхней поверхности надгортанника. Он может быть блокирован через ротовую полость путем введения 5 *мл* местного анестетика у основания задней складки миндалин. Для этой блокады используется изогнутая под углом спинальная игла без мандрена калибром 22G и длиной 9 *см*; такая игла может быть изготовлена путем сгибания ее в дистальной части, отступив 1 *см* от кончика. Визуализация задней стенки миндалины облегчается осторожным использованием клинка №3 ларингоскопа Макинтоша после выполнения местной анестезия языка. Из-за близости расположения сонной артерии перед введением местного анестетика необходима тщательная аспирация.

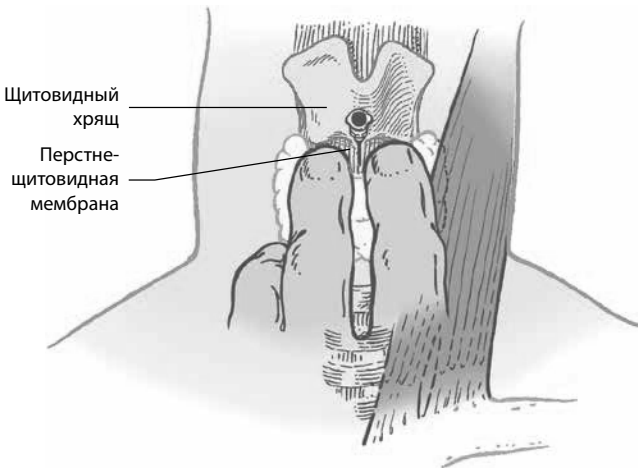


Рис. 52-30 Расположение иглы для чрезгортанной блокады

Побочные эффекты и осложнения

Слизистая оболочка дыхательных путей хорошо кровоснабжается, что приводит к быстрому всасыванию местного анестетика из места инъекции или при его поверхностном применении. Внимательное отношение к общим дозам лекарственного средства, тщательное наблюдение за пациентом и обязательная аспирация перед введением местного анестетика уменьшают риск развития токсических реакций. Другие проблемы и осложнения редки; однако следует соблюдать осторожность у пациентов с полным желудком, потому что эти блокады подавляют защитные рефлексы верхних дыхательных путей.

Ретробульбарные и перибульбарные блокады

Клиническое применение

Ретробульбарная и перибульбарная блокада, а также блокада субэписклерального пространства в сочетании с блокадой круговой мышцы глаза (см. Гл. 75) обеспечивают анестезию при хирургических вмешательствах на роговице, передней камере глаза и хрусталике. Эти блокады чаще выполняются хирургом, чем анестезиологом; они получили возрастающую популярность в амбулаторной хирургии катаракты глаза у пожилых людей (также см. Гл. 71 и 78). Ретробульбарная и перибульбарная блокады обеспечивают акинезию и анестезию в равной степени[76]. Безопасность этих регионарных методов анестезии была документирована Backer и колл.,[77] которые продемонстрировали нулевую частоту повторного инфаркта или смерти у 288 пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе при выполнении местной анестезии или ретробульбарной блокады, или обеих методик для офтальмологических процедур.

Техника

Ретробульбарная блокада выполняется у пациента, находящегося в положении лежа на спине, взгляд пациента направлен прямо вперед. Игла с затупленным срезом длиной 3 *см* и размером 23G вводится у нижнелатерального края орбиты и продвигается в направлении к вершине глазницы. Когда кончик иглы попадает в мышечный конус орбиты, то часто ощущается «щелчок», после чего вводится 2-4 *мл* местного анестетика.

При перибульбарном доступе игла вводится у нижнего края орбиты в нижнелатеральном квадранте и продвигается вдоль дна глазного яблока на глубину приблизительно 2,5 *см*, где вводится 5 *мл* местного анестетика.

Многим пациентам для достижения полной акинезии и анестезии требуется вторая инъекция. При выполнении медиальной инъекции игла вводится через конъюнктиву глаза с назальной стороны и направляется прямо кзади на 2,5 *см*, параллельно медиальной стенке орбиты. Дополнительно вводится 5 *мл* местного анестетика. Наряду с этими блокадами, для получения полной анестезии также выполняется блокада лицевого нерва, иннервирующего круговую мыщцу глаза. Так как эти блокады могут доставлять дискомфорт пациенту, небольшие дозы седативных препаратов короткого действия, таких как пропофол, введенные непосредственно перед инъекцией, предотвращают боль и двигательную реакцию пациента.

Недавно была описана техника субэписклеральной блокады[78]. Эта методика использует канюлю с затупленным концом, которая вводится через конъюнктиву между глазным яблоком и полулунной складкой. Игла продвигается в переднe-заднем направлении, глазное яблоко слегка направляется иглой медиально; в среднем на глубине 15-20 *мм* возникает ощущение щелчка. «Щелчок» подтверждает эписклеральное расположение кончика иглы. После аспирационной пробы медленно вводится местный анестетик.

Побочные эффекты и осложнения

Возможные серьезные осложнения, связанные с выполнением ретробульбарной и перебульбарной блокад включают в себя перфорацию глазного яблока, анестезию ствола мозга, ретробульбарное кровотечение, травму зрительного нерва, токсичность местного анестетика, развитие окулокардиального рефлекса и спинальную анестезию через оболочку зрительного нерва.[79] Риск перфорации глазного яблока теоретически меньше при использовании перибульбарного доступа. Использование тупой иглы при субэписклеральной блокаде существенно уменьшает частоту осложнений по сравнению с ретробульбарным и перибульбарным доступами[78].

Блокада звездчатого ганглия

Клиническое применение

Блокада звездчатого ганглия используется, прежде всего, для лечения симпатической дистрофии верхней конечности и увеличения кровотока в этой области (Гл. 58).

Техника

Пациент лежит на спине, шея слегка разогнута. Между грудино-ключично-сосцевидной мышцей и трахеей пальпируется самый выступающий поперечный отросток – бугорок Шассеньяка (C6). Бугорок C6 размещается между указательным и средним пальцами, а сонная артерия сдвигается латерально. Анестезия кожи по типу «лимонной корочки» выполняется над бугорком, игла с коротким срезом длиной 4 *см*, размером 22G с присоединенным 12 *мл* шприцем вводится перпендикулярно до достижения контакта с поперечным отростком C6 (Рис. 52-31). Затем игла извлекается на 3 *мм* и фиксируется. После тщательной аспирации вводится 8-12 *мл* раствора местного анестетика. Признаки успешной блокады звездчатого ганглия включают в себя синдром Горнера: ангидроз, инъекцию конъюнктивы, заложенность носа, вазодилятацию и увеличение температуры кожи.

Побочные эффекты и осложнения

Из-за близости расположения некоторых важных невральных и сосудистых структур в области введения иглы могут возникать побочные эффекты и осложнения, включая блокаду плечевого сплетения и возвратных гортанных нервов, формирование гематомы, внутрисосудистую инъекцию, приводящую к судорогам, а также эпидуральную и субарахноидальную инъекции.[80]

Блокады нервов грудной клетки и брюшной полости

Блокада межреберных нервов и внутриплевральная блокада

Межреберные нервы являются первичными ветвями T1-T11. T12 из-за своего расположения является подреберным нервом, он отдает веточки к подвздошно-паховому

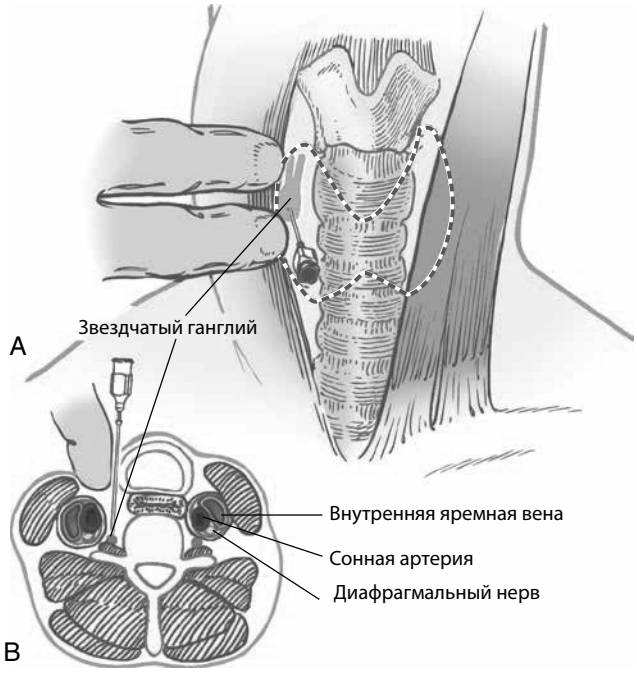


Рис. 52-31 A, Анатомические ориентиры и расположение иглы при выполнении блокады звездчатого ганглия. **B,** Блокада звездчатого ганглия (поперечный срез шеи)

и подвздошно-подчревному нервам. Волокна от T1 входят в состав плечевого сплетения; T2 и T3 отдают несколько волокон для формирования межреберно-плечевого нерва, который иннервирует кожу медиальной поверхности верхней части руки. Каждый межреберный нерв делится на четыре ветви: серая соединительная ветвь, которая проходит спереди от симпатического ганглия; задняя кожная ветвь, которая иннервирует кожу и мышцы в паравертебральной области; латеральная кожная ветвь, которая выходит спереди от среднеподмышечной линии и посылает подкожные веточки вперед и назад; и передняя кожная ветвь, которая является окончанием нерва (Рис. 52-32C).

Медиально от заднего реберного угла межреберные нервы лежат между плеврой и внутренней межреберной фасцией. В заднем реберном углу нерв находится в реберной борозде, сопровождаемый межреберной веной и артерией.

Клиническое применение

Очень немного хирургических операций могут быть выполнены с использованием только одной межреберной блокады, и применение этих блокад в комбинации с другими методами в большинстве своем было вытеснено использованием эпидуральной анестезии.

Однако у больных с противопоказаниями к нейроаксиальной блокаде эти методы могут быть использованы самостоятельно или в сочетании с блокадами чревного сплетения и поверхностной общей анестезией, что обеспечивает превосходные хирургические условия для интраабдоминальных вмешательств. Подобным образом внутригрудная хирургия может быть выполнена с использованием межреберной блокады и блокадой звездчатого ганглия совместно с эндотрахеальной седацией. Хотя применение межреберной блокады в хирургии возможно, основным показанием к межреберной блокаде является послеоперационное обезболивание.

Внутриплевральное расположение катетера для лечения послеоперационной боли было описано Reiestad и Stromskag в 1986 г.[81] Энтузиазм относительно этой методики то прибывал, то убывал. Механизм действия блокады плохо объясним, а сообщения об ее эффективности варьируют. В общем и целом, результаты использования этой блокады при холецистэктомиях оказались наиболее благоприятными.[82-85] Преимущества внутриплеврального обезболивания наиболее трудно доказать у больных, подвергающихся торакотомии, возможно,

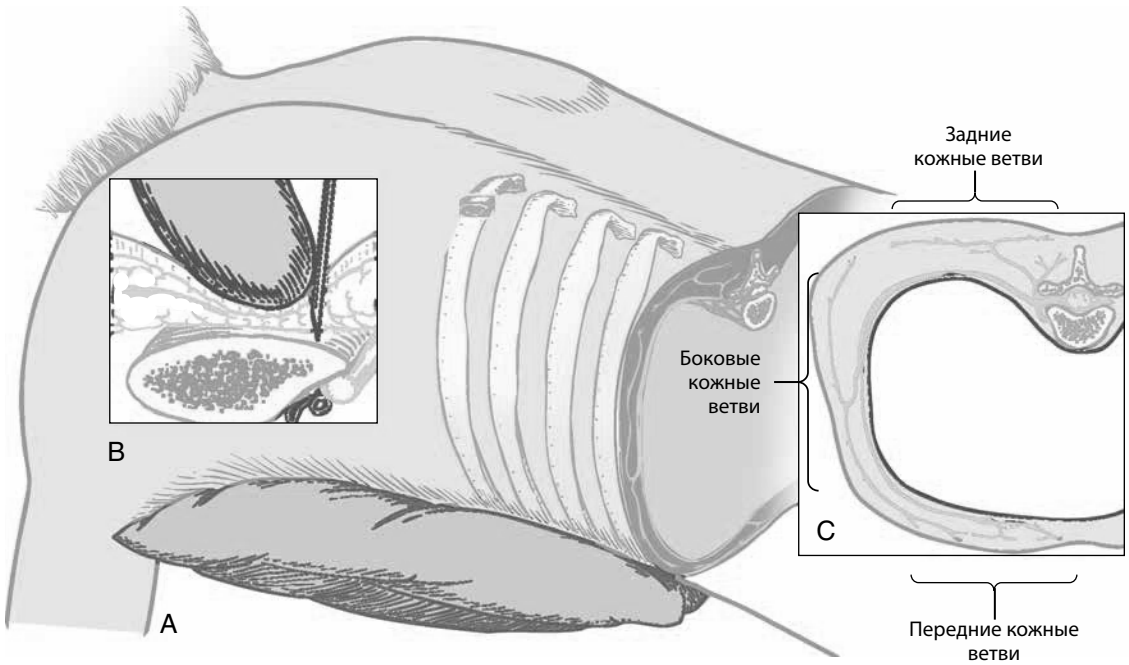


Рис. 52-32 A, Положение пациента для выполнения межреберной блокады. **B,** Кожа поверх ребра смещается вверх указательным пальцем. Игла вводится по кончику пальца и останавливается на поверхности ребра. Игла обходит нижний край ребра и продвигается на 3-5 *мм* вглубь. **C,** межреберный нерв и его ветви

из-за проблем, связанных с наличием крови и дренажной трубки в плевральной полости. Наиболее современным применением внутриплевральной блокады является обезболивание после минимально инвазивной хирургии с использованием искусственного кровообращения[86].

Техника

Межреберная блокада

Межреберный нерв легко блокировать в области реберного угла, сразу же латеральнее сакроспинальной группы мышц.

Пациент находится в положение на животе с подушкой, подложенной под живот, для того чтобы уменьшить поясничный лордоз позвоночника (см. Рис. 52-32A). Проводится линия вдоль остистых отростков позвоночника. Почти параллельные линии проводятся с обеих сторон вдоль задних реберных углов, которые можно пальпировать на расстоянии 6-8 *см* от срединной линии.

Эти линии в верхнем отделе грудной клетки отклоняются медиально, обходя зону лопаток. Пальпируется нижний край каждого ребра и отмечается точка на линии, пересекающей задний угол ребра. «Лимонная корочка» выполняется над каждым местом введения иглы. Игла с коротким срезом длиной 4 *см*, размером 22G присоединяется к шприцу 10 *мл*. Начиная с нижележащего ребра, указательный палец левой руки смещает кожу над ребром вверх. Игла вводится у кончика пальца до контакта с ребром. Пальцы левой руки перемещаются, плотно охватывая павильон иглы. Затем левая рука смещает иглу, обходя нижний край ребра, и продвигает ее на 3-5 *мм* вглубь, где вводится 3-5 *мл* местного анестетика (см. Рис. 52-32B). Этот процесс повторяется на уровне каждого ребра. Для обеспечения комфорта пациента желательна внутривенная седация для аналгезии и некоторой амнезии.

Альтернативно межреберная блокада может быть выполнена по средней подмышечной линии в положении пациента на спине. Теоретически, латеральная кожная веточка может оказаться пропущенной, но КТ-исследования показывают, что введенный раствор распространяется на несколько сантиметров вдоль реберной борозды[68]. Дальнейшая инъекция 1-2 *мл* раствора по ходу извлечения иглы блокирует подкожные ветви.

Внутриплевральный катетер

Техника установки внутриплеврального катетера довольно проста и может быть выполнена в положении пациента на боку (с небольшим уклоном) или в положении сидя. Идентифицируется шестой или седьмой межреберный промежутки. Игла вводится на расстоянии около 10 *см* латеральнее задней срединной линии; кончик эпидуральной иглы продвигается до контакта с верхним краем нижележащего ребра. Стеклянный шприц, заполненный физиологическим раствором или воздухом, присоединяется к игле, и вся конструкция медленно продвигается вглубь по верхнему краю ребра. Когда кончик иглы проходит через париетальную плевру, раствор в шприце начинает поступать в плевральную полость из-за отрицательного внутригрудного давления. Этот эффект может наблюдаться как при искусственной, так и при спонтанной вентиляции, но является более отчетливым в последней группе пациентов.

Катетер вводится в плевральную полость примерно на глубину 5-8 *см* и крепится к грудной стенке. Во время установки иглы и размещения катетера необходимо соблюдать осторожность для минимизации попадания воздуха через иглу. Повреждение легочной паренхимы возможно при использовании техники потери сопротивления или при введении катетера чрезмерной длины.

Побочные эффекты и осложнения

Главным осложнением, которого опасаются при выполнении межреберной блокады, является пневмоторакс. Однако в действительности частота пневмоторакса составила всего лишь 0,07% в большом количестве процедур, выполненных анестезиологами любого уровня обучения.

Обычные послеоперационные рентгенограммы грудной клетки показали, что частота бессимптомного пневмоторакса составляет 0,42%[87]. Если это нечастое осложнение и возникает, то его лечение обычно ограничивается наблюдением, назначением ингаляции кислорода или аспирацией воздуха через иглу. Редко, при неэффективности этих методов лечения, требуется дренирование плевральной полости.

При выполнении множественной межреберной блокады существует риск развития системной токсичности из-за использования больших объемов местного анестетика и его быстрой абсорбции. Было показано, что использование адреналина уменьшает уровень местного анестетика в крови. Мониторинг пациента должен проводиться во время самой блокады и по крайней мере в течении 20-30 *мин* после ее выполнения. Внутриплевральная блокада не должна выполняться у больных с фиброзом легких или воспалением, плевральным выпотом, паренхиматозными заболеваниями легких, связанными с патологией плевры, или геморрагическом диатезе. Заболевания плевры могут приводить к недостаточному распространению раствора местного анестетика или его быстрому поглощению в случае воспаления. У больных с тяжелыми легочными заболеваниями, с нарушением функции межреберных мышц, после выполнения двухсторонней межреберной блокады может развиться дыхательная недостаточность[88].

Блокада чревного сплетения

Клиническое применение

Блокада чревного сплетения в сочетании с межреберной блокадой может быть использована для обезболивания внутрибрюшных хирургических вмешательств.

Блокада чревного сплетения сопровождается развитием вегетативной блокады, что помогает уменьшить стрессовый и эндокринный ответ на хирургическое вмешательство.

Анатомия и техника

Чревное сплетение содержит висцеральные афферентные и эфферентные волокна ветвей T5-T12, организующиеся в ветви большого, среднего и малого чревных нервов. Сплетение не содержит соматических волокон и состоит из многочисленных ганглиев и нервных волокон. Чревное сплетение иннервирует большинство внутренних органов брюшной полости. Знание об окружающих сплетение структурах важно для правильного размещения иглы. Сплетение тесно прилегает к телу позвонка L1. Полая вена лежит спереди и справа, аорта – спереди и слева. Почки находятся латерально, поджелудочная железа расположена кпереди. Число ганглиев варьирует от одного до пяти, и каждый ганглий достигает размера от 0,5 до 4,5 *см* в диаметре. Левосторонние ганглии, как правило, лежат ниже, чем правосторонние ганглии.

Костные поверхностные структуры могут быть надежно использованы в качестве ориентиров для размещения иглы. Пациент находится в положении лежа на животе с подложенной под живот подушкой; проводятся две линии, соединяющие остистый отросток T12

с точками, расположенными на расстоянии 7-8 *см* латерально по нижнему краю 12-х ребер. Эти линии образуют плоский равнобедренный треугольник, боковые стороны которого являются ориентирами для направления иглы.

Игла размером 20G, длиной 10-15 *см*, после анестезии кожи по типу «лимонной корочки», вводится сначала с левой стороны под углом 45° к телу T12 или L1 позвонков. Контакт с костью должен быть достигнут в среднем на глубине 7-9 *см*. Затем игла немного извлекается и направляется так, чтобы кончик иглы соскользнул с тела позвонка в передне-латеральном направлении. Игла продвигается на 1,5-2 *см* глубже этой точки; если игла расположена правильно, то можно ощутить пульсацию аорты, передающуюся вдоль иглы (см. Рис. 52-33). После определения необходимой глубины таким же образом вводится игла с правой стороны, но она продвигается только на 1-1,5 *см* вглубь за тело позвонка.

После установления игл необходимо наблюдение за появлением крови, мочи или ликвора, прежде чем выполнить осторожную аспирацию.

Сначала вводится тест-доза 3-5 *мл* местного анестетика, затем вводится до 20-25 *мл* раствора через каждую иглу.

Побочные эффекты и осложнения

Побочные эффекты, связанные с блокадой чревного сплетения, включают гипотензию, спинальную, эпидуральную или внутрисосудистую инъекции, пневмоторакс, пункцию внутренних органов, таких как почка, мочеточник или кишка, и забрюшинную гематому.

Паравертебральная блокада

Клиническое применение

Эта блокада может быть использована для обеспечения анестезии или аналгезии, или того и другого у пациентов, подвергающихся хирургическим вмешательствам на грудной, брюшной полости или полости таза, а также молочной железе. Было описано применение двусторонних и продленных паравертебральных блокад[89,90]. У больных, подвергающихся торакотомии, грудная паравертебральная блокада обеспечивает аналгезию, сопоставимую с эпидуральной, но с меньшим количеством побочных эффектов[91]. Паравертебральная блокада может быть полезной в диагностике и лечении определенных хронических болевых синдромов, включая боль после мастэктомии и торакотомии.

Техника

Грудная паравертебральная блокада

Грудная паравертебральная блокада развивается в месте, где спинальные нервы выходят из позвонкового отверстия. Это приводит к соматической и симпатической блокаде множества соседних грудных дерматомов выше и ниже места инъекции.

Грудная паравертебральная блокада может быть выполнена у пациентов, находящихся в положении сидя, лежа на боку или на животе; положение сидя позволяет легче идентифицировать костные ориентиры. Определяются грудные остистые отростки, игла вводится 2,5-3 *см* латерально от самой верхней точки остистого отростка и продвигается перпендикулярно к коже во всех плоскостях до контакта с поперечным отростком нижележащего позвонка, обычно на глубину 2-4 *см*.

После контакта с поперечным отростком традиционно игла направляется краниально и постепенно продвигается до ощущения потери сопротивления, что обычно происходит на 1-1,5 *см* глубже верхнего края поперечного отростка. Однако каудальное направление иглы может уменьшить риск развития пневмоторакса[90].

Несмотря на то, что распространение местного анестетика варьирует, однократная инъекция 15 *мл* раствора производит одностороннюю соматическую блокаду в зоне 4 или 5 дерматомов; существует тенденция к каудальному (а не краниальному) распространению раствора[90]. Для того, чтобы достичь лучшего распределения местного анестетика, 3-4 *мл* раствора могут быть введены на уровне каждого сегмента[92].

Паравертебральная блокада в поясничном отделе

Поясничные нервы выходят ниже каудального края поперечного отростка. Каждый нерв делится на передние и задние ветви; передние ветви L1-L4 (с добавлением от T12) формируют поясничное сплетение.

Пациент находится в положении на животе, как было описано при выполнении межреберной блокады. Прово-

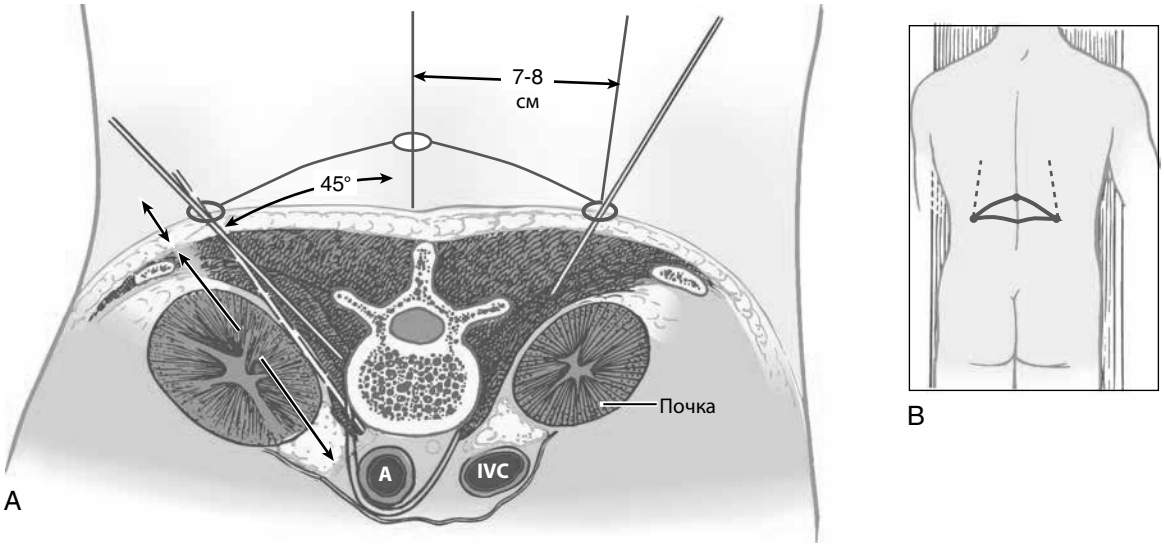


Рис. 52-33 A, Для блокады чревного сплетения игла вводится под углом 45° к телу позвонка L1. Кончик иглы соскальзывает с тела позвонка в передне-латеральном направлении и продвигается на 1,5-2 *см*. **B,** Положение пациента и поверхностные ориентиры для выполнения блокады чревного сплетения. A – аорта; IV C – нижняя полая вена

дятся линии поперек позвоночника через самые верхние точки остистых отростков поясничных позвонков. Эти линии лежат напротив нижних краев соответствующих поперечных отростков (см. Рис. 52-14A). Кожа анестезируется по типу «лимонной корочки» на 3 *см* латеральней срединной линии, игла длиной 8 *см*, размером 20G продвигается перпендикулярно до контакта с поперечным отростком на глубину 3-5 *см*. Затем игла направляется так, чтобы можно было обойти нижний край поперечного отростка. Игла продвигается еще на 1-2 *см* (толщина поперечного отростка) вглубь, где вводится 6-10 *мл* местного анестетика (см. Рис. 52-14B). Получение парестезии или использование нейростимулятора полезны для подтверждения правильного размещения иглы.

Побочные эффекты и осложнения

Из-за близости нейроаксиальных структур существует риск эпидурального или субарахноидального введения местного анестетика. Возможна внутрисосудистая инъекция в поясничные сосуды, полую вену или аорту. Пункция плевральной полости и пневмоторакс встречаются с частотой 1,1% и 0,5%, соответственно.[90]

Продленные методы катетеризации

Преимущества продленной блокады нервов включают продление хирургической анестезии, уменьшение риска токсичности из-за более низких дробных доз местного анестетика, послеоперационное облегчение боли и симпатэктомию. Для установления катетера описаны методики «катетер на игле» и «катетер через иглу». Достижения в области оборудования, включая разработку стимулирующих игл и катетеров, портативных насосов, позволяющие продолжать введение местного анестетика после выписки пациента из стационара, увеличили частоту успеха и популярность непрерывной периферической блокады (Рис. 52-34).[93,94] Несмотря на то, что до сих пор существуют некоторые опасения относительно точного размещения и поддержания расположения катетера, использование стимулирующих катетеров и радиографическое подтверждение расположения катетера могут привести к дальнейшему расширению функционального использования этой методики.[95] В целом, непрерывная периферическая блокада нерва обеспечивает аналгезию, превосходящую обычную терапию опиоидами. Незначительные технические проблемы, такие как перегиб катетера, смещение или подтекание, а также бактериальное обсеменение, случаются часто, однако в большинстве случаев они не имеют неблагоприятных клинических последствий. Серьезные неврологические и инфекционные осложнения редки.[96]

Описания методов обеспечения непрерывной анестезии плечевого сплетения встречаются, по крайней мере, с 1940-х гг. и часто предлагают оригинальные решения для размещения и крепления иглы или катетера. Эта техника особенно применима к пациентам, которым проводится реимплантация пальцев или верхней конечности, протезирование плечевого или локтевого суставов, к пациентам с рефлекторной симпатической дистрофией, для которых длительное купирование боли и симпатэктомия являются благоприятными[97].

Продленные методы обезболивания нижних конечностей также были описаны несколько десятилетий назад, но до недавнего времени использовались реже в сравнении с непрерывной блокадой нервов верхней конечности и нейроаксиальными блокадами. Надежное увеличение частоты успеха продленных методов обезболивания и существование риска развития спинальной гематомы после нейроаксиальных блокад привело к повышенному вниманию клиницистов к продленным блокадам нижних конечностей.

Были опубликованы современные методики продленной футлярной поясничной блокады и блокады седалищного, бедренного нервов и нервов подколенной ямки[96]. По сравнению с традиционной системной и нейроаксиальной методиками обезболивания, продленные блокады нижних конечностей обеспечивают лучшую аналгезию с меньшими побочными эффектами, улучшают послеоперационные исходы и ускоряют выписку из стационара после протезирования крупных суставов[98,99].

Выбор местного анестетика

Выбор местного анестетика для периферической нервной блокады по вполне понятной причине в некоторой степени зависит от продолжительности хирургического вмешательства, хотя и другие факторы также важны (см. Гл. 30). Препараты длительного действия, такие как бупивакаин и ропивакаин, обеспечивают блокаду в течение до 24 *ч*. Хотя такая блокада обеспечивает превосходное облегчение боли в послеоперационном периоде у стационарного больного, но для амбулаторного пациента этот эффект может быть нежелательным из-за возможного риска повреждения нерва или тканей в частично блокированной конечности. Местные анестетики короткой и средней длительности действия, такие как лидокаин или мепивакаин, могут быть более приемлемыми в амбулаторных условиях. Независимо от того, какой препарат будет выбран, общая доза должна быть установлена для каждого пациента индивидуально и оставаться в рамках безопасных пределов (см. Гл. 30).

Очень высокие концентрации местных анестетиков не предназначены для блокады периферических нервов; поэтому с этой целью не рекомендуется использовать 0,75% бупивакаин или ропивакаин, 2% лидокаин, 2% мепивакаин и 3% 2-хлорпрокаин. С другой стороны, самые низкие концентрации тех же самых средств (т.е. 0,25% бупивакаин или ропивакаин и 0,5% мепивакаин или лидокаин), возможно, не обеспечат полную двигательную блокаду.

Вазоконстрикторы, обычно адреналин, могут быть добавлены к выбранному местному анестетику для того, чтобы ускорить начало действия, уменьшить абсорбцию лекарственного средства и продлить его действие. Обычно рекомендуемая концентрация адреналина составляет 1 : 200 000. В идеале, адреналин должен быть добавлен к местному анестетику непосредственно перед выполнением блокады. Коммерчески приготовленные растворы с адреналином имеют более низкий pH, чем свежеприготовленные растворы, а это приводит к более высокому проценту ионизированных молекул лекарственного средства. Эти ионизированные молекулы не способны легко преодолевать невральную мембрану, таким образом, замедляется начало действия препарата после инъекции. Адреналин не должен добавляться к местному анестетику при выполнении блокад в области пальцев или полового члена, так как это может привести к ишемии тканей. Имеются сообщения об использовании других адъювантов, включая клони-

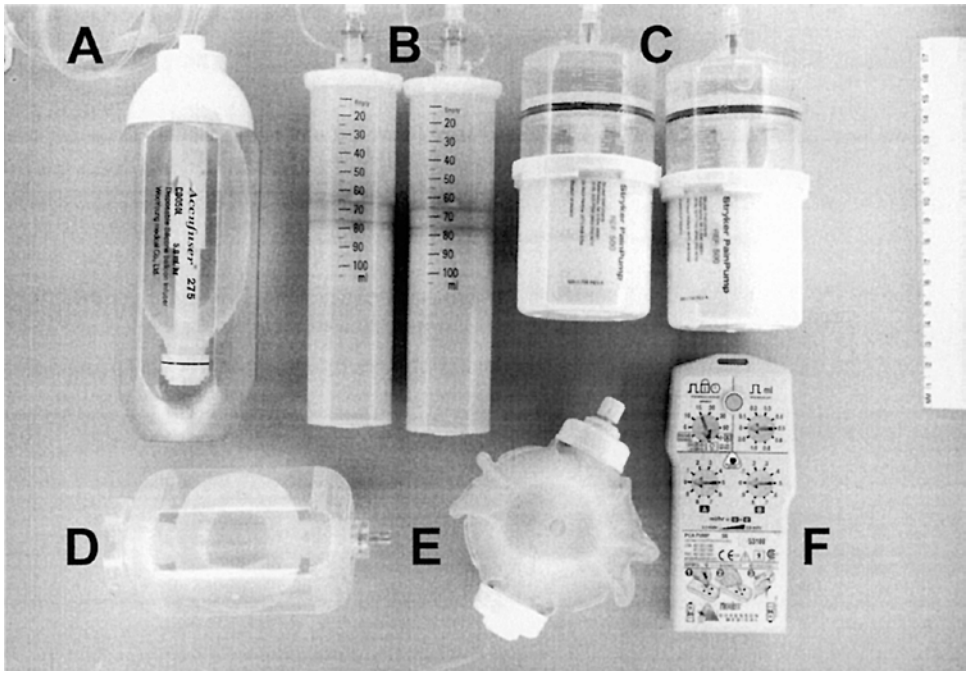


Рис. 52-34 Портативные инфузионные насосы. **A,** Accufuser (Маккинли Медикэл, Wheat Ridge, CO). **B,** Sgarlato (Лаборатории Sgarlato, Лос–Гатос, Калифорния). **C,** Stryker PainPump (Инструменты Stryker, Каламазу, Мичиган). **D,** MedFlo (Акация MPS, Кир, Калифорния). **E,** C-блок (I-Flow Corp., Лейк–Форест, Калифорния). **F,** Microject PCA (Соренсон Медикэл, Уэст–Джордан, Юта). *(Из Ilfeld BM, Morey TE, Enneking FK: The delivery rate accuracy of portable infusion pumps used for continuous regional analgesia. Anesth Analg 95:1331, 2002.)*

дин (клофелин), опиоиды и кетамин, которые усиливают или продлевают действие местного анестетика.[7]

Неврологические осложнения

Травма нерва – это хорошо известное осложнение периферических регионарных блокад. В серии наблюдений, включающих более чем 250 000 регионарных анестезий, частота неврологических осложнений после периферических блокад была меньше, чем при использовании нейроаксиальных методов; периферические блокады были связаны с развитием боли при размещении иглы или инъекции местных анестетиков[65,100]. Факторами риска, способствующими развитию неврологического дефицита после регионарной анестезии, являются ишемия нерва, травма нервов во время размещения иглы или катетера, инфекции и неправильный выбор местного анестетика. Однако послеоперационное неврологическое повреждение в результате давления из-за неправильного положения пациента, туго наложенного гипса или тугих повязок, а также хирургической травмы, часто приписываются последствиям регионарной анестезии. Факторы пациента, такие как телосложение или существующая ранее неврологическая дисфункция, тоже могут способствовать этому.

Хотя размер иглы, тип (т.е. короткий срез или длинный) и конфигурация среза могут влиять на степень травмы нерва при периферический блокаде, результаты исследований противоречивы, соответствующего подтверждения в исследованиях на людях не получено.

Теоретически, использование нейростимулятора должно повышать частоту успеха блокады без повышения риска неврологических осложнений, однако это не было доказано.

Сообщалось о серьезном неврологическом повреждении после блокады плечевого сплетения с использованием техники стимулятора нервов[23]. Аналогично, длительное воздействие или высокие концентрации растворов местного анестетика тоже могут привести к постоянным неврологическим дефицитам. В лабораторных моделях добавление адреналина увеличивает нейротоксичность местного анестетика и снижает кровоток в нерве. Однако клиническая значимость этих находок у людей остается неясной. Повреждение нервов, вызванное травмированием иглой, нейротоксичностью местного анестетика и ишемией нерва во время выполнения регионарной блокады, может ухудшить неврологический дефицит при наличии дополнительных факторов риска у пациента или хирургического повреждения[7,47].

Профилактика неврологических осложнений начинается во время предоперационного посещения пациента с тщательной оценки истории болезни и соответствующего предоперационного обсуждения риска и пользы доступных методов анестезии. Очень важно документировать все признаки имеющегося неврологического дефицита у пациента для ранней диагностики новых или ухудшающихся неврологических расстройств в послеоперационном периоде.

Послеоперационный сенсорный или моторный дефицит нужно также отличать от остаточного (продленного) эффекта местного анестетика. Методы визуализации, такие как КТ и ЯМР, полезны в идентификации инфекционных процессов и распространяющихся гематом. Хотя большинство неврологических осложнений разрешается полностью в течение нескольких дней или недель, значительные неврологические повреждения требуют консультации невролога, чтобы документировать степень повреждения и координировать дальнейшие действия. Нейрофизиологическое обследование, такое как изучение нервной проводимости, вызванные потенциалы и электромиография, часто полезно в установления диагноза и прогноза.

Резюме

Пациенту под общим обезболиванием можно выполнить любые хирургические вмешательства, но включение периферических нервных блокад в арсенал анестезиолога прибавляет гибкости и мастерства, которые приносят пользу пациенту во время операции и в послеоперационном периоде. Успешное освоение этих методик и применение их в соответствующих клинических ситуациях добавляет ценное разнообразие к анестезиологическому пособию. Знание регионарной анестезии также необходимо анестезиологу для диагностики и лечения острых и хронических болевых синдромов (см. Гл. 58 и 87).

Литература

1. Hall RJ: Hydrochlorate of cocaine. N Y Med J 40:643, 1884.
2. Halsted WS: Practical comments on the use and abuse of cocaine: Suggested by its invariably successful employment in more than a thousand minor surgical operations. N Y Med J 42:294, 1885.
3. Corning JL: On the prolongation of the anesthetic effect of the hydrochlorate of cocaine, when subcutaneously injected: An experimental study. N Y Med J 42:317, 1885.
4. Braun H: Ueber den Einfluss der Vitalitat der Gewebe auf die ortlichen und allgemeinen Giftwirkungen local anasthesirender Mittel und uber die Bedeutung des Adrenalins fur die local anasthesie. Arch Klin Chir 69:541, 1903.
5. Braun H: Local Anesthesia: Its Scientific Basis and Practical Use, 3rd ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1914.
6. Labat G: Regional Anesthesia: Its Technic and Clinical Application. Philadelphia, WB Saunders, 1922.
7. Neal JM, Hebl JR, Gerancher JC, Hogan QH: Brachial plexus anesthesia: Essentials of our current understanding. Reg Anesth Pain Med 27:402, 2002.
8. Gray AT: Ultrasound-guided regional anesthesia: Current state of the art. Anesthesiology 104:368, 2006.
9. Marhofer P, Greher M, Kapral S: Ultrasound guidance in regional anaesthesia. Br J Anaesth 94:7, 2005.
10. Marhofer P, Chan VWS: Ultrasound-guided regional anesthesia—current concepts and future trends. Anesth Analg 104:1265, 2007.
11. Sinha SK, Abrams JH, Weller RS: Ultrasound-guided interscalene needle placement produces successful anesthesia regardless of motor stimulation above or below 0.5 mA. Anesth Analg 105:848, 2007.
12. Chan VWS, Brull R, McCartney CJL, et al: An ultrasonographic and histological study of intraneuronal injection and electrical stimulation in pigs. Anesth Analg 104:1281, 2007.
13. Lanz E, Theiss D, Jankovic D: The extent of blockade following various techniques of brachial plexus block. Anesth Analg 62:55, 1983.
14. Winnie AP: Interscalene brachial plexus block. Anesth Analg 49:455, 1970.
15. Roch JJ, Sharrock NE, Neudachin L: Interscalene brachial plexus block for shoulder surgery: A proximal paresthesia is effective. Anesth Analg 75:386, 1992.
16. Urmey WF, Talts KH, Sharrock NE: One hundred percent incidence of hemidiaphragmatic paresis associated with interscalene brachial plexus anesthesia as diagnosed by ultrasonography. Anesth Analg 72:498, 1991.
17. Urmey WF, McDonald M: Hemidiaphragmatic paresis during interscalene brachial plexus block: Effects on pulmonary function and chest wall mechanics. Anesth Analg 74:352, 1992.
18. Fujimura N, Namba H, Tsunoda K, et al: Effect of hemidiaphragmatic paresis caused by interscalene brachial plexus block on breathing pattern, chest wall mechanics and arterial blood gases. Anesth Analg 81:962, 1995.
19. Liguori GA, Kahn RL, Gordon J, et al: The use of metoprolol and glycopyrrolate to prevent hypotensive/bradycardic events during shoulder arthroscopy in the sitting position under interscalene block. Anesth Analg 87:1320, 1998.
20. Boardman ND, Cofield RH: Neurologic complications of shoulder surgery. Clin Orthop Relat Res 368:44, 1999.
21. Candido KD, Sukhani R, Roty R Jr, et al: Neurologic sequelae after interscalene brachial plexus block for shoulder/upper arm surgery: The association of patient, anesthetic, and surgical factors to the incidence and clinical course. Anesth Analg 100:1489, 2005.
22. Sardesai AM, Patel R, Denny NM, et al: Interscalene brachial plexus block: Can the risk of entering the spinal canal be reduced? A study of needle angles in volunteers undergoing magnetic resonance imaging. Anesthesiology 105:9, 2006.
23. Benumof JL: Permanent loss of cervical spinal cord function associated with interscalene block performed under general anesthesia. Anesthesiology 93:1541, 2000.
24. Brown DL, Cahill DR, Bridenbaugh LD: Supraclavicular nerve block: Anatomic analysis of a method to prevent pneumothorax. Anesth Analg 76:530, 1993.
25. Franco CD, Gloss FJ, Voronov G, et al: Supraclavicular block in the obese population: An analysis of 2020 blocks. Anesth Analg 102:1252, 2006.
26. Raj PP, Montgomery SJ, Nettles D, Jenkins MT: Infraclavicular brachial plexus block: A new approach. Anesth Analg 52:897, 1973.
27. Dingemans E, Williams SR, Arcand G, et al: Neurostimulation in ultrasound-guided block—a prospective randomized trial. Anesth Analg 104:1275, 2007.
28. Wilson JL, Brown DL, Wong GY, et al: Infraclavicular brachial plexus block: Parasagittal anatomy important to the coracoid technique. Anesth Analg 87:870, 1998.
29. deJong RH: Axillary block of the brachial plexus. Anesthesiology 22:215, 1961.
30. Schroeder LE, Horlocker TT, Schroeder DR: The efficacy of axillary block for surgical procedures about the elbow. Anesth Analg 83:747, 1996.
31. Serlo W, Haapanemi L: Regional anaesthesia in paediatric surgery. Acta Anaesthesiol Scand 29:283, 1985.
32. Thompson GE, Rorie DK: Functional anatomy of the brachial plexus sheaths. Anesthesiology 59:117, 1983.
33. Selander D, Dhuner KG, Lundborg G: Peripheral nerve injury due to injection needles used for regional anesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 21:182, 1977.
34. Casati A, Danelli G, Baciarello M, et al: A prospective, randomized comparison between ultrasound and nerve stimulation guidance for multiple injection axillary brachial plexus block. Anesthesiology 106:992, 2007.
35. Ababou A, Marzouk N, Mosadiq A, Sbihi A: the effects of arm position on onset and duration of axillary brachial plexus block. Anesth Analg 104:980, 2007.
36. Vester–Andersen T, Husum B, Lindburg T, et al: Perivascular block. IV. Blockade following 40, 50, or 60 mL of mepivacaine 1% with adrenaline. Acta Anaesthesiol Scand 28:99, 1984.
37. Baranowski AP, Pither CE: A comparison of three methods of axillary brachial plexus anaesthesia. Anaesthesia 45:362, 1990.
38. Partridge BL, Katz J, Benirschke K: Functional anatomy of the brachial plexus sheath: Implications for anesthesia. Anesthesiology 66:743, 1987.
39. Selander D, Edshage S, Wolff T: Paresthesia or no paresthesia. Acta Anaesthesiol Scand 23:27, 1979.
40. Bouaziz H, Narchi P, Mercier FJ, et al: Comparison between conventional axillary block and a new approach at the midhumeral level. Anesth Analg 84:1058, 1997.
41. Bier A: Ueber einen neuen Weg Lokalanasthesie an den gliedmassen zu Erzcugen. Verh Dtsch Ges Chir 27:204, 1908.
42. Davies JAH, Wilkey AD, Hall ID: Bupivacaine leak past inflated tourniquets during intravenous regional analgesia. Anaesthesia 39:996, 1984.
43. Atanassoff PG, Aouad R, Hartmannsgruber MW, Halaszynski T: Levobupivacaine 0.125% and lidocaine 0.5% for intravenous regional anesthesia in volunteers. Anesthesiology 97:325, 2002.
44. Moore MA, Garfin SR, Hargens AR: Wide tourniquets eliminate blood flow at low inflation pressures. J Hand Surg [Am] 12:1006, 1987.
45. Duggan J, McKeown DW, Scott DB: Venous pressures in intravenous regional anesthesia. Reg Anesth 9:70, 1984.
46. Sukhani R, Garcia CJ, Munhall RJ, et al: Lidocaine disposition following intravenous regional anesthesia with different tourniquet deflation techniques. Anesth Analg 68:633, 1989.
47. Enneking FK, Chan V, Greger J, et al: Lower extremity peripheral nerve blocks: Essentials of our current understanding. Reg Anesth Pain Med 30:4, 2005.
48. Chayden D, Nathan H, Chayden M: The psoas compartment block. Anesthesiology 45:95, 1976.
49. Awad IT, Duggan EM: Posterior lumbar plexus block: Anatomy, approaches, and techniques. Reg Anesth Pain Med 30:143, 2005.
50. Capdevila X, Coimbra C, Choquet O: Approaches to the lumbar plexus: Success, risks, and outcome. Reg Anesth Pain Med 30:150, 2005.
51. Capdevila X, Macaire P, Dadure C, et al: Continuous psoas compartment block for postoperative analgesia after total hip arthroplasty: New landmarks, technical guidelines, and clinical evaluation. Anesth Analg 94:1606, 2002.
52. Winnie AP, Ramamurthy S, Durrani Z: The inguinal paravascular technique of lumbar plexus anesthesia: The «3-in-1 block." Anesth Analg 52:989, 1973.
53. Marhofer P, Nasel C, Sitzwohl C, Kapral S: Magnetic resonance imaging of the distribution of local anesthetic during the three-in-one block. Anesth Analg 90:119, 2000.
54. Lopez S, Gros T, Bernard N, et al: Fascia iliaca compartment block for femoral bone fractures in prehospital care. Reg Anesth Pain Med 28:203, 2003.
55. Shannon J, Lang SA, Yip RW, Gerard M: Lateral

femoral cutaneous nerve block revisited. A nerve stimulator technique. Reg Anesth 20:100, 1995.
56. Wasseff MR: Interadductor approach to obturator nerve blockade for spastic conditions of adductor thigh muscles. Reg Anesth 18:13, 1997.
57. Choquet O, Capdevila X, Bennourine K, et al: A new inguinal approach for the obturator nerve block: Anatomical and randomized clinical studies. Anesthesiology 103:1238, 2005.
58. Valade N, Ripart J, Nouvellon E, et al: Does sciatic parasacral injection spread to the obturator nerve? An anatomic study. Anesth Analg 106:664, 2008.
59. Gaertner E, Lascurain P, Venet C, et al: Continuous parasacral sciatic block: A radiographic study. Anesth Analg 98:831, 2004.
60. Beck GP: Anterior approach to sciatic nerve. Anesthesiology 24:222, 1963.
61. Ichiyanagi K: Sciatic nerve block: Lateral approach with the patient supine. Anesthesiology 20:601, 1959.
62. Raj PP, Parks RI, Watson TD, et al: New single position supine approach to sciatic-femoral nerve block. Anesth Analg 54:489, 1975.
63. Pianezza A, Gilbert ML, Minville V, et al: A modified mid-femoral approach to the sciatic nerve block: A correlation between evoked motor response and sensory block. Anesth Analg 105:528, 2007.
64. Fanelli G, Casati A, Garancini P, Torri G: Nerve stimulator and multiple injection technique for upper and lower limb blockade: Failure rate, patient acceptance, and neurologic complications. Study Group on Regional Anesthesia. Anesth Analg 88:847, 1999.
65. Auroy Y, Benhamou D, Bargues L, et al: Major complications of regional anesthesia in France: The SOS regional anesthesia hotline service. Anesthesiology 97:1274, 2002.
66. Rorie DK, Byer DE, Nelson DO, et al: Assessment of block of the sciatic nerve in the popliteal fossa. Anesth Analg 59:371, 1980.
67. Vloka JD, Hadzic A, April E, Thys DM: The division of the sciatic nerve in the popliteal fossa: Anatomical implications for popliteal nerve blockade. Anesth Analg 92:215, 2001.
68. Benzon HT, Kim C, Benzon HP, et al: Correlation between evoked motor response of the sciatic nerve and sensory blockade. Anesthesiology 87:547, 1997.
69. Paqueron X, Bouaziz H, Macalou D, et al: The lateral approach to the sciatic nerve at the popliteal fossa: One or two injections? Anesth Analg 89:1221, 1999.
70. Zetlaoui PJ, Bouaziz H: Lateral approach to the sciatic nerve in the popliteal fossa. Anesth Analg 87:79, 1998.
71. Hadzic A, Vloka JD: A comparison of the posterior versus lateral approaches to the block of the sciatic nerve in the popliteal fossa. Anesthesiology 88:1480, 1998.
72. Arcioni R, Palmisani S, Della Roca M, et al: Lateral popliteal sciatic nerve block: A single injection targeting the tibial branch of the sciatic nerve is as effective as a double-injection technique. Acta Anaesthesiol Scand 51:115, 2007.
73. Nique TA, Bennett CR: Inadvertent brainstem anesthesia following extraoral trigeminal V2-V3 blocks. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 51:468, 1981.
74. Tissot S, Frering B, Gagnieu MC, et al: Plasma concentrations of lidocaine and bupivacaine after cervical plexus block for carotid surgery. Anesth Analg 84:1377, 1997.
75. Winnie AP, Ramamurthy S, Durrani Z, et al: Interscalene cervical plexus block: A single injection technic. Anesth Analg 54:370, 1975.
76. Friedman DS, Bass EB, Lubomski LH, et al: Synthesis of the literature on the effectiveness of regional anesthesia for cataract surgery. Ophthalmology 108:519, 2001.
77. Backer CL, Tinker JH, Robertson DM, et al: Myocardial reinfarction following local anesthesia for ophthalmic surgery. Anesth Analg 59:257, 1980.
78. Nouvellon E, L'Hermite J, Chaumeron A, et al: Ophthalmic regional anesthesia: Medial canthus episcleral (sub-tenon) single injection block. Anesthesiology 100:370, 2004.
79. Nicoll JMV, Acharya PA, Ahlen K, et al: Central nervous system complications after 6000 retrobulbar blocks. Anesth Analg 66:1298, 1987.
80. Scott DL, Ghia JN, Teeple E: Aphasia and hemiparesis following stellate ganglion block. Anesth Analg 62:1038, 1983.
81. Reiestad F, Stromskag KE: Interpleural catheter in the management of postoperative pain. Reg Anesth 11:89, 1986.
82. Murphy DF: Continuous intercostal nerve blockade for pain relief following cholecystectomy. Br J Anaesth 55:521, 1983.
83. Frank ED, McKay W, Rocco A, et al: Interpleural bupivacaine for postoperative analgesia following cholecystectomy: A randomized prospective study. Reg Anesth 15:26, 1990.
84. Ferrante FM, Chan VWS, Arthur GR, et al: Interpleural analgesia after thoracotomy. Anesth Analg 72:105, 1991.
85. Francois T, Blanloeil Y, Pillet F, et al: Effect of interpleural administration of bupivacaine or lidocaine on pain and morphine requirement after esophagectomy and thoracotomy: A randomized, double-blind and controlled study. Anesth Analg 80:718, 1995.
86. Mehta Y, Swaminathan M, Mishra Y, Trehan N: A comparative evaluation of intrapleural and thoracic epidural analgesia for postoperative pain relief after minimally invasive direct coronary artery bypass surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 12:162, 1998.
87. Moore DC, Bridenbaugh LD: Pneumothorax: Its incidence following intercostal nerve block. JAMA 174:842, 1960.
88. Cory PC, Mulroy MF: Postoperative respiratory failure following intercostal block. Anesthesiology 54:418, 1981.
89. Moller JF, Nikolajsen L, Rodt SA, et al: Thoracic paravertebral block for breast cancer surgery: A randomized double-blind study. Anesth Analg 105:1848, 2007.
90. Karmakar MK: Thoracic paravertebral block. Anesthesiology 95:771, 2001.
91. Davies RG, Myles PS, Graham JM: A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy—a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Br J Anaesth 96:418, 2006.
92. Naja ZM, El–Rajab M, Al–Tannir MA, et al: Thoracic paravertebral block: Influence of the number of injections. Reg Anesth Pain Med 31:196, 2006.
93. Ilfeld BM, Morey TE, Enneking FK: The delivery rate accuracy of portable infusion pumps used for continuous regional analgesia. Anesth Analg 95:1331, 2002.
94. Ilfeld BM, Morey TE, Wang RD, Enneking FK: Continuous popliteal sciatic nerve block for postoperative pain control at home: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. Anesthesiology 97:959, 2002.
95. Capdevila X, Biboulet P, Morau D, et al: Continuous three-in-one block for postoperative pain after lower limb orthopedic surgery: Where do the catheters go? Anesth Analg 94:1001, 2002.
96. Capdevila X, Pirat P, Bringuier S, et al: Continuous peripheral nerve blocks in hospital wards after orthopedic surgery: A multicenter prospective analysis of the quality of postoperative analgesia and complications in 1,416 patients. Anesthesiology 103:1035, 2005.
97. O'Driscoll SW, Giori NJ: Continuous passive motion (CPM): Theory and principles of clinical application. J Rehabil Res Dev 37:179, 2000.
98. Singelyn FJ, Deyaert M, Joris D, et al: Effects of intravenous patient-controlled analgesia with morphine, continuous epidural analgesia, and continuous three-in-one block on postoperative pain and knee rehabilitation after unilateral total knee arthroplasty. Anesth Analg 87:88,1998.
99. Capdevila X, Barthelet Y, Biboulet P, et al: Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery. Anesthesiology 91:8, 1999.
100. Auroy Y, Narchi P, Messiah A, et al: Serious complications related to regional anesthesia. Anesthesiology 87:479, 1997.

Andrew T. Gray
Перевод Д.В. Заболотского
Редактор перевода В.В. Кузьков

53 Регионарная анестезия под контролем ультразвука

Ключевые моменты

1. Ультразвуковое исследование позволяет перед проведением региональных блокад оценить структуру периферических нервов и прилегающих анатомических образований.
2. С помощью ультразвукового исследования можно в реальном времени визуализировать расположение иглы и процесс распространения препарата.
3. Периферические нервы имеют характерную «сотовую» эхоструктуру, образованную соединительной тканью и нервными волокнами. Поперечное сканирование по ходу нерва обеспечивает лучшую визуализацию и идентификацию нервных стволов. В процессе обучения операторы учатся без дополнительных усилий правильно устанавливать датчики, подбирать угол сканирования так, чтобы повысить интенсивность получаемого от нерва эхосигнала.
4. Корректное введение анестетика позволяет уточнить границы нервного ствола, а также отследить ход нерва и его ветвей. УЗ позволяет определить индивидуальные анатомические варианты расположения нервов, которые при «слепом» выполнении блокад могут приводить к неудачам.
5. Ультразвуковая навигация позволяет предупредить и выявить ряд осложнений, таких как внутрисосудистое и эндоневральное введение препаратов, что повышает безопасность периферических блокад.
6. Использование ультразвуковой навигации вошло в широкую практику в качестве вспомогательного метода при выполнении региональной анестезии.

Ультразвуковое исследование позволяет непосредственно визуализировать расположение периферических нервов, иглы и распространение местных анестетиков. Этот метод визуализации также с успехом используется при выполнении продленных блокад (контроль расположения катетера и инъекции анестетика). В главе представлены общие принципы ультразвукового сканирования при выполнении регионарных блокад.

Во время проведения блокады при ультразвуковом сканировании можно непосредственно визуализировать периферические нервы, иглу и локальное распределение анестетика.[1] Данный метод визуализации оказался весьма полезным при выполнении целенаправленных инъекций препаратов и установки катетеров. В последние несколько лет частота применения ультразвукового исследования при региональной анестезии значительно увеличилась. В этой главе представлены общие принципы ультразвуковой навигации при выполнении региональных блокад и приведены конкретные клинические примеры.

Принципы ультразвуковой визуализации

Ультразвук – это звуковые волны с частотой колебаний выше порога восприятия человеческим ухом (более 20000 *циклов/с*). Частоты, используемые в клинической практике, находятся в диапазоне от 1 до 20 *МГц*. Скорость ультразвуковой волны в мягких тканях составляет 1540 *м/с* (13 *мкс/см* ткани для общего времени от излучения звуковой волны до получения эхосигнала).

Скорость звука определяется объемной деформацией и плотностью среды распространения (Табл. 53-1). Таким образом, скорость звука в данной среде не зависит от частоты и амплитуды волн. Скорость (V) распространения звука прямо пропорционально его частоте (f) и длине волны (λ): $V = f \times \lambda$. Например, при частоте звука 10 *МГц* длина волны составляет 0,154 *мм*. Коэффициент затухания ультразвуковой волны в мягких тканях составляет 0,75 *дБ/(см-МГц)*. Ослабление сигнала в первую очередь обусловлено его поглощением. В сравнении с мягкими тканями одни среды поглощают звуковые волны меньше (жидкости), другие больше (кости). На границе раздела двух сред с различными акустическими сопротивлениями образуется отраженная волна. Произведение плотности на скорость называют акустическим импедансом. Коэффициент отражения $R = (Z1 – Z2) / (Z1 – Z2)$, где Z1 и Z2 – акустические импедансы двух сред. Если Z1 = Z2, отражения волны не происходит.

В первых моделях ультразвуковых аппаратов применялся А-режим (от *англ.* amplitude – амплитуда), который реализовывался с помощью осциллографа. В настоящее время большинство изображений получают в В-режиме (от *англ.* brightness – яркость). В этом режиме с помощью таблиц постобработки амплитуду полученных эхосигналов преобразуют в пиксели с различными оттенками

Табл. 53-1 Акустические свойства тканей и материалов

Вещество	Ослабление (*дБ/[см-МГц]*)	Сопротивление (*Мрэлей*)	Скорость звука (*мс*)	Ссылка
Вода	0,002	1,48	1490	Ziskin, 1993[82] Martin, 2001[83]
Кровь	0,18	1,61	1570	Ziskin, 1993[82] Pierce, 1982[84]
Мягкие ткани	0,75	1,65	1540	Ziskin, 1993[82] Goldstein, 2002[85]
Воздух	12	0,0001	330	Ziskin, 1993[82] Pierce, 1982[84]
Кость	20	8,00	4080	Ziskin, 1993[82] Pierce, 1982[84]
Металл	0,2	47	5850	Gawdzinska, 2005[86] Smith, 2002[87]

серого цвета. Частота кадров для двумерных (2D) изображений составляет примерно 30 c^{-1}. На возможность визуально различать анатомические детали значительно влияет окружающее освещение, поэтому при работе с изображениями малоконтрастных объектов, таких как нервы, помогает тусклое освещение без бликов. Другой полезный метод визуализации – это режим M (от *англ.* motion – движение). Частоты дискретизации для M-режима очень высокие (около 1800 c^{-1}, с высоким разрешением во времени, но возможностью получить только одно пространственное измерение).

Сегодня нет доказательств негативного биологического влияния диагностического ультразвукового излучения. Эффект поглощения ультразвуковых волн может приводить к нагреванию тканей, но он незначителен в сравнении с ежедневными колебаниями температуры тела в повседневной жизни (например при физических нагрузках, инсоляции, лихорадке). Костная ткань обладает самым высоким коэффициентом поглощения, поэтому наиболее выраженные тепловые эффекты возникают на границе кость-мягкая ткань. Скопление растворенных газов с образованием микропузырьков называют кавитацией. В легких оно может способствовать экстравазации клеток крови. Лучшим показателем для обозначения вероятности развития такого эффекта служит механический индекс. В импульсном режиме ультразвук не вызывает кавитации, так как импульсы при этом очень короткие (кавитация будет происходить только при воздействии достаточно интенсивного непрерывного ультразвукового излучения).

Пределы разрешающей способности ультразвукового исследования

Ультразвуковое исследование ограничено по пространственной разрешающей способности из-за конечной длительности акустических импульсов и ширины пучка излучения[2]. Продольная разрешающая способность определяется длительностью импульса (SPL). Улучшению продольной разрешающей способности способствует уменьшение продолжительности импульсов: SPL/2, где SPL = nλ, где n – число циклов в импульсе и λ – длина волны. Продольное разрешение не зависит от глубины исследования. Поперечная разрешающая способность зависит от глубины, поскольку ширина пучка изменяется в зависимости от глубины. Ширина пучка также зависит от рабочей частоты и фокуса. Эффективное сечение пучка увеличивается с увеличением мощности передатчика или чувствительности приемника. Увеличение чувствительности приемника вызывает увеличение ширины линий, поскольку приемник при этом позволяет обнаруживать эхосигналы от участков, расположенных латерально от центрального пучка.[3] Ширину пучка вне плоскости визуализации (толщину среза или вертикальное разрешение) можно оценить с помощью диагонально размещенной плоскости диффузного рассеивания.[4] Эти оценки толщины среза в пределах четко установленного диапазона не зависят от чувствительности приемника, поскольку эхосигнал в плоскости рассеяния оказывается существенно мощней, чем фоновый звук.

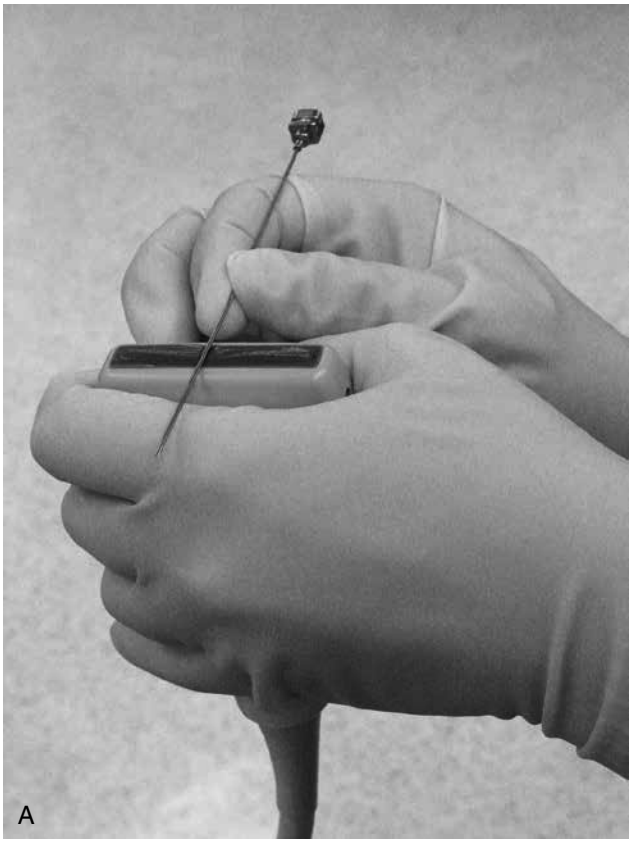
При клинической визуализации поперечное и продольное разрешение определяются местной контрастностью изображения. В целом боковое и вертикальное разрешение уступают по качеству осевому.

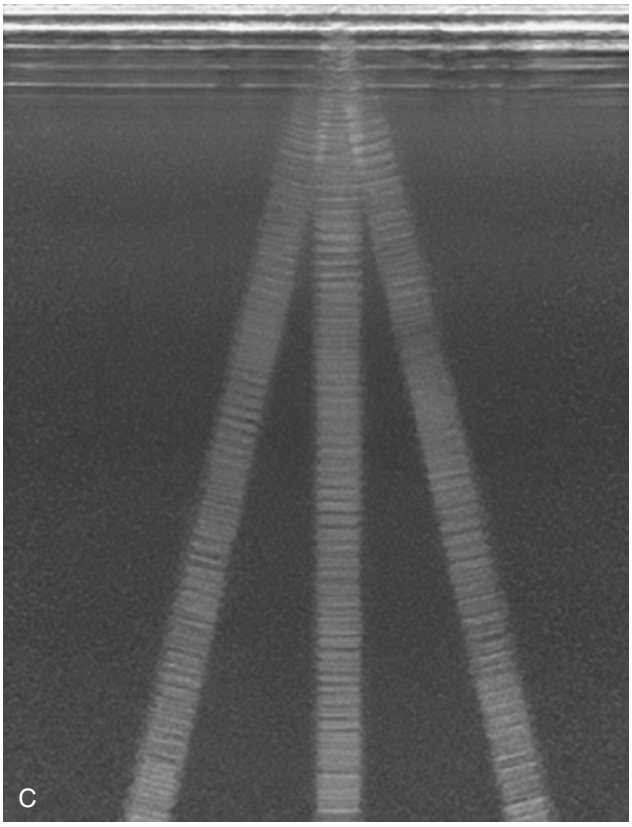
Пространственное сопоставление

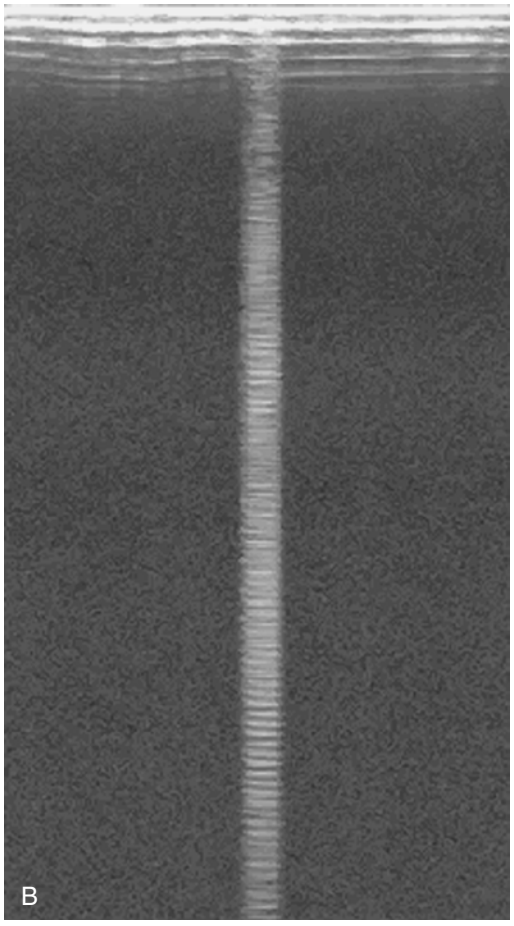
Пространственное сопоставление – результат комбинации различных направлений ультразвукового луча в одной плоскости, используемый для получения изображения (Рис. 53-1). Управление ультразвуковым лучом осуществляется таким образом, чтобы лучи в каждом кадре сканирования проходили под разными заданными углами (обычно отклонение лучей наблюдается в пределах 20° от перпендикуляра). Такое ультразвуковое сканирование уменьшает зернистость (гранулы, возникающие от рассеивания). Так как изображение на экране строится на основании разных углов отражения УЗ-луча, при визуализации скелетно-мышечной системы будут уменьшены эффекты анизотропии (см. ниже)[5]. Пространственное сопоставление уменьшает акустические тени, следующие за сильным отражателем (например, кости)[6]. Еще одним преимуществом при выполнении региональных блокад является улучшение визуализации слоев тканей и обнаружения границ нервов.

В протестированных системах пространственный компаунд улучшал визуализацию кончика иглы при ограниченном диапазоне углов ее наклона (не более 30°).[7] В настоящее время разрабатываются специальные алгоритмы управления лучом для улучшения визуализации кончика иглы[8]. Пространственное сопоставление может привести к снижению частоты кадров и размытости изображения, что является недостатком для некоторых вариантов сканирования, где временное разрешение, связанное с движениями ткани или датчика, имеет большое значение.

Линейный инструмент тестирования представляет собой металлический стержень (например, стержень иглы 17G), который функционирует как незначительно ослабляющая колебания структура на пути ультразвукового луча.[9] Тонкий слой геля используется как единственный акустический элемент, прилегающий к стержню (см. Рис. 53-1). Плотность контакта между стержнем, датчиком и гелем определяется степенью акустической связи. Изображения, полученные с помощью устройства, будут содержать







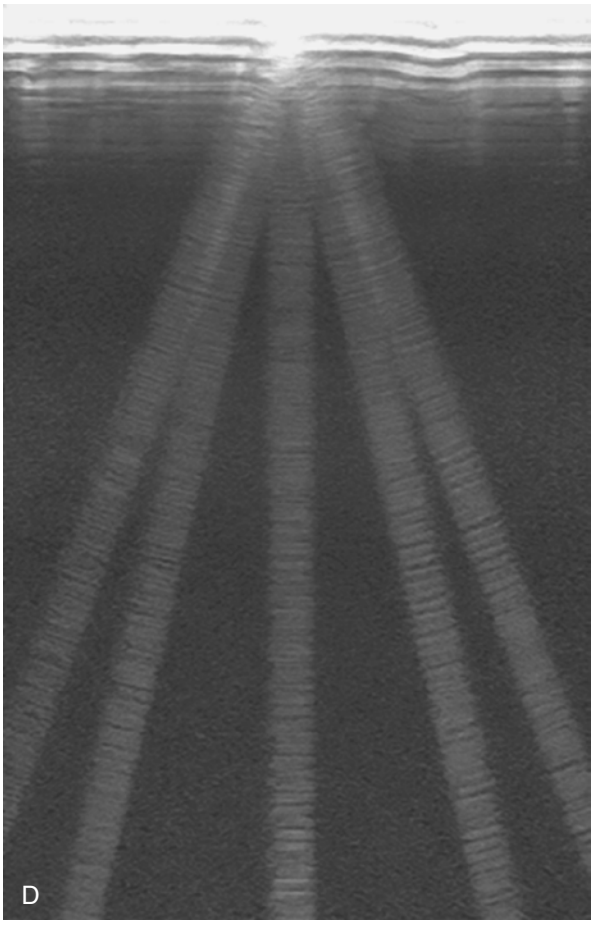


Рис. 53-1 Пространственный компаунд. Форма ультразвуковой визуализации, которая использует несколько линий визирования под разными углами под электронным управлением. Эти сонограммы были получены путем размещения инструмента тестирования (стержень эпидуральной иглы калибра 17G) на активной поверхности датчика, для изолированной проверки одного элемента датчика. **A**, Общий вид: инструмент тестирования прикладывается к активной поверхности ультразвукового датчика. **B**, Одиночный (обычный) луч УЗ. **C**, Три угла визирования используются для формирования изображения пространственного компаунда (узкий диапазон углов). **D**, Пять линий визирования используются для формирования изображения пространственного компаунда (широкий диапазон углов). Обратите внимание, что изображение тестового инструмента не характеризует луч непосредственно, а скорее отображает апертуры передатчика/приемника

широкую полосу (или несколько полос с использованием пространственного компаунда), ширина которых будет соответствовать характеристикам апертуры передачи/приема (как правило, несколько элементов многоэлементного массива). Для получения адекватного изображения необходимо значимое усиление принимаемого сигнала. Для оценки угла визуализации ультразвукового луча может быть использован линейный тест. Также могут быть обнаружены нефункционирующие элементы линейного или конвексного массива. Если сканирующая поверхность повреждена, не следует использовать датчик из-за потенциальной угрозы высоковольтного поражения.

Эффект Допплера

Эффект Допплера возникает, когда источник ультразвуковой волны и приемник движутся относительно друг друга. Это приводит к изменению частоты ультразвука, в результате чего частота переданных и отраженных звуковых волн не совпадают. Когда волны источника и приемника движутся навстречу, наблюдаемая частота превышает частоту источника (при его удалении наблюдаемая частота снижается). Изменение частоты связано со скоростью перемещения отражателей и величиной угла, под которым излучается ультразвуковая волна. В клинической практике основными движущимися объектами, которые производят допплеровский эффект, являются эритроциты.

Существуют различные режимы ультразвуковой допплерографии. Традиционный цветной допплер кодирует цвет на основании полученных частот и предоставляет информацию о направлении движения (по соглашению синий цвет указывает направление потока от ультразвукового датчика, в то время как красный цвет указывает поток, направленный к датчику). Недавно была разработана более чувствительная технология эффекта Допплера, которая использует цветовую коди-

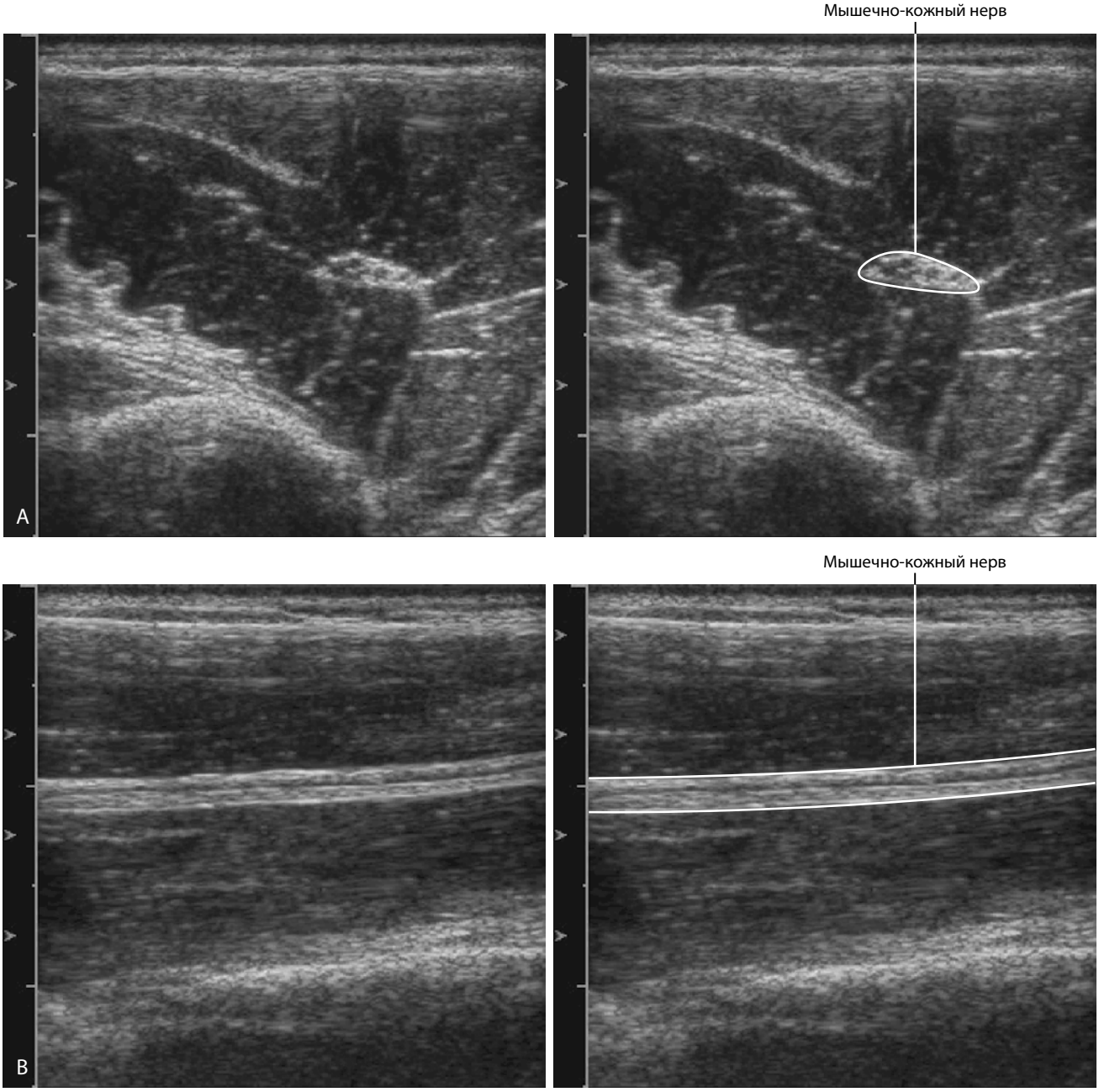


Рис. 53-2 Картинки плоскостей сканирования при регионарных блокадах. Перпендикулярная плоскость (**A**) и продольная плоскость (**B**) сечения мышечно-кожного нерва в подмышечной области. Сканирование в перпендикулярной плоскости превалирует при выполнении регионарной анестезии. Визуализация костно-мышечных структур, характерная для продольного санирования (**B**), слева представлены проксимальные отделы, справа – дистальные

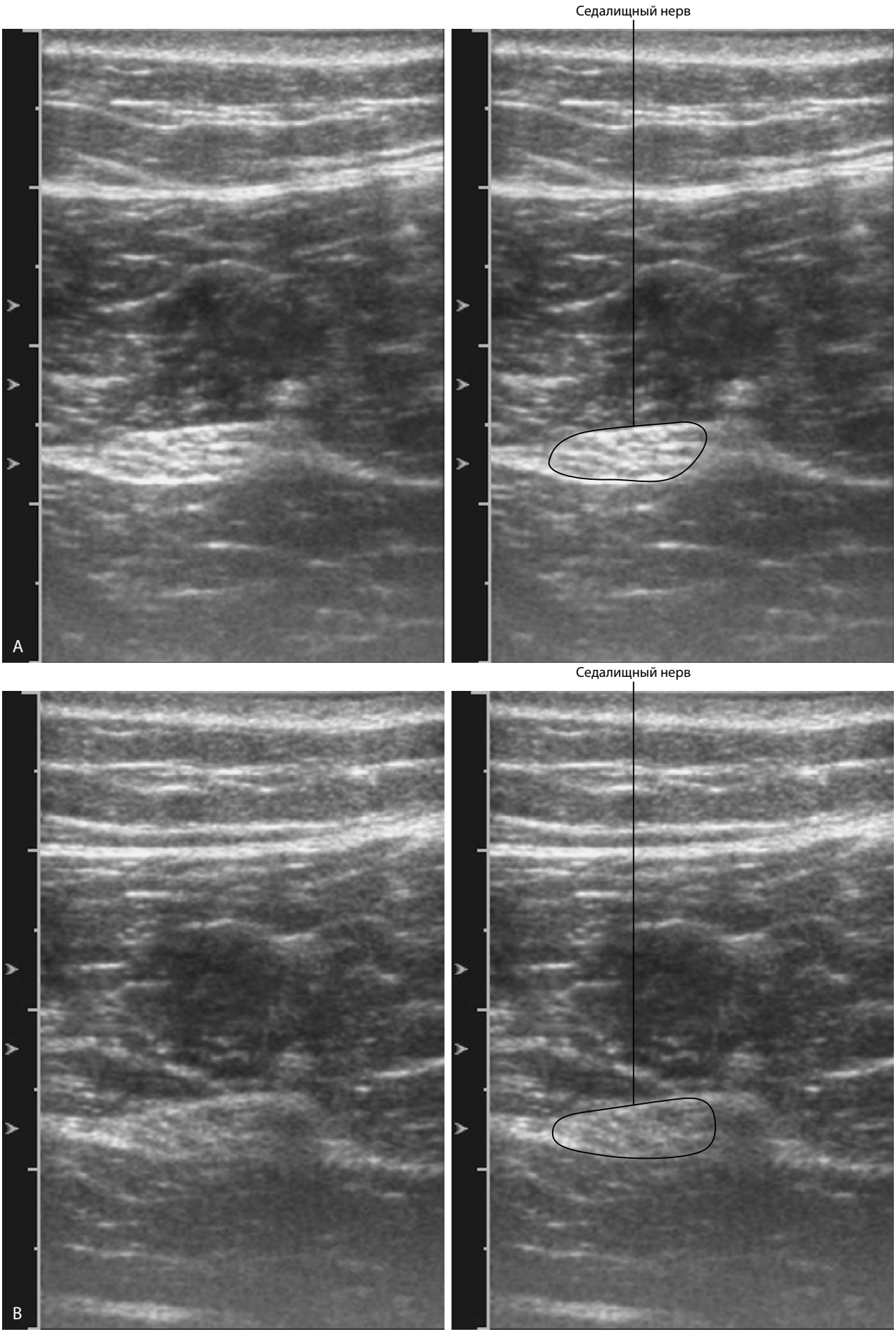


Рис. 53-3 A, Изображение седалищного нерва в подьягодичной области. **B,** Амплитуда полученных эхосигналов ослабляется, когда позиция датчика отклоняется от перпендикулярной плоскости сканирования нерва. Таким образом возникает эффект анизотропии

ровку на основе мощности спектра Допплера.[10] В этом случае эффект Допплера в меньшей степени зависит от угла сканирования и не подвержен ослаблению. К недостаткам можно отнести отсутствие информации о направлении, и возникновение флэш-артефактов за счет высокой чувствительности к движению. Оба режима Допплера полезны при локализации кровеносных сосудов. Также при цветном допплеровском сканировании могут быть обнаружены мелкие протяженные сосуды в эпиневрии (в виде линий) или микрососуды в нерве (в виде точек).[11]

Манипуляции с ультразвуковым датчиком

В медицинских ультразвуковых датчиках используются пьезоэлектрические кристаллы, которые генерируют и принимают ультразвуковые волны, преобразовывая электрическую и механическую энергию. Линейный датчик имеет большую площадь соприкосновения и, таким образом, обеспечивает высокое качество картинки. Высокочастотные линейные датчики позволяют лучше визуализировать нервные стволы. Ультразвуковое изображение, полученное при сканировании линейным датчиком, отображается в прямоугольном формате. При необходимости сканирования линейным датчиком на ограниченной по площади поверхности используется компактный линейный (клюшковидный) датчик. Периферические нервы визуализируют по поперечной и длинной оси (Рис. 53-2).

Конвексный датчик дает изображение в формате сектора. Этот датчик полезен при исследовании глубоко залегающих структур (например, нервные стволы в нижнеключичной области), считается более маневренным (см. ниже) и позволяет обеспечить широкий обзор сканируемой области.

Одним из основных навыков при выполнении блокад под ультразвуковым контролем является умение оператора манипулировать датчиком. Существуют определенные стандартные манипуляции[12]:

- *Скольжение (подвижный контакт) датчика* вдоль поперечной оси нервного ствола облегчает идентификацию последнего.
- *Наклон (относительно поперечной плоскости исследования).* Эхогенность периферических нервов будет различна в зависимости от угла наклона ультразвукового луча. Оптимизация угла прохождения ультразвукового луча относительно плоскости исследования является важным условием качественной визуализации нервных структур.
- *Сдавление* часто используется для идентификации венозных сосудов. Плотное прижатие ультразвукового датчика к кожным покровам обеспечивает оптимальное изображение. За счет сжатия мягких тканей под давлением ультразвукового датчика можно уменьшить расстояние до исследуемых структур.
- *Покачивание* (в плоскости исследуемого объекта, по направлению к объекту и от него) необходимо для улучшения визуализации иглы и анатомических структур, когда площадь рабочей поверхности ограничена.
- *Ротация* (вращение) датчика позволяет вывести поперечную и продольную ось нервного ствола.

Анизотропия – это изменение эхогенности структуры в зависимости от наклона датчика. В целом, когда объект исследования находится в косой плоскости, он выглядит менее эхогенным (Рис. 53-3 и 53-4). Эта зависимость наиболее актуальна при сканировании сухожилий, но также имеет значение при исследовании мышц и нервов.[13,14] Хотя термин *анизотропия* был впервые использован для описания изменений эхосигналов, полученных при покачивании датчика относительно структур вокруг продольной оси, данный эффект также отмечался при изменении угла датчика в поперечной плоскости. С приобретением опыта оператор учится изменять угол наклона датчика для получения оптимального ультразвукового сигнала.

Особое внимание необходимо уделять правилам асептики при работе с ультразвуковым датчиком. Наружную поверхность датчика нельзя обрабатывать агрессивными растворами (жидкости и спреи, содержащие изопропиловый спирт), так как они способствуют повреждению пьезоэлектрических кристаллов. Нельзя ронять ультразвуковые датчики (их рабочая поверхность особо чувствительна к ударам).

Ультразвуковая визуализация нервов

Для визуализации периферических нервных стволов необходимо использовать высокочастотные датчики[15]. Характерной особенностью эхоструктуры нервного пучка является создание картины так называемых «пчелиных сот» (Рис. 53-5). Главные нейрональные структуры, такие как передние шейные ветви, имеют в своем составе немногочисленные нервные волокна и выглядят при УЗИ как однородные структуры[16,17]. Для дифференциации сухожилий от нервов необходимо использовать ультразвуковые датчики с частотой выше 10 *МГц*. Предпочтительной техникой при ультразвуковом сканировании считается скольжение линейным датчиком в исследуемой области и выведение периферических нервов в плоскость поперечного сечения.

Нервы могут быть круглыми, овальными или треугольными. На протяжении нервного ствола его форма может изменяться, однако площадь поперечного сечения остается постоянной за исключением мест крупных ответвлений (Рис. 53-6)[18]. Периферические нервы могут патологически увеличиваться при их отеке или при определенных нервно-мышечных заболеваниях, таких как наследственная мотосенсорная нейропатия Шарко-Мари-Тута тип IA (Рис. 53-7)[19]. Кроме того, увеличение размеров периферических нервов может наблюдаться у пациентов с диабетической нейропатией[20].

Несмотря на то, что прямая визуализация нервного волокна под ультразвуковым контролем привела к феноменальному прорыву в области регионарной анестезии, крайне важна идентификация окружающих структур (фасции и другие соединительные ткани), которые влияют на распространение местного анестетика. При правильном введении раствора местного анестетика последний распространяется вокруг нерва, очерчивая его границы (Рис. 53-8).

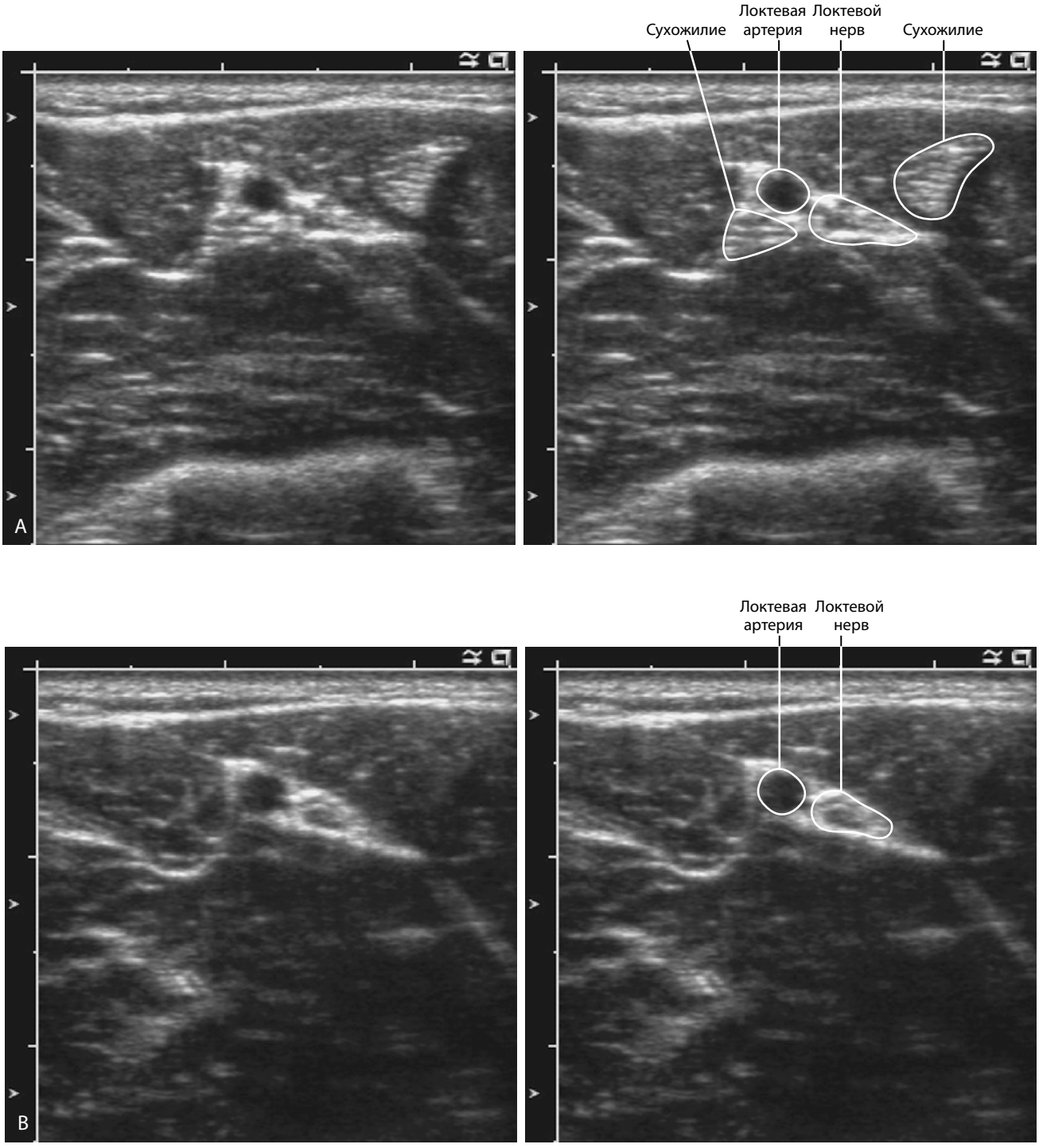


Рис. 53-4 Анизотропия локтевого нерва на предплечье. **A** и **B** – изображение локтевого нерва в перпендикулярной плоскости, при незначительном наклоне датчика (наклон датчика составляет несколько градусов)

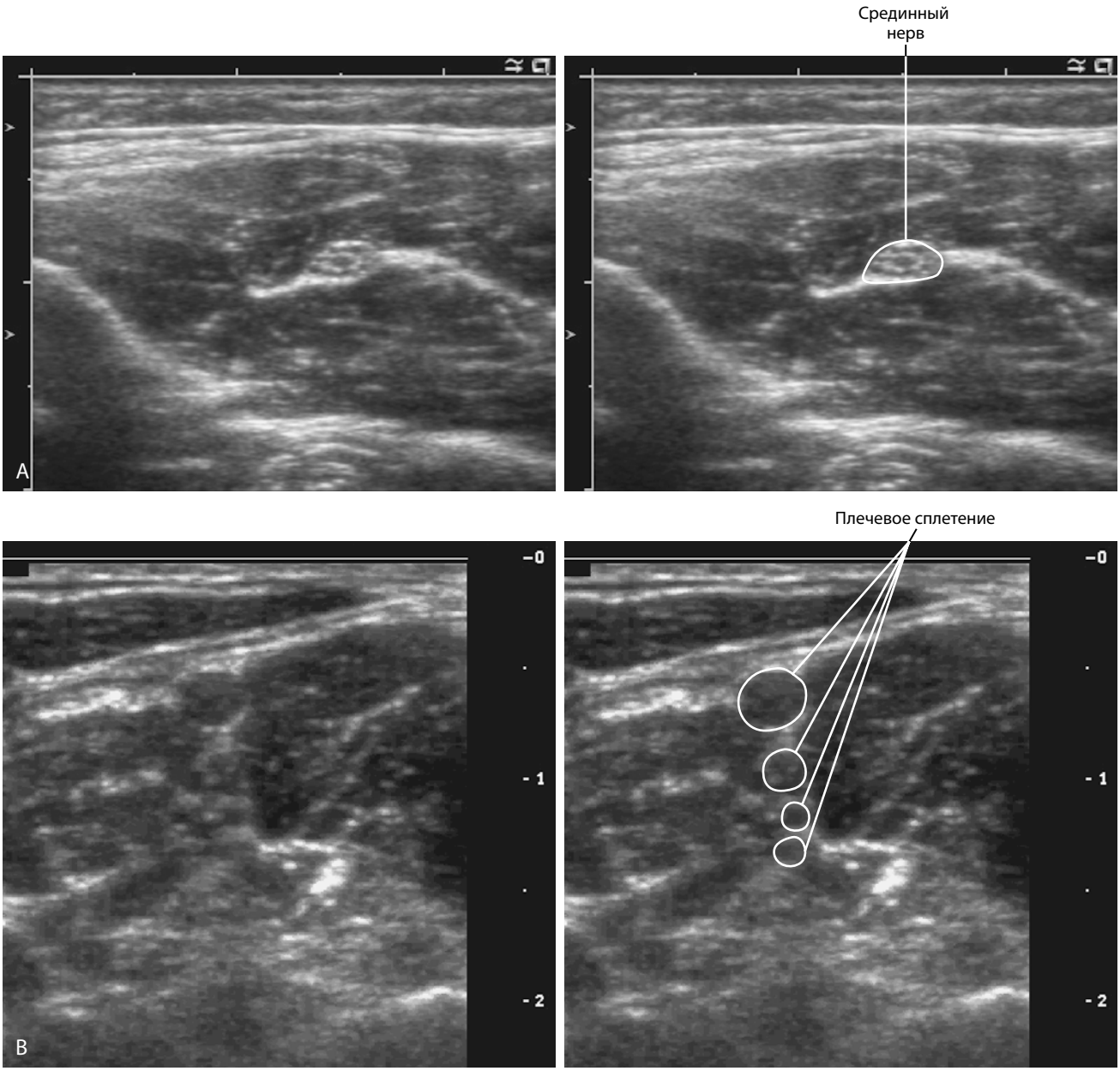


Рис. 53-5 Эхоструктура нервов. **A**, Волокна срединного нерва на предплечье. На картинке периферические нервы, состоящие из множества нервных пучков, выглядят как «пчелиные соты». **B**, Моноволокнистая структура плечевого сплетения на шее. Такая ультразвуковая картинка наблюдается при перпендикулярном сканировании межлестничной области. Определяемый большой поверхностный нерв, вероятно, является верхним стволом. В отличие от периферических нервов, передние шейные ветви и стволы, как правило, состоят из одного нервного пучка; на анатомических препаратах их структура состоит из небольшого количества волокон

Иглы для проведения периферических блокад под ультразвуком

Металлические иглы гиперэхогенны и могут вызывать эффект реверберации (см. ниже). Кончик иглы визуализируется лучшим образом, когда ее длинная ось находится в плоскости ультразвукового луча. Увеличение угла вкола ведет к уменьшению контрастности иглы[21]. В исследованиях S. Bondestam угол наклона изменяли от 10 до 70°, при этом сигнал с кончика иглы исчезал. Лучшая визуализация кончика иглы отмечалась при минимальном угле введения[22]. Диаметр иглы – меньше толщины плоскости сканирования, поэтому иглы бóльшего диаметра более эхогенны.

Визуализация иглы в тканях затруднена, особенно в жировой ткани, поэтому существуют различные способы, повышающие видимость кончика иглы. Сканеры с низким коэффициентом усиления (с меньшим зерном) могут улучшить визуализацию кончика иглы в том случае, когда игла находится под углом к датчику. Наложение нескольких плоскостей изображения может помочь в идентификации кончика иглы. Сегодня широкое распространение получили иглы с эхогенной модификацией. Среди игл, разработанных для использования в регионарной анестезии, игла Hustead имеет специальный скос, который более заметен по сравнению с иглами без скоса[23].

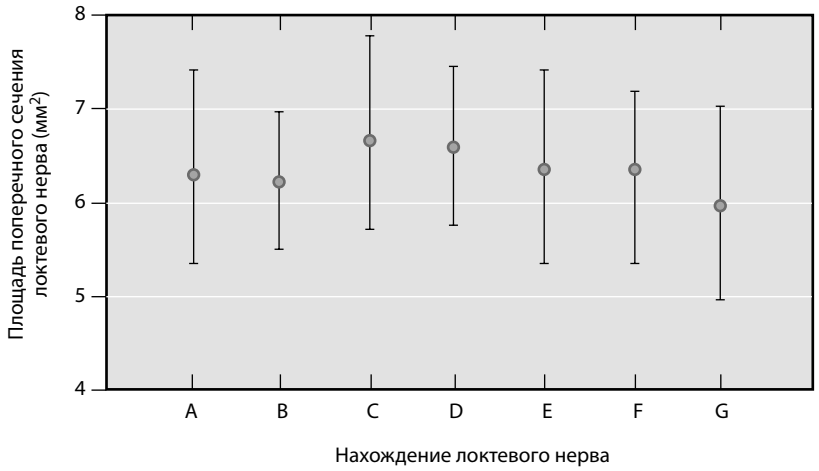


Рис. 53-6 Площадь поперечного сечения нерва на различных участках его протяжения. На данном рисунке изображена площадь поперечного сечения локтевого нерва в различных участках верхней конечности. A – подмышечная область, B – середина плеча, C – 2 *см* проксимальнее медиального мыщелка плеча, D – медиальный мыщелок, E – 2 *см* дистальнее медиального мыщелка, F – уровень деления артерии, G – запястье. Данные показаны со средними значениями стандартных отклонений. Несмотря на изменения формы нерва, наблюдаемые на его протяжении, площадь поперечного сечения – величина относительно постоянная при отсутствии крупных ветвлений. *(Из Cartwright MS, Shin HW, Passmore LV, Walker FO: Ultrasonographic findings of the normal ulnar nerve in adults. Arch Phys Med Rehabil 88:394-396, 2007.)*

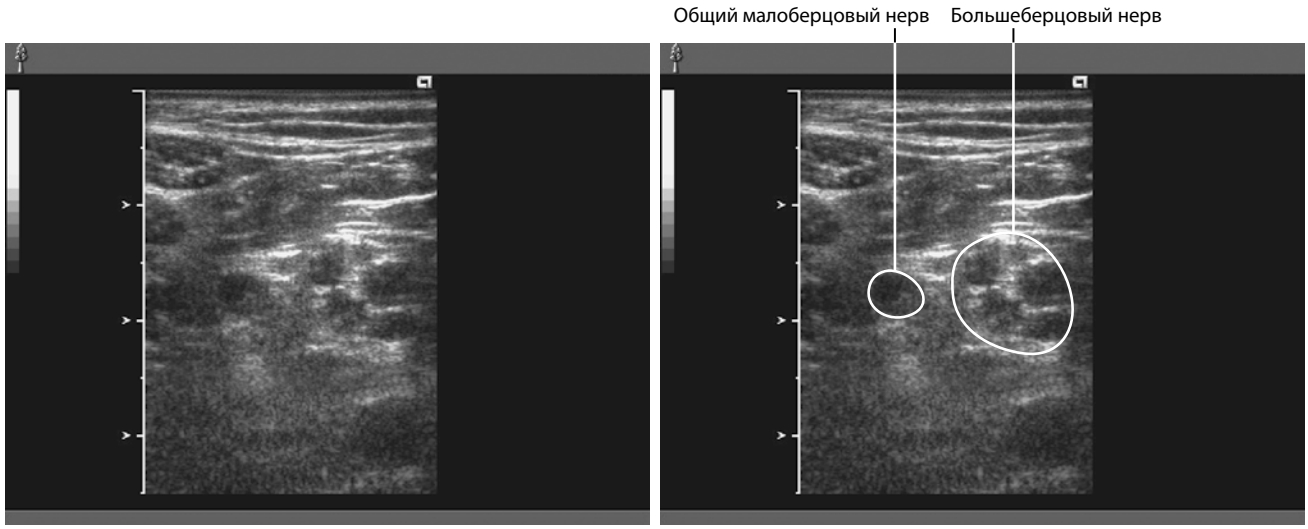


Рис. 53-7 Сонография в области подколенной ямки у пациента с болезнью Шарко-Мари-Тута, тип 1A. Периферические нервы увеличены из-за крупных волокон. Нервы на пораженном и здоровом участках тела у этих пациентов могут выглядеть похожими

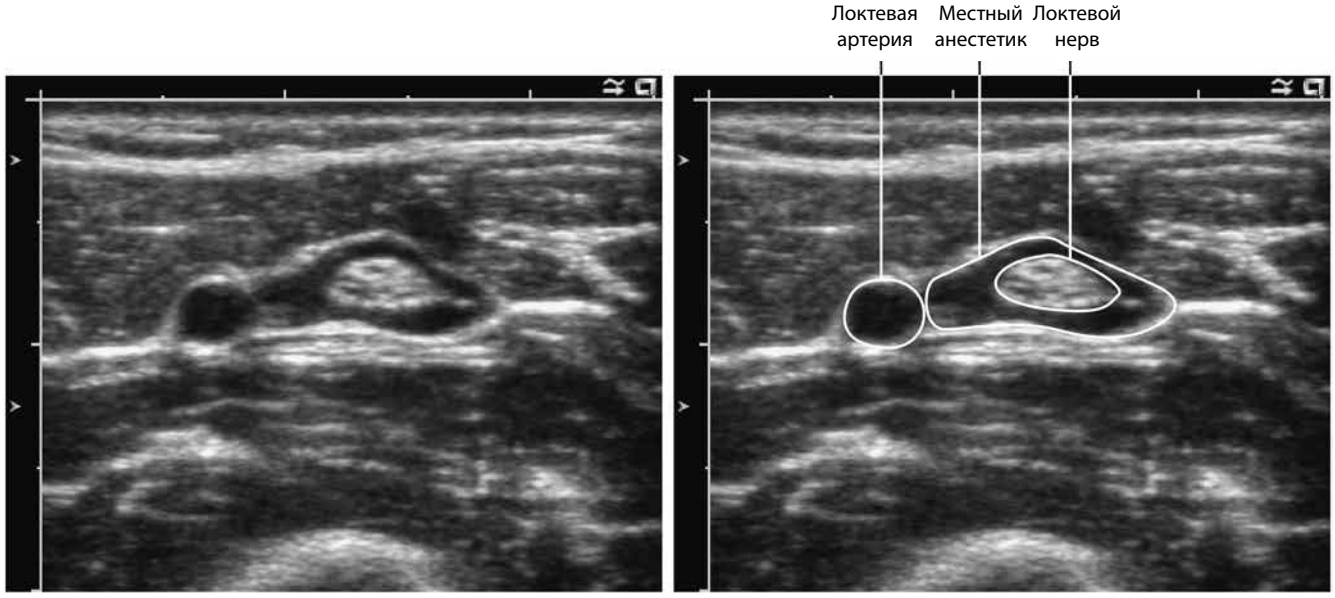


Рис. 53-8 Распространение местного анестетика при правильно выполненном периферическом блоке. На картинке изображены локтевой нерв и локтевая артерия в перпендикулярном сечении на предплечье. Нерв окружен анэхогенным раствором местного анестетика

Артефакты, возникающие при выполнении регионарной анестезии под контролем ультразвука

Ультразвуковое сканирование основано на ряде общих принципов.[24] Во-первых, скорость распространения звуковых волн в тканях составляет 1540 *м/с*. Эта скорость была получена при измерении прохождения ультразвука в мягких тканях при нормальной температуре тела. В случае, когда игла проходит через неоднородные по эхогенности ткани, можно наблюдать артефакт изгиба иглы – так называемый «штыковой» артефакт (Рис. 53-9).[25,26] Артефакты, зависящие от скорости распространения ультразвуковых волн в тканях, возникают как результат различного преломления и отражения ультразвуковых волн разными тканями.

Во-вторых, предполагается, что ультразвуковые волны имеют прямой путь от датчика к ткани и в обратном направлении. Если этого не происходит, возникает эффект реверберации по причине многократного отражения ультразвуковой волны. Одним из вариантов реверберации является артефакт, носящий название «хвост кометы». При слабом усилении ультразвукового сканера «хвост кометы» выглядит как серия сужающихся эхо-сигналов, располагающихся глубже структуры, хорошо отражающей ультразвуковой сигнал. Расстояние между полосами представляет собой расстояние между передней и задней стенкой объекта[27]. Внутренние реверберации (внутри объекта), вызывающие артефакт «хвоста кометы», наиболее интенсивны, когда объект расположен в перпендикулярной плоскости по отношению к пучку ультразвуковых волн. Плевра хорошо отражает ультразвуковой сигнал и вызывает эффект «хвоста кометы». Выраженный эффект реверберации наблюдается от иглы, расположенной близко и параллельно по отношению к ультразвуковому датчику.

При выполнении надключичной блокады можно наблюдать артефакты зеркального отображения от эффекта реверберации. В месте, где плевра контактирует с подключичной артерией, может возникать артефакт зеркального отображения, причем он распространяется не только на изображение в В-режиме, но прослеживается и при применении допплеровского сканирования.[28] Верхушка легкого, которая располагается сразу за подключичной артерией, действует в формировании этого артефакта как высокоотражающий акустический объект.

В-третьих, все отражающие объекты приходятся на центральный луч датчика. Если это не так, могут возникать артефакты, лежащие «вне плоскости» (артефакты толщины луча). Окончательным доказательством возникновения артефактов «вне плоскости» служит изменение плоскости сканирования, что рекомендуется делать при нечетком изображении.

В отличие от мягких тканей биологические жидкости не ослабляют ультразвуковые волны и могут приводить к появлению артефакта ложного эхоакустического усиления.[29] Артефакты ложного эхоакустического усиления, проявляющиеся глубже сосудов, могут быть приняты за нервные стволы. Например, ложное эхоакустическое усиление глубже подмышечной артерии можно ошибочно интерпретировать как лучевой нерв. В подключичной области ложное эхоакустическое усиление глубже подмышечной артерии можно ошибочно принять за задний пучок плечевого сплетения.[30]

Анатомические варианты

Анатомические особенности пациента могут стать причиной неэффективных периферических блокад, когда при их выполнении используют нейростимулятор или анатомические ориентиры. Даже опытные анестезиологи не способны предвидеть анатомические вариации при выполнении блокад «вслепую». Ультразвуковая навигация позволяет выявить особенности расположения нервных стволов и определить наиболее корректный доступ. Важно развивать навыки правильной идентификации анатомических особенностей и аномалий и понимать их клиническое значение (Табл. 53-2).

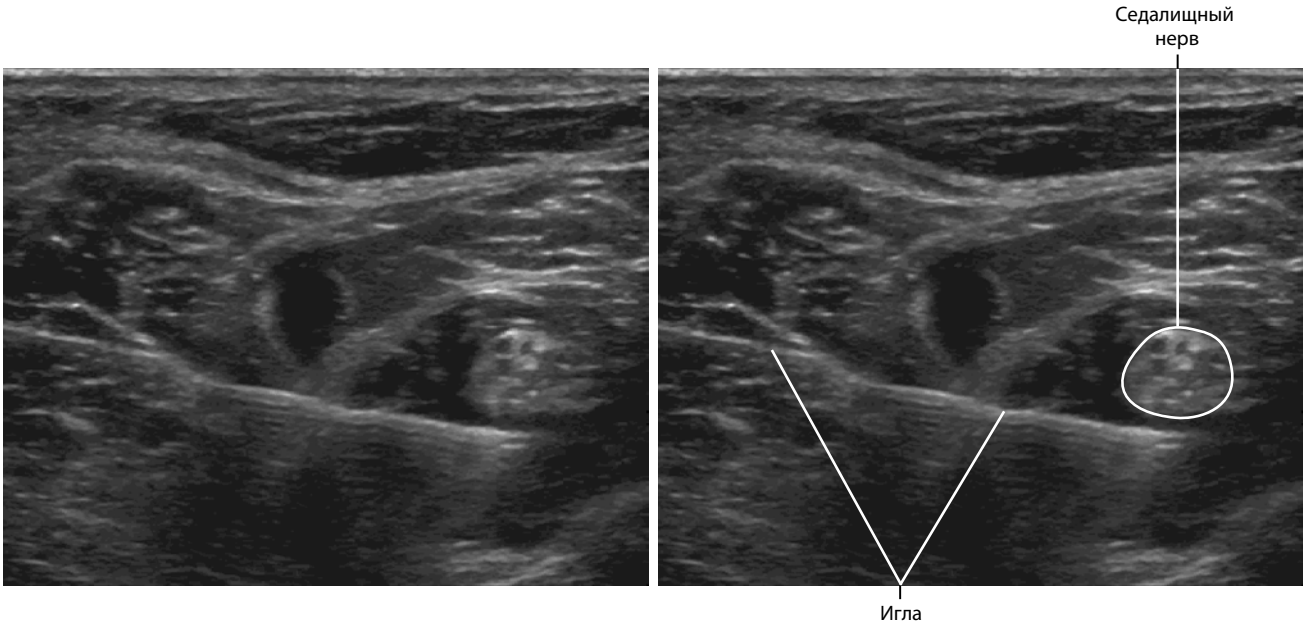


Рис. 53-9 Артефакт, наблюдаемый во время выполнения блокады в подколенной области. На сонограмме можно увидеть изгиб иглы при доступе к седалищному нерву в подколенной области

Табл. 53-2 Анатомические варианты при региональных блокадах

Анатомические варианты	Локализация	Частота встречаемости	Значение	Авторы
Прохождение ветвей плечевого сплетения перед/через переднюю лестничную мышцу	Над ключицей	10-15%	Возможна неполная блокада плечевого сплетения	Kessler, 2007[36]
Шейные ребра	Над ключицей	0,5-1,0%	Костное препятствие при выполнении блокады, сдавление нервов до их выхода	Tubbs, 2006[37]
Удвоение подмышечных вен	Подключичная область	10%	Удвоенные вены лежат рядом с латеральным и задним стволами плечевого сплетения, т.о., возникает риск пункции сосудов	Gusmao, 2002[88]
Удвоение подмышечных артерий	Подмышечная область	5-10%	Затруднено определение артериальной пульсации для чрезартериальной инъекции	Bigeleisen, 2004[49]
Слияние срединного и кожно-мышечного нервов	Подмышечная область	19%	При распознавании кожно-мышечного нерва будут целесообразны его сканирование и блокада	Orebaugh, 2006[50]
Прохождение кожно-мышечного нерва сверху	Подмышечная область	8-30%	Затруднена пальпация клювовидно-плечевой мышцы для блокады кожно-мышечного нерва, который расположен более латерально	Flatow, 1989[51] el-Naggar, 2001[52] Eglseder, 1997[53]
Поверхностное расположение локтевой артерии	Предплечье и запястье	1-5%	Отсутствуют типичные ориентиры для блокады локтевого нерва	Schafhalter–Zoppoth, 2004[89]
Существующая срединная артерия	Предплечье и запястье	25%	Связана со срединным нервом	Gassner, 2002[90]
Деление седалищного нерва грушевидной мышцей	Ягодичная область	1,5-21%	Неполная блокада разделенного нерва, возможна связь с «piriformis» синдромом	Benzon, 2003[73]

MCN – мышечно-кожный нерв

Частота выявления анатомических вариаций относительно невелика (обычно 5-10% случаев), при этом количество неудачно выполненных периферических блокад существенно не отличается. Исследования показали, что в случаях использования только анатомических ориентиров у пациентов с анатомическими особенностями частота неэффективных блокад была выше.

Анатомические аномалии сосудисто-нервных пучков в общей популяции – явление относительно редкое. Аномалии вен встречаются чаще, чем артерий или нервов. Наиболее часто аномалии нервов связаны с особенностями их расположения относительно мышц. Иногда нервные пучки располагаются внутри мышц. Анатомические особенности чаще наблюдаются в дистальных отделах, нежели в центральных.

Блокада плечевого сплетения надключичным и межлестничным доступами

Впервые использование ультразвуковой навигации описано при выполнении блокады плечевого сплетения надключичным доступом.[31,32] Преимущества такого подхода заключаются в компактном расположении плечевого сплетения в данной области, возможности четкой визуализации нервов за счет их поверхностного расположения (глубина залегания 20-30 *мм*). В надключичной области ультразвуковая навигация может показать деление плечевого сплетения.[33] Таким образом, надключичная блокада под контролем ультразвука обладает рядом преимуществ.[34] Возможные осложнения включают пункцию сосудов, которые в данной области плохо поддаются компрессии, и риск развития пневмоторакса.

При использовании продольной техники сканирования иглу продвигают к плечевому сплетению от центра в латеральном направлении над подключичной артерией (Рис. 53-10, 53-11 и 53-12). Положение пациента при выполнении блокады – полусидя, при этом голова повернута в противоположную сторону, а руки расположены вдоль тела. Оператор встает у изголовья пациента или сбоку в зависимости от стороны блокады и рабочей руки оператора. Межлестничная блокада выполняется аналогично, ультразвуковой датчик смещается в краниальном направлении. В межлестничной области плечевое сплетение расположено между передней и средней лестничными мышцами. При продвижении ультразвукового датчика в краниальном направлении можно идентифицировать диафрагмальный нерв.

Для выполнения блокады лучше использовать компактный линейный датчик (длиной 20-30 *мм*).[35] Для надключичной блокады некоторые авторы рекомендуют «клюшковидный» датчик.[30]

Анатомические варианты в надключичной и межлестничной областях

Переднее расположение плечевого сплетения

Передние ветви C_5 (а также другие ветви, входящие в состав плечевого сплетения) могут проходить как в межлестничной борозде, так и перед передней лестничной мышцей. В таких случаях блокаду выполняют более каудально, чтобы избежать ее неэффективности.

Плечевое сплетение, «проходящее сквозь»

Передние ветви C_5 и C_6 могут проходить через переднюю лестничную мышцу. При таком расположении ветвей плечевого сплетения блокаду также выполняют каудальнее.

Частота анатомических аномалий в области шеи, выявленных при ультразвуковых исследованиях у добровольцев, сопоставима с частотой аномалий, выявленных при вскрытии трупов, что говорит об эффективности ультразвука в определении анатомической вариабельности[36].

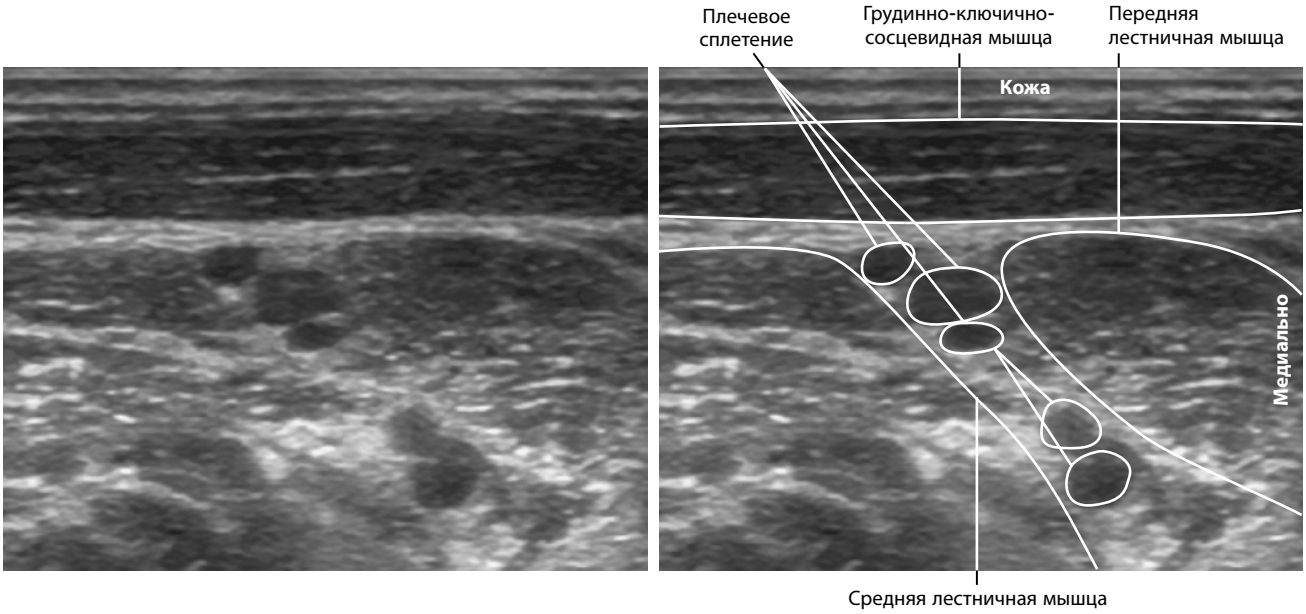


Рис. 53-10 Изображение плечевого сплетения в межлестничной борозде в области шеи. На ультразвуковой картинке шейное сплетение представлено несколькими стволами в перпендикулярной плоскости сечения. Вентральные шейные ветви имеют моноволокнистую эхоструктуру и лежат между передней и средней лестничными мышцами

Шейные ребра

Шейные ребра встречаются достаточно редко, в 0,5-1% популяции[37]. Зачатки шейных ребер обычно не вызывают сложностей при выполнении регионарных блокад. Однако полные шейные ребра делают надключичный доступ к плечевому сплетению сложным (в том числе и при использовании ультразвуковой навигации).

Блокада плечевого сплетения подключичным доступом

Преимущества подключичного доступа заключаются в том, что он обеспечивает полную анестезию плечевого сплетения и является предпочтительным для установки катетера с целью проведения продленной анестезии без дополнительных манипуляций на верхней конечности. Недостаток подключичной блокады состоит в неудовлетворительной визуализации кончика иглы при продольной технике сканирования в связи с глубоким залеганием сплетения и, соответственно, большим углом наклона иглы. При выполнении блокады руку пациента можно расположить вдоль тела, однако при ее отведении сосудисто-нервный пучок распрямляется, что облегчает к нему подход.[38] Три нервных ствола носят названия, соответствующие их расположению относительно данного отдела подмышечной артерии, – медиальный, латеральный, задний. Подмышечная артерия визуализируется в поперечной плоскости под большой грудной и малой грудной мышцами (Рис. 53-13). Многие операторы используют продольное сканирование иглы, стоя у изголовья пациента и сдвинув ультразвуковой датчик максимально лате-

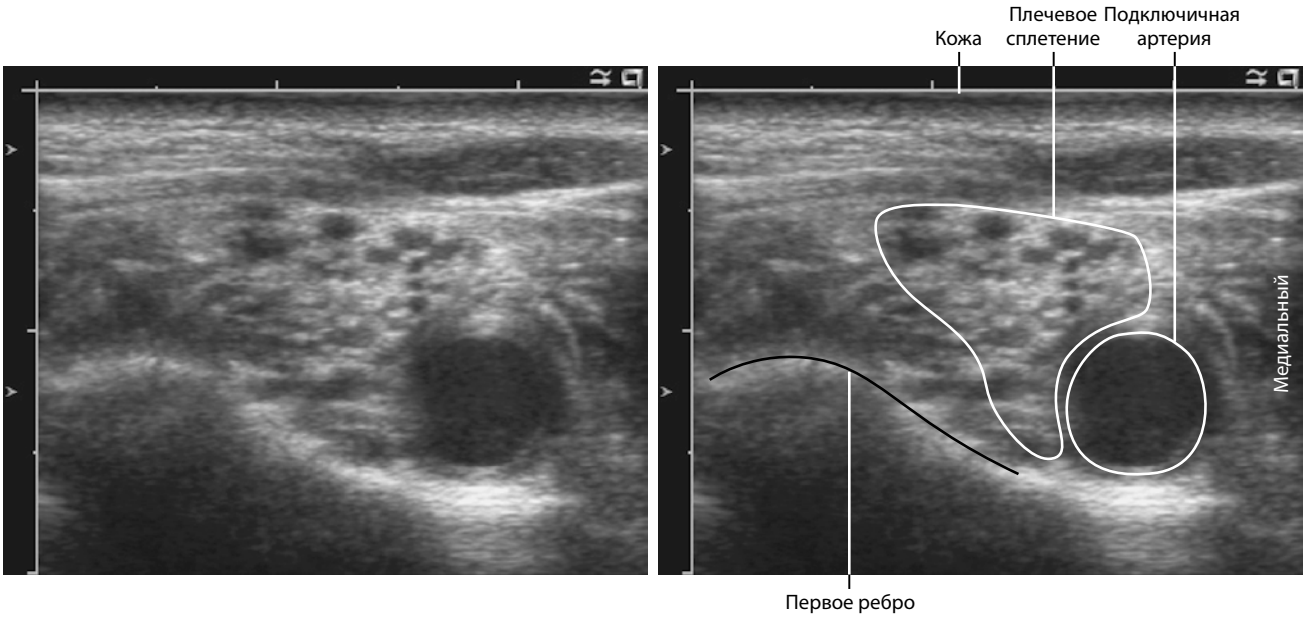


Рис. 53-11 Ультразвуковое изображение надключичной блокады. Компактно расположенное плечевое сплетение лежит выше и латеральнее подключичной артерии, плевры и первого ребра

рально. Идеальное место для инъекции местного анестетика с одного вкола и установки продленного периферического катетера – кзади от подмышечной артерии. Достаточное количество наблюдений подтверждает, что распространение местного анестетика из области с задней стороны подмышечной артерии обеспечивает полную блокаду плечевого сплетения в нижнеключичной части[39,40]. Для качественного выполнения блокады нет необходимости в четкой визуализации нервных стволов данной области сплетения. Большое ретроспективное клиническое исследование показало высокую эффективность и безопасность подключичной блокады под контролем ультразвука[41].

Анатомические варианты плечевого сплетения в подключичной области

Удвоение подмышечной вены

Удвоение подмышечной вены – это один из немногих анатомических вариантов строения сосудисто-нервного пучка в подключичной области. Проблема состоит в том, что добавочная вена, как правило, прилегает к латеральному нервному стволу плечевого сплетения, в месте оптимального расположения кончика иглы. Сдавить вены нажатием ультразвукового датчика в подключичной области практически невозможно. При выявлении удвоенной подмышечной вены, с целью предупреждения внутрисосудистой инъекции, необходимо осторожное выполнение блока и пристальное внимание к положению кончика иглы.

Аксиллярная блокада

Аксиллярная (подмышечная) блокада – это универсальная блокада для анестезии верхней конечности. Классический доступ считается относительно безопасным и широко используется в клинической практике, но не всегда позволяет блокировать мышечно-кожный нерв (*n. musculocutaneus*). В настоящее время с помощью ультразвука эта проблема разрешилась посредством прямой визуализации мышечно-кожного нерва.

Подмышечная блокада обеспечивает анестезию верхней конечности при хирургических вмешательствах

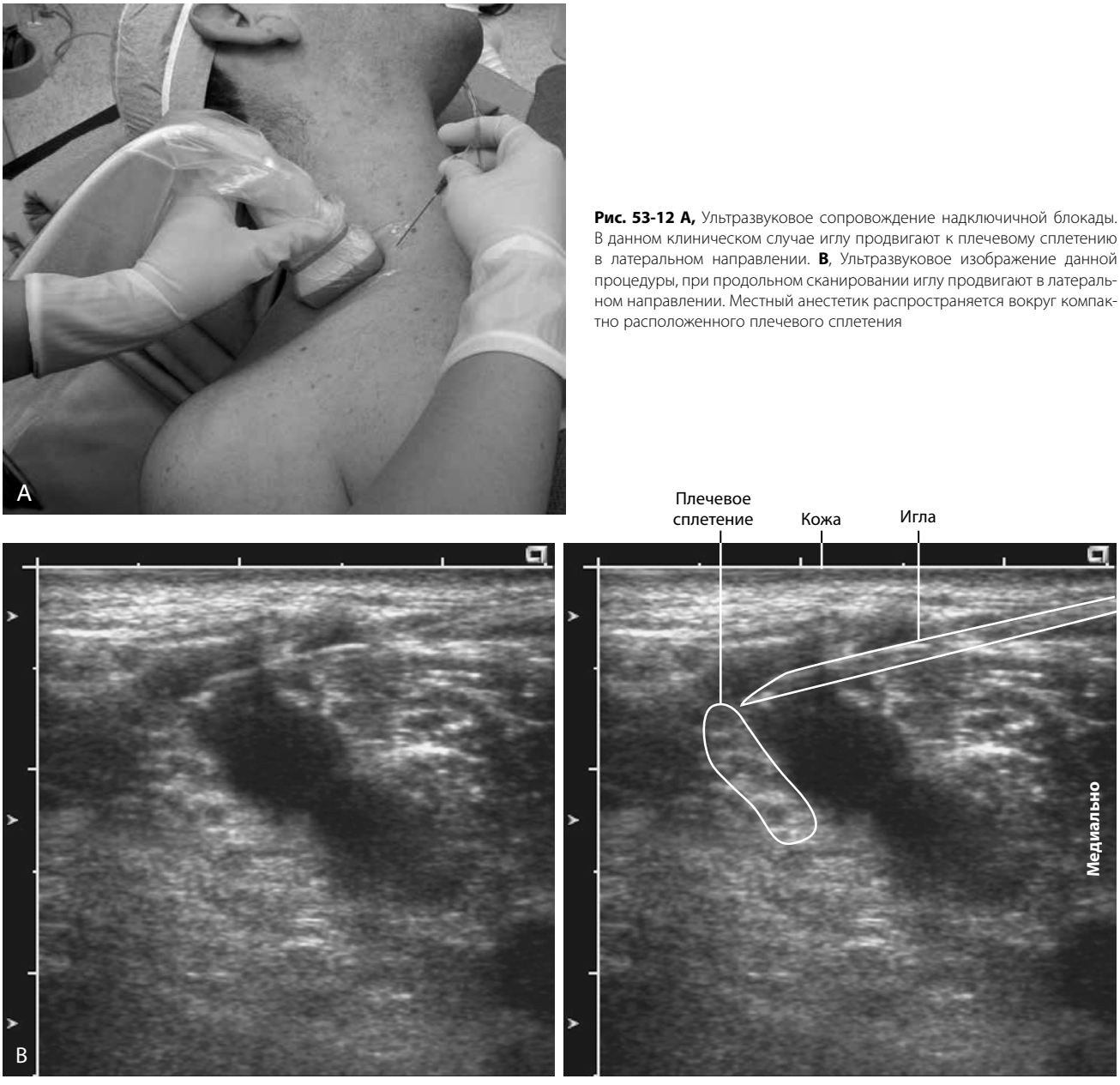
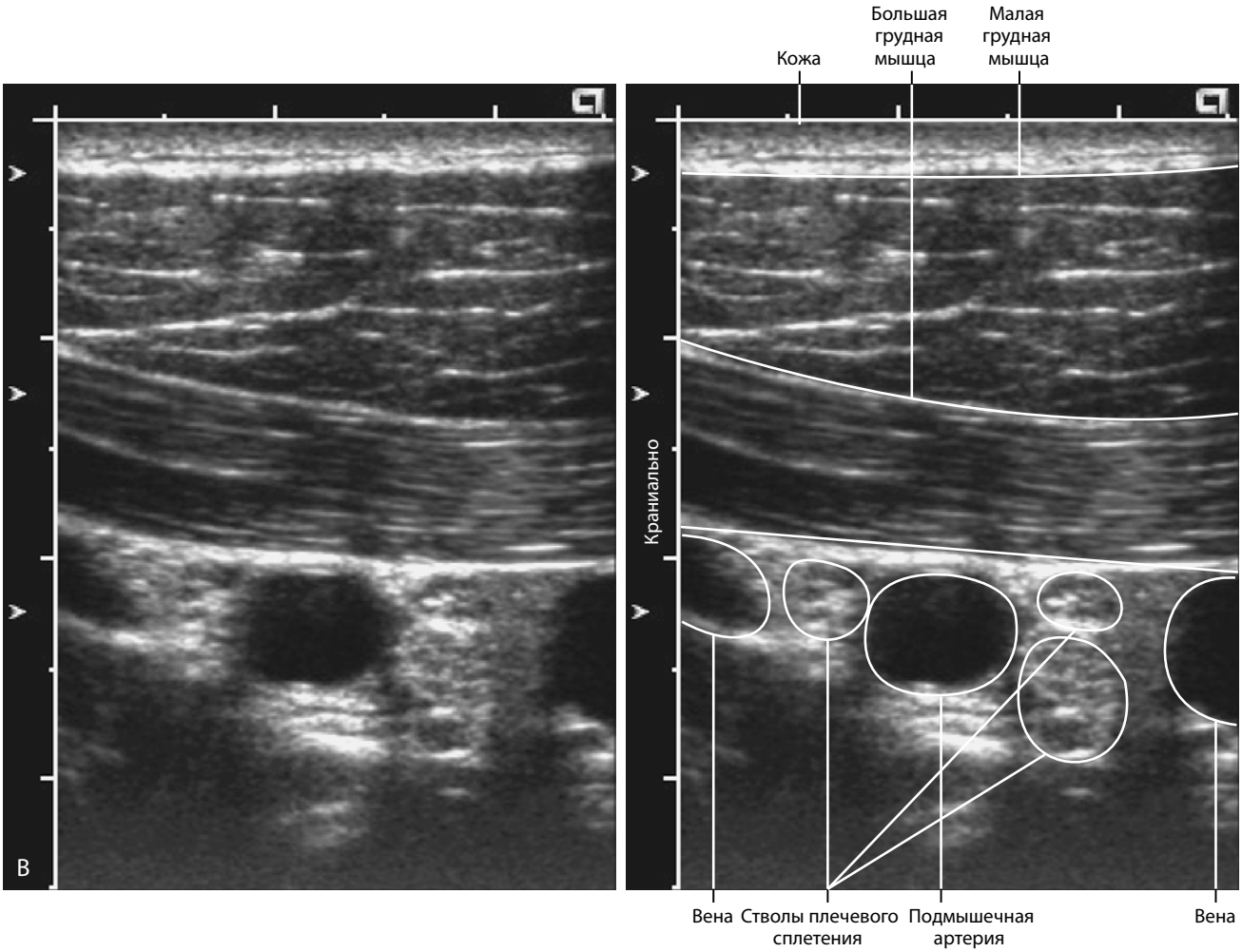


Рис. 53-12 А, Ультразвуковое сопровождение надключичной блокады. В данном клиническом случае иглу продвигают к плечевому сплетению в латеральном направлении. **В**, Ультразвуковое изображение данной процедуры, при продольном сканировании иглу продвигают в латеральном направлении. Местный анестетик распространяется вокруг компактно расположенного плечевого сплетения

Рис. 53-13 A, Клиническое выполнение нижнеключичной блокады. В данном случае рука пациента отведена. **B**, На ультразвуковом изображении стволы плечевого сплетения сопровождают плечевую артерию. Анатомические вариации в нижнеключичной области встречаются редко. Однако у данного пациента под малой грудной мышцей видно удвоение подмышечной вены



на локтевом суставе и более дистальных отделах с эффективной профилактикой турникетной боли[42]. Глубина залегания сосудисто-нервного пучка (обычно 20 *мм*) и большая площадь для расположения ультразвукового датчика делает данную блокаду легко выполнимой под контролем ультразвуковой навигации. Как правило, три нерва (срединный, локтевой и лучевой) сопровождают артерию, а один нерв (мышечно-кожный) направляется из центра подмышечной впадины кнаружи. Для мышечно-кожного нерва характерно изменение формы по мере удаления от подмышечной артерии (округлая форма) к клювовидно-плечевой мышце (плоская форма) и на выходе из нее (треугольная форма). При выполнении аксиллярной блокады возможно использование двух способов позиционирования иглы относительно ультразвукового датчика – перпендикулярное (иглу направляют от дистальных отделов верхней конечности к проксимальным) и продольное (введение иглы выполняют с латеральной стороны руки). Сосудисто-нервный пучок визуализируют в перпендикулярной плоскости с давлением датчика, достаточным для сдавления подмышечных вен. Локализацию нервов можно описать с помощью системы часов по отношению к подмышечной артерии от поверхности кожи (на 3 часа – медиальная сторона). Типичное расположение нервов выглядит следующим образом: срединный нерв (на 11 часов), локтевой нерв (на 3 часа между артерией и веной), лучевой нерв (на 6 часов) и мышечно-кожный нерв (на 9 часов, несколько латеральнее)[43].

Блокаду выполняют в проксимальных отделах подмышечной впадины при легком надавливании ультразвуковым датчиком в направлении к грудной клетке (Рис. 53-14). Для выполнения аксиллярной блокады используют высокочастотные линейные датчики с короткой рабочей поверхностью (25-30 *мм*) и стерильные чехлы. Идеальное место для введения местного анестетика расположено между нервами и артерией, при этом разделение этих двух структур указывает на распространение анестетика в пределах сосудисто-нервного пучка. Данная техника обеспечивает превосходную блокаду. Мышечно-кожный нерв обычно блокируют в клювовидно-плечевой мышце, где он имеет плоскую форму и бóльшую площадь поверхности, что способствует быстрому развитию блока как чувствительных, так и двигательных волокон.[44]

Исследования функциональной анатомии плечевого сплетения в подмышечной области показали, что для развития адекватной анестезии необходимы множественные инъекции.[45,46] Доступ, описанный здесь, является ультразвуковой модификацией мультиинъекционной техники для аксиллярной блокады. Ультразвуковое сканирование позволяет увеличить частоту успешно выполненных блокад в сравнении с альтернативными методами.[47,48] Низкая частота адекватных аксиллярных блокад отражает жесткие клинические условия, поставленные в приведенных исследованиях.

Недостатки аксиллярной блокады состоят в необходимости отведения руки, возможности неполной блокады и миграции катетера при катетеризации с целью продленной анестезии. Лучевой нерв отходит от сосудисто-нервного пучка между медиальной и латеральной головками трицепса. В некоторых случаях в проксимальных отделах лучевой нерв лежит в стороне от подмышечной артерии. В большинстве случаев нерв проходит с глубокой артерией плеча (глубокая ветвь плечевой артерии) в борозде лучевого нерва, проходящей спирально по длине кости. Визуализировать лучевой нерв достаточно сложно, так как на него накладывается акустическая тень от плечевой артерии.[30] В случаях, когда лучевой нерв не удается четко визуализировать, для обеспечения качественной анестезии оператор должен быть уверен, что местный анестетик распространяется за плечевую артерию к месту отхождения глубокой артерии плеча.

На этапе обучения технике выполнения блокады под контролем ультразвука для адекватной анестезии следует использовать 40 *мл* местного анестетика. С приобретением опыта объем препарата можно сократить до 15-20 *мл*. Если при подмышечной блокаде выполняется целенаправленная анестезия четырех вышеперечисленных нервов, может потребоваться блокада более мелких нервов (например, медиальный кожный нерв плеча, медиальный кожный нерв предплечья и межреберно-плечевой нерв). Анатомические особенности структур подмышечной области встречаются довольно часто (см. ниже).

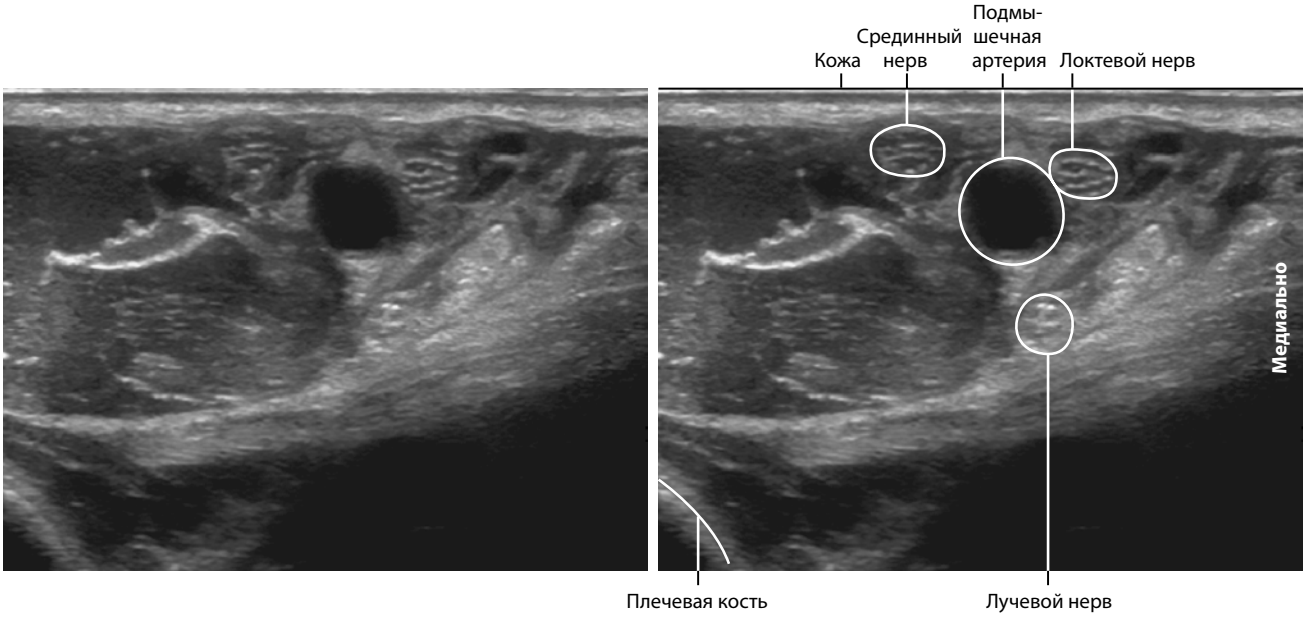


Рис. 53-14 Ультразвуковое изображение подмышечной области. Срединный и кожно-мышечный нервы располагаются вокруг подмышечной артерии. Лучевой нерв идентифицировать сложно

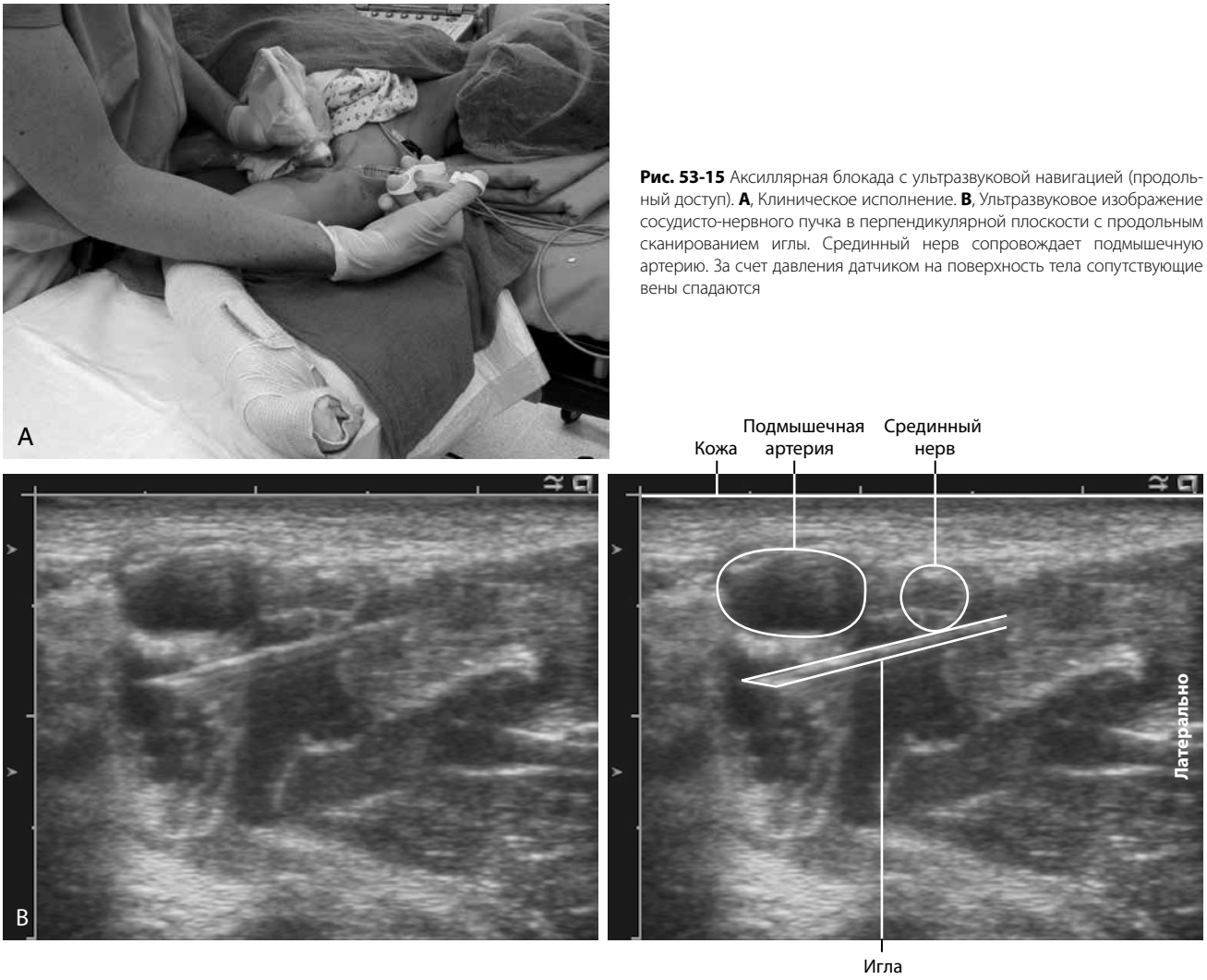


Рис. 53-15 Аксиллярная блокада с ультразвуковой навигацией (продольный доступ). **A**, Клиническое исполнение. **B**, Ультразвуковое изображение сосудисто-нервного пучка в перпендикулярной плоскости с продольным сканированием иглы. Срединный нерв сопровождает подмышечную артерию. За счет давления датчиком на поверхность тела сопутствующие вены спадаются

Анатомические особенности подмышечной области

Удвоение подмышечной артерии

В 1-2% случаев – среди взрослого населения встречается удвоенная подмышечная артерия.[49] Если визуализация нервов затруднена, предпочтительно выполнять блокаду подключичным доступом.

Слияние мышечно-кожного и срединного нервов (глубоко залегающий ствол в подмышечной области)

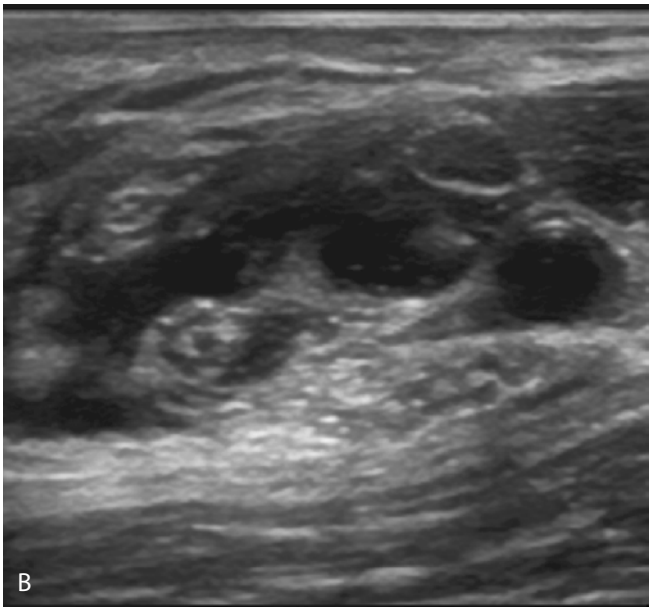
Анатомические особенности встречаются редко[50], но аномалии могут быть причиной, по которой визуализировать мышечно-кожный нерв в подмышечной впадине невозможно. Если идентифицировать мышечно-кожный нерв не удается, оператору следует проследить ход срединного нерва в дистальном направлении. Нервный пучок, содержащий слившиеся срединный и мышечно-кожный нервы, выглядит толще нормального срединного нерва, кроме того, от него могут отходить ветви в латеральном направлении. Важно распознать эту аномалию и не жалеть на это времени, так как нервный комплекс уже заблокирован предыдущими инъекциями.

Мышечно-кожный нерв, «проходящий сверху»

Мышечно-кожный нерв может проходить как через клювовидно-плечевую мышцу, так и над ней[51-53]. Расположение мышечно-кожного нерва под клювовидно-плечевой мышцей встречается в 8-30% случаев. В этом случае ультразвуковая визуализация нерва может быть затруднена (не из-за того, что нерв сложно увидеть, а вследствие проблем с определением границ клювовидно-плечевой мышцы). Кроме того, в этих случаях может изменяться форма мышцы, так как короткая головка бицепса и клювовидно-плечевая мышца выполняют схожую функциональную нагрузку. Если при этом мышечно-кожный нерв идентифицируют, то описанные анатомические особенности не представляют сложностей во время выполнения блокады.

Подвздошно-паховая блокада

В иннервации нижних отделов передней брюшной стенки принимают участие четыре периферических нерва – подреберный, подвздошно-паховый, подвздошно-подчревный и бедренно-половой[54]. Первые три нерва разветвляются к поперечной, внутренней косой и наружной косой мышцам живота. Основные стволы этих нервов проходят между поперечной мышцей живота и внутренней косой мышцей, что делает данную анатомическую область предметом интереса в регионарном обезболивании. Наиболее распространенным показанием к выполнению подвздошно-паховой блокады считается хирургическое вмешательство по поводу односторонней паховой грыжи.



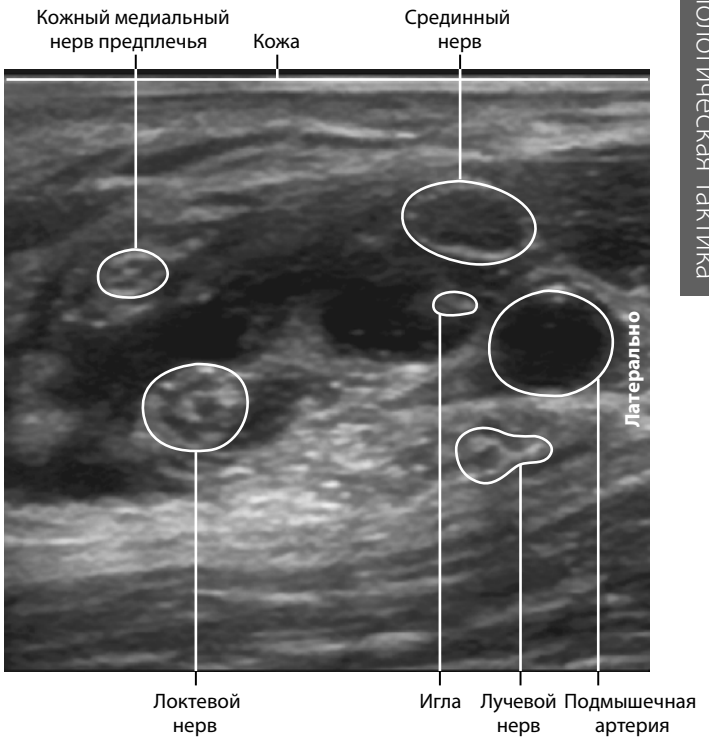


Рис. 53-16 Аксиллярная блокада с ультразвуковой навигацией (перпендикулярный доступ). **A**, Изображение техники доступа. **B**, Ультразвуковое изображение сосудисто-нервного пучка в перпендикулярной плоскости с поперечным сканированием иглы. За счет давления датчиком на поверхность тела сопутствующие вены спадаются

При подвздошно-паховой блокаде с ультразвуковым сопровождением пациента укладывают на бок (Рис. 53-18, 53-19 и 53-20). Ультразвуковой датчик устанавливают между гребнем подвздошной кости и реберной дугой (датчик смещают более краниально, чем при типичном выполнении подвздошно-паховой блокады). При такой позиции мышечные слои передней брюшной стенки хорошо различимы[55]. Из трех мышечных слоев (наружная косая, внутренняя косая и поперечная мышцы) внутренняя косая мышца, как правило, самая толстая[56]. В традиционном месте для подвздошно-паховой блокады мышцы часто переходят в апоневроз и трудно различимы при помощи ультразвука[57].

Инъекцию анестетика необходимо выполнять в межфасциальное пространство таким образом, чтобы внутренняя косая и поперечная мышцы разделились. Прямая визуализация и непосредственная близость к нервам позволяет использовать не более 20 *мл* местного анестетика при условии правильного введения между слоями мышц. Иглу вводят с медиальной стороны датчика в продольной плоскости ультразвукового луча, подобно технике выполнения блокады поперечного пространства живота.[58,59] Нет необходимости в точной установке угла наклона иглы, так как скольжение датчиком позволяет определить кончик иглы в тканях. Нужно визуализиро-

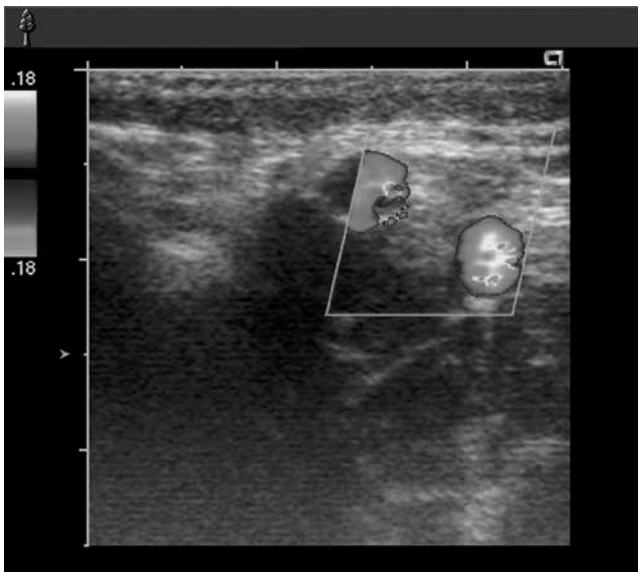


Рис. 53-17 Удвоение подмышечной артерии. На ультразвуковой картинке в режиме Допплера при выполнении аксиллярной блокады у пациента обнаружены две подмышечные артерии

вать кончик иглы в наружной косой или внутренней косой мышцах до ее дальнейшего продвижения глубже. Общая анестезия позволяет управлять дыхательными движениями брюшной стенки, что делает ее привлекательной при проведении блокады. Поперечная мышца тонкая, поэтому безопасная граница до брюшной полости относительно незначительна. Для достижения более полной анестезии местный анестетик нужно вводить между другими слоями (между наружной косой и внутренней косой мышцами с подкожной инфильтрацией между наружной косой мышцей и кожей) по мере извлечения иглы. Подвздошно-подчревный нерв проходит выше и медиальнее подвздошно-пахового нерва.

Для проведения блокады незначительным объемом местного анестетика кончик иглы устанавливают между подвздошно-паховым и подвздошно-подчревным нервами в фасциальном пространстве, разделяющем внутреннюю косую и поперечную мышцы. Глубокая (срединная) ветвь наружной подвздошной артерии (глубокая артерия, огибающая подвздошную ость) проходит через поперечную мышцу и идет вверх по брюшной стенке. Глубокие артерии, огибающие подвздошную ость, часто сопровождают подвздошно-паховые нервы.

Клиническую оценку блокады выполнить сложно за счет возможных вариантов кожной иннервации подвздошно-паховым и подвздошно-подчревным нервами. Моторная иннервация внутренней косой и поперечной мышцами живота слабая. Между поперечной мышцей живота и поперечной фасцией существует тканевое пространство, которое связано с бедренным нервом,[60] поэтому глубокая инфильтрация большим объемом местного анестетика может приводить к непреднамеренной его блокаде.

Блокада бедренного нерва

Преимущества блокады бедренного нерва под контролем ультразвука состоят в достижении более полноценной анестезии, сокращении объема местного анестетика и снижении частоты пункции сосудов.[61,62] Для успешной блокады необходимы полные знания сонографической анатомии бедренного нерва в паховой области.

Обычно нерв расположен латеральнее бедренной артерии, в борозде, образованной подвздошной и поясничной мышцами. В поперечном сечении бедренный нерв может иметь овальную или треугольную форму и достигать размеров до 3 *мм* в высоту и 10 *мм* в ширину.[63] Лучшее изображение нервного ствола возможно при сканировании на протяжении 10 *см* выше паховой связки и 5 *см* под ней. Для получения оптимального изображения нерва в поперечном сечении необходимо придать ультразвуковому датчику незначительный наклон, соответственно изгибу таза. Кроме того, бедренный нерв незначительно отклоняется кнаружи, поэтому для более четкой визуализации необходимо совершить некоторое вращение датчика. За счет того, что бедренный нерв покрыт гиперэхогенной жировой тканью и фасцией, определить его эхогенный периневрий бывает сложно.[14]

У части пациентов сухожилие поясничной мышцы может выглядеть аналогично бедренному нерву. Однако оно лежит глубже, среди мышц. Если визуализируется глубокая артерия бедра (глубокая ветвь бедренной артерии), то датчик установлен слишком дистально для полной блокады. Бедренный нерв часто идентифицируют как углубление между подвздошной и поясничными мышцами.

Для блокады бедренного нерва используют линейный ультразвуковой датчик с широкой рабочей поверхностью длиной 35-50 *мм* (Рис. 53-21, 53-22 и 53-23). При поперечном сканировании бедренные сосуды и нервы определяют, как описывалось ранее. Используют оба метода сканирования – поперечный (от дистальных отделов к проксимальным) и продольный (от медиального края к латеральному). Техника поперечного сканирования часто используется для установки катетера с целью продленной периферической блокады.[64] Преимущество продольного сканирования состоит в возможности наблюдать за продвижением иглы. Недостатки продольной техники включают «длинный ход» иглы и вероятность ее скольжения вдоль подвздошной фасции, когда возникает деформация фасции без прокалывания.

При любом доступе кончик иглы позиционируют между подвздошной фасцией и пояснично-подвздошной мышцей, рядом с наружным углом бедренного нерва, что позволяет избежать пункции бедренных сосудов, аналогично технике подвздошно-фасциального блока.[65] Подвздошная фасция имеет характерный наклон в средне-наружном направлении, и доступ с наружной стороны предпочтительней, так как он более поверхностный и неглубокий, в сравнении со срединным. Желаемое распространение местного анестетика – под бедренным нервом или вокруг него. Если местный анестетик распространяется над нервом, но не произошло прокола подвздошной фасции, блокада будет неудовлетворительной. У тучных пациентов ультразвуковая картина бедренного нерва неотчетливая. В этих случаях для проведения качественной анестезии ультразвуковое сканирование комбинируют с нейростимуляцией. После удачной инъекции местного анестетика можно определить ветви бедренного нерва при скольжении датчиком вдоль хода нервного ствола.

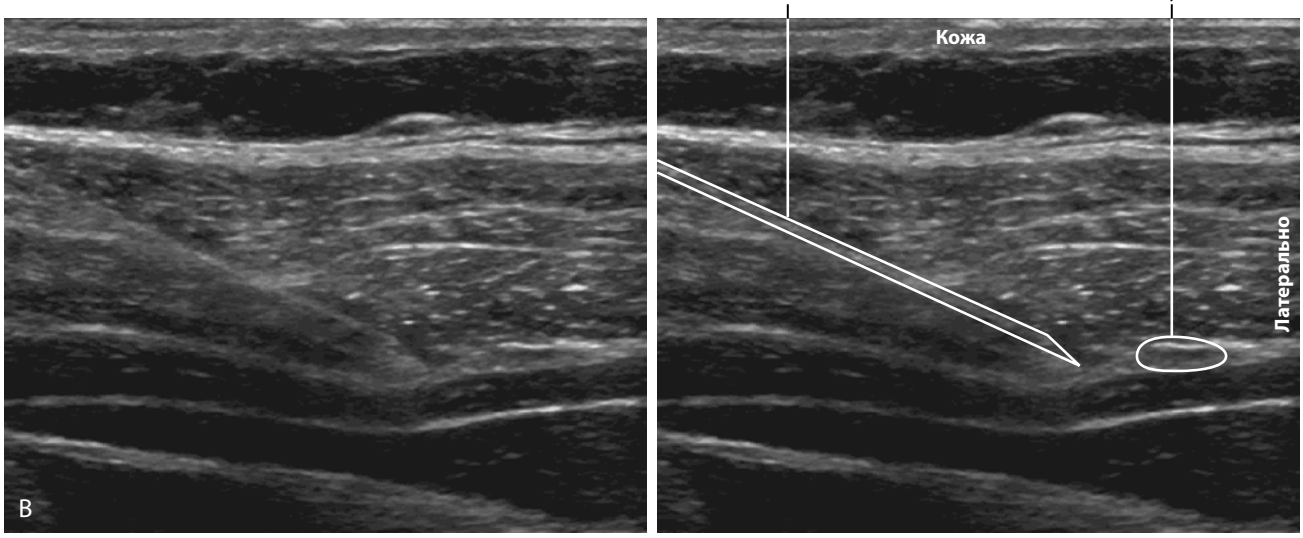
Блокада седалищного нерва

Блокаду седалищного нерва можно выполнить на всем его протяжении от ягодичной области до подколенной ямки.[66] В этом разделе описаны наиболее распространенные подходы к седалищному блоку под ультразвуковым контролем (Рис. 53-24 и 53-25).

Одним из первых был описан доступ к седалищному нерву в области подколенной ямки с использованием поперечной техники ультразвукового сканирования в положении пациента лежа на животе.[67] Преимуществом подколенного доступа считается устойчивая ультразвуковая картина, кроме того, нервы могут быть блокированы близко от кожной поверхности. Деление седалищного нерва приводит к увеличению поверхности нервной ткани, которую необходимо анестезировать. Описанный ниже доступ позволяет использовать анатомические ориентиры.

Для выполнения блокады кончик иглы направляют между ветвями седалищного нерва (большеберцовой и малоберцовой общей) рядом с местом его деления, таким образом, чтобы при однократной инъекции анестетик распространялся на обе ветви. Место деления седалищного нерва в подколенной ямке идентифицируют, перемещая ультразвуковой датчик по его ходу.[68] Также метод скольжения ультразвукового датчика позволяет определить распространение местного анестетика после инъекции. В сравнении с общим малоберцовым

Рис. 53-18 Подвздошно-паховая блокада под ультразвуковой навигацией. **A**, Изображение техники выполнения. **B**, Ультразвуковое изображение иглы, направленной к подвздошно-паховому нерву



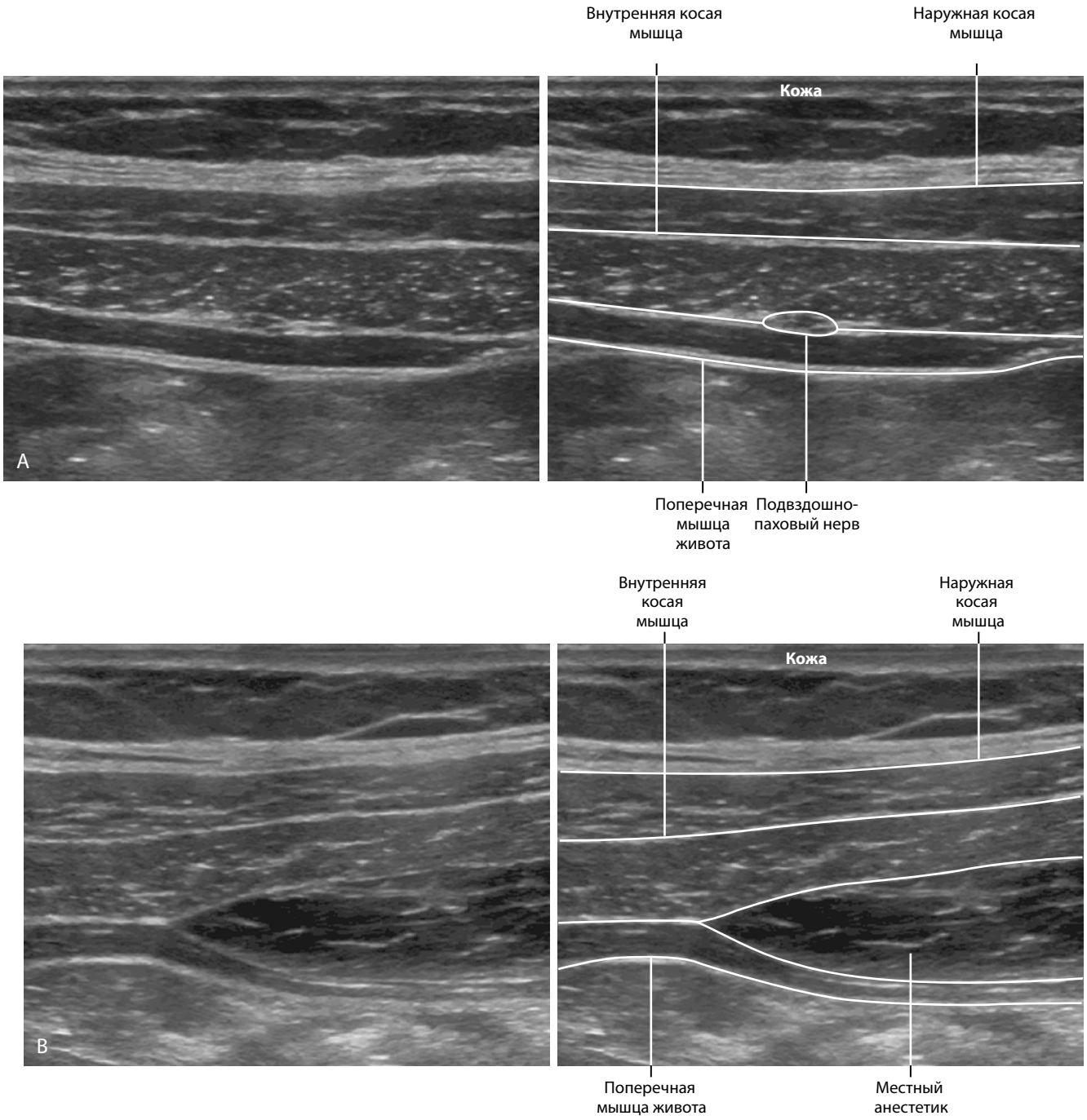


Рис. 53-19 Ультразвуковое изображение передней брюшной стенки при подвздошно-паховой блокаде. **A**, На ультразвуковой картинке отображены наружная косая, внутренняя косая и поперечная мышцы живота («трехслойный пирог»). Подвзошно-паховый нерв располагается между внутренней косой и поперечной мышцами. **B**, Изображение при правильно выполненной блокаде напоминает «каяк». Фасции между внутренней косой и поперечной мышцами расслаиваются по форме, похожей на «каяк»

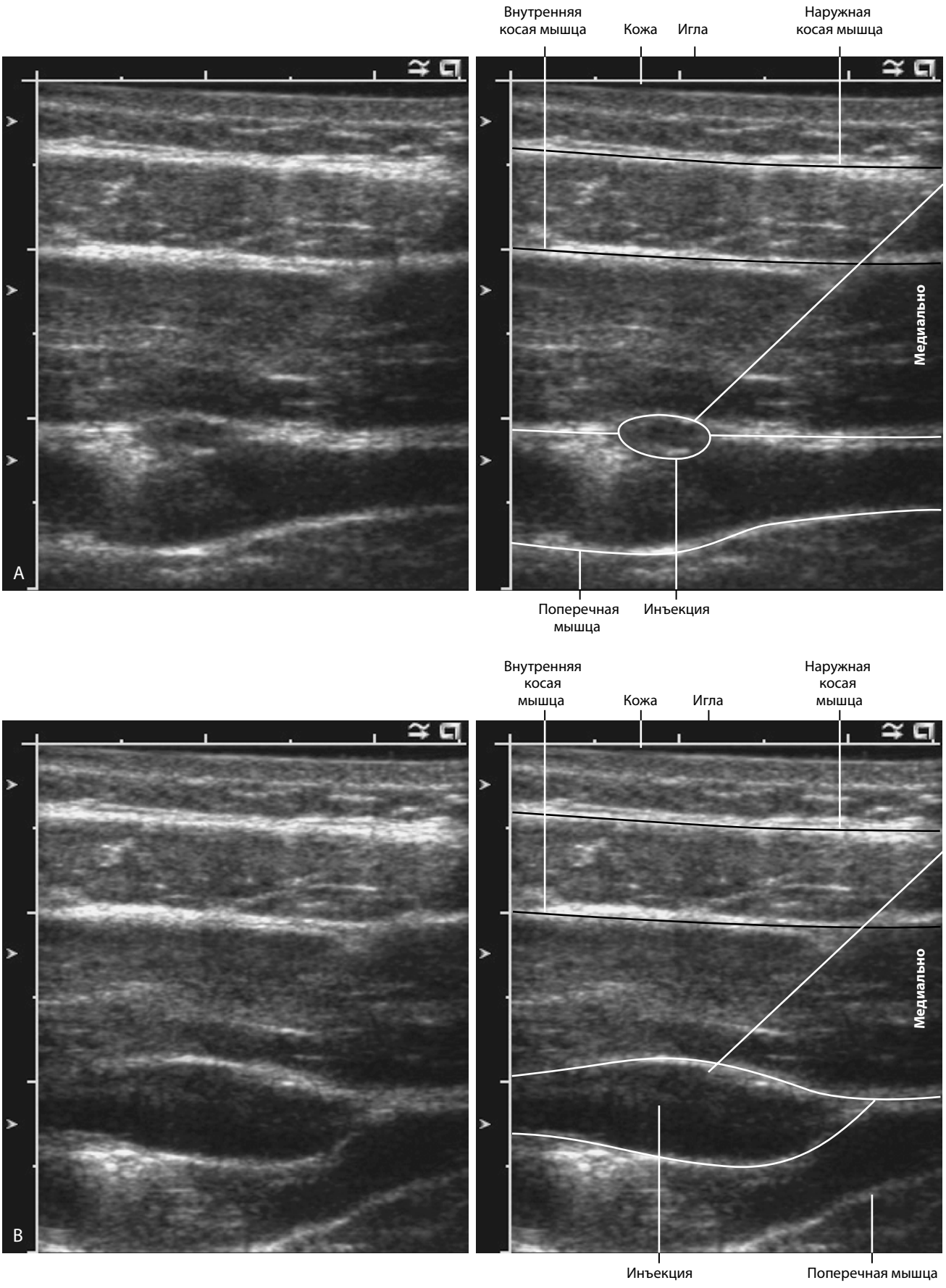


Рис. 53-20 Ультразвуковое изображение подвздошно-паховой блокады. Подведение иглы к фасции между внутренней косой и поперечной мышцами. **A**, в начале инъекции. **B**, в конце инъекции

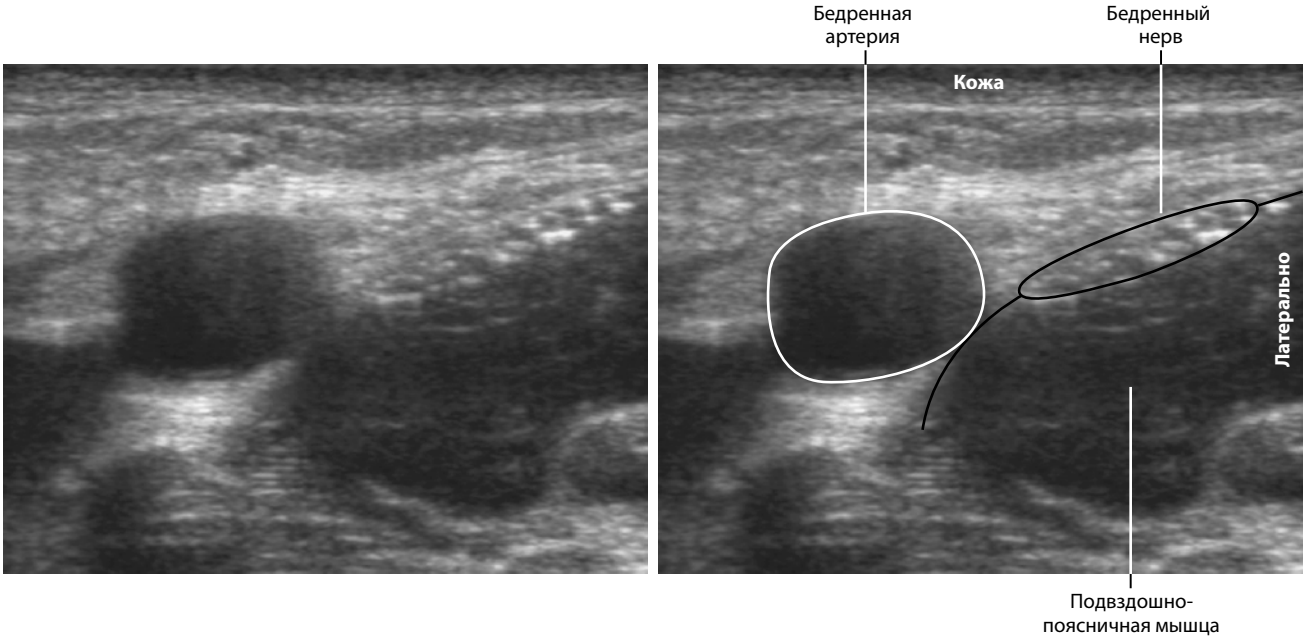


Рис. 53-21 Ультразвуковое изображение бедренного нерва. Бедренный нерв лежит на наклонной поверхности подвздошно-поясничной мышцы, под подвздошной фасцией кнаружи от бедренной артерии. В паховой области бедренный нерв имеет плоскую и четкую форму

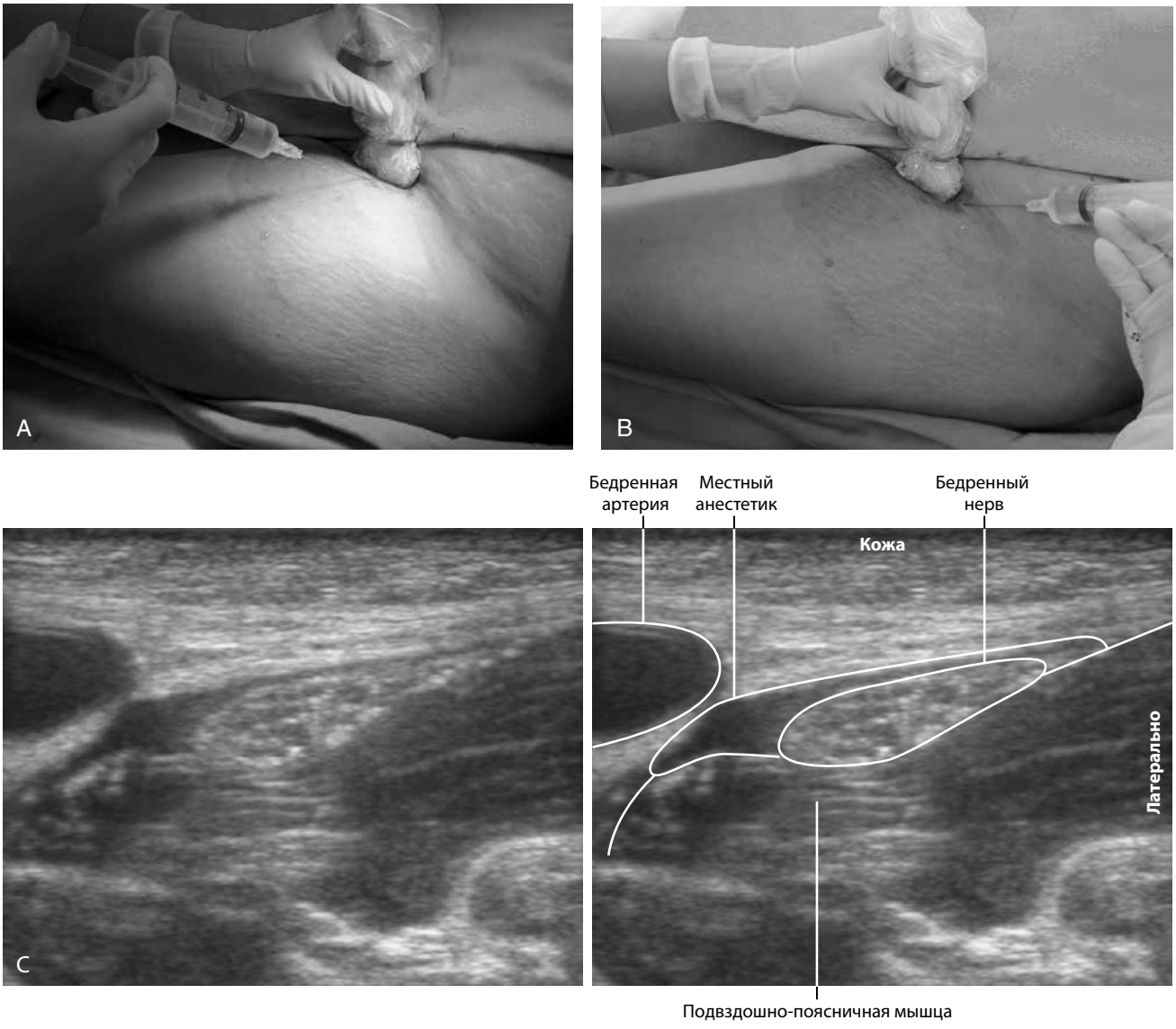


Рис. 53-22 Изображение техники выполнения блокады бедренного нерва с ультразвуковой навигацией. **A**, Перпендикулярное сканирование иглы. **B**, продольное сканирование иглы. **C**, Распространение местного анестетика вокруг бедренного нерва после инъекции

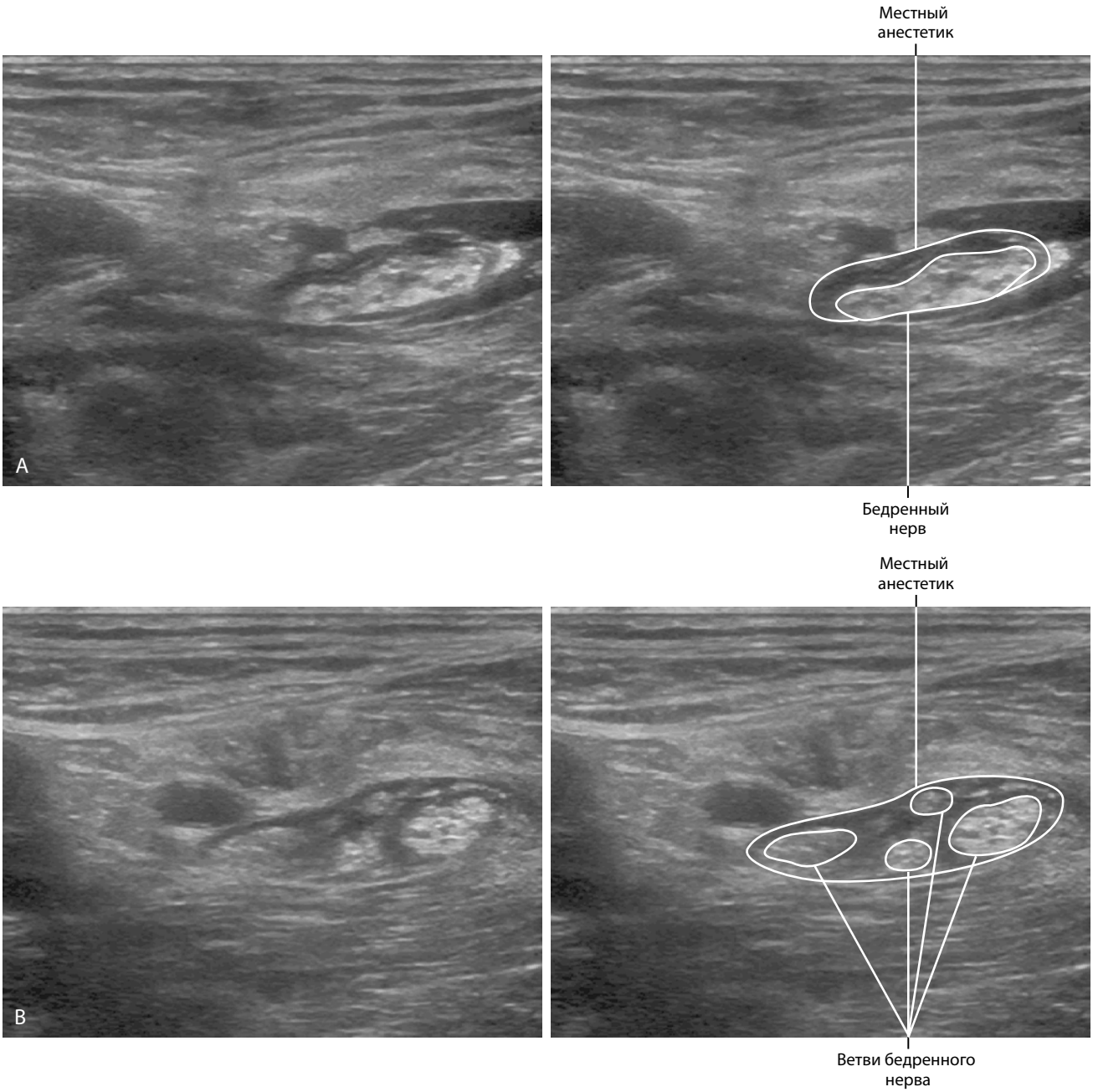


Рис. 53-23 Ультразвуковое изображение бедренного нерва после инъекции местного анестетика. Раствор распространяется вдоль ствола бедренного нерва (**A**, проксимально, **B**, дистально)

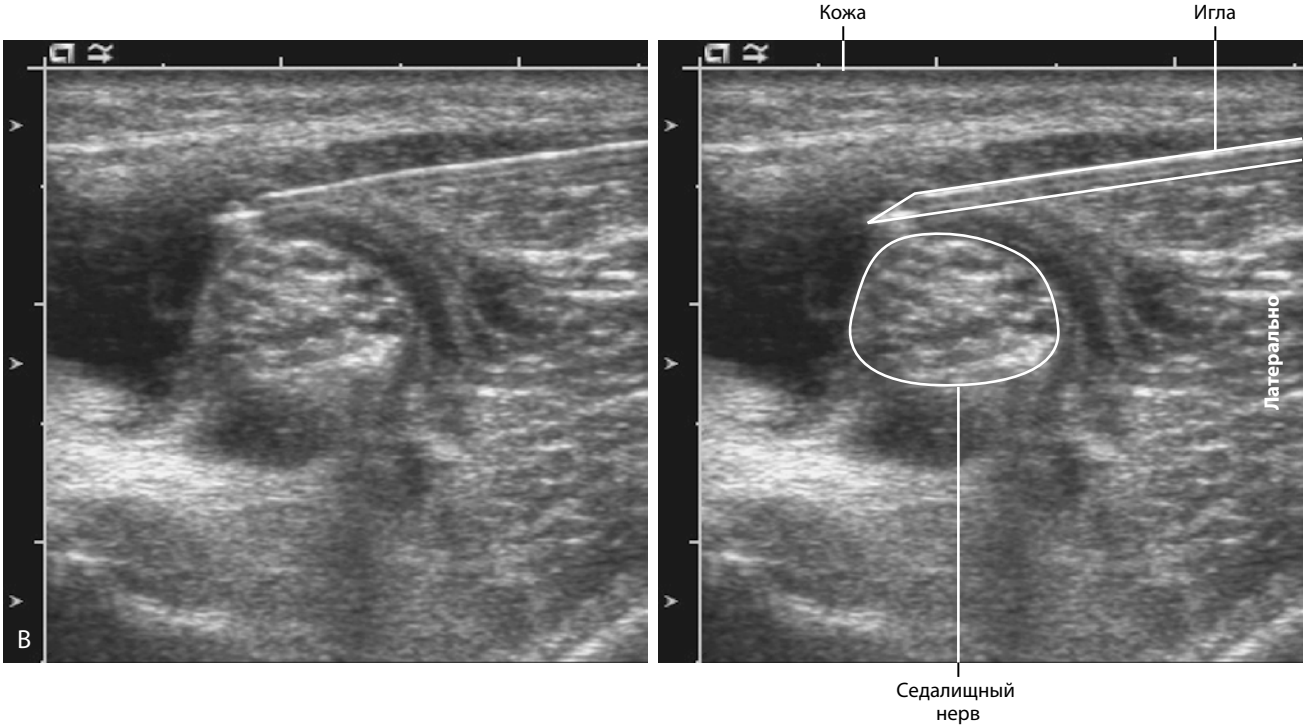
нервом большеберцовый нерв в поперечном сечении в два раза толще и имеет более прямолинейный ход. При возникновении сложностей с визуализацией дистальных отделов большеберцового нерва можно проследить его ход из подколенной ямки, где нерв лежит позади артерии и вены. Нервы подколенной ямки двигательные, при этом их раздражение приводит к движению стопы, что помогает в идентификации.[69]

Основным недостатком данного метода является то, что положение на животе для некоторых пациентов может быть затруднено. При перпендикулярном доступе возможны непреднамеренное возникновение парестезий и непроизвольные движения пациента.

Аналогичный доступ при блокаде в подколенной области выполняют в положении пациента лежа на спине. Сканирование нервов выполняют в перпендикулярной плоскости, а иглу направляют в плоскости ультразвукового луча (продольное сканирование) с латеральной стороны бедра[70]. Для установки ультразвукового датчика нога должна быть приподнята и зафиксирована. Преимущества доступа – удобное положение конечности и удаленность датчика от места пункции, при этом продольное сканирование иглы позволяет контролировать ее продвижение, оптимально визуализируя кончик иглы.

Подобный доступ к седалищному нерву может быть получен и в более проксимальных отделах.[71] У некоторых пациентов проксимальное сухожилие двуглавой мышцы или сухожилие перепончатой мышцы могут выглядеть как подъягодичная часть седалищного нерва. Некоторые авторы предпочитают блокировать седалищный нерв глубоко в толще ягодичных мышц, так как прилегающие мягкие ткани способствуют оптимальному распространению анестетика.[72]

Рис. 53-24 Блокада с ультразвуковой навигацией в подколенной области (продольное сканирование иглы). **A**, Клиническая техника выполнения блокады в положении пациента на спине. Нога приподнята и ультразвуковой датчик поставлен к задней поверхности ноги. **B**, Продольное сканирование иглы при ее направлении к седалищному нерву с латеральной стороны нижней конечности



Анатомические варианты подъягодичной области

У части пациентов седалищный нерв делится в толще грушевидной мышцы.[73] Отчетливое деление на общий малоберцовый и большеберцовый нервы может быть обнаружено в подъягодичной области. В подобных случаях для полной анестезии седалищного нерва может потребоваться несколько инъекций местного анестетика.

Обучение на фантомах и безопасность

Инвазивные процедуры с ультразвуковым сканированием небезопасны.[74] Ряд современных исследований продемонстрировал эффективность ультразвукового сканирования при выполнении регионарной анестезии. Ультразвуковой контроль способен предупредить и выявить два грозных осложнения при выполнении блокады периферических нервов – внутрисосудистое и эндоневральное введение местных анестетиков (Рис. 53-26 и 53-27).[75] То, что ультразвук имеет большие перспективы в повышении клинической безопасности регионарной анестезии, еще предстоит доказать.

Один из оригинальных методов, разработанных для обучения ультразвуковой навигации, – использование фантомов, схожих по структуре с тканями человека.[76] Фантом состоит из моделируемых тканей для тренировки позиционирования иглы. С целью реалистичности, скорость распространения звука в фантоме должна соответствовать скорости распространения звука в мягких тканях. В первых моделях фантомы и контейнеры были прозрачными, что позволяло визуально убедиться в правильном выполнении задачи. На современном рынке сегодня существуют фантомы для регионарной анестезии, и разрабатываются модели из биологических тканей с возможностью нейростимуляции.[77]

С целью подготовки специалистов используются и другие модели. Преимущества обучения на трупах состоят в реалистичной анатомии и возможности прове-

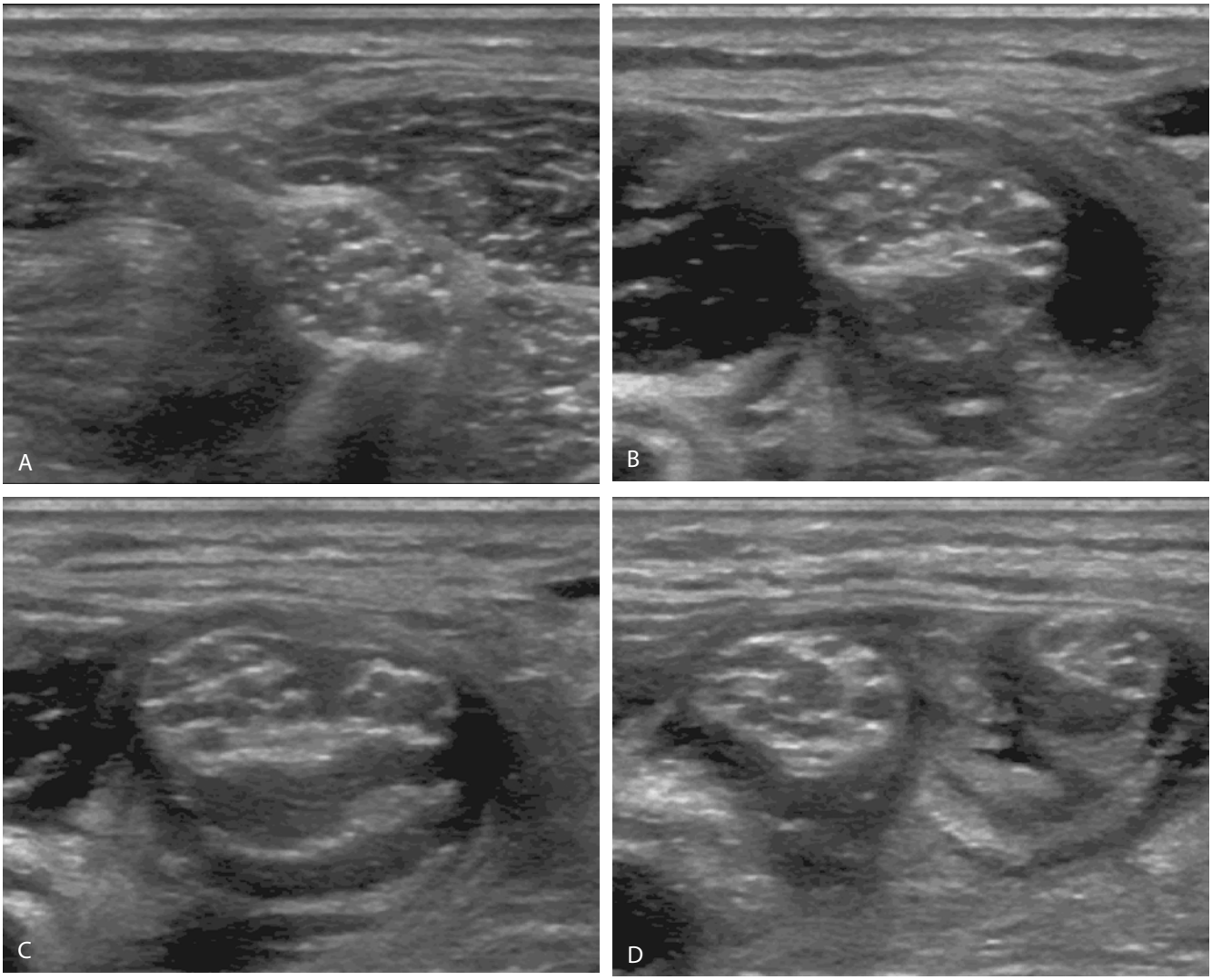


Рис. 53-25 Изображение седалищного нерва в подколенной ямке до (**A**), во время (**B**) и (**C**) и после (**D**) деления на большой берцовый и общий малоберцовый нервы. Раствор местного анестетика распространяется по ходу обоих нервов, обеспечивая успешный блок

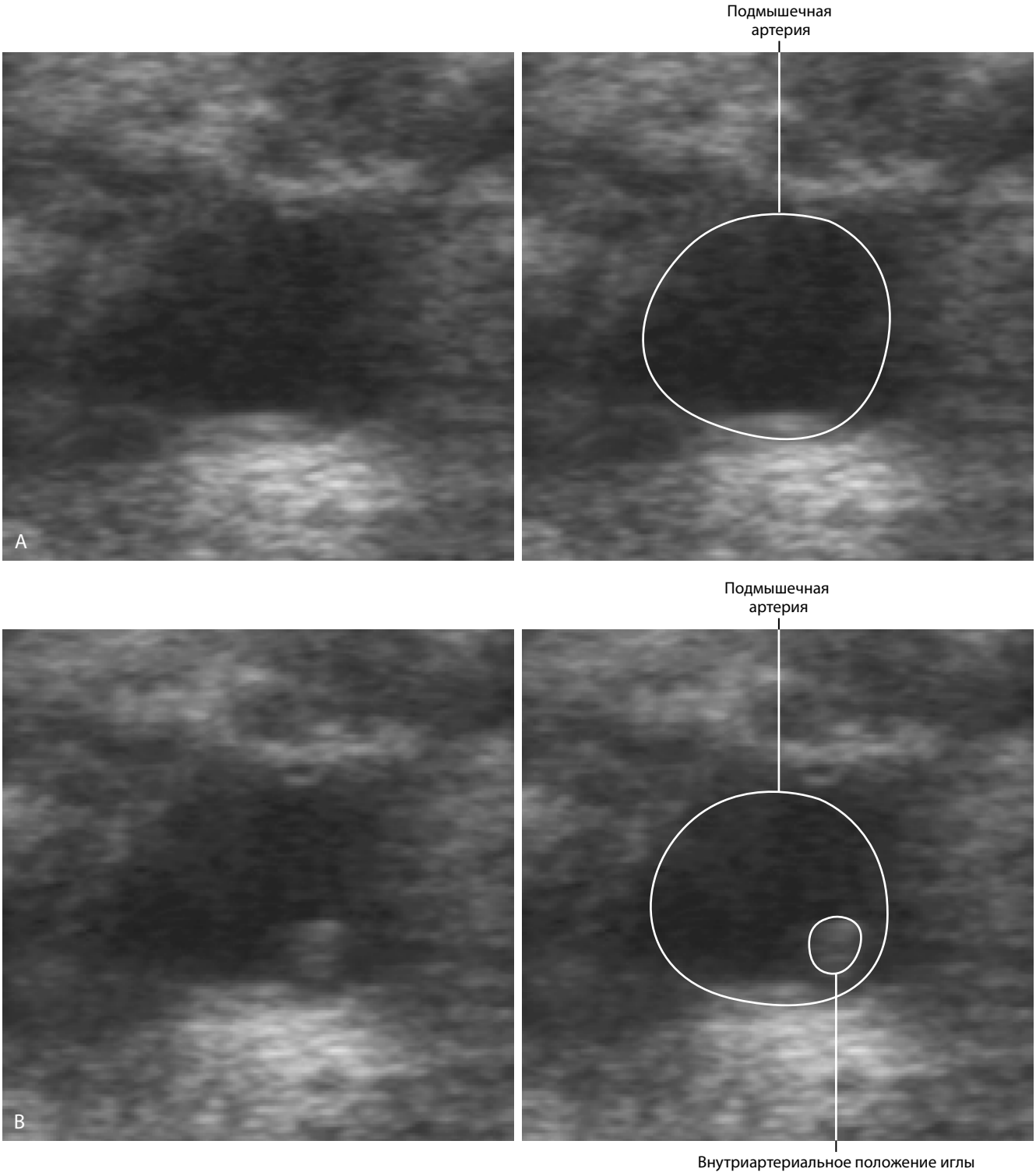


Рис. 53-26 Внутрисосудистая инъекция, выполненная под ультразвуковым сканированием. На сонограмме отмечена плечевая артерия до (**A**) и после (**B**) введения небольшой дозы местного анестетика

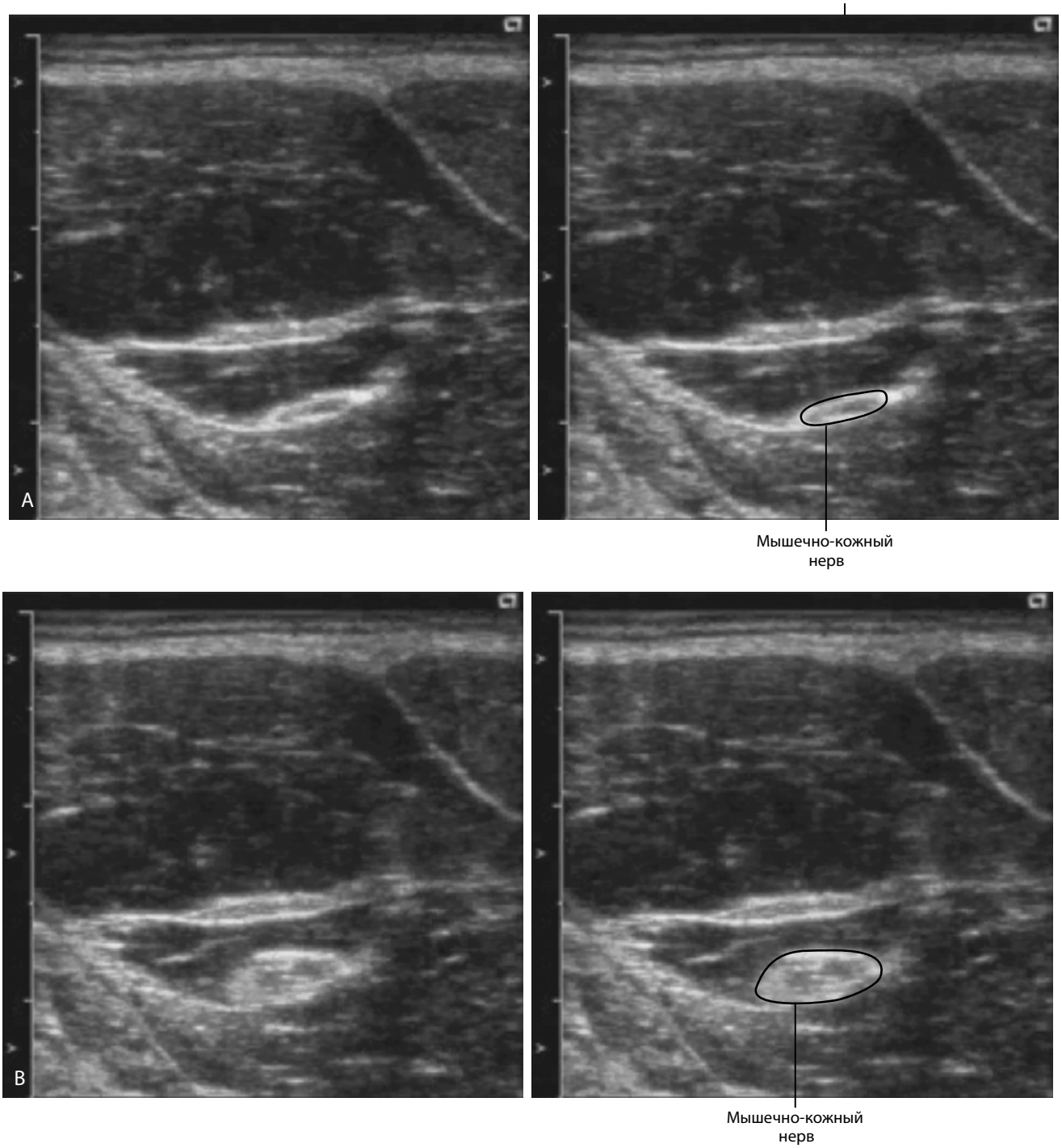


Рис. 53-27 Интраневральная инъекция, выявленная с помощью ультразвука. На сонограмме отмечен кожно-мышечный нерв до (**A**) и после (**B**) введения местного анестетика. Установлено растяжение нерва с сохранением целости периневрия. Парестезий не отмечалось ни во время выполнения блокады, ни после нее. Благодаря незначительному объему местного анестетика и малому давлению при инъекции в данном случае неврологический исход был благоприятным

дения симуляционных вмешательств. Вместе с тем, высокая стоимость и необходимость применения специализированных методов трупного бальзамирования для стабилизации изображения нервов и сохранения эластичности нервной ткани ограничивают возможности этой модели.[78-80] Нам еще предстоит выяснить, какие методы наиболее эффективны при обучении регионарной анестезии под ультразвуковым контролем. Большинство исследований показывает, что для приобретения навыков выполнения манипуляций под ультразвуковым сканированием необходимо минимальное количество тренировок. После одного часа занятий с опытным руководителем новички нарабатывают необходимые навыки в выполнении периферических блокад под ультразвуковым контролем (до терминальных ветвей плечевого сплетения).[81]

Недавнее исследование определило ошибки, которые наиболее часто совершаются на начальных этапах обучения ультразвуковому сопровождению регионарных блокад.[64] Они включают продвижение иглы без ее четкой визуализации и непреднамеренные движения датчиком. Обучаемые часто продвигают иглу, не имея четкого ее изображения, поскольку полагают, что при создаваемом наклоне игла не достигла плоскости сканирования. Причины, потенциально влияющие на качество, устраняются к концу периода обучения (который включает выполнение у пациентов от 66 до 114 блокад).

Литература

1. Gray AT: Ultrasound-guided regional anesthesia: current state of the art. Anesthesiology 104:368-373, 2006.
2. Goldstein A: The effect of acoustic velocity on phantom measurements. Ultrasound Med Biol 26:1133-1143, 2000.
3. Hefner LV, Parks JA, Goldstein A: Transducer beam pattern test object. J Clin Ultrasound 8:5-10, 1980.
4. Goldstein A: Slice thickness measurements. J Ultrasound Med 7:487-498, 1988.
5. Lin DC, Nazarian LN, O'Kane PL, et al: Advantages of real-time spatial compound sonography of the musculoskeletal system versus conventional sonography. AJR Am J Roentgenol 179:1629-1631, 2002.
6. Hernandez A, Basset O, Chirossel P, Gimenez G: Spatial compounding in ultrasonic imaging using an articulated scan arm. Ultrasound Med Biol 22:229-238, 1996.
7. Cohnen M, Saleh A, Luthen R, et al: Improvement of sonographic needle visibility in cirrhotic livers during transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedures with use of real-time compound imaging. J Vasc Interv Radiol 14:103-106, 2003.
8. Cheung S, Rohling R: Enhancement of needle visibility in ultrasound-guided percutaneous procedures. Ultrasound Med Biol 30:617-624, 2004.
9. Goldstein A, Ranney D, McLeary RD: Linear array test tool. J Ultrasound Med 8:385-397, 1989.
10. Rubin JM, Bude RO, Carson PL, et al: Power Doppler US: a potentially useful alternative to mean frequency-based color Doppler US. Radiology 190:853-856, 1994.
11. Martinoli C, Bianchi S, Derchi LE: Tendon and nerve sonography. Radiol Clin North Am 37:691-711, 1999.
12. American Institute of Ultrasound in Medicine: Technical bulletin: Transducer manipulation. J Ultrasound Med 18:169-175, 1999.
13. Grechenig W, Clement HG, Peicha G, et al: [Ultrasound anatomy of the sciatic nerve of the thigh]. Biomed Tech (Berl) 45:298-303, 2000. German.
14. Soong J, Schafhalter–Zoppoth I, Gray AT: The importance of transducer angle to ultrasound visibility of the femoral nerve. Reg Anesth Pain Med 30:505, 2005.
15. Silvestri E, Martinoli C, Derchi LE, et al: Echotexture of peripheral nerves: Correlation between US and histologic findings and criteria to differentiate tendons. Radiology 197:291-296, 1995.
16. Yug DP, Haughton VM, Sether LA, et al: Proximal cervical spinal nerve: MR appearance. Radiology 184:405-408, 1992.
17. Martinoli C, Bianchi S, Santacroce E, et al: Brachial plexus sonography: a technique for assessing the root level. AJR Am J Roentgenol 179:699-702, 2002.
18. Cartwright MS, Shin HW, Passmore LV, Walker FO: Ultrasonographic findings of the normal ulnar nerve in adults. Arch Phys Med Rehabil 88:394-396, 2007.
19. Martinoli C, Schenone A, Bianchi S, et al: Sonography of the median nerve in Charcot–Marie-Tooth disease. AJR Am J Roentgenol 178:1553-1556, 2002.
20. Lee D, Dauphinee DM: Morphological and functional changes in the diabetic peripheral nerve: using diagnostic ultrasound and neurosensory testing to select candidates for nerve decompression. J Am Podiatr Med Assoc 95:433-437, 2005.
21. Bondestam S, Kreula J: Needle tip echogenicity: A study with real time ultrasound. Invest Radiol 24:555-560, 1989.
22. Hopkins RE, Bradley M: In-vitro visualization of biopsy needles with ultrasound: A comparative study of standard and echogenic needles using an ultrasound phantom. Clin Radiol 56:499-502, 2001.
23. Schafhalter–Zoppoth I, McCulloch CE, Gray AT: Ultrasound visibility of needles used for regional nerve block: An *in vitro* study. Reg Anesth Pain Med 29:480-488, 2004.
24. Goldstein A, Madrazo BL: Slice-thickness artifacts in gray-scale ultrasound. J Clin Ultrasound 9:365-375, 1981.
25. Fornage BD: Sonographically guided core-needle biopsy of breast masses: the «bayonet artifact.» AJR Am J Roentgenol 164:1022-1023, 1995.
26. Gray AT, Schafhalter–Zoppoth I: «Bayonet artifact» during ultrasound-guided transarterial axillary block. Anesthesiology 102:1291-1292, 2005.
27. Ziskin MC, Thickman DI, Goldenberg NJ, et al: The comet tail artifact. J Ultrasound Med 1:1-7, 1982.
28. Reading CC, Charboneau JW, Allison JW, Cooperberg PL: Color and spectral Doppler mirror-image artifact of the subclavian artery. Radiology 174:41-42, 1990.
29. Filly RA, Sommer FG, Minton MJ: Characterization of biological fluids by ultrasound and computed tomography. Radiology 134:167-171, 1980.
30. Marhofer P, Chan VW: Ultrasound-guided regional anesthesia: current concepts and future trends. Anesth Analg 104:1265-1269, 2007.
31. La Grange P, Foster PA, Pretorius LK: Application of the Doppler ultrasound bloodflow detector in supraclavicular brachial plexus block. Br J Anaesth 50:965-967, 1978.
32. Kapral S, Krafft P, Eibenberger K, et al: Ultrasound-guided supraclavicular approach for regional anesthesia of the brachial plexus. Anesth Analg 78:507-513, 1994.
33. Yang WT, Chui PT, Metreweli C: Anatomy of the normal brachial plexus revealed by sonography and the role of sonographic guidance in anesthesia of the brachial plexus. AJR Am J Roentgenol 171:1631-1636, 1998.
34. Williams SR, Chouinard P, Arcand G, et al: Ultrasound guidance speeds execution and improves the quality of supraclavicular block. Anesth Analg 97: 1518-1523, 2003.
35. Collins AB, Gray AT, Kessler J: Ultrasound-guided supraclavicular brachial plexus block: a modified plumb-bob technique. Reg Anesth Pain Med 31:591-592, 2006.
36. Kessler J, Gray AT: Sonography of scalene muscle anomalies for brachial plexus block. Reg Anesth Pain Med 32:172-173, 2007.
37. Tubbs RS, Tyler–Kabara EC, Salter EG, et al: Additional vascular compression of the brachial plexus in a cadaver with a cervical rib: case illustration. Surg Radiol Anat 28:112-113, 2006.
38. Bigeleisen P, Wilson M: A comparison of two techniques for ultrasound guided infraclavicular block. Br J Anaesth 96:502-507, 2006.
39. Porter JM, McCartney CJ, Chan VW: Needle placement and injection posterior to the axillary artery may predict successful infraclavicular brachial plexus block: A report of three cases. Can J Anaesth 52:69-73, 2005.
40. Dingemans E, Williams SR, Arcand G, et al: Neurostimulation in ultrasound-guided infraclavicular block: A prospective randomized trial. Anesth Analg 104:1275-1280, 2007.
41. Sandhu NS, Manne JS, Medabalmi PK, Capan LM: Sonographically guided infraclavicular brachial plexus block in adults: A retrospective analysis of 1146 cases. J Ultrasound Med 25:1555-1561, 2006.
42. Schroeder LE, Horlocker TT, Schroeder DR: The efficacy of axillary block for surgical procedures about the elbow. Anesth Analg 83:747-751, 1996.
43. Retzl G, Kapral S, Greher M, Mauritz W: Ultrasonographic findings of the axillary part of the brachial plexus. Anesth Analg 92:1271-1275, 2001.
44. Schafhalter–Zoppoth I, Gray AT: The musculocutaneous nerve: ultrasound appearance for peripheral nerve block. Reg Anesth Pain Med 30:385-390, 2005.
45. Thompson GE, Rorie DK: Functional anatomy of the brachial plexus sheaths. Anesthesiology 59:117-122, 1983.
46. Klaastad O, Smedby O, Thompson GE, et al: Distribution of local anesthetic in axillary brachial plexus block: A clinical and magnetic resonance imaging study. Anesthesiology 96:1315-1324, 2002.
47. Sites BD, Beach ML, Spence BC, et al: Ultrasound guidance improves the success rate of a perivascular axillary plexus block. Acta Anaesthesiol Scand 50:678-684, 2006.
48. Chan VW, Perlas A, McCartney CJ, et al: Ultrasound guidance improves success rate of axillary brachial plexus block. Can J Anaesth 54:176-182, 2007.
49. Bigeleisen PE: The bifid axillary artery. J Clin Anesth 16:224-225, 2004.
50. Orebaugh SL, Pennington S: Variant location of the musculocutaneous nerve during axillary nerve block. J Clin Anesth 18:541-544, 2006.
51. Flatow EL, Bigliani LU, April EW: An anatomic study of the musculocutaneous nerve and its relationship to the coracoid process. Clin Orthop Relat Res (244):166-171, 1989.
52. el-Naggar MM: A study on the morphology of the coracobrachialis muscle and its relationship with the musculocutaneous nerve. Folia Morphol (Warsz) 60:217-224, 2001.
53. Eglseder WA Jr, Goldman M: Anatomic variations of the musculocutaneous nerve in the arm. Am J Orthop 26:777-780, 1997.
54. Andrew Gray's Ultrasound Imaging Laboratory at UCSF. Available at http://nerveatlas.ucsf.edu/index.html
55. Eichenberger U, Greher M, Kirchmair L, et al: Ultrasound-guided blocks of the ilioinguinal and iliohypogastric nerve: Accuracy of a selective new technique confirmed by anatomical dissection. Br J Anaesth 97:238-243, 2006.
56. Rankin G, Stokes M, Newham DJ: Abdominal muscle size and symmetry in normal subjects. Muscle Nerve 34:320-326, 2006.
57. Willschke H, Marhofer P, Bosenberg A, et al: Ultrasonography for ilioinguinal/iliohypogastric nerve blocks in children. Br J Anaesth 95:226-230, 2005.
58. McDonnell JG, O'Donnell B, Curley G, et al: The analgesic efficacy of transversus abdominis plane block after abdominal surgery: A prospective randomized controlled trial. Anesth Analg 104:193-197, 2007.
59. Heart Web: News for Heart Professionals. Available at www.heartweb.com.au.
60. Rosario DJ, Jacob S, Luntley J, et al: Mechanism of femoral nerve palsy complicating percutaneous ilioinguinal field block. Br J Anaesth 78:314-316, 1997.
61. Marhofer P, Schrogendorfer K, Koinig H, et al: Ultrasonographic guidance improves sensory block and onset time of three-in-one blocks. Anesth Analg 85:854-857, 1997.
62. Marhofer P, Schrogendorfer K, Wallner T, et al: Ultrasonographic guidance reduces the amount of local anesthetic for 3-in-1 blocks. Reg Anesth Pain Med 23:584-588, 1998.
63. Gruber H, Peer S, Kovacs P, et al: The ultrasonographic appearance of the femoral nerve and cases of iatrogenic impairment. J Ultrasound Med 22:163-172, 2003.

64. Sites BD, Spence BC, Gallagher JD, et al: Characterizing novice behavior associated with learning ultrasound-guided peripheral regional anesthesia. Reg Anesth Pain Med 32:107-115, 2007.
65. Dalens B, Vanneuville G, Tanguy A: Comparison of the fascia iliaca compartment block with the 3-in-1 block in children. Anesth Analg 69:705-713, 1989.
66. Gray AT, Collins AB, Schafhalter–Zoppoth I: Sciatic nerve block in a child: A sonographic approach. Anesth Analg 97:1300-1302, 2003.
67. Sinha A, Chan VW: Ultrasound imaging for popliteal sciatic nerve block. Reg Anesth Pain Med 29:130-134, 2004.
68. Tsui BC, Finucane BT: The importance of ultrasound landmarks: a «traceback» approach using the popliteal blood vessels for identification of the sciatic nerve. Reg Anesth Pain Med 31:481-482, 2006.
69. Schafhalter–Zoppoth I, Younger SJ, Collins AB, Gray AT: The «seesaw» sign: improved sonographic identification of the sciatic nerve. Anesthesiology 101:808-809, 2004.
70. Gray AT, Huczko EL, Schafhalter–Zoppoth I: Lateral popliteal nerve block with ultrasound guidance. Reg Anesth Pain Med 29:507-509, 2004.
71. Chan VW, Nova H, Abbas S, et al: Ultrasound examination and localization of the sciatic nerve: A volunteer study. Anesthesiology 104:309-314, 2006.
72. Karmakar MK, Kwok WH, Ho AM, et al: Ultrasound-guided sciatic nerve block: description of a new approach at the subgluteal space. Br J Anaesth 98:390-395, 2007.
73. Benzon HT, Katz JA, Benzon HA, Iqbal MS: Piriformis syndrome: anatomic considerations, a new injection technique, and a review of the literature. Anesthesiology 98:1442-1448, 2003.
74. Nolsoe C, Nielsen L, Torp–Pedersen S, Holm HH: Major complications and deaths due to interventional ultrasonography: A review of 8000 cases. J Clin Ultrasound 18:179-184, 1990.
75. Schafhalter–Zoppoth I, Zeitz ID, Gray AT: Inadvertent femoral nerve impalement and intraneural injection visualized by ultrasound. Anesth Analg 99:627-628, 2004.
76. Fornage BD: A simple phantom for training in ultrasound-guided needle biopsy using the free-hand technique. J Ultrasound Med 8:701-703, 1989.
77. Xu D, Abbas S, Chan VW: Ultrasound phantom for hands-on practice. Reg Anesth Pain Med 30:593-594, 2005.
78. De Maeseneer M, Jager T, Vanderdood K, et al: Ultrasound during dissection of cadaveric specimens: A new method for obtaining ultrasound-anatomic correlations in musculoskeletal radiology. Eur Radiol 14:870-874, 2004.
79. Tsui BC, Dillane D, Walji AH: Cadaveric ultrasound imaging for training in ultrasound-guided peripheral nerve blocks: Upper extremity. Can J Anaesth 54:392-396, 2007.
80. Tsui BC, Dillane D, Pillay J, et al: Cadaveric ultrasound imaging for training in ultrasound-guided peripheral nerve blocks: Lower extremity. Can J Anaesth 54:475-480, 2007.
81. Liebmann O, Price D, Mills C, et al: Feasibility of forearm ultrasonography-guided nerve blocks of the radial, ulnar, and median nerves for hand procedures in the emergency department. Ann Emerg Med 48:558-562, 2006.
82. Ziskin MC: Fundamental physics of ultrasound and its propagation in tissue. RadioGraphics 13:705-709, 1993.
83. Martin K, Spinks D: Measurement of the speed of sound in ethanol/water mixtures. Ultrasound Med Biol 27:289-291, 2001.
84. Pierce G, Golding RH, Cooperberg PL: The effects of tissue velocity changes on acoustical interfaces. J Ultrasound Med 1:185-187, 1982.
85. Goldstein A, Yudelev M, Sharma RK, Arterbery E: Design of quality assurance for sonographic prostate brachytherapy needle guides. J Ultrasound Med 21:947-954, 2002.
86. Gawdzinska K: Investigation into the propagation of acoustic waves in metal. Metalurgija 44:125-128, 2005.
87. Smith SW, Booi RC, Light ED, et al: Guidance of cardiac pacemaker leads using real time 3D ultrasound: Feasibility studies. Ultrason Imaging 24:119-128, 2002.
88. Gusmao LC, Prates JC: Anatomical study of the accessory axillary vein. Surg Radiol Anat 14:131-136, 1992.
89. Schafhalter–Zoppoth I, Gray AT: Ultrasound-guided ulnar nerve block in the presence of a superficial ulnar artery. Reg Anesth Pain Med 29:297-298, 2004.
90. Gassner EM, Schocke M, Peer S, et al: Persistent median artery in the carpal tunnel: Color Doppler ultrasonographic findings. J Ultrasound Med 21:455-461, 2002.

Alan D. Kaye и James M. Riopelle
Перевод О.Ю. Сергуниной
Редактор перевода Л.В. Колотилов

54 Внутрисосудистая жидкость и физиология обмена электролитов

Ключевые моменты

1. Вода является основным компонентом жидкостных пространств тела человека и составляет около 60% его веса.
2. Натрий – наиболее распространенный катион экстрацеллюлярной жидкости (ЭЦЖ), который играет ключевую роль в поддержании внутри- и внеклеточной осмоляльности.
3. Калий – наиболее распространенный катион интрацеллюлярной жидкости, играющий важную роль в создании мембранного потенциала клеток.
4. Кальций является важнейшим элементом, обеспечивающим сокращение мышц, экзокринную, эндокринную и нейрокринную секрецию, клеточный рост, а также транспорт и выделение жидкостей и электролитов.
5. Магний необходим для многих биохимических реакций; значимость его фармакологических свойств стала понятна лишь в последнее время.
6. Фосфаты накапливают и высвобождают энергию посредством макроэргических фосфатных связей и входят в структуру белков, липидов и костной ткани.
7. Хлорид является основным анионом ЭЦЖ.
8. Глюкоза представляет собой важнейший источник энергии, а инсулин обеспечивает процесс поступления глюкозы внутрь клетки, для которого также необходимы калий и фосфаты.
9. Сахарный диабет поражает многие системы органов и может оказывать существенное влияние на периоперационный период.
10. Наиболее частыми причинами метаболического алкалоза являются терапия антацидами, действие цитрата, поступающего с препаратами крови, применение гидрокарбоната натрия, дренирование желудка и задержка гидрокарбоната почками.
11. Метаболический ацидоз часто возникает вследствие низкого сердечного выброса и в терминальной стадии заболеваний печени.
12. Трансфузия компонентов крови улучшает оксигенацию тканей и уменьшает кровоточивость, но также увеличивает риск передачи инфекционных заболеваний, посттрансфузионных реакций, иммуносупрессии и аллоиммунизации.
13. Анестетики могут снижать нормальные физиологические реакции на гиповолемию и стрессовый ответ.
14. Шок представляет собой нарушение внутриклеточных процессов, обусловленное недостатком энергии.

Физиология водного баланса

Вода является основным компонентом жидкостных пространств тела (см. Гл. 88). Общий объем воды составляет около 60% веса тела среднестатистического взрослого человека. У мужчины весом 70 *кг* общее количество воды составляет около 600 *мл/кг* или 40 *л*. Однако процентное содержание воды может значительно варьировать в зависимости от возраста, пола и количества жировой ткани, так как мышцы содержат 75% воды, а жировая ткань только 10%. Процентное содержание воды плода выше на ранних стадиях развития, но прогрессивно снижается на поздних этапах гестации и в первые 3-5 лет жизни.

Общую воду организма можно разделить на два основных компонента – экстрацеллюлярный и интрацеллюлярный. Эти водные пространства разделены водопроницаемыми клеточными мембранами. У мужчины весом 70 *кг* общий объем интрацеллюлярной жидкости составляет 400-450 *мл/кг* (около 30 *л*), а объем интрацеллюлярной жидкости (ЭЦЖ) – около 150-200 *мл/кг* (около 14 *л*). Объем ЭЦЖ больше у людей молодого возраста и мужчин, чем у пожилых и женщин (Табл. 54-1). Объем крови составляет 60-65 *мл/кг* и распределяется таким образом, что 15% его находятся в артериальной системе и 85% в венозной.

Основными компонентами экстрацеллюлярного пространства являются плазма (30-35 *мл/кг*) и интерстициальная жидкость (120-165 *мл/кг*). Другие составляющие экстрацеллюлярной жидкости включают плевральную и перитонеальную жидкость, водянистую влагу, пот, мочу, лимфу и спинномозговую жидкость. Особое внимание следует уделить плазме в связи с ее важным значением в клинической практике. Плазма является неклеточным компонентом крови, постоянно стремящимся к равновесию с интерстициальной жидкостью. Основное отличие плазмы от интерстициальной жидкости – это значительно бóльшая концентрация белка, в результате чего осмотическое давление плазмы на 20 *мм рт. ст.* выше такового в интерстициальной жидкости и ЭЦЖ. Этот градиент

Табл. 54-1 Электролитный состав жидкостей организма в норме

Электролиты	Плазма *(ммоль/л)*	Интерстициальная жидкость *(ммоль/л)*	Внутриклеточная жидкость *(ммоль/л)*
Na^+	142	145	10
K^+	4	4	159
Mg^{2+}	1	1	20
Ca^{2+}	2,5	1,5	0,5
Cl^-	103	117	10
HCO_3^-	25	27	7

Взято из Campbell I: Physiology of fluid balance. Anaesth Intensive Care Med 7:462-465 2006

позволяет поддерживать внутрисосудистый объем. ЭЦЖ имеет более высокую концентрацию натрия, хлоридов и гидрокарбоната. Проницаемость для ионов и белков варьирует в каждом органе, наименьшая она в головном мозге, а наиболее высокая в печени.

Контроль содержания воды в организме и ее распределение определяются многими факторами, включающими предсердный натрийуретический пептид (ПНП), вазопрессин (или антидиуретический гормон, АДГ), альдостерон (например, ренин, ангиотензин)*, паратгормон, кальцитонин, простагландины, дофаминергические рецепторы, альфа-адренорецепторы, механизмы жажды и функциональные возможности почек. Водный баланс характеризует разницу между поступлением воды в организм и ее потерями. Основными регуляторами выведения воды являются почки.

Приблизительно 60% ежедневных потерь воды приходится на мочу. При высокой температуре окружающей среды или при интенсивных физических нагрузках объем потерь воды, связанный с потоотделением, возрастает и может стать основной составляющей этих потерь (Табл. 54-2). Интенсивные физические нагрузки могут увеличить потери воды через потоотделение в 50 раз по сравнению с нормой. Учащение дыхания увеличивает неощутимые потери воды через респираторный тракт. При таких состояниях снижается выделение воды почками для компенсации повышенного потоотделения и неощутимых потерь воды.[1]

Физиология обмена натрия

Натрий – наиболее распространенный положительно заряженный ион ЭЦЖ, он играет ключевую роль в определении внутри- и внеклеточной осмоляльности. Осмоляльность плазмы жестко регулируется в пределах 275-290 *мОсм/кг*, в основном за счет действия АДГ, и рассчитывается по формуле:

$$\text{Осмоляльность плазмы} = (2 \times \text{Na}) + (\text{Глюкоза} \div 18) + (\text{мочевина} \div 2{,}8)$$

Осморецепторы в гипоталамусе могут выявлять изменения в 1%. У большинства пациентов с гипонатриемией осмоляльность мочи превышает 200 *мОсм/кг*, отражая нарушение экскреции воды.[2] Что касается физиологии обмена натрия, в состоянии равновесия соотношение содержания натрия в плазме и интерстициальном пространстве составляет приблизительно 5:1. Равновесие распределения обычно достигается за 15-20 *мин*. Экстрацеллюлярный баланс натрия определяется потреблением натрия и его экскрецией. Большинство людей потребляют гораздо большее количество соли, чем это необходимо. В норме у здорового человека основной функцией почек в поддержании баланса натрия является экскреция его избытка.

Потребность в натрии варьирует в зависимости от возраста. Потребность недоношенных детей, рожденных в сроках ранее 32-ой недели гестации, составляет 3 *мЭкв/кг/сут*, а потребность доношенных новорожденных – 2-3 *мЭкв/кг/сут* (см. Гл. 82 и 84).[3] Потеря натрия со стулом у новорожденных составляет около 1 *мЭкв/кг/сут*, на процессы роста необходимо 0,5 *мЭкв/кг/сут*. Потребность взрослых снижается до 1,5 *мЭкв/кг/сут*. Экскреция натрия с мочой составляет основу потерь натрия и приблизительно соответствует его суточному потреблению. Значительны экстраренальные потери натрия в результате профузного потоотделения, ожогов, многократной рвоты или диареи.

В норме на каждый 1 *мОсм* секретируемого почками раствора первоначально может вырабатываться 10 *мл* мочи. Нормальные почки отвечают диурезом на нагрузку свободной водой и выделением натрия с мочой на нагрузку натрием; если имеют место сниженное поступление натрия или гиповолемия, почки реагируют антинатрийурезом и антидиурезом (например, у пациента во время операции может выделяться всего лишь 1,2-1,6 *мОсм/мл*). При различных патофизиологических процессах может встречаться аномально высокая или аномально низкая экскреция натрия с мочой.

Множество факторов, управляющих канальцевой реабсорбцией натрия, меняются в периоперационном периоде, включая гемодинамические и физические (например, повышение внутрибрюшного давления во время лапароскопических операций), гормональные факторы и тонус симпатических нервов почек. Баланс сил Старлинга (гидростатической в противовес осмотической) определяет транспорт натрия и воды через стенки перитубулярных капилляров. Среднее давление в перитубулярных капиллярах составляет около 10 *мм рт. ст.*, что способствует захвату реабсорбированной воды. Увеличение объема введением изотонических солевых растворов снижает концентрацию белка в плазме и коллоидно-осмотическое давление (КОД) в перитубулярных капиллярах.

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) вовлечена в контроль артериального давления и объема крови наряду с симпатической нервной системой, калликреин-кининовой системой и аргинин-вазопрессином. РАС принимает участие в контроле гемостаза натрия и функции почек, в частности в условиях стресса. РАС может быть активи-

Табл. 54-2 Суточные потери воды

Источник потери	Нормальная активность при нормальной температуре (*мл*)	Нормальная активность при высокой температуре (*мл*)	Длительная физическая активность (*мл*)
Моча	1400	1200	500
Пот	100	1400	5000
Стул	100	100	100
Неощутимые потери	700	600	1000
Общее количество	*2300*	*3300*	*6600*

Из Rhoades RA, Tanner GA: Medical Physiology. Boston, Little, Brown, 1995

* Так в тексте оригинала *(Прим. гл. ред. пер.)*

рована падением артериального давления в почечной артерии, снижением поступления натрия в область плотного пятна либо активацией симпатической нервной системы. В результате из прекурсора, проренина, синтезируется ренин и экскретируется юкстамедуллярными клетками почки. Ренин является аспартил-протеазой (схожей с пепсином и катепсином), расщепляющей специфический субстрат, ангиотензиноген, относящийся к α_2-глобулинам, до ангиотензина I. Хотя в основном ренин продуцируется почками, его изоэнзимы обнаружены во многих тканях, включая мозг, надпочечники, сосудистые ложа, мочеточники и плаценту.[4] Клонирован ген человеческого ренина. Уровень ангиотензиногена возрастает после нефрэктомии, под действием эстрогенов, гормонов щитовидной железы, глюкокортикоидов, а также на фоне ингибирования ангиотензин-превращающего фермента.[5,6]

Под действием ангиотензин-превращающего фермента либо эндопептидазы ангиотензин I быстро превращается в октапептид ангиотензин II. Малый круг кровообращения является местом наибольшей активности ангиотензин-превращающего фермента, хотя данный фермент также обнаруживается в эндотелии сосудов сердца, почках, коре надпочечников и головном мозге.[7]

Ангиотензин II является мощным вазопрессором, стимулирующим секрецию альдостерона корой надпочечников. Ангиотензин II ингибирует парасимпатические эффекты и вызывает стимуляцию ганглиев.[8-10] Ангиотензин II частично угнетает секрецию ренина путем прямого воздействия на клетки юкстамедуллярного аппарата. Ангиотензин II может стимулировать локальное увеличение концентрации аденозина, известного своим свойством ингибировать высвобождение ренина, а также по принципу обратной связи может угнетать собственный биосинтез.[11] Ангиотензин II распадается в плазме до С-концевого гектапептида ангиотензина III или N-концевого гептапептида ангиотензина (1-7); оба они обладают биологической активностью.[12] Снижение артериального давления, уменьшение доставки натрия в область плотного пятна или стимуляция симпатической нервной системы могут активировать РАС, приводя к выработке ангиотензина II. Результатом является повышение артериального давления и задержка натрия, вызванная усиленной секрецией альдостерона. РАС не играет активной роли в поддержании артериального давления в здоровом, насыщенном натрием, интактном организме. Гидростатические силы поддерживают стабильное давление заполнения клубочков. Это оказывает влияние на венозный возврат, сердечный выброс и артериальное давление. В условиях стресса к этому механизму подключаются различные нейрогуморальные системы, включая симпатическую нервную систему, АДГ, предсердный натрийуретический гормон и простагландины (Табл. 54-3).

При нитропруссид-индуцированной гипотензии повышается активность ренина и значимо повышается плазменная концентрация АДГ; данный эффект не наблюдается при применении с целью снижения артериального давления более старого препарата тирметафана.[13] Наоборот, назначение β-адреноблокатора пропранолола на фоне нитропруссид-индуцированной гипотензии предотвращает повышение активности ренина.

Гипонатриемия

Обычно под гипонатриемией подразумевается снижение концентрации натрия в плазме менее 135 *ммоль/л*, которое может развиться в результате значительных потерь натрия

Табл. 54-3 Основные причины натриуреза и антинатриуреза

Механизм	Клинические синдромы
Натриурез	
Гиперволемические состояния	Повышенное потребление натрия, неадекватная секреция натрийуретического гормона
Гиповолемические состояния	Болезнь Аддисона, потеря солей почками, прием/передозировка диуретиков
Антинатриурез	
С формированием отеков	Сердечная недостаточность, хронические заболевания печени, нефротический синдром, острый гломерулонефрит, идиопатические отеки
Без формирования отеков	Кровотечение, низкое поступление натрия, отмена диуретиков, кратковременное назначение минералокортикоидов, непочечные потери натрия с потоотделением или рвотой, или при их сочетании

на фоне чрезмерного потоотделения, рвоты, диареи, ожогов и при назначении диуретиков. Наиболее частой причиной гипонатриемии является избыток в организме общего количества воды, а не дефицит общего количества натрия. В норме поступление воды редко превышает способность почек экскретировать свободную воду. Гипонатриемия часто бывает обусловлена неадекватной выработкой вазопрессина (т.е. избытком АДГ) и нарушением способности почек продуцировать мочу низкой плотности.

В норме секреция АДГ регулируется повышением осмоляльности плазмы выше 280 *мОсм/кг* или снижением эффективного циркулирующего объема. Другими факторами, стимулирующими секрецию АДГ, являются боль, стимуляция симпатической нервной системы и рвота. После высвобождения АДГ связывается с V_2 рецепторами собирательных трубочек мозгового слоя. АДГ увеличивает проницаемость данных сегментов для воды, способствуя встраиванию аквапоринов в апикальную мембрану клеток.[14,15] При выяснении причин гипонатриемии необходимо определить осмоляльность плазмы, чтобы установить, отражает ли гипонатриемия истинную гипотоничность; это дает понимание причин низкого уровня натрия. Гипонатриемия может возникать у пациентов в гипотоническом, нормотоническом и гипертоническом состоянии. Для понимания причин, лежащих в основе нарушений физиологии обмена натрия, необходимо оценить внутрисосудистый волемический статус пациента (Табл. 54-4).

Псевдогипонатриемия (нормотоническая гипонатриемия) может наблюдаться при гиперлипидемии (например, хиломикронемии) или гиперпротеинемии. Гиперосмоляльность, обусловленная не молекулами натрия, (например, гипергликемия, передозировка манни-

Табл. 54-4 Причины гипонатриемии при различных волемических статусах

Гиповолемия	Гиперволемия	Эуволемия
Кровотечение	Застойная сердечная недостаточность	СНСАДГ
Отеки ожоговых ран	Нефротический синдром	Псевдогипонатриемический синдром
Перитонит	Цирроз	
Церебральный сольтеряющий синдром	ТУРП-синдром	

СНСАДГ – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона; ТУРП – трансуретральная резекция предстательной железы

тола) вызывает перемещение воды из внутриклеточного пространства, что приводит к уменьшению внутрисосудистой концентрации натрия. Значимое снижение общего содержания натрия наиболее часто возникает на фоне назначения диуретиков.

Синдром трансуретральной резекции простаты (ТУРП) является общепризнанной причиной гипонатриемии (см. Гл. 65). ТУРП-синдром развивается в результате внутрисосудистого поглощения орошающего раствора, который обычно содержит глицин и не содержит электролитов.[16] Абсорбция свободной воды вызывает гипонатриемию в результате разведения концентрации натрия плазмы. ТУРП-синдром является случаем истинной гипотонической гипонатриемии и устанавливается при снижении уровня натрия плазмы ниже 125 *ммоль/л* в сочетании с двумя или более ассоциированными клиническими симптомами, которые могут быть сглажены общей анестезией. Подобный же синдром описан у 6% женщин при проведении трансцервикальной абляции эндометрия и у пациентов при нейроэндоскопической вентрикулостомии.[17]

Синдром неадекватной секреции АДГ (СНСАДГ, *англ.* SIADH) обусловлен различными процессами, включая заболевания легких и головного мозга и ряд новообразований, в частности овсяноклеточную карциному легких. Активация симпатической нервной системы (например, в результате послеоперационной боли) также может привести к значимому повышению уровня АДГ при отсутствии снижения внутрисосудистого объема. СНСАДГ может возникнуть на фоне приема различных лекарственных средств, включая пероральные гипогликемические препараты, трициклические антидепрессанты и диуретики.[18] Высокие уровни АДГ синтезируются при неадекватно низком пороге периодически либо постоянно, несмотря на низкую осмоляльность плазмы. Диагноз подтверждается при наличии гипонатриемии в сочетании с осмоляльностью мочи, превышающей верхнюю границу нормы. У пациентов с СНСАДГ концентрация натрия в моче обычно превышает 30 *ммоль/л*, фракционная экскреция натрия выше 1% и снижена сывороточная концентрация мочевой кислоты. У пациентов с СНСАДГ имеет место характерный ответ на ограничение потребления воды; снижение массы тела на 2-3 *кг* сопровождается коррекцией гипонатриемии и прекращением потери соли через 2-3 дня. Это еще один пример истинной гипотонической гипонатриемии.

Гипонатриемия также возникает при смешанных расстройствах, когда неосмотический выброс АДГ и снижение скорости экскреции натрия с мочой угнетают разводящую способность почек (способность почек продуцировать разведенную мочу). Такое состояние может возникнуть при выраженной гиповолемии, не поддающейся коррекции сердечной недостаточности и поздних стадиях цирроза с асцитом.

Крайне важное значение для анестезиолога имеет выявление признаков и симптомов, связанных с гипонатриемией, в частности при развитии ТУРП-синдрома на фоне региональной анестезии. У пациентов, пребывающих в сознании, возможно выявление таких симптомов гипонатриемии, как тошнота, рвота, нарушения зрения, угнетение уровня сознания, возбуждение, спутанность сознания, кома, судорожные припадки, мышечные спазмы, слабость, миоклонические судороги, кома и смерть*. Отек головного мозга возникает при падении концентрации натрия плазмы до 123 *ммоль/л* и ниже, кардиологические симптомы возникают при концентрации 100 *ммоль/л*.

* Такой перечень в оригинале *(Прим. гл. ред. пер.)*

Табл. 54-5 Основные причины гипонатриемии

Механизм	Клинические синдромы
Псевдогипонатриемия (нормальная осмоляльность)	Гиперлипидемия, гиперпротеинемия
Дилатационная гипонатриемия в результате гиперосмоляльности плазмы	Гипергликемия, назначение маннитола
Истинная гипонатриемия с нормальной эффективной осмоляльностью	Глобулин G, препараты лития, THAM
Истинная гипонатриемия с отеками (с избытком натрия) – с низкой эффективной осмоляльностью	Застойная сердечная недостаточность, нефротический синдром, цирроз печени, идиопатические отеки, гипоальбуминемия (например, при дефиците питания)
Истинная гипонатриемия с отеками (с дефицитом натрия) – с низкой эффективной осмоляльностью	Почечные потери (диуретики, почечный тубулярный ацидоз, церебральный сольтеряющий синдром); экстраренальные потери (рвота, диаррея, осмотические потери)
Гипонатриемия при нормальном или повышенном эффективном артериальном объеме	СНС АДГ, водная интоксикация на фоне первичной полидипсии, гиперволемия на фоне выраженной почечной недостаточности либо при сосудистых или воспалительных заболеваниях почек
Снижение поступления натрия в водные пространства	Голодание, микседема (?)

Взято из Oh M, Carrol H: Disorders of sodium metabolism: Hypernatremia and hyponatremia. Crit Care Med 20:94, 1992; и из Andreoli TE: Disorders of fluid volume, electrolyte, and acid-base balance. In Wyngaarden JB, Smith LH Jr (eds): Cecil Textbook of Medicine, 17th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1985, p 525.

СНС АДГ – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона; ТГАМ – трис(гидроксиметил)аминометан

Гипонатриемия в сочетании с повышенным внутрисосудистым объемом может привести к развитию отека легких, гипертензии и сердечной недостаточности.[19]

В начальной стадии прекращение инфузии гипотонического раствора глицина может устранить или, в крайнем случае, замедлить прогрессирование гипонатриемии. Так как ТУРП-синдром является вариантом водной перегрузки, его лечение должно включать снижение объема воды. Для облегчения экскреции свободной воды могут быть применены петлевые диуретики. Гипертонические растворы натрия следует применять только в тяжелых случаях гипонатриемии с неврологическими симптомами.[20]

Для всех пациентов, требующих коррекции гипонатриемии, необходимая для коррекции доза натрия может быть рассчитана по формуле:

$$\text{Доза } (мЭкв) = (\text{вес, } кг) \times (140 - [\text{Na, } ммоль/л]) \times 0{,}6$$

Оптимальной скоростью коррекции считается 0,6-1 *ммоль/л/ч* до повышения концентрации натрия до 125 *ммоль/л*; далее коррекция осуществляется с более низкой скоростью. Восполнение 50% дефицита может быть осуществлено в первые 8 *ч*, оставшаяся часть – в течение 1-3 суток в случае устранения симптомов. Тем не менее, оптимальное лечение гипонатриемии, в частности, у пациентов с неврологической симптоматикой, остается объектом

споров. При быстрой коррекции концентрацию натрия сыворотки необходимо контролировать каждые 1-2 *ч*.

У менструирующих женщин риск развития выраженных неврологических последствий после эпизода гипонатриемии более высок. Ayus и соавт.[21] обнаружили, что несмотря на одинаковую частоту встречаемости послеоперационной гипонатриемии и у мужчин и у женщин, 97% пациентов со стойким поражением головного мозга составляли женщины, из них 75% были репродуктивного возраста. Механизм этого гендерного различия неясен; тем не менее, возможным объяснением является перестройка адаптивных процессов головного мозга к гипонатриемии. Оказалось, что эстрогены изменяют функцию Na^+/K^+-АТ-Фазы в головном мозге крыс, что может повлиять на компенсаторные механизмы при гипонатриемии.[22] Ряд веществ, влияющих на концентрацию мочи в собирательных трубочках, включая литий и демеклоциклин, применяются для лечения хронической гипонатриемии. В настоящее время изучается применение антагонистов АДГ, а также мочевины в качестве осмотического диуретика.

Быстрая коррекция гипонатриемии может привести к отеку мозга и демиелинизации моста. Лечение гипонатриемии должно включать устранение основной причины, когда это возможно (например, как можно более раннее прекращение ТУРП). Изолированное прменение изотонического раствора (308 *мОсм*/л) может усугубить гипонатриемию, в зависимости от осмоляльности плазмы и мочи пациента.[23] Лечение глубокой комы и судорог может осуществляться одним или несколькими способами, включающими применение 3% раствора хлорида натрия (513 *ммоль/л*), ограничение инфузии и введение фуросемида.[24] Наиболее вероятной причиой послеоперационной гипонатриемии является СНСАДГ (Табл. 54-5). Оптимальный способ дифференцировки СНСАДГ и мозгового сольтеряющего синдрома заключается в определении количества общей воды организма по клиническим признакам, включающим тургор кожи, вес, центральное венозное давление (ЦВД) и общие жизненные показатели.

Гипернатриемия

Гипернатриемией считается повышение экстрацеллюлярной концентрации натрия, она может развиваться на фоне низкого, нормального или высокого общего содержания натрия в организме. Основными причинами гипернатриемии являются чрезмерные потери воды, неадекватное ее поступление, дефицит АДГ или чрезмерное поступление натрия (например, с растворами, содержащими натрий в высоких концентрациях, такими как гидрокарбонат натрия или гипертонический раствор хлорида натрия).

Несахарный диабет может развиваться в результате дефицита АДГ (вазопрессина) либо вследствие неспособности почек поддерживать гипертоничность интерстиция мозгового слоя. Для несахарного диабета характерно образование большого количества мочи низкой плотности. Дефицит вазопрессина известен как центральная форма несахарного диабета и является эндокринным расстройством. Дефицит вазопрессина наблюдается после хирургических вмешательств на гипофизе, переломов основания черепа и тяжелых травм головы. Напротив, нефрогенный несахарный диабет возникает в результате неспособности почек создавать гипертоничность интерстиция мозгового слоя и концентрировать мочу. Для нефрогенного несахарного диабета характерна нечувствительность клеток почечных канальцев к эффектам вазопрессина. Нефрогенный несахарный диабет может развиться вследствие любых системных заболеваний или заболеваний почек, нарушающих функцию канальцев. При центральном или нефрогенном несахарном диабете пациент теряет значительное количество воды за короткий период времени, что может привести к выраженной гиповолемии в случае, если пациент не имеет достаточного доступа к воде.

Табл. 54-7 Основные причины гипернатриемии

Механизм	Клинический синдром(ы)
Угнетение чувства жажды	Ступор/кома, эссенциальная гипернатриемия
Осмодиурез	Диабетический кетоацидоз, гипергликемическая некетонемическая кома, назначение маннитола
Чрезмерные потери воды	
Почечные	Центральный несахарный диабет, нефрогенный несахарный диабет
Экстраренальные	Потоотделение
Комбинированные	Ступор/кома в сочетании с гипертоничным энтеральным питанием

Взято из Andreoli TE: Disorders of fluid volume, electrolyte, and acid-base balance. In Wyngaarden JB, Smith LH Jr (eds): Cecil Textbook of Medicine, 17th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1985, p 528

Примечание: гипергликемия или назначение маннитола также могут привести к гипонатриемии. Потоотделение также может вызвать гипонатриемию

Табл. 54-6 Препараты, вызывающие нефрогенный несахарный диабет

Препараты лития
Фоскарнет
Глибурид
Демеклоциклин
Метоксифлуран
Амфотерицин В

Приблизительно у 50% пациентов с несахарным диабетом заболевание классифицируется как идиопатическое. Считается, что данное состояние развивается в результате аутоиммунного процесса, нарушающего реакцию гипоталамуса на гипотоничность плазмы. У пациентов с нефрогенным несахарным диабетом имеется значимое повышение уровня вазопрессина плазмы в результате ее выраженной гиперосмоляльности. Чувствительность клеток почечных канальцев к эффектам вазопрессина может снижаться в результате ряда причин. Снижение чувствительности к вазопрессину возникает в результате различных повреждений собирательной системы, таких как постмочеточниковая обструкция или ювенильный нефронофтиз. Целый ряд фармакологических агентов снижают способность вазопрессина влиять на тубулярный транспорт воды и приводят к развитию нефрогенного несахарного диабета (Табл. 54-6).

Пациентов со стойким сохранением скорости диуреза выше 100 *мл/ч* и развитием гипернатриемии необходимо обследовать на предмет наличия несахарного диабета путем определения осмоляльности мочи и плазмы. При осмоляльности мочи менее 300 *мОсм*/л, и концентрации натрия плазмы более 150 *ммоль/л*, диагноз несахарного диабета высоко вероятен. Пациентам с центральной формой несахарного диабета с целью коррекции дефицита вазопрессина может быть назначен 1-деамино-8-D-аргинин вазопрессин, аналог вазопрессина, известный как десмопрессина ацетат. При нефрогенном несахарном диабете следует выявлять и по возможности осуществлять лечение основной причины.

При сохраненном механизме жажды незначительное повышение концентрации натрия плазмы выше первоначальных значений (около 3-4 *ммоль/л*) вызывает интенсивное чувство жажды. Недостаточная выраженность жажды при наличии гипернатриемии у ментально сохранных пациентов свидетельствует о дефекте осморецепторов или центра жажды в коре головного мозга. Наиболее распространенными объективными признаками гипернатриемии являются летаргия или изменения ментального статуса, которые могут перерастать в кому и судороги. К дополнительным симптомам гипернатриемии относятся жажда, шок, периферические отеки, миоклонические судороги, асцит, мышечный тремор, ригидность мышц, гиперрефлексия, плевральные выпоты и повышение внутрисосудистого объема жидкости. При острой и тяжелой гипернатриемии осмотическое перемещение воды из клеток может привести к уменьшению объема мозга с разрывом менингеальных сосудов и внутричерепным кровоизлияниям. Медленно развивающаяся гипернатриемия, как правило, хорошо переносится ввиду способности головного мозга регулировать собственный объем. Лечение направлено на восстановление нормальной осмоляльности и объема и включает устранение избытка натрия путем назначения диуретиков и гипотонических кристаллоидных растворов. Скорость коррекции зависит от скорости развития гипернатриемии и выраженности симптомов. Т.к. хроническая гипернатриемия переносится хорошо, быстрая коррекция не имеет преимуществ и может привести к существенным повреждениям или смерти в результате отека головного мозга.[25,26] Обычно целевой скоростью коррекции следует считать снижение концентрации натрия плазмы не более чем на 10% или 0,7 *ммоль/л/ч*. Гипернатриемия увеличивает минимальную альвеолярную концентрацию ингаляционных анестетиков, вероятно, за счет усиления натриевой проводимости во время деполяризаци мембран (Табл. 54-7).

Физиология обмена калия

Калий – наиболее распространенный положительно заряженный ион интрацеллюлярной жидкости, около 98% общего калия организма приходится на внутриклеточное пространство. В краткосрочной перспективе (мин) баланс калия регулируется инсулином, pH, b-адреномиметиками и концентрацией гидрокарбоната. Долгосрочная регуляция экскреции и баланса калия в основном определяется почками и альдостероном. В образцах гепаринизированной артериальной крови концентрация калия в среднем на 0,4-0,5 *ммоль/л* ниже, чем в образцах свернувшейся венозной крови, что обусловлено рядом факторов, включающих выход ионов калия из эритроцитов в процессе свертывания крови.

Увеличение потребления калия приводит к повышению почечной экскреции калия посредством различных клеточных механизмов. В ответ на повышение экстрацеллюлярной концентрации калия в клубочковой зоне надпочечников вырабатывается альдостерон, который воздействует на кортикальные собирательные трубочки, повышая секрецию калия в канальцевую жидкость и его выведение.

Большинство эффектов, наблюдаемых при отклонении от нормального содержания калия, обусловлены его важной ролью в создании трансмембранного потенциала клеток. Калий является основным внутриклеточным катионом, при этом более 98% общего калия организма содержится во внутриклеточной жидкости. В состоянии покоя проницаемость клеточной мембраны для калия выше, чем для натрия. Повышенная проницаемость приводит к созданию трансмембранного потенциала, близкого по значению к трансмембранному потенциалу калия (–90 *мВ*). Изменения внутриклеточной концентрации калия приводят к изменению мембранного потенциала покоя, что может сделать клетку нечувствительной либо сверхчувствительной к поступлению натрия в клетку. Высокий или низкий уровень калия может привести к потенциально летальным изменениям в возбудимых тканях, в частности в миокарде.

Поддержание трансмембранного градиента калия в норме регулируют многие факторы. Наиболее важным трансмембранным ферментом, участвующим в регуляции концентрации калия, является Na^+/K^+-АТФаза, которая поддерживает трансцеллюлярный градиент. b_2-адреномиметики увеличивают активность Na^+/K^+-АТФазы путем связывания с поверхностными клеточными рецепторами, связывая транспорт калия с симпатической нервной системой. Инсулин усиливает поступление натрия в клетку через Na^+/H^+-антипортер, что приводит к снижению внутриклеточной концентрации протонов. Для поддержания электрической нейтральности любое повышение содержания натрия должно происходить посредством обмена на калий, снижая экстрацеллюлярную концентрацию калия. Шок может оказывать обратный эффект на активность Na^+/K^+-АТФазы путем уменьшения количества аденозинтрифосфата (АТФ), доступного для транспорта ионов, в результате перехода на анаэробный метаболизм.[27] Уровень pH влияет на транспорт калия. Организм использует калий для устранения избытка экстрацеллюлярных ионов водорода путем перемещения калия из клетки, а ионов водорода в клетку. Ацидемия потенцирует гиперкалиемию путем перемещения калия из клеток.

Потребности в калии варьируют в зависимости от возраста и роста. Потребность доношенных новорожденных составляет 2-3 *мЭкв/кг/сут*,[28] тогда как у взрослых 1-1,5 *мЭкв/кг/сут* (см. Гл. 82 и 84). Потребности в калии зависят от скорости метаболизма (2 *мЭкв*/100 *ккал*). В связи с этим потребность в калии резко повышается на фоне клеточного роста после возобновления питания у голодавших до этого пациентов. Чрезмерно высокий или низкий уровень калия является жизнеугрожающим состоянием.

Гипокалиемия

Гипокалиемия (<3,5 *ммоль/л*) может возникнуть в результате абсолютного дефицита или перераспределения калия во внутриклеточное пространство. Снижение уровня калия сыворотки на 1 *ммоль/л* у здорового взрослого человека свидетельствует об общей потере калия в количестве 100-200 *мЭкв*. Гипокалиемия в пределах 2-2,5 *ммоль/л* часто проявляется мышечной слабостью, аритмиями, изменениями на ЭКГ, включая депрессию сегмента ST, отрицательный зубец T и увеличение вольтажа зубца U. Эти изменения ЭКГ не коррелируют с тяжестью гипокалиемии. Однако наиболее предсказуемыми являются аритмии, чаще всего фибрилляция предсердий и ранние желудочковые экстрасистолы.

Четыре наиболее распространенные причины гипокалиемии включают снижение потребления калия, потери через желудочно-кишечный тракт, чрезмерные потери почками (например, при передозировке минералокортикоидов и диуретиков) и перемещение калия из ЭЦЖ во внутриклеточную жидкость (например, в результате назначения инсулина). Подобные перемещения могут возникнуть при остром алкалозе, инсулинотерапии, стресс-индуцированной гиперкатехоламинемии и периодическом гипокалиемическом параличе. Хирургический стресс может вызвать снижение концентрации калия плазмы на 0,5 *ммоль/л*. Применение экзогенных катехоламинов, таких как изопротеринол, тербуталин, эпинефрин, ритодрин, также вызывает снижение уровня калия[29,30]; в клинической практике это встречается у беременных, получающих токолитическую терапию либо респираторные b_2-агонисты, и у критически больных пациентов, требующих фармакологической поддержки кровообращения (см. Гл. 69 и 92).

Нет исследований, указывающих на повышение заболеваемости и смертности при проведении анестезии у пациентов с гипокалиемией до 2,6 *ммоль/л*. Анестезиологи часто назначают дополнительный прием хлорида калия, но исследования показали, что во многих случаях терапия является неэффективной, т.к. бóльшая часть калия экскретируется с мочой, несмотря на персистирующую гипокалиемию.[31,32] В случае, когда показана периоперационная терапия, следует применять внутривенное введение калия хлорида. Т.к. скорость введения калия должна быть отрегулирована с учетом его распределения в экстрацеллюлярном пространстве до поступления в интрацеллюлярное, обычно скорость введения калия ограничивается значением 0,5 *мЭкв/кг/ч*. Обычная скорость замещения у здоровых взрослых при непрерывном мониторинге ЭКГ составляет 10-20 *мЭкв/ч*.[33,34] Анестезиологу следует убедиться в безопасности назначенной дозы калия, которая должна подтверждаться непрерывным ЭКГ-мониторингом, измерением уровня калия на месте и введением препарата посредством инфузионной помпы (Табл. 54-8).

Табл. 54-8 Основные причины гипокалиемии

Механизм	Клинические синдромы
Неадекватное поступление	Неврогенная анорексия, голодание, алкоголизм, избыток минералокортикоидов (первичный или вторичный гиперальдостеронизм)
Чрезмерные почечные потери	Синдром Барттера; диурез (осмодиуретики, хронический метаболический алкалоз); кратковременный прием анионных антибиотиков (карбенициллин, пенициллин, нафциллин, тикарциллин); почечный тубулярный ацидоз; гипомагниемия; миеломоноцитарный лейкоз
Желудочно-кишечные потери	Рвота, диарея, в частности секреторные диареи; ворсинчатая аденома
Переход икстрацеллюлярной жидкости в интрацеллюлярную с изменением внутреннего баланса калия	β_2-адреномиметики, острый алкалоз, гипокалиемический периодический паралич, инсулинотерапия, терапия витамином B_{12}, передозировка препаратов лития

Взято из Andreoli TE: Disorders of fluid volume, electrolyte, and acid-base balance. In Wyngaarden JB, Smith LH Jr (eds): Cecil Textbook of Medicine, 17th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1985, p 532

Табл. 54-9 Препараты, вызывающие гиперкалиемию

Амилорид
Антагонисты ангиотензина II
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
Маннитол
Пентамидин
Спиронолактон
Сукцинилхолин
Триамтерен
Триметоприм

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия (>5,5 *ммоль/л*) может развиться на фоне различных заболеваний, в ответ на препараты, снижающие экскрецию калия почками (Табл. 54-9), или после стремительного перемещения калия из внутриклеточной жидкости в ЭЦЖ. Потенциально летальная гиперкалиемия во время анестезии может возникнуть при реперфузии крупного кровеносного сосуда после периода ишемии (обычно >4 *ч*). Ишемия вызывает выраженный ацидоз в поврежденной зоне, что приводит к выходу внутриклеточного калия. После реперфузии ишемизированной зоны организм получает большое количество калия, которое не может быть достаточно быстро перераспределено, что приводит к потенциально летальной гиперкалиемии. Любое состояние или препарат, приводящий к угнетению функции надпочечников или снижению уровня альдостерона, могут вызвать задержку калия в организме. При проведении дифференциальной диагностики следует помнить о ложной гиперкалиемии, возникающей в результате лизиса клеточных элементов крови.

Гиперкалиемия может быть подразделена на острую и хроническую. Острая гиперкалиемия может развиться в результате многих причин и, как правило, переносится хуже, чем хроническая. Наиболее частой причиной хронической гиперкалиемии при проведении анестезии является почечная недостаточность. Во время анестезии у пациентов даже с умеренным повышением концентрации калия (>5,5 *ммоль/л*) необходимо осуществлять непрерывный мониторинг ЭКГ, с целью определения тяжести гиперкалиемии.

Клинически гиперкалиемия может проявляться слабостью и параличом. Нарушения проводимости усиливают автоматизм и реполяризацию. Умеренное повышение уровня калия (6-7 *ммоль/л*) может проявляться высокими зубцами Т; при достижении уровня 10-12 *ммоль/л* возможны удлинение интервала P-R, расширение комплекса QRS, фибрилляция желудочков и асистолия.

Концептуально лечение гиперкалиемии подразделяется на (1) физиологические антагонисты (кальций), (2) препараты, обеспечивающие перемещение калия в клетку (глюкоза, инсулин, гипервентиляция, гидрокарбонат, b-адреномиметики); и (3) препараты и методики, направленные на выведение калия из организма (полистирен сульфонат натрия – Kayexalate, диуретики, агонисты альдостерона, диализ). Лечение гиперкалиемии определяется наличием ЭКГ-изменений и включает прежде всего стабилизацию сердечной деятельности и защиту от эффектов калия путем внутривенного введения кальция (500 *мг* хлорида кальция или 1 *г* глюконата кальция у взрослых) и перераспределение калия из плазмы в клетки. Как было указано ранее, в дополнение к внутривенному введению препаратов кальция основными направлениями терапии в операционной являются внутривенное введение инсулина, глюкозы, гидрокарбоната (1 *мЭкв/кг*) и гипервенти-

ляция. Внутривенное введение простого инсулина в дозе 5-10 единиц в сочетании с декстрозой в дозе 25-50 *г* (например, 1-2 ампулы 50% раствора декстрозы по 50 *мл*) снижает уровень калия плазмы за 10-20 *мин*, этот эффект сохраняется в течение 4-6 *ч*.[35] Ионообменные смолы, диализ и диуретики (например, фуросемид 20-40 *мг* внутривенно), агонисты альдостерона (например, флюдрокортизон) и ингаляционные или внутривенные β-адреномиметики являются вспомогательными методами терапии (Табл. 54-10).

Физиология обмена кальция

Кальций является ключевым медиатором мышечных сокращений, экзокринной, эндокринной и нейрокринной секреции, клеточного роста и транспорта и секреции жидкостей и электролитов. В организме взрослого человека весом 70 *кг* содержится около 1300 *г* кальция, 99% которого приходится на кости и зубы. Почки являются основным органом, регулирующим концентрацию кальция в пределах 2,25-2,5 *ммоль/л*. Кальций в большом количестве содержится в молоке и молочных продуктах, плохо всасывается в кишечнике и выделяется в основном с фекалиями и мочой. Циркулирующий кальций существует в трех формах: связанный с белками плазмы (в основном с альбумином) и не фильтруемый гломерулярными капиллярами (20-50%); ионизированный, физиологически активный, фильтруемый гломерулярной мембраной, концентрация которого поддерживается на уровне 1-1,75 *ммоль/л* (50%); и неионизированный и хелатированный фосфатом, сульфатом или цитратом (10%). Поскольку изменения pH влияют на количество кальция, связанного с альбумином, уровень ионизированного кальция может изменяться без изменения общего его количества. Общее содержание кальция варьирует в зависимости от белковосвязывающей способности, что в условиях гиперальбуминемии приводит к псевдогиперкальциемии (наиболее часто встречается при дегидратации и множественной миеломе). Реабсорбция большей части фильтруемого кальция происходит в проксимальных канальцах, толстой части восходящего отдела петли Генле и дистальных канальцах.

Табл. 54-10 Основные причины гиперкалиемии

Механизм	Клинические синдромы
Псевдогиперкалиемия	Гемолиз образцов крови, технические неполадки
Изменения внутреннего баланса калия	Ацидоз; дефицит инсулина; гипоальдостеронизм; злокачественная гипертермия; периодический паралич; клеточный некроз; препараты (сукцинилхолин, дигиталис, неселективные β-блокаторы)
Изменения внешнего баланса калия	Повышенное поступление калия при заместительной терапии; гемотрансфузии; антибиотики, содержащие соли калия; повышенная экскреция при заболеваниях почек; гипераль достеронизм; препараты (гепарин, амилорид, триамтерен, спиронолактон, нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты ангиотензиновых рецепторов)

Взято из Solomon RJ, Katz JD: Disorders of potassium homeostasis. In Stoelting RK (ed): Advances in Anesthesia. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1986

Так как кальций имеет важное значение практически для всех функций клетки, его внутриклеточная и экстрацеллюлярная концентрация строго контролируется. Для перемещения внутриклеточного кальция из цитозоля в саркоплазматический ретикулум или ЭЦЖ затрачивается энергия. Как и в случае с калием, на фоне шока и истощения запасов внутриклеточной энергии кальций накапливается в клетках и может способствовать их смерти.

Концентрация белков плазмы является важной детерминантой концентрации ионизированного кальция. Концентрация ионизированного кальция может быть измерена непосредственно с применением кальций-специфического электрода. В случае, когда концентрация ионизированного кальция не может быть измерена, приблизительное количество кальция, связанного с белками, определяется по следующей формуле:

$$Ca^{2+}, \text{связанный с белками (\%)} = -0{,}8 \times [\text{альбумин, } г/л] + 0{,}2 \times [\text{глобулин, } г/л] + 3$$

Альтернативным способом является прибавка к значению концентрации кальция корректирующей поправки 0,2 *ммоль/л* на каждые 10 *г/л* альбумина, при снижении концентрации альбумина в плазме ниже 40 *г/л*.[36] При концентрации кальция плазмы 1,95 *ммоль/л* (ниже нормы) и альбумина плазмы 30 *г/л*, к определенному уровню кальция будет прибавляться 0,2 *ммоль/л*; скорректированное значение 2,15 *ммоль/л* соответствует норме. Одним из достижений в осуществлении периоперационного контроля уровня кальция является облегчение определения ионизированного кальция плазмы на месте.

Через несколько минут после незначительного снижения экстрацеллюлярной концентрации кальция паращитовидные железы выделяют паратиреоидный гормон, который увеличивает реабсорбцию кальция в толстой части восходящего сегмента нефрона и дистальных канальцах, снижая его экскрецию. Удаление паращитовидных желез приводит к прекращению секреции паратиреоидного гормона, что может серьезно нарушить гомеостаз кальция.

Кальцитонин, вырабатываемый щитовидной железой, резко снижает реабсорбцию кальция почками, но незначительно влияет на долгосрочный гомеостаз кальция. Хирургическое удаление щитовидной железы приводит к прекращению выработки кальцитонина без изменения экстрацеллюлярной концентрации ионизированного кальция.

Костная ткань является главным резервуаром кальция в организме. Выделение паратгормона паратиреоидными железами в ответ на снижение уровня кальция способствует резорбции кости и высвобождению кальция. Витамин D увеличивает абсорбцию кальция из желудочно-кишечного тракта, его действие усиливается паратиреоидным гормоном.

Гиперкальциемия

Гиперкальциемия может быть связана со многими патологическими процессами и имеет много признаков и симптомов. Легкая и умеренная гиперкальциемия (2,75-3,5 *ммоль/л*) часто протекает бессимптомно, но при повышении уровня кальция до 3,75 *ммоль/л* клинические проявления встречаются чаще. В основном гиперкальциемия вызывает изменения в центральной нервной системе (например, изменения ментального статуса), желудоч-

Табл. 54-11 Основные причины гиперкальциемии

Механизм	Клинические синдромы
Повышение концентрации паратиреоидного гормона	Первичный гиперпаратиреоз (солитарная или множественная аденома, множественный эндокринный неопластический синдром), терапия препаратами лития, семейная гипокальциуирическая гиперкальциемия
Витамин D-обусловленные	Передозировка витамина D; идиопатическая гиперкальциемия новорожденных; повышенная концентрация 1,25-дигидроксивитамина D; саркоидоз и другие гранулематозные заболевания
Высокий обмен в костной ткани	Гипертиреоз, иммобилизация, тиазидные диуретики, передозировка витамина А
Злокачественные новообразования, включая связанные с почечной недостаточностью	Солидные опухоли с метастазами, солидные опухоли, вырабатывающие гуморальные медиаторы гиперкальциемии, гемобластозы, тяжелый вторичный гиперпаратиреоз (на фоне хронической почечной недостаточности), интоксикация алюминием, молочно-щелочной синдром

Взято из Potts JT: Diseases of the parathyroid gland and other hyper- and hypocalcemic disorders. In Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, et al (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th ed. New York, McGraw–Hill, 1995, p 2151

но-кишечном тракте (например, рвота), почках (например, полиурия, почечные камни, олигоурическая почечная недостаточность) и сердце (например, нарушения проводимости). В настоящее время гиперкальциемия чаще всего диагностируется у бессимптомных пациентов, тогда как ранее самыми ранними ее проявлениями были клинические симптомы. Потенциальными причинами гиперкальциемии являются терапия тиазидными диуретиками, злокачественные новообразования (в настоящее время известна «гуморальная гиперкальциемия новообразований»), гранулематозная болезнь (обусловлена повышенной абсорбцией кальция в кишечнике на фоне повышения уровня кальцитриола), передозировка витамина D и аденома паращитовидной железы. Другими причинами гиперкальциемии являются терапия препаратами лития, тиреотоксикоз, феохромоцитома, иммобилизация, передозировка витамина А, почечная недостаточность и терапия теофиллином.

Основными методами лечения гиперкальциемии являются стимуляция диуреза и назначение физиологического раствора с целью разведения концентрации кальция в плазме. К тому же польза этих методов заключается в том, что натрий угнетает реабсорбцию кальция в почках. Дополнительными методами лечения являются назначение бисфосфонатов (наиболее часто применяется памидронат), кальцитонина, ранняя мобилизация, гемодиализ и лечение основной причины. Лечение определенных состояний, включая гиперкальциемии, обусловленные рядом злокачественных опухолей, может осуществляться кальций-снижающими препаратами, такими как митрамицин и глюкокортикостероиды. Анестезиологическое ведение пациента с гиперкальциемией должно включать отказ от тиазидных диуретиков и поддержание гидратации и диуреза натрий-содержащими растворами. ЭКГ-мониторинг пациента может оказаться полезным в выявлении нарушений проводимости с укорочением P-R или Q-T интервалов, с или без расширения QRS комплекса. Пациентам с мышечной слабостью следует назначать более низкие дозы недеполяризующих миорелаксантов (Табл. 54-11).

Гипокальциемия

В условиях операционной повышение уровня ионизированного кальция чаще всего возникает в результате острой гипервентиляции или трансфузии цитратной крови в объеме, превышающем 1,5 *мл/кг/мин* (см. Гл. 55). Наиболее частой причиной гипокальциемии (концентрация в плазме <2,25 *ммоль/л*) у госпитализированных пациентов является низкий уровень альбумина, например у критических пациентов с тяжелым сепсисом, ожогами, острой почечной недостаточностью и после массивных трансфузий. У пациентов в критических состояниях могут иметь место низкие уровни альбумина и кальция плазмы при нормальном уровне ионизированного кальция. В таком случае корректировать недостаток кальция нет необходимости, но следует скорректировать нутритивную поддержку. Основными симптомами гипокальциемии являются изменения ментального статуса, тетания, положительные симптомы Хвостека и Труссо, ларингоспазм, гипотензия и аритмии. Электрокардиографическое исследование может выявить удлинение интервала Q-T и в тяжелых случаях блокады сердца. Лечение, часто начинаемое после развития гипотензии, включает в себя внутривенную инфузию 10% хлорида кальция (1,36 *мЭкв/мл*) или глюконата кальция (0,45 *мЭкв/мл*). В эквивалентных дозах оба препарата одинаково эффективны и возвращают уровень кальция в пределы нормы (Табл. 54-12). При назначении препаратов в периферическую вену предпочтителен глюконат кальция, т.к. экстравазальное попадание хлорида кальция может вызвать тяжелое повреждение тканей.

В случае, когда гипокальциемия вызвана инфузией больших объемов физиологического раствора (что наблюдается при лечении шока), она может сопровождаться гипомагниемией. Гипомагниемия может ослабить действие витамина D и отсрочить коррекцию постреанимационной гипокальциемии. При необходимости следует определять и корректировать уровень магния. В этом отношении инфузионная терапия с применением ряда коллоидов может усугублять гипокальциемию.[37]

Табл. 54-12 Основные причины гипокальциемии, за исключением состояний у новорожденных

Механизм	Клинические синдромы
Отсутствие паратиреоидного гормона	Врожденный гипопаратиреоз, приобретенный гипопаратиреоз, гипомагниемия
Неэффективность паратиреоидного гормона	Недостаток активного витамина D (сниженное поступление либо недостаток солнечного света), нарушение метаболизма на фоне приема антиконвульсантов, витамин D-зависимый рахит I типа
Псевдогиперпаратиреоз	Неэффективность витамина D (кишечный метаболизм), витамин D-зависимый рахит II типа
Подавление секреции паратиреоидного гормона	Тяжелая острая гиперфосфатемия; лизис опухоли; острая почечная недостаточность; рабдомиолиз; паратиреоидная остеодистрофия после паратиреоидэктомии

Взято из Potts JT: Diseases of the parathyroid gland and other hyper- and hypocalcemic disorders. In Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, et al (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th ed. New York, McGraw–Hill, 1995, p 2165

Физиология обмена магния

Сульфат магния в течение многих лет на эмпирической основе применялся в лечении судорог у пациенток с преэклампсией. Ионы магния необходимы для многих биохимических реакций, и его дефицит может иметь клинически значимые последствия. Многие фармакологические свойства магния были еще более оценены в последнее время. Магний экскретируется желудочно-кишечным трактом и почками.

Общее количество магния в организме составляет около 2000 *мЭкв*. Магний является четвертым по распространенности катионом в организме и активирует около 300 ферментных систем, многие из которых задействованы в энергетическом обмене.[40] Он необходим для образования и функционирования АТФ, который функционально активен в полной мере только в хелатном комплексе с магнием. Другими магний-зависимыми процессами являются синтез ДНК, РНК и белков.[40]

Магний является важным регулятором поступления кальция в клетку и его действия внутри клетки. Магний играет важную роль в регуляции большинства клеточных функций и может рассматриваться как естественный физиологический антагонист кальция.[40]

Гипомагниемия

При отсутствии поступления магния с пищей почки могут существенно снижать его экскрецию; однако гипомагниемия часто встречается у госпитализированных пациентов, в частности у пациентов в критических состояниях, и манифестирует симптомами, схожими с таковыми при гипокальциемии. Незначительная гипомагниемия возникает у спортсменов, при гиперметаболических состояниях, таких как беременность, и во время акклиматизации к холоду. Запасы магния в организме могут быть снижены у пациентов, получающих длительную терапию диуретиками, и у пациентов с хронической диареей. Хроническое потребление алкоголя приводит к значимым потерям магния, и большинство госпитализированных пациентов, страдающих алкоголизмом, имеют низкий уровень магния. Изолированный дефицит магния или дефицит магния в сочетании с гипокалиемией на фоне приема диуретиков либо дигиталис-индуцированной аритмии отвечает на лечение препаратами магния.[38]

Табл. 54-13 Основные причины гипомагниемии

Механизм	Клинические синдромы
Первичные нарушения питания	Неадекватное поступление, полное парентеральное питание, синдром возобновленного кормления
Желудочно-кишечные расстройства	Специфические дефекты абсорбции, синдром мальабсорбции, длительная диарея, длительное дренирование по назогастральному зонду, панкреатит
Эндокринные заболевания	Гиперпаратиреоз, гипопаратиреоз, гипертиреоз, первичный гиперальдостеронизм, синдром Барттера, диабетический или алкогольный кетоацидоз, применение эпинефрина, СНСАДГ, синдром «голодных костей» после паратиреоэктомии
Хронический алкоголизм, прекращение прима алкоголя, повышенная почечная экскреция	Потребление этилового спирта; идиопатическая; после трансплантации почки; препараты (цисплатин, аминогликозиды, амфотерицин В, диуретики, пентамидин, теофиллин); острый тубулярный некроз в стадии восстановления; терапия колониестимулирующими факторами

Взято из Potts JT: Diseases of the parathyroid gland and other hyper- and hypocalcemic disorders. In Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, et al (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th ed. New York, McGraw–Hill, 1995, p 2188

СНСАДГ – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона

У пациентов с дефицитом магния во время анестезии вероятно повышение риска периоперационных аритмий. Гипомагниемия вызывает слабость дыхательной мускулатуры, что может иметь серьезные клинические последствия для анестезии и интенсивной терапии. Дополнительные проявления включают повышенную возбудимость центральной нервной системы с судорогами и гиперрефлексией (например, симптом Хвостека) и спазмы скелетной мускулатуры (например, симптом Труссо). Лечение взрослого пациента весом 70 *кг* с нормальной функцией почек, которому проведение внутривенной терапии оправдано, включает введение 1-2 *г* сульфата магния (8-16 *мЭкв*) в течение 15 *мин* с последующей скоростью введения 1 *г/ч* до нормализации уровня магния плазмы в серии анализов.[39] При остро возникших аритмиях сульфат магния может быть назначен в дозе 1-2 *г* в течение 5 *мин* внутривенно с тщательным мониторингом артериального давления и частоты сердечных сокращений. АД, глубокие сухожильные рефлексы и концентрация магния могут помочь анестезиологу в ситуации, когда подозревается передозировка. У пациентов с бессимптомной гипомагниемией легкой степени предпочтительным является пероральное возмещение дефицита. Помимо теоретического риска дефицита магния и нервно-мышечной блокады, клиническая значимость гипомагниемии сопряжена с заболеваниями и патофизиологическими процессами, имеющими место при лечении данных заболеваний (см. Табл. 54-13).

Гипермагниемия

Гипермагниемия (> 1,25 *ммоль/л*) в большинстве случаев возникает по ятрогенным причинам и в результате чрезмерного потребления магнийсодержащих антацидов и слабительных. Она редко встречается в медицинской практике, т.к. магний относительно слабо всасывается в желудочно-кишечном тракте и скорость почечной элиминации его избытков чрезвычайно высока (в течение 4-8 *ч* после нагрузки магнием). Поскольку элиминация магния напрямую зависит от скорости клубочковой фильтрации, пациенты с почечной недостаточностью относятся к группе риска по развитию гипермагниемии. Симптомы и проявления гипермагниемии напрямую связаны с уровнем магния в крови и включают поражения нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной и мочеполовой систем.

Магний вызывает депрессию центральной нервной системы. В начале 1900-х гг. он эффективно применялся в качестве анестетика. Однако магний плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, и его уровень в цереброспинальной жидкости четко контролируется активными транспортными механизмами.[40]

В периферической нервной системе магний влияет на высвобождение нейротрансмиттеров во всех синапсах и потенцирует действие местных анестетиков.[40] Повышение концентрации магния в нейромышечных синапсах

до 5 *ммоль/л* вызывает выраженную пресинаптическую нервно-мышечную блокаду и потенцирует действие недеполяризующих миорелаксантов.[40] Гипермагниемия может вызывать выраженную мышечную слабость у пациентов с синдромом Итона-Ламберта, миастенией и у пациентов, предварительно получавших прекураризацию.[40] Магний продлевает действие деполяризующих миорелаксантов (например, сукцинилхолина); назначение магния до введения сукцинилхолина предотвращает высвобождение калия, вызванное введением миорелаксантов (см. Гл. 29).

В отношении сердечно-сосудистой системы магний вызывает вазодилатацию путем прямого воздействия на кровеносные сосуды и за счет взаимодействия с целым рядом сосудосуживающих веществ. Он также снижает периферический сосудистый тонус за счет симпатической блокады и угнетения высвобождения катехоламинов.[40] Повышение концентрации экстрацеллюлярного магния в изолированном сердце существенно снижает силу сокращений. Угнетение функции миокарда наблюдалось после болюсного введения 2,5 *г* сульфата магния. Тяжелая депрессия миокарда может возникнуть при сочетании препаратов магния и дилтиазема. При воздействии на изолированное сердце магний вызывает брадикардию, но на интактном сердце угнетение высвобождения ацетилхолина в парасимпатических окончаниях, вызванное магнием, перевешивает внутренние механизмы замедления, в результате развивается умеренная тахикардия. Магний эффективен в лечении различных аритмий, включая желудочковые, аритмии типа torsades de pointes, аритмии, ассоциированные с введением эпинефрина, и дигиталис-ассоциированные аритмии. Он также эффективен в лечении аритмий, вызванных гипокалиемией, потреблением алкоголя, инфарктом миокарда и обладает частичными протекторными свойствами в отношении бупивакаин-индуцированных аритмий.

Что касается дыхательной системы, магний не влияет на центральный респираторный драйв, единственный его депрессорный эффект обусловлен нервно-мышечной блокадой, которую он вызывает. Магний является эффективным бронходилататором и успешно применяется при тяжелых приступах острой астмы, хотя данных об его эффективности в отношении хронической астмы на сегодняшний день нет.

В акушерской практике магний в сверхфизиологических концентрациях является мощным токолитиком и многие годы применяется в ведении преждевременных родов. Также магний применяется в акушерстве для предотвращения судорог у пациенток с преэклампсией. Исследования на животных показали, что магний подавляет пиковую активность на электроэнцефалограмме (см. Гл. 69). Терапевтическая концентрация магния при лечении преэклампсии составляет 2,1-2,9 *ммоль/л*. Повышение концентрации до 6,2-8,2 *ммоль/л* может вызвать глубокую респираторную депрессию. Действие магния на почки проявляется в расширении почечных сосудов и диуретическом эффекте.

Симптомы и электрокардиографические изменения при гипермагниемии коррелируют с концентрацией магния в сыворотке. Угнетение проводимости, расширение комплекса QRS, удлинение интервала P-R и тошнота возникают при повышении концентрации до 2,1-4,1 *ммоль/л*. Седация, гиповентиляция, угнетение глубоких сухожильных рефлексов и мышечная слабость возникают при концентрации 8,2-14 *ммоль/л*, гипотензия, брадикардия, диффузная вазодилатация – при концентрации 10-19,7 *ммоль/л*. Арефлексия, кома и паралич дыхания развиваются при концентрации 19,7-29,6 *ммоль/л*. По этой причине всем пациентам, получающим магний, необходимо клиническое наблюдение на предмет выявления магниевой интоксикации.

Элиминация магния включает жидкостную нагрузку с последующим или одновременным введением диуретиков. Радикальным методом терапии является проведение диализа. Временное устранение эффектов магния может быть осуществлено препаратами кальция. Т.к. гипермагниемия потенцирует действие деполяризующих и недеполяризующимх миорелаксантов, необходимо тщательное титрование данных препаратов в сочетании с адекватной оценкой нервно-мышечного блока.

Отрицательные эффекты дефицита магния легко распознаваемы, и мониторинг уровня магния осуществляется в большинстве блоков интенсивной терапии. Ряд исследований в отделениях коронарных расстройств показал, что инфузия сульфата магния может снизить частоту и тяжесть аритмий, ассоциированных с инфарктом миокарда. В ряде сообщений описаны бронходилатирующий эффект магния и его успешное применение в лечении астмы. Магний может снижать частоту адренергических аритмий, не влияя на бронходилатирующий эффект b-адреномиметков и способствуя плавному расслаблению мускулатуры бронхиол.[40]

Магний обладает рядом важных фармакологических эффектов. Его выведение осуществляется почками, и при применении его у пациентов с олигоурией или сниженным диурезом необходимо снижение его дозы. Магний следует рассматривать как сердечно-сосудистый препарат, обладающий преимущественно свойствами антагониста кальция и адреноблокатора в сочетании с минимальным угнетающим действием на миокард.[40]

Физиология обмена фосфатов

Фосфат является наиболее распространенным внутриклеточным анионом, необходимым для поддержания структуры мембран, клеточной энергии и транспорта. В частности, фосфат необходим для синтеза АТФ, ДНК, РНК и 2,3-дифосфоглицерата, который облегчает высвобождение кислорода гемоглобином. За сутки с пищей в организм поступает приблизительно 1 *г* фосфора. Поступление, как правило, превышает метаболические потребности. Приблизительно 70% фосфора (700 *мг*) абсорбируется преимущественно в тонком кишечнике, оставшиеся 300 *мг* выделяются с фекалиями. Наряду с 1,25-дигидроксивитамином D3 (витамин D), абсорбцию фосфатов из просвета кишечника усиливает паратиреоидный гормон. Стенка кишки секретирует фосфат в просвет кишечника, затем реабсорбирует его до тех пор, пока он не связывается с кальцием или антацидами, либо не теряется с диареей, через фистулы или стому. В условиях нормального питания абсорбция фосфата осуществляется через парацеллюлярные диффузные каналы и требует минимальной регуляции. При низкой концентрации фосфата в просвете кишечника запускается активный натрий-зависимый транспортный механизм, что приводит к дополнительной абсорбции фосфата.[41] При достаточном поступлении фосфата с пищей его абсорбция по существу является нерегулируемым процессом. Такие катионы, как кальций, магний и алюминий, снижают абсорбцию фосфата в результате прямого связывания с фосфатом в просвете кишечника. Это имеет важное клиническое значение при почечной недостаточности для ограничения реабсорбции фосфата в кишечнике.

Так как процесс абсорбции фосфата в кишечнике является нерегулируемым, почки становятся основным органом, экскретирующим его избытки. В норме почки экскретируют 700 *мг* фосфата за сутки, фильтруя 6 *г* и реабсорбируя 5,3 *г*. Элиминация фосфата с мочой приблизительно равна его абсорбции кишечником.

Как было упомянуто выше, фосфат позволяет накапливать и высвобождать энергию посредством высокоэнергетических фосфатных связей, а также входит в состав протеинов, липидов и костей (гидроксиапатит). Костная ткань служит основным резервуаром фосфатов и кальция в организме. Когда организму требуется дополнительный кальций, кость разрушается, высвобождая кальций для нужд организма. Вместе с кальцием выделяется значительное количество фосфата. Этот баланс контролируется регуляторными механизмами, описанными в предыдущем параграфе.

К факторам, способствующим клеточному захвату, относятся прием глюкозы или фруктозы, алкалоз, уровень инсулина, b-адренергическая стимуляция и анаболизм. Фосфат представлен в органическом и неорганическом видах. Бóльшая часть внутриклеточного фосфата является органической. В плазме фосфаты находятся в составе липидов, органических эфиров, а также в виде неорганических фосфатов, включая двухвалентный (HPO_4^{2-}) и одновалентный ($H_2PO_4^-$) фосфат. При физиологических уровнях pH, 80% неорганического фосфата двухвалентно. В норме уровень неорганического фосфата плазмы поддерживается в пределах 0,97-1,45 *ммоль/л* у взрослых и 1,29-1,62 *ммоль/л* у детей. Паратиреоидный гормон ингибирует реабсорбцию неорганического фосфата в проксимальных канальцах и увеличивает его экскрецию. В экспериментах на животных после тиреопаратиреоидэктомии прекращается выработка паратиреоидного гормона, реабсорбция неорганического фосфата значительно возрастает и увеличивается концентрация неорганического фосфата плазмы. У пациентов с первичным гиперпаратиреозом повышена секреция паратиреоидного гормона, и уровень неорганического фосфата плазмы имеет низкие значения; однако установившаяся экскреция с мочой неорганического фосфата значительно не возрастает, т.к. в основном она зависит от абсорбции неорганического фосфата в кишечнике. Ограничение поступления неорганического фосфата с пищей приводит к реабсорбции практически 100% фильтруемого неорганического фосфата и снижению содержания фосфата в моче до нуля.[42]

Гиперфосфатемия

Тяжелая гиперфосфатемия возникает после повреждения тканей или гибели клеток. Развитие от умеренной до тяжелой гиперфосфатемии возможно при снижении экскреции фосфатов на фоне почечной недостаточности. При прогрессировании почечной недостаточности и снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 25 *мл/мин* возможно развитие гиперфосфатемии. Другими причинами являются ятрогенная гиперфосфатемия, гипотермия, тяжелая печеночная недостаточность и ряд злокачественных заболеваний крови с интенсивным клеточным распадом. Ускорение клеточного распада может быть проявлением злокачественного процесса либо являться результатом деструкции клеток на фоне химиотерапии.

Гипопаратиреоз при нормальной функции почек может приводить к гиперфосфатемии. Резкое повышение концентрации фосфата плазмы может приводить к развитию тяжелой гипокальциемии. Гипокальциемия возникает в результате снижения выработки кальцитриола, который приводит к значимому снижению абсорбции кальция в желудочно-кишечном тракте. Возможна непосредственная преципитация кальция и фосфата, что еще больше снижает уровень кальция в сыворотке. Когда произведение концентраций кальция и фосфата превышает 5,65 *ммоль*^{2}/*л*^{2} повышается риск аномальной кальцификации. Повышенные значения произведения «кальций × фосфор» отражают нарушение контроля обмена фосфора и часто сопровождаются метастатическим отложением кальцинатов в тканях. Лечение включает назначение фосфат-связывающих антацидов, таких как алюминийсодержащие антациды и сукральфат, цитрат кальция или карбонат кальция, также возможно проведение диализа, в частности у пациентов с почечной недостаточностью (Табл. 54-14).

Табл. 54-14 Основные причины гиперфосфатемии

Механизм	Клинические синдромы
Связывание белками плазмы	Включая пролиферативные заболевания плазматических клеток
Сниженная почечная экскреция	Почечная недостаточность, гипопаратиреоз, псевдогипопаратиреоз тип I и II, опухолевый кальциноз, эластическая псевдоксантома, гипофосфатазия новорожденных, гиперостоз, гипертиреоз, надпочечниковая недостаточность, терапия бифосфанатами
Повышение кишечной абсорбции	Фосфоросодержащие слабительные; препараты витамина D; гранулематозные заболевания с повышенной секрецией витамина D, включая саркоидоз и туберкулез
Внутреннее перераспределение	Острый метаболический или респираторный ацидоз, снижение уровня инсулина, прием клонидина
Высвобождение клетками	Рабдомиолиз; инфаркты органов; лизис опухолей, таких как лимфобластная лимфома Беркитта или метастатическая мелкоклеточная карцинома
Парентеральное поступление	Внутривенное назначение солей фосфатов, инфузия липидов (фосфолипидов)

Взято из Potts JT: Diseases of the parathyroid gland and other hyper- and hypocalcemic disorders. In Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, et al (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th ed. New York, McGraw–Hill, 1995, p 2186

Табл. 54-15 Основные причины гипофосфатемии

Хронический алкоголизм и синдром отмены алкоголя
Недостаточное поступление с пищей и прием фосфатсвязывающих антацидов
Тяжелые ожоги
Восстановительный период после диабетического кетоацидоза
Переедание
Синдром восстановления питания
Респираторный алкалоз
Терапевтическая гипертермия
Злокачественный нейролептический синдром
Восстановление после чрезмерной физической нагрузки
Трансплантация почки
Острая почечная недостаточность

Взято из Potts JT: Diseases of the parathyroid gland and other hyper- and hypocalcemic disorders. In Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, et al (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th ed. New York, McGraw–Hill, 1995, p 2185

Гипофосфатемия

В норме концентрация фосфора составляет 0,8-1,3 *ммоль/л*. Гипофосфатемия имеет множество причин и считается тяжелой при снижении уровня фосфата сыворотки ниже 0,3 *ммоль/л*. Состояния, приводящие к такому снижению концентрации фосфата, включают длительный респираторный алкалоз и интенсивный клеточный захват. Тяжелая гипофосфатемия с общим дефицитом фосфора в организме обычно встречается при низком поступлении фосфата с пищей либо при применении фосфат-связывающих антацидов, либо при сочетании обеих этих причин.

Гипофосфатемия развивается на фоне алкоголизма (50% госпитализированных пациентов, страдающих алкоголизмом), синдрома возобновленного кормления (обычно у пациентов блоков интенсивной терапии), пониженного питания, сепсиса, травмы, терапии диуретиками или стероидами, кетоацидоза, осмодиуреза, ацидоза и катаболических состояний. Частыми причинами являются сниженное потребление или абсорбция и повышенные потери с мочой. Голодание в течение 48 *ч* и пониженное питание предрасполагают к гипофосфатемии. У пациентов с хроническим алкоголизмом снижение содержания фосфора в скелетной мускулатуре возникает в результате почечных потерь фосфата. Гипофосфатемический синдром включает захват фосфатов, рабдомиолиз, кардиомиопатию, дыхательную недостаточность в результате выраженной мышечной слабости, дисфункцию эритроцитов и лейкоцитов, деминерализацию скелета, метаболический ацидоз и дисфункцию нервной системы (Табл. 54-15).

До начала лечения необходимо точно установить причину гипофосфатемии путем определения газового состава артериальной крови, концентрации ионизированного кальция, магния, калия и концентрации фосфора в сыворотке и моче. Соли фосфора, такие как фосфат натрия и калия, подходят для перорального и внутривенного назначения. Общее количество назначаемого фосфата рассчитывается путем умножения объема распределения (400 *мл/кг*) на предполагаемую величину изменения фосфата. Скорость внутривенного введения не должна превышать 0,25 *ммоль/кг* в течение 4-6 *ч* во избежание гипокальциемии и повреждения тканей. Пероральный прием часто ограничен 30 *ммоль/сут* (1 *г/сут*) в виду опасности развития диареи. Следует избегать гиперфосфатемии, так как она может привести к гипокальциемии и отложению кристаллов солей в глазных яблоках, сердце, легких, кровеносных сосудах и почках. У большинства пациентов с гипофосфатемией, например у пациентов с диабетическим кетоацидозом или у лиц, восстанавливающихся после физических нагрузок, дефицит фосфора незначителен, при условии непродолжительного течения заболевания. Обычно их лечение может заключаться в приеме стакана молока (33 *ммоль/л* фосфата). После достижения нормального уровня фосфата в сыворотке необходимо осуществлять мониторинг неорганического фосфата и ионизированного кальция сыворотки и суточной мочи с целью подтверждения достижения баланса.

Выраженная гипофосфатемия часто развивается после хирургических вмешательств и может способствовать развитию дыхательной и сердечной недостаточности. В одном из исследований на пациентах после плановых кардиохирургических вмешательств было выявлено, что у 34,3% из них имелась выраженная гипофосфатемия. Для таких пациентов были свойственны длительная механическая вентиляция, бóльшая потребность в кардиологических препаратах и более длительное пребывание в стационаре.[43]

Физиология обмена хлоридов

Хлорид является основным анионом экстрацеллюлярной жидкости. Гиперхлоремический метаболический ацидоз развивается в результате чрезмерного поступления или неадекватной экскреции на фоне почечной недостаточности. При проведении инфузии у таких пациентов растворы солей хлора должны быть заменены растворами гидрокарбоната, цитрата, ацетата или фосфата.

Чрезмерные потери хлоридов в результате желудочной секреции или с мочой вызывают гипохлоремический алкалоз. Дефицит хлорида приводит к ограничению экскреции гидрокарбоната, это может быть обусловлено снижением поступления хлорида в собирательные трубочки, где хлорид необходим для секреции гидрокарбоната посредством хлорид-гидрокарбонатного обмена. В условиях дефицита хлоридов усиливается реабсорбция натрия, т.к. обычно она взаимосвязана со снижением объема ЭЦЖ. При снижении количества хлоридов, доступных для реабсорбции, реабсорбируется бóльшее количество натрия и гидрокарбоната за счет повышения экскреции ионов водорода.[44] В случае снижения внутрисосудистого объема и гипокалиемии следует назначать растворы хлорида натрия или хлорида калия. При наличии возможности следует назначить 0,1Н раствор соляной кислоты через центральный венозный катетер:

$$\text{Доза хлорида} = (Cl_{\text{норма}} - Cl_{\text{фактический}}) \times 0{,}2 \times \text{вес } (кг)$$

Физиология обмена глюкозы и связанной жидкости

Мониторинг

Глюкоза является ключевым источником энергии, инсулин способствует перемещению глюкозы внутрь клетки, для чего необходимы также калий и фосфаты. Эритроциты, заживающие раны, мозг и мозговое вещество надпочечников используют глюкозу в качестве источника энергии со скоростью приблизительно 2 *мг/кг/мин*. При осуществлении контроля уровня гликемии необходим тщательный мониторинг. Тестовые полоски, содержащие глюкозооксидазу, применяемые в глюкометрах, позволяют получить быстрые и точные данные. Крайне важно знать суточную потребность в инсулине или сахароснижающем препарате каждого пациента и определять уровень глюкозы в предоперационном, интраоперационном и послеоперационном периодах. Выраженные поражения органов-мишеней, ишемическая болезнь сердца, автономная нейропатия могут повысить риск аспирации, инфаркта миокарда и периферической нейропатии.

Гипергликемия

Гипергликемия (>10-11,1 *ммоль/л*) чаще всего возникает в результате дефицита инсулина, резистентности инсулиновых рецепторов либо избыточного введения

Табл. 54-16 Классификация диабета

Вид	Причины и характеристика
Первичный	ИЗСД, тип 1 – без инсулина у пациента развивается кетоацидоз и он погибает ИНСД, тип 2 – у пациента не всегда развивается кетоацидоз без инсулина ИНСД без ожирения (переходит в 1 тип, ИЗСД?) ИНСД с ожирением Сахарный диабет взрослого типа у молодых
Вторичный	Заболевания поджелудочной железы, гормональные нарушения, индуцированный приемом препаратов или химических веществ, аномалии рецепторов инсулина, генетические синдромы, другие

Взято из Foster DW: Diabetes mellitus. In Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, et al (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th ed. New York, McGraw–Hill, 1995, p 1980.
ИЗСД – инсулинзависимый сахарный диабет; ИНСД – инсулиннезависимый сахарный диабет

глюкозы. Гипергликемия вызывает осмотический диурез; усугубляет повреждение головного и спинного мозга[45] и почек[46], обусловленное ишемией; замедляет эвакуацию пищи из желудка[47]; вызывает гипофосфатемию[47]; замедляет заживление ран[47,48]; угнетает функцию лейкоцитов[48]. Гипергликемия у матери повышает риск развития желтухи новорожденных, риск повреждения головного мозга новорожденного и ацидоза при развитии гипоксии плода.

Даже при максимальных уровнях инсулина утилизация глюкозы в организме взрослого человека в состоянии покоя возможна лишь со скоростью 3-5 *мг/кг/мин* (приблизительно 240 *мл/ч* 5% раствора). Максимальный уровень метаболизма имеет наименьшие значения в состоянии стресса и возрастает при повышении скорости метаболизма. В общем, скорость введения должна быть ограничена 2-3 *мг/кг/мин* (120-180 *мг/кг/ч*), что составляет 100 *г/ч* для взрослого человека весом 70 *кг* (200 *мл/ч* 5% раствора декстрозы). У здоровых младенцев и детей гипергликемия развивается при включении 5% раствора декстрозы в инфузионную терапию.[49] Максимальная скорость утилизации глюкозы у маленьких детей составляет 4-8 *мг/кг/мин*, а оптимальная скорость менее 5 *мг/кг/мин*.[50] Неизвестно, является ли необходимым назначение глюкозы в интраоперационный период большинству пациентов.[51]

Табл. 54-17 Характеристика диабета 1 и 2 типа

Характеристика	Тип 1	Тип 2
Генетический локус	5 хромосома	11 хромосома (?)
Возраст начала заболевания	До 40	>40
Масса тела	Нормальная либо сниженная	Ожирение
Уровень инсулина плазмы	Низкий либо отсутствует	Нормальный либо повышен
Уровень глюкагона плазмы	Высокий, подавляем	Высокий, резистентный
Острые осложнения	Кетоацидоз	Гиперосмолярная кома
Инсулинотерапия	Чувствителен	От нормальной чувствительности до резистентности
Терапия препаратами сульфонилмочевины	Нечувствителен	Чувствителен

Foster DW: Endocrinology and metabolism. In Wilson JD, Braunwald E, Fauci AS, et al (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine, 12th ed. New York, McGraw–Hill, 1991, p 1743

Сахарный диабет

Сахарный диабет (см. Гл. 35) является наиболее распространенным эндокринным заболеванием, для которого характерны отдаленные осложнения, включая поражение глаз, почек, нервов и кровеносных сосудов. Диабет является основным фактором риска заболеваний сердца, почек, инсультов, слепоты и нетравматических ампутаций. Причины осложнений сахарного диабета многофакторны и включают гликозилирование белков, превращение глюкозы в сорбитол, обладающий свойствами тканевого токсина. Эти патофизиологические процессы связаны со снижением содержания и метаболизма мио-инозитола и снижением активности Na^+/K^+-АТФазы. Гипергликемия признана основным фактором развития осложнений, связанных с диабетом. Популяция пациентов негомогенна, поэтому выделено несколько диабетических синдромов. Количество пациентов с диагностированным диабетом в США составляет 8 *млн* человек, еще 8 *млн* не подозревают о его наличии. Это число составляет 10% от общего населения США (Табл. 54-16).[52]

Патофизиология

Гипергликемия при сахарном диабете является последствием относительной или абсолютной недостаточности инсулина и относительного или абсолютного избытка глюкагона. При диабете 1 типа имеется абсолютная недостаточность выработки инсулина, без инсулина пациент погибает. В итоге такие пациенты становятся зависимыми от экзогенного инсулина, применение которого предотвращает липолиз и кетоацидоз. Как правило, манифестация диабета 1 типа происходит в молодом возрасте, хотя возможно его начало в любом возрасте; считается, что причиной его возникновения является аутоиммунное разрушение клеток островков поджелудочной железы.

Для диабета 2 типа характерна относительная недостаточность инсулина, обычно вызванная инсулинорезистентностью. Начало заболевания приходится на зрелый возраст, хотя последние наблюдения свидетельствуют об уменьшении среднего возраста возникновения диабета 2 типа.[53] Несомненно, диабет 2 типа имеет гетерогенную группу этиологических факторов. Наиболее частыми

Табл. 54-18 Классификация препаратов инсулина

Препараты	Тип	Начало действия	Пик действия	Продолжительность действия
Коротко-действующие	Инсулин Лиспро (Humalog)	15 *мин*	30-90 *мин*	3,5-4 *ч*
	Регуляр	30-60 *мин*	2-4 *ч*	6-8 *ч*
	Семиленте	1-3 *ч*	5-10 *ч*	16 *ч*
Средней длительности действия	Изофан (NPH)	2-4 *ч*	6-12 *ч*	18-26 *ч*
	Ленте (Humulin)	2-4 *ч*	6-12 *ч*	18-26 *ч*
Пролонгированные	Протамин цинк	4-8 *ч*	14-24 *ч*	28-36 *ч*
	Ультраленте	4-8 *ч*	14-24 *ч*	28-36 *ч*

Взято из Stoelting RK, Dierdorf SF: Endocrine disease. In : Anesthesia and Co–Existing Disease, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1993, p 340

состояниями, связанными с диабетом 2 типа, являются ожирение, изменения уровня инсулина и выраженный генетический компонент (Табл. 54-17).[54]

Третьим типом диабета является гестационный диабет (см. Гл. 69). Гестационный диабет определяется как любая степень нарушения толерантности к глюкозе, впервые возникшая на фоне беременности. Гестационный диабет осложняет течение порядка 4% всех беременностей в США, число ежегодных случаев составляет около 135 000.[55] Выявление гестационного диабета имеет важное значение, т.к. терапия и антенатальный мониторинг плода могут снизить перинатальную заболеваемость и смертность. Осложнения гестационного диабета со стороны матери включают повышение риска родоразрешения путем кесарева сечения.

В течение последнего десятилетия было описано новое состояние, описанное как синдром X. Как подразумевает название, это скорее синдром, чем специфическое заболевание. Основным критерием синдрома X является инсулинорезистентность с гиперинсулинемией. Основные патологические изменения схожи с диабетом 2 типа; однако у пациентов с синдромом X не развивается гипергликемия. У пациентов с синдромом X диабет 2 типа может не развиться никогда. Клиническая значимость данного состояния заключается в его связи с множественными метаболическими нарушениями, включая низкий уровень липопротеидов высокой плотности, повышенное артериальное давление и повышенный уровень ингибитора активатора плазминогена 1. Все эти нарушения имеют четкую или вероятную связь с ишемической болезнью сердца. Имеют ли синдром X и диабет 2 типа, как заболевания, протекающие с инсулинорезистентностью, общий знаменатель, или являются абсолютно обособленными состояниями, еще предстоит выяснить.

Лечение и диагностика сахарного диабета

Лечение и оценка сахарного диабета (см. Гл. 35) включают диету, применение пероральных сахароснижающих препаратов, экзогенного инсулина и снижение веса при наличии показаний. Препараты инсулина получают из рекомбинантных материалов, полученных от свиней, коров и человека. Большинству диабетиков назначается комбинация короткодействующего инсулина и инсулина промежуточного действия до завтрака и перед сном. Рикошетная гипергликемия может развиваться после гипогликемической реакции (т.н. эффект Somogyi). В последнее десятилетие были разработаны новейшие методы терапии для пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом (1 типа), включая трансплантацию ткани поджелудочной железы и иммуносупрессию. У 50% пациентов с диабетом 1 типа имеются другие аутоиммунные процессы, и в этом случае повышение уровня глюкозы, вероятно, связано с разрушением b-клеток поджелудочной железы (Табл. 54-18).

Терапия инсулином может привести к анафилактическим и анафилактоидным реакциям, в частности при применении протамин-содержащих препаратов инсулина. Протамин-извлеченный инсулин, получаемый из спермы рыб, может вызывать иммунологическую сенсибилизацию в случае реверсии антикоагуляции препаратами протамина спустя некоторое время после аорто-коронарного шунтирования или прекращения введения гепарина.[56] Реакция на протамин может иметь тяжелые клинические проявления и сопровождаться глубокой гипотензией, легочной вазоконстрикцией и некардиогенным отеком легких. В настоящее время разрабатываются препараты инсулина с оптимизированной продолжительностью действия.

Первый аналог инсулина был внедрен в клиническую практику в середине 90-х гг. Впоследствии был разработан ряд других аналогов (см. Табл. 54-19). Инсулин Лизпро (Humalog) является генномодифицированным белком, идентичным человеческому инсулину, за исключением изменения последовательности аминокислот пролина и лизина в 28 и 29 положениях b-цепи.[57]

Эта замена последовательности аминокислот обусловливает более быструю резорбцию и начало действия препарата, в сравнении с обычным инсулином.[58-61] Реверсивная лизин-пролиновая последовательность устраняет два ключевых гидрофобных взаимодействия, обусловливающих b-складчатые конформационные изменения и димеризацию. Уменьшение склонности к димеризации является ключевым моментом в понимании абсорбционных свойств инсулина Лизпро.

Другими выпускаемым аналогом инсулина является инсулин гларгин (Lantus), который схож по строению с человеческим инсулином, за исключением двух дополнительных аргининовых остатков в b-цепи и замены аспарагина на глицин в 21-м положении a-цепи. Наличие двух дополнительных остатков аргинина приводит к смещению изоэлектрической точки до 6,7±0,2, что способствует преципитации инсулина гларгина в условиях нейтральной pH человеческих тканей. Замена на глицин в a-цепи и добавление цинка в концентрации 30 *мг/мл* увеличивает гексамерную стабильность преципитата.[62,63] Данный преципитат медленно растворяется, что обусловливает строго определенное время действия с выраженным пиком действия. Данный временно́й профиль обеспечивает однократное применение препарата в течение суток с продолжительностью действия до 18-24 *ч*. Данные препараты все чаще применяются у пациентов, направляемых на хирургические вмешательства, и знание продолжительности их действия имеет важное значение для клинического ведения.

Особенности анестезии

Поражая многие органы и системы, диабет может оказывать значимое влияние на периоперационный период. В периоперационный период необходимо принимать во внимание ряд клинических последствий диабета, таких как:

1. Диабет влияет на транспорт кислорода, вызывая ковалентное связывание глюкозы с молекулой

Табл. 54-19 Сравнение аналогов инсулина

Аналог	Брендовое название	Производитель	Начало действия (*мин*)	Пик действия (ч)	Продолжительность действия (ч)
Лиспро	Хумалог	Eli Lilly	5-15	1-2	2-3
Гларгин	Лантус	Hoechst-Marion Roussel for Aventis	1-3	Нет истинного пика действия	24
Аспарт	НовоРапид	NovoNordisk	5-15	1-2	2-3

гемоглобина и изменения в аллостерических взаимодействиях b-цепей. Эти изменения в нормальной молекуле гемоглобина вызывают снижение сатурации гемоглобина и ухудшение транспорта кислорода эритроцитами у беременных пациенток с диабетом.[64]

2. Частым осложнением диабета является дисфункция автономной нервной системы. У пациентов с плохо контролируемым в течение многих лет диабетом часто имеется повреждение автономной нервной системы. Одно из исследований[65] показало, что у диабетиков с ранее диагностированной автономной дисфункцией повышен риск интраоперационной гипотермии. Патогенез может быть обусловлен неадекватной регуляцией периферической вазоконстрикции, направленной на снижение теплоотдачи.
3. Автономная дисфункция также влияет на способность организма регулировать артериальное давление, что может привести к значимой ортостатической гипотензии. Это отклонение вызвано недостаточной вазоконстрикцией. Данная денервация также может затрагивать блуждающий нерв и обусловленную им регуляцию частоты сердечных сокращений. У пациентов с выраженной автономной дисфункцией снижена реакция частоты сердечных сокращений на атропин и b-адреноблокаторы.[66]
4. Поражение автономной нервной системы может значительно повлиять на выбор анестезиологической методики. У таких пациентов значительно повышен риск гипотензии, вызванной препаратами для индукции анестезии, такими как тиопентал и пропофол. По этой причине более подходящим для индукции может быть этомидат, ввиду значительно меньшей частоты развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.
5. Диабет вызывает выраженные осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. У мужчин с диабетом в два раза повышен сопряженный с возрастом риск развития ишемической болезни сердца. У женщин с диабетом риск повышен втрое, что свидетельствует о бóльшей их предрасположенности к сердечно-сосудистым осложнениям диабета.[67] Данные свидетельствуют о том, что пациенты с диабетом, возможно, имеют еще более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, чем предполагалось ранее. В одном из исследований было выявлено, что риск инфаркта миокарда у пациентов с диабетом 2 типа выше, чем у пациентов, уже перенесших инфаркт, но не имеющих диабета.[68] Эта информация еще больше подтверждает точку зрения, что пациентам с диабетом требуется тщательная предоперационная оценка в отношении ишемической болезни сердца. Также пациенты с диабетом более склонны к безболевой ишемии. Они могут не испытывать классических загрудинных болей и чувства сжатия, обусловленных ишемией миокарда. Вопросы относительно одышки при физической нагрузке и толерантности к ней могут способствовать выявлению важной информации о сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваниях и о степени их компенсации.
6. Сахарный диабет вызывает поражение желудочно-кишечного тракта посредством нескольких механизмов. Во-первых, он поражает ганглионарные клетки желудочно-кишечного тракта, ингибируя его моторику, что вызывает отсроченную эвакуацию содержимого желудка и удлиняет общее время его прохождения через кишечник. Удлинение времени прохождения имеет важное значение для анестезии в том смысле, что все пациенты с диабетом должны вестись как пациенты с полным желудком. Необходимо предоперационное лечение препаратами, ингибирующими секрецию кислоты и нейтрализующими ее. Для сведения к минимуму риска аспирации обычно применяется быстрая последовательная индукция.

Режим периоперационного и интраоперационного контроля гликемии зависит от ряда факторов. Во-первых, ключевое значение имеет дифференцировка диабета 1 и 2 типа. У пациентов с диабетом 1 типа имеется высокий риск развития кетонемии на фоне отмены инсулина. Риск кетоза увеличивается при стрессе, связанном с хирургическим вмешательством. Во-вторых, степень, до которой контролируется уровень гликемии, имеет долгосрочное влияние на ведение пациента. Гликозилированный гемоглобин (гемоглобин A_{1c}) является наиболее точным показателем для оценки эффективности контроля гликемии за период в 2-3 месяца. При повышении уровня гемоглобина A_{1c} повышается и частота осложнений диабета. Доза экзогенного инсулина, необходимая для пациента в норме, важна для определения способа интраоперационного контроля глюкозы. Объем хирургического вмешательства играет важную роль в выборе терапии. Существует множество различных протоколов предоперационного и интраоперационного введения инсулина, но имеется лишь несколько исследований, сравнивающих режимы применения инсулина. Ниже будут приведены наиболее часто применяемые протоколы.

Успешность периоперационного контроля гликемии зависит от тщательного мониторинга. Периоперационный контроль гликемии во время кратковременного хирургического вмешательства у пациентов с диабетом, контролируемым диетой, включает только мониторинг уровня глюкозы непосредственно в периоперационном периоде и каждые 3 *ч* до возобновления приема пищи.[69,70] Предоперационное физикальное обследование и сбор анамнеза могут выявить распространенную диабетическую нейропатию, которая может проявляться в виде ортостатической гипотензии, синкопальных эпизодов, мононейропатии или полинейропатии, эректильной дисфункции и дисфункции мочевого пузыря, и утраты вариабельности интервала R-R на ЭКГ. У пациента могут присутствовать дополнительные симптомы, включая низкий рост пациента в сравнении с другими членами семьи, цереброваскулярную болезнь, дисфункцию почек, микроальбуминурию и плотную, восковидную кожу. У 30-40% пациентов с диабетом гликозилирование атланто-затылочного сочленения может ограничить его подвижность и стать причиной сложностей в обеспечении проходимости дыхательных путей (например, синдром ригидности затылочных мышц).[71,72] Лабораторное определение уровня гемоглобина A_{1c} является точным показателем тяжести гипергликемии и, как оказалось, напрямую коррелирует с повышенным риском осложнений. Наоборот, низкий уровень гемоглобина A_{1c} ассоциирован с низким риском и может считаться мерой качества лечения диабета. Гемоглобин A_{1c} является лучшим показателем контроля гликемии в течение послед-

них 1-2 месяцев и должен стать золотым стандартом диагностики диабета вместо теста толерантности к глюкозе.[73] Следует провести определение уровня основных электролитов и функции почек, в особенности у пациентов с частыми инфекциями мочевыводящих путей или нарушенной функцией почек.[74]

Предоперационное определение уровня гемоглобина A_{1c} дает анестезиологу представление об уровне гликемии у пациента в течение нескольких последних месяцев, данная информация может быть использована в определении предоперационной и интраоперационной потребности в инсулине. Режим дозирования инсулина у пациента с диабетом, идущего на оперативное вмешательство, зависит от тяжести диабета и объема вмешательства. Для пациента с диабетом необходимы частый контроль гликемии и подготовка к лечению инсулином. Рекомендации включают прекращение применения продленного инсулина или пероральных сахароснижающих препаратов за 1-2 дня до вмешательства. Следует назначить подкожные подколки короткого инсулина каждые 4-6 *ч* в дозе, подобранной по уровню гликемии, измеренной непосредственно перед введением. Метформин, пероральный сахароснижающий бигуанид, также обладает низкой способностью вызывать лактат-ацидоз (0,03 случая на 1000 пациентов в год). Несмотря на эти низкие цифры, метформин не должен применяться у пациентов с умеренной дисфункцией почек (креатинин сыворотки >132,6 *мкмоль/л* у мужчин и >123,8 *мкмоль/л* у женщин), застойной сердечной недостаточностью, предшествующим инфарктом миокарда, а также при любых состояниях, приводящих к гипоксии, при алкоголизме или при нарушенной функции печени. Прием метформина должен быть прекращен за 24 *ч* и возобновлен не менее чем через 48 *ч* после любого вмешательства, требующего внутривенного введения рентгеноконтрастного вещества. Возобновление приема должно осуществляться только после оценки функции почек, и подтверждения того, что она в норме.[75,76]

Применение обычной «скользящей шкалы» неэффективно, т.к. подразумевает назначение фиксированной дозы после выявления гипергликемии. Небольшая модификация позволяет усовершенствовать контроль. Следует вводить выбранную дозу инсулина каждые 4-6 *ч* с учетом эффективности. При уровне глюкозы ниже 3,3 *ммоль/л* следует отсрочить введение следующей дозы инсулина как минимум на 1 *ч*, а также внутривенно ввести 50% раствор декстрозы (0,01-0,02 *мл/кг/мин*) на фоне ежечасного контроля гликемии. При уровне глюкозы выше 7 *ммоль/л* без дополнительного введения декстрозы следующая доза инсулина должна быть на 20-40% меньше предыдущей. Если уровень глюкозы ниже 5,6 *ммоль/л* либо меньше 7 *ммоль/л* и продолжает снижаться, продолжается введение рассчитанной (уменьшенной) дозы инсулина, до тех пор, пока уровень глюкозы не поднимется выше 7 *ммоль/л*, после чего дозу инсулина следует уменьшить на 10-20%. Если уровень глюкозы стабильно держится в рамках 5,6-11,1 *ммоль/л*, доза инсулина и интервалы между введениями остаются прежними. При уровне глюкозы 11,1-19,5 *ммоль/л* расчитанная доза инсулина увеличивается на 10-20%. При уровне глюкозы выше 19,5 *ммоль/л* доза увеличивается на 20-40%.

В день хирургического вмешательства в час предполагаемого приема пищи начинается инфузия глюкозы (2 *мг/кг/мин*) и измеряется предоперационный уровень гликемии. Пациентам, в настоящее время получающим инсулин, назначается непрерывная инфузия инсулина с начальной скоростью 0,5-1,25 *Ед/ч*, в зависимости от рабочей потребности в инсулине и текущего уровня гликемии. Мониторинг гликемии проводится ежечасно, и скорость инфузии корректируется по уровню гликемии, основываясь на выбранном протоколе. Пациентам с ожирением, заболеваниями печени, тяжелыми инфекциями, либо получающим стероиды, может понадобиться повышение ежечасной дозы инсулина, так же как пациентам во время аортокоронарного шунтирования.[77] После стабилизации уровня гликемии измеряется уровень глюкозы и кетоновых тел в моче, с целью исключения глюкозурии, возникающей в результате сниженного почечного порога, которая может повлиять на оценку диуреза.

Прием пищи может быть прекращен за 12 *ч* до анестезии, т.к. у таких пациентов присутствуют элементы гастропареза. Обычно пациентам назначаются гистаминоблокаторы в сочетании с прокинетиками, такими как метоклопрамид, накануне вечером и утром в день вмешательства. Т.к. желудочно-кишечный тракт является основной мишенью автономной нейропатии, возможно развитие дисфункции пищевода с нарушением глотания, запоров и диареи.

Риск диабетического кетоацидоза, дегидратации, замедления заживления ран и электролитного дисбаланса сводится к минимуму при правильном применении экзогенного инсулина. Не существует четкого консенсуса по поводу метода инсулинотерапии или точных значений гликемии, которые могут влиять на частоту осложнений и смертность.[78]

В случае проведения общей анестезии следует применять быструю последовательную индукцию, ввиду частой встречаемости гастропареза. У диабетиков в 2-10 раз выше риск развития цереброваскулярных заболеваний, заболеваний периферических сосудов и инфарктов. Стратегии по снижению риска лабильности артериального давления и ишемии миокарда, обусловленных автономной нейропатией либо поражением сосудов, могут включать назначение b-блокаторов с целью уменьшения стрессовой реакции на индукцию, наркотических аналгетиков с целью сведения к минимуму сердечно-легочной депрессии и профилактическое применение нитроглицерина, в случае если пациент имеет высокий риск ишемической болезни сердца. Часто встречающиеся сопряженные с диабетом состояния, такие как ожирение и тугоподвижность шеи, могут стать причиной сложностей в обеспечении проходимости дыхательных путей. Сопряженные с диабетом сердечно-сосудистые заболевания часто требуют проведения дополнительного инвазивного мониторинга.

Острая гипергликемия

Клеточные эффекты острой гипергликемии недостаточно изучены, но появляются сообщения, которые начинают проливать свет на механизм нарушения нормальной функции клетки на молекулярном уровне. В одном из исследований[79] было показано, что острое повышение уровня глюкозы у крыс подавляет эндотелин-индуцированный кальциевый механизм в мезангиальных клетках, угнетая контрактильную способность гломерулярных клеток. Данная информация подтверждает гипотезу о том, что острая гипергликемия

может влиять на клеточные функции и приводить к клинически значимой патологии.

В национальных тенденциях намечается склонность к более жесткому контролю гликемии в периоперационном периоде. Острые последствия гипергликемии включают замедленное заживление ран, дегидратацию, ослабление иммунного ответа и протеолиз. Дегидратация, наблюдаемая при острой гипергликемии, развивается в результате эффекта осмотического диуреза в ответ на повышение уровня глюкозы. Известно, что у пациентов с сахарным диабетом наблюдается плохое заживление ран, причиной чему, как считается, служит сниженный кровоток в области раны. Однако существуют свидетельства, что острая гипергликемия может подавлять активность фибробластов и захват клетками витамина С, что угнетает синтез коллагена.[80]

В дополнение к замедленному заживлению ран повышение уровня глюкозы подавляет иммунитет и повышает риск инфекции в послеоперационном периоде. В одном из исследований[81] было выдвинуто предположение, что продленная инфузия инсулина с целью контроля интраоперационного и послеоперационного уровня глюкозы, снижает частоту инфицирования послеоперационных ран грудной клетки при кардиохирургических вмешательствах. В другом исследовании[82] было выявлено, что агрессивный контроль гликемии в интраоперационном периоде значительно повышает активность нейтрофилов *in vitro*. В опытах *in vitro* было выявлено, что помещение макрофагов здоровых людей в среду с повышенной концентрацией глюкозы вызвало ослабление их оксидантного взрыва.[83] Все эти факты свидетельствуют о том, что жесткий контроль гипергликемии в интраоперационном периоде может существенно влиять на способность пациента более быстро восстанавливаться после хирургического вмешательства и на снижение заболеваемости.

Диабетический кетоацидоз

Диабетический кетоацидоз является неотложным состоянием, которое часто манифестирует у пациентов с диабетом в виде лейкоцитоза и клиники острого живота или в виде тошноты, рвоты, летаргии и признаков гиповолемии. Приоритетным направлением является восстановление внутрисосудистого объема (как правило, быстрое внутривенное введение 1 *л* солевого раствора), назначение короткодействующего инсулина (традиционно с начальной скоростью 0,1 *Ед/кг/ч*), устранение кетонемии, контроль уровня глюкозы и лечение основной причины (например, назначение антибиотиков при уросепсисе и пневмонии). У пациентов с кетоацидозом гиповолемия развивается в результате глюкозурии; т.к. дегидратация вызвана потерями воды и электролитов, применение коллоидов не показано. При повышении у пациента осмоляльности плазмы возможно назначение 0,45% раствора хлорида натрия, а объем инфузии должен определяться с учетом гемодинамического ответа и диуреза. При снижении уровня глюкозы ниже 14 *ммоль/л* в инфузионную терапию следует включить раствор декстрозы. Контроль содержания кетоновых тел в крови или моче осуществляется каждые 2 *ч* после снижения уровня глюкозы до уровня 5,6-11,1 *ммоль/л*. В случае сохранения кетоновых тел следует увеличить скорость инфузии глюкозы и инсулина.

Осмотический диурез способствует потере натрия, калия, магния и фосфатов. Однако, несмотря на общий дефицит электролитов в организме, их концентрация на момент исследования может быть повышена в результате выраженной дегидратации. Наилучшим способом коррекции гиперкалиемии у таких пациентов является адекватная терапия диабетического кетоацидоза. Уровень калия быстро снижается на фоне адекватного возмещения объема и инсулинотерапии. Большинству пациентов коррекция содержания электролитов требуется после того, как начато возмещение объема. В противном случае тяжелая гипергликемия может приводить к выходу жидкости из внутриклеточного пространства и разведению концентрации электролитов. При изначально повышенном уровне калия либо анурии препараты калия назначать не стоит. По мере восстановления гидратации и повышения диуреза следует назначить препараты калия, магния и фосфора, а также осуществлять частый контроль их концентрации в плазме. Как правило, не следует осуществлять коррекцию ацидоза буферными растворами. Кетоацидоз устраняется после нормализации уровней инсулина и глюкозы, а лактат-ацидоз, развивающийся в результате гипоперфузии, купируется возмещением внутрисосудистого объема. При снижении pH до 7,15 и концентрации гидрокарбоната ниже 10 *мЭкв/л*, а также при сохранении гипотензии на фоне инфузионной терапии может понадобиться назначение гидрокарбоната натрия.

Гипогликемия

Гипогликемия (<2,8 *ммоль/л*) представляет опасность, т.к. глюкоза является единственным источником энергии для бóльшей части головного мозга. Пороговые значения зависят от возраста. Признаки гипогликемии включают раздражительность, судороги, брадикардию, гипотензию и дыхательную недостаточность. У взрослых симптомы обычно развиваются при концентрации глюкозы в крови ниже 3,2 *ммоль/л*, у детей при уровнях 1,7-2,8 *ммоль/л*. У пациентов с диабетом симптомы начинают проявляться при более высоких значениях гликемии, чем у пациентов без диабета, и могут быть не замечены на фоне общей анестезии. При уровне гликемии в пределах 3,9 *ммоль/л* развивается биохимическая стрессовая реакция, включающая стимуляцию симпатической нервной системы и повышение уровня гормона роста либо кортизола, либо их обоих. Неврологическая и электроэнцефалографическая депрессия возникают при уровне глюкозы в пределах 2,8-3,1 *ммоль/л* у пациентов без диабета и при концентрации 3,9-4,7 *ммоль/л* у диабетиков.[84] Селективные некрозы нейронов, но не инсульты, развиваются в хвостатых ядрах, скорлупе и коре головного мозга. Возникает компенсаторное повышение мозгового кровотока.

Кетоз, обусловленный голоданием роженицы во время родов, имеет пагубные эффекты для плода, включая кетонемию, гипоксию и лактат-ацидоз.[85] Новорожденные имеют высокий риск развития гипогликемии ввиду ограниченного запаса гликогена и продукции большого количества фетального инсулина в ответ на гипергликемические гестационные состояния. У взрослых также высок риск развития гипогликемии в результате неадекватного глюконеогенеза в сочетании с пониженным питанием либо с избытком инсулина (например, при инсулиноме, островковоклеточной аденоме поджелудочной железы или карциноме, ятрогенной передозировке). Гипогликемия также может развиться в результате резкого прекращения инфузии декстрозы на фоне полного парен-

терального питания (например, реактивные гиперинсулинемические состояния). Неадекватный глюконеогенез развивается при печеночной недостаточности, кортизоловой недостаточности (первичной или вторичной), неадекватной реакции на глюкагон, при дефиците гормона роста и на фоне β-адренергической блокады. Как правило, у женщин голодание приводит к развитию гипогликемии через 24 *ч*, тогда как мужчины могут переносить голод до 72 *ч*.[47] Частота развития гипогликемии у здоровых новорожденных и детей на фоне голодания продолжительностью 4-6 *ч* низка (2 случая на 446).[50] Гипергликемия плода развивается при повышении уровня гликемии матери выше 8,3 *ммоль/л*, т.к. глюкоза, проникая через плаценту, вызывает у плода секрецию инсулина. Лечение заключается во внутривенном болюсном введении 5 *г* декстрозы с последующим повышением скорости инфузии декстрозы до 1-2 *мг/кг/мин*.

Кислотно-основное состояние

Метаболический ацидоз

Необходимость лечения метаболического ацидоза определяется в основном клиническими проявлениями, при этом уровень дефицита/избытка оснований (BE) используется для определения надлежащей дозы гидрокарбоната (см. Гл. 49). Определение предполагаемой дозы основано на объеме пространства, подлежащего коррекции, и выраженности ацидоза:

$$\text{Доза } (мЭкв) = 0{,}3 \times \text{вес } (кг) \times \text{BE } (мЭкв/л)$$

Расчетная доза достаточна для сведения метаболических расстройств к нулю. Однако терапия гидрокарбонатом является резервным методом, применяемым при критических состояниях и в ситуациях, когда показания к терапии неоспоримы. Как правило, применяются меньшие дозы (приблизительно половина от расчетной) в силу нескольких причин, приведенных ниже:

1. Поступление гидрокарбоната первоначально происходит в плазму крови (объем которой составляет около 3 *л*) вместо рассчитанного объема, подлежащего коррекции (21 *л*).
2. При контакте гидрокарбоната с кислотой происходит образование газовых пузырьков. Этого не происходит непосредственно в кровеносном русле. Однако бóльшая часть гидрокарбоната превращается в углекислый газ, который должен быть элиминирован. При преобразовании каждых 100 *мЭкв* гидрокарбоната образуется 2,24 *л* углекислого газа, эквивалентный объем вырабатывается в норме за 10 *мин*.
3. Вырабатываемый углекислый газ легко проникает в клетки, в отличие от ионов вводимого гидрокарбоната. Первоначально внутриклеточная среда может стать еще более кислой. Однако непосредственные исследования с применением ядерного магнитного резонанса не подтвердили эти данные (J. Severinghaus, личное сообщение, 1986).
4. Гидрокарбонат сочетается с ионами натрия, которые обусловливают резидуальное повышение осмолярности ЭЦЖ. В сочетании с другими методами терапии, такими как внутривенное введение глюкозы, гиперосмоляльность может принимать критические значения и привести к коме. У новорожденных быстрое введение гидрокарбоната может привести к внутричерепным кровоизлияниям.
5. В случае, когда организм справляется с ацидозом, введение гидрокарбоната может привести к резидуальному алкалозу.

Анионный разрыв

При некоторых состояниях, вызывающих метаболический ацидоз, происходит высвобождение в ЭЦЖ анионов, которые обычно не измеряются. При этом возникает непредвиденная разница между суммами основных катионов и анионов. Обычная сумма представлена в следующем уравнении:

$$Na^+ + K^+ = Cl^- + HCO_3^- + \text{анионный разрыв}$$

$$140 + 5 = 105 + 25 + 15$$

При появлении любых дополнительных неопределяемых анионов они становятся составляющей анионного разрыва, который соответственно возрастает. Увеличение разрыва более 30 *ммоль/л* позволяет предположить повышение концентрации неопределяемых анионов. Точность данного метода зависит от точности других измерений. Небольшие погрешности в большом количестве измеряемых показателей в результате приводят к пропорционально бóльшей погрешности. При необходимости получения информации о данных анионах более подходящим является измерение их концентрации. На практике достаточным является определение лактата в случае тканевой гипоксии, 3-гидроксибутирата при диабетическом кетоацидозе и фосфата или сульфата при почечной недостаточности.

Основными причинами периоперационного метаболического алкалоза являются терапия антацидами, дополнительное поступление цитрата при назначении препаратов крови, назначение гидрокарбоната натрия, дренирование желудка либо задержка гидрокарбоната почками на фоне приема диуретиков либо при компенсации респираторного ацидоза. Возможно пероральное или внутривенное введение через периферический венозный катетер хлорида натрия или хлорида калия либо медленное внутривенное введение 0,1 Н соляной кислоты* через центральный венозный катетер. Требуемая доза рассчитывается по формуле:

$$\text{Доза} = (Cl^-_{\text{норма}} - Cl^-_{\text{фактический}}) \times 0{,}2\ (л/кг) \times \text{вес } (кг)$$

Клинические примеры нарушения кислотно-основного состояния

В данном разделе приведены практические клинические примеры с целью облегчения понимания нарушений кислотно-основного состояния.

* В динамике на протяжении последних десятилетий отмечается четкая тенденция: прямая коррекция метаболического алкалоза кислыми растворами воспринимается, в том числе и за рубежом, все более скептически даже при pH >7,6 *(Прим. гл. ред. пер.)*

Метаболический ацидоз на фоне низкого сердечного выброса

У пациента с ишемической болезнью сердца и фракцией выброса 15% во время проведения процедуры баллонной ангиопластики в отделении катетеризации сердца произошла перфорация миокарда. После реанимационных мероприятий, интубации, постановки артериального катетера и начала инфузии дофамина пациент был переведен в операционную для проведения экстренной торакотомии. Уровень АД составлял 80/50 *мм рт. ст.*, ЧСС 120 *уд/мин*. Во время подготовки к катетеризации центральной вены произошло снижение артериального давления с последующей остановкой кровообращения. Пациенту была проведена экстренная торакотомия. Газовый состав крови на момент торакотомии: pHa 7,15; $PaCO_2$ 35 *мм рт. ст.*, BE –15 *мЭкв/л*, гидрокарбонат 12 *мЭкв/л*, PaO_2 90 *мм рт. ст.* Данные показатели свидетельствуют о тяжелом метаболическом ацидозе с легким респираторным алкалозом. После назначения 4 единиц консервированной эритроцитарной массы и 88 *мЭкв* гидрокарбоната натрия повторный анализ газового состава крови показал: pHa 7,14, $PaCO_2$ 39 *мм рт. ст.*, BE –14 *мЭкв/л*, гидрокарбонат 13 *мЭкв/л*, PaO_2 95 *мм рт. ст.* Данные значения также указывают на тяжелый метаболический ацидоз, но без респираторного алкалоза.

Первый анализ газового состава крови выявил метаболический ацидоз, опосредованный низким сердечным выбросом с тканевой ишемией и умеренной гипервентиляцией. Второй анализ газового состава крови показал отсутствие эффекта от гидрокарбоната, вероятнее всего, из-за сохраняющегося низкого сердечного выброса. Гидрокарбонат превращается в углекислый газ, чем можно объяснить умеренное повышение уровня $PaCO_2$.

Метаболический ацидоз в ангепатической фазе

Пациенту с терминальным заболеванием печени, вызванным вирусным гепатитом, проводилась ортотопическая трансплантация печени. Определение газового состава крови в ангепатическую фазу (см. Гл. 67) после предшествовавшего введения гидрокарбоната выявило следующие показатели: pHa 7,1, $PaCO_2$ 28 *мм рт. ст.*, BE – 18 *мЭкв/л*, гидрокарбонат 8,6 *мЭкв/л*, PaO_2 260 *мм рт. ст.*, и Na^+ 153 *ммоль/л*. Данные значения указывают на тяжелый метаболический ацидоз с умеренным респираторным алкалозом. Лечение проводилось инфузией 500 *мл* (150 *мЭкв*, 18 *г*) 0,3 М раствора трис(гидроксиметил)аминометана (THAM) в течение 20 *мин*. Повторный анализ газового состава крови показал: pHa 7,09, $PaCO_2$ 30 *мм рт. ст.*, BE –18 *мЭкв/л*, гидрокарбонат 9 *мЭкв/л*, PaO_2 251 *мм рт. ст.* и Na^+ 154 *ммоль/л*. Была назначена повторная инфузия дозы THAM. После трансплантации анализ газового состава крови показал следущее: pHa 7,30, $PaCO_2$ 33 *мм рт. ст.*, BE – 9 *мЭкв/л*, гидрокарбонат 16 *мЭкв/л*, PaO_2 283 *мм рт. ст.*, Na^+ 149 *ммоль/л*. Данные значения указывают на выраженный метаболический ацидоз с легким респираторным алкалозом, типичным для частично компенсированных метаболических расстройств.

Метаболический ацидоз на фоне ангепатической фазы указывает на значимость печени в метаболизме лактата и гидрокарбоната. Высокая концентрация натрия препятствовала повторному назначению гидрокарбоната натрия. В данном случае применялся THAM с целью ограничения введения натрия на фоне коррекции метаболического ацидоза. В стадию реперфузии (фаза 3) начала функционировать новая печень и произошло уменьшение метаболического ацидоза.

Метаболический алкалоз на фоне приема диуретиков

Трехмесячный младенец мужского пола весом 4 *кг* был направлен на оперативную коррекцию атриовентрикулярного канала (см. Гл. 83). Коррекция врожденной сердечной недостаточности осуществлялась препаратами дигиталиса и фуросемидом. Газовый состав крови, взятой до индукции анестезии, показал следующее: pH 7,53, $PaCO_2$ 44 *мм рт. ст.*, BE 14 *мЭкв/л*, гидрокарбонат 35,9 *мЭкв/л* и PaO_2 110 *мм рт. ст.* Данные показатели свидетельствуют о тяжелом метаболическом алкалозе с минимальным респираторным ацидозом, типичным для частично компенсированных метаболических расстройств. После индукции анестезии анализ газового состава крови показал следующее: pH 7,61, $PaCO_2$ 35 *мм рт. ст.*, BE 14 *мЭкв/л*, гидрокарбонат 34 *мЭкв/л* и $PaCO_2$ 60 *мм рт. ст.* После завершения вмешательства и прекращения искусственного кровообращения показатели газового состава крови стали следующими: pHa 7,40, $PaCO_2$ 33 *мм рт. ст.*, BE – 4 *мЭкв/л* и гидрокарбонат 20 *мЭкв/л*.

Гипохлоремический алкалоз, сопутствующий длительному применению фуросемида, объясняет показатели первого исследования. После индукции анестезии гипервентиляция привела к снижению $PaCO_2$, но не повлияла на избыток оснований. Два основных фактора объясняют изменения во время вмешательства. Гемодилюция способствует снижению pHa ближе к нейтральным значениям (6,8 при нормальной температуре тела), а низкая перфузия на фоне искусственного кровообращения часто приводит к метаболическому ацидозу, который в данном случае также способствовал устранению исходного метаболического алкалоза.

Хроническая дыхательная недостаточность у новорожденных

Младенцу мужского пола, возрастом 2,5 *мес*, весом 3,5 *кг* с бронхолегочной дисплазией была проведена интубация трахеи и осуществлялась кислородная поддержка (FIO_2 – 0,3). Ему была проведена криоабляция по поводу пролиферативной ретинопатии (см. Гл. 82 и 83). Анализ газового состава крови, взятый после транспортировки пациента в операционную, показал следующее: pHa 7,27, $PaCO_2$ 65 *мм рт. ст.*, BE 3 *мЭкв/л*, гидрокарбонат 29 *мЭкв/л* и PaO_2 35 *мм рт. ст.* Была проведена индукция анестезии и начата принудительная вентиляция с дыхательным объемом 60 мл, пиковым инспираторным давлением 25 *см вод. ст.*, положительным давлением в конце выдоха 4 *см вод. ст.*, частотой дыхания 40 $мин^{-1}$, с отсутствием инспираторной паузы и FIO_2 0,3. Повторный анализ газового состава крови показал: pHa 7,36, $PaCO_2$ 50 *мм рт. ст.*, BE 3 *мЭкв/л*, гидрокарбонат 28 *мЭкв/л* и PaO_2 48 *мЭкв/л*.

Легкий метаболический алкалоз в первом анализе обусловлен компенсацией хронической дыхательной недостаточности. Высокие значения $PaCO_2$ обусловлены гиповентиляцией во время транспортировки. Выбор должных параметров вентиляции снизил значения $PaCO_2$ до более типичных значений для новорожденных с бронхолегоч-

ной дисплазией при значениях pHa, находящихся в среднем диапазоне между декомпенсацией и полной компенсацией (см. Гл. 82 и 83).

Подготовка к хронической гипервентиляции

Врач являлся членом бригады, осуществляющей пластические хирургические вмешательства в местности, располагающейся на большой высоте. За два дня до поездки ему было рекомендован прием ингибитора карбоангидразы, ацетозоламида, который должен эффективно замедлять обратимую в норме реакцию между угольной кислотой и продуктами ее диссоциации, а также угольной кислотой и водой. Препарат ощелачивает мочу и приводит к умеренному метаболическому ацидозу, что является типичной реакцией организма на гипоксическую гипервентиляцию на высоте. После акклиматизации к высоте были выявлены типичные изменения газового состава крови: pHa 7,42, $PaCO_2$ 31 *мм рт. ст.*, BE 4 *мЭкв/л*, гидрокарбонат 19 *мЭкв/л* и PaO_2 80 *мм рт. ст.*

Преимущества приема ацетазоламида обсуждаются среди альпинистов, к тому же препарат имеет ряд побочных эффектов. При начале приема ацетазоламида на высоте, соответствующей уровню моря, ярко выражены малые побочные эффекты, такие как металлический привкус при приеме любых газированных напитков, что предположительно связано с неспособностью превращать большое количество углекислого газа, содержащегося в напитках, в угольную кислоту.

Острая гипервентиляция и гипотензия

Пожилая женщина, ростом 152 *см* и весом 48 *кг*, с артериальным давлением 115/75 *мм рт. ст.* и частотой сердечных сокращений 70 *мин*$^{-1}$ (см. Гл. 71) не принимала никаких препаратов и имела нормальное состояние здоровья. Она была направлена на лапаротомию и гистерэктомию. После индукции анестезии и оротрахеальной интубации была начата принудительная вентиляция с дыхательным объемом 900 *мл* и частотой дыхания 12 *мин*$^{-1}$. Незадолго до разреза артериальное давление составляло 53/35 *мм рт. ст.*, значение PCO_2 в конце выдоха 22 *мм рт. ст.* (анализ газового состава крови не проводился, но типичные показатели для пациентов, подвергающихся такой острой гипервентиляции, имеют следующие значения: pHa 7,53, $PaCO_2$ 26 *мм рт. ст.*, гидрокарбонат 21 *мЭкв/л* и BE 0 *ммоль/л*).

Параметры вентиляции были немедленно изменены, частота дыханий снижена до 4 *мин*$^{-1}$, дыхательный объем до 500 *мл*. Артериальное давление через 2 *мин* составляло 85/55 *мм рт. ст.*, при повторном измерении через 2 *мин* – 95/65. Значение PCO_2 в конце выдоха возрастало медленней и приблизительно через 8 *мин* составляло 36 *мм рт. ст.*, когда частота дыханий была увеличена до 8 *мин*$^{-1}$ (в типичных условиях значения газового состава крови у пациентки должны быть близкими к норме, такими как pH 7,44, $PaCO_2$ 38 *мм рт. ст.*, гидрокарбонат 23,3 *мЭкв/л* и BE 0 *ммоль/л*). Гипервентиляция после индукции часто способствует развитию гипотензии посредством различных механизмов, включая повышение внутригрудного давления, снижение венозного возврата и сердечного выброса.

Острая гиповентиляция

Женщине средних лет, страдающей ожирением, проводилась лапароскопическая холецистэктомия. После рутинной индукции и оротрахеальной интубации была начата низкопоточная анестезия, были установлены параметры вентиляции, обеспечивающие дыхательный объем 700 *мл*, при частоте дыханий 10 *мин*$^{-1}$ (измеренный объем выдоха составлял 560 *мл*). Через 10 *мин* после индукции анестезии $PaCO_2$ составляло 35 *мм рт. ст.*, а пиковое давление в дыхательных путях 28 *см вод. ст.* Анализ газового состава крови показал следующее: pHa 7,43, $PaCO_2$ 35 *мм рт. ст.*, гидрокарбонат 22,4 *мЭкв/л* и BE –1 *мЭкв/л*. Через тридцать мин после начала вмешательства пиковое давление в дыхательных путях составляло 48 *см вод. ст.*, PCO_2 в конце выдоха – 49 *мм рт. ст.*, а измеренный объем выдоха – 380 *мл*. Повторный анализ газов крови показал: pHa 7,27, $PaCO_2$ 55 *мм рт. ст.*, гидрокарбонат 24,9 *мЭкв/л* и BE –1 *мЭкв/л*. Первичным нарушением являлся выраженный респираторный ацидоз без метаболического ацидоза. Он является отличительной чертой острых дыхательных расстройств.

Повышение $PaCO_2$ может быть обусловлено двумя факторами: захват инсуффлируемого в брюшную полость газа (CO_2) и снижение эффективной вентиляции, вызванное повышением давления в дыхательных путях с целью преодоления давления со стороны перерастянутой брюшной полости. Наличие разницы между PCO_2 в конце выдоха и $PaCO_2$ артериальной крови типично и возникает в результате того, что температура пациента несколько ниже, чем таковая анализатора, а также из-за недостатка времени между дыхательными циклами для достижения истинного равновесия, диспропорционального в норме легочного распределения* и незначительных потерь, возникающих по ходу дыхательного контура.

Водный баланс и основные объемозамещающие растворы

Трансфузия эритроцитов, тромбоцитов, свежезамороженной плазмы, факторов свертываемости, синтетических коллоидов и кристаллоидов и криопреципитата обладает потенциалом в улучшении клинических исходов в периоперационном периоде и родах. Потенциальные положительные эффекты включают улучшение тканевой оксигенации и уменьшение кровотечения; однако трансфузии имеют свою цену и осложнения. Трансфузия компонентов крови может стать причиной многих осложнений. Хотя эритроциты и препараты факторов свертывания крови обладают выраженными объемозамещающими свойствами, они не рассматриваются в данной главе (см. Гл. 55).

В последнее десятилетие Американское общество анестезиологов и служба крови Американского красного креста создали рабочие группы и медицинские комиссии экспертов по терапии компонентами крови, с целью разработки на доказательной основе нормативов, включающих четкие показания для назначения эритроцитов, тромбоцитов, свежезамороженной плазмы и криопреци-

* Заметим, что именно фактор вентиляционно-перфузионных диспропорций является основным в этом списке *(Прим. гл. ред. пер.)*

Табл. 54-20 Состав инфузионных сред

Раствор	Натрий (*ммоль/л*)	Калий (*ммоль/л*)	Глюкоза (*г/л*)	Осмолярность	pH	Прочее
Цельная кровь[+] консервант CPD*	168-156	3,9-21	—	—	7,20-6,84	Hct = 35-40
ПЭМ,[†] консервант AS-1	117	?-49	—	552	6,6	Hct = 59
ПЭМ,[†] консервант CPD	—	?-95	—	—	6,6	Hct = 77
ПЭМ,[†] консервант CPDA-1	169-111	5,1-78,5	—	—	7,55-6,71	Hct = 65-80
FFP	15,4	—	—	—	—	—
5% раствор альбумина	145 ± 15	<2,5	0	330	7,4	КОД = 32-35 *мм рт. ст.*
2,5% раствор альбумина	145 ± 15	<2	0	330	—	—
Плазманат	145 ± 15	<2	—	—	7,4	КОД = 20 *мм рт. ст.*
10% раствор Декстрана- 40	0	0	50	255	4,0	—
Гетакрахмал	154	0	0	310	5,9	—
0,9% раствор натрия хлорида	154	0	0	308	6,0	—
Раствор Рингер–лактат	130	4	0	273	6,5	Лактат = 28
5% раствор декстрозы	0	0	50	252	4,5	—
D_5РЛ	130	4	50	525	5,0	—
$D_5$0,45% NaCl	77	0	50	406	4,0	—
Нормосол	140	5	100	555	7,4	Mg = 3, ацетат = 27, глюконат = 23
Нормосол-М	40	13	50	363	5,0	Mg = 3, ацетат = 16, глюконат = 27
Нормосол-R	140	5	0	294	6,6	Mg = 3, ацетат = 27, глюконат = 23
D_5 Нормосол-R	140	5	0	547	5,2	Mg = 3, ацетат = 27, глюконат = 23
Нормосол-R pH 7,4	140	5	0	295	7,4	Mg = 3, ацетат = 27, глюконат = 23

*КОД – коллоидно-онкотическое давление; D 5 РЛ – 5% раствор декстрозы на растворе Рингер–лактат; D 5 0,45% NaCl – 5% раствор декстрозы на 0,45% растворе хлорида натрия; СЗП – свежезамороженная плазма; Hct – гематокрит; Mg – магний; ПЭМ – пакетированная эритроцитарная масса
*Величина значений приведена для концентрации, измеренной на 1-е сутки и на 21-е (CPD), 35 (CPDA-1), или 42-е (AS-1) сутки хранения

питата в интраоперационном периоде и родах. В данном разделе рассматриваются только рекомендации по применению основных кристаллоидов, коллоидов и гипертонических растворов, подходящие для типичных ситуаций в хирургии и акушерстве (Табл. 54-20). Информация о новорожденных, детях и частных клинических состояниях может быть найдена в других разделах этой книги (см. Гл. 82).

Баланс жидкости при хирургических вмешательствах и шок

Физиологические изменения во время хирургического вмешательства и анестезии приводят к изменениям в водном балансе. Эпидуральная, спинальная и каудальная анестезия может приводить к различному по выраженности симпатическому блоку (см. Гл. 51). Тогда как молодые, здоровые пациенты с нормальным уровнем гидратации могут хорошо переносить симпатэктомию, у пожилых пациентов, пациентов с тяжелой дегидратацией, либо у лиц, принимающих гипотензивные препараты или диуретики, реакция на эффекты симпатэктомии может отсутствовать. Общепринято внутривенное введение 1 *л* жидкости до введения анестетика при спинномозговой анестезии либо одновременная с началом эпидуральной анестезии инфузия. Для устранения гемодинамических эффектов симпатического блока обычно применяются вазопрессоры, такие как эпинефрин и фенилэфрин.

Хотя ингаляционные анестетики не влияют напрямую на потери жидкости, они могут притуплять нормальные физиологические реакции на гиповолемию и стрессовые реакции. Стрессовая реакция на хирургическое вмешательство включает повышение выработки АДГ и может быть блокирована анестетиками. На это накладываются различные эффекты внутривенных и ингаляционных анестетиков на миокард, венозный возврат, артериальное давление и сосудистое русло. Механическая вентиляция может снижать выработку предсердного натрийуретического гормона и увеличивать выработку АДГ, приводя к задержке натрия и воды.

Простое возмещение объема циркулирующей крови может не влиять на выживаемость. В дополнение к кровопотере возможны значимые потери жидкости в третье водное пространство, представляющее собой жидкость, находящу-

юся в организме, но не вносящую вклад во внутрисосудистый объем, доставку кислорода и выделение продуктов жизнедеятельности; часто ее объем трудно измерить. При проведении обширных хирургических вмешательств пациентам требуется возмещение объема жидкости, превышающего простую кровопотерю, и анестезиолог играет ключевую роль в оценке и назначении адекватной инфузионной терапии в интраоперационный и послеоперационный период. Даже после нормализации сердечного выброса возможно сохранение ишемии в клетках печени и кишечника на фоне восстановления микроциркуляции, в результате окклюзии капиллярного русла, вызванной отеком.[86]

Был произведен анализ противоречивых данных в отношении времени и объема замещения жидкости при неконтролируемом кровотечении. В 52 исследованиях на животных было выявлено, что на моделях с неконтролируемым кровотечением возмещение объема снижало риск смерти, но повышало риск смерти у моделей с менее тяжелым кровотечением. Гипотензивное возмещение объема снижало риск смерти во всех случаях.[87]

Шок

Шок может быть охарактеризован как дисфункция внутриклеточных процессов в результате дефицита энергии (см. Гл. 72). Этот дефицит энергии возникает в результате недостаточной доставки кислорода к тканям, приводящей к неспособности поддерживать нормальное клеточное дыхание. Хотя шок является клеточной проблемой, его терапия направлена на системную доставку кислорода тканям.

У здоровых пациентов организм поддерживает баланс между доставкой кислорода (DO_2) и общим потреблением кислорода (VO_2). Общее потребление кислорода определяется как общее количество кислорода, потребляемое всеми тканями за минуту. Отношение количества потребленного кислорода к количеству доставленного определяет коэффициент утилизации кислорода ($КУО_2$):

$$КУО_2 = VO_2/DO_2$$

У здоровых взрослых при рутинной активности VO_2 составляет приблизительно 250 *мл/мин* с коэффициентом утилизации в пределах 25%. При интенсивной физической нагрузке у здоровых людей $КУО_2$ может возрастать до 75%. Кислород, не потребленный из крови, возвращается обратно в легкие и может быть измерен как смешанная венозная сатурация ($S\,O_2$), которая является мерой общей тканевой оксигенации. Падение $S\,O_2$ ниже 60-70% обычно указывает на недостаточную DO_2. Необходим забор смешанной венозной крови, т.к. сатурация венозной крови варьирует в зависимости от органа, сатурацию венозной крови которого измеряют. Так, сатурация венозной крови печени составляет 40-50%, тогда как сатурация венозной крови почек может превышать 80%.

Потребление кислорода напрямую коррелирует со скоростью клеточного метаболизма. Симпатический тонус, дрожь и физическая активность повышают скорость клеточного метаболизма. При снижении доставки кислорода либо при повышении его потребления $КУО_2$ возрастает для поддержания аэробного метаболизма. $КУО_2$ может повышаться примерно до 60-70%, при данных значениях дальнейшее снижение доставки либо повышение потребления могут приводить к тканевой гипоксии и анаэробному метаболизму.

Тканевая гипоксия и шок могут развиться в результате неадекватной доставки кислорода к клеткам либо его неадекватного потребления ими. Существует два различных вида шока. К I типу относятся пациенты со сниженной доставкой кислорода, как, например при кардиогенном или гиповолемическом шоке. II тип возникает в результате неадекватного распределения кислорода, как, например при септическом и нейрогенном шоке. Вне зависимости от причины развития шока абсолютно необходимым является адекватное поддержание водного баланса.

Адекватное поддержание водного баланса при шоке может значимо улучшить доставку кислорода тканям и предотвратить запуск анаэробного метаболизма. До недавнего времени обычно применялась интенсивная нагрузка жидкостью и инотропные агенты, это была так называемая целевая терапия пациентов в критических состояниях. Целевая терапия была основана на представлении о том, что пациенты в критических состояниях имеют повышенные значения VO_2. Бытовало мнение, что увеличение DO_2 выше физиологических значений позволяет поддерживать клеточный метаболизм в аэробной стадии, что позволяет избежать развития полиорганных повреждений.[88] Однако два больших рандомизированных исследования, проведенных в 90-х г., показали, что такая терапия неэффективна и потенциально опасна.[89,90] Последующие исследования показали, что эффективным является выявление и восстановление дефицита объема и коррекция нарушенной сердечной функции на ранних стадиях шока.[91-93]

Разница в результатах ранних, проведенных Shoemaker и коллегами[88], и более поздних исследований, выявляет различия между ранней и поздней стадией шока. Ранняя стадия шока представляет собой острую гипоксию тканей без формирования необратимых изменений в органах-мишенях. При I типе шока (гиповолемический или кардиогенный), незамедлительное лечение основной причины тканевой гипоперфузии может предотвратить развитие у пациента поздней стадии шока и полиорганной недостаточности. Если оксигенация тканей не восстановлена достаточно быстро, развиваются недостаточность органов-мишеней и дисфункция эндотелия, сигнализируя о начале поздней стадии шока. С развитием недостаточности органов-мишеней и эндотелиальной дисфункции нарушается нормальный контроль регионарного кровотока, и происходит дальнейшее ухудшение доставки кислорода тканям. С этой точки зрения дальнейшее усиление кровотока сверхагрессивной волемической нагрузкой и инотропными препаратами не улучшает оксигенацию тканей, т.к. кровь не доставляется к тканям, которые в ней нуждаются. Как можно более раннее проведение агрессивной инфузионной терапии на ранней стадии шока позволяет снизить гипоксию органов-мишеней. После развития у пациента поздней стадии шока поддержание нормального внутрисосудистого объема также остается важным, но сверхагрессивная терапия инфузионными растворами и вазопрессорами носит пагубный характер.

Кристаллоиды

Кристаллоидами являются жидкости, содержащие воду и электролиты. Они подразделяются на изотонические, гипотонические и гипертонические солевые растворы. Кристаллоиды применяются для поддержания водного и электролитного баланса, а так же для увеличения внутрисосудистого объема жидкости. Необходимый объем замеще-

ния в три-четыре раза превышает объем кровопотери, т.к. вводимые кристаллоиды перераспределяются в соотношении 1:4, подобно ЭЦЖ, которая представлена внутрисосудистым компонентом в объеме 3 *л* (плазма), и внесосудистым компонентом в объеме 12 *л* (таким образом, в сосудистом русле должно оставаться около 20% раствора).

Сбалансированные солевые растворы

Сбалансированные солевые растворы имеют электролитный состав, схожий с ЭЦЖ (рингер-лактат, плазмалит, нормосол). В отношении натрия они являются гипотоническими. Вместо гидрокарбоната включены другие буферные системы, т.к. гидрокарбонат гидратируется в угольную кислоту с образованием углекислого газа, который диффундирует из раствора. В сравнении с 0,9% NaCl эти растворы содержат небольшое количество других электролитов, недостаточное для поддержания суточной потребности организма.

Физиологический раствор

Физиологический раствор (0,9% раствор NaCl) изотоничен и изоосмотичен, но содержит большее, чем в ЭЦЖ, количество хлоридов. При применении его в больших объемах развивается гиперхлоремия (метаболический ацидоз без анионного разрыва). Изотонический раствор не содержит буферов и других электролитов. Его применение предпочтительнее рингер-лактата (который имеет гипотоническую концентрацию натрия) при повреждениях мозга, гипохлоремическом метаболическом алкалозе или гипонатриемии. Большому количеству пациентов с гиперкалиемией, в том числе пациентам с почечной недостаточностью, которым часто проводятся оперативные вмешательства по формированию сосудистых шунтов, рутинно назначается физиологический раствор, т.к. он не содержит калия.

Гипертонические солевые растворы

Гипертонические растворы применяются реже, и концентрация натрия в них составляет 250-1200 *ммоль/л*. Чем больше концентрация натрия, тем меньшее количество раствора требуется для достаточного замещения объема. Эта разница концентраций обеспечивает перемещение воды под действие, осмотических сил из интрацеллюлярного пространства в экстрацеллюлярное. Уменьшение объема вводимой жидкости может уменьшить образование отеков; это может иметь важное значение для пациентов, склонных к тканевым отекам (например, длительные оперативные вмешательства на кишечнике, ожоги, повреждения мозга). Клинические исследования подтвердили, что умеренные гипертонические растворы (250 *мЭкв/л*) создают меньшее, чем рингер-лактат, интерстициальное давление в мышцах. Происходит более раннее восстановление функции кишечника, однако не происходило изменения фракции легочного шунта[94]. В экспериментах на животных введение гипертонического раствора вызывало снижение внутричерепного давления. Однако полупериод внутрисосудистого пребывания гипертонического раствора не превышает таковой нормотонического раствора при эквивалентной дозе натрия. В большинстве исследований поддержание внутрисосудистого объема достигалось только при добавлении коллоидов к инфузионной терапии. Высокая осмоляльность этих растворов может привести к гемолизу в местах инъекций.[95]

Гипертонический раствор применяется в клинической практике практически на протяжении века по различным показаниям. Интерес к его применению при геморрагическом шоке был вновь проявлен в 1980 г. в экспериментах на собаках с тяжелым геморрагическим шоком. Этим собакам вводили 7,5% раствор NaCl либо эквивалентные объемы физиологического раствора. Все собаки в группе гипертонического раствора выжили; все собаки в группе физиологического раствора погибли.96 В последние два десятилетия было проведено много рандомизированных исследований. Гипертонический раствор натрия повышает среднее АД, снижает системное сосудистое сопротивление, сопротивление легочных сосудов, и уменьшает потребность в последующем переливании крови.[97-99] Исследования показали отсутствие прироста осложнений и тенденцию к снижению смертности.

Результаты последующих исследований в отношении применения гипертонического солевого раствора при геморрагическом шоке являлись спорными. Во время массовых бедствий, которые наблюдаются при природных и антропогенных катастрофах, гипертонический раствор может применяться при оказании медицинской помощи. Он очень практичен в этом отношении, т.к. легок в хранении, имеет низкую стоимость и обладает свойством быстрого увеличения внутрисосудистого объема. Результат может быть достигнут при введении 250 *мл* 7,5% раствора хлорида натрия, что сравнимо с введением 2-3 *л* 0,9% раствора натрия хлорида.[87] Для тщательной оценки применения гипертонических растворов в повседневной практике необходимо проведение крупных рандомизированных контролируемых исследований. В этом отношении на сегодняшний день имеются сообщения об увеличении показателей выживаемости при применении гипертонических растворов в семи клинических исследованиях из восьми, однако статистически значимое увеличение было выявлено только в одном исследовании.[87]

5% раствор декстрозы

5% раствор глюкозы действует как свободная вода, т.к. декстроза метаболизируется. Также он изоосмотичен и не вызывает гемолиза, который может происходить при внутривенном введении чистой воды. Хотя раствор может применяться с целью коррекции гипернатриемии, наиболее часто он используется для предотвращения гипогликемии у диабетиков, которым назначен инсулин.

Сравнение кристаллоидов и коллоидов

Существуют различные мнения о роли кристаллоидов и коллоидов в инфузионной терапии (см. Гл. 55 и 88). Сторонники коллоидов отмечают, что применение кристаллоидов вызывает разведение концентрации белков плазмы, с последующим снижением онкотического давления плазмы и перемещением жидкости из внутрисосудистого пространства в интерстициальное, что приводит к интерстициальному отеку легких. Сторонники кристаллоидов отмечают, что молекулы альбумина в норме свободно проникают в интерстициальное пространство легких и затем выводятся лимфатической системой, возвращаясь в системную циркуляцию. Дополнительное введение аль-

бумина лишь увеличит его пул, выводимый лимфатической системой. Обзор литературы, проведенный Moss и Gould,[100] подтверждает, что все не отбракованные клинические и экспериментальные исследования показали, что изотонические солевые растворы являются эффективными плазмозаменителями для реанимационных мероприятий без дополнительного применения коллоидных растворов. Высокая стоимость коллоидов и наличие потенциальных рисков в сравнении с кристаллоидами является дополнительным аргументом против назначения коллоидов.

Коллоиды, применяемые в США, включают альбумин, гидроксиэтилкрахмалы (гетакрахмалы) и декстраны. Т.к. молекулы коллоидов имеют большие размеры, обычно они не проникают через капиллярные мембраны и остаются в сосудистом русле. Распределение жидкости в организме описывается уравнением Starling-Landis:

$$J_v = K_h\, A(\, [P_{M\xi} - P_T] - \delta\, [КОД_{M\xi} - КОД_T])$$

В этом уравнении J_v предоставляет общий объем жидкости, проходящий через капиллярную стенку за единицу времени, выражаемый в *мм*^{3}*/мин;* K_h – это проницаемость стенки капилляра для воды, выражается в *мм*^{3}*/мин* на квадратный микрометр капиллярной поверхности на 1 *мм рт. ст.* разницы давлений. Величина K_h по ходу от артериального до венозного конца обычного капилляра возрастает практически в 4 раза. $P_{M\xi}$ – это капиллярное гидростатическое давление; P_T – тканевое гидростатическое давление; A – площадь поверхности капилляра; а δ – коэффициент отражения белков плазмы. Этот коэффициент имеет важное значение, т.к. стенка микроциркуляторного русла малопроницаема для белков, что уменьшает полное значение разности $[КОД_{M\xi} - КОД_T]$. Когда значение δ равно нулю, молекулы свободно проходят через мембрану; когда значение δ составляет 1, молекулы не могут проходить через нее. Обычно в большинстве органов значение δ для белков плазмы в микроциркуляторном русле превышает 0,9, данное значение остается постоянным, но может быть существенно снижено различными патофизиологическими процессами, включая гипоксию, воспаление и повреждение тканей. $КОД_{M\xi}$ – это коллоидное онкотическое давление, а $КОД_T$ – коллоидное онкотическое давление в тканях. Разница в гидростатическом и коллоидном давлении (т.н. силы Старлинга) по разные стороны стенки капилляра приводит к перемещению воды и растворенных в ней веществ в интерстициальное пространство. Это перемещение играет незначительную роль в трофике тканей в сравнении с простой диффузией. Коэффициент отражения, который описывает способность полупроницаемой мембраны предотвращать перемещение растворов, значительно варьирует в зависимости от ткани. Легкие являются умеренно проницаемыми в сравнении с другими органами, и на фоне патофизиологического процесса, такого как хирургическая травма, коэффициент отражения может меняться еще больше, приводя к повышению проницаемости капилляров или феномену утечки. В данном случае коллоиды более легко проникают в интерстиций, усиливая интерстициальный отек.

При утечке молекул коллоидов в интерстициальное пространство усиливается дальнейший отек тканей в результате возникновения неблагоприятного градиента онкотического давления. Молекулы коллоидов выводятся лимфатической системой. Выведение коллоидов требует более длительного промежутка времени в сравнении с кристаллоидами и может стать значимой проблемой у ожоговых пациентов и пациентов после обширных хирургических вмешательств. Широко известный метаанализ летальности в восьми исследованиях, проведенный Velanovich[101] и опубликованный в 1989 г., показал, что пациентам травматологического профиля возмещение объема следовало проводить кристаллоидами, тогда как коллоиды были более эффективны у несептических, нетравмированных пациентов с плановыми хирургическими вмешательствами. Современные данные подтверждают концепцию о том, что состав крови по возможности должен поддерживаться максимально близким к нормальному посредством целенаправленных трансфузий эритроцитов и факторов свертывания.[86]

Другим фактором, который должен быть принят во внимание, является общее влияние объемозамещающей жидкости на коагуляционный каскад. Широко известен феномен снижения концентрации факторов свертывания у пациентов, перенесших травму. Данный дефицит может потребовать трансфузии свежезамороженной плазмы для восстановления нехватки факторов свертывания. Каскад тромбообразования является очень сложной последовательностью событий, с наличием множественных факторов, оказывающих влияние на формирование сгустка. Исследования с определением тромбоэластограммы для оценки свертывающей системы крови у пациентов с травмой показало, что у них возможна гиперкоагуляция.[102] Другое исследование с определением тромбоэластограммы показало, что у пациентов, подвергшихся обширным хирургическим вмешательствам, интраоперционное применение раствора рингер-лактата приводило к гиперкоагуляции в сравнении с контрольной группой.[103] Эти исследования позволяют предположить, что вид раствора, применяемый для замещения объема, может играть существенную роль в развитии коагулопатии у пациентов с травмой (см. Гл. 56). Однако по-прежнему необходимы точные исследования для выявления истинного влияния объемозамещающих растворов на коагуляционный каскад.

Коллоидные растворы и кровезаменители

Как правило, коллоиды назначаются в объеме, эквивалентном объему кровопотери (см. Гл. 55). Начальный объем распределения эквивалентен объему плазмы. Полупериод существования (T1/2) альбумина в кровеносном русле в норме составляет 16 *ч*, но при различных патофизиологических состояниях может сокращаться до 2-3 *ч*.[104] Синтетические коллоиды, обработанный альбумин и белковые фракции несут минимальный риск инфекции либо не несут его вовсе. Заменители крови применяются с целью временного восстановления внутрисосудистого объема до момента, когда возможно проведение специфической заместительной терапии. Они имеют невысокую стоимость и длительный срок хранения, также у них отсутствует риск передачи вирусных заболеваний.

5% раствор альбумина

5% раствор альбумина или белковая фракция плазмы (например, Plasmanat), имеют КОД около 20 *мм рт. ст.*

(близкое к нормальному значению КОД). Методы обработки позволяют устранить вирусы из препарата. Эти растворы применяются в случаях, когда кристаллоиды не способны поддерживать внутрисосудистый объем более нескольких мин ввиду низкого КОД. Эти растворы наиболее подходят для применения при патологических потерях белка через сосудистую стенку, например при перитоните и обширных ожогах.

25% раствор альбумина

25% коллоидный раствор альбумина («низкосолевой») содержит очищенный альбумин в концентрации, в пять раз превышающей норму. При введении он способен увеличить внутрисосудистый объем на величину, пятикратно превышающую введенный объем. Он является препаратом выбора в случае, когда объем плазмы снижен, артериальное давление имеет допустимые значения, а объем ЭЦЖ увеличен.

6% раствор декстрана-70

Доступными формами выпуска являются декстран-40 и декстран-70. Числа 40 и 70 отражают среднюю молекулярную массу молекул в растворе. Средняя молекулярная масса декстрана-40 составляет 40 000 дальтон (40 *кД*), а декстрана-70-70 000 дальтон (70 *кД*). Растворы декстрана представляют собой водорастворимые полимеры глюкозы, синтезируемые определенными видами бактерий из сахарозы. Оба раствора декстрана в конечном счете под действием ферментов распадаются до глюкозы. 6% раствор декстрана-70 имеет такие же показания к применению, как и 5% раствор альбумина. Декстран-40 используется в сосудистой хирургии для предотвращения тромбозов и редко применяется в качестве объемозамещающего раствора.

Побочные эффекты включают анафилактические и анафилактоидные реакции, 1 случай на каждые 3300 введений, удлинение времени кровотечения, вызванное снижением адгезивных свойств тромбоцитов (при дозах 20 *мл/кг/сут*), агрегацию эритроцитов в «монетные столбики» (т.о., возможно возникновение перекрестных реакций при определении группы крови) и редко некардиогенный отек легких, причиной которого считается непосредственное токсическое действие на легочные капилляры после внутрисосудистой абсорбции.[105]

Гидроксиэтилкрахмал

Гидроксиэтилкрахмал (гетакрахмал) является синтетическим коллоидным раствором, в котором молекулярная масса как минимум 80% полимерных молекул варьирует от 10 000 до 2 *млн* дальтон. В США он доступен в виде 6% раствора на 0,9% растворе NaCl (Hespan). pH гетакрахмала составляет около 5,5, а осмоляльность около 310 *мОсм/л*. Крупные молекулы ферментативно расщепляются амилазой. Он накапливается в ретикулоэндотелиальной системе в течение нескольких часов, и, как считается, выделяется почками. Он обладает дилюционными эффектами, схожими с таковыми у других объемозамещающих растворов, и снижает концентрацию фактора VIII:C и фактора фон Виллебранда (ФВ) на 50-80% при введении в объеме 1-1,5 *л*, удлиняя АЧТВ.[106] Также гетакрахмал может влиять на адгезию тромбоцитов и формирование тромба путем снижения числа гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa и непосредственным перемещением молекул гетакрахмала в фибриновый сгусток.[106] В клинически рекомендуемых дозах (20 *мл/кг*), влияние на перекрестные реакции при последующем определении группы крови минимально. Повторное введение дозы гетакрахмала может привести к накоплению и развитию побочных эффектов, которые включают аллергические реакции и кровотечение, что описано при введении высоких доз (20-25 *мл/кг*). Комбинация декстрана с геспаном может приводить к притуплению геспан-индуцированной нейтрофильной активации.[87]

В США одобрена к применению новая форма гидроксиэтилцеллюлозы Hextend (Гекстенд, Biotime), представляющая собой 6% раствор гетакрахмала с приближенным к физиологическим значениям содержанием основных электролитов. Он также содержит физиологическую концентрацию глюкозы и лактат в качестве буфера. В отличие от геспана средняя молекулярная масса полимерных соединений гекстенда составляет 670 *кД*, при этом 80% из них имеют массу в диапазоне 20-2500 *кД*, что делает эти соединения значительно меньше, чем таковые в геспане. Ранние исследования позволили предположить, что гекстенд не влияет на коагуляцию в такой же мере, как геспан. В исследовании на 90 пациентах, подвергшихся массивным хирургическим вмешательствам, в группе пациентов, получавших гекстенд, не наблюдалось значимых изменений в показателях тромбоэластограммы. У пациентов, получавших рингер-лактат, была выявлена гиперкоагуляция, а у пациентов, получавших геспан, – гипокоагуляция в сравнении с исходными показателями.[103] В клинической практике наблюдается тенденция отказа от геспана в пользу применения низко- и среднемолекулярных гетакрахмалов, которые обладают меньшим подавляющим эффектом на функцию тромбоцитов и факторы свертываемости, но меньшим периодом полусуществования в кровеносном русле.

Пентакрахмал

Пентакрахмал представляет собой более низкомолекулярный гетакрахмал с меньшим содержанием в молекуле гидроксиэтиловых групп. Пентакрахмалы проходят клинические испытания в США и обладают антикоагулянтными эффектами, схожими с таковыми у гетакрахмала.

Перфторановые эмульсии и гемоглобинсодержащие переносчики кислорода

Перфторановые эмульсии обладают линейной способностью связывания кислорода, но она недостаточна для под-

Табл. 54-21 Расчет потребности в жидкости по правилу «4-2-1»*

Масса тела (*кг*)	Количество жидкости (*мл/кг*)	Весовая категория (*кг*)	Потребность в жидкости (*мл/ч*)
0-10	4	10	40
11-20	2	10	20
>21	1	5	5
Сумма		*25*	***65***

*Расчитано для пациента весом 25 *кг*, потребность в жидкости составляет 65 *мл/ч*

Табл. 54-22 Объем и состав биологических жидкостей желудочно-кишечного тракта

Источник жидкости	24-часовой объем (*мл*)	Na^+ (*ммоль/л*)	K^+ (*ммоль/л*)	Cl^- (*ммоль/л*)	HCO_3^- (*мЭкв/л*)
Слюна	500-2000	2-10	20-30	8-18	30
Желудок	1000-2000	60-100	10-20	100-130	0
Поджелудочная железа	300-800	135-145	5-10	70-90	95-120
Желчь	300-600	135-145	5-10	90-130	30-40
Тонкий кишечник	2000-4000	120-140	5-10	90-140	30-40
Толстый кишечник	1000-2000	80-150	2-8	45-140	30
Толстая кишка	—	60	30	40	—

держания функционирования клеток человека; выпуск эмульсии первого поколения Fluosol–DA 20 (флюозол-DA 20) прекращен, и в настоящее время ее нет в наличии. Клинические испытания эмульсии второго поколения, Oxygent (Оксигент), были прекращены. Создание эмульсий третьего поколения находится на этапе доклинических исследований.

Существует несколько классов гемоглобинсодержащих кислородных переносчиков: к ним относятся растворы гемоглобина с перекрестными соединениями (связями), растворы полимеризованного и конъюгированного гемоглобина. Hemopure (Гемопур) и PolyHeme (ПолиГем) прошли II фазу испытаний FDA, в настоящее время проводится III фаза испытаний. Ряд гемоглобинсодержащих переносчиков новейшего поколения находится в стадии ранних доклинических исследований (см. Гл. 55).

Поддержание водного баланса при отдельных клинических состояниях

Следующие рекомендации предназначены для облегчения выбора стартовой терапии, но выбор раствора и скорость введения должны быть отрегулированы для достижения целевых физиологических значений. Данные рекомендации относятся лишь к стартовой терапии пациентов без значимых сопутствующих заболеваний жизненно важных органов. Тщательная оценка реакции пациента на проводимое лечение формирует основу для текущей коррекции терапии.

Рутинное поддержание водного баланса

Рутинное поддержание водного баланса описано для пациента весом 70 *кг* в послеоперационном периоде. Пациенту требуется 110 *мл* воды и 110 *ккал/ч*, или 2640 *мл* воды и 2640 *ккал/сут*. Эти расчеты основаны на правиле «4-2-1» (Табл. 54-21), которое достаточно точно отражает потребности в воде. Потребность в натрии (1,5 *мЭкв/кг/сут*) распределяется в суточном объеме требуемой жидкости (2,64 *л*); суточная потребность в калии, составляющая 100 *мЭкв/сут,* распределяется в суточной норме жидкости, объемом 2,64 *л*: 100 *мЭкв* K^+/2,64 *л* = 42 *ммоль/л*. Однако при инфузии раствора в периферическую вену концентрация калия должна быть ограничена, ввиду химического раздражения, вызываемого высокими его концентрациями.

Старая концепция правила «4-2-1» в отношении дозирования кристаллоидов, впервые представленная в 1957 г. Holliday и Seger, в последнее время подверглась критике. Суть критики заключалась в уменьшении объема инфузии свободной воды, ввиду развития послеоперационной гипонатриемии на фоне повышенной секреции АДГ. В альтернативной концепции предлагается назначение гораздо меньшего количества глюкозы и изотонических натрийсодержащих растворов во избежание такого редкого осложнения, как гипонатриемические судороги и повреждение мозга (в основном наблюдаются у детей).[107]

Обязательная потребность в глюкозе мозга и эритроцитов составляет приблизительно 2 *мг/кг/мин*. Поскольку калорийность декстрозы составляет 3,41 *ккал/г* в сравнении с 4 *ккал/г* глюкозы, потребность в декстрозе на 17% выше потребности в глюкозе. При отсутствии поступления углеводов необходимый уровень глюкозы поддерживается за счет гликогенолиза и глюконеогенеза из аминокислот, что ускоряет катаболизм белков.

Как было отмечено, углеводы предотвращают катаболизм белков (белковый дефицит), но преимущества вышеуказанной дозы декстрозы не подтверждены. Предпочтительным может оказаться полное голодание, т.к. концентрация инсулина падает до очень низких значений, что облегчает липолиз, который становится источником калорий. Осмоляльность 7,5% раствора декстрозы составляет 417 *мОсм/л*, что в сочетании с осмоляльностью воды в 156 *мОсм/л* обуславливает выраженную гиперосмоляльность раствора. Компромиссом между потребностью в глюкозе и гиперосмоляльностью является 5% раствор декстрозы.

При наличии дополнительных потерь (например, потери через назогастральный зонд) требуется дополнительное количество натрия и воды. Потери по желудочному зонду в объеме 0,5 *л/сут* обусловливает потерю 30-50 *мЭкв* натрия и 50-65 *мЭкв* хлоридов (Табл. 54-22). При добавлении этих потерь к физиологической потребности приблизительная концентрация раствора NaCl составит 0,45%. Этот раствор обычно применяется для поддержания внутрисосудистого объема жидкости в послеоперационном периоде у пациентов с назогастральным зондом.

Рутинное интраоперационное введение растворов

Целью интраоперационного назначения растворов является поддержание адекватной доставки кислорода, нормальной концентрации электролитов и нормогликемии. Общая потребность в жидкости состоит из компенсаторного внутрисосудистого увеличения объема (КУО), возмещения дефицита, поддержания физиологической потребности, восполнения потерь и возмещения перерас-

пределенной жидкости (например, в третье водное пространство).

Объем жидкости = КУО + дефицит + поддерживающий объем + потери + третье водное пространство

Компенсаторное внутрисосудистое возмещение объема

Обычно поддержание внутрисосудистого объема необходимо для компенсации венодилатации и депрессии миокарда, вызванных анестезией. Поддержание адекватной доставки кислорода относительно его потребления является важной задачей инфузионной терапии. Доставка кислорода к тканям зависит от концентрации гемоглобина, давления кислорода, перфузионного давления в органах и органного сосудистого сопротивления. Органное перфузионное сопротивление зависит от системного артериального давления и максимальных значений органного венозного или тканевого давления. Артериальное давление зависит от сердечного выброса и системного сосудистого сопротивления. Сердечный выброс определяется ударным объемом и частотой сердечных сокращений, ударный объем зависит от преднагрузки, сократимости и постнагрузки. Большинство общих и местных анестетиков вызывают расширение артериол и венул, увеличивая объем сосудистого русла. Это приводит к дальнейшему снижению периферического венозного давления, венозного возврата и сердечного выброса. Для увеличения объема крови с целью компенсации венодилатации необходимо дополнительное введение жидкости.

Общие анестетики вызывают депрессию миокарда (см. Гл. 23). Благодаря механизму Старлинга увеличение преднагрузки на сердце за счет внутривенной инфузии часто восстанавливает должные значения ударного объема. В послеоперационном периоде венодилатация и депрессия миокарда быстро проходят после прекращения введения анестетика. У пациентов с нарушением функции сердца или почек могут развиваться гиперволемические состояния. Компенсаторное внутрисосудистое увеличение объема в виде сбалансированного солевого раствора в количестве 5-7 *мл/кг* должно осуществляться непосредственно перед анестезией либо одновременно с началом ее проведения.

Дефициты жидкости

Характеристика дефицитов жидкости

Дефицит жидкости равен сумме физиологической потребности в жидкости, умноженной на количество *ч* с момента последнего ее приема, не возмещенных предоперационных внешних потерь и потерь в третье водное пространство. При наличии гиповолемии необходимо введение достаточного объема жидкости для восстановления среднего артериального давления, частоты сердечных сокращений и давления наполнения до близких к норме значений до индукции анестезии. При наличии достаточного времени также желательно восстановить нормальную скорость диуреза. В норме скорость введения жидкости должна в три-четыре раза превышать скорость поддерживающей инфузии до тех пор, пока не будет возмещен предполагаемый дефицит.

У госпитализируемых пациентов часто имеются электролитные расстройства. Экстренная хирургическая патология часто заставляет производить оценку и коррекцию уже имеющихся нарушений, которые могут быть непосредственно связаны с хирургической патологией либо с сопутствующими заболеваниями и их лечением. Принципы лечения описаны в других разделах этой главы. Индукция анестезии и начало механической вентиляции, перемещения жидкости и реакция на стресс, вызванные хирургической травмой, приводят к перераспределению воды, белков и электролитов. Из них наиболее распространены и изучены нарушения баланса калия, кальция и магния.

Поддержание водного баланса

Поддержание водного баланса представляет собой непрерывное (текущее) поддержание базовых потребностей в воде и электролитах, как было упомянуто ранее. Начало хирургического вмешательства и, в меньшей мере, начало анестезии вызывают изменения в концентрации катехоламинов, кортизола и гормона роста. Это приводит к снижению секреции инсулина либо к ослаблению его гипогликемического эффекта, вызывая гипергликемию. Инфузия декстрозосодержащих растворов в стандартной 5% концентрации с обычно требуемой при хирургических вмешательствах скоростью приводит к выраженной гипергликемии. Растворы, применяемые для поддержания водного баланса, не должны содержать декстрозу.

Потери

Внешние потери (например, кровотечение, асцит) должны быть возмещены с целью поддержания нормального объема крови и нормального состава ЭЦЖ. Исходно кровопотеря возмещается сбалансированным солевым раствором либо 0,9% раствором NaCl в соотношении 3 *мл* раствора на каждый 1 *мл* кровопотери. На каждый 1 *мл* кровопотери следует вводить 1 *мл* коллоидного раствора с целью поддержания давления наполнения, артериального давления и частоты сердечных сокращений. Инфузия эритроцитарной массы осуществляется в объеме 1 *мл* на каждые 2 *мл* кровопотери в сочетании с кристаллоидами или коллоидами, как было описано выше. Хотя волемический эффект эритроцитарной массы составляет 1:1, ее гематокрит (60-70%) примерно в два раза превышает необходимый для пациента гематокрит. У пациентов с приемлемым сердечным резервом и без нарушений регионарной циркуляции (например, коронарной, церебральной, почечной, кишечной) уровень гемоглобина 75 *г/л* и выше обычно хорошо переносим.[108] При нормальном объеме циркулирующей крови и отсутствии сердечной недостаточности появление признаков активации симпатической нервной системы, десатурации смешанной венозной крови, либо электрокардиографических признаков ишемии миокарда предполагает назначение эритроцитарной массы. Для вычисления необходимого для инфузии объема эритроцитов применяется следующая формула (при этом вес указывается в килограммах); учитывая, что гематокрит эритроцитарной массы составляет 60%, можно рассчитать объем должной инфузии:

Табл. 54-23 Расчет потребности в жидкости для условной модели

Время	Компенсаторный объем (*мл*)	Дефицит (*мл*)	Поддерживающая инфузия (*мл*)	Кровопотеря (*мл*)*	Третье водное пространство (*мл*)	Данный час (*мл*)†	Общая сумма‡
P-I§	350	220	110	0	0	680	680
I-S¶	—	220	110	0	0	330	1010
Первый час¶	—	220	110	300	350	980	1990
Второй час¶	—	220	110	300	350	980	2970
Третий час¶	—	220	110	150	350	830	3800
Четверт ый час¶	—	0	110	0	200	330	4130

*Отражает инфузионную терапию кровопотери. Продолжительность прединдукционного периода составляет 15-20 *мин*

†Общее количество жидкости, введенное в течение часа

‡ Общий объем с начала вмешательства

§ Продолжительность прединдукционного периода составляет 15-20 *мин*

¶ Индукция продолжается до входа в брюшную полость (предположительно около 1 *ч*)

¶ Время оперативного вмешательства

$$\text{Объем эр. массы} = ((Ht_{\text{требуемый}} - Ht_{\text{больного}}) \times \text{ПОК} \times \text{вес})/0{,}6$$

где ПОК – это предполагаемый объем крови на килограмм массы тела: 55 *мл/кг* у женщин и 70 *мл/кг* у мужчин. У мужчины с фактическим гематокритом 21% и целевым значением 30% расчет будет следующим: ((0,30-0,21)×70×70)/0,6 = требуемый объем эритроцитарной массы, 735 *мл*, или около 3 единиц эритроцитарной массы.

Асцит и плевральные выпоты, дренируемые во время хирургических вмешательств, могут формироваться заново с различными скоростями. Их электролитный состав идентичен составу ЭЦЖ, но в них также содержится белок, концентрация которого может составлять 30-100% от концентрации белков плазмы. Наиболее подходящими для возмещения являются сбалансированные солевые растворы, но при значимом снижении КОД (<15-17 *мм рт. ст.*), когда фактический объем распределения кристаллоидов начинает возрастать, к инфузии следует добавить коллоиды.

Электролитный состав желудочно-кишечных потерь зависит от локализации патологии (см. Табл. 54-22). Большинство желудочно-кишечных потерь, полученных во время хирургического вмешательства, формируется в просвете кишечника в предоперационном периоде и должно учитываться как составляющая часть дефицита. Испарения с поверхности внутренних органов, контактирующих с внешней средой, полностью состоят из воды, при этом не происходит потери электролитов, что приводит к возникновению потребности в свободной воде. Количество испаренной жидкости прямо пропорционально температуре и площади поверхности, контактирующей с окружающей средой, и обратно пропорционально относительной гидратации организма. Чрезмерный диурез на фоне применения диуретиков, глюкозурии или несахарного диабета, должен быть возмещен с учетом электролитного состава мочи. Как правило, концентрация натрия составляет 50-100 *ммоль/л*, калия – 20-60 *ммоль/л*.

Перераспределение

Перераспределение (т.н. потери в третье водное пространство) возникает главным образом в результате отека тканей и трансцеллюлярного перемещения жидкости. Функционально данная жидкость недоступна для перехода во внутрисосудистое пространство.[109,110] Объем отеков определяется принципами, упомянутыми ранее. Коллоиды проникают в поврежденные ткани быстрее, чем в здоровые, но с меньшей скоростью, чем электролиты. Коллоиды, в сравнении с кристаллоидами, могут уменьшить отек стенки кишечника.[111] Состав жидкости третьего водного пространства по концентрации электролитов идентичен таковым ЭЦЖ, но имеет меньшее количество белка. Наиболее подходящим для замещения раствором является сбалансированный солевой раствор. Объем перераспределенной жидкости приблизительно коррелирует с объемом вмешательства на тканях. Вмешательства на органах брюшной полости с небольшими разрезами (например, гистерэктомия) могут потребовать дополнительного введения жидкости со скоростью 2 *мл/кг/ч*, тогда как при резекции толстого кишечника дополнительный объем может составить 4-6 *мл/кг/ч*.

В Табл. 54-23 описана инфузионная терапия при проведении гастрэктомии у пациента со стартовым уровнем гемоглобина 150 *г/л*, весом 70 *кг*, с предшествующим периодом голодания 10 *ч*. Скорость поддерживающей инфузии 110 *мл/ч*, поэтому объем дефицита составляет 1100 *мл*.

На протяжении первого и второго часов внутрибрюшного вмешательства кровопотеря составила 100 *мл* и была замещена сбалансированным солевым раствором в соотношении 3:1. К четвертому часу дефицит был возмещен, и т.к. определенное время этого часа было потрачено на ушивание брюшной полости, оценка потерь в третье водное пространство была затруднена, а кровопотеря более не продолжалась. Предположительно скорость диуреза составляла 50-80 *мл/ч*, а показатели ЧСС и АД были в рамках допустимых значений, ЦВД было на уровне 6-9 *мм рт. ст.* При повышении ЦВД или скорости диуреза скорость инфузии следовало бы уменьшить. При развитии олигурии или тахикардии следовало бы осуществить болюсное введение жидкости.

Инфузионная терапия у детей

Поддержание водного баланса у детей имеет ряд специфических особенностей в дополнение к принципам поддержания, относящихся к взрослым (см. Гл. 82). У новорожденных детей ограничена способность к разведению и концентрации мочи и имеется высокая потреб-

ность в жидкости. Перерыв в приеме жидкости у новорожденных не должен превышать 3-4 *ч*; в противном случае возможно развитие выраженной дегидратации. Последний прием пищи должен осуществляться за 6-8 *ч* до индукции анестезии, а за 4 *ч* до индукции следует принимать простые (чистые) глюкозосодержащие жидкости. Под простыми жидкостями подразумевают прозрачные жидкости, в состав которых не входит дисперсное содержимое или белок, подвергающиеся коагуляции в кислой среде желудка. С учетом описанных выше принципов для взрослых, новорожденным требуется поддерживающая терапия 0,3% раствором NaCl с калием. Введение декстрозы не должно превышать 5 *мг/кг/мин*. Эта потребность может быть удовлетворена путем использования 2,5% декстрозосодержащего раствора. Во время обширных, длительных вмешательств следует осуществлять мониторинг гликемии, и скорость введения декстрозы должна корректироваться с учетом этих показателей. Во всех остальных отношениях выбор раствора и его объем определяются принципами, описанными для взрослых.

Послеоперационное ведение пациентов с кишечной непроходимостью

Часто пациенты с кишечной непроходимостью имеют пожилой возраст и ограниченные резервы некоторых органов и систем. Определение степени выраженности потерь жидкости затруднено, т.к. жидкость скапливается в просвете кишечника, где ее объем не может быть измерен. Медленное развитие дефицита объема дает время для запуска компенсаторных механизмов, которые маскируют выраженность дефицита. Часто пациенты не принимали жидкость в течение многих часов до госпитализации, а также имела место рвота. У пациентов возможно ишемическое повреждение кишечника, с выраженным отеком стенки кишечника, продолжающейся секвестрацией жидкости в просвете кишечника и формированием асцита. Объем периоперационно вводимой жидкости гораздо больше объема диуреза, что заставляет врачей применять показатели диуреза для оценки перегрузки жидкостью. В предоперационном периоде имеет место пониженное питание, также возрастают потери белка в просвет кишечника, что приводит к гипоальбуминемии и увеличению потерь воды из сосудистого русла. Клиническая картина проявляется сохраняющимся дефицитом жидкости при отсутствии внешних потерь и обычно обусловлена потерями в третье водное пространство.

Цели инфузионной поддержки у данной группы пациентов схожи с таковыми для других групп пациентов и включают восстановление внутрисосудистого и интерстициального объема, коррекцию электролитного дефицита и ацидоза, уменьшение системного сосудистого сопротивления до нормальных значений и оптимизацию доставки и потребления кислорода. Стартовая инфузия жидкости может восстановить внутрисосудистый объем в мере, достаточной для коррекции АД и ЧСС. Внутрисосудистый объем, однако, может оставаться сниженным, обусловливая низкий сердечный выброс и выраженную артериальную и венозную вазоконстрикцию. Объем ЭЦЖ (за исключением стенки кишечника) остается сниженным, и продолжается его пополнение за счет внутрисосудистой жидкости. У пациентов с вазоконстрикцией, приводящей к нарушению перфузии тканей, скорость пополнения объема ЭЦЖ ограничена. При инфузии жидкости со скоростью, превышающей скорость перехода в ЭЦЖ, повышение давления наполнения может приводить к развитию отека легких. При проведении агрессивной инфузионной терапии сбалансированными солевыми растворами и коллоидами крайне важное значение приобретает определение давления наполнения, сердечного выброса и системного сосудистого сопротивления. Для облегчения коррекции может понадобиться применение артериальных вазодилататоров, таких как нитропруссид.

Ведение типичных пациентов включает частый мониторинг артериального давления, частоты сердечных сокращений, ЦВД, пульсового давления, респираторных изменений, диуреза и электролитов. При стабильности данных параметров мониторинг уровня гемоглобина и КОД должен осуществляться каждые 2-4 *ч*. Повышение концентрации гемоглобина свидетельствует о продолжающихся потерях воды из плазмы, в сочетании с потерей белков либо без нее. Повышение КОД свидетельствует о продолжающихся потерях воды из плазмы, превышающих потери белка. Т.к. сохраняется потребность в поддерживающей инфузии, осуществляется введение 5% раствора декстрозы с 0,45% раствором NaCl и калием в количестве 20-40 *ммоль/л* с поддерживающей скоростью.

Жидкость, уходящая в просвет кишечника и ЭЦЖ, по своему электролитному составу схожа с плазмой, поэтому для поддержания внутрисосудистого объема оправданным является болюсное введение сбалансированного солевого раствора. Т.к. данная жидкость также содержит белок, необходимы мониторинг альбумина и КОД и инфузия коллоидов. При сочетании низкого КОД (примерно 15-18 *мм рт. ст.*) с гемодинамической нестабильностью, стартовая скорость возмещения должна составлять 3 *мл/кг/ч* при условии, что ЦВД (и давление заклинивания легочной артерии – ДЛЗА, если была проведена катетеризация легочной артерии) имеет обычные для пациента значения. При высоких значениях КОД стартовая скорость возмещения должна составлять 1-2 *мл/кг/ч*. При возрастании скорости диуреза выше 1,5 *мл/кг/ч* врачу необходимо исключить глюкозурию. При отсутствии глюкозурии скорость инфузии должна быть снижена до 0,5 *мл/кг/ч*. При повышении значений ЦВД и ДЛЗА выше свойственных пациенту и скорости диуреза в пределах 0,5-1,5 *мл/кг/ч*, скорость инфузии снижается до 0,5 *мл/кг/ч*. При снижении показателей ЦВД или ДЛЗА, либо обоих, ниже свойственных пациенту и низкой скорости диуреза немедленно назначаются сбалансированные солевые растворы или коллоиды (0,5-2 *мл/кг/ч*) на фоне тщательного мониторинга давления наполнения.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Инфузионная поддержка у пациентов с печеночной недостаточностью (см. Гл. 66 и 67) осложняется рядом сопутствующих проблем. У таких пациентов имеется одновременное сочетание гиперволемии и гиповолемии*. Большая часть введенной жидкости удерживается в организме, но имеет место снижение функции почек в сочетании с задержкой натрия и сниженным артериальным наполнением. Ни задержка натрия, ни сниженное артериальное наполнение не объясняют всех клинических проявлений и не определяют принципов соответствующей эффективной терапии.

* Авторы имеют в виду гиповолемию в сочетании с гипергидратацией организма в целом *(Прим. гл. ред. пер.)*

В соответствии с гипотезой сниженного артериального наполнения[112] (первичной вазодилатации) некоторые вещества, продуцируемые либо не катаболизируемые поврежденной печенью, вызывают неадекватную вазодилатацию. Относительная гипотензия приводит к активации симпатической нервной системы, РАС и высвобождению вазопрессина. Последующая задержка натрия и воды приводит к формированию асцита и тканевого отека.

Пациенты с циррозом имеют низкое системное сосудистое сопротивление, высокий сердечный выброс и относительную гипотензию. Персистирующая эндотоксинемия (шунтирование крови по портокавальным анастамозам и увеличение абсорбции эндотоксинов из кишечника в результате дефицита солей желчных кислот) может усугублять вазодилатацию путем активации каскада вторичных медиаторов, начинающегося с фактора некроза опухолей и интерлейкинов. Другие нейротрансмиттеры, вызывающие вазодилатацию, могут продуцироваться либо не расщепляться пораженной печенью.

Гипотеза первичной задержки натрия объясняет чрезмерную его задержку гормональной (альдостерон) гиперактивностью, которая развивается в результате неспособности печени метаболизировать альдостерон. Формирование асцита и тканевого отека на фоне увеличенного объема ЭЦЖ объясняется аномально высоким давлением в воротной вене и гипоальбуминемией. В настоящее время изучается нарушение обмена ПНП (предсердный натрийуретический пептид). У пациентов с циррозом уровень ПНП имеет нормальные или низкие значения что контрастирует с повышением его содержания у пациентов с гиперволемическими состояниями.[113] Концентрация ПНП возрастает при погружении тела в воду либо при введении жидкости, но не существует прямой корреляции натрийуреза с уровнем ПНП. Погружение нижней части тела в воду приводит к уменьшению венозной емкости, что вызывает централизацию объема крови (кровообращения). Эта централизация симулирует инфузию жидкости без поступления в организм натрия или воды и должна приводить к высвобождению ПНП. Погружение в воду не вызывает повышения уровня ПНП у пациентов с асцитом, у которых наблюдается притупление реакции. Снижение выработки ПНП не объясняет задержку натрия.[113] У пациентов с напряженным асцитом повышена концентрация ПНП, ренина и альдостерона. После лапароцентеза концентрация ПНП возрастает, но уровень ренина и альдостерона падает.[114] Причины таких изменений были не вполне ясны, но снижение внутрибрюшного давления могло приводить к снижению давления в нижней полой вене, облегчая венозный возврат и повышая концентрацию ПНП. Снижение внутрибрюшного давления также повышает почечное перфузионное давление, вызывая снижение выработки ренина с последующим образованием альдостерона.

Повышенное внутрибрюшное давление может играть важную роль в поддержании задержки натрия после формирования асцита. Повышение внутрибрюшного давления приводит к повышению давления в полой вене; это снижает почечный кровоток и скорость гломерулярной фильтрации, т.к. градиент почечного перфузионного давления (т.н. среднее артериальное давление минус почечное венозное давление) снижается на фоне системной гипотензии и повышенного давления в полой вене. Гипотензия и снижение почечного кровотока могут вызывать активацию ренина с продукцией альдостерона. Гипотензия, повышенная концентрация альдостерона и снижение скорости почечной фильтрации приводят к увеличению реабсорбции и уменьшению фракционной экскреции натрия.

Гипоальбуминемия развивается в результате снижения синтезирующей функции печени, транссудации альбумина в асцитическую жидкость на фоне портальной гипертензии, и пониженного питания. Низкое КОД способствует переходу жидкости из сосудистого пространства в интерстициальное, приводя к сосудистой гиповолемии. Асцит развивается в результате портальной гипертензии и гипоальбуминемии и значимо увеличивает объем трансцеллюлярной жидкости, которая функционально исключается из обмена с ЭЦЖ.

Повышенное кровенаполнение внутренних органов, формирующееся в результате повышения сопротивления в системе воротной вены, в сочетании с повышенным кровенаполнением нижней половины тела, обусловленным повышением давления в нижней полой вене на фоне асцита, приводит к снижению общего венозного возврата. Несмотря на нормальный или повышенный объем крови, у таких пациентов имеется функциональная гиповолемия. Сердечная недостаточность, развившаяся в результате алкогольной кардиомиопатии, может еще больше усугублять клиническую картину.

Целью инфузионной терапии у таких пациентов является избежание интерстициальной перегрузки жидкостью, поддержание нормальной концентрации натрия и внутрисосудистого объема. При наличии сердечной недостаточности лечение должно включать применение инотропных препаратов и диуретиков при повышении давления наполнения. При наличии возможности внутрисосудистое КОД должно быть нормализовано путем инфузии 25% раствора альбумина. При наличии у пациента острой гиповолемии применение 5% раствора альбумина предпочтительней кристаллоидов, которые способствуют дальнейшему увеличению объема уже перегруженного экстрацеллюлярного пространства (усугубляя тканевой отек и асцит). Внутрибрюшное давление следует определять по давлению в мочевом пузыре, при повышении его выше 20-25 *мм рт. ст.* следует проводить лапароцентез. У пациентов с низким сосудистым сопротивлением и гипотензией для увеличения почечного перфузионного давления и почечного кровотока могут быть проведены пробы с дофамином, норэпинефрином, фенилэфрином либо вазопрессином.

Пациенты с сердечной недостаточностью

Инфузионная терапия при сердечной недостаточности направлена на оптимизацию преднагрузки, избежание передозировки натрия, уменьшение отеков и коррекцию типичных электролитных расстройств (см. Гл. 60). Поддержание идеальной сердечной преднагрузки во время быстрых перемещений жидкости, возникающих в периоперационном периоде, облегчается прямыми или непрямыми измерениями преднагрузки и сократительной функции сердца. Методы оценки преднагрузки включают определение ЦВД, оценку сердечного выброса методом термодилюции, определение конечно-диастолического объема, эхокардиографию, определение ДЗЛА и давления в левом предсердии. Методы оценки сократительной функции сердца включают определение ударного объема, фракции выброса и ударной работы.

Пациентам с сердечной недостаточностью, направляемым на обширные или длительные оперативные вмешательства, необходимо осуществление мониторинга, налаженное в предоперационном периоде, и проведение инфузионной пробы (500-1000 *мл* кристаллоида/70 *кг*) – для определения уровня оптимальной преднагрузки. Фор-

мирование тканевых отеков предотвращается путем частого мониторинга преднагрузки и артериального давления в сочетании с поддержкой сократительной функции сердца и контролем сосудистого сопротивления. У таких пациентов снижена способность к экскреции жидкости во время ее мобилизации, возникающей в послеоперационном периоде. Т.к. у таких пациентов объем ЭЦЖ изначально повышен, стартовая скорость инфузии в интраоперационном периоде должна быть ниже установленных значений. Аналогично в предоперационном периоде при экстренных оперативных вмешательствах поддержание внутрисосудистого объема без увеличения объема ЭЦЖ предпочтительно должно осуществляться коллоидами.

В послеоперационном периоде гемодинамический мониторинг должен продолжаться до завершения мобилизации жидкости. Целью послеоперационного периода является введение небольшого объема кристаллоида, необходимого для поддержания адекватного функционирования сердечно-сосудистой системы. В периоперационном периоде пациенты обычно получают более 200 *мЭкв* натрия в сутки, в составе растворов для поддерживающей инфузии, физиологического раствора, применяемого для измерения сердечного выброса, в составе вводимых антибиотиков и растворов вазоактивных препаратов и инотропных агентов. Поддерживающая инфузионная терапия должна осуществляться с самой низкой поддерживающей скоростью, а также необходим подсчет объема введенных жидкости и натрия. При повышении скорости диуреза либо при повышении давления наполнения или диастолического объема поддерживающая инфузионная терапия должна быть полностью прекращена. При чрезмерном повышении преднагрузки необходимо назначение диуретиков.

Пациенты с сердечной недостаточностью имеют первичные электролитные нарушения в результате компенсаторных физиологических механизмов, активированных сниженной сердечной функцией. Они усугубляются терапией диуретиками, препаратами дигиталиса, вазодилататорами и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента. Несмотря на задержку натрия, часто имеет место гипонатриемия в результате чрезмерной активации системы вазопрессина. Лечение направлено на стимуляцию выделения избытка воды диуретиками, которые должны усиливать экскрецию свободной воды сильнее, чем экскрецию натрия. Введение натрия не показано до тех пор, пока не будет выявлено снижение объема. Активация альдостерона и применение диуретиков приводят к потерям калия и магния. Эти ионы играют важную роль в поддержании электрофизиологической стабильности сердца и эффективности действия препаратов дигиталиса и катехоламинов. Ионизированный кальций играет важную роль в сокращении сердца, а гипокальциемия чрезвычайно часто развивается в периоперационном периоде. Необходимо рутинное измерение и коррекция содержания кальция. Тяжелая гипофосфатемия часто сопровождает изменения в содержании кальция, калия и магния и приводит к угнетению сократимости.

Пациенты с отеком мозга

Инфузионная терапия у пациентов с отеком мозга (см. Гл. 13 и 63) направлена на поддержание церебрального перфузионного давления, избежание повышения церебрального венозного давления и гипертензии, предотвращение значимых изменений в осмоляльности плазмы (в частности, снижение осмоляльности плазмы) и избежание гипергликемии. Следует поддерживать церебральное перфузионное давление на верхних границах нормы (см. Гл. 63), т.к. при повреждении мозга имеет место нарушение ауторегуляции, с повышением базового цереброваскулярного сопротивления. Предотвращение внутричерепной гипертензии является другим ключевым фактором в поддержании церебрального перфузионного давления и имеет решающее значение для сохранения кровотока в поврежденной, но жизнеспособной ткани мозга. Формирование отека головного мозга тесно связано с капиллярным давлением, КОД и проницаемостью сосудов. Капиллярное давление имеет значения средние между артериальным и венозным. Следует предотвращать развитие системной артериальной или венозной гипотензии. Нормальные капилляры головного мозга непроницаемы для натрия, маннитола, белков, тогда как вода проникает через них беспрепятственно. Поврежденные капилляры становятся значительно более проницаемыми, причем проницаемость для небольших молекул увеличивается в бóльшей мере, чем для коллоидов.

Ограничение введения свободной воды без гиповолемии необходимо для поддержания концентрации натрия в пределах 142-148 *ммоль/л*. Обычно 75-90% поддерживающего объема составляют 0,9% раствор NaCl или рингер-лактат, а объем воды, требуемый для разведения других препаратов, сводится к минимуму. Изотонические кристаллоиды и коллоиды не вызывают развития отека в здоровом головном мозге и могут применяться для поддержания внутрисосудистого объема.[115] Гипонатриемия часто развивается на фоне гиповолемии с несоразмерными потерями натрия[116] и последующей задержкой воды. Коррекция гипонатриемии должна осуществляться внутрисосудистым восполнением объема изотоническими и гипертоническими растворами хлорида натрия. Парентеральное питание для обеспечения полной потребности в калориях и белках при минимальном вводимом объеме может быть обеспечено составом из 15% растворов аминокислот, 20% жиров и 70% декстрозы*. Аналогичным должен быть состав зондового питания с концентрацией 2 *ккал/мл*. Необходимо тщательно избегать развития гиповолемии. Инфузия коллоидов для поддержания внутрисосудистого объема, корректируемая по показателям гемодинамического мониторинга, обеспечивает более длительный контроль внутрисосудистого объема, чем кристаллоиды. При потере жидкости в результате применения диуретиков либо несахарного диабета, со скоростью более 2 *мл/кг/ч* в течение более 2-4 *ч* может быть показана катетеризация легочной артерии для более тщательного мониторинга. Уровень гликемии должен поддерживаться на уровне 4,4-9,7 *ммоль/л* путем тщательного мониторинга, первоначально ежечасного, с последующим снижением частоты измерений при достижении стабильных показателей. В остром периоде применение глюкозы должно быть ограничено скоростью 2 *мг/кг/ч*. Показания к применению стероидов в последние годы были ограничены, что снизило частоту проблем, связанных с гипергликемией.

Пациенты в анурической стадии почечной недостаточности при нетрансплантационных хирургических вмешательствах

При проведении инфузионной терапии у пациентов с анурической стадией почечной недостаточности при нетранс-

* Такие цифры в тексте оригинала *(Прим. гл. ред. пер.)*

плантационных хирургических вмешательствах следует избегать чрезмерного введения жидкости и увеличения объема ЭЦЖ, а также поддерживать должный электролитный и кислотно-основной баланс (см. Гл. 96). Также анестезиолог должен стремиться к предотвращению состояний, которые могут потребовать проведения диализа в раннем послеоперационном периоде (например, гиперкалиемия, отек легких, метаболический ацидоз). Проведение диализа бывает затруднено или невозможно у гемодинамически нестабильных пациентов, а осуществление антикоагулянтной терапии может быть противопоказано в течение нескольких часов после оперативного вмешательства. У пациентов с хронической почечной недостаточностью часто имеются гипертензия, диабет и сосудистые заболевания. Избежание развития гипотензии может быть показано с целью поддержания коронарного и церебрального перфузионного давления. У пациентов с острой почечной недостаточностью гипотензия может усугубить ишемическое повреждение почек. У пациентов с хронической почечной недостаточностью, наоборот, гипотензия мало влияет на функцию почек. Предшествующий диализ часто приводит к острым электролитным изменениям, гиповолемии и ацидозу. Оптимальным считается диализ, проведенный за 12-24 *ч* до оперативного вмешательства. Если диализ проводится непосредственно перед оперативным вмешательством, удаленный объем жидкости должен быть минимальным. У пациентов с почечной недостаточностью часто имеются пониженное питание, гипопротеинемия, анемия и нарушение толерантности к глюкозе.

Необходимо осуществлять тщательный мониторинг гемодинамики. При развитии гиповолемии необходимо раннее назначение коллоидов, но при этом врачу следует избегать чрезмерного увеличения внутрисосудистого объема. Также следует избегать объемной перегрузки интерстициального пространства, т.к. это может потребовать незамедлительного проведения диализа в послеоперационном периоде. Восполнение потерь в третье водное пространство кристаллоидами должно быть ограничено скоростью 1-2 *мл/кг/ч,* тогда как кровопотеря должна восполняться коллоидами и эритроцитами. Коррекция содержания натрия, калия и ацидоза может быть достигнута применением изотонических растворов, не содержащих калия (с целью коррекции содержания натрия), со сниженным содержанием хлоридов (для коррекции содержания калия) и повышенным содержанием буферных систем (с целью коррекции ацидоза). Первоначально необходимо обеспечить объем инфузии, составляющий 30% от расчитанного объема инфузионной поддержки, т.к. около 70% потребности в жидкости в норме затрачивается на почечную экскрецию, которая в данном случае отсутствует. Мониторинг pH, уровней калия, натрия, гидрокарбоната и глюкозы следует осуществлять через регулярные промежутки времени.

Пациенты с респираторным дистресс синдромом взрослых*

Инфузионная терапия пациентов с респираторным дистресс-синдромом взрослых (РДСВ) (см. Гл. 91 и 92) включает поддержание КОД и обеспечение минимальных значений ЦВД и ДЗЛА, которые совместимы с нормальной функцией желудочков. Доставку кислорода следует поддерживать на уровне 600 *мл/мин/м*^{2}, путем повышения сердечного индекса и концентрации гемоглобина. Компенсация гемодинамических эффектов повышения давления в дыхательных путях достигается путем поддержания адекватных объемов наполнения левого и правого желудочков. При возрастании давления в дыхательных путях растяжимость легких пропорциональна их комплайенсу. Интраплевральное давление возрастает прямо пропорционально легочной растяжимости и обратно пропорционально комплайенсу грудной клетки. Повышение интраплеврального давления приводит к повышению ЦВД, что снижает градиент между периферическим и центральным венозным давлением. Это приводит к снижению венозного возврата, до тех пор, пока не произойдет повышение периферического венозного тонуса либо не будет осуществлена инфузия жидкости. Повышенное венозное давление увеличивает фильтрацию жидкости в капиллярном русле, обусловливая склонность к развитию гиповолемии. Повышенное интраплевральное давление передается на перикард, снижая давление наполнения всех камер сердца. Последующее снижение конечнодиастолического объема уменьшает преднагрузку во всех камерах. Повышение внутрилегочного давления приводит к повышению давления в легочной артерии, что обусловливает дополнительную постнагрузку на правый желудочек. Снижение венозного возврата и преднагрузки на правый желудочек, а также увеличение постнагрузки могут значительно уменьшить ударный объем правого желудочка, приводя к повышению жесткости межжелудочковой перегородки и снижению преднагрузки на левый желудочек.

Все эти последствия, за исключением повышенной постнагрузки правого желудочка, могут быть скорректированы внутривенным введением дополнительного объема жидкости. Мониторинг ЦВД и конечно-диастолического объема правого желудочка осуществляется для решения вопроса о необходимости проведения инотропной терапии. Повышенное ЦВД также затрудняет лимфатический отток от легких и периферии. Сепсис, наиболее часто сопутствующая РДСВ патология, вызывает увеличение сосудистой емкости и вазодилатацию, снижает КОД и приводит к формированию тканевого отека. Суммарным клиническим исходом данных состояний является преобладание поступления жидкости над ее выделением, что сохраняется до устранения сепсиса и РДСВ. В настоящее время осуществляется оценка результатов исследований по сравнению терапии коллоидами и кристаллоидами на протяжении всего течения РДСВ. Спустя 48 *ч* после начала заболевания возможно улучшение легочной функции при включении в инфузионную терапию коллоидов, в сравнении с изолированным применением кристаллоидов.

Ожоговые пациенты в остром периоде

Инфузионная терапия у ожоговых пациентов в остром периоде направлена на восстановление объема плазмы и перемещений ЭЦЖ в поврежденные, но жизнеспособные ткани, с учетом повышенных потерь, вызванных утратой нормальной барьерной функции кожи. Повреждение тканей, вызванное ожогами, приводит к грубой дисфункции капиллярного русла, проявляющейся локальной вазодилатацией, повышенной проницаемостью и, вероятно, снижением коэффициента отражения белков. Вазодилатация приводит к увеличению площади фильтрации

* Так в тексте оригинала *(Прим. гл. ред. пер.)*

и обусловливает тенденцию к повышению капиллярного давления. Снижение коэффициента отражения уменьшает способность коллоидов удерживать жидкость в капиллярах. Вода, электролиты и белки проникают в поврежденные ткани, вызывая уменьшение внутрисосудистого объема. Жидкость перемещается из неповрежденных тканей в результате ряда процессов, конечным результатом которых является переход жидкости из нормальных тканей в поврежденные и внутрисосудистая гиповолемия. Ранее считалось, что после тяжелых ожогов капиллярная проницаемость повышалась во всех тканях, но в настоящее время эта точка зрения не поддерживается.[117] Вдобавок к тканевому отеку имеют место значимые потери воды за счет ее испарения с поверхности раны, к тому же значительно возрастает скорость метаболизма, что пропорционально увеличивает потребность в воде.

Для облегчения определения объема стартовой инфузии был разработан ряд формул. Залогом успеха является тщательный мониторинг гемодинамики с титрованием объема инфузионной терапии с учетом индивидуальной физиологии человека. При повышении скорости диуреза либо возрастании давления наполнения следует ограничить объем вводимой жидкости. Формула Parkland[118] для определения необходимого объема растворов основана на процентном соотношении площади ожоговой поверхности (%ПОП) к общей площади поверхности тела (ППТ): 2 *мл/кг*/%ПОП в первые 8 *ч* и 2 *мл/кг*/%ПОП в следующие 16 *ч*. Формула описывает скорость введения следующих растворов:

Рингер-лактат раствор со скоростью ([0,25 *мл/кг*]/[%ПОП])/*ч* – в первые 8 *ч*

Рингер-лактат раствор со скоростью ([0,125 *мл/кг*]/[%ПОП])/*ч* – в течение последующих 16 *ч*

5% водный раствор декстрозы со скоростью ([0,08 *мл/кг*]/[%ПОП])/*ч*

плюс 5% раствор альбумина со скоростью ([0,015 *мл/кг*]/[%ПОП])/*ч* – в течение последующих 24 *ч*

Пациенту весом 50 *кг* и с 50% ПОП следует назначить инфузию раствора в объеме: 50 *кг*×0,25 *мл/кг*×50%ПОП, или 625 *мл*/ч в первые 8 *ч*. С последующей инфузией в размере 50 *кг*×0,125 *мл/кг*×50%ПОП, или 310 *мл/ч* в течение последующих 16 *ч*. В последующие 24 *ч* инфузия составит 50 *кг*×,08 *мл/кг*×50%ПОП, или 200 *мл/ч* 5% водного раствора декстрозы плюс 50 *кг*×0,015 *мл/кг*×50%ПОП, или 37,5 *мл/ч* 5% раствора альбумина. Введение коллоидов не противопоказано даже в острую фазу инфузионной реанимации. Хотя они с высокой скоростью проникают в поврежденные ткани, но оказывают более продолжительный эффект на плазматический объем, чем кристаллоиды.

Беременные пациентки с преэклампсией

Целью инфузионной терапии пациенток с преэклампсией (см. Гл. 69) является восстановление дефицита внутрисосудистого объема,[119] избежание чрезмерного возмещения внутрисосудистого объема ввиду физиологической послеродовой мобилизации жидкости, восполнение видимых (потоотделение) и неощутимых (дыхание) потерь, возникающих во время родов, готовность к возмещению острой кровопотери, предотвращение гипотензии, возникающей в результате анестетик-индуцируемой вазодилатации, с целью сохранения маточно-плацентарного кровотока, поддержание нормогликемии, предотвращение дальнейшего снижения КОД, отека легких и мозга. Возмещение дефицита объема плазмы до нормы играет важную роль в контроле гипертензии и при проведении анестезии. У пациенток с преэклампсией объем плазмы уменьшается в результате повышения венозного давления в нижней половине тела из-за сдавления маткой, натрийуреза, возникающего при гипертензии, выраженной вазоконстрикции и гипопротеинемии, развивающейся в результате протеинурии. После родоразрешения жидкость, удерживаемая в организме, быстро мобилизуется и экскретируется. Однако у пациенток с преэклампсией может иметь место нарушение функции печени, почек или сердца, что препятствует своевременной экскреции жидкости. Такие пациентки находятся в группе риска по развитию отека легких на фоне сердечной недостаточности, развившейся в результате тяжелой гипертензии и сниженного КОД. Следует осуществлять мониторинг давления наполнения камер сердца, ДЗЛА необходимо поддерживать на уровне не ниже 12-15 *мм рт. ст.* Тоничность плазмы должна поддерживаться путем введения изотонических растворов, т.к. у таких пациенток имеется риск развития отека мозга.

Пациенты, подвергающиеся процедуре липосакции

Пациенты, подвергающиеся процедуре липосакции, представляют собой сложную проблему в отношении интраоперационной инфузионной терапии (см. Гл. 64). Основным фактором, определяющим изменения внутрисосудистого объема во время оперативного вмешательства, является тип проводимой липосакции. Липосакция может являться амбулаторной процедурой с минимальной седацией и подкожным введением больших объемов раствора с разведенным лидокаином и эпинефрином. Это так называемая тумесцентная методика, применяемая для удаления небольших объемов жира (<3000 *мл*). Инфильтрация большими объемам жидкости проводится для того, чтобы сделать ткани более плотными и облегчить удаление жировой ткани. Т.к. удаляется небольшой объем жира и происходит незначительное повреждение подкожных тканей, тумесцентная методика сопряжена с меньшим риском значимых перемещений жидкости. При семитумесцентной липосакции удаляются большие объемы жировой ткани, применяются большие объемы растворов лидокаина и эпинефрина и осуществляется более глубокая седация. При удалении более 2000-3000 *мл* жировой ткани пациенту может потребоваться проведение общей анестезии. Это может привести к развитию жизнеугрожающих осложнений, в частности в результате инфузионной терапии. В идеале эпинефрин в составе тумесцентного раствора снижает системную абсорбцию больших объемов введенной подкожно жидкости. Однако, если жидкость не удалена до прекращения действия эпинефрина, возможна абсорбция значительных ее объемов. Имеются сообщения[120-122] о случаях развития отека легких после проведения липосакции.

Другим фактором, еще больше осложняющим ведение таких пациентов, является введение больших доз лидокаина. Во время такой процедуры пациент получает 70-80 *мг/кг* лидокаина. Считается, что вазоконстрикция и удаление бóльшей части введенного раствора предотвращает разви-

тие токсических эффектов лидокаина.[123] Однако в одном из сообщений[124] предполагается, что лидокаин может снижать клиренс жидкости в альвеолярном эпителии. Данное снижение клиренса жидкости в легких в сочетании с повышенным в результате абсорбции раствора внутрисосудистым объемом может объяснить развитие некоторых побочных эффектов, включая сообщаемые случаи смерти после проведения процедуры липосакции. Существуют достоверные данные, которые обосновывают превышение стандартной максимальной дозы лидокаина, составляющей 7 *мг/кг*, но максимальная безопасная доза лидокаина для тумесцентной липосакции до сих пор остается спорной.

Американская академия дерматологии опубликовала рекомендации по липосакции.[125,126] Применение значительных доз препаратов для внутривенной седации или аналгезии считалось потенциально опасным, в частности при проведении процедуры в амбулаторных условиях. Максимальная рекомендуемая доза лидокаина составила 55 *мг/кг*. Такое повышение дозы обязывает врача к тщательной предоперационной оценке принимаемых пациентом медикаментов с целью выявления препаратов, ингибирующих систему цитохрома 3A4 или 1A2. Эта система является основным путем метаболизма лидокаина, и даже умеренное угнетение ее активности может привести к повышению концентрации лидокаина в плазме до потенциально летальных значений.

Контролируемые исследования в отношении определения лучшего метода проведения липосакции отсутствуют. Однако большой объем практических знаний позволяет предположить, что применение больших доз лидокаина и инфузия больших объемов раствора при липосакции безопасны. Для обеспечения безопасности данной процедуры требуется повышенная бдительность в отношении потенциальной волемической перегрузки и отека легких.

Возмещение внутрисосудистого объема у пациентов с геморрагическим шоком

Неотложными приоритетами при проведении реанимационных мероприятий у пациентов с массивным кровотечением являются: (1) обеспечение адекватной проходимости дыхательных путей, (2) обеспечение адекватного дыхания и (3) поддержание кровообращения. Остановка кровопотери наиболее часто достигается ручной компрессией места кровотечения либо оперативным вмешательством (реже наложением жгута), либо обоими методами. Раньше осуществлялось внутривенное введение кристаллоидов (США) или коллоидов (Европа) с целью нормализации артериального давления. Некоторое время спустя данные растворы стали вводится в объемах, достаточных для поддержания систолического артериального давления в пределах 80-100 *мм рт. ст.* (в некоторых медицинских центрах общий объем инфузии во время транспортировки пациента экстренными медицинскими службами ограничивался 1-2 *л* сбалансированного солевого раствора [пермиссивная гипотензия]).[86] Преимуществом данного подхода (достигаемым ценой гипоперфузии не жизненноважных органов и развития лактатацидоза) являлось сведение к минимуму (1) объема дополнительной кровопотери, (2) гипотермии, вызванной быстрым внутривенным введением растворов комнатной температуры, и (3) разведения концентрации гемоглобина и факторов свертывания крови.

Во время нахождения пациента на операционном столе наилучшим способом увеличения объема циркулирующей крови является применение свежей цельной крови (в настоящее время она редко доступна, за исключением передовых военных травматологических центров, использующих так называемый «живой банк крови», т.е. забор крови у военнослужащих с заранее определенной группой крови) либо следующая методика: комбинированная инфузия подогретой пакетированной эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы, криопреципитата и тромбоцитов в соотношении, достаточном для поддержания нормальной свертываемости крови (например, отношение эритроцитарной массы к СЗП = 1:1 после однократного замещения объема циркулирующей крови; 10 *ЕД* криопреципитата и тромбоцитов на 10 *ЕД* эритроцитарной массы при коагулопатическом кровотечении). Позднее появились сообщения о случаях применения рекомбинантного активированного фактора VII (NovoSeven) с целью остановки массивных кровотечений, вызванных дилюционной коагулопатией, однако пока еще окончательно не сформулированы точные показания к применению и дозы данного препарата при проведении реанимационных мероприятий при травме (см. Гл. 72).

При массивной трансфузионной терапии пациента с тяжелой кровопотерей, во время оперативного вмешательства объем циркулирующей крови может неоднократно варьировать от гиповолемии до нормоволемии, в зависимости от стадии хирургического вмешательства, и скорости, с которой банк крови госпиталя может предоставить компоненты крови анестезиологической бригаде. При введении больших объемов сбалансированных солевых растворов, следует избегать гипергидратации (в частности, при применении умеренно гипотоничного рингер-лактата) у пациентов с травмами головы, т.к. усиливающийся отек головного мозга повышает внутричерепное давление и снижает церебральное перфузионное давление и оксигенацию мозга.

Первоначальную коррекцию кислотно-основного состояния пациента следует обеспечивать путем поддержания адекватной вентиляции и нормализации объема и состава циркулирующей крови. Как правило, метаболический ацидоз может быть быстро устранен внутривенным введением гидрокарбоната натрия, но ценой временного повышения концентрации натрия (что может оказывать благоприятное влияние на пациентов с травмой головы). 10% раствор глюконата кальция либо раствор хлорида кальция (последний обладает более выраженным гистотоксическим эффектом при экстравазальном введении) следует назначать с целью предотвращения кальций-связывающих эффектов цитрата, содержащегося в препаратах крови, в следующих случаях: (1) при выявлении низкой концентрации ионизированного кальция при лабораторных исследованиях либо прикроватном мониторинге, (2) в случаях, когда пациент получает препараты крови в объеме, превышающем 10 *ЕД* эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы в *час*, (3) при снижении функции печени (цирроз) либо печеночного кровотока (высокое наложение зажимов на аорту), или (4) при гипотензии, рефрактерной к адекватному замещению объема.

Помимо обеспечения подогрева всех вводимых коллоидов, кристаллоидов и препаратов крови (предпочтительно до 40°*C*), следует осуществлять согревание поверхности тела (применение согревающего одеяла с теплообдувом и, при необходимости, повышение температуры воздуха операционной до 27°*C*). Пациентов с гипотензией также следует оценивать на предмет негеморрагических компонентов шока, включая кардио-

генный/обструктивный шок (тампонада, напряженный пневмоторакс, воздушная эмболия) и перераспределительный (повреждение головного или спинного мозга, анафилаксия, посттрансфузионные реакции).

В дополнение к поддержанию жизненно важных функций, анестезиологическая бригада должна обеспечивать введение препаратов, вызывающих депрессию центральной нервной системы, в допустимых (переносимых) дозах с целью поддержания бессознательного состояния (например, введение скополамина при артериальном давлении ниже 60 *мм рт. ст.*; кетамина или мидазолама, либо обоих этих препаратов при артериальном давлении в пределах 60-90 *мм рт. ст.*; добавление фентанила при систолическом давлении в пределах 80-100 *мм рт. ст.*; и добавление ингаляционных анестетиков при стойких значениях артериального давления выше 100 *мм рт. ст.*, при условии нормальной скорости диуреза и минимальных изменений артериального давления на фоне механической вентиляции). Часто требуется достижение полной миорелаксации, вне зависимости от того, переносит ли пациент полные дозы анестетиков, при этом, помимо стандартного мониторинга, постановки артериального и центрального венозного катетеров, полезным может быть мониторинг электрической активности мозга.

Благодарности

Авторы благодарят д-ра Alan W. Grogono, бывшего главу и профессора Tulane Medical Center, и д-ра Ian Kucera, бывшего доцента Texas Tech Health Sciences Center, Луббок, Техас, за их вклад в создание начальных версий этой главы. Авторы также благодарят д-ров Casey Daste, Alex Hellman и John Vu за их помощь в подготовке списка литературы к данной главе.

Литература

1. Rhoades RA, Tanner GA: Medical Physiology. Boston, Little, Brown, 1995.
2. Fall PJ: Hyponatremia and hypernatremia: A systematic approach to causes and their correction. Postgrad Med 107:75, 2000.
3. Coran AG: Perioperative care of the pediatric patient. Surg Ann 23(Pt 1):31, 1991.
4. Barajas L, Powers K: The structure of the juxtaglomerular apparatus (JGA) and the control of renin secretion: An update. J Hypertens 2:3,1984.
5. Herrmann H, Dzau V: The feedback regulation of angiotensinogen production by components of the renin-angiotensin system. Circ Res 52:328, 1983.
6. Clauser E, Bouhnik J, Coezzy E, et al: Synthesis and release of immunoreactive angiotensinogen by rat liver slices. Endocrinology 112:1188, 1983.
7. Campbell D: The site of angiotensin production. J Hypertens 3:199, 1985.
8. Ganong W: The brain renin-angiotensin system. Annu Rev Physiol 46:17, 1984.
9. Reid I: The renin-angiotensin system and body function. Arch Intern Med 145:1475, 1985.
10. Reid I: Actions of angiotensin II on the brain: Mechanisms and physiologic role. Am J Physiol 246:F533, 1984.
11. Kost C: Effect of angiotensin II on plasma adenosine concentrations in the rat. J Cardiovasc Pharmacol 17:838, 1991.
12. Ferrario C, Santos R, Brosnihan K, et al: A hypothesis regarding the function of angiotensin peptides. Clin Exp Hypertens 10A:107, 1988.
13. Zubrow AB, Daniel SS, Stark RI, et al: Plasma renin, catecholamine, and vasopressin during nitroprusside-induced hypotension in ewes. Anesthesiology 58:245, 1983.
14. Agre P: Aquaporin water channels in kidney. J Am Soc Nephrol 11:764, 2000.
15. Nielsen S, Kwon TH, Christensen BM, et al: Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. J Am Soc Nephrol 19:647, 1999.
16. Jensen V: The TURP syndrome. Can J Anaesth 38:90, 1991.
17. Pasini A, Belloni C: Intraoperative complications of 697 consecutive operative hysteroscopies. Min Ginecol 53:13, 2001.
18. Moses AM, Blumenthal SA, Streeten DH: Drugs and water metabolism. *In* Arieff AI, Defronzo FA (eds): Fluid, Electrolyte and Acid–Base Disorders, vol 1. New York, Churchill Livingstone, 1985, p 1145.
19. Zaloga GP, Prough DS: Fluids and electrolytes. *In* Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (eds): Clinical Anesthesia, 2nd ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1992, pp 214-236.
20. Gravenstein D: Transurethral resection of prostate (TURP) syndrome: A review of the pathology and management. Anesth Analg 84:438, 1997.
21. Ayus JC, Wheeler J, Arieff AI: Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstruant women. Ann Intern Med 117:891, 1992.
22. Fraser CL, Sarnacki P: Na^+/K^+ ATPase pump function in male rat brain synaptosomes is different from that of females. Am J Physiol 257:E284, 1989.
23. Black RM: Disorders of serum sodium and serum potassium. *In* Rippe JM, Irwin RS, Alpert JS, et al (eds): Intensive Care Medicine. Boston, Little, Brown, 1985.
24. Sarnaik AP, Meert K, Hackbarth R, et al: Management of hyponatremic seizures in children with hypertonic saline: A safe and effective strategy. Crit Care Med 19:758, 1991.
25. Oh M, Carrol H: Disorders of sodium metabolism: Hypernatremia and hyponatremia. Crit Care Med 20:94, 1992.
26. Perez GO, Oster JR, Robertson GL: Severe hypernatremia with impaired thirst. Am J Nephrol 9:421, 1989.
27. Illner HP, Cunningham JN, Shires GT: Red blood cell sodium content and permeability changes in hemorrhagic shock. Am J Surg 143:349, 1982.
28. Coran AG: Perioperative care of the pediatric patient. Surg Ann 23(Pt 1):31, 1991.
29. Brown MJ, Brown DL, Murphy MB: Hypokalemia from β2 receptor stimulation by circulating epinephrine. N Engl J Med 309:1414, 1983.
30. Vincent HH, Boomsma F, Man in't Veld AJ, et al: Effects of selective and nonselective beta agonists on plasma potassium and norepinephrine. J Cardiovasc Pharmacol 6:107, 1984.
31. Papademetrious V, Fletcher R, Khatri IM, et al: Diuretic-induced hypokalemia in uncomplicated systemic hypertension: Effect of plasma potassium correction on cardiac arrhythmias. Am J Cardiol 52:1017, 1983.
32. Papademetrious V, Burris J, Kukish SIM, et al: Effectiveness of potassium chloride or triamterene in thiazide hypokalemia. Arch Intern Med 145:1986, 1985.
33. DeFronzo RA: Intravenous potassium chloride therapy. JAMA 245:2446, 1981.
34. Solomon RJ, Katz JD: Disturbances of potassium homeostasis. *In* Stoelting RK (ed): Advances in Anesthesia, vol 3. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1986.
35. Allon M, Takeshian A, Shanklin N: Effect of insulin-plus-glucose infusion with or without epinephrine or fasting hyperkalemia. Kidney Int 43:212, 1993.
36. Holick MF, Krane SM, Potts JT: Calcium, phosphorus, and bone metabolism: Calcium-regulating hormones. *In* Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, et al (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th ed. New York, McGraw–Hill, 1994, p 2139.
37. Vivien B, Langeron O, Morrell E, et al: Early hypocalcemia in severe trauma. Crit Care Med 33:1946, 2005.
38. Harris MNE, Crowther A, Jupp RA, et al: Magnesium and coronary revascularization. Br J Anesth 60:779, 1988.
39. Kamalanathan S, Vijayan A: Fluid and electrolyte management. *In* Cooper DH, Krainik AJ, Lubner SJ, et al (eds): The Washington Manual of Medical Therapeutics, 32nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007, p 89.
40. James MFM: Clinical use of magnesium infusions in anesthesia. Anesth Analg 74:129, 1992.
41. Cross HS, Debiec H, Peterlik M: Mechanism and regulation of intestinal phosphate reabsorption. Miner Electrolyte Metab 16:115, 1990.
42. Rhoades RA, Tanner GA: Medical Physiology. Boston, Little, Brown, 1995.
43. Cohena J, Koganb A, Saharb G, et al: Hypophosphatemia following open heart surgery: Incidence and consequences. Eur J Cardiothorac Surg 26:306, 2004.
44. Levinsky NG: Acidosis and alkalosis. *In* Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, et al (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th ed. New York, McGraw–Hill, 1994, p 255.
45. Drummond JC, Moore SS: The influence of dextrose administration on neurologic outcome after temporary spinal cord ischemia in the rabbit. Anesthesiology 70:64, 1989.
46. Sieber FE, Traystman RJ: Special issues: Glucose and the brain. Crit Care Med 20:104, 1992.
47. Stagnaro–Green A: Perioperative glucose control: Does it really matter? Mt Sinai J Med 58:299, 1991.
48. McMurry JF Jr: Wound healing with diabetes mellitus: Better glucose control for better wound healing in diabetes. Surg Clin North Am 64:769, 1984.
49. Welborn LG, McGill WA, Hannallah RS, et al: Perioperative blood glucose concentrations in

pediatric outpatients. Anesthesiology 65:543, 1986.
50. Welborn LG, McGill WA, Hannallah RS, et al: Glucose concentrations for routine intravenous infusion in pediatric outpatient surgery. Anesthesiology 67:427, 1987.
51. Degoute CS, Ray MJ, Manchon M, et al: Intraoperative glucose infusion and blood lactate: Endocrine and metabolic relationships during abdominal aortic surgery. Anesthesiology 71:355, 1989.
52. The Carter Center of Emory University: Closing the gap: The problem of diabetes mellitus in the United States. Diabetes Care 8:391, 1985.
53. Nesmeth J: Type 2 diabetes in children and adolescents. Pediatr Rev 105:671, 2000.
54. Foster DW: Endocrinology and metabolism. *In* Wilson JD, Braunwald E, Fauci AS, et al (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine, 12th ed. New York, McGraw–Hill, 1991, p 1743.
55. Engelgau MM, Herman WH, Smith PJ, et al: The epidemiology of diabetes and pregnancy in the U.S., 1988. Diabetes Care 18:1029, 1995.
56. Stewart WJ, McSweeney SM, Kellet MA, et al: Increased risk of severe protamine reactions in NPH insulin-dependent diabetics undergoing cardiac catheterization. Circulation 70:788, 1984.
57. Humalog (insulin lispro) package insert. Indianapolis, IN, Eli Lilly, 2001.
58. Kucera ML, Graham JP: Insulin lispro, a new insulin analog. Pharmacotherapy 18:526, 1998.
59. Dimarchi RD, Chance RE, Lon HB, et al: Preparation of an insulin with improved pharmacokinetics relative to human insulin through consideration of structure homology with insulin like growth factor 1. Horm Res 41(Suppl 2):93, 1994.
60. Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL, Woodworth JR: Lys(B28) Pro(B29) human insulin: A rapidly absorbed analog of human insulin. Diabetes 43:396, 1994.
61. Ciszak E, Beals JM, Frank BH, et al: Role of C-terminal B-chain residues in insulin assembly: The structure of Hexameric Lys(B28) Pro(B29) human insulin. Structure 3:615, 1995.
62. Lantus (insulin glargine) package insert. Kansas City, MO, Aventis Pharmaceuticals, April 2000.
63. Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, et al: Time action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE 901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. Diabetes Care 23:644, 2000.
64. Madsen H, Ditzel J: Changes in red blood cell oxygen transport in diabetic pregnancy. Am J Obstet Gynecol 143:421, 1982.
65. Kitamura A, Hoshino T: Patients with diabetic neuropathy are at risk of a greater intraoperative reduction in core temperature. Anesthesiology 92:1311, 2000.
66. Tsueda K, Huang KC, Dumond SW, et al: Cardiac sympathetic tone in anaesthetized diabetics. Can J Anaesth 38:20, 1991.
67. Kannel W, McGee D: Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham Study. JAMA 241:2035, 1979.
68. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, et al: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 339:229, 1998.
69. Schaade DS: Surgery and diabetes. Med Clin North Am 72:1531, 1988.
70. Gavin LA: Management of diabetes mellitus during surgery. West J Med 151:525, 1989.
71. Reissel E, Orko R, Maunuksela E, et al: Predictability of difficult laryngoscopy in patients with long-term diabetes mellitus. Anaesthesia 43:1024, 1990.
72. Hogan K, Rusty D, Springman SR: Difficult laryngoscopy and diabetes mellitus. Anesth Analg 67:1162, 1988.
73. Davidson MB, Schriger DC, Peters AL, et al: A clinical approach for the diagnosis of diabetes mellitus: An analysis using glycosylated hemoglobin levels. JAMA 276:1246, 1996.
74. Nathan DM: Hemoglobin A_{1c}: Infatuation or the real thing? N Engl J Med 323:1062, 1990.
75. American Hospital Formulary Service: Miscellaneous Antidiabetic Agents. Bethesda, MD, ASHP, 2000, 68.20.92 3032-41.
76. Glucophage R (metformin) product information. Princeton, NJ, Bristol–Myers-Squibb, October 2000.
77. Watson BG, Pay DA, Williamson M, et al: Practical closed-loop insulin infusion. Life Support Syst 3(Suppl 1):519, 1985.
78. Hirsch IB, Magill JB, Cryer PE, et al: Perioperative management of surgical patients with diabetes mellitus. Anesthesiology 74:346, 1991.
79. Nutt LK, O'Neil RG: Effect of elevated glucose on endothelin-induced store-operated and non-store-operated calcium influx in renal mesangial cells. J Am Soc Nephrol 11:1225, 2000.
80. Marhoffer W, Stein M, Maeser D, et al: Impairment of PMN leukocyte function and metabolic control of diabetes. Diabetes Care 15:256, 1992.
81. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A: Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. Ann Thorac Surg 67:352, 1999.
82. Rassias AJ, Marrin CA, Arruda J, et al: Insulin infusion improves neutrophil function in diabetic cardiac surgery patients. Anesth Analg 88:1011, 1999.
83. Khaodhiar L, McCowen K, Bistrian B: Perioperative hyperglycemia, infections and risk. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2:79, 1999.
84. Boyle PJ, Schwartz NS, Shah SD, et al: Plasma glucose concentrations at the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. N Engl J Med 318:1487, 1988.
85. Wasserstrum N: Issues in fluid management during labor: General considerations. Clin Obstet Gynecol 35:505, 1992.
86. Dutton R: Current concepts in hemorrhagic shock. Anesthesiol Clin 25:23-34, 2007.
87. Alam HB, Rhee P: New developments in fluid resuscitation. Surg Clin North Am 87:55, 2007.
88. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, et al: Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high risk surgical patients. Chest 94:1176, 1988.
89. Hayes MA, Timmins AC, Yau E, et al: Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. N Engl J Med 330:1712, 1994.
90. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al: A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. N Engl J Med 333:1025, 1995.
91. Boyd O, Grounds M, Bennett ED: A randomized clinical trial of the effect of deliberate peri-operative increase of oxygen delivery on mortality in high risk surgical patients. JAMA 270:2699, 1993.
92. Sinclair S, James S, Singer M: Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: Randomised control trial. BMJ 315:909, 1997.
93. Lobo SMA, Salgado PF, Castillo VGT, et al: Effects of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality in high risk surgical patients. Crit Care Med 28:3396, 2000.
94. Schakford SR, Fortlage DA, Peters RM, et al: Serum osmolar and electrolyte changes associated with large infusions of hypertonic sodium lactate for intravascular volume expansion of patients undergoing aortic reconstruction. Surg Gynecol Obstet 164:127, 1987.
95. Rocha e Silva M, Velasco IT, Portirio MMF: Hypertonic saline resuscitation: Saturated salt-dextran solutions are equally effective, but induce hemolysis in dogs. Crit Care Med 18:203, 1990.
96. Velasco IT, Pontieri V, Rocha e Silva M, et al: Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. Am J Physiol 239:H664-H673, 1980.
97. Bunn F, Roberts I, Tasker R, et al: Hypertonic versus isotonic crystalloid for fluid resuscitation in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev 4:CD002045, 2000; update in 1:CD002045, 2002.
98. Kreimeier U, Bruckner UB, Niemczyk S, et al: Hyperosmotic saline dextran for resuscitation from traumatic-hemorrhagic hypotension: Effect on regional blood flow. Circ Shock 32:83, 1990.
99. Leppaniemi A, Soltero R, Burris D, et al: Early resuscitations with low-volume polyDClHb is effective in the treatment of shock induced by penetrating vascular injury. J Trauma 40:242, 1996.
100. Moss GS, Gould SA: Plasma expanders: An update. Am J Surg 155:425, 1988.
101. Velanovich V: Crystalloid versus colloid fluid resuscitation: A meta-analysis of mortality. Surgery 105:65, 1989.
102. Kaufman CR: Usefulness of thromboelastography in assessment of trauma patient coagulation. J Trauma 42:716, 1997.
103. Martin G, Bennett–Guerrero E, Wakeling H, et al: A prospective, randomized comparison of thromboelastographic coagulation profile in patients receiving lactated Ringer's solution, 6% hetastarch in a balanced-saline vehicle, or 6% hetastarch in saline during major surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 16:441, 2002.
104. Tuullis JL: Albumin: Background and uses. JAMA 237:355, 1977.
105. Mangar D, Gerson JI, Constantine RM, et al: Pulmonary edema and coagulopathy due to hyskon (32% dextran-70) administration. Anesth Analg 68:686, 1989.
106. Kozek–Langenecker SA: Effects of hydroxyethyl starch solutions on hemostasis. Anesthesiology 103:654, 2005.
107. Paut O, Lacroix F: Recent developments in the perioperative fluid management for the paediatric patient. Curr Opin Anaesthesiol 19:268, 2006.
108. Leone BJ, Spahn DR: Anemia, hemodilution, and oxygen delivery. Anesth Analg 75:651, 1992.
109. Shires T, Williams J, Brown F: Acute change in extracellular fluids associated with major surgical procedures. Ann Surg 154:803, 1961.
110. Roth E, Lax L, Maloney J: Ringer's lactate solution and extracellular fluid volume in the surgical patient: A critical analysis. Ann Surg 169:149, 1969.
111. Prien T, Backhaaus N, Pelster F, et al: Effect of intraoperative fluid administration and colloid osmotic pressure on the formation of intestinal edema during gastrointestinal surgery. J Clin Anesth 2:317, 1990.
112. Schrieer RW: Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis and pregnancy. N Engl J Med 319:1127, 1988.
113. Epstein M: Atrial natriuretic factor in patients with liver disease. Am J Nephrol 9:89, 1989.
114. Salerno F, Badalamenti S, Moser P, et al: Atrial natriuretic factor in cirrhotic patients with tense ascites: Effect of large-volume paracentesis. Gastroenterology 98:1063, 1990.
115. Wisner D, Busche F, Sturm J, et al: Traumatic shock and head injury: Effects of fluid resuscitation on the brain. J Surg Res 46:49, 1989.
116. Jackowski A: Disordered sodium and water in neurosurgery. Br J Neurosurg 6:173, 1992.
117. Dietsch EA: The management of burns. N Engl

J Med 323:1249, 1990.
118. Dietsch EA: Burn management. *In* Ripe JM, Irwin RS, Alpert JS, et al (eds): Intensive Care Medicine, 2nd ed. Boston, Little, Brown, 1991, p 1507.
119. Waserstrum N: Issues in fluid management during labor: Maternal plasma volume status and volume loading. Clin Obstet Gynecol 35:514, 1992.
120. Gilliland MD, Coates N: Tumescent liposuction complication by pulmonary edema. Plast Reconstr Surg 99:215, 1997.
121. Pitman GH: Tumescent liposuction complication by pulmonary edema. Plast Reconstr Surg 100:1363, 1997.
122. Rao RB, Ely SF, Hoffman RS: Deaths related to liposuction. N Engl J Med 340:1471, 1999.
123. Ostad A, Kageyama N, Moy RL: Tumescent anesthesia with lidocaine dose of 55 mg/kg is safe for liposuction. Dermatol Surg 22:921, 1996.
124. Laffon M, Jayr C, Barbry P, et al: Lidocaine induces a reversible decrease in alveolar epithelial fluid clearance in rats. Anesthesiology 96:393, 2002.
125. Coleman W 3rd, Glogau RG, Klein JA, et al: Guidelines of care for liposuction. J Am Acad Dermatol 45:438, 2001.
126. Kucera IJ, Lambert TJ, Klein JA, et al: Liposuction: Contemporary issues for the anesthesiologist. J Clin Anesth 18:379-387, 2006.

Ronald D. Miller
Перевод А.Ю. Буланова
Редактор перевода В.А. Мазурок

55 Трансфузионная терапия

Ключевые моменты

1. Наиболее распространенные причины трансфузионной смертности – это трансфузионно-обусловленное повреждение легких, трансфузионные реакции (например, вследствие несовместимости по АВ0) и бактериальная контаминация.
2. Хотя общее состояние больного имеет первостепенное значение, молодые, здоровые пациенты могут перенести снижение гемоглобина до 80 *г/л** и менее. Для больных в критических состояниях или пациентов, страдающих тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, триггер для трансфузии эритроцитов должен быть определен на уровне гемоглобина 90-110 *г/л*.
3. Поскольку концентраты тромбоцитов хранятся при комнатной температуре, данная трансфузионная среда является наиболее частой причиной трансфузионного сепсиса.
4. Передаваемые при трансфузии гепатиты и ВИЧ-инфекция встречаются редко. Серьезной проблемой становилась передача вируса лихорадки Западного Нила, но сейчас он тоже доступен тестированию и встречается реже.
5. Как во многих странах Европы и в Канаде, лейкоредукция в США становится универсальной процедурой.
6. Проходят клинические испытания человеческий и бычий модифицированные гемоглобины в качестве синтетического переносчика кислорода, аналогичного аллогенной крови. Будут ли они использоваться в рутинной практике – большой вопрос.

* В оригинале все значения концентрации гемоглобина приводятся в *г/дл*; чтобы не затруднять восприятие текста российскому читателю, мы везде привели значения в *г/л (Прим. ред. пер.)*

Трансфузионная терапия

Восемьдесят процентов мирового населения имеют доступ только к 20% «безопасной», т.е. должным образом собранной и протестированной, донорской крови. Только 30% стран мира имеют общенациональную трансфузионную службу[1]. Выводы, представленные в этой главе, предполагают использование современных концепций и технологий через организацию процесса переливания крови. Согласно данным Комитета по использованию донорской крови и ее компонентов Американского общества анестезиологов,[2] основное количество гемотрансфузий пациенты получают в периоперационном периоде. Это накладывает на анестезиолога обязанность быть экспертом по последствиям и осложнениям переливания крови и лидером в аспектах неотложной трансфузиологии в лечебном учреждении.

Показания для трансфузионной терапии

Аллогенная (гомологичная) кровь

Трансфузия крови выполняется для увеличения кислородной емкости крови и внутрисосудистого объема. Теоретически увеличение сосудистого объема не является показанием для гемотрансфузии, для этого используются инфузионные растворы, не переносящие инфекции (например, кристаллоиды или некоторые коллоиды). С другой стороны, при кровотечении кровь используется для повышения кислородной емкости и внутрисосудистого объема. Целью является восстановление внутрисосудистого объема, сердечного выброса и органной перфузии до нормального уровня. При использовании кристаллоидов и/или коллоидов для лечения гиповолемии развивается нормоволемическая дилюционная анемия. Увеличение сердечного выброса до определенного предела повысит доставку кислорода тканям. При этом Mathru с колл. обнаружили недостаточность доставки и потребления кислорода в системе чревных и препортальных сосудов при снижении уровня гемоглобина в результате нормоволемической анемии до 59 *г/л*[3]. Увеличение доставки кислорода к органам и тканям может быть достигнуто только увеличением количества эритроцитов за счет переливания цельной крови или концентрата эритроцитов. Таким образом, увеличение кислородной емкости крови является единственным реальным показанием для трансфузии крови.

Каковы конкретные показания для трансфузии крови? На первый взгляд ответ на этот вопрос прост: повышение кислородной емкости крови. К сожалению, способы выявления неадекватности кислородной емкости крови, за исключением ситуаций на грани жизни и смерти,

Табл. 55-1 Классификация острой кровопотери Американского колледжа хирургов

Параметры	Класс I	Класс II	Класс III	Класс IV
Объем кровопотери, *мл*	750	750-1500	1500-2000	Более 2000
Объем кровопотери, % ОЦК	15	15-30	30-40	Более 40
Пульс, *уд/мин*	100	100	120	Более 140
Артериальное давление	Нормальное	Нормальное	Сниженное	Сниженное
Пульсовое давление	Нормальное или повышенное	Сниженное	Сниженное	Сниженное
Тест заполнения капилляров	Нормальный	Положительный	Положительный	Положительный
Число *дыханий/мин*	14-20	20-30	30-40	35
Часовой диурез	30	20-30	5-10	Анурия
Статус ЦНС	Легкое возбуждение	Возбуждение	Возбуждение, спутанность сознания	Спутанность сознания, сопор
Растворы для возмещения	Кристаллоиды	Кристаллоиды	Кристаллоиды + кровь	Кристаллоиды + кровь

крайне ограничены. Спорна значимость показателей гемоглобина и гематокрита как маркеров кислородной емкости крови. Причина ограничения их значимости – потенциально высокая вариабельность от одного пациента к другому в плане оценки необходимости повышения кислородной емкости крови. Например, молодые пациенты с нормальной функцией сердечно-сосудистой системы легче компенсируют анемию (хроническую или острую, связанную с кровотечением), в то время как при аналогичном значении гематокрита пожилые пациенты с сопутствующей кардиальной патологией могут иметь серьезные проблемы при операции и проведении анестезии. Индивидуальный уровень гемоглобина пациента во время периоперационного периода может колебаться как в связи с гемотрансфузией, так и независимо от нее. Это подтолкнуло многие медицинские организации в большей степени делать акцент на общем состоянии пациента, а не лабораторных показателях[4], с некоторыми оговорками[5]. Напротив, другие учреждения выбрали для оценки комплекс показателей, как представлено в таблице на основании рекомендаций Американского колледжа хирургов. Несмотря на интеллектуальную привлекательность второго подхода, большинство критериев Американского колледжа хирургов не дают возможности отличить неадекватность сосудистого объема от снижения кислородной емкости.

Использование показателей гемоглобина или гематокрита было изначально предложено Согласительной конференцией Национального института здоровья в 1988 г.[6] на основании того, что здоровые пациенты с гематокритом более 30% редко требуют интраоперационной гемотрансфузии в отличие от больных с острой анемией (в результате операционной кровопотери) со снижением гематокрита менее 21%. Тогда же была признана допустимость снижения гемоглобина при хронической анемии (при почечной недостаточности) ниже 70 *г/л*. Удивительно, что, несмотря на множество исследований, публикаций и дискуссий, фундаментальные принципы не изменились и спустя 20 лет после конференции.

Окончательное определение уровня гемоглобина или гематокрита, при котором гемотрансфузия обязательна, осуществляется на основании многих факторов. Таких как состояние сердечно-сосудистой системы, возраст, ожидаемая кровопотеря, артериальная оксигенация, парциальное давление кислорода в смешанной венозной крови, сердечный выброс, состояние ОЦК. Было рекомендовано использование коэффициента экстракции кислорода как индикатора потребности в переливании крови, но его определение требует инвазивного мониторинга гемодинамики[7]. При этом результаты его измерения существенно не различались между группами, в которых гемотрансфузия проводилась или не проводилась.

В некоторых группах, обычно у пациентов отделений интенсивной терапии, пытались определить момент, когда гемотрансфузия необходима, оценивая тканевую оксигенацию и гемодинамику (например, прирост потребления кислорода в ответ на увеличение доставки)[8-10]. Оказалось, что специфического показателя, способного однозначно предсказать пользу пациенту от выполнения гемотрансфузии, нет. Однако факты свидетельствуют, что качество крови (например, ее срок хранения) и повышение кислородной емкости (например, уровень гемоглобина свыше 100 *г/л*) могут сыграть роль у тяжелых пациентов. Purdy с соавт. обнаружили, что пациенты, получавшие кровь со средним сроком хранения 17 *сут* (от 5 до 35) отличались более высокой выживаемостью, чем получавшие кровь со сроком хранения 25 *сут* (от 9 до 36)[11]. В 1999 г. длительность хранения консервированной крови связывалась с частотой развития пневмоний после кардиохирургических вмешательств[12]. Однако, согласно результатам исследования 2003 г., увеличение длительности хранения крови не сопровождалось повышением смертности после операций на сердце[13].

Но сага продолжается. В 2006 г. Weiskopf с колл. осуществили исследование на здоровых добровольцах, которым выполнялись стандартные компьютерные нейрофизиологические тесты через 2 дня и через неделю после создания острой анемии за счет нормоволемической гемодилюции[14]. Корригируя анемию, исследователи заключили, что эритроциты трехнедельного хранения оказались более эффективными, чем 3,5 *ч* хранения. Spehn[15] в комментарии редактора к статье Weiskopf с колл.[2] высказал мнение, что уровень 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) может и не играть ключевой роли в кислород-транспортных свойствах крови (так уровень 2,3-ДФГ снижается при хранении крови, но кровь сохраняет способность переносить кислород).

Противоположные выводы были опубликованы два года спустя. Koch с колл.[16] показали, что трансфузия эритроцитов со сроком хранения более 14 дней повышает риск

послеоперационных осложнений наряду со снижением краткосрочной и долгосрочной выживаемости у больных, перенесших аортокоронарное шунтирование. В редакционном комментарии к этой статье прозвучало, что «насколько возможно, свежая кровь должна использоваться во всех ситуациях, когда она востребована»[17]. Вместо продолжения саги и дискуссии о влиянии длительности хранения переливаемой крови следует проанализировать все доступные исследования совместно, принимая во внимание состояние пациентов и показания к переливанию крови. В целом, спор далек от разрешения. Так как качество крови снижается по мере хранения, взаимосвязь длительности хранения крови с ухудшением течения заболевания не является неожиданностью. Влияние срока хранения переливаемой крови будет обсуждено в этой главе позднее.

Возможно, выявление более чувствительных индикаторов тканевой оксигенации (например, pH-метрия слизистой кишечника) обеспечит критерии для переливания крови. В 1990-х гг. несколько попыток не смогли связать послеоперационный уровень гемоглобина с исходами. Более того, Weiskopf с соавт.[18] нашли, что снижение гемоглобина до 50 *г/л* не приводило к значимому ухудшению оксигенации у здоровых пациентов. Однако эти пациенты не подвергались стрессу в виде операции и анестезии. Еще Weiskopf с соавт.[18] выявили, что эти пациенты компенсировали снижение уровня гемоглобина увеличением частоты сердечных сокращений и ударного объема. Есть соблазн утверждать, что пациенты с исходно более частым сердечным ритмом или не имеющие возможности увеличить производительность сердца, должны иметь уровень гемоглобина более 100 *г/л*. К сожалению, точные выводы не могут быть получены из этих полезных и наводящих на размышление данных.

Чтобы прийти хоть к каким-то выводам в условиях отсутствия полноты данных, должны быть даны две взаимодополняющие рекомендации. Практическое руководство Американской ассоциации анестезиологов 2006 г.[4] содержит их:

1. Трансфузия редко показана при гемоглобине более 100 *г/л* и практически всегда рекомендуется при снижении гемоглобина менее 60 *г/л*, особенно при острой анемии.
2. Определение необходимости трансфузии концентрата эритроцитов при промежуточных значениях гемоглобина (60-100 *г/л*) должно основываться на оценке риска осложнений трансфузии и неадекватной оксигенации.
3. Использование гемоглобина как единственного «триггера» для всех пациентов, а также других подходов, не учитывающих всех физиологических и хирургических факторов, влияющих на оксигенацию, не рекомендуется.
4. При необходимости могут быть полезны предоперационная заготовка крови, интра- и послеоперационная реинфузия и методы кровосбережения (например, управляемая гипотензия и использование фармакологических гемостатиков).
5. Показания для трансфузии аутологичных эритроцитов могут быть более либеральными, чем для аллогенных, поскольку риск, связанный с аутотрансфузией, существенно меньше (но все же существует).

С учетом, что одна доза эритроцитов повышает гематокрит на 3-5%, следующие показания были приведены в VI издании «Анестезии».

1. Кровопотеря более 20% ОЦК, но не менее 100 *мл*
2. Уровень гемоглобина менее 80 *г/л*
3. Уровень гемоглобина менее 100 *г/л* при тяжелых заболеваниях (эмфизема, ишемическая болезнь сердца)
4. Уровень гемоглобина менее 100 *г/л* для аутоэритроцитов
5. Уровень гемоглобина менее 120 *г/л* у пациентов, зависимых от ИВЛ

Хотя эти рекомендации являются действующими, иллюзорность «трансфузионного триггера» присутствует в заметной части обсуждений в анестезиологии в частности, и в общей медицине в целом. Оба представленных перечня рекомендаций согласуются в том, что уровень гемоглобина 80 *г/л*[4] и менее в качестве трансфузионного триггера является адекватным для больных, не имеющих критических состояний и тяжелой сердечно-легочной патологии. Этот вывод сохраняет свои позиции.

В последние 5 лет исследования были направлены в сторону либеральной стратегии гемотрансфузии у критических больных. К сожалению, почти нет исследований по показаниям к трансфузии в операционной. По-прежнему специалисты по интенсивной терапии считают взаимосвязанными частоту вентилятор-ассоциированных пневмоний[19] и нозокомиальных инфекций[20] с гемотрансфузией; хотя такая возможность не может быть исключена, указанные проблемы комплексные и зависят от многих факторов. Несмотря на сложности с определением конкретного трансфузионного триггера, Ely и Bernard[21] в целом подтвердили выводы, указанные ранее в VI издании «Анестезии» Миллера. Последующие усилия и редакционные статьи изменили значение трансфузионного триггера в меньшую сторону даже у критических больных.[22,23] Дальнейшие исследования показали отсутствие пользы или тенденции к улучшению результатов при достижении уровня гемоглобина в результате трансфузии более 80 *г/л* (от 90 до 100 *г/л*).[24,25] Еще совсем недавно Vincent с соавт. на основании многоцентрового обсервационного исследования показали, что «переливание крови, возможно, не связано с увеличением смертности и может приводить к увеличению выживаемости».[26] Хотя многоцентровые исследования сопряжены с статистическими проблемами[27], была предложена более либеральная трансфузионная тактика. Возможно, резерв должен быть увеличен за счет повышения гемоглобина у критических больных, включая пациентов с сердечно-легочными заболеваниями. В целом, озабоченность обеспечением гемотрансфузионной терапии растет[28]. Действительно, кровь – это ценный ресурс, которого иногда не хватает. Возможно, либеральный подход к целевой концентрации гемоглобина применим при условии доступности эритропоэтина и синтетических эритроцитов. Следует закончить словами Weiskopf:[29] «Мы просто ждем технологических достижений, которые позволят нам непосредственно измерять показатели, вызывающие озабоченность, и тем самым освободят нас от суррогатных показателей (например, гемоглобина), чтобы определить, что указывает непосредственно на необходимость увеличения доставки кислорода, и измерить ее».

Аутологичная кровь

Аутологичная кровь (см. также Гл. 57) считается более безопасной, чем аллогенная, главным образом за счет снижения риска инфекции. Вследствие заметного снижения инфицирования аллогенной крови (см. «Инфекции крови»), разница по безопасности по сравнению с аутоло-

гичной кровью существенно снизилась. Неудивительно, что доля заготовленной аутокрови после пика 1992 г. значительно уменьшилась. В самом деле, аутологичная кровь не может быть безопаснее аллогенной. Более того, аутокрови присущи риски. Каждая 16000 заготовка аутокрови сопровождается тяжелой реакцией, требующей госпитализации[30]. Осложнения, связанные с применением аутокрови, включают:

- Анемию
- Предоперационную ишемию миокарда в результате анемии при предоперационной заготовке крови
- Ошибочное переливание аутокрови другому пациенту (1 на 13000-62000)[31]
- Потребность в большем количестве крови

В самом деле, трансфузионно-ассоциированный бактериальный сепсис может случаться чаще при использовании аутокрови в связи с состоянием здоровья донора и меньшей строгостью отбора. Кроме того, аутологичная кровь должна быть тестирована так же, как и аллогенная.

Отбор и тестирование доноров несовершенны. Задайте себе вопрос: «Если бы была возможность выбора, свою или аллогенную кровь вы бы предпочли получить?«[32]

Тестирование на совместимость

AB0-Rh-типирование, перекрестную пробу на совместимость и исследование на наличие антител часто называют тестами на совместимость (см. Гл. 57). Эти тесты призваны продемонстрировать патологические реакции антиген-антитело *in vitro*, чтобы избежать их *in vivo*. Группо-специфичная донорская кровь, используемая для экстренного переливания, должна пройти скрининг на анти-A и/или анти-B антитела. Вся донорская кровь должна быть обследована на правильность определения AB0 и Rh-принадлежность и пройти скрининг на редкие антитела. Аналогичным образом, кровь реципиента должна быть исследована на AB0 и Rh-принадлежность и на наличие антител. После завершения этих действий правильный подбор донорской крови требует проверить совместимость крови донора и реципиента. Этот тест носит название перекрестной совместимости (Рис. 55-1).

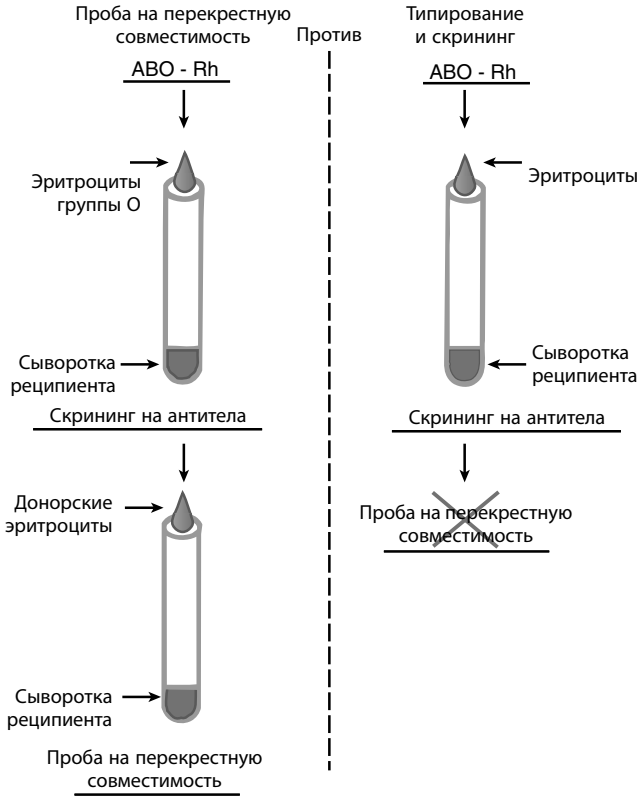


Рис. 55-1 Сравнение тестов для перекрестного тестирования. Перечеркивание термина кросс-матсч-тест означает, что он не входит в технологию «Типирование и скрининг»

Табл. 55-2 Тестирование по AB0

	Тестируемые эритроциты с		Тестируемая сыворотка с	
Группа крови	**Анти-A**	**Анти-B**	**Эритроцитами A**	**Эритроцитами B**
A	+	–	–	+
B	–	+	+	–
AB	+	+	–	–
O	–	–	+	+

AB0-Rh-типирование

Контроль правильности типирования крови пациента чрезвычайно важен, так как самые серьезные и опасные реакции наступают при переливании AB0-Rh-несовместимой крови. Эти реакции являются результатом наличия естественных антител, которые активируют комплемент, что приводит к внутрисосудистому гемолизу. Когда в организме нет антигенов A и B, присутствуют естественные анти-A и анти-B антитела. В сущности это антитела, направленные против антигенов, отсутствующих в собственных клетках. AB0-типирование осуществляется определением на эритроцитах A и B антигенов и в сыворотке A и B антител (Табл. 55-2).

Единственным дополнительным тестированием является исследование на антиген Rh(D). Антиген D весьма распространен и, наряду с антигенами A и B, является наиболее частой причиной иммунизации. 60-70% Rh(D)-негативных реципиентов иммунизированы к D по причине трансфузии Rh(D)-позитивной крови. Около 85% людей имеют антиген D и классифицируются как Rh(D) положительные, остальные 15% его не имеют и классифицируются как Rh(D) отрицательные. Так как анестезиологи и хирурги часто испытывают трудности в понимании совместимости крови, Табл. 55-3 предлагает подсказку для идентификации групп крови для возможной трансфузии.

Проба на перекрестную совместимость (кросс-матч тест)

Проба на перекрестную совместимость, по сути, представляет собой пробное переливание крови в пробирке, в ходе которого эритроциты донора смешиваются с сывороткой реципиента для выявления потенциальных опасных

Табл. 55-3 Возможности использования донорской крови различных групп

Донор	Реципиент
O	O, A, B, AB
A	A, AB
B	B, AB
AB	AB

трансфузионных реакций. Тест выполняется в течение 45-60 *мин* и включает три этапа: немедленный, этап инкубации и антиглобулиновый этап.

Первый этап выполняется при комнатной температуре и является проверкой возможных ошибок в AB0-тестировании. Он выявляет несовместимость по AB0 и по естественным антителам MN, P, системы Левис. Занимает от 1 до 5 *мин*.

Второй этап подразумевает инкубацию продуктов первого этапа при температуре 37°*C* в растворе альбумина или гипоосмолярном солевом растворе. Добавление альбумина и гипоосмолярных солевых растворов помогает выявить неполные или специфичные антитела (например, при сенсибилизации), которые не приводят к агглютинации в суспензии эритроцитов. Этот этап выявляет, прежде всего, антитела к системе Rh. Инкубации 30-45 *мин* в альбумине и 10-20 *мин* в гипоосмолярном растворе достаточно, чтобы позволить антителам сенсибилизировать клетки, чтобы неполные антитела, пропущенные на данном этапе, могли быть обнаружены на следующем, антиглобулиновом этапе.

Третий этап перекрестного теста, непрямой антиглобулиновый тест, заключается в добавлении антиглобулиновой сыворотки к инкубированной смеси. После этого дополнения антитела, присутствующие в сыворотке, связываются со специфическими белками на поверхности эритроцитов, вызывая агглютинацию. Этот этап определяет большинство неполных антител групп крови, включая антитела системы Rh, Келл, Кидд, Даффи.

Хотя все этапы кросс-матч теста важны, последние два имеют первостепенное значение в предотвращении тяжелых гемолитических реакций (см. «Типирование и скрининг»). Инкубирование и антиглобулиновый этапы особо значимы, так как антитела, верифицируемые ими, могут быть причиной серьезных гемолитических реакций. Кроме гемолитических реакций, вызванных анти-A и анти-B антителами, антитела немедленного этапа часто вызывают не столь тяжелые реакции. Поскольку большинство из них – естественные антитела, присутствующие в небольшом титре и малореактогенные при физиологических температурах.

Скрининг антител

Скрининг антител также осуществляется в три этапа и аналогичен по продолжительности тесту перекрестной совместимости. Скрининг – это трансфузиологическое исследование взаимодействия между сывороткой реципиента и коммерчески поставляемыми эритроцитами, специально отобранными, чтобы содержать оптимальное количество эритроцитарных антигенов, способных реагировать с антителами, являющимися частой причиной трансфузиологических реакций.

Скрининг случайных антител также используется для донорской сыворотки и проводится непосредственно после эксфузии крови у донора. Обязателен скрининг донорской сыворотки для предотвращения попадания антител в сыворотку реципиента. Этот скрининг в первую очередь призван предотвратить реакции между перелитыми трансфузионными средами различных доноров.

Методики, требующиеся реже, чем полный тест перекрестной совместимости

Типирование и скрининг

Термин «типирование и скрининг» используется, чтобы выделить из кросс-матч теста исследование только AB0 и Rh систем. Типирование и скрининг без полного перекрестного тестирования определяют только AB0 и Rh принадлежность пациента и наличие наиболее часто встречающихся антител. В частности, сыворотка пациента исследуется на наличие редких антител при инкубации их с выделенными эритроцитами (т.н. клеточный скрининг)[33]. Эти клетки содержат все антигены, способные вызвать клинически значимые реакции с антиэритроцитарными антителами.

Полное трансфузиологическое тестирование совместимости донора и реципиента обеспечивает оптимальную безопасность и терапевтический эффект перелитой крови. В некоторых случаях полное тестирование не используется и выполняется только AB0-Rh типирование и скрининг антител (т.н. типирование и скрининг). Для тех немногих пациентов, у которых скрининг выявляет наличие антител, впоследствии в банке крови проводится идентификация, и для обеспечения операций им подбирается кровь, не содержащая соответствующих антигенов. Если необходима экстренная трансфузия после выполнения только типирования и скрининга, чтобы исключить ошибку, связанную с человеческим фактором при AB0-Rh типировании, перед трансфузией выполняется немедленный этап кросс-матч теста. Выполнение этой процедуры при переливании крови в 99% случаев эффективно профилактирует трансфузионные реакции вследствие несовместимости из-за случайных антител[34]. Типирование и скрининг без полного кросс-матч теста не защищают от реакций, вызванных антителами против редких антигенов, которых нет на тестируемых клетках, но они присутствуют на эритроцитах донора. Как правило, антитела, не обнаруживаемые типированием и скринингом, не приводят к тяжелым гемолитическим трансфузионным реакциям. В исследовании на 13950 больных Oberman с соавт.[35] обнаружили только 8 «клинически значимых» антител, которые не тестировались при скрининге, но были выявлены кросс-матч тестом. Все антитела присутствовали в малом титре и, соответственно, по мнению авторов, вряд ли могли привести к тяжелым гемолитическим реакциям.

Типирование и скрининг не следует путать с термином типирование и хранение. Этот термин относится к пробе крови потенциального реципиента, хранимой банком крови, для которой только типирование без полной перекрестной совместимости было заказано. Этот термин вводит в заблуждение, так как не определяет, сколько проба крови должна храниться и был ли выполнен скрининг антител. Однако в большинстве

случаев, если типирование и хранение было заказано, скрининг антител выполнялся. Из-за терминологической неразберихи с типированием и скринингом, от типирования и хранения в большинстве банков крови отказались.

График максимального использования крови в хирургическом стационаре

Стандартное предоперационное перекрестное тестирование крови для хирургических больных означает недоступность ее для других пациентов в течение 24-48 *ч*. В течение этого периода, длящегося 1-2 дня, увеличивается риск истечения срока годности. Другой аспект, выявленный при анализе ситуации, – количество единиц крови, отобранной для тестирования, превышает количество реально перелитых. Оценить эту проблему позволяет соотношение отобранных/перелитых (crossmatch-to-transfusion – C/T) единиц крови. Высокое соотношение C/T говорит о том, что банк крови обременен хранением больших запасов крови, персонал работает с перегрузкой и велик риск отбраковки крови из-за выхода за пределы срока годности. Sarma[36] рекомендовал для оперативных вмешательств, при которых частота использования трансфузий составляет менее 0,5 ед. на случай, выполнять только AB0-Rh тестирование и скрининг антител. Ограничиться этим возможно только при отрицательном результате скрининга на антитела. При положительном результате банк крови должен обеспечить совместимые дозы, не содержащие соответствующих антигенов. Банки крови стараются поддерживать соотношение C/T 2,1-2,7[36]. Чтобы повысить коэффициент использования и уменьшить соотношение C/T, банки крови стараются уменьшить частоту выполнения пробы на полную перекрестную совместимость с помощью таких средств, как тестирование и скрининг, а также графика максимального использования крови в хирургическом стационаре[37]. Этот график представляет собой перечень хирургических вмешательств и максимальное количество единиц крови, для которых банк крови выполняет полное перекрестное тестирование. Этот график основывается на трансфузионном опыте хирургической службы госпиталя, для которого график создается. Каждый стационар разрабатывает свой график максимального использования крови на основе взаимодействия поставщиков и пользователей крови, какими являются банки крови и хирурги с анестезиологами.

Действительно ли полное перекрестное тестирование необходимо?

Только у 1 из 100 больных, имеющих трансфузии или беременность в анамнезе, выявляются антиэритроцитарные антитела помимо анти-A и анти-B. Однако некоторые из этих антител проявляют активность только при температуре ниже 30°*C* и, следовательно, незначимы при большинстве трансфузий. Другие антитела при 30°*C* могут вызывать тяжелые реакции, если перелитые клетки содержат соответствующие антигены. Из них наиболее значимы анти-Rh(D), Келл, C, E, Кидд. После анти-A и анти-B антитела анти-D системы резус является наиболее опасным. При правильном выполнении AB0-Rh типирования возможность трансфузионной несовместимости становится меньше 1 на 1000. Другими словами, типирование только по AB0 и резус-фактору обеспечивает совместимость трансфузии в 99,8%, добавление скрининга на антитела увеличивает безопасность до 99,94%, а полное перекрестное тестирование – до 99,95%[38].

Банк крови может уменьшить возможность несовместимого переливания выполнением скрининга на антитела. Риск пропустить наличие потенциально опасных антител при скрининге оценивается как более 1 на 10000.

Экстренная трансфузия

В ряде ситуаций возникает необходимость в неотложном переливании крови до выполнения тестов совместимости (AB0-Rh, скрининг антител и кросс-матч-тест) (см. Гл. 72). В этих случаях нехватки времени для полного тестирования применим усеченный вариант. Предпочтительный порядок выбора методов частичного тестирования может быть определен следующим образом.

Группоспецифичная кровь, неполный тест перекрестной совместимости

При использовании крови, не тестированной по полной программе, предпочтительно выполнить по крайне мере AB0-Rh типирование и первый этап кросс-матч-теста. Этот неполный тест осуществляется путем добавления к сыворотке реципиента донорских эритроцитов при комнатной температуре, центрифугировании, а затем макроскопической оценке наличия агглютинации. Это занимает от 1 до 5 *мин* и устраняет возможность тяжелых гемолитических реакций в результате ошибки AB0 типирования. Только несколько антител, не входящих в систему AB0, не определяются в данном случае. Это клинически малозначимые антитела к MN, P и системе Левис.

Группоспецифичная кровь, без теста перекрестной совместимости

Для правильного использования донорской крови AB0-Rh типирование должно быть выполнено при госпитализации пациента. Групповая принадлежность крови на основе истории болезни, амбулаторного направления и по информации из других лечебных учреждений часто бывает ошибочной. Для тех, кто никогда не подвергался переливаниям крови, AB0 типирование может быть достаточным для успешной трансфузии. Особого внимания требуют пациенты, перенесшие переливание ранее, или пациентки, имеющие беременность в анамнезе. Мой опыт в военных условиях показывает, что использование крови, тестированной только по AB0, в экстренной практике не сопровождается серьезными проблемами. В гражданских условиях годовой опыт работы включает 56 больных, которым для экстренной трансфузии использовалась только AB0-типированная кровь без нежелательных эффектов[39]. На основании этих исследований пришли к выводу, что хотя использование не полностью тестированной крови безопасно, серьезные реакции

существуют, и следует предостеречь от беспорядочного применения подобной практики. В среднем у 1 пациента из 1000 кросс-матч-тест выявляет антиэритроцитарные антитела. Для тех, кто подвергался контакту с чужими эритроцитами, переливание крови, типированной только по АВ0 без полного анализа совместимости, может быть опасным. На каждые 100 таких индивидуумов один, имеющий антитела, определяется кросс-матч-тестом.

Резус-отрицательная кровь 0 группы (универсальный донор), без теста перекрестной совместимости

На эритроцитах группы крови 0 отсутствуют антигены А и В, следовательно они не могут лизироваться анти-А и анти-В антителами в крови реципиента. Поэтому люди группы крови 0 названы универсальными донорами и их кровь может использоваться в экстренных ситуациях, когда типирование и тест перекрестной совместимости недоступны. Однако некоторые доноры группы 0 продуцируют гемолитические IgG и IgM анти-А и анти-В антитела в высоком титре. Высокий титр гемолизинов в донорской крови способен разрушить А и В эритроциты реципиента не 0 группы крови. Концентраты резус-отрицательных эритроцитов группы 0 без выполнения перекрестной совместимости должны использоваться вместо цельной крови аналогичных характеристик, поскольку объем плазмы в концентратах эритроцитов ничтожно мал и антител анти-А и анти-В они практически не имеют. Если используется цельная резус-отрицательная кровь группы 0, то банк крови должен обеспечить наличие этой трансфузионной среды, свободной от антител анти-А и анти-В.

Во время экстренного переливания более двух единиц резус-отрицательной крови группы 0 без выполнения перекрестной совместимости пациент не может быть переведен на свою реальную группу крови (А, В или АВ) как только банк крови определил правильную группу крови. Перевод может вызвать тяжелый внутрисосудистый гемолиз донорских эритроцитов в результате повысившегося содержания перелитых анти-А и анти-В антител. Продолжение использования резус-негативной цельной крови группы 0 осложнится лишь небольшим гемолизом эритроцитов реципиента и гипербилирубинемией. Переливание крови реальной группы пациента возможно только после того, как банк крови убедится, что титр анти-А и анти-В антител снизился до приемлемого уровня.

Специальный рекомендуемый протокол

В свете упомянутых фактов для пациентов в состоянии гиповолемии и требующих переливания крови рекомендуются следующие шаги:

1. Инфузия кристаллоидов или коллоидов.
2. Взятие крови для типирования группы крови и выполнения теста на перекрестную совместимость.
3. Если результаты теста на перекрестную совместимость не готовы, использовать группоспецифичные эритроциты или I(0) резус-отрицательные, или же I(0) резус-положительные для мужчин или женщин в постменопаузе при отсутствии гемотрансфузий в анамнезе; группоспецифичные, частично тестированные в кросс-матч-тесте либо группоспецифичные кросс-матч-тестированные.

Хранение крови

АЦДФ (citrate phosphate dextrose adenine, CPDA-1) – антикоагулянтный гемоконсервант, в котором кровь хранится при температуре от 1 до 6°*C*. Цитрат является антикоагулянтом, фосфат – буфер, а глюкоза выполняет роль источника энергии для клеток крови. Добавление аденозина к этому комплексу повышает резистентность АТФ, что позволяет увеличить срок хранения с 21 до 35 дней. В результате эритроциты или цельная кровь могут храниться в АЦДФ-1 до 35 дней[40]. Срок хранения может быть продлен до 42 дней при использовании консервантов адсол (AS-1, adsol), нутрицел (AS-3, nutricel), оптисол (AS-5, optisol)[41,42]. Адсол содержит аденин, глюкозу, маннитол и хлорид натрия; нутрицел содержит глюкозу, аденин, цитрат, фосфат и хлорид натрия. Оптисол содержит только глюкозу, аденин, хлорид натрия и маннитол. На региональном уровне в калифорнийском университете (Сан–Франциско) 90% эритроцитных концентратов заготавливается в AS-1. На национальном уровне адсол используется в 85% случаев. Гематокрит в концентрате эритроцитов, заготовленных в AS-1, составляет 60%. Указанная длительность хранения установлена федеральным законодательством США и определяется требованием сохранения жизнеспособности 70% эритроцитов в циркуляции спустя 24 *ч* после трансфузии. Эритроциты, выжившие в кровотоке более 24 *ч*, элиминируются в дальнейшем с нормальной скоростью.

Табл. 55-4 Свойства цельной крови и концентрата эритроцитов, хранимых в ЦФДА

	Дни хранения		
Параметр	**0**	**35 (цельная кровь)**	**35 (концентрат эритроцитов)**
pH	7,55	6,73	6,71
Свободный гемоглобин плазмы *(мг/л)*	5	460	2460
Калий плазмы *(ммоль/л)*	4,20	17,20	76,00
Натрий плазмы *(ммоль/л)*	169,0	153,00	122,00
Глюкоза крови *(ммоль/л)*	24,4	15,7	4,7
Содержание 2, 3-ДФГ *(ммоль/л)*	13,20	1,00	1,00
Процент выживаемости*	—	79,00	71,00

* Процент восстановления газотранспортной функции эритроцитов через 24 *ч* после трансфузии

Эритроциты, утратившие жизнеспособность, удаляются из кровотока реципиента.

Возможность хранить кровь 42 дня имеет двоякое значение. Очевидным преимуществом является увеличение доступности крови. В тоже время наблюдается рост числа статей, авторы которых полагают, что кровь больших сроков хранения менее эффективна у пациентов в критических состояниях, чем свежая кровь, вероятнее всего, из-за сдвига влево кривой диссоциации оксигемоглобина (см. «Нарушения транспорта кислорода»)[13]. Увеличение частоты послеоперационной пневмонии у кардиологических больных связано с использованием старой крови[12].

Цитрат-ион предупреждает свертывание за счет связывания кальция; декстроза дает возможность эритроцитам продолжать гликолиз и поддерживать концентрацию высокоэнергетических нуклеотидов (АТФ) для обеспечения бесперебойного метаболизма и поддержания жизнеспособности в процессе хранения. Снижение температуры хранения до 1-6°*C* снижает скорость гликолиза в 40 раз по сравнению с таковой при температуре тела. Добавление аденина увеличивает срок хранения за счет повышения выживаемости эритроцитов при сохранении АДФ, необходимой для функционирования после трансфузии.

В процессе хранения цельной крови и концентрата эритроцитов проходит ряд биохимических реакций, приводящих к ряду осложнений, обсуждаемых далее. При хранении эритроцитов глюкоза метаболизируется в лактат, накапливаются водородные ионы и снижается pH плазмы. Хранение при температуре 1-6°*C* снижает активность Na-K насоса, что приводит к потере эритроцитами калия и накопления в них натрия. Осмотическая устойчивость эритроцитов в процессе хранения снижается, ряд клеток лизируется, что ведет к накоплению свободного гемоглобина. С хранением связано прогрессирующее снижение содержания АТФ и 2,3-ДФГ в эритроцитах. Консервированные эритроциты имеют несколько меньшую жизнеспособность, чем содержащиеся в цельной крови (Табл. 55-4), значение свободного гемоглобина и калия в плазме на 35 день хранения может показаться слишком высоким за счет меньшего общего объема плазмы в концентрате эритроцитов, который не превышает 70 *мл*.

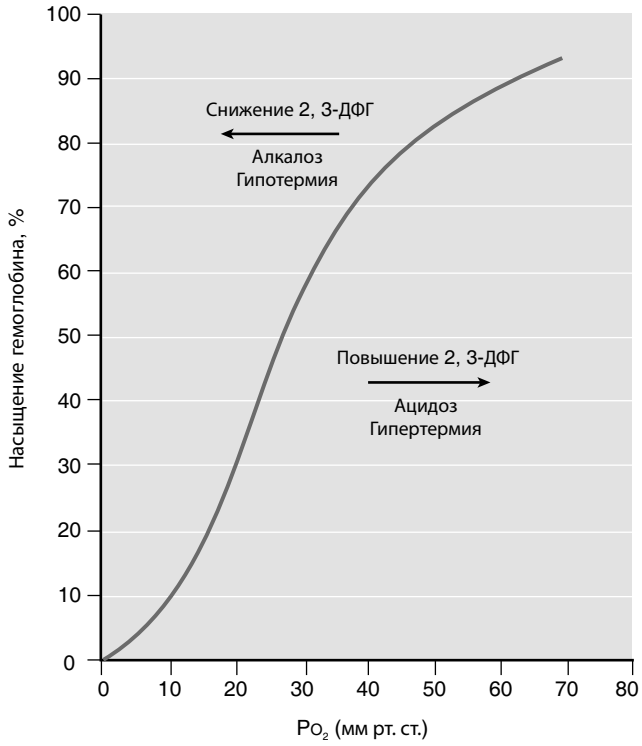


Рис. 55-2 Факторы, определяющие сдвиг кривой оксигемоглобина. 2, 3-ДФГ – 2, 3-дтфосфоглицерат. *(Miller RD: The oxygen dissociation curve and multiple transfusions of ACD blood. В кн. Management of Patients for Radical Cancer Surgery под. Ред. W.S. Howland, O. Schweizer. Clinical Anesthesia Series, vol 9. Philadelphia, FA Davis, 1972, p 43.)*

Разрабатываются инновационные методы хранения крови. Например, хранение крови в электростатическом поле напряжением от 500 до 3000 *В* снижает гемолиз и предотвращает снижение pH, связанное с длительным хранением[43].

Осложнения

Нарушения транспорта кислорода

Трансфузии эритроцитов выполняются, прежде всего, для увеличения транспорта кислорода тканям. Увеличение объема циркулирующих эритроцитов приводит к увеличению поглощения кислорода в легких и соответствующей возможности отдачи его в тканях. Нарушение кислородтранспортной функции эритроцитов в процессе хранения создает сложности для передачи кислорода тканям непосредственно после трансфузии.

Кривая диссоциации оксигемоглобина

Кривая диссоциации оксигемоглобина определяет соотношение парциального давления кислорода в крови (PO_2) к насыщению гемоглобина кислородом в процентах (Рис. 55-2). Когда гемоглобин становится более насыщенным, сродство гемоглобина к кислороду также увеличивается. Это нашло свое отражение в сигмовидной форме кривой, которая показывает, что уменьшение PO_2 сопровождается значительно большей доступностью кислорода тканям. Сигмовидная форма кривой делает доставку кислорода от легких к тканям более эффективной.

Сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина оценивается количественно в P_{50}, которое определяется парциальным давлением кислорода, при котором насыщена половина всего гемоглобина при температуре 37°*C* и pH 7,4. Низкое P_{50} демонстрирует сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево и повышение сродства гемоглобина к кислороду; другими словами, левый сдвиг кривой указывает на то, что меньшее, чем в норме, давление кислорода насыщает гемоглобин в легких и последующее высвобождение кислорода в тканях происходит при более низком, чем обычно, давлении кислорода в капиллярной крови. При повышенном сродстве гемоглобина к кислороду отдача кислорода тканям может быть достаточной, за исключением случаев тканевой гипоксии. Клинические данные, подтверждающие правильность этой гипотезы при трансфузии обсуждается в следующем разделе.

Клинические данные

Клинические данные не согласуются, что отражает трудности в проведении систематического изучения тяжелобольных пациентов в различных клинических ситуациях. В течение 40 лет разные врачи в различных клинических ситуациях пытались выявить взаимосвязь между уровнем 2, 3-ДФГ, обусловленным сроком хранения эритроцитов,

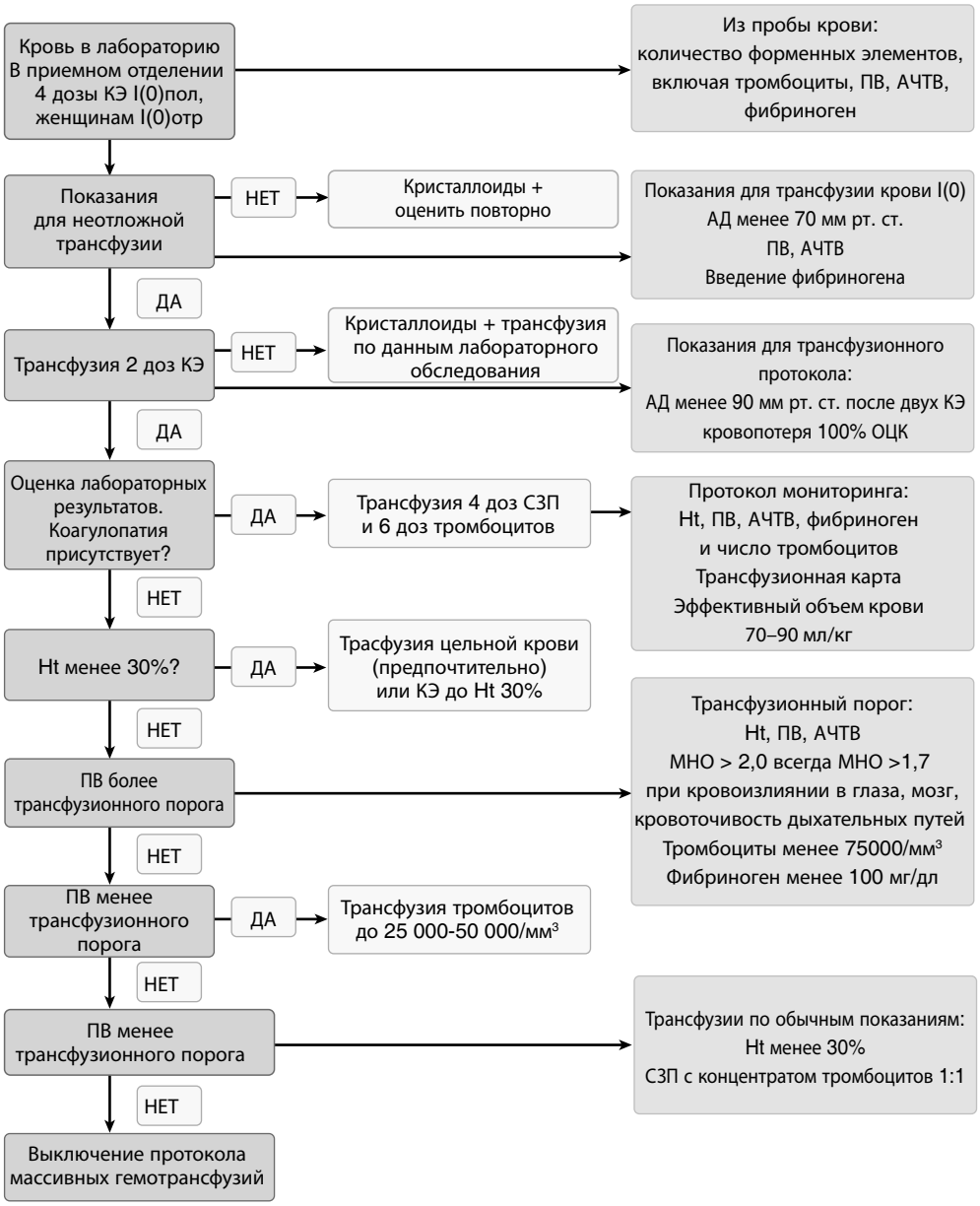


Рис. 55-3 В основу данного алгоритма диагностики и лечения массивной гемотрансфузии положен массивный трансфузионный протокол, используемый в General Hospital Сан–Франциско. Существует много сходных подходов (например, приведенный на Рис. 55-7 алгоритм для лечения нарушений гемостаза). Этот протокол предлагает основные направления терапии пациентов с массивной кровопотерей, но не включает использование рекомбинантного активированного VII фактора свертывания, что будет возможно в будущем[76]. АД – артериальное давление, СЗП – свежезамороженная плазма, Ht – гематокрит, КЭ – концентрат эритроцитов, ПВ – протромбиновое время, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ОЦК – объем циркулирующей крови, МНО – международное нормализованное отношение

и состоянием пациентов (в частности, функцией органов). В 1993 г. Marik и Sibbard[8], выявив снижение внутрислизистой pH при назначении крови более чем 15 дней хранения, предположили развитие кишечной ишемии. В последние 10 лет множество исследователей пытались показать, что кровь больших сроков хранения уступает в эффективности (за счет снижения кислородтранспортных свойств) свежей крови у критических больных. Хотя делать общие выводы рано, я полагаю, что у тяжелых больных предпочтительно использовать кровь менее 15 дней хранения.

Система гемостаза

Помимо исходных предоперационных изменений гемостаза (в частности, связанных с приемом антиагрегантов, гемофилией и т.д.), тяжелая травма и/или кровопотеря инициируют цепь нарушений, включающих коагулопатию потребления при тканевой гипоперфузии, стартующую с увеличением активности протеина С[44]. Переливание большого объема крови (т.е. от 6 до 10 доз концентрата эритроцитов) только усиливает коагулопатию. Различные протоколы были разработаны для проведения массивной гемотрансфузии (Рис. 55-3). Коагулопатия формируется за счет многих факторов, основные из которых – это объем перелитой крови и длительность периода гипотензии и гипоперфузии. Пациент с хорошей перфузией и не имевший длительной гипотензии (не более 1 *ч*) может перенести объемную трансфузию без развития коагулопатии. Пациент с гипотензией, получивший большой объем перелитой крови, имеет все шансы на развитие коагулопатии, напоминающей синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и дилюцию факторов свертывания консервированной

Табл. 55-5 Корреляция между числом тромбоцитов и частотой кровотечений

Число тромбоцитов, /*мм*^{3}	Общее количество пациентов	Количество пациентов с кровотечением
>100,000	21	0
75,000-100,000	14	3
50,000-75,000	11	7
<50,000	5	5

Данные из Miller RD, Robbins TO, Tong MJ, et al: Coagulation defects associated with massive blood transfusions. Ann Surg 174:794, 1971

кровью. При развитии кровотечения у пациентов без предшествующих нарушений гемостаза (например, гемофилии) дифференциальный диагноз следует проводить между гемодилюционной тромбоцитопенией, снижением активности V или VIII факторов, ДВС-синдромом или гемолитической трансфузионной реакцией. Клинические проявления включают кровоточивость операционной раны, гематурию, кровоточивость десен, петехиальную кровоточивость в местах инъекций и экхимозы.

Дилюционная тромбоцитопения

Дилюционная тромбоцитопения является причиной геморрагического синдрома у пациентов, получивших множественные трансфузии консервированной крови. Независимо от того, использована цельная кровь или концентрат эритроцитов, при хранении более 24 *ч* тромбоцитов там практически не содержится. При хранении цельной крови при 4*°C*, тромбоциты в ней повреждены настолько, что немедленно после трансфузии поглощаются ретикуло-эндотелиальной системой. Даже тромбоциты, немедленно не подвергнутые консервированию, характеризуются меньшей жизнеспособностью. Учитывая длительность жизни тромбоцитов и их функциональное состояние, после хранения в течение 6 *ч* при температуре 4*°C* общая активность тромбоцитов составляет 50-70% от первоначальной активности *in vivo*. После 24 и 48 *ч* хранения активность тромбоцитов составляет 10 и 5%, соответственно. Трансфузия консервированной крови, хранимой более 24 *ч*, снижает концентрацию имеющегося пула тромбоцитов. По моим данным и данным моих коллег, полученным во время военного конфликта во Вьетнаме, у исходно здоровых солдат после трансфузии 10-15 доз крови число тромбоцитов снижалось до 100000/*мм*^{3} [45]. У пожилых пациентов снижение тромбоцитов до 100000/*мм*^{3} может случиться после трансфузии меньшего количества крови в виду характерного для них меньшего объема циркулирующей крови и меньшего исходного уровня тромбоцитов, чем у солдат. Мы[45] подчеркиваем важность контроля числа тромбоцитов, так как снижение их до 75000/*мм*^{3} и менее повышает риск развития кровоточивости (Табл. 55-5).

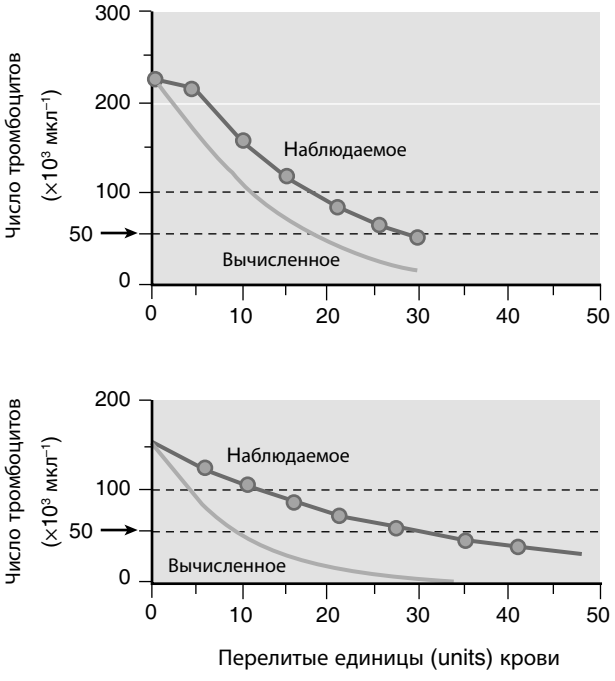


Рис. 55-4 Среднее число тромбоцитов после массивной трансфузии в зависимости от объема трансфузии. Реальное число тромбоцитов в сравнении с рассчитанным по модели разведения крови. *(Из Myllylä G: New transfusion practice and haemostasis. Acta Anaesthesiol Scand Suppl 89:76, 1988.)*

Хотя основной акцент был сделан на количестве тромбоцитов, некоторые исследователи[46,47] подвергают сомнению дилюционный характер тромбоцитопении у пациентов, подвергнутых массивной гемотрансфузии. Они справедливо отмечают, что число тромбоцитов редко снижается до цифр, ожидаемых от простого разведения (Рис. 55-4). Причиной этого может быть выброс тромбоцитов из селезенки и костного мозга, при этом в кровотоке могут присутствовать функционально неполноценные тромбоциты. Reed с соавт.[47] показали отсутствие эффективности профилактической трансфузии тромбоцитов при массивной трансфузии. Тромбоциты не следует переливать при лабораторном выявлении тромбоцитопении при отсутствии клиники коагулопатии. Коррекция лабораторных показателей без учета корреляции с клиническим статусом противоречит понятию правильной медицинской практики; трансфузии не являются исключением. Когда число тромбоцитов снижается менее 50000-75000/*мм*^{3}, весьма вероятно появление кровоточивости, возможно сочетание дилюционной тромбоцитопении и ДВС-синдрома. В данной ситуации терапия тромбоцитами уместна (см. далее «Концентраты тромбоцитов»).

Поставить акцент именно на количестве тромбоцитов как руководстве к действию возможно с некоторыми исключениями. Например, пациенты с хронической тромбоцитопенией или лейкемией живут без геморрагических осложнений даже при снижении числа тромбоцитов менее 15000/*мм*^{3}. Однако это не отменяет общего руководящего принципа, говорящего, что тромбоцитопения менее 75000/*мм*^{3} опасна геморрагическими проявлениями. По непонятным причинам у пациентов с острой тромбоцитопенией (например, в результате массивной трансфузии) кровоточивость развивается при более высоких показателях числа тромбоцитов, чем у пациентов с хронической тромбоцитопенией (например, при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре). Более высокое число тромбоцитов требуется для поддержания адекватного гемостаза при хирургических вмешательствах или травме, так как повреждение капилляров требует активного вмешательства тромбоцитов. Количество тромбоцитов – достаточно

точный критерий при кровотечении в связи с дилюционной тромбоцитопенией (Табл. 55-5).

Снижение уровня V и VIII факторов

Большинство факторов свертывания сохраняют стабильность в консервированной крови за исключением двух: V и VIII[48]. Их активность в процессе хранения постепенно снижается и к 21 дню составляет 15% и 50% от нормы. Концентраты эритроцитов содержат еще меньше факторов свертывания. Соответственно СЗП, содержащая все компоненты системы гемостаза, кроме тромбоцитов, рекомендуется с лечебной и профилактической целью. Однако целесообразность этой практики сомнительна, поскольку для адекватного хирургического гемостаза достаточна активность V фактора в пределах 5-20% и VIII – в пределах 30%. Другими словами, несмотря на массивную гемотрансфузию, снижение V и VIII факторов ниже допустимого уровня у больных встречается редко. Я и мои коллеги[45] изучили эту проблему при переливании от 500 до 1000 *мл* СЗП 5 больным с клиническими проявлениями кровоточивости, получившим более 15 единиц консервированной крови. Несмотря на нормализацию АЧТВ (отражающую функцию всех факторов, кроме XIII и VII) и числа тромбоцитов, кровотечение у них продолжалось. Только введение тромбоцитов в виде свежей крови приводило к его остановке[45]. Хотя низкая активность V и VIII факторов представляется маловероятной, небольшое их снижение может усилить кровоточивость, вызванную другими причинами, в частности дилюционной коагулопатией.

В 1985 г. Национальный институт здоровья провел согласительную конференцию по этому вопросу[49]. Конференция пришла к выводу о минимальном значении и отсутствии научных доказательств эффективности назначения СЗП в комплексе терапии коагулопатии, связанной с массивной трансфузией. В этом контексте следует использовать следующие принципы:

1. Генерализованную кровоточивость нельзя купировать хирургическим ушиванием или коагуляцией.
2. Минимально допустимое значение АЧТВ – удлинение в 1,5 раза от нормы.
3. Необходимо поддерживать уровень тромбоцитопении более 70000/*мм*^{3} (чтобы быть уверенным, что тромбоцитопения не является причиной кровоточивости).

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС)

Система гемостаза включает свертывающие и фибринолитические механизмы. Функция первого – предотвращение чрезмерной потери крови, второго – обеспечение циркуляции крови в сосудистом русле. При ДВС-синдроме функция коагуляции неадекватно повышена, что приводит к генерализованному отложению фибрина, избыточное потребление которого делает кровь несвертываемой. Отложения фибрина могут существенно нарушить микроциркуляцию и вызвать ишемические некрозы в различных органах, прежде всего в почках. Нарушение свертываемости крови может вызвать тяжелую кровоточивость.

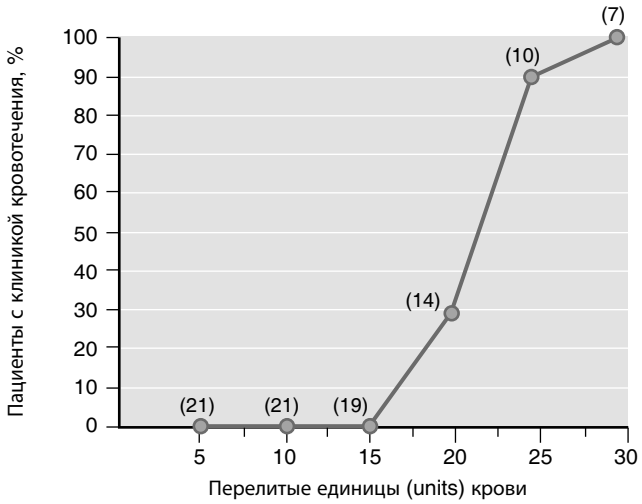


Рис. 55-5 Соотношение между объемом перелитой крови и количеством больных с геморрагически проявлениями. *(Из Miller RD: Transfusion therapy and associated problems. Reg Refresher Course Anesthesiol 1:101, 1973.)*

Конкретные причины ДВС-синдрома обычно не выявляются. Однако тканевой ацидоз при гипоксии в сочетании со снижением кровотока может вызвать высвобождение тканевого тромбопластина напрямую или опосредовано через выделение ряда токсинов, модулируемых, вероятно, через путь протеина С[44]. Высвобождение тканевого активатора плазминогена из поврежденных тканей может активировать фибринолиз. При сепсисе и сопутствующей органной недостаточности патогенез ДВС-синдрома более очевиден. Внешний путь свертывания активируется фактором некроза опухоли и эндотоксинами. Предположительно, фактор некроза опухоли вызывает экспрессию тканевого фактора на поверхности активированных моноцитов и, возможно, выделение находящегося в субэндотелии тканевого фактора в кровь[50] (см. Гл. 56 для более детальной информации). Хотя внутренний путь свертывания не активирует ДВС, этому может способствовать гипотензия. Данные пусковые факторы коагуляционного процесса приводят к потреблению I, II, V и VIII факторов свертывания и тромбоцитов. Предположительно, отложение тромбов и фибрина в микроциркуляторном русле жизненно важных органов нарушает в них кровоток.

В попытке противодействовать состоянию гиперкоагуляции фибринолитическая система практически одновременно активизируется для лизиса избыточного фибрина; это называется вторичным фибринолизом (см. Гл. 56). ДВС не следует считать отдельной болезнью, это скорее маркер другого заболевания. ДВС может сопровождать почти все опасные для жизни заболевания. Любое состояние, при котором повреждение тканей достаточно для высвобождения тканевых продуктов или токсинов в кровоток, может сопровождаться ДВС-синдромом. Если тканевого тромбопластина достаточно в циркулирующей крови, развивается массивный фокальный некроз или более распространенная активация системы свертывания.

Гемолитические трансфузионные реакции

Проявления клиники кровоточивости после гемотрансфузии должно насторожить в отношении возможной гемолитической реакции. Сущность этого явления будет разбираться далее в этой главе.

Диагностика и лечение кровоточивости после трансфузии цельной крови

Хотя лечение более успешно, когда причина кровотечения выявлена, точный диагноз установить зачастую сложно. Один подход – исследовать кровь, выполнив следующие анализы: количество тромбоцитов, АЧТВ, уровень фибриногена плазмы, исследование размера, плотности тромба и характеристик фибринолиза, оценку показателей гемолиза в плазме крови. Если АЧТВ удлинено в 1,5 раза и более, а другие показатели – в норме, весьма вероятен дефицит V и VIII факторов. Такая ситуация может лечиться трансфузией СЗП, содержащей все компоненты системы гемостаза, кроме тромбоцитов, или криопреципитатом. Хотя представленная картина – хороший учебный пример, я никогда не видел клинической ситуации, связанной с переливанием крови, при которой удлинение АЧТВ не сопровождалось бы тромбоцитопенией.

Дилюционная тромбоцитопения, связанная с ДВС-синдромом и гипоперфузией, – одна из частых причин кровоточивости, обусловленной переливанием крови[45,48]. При тромбоцитопении менее 100000/*мм*^{3} развитие геморрагического синдрома весьма вероятно (см. Табл. 55-4); поэтому назначаются тромбоциты. Основное правило основано на том, что развитие кровоточивости вероятно после трансфузии 20 единиц крови здоровому взрослому пациенту или меньшего количества ослабленному или ребенку.

Выбор, назначить ли тромбоциты в форме цельной крови, плазмы, обогащенной тромбоцитами или концентрата тромбоцитов, зависит от объема замещения ОЦК при трансфузии, характеристик пациента и возможности лабораторного контроля. Свежая кровь (менее 6 *ч* хранения) дает наибольшее число тромбоцитов в дозе. Более 80% тромбоцитов присутствует в обогащенной плазме при ее объеме, наполовину меньшем единицы донорской крови. Однако, поскольку банки крови предпочитают давать пациентам только те компоненты, что необходимы, чаще назначаются концентраты тромбоцитов. Остальные компоненты крови, такие как эритроциты, плазма, альбумин могут быть сохранены для других больных. Концентрат тромбоцитов забирает в 50 *мл* объема 70% тромбоцитов, содержащихся в дозе донорской крови. У пациента массой 70 *кг* трансфузия 10 доз концентрата тромбоцитов способна повысить их число на 100 000/*мм*^{3}.

Несмотря на организационные трудности при использовании цельной крови, она является наиболее эффективным средством лечения трансфузионно-обусловленной коагулопатии. Мои личные субъективные наблюдения во Вьетнаме показали, что свежая кровь (хранимая менее 6 *ч* без охлаждения) давала поразительный эффект у пациентов с тяжелой кровоточивостью[45]. Примерно через 20 лет Lavee и колл.[51] показали, что 1 доза свежей крови была так же эффективна, если не превосходила, 8-10 доз концентрата тромбоцитов. В 1996 г. Erber и соавт.[52] использовали свежую неохлажденную кровь при тяжелых кровотечениях у хирургических больных, несмотря на адекватную компонентную заместительную терапию и адекватный хирургический гемостаз. В прилагаемом редакционном комментарии выражается осторожное отношение и описан ряд неприятных проблем с проведением широкого исследования с использованием свежей крови[53]. Я полагаю, что свежая кровь может содержать неизвестные дополнительные факторы, делающие ее более эффективной, чем компоненты.

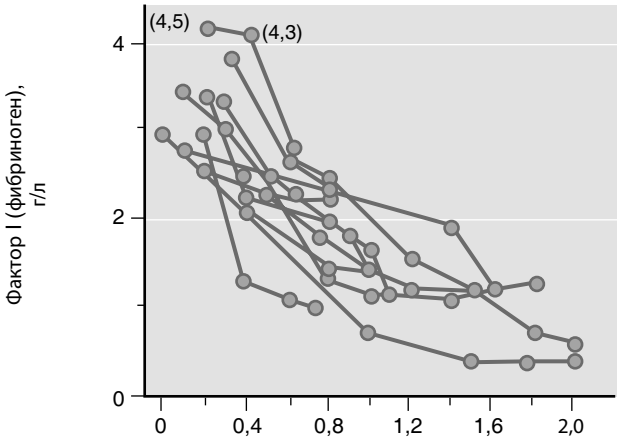


Рис. 55-6 Снижение фибриногена при замещении крови эритроцитами, консервированными в адсоле и солевыми растворами. *(Из Murray DJ, Olson J, Strauss R, Tinker JH: Coagulation changes during packed red cell replacement of major blood loss. Anesthesiology 69:839, 1988.)*

Определение уровня фибриногена плазмы целесообразно, так как содержание этого фактора свертывания в консервированной крови не снижается. Если уровень фибриногена оказывается низким (менее 1,5 *г/л*), это связано не с дилюционной коагулопатией, а вызвано ДВС или ДВС-подобным синдромом. ДВС-синдром обычно протекает с тромбоцитопенией, гипофибриногенемией и лизисом сгустка в течение 2 *ч*[48]. К сожалению, уровень фибриногена в концентратах эритроцитов снижается при увеличении срока хранения. В результате гипофибриногенемия развивается при разведении исходной концентрации при переливании большого количества доз концентратов эритроцитов[54].

ε-аминокапроновая кислота (εАКК) ингибирует образование плазмина и тормозит фибринолиз. εАКК не должна использоваться в терапии ДВС-синдрома. Блокирование фибринолитической системы в условиях активированного свертывания приводит к диссеминированному тромбированию. Поскольку первичный фибринолиз довольно редок, кроме случаев простатэктомии или трансплантации печени (см. Гл. 56)[55], εАКК, вероятно, не следует применять в иных ситуациях и без консультации с экспертом. Несмотря на выполнение предыдущих рекомендаций, кровотечение, связанное с трансфузионно-обусловленной коагулопатией, может сохраняться. Описан и другой подход. Назначение рекомбинантного активированного VII фактора свертывания (rVIIa, Ново-Нордиск) успешно используется для лечения подобной коагулопатии интраоперационно. Большинство из этих пациентов имели и другие проблемы, такие как панкреонекроз, цирроз или тяжелую травму. Это интересное средство крайне дорого и должно рассматриваться как терапия спасения, пока FDA не одобрит более широкие показания[56] (подробнее см. Гл. 56).

Лекарственные препараты, используемые для коррекции гемостаза

Помимо εАКК, три других средства можно рекомендовать для решения периоперационных коагулологических проблем[57]. Двум из них уделяется особое внимание.

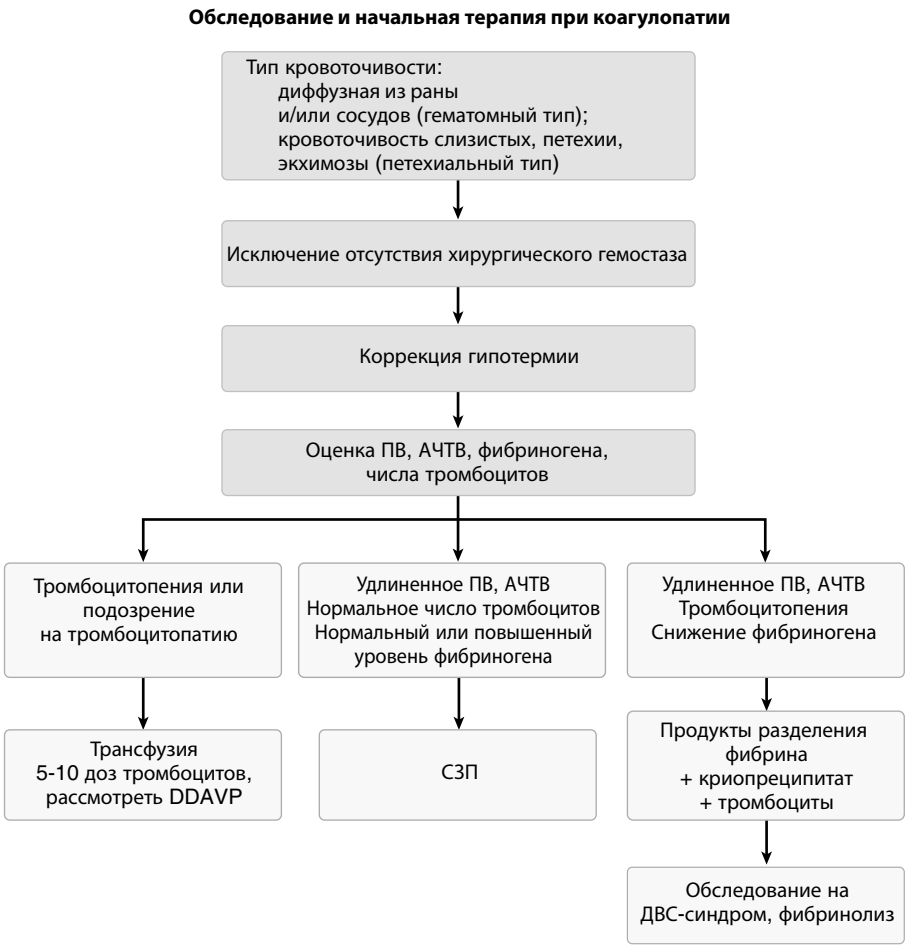


Рис. 55-7 Алгоритм обследования и стартовой терапии пациентов с подозрением на коагулопатию в периоперационном периоде. Обследование основано на клинической картине и зависит от типа и локализации повреждения, объема назначенной инфузионной терапии, возраста и температуры тела пациента. DDAVP – синтетический аналог вазопрессина, известный как десмопрессина ацетат, ПВ – протромбиновое время, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время. *(Из Habibi S, Corrsin DB, McDermott JC, et al: Trauma and massive hemorrhage. In Muravchick S, Miller RD [eds]: Atlas of Anesthesia: Subspecialty Care. New York, Churchill Livingstone, 1998, pp 6.2-6.17.)*

Во-первых, это десмопрессин (1-деамино-8-D-аргинин вазопрессин [DDAVP]) – синтетический аналог антидиуретического гормона вазопрессина. Он повышает уровень VIII фактора и фактора Виллебранда и эффективно используется для лечения гемофилии и болезни Виллебранда. Он также уменьшает кровопотерю и снижает трансфузионную нагрузку у пациентов спинальной и кардиохирургии с исходно нормальным гемостазом. Однако окончательное значение десмопрессина еще остается выяснить[57]. Он может быть причиной гипотензии, гипонатриемии и повышения агрегационной активности тромбоцитов.

Другое средство – апротинин – ингибитор сериновых протеаз, способный ингибировать фибринолиз и улучшать функцию тромбоцитов. Он используется для уменьшения кровопотери при многих хирургических вмешательствах, включая аортокоронарное шунтирование. Однако его место в терапии коагулопатий на сегодняшний день до конца не определено.

Третье средство – транексамовая кислота, также антифибринолитик. Два исследования выявили снижение кровопотери при ее применении при эндопротезировании тазобедренных суставов. Предположительно, снятие пневматического турникета приводит к высвобождению профибринолитических субстанций, которые и ингибирует транексамовая кислота. Крупный мета-анализ периоперационной трансфузиологической практики в кардиохирургии заключил, что апротинин и транексамовая кислота уменьшают потребность больных в трансфузии крови[58]; для десмопрессина такой эффект не выявлен. Окончательная терапевтическая ниша этих препаратов изучается.

Диагностика и лечение кровоточивости после переливания концентрата эритроцитов

Гораздо меньшее содержание плазмы в концентрате эритроцитов по сравнению с цельной кровью делает разведение компонентов гемостаза при его применении более выраженным. Murray с колл.[54] специально изучили вопрос использования концентратов эритроцитов при массивной кровопотере. В целом, направленность изменений системы гемостаза была сходной с таковой при применении цельной крови за одним существенным исключением. Снижение уровня фибриногена при использовании концентратов эритроцитов было значимым в отличие от цельной крови, которая не меняла уровень фибриногена, кроме ситуаций, когда присутствовал ДВС-синдром (Рис. 55-6). Хотя уровень всех факторов свертывания снизился, снижение было меньшим, чем можно было ожидать от разведения. Исследователи предположили наличие депо VIII фактора в эндотелиальных клетках и высвобождение его при хирургическом стрессе. Когда концентраты эритроцитов используются для возмещения большой кровопотери, у клиницистов может появиться соблазн профилактически использовать СЗП. Murray с соавт.[54] рекомендуют не придерживаться такой тактики; их позиция – СЗП требуется только когда протромбиновое время и АЧТВ превысят 1,5 нормы и уровень фибриногена будет менее 0,75 *г/л*. Такие же рекомендации присутствуют в части «Свежезамороженная плазма». Leslie и Toy[59] предлагают более специфичные рекомендации для использования концентратов эритроцитов при

массивной трансфузии. Они полагают, что когда перелито более 12 доз консервированных или полученных из cell-saver'а эритроцитов, введение факторов свертывания (в частности, в виде СЗП) обязательно. Пациентам, получившим более 20 доз эритроцитов или цельной крови, следует перелить тромбоциты. Алгоритм оценки стартовой терапии пациента с подозреваемой коагулопатией представлен на Рис. 55-7.

Цитратная интоксикация и гиперкалиемия

Цитратная интоксикация развивается не вследствие присутствия цитратного иона как такового, ее причина – связывание цитратом кальция. Признаки цитратной интоксикации обусловлены гипокальциемией: гипотензия, низкое пульсовое давление, повышение конечно-диастолического давления в желудочках и центрального венозного давления. Однако цитратная интоксикация редка. Наличие гипотермии, заболеваний печени, трансплантация печени, гипервентиляция или детский возраст пациента увеличивают возможность цитратной интоксикации[60]. Цитратная интоксикация при трансплантации печени хорошо описана (см. Гл. 67). Комбинация введения большого количества цитрата (при гемотрансфузии) с нарушением его метаболизма при отсутствии или снижении печеночного кровотока (беспеченочный этап трансплантации печени) приводят к цитратной интоксикации. В результате при трансплантации печени необходимо введение кальция. Интенсивность метаболизма цитрата уменьшается на 50% при снижении температуры тела с 37 до 31°*C*. В отсутствии этих условий переливание более одной дозы крови за десять минут достаточно для снижения уровня ионизированного кальция. Даже при такой скорости переливания снижение уровня кальция будет недостаточным для того, чтобы вызвать кровотечение. Как сказано ранее, при развитии кровоточивости после назначения крови низкий уровень кальция не обсуждается в рамках дифференциальной диагностики.

Как следует из вышеизложенного обсуждения – цитратная интоксикация редка. Уровень сывороточного калия в крови к 21 дню хранения может быть выше 19-30 *ммоль/л*. Хотя есть сообщения о гиперкалиемии[60,61], для ее развития нужно ввести большой объем крови. Для значимой гиперкалиемии с клиническими проявлениями консервированная кровь должна переливаться со скоростью 120 *мл/мин* и более. Подразумевается, что столь быстрый темп инфузии, необходимый для развития гиперкалиемии, должен превысить выход калия за пределы сосудистого русла, реабсорбцию его эритроцитами и выделение почками. Как и цитратная интоксикация, гиперкалиемия редка и также требует рутинного назначения кальция. Кальций может вызвать нарушения сердечного ритма, в частности при проведении галотановой анестезии. Назначение кальция должно быть обосновано наличием признаков гиперкалиемии (в частности, острым Т-зубцом). Хотя 10% хлорид кальция вызывает раздражение венозной стенки, он содержит в три раза больше кальция, чем эквивалентный объем 10% глюконата кальция, так как молекулярная масса хлорида кальция 147, а глюконата – 448.

Температура

Использование не согретой крови, которая хранилась при температуре 4°*C*, может снизить температуру тела пациента. При снижении температуры ниже 30°*C* возможны желудочковые нарушения ритма и даже остановка сердечной деятельности. Это можно предупредить согреванием крови до трансфузии до температуры тела. Есть много «не столь важных» причин для согревания крови, даже если пациент получает во время операции 1-2 единицы крови. При невысокой температуре в операционной, особенно при длительной абдоминальной операции, температура тела часто снижается; назначение холодной крови усилит снижение температуры. Ведение пациента в условиях нормотермии считается особенно важным (см. Гл. 48).

Пожалуй, самый безопасный и наиболее распространенный метод согревания крови – пропускание ее через пластиковые катушки или пластиковые кассеты, погруженные в теплую воду (37-38°*C*) или нагреваемые. Эти теплообменники должны иметь верхний (напр., 43°C) и нижний (напр., 33°*C*) пределы температуры (см. Гл. 48).

Нарушения КЩС

pH большинства консервирующих растворов существенно сдвинуто в кислую сторону (например, 5,5 для CPD). При добавлении этих растворов к дозе свежей крови ее pH немедленно снижается до 7,0-7,1. В результате накопления эритроцитами лактата и пирувата, их метаболизма и гликолиза pH консервированной крови снижается к 21 дню хранения примерно до 6,9. Существенная роль в развитии ацидоза может быть связана с увеличением pCO_2 с 150 до 220 *мм рт. ст.* Высокое содержание CO_2 связано, главным образом, с невозможностью выхода углекислого газа за пределы пластикового контейнера. При адекватной вентиляции реципиента это высокое pCO_2 несущественно. Даже когда pCO_2 возвращается к 40 *мм рт. ст.*, метаболический ацидоз по-прежнему присутствует в крови (Табл. 55-4). Другие достаточно хорошо проведенные контролируемые исследования показали, что не только нет показаний для эмпирического применения соды, но и использование ее может оказаться вредным без предварительного анализа pCO_2 и pH[62]. Miller с колл.[63] показали, что метаболический кислотно-основной ответ на трансфузию крови различен

Табл. 55-6 Трансфузионная смертность в США, 2004-2006

Причина летальности	2004-06	В среднем за год
TRALI	86	29
Другие реакции (гемолиз не по ABO, анафилаксия)	67	22
Бактериальная контаминация	20	7
ABO гемолитические реакции	15	5
Возможно, переливание крови	31	10

TRALI – трансфузионно-обусловленное повреждение легких
Информация от Leslie Holness, Office of Blood Research and Review, FDA personal communication, January 24, 2007; American Blood Center Newsletter, April 13, 2007

(Рис. 55-8). Переливание крови обеспечивает субстрат, а именно цитрат, в больших количествах для эндогенного образования бикарбоната, и это причина для существенного количества случаев алкалоза после гемотрансфузии[62]. Мало логики в эмпирическом назначении бикарбоната для профилактики непредсказуемых нарушений КЩС.

Трансфузионные реакции

Гемолитические трансфузионные реакции

С 2004 по 2006 гг. тремя из четырех основных причин трансфузионной смертности были гемолитические трансфузионные реакции, септические трансфузии (другими словами – переливание бактериально-контаминированных трансфузионных сред) и трансфузионно-обусловленное острое легочное повреждение (TRALI) (Табл. 55-6)[64]. С 1974 г. FDA требует, чтобы все фатальные реакции с реципиентами или донорами крови были зарегистрированы в службе регистрации трансфузионных осложнений этого ведомства в течение 24 *ч* по телефону, либо в течение 7 *сут* письменно. За 10-летний период с 1976 по 1985 гг. было представлено и проанализировано 328 смертей[65]. Из них 159 смертей были связаны с острыми гемолитическими реакциями и 23 – с отсроченными. Из указанных 159 острых гемолитических реакций в 137 случаях причина была в ошибках, связанных с несовместимостью по AB0. Более половины этих ошибок произошли после выдачи крови из банка по вине медсестер и врачей, работающих в операционной, отделениях неотложной помощи или приемном отделении. Этих случаев гемолитических трансфузионных реакций оказалось достаточно, чтобы Объединенная комиссия по аккредитации учреждений здравоохранения (JCAHO) потребовала экспертной оценки программ снижения трансфузионных ошибок и осложнений. В частности, два идентификатора пациента должны быть представлены до проведения трансфузии. Новые технологии (например, радиочастотная идентификация штрихового кодирования) используются для снижения инцидентов, связанных с трансфузионными ошибками. Однако, когда отсроченные гемолитические реакции (обсуждаемые далее) включаются в статистику, частота AB0-несовместимых трансфузий становится больше[67]. Одни из самых катастрофических трансфузионных реакций являются результатом внутрисосудистого гемолиза. Внутрисосудистый гемолиз развивается при прямом контакте перелитых донорских эритроцитов с антителами и комплиментом реципиента. Такая реакция может развиться при введении менее чем 10 *мл* крови[68]. При правильном лечении смертельные исходы редки. Однако профилактика почечной недостаточности и ДВС-синдрома имеет решающее значение. Гемолитические трансфузионные реакции с участием экстравазального разрушения эритроцитов обычно менее серьезны, чем внутрисосудистые. В этих случаях антитела реципиента покрывают, но не сразу лизируют перелитые эритроциты. Разрушение происходит в основном в ретикулоэндотелиальной системе.

Признаки и симптомы

Клинические последствия переливания несовместимой крови довольно серьезны и при этом весьма разнообразны. Они определяются объемом перелитой крови,

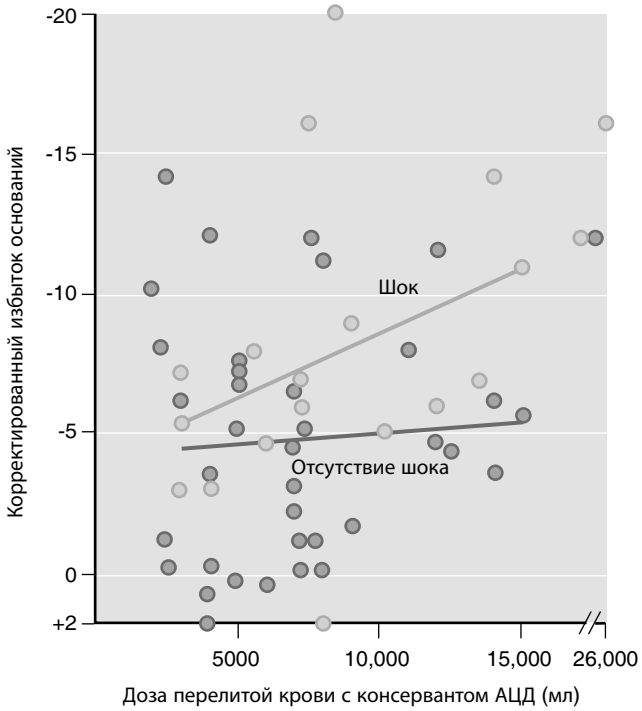


Рис. 55-8 Корреляция между дозой назначенной крови (*мл*) и корректированным избытком оснований в операционной практике. *(Из Miller RD, Tong MJ, Robbins TO: Effects of massive transfusion of blood on acid-base balance. JAMA 216:1762, 1971.)*

количеством антигенных локусов на поверхности эритроцитов, активностью ретикуло-эндотелиальной системы. Также важны свойства антигенов, включая их концентрацию и способность к активации комплемента.

Классические симптомы (Табл. 55-7) гемолитической трансфузионной реакции – озноб, лихорадка, боль в груди и в боку, тошнота – маскируются анестезией. В условиях общей анестезии единственными признаками могут быть гемоглобинурия, появление кровоточивости и гипотензия. Основной симптом обычно – гемоглобинурия. Уже 50 *мл* несовместимой крови может превысить связывающую способность гаптоглобина, белка, который связывает 100 *мг* гемоглобина на 100 *мл* плазмы. Гемоглобин, оказавшийся в кровотоке в количестве, не превышающем указанный порог, образует комплекс с гаптоглобином, утилизируемый ретикуло-эндотелиальной системой (Рис. 55-9). Проба плазмы, содержащая 20 *мг/л* гемоглобина, имеет бледно-розовый или светло-коричневый оттенок. Когда уровень гемоглобина достигает 1000 *мг/л*, плазма становится красной. При уровне 1500 *мг/л* появляется гемоглобинурия. В целом, количество сво-

Табл. 55-7 Частота признаков и симптомов гемолитических трансфузионных реакций у 40 больных

Признаки и симптомы	Количество больных
Лихорадка	19
Лихорадка и озноб	16
Боль в груди	6
Гипотезия	6
Тошнота	2
Гиперемия	2
Одышка	2
Гемоглобинурия	1

бодного гемоглобина в плазме коррелирует с объемом перелитой несовместимой крови. Кроме этого, активация комплемента приводит к выбросу всевозможных веществ, включая гистамин и вазоактивные амины. Симптомы могут быть настолько тревожны, что требуется прекращение гемотрансфузии, даже если гемоглобин не виден в плазме. Если подозревается гемолитическая трансфузионная реакция, должно быть выполнено лабораторное обследование, включающее гаптоглобин сыворотки, гемоглобин плазмы и мочи, билирубин и прямое определение антиглобулина. Прямой антиглобулиновый тест может доказать гемолитическую трансфузионную реакцию, так как показывает наличие антител, прикрепленных к поверхности перелитых донорских эритроцитов.

Лечение

Если подозревается гемолитическая реакция, образцы крови и мочи должны быть направлены в лабораторию для исследования. Банк крови должен проверить все документы, чтобы убедиться, что пациент получил правильно подобранные компоненты крови. Лабораторные тесты должны определить наличие гемоглобинемии. Следует выполнить прямой антиглобулиновый тест, повторное тестирование на совместимость, повторные серологические тесты (т.е. АВ0 и резус-фактор) и анализ на гемоглобинурию.

Среди многих последствий внутрисосудистого гемолиза наиболее значимы повреждение почек и нарушение свертывающей системы. Точный механизм повреждения почек при внутрисосудистом гемолизе неясен, но основная теория состоит в том, что гемоглобин в виде солянокислого гематина осаждается в дистальных канальцах и механически закрывает их просвет. Степень осаждения находится в обратной зависимости от объема мочи и pH. Основной акцент в терапии должен быть сделан на поддержании мочевыделения не менее 75 *мл/ч* за счет назначения внутривенной инфузии жидкостей и диуретиков. Один из подходов обобщен в Табл. 55-8 и включает назначение раствора лактата Рингера для поддержания центрального венозного давления на уровне от 10 до 15 *мм рт. ст.,* используемого после первоначального введения 12,5-50 *г* маннитола. Если это не эффективно, то доза маннитола может быть увеличена или могут быть использованы более мощные диуретики, как например, фуросемид, который увеличивает приток крови к корковому веществу почек, что может потребоваться для увеличения продукции мочи. Эффективность ощелачивания мочи для уменьшения осаждения кислого гематина в дистальных канальцах сомнительна, но в силу простоты может быть рекомендовано. ДВС-синдром часто сопровождает гемолитические трансфузионные реакции, возможно, потому, что поврежденная строма эритроцитов выделяет эритроцитин, активирующий внутренний путь свертывания. Эта активация свертывания приводит к формированию фибрина. Впоследствии потребляются тромбоциты и факторы свертывания I, II, V и VII. Как только гемолитическая трансфузионная реакция заподозрена, должны быть исследованы число тромбоцитов, протромбиновое время, АЧТВ для оценки их базового уровня. Гипотония при гемолитических трансфузионных реакциях может быть результатом активации калликреин-кининовой системы[69]. После серии реакций плазменный кининоген переходит в брадикинин, являющийся потенциальным вазодилататором, который и может вызвать гипотензию.

Табл. 55-8 Лечебные действия при гемолитической трансфузионной реакции

1. Остановить трансфузию.
2. Поддерживать диурез на уровне не менее 75-100 *мл/ч* с помощью следующих методов:

А. Объемной инфузионной терапии и, возможно, маннитола (12,5-50 *г* через 5-15 *мин*)

Б. Если инфузия и маннитол неэффективны, назначение фуросемида (20-40 *мг* внутривенно).

3. Ощелачивание мочи; так как бикарбонат главным образом выделяется с мочой 40-70 *мЭкв* бикарбоната натрия на 70 *кг* веса тела обычно достаточно, чтобы увеличить pH мочи до 8. Повторная оценка pH мочи даст информацию для решения о дополнительном введении бикарбоната натрия.
4. Оценка концентрации гемоглобина в моче и плазме.
5. Оценка числа тромбоцитов, АЧТВ и уровня сывороточного фибриногена.
6. Возврат не перелитой крови в банк крови для повторного перекрестного тестирования.
7. Отправка проб мочи и крови пациента в банк крови для исследования.
8. Профилактика гипотензии для обеспечения адекватного почечного кровотока.

Другое направление терапии тяжелых гемолитических реакций было предложено Seager и колл.[70], которые постулировали, что почки могут быть избавлены от воздействия большой массы гемолизированных эритроцитов удалением всей крови пациента и заменой ее на совместимую. Это было выполнено у пациента, получившего 3000 *мл* несовместимой крови, посредством использования экстракорпорального кровообращения.

В заключение, гемоглобинурия или гемолиз должны рассматриваться, как гемолитическая трансфузионная реакция, пока не доказано другое. Если этот диагноз заподозрен или доказан, должны выполняться действия, представленные в Табл. 55-8.

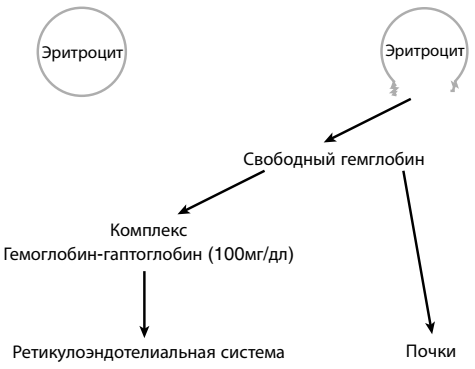


Рис. 55-9 Схематическое представление, что происходит с эритроцитом, гемолизированным в результате переливания несовместимой крови

Отсроченные гемолитические трансфузионные реакции (иммунный внесосудистый гемолиз)

Немедленная гемолитическая трансфузионная реакция – часто драматическое событие, поскольку концентрация антител достаточно высока, чтобы вызвать быструю и ощутимую деструкцию эритроцитов. Во многих случаях гемолитических трансфузионных реакций перелитые донорские клетки изначально могут выжить, но после определенного

срока (2-21 день) они гемолизируются[71]. Этот тип реакций обычно связан с предшествующей сенсибилизацией реципиента при трансфузиях или беременности. В результате этот тип отсроченных реакций свойственен женщинам, которые имеют известную склонность к аллоиммунизации. Эти реакции являются отсроченными гемолитическими реакциями, при которых титр антител на момент трансфузии слишком низкий, чтобы выявить, или слишком низкий, чтобы быть причиной разрушения эритроцитов. Разрушение эритроцитов начинается только, когда содержание антител повышается в результате вторичной стимуляции (т.н. анамнестический ответ). Эти отсроченные реакции обычно проявляются только снижением гематокрита в посттрансфузионном периоде. Однако желтуха и гемоглобинурия могут возникнуть у этих пациентов, что может привести к некоторому ухудшению функции почек, которое, однако, крайне редко приводит к смерти. В отличие от острой реакции, антитела, приводящие к отсроченным гемолитическим реакциям, относятся к системам резус-фактор и Кидд, а не АВ0. Хотя улучшение технологий в банках крови снизило частоту немедленных трансфузионных гемолитических реакций, отсроченные гемолитические реакции могут оказаться непредотвратимыми, так как при претрансфузионном тестировании невозможно определить слишком низкий титр антител, присутствующих у потенциальных реципиентов крови.

Хотя нарушения функции почек являются редкостью, нужно включать в дифференциальный диагноз отстроченные гемолитические реакции у каждого пациента, у которого отмечено необъяснимое снижение гематокрита на 2-21 дни после трансфузии, даже в отсутствии проявлений гемолиза. Это особенно важно для послеоперационных пациентов, у которых снижение гематокрита может быть связано с кровопотерей и может быть важным критерием для оценки необходимости повторной операции.

Негемолитические трансфузионные реакции

Негемолитические реакции на переливание крови обычно легки и являются пирогенными или аллергическим по своей природе. Специфические инфекционные причины пирогенных реакций обсуждаются отдельно в разделе «Инфекции крови». Иногда лихорадка может быть первым признаком гемолитической реакции или бактериальной контаминации.

Наиболее распространенные побочные реакции на переливание крови – это нетяжелые пирогенные реакции. Симптоматика включает озноб, лихорадку, головную боль, миалгии, тошноту и непродуктивный кашель, развивающиеся вскоре после переливания крови из-за пирогенных цитокинов и высвободившихся внутриклеточных компонентов лейкоцитов доноров. Использование лейкоредукции снижает частоту пирогенных реакций[72]. Реже у больных может отмечаться гипотензия, боль в грудной клетке, тошнота и одышка. Были описаны даже легочная инфильтрация с рентгенологически выявленным внутригрудным узловым образованием и инфильтраты нижних отделов легких с явным отеком легких[72]. Поскольку пирогенные реакции проявляются лихорадкой, их можно спутать с гемолитическими трансфузионными реакциями. Прямой антиглобулиновый тест легко различает гемолитические реакции с пирогенными, поскольку этот тест исключает взаимодействие антиэритроцитарных антител с донорскими эритроцитами. Более серьезные осложнения, проявляющиеся лихорадкой и ознобом (гемолитические и септические), должны быть исключены. Четкого мнения, нужно ли прекращать трансфузию при развитии пирогенной реакции, нет[73,74].

Аллергические реакции могут быть малыми, анафилактоидными и аллергическими. Анафилактоидные – сходны с анафилаксией клинически, но не задействуют IgE. Большинство аллергических трансфузионных реакций относятся к разряду малых и связаны с присутствием чужеродных белков в перелитой крови. Наиболее распространенные симптомы – крапивница и зуд. Иногда имеет место отек лица пациента. Когда такая реакция явно не похожа на серьезную гемолитическую, трансфузию прерывать не надо. Для купирования симптомов аллергической реакции используются антигистаминные препараты. Нечасто развивается более тяжелая форма аллергической реакции с присоединением нарушений дыхания, гипотензии, отека гортани и шока. Подобные анафилактические реакции вызываются переливанием IgA пациенту с дефицитом IgA и сформировавшимися антителами против него. Этот тип реакций не предполагает разрушения эритроцитов и развивается очень быстро, обычно после трансфузии всего нескольких миллилитров крови или плазмы. Пациенты, подверженные таким анафилактическим реакциям, должны получать только отмытые эритроциты, из которых удалены все следы донорского IgA. Некоторые исследователи описывают ряд других редких трансфузионных реакций[65,68,75,76].

Инфекции крови

За последние 25 лет трансфузионные гепатиты и ВИЧ-инфекция вызывали основные опасения, связанные с аллогенной гемотрансфузией. Совершенствование методов обследования доноров, исключение доноров высокого

Табл. 55-9 Относительный риск трансфузионных инфекций в пересчете на единицу крови, прошедшей скрининг в США

Инфекция (возбудитель)	Риск	Период окна (дни)
Вирус иммунодефицита человека-1	1/2,135,000	11
Т-лимфотропный вирус человека (ТЛВЧ)	1/2,993,000	51
Цитомегаловирус (ЦМВ)	Нечасто при использовании лейкоредукции компонентов	
Вирус гепатита С (HCV)	1/1,935,000	40
Вирус гепатита В (HBV)	1/205,000	
Вирус лихорадки Западного Нила	1/1,100,000	?

Из Fiebig ER, Busch MP: Infectious risks of transfusions. In Spiess BD, et al (eds): Perioperative Transfusion Medicine. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006, pp 131-152

Табл. 55-10 Тестирование инфекционных заболеваний для переливания крови, 1998

1. Определения аланин аминотрансферазы сыворотки.
2. Выявление антител к вирусу гепатита С.
3. Антитела к кор-антигену гепатита В.
4. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 типа.
5. ВИЧ-2.
6. ВИЧ антиген (p24 антиген).
7. Т-лимфотропный вирус человека (HTLV) 1 и 2 типа.
8. Серологические тесты на сифилис.

Адаптировано из Infectious disease testing for blood transfusions. NIH Consensus Development Panel on Infectious Disease Testing for Blood transfusions. JAMA 274:1374-1379, 1995

риска и использование более чувствительных скрининговых тестов позволили снизить риск этих инфекций (Табл. 55-9).

Неинфекционные осложнения стали основными проблемами гемотрансфузии (см. «Трансфузионные реакции). Обзор Fiebig и Busch[77] содержит определяющую информацию по этой теме.

Ряд изменений, прошедших с 1982 по 2008 гг. и направленных на повышение безопасности крови, сделали риск передачи инфекционных заболеваний при аллогенной трансфузии столь малым, что спрос на аутологичную кровь уменьшился по причине безопасности аллогенной. Возможно, история с вирусом лихорадки Западного Нила показывает, насколько быстро банки крови нашли решение проблемы. В 2002 г. вирус лихорадки Западного Нила был причиной крупнейшей вспышки арбовирусного энцефалита, когда-либо зарегистрированной на территории США (около 4200 больных). Из 23 случаев трансфузионной передачи семь закончились смертью. В 2003 г. проведенное тестирование показало крайнюю редкость этой инфекции (см. Табл. 55-9).

Но возникает множество вопросов. Например, о новом варианте болезни Крейцфельда–Якоба? В Великобритании есть три случая, вероятно, переданных при переливании крови. Насколько жестким должен быть контроль? Как описано ранее[78], «огромное количество потенциальных патогенов, угрожающих снабжению кровью[79,80] с 1995 г., делает невозможным продолжать добавлять дорогостоящие меры безопасности» для каждого нового агента. В качестве меры безопасности необходимо обеспечить эпидемиологический надзор за всеми выполняемыми тестами.

Гепатит В

Тестирование на гепатит В является примером практического решения. Вирус гепатита В (HBV) – гепатотропный ДНК-вирус с инкубационным периодом от 4 до 10 недель, но иногда продолжающимся до 6 месяцев. Профилактика трансфузионного гепатита В основана на исключении доноров высокого риска и выявлении антител к HBcAg. Спорный вопрос: должны ли быть использованы технологии тестирования нуклеиновых кислот HBV. Количественная оценка риска гепатита В более сложна по сравнению с вирусом иммунодефицита человека и гепатита С потому, что методика точного подсчета заболеваемости доноров гепатитом В не определена, как сказано Kleinman и Bush[79]. Возможный выигрыш в безопасности существенно проигрывает стоимости.

Как указано ранее, одной из основных причин снижения инфекций, передающихся через кровь, было использование технологии тестирования нуклеиновых кислот. Изменения в тестировании переливаемой крови можно оценить, сравнивая тесты, используемые в 1998 г. (Табл. 55-10) с тестами 2008 г. (Табл. 55-11). Использование технологии тестирования нуклеиновых кислот снизило инфекционное окно (т.е. время от заражения до положительных результатов при тестировании), что дало возможность для снижения заболеваемости гепатитами, ВИЧ и вирусом Западного Нила[81]. Также помогли лучшее обследование и ограниченный допуск доноров. Почти полная ликвидация передаваемых с трансфузией гепатитов, ВИЧ и вируса Западного Нила сделала заболеваемость трудноопределимой. Однако возрастающий риск таких инфекций, как болезнь Чагаса, малярия, новый вариант болезни Крейцфельда–Якоба, вызывают беспокойство (Табл. 55-12). Так как гепатит и СПИД были главными проблемами в течение ряда лет, их история описана в следующих разделах.

Гепатит С

Когда в 1940-х гг. переливание крови стало реальностью, вирусный гепатит был признан серьезным осложнением. Озабоченность в основном вызывали гепатиты В, С и редко D вирусов, которых передаются парентерально. До 1985 г., общая заболеваемость посттрансфузионными гепатитами варьировалась от 3% до 19% в зависимости от учреждения и местности (например, доноры из крупных городов чаще являлись носителями вирусов гепатита). В ряде регионов заболеваемость гепатитами составляла от 3 до 10%. В 90% случаев причиной трансфузионного гепатита был вирус гепатита С. Менее чем у трети больных развивалась желтуха[82]. Для определения их дальнейшей судьбы Tong с колл.[82] проследили 131 пациента с хроническим посттрансфузионным гепатитом С в течение нескольких лет и выявили следующие признаки, симптомы и состояния:

- Усталость (67%)
- Гепатомегалия (67%)
- Хронический гепатит (23%)
- Хронический активный гепатит (51%)
- Гепатоцеллюлярная карцинома (11%)

Табл. 55-11 Тесты для выявления инфекционных возбудителей для всех доз крови, 2008

Вирус	РНК минипул	Антитела к
Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)	Технология нуклеиновых кислот	ВИЧ-1, ВИЧ-2
Вирус гепатита С (HCV)	Технология нуклеиновых кислот	HCV
Вирус гепатита В (HBV)		HBV
Т-лимфотропный вирус человека (HTLV)		HTLV-1, HTLV-2
Вирус Западного Нила	Технология нуклеиновых кислот	

Было установлено, что 20 больных умерли от следующих причин:

- Осложнения цирроза (8 пациентов)
- Гепатоцеллюлярная карцинома (11 пациентов)
- Хронический активный гепатит-пневмония (1 пациент)

С 1985 г. заболеваемость трансфузионными гепатитами снизилась, вероятно, по трем причинам. Во-первых, за счет усовершенствования скрининга доноров. В 1984 г. доноров, находящихся в группе высокого риска по СПИДу, просили не сдавать кровь на добровольной основе. Во-вторых, в 1985 г. вся донорская кровь была проверена на ВИЧ (см. «Синдром приобретенного иммунодефицита»). В-третьих, был разработан специфический тест на гепатит С. В частности, для получения клонов от генома гепатита С были использованы молекулярные методы. Производные белков из этих клонов были использованы для разработки энзимо-связанного иммуносорбентного анализа для определения антител к вирусу гепатита С. Используемая ныне технология тестирования нуклеиновых кислот сделала заболеваемость посттрансфузионными гепатитами настолько низкой, что ее практически невозможно определить (см. Табл. 55-9 и 55-11). Несмотря на эффективность этого метода, инфекции донора важны для скрининга. Демографические характеристики инфекции доноров различны, так ВИЧ-инфекции характерны для потребителей внутривенных наркотиков. Другие компоненты крови, как СЗП и концентраты тромбоцитов, также передают гепатиты, и показатели заболеваемости для них аналогичны цельной крови и концентратам эритроцитов. Конечно, технологии тестирования нуклеиновых кислот HCV привели к резкому повышению безопасности крови, в тоже время РНК HCV могут присутствовать в количестве, меньшем порога тестирования, что определяет случайный трансфузионный риск[78].

Синдром приобретенного иммунодефицита

СПИД характеризуется тяжелым угнетением клеточного иммунитета. Ряд мер был предложен, чтобы уменьшить вероятность того, что донорская кровь будет инфицирована ВИЧ. Банки крови ввели ряд процедур для отвода членов групп высокого риска от донорства крови. Была рекомендована система, предполагающая использование определенных доноров и косвенного тестирования[83]. Несмотря на эти меры, известны сотни случаев трансфузионной передачи ВИЧ. В марте 1985 г. все донорская кровь была обследована на наличие антител к ВИЧ-1. Это стало хорошим подарком для здравоохранения или даже чудом, что ВИЧ довольно редко передается с кровью, за исключением ряда развивающихся стран[2] (см. Табл. 55-9).

Табл. 55-12 Инфекционные заболевания, теоретически передаваемые с кровью, тестирование которых недоступно, 2004

Заболевание	Риск
Малярия	< 1 : 1 000 000 в США
Болезнь Чагаса	< 1 : 1 000 000
Тяжелый острый респираторный синдром? (SARS)	
Вариант Крейтцельда–Якоба	3 случая (?) в Великобритании

Т-лимфотропный вирус человека 1 типа

Т-лимфотропный вирус человека 1 типа (HTLV-1) может передаваться при переливании крови и может иметь причинную связь с Т-клеточным лейкозом взрослых и прогрессирующей миелопатией. Cohen с колл.[83] обнаружили, что существует очень небольшой риск HTLV-1-инфекции от переливания крови и ее продуктов, которые были проверены на наличие антител к ВИЧ, однако, он почти в 10 раз выше, чем риск ВИЧ-инфекции. Относительный риск оценивается примерно 1 : 641000 (см. Табл. 55-9). Хотя нет твердой уверенности в связи между переливанием крови и лейкемией, было принято решение тестировать донорскую кровь на антитела к HTLV-1.

Цитомегаловирус

Бессимптомная хроническая цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) настолько распространена среди здорового взрослого населения, что этот возбудитель может рассматриваться как нормальная флора. ЦМВ лучше выживает внутри клеток и считается, что она существует в виде латентной формы в моноцитах многих людей, при этом антитела указывают на наличие инфекции. К счастью, это проблема в основном реципиентов с повышенным риском за счет беременности (многоплодной), истощения или иммуносупрессии. Сероконверсия ЦМВ, как правило, происходит в разных подгруппах пациентов, получающих многократные переливания. ЦМВ вызывает антитело-негативный ответ, что во многих отношениях напоминает инфекционный мононуклеоз. Состояние, подобное инфекционному мононуклеозу, может развиться через 1-2 месяца после операций на открытом сердце и известно под названием постперфузионного синдрома или посттрансфузионного мононуклеоза[85]. Доказательства трансфузионной передачи ЦМВ наиболее убедительны, когда смена серонегативного статуса реципиента до трансфузии на серопозитивный после нее сопровождается мононуклеозо-подобным синдромом спустя несколько недель после трансфузии.

Передаваемая при переливании крови ЦМВ может привести к значительным клиническим проблемам в определенных группах населения, таких как недоношенные новорожденные, реципиенты аллотрансплантата и пациенты после спленэктомии. Для профилактики инфекции в группах высокого риска иногда рекомендуется использование лейкоредуцированной крови, использование размороженных эритроцитов и скрининг доноров на отсутствие антител к ЦМВ (см. «Лейкоредукция эритроцитов для трансфузии» и «Синдром приобретенного иммунодефицита»). В целом риск сероконверсии составляет в среднем 0,14% и 0,38% для серопозитивной донорской крови. Wihelm с соавт.[86] пришли к выводу, что для большинства реципиентов нет нужды искать продукты крови от ЦМВ-серонегативных доноров. Они продолжают использовать ЦМВ-серонегативную кровь с целью профилактики ЦМВ-инфекции у недоношенных и новорожденных.

Компоненты плазмы, такие как свежезамороженная плазма и криопреципитат, компоненты от серонегативных доноров и лейкоредуцированные компоненты считаются безопасными в отношении ЦМВ инфекции.

Другие трансфузионно-обусловленные инфекционные заболевания

Хотя теоретически много других инфекционных заболеваний могут передаваться при переливании крови, лишь немногие из них реально внушают беспокойство. Это заболевания, вызываемые *Yersinia enterocolitica*, сифилис, малярия, болезнь Чагаса, вариант болезни Крейцфельда–Якоба, парвовирусная инфекция B19 и тяжелый респираторный синдром взрослых (SARS) (см. Табл. 55-12).

На протяжении 1980-х гг. Tripple с колл.[87] наблюдали семь летальных случаев сепсиса, вызванного *Y. enterocolitica.* Эти исследователи, также сделав обзор литературы, нашли 26 случаев грам-негативного бактериального сепсиса в результате использования цельной крови или концентратов эритроцитов. *Y. Enterocolitica* – это бактерия, которая может вызвать, в основном, легкие желудочно-кишечные расстройства. Однако в ряде случаев может развиться сепсис со смертельным исходом. К сожалению, хранение в фосфатном буфере при температуре 4°*C* может ускорить рост этой бактерии.

Посттрансфузионный сифилис вряд ли возможен, потому, что инфекционный агент не выживает при температуре от 1 до 6°*C*. Только продукты крови, хранящиеся при комнатной температуре, способны перенести сифилис. На это способны концентраты тромбоцитов, как раз хранящиеся при комнатной температуре.

Посттрансфузионная малярия никогда не была значимой причиной заболеваемости реципиентов. Тем не менее, малярия возможна, если не исключены факторы риска этого заболевания у донора. Следовательно, банки крови должны опрашивать доноров о путешествиях или поездках в регионы, эндемичные для малярии.

Был описан и ряд других инфекций, передаваемых с перелитой кровью, включавший герпес-вирусную инфекцию, инфекционный мононуклеоз (вирус Эпштейна–Бара), токсоплазмоз, трипаносомоз, лейшманиоз, бруцеллез, тиф, филяриатоз, корь, сальмонеллез и колорадская клещевая лихорадка.

Для некоторых возбудителей, возможно, передаваемых трансфузионным путем, аналогично малярии не существует методик выявления в донорской крови. При отсутствии специфичных тестов следует использовать скрининг доноров с рестриктивной тактикой отбора. Например, в 2003 г. в США доноров, перенесших SARS или посетивших некоторые страны юго-восточной Азии, к даче крови не допускали. Несмотря на отсутствие случаев заболевания новым вариантом болезни Крейцфельда–Якоба в результате переливания крови, вирус может передаваться через кровь в животных моделях. Строгая донорская политика основана в этом случае на ограничении использования лиц, проезжавших и проживавших в Англии или в других странах Европы. В итоге, а не грозит ли все более и более ограничительная политика в донорстве увеличением риска недостаточного обеспечения кровью[88] (см. «Синтетические переносчики кислорода»)?

Другие побочные эффекты переливания крови

Трансфузионно-обусловленная болезнь трансплантат-против-хозяина

Трансфузионно-обусловленная болезнь трансплантат-против-хозяина вызвана приживлением лимфоцитов донора, попавших их перелитых трансфузионных сред, с дальнейшей иммунной реакцией против тканей реципиента. В группе риска пациенты с тяжелым иммунодефицитом. Кроме того, рискованно переливание от родственников первой и второй линии, так как перелитые лимфоциты со сходным HLA гаплотипом не могут быть распознаны и полноценно элиминированы[89]. Наблюдаются генерализованная сыпь, лейкопения и тромбоцитопения. Болезнь обычно заканчивается сепсисом и смертью. Профилактировать трансфузионно-обусловленную болезнь трансплантат-против-хозяина может облучение крови, хотя описан случай развития этого осложнения после трансфузии лейкоредуцированной крови[90].

Трансфузионно-обусловленное острое повреждение легких

Трансфузионно-обусловленное острое повреждение легких (TRALI) является на сегодняшний день основной причиной трансфузионной смертности (Табл. 55-6), хотя оно не всегда полностью диагностируется и полноценно фиксируется[91-93]. Это состояние проявляется как некардиогенный отек легких. Клиническая симптоматика появляется через 1-2 *ч* после трансфузии и полностью разворачивается в течение 6 *ч*. Типичны лихорадка, одышка, появление жидкости в эндотрахеальной трубке и тяжелая гипоксия. Во время анестезии первым признаком может быть стойкое снижение сатурации. Хотя рентгенологическая картина характерна для отека легких, циркуляторной перегрузки (т.е. гипертензии левого предсердия) не наблюдается. Причиной могут быть все трансфузионные среды, особенно СЗП. Специфического лечения не существует, кроме прекращения трансфузии и мер интенсивной терапии. Однако трансфузия должна быть немедленно прекращена, и банк крови уведомлен об инциденте для выявления донора и объявления карантина для всех трансфузионных сред, полученных от него. Все медицинские документы должны быть пересмотрены и оценены результаты HLA-тестирования пациента, если это возможно. Большинство пациентов восстанавливаются через 96 *ч*, однако TRALI является основной причиной трансфузионной смертности.

Неблагоприятные глазные реакции

В 1997 г. было описано 112 случаев двухсторонней конъюнктивальной эритемы, развившейся в течение 24 *ч*

Табл. 55-13 Сравнение цельной крови и концентрата эритроцитов

Показатель	Цельная кровь	Концентрат эритроцитов
Объем *(мл)*	517	300
Объем эритроцитов *(мл)*	200	200
Гематокрит (%)	40	70
Альбумин *(г)*	12.5	4
Глобулин *(г)*	6,25	2
Общий белок *(г)*	48,8	36
Натрий плазмы *(мЭкв)*	45	15
Калий плазмы *(мЭкв)*	15	4
Кислотность плазмы (цитрат-лактат) *(мЭкв)*	80	25
Соотношение донор : реципиент	1 : 1	1 : 4-6

Из Landers DF, Hill GE, Wong KC, et al: Blood transfusion-induced immunomodulation. Anesth Analg 82:187, 1996

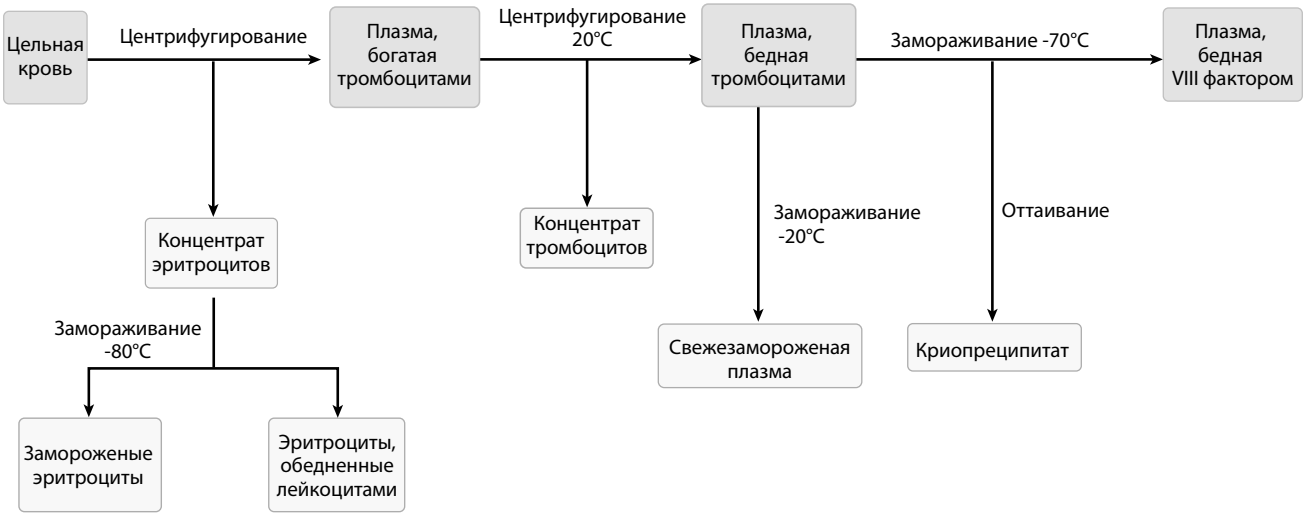


Рис. 55-10 Схема разделения цельной крови на компоненты

после трансфузии. Центры Контроля и Профилактики Заболеваний в 1997 и 1998 гг. изучили 49 других случаев и пришли к выводу, что это токсические реакции на компоненты фильтрационных систем, используемых для лейкоредукции[94].

Иммуномодулирующее действие гемотрансфузии

Гомологичная (аллогенная) гемотрансфузия может вызвать неспецифическую иммуносупрессию у реципиента. Более 150 клинических исследований, изучавших взаимосвязь аллогенной гемотрансфузии с рецидивом рака, послеоперационной инфекцией и активацией вирусов, пришли к выводу, что эти неблагоприятные эффекты могут быть вызваны трансфузионно-обусловленной иммуномодуляцией. Хотя выводы этих исследований противоречивы и неоднозначны, универсальная лейкоредукция концентратов эритроцитов активно развивается (см. «Лейкоредукция при трансфузии эритроцитов»)[95].

Лейкоредукция при трансфузии эритроцитов

Одно из серьезных изменений в трансфузионной медицине за последние 10 лет – это универсальное использование лейкоредукции концентратов эритроцитов во многих странах, включая Западную Европу, Великобританию, Канаду. В США в 2004 г. более 50% концентратов эритроцитов подверглись этой процедуре. На чем основана логика такого увеличения использования лейкоредукции крови?

Есть несколько понятных оснований для лейкоредукции крови. Вероятность фебрильных реакций может быть уменьшена, особенно у пациенток, уже сенсибилизированных при беременности. Может быть уменьшен риск HLA-аллоиммунизации при трансфузии крови, что особенно важно в предотвращении рефрактерности к трансфузии тромбоцитов. Риск ЦМВ-инфекции также может быть уменьшен за счет лейкоредукции.

Повсеместное использование лейкоредукции было серьезно рассмотрено и реализовано для получения некоторых ожидаемых преимуществ, включая снижение возможности передачи варианта болезни Крейцфельда–Якоба, лейкоцит-связанной иммуномодуляции, и даже снижения операционной летальности. В 2001 г. обсуждались все «за» и «против» универсальной лейкоредукции[96,97]. К 2004 г. достижение этих преимуществ не было подтверждено, хотя многие исследования пытались это сделать[98]. Изящно сформулированный подход Corvin и AuBuchon[96], «может, поможет, но не навредит» был использован для обоснования универсальной лейкоредукции. Однако такой подход может быть дорог. Бактериальная контаминация тромбоцитов, TRALI, острые гемолитические реакции являются более серьезными причинами трансфузионной заболеваемости и смертности, чем то, что может предотвратить лейкоредукция (см. Табл. 55-6). Тем не менее, универсальная лейкоредукция – это направление развития трансфузиологии.

Терапия компонентами крови

Крупным достижением в области банков крови была разработка терапии компонентами крови. Подробное описание технологии сепарации крови не входит в рамки этой главы, но примерная схема получения различных компонентов крови представлена на Рис. 55-10. Основная философия основывается на концепции, что лучше лечить пациентов назначением конкретной составляющей крови, которой им не хватает. Эта концепция представляет проблемы для хирургической бригады, которая часто стремится использовать цельную кровь.

Концентраты эритроцитов

Концентраты эритроцитов содержат такое же количество гемоглобина, что и цельная кровь, но большая часть плазмы в них удалена. Гематокрит цельной крови 40%, концентрата эритроцитов – 70% (см. Табл. 55-13). Цельная кровь обеспечивает транспорт кислорода и поддержание внутрисосудистого объема. За исключением случаев тяжелых кровотечений, большую часть потребностей в эритроцитах можно эффективно восполнить с помощью концентратов эритроцитов, оставив плазму и остальные компоненты для других больных (см. Рис. 55-10). Многие банки крови добросовестно следуют этому принципу,

и цельную кровь нельзя получить в операционную, кроме как по специальному запросу. В сущности, сотрудники банков крови говорят, что за исключением редких ситуаций (например, геморрагический шок), цельная кровь не нужна.

Из-за этой тенденции для некоторых больниц цельная кровь практически недоступна.

Введению концентратов эритроцитов способствует их разведение кристаллоидами или коллоидами; но не все кристаллоиды подходят. Если растворы содержат кальций – запускается свертывание. Раствор Рингера-лактат не рекомендуется для использования в качестве дилютанта для концентратов эритроцитов (Табл. 55-14). Напротив, Cull с колл.,[99] исследуя текучесть и формирование тромба, обнаружили равнозначность Рингера-лактата и физиологического раствора. Большее значение может иметь фактор гипотоничности дилютанта по отношению к плазме. В этом случае эритроциты разбухают и лизируются. Растворы, сами вызывающие гемолиз, представлены в Табл. 55-14. Клиницисты, опасающиеся, что разбавление концентрата эритроцитов кристаллоидами может привести к излишней гемодилюции, могут использовать производные плазмы, в частности, Плазманат. Однако он также может вызвать гемолиз. Осмолярность Плазманата всего лишь 180 *мОсм/кг*. Растворы, рекомендуемые для разведения концентрата эритроцитов, – это 5% декстроза в 0,4% хлориде натрия, 5% декстроза в 0,9% хлориде натрия и Нормосол-Р с pH 7,4.

Концентраты тромбоцитов

Концентраты тромбоцитов готовят разделяющим центрифугированием из свежеполученной дозы крови или непосредственно от доноров, сдающих большое количество тромбоцитов методом тромбоцитафереза. Если тромбоциты хранятся при комнатной температуре с постоянным аккуратным покачиванием, они сохраняют жизнеспособность в течение 7 дней после получения. Концентраты тромбоцитов представляют особый «конфликт» в медицине. Во-первых, бактериальная контаминация, свойственная, прежде всего концентратам тромбоцитов, является третьей причиной трансфузионной смертности (см. Табл. 55-6). Тромбоциты эффективны при комнатной температуре, что поддерживает рост бактерий. Кроме того, этой проблеме более 20 лет. По данным отчета о 10 осложненных сепсисом трансфузиях тромбоцитов с 1982 по 1985 гг., в половине случаев тромбоциты хранились 5 дней и более. Проспективный анализ трансфузий тромбоцитов пациентам с вторичной тромбоцитопенией, обусловленной аплазией костного мозга с 1987 по 1990 гг., выявил 7 случаев трансфузионного сепсиса[100]. Так как частота сепсиса при хранении полидонорских концентратов тромбоцитов в течение 5 дней в 5 раз выше, чем при хранении в течение 4 дней, срок хранения особо важен. Частота трансфузионного сепсиса, связанного с переливанием тромбоцитов, составляет в среднем 1 случай на 12000 пациентов[101]. Предполагаемая частота бактериальной контаминации тромбоцитов в среднем 1 случай на 2000[102].

Риск бактериального роста повышается при температуре хранения от 20 до 24*°C*. Для любого пациента, залихорадившего в течение 6 *ч* после трансфузии тромбоцитов, должна рассматриваться версия трансфузионного сепсиса. Оценка заготовленных тромбоцитов, осуществляемая для повышения их эффективности, а также необходимость в дополнительном тестировании делают их доступными для клиницистов в действительности только на 3 день (Табл. 55-15). Совсем недавно тромбоциты стало возможно хранить 7 дней, т.е. за исключением двух дней на тестирование, они становятся доступными для применения в течение 5 дней, что повышает эффективность использования этого дорогого продукта и упрощает управление ресурсами. В настоящее время тромбоциты обычно тестируют на наличие бактерий, так как это единственный продукт крови, хранимый при комнатной температуре[103]. Частота выявления бактерий в тромбоцитах от 1/5000 до и 1/50000 после стандартного бактериального культивирования[103]. По данным 2007 г., 186 положительных посевов получено из 1.004.206 единиц, 20 из которых дали септические реакции; тринадцать из них хранились более 5 дней, и в трех случаях все закончилось смертью[104].

Показания для трансфузии тромбоцитов порой трудно определить. В Drug Bulletin FDA в июне 1989 г. было определено, что тромбоциты не следует переливать пациентам с иммунной тромбоцитопенической пурпурой (в отсутствии жизнеопасных кровотечений), профилактически при массивной гемотрансфузии или после аортокоронарного шунтирования. Рабочая группа Американского Общества Анестезиологов[4] (ASA) предложила следующие рекомендации:

1. Профилактическая трансфузия тромбоцитов неэффективна и редко показана при тромбоцитопении, обусловленной повышенным разрушением клеток

Табл. 55-14 Совместимость крови с внутривенными растворами

	Гемолиз на 30 минуте	
Соотношение крови и раствора	**Комнатная температура**	**37°C**
5% декстроза на воде	1+	4+
Плазманат	1+	3+
5% декстроза на 0,2% хлориде натрия	0	3+
5% декстроза на 0,4% хлориде натрия	0	0
5% декстроза на 0,9% хлориде натрия	0	0
0,9% хлорид натрия	0	0
Нормосол-Р, pH 7,4	0	0
Раствор Рингера лактат	0 (свернулось)	0 (свернулось)

*Cutter Laboratories, Berkeley, CA
†Abbott Laboratories, Chicago, IL

(например, при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре).

2. Профилактическая трансфузия тромбоцитов редко показана хирургическим пациентам при снижении тромбоцитов до 100x10^9/*л*, и имеет смысл при снижении тромбоцитов менее 50x10^9/*л*. Определение показаний при промежуточных значениях тромбоцитопении (50-100x10^9/*л*) основывается на индивидуальном риске кровотечений у пациента.
3. Хирургическим и акушерским пациентами с микрососудистой кровоточивостью обычно требуется трансфузия тромбоцитов при снижении тромбоцитов менее 50x109/*л*, и они редко нуждаются в лечении при числе тромбоцитов более 100x10^9/*л*. Определение показаний при промежуточных значениях тромбоцитопении (50-100x10^9/*л*) основывается на риске развития более значимого кровотечения.
4. Вагинальные роды и оперативные процедуры обычно могут проводиться без значительной кровопотери у пациентов с тромбоцитопенией менее 50x109/*л*.
5. Переливание тромбоцитов может быть показано, если, несмотря на явно достаточное количество тромбоцитов, известна дисфункция тромбоцитов и имеет место петехиальная кровоточивость.

Пациенты с тяжелой тромбоцитопенией (<20x10^9/*л*) и клиническими признаками кровотечения, как правило, требуют переливания тромбоцитов. В то же время пациент с существенно меньшим числом тромбоцитов (значительно меньше 20x10^9/*л*) может не иметь клиники кровотечения. Такие больные, вероятно, не требуют трансфузии тромбоцитов. Лица, перенесшие травму или требующие хирургического лечения, для обеспечения гемостаза нуждаются в большем числе тромбоцитов, по-видимому, 100x10^9/*л*. Лабораторные данные и клиническая картина должны быть приняты во внимание, прежде чем принять решение о выполнении трансфузии тромбоцитов.

При возможности следует соблюдать АВ0 совместимость тромбоцитов. Необходимость этого, однако, четко не прописана. Специфические тесты трудны. Агрегацию, конечный этап теста перекрестной совместимости эритроцитов, выполнить невозможно, так тромбоциты образуют крупные агрегаты. Мембрана тромбоцитов содержит иммуноглобулины. Дополнительный вклад антител реципиента оценить сложно. Несмотря на то, что тромбоциты могут быть уничтожены антителами, направленными против белков-антигенов лейкоцитов человека I класса, находящихся на их мембранах, и, в меньшей степени – за счет антител против АВ0, тромбоциты для переливания, вероятно, могут быть выбраны без учета антигенных систем102. АВ0-несовместимые тромбоциты обеспечивают вполне адекватный гемостаз.

Отследить эффективность трансфузий тромбоцитов довольно сложно. В идеале, один концентрат тромбоцитов должен повысить число тромбоцитов через час после трансфузии в среднем на 7-10x10^9/*л* взрослому массой 70 *кг*. Десять единиц концентрата тромбоцитов должны повысить число тромбоцитов на 100x10^9/*л*. Однако множество факторов, включая спленомегалию, предшествующую сенсибилизацию, лихорадку, сепсис, активное кровотечение могут снизить выживаемость тромбоцитов и ответ на трансфузию.

Предлагаются различные типы концентратов тромбоцитов, включая аферезные (забор большого количества тромбоцитов от одного донора с целью избежать смеси тромбоцитов от разных доноров), обедненные лейкоцитами, облученные ультрафиолетом. Использование этих продуктов описано Kruskall[102].

Свежезамороженная плазма

СЗП готовится непосредственно после забора крови у донора. Она содержит все плазменные белки, в частности V и VIII факторы свертывания, постепенно разрушающиеся в процессе хранения крови. Использование сопряжено с риском, имеющим место при использовании практическим любого компонента крови. Основные риски – это передача инфекционных заболеваний, таких как гепатит В, гепатит С и СПИД. Другие риски включают сенсибилизацию к чужеродным белкам. Чтобы повысить общую эффективность использования компонентов крови создано много вариантов СЗП. Например, есть различия в том, как долго СЗП остается жизнеспособной после размораживания – от 24 *ч* до 5 дней. Кроме того, плазма, замороженная через 24 *ч* после забора (FP24), сопоставима с СЗП, за исключением 25% снижения активности VIII фактора[105].

Несмотря на все проблемы, связанные с СЗП, ее использование в период между 1974 и 1984 гг. увеличилось в 10 раз и достигло почти 2 *млн* единиц в год. Это тенденция встревожила Национальный институт здоровья и побудила в сентябре 1984 г. провести согласительную конференцию по свежезамороженной плазме, участником которой был и ваш покорный слуга[49]. Совсем недавно Рабочая группа ASA[4] рекомендовала применять СЗП в следующих ситуациях:

1. Для экстренной реверсии эффекта варфарина.
2. Для коррекции выявленного дефицита факторов, специфические средства коррекции которых недоступны.
3. Для коррекции микрососудистой кровоточивости, при условии увеличения в 1,5 раза от нормы АЧТВ и протромбинового времени.
4. Для коррекции кровоточивости, связанной со вторичным дефицитом факторов при переливании крови в объеме более одного ОЦК, при невозможности быстрой оценки протромбинового времени и АЧТВ.
5. Объем трансфузии СЗП вычисляется, исходя из необходимости создать, как минимум, 30% концентрацию факторов (обычно назначается 10-15 *мл/кг*), кроме экстренной реверсии антикоагулянтного эффекта варфарина, когда 5-8 *мл/кг* СЗП, как правило,

Табл. 55-15 История сроков годности концентратов тромбоцитов во взаимосвязи с ключевыми событиями

Годы	Срок хранения	Реальный срок хранения*
1984-1986	7 дней	6-7 дней**
1986-1999	5 дней	3 дня***
1999-2004	5 дней	3 дня****
2004-настоящее время	5 дней	2,5-3 дней

* Количество дней, когда концентраты тромбоцитов реально доступны для клиники

** Отчеты о бактериальной контаминации

*** Технология тестирования нуклеиновых кислот, централизованное тестирование доноров

**** Выполнено бактериологическое исследование

достаточно. Пять-шесть доз тромбоконцентрата, 1 монодонорский аферезный концентрат или 1 единица цельной крови обеспечивают количество факторов, аналогичное содержащемуся в 1 дозе СЗП (за исключением сниженного, но еще достаточного для гемостаза, содержания факторов V и VIII в цельной крови).

6. Использование СЗП не показано для восполнения объема циркулирующей крови и дефицита альбумина.

Рабочая группа ASA[4] пришла к заключению, что научные доказательства, поддерживающие увеличение использования СЗП в клинической медицине, довольно скудны. Хотя СЗП – надежное решение для замещения внутрисосудистого объема в случаях острой кровопотери, альтернативные методы лечения в равной степени эффективны и значительно безопаснее. Отсутствуют подтверждения благотворного эффекта СЗП как части трансфузионной терапии при массивном кровотечении.

Практика назначения СЗП и концентратов эритроцитов одному и тому же пациенту должна быть изменена, так как она повышает стоимость лечения и риск инфекционных осложнений. В этих случаях следует использовать цельную кровь.

Единственными показаниями к назначению СЗП, с которыми согласилась Рабочая группа ASA,[3] следующие:

1. Восполнение изолированного дефицита факторов свертывания (подтвержденного лабораторными данными)
2. Реверсия эффекта варфарина
3. Дефицит антитромбина III
4. Лечение иммунодефицита
5. Лечение тромботической тромбоцитопенической пурпуры
6. Массивная гемотрансфузия (редко и только, если активность факторов V и VIII снизилась менее 25% от нормы)
7. Требования к пунктам 1 и 6 – удлинение АЧТВ и протромбинового времени в более чем 1,5 раза.

На 2004 г. наша политика в калифорнийском университете Сан–Франциско такова: пациентам с клиникой кровотечения или кровоточивости, или если им планируется инвазивное вмешательство (например, чрезкожная биопсия печени), использование СЗП показано, начиная с протромбинового времени 17 *с* или более, если число тромбоцитов превышает $50x10^9/л$ и концентрация фибриногена более 1 *г/л*. СЗП может быть назначена для коррекции гемодилюционной коагулопатии пациентам с протромбиновым временем более 17 *с* и тем, кому предполагается назначение большого количества кристаллоидов.

Криопреципитат

Криопреципитат приготовлен таким образом, что содержит значимые количества VIII фактора и фибриногена. Кроме того, в нем присутствуют фактор Виллебранда и фибронектин. Остальные белки плазмы присутствуют в криопреципитате в следовых количествах. Использование криопреципитата в лечении дефицита VIII фактора или гемофилии А было описано Brown и соавт.[106] Криопреципитат содержит фактор VIII:C (прокоагулянт), фактор VIII:vWF (фактор Виллебранда), фибриноген, фактор XIII и фибронектин – гликопротеин, играющий определенную роль в удалении через ретикулоэндотелиальную систему чужеродных частиц и бактерий из крови. Криопреципитат может использоваться для лечения дефицита фибриногена, при которой его использование предпочтительнее, чем коммерческих препаратов фибриногена, применение которых часто сопровождается гепатитами, в то время как риск гепатита при использовании криопреципитата не превышает такового от одной дозы крови.

Криопреципитат часто назначают с учетом АВ0 совместимости; однако, по-видимому, это не так уж важно, потому что концентрация антител в криопреципитате крайне мала. Криопреципитат может содержать фрагменты эритроцитов и криопреципитат от Rh-положительного донора может сенсибилизировать Rh-отрицательного реципиента.

Криопреципитат следует вводить через фильтр, и как можно быстрее. Скорость введения должна быть, по меньшей мере, 200 *мл/ч*, и инфузия должна быть завершена в течение 6 *ч* после размораживания.

Коммерческие концентраты VIII фактора являются стандартом терапии гемофилии А. Хотя тепловая инактивация снижает риск инфицирования концентрата фактора VIII, он все же присутствует. Фактор VIII, свободный от возбудителей трансмиссивных заболеваний, получается с помощью рекомбинантных технологий[107]. Легкая форма гемофилии может лечиться без препаратов крови назначением десмопрессина. Терапия пациентов с наличием ингибитора (т.е. аллоантител) к VIII фактору сложна.

Фибриновый гель используется хирургами для осуществления местного гемостаза. Он готовится аналогично криопреципитату. Когда СЗП разморожена, осадок содержит большое количество фибриногена. При центрифугировании получается около 4 *мл* концентрированного осадка. После добавления тромбина он применяется локально, однако эффективность такого лечения трудно определить.

Протромбиновый комплекс

Фактор IX может быть восстановлен из плазмы или фракций плазмы путем абсорбции на ионообменнике или неорганических веществах. Эти продукты содержат полный комплекс II, VII, IX и X факторов. Существуют два коммерческих препарата – это Konyne (Cutter Laboratories, Berkeley, CA) и Proplex (Hyland Division of Travenol Laboratories, Costa Mesa, CA). Другие препараты включают Alpha Nine SD, BeneFix, Mononine и Profilnine SD. Bebulin VH – выпаренный концентрат витамин К-зависимых факторов в существенно меньшем объеме, чем это достижимо в СЗП.

Основное показание к использованию этих продуктов – лечение дефицита IX фактора свертывания или гемофилии В (болезнь Кристмаса) – геморрагического заболевания, отличимого от гемофилии А только с помощью лабораторных тестов. Фактор IX и протромбиновый комплекс также может использоваться для лечения приобретенных гипопротромбинемических геморрагических нарушений, в первую очередь – передозировки варфарина. Однако их использование ограничено риском гепатита.

Монодонорская плазма

Монодонорская плазма – плазма, извлеченная из консервированной крови без каких-либо усилий для сохранения факторов свертывания. Монодонорская плазма очень эффективный плазмоэкспандер. Все предосторожности, касающиеся СЗП, актуальны также и для монодонорской плазмы. Очевидно, что она не может быть использована для коррекции дефицита факторов свертывания.

Другие технологии профилактики инфекционных осложнений

Сольвент-детергент

Плазма, собранная от нескольких доноров, подвергается обработке смесью растворителя (tri-n-butyl phosphate) и детергента (Trilon X-100), разрушающих липидную оболочку инфекционных возбудителей, включая ВИЧ, HTLV, вирус гепатита С и В[108]. Технология имеет несколько недостатков, в частности, риск контаминации некапсулообразующими возбудителями. Сольвент-детергентная плазма может оказаться намного дороже других препаратов.

Плазма от одного донора, повторно обследованного (карантинизация плазмы)

Когда выполнен забор крови, готовится СЗП. Затем доза плазмы (от первой кроводачи), если анамнестически и по лабораторным данным нет признаков инфекции, отправляется на хранение. Она не используется, пока этот же донор не сдаст кровь повторно, не ранее чем через 3 месяца, и маркеров инфекции по всем серологическим тестам не будет выявлено повторно. После этого первая доза плазмы будет выдана в клинику. Вторая доза будет ожидать третьей кроводачи, не ранее чем через 3 месяца, того же донора, и опять же отрицательных тестов на инфекции. После этого вторая доза будет допущена до использования. Такой подход имеет очевидные преимущества, но требует сложного администрирования.

Постоянные доноры плазмы

Существует обратная взаимосвязь между числом кроводач донора и вероятностью того, что он или она станут серопозитивными в отношении инфекции. Эта взаимосвязь не зависит от периода, за который будут проведены кроводачи. Максимальное снижение риска выявления инфекции отмечается при четырех и более кроводачах. Прогнозы говорят, что снижение серопозитивности (и, соответственно, риска передачи инфекции) возможно на треть и даже на половину от текущих показателей.

Эти технологии были представлены в калифорнийском университете Сан–Франциско. Трансфузионный Комитет отметил, что клиницисты будут иметь много путей обеспечения безопасности плазмы для пациентов. С новыми тестами на инфекции ранее описанные подходы к применению СЗП могут перестать быть необходимыми.

Альбумин и белковые препараты плазмы

Несколько коммерческих препаратов альбумина доступны для применения с целью повышения внутрисосудистого объема. Альбумин доступен как 5 и 25% раствор в хлориде натрия. Доступны плазменные белковые фракции, содержащие альбумин и α и β глобулины. Коммерческое производство этих растворов осуществляется из фракций альбумина из большого объема плазмы восстановлением в изотоническом электролитном растворе. Эти растворы могут быть перелиты без оглядки на группу крови по системе АВ0 и без пробы перекрестной совместимости, и должны использоваться, в первую очередь, для увеличения сосудистого объема. Они очень дороги и дефицитны. Бактериальный сепсис может быть связан с назначением альбумина[109]. Большую часть 1997 г. отмечался дефицит 5% альбумина из-за возникших опасений по поводу варианта болезни Крейцфельда–Якоба. При возможности альбумин должен быть использован в течение 4 *ч* после начала его инфузии из-за вероятности загрязнения после вскрытия флакона. В 2003 г. Vincent с соавт.[110] проанализировали все отчеты о побочных эффектах 10 крупнейших поставщиков человеческого альбумина в мире с 1998 по 2000 гг. Хотя число случаев, возможно, было занижено, исследователи пришли к выводу, что развитие побочных эффектов альбумина происходит редко. Он вполне безопасен, но показания к его применению спорны.

Показания для 5% раствора плазменного белка альбумина должны быть ограничены лечением подтвержденной гипопротеинемии или случаями ожогов или перитонита, при которых гипопротеинемия весьма вероятна. Эти растворы увеличивают сосудистый объем на более длительный период, чем сбалансированные полиэлектролитные растворы. Однако осмотическая активность альбумина привлекает жидкость в сосудистое русло из других внеклеточных пространств, тогда как в большинстве случаев гиповолемии и дегидратации внеклеточные пространства уже исчерпаны. В этих случаях должны использоваться жидкости, такие как 0,9% хлорид натрия или раствор Рингера-лактат, способные восстанавливать объем внеклеточного пространства.

Синтетические коллоидные растворы

Противостояние коллоидов и кристаллоидов было предметом дискуссии на протяжении многих лет. Консорциум Университетского госпиталя разработал рекомендации по использованию альбумина, небелковых коллоидов и кристаллоидных растворов[111]. К сожалению, в Консорциуме принимали участие не анестезиологи. Анализ литературы с 2000 г., проведенный Boldt[112], включавший обзор Кохрейновской группы, не показал устойчивой разницы между кристаллоидами (изотоническими и гипертоническими) и различными типами коллоидов, как основы восполнения сосудистого объема. Нет сомнений, что коллоиды увеличивают сосудистый объем эффективнее кристаллоидов (т.е. меньшее количество коллоида требуется для адекватного объемного возмещения)[113]. Однако исходы

(например, смертность) не представляют убедительных доказательств преимущества одного режима объемозамещения над другим.

Синтетический гидроксиэтилкрахмал

С 2000 по 2003 гг. Boldt[112] нашел 40 оригинальных исследований, включающих в сумме 2454 пациента. Наиболее широко применяемым препаратом был 6% гидроксиэтилкрахмал (ГЭК, Hespan). Будучи эффективным объемозамещающим препаратом, он не получил широкой популярности, вероятно, из-за воздействия на гемостаз, особенно – повышения кровоточивости и воздействия на функцию тромбоцитов. Молекулярная масса играет определенную роль в выраженности побочных эффектов (препараты меньшей молекулярной массы обладают меньшим влиянием на гемостаз). Два новых препарата ГЭК были разработаны для уменьшения влияния на гемостаз. Hextend – 6% ГЭК, содержащий также физиологический сбалансированный раствор электролитов, глюкозы и лактата – был хорошо изучен. Он обладал фармакокинетическим и фармакодинамическим профилем, сходным с другими препаратами крахмалов при меньшем влиянии на гемостаз[114]. Желатин также использовался, но не был так хорошо изучен, как ГЭК[115].

Декстраны

Декстран-70 (Макродекс) – эффективный объемозамещающий препарат со средней молекулярной массой 70 000 дальтон. Однако инфузия более 20 *мл/кг* декстрана-70 в течение 24 *ч* может изменить нормальную функцию системы гемостаза за счет нарушения тромбообразования и вызвать кровоточивость. Эти дефекты отражают нарушение адгезивных свойств тромбоцитов за счет антитромботического эффекта. Вызывают озабоченность случаи тяжелых анафилактических и анафилактоидных реакций. Эти реакции опосредованы специфическими антителами к декстрану, относящимися к IgG. Эти антитела образуются к полисахаридам декстрана. Этот процесс можно предотвратить, заблокировав потенциально реактогенные участки на молекуле декстрана до контакта с антителами. При предварительном назначении гаптена, вещества, взаимодействующего с антителами, но не вызывающего реакции, реактогенные участки оказываются занятыми и не реагируют с антителами. Предварительное назначение декстрана I (Промит, молекулярная масса 1000 Да), эффективно выполняющего роль гаптена, снижает, но не устраняет полностью риск тяжелой реакции[116]. Декстран-70 имеет более высокое коллоидно-осмотическое давление, чем кровь. Декстран-70, как и альбумин, может снизить объем внеклеточного пространства.

Декстран-40 (Реомакродекс) с молекулярной массой 40000 *Да* используется, главным образом, для снижения вязкости и агрегации клеток крови и, соответственно, для улучшения микроциркуляции в условиях плохого кровообращения. Он часто используется для профилактики послеоперационных тромбоэмболических осложнений. Вязкость крови может повышаться при травме, кровопотере, ожогах и эндотоксическом шоке. Хотя вязкость может снижаться при применении декстрана, предполагаемое улучшение микроциркуляторного кровообращения не было четко описано.

Гипертонические солевые растворы, возможно, в сочетании с декстраном

Концентрация натрия в гипертоническом растворе хлорида натрия составляет 250-1200 *ммоль/л*. Теоретическое преимущество заключается в том, что чем больше концентрация натрия, тем меньший объем нужен для обеспечения адекватного возмещения. Снижение потребности в инфузии, вероятно отражает осмотическое перераспределение внутриклеточной жидкости во внеклеточное пространство. Другие механизмы включают прямое инотропное действие на миокард и прямой периферический сосудорасширяющий эффект. Основная проблема – тяжелая гипернатриемия, которая может быть причиной дегидратации мозга и привести к смерти.

Различные гиперосмотические-гиперонкотические растворы используются для возмещения гиповолемии. Чаще имеет место комбинация гипертонического натрия хлорида и 6% декстрана-70. На животной модели эти растворы восстанавливают кишечный и почечный кровоток более эффективно, чем физиологический раствор[117,118]. Добавление декстрана усиливает объемный эффект гипертонического натрия хлорида, но не увеличивает его продолжительности[117]. Клинической практике требуется определить истинную роль каждой из этих жидкостей.

Синтетические переносчики кислорода

Не эритроциты человека

Были созданы различные альтернативные вещества – переносчики кислорода. В частности, предложены две концепции искусственной крови. Первый подход основан на линейной кинетике связывания, в отличие от нелинейной, характерной для гемоглобина. Наиболее известная перфторуглеродная эмульсия называется Fluosol–DA. Однако препарат редко используется, так как он переносит кислород (в небольшом количестве) только, когда PaO_2

Табл. 55-16 Общее сравнение синтетической и аллогенной крови

Параметр	Синтетическая	Аллогенная
Доставка кислорода	Быстрая и постоянная	Зависит от 2,3-ДФГ
Риск переноса инфекций	Нет	См. Табл. 55-9
Хранение	Комнатная температура Стабильная эффективность	Охлаждение Снижение эффективности
Срок годности	1-3 г.	42 дня
Совместимость	Универсальна	Группо-специфична
Длительность действия	1-3 дня	60-90 дней

составляет более 300 *мм рт. ст.*[118] Новый перфторуглерод – перфторооктил бромид – переносит в три-четыре раза больше кислорода и имеет более продолжительный период полувыведения, и несет, вероятно, меньше проблем в сравнении с Fluosol–DA. Другие подобные препараты – Oxygent (Alliance), Oxycyte (искусственная кровь) и еще ряд перфторуглеродных эмульсий.

Гемоглобино-подобные переносчики кислорода или средства кислородотерапии (hemoglobin-based oxygen carriers – HBOCs) обозначаются как искусственная кровь (термин используется только автором и не является официально принятым в промышленности или FDA). Это продукты переработки человеческого или животного гемоглобина, или рекомбинантных технологий. Исходные усилия были направлены на освобождение гемоглобина от стромы для предупреждения нефротоксичности. Для увеличения сродства к кислороду и расширения сравнительно короткого периода полураспада безстромальный гемоглобин нуждается в переработке. В итоге, только три препарата дошли до клинических испытаний. Два из них – производные человеческих эритроцитов, третий – эритроцитов коровы. Однако эти препараты не лишены осложнений. Наиболее серьезные – это нефротоксичность, повышение сродства к кислороду (левый сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина) и артериальная вазоконстрикция за счет развивающегося снижения концентрации оксида азота. Как описано в конце этого раздела, вазоконстрикция может привести к некрозу. Чтобы уменьшить сродство к кислороду, депонирование в ретикулоэндотелиальной системе и увеличить период полураспада, используются различные подходы: полимеризация, конъюгация, инкапсуляция и т.д.

Внушают надежду достижения генной инженерии. Сначала был создан рекомбинантный эритропоэтин для лечения анемий и облегчения использования аутологичной крови (см. Гл. 57). В 1992 г. был разработан человеческий рекомбинантный гемоглобин (rHb 1.1) как заменитель крови[119]. Он был получен с помощью генно-инженерных технологий из штамма Escerichia coli. rHb 1,1 функционирует как обычный гемоглобин в плане переноски кислорода, однако не требует теста на перекрестную совместимость, не переносит инфекции и небыстро теряет активность. Сколько рекомбинантного материала могут перенести люди – предстоит выяснить. К сожалению, развивается спазм артериол за счет вымывания оксида азота. При этом поддержание артериального давления обеспечивается за счет тяжелой вазоконстрикции микроциркуляторного русла, что не выгодно для органной перфузии. Недавно появился rHb 2,0, влияние которого на концентрацию оксида азота минимизировано, а, следовательно, вероятность спазма артериол существенно меньше по сравнению с rHb 1,1[120,121]. Остается надеяться, что изучение этих новых растворов гемоглобина приведет к появлению новых синтетических препаратов крови для человека.

Пример препарата, который, вероятно, первый утвержден для повседневной клинической практики – Hemopure[122]. Он получен из эритроцитов коров, имеет высокий P_{50} (43 вместо 26 *мм рт. ст.*), что означает, что он должен доставлять кислород тканям, по крайней мере, не хуже человеческих эритроцитов. Его дополнительными преимуществами – типичными характеристиками большинства синтетических препаратов крови (Табл. 55-16) – являются отсутствие необходимости типирования и перекрестной совместимости, а также риска передачи инфекционных агентов, как ВИЧ или вирусы гепатита.[121,122] Многие клинические испытания продемонстрировали несколько, возможно незначительных, осложнений, значимость которых неясна. Среди них небольшое увеличение среднего артериального давления и уменьшение сердечного индекса, что может быть причиной снижения концентрации оксида азота. Hemopure был одобрен для рутинного клинического применения в Южной Африке. Показанием к его использованию будет, очевидно, лечение острой анемии в некоторых областях хирургии. Большинство клинических исследований продемонстрировали снижение использования аллогенной крови в результате применения синтетических переносчиков кислорода[123].

Однако самая последняя информация о HBOCs не внушает оптимизма. Natanson с колл.[124] выполнили кумулятивный мета-анализ 16 исследований, включавших 5 различных препаратов и 3711 пациентов. Они пришли к заключению о достоверно более высоком риске инфаркта миокарда и смерти при использовании HBOCs. В сопровождаемой редакционной статье Fergusson и McIntyre[125] пришли к выводу, что 30% увеличение риска смерти и 3-кратное увеличение риска инфаркта миокарда должно исключить возможность каких-либо дополнительных исследований. Кроме того, есть единое мнение относительно вреда всех используемых технологий (перекрестного связывания, полимеризации, конъюгации). В сущности, исследователи должны продемонстрировать, что HBOCs, по крайней мере, столь же эффективны в снижении смертности или тяжести течения заболевания, как действующие стандарты помощи. Я неохотно делаю вывод, что применение синтетической крови (HBOCs), скорее всего, невозможно в современных технологических условиях.

Информированное согласие

До проведения любой трансфузии должно быть получено информированное согласие пациента или его представителя (см. Гл. 10). Что подразумевает это согласие – различается в различных Штатах, и изменения трактовки происходят до сих пор. Если пациент пострадал в результате трансфузии, назначенной без его согласия, с обвиняемого могут быть взысканы убытки, даже если он все сделал правильно.[124] В течение последнего десятилетия общественность потребовала большей информации о трансфузиях. Ярким примером стало принятие в Калифорнии закона Пола Ганна о безопасности крови. Согласно нему, пациент должен быть информирован обо всех рисках, связанных с переливанием крови, и всех возможных альтернативах. Этот закон, по-видимому, уже оказал сдерживающее влияние на трансфузионную практику в Калифорнии[126]. Быстрые изменения в трансфузионной медицине диктуют необходимость интенсивного непрерывного образовательного процесса для клиницистов, использующих продукты крови, для достижения уверенности, что их практика согласуется с действующими законами и нормами.

Литература

1. Bekker LG, Wood R et al: Blood safety—at what cost? JAMA 295:557-558, 2006.
2. Nuttall GA, Stehling LC, Beighley CM, et al: Current transfusion practices of members of the American Society of Anesthesiologists. Anesthesiology 99:1433, 2003.
3. Mathru M, Solunki DR, Woodson LC: Splanchnic: Oxygen consumption is impaired during severe acute normovolemic anemia in anesthetized humans. Anesthesiology 105:37, 2006.
4. ASA Task Force: Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Anesthesiology 105:198-208, 2006.
5. Miller RD, Stehling L: What is the transfusion trigger? What is the message? Anesthesiology 86:750, 1997.
6. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Perioperative red cell transfusion. Am J Public Health 78:1588, 1988.
7. Sehgal LR, Zebala LP, Takagi I, et al: Evaluation of oxygen extraction ratio as a physiologic transfusion trigger in coronary artery bypass graft surgery patients. Transfusion 41:591, 2001.
8. Corwin HL, Parsonnet KC, Gettinger A: RBC transfusion in the ICU: Is there a reason? Chest 108:767, 1995.
9. Hébert PC, Wells G, Marshall J, et al, for the Canadian Critical Care Trials Group: Transfusion requirements in critical care—A pilot study. JAMA 273:1439, 1995.
10. Bishop MH, Shoemaker WC, Appel PL, et al: Prospective, randomized trial of survivor values of cardiac index, oxygen delivery, and oxygen consumption as resuscitation endpoints in severe trauma. J Trauma Injury Infect Crit Care 38:780, 1995.
11. Purdy RF, Tweeddale MG, Merrick PM: Association of mortality with age of blood transfused in septic ICU patients. Can J Anaesth 44:1256, 1997.
12. Vamvakas EC, Carven JH: Transfusion and postoperative pneumonia in coronary artery bypass surgery: Effect of the length of storage of transfused red cells. Transfusion 39:701, 1999.
13. Leal–Noval SR, Jara–Lopez I, Garcia–Garmendia JL, et al: Influence of erythrocyte concentrate storage time on postsurgical morbidity in cardiac surgery patients. Anesthesiology 98:815, 2003.
14. Weiskopf RB, Feiner J, Hopf H, et al: Fresh blood and aged stored blood equally efficacious in immediately reversing anemia-induced brain oxygenation deficits in humans. Anesthesiology 104:911-920, 2006.
15. Spahn DR: Physiologic Transfusion Triggers. Anesthesiology 104:905-906, 2006.
16. Koch CG, Li L, Sessler DI, et al: Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. N Engl J Med 358:1229-1239, 2008.
17. Adamson JW: New blood, old blood, or no blood? N Engl J Med 358:1295-1296, 2008.
18. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, et al: Human cardiovascular and metabolic responses to acute, severe isovolemic anemia. JAMA 279:217, 1998.
19. Shorr AF, Duh MS, Kelly KM: Red blood cell transfusion and ventilator-associated pneumonia. A potential link? Crit Care Med 32:666-674, 2004.
20. Taylor RW, O'Brien J, Trottier SJ: Red blood cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients. Crit Care Med 34:2302-2308, 2006.
21. Ely EW, Bernard GR: Transfusions in critically ill patients. N Engl J Med 340:467, 1999.
22. Walsh TS, McClelland DBL: When should we transfuse critically ill and perioperative patients with known coronary artery disease? Br J Anaesth 90:709, 2003.
23. McCrossan L, Masterson G: Blood transfusion in critical illness. Br J Anaesth 88:6, 2002.
24. Hebert PC, Fergusson DA: Red blood cell transfusions in critically ill patients. JAMA 288:1525, 2002.
25. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al: Anemia and blood transfusion in critically ill patients. JAMA 288:1499, 2002.
26. Vincent JL, Sakr Y, Sprung C, et al: Are blood transfusions associated with greater mortality rates? Anesthesiology 108:31-39, 2008.
27. Nuttall GA, Houle TT: Liars, damn liars and propensity scores. Anesthesiology 108:3-4, 2008.
28. Saxena S, Wehrli G, Makarewicz K, et al: Monitoring for underutilization of RBC components and platelets. Transfusion 41:587, 2001.
29. Weiskopf RB: Do we know when to transfuse red cells to treat acute anemia? Transfusion 38:517, 1998.
30. Popovsky MA, Whitaker B, Arnold NL: Severe outcomes of allogeneic and autologous blood donations: Frequency and characterization. Transfusion 35:734, 1995.
31. Goldman M, Remy–Prince S, Trepanier A: Autologous donation error rates in Canada. Transfusion 37:523-27, 1997.
32. Miller RD, Von Ehrenberg W: Should the same indication be used for both autologous and homologous transfusions? Transfusion 35:703, 1995.
33. American Society of Anesthesiologists: Transfusion Practices: Questions and Answers, 3rd ed. Chicago, American Society of Anesthesiologists, 1998, pp 8-9.
34. Boyd PR, Sheedy KC, Henry JB: Type and screen: Use and effectiveness in elective surgery. Am J Clin Pathol 74:694, 1980.
35. Oberman AJ, Barnes BA, Friedman BA: The risk of abbreviating the major crossmatch in urgent or massive transfusion. Transfusion 18:137, 1978.
36. Sarma DP: Use of blood in elective surgery. JAMA 243:1536, 1980.
37. Friedman BA: An analysis of surgical blood use in United States hospitals with application to the maximum surgical blood order schedule. Transfusion 19:268, 1979.
38. Walker RH: What is a clinically significant antibody? In Polesky HF, Walker RH (eds): Safety and Transfusion Practices. Skokie, IL, College of American Pathologists, 1982, p 79.
39. Gervin AS, Fischer RP: Resuscitation of trauma patients with type-specific uncrossmatched blood. J Trauma 24:327, 1984.
40. Moore GL, Peck CC, Sohmer PR, et al: Some properties of blood stored in CPDA-1 solution. Transfusion 21:135, 1981.
41. Valeri CR: Measurement of viable ADSOL-preserved human red cells. N Engl J Med 312:377, 1985.
42. Vovric VA, Archer GT, Wisdom L, et al: Thirty-five-day modified red cells and 7-day stored platelet concentrates from triple bags of identical PVC formation. Vox Sang 49:181, 1985.
43. Nishiyama T, Hayashi D: Electrostatic field can preserve red blood cells in stored blood preparations. J Anesth 21:42-6, 2007.
44. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, et al: Acute traumatic coagulopathy: Initiated by hypoperfusion. Ann Surg 245:812-18, 2007.
45. Miller RD, Robbins TO, Tong MJ, et al: Coagulation defects associated with massive blood transfusions. Ann Surg 174:794, 1971.
46. Counts RB, Haisch C, Simon TL, et al: Hemostasis in massively transfused trauma patients. Ann Surg 190:91, 1979.
47. Reed RL, Heimback DM, Counts RB, et al: Prophylactic platelet administration during massive transfusion. Ann Surg 203:40, 1986.
48. Miller RD: Complications of massive blood transfusions. Anesthesiology 39:82, 1973.
49. NIH Consensus Conference: Fresh frozen plasma: Indications and risks. JAMA 253:551, 1985.
50. Levi M, ten Cate H, van der Poll T, van Deventer JH: Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation. JAMA 270:975, 1993.
51. Lavee J, Martinowitz U, Mohr R, et al: The effect of transfusion of fresh whole blood versus platelet concentrates after cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 97:204, 1989.
52. Erber WN, Tan J, Grey D, et al: Use of unrefrigerated fresh whole blood in massive transfusion. Med J Aust 165:11, 1996.
53. Harvey MP, Dwyer P, Dean MG: Fighting a rearguard action in the massively transfused patient. Med J Anest 165:9, 1996.
54. Murray DJ, Olson J, Strauss R, Tinker JH: Coagulation changes during packed red cell replacement of major blood loss. Anesthesiology 69:839, 1988.
55. Kang Y, Lewis JH, Navalgung A, et al: Epsilon-aminocaproic acid for treatment of fibrinolysis during liver transplantation. Anesthesiology 66: 766, 1987.
56. Weiskoph RB: Recombinant-activated coagulation factor VIIa (NOVOSEVEN®): Current development. Vox Sang 92:281-288, 2007.
57. Mannucci PM, Levi M: Prevention and treatment of major blood loss. N Engl J Med 356:2301-2311, 2007.
58. Laupacis A, Fergusson D, for the International Study of Perioperative Transfusion Investigators: Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: Meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. Anesth Analg 85:1258, 1997.
59. Leslie SD, Toy PT: Laboratory hemostatic abnormalities in massively transfused patients given red blood cells and crystalloid. Am J Clin Pathol 96:770, 1991.
60. Parshuram CS, Jaffe AR: Prospective study of potassium-associated acute transfusion events in pediatric intensive care. Pediatr Crit Care Med 4:65-68, 2003.
61. Linko K, Tigerstedt I: Hyperpotassemia during massive blood transfusions. Acta Anaesthesiol Scand 28:220, 1984.
62. Collins JA, Simmons RL, James PM, et al: The acid-base status of seriously wounded combat casualties. I. Resuscitation with stored blood. Ann Surg 173:6, 1971.
63. Miller RD, Tong MJ, Robbins TO: Effects of massive transfusion of blood on acid-base balance. JAMA 216:1762, 1971.
64. Holness L: Total fatalities (FDA). ABC Newsletter, April 13, 2007.
65. Capon SM, Sacher RA: Hemolytic transfusion reactions: A review of mechanisms, sequelae, and management. J Intensive Care Med 4:100, 1989.
66. Linden JV, Wagner K, Voytovich AE, Sheehan J: Transfusion errors in New York State: An analysis of 10 years' experience. Transfusion 40:1207-1213, 2000.
67. Linden JV, Tourault MA, Schribner CL: Decrease in frequency of transfusion fatalities. Transfusion 37:243, 1997.
68. Seyfried H, Walewska I: Immune hemolytic transfusion reactions. World J Surg 11:25, 1987.
69. Lopas H: Immune hemolytic transfusion reactions in monkeys: Activation of the kallikrein system. Am J Physiol 225:372, 1973.
70. Seager OA, Nesmith MA, Begelman KA, et al:

Massive acute hemodilution for incompatible blood reaction. JAMA 229:788, 1974.
71. Schonewille H, van de Watering LMG, Brand A: Additional red blood cell alloantibodies after blood transfusions in nonhematologic alloimmunized patient cohort: Is it time to take precautionary measures? Transfusion 46:630, 2006.
72. King KE, Shirey S, Thoman SK, et al: Universal leukoreduction decreases the incidence of febrile nonhemolytic transfusion reactions to RBCs. Transfusion 44:25-29, 2004.
73. Oberman HA: Controversies in transfusion medicine: Should a febrile transfusion response occasion the return of the blood component to the blood bank? Con Transfusion 34:353, 1994.
74. Widman FK: Controversies in transfusion medicine: Should a febrile transfusion response occasion the return of the blood component to the blood bank? Pro Transfusion 34:356, 1994.
75. Sandler SG, Mallory D, Malamut D, Eckrich R: IgA anaphylactic transfusion reactions. Transf Med Rev 9:1-8, 1995.
76. Kleinman S, Chan P, Robillard P: Risks associated with transfusion of cellular blood components in Canada. Transf Med Rev 17:120-162, 2003.
77. Fiebig EW, Busch MP: Infectious risks of transfusion. In Spiess BD, et al (eds): Perioperative Transfusion Medicine, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott William & Wilkins, 2006, pp 131-152.
78. Blachman MA, Vamvankas EC: The continuing risk of transfusion-transmitted infections. N Engl J Med 355:1303-1305, 2006.
79. Kleinman SH, Busch MP: Assessing the impact of HBV NAT on window period reduction and residual risk. J Clin Virol 36:S23-S29, 2006.
80. Hladik W, Dollard SC, Mermin J: Transmission of human herpesvirus 8 by blood transfusion. N Engl J Med 355:1331-1338, 2006.
81. Busch MP, Caglioti S, Robertson EF: Screening the blood supply for West Nile virus RNA by nucleic acid amplification testing. N Engl J Med 353:460-467, 2005.
82. Tong MJ, El–Farra NS, Reikes AR, et al: Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. N Engl J Med 332:1463, 1995.
83. Cohen ND, Muñoz A, Reitz BA, et al: Transmission of retroviruses by transfusion of screened blood in patients undergoing cardiac surgery. N Engl J Med 320:1173, 1989.
84. Preiksaitis VK, Grumet FC, Smith WK, et al: Transfusion-acquired cytomegalovirus infection in cardiac surgery patients. J Med Virol 15:283, 1985.
85. Preiksaitis JK, Brown L, McKenzie M: The risk of cytomegalovirus infection in seronegative transfusion recipients not receiving exogenous immunodepression. J Infect Dis 157:523, 1988.
86. Wilhelm JA, Matter L, Schopfer K: The risk of transmitting cytomegalovirus to patients receiving blood transfusions. J Infect Dis 154:169, 1986.
87. Tripple MA, Bland JJ, Murphy MJ, et al: Sepsis associated with transfusion of red cells contaminated with *Yersinia enterocolitica*. Transfusion 30:207, 1990.
88. Glynn SA, Busch MP, Schreiber GB, et al: Effect of a national disaster on blood supply and safety. JAMA 289:2246, 2003.
89. Ohto H, Anderson KC: A survey of transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent recipients. Trans Med Rev 10:31-43, 1996.
90. Hayashi H, Nishiuchi T, Tamura H, et al: Transfusion-associated graft-versus-host disease caused by leukocyte-filtered stored blood. Anesthesiology 79:1419, 1992.
91. Toy P, Popovsky MA, Abraham E, et al: Transfusion-related acute lung injury: definition and review. Crit Care Med 33:721-726, 2005.
92. Zhou L, Giacherio D, Cooling L, Davenport RD: Use of B-natriuretic peptide as a diagnostic marker in the differential diagnosis of transfusion-associated circulatory overload. Transfusion 45:1056-1063, 2005.
93. Kleinman S, Caulfield T, Chan P, et al: Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. Transfusion 44:774-789, 2004.
94. Centers for Disease Control and Prevention: Adverse ocular reactions following transfusion—United States 1997-1998. JAMA 279:49, 1998.
95. Vamvakas EC: Transfusion-related immunomodulation. Transfusion Alternatives in Transfusion Med 4:48, 2002.
96. Corwin HL, AuBuchon JP: Is leukoreduction of blood components for everyone? JAMA 289:1993, 2003.
97. Vamvakas EC, Blajchman MA: Universal WBC reduction: A case for and against. Transfusion 41:691, 2001.
98. Hebert PC, Fergusson DA, Blajchman MA, et al: Clinical outcomes following institution of the Canadian Universal leukoreduction program for red blood cell transfusions. JAMA 289:1941, 2003.
99. Cull DL, Lally KP, Murphy KD: Compatibility of packed erythrocytes and Ringer's lactate solution. Surg Gynecol Obstet 173:12, 1991.
100. Morrow JF, Braine HG, Kickler TS, et al: Septic reactions to platelet transfusions. JAMA 266:255, 1991.
101. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, et al: Transfusion medicine. I. Blood transfusion. N Engl J Med 340:438, 1999.
102. Kruskall MS: The perils of platelet transfusions. N Engl J Med 337:1914, 1997.
103. Dunne WM, Case LK, Isgriggs L: In-house validation of the BACTEC 9240 blood culture system for detection of bacterial contamination in platelet concentrates. Transfusion 45:1138-42, 2005.
104. Eder AF, Kennedy JM, Dy B, et al: Bacterial screening of apheresis platelets and the residual risk of septic transfusion reactions: the American Red Cross experience (2004-2006). Transfusion 47:1134-1142, 2007.
105. Cardigan R, Lawrie AS, Mackie IJ: The quality of fresh-frozen plasma produced from whole blood stored at 4°C overnight. Transfusion 45:1342-1348, 2005.
106. Brown B, Steed DL, Webster MW, et al: General surgery in adult hemophiliacs. Surgery 99:154, 1986.
107. White GC, McMillan CW, Kindon HS, et al: Use of recombinant antihemophiliac factor in the treatment of two patients with classic hemophilia. N Engl J Med 320:164, 1989.
108. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH: Transfusion medicine. II. Blood conservation. N Engl J Med 340:525, 1999.
109. Centers for Disease Control: Bacterial sepsis associated with the receipt of albumin. JAMA 276:1373, 1996.
110. Vincent JL, Wilkes MM, Navickis RJ: Safety of human albumin—serious adverse events reported world wide in 1998-2002. Br J Anaesth 91:625, 2003.
111. Vermeulen LC, Ratko TA, Erstad BL, et al: The university hospital consortium guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid and crystalloid solutions. Arch Intern Med 155:373, 1995.
112. Boldt J: New light on intravascular volume replacement regimens: What did we learn from the past three years? Anesth Analg 97:1595, 2003.
113. Friedman Z, Berkenstadt H, Preisman S, et al: A comparison of lactated Ringer's solution to hydroxy ethyl starch 6% in a model of severe hemorrhagic shock and continuous bleeding in dogs. Anesth Analg 96:39, 2003.
114. Wilkes NJ, Woolf RL, Powanda MC, et al: Hydroxyethyl starch in balanced electrolyte solution (Hextend)—Pharmacokinetic and pharmacodynamics profiles in healthy volunteers. Anesth Analg 94:538, 2002.
115. Asfar P, Kerkeni N, Labadie F, et al: Assessment of hemodynamic and gastric mucosal acidosis with modified fluid gelatin versus hydroxyethyl starch. Intensive Care Med 26:1282, 2000.
116. Ljungström KG, Renck H, Hedin H, et al: Hapten inhibition and dextran anaphylaxis. Anaesthesia 43:729, 1988.
117. Drobin D, Hahn RG: Kinetics of isotonic and hypertonic plasma volume expanders. Anesth Analg 96:1371, 2002.
118. Tremper KK, Friedman AE, Levine EM, et al: The preoperative treatment of severely anemic patients with perfluorochemical oxygen transport fluid, Fluosol–DA. N Engl J Med 307:277, 1982.
119. Looker D, Abbott–Brown D, Cozart P: A human recombinant haemoglobin designed for use as a blood substitute. Nature 356:258, 1992.
120. Hermann J, Corso C, Messmer KF: Resuscitation with recombitant hemoglobin rHb 2.0 in a rodent model of hemorrhagic shock. Anesthesiology 107:273-280, 2007.
121. Crawford MW, Shichor T, Engelhardt T: The novel hemoglobin-based oxygen carrier HRC 101 improves survival in murine sickle cell disease. Anesthesiology 107:281-287, 2007.
122. Levy J: The use of haemoglobin glutamer-250 (HBOC-201) as an oxygen bridge in patients with acute anaemia associated with surgical blood loss. Expert Opin Biol Ther 3:509, 2003.
123. Wahr JA: The use of bovine hemoglobin glutamer-250 (Hemopure) in surgical patients: Results of a multicenter, randomized, single-blinded trial. Anesth Analg 94:799, 2002.
124. Natanson C, Kern SJ, Lurie P, et al: Cell-free hemoglobin-based blood substitutes and risk of myocardial infarction and death. JAMA 299:2305-2312, 2008.
125. Fergusson DA, McIntyre L: The future of clinical trials evaluating blood substitutes. JAMA 299:2324-2326, 2008.
126. Engel HL: Medicolegal considerations in blood transfusion. In Petz LD, Swisher SN (eds): Clinical Practice of Blood Transfusion, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 1989, p 355.

Thomas F. Slaughter
Перевод Р.О. Базарова
Редактор перевода В.А. Мазурок

56 Коагуляция

Ключевые моменты

1. В нормальных физиологических условиях для формирования сгустка требуется участие сосудистого эндотелия, тромбоцитов и плазменного звена гемостаза.
2. Тканевой фактор (внешний путь) инициирует плазменный гемостаз, тогда как фактор XI (внутренний путь) усиливает ответ.
3. Синтез тромбина в гемостазе является ключевым регуляторным ферментативным шагом.
4. Тромбоциты участвуют в формировании сгустка: как (1) точка крепления активирующих коагуляцию комплексов, (2) средство транспортной доставки, синтезирующее гемостатически активные белки, и (3) основной структурный компонент сгустка.
5. Тщательное изучение геморрагического анамнеза остается наиболее эффективным средством выявления риска развития кровотечений и тромбозов.
6. Тромбоз усиливается стазом, травмой эндотелия сосудов и условиями, ведущими к повышенной свертываемости крови.
7. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (HIT, ГИТ) предполагает гепарин-опосредованный аутоиммунный ответ, усиленный активацией тромбоцитов, и в случае венозных и артериальных тромбозов.

Нормальный гемостаз

Гемостаз включает клеточные и биохимические процессы, которые ограничивают потери крови при травмах, поддерживают внутрисосудистую текучесть крови, а также содействуют реваскуляризации тромбированных сосудов после повреждения. Нормальный физиологический гемостаз представляет собой хрупкий баланс между прокоагулянтным путем, ответственным за синтез устойчивой локализованной гемостатической «пробки», и ингибирующих контр-механизмов, которые препятствуют образованию тромба вне мест повреждения. Сосудистый эндотелий, тромбоциты и плазменные белки системы свертывания имеют равное значение в этом процессе. Дестабилизация этого баланса приводит к чрезмерному кровотечению или патологическому образованию тромбов.

Механическое или биохимическое повреждение эндотелия сосудов приводит к отложению тромбоцитов в месте повреждения. Этот процесс часто называют первичным гемостазом. Хотя первичный гемостаз может оказаться достаточным при незначительной травме, остановка более значительного кровотечения требует образования устойчивого сгустка, что связано с синтезом фибрина. Этот процесс опосредован активацией плазменных факторов свертывания крови, он часто называется вторичным гемостазом. Термины «первичный» и «вторичный» гемостаз по-прежнему остаются актуальными в исследовательских и диагностических вопросах. Однако современное понимание клеточных и молекулярных процессов, лежащих в основе гемостаза, предполагает гораздо более сложное взаимодействие между эндотелием сосудов, тромбоцитами и белками плазмы, чем в рассмотренной модели.

Роль эндотелия сосудов в гемостазе

В нормальных условиях эндотелий сосудов имеет нетромбогенную поверхность и содействует текучести крови. Здоровые эндотелиальные клетки обладают антитромбоцитарным, антикоагулянтным и профибринолитическим эффектами, что ингибирует образование сгустков.[1] Отрицательно заряженный сосудистый эндотелий отталкивает тромбоциты, а также синтезирует простациклин (PGI_2) и оксид азота (NO), которые являются мощными ингибиторами тромбоцитов.[2] Синтезируемая сосудистыми эндотелиальными клетками аденозиндифосфатаза (АДФ-аза) метаболизирует аденозиндифосфат (АДФ), который также является сильным активатором тромбоцитов. Благодаря этим эндогенным антитромбоцитарным эффектам, неактивированные тромбоциты не адгезируются на здоровых сосудистых эндотелиальных клетках. Сосудистый эндотелий также содержит несколько ингибиторов плазменного гемостаза: тромбомодулин (косвенный ингибитор тромбина), гепариноподобные гликозаминогликаны и ингибитор фактора тканевого пути (TFPI).[3] Наконец, сосудистый эндотелий синтезирует тканевой активатор плазминогена (TPA, ТАП), который отвечает за активацию фибринолиза – первичный контрмеханизм, ограничивающий распространение тромба.

Несмотря на эти естественные защитные механизмы ингибирования тромбогенеза, различные механические и химические стимулы меняют баланс таким образом, что эндотелий способствует образованию сгустка. Повреждение эндотелиальных клеток сосудов обнажает подлежащий внеклеточный матрикс (ECM), содержащий коллаген, фактор фон Виллебранда (vWF) и прочие глико-

протеины, адгезирующие тромбоциты.[4,5] Воздействие компонентов матрикса (ECM) приводит к адгезии тромбоцитов и их активации. Освобождение тканевого фактора, постоянно находящегося на фибробластах ECM, активизирует плазменный путь коагуляции, синтез тромбина, и, в конечном счете, – образование фибринового сгустка. Ряд цитокинов (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли, гамма-интерферон) и гормонов (десмопрессина ацетат или эндотоксин) индуцируют протромботические изменения на клетках эндотелия сосудов: синтез и выделение фактора фон Виллебранда, тканевого фактора, ингибитора активатора плазминогена (PAI-1 – ингибитор фибринолиза), и также подавляют нормальные антитромботические клеточные и биохимические механизмы[6,7]. Тромбин, гипоксия и выраженный жидкостный дисбаланс вызывают протромботические изменения на сосудистом эндотелии. Усиление синтеза сосудистого эндотелиального PAI-1 в сочетании с ингибированием фибринолиза могут усиливать протромботическое состояние и повышенный риск венозного тромбоза после хирургических вмешательств.[8,9]

Тромбоциты и гемостаз

Тромбоциты имеют ключевое значение в гемостазе. Неактивированные тромбоциты – образующиеся из мегакариоцитов костного мозга – циркулируют как дисковидные безъядерные клетки.[10] Мембрана тромбоцитов характеризуется большим количеством рецепторов и поверхностно-связанной системой открытых канальцев, которая служит для увеличения площади поверхности у мембраны тромбоцитов, а также обеспечивает быстрый транспорт веществ от внутренней к внешней среде тромбоцита.[11] При нормальных условиях тромбоциты не связываются с сосудистым эндотелием, но при травме и обнажении ECM тромбоциты претерпевают ряд биохимических и физических изменений, которые описываются тремя основными фазами: адгезия, активация и агрегация.

Обнажение субэндотелиального матриксного белка (например, коллагена, фактора фон Виллебранда, фибронектина) обеспечивает адгезию тромбоцитов к стенке сосуда. vWF имеет особое значение как связующая молекула между ECM и рецепторными комплексами из тромбоцитарного гликопротеина Ib/IX фактора/фактора V[12]. Отсутствие одного фактора фон Виллебранда (болезнь Виллебранда) или рецепторов к гликопротеину Ib/IX фактору/фактору V (синдром Бернара–Сулье) приводит к клинически значимым кровотечениям.

Физические и биохимические изменения, происходящие при прилипании тромбоцитов к ECM, называют активацией тромбоцитов. Тромбоциты содержат два специфических типа гранул: альфа-гранулы и плотные тельца.[11] Альфа-гранулы содержат многочисленные белки, необходимые для гемостаза и заживления ран: фибриноген, факторы свертывания V и VIII, фактор фон Виллебранда, тромбоцитарный фактор роста и другие. Плотные тельца содержат адениновые нуклеотиды: АДФ и аденозинтрифосфат (АТФ), а также кальций, серотонин, гистамин и адреналин. Во время стадии активации тромбоциты выделяют содержимое гранул, что приводит к дополнительной активации тромбоцитов и чрезвычайно важно для усиления плазменной коагуляции.[13]

Во время активации тромбоциты претерпевают структурные изменения, образуя подобные псевдоподиям выступы мембраны и освобождая физиологически активные микрочастицы; оба механизма ведут к резкому увеличению площади мембранной поверхности тромбоцитов. Перераспределение тромбоцитарных мембранных фосфолипидов во время активации приводит к появлению на мембранах активированных поверхностных гликопротеиновых тромбоцитарных рецепторов и фосфолипидных участков для связывания с кальцием и комплексами факторов активации свертывания, что имеет решающее значение в распространении плазменного звена гемостаза.[14]

На завершающем этапе агрегации тромбоцитов те активаторы, которые были секретированы во время фазы активации, служат для привлечения дополнительных тромбоцитов к месту повреждения. Вновь активированные рецепторы гликопротеина IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов связывают фибриноген, обеспечивая присоединение к соседним тромбоцитам (агрегацию тромбоцитов)[15]. Значение этих рецепторов имеет место при кровотечениях, связанных с наследственным дефицитом данных рецепторов (тромбастения Гланцманна).

Плазменный гемостаз

Плазменный гемостаз, или коагуляционный каскад, лучше всего представляется как система усиления для ускоренного образования тромбина из неактивного предшественника (т.е. протромбина). Циркулирующие белки плазмы, активированные обнаженным тканевым фактором или воздействием чужеродной поверхности, запускают целый каскад реакций, который заканчивается превращением растворимого фибриногена в нерастворимый фибриновый сгусток.[16] Синтез тромбина, «тромбиновый взрыв», является ключевым регулирующим звеном в данном гемостатическом процессе. Тромбин не только регулирует синтез фибрина, но и активирует тромбоциты, а также опосредует множество дополнительных процессов, влияющих на воспаление, митогенез и даже подавляющих гемостаз.[17]

Традиционно «коагуляционный каскад», обозначающий плазменный гемостаз, изображался через внутренний и внешний пути, которые соединялись в общий путь, в конце которого синтезировался фибрин.[18] Хотя данная каскадная модель достаточно проста, она остается полезным описательным инструментом в обсуждении плазменного гемостаза (Рис. 56-1). Факторы свертывания крови по большей части синтезируются печенью и циркулируют как неактивные белки, иначе называемые зимогенами. Путаница в номенклатуре классического каскада коагуляции отчасти вытекает из того факта, что неактивные зимогены были отмечены римскими цифрами, которые присваивались в порядке открытия белков. Зимоген, превращенный в активный фермент, отмечался добавлением строчной буквы «а» к римской цифре. Например, неактивный протромбин упоминается как фактор II, в то время как активный тромбин назван фактором IIa. По мере углубления понимания биохимических основ гемостаза ряд цифр был впоследствии убран или заменен названиями.

Каскад свертывания описывается как несколько серий ферментативных реакций, где неактивные предшественники – зимогены – активируются для усиления общей реакции. Каждый этап каскада требует сборки комплексов активации, связанных с мембраной; каждый из комплексов состоит из фермента (активированного фактора свертывания), субстрата (неактивный зимоген-предшественник), ко-фактора (ускоритель/катализатор) и кальция.[19] Сборка данных комплексов активации

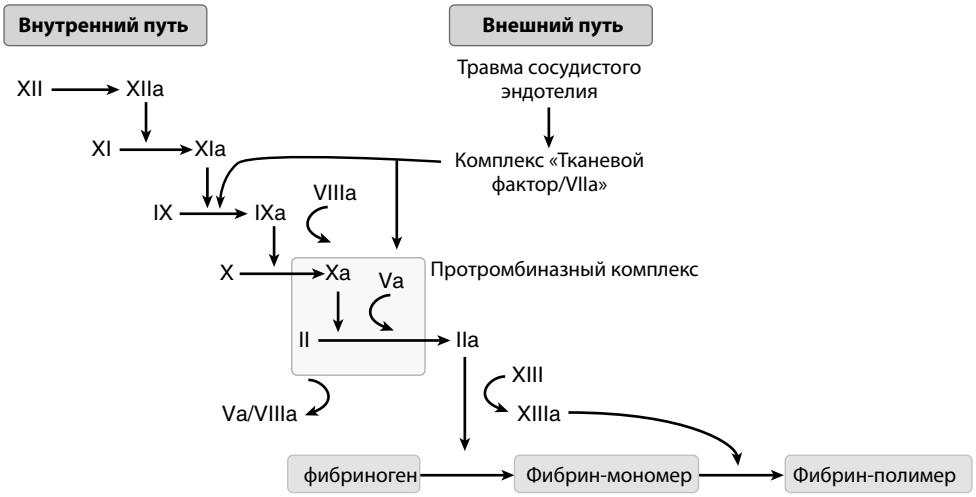


Рис. 56-1 Изображение классического каскада коагуляции, включающего внутренний и внешний пути свертывания. *(Из Slaughter TF: The coagulation system and cardiac surgery. In Estafanous FG, Barash PG, Reves JG [eds]: Cardiac Anesthesia: Principles and Clinical Practice, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, p 320, с разрешения.)*

происходит на фосфолипидных мембранах (чаще – тромбоцитов или мембран микрочастиц), которые служат для прикрепления и концентрации реагентов. При отсутствии участков закрепления на фосфолипидной мембране активация факторов свертывания резко замедляется, что далее ограничивает синтез сгустка на травмированном участке.

Внешний путь свертывания

Внешний путь свертывания хорошо известен как инициирующее звено плазменного гемостаза. Он начинается с взаимодействия плазмы крови и тканевого фактора.[20] Тканевой фактор расположен в субэндотелиальных тканях, окружающих сосудистую сеть, но при нормальных условиях эндотелий сосудов минимизирует контакт тканевого фактора с плазменными факторами свертывания. После повреждения сосудов малые концентрации фактора VIIa, циркулирующие в плазме, образуют фосфолипид-связанный комплекс активации с тканевым фактором, фактором X и кальцием, что стимулирует превращение фактора X в Xa.[21] Недавно было показано, что комплекс тканевого фактора и фактора VIIa активирует фактор IX внутреннего пути, что демонстрирует ключевую роль тканевого фактора в стимуляции гемостаза.[22]

Внутренний путь коагуляции

Классически внутренняя, или контактная, система активации была описана как параллельный путь образования тромбина через фактор XII. Однако редкость гемостатических нарушений, обусловленных недостатком активирующих факторов, привела нас к современному пониманию внутреннего пути как системы усиления формирования тромбина, запущенной внешним путем.[22] Современные клеточные модели коагуляции предполагают, что образование тромбина через внешний путь лимитировано естественным ингибитором, ингибитором пути тканевого фактора (TFPI).[23] Однако небольшие порции тромбина, генерируемые до нейтрализации внешнего пути, активируют фактор XI и внутренний путь. В дальнейшем, внутренний путь усиливает и распространяет гемостатический ответ, обеспечивая максимальный синтез тромбина (Рис. 56-2). Несмотря на то, что фактор XII может быть активирован чужеродной поверхностью (например, системой искусственного кровообращения или стеклянным

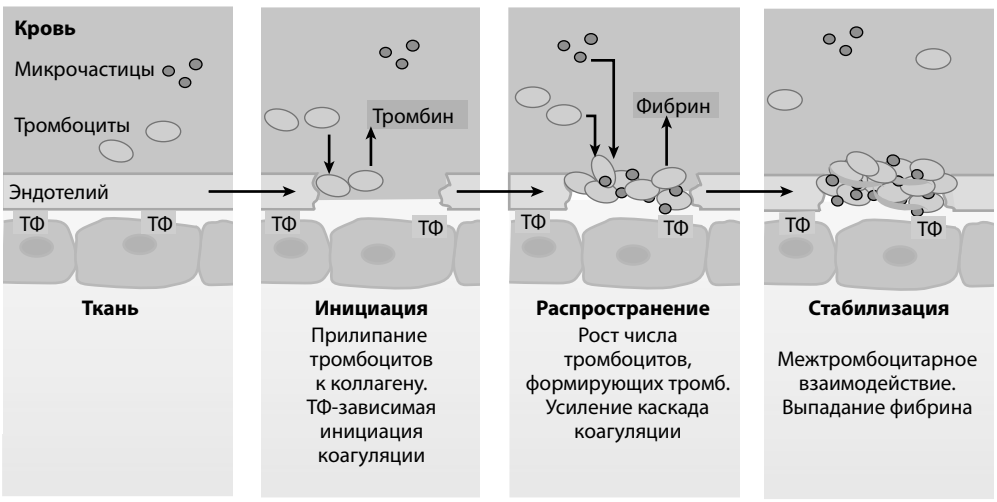


Рис. 56-2 Образование тромба при повреждении участка сосуда. Травма сосуда обнажает субэндотелиально расположенный тканевой фактор, инициирующий плазменный гемостаз через внешний путь. Далее внутренний путь усиливает синтез тромбина и фибрина. Тромбоциты прикрепляются к обнаженному коллагену, активируются, что приводит к увеличению числа и агрегации тромбоцитов. *(Из Mackman N, Tilley RE, Key NS: Role of extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. Arterioscleros Thromb Vasc Biol 27:1688, 2007, с разрешения.)*

флаконом), внутренний путь, по-видимому, играет незначительную роль в инициировании гемостаза. Белки внутреннего пути, однако, могут способствовать развитию воспалительного процесса, активации системы комплемента, фибринолизу, синтезу кининов, ангиогенезу.[22,24]

Общий путь коагуляции

Конечный путь – общий для внешнего и внутреннего каскадов коагуляции – представлен тромбином и последующим образованием фибрина. Усиление сигнала через внешний и внутренний пути завершается формированием протромбиназных комплексов (комплексы активации, связанные с фосфолипидной мембраной), состоящих из фактора Xa, фактора II (протромбина), фактора Va (ко-фактора) и ионов кальция.[25] Протромбиназный комплекс запускает тромбиновый взрыв – резкий всплеск образования тромбина из неактивного предшественника, протромбина. Тромбин протеолитически отщепляет фибринопептиды A и B из молекул фибриногена с образованием мономеров фибрина, которые далее полимеризуются в нити фибрина (т.е. в фибриновый сгусток).[25] Наконец, фактор XIIIa, трансглутаминаза, активированная тромбином, ковалентно связывает нити фибрина, что приводит к появлению нерастворимого фибринового сгустка, устойчивого к фибринолитической деградации.[26] Опять же, образование тромбина является ключевым звеном в ферментативной регуляции гемостаза.[27] Активный тромбин не только способен превращать фибриноген в фибрин, он также активирует тромбоциты, преобразует неактивные ко-факторы V и VIII в активные формы, активирует фактор XI и внутренний путь коагуляции, активирует клеточную экспрессию тканевого фактора, а также стимулирует экспрессию PAI-1 на сосудах эндотелия, снижая фибринолитическую активность.[17, 27]

Внутренние антикоагулянтные механизмы

Для регуляции гемостаза после его активации чрезвычайно важно ограничить тромбообразование лишь местом повреждения. Один из простых, но важных антикоагулянтных механизмов зависит от тока крови и гемодилюции. Первичный тромбоцитарный/фибриновый сгусток оказывается весьма восприимчив к разрушению под действием движущей силы потока крови. В дальнейшем кровоток ограничивает локализацию и концентрацию как тромбоцитов, так и факторов свертывания; таким образом, критическая масса компонентов свертывания может и не образоваться.[25,28] Однако в дальнейшем требуются более надежные механизмы, препятствующие процессу свертывания крови, что должно ограничить распространение тромба. Были установлены четыре основных противосвертывающих механизма, вклад которых наиболее важен для подавления гемостаза: фибринолиз, TFPI, система протеина C и ингибиторы сериновых протеаз.

Фибринолитическая система включает каскад реакций усиления, который заканчивается синтезом плазмина и протеолитической деградацией фибрина с фибриногеном. Как и в плазменном каскаде свертывания, неактивные белки-предшественники превращаются в активные ферменты, что требует сбалансированной системы регулирования и контроля, дабы предотвратить чрезмерное кровотечение или тромбоз (Рис. 56-3). Основной ферментативный посредник фибринолиза (плазмин) генерируется из неактивного предшественника, плазминогена.[29] *In vivo* синтез плазмина чаще всего запускается высвобождением ТАП или урокиназы сосудистого эндотелия. Тромбин обеспечивает мощный стимул для синтеза ТАП.[27] Фактор XIIa и калликреин внутреннего пути активируют фибринолиз после обнажения чужеродной поверхности. Наличие фибрина ускоряет синтез плазмина.[30] Быстрое ингибирование свободного плазмина, в свою очередь, ограничивает распространение фибринолиза. В дополнение к ферментативному расщеплению фибрина и фибриногена плазмин ингибирует гемостаз путем разрушения необходимых ко-факторов V и VIII, а также уменьшает количество гликопротеиновых рецепторов на поверхности тромбоцитов, которые необходимы для адгезии и агрегации.[31] Продукты распада фибрина также обладают легкими антикоагулянтными свойствами.

TFPI ингибирует комплекс тканевого фактора/фактора VIIa и, таким образом, внешний путь коагуляции, который отвечает за инициирование гемостаза. TFPI и фактор Xa формируют фосфолипидные мембраносвязанные комплексы, которые объединяются и ингибируют комплексы из тканевого фактора/фактора VIIa.[3] Большая часть TFPI связана с сосудистым эндотелием, однако может быть высвобождена в кровоток путем введения гепарина. Гепарин катализирует дальнейшую ингибирующую активность TFPI.[32] Поскольку TFPI быстро подавляет активность тканевого фактора/VIIa, становится очевидным, что важная роль в синтезе тромбина и фибрина остается за внутренним механизмом.[22]

Система протеина C также важна в ингибировании гемостаза, поскольку она угнетает тромбин, а также необходимые ко-факторы Va и VIIIa. Тромбин инициирует этот ингибирующий путь через контакт с мембраносвязанным белком тромбомодулином, что активирует протеин C.[33] Протеин C, связанный с белком ко-фактором S, расщепляет ко-факторы Va и VIIIa. Потеря последних важных ко-факторов ограничивает формирование активирующих комплексов «теназы» и «протромбиназы», которые, соответственно, необходимы для синтеза фактора X и тромбина. Тромбин, однажды связанный с тромбомодулином, инактивируется и удаляется из кровотока, что является еще одним механизмом, посредством которого протеин C подавляет гемостаз.[33]

Наиболее значимые в регуляции гемостаза ингибиторы сериновых протеаз включают антитромбин (AT) и ко-фактор гепарина II. Антитромбин связывает и ингибирует тромбин, а также факторы IXa, Xa, XIa и XIIa. Ко-фактор гепарина II ингибирует лишь тромбин. Хотя точная физиологическая роль ко-фактора гепарина II остается неясной, антитромбин играет важную роль в ингибировании гемостаза.[34] Гепарин, каталитический ускоритель, связывает антитромбин, содействуя ингиби-

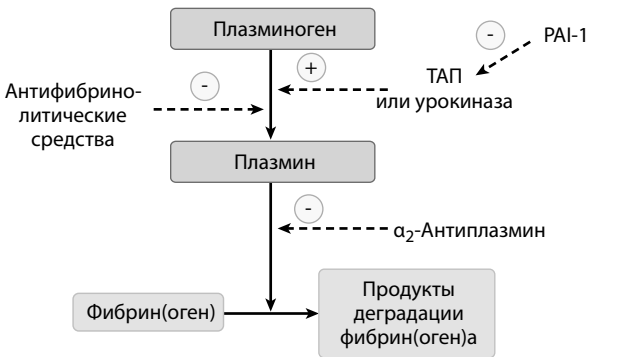


Рис. 56-3 Основные медиаторы фибринолиза. Пунктирные линии обозначают точки приложения стимуляторов и ингибиторов фибринолиза. *(Источник: Slaughter TF: The coagulation system and cardiac surgery. In Estafanous FG, Barash PG, Reves JG [eds] : Cardiac Anesthesia: Principles and Clinical Practice, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, p 320, с разрешения.)*

рованию белков системы гемостаза.[35] В естественных условиях гепарин как гликозаминогликан располагается на эндотелиальных клетках сосудов и обеспечивает точки ингибирования для тромбина и фактора Ха *in vivo*.

Расстройства системы гемостаза

Оценка нарушений свертываемости крови

Никто не будет оспаривать важность предоперационной оценки риска развития кровотечения, однако методы идентификации этого риска остаются предметом дискуссий. Хотя рутинное исследование коагуляции до операции у всех хирургических больных кажется весьма заманчивым, этому подходу недостает прогностической значимости при нарушениях свертываемости крови и, разумеется, дешевизны.[36] Детально собранный анамнез по вопросам возможного кровотечения остается единственным наиболее эффективным предиктором периоперационного кровотечения.

Тщательный сбор анамнеза должен быть направлен на предшествующие эпизоды кровотечений, которые переносил пациент.[37] Были ли у пациента эпизоды «значительных» кровотечений, ассоциированных с травмой или предшествующими операциями? Требовались ли гемотрансфузии или повторные операции для остановки кровотечения? Факты, наводящие на мысль о нарушении свертываемости крови, могут включать частые носовые кровотечения, интенсивность которых требовала «тампонады носовой полости» или хирургического вмешательства. Челюстно-лицевая хирургия и удаление зубов являются хорошими тестами для оценки эффективности системы гемостаза из-за высокой фибринолитической активности в полости рта. Болезнь Виллебранда нередко манифестирует меноррагиями; послеродовое кровотечение часто возникает у женщин с сопутствующими нарушениями гемостаза.[38] Анамнестические свидетельства о спонтанных (нетравматических) кровотечениях особенно актуальны, если касаются внутрисуставных кровоизлияний (гемартрозы) или гематом глубоких мышц. Диагностированные у членов семьи или в раннем возрасте нарушения свертываемости крови предполагают наследственную природу, в отличие от приобретенных кровотечений.[39] Заслуживает внимания тщательный сбор анамнеза по поводу приема лекарственных средств, в т.ч. прямые вопросы относительно употребления не предписанных препаратов, содержащих аспирин, травы и рыбий жир. Наконец, следует выяснить наличие сопутствующих заболеваний (т.е. почек, печени, щитовидной железы, нарушений работы костного мозга, наличие злокачественных опухолей).

У большинства пациентов вдумчиво собранный геморрагический анамнез устраняет необходимость предоперационной лабораторной проверки коагуляции. Несмотря на это, существует ряд уважительных причин для предоперационного исследования коагуляции. Если предоперационный анамнез или физическое обследование выявляет признаки или симптомы, указывающие на нарушение свертываемости крови, то показана дальнейшая лабораторная дигностика коагуляции. Несмотря на спокойный геморрагический анамнез, предоперационные скрининговые тесты коагуляции показаны в тех случаях, когда планируются серьезные операции, связанные со значительным кровотечением (напр., с искусственным кровообращением). Наконец, предоперационное обследование оправдано в условиях, когда пациент не в состоянии рассказать о деталях геморрагического анамнеза или предшествующих операций. Если факты, указывающие на нарушение свертываемости крови, были обнаружены до операции, то природа расстройств должна быть установлена по возможности до того, как начнется операция.

Наследственные нарушения гемостаза

Хотя наследственные нарушения гемостаза могут затрагивать функции тромбоцитов, плазменный гемостаз или фибринолитические механизмы, болезнь Виллебранда, характеризующаяся количественными или качественными недостатками vWF, является наиболее распространенным наследственно обусловленным расстройством свертывания крови.[38] Варианты этой патологии включают типы I и III с различным количественным недостатком фактора фон Виллебранда и тип II, обусловленный набором качественных дефектов, влияющих на функции фактора фон Виллебранда. В нормальных условиях фактор фон Виллебранда играет важную роль в адгезии тромбоцитов к ECM, а также действует как молекула-носитель, предотвращающая протеолитическую деградацию фактора VIII в чистой плазме.[40] Классически пациенты с болезнью Виллебранда описывают следующие симптомы: легкие кровоподтеки после ушибов, рецидивирующее носовое кровотечение, меноррагии: все дефекты, характерные для патологии первичного (т.е. опосредованного тромбоцитами) гемостаза. В более тяжелых случаях (например, тип III болезни Виллебранда) сопутствующее снижение фактора VIII может привести к серьезным спонтанным кровотечениям, в т.ч. гемартрозам, что является типичным для гемофилии. Лабораторные тесты часто выявляют от легкого до умеренного продления активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), длительное время кровотечения, уменьшение иммунореактивной концентрации фактора фон Виллебранда, а также снижение агрегации тромбоцитов в ответ на ристоцетин.[38,41] Все чаще метод PFA-100 и подобные ему ex-vivo исследования функций тромбоцитов заменяют оценку времени кровотечения при болезни Виллебранда.[42] В тяжелых случаях может иметь место заметное снижение активности фактора VIII. Легкие формы болезни Виллебранда часто лечатся с помощью ацетата десмопрессина (DDAVP), однако, если имело место значительное кровотечение, то могут быть показания к специфической терапии фактором фон Виллебранда и фактором VIII, наряду с концентратами фактора VIII (например, Humate-P: Armour Pharmaceuticals, Канкаки, Иллинойс).[43,44]

Хотя встречается нечасто, гемофилия заслуживает внимания, особенно с учетом разнообразия ее клинических проявлений. Обусловленная наследственными нарушениями в Х-хромосоме гемофилия А характеризуется различной степенью дефицита фактора VIII и проявляется нарушением свертываемости крови, что наиболее часто манифестирует в детстве в виде спонтанных кровотечений в суставы и/или глубокие мышцы. Гемофилия А встречается у мужчин с частотой 1:5000, но почти треть случаев представляют новые мутации, не имеющие семейного анамнеза.[45] Легкие варианты течения гемофилии часто не диагностируются до момента развития необъяснимых кровотечений при операциях или травмах. Классически лабораторные исследования у больных гемофилией показывают продление АЧТВ, тогда как протромбиновое время (ПВ) и время кровотечения остаются в пределах

нормы. Чтобы подтвердить диагноз и уточнить тяжесть дефицита фактора VIII требуется специфическое исследование фактора VIII:C. Умеренно выраженная гемофилия может лечиться десмопрессином, однако в большинстве случаев периоперационное ведение этих пациентов требует консультации гематолога и введения рекомбинантного или очищенных концентратов фактора VIII.[43,46] Все чаще одним из осложнений гемофилии, особенно в случае гемофилии А, становится появление аллоантител, направленных против белка-фактора VIII. При высоком титре антител введение концентратов фактора VIII может оказаться неэффективным в остановке кровотечения. Существует несколько подходов к лечению кровотечений у таких пациентов: замещение свиным фактором VIII, введение «активированных» или «неактивированных» концентратов протромбинового комплекса, а также лечение рекомбинантными факторами VIIa (NovoSeven, Novo Nordisk, Копенгаген, Дания) (см. Гл. 57). Гемофилия В также обусловлена наследственными[44,47] нарушениями в Х-хромосоме (болезнь Кристмаса), встречается примерно у 1:40000 и требует гемокомпонентной терапии с концентратами фактора IX.

Приобретенные нарушения свертываемости крови

Подробное описание приобретенных нарушений гемостаза не входит в задачи данной главы. Но, принимая во внимание незначительное количество препаратов и сопутствующих медицинских состояний, ответственных за развитие большинства приобретенных нарушений свертываемости, данные нарушения все же стоит рассмотреть. Исторически гепарин, варфарин и фибринолитические препараты считаются причинами самых тяжелых осложнений в виде медикаментозно обусловленных кровотечений (Табл. 56-1).[48,49] В последнее время антитромбоцитарные препараты еще больше осложнили ведение периоперационного периода (Табл. 56-2).[49-52] Нефракционированный гепарин представляет собой гетерогенную смесь мембранно-ассоциированных гликозаминогликанов, выделенных либо из бычьей, либо из свиной слизистой. Специфичность и мощность нефракционированного гепарина зависят от молекулярной массы, которая колеблется от 5000 до 30000 *Дальтон*.[35] Гепарин выделяется своим антикоагулянтным эффектом: он взаимодействует с антитромбином плазмы, который, в свою очередь, ингибирует сериновые протеазы, участвующие в плазменном гемостазе.[34] Период полураспада гепарина варьирует от 1 до 2 *ч* и напрямую зависит от общей дозы. Гепарин выводится из организма почками и печенью. Контроль за антикоагулянтным действием гепарина осуществляется определением АЧТВ с целевым цифрами удлинения показателя в полтора-два раза, аналогичные ориентиры используются и для лечения венозного тромбоза.[53] В случаях, когда используются дозы гепарина, увеличивающие АЧТВ сверх нормы (например, при использовании искусственного кровообращения или оперативных сердечно-сосудистых вмешательствах), активированное время свертывания (АСТ) может оказаться неплохой альтернативой в определении антикоа-

Табл. 56-1 Антикоагулянтные средства

Средство	Точка приложения	Введение	Период полувыведения из плазмы	Экскреция	Антидот	Остановить прием до манипуляции за	Удлинение ПВ/ АЧТВ
Нефракционированный гепарин	IIa/Xa	в/в, п/к	1,5 *ч*	Печеночная	Протамин	6 *ч*	Нет/Да
НМГ	Xa	п/к	4,5 *ч*	Печеночная	Протамин (частично обратимый)	12-24 *ч*	Нет/Нет
Стрептокиназа	ПлГ	в/в	23 *мин*	Печеночная	Антифибринолитические средства	3 *ч*	Да/Да
Т-ПА	ПлГ	в/в	<5 *мин*	Печеночная	Антифибринолитические средства	1 *ч*	Да/Да
Варфарин	Витамин К–зависимые факторы	Через рот	2-4 дня	Печеночная	Витамин К rfVIIa ПКК Плазма	2-4 дня	Да/Нет
Пентасахарид	Xa	п/к	14-17 *ч*	Почечная	rfVIIa	4 дня	Нет/Нет
Бивалирудин	IIa	в/в	25 *мин*	Печеночная	Нет	2-3 *ч*	Да/Да
Аргатробан	IIa	в/в	45 *мин*	Печеночная	Нет	4-6 *ч*	*Да/Да
Гирудин	IIa	в/в	1,5 *ч*	Почечная	ПММА, диализ	8 *ч*	*Да/Да
АП-С	Va/VIIIa	в/в	2 *ч*	Печеночная	Нет	12 *ч*	Нет/Да
Ксимелагатран	IIa	Через рот	3 *ч*	Почечная	Нет	24 *ч*	Да/Да

Источник: Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA: Current concepts of hemostasis: Implications for therapy. Anesthesiology 100:722-730, 2004, с разрешения

АП-С – активированный протеин С, в/в – внутривенно, п/к – подкожно, НМГ – низкомолекулярные гепарины, ПКК – протромбинового комплекса концентрат, ПлГ – плазминоген, ПММА – полиметил-метилакрилат, rfVIIa – рекомбинантный фактор VIIa, IIa – тромбин, Т-ПА – тканевой активатор плазминогена
*Аргатробан и лепирудин могут увеличивать нормальное ПВ на 4-5 *с*

Табл. 56-2 Антитромбоцитарные средства

Лекарственное средство	Точка приложения	Введение	Период полувыведения из плазмы	Метаболизм	Антидот	Остановить прием до манипуляции за	Удлинение ПВ/ АЧТВ
Аспирин	ЦОГ 1-2	Через рот	20 *мин*	Печеночный	Нет	7 дней	Нет/ нет
Дипиридамол	Аденозин	Через рот	40 *мин*	Печеночный	Нет	24 *ч*	Нет/ нет
Клопидогрел	АДФ	Через рот	7 *ч*	Печеночный	Нет	5 дней	Нет/ нет
Тиклопидин	АДФ	Через рот	4 дня	Печеночный	Нет	10 дней	Нет/ нет
Абциксимаб	GPIIb–IIIa	В/в	30 *мин*	Почечный	Нет	72 *ч*	Нет/ нет
Эптифибатид	GPIIb–IIIa	В/в	2,5 *ч*	Почечный	Нет	24 *ч*	Нет/ нет
Тирофибан	GPIIb–IIIa	В/в	2 *ч*	Почечный	Гемодиализ	24 *ч*	Нет/ нет

АДФ – аденозиндифосфат, ЦОГ – циклооксигеназа, В/в – внутривенно, GP – гликопротеин

Источник: Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA: Current concepts of hemostasis: Implications for therapy. Anesthesiology 100:722-730, 2004, с разрешения

гулянтного эффекта гепарина, хотя данный тест менее чувствителен.[54] Антикоагулянтный эффект гепарина быстро купируется введением протамина.[55]

Сравнительно недавно появился интерес к низкомолекулярным гепаринам (НМГ), поскольку они требуют меньшей частоты введения, а также отсутствует необходимость в мониторинге. Благодаря уменьшенной длине цепей сахаридов, НМГ проявляют пониженную ингибирующую активность по отношению к тромбину при сохранении ингибирующей активности фактора Xa.[56] Теоретически НМГ должны уменьшать вероятность кровотечений. Как бы то ни было, НМГ имеют более предсказуемый фармакокинетический ответ, меньше влияют на функцию тромбоцитов и снижают риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ). Хотя регулярный мониторинг эффекта НМГ не выполняется, ПВ и АЧТВ часто остаются без изменений, что требует оценки активности анти-фактора Xa. Кроме того, если потребуется быстрая отмена НМГ, протамин оказывает лишь частичный эффект.[57]

Оральная антикоагулянтная терапия производными кумарина препятствует печеночному синтезу витамин К-зависимых факторов свертывания крови: II, VII, IX, X, протеина С, протеина S.[58] Кумарин специфически угнетает карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты, что необходимо для закрепления комплексов активации факторов свертывания на фосфолипидных мембранах. Лечение кумарином контролируется с помощью системы МНО (международное нормализованное отношение), производной от ПВ. Считается, что МНО в пределах от 2 до 3 отражает адекватную антикоагуляцию.[53] В большинстве случаев чрезмерная кумариновая гипокоагуляция контролируется посредством временной отмены использования препаратов. Однако, учитывая период полураспада от 2 до 4 дней, в периоперационном периоде может потребоваться более быстрая реверсия антикоагулянтных эффектов. Назначаемый перорально или парентерально в дозах от 1 до 2 *мг* витамин К угнетает кумариновую гипокоагуляцию.[58] Более быстрая отмена может достигаться введением плазмы или концентратов протромбинового комплекса.[59] Рекомбинантный фактор VIIa также оказался эффективен при лечении кумарин-ассоциированных кровотечений.

Несмотря на относительно короткий период полураспада и высокую специфичность в отношении фибрина, назначение фибринолитических средств остается связанным со значительным риском кровотечения. Кровотечение вследствие приема фибринолитических средств имеют мультифакторную природу, обусловленную протеолитической деградацией фибрина, фибриногена, протеолизом ко-факторов V и VIII, а также расщеплением поверхностных гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов.[29] Кроме того, фрагменты деградации фибрина и фибриногена совместно ухудшают функцию тромбоцитов и ингибируют сборку мономеров фибрина в цепь. Как только фибринолитическое средство удаляется из плазмы, польза от антифибринолитических лекарств становится ограниченной. Лечение должно быть сконцентрировано на селективном восполнении количества тромбоцитов и плазменных факторов свертывания. Во многих случаях введение криопреципитата восполняет концентрацию фибриногена, а переливание тромбоцитов необходимо для коррекции тромбоцитарной дисфункции. Трансфузия плазмы может потребоваться для восполнения факторов коагуляции, в частности, ко-факторов V и VIII.

Заболевания печени

Гемостатические расстройства, связанные с печеночной недостаточностью, сложны и многофакторны. Тяжелые заболевания печени снижают синтез факторов свертывания крови, препятствуют удалению активированных факторов свертывания и фибринолиза, а также вызывают количественные и качественные нарушения тромбоцитов. Лабораторные изменения, традиционно обусловленные заболеваниями печени, включают удлиненное ПВ, возможное удлинение АЧТВ, тромбоцитопению.[60] Увеличение времени кровотечения отражает качественные дефекты в адгезии и агрегации тромбоцитов. Лечение кровотечений при болезнях печени чаще всего базируется на лабораторных данных. Во время острых кровотечений часто используют плазму и тромбоциты. Низкие концентрации фибриногена могут потребовать назначения криопреципитата. Кроме того, в определенных ситуациях наличие фибринолиза может корригироваться посредством антифибринолитических препаратов.

Заболевания почек

Дисфункция тромбоцитов обычно встречается в сочетании с хронической почечной недостаточностью, что проявляется удлиненным временем кровотечения и склонностью к кровотечениям, связанным с хирургическим вмешательством или травмой. Механизмы, лежащие в основе, представляются многофакторными; они могут включать накопление гуанидин-янтарной кислоты и окиси азота в плазме пациента с уремией.[61] Кроме того, было предположено, что количество эритроцитов тоже имеет значение, так как коррекция анемии приводит к укорочению времени кровотечения; это, по-видимому, связано

с ролью эритроцитов в оттеснении тромбоцитов к стенке сосуда в условиях ламинарного потока.[28] Как диализ, так и коррекция анемии сокращают время кровотечения у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Традиционно в этих случаях назначают криопреципитат, но десмопрессин (0,3 *мкг/кг*) и конъюгированные эстрогены тоже могут сократить время кровотечения.[43] Остаются неясными риски, связанные с данными методами лечения, и прогностическое значение времени кровотечения в оценке последующих кровотечений.

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) представляет собой патофизиологический гемостатический ответ на появление комплекса из тканевого фактора/фактора VIIa и активацию внешнего пути коагуляции. Ускорить ДВС могут разнообразные расстройства: травмы, эмболия амниотической жидкостью, злокачественные опухоли, сепсис и переливание несовместимой крови.[62] Наиболее часто клинически ДВС проявляется диффузным кровотечением, обусловленным потреблением тромбоцитов и факторов свертывания, развивающимися в результате распространенного тромбоза системы микроциркуляции. В то же время закономерным является развитие фибринолиза, обеспечивающего противосвертывающие эффекты и сохраняющего функционирование сосудистого русла. Типичные для ДВС лабораторные показатели включают: уменьшение количества тромбоцитов, продление ПВ, АЧТВ и тромбинового времени (ТВ) и повышенные концентрации растворимых продуктов распада фибрина и фибриногена. Хронический ДВС характеризуется относительно нормальными показателями коагуляционных тестов при повышенных концентрациях растворимых продуктов распада фибрина и фибриногена.[63] Лечение ДВС-синдрома требует купирования основного заболевания, запускающего активацию системы гемостаза. Иной вариант лечения предполагает переливание избранных компонентов крови для восполнения уровня факторов коагуляции и тромбоцитов, которые расходуются при данном патологическом процессе. Антифибринолитическая терапия при ДВС, как правило, противопоказана из-за возможных катастрофических тромботических осложнений.

Протромботические состояния

Тромбофилия или склонность к тромбообразованию наиболее часто проявляется клинически в виде венозного тромбоза (тромбоз глубоких вен нижних конечностей).[64] Как и при расстройствах, которые обусловливают кровотечение, тромбофилии могут быть обусловлены наследственными или приобретенными заболеваниями (Табл. 56-3). В большинстве случаев причина может быть установлена.[65] Например, тромботические осложнения часто возникают после хирургических манипуляций, во время беременности, в сочетании с ожирением или имеющимся злокачественным процессом.[66] Случайный скрининг риска тромбоза у пациентов, не имеющих симптомов, не показал ни клинической эффективности, ни экономической целесообразности.[67,68] Как и при патологии гемостаза, тщательный сбор анамнеза с акцентом на выявление случавшихся тромбозов, семейный тромботический анамнез, анализ сопутствующей лекарственной терапии имеют бóльшую прогностическую ценность, нежели случайный лабораторный скрининг.

Табл. 56-3 Гиперкоагуляционные состояния и риск периоперационного тромбоза

Высокий риск
Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ)
Дефицит антитромбина
Дефицит протеина С
Дефицит протеина S
Антифосфолипидный синдром
Умеренный риск
Генетический полиморфизм фактора V Лейдена
Генетический полиморфизм протромбина G20210A
Гипергомоцистеинемия
Дисфибриногенемия
Послеоперационные протромботические состояния
Злокачественные образования
Иммобилизация

Типичные наследственные тромботические нарушения

Хотя понимание природы тромботических расстройств на биохимическом и молекулярном уровне остается в настоящее время ограниченным, тщательное обследование может выявить наличие наследственной тромботической предрасположенности, по крайней мере, у 50% пациентов с венозной тромбоэмболией.[69] Достаточно типичными наследственными состояниями, обусловливающими развитие тромбофилии, являются точечные мутации в генах фактора V (фактор V Лейдена) или генах протромбина (протромбин G20210A). В случае с мутациями в генах фактора V Лейдена ко-фактор Va приобретает значительную устойчивость к разрушению протеином С.[70] Данный относительно простой дисбаланс между взаимоуравновешивающимися системами гемостаза и протеина С ведет к формированию склонности к тромбозам, которая отмечается приблизительно у 5% населения. В случае мутаций в генах протромбина рост концентрации протромбина в плазме также ведет к состоянию гиперкоагуляции. Менее распространенными наследственными формами тромбофилии являются дефицит антитромбина, протеина С и протеина S.[34] Наследственные формы тромбофилий характеризуются высокой вариативностью, развиваясь вне зависимости от группы крови, пола и других факторов. При отсутствии отягощающей сопутствующей патологии абсолютный риск тромбозов вследствие наличия наследственной тромбофилии незначителен.[71] При отягощенном семейном анамнезе или отклонениях в лабораторных исследованиях, указывающих на тромбофилию, которые не сопровождаются фактами тромбоза, риски, связанные с долгосрочным профилактическим приемом антикоагулянтов, могут перевесить потенциальные преимущества. Однако после тромботических осложнений эти пациенты часто вынуждены пожизненно принимать антикоагулянты.

Типичные приобретенные тромботические нарушения

Антифосфолипидный синдром

Антифосфолипидный синдром представляет собой приобретенное аутоиммунное заболевание, характеризующееся венозными и/или артериальными тромбозами, а также невынашиванием беременности. Данный синдром может

развиваться вторично при аутоиммунных заболеваниях, таких как системная красная волчанка и ревматоидный артрит, или может встречаться изолированно.

Характерно, что антифосфолипидный синдром приводит к незначительному увеличению АЧТВ, положительному результату тестирования на волчаночный антикоагулянт или на антикардиолипиновые антитела.[72] Несмотря на удлинение АЧТВ, антифосфолипидный синдром не только не сопровождается повышенным риском кровотечения, но скорее увеличивает вероятность тромбоза. Антитела при антифосфолипидном синдроме смешиваются с фосфолипидами, участвующими во многих лабораторных тестах коагуляции. Изолированное увеличение АЧТВ у пациента в предоперационном периоде заслуживает внимания в отношении возможного наличия антифосфолипидного синдрома. Пациенты с данным синдромом, перенесшие тромботические осложнения, имеют повышенный риск повторного тромбоза и часто вынуждены пожизненно принимать антикоагулянты.[73]

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения представляет собой аутоиммунно-опосредованную реакцию на лекарственные препараты, наблюдающуюся у 5% пациентов, находящихся на терапии гепарином. В отличие от иных форм медикаментозной тромбоцитопении, ГИТ приводит к активации тромбоцитов и появлению венозных и артериальных тромбозов.[74,75] Исследования показывают, что ГИТ опосредована иммунными комплексами (которые состоят из антител IgG, тромбоцитарного фактора 4 [ТФ4] и гепарина); комплексы связываются с тромбоцитарными Fcγ рецепторами и активируют тромбоциты. Анти-ТФ4/гепариновые антитела могут «активировать» сосудистый эндотелий, моноциты и макрофаги (Рис. 56-4), что приводит к экспрессии тканевого фактора. Пациенты с развившейся ГИТ во время гепариновой терапии имеют существенно больший риск тромбоза (отношение шансов 20-40, абсолютный риск 30-75%).[74,75]

В большинстве случаев ГИТ проявляется клинически как тромбоцитопения, которая развивается на 5-14 день от начала терапии гепарином. Однако, если ранее гепарин уже применялся, тромбоцитопения или тромбоз могут развиться в течение 1 дня. В ряде случаев тромбоз развивался одновременно с тромбоцитопенией без всяких предвестников. Хотя ГИТ остается клиническим диагнозом, существуют возможности его лабораторного подтверждения. Для выявления иммунных комплексов ТФ4/гепарин наиболее показательны оба функциональных теста (оценка высвобождения серотонина из тромбоцитов и гепарин-индуцированная агрегация тромбоцитов), а также количественные тесты (например, твердофазный энзимо-опосредованный иммуноферментный анализ [ИФА]).[75] Недавние исследования свидетельствуют о том, что изолированное наличие антител к ТФ4/гепарину при отсутствии тромбоцитопении или тромбоза можно рассматривать как предиктор неблагоприятных исходов.[76,77]

Диагноз ГИТ следует подозревать у любого пациента с тромбозом или тромбоцитопенией (абсолютной или относительной [снижение количества тромбоцитов в крови ≥50%]), которые развились во время или после терапии гепарином. В тех случаях, когда есть подозрение на ГИТ, гепарин должен быть немедленно отменен (в т.ч. нефракционированный гепарин, гепарин-содержащие катетеры, гепариновые промывания, низкомолекулярные гепарины). Одновременно с этим следует использовать альтернативные негепариновые антикоагулянты. В большинстве случаев прямые ингибиторы тромбина (бивалирудин, лепирудин, аргатробан) заменяют гепарин до тех пор, пока не будет достигнут необходимый уровень МНО за счет применения варфарина.[78,79] Как правило, иммунные комплексы ТФ4/гепарин уходят из циркуляции в течение 3 месяцев. По возможности, у пациентов, перенесших ГИТ, следует избегать в будущем применения нефракционированного гепарина; однако в нескольких сообщениях описывалось ограниченное периоперационное повторное назначение нефракционированного гепа-

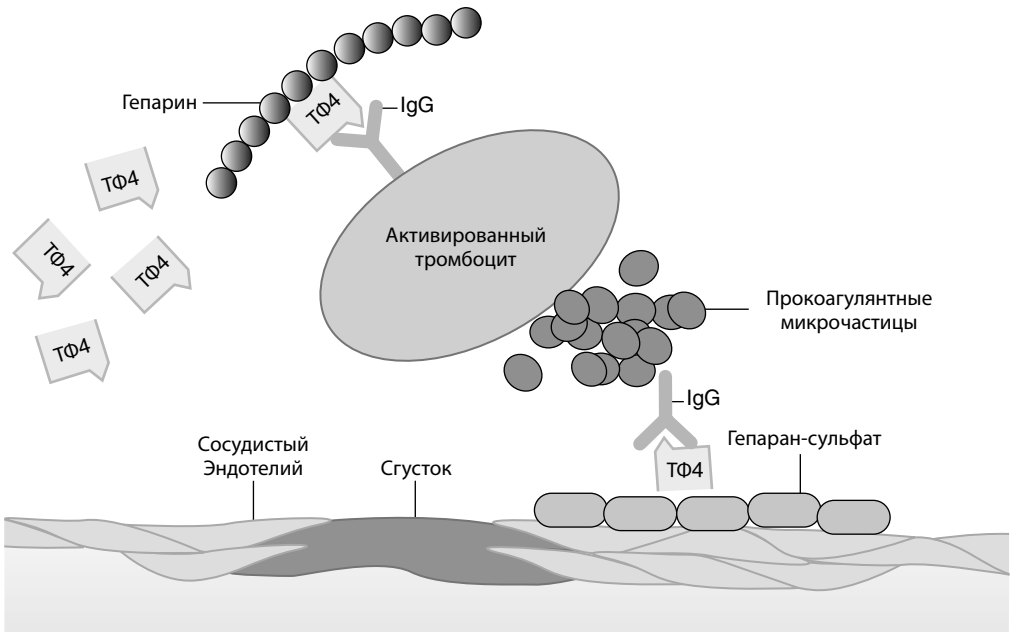


Рис. 56-4 Механизмы, лежащие в основе тромбоза при гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ). Иммунные комплексы из гепарина, тромбоцитарного фактора 4 (ТФ4) и антител прилипают к поверхностным Fcγ-рецепторам тромбоцитов и активируют их. ТФ4-гепарин иммунные комплексы далее активируют клетки эндотелия сосудов, моноциты и макрофаги, повышая экспрессию тканевого фактора. *(Источник: Slaughter TF, Greenberg CS: Heparin-associated thrombocytopenia and thrombosis: Implications for perioperative management. Anesthesiology 87:669, 1997, с разрешения.)*

рина после лабораторной проверки, подтверждающей отсутствие иммунных комплексов ТФ4/гепарин.

Мониторинг коагуляции

Традиционно периоперационная оценка коагуляции была сосредоточена на (1) предоперационном обследовании с выявлением пациентов с повышенным риском периоперационного кровотечения и (2) интраоперационном мониторинге гепариновой терапии при сердечной и сосудистой хирургии. Как отмечалось выше, рутинным предоперационным исследованиям коагуляции не хватает либо прогностической ценности, либо приемлемой стоимости.[80] Тем не менее, базовое предоперационное обследование коагуляции целесообразно у тех больных, у кого данные анамнеза наводят на мысль о нарушении свертываемости крови, или когда предстоящая операция связана с высокой вероятностью кровотечения или коагулопатии.

Учитывая хорошо известный фармакокинетический и фармакодинамический ответ на гепарин, в сердечной и сосудистой хирургии антикоагулянтный мониторинг остается типичным явлением. Особенностями пациентов, значимыми для выраженности ответа организма на введение гепарина, являются возраст, вес, внутрисосудистый объем и плазменные/мембранные концентрации антитромбина, ко-фактора II гепарина, фактора 4 тромбоцитов и других связывающих гепарин белков. Поэтому у пациентов наблюдается большое разнообразие антикоагулянтных эффектов на идентичные, из расчета на массу тела, дозы гепарина. Несмотря на это, мониторинг гепаринотерапии должен выполняться для предотвращения редких, но потенциально смертельных осложнений, обусловленных неумышленной ошибкой при назначении гепарина перед искусственным кровообращением или сосудистой операцией.

Идеальный тест периоперационной коагуляции должен быть прост в исполнении, точен, воспроизводим, диагностически специфичен и доступен по стоимости. Ни одна из существующих методик оценки коагуляции не отвечает этим запросам; однако обобщенные результаты разнообразных методик способны обеспечить точное представление о наличии периоперационной коагулопатии.

Типичные лабораторные методы оценки коагуляции

Активированное частичное тромбопластиновое время

АЧТВ оценивает целостность внутреннего и общего путей плазменного гемостаза. Тест измеряет в секундах время, необходимое для формирования сгустка. Сгусток формируется после смешивания образца плазмы пациента с фосфолипидом, кальцием и активатором внутреннего пути свертывания (целит, каолин, диоксид кремния или эллаговая кислота). В большинстве случаев дефицит факторов свертывания обнаруживается при их концентрации ниже нормы на 30-40%; однако реагенты АЧТВ-теста варьируют в чувствительности к концентрациям фактора, что, в зависимости от используемого реактива, всякий раз требует указания «нормального» диапазона значений.[81] Удлинение АЧТВ оценивается далее посредством «смешивающих» исследований, целью которых является определение причин задержки формирования сгустка: дефицит факторов свертывания или наличие ингибиторов (напр., гепарина, антифосфолипидных антител, продуктов деградации фибрина). Данное исследование выполняется путем смешивания плазмы пациента с образцом «нормальной» донорской плазмы. В случае дефицита факторов коагуляции время формирования сгустка станет нормальным, а последующий анализ концентраций отдельных факторов свертывания позволит установить причину коагулопатии. Тест, указывающий на гепарин-обусловленное удлинение АЧТВ, – тромбиновое время (thrombin clotting time – TCT). При этом исследовании образец плазмы пациента, содержащий цитрат, смешивают с тромбином и определяют время в секундах, необходимое для формирования сгустка.[39] Наиболее вероятным механизмом, лежащим в основе увеличения TCT, является присутствие гепарина или антикоагулянта, прямого ингибитора тромбина, однако дисфибриногенемия или продукты деградации фибрина также могут замедлить формирование сгустка в данной методике.

Протромбиновое время

ПВ оценивает целостность внешнего и общего путей плазменного гемостаза. Оно показывает время в секундах, требуемое для формирования сгустка; формирование происходит после смешивания образца плазмы пациента с тканевым фактором (тромбопластином) и кальцием. Как и в случае с АЧТВ, реагенты тромбопластинового теста могут иметь разную чувствительность, что ограничивает возможность сравнения результатов между лабораториями. Учитывая важность контроля ПВ у пациентов, длительно получающих варфарин, для унификации результатов ПВ среди различных лабораторий было введено МНО.[81] Тромбопластиновые реагенты сверяются с международным рекомбинантным стандартом, и на основе полученных результатов им присваивается международный индекс чувствительности (МИЧ). МНО рассчитывается как МНО=(ПВ пациента/Стандартное ПВ)^{МИЧ}, где «стандартное ПВ» представляет среднее геометрическое множества нормальных проб из тестируемой лаборатории. Внедрение МНО существенно сократило разницу в межлабораторных определениях ПВ. Как и в случае с АЧТВ, удлинение ПВ оценивают в дальнейших «смешивающих» исследованиях.

Количество тромбоцитов и время кровотечения

Тромбоциты остаются стандартным компонентом в скрининге нарушений коагуляции. Автоматический подсчет тромбоцитов выполняется в общем объеме образца крови с помощью оптических или импедансных измерений. Значения оптимального количества тромбоцитов достаточно сильно варьируют, однако количество тромбоцитов выше 100.000 /*мкл* обычно свидетельствует о нормальном гемостазе. Аномально низкое количество тромбоцитов требует детальной оценки, в т.ч. визуального подсчета тромбоцитов с использованием мазков крови. Гемодилюция и слипание тромбоцитов являются распространенными причинами ложно заниженного количества тромбоцитов. ЭДТА-индуцированное слипание тромбоцитов – частый артефакт, объясняющий тромбоцитопению, может быть идентифицирован ручным подсчетом тромбоцитов или путем замены на цитратный антикоагулянт в противоположность ЭДТА, который используется для сбора тромбоцитов.

Хотя время кровотечения как тест на дисфункцию тромбоцитов потеряло свою популярность в последние 10

лет, многие врачи продолжают полагаться на этот показатель при оценке функций тромбоцитов и первичного гемостаза. Сфигмоманометром устанавливают венозное давление до 40 *мм рт. ст.* и, используя стандартные скарификаторы, оценивают время кровотечения на передней поверхности предплечья. Длительность кровотечения от 2 до 10 *мин* считается нормальным. Недостатки этой методики заключаются в плохой воспроизводимости, времени, необходимом для выполнения теста, и возможности формирования рубцов. Кроме того, время кровотечения зависит от многочисленных сопутствующих факторов, в т.ч. температуры кожи, толщины кожи, возраста, этнической принадлежности, места проведения теста, а также от множества других факторов.[82] В целом, длительность кровотечения не является прогностическим критерием кровоточивости, и его использование в качестве предоперационного скрининг-теста для оценки риска кровотечения не рекомендуется.

Типичные прикроватные методы оценки коагуляции

Хотя лабораторная оценка коагуляции остается основой предоперационного обследования в отношении системы гемостаза, повышение доступности чувствительных и специфичных прикроватных методов мониторинга коагуляции может вскоре предоставить возможность для назначения компонентов крови или лекарственных препаратов без задержки, наблюдаемой в случае стандартной лабораторной оценки. Коммерчески доступные приборы, применимые в периоперационных условиях, могут быть разделены на четыре большие категории: (1) функциональная оценка коагуляции – т.е. методики, оценивающие способность крови формировать сгусток, (2) мониторы концентрации гепарина, (3) вязкостно-эластические методы оценки коагуляции и (4) мониторы оценки функции тромбоцитов.

Функциональные показатели коагуляции

Активированное время свертывания (АВС) описано Хаттерсли в 1966 г. как вариант времени свертывания цельной крови по Ли–Уайту; для ускорения сгустка и уменьшения времени анализа методика использует контактный инициатор активации, чаще целит (т.н. диатомовая земля) или каолин. Каолин рекомендуется использовать у пациентов, получавших антифибринолитический препарат апротинин, поскольку целит в этой методике может приводить к ложноудлиненным результатам.[83] Недооценка этого эффекта может привести к неадекватному назначению гепарина в случае использования целита у пациентов, получавших апротинин. Остается неясным, может ли высокая плазменная концентрация апротинина повлиять на каолиновое АВС.

Существующие коммерческие приборы автоматически определяют формирование сгустка. В одном из наиболее широкодоступных приборов для определения АВС используется стеклянная тестовая трубка, содержащая небольшой магнит (Hemochron, International Technidyne, Inc, Edison, NJ). После добавления образца крови трубку помещают в анализатор, где она медленно вращается при 37°C, позволяя магниту контактировать с ближайшим тестирующим переключателем. При формировании фибринового сгустка магнит становится неподвижным и смещается от переключателя, что сигнализирует о завершении теста АВС. Другое устройство для определения АВС использует флажковый «маятниковый отвес», который повторно поднимается и опускается во флаконе с образцом крови и контактным активатором (Hepcon and ACT II; Medtronic Blood Management, Parker, CO). При формировании сгустка скорость опускания флажка через образец крови замедляется, что активирует оптический детектор, и подается сигнал о завершении теста АВС.

АВС у здоровых людей составляет 107±13 *с* (среднее ± стандартное отклонение). Тем не менее время, когда были получены исходные показатели АВС пациента, влияет на результат.[83] После хирургического разреза результаты АВС могут снизиться. В силу того, что АВС оценивает формирование сгустка за счет функционирования внутреннего и общего путей, гепарин и прочие антикоагулянты удлиняют образование сгустка; тем не менее тест АВС относительно малочувствителен к дисфункции тромбоцитов и тромбоцитопении.

АВС-тестирование остается популярным периоперационным мониторингом коагуляции из-за своей простоты, низкой стоимости и четкого линейного ответа на высокие концентрации гепарина. Недостатки АВС-контроля включают нечувствительность при низких концентрациях гепарина и плохую воспроизводимость.[83] АВС-пробирки, содержащие гепариназу, повышают чувствительность к низким концентрациям гепарина. Прочие недостатки АВС включают ложноудлиненные результаты при гемодилюции или гипотермии и факт, что значение АВС свыше 600 *с* выходит за линейный диапазон ответов для данной методики. Повторные измерения улучшают результаты, однако новые электрохимические анализаторы, основанные на измерении АВС (ISTAT; Abbott Laboratories, Chicago, IL), улучшают воспроизводимость настолько, что однократное измерение АВС может оказаться адекватным.

Высокодозное тромбиновое время (ВТВ) (International Technidyne, Edison, NJ) является альтернативным функциональным методом определения гепаринового антикоагулянтного эффекта. Впервые примененная в условиях кардиохирургии, проба ВТВ содержит высокие концентрации тромбина для прямого расщепления фибриногена и генерации фибринового сгустка.[84] Принимая во внимание избыточные концентрации тромбина, формирование сгустка происходит независимо от концентрации плазменных факторов свертывания за исключением фибриногена. Показатель ВТВ удлиняется гепарином (или иными ингибиторами тромбина), крайней степенью гипофибриногенемии или дисфибриногенемии и высокой концентрацией продуктов деградации фибрина (что происходит при фибринолизе). При большинстве хирургических манипуляций, требующих назначения гепарина, удлинение ВТВ будет коррелировать с антикоагулянтным эффектом гепарина.

Измерение концентрации гепарина

Титрование протамином остается самой популярной методикой для определения концентрации гепарина в периоперационном обследовании. Протамин, сильный щелочной поликатионный белок, ингибирует гепарин стехиометрическим образом. Иными словами, 1 *мг* протамина ингибирует 1 *мг* (около 100 *ЕД*) гепарина, что служит основой метода измерения концентрации гепарина. При добавлении возрастающих доз протамина к образцу гепарин-содержащей крови время формирования сгустка уменьшается до момента, когда концентрация протамина

превысит концентрацию гепарина, задерживающую образование сгустка.

При серийном анализе образцов крови с повышением концентрации протамина, в образце, где концентрации протамина и гепарина наиболее близки, сгусток образуется быстрее всего. Таким образом, методика титрования протамина позволяет оценить концентрацию гепарина. Поскольку кривая гепарин-протаминового титрования у конкретного пациента остается постоянной весь операционный период, методом титрования протамином можно оценить дозу гепарина, необходимую для достижения желаемой концентрации гепарина в плазме, или дозу протамина, необходимую для противодействия данной концентрации гепарина в крови.[54] Современные приборы для прикроватной оценки концентрации гепарина используют автоматизированные методы измерения (Hepcon HMS; Medtronic Blood Management, Parker, CO). Преимущества данной методики включают чувствительность к низкой концентрации гепарина, а также относительную нечувствительность к гемодилюции и гипотермии. Кроме того, измерение концентрации гепарина не зависит от апротинина.

Главным недостатком мониторинга концентрации гепарина является неспособность оценить собственно антикоагулянтный эффект. В качестве яркого примера рассмотрим пациента с гомозиготным дефицитом антитромбина. При данном состоянии изолированное определение концентрации гепарина показало бы ложное отсутствие антикоагулянтного эффекта после назначения гепарина.

Вязкостно-эластический анализ коагуляции

Первоначально разработанная в 1940-х гг. вязкостно-эластическая оценка коагуляции переживает всплеск популярности. Уникальным аспектом вязкостно-эластического мониторинга является способность измерять весь процесс формирования сгустка от появления первых нитей фибрина через ретракцию сгустка до фибринолиза. Разработанный Hartert в 1948 г. тромбоэластограф (ТЭГ) (Haemoscope, Niles, IL) использует небольшой образец крови (0,35 *мл*), помещенный в одноразовые кюветы внутри прибора. Кювета находится при температуре 37°*C* и непрерывно вращается вокруг оси примерно на 5°. Металлический поршень, соединенный скрученным проводом с электронным анализатором опускается в кювету с кровью. При формировании сгустка поршень опутывается им, и вращение кюветы передается на поршень, скрученный провод и электронный регистратор.[85]

Хотя цифры, полученные тромбоэластографической трассировкой, не совпадают непосредственно с лабораторными тестами коагуляции, ТЭГ показывает характерные нарушения в формировании сгустка и фибринолизе. ТЭГ определяет и измеряет различные параметры, описывающие формирование сгустка и лизиса. Например, значение R (время реакции) показывает время до начала образование сгустка (обычно от 7,5 до 15 *мин*). Добавление контактного активатора (целит или каолин) к образцу в кювете сокращает время до сравниваемых с временем свертывания цельной крови результатов. Значение R удлиняется при дефиците одного или нескольких плазменных факторов коагуляции или присутствии ингибиторов, вроде гепарина. Максимальная амплитуда (MA) позволяет определить прочность сгустка и уменьшается при количественной или качественной дисфункции тромбоцитов, а также при уменьшении концентрации фибриногена. Нормальные значения MA составляют от 50 до 60 *мм*. Значения угла альфа и K (времени коагуляции) показывают скорость образования сгустка; они удлиняются любым фактором, замедляющим формирование сгустка: дефицитом плазменных факторов свертывания или антикоагулянтным эффектом гепарина.[86]

Система Sonoclot (Sienco, Inc, Wheat Ridge, CO) способна измерять вязкостно-эластическую коагуляцию альтернативным способом. В отличие от ТЭГ Sonoclot погружает быстро вибрирующий зонд в образец крови (0,4 *мл*). По мере формирования сгустка сопротивление движению зонда возрастает, вследствие чего генерируется соответствующий электрический сигнал и формируется некая «подпись» сгустка. Sonoclot может использоваться для измерения ABC, а также для получения информации о прочности сгустка и фибринолизе.

ТЭГ и Sonoclot создают характерные диаграммы, трансформируя механическое сопротивление движению датчика в анализируемом образце крови в форму кривых. Одним из наиболее распространенных применений ТЭГ в режиме реального времени было обнаружение избыточного фибринолиза во время трансплантации печени. ТЭГ также может оказаться полезным в дифференциальной диагностике кровотечений хирургической природы от коагулопатии. Широкое применение вязкостно-эластического мониторинга коагуляции было затруднено недостатком специфичности выявляемых нарушений и качественной интерпретацией результатов.[86] Цифровая автоматизация данных инструментов упростила их и улучшила воспроизводимость.

Мониторы функции тромбоцитов

По ряду причин оценка функций тромбоцитов оказалась сложной задачей. Исторически сложилось так, что тестирование тромбоцитарных функций оказалось дорогостоящим, трудоемким и технически сложным. Дисфункция тромбоцитов может возникнуть в результате различных наследственных или приобретенных нарушений, поражающих поверхностные рецепторы, которые участвуют в адгезии или агрегации, влияющих на хранение гранул, внутренние пути активации, фосфолипидные мембраны или другие механизмы.[51] Отсутствие стандартизированных контрольных показателей требует использования собственных образцов донорской крови для установления нормальных диапазонов. Кроме того, даже имеющиеся тесты, например, агрегация тромбоцитов, лишены надежной стандартизации, что приводит к значительному варьированию результатов в разных лабораториях. Дальнейшую оценку усложняет тот факт, что тромбоциты очень восприимчивы к активации или десенсибилизации при заборе образца крови, его транспортировке, хранении и обработке.

Хотя вязкостно-эластическое измерение коагуляции (т.е. ТЭГ/Sonoclot) способно обнаружить тяжелую дисфункцию тромбоцитов, чувствительность и специфичность метода ограничены. Стандартным лабораторным методом, основанным на выявлении качественной дисфункции тромбоцитов, остается оптическая оценка агрегации, которая выполняется с использованием специфических агонистов тромбоцитов и образцов плазмы, обогащенных тромбоцитами. Поточная цитометрия, использующая люминисцентные меченые антитела, представляет еще один чувствительный метод оценки количественной активации тромбоцитов, способности их

к ответу и доступности поверхностных рецепторов.[87] Несмотря на то, что эти методы включены в стандарты медицинской помощи, они остаются технически сложными, дорогостоящими и затратными по времени.

К счастью, становится доступен расширяющийся спектр специфически разработанных прикроватных методик анализа функций тромбоцитов.[88,89] Как инструмент оценки первичного гемостаза «PFA-100» (анализатор функций тромбоцитов; Dade International Inc, Майами, Флорида) все больше заменяет тест на время кровотечения. PFA-100 уникален среди лабораторных и прикроватных инструментов оценки функций тромбоцитов за счет способности создавать т.н. «высоко-режущие» ситуации, имитирующие травму микрососудов в присутствии либо АДФ, либо адреналина, – мощных активаторов тромбоцитов.[90] Время окклюзии технологического отверстия, обусловленное сгустком, описывается как «время закрытия». PFA-100 оказался эффективен в диагностике болезни Виллебранда, а также аспирин-опосредованной дисфункции тромбоцитов. Данный инструмент как компонент стандартного протокола скрининга сокращает время диагностики дисфункции тромбоцитов. Недостатки PFA-100 включают искажение результатов при тромбоцитопении и гемодилюции.

HemoSTATUS (Medtronic Blood Systems, Parker, CO) – тест функции тромбоцитов, использует способность фактора активации тромбоцитов (ФАТ) ускорять формирование сгустка в каолин-содержащем АВС. Тест HemoSTATUS выполняется на HMS-анализаторе коагуляции (Medtronic) с использованием 6-канального каолин-АВС картриджа с предусмотренной последовательно увеличивающейся концентраций ФАТ. Формирование сгустка определяется для каждого пациента на основании соотношения ФАТ-ускоренного АВС к стандартному АВС. Формирование сгустка у пациента сравнивается с максимальным формированием сгустка, полученным при обследовании здоровых добровольцев, что дает возможность относительной оценки функции тромбоцитов. При наличии дисфункции тромбоцитов требуются более высокие концентрации ФАТ для достижения сравнимого ФАТ-ускоренного АВС. Исследования в кардиохирургии показали зависимость между дисфункцией тромбоцитов и послеоперационным кровотечением.[83] Кроме того, при исследовании на HemoSTATUS максимальное формирование сгустка улучшалось после назначения десмопрессина или тромбоцитов. Другие исследования, однако, не смогли определить взаимосвязь дисфункции тромбоцитов, выявленной на HemoSTATUS, и послеоперационными кровотечениями.

Быстрый анализатор функции тромбоцитов (RPFA; Accumetrix, San Diego, CA) представляет собой метод автоматизированного турбидиметрического целостного анализа функций тромбоцитов крови, который оценивает способность активированных тромбоцитов связывать покрытые фибриногеном полистироловые гранулы. После добавления образца цельной крови рецептор тромбина, активирующий пептид (РТАП), непосредственно активирует тромбоциты в образце и стимулирует экспрессию рецептора гликопротеина IIb/IIIa на тромбоцитарной поверхности. Когда активированные тромбоциты связываются и прилепляются к покрытым фибриногеном гранулам, поток света через образец крови увеличивается и генерирует сигнал. Хотя RPFA прост в эксплуатации и обеспечивает быстрое прикроватное определение функций тромбоцитов, для каждого пациента требуется определить исходные параметры, чтобы в последующем вычислить степень изменения в функциях тромбоцитов.[88] Потенциальные перспективы применения этого метода в периоперационном периоде остаются неясными.

Plateletworks (Helena laboratories, Beaumont, TX) использует гемоцитометр для выполнения автоматизированного подсчета тромбоцитов в образцах цельной крови, собранной в присутствии и отсутствии стимулирующих тромбоциты агонистов, таких как коллаген или АДФ. Разница в количестве тромбоцитов до и после добавления агонистов представляет прямое измерение агрегации тромбоцитов (т.е. способность тромбоцитов к ответу) и показывается как «% агрегации». Предварительные исследования показали приемлемую корреляцию между количеством тромбоцитов, подсчитанных на анализаторе Ichor hematology, и в лабораторных условиях.[88] Кроме того, анализатор Plateletworks продемонстрировал эффективность в выявлении дисфункции тромбоцитов в присутствии антагонистов гликопротеина IIb/IIIa и, кажется, хорошо коррелирует с лабораторными оценками агрегации тромбоцитов.

Используя образец цельной крови, анализатор Hemodyne Hemostasis (Hemodyne, Richmond, VA) оценивает сократительную способность тромбоцитов, силу, создаваемую тромбоцитами при ретракции сгустка, модуль упругости сгустка – меру жесткости сгустка. В предварительных исследованиях сократительная способность тромбоцитов уменьшалась после искусственного кровообращения и слабо коррелировала с периоперационной кровопотерей.

Углубление наших представлений о гемостазе и тромбозе на молекулярном уровне внесло непосредственный вклад в последние биотехнологические инновации в прикроватном тестировании. Дальнейший прогресс в области мониторинга коагуляции даст возможность врачам принимать обоснованные решения о трансфузионной терапии и назначении гемостатических средств для минимизации периоперационного кровотечения. При оценке любого результата прикроватного тестирования коагуляции следует иметь в виду, что он не обязательно будет совпадать с результатами, полученными в лаборатории. Чувствительность реактивов варьирует от производителя к производителю и даже от одной партии к другой. Кроме того, прикроватные методы исследования обычно выполняются с образцами цельной крови, в отличие от лабораторного тестирования с использованием плазмы или обработанных тромбоцитов. В качестве последних умозаключений, для которых пример с использованием прикроватных приборов оценки тромбоцитарных функций является весьма подходящим, следует отметить, что различные измерительные инструменты от различных производителей оценивают различные параметры тромбоцитарного или плазменного гемостаза. В случае с приборами для оценки функций тромбоцитов дюжина инструментов претендует на определение «функций тромбоцитов». Но, используя различные приборы, один и тот же исследователь может получить от «тяжелой» дисфункции тромбоцитов до «отсутствия патологии тромбоцитов» в одном образце крови. В этой связи, до начала широкого использования любого прикроватного мониторинга, необходимо получить представления о гарантии качества, методологии исследования, а также ее сопутствующих сильных и слабых сторонах.

Литература

1. Sagripanti A, Carpi A: Antithrombotic and prothrombotic activities of the vascular endothelium. Biomed Pharmacother 54:107-111, 2000.
2. Freedman JE, Loscalzo J: Nitric oxide and its relationship to thrombotic disorders. J Thromb Haemost 1:1183-1188, 2003.
3. Kato H: Regulation of functions of vascular wall cells by tissue factor pathway inhibitor: Basic and clinical aspects. Arterioscler Thromb Vasc Biol 22:539-548, 2002.
4. May AE, Neumann FJ, Preissner KT: The relevance of blood cell-vessel wall adhesive interactions for vascular thrombotic disease. Thromb Haemost 82:962-970, 1999.
5. Wu KK, Thiagarajan P: Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. Annu Rev Med 47:315-331, 1996.
6. Grignani G, Maiolo A: Cytokines and hemostasis. Haematologica 85:967-972, 2000.
7. Westrick RJ, Eitzman DT: Plasminogen activator inhibitor-1 in vascular thrombosis. Curr Drug Targets 8:966-1002, 2007.
8. Parolari A, Mussoni L, Frigerio M, et al: Increased prothrombotic state lasting as long as one month after on-pump and off-pump coronary surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 130:303-308, 2005.
9. Kassis J, Hirsh J, Podor TJ: Evidence that postoperative fibrinolytic shutdown is mediated by plasma factors that stimulate endothelial cell type I plasminogen activator inhibitor biosynthesis. Blood 80:1758-1764, 1992.
10. Hartwig JH: The platelet: form and function. Semin Hematol 43:S94-S100, 2006.
11. Andrews RK, Berndt MC: Platelet physiology and thrombosis. Thromb Res 114:447-453, 2004.
12. Chen J, Lopez JA: Interactions of platelets with subendothelium and endothelium. Microcirculation 12:235-246, 2005.
13. Chaer RA, Graham JA, Mureebe L: Platelet function and pharmacologic inhibition. Vasc Endovascular Surg 40:261-267, 2006.
14. Furie B, Furie BC: Thrombus formation *in vivo*. J Clin Invest 115:3355-3362, 2005.
15. Fullard JF: The role of the platelet glycoprotein IIb/IIIa in thrombosis and haemostasis. Curr Pharm Des 10:1567-1576, 2004.
16. Hoffman M: Remodeling the blood coagulation cascade. J Thromb Thrombolysis 16:17-20, 2003.
17. Coughlin SR: Protease-activated receptors in hemostasis, thrombosis and vascular biology. J Thromb Haemost 3:1800-1814, 2005.
18. Schenone M, Furie BC, Furie B: The blood coagulation cascade. Curr Opin Hematol 11:272-277, 2004.
19. Mann KG, Brummel–Ziedins K, Orfeo T, Butenas S: Models of blood coagulation. Blood Cells Mol Dis 36:108-117, 2006.
20. Gomez K, McVey JH: Tissue factor initiated blood coagulation. Front Biosci 11:1349-1359, 2006.
21. Eilertsen KE, Osterud B: Tissue factor: (patho) physiology and cellular biology. Blood Coagul Fibrinolysis 15:521-538, 2004.
22. Gailani D, Renne T: The intrinsic pathway of coagulation: A target for treating thromboembolic disease? J Thromb Haemost 5:1106-1112, 2007.
23. Hoffman M: A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. Blood Rev 17(Suppl 1):S1-S5, 2003.
24. Esmon CT: Crosstalk between inflammation and thrombosis. Maturitas 47:305-314, 2004.
25. Furie B, Furie BC: In vivo thrombus formation. J Thromb Haemost 5(Suppl 1):12-17, 2007.
26. Mosesson MW: Fibrinogen and fibrin structure and functions. J Thromb Haemost 3:1894-1904, 2005.
27. Crawley JT, Zanardelli S, Chion CK, Lane DA: The central role of thrombin in hemostasis. J Thromb Haemost 5(Suppl 1):95-101, 2007.
28. Barshtein G, Ben–Ami R, Yedgar S: Role of red blood cell flow behavior in hemodynamics and hemostasis. Expert Rev Cardiovasc Ther 5:743-752, 2007.
29. Medcalf RL: Fibrinolysis, inflammation, and regulation of the plasminogen activating system. J Thromb Haemost 5(Suppl 1):132-142, 2007.
30. Cesarman–Maus G, Hajjar KA: Molecular mechanisms of fibrinolysis. Br J Haematol 129:307-321, 2005.
31. Andrews RK, Karunakaran D, Gardiner EE, Berndt MC: Platelet receptor proteolysis: A mechanism for downregulating platelet reactivity. Arterioscler Thromb Vasc Biol 27:1511-1520, 2007.
32. Shirk RA, Vlasuk GP: Inhibitors of factor VIIa/tissue factor. Arterioscler Thromb Vasc Biol 27:1895-1900, 2007.
33. Wu KK, Matijevic–Aleksic N: Thrombomodulin: A linker of coagulation and fibrinolysis and predictor of risk of arterial thrombosis. Ann Med 32(Suppl 1):73-77, 2000.
34. Maclean PS, Tait RC: Hereditary and acquired antithrombin deficiency: Epidemiology, pathogenesis and treatment options. Drugs 67:1429-1440, 2007.
35. Billett HH: Direct and indirect antithrombins: Heparins, low molecular weight heparins, heparinoids, and hirudin. Clin Geriatr Med 17:15-29, 2001.
36. Kitchens CS: To bleed or not to bleed? Is that the question for the PTT? J Thromb Haemost 3:2607-2611, 2005.
37. Greaves M, Watson HG: Approach to the diagnosis and management of mild bleeding disorders. J Thromb Haemost 5(Suppl 1):167-174, 2007.
38. Sadler JE: New concepts in von Willebrand disease. Annu Rev Med 56:173-191, 2005.
39. Lippi G, Franchini M, Guidi GC: Diagnostic approach to inherited bleeding disorders. Clin Chem Lab Med 45:2-12, 2007.
40. Ruggeri ZM: The role of von Willebrand factor in thrombus formation. Thromb Res 120(Suppl 1):S5-S9, 2007.
41. Slaughter TF, Parker JK, Greenberg CS: A rapid method for the diagnosis of von Willebrand's disease subtypes by the clinical laboratory. Arch Pathol Lab Med 119:148-152, 1995.
42. Harrison P: The role of PFA-100 testing in the investigation and management of haemostatic defects in children and adults. Br J Haematol 130:3-10, 2005.
43. Franchini M: The use of desmopressin as a hemostatic agent: A concise review. Am J Hematol 82:731-735, 2007.
44. Key NS, Negrier C: Coagulation factor concentrates: Past, present, and future. Lancet 370:439-448, 2007.
45. Klinge J, Ananyeva NM, Hauser CA, Saenko EL: Hemophilia A—from basic science to clinical practice. Semin Thromb Hemost 28:309-322, 2002.
46. Pierce GF, Lillicrap D, Pipe SW, Vandendriessche T: Gene therapy, bioengineered clotting factors and novel technologies for hemophilia treatment. J Thromb Haemost 5:901-906, 2007.
47. Dargaud Y, Negrier C: Haemophilia therapies. Expert Opin Biol Ther 7:651-663, 2007.
48. Duvall WL: Antithrombotic therapy. Curr Mol Med 6:603-619, 2006.
49. Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA: Current concepts of hemostasis: implications for therapy. Anesthesiology 100:722-730, 2004.
50. Meadows TA, Bhatt DL: Clinical aspects of platelet inhibitors and thrombus formation. Circ Res 100: 1261-1275, 2007.
51. Troxler M, Dickinson K, Homer–Vanniasinkam S: Platelet function and antiplatelet therapy. Br J Surg 94:674-682, 2007.
52. Born G, Patrono C: Antiplatelet drugs. Br J Pharmacol 147(Suppl 1):S241-S251, 2006.
53. Goldhaber SZ, Turpie AG: Prevention of venous thromboembolism among hospitalized medical patients. Circulation 111:e1-e3, 2005.
54. Despotis GJ, Gravlee G, Filos K, Levy J: Anticoagulation monitoring during cardiac surgery: A review of current and emerging techniques. Anesthesiology 91:1122-1151, 1999.
55. Jobes DR: Safety issues in heparin and protamine administration for extracorporeal circulation. J Cardiothorac Vasc Anesth 12:17-20, 1998.
56. Nutescu EA, Wittkowsky AK, Dobesh PP, et al: Choosing the appropriate antithrombotic agent for the prevention and treatment of VTE: A case-based approach. Ann Pharmacother 40:1558-1571, 2006.
57. Schulman S, Bijsterveld NR: Anticoagulants and their reversal. Transfus Med Rev 21:37-48, 2007.
58. Dentali F, Ageno W, Crowther M: Treatment of coumarin-associated coagulopathy: A systematic review and proposed treatment algorithms. J Thromb Haemost 4:1853-1863, 2006.
59. Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS, et al: Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Med J Aust 181:492-497, 2004.
60. Kujovich JL: Hemostatic defects in end stage liver disease. Crit Care Clin 21:563-587, 2005.
61. Kaw D, Malhotra D: Platelet dysfunction and end-stage renal disease. Semin Dial 19:317-322, 2006.
62. Franchini M: Pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: An update. Clin Lab 51:633-639, 2005.
63. Bick RL: Disseminated intravascular coagulation: A review of etiology, pathophysiology, diagnosis, and management: Guidelines for care. Clin Appl Thromb Hemost 8:1-31, 2002.
64. Ageno W, Squizzato A, Garcia D, Imberti D: Epidemiology and risk factors of venous thromboembolism. Semin Thromb Hemost 32:651-658, 2006.
65. White RH: The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation 107:I4-I8, 2003.
66. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, et al: Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. JAMA 293:2352-2361, 2005.
67. Simioni P: Who should be tested for thrombophilia? Curr Opin Hematol 13:337-343, 2006.
68. Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al: Screening for thrombophilia in high-risk situations: Systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. Health Technol Assess 10:1-110, 2006.
69. Franchini M, Veneri D, Salvagno GL, et al: Inherited thrombophilia. Crit Rev Clin Lab Sci 43:249-290, 2006.
70. Cooper PC, Rezende SM: An overview of methods for detection of factor V Leiden and the prothrombin G20210A mutations. Int J Lab Hematol 29:153-162, 2007.
71. Tripodi A: A review of the clinical and diagnostic utility of laboratory tests for the detection of congenital thrombophilia. Semin Thromb Hemost 31:25-32, 2005.
72. Giannakopoulos B, Passam F, Rahgozar S, Krilis SA: Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. Blood 109:422-430,

2007.
73. Ortel TL: The antiphospholipid syndrome: What are we really measuring? How do we measure it? And how do we treat it? J Thromb Thrombolysis 21:79-83, 2006.
74. Greinacher A, Warkentin TE: Recognition, treatment, and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Review and update. Thromb Res 118:165-176, 2006.
75. Warkentin TE: HIT: Lessons learned. Pathophysiol Haemost Thromb 35:50-57, 2006.
76. Bennett–Guerrero E, Slaughter TF, White WD, et al: Preoperative anti-PF4/heparin antibody level predicts adverse outcome after cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 130:1567-1572, 2005.
77. Stribling WK, Slaughter TF, Houle TT, Sane DC: Beyond the platelet count: heparin antibodies as independent risk predictors. Am Heart J 153:900-906, 2007.
78. Bates SM, Weitz JI: The status of new anticoagulants. Br J Haematol 134:3-19, 2006.
79. Martin ME, Kloecker GH, Laber DA: Argatroban for anticoagulation during cardiac surgery. Eur J Haematol 78:161-166, 2007.
80. Sie P, Steib A: Central laboratory and point of care assessment of perioperative hemostasis. Can J Anaesth 53:S12-S20, 2006.
81. Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK: How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. Mayo Clin Proc 82:864-873, 2007.
82. Peterson P, Hayes TE, Arkin CF, et al: The preoperative bleeding time test lacks clinical benefit: College of American Pathologists' and American Society of Clinical Pathologists' position article. Arch Surg 133:134-139, 1998.
83. Despotis GJ, Joist JH, Goodnough LT: Monitoring of hemostasis in cardiac surgical patients: impact of point-of-care testing on blood loss and transfusion outcomes. Clin Chem 43:1684-1696, 1997.
84. Rochon AG, Shore–Lesserson L: Coagulation monitoring. Anesthesiol Clin 24:839-856, 2006.
85. Luddington RJ: Thrombelastography/thromboelastometry. Clin Lab Haematol 27:81-90, 2005.
86. Di Benedetto P, Baciarello M, Cabetti L, et al: Thrombelastography: Present and future perspectives in clinical practice. Min Anestesiol 69:501-509, 509-515, 2003.
87. Matzdorff A: Platelet function tests and flow cytometry to monitor antiplatelet therapy. Semin Thromb Hemost 31:393-399, 2005.
88. Michelson AD, Frelinger AL 3rd, Furman MI: Current options in platelet function testing. Am J Cardiol 98:4N-10N, 2006.
89. Peerschke EI: The laboratory evaluation of platelet dysfunction. Clin Lab Med 22:405-420, 2002.
90. Hayward CP, Harrison P, Cattaneo M, et al: Platelet function analyzer (PFA)-100 closure time in the evaluation of platelet disorders and platelet function. J Thromb Haemost 4:312-319, 2006.

Lawrence T. Goodnough и Terri G. Monk
Перевод В.А. Мазурка
Редактор перевода И.Б. Заболотских

57 Аутогемотрансфузия, рекомбинантный фактор VIIa и бескровная медицина

Ключевые моменты

1. Реинфузия излившейся крови использовалась уже в 1818 г. Дооперационную заготовку собственной крови пропагандировали в 1930-х гг., когда были учреждены первые банки крови. Переливание собственной крови получило широкое распространение в ответ на усложнение оперативных вмешательств и технологическое совершенствование методик, позволивших ее безопасное использование.

2. Двумя основными причинами использования аутогемотрансфузии являются предотвращение осложнений, связанных с переливанием аллогенной крови, и сбережение донорских ресурсов.

3. Существуют три типа аутогемотрансфузии: предоперационная заготовка крови (ПЗК), острая нормоволемическая гемодилюция (ОНГ), а также интра- или послеоперационная реинфузия (сбор крови и ее повторное использование).

4. ПЗК стала стандартной практикой при определенных плановых хирургических операциях, таких как замена суставов, и к 1992 г. более 6% перелитой в Соединенных Штатах крови были представлены аутокровью. Впоследствии существенное увеличение безопасности переливания донорской крови привело к снижению интереса к ПЗК и ОНГ как альтернативным и менее затратным стратегиям.

5. Требования к донорам, сдающим кровь для самих себя, не столь строги, как для «обычных» доноров. Стандарты переливания крови, реализуемые под контролем больничных трансфузиологических служб (комитетов), отличаются в области требований к сбору и использованию аутокрови с положительными вирусными маркерами. Из соображений безопасности для пациента и персонала обычной практикой является предотвращение использования крови, опасной в отношении наличия поверхностного антигена к гепатиту В и вируса иммунодефицита человека. В случае аутодонорства противопоказаниями являются инфицирование и риск бактериемии, плановая хирургическая коррекция аортального стеноза и нестабильная стенокардия.

6. Несмотря на то, что сбор собственной крови стал популярен, затраты, с ним связанные, выше, чем при сборе аллогенной крови.

7. ОНГ – это забор цельной крови пациента, осуществляемый непосредственно перед ожидаемой значительной хирургической кровопотерей, с восполнением объема циркулирующей крови бесклеточными растворами. Главным преимуществом ОНГ является сокращение потерь эритроцитов во время хирургической кровопотери, обусловленное низким уровнем гематокрита после проведенной ОНГ.

8. Поскольку убедительных свидетельств эффективности ПЗК и ОНГ, касающихся снижения аллогенных гемотрансфузий, не существует, эти методы нельзя считать экономически выгодными альтернативами переливанию донорской крови.

9. Термин «интраоперационный сбор крови» или «возмещение» означает технологию сбора и реинфузию крови, теряемой пациентом во время операции. Кислород-транспортные свойства реинфузированных эритроцитов эквивалентны таковым у аллогенных эритроцитов. Продолжительность жизни реинфузированных клеток крови представляется как минимум сопоставимой с донорскими эритроцитами.

10. Послеоперационный сбор крови означает реинфузию, теряемой по дренажам крови, с ее обработкой или без нее. Послеоперационная аутогемотрансфузия применяется широко, но не единообразно.

11. Фибриновый клей получают из среды, содержащей фибриноген и фактор XIII (фибринстабилизирующий), в которой раствор фибриногена смешивается с раствором тромбина, и наносят на область операции. Использование препаратов фибринового клея несет дополнительный риск аллогенного воздействия, в связи с чем пациенты должны быть информированы о возможных осложнениях и преимуществах его применения.

12. Рекомбинантный фактор VIIa (rfVIIa) одобрен для лечения кровотечений у больных с ингибиторными формами гемофилий. Он также с успехом использовался у гемофиликов, не имеющих антител против фактора VIII (приобретенная гемофилия). Фармакологические дозы rfVIIa усиливают образование тромбина на уже активированных тромбоцитах, поэтому могут быть полезными в обеспечении гемостаза и в других ситуациях, характеризующихся обильным кровотечением и нарушенным тромбинообразованием.

13. Бескровная медицина и хирургия предполагают командные методы лечения, преследующие

уменьшение кровопотери и использующие лучшие из существующих альтернатив аллогенной гемотрансфузии с целью обеспечения медицинской помощи самого высокого уровня всем пациентам. Некоторые пациенты в силу религиозных убеждений или вследствие озабоченности безопасностью гемотрансфузии вне зависимости от религиозных воззрений возражают против переливания им крови или ее препаратов в процессе лечения.

Существуют три типа аутогемотрансфузии: предоперационная заготовка крови (ПЗК), острая нормоволемическая гемодилюция (ОНГ), а также интра- или послеоперационная реинфузия (сбор крови и ее повторное использование). Преимущества и недостатки, особенности применения и осложнения зависят от используемых методов.

Двумя основными причинами использования аутокрови являются предотвращение осложнений донорских гемотрансфузий и сбережение запасов донорской крови. Для пациентов с редкими фенотипами крови или наличием антител к донорской крови, т.е. в ситуациях, когда совместимая донорская кровь не всегда может быть доступна, аутогемотрансфузия оказывается наиболее подходящим методом.[1] Потенциальные осложнения аллогенных гемотрансфузий, устраняемые или минимизируемые переливанием собственной крови, включают острые и отсроченные гемолитические реакции, аллоиммунизацию, аллергические и пирогенные реакции, а также передачу трансфузионно-трансмиссивных инфекционных заболеваний. Интраоперационная реинфузия крови может оказаться единственной возможностью обеспечения достаточного объема совместимой крови в случае тяжелой и быстрой кровопотери. ОНГ обеспечивает единственный удобный источник свежей цельной крови.

Роль обеспечения собственной кровью в хирургии остается в состоянии эволюции в связи с повышением безопасности обращения с кровью, увеличением ее стоимости и появлением фармакологических альтернатив гемотрансфузиям.[2-4] ПЗК стала стандартной практикой при определенных плановых хирургических операциях, таких как замена суставов, и к 1992 г. более 6% перелитой в Соединенных Штатах крови были представлены аутокровью.[5] Впоследствии, существенное увеличение безопасности переливания донорской крови привело к снижению интереса к ПЗК (Табл. 57-1) и ОНГ, как альтернативным и менее затратным стратегиям.[6] Однако общественное осознание важности вопросов безопасности крови и нежелание пациентов получать донорскую кровь в условиях плановых гемотрансфузий,[7] наряду с растущей нехваткой запасов крови, способствуют возрастанию роли стратегий обеспечения собственной кровью на хирургической арене.

Дооперационное взятие крови

Выбор пациента

Требования к донорам, сдающим кровь для самих себя, не столь строги, как для «обычных» доноров. Стандарты Американской ассоциации банков крови (American Association of Blood Banks – AABB), созданные для банков крови и трансфузионных служб, требуют, чтобы гемоглобин (Hb) пациента-донора был не менее 110 *г/л*, а гематокрит (Hct) – не менее 33% перед каждым взятием крови.[8] В то же время нет никаких ограничений по возрасту и весу. Пациенты могут сдавать 10,5 *мл/кг* крови, не считая дополнительных потерь на ее обследование. Взятие крови может производиться более одного раза в неделю, но последняя донация должна произойти не менее чем за 72 *ч* до операции, чтобы осталось время для восстановления внутрисосудистого объема, а также для транспортировки и обследования забранной крови.

Стандарты переливания крови, реализуемые под контролем больничных трансфузиологических служб (комитетов), отличаются в области требований к сбору и использованию аутокрови с положительными вирусными маркерами. Из соображений безопасности для пациента и персонала обычной практикой является предотвращение использования крови, опасной в отношении наличия поверхностного антигена к гепатиту В и вируса иммунодефицита человека. Некоторые госпитали принимают и переливают аутокровь с любыми положительными вирусными маркерами, а отказ пациентам, зараженным вирусом иммунодефицита человека, в возможности получения их собственной крови может быть нарушением прав американцев, прописанных в законе об инвалидах.[9] Кандидатами для дооперационного взятия крови являются пациенты в стабильном состоянии, планируемые на оперативные вмешательства, при которых вероятно возникновение потребности в гемотрансфузии. Для процедур, при которых переливание крови маловероятно (т.е. когда регламент максимального количества заказываемой крови при хирургических вмешательствах [maximal surgical blood ordering schedule – MSBOS] не предполагает обязательного

Табл. 57-1 Сбор и переливание аутокрови* в США

Источник	1980	1986	1989	1992	1994	1997	1999	2001
Перелитая аутокровь (% от всех перелитых доз крови)	Н/д	Н/д	369 (3,1%)	566 (5,0%)	482 (4,3%)	421 (3,7%)	367 (3,0%)	359 (2,6%)
Всего перелито	9934	12,159	12,059	11,307	11,107	11,476	12,389	13,361
Собрано аутокрови (% от всех перелитых доз крови)	28 (0,25%)	206 (1,5%)	655 (4,8%)	1,117 (8,5%)	1,013 (7,8%)	611 (4,9%)	651 (4,7%)	619 (4,0%)
Всего собрано	11,174	13,807	13,554	13,169	12,908	12,550	13,649	14,259

*Тысячи единиц
Н/д – нет данных
Модифицировано из Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, et al: Medial progress: Transfusion medicine. Part I. Blood transfusion. N Engl J Med 340:439-447, 1999

Табл. 57-2 Противопоказания к участию в программах аутодонорства

1. Признаки инфекции и риск бактериемии
2. Плановая коррекция стеноза аортального клапана
3. Нестабильная стенокардия
4. Заболевание с судорожной активностью
5. Инфаркт миокарда или эпизоды цереброваскулярных нарушений в течение 6 месяцев до планируемой сдачи крови
6. Пациенты с серьезными заболеваниями сердца или легких, которым еще не запланировано хирургическое вмешательство
7. Поражение высоких градаций главной левой венечной артерии
8. Заболевание сердца с цианозом
9. Неконтролируемая гипертония

наличия типированной крови),[10] использование предоперационной заготовки крови не рекомендуется.

В некоторых подгруппах пациентов предоперационная заготовка собственной крови может значительно уменьшать потребность в переливании аллогенной крови. Предоперационную заготовку собственной крови следует иметь в виду для пациентов, готовящихся к операциям с предполагаемой гемотрансфузией, например, крупным ортопедическим, сосудистым, кардио- и торакальным вмешательствам, радикальной простатэктомии.[11] Наиболее типичным вмешательством, когда предварительно заготавливают собственную кровь, является полное протезирование сустава.[12] Предоперационную заготовку собственной крови не следует выполнять для процедур, при которых редко (<10% случаев) требуются гемотрансфузии, например, для холецистэктомии, при устранении грыжи, влагалищной гистерэктомии и неосложненном акушерском родоразрешении.[13]

При особых обстоятельствах предоперационная заготовка собственной крови может проводиться у пациентов, которых традиционно не рассматривают в качестве аутодоноров. Заключение о пригодности пациента выступить в качестве аутодонора зависит от наличия необходимого медицинского окружения. При необходимых коррективах в отношении объемов, взаимодействии с родителями, соответствующем внимании к подготовке и ободрении дети также могут участвовать в программах предоперационной заготовки аутокрови.[14] Взятие крови у пациентов с тяжелыми заболеваниями сердца является слишком рискованным. Несмотря на данные о безопасности аутодонорства у таких пациентов, полученные на небольшом количестве больных,[15,16] связанный с процедурой риск для них выше предполагаемого риска переливания аллогенной крови.[4,5] Табл. 57-2 суммирует медицинские противопоказания к участию пациента, в программах аутодонорства.[17] Заготовка собственной крови у беременных не оправдана,[18] потому что гемотрансфузии бывают необходимы очень редко. ПЗК может рассматриваться для женщин, имеющих аллоантитела ко многим, либо часто встречающимся антигенам, а также с предлежанием плаценты или иными состояниями, способствующими повышенному риску дородового или родового кровотечения.[13] Стандарты AABB более не разрешают аллогенное переливание неиспользованной собственной крови («перекрестное»), так как аутодоноры в строгом смысле не являются добровольными донорами.[8]

Попытки разделения пациентов на группы высокого и низкого риска в отношении необходимости переливания крови, основанные на уровне гемоглобина и типе планируемого вмешательства, являются в известной степени обещающими. В канадском исследовании, основанном на системе подсчета баллов, было определено, что 80% пациентов, подвергающихся ортопедическим вмешательствам, следует отнести к группе низкого риска (<10%) потребности в гемотрансфузии, в связи с чем обеспечение компонентами аутокрови для этих пациентов не рекомендуется.[19] Однако проблема с алгоритмами, которые учитывают предполагаемую потерю крови и дооперационный уровень гематокрита, состоит в том, что интраоперационную кровопотерю трудно измерить[20] или предсказать, так как некоторые операции, выполненные даже одним хирургом, могут сопровождаться самой разной кровопотерей.

Роль агрессивного взятия крови и использования эритропоэтина

Эффективность ПЗК зависит от способности эритропоэза пациента увеличивать образование эритроцитов.[21] Выброс эндогенного эритропоэтина и компенсаторный эритропоэз находятся на субоптимальном уровне при «стандартных» условиях еженедельного взятия одной единицы (дозы) крови. Как показано в Табл. 57-3, еженедельная ПЗК сопровождается увеличением объема циркулирующих эритроцитов от 11% (без приема препаратов железа) до 19% (с приемом препаратов железа), что недостаточно для предотвращения нарастающей анемии у пациентов, участвующих в ПЗК. Если эритропоэтиновый ответ на кровопускание не позволяет поддерживать уровень гематокрита пациента в период между заборами крови, то аутодонорство может иметь негативный

Табл. 57-3 Эритропоэз, опосредованный выбросом эндогенного эритропоэтина*

		Эритроциты *(мл)*		«Чистое» увеличение количества эритроцитов		
	Пациенты (чел.)	Удалено (взято)	Образовано	Прирост (%)	Терапия препаратами железа	Источник литературы
Стандартное взятие крови	108	522	351	19	Через рот	36
	22	590	220	11	Нет	33
	45	621	331	17	Через рот	33
	41	603	315	16	Через рот, в/в	33
Агрессивное взятие крови	30	540	397	19	Нет	34
	30	558	473	23	Через рот	34
	30	522	436	21	В/в	34
	24	683	568	26	Через рот	37, 38
	23	757	440	19	Через рот	39

*Данные выражены как средние значения
в/в – внутривенно
Заимствовано из Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C: Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. Blood 96:823-833, 2000

эффект[22,23] за счет развития периоперационной анемии и повышения вероятности донорской гемотрансфузии. Была опубликована математическая модель,[22] демонстрирующая взаимосвязь между ожидаемой кровопотерей, желаемым гематокритом и потребностью в аутодонорстве.

В отличие от аутодонорства в «стандартных» условиях исследования «агрессивного» взятия крови (дважды в неделю в течение 3-х недель, начиная за 25-35 дней до операции) продемонстрировали, что уровни эндогенного эритропоэтина и эритропоэза действительно увеличиваются, приводя к росту объема циркулирующих эритроцитов от 19% до 26% (см. Табл. 57-3). Терапия экзогенным эритропоэтином для дальнейшей стимуляции эритропоэза (вплоть до 50% увеличения объема циркулирующих эритроцитов[24-26]) во время аутодонорского взятия крови была одобрена в Канаде и Японии, но не в Соединенных Штатах.[27] Периоперационная терапия эритропоэтином одобрена во всем мире для пациентов с анемией (гематокрит <39%), готовящихся к несердечным и несосудистым операциям.

Триггеры гемотрансфузии

По поводу надлежащего уровня гемоглобина/гематокрита («триггера» гемотрансфузии), при котором следует переливать собственную кровь, существуют разногласия (см. Гл. 55).[28] Риски реципиента собственной крови приведены в Табл. 57-4. Вероятно, триггеры для переливания собственной и донорской крови должны быть идентичными, поскольку риск летального исхода, связанный с трансфузией донорской крови, меньше риска смерти вследствие тактических ошибок, связанных с назначением и использованием как аллогенной, так и аутокрови.[29]

Дооперационный сбор компонентов крови

Дооперационный или интраоперационный сбор обогащенной тромбоцитами плазмы во время хирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения может улучшить состояние гемостаза и уменьшить вероятность донорских гемотрансфузий.[28] Дооперационный сбор тромбоцитов, особенно при операциях на сердце, часто является непрактичным, поскольку пациенты могут принимать антитромбоцитарные препараты, операции часто планируются по срочным показаниям и получить удается лишь относительно небольшое количество тромбоцитов.

Рентабельность

Хотя аутодонорство стало популярным, связанные с его обеспечением затраты выше, чем таковые при сборе аллогенной крови. Дальнейшая потребность в программах аутодонорства подвергается сомнению, поскольку сниженный в целом риск аллогенных гемотрансфузий сделал ПЗК экономически невыгодной.[30,31]

Табл. 57-4 Преимущества и недостатки аутодонорства

Преимущества	Недостатки
Предотвращает трансфузионно-трансмиссивные заболевания	Не влияет на риск бактериального загрязнения
Предотвращает эритроцитарную аллоиммунизацию	Не влияет на риск ошибок несовместимости по АВ0 антигенам
Повышает обеспеченность кровью	Является более дорогостоящим, чем переливание донорской крови
Обеспечивает совместимую для пациентов кровь	Ведет к потере неперелитой крови с аллоантителами
Предотвращает некоторые трансфузионные реакции	Увеличивает частоту неблагоприятных реакций
Обеспечивает успокоение пациентов, озабоченных риском переливания донорской крови	Подвергает пациента риску периоперационной анемии и большей вероятности гемотрансфузий

Острая нормоволемическая гемодилюция (ОНГ)

ОНГ – это взятие цельной крови пациента, осуществляемое непосредственно перед ожидаемой значительной хирургической кровопотерей, с восполнением объема циркулирующей крови бесклеточными растворами. Чтобы минимизировать ручной труд, связанный с выполнением гемодилюции, кровь следует собирать в стандартные, содержащие антикоагулянт мешки для крови, расположенные на наклонной качающейся поверхности, с автоматическим прекращением поступления крови, реализуемым посредством использования датчиков объема. Собранная кровь хранится при комнатной температуре и реинфузируется во время операции после окончания основной кровопотери или, если требуется, ранее. Одновременно с взятием крови рекомендуется инфузировать кристаллоиды (3 *мл* кристаллоида на 1 *мл* забранной крови) или коллоиды (декстраны, крахмалы, желатины, альбумин: из расчета 1 *мл* на 1 *мл* забранной крови).[32] Реинфузия крови производится в обратном порядке; таким образом, последняя перелитая доза имеет самый высокий уровень гематокрита и концентрацию факторов свертывания и тромбоцитов. В то время как технология ОНГ была впервые разработана и применена в Европе, возрастающий к ней интерес в Соединенных Штатах привел к появлению обещающих данных[3] в отношении метода ОНГ в качестве альтернативы обеспечению собственной кровью. Форсированная гемодилюция (частичное замещение собранной во время ОНГ крови синтетическими переносчиками кислорода) является интегрированной составляющей многих исследований III фазы, предпринятых для получения одобрения Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) на применение искусственных переносчиков кислорода.

Физиологические соображения

Сохраненная эритроцитная масса

Главным преимуществом ОНГ является сокращение потерь эритроцитов в силу того, что хирургическое кровотечение происходит при более низком уровне гематокрита в результате выполненной ОНГ.[33] Математическое моделирование позволило предположить: для достижения клинической значимости объема «спасенных» эритроцитов потребуется глубокая дилюция до уровня предоперационного гематокрита менее 20%, сопровождаемая серьезной потерей крови.[34] Клинический анализ

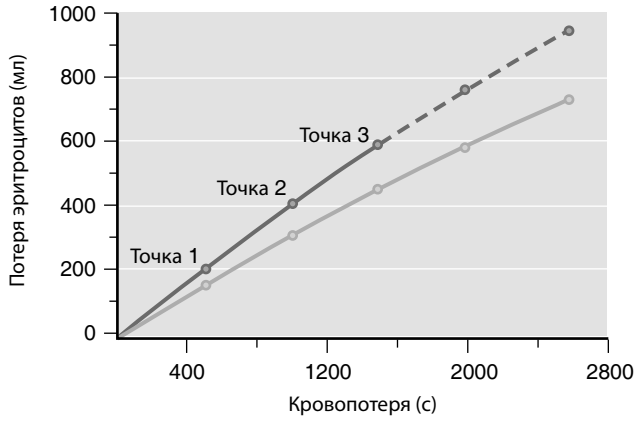


Рис. 57-1 Соотношение между объемом потерянной цельной (*мл*) крови (*ось абсцисс*) и потерянным объемом эритроцитов (*ось ординат*) у 100-килограммового пациента, подвергнутого гемодилюции: теряемый объем эритроцитов при интраоперационной кровопотере 2800 *мл* после ОНГ в объеме 1500 *мл* цельной крови (*синяя непрерывная линия*); теряемый объем эритроцитов при кровопотере 2800 *мл* в каждой из трех точек гемодилюции по 500 *мл* (*оранжевая непрерывная линия*); общий теряемый объем эритроцитов при кровопотере 2800 *мл* в случае, если бы гемодилюция не проводилась (*синяя пунктирная линия*). «Чистое» снижение теряемого объема эритроцитов на 215 *мл* при гемодилюции, представлено расхождением двух кривых. *(Заимствовано с разрешения из Goodnough LT, Grishaber JE, Monk TG, et al: Acute normovolemic hemodilution in patients undergoing radical suprapubic prostatectomy: A case study analysis. Anesth Analg 78:932-937, 1994.)*

пациентов, которые подверглись «минимальной» ОНГ (≤15% объема крови пациента), установил, что только 100 *мл* эритроцитов (эквивалент ½ стандартной дозы крови) были «спасены» при таких условиях.[35] При умеренной гемодилюции (целевой уровень гематокрита 28%) число «спасенных» клеток становится более существенным. Изъятие 3 доз крови у пациента, который впоследствии подвергался кровопотере в объеме 2800 *мл*, приводило к «чистой» хирургической потере 215 *мл* эритроцитов, «спасенных» гемодилюцией, что эквивалентно 1 дозе донорской крови (Рис. 57-1)[36]. Такой объем эритроцитов приближается к увеличению объема циркулирующих эритроцитов, достигаемому применением ПЗК в стандартных условиях.

Преимущество ОНГ, определенное в математической модели,[32] иллюстрировано на Рис. 57-2. У взрослого с предполагаемым объемом крови, равным 5 *л*, и начальным уровнем гематокрита 40% хирургическая кровопотеря в объеме до 3000 *мл* привела бы к послеоперационному гематокриту 25% без применения методов аутодонорства. Этот уровень, в общем, считается безопасным для пациентов без известных факторов риска. В этой модели выполнение ОНГ с начальным уровнем гематокрита от 40% до 45% позволило бы перенести кровопотерю в объеме 2500-3500 *мл*, при этом наименьший гематокрит составлял бы 28%.

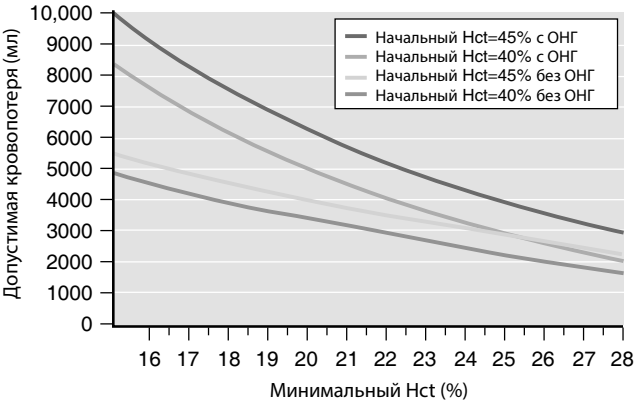


Рис. 57-2 Максимальная допустимая кровопотеря у пациента с объемом крови 5000 *мл* и начальным гематокритом 45% (*синие и желтые линии*) или 40% (*зеленые и оранжевые линии*) с острой нормоволемической гемодилюцией (ОНГ) и без нее. *(Заимствовано с разрешения из Goodnough LT, Brecher ME, Monk TG: Acute normovolemic hemodilution in surgery. Hematology 2:413-420, 1992, с разрешения.)*

Улучшенная оксигенация

Изъятие цельной крови и замена ее кристаллоидами или коллоидами уменьшает артериальное содержание кислорода, но компенсационные гемодинамические механизмы и существование избытка кислородной доставки делают ОНГ безопасной. Внезапное уменьшение концентрации эритроцитов снижает вязкость крови, уменьшая таким образом периферическое сопротивление и увеличивая сердечный выброс. Если сердечный выброс может эффективно компенсировать такие изменения, то доставка кислорода к тканям при гематокрите от 25% до 30% столь же хороша, но не лучше, чем доставка кислорода при гематокрите от 30% до 35%.[37]

Поддержание гемостаза

Поскольку кровь, собранная в процессе ОНГ, хранится при комнатной температуре и обычно возвращается пациенту в течение 8 *ч*, то происходят лишь незначительные нарушения функции тромбоцитов и коагуляционных факторов. Гемостатическая ценность крови, собранной посредством ОНГ, имеет сомнительную выгоду для ортопедических или урологических операций, поскольку плазма и тромбоциты при таких вмешательствах показаны редко. В большей степени ценность такой крови определяется сохранением устойчивого состояния плазмы и тромбоцитов от воздействия приобретенной коагулопатии, связанной с проведением искусственного кровообращения (известной, как депонирование крови) во время операций на сердце.[38]

Клинические исследования

Проспективные рандомизированные исследования при радикальной простатэктомии,[39] протезировании коленного[40] и тазобедренного[41] суставов позволили предположить, что ОНГ эквивалентна ПЗК в качестве метода обеспечения аутокровью. Дополнительные выборочные клинические исследования ОНГ представлены в Табл. 57-5.[42-48] В отношении достоинств ОНГ были опубликованы обзоры[49] и комментарии[50]. При проведении ОНГ и реинфузии присутствующим в операционной персоналом, расходы на проведение аутодонорства минимизируются. Полученная во время ОНГ кровь не требует дополнительных затрат времени на пациента, транспортировку, потерь рабочего времени, как в случае ПЗК. Выбрасывание дооперационно заготовленной крови (приблизительно 50% от общего собранного количества)[13] также устранено при ОНГ. Кроме того, полученные посредством ОНГ дозы крови не требуют стандартного учета или затрат на их обследование. Поскольку кровь никогда не выносится из палаты пациента, ОНГ минимизирует возможность административных и канцелярских ошибок, которые могут привести к переливанию АВ0 несовместимой крови и смерти, а также к бактериальному загрязнению, связанному с длительным ее хранением при температуре 4°С.

Табл. 57-5 Выборочные клинические исследования острой нормоволемической гемодилюции (ОНГ)

	Оцененная потеря крови *(мл)*			Послеоперационный гематокрит (%)			Дозы донорских эритроцитов или перелитые литры *(л)*			Источник литературы
Вид операции	**Контроль**	**ОНГ**	***P* значение**	**Контроль**	**ОНГ**	***P* значение**	**Контроль**	**ОНГ**	***P* значение**	
Сосудистая	2250	2458	НЗ	НД	33,0	НД	6,0	2,6	<0,01	60
Резекция печени	1479	1284	НЗ	37,9	33,8	< 0,01	3,8	0,4	<0,001	61
Пластика тазобедренного сустава	1800	2000	НЗ	38,4	32,4	НЗ	(2,1)	(0,9)	НД	62
Артродез позвонков	5490	1700	< 0,005	НД	28,7	НД	8,6	<1	<0,001	63
Колэктомия	НД	НД	НД	37,0	35,0	НД	2,4	0	NR	64
На предстательной железе	1246	1106	НЗ	35,5	31,8	< 0,001	0,16	0	НЗ	65
На предстательной железе	1717	1710	НЗ	29,5	27,9	< 0,5	0,30	0,13	НЗ	66

НД – нет данных; НЗ – не значимо
С изменениями из Brecher ME, Rosenfeld M: Mathematical and computer modeling of acute normovolemic hemodilution. Transfusion 34:176-179, 1994

Некоторые практические соображения важны относительно программы ОНГ. Решение о применении ОНГ должно быть основано с учетом вида оперативного вмешательства, предоперационного ОЦК и гематокрита пациента, целевого гематокрита после гемодилюции и других физиологических параметров. Должны быть определены и периодически пересматриваться стандарты учреждения, технология осуществления процедуры и механизмы обучения персонала.

В течение процедуры должен происходить непрерывный контроль за объемом циркулирующей крови пациента и состоянием перфузии. Кровь должна забираться в асептических условиях, как правило, в стандартные контейнеры с цитратным антикоагулянтом. Собранные дозы (единицы) следует надлежащим образом маркировать и хранить. Этикетка должна содержать как минимум полное имя пациента, номер истории болезни, дату и время сбора крови, а также указание «Только для аутодонорства». Хранение крови при комнатной температуре не должно превышать 8 *ч*. Если между сбором и переливанием проходит больше времени, кровь должна храниться в соответствующем холодильнике. Предлагаемые критерии отбора пациентов представлены в Табл. 57-6.

Анализ рентабельности ОНГ против ПЗК

Поскольку нет убедительных свидетельств эффективности ПЗК или ОНГ с точки зрения снижения донорских гемотрансфузий, технологии аутодонорства нельзя считать более рентабельными альтернативами донорской крови. Большинство исследований, оценивающих эффективность ОНГ, сравнивают эту технологию с ПЗК, а так как аутодонорство считается «стандартом лечения» для многих плановых операций в Соединенных Штатах, многие пациенты настаивают на его использовании. Медико-правовые соображения также препятствуют включению в стандарты лечения методов, предполагающих использование только донорской крови, так как законы о безопасности крови в нескольких штатах требуют обсуждения возможности аутодонорства перед плановыми операциями.[3] Все эти исследования обнаружили, что ОНГ эквивалентна ПЗК в устранении донорских гемотрансфузий, и предполагают, что ОНГ и ПЗК равноценны в предотвращении донорских гемотрансфузий при плановых вмешательствах.[51] Долгосрочные результаты, включающие длительность анестезии и операции, значимость для интраоперационного состояния гемодинамики, а также продолжительность госпитализации, были эквивалентны для ПЗК и ОНГ.

Поскольку ОНГ и ПЗК представляются в равной степени эффективными, выполнить сравнительную оценку их рентабельности невозможно. Однако, если у двух вмешательств эквивалентные результаты, но различная стоимость, то медицинские экономисты часто выполняют анализ минимизации расходов, чтобы определить более выгодную альтернативу.[52] Несмотря на то, что только несколько исследований включают экономические оценки, сравнивающие расходы на реализацию технологий аутодонорства, все эти исследования демонстрируют, что ОНГ является намного менее затратной процедурой, чем ПЗК.[51] Таким образом, можно считать ОНГ менее затратной технологией обеспечения аутокровью перед плановой операцией.

Интраоперационный сбор крови

Термин «*интраоперационный сбор крови*» или «*сбережение*» описывает технику сбора и реинфузии потерянной пациентом во время операции крови. Кислородно-транспортные свойства реинфузированных эритроцитов эквивалентны таковым у донорских консервированных. Длительность циркуляции реинфузированных эритроцитов представляется, по меньшей мере, сравнимой с донорскими эритроцитами.[53] Интраоперационный сбор крови противопоказан в случае использования в операционной ране определенных

Табл. 57-6 Критерии отбора пациентов для острой нормоволемической гемодилюции

1. Вероятность гемотрансфузии превышает 10% (в соответствии с регламентом максимального количества совместимой крови, заказываемой при хирургических вмешательствах)
2. Предоперационный уровень гемоглобина как минимум 120 *г/л*
3. Отсутствие клинически значимых заболеваний коронарных сосудов, легких, почек или печени
4. Отсутствие тяжелой гипертонии
5. Отсутствие инфекции и риска бактериемии

прокоагулянтов (например, коллагена), в силу возможности активации системной коагуляции. В возвратной магистрали чаще всего используются микроагрегатные фильтры (40 *мкм*), так как реинфузируемая кровь может содержать обрывки тканей, маленькие сгустки крови или костные фрагменты.

Применение устройств для отмывания клеток у пациента с массивным кровотечением может обеспечить реинфузию в количестве, эквивалентном 12 дозам консервированной крови в час.[53] Существуют данные относительно неблагоприятных последствий реинфузии собранной крови.[54] Воздушные эмболы – потенциально серьезная проблема. Департаментом здравоохранения Нью–Йорка была опубликована информация о трех летальных исходах от воздушной эмболии за 5-летний период, тогда как общий риск смерти такого генеза составляет 1:30000.[30] Гемолиз сберегаемой крови может развиться во время ее отсасывания с поверхности вместо из глубоких скоплений. В этой связи изготовители рекомендуют установку максимального разрежения не более 150 *мм рт. ст.* в одном исследовании, однако было показано, что установка разрежения на 300 *мм рт. ст.* может при необходимости использоваться, не вызывая повышенного гемолиза.[55] Пациенты после реинфузии имеют более высокий уровень свободного гемоглобина в плазме, нежели после переливаний донорской крови. Клиническая значимость свободного гемоглобина в обычно наблюдаемых концентрациях не установлена, хотя наличие чрезмерного количества свободного гемоглобина может свидетельствовать о недостаточном отмывании собранной крови. Иногда наблюдается бактериальный рост в сбереженной крови, однако развитие клинически значимых инфекций отмечается редко.[56] Большинство программ аутодонорства используют аппараты, которые собирают теряемую кровь, отмывают ее и концентрируют эритроциты. Этот процесс обычно оканчивается приготовлением дозы (единицы) эритроцитов объемом 225 *мл* с пониженным содержанием солевого раствора и гематокритом от 50% до 60%.

Клинические исследования

Как в отношении ОНГ и ПЗК, сбор и реинфузия аутокрови во время операции должны подвергнуться изучению безопасности и эффективности. Оценка потребности в гемотрансфузии, а также клинических исходов в рамках контролируемого исследования в кардио-торакальной хирургии продемонстрировала недостаточную эффективность метода.[56] Второе исследование показало, что лишь незначительное количество пациентов, перенесших крупные ортопедические и кардиохирургические операции, достигло эквивалентной стоимости между интраоперационным сбором крови и ее реинфузией с помощью полуавтоматических аппаратов и донорской гемотрансфузией.[57] Хотя для менее дорогих методов (без отмывания) возможен сбор крови в объеме, эквивалентном, как минимум одной стандартной дозе для достижения рентабельности использования аппаратов для сбережения крови (с отмыванием) объем, равный, по крайней мере, двум дозам должен быть собран и реинфузирован.[58] Значимость интраоперационного сбора и реинфузии крови очевидна для сосудистых операций с большими кровопотерями, таких как коррекция аневризмы аорты и пересадка печени.[59] Однако проспективное рандомизированное исследование[58] интраоперационного сбора и реинфузии крови у больных, подвергшихся коррекции аневризмы аорты, не выявило преимуществ с точки зрения сокращения донорских гемотрансфузий. Значимость этой технологии может заключаться в снижении затрат и минимизации проблем, связанных с учетом, транспортировкой и хранением крови у больных с массивными кровопотерями.

Медицинские разногласия

Устройства для сбора, которые не концентрируют и не отмывают собираемую кровь перед реинфузией, увеличивают риск отрицательных эффектов. Вылившаяся кровь подвергается различным степеням свертывания/фибринолиза и гемолиза, и реинфузия больших объемов отмытой или неотмытой крови описана в контексте развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания.[59] В целом кровь, собранная на низких потоках или во время медленного кровотечения у пациентов, не получающих системных антикоагулянтов, будет подвергаться свертыванию и фибринолизу и при реинфузии не будет изменять состояние гемостаза. Высокое разрежение аспирации, всасывание крови с поверхностей, турбулентность или механическое сжатие, случающиеся на роликовых насосах и пластиковых трубках, неизбежно приводят к определенной степени гемолиза. Высокие концентрации свободного гемоглобина могут быть нефротоксичными для пациентов с нарушенной функцией почек. Многие программы ограничивают количество собранной крови, которая может быть реинфузирована без обработки. Чтобы минимизировать гемолиз, уровень разрежения обычно не должен превышать 150 *мм рт. ст.*, хотя во время эпизодов быстрого кровотечения иногда может быть необходимо более высокое разрежение.

Альтернативный подход заключается в сборе крови в контейнерную систему, разработанную для прямой реинфузии, затем в концентрации и отмывании собранных эритроцитов с помощью высокотехнологичной аппаратуры на станции переливания крови. В трансфузиологической лаборатории с собранной во время операции и приготовленной для реинфузии кровью следует обращаться так же, как с любой другой аутокровью. Реинфузия должна осуществляться через фильтр.

Некоторые практические соображения в отношении программ сбережения клеток перечислены в Табл. 57-7. Если кровь собрана в асептических условиях с помощью аппаратов, позволяющих ее отмывать 0,9% раствором натрия хлорида, и должным образом маркирована, то она может храниться при комнатной температуре до 4 *ч* или до 24 *ч* при температуре от 1 до 6°C при условии, что хранение при такой температуре начато в течение 4 *ч* после окончания процесса ее сбора.[8] Обратите внимание, что допустимый интервал хранения собранной крови при комнатной температуре (4 *ч*) короче, чем для крови, полученной посредством ОНГ (8 *ч*). Длительность хранения как отмытой, так и неотмытой собранной крови, одинакова.

Послеоперационный сбор крови

Послеоперационный сбор крови означает сбережение теряемой по дренажам крови с ее последующей реинфузией с обработкой или без нее.[60] В некоторых программах кровь, теряемая после операции, собирается в стерильные контейнеры и реинфузируется без обработки через микро-

агрегатный фильтр. Собранная кровь является разведенной, частично гемолизированной и дефибринированной, и может содержать высокие концентрации цитокинов. По этим причинам большинство программ устанавливает максимальное ограничение объема (например, 1400 *мл*) необработанной крови, которая может быть реинфузирована. Если переливание крови не началось в течение 6 *ч* после начала сбора, ее следует выбросить.

Клинические исследования

Эволюция кардиохирургии сопровождалась накоплением широкого опыта послеоперационного сохранения крови. Послеоперационное переливание аутокрови широко распространено, однако выполняется по-разному. Результаты проспективных контролируемых исследований расходятся в отношении эффективности послеоперационного сбережения и реинфузии крови у кардиохирургических пациентов; по крайней мере, 3 таких исследования продемонстрировали недостаточную эффективность,[61,62] в то время как, по крайней мере, 2 доказали преимущества.[63] Расхождение результатов этих исследований может быть частично объяснено различиями в трансфузиологической практике. Изменение техники трансфузий, возможно, было неразрешенным вмешательством со стороны врачей в этих исследованиях.

В условиях после выполненных ортопедических вмешательств большое количество сообщений описали в равной мере успешные сбережение и реинфузию отмытой[64] и неотмытой[65] дренажной крови пациентов, перенесших артропластику. Согласно отчетам, объем реинфузированной дренажной крови мог достигать 3000 *мл*, составляя в среднем более 1100 *мл* у пациентов после бесцементного протезирования коленного сустава.[65] Поскольку содержание эритроцитов в собранной жидкости низкое (гематокрит 20%), объем реинфузированных эритроцитов часто невелик.[66] Проспективное рандомизированное исследование послеоперационного сбережения и реинфузии крови у больных, подвергаемых полному протезированию коленного или тазобедренного суставов, не выявило различий в периоперационном уровне гемоглобина и количестве донорских гемотрансфузий между пациентами, у которых использовались или не использовались аппараты для сбора дренируемой суставной крови.[67]

Безопасность реинфузии неотмытой дренажной крови после ортопедических операций остается дискутабельной. Теоретические опасения касаются введения потенциально вредных веществ из собранной крови, включая свободный гемоглобин, мембраны эритроцитов, жир костного мозга, токсичные раздражители, кусочки ткани или метакрилата, продукты деградации фибрина, активированные факторы свертывания и комплемент. Хотя два маленьких исследования сообщили о развитии осложнений,[68,69] несколько больших исследований не выявили никаких серьезных отрицательных эффектов, если дренажная кровь возвращалась через стандартный 40 *мкм* фильтр.[64,65,70]

Потенциал для снижения количества донорских гемотрансфузий, благодаря послеоперационному сбору отмытой или неотмытой крови у ортопедических пациентов, является наибольшим в случаях бесцементной двухсторонней полной замены коленного сустава, ревизии протезированного тазобедренного или коленного суставов и многосегментного спондилодеза. Как и в случае интраоперационного сбережения, объем кровопотери должен быть достаточным, чтобы оправдать дополнительные затраты на технологии обработки крови.[71] Как и в случае выбора пациентов, которым могут помочь ПЗК и ОНГ, заведомое выявление больных, которым интраоперационное и послеоперационное сбережение и реинфузия крови могут принести пользу, возможно, если принимать во внимание уровень гемоглобина перед операцией, предполагаемую хирургическую кровопотерю и традиционно используемые триггеры трансфузии в периоперационном периоде.

Табл. 57-7 Практические соображения, касающиеся интраоперационного сбора крови, хранения и реинфузии

1. Если реинфузия не выполнена немедленно, то эритроциты, собранные из стерильного операционного поля и отмытые 0,9%-ным раствором натрия хлорида с помощью аппарата для интраоперационного сбора крови, должны хранится при одном из следующих условий до начала реинфузии:
   a. До 4 *ч* при комнатной температуре после окончания сбора,
   b. До 24 *ч* при температуре 1-6℃, при условии, что хранение в этих условиях начато в течение 4 *ч* после окончания сбора.
2. Переливание крови, собранной во время операции другими средствами, должно начаться в течение 6 *ч* после начала сбора
3. Каждая собранная во время операции доза должна быть маркирована именем и фамилией пациента, номером истории болезни, датой и временем начала сбора и истечения срока хранения и пометкой «Только для аутодонорства»
4. Если хранение происходит в банке крови, то обращение с такой кровью должно быть аналогичным обращению с любой другой аутокровью.
5. Переливание крови, собранной после операции или после травмы, должно начаться в течение 6 *ч* после начала сбора.

Фибриновый клей

Фибриновый клей и фибриновый гель являются скорее производными крови, нежели фармакологическими веществами, но растущее использование их в качестве метода хирургического гемостаза и ограничения кровопотери заслуживает упоминания. Фибриновый клей получают из среды, содержащей фибриноген и фактор XIII (фибрин-стабилизирующий), в которой раствор фибриногена смешивается с раствором тромбина, и наносят на область операции.[72] Эти вещества могут быть нанесены непосредственно на рану, в которой отмечается диффузное капиллярное кровотечение, или использованы для уплотнения сосудистых трансплантатов. Важно отметить, что эти препараты несут дополнительное аллогенное воздействие. Альтернативным источником фибриногена и фактора XIII может выступать весьма малое количество, всего лишь 40 *мл*, собственной крови пациента.[73]

Пациенты должны быть предупреждены о потенциальных осложнениях и преимуществах использования фибринового клея.[74] Было описано по одному случаю анафилактической реакции после применения всего 8 *мл* фибринового клея[75] и передачи вируса иммунодефицита человека.[76] В настоящее время доступна технология приготовления фибринового клея, обработанного растворителем-детергентом.[77] Сообщения о двух кардиохирургических пациентах, ранее леченых препаратами бычьего тромбина,[78] у которых появились ингибиторы к тромбину или фактору V, вызвали опасения потенциальной токсичности применяемых аллогенных или собственных фибриновых герметиков. Необходимо уделить внимание вопросам получения информированного согласия на применение этих препаратов крови, и критериям их использования.

Рекомбинантный фактор VIIa

Рекомбинантный фактор VIIa (rfVIIa) разрешен для лечения кровотечений у больных ингибиторными формами гемофилии. Было обнаружено, что фармакологические дозы rfVIIa усиливают генерацию тромбина на активированных тромбоцитах, поэтому они могут быть полезными и в обеспечении гемостаза в других (официально не разрешенных) ситуациях, характеризуемых профузным кровотечением и нарушенным тромбинообразованием,[79] например, у больных с тромбоцитопенией и функциональными дефектами тромбоцитов.[80,81] Кроме того, rfVIIa успешно использовался во многих других, менее четко характеризуемых ситуациях хирургических кровотечений, связанных с дилюционной коагулопатией и коагулопатией потребления, а также у больных с нарушенной функцией печени.[82-84] Поэтому порядок выдачи разрешений на применение рекомбинантного фактора VIIa для ситуаций, где его использование пока не разрешено, периодически, по мере появления новой информации и данных, должен подвергаться анализу и пересмотру.[85] В силу недавней тенденции использования rfVIIa в неразрешенных ситуациях возникают серьезные опасения по поводу его безопасности, эффективности и рентабельности. Кроме того, дозирование rfVIIa для такого потенциально широкого клинического применения не стандартизировано.

Большая хирургия и травма, сопровождаемые массивным кровотечением

Гемостатический эффект использования rfVIIa после травм и вызванных ими кровотечений был продемонстрирован у ограниченного количества пациентов.[82,83] У семи травмированных больных после неудачи общепринятых мер достижения гемостаза[83] применение rfVIIa позволило остановить диффузное кровотечение и нормализовать коагуляционные показатели; трое из семи больных умерли, однако, не вследствие кровотечений или тромбоэмболии.

Были опубликованы несистематизированные сообщения успешного использования rfVIIa у больных с тяжелыми периоперационными кровотечениями. Опыт использования rfVIIa при травме с массивной кровопотерей, а также при больших послеоперационных кровотечениях, базирующийся в основном на описаниях клинических случаев, свидетельствует, что гемостатический эффект rfVIIa достигается в дозах от 20 до 120 *мкг/кг.* Вопрос упреждающего дооперационного использования rfVIIa (в дозах 40-90 *мкг/кг*) был изучен у девяти пациентов с коагулопатией и планируемым срочным нейрохирургическим вмешательством.[86] После введения rfVIIa коагуляционные параметры нормализовались уже через 20 *мин* без каких-либо технических или хирургических осложнений. Никаких тромбоэмболических осложнений также не было отмечено. Впоследствии проспективное рандомизированное исследование периоперационного использования rfVIIa (20 *мкг/кг* или 40 *мкг/кг*) против плацебо у 36 пациентов, подвергшихся радикальной позадилонной простатэктомии, выявило, что у получившей rfVIIa когорты был существенно меньшим средний объем хирургической кровопотери по сравнению с группой плацебо (1235 *мл*, 1089 *мл* и 2688 *мл,* соответственно).[87] Это исследование не имело достаточной силы, чтобы продемонстрировать сокращение гемотрансфузий.

В одноцентровом анализе 51 пациента, получавшего rfVIIa по поводу трудно устранимого кровотечения после кардиохирургических операций, сравнили с 51 больным контрольной группы.[88] Авторы обнаружили, что в исследуемой когорте спустя 1 *ч* после терапии rfVIIa кровотечение уменьшилось по сравнению с таковым у контрольных пациентов. Достоверных различий в развитии серьезных неблагоприятных эффектов отмечено не было. В последующем обзоре, выполненном в этом же учреждении, при сравнении 114 пациентов кардиохирургического профиля, получивших rfVIIa, и 541 больного, у которых фактор VIIa не применяли, было выявлено, что использование rfVIIa не связано с увеличением риска неблагоприятных последствий, тогда как раннее его назначение может быть связано с лучшим исходом.[89] Во второй группе из 53 пациентов, получивших rfVIIa во время кардиохирургических операций, было выявлено существенное уменьшение количества всех перелитых продуктов крови.[90] Однако в третьей группе из 24 пациентов, rfVIIa которым использовали для остановки некупируемого кровотечения после кардиохирургических операций, по сравнению с 24 больными из группы контроля значимых различий в количестве перелитых доз эритроцитов или плазмы за 24-х часовой промежуток времени обнаружено не было.[91]

В недавнем пилотном исследовании пациентов, перенесших сложные некоронарные кардиохирургические операции, у 20 больных, случайным образом разделенных на группы плацебо либо профилактического, после завершения этапа искусственного кровообращения и реверсии действия гепарина, использования rfVIIa (90 *мкг/кг*), у пациентов, получивших rfVIIa, была обнаружена значительно меньшая потребность в донорских гемотрансфузиях.[92] Однако исследование 76 детей, перенесших оперативные вмешательства по поводу врожденных заболеваний сердца, не позволило выявить преимуществ профилактического введения rfVIIa (40 *мкг/кг*), оцениваемых на основании изменения времени закрытия грудной клетки после искусственного кровообращения.[93]

Были опубликованы результаты двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследований применения rfVIIa в качестве адъювантной терапии кровотечений у травмированных пациентов.[94] Из 143 пострадавших с тупой травмой, получивших более 20 доз эритроцитов, доля выживших через 48 *ч* уменьшилась с 33% до 14% (P=0,03). Для 143 пациентов с проникающей травмой сокращение количества выживших с 19% до 7% не было значимым (P=0,08). Различий в серьезных неблагоприятных последствиях между теми, кто получал или не получал rfVIIa, не наблюдалось.

Дозировка

Ретроспективный обзор 40 пациентов с коагулопатическими кровотечениями в разнообразных терапевтических и хирургических ситуациях, основанный на собранных через интернет данных из 13 госпиталей (больные с коагулопатическим анамнезом и травмами исключались), выявил, что применение rfVIIa (от 15 до 180 *мкг/кг*, включая 38 пациентов, которые получили менее пяти доз препарата) в 32 (80%) случаях позволило достигнуть полного (n=18) или частичного (n=14) прекращения кровотечения.[95] Гемостатический ответ был получен при всех используемых дозировках без каких-либо свидетельств наличия дозозависимости; доля полных, частичных

или отсутствующих коагуляционных ответов не отличалась при использовании препарата в дозах менее 70 *мкг/кг*, от 70 до 90 *мкг/кг* или более 90 *мкг/кг* (Рис. 57-1). В результате применения rfVIIa было зарегистрировано значительно меньшее количество используемых препаратов крови. На момент принятия решения о необходимости применения rfVIIa двадцать три (58%) пациента умерли, что свидетельствовало о нестабильности клинического состояния больных. На основе этого исследования мы рекомендуем дозирование препарата без учета массы тела, когда флакон с 4,8 *мг* rfVIIa применяется взрослому пациенту весом от 50 до 100 *кг*, что соответствует дозировке от 100 *мкг/кг* до 50 *мкг/кг,* соответственно.[85]

Пациенты, получающие оральные антикоагулянты

Одно сообщение описывает использование rfVIIa у семи взрослых пациентов с увеличенным международным нормализованным отношением (МНО), трое из которых нуждались в операции. Применяемые дозы rfVIIa колебались от 20 до 90 *мкг/кг*, и у всех пациентов был положительный результат.[96] Эти наблюдения показывают, что rfVIIa может использоваться для реверсии эффекта варфарина (кумарина) или других антагонистов витамина К в случаях, если применение только витамина К недостаточно. Два опубликованных сообщения, в общей сложности, о 15 пациентах, получавших rfVIIa для реверсии вызванной варфарином чрезмерной антикоагуляции, обосновывают дозировку 20 *мкг/кг* или 1,2 *мг,* для взрослого пациента.[97,98] Недавний обзор, выполненный в один промежуток времени и в одном учреждении, 12 пациентов с острым внутричерепным кровоизлиянием, опосредованным назначением варфарина, показал, что применение rfVIIa (от 30 до 135 *мкг/кг*), витамина К (10 *мг/день* трехкратно) и свежезамороженной плазмы (1307±652 *мл*) приводило к быстрой коррекции МНО и что однократные дозы rfVIIa, вероятно, безопасны у этой популяции больных высокого риска.[99]

Пациенты с нарушенной функцией печени

В многоцентровом исследовании изучали 71 пациента с тяжелым заболеванием печени, которые подвергались лапароскопической биопсии.[100] Пациенты были рандомизированы для получения одной из четырех доз rfVIIa (5, 20, 80 или 120 *мкг/кг*); у 48 (74%) из 65 пациентов гемостаз был достигнут в течение 10 *мин*. Было сообщено об одном случае тромбоза и одном – диссеминированного внутрисосудистого свертывания, которые, по мнению авторов, не были связаны с назначением rfVIIa. Несмотря на эти осложнения, авторы пришли к заключению о безопасности и надежности выполнения лапароскопической биопсии печени при помощи rfVIIa у больных, которым стандартно осуществляемая процедура может быть противопоказана из-за коагулопатии.

Безопасность и эффективность rfVIIa у 245 пациентов с циррозом печени и кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта была изучена в рандомизированном исследовании, где конечная цель была комплексной, включавшей регистрацию невозможности остановки кровотечения в течение 24 *ч* после первой дозы, невозможности предотвращения повторного кровотечения в течение 24 *ч*, что приводило к летальному исходу в течение 5 дней.[101] В итоге не было найдено значимых различий в когортах, получавших плацебо или rfVIIa (8 инъекций по 100 *мкг/кг* в течение 30 *ч*): по комплексной конечной цели неудачи составили 16% и 14%, соответственно (P=0,72). Аналогично в рандомизированном контролируемом исследовании пациентов с циррозом печени, подвергшихся частичной гепатэктомии, не было обнаружено преимуществ rfVIIa по сравнению с плацебо с точки зрения объема перелитых препаратов крови или доли больных, которым понадобилась трансфузия.[102] Наконец, не было обнаружено преимуществ периоперационного адъювантного применения rfVIIa по сравнению с плацебо у больных, перенесших пересадку печени.[103]

Пациенты с нормальной функцией печени

В проспективном рандомизированном двойном слепом мультицентровом исследовании изучали эффективность двух различных доз rfVIIa по сравнению с плацебо в отношении влияния на количество перелитых эритроцитов у взрослых пациентов без цирроза печени, подвергшихся частичной гепатэктомии.[104] Средний объем перелитых эритроцитов составил 1024, 1354 и 1036 *мл* для плацебо, 20 *мкг/кг* и 80 *мкг/кг* rfVIIa, соответственно (P > 0,05). Аналогично не было различий в доле получивших трансфузии пациентов и объеме интраоперационной кровопотери. Частота развития серьезных неблагоприятных событий также не отличалась.

Пациенты с геморрагическим инсультом

В недавнем проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучали эффективность трех различных доз rfVIIa по сравнению с плацебо у больных с острым (< 4 *ч*) геморрагическим инсультом.[106] Через 24 *ч* после лечения доля пациентов с расширением зоны инсульта составила 28%, 16%, 14% и 11% для плацебо, 40 *мкг/кг*, 80 *мкг/кг* и 160 *мкг/кг rfVIIa*, соответственно (P < 0,05 у леченых когорт против группы плацебо). Доля летальности составила 29%, 18%, 18% и 19% соответственно (P < 0,05 у леченых когорт против группы плацебо). Исходно нарушенное состояние ЦНС к 90 дню также улучшилось в леченых когортах по сравнению с группой плацебо. Клиническое исследование, заключавшееся в диспансерном наблюдении пациентов (плацебо, 40 *мкг/кг* и 80 *мкг/кг*), не выявило преимуществ rfVIIa по сравнению с плацебо.[106]

Безопасность

После полученного одобрения на использование rfVIIa в результате применения более 170 000 стандартных доз (почти все у пациентов с ингибиторными формами гемофилии) были опубликованы сообщения о редких (<1 : 11300) эпизодах тромбозов.[79] Тромботические осложнения при лечении rfVIIa случались и у больных без ингибиторов к фактору VIII или IX. В клиническом исследовании применения rfVIIa (90 *мкг/кг*) до и после малых хирургических вмешательств или при выполнении стоматологических процедур у больных с дефицитом фактора XII были отмечены случаи острых цереброваскулярных нарушений и смерти.[107] У последних, включенных в открытое исследование 10 пациентов в результате применения возрастающих доз rfVIIa

для предотвращения повторного субарахноидального кровоизлияния развились тромбозы средней мозговой артерии.[108] По данным изучения популяции травматологических пациентов высокого риска, у 3 из 40 (7,5%) больных, предположительно имевших высокий риск в отношении развития тромбозов, тромботические осложнения развились после введения rfVIIa.[109]

Хотя в нескольких крупных рандомизированных клинических исследованиях пациентов после радикальной простатэктомии,[87] травм,[96] кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта[101] или частичной гепатэктомии[107] частота серьезных нежелательных явлений и тромботических осложнений оказалась сравнимой среди когорт, получавших rfVIIa или плацебо, неравное распределение тромбоэмболических осложнений было выявлено в клиническом исследовании пациентов с геморрагическим инсультом;[107] общее количество осложнений составило 2 (2%), 7 (6%), 4 (5%) и 10 (10%) для плацебо, 40, 80 и 160 *мкг/кг* когорт, соответственно. Большинство таких осложнений оказались тромбозами артерий, в т.ч. тромботический инсульт и инфаркт миокарда. Были ли обусловлены серьезные нежелательные явления применением rfVIIa или исходно высоким риском в исследуемых популяциях больных, необходимо определить в последующем клиническом исследовании.

Согласно докладу Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA), с марта 1999 г. до декабря 2004 г. при назначении препарата по неразрешенным официально показаниям общее количество тромбоэмболических осложнений составило 151.[110] Среди осложнений были тромбозы глубоких вен (42), инсульты (39), острые инфаркты миокарда (34), тромбоэмболии легочной артерии (32), артериальные тромбозы (26) и тромбирование магистралей аппаратов (10). В 38% случаев одновременно использовались и другие гемостатические препараты. В 36 (72%) из 50 описанных смертельных исходов rfVIIa указывался в качестве их вероятной причины. По заключению авторов, для подтверждения безопасности и эффективности применения rfVIIa в неразрешенных ситуациях необходимы рандомизированные клинические исследования. Последующее сообщение было основано на анализе данных 13 клинических исследований безопасности применения rfVIIa у больных с циррозом печени, травмами или реверсией наведенной антикоагуляции.[111] Авторы сообщили о 5,3% тромботических осложнений у пациентов, получавших плацебо, по сравнению с 6,0% у больных, получивших rfVIIa (P=0,57).

В популяции кардиохирургических пациентов, в исследованиях среди сравнимых когорт[87,88] и систематических обзорах[112] не было обнаружено различий в частоте серьезных неблагоприятных событий у больных, получавших rfVIIa. Сообщалось о пациенте с развившимся смертельным тромбозом после применения концентрата активированного протромбинового комплекса, который, находясь на вспомогательной экстракорпоральной мембранной оксигенации, также получил две дозы rfVIIa более чем за 6 *ч* до этого.[113] Учитывая этот опыт, рекомендуется не назначать пациентам комбинированную терапию: концентрат протромбинового комплекса и rfVIIa одновременно.

На основании таких сообщений концентраты активированных факторов следует использовать с осторожностью у больных с повышенной свертываемостью крови (например, при наличии в анамнезе тромботических осложнений, диагностированных тромботических нарушений, таких как мутация фактора V Лейдена, антифосфолипидный синдром); или у больных с массивным кровотечением вследствие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания или других состояний генерализованной активации системы гемостаза (например, после операций на сердце, у пациентов, находящихся на экстракорпоральной мембранной оксигенации или вспомогательном кровообращении) в силу вероятности развития локального или системного внутрисосудистого тромбоза.

Подытоживая вышесказанное, дозировку, время введения и безопасность rfVIIa в столь разнообразных группах пациентов еще следует определить, для чего необходимы проспективные исследования. В отношении использования rfVIIa в неразрешенных ситуациях были разработаны согласительные рекомендации.[114] Решение о том, когда и где применять rfVIIa у пациентов с неконтролируемым кровотечением продолжает оставаться решением, которое должно быть принято лечащим врачом при поддержке клинического фармаколога или трансфузионной службы.[115]

Бескровная медицина

Некоторые пациенты возражают против переливания им крови или ее препаратов в качестве составляющей их лечения. Многие из этих людей являются Свидетелями Иеговы и отказываются от переливания донорской крови на основании строгой интерпретации текстов Ветхого и Нового Завета, которые указывают на неприкосновенность крови.[116] У этой религиозной группы в настоящее время есть более 6 миллионов активных и 14 миллионов сочувствующих последователей во всем мире, и ее публикации переведены на более чем 200 различных языков. В 80-е гг. прошлого века по требованию пациентов Свидетелей Иеговы, которые хотели лечиться в больницах, где они могли бы получать лучшую медицинскую помощь и чтобы при этом, учитывалось их желание не использовать донорские гемотрансфузии, были запущены программы бескровной медицины.[116]

Недавно существенная часть населения США независимо от религиозных убеждений выразила беспокойство по поводу безопасности переливаний крови. Телефонный опрос показал, что только 61% опрошенных считают систему обеспечения кровью в Соединенных Штатах безопасной, а 33% сказали, что откажутся от переливаний крови в случае, если будут госпитализированы.[7] В прошлом десятилетии общественное беспокойство по поводу проблем обеспечения кровью и нехватки добровольных доноров также привело к формированию центров бескровной медицины.

Бескровная медицина и хирургия предполагают командный подход, направленный «на уменьшение кровопотери и использующий лучшие из существующих альтернатив аллогенной гемотрансфузии с целью оказания наилучшей медицинской помощи всем пациентам».[1] Цели программ бескровной медицины должны включать «обеспечение лидерства идеи бескровной медицины в учреждении и защиту пациентов, не принимающих гемотрансфузий».[117] Все врачи должны осознать, что философия отношения к крови, заключающаяся в предотвращении ненужных гемотрансфузий всем пациентам, является уместной, даже если в учреждении нет центра бескровной медицины.[1] Общие принципы бескровной медицины применительно к хирургическому и анестезиологическому обеспечению детализированы в Табл. 57-8.[118]

Табл. 57-8 Хирургические и анестезиологические принципы бескровной медицины

Предоперационная оценка и планирование
Коррекция анемии
Коррекция гипокоагуляции, а также врожденных и вызванных лекарствами коагулопатий
Профилактическая интервенционная радиология и эмболизация
Планирование и обеспечение доступности аппаратов для сбережения клеток
Ограничение диагностических заборов крови
Интраоперационное сбережение крови
Тщательный гемостаз
Сбережение крови
Гемодилюция
Фармакологическое улучшение гемостаза
Поддержание нормотермии
Положение на операционном столе, минимизирующее кровопотерю и гипертензию
Послеоперационное сбережение крови
Сбережение крови
Терпимое отношение к анемии
Оптимальная инфузионная терапия в отношении как типов, так и объемов переливаемых жидкостей
Ограничение диагностических заборов крови
Адекватное обезболивание и поддержание нормотермии
Адекватное восполнение жидкостью. Выраженная нормоволемическая анемия хорошо переносится гемодинамически стабильными пациентами
У пациентов с активным кровотечением важнее всего остановить кровопотерю. Избегайте попыток нормализовать давление крови, пока кровотечение не будет остановлено
Быстро предотвращайте или лечите нарушения гемостаза
Оральный или парентеральный прием железа может использоваться для увеличения его запасов. Терапия экзогенным эритропоэтином эффективно увеличивает количество эритроцитов
Гематология и онкология
Агрессивная терапия экзогенным эритропоэтином и препаратами железа для профилактики анемии
Индивидуализация протоколов химиотерапии для минимизации гематологической токсичности
Фармакологическая профилактика и лечение кровотечения
Терпимое отношение к анемии
Ограничение диагностических заборов крови

Из Goodnough LT, Shander A, Spence RK: Bloodless medicine: Clinical care without allogeneic blood transfusion. Transfusion 43:668-676, 2003

Заключение

Существенная часть пациентов в Соединенных Штатах полагает, что переливание донорской крови приводит к плохому результату. Сообщается, что у хирургических пациентов использование различных вариантов аутогемотрансфузии способно уменьшать количество переливаемой донорской крови, но рентабельность таких методов остается под вопросом. Необходимы дальнейшие исследования для определения показаний и ограничений для каждого варианта аутодонорства. Если цель состоит в прекращении в будущем переливаний донорской крови, то нужны клинические исследования, которые оценили бы эффективность комбинированного использования нескольких методов сбережения крови.

Литература

1. Goodnough LT, Shander A, Spence RK: Bloodless medicine: Clinical care without allogeneic blood transfusion. Transfusion 43:668, 2003.
2. NHLBI Expert Panel: Transfusion alert: Use of autologous blood. Transfusion 35:703, 1995.
3. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, et al: Medical progress: Transfusion medicine. Part II. Blood conservation. N Engl J Med 340:525, 1999.
4. Goodnough LT, Shander A, Brecher ME: Transfusion medicine: Looking toward the future. Lancet 361:161, 2003.
5. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, et al: Medical progress: Transfusion medicine. Part I. Blood transfusion. N Engl J Med 340:439, 1999.
6. Brecher ME, Goodnough LT: The rise and fall in preoperative autologous blood donation. Transfusion 42:1618, 2002.
7. Finucane ML, Slovic P, Mertz CK: Public perception of the risk of blood transfusion. Transfusion 40:1017, 2002.
8. American Association of Blood Banks: Standards for Blood Banks and Transfusion Services, 21st ed. Bethesda, MD, American Association of Blood Banks, 2002.
9. Mintz PD: Participation of HIV-infected patients in autologous blood programs. JAMA 269:2892, 1993.
10. Mintz PD, Nordine RB, Henry JB, et al: Expected hemotherapy in elective surgery. NY State J Med 76:532, 1976.
11. Goodnough LT: Preoperative autologous donation. In Spence RK (ed): Problems in General Surgery. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, pp 25-31.
12. Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, et al: An analysis of blood management in patients having total hip or knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Am 81:2, 1999.
13. Renner SW, Howanitz PJ, Bachner P: Preoperative autologous blood donation in 612 hospitals. Arch Pathol Lab Med 116:613, 1992.
14. Silvergleid AJ: Safety and effectiveness of predeposit autologous transfusions in preteen and adolescent children. JAMA 257:3403, 1987.
15. Mann M, Sacks HJ, Goldfinger D: Safety of autologous blood donation prior to elective surgery for a variety of potentially high risk patients. Transfusion 23:229, 1983.
16. Popovsky MA, Whitaker B, Arnold NL: Severe outcomes of allogeneic and autologous blood donation: Frequency and characterization. Transfusion 35:734, 1995.
17. Thomas MJG, Gillon J, Desmond MJ: Preoperative autologous blood donation. Transfusion 36:633, 1996.
18. Sayers MH: Controversies in transfusion medicine: Autologous blood donation in pregnancy: Con Transfusion 30:172, 1990.
19. Larocque BJ, Gilbert K, Brien WF: Prospective validation of a point score system for predicting blood transfusion following hip or knee replacement. Transfusion 38:932, 1998.
20. Brecher MA, Monk TG, Goodnough LT: A standardized method for calculating blood loss. Transfusion 37:1070, 1997.
21. Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C: Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. Blood 96:823, 2000.
22. Cohen JA, Brecher ME: Preoperative autologous blood donation: Benefit or detriment? A mathematical analysis. Transfusion 35:640, 1995.
23. Kanter MH, Van Maanen D, Anders KH, et al: Preoperative autologous blood donation before elective hysterectomy. JAMA 276:798, 1996.
24. Goodnough LT, Rudnick S, Price TH, et al: Increased preoperative collection of autologous blood with recombinant human erythropoietin therapy. N Engl J Med 321:1163, 1989.
25. Goodnough LT, Price TH, Rudnick S, et al: Preoperative red blood cell production in patients undergoing aggressive autologous blood phlebotomy with and without erythropoietin therapy. Transfusion 32:441, 1992.
26. Goodnough LT, Price TH, Friedman KD, et al: A phase III trial of recombinant human erythropoietin therapy in non-anemic orthopedic patients subjected to aggressive autologous blood phlebotomy: Dose, response, toxicity, efficacy. Transfusion 34:66, 1994.
27. Goodnough LT, Monk TG, Andriole GL: Erythropoietin therapy. N Engl J Med 336:933, 1997.
28. National Heart, Lung, and Blood Institute Autologous Transfusion Symposium Working Group: Autologous transfusion: Current trends and research issues. Transfusion 35:525, 1995.
29. Linden JV, Wagner K, Voytovich AE, et al: Transfusion errors in New York State: An analysis of 10 years' experience. Transfusion 40:1207, 2000.
30. Etchason J, Petz L, Keeler E, et al: The cost effectiveness of preoperative autologous blood donations. N Engl J Med 332:719, 1995.
31. Birkmeyer JD, Goodnough LT, AuBuchon JP, et al: The cost-effectiveness of preoperative autologous blood donation for total hip and knee replacement. Transfusion 33:544, 1996.
32. Goodnough LT, Brecher ME, Monk TG: Acute normovolemic hemodilution in surgery. Hematology 2:413, 1992.
33. Messmer K, Kreimeier M, Intagliett A: Present state of intentional hemodilution. Eur Surg Res 18:254, 1986.
34. Brecher ME, Rosenfeld M: Mathematical and computer modeling of acute normovolemic hemodilution. Transfusion 34:176, 1994.
35. Goodnough LT, Grishaber JE, Monk TG, et al: Acute normovolemic hemodilution in patients undergoing radical suprapubic prostatectomy: A case study analysis. Anesth Analg 78:932, 1994.
36. Goodnough LT, Bravo J, Hsueh Y, et al: Red blood cell volume in autologous and homologous units: Implications for risk/benefit assessment for autologous blood «crossover» and directed blood transfusion. Transfusion 29:821, 1989.
37. Weiskopf RB: Mathematical analysis of isovolemic hemodilution indicates that it can decrease the need for allogeneic blood transfusion. Transfusion 35:37, 1995.
38. Petry AF, Jost T, Sievers H: Reduction of homologous blood requirements by blood pooling at the onset of cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1097:1210, 1994.
39. Monk TG, Goodnough LT, Brecher ME, et al: A prospective, randomized trial of three blood conservation strategies for radical prostatectomy. Anesthesiology 91:24, 1999.
40. Goodnough LT, Merkel K, Monk TG, et al: A randomized trial of acute normovolemic hemodilution compared to preoperative autologous blood donation in total knee arthroplasty. Vox Sang 77:11, 1999.
41. Goodnough LT, Despotis GJ, Merkel K, et al: A randomized trial of acute normovolemic hemodilution compared to preoperative autologous blood donation in total hip arthroplasty. Transfusion 40:1054, 2000.
42. Davies MJ, Cronin KD, Domaingue C: Haemodilution for major vascular surgery using 3.5% polygeline (Haemaccel). Anaesth Intensive Care 10:265, 1982.
43. Sejourne P, Poirier A, Meakins JL, et al: Effects of haemodilution on transfusion requirements in liver resection. Lancet 2:1380, 1989.
44. Rosenberg B, Wulff K: Regional lung function following hip arthroplasty and preoperative normovolemic hemodilution. Acta Anaesthesiol Scand 23:242, 1979.
45. Kafer ER, Isley MR, Hansen T, et al: Automated acute normovolemic hemodilution reduces blood transfusion requirements for spinal fusion [abstract]. Anesth Analg 65(Suppl):S76, 1986.
46. Rose D, Coustoftides T: Intraoperative normovolemic hemodilution. J Surg Res 31:375, 1981.
47. Ness PM, Bourke DL, Walsh PC: A randomized trial of perioperative hemodilution versus transfusion of preoperatively deposited autologous blood in elective surgery. Transfusion 31:226, 1991.
48. Monk TG, Goodnough LT, Birkmeyer JD, et al: Acute normovolemic hemodilution is a cost-effective alternative to preoperative autologous blood donation by patients undergoing radical retropubic prostatectomy. Transfusion 35:559, 1995.
49. Monk TG, Goodnough LT, Brecher ME, et al: Acute normovolemic hemodilution can replace preoperative autologous blood donation as a standard of care for autologous blood procurement in radical prostatectomy. Anesth Analg 85:953, 1997.
50. Goodnough LT, Monk TG, Brecher ME: Acute normovolemic hemodilution should replace preoperative autologous blood donation before elective surgery. Transfusion 38:473, 1998.
51. Monk TG: Is Acute Normovolemic Hemodilution Cost Effective? In: Fleisher LA (ed): Evidence–Based Practice of Anesthesiology. Philadelphia, Saunders, 2004, pp 205-209.
52. Briggs AH, O'Brien BJ: The death of cost-minimization analysis? Health Econ 10:179, 2001.
53. Williamson KR, Taswell HF: Intraoperative blood salvage: A review. Transfusion 31:662, 1991.
54. Domen RE: Adverse reactions associated with autologous blood transfusion: Evaluation and incidence at a large academic hospital. Transfusion 38:296, 1998.
55. Gregoretti S: Suction-induced hemolysis at various vacuum pressures: Implications for intraoperative blood salvage. Transfusion 36:57, 1996.
56. Bell K, Stott K, Sinclair CJ, et al: A controlled trial of intraoperative autologous transfusion in cardiothoracic surgery measuring effect on transfusion requirements and clinical outcome. Transfus Med 2:295, 1992.
57. Solomon MD, Rutledge ML, Kane LE, et al: Cost comparison of intraoperative autologous versus homologous transfusion. Transfusion 28:379, 1988.
58. Claggett GP, Valentine RJ, Jackson MR, et al: A randomized trial of intraoperative transfusion during aortic surgery. J Vasc Surg 29:22, 1999.
59. Autologous Transfusion Committee: Guidelines for Blood Recovery and Reinfusion in Surgery and Trauma. Bethesda, MD, American Association of Blood Banks, 1997.
60. de Haan J, Boonstra P, Monnink S, et al: Retransfusion of suctioned blood during cardiopulmonary bypass impairs hemostasis. Ann Thorac Surg 59:901, 1995.
61. Ward HB, Smith RA, Candis KP, et al: A prospective, randomized trial of autotransfusion after routine cardiac surgery. Ann Thorac Surg 56:137, 1993.
62. Roberts SP, Early GL, Brown B, et al: Autotransfusion of unwashed mediastinal shed blood fails to decrease banked blood requirements in patients undergoing aorta coronary bypass surgery. Am J Surg 162:477, 1991.
63. Eng J, Kay PH, Murday AJ, et al: Post-operative autologous transfusion in cardiac surgery: A prospective, randomized study. Eur J Cardiothorac Surg 4:595, 1990.

64. Semkiw LB, Schurman OJ, Goodman SB, et al: Postoperative blood salvage using the cell saver after total joint arthroplasty. J Bone Joint Surg Am 71:823, 1989.
65. Martin JW, Whiteside LA, Milliano MT, et al: Postoperative blood retrieval and transfusion in cementless total knee arthroplasty. J Arthroplasty 7:205, 1992.
66. Umlas J, Foster RR, Dalal SA, et al: Red cell loss following orthopedic surgery: The case against postoperative blood salvage. Transfusion 34:402, 1994.
67. Ritter MA, Keating EM, Faris PM: Closed wound drainage in total hip or knee replacement: A prospective, randomized study. J Bone Joint Surg Am 76:35, 1994.
68. Clements DH, Sculco TP, Burke SW, et al: Salvage and reinfusion of postoperative sanguineous wound drainage. J Bone Joint Surg Am 74:646, 1992.
69. Woda R, Tetzlaff JE: Upper airway oedema following autologous blood transfusion from a wound drainage system. Can J Anesth 39:290, 1992.
70. Blevins FT, Shaw B, Valeri RC, et al: Reinfusion of shed blood after orthopaedic procedures in children and adolescents. J Bone Joint Surg Am 75:363, 1993.
71. Goodnough LT, Verbrugge D, Marcus RE: The relationship between hematocrit, blood lost, and blood transfused in total knee replacement: Implications for postoperative blood salvage and reinfusion. Am J Knee Surg 8:83, 1995.
72. Baker JW, Spotnitz WD, Matthew TL, et al: Mediastinal fibrin glue: Hemostatic effect and tissue response in calves. Ann Thorac Surg 47:450, 1989.
73. Silberstein LE, Williams LJ, Hughlett MA, et al: An autologous fibrinogen-based adhesive for use in otologic surgery. Transfusion 28:319, 1988.
74. Gibble JW, Ness PM: Fibrin glue: The perfect operative sealant? Transfusion 30:741, 1990.
75. Milde LN: An anaphylactic reaction to fibrin glue. Anesth Analg 679:684, 1989.
76. Wilson SM, Pell P, Donegan EA: HIV-1 transmission following the use of cryoprecipitated fibrinogen as gel/adhesive [abstract]. Transfusion 31:51S, 1991.
77. Burnouf–Radosevich M, Burnouf T, Huart JJ: Biochemical and physical properties of a solvent-detergent-treated fibrin glue. Vox Sang 58:77, 1990.
78. Banninger H, Hardegger T, Tobler A, et al: Fibrin glue in surgery: Frequent development of inhibitors of bovine thrombin and human factor V. Br J Haematol 85:528, 1993.
79. Hedner U, Erhardtsen E. Potential role for rFVIIa in transfusion medicine. Transfusion 42:114, 2002.
80. Goodnough LT: Experience with recombinant factor VIIa in thrombocytopenic patients. Semin Hematol 41(Suppl 1):25, 2003.
81. Poon MC, Demers C, Jobin F, Wu JW: Recombinant factor VIIa is effective for bleeding and surgery in patients with Glanzmann thrombasthenia. Blood 94:3591, 1999.
82. Goodnough LT: Treatment of bleeding in the intensive care unit. In Goodnough LT (guest ed): Recombinant factor VIIa: Potential treatment of critical bleeding in the future ICU. Int Care Med 28:A5, 2002.
83. Martinowitz U, Kenet G, Segale N, et al: Recombinant activated factor VII in adjunctive hemorrhage control in trauma. J Trauma 51:431, 2001.
84. Levy M, Peters M, Buller HR: Efficacy and safety of recombinant factor VIIa for treatment of severe bleeding. Crit Care Med 33:883, 2005.
85. Goodnough LT, Lublin DM, Zhang L, et al: Transfusion medicine service policies for recombinant factor VIIa administration. Transfusion 44:1325, 2004.
86. Park P, Fewel ME, Garton HJ, et al: Recombinant activated factor VII for the rapid correction of coagulopathy in nonhemophiliac neurosurgical patients. Neurosurgery 53:34, 2003.
87. Friederich PW, Henny CP, Messelink EJ, et al: Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: A double-blind, placebo-controlled randomized trial. Lancet 361:201, 2003.
88. Karkouti K, Beattie WC, Wijeysundera, et al: Recombinant factor VIIa for intractable blood loss after cardiac surgery. Transfusion 45:26, 2005.
89. Karkouti K, Yau TM, Riazi S, et al: Determinants of complications with recombinant factor VIIa for refractory blood loss in cardiac surgery. Can J Anaesth 53:802, 2006.
90. McCall P, Story DA, Karapillai D: Audit of factor VIIa for bleeding resistant to conventional therapy following complex cardiac surgery. Can J Anaesth 53:926, 2006.
91. Von Heyman C, Redlich U, Jain U, et al: Recombinant activated factor VII for refractory bleeding after cardiac surgery. Crit Care Med 33:2241, 2005.
92. Diprose P, Herbertson MJ, O'Shaughnessy D, Gill RS: Activated recombinant factor VII after cardiopulmonary bypass reduces allogeneic transfusion in complex non-coronary cardiac surgery: Randomized double-blind placebo-controlled pilot study. Br J Anaesth 95:596, 2005.
93. Ekert H, Brizard C, Eyers R, et al: Elective administration in infants of low-dose recombinant activated factor VII (rFVIIa) in cardiopulmonary bypass surgery for congenital heart disease does not shorten time to chest closure or reduce blood loss and need for transfusions: A randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study of rFVIIa and standard haemostatic replacement therapy versus standard haemostatic replacement therapy. Blood Coag Fibrin 17:389, 2006.
94. Boffard KD, Riou B, Warren B, et al: Adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients. J Trauma 59:8, 2005.
95. O'Connell NM, Perry DJ, Hodgson AJ, et al: Recombinant fVIIa in the management of uncontrolled hemorrhage. Transfusion 43:1711, 2003.
96. Deveras RAE, Kessler CM: Recombinant factor VIIa (rFVIIa) successfully and rapidly corrects the excessively high international normalized ratio (INR) and prothrombin times induced by warfarin. Blood 96:638a, 2000.
97. Deveras RA, Kessler CM: Reversal of warfarin-induced excessive anticoagulation with recombinant human factor VIIa concentrate. Ann Intern Med 137:884, 2002.
98. Lin J, Hanigan WC, Tarantino M, Wang J: The use of recombinant activated factor VII to reverse warfarin-induced anticoagulation in patients with hemorrhages in the central nervous system: Preliminary findings. J Neurosurg 98:737, 2003.
99. Brody DL, Aiyagari V, Shackleford AM, Diringer MN: Use of recombinant factor VIIa in patients with warfarin-associated intracranial hemorrhage. Neurocrit Care 2:263, 2005.
100. Shao YF, Yang YM, Chau GY, et al: Safety and hemostatic effect of recombinant activated factor VII in cirrhotic patients undergoing partial hepatectomy: A multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial. Am J Surg 191:245, 2006.
101. Lodge JP, Jonas S, Jones RM, et al: Efficacy and safety of repeated perioperative doses of recombinant factor VIIa in liver transplantation. Liver Transpl 11:973, 2005.
102. Jeffers L, Chalasani N, Balart L, et al: Safety and efficacy of recombinant factor VIIa in patients with liver disease undergoing laparoscopic liver biopsy. Gastroenterology 123:118, 2002.
103. Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, et al: Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: A randomized double-blind trial. Gastroenterology 127:1123, 2004.
104. Mannucci PM, Levi M: Drug therapy: Prevention and treatment of major blood loss. N Eng J Med 356:2301, 2007.
105. Lodge JPA, Jonas S, Malago M, et al: Recombinant coagulation factor VIIa in major liver resection. Anesthesiology 102:269, 2005.
106. Mayer SA, Brun NL, Begtrup K, et al: Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. N Engl J Med 352:777, 2005.
107. O'Connell NM: Factor XI deficiency—from molecular genetics to clinical management. Blood Coag Fibrin 14(Suppl 1):S59, 2003.
108. Pickard JD, Kirkpatrick PJ, Melsen T, et al: Potential role of NovoSeven in the prevention of rebleeding following aneurismal subarachnoid haemorrhage. Blood Coagul Fibrinolysis 11(Suppl 1):S117, 2000.
109. Laffan M, O'Connell NM, Perry DJ, et al: Analysis and results of the recombinant factor VIIa extended use registry. Blood Coagul Fibrinolysis 14(Suppl 1):S35, 2003.
110. O'Connell KA, Wood SS, Wise RP, et al: Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. JAMA 295:293, 2006.
111. Levy J, Fingerhut A, Brott T, et al: Recombinant factor VIIa in patients with coagulopathy: Review of safety. Transfusion 46:919, 2006.
112. Warren O, Mandel K, Hadjianastassiou V, et al: Recombinant activated factor VII in cardiac surgery: A systematic review. Ann Thorac Surg 83:707, 2007.
113. Bui JD, Despotis GD, Trulock EP, et al: Fatal thrombosis after administration of activated prothrombin complex concentrates in a patient supported by extracorporeal membrane oxygenation who had received activated recombinant factor VII. J Thorac Cardiovasc Surg 124:852, 2002.
114. Shander A, Goodnough LT, Ratko T, et al: Consensus recommendations for the off-label use of recombinant human factor VIIa (NovoSeven) therapy. Pharmacol Ther 30:644, 2005.
115. Matthew P, Simon TL, Hunt KE, Crookston KP: How we manage requests for recombinant factor VIIa. Transfusion 47:8, 2007.
116. Rosencrantz D, Shander A, Ozawa S, Spence RK: Establishing a bloodless medicine and surgery center. *In* Transfusion Medicine and Alternatives to Blood Transfusion. R J Editions Medicales, 2000.
117. Kickler TS: Why «bloodless medicine» and how should we do it? Transfusion 43:550, 2003.
118. Goodnough LT, Shander AS: Blood management. Arch Pathol Lab Med 35:167, 2007.

Частные вопросы ведения взрослых пациентов

Раздел V

Christoph Stein и Andreas Kopf
Перевод К.А. Левшанкова и А.И. Левшанкова
Редактор перевода А.Е. Карелов

58 Анестезия и лечение хронической боли

Ключевые моменты

1. Постоянная боль нарушает функционирование нейронов, рецепторов, ионных каналов и вмешивается в процессы нейрональной пластичности.
2. Поскольку известно много причин развития хронической боли, а клиническая картина болевых синдромов разнообразна, необходима классификация боли, которая должна включать злокачественную боль, незлокачественную боль, нейропатическую, воспалительную, суставную и мышечно-скелетную боль.
3. Междисциплинарное ведение пациентов с хронической болью должно подразумевать участие психотерапевтов, физиотерапевтов, специалистов по трудотерапии и анестезиологов.
4. Список медикаментов, используемых для лечения хронической боли, разнообразен и включает опиоиды, нестероидные противовоспалительные препараты и антипиретики, лиганды серотониновых рецепторов, противоэпилептические средства, антидепрессанты, локально применяемые аналгетики (например, мази и гели с нестероидными противовоспалительными препаратами, капсаицином, местными анестетиками, опиоидами), другие обезболивающие и адъюванты, например, местные анестетики, α_2-агонисты, баклофен, токсин ботулизма, противорвотные, слабительные средства, а также новые препараты, такие как каннабиноиды и блокаторы ионных каналов.
5. Интервенционное лечение хронической боли включает использование диагностических блокад, методик длительной катетеризации и электростимуляции, например, акупунктуру, чрескожную электрическую стимуляцию нервов и электростимуляцию спинного мозга.
6. Периоперационное ведение больных с хронической болью требует использования опиоидных и неопиоидных аналгетиков, оценки зависимости, пристрастия, псевдопристрастия и применения положений существующих практических рекомендаций, таких как информированное согласие.

Физиологические изменения у больных с постоянной болью

Механизмы активации ноцицептивной системы

Болевые ощущения можно разделить на две обширные категории: физиологическую и патологическую боль. Физиологическая (острая, ноцицептивная) боль является ранним предупреждающим сигналом, который обычно вызывает ответную реакцию ухода от воздействия неблагоприятного фактора и, таким образом, содействует выживанию организма посредством его защиты от дальнейшей травмы. В отличие от физиологической, патологическая (например, нейропатическая) боль является проявлением ненормальной работы нервной системы.

Боль является болезнью[1]. Физиологическая боль обусловлена активацией сенсорной системы, которая состоит из первичных афферентных нейронов, интернейронов спинного мозга, восходящих трактов и нескольких супраспинальных областей. Тригеминальные и дорзальные корешковые ганглии дают начало высокопороговым Aδ- и C-волокнам, которые иннервируют периферические ткани (кожа, мышцы, суставы, органы). Эти специализированные первичные афферентные нейроны, также называемые ноцицепторами, в ответ на действие повреждающих стимулов образуют потенциалы действия и проводят их к задним рогам спинного мозга (Рис. 58-1). При повреждении периферических тканей чувствительность первичных афферентных нейронов повышается и/или они активизируются напрямую разнообразными термическими, механическими и химическими стимулами. Примерами последних являются протоны, симпатические амины, аденозинтрифосфат (АТФ), глютамат, нейропептиды (субстанция P, пептид, связанный с геном кальцитонина), ростовой фактор нервов, простагландины, брадикинин, провоспалительные цитокины и хемокины[2,3]. Указанные вещества ведут к открытию катионных каналов нейрональной мембраны. В число этих каналов входят капсаицин-, протон-, и теплочувствительные ваниллоидные рецепторы (TRPV1 рецепторы), а также АТФ-зависимые P2X3-рецепторы. Открытие каналов ведет к появлению тока Na^+ и Ca^{2+} внутрь ноцицептивной терминали. Если этот деполяризационный ток достаточен для активации потенциал-зависимых Na^+-каналов (например, Nav1.8), последние тоже откроются, обусловливая дальнейшую деполяризацию мембраны, что приведет к вспышке потенциалов действия, которые затем проводятся по чувстви-

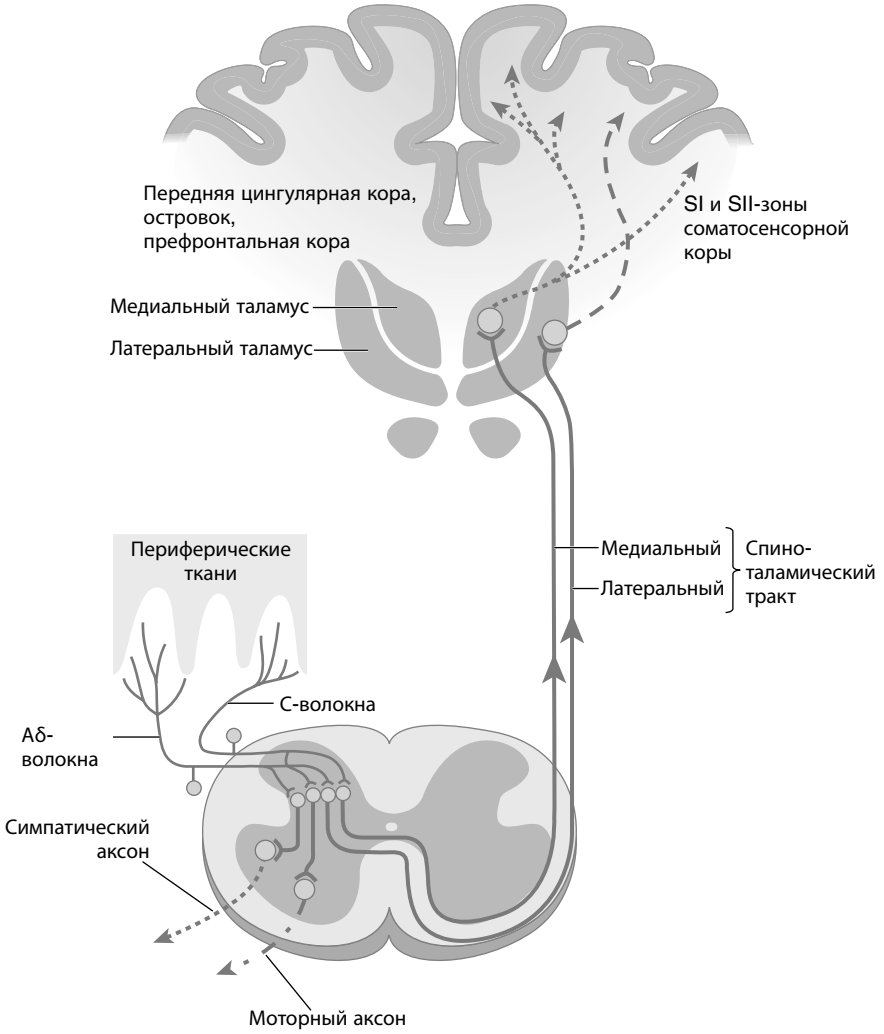


Рис. 58-1 Ноцицептивные пути. Подробности описаны в тексте главы. *(Адаптировано из Brack A. Stein C., Schaible H.G.: Periphere und zentrale Mechanismen des Entz ü ndungsschmerzes. In: Straub R.H. [ed.]: Lehrbuch der klinischen Pathophysiologie komplexer chronischer Erkrankungen, vol. 1. Göttingen, Germany, Vandenhoeck & Ruprecht, 2006, pp. 183-192.)*

тельным аксонам к задним рогам спинного мозга[3,4]. После этого импульсы передаются к различным типам спинальных нейронов, стволу мозга, таламусу и коре[5,6].

Передача информации от ноцицепторов к спинальным нейронам и дальше к мозгу осуществляется посредством прямого моносинаптического контакта или с помощью различных возбуждающих или ингибирующих интернейронов. Центральные отростки ноцицепторов содержат возбуждающие трансмиттеры, такие как глютамат, субстанция Р и нейротрофические факторы, которые активизируют постсинаптические N-метил-D-аспартат-рецепторы (NMDA-рецепторы) нейрокининовые (NK1 рецепторы) и тирозинкиназные рецепторы, соответственно. Повторная стимуляция ноцицепторов может приводить к облегчению активации как периферических, так и центральных нейронов (пластичность, зависимая от активности). В нейронах спинного мозга такое прогрессивное увеличение исходящей информации в ответ на повторное возбуждение ноцицепторов называется «взвинчиванием» (англ. wind-up). Впоследствии сенситизация может поддерживаться через транскрипционные изменения в экспрессии генов, кодирующих структуру различных нейропептидов, трансмиттеров, ионных каналов, рецепторов, сигнальные молекулы (пластичность, зависимая от транскрипции) как в ноцицепторах, так и в нейронах спинного мозга. Важнейшими примерами являются NMDA-рецепторы, циклооксигеназа 2 типа, Ca^{2+}- и Na^{+}-каналы, цитокины, хемокины, экспрессируемые нейронами и глиальными клетками[7,8]. Помимо этого, наблюдаются физические перестройки нейронных цепей в результате апоптоза, роста нервов и образования новых ростков в периферической и центральной нервной системе[1,5]. По этическим причинам исследования на животных ограничены несколькими днями или неделями, тогда как хроническая боль у людей обычно длится в течение нескольких месяцев или лет. Таким образом, животные модели не совсем точно отражают клиническую ситуацию, поэтому обозначаются более точным термином «постоянная боль».

Исследования, позволяющие визуализировать человеческий мозг, дали возможность изучения изменений у больных с нейропатической болью, фантомной болью, с постгерпетической невралгией, с болью в спине и с другими типами хронического болевого синдрома. За исключением вариантов первичной головной боли, однако, функциональная визуализация пока еще не обеспечивает достаточную воспроизводимость результатов, которые были бы специфичными для различных заболеваний или патофизиологических механизмов этих синдромов[9].

Механизмы, ингибирующие ноцицептивную систему

Наряду с описанными выше процессами, в то же время развертываются мощные эндогенные механизмы противодействия боли, причем и на периферии, и в центральной нервной системе. В поврежденной ткани это происходит в результате взаимодействия между опиоидными

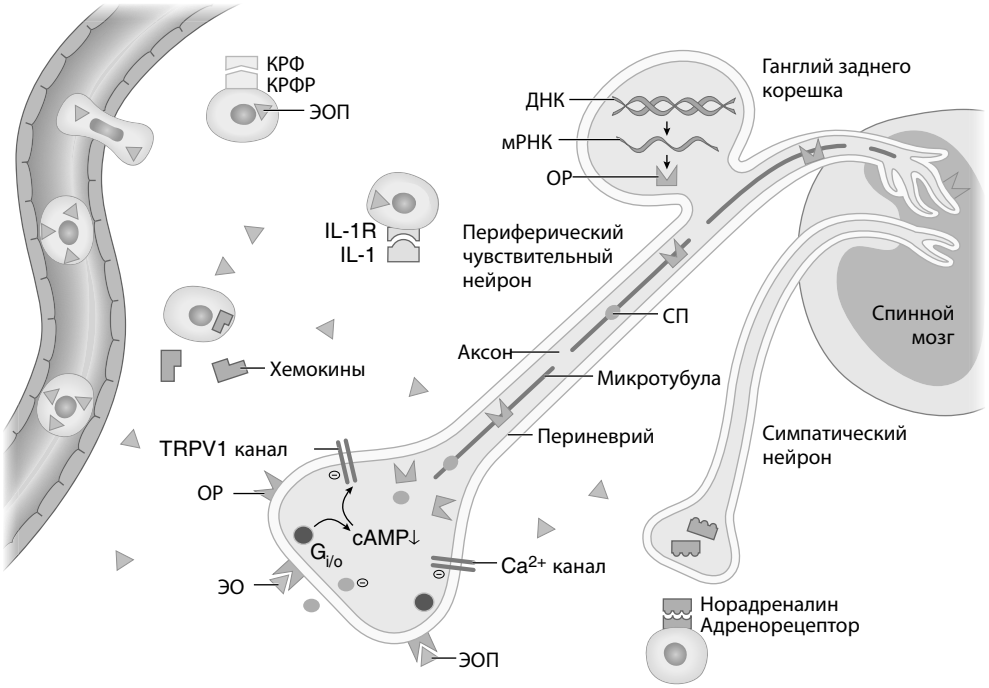


Рис. 58-2 Эндогенные антиноцицептивные механизмы в поврежденных периферических тканях. Опиоидные пептиды, содержащиеся в циркулирующих лейкоцитах, которые перемещаются из сосудов в ткань под влиянием молекул адгезии и хемотаксиса (хемокинов). Впоследствии эти лейкоциты стимулируются эффекторами стресса и специфическими агентами, вызывая секрецию опиоидных пептидов. Например, кортикотропный рилизинг-фактор (КРФ) , интерлейкин- 1 бета (IL-1), и норэпинефрин (секретированный симпатическими нейронами) могут вызвать выброс опиоидов путем активации соответствующих КРФ-рецепторов (КРФР) , IL- 1 рецепторов (IL-1R) и адренергических рецепторов (АР) на лейкоцитах. Экзогенные опиоиды (ЕО) или эндогенные опиоидные пептиды (ЭОП) (зеленые треугольники) связываются с опиоидными рецепторами (ОР), которые синтезируются в ганглиях задних корешков и транспортируются внутри аксональных микротрубочек к периферическим (и центральным) терминалям сенсорных нейронов. Последующее ингибирование ионных каналов (например, TRPV1 , Ca^{++}) (см. Рис. 58-3 и текст) и высвобождение субстанции Р (СП) приводят к антиноцицептивным эффектам. cAMP – цАМФ или циклический аденозинмонофосфат. *(Адаптировано из Rittner HL , Machelska H , Stein C: Лейкоциты в регуляции боли и обезболивания J Leykoc Biol 78 : 1215-1222, 2005.)*

пептидами, секретируемыми лейкоцитами, периферическими терминалями нейронов, которые на своей мембране имеют опиоидные рецепторы[10,11], а также под действием противовоспалительных цитокинов[2]. Воспаление периферических тканей приводит к повышенной экспрессии, ускорению аксонального транспорта и усилению функционального сопряжения G-белка с опиоидными рецепторами в нейронах ганглиев задних корешков. Эти явления зависят от электрической активности сенсорного нейрона, продукции провоспалительных цитокинов и присутствия фактора роста нервов в воспаленной ткани[12]. В то же время иммунные клетки, содержащие опиоидные пептиды, выходят из сосудов в ткань и скапливаются в месте воспаления[13,14]. Эти клетки стимулируют экспрессию генов опиоидных пептидов-предшественников[15] и ферментативные реакции для их превращения в функционально активные пептиды[16]. В ответ на стресс и повышение концентрации кортикотропин-рилизинг фактора, цитокинов, хемокинов или катехоламинов, лейкоциты выделяют опиоиды, которые затем активируют периферические опиоидные рецепторы и вызывают обезболивание путем ингибирования ноцицепторов и/или высвобождения возбуждающих нейропептидов (Рис. 58-2)[17,18]. Клиническая значимость этих механизмов была показана в исследованиях, продемонстрировавших, что у пациентов с воспалением коленного сустава была повышена экспрессия опиоидных пептидов в иммунных клетках и опиоидных рецепторов в сенсорных нервных окончаниях синовиальной ткани. После операции на колене такие пациенты страдали послеоперационной болью значительно более высокой интенсивности, а когда взаимодействие между опиоидными пептидами и рецепторами было блокировано внутрисуставным введением антагониста налоксона, требовали большего количества обезболивающих препаратов[19,20].

В спинном мозге ингибирование передачи ноцицептивных импульсов обеспечивается секретированием интернейронами опиоидов, γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) или глицина, которые затем активируют пресинаптические опиоидные или ГАМК-рецепторы (или оба типа рецепторов) на центральных терминалях ноцицепторов для уменьшения высвобождения возбуждающих нейротрансмиттеров. Кроме того, открытие постсинаптических K^+- или Cl^--каналов под действием опиоидов или ГАМК, соответственно, вызывает появление гиперполяризующих ингибирующих потенциалов в нейронах заднего рога. Во время ноцицептивной стимуляции спинальные интернейроны усиливают экспрессию генов и образование опиоидных пептидов[21,22]. Нисходящие проводящие пути для передачи мощных тормозных сигналов из ствола мозга также становятся активными, в основном, за счет работы норадренергической, серотонинергической и опиатергической систем. Ключевой регион антиноцицептивной системы – околоводопроводное серое вещество. Он имеет проекции в ростральной вентромедиальной части продолговатого мозга, сигналы от которого затем идут вдоль дорсолатерального канатика к задним рогам различных сегментов спинного мозга[23]. Интеграция сигналов от эффектов возбуждающих и тормозных нейромедиаторов вместе с действием когнитивными, эмоциональными и факторами окружающей среды (см. ниже) в итоге приводит к центральному восприятию боли. Когда баланс между биологическими, психологическими и социальными факторами нарушается, может развиваться хронический болевой синдром.

Клинические определения, распространенность и классификации хронической боли

Определения

Международная ассоциация по изучению боли (IASP) определяет боль как «неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с реальным или потенциальным повреждением ткани или описанное в терминах такого повреждения»[24].

Эта классификация также подразумевает, что боль всегда субъективна и что боль является ощущением в какой-либо области тела. В то же время боль неприятна и, следовательно, имеет также эмоциональный компонент. Многие люди отмечают боль при отсутствии повреждения тканей или любых вероятных патофизиологических причин. К сожалению, никакого способа, который позволил бы отличить ощущения этих людей от таковых, связанных с явным повреждением тканей, не существует. Если пациенты характеризуют свои ощущения как боль или если они описывают эти ощущения таким же образом, как и боль, вызванную повреждением ткани, то они должны быть признаны страдающими от боли. Такое определение боли позволяет избежать связывания боли со стимулом. Ноцицепция как самостоятельная физиологическая реакция или ответ на воздействие повреждающего стимула, ограниченная активацией периферических сенсорных нейронов (ноцицепторов) и высших ноцицептивных путей, не является болью. Боль всегда относится к психологическому состоянию, хотя она часто имеет непосредственные физические причины[24]. Согласно определению Американского общества анестезиологов, хроническая боль определяется как «боль, которая по длительности или по интенсивности отрицательно влияет на функцию или благополучие пациента»[25]. IASP определяет ее как «боль без видимого биологического значения, которая сохраняется за рамками нормального времени заживления тканей, обычно ожидаемого в пределах 3 месяцев»[26]. Наличие хронической боли или ее тяжесть часто не коррелирует с документированной патологией тканей.

Распространенность

Помимо этих определений, общее понимание характеристик хронической боли пациента отсутствует, что может быть одной из причин, почему оценка распространенности боли значительно различается в разных публикациях. Гетерогенность популяции, развитие скрытой сопутствующей соматической патологии, различия в определении хронической боли и в подходе к сбору данных позволяют оценить ее распространенность в диапазоне от 20% до 60%. Имеющиеся данные указывают на более высокую распространенность у женщин и пожилых людей (как правило, скелетно-мышечные боли)[27,28]. Хроническая боль имеет высокую социально-экономическую стоимость. В одних только Соединенных Штатах ежегодные расходы составляют 150 *млрд* долларов на лечение, оплату потери трудоспособности и рабочих дней и связанные с ними расходы. Аналогичные цифры были зарегистрированы и в других странах[29,30].

Классификация

Традиционно различают онкологическую (относящуюся к онкологическим заболеваниям и их лечению) и неонкологическую (например, нейропатическую, мышечно-скелетную, воспалительную) хроническую боль. Однако фактов, доказывающих различия соматических или психологических механизмов, обусловливающих такое разделение, известно немного[31]. Онкологические больные, как правило, имеют более серьезные функциональные нарушения и им выписывают больше опиоидов и других лекарственных средств, чем больным с хронической неонкологической болью. Некоторые исследования показывают, что неонкологические пациенты отмечают бóльшую интенсивность боли, находятся в ожидании более мощной схемы обезболивания в сравнении с онкологическими больными и полагают, что более высокая оценка тяжести болевых ощущений привела бы к усилению терапевтической схемы[32]. Неонкологическую хроническую боль часто подразделяют на воспалительную (например, в результате артрита), мышечно-скелетную (например, боль в пояснице), головную, нейропатическую (например, постгерпетическая невралгия, фантомная боль, комплексный региональный болевой синдром [КРБС], диабетическая нейропатия, ВИЧ-ассоциированная нейропатия). Главными симптомами нейропатической боли являются спонтанная колющая, стреляющая или жгучая боль, гипералгезия и аллодиния или любая комбинация таких ощущений[33]. Онкологическая боль может быть результатом врастания опухоли в ткани, хорошо иннервируемые первичными афферентными нейронами (например, плевра, брюшина) или непосредственно в периферические нервные сплетения. В последнем случае нейропатические симптомы могут преобладать. Одна из проблем в лечении онкологической боли заключается в отсутствии корреляции между личной оценкой пациента и оценкой клиническим персоналом. Вследствие этого, как было продемонстрировано некоторыми исследованиями, боль пациента, возможно, была недооценена медицинским персоналом и членами семьи, что приводило к низкому качеству ее лечения[34]. Многие методы лечения опухолей обусловливают появление сильной боли. Например, циторедуктивная лучевая терапия или полихимиотерапия часто вызывает болезненный оральный мукозит, особенно выраженный после трансплантации костного мозга[35].

Биопсихосоциальная концепция хронической боли

Состояние больных с онкологической и неонкологической хронической болью формируется под многосторонним влиянием одних и те же биологических (повреждение тканей), познавательных (память, ожидания), эмоциональных (тревога, депрессия) факторов и факторов внешней среды (подкрепление, кондиционирование). Многие пациенты имеют ограничения по перемещению, отсутствие мотивации, депрессию, гнев, беспокойство и страх ухудшения, т.е. такие характеристики, которые препятствуют возвращению к нормальной работе или повседневной активности. Такие пациенты могут стать полностью поглощенными мыслями о боли и соматическом недомогании, которые могут нарушать сон и вызывать раздражительность и социальную изоляцию. Другие познавательные факторы, такие как ожидания больных или их убеждения (например, больные

чувствуют, что они неспособны контролировать боль), влияют на психосоциальную и физическую активность. Болевое поведение, такое как хромота, потребление лекарств или уклонение от обычной деятельности, подлежит оперантному управлению*, которое реагирует на награды и наказания. Так, болевое поведение может положительно подкрепляться вниманием супруга или сотрудника медицинской помощи (например, недостаточное использование блокады нервов или лекарств). С другой стороны, такое поведение может быть погашено, когда оно игнорируется и когда постепенная дополнительная активность больного поддерживается вниманием окружающих и похвалой[36,37]. Механизмы подражания (т.е. классического обусловливания) могут также способствовать хронизации состояния[38]. Часто существуют и другие проблемы, такие как злоупотребление психоактивными веществами, семейные трудности и конфликты с юридическими или страховыми организациями. Поэтому обращение за помощью является обычной вынужденной привычкой для пациентов, страдающих от боли, что создает чрезмерную нагрузку на систему здравоохранения. Взаимодействие этих биологических, психологических и социальных факторов приводит к закреплению болезненного состояния и болевого поведения[37,38]. Лечения только одного аспекта этого сложного состояния явно недостаточно. Таким образом, была принята биопсихосоциальная концепция боли. Эта концепция была предложена в 1959 г. Энгелем, но в повседневную практику была внедрена совсем недавно, в частности, для больных с хронической болью[39,40].

Эта концепция дает возможность объяснить, почему хроническая боль может существовать без очевидных физических причин или почему патологические соматические изменения могут остаться незамеченными со стороны пациента. Интересно, что недавние исследования показали, что ощущение и регулирование социальной и физической боли могут иметь общую нейроанатомическую основу[41]. Мультимодальный подход лечения боли включает в себя улучшение физических, психологических и социальных навыков и подчеркивает активную ответственность пациента за восстановление контроля над жизнью за счет улучшения функциональной активности и благополучия[38,42].

Междисциплинарное лечение хронической боли

Анестезиолог Джон Дж. Боника (John J. Bonica) был первым, кто понял необходимость междисциплинарного подхода к лечению хронической боли. Первый опыт, полученный Д. Боникой во время и после Второй мировой войны, убедил его, что сложные по патогенезу состояния с болью можно лечить более эффективно, когда представители различных медицинских дисциплин дополняют схемы лечения боли своими специальными методами, навыками и знаниями для достижения общей цели – постановки правильного диагноза и разработки наиболее эффективной терапевтической стратегии. Первое междисциплинарное подразделение было введено в практику в городской многопрофильной больнице г. Такома, а затем в университетской клинике штата Вашингтон в 1960 г. С 1970 по 1990 гг. количество отделений лечения боли продолжало увеличиваться, в основном под управлением анестезиологов Северной Америки и Европы. Такие междисциплинарные центры боли имеют персонал и оборудование для оценки и лечения биомедицинских, психологических и профессиональных аспектов хронической боли, просвещают и учат студентов-медиков, ординаторов и аспирантов. Практические рекомендации по лечению боли, разработанные специалистами этих центров, публикуются Международной ассоциацией по изучению боли (IASP)[43]. Междисциплинарный полимодальный подход в лечении пациентов с болью ведет к улучшению физической и психологической функций, сокращению количества посещений учреждений здравоохранения и профессиональной реабилитации[40,44]. Результаты метаанализов свидетельствуют о том, что такие программы предлагают наиболее эффективные, рентабельные, научно обоснованные методы лечения хронической неонкологической боли[30,45,46]. Лечение хронической боли без междисциплинарного подхода является неадекватным и может привести к ошибочному диагнозу (например, не заметить психологических нарушений в предполагаемой дискогенной боли в спине или пропустить соматическую этиологию предполагаемого «психогенного» болевого синдрома)[47]. Кроме того, традиционные мономодальные подходы, такие как изолированная фармакотерапия, поддерживают процесс дорогого, бесполезного и бесконечного поиска универсального препарата[30,42].

Основная команда мультидисциплинарной клиники боли состоит из врача (со специализацией анестезиолога), психолога, физиотерапевта и специалиста по трудотерапии. В зависимости от местных условий, эта команда может быть дополнена администраторами, специалистами по сестринскому уходу и фармацевтами. Первоначальный отбор пациентов членами основной команды определяет, какие другие специалисты будут необходимы для полной оценки. После этой оценки пациент представляется всей команде, и далее разрабатывается комплексный план его лечения. Этот план разрабатывается с учетом потребностей пациента, его возможностей и ожиданий с акцентом на создании оцениваемых пациентом целей лечения. Для некоторых пациентов образование и медицинское ведение может быть достаточным, в то время как для других может быть необходимой интенсивная, занимающая целый день реабилитационная программа, которая проводится в течение нескольких недель. Для улучшения психологической податливости пациента, открытое обсуждение целей лечения в связи с его ожиданиями имеет важное значение. Многие пациенты ожидают, что произойдет окончательное разрешение боли и возвращение к полной функциональной активности, но такая цель может быть не достигнута. Во многих случаях реалистичными вариантами являются уменьшение боли, улучшение физических функций, настроения и сна, развитие активных навыков справляться с болью и возвращение к работе. Таким образом, реабилитация, но не лечение, является наиболее подходящим терапевтическим подходом[30,48].

Психология

Роль психолога в помощи этим пациентам включает в себя начальную оценку и использование лечебных подходов,

* Оперантное управление (или обусловливание, ОО) – теория, связанная с именами E.L. Thorndike и B.F. Skinner. В отличие от принципа классического обусловливания, при котором результат воздействия не превосходит стимул (S≥R), они разработали принцип ОО, согласно которому поведение контролируется его результатами и последствиями (R≥S)). Основной путь воздействия на поведение, исходя из этой формулы, – влияние на его результаты *(Прим. пер.)*

таких как обучение познавательно-поведенческой терапии и методам расслабления. Оценка пациента учитывает сенсорные, аффективные, познавательные, поведенческие и профессиональные параметры болевых ощущений. Изучение биографической истории, проведение поведенческого анализа и использование вопросников обязательно. Большинство анкет включают оценочные системы интенсивности боли (например, численные или визуальные аналоговые шкалы), болевого поведения (например, многомерная оценка боли по протоколу West Haven–Yale Multidimensional Pain Inventory), многомерные характеристики боли, познавательные навыки, как справиться с болью, страхом (например, опросник State Trait Anxiety Inventory), депрессией и другими сопутствующими симптомами. Показаниями к психологическому лечению боли являются определяемая соматизация, депрессивные расстройства, неадекватная приспособительная реакция на присутствие боли, злоупотребление лекарствами и случаи, когда болевое поведение активно подкрепляется факторами окружающей среды (например, членами семьи). Тип терапии зависит от вида болевого синдрома. Например, хроническая головная боль, воспалительная ревматическая боль и неспецифическая боль в спине особенно успешно поддаются влиянию поведенческой терапии[38,49], которая обычно подразумевает полное изменение точки зрения пациента от исключительно пассивного реципиента радикального лечения к активной позиции и самостоятельной работе для функционального восстановления, профессиональной реабилитации, а также снижения частоты обращения в учреждения здравоохранения, несмотря на сохраняющуюся боль. Таким образом, стремление снизить интенсивность боли уже не является фокусом терапии[42].

Физиотерапия

Роль физиотерапевта заключается в первоначальной оценке функциональных возможностей опорно-двигательного аппарата, условий рабочего места и бытовых условий, в обучении активным физическим приспособительным навыкам и в управлении физическими процессами реабилитации. Интенсивная программа упражнений с акцентом на ответственность пациента за самоуправление является неотъемлемой частью комплексных программ для терапии хронической неонкологической боли[30,40,44].

Улучшение физической формы, подвижности и осанки противодействует эффектам обездвиженности и дополняет поведенческую терапию. Физиотерапевт поддерживает усилия регулярных физических упражнений в повседневной жизни, облегчает движения при выполнении повторяемых упражнений, насколько это возможно при наличии боли, а также углубляет понимание состояния в рамках биопсихосоциальной модели управления боли. Различные методики упражнений, такие как мышечное растягивание, аэробика и другие, являются эффективными для повышения выносливости и уменьшения интенсивности боли, инвалидизации и страха, обусловливающего болевое поведение[50-53]. С другой стороны, пассивные процедуры, такие как массаж или методы хиропрактики, не приносят пользы[54,55].

Режим ступенчато изменяемого комплекса упражнений основан на оригинальной концепции Fordyce и соавт.[36] Больным рекомендуют найти базовый уровень терпимости к каждому упражнению. Далее, программа повышения активности обсуждается и согласуется. Больные ежедневно отмечают свое состояние с концентрацией на улучшении. Кроме того, от них требуется полное выполнение плана физических упражнений независимо от того, как они себя чувствуют. Таким образом, контроль за болевым поведением при упражнениях будет зависеть от разработанного плана, а не от характеристик боли, потому что временная зависимость болевых ощущений от физических упражнений будет нивелирована. Индивидуальная мотивация в данном случае является важным фактором, определяющим, насколько хорошо пациенты научатся управлять болью[56].

Трудотерапия

Специалист по трудотерапии должен обучить пациента достигать жизненных целей, несмотря на боль, и преодолеть ограничения, связанные с болью. Первоначальная оценка включает в себя историю трудовой жизни и места работы, семейной жизни и повседневной деятельности, а также физическое обследование, чтобы определить диапазон движения и наличие двигательных расстройств или деформации, которые могут привести к снижению производительности. Основными терапевтическими целями являются снижение интенсивности боли и связанной с ней степени инвалидизации, содействие оптимальному функционированию в повседневной жизни и поощрение значимости семьи, социальных и рабочих отношений[57]. Важной целью также является поддержка возвращения на работу больным, в том числе посредством специфичной постепенной адаптации к рабочему ритму[58]. Шансы вернуться на работу после больничного периода в связи с болью в пояснице явно снижаются со временем, тем самым создавая огромные издержки для общества вследствие компенсации заработной платы, социальной поддержки и потери производительности[29,59]. Барьеры для возврата к работе включают неудовлетворенность работой и веру в то, что работа повинна в развитии болевого синдрома[60].

Совместно с пациентом, специалист по трудотерапии должен разработать программу повышения самолюбия, восстановления собственной эффективности, а также содействовать оптимальному профессиональному функционированию и отдыху, несмотря на наличие боли.

Анестезиология

Роль анестезиолога в лечении хронической боли за последние десятилетия значительно изменилась. «Практики нервных блокад» были заменены междисциплинарными центрами лечения боли. В этом контексте анестезиолог действует как врач-просветитель, а не только технический исполнитель. Задача состоит в том, чтобы оптимально совместить возможности региональной анестезии и знания фармакологии с психосоциальными компонентами хронической боли, чтобы создать условия для использования всего спектра подходов к лечению боли. Анестезиологам нужно широко использовать свои знания в области фармакотерапии, выполнения нервных блоков и известных методик в рамках биопсихосоциального подхода. Акцент делается на снижении не только боли, но и степени инвалидизации, а также на повышении качества жизни и функциональных возможностей. Крайне важно признать, что традиционный способ введения

лекарства «по мере необходимости» или использование нервной блокады для краткосрочной боли может усилить болевое поведение и веру пациента в наличие физической аномалии как причины боли, которая лучше всего исправляется биомедицинскими процедурами[42]. Кроме того, сохраняются ложные представления, например, о том, что пациент должен быть пассивным получателем, а не активным участником процесса лечения, и эти ложные предположения поддерживают, например, веру в то, что боль является основной проблемой в его жизни. Этот подход пренебрегает психосоциальными факторами, закрепляет подход дорогого и тщетного поиска мономодальных биомедицинских решений и способствует ятрогенной соматизации, фармакологической зависимости и частому посещению больными хронической болью учреждений здравоохранения[42].

Роль анестезиолога в междисциплинарной команде отличается в зависимости от заболевания. Рак и острая боль требуют полного спектра технических навыков анестезиолога и также фармакологических знаний. При хронической неонкологической боли способности анестезиолога как врача-специалиста, тренера и источника мотивации являются гораздо более важными. Как член междисциплинарной команды анестезиолог должен усиливать и поддерживать биопсихосоциальный фокус состояния, адекватно реагировать на соматические проблемы и контролировать прием лекарств. Во взаимодействии с другими членами команды анестезиолог использует мотивационные стратегии для поощрения пациента с целью достижения самоуправляемых целей реактивации в физической, психологической, рекреационной и профессиональной областях. В то же время присутствие анестезиолога способствует повышению «доверия к белому халату» и требуется для избегания пренебрежительного вывода пациента о том, что боль «вся в моей голове». Анестезиолог контролирует физическое состояние пациента, оценивает возможность развития новых медицинских проблем и лекарственной зависимости. Кроме того, анестезиолог обеспечивает уверенность в реальном времени, дает объяснения об отсутствии любых соответствующих аномалий, информирует о минимальной роли хирургии и разъясняет медицинские данные, чтобы пациент мог сделать осознанный выбор. Анестезиолог играет решающую роль в междисциплинарной группе специалистов, направляя пациента к мультимодальному пути лечения боли. Это отражает тот факт, что большинство врачей-специалистов по лечению боли во всем мире являются анестезиологами. В описанных клинических условиях анестезиологи работают в тесном контакте с другими медицинскими работниками, что позволяет получить большое признание способностей анестезиолога за пределами операционной[42].

Препараты, применяемые при хронической боли

Обезболивающие препараты вмешиваются в процессы образования или трансмиссии импульсов (или и то, и другое) после активации нервной системы под действием повреждающего фактора. Свое действие они могут оказывать как на периферическом, так и на центральном уровне нервной системы. Терапевтической целью аналгетиков является уменьшение интенсивности боли. Аналгетики используются для модуляции образования вредных химических веществ (например, простагландинов), активации нейрональных рецепторов, открытия ионных каналов или передачи повреждающих стимулов (например, под действием пептидов, кининов, рецепторов моноаминов, Na^+-каналов). Список лекарств, используемых в настоящее время для лечения хронической боли, включает опиоиды, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), серотонинергические вещества, противоэпилептические средства и антидепрессанты (Табл. 58-1). Другие классы, такие как агонисты адренергических рецепторов, антагонисты рецепторов возбуждающих аминокислот (например, антагонисты NMDA-рецепторов), антагонисты нейротрофина, антагонисты рецепторов нейропептида (например, связанного с геном пептида кальцитонина), антагонисты рецепторов кининов, антагонисты рецептора простагландина Е, каннабиноиды и блокаторы ионных каналов (например, TRP каналы, P2X рецепторы), в настоящее время исследуются и в рутинной практике пока не используются. Местные анестетики используют для методик местной и региональной анестезии. Смешанные препараты объединяют различные механизмы действия, например, ингибирование обратного захвата норадреналина и опиоидных агонистов (трамадол) или опиоидный агонист и антагонист NMDA-рецепторов (кетамин). Различные пути введения лекарственного средства (например, перорально, внутривенно, подкожно, интратекально, эпидурально, местно, внутрисуставно, трансназально) могут быть использованы в зависимости от клинической ситуации. Таким образом, хроническая боль требует мультидисциплинарного подхода, который охватывает различные фармакологические и немедикаментозные (психологические, физиотерапевтические) стратегии лечения (см. предыдущий раздел – «Междисциплинарное лечение хронической боли»).

Опиоиды

Опиоиды действуют на семиспиральные рецепторы, связанные с G-белком. Были клонированы три типа опиоидных рецепторов – μ, δ и κ. Кроме того, были обнаружены и подтипы этих рецепторов (например, μ1, μ2, δ1, δ2 рецепторы), образовавшиеся, возможно, в результате генных полиморфизмов, вариантов сплайсинга или альтернативных процессов. Опиоидные рецепторы находятся и могут быть активированы на всех нейроаксиальных уровнях, в том числе на периферических и центральных отростках первичных сенсорных нейронов (ноцицепторов), в спинном мозге (на интернейронах, проекционных нейронах), стволе мозга, среднем мозге и коре головного мозга. Все опиоидные рецепторы кооперированы с G-белками (в основном с Gi/Go). В результате их активации ингибируется аденилатциклаза, уменьшая проводимость потенциал-зависимых Ca^{2+}-каналов или открываются K^+-каналы, или и то, и другое (Рис. 58-3, верхняя часть). Эти эффекты в конечном счете приводят к снижению активности нейронов. Ингибирование тока Ca^{2+} внутрь клетки предупреждает высвобождение проноцицептивных нейротрансмиттеров. Ярким примером является подавление выхода субстанции Р из первичных сенсорных нейронов как в спинном мозге, так и из их периферических терминалей в поврежденной ткани. На постсинаптической мембране опиоиды вызывают гиперполяризацию, открывая K^+-каналы, тем самым предотвращая возбуждение или распространение потенциалов действия нейронов

Табл. 58-1 Обезболивающие препараты, цели, механизмы и побочные эффекты

Лекарства	Цели	Механизмы	Функциональные изменения	Побочные эффекты
Опиоиды	μ-, δ-, κ-рецепторы, связанные с G-белком	↓цАМФ, ↓ Ca^{2+} ток	↓ возбуждение периферических и центральных нейронов ↓ выход возбуждающих нейротрансмиттеров	μ, δ: седативный эффект, тошнота, наслаждение/эйфория, угнетение дыхания, запоры κ: дисфория/отвращение, диурез, седация
Нестероидные противовоспалительные медикаменты	различные изоформы циклооксигеназы (COX-1, COX-2)	↓ простагландины ↓ тромбоксаны	↓ сенситизация сенсорных нейронов	неселективные НПВС: желудочно-кишечные язвы, перфорация, кровотечение, почечная недостаточность ингибиторы COX-2: тромбоз, инфаркт миокарда, инсульт
Агонисты серотонина	5-HT рецепторы, связанные с G-белком 5-HT_3: ионные каналы	↓ цАМФ (5-HT1)	↓ выход возбуждающих нейропептидов ↓ нейрогенное воспаление	инфаркт миокарда, инсульт, периферические сосудистые окклюзии
Противоэпилептические	Na^+, Ca^{2+}-каналы ГАБК-рецепторы	↓ ток Na^+ ↓ ток Ca^{2+} ↑ активность ГАМК-рецепторов	↓ возбуждение периферических и центральных нейронов ↓ выход возбуждающих нейротрансмиттеров	седация, головокружение, когнитивные нарушения, атаксия, гепатотоксичность, тромбоцитопения
Антидепрессанты	транспортеры норадреналин/5-HT Na^+, K^+-каналы	↓ обратный захват норадреналина /5-HT ↓ ток Na^+	↓ возбуждение периферических и центральных нейронов	Сердечная аритмия, инфаркт миокарда, седативный эффект, тошнота, сухость во рту, запор, головокружение, нарушение сна, нечеткое зрение

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат; COX – циклооксигеназа; ГАМК – γ-аминомасляная кислота, 5-HT – 5-гидрокситриптамин (серотонин), НПВС – нестероидные противовоспалительные лекарственные средства; ФЛС – фосфолипаза С

второго порядка. Кроме того, опиоиды ингибируют сенсорные нейрон-специфичные тетродотоксин-устойчивые Na^+-каналы, TRPV1 каналы и возбуждающие постсинаптические токи, вызванные активацией глутаматных рецепторов (например, NMDA-рецепторы) в спинном мозге. Конечным результатом будет снижение интенсивности передачи ноцицептивных стимулов на всех нейроаксиальных уровнях и значительное смягчение восприятия боли. Эндогенные лиганды опиоидных рецепторов образуются из предшественников проопиомеланокортина (для β-эндорфина), проэнкефалина (для мет-энкефалина и лей-энкефалина) и продинорфина (для динорфина). Эти пептиды содержат общую последовательность Tyr–Gly-Gly-Phe-Met/Leu на конце аминокислотной цепи, известную как опиоидный мотив. β-эндорфин и энкефалины являются мощными антиноцицептивными агентами, действующих на μ- и δ-рецепторы. Динорфины могут вызывать как проноцицептивные, так и антиноцицептивные эффекты через NMDA-рецепторы и κ-опиоидные рецепторы, соответственно. Четвертая группа тетрапептидов (эндоморфины) с еще неизвестными предшественниками не содержит пан-опиоидного мотива, но связывается с μ-рецепторами с высокой степенью селективности. Опиоидные пептиды и рецепторы экспрессируются во всех структурах центральной и периферической нервной системы, в нейроэндокринных тканях, а также в иммунных клетках[61].

Обычные и доступные опиоиды (морфин, кодеин, метадон, фентанил и его производные) являются μ-агонистами, а налоксон – неселективным антагонистом всех трех типов рецепторов. Частичные агонисты должны занимать бóльшую часть имеющегося объема функционально активных рецепторов, чем полные агонисты, чтобы индуцировать ответ равной амплитуды. Смешанные агонисты-антагонисты (бупренорфин, буторфанол, налбуфин, пентазоцин) могут действовать как агонисты при низких дозах и как антагонисты (на тех же или других типах рецепторов) при более высоких дозах. Такие препараты обычно обладают потолочным эффектом для обезболивания, и они могут вызвать острый синдром отмены при совместном введении с чистым агонистом. Все три типа рецепторов (μ, δ, κ) обеспечивают обезболивание, но ассоциируются с различными побочными эффектами. μ-рецепторы опосредуют угнетение дыхания, седативный эффект, наслаждение/эйфорию, тошноту, задержку мочеиспускания, спазм сфинктеров и запор. κ-рецепторы ответственны за развитие дисфорических эффектов, отвращения, седативного и мочегонного действия, но не запора. δ-рецепторы опосредуют наслаждение/эйфорию и в меньшей степени угнетение дыхания и запор. Толерантность и физическая зависимость могут возникнуть при длительном применении чистых агонистов, а резкое прекращение их приема или введение антагониста может привести к абстинентному синдрому (см. также ниже в разделе «Периоперационное ведение пациентов с хронической болью»).

Толерантность описывается как явление, когда величина эффекта данного препарата уменьшается при повторном введении той же дозы или когда повышение дозы необходимо для получения того же эффекта. Толерантность не является синонимом зависимости (см. «Периоперационное ведение пациентов с хронической болью»). Толерантность может развиться относительно всех эффектов опиоидов (например, обезболивание, тошнота, угнетение дыхания, седативный эффект, запор), хотя и в разной степени выраженности. Так, толерантность к развитию

угнетения дыхания, седативному эффекту и тошноте часто развивается быстрее, чем толерантность к запорам или сужению зрачка[62,63] (см. также далее в разделе «Прочие аналгетики и адъюванты»). Существованием неполной перекрестной толерантности между опиоидами или генетическими различиями могут быть объяснены клинические наблюдения того, что смена препаратов иногда полезна у больных с неадекватным контролем боли или с непереносимыми побочными явлениями[64]. Адаптация, вызванная приемом опиоидов, происходит на нескольких уровнях нервной и других систем, начиная с прямой модуляции процессов активации опиоидных рецепторов и распространяясь на сложные нейронные сети, включая усвоенное поведение. Предполагаемые механизмы, участвующие в фармакодинамической толерантности, включают разобщение опиоидных рецепторов и G-белка, снижение интернализации рецепторов/переработки и повышение чувствительности NMDA-рецепторов (см. Рис. 58-3, нижняя часть)[61,65].

Кроме того, фармакокинетическая (например, измененное распределение или метаболизм опиоидов) и приспособленческая толерантность (например, компенсационные навыки, развивающиеся во время умеренной интоксикации) и/или усиливающаяся болевая стимуляция в результате растущей опухоли, воспаления или образования невромы являются возможными причинами повышенной дозы[62,66]. Сегодня отсутствуют тщательно контролируемые клинические работы, однозначно демонстрирующие фармакодинамическую толерантность к опиоидной аналгезии у больных[67].

В настоящее время продолжается дискуссия о том, могут ли опиоиды вызывать парадоксальную гипералгезию[68]. Однако при более внимательном рассмотрении имеющихся данных представляется, что большинство из этих исследований показали развитие гипералгезии в рамках синдрома отмены, хорошо известное явление после резкого прекращения приема опиоидов (см. также далее в разделе «Периоперационное ведение пациентов с хронической болью»). При сверхвысоких дозах, изредка встречающихся у пациентов с сильной опухолевой болью, наблюдались единичные случаи развития аллодинии, что объясняется нейровозбуждающим действием опиоидных метаболитов[69]. Нет убедительных доказательств того, что гипералгезия развивается у больных во время периоперационного или хронического введения обычной дозы опиоидов[68]. Опиоиды действуют на периферии (например, при местном или внутрисуставном введении, особенно в воспаленной ткани), во всех отделах нервной системы (возможно интратекальное, эпидуральное или интрацеребровентрикулярное применение) и при системном применении (внутривенное, пероральное, подкожное, подъязычное или чрескожное введение)[61,70]. Выбор препарата или его обоснование в конкретной клинической ситуации осуществляется на основе фармакокинетических соображений (путь введения, желаемое начало и продолжительность действия, липофильность) и ожидаемых побочных эффектов, связанных с соответствующими путями лекарственного введения[71,72].

Дозировка препарата зависит от особенностей пациента, типа боли и способа введения. Системно и спинально введенные опиоиды могут производить схожие побочные эффекты, в зависимости от дозы и рострального / системного перераспределения. Для спинального применения липофильные препараты предпочтительнее, поскольку они задерживаются в спинном мозге и реже достигают головного мозга через спинномозговую жидкость. Неблагоприятные побочные эффекты могут быть минимизированы

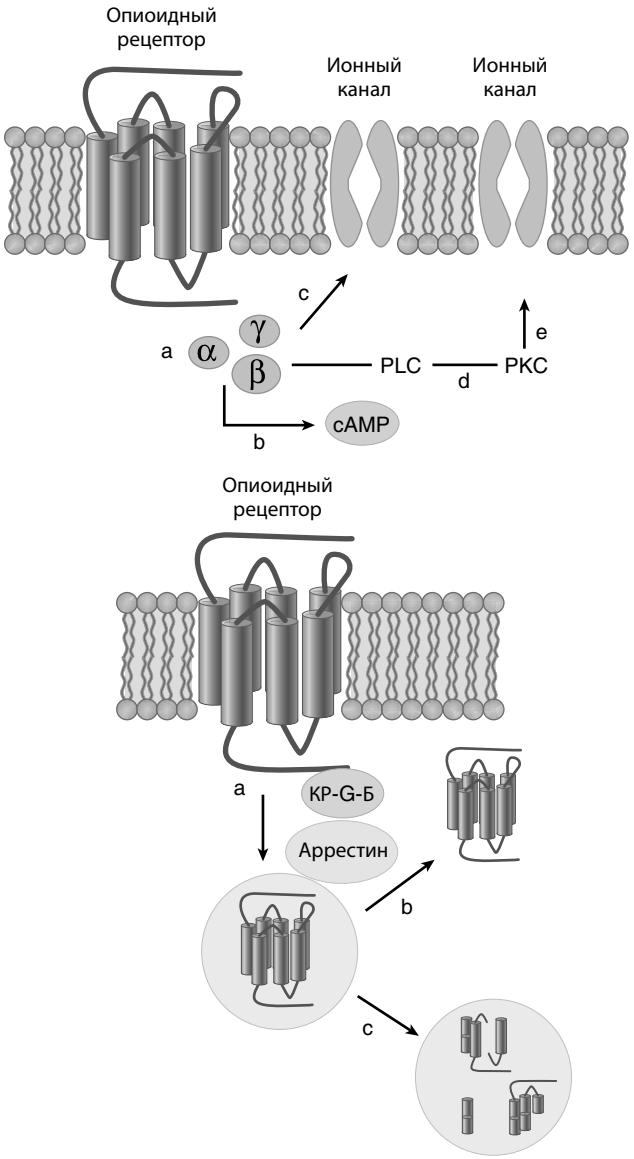


Рис. 58-3 Внутриклеточная модуляция сигнала и активности опиоидных рецепторов. **Верхняя панель,** опиоидные лиганды индуцируют конформационное изменение на рецепторе, которое обеспечивает соединение G-белка с рецептором. Гетеротримерный G-белок распадается на активные Gα- и Gβγ-субъединицы (a), которые могут ингибировать аденилатциклазу и уменьшать циклический аденозинмонофосфат (cAMФ) (в), а также снижать проводимость потенциал-зависимых Ca^{++}-каналов или открывать K^{+}-каналы (c). Кроме того, могут быть активированы (d) биохимические пути с участием фосфолипазы C (PLC) / фосфокиназы C (PKC) для модуляции активности Ca^{++}-каналов на плазматической мембране (e). **Нижняя панель,** десенситизация опиоидных рецепторов и их перемещение активируются киназами рецепторов, связанных с G-белком (КР-G-Б). После связывания с аррестином рецептор находится в состоянии десенситизации на плазматической мембране (a). Аррестин-связанные рецепторы могут проникать внутрь клетки посредством клатрин-зависимого пути, возвращаться на клеточную поверхность (б) или разрушаться в лизосомах (c). *(Адаптировано из: Zöllner C., Stein C.: Opioids. Handb Exp Pharmacol 177:31-63, 2007.)*

путем осторожного титрования дозы и тщательного мониторинга пациента, или же они могут быть скорректированы назначением специфических препаратов (противорвотных средств, слабительных) или налоксоном. Никаких существенных побочных эффектов не было отмечено при периферическом (например, местном) применении небольшой системно неактивной дозы опиоидов. Текущие исследования направлены на развитие системно назначаемых опиоидов с ограниченным доступом к головному мозгу[11,73].

Опиоиды являются наиболее эффективными препаратами для терапии сильной, острой и связанной

с опухолями хронической боли. Использование опиоидов у больных с хронической неопухолевой болью (например, нейропатической, миофасциальной) не одобрено адекватными по мощности, слепыми, рандомизированными, контролируемыми исследованиями (РКИ), и эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что опиоиды не улучшают качество жизни или функциональные возможности[74]. До сих пор двойные слепые плацебо-контролируемые исследования изучали максимальную продолжительность лечения в течение 8 недель[75,76]. Только несколько РКИ требовали строгого прекращения перед исследованием приема неопиоидных аналгетиков для проверки воздействия одного лишь опиоидного препарата[75,77-80], а несколько других исследований изучали неопределенную смесь опиоидных и неопиоидных лекарств. Максимальное снижение интенсивности боли достигало 17% по сравнению с плацебо, что отражает клинически незначительный эффект. Более важные параметры, определяющие исход лечения, такие как психосоциальные факторы, качество жизни и функциональный статус были исследованы в нескольких работах[75-79,81,82]. Лишь одно исследование с использованием только опиоидов[78] и два с использованием смешанных схем[82,83] показали некоторое улучшение. Хорошо известные побочные эффекты опиоидных препаратов (тошнота, седативный эффект, запор, головокружение и т.д.) были зарегистрированы во всех этих исследованиях, что привело к исключению из исследований значительного количества (до 58%) субъектов. Таким образом, в соответствии с многофакторной природой хронической боли, весьма сомнительно, что опиоиды сами по себе могут произвести аналгетический эффект, если, например, существует большой аффективный компонент боли или если основной проблемой является усвоенное болевое поведение. К тому же распространенность пристрастия достигает 50% у пациентов, получавших опиоиды для хронической неонкологической боли[84,85]. Важным является понимание того, что исследовать нужно пациента в целом, а не его боль[86]. Целью вмешательства является не только источник ноцицепции (если вообще его можно определить), но страдания, дисфункция, психосоциальные факторы и зависимость от системы здравоохранения (см. ранее). Таким образом, использование опиоидов в качестве единственного метода лечения хронической неопухолевой боли не рекомендуется.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и жаропонижающие аналгетики

Кислотные НПВП и некислотные жаропонижающие аналгетики (например, ацетаминофен, феназоны) ингибируют циклооксигеназу – фермент, который катализирует превращение арахидоновой кислоты (обязательный компонент клетки, образующийся из фосфолипидов) в простагландины и тромбоксаны[87]. Две изоформы – ЦОГ-1 (COX-1) и ЦОГ-2 (COX-2) – экспрессируются в периферических тканях и в центральной нервной системе. В ответ на повреждение и повышение концентрации воспалительных медиаторов (например, цитокинов, факторов роста) обе изоформы могут быть активированы, что приводит к повышению концентрации простагландинов. На периферии простагландины (в основном PGE2) сенситизируют ноцицепторы фосфорилированием ионных каналов (например, Na^+, TRPV1) через активацию рецепторов EP. В результате ноцицепторы более оперативно реагируют на механические (например, давление, расширение полого органа), химические (например, ацидоз, брадикинин, нейротрофические факторы) или тепловые раздражители. В спинном мозге PGE2 блокирует глицинергическое нейрональное торможение, улучшает высвобождение возбуждающих аминокислот и деполяризует восходящие нейроны. Эти механизмы облегчают генерацию импульсов в ноцицепторах и их передачу через спинной мозг к высшим областям мозга. Блокада одной (селективные ингибиторы ЦОГ-2) или обеих изоформ фермента (неселективные НПВП) уменьшает формирование простагландинов. Впоследствии ноцицепторы становятся менее чувствительными к вредным стимулам, и спинальная нейротрансмиссия ослабляется.

Менее болезненные состояния (например, ранний артрит, головная боль) обычно лечат назначением неселективных НПВС (например, аспирина, ибупрофена, индометацина, диклофенака) или жаропонижающими аналгетиками (например, ацетаминофен), главным образом, перорально. Некоторые препараты доступны для парентерального, ректального или местного применения. Широкая доступность и самолечение привели к частым злоупотреблениям и токсичности. Побочные эффекты приписывали блокаде ЦОГ-1-зависимого синтеза тромбоксана и ухудшению функции тромбоцитов (желудочно-кишечные и другие гемостатические нарушения), снижению протективных простагландинов (желудочно-кишечные язвы, перфорация), снижению почечных сосудорасширяющих простагландинов (нефротоксичность), и формированию высокореактивных метаболитов (ацетаминофеновая гепатотоксичность). Разработка селективных ингибиторов ЦОГ-2 была обусловлена предположением, что ЦОГ-2 избирательно индуцируется в воспаленной ткани и что физиологический уровень ЦОГ-1 будет сохранен. В настоящее время ясно, что ЦОГ-2 представлена во многих тканях в значительных количествах (например, в эпителии желудочно-кишечного тракта, эндотелии, спинном мозге) и что ингибирование ЦОГ-2 может усугубить воспаление, ухудшить заживление язв и уменьшить образование простациклина. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 создают повышенный риск развития тромбоза, инфаркта миокарда, почечной недостаточности, артериальной гипертензии, инсульта и печеночной токсичности. Иногда оба класса ингибиторов ЦОГ могут вызвать анафилактические реакции. Ацетаминофен (парацетамол) обладает относительно слабой противовоспалительной и антиагрегантной активностью. Он используется для лечения остеоартрита, головной боли и повышенной температуры тела[87].

Серотониновые препараты

Серотонин (5-гидрокситриптамин [5-HT]) является моноаминовым нейротрансмиттером, присутствующим в симпатическом отделе нервной системы, желудочно-кишечном тракте, а также в тромбоцитах. Он действует на 5-HT-рецепторы, находящиеся на всех уровнях нервной системы и в кровеносных сосудах. В заднем роге спинного мозга серотонинергические нейроны ингибируют болевые ощущения. За исключением 5-HT3, изменяющих работу регулируемых лигандами ионных каналов, все 5-HT-рецепторы связаны с G-белком. 5-HT1B/1D агонисты (трип-

таны) хорошо изучены и являются эффективными средствами против нервно-сосудистых (мигренозных, кластерных) типов головной боли. Мигрень, как считается, связана с выделением нейропептидов (например, связанный с геном кальцитонина пептид (CGRP)) из тройничных сенсорных нейронов, иннервирующих менингеальные и внутричерепные сосуды. Это ведет к расширению кровеносных сосудов, развитию воспалительной реакции и последующей боли. Триптаны ингибируют нейрогенное воспаление посредством активации 5-HT1D-рецепторов на афферентах тройничного нерва, но также возможно, что они имеют дополнительную точку приложения на нейронах таламуса и околоводопроводного серого вещества. Активация сосудистых 5-HT1B-рецепторов ведет к сужению менингеальных (и коронарных) сосудов. Понимание этих эффектов стимулировало поиск подходов, не касающихся сосудосуживающего действия, например, применение высокоселективных 5-HT1D, и 5-HT1F-агонистов. Тем не менее, ни один из них до сих пор не показал свою клиническую эффективность при мигрени.

Триптаны могут применяться перорально, подкожно или трансназально и используются для лечения приступов мигрени. Все триптаны в клинических дозах суживают коронарные артерии до 20% с помощью 5-HT1B-рецепторов и не должны использоваться у пациентов с факторами риска или с заболеваниями коронарных, цереброваскулярных и периферических сосудов. Некоторые триптаны имеют потенциал для клинически значимого лекарственного взаимодействия (например, с ингибиторами моноаминоксидазы, пропранололом, циметидином, Р450-метаболизируемыми препаратами, ингибиторами насоса Р-гликопротеина). Рациональное использование триптанов должно быть ограничено теми пациентами, кто становится нетрудоспособным из-за приступов мигрени[88].

Противоэпилептические препараты

Противоэпилептические препараты используются для лечения нейропатической боли, развившейся в результате повреждения периферического (например, сахарный диабет, герпес) или центрального (например, инсульт) отделов нервной системы. Такие синдромы связаны с эктопической активностью в сенситизированных ноцицепторах, что связано с регенерацией нервных отростков, вовлечением ранее «молчащих» ноцицепторов, спонтанной активацией нейронов или любой комбинацией этих процессов. Эти события могут привести к сенситизации первичных афферентов и последующей сенситизации нейронов второго и третьего порядка афферентного пути. Среди наиболее изученных механизмов – повышенная экспрессия и активность ионных каналов (например, Na^+, Ca^{2+}, TRP) и повышение активности глутаматных (NMDA-) рецепторов. Механизмы действия противоэпилептических препаратов включают стабилизацию мембраны нейронов блокировкой патологически активных потенциал-зависимых Na^+-каналов (карбамазепин, фенитоин, ламотриджин, топирамат), блокирование потенциал-зависимых Ca^{2+}-каналов (габапентин, прегабалин), угнетение пресинаптического высвобождения возбуждающих нейромедиаторов (габапентин, ламотриджин), а также повышение активности рецепторов ГАМК (топирамат).

Противоэпилептические препараты используются для лечения нейропатической боли и для профилактики мигрени. Они часто совмещаются с антидепрессантами. Их наиболее распространенными побочными эффектами являются нарушения умственной (сонливость, головокружение, познавательные нарушения, усталость) и моторной (атаксия) функций, что ограничивает их клиническое применение, особенно у пожилых пациентов. При их применении были зарегистрированы серьезные побочные эффекты, в том числе гепатотоксичность, тромбоцитопения и представляющие угрозу жизни кожные и гематологические реакции. Поэтому концентрация препарата в плазме должна быть мониторирована[88].

Антидепрессанты

Антидепрессанты применяются для лечения нейропатической и головной боли. Этот класс препаратов включает в себя классические трициклические соединения, которые делятся на неселективные (норэпинефрин и 5-HT) ингибиторы обратного захвата (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, венлафаксин), ингибиторы преимущественно обратного захвата норэпинефрина (дезипрамин, нортриптилин) и ингибиторы обратного захвата, селективные в отношении 5-HT (циталопрам, пароксетин, флуоксетин). Блокада обратного захвата приводит к активации эндогенного моноаминергического ингибирования передачи болевых импульсов в спинном и головном мозге. Кроме того, трициклические антидепрессанты обладают эффектами антагонистов рецепторов NMDA, усиления действия эндогенных опиоидов, блокировки Na^+-каналов и открытия K^+ каналов, а также подавления периферической и центральной сенситизации. Блок ионных каналов сердца трициклическими антидепрессантами может привести к возникновению аритмий. Выборочное ингибирование 5-HT-транспортера имеет другой профиль побочных эффектов, являющийся более безопасным в случае передозировки.

Трициклические антидепрессанты требуют мониторинга концентрации препарата в плазме для достижения оптимального эффекта и избежания токсичности, за исключением тех случаев, когда достаточное обезболивание достигается применением их малых доз (до 75 *мг/сут* имипрамина или амитриптилина). Пациенты с ишемической болезнью сердца могут иметь повышенный риск нарушения ритма сердца, а пациенты, недавно перенесшие инфаркт миокарда, пароксизм аритмии или страдающие сердечной недостаточностью вообще не должны принимать трициклические антидепрессанты. Трициклические антидепрессанты блокируют также гистаминовые, холинергические и адренергические рецепторы. Список их побочных эффектов включает в себя седативный эффект, тошноту, сухость во рту, запор, головокружение, нарушение сна и нечеткость зрения[88].

Местное применение аналгетиков

Местное использование различных аналгетиков представляет собой область большого клинического интереса, потому что многие хронические болевые синдромы связаны, хотя бы частично, с периферической активацией первичных афферентных нейронов. Локальное применение потенциально может оптимизировать концентрацию лекарственного средства в месте образования болевых импульсов, избегая при этом высоких уровней в плазме, развития системных побочных эффектов и лекарствен-

ных взаимодействий, а также необходимости подбора дозы в терапевтическом диапазоне. РКИ продемонстрировали эффективность местного применения НПВП, трициклических антидепрессантов, капсаицина, местных анестетиков и опиоидов[11,73,88].

Местные НПВП относятся к отпускаемым без рецепта лекарствам, широко рекламируемым и используемым для лечения различных вариантов острой и хронической боли. В настоящее время большое количество форм их выпуска с различными механизмами доставки лекарственного средства в кожу и подкожные ткани (крем, гель, мазь) коммерчески доступны[89]. Два проведенных мета- анализа позволили сделать выводы о том, что местное применение НПВП эффективно в течение ограниченного периода времени (до 2 недель) при хронической мышечной боли[90], но остеоартрит не может быть показанием для такого вида лечения[91]. К наиболее частым побочным эффектам местного применения аналгетиков относятся кожная сыпь и зуд. Трициклический антидепрессант доксепин, примененный чрескожно, показал эффективность в смешанной группе пациентов с нейропатической болью и у пациентов с оральным мукозитом, вызванным химиотерапией, в виде жидкости для полоскания рта. Побочные эффекты в данном случае включали в себя еще и ощущения сильного жжения[73].

Капсаицин является активным едким ингредиентом перца чили. Местное применение обеспечивает его взаимодействие с ноцицептивными нейронами через ваниллоидные рецепторы (TRPV1), что вызывает первоначальную активацию этих нейронов с высвобождением вещества Р. Это воспринимается как ощущение жжение или зуда с гиперемией и часто встречается у пациентов (до 80%). Десенситизация развивается после повторного применения, возможно, из-за истощения вещества Р в сенсорных нейронах. В качестве другого потенциального механизма рассматривают прямое нейротоксическое действие, которое приводит к дегенерации чувствительных нервов малого диаметра[73].

Капсаицин выпускается в виде крема с концентрацией 0,025% или 0,075%. Было показано, что его применение облегчает болевые ощущения у пациентов с постгерпетической невралгией, болевым синдромом после мастэктомии, остеоартритом и нейропатическими синдромами другого происхождения. Выполненный систематический обзор показал умеренную и низкую эффективность с индексом NNT, равным 5,7[92]. Одним из подходов к уменьшению частоты побочных эффектов и улучшению обезболивания является применение капсаицина в высоких концентрациях (от 5% до 10%) под местной анестезией[93]. Однако одновременное использование местного анестетика не смогло помешать появлению капсаицин-индуцированной жгучей боли[94]. Таким образом, капсаицин в форме для местного применения может быть дополнительным средством для лечения нейропатической боли у того небольшого числа пациентов, кто не реагирует на или не переносит другие терапевтические вмешательства.

Накожное применение местных анестетиков блокирует Na^+-каналы первичных афферентных нейронов. Блокада Na^+-каналов снижает образование импульсов как в нормальных, так и в поврежденных сенсорных нейронах. Такие нейроны проявляют спонтанную и эктопическую импульсную активность, которая, возможно, вносит свой вклад при определенных условиях в развитие и поддержание хронической нейропатической боли. В этих условиях измененные экспрессия, распределение и функциональная активность ионных каналов вдоль аксонов ассоциирована с повышенной чувствительностью к местным анестетикам. И, таким образом, обезболивание местными анестетиками может быть достигнуто при концентрациях ниже тех, которые полностью блокируют проведение импульсов[95,96]. Контролируемые исследования с использованием пластыря и геля с лидокаином показали уменьшение интенсивности боли у пациентов с постгерпетической невралгией[88,97]. Кроме того, пациенты с болевой формой диабетической полинейропатии, комплексным регионарным болевым синдромом (КРБС), болью после мастэктомии или торакотомии могут добиться облегчения боли этим способом. В работе не было никаких сообщений о серьезных побочных эффектах, за исключением раздражения кожи. Гель, содержащий 5% лидокаина, может быть полезен для лечения постгерпетической невралгии или орального мукозита[98,99].

При местном применении или локальной инъекции опиоидов обезболивание достигается за счет активации опиоидных рецепторов, находящихся на первичных афферентных нейронах. Это приводит к торможению ионных токов через Ca^{2+}-, Na^+- и TRPV1-каналы, которые активируются медиаторами воспаления[61,100]. Впоследствии возбудимость ноцицепторов, способность к распространению потенциалов действия и высвобождению провоспалительных нейропептидов (субстанции Р) из чувствительных нервных окончаний блокируются. Все эти механизмы приводят к обезболиванию или противовоспалительному действию, либо к проявлению обоих этих эффектов[11,61]. Другие механизмы, объясняющие особую эффективность периферических опиоидов в облегчении боли, связанной с воспалением, включают увеличение образования[101]и ускорение центробежного транспорта опиоидных рецепторов в сенсорных нейронах[102], повышение сопряженности G-белка периферических опиоидных рецепторов[103] и облегчение доступа опиоидных агонистов к собственным рецепторам из-за нарушения периневрального барьера[104]. Клинические исследования показывают, что применение опиоидов вдоль ноцицептивного пути в проекции неповрежденных нервов (например, подмышечное сплетение) не обеспечивает надежного обезболивания[105]. Кроме того, образование и секреция эндогенных опиоидных пептидов иммунными клетками внутри воспаленных тканей[2,20] ведут скорее к дополнительным синергическим взаимодействиям[106], нежели к развитию перекрестной толерантности на уровне периферических опиоидных рецепторов[107]. Периоперационное внутрисуставное введение морфина хорошо известно и рутинно используется в практике[108-111] (www.guideline.gov). Введенный в полость сустава морфин обеспечивает обезболивание также при ревматоидном артрите и остеоартритах, при этом его эффективность, как было показано, приравнивается к стандартному внутрисуставному введению стероидов, а продолжительность эффекта длится до 7 дней, что можно объяснить противовоспалительной активностью морфина[112,113].

В обсервационных исследованиях опиоиды применялись местно (например, в гелях) для лечения боли из-за кожной язвы, цистита, связанного с терапией злокачественной опухоли орального мукозита (в виде воспаления и язв слизистой оболочки), травмы роговицы и костей. Никаких существенных побочных эффектов до сих пор отмечено не было[73,99].

Другие аналгетики и адъюванты

Местные анестетики могут быть использованы местно, перорально, внутривенно, инъекционно в триггерные точки, периневрально, эпидурально и интратекально, в т.ч. для лечения некоторых типов хронических болевых

синдромов (см. ниже в разделе «Интервенционные методы, используемые для хронической боли» и Гл. 30, 51 и 52). Системное их применение (например, мексилетин перорально) имело положительный результат при одних типах нейропатий, а при других положительный эффект не был достигнут. Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют отнести мексилетин в состав препаратов третьей линии для отдельных пациентов с диабетической нейропатией[88]. Результаты нескольких метаанализов показали, что внутривенное введение местных анестетиков неэффективно при постгерпетической невралгии, но это может иметь кратковременный эффект (до 30 *мин*) при других типах нейропатической боли[114,115], хотя тяжелые побочные эффекты, в том числе аритмии, головокружение, тошнота, слабость, ограничивают системное применение этих препаратов.

Альфа-2-адренорецепторы функционально связаны с G-белком. Подобно опиоидам, α_2-агонисты (клонидин и др.) вызывают открытие K^+-каналов, ингибирование пресинаптических Ca^{2+}-каналов и активности аденилатциклазы. Таким образом, также как и опиоиды, α_2-агонисты уменьшают высвобождение нейротрансмиттеров и ингибируют синаптическую передачу, тем самым достигая общего ингибирующего эффекта[116]. Имеющиеся данные показывают, что системно или эпидурально введенный клонидин обеспечивает обезболивание у пациентов с комплексным регионарным болевым синдромом, нейропатической и онкологической болью, но его использование ограничивается высокой частотой выраженной седации, гипотензии и брадикардии[88].

Баклофен активирует пресинаптические и постсинаптические $ГАМК_В$-рецепторы, что приводит к снижению возбуждающей и увеличению ингибирующей нейротрансмиссии. Некоторые исследователи нашли, что баклофен проявляет обезболивающее действие при невралгии тройничного нерва и центральной нейропатической боли. Наиболее распространенными побочными эффектами являются сонливость, головокружение и диспептические расстройства[88].

Предполагается, что ботулотоксин ингибирует высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечном соединении и таким образом облегчает мышечные спазмы. Использование инъекций ботулотоксина привело к противоречивым результатам при лечении различных вариантов головной боли[117], при этом такой способ оказался неэффективным при введении в триггерные точки при миофасциальной боли, лицевой и шейной боли[118-120]. Побочные эффекты включают боль и покраснение в месте инъекции, а также паралич близлежащих мышц[121].

Инъекции стероидов (считается, что они обладают мощной противовоспалительной активностью) в эпидуральное или периневральное пространства используют часто, хотя и без убедительных доказательств их эффективности (см. ниже в разделе «Терапевтические блокады нервов»).

Противорвотные средства используются для лечения тошноты, которая является частым побочным эффектом аналгетиков (особенно опиоидов) и одной из самых частых жалоб онкологических больных (см. также Гл. 86)[122]. Рекомендации по лечению послеоперационной тошноты и рвоты не могут быть просто перенесены на пациентов с хронической болью. Например, у онкологических больных эта жалоба может быть связана не только с применением опиоидов; возможны другие причины, например, лучевая терапия и химиотерапия, уремия, гиперкальциемия, непроходимость кишечника, повышенное внутричерепное давление. Кроме того, сама боль, а также и тревога, может вызвать тошноту. Тошнота, связанная с использованием опиоидов, обычно уменьшается параллельно с развитием толерантности в течение нескольких недель. Доступные руководства по лечению тошноты и рвоты рекомендуют подбирать схему антиэметической терапии, по возможности, на основании механизма действия препаратов, хотя известны лишь несколько контролируемых исследований, исследующих эту проблему[123-125].

Раздражение медуллярной триггерной хеморецепторной зоны, рефлекторная деятельность органов желудочно-кишечного тракта, вестибулярные и корковые механизмы, а также некоторые вкусовые и обонятельные ощущения могут способствовать появлению тошноты и рвоты, особенно у больных с опухолями. Список средств, рекомендованных для терапии тошноты и рвоты, включает в себя желудочно-кишечные прокинетики (метоклопрамид), фенотиазины (например, левомепромазин), антагонисты рецепторов допамина (например, галоперидол)*, антагонисты серотонина (например, ондансетрон) и антигистаминные препараты (например, циклизин). Для той же цели также предложено использование метилналтрексона (опиоидного антагониста исключительно периферического действия), дексаметазона (неизвестный механизм), антихолинергического препарата скополамина, антагониста рецептора к нейрокинину-1 апрепитанта. При терапии может быть использована комбинация противорвотных средств с различными механизмами действия[123,124,126]. Многие из этих препаратов сами по себе могут вызывать нежелательные побочные эффекты. Например, дименгидринат и циклизин, которые особенно эффективны, если имеют место непроходимость кишечника, раздражение глотки или повышение внутричерепного давления, вызывают сонливость. Каннабиноиды и бензодиазепины могут быть применены при тошноте при отсутствии эффекта от обычных противорвотных средств, хотя их эффективность считается сравнительно низкой[124,127].

Слабительные назначают в тех случаях, когда частота дефекации реже, чем три раза в неделю, что обусловлено плотностью каловых масс или дискомфортом. К факторам риска развития запоров относятся применение опиоидных препаратов, пожилой возраст, распространенный опухолевый процесс, гипокалиемия, иммобилизация и одновременный прием трициклических антидепрессантов, фенотиазинов, противосудорожных препаратов, диуретиков или препаратов железа. Запор, связанный с приемом опиоидов, опосредован через кишечные и частично через центральные μ-рецепторы[61]. Он является наиболее частым побочным эффектом опиоидов у онкологических больных, при этом толерантность к запорам, как правило, не развивается. Увеличение потребления жидкости, богатое клетчаткой питание и физическая активность относятся к немедикаментозным подходам к профилактике запора. В список слабительных средств входят препараты, помогающие формированию каловых масс, осмотические и гиперосмолярные лекарства, вещества для кишечного лаважа, а также прокинетические препараты и опиоидные антагонисты. В рекомендации обычно включают лактулозу, сенну и полиэтиленгликоль[123,128]. Однако назначения лактулозы следует избегать у пациентов с нарушениями потребления жидкости, например, у пожилых людей и у людей с опухолевым процессом. Если начальное лечение недостаточно, препа-

* В действительности и метоклопрамид, и левомепромазин также реализуют свои эффекты прежде всего посредством блокады рецепторов допамина *(Прим. гл. ред. пер.)*

раты первого выбора могут быть объединены с парафином или антрагликозидами (бисакодил). Ректально вводимые сорбит или контрастные вещества являются следующим шагом. При упорных запорах иногда добавляют прокинетические агенты, такие как метоклопрамид.

Интересной альтернативой в лечении запора, связанного с приемом опиоидов, являются опиоидные антагонисты. Чтобы избежать центральных эффектов, т.е. антагонизма обезболиванию или развития абстиненции, были протестированы пероральное введение налоксона и периферические антагонисты метилналтрексон и алвимопан; они показали дозозависимый эффект прекращения запоров[123,129,130]. Но у пациентов со злокачественной кишечной непроходимостью должны быть использованы другие алгоритмы[131].

Разработка новых аналгетиков

В настоящее время ведутся интенсивные исследования возможностей клинического применения каннабиноидов. Опыты на животных показали, что производные тетрагидроканнабинола вызывают антиноцицептивный эффект и что каннабиноидные рецепторы и их эндогенные лиганды обнаружены в тех областях мозга, которые обрабатывают болевую информацию, в спинном мозге и на периферии[132]. В исследованиях на животных также было показано, что периферические каннабиноидные рецепторы играют существенную роль в ингибировании болевых ощущений[133,134]. На основании метаанализа клинических исследований был сделан вывод о том, что обезболивающее действие каннабиноидов не имеет преимуществ перед пероральным использованием опиоидов, в частности, таких как кодеин[135] Психические и когнитивное нарушения, седативный эффект, головокружение, моторный дефицит и другие неблагоприятные последствия являются основными сдерживающими факторами использования этих веществ в клинической практике[88,135].

Блокаторы ионных каналов также являются предметом интенсивных исследований. В качестве примера потенциальных мишеней новых препаратов можно указать $NaV_{1.8}$-канал, экспрессируемый, главным образом, на мембране периферических ноцицептивных нейронов; потенциал-зависимый $CaV_{2.2}$ канал, который блокируется конотоксином зиконотидом; TRPV1-рецептор капсаицина; а также P2X3-рецептор, связанный с лиганд-зависимым катионным каналом, расположенным на периферических ноцицептивных нейронах[4,136,137].

Интервенционные методы, используемые при хронической боли

С течением времени популярность интервенционных методов пошла на убыль, хотя первые специалисты по лечению боли (например, Рене Лериш) широко использовали блокады при лечении боли[138]. Биопсихосоциальная концепция хронической боли привела к значительно более осторожному и обдуманному использованию таких методов (см. выше в разделе «Междисциплинарное лечение хронической боли»), так как большинство из них не подкреплены данными качественных научных работ. Блокады сами по себе обычно не излечивают, но они могут облегчить программу реабилитации и, следовательно, играют определенную роль в лечении хронической боли. Независимо от того, какая процедура намечается, от пациента должно быть получено согласие на ее использование.

Диагностические блокады нервов

Блокада нервов считается полезным инструментом для облегчения понимания механизмов, лежащих в основе развития болевого синдрома у конкретного пациента, и для прогноза эффективности запланированной нейролитической процедуры (особенно это важно при опухолевой боли) (также см. Гл. 52 и 53). Селективная блокада одного периферического нерва позволяет определить анатомический источник боли или блокировать только один тип нервных волокон (вегетативный или соматический)[139].

Последовательное введение активного и неактивного препарата позволяет отдифференцировать лекарственный эффект от плацебо-эффекта. Дифференцированная нервная блокада может быть выполнена на периферическом или центральном уровнях. Рутинный протокол включает последовательное интратекальное введение короткодействующего местного анестетика и препарата той же группы длительного действия (или опиоидов) или применение более высокой концентрации местного анестетика, как первоначально описано Cherry и что неоднократно было пересмотрено с тех времен. Диагностическая блокада нервов используется при боли в пояснице, головной боли, нейропатической боли и комплексном региональном болевом синдроме. Примерами такого подхода являются инъекции в фасеточные суставы и блокада медиальной ветки[140], инъекции в крестцово-подвздошное сочленение[141], триггерные точки, блок затылочного, спинномозговых и симпатических нервов[139]. Симпатический блок может быть достигнут путем инъекции местного анестетика в область симпатической цепочки (например, звездчатого узла) или регионального внутривенного вливания симпатолитических препаратов (например, фентоламина). Однако на основании обширного экспери-

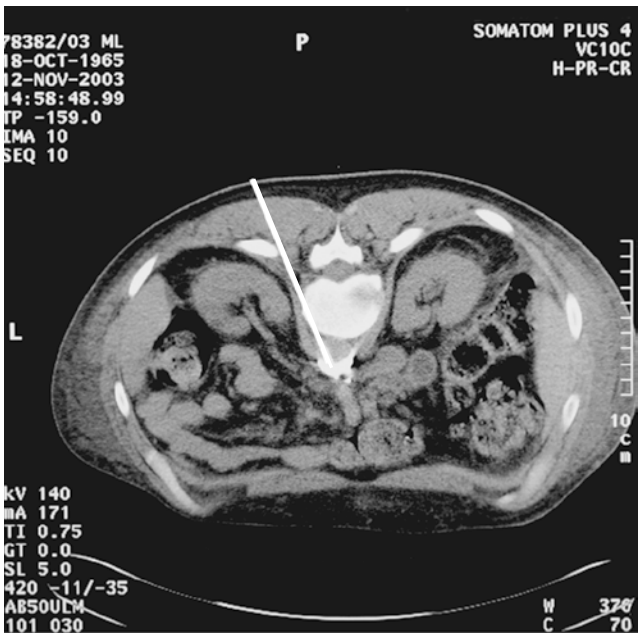


Рис. 58-4 Трансаортальный подход для невролиза солнечного сплетения с типичным распределением красителя в вентральной части аорты. Детали см. текст. *(Из архива автора.)*

ментального и клинического материала сделан вывод, что ни одна из вышеуказанных процедур однозначно не показала клиническую значимость в контролируемых работах[139]. Это было также подтверждено и недавними систематическими обзорами[140,141]. Понимание валидности диагностической блокады нервов ограничено сложностью факторов, определяющих восприятие боли (см. выше в разделах «Биопсихосоциальная концепция боли» и «Междисциплинарное лечение хронической боли»). К тому же предположение, что местные анестетики могут выборочно блокировать проведение импульса по одному из типов волокон в нерве, вероятно, является ошибочным[139,142].

Тем не менее опытные и наблюдательные клиницисты обнаружили, что такие процедуры могут время от времени предоставлять информацию, которая может помочь оптимизировать последующую терапию. Нервные блокады все еще могут играть значимую роль в комплексной оценке пациентов с хронической болью, при условии, что соблюдается принцип вдумчивой осмотрительности при выполнении методики, интерпретации результатов и их интеграции в междисциплинарном решении[139].

Терапевтические блокады нервов

Онкологическая боль

Лечебные блокады нервов используются в основном для лечения онкологической боли (см. также Гл. 52). В данном контексте интервенционное лечение может представлять четвертую ступень обезболивания в иерархии лестницы обезболивания Всемирной организации здравоохранения[143]. От 90 до 95% пациентов с онкологической болью обычно получают адекватное обезболивание при использовании лишь фармакологической терапии, и только небольшая часть больных нуждается в таких вмешательствах, как нервные блокады[144-146]. Всеобъемлющий биопсихосоциальный подход к ведению боли, который тщательно балансирует риск по отношению к преимуществам у каждого пациента, является необходимым условием для успешного использования интервенционных методик[147]. Терапевтические блокады нервов расширяют границы лечения в тех случаях, когда возможности консервативных методик уже исчерпаны или тяжесть побочных эффектов становится непереносимой. Например, неосновная нейропатическая боль, которая также называется прорывной болью, иногда плохо контролируется системным введением аналгетиков, поэтому может быть показанием для инвазивной терапии.

У пациентов с неоперабельной опухолью поджелудочной железы невролиз солнечного сплетения часто используется для лечения боли (Рис. 58-4). Этот метод также может быть полезен у пациентов с другими злокачественными опухолями верхней части живота, таких как рак печени или желудка. Обоснование такого подхода основано на том, что ноцицептивная стимуляция передается по первичным афферентным волокнам, которые сливаются с симпатическими волокнами висцеральных нервов, начинающихся на уровне T5–T12, и парасимпатических эфферентных волокон; все вместе они образуют солнечное сплетение. Вегетативные ганглии расположены в забрюшинном пространстве, прилегая к телу позвонка L1. Анатомические ориентиры могут быть определены с помощью компьютерной томографии, рентгеноскопии и ультразвука[148]. К наиболее распространенным относят двусторонний (между ножками)[149] и односторонний (трансаортальный) доступы[150], при этом используют алкоголь (от 50 до 100%) или фенол (от 7 до 12%). Невролиз солнечного сплетения также может быть выполнен интраоперационно во время лапаротомии.[151]

Большинство специалистов рекомендуют начинать с диагностического блока местным анестетиком для прогностической оценки обезболивания и спектра и тяжести побочных эффектов (в основном диарея и гипотензия)[152]. Недавний систематический обзор РКИ, сравнивавших эффективность нейролитической блокады солнечного сплетения со стандартным лечением (пероральный прием НПВП и морфина) и симулирующей блокадой или только симулирующей блокадой, позволил сделать вывод о том, что невролиз солнечного сплетения обеспечивал более низкий уровень боли, снижение дозы морфина, а также снижение тяжести запоров, хотя клиническая значимость оказалась минимальной[153].

Менее распространенными зонами для невролиза являются межреберные нервы (например, при метастазе в ребро), верхний подчревный ганглий, непарный ганглий и поясничные симпатические ганглии (например, при тазовых опухолях). При боли в промежности, вызванной местным распространением рака прямой кишки, можно выполнить спинальный невролиз, учитывая, однако, что после процедуры могут быть нарушены функции мочевого пузыря и анального сфинктера[154].

Показанием к выполнению спинального или эпидурального невролиза у торакальных пациентов могут быть поздние стадии опухолей легкого[155].

В качестве нейролитического агента алкоголь считается более предпочтительным, поскольку он обладает более высокой частотой успеха и более продолжительным обезболиванием (от 3 до 6 месяцев), чем фенол (продолжительность эффекта от 2 до 3 месяцев), однако сравнительных исследований проведено не было. Перед невролизом следует выполнить диагностический блок местным анестетиком, для прогностической оценки качества обезболивания и анализа побочных эффектов. Поскольку раствор алкоголя гипобарический, а фенола – гипербарический, тело пациента во время проведения процедуры спинального невролиза должно быть расположено в пространстве соответствующим образом. Во многих случаях обезболивание оказывается неполным, хотя потребность в опиоидах и частота побочных эффектов снижаются. Ограниченный период времени снижения интенсивности боли и техническая сложность проведения процедуры являются причиной применения невролиза главным образом у пациентов с непродолжительным периодом дожития[156].

Неонкологическая боль

Как сложность процесса перцепции, способствующая восприятию боли и ее хронизации (см. выше в разделах «Биопсихосоциальная концепция боли» и «Междисциплинарное лечение хронической боли»), так и неблагоприятные долгосрочные последствия разрушения нерва (нейропатическая боль, вызванная спонтанной эктопической активностью, активация нейронов ионных каналов и рецепторов, возбуждающих аминокислот (см. ранее в разделах «Физиологические изменения при постоянной боли» и «Противоэпилептические препараты») предостерегают от проведения нейроразрушающих процедур у пациентов с болью неопухолевого генеза. Тем не менее многие практикующие врачи выполняют радиочастотную абляцию и криодеструкцию фасеточных суставов и крестцово-подвздошных сочленений, а также использует некоторые другие методы[157]. Однако ни одно РКИ не показало возможности достижения долгосрочного обезболивания с помощью этих методов[157,158].

Инъекции в триггерные точки, эпидуральное, перинервальное и внутрисуставное введение местных анестетиков или стероидов (или и тех, и других) не оказывают разрушающего действия на нерв. Использование стероидов обусловлено, как считается, их противовоспалительной активностью. Например, при хронической боли в спине и шее их инъекции в фасеточные суставы или в область пролегания медиально-задней ветви корешка спинного мозга выполняются часто, но без убедительной доказательной базы[157].

Кроме того, инъекции в крестцово-подвздошное сочленение, в триггерные точки или блокада затылочного нерва не оказывают продолжительного эффекта[159-161].

Стероидов, введенные эпидурально, также широко используется при боли в нижней части спины и шее, хотя достижения долгосрочного обезболивания не было показано ни в одном РКИ[157].

Не существует никаких доказательств того, что дополнительное добавление других препаратов, например, гиалуроновой кислоты, улучшают результаты лечения[157].

Ни предоперационная, ни послеоперационная блокада нервов не показали значимого улучшения результатов при фантомной боли[162].

Некоторые РКИ показали, что эпидуральное или интратекальное введение стероидов в сочетании с местными анестетиками может быть эффективным у пациентов с опоясывающим герпесом и постгерпетической невралгией[163].

Блокада симпатических нервов местными анестетиками, часто выполняемая курсом по несколько инъекций и обычно используемая при опоясывающем герпесе и комплексном регионарном болевом синдроме, еще не имеет доказательств, подтвержденных РКИ. Некоторые исследования смогли продемонстрировать краткосрочный эффект этого подхода, но без достоверного снижения постгерпетической невралгии[163,164]. Долгосрочная эффективность симпатической блокады при комплексном регионарном болевом синдроме также не была продемонстрирована РКИ[165,166]. Отдельные сообщения описали эффективность симпатического блока при ишемической боли у пациентов при периферических сосудистых заболеваниях и болезни Рейно.

В отличие от неоправдавшихся ожиданий долгосрочных эффектов, интервенционные методики могут обеспечить краткосрочное облегчение боли. В междисциплинарном контексте эти методы могут быть использованы на начальной стадии терапии у пациентов с хронической неонкологической болью[157,159,167].

Методики постоянного катетерного введения

Непрерывная доставка лекарственного средства в спинномозговую жидкость или в эпидуральное пространство может быть осуществлена с помощью системы, состоящей из программируемого имплантированного насоса, имплантированного резервуара и туннелированного катетера. Главным преимуществом этого подхода общепринято считать снижение частоты системных побочных эффектов. Как и при применении блокады нервов, бóльшая эффективность наблюдается при онкологической боли, чем при хронической, но не связанной с онкологическим заболеванием боли.

Онкологическая боль

Только небольшое количество онкологических больных, страдающих от боли, требуют нейроаксиальной доставки лекарственных средств, и связано это обычно с тяжестью побочных эффектов системного лечения или с высокой интенсивностью боли даже на фоне мультимодальной аналгетической терапии. Однако преимущества этого подхода к обезболиванию продемонстрированы только неконтролируемыми исследованиями[148,168].

Преимуществом эпидурального метода является повсеместное применение этого вида анестезии, а к недостаткам следует отнести возможность неоднородного распределения анестетика в месте введения, необходимость введения большого объема препарата с возможностью системной абсорбции и ограниченность времени использования такой терапии из-за локального образования гранулемы и технических погрешностей[148].

Интратекальное введение обусловливает однородное распределение местного анестетика, требует малого объема раствора, контроля положения катетера с помощью аспирационной пробы и обеспечивает возможность долгосрочной терапии с редким развитием инфекционных осложнений, хотя в литературе описаны случаи выявления воспалительной гранулемы на конце катетера.

Обычно в качестве препарата первого выбора рекомендуется морфин (от 1 до 15 *мг* в зависимости от предшествующей системной дозы) или гидроморфон. При упорной боли высокой интенсивности можно использовать комбинацию бупивакаина, клонидина, зиконотида и некоторых других препаратов[168]. Этот подход следует использовать только в том случае, если лечебное учреждение способно оказывать помощь круглосуточно, в режиме стационара экстренной помощи и оказывать адекватную помощь на дому, соблюдая строгие протоколы ухода для предотвращения развития инфекции. При переводе пациента от высоких доз системных аналгетиков на спинальную аналгезию необходимо обеспечить 24-часовой мониторинг. Начальная доза спинального морфина составляет около 1% эквивалентной пероральной дозы. После этого системная доза опиоидов уменьшается на 50%, а затем медленно снижается по 10% в день, чтобы избежать абстиненции, но в то же время, поддерживать некоторый уровень обезболивания какое-то время традиционным путем.

Неонкологическая боль

В литературе встречаются работы, описывающие методику постоянного введения местных анестетиков через катетер у пациентов с хронической неонкологической болью[148,169], хотя эффективность этого метода не исследована в РКИ. Большинство исследователей изучали действие морфина, введенного интратекально, но некоторые применяли гидроморфон, баклофен или зиконотид у пациентов с хронической болью в спине. Обычно эти пациенты с течением времени требовали увеличения суточной дозы морфина и имели высокую частоту (до 25%) осложнений, таких как обструкция катетера, формирование гранулемы на его конце, зуд, задержка мочи и инфекции. Эффективность этих методов в отношении облегчения боли или улучшения функциональной активности по сравнению с плацебо, с результатами других видов лечения или с теми случаями, когда лечение полностью отсутствовало, доказана не была[148,169].

Методы стимуляции

Стимуляционные методики, часто применяемые при лечении боли, включают акупунктуру, электростимуля-

цию спинного мозга (или задних столбов) и чрескожную электрическую стимуляцию нервов (ЧЭСН). Длительное время акупунктура была очень популярным методом среди пациентов, страдающих от боли в спине, а в последнее время и в медицинских кругах. Систематизированные обзоры контролируемых исследований, изучавших проблему профилактики мигрени и суставной боли, показали, что использование традиционной китайской концепции меридианов и известных классических точек воздействия является столь же эффективным методом, как и выбор точек акупунктуры наугад[170,171]. Отсюда был сделан вывод, что не существует никакого специфичного действия иглотерапии по сравнению со стандартной медицинской профилактикой мигрени[170]. Применение того же метода при остеоартрите дало неубедительный результат в рандомизированных слепых исследованиях[171,172], а при ревматоидном артрите иглоукалывание вообще не рекомендуется[173]. Согласно нескольким обзорам литературы, при хронической боли в пояснице эффективность акупунктуры в долгосрочной перспективе аналогична таковой других методов лечения[174-176]. У онкологических больных этот метод также оказался неэффективным[177].

Идея о возможности модуляции нервной передачи электрическим воздействием исходит из Древнего Рима, где впервые наблюдали облегчение подагрической боли при случайном контакте с электрическим скатом. Теория ворот боли была предложена в 1960-х гг. и предполагала, что на восприятие боли влияет баланс импульсов между большими и малыми нервными волокнами, и что ретроградная неноцицептивная стимуляция больших волокон может «закрыть ворота» электростимуляцией подходящей силы[148]. Это побудило к развитию чрескожной электростимуляции нервов и электростимуляции задних столбов спинного мозга, а также различных методов стимуляции головного мозга, применяемых у пациентов с рефрактерным к лечению комплексным регионарным болевым синдромом (КРБС), нейропатической болью в нижней части спины или ишемической болью. Ни один из этих методов не был подтвержден адекватным РКИ[178,179]. Неослепленные исследования показали, что электростимуляция задних столбов эффективна у пациентов с КРБС и с болью в спине, но для обоснованного заключения о результативности метода требуется проведение контролируемых исследований. Осложнениями метода являются смещение электрода, инфекция и отказ батареи[179,180]. Широкое использование ЧЭСН обусловлено ее неинвазивностью и простотой применения. Однако, как показал систематизированный обзор, убедительных доказательств эффективности этого метода при хронической боли нижней части спины[181] и суставной боли на фоне ревматоидного артрита или остеоартрита[182,183] не получено.

Периоперационное ведение пациентов с хронической болью

Характеристика хронической боли у пациентов в периоперационный период

Пациент с хронической болью имеет отличительные особенности, знание которых важно для периоперационного ведения (см. также Гл. 87). Измененная чувствительность к опиоидам и особенности поведения являются основными вопросами, которые должны быть рассмотрены. Во время осмотра пациента до анестезии должны быть оценены характеристики хронической боли и режим использования аналгетиков и адъювантных лекарств. Несмотря на известные проблемы, включая повышенную потребность в опиоидах, замкнутость и недисциплинированность таких пациентов, в настоящее время известно лишь несколько конкретных рекомендаций для таких случаев, а именно адекватное увеличение дозы опиоидных агонистов для обезболивания, продолжение приема аналгетиков по предоперационной схеме для предотвращения абстиненции, обучение пациента методам преодоления психологического дискомфорта. Применение различных методов послеоперационного обезболивания (системного, контролируемого пациентом или регионального) не продемонстрировало никаких различий в интенсивности боли в этой группе пациентов.

Черты характера пациента могут влиять на течение периоперационного периода. При использовании миннесотского мультифазного персонального опросника у пациентов с хронической болью выявляется высокий уровень гипотимии и истерии[184]. Шкала гипотимии дает информацию о продолжительной озабоченности физическим дискомфортом, а шкала истерии выявляет способность к преодолению стресса. И то и другое являются важными параметрами, указывающими на необходимость ознакомления пациента с правилами поведения в периоперационном периоде, и отражают его способность к сотрудничеству. Таким образом, как показали исследования, у пациентов с хронической болью перед операцией уровень нарушения кооперации с методикой контролируемой пациентом аналгезии (КПА) и продолжительность лечения этим методом увеличены[32]. Кроме того, предоперационная интенсивность боли сама по себе, независимо от использования аналгетиков, коррелирует с послеоперационной болью[185]. Тревога является еще одним фактором, который может затянуть послеоперационное выздоровление. В клинической практике нередко трудно разделить нормальный и малоадаптивный тип тревоги, но в целом больные с онкологической болью чаще страдают беспокойством, чем больные с безболевыми формами онкологических заболеваний[186]. Кроме того, пациенты с хронической болью, особенно связанной со злокачественной опухолью, в меньшей степени уверены в выздоровлении, чем пациенты с другими хроническими заболеваниями[32].

Пациенты с хронической болью на предоперационном этапе лечения часто принимают опиоиды, ингибиторы циклооксигеназы, антидепрессанты, антиконвульсанты или любую комбинацию этих препаратов. Они могут страдать от длительной иммобилизации или неврологического дефицита (или от того и от другого), что увеличивает риск развития побочных эффектов в периоперационном периоде. Могут появиться толерантность к препаратам, неблагоприятные лекарственные взаимодействия или побочные эффекты. Кроме того, нередко имеют место назначение препаратов без показаний и/или их передозировка[187]. Пациенты с хронической болью, как правило, недооценивают или занижают использование принимаемых препаратов. Исследования показывают, что эта тенденция более выражена в отношении опиоидных аналгетиков по сравнению с другими препаратами и наблюдается чаще у женщин, чем у мужчин[188]. Таким образом, неэффективное лечение в периоперационном периоде может остаться незамеченным, вызвать абстиненцию, которая может привести к сер-

дечно-сосудистым осложнениям вследствие симпатической активации. Некоторые ключевые положения суммированы в Блоке 58-1.

Блок 58-1 Факторы риска при периоперационном ведении пациентов с хронической болью

Обычные схемы периоперационного обезболивания не отвечают потребностям пациентов с хронической болью.
Послеоперационная боль высокой интенсивности вследствие недостаточных доз аналгетиков может спровоцировать абстиненцию.
Пациенты, как правило, занижают дозу принимаемых препаратов.
Из-за неконтролируемой тревоги или страха перед болью пациенты склонны завышать оценку интенсивности болевых ощущений.
Потребность в опиоидах (вводимых или эпидурально, или внутривенно, включая КПА) может быть в два-четыре раза выше у тех пациентов, кто длительно принимал опиоидные агонисты до операции, чем у не принимавших препараты этого класса.
У пациентов этой группы следует ожидать удлинения периода выздоровления, в том числе за счет более продолжительного послеоперационного болевого синдрома.
Тревога и низкий уровень приспособляемости усложняет подбор схемы аналгезии.
Индивидуальные различия ответа на введение опиоидов могут потребовать усилий для определения оптимального препарата и его дозировки. Определение достижения оптимального баланса между обезболиванием и побочными эффектами требует проведения индивидуального титрования.
Адъювантные лекарства могут влиять на течение анестезии и схему послеоперационного обезболивания.

Взято из Kopf, Banzhaf, Stein C: Perioperative management of the chronic pain patient. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 19: 59-76 , 2005

Хроническое употребление аналгетиков и адъювантных средств

Проблема продолжительного использования опиоидов была подробно обсуждена в литературе в последнее десятилетие (см. выше в разделе «Опиоиды»). Наряду с агрессивным маркетингом производителей это обстоятельство постепенно привело к снижению сомнений медицинского сообщества в безопасности их длительного применения. В результате опиоиды стали чаще использоваться у пациентов с болями, как связанными, так и несвязанными с опухолями. Хотя это кажется оправданным при лечении боли, связанной с опухолевым процессом или с некоторыми хроническими деструктивными заболеваниями, показания к применению опиоидов у больных с хронической неонкологической болью не выглядят убедительными (см. «Опиоиды»). Тем не менее анестезиологи все чаще и чаще сталкиваются с пациентами, длительно получающими опиоиды. Применение их продолжительное время до операции может вести к более интенсивной (в несколько раз) и более продолжительной системной и эпидуральной аналгезии в послеоперационном периоде, по сравнению с лицами, кто не знаком с эффектами опиоидов[63,67,189].

Пациенты, страдающие хронической болью, с предшествующим употреблением опиоидов также демонстрируют более высокую оценку интенсивности послеоперационной боли[32]. Повышенная послеоперационная потребность в обезболивающих препаратах может быть связана со снижением порога боли или необходимостью в более высоких концентрациях аналгетиков. Кроме того, потребность в опиоидах может зависеть от пола, генетической предрасположенности, возраста, типа операции и интенсивности предоперационной боли[64,185]. С другой стороны, менее выраженными могут быть побочные эффекты, связанные с применением опиоидов (например, тошнота, зуд)[32,190]. Врачи и медсестры могут переоценить выраженность толерантности, пристрастия или седации, но обычно недооценивают зависимость[67,191]. Главной заботой медперсонала следует считать поддержание адекватной периоперационной дозы опиоидных агонистов для предотвращения абстиненции[67].

Ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) являются наиболее широко используемыми неопиоидными аналгетиками. В отличие от опиоидов они не ассоциированы с развитием толерантности и физической зависимости, но вызывают серьезные побочные эффекты, в основном со стороны желудочно-кишечного тракта, системы гемостаза и почек (см. выше в разделе «Препараты, применяемые для хронической боли»). Одной из ведущих проблем для анестезиолога являются коагуляционные нарушения и повышенный риск образования гематомы после спинальной пункции или эпидуральной катетеризации. Практические рекомендации не выделяют различия между селективными ЦОГ-2 и неселективными ингибиторами ЦОГ. Рекомендации европейских и американских врачебных обществ имеют различия. Так, в случае приема аспирина Немецкое общество анестезиологии и интенсивной терапии и Испанский форум согласия рекомендуют выдерживать 24- и 72-часовой интервал перед нейроаксиальной анестезией, тогда как Американское общество регионарной анестезии и медицины боли придерживается мнения об отсутствии какого-либо дополнительного риска при приеме этого препарата. Такая несогласованность, вероятно, связана с тем, что развитие спинальной или эпидуральной гематомы относится к редким осложнениям (около 1:220 000 спинальных и 1:150 000 эпидуральных анестезий), а также с тем, что из-за недостаточного числа пациентов ни одно из исследований, выполненных до настоящего времени, не оценивает риск образования гематомы на фоне применения ингибиторов ЦОГ перед хирургическим вмешательством[192].

Противоэпилептические препараты могут влиять на течение анестезии различными путями. Седация, вызванная противосудорожными препаратами, может усиливать действие анестетиков, тогда как медикаментозная индукция ферментов может изменить реакцию на анестетики или способствовать развитию токсичности последних. Габапентин имеет благоприятный профиль побочных эффектов, а отсутствие лекарственных взаимодействий позволяет отказаться от прерывания приема, а также провести быстрое титрование дозы в периоперационном периоде[193]. Фенитоин и карбамазепин ускоряют восстановление нейромышечной проводимости после применения недеполяризующих миорелаксантов, но механизм остается неясным, хотя для объяснения предложена фармакокинетическая, в противоположность фармакодинамической, гипотеза[194]. Для снижения риска атриовентрикулярной блокады рекомендуется убедиться в отсутствии токсичного уровня фенитоина в плазме перед

операцией. Состояние дезориентации, нистагм, атаксия, диплопия могут быть проявлениями чрезмерной концентрации препарата в плазме. Карбамазепин может вызвать седацию, атаксию, тошноту, угнетение костного мозга (редко) или гепаторенальную дисфункцию. Концентрация ионов натрия в плазме должна контролироваться периоперационно для предотвращения развития гипонатриемии. Пероральный прием вальпроевой кислоты обычно применяется для профилактики мигрени, и внутривенное ее же введение может быть использовано для лечения эпизодических головных болей[195]. На фоне ее приема могут быть ингибированы активность микросомальных печеночных ферментов и агрегация тромбоцитов[196]. Прием противоэпилептических препаратов не должен прекращаться внезапно, чтобы избежать повышенной возбудимости центральной нервной системы, а в периоперационном периоде необходимо поддерживать их стабильную плазменную концентрацию.

Антидепрессанты часто используются для терапии нейропатической боли и связанной с болью депрессии. Спектр побочных эффектов разнообразен и включают седацию, антихолинергические и сердечно-сосудистые эффекты. Изменения на ЭКГ, а именно удлинение интервала PR и расширение комплекса QRS, могут иметь место, но предположение о повышенном риске периоперационной аритмии не было подтверждено при условии отсутствия передозировки препаратов[197]. Поэтому антидепрессанты могут не отменяться перед анестезией, но следует учитывать возможное увеличение потребления анестетиков вследствие индукции ферментов. Как следствие антихолинергического эффекта, потенциально увеличена вероятность бреда и нарушений сознания в послеоперационном периоде. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и атипичные антидепрессанты, такие как венлафаксин, миртазапин, как считается, в меньшей степени влияют на анестезию.

Кетамин является смешанным опиоидным агонистом и антагонистом NMDA-рецепторов, который может обеспечивать обезболивание у некоторых пациентов с нейропатической болью в субанестетических дозах[198,199]. Очень редко встречаются больные, принимающие кетамин перорально длительное время. В этих случаях периоперационное назначение кетамина должно быть прекращено, поскольку рациональный переход от перорального к внутривенному способу его введения точно не разработан[200]. При использовании кетамина в обезболивающем диапазоне доз риск возникновения синдрома абстиненции отмены невелик[199,201].

Бензодиазепины не являются аналгетиками и редко используются для лечения хронической боли, за исключением случаев оказания помощи в рамках паллиативного лечения[202]. Тем не менее хроническая боль служит прогностическим фактором повышенного приема бензодиазепинов[203]. Побочные эффекты, имеющие отношение к анестезии, включают седативный эффект и слабость скелетных мышц. Из-за большого периода полураспада возможность развития абстиненции должна быть учтена, и ее следует избегать периоперационным назначением препарата. Нейролептики также являются неподходящими препаратами, но иногда используются у пациентов с хронической болью[88]. Нужно иметь в виду, что в периоперационном периоде у пациентов, получавших антипсихотические препараты, может развиваться злокачественный нейролептический синдром. Гипертермия, гипертонус скелетных мышц, колебания уровня сознания и нестабильность вегетативной нервной системы являются типичными симптомами этого состояния.

Зависимость, пристрастие и псевдозависимость

Физическая зависимость определяется как состояние адаптации, проявляющееся как специфичный абстинентный синдром для определенных препаратов, который может быть вызван внезапным прекращением, быстрым снижением дозы, уменьшением уровня лекарства в крови или введением антагониста (см. также Гл. 101)[204]. Зависимость не является синонимом толерантности (см. выше в разделе «Опиоиды»). Все опиоиды, бензодиазепины и противосудорожные препараты вызывают клинически значимую физическую зависимость при длительном периоде применения, но иногда физическая зависимость может развиваться в течение нескольких часов от начала использования опиоидных агонистов.[205,206] Таким образом, все пациенты с непрерывным предоперационным потреблением опиоидов должны рассматриваться как имеющие риск развития абстинентного синдрома, если адекватная замена опиоидов не осуществлена в периоперационном периоде. Опиоидный и бензодиазепиновый абстинентный синдром, особенно такие его проявления, как тахикардия и гипертония, может быть опасным у больных с тяжелой сердечно-сосудистой патологией, а быстрая отмена антиконвульсантов может вызывать судороги, тревогу и депрессию.[207]

Пристрастие определяется как поведенческий синдром, характеризующийся наличием психологической зависимости (тяги), неконтролируемым/компульсивным употреблением препарата, несмотря на развитие побочных эффектов, а также связанного с приемом препарата аномального поведения (например, изменение предписаний, манипулирование медицинским персоналом, накопление препарата или его сбыт, несанкционированная эскалация дозы).[84,204] Обзоры показывают, что распространенность опиоидного пристрастия достигает 50% у пациентов с хронической неонкологической болью и до 7,7% у пациентов с болью на фоне злокачественного новообразования.[84,85]

Многие рекомендации по ведению пациентов с хронической болью, потребляющих опиоиды, могут быть применены и к тем, кто страдает опиоидной зависимостью. Суточная доза опиоидов у зависимых пациентов, как правило, должна быть увеличена, такие пациенты часто имеют сопутствующие психические заболевания (депрессия, тревога, психоз), а известная среди медперсонала история злоупотребления может спровоцировать намеренное снижение дозы опиоидов до неадекватной, что обусловливает уязвимость этих пациентов в отношении недостаточного контроля послеоперационной боли[67]. Рекомендации по ведению пациентов с лекарственным пристрастием обсуждаются и другими авторами (см., например, Carroll и соавт. и Peng и соавт.[67,208]).

Псевдозависимость – это ситуация, которая обусловлена назначением аналгетика в дозе, недостаточной для лечения боли, что провоцирует пациента к повторным просьбам об инъекции обезболивающего препарата и может быть интерпретировано как доказательство «поведения, направленного на поиск лекарства». Псевдозависимости можно избежать при использовании адекватных алгоритмов лечения и регулярном обучении медицинского персонала[62].

Лечение и практические рекомендации

Предоперационное обследование

В задачи предоперационного осмотра входят оценка состояния и обучение пациента, мобилизация ресурсов для улучшения его физического состояния, выбор оптимальной методики анестезии и разработка плана послеоперационной реабилитации, в том числе периоперационной терапии болевого синдрома[67]. Представления о процедуре хирургического вмешательства и роли анестезиолога в интраоперационной помощи и лечении послеоперационной боли являются частыми заблуждениями среди пациентов[209]. Тщательное изучение анамнеза больного должно быть проведено для выявления принимаемых препаратов, включая опиоиды, другие аналгетики и вспомогательные вещества, а также признаков сопутствующих психических расстройств и связанного с медикаментами аберрантного поведения. При необходимости должна быть назначена консультация специалиста по лечению боли. Актуальные вопросы и практические рекомендации приведены в Блоках 58-1 и 58-2.

Периоперационное ведение

Чтобы избежать развития опиоидной абстиненции, прием опиоида в предоперационной дозе должен быть продолжен в течение всего периоперационного периода, при этом назначения смешанных агонистов/антагонистов (бупренорфин, налбуфин) следует избегать. В малой хирургии прием пероральных опиоидных препаратов медленного высвобождения может быть продолжен по назначенной схеме. При больших и среднетяжелых операциях пероральные опиоиды должны быть заменены эквивалентными дозами внутривенного опиоида, введение которого должно продолжаться в течение всего послеоперационного периода. Это относится как к общей, так и к региональной анестезии. Методика анестезии должна быть выбрана на индивидуальной основе из-за отсутствия данных в пользу общей, региональной или комбинированной анестезии для этой популяции больных. Частота и объем мониторинга должны быть адаптированы к риску нестабильного состояния пациента. Оценка боли должна проводиться во время выхода пациента из анестезии и периода реабилитации[210]. Для тщательной оценки боли должны быть использованы функциональные критерии (способность кашлять, глубоко дышать, выполнять физиотерапию, передвигаться) в сочетании с субъективной оценкой с помощью шкал боли, чтобы определить конечную цель для обезболивающей терапии[32]. Надо иметь в виду, что боль действует как антагонист препаратов, угнетающих функции центральной нервной системы и, в частности, дыхательной депрессии, вызываемой опиоидами. Поэтому хирургическое вмешательство, во время которого удаляется основной болевой стимул (например, опухоль) может привести к потере активирующего нервную систему фактора, противодействующего эффектам опиоидов, а именно опосредованного угнетения дыхания или сонливости в послеоперационном периоде. У пациентов без хронической боли результаты рандомизированных исследований позволяют предположить, что мультимодальный подход к обеспечению адекватного послеоперационного обезболивания может облегчить восстановление желудочно-кишечной функции, обеспечить кардиопротекцию, снизить легочные осложнения, а также сократить продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и в стационаре[211]. Применимы ли эти данные к больным с хронической болью, неизвестно. Индивидуально адаптированные режимы, как правило, превосходят по качеству рутинные схемы аналгезии независимо от конкретной методики обезболивания[212]. При малой и средней тяжести операций для повышения эффектов опиоидов следует рекомендовать сочетание последних с НПВП. Если боль контролируется недостаточно эффективно с помощью комбинации опиоида и НПВП, тогда появляется необходимость назначения вспомогательных аналгетиков, таких как противосудорожные препараты, или использования альтернативного пути введения опиоидов[67]. В таком случае следует прибегнуть к помощи специалиста по лечению боли. Помимо выбора методики обезболивания и адекватного

Блок 58-2 Предоперационные рекомендации по ведению пациентов с хронической болью

- Тщательно собрать анамнез для выявления факта приема обезболивающих и адъювантных препаратов, факторов риска развития абстиненции и наличия сопутствующих заболеваний.
- Ознакомить пациента с планом периоперационных процедур, предупредить о возможном усилении болевых ощущений и необходимости увеличения дозы опиоидов.
- Ознакомить с планом ведения пациента анестезиолога, работающего в операционной, персонал блока послеоперационного ухода, а также хирургический и сестринский персонал профильного отделения.
- Провести дифференциальный диагноз между зависимостью, псевдозависимостью и физической зависимостью у больных, поддерживаемых длительным курсом опиоидных препаратов.
- Ожидать развития проявлений физической зависимости у пациентов, получающих длительную опиоидную поддержку.
- Продолжить прием опиоидных аналгетиков длительного действия при краткосрочных хирургических вмешательствах.
- При крупных оперативных вмешательствах рассчитать и заказать фоновую инфузию, эквивалентную предоперационной обезболивающей дозе, для пациентов, у кого перерыв приема дозы опиоида предполагается более чем 8 *ч*, при этом инфузию следует начинать уже в операционной.
- Прописать дозу опиоидных препаратов на утро в день операции.
- Поддерживать прием противосудорожных препаратов и бензодиазепинов в предоперационных дозах.
- Отменить все другие адъюванты, если пероральный прием препаратов отсутствовал более 24 *ч*.
- Выявить нелеченные депрессивные расстройства с тестирующими вопросами о нарушении сна, подавленном настроении, снижении концентрации, уверенности в себе и мотивации.
- Определить нелеченные психические расстройства проверочными вопросами о беспокойстве, раздражительности, трудно контролируемом беспокойстве и тревожности.
- Подумать о направлении к специалисту по лечению боли.
- Выбрать метод анестезии (местную или общую) на основе индивидуального подхода.

Взято из Kopf, Banzhaf, Stein C: Perioperative management of the chronic pain patient. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 19:59-76, 2005

Блок 58-3 Интраоперационные и послеоперационные проблемы лечения боли и практические рекомендации

Начинайте фоновую инфузию опиоидного агониста сразу после появления пациента в операционной.

Снимите пластырь с опиоидом в случае запланированной большой операции; при малой операции пластырь может быть оставлен без добавления фоновой инфузии.

Каждый пациент с хронической болью должен осматриваться после операции три раза в день для оценки боли в покое, боли при физической нагрузке (например, кашель), а также тошноты, седативного эффекта от применения препаратов, способности передвигаться и качества сна.

Внимательно следите за признаками респираторной депрессии и синдрома абстиненции (например, необъяснимые тахикардия, беспокойство, потливость, спутанность сознания, гипертония).

Интегрируйте пациента в протокол острой службы боли, если это возможно.

При острой боли начинайте титровать опиоидные агонисты короткого действия с дозы, которая в 2-4 раза выше, чем начальная доза, рекомендуемая для применения у пациентов без анамнеза длительного использования опиоидов.

При необходимости в схему терапии болевого синдрома добавляйте ингибиторы циклооксигеназы, противосудорожные и другие адьюванты.

Оценивайте соотношение потребности/доставки при использовании КПА; адаптируйте дозу потребности к объему фоновой инфузии (потребность – это доза, равная часовой дозе фоновой инфузии).

Применяя КПА, увеличивайте фоновую инфузию пропорционально совокупной ежедневной дозе потребности опиоидов (добавьте от 50 до 75% от суточной дозы потребности на фоновую инфузию).

Измените методику послеоперационного обезболивания, если сохраняется неадекватный подход к его использованию, несмотря на неоднократные попытки обучить пациента.

Если эпидуральная аналгезия морфином оказывается недостаточной, используйте фентанил или суфентанил.

В случае необходимости эскалации дозы внутривенно вводимого опиоида, рассмотрите возможность использования интратекального/эпидурального пути его введения или попробуйте выбрать другой агонист для внутривенного применения.

Уменьшите ежедневную дозу опиоидов на третий день после операции, ступенчато достигая дозы, применявшейся до операции.

Вернитесь к пероральному или трансдермальному пути введения как можно раньше, используя схему, по которой следует назначить препарат медленного высвобождения с пероральным или трансдермальным путем введения в дозе, равной 50-75% от последней ежедневной внутривенной дозы опиоида, а остальную дозу – болюсом по потребности.

При переходе обратно на трансдермальный путь доставки аналгетика, укажите на 12-16-часовую задержку развития аналгетического эффекта медикамента и оставьте пациенту возможность применения аналгетиков в этот период в режиме по требованию.

Не пытайтесь решить проблему хронической боли в ближайшем послеоперационном периоде.

Используйте немедикаментозные методы терапии боли (отвлечение внимания, релаксация) и, при необходимости, предложите обратиться в отделении терапии боли за психологической поддержкой после окончания послеоперационного восстановительного периода.

Взято из Kopf A., Banzhaf A., Stein C.: Perioperative management of the chronic pain patient. Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. 19:59-76, 2005

назначения опиоидов, оптимизация организационной структуры является ключевым фактором улучшения периоперационной аналгезии в этой группе пациентов[213]. В случае подозрения на развитие пристрастия пациент должен быть осмотрен после купирования острой послеоперационной боли[214]. Специфические факторы риска у пациентов с хронической боли суммированы в Табл. 58-1.

Послеоперационная региональная анестезия

Несмотря на отсутствие убедительных доказательств превосходства определенной методики анестезии для послеоперационного обезболивания у пациентов с хронической болью, региональная анестезия может иметь преимущества, особенно из-за того, что эти пациенты склонны к развитию тяжелого послеоперационного болевого синдрома. Пациенты с длительным применением опиоидов нуждаются в приеме своей повседневной системной дозы либо внутривенно, либо перорально, для предотвращения развития абстиненции[67].

Кроме того, у пациентов с длительным приемом опиоидов послеоперационная аналгезия может быть обеспечена введением в катетер, установленный в эпидуральное пространство или область нервного сплетения, комбинации местного анестетика и опиоида (см. Гл. 51 и 87). Однако в таком случае рекомендуются более высокие дозы опиоида, вводимого эпидурально, по сравнению с пациентами без хронической боли, из-за описанной перекрестной толерантности между перорально и эпидурально назначаемыми опиоидными агонистами[190].

Липофильные опиоиды (фентанил, суфентанил) при эпидуральном пути введения, по-видимому, обеспечивают более качественное послеоперационное обезболивание, чем эпидурально введенный морфин у пациентов с хроническим приемом опиоидов[215,216], что объясняется меньшей необходимостью связывания с рецепторами или неполной перекрестной толерантностью между морфином и суфентанилом[217].

Послеоперационные внутривенные опиоиды

Общая требуемая доза опиоида состоит из суточной дозы предоперационного периода и дозы, необходимой после хирургической травмы. В случае недоступности перорального пути введения рекомендуется налаживание непрерывной внутривенной периоперационной инфузии опиоида в дозе, эквивалентной обычной суточной[67,212]. Дополнительные болюсные дозы опиоидных или неопиоидных (или т.д.) аналгетиков должны подбираться с учетом индивидуальных потребностей для достижения адекватного обезболивания в палате послеоперационного восстановления. В зависимо-

сти от местных условий это может проводиться под контролем самого пациента, медсестры или врача. Доза болюса должна быть равна часовой дозе фоновой инфузии. После того, как пациент начинает требовать меньше четырех дополнительных болюсных доз в день, объем фоновой инфузии может быть уменьшен приблизительно на 20-30% ежедневно. Для расчета эквивалентной дозы в ряду опиоидов следует учитывать относительную мощность, период полувыведения, биодоступность и пути введения препаратов[218].

Пероральный прием лекарств должен быть возобновлен как можно скорее. Внутривенные дозы должны быть эквивалентно пересчитаны в течение первых 24 до 48 *ч* после операции в дозы для перорального приема. Половина общей дозы может быть обеспечена препаратами длительного действия, а другая половина – средствами короткого действия для профилактики и лечения прорывной боли[67].

Трансдермальное введение опиоидов в периоперационном периоде

Пластырь с фентанилом для трансдермального пути введения является относительно надежным средством доставки в кровь заданного количества лекарственного средства в течение длительного периода времени. Тем не менее количество препарата, доставленного пациенту во время операции, может значительно варьировать. Изменения внутрисосудистого объема жидкости и температуры тела, а также применение газообразных анестетиков изменяют проницаемость кожи и ее перфузию, тем самым способствуя относительно большим колебаниям трансдермального переноса фентанила. Кроме того, системы воздушного обогрева больного и теплоизолирующее покрытие самого пластыря с фентанилом могут обусловить многократное увеличение проникновения фентанила через кожу[63]. Таким образом, при обширной операции желательно удаление трансдермальных систем во избежание непредвиденного уменьшения или увеличения концентрации опиоида в плазме. Доза опиоида, вводимого с помощью трансдермальной системы, должна быть пересчитана на морфин, который следует вводить в виде постоянной фоновой инфузии[218]. Актуальные вопросы и практические рекомендации суммированы в Блоке 58-3.

Благодарность

Мы благодарим д-ров Britta Oldörp и Halina Machelska за критические замечания по рукописи. Работа выполнена при поддержке Немецкого (Forschungsgemeinschaft KFO 100, GRK 1258) и Международного обществ исследований анестезии.

Литература

1. Woolf CJ: Pain: Moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. Ann Intern Med 140:441-451, 2004.
2. Rittner HL, Machelska H, Stein C: Leukocytes in the regulation of pain and analgesia. J Leukoc Biol 78:1215-1222, 2005.
3. Woolf CJ, Ma Q: Nociceptors—noxious stimulus detectors. Neuron 55:353-364, 2007.
4. Wood JN: Ion channels in analgesia research. Handb Exp Pharmacol 177:329-358, 2007.
5. Schaible HG: Peripheral and central mechanisms of pain generation. Handb Exp Pharmacol 177:3-28, 2007.
6. Tracey I, Mantyh PW: The cerebral signature for pain perception and its modulation. Neuron 55:377-391, 2007.
7. Watkins LR, Hutchinson MR, Johnston IN, Maier SF: Glia: Novel counter-regulators of opioid analgesia. Trends Neurosci 28:661-669, 2005.
8. Ji RR, Kawasaki Y, Zhuang ZY, et al: Protein kinases as potential targets for the treatment of pathological pain. Handb Exp Pharmacol 177:359-389, 2007.
9. May A: Neuroimaging: Visualising the brain in pain. Neurol Sci 28(Suppl 2):S101-S107, 2007.
10. Stein C: The control of pain in peripheral tissue by opioids. N Engl J Med 332:1685-1690, 1995.
11. Stein C, Schäfer M, Machelska H: Attacking pain at its source: New perspectives on opioids. Nat Med 9:1003-1008, 2003.
12. Machelska H: Targeting of opioid-producing leukocytes for pain control. Neuropeptides 41:285-293, 2007.
13. Cabot PJ, Carter L, Gaiddon C, et al: Immune cell-derived β-endorphin: Production, release and control of inflammatory pain in rats. J Clin Invest 100:142-148, 1997.
14. Machelska H, Cabot PJ, Mousa SA, et al: Pain control in inflammation governed by selectins. Nat Med 4:1425-1428, 1998.
15. Sitte N, Busch M, Mousa SA, et al: Lymphocytes upregulate signal sequence-encoding proopiomelanocortin mRNA and beta-endorphin during painful inflammation *in vivo*. J Neuroimmunol 183:133-145, 2007.
16. Mousa SA, Shakibaei M, Sitte N, et al: Subcellular pathways of beta-endorphin synthesis, processing, and release from immunocytes in inflammatory pain. Endocrinology 145:1331-1341, 2004.
17. Binder W, Mousa SA, Sitte N, et al: Sympathetic activation triggers endogenous opioid release and analgesia within peripheral inflamed tissue. Eur J Neurosci 20:92-100, 2004.
18. Rittner HL, Labuz D, Schaefer M, et al: Pain control by CXCR2 ligands through Ca^{2+}-regulated release of opioid peptides from polymorphonuclear cells. FASEB J 20:2627-2629, 2006.
19. Stein C, Hassan AHS, Lehrberger K, et al: Local analgesic effect of endogenous opioid peptides. Lancet 342:321-324, 1993.
20. Mousa SA, Straub RH, Schafer M, Stein C: Beta-endorphin, met-enkephalin and corresponding opioid receptors within synovium of patients with joint trauma, osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 66:871-879, 2007.
21. Herz A, Millan MJ, Stein C: Arthritic inflammation in rats as a model of chronic pain: Role of opioid systems. NIDA Res Monogr 95:110-115, 1989.
22. Cheng HY, Pitcher GM, Laviolette SR, et al: DREAM is a critical transcriptional repressor for pain modulation. Cell 108:31-43, 2002.
23. Millan MJ: Descending control of pain. Prog Neurobiol 66:355-474, 2002.
24. A sample list of frequently used terms. International Association for the Study of Pain Task Force on Taxonomy. *In* Merskey NB (ed): Classification of Chronic Pain, vol 2, 2nd ed. Seattle, IASP Press, 1994, pp 209-214.
25. Practice guidelines for chronic pain management. A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Pain Management, Chronic Pain Section. Anesthesiology 86:995-1004, 1997.
26. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. Pain Suppl 3:S1-S226, 1986.
27. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al: Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. Eur J Pain 10:287-333, 2006.
28. Kreling MC, da Cruz DA, Pimenta CA: [Prevalence of chronic pain in adult workers.] Rev Bras Enferm 59:509-513, 2006.
29. Maniadakis N, Gray A: The economic burden of back pain in the UK. Pain 84:95-103, 2000.
30. Gatchel RJ, Okifuji A: Evidence-based scientific data documenting the treatment and cost- effectiveness of comprehensive pain programs for chronic nonmalignant pain. J Pain 7:779-793, 2006.
31. Jacobson L, Mariano AJ: General consideration of chronic pain. *In* Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC (eds): Bonica's Management of Pain, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 241-254.
32. Rapp SE, Ready LB, Nessly ML: Acute pain management in patients with prior opioid consumption: A case-controlled retrospective review. Pain 61:195-201, 1995.
33. Baron R: Mechanisms of disease: Neuropathic pain—a clinical perspective. Nat Clin Pract Neurol 2:95-106, 2006.
34. Valley MA: Pain measurement. *In* Raj PP (ed): Pain Medicine: A Comprehensive Review. St Louis, CV Mosby, 1996, pp 36-45.
35. Barasch A, Peterson DE: Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: Unanswered questions. Oral Oncol 39:91-100, 2003.
36. Fordyce WE, Fowler RS, DeLateur B: An application of behavior modification technique to a problem of chronic pain. Behav Res Ther 6:105-107, 1968.
37. Fordyce WE: Learned pain: Pain as behavior. *In* Bonica JJ (ed): The Management of Pain, vol 1. Philadelphia, Lea & Febiger, 1990, pp 291-299.
38. Flor H, Diers M: Limitations of pharmacotherapy: Behavioral approaches to chronic pain. Handb Exp Pharmacol 177:415-427, 2007.
39. Engel GL: The need for a new medical model: A

challenge for biomedicine. Science 196:129-136, 1977.
40. Guzmán J, Esmail R, Karjalainen K, et al: Multidisciplinary bio-psycho-social rehabilitation for chronic low back pain. Cochrane Database Syst Rev 1:CD000963, 2002.
41. Eisenberger NI, Lieberman MD, Williams KD: Does rejection hurt? An FMRI study of social exclusion. Science 302:290-292, 2003.
42. Jacobson L, Mariano AJ, Chabal C, Chaney EF: Beyond the needle: Expanding the role of anesthesiologists in the management of chronic nonmalignant pain. Anesthesiology 87:1210-1218, 1997.
43. Loeser JD: Desirable characteristics for pain treatment facilities. *In* Bond MR, Charlton JE, Woolf CF (eds): Pain Research and Clinical Management, vol 4. Amsterdam, Elsevier, 1991, pp 411-415.
44. Stanos SP, McLean J, Rader L: Physical medicine rehabilitation approach to pain. Med Clin North Am 91:57-95, 2007.
45. Patrick LE, Altmaier EM, Found EM: Long-term outcomes in multidisciplinary treatment of chronic low back pain: Results of a 13-year follow-up. Spine 29:850-855, 2004.
46. Gardea MA, Gatchel RJ: Interdisciplinary treatment of chronic pain. Curr Rev Pain 4:18-23, 2000.
47. Engel CC, von Korff M, Katon WJ: Back pain in primary care: Predictors of high health-care costs. Pain 65:197-204, 1996.
48. Ashburn MA, Staats PS: Management of chronic pain. Lancet 353:1865-1869, 1999.
49. Morley S, Eccleston C, Williams A: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive behaviour therapy and behaviour therapy for chronic pain in adults, excluding headache. Pain 80:1-13, 1999.
50. van Tulder M, Malmivaara A, Esmail R, Koes B: Exercise therapy for low back pain: A systematic review within the framework of the Cochrane collaboration back review group. Spine 25:2784-2796, 2000.
51. Mannion AF, Muntener M, Taimela S, Dvorak J: A randomized clinical trial of three active therapies for chronic low back pain. Spine 24:2435-2448, 1999.
52. Mior S: Exercise in the treatment of chronic pain. Clin J Pain 17:S77-S85, 2001.
53. Hoffman MD, Hoffman DR: Does aerobic exercise improve pain perception and mood? A review of the evidence related to healthy and chronic pain subjects. Curr Pain Headache Rep 11:93-97, 2007.
54. Ernst E: Massage therapy for low back pain: A systematic review. J Pain Symptom Manage 17:65-69, 1999.
55. Assendelft WJ, Koes BW, van der Heijden GJ, Bouter LM: The effectiveness of chiropractic for treatment of low back pain: An update and attempt at statistical pooling. J Manipulative Physiol Ther 19:499-507, 1996.
56. Jensen MP, Nielson WR, Kerns RD: Toward the development of a motivational model of pain self-management. J Pain 4:477-492, 2003.
57. Mullersdorf M, Soderback I: Occupational therapists' assessments of adults with long-term pain: The Swedish experience. Occup Ther Int 9:1-23, 2002.
58. Schonstein E, Kenny DT, Keating J, Koes BW: Work conditioning, work hardening and functional restoration for workers with back and neck pain. Cochrane Database Syst Rev 1:CD001822, 2003.
59. Watson PJ, Booker CK, Moores L, Main CJ: Returning the chronically unemployed with low back pain to employment. Eur J Pain 8:359-369, 2004.
60. Fishbain DA, Cutler RB, Rosomoff HL, et al: Prediction of «intent», «discrepancy with intent», and «discrepancy with nonintent» for the patient with chronic pain to return to work after treatment at a pain facility. Clin J Pain 15:141-150, 1999.
61. Zöllner C, Stein C: Opioids. Handb Exp Pharmacol 177:31-63, 2007.
62. Collett BJ: Opioid tolerance: The clinical perspective. Br J Anaesth 81:58-68, 1998.
63. Rozen D, Grass GW: Perioperative and intraoperative pain and anesthetic care of the chronic pain and cancer pain patient receiving chronic opioid therapy. Pain Pract 5:18-32, 2005.
64. Ross JR, Riley J, Quigley C, Welsh KI: Clinical pharmacology and pharmacotherapy of opioid switching in cancer patients. Oncologist 11:765-773, 2006.
65. von Zastrow M: A cell biologist's perspective on physiological adaptation to opiate drugs. Neuropharmacology 47(Suppl 1):286-292, 2004.
66. Collin E, Poulain P, Gauvain–Piquard A, et al: Is disease progression the major factor in morphine 'tolerance' in cancer pain treatment? Pain 55:319-326, 1993.
67. Carroll IR, Angst MS, Clark JD: Management of perioperative pain in patients chronically consuming opioids. Reg Anesth Pain Med 29:576-591, 2004.
68. Angst MS, Clark JD: Opioid-induced hyperalgesia: A qualitative systematic review. Anesthesiology 104:570-587, 2006.
69. Smith MT: Neuroexcitatory effects of morphine and hydromorphone: Evidence implicating the 3-glucuronide metabolites. Clin Exp Pharmacol Physiol 27:524-528, 2000.
70. Ballantyne JC, Carwood CM: Comparative efficacy of epidural, subarachnoid, and intracerebroventricular opioids in patients with pain due to cancer. Cochrane Database Syst Rev 1:CD005178, 2005.
71. Wiffen PJ, Edwards JE, Barden J, McQuay HJ: Oral morphine for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev 4:CD003868, 2003.
72. Nicholson AB: Methadone for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev 4:CD003971, 2004.
73. Sawynok J: Topical and peripherally acting analgesics. Pharmacol Rev 55:1-20, 2003.
74. Eriksen J, Sjogren P, Bruera E, et al: Critical issues on opioids in chronic non-cancer pain: An epidemiological study. Pain 125:172-179, 2006.
75. Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, et al: Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: A randomized, placebo-controlled trial. Neurology 59:1015-1021, 2002.
76. Khoromi S, Cui L, Nackers L, Max MB: Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. Pain 130:66-75, 2007.
77. Moulin DE, Iezzi A, Amireh A, et al: Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. Lancet 347:143-147, 1996.
78. Peloso PM, Bellonay N, Bensen W, et al: Double blind randomized placebo control trial of controlled release codeine in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee. J Rheumatol 27:764-771, 2000.
79. Huse E, Larbig W, Flor H, Birbaumer N: The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. Pain 90:47-55, 2001.
80. Chindalore VL, Craven RA, Yu KP, et al: Adding ultralow-dose naltrexone to oxycodone enhances and prolongs analgesia: A randomized, controlled trial of Oxytrex. J Pain 6:392-399, 2005.
81. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK: Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: A randomized controlled trial. Neurology 60:927-934, 2003.
82. Watson CPN, Moulin D, Watt–Watson J, et al: Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: A randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. Pain 105:71-78, 2003.
83. Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al: Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. N Engl J Med 352:1324-1334, 2005.
84. Hojsted J, Sjogren P: Addiction to opioids in chronic pain patients: A literature review. Eur J Pain 11:490-518, 2007.
85. Martell BA, O'Connor PG, Kerns RD, et al: Systematic review: Opioid treatment for chronic back pain: Prevalence, efficacy, and association with addiction. Ann Intern Med 146:116-127, 2007.
86. Fordyce WE: Opioids and treatment targets. Am Pain Soc Bull 1:1-4, 1991.
87. Hinz B, Brune K: Antipyretic analgesics: Nonsteroidal antiinflammatory drugs, selective COX-2 inhibitors, paracetamol and pyrazolinones. Handb Exp Pharmacol 177:65-93, 2007.
88. Lynch ME, Watson CP: The pharmacotherapy of chronic pain: A review. Pain Res Manage 11:11-38, 2006.
89. Tramèr MR, Williams JE, Carroll D, et al: Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain: A qualitative systematic review. Acta Anaesthesiol Scand 42:71-79, 1998.
90. Mason L, Moore RA, Edwards JE, et al: Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain: Systematic review and meta-analysis. BMC Musculoskelet Disord 5:28, 2004.
91. Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M: Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: Meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 329:324, 2004.
92. Mason L, Moore RA, Derry S, et al: Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. BMJ 328:991, 2004.
93. Robbins WR, Staats PS, Levine J, et al: Treatment of intractable pain with topical large-dose capsaicin: Preliminary report. Anesth Analg 86:579-583, 1998.
94. Fuchs PN, Pappagallo M, Meyer RA: Topical EMLA pre-treatment fails to decrease the pain induced by 1% topical capsaicin. Pain 80:637-642, 1999.
95. Tanelian DL, MacIver MB: Analgesic concentrations of lidocaine suppress tonic A-delta and C fiber discharges produced by acute injury. Anesthesiology 74:934-936, 1991.
96. Yanagidate F, Strichartz GR: Local anesthetics. Handb Exp Pharmacol 177:95-127, 2007.
97. Khaliq W, Alam S, Puri N: Topical lidocaine for the treatment of postherpetic neuralgia. Cochrane Database Syst Rev 2:CD004846, 2007.
98. Barbano RL, Herrmann DN, Hart–Gouleau S, et al: Effectiveness, tolerability, and impact on quality of life of the 5% lidocaine patch in diabetic polyneuropathy. Arch Neurol 61:914-918, 2004.
99. Kopf A, Schmidt S, Stein C: Topical administration of analgesics. *In* Bruera E, Higginson IJ, Ripamonti C, von Gunten CF (eds): Textbook of Palliative Medicine. London, Hodder Arnold, 2006, pp 450-457.
100. Endres–Becker J, Heppenstall PA, Mousa SA, et al: Mu-opioid receptor activation modulates transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) currents in sensory neurons in a model of inflammatory pain. Mol Pharmacol 71:12-18, 2007.
101. Puehler W, Zöllner C, Brack A, et al: Rapid upregulation of mu opioid receptor mRNA in dorsal root ganglia in response to peripheral inflammation depends on neuronal conduction. Neuroscience 129:473-479, 2004.
102. Hassan AHS, Ableitner A, Stein C, Herz A: Inflammation of the rat paw enhances axonal transport of opioid receptors in the sciatic nerve and increases their density in the inflamed tissue. Neuroscience 55:185-195, 1993.
103. Zöllner C, Shaqura MA, Bopaiah CP, et al: Painful inflammation-induced increase in mu-opioid

receptor binding and G-protein coupling in primary afferent neurons. Mol Pharmacol 64:202-210, 2003.
104. Antonijevic I, Mousa SA, Schäfer M, Stein C: Perineurial defect and peripheral opioid analgesia in inflammation. J Neurosci 15:165-172, 1995.
105. Picard PR, Tramer MR, McQuay HJ, Moore RA: Analgesic efficacy of peripheral opioids (all except intra-articular): A qualitative systematic review of randomised controlled trials. Pain 72:309-318, 1997.
106. Likar R, Mousa SA, Philippitsch G, et al: Increased numbers of opioid expressing inflammatory cells do not affect intra-articular morphine analgesia. Br J Anaesth 93:375-380, 2004.
107. Stein C, Pflüger M, Yassouridis A, et al: No tolerance to peripheral morphine analgesia in presence of opioid expression in inflamed synovia. J Clin Invest 98:793-799, 1996.
108. Stein C, Comisel K, Haimerl E, et al: Analgesic effect of intraarticular morphine after arthroscopic knee surgery. N Engl J Med 325:1123-1126, 1991.
109. Kalso E, Smith L, McQuay HJ, Moore RA: No pain, no gain: Clinical excellence and scientific rigour—lessons learned from IA morphine. Pain 98:269-275, 2002.
110. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Arthritis Rheum 43:1905-1915, 2000.
111. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Anesthesiology 100:1573-1581, 2004.
112. Likar R, Shäfer M, Paulak F, et al: Intraarticular morphine analgesia in chronic pain patients with osteoarthritis. Anesth Analg 84:1313-1317, 1997.
113. Stein A, Yassouridis A, Szopko C, et al: Intraarticular morphine versus dexamethasone in chronic arthritis. Pain 83:525-532, 1999.
114. Kalso E, Tramer MR, McQuay HJ, Moore RA: Systemic local-anaesthetic-type drugs in chronic pain: A systematic review. Eur J Pain 2:3-14, 1998.
115. Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, et al: Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: A quantitative systematic review. PLoS Med 2:e164, 2005.
116. Sanders RD, Maze M: Adrenergic and cholinergic compounds. Handb Exp Pharmacol 177:251-264, 2007.
117. Freitag FG: Botulinum toxin type A in chronic migraine. Expert Rev Neurother 7:463-470, 2007.
118. Peloso P, Gross A, Haines T, et al: Medicinal and injection therapies for mechanical neck disorders. Cochrane Database Syst Rev 2:CD000319, 2005.
119. Ho KY, Tan KH: Botulinum toxin A for myofascial trigger point injection: A qualitative systematic review. Eur J Pain 11:519-527, 2007.
120. Clark GT, Stiles A, Lockerman LZ, Gross SG: A critical review of the use of botulinum toxin in orofacial pain disorders. Dent Clin North Am 51:245-261, ix, 2007.
121. Cheng CM, Chen JS, Patel RP: Unlabeled uses of botulinum toxins: A review, part 1. Am J Health Syst Pharm 63:145-152, 2006.
122. Vainio A, Auvinen A: Prevalence of symptoms among patients with advanced cancer: An international collaborative study. Symptom Prevalence Group. J Pain Symptom Manage 12:3-10, 1996.
123. McNicol E, Horowitz–Mehler N, Fisk RA, et al: Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: A systematic review. J Pain 4:231-256, 2003.
124. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, et al: American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: Update 2006. J Clin Oncol 24:2932-2947, 2006.
125. Sanger GJ, Andrews PL: Treatment of nausea and vomiting: Gaps in our knowledge. Auton Neurosci 129:3-16, 2006.
126. Herndon CM, Jackson KC 2nd, Hallin PA: Management of opioid-induced gastrointestinal effects in patients receiving palliative care. Pharmacotherapy 22:240-250, 2002.
127. Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, et al: Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: Quantitative systematic review. BMJ 323:16-21, 2001.
128. Swegle JM, Logemann C: Management of common opioid-induced adverse effects. Am Fam Physician 74:1347-1354, 2006.
129. Paulson DM, Kennedy DT, Donovick RA, et al: Alvimopan: An oral, peripherally acting, mu-opioid receptor antagonist for the treatment of opioid-induced bowel dysfunction—a 21-day treatment-randomized clinical trial. J Pain 6:184-192, 2005.
130. Holzer P: Treatment of opioid-induced gut dysfunction. Expert Opin Investig Drugs 16:181-194, 2007.
131. Ripamonti C, Mercadante S, Groff L, et al: Role of octreotide, scopolamine butylbromide, and hydration in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction and nasogastric tubes: A prospective randomized trial. J Pain Symptom Manage 19:23-34, 2000.
132. Lever IJ, Rice AS: Cannabinoids and pain. Handb Exp Pharmacol 177:265-306, 2007.
133. Yesilyurt O, Dogrul A, Gul H, et al: Topical cannabinoid enhances topical morphine antinociception. Pain 105:303-308, 2003.
134. Agarwal N, Packer P, Tegeder I, et al: Cannabinoids mediate analgesia largely via peripheral type 1 cannabinoid receptors in nociceptors. Nat Neurosci 10:870-879, 2007.
135. Campbell FA, Tramèr MR, Carroll D, et al: Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. BMJ 323:13-16, 2001.
136. Staats PS, Yearwood T, Charapata SG, et al: Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS: A randomized controlled trial. JAMA 291:63-70, 2004.
137. Sawynok J: Adenosine and ATP receptors. Handb Exp Pharmacol 177:309-328, 2007.
138. Bacon DR, Reddy V, Murphy OT: Regional anesthesia and chronic pain management in the 1920s and 1930s. The influence of the American Society of Regional Anesthesia. Reg Anesth 20:185-192, 1995.
139. Hogan QH, Abram SE: Neural blockade for diagnosis and prognosis. A review. Anesthesiology 86:216-241, 1997.
140. Cohen SP, Raja SN: Pathogenesis, diagnosis, and treatment of lumbar zygapophysial (facet) joint pain. Anesthesiology 106:591-614, 2007.
141. Hansen HC, McKenzie–Brown AM, Cohen SP, et al: Sacroiliac joint interventions: A systematic review. Pain Physician 10:165-184, 2007.
142. Fink BR, Cairns AM: Lack of size-related differential sensitivity to equilibrium conduction block among mammalian myelinated axons exposed to lidocaine. Anesth Analg 66:948-953 1987.
143. Miguel R: Interventional treatment of cancer pain: The fourth step in the World Health Organization analgesic ladder? Cancer Control 7:149-156, 2000.
144. Zech DF, Grond S, Lynch J, et al: Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief: A 10-year prospective study. Pain 63:65-76, 1995.
145. Eisenberg E, Carr DB, Chalmers TC: Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: A meta-analysis. Anesth Analg 80:290-295, 1995.
146. de Leon–Casasola OA: Interventional procedures for cancer pain management: When are they indicated? Cancer Invest 22:630-642, 2004.
147. Lema MJ: Invasive analgesia techniques for advanced cancer pain. Surg Oncol Clin N Am 10:127-136, 2001.
148. Markman JD, Philip A: Interventional approaches to pain management. Med Clin North Am 91:271-286, 2007.
149. Brown DL, Moore DC: The use of neurolytic celiac plexus block for pancreatic cancer: Anatomy and technique. J Pain Symptom Manage 3:206-209, 1988.
150. Lieberman RP, Waldman SD: Celiac plexus neurolysis with the modified transaortic approach. Radiology 175:274-276, 1990.
151. Okuyama M, Shibata T, Morita T, et al: A comparison of intraoperative celiac plexus block with pharmacological therapy as a treatment for pain of unresectable pancreatic cancer. J Hepatobiliary Pancreat Surg 9:372-375, 2002.
152. Yuen TS, Ng KF, Tsui SL: Neurolytic celiac plexus block for visceral abdominal malignancy: Is prior diagnostic block warranted? Anaesth Intensive Care 30:442-448, 2002.
153. Yan BM, Myers RP: Neurolytic celiac plexus block for pain control in unresectable pancreatic cancer. Am J Gastroenterol 102:430-438, 2007.
154. Slatkin NE, Rhiner M: Phenol saddle blocks for intractable pain at end of life: Report of four cases and literature review. Am J Hosp Palliat Care 20:62-66, 2003.
155. El–Sayed GG: A new catheter technique for thoracic subarachnoid neurolysis in advanced lung cancer patients. Pain Pract 7:27-30, 2007.
156. Candido K, Stevens RA: Intrathecal neurolytic blocks for the relief of cancer pain. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 17:407-428, 2003.
157. Boswell MV, Trescot AM, Datta S, et al: Interventional techniques: Evidence-based practice guidelines in the management of chronic spinal pain. Pain Physician 10:7-111, 2007.
158. Rosenow DE: Does neural blockade and other neurosurgical modalities offer a durable pain relief for spinal disorders? Best Pract Res Clin Rheumatol 16:155-164, 2002.
159. Pulisetti D, Ebraheim NA: CT-guided sacroiliac joint injections. J Spinal Disord 12:310-312, 1999.
160. Shen FH, Samartzis D, Andersson GB: Nonsurgical management of acute and chronic low back pain. J Am Acad Orthop Surg 14:477-487, 2006.
161. Ashkenazi A, Levin M: Greater occipital nerve block for migraine and other headaches: Is it useful? Curr Pain Headache Rep 11:231-235, 2007.
162. Halbert J, Crotty M, Cameron ID: Evidence for the optimal management of acute and chronic phantom pain: A systematic review. Clin J Pain 18:84-92, 2002.
163. Kumar V, Krone K, Mathieu A: Neuraxial and sympathetic blocks in herpes zoster and postherpetic neuralgia: An appraisal of current evidence. Reg Anesth Pain Med 29:454-461, 2004.
164. Opstelten W, van Wijck AJ, Stolker RJ: Interventions to prevent postherpetic neuralgia: Cutaneous and percutaneous techniques. Pain 107:202-206, 2004.
165. Cepeda MS, Lau J, Carr DB: Defining the therapeutic role of local anesthetic sympathetic blockade in complex regional pain syndrome: A narrative and systematic review. Clin J Pain 18:216-233, 2002.
166. Varrassi G, Paladini A, Marinangeli F, Racz G: Neural modulation by blocks and infusions. Pain Pract 6:34-38, 2006.
167. Rho RH, Brewer RP, Lamer TJ, Wilson PR: Complex regional pain syndrome. Mayo Clin Proc 77:174-180, 2002.
168. Hassenbusch SJ, Portenoy RK, Cousins M, et al: Polyanalgesic Consensus Conference 2003: An update on the management of pain by intraspinal drug delivery—report of an expert panel. J Pain Symptom Manage 27:540-563, 2004.
169. Turner JA, Sears JM, Loeser JD: Programmable intrathecal opioid delivery systems for chronic noncancer pain: A systematic review of effective-

ness and complications. Clin J Pain 23:180-195, 2007.
170. Diener HC, Kronfeld K, Boewing G, et al: Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: A multicentre randomised controlled clinical trial. Lancet Neurol 5:310-316, 2006.
171. Scharf HP, Mansmann U, Streitberger K, et al: Acupuncture and knee osteoarthritis: A three-armed randomized trial. Ann Intern Med 145:12-20, 2006.
172. Kwon YD, Pittler MH, Ernst E: Acupuncture for peripheral joint osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. Rheumatology (Oxford) 45:1331-1337, 2006.
173. Casimiro L, Barnsley L, Brosseau L, et al: Acupuncture and electroacupuncture for the treatment of rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 3:CD003788, 2005.
174. Manheimer E, White A, Berman B, et al: Meta-analysis: Acupuncture for low back pain. Ann Intern Med 142:651-663, 2005.
175. Furlan AD, von Tulder M, Cherkin D, et al: Acupuncture and dry-needling for low back pain: An updated systematic review within the framework of the Cochrane collaboration. Spine 30:944-963, 2005.
176. van Tulder MW, Furlan AD, Gagnier JJ: Complementary and alternative therapies for low back pain. Best Pract Res Clin Rheumatol 19:639-654, 2005.
177. Lee H, Schmidt K, Ernst E: Acupuncture for the relief of cancer-related pain—a systematic review. Eur J Pain 9:437-444, 2005.
178. Coffey RJ, Lozano AM: Neurostimulation for chronic noncancer pain: An evaluation of the clinical evidence and recommendations for future trial designs. J Neurosurg 105:175-189, 2006.
179. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia–Larrea L, et al: EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. Eur J Neurol 14:952-970, 2007.
180. Taylor RS: Spinal cord stimulation in complex regional pain syndrome and refractory neuropathic back and leg pain/failed back surgery syndrome: Results of a systematic review and meta-analysis. J Pain Symptom Manage 31:S13-S19, 2006.
181. Khadilkar A, Milne S, Brosseau L, et al: Transcutaneous electrical nerve stimulation for the treatment of chronic low back pain: A systematic review. Spine 30:2657-2666, 2005.
182. Osiri M, Welch V, Brosseau L, et al: Transcutaneous electrical nerve stimulation for knee osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev 4:CD002823, 2000.
183. Brosseau L, Judd MG, Marchand S, et al: Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for the treatment of rheumatoid arthritis in the hand. Cochrane Database Syst Rev 3:CD004377, 2003.
184. Magnani B, Johnson LR, Ferrante FM: Modifiers of patient-controlled analgesia efficacy. II. Chronic pain. Pain 39:23-29, 1989.
185. Slappendel R, Weber EW, Bugter ML, Dirksen R: The intensity of preoperative pain is directly correlated with the amount of morphine needed for postoperative analgesia. Anesth Analg 88:146-148, 1999.
186. Thielking PD: Cancer pain and anxiety. Curr Pain Headache Rep 7:249-261, 2003.
187. Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, et al: Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre—clinical characteristics and treatment outcomes. Cephalalgia 24:483-490, 2004.
188. Ready LB, Sarkis E, Turner JA: Self-reported vs. actual use of medications in chronic pain patients. Pain 12:285-294, 1982.
189. Hadi I, Morley–Forster PK, Dain S, et al: Brief review: Perioperative management of the patient with chronic non-cancer pain. [Article de synthese court: Prise en charge perioperatoire des patients souffrant de douleur chronique non cancereuse.] Can J Anaesth 53:1190-1199, 2006.
190. de Leon–Casasola OA, Myers DP, Donaparthi S, et al: A comparison of postoperative epidural analgesia between patients with chronic cancer taking high doses of oral opioids versus opioid-naive patients. Anesth Analg 76:302-307, 1993.
191. Elliott AM, Smith BH, Penny KI, et al: The epidemiology of chronic pain in the community. Lancet 354:1248-1252, 1999.
192. Broadman LM: Non-steroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet medications and spinal axis anesthesia. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 19:47-58, 2005.
193. Fassoulaki A, Patris K, Sarantopoulos C, Hogan Q: The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery for cancer. Anesth Analg 95:985-991, 2002.
194. Alloul K, Whalley DG, Shutway F, et al: Pharmacokinetic origin of carbamazepine-induced resistance to vecuronium neuromuscular blockade in anesthetized patients. Anesthesiology 84:330-339, 1996.
195. Stillman MJ, Zajac D, Rybicki LA: Treatment of primary headache disorders with intravenous valproate: Initial outpatient experience. Headache 44:65-69, 2004.
196. Pohlmann–Eden B, Peters CN, Wennberg R, Dempfle CE: Valproate induces reversible factor XIII deficiency with risk of perioperative bleeding. Acta Neurol Scand 108:142-145, 2003.
197. Kudoh A, Katagai H, Takazawa T: Antidepressant treatment for chronic depressed patients should not be discontinued prior to anesthesia. Can J Anaesth 49:132-136, 2002.
198. Sarton E, Teppema LJ, Olievier C, et al: The involvement of the mu-opioid receptor in ketamine-induced respiratory depression and antinociception. Anesth Analg 93:1495-1500, 2001.
199. Visser E, Schug SA: The role of ketamine in pain management. Biomed Pharmacother 60:341-348, 2006.
200. Benitez–Rosario MA, Feria M, Salinas–Martin A, et al: A retrospective comparison of the dose ratio between subcutaneous and oral ketamine. J Pain Symptom Manage 25:400-402, 2003.
201. Pal HR, Berry N, Kumar R, Ray R: Ketamine dependence. Anaesth Intensive Care 30:382-384, 2002.
202. Passik SD, Lundberg J, Kirsh KL, et al: A pilot exploration of the antiemetic activity of olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced cancer and pain. J Pain Symptom Manage 23:526-532, 2002.
203. Simon GE, VonKorff M, Barlow W, et al: Predictors of chronic benzodiazepine use in a health maintenance organization sample. J Clin Epidemiol 49:1067-1073, 1996.
204. Savage SR, Joranson DE, Covington EC, et al: Definitions related to the medical use of opioids: Evolution towards universal agreement. J Pain Symptom Manage 26:655-667, 2003.
205. June HL, Stitzer ML, Cone E: Acute physical dependence: Time course and relation to human plasma morphine concentrations. Clin Pharmacol Ther 57:270-280, 1995.
206. Compton P, Miotto K, Elashoff D: Precipitated opioid withdrawal across acute physical dependence induction methods. Pharmacol Biochem Behav 77:263-268, 2004.
207. Ketter TA, Malow BA, Flamini R, et al: Anticonvulsant withdrawal—emergent psychopathology. Neurology 44:55-61, 1994.
208. Peng PW, Tumber PS, Gourlay D: Review article: Perioperative pain management of patients on methadone therapy. Can J Anaesth 52:513-523, 2005.
209. Laffey JG, Coleman M, Boylan JF: Patients' knowledge of perioperative care. Ir J Med Sci 169:113-118, 2000.
210. Practice guidelines for postanesthetic care: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Postanesthetic Care. Anesthesiology 96:742-752, 2002.
211. Bonnet F, Marret E: Postoperative pain management and outcome after surgery. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 21:99-107, 2007.
212. Peacock JE, Wright BM, Withers MR, et al: Evaluation of a pilot regimen for postoperative pain control in patients receiving oral morphine preoperatively. Anaesthesia 55:1208-1212, 2000.
213. Rawal N: Organization, function, and implementation of acute pain service. Anesthesiol Clin North Am 23:211-225, 2005.
214. Streltzer J: Pain management in the opioid-dependent patient. Curr Psychiatry Rep 3:489-496, 2001.
215. de Leon–Casasola OA, Lema MJ: Epidural sufentanil for acute pain control in a patient with extreme opioid dependency. Anesthesiology 76:853-856, 1992.
216. de Leon–Casasola OA, Lema MJ: Epidural bupivacaine/sufentanil therapy for postoperative pain control in patients tolerant to opioid and unresponsive to epidural bupivacaine/morphine. Anesthesiology 80:303-309, 1994.
217. Sosnowski M, Yaksh TL: Differential cross- tolerance between intrathecal morphine and sufentanil in the rat. Anesthesiology 73:1141-1147, 1990.
218. Gammaitoni AR, Fine P, Alvarez N, et al: Clinical application of opioid equianalgesic data. Clin J Pain 19:286-297, 2003.

Peter D. Slinger и Javier H. Campos
Перевод М.Ю. Земцовского
Редактор перевода А.И. Грицан

59 Анестезия в торакальной хирургии

Ключевые моменты

1. У пациентов, подвергающихся резекции легкого, должна проводиться предоперационная оценка трех компонентов функции дыхания: механической функции легких, функции легочной паренхимы и сердечно-легочного резерва (так называемой «треноги» оценки внешнего дыхания).
2. Пациентов с адекватно предсказанной послеоперационной функцией дыхания после резекции легкого, как правило, можно экстубировать в операционной при условии, что они «AWAC» (разбужены, согреты и им комфортно).
3. Мероприятия, снижающие частоту респираторных осложнений в группе пациентов высокого риска, перенесших торакальные операции, включают: отказ от курения, физиотерапию и грудную эпидуральную аналгезию.
4. Пожилые пациенты имеют высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, в частности аритмий, после обширных легочных резекций. Предоперационная переносимость физической нагрузки является лучшим предиктором результатов после торакотомии у пожилых людей.
5. Умение выполнять фибробронхоскопию и детальное знание анатомии бронхов необходимы анестезиологам для обеспечения надежной изоляции легких.
6. Использование двухпросветных эндобронхиальных трубок (ДЭТ) является стандартным методом обеспечения изоляции легких у взрослых. Бронхиальные блокаторы являются разумной альтернативой для изоляции легких у пациентов с аномалиями верхних или нижних дыхательных путей.
7. При применении внутривенной анестезии или ингаляционных анестетиков в дозе меньшей или равной 1-ой МАК гипоксемия во время однолегочной вентиляции (ОЛВ) возникает нечасто. При использовании постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP) или положительного давления в конце выдоха (PEEP, PEEP) для лечения гипоксемии во время ОЛВ следует действовать сообразно механике легких конкретного пациента.
8. Использование высоких дыхательных объемов при ОЛВ (например, 10 *мл/кг*) может способствовать острому повреждению легких, особенно у пациентов с повышенным риском развития дыхательной недостаточности, например, после пульмонэктомии.
9. При проведении анестезиологического пособия у пациентов с объемными процессами переднего или верхнего средостения следует руководствоваться симптомами, предоперационной компьютерной томографией и эхокардиографией. Фундаментальный принцип анестезии этих пациентов «noli ponti ignii consumere» («не сжигать всех мостов»).
10. Непрерывная паравертебральная блокада местными анестетиками в сочетании с мультимодальным обезболиванием является разумной альтернативой эпидуральной аналгезии в торакальной хирургии с меньшим количеством побочных эффектов.

Анестезия в торакальной хирургии охватывает широкий спектр диагностических и лечебных процедур на легких, дыхательных путях, а также других внутригрудных структурах. По мере эволюции популяции пациентов, подвергающихся некардиальной торакальной хирургии, изменялись и методы анестезиологического обеспечения. Торакальная хирургия в начале прошлого века выполнялась в первую очередь по инфекционным показаниям (например, абсцесс легкого, бронхоэктазы, эмпиема). И хотя, эти показания к операции все еще встречаются в эпоху антибиотиков, в настоящее время наиболее распространенные показания связаны со злокачественными новообразованиями (легких, пищевода и средостения). Кроме того, в последние два десятилетия мы стали свидетелями начала хирургического лечения терминальных стадий заболеваний легких, с использованием таких процедур, как трансплантация легких и уменьшение объема легких. В основе анестезии большинства торакальных операций лежат два технических приема: изоляция легких для облегчения хирургического доступа в грудной клетке и умение управлять однолегочной вентиляцией. В этой главе мы сначала обсудим предоперационную оценку в торакальной хирургии, а затем наметим принципы анестезии, общие для большинства торакальных процедур. Далее рассмотрим особенности анестезии при обычных и редких хирургических операциях и закончим описанием послеоперационного лечения торакальных хирургических пациентов.

Предоперационная оценка пациента в торакальной хирургии

Предоперационная анестезиологическая оценка в торакальной хирургии – это постоянно развивающиеся наука и искусство. Последние достижения в области анестезиологического обеспечения, хирургических методов и интраоперационной терапии расширили группу пациентов, которые в настоящее время считаются «операбельными».[1] Обсуждение здесь в основном сосредоточено на предоперационной оценке при резекции легкого у больных раком. Тем не менее основные описанные принципы применимы ко всем другим типам резекции легкого и для прочей торакальной хирургии. Основное различие в том, что у пациентов со злокачественными новообразованиями соотношение риска и пользы при отмене или отсрочке операции в ожидании другого исследования/терапии всегда усугубляется опасностью дальнейшего распространения рака в течение любого длительного промежутка времени до резекции. Таким образом, это всегда «срочная» хирургия.

Хотя 87% пациентов с раком легкого умирают от своей болезни, 13% излеченных составляют примерно 26 000 выживших в год в Северной Америке. Практически все они выживают благодаря хирургической резекции легкого. У пациента с «резектабельным» раком легкого болезнь носит по-прежнему локальный или регионарный характер и может быть охвачена соответствующей хирургической процедурой. «Операбельный» пациент – это тот, кто может перенести предполагаемую резекцию с приемлемым риском. Несколько общих моментов должны быть приняты во внимание при оценке пациентов с резекцией легкого.

В настоящее время анестезиологическая практика изменилась таким образом, что пациент обычно осматривается сначала амбулаторно и зачастую не тем анестезиологом, который в действительности будет проводить анестезию. Фактический контакт с ответственным анестезиологом может составлять лишь 10-15 *мин* до вводного наркоза. Поэтому необходимо организовать и стандартизировать подход к предоперационному осмотру этих пациентов на двух разобщенных по времени этапах: начальном (амбулаторном) и окончательном (день госпитализации). Детали, имеющие важное значение для оценки на каждом этапе, будут описаны ниже.

Существует сравнительно небольшое количество исследований, посвященных краткосрочным по длительности (< 6 недель) исходам лечения этих пациентов. Тем не менее научные изыскания в этой области в настоящее время очень активны. Есть несколько исследований, которыми можно руководствоваться при анестезиологическом обеспечении для улучшения результатов в ближайшем периоперационном периоде.

Все большее число торакальных хирургов подготовлены сейчас к выполнению «щадящих» резекций легкого, таких как лобэктомия с циркулярной резекцией бронха или резекция сегмента; выполнению резекций малоинвазивными методами, такими как видеоторакоскопическая хирургия (ВТС). Сохранение функции внешнего дыхания после операции, как было показано, пропорционально объему сохраненной функционирующей легочной паренхимы. При осмотре пациентов со сниженной функцией легких анестезиолог должен иметь в виду эти новые хирургические возможности в дополнение к обычным открытым (лобэктомия или пульмонэктомия).

Чаще всего в функции анестезиолога при осмотре пациентов не входит решать, кто является или не является кандидатом к операции. В большинстве ситуаций анестезиолог видит пациента в конце цепочки направления от пульмонолога или семейного врача к хирургу. На каждом этапе должны обсуждаться риск и польза операции. На анестезиологе лежит ответственность выявлять пациентов с повышенным риском во время предоперационного обследования, а затем использовать оценку риска для организации периоперационного лечения, сосредотачивая ресурсы на пациентах с высоким риском для улучшения их результатов. Это основная задача предоперационной анестезиологической оценки. Тем не менее бывают случаи, когда анестезиолога просят высказать мнение, перенесет ли конкретный пациент с высоким риском конкретную хирургическую процедуру. Это может произойти до операции, но происходит и во время операции, когда хирургические данные показывают, что запланированная процедура, например, лобэктомия, недостаточна и может потребоваться большая резекция, например, пульмонэктомия. По этим причинам важно, чтобы анестезиолог имел полное представление о предоперационном медицинском состоянии пациента, а также понимал патофизиологию резекции легкого.

Осмотр перед торакотомией естественно включает в себя все элементы полной анестезиологической оценки: анамнез, аллергии, медикаментозное лечение, состояние верхних дыхательных путей и так далее. В этом разделе сосредоточимся на дополнительной информации, которой, помимо стандартной анестезиологической оценки, должен обладать анестезиолог при анестезии резекции легкого.

Периоперационные осложнения

Главными причинами периоперационной заболеваемости и летальности среди торакальных хирургических пациентов являются респираторные осложнения. Основные респираторные осложнения включают ателектазы, пневмонию и дыхательную недостаточность, они встречаются у 15-20% пациентов, и на них приходится большая часть ожидаемой 3-4-процентной летальности.[2] При других видах хирургических вмешательств сердечные и сосудистые осложнения являются ведущими причинами ранней периоперационной заболеваемости и летальности. Кардиальные осложнения, такие как аритмии и ишемия, встречаются у 10-15% торакальных хирургических пациентов.

Оценка функции внешнего дыхания

Лучшая оценка функции внешнего дыхания базируется на подробной истории жизни (анамнезе) пациента. У всех пациентов с резекцией легкого должна быть выполнена исходная простая спирометрия до операции.[3]

Объективные показатели функции дыхания необходимы для управления анестезиологическим обеспечением. Эта информация должна быть в формате, который может легко передаваться между членами лечащей бригады. Полезно думать о дыхательной функции в трех взаимосвязанных, но несколько не зависимых областях: механика дыхания, газообмен и сердечно-легочное взаимодействие (см. Гл. 15). Их можно запомнить как основные функциональные блоки внеклеточного дыхания, по ходу движения кислорода: (1) в альвеолы, (2) в кровь и (3) в ткани (обратный процесс для удаления диоксида углерода).

Механика дыхания

Многие параметры механики дыхания и дыхательных объемов коррелируют с результатами после торакотомии: объем форсированного выдоха за 1 *с* ($ОФВ_1$), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), максимальная вентиляция легких (МВЛ), остаточный объем/общая емкость легких (ООЛ/ОЕЛ) и так далее (см. Гл. 15, тесты легочной функции). Удобно выражать эти параметры как проценты должного объема с поправкой на возраст, пол и рост (например, $ОФВ_1$%). Наиболее пригодным отдельным параметром для дыхательных осложнений после торакотомии является предсказанный послеоперационный $ОФВ_1$ ($ппоОФВ_1$%)[4], который рассчитывается следующим образом:

$$ппо\ ОВФ_1\% = предоперационный\ ОФД\%_1 \times (1 - \%\ удалённой\ функционирующей\ ткани\ лёгкого/100)$$

Один из методов оценки процента функционирующей ткани легких основан на расчете количества удаленных функционирующих субсегментов легких (Рис. 59-1). У пациентов с $ппоОФВ_1$ более 40% низкий риск развития пострезекционных осложнений. Риск серьезных респираторных осложнений увеличивается в подгруппе с $ппоОФВ_1$ менее 40% (хотя не у всех больных в этой подгруппе развиваются респираторные осложнения), пациенты с $ппоОФВ_1$ менее 30% относятся к группе высокого риска.

Функции легочной паренхимы

Для процесса дыхания важна как механическая доставка воздуха в дистальные дыхательные пути, так и последующая способность легких к обмену кислорода и углекислого газа между легочным сосудистым руслом и альвеолами. Традиционно показатели газов артериальной крови, таких как PaO_2 менее 60 *мм рт. ст.* или $PaCO_2$ более 45 *мм рт. ст.*, использовались в качестве пороговых значений для резекции легких.

И хотя резекции рака успешно выполнялись у пациентов, которые не отвечали этим критериям даже в сочетании с уменьшением объема легких, они остаются полезными в качестве предикторов повышенного риска. Наиболее полезным исследованием емкости газообмена легких является определение диффузионной способности легких для окиси углерода (ДЛСО). ДЛСО коррелирует с общей площадью поверхности функционирующей альвеолярно-капиллярной мембраны. Это простой неинвазивный тест, который вместе со спирометрией и плетизмографией входит в состав большинства лабораторий функциональной диагностики. ДЛСО является полезным прогностическим фактором периоперационной летальности, но не долгосрочного выживания.[5] Корригированная ДЛСО может быть применена для расчета пострезекционных (ППО) значений с использованием той же формулы, что и для $ОФВ_1$ (см. Рис. 59-1). ППоДЛСО менее 40% должного коррелирует с увеличением как дыхательных, так и сердечно-сосудистых осложнений, и в значительной степени независима от $ОФВ_1$. Национальное исследование лечения эмфиземы показало, что у пациентов с предоперационными $ОФВ_1$ или ДЛСО менее 20% была неприемлемо высокая периоперационная летальность.[6] Их можно рассматривать как абсолютно минимальные значения совместимые с успешным результатом.

Рис. 59-1 Количество субсегментов каждой доли используется для вычисления предсказанной послеоперационной легочной функции. Например, после правой нижней лобэктомии у пациента с предоперационным $ОФВ_1$ (или ДЛСО) равным 70% должного, можно ожидать послеоперационного $ОФВ_1$ = 70% x (1-29/100) = 50%. *(Воспроизведено с разрешения Slinger PD, Johnston MR: Preoperative assessment: an anesthesiologist's perspective. Thorac Surg Clin 15:11, 2005.)*

Сердечно-легочное взаимодействие

Финальная, возможно, самая важная оценка функции внешнего дыхания – это оценка сердечно-легочного взаимодействия. Выполненное по установленной форме лабораторное нагрузочное тестирование является в настоящее время «золотым стандартом» для оценки сердечно-легочной функции.[7] Максимальное потребление кислорода (МПК) – это наиболее полезный прогностический фактор для оценки результатов после торакотомии. Риск заболеваемости и летальности недопустимо высок, если предоперационное МПК меньше 15 *мл/кг/мин*.[8] Лишь у немногих пациентов с МПК более 20 *мл/кг/мин* развивались респираторные осложнения (для сравнения – самый высокий МПК 85 *мл/кг/мин* зарегистрирован у американского велосипедиста Лэнса Армстронга в 2005 г.[8]). Полное нагрузочное тестирование в лаборатории стоит дорого. Несколько альтернативных тестов доказали свою адекватность для оценки перед торакотомией взамен МПК. Традиционный и до сих пор чрезвычайно полезный тест для амбулаторных пациентов – подъем по лестнице.[9] Подъем по лестнице осуществляется в собственном темпе пациента без остановок, как правило, выражается в виде определенного количества пролетов. Нет точного определения для «пролета», но часто встречается значение 20 ступенек при 15 *см*/ступенька. Способность подниматься на пять пролетов коррелирует с МПК более 20 *мл/кг/мин*, а подъем на два пролета соответствует МПК 12 *мл/кг/мин*. Пациент, который способен подняться лишь на два пролета имеет очень высокий риск.[10]

Расстояние, которое пациент может пройти в течение 6-минутного теста (6МХТ), также показывает отличную корреляцию с МПК и практически не требует лабораторного оборудования. 6МХТ расстояние менее 2000 *футов* (610 *м*) коррелирует с МПК менее 15 *мл/кг/мин*, которое также коррелирует с падением оксиметрии (SpO_2) во время упражнения. Пациенты с уменьшением SpO_2 больше чем на 4% во время физических упражнений (подъем по лестнице, два или три пролета, или эквивалент)[11] находятся в группе повышенного риска заболеваемости и летальности. Способность к выполнению физических упражнений после резекции может быть оценена, исходя из количества удаленной функционирующей легочной ткани (см. Рис. 59-1). Прогнозируемое ппоМПК менее 10 *мл/кг/мин* может быть абсолютным противопоказанием к резекции легкого. В небольшой серии[12] летальность составила 100% (3/3) пациентов с ппоМПК менее 10 *мл/кг/мин*.

После резекции легкого возникает определенная степень дисфункции правого желудочка, которая,

как кажется, пропорциональна количеству удаленного функционирующего легочного сосудистого русла. Точная этиология и продолжительность такой дисфункции остаются неизвестными. Клинические признаки этой гемодинамической проблемы будут минимальными, когда пациент находится в состоянии покоя. Они бросаются в глаза при физической нагрузке, которая приводит к повышению легочного сосудистого давления, ограничению сердечного выброса при отсутствии нормального снижения легочного сосудистого сопротивления, что обычно наблюдается при нагрузке.[13]

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия

Прогнозирование пострезекционной легочной функции может быть уточнено путем предоперационной оценки вклада легкого или доли, подлежащей резекции, используя вентиляционно-перфузионное $\left(\dot{V}/\dot{Q}\right)$ сканирование легких. Если области легкого, подлежащие резекции, не функционируют или функционирует минимально, то прогнозирование послеоперационный функции может быть соответствующим образом изменено. Это особенно полезно при пульмонэктомиях.[14] $\dot{V}/\dot{Q}$ сканирование должно выполняться всем пациентам, которым планируется пульмонэктомия, если их предоперационным $ОФВ_1$ и/или ДЛСО менее 80%. Так как $\dot{V}/\dot{Q}$ – сканирование производится в покое, а $ОФВ_1$ является форсированным маневром, то всегда присутствует некоторая ошибка в оценке истинной конечной механики легких после резекции.

Исследование функции раздельных легких

Описаны различные способы имитации послеоперационного респираторного состояния путем одностороннего выключения легкого или доли при помощи эндобронхиальной трубки/блокатора и/или путем окклюзии легочной артерии или лобарной ветви баллоном легочного катетера. Эти тесты не показали достаточной прогностической ценности для широкого использования у пациентов с резекцией легкого. Lewis и колл.[15] показали, что в группе пациентов с хронический обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) (ппоОФВ1<40%) во время пульмонэктомии не было существенных изменений давления в легочных сосудах, когда легочная артерия была пережата, однако фракция выброса правого желудочка и сердечный выброс снижались. Эхокардиография может дать больше полезной информации, чем контроль сосудистого давления у этих пациентов.[16] В настоящее время исследование функции раздельных легких заменено в большинстве центров сочетанной оценкой, включающей спирометрию, ДЛСО, толерантность к физической нагрузке и $\left(\dot{V}/\dot{Q}\right)$ сканирование.

Комбинация тестов

Ни один тест оценки функции внешнего дыхания не является достаточным в качестве единственного теста для предоперационной оценки. Перед операцией функция внешнего дыхания должна быть оценена во всех трех областях: механики легких, функции легочной паренхимы и сердечно-легочного взаимодействия у каждого пациента. Эти три аспекта пульмональной функции формируют «треногу», которая является фундаментом оценки дыхания перед торакотомией (Рис. 59-2). Полученные данные затем могут быть использованы для планирования оперативного и послеоперационного лечения (Рис. 59-3), а также при изменении планов, когда хирургические интраоперационные факторы требуют выполнения более

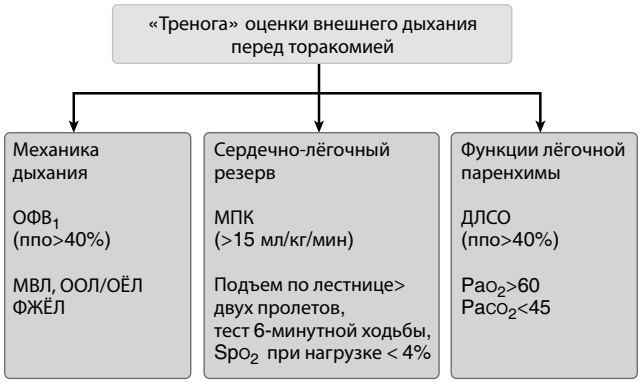


Рис. 59-2 «Тренога» оценки внешнего дыхания перед торакотомией. Ппо – прогнозируемое послеоперационное. *(Воспроизведено с разрешения Slinger PD, Johnston MR: Preoperative assessment: An anesthesiologist's perspective. Thorac Surg Clin 15:11, 2005.)*

обширной резекции, чем предусматривалось. Если у пациента ппо$ОФВ_1$ более 40%, то существует возможность экстубации в операционной по завершении операции, при условии, что пациент разбужен, согрет и ему/ей комфортно. Пациенты с ппо$ОФВ_1$ менее 40% составляют обычно около четверти средней торакальной хирургической популяции. Если ппо$ОФВ_1$ составляет более 30%, толерантность к физической нагрузке и паренхиматозные функции превышают порог повышенного риска, то экстубация в операционной должна быть возможной, в зависимости от статуса сопутствующих заболеваний. У пациентов в этой подгруппе, которые не соответствуют минимальным критериям кардиореспираторной функции и функции легочной паренхимы, должно быть продумано постепенное отлучение от ИВЛ после операции, которое позволит оценить эффект повышенного потребления кислорода при спонтанной вентиляции. У пациентов с ппо$ОФВ_1$ от 20% до 30% с прогнозируемой благоприятной кардиореспираторной функцией и функцией легочной паренхимы может рассматриваться вопрос о ранней экстубации, если применяется грудная эпидуральная аналгезия или выполнялась ВТС резекция. В противном случае у этих пациентов должно производиться постепенное отлучение от ИВЛ после операции. В пограничной группе (ппо$ОФВ_1$ 30-40%) при принятии решения о послеоперационном ведении должено быть обращено внимание на ряд сопутствующих факторов и заболеваний, зафиксированных во время предоперационного осмотра (см. ниже).

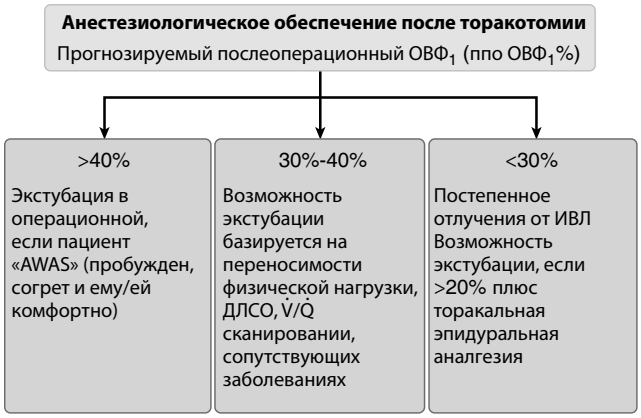


Рис. 59-3 Управление анестезиологическим обеспечением согласно предоперационной оценки и количеству функционирующей легочной ткани, удаленной во время операции. Ппо – прогнозируемое послеоперационное. *(Воспроизведено с разрешения Slinger PD, Johnston MR: Preoperative assessment: An anesthesiologist's perspective. Thorac Surg Clin 15:11, 2005.)*

Сопутствующие заболевания

Сердечно-сосудистые заболевания

Сердечные осложнения представляют вторую по распространенности причину периоперационной заболеваемости и летальности среди торакальных пациентов.

Ишемия

У большинства больных с резекцией легкого в анамнезе имеется курение, т.е. у них уже есть один фактор риска ишемической болезни сердца. Плановая резекция легкого рассматривается как процедура «среднего риска» с точки зрения периоперационной ишемии сердца.[17] Суммарная частота ишемии, зафиксированной после торакотомии, составляет 5% с пиком на 2-3-й день после операции. Рутинный скрининг заболеваний сердца, кроме стандартного анамнеза, физикального обследования и ЭКГ, не является экономически эффективным у всех пациентов перед торакотомией. Неинвазивное обследование показано пациентам со значительными (нестабильная стенокардия, недавний инфаркт, тяжелые пороки клапанов, значительная аритмия) или средними (стабильная стенокардия, давний инфаркт, предшествующая застойная недостаточность или диабет) клиническими предикторами риска инфаркта (см. Гл. 35). Лечебные подходы, которые следует рассматривать у пациентов с выраженной ишемической болезнью сердца, включают оптимизацию медикаментозной терапии, проведение коронарной ангиопластики или коронарного шунтирования до или во время резекции легкого. Сроки операции резекции легкого после инфаркта миокарда – всегда непростое решение. Ограниченная отсрочка от 4 до 6 недель после инфаркта миокарда у стабильного, полностью обследованного и оптимизированного пациента выглядит приемлемо. Такая же отсрочка после коронарного стентирования является спорной. Операция должна быть отложена до того времени, когда можно безопасно временно прекратить прием основных антиагрегантов (кроме аспирина). Это влечет отсрочку на 3 месяца при обычных металлических стентах и более чем на 6 месяцев при стентах, выделяющих лекарства.[18] Согласно недавней публикации, представляется оправданным профилактическое применение β-блокаторов для снижения риска периоперационной ишемии у торакальных хирургических больных с известной или предполагаемой ИБС при отсутствии противопоказаний.[17]

Аритмия

Аритмии (см. Гл. 42) – частое осложнение резекции легкого. Они встречаются в 30-50% случаев в течение первой недели после операции, если использовать холтеровское мониторирование.[19] Фибрилляция предсердий составляет от 60 до 70% этих аритмий. Несколько параметров коррелируют с повышением частоты аритмий: объем резекции легкого (60% при пульмонэктомии по сравнению с 40% при лобэктомии и 30% при торакотомии без резекции), перикардиотомия, интраоперационная кровопотеря и возраст пациента. Пациенты после экстраплевральной пульмонэктомии являются группой особо высокого риска.[20]

Два фактора в раннем периоде после торакотомии взаимно усиливают возникновение аритмий: (1) увеличение сопротивления потоку легочного сосудистого русла из-за необратимых (резекции легкого) или временных (ателектаз, гипоксемия) изменений, сопровождающихся нагрузкой на правые отделы сердца, (2) усиливающаяся симпатическая стимуляция и потребность в кислороде, которые становятся максимальными на второй день после операции, когда пациенты становятся более мобильными.

У пациентов после пульмонэктомии с инвазивным мониторингом фракции выброса правого желудочка (ФВПЖ) в течение 24 *ч* регистрируется значительное падение ФВПЖ в первый день после операции, по сравнению с пациентами после лобэктомии. Это сопровождается увеличением размеров правого желудочка и давления в легочной артерии. У пациентов после пульмонэктомии в раннем послеоперационном периоде не наблюдается увеличения доставки и потребления кислорода или сердечного индекса, как это демонстрируют пациенты после лобэктомии.[21] Это говорит о том, что у некоторых пациентов после пульмонэктомии правые отделы сердца не могут адекватно увеличить выброс для компенсации обычного послеоперационного стресса. Трансторакальные эхокардиографические исследования показали, что у пациентов после пульмонэктомии растет систолическое давление правого желудочка, измеренное на струе регургитации трехстворчатого клапана, на 2-й день после операции, но не в 1-й день. Увеличение скорости струи регургитации трехстворчатого клапана после торакотомии ассоциируется с суправентрикулярными тахиаритмиями.[20] Предоперационные пробы с физической нагрузкой, которыми оценивают сердечно-легочное взаимодействие, позволяют прогнозировать аритмии после торакотомии. Пациенты с ХОБЛ более устойчивы к фармакологическому контролю частоты сердечных сокращений, когда у них развивается фибрилляции предсердий после торакотомии, и зачастую требуют нескольких препаратов.[22]

Многие антиаритмические препараты были опробованы для снижения частоты аритмий после хирургии легких, особенно препараты дигоксина. Тем не менее дигоксин не предотвращает аритмии после пульмонэктомии или других торакальных процедур. Для предотвращения аритмии после торакотомии были опробованы и другие антиаритмические средства: β-адреноблокаторы, верапамил и амиодарон. Все эти препараты снижают частоту аритмий у торакальных пациентов. Тем не менее, все они обладают побочными эффектами, которые препятствуют их широкому применению в этой хирургической популяции. В настоящее время дилтиазем – самый пригодный препарат для профилактики аритмий после торакотомии.[1] По-видимому, предсердные аритмии являются лишь симптомом дисфункции правых отделов сердца и предотвращение симптомов не решает основной проблемы. В одном исследовании[23] пациенты, у которых впоследствии развились предсердные тахиаритмии, были выявлены по ответу правого желудочка на удаление дополнительного кислорода в раннем послеоперационном периоде. В первый день после операции снижение FIO_2 с 0,35 до 0,21 привело к значительному росту конечного диастолического давления правого желудочка (КДПЖ) у пациентов, у которых впоследствии развились аритмии. Грудная эпидуральная аналгезия местными анестетиками может снизить частоту и тяжесть аритмий. Этот эффект достигается за счет увеличения рефрактерного периода миокарда, снижения диастолического давления желудочков и улучшения соотношения эндокардиального/эпикардиального кровотока.[24]

Возраст

Не существует максимального возраста для резекции легкого.[4] В одной серии операционная летальность в группе пациентов от 80 до 92 лет составила очень достойную цифру 3%.[25] Однако частота дыхательных осложнений

(40%) была вдвое больше, чем ожидалось в более молодой популяции, а частота сердечных осложнений (40%), в частности аритмий, была почти в три раза выше, чем у более молодых пациентов. У лиц пожилого возраста торакотомию следует считать процедурой высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, а сердечная функция является наиболее важной частью предоперационной оценки. Алгоритм для оценки сердечной функции у пожилых в торакальной хирургии представлен на Рис. 59-4. И хотя летальность после лобэктомии среди пожилых пациентов является приемлемой, летальность после пульмонэктомий, в частности правосторонних, чрезмерная.[26] Толерантность к физической нагрузке представляется основным фактором, определяющим исход у пожилых.[27] Согласно рекомендациям Американского колледжа кардиологов/Американской ассоциации сердца[17] пациенты с «адекватными функциональными способностями» (т.е. 4 метаболических эквивалента или один лестничный пролет) и «средними» предикторами ишемической болезни сердца не нуждаются в дальнейшей оценке сердечной функции. Однако эта рекомендация не должна быть экстраполирована на пациентов пожилого возраста. Пожилые пациенты должны иметь, как минимум сердечного обследования, трансторакальную эхокардиографию, чтобы исключить легочную гипертензию.

Почечная дисфункция

Нарушение функции почек после резекции легкого ассоциируется с высокой летальностью. Golledge и Goldstraw[28] сообщили о периоперационной летальности 19% среди пациентов (6/31), у которых развилось значительное повышение концентрации креатинина плазмы в период после торакотомии, по сравнению с 0% (0/99) среди тех, у кого не наблюдалось какой-либо почечной дисфункции. Факторы, которые связаны с повышенным риском нарушения почечной функции: почечная недостаточность в анамнезе, прием диуретиков, пульмонэктомия, послеоперационные инфекции и переливания крови. Хотя нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в этой серии не ассоциировались с нарушением функции почек, безусловно, существует беспокойство о каждом пациенте с повышенным риском почечной дисфункции после торакотомии. Высокая летальность пациентов после пульмонэктомий либо от почечной недостаточности, либо послеоперационного отека легких, подчеркивает важность инфузионной терапии у таких пациентов.[29] Необходимо плотное интенсивное интраоперационное наблюдение, особенно пациентов, принимающих мочегонные средства или с почечной дисфункций в анамнезе.

Хроническая обструктивная болезнь легких

Наиболее распространенное сопутствующее заболевание в торакальной хирургической популяции – ХОБЛ, которая включает в себя три расстройства: эмфизему легких, поражение периферических дыхательных путей и хронический бронхит (см. Гл. 35). Любой пациент может иметь одно или все эти расстройства, но доминирующим клиническим признаком является нарушение потока воздуха при выдохе.[30] Оценка тяжести ХОБЛ традиционно базируется на $ОФВ_1$% должных значений. Американское торакальное общество в настоящее время классифицирует I стадию как более 50% должного (ранее эта категория включала как «легкую», так и «умеренную» ХОБЛ), II стадию от 35 до 50%, и III стадию менее 35%. Ожидаемая продолжительность жизни может быть менее 3-х лет у пациентов старше 60 лет с III стадией. У пациентов с I стадией не должно быть значительной одышки, гипоксемии или гиперкапнии. Если $ОФВ_1$% соответствует I стадии, а у пациента эти симптомы (одышка, гипоксемия или гиперкапния) присутствуют, то нужно искать другие причины. Последние достижения в понимании ХОБЛ, которые актуальны для обезболивания, обсуждаются ниже.

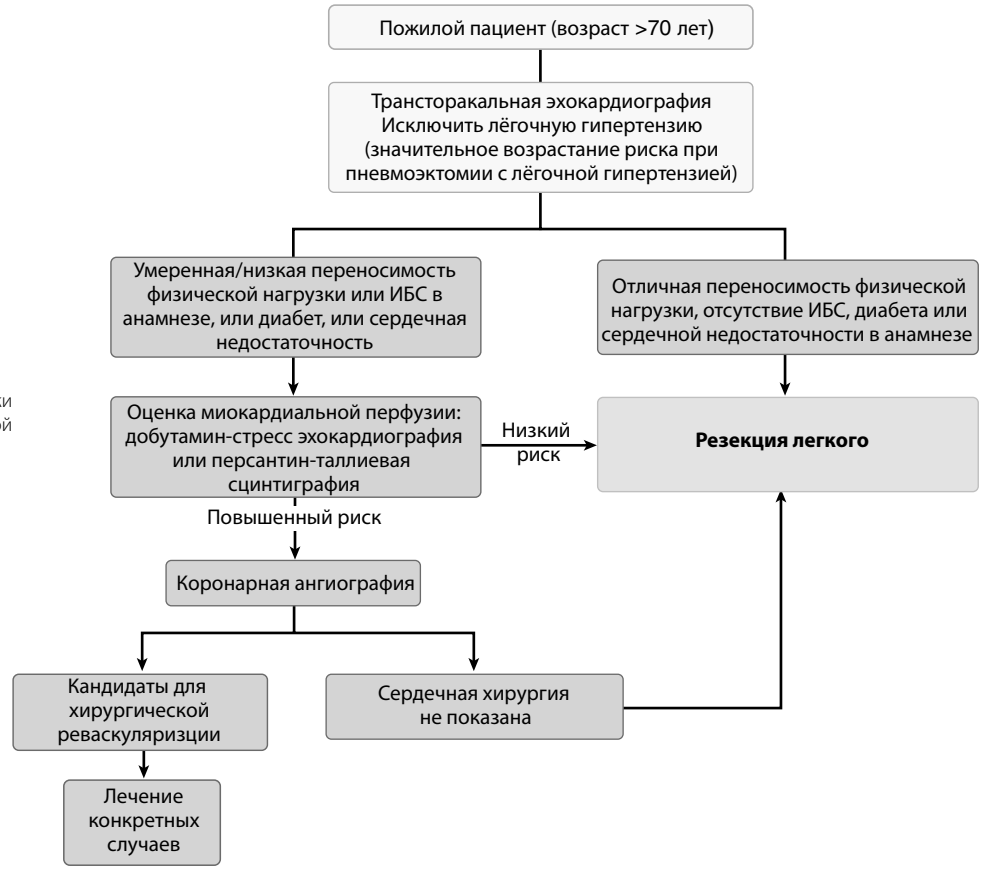


Рис. 59-4 Алгоритм сердечной оценки пожилых пациентов перед торакальной (некардиальной) операцией

Управление дыханием

У многих больных со II или III стадией ХОБЛ повышено $PaCO_2$ в состоянии покоя. Невозможно дифференцировать пациентов с гиперкапнией и нормокапнией на основании анамнеза, осмотра или спирометрической оценки легочной функции. Такое накопление CO_2, кажется, больше связано с неспособностью поддерживать повышенную работу дыхания (W_{Resp}), необходимую для поддержания нормального $PaCO_2$ у больных с неэффективной механической легочной функцией, чем с первичным изменением механизмов контроля дыхания. Ранее считалось, что хронически гипоксемические/гиперкапнические пациенты зависят от гипоксического стимула для управления дыханием и стали нечувствительным к $PaCO_2$. Это объясняло клинические наблюдения, когда пациенты с ХОБЛ в начальной стадии дыхательной недостаточности могут быть введены в гиперкапническую кому при назначении высокой концентрации кислорода (FIO_2). На самом деле только незначительная часть увеличения $PaCO_2$ у таких больных обусловлена снижением управления дыхания, потому что минутная вентиляция в основном остается неизменной. $PaCO_2$ повышается при высокой FIO_2 из-за относительного уменьшения альвеолярной вентиляции, увеличения альвеолярного мертвого пространства и шунтирующего перераспределения перфузии из областей легких с относительно нормальным $\dot{V}/\dot{Q}$ соотношением в области с очень $\dot{V}/\dot{Q}$ низким коэффициентом по причине уменьшения региональной гипоксической легочной вазоконстрикции (ГЛВ)[31] и за счет эффекта Холдейна (Haldane).[32] Тем не менее дополнительный кислород должен быть назначен этим пациентам после операции, чтобы предотвратить гипоксемию, связанную с неизбежным падением функциональной остаточной емкости (ФОЕ). Сопутствующее повышение $PaCO_2$ следует прогнозировать и контролировать. Для выявления этих пациентов до операции необходимо анализировать газы артериальной крови у всех больных со II или III стадией ХОБЛ.

Ночная гипоксемия

Пациенты с ХОБЛ десатурируют чаще и сильнее, чем нормальные пациенты во время сна. Это обусловлено быстрым/неглубоким дыханием, которое происходит у всех пациентов во время фазы быстрого сна. У пациентов с ХОБЛ, дышащих воздухом, это приводит к значительному увеличению соотношения дыхательное мертвое пространство/дыхательный объем (ДМП/ДО) и падению альвеолярного напряжения кислорода (PAO_2) и PaO_2. Это не синдром апноэ во сне/гиповентиляции (СОАС[SAHS]). При ХОБЛ не наблюдается повышенной заболеваемости СОАС. У 8 из 10 обследованных пациентов с ХОБЛ насыщение кислородом снижалось до менее чем 50% в какой-то момент во время нормального сна, и это было связано с повышением давления в легочной артерии. Такая тенденция к десатурации в сочетании с послеоперационным падением ФОЕ и опиоидной аналгезией, приводит у этих пациентов к высокому риску развития тяжелой гипоксемии во время сна после операции.

Дисфункции правого желудочка

Дисфункция правого желудочка (ПЖ) возникает у 50% пациентов с ХОБЛ. Дисфункциональный правый желудочек плохо переносит внезапное увеличение постнагрузки[33], такое как при переходе от спонтанной к принудительной вентиляции.[34] Функция ПЖ становится решающей для поддержания сердечного выброса, когда давление в легочной артерии повышается. Фракция выброса ПЖ не увеличивается при физической нагрузке у пациентов с ХОБЛ, как это происходит у обычных пациентов. Хроническая рецидивирующая гипоксемия является причиной дисфункции ПЖ и последующего прогрессирования легочного сердца. У пациентов, которые страдают эпизодической гипоксемией, несмотря на нормальные легкие (например, при центральной альвеолярной гиповентиляции, СОАС)[35] развиваются такие же вторичные сердечные проблемы, как и у пациентов с ХОБЛ. Легочное сердце развивается у 40% взрослых больных с ХОБЛ с $ОФВ_1$ менее 1 *л* и у 70% с $ОФВ_1$ менее 0,6 *л*. Летальность у больных ХОБЛ в первую очередь связана с хронической гипоксемией. Единственной терапией, которая приводила к улучшению долгосрочного выживания и снижению напряжения правых отделов сердца при ХОБЛ, является кислород. Больные с ХОБЛ, у которых PaO_2 менее 55 *мм рт. ст.* в покое, должны получать длительную кислородотерапию на дому, это касается и тех, кто десатурирует до менее чем 44 *мм рт. ст.* при обычных физических упражнениях. Целью длительной кислородотерапии является поддержание PaO_2 от 60 до 65 *мм рт. ст.* По сравнению с пациентами с хроническим бронхитом пациенты с эмфизематозной ХОБЛ имеют тенденцию к снижению сердечного выброса и давления кислорода в смешанной венозной крови при сохранении низких давлений в легочной артерии. У кандидатов к пульмонэктомии с $ппоОФВ_1$ менее 40% должна быть выполнена трансторакальная эхокардиография для оценки правосторонней сердечной функции. Повышенное давление в правых отделах сердца помещает этих пациентов в группу очень высокого риска.

Буллы

У многих пациентов с умеренной или тяжелой ХОБЛ развиваются кистозные воздушные образования в легочной паренхиме, известные как буллы. Буллы часто бессимптомны, если они не занимают более 50% гемиторакса. В этом случае у пациента присутствуют признаки рестриктивного респираторного заболевания в дополнение к обструктивному заболеванию. Ранее считалось, что буллы представляют области легких с положительным давлением, сжимающие окружающую легочную ткань. В настоящее время очевидно, что буллы – это фактически локальные участки потери каркаса ткани легких с упругой тягой окружающей паренхимы (Рис. 59-5). Давление в булле на самом деле, равно среднему давлению в окружающих альвеолах, выровненному в течение дыхательного цикла. Это означает, что при обычной спонтанной вентиляции давление внутри буллы на самом деле немного ниже по сравнению с окружающей паренхимой.[36] Однако, когда используется вентиляция с положительным давлением, давление в булле станет выше по отношению к смежной ткани легкого, и булла будет расширяться с сопутствующим риском разрыва, напряженного пневмоторакса и бронхоплеврального свища. Вентиляция с положительным давлением может безопасно использоваться у пациентов с буллами при условии, что давление в дыхательных путях поддерживается на низком уровне и есть достаточный опыт и оборудование для немедленного дренирования грудной клетки и выполнения изоляции легких, если это необходимо. Обследование и лечение пациентов для буллэктомии рассматриваются далее в этой главе.

Ограничение экспираторного потока

У пациентов с тяжелой ХОБЛ поток часто ограничен даже во время обычного выдоха в покое.[37] Ограничение потока присутствует у обычных пациентов только во время

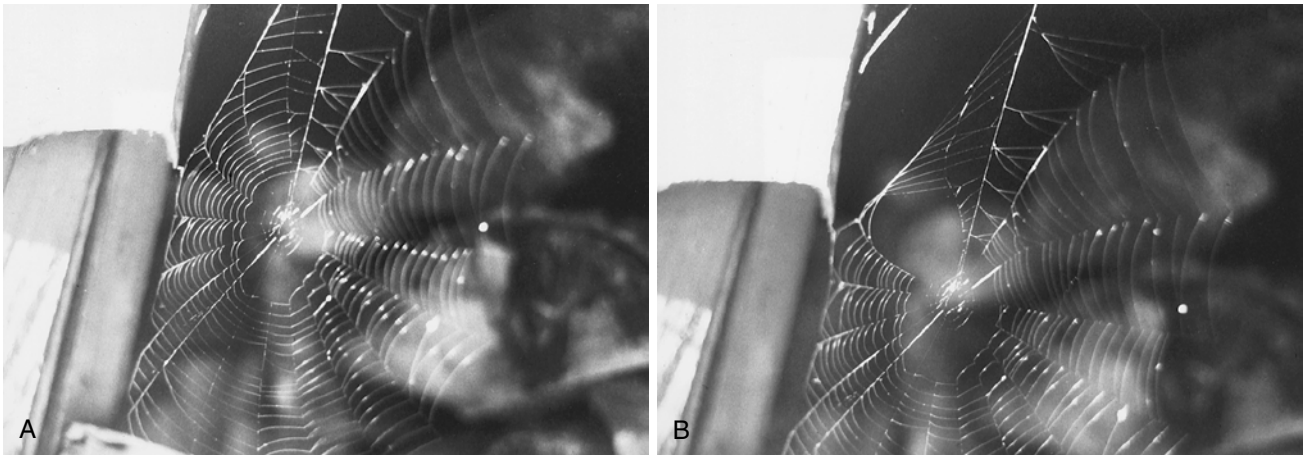


Рис. 59-5 A, паутина как модель легких для демонстрации патофизиологии буллы. **B,** нарушение одной перегородки в паутине образует буллу, потому что упругая тяга разводит паутину далеко от области, где был потерян каркас. Хотя клетки, окружающие буллу, выглядят сжатыми, это связано только с перераспределением сил упругости. Не существует положительного давления внутри буллы, которое приводило бы к окружающему сжатию. *(Воспроизведено с разрешения Slinger P: Anesthesia for lung resection surgery. In Thys D [ed]: Textbook of Cardiothoracic Anesthesia. New York, McGraw–Hill, 2001.)*

маневра форсированного выдоха. Ограничение потока происходит, когда достигается точка равного давления во внутригрудных дыхательных путях во время выдоха. При спокойном выдохе у обычного пациента давление в просвете дыхательных путей всегда превышает внутриплевральное давление из-за восходящего давления эластичности, которая передается из альвеол. Эффект давления эластичного сжатия уменьшается по ходу исходящего движения воздуха в дыхательных путях. При форсированном выдохе внутриплевральное давление может сравняться с внутрипросветным давлением в определенной точке – точке равного давления, после которой поток выдоха ограничивается. Тогда любое увеличение усилий на выдохе не приводит к увеличению потока данного объема легких.[38]

Ограничение экспираторного потока происходит особенно у пациентов с эмфиземой, у которых в первую очередь возникают проблемы с потерей легкими эластичного каркаса, что проявляется одышкой при физической нагрузке. Ограничение потока вызывает одышку из-за стимуляции механорецепторов дыхательных мышц, грудной клетки и дыхательных путей дистальнее точки равного давления. Любое увеличение работы дыхания приводит к увеличению одышки. Такое переменное механическое сдавливание дыхательных путей перераздутыми альвеолами является основной причиной обструкции дыхательных путей при эмфиземе.

У пациентов с жестко ограниченным потоком существует опасность развития гемодинамического коллапса при использовании вентиляции с положительным давлением вследствие динамического перерастяжения легких.[34] Даже небольшое положительное давление в дыхательных путях при ручной вентиляции мешком с маской во время индукции может привести к гипотонии, потому что у этих пациентов нет повышенного сопротивления на вдохе, а есть выраженная обструкция выдоха. У некоторых пациентов это способствовало развитию синдрома «Лазаря», при котором у пациентов восстанавливалась сердечная деятельность только после того, как реанимация и вентиляция с положительным давлением были приостановлены.[39]

Авто-PEEP (PEEP)

Пациенты с тяжелой ХОБЛ часто имеют характер дыхания, при котором выдох прерывается до того, как давление в альвеолах снижается до атмосферного давления. Такой неполный выдох связан с комбинацией факторов, которые включают в себя ограничение экспираторного потока, увеличение работы дыхания и увеличение сопротивления дыхательных путей. Прерывание выдоха приводит к повышению объема легких в конце выдоха выше ФОЕ. Положительное давление в конце выдоха (PEEP, PEEP) в альвеолах в состоянии покоя называется авто-PEEP или внутренним PEEP. Во время спонтанного дыхания внутриплевральное давление должно снизиться до уровня, который нейтрализует авто-PEEP, прежде чем возникнет поток на вдохе. Таким образом, у больных с ХОБЛ повышенная нагрузка на вдохе в дополнение к уже увеличенной нагрузке на выдохе.

Авто-PEEP становится еще более важным при проведении ИВЛ. Оно прямо пропорционально дыхательному объему и обратно пропорционально времени выдоха. Наличие авто-PEEP не обнаруживается манометрами стандартных анестезиологических вентиляторов. Оно может быть измерено по прерыванию потока в конце выдоха – опции, доступной у нового поколения аппаратов ИВЛ для интенсивной терапии. Возникновение авто-PEEP было обнаружено у большинства пациентов с ХОБЛ во время однолегочной вентиляции.[40]

Комбинированная хирургия рака и эмфиземы

Хотя прогнозируемые значения ппоОФВ$_1$ очень полезны анестезиологу для определения периоперационного риска, фактический послеоперационный ОФВ$_1$, которого пациент достигнет через 3 месяца восстановления после операции, как правило, превышает ппоОФВ$_1$ вследствие компенсаторного раздутия оставшегося легкого. Для лобэктомии возможный ОФВ$_1$, как правило, превышает ппоОФВ$_1$ на 250 *мл* и для пульмонэктомии 500 *мл*.[41] Такое улучшение может быть особенно заметно у некоторых пациентов с эмфиземой, которые испытывают эффект «уменьшения объема» от резекции легкого при раке. Сочетание операции по уменьшению объема и/или буллэктомии в дополнение к операции по поводу рака легкого было описано у эмфизематозных пациентов, которые ранее не отвечали минимальным критериям резекции легкого из-за сопутствующего заболевания легких.[42]

Предоперационная терапия ХОБЛ

Существуют четыре поддающихся лечению осложнения ХОБЛ, которые необходимо активно диагностировать и начать лечить во время первоначальной оценки перед торакотомией. Это ателектазы, бронхоспазм, инфекции

Табл. 59-1 Сопутствующие проблемы, которые должны разрешаться перед наркозом у больных с ХОБЛ

Проблема	Метод диагностики
Бронхоспазм	Аускультация
Ателектаз	Рентгенограмма
Инфекция	Анамнез, анализ мокроты
Отек легких	Аускультация, рентгенограмма

дыхательных путей и отек легких (Табл. 59-1). Ателектазы ухудшают функцию локальных лимфоцитов и макрофагов легких, что предрасполагает к инфекции. Отек легких, который при ХОБЛ очень трудно диагностировать аускультативно, может иметь очень необычное рентгенологическое расположение (например, одностороннее, в верхних долях). Бронхиальная гиперреактивность может быть симптомом застойной недостаточности или представлять собой обострение обратимой обструкции дыхательных путей. Все пациенты с ХОБЛ должны получать максимальную бронхолитическую терапию, руководствуясь их симптомами. Только 20-25% пациентов с ХОБЛ реагируют на кортикостероиды. У пациента с недостаточным эффектом симпатомиметиков и антихолинергических бронходилататоров попытка лечения кортикостероидами может быть полезной.

Физиотерапия

Пациенты с ХОБЛ имеют меньше послеоперационных легочных осложнений, если периоперационная программа интенсивной торакальной физиотерапии начинается до операции (см. Гл. 93).[43] Нет четких доказательств превосходства какого-либо из различных доступных методов (например, кашля и глубокого дыхания, стимулирующей спирометрии, PEEP, постоянного положительного давления в дыхательных путях [ППД, CPAP]). Важно количество времени, посвященного физиотерапии грудной клетки, проведенного с пациентом. Члены семьи или сотрудники больницы – нефизиотерапевты могут быть легко обучены выполнению эффективной предоперационной физиотерапии груди. Это должно быть организовано во время начального предоперационного осмотра. Даже у пациента с самой тяжелой ХОБЛ можно улучшить толерантность к физической нагрузке программой физиотерапии. Небольшое улучшение наблюдалось до 1 месяца. Максимальную пользу от физиотерапии грудной клетки извлекают пациенты с ХОБЛ с чрезмерным количеством мокроты.

Комплексная программа легочной реабилитации, включающая физиотерапию, физические упражнения, питание и образование, может улучшить функциональные возможности пациентов с тяжелой ХОБЛ.[44] Такие программы, обычно продолжающиеся несколько месяцев, как правило не являются вариантом при резекции злокачественной опухоли, тем не менее реабилитация должна рассматриваться при незлокачественных резекциях у больных с тяжелой ХОБЛ. Преимущества кратковременных программ реабилитации до резекции злокачественных опухолей полностью еще не оценены.

Курение

Легочные осложнения уменьшаются у торакальных хирургических больных, которые прекратили курить более чем за 4 недели до операции.[45] Концентрация карбоксигемоглобина уменьшится, если курение прекращено более чем за 12 *ч*.[46] Чрезвычайно важно для пациентов воздерживаться от курения после операции. Курение приводит к длительному периоду гипоксемии тканей. Напряжение кислорода в раневой ткани коррелирует с заживлением ран и сопротивляемостью инфекциям. Не наблюдается парадоксального увеличения легочных осложнений, если пациенты прекращают курение за короткие (< 8 недель) периоды до операции.[47] Баланс доказательств свидетельствуют о том, что торакальным хирургическим больным следует рекомендовать отказаться от курения, указывая, что чем дольше период воздержания, тем значительнее снижение риска послеоперационных легочных осложнений.

Первичные торакальные опухоли

Большинство пациентов, которым предстоит обширная операция на легких, страдают теми или иными злокачественными новообразованиями. Так как разные типы злокачественных опухолей грудной клетки оказывают различное влияние на хирургическое вмешательство и анестезию, то анестезиологу важно иметь некоторое представление о проявлении и биологии этих видов рака. До сих пор наиболее распространенной опухолью является рак легкого. Более 200 000 новых случаев рака легкого в год диагностируется в Северной Америке и более 1,2 *млн* в мире. Рак легкого является ведущей причиной смерти от рака у обоих полов в Северной Америке после пика эпидемии курения в период с 1940 до 1970 гг.[48]

Рак легкого можно грубо разделить на мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) и немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). НМРЛ составляет от 75 до 80% этих опухолей. Другие менее распространенные и менее агрессивные опухоли легкого включают карциноидные опухоли (типичные и атипичные) и аденоидную кистозную карциному. В отличие от рака легкого первичные опухоли плевры редки. Они включают в себя локализованные фиброзные опухоли плевры (ранее называемые доброкачественными мезотелиомами) и злокачественные мезотелиомы плевры. Экспозиция асбестом причастна к возникновению 80% злокачественных плевральных мезотелиом. Зависимость «доза-ответная реакция» не всегда очевидна, так как даже краткие экспозиции могут привести к заболеванию. Экспозиции в анамнезе часто трудно восстановить, потому что латентный период до клинических проявлений опухоли может быть более чем от 40 до 50 лет.

Табачный дым является причиной примерно 90% всех случаев рака легкого. Эпидемиология рака легкого следует эпидемиологии курения табака, с отставанием по времени примерно на 3 десятилетия.[49] Другие экологические факторы, такие как асбест и газ радон (продукт распада урана природного происхождения), действуют как коканцерогены с табачным дымом. При курении 1-й пачки сигарет в день прижизненный риск развития рака легких составляет приблизительно 1 к 14. Если нынешние тенденции смертности продолжатся, то в этом десятилетии рак обойдет болезни сердца как ведущая причина смерти в Северной Америке.

Немелкоклеточный рак легкого

Эта гистологически разнородная группа опухолей включает плоскоклеточный рак, аденокарциному и большеклеточную карциному. Общая 5-летняя выживаемость при хирургическом лечении приближается к 40%. Этот, казалось бы, низкий показатель следует рассматривать в свете того, что примерная 5-летняя выживаемость без хирургического вмешательства составляет менее 10%. Хотя не всегда можно быть уверенным в типе опухоли легкого до операции, гистологический диагноз будет известен

у многих пациентов ко времени преднаркозного осмотра на основании предшествующей цитологии, бронхоскопии, медиастиноскопии или трансторакальной аспирационной биопсии. Эту информацию анестезиологу полезно получить до операции. Конкретные анестезиологические соображения при различных типах рака легкого перечислены в Табл. 59-2.

Плоскоклеточный рак. Эта подгруппа НМРЛ тесно связана с курением сигарет. Опухоли склонны достигать бóльших размеров и метастазируют позже, чем другие. Они имеют тенденцию вызывать симптомы и признаки, связанные с локальными эффектами, опухоли большой массы с доминирующим эндобронхиальным компонентом, такие как кавитация, кровохарканье, обструктивная пневмония, синдром верхней полой вены, вовлечение главных бронхов, трахеи, карины и ствола легочной артерии. Гиперкальциемия, специфически связанная с этим типом клеток, развивается вследствие выработки ими паратгормон-подобного фактора, а не из-за метастазов в кости.

Аденокарцинома. Аденокарцинома в настоящее время является наиболее распространенным НМРЛ у обоих полов. Эти опухоли, как правило периферические, часто метастазируют в начале своего развития, в частности в мозг, кости, печень, надпочечники. Часто поражают внелегочные структуры, в том числе грудную клетку, диафрагму и перикард. Почти все опухоли Панкоста (Pancoast) – аденокарциномы. Аденокарциномы могут секретировать разнообразные паранеопластические метаболические факторы, такие как гормон роста и кортикотропин. Гипертрофическая легочная остеоартропатия (ГЛОА) прежде всего ассоциируется с аденокарциномой.

Бронхоальвеолярная карцинома (БАК) является подтипом аденокарциномы, не связанным с курением сигарет. На ранних стадиях БАК располагаются на альвеолярной мембране тонким слоем опухолевых клеток без разрушения альвеолярной архитектуры. Из-за их низкой способности к распространению за пределы легких мультифокальные БАК можно лечить с помощью трансплантации легких.[50]

Большеклеточная недифференцированная карцинома. Это наименее распространенный тип НМРЛ. Как правило, это большие периферические опухоли, часто с кавитацией. Быстрый темп роста может привести к широкому метастазированию, схожему с аденокарциномой.

Табл. 59-2 Анестезиологические соображения при различных типах рака легкого

Тип	Особенности
Плоскоклеточный	Центральное поражение (преимущественно) Часто с эндобронхиальным компонентом Эффект массы: обструкция, кавитация Гиперкальциемия
Аденокарцинома	Периферическое поражение Экстрапульмональный рост обычен Большинство опухолей Панкоста Гормон роста, кортикотропин Гипертрофическая легочная остеоартропатия
Большеклеточный	Большие, периферические опухоли, образующие полости Схож с аденокарциномой
Мелкоклеточный	Центральное поражение (преимущественно) Хирургия обычно не показана Паранеопластические синдромы Синдром Ламберта–Итона Быстрый темп роста Раннее метастазирование
Карциноидный	Проксимальный, эндобронхиальный Бронхиальная обструкция с дистальной пневмонией Выраженная васкуляризация Доброкачественный (преимущественно) Не связан с курением 5-летняя выживаемость >90% Карциноидный синдром (редко)

Мелкоклеточный рак легкого

Эта опухоль нейроэндокринного происхождения считается метастатической на момент проявления, как правило, рассматривается как общее, нехирургическое заболевание. Классификация по стадиям отличается от НМРЛ простым делением на ограниченную и распространенную стадии. Лечение ограниченной стадии МРЛ комбинированной химиотерапией (этопозид/цисплатин или циклофосфамид/доксорубицин/винкристин) приводит к объективному эффекту у более чем 80% пациентов. Кроме того, эти пациенты обычно получают агрессивную лучевую терапию первичной опухоли легких и профилактическое облучение головы. Несмотря на этот начальный эффект, опухоль неизменно рецидивирует и довольно устойчива к дальнейшему лечению. Общая выживаемость не более чем 10%. Распространенную стадию заболевания лечат химиотерапией и паллиативной лучевой терапией по мере необходимости.

Существуют две ситуации, при которых операция при МРЛ может быть рассмотрена. Редкий случай, когда одиночный узел в легких, диагностирован, как МРЛ, следует лечить хирургической резекцией с последующей химиотерапией. Сальважную резекцию остаточных масс после химиотерапии при ограниченной стадии заболевания можно предложить некоторым остающимся в живых длительное время в отдельных случаях. У многих из этих пациентов смешанный МРЛ/НМРЛ, при котором мелкоклеточный компонент реагирует на химиотерапию, а немелкоклеточный компонент затем резецируется.

МРЛ вызывает различные паранеопластические синдромы вследствие выработки пептидных гормонов и антител. Наиболее распространенным из них является гипонатриемия, обычно из-за несоответствующей продукции антидиуретического гормона (АДГ). Также часто наблюдаются синдром Кушинга и гиперкортицизм из-за эктопической продукции адренокортикотропного гормона (АКТГ).

Известным, но редким неврологическим паранеопластическим синдромом, связанным с МРЛ, является миастенический синдром Ламберта–Итона (также называемый Итона–Ламберта [*Eaton–Lambert*]) вследствие нарушения высвобождение ацетилхолина из нервных окончаний. Обычные проявления: слабость проксимальных отделов нижних конечностей и утомляемость, которая временно уменьшается после физических упражнений. Диагноз подтверждается при электромиографии (ЭМГ), показывающей увеличение амплитуды необычных потенциалов действия при высокочастотной стимуляции. Подобно пациентам с истинной миастенией, пациенты с миастеническим синдромом чрезвычайно чувствительны к недеполяризующим миорелаксантам (см. Гл. 29). Однако они слабо реагируют на обратимые ингибиторы холинэстеразы.[51] Субклиническое вовлечение диафрагмы и мышц дыхания также может иметь

место. Грудная эпидуральная аналгезия после торакотомии применялась у этих пациентов без осложнений. Кроме того, нервно-мышечная функция может улучшиться после резекции рака легкого.

Карциноидные опухоли

Карциноидные опухоли, часть континуума нейроэндокринных опухолей, которые образуют спектр заболеваний от МРЛ, как наиболее злокачественного до типичного карциноида как наиболее доброкачественного. Пятилетняя выживаемость после резекции типичной карциноидной опухоли превышает 90%. Метастазы в лимфатические узлы не является редкостью, но не влияют на выживание. Отдаленные метастазы редки, как и карциноидный синдром, который обусловлен эктопическим синтезом вазоактивных медиаторов и обычно наблюдается при карциноидных опухолях кишечника, которые метастазировали в печень. Атипичные карциноидные опухоли более агрессивны. Они часто метастазируют как регионарно, так и отдаленно.

Карциноидные опухоли могут спровоцировать интраоперационный гемодинамический кризис или спазм коронарных артерий даже во время бронхоскопической резекции.[52] Анестезиолог должен быть готов иметь дело с тяжелой гипотензией, которая не реагирует на обычные сосудосуживающие препараты и требует использования специфических антагонистов: октреотида или соматостатина.[53]

Опухоли плевры

Локализованные фиброзные опухоли плевры, как правило, – большие объемные образования, прикрепленные к висцеральной или париетальной плевре. Они могут быть доброкачественными или злокачественными, но большинство из них легко удаляются с хорошими результатами.

Злокачественные плевральные мезотелиомы тесно связаны с воздействием асбестового волокна. Частота их возникновения в Канаде почти удвоилось за последние 15 лет. В связи с прекращением использования асбестосодержащих материалов и из-за длительного латентного периода между экспозицией и диагностикой пик заболеваемости непредсказуем еще 10-20 лет. Опухоль первоначально распространяется по висцеральной и париетальной плевре, образуя обычно кровавый выпот. У большинства пациентов возникает одышка или диспноэ при физической нагрузке из-за плеврального выпота. Плевроцентез часто снимает симптомы, но редко бывает диагностически ценным. Биопсия плевры при ВТС наиболее эффективна для диагностики. Во время этой же процедуры под наркозом выполняют присыпание тальком для устранения выпота.

Злокачественные плевральные мезотелиомы плохо отвечают на терапию, а медиана выживаемости составляет менее 1 года. У пациентов с очень ранней стадией болезни можно рассматривать экстраплевральную пульмонэктомию, хотя неизвестно,я улучшается ли при этом выживаемость. Недавно несколько групп сообщили об улучшении результатов при комбинации лучевой терапии, химиотерапии и хирургии. Экстраплевральная пульмонэктомия – обширная процедура, изобилующая риском потенциальных осложнений, как интраоперационных, так и послеоперационных.[54] Всегда существует опасность кровопотери из обнаженной грудной стенки или крупных сосудов. Осложнения, связанные с резекцией диафрагмы и перикарда, создают дополнительные риски к пульмонэктомии.

Оценка пациента с раком легкого

Во время первоначального осмотра больные раком должны быть оценены на предмет «4-х М», связанных со злокачественными опухолями (Табл. 59-3): эффекта массы, метаболических нарушений, метастазов и медикаментов. Должно быть учтено предшествующее использование лекарств, таких как блеомицин, которые могут усугубить индуцированную кислородом легочную токсичность.[55] Блеомицин не используется для лечения первичного рака легкого, но пациенты, у которых удаляют метастазы опухолей половых клеток из легких, часто ранее получали терапию блеомицином. Хотя взаимосвязь между предыдущей терапией блеомицином и легочной токсичностью высоких концентраций вдыхаемого кислорода хорошо документирована, ни одна из деталей этой связи не понятна (например, безопасные дозы кислорода или безопасный период после применения блеомицина). Наиболее надежным при анестезии будет использование самой низкой FIO_2, совместимой с безопасностью пациента, и тщательная оксиметрия у любого пациента, который получал блеомицин. Мы наблюдали пациентов с раком легкого с предоперационной химиотерапией цисплатином, у которых развилось повышение креатинина плазмы, когда они получали нестероидные противовоспалительные аналгетики (НПВП) после операции. По этой причине мы обычно не применяем НПВП у пациентов, которые недавно прошли лечение цисплатином.

Послеоперационное обезболивание

Стратегия послеоперационного обезболивания (см. Гл. 87) должна быть разработана и обсуждена с пациентом во время первоначального предоперационного осмотра. Обсуждение послеоперационного обезболивания представлено в конце этой главы. С точки зрения контроля боли многие методы, как было показано, лучше использования только парентеральных (внутримышечных или внутривенных) опиоидов по потребности. Это нейроаксиальные блокады, паравертебральные блокады и противовоспалительные препараты в дополнение к обезболиванию на основе наркотических аналгетиков. Только эпидуральные методы, как было показано, обладают способностью стабильно уменьшать дыхательные осложнения после торакотомии в группах пациентов высокого риска.[2] Однако непрерывная паравертебральная блокада может обеспечить сопоставимое обезболивание с более низкой частотой недостаточной блокады и более редкими побочными эффектами.[56]

Во время первоначального преднаркозного осмотра риски и преимущества различных форм обезболивания после торакотомии следует объяснить пациенту. Должны быть выявлены потенциальные противопоказания к кон-

Табл. 59-3 Анестезиологические соображения у пациентов с раком легкого («4 М»)

Эффект **м**ассы: обструктивная пневмония, абсцесс легкого, синдром верхней полой вены, трахеобронхиальное смещение, синдром Панкоста, парез возвратного гортанного или диафрамального нерва, распространение на грудную стенку или средостение
Метаболические эффекты: синдром Ламберта–Итона, гиперкальциемия, гипонатриемия, синдром Кушинга
Метастазы: особенно в головной мозг, кости, печень и надпочечники
Медикаменты: химиотерапевтические препараты, легочная токсичность (блеомицин, митомицин С), кардиотоксичность (доксорубицин), почечная токсичность (цисплатин)

кретным методам обезболивания. Например, коагуляционные проблемы, сепсис или неврологические расстройства. Если пациент профилактически получает антикоагулянты и решил воспользоваться нейроаксиальной аналгезией, то подходящие сроки приема антикоагулянта и установки эпидурального (спинального) катетера должны быть согласованы. Рекомендации Американского общества региональной анестезии (ASRA) предполагают интервал для профилактического введения гепарина от 2 до 4 *ч* до или через 1 *ч* после установки катетера.[57] Меры предосторожности при низкомолекулярных гепаринах (НМГ) менее ясны. Рекомендуется интервал введения НМГ от 12 до 24 *ч* до и через 24 *ч* после установки катетера.

Премедикация

Премедикация должна обсуждаться и назначаться во время первоначального предоперационного осмотра (см. Гл. 34). Наиболее важный аспект предоперационной фармакотерапии – это избежание случайной отмены препаратов, которые принимаются при сопутствующих заболеваниях (например, бронхолитиков, антигипертензивных, β-блокаторов). Для некоторых типов торакальной хирургии, таких как хирургия рефлюкса пищевода, оральные антациды, H_2-блокаторы или ингибиторы протонной помпы рутинно назначаются до операции. Мы обычно не назначаем предоперационную седацию или обезболивание больным с резекцией легкого. Мягкая седация внутривенными бензодиазепинами короткого действия часто назначается непосредственно перед размещением катетеров инвазивного мониторинга. У пациентов с обильными выделениями препараты, уменьшающие слюноотделение (например, гликопирролат), полезны для облегчения фибробронхоскопии для позиционирования двухпросветных эндобронхиальных трубок или бронхиального блокатора. У торакальных хирургических больных применяется обычная практика краткосрочной внутривенной антибактериальной профилактики такими препаратами, как цефалоспорины. Если в данном стационаре принято вводить эти препараты до поступления в операционную, то они должны быть назначены до операции. План для пациентов с аллергией на пенициллин или цефалоспорины должен быть составлен во время первоначального предоперационного приема.

Резюме первоначальной предоперационной оценки

Анестезиологические соображения, которые должны быть сделаны во время первичного предоперационного осмотра, приведены в Табл. 59-4. У пациентов должны быть прицельно оценены факторы риска, связанные с дыхательными осложнениями, которые являются основной причиной заболеваемости и летальности после торакальных операций.

Табл. 59-4 Первоначальная анестезиологическая оценка для торакальной хирургии

1. У всех пациентов: оценка толерантности к физической нагрузке, оценка прогнозируемой послеоперационной $ОФВ_1$%, обсуждение послеоперационного обезболивания, прекращение курения
2. Пациенты с прогнозируемым послеоперационным $ОФВ_1 < 40\%$: DLCO, $\dot{V}/\dot{Q}$ сканирование, МПК
3. У больные раком: рассмотреть «4 М»: эффект массы, метаболические эффекты, метастазы, медикаменты
4. У больных с ХОБЛ: анализ газов артериальной крови, физиотерапия, бронходилататоры
5. Повышенный почечный риск: измерение креатинина и азота мочевины крови

Окончательная предоперационная оценка

Окончательная предоперационная анестезиологическая оценка у большинства торакальных хирургических пациентов проводится непосредственно перед поступлением пациента в операционную (см. Гл. 34). К этому времени важно проанализировать данные первичного осмотра перед торакотомией и результаты дополнительно назначенных тестов. Кроме того, два других конкретных момента, затрагивающих анестезию в торакальной хирургии, должны быть оценены: потенциально трудная изоляция легких и риск десатурации при однолегочной вентиляции (ОЛВ) (Табл. 59-5).

Трудная эндобронхиальная интубация

Анестезиологи хорошо знакомы с клинической оценкой верхних дыхательных путей для удобства интубации трахеи. Аналогичным образом каждый торакальный хирургический пациент должен быть оценен на предмет простоты эндобронхиальной интубации. Во время предоперационного осмотра данные анамнеза или физикального обследования могут вызвать подозрение в трудной эндобронхиальной интубации (предыдущая лучевая терапия, инфекции, предшествующии операции на легких или дыхательных путях) (см. Гл. 50). Кроме того, может быть запись о бронхоскопии с подробным описанием анатомических особенностей. Самым полезным предиктором трудной эндобронхиальной интубации является обзорная рентгенограмма (Рис. 59-6).

Анестезиолог должен лично посмотреть рентгенограмму перед индукцией анестезии, потому что описание снимков рентгенологом или хирургом не выполняется с особым вниманием к изоляции легких. Большая часть торакальных хирургических пациентов также имеет КТ грудной клетки, выполненную перед операцией. Анестезиологи научились оценивать рентгенограмму легких на предмет потенциальных трудностей изоляции, им также стоит научиться оценивать КТ. Проблемы дистальных дыхательных путей, которые иногда не обнаруживается на обзорной рентгенограмме грудной клетки, могут быть визуализированы на КТ: боковое сжатие дистальной трахеи, так называемая трахея по типу сабельных ножен, может привести к обструкции трахеального просвета левосторонней ДЭТ во время вентиляции зависимого (нижнего) легкого при левосторонней торакотомии.[58] Аналогично компрессия извне или внутрипросветная обструкция главных бронхов, которые могут помешать установке эндобронхиальной трубки, могут быть очевидными только при КТ (Рис. 59-7). Основными факторами для успешного управления нижними дыхательными путями являются прогнозирование и подготовка на основе предоперационной оценки. Управление изоляцией легкого у пациентов с трудными верхними и нижними дыхательными путями рассматривается далее в этой главе.

Прогнозирование десатурации при однолегочной вентиляции

В подавляющем большинстве случаев можно определить тех пациентов, которые подвергаются наибольшему риску десатурации при ОЛВ во время торакальной хирургии.

Табл. 59-5 Окончательная анестезиологическая оценка для торакальной хирургии

1. Обзор первоначальной оценки и результатов тестов.
2. Оценка трудности изоляции легких: изучить рентгенограммы и КТ-сканирование.
3. Оценки риска гипоксемии во время однолегочной вентиляции.

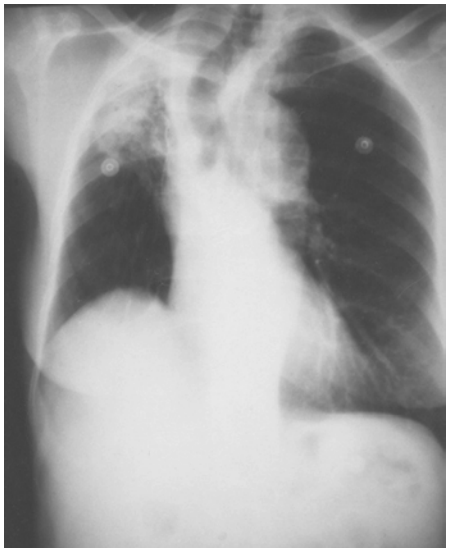


Рис. 59-6 Предоперационная рентгенограмма грудной клетки 50-летней женщины с туберкулезом, правосторонней верхней лобэктомией и свежим кровохарканьем. Поступила для правосторонней торакотомии и, возможно, полной пульмонэктомии. Потенциальные проблемы установки левосторонней двухпросветной трубки у этой пациентки, не упомянутые в записи рентгенолога, легко оценить, просмотрев рентгенограмму. Анестезиолог должен изучить рентгенограмму грудной клетки до операции, чтобы предвидеть проблемы с изоляцией легких. *(Воспроизведено с разрешения Slinger PD, Johnston MR: Preoperative assessment: An anesthesiologist's perspective. Thorac Surg Clin 15:11, 2005.)*

Факторы, которые коррелируют с десатурацией во время ОЛВ, перечислены в Табл. 59-6. У пациентов с высоким риском десатурации во время ОЛВ могут быть использованы профилактические меры, чтобы уменьшить этот риск. Наиболее полезными профилактическими мерами являются использование 2-5 *см вод. ст.* ППД (CPAP) кислородом в невентилируемом легком или PEEP в зависимом легком, или оба эти метода (см. Гл. 15).

Наиболее важным предиктором PaO_2 при ОЛВ является PaO_2 во время вентиляции обоих легких, в частности, интраоперационное PaO_2 при вентиляции обоих легких в положении на боку перед ОЛВ.[59] Доля перфузии или вентиляции неоперируемого легкого согласно предоперационному $\dot{V}/\dot{Q}$ – сканированию также коррелирует с PaO_2 в течение ОЛВ.[60] Если оперируемое легкое имеет низкую перфузию до операции из-за одностороннего заболевания, то маловероятно, что пациент десатурирует при ОЛВ. Сторона торакотомии влияет на PaO_2 при ОЛВ. Так как левое

Табл. 59-6 Факторы, которые коррелируют с повышенным риском десатурации во время однолегочной ветиляции

Высокая доля вентиляции или перфузии оперируемого легкого согласно предоперационному $\dot{V}/\dot{Q}$ – сканированию
Низкое PaO_2 при двулегочной вентиляции во время операции, особенно в положении на боку
Правосторонняя торакотомия
Нормальная предоперационная спирометрия ($ОФВ_1$ или ФЖЕЛ) или рестриктивное заболевание легких
Положение на спине во время однолегочной вентиляции

легкое на 10% меньше, чем правое, то и шунт меньше, когда левое легкое коллабировано. В серии пациентов во время левосторонней торакотомии среднее PaO_2 было приблизительно на 70 *мм рт. ст.* выше, чем при правосторонней торакотомии.[61] Наконец, степень обструктивного заболевания легких негативно коррелирует с PaO_2 в течение ОЛВ. При прочих равных условиях у пациентов с более тяжелым ограничением скорости воздушного потока при предоперационной спирометрии, как правило, лучше PaO_2 при ОЛВ, чем у пациентов с нормальной спирометрией (об этом будет сказано ниже в разделе «Управление анестезией», см. Гл. 15).

Оценка при повторной торакальной хирургии

Пациенты, которые перенесли операцию по поводу рака легкого, входят в когорту высокого риска рецидива первоначальной опухоли или возникновения новой первичной опухоли. Частота развития новой первичной опухоли легкого оценивается в 2% в год. Использование рутинного скрининга низкодозной спиральной КТ, вероятно, увеличит частоту раннего обнаружения.[62] Пациентов, которым предстоит повторная торакотомия, следует оценивать в тех же рамках, как и тех, кому хирургия предстоит впервые. Прогнозируемые значения послеоперационной дыхательной функции базируются на предоперационной механике легких, паренхиматозной функции и толерантности к физической нагрузке. Количество функционирующей удаляемой легочной ткани должно быть рассчитано и использовано для идентификации пациентов с повышенным риском.

Интраоперационный мониторинг

Общие принципы мониторинга рассмотрены в Гл. 38 и 44. Нескольким моментам, специфичным для интраоперационного мониторинга торакальных хирургических пациентов, необходимо уделить особое внимание.

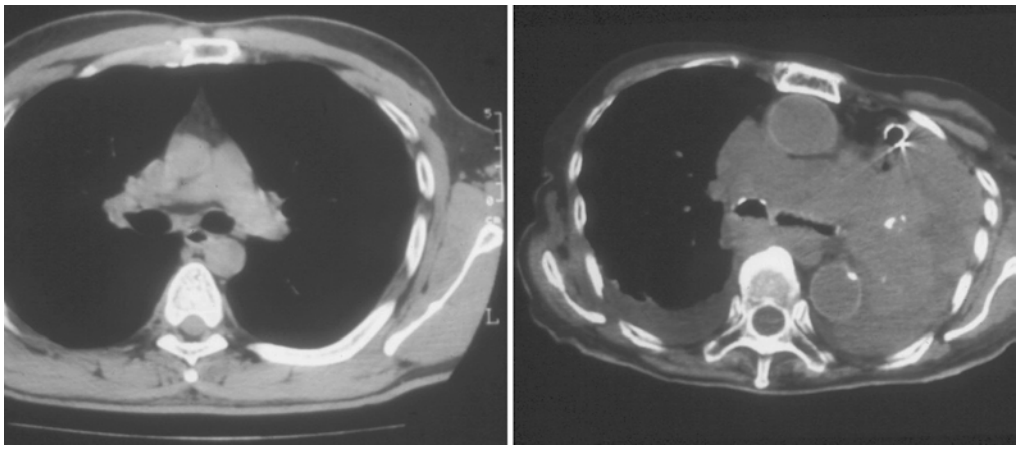


Рис. 59-7 КТ-срезы чуть ниже уровня карины. Нормальный срез показан слева. Справа срез 70-летней женщины, у которой запланирована торакоскопическая биопсия левого легкого. У пациентки опухоль левого легкого и выпот, которые сжимают левый главный бронх. Эта бронхиальная компрессия не была очевидной на рентгенограмме грудной клетки. Установка левосторонней двухпросветной трубки может быть затруднительна у этой пациентки. *(Воспроизведено с разрешения Slinger P: Anesthesia for lung resection surgery. In Thys D [ed]: Textbook of Cardiothoracic Anesthesia. New York, McGraw–Hill, 2001.)*

Большинство торакальных операций являются большими процедурами средней продолжительности (2-4 *ч*) и выполняются в положении на боку с открытым гемиторакс. Таким образом, внимание мониторингу, поддержанию температуры тела и объему жидкости должно быть уделено во всех этих случаях. Поскольку операция обычно выполняется в положении на боку, датчики мониторинга, первоначально размещенные на пациенте в положении на спине, должны быть перепроверены, а часто перемещены после того, как пациент повернут. Часто трудно добавить дополнительный мониторинг, особенно инвазивный сосудистый мониторинг, после начала операции в случае возникновения осложнений. Таким образом, решение с учетом риска и пользы, как правило принимается в пользу избыточного инвазивного мониторинга с самого начала. Некоторые интраоперационные осложнения, которые возникают во время любых видов операций, чаще происходят во время торакотомии. При выборе мониторинга нужно стараться предвидеть возможные осложнения (Табл. 59-7).

Есть также осложнения, которые чаще возникают при определенных процедурах. Например, кровотечение – при экстраплевральной пульмонэктомии, загрязнение контралатерального легкого – при резекции абсцесса или бронхоэктазов, утечка воздуха, гиповентиляция или напряженный пневмоторакс – при бронхоплевральном свище. Мониторинг для этих конкретных видов операций будет частично направлен на интраоперационные осложнения, связанные с основным заболеванием.

Оксигенация

Значительная десатурация (SpO_2 < 90%), несмотря на высокую FIO_2 (1,0) в течение ОЛВ возникает у 1-10% хирургических пациентов (см. «Управление однолегочной вентиляции» ниже). По ряду причин, пульсоксиметрия (SpO_2) не исключает необходимость прямого измерения PaO_2 с помощью прерывистого анализа газов крови у большинства пациентов во время торакотомии. Во-первых, значение PaO_2 предлагает более пригодную оценку запаса безопасности десатурации, чем SpO_2. Пациент с PaO_2 более 400 *мм рт. ст.* при FIO2 1,0 (или эквивалентном соотношении PaO_2/FiO_2) при вентиляции обоих легких вряд ли десатурирует во время ОЛВ, в то время как пациент с PaO_2 200 *мм рт. ст.* склонен к десатурации при ОЛВ, хотя SpO_2 у обоих может быть 99-100%. Во-вторых, скорость падения в PaO_2 после начала ОЛВ является показателем риска последующей десатурации. По этой причине полезно измерять PaO_2 при анализе артериальных газов крови перед ОЛВ и через 20 *мин* после начала ОЛВ. В-третьих, существуют значительные различия между производителями в точности SpO_2-мониторов. Хотя тренды надежны при использовании определенного значения SpO_2 в качестве ориентира для лечения гипоксемии, достоверность оксиметра должна быть проверена интраоперационным исследованием газов артериальной крови. Наконец, во время гипоксемии, смещение датчика SpO_2 может привести к существенной недооценке сатурации.

Табл. 59-7 Интраоперационные осложнения, часто возникающие во время торакотомии

Осложнение	Этиология
Гипоксемия	Интрапульмональный шунт во время однолегочной вентиляции
Неожиданная тяжелая гипотензия	Хирургическое сдавливание сердца или крупных сосудов
Неожиданное изменение вентиляционного давления или объема	Смещение эндобронхиальной трубки/блокатора, утечка воздуха
Аритмии	Прямое механическое раздражение сердца
Бронхоспазм	Прямая стимуляция дыхательных путей, высокая частота обострений заболеваний дыхательных путей
Массивное кровотечение	Операционная кровопотеря из крупных сосудов или воспаленной плевры
Гипотермия	Теплопотеря из открытого гемиторакса

Капнометрия

Парциальное давление CO_2 в конца выдоха ($PETCO_2$) является менее надежным индикатором $PaCO_2$ во время ОЛВ, чем при вентиляции обоих легких, а $PaCO_2$-$PETCO_2$ градиент имеет тенденцию к увеличению в течение ОЛВ. Хотя $PETCO_2$ меньше коррелирует с минутной альвеолярной вентиляцией при ОЛВ, оно самостоятельно дает представление об относительных изменениях перфузии в обоих легких во время изменения положения тела и при ОЛВ, так как $PETCO_2$ отражает также перфузию легких и сердечный выброс.[63] Когда пациент уложен в положение на боку, $PETCO_2$ в независимом (верхнем) легком снизится по отношению к зависимому (нижнему) легкому, что обусловлено увеличением перфузии зависимого легкого и зависит от увеличения мертвого пространства независимого легкого. Тем не менее фракционное выделение CO2 будет выше из независимого легкого у большинства больных вследствие повышенной фракционной вентиляции этого легкого. Пациенты с более высокой фракционной экскрецией CO_2 из зависимого легкого (т.е. лучше перфузия) в течение вентиляции обоих легких, как правило, имеют лучшие значения PaO_2 во время ОЛВ.[64]

В начале ОЛВ $PETCO_2$ в зависимом легком обычно временно снижается, так как вся минутная вентиляция переходит на это легкое. $PETCO_2$ затем будет расти, так как доля перфузии увеличится в зависимом легком за счет коллапса и легочной вазоконстрикции невентилируемого легкого. Без коррекции минутной вентиляции конечным результатом будет одновременное увеличение базовых $PaCO_2$ и $PETCO_2$ с увеличением градиента. Тем не менее, выраженные (> 5 *мм рт. ст.*) или длительные снижения $PETCO_2$ могут указывать на неравномерное распределение перфузии между вентилируемым и невентилируемым легким и могут быть ранним признаком пациента, у которого впоследствие разовьется десатурация во время ОЛВ (см. Гл. 15).

Инвазивный гемодинамический мониторинг

Артериальный катетер

Во время торакальных процедур часто возникает тяжелая транзиторная гипотензия из-за хирургического сжатия сердца или магистральных сосудов. По этой причине, а также для частого забора проб газов артериальной крови, полезно установить линию инвазивного измерения системного артериального давления во время большин-

ства торакальных операций. Естественно, бывают и исключения, к примеру, во время ограниченных процедур, таких как торакоскопические резекции у молодых и здоровых пациентов. При большинстве торакотомий можно устанавливать катетер в лучевую артерию верхней или нижней руки (при положении на боку).

Центральное венозное давление

Мониторинг центрального венозного давления (ЦВД) и центральный венозный доступ – рутинная процедура в торакальной хирургии в некоторых центрах. Тем не менее общепринято мнение, что показания ЦВД в положении на боку с открытой грудной клеткой не являются надежными. ЦВД полезно измерять после операции, особенно в тех случаях, когда инфузионная терапия имеет решающее значение (например, при пульмонэктомии). Мы практикуем рутинную установку катетеров ЦВД у пациентов с пульмонэктомией, но не при меньших резекциях, если нет других значительных сопутствующих заболеваний. При лобэктомиях, которые в ходе операции непредвиденно конвертировали в пульмонэктомии, ЦВД-катетер устанавливается в конце операции. Если нет противопоказаний, мы используем правую внутреннюю яремную вену для доступа ЦВД, чтобы минимизировать риск пневмоторакса. Данные ЦВД во внутренней яремной вене не являются надежными у пациентов с обструкцией верхней полой вены.

Катетеры легочной артерии

Подобно данным ЦВД, интраоперационное давление в легочной артерии может быть менее точным показателем истинной преднагрузки левых отделов сердца в положении на боку с открытой грудной клеткой, чем в других клинических ситуациях. Это происходит отчасти потому, что часто первоначально неизвестно, находится ли кончик катетера в зависимом или независимом легком. Кроме того, вполне возможно, что измерение сердечного выброса методом термодилюции может быть ненадежным, если существуют значительные транзиторные односторонние различия перфузии между легкими, как это может произойти во время ОЛВ с положительным давлением. Нет единого мнения о достоверности измерения сердечного выброса методом термодилюции во время ОЛВ.

Если требуется установка катетера в левую легочную артерию, то это может быть достигнуто у 50% больных (по сравнению с обычными 10%) путем размещения катетера в легочную артерию, когда пациент находится в положении на правом боку[65]. Как правило, хирург может подтвердить положение катетера в легочной артерии, когда грудная клетка открыта. Крайне важно помнить, что катетер в легочной артерии ипсилатеральной стороны операции должен быть подтянут до наложения сосудистого зажима, в противном случае он может быть перерезан. Осложнения при использование катетера легочной артерии, включающие аритмии, кровоизлияния, инфаркт легкого и так далее, подробно описаны.[66] Кроме того, если катетер расположен в легочной артерии невентилируемого легкого, он часто непреднамеренно вклинивается без баллона, когда легкое коллабирует. Соотношение риска и пользы при рутинном использовании катетера легочной артерии при хирургической резекции легкого говорит о пользе его использования только в определенных случаях, например, у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (например, сердца, почек) или подвергающихся особенно обширным процедурам (например, экстраплевральной пульмонэктомии).

Фибробронхоскопия

Установка ДЭТ и бронхиальных блокаторов рассматривается далее в разделе «Изоляция легких». Значительное смещение ДЭТ и блокаторов, которое может привести к десатурации во время ОЛВ, часто не обнаруживается при аускультации или других традиционных методах подтверждения позиции.[67] Установка ДЭТ или блокаторов должна быть выполнена под контролем фибробронхоскопии, затем позиция должна быть подтверждена после укладки пациента для хирургии, потому что значительное число трубок/блокаторов мигрирует во время изменения положения пациента.[68]

Непрерывная спирометрия

Развитие спирометрии в боковом потоке сделало возможным непрерывный мониторинг объемов вдоха и выдоха, взаимодействий давления и потока в течение однолегочной анестезии. Такой контроль особенно полезен при операциях резекции легкого. Непрерывный мониторинг вдыхаемого и выдыхаемого дыхательных объемов обеспечивает раннее предупреждение о непреднамеренном изменении интраоперационного положения ДЭТ с потерей изоляции легких, если объем выдоха резко уменьшается (обычно существует разница 20-30 *мл/дыхание*, отчасти из-за поглощения кислорода вдыхаемого воздуха). Развитие персистирующего потока в конце выдоха во время ОЛВ, что коррелирует с развитием авто-PEEP, можно увидеть на петле потока-объема. Кроме того, возможность точного измерения различий дыхательного объема вдоха и выдоха является чрезвычайно полезной, чтобы помочь хирургу в оценке и лечении пульмональной утечки воздуха при резекции легкого.

Чреспищеводная эхокардиография

Чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭ) позволяет анестезиологу выполнять непрерывный мониторинг функции миокарда и сердечной преднагрузки в реальном времени (см. Гл. 41). Такую информацию трудно получить во время операции в положении на боку при использовании других гемодинамических мониторов. Тем не менее существуют и препятствия для рутинного использования ЧПЭ в торакальной хирургии. Оборудование громоздкое и дорогое; требуется определенный опыт для получения и интерпретации изображений.[69] Кроме того, многие торакальные хирургические пациенты имеют патологию пищевода, исключающую ЧПЭ. Существует опасность ларингофарингеальной травмы, когда ДЭТ и зонд ЧПЭ установлены у небольших пациентов. Американское общество анестезиологов и Общество сердечно-сосудистых анестезиологов опубликовали показания к применению интраоперационной ЧПЭ.[70] Потенциальные показания к интраоперационной ЧПЭ в торакальной хирургии включают нестабильность гемодинамики (Рис. 59-8), перикардиальный выпот, вовлечение сердца в опухолевый процесс, воздушную эмболию, легочную тромбэндартериэктомию, торакальную травму, трансплантацию легких и плевролегочные заболевания (Табл. 59-8).

Оценка функции правого желудочка потенциально является очень привлекательным обоснованием применения ЧПЭ, особенно у больных с ограниченным сердечным резервом, подвергающихся обширным резекциям легкого. Катетеры фракции выброса правого желудочка были опробованы для этой цели, но не получили широкого признания, возможно, по причине ошибок в измерениях. Количественная оценка функции правого желудочка является валидной процедурой, когда применяется транстора-

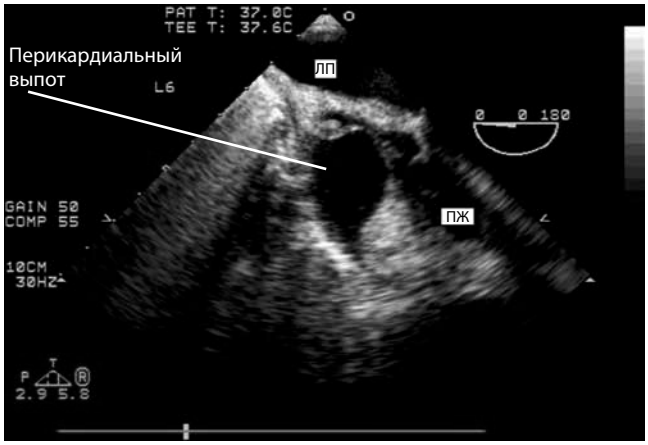


Рис. 59-8 Чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭ), среднепищеводная позиция, у пациентки с метастатическим раком молочной железы, у которой развился гемодинамический коллапс после индукции общей анестезии при ВТС-дренировании левостороннего плеврального выпота. ЧПЭ проводилась для диагностики нарушения гемодинамики. ЧПЭ показала ранее недиагностированный большой перикардиальный выпот. Надпись «перикардиальный выпот» показывает полный коллапс правого предсердия во время систолы из-за выпота, что соответствует тампонаде. Процедура ВТС была изменена; включено создание перикардиального окна. ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек, ВТС – видеоторакоскопическая хирургия.

кальная эхокардиография.[71] Однако, в связи с трудностями визуализации, в настоящее время ЧПЭ обычно используется только для качественной оценки правого желудочка.

Редкой причиной гипоксии, связанной с торакальной хирургией, является изменение направления потока сброса через недиагностированное овальное отверстие. При использовании PEEP до 15 *см вод. ст.* во время контролируемой вентиляции в неторакальной хирургии у 9% пациентов развился право-левый внутрисердечный шунт.[72] ЧПЭ способна выявлять пациентов, у которых может развиться право-левый межпредсердный шунт во время или после торакальной хирургии.

Методы изоляции легких

Методы изоляции легких предназначены в первую очередь для облегчения ОЛВ у пациентов, подвергающихся кардиальным, торакальным, медиастинальным, сосудистым, пищеводным и ортопедическим операциям, затрагивающим грудную клетку.[73] Изоляция легких используется также для защиты легкого от загрязнения из противоположного легкого при бронхоплевральном свище, легочном кровотечении и лаваже всего легкого. Изоляция легких может быть использована для обеспечения раздельной вентиляции в случае одностороннего реперфузионного поражения (после трансплантации легких или легочной тромбэндартериэктомии) или при односторонней травме легкого.

Изоляция легких может быть достигнута с помощью трех различных методов: ДЭТ, бронхиальных блокаторов или однопросветной эндотрахеальной трубки (ОЭТ) (Табл. 59-9). Наиболее распространенная методика – с ДЭТ. ДЭТ – раздвоенная трубка с эндотрахеальным и эндобронхиальным просветом – используется для достижения изоляции либо правого, либо левого легкого. Второй метод – блокада главного бронха для коллапса легкого дистальнее окклюзии. Бронхиальные блокаторы применяются со стандартной эндотрахеальной трубкой или устанавливаются через отдельный канал внутри модифицированной ОЭТ, такой как трубка *UNIVENT*. Последний вариант изоляции легкого – использование либо ОЭТ, либо эндобронхиальной трубки, которую устанавливают в противоположный главный бронх, защищая это легкое и вызывая коллапс легкого на стороне операции (Рис. 59-9). Этот метод редко применяется в практике у взрослых (за исключением некоторых случаев трудных дыхательных путей, неотложных ситуаций или после пульмонэктомий), в связи с ограниченным доступом к невентилируемому легкому и трудности эндобронхиального размещения стандартных ОЭТ. Эта техника до сих пор используется, когда это необходимо, у младенцев и маленьких детей: необрезанную эндотрахеальную трубку педиатрического размера без манжеты продвигают в главный бронх под непосредственным контролем детского бронхоскопа.

Двухпросветные эндобронхиальные трубки

Использование ДЭТ конструкции Карленса (Carlens) в торакальной хирургии (Рис. 59-10) в 1950 г. стало поворотным пунктом в развитии торакальной анестезии, так как это позволило анестезиологам получать надежную изоляцию легких у большинства пациентов с использованием только ларингоскопии и аускультации. Однако трубка Карленса имела высокое сопротивление потоку из-за узких просветов, а также каринальный крюк, который с трудом проходил через голосовую щель у некоторых пациентов. В 1960-е гг. Робертшоу (Robertshaw) внес конструктивные изменения в раздельные лево- и правосторонние ДЭТ, удалив каринальный крюк и увеличив просветы. В 1980-е гг. производители представили одноразовые ДЭТ, изготовленные из поливинилхлорида на основе конструкции Робертшоу. Среди других последующих улучшений было включение рентгенографических маркеров возле эндотрахеальной и эндобронхиальной манжет, и рентгенографический маркер, окружающий вентиляционное отверстие для правого верхнего бронха в правосторонней версии ДЭТ. Для облегчения визуализации

Табл. 59-8 Показания к чреспищеводной эхокардиографии в торакальной хирургии

Категория 1*	Категория 2†	Категория 3‡
Гемодинамическая нестабильность Оценка перикардиального выпота или тампонады	Вовлечение сердца и/или крупных сосудов в интраторакальную опухоль Пульмональная тромбэндартериэктомия Воздушная эмболия Трансплантация легких Торакальная травма	Функция правого желудочка при резекции легкого

*Поддерживается самыми сильными доказательствами или мнениями экспертов
†Поддерживается менее сильными доказательствами или мнениями экспертов
‡Небольшая научная или экспертная поддержка в настоящее время

Табл. 59-9 Варианты изоляции легких

Варианты	Преимущества	Недостатки
Двухпросветная трубка 1. Прямая ларингоскопия 2. Через трубкообменник 3. Фибробронхоскопия	Наиболее быстрая успешная установка Редко требуется репозиция Бронхоскопия изолированного легкого Аспирация из изолированных легкого Легко добавляется ППД (CPAP) Легко чередовать ОЛВ любого легкого Установка возможна, даже если бронхоскопия недоступна	Выбор размера сложнее Тяжело установить у пациентов с трудными дыхательными путями или аномальной трахеей Не оптимальна для послеоперационной вентиляции Потенциальная травма гортани Потенциальная травма бронхов
Бронхиальные блокаторы (ББ) Arndt (Арндт) Cohen (Коэн) Fuji (Фьюджи)	Выбор размера редко проблематичен Легко входит в обычную ОЭТ Возможна вентиляция во время размещения Более легкая установка у пациентов с трудными дыхательными путями и у детей Послеоперационная вентиляции обоих легких после удаления блокатора Возможна селективная долевая изоляция легких Можно добавить ППД (CPAP) к изолированному легкому	Требуется больше времени для установки Чаще необходима репозиция Для установки необходим бронхоскоп Неоптимальная изоляции правого легкого из-за особенностей анатомии ПВД Бронхоскопия изолированного легкого невозможна Минимальная аспирация из изолированного легкого Трудно чередовать ОЛВ другого легкого
Трубка Univent (Унивент)	Такие же, как у ББ Меньше репозиций по сравнению с ББ	Такие же, как у ББ Эндотрахеальный просвет имеет большее сопротивление воздушному потоку по сравнению с обычной ОЭТ Эндотрахеальная часть имеет больший диаметр по сравнению с обычной ОЭТ
Эндобронхиальная трубка	Подобно обычным (ОЭТ), проще устанавливать у пациентов с трудными дыхательными путями Длиннее, чем обычные ОЭТ Короткие манжеты предназначены для изоляции легких	Необходима бронхоскопия для установки Невозможна бронхоскопия, аспирация или ППД (CPAP) изолированного легкого Затруднительна ОЛВ правого легкого
Эндотрахеальная трубка (ОЭТ), продвинутая в бронх	Легче установить у пациента с трудными дыхательными путями	Невозможна бронхоскопия, отсасывание или ППД (CPAP) изолированного легкого Манжета не предназначена для изоляции легких Чрезвычайно затруднительна ОЛВ правого легкого

ППД – постоянное положительное давление в дыхательных путях; ОЭТ – однопросветная эндотрахеальная трубка; ОЛВ – однолегочная вентиляция; ПВД – правая верхняя доля

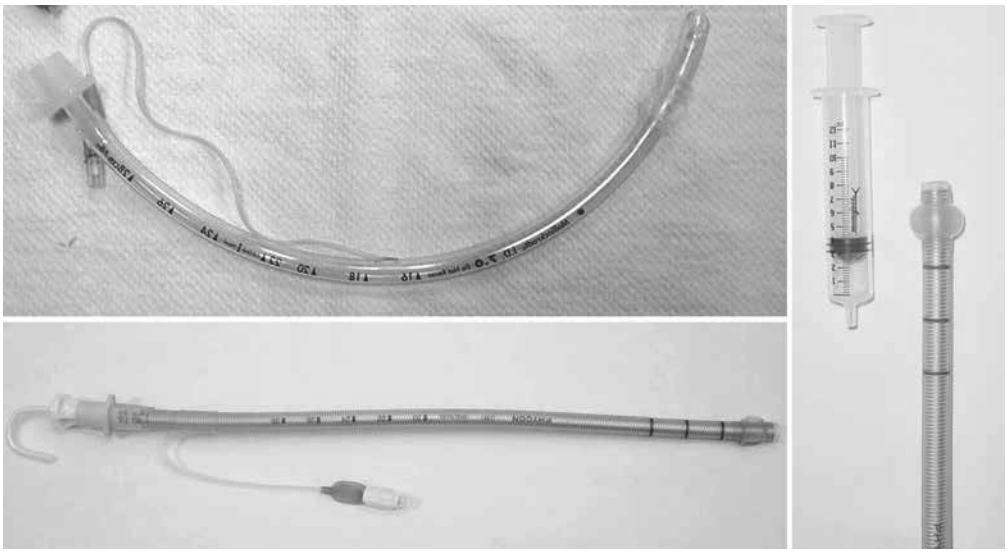
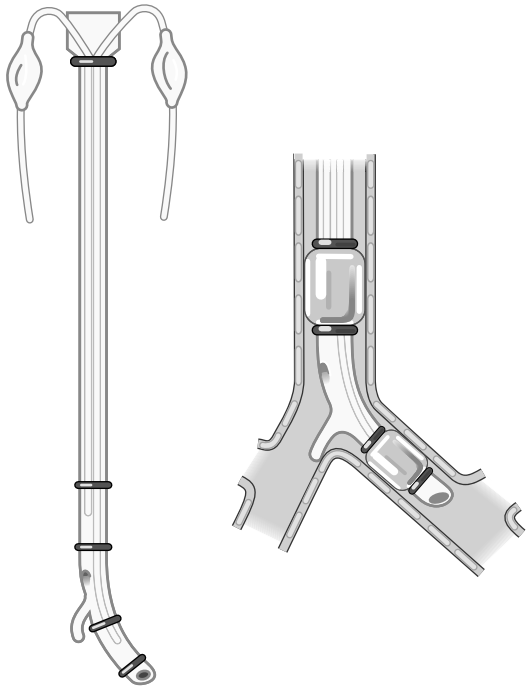


Рис. 59-9 Фотографии стандартной однопросветной эндотрахеальной трубки (*вверху слева*) и специально разработанной однопросветной эндобронхиальной трубки (*внизу слева и справа*). Эндобронхиальная трубка длиннее и имеет более короткую манжету. Она может быть использована как эндотрахеальная трубка; ее продвигают в главный бронх под фиброоптическим контролем, когда необходима изоляция легкого. *(С любезного разрешения Phycon, Fuji Systems Corp., Tokyo, Japan.)*



A. Трубка Карленса B. Положение на карине

Рис. 59-10 A, Схематическое изображение оригинальной двухпросветной трубки Карленса из красной резины. **B**, Крупным планом: положение трубки Карленса на карине трахеи. Обратите внимание, что левый эндобронхиальный просвет и каринальный крюк оседлали карину. *(Из Benumof JL: Anesthesia for Thoracic Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1987.)*

во время фибробронхоскопии включены ярко-синие эндобронхиальные манжеты с низким объемом и давлением. Табл. 59-10 перечисляет различные размеры ДЭТ, соответствующие размеры фибробронхоскопов, которые могут быть использованы, а также сопоставимые диаметры ОЭТ.

Выбор размера

Левосторонние ДЭТ соответствующего размера должны иметь бронхиальный кончик на 1-2 *мм* меньше, чем диаметр левого бронха пациента, чтобы обеспечить пространство, занимаемое спущенной бронхиальной манжетой. В исследовании Eberle и соавт.[74] использовали реконструкцию трехмерного изображения трахеобронхиальной анатомии при спиральной компьютерной томографии в сочетании с наложением прозрачных ДЭТ, чтобы предсказать правильный размер для право- или левосторонней ДЭТ. Рентгенограмма и КТ – полезные инструменты для выбора правильного размера ДЭТ в дополнение

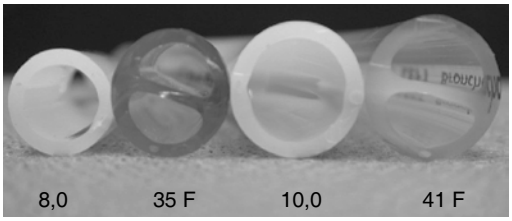


Рис. 59-11 Фотография разреза сечений нескольких одно- и двухпросветных трубок (ДЭТ). Обратите внимание, что наружный диаметр 35 F ДЭТ больше, чем 8,0 *мм* (ВД) однопросветной трубки, а 41 F ДЭТ больше, чем 10 *мм* однопросветной трубки. *(Любезно сфотографировано Dr. J. Klafta.)*

к их доказанной ценности в оценке аномальной трахеобронхиальной анатомии – должны быть изучены до размещения ДЭТ. Упрощенный метод выбора размера ДЭТ приведен в Табл. 59-11. Важно понимать, что по сравнению с ОЭТ ДЭТ имеют большой наружный диаметр (Рис. 59-11) и поэтому не должны устанавливаться со значительным сопротивлением.

Методы установки

Обычно при установке и размещении ДЭТ используются два метода. Одним из них является слепая техника: ДЭТ вводят при прямой ларингоскопии, а затем поворачивают на 90^0 против часовой стрелки (установка левосторонней ДЭТ) после того, как эндобронхиальная манжета миновала голосовые связки. ДЭТ должна пройти голосовую щель безо всякого сопротивления. Seymour[75] показал, что средний диаметр перстневидного кольца приблизительно такой же, как и левого главного бронха. У взрослых людей средних размеров оптимальная глубина введения левосторонней ДЭТ точно коррелирует с ростом паци-

Табл. 59-11 Выбор размера двухпросветной трубки на основании пола и роста взрослых пациентов

Пол	Рост (*см*)	Размер (F)
Женский	<160 (63 *дюймов*)*	35
Женский	>160	37
Мужской	<170 (67 *дюймов*)†	39
Мужской	>170	41

*Для женщин небольшого роста (< 152 *см* или 60 *дюймов*), измерить бронхиальный диаметр по КТ и планировать 32 F
†Для мужчин небольшого роста (<160 *см* или 63 *дюймов*), планировать 37 F

Табл. 59-10 Сравнительные диаметры однопросветных и двухпросветных трубок

Однопросветные трубки		Двухпросветные трубки			
Внутренний диаметр *(мм)*	Наружный *(мм)*	Размер Френч (F)	Наружный диаметр *(мм)**	Бронхиальный внутренний диаметр *(мм)*	Размер ФБ *(мм)*†
6,5	8,9	26	8,7	3,2	2,4
7,0	9,5	28	9,3	3,4	2,4
8,0	10,8	32	10,7	3,5	2,4
8,5	11,4	35	11,7	4,3	≥3,5
9,0	12,1	37	12,3	4,5	≥3,5
9,5	12,8	39	13,0	4,9	≥3,5
10,0	13,5	41	13,7	5,4	≥3,5

*Примерный наружный диаметр двухпросветной части трубки
†ФБ – фибробронхоскоп. Максимальный диаметр ФБ, который будет проходить через оба просвета двухпросветной трубки данного размера

ента. Глубина, измеренная на уровне зубов, при правильно расположенной ДЭТ у взрослых будет примерно 12 + (рост пациента/10) *см*.[76] У пациентов азиатского происхождения, среди которых много индивидуумов невысокого роста (< 155 *см*), рост пациента не является хорошим предиктором глубины установки ДЭТ.[77] Случайная глубокая установка ДЭТ может привести к серьезным осложнениям, в том числе к разрыву левого главного бронха. На Рис. 59-12 изображена техника слепого метода установки левосторонней ДЭТ.

При прямом визуальном методе используется бронхоскопический контроль. Кончик эндобронхиального просвета направляется в правильный бронх после того как ДЭТ миновала голосовые связки, используя прямой визуальный контроль с помощью гибкого фибробронхоскопа. Исследование Boucek и соавт.,[78] в котором сравнивались слепые методы с техникой фибробронхоскопического наведения, показало, что из 32 пациентов слепым методом первичного успеха достигли у 27 пациентов, окончательного успеха у 30 пациентов. В противоположность этому, при использовании техники фибробронхоскопического наведения первичный успех был достигнут лишь у 21 пациента из 27, а окончательный успех у 25 пациентов. И хотя оба метода привели у всех пациентов к успешной установке в главный левый бронх, потребовалось больше времени при использовании техники фибробронхоскопического наведения (88 против 181 *с*).

Правосторонние двухпросветные эндобронхиальные трубки

Хотя левосторонние ДЭТ используется чаще всего при большинстве плановых торакальных операций,[79] существует ряд конкретных клинических ситуаций, в которых показано использование правосторонней ДЭТ (Табл. 59-12). Анатомические различия между правым и левым главными бронхами отражены в принципиально различных конструкциях правосторонней и левосторонней ДЭТ. При использовании техники правосторонней эндобронхиальной интубации должны быть приняты во внимание местоположение и опасность обструкции отверстия правого верхнего бронха, поскольку правый главный бронх короче, чем левый бронх, а бронх верхней доли правого легкого отходит на расстоянии 1,5-2 *см* от карины. Правосторонняя ДЭТ включает в себя модифицированную манжету или отверстие на эндобронхиальной стороне, что позволяет вентилировать верхнюю долю правого легкого (Рис. 59-13).[80]

Табл. 59-12 Показания для правосторонней двухпросветной трубки*

Аномальная анатомия входа в левый главный бронх
Внешнее или внутрипросветное сдавливание опухолью
Аневризма нисходящей торакальной аорты
Операции, затрагивающие левый главный бронх
Трансплантация левого легкого
Левосторонний трахеобронхиальный разрыв
Левосторонняя пульмонэктомия†
Левосторонняя циркулярная резекция бронха

*Это обычная клиническая практика использования правосторонней ДЭТ, которая предполагает нормальную трахеобронхиальную анатомию, в частности, нормальное положение отверстия правой верхней доли. Однако некоторые врачи предпочитают использовать правостороннюю ДЭТ при всех левосторонних операциях

†При левосторонней пульмонэктомии можно использовать левостороннюю ДЭТ или бронхиальный блокатор. Тем не менее трубка или блокатор должны быть подтянуты до уровня сшивания левого главного бронха

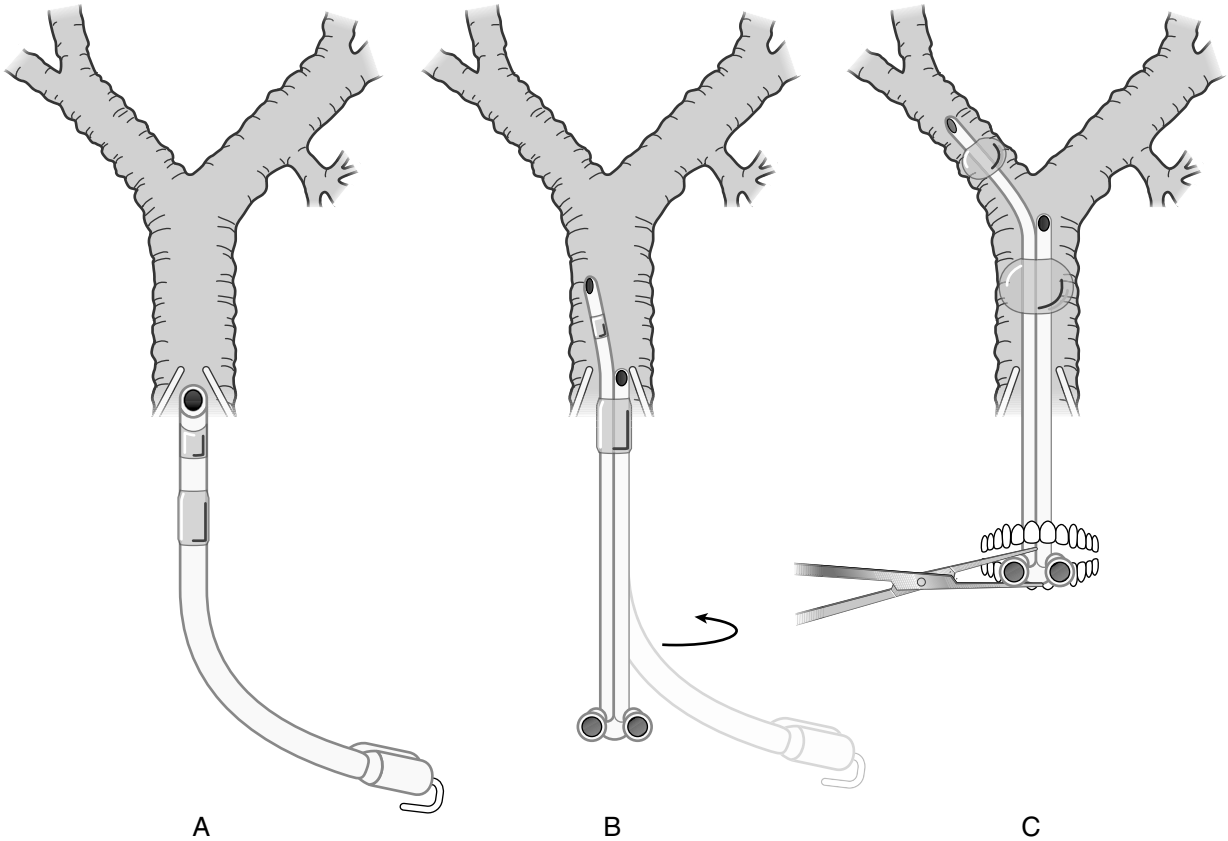


Рис. 59-12 Слепой метод установки левосторонней двухпросветной эндобронхиальной трубки (ДЭТ). **A**, ДЭТ проводят при прямой ларингоскопии за голосовые связки. **B**, ДЭТ поворачивают на 90⁰ влево (против часовой стрелки) **C**, ДЭТ вводят на подходящую глубину (обычно до метки 27-29 *см* на уровне зубов)

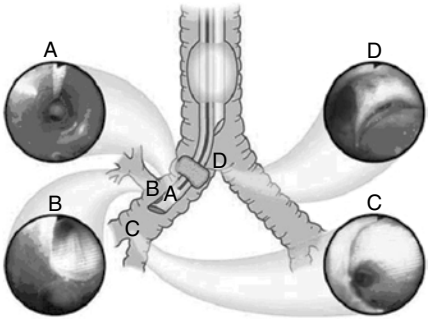


Рис. 59-13 Фибробронхоскопический контроль правосторонней двухпросветной трубки Rusch. **A**, белая маркировочная линия, когда бронхоскоп проходит через эндобронхиальный просвет. **B**, отверстие бронхиального просвета совмещено с входом в правый верхний долевой бронх. **C**, часть интермедиального бронха, когда бронхоскоп продвигают через дистальную часть эндобронхиального просвет. **D**, край бронхиальной манжеты на входе в правый главный бронх, когда бронхоскоп проходит через эндотрахеальный просвет. *(Воспроизведено с разрешения Campos JH: Current techniques for perioperative lung isolation in adults. Anesthesiology 97:1295, 2002.)*

Контроль положения двухпросветных трубок

Одной аускультации недостаточно для подтверждения правильного расположения ДЭТ. Аускультация (Рис. 59-14) и бронхоскопия должны выполняться каждый раз, когда устанавливается ДЭТ, и снова после изменения положения пациента. Фибробронхоскопия выполняется сначала через трахеальный просвет, чтобы гарантировать, что эндобронхиальная часть ДЭТ в левом бронхе, и что нет грыжи бронхиальной манжеты выше карины после раздутия. При осмотре через трахеальный просвет синяя эндобронхиальная манжета в идеале должна быть видна в левом бронхе примерно на 5 *мм* ниже карины трахеи. Очень важно определить отхождение правого верхнего долевого бронха при осмотре через трахеальный просвет. Пройдя бронхоскопом внутрь верхней доли правого легкого, обнаруживаются три отверстия (верхушечное, переднее и заднее). Это единственная структура трахеобронхиального дерева, которая имеет три устья. В положении пациента на спине правая верхняя доля отходит, как правило, от боковой стенки правого главного бронха в позиции 3-4 часов по отношению к бифуркации трахеи (Рис. 59-15). Трубки Broncho–Cath от Mallinckrodt имеют рентгеноконтрастную линию окружающего трубу. Эта линия расположена проксимально к бронхиальной манжете и может быть полезна при установке левосторонней ДЭТ. Рентгеноконтрастный маркер находится в 4 см от дистального конца эндобронхиального просвета. Маркер, который отображается белым цветом во время фиброоптической визуализации, должен находиться чуть выше бифуркации трахеи, чтобы обеспечить необходимый запас безопасности при введении трубки в левый главный бронх.[81] Затем выполняется фибробронхоскопия через эндобронхиальный просвет для проверки проходимости трубки и определения запаса безопасности. Отверстия как левой верхней, так и нижней доли должны быть определены, чтобы избежать дистального вклинения в левую нижнюю долю и окклюзии левой верхней доли (Рис. 59-16). Рис. 59-17 показывает трахеобронхиальную анатомию вместе с фибробронхоскопическими видами из эндотрахеального или эндобронхиального просвета при левосторонней ДЭТ.

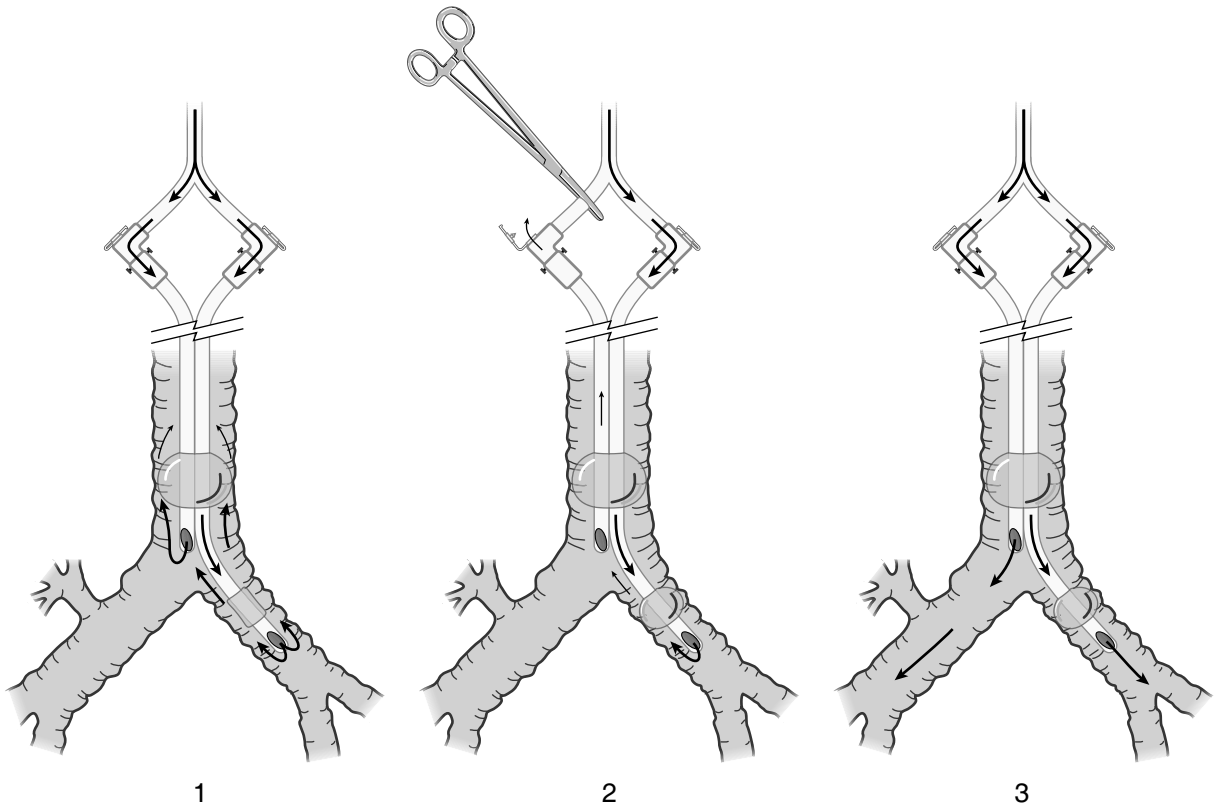


Рис. 59-14 «Три шага» используются для аускультативного подтверждения позиции левосторонней ДЭТ: *Шаг 1*. Во время двусторонней вентиляции трахеальная манжета накачивается до минимального объема, чтобы перекрыть утечку воздуха через голосовую щель. Аускультация для подтверждения двусторонней вентиляции. *Шаг 2*. Трахеальный просвет ДЭТ пережимается проксимально («пережми короткую сторону на короткое время») при открытом порте дистальнее зажима. Во время вентиляции через бронхиальный просвет бронхиальная манжета накачивается до минимального объема, чтобы перекрыть утечку воздуха из открытого порта трахеального просвета. Аускультация для подтверждения правильной односторонней вентиляции. *Шаг 3*. Зажим удаляется с трахеального просвета трахеи, а порт закрывается. Аускультация для подтверждения возобновления двусторонних дыхательных шумов. *(Из Youngberg JA: Cardiac, Vascular and Thoracic Anesthesia. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000.)*

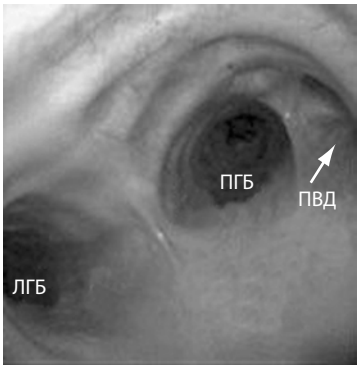


Рис. 59-15 Аномальное отхождение правого верхнего долевого бронха (ПВД, стрелка) на уровне бифуркации трахеи. Правосторонняя трубка у этого пациента блокирует отверстие ПВД. ЛГБ – левый главный бронх; ПГБ – правый главный бронх.

Проблемы, связанные с двухпросветным трубкам

Наиболее распространенными проблемами и осложнениями, связанными с использованием ДЭТ, являются неправильное положение трубки и травмы дыхательных путей. Неправильно расположенная ДЭТ препятствует коллапсу легкого в результате проникновения газа во время вентиляции с положительным давлением или может привести к частичному коллапсу вентилируемого или зависимого легкого, вызывая гипоксемию. Распространенной причиной неправильного положения является выскальзывание из-за переразудтия эндобронхиальной манжеты, хирургических манипуляций на бронхе или вытяжения головы и шеи во время или после поворота пациента. Фибробронхоскопия – рекомендуемый метод диагностики и устранения неправильного интраоперационного положения ДЭТ. Если ДЭТ неправильно расположена в положении на спине или на боку, то велика вероятность гипоксемии во время ОЛВ.[82] Если ДЭТ в оптимальном положении, а коллапс легкого не достигнут полностью, то устанавливают аспирационный катетер на стороне, где коллапс легкого должен произойти. Аспирация ускорит коллабирование легкого. Затем аспирационный катетер должен быть удален, чтобы избежать попадания его в линию хирургического шва.

Травмы дыхательных путей и разрыв мембранозной части трахеи или бронха является потенциальным осложнением при использовании ДЭТ.[83] Травмы дыхательных путей могут произойти при несоразмерно большой ДЭТ или несоразмерно маленькой ДЭТ, которая мигрирует дистально в бронх и основная (т.е. трахеальная) часть ДЭТ продвигается в бронх, вызывая рваные раны или разрыв дыхательных путей. Повреждения дыхательных путей при

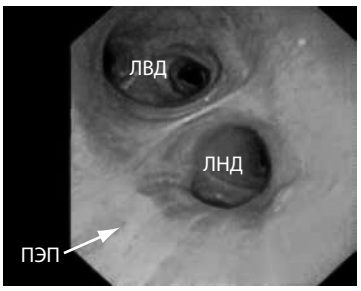


Рис. 59-16 Вид из дистального бронхиального просвета при правильном положении левосторонней двухпросветной трубки. Оба отверстия верхней доли левого легкого (ЛВД) и левой нижней доли (ЛНД) могут быть идентифицированы. Обратите внимание на продольные эластические пучки (ПЭП, *стрелка*), которые переходят вниз из задней мембранозной стенки трахеи в главные бронхи. Они полезны бронхоскописту для ориентировки в передне-заднем направлении. Из левого главного бронха они переходят в левую нижнюю долю и являются полезным ориентиром для отличия нижней доли от верхней

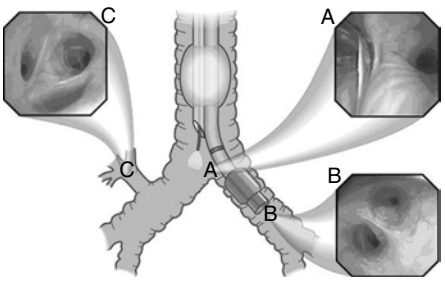


Рис. 59-17 Фибробронхоскопический осмотр левосторонней двухпросветной трубки Mallinckrodt. **A,** край эндобронхиальной манжеты около входа в левый главный бронх при бронхоскопии через трахеальный просвет. Белая полоска маркера видна выше бифуркации трахеи. **B,** четкий обзор бронхиальной бифуркации (левый верхний и левый нижний бронх) при левосторонней ДЭТ, которая находится в оптимальном положении, а фибробронхоскоп введен через эндобронхиальный просвет. **C,** четкий обзор трех отверстий правого верхнего бронха: верхушечного, переднего и заднего сегментов. *(Воспроизведено с разрешения Campos JH: Progress in lung separation. Thorac Surg Clin 15:71, 2005.)*

использовании ДЭТ проявляются как неожиданная утечка воздуха, подкожная эмфизема, обильное кровотечение из дыхательных путей в просвет ДЭТ или заметное хирургу выпячивание эндотрахеальной или эндобронхиальной манжеты в операционное поле. При любой из вышеупомянутых проблем должна выполняться бронхоскопическое обследование и хирургическая коррекция. Другой потенциальной проблемой является развитие напряженного пневмоторакса в зависимом, вентилируемом легком во время ОЛВ.[84]

Бронхиальные блокаторы

Альтернативный способ достижения разделения легких включает блокаду главного бронха, что делает возможным коллапс легкого дистальнее окклюзии. Бронхиальные блокаторы, если необходимо, также могут быть использованы для достижения избирательного коллапса доли.[73] В настоящее время доступны несколько различных бронхиальных блокаторов, способствующих разделению легких. Эти приспособления – либо модифицированная ОЭТ, содержащая бронхиальный блокатор Универт (Torque Control Blocker Univent; Vitaid, Lewinston, NY), либо используемые раздельно с обычной ОЭТ управляемый проводником эндобронхиальный блокатор Arndt (Cook Critical Care, Bloomington, IN), эндобронхиальный блокатор Cohen с отклоняющимся кончиком (Cook Critical Care, Bloomington, IN) и Fuji униблокер (Fuji Uniblocker;Vitaid, Lewinston, NY).

Есть определенные ситуации, когда бронхиальный блокатор предпочтительней ДЭТ. Например, у пациентов с предыдущими хирургическими вмешательствами в полости рта или шеи, с трудными дыхательными путями, которым требуется разделение легких для торакальной хирургии. В этих случаях использование ОЭТ для назотрахеальной или оротрахеальной интубации в сознании или через трахеостому обеспечивает проходимость дыхательных путей, а затем может быть установлен отдельный бронхиальный блокатор для достижения разделения легких. Другая группа пациентов, которые могут извлечь пользу от использования бронхиальных блокаторов, – это онкологические больные, которые ранее подверглись контралатеральной резекции легкого. В этих случаях селективная долевая блокада бронхиальными блокаторами на ипсилатеральной стороне улучшает оксигенацию и облегчает хирургические манипуляции. Бронхиальные блокаторы наиболее часто используются внутрипросветно

Табл. 59-13 Характеристики бронхиальных блокаторов Cohen, Arndt и Fuji

	Блокатор Cohen	Блокатор Arndt	Униблокер Fuji
Размер	9 F	5 Fr, 7 Fr и 9 Fr	5 F 9 F
Форма баллона	Сферическая	Сферическая или эллиптическая	Сферическая
Механизм направления	Колесное устройство для отклонения кончика	Петля нейлонового проводника, через которую проходит фибробронхоскоп	Отсутствует, изогнутый кончик
Наименьшая рекомендуемая ОЭТ при коаксиальном использовании	9 F (8,0 ОЭТ)	5 F (4,5 ОЭТ), 7 F (7,0 ОЭТ), 9 F (8,0 ОЭТ)	9 F (8,0 ОЭТ)
Глазок Murphy	Присутствует	Присутствует в 9 F	Отсутствует
Центральный канал	1,6 *мм* ВД	1,4 *мм* ВД	2,0 *мм* ВД

9 F (8,0 ОЭТ) – однопросветная эндотрахеальная трубка, ВД – внутренний диаметр
Из Campos JH: Which device should be considered the best for lung isolation: Double-lumen endotracheal tube versus bronchial blockers. Curr Opin Anaesthesiol 20: 30, 2007, with permission

(коаксиально) в ОЭТ. Они также могут быть размещены отдельно через голосовую щель или трахеостомию с внешней стороны по отношению к ОЭТ, что позволяет использовать меньшие ОЭТ. Это частый вариант в педиатрии. Еще одним преимуществом бронхиальных блокаторов является возможность послеоперационной ИВЛ после длительной торакальной хирургии или хирургии пищевода. Во многих случаях такие пациенты имеют отечные верхние дыхательные пути в конце процедуры. Если используется бронхиальный блокатор, то нет необходимости менять ОЭТ и подвергать риску дыхательные пути, когда в послеоперационном периоде необходима ИВЛ. Табл. 59-13 описывает характеристики современных бронхиальных блокаторов, наименьший внутренний диаметр (ВД) эндотрахеальной трубки, который позволяет проходить как бронхиальному блокатору, так и фиброброн-хоскопу в зависимости от диаметра бронхоскопа и блокатора. Для стандартного взрослого 9 F блокатора и эндотрахеальной трубки с ВД большим или равным 7,0 *мм* можно использовать бронхоскоп с диаметром менее 4,0 *мм*. Бóльшие бронхоскопы потребует эндотрахеальной трубки с ВД более 7,5 *мм*. Все блокаторы должны быть хорошо смазаны перед установкой.

Управляемый блокатор Torque (Универт)

Установка Универта проста (Рис. 59-18). Включенный бронхиальный блокатор полностью втянут в стандартный просвет трубки. Используется обычная техника эндотрахеальной интубации. Затем фиброброн-хоскоп вводят в главный просвет через адаптер для бронхоскопии. При прямом обзоре включенный бронхиальный блокатор продвигают в целевой бронх на стороне операции, где должен произойти коллапс легкого.

Управляемый проводником эндобронхиальный блокатор (блокатор Arndt)

На Рис. 59-19 показана установка блокатора Arndt. Эндобронхиальный блокатор проводят через эндотрахеальную трубку и направляют в главный бронх, используя фиброброн-хоскоп и петлю проводника. Фиброброн-хоскоп должен быть выдвинут дистально настолько, чтобы блокатор Arndt вошел в бронх при продвижении вперед. Фиброброн-хоскоп извлекается, когда спущенная манжета войдет в бронх приблизительно на 2 *см*. Как только пациент повернут на бок, манжета эндобронхиального блокатора полностью раздувается 4-6 *мл* воздуха под фиброоптическим контролем с целью достижения тотальной бронхиальной блокады. Для блокады правого главного бронха блокатор Arndt может быть введен независимо от петли проводника под наблюдением через фиброброн-хоскоп. Оптимальное положение блокатора Arndt в левом или в правом бронхе достигается, когда внешняя поверхность блокирующей манжеты видна через фиброброн-хоскоп, по крайней мере, на 5 *мм* ниже бифуркации трахеи в целевом бронхе и достигнута надлежащая изоляция.

Эндобронхиальный блокатор Cohen

Блокатор Cohen использует колесо, расположенное в самой проксимальной части устройства, которое наклоняет кончик дистальной части блокатора в нужный бронх. Дистальный кончик блокатора предварительно изогнут, чтобы облегчить введение в целевой бронх. На дистальном стволе над баллоном есть стрелка, которая, если смо-

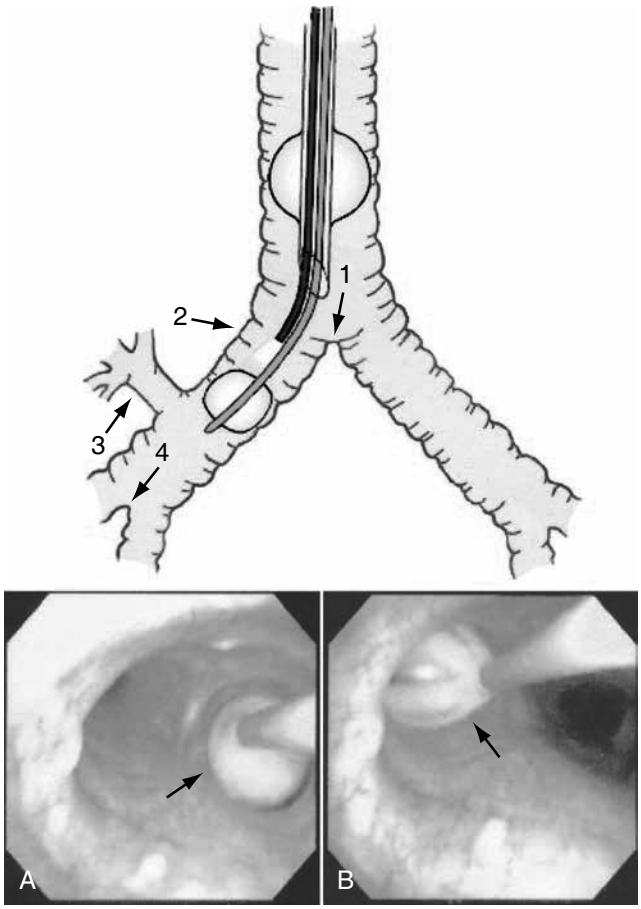


Рис. 59-18 Управляемый блокатор Универт Torque. Оптимальная позиция управляемого блокатора Универт Torque в правом (**A**) и левом (**B**) главном бронхе. *(Воспроизведено с разрешения Campos JH: An update on bronchial blockers during lung separation techniques in adults. Anesth Analg 97:1269, 2003.)*

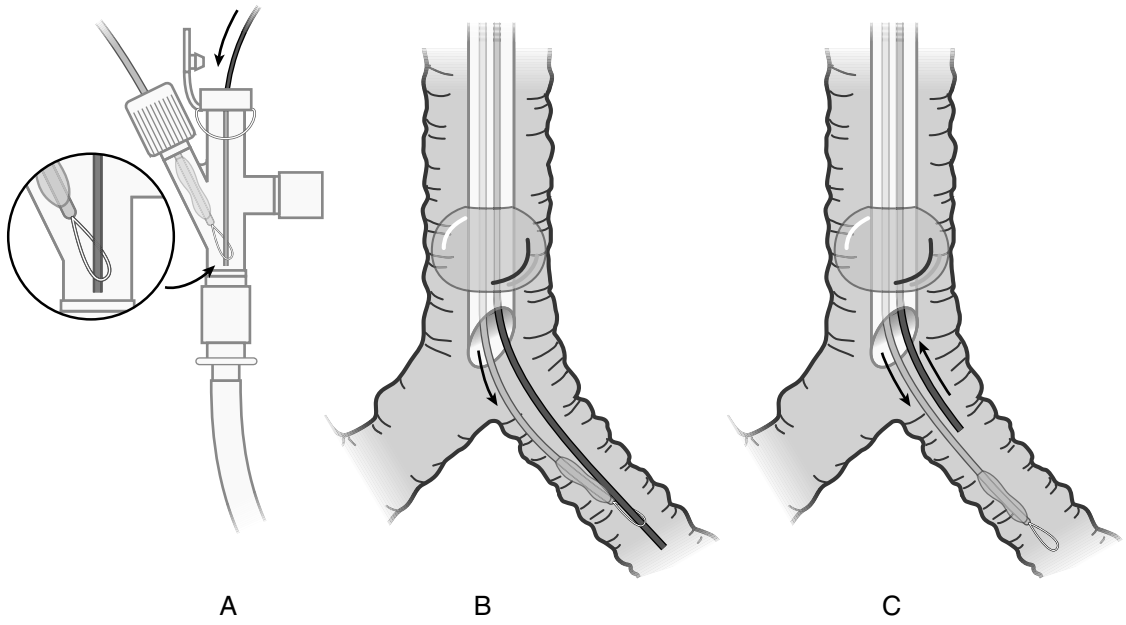


Рис. 59-19 Установка управляемого проводником эндобронхиального блокатора Arndt **A**, сцепление петли нейлонового проводника и фибробронхоскопа в однопросветной эндотрахеальной трубке. **B**, блокатор Arndt вместе с фибробронхоскопом продвигается внутрь левого главного бронха. **C,** высвобождение блокатора путем извлечения фибробронхоскопа

треть в фибробронхоскоп, указывает, в каком направлении отклоняется кончик. Для того чтобы установить блокатор Cohen, стрелка нацеливается на бронх, который должен быть интубирован, проксимальное колесо поворачивается, чтобы наклонить кончик в нужную сторону, а затем блокатор продвигается под фиброоптическим контролем.

Униблокер Fuji

Униблокер Fuji – отдельный блокатор, который изготовлен из силиконового материала и имеет фиксированный дистальный изгиб для облегчения введения. Техника размещения и введения аналогична той, которая описана для блокатора Cohen, но без колесного устройства. Оптимальное положение этого устройства достигается после того, как пациент повернут на бок. Характеристики отдельных бронхиальных блокаторов представлены в таблице 59-13.

Осложнения, связанные с бронхиальными блокаторами

Осложнения, наблюдавшиеся с ранними версиями Унивент, происходили, когда имел место перелом колпачкового коннектора блокатора.[73] Также были описаны случаи неспособности добиться разделения легких из-за аномальной анатомии или отсутствия изоляции внутри бронха.[85] Попадание бронхиального блокатора или дистальной петли проводника блокатора Arndt в линию шва было описано во время правой верхней лобэктомии,[86] что потребовало повторного хирургического вмешательства после безуспешного удаления бронхиального блокатора после экстубации. Чтобы избежать таких неудач, решающее значение имеет информирование хирургической бригады о наличии бронхиального блокатора на стороне операции, если блокатор расположен рядом с линией шва. Очевидно, что бронхиальный блокатор должен быть подтянут на несколько сантиметров до наложения швов.

Другим потенциально опасным осложнением при всех бронхиальных блокаторах является смещение раздутого баллона над кариной или случайное раздувание в трахее. Это приводит к невозможности вентиляции, гипоксии и, возможно, к остановке сердца, если это быстро не распознать и не сдуть блокатор.[87] Имеется сообщение о срезании баллона блокатора Arndt, которое произошло, когда блокатор был удален через боковой порт многопортового коннектора блокатора.[88] Рекомендуется удаление неиспользуемого отдельного бронхиального блокатора вместе с многопортовым коннектором, а не через коннектор.

Трудные дыхательные пути и однолегочная вентиляция

У некоторых больных, нуждающихся в ОЛВ, выявляются потенциально трудные дыхательные пути в ходе предоперационного осмотра. У других неожиданные трудности с интубацией возникают после индукции анестезии. У 5-8% пациентов с первичной карциномой легких также есть рак глотки, как правило, в надгортанной области.[89] Многие из этих пациентов ранее получали лучевую терапию шеи или перенесли операции на дыхательных путях, такие как резекция половины нижней челюсти или резекция половины языка. Это затрудняет интубацию и достижение ОЛВ из-за аномальной анатомии верхних дыхательных путей. Кроме того, пациент, которому предстоит ОЛВ может иметь аномальную анатомию на уровне или ниже бифуркации трахеи. Например, аневризма нисходящей грудной аорты, сжимающая вход в левый главный бронх, внутрипросветная или внепросветная опухоль в районе трахеобронхиальной бифуркации, которые делают установку левосторонней ДЭТ затруднительной или невозможной. Подобные аномалии могут быть обнаружены при анализе рентгенограммы и КТ грудной клетки (см. Рис. 59-7). Гибкая фибробронхоскопия необходима для оценки аномального участка дыхательных путей до выбора конкретной трубки или блокатора для достижения ОЛВ.

У пациентов с трудными дыхательными путями, которым требуется ОЛВ, первичная цель заключается

в обеспечении проходимости дыхательных путей ОЭТ, которая устанавливается орально с помощью гибкого фибробронхоскопа после достижения необходимой анестезии дыхательных путей. У некоторых пациентов, которых легко вентилировать, интубация может быть выполнена после вводного наркоза с помощью бронхоскопа или видеоларингоскопа.[90] После интубации ОЭТ устанавливается отдельный бронхиальной блокатор. Если пациент, которому требуется ОЛВ, не может быть интубирован орально, то выполняется назотрахеальная интубация ОЭТ в сознании, и как только проходимость дыхательных путей будет обеспечена, устанавливается бронхиальный блокатор.

Альтернативой для достижения ОЛВ у пациентов с трудными дыхательными путями является интубация трахеи ОЭТ, а затем, используя технику обмена трубки, замена существующей ОЭТ на ДЭТ после индукции общей анестезии. Трубкообменник должен иметь полый центральный канал и универсальные адаптеры для подачи кислорода или для подключения к аппарату струйной ИВЛ, если это необходимо. Трубкообменник должен быть гибким, длинным и иметь маркировку на внешней поверхности для контроля глубины установки во время использования. Для ДЭТ трубкообменник должен быть не менее 83 *см*. Трубкообменник 14 F может быть использован для 41 и 39 F ДЭТ. Для ДЭТ 37 или 35 F используется трубкообменник 11 F. Доступны специально разработанные трубкообменники для ДЭТ с более мягким дистальным концом с целью уменьшить риск травмы дистальных дыхательных путей (например, Cook Exchange Catheter, Cook Critical Care, Bloomington, IN).

Комбинации трубкообменника, ОЭТ и ДЭТ должны быть проверены *in vitro* до обмена. Разгибание головы облегчает обмен трубок. После смазки трубкообменник продвигают через ОЭТ. Трубкообменник не должен быть вставлен глубже, чем 24 *см* от губ, чтобы избежать случайного разрыва или ранения трахеи или бронхов. После сдутия манжеты ОЭТ извлекается. Затем через эндобронхиальный просвет ДЭТ продвигается по трубкообменнику. Оптимально использовать видеоларингоскоп во время замены трубок для тщательного контроля продвижения ДЭТ через голосовую щель под контролем зрения. Если видеоларингоскоп недоступен, то помощник выполняет стандартную ларингоскопию во время обмена трубки, частично выпрямляя отрезок ротоглотка-голосовая щель, что способствует обмену. Правильное конечное положение ДЭТ контролируется затем аускультацией и бронхоскопией.

Техника изоляции легких у пациентов с трахеостомой

ДЭТ, установленные через трахеостому, склонны к неправильному положению, потому что верхние дыхательные пути укорочены и обычные ДЭТ оказываются слишком длинными. Перед тем как вставлять любые устройства для изоляции легких через трахеостому, важно знать, когда она была сделана (если стоме несколько дней от роду, то дыхательные пути могут быть потеряны сразу после деканюляции), поскольку хроническая трахеостома имеет сформированный канал. Альтернативы для достижения ОЛВ у трахеостомированных пациентов включают (1) введение ОЭТ, а затем отдельного бронхиального блокатора,[91] (2) использование одноразовых трахеостомических канюль с манжетой с отдельным бронхиальным блокатором, установленным коаксиально, (3) замена трахеостомической канюли на специально разработанную короткую ДЭТ, такую как Naruke ДЭТ, которая предназначена для использования у трахеостомированных пациентов;[92] (4) размещение небольшой ДЭТ через трахеостому, или (5), если возможно, оральный доступ к дыхательным путям со стандартной установкой ДЭТ или блокатора (иногда это метод выбора у пациентов с длительной искусственной вентиляцией легких при дыхательной недостаточности или послеоперационных осложнениях).

Таким образом, оптимальный метод изоляции легких будет зависеть от ряда факторов, в том числе от анатомии дыхательных путей пациента, показаний для изоляции легких, наличия оборудования и подготовки анестезиолога. Предлагаемые методы изоляции легких в конкретных клинических ситуациях приведены в Табл. 59-14. Независимо от используемого метода изоляции легких, «азбука» изоляции легких:

Анатомия. Знание трахеобронхиальной анатомии. Одна из главных проблем для многих анестезиологов в достижении удовлетворительной изоляции легких связана с недостаточным знанием анатомии дистальных дыхательных путей (Рис. 59-20).

Бронхоскопия. По возможности использовать фибробронхоскоп для размещения эндобронхиальных трубок и блокаторов. Умение выполнять фибробронхоскопию – в настоящее время фундаментальный навык, необходимый всем анестезиологам, проводящим анестезию в торакальной хирургии. Онлайн симулятор бронхоскопии был разработан, чтобы помочь в обучении анестезиологов в размещении ДЭТ и блокаторов. Такой симулятор, использующий видео в режиме реального времени, доступен бесплатно на *www.thoracicanesthesia.com.*

Снимки грудной клетки. Анестезиолог должен всегда анализировать снимки грудной клетки перед размещением ДЭТ или блокаторов. Аномалии нижних дыхательных путей часто могут быть определены заранее, и это будет иметь влияние на выбор оптимального метода изоляции легких в конкретных случаях (см. Рис. 59-6 и 59-7).

Укладка

Большинство торакальных операций выполняются у пациентов в боковой позиции, чаще всего в положении лежа на боку, но в зависимости от хирургической техники может быть использовано положение на спине или боковое положение с полупронацией или полусупинацией (см. Гл. 36). Эти боковые укладки имеют особое значение для анестезиолога.

Изменение укладки

Очень неудобно проводить вводный наркоз у пациента в положении на боку. Поэтому мониторинг и индукция анестезии, как правило, выполняются у пациента в положении на спине, затем под наркозом пациент укладывается для операции. Индукция анестезии в положении на боку возможна и изредка показана при односторонней патологии легких, такой как бронхоэктазия или кровохаркание, до достижения изоляции легкого. Тем не менее даже этих пациентов придется перевернуть так, чтобы больное легкое было с независимой стороны.

Табл. 59-14 Предлагаемые методы изоляции легких для конкретных показаний

Показания для изоляции легких	Предпочтительные методы	Возможные альтернативы
Резекция легкого, правая сторона	Левосторонняя ДЭТ	ББ/Левосторонняя ОЭТ
Резекция легкого, левая сторона:		
Пульмонэктомия маловероятна	Левосторонняя ДЭТ	ББ/Правосторонняя ДЭТ
Пульмонэктомия	Правосторонняя ДЭТ	Левосторонняя ДЭТ/ББ
Торакоскопия (обе стороны)	Левосторонняя ДЭТ	ББ/Правосторонняя ДЭТ
Легочное кровотечение	Левосторонняя ДЭТ	ББ/КОЭТ
Бронхоплевральный свищ:		
Левый главный бронх	Правосторонняя ДЭТ	КОЭТ
Все другие локализации	Левосторонняя ДЭТ	Правосторонняя ДЭТ/ББ/КОЭТ
Гнойная секреция (например, абсцесс, киста и т.д.)	Левосторонняя ДЭТ	Правосторонняя ДЭТ/ББ/КОЭТ
Буллы, субплевральные воздушные пузыри	Левосторонняя ДЭТ	Правосторонняя ДЭТ/ББ
Нелегочная хирургия (торакальная аорта, пищевод)	Левосторонняя ДЭТ/ББ	Правосторонняя ДЭТ/ББ
Бронхиальная хирургия (опухоль, травма)		
Левая сторона	Правосторонняя ДЭТ	КОЭТ
Правая сторона	Левосторонняя ДЭТ	КОЭТ
Аномалии верхних дыхательных путей	ББ	Левосторонняя ДЭТ/КОЭТ
Трансплантация легких:		
Двухсторонняя	Левосторонняя ДЭТ	ББ/КОЭТ
Односторонняя, правое легкое	Левосторонняя ДЭТ	ББ/КОЭТ
Односторонняя, левое легкое	Правосторонняя ДЭТ	ББ/Левосторонняя ДЭТ/КОЭТ
Лаваж всего легкого	Левосторонняя ДЭТ	
Раздельная вентиляция легких	Левосторонняя ДЭТ	Правосторонняя ДЭТ

ББ – ипсилатеральный бронхиальный блокатор; ДЭТ – двухпросветная трубка; КОЭТ – контралатеральная однопросветная эндобронхиальная трубка

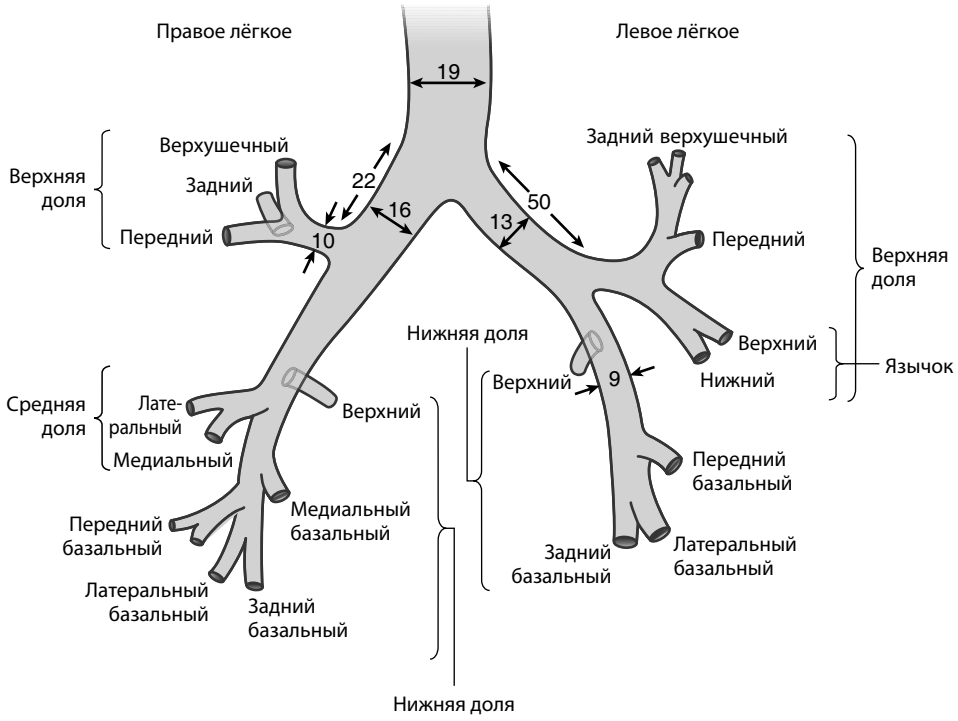


Рис. 59-20 Схема трахеобронхиального дерева. Средние длины и диаметры приведены в миллиметрах. Обратите внимание, что бронх правой средней доли отходит вперед, в то время как верхние сегменты (некоторые авторы называют их «апикальными» сегментами) нижней доли – непосредственно кзади. Использование апикального обозначения сегментарных бронхов на правой стороне в краниально-каудальной последовательности дает мнемоническое «A PALM MAPL». *(Из Youngberg JA: Cardiac, Vascular and Thoracic Anesthesia. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000.)*

В связи с потерей венозного сосудистого тонуса под наркозом нередко можно наблюдать гипотензию при повороте пациента в или из положения на боку. Все катетеры и датчики должны быть закреплены во время изменения положения, и их функция проверена после укладки. Анестезиолог должен взять на себя ответственность за голову, шею и дыхательные пути во время изменения положения и быть лидером операционного персонала, руководя укладкой. Полезно сделать начальное «с головы до ног» обследование пациента после индукции и интубации, проверяя оксигенацию, вентиляцию, гемодинамику, катетеры, датчики и потенциальные травмы нервов. Такое же обследование должно быть затем повторено после укладки. Почти невозможно избежать некоторого смещения ДЭТ или бронхиальных блокаторов при укладке.[68] Безусловно, голова и шея пациента, эндобронхиальная трубка должны быть повернуты «единым целым» с грудопоясничным отделом позвоночника пациента. Тем не менее интервал погрешности в положении эндобронхиальных трубок или блокаторов часто настолько узкий, что даже очень небольшие смещения могут иметь значительные клинические последствия.[81] Карина и средостение независимо смещаются при укладке, а это может привести к проксимальному сдвигу ранее правильно расположенной трубки. Положение эндобронхиальной трубки/блокатора и адекватность вентиляции должны быть перепроверены с помощью аускультации и фибробронхоскопии после укладки пациента.

Нейроваскулярные осложнения

Существуют типичные травмы нервов и сосудов, связанные с боковым положением, которые необходимо учитывать. Плечевое сплетение является областью большинства интраоперационных повреждений нервов, связанных с положением на боку. Существуют два основных варианта: большинство травм возникает при сжатии плечевого сплетения зависимой (нижней) руки, но есть также значительный риск травмы при растяжении плечевого сплетения независимой руки. Плечевое сплетение фиксируется в двух точках: проксимально у поперечных отростков шейных позвонков и дистально у подмышечной фасции. Эти две точки фиксации плюс крайняя подвижность соседних скелетных и мышечных структур делает плечевое сплетение чрезвычайно подверженным травме (Табл. 59-15). Пациент должен лежать на прокладке под зависимой стороной грудной клетки (Рис. 59-21), чтобы уменьшить давление верхней части тела на зависимую руку и плечевое сплетение. Однако такая подкладка усугубит давление на плечевое сплетение, если она сместится кверху в подмышечную впадину.

Плечевое сплетение независимой руки подвержено наибольшему риску, если рука свисает с опоры для фиксации или с «эфирной ширмы». Тяга на плечевое сплетение в этих ситуациях особенно вероятна, если торс пациента случайно выскользнул в положение полупронации или полусупинации после фиксации независимой руки. Сдавливание сосудов независимой руки в этой ситуации также возможно, поэтому полезно выполнять пульсоксиметрию на независимой руке для наблюдения за этим. Абдукция руки не должна быть более 90^0. Рука не должна быть отведена кзади за нейтральное положение или согнута вперед более чем на 90^0. К счастью, большинство таких повреждений нервов проходят спонтанно в течение нескольких месяцев.

Табл. 59-15 Факторы, способствующие травме плечевого сплетения в положении на боку

Зависимая рука (компрессионные травмы)
Рука непосредственно под грудной клеткой
Давление на ключицу в ретроклавикулярное пространство
Шейное ребро
Миграция подкладки грудной клетки в подмышечную впадину*
Независимая рука (травмы, растяжения)
Боковое сгибание шейного отдела позвоночника
Чрезмерная абдукция руки (>90%)
Полупронация или полусупинация торса после фиксации руки к опоре

*К сожалению, в некоторых учреждениях такую подкладку под грудную клетку неверно называют «подмышечный валик». Подкладка абсолютно не должна быть помещена в подмышечную впадину

Переднее сгибание руки в плече (круговое) поперек торса или боковое сгибание шеи в противоположную сторону может вызвать повреждение надлопаточного нерва из-за растяжения. Это вызывает глубокую, плохо ограниченную боль задних и боковых отделов плеча и может быть причиной некоторых случаев боли в плече после торакотомии.

Укладка пациента на бок может легко вызвать чрезмерное боковое сгибание шейного отдела позвоночника из-за неправильного положения головы пациента, которое усугубляет тягу плечевого сплетения и может привести к развитию синдрома «хлыста». Это трудно оценить с головного конца операционного стола, особенно после укрытия операционным бельем. Анестезиологу полезно осмотреть пациента сзади сразу после укладки на бок для того, чтобы убедиться в том, что весь позвоночник выровнен должным образом.

Зависимая нога должна быть слегка согнута с прокладкой под коленом, чтобы защитить малоберцовый нерв сбоку от проксимальной головки малоберцовой кости. Независимая нога находится в нейтральном разогнутом положении с прокладкой, установленной между ней и зависимой ногой. Зависимая нога должна быть осмотрена на предмет сдавления сосудов. Чрезмерно жесткие повязки на уровне бедра могут сдавливать седалищный нерв независимой ноги. Другие области, особенно подверженные травмам нервов и сосудов в положении на боку, – это зависимые ушная раковина и глаз. Протокол осмотра «с головы до ног» для отслежи-

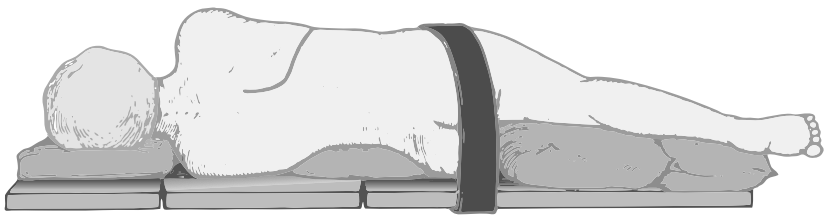


Рис. 59-21 Типичное положение пациента на боку для торакотомии при взгляде сзади. Анестезиологу полезно осмотреть пациента под наркозом с этой стороны, до укрытия операционным бельем, на предмет бокового сгибания шейного отдела позвоночника, которое очень трудно оценить с головного конца операционного стола. Отметим также подкладки под зависимой грудной клеткой и независимой ногой. *(Из Kaplan J, Slinger P [eds]: Thoracic Anesthesia, 3rd ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2003.)*

Табл. 59-16 Нейроваскулярные повреждения типичные для положения на боку. Рутинный осмотр «с головы до ног»

1. Зависимый глаз
2. Зависимая ушная раковина
3. Шейный отдел позвоночника выровнен с грудным отделом позвоночника
4. Зависимая рука:
   a. плечевое сплетение
   b. кровоснабжение
5. Независимая рука*:
   a. плечевое сплетение
   b. кровоснабжение
6. Зависимый и независимый надлопаточные нервы
7. Независимая нога: седалищный нерв
8. Зависимая нога:
   a. перонеальный нерв
   b. кровоснабжение

*Нейроваскулярные травмы независимой руки, скорее всего происходят, когда рука свисает или удерживается на отдельной опоре для фиксации

вания возможных травм нервов и сосудов, связанных с положением на боку, представлен в Табл. 59-16.

Физиологические изменения в положении на боку

Вентиляция

Значительные изменения в вентиляции между легкими развиваются, когда пациент находится в положении на боку. Первоначально это было объяснено теорией, что легкие двигают вверх и вниз общую кривую комплайнса. Когда в зависимом легком комплайнс уменьшается, а в независимом легком увеличивается. Однако последующие исследования показали, что реальность в действительности сложнее.[93] Кривые комплайнса обоих легких различны из-за разницы в их размерах. Положение на боку, анестезия, миорелаксация и открытие грудной клетки в совокупности увеличивают различия между легкими (Рис. 59-22). Кривая комплайнса (изменение объема против изменения давления) легкого зависит от баланса двух «пружин»: стенки грудной клетки (обычно раздуваемого легкого) и упругой тяги самих легких. Любой фактор, который изменяет механику любой из этих пружин, помещает легкие на другую кривую комплайнса.[94]

У здорового человека в сознании при спонтанном дыхании вентиляция зависимого легкого увеличится примерно на 10% в положении на боку. После того как пациент введен в наркоз и релаксирован, вентиляции зависимого легкого уменьшится на 15%. Хотя вентиляция существенно не изменится после открытия независимого гемиторакса, ФОЕ независимого легкого увеличится примерно на 10%. Эти изменения будут зависеть от метода вентиляции конкретного пациента. Когда грудная клетка открыта, то из-за нарушения целостности грудной стенки оба легких, как правило, коллабируют до минимального объема, если время выдоха будет продлено. Таким образом, объем каждого легкого в конце выдоха является непосредственной функцией времени, отведенного на выдох. Комплайнс всей дыхательной системы значительно возрастет после открытия независимого гемиторакса (см. Гл. 15).

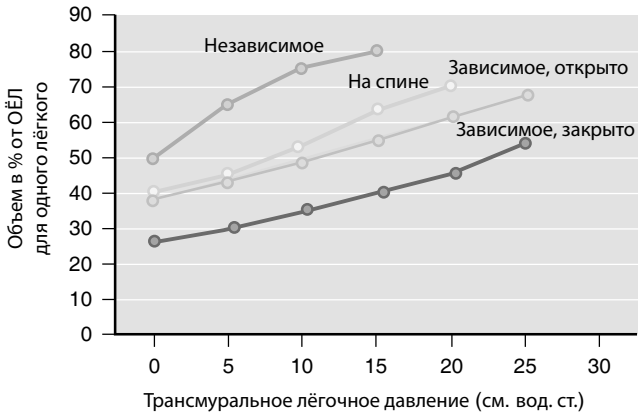


Рис. 59-22 Изменения комплайнса одного легкого во время изменений положения тела у анестезированного, релаксированного пациента во время ИВЛ. Эти изменения комплайнса ответственны за результирующие различия в вентиляции между легкими, происходящие в положении на боку. ОЕЛ – общая емкость легких

Из-за падения ФОЕ и комплайнса зависимого легкого в положении на боку применение PEEP избирательно только этого легкого (при использовании ДЭТ и двух контуров вентиляции) улучшит газообмен.[95] Это отличается от эффекта неизбирательного применения PEEP в обоих легких в положении на боку, когда PEEP стремится распространяться преимущественно в регионы легких с наибольшим комплайнсом и будет приводить к перераздутию независимого легкого без улучшения газообмена.

Ателектазы развиваются в среднем в 6% паренхимы легких после индукции анестезии в положении лежа на спине. Такие ателектазы будут равномерно распределены в зависимой части обоих легких.[96] После укладки пациента в положение на бок происходит незначительное снижение суммарных ателектазов до 5% от объема легких, но теперь они полностью сосредоточены в зависимом легком (Рис. 59-23). Еще больше усложняет наше понимание физиологии клинической анестезии в торакальной хирургии тот факт, что большинство исследований последствий изменения положения на вентиляцию были выполнены у здоровых людей, а большинство торакальных хирургических пациентов имеют исходное заболевание легких с измененным сопротивлением дыханию и комплайнсом. Так образом, интраоперационное распределение вентиляции становится еще менее предсказуемым.

Перфузия

Традиционно представлялось, что поворот пациента из положения на спине в положение на бок уменьшает кровоток в независимом легком из-за силы тяжести. Предполагалось, что такое уменьшение составляет примерно 10% от общего объема легочного кровотока. Последующие исследования на животных привели к некоторому сомнению насчет влияния гравитации на распределение легочного кровотока.[97] Распределение легочного кровотока в различных положениях может быть в большей степени связано с присущими легочным сосудам анатомическими особенностями, чем с силой тяжести (см. Гл. 15). Во время анестезии согласование вентиляции и перфузии обычно уменьшено в положении на боку по сравнению с положением на спине. Легочный артериовенозный шунт во время общей анестезии, как правило, увеличивается с примерно 5% в положении на спине до 10-15% в положении на боку.[98]

Анестезиологическое пособие

Развитие торакальной анестезии и торакальной хирургии задержалось более чем на 50 лет после внедрения эфира, потому что анестезиологи не могли управлять пациентами

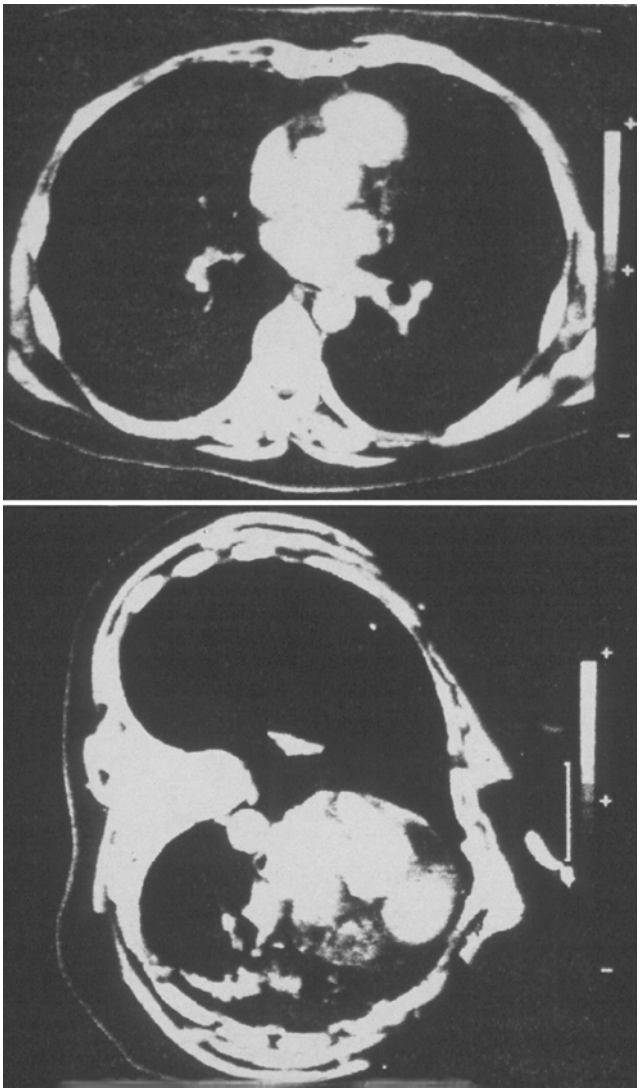


Рис. 59-23 Ателектазы развиваются в зависимых частях обоих легких после вводного наркоза, как видно на этой КТ грудной клетки (*сверху*). Такие ателектазы исчезают в независимом легком после поворота пациента в боковое положение, но увеличиваются в зависимом легком (*внизу*). Это легкое, которое впоследствии будет использовано для газообмена в течение однолегочной вентиляции. *(Из Kaplan J, Slinger P [eds]: Thoracic Anesthesia, 3rd ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2003.)*

во время масочной анестезии при спонтанном дыхании с открытой грудной клеткой. У этих пациентов развивалось то, что изначально называлось «синдромом пневмоторакса». Дыхательная система у млекопитающих работает неудовлетворительно при открытом гемитораксе из-за двух физиологических проблем. Во-первых, происходит парадоксальная вентиляция (также называемая «*pendelluft*»), при которой газ движется из легкого закрытого гемиторакса в легкое открытого гемиторакса при выдохе. Поток меняет направление во время вдоха. Это приводит к гиперкапнии и гипоксемии. Во-вторых, колебание средостения между гемитораксами во время дыхательного цикла, которое нарушает сердечную преднагрузку, вызывает нестабильность гемодинамики. В начале 1900-х гг. несколько пионеров, таких как хирург Matas из Нью–Орлеана, предложили вентиляцию с положительным давлением и примитивную форму эндотрахеальной вентиляции, которые показали себя безопасными при торакальной анестезии в экспериментах на животных. Современные методы, включая ОЛВ, произошли от этих экспериментов. По сути, любое анестезиологическое пособие, которое обеспечивает безопасный и стабильный общий наркоз для обширной операции, может быть использовано для резекции легкого. В настоящее время основная тенденция – использование комбинированной грудной эпидуральной и общей анестезии в торакальной хирургии.

Управление жидкостями

Из-за гидростатического эффекта чрезмерное использование инфузионных препаратов может привести к увеличению шунтирования и впоследствие привести к отеку зависимого легкого, особенно во время длительных операций. Поскольку зависимое легкое – это легкое, где в основном происходит газообмен в течение ОЛВ, лучше всего быть благоразумным, насколько это возможно, с введением жидкости. Внутривенные жидкости вводятся для возмещения дефицита объема и только в процессе анестезии при резекции легкого. Никакой объем не вводится для покрытия теоретических потерь в «третье пространство» во время торакотомии, поскольку нет достаточных доказательств, что такие потери в третье пространство происходят во время резекции легкого, как это случается в течение абдоминальных или других типах хирургических вмешательств (Табл. 59-17). Общепринятое изречение – «не топить нижнее легкое».

Закись азота

Смесь закиси азота/кислорода (N_2O/O_2) более склонна вызывать ателектазы в слабо вентилируемых регионах легких, чем кислород сам по себе. Хотя N_2O является относительно менее растворимой по сравнению с другими летучими анестетиками, она более растворима, чем атмосферные газы (азот, кислород, аргон). Скорость поглощения смеси N_2O/O_2 из невентилируемых легких превышает ее для чистого кислорода. Максимальное поглощение у смеси N2O/O2 с FIO_2 от 0,4 до 0,5.[99] Использование смесей N_2O/O_2 связано с более высокой частотой рентгенографических ателектазов (51%) в зависимом легком после торакотомии, чем при использовании смеси воздух/кислород (24%). Закись азота также имеет тенденцию к увеличению давления в легочной артерии у пациентов с легочной гипертензией,[100] N_2O ингибирует ГЛВ,[101] и N_2O противопоказана пациентам с субплевральными воздушными пузырями или буллами. По этим причинам N_2O обычно избегают применять в анестезии в торакальной хирургии.

Температура

Поддержание температуры тела может быть проблемой во время торакальной хирургии из-за потери тепла при открытом гемитораксе. Эта проблема особенно актуальна

Табл. 59-17 Управление жидкостью при хирургии резекции легкого

1. Общий положительный баланс жидкости в первом 24-часовом послеоперационном периоде не должен превышать 20 *мл/кг*.
2. Для среднего взрослого пациента введение кристаллоидов должно быть ограничено до < 3 *л* в первые 24 *ч*.
3. Не должно производиться никакого восполнения потерь жидкости в третье пространство во время резекции легкого.
4. Диурез > 0,5 *мл/кг/ч* не является необходимым.
5. Если после операции необходимо увеличить тканевую перфузию, то предпочтительно использовать инвазивный мониторинг и инотропы вместо того, чтобы производить перегрузку жидкостью.

при крайних значениях возрастного спектра. Большинство физиологических функций организма, в том числе ГЛВ, блокируются при гипотермии. Увеличение температуры в помещении, подогреватели жидкости, а также использование приточно-воздушных обогревателей нижней или верхней частей тела пациента (или обеих) являются наилучшими способами для предотвращения непреднамеренной интраоперационной гипотермии.

Предупреждение бронхоспазма

Из-за высокой частоты сопутствующих реактивных заболеваний дыхательных путей в торакальной хирургической популяции целесообразно применять анестезию, которая уменьшает бронхиальную раздражительность. Это особенно важно, потому что дополнительные манипуляции в дыхательных путях в связи с установкой ДЭТ или бронхиального блокатора являются мощным триггером бронхоспазма. Принципы обезболивания такие же, как для любого пациента с астмой: избегать манипуляций в дыхательных путях при поверхностной анестезии пациента, использовать бронхолитические анестетики и избегать препаратов, которые высвобождают гистамин. При использовании для внутривенной индукции анестезии пропофола или кетамина можно ожидать уменьшения бронхоспазма. Такое преимущество не замечено при внутривенной индукции барбитуратами, опиоидами, бензодиазепинами или этомидатом. Поддержание анестезии пропофолом и/или любым летучим анестетиком будет уменьшать реактивность бронхов. Севофлуран – самый мощный бронхолитик из летучих анестетиков.[102]

Патология коронарных артерий

Так как пациенты с резекцией легкого в основном пожилые люди и курильщики, то среди них наблюдается высокий уровень сопутствующей патологии коронарных артерий. Это соображение будет основным фактором в выборе техники анестезии для большинства торакальных пациентов. Анестезиологическое пособие должно оптимизировать соотношение спроса/предложения миокарда в кислороде, поддерживая артериальную оксигенацию и диастолическое артериальное давление, избегая при этом ненужного увеличения сердечного выброса и частоты сердечных сокращений. Грудная эпидуральная анестезия/аналгезия может помочь в этом (см. «Послеоперационное обезболивание» позже).

Способность обеспечить эффективную региональную анестезию с помощью грудной эпидуральной блокады открыла возможность выполнения некоторых торакальных хирургических процедур у бодрствующих пациентов. Описан широкий набор торакальных операций с использованием этой техники, в том числе торакоскопии, торакотомии и стернотомии.[103] Эпидуральный блок часто сочетается с ипсилатеральной блокадой звездчатого ганглия, чтобы уменьшить кашлевой рефлекс при стимуляции корня легких. Конкретных показаний к использованию этих методов обычно не существует, но они могут возникнуть у пациентов высокого риска с проблемами дыхательных путей.[104] Очевидно, что первоначальная боязнь «синдрома пневмоторакса» распространяется на длительные операции с применением этих методов. Однако во время ВТС оперируемый гемиторакс фактически закрыт, и газообмен обычно достаточен при спонтанной вентиляции с дополнительным кислородом.

Управление однолегочной вентиляцией

При ОЛВ анестезиолог решает уникальные и часто противоположные задачи в попытке максимизировать ателектаз невентилируемого легкого для улучшения хирургического доступа и избежать ателектазирования в вентилируемом легком (как правило, зависимом легком), чтобы оптимизировать газообмен. Состав газовой смеси в невентилируемом легком непосредственно перед ОЛВ оказывает существенное влияние на скорость коллапса этого легкого. Из-за низкой растворимости в крови азот (или воздушно-кислородная смесь) приводит к задержке коллапса легкого (Рис. 59-24).[105] Это особенно проблематично в начале операции ВТС, когда хирургическая визуализация в оперируемом гемитораксе ограничена, и у пациентов с эмфиземой, у которых задержка коллапса невентилируемого легкого происходит за счет уменьшения эластичной тяги. Важно тщательно денитрогенировать оперируемое легкое, вентилируя его кислородом, непосредственно перед коллабированием. Хотя закись азота даже более эффективна, чем кислород в ускорении коллапса легкого, по причинам, указанным ранее, она обычно не используется в анестезии в торакальной хирургии.

Во время вентиляции двух легких до начала ОЛВ ателектазы также будут развиваться в зависимом легком (см. Рис. 59-23). Поэтому полезно выполнение маневра рекрутмента (по аналогии с пробой Вальсальвы, поддержание давления в легком в конце вдоха до 20 *см вод. ст.* от 15 до 20 *с*) немедленно после начала ОЛВ для уменьшения ателектаза. Такой рекрутмент, как было показано, увеличивает средний уровень PaO_2 при последующей ОЛВ (см. Гл. 15).[106]

Гипоксемия

Одной из основных проблем, которая влияет на анестезиологическое обеспечение в торакальной хирургии, явля-

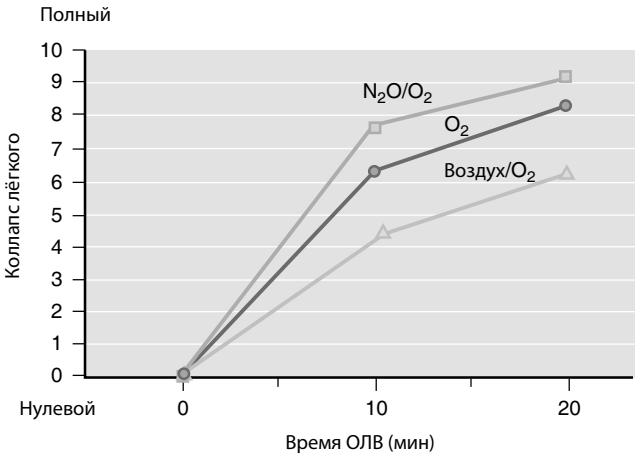


Рис. 59-24 Влияние газовой смеси, используемой в течение вентиляции двух легких, непосредственно перед однолегочной вентиляцией (ОЛВ), на скорость коллапса невентилируемого легкого во время ОЛВ. O_2 = FIO_2-1,0; N_2O/O_2 = закись азота/кислород 60/40; Воздух/O_2 = воздух/кислород FIO_2 0,4. Все пациенты вентилировались с FIO_2 1,0 при ОЛВ. Плохо растворимый азот в смеси воздух/кислород задерживал коллапс невентилируемого легкого. *(Основано на данных Ko R, Kruger M, McRae K, et al: Impact of inspired gas mixtures on oxygenation and surgical conditions during one-lung ventilation. Can J Anesth 50:A13, 2003.)*

ется возникновение гипоксемии во время ОЛВ. Не существует универсально приемлемой цифры безопасного нижнего предела насыщения кислородом во время ОЛВ. Насыщение выше или равное 90% (PO_2 > 60 *мм рт. ст.*) является общепринятым. У пациентов без значительных сопутствующих заболеваний на короткие периоды может быть приемлемо насыщение в районе цифр, завершающих восьмой десяток. Тем не менее минимально приемлемая сатурация будет выше у пациентов с риском органной гипоксии из-за ограниченного регионального кровотока (например, при коронарных или цереброваскулярных заболеваниях) и у пациентов с ограниченным транспортом кислорода (например, при анемии или уменьшении сердечно-легочного резерва). Было показано, что во время ОЛВ пациенты с ХОБЛ десатурируют быстрее при изоволемической гемодилюции, чем обычные пациенты.[107]

Ранее гипоксемия во время ОЛВ возникала часто. Отчеты за период 1950-1980 гг. описывают частоту гипоксемии (артериальной сатурации < 90%) от 20 до 25%. В отчетах 1990-х гг. описана частота менее 10%,[108] а в последнее время была отмечена частота гипоксемии во время ОЛВ при торакальной хирургии на уровне менее 1%.[109] Такое улучшение, скорее всего, связано с несколькими факторами: улучшение техники изоляции легких – рутинная фибробронхоскопия для предотвращения лобарной обструкции ДЭТ, улучшение анестезии – меньшее подавление ГЛВ и лучшее понимание патофизиологии ОЛВ. Патофизиология ОЛВ включает способность организма перераспределять легочный кровоток в вентилируемое легкое. Несколько факторов помогают и препятствуют этому перераспределению, и они в различной степени находятся под контролем анестезиолога. Эти факторы показаны на Рис. 59-25. Задачей анестезиолога во время ОЛВ является максимизация легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) в невентилируемом легком при минимизации ЛСС в вентилируемом легком. Ключ к пониманию этой физиологии – признание, что ЛСС коррелирует с объемом легких на гиперболический манер (Рис. 59-26). ЛСС, наименьшее при ФОЕ, увеличивается, когда объем легких растет выше или падает ниже ФОЕ (см. Гл. 15).[110] Целью анестезиолога при оптимизации перераспределения легочного кровотока во время ОЛВ будет поддержание вентилируемого легкого как можно ближе к его ФОЕ одновременно содействуя коллапсу невентилируемого легкого для увеличения его ЛСС.

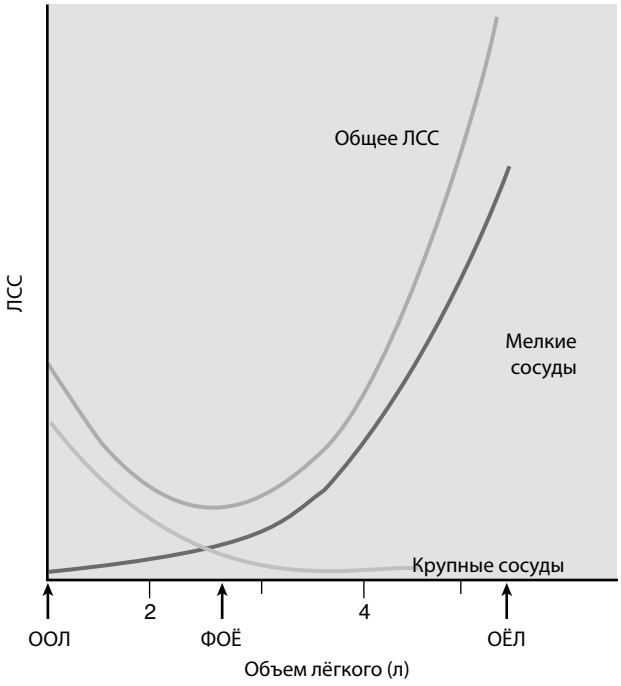


Рис. 59-26 Соотношение между легочным сосудистым сопротивлением (ЛСС) и объемом легких. Минимальное ЛСС – на уровне функциональной остаточной емкости (ФОЕ). ЛСС увеличивается, если объем легких уменьшается в сторону остаточного объема (ООЛ), главным образом, из-за увеличения сопротивления крупных легочных сосудов. ЛСС также растет, если объем легких увеличивается выше ФОЕ в сторону общей емкости легких (ОЕЛ) из-за увеличения сопротивления малых межальвеолярных сосудов

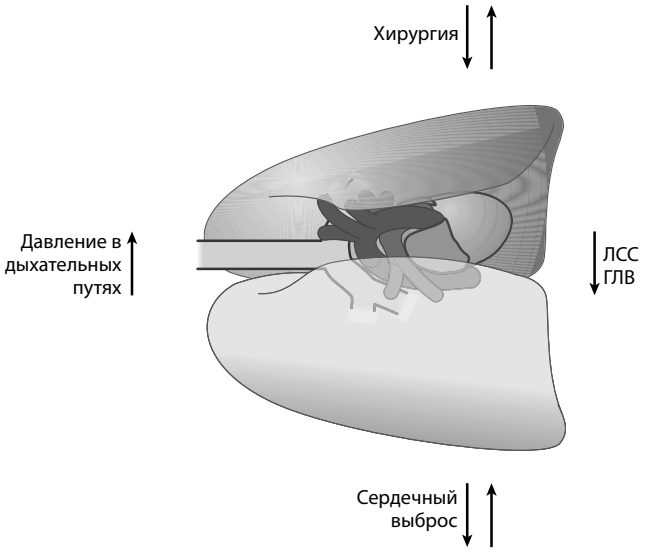


Рис. 59-25 Факторы, влияющие на распределение легочного кровотока в течение однолегочной вентиляции. Гипоксическая легочная вазоконстрикция (ГЛВ) и коллапс невентилируемого легкого, которые увеличивает легочное сосудистое сопротивление (ЛСС), как правило, распределяют поток крови в вентилируемое легкое. Градиент давления в дыхательных путях между вентилируемым и невентилируемым гемитораксами, как правило, способствует притоку крови к невентилируемоуу легкому. Операция и сердечный выброс могут иметь переменные эффекты, увеличивая либо уменьшая пропорциональный поток в вентилируемое легкое (см. текст)

Интраоперационное положение

Большая часть торакальных операций выполняется в положении на боку. Пациенты с ОЛВ в положении на боку имеют значительно лучшие уровни PaO_2, чем пациенты во время ОЛВ в положении на спине.[111] Это относится как к пациентам как с нормальной функцией легких, так и с ХОБЛ (Рис. 59-27).[112]

Гипоксическая легочная вазоконстрикция

ГЛВ, как правило, считается фактором, определяющим перераспределение кровотока во время ОЛВ. Считается, что она позволяет уменьшить приток крови к невентилируемому легкому на 50%. Стимулом для ГЛВ является прежде всего альвеолярное напряжение кислорода (PAO_2), которое стимулирует прекапиллярное сужение сосудов, перераспределяя легочный кровоток от гипоксемических регионов легких через путь, включающий NO и/или торможение синтеза циклооксигеназы.[113] Парциальное давление кислорода в смешанной венозной крови ($P\bar{v}O_2$) – тоже стимул, хотя значительно более слабый, чем PAO_2, а PaO_2 имеет двухфазный эффект на ГЛВ. ГЛВ у человека начинается быстро в течение первых 30 *мин*, а затем медленно нарастает до максимума примерно через 2 *ч*. ГЛВ – рефлекс

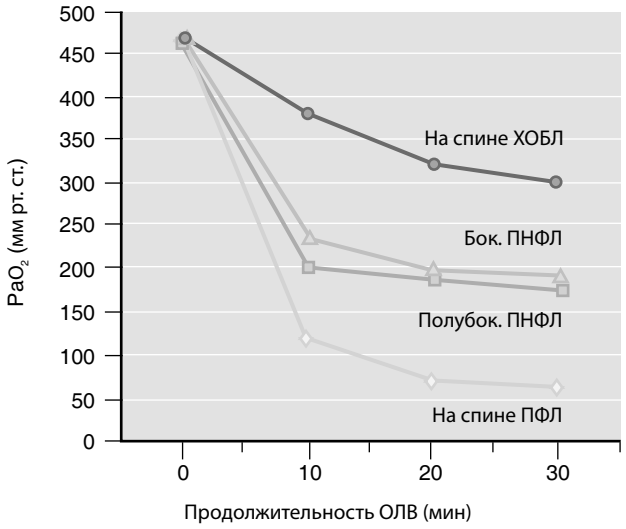


Рис. 59-27 Среднее PaO_2 в группах пациентов в зависимости от времени однолегочной вентиляции (ОЛВ). На спине ХОБЛ – у пациентов с ХОБЛ при ОЛВ в положении на спине; Бок. НЛФ – у пациентов с нормальной легочной функцией при ОЛВ в положении на боку; Полубок. НЛФ– у пациентов с нормальной легочной функцией при ОЛВ в полубоковом положении; На спине НЛФ – у пациентов с нормальной легочной функцией при ОЛВ в положении на спине. Пациенты с нормальной легочной функцией при ОЛВ в положении на спине наиболее склонны к десатурации. *(Основано на данных Watanabe S, Noguchi E, Yamada S, et al: Sequential changes in arterial oxygen tension in the supine position during one-lung ventilation. Anesth Analg 90:28, 2000; and Bardoczky GI, Szegedi LL, d'Hollander AA, et al: Two-lung and one-lung ventilation in patients with chronic lung disease: The effects of position and Fio2. Anesth Analg 90:35, 2000.)*

с эффектом предварительной подготовки, т.е. ответ на второй гипоксический стимул будет выраженнее, чем на первый стимул.[114]

Хирургическая травма в легких может повлиять на перераспределение легочного кровотока. Операция может противодействовать ГЛВ путем выделения вазоактивных метаболитов локально в легких или может вызывать автономные эффекты в результате травмы сплетения корня легкого. С другой стороны, операция может значительно уменьшить приток крови к невентилируемому легкому при преднамеренном или случайном механическом воздействии на односторонний артериальный или венозный легочный кровоток.[115] Вентиляция увеличивает кровоток через гипоксическое легкое больше, чем через нормоксическое легкое, что обычно не имеет клинического значения, но усложняет исследование ГЛВ. ГЛВ уменьшается от вазодилататоров, таких как нитроглицерин и нитропруссид. Вообще можно ожидать, что вазодилататоры приведут ухудшению PaO_2 в течение ОЛВ. Грудная эпидуральная симпатическая блокада, вероятно, не имеет практически никакого прямого влияния на ГЛВ, которая является локальным ответом на химические вещества в легких.[116] Однако грудная эпидуральная анестезия может иметь косвенное влияние, оксигенацию при ОЛВ, если вызывает гипотонию и падение сердечного выброса (см. «Сердечный выброс» позже).

Выбор анестезии

Все летучие анестетики дозозависимо подавляют ГЛВ. Исследования на животных наводят на мысль, что такое подавление зависит от препарата: галотан > энфлуран > изофлуран. Чем старше препарат, тем мощнее ингибирует он ГЛВ, что, возможно, способствовало высокой частоте возникновения гипоксемии во время ОЛВ в сообщениях 1960-х и 1970-х гг. (см. выше). Во многих из этих исследований использовались дозы 2-3 МАК галотана.

В дозах меньших или равных 1 МАК современные летучие анестетики (изофлуран, севофлуран,[117] десфлуран[118]) являются слабыми равносильными ингибиторами ГЛВ. Торможение ГЛВ в ответ на 1 МАК летучего агента, такого как изофлуран, составляет примерно 20% суммарного ГЛВ-ответа, а это составляет только 4% чистого увеличения общего артериовенозного шунта во время ОЛВ. Такая разница слишком мала, чтобы быть обнаруженной в большинстве клинических исследований.[119] Кроме того, летучие анестетики вызывают ингибирование ГЛВ в меньшей степени при доставке к месту активной вазоконстрикции через легочную артериальную кровь, чем через альвеолы. Эта модель похожа на стимул ГЛВ-характерный для кислорода. Во время развернутой ОЛВ летучие агенты достигают гипоксических легочных капилляров только с помощью смешанной венозной крови. Не выявлены клинические преимущества в оксигенации во время ОЛВ при тотальной внутривенной анестезии по сравнению с 1 МАК современных летучих анестетиков.[120]

Сердечный выброс

Последствия изменения сердечного выброса во время ОЛВ сложные (Рис. 59-28). Увеличение сердечного выброса имеет тенденцию вызывать увеличение давления в легочной артерии и пассивную дилатацию легочного сосудистого русла, которые, в свою очередь, противодействуют ГЛВ, что, как было показано, связано с повышенным артериовенозным шунтом $\left(\dot{Q}s/\dot{Q}t\right)$ во время ОЛВ.[121] Однако у пациентов с относительно фиксированным потреблением кислорода, что наблюдается во время стабильной анестезии, эффектом увеличения сердечного выброса будет увеличение насыщения кислородом смешанной венозной крови ($S\bar{v}O_2$). Таким образом, увеличение сердечного выброса во время ОЛВ приводит к увеличению как шунта, так и $S\bar{v}O_2$, которые имеют противоположные

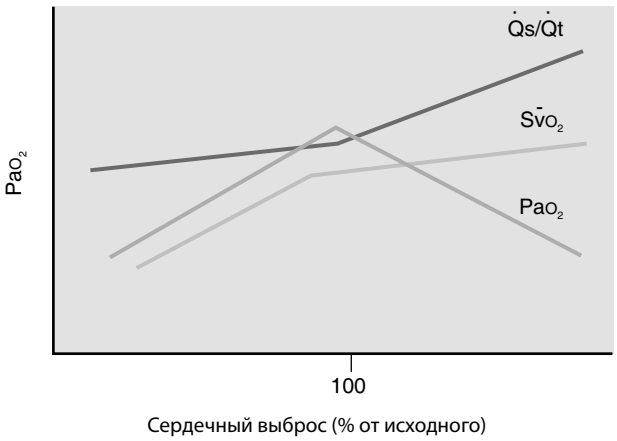


Рис. 59-28 Соотношение между PaO_2 и сердечным выбросом в течение однолегочной вентиляции (ОЛВ). Когда сердечный выброс падает ниже исходного уровня, артериовенозный шунт $(\dot{Q}s/\dot{Q}t)$уменьшается, однако, насыщение кислородом смешанной венозной крови ($S\bar{v}O_2$) также уменьшается, что приводит к итоговому снижению PaO_2. И наоборот, повышение сердечного выброса выше исходного уровня приводит к увеличению $S\bar{v}O_2$, а также к увеличению $\dot{Q}s/\dot{Q}t$. Конечным результатом будет опять же снижение PaO_2. *(Основано на данных Slinger P, Scott WAC: Arterial oxygenation during one-lung anesthesia: A comparison of enflurane and isoflurane. Anesthesiology 82:940, 1995; and Russell WJ, James MF: The effects on arterial haemoglobin oxygen saturation and on shunt of increasing cardiac output with dopamine or dobutamine during one-lung ventilation. Anaesth Intens Care 32:644, 2004.)*

эффекты на PaO_2. Существует потолок значений, до которых $S\bar{v}O_2$ может расти. Увеличение сердечного выброса до сверхнормальных уровней путем введения инотропных препаратов, таких как допамин, как правило, имеет общее отрицательное воздействие на PaO_2.[122] И наоборот, падение сердечного выброса приведет к снижению как шунта, так и $S\bar{v}O_2$ с чистым эффектом снижения PaO_2. Очень важно поддерживать сердечный выброс, поскольку даже при оптимальном анестезиологическом пособии во время ОЛВ шунт составляет обычно от 20 до 30%.

Стратегии вентиляции

Стратегия, используемая для управления вентиляцией легкого во время ОЛВ, играет важную роль в распределении легочного кровотока между легкими. Многие анестезиологи практикуют использование такого же большого дыхательного объема (например, 10 *мл/кг* идеальной массы тела) во время ОЛВ, как и при вентиляции двух легких. Такая стратегия, вероятно, уменьшает гипоксемию, повторно рекрутируя ателектазы в зависимом легком. По многим причинам существует тенденция использовать меньшие дыхательные объемы с PEEP при ОЛВ. Во-первых, частота гипоксемии во время ОЛВ значительно ниже, чем 20-30 лет назад. Во-вторых, существует риск острого поражения вентилируемого легкого при длительном применении больших дыхательных объемов. В-третьих, модель вентиляции, которая позволяет рецидивировать ателектазам с последующим рекрутментом паренхимы легких, выглядит вредной.[29] Техника вентиляции должна быть индивидуальной в зависимости от исходной механики легких пациента.

Респираторное кислотно-основное состояние

Эффективность ГЛВ в регионе гипоксического легкого увеличивается в присутствии респираторного ацидоза и подавляется дыхательный алкалозом. Тем не менее нет абсолютного преимущества для газообмена от гиповентиляции в течение ОЛВ, потому что дыхательный ацидоз в основном увеличивает легочный сосудистый тонус в хорошо оксигенированном легком, а это противоречит клинически полезному перераспределению легочного кровотока.[123] В целом эффекты гипервентиляции обычно имеют тенденцию к снижению давления в легочных сосудах.

Положительное давление в конце выдоха

Сопротивление потоку крови через легкие связано с объемом легких в двухфазной модели и является наименьшим, когда объем легкого равен ФОЕ (см. Рис. 59-26 и Гл. 15). Сохранение вентилируемого легкого, как можно ближе к его нормальной ФОЕ благоприятно влияет на легочный кровоток в этом легком. Несколько интраоперационных факторов, которые, как известно, изменяют ФОЕ, имеют тенденцию снижать ФОЕ вентилируемого легкого ниже нормального уровня. К ним относятся положение на боку, миорелаксация и открытый верхний гемиторакс, который позволяет массе средостения сдавливать зависимое легкое. Попытки измерить ФОЕ у человека во время ОЛВ были осложнены наличием стойкого потока воздуха в конце выдоха у пациентов с ХОБЛ.[124] Многие пациенты фактически не достигают в конце выдоха равновесия с объемом ФОЕ легких, поскольку они пытаются выдохнуть относительно большой дыхательный объем через один просвет ДЭТ. У этих пациентов развивается динамическая гиперинфляция и скрытое положительное давление в конце выдоха (авто-PEEP).[40]

Авто-PEEP

Авто-PEEP наиболее часто возникает у пациентов со сниженной эластической тягой легких: пожилые люди или пациенты с эмфиземой.[125] Авто-PEEP возрастает по мере увеличения соотношения вдоха/выдоха (I:E) (т.е. когда время выдоха уменьшается). Такое авто-PEEP, в среднем от 4 до 6 *см вод. ст.* в большинстве изученных групп пациентов с раком легкого, противодействует упомянутым ранее факторам, которые, как правило, уменьшают ФОЕ зависимого легкого при ОЛВ. Эффекты от применения внешнего PEEP через вентиляционный контур на легкие при наличии авто-PEEP сложные (Рис. 59-29). Пациенты с очень низким авто-PEEP (< 2 *см вод. ст.*) будут испытывать большее увеличение совокупного PEEP от умеренного (5 *см вод. ст.*) внешнего PEEP, чем пациенты с высоким уровнем авто-PEEP (>10 *см вод. ст.*). Может ли применение PEEP во время ОЛВ улучшить газообмен пациента, зависит от механики легких индивидуума. Если применение PEEP перемещает позицию равновесия выдоха на кривой комплайнса в сторону нижней точки перегиба (НТП) кривой (т.е. в сторону ФОЕ), то внешнее PEEP полезно (Рис. 59-30). Однако, если применение PEEP перемещает точку равновесия таким образом, что она удаляется от НТП, то газообмен ухудшается.

Авто-PEEP трудно обнаружить и измерить с помощью существующих наркозных аппаратов ИВЛ. Для обнаружения авто-PEEP дыхательный контур должен быть в закрытом состоянии в конце нормального выдоха до наступления равновесия давления в дыхательных путях. Большинство современных аппаратов ИВЛ для интенсивной терапии могут быть использованы для измерения авто-PEEP.

Дыхательный объем

Было бы оптимально комбинировать дыхательный объем, частоту дыхания, I:E соотношение, вентиляцию с управляемым давлением или объемом для каждого отдельного пациента во время ОЛВ. Тем не менее попытаться оценить

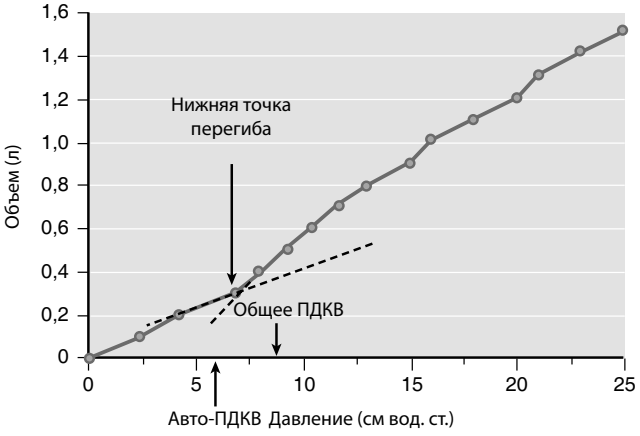


Рис. 59-29 Кривая статического комплайнса вентилируемого (зависимого) легкого у типичного пациента с раком легкого и умеренной хронической обструктивной болезнью легких. Нижняя точка перегиба, как полагают, представляет функциональную остаточную емкость (ФОЕ). Авто-PEEP во время ОЛВ у этого пациента было 6 см вод. ст. Добавление 5 *см вод. ст.* PEEP к аппарату ИВЛ давало суммарное PEEP в контуре 9 *см вод. ст.* PaO_2 у этого пациента снижалось при добавлении PEEP (положительное давление в конце выдоха). *(Основано на данных Slinger P, et al: Relation of the static compliance curve and positive end-expiratory pressure to oxygenation during one-lung ventilation. Anesthesiology 95:1096, 2001.)*

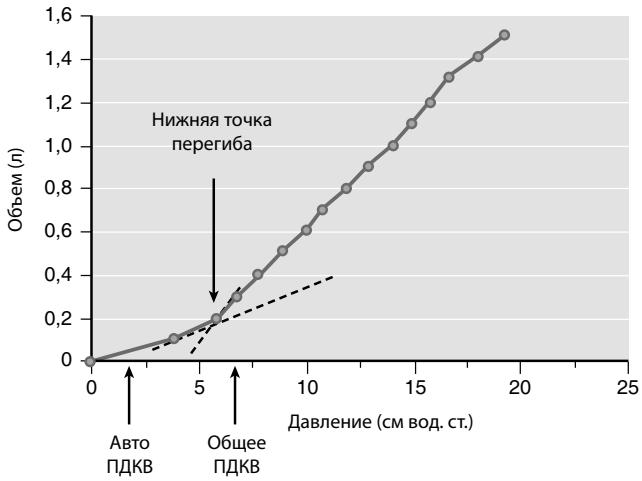


Рис. 59-30 Кривая статического комплайнса молодого пациента с нормальной функцией легких в течение однолегочной вентиляции (ОЛВ) (в данном случае для удаления опухоли средостения). Нижняя точка перегиба кривой (ФОЕ) была на 6 *см вод. ст.* У пациента было 2 *см вод. ст.* авто-PEEP во время ОЛВ. Добавление 5 *см вод. ст.* PEEP к аппарату ИВЛ подняло общее PEEP до 7 *см вод. ст.* и улучшило PaO_2. У молодых пациентов, и у пациентов с повышенной эластической тягой легких (например, в связи с рестриктивными заболеваниями легких) PaO_2 увеличивается при PEEP во время ОЛВ. *(Основано на данных Slinger P, et al: Relation of the static compliance curve and positive end-expiratory pressure to oxygenation during one-lung ventilation. Anesthesiology 95:1096, 2001.)*

каждый из этих параметров, обеспечивая анестезию доступными наркозными аппаратами ИВЛ, нереально и врач должен исходно полагаться на упрощенную стратегию (Табл. 59-18). Результаты изменения дыхательного объема непредсказуемы. Это происходит отчасти из-за взаимодействия дыхательного объема с авто-PEEP. Первоначальное использование дыхательных объемов, равных 5-6 *мл/кг* идеальной массы тела плюс 5 *см вод. ст.*, PEEP, выглядит логичной отправной точкой у большинства пациентов (за исключением ХОБЛ) при ОЛВ. Дыхательный объем должен быть отрегулирован таким образом, чтобы пиковые давления в дыхательных путях не превышали 35 *см вод. ст.* Это будет соответствовать давлению плато в дыхательных путях примерно 25 *см вод. ст.*[126] Пиковое давление в дыхательных путях, превышающих 40 *см вод. ст.* может способствовать травме от перераздутия вентилируемого легкого во время ОЛВ.[127]

Поворот пациента в положение на бок увеличит дыхательное мертвое пространство и градиент между артериальным и напряжением CO_2 в конце выдоха ($Pa-ETCO_2$). Это обычно требует 20%-ного увеличения минутной вентиляции для поддержания того же $PaCO_2$. Индивидуальные вариации $Pa-ETCO_2$ градиента становятся гораздо более выраженными, а $PETCO_2$ менее надежным в качестве мониторинга $PaCO_2$ при ОЛВ. Такой эффект возможен, потому что существуют индивидуальные различия в экскреции CO_2 между зависимым и независимым легкими.

Вентиляция, управляемая по объему в сравнении с вентиляцией, управляемой по давлению

Традиционно вентиляция, управляемая по объему, использовалась в операционной при всех видах хирургии. Недавнее появление наркозно-дыхательных аппаратов с режимами управления давлением позволило изучать и использовать эту форму вентиляции в торакальной хирургии. У большинства пациентов вентиляция с управлением по давлению не показала улучшения оксигенации по сравнению с вентиляцией «по объему», хотя пиковые давления в дыхательных путей были ниже.[128] Есть сообщение, предполагающее, что вентиляция с управляемым давлением может привести к улучшению оксигенации у пациентов с ХОБЛ.[129] Вентиляция с управлением по давлению позволяет избежать резкого повышения пикового давления в дыхательных путях, которое может возникнуть в результате хирургических манипуляций в грудной клетке. Это будет полезно пациентам с повышенным риском повреждения легких большими объемами или давлением, например, после трансплантации легких или во время пульмонэктомии.[130] Из-за быстрого изменения эластичности легких, которое происходит в торакальной хирургии, необходимо тщательно контролировать доставленный дыхательный объем, когда используется вентиляция с управляемым давлением, поскольку он может внезапно измениться.

Прогнозирование гипоксемии

Проблема гипоксемии во время ОЛВ инициировала многие исследования анестезии в торакальной хирургии. Гипоксемия при ОЛВ предсказуема (см. Табл. 59-6), предотвратима и излечима в подавляющем большинстве случаев.[131]

Предоперационное вентиляционно-перфузионное сканирование

Внутрилегочное шунтирование крови и PaO_2 во время интраоперационной ОЛВ сильно коррелируют с фракцией перфузии вентилируемого легкого, определенной при предоперационном $\dot{V}/\dot{Q}$ сканировании.[132] Пациенты с длительным односторонним поражением на стороне операции, с развитием одностороннего снижения вентиляции и пер-

Табл. 59-18 Предлагаемые параметры для однолегочной вентиляции

Параметр	Предлагаемый	Рекомендации/Исключения
Дыхательный объем	5-6 *мл/кг*	Поддерживать: пиковое давление в дыхательных путях < 35 *вод. ст.* давление плато в дыхательных путях < 25 *вод. ст.*
Положительное давление в конце выдоха	5 *см вод. ст.*	Пациенты с ХОБЛ: не добавлять PEEP
Частота дыхания	12 *дых в мин*	Поддерживать: нормальное $Paco_2$; $Pa-ETco_2$ обычно увеличивается на 1-3 *мм рт. ст.* при ОЛВ
Режим	С управляемым объемом или давлением	С управляемым давлением для пациентов с риском повреждения легких (например, с буллами, пульмонэктомией, после трансплантации легких)

фузии очень хорошо переносят ОЛВ. Аналогичным образом пациенты, которые во время операции имеют более высокую долю газообмена в зависимом легком, склонны к лучшей оксигенации при ОЛВ.

Сторона операции

У пациентов с правосторонней торакотомией, как правило, больший шунт и ниже PaO_2 при ОЛВ, потому что правое легкое больше и обычно имеет на 10% лучшую перфузию, чем левое. Общая средняя PaO_2 разница между лево- и правосторонней торакотомией при стабильной ОЛВ составляет около 100 *мм рт. ст.*[133]

Двулегочная оксигенация

Пациенты, у которые уровень PaO_2 выше во время двулегочной вентиляции в положении на боку, как правило, имеют лучшую оксигенацию при ОЛВ. Эти пациенты способны лучше приводить в соответствие вентиляцию и перфузию (индивидуальные различия ГЛВ-реакции), и/или у них меньше ателектазов в зависимом легком. Это особенно актуально учитывать у больных с травмой, которым необходима торакотомия, но у некоторых есть и ушиб зависимого легкого.

Предоперационная спирометрии

Исследования стабильно показывают, что, когда вышеперечисленные факторы находятся под контролем, у пациентов с лучшей спирометрической функцией легких до операции более вероятна десатурация и более низкие значения PaO_2 в течение ОЛВ. В клинике доказательство этому – пациенты с хирургическим уменьшением объема эмфизематозных легких, которые обычно очень хорошо переносят ОЛВ. Отчего это происходит, точно не ясно, но может быть связано с поддержанием более благоприятной ФОЕ у пациентов с обструктивными заболеваниями дыхательных путей во время ОЛВ с открытым гемиторакс ом в связи с развитием авто-PEEP.[40]

Лечение гипоксемии

Во время ОЛВ развивается снижение артериальной оксигенации, которое обычно достигает минимума через 20-30 *мин* после начала ОЛВ, после чего сатурация стабилизируется или может незначительно вырасти в связи с увеличением ГЛВ в течение следующих 2 *ч*. Большинство пациентов, которые десатурируют быстро, делают это в течение первых 10 *мин* ОЛВ. Гипоксемия при ОЛВ хорошо реагирует на лечение в подавляющем большинстве случаев. Потенциальная терапия приведена в Табл. 59-19.

Табл. 59-19 Терапия при десатурации во время однолегочной вентиляции

Выраженная или резкая десатурация: возобновить вентиляцию обоих легких (если это возможно).

Постепенная десатурация:

1. Убедитесь, что подается 100% O_2.
2. Проверьте положение двухпросветной трубки или блокатора фибробронхоскопией.
3. Убедитесь, что сердечный выброс является оптимальным; уменьшите подачу ингаляционных анестетиков < 1 МАК.
4. Примените маневр рекрутмента в вентилируемом легком (это временно приведет к утяжелению гипоксемии).
5. Примените PEEP 5 *см вод. ст.* в вентилируемом легком (за исключением больных с эмфиземой).
6. Примените ППД 1-2 *см вод. ст.* в невентилируемом легком (примените маневр рекрутмента в этом легком непосредственно перед ППД).
7. Периодически раздувайте невентилируемое легкое
8. Методы частичной вентиляции невентилируемого легкого:
   - а. Вдувание кислорода
   - б. Высокочастотная вентиляция
   - с. Коллапс доли (с использованием бронхиального блокатора)
9. Механическое ограничение кровотока в невентилируемом легком

1. Возобновление двулегочной вентиляции. Раздуть невентилируемое легкое, спустив воздух из бронхиальной манжеты двухпросветной трубки или бронхиального блокатора. Это приведет к прерыванию операции, но необходимо в случае серьезной или быстрой десатурации. После достижения адекватного уровня оксигенации следует установить причину десатурации и выполнить профилактические мероприятия (см. ниже), прежде чем повторить попытку ОЛВ.
2. Увеличение FIO_2. Убедитесь, что установлена FIO_2=1,0. Это вариант подходит практически всем пациентам, за исключением тех, кто получал блеомицин или аналогичную терапию, которая усиливает легочную токсичность кислорода.
3. Еще раз проверьте положение ДЭТ или бронхиального блокатора. Убедитесь, что нет лобарной обструкции в вентилируемом легком.
4. Проверьте гемодинамику пациента, убедитесь, что не произошло уменьшения сердечного выброса. Очень часто хирург случайно пережимает нижнюю полую вену при резекции легкого, что приводит к падению артериального давления и сердечного выброса, что в свою очередь является причиной быстрой десатурации при ОЛВ. Лечение падения сердечного выброса по показаниям (например, инотропы/вазопрессоры, если оно связано с грудной эпидуральной симпатической блокадой). Прекратить введение вазодилататоров и уменьшить концентрацию летучего анестетика до ≤1 МАК.
5. Выполнить рекрутмент вентилируемого легкого. Для устранения любого ателектаза легкие раздувают до 20 *см вод. ст.* в течение 15-20 *с*. Это может привести к преходящей гипотензии, а также вызывает дальнейшее транзиторное падение PaO_2, так как кровоток временно перераспределяется в невентилируемое легкое.
6. Применить PEEP в вентилируемом легком. Необходимо выполнить маневр рекрутмента перед применением PEEP, чтобы достигнуть максимального эффекта (см. Гл. 15). PEEP повышает объем вентилируемого легкого в конце выдоха до ФОЕ у пациентов с нормальной механикой легких и у больных с повышенной упругой тягой вследствие рестриктивного заболевания. Невозможно предсказать оптимальное PEEP для отдельных пациентов; уровень 5 *см вод. ст.* является пригодной отправной точкой. PEEP увеличит объем легких в конце выдоха у пациентов со значительным уровнем авто-PEEP (например, у пациентов с эмфиземой легких). В отличие от ППД, применение PEEP не требует раздувания заново невентилируемого легкого и прерывания операции. PEEP было показано столь же эффективным для повышения уровня PaO_2 при ОЛВ у пациентов с нормальной функцией легких, как и ППД (Рис. 59-31).[134] У паци-

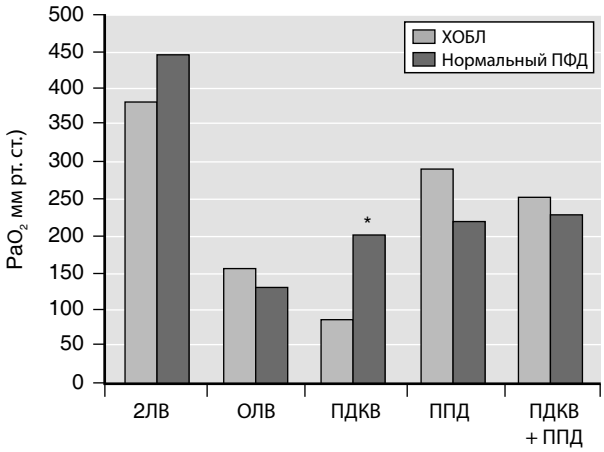


Рис. 59-31 Сравнение эффектов положительного давления в конце выдоха (PEEP) в вентилируемом легком и постоянного положительного давления в дыхательных путях (ППД) в невентилируемом легком на средние уровни PaO_2 в течение однолегочной вентиляции (ОЛВ). 2ЛВ – вентиляция двух легких; ХОБЛ – группа хирургических больных с ХОБЛ; Нормальный ФПЛ – группа пациентов, оперированных на пищеводе, с нормальными предоперационными функциональными показателями легких. Звездочка указывает на достоверное P<0,05 в сравнении с ОЛВ. *(Основано на данных Fujiwara M, Abe K, Mashimo T: The effect of positive end-expiratory pressure and continuous positive airway pressure on the oxygenation and shunt fraction during one-lung ventilation with propofol anesthesia. J Clin Anesth 13:473, 2001; and Capan LM, Turndorf H, Patel C, et al: Optimization of arterial oxygenation during one-lung anesthesia. Anesth Analg 59:847, 1980.)*

ентов с нормальной функцией легких логично регулярно применять маневр рекрутмента и PEEP с начала ОЛВ.

ППД (CPAP) с кислородом невентилируемого легкого является наиболее полезной вентиляционной манипуляцией у больных ХОБЛ и следующим шагом терапии, после применения PEEP, у пациентов с нормальной легочной функцией. Существует важное условие, которое необходимо соблюдать при ППД в невентилируемом легком, а именно – ППД должно быть применено в полностью раздутом (рекрутментом) легком, чтобы быть эффективным. Давление открытия в ателектатических регионах легкого составляет более 20 *см вод. ст.*,[135] таким образом, эти регионы не будут рекрутированы простым применением ППД на уровне от 5 до 10 *см вод. ст.* Даже максимально короткие, 5-минутные периоды коллапса перед применением ППД могут иметь негативное влияние на оксигенацию во время ОЛВ.[136] Когда ППД применяется в полностью расправленных легких, низкий уровень ППД от 1 до 2 *см вод. ст.* может быть достаточным.[137] Так как нормальное транспульмональное давление в легких при ФОЕ примерно 5 *см вод. ст.*, уровни от 5 до 10 *см вод. ст.* ППД, применяемые в полностью расправленных легких, вызывают перераздувание, которое препятствует операции. Поскольку хирургическое вмешательство – наиболее распространенное показание к ОЛВ, предпочтительнее использовать более низкие уровни ППД, чтобы невентилируемое легкое вследствие эластической тяги было от одной трети до половины его объема ФОЕ покоя и не мешало хирургическому доступу в оперируемом гемитораксе во время открытой торакотомии.

Уровень ППД менее 10 *см вод. ст.* не мешает гемодинамике. Благоприятное воздействие низких уровней ППД обусловлено в основном поглощением кислорода в невентилируемом легком, а не отводом кровотока в вентилируемое легкое. ППД наиболее эффективно, когда в невентилируемое легкое поступает кислород (FIO_2 1,0). Более низкие уровни FIO_2 при ППД имеют клинические преимущества и используются одновременно с уменьшением FIO_2 в вентилируемом легком у пациентов с риском развития кислородной токсичности.

Были описаны многочисленные наркозные устройства для создания ППД в невентилируемом легком. По существу, все, что требуется, – это клапан ППД (или PEEP) и источник кислорода. В идеале схема должна позволять изменение уровня ППД и включать дыхательный мешок, чтобы легко снова раздуть невентилируемое легкое, и манометр для измерения фактического прилагаемого ППД. Такие устройства являются коммерчески доступными (Рис. 59-32) или могут быть легко изготовлены из стандартного наркозного оборудования.[138] ППД может быть приложено либо через ДЭТ, либо через аспирационный канал бронхиального блокатора.

ППД даже при правильном использовании не вполне надежно для улучшения оксигенации во время ОЛВ. При обструкции бронха оперируемого легкого, или если он открыт в атмосферу (например, при бронхоплевральной фистуле или во время эндобронхиальной операции), ППД не будет улучшать оксигенацию. Кроме того, в определенных ситуациях, особенно во время торакоскопической операции, где доступ к оперируемому гемитораксу ограничен, ППД может значительно мешать хирургам.[139]

Фармакологические средства

Устранение известных сильных вазодилататоров, таких как нитроглицерин, галотан, и больших доз других ингаляционных анестетиков улучшит оксигенацию при ОЛВ.[140] Селективное введение сосудорасширяющего простагландина E1 в вентилируемое легкое[141] или ингибитора NO-синтазы (*L-NAME*)[142] в гипоксическую долю приводит к улучшению перераспределения легочного кровотока в моделях на животных. В настоящее время они не применяются у людей. Селективное введение окиси азота (NO) только в вентилируемое легкое человека не показало преимуществ.[143] Сочетание NO (20 *ppm*) в вентилируемом легком и внутривенной инфузии алмитрина, который повышает ГЛВ, восстанавливает значения PaO_2 при ОЛВ у человека, по существу того же уровня, что и при двулегочной вентиляции. Однако, возможно это было связано прежде всего с увеличением ГЛВ алмитрином.[144] Маловероятно, что алмитрин, который ранее был доступен в Северной Америке как стимулятор дыхания, вновь появится на рынке, по причине наличия побочных эффектов,

Рис. 59-32 Фотография коммерческого одноразового ППД-контура, применяемого в невентилируемом легком во время левосторонней торакотомии (в данном случае присоединен к трахеальному просвету правосторонней двухпросветной трубки). Этот контур имеет регулируемый выпускной клапан, который позволяет регулировать ППД от 1 до 10 *см вод. ст. (С любезного разрешения Mallinckrodt, St. Louis, MO.)*

таких как изменение печеночных ферментов и лактатный ацидоз. Однако сочетание окиси азота с другими пульмональными вазоконстрикторами, такими как фенилэфрин, показало улучшение оксигенации у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, вентилируемых в отделении интенсивной терапии,[145] и это может найти применение при ОЛВ (см. Гл. 31).

Периодическое раздувание невентилируемого легкого

ГЛВ становится более эффективной при повторных гипоксических эпизодах.[118] Часто после повторного раздувания насыщение кислородом будет более приемлемым во втором эпизоде коллапса легкого. Регулярное повторное раздувание оперируемого легкого может быть выполнено с помощью присоединенного ППД-контура.

Методы частичной вентиляции

Было описано несколько альтернативных методов ОЛВ, включающих частичную вентиляцию невентилируемого легкого для улучшения оксигенации при ОЛВ. Такие методы полезны у пациентов группы особого риска десатурации, например, у которых ранее выполнена резекция контралатерального легкого. Эти альтернативы включают следующее:

1. Селективный долевой коллапс только оперируемой доли при открытом гемиторакс е.[146] Достигается путем размещения блокатора в соответствующий долевой бронх ипсилатерального оперируемого легкого.
2. Раздельная вентиляция легких путем частичной окклюзии просвета ДЭТ к оперируемому легкому или инсуффляцией кислорода через канюлю в просвет ДЭТ к невентилируемом легкому.
3. Высокочастотная вентиляция с положительным давлением (ВЧВПД)[147] неоперируемого легкого имеет тенденцию к увеличению диаметра центральных дыхательных путей оперируемого легкого, что затрудняет хирургическую резекцию. Методы высокочастотной вентиляции наиболее пригодны для улучшения оксигенации при торакальной нелегочной хирургии, такой как хирургия грудной аорты или пищевода. Эти методы также полезны, потому что могут проводиться через катетер в случае операции на главном бронхе, такой как циркулярная резекция.

Механическое ограничение легочного кровотока

Хирург может непосредственно уменьшить или прекратить приток крови в невентилируемое легкое.[148] Это может быть сделано временно в ситуациях чрезвычайной десатурации или окончательно в случае пульмонэктомии или трансплантации легких. Другой метод механического ограничения кровотока в невентилируемом легком – раздувание баллона катетера легочной артерии в основной легочной артерии оперируемого легкого. Катетер в легочной артерии можно расположить после индукции с помощью рентгеноскопии и раздуть по мере необходимости во время операции. Было показано, что это полезный метод при резекции больших легочных артериовенозных фистул.[149]

Профилактика гипоксемии

Большинство методов лечения, предложенных в качестве терапии гипоксемии, может использоваться профилактически для предотвращения гипоксемии у пациентов, которые относятся к группе высокого риска десатурации во время ОЛВ. Преимуществом профилактической терапии гипоксемии, в дополнение к очевидным преимуществам безопасности пациента, является то, что маневры с участием ППД или альтернативных методов вентиляции оперируемого легкого выполняются в начале ОЛВ контролируемым образом. Это не требует прерывания операции и экстренного раздувания невентилируемого легкого в то время, когда это может быть крайне неудобно.

Двусторонняя операция на легких

Из-за механической травмы оперируемого легкого, газообмен в этом легком всегда будет временно ухудшен после ОЛВ. Десатурация в ходе двусторонних операций на легких – проблема, особенно во время второго периода ОЛВ (т.е. в течение ОЛВ легкого, на котором уже была сделана операция).[150] Таким образом, при двусторонних процедурах целесообразно работать в первую очередь на легком, которое имеет лучший газообмен и меньшую склонность к десатурации при ОЛВ. Для большинства пациентов это означает операцию вначале на правом легком.

Анестезиологическое пособие при обычных хирургических процедурах

Фибробронхоскопия

Фибробронхоскопия является диагностической и терапевтической процедурой, имеющей большое значение в клинической практике торакальной хирургии и анестезии. Во многих центрах выполнение фибробронхоскопии до резекции легкого – обычная практика подтверждения диагноза (если опухоль сдавливает дыхательные пути) или определения инфильтрации и обструкции дистальных дыхательных путей (в связи с расширенной резекцией бронха).

Существуют различные методики гибкой фибробронхоскопии. Варианты включают процедуру в сознании или с общей анестезией, оральный или назальный доступ. Варианты местной анестезии включают местную анестезию через небулайзер, портативный аэрозольный баллон или пропитанные тампоны; блокаду нервов (ларингеального и/или языкоглоточного); прямое введение местного анестетика через бронхоскоп (техника распыления по мере продвижения),[151] с/без седации, с/без опиоидов или препаратов, тормозящих слюноотделение. Варианты с общей анестезией включают спонтанную или принудительную вентиляцию с/без миорелаксации. Проходимость дыхательных путей во время общей анестезии может быть обеспечена эндотрахеальной трубкой или ларингеальной маской (ЛМ). Наиболее распространенный метод – использование большой ОЭТ (например, с ВД 8,0 *мм*), установленной при прямой ларингоскопии. После установки кончик интубационной трубки должен располагаться от 3 до 4 *см* над бифуркацией трахеи. Вращающийся коннектор Портекс (Portex) с самоуплотняющимся клапаном используется для облегчения одновременной вентиляции и манипуляции бронхоскопом (Рис. 59-33). Для анестезии используются ингаляционные и/или внутривенные анестетики. Пациенты, у которых имеется обильная секреция

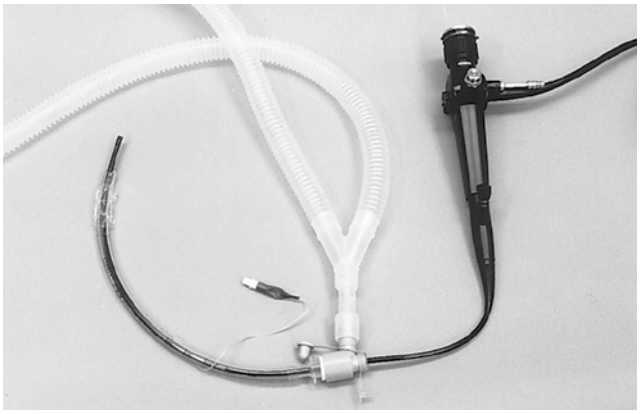


Рис. 59-33 Фотография фибробронхоскопа, введенного через адаптер для бронхоскопии в проксимальном конце эндотрахеальной трубки с прикрепленным наркозным контуром. При этой методике, когда манжета эндотрахеальной трубки раздута в трахее, дыхательные пути приемлемо защищены от аспирации при бронхоскопии, а выдыхаемый CO_2 и газовые анестетики могут контролироваться. *(Из Kaplan J, Slinger P [eds]: Thoracic Anesthesia, 3rd ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2003.)*

в предоперационном периоде, должны получать антихолинергические препараты, чтобы обеспечить сухое поле для оптимальной визуализации гибким бронхоскопом. При использовании больших ОЭТ применяют взрослый фибробронхоскоп (ВД 5,2 *мм*). Для небольших трубок (т.е. ВД 7,0-7,5 *мм*) используются гибкие фибробронхоскопы с ВД 3,2 или 4,2-*мм*. Преимущества использования ЛМ включают возможность визуализировать голосовые связки, подсвязочные структуры и более низкое сопротивление дыхательных путей при введенном бронхоскопе по сравнению с эндотрахеальной трубкой (Рис. 59-34). Это особенно полезно у пациентов с трудными дыхательными путями, когда сохранение спонтанного дыхания может быть самым безопасным методом анестезиологического пособия.[152]

Жесткая бронхоскопия

Жесткая бронхоскопия традиционно считается методом выбора для предоперационной диагностической оценки обструкции дыхательных путей с вовлечением трахеи, терапии массивного кровохарканья и удаления инородных тел дыхательных путей. Хорошо известна роль интервенционной бронхоскопии в паллиативном лечении злокачественных эндобронхиальных поражений с помощью лазера, дилатации бронха или стентировании, а также в лечении доброкачественных поражений центральных дыхательных путей (Рис. 59-35).[153] Так как жесткая бронхоскопия выполняется с устройством для вентиляции, то это процедура выбора для таких оперативных вмешательств как дилатация стеноза трахеи.

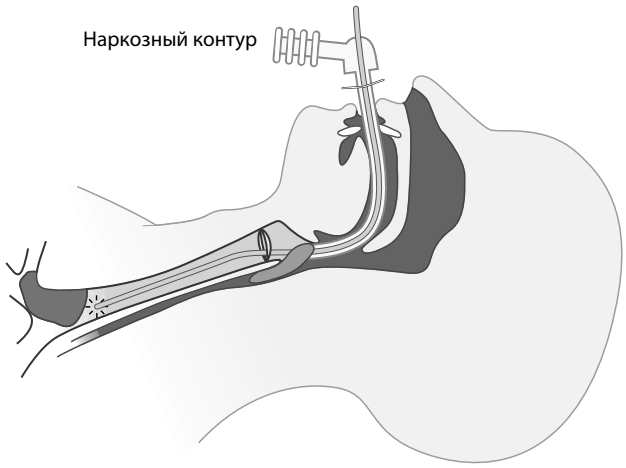


Рис. 59-34 Схема фибробронхоскопии, выполняемой через ларингеальную маску (ЛМ) во время общей анестезии при спонтанном дыхании пациента с опухолью бифуркации, в данном случае для диагностики и удаления опухоли неодимовым лазером на иттрий-алюминиевом гранате. ЛМ позволяет визуализировать голосовые связки и подсвязочные структуры бронхоскопом, что невозможно, когда фибробронхоскопия осуществляется через интубационную трубку

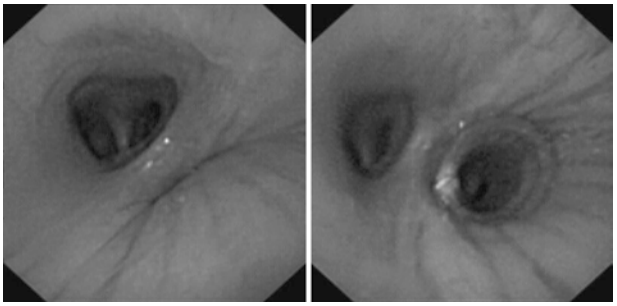


Рис. 59-35 Слева: фотография дыхательных путей пациента с коллапсом левой нижней доли после трансплантации легкого. **Справа:** силиконовый стент установлен в левый нижний долевой бронх жестким бронхоскопом

Обструкция центральных дыхательных путей вызывает такие симптомы, как одышка, стридор или обструктивная пневмония, которые часто ошибочно диагностируются как астма. В большинстве случаев резекция и хирургическая реконструкция предоставляет наилучшую возможность для окончательного лечения. Бронхоскопия – первый шаг обеспечения диагностики, стабилизации непроходимых дыхательных путей, а также оценки объема резекции. Вмешательства, обычно используемые у этих пациентов, включают дилатацию, лазерную абляцию, стентирование и создание паллиативного воздушного прохода через блокирующую опухоль.

Пациенты, которым предстоит жесткая бронхоскопия, должны иметь полное предоперационное обследование, в том числе рентгенологическое исследование. Рентгенограмма и КТ грудной клетки должны быть вновь проанализированы при предоперационной оценке. Если позволяет время, то пациентам с тяжелым стридором рекомендуется медикаментозное лечение для временной стабилизации состояния. Лечение может включать ингаляции холодного солевого раствора, распыляемого рацемического адреналина и использование системных кортикостероидов.[154]

Существуют четыре основных метода управления вентиляцией при жесткой бронхоскопии:

1. Спонтанная вентиляция. При применении летучих анестетиков дополнение аппликационной анестезии или блокады нервов дыхательных путей снижает тенденцию к задержке дыхания и кашель.
2. Апнойная оксигенация (с/без инсуффляции кислорода). Требует тщательной преоксигенации. Анестезиологу приходится прерывать операцию, чтобы вентилировать пациента до наступления десатурации. Это позволяет хирургу работать интервалами в 3 *мин* или дольше в зависимости от исходного состояния пациента.
3. Принудительная вентиляция через вентиляционный бронхоскоп (Рис. 59-36). Позволяет использовать стандартный наркозный контур, но может вызывать значительные утечки воздуха, если существует несоответствие между размерами небольшого бронхоскопа и широких дыхательных путей.

4. Струйная вентиляция. Может быть выполнена ручным инжектором, таким как инжектор Сандерса (Sanders) или аппаратом высокочастотной ИВЛ. Эта техника наиболее пригодна при внутривенной анестезии, потому что во время струйной вентиляции происходит захват либо воздуха помещения, либо газа из присоединенного наркозного контура, и поэтому доставленная доза любого летучего анестетика будет очень неопределенной.

Использование антихолинергических средств (например, 0,2 *мг* глюкопирролата в/в) до проведения манипуляций в дыхательных путях снижает секрецию во время бронхоскопического обследования. У пациента, которому предстоит жесткая бронхоскопия, хирург должен быть рядом во время вводного наркоза и быть готовым к обеспечению проходимости дыхательных путей жестким бронхоскопом. Индукция анестезии с поддержанием спонтанной вентиляции комбинацией ингаляционного анестетика, такого как севофлуран, с внутривенным анестетиком короткого действия (например, пропофолом), может быть использована, пока дыхательные пути не будут обезопасены. Это идеальный подход у детей, но может плохо переноситься в пожилом возрасте по причине сердечно-сосудистой депрессии, связанной с высокими дозами летучих анестетиков.

В тех случаях, когда применение миорелаксантов не противопоказано, первоначально могут быть использованы препараты короткого действия (сукцинилхолин) для облегчения интубации или небольшой ОЭТ, или жестким бронхоскопом. Недеполяризующие релаксанты могут быть необходимы для длительных процедур, таких как стентирование или резекция опухоли. Каппа должна быть использована для защиты верхних и нижних зубов, десен от давления бронхоскопом. Инфузию ремифентанила и пропофола можно использовать, если запланирована внутривенная анестезия.[155] Это удобный метод, если хирургу необходим повторный доступ (для аспирации или манипуляции) к открытым дыхательным путям, поскольку при нем поддерживается уровень анестезии и операционная не загрязняется выдыхаемым летучим анестетиком.

В тех случаях, когда используется неодимовый лазер на иттрий-алюминиевом гранате (Nd:YAG), фракция вдыхаемого кислорода должна поддерживаться на самом низком допустимом уровне (т.е. 40%, если это возможно) в соответствии с сатурацией кислорода, во избежание возгорания в дыхательных путях (см. Гл. 77). При использовании *Nd: YAG*-лазера лучше всего избегать потенциально горючих веществ в дыхательных путях, так как любой обычный материал (в том числе фарфор и металл) может быть перфорирован Nd: YAG.[156] Nd: YAG-лазер имеет ряд преимуществ при операциях на дистальных дыхательных путях из-за своей высокой энергии и короткой длины волны над CO_2-лазером, который используется при операциях на верхних дыхательных путях: Nd: YAG-лазер более глубоко проникает в ткани, вызывая бóльшую коагуляцию сосудистых опухолей; он может преломляться и проходить по волокнам через гибкий или жесткий бронхоскоп. Тем не менее существует более высокая опасность случайных отраженных лазерных ударов и выраженного отсроченного отека дыхательных путей.

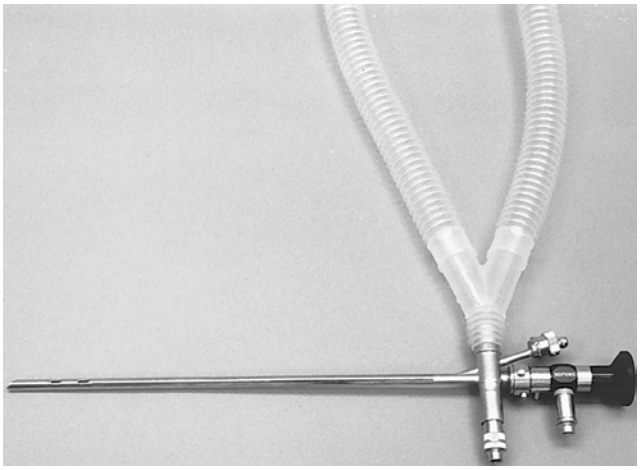


Рис. 59-36 Фотография вентиляционного жесткого бронхоскопа с наркозным контуром, прикрепленным к боковому ответвлению. На этом снимке телескопический объектив герметизирует проксимальный конец бронхоскопа. *(Из Kaplan J, Slinger P [eds]: Thoracic Anesthesia, 3rd ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2003.)*

Жесткие бронхоскопы имеют различные размеры, диаметр обычно в пределах от 3,5 до 9 *мм*, боковой вентиляционный порт для облегчения вентиляции, когда бронхоскоп помещен в дыхательные пути. В случае чрезмерной утечки дыхательного объема вдоль бронхоскопа, при принудительной вентиляции, может потребоваться тампонада ротоглотки салфетками для облегчения вентиляции. Необходим постоянный контакт с хирургом или пульмонологом в случае возникновения десатурации. Если развилась десатурация, то для исправления требуется остановить операцию, чтобы анестезиолог мог вентилировать пациента кислородом либо через жесткий бронхоскоп, либо, удалив бронхоскоп, через вентиляционную маску или эндотрахеальную трубку.

Пульсоксиметрия имеет жизненно важное значение во время бронхоскопии жестким бронхоскопом, потому что существует высокий риск десатурации. Не существует простого способа контроля $ETCO_2$ или ингаляционных анестетиков из-за того, что дыхательные пути остаются, по существу, открытым, в атмосферу. При длительных процедурах полезно выполнение повторных анализов газов артериальной крови для подтверждения адекватности вентиляции. В качестве альтернативы можно прервать операцию и вентилировать пациента через маску или эндотрахеальную трубку со стандартным контуром для оценки $ETCO_2$.

В отличие от фибробронхоскопии через интубационную трубку, при бронхоскопии жестким бронхоскопом дыхательные пути никогда не бывает полностью обезопасены, и всегда есть вероятность аспирации у пациентов с повышенным риском, например, с полным желудком, грыжей пищеводного отверстия диафрагмы или патологическим ожирением. Всегда лучше отложить жесткую бронхоскопию, если возможно, чтобы уменьшить риск аспирации у этих пациентов. Не существует простого решения, если нет преимуществ от отсрочки и/или при остром риске дыхательных путей (например, аспирации блокирующим инородным телом). Каждый случай нужно проводить на индивидуальной основе, в зависимости от контекста и влияния конкурирующих рисков.

Другие причины использования жесткого бронхоскопа, которые требуют анестезии, включают дилатацию доброкачественных стенозов дыхательных путей, удаление злокачественных новообразований в трахее, лазерную аблацию эндобронхиальных и каринальных опухолей, терапевтические бронхоскопические вмешательства перед хирургической резекцией рака легкого. Кроме того, интервенционные бронхоскопии часто используются для лечения дыхательных осложнений после трансплантации легких.

Осложнения при использовании жесткого бронхоскопа в дыхательных путях включают перфорацию, повреждение слизистой оболочки, кровоизлияния, постманипуляционный отек дыхательных путей и опасность потери дыхательных путей в конце процедуры. В некоторых случаях может понадобиться интубация небольшой (т.е. ВД 6,0 *мм*) ОЭТ после жесткой бронхоскопии при подозрении на отек дыхательных путей, или если пациент не может быть экстубирован. Этим пациентам может потребоваться применение кортикостероидов и рацемического адреналина через небулайзер в послеоперационном периоде.

Медиастиноскопия

Медиастиноскопия – стандартный метод оценки лимфатических узлов средостения в определении стадии НМРЛ. Кроме того, медиастиноскопия используется, чтобы помочь в диагностике новообразований переднего/верхнего средостения.[157] Наиболее распространенная диагностическая процедура средостения – шейная медиастиноскопия, при которой выполняют малый поперечный разрез (от 2 до 3 *см*) по средней линии внизу шеи в супрастернальной выемке. Претрахеальную фасциальную плоскость тупо раздвигают и медиастиноскоп вставляют по направлению к карине (Рис. 59-37). Альтернативным способом является парастернальная (или передняя) медиастинотомия через небольшой разрез, сделанный в межхрящевом пространстве или в области иссеченного хряща второго ребра. Вследствие лимфатического дренажа верхней доли левого легкого, левая парастернальная медиастиноскопия может быть использована для определения стадии некоторых поражений левой верхней доли. Шейная и передняя медиастинотомия выступают в качестве наиболее надежных методов для постановки гистологического диагноза у пациентов с обструкцией верхней полой вены.[158]

Заболеваемость, связанная с медиастиноскопией, составляет от 2% до 8%. Наиболее тяжелым осложнением медиастиноскопии является кровотечение, которое может потребовать экстренной торакотомии. Центральная обструкция дыхательных путей вследствие сдавления трахеи может произойти во время индукции анестезии или во время манипуляций медиастиноскопом около трахеи. Другие возможные осложнения включают сдавление безымянной артерии, пневмоторакс, парез возвратного гортанного нерва, травмы диафрагмального нерва, повреждение пищевода, хилоторакс и воздушную эмболию.[159]

Во время предоперационного обследования пациентов, которым предстоит шейная медиастиноскопия, важно проанализировать рентгенограмму, КТ или магнитно-резонансное (МР) изображение грудной клетки на наличие новообразований, которые могут блокировать дыхательные пути. Возможно выполнение медиастиноскопии под местной анестезией. Это может быть вариантом (чаще всего при выполнении передней медиастиноскопии) у способных к сотрудничеству взрослых со скомпрометированными дыхательными путями при новообразованиях переднего средостения. Тем не менее движения или кашель пациента могут привести к хирургическим осложнениям. Большинство этих пациентов требуют общей анестезии с интубацией ОЭТ. В некоторых центрах операционный стол поворачивается на 90°, таким образом, может потребоваться удлинение наркозного дыхательного контура. После того как подплечевой валик расположен, ОЭТ должна быть закреплена и защищена, поскольку существует опасность смещения трубки. Артериальный катетер не обязательно использовать в этих случаях. Тем не менее мониторинг пульса на правой руке является обязательным (пульсоксиметр на правой руке, артериальный катетер или палец анестезиолога), потому что может произойти компрессия безымянной артерии медиастиноскопом, а хирург, как правило, не знает, когда это происходит. Безымянная артерия питает не только правую руку, но и правую общую сонную артерию. Пациенты с недостаточным коллатеральным мозговым кровообращением (как правило, невозможно предсказать, какие это пациенты) находятся в опасности цереброваскулярной ишемии при сжатии безымянной артерии. Манжета неинвазивного артериального давления накладывается на левую руку, чтобы

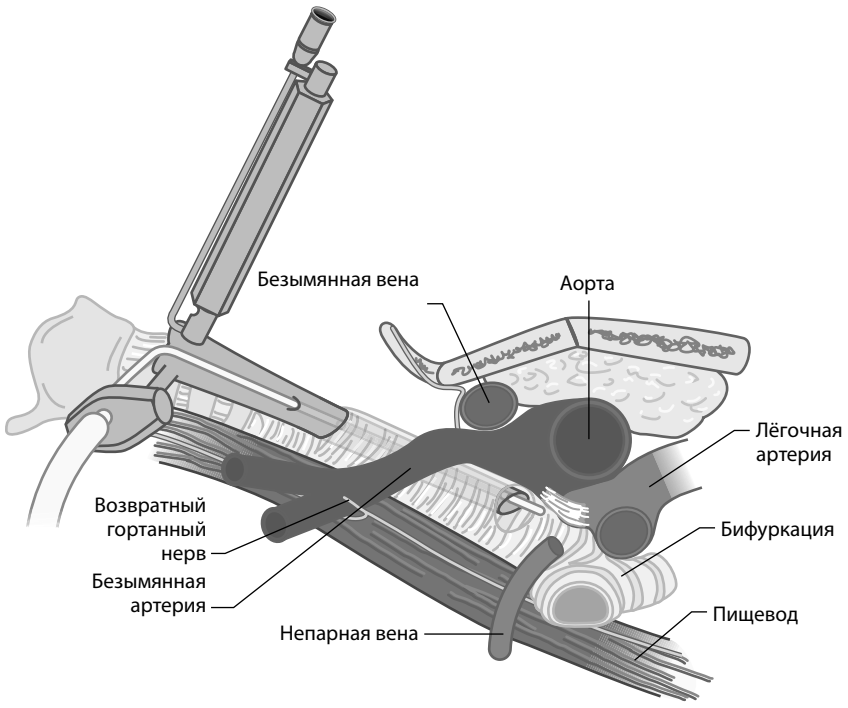


Рис. 59-37 Схема медиастиноскопа в претрахеальной фасции вместе с важными окружающими структурами. Обратите внимание на безымянную артерию сразу спереди от медиастиноскопа. Непарная вена впадает в верхнюю полую вену, которая исключена из схемы, потому что она закрывает расположение медиастиноскопа. *(Из Kaplan J, Slinger P [eds]: Thoracic Anesthesia, 3rd ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2003.)*

подтвердить правильность систолического давления в случае предполагаемой компрессии безымянной артерии.

Умеренные геморрагии в средостение могут быть остановлены консервативными мерами: пациент помещается в положение с поднятым головным концом, систолическое давление удерживается на уровне 90-х, а рана тампонируется хирургической губкой. Тем не менее, обширные геморрагии требуют экстренной торакотомии, чтобы остановить кровотечение (Табл. 59-20). Если потребуется изоляция легких, то бронхиальный блокатор может быть установлен через просвет существующей трубки**.** Часто ОЭТ бывает трудно сменить на ДЭТ в то время, как хирург тампонирует раны. Артериальный катетер должен быть установлен (если не установлен ранее) для измерения артериального давления. Если кровотечение исходит из повреждения в верхней полой вене, то замещение объема и медикаментозное лечение происходит в операционном поле, если оно не производится через периферические венозные катетеры, расположенные в нижних конечностях.

Пневмоторакс является редким осложнением медиастиноскопии. Пневмоторакс, который возникает во время операции (о чем свидетельствуют увеличение пикового давления на вдохе, сдвиг трахеи, отдаленные дыхательные шумы, гипотония и цианоз), требует немедленного лечения – декомпрессии плевральным дренажом. У всех пациентов после медиастиноскопии должна быть выполнена рентгенограмма грудной клетки в отделении постнаркозного наблюдения, чтобы исключить пневмоторакс.

Повреждение возвратного гортанного нерва при медиастиноскопии может быть необратимым приблизительно в 50% случаев. Если есть подозрение о повреждении возвратного гортанного нерва, то голосовые связки следует визуализировать при спонтанном дыхании пациента. Если голосовые связки не двигаются или находятся в срединной позиции, то должно быть уделено внимание проблеме послеоперационной обструкции гортани.

При медиастиноскопии кончик медиастиноскопа находиться интраторакально и поэтому подвергается прямому воздействию плеврального давления. Венозная воздушная эмболия может произойти у пациента со спонтанным дыханием из-за развития негативного внутригрудного давления во время вдоха при венозном кровотечении. Использование принудительной вентиляции с положительным давлением во время этой процедуры сводит к минимуму риск воздушной эмболии. Автономные рефлексы могут возникнуть в результате сжатия или растяжения трахеи, блуждающего нерва или сосудов. При неосложненной медиастиноскопии пациент может быть экстубирован в операционной и выписан домой в тот же день.

Табл. 59-20 Анестезиологическое пособие при кровотечении во время медиастиноскопии

1. Остановить операцию и затампонировать рану. Существует серьезный риск того, что у пациента разовьется гемодинамический коллапс, если операционно-наркозная бригада не отреагирует достаточно скоро, когда возникнет проблема.
2. Начать реанимацию и вызвать помощь как анестезиологическую, так и хирургическую.
3. Установить катетеры большого диаметра для сосудистого доступа в нижних конечностях.
4. Установить артериальный катетер (если не установлен при индукции).
5. Подготовить к восполнению массивной кровопотери подогреватели крови и системы для быстрой инфузии.
6. Доставить совмещенную кровь в операционную.
7. Установить двухпросветную трубку или бронхиальный блокатор, если хирург считает, что возможна торакотомия.
8. Как только состояние пациента стабилизируется и проведены все приготовления, хирург может повторно исследовать шейный разрез.
9. Перейти к стернотомии или торакотомии, если показано.

Эндобронхиальная биопсия под контролем ультразвука

Различные альтернативные методы доступны для получения проб из патологических лимфатических узлов средостения. К ним относятся чрескожная КТ-пункция, обычная бронхоскопия с трансбронхиальной аспирационной биопсией и эндобронхиальная биопсия под контролем ультразвука. Эндобронхиальное ультразвуковое исследование (ЭБ УЗИ) использует радиальный зонд, проведенный через рабочий канал гибкого фибробронхоскопа, для идентификации лимфатических узлов средостения и хилуса.[160] Под непосредственным контролем эндобронхиального УЗИ выполняется тонкоигольная аспирация для определения медиастинальной стадии. Специальный бронхоскоп для ультразвуковой пункция используется для облегчения безопасной и точной диагностической интервенционной бронхоскопии лимфатических узлов средостения и ворот легких.

Процедуры у таких пациентов часто выполняются в сателлитных помещениях: либо в бронхоскопическом, или КТ кабинете. Обычно этим пациентам проводят аппликационную анестезию (аэрозоль лидокаина) и легкую седацию (например, фентанилом и/или мидазоламом). ЭБ УЗИ может заменить медиастиноскопию как стандартный метод определения стадии рака легкого до резекции.

Операции на легких

Любая заданная резекция легкого может быть выполнена различными хирургическими методами. Подход, используемый в каждом конкретном случае, будет зависеть от взаимодействия нескольких факторов, которые включают в себя локализацию и вид поражения/ий, подготовку и опыт операционной бригады. Распространенные торакальные хирургические доступы и их общепринятые преимущества и недостатки перечислены в Табл. 59-21.

Видеоторакоскопическая хирургия

Видеоторакоскопическая хирургия (ВТС) является процедурой выбора для диагностики и лечения заболеваний плевры, недиагностированных периферийных легочных узлов и интерстициальных болезней легких. На старте современной эпохи торакоскопической хирургии в начале 1990-х гг. ВТС была предложена как менее инвазивный подход, чем открытые процедуры. Сегодня это широко признанная и устоявшаяся процедура стала методом первого выбора при биопсиях легкого, плевректомиях, симпатэктомиях и других многообразных легочных расстройствах.[161]

Кроме того, ВТС используется при ряде других хирургических процедур. Отдельные центры регулярно выполняют ВТС-лобэктомии, а некоторые центры выполняют ВТС с помощью роботизированной системы. Другие операции, такие как спондилодез и коррекция сколиоза были выполнены с помощью ВТС. Преимущества ВТС по сравнению с открытой торакотомией включают: (1)

Табл. 59-21 Сравнение хирургических доступов для резекции легкого

Разрез	За	Против
Заднебоковая торакотомия	Отличный обзор всего оперируемого гемиторакса	Послеоперационная боль ± дыхательная недостаточность (кратко- и долгосрочная)
Боковая щадящая мышцы торакотомия	Уменьшение послеоперационной боли	Повышенная частота сером раны
Переднебоковая торакотомия	Лучше доступ для лапаротомии, реанимации или контралатеральной торакотомии, особенно при травме	Ограниченный доступ к задней части грудной клетки
Аксиллярная торакотомия	Уменьшение боли Адекватный доступ для резекции 1-го ребра, симпатэктомии, субплевральных апикальных пузырей или булл	Ограниченный обзор
Стернотомия	Уменьшение боли Двухсторонний доступ	Ограниченный обзор левой нижней доли и задних торакальных структур
Двусторонняя поперечная торакостернотомия («ракушка»)	Хороший обзор для двухсторонней трансплантации легких	Послеоперационная боль и дисфункция стенки грудной клетки
Видеоторакоскопическая хирургия (ВТС)	Меньше послеоперационной боли и дыхательной недостаточности	Технические сложности с центральными опухолями и спайками грудной клетки

уменьшение времени госпитализации, (2) уменьшение кровопотери, если не происходит осложнений, (3) уменьшение боли, (4) улучшение функции легких по сравнению с открытой торакотомией,[162] (5) раннюю мобилизацию пациента с ранним восстановлением, быстрым возвращением к работе и повседневной деятельности, (6) уменьшение воспалительной реакции, если судить по цитокиновому ответу у пациентов, перенесших ВТС-лобэктомию, по сравнению с открытой торакотомией.[163]

ВТС лобэктомия показала себя безопасной и эффективной процедурой для лечения ранних стадий НМРЛ.[164] Торакоскопическую лобэктомию выполняют с ограниченным числом портов (от 1 до 3) и разрезом доступа приблизительно 5 *см* в длину.[165] Преимуществом ВТС-техники является то, что ребра не раздвигаются. ВТС-процедуры обычно выполняются на боку, однако двусторонние ВТС-процедуры, такие как двусторонние клиновидные резекции или уменьшение объема легких, могут быть выполнены в положении лежа на спине.

Торакоскопические операции выполняются под местной, региональной или общей анестезией с вентиляцией обоих легких или ОЛВ.[166] При небольших диагностических процедурах ВТС может быть выполнена у пациента в сознании. Блокада межреберных нервов, выполненная на уровне разреза и двух промежутков выше и ниже, обеспечивает адекватное обезболивание. Частичный коллапс легкого на стороне операции происходит, когда воздух поступает в плевральную полость. При использовании местной анестезии у пациента в сознании вдувание газов под давлением в гемиторакс в попытке улучшить визуализацию плевральной полости является рискованным. Хотя многие пациенты страдают тяжелыми заболеваниями легких, изменения PaO_2, $PaCO_2$ и сердечного ритма во время процедуры, как правило, минимальные, когда она проводится под местной анестезией, а пациент дышит спонтанно.[167] Однако рекомендуется, чтобы воздушно-кислородная смесь с высокой фракцией FIO_2 подавалась через маску, чтобы компенсировать шунт из-за потери объема легких, неизбежно вызванной пневмотораксом.

При большинстве инвазивных процедур ВТС проводится под общим наркозом с ДЭТ или бронхиальным блокатором для достижения ОЛВ. Коллапс легкого займет больше времени, если используется бронхиальный блокатор. ДЭТ будет предпочтительным выбором, если необходим быстрый коллапс легкого. При процедурах небольшой продолжительности, когда легкое должно быть коллабировано в течение недолгого периода, газы крови обычно не контролируются во время процедуры. Тем не менее у пациентов, подвергающихся длительным процедурам, таким как ВТС-лобэктомия, или у пациентов с маргинальным легочным статусом необходимы артериальный катетер и измерения газов артериальной крови. Использование паравертебральных блокад однократной дозой местного анестетика, как было показано, уменьшало боль после торакоскопических операций на 6 *ч*.[168]

Осложнения анестезии редки во время этой процедуры, хотя вполне возможны, так как любая структура, с которой манипулирует хирург, может быть повреждена. Анестезиолог должен быть в курсе опасности перехода к открытой торакотомии, если разовьется массивное кровотечение или хирург не в состоянии локализовать узлы в легких, чтобы их удалить. Большинство торакоскопических операций требует установки плеврального дренажа после операции. Важно иметь функционирующий дренаж плевральной полости с водным замком, чтобы экстубация могла быть выполнена безопасно.

Лобэктомия

Лобэктомия – это стандартное оперативное лечение рака легкого, потому что частота местных рецидивов опухоли ниже по сравнению с меньшими резекциями. Лобэктомия обычно выполняется при открытой торакотомии или ВТС. Иногда, при высокой клинической стадии рака легкого, плановая лобэктомия конвертируется в билобектомию (правое легкое) или пульмонэктомию во время операции. Хотя заднебоковая торакотомия является классическим разрезом для лобэктомии, применяется также переднебоковой или щадящий мышцы боковой разрез.

Послеоперационное обезболивание обычно проводится грудной эпидуральной аналгезией (ГЭА) или паравертебральной аналгезией (см. «Послеоперационное обезболивание» ниже). Артериальный катетер для контроля газов артериальной крови и измерения системного артериального давления используют у всех пациентов, нуждающихся в открытой торакотомии или обширной ВТС. Кроме того, должен быть установлен внутривенный катетер большого диаметра для обеспечения быстрой инфузии, если это станет необходимо. У пациентов, подвергающихся

лобэктомии, должны поддерживаться нормотермия, нормальное артериальное давление, приемлемое PaO_2 и насыщение кислородом, особенно во время ОЛВ. Пациенты должны иметь согревающее одеяло на нижних конечностях, чтобы предотвратить переохлаждение и его вредное воздействие во время ГЛВ. Потенциальные интраоперационные проблемы включают повреждения дыхательных путей при использовании устройств изоляции легких и опасность кровотечения или гипоксемии во время ОЛВ. После того как выделены доля и кровеносные сосуды, хирургом выполняется пробный маневр хирургического пережатия бронха, чтобы удостовериться, что удаляется конкретная доля. Маневр сопровождается разжиманием трубки коннектора ДЭТ на соответствующей стороне или, в случае бронхиального блокатора, удалением воздуха из баллона блокатора с повторным раздуванием легкого ручной вентиляцией. При ВТС-лобэктомии, в связи с перекрытием хирургического поля, вызванным повторной инфляцией оставленной доли, анестезиологу может быть предложено фиброоптически проверить бронхиальное дерево, чтобы подтвердить проходимость бронха в неоперируемой доле. После того как выполнена лобэктомия, культю бронха обычно проверяют положительным давлением в дыхательном контуре, равным 30 *см вод. ст.*, чтобы обнаружить наличие утечки воздуха. Пациента, перенесшего неосложненную лобэктомию, можно обычно экстубировать в операционной при условии адекватной предоперационной функции дыхания (см. «Предоперационная оценка» ранее) и если пациент разбужен, согрет и ему/ей комфортно («AWAC»).

Опухоли Панкоста – карциномы верхней борозды легких могут прорастать/сдавливать локальные структуры, в том числе нижнюю часть плечевого сплетения, подключичные кровеносные сосуды, звездчатый узел (вызывая синдром Горнера) и позвонки. Лобэктомия может потребовать двухэтапной процедуры с начальной задней фиксацией/стабилизацией позвоночника. При лобэктомии может потребоваться обширная резекция грудной стенки и возможны массивные трансфузии. Периферические катетеры и мониторинг должны быть на противоположной руке из-за частых сжатий ипсилатеральных сосудов во время операции.

Лобэктомия с циркулярной резекцией бронха

Циркулярная резекция бронха выполняется при новообразованиях или доброкачественных стриктурах. Бронхогенная карцинома является наиболее частым показанием для лобэктомии с циркулярной резекцией бронха, далее идут карциноидные опухоли, эндобронхиальные метастазы, первичные опухоли дыхательных путей, бронхиальные аденомы. Циркулярные резекции бронха ассоциируются с более коротким пребыванием в отделении интенсивной терапии и меньшей продолжительностью послеоперационной ИВЛ. Лобэктомия с циркулярной резекцией бронха, подразумевающая щадящие паренхиму методы, у пациентов с ограниченным легочным резервом является альтернативной операцией для пациентов, которые не перенесут пульмонэктомию. Общая выживаемость после лобэктомии с циркулярной резекцией бронха выше, с меньшим количеством локорегионарных рецидивов. Метод циркулярной резекции предполагает резекцию главного бронха без паренхимы и, возможно, резекцию легочных артерий, чтобы избежать пульмонэктомии (Рис. 59-38).

Пациентам, подвергающимся лобэктомии с циркулярной резекцией бронха, требуется изоляция легкого противоположной ДЭТ или эндобронхиальной трубкой (т.е. использование правосторонней ДЭТ для левосторонней лобэктомии с циркулярной резекцией бронха). Высокочастотная струйная вентиляция (ВЧСИВЛ) может быть использована для резекции близкой к бифуркации трахеи. Для лобэктомии с циркулярной резекцией бронха, включающей трансплантацию сосудов, необходима гепаринизация. В этих случаях не следует устанавливать/удалять грудной эпидуральный катетер в течение 24 *ч* после введения гепарина. При легочной артериопластике может произойти неконтролируемое кровотечение. По этой причине используются венозные катетеры большого диаметра. Пациенты, перенесшие лобэктомию с циркулярной резекцией бронха, обычно экстубируются в операционной до перевода в отделение постнаркозного наблюдения. Непосредственное и долгосрочное выживание лучше после лобэктомии с циркулярной резекцией бронха по сравнению с правосторонней пульмонэктомией при сопоставимых стадиях рака верхней доли правого легкого.[169]

Пульмонэктомия

Полное удаление легкого требуется, когда лобэктомии или ее модификаций недостаточно для устранения локального заболевания и/или ипсилатеральных метастазов в лимфатические узлы. Ателектазы и пневмония возникают после пульмонэктомий, как и после лобэктомий, но в действительности могут быть меньшей проблемой, как таковой в связи с отсутствием дисфункции остаточной паренхимы на оперированной стороне. Тем не менее уровень летальности после пульмонэктомий превышает соответствующие значения для лобэктомий из-за послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений и острого повреждения легких. Общая операционная летальность в течение первых 30 дней после пульмонэктомии составляет от 5 до 13%. Летальность обратно коррелирует с хирургическим объемом операции.[170]

Торакотомия для пульмонэктомии обычно выполняется через стандартный заднебоковой разрез. Плевру средостения надрезают и оценивают легочную артерию, верхнюю и нижнюю легочную вены и главный бронх на резектабельность. После прошивания всех сосудов выполняется прошивание бронха, и все легкое удаляется из грудной клетки. Тест на воздушную герметичность обычно выполняется в данный момент, и реконструкция культи бронха завершается. Культя бронха должна быть как можно короче, чтобы предотвратить образование кармана, накапливающего секрет.

Среди торакальных хирургов нет консенсуса о лучшем методе управления постпульмонэктомическим пространством. Если отсос присоединен к пустому гемиторакс или плевральный дренаж подключен к стандартной системе с водным замком, то это может вызвать смещение средостения с гемодинамическим коллапсом. Некоторые торакальные хирурги не оставляют плевральный дренаж после пульмонэктомий. Некоторые хирурги предпочитают использовать временный дренажный катетер для добавления или удаления воздуха. Удаление от 0,75 до 1,5 *л* воздуха необходимо, чтобы опорожнить гемиторакс, держать средостение («сбалансированным») и трахею по средней линии. Некоторые хирурги устанавливают специально разработанную постпульмонэктомическую торакальную дренажную систему с водными предохранительными клапанами высокого и низкого давления, чтобы сбалансировать средостение.[171] Рентгенография грудной клетки обязательна, после того как пациент поступит в отделение посленаркозного наблюдения

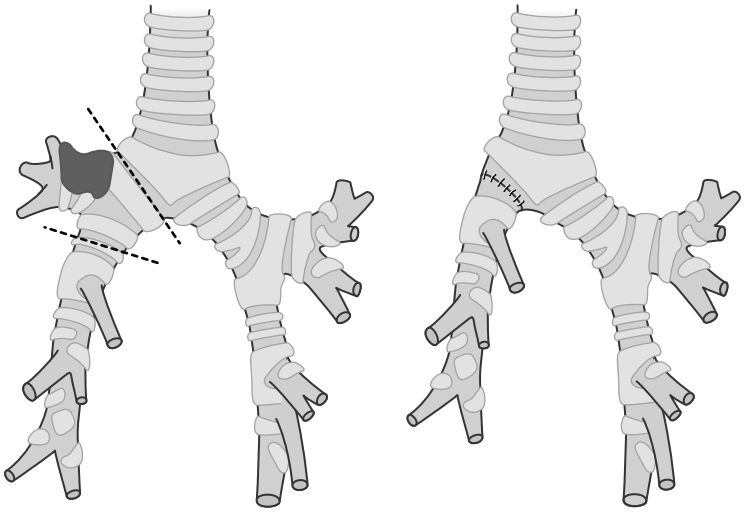


Рис. 59-38 Схема хирургической процедуры правой верхней лобэктомии с циркулярной резекцией бронха. Отметим, что установить эндобронхиальную трубку или бронхиальный блокатор в ипсилатеральной правый главный бронх во время этой процедуры невозможно. *(Из Shields TW: Surgical therapy for carcinoma of the lung. Clin Chest Med 14:121, 1993.)*

или в хирургическое отделение интенсивной терапии, для оценки смещения средостения.

Пациент, которому планируется пульмонэктомия, имеет высокий риск периоперационной заболеваемости и летальности. Пациентам с пульмонэктомией обычно устанавливают грудной эпидуральный катетер для послеоперационного обезболивания, если нет противопоказаний. Установка инфузионных катетеров большого диаметра необходима для гемотрансфузии. Устанавливается внутриартериальный катетер для прямого измерения артериального давления и мониторирования газового состава артериальной крови. Катетер центрального венозного давления рекомендуется, чтобы помочь управлению внутрисосудистой инфузионной терапией, особенно в послеоперационном периоде.

Обширная резекция легкого, такая как пульмонэктомия, уменьшает вентиляционную функцию и оказывает значительное влияние на функцию правого желудочка.[172] Сразу после пульмонэктомии правый желудочек дилатирует и его функция снижается. Повышается постнагрузка правого желудочка за счет увеличения давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления. Это считается одной из главных причин дисфункции правого желудочка после обширной резекции легкого.

Изоляция легких у пациента с пульмонэктомией может быть достигнута с помощью ДЭТ, бронхиального блокатора или ОЭТ. При использовании ДЭТ у пациента с пульмонэктомией, оптимально использовать трубку, которая не будет помехой в ипсилатеральных дыхательных путях (т.е. при правосторонней пульмонэктомии – левостороннюю ДЭТ). Если левосторонняя ДЭТ или бронхиальной блокатор используется при левосторонней пульмонэктомии, они должны быть подтянуты перед прошиванием бронха, чтобы избежать их случайного включения в линию шва.

Конкретные проблемные области в управлении пациентом при пульмонэктомии включают (1) управление водным балансом, (2) интраоперационный дыхательный объем и (3) острое повреждение легких после операции. Введение жидкости после обширной резекции легких продолжает оставаться проблемой. В ретроспективном докладе Zeldin и соавт. факторы риска, которые были определены для развития острого повреждения легких («отек легких после пульмонэктомии»), – правосторонняя пульмонэктомия, увеличение периоперационного внутривенного введения жидкости и повышенный диурез в послеоперационном периоде.[172] Более позднее исследование Licker и соавт. показало, что чрезмерное введение внутривенной жидкости у торакальных хирургических пациентов (более 3 *л* в первые 24 *ч*) является независимым риском, связанным с острым повреждением легких.[173] Существуют обоснованные клинические доказательства того, что чрезмерное назначение растворов приводит к развитию острого повреждения легких, которое имеет высокий уровень летальности после пульмонэктомии.[29] Следовательно, у пациентов с пульмонэктомией должно быть ограничено интраоперационное введение жидкости с сохранением функции почек. В некоторых случаях может потребоваться использование инотропов/вазопрессоров, чтобы поддерживать стабильность гемодинамики при ограничении жидкости (Табл. 59-17).

Дыхательная недостаточность является основной причиной послеоперационной заболеваемости и летальности у пациентов, перенесших пульмонэктомию. Ретроспективное исследование, включавшее 170 пациентов с пульмонэктомией, показало, что пациенты, которые получили средний дыхательный объем более 8 *мл/кг*, имели больший риск дыхательной недостаточности в послеоперационном периоде после пульмонэктомии.[174] Напротив, у пациентов, которые получили дыхательные объемы меньше 6 *мл/кг*, был более низкий риск развития дыхательной недостаточности. Schilling и соавт.[175] показали, что дыхательный объем 5 *мл/кг* в течение ОЛВ значительно уменьшает воспалительный ответ на альвеолярные цитокины. Учитывая эти факторы, у пациентов с пульмонэктомией в течение ОЛВ целесообразно использовать более низкие дыхательные объемы (т.е. от 5 до 6 *мл/кг* идеального веса тела) и ограничить пиковое и давление плато на вдохе (т.е. < 35 и 25 *см вод. ст.,* соответственно).

Частота развития острого повреждения легких (постпульмонэктомический отек легких) после пульмонэктомий составляет всего 4%. Тем не менее уровень летальности при этом – от 30 до 50%. Этиология выглядит многофакторной. В одном исследовании[173] определили четыре независимых фактора риска острого повреждения легких после резекции легкого, к ним относятся (1) пульмонэктомия, (2) чрезмерное введение растворов в интраоперационном периоде, (3) высокий интраоперационный вентиляционной индекс давления (комбинация давления в дыхательных путях и времени) и (4) предоперационное злоупотребление алкоголем. Заболеваемость острым повреждением легких выше при правосторонних, чем при левосторонних пульмонэктомиях. Проявление имеет две формы. Первичная форма имеет клиническое начало в течение первых 72 *ч*. Вторичная, или поздняя форма, появляется после 72 *ч* и, как правило, связана с другими осложнениями, такими

как аспирация, бронхоплевральный свищ, или хирургическими осложнениями. В настоящее время только симптоматическое лечение является целесообразным. Оно включает в себя ограничения приема жидкости, мочегонные, низкое вентиляционное давление и дыхательный объем (при использовании ИВЛ), а также меры по снижению давления в легочной артерии. Хотя пульмонэктомия связана с легкой послеоперационной легочной гипертензией во время физических нагрузок, систолическая функция правого желудочка, как правило, затронута минимально.[13]

Экстраплевральная пульмонэктомия

Экстраплевральная пульмонэктомия – вариант лечения для отдельных пациентов с злокачественной плевральной мезотелиомой.[176] Значительное улучшение выживаемости было достигнуто у пациентов с распространенной злокачественной мезотелиомой плевры при экстраплевральной пульмонэктомии и высоких дозах лучевой терапии в послеоперационном периоде. Экстраплевральная пульмонэктомия подразумевает обширную резекцию, которая может включать лимфатические узлы, перикард, диафрагму, париетальную плевру и грудную стенку. Анестезиологическое пособие пациенту при экстраплевральной пульмонэктомии должно учитывать значительную потерю крови из-за вовлечения сосудов грудной стенки. У этих пациентов рекомендуется использование катетера центрального венозного давления большого диаметра, чтобы управлять внутрисосудистым введением жидкости и для обеспечения внутривенного доступа. Во время диссекции опухоли венозный возврат к сердцу может быть нарушен из-за нескольких факторов, в том числе кровопотери эффекта сжатия опухолью верхней полой вены или хирургических причин. Если возникает кровотечение, оно должно быть восполнено для поддержания приемлемого гематокрита и сохранения коагуляционного профиля в пределах нормы. После операции из-за обширной резекции опухоли и возможной резекции перикарда при правосторонней операции могут возникнуть сердечная грыжа или нестабильная гемодинамика после того, как пациент повернут из положение на боку в положение на спине. Как правило, у этих пациентов продолжают вентиляцию в течение короткого периода после операции вследствие увеличенной продолжительности операции и большого обмена жидкости. Если ДЭТ используется во время операции, то ДЭТ обычно заменяют на ОЭТ в конце анестезии (см. «Изоляция легких» ранее).

Пульмонэктомия с циркулярной резекцией бронха

Опухоли с вовлечением наиболее проксимальной части главного бронха и трахеи могут потребовать пульмонэктомии с циркулярной резекцией бронха, которая наиболее часто выполняется при правосторонних опухолях и обычно без искусственного кровообращения (ИК) через правостороннюю торакотомию. Длинная ОЭТ может быть продвинута в главный левый бронх в период трахеобронхиального анастомоза. ВЧИВЛ также использовалась для этой процедуры; описано комбинированное применение ВЧИВЛ и ДЭТ.[177] Поскольку карина хирургически более доступна с правой стороны, левосторонние пульмонэктомии с циркулярной резекцией бронха, как правило, выполняются в виде двухступенчатой операции: вначале левосторонняя торакотомия и пульмонэктомия, а затем правосторонняя торакотомия для иссечения карины. Частота осложнений и летальность выше, а 5-летняя выживаемость (20%) значительно ниже, чем при других резекциях легкого. Постпульмонэктомический отек легких – особенно актуальная проблема после правосторонних пульмонэктомий с циркулярной резекцией бронха.

Ограниченные резекции легкого: сегментэктомия и клиновидная резекция

Ограниченные резекции легких – это резекции, при которых удаляется менее одной полной доли. Две процедуры отвечают этому определению: сегментэктомия и клиновидная резекция. Сегментэктомия является анатомической резекцией легкого: легочной артерии, вены, бронхов и паренхимы конкретного сегмента легкого. Сегментэктомия обычно выполняется как хирургическое лечение пациентов с первичным раком легкого с ограниченным кардиореспираторным резервом. В противоположность этому клиновидная резекция – неанатомическое удаление части паренхимы легкого с запасом в 1,5-2,0 *см*, которое может быть выполнено путем открытой торакотомии или ВТС. Клиновидная резекция наиболее часто выполняется для диагностики поражения легких с неизвестной гистологией или паллиативно у пациентов с метастатическим поражением легких из отдаленных первичных опухолей. Рак легкого, который может рассматриваться для ограниченной резекции, как правило, менее 3 *см*, расположен по периферии легкого, с регионарными лимфатическими узлами, свободными от метастазов.

Группа больных, рассматриваемая для ограниченной резекции легкого, – это пациенты, у которых возникают новые первичные поражения после предыдущей лобэктомии или пульмонэктомии. Пациент с нарушением функции легких подвергается большому риску в интраоперационном периоде (гипоксемии во время ОЛВ, или длительной интубации после операции). Cerfolio и колл.[178] сообщили, что у больных раком легкого с нарушением функции легких можно безопасно выполнять ограниченную резекцию легкого, если они правильно отобраны. Сегментэктомия и клиновидная резекция могут быть выполнены из любых разрезов для стандартной торакотомии или ВТС. Наиболее часто резецируют сегменты верхних долей или верхние сегменты нижних долях.

Анестезия и мониторинг по существу такие же, как для более обширных резекций легкого. Для облегчения хирургического доступа и достижения ОЛВ, необходимо использовать либо ДЭТ, либо бронхиальный блокатор. Если пациент ранее перенес контралатеральную лобэктомию или пульмонэктомию, то селективный коллапс доли с использованием бронхиального блокатора будет облегчать хирургический доступ, сохраняя оксигенацию. В отдельных случаях комбинированное использование ДЭТ и бронхиального блокатора делает возможным селективный долевой коллапс/вентиляцию в ипсилатеральном легком.[179] Очень важно использовать низкие дыхательные объемы (т.е. от 3 до 5 *мл/кг*) при селективной долевой вентиляции, особенно, у пациентов с предыдущей пульмонэктомией, для предотвращения перераздутия в остальных долей.

Сегментэктомия играет важную роль в лечении пациентов с новым первичным раком легкого. Многие из этих пациентов ранее подверглись торакальной хирургии, включая предыдущую лобэктомию или пульмонэктомию, поэтому всегда есть риск сильного интраоперационного кровотечения. Кроме того, поскольку у многих из этих пациентов скомпрометирована функция легких, ранняя экстубация может оказаться невозможной. Частым послеоперационным

осложнением является утечка воздуха. Плевральные дренажи размещаются для максимальной послеоперационной экспансии легкого и минимизации объемных осложнений. В послеоперационном периоде используется плевральный дренаж с отсосом и водным замком.

Анестезиологическое пособие при конкретных хирургических процедурах

Хирургия пищевода

Операции на пищеводе выполняются как при злокачественных, так и доброкачественных заболеваниях и могут быть радикальными или паллиативными. Общие соображения, которые применимы почти ко всем пациентам с хирургией пищевода, включают в себя повышенный риск аспирации вследствие дисфункции пищевода и возможное недостаточное питание.

Эзофагэктомия

Эзофагэктомия является паллиативным или потенциально радикальным лечением рака пищевода, а иногда может потребоваться при некоторых доброкачественных обструктивных новообразованиях, которые не реагируют на консервативную терапию. Это сложная хирургическая операция, ассоциированная с высоким уровнем заболеваемости и летальности (10-15%). Существует обратная корреляция между периоперационной летальностью и объемом операции. Излечение рака пищевода при эзофагэктомии составляет от 10% до 50%. Существуют многочисленные хирургические процедуры по поводу рака пищевода (Табл. 59-22), которые сочетают некоторые или все три основных подхода: (1) трансторакальный доступ, (2) трансхиатальный доступ, и (3) минимально инвазивную хирургию (лапароскопическую/торакоскопическую или роботизированную эзофагэктомию).[180] Частота респираторных осложнений, как сообщалось, составляет 18-26% как при трансторакальном, так и трансхиатальном доступе.[181] Одно исследование показало развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у 14,5% пациентов и острого повреждения легких у 24%.[182] Осложнения, связанные с желудочно-пищеводным анастомозом, – несостоятельность (от 5 до 26%) и стеноз (от 12 до 40%).

Трансторакальный подход

Трансторакальная резекция пищевода – обычно двухфазная процедура. Первый этап включает лапаротомию, выполняемую у пациента в положении на спине; создание неопищевода из желудка. Второй этап предполагает правостороннюю торакотомию в положении на левом боку; реконструкцию пищевода через торакальный доступ. Некоторые хирурги выполняют эту процедуру через единый расширенный левосторонний торакоабдоминальный разрез.

Анестезиологическое пособие этим пациентам включает использование стандартного мониторинга, инвазивного артериального катетера и катетера центрального венозного давления вследствие значительного объема жидкости. Доступ к правой внутренней яремной вене не является проблемой. Доступ к левой внутренней яремной вене противопоказан, так как всегда сохраняется вероятность хирургического анастомоза пищевода в левой части шеи. Грудной эпидуральный катетер обычно устанавливают для обеспечения послеоперационного обезболивания. Так как большое число дерматомов должно быть

Табл. 59-22 Хирургический доступ для эзофагэктомии или эзофагогастроэктомии

Операция	Разрез	Анестезиологические соображения
Лапаротомия и правая торакотомия «Ivor Lewis»	Два разреза: верхний абдоминальный по средней линии, затем правая торакотомия в 5-6–м межреберном промежутке	Однолегочная вентиляция необходима Поворот из положения на спине в положение на левом боку интраоперационно
Трансхиатальная «Orringer» (нижняя треть пищевода; используются для средней трети в некоторых центрах)	Два разреза: верхний абдоминальный по средней линии, затем слева на шее	Гемодинамическая нестабильность в связи с кардиальной компрессией во время тупой интраторакальной диссекции. Вероятность скрытой перфорации трахеобронхиального дерева во время тупой диссекции (сохранять эндотрахеальную трубку необрезанной на случай продвижения в бронх). Нет сосудистого доступа на шее слева
Левая торакоабдоминальная (только при нижних поражениях пищевода)	Один разрез: левая боковая торакотомия продлена до левой верхней боковой лапаротомии	Однолегочная вентиляция желательна
Комбинированная торакальная, абдоминальная и шейная («три отверстия») (верхне/среднепищеводные поражения)	Три разреза: правая торакотомия, затем лапаротомия, затем слева на шее	Однолегочная вентиляция необходима Поворот на спину из положения на боку интраоперационно Нет сосудистого доступа на шее слева
Торакоскопия плюс лапаротомия или лапароскопия	Один или два разреза плюс доступ для видеопорта Торакоскопия, чтобы избежать тупой диссекции в грудной клетке Шейный разрез в конце	Однолегочная вентиляция необходима Потенциально длительная операция

покрыто, чтобы захватить оба разреза, то для эпидуральной инфузии лучше использовать гидрофильные опиоиды (например, гидроморфон) в комбинации с местными анестетиками; они предпочтительней липофильных опиоидов. У большинства пациентов с раком пищевода есть желудочный рефлюкс, по этой причине должны быть предприняты меры предосторожности (в том числе быстрая последовательная индукция с давление на перстневидный хрящ) для защиты дыхательных путей от аспирации.

В ходе второго этапа (правосторонней торакотомии) необходимы левосторонняя ДЭТ или правосторонний бронхиальный блокатор для обеспечения коллапса легкого. Поскольку эзофагэктомия требует длительного периода ОЛВ, эта процедура сопровождается значительной воспалительной реакцией. Michelet и колл.[183] показали, что использование стратегии протективной вентиляции при ОЛВ уменьшает провоспалительный системный ответ. Такое уменьшение ответа может быть достигнуто путем использования дыхательного объема 5 *мл/кг* и PEEP 5 *см* H_2O для зависимого легкого, вместо дыхательного объема 9 *мл/кг,* который обычно используется во время резекции пищевода.

Манипуляции на пищеводе во время торакотомии могут вызывать нарушения венозного возврата, что приводит к эпизодам гипотензии. Ранние экстубации в операционной рекомендуются, если пациент отвечает стандартным критериям экстубации. Если экстубация невозможна, то ДЭТ должна быть заменена на ОЭТ, и ИВЛ продолжается в послеоперационном периоде.

Трансхиатальный доступ

Проходимость дыхательных путей обеспечивается ОЭТ. Кроме этого, анестезиологическое обеспечение по существу такое же, как и при трансторакальном доступе. Особую озабоченность вызывает тупая/слепая мануальная диссекция торакального пищевода хирургом через хиатус. Этот доступ часто связан с компрессией сердца и внезапной тяжелой гипотензией. Кроме того, такое слепое выделение может привести к травмам сосудов или дистальных дыхательных путей, если опухоль окружена спайками. Практично не обрезать эндотрахеальную трубку при этой процедуре, так как в случае хирургической перфорации трахеи или бронха потребуется проведение эндотрахеальной трубки в главный бронх для экстренной ОЛВ.

Минимально инвазивный подход

Минимально инвазивная эзофагэктомия предполагает использование лапароскопических, торакоскопических или роботизированных хирургических доступов. При лапароскопическом доступе, растяжение перитонеума может приводить к изменению гемодинамики в связи с внутриабдоминальным давлением, создаваемым инсуффляцией углекислого газа. В этих случаях важно отрегулировать параметры вентиляции для достижения оптимального $PaCO_2$. При торакоскопическом доступе требуется левосторонняя ДЭТ или бронхиальный блокатор. При роботизированной хирургии использование приспособлений для изоляции легких необходимо для достижения ОЛВ. Особые условия при роботизированной хирургии включают защиту пациентов от любых травм, связанных с роботом; неподвижный операционный стол во время работы робота. Торакоскопические резекции пищевода имеют ряд преимуществ, в том числе меньшая кровопотеря, меньшая боль и более короткая госпитализация. Однако этот способ требует более продолжительной операции.

Пациентам, подвергающимся эзофагэктомии, необходимы восполнение потери жидкости в третье пространства и периодическая инотропная поддержка. Кроме того, всем пациентам с резекцией пищевода требуется назогастральный зонд, который должен быть хорошо закреплен в конце операции. Респираторные осложнения, в том числе развитие острого повреждения легких, могут возникать после резекции пищевода. Внутригрудная несостоятельность анастомоза является основным опасным осложнением после операций на пищеводе, которое влечет за собой высокую летальность от 4 до 30%.[184] Для лечения этого опасного осложнения должны использоваться назогастральная декомпрессия и нутритивная поддержка. Тяжелая несостоятельность анастомоза обычно происходит в раннем послеоперационном периоде в результате некроза желудка и проявляется как респираторными симптомами, так и признаками шока. Хотя летальность очень высокая, рекомендуется срочное хирургическое вмешательство. Пациенты старше 80 лет имеют повышенный риск летальности после резекции пищевода, независимо от сопутствующих заболеваний.[185]

Хирургия пищевода по поводу доброкачественных заболеваний

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

Хотя у большинства пациентов с гастроэзофагеальным рефлюксом имеется грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, большинство пациентов с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы не имеют значительного рефлюкса.[186] Пациенты с изжогой имеют сниженный барьер давлению и подвергаются повышенному риску регургитации желудочного содержимого. Описаны два типа грыжи. Тип I грыжи, которая также называется скользящей грыжей,

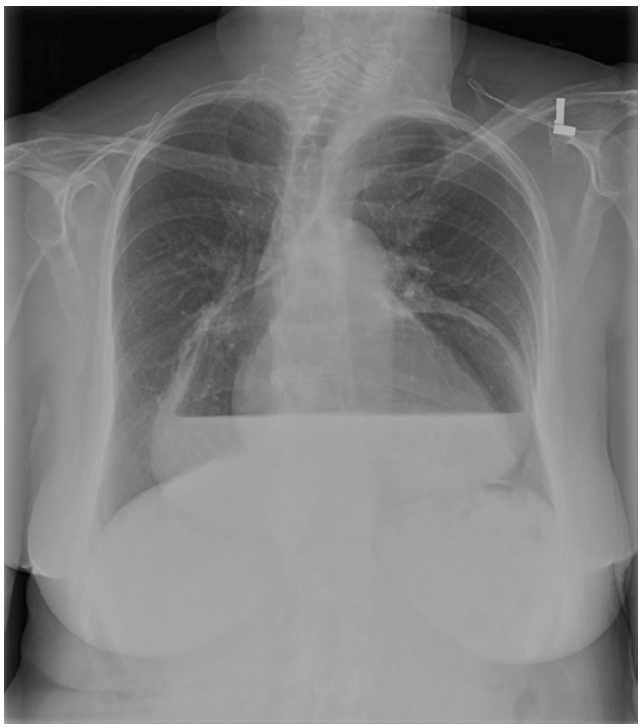


Рис. 59-39 Рентгенограмма больного с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы и расширенным внутригрудным желудком. Планируется иссечение грыжи пищеводного отверстия диафрагмы через левостороннюю торакотомию. Позади сердца виден уровень жидкости в желудке. У этих пациентов имеется высокий риск аспирации во время индукции анестезии

составляет примерно 90% грыж пищеводного отверстия диафрагмы. При этом типе пищеводно-желудочный переход и дно желудка перемещаются по оси через пищеводное отверстие в грудную клетку (Рис. 59-39). Термин «скользящая» относится к присутствию мешка париетальной брюшины. Нижний пищеводный сфинктер находится краниальнее диафрагмы и не может адекватно реагировать на повышение внутрибрюшного давления. Таким образом, низкий барьер давлению приводит к регургитации во время кашля или дыхания. Тип II, или параэзофагеальная хиатальная грыжа, характеризуется выпячиванием части желудка в грудную клетку рядом с пищеводом. При наличии грыжи II типа пищеводно-желудочный переход по-прежнему находится в брюшной полости. Наиболее распространенными осложнениями II типа грыжи являются кровопотеря, анемия и заворот желудка.

Цель хирургического вмешательства при скользящей грыже – достижение состоятельности желудочно-пищеводного соединения. Так как восстановление нормальной анатомии не всегда успешно предотвращает последующий рефлюкс, были разработаны несколько антирефлюксных операций, например, фундопликация по Ниссену (Nissen). Операции по поводу грыжи пищеводного отверстия диафрагмы могут быть выполнены через торакотомию, лапаротомию или быть минимально инвазивными.

Доброкачественная стриктура пищевода

Хронический рефлюкс кислого желудочного содержимого может привести к образованию язвы, воспалению и в конечном итоге, стриктуре пищевода. Патологические изменения обратимы, если кислое содержимое желудка прекратит контакт со слизистой оболочкой пищевода. Хирургическое вмешательство может быть необходимо, если консервативное лечение и дилатации недостаточны. Существуют два типа хирургического вмешательств, оба из которых, как правило, выполняются через левый торакоабдоминальный разрез. При гастропластике, после дилатации пищевода, дно желудка вклинивают между слизистой оболочкой пищевода и кислой средой желудка. Оставшееся дно желудка может быть подшито к нижней части пищевода для создания клапанного эффекта. Второй тип операции – резекция стриктуры и создание торакального эзофагогастроанастомоза конец в бок. Ваготомия и антрэктомия выполняются для снижения кислотности желудка. «Roux-en-Y» желудочный шунт выполняется для предотвращения кишечного щелочного рефлюкса.

Перфорации и разрыв пищевода

Существуют многочисленные причины перфорации пищевода, в том числе инородные тела, эндоскопия, бужирование, травматическая интубация трахеи, установка желудочного зонда и орофарингеальное отсасывание. Ятрогенные причины являются наиболее распространенными, при этом верхняя гастроинтестинальная эндоскопия – наиболее частая причина. Разрыв – баротравма, часто возникает из-за нескоординированной рвоты, напряжения, связанного с поднятием тяжестей, родов, дефекации и сдавливающей травмы груди и живота. Разрыв, как правило, расположен в пределах 2 *см* от желудочно-пищеводного соединения с левой стороны. Разрыв происходит из-за внезапного увеличения давления в брюшной полости при расслабленном нижнем пищеводном сфинктере и закрытом входе в пищевод. В отличие от перфорации, при разрыве содержимое желудка изливается в средостение под высоким давлением, и симптомы развиваются намного резче.

В дополнение к боли в груди и/или в спине, у пациентов с внутригрудными перфорациями или разрывами пищевода может развиться гипотензия, потоотделение, учащенное дыхание, цианоз, эмфизема легких, гидроторакс или гидропневмоторакс.[187] Рентгенологические исследования могут выявить подкожную эмфизему, пневмомедиастинум, расширение средостения, плевральный выпот и пневмоперитонеум. У этих пациентов, без хирургического лечения, быстро развиваются медиастинит и сепсис, поэтому операция и дренирование – экстренная процедура, обычно выполняемая через лево- или правостороннюю торакотомию.

Ахалазия

Ахалазия – это заболевание, при котором отсутствует перистальтика пищевода и существует недостаточное расслабление нижнего пищеводного сфинктера в ответ на глотание. Клинически у пациентов присутствует вздутие пищевода, которое может привести к хронической регургитации и аспирации. Целью лечения является устранение дистальной обструкции. Это может быть достигнуто либо дилатацией пищевода, либо операцией. Дилатация несет в себе риск перфорации и может выполняться механическим, гидростатическим или пневматическим способом. Хирургическое вмешательство представляет собой миотомию по Хеллеру (Heller) – рассечение круговой мышцы пищеводно-желудочного соединения. Миотомия часто сочетается с хирургией грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, чтобы предотвратить последующий рефлюкс. Операция может быть выполнена с помощью торакотомии, лапаротомии или лапароскопии.[188] Операция Дора (*Dor*) является модификацией процедуры, при которой в мышечный дефект, созданный миотомией, вводится стент, чтобы предотвратить срастание мышцы и, таким образом, рецидивирующую дисфагию.[189]

Свищ эзофагореспираторного тракта

Свищи эзофагореспираторного тракта у взрослых возникают чаще всего вследствие злокачественного процесса. Иногда свищи доброкачественные и могут быть связаны с травмой эндотрахеальной трубкой, травмой или воспалением. Злокачественные свищи приблизительно на 85% являются вторичными к раку пищевода. В отличие от педиатрического пациента со свищами эзофагореспираторного тракта, которые обычно соединяют дистальный отдел пищевода с задней стенкой трахеи, эти свищи могут быть связаны с любой частью дыхательного тракта.[190] В большинстве случаев свищи можно увидеть при эзофагоскопии или бронхоскопии. В злокачественных случаях цели операции, как правило, паллиативные. Способ изоляции легких будет зависеть от расположения свища. Один из вариантов лечения у взрослых пациентов с дистальным свищом трахеи является использование небольших двусторонних (ВД 5-6 *мм*) эндобронхиальных трубок (Рис. 59-40).[191]

Дивертикул Ценкера

Дивертикул Ценкера (*Zenker*) на самом деле выпячивание нижней части глотки, возникающее из-за слабости на стыке щитовидно-глоточной (*thyropharyngeus*) и кольцевидно-глоточной (*cricopharyngeus*) мышц чуть проксимальнее пищевода. Обычно его рассматривают как поражение пищевода из-за близости к верхней части пищевода, и потому, что основной причиной является недостаточная релаксация верхнего пищеводного сфинктера при глотании. Ранние симптомы могут быть неспецифическими: дисфагия и жалобы еду, торчащую

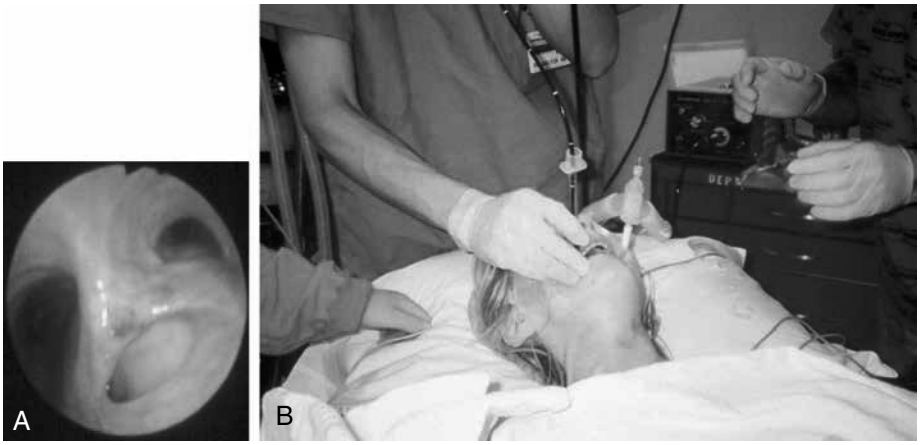


Рис. 59-40 A, фибробронхоскопическая фотография трахеопищеводного свища вследствие рака пищевода. Свищ виден сзади на 5 часах на уровне карины. Левый главный бронх на 9 часах и правый главный бронх на 2 часах. **B**, фотография фиброоптического контроля размещения двусторонних эндобронхиальных трубок (трубки для микроларингоскопии с ВД 5 *мм*) для закрытия трахеопищеводного свища у того же пациента. *(Фотография любезно выполнена Dr. R. Grant.)*

в горле. По мере увеличения дивертикула пациенты описывают шумное глотание, срыгивание непереваренной пищи и приступы кашля в положении лежа. Могут развиваться повторные аспирации и пневмонии.

Серьезной анестезиологической проблемой является риск аспирации при индукции общей анестезии при удалении дивертикула.[192] Даже длительное голодание не гарантирует, что дивертикул будет пустым. Лучший способ очистить дивертикул – попросить пациента выдавить и отрыгнуть содержимое непосредственно перед индукцией. Многие пациенты делают это регулярно в домашних условиях. Поскольку отверстие дивертикула почти всегда выше уровня перстневидного хряща, давление на перстневидный хрящ во время быстрой последовательной индукции не препятствует, а может привести к аспирации, вызывая опорожнение дивертикула в глотку. Хирургическое иссечение делается обычно через левый нижний разрез на шее.

Самый безопасный способ управления дыхательными путями у этих пациентов – фиброоптическая интубация в сознании. Тем не менее использование модифицированной быстрой последовательной индукции без давления на перстневидный хрящ у пациентов в положении на спине с приподнятым на 20-30° головным концом также обходится без инцидентов. Другой повод для беспокойства у этих пациентов – возможность перфорации дивертикула при прохождении орогастрального или назогастральный зонда, или пищеводного бужа.

Резекция трахеи

Резекция и реконструкция трахеи показана пациентам с непроходимостью в результате опухоли трахеи, предыдущей травмы трахеи (чаще всего из-за постинтубационного стеноза), врожденной аномалии и сосудистого повреждения. У 80% пациентов с операбельной опухолью выполняют сегментарные резекции с первичным анастомозом, у 10% – сегментарные резекции с протезированием, а оставшиеся 10% подвергаются установке Т-образного стента.

Диагностические исследования рассматриваются как часть предоперационной оценки. Линейная томография трахеи считается наиболее точным инструментом для определения степени, уровня и длины поражения. КТ является полезным диагностическим инструментом для дополнительной оценки экстратрахеального или экстрабронхиального распространения опухоли. Бронхоскопия – один из окончательных диагностических тестов для оценки обструкции трахеи. В случаях умеренной или тяжелой обструкции фибробронхоскопическое исследование, как правило, откладывается до окончательного лечения, такого как хирургическое вмешательство. Бронхоскопия у пациента со стенозом трахеи должна проводиться в операционной, где хирургическая и анестезиологическая бригада на месте и готовы вмешаться, если произойдет потеря дыхательных путей. Преимуществом жесткой бронхоскопии перед гибкой бронхоскопией является то, что при ней можно пройти через препятствие и обеспечить вентиляцию, даже если наступила полная обструкция. Во время операции у всех пациентов должен быть инвазивный артериальный катетер для облегчения измерения газов артериальной крови, а также для измерения артериального давления. Центральное венозное давление или катетер в легочной артерии используются только, если пациент требует ИК.

Различные способы для обеспечения адекватной оксигенации и элиминации CO_2 были использованы во время резекции трахеи. Различные варианты включают (1) стандартную оротрахеальную интубацию, (2) введение стерильной ОЭТ в открытую трахею или бронх дистальнее области резекции, (3) ВЧСИВЛ через стенотическую область, (4) ВЧИВЛПД и (5) использование ИК.

Индукция анестезии у пациентов с подверженными риску дыхательными путями требует хорошего диалога между хирургической бригадой и анестезиологом. Хирург должен всегда быть в операционной во время индукции, а доступные хирургические инструменты для управления дыхательными путями должны быть готовы при необходимости.[193] Жесткий бронхоскоп должен быть доступен непосредственно. Перед началом ингаляционной индукции выполняется тщательная преоксигенация 100% O_2. Самый безопасный и наиболее часто рекомендуемый метод индукции – использование спонтанной вентиляции. Рекомендуется применение севофлурана, потому что из всех ингаляционных анестетиков, он имеет наименьшее раздражающее воздействие на дыхательные пути. При достижении адекватной глубины анестезии рекомендуется аппликационная анестезия дыхательных путей местными анестетиками (4% лидокаином) и вентиляция маской. Бронхоскопия выполняется, чтобы оценить дыхательные пути и расположение стеноза или повреждения. Проходимость дыхательных путей должна быть обеспечена до использования миорелаксантов. На начальном этапе предпочтительнее миорелаксанты короткого действия, такие как сукцинилхолин.

Один из способов обеспечения проходимости дыхательных путей – установка ОЭТ над поражением трахеи под непосредственным контролем гибкой фибробронхоскопии

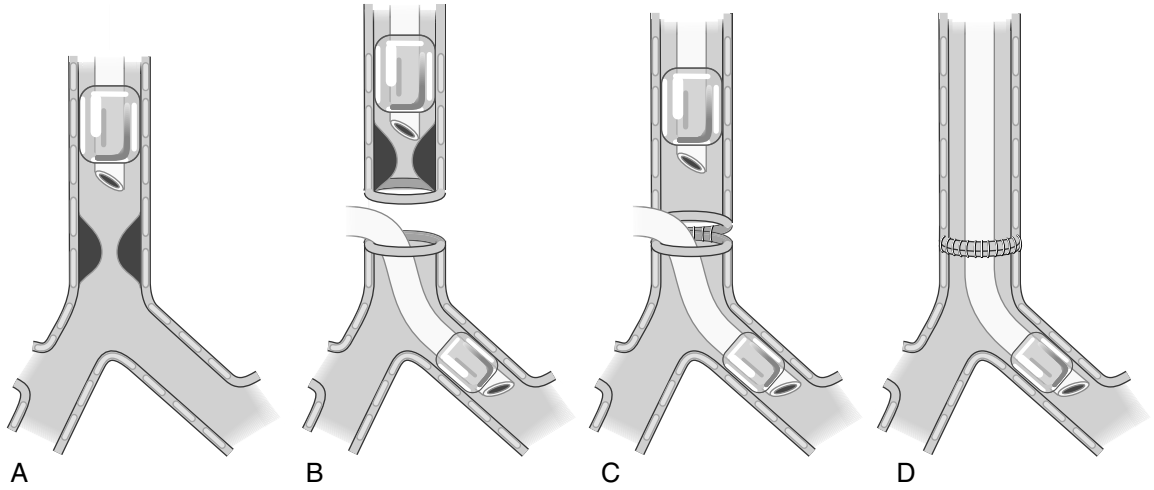


Рис. 59-41 Управление дыхательными путями и хирургическая процедура при резекции поражения нижнего отдела трахеи. **A**, первоначальная интубация выше поражения. **B**, левосторонняя эндобронхиальная интубации дистальнее поражения после вскрытия трахеи. **C**, размещение шовного материала для заднего анастомоза. **D**, эндобронхиальная трубка была удалена, а первоначальная эндотрахеальная трубка продвинута дистальнее переднего анастомоза в эндобронхиальная положение. *(Модифицировано из: Geffin B, Bland J, Grillo HC: Anesthetic management of tracheal resection and reconstruction. Anesth Analg 48:884, 1969.)*

после индукции общей анестезии. Затем хирург продвигает трубку дистально по отношению к новообразованию или области стеноза. Эта методика применяется у пациентов с относительно мягким стенозом. Присутствие ОЭТ в операционном поле затрудняет завершение анастомоза трахеи.

Другой способ заключается в установке эндотрахеальной или эндобронхиальной трубки в открытую трахею дистальнее места резекции. Первоначально либо небольшую ОЭТ проводят дистальнее обструкции, либо стандартную ОЭТ помещают проксимально по отношению к ней. Все дальнейшие трахеальные и эндобронхиальные интубации выполняют предпочтительно армированной стерильной трубкой в хирургически открытые дыхательные пути дистальнее поражения.

При низком поражении трахеи правосторонняя торакотомия обеспечивает оптимальный хирургический доступ. Стерильные ОЭТ используются для обеспечения вентиляции легких дистальнее по отношению к резекции. После того, как задний анастомоз завершен, эндобронхиальная трубка удаляется, и первоначальную ОЭТ продвигают через место резекции (Рис. 59-41). Такая методика также может быть использована для резекции карины.

Третий способ обеспечения проходимости дыхательных путей во время резекции трахеи включает ВЧСИВЛ через малокалиберную эндотрахеальную трубку или катетер.[194] С помощью этой техники малокалиберный безманжетный катетер устанавливается через стенотическую область, и вентиляция осуществляется периодическим раздуванием легких высоким потоком свежего газа через катетер. Струя кислорода увлекает окружающий воздух, что в свою очередь обеспечивает объем, необходимый для достаточной вентиляции. Недостатки этого способа включают (1) баротравму, вызванную недостаточным выходом воздуха вдоль катетера при выдохе, когда катетер установлен через плотную стенотическую область, (2) закупорку катетера кровью, (3) перемещение катетера, (4) аспирацию крови и (5) технические трудности с форсунками высокого давления. Катетеры, используемые для ВЧСИВЛ, имеют внутренний диаметр в диапазоне от 2 до 5 *мм* и длину либо 45, либо 50 *см*. Трахея у этих больных интубирована орально, выполняется прерывистая вентиляция легких с положительным давлением до того, как трахея пересечена. Затем начинается ВЧСИВЛ через тонкий катетер, введенный в ОЭТ и расположенный либо в дистальных отделах трахеи, или в левом главном бронхе. Другие методы, которые были использованы для оксигенации при дистальной резекции дыхательных путей, включают ВЧИВЛПД, гелио-кислородные смеси и ИК.

После того как резекция трахеи завершена, большинство пациентов находятся в положении с согнутой шеей, чтобы снизить натяжение линии шва. На несколько дней между подбородком и грудиной накладывается суровый шов для поддержания сгибания шеи или используется шейная шина.[195] Небольшая ОЭТ, трахеостомическая трубка (предпочтительно без манжеты) или Т-образная трубка с верхним концом от 0,5 до 1 *см* над голосовыми связками могут быть вставлены в конце операции в случаях, когда отек гортани является проблемой, или для пациентов, нуждающихся в искусственной вентиляции легких. Трахеотомия выполняется дистальнее анастомоза. Ранние экстубации являются весьма желательными. Если пациент требует повторной интубации, она должна быть выполнена с помощью гибкого фибробронхоскопа, продвигая ОЭТ под контролем зрения по бронхоскопу, а затем помещая ее в трахею пациента. Пациент остается в положении, приподнятой головой для уменьшения отека. Рацемический адреналин, кортикостероиды, диуретики и ограничение жидкости могут быть полезны в этих случаях для уменьшения отека дыхательных путей.

Одним из осложнений в послеоперационном периоде является тетраплегия. Пересгибание шеи названо как потенциальная причина. В этом случае необходимо пересечь подбородочный шов. Экстубации трахеи может оказаться непростой задачей. Инфузия пропофола и ремифентанила с контролем фибробронхоскопией и полное взаимодействие с пациентом могут помочь экстубации.[196]

Бронхоэктазы/абсцессы легкого/эмпиема

Бронхоэктазия – заболевание, которое вызывает локализованное, необратимое расширение части бронхиального дерева. Вовлеченные бронхи воспаляются и легко коллабируют, что приводит к обструкции дыхательных путей и нарушению удаления секрета. Бронхоэктазия связана с широким спектром расстройств, но обычно она возни-

кает в результате некротической бактериальной инфекции. Хирургическое вмешательство может потребоваться при кровохарканье или рецидивирующей пневмонии. Абсцесс – неанатомический участок гнойного некроза легкого, образовавшийся часто дистальнее обструкции или вследствие пневмонии (Рис. 59-42). Эмпиема представляет собой скопление гноя между висцеральной и париетальной плеврой, часто возникает как осложнение пневмонии или хирургического вмешательства. Эмпиема, осложняющая резекцию легкого, возникает в от 2 до 16% случаев с 40%-ным увеличением ассоциированной периоперационной летальности. Летальность будет еще выше, если эмпиема связана с бронхоплевральным свищом. Хирургические вмешательства для пациентов с эмпиемой включают декортикацию (метод выбора, когда пораженное легкое не может расправиться из-за толстого воспалительного слоя), дренирование плевральной полости или открытую окончатую торакостомию (идеальный метод дренирования плевральной полости для контроля симптомов сепсиса у пациентов с эмпиемой после резекции легкого).[197] В менее тяжелых случаях может быть достаточно плеврального дренажа, орошения антибиотиками и хирургической обработки раны.

Все эти инфекционные показания к торакальной операции являются менее распространенными в развитых странах мира после появления антибиотиков. Анестезиологическое обеспечение операций по инфекционным показаниям включает необходимость изоляции легких для защиты непораженных регионов легких от загрязнения гноем из зараженных регионов. Кроме того, в связи с воспалением операции технически более сложные, с высоким риском массивного кровотечения.

У некоторых из этих пациентов может быть клиника сепсиса во время операции. У таких больных установка грудного эпидурального катетера не рекомендуется. Эти пациенты требуют изоляции легких, желательно ДЭТ. ДЭТ облегчает отсасывание гноя и обильного секрета, которые присутствуют в трахеобронхиальном дереве. У пациентов, подвергающихся декортикации, может быть массивная кровопотеря. Если легкое было хронически коллабировано, то расправление должно быть выполнено постепенно, чтобы избежать развития отека легких при повторном раздувании. Экстубация в операционной рекомендуется, если пациент отвечает стандартным критериям экстубации.

Бронхоплевральный свищ

Бронхоплевральный свищ может возникнуть (1) при разрыве абсцесса легкого, бронхов, буллы, кисты или паренхиматозной ткани в плевральную полость, (2) при разрушении бронха карциномой или хроническим воспалительным заболеванием, или (3) при зиянии культи линии бронхиального шва после резекции легкого. У пациентов после пульмонэктомии частота бронхоплеврального свища от 2 до 11%,[198] с летальностью от 5 до 70%.

Диагноз бронхоплеврального свища, как правило, клинический. После пульмонэктомий диагноз основывается на внезапной одышке, подкожной эмфиземе, контралатеральном отклонении трахеи и снижении уровня жидкости на серийных рентгенограммах грудной клетки (Рис. 59-43). У пациентов после лобэктомии постоянная утечка воздуха, дренирование гнойного отделяемого и гнойная мокрота, как правило, диагностические показатели бронхоплеврального свища. Когда бронхоплевральный свищ появляется после удаления плеврального дренажа, диагноз ставится на основании лихорадки, гнойной мокроты и нового воздух-жидкость уровня в плевральной полости на рентгенограмме грудной клетки.

Диагноз подтверждается при бронхоскопическом обследовании. Кроме того, для подтверждения диагноза могут быть использованы бронхографии и синограмма свища. Другие диагностические методы включают введение индикатора, такого как метиленовый синий, в плевральную полость и последующее появление индикатора в мокроте. Накопление радионуклидов в плевральной полости после ингаляции ксенона или смеси O_2 и N_2O также может быть использовано в качестве индикатора наличия бронхоплеврального свища.[199]

Если дефект возникает у пациентов сразу после пульмонэктомии, то возможно наложение вторичного шва культи. Поздние или хронические бронхиальные дефекты после пульмонэктомии лечатся с помощью дренажа или с процедурой Clagett, которая включает в себя откры-

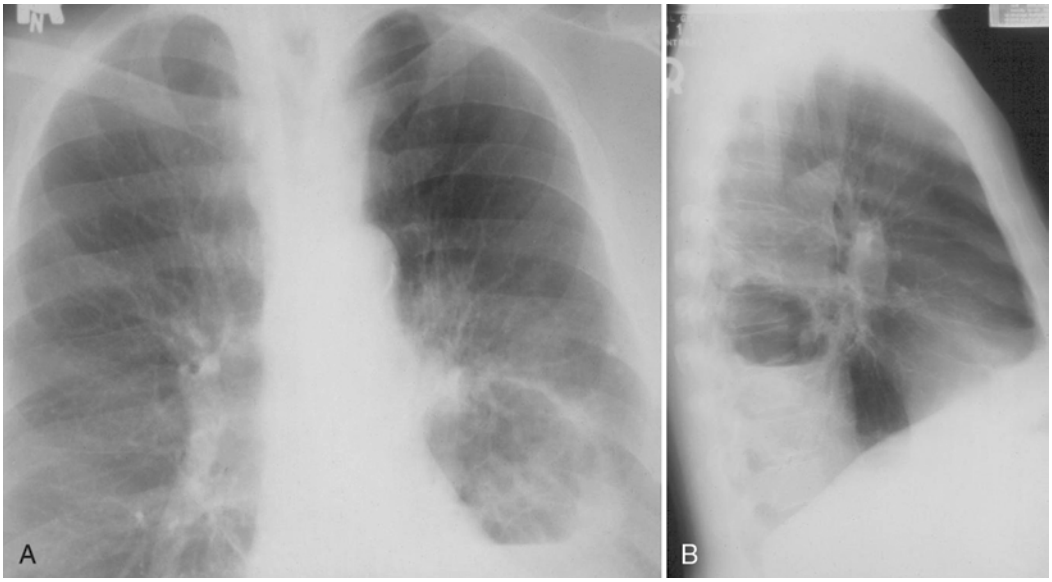


Рис. 59-42 Передне-задняя (**A**) и боковая (**B**) рентгенография грудной клетки больного с абсцессом легкого дистальнее обструкции опухолью левой нижней доли. Толстая стенка абсцесса и уровень жидкости могут быть оценены в левом нижнем отделе грудной клетки. Такие пациенты находятся в опасности загрязнения непораженных регионов легких гноем из абсцесса во время операции. Оптимальный метод изоляции легкого – двухпросветная трубка

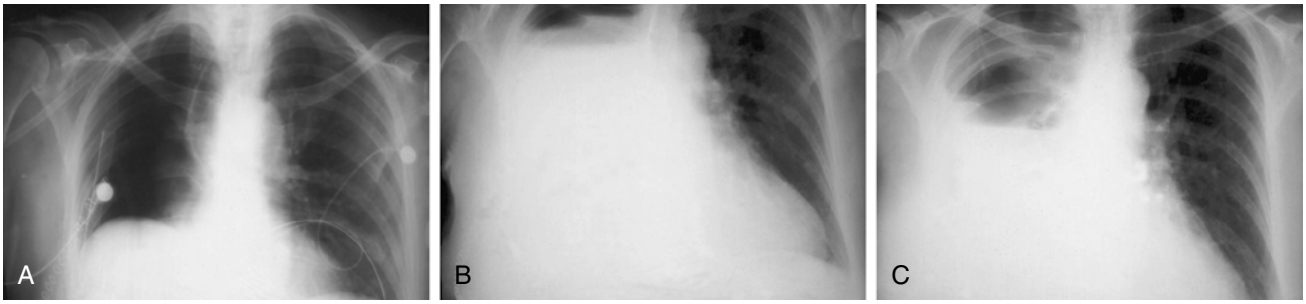


Рис. 59-43 A, рентгенограмма пациента непосредственно после правосторонней пульмонэктомии. **B**, тот же пациент на 6-й послеоперационный день. Нормальная картина после пульмонэктомии. Правый гемиторакс постепенно заполняется серозной жидкостью. **C**, тот же пациент на 7-й послеоперационный день. У пациента внезапно возникла одышка, десатурация и кашель. Рентгенограмма показывает снижение уровня жидкости в правом гемиторакс. Это признаки бронхоплеврального свища, вызванного расхождением краев раны культи бронха.

тый плевральный дренаж и использование мышечного лоскута для укрепления культи бронха. В других, кроме пульмонэктомии, случаях пневмоторакс обычно контролируется только плевральным дренированием, если легкое расправляется, заполняя плевральную полость. Однако, если свищ большой и происходит значительная утечка через обширную персистирующую плевральную полость, то маловероятно, что свищ закроется; необходима хирургическая резекция.

Пациент с бронхоплевральным свищом представляет ряд интраоперационных проблем для анестезиолога, к ним относятся (1) потребность в изоляции легких для защиты здоровых участков легких, (2) возможность напряженного пневмоторакса при ИВЛ и (3) вероятность недостаточной вентиляции из-за утечки воздуха через свищ. Перед операцией полезно оценить потери дыхательного объема через бронхоплевральный свищ. Это можно сделать двумя способами. Во-первых, следует определить является ли поток пузырьков воздуха через дренажную трубку прерывистым или непрерывным. Если поток пузырьков воздуха прерывистый, то свищ мал. В противоположность этому, когда у пациента большой бронхоплевральный свищ или разрыв бронха, воздух будет непрерывно пузыриться через камеру водного замка системы плеврального дренажа. Во-вторых, размер бронхоплеврального свища может быть количественно оценен по разности между вдыхаемым и выдыхаемым дыхательными объемами. У неинтубированного пациента объемы можно определить с помощью плотно прижатой маски и быстродействующего спирометра. У интубированного пациента измерение выполняется непосредственным креплением спирометра к интубационной трубке. Чем больше утечка воздуха, тем больше необходимость изоляции бронхоплеврального свища с использованием приспособлений для изоляции легких (ДЭТ или сепаратный бронхиальный блокатор).

Несколько нехирургических подходов (например, использование различных систем искусственной вентиляции легких/плеврального дренажа) были использованы для лечения пациентов с бронхоплевральным свищом. Эти подходы включают ОЛВ, раздельную вентиляцию легких, в том числе высокочастотную вентиляцию, PEEP в плевральной полости, равное внутригрудному PEEP, и плевральные дренажи с однонаправленными клапанами.

Для пациентов, подвергающихся оперативному лечению, возможность адекватной вентиляции с положительным давлением во время операции должна быть тщательно продумана до операции. Плевральный дренаж должен быть установлен перед индукцией, чтобы избежать возможности напряженного пневмоторакса при вентиляции с положительным давлением. Если свищ небольшой, хронический и неинфицированный, то может безопасно использоваться ОЭТ. Если утечка воздуха значительная, то ДЭТ является лучшим выбором для вентиляции с положительным давлением. ДЭТ может обеспечить вентиляцию с положительным давлением в нормальном легком без потери минутной вентиляции через свищ и предотвратить опасность загрязнения неинфицированного легкого инфицированным материалом при повороте пациента в положение на бок.

Самый безопасный способ достижения изоляции легких – фиброоптическая интубация ДЭТ в сознании.[200] Однако это требует сотрудничества пациента и отличную местную анестезию, что часто невозможно. Другой вариант заключается в сохранении спонтанной вентиляции во время индукции и интубации до тех пор, пока изоляции легких не будет обеспечена. Это исключает вероятность недостаточной вентиляции с положительным давлением из-за утечки воздуха, но плохо переносится пожилыми пациентами со значительными сопутствующими заболеваниями. Если у пациента свищ после пульмонэктомии, то ДЭТ или ОЭТ должны устанавливаться под контролем зрения с помощью фибробронхоскопии. Кончик эндобронхиального просвета помещается в существующее легкое (например, при правостороннем свище левосторонняя трубка). Если чрезмерная утечка возникает при использовании ОЭТ после открытия гемиторакса, вентиляция может быть улучшена путем тампонирования и мануального контроля утечки воздуха.

Одним из вариантов избежать инвазивных процедур в дыхательных путях у пациентов с бронхоплевральным свищом после пульмонэктомии является использование грудной эпидуральной анестезии с внутривенной седацией во время малоинвазивной хирургии.[201] Альтернативным методом вентиляции пациентов с множественными бронхоплевральными свищами является использование высокочастотной осцилляторной вентиляции с пермиссивной гиперкапнией. Это позволяет избежать баротравмы неоперируемого легкого, уменьшает утечку воздуха через бронхоплевральный свищ и оптимизирует результаты операции.[202] Преимуществом высокочастотной осцилляторной вентиляции по сравнению с обычной ИВЛ является то, что она использует более низкое пиковое давление в дыхательных путях и может уменьшить утечку воздуха через свищ. Ранние экстубации в операционной должны быть предприняты у всех пациентов, подвергающихся лечению свищей, чтобы избежать баротравмы хирургической культи вентиляцией с положительным давлением в послеоперационном периоде.

Субплевральные воздушные пузыри, буллы, кисты и пневмоцеле

Субплевральные воздушные пузыри

Субплевральные воздушные пузыри – скопление воздуха под висцеральной плеврой в результате разрыва альвеол. Воздух проходит через легочную паренхиму, образуя пузырь на поверхности легких. Субплевральные воздушные пузыри наиболее часто встречаются в верхушках легких и могут прорваться в интраплевральное пространство, вызывая пневмоторакс. Однократный эпизод спонтанного пневмоторакса лечится, как правило, консервативно плевральным дренажом, пока утечка воздуха не прекратится. Резекция субплевральных воздушных пузырей обычно показана при рецидивирующем пневмотораксе, двустороннем пневмотораксе или длительном дренировании плевральной полости. Резекция субплевральных воздушных пузырей после однократного пневмоторакса может быть показана, если профессия пациента подвергает его или ее значительным резким колебаниям атмосферного давления (например, летные экипажи или аквалангисты). Резекция чаще всего сочетается с процедурой, направленной на облитерацию плевральной полости, такой как частичная плеврэктомия или плевральная абразия. Резекция субплевральных воздушных пузырей чаще всего выполняется ВТС. Хотя ВТС-процедуры сами по себе, как правило, ассоциируются с ограниченной потребностью в послеоперационном обезболивании, плеврэктомия или абразия очень болезненны.

Буллы

Буллы – тонкостенные заполненные воздухом интрапаренхимальные пространства легких, вызванные потерей ткани с альвеолярной структурой (Рис. 59-44). Как правило, они связаны с эмфиземой, но их точная причина остается неясной. Хотя существует некоторая путаница в терминологии в этой области, похожие на буллы поражения легких, связанные с врожденными пороками развития или вторичные по отношению к травме или инфекции, более правильно называть пневмоцеле или киста. Не существует общепринятых хирургических показаний к резекции буллы легкого. Пациентов с симптоматической одышкой и с гигантской буллой (или буллами), которая занимает более 30% гемиторакса, и у которых по рентгенограмме и КТ разумно предположить, что функционирование легочной ткани может быть восстановлено в анатомически более выгодном положении, следует рассматривать для буллэктомии. Факторы, которые подтверждают эффект буллы как причину одышки пациента: рестриктивный паттерн спирометрии (пропорциональное снижение как $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ) и расхождение в исследованиях объемов легких, в которых ФОЕ, измеряемая плетизмографией, превышает ФОЕ, измеряемую разведением гелия, более чем на 2 *л*.

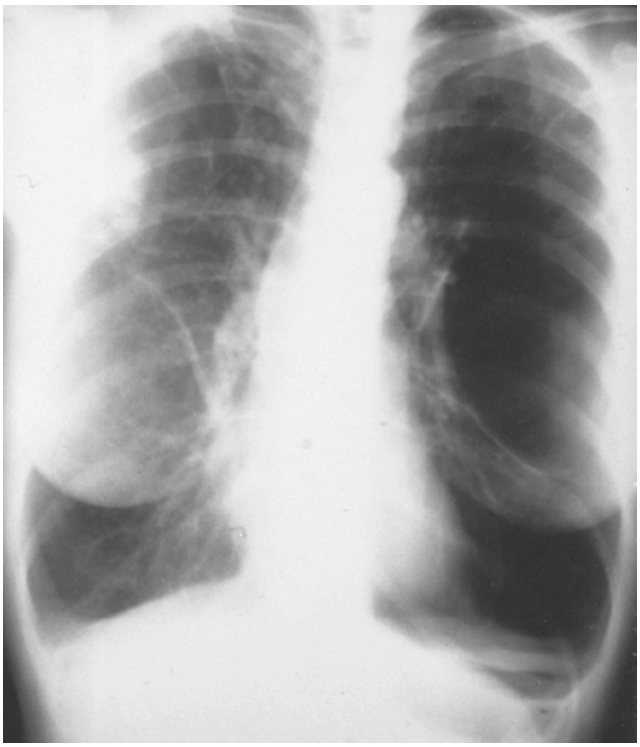


Рис. 59-44 Рентгенограмма грудной клетки пациента с тяжелой эмфиземой и множественными буллами, в том числе гигантскими буллами в левой верхней и нижней доле

В обычном диапазоне дыхательных объемов у булл лучший комплайнс, чем у нормальных легких, и поэтому при спонтанной вентиляции преимущественно заполняются они. Тем не менее, за пределами нормального дыхательного объема комплайнс булл уменьшается, и давление внутри буллы поднимается так же круто, как увеличивается давление в дыхательных путях. Измерение давления внутри буллы *in vivo* с помощью тонкой иглы как до, так и во время анестезии не обнаружило никаких признаков наличия клапанного механизма.[36] Все исследованные буллы сообщались с центральными дыхательными путями, хотя некоторые очень медленно. Типичная картина сжатия на рентгенографии или КТ, скорее всего, вторична к упругой тяге нормальных областей легких (см. Рис. 59-5). Давление внутри буллы при ФОЕ соответствует среднему давлению в дыхательных путях, выравненному по отношению к дыхательному циклу. Таким образом, при спонтанной вентиляции давление внутри буллы будет отрицательным по отношению к окружающей легочной ткани. Тем не менее, всякий раз, когда используется положительное давление, давление внутри буллы будет расти по отношению к окружающим регионам легких. Существует риск гиперинфляции и разрыва всякий раз, когда используется положительное давление. Осложненные разрывом буллы могут быть опасными для жизни из-за гемодинамического коллапса от напряженного пневмоторакса или недостаточной вентиляции из-за возникновения бронхоплеврального свища.

Уменьшение симптомов одышки и улучшение функции легких хорошо документированы у пациентов после резекции гигантских булл. Большинство пациентов показывают увеличение $ОФВ_1$ более чем на 0,3 *л* и отличное кратковременное улучшение качества жизни, однако со снижением улучшения в течение 3 лет.[203] Гиперкапния не является противопоказанием к резекции булл. До операции должны быть тщательно пролечены легочные инфекции. Исход зависит от возраста пациента, анамнеза курения и состояния сердца. Основным осложнением в послеоперационном периоде является утечка воздуха из легкого.

Хирургический доступ может быть выполнен традиционной или модифицированной торакотомией, стернотомией или ВТС. Лазерная резекция может снизить частоту утечки воздуха. Для устранения этих утечек воздуха были использованы различные нехирургических торакоскопические и бронхоскопические процедуры, такие как субсегментарные инъекции фибринового клея.

Анестезиологическое пособие для буллэктомии аналогично для пациентов с бронхоплевральным свищом

за исключением того, что лучше не размещать профилактический плевральный дренаж, потому что он может проникнуть в буллу и создать свищ, а также потому, что нет риска загрязнения регионов здорового легкого экстраплевральной жидкостью, которая существует при свищах. При индукции анестезии оптимально поддерживать спонтанную вентиляцию до тех пор, пока легкое или доля с буллой или субплевральными воздушными пузырями не изолированы.[204] Если существует риск аспирации или считается, что газообмен или гемодинамика пациента не позволяют спонтанную вентиляцию при индукции, анестезиологу приходится использовать небольшие дыхательные объемы и низкое давление в дыхательных путях во время вентиляции с положительным давлением, пока дыхательные пути не изолированы.

Кисты

Врожденные бронхогенные кисты являются продуктами аномалии развития в процессе трахеобронхиального органогенеза легких. Они могут возникнуть периферически в паренхиме легких (70%) или быть прикреплены центрально к средостению или воротам легких. Бронхогенные кисты становятся проблемными, если они увеличиваются, оказывая давление на функционирующее легкое или структуры средостения, или если они разрываются, вызывая пневмоторакс, или если они инфицируются. Небольшие кисты без сообщения с бронхами протекают бессимптомно и могут быть обнаружены случайно, как круглые, четко ограниченные поражения на рентгенограмме. Сообщающиеся кисты часто имеют уровень воздух-жидкость и склонны к рецидивирующей инфекции, могут захватывать воздух по типу шарового клапанного механизма с опасностью быстрого расширения или разрыва. Инфицированные кисты могут быть не видны из-за окружающей пневмонии или могут быть трудноотличимы от эмпиемы. КТ помогает дифференцировать кистозные и плотные поражения. Консервативное хирургическое иссечение бронхогенной кисты обычно рекомендуется независимо от того, есть или нет сообщение с бронхом.

Легочная гидатидная киста – водянистая, паразитарная киста, содержащая личинки ленточного червя собаки Echinococcus granulosus.[205] Эхинококк – относительно распространенная причина легочных кист в эндемичных районах (Австралии, Новой Зеландии, Южной Америке и некоторых регионах третьего мира). Гидатидные кисты могут расти в диаметре на целых 5 *см* в год и становятся медицинской проблемой по нескольким причинам. При эффекте массы они могут оказывать давление на соседние структуры (например, бронхи, крупные сосуды, пищевод). Спонтанные или травматические разрывы могут произойти, распространяя жидкость, паразитов или распавшиеся останки в соседние ткани, бронхи, плевру или в систему кровообращения (системные эмболии). Результатом могут стать аллергические реакции, бронхоспазм, анафилактический шок. Дренирование в бронхи может привести к драматическому излиянию жидкости с респираторным дистрессом или удушьем, в зависимости от количества вовлеченной жидкости. Разрыв в плевральную полость может привести к большому гидропневмотораксу, тяжелой одышке, шоку, удушью или анафилаксии. Разрыв становится все более опасным и более вероятным по мере увеличения кисты. Рекомендуется, чтобы любые кисты более 7 *см* были удалены.

Небольшие, интактные, периферические кисты часто легко энуклеируются без потери паренхимы легких. Сегментэктомия или лобэктомия показана, когда одна или несколько кист занимают бóльшую часть сегмента или доли. Больные с гнойным кистами должны быть подготовлены к операции постуральным дренажом и антибиотиками. Изоляции и/или сниженное давление в дыхательных путях во время диссекции могут быть полезны в предотвращении грыжи кисты. Повышенное давление в дыхательных путях во время «родов» может помочь удалению кисты. Множественные бронхиальные отверстия в остаточной полости должны быть идентифицированы и закрыты. Может потребоваться несколько «тестов на герметичность» с физиологическим раствором в остаточной полости, чтобы найти все бронхиальные отверстия. Альтернативная хирургическая стратегия – это введение гипертонического раствора в кисту для ее стерилизации, а затем аспирация содержимого и удаление опорожненной кисты.

Пневмоцеле

Пневмоцеле – тонкостенные, заполненные воздухом пространства, порожденные легочной инфекцией или травмой. Они обычно появляются в течение первой недели пневмонии и разрешаются спонтанно в течение 6 недель. Как и при других кистах легкого, возможные осложнения пневмоцеле включают вторичные инфекции, увеличение в результате захвата воздуха с возможным разрывом или смещением и сжатием нормального легкого. Неблагоприятные гемодинамические последствия могут происходить как в результате напряженного пневмоторакса, так и из-за напряженного пневмоцеле. Последнее является необычным, как предполагают, результатом одностороннего клапанного механизма, как правило, в условиях ИВЛ с положительным давлением.[206] Иногда требуется хирургическая декомпрессия. Выполняется чрескожная пункционная аспирация, дренажный катетер или плевральный дренаж под КТ или рентгеноскопическим контролем. Редко требуются торакоскопический или открытый хирургический дренаж или иссечение.

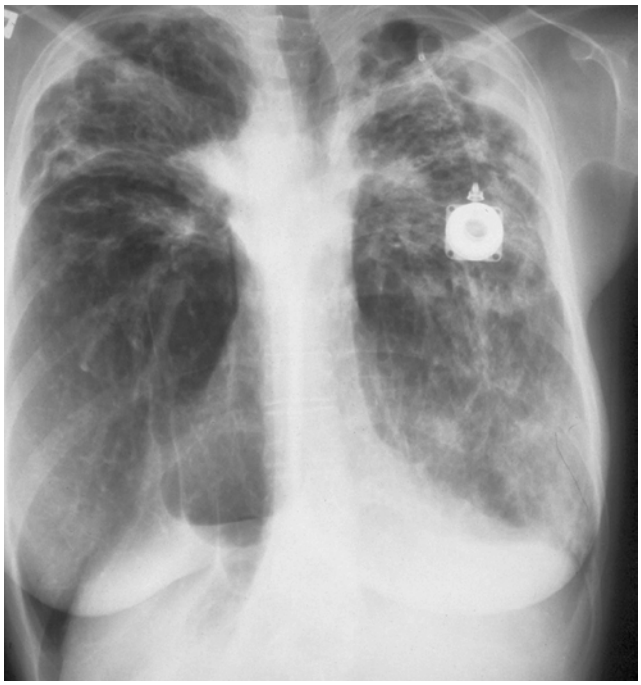


Рис. 59-45 Рентгенограмма грудной клетки пациента с муковисцидозом как показание к двусторонней трансплантации легких. На рентгенограмме типичная картина бронхоэктазов. Подкожной резервуар для внутривенных инъекций виден в верхней части груди слева

Трансплантация легких

Терминальная стадия заболевания легких – одна из наиболее распространенных причин смерти. Трансплантация легких является дефинитивным лечением для этих пациентов (см. Гл. 67). Показания и противопоказания к трансплантации легких суммированы в Табл. 59-23. Во всем мире ежегодно выполняется около 1500 трансплантаций легких; количество ограничено предложением донорских органов. Реципиенты делятся на четыре основные категории (по частоте показания):

1. ХОБЛ
2. Муковисцидоз (МВ) (Рис. 59-45) и другие врожденные формы бронхоэктазов
3. Фиброз легких: идиопатический, связанный с заболеваниями соединительной ткани и т.д.
4. Первичная легочная гипертензия

Табл. 59-23 Показания и противопоказания к трансплантации легких

Показания
Неизлечимая конечная стадия легочных паренхиматозных и/или сосудистых заболеваний
Отсутствие других значительных медицинских заболеваний
Существенные ограничения повседневной деятельности
Прогнозируемая медиана продолжительности жизни 2-3 года
NYHA функциональный уровень класс III или IV
Реабилитационный потенциал
Удовлетворительный психосоциальный профиль и система эмоциональной поддержки
Удовлетворительное питание
Летальность от основного заболевания в течение 1-2 лет превысит летальность от трансплантации
Относительные противопоказания
Возраст > 65 лет
Критические или нестабильные клинические состояния (например, шок, механическая вентиляция или ЭКМО)
Сильно ограниченное функциональное состояния с низким потенциалом реабилитации
Колонизация высокоустойчивыми или вирулентными бактериями, грибками или микобактериями
Выраженное ожирение, определяемое как индекс массы тела >30 *кг/м²*
Тяжелый или симптоматический остеопороз
Другие заболевания, сопровождающиеся поражением органов-мишеней (например, сахарный диабет, системная гипертензия, заболевания периферических сосудов, пациенты с ишемической болезнью сердца после стентирования коронарных артерий или ангиопластики)
Абсолютные противопоказания
Выраженная неизлечимая дисфункция других органных систем (например, сердца, печени или почек)
Активные онкозаболевания в последние 2 года
Неизлечимая хроническая внелегочная инфекция
Хронический активный вирусный гепатит В, гепатит С или ВИЧ
Значительная деформация грудной стенки/позвоночника
Документированное несоблюдение или невозможность соблюдения медикаментозной терапии, амбулаторного наблюдения или и того и другого
Неизлечимые психиатрические или психологические состояния, ассоциированные с неспособностью к сотрудничеству или соблюдению медикаментозной терапии
Отсутствие последовательной или надежной системы социальной поддержки
Наркомании (например, алкоголь, табак или наркотики), активное употребление в настоящее время или в течение предыдущих 6 месяцев

На основании Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al: International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant 25:145, 2006

Есть также несколько других, редких показаний, таких как первичный бронхоальвеолярный рак легкого, лимфангиолейомиоматоз и т.д.[207] В зависимости от патофизиологии пациента существует несколько хирургических вариантов: однолегочная трансплантация, двусторонняя последовательная трансплантация легких, трансплантация двух легких единым блоком, трансплантация блока сердце-легкие и трансплантация доли от живого родственного донора. Совокупная 5-летняя выживаемость 50% является исходным пунктом, но зависит от возраста реципиента и диагноза. Выживание, как правило, лучше при трансплантации двух легких, чем одного легкого, за исключением пожилых пациентов с легочным фиброзом, у которых нет разницы в результатах между этими двумя процедурами.

Анестезиологическое управление дыхательными путями – чаще всего ДЭТ. Преимущество ДЭТ при трансплантации – возможность прямого постоянного доступа к обоим легким для аспирации, оксигенации и осмотра бронхиального анастомоза. Ряд достижений сделал возможным использование ДЭТ для трансплантации. Использование сегментарного бронхиального лаважа при индукции с помощью ОЭТ, перед размещением ДЭТ облегчает аспирацию через ДЭТ у пациентов с обильной секрецией. Улучшенная конструкция ДЭТ с более коротким эндобронхиальным сегментом и возросшее знакомство анестезиологов с фиброоптической долевой анатомией помогают установке ДЭТ.

В большинстве центров мониторинг включает инвазивный артериальный и пульмональный катетеры, чреспищеводную эхокардиографию. Поддержание анестезии основывается главным образом на внутривенных инфузиях из-за необходимости частого доступа к дыхательных путям (например, отсасывание, бронхоскопия), что вызывает проблемы поддержания стабильного уровня вдыхаемых паров анестетика. Несмотря на прогресс в технологии консервации легких, оптимально ограничить ишемический период донорских легких до 4 *ч*.

Существуют значительные различия в частоте использования ИК во время трансплантации легких: некоторые центры всегда используют ИК, а некоторые центры почти никогда не используют его. ИК временно уменьшает послеоперационный газообмен, повышает операционную кровопотерю, а также увеличивает длительность послеоперационной ИВЛ. Нет доказанного уменьшения в краткосрочной или долгосрочной летальности при ИК. Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) используется в некоторых центрах вместо ИК интраоперационно,[208] а также все чаще для послеоперационной дыхательной поддержки.

Интраоперационные осложнения анестезии зависят, по большей части, от основного заболевания легких. Пациенты с эмфиземой склонны к гипотонии во время индукции из-за вентиляции с положительным давлением (см. ранее). Проблемы у больных муковисцидозом включают невозможность эвакуации густого бронхиального секрета и адекватной вентиляции. У этих пациентов увеличено сопротивление потоку вдоха и выдоха, они могут получить преимущество от вентиляции с медленной фазой вдоха и высоким давлением в дыхательных путях.[209] Из-за сильно сниженного легочного комплайнса этот метод вентиляции вызывает лишь незначительно ухудше-

ние гемодинамики в этой подгруппе пациентов, если удается избежать воздушных ловушек. Другие специфические проблемы, связанные с заболеваниями реципиента включают гемодинамический коллапс на индукцию в связи с правосторонней сердечной дисфункцией при первичной легочной гипертензии, плохую переносимость пациентов с легочным фиброзом ОЛВ и риск пневмоторакса у больных с лимфангиодейомиоматозом.

Последующие анестезии у пациентов с трансплантированными легкими

Многие пациенты с трансплантированными легкими нуждаются позже в анестезии при хирургических проблемах, связанных или не связанных с трансплантацией.[210] Частота, с которой они нуждаются в операции, вызвана осложнениями иммуносупрессии (например, инфекция, опухоль, почечная недостаточность) или трансплантации (например, бронхиальный стеноз, облитерирующий бронхиолит). Анестезиологическое пособие у большинства пациентов с трансплантированными легкими осуществляется в соответствии с обычной анестезиологической практикой, включая оптимальный интраоперационный уход за органами дыхания, профилактику антибиотиками и поддержание иммуносупрессии. Результаты недавнего анализа газов крови, рентгенограммы и КТ имеют жизненно важное значение в ведении этих пациентов. У большинства взрослых выполнен бронхиальный анастомоз, и не будет никаких проблем с интубацией трахеи. Если используется эндобронхиальная интубация или ДЭТ, то сначала должна быть выполнена бронхоскопия для оценки бронхиального анастомоза, а интубация должна быть под фиброоптическим контролем.

Особую озабоченность вызывают пациенты с одним трансплантированным легким и эмфиземой нативного легкого. У них присутствует выраженный дисбаланс легочного комплайнса – высокий комплайнс нативного легкого и нормальный или пониженный (при отторжении) комплайнс донорского легкого. Тем не менее основная часть легочного кровотока, как правило, в аллотрансплантате. При стандартных методах вентиляции с положительным давлением может развиваться динамическая гиперинфляция эмфизематозного легкого с гемодинамической нестабильностью и проблемами с газообменом. У этих пациентов могут потребоваться использование ДЭТ и техника раздельной вентиляции легких для уменьшения давления в дыхательных путях и минутной вентиляции в нативном легком при вентиляции с положительным давлением.

Уменьшение объема легких

Хотя резекция буллы является хорошо отработанной торакальной хирургической процедурой, использование нескольких клиновидных резекций для уменьшения объема легких и облегчения симптомов при тяжелой эмфиземе (уменьшение объема легких) представляет собой процедуру в развитии. Впервые предложенная в 1950-х гг., эта операция вызвала всплеск интереса во всем мире в 1990-х гг.[211] в качестве моста к (или альтернативы) трансплантации легких. Строгие показания и подходящие пациенты все еще уточняются. Достижения медицины, которые позволили возродить эту операцию, носят междисциплинарный характер и включают операцию (усиление сшивания легких бычьим перикардом), анестезию (грудная эпидуральная аналгезия, методы изоляции легких) и радиологию (КТ, сцинтиграфия легких). В зависимости от состояния пациента и возможностей клиники, эта процедура может быть односторонней или двусторонней, выполнятся через торакотомию, стернотомию или ВТС. Операция более эффективна у больных с гетерогенным заболеванием легких, у которых в наиболее сильно пострадавших районах (часто апикальных) может быть выполнена резекция, чем у больных с гомогенным типом эмфиземы (например, при недостатке α-1-антитрипсина). У пациентов с крайне тяжелым заболеванием ($ОФВ_1$ или ДЛСО < 20% должного) плохая выживаемость после операции.[212]

Послеоперационное улучшение симптомов и функции легких часто столь значительное, что многие пациенты могут прекратить или уменьшить кислородотерапию на дому. Эти изменения обусловлены декомпрессией дыхательных путей и снижением сопротивления потоку воздуха и работы дыхания,[213] что приводит к резкому падению авто-PEEP (внутреннего PEEP) с соответствующим увеличением динамического комплайнса. Несмотря на обнадеживающие перемены функций легких в раннем послеоперационном периоде, улучшение дыхательной функции вследствие этой операции временное.[214] Тем не менее это должно рассматриваться в контексте короткой продолжительности жизни пациентов с такой степенью эмфиземы и потенциала для улучшения качества их жизни после операции.

Управление анестезией аналогично другим пациентам с тяжелой ХОБЛ, подвергающимся торакальной операции (см. выше), с риском гипотензии на индукцию из-за авто-PEEP и необходимости отличной аналгезии, чтобы избежать послеоперационной ИВЛ.[215] Эта процедура теперь выполняются в некоторых центрах с использованием однонаправленных клапанов, размещаемых бронхоскопически в самые пораженные сегменты, вызывая коллапс сильно эмфизематозных дистальных отделов легких,[216] что позволяет избежать хирургического вмешательства.

Легочное кровотечение

Массивное кровохаркание определяется как отхождение с мокротой более 200 *мл* крови в течение 24-48 *ч*. Наиболее распространенные причины: рак, бронхоэктазы и травмы (тупые, проникающие или вторичные по отношению к катетеризации легочной артерии). Смерть может наступить быстро из-за асфиксии. Управление требует четырех последовательных стадий: изоляции легких, реанимации, диагностики и окончательного лечения. Анестезиолога часто вызывают, чтобы иметь дело с такими случаями вне операционной. Не существует единого мнения о наилучшем методе изоляции легких для этих случаев. Первоначальный метод изоляции легких будет зависеть от наличия соответствующего оборудования и оценки дыхательных путей пациента. Все три основных метода изоляции легких могут быть использованы: ДЭТ, ОЭТ и бронхиальные блокаторы. Фибробронхоскопия, как правило, не помогает в установке эндобронхиальных трубок или блокаторов при наличии профузного легочного кровотечение, и изоляция легких должна контролироваться клиническими признаками (в первую очередь аускультацией). ДЭТ приводит к быстрой и надежной изоляции легких. Даже если левосторонняя трубка попадает в правый главный бронх только правая

верхняя доля будет перекрыта. Однако аспирация больших количеств крови или сгустков затруднена через узкие просветы ДЭТ. Одним из вариантов является первичное размещение ОЭТ для оксигенации и отсасывания, а затем замена на ДЭТ либо при ларингоскопии, либо через соответствующий трубкообменник. Необрезанная ОЭТ может быть продвинута непосредственно в правый главный бронх или повернута на 90^0 против часовой стрелки для продвижения в левый главный бронх. Бронхиальный блокатор обычно легко проходит в правый главный бронх и полезен при правостороннем кровотечение (90% кровоизлияний, индуцированных катетерами легочной артерии, правосторонние). За исключением случаев тупой или проникающей травмы, после достижения изоляции легких и реанимации, диагностика и радикальное лечение при массивных кровохарканьях в настоящее время наиболее часто выполняются рентгенологически (Рис. 59-46).[217]

Кровоизлияния, индуцированные катетером легочной артерии

Следует предполагать, что кровохаркание у пациентов с легочным катетером вызвано перфорацией катетером легочного сосуда, пока не доказано обратное. Летальность превышает 50%. Возникновение этого осложнения представляется более редким, чем ранее, что, возможно, связано со строгими показаниями к использованию катетеров и более щадящей установкой в легочную артерию с меньшей зависимостью от измерений заклинивания. Лечение кровоизлияния, индуцированного катетером легочной артерии, должно следовать организованному протоколу с некоторыми изменениями в зависимости от тяжести кровотечения (Табл. 59-24).

Табл. 59-24 Пособие пациенту с легочным кровотечением, вызванным катетером легочной артерии

1. Первоначальная укладка больного на бок на сторону кровотечения.
2. Выполнение интубации трахеи, оксигенации, туалета дыхательных путей .
3. Достижение изоляции легких эндобронхиальной двух- или однопросветной трубкой или бронхиальным блокатором.
4. Подтягивание катетера на несколько сантиметров, оставляя его в главной легочной артерии. Не раздувать баллон (только под рентгенологическим контролем).
5. Положение пациента с изолированным кровоточащим легким безразлично. Обеспечить положительное давление в конце выдоха в кровоточащем легком, если это возможно.
6. Транспортировка пациента в рентгенологическое отделение для диагностики и эмболизации, если это возможно.

В период отлучения от искусственного кровообращения

Отлучение от ИК является одним из тех моментов, когда кровотечения, индуцированные катетером легочной артерии наиболее вероятны. Управление катетером легочной артерии, во время ИК для уменьшения риска этого осложнения: подтягивание с глубины потенциального заклинивания и наблюдение за сигналом давления легочной артерии помогает избежать заклинивания во время ИК. Если же кровохарканье все же происходит, то в этой ситуации есть несколько доступных вариантов действия (Рис. 59-47). Анестезиолог должен не поддаваться искушению быстро нейтрализовать антикоагулянты для того, чтобы быстро прекратить ИК, потому что это может привести к фатальной асфиксии от кровотечения. Продолжение ИК в полном объеме обеспечивает оксигенацию в то время, как выполняется аспирация из трахеобронхиального дерева, а затем визуализация фибробронхоскопией. Использование канюли в легочной артерии может потребоваться для уменьшения легочного кровотока, достаточного для определения места кровотечения (обычно в правой нижней доле). Плевральная полость должна быть открыта для оценки повреждения паренхимы. Консервативное лечение изоляцией легких, избегая резекции легкого, является оптимальной терапией, если это возможно. У пациентов со стойким кровотечением, которые не являются кандидатами для резекции легкого, может быть вариантом временная окклюзия долевой легочной артерии сосудистой петлей во время и после отлучения от ИК.

Кровотечение после трахеостомии

Кровотечение после трахеостомии в раннем послеоперационном периоде, как правило, возникает из местных сосудов в разрезе, таких как передняя яремная вена или нижняя щитовидная вена. Массивное кровотечение через 1-6 недель после операции чаще всего вызвано свищом между трахеей и безымянной артерией.[218] Небольшие предупреждающие кровоизлияния происходит у большинства пациентов до массивного кровотечения. Протокол управления свищом между трахеей и безымянной артерией показан в Табл. 59-25.

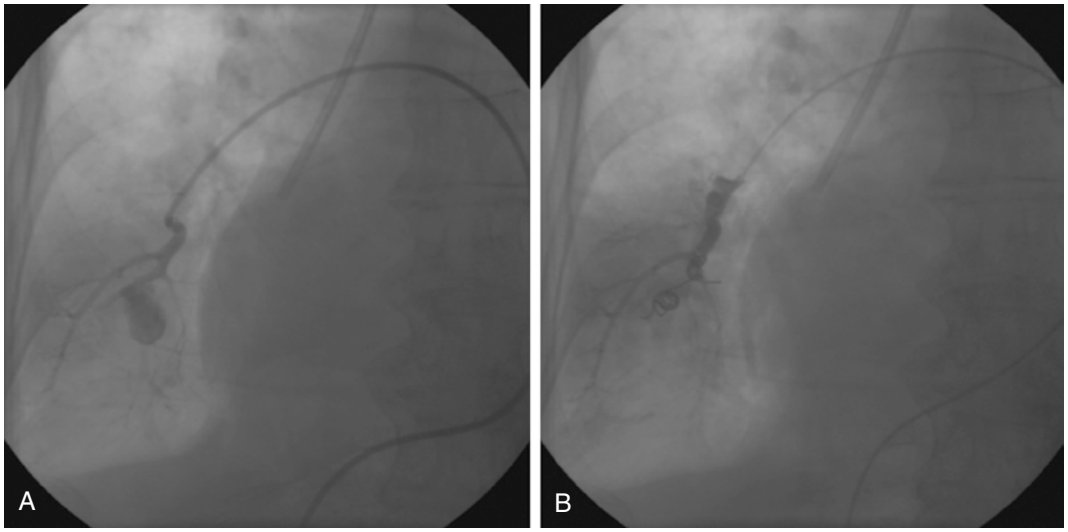


Рис. 59-46 A, инъекция радиографического красителя показывает ложную аневризму легочной артерии в правой нижней доле после массивного кровохарканья вследствие разрыва катетером легочной артерии. **B,** рентгенохирургическое размещение койл (спирали) в ложную аневризму правой нижней легочной артерии у того же пациента. Инъекция красителя показывает эмболизацию аневризмы без дальнейшей утечки

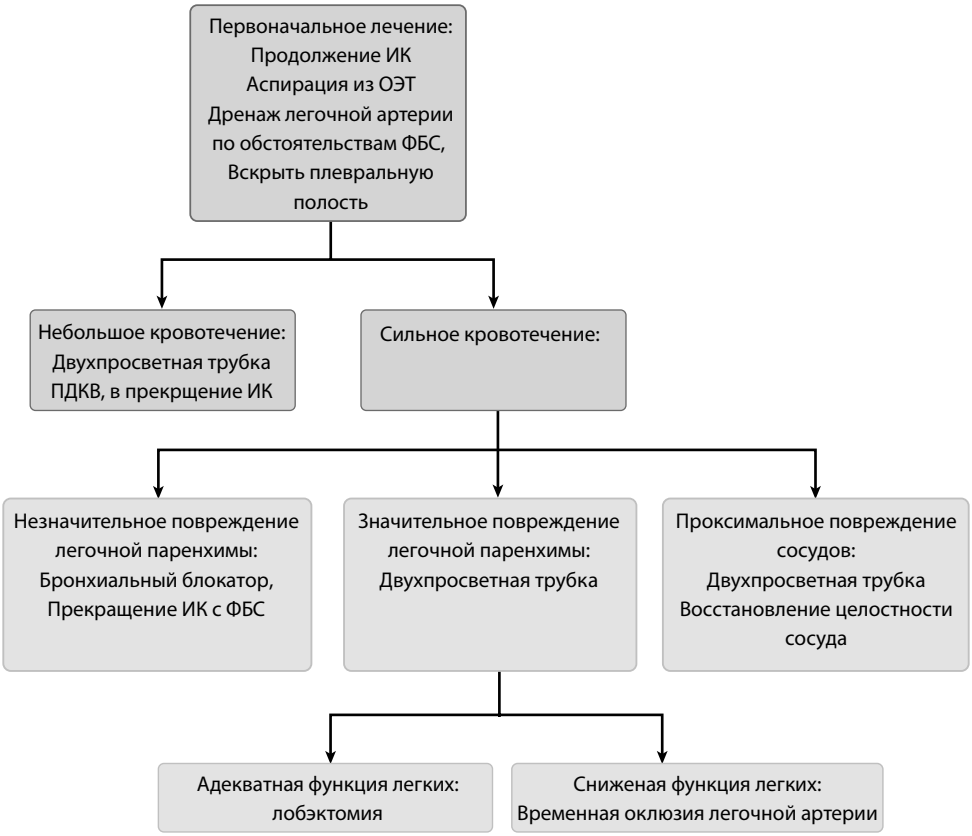


Рис. 59-47 Алгоритм лечения массивного кровохарканья во время отлучения от искусственного кровообращения (ИК). ОЭТ – эндотрахеальная трубка; ЛА – легочная артерия; ФБС – фибробронхоскопия

Легочная тромбэндартерэктомия

Легочная тромбэндартерэктомия (ЛТЭ) – потенциально исцеляющая процедура при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЛГ). ХТЛГ – прогрессирующее заболевание, плохо поддающееся консервативной терапии. ЛТЭ является наиболее подходящим лечением с периоперационной летальностью около 4%, что меньше, чем при трансплантации легких. Большинство пациентов с ХТЛГ предстают для медицинского обследования в тяжелой стадии заболевания, потому что у многих из них не было очевидных эпизодов тромбоза глубоких вен или эмболии легочной артерии, а прогрессирование заболевания протекало незаметно. У пациентов присутствует выраженная одышка при физической нагрузке и признаки правосторонней сердечной недостаточности. У кандидатов на оперативное лечение есть гемодинамически значимая легочная сосудистая обструкция (легочное сосудистое сопротивление > 300 *дин* × *с* × *см*$^{-5}$) и потенциально доступные проксимальные участки тромбоэмбола.

Табл. 59-25 Управление кровотечением из свища между трахеей и безымянной артерией

1. Перераздуть манжету трахеостомии для тампонады кровоизлияния.

Если это не удается:

2. Заменить трахеостомическую трубку оральной эндотрахеальной трубкой. Расположить манжету под фибробронхоскопическим контролем чуть выше карины.
3. Выполнить компрессию безымянной артерии к задней части грудины с помощью пальца, введенного через отверстие трахеостомии.

Если это не удается:

4. Медленно подтянуть эндотрахеальную трубку и перераздуть манжету для тампонады.
5. Затем продолжить радикальное лечение: стернотомия и перевязка безымянной артерии.

Фильтр в нижнюю полую вену часто устанавливают профилактически перед операцией. Операция выполняется через срединную стернотомию с ИК, с периодами (или без оных) глубокой гипотермической остановки кровообращения (ГГОК).

Анестезиологическое пособие по существу такое же, как у пациентов с первичной легочной гипертензией при трансплантации легких, за исключением того, что нет никакой необходимости в изоляции легких, а проходимость дыхательных путей обеспечивается стандартной эндотрахеальной трубкой. Мониторинг включает катетеры бедренной и легочной артерии, ЧПЭ, цифровую электроэнцефалографию и ректальные/мочепузырные датчики температуры.[219]

У этих пациентов есть риск гемодинамического коллапса из-за недостаточности правого желудочка при гипотонии во время индукции общей анестезии. Индукция может быть выполнена этомидатом или кетамином, чтобы избежать гипотензии. Обычно требуется поддержание системного сосудистого сопротивления норадреналином или фенилэфрином. Если используется ГГОК, то предварительно вводятся маннитол, метилпреднизолон и пентотал в попытке уменьшить отек клеток мозга и выход свободных радикалов. Скорость согревания и охлаждения управляется аппаратом ИК, поддерживая температурный градиент менее 10°C между кровью и мочепузырной (ректальной) температурой. Периоды ГГОК, как правило, ограничены 20 *мин*. Массивное легочное кровотечение редко происходит во время ИК в этих случаях. Управление легочным кровотечением выполняется в соответствии с алгоритмом, указанным на Рис. 59-47. Инстилляция 10

мг фенилэфрина и 20 единиц вазопрессина, разведенных в 10 *мл* физраствора, через эндотрахеальную трубку может быть полезным. В послеоперационном периоде у пациентов поддерживаются седация, интубация и вентиляция в течение по крайней мере 24 *ч*, чтобы уменьшить риск реперфузионного отека легких. Чтобы поднять системное сосудистое сопротивление и уменьшить сердечный выброс для уменьшения легочного кровотока, может быть использована инфузия норадреналина или вазопрессина

Бронхопульмональный лаваж

Бронхопульмональный лаваж – лечение, в течение которого от 10 до 20 *л* физиологического раствора инстиллируют, а затем дренируют частями от 500 до 1000 *мл* через один просвет ДЭТ в одно легкое под общей анестезией.[220] Затем процедура может быть выполнена на контралатеральном легком в течение той же анестезии или во время последующей анестезии после периода восстановления в несколько дней. Это самый эффективный метод лечения при симптоматическом легочном альвеолярном протеинозе. Это заболевание легких является результатом накопления в альвеолах липопротеинового материала, подобного сурфактанту. После внедрения в практику Ramirez-Rivera бронхопульмонального лаважа в 1965 г. прогноз легочного альвеолярного протеиноза значительно улучшился. Другие патологические состояния, которые, без убедительного успеха, пытались лечить бронхопульмональным лаважом, включают муковисцидоз, астму, ингаляцию радиоактивной пыли, липоидный пневмонит и силикоз.

Рентгенограммы, КТ и вентиляционно-перфузионное сканирование помогают определить наиболее пораженное легкое, которое промывается первым. Мониторинг по существу такой же, как при стандартной резекции легкого. В некоторых центрах также контролируют центральное венозное давление, давление в легочной артерии или выполняют ЧПЭ.[221] Общая анестезия индуцируется и поддерживается внутривенной инфузией, как при трансплантации легких. Обеспечение проходимости дыхательных путей осуществляется левосторонней ДЭТ. Точное расположение трубки подтверждается фибробронхоскопией, а герметичность изоляции определяется путем мониторинга дыхательного объема вдоха и выдоха спирометрией бокового потока. Смещение трубки и затопление непромываемого легкого является основным осложнением этой процедуры. В частности, во время промывания левого легкого давление физраствора в легком будет иметь тенденцию выталкивать бронхиальную манжету ДЭТ проксимально. Для предотвращения этого рекомендуется, чтобы анестезиолог держал свою руку на ДЭТ, крепко страхуя ее в полости рта пациента, в течение всей процедуры. Комплайнс вентилируемого легкого должен находиться под постоянным контролем, чтобы диагностировать любой перелив жидкости из промываемого легкого.

Пациент остается в положении лежа на спине во время процедуры. Для повышения эффективности промывания выполняется вентиляция с FIO_2 100% в течение нескольких минут после индукции для денитрогенизация обоих легких. ОЛВ выполняется в непромываемом легком. Одноразовые ирригационные и дренажные системы используется для инстилляции около 1 *л* теплого физиологического раствора (37°C) в промываемое легкое (Рис. 59-48). Оросительная жидкость для промывания легкого подвешена в 30 см выше уровня середины груди пациента. После этого физиологический раствор быстро дренируется в емкость, расположенную в 60 *см* ниже, либо самотеком, либо с помощью легкой аспирации (< 20 *см вод. ст.*). Этот процесс повторяется по мере необходимости, пока дренажная жидкость не станет чистой. Физиотерапия грудной клетки, главным образом перкуссия, вибрация или давление,

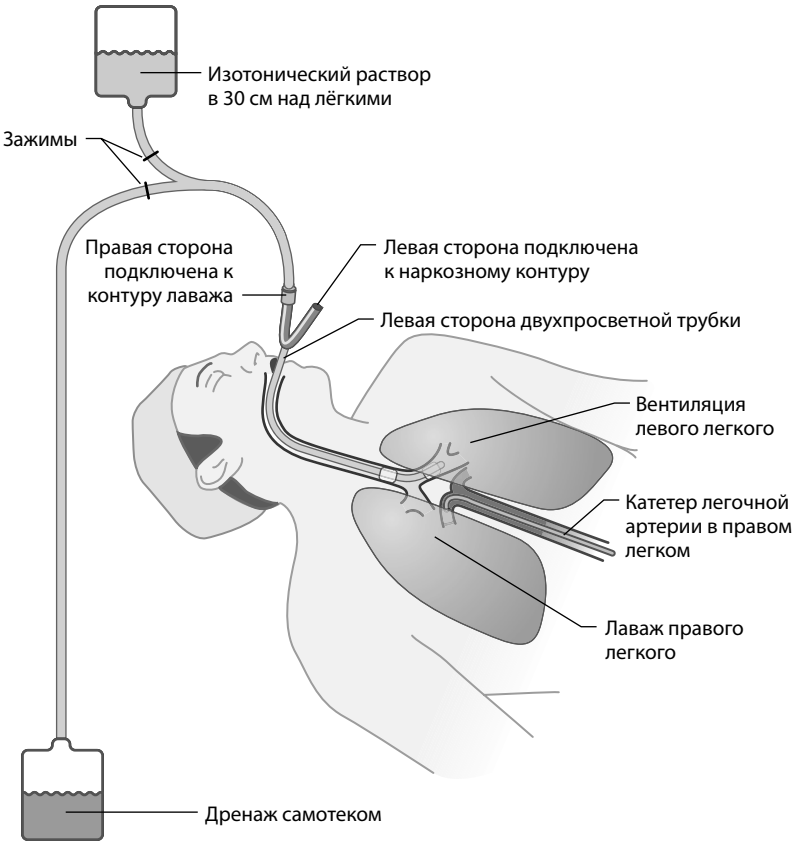


Рис. 59-48 Техника бронхолегочного лаважа. Двухпросветная трубка позволяет вентиляцию левого легкого во время промывания правого легкого (и наоборот). Изотонический раствор вливают и дренируют самотеком; зажимы на соединительных трубках определяют направление потока жидкости. *(Из Benumof JL: Anesthesia for Thoracic Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1987.)*

применяется в фазу заполнения и дренирования. Использование фланели защищает стенку грудной клетки пациента от травмы вследствие физиотерапевтической перкуссии. Если суммарный объем инстиллированной жидкости превышает дренажный объем более чем на 1000 *мл*, то следует подозревать гидроторакс, процедура должна быть прервана на время выполнения интраоперационной рентгенограммы, чтобы исключить его.

Так как гидростатическое давление при лаваже легких передается на легочный кровоток, оксигенация увеличивается во время фазы заполнения и уменьшается в фазу опорожнения синхронно с изменениями в распределение легочного кровотока. Эти изменения, как правило, транзиторные и хорошо переносятся. При бронхопульмональном лаваже у больных с выраженной гипоксемией выполнялись различные маневры (например, раздувание баллона катетера легочной артерии в легочной артерии промываемого легкого с добавлением окиси азота в вентилируемое легкое[222] или использование ЭКМО) для поддержания оксигенации.

Обычно инстиллируется от 10 до 15 *л*, и более 90% дренируется, оставляя дефицит менее 10%. В конце процедуры выполняют тщательную аспирацию из промываемого легкого. Дозу фуросемида (10 *мг*) вводят для увеличения диуреза поглощенного физраствора. Если запланировано приступить к промыванию контралатерального легкого, то в течение, по крайней мере, 1 *ч* вентилируются оба легких, чтобы позволить восстановиться промытому легкому. В это время контролируются газы артериальной крови. Если сохраняется высокий альвеолярно-артериальный градиент кислорода, то процедуру прекращают на данном этапе. После процедуры выполняют повторную интубацию однопросветной эндотрахеальной трубкой для осмотра фибробронхоскопом с целью отсасывания. Обычная вентиляция с PEEP продолжается, как правило, не менее 2 *ч*. Альвеолярные инфильтраты, которые видны на рентгенограмме грудной клетки сразу после лаважа, обычно исчезают в течение 24 *ч*. Наблюдение в отделении интенсивной терапии в течение 24 *ч* является частью рутинной процедуры. Перед контралатеральным лаважем комплайнс и оксигенация должны восстановиться по крайней мере до их исходных значений, измеренных до первого промывания. В это время оксигенация, как правило, не проблема, потому что промытое легкое будет использовано для поддержания газообмена во время процедуры. Некоторым пациентам требуются промывания каждые несколько месяцев, в то время как другие остаются в состоянии ремиссии в течение многих лет.

Новообразования средостения

Пациенты с новообразованиями средостения, особенно переднего или верхнего средостения, или обоих, представляют уникальные проблемы для анестезиолога. Пациентам может потребоваться анестезия для биопсии этих новообразований через медиастиноскопию или ВТС, или для радикальной резекции через стернотомию или торакотомию. Опухоли средостения включают тимомы, тератомы, лимфомы, кистозные гигромы, бронхогенные кисты и опухоли щитовидной железы. Новообразования средостения могут привести к обструкции крупных дыхательных путей, основных легочных артерий, предсердий и верхней полой вены. Обструкция дыхательных путей – наиболее распространенное и опасное осложнение во время индукции общей анестезии у пациентов с новообразованиями переднего или верхнего средостения. Важно отметить, что точка трахеобронхиальной компрессии обычно находится дистальнее эндотрахеальной трубки (Рис. 59-49). Невозможно принудительно пройти трубкой через дыхательные пути после их коллапса. Одышка или кашель в положении на спине в анамнезе должны насторожить врача на возможность обструкции дыхательных путей при индукции анестезии. Опасные для жизни осложнения могут возникнуть при отсутствии предварительных симптомов у детей. Другим серьезным осложнением является сердечно-сосудистая недостаточность, вторичная по отношению к сжатию сердца или крупных сосудов (Рис. 59-50). Предобморочные симптомы в положении на спине предполагают сжатие сосудов.

Смерти во время наркоза в основном были зарегистрированы у детей. Эти смерти могли быть результатом более сжимаемых хрящевых структур дыхательных путей у детей или результатом трудностей в сборе анамнеза позиционных симптомов у детей. Наиболее важным диагностическим исследованием у пациентов с новообразо-

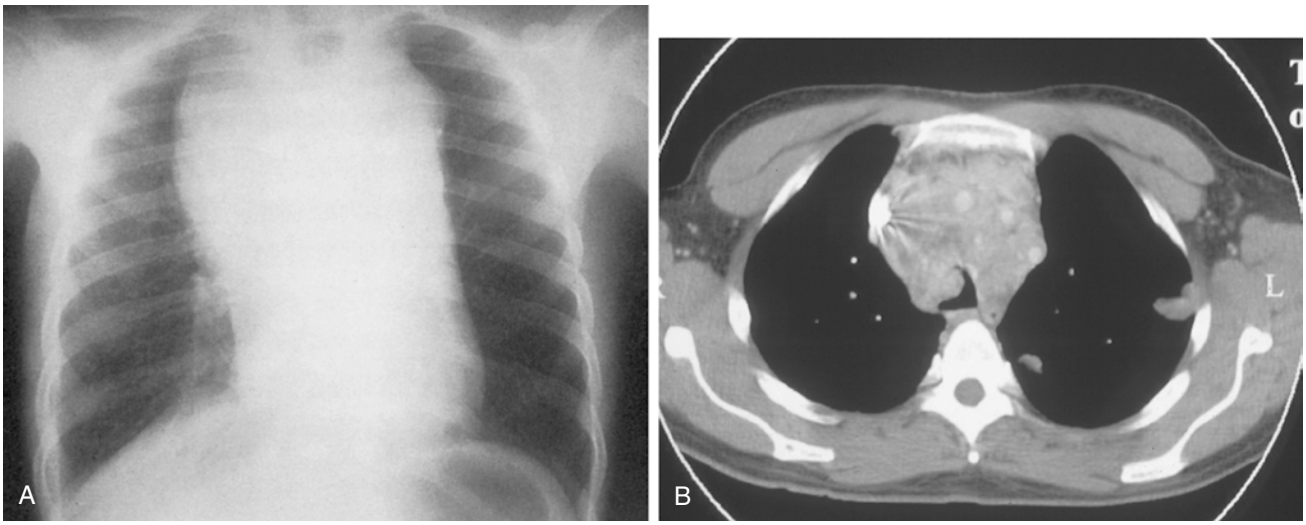


Рис. 59-49 A, рентгенограмма грудной клетки взрослого пациента с новообразованием переднего средостения. Это новообразование было лимфомой. **B**, торакальная КТ с контрастом показывает чуть выше уровня карины частичную компрессию карины и правого главного бронха. У этого пациента «неопределенные» дыхательные пути (см. текст)

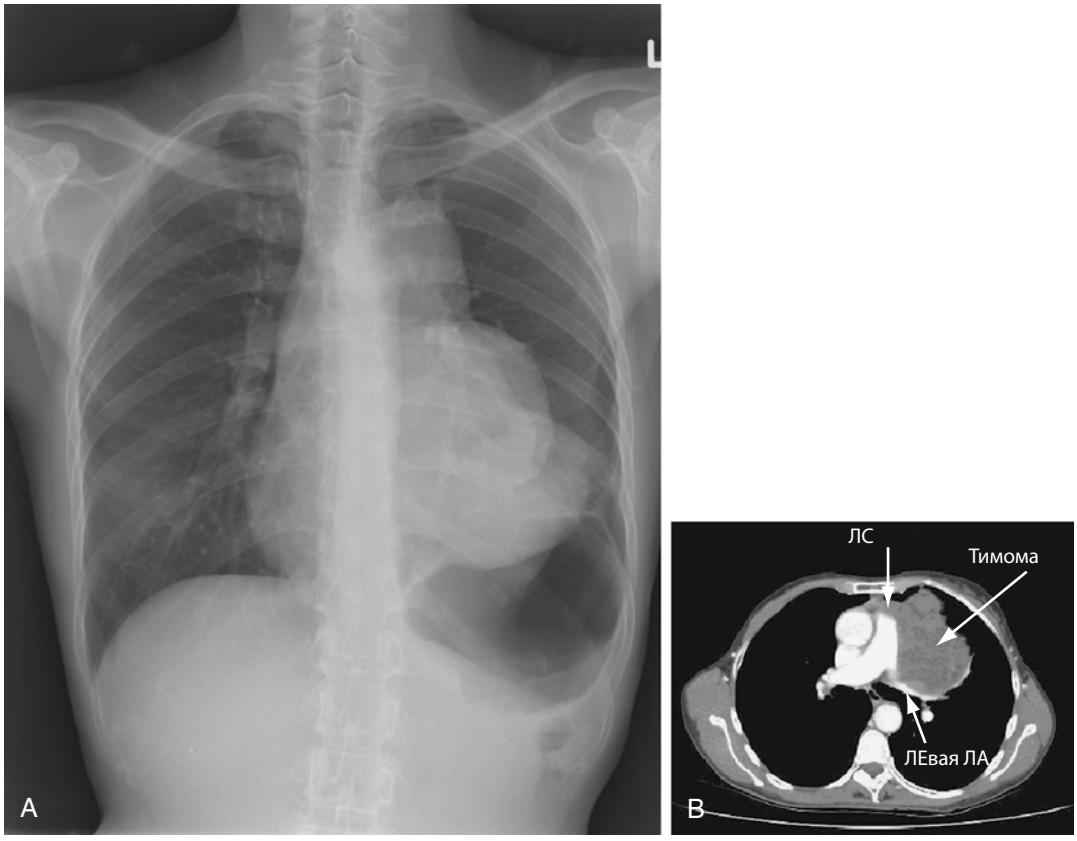


Рис. 59-50 А, рентгенограмма грудной клетки взрослого пациента с тимомой с симптомами предобморока. **В**, контрастная КТ показывает тимому и частичное сжатие легочного ствола (ЛС) при почти полной окклюзии левой легочной артерии (левая ЛА)

ваниями средостения является КТ трахеи и грудной клетки. У детей с трахеобронхиальной компрессией более 50% по КТ невозможно безопасно провести общую анестезию.[223] Петли поток-объем, в частности, усиление паттерна переменной внутригрудной обструкции (плато выдоха) в положении на спине, являются ненадежными[224] для прогнозирования пациентов, у которых возникнут интраоперационные осложнения в дыхательных путях.[225] Трансторакальная эхокардиография показана пациентам с симптомами сжатия сосудов.

Общая анестезия усугубит внешнее сжатие внутригрудных дыхательных путей в трех направлениях. Во-первых, уменьшение объема легких происходит во время общей анестезии, а трахеобронхиальные диаметры уменьшаются в соответствии с объемом легких. Во-вторых, гладкие мышцы бронхов расслабляются во время общей анестезии, позволяя большее сжатие крупных дыхательных путей. И в-третьих, миорелаксация устраняет каудальное движение диафрагмы, наблюдаемое при спонтанной вентиляции. Это устраняет нормальный чресплевральный градиент давления, который расширяет дыхательные пути во время вдоха и минимизирует влияние внешнего внутригрудного сжатия дыхательных путей.

Табл. 59-26 Шкала оценки симптомов у пациентов с новообразованиями переднего или верхнего средостения

Бессимптомные
Легкая: может лежать на спине с небольшим кашлем/ощущением давления
Умеренная: может лежать на спине короткие периоды, но непродолжительно
Тяжелая: не переносит положения лежа на спине

При управлении этими пациентами руководствуются их симптомами и компьютерной томографией (Табл. 59-26 и 59-27). Пациентам с «неопределенными» дыхательными путями диагностические процедуры должны проводится под местной или региональной анестезией, когда это возможно. Пациентам с «неопределенными» дыхательными путями, нуждающимся в общей анестезии, необходимо проводить индукцию анестезии шаг за шагом с непрерывным контролем газообмена и гемодинамики. Такой «NPIC» (noli ponti ignii consumer) «не сжигать всех мостов» индукцией анестезии может быть ингаляцион-

Табл. 59-27 Стратификация пациентов с новообразованиями средостения относительно безопасности общей анестезии

A	**Безопасно**	(I)	Бессимптомные взрослые, КТ минимальный трахеобронхиальный диаметр > 50% от нормального
B	**Небезопасно**	(I)	Взрослые или дети с выраженными симптомами
		(II)	Дети с КТ трахеобронхиальным диаметром< 50% от нормального, независимо от симптомов
C	**Неопределенно**	(I)	Дети с легкими/умеренными симптомами, с КТ трахеобронхиальным диаметром > 50% от нормального
		(II)	Взрослые с легкими/умеренными симптомами, с КТ трахеобронхиальным диаметром < 50% от нормального
		(III)	Взрослые или дети с неясным анамнезом

КТ – компьютерная томография

Табл. 59-28 Пособие всем пациентам с новообразованиями средостения и «неопределенными» дыхательными путями при общей анестезии

1. Определить оптимальную укладку пациента перед операцией.
2. Обеспечить проходимость дыхательных путей за стенозом во время бодрствования, если это возможно.
3. Наличие жесткого бронхоскопа и доступного хирурга при индукции.
4. Поддерживать спонтанную вентиляцию, если это возможно («NPIC»: см. текст).
5. Мониторинг проходимости дыхательных путей после операции.

ный вводный наркоз летучим анестетиком, таким как севофлуран, или внутривенное титрование пропофола с кетамином или без него, поддержание спонтанной вентиляции до окончательного обеспечения проходимости дыхательных путей или до завершения процедуры.[226] Интубация трахеи в сознании до индукции возможна у некоторых взрослых пациентов, если КТ показывает участок несжатой дистальной трахеи, к которой эндотрахеальная трубка может быть продвинута до индукции. Если требуются миорелаксанты, то вентиляция должна сначала постепенно перейти на ручную ИВЛ, чтобы гарантировать, что вентиляция с положительным давлением возможна, и только тогда можно вводить миорелаксанты короткого действия (Табл. 59-28).

Развитие компрессии дыхательных путей или сосудов требует пробуждения пациента как можно быстрее, а затем должны быть рассмотрены другие варианты процедуры. Интраоперационное угрожающее жизни сжатие дыхательных путей обычно реагирует на одно из двух вмешательств: либо изменение положения пациента (оно должно быть определено перед индукцией, если есть положение, которое приводит к меньшей компрессии и уменьшению симптомов), либо жесткая бронхоскопия и вентиляция дистальнее непроходимости (это означает, что опытный бронхоскопист и оборудование всегда должны быть немедленно доступны в операционной для этих случаев). Жесткий бронхоскоп, даже если он проведен только в один из главных бронхов, можно использовать для оксигенации во время реанимации (см. «Жесткая бронхоскопия» ранее).[227] После того, как адекватная оксигенация восстановлена, жесткий бронхоскоп может быть использован для размещения трубкообменника, по которому вводится эндотрахеальная трубка после удаления бронхоскопа. Альтернативная техника обеспечения проходимости дыхательных путей с помощью жесткой бронхоскопии – когда вначале устанавливается эндотрахеальная трубка на небольшой жесткий бронхоскоп (например, 6 мм), а затем выполняется жесткая бронхоскопия, и помощью бронхоскопа трубка продвигается дистальнее обструкции. [228]

Организация ИК через бедренные сосуды перед индукцией анестезии – вариант для некоторых взрослых пациентов, которые «небезопасны» для NPIC общей анестезии. Концепция ИК «в резерве» во время попытки индукции анестезии чревата опасностью[229], потому что нет достаточного времени для наложения ИК после внезапного коллапса дыхательных путей до наступления гипоксического повреждения мозга.[230] Другие варианты для «небезопасных» пациентов включают биопсию средостения или биопсию другого узла (например, надключичного) под местной анестезией, предоперационную лучевую терапию с необлученным «окном» для последующей биопсии, предоперационную химиотерапию или короткий курс кортикостероидов и КТ-биопсию новообразования, или дренирование кисты. Основные моменты управления пациентом с новообразованиями переднего или верхнего средостения включают следующее:[231]

1. Практически у всех детей и взрослых с новообразованиями средостения диагностические процедуры и снимки могут быть выполнены, в случае необходимости, не подвергая пациента риску общей анестезии.[232]
2. Для первоначальной оценки у каждого пациента следует искать экстраторакальные источники ткани для диагностической биопсии (плевральная жидкость или экстраторакальные лимфатические узлы).
3. Независимо от предлагаемой диагностической или терапевтической процедуры, положение ровно на спине никогда не является обязательным.
4. У ребенка с высоким риском (Табл. 59-29) без экстраторакальной лимфаденопатии или плеврита оправдана терапия кортикостероидами до биопсии.[233] В этом случае согласование между онкологом, хирургом и анестезиологом является необходимым для координации сроков биопсии. Альтернатива предоперационным кортикостероидам у пациента высокого риска, способного к сотрудничеству, включает облучение опухоли, оставляя небольшую область, покрытую свинцом, для последующей биопсии.

Табл. 59-29 Предикторы сдавления дыхательных путей у детей с новообразованиями средостения

Передняя локализация
Гистологический диагноз – лимфома
Синдром верхней полой вены
Рентгенологические признаки компрессии или смещения крупных сосудов
Перикардиальный или плевральный выпот

Основано на Lam JC, Chui CH, Jacobsen AS, et al. When is a mediastinal mass critical in a child? An analysis of 29 patients. Pediatr Surg Int 20:180, 2004

С улучшением осведомленности о риске интраоперационной острой обструкции дыхательных путей у этих пациентов возникновение угрожающих жизни случаев в операционной в настоящее время менее вероятно. У детей такие случаи сейчас происходят, как правило, до операции, если пациент вынужден принимать положение на спине для рентгенологического исследования. У взрослых острая обструкция дыхательных путей в настоящее время более вероятна после операции в палате пробуждения.[234] Бдительность должна поддерживаться на протяжении всего периоперационного периода.

Тимэктомия при миастении гравис

Миастения гравис – заболевание нервно-мышечного соединения; у страдающих заболеванием пациентов имеется слабость из-за уменьшения числа рецепторов ацетилхолина в концевых пластинках нервно-мышечных синапсов.[235] Пациенты могут иметь или не иметь ассоциированную тимому. Тимэктомия часто выполняется, чтобы вызвать клиническую ремиссию, даже при отсутствии тимомы. Эффекты миорелаксантов изменены этой болезнью; миастенические пациенты устойчивы к сукцинилхолину и чрезвычайно чувствительны к недеполяризующим миорелаксантам (см. Гл.

29). Тимэктомия может быть выполнена через полную или частичную стернотомию или при минимально инвазивном подходе через трансцервикальный разрез или ВТС. Для тимэктомии с тимомой используется стернотомия. При отсутствии идентифицируемой опухоли обычно используются минимально инвазивные методы. В идеале следует избегать использования нервно-мышечной релаксации. Индукция анестезии пропофолом, ремифентанилом и местная анестезия дыхательных путей облегчают интубацию без применения миорелаксантов. Альтернативно может быть выполнена ингаляционная индукция галогенизированным анестететиком, таким как севофлуран.[236] При стернотомиях пригодной методикой является сочетание общей и грудной эпидуральной анестезии.

Большинство пациентов принимает пиридостигмин – оральную антихолинэстеразу, многие пациенты находятся под воздействием иммуносупрессивных препаратов (например, кортикостероидов). В день операции, дозировка пиридостигмина должна гарантировать, что обычный режим пациента будет обеспечен в непосредственном послеоперационном периоде. Немногим пациентам требуется внутривенное введение неостигмина, пока они не в состоянии возобновить пероральный прием пиридостигмина. Разработана балльная система для прогнозирования потребности в длительной искусственной вентиляции легких после тимэктомии через стернотомию. Среди критериев, усиливающих прогнозируемую необходимость в поддержке, были длительность заболевания более 6 лет, хронические респираторные заболевания, доза пиридостигмина более 750 *мг/сут* и жизненная емкость легких менее 2,9 *л*. Актуальность этой шкалы уменьшилась в связи с лучшей предоперационной подготовкой и минимально инвазивной хирургией.[237] Направление на операцию на ранних стадиях заболевания, стабилизация симптомов с помощью лекарств и плазмафереза в сочетании с увеличением использования минимально инвазивных подходов сделали необходимость послеоперационной вентиляции нечастой. У оптимизированных пациентов средняя продолжительность пребывания в больнице может быть уменьшена до 1 дня после минимально инвазивных и до 3 дней после чрезгрудинных тимэктомий.[238] Пациенты должны продолжать свой полный медицинский режим после операции. Ремиссия миастении после тимэктомии наступает медленно, в течение от нескольких месяцев до нескольких лет.

Послеоперационное лечение

Ранние серьезные осложнения

Есть несколько потенциально серьезных осложнений, которые могут возникнуть в ближайшем послеоперационном периоде после торакальной операции, такие как перекрут оставшийся доли после лобэктомии, расхождение краев раны культи бронха или кровотечение из крупного сосуда. К счастью, они встречаются редко, а когда они происходят, принципы лечения такие же, как это описано ранее для общих и специфических процедур. Среди этих возможных осложнений два будут обсуждаться более подробно: дыхательная недостаточность, потому что она является наиболее распространенной причиной развития тяжелых осложнений после торакальных операций, и сердечная грыжа – редкое, но как правило, фатальное осложнение, если его быстро не диагностировать и соответственно не лечить.

Дыхательная недостаточность

Дыхательная недостаточность является основной причиной послеоперационной заболеваемости и летальности у пациентов, перенесших обширную резекцию легкого. Острая дыхательная недостаточность после резекции легкого определяется как острое возникновение гипоксемии (PaO_2 < 60 *мм рт. ст.*) или гиперкапния ($PaCO_2$ > 45 *мм рт. ст.*), или использование послеоперационной ИВЛ в течение более 24 *ч*, или повторная интубация для ИВЛ после экстубации. Частота дыхательной недостаточности после резекции легкого составляет от 2 до 18%. Пациенты со сниженной функцией внешнего дыхания до операции подвергаются повышенному риску послеоперационных респираторных осложнений. Кроме того, возраст, наличие ишемической болезни сердца и объем резекции легкого играют важную роль в прогнозировании послеоперационной заболеваемости и летальности. Перекрестное загрязнение вследствие недостаточной изоляции легких во время операции резекции легкого у пациентов с зараженным секретом может приводить к контралатеральной пневмонии и послеоперационной дыхательной недостаточности.[239] ИВЛ в послеоперационном периоде после резекции легкого связана с риском приобретенной внутрибольничной пневмонии и бронхоплеврального свища.

Снижения легочных осложнений у пациентов высокого риска можно добиться использованием грудной эпидуральной аналгезии в периоперационном периоде.[2] Профилактика ателектазов и вторичных инфекций обуславливает лучшую сохранность функционального остаточного объема, эффективного мукоцилиарного клиренса и смягчение тормозящих рефлексов, действующих на диафрагму у пациентов, получавших эпидуральную аналгезию.[240] Физиотерапия грудной клетки, стимулирующая спирометрия и ранняя мобилизация имеют решающее значение для минимизации легочных осложнений после резекции легкого. При неосложненных резекциях легкого желательна ранняя экстубация, чтобы избежать возможных осложнений, которые могут возникнуть в связи с длительной интубацией и искусственной вентиляцией легких. Современное лечение острой дыхательной недостаточности – поддерживающая терапия, которой пытаются обеспечить лучшую оксигенацию, лечение инфекции и оказание поддержки витальным органам без дальнейшего повреждения легких.

Сердечная грыжа

Острая сердечная грыжа является редким, но хорошо описанным осложнением пульмонэктомий, когда перикард закрыт не полностью или шов несостоятелен.[241] Это обычно происходит сразу или в течение 24 *ч* после торакальной хирургии и сопровождается летальностью более 50%. Сердечная грыжа может возникать после резекции доли с открытием перикарда или при других резекциях опухоли груди с участием перикарда, или при травме.[242] При сердечной грыже, возникающей после правосторонней пульмонэктомии, клинические проявления связаны с нарушением венозного возврата к сердцу с сопутствующим увеличением центрального венозного давления, тахикардией, глубокой гипотонией и шоком. Острый синдром верхней полой вены наступает в связи с перекрутом сердца.[243] В противоположность этому при сердечной грыже, возникающей после левосторонней пульмонэктомии, происходит меньшая ротация сердца, но край перикарда сжимает миокард. Это может привести к ишемии миокарда, развитию аритмий и обструкция выходного тракта желудочков. Сердечная грыжа

возникает после закрытия груди из-за перепада давления между двумя гемитораксами. Эта разность давлений может привести к выдавливанию сердца через дефект перикарда.

Помощь пациенту с сердечной грыжей следует рассматривать как крайне экстренную операцию. Дифференциальный диагноз должен включать массивное внутригрудное кровотечение, эмболию легочной артерии или смещение средостения от неправильного управления плевральным дренажом. Ранняя диагностика и немедленное хирургическое лечение с перемещением сердца в его анатомическое положение с закрытием дефекта перикарда с использованием аналогичного или протезного заплатного материала играет ключевую роль в выживаемости пациента. Так как эти пациенты перенесли предыдущие торакотомии, то все меры предосторожности должны быть приняты при «повторной» эксплорации. Это включает использование внутривенных катетеров большого диаметра и артериального катетера. Маневры для минимизации сердечно-сосудистых эффектов включают укладку пациента в полное боковое положение оперированной стороной вверх. Используется ОЭТ, так как время имеет решающее значение. Вазопрессоры или инотропы, или те и другие необходимы для поддержки циркуляции, пока происходит эксплорация. Данные ЧПЭ во время операции, после реанимации и перемещения сердца, могут быть учтены при закрытии перикарда заплатой для предотвращения чрезмерного сжатия сердца.[244] Обычно пациенты, подвергающиеся экстренной повторной торакальной эксплорации, не экстубируются и переводятся в отделение интенсивной терапии после операции.

Послеоперационное обезболивание

(см. Гл. 87)

Исследования до 1990 г. неизменно сообщали о частоте серьезных респираторных осложнений (ателектаз, пневмония, дыхательная недостаточность) 15-20% в течение первых 3 дней после торакальных операций.[1] Такое время возникновения может быть связано с уникальным характером восстановления легочной функции после торакотомии с задержкой в начальном 72-часовом послеоперационном периоде, чего не наблюдается при других больших хирургических операциях. Частота респираторных осложнений после торакотомии демонстрирует суммарное снижение до менее чем 10%, а частота кардиальных осложнений осталась неизменной.[2] Улучшение послеоперационного ухода, в частности, управление болью, является основной причиной этого снижения.

Существуют несколько сенсорных афферентов, которые передают ноцицептивные стимулы после торакотомии (Рис. 59-51). Они включают разрез (межреберные нервы T4-T6), плевральный дренаж (межреберные нервы T7-T8), медиастинальную плевру (блуждающий нерв, X пара ЧМН), центральную диафрагмальную плевру (диафрагмальный нерв, C3-C5)[245] и ипсилатеральное плечо (плечевое сплетение). Нет ни одной техники обезболивания, которая могла бы блокировать все эти различные болевые афференты, поэтому обезболивание должно быть мультимодальным. Оптимальный выбор для конкретного пациента будет зависеть от факторов пациента (противопоказания, предпочтения), хирургических факторов (тип разреза) и системных факторов (наличия оборудования, мониторинга, ухода за больным). В идеале после торакотомии техника аналгезии будет включать в себя три класса препаратов: опиоиды, противовоспалительные средства и местные анестетики.

Системная аналгезия

Опиоиды

Системные опиоиды эффективны только для контроля фоновой боли, тогда как острый компонент боли, связанный с кашлем или движением, требует уровней в плазме, которые вызывают седативный эффект и гиповентиляцию у большинства пациентов. Даже при введении через устройства, управляемыми пациентом, контроль боли, как правило, слабый.[246] У пациентов прерывистый сон, когда уровни опиоидов в плазме опускаются ниже терапевтического диапазона.

Нестероидные противовоспалительные препараты

НПВП могут уменьшить потребление опиоидов после торакотомии более чем на 30%. Они особенно полезны для лечения ипсилатеральной боли в плече, которая часто возникает после операции и плохо контролируется эпидуральной аналгезией. НПВП действуют через обратимое ингибирование циклооксигеназы, которая имеет противовоспалительное и обезболивающее действие, но также может ассоциироваться со снижением функции тромбоцитов, эрозией желудка, повышенной реактивностью бронхов, снижением функции почек. Ацетаминофен антипиретик/аналгетик со слабым ингибированием циклооксигеназы может применяться перорально или ректально в дозах до 4 *г/день*. Он эффективен в отношении боли в плече и имеет низкую токсичность по срав-

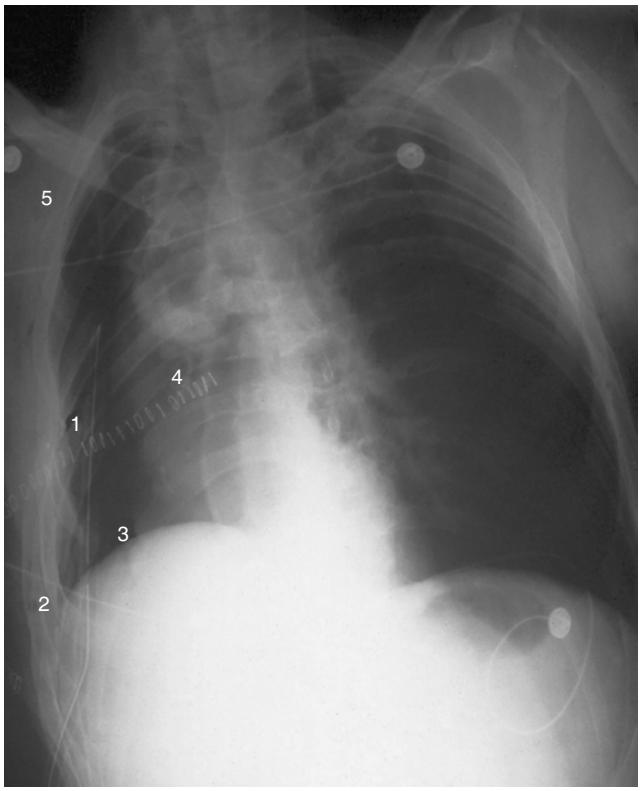


Рис. 59-51 Многочисленные источники афферентной передачи болевых ощущений после торакотомии. 1 – межреберные нервы на месте разреза (обычно T4-6) 2 – межреберные нервы на месте торакальных дренажей (обычно T7-8) 3 – афференты диафрагмального нерва с купола диафрагмы 4 – иннервация медиастинальной плевры блуждающим нервом 5 – плечевое сплетение

нению с более мощными ингибирующими циклооксигеназу НПВП.[247]

Кетамин

Низкая доза внутримышечного кетамина (1 *мг/кг*) эквивалентна той же дозе гидроморфона, но вызывает меньшее угнетение дыхания. Кетамин также может быть введен в низкой дозе в виде внутривенной инфузии и может быть полезен у пациентов, состояние которых не поддается другим видам терапии, или при наличии противопоказаний к более распространенным методикам.[248] Вероятность психомиметических эффектов кетамина всегда вызывает беспокойство, хотя наблюдается редко при обезболивающих, субанестетических дозах.

Дексмедетомидин

Дексмедетомидин – селективный агонист адренергических α_2-рецепторов выступает в качестве полезного дополнения к обезболиванию после торакотомии и может значительно уменьшить потребность в опиоидах при использовании в комбинации с эпидуральными местными анестетиками. Поддерживающая инфузия для обезболивания у детей и взрослых находится в диапазоне от 0,3 до 0,4 *мкг/кг/ч*.[249] Вызывает некоторую гипотонию, но, как представляется, сохраняет функцию почек.

Местные анестетики/нервные блокады

Блокады межреберных нервов

Региональные блокады межреберных нервов, иннервирующих дерматомы хирургического разреза, могут быть эффективным дополнением к методам обезболивания после торакотомии (см. Гл. 52). Блокада может быть выполнена чрескожно или под контролем зрения, когда грудная клетка открыта. Продолжительность обезболивания ограничивается продолжительностью действия местного анестетика, и блокады должны повторяться, чтобы иметь какой-либо полезный эффект на послеоперационную функцию легких. Постоянные межреберные катетеры – возможный вариант, но их трудно устанавливать надежно чрескожно. Нервные блокады – полезное дополнение для лечения боли, связанной с множественными небольшими разрезами для портов и плевральных дренажей вследствие ВТС. Важно избегать инъекций в межреберные сосуды, которые примыкают к нервам в межреберной борозде. Также важно размещать блокаду около задней подмышечной линии, чтобы быть уверенным в том, что заблокирована боковая кожная ветвь межреберного нерва. Суммарная доза бупивакаина для одного сеанса блокады не должна превышать 1 *мг/кг* (например, для 75-килограммового пациента: 3 *мл* 0,5% бупивакаина с адреналином 1:200000 на каждый из пяти уровней).

Внутриплевральная аналгезия

Внутриплевральное введение местных анестетиков вызывает многоуровневую межреберную блокаду. Обезболивание очень зависит от положения пациента, объема инфузии, плевральных дренажей, а также от типа операции. Несмотря на случайные успехи, большинство клиницистов не нашли внутриплевральные методы достаточно надежными, что оправдывало бы их использование на регулярной основе.[250]

Другие методы

Аппликация зонда, охлажденного до –60°C, к открытым межреберным нервам во время операции вызывает межреберные блокады, которые могут сохраняться на срок до 6 месяцев. Это может быть умеренно эффективным для уменьшения послеоперационной боли, но связано с возникновением хронической невралгии, что привело к отказу от этой техники во многих клиниках. Чрескожная электрическая стимуляция нервов (ЧЭСН) может быть полезной при легкой или умеренной боли, но не эффективна при сильной боли.[251]

Эпидуральная аналгезия

Рутинное использование нейроаксиального обезболивания у пациентов после торакотомии является относительно новым понятием. Спинальная инъекция опиоидов после торакотомии может вызывать аналгезию, длительность которой приближается 24 *ч.* В связи с беспокойством о возможном инфицировании субарахноидальных катетеров и необходимостью повторять спинальные инъекции исследования и терапия фокусировались на эпидуральных методиках. Метаанализ респираторных осложнений после различных видов хирургических вмешательств показал, что эпидуральная техника снижает частоту респираторных осложнений.[252] Поясничная эпидуральная аналгезия постепенно была заменена грудной эпидуральной аналгезией для торакальной хирургии в 1990-х гг. В ходе опроса американских обучающих госпиталей выяснилось,[253] что при большинстве торакотомий выполнялась грудная эпидуральная аналгезия между Т3 и Т8 инфузией бупивакаина с фентанилом или гидроморфоном. Эволюция рутинной грудной эпидуральной инфузионной аналгезии задержалась в ожидании достижений в области технологии и знаний. Необходимой технологией стало создание портативных, безопасных и надежных инфузионных насосов, которые бы не замедляли послеоперационную мобилизацию. Знания требовались в нескольких направлениях: во-первых, важность взаимодействия между местными анестетиками и опиоидами для обезболивания торакальных сегментов первоначально не была оценена. Комбинация местных анестетиков и опиоидов обеспечивает лучшую эпидуральную аналгезию при более низких дозах, чем любой из препаратов в отдельности.[254] Во-вторых, беспокойство о риске для пациента в связи с послеоперационным нейроаксиальным обезболиванием задержало широкое признание. Риск угнетения дыхания и нестабильности гемодинамики во многом связан с использованием техники болюсной инъекции. Использование эпидуральной инфузии имеет отличный послужной список безопасности пациентов при использовании в обычном послеоперационном хирургическом отделении.[255] Риск случайной прямой травмы спинного мозга от грудной эпидуральной иглы и катетера замедлил принятие этой техники многими анестезиологами. Исследование более 4000 грудных эпидуральных катетеризаций в обучающем госпитале в Германии[256] не показало никаких постоянных неврологических осложнений, и отмечен лишь 1% случаев случайной пункции твердой мозговой оболочки, что было меньше, чем ожидаемый риск пункции твердой мозговой оболочки при поясничной эпидуральной блокаде. В-третьих, многие анестезиологи считают, что установка грудного эпидурального катетера является сложной техникой. Использование парамедианного доступа в эпидуральное пространство на среднегрудном уровне (Рис. 59-52) улучшило коэффициент успеха у многих клиницистов.

Исследование проливает свет на фармакологию, которая лежит в основе взаимодействия между местными анестетиками и опиоидами, вызывая сегментарную эпидуральную аналгезию. В двойном слепом рандомизирован-

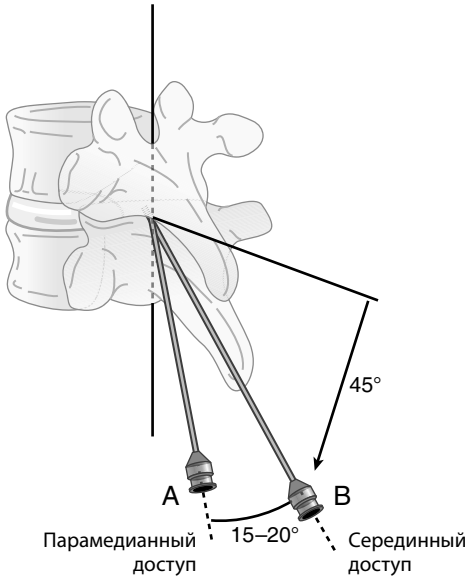


Рис. 59-52 В настоящее время большинство анестезиологов предпочитают парамедианный доступ (**A**) в эпидуральное пространство на среднегрудном уровне. Иглу вводят 1 *см* латеральнее верхнего кончика остистого отростка, а затем продвигают перпендикулярно всем плоскостям непосредственно до контакта с пластинкой тела позвонка. Затем игла «шагает» вверх по пластинке под углом краниально (45°) и медиально (20°) до ощущения краниального края пластинки. Игла вводится поверх края пластинки в поисках потери сопротивления на входе в эпидуральное пространство после прохождения желтой связки. Некоторые практики придерживаются срединного доступа (**B**). Игла вводится рядом с краниальным краем остистого отростка и продвигается прямо параллельно средней линии. *(Публикуется с разрешения Ramamurthy S: Thoracic epidural nerve block. In Waldman SD, Winnie AP [eds]: Interventional Pain Management. Philadelphia, WB Saunders, 1996.)*

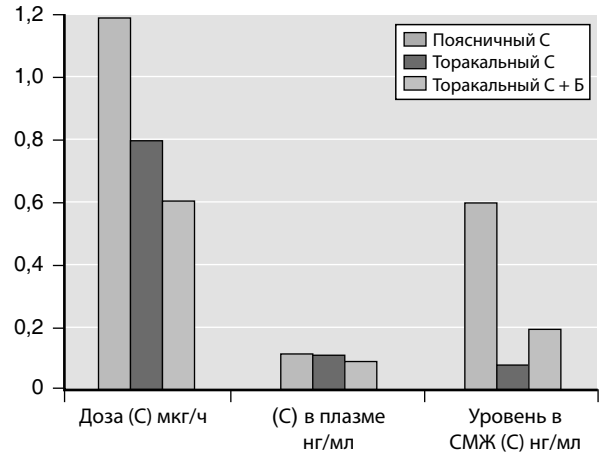


Рис. 59-53 Различия в фармакологии при эпидуральной инфузии суфентанила в поясничном (поясничный С), грудном (таракальной С) и суфентанила с бупивакаином (таракальной С + Б) в грудном отделах после торакотомии. Таракальной С + Б вызывает значительно лучшую аналгезию в движении, при низкой общей дозе суфентанила (Доза С) и более низких уровнях в плазме (С в плазме), чем два других метода. Следует отметить, что несмотря на низкую дозировку, пациенты с торакальным С + Б имели средние уровни суфентанила в поясничной спинномозговой жидкости (СМЖ), измеряемые при повторных люмбальных пункциях через 24 и 48 *ч* после операции, выше, чем в группе грудного суфентанила. Это говорит о фармакокинетическом механизме с местными анестетиками, который облегчает переход эпидуральных опиоидов в спинномозговую жидкость. *(Основано на данных Hansdottir V, Wostenborghs R, Nordberg G: The pharmacokinetics of continuous epidural sufentanil and bupivacaine infusion after thoracotomy. Anesth Analg 83:394, 1996.)*

ном исследовании Hansdottir и соавт.[257] сравнивали поясничную эпидуральную инфузию суфентанила, грудную суфентанила и грудную суфентанила с бупивакаином для обезболивания после торакотомии. Инфузии титровались до эквивалентной аналгезии в состоянии покоя. Грудная эпидуральная инфузия суфентанила с бупивакаином обеспечивала значительно лучшее обезболивание в движении и меньшую седацию, чем другие инфузии. Хотя дозы суфентанила и уровни в плазме были значительно ниже в группе комбинированного суфентанила с бупивакаином, чем в двух других группах, уровни суфентанила в поясничной спинномозговой жидкости через 24 и 48 *ч* были выше в комбинированной группе, чем в группе торакального суфентанила (Рис. 59-53). Это говорит о том, что местный анестетик облегчает проникновение опиоида из эпидурального пространства в спинномозговую жидкость.

У больных с тяжелой эмфиземой дозы бупивакаина для грудной эпидуральной аналгезии не вызывают никакого значительного снижения механики легких или увеличения сопротивления дыхательных путей.[258] У добровольцев грудной уровень эпидуральной блокады увеличивает ФОЕ.[259] Это увеличение происходит в основном за счет увеличения объема торакального газа, вызванного снижением уровня диафрагмы в покое без снижения дыхательного объема. Хотя можно доставить опиоиды к рецепторам спинного мозга через поясничный эпидуральный катетер в количествах, достаточных для торакального обезболивания, выгодные синергические эффекты местных анестетиков на дыхательную механику требуют грудного эпидурального катетера.

Различия в жирорастворимости, которые создают относительно небольшие различия в клинических эффектах опиоидов при системном использовании, вызывают

Рис. 59-54 «Качели» нейроаксиальных опиоидов. При выборе опиоидов для эпидуральной аналгезии анестезиологу необходимо сбалансировать плюсы и минусы каждого препарата в клиническом контексте. Основным фармакокинетическим фактором, определяющим эффекты и побочные эффекты нейроаксиальных опиоидов, является их растворимость в жирах. Низко жирорастворимые агенты (т.е. гидрофильные, например, морфин), как правило, вызывают более широкую полосу обезболивания с медленным началом и исчезновением и менее значительными побочными эффектами. Высоко жирорастворимые (липофильные) агенты могут воздействовать на центральную нервную систему при системной абсорбции при использовании в течение длительного времени; у пациентов развивается тахифилаксия. Жирорастворимость меперидина находится в середине диапазона, но накопление активных метаболитов вызывает беспокойство. Потребности пациента должны быть учтены в выборе нейроаксиальных опиоидов, включая требуемую краниально – каудальную ширину полосы обезболивания (торакотомия или стернотомия, или торакоабдоминальный разрез) и ожидаемую продолжительность эпидуральной инфузии. *(Из Conacher ID, Slinger PD: Pain management. In Kaplan J, Slinger P [eds]: Thoracic Anesthesia, 3rd ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2003.)*

серьезные различия в эффектах этих же опиоидов при использовании нейроаксиально (Рис. 59-54). Высоко жирорастворимые вещества (например, фентанил, суфентанил) ассоциируются с узким дерматомным распространением, быстрым началом действия, низкой частотой зуда/тошноты; могут быть усилены адреналином. Однако эти жирорастворимые препараты имеют значительную абсорбцию и системные эффекты при использовании в качестве эпидуральной инфузии.[260] Для разрезов, которые охватывают многие дерматомы (например, стернотомии), или процедур, в которых сочетаются брюшной и грудной разрез (например, резекция пищевода), предпочтительны гидрофильные опиоиды (например, морфин, гидроморфон).

Паравертебральная блокада

Паравертебральное пространство – потенциальное пространство в глубине от эндоторакальной фасции, которое межреберный нерв проходит по пути из межпозвонкового отверстия к межреберному промежутку (см. Рис. 59-55). Катетер может быть помещен в грудное паравертебральное пространство как чрескожно, так и через передний доступ непосредственно при открытой грудной клетке во время операции (см. Гл. 52).

При открытой технике под контролем зрения эпидуральный катетер сначала вводят в открытый гемиторакс через иглу Туохи (Tuohy) в межреберном пространстве боковой стенки груди. Для расположения катетера хирург делает небольшой разрез в париетальной плевре и фасции охватывающих паравертебральный желоб. Тупой диссекцией вставляет кончик катетера вплотную к сосудисто-нервному пучку следующего краниального промежутка (Рис. 59-56).[261] Часто используется рассасывающийся шовный материал, чтобы закрыть рану и ограничить утечку местного анестетика.

Существует также комбинированный чрескожный/под контролем зрения способ, в котором кончик иглы Туохи продвигают чрескожно в паравертебральное пространство под контролем зрения либо во время открытой торакотомии или ВТС. Кончик иглы виден в паравертебральном пространстве при неповрежденной плевре. Физраствор вводится через иглу Туохи для гидродиссекции паравертебрального пространства, и эпидуральной катетер проводят в карман, созданный в паравертебральном пространстве, а затем фиксируют на коже.

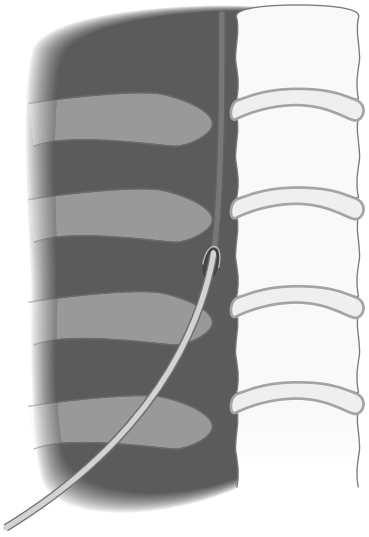


Рис. 59-56 Методика открытой под контролем зрения установки паравертебрального катетера интраоперационно. Эпидуральный катетер проводят в паравертебральное пространство через небольшой дефект, созданный в экстраплевральной (эндоторакальной) фасции. Проксимальный конец катетера затем выводится из груди через отдельный прокол иглой в межреберье вблизи торакальных дренажей. *(Из Conacher ID, Slinger PD: In Kaplan J, Slinger P [eds]: Thoracic Anesthesia, 3rd ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2003.)*

Паравертебральные местные анестетики обеспечивают надежную многоуровневую межреберную блокаду, как правило, одностороннюю с низкой тенденцией к распространению в эпидуральное пространство. Клинически аналгезия сопоставима с эпидуральной местными анестетиками.[262] Исследования, сравнившие паравертебральную и грудную эпидуральную аналгезию при торакотомиях, говорят, о следующих преимуществах паравертебральный блокады:[263] сопоставимое обезболивание, меньше неудачных блокад, снижение риска нейроаксиальных гематом, меньше риск гипотензии, тошноты и задержки мочи. Так как есть возможность размещения паравертебрального катетера под контролем зрения, то это может способствовать снижению частоты неудачных блокад по сравнению с грудной эпидуральной аналгезией.

Паравертебральная инфузия в комбинации с НПВП и системными опиоидами является разумной альтернативой эпидуральным методам у детей и пациентов с проти-

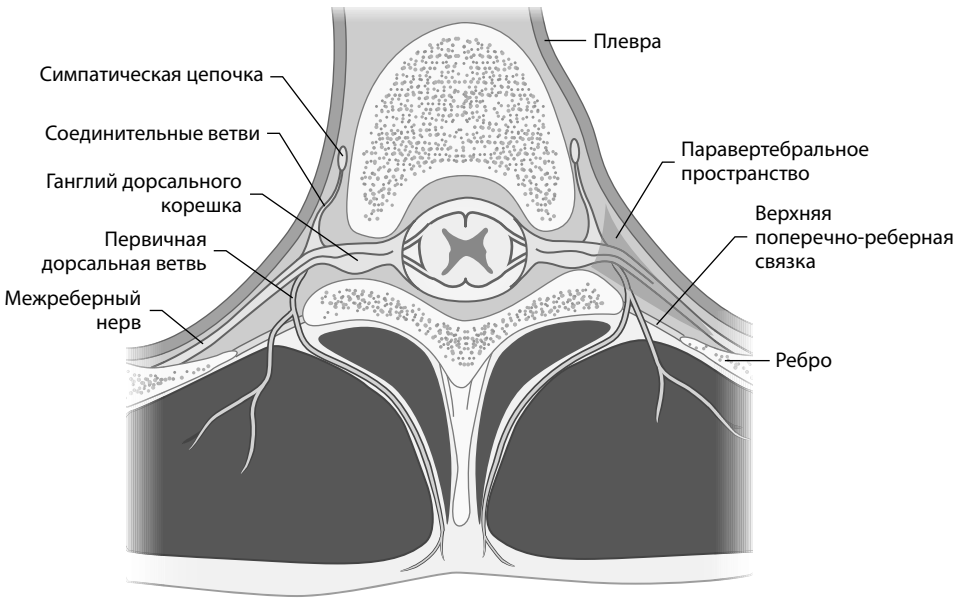


Рис. 59-55 Схема паравертебрального пространства. Пространство ограничено медиально телом позвонка, сзади – поперечно-реберной связкой и головкой ребра и – спереди эндоторакальной фасцией и париетальной плеврой. *(Из Conacher ID, Slinger PD: In Kaplan J, Slinger P [eds]: Thoracic Anesthesia, 3rd ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2003.)*

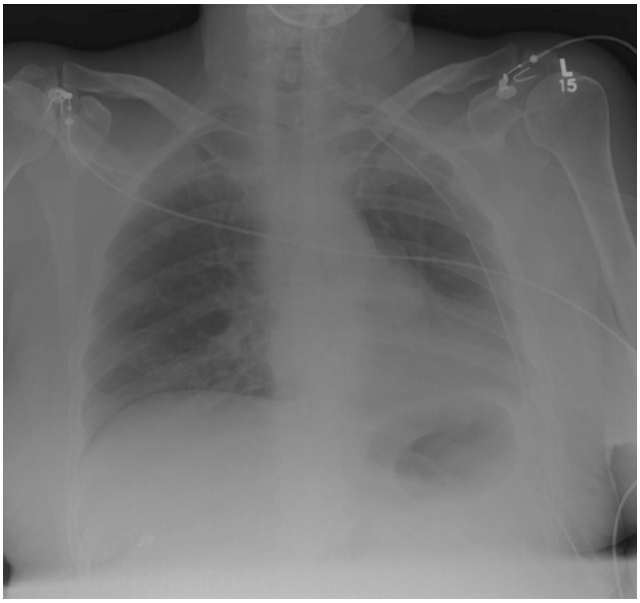


Рис. 59-57 Послеоперационная рентгенограмма грудной клетки пациента, который жаловался на боли в левом плече после левосторонней ВТС лобэктомии. Боль была связана с раздражением апикальной париетальной плевры дренажом, который был установлен слишком глубоко в гемиторакс. Боль утихла, когда дренаж был частично подтянут

вопоказаниями к нейроаксиальным блокадам.[56] Когда используются обычные терапевтические дозы (например, 0,5% бупивакаин 0,1 *мл/кг/ч*), уровни бупивакаина плазмы могут достигать токсичных уровней за 4 дня.[264] Альтернативной схемой для паравертебральной инфузии является 1% лидокаин, 1 *мл*/10 *кг/ч*, максимально 7 *мл/ч*. Еще не было продемонстрировано, что паравертебральная аналгезия способствует снижению респираторной заболеваемости в случаях высокого риска, как это было показано при грудной эпидуральной аналгезии.[265]

Проблемы лечения послеоперационной боли

Боль в плече

До 80% пациентов после торакотомии с действующей эпидуральной блокадой описывают боль в ипсилатеральном плече. Боль в плече возникает после торакотомии так же, как и ВТС. Предполагается, что это, в первую очередь, отраженная боль диафрагмального раздражения, передаваемая афферентами диафрагмального нерва.[246] Назывались и другие факторы, в том числе положение во время операции и пересечение основных бронхов, хотя механизмы неясны. При оценке пациента с болью в плече после операции следует учитывать несколько других причин болей в плече:

1. Плевральный дренаж, расположенный слишком глубоко в вершине гемиторакса, будет раздражать париетальную плевру, вызывая боль в плече (Рис. 59-57). Если есть подозрения, что причина в этом, должны быть проверена послеоперационная рентгенограмма и плевральный дренаж частично подтянут.
2. Задний край большой постеролатеральной торакотомии может быть недостаточно охвачен действующей грудной эпидуральной блокадой. Это может быть описано как боль в плече. Распространение сенсорного блока должно быть определено на коже. В случае недостаточной блокады грудная эпидуральная аналгезия может быть «дозаправлена».
3. У пациентов с хронической артралгией плеча могут возникнуть обострения от интраоперационной укладки ипсилатеральной руки. Важно спросить о проблемах плеча до операции и расположить руку таким образом, чтобы не усугублять проблемы плеча.

Боль в плече рефрактерна к грудной эпидуральной аналгезии и требует противовоспалительных препаратов с опиоидами или без. Боль в плече, как правило, транзиторная и часто исчезает полностью на второй день после операции. Есть несколько сообщений о применении нервной блокады для лечения боли в плече после торакотомии. Инфильтрация диафрагмального нерва и межлестничная блокада плечевого сплетения[266] имели некоторый успех, но несут риск, вызывая дисфункции диафрагмы.

Невралгия и хроническая боль после торакотомии

Переход острых болевых синдромов, ассоциированных с торакальной хирургией, в хронические, такие как постторакотомическая невралгия, можно частично предотвратить обезболивающими схемами, которые профилактически блокируют нервы и уменьшают чувствительность периферийных нервных окончаний и клеток дорсальных рогов нервов, которые были повреждены хирургией (Рис. 59-58).

Лечение больных с опиоидной толерантностью

Пациент с опиоидной толерантностью, нуждающийся в торакальной операции, представляет значительную проблему. Пациенты могут использовать прописанные врачом опиоиды против боли, связанной с их торакальным патологическим процессом или другими хроническими болевыми синдромами. Активно злоупотребляющие наркотиками или находящиеся в программе реабилитации, ежедневно получающие метадон, также включены в эту группу. Когда это возможно, пациенты должны принимать свои обычные обезболивающие или метадон до операции, в противном случае должно быть обеспечено замещение опиоидами. Дозы опиоидов, необходимые

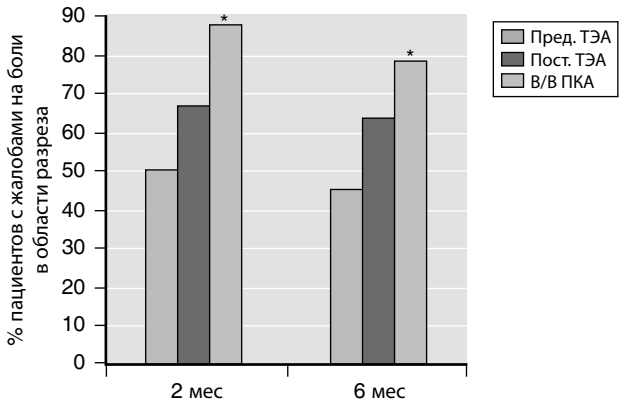


Рис. 59-58 Сравнение влияния трех различных схем обезболивания на процент пациентов с жалобами на боли в области разреза через 2 и 6 месяцев после торакотомии. Пред. ГЭА – больные, получавшие грудную эпидуральную инфузию местных анестетиков и опиоидов до, во время и после операции; Пост. ГЭА – группа пациентов, у которых ГЭА использовалась только после операции; В/В ПКА – группа пациентов, которые получили послеоперационную внутривенную контролируемую пациентом аналгезию опиоидами. Применение ГЭА, которая началась еще до хирургического разреза, было связано с меньшей краткосрочной и долгосрочной болью, чем В/В ПКА (* =P < 0,05). *(Основано на данных Sentürk M, Ozcan PE, Talu GK, et al: The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. Anesth Analg 94:11, 2002.)*

для получения адекватного послеоперационного обезболивания, увеличиваются.

Мультимодальный аналгетический режим является оптимальным. Должен быть сделан выбор в отношении способа повышения доставки опиоидов, либо системно, либо через эпидуральный раствор. Дополнительные опиоиды могут быть добавлены в эпидуральный раствор, или используются стандартные концентрации опиоидов в эпидуральном растворе с дополнительными системными наркотикам. De Leon-Casasola[267] сообщил о том, что более высокие эпидуральные дозы опиоидов способны ограничить появление абстиненции у большинства пациентов. Чаще всего пациент получает стандартные или слегка повышенные концентрация опиоидов в эпидуральной инфузии, а дополнительные системные опиоиды сводят к минимуму возникновение синдрома отмены. Удобный способ обеспечения доставки лекарств у больных, которые не способны сразу принимать оральные препараты в форме трансдермального пластыря фентанила. Системные опиоиды могут быть назначены в виде непрерывной внутривенной инфузии или в оральной форме.

Методы обезболивания, контролируемые пациентом, часто трудно использовать у этих больных. Лучше всего применять фиксированные режимы дозирования, которые изменяются по мере необходимости. В конечном счете, после титрования дозы, пациент может получать больше эпидуральных опиоидов и выше, чем предоперационные дозы системных опиоидов без значительных побочных эффектов. Пациенты, у которых эпидуральная аналгезия бупивакаином с морфином является недостаточной, могут отвечать на переход к бупивакаину с суфентанилом.[268] Пациенты в программе реабилитации наркоманов метадоном могут не захотеть изменить свою дозу метадона периоперационно, так как потратили много сил, чтобы достичь стабильной дозы в прошлом. Они часто принимают свою полную дозу метадона в течение послеоперационного периода.

Дополнительные мероприятия должны быть рассмотрены для этих пациентов, включая добавление адреналина 5 *мкг/мл* к эпидуральным инфузионным растворам и добавление низких доз кетамина в виде непрерывной внутривенной инфузии.[269] Все пациенты с опиоидной толерантностью требуют частой регулировки дозы обезболивающего. Несмотря на это, показатели боли от 4 до 5/10 в движении часто минимально возможные. Увеличение потребности в аналгетиках у пациентов с опиоидной толерантностью продолжается более длительно после операции, чем обычная потребность в аналгезии у пациентов независимых от опиоидов.

Литература

1. Slinger PD, Johnston MR: Preoperative assessment: An anesthesiologist's perspective. Thorac Surg Clin 15:11, 2005.
2. Licker M, Widikker I, Robert J, et al: Operative mortality and respiratory complications after lung resection for cancer: Impact of chronic obstructive pulmonary disease and time trends. Ann Thorac Surg 81:1830, 2006.
3. Culver BH: Preoperative assessment of the thoracic surgery patient: Pulmonary function testing. Semin Thorac Cardiovasc Surg 13:92, 2001.
4. British Thoracic Society: Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. Thorax 56:98, 2001.
5. Wang J, Olak J, Ferguson MK: Diffusing capacity predicts mortality but not long term survival after resection for lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 117:5811, 1999.
6. National Emphysema Treatment Trial Research Group: A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. N Engl J Med 348:2059, 2003.
7. Weisman IM: Cardiopulmonary exercise testing in the preoperative assessment for lung resection surgery. Semin Thorac Cardiovasc Surg 13:116, 2001.
8. Coyle EF: Improved muscular efficiency as Tour de France champion matures. J Appl Physiol 98:2191, 2005.
9. Olsen GN, Bolton JWR, Weiman DS, Horning CA: Stair climbing as an exercise test to predict postoperative complications of lung resection. Chest 99:587, 1991.
10. Kinasewitz GT, Welsh MH: A simple method to assess postoperative risk. Chest 120:1057, 2001.
11. Ninan M, Sommers KE, Landranau RJ, et al: Standardized exercise oximetry predicts postpneumonectomy outcome. Ann Thorac Surg 64:328, 1997.
12. Bollinger CT, Wyser C, Roser H, et al: Lung scanning and exercise testing for the prediction of postoperative performance in lung resection candidates at increased risk for complications. Chest 108:341, 1995.
13. Heerdt PM: Cardiovascular adaptation to lung resection. *In* Thoracic Anesthesia, 3rd ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2003, p 423.
14. Win T, Larouche CM, Groves AM, et al: Use of quantitative lung scintigraphy to predict pulmonary function in lung cancer patients undergoing lobectomy. Ann Thorac Surg 78:1215, 2004.
15. Lewis JW Jr, Bastanfar M, Gabriel F, Mascha E: Right heart function and prediction of respiratory morbidity in patients undergoing pneumonectomy with moderately severe cardiopulmonary dysfunction. J Thorac Cardiovasc Surg 108:169, 1994.
16. Amar D, Burt M, Roistacher N, et al: Value of preoperative echocardiography in patients undergoing major lung resection. Ann Thorac Surg 61:516, 1996.
17. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al: ACC/AHA 2006 guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: Focused update on perioperative beta-blocker therapy. Anesth Analg 104:15, 2007.
18. Howard–Alpe GM, de Bono J, Hudsmith L, et al: Coronary stents and non-cardiac surgery. Br J Anaesth 98:560, 2007.
19. Ritchie AJ, Bowe P, Gibbons JRP: Prophylactic digitalisation for thoracotomy: A reassessment. Ann Thorac Surg 50:86, 1990.
20. Amar D, Roistacher N, Burt ME, et al: Effects of diltiazem versus digoxin on dysrhythmias and cardiac function after pneumonectomy. Ann Thorac Surg 63:1374, 1997.
21. Boldt J, Muller M, Uphus D, et al: Cardiorespiratory changes in patients undergoing pulmonary resection using different anesthetic management techniques. J Cardiothoracic Vasc Anesth 10:854, 1996.
22. Sekine Y, Kesler KA, Behnia M, et al: COPD may increase the incidence of refractory supraventricular arrhythmias following pulmonary resection for non-small cell lung cancer. Chest 120:1783, 2001.
23. Lindgren L, Lepantalo M, Von Knorring J, et al: Effect of verapamil on right ventricular pressure and atrial tachyarrhythmia after thoracotomy. Br J Anaesth 66:205, 1991.
24. Oka T, Ozawa Y, Ohkubo Y: Thoracic epidural bupivacaine attenuates supraventricular tachyarrhythmias after pulmonary resection. Anesth Analg 93:253, 2001.
25. Osaki T, Shirakusa T, Kodate M, et al: Surgical treatment of lung cancer in the octogenarian. Ann Thorac Surg 57:188, 1994.
26. Spaggiari L, Scanagatta P: Surgery of non-small cell lung cancer in the elderly. Curr Opin Oncol 19:84, 2007.
27. Brunelli A, Monteverde M, Al Refai M: Stair climbing as a predictor of cardiopulmonary complications after pulmonary lobectomy in the elderly. Ann Thorac Surg 77:266, 2004.
28. Golledge J, Goldstraw P: Renal impairment after thoracotomy: Incidence, risk factors and significance. Ann Thorac Surg 58:524, 1994.
29. Slinger PD: Postpneumonectony pulmonary edema: Good news, bad news. Anesthesiology 105:2, 2006.
30. American Thoracic Society: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Critic Care Med 152:s78, 1995.
31. Simpson SQ: Oxygen-induced acute hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease: What's the problem? Crit Care Med 30:258, 2002.
32. Hanson CW III, Marshall BE, Frasch HF, Marshall C: Causes of hypercarbia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Crit Care Med 24:23, 1996.
33. Schulman DS, Mathony RA: The right ventricle in pulmonary disease. Cardiol Clin 10:111, 1992.
34. Myles PE, Madder H, Morgan EB: Intraoperative cardiac arrest after unrecognized dynamic hyperinflation. Br J Anaesth 74:340, 1995.
35. MacNee W: Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 150:833, 1994.
36. Morgan MDL, Edwards CW, Morris J, Matthews HR: Origin and behavior of emphysematous bullae. Thorax 44:533, 1989.
37. O'Donnell DE, Sami R, Anthonisen NR, Younes M: Effect of dynamic airway compression on breathing pattern and respiratory sensation in severe chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 135:912, 1987.
38. Slinger P: Anesthesia for patients with COPD.

Curr Rev Clin Anesth 15:169, 1995.

39. Ben–David B, Stonebraker VC, Hershman R, et al: Survival after failed intraoperative resuscitation: A case of «Lazarus syndrome." Anesth Analg 92:690, 2001.
40. Slinger P, Hickey D: The interaction between applied PEEP and auto-peep during one-lung ventilation. J Cardiothorac Vasc Anesth 12:133, 1998.
41. Zehier B, Gross T, Kern J, et al: Predicting postoperative pulmonary function in patients undergoing lung resection. Chest 105:753, 1995.
42. DeMeester SR, Patterson GA, Sundareson RS, Cooper JD: Lobectomy combined with volume reduction for patients with lung cancer and advanced emphysema. J Thorac Cardiovasc Surg 115:681, 1998.
43. Warner DO: Preventing postoperative pulmonary complications. Anesthesiology 92:1467, 2000.
44. Kesten S: Pulmonary rehabilitation and surgery for end-stage lung disease. Clin Chest Med 18:174, 1997.
45. Vaporciyan AA, Merriman KW, Ece F, et al: Incidence of major pulmonary complications after pneumonectomy; association with timing of smoking cessation. Ann Thorac Surg 73:420, 2002.
46. Akrawi W, Benumof JL: A pathophysiological basis for informed preoperative smoking cessation counseling. J Cardiothorac Vasc Anesth 11:629, 1997.
47. Barrera R, Shi W, Amar D, et al: Smoking and timing of cessation: Impact on pulmonary complications after thoracotomy. Chest 127:1977, 2005.
48. National Health Statistics of the United States 2007. Available at www.cancer.org.
49. Feinstein MB, Bach PB: Epidemiology of lung cancer. *In* Ginsberg RJ, Ruckdeschel JC (eds): Lung Cancer: Past, Present and Future. Chest Surg Clin North Am 10:653, 2000.
50. de Perrot M, Cherenko S, Waddell T, et al: Role of lung transplantation in the treatment of bronchogenic carcinomas for patients with end-stage pulmonary disease. J Clin Oncol 22:4351, 2004.
51. Levin KH: Paraneoplastic neuromuscular syndromes. Neurol Clin 15:597, 1997.
52. Metha AC, Rafanan AL, Bulkley R, et al: Coronary spasm and cardiac arrest during laser bronchoscopy. Chest 115:598, 1999.
53. Vaughan DJ, Brunner MD: Anesthesia for patients with the carcinoid syndrome. Int Anesthesiol Clin 35:129, 1997.
54. Hartigan PM, Ng JM: Anesthetic strategies for patients undergoing extrapleural pneumonectomy. Thorac Surg Clin 14:575, 2004.
55. Sleijfer S: Bleomycin-induced pneumonitis. Chest 120:617, 2001.
56. Davies RG, Myles PL, Graham JM: A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs. epidural blockade for thoracotomy—a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Br J Anesth 96:418, 2006.
57. Horlocker T, Wedel D, Benzon J, et al: Regional anesthesia in the anticoagulated patient: Defining the risks. Reg Anesth Pain Med 28:172, 2003.
58. Bayes J, Slater EM, Hadberg PS, Lawson D: Obstruction of a double-lumen tube by a saber-sheath trachea. Anesth Analg 79:186, 1994.
59. Slinger P, Suissa S, Triolet W: Predicting arterial oxygenation during one-lung anaesthesia. Can J Anaesth 39:1030, 1992.
60. Hurford WE, Kokar AC, Strauss HW: The use of ventilation/perfusion lung scans to predict oxygenation during one-lung anesthesia. Anesthesiology 64:841, 1987.
61. Lewis JW, Serwin JP, Gabriel FS, et al: The utility of a double-lumen tube for one-lung ventilation in a variety of non-cardiac thoracic surgical procedures. J Cardiothorac Vasc Anesth 6:705, 1992.
62. Naunheim KS, Virgo KS: Postoperative surveillance following lung cancer resection. Chest Surg Clin North Am 11:213, 2001.
63. Fujii S, Kikura M, Takada T, et al: A non-invasive partial carbon dioxide rebreathing technique for measurement of pulmonary blood flow is also a useful oxygenation monitor during one-lung ventilation. J Clin Anesth 16:347, 2004.
64. Jean D, Slinger P: Estimation of the fractional carbon dioxide elimination during two-lung ventilation and its use to predict oxygenation during one-lung anesthesia. Anesthesiology 83:A1242, 1995.
65. Parlow JL, Milue B, Cervenko FW: Balloon floatation is more important than flow direction in determining the position of flow-directed pulmonary artery catheters. J Cardiothorac Vasc Anesth 6:202, 1992.
66. Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference. Crit Care Med 25:910, 1997.
67. Klein U, Karzai W, Bloos F, et al: Role of fiberoptic bronchoscopy in conjunction with the use of double-lumen tubes for thoracic anesthesia. Anesthesiology 88:346, 1998.
68. Desiderio DP, Burt M, Kolver AC, et al: The effects of endobronchial cuff inflation on double-lumen endobronchial tube movement after lateral positioning. J Cardiothorac Vasc Anesth 11:595, 1997.
69. Marymount J, Murphy GS: TEE Intraoperative monitoring with transesophageal echocardiography: Indications, risks, and training. Anesthesiol Clin 24:737, 2006.
70. ASA/SCA taskforce on TEE. Practice guidelines for perioperative TEE. Anesthesiology 84:986, 1996.
71. Miller D, Farah MG, Liner A, et al: The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. J Am Soc Echocardiogr 17:443, 2007.
72. Jaffe RA, Pinto FS, Schmittger I: Aspects of mechanical ventilation affecting intra-atrial shunt flow during general anesthesia. Anesth Analg 75:484, 1992.
73. Campos JH: Progress in lung separation. Thorac Surg Clin 15:71, 2005.
74. Eberle B, Weiler N, Vogel N, et al: Computed tomography based tracheobronchial image reconstruction allows selection of the individually appropriate double-lumen tube size. J Cardiothorac Vasc Anesth 13:532, 1999.
75. Seymour AH: The relationship between the diameters of the adult cricoid ring and main tracheobronchial tree: A cadaver study to investigate the basis for double-lumen tube selection. J Cardiothorac Vasc Anesth 17:299, 2003.
76. Bahk JH, Oh YS: Prediction of double-lumen tracheal tube depth. J Cardiothorac Vasc Anesth 16:370, 1999.
77. Yasumoto M, Higa K, Nitahara K, et al: Optimal depth of insertion of left-sided double-lumen endobronchial tubes cannot be predicted from body height in below average-sized adult patients. Eur J Anaesthesiol 23:42, 2006.
78. Boucek CD, Landreneau R, Freeman JA, et al: A comparison of techniques for placement of double-lumen endobronchial tubes. J Clin Anesth 10:557, 1998.
79. Brodsky JB, Lemmens JMH: Left double-lumen tubes: clinical experience with 1,170 patients. J Cardiothorac Vasc Anesth 17:289, 2003.
80. Campos JH, Gomez MN: Pro: right-sided double-lumen endotracheal tubes should be used routinely in thoracic surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 16:246, 2002.
81. Fortier G, Coté D, Bergeron C, et al: New landmarks improve the positioning of the left Broncho–Cath double-lumen tube: Comparison with the classic technique. Can J Anesth 48:790, 2001.
82. Inoue S, Nishimine N, Kitaguchi K, et al: Double-lumen tube location predicts tube malposition and hypoxemia during one-lung ventilation. Br J Anaesth 92:195, 2004.
83. Yüceyar L, Kaynak K, Canturk E, et al: Bronchial rupture with a left-sided polyvinylchloride double-lumen tube. Acta Anaesthesiol Scand 47:622, 2003.
84. Weng W, DeCrosta DJ, Zhang H: Tension pneumothorax during one-lung ventilation: A case report. J Clin Anesth 14:529, 2002.
85. Peragallo RA, Swenson JD: Congenital tracheal bronchus: The inability to isolate the right lung with a Univent bronchial blocker tube. Anesth Analg 91:300, 2000.
86. Soto RG, Oleszak SP: Resection of the Arndt bronchial blocker during stapler resection of the left lower lobe. J Cardiothorac Vasc Anesth 20:131-132, 2006.
87. Sandberg WS: Endobronchial blocker dislodgment leading to pulseless electrical activity. Anesth Analg 100:1728, 2005.
88. Prabhu MR, Smith JH. Use of the Arndt wire-guided endobronchial blocker. Anesthesiology 97:1325, 2002.
89. Hagihira S, Takashina M, Mori T, et al: One-lung ventilation in patients with difficult airways. J Cardiothorac Vasc Anesth 12:186, 1998.
90. Jones PM, Harle CC, Turkstra TP: The GlideScope(R) Cobalt videolaryngoscope—a novel single-use device. Can J Anaesth 54:677, 2007.
91. Tobias, JD. Variations on one-lung ventilation. J Clin Anesth. 13: 35, 2001
92. Saito T, Naruke T, Carney E, et al: New double intrabronchial tube (Naruke tube) for tracheostomized patients. Anesthesiology 89:1038, 1998.
93. Larsson A, Malmkvist G. Warner O: Variations in lung volume and compliance during pulmonary surgery. Br J Anesth 59:585, 1987.
94. Lumb AB (ed): Nunn's Applied Respiratory Physiology, 6th ed. Philadelphia, Elsevier, 2005, p 25.
95. Bachrendtz S, Klingstadt C: Differential ventilation and selective PEEP during anaesthesia in the lateral decubitus posture. Acta Anaesth Scand 28:252, 1984.
96. Klingstedt C, Hedenstierna G, Lundqvist A, et al: The influence of body position and differential ventilation on lung dimensions and atelectasis formation in anaesthetized man. Acta Anaesthesiol Scand 34:315, 1990.
97. Mure M, Domino K, Robertson HT: Pulmonary blood flow does not redistribute in dogs with reposition from supine to left lateral position. Anesthesiology 89:483, 1998.
98. Klingstedt C, Hedenstierna G, Baehrendtz S, et al: Ventilation-perfusion relationships and atelectasis formation in the supine and lateral positions during conventional mechanical mechanical and differential ventilation. Acta Anaesthesiol Scand 34:421, 1990.
99. Joyce CJ, Baker AB, Parkinson R, Zacharias M: Nitrous oxide and the rate of gas uptake from an unventilated lung in dogs. Br J Anaesth 76:292, 1996.
100. Schulte–Sasse U, Hess W, Tarnow J: Pulmonary vascular responses to nitrous oxide in patients with normal and high pulmonary vascular resistance. Anesthesiology 57:9, 1982.
101. Bindslev L, Cannon D, Sykes MK: Reversal of nitrous oxide induced depression of hypoxic pulmonary vasoconstriction by lidocaine hydrochloride during collapse and ventilation hypoxia of the left lower lobe. Br J Anaesth 58:451, 1986.
102. Rooke GA, Choi JH, Bishop MS: The effect of isoflurane, halothane, sevoflurane and triopental/nitrous oxide on respirator resistance after tracheal intubation. Anesthesiology 86:1294, 1997.
103. Al–Abdullatief M, Wahood A, Al–Shirawi N, et al: Awake anesthesia for major thoracic surgical procedures. Eur J Cardiothorac Surg 32:346, 2007.
104. Williams A, Kay J. Thoracic epidural anesthesia for thoracoscopy, rib resection, and thoracotomy

in a patient with a bronchopleural fistula postpneumonectomy. Anesthesiology 92:1482, 2000.
105. Ko R, Kruger M, McRae K, et al: Impact of inspired gas mixtures on oxygenation and surgical conditions during one lung ventilation. Can J Anesth 50:A13, 2003.
106. Tusman G, Bohm SH, Sipman FS, Maisch S: Lung recruitment improves the efficiency of ventilation and gas exchange during one-lung ventilation anesthesia. Anesth Analg 98:1604, 2004.
107. Szegedi LL, Van der Linden P, Ducart A, et al: The effects of acute isovolemic hemodilution on oxygenation during one-lung ventilation. Anesth Analg 100:15, 2005.
108. Hurford WE, Alfille PH: A quality improvement study of placement and complications of double-lumen endobronchial tubes. J Cardiothorac Vasc Anesth 7:517, 1993.
109. Brodsky J, Lemmens HJ: Left double-lumen tubes: Clinical experience with 1,170 patients. J Cardiothorac Vasc Anesth 17:289, 2003.
110. Lumb AB (ed): Nunn's Applied Respiratory Physiology, 6th ed. Philadelphia, Elsevier, 2005, p 97.
111. Watanabe S, Noguchi E, Yamada S, et al: Sequential changes in arterial oxygen tension in the supine position during one-lung ventilation. Anesth Analg 90:28, 2000.
112. Bardoczky GI, Szegedi LL, d'Hollander AA, et al: Two-lung and one-lung ventilation in patients with chronic lung disease: The effects of position and Fio_2. Anesth Analg 90:35, 2000.
113. Moudgil R, Michelakis D, Archer SL: Hypoxic pulmonary vasoconstriction. J Appl Physiol 98:390, 2005.
114. Dorrington KL, Clar C, Young JD, et al: Time course of the human vascular response to 8 hours of isocapnic hypoxia. Am J Physiol Heart Circ Physiol 273:H1126, 1997.
115. Ishikawa S, Nakazawa K, Makita K: Progressive changes in arterial oxygenation during one-lung anesthesia are related to the response to compression of the non-dependent lung. Br J Anaesth 90:21, 2003.
116. Brimioulle S, Vachiery J-L, Brichant J-F, et al: Sympathetic modulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction in intact dogs. Cardiovasc Res 34:384, 1997.
117. Wang JY, Russel GN, Page RD, et al: A comparison of the effects of sevoflurane and isoflurane on arterial oxygenation during one-lung anesthesia. Br J Anesth 81:850, 2000.
118. Wang JY, Russel GN, Page RD, et al: A comparison of the effects of desflurane and isoflurane on arterial oxygenation during one-lung anesthesia. Anaesthesia 55:167, 2000.
119. Benumof J: Isoflurane anesthesia and arterial oxygenation during one-lung ventilation. Anesthesiology 64:419, 1986.
120. Reid CW, Slinger PD, Lewis S: Comparison of the effects of propofol-alfentanil versus isoflurane anesthesia on arterial oxygenation during one-lung anesthesia. J Cardiothroac Vasc Anesth 10:860, 1997.
121. Slinger P, Scott WAC: Arterial oxygenation during one-lung anesthesia: A comparison of enflurane and isoflurane. Anesthesiology 82:940, 1995.
122. Russell WJ, James MF: The effects on arterial haemoglobin oxygen saturation and on shunt of increasing cardiac output with dopamine or dobutamine during one-lung ventilation. Anaesth Intens Care 32:644, 2004.
123. Loepply JA, Scotto P, Riedel CE, et al: Effects of acid/base status on acute pulmonary vasoconstriction and gas exchange. J Appl Physiol 72:1787, 1993.
124. Larsson A, Malmkvist G, Werner O: Variations in lung volume and compliance during pulmonary surgery. Br J Anaesth 59:585, 1987.
125. Bardoczky GI, Yernault JC, Engleman E, et al: Intrinsic positive end-expiratory pressure during one-lung ventilation for thoracic surgery. Chest 110:180, 1996.
126. Szegedi LL, Bardocky GI, Engleman EE, d'Hollander AA: Airway pressure changes during one-lung ventilation. Anesth Analg 84:1034, 1997.
127. van der Weff YD, van der Houwen HK, Heijamans PJM, et al: Post-pneumonectomy pulmonary edema: A retrospective analysis of incidence and possible risk factors. Chest 111:1278, 1997.
128. Unzueta MC, Casas JI, Moral MV: Pressure-controlled versus volume-controlled ventilation during one-lung ventilation for thoracic surgery. Anesth Analg 104:1029-1033, 2007.
129. Tugrul M, Camci E, Karadeni H, et al: Comparison of volume controlled with pressure controlled ventilation during one-lung anesthesia. Br J Anesth 79:306, 1997.
130. Slinger P: Pro: Low tidal volume is indicated for one-lung ventilation. Anesth Analg 103:268-270, 2006.
131. Slinger P, Suissa S, Triolet W: Predicting arterial oxygenation during one-lung anaesthesia. Can J Anaesth 39:1030, 1992.
132. Hurford WE, Kokar AC, Strauss HW: The use of ventilation/perfusion lung scans to predict oxygenation during one-lung anesthesia. Anesthesiology 64:841, 1987.
133. Ribas J, Jimenez MJ, Barbera JA, et al: Gas exchange and pulmonary hemodynamics during lung resection in patients at increased risk. Chest 120:852, 2001.
134. Fujiwara M, Abe K, Mashimo T: The effect of positive end-expiratory pressure and continuous positive airway pressure on the oxygenation and shunt fraction during one-lung ventilation with propofol anesthesia. J Clin Anesth 13:473, 2001.
135. Rothen HU, Sporrc B, Engberg G, et al: Re-expansion of atelectasis during general anesthesia: A computed tomographic study. Br J Anaesth 71:788, 1993.
136. Slinger P, Triolet W, Wilson J: Improving arterial oxygenation during one-lung ventilation. Anesthesiology 68:291, 1988.
137. Hogue CW Jr: Effectiveness of low levels of non-ventilated lung continuous positive airway pressure in improving oxygenation during one-lung ventilation. Anesth Analg 79:364, 1994.
138. Slinger P, Triolet W, Cheng M: CPAP circuit for non-ventilated lung during thoracic surgery. Can J Anaesth 34:654, 1987.
139. Bailey S, Mikhail M, Haddy S, Thangathurai D: Problems with CPAP during one-lung ventilation for thoracoscopic surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 12:239, 1998.
140. Nomoto Y, Kawamura M: Pulmonary gas exchange effects by nitroglycerine, dopamine and dobutamine during one-lung ventilation in man. Can J Anaesth 36:273, 1989.
141. Chen T-L, Ueng TH, Huang C-H, et al: Improvement of arterial oxygenation by selective infusion of prostaglandin E1 to the ventilated lung during one-lung ventilation. Acta Anaesthesiol Scand 40:7, 1996.
142. Freden F, Berglund JE, Reber A, et al: Inhalation of a nitric oxide synthase inhibitor to a hypoxic lung lobe in anaesthetized pigs. Br J Anaesth 77:413, 1996.
143. Schwarzkopf K, Klein U, Schreiber T, et al: Oxygenation during one-lung ventilation: The effects of inhaled nitric oxide and increasing levels of inspired fraction of oxygen. Anesth Analg 92:842, 2001.
144. Moutafis M, Dalibon N, Liu N, et al: The effects of intravenous Almitrene on oxygenation and hemodynamics during one-lung ventilation. Anesth Analg 94:830, 2002.
145. Doering EB, Hanson CW III, Reily DJ, et al: Improvement in oxygenation by phenylephrine and nitric oxide in patients with adult respiratory distress syndrome. Anesthesiology 87:18, 1997.
146. Campos JH: Effects on oxygenation during selective lobar versus total lung collapse with or without continuous positive airway pressure. Anesth Analg 85:583, 1997.
147. Godet G, Bertrand M, Rouby JJ, et al: High-frequency jet ventilation vs continuous positive airway pressure for differential lung ventilation in patients undergoing resection of thoraco-abdominal aneurysms. Acta Anaesthesiol Scand 38:562, 1994.
148. Ishikawa S, Nakazawa K, Makita K: Progressive changes in arterial oxygenation during one-lung anesthesia are related to the response to compression of the non-dependent lung. Br J Anaesth 90:21, 2003.
149. Abiad MG, Cohen E, Krellenstein DL, et al: Anesthetic management for resection of a giant pulmonary arteriovenous malformation. J Cardiothorac Vasc Anesth 9:89, 1995.
150. Antognini SF, Hanowell LH: Intraoperative hypoxemia complicating sequential resection of bilateral pulmonary metastases. Anesthesiology 74:1137, 1991.
151. Stolz D, Chhajed PN, Leuppi J, et al: Nebulized lidocaine for flexible bronchoscopy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Chest 128:1756, 2005.
152. Slinger P, Robinson R, Shennib H, et al: Alternative anesthetic technique for laser resection of a carinal obstruction. J Cardiothorac Vasc Anesth 6:755, 1992.
153. Herth F, Becker HD, LoCicero J III, et al: Successful bronchoscopic placement of tracheobronchial stents without fluoroscopy. Chest 119:1910, 2001.
154. Stephens KE, Wood DE: Bronchoscopic management of central airway obstruction. J Thorac Cardiovasc Surg 119:289, 2000.
155. Hillier JE, Toma TP, Gillbe CE: Bronchoscopic lung volume reduction in patients with severe emphysema: Anesthetic management. Anesth Analg 99:1610, 2004.
156. Van Der Spek AFL, Spargo PM, Norton ML: The physics of lasers and implications for their use during airway surgery. Br J Anaesth 60:709, 1988.
157. Metin M, Sayar A, Turna A, et al: Extended cervical mediastinoscopy in the diagnosis of anterior mediastinal masses. Ann Thorac Surg 73:250, 2002.
158. Dosios T, Theakos N, Chatziantoniov C: Cervical mediastinoscopy and arterior mediastinotomy in surperior vena cava obstruction. Chest 128:1551, 2005.
159. Lohser J, Donington JS, Mitchell JD, et al. Case 5-2005: Anesthetic management of major hemorrhage during mediastinoscopy. J Cardiothorac Vasc Anesth 19:678, 2005.
160. Rintoul RC, Skwarski KM, Murchison JT, et al: Endobronchial and endoscopic ultrasound-guided real-time fine-needle aspiration for mediastinal staging. Eur Resp J 25:416, 2005.
161. Stammberger U, Steinacher C, Hillinger S, et al: Early and long-term complaints following video-assisted thoracoscopic surgery: Evaluation in 173 patients. Eur J Cardiothorac Surg 18:7, 2000.
162. Kaseda S, Aoki T, Hangai N, et al: Better pulmonary function and prognosis with video-assisted thoracic surgery than with thoracotomy. Ann Thorac Surg 70:1644, 2000.
163. Yim AP, Wan S, Lee TW, et al: VATS lobectomy reduces cytokine responses compared with conventional surgery. Ann Thorac Surg 70:243, 2000.
164. McKenna RJ, Houck W, Fuller CB: Video-assisted thoracic surgery lobectomy: Experience with 1,100 cases. Ann Thorac Surg 81:421, 2006.
165. D'Amico TA: Thoracoscopic lobectomy: Evolving and improving. J Thorac Cardiovasc Surg 132:464, 2006.
166. Cerfolio JR, Bryant AS, Sheils TM, et al: Video-assisted thoracoscopic surgery using single-lumen endotracheal tube anesthesia. Chest 126:281, 2004.
167. Pompeo E, Mineo D, Rogliani P, et al: Feasibility and results of awake thoracoscopic resection of

solitary pulmonary nodules. Ann Thorac Surg 78:1761, 2004.

168. Hill SE, Keller RA, Stafford–Smith M, et al: Efficacy of single-dose, multilevel paravertebral nerve blockade for analgesia after thoracoscopic procedures. Anesthesiology 104:1047-1053, 2006.
169. Bagan P, Berna P, Das Neves Pereiera JC, et al: Sleeve lobectomy versus pneumonectomy: Tumor characteristics and comparative analysis of feasibility and results. Ann Thorac Surg 80:2046, 2005.
170. Ramnath N, Demmy TL, Antun A, et al: Pneumonectomy for bronchogenic carcinoma: Analysis of factors predicting survival. Ann Thorac Surg 83:1831, 2007.
171. Alvarez J: Post-pneumonectomy pulmonary edema. *In* Slinger P (ed): Progress in Thoracic Anesthesia. Society of Cardiovascular Anesthesiologists Monograph. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, p 187.
172. Foroulis CN, Kotoulas CS, Kakouros S, et al: Study on the late effect of pneumonectomy on right heart pressures using Doppler echocardiography. Eur J Cardiothorac Surg 26:508, 2004.

172a. Zeldin RA, Normandin D, Landtwing W, et al: Postpneumonectomy pulmonary edema. J Thorac Cardiovasc Surg 87:359, 1984.

173. Licker M, Perrot M, Spiliopoulos A, et al: Risk factors for acute lung injury after thoracic surgery for lung cancer. Anesth Analg 97:1558, 2003.
174. Fernandez–Perez ER, Keegan MT, Brown DR, et al: Intraoperative tidal volume as a risk factor for respiratory failure after pneumonectomy. Anesthesiology 105:14, 2006.
175. Schilling T, Kozian A, Huth C, et al: The pulmonary immune effects of mechanical ventilation in patients undergoing thoracic surgery. Anesth Analg 101:957, 2005.
176. de Perrot M, Uy K, Anraku M, et al: Impact of lymph node metastasis in outcome alter extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. J Thorac Cardiovasc Surg 13:111, 2007.
177. Dartevelle PG, Khalife J, Chapelier A, et al: Tracheal sleeve pneumonectomy for bronchogenic carcinoma: A report of 55 cases. Ann Thorac Surg 46:68, 1988.
178. Cerfolio RJ, Allen MS, Trastek, VF, et al: Lung resection in patients with compromised pulmonary function. Ann Thorac Surg 62:348, 1996.
179. McGlade DP, Slinger PD: The elective combined use of a double lumen tube and endobronchial blocker to provide selective lobar isolation for lung resection following contralateral lobectomy. Anesthesiology 99:1021, 2003.
180. Smithers BM, Gotley DC, Martin I, et al: Comparison of the outcomes between open and minimally invasive esophagectomy. Ann Surg 245:232, 2007.
181. Rentz J, Bull D, Harpole D, et al: Transthoracic versus transhiatal esophagectomy: A prospective study of 945 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 125:1114, 2003.
182. Tandon S, Batchelor A, Bullock R, et al: Perioperative risk factors for acute lung injury after elective oesophagectomy. Br J Anaesth 86:633, 2001.
183. Michelet P, D'Journo XB, Roch A, et al: Protective ventilation influences systemic inflammation after esophagectomy: A randomized controlled study. Anesthesiology 105:911, 2006.
184. Pross M, Manger T, Reinheckel T, et al: Endoscopic treatment of clinically symptomatic leaks of thoracic esophageal anastomoses. Gastrointest Endosc 51:73, 2000.
185. Moskovitz AH, Rizk NP, Venkatraman E, et al: Mortality increases for octogenarians undergoing esophagogastrectomy for esophageal cancer. Ann Thorac Surg 82:2031-2036, 2006.
186. Eisenkraft JB, Neustein SM: Anesthesia for esophageal and mediastinal surgery. *In* Kaplan J, Slinger P (eds): Thoracic Anesthesia, 3rd ed. Philadlephia, Churchill Livingstone, 2003, p 269.
187. Topsis J, Kinas H, Kandall S: Esophageal perforation—a complication of neonatal resuscitation. Anesth Anal 69:532, 1989.
188. Finley RJ, Clifton JC, Stewart KC, et al: Laparoscopic Heller myotomy improves esophageal emptying and the symptoms of achalasia. Arch Surg 13:892, 2001.
189. Desa LA, Spencer J, McPherson S: Surgery for achalasia cardiae: The Dor operation. Ann R Coll Surg Engl 72:128, 1990.
190. Hindman B, Bert A: Malignant esophago-respiratory tract fistulas: Anesthetic considerations for exclusion procedures using esophageal bypass. J Cardiothorac Anesth 1:438, 1987.
191. Au C, White SA, Grant R: A novel intubation technique for tracheoesophageal fistula in adults. Can J Anesth 46:688, 1999.
192. Aouad MT, Berzina CE, Baraka AS: Aspiration after anesthesia in a patient with a Zenker diverticulum. Anesthesiology 92:187, 2000.
193. Pinsonneault C, Fortier J, Donati F: Tracheal resection and reconstruction. Can J Anaesth 46:439, 1999.
194. Watanabe Y, Murakami S, Iwa T, et al: The clinical value of high-frequency jet ventilation in major airway reconstructive surgery. Scand J Thorac Cardiovasc Surg 22:227, 1988.
195. Mueller DK, Becker J, Schell SK, et al: An alternative method of neck flexion after tracheal resection. Ann Thorac Surg 78:720, 2004.
196. Saravanan P, Marnane C, Morris EAJ: Extubation of the surgically resected airway—a role for remifentanil and propofol infusions. Can J Anaesth 53:507, 2006.
197. Chan DT, Sihoe AD, Chan S, et al: Surgical treatment for empyema thoracis: Is video-assisted thoracic surgery «better» than thoracotomy? Ann Thorac Surg 84:225-231, 2007.
198. Wright CD, Wain JC, Mathisen DJ, et al: Postpneumonectomy bronchopleural fistula after sutured bronchial closure: Incidence, risk factors, and management. J Thorac Cardiovasc Surg 112:1367, 1996.
199. Mulot A, Sepulveda S, Haberer JP, et al: Diagnosis of postpneumonectomy bronchopleural fistula using inhalation of oxygen or nitrous oxide. Anesth Analg 95:1122, 2002.
200. Patane PS, Snell BA, Mahla ME: Awake fiberoptic endobronchial intubation. J Cardiothorac Anesth 4:229, 1990.
201. Williams A, Kay J: Thoracic epidural anesthesia for thoracoscopy, rib resection, and thoracotomy in a patient with a bronchopleural fistula postpneumonectomy. Anesthesiology 92:1482, 2000.
202. Tietjen CS, Simon BA, Helfaer MA: Permissive hypercapnia with high-frequency oscillatory ventilation and one-lung isolation for intraoperative management of lung resection in a patient with multiple bronchopleural fistulae. J Clin Anesth 9:69, 1997.
203. Schipper PH, Meyers BF, Battafarano RJ, et al: Outcomes after resection of giant emphysematous bullae. Ann Thorac Surg 78:976, 2004.
204. Eagle C, Tang T: Anesthetic management of a patient with a descending thoracic aortic aneurysm and severe bilateral bullous pulmonary disease. Can J Anaesth 42:168, 1995.
205. Jacob R, Sen S: The anaesthetic management of deliberately created bronchoatmospheric fistula in bilateral pulmonary hydatids. Paediatr Anaesth 11:733, 2001.
206. Shen H, Lu FL, Wu H, et al: Management of tension pneumatocele with high-frequency oscillatory ventilation. Chest 121:284, 2002.
207. Trulock EP, Christie JD, Edwards LB, et al: Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplantation report—2007. J Heart Lung Transplant 26:782, 2007.
208. Bittner HB, Binner C, Lehmann S, et al: Replacing cardiopulmonary bypass with extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation operations. Eur J Cardiothorac Surg 31:462, 2007.
209. Robinson RJ, Shennib H, Norclerc M: Slow-rate, high-pressure ventilation: A method of management of difficult transplant recipients during sequential double lung transplantation for cystic fibrosis. J Heart Lung Transplant 13:779, 1994.
210. Haddow GR, Brock–Utne JG: A non-thoracic operation for a patient with single-lung transplantation. Acta Anaesthesiol Scand 43:960, 1999.
211. Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou A, et al: Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. J Thorac Cardiovasc Surg 109:106, 1995.
212. National Emphysema Treatment Trial Research Group. A Randomized Trial Comparing Lung–Volume-Reduction Surgery with Medical Therapy for Severe Emphysema. N Engl J Med 348:2059, 2003.
213. Tschernko EM, Wisser W, Wanke T: Changes in ventilatory mechanics and diaphragmatic function after lung volume reduction surgery in patients with COPD. Thorax 52:545, 1997.
214. Roue C, Mal H, Sleiman C, et al: Lung volume reduction in patients with severe diffuse emphysema. Chest 110:28, 1996.
215. Zollinger A, Zaugg M, Weder W, et al: Video-assisted thoracoscopic volume reduction surgery in patients with diffuse pulmonary emphysema gas exchange and anesthesiological management. Anesth Analg 84:845, 1997.
216. Strange C, Herth FJ, Kovitz KL, et al: Design of the Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): A non-surgical method of lung volume reduction. BMC Pulm Med 7:10, 2007.
217. Fortin M, Turcotte R, Gleeton O, Bussieres JS: Catheter induced pulmonary artery rupture; Using balloon occlusion to avoid lung isolation. J Cardiothorac Vasc Anesth 20:376, 2006.
218. Grant CA, Dempsey G, Harrison J, Jones T: Tracheo-innominate artery fistula after percutaneous tracheostomy: Three case reports and a clinical review. Br J Anaesth 96:127, 2006.
219. Manecke G: Anesthesia for pulmonary endarterectomy. Semin Thorac Cardiovasc Surg 18:236, 2006.
220. Bussieres JS: Whole lung lavage. Anesth Clin North Am 19:543, 2001.
221. McMahon CC, Irvine T, Conacher ID: Transoesophageal echocardiography in the management of whole lung lavage. Br J Anaesth 81:262, 1998.
222. Nadeau MJ, Cote D, Bussieres JS: The combination of inhaled nitric oxide and pulmonary artery balloon inflation improves oxygenation during whole-lung lavage. Anesth Analg 99:676, 2004.
223. Shamberger RC, Hozman RS, Griscom NT, et al: Prospective evaluation by computed tomography and pulmonary function tests of children with mediastinal masses. Surgery 118:468, 1995.
224. Vander Els NJ, Sorhage F, Bach AM, et al: Abnormal flow volume loops in patients with intrathoracic Hodgkin's Disease. Chest 117:1256, 2000.
225. Hnatiuk OW, Corcoran PC, Sierra P: Spirometry in surgery for anterior mediastinal masses. Chest 120:1152, 2001.
226. Frawley G, Low J, Brown TCK: Anaesthesia for an anterior mediastinal mass with ketamine and midazolam infusion. Anaesth Intens Care 23:610, 1995.
227. McMahon CC, Rainey L, Fulton B, Conacher I: Central airway compression. Anaesthesia 52:150, 1997.
228. Pelton JJ, Ratner IA: A technique of airway management in children with obstructed airway due to tumor. Ann Thorac Surg 48:301, 1989.
229. Takeda S, Miyoshi S, Omori K, et al: Surgical rescue for life-threatening hypoxemia caused by a mediastinal tumor. Ann Thorac Surg 68:2324, 1999.
230. Turkoz A, Gulcan O, Tercan F: Hemodynamic collapse caused by a large unruptured aneurysm

of the ascending aorta in an 18 year old. Anesth Analg 102:1040, 2006.
231. Slinger P, Karsli C: Management of the patient with a large anterior mediastinal mass: Recurring myths. Curr Opin Anaesthesiol 20:1, 2007.
232. Chait P, Rico L, Amaral J, et al: Ultrasound-guided core biopsy of mediastinal masses in children. Pediatr Radiol 35:S76, 2005.
233. Borenstein SH, Gerstle T, Malkin D, et al: The effects of prebiopsy corticosteroid treatment on the diagnosis of mediastinal lymphoma. J Pediatr Surg 35:973, 2000.
234. Bechard P, Letourneau L, Lacasse Y, et al: Perioperative cardiorespiratory complications in adults with mediastinal mass: Incidence and risk factors. Anesthesiology 100:826, 2004.
235. White MC, Stoddart PA: Anesthesia for thymectomy in children with myasthenia gravis. Paediatr Anaesth 14:625, 2004.
236. Della Rocca G, Coccia C, Diana L, et al: Propofol or sevoflurane anesthesia without muscle relaxants allow the early extubation of myasthenic patients. Can J Anesth 50:547, 2003.
237. Eisenkraft JB, Papatestas AE, Kahn CH, et al: Predicting the need for postoperative mechanical ventilation in myasthenia gravis. Anesthesiology 65:79, 1986.
238. De Perrot M, Bril V, McRae K, et al: Impact of minimally invasive transcervical thymectomy on outcome in patients with myasthenia gravis. Eur J Cardiothorac Surg 24:677, 2003.
239. Schweizer A, de Perrot M, Hohn L, et al: Massive contralateral pneumonia following thoracotomy for lung resection. J Clin Anesth 10:678-680, 1998.
240. Azad SC, Groh J, Beyer A, et al: Continuous peridural analgesia vs patient-controlled intravenous analgesia for pain therapy after thoracotomy. Anaesthesist 49:9-17, 2000.
241. Baisi A, Cioffi U, Nosotti M, et al: Intrapericardial left pneumonectomy alter induction chemotherapy: The risk of cardiac herniation. J Thorac Cardiovasc Surg 123:1206, 2002.
242. Rippey JC, Rao S, Fatovich D: Blunt traumatic rupture of the pericardium with cardiac herniation. CJEM 6:126, 2004
243. Mehanna MJ, Israel GM, Katigbak M, Rubinowitz AN: Cardiac herniation after right pneumonectomy: Case report and review of the literature. J Thorac Imaging 22:280, 2007.
244. Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Bueno R, et al: Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. J Thorac Cardiovasc Surg 128:138, 2004.
245. Scawn NDA, Pennefather SH, Soorae A, et al: Ipsilateral shoulder pain after thoracotomy with epidural analgesia: The influence of phrenic nerve infiltration with lidocaine. Anesth Analg 93:260, 2001.
246. Kavanagh BP, Katz J, Sandler AN: Pain control after thoracic surgery: A review of current techniques. Anesthesiology 81:737, 1994.
247. Mac TB, Girard F, Chouinard P, et al: Acetaminophen decreases early post-thoracotomy ipsilateral shoulder pain in patients with thoracic epidural analgesia. J Cardiothorac Vasc Anesth 19:475, 2005.
248. Chow TKF, Penberthy AJ, Goodchild CS: Ketamine as an adjunct to morphine in postthoracotomy analgesia. Anesth Analg 87:1372, 1998.
249. Chrysostomou C, Di Filippo S, Manrique AM, et al: Use of dexmedetomidine in children after cardiac and thoracic surgery. Pediatr Crit Care Med 7:186, 2007.
250. Schnieder RF, Villamena PC, Harvey J, et al: Lack of efficacy of intrapleural bupivacaine for postoperative analgesia following thoracotomy. Chest 103:414, 1993.
251. Benedetti F, Amazanio M, Casadio C: Control of postoperative pain by transcutaneous electrical nerve stimulation after thoracic operations. Ann Thorac Surg 63:773, 1997.
252. Ballantyne JC, Carr JB, deFerranti S, et al: The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: Cumulative meta-analysis of randomized, controlled trials. Anesth Analg 86:598, 1998.
253. Minzter B, Grimm BJ, Johnson RF: The practice of thoracic epidural analgesia: A survey of academic medical centers in the United States. Anesth Analg 95:472, 2002.
254. Wiebalck A, Brodner G, Van Aken H: The effects of adding sufentanil to bupivacaine for postoperative patient contraolled analgesia. Anesth Analg 85:124, 1997.
255. Moniche S, Hjortso N-C, Blemmer T, et al: Blood pressure and heart rate during orthostatic stress and walking with continuous postoperative epidural bupivacaine/morphine. Acta Anaesthesiol Scand 37:65, 1993.
256. Giebler RM, Scherer RU, Peters J: Incidence of neurologic complications related to thoracic epidural catheterization. Anesthesiology 86:55, 1997.
257. Hansdottir V, Wostenborghs R, Nordberg G: The pharmacokinetics of continuous epidural sufentanil and bupivacaine infusion after thoracotomy. Anesth Analg 83:394, 1996.
258. Gruber EM, Tschernko EM, Kritzinger M, et al: The effects of thoracic epidural analgesia with bupivacaine 0.25% on ventilatory mechanics in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Anesth Analg 92:1015, 2001.
259. Warner DO, Warner MA, Ritman EL: Human chest wall function during epidural anesthesia. Anesthesiology 85:761, 1996.
260. Ginosar Y, Riley ET, Angst MS: The site of action of epidural fentanyl in humans: the difference between infusion and bolus administration. Anesth Analg 97:1428, 2003.
261. Berrisford RG, Sabanathan SS: Direct access to the paravertebral space at thoracotomy. Ann Thorac Surg 49:854, 1990.
262. Casati A, Alessandrini P, Nuzzi M, et al: A prospective, randomized, blinded comparison between continuous thoracic paravertebral and epidural infusion of 0.2% ropivacaine after lung resection surgery. Eur J Anaesthesiol 7:1, 2006.
263. Davies RG, Myles PS, Graham JM: A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs. epidural blockade for thoracotomy. Br J Anaesth 96:418, 2006.
264. Dauphin A, Gupta RN, Young JE, Morton WD: Serum bupivacaine concentrations during continuous extrapleural infusion. Can J Anaesth 44:367, 1997.
265. Rigg JRA, Jamrozik K, Myles P, et al: Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: A randomized trial. Lancet 359:1276, 2002.
266. Barak M, Iaroshevski D, Poppa E, et al: Low-volume interscalene brachial plexus block for post-thoracotomy shoulder pain. J Cardiothorac Vasc Anesth 21:554, 2007.
267. de Leon–Casasola OA, Yarussi A: Physiopathology of opioid tolerance and clinical approach to the opioid tolerant patient. Curr Rev Pain 4:203, 2000.
268. de Leon–Casasola OA, Lema MJ: Epidural bupivicaine/sufentanil therapy for postoperative pain control in patients tolerant to opioid and unresponsive to epidural bupivicaine/morphine. Anesthesiology 80:303, 1994.
269. Schmid R, Sandler AN, Katz J: Use and efficacy of low dose ketamine in the management of acute postoperative pain. Pain 82:111, 1999.

Nancy A. Nussmeier, Michael C. Hauser, Muhammad F. Sarwar, Alina M. Grigore и Bruce E. Searles
Перевод Е.В. Григорьева
Редактор перевода Л.А. Кричевский

60 Анестезия при кардиохирургических операциях

Ключевые моменты

1. Наиболее частыми причинами повреждения или дисфункции центральной нервной системы у кардиохирургических пациентов являются микро- и макроэмболии.
2. После коронарной реваскуляризации летальность намного ниже у пациентов с нормальной функцией почек (0,9%), чем у пациентов с острой почечной недостаточностью (63%).
3. В дополнение к активации внешнего и внутреннего путей гемостаза искусственное кровообращение влияет непосредственно на функцию тромбоцитов посредством эффектов гемодилюции, гипотермии и контактной активации материалами контура искусственного кровообращения.
4. При выборе анестетиков и дозы во время индукции и поддержания следует учитывать любые фармакодинамические свойства, которые могут влиять на артериальное давление, частоту сердечных сокращений или сердечный выброс, а также желательность «ранней» экстубации (т.е. в течение нескольких часов после завершения операции).
5. Пациенты, подвергаемые повторным кардиохирургическим вмешательствам (т.е. те, кто имел предыдущие срединные стернотомии), требуют особого внимания из-за возможного массивного кровотечения.
6. Правожелудочковая дисфункция или недостаточность может возникать после искусственного кровообращения (ИК) из-за недостаточной защиты миокарда, неадекватной реваскуляризации, приводящей к ишемии или инфаркту правого желудочка, предсуществующей легочной гипертензии, внутрикоронарной или легочной артериальной воздушной эмболии, хронической патологии митрального клапана или трикуспидальной регургитации.
7. Как было показано ранее, многочисленные клинические методики заметно снижают воспалительный ответ у кардиохирургических пациентов: модификация хирургических и перфузиологических техник, модификация компонентов контура ИК или некоторые фармакологические стратегии.
8. Не существует единого анестезиологического «рецепта», подходящего всем пациентам, подвергаемым процедуре аортокоронарного шунтирования (АКШ).
9. Рандомизированные исследования, сравнивающие АКШ без ИК и АКШ с ИК, не нашли убедительных или последовательных доказательств в поддержку того или иного подхода.
10. Типы процедур, выполняемых в лаборатории катетеризации сердца, включают в себя: (1) электрофизиологическую оценку нарушений ритма и коррекцию путем аблации или имплантации устройств, (2) установку бивентрикулярного электрокардиостимулятора для коррекции сердечной недостаточности, (3) стентирование абдоминального или грудного отделов аорты, (4) баллонная дилатация и стентирование клапанных и подклапанных стенозов, (5) использование окклюдеров или устройств-зонтиков для закрытия предсердных или желудочковых септальных дефектов или открытого артериального протока. Седация или анестезия улучшают эффективность и безопасность многих процедур.
11. Даже после неосложненной операции на сердце срединная стернотомия (или торакотомия) вызывает значительное снижение общей емкости легких, жизненной емкости, объема форсированного выдоха за 1 *с* и функциональной остаточной емкости.
12. В 2007 г. Общество торакальных хирургов и Общество кардиоваскулярных анестезиологов опубликовали совместные практические рекомендации по переливанию и сохранению крови в кардиохирургии.

Сердечно-сосудистые заболевания в XXI в.

«Седеющая» Америка

По оценкам, 79 400 000 взрослых американцев (1 из 3) имеют один или более типов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), и 37 500 000 находятся в возрасте 65 лет и старше[1]. Сведения из Фрамингеймского исследования сердца Национального института сердца, легких и крови (NHLBI), в котором собраны данные по его участникам за 44-х летний период и показатели их потомков за 20-ти летний период, показывают, что средняя годовая частота первичных сердечно-сосудистых событий повышается с 7 на 1000 для мужчин возрастом от 35 до 44 лет до 68 на 1000 для мужчин в возрасте от 85 до 94 лет[2]. У женщин результаты сопоставимы, но события происходят приблизительно на 10 лет позже, хотя этот гендерный разрыв с возрастом сокращается. В 2007 г. ожидаемые прямая и непрямая стоимости ССЗ в Соединенных Штатах составили 431,8 *млн* долларов. Данные 2004 г. – самые последние из имеющихся – указывают, что в США были выполнены 6 363 000 внутригоспитальных сердечно-сосудистых операций и процедур[3]. Данные смертности показали, что ССЗ являются первопричиной смертей в 36,3: из 2 398 999 смертей, случившиеся в 2004 г. (1 на каждые 2,8 смертей) в Соединенных Штатах[1]. На самом деле ССЗ претендует на большее количество жизней ежегодно, чем рак, хронические болезни органов дыхания, сахарный диабет и дорожные происшествия, вместе взятые[4]. По мере старения населения США эти пропорции будут только увеличиваться.

Пол и сердечные заболевания

Данные показывают, что жизненный риск развития ССЗ составляет от 2 до 3 баллов для мужчин и от 1 до 2 для женщин старше 40 лет[1]. Тот факт, что ССЗ являются причиной смерти в два раза большего числа женщин, чем рак груди, привел к возникновению таких кампаний, как The Heart Truth (NHLBI) и Go Red for Women (AHA)[5-8].

Женский пол является фактором риска краткосрочной или долгосрочной летальности после кардиохирургических операций, что является предметом продолжающихся дискуссий. Многие исследования летальности после аортокоронарного шунтирования (АКШ) у мужчин в сравнении с женщинами выявили значительно более высокую нескорректированную внутрибольничную летальность у женщин[9-11]. В исследовании 15 440 пациентов, женский пол независимо предсказывал большую госпитальную летальность, даже когда принимались во внимание все сопутствующие факторы[11].

Другие исследования, однако, не обнаружили никаких препятствий для выживания у женщин-кардиохирургических пациентов. Крупное исследование Koch и колл.[12] использовало метод сопоставления, чтобы показать – женский пол не связан с повышением госпитальной летальности. Кроме того, в других исследованиях, которые демонстрировали значительное увеличение нескорректированной периоперационной летальности у женщин в сравнении с мужчинами, эта разница не была значительной, когда данные корригировались с учетом возраста, сердечно-сосудистых факторов риска и параметров тела[13,14].

Ряд исследований влияния пола на исходы АКШ показал, что женщины чаще мужчин потребовали выполнения АКШ по экстренным или неотложным показаниям[9,10,14]. Экстренное или неотложное АКШ, как правило, является результатом неразрешимой ишемии миокарда или инфаркта. Таким образом, результаты Vaccarino и соавторов[15], которые демонстрировали увеличение внутрибольничной летальности у женщин по сравнению с мужчинами, поступивших с острым инфарктом миокарда, являются причиной для определенной настороженности. Причина такого различия в летальности неясна; в некоторых случаях женщины со значимым поражением коронарных артерий не могли быть соответствующим образом идентифицированы и переданы для более инвазивных исследований.

У кардиохирургических пациентов технические факторы, несомненно, играют важную роль в определении краткосрочной и долгосрочной летальности после АКШ[16]. Некоторые исследования показали меньшую госпитальную летальность у женщин, которые проходили реваскуляризацию off pump, чем у женщин, оперированных в условиях ИК[17-19]. Однако данные долгосрочных итогов операций без ИК в сравнении с процедурами с ИК в зависимости от пола пока не доступны.

Ряд исследований показал, что пятилетнее выживание после АКШ на самом деле выше у женщин, чем у мужчин[13,14,20], хотя другие публикации демонстрировали, что краткосрочное выживание у женщин после АКШ хуже, чем у мужчин[9-11]. Разница в долгосрочном выживании может быть связана с существующими гендерными различиями в продолжительности жизни: в США женщины живут в среднем на 5,2 года дольше, чем мужчины[4]. Следовательно, вероятно, что женщины при АКШ находятся в состоянии большего риска смерти в течение периоперационного периода. Если они могут пережить данный период, то предполагаемая продолжительность жизни будет не меньше (возможно больше), чем у мужчин. Тем не менее, как только женщина выписалась из больницы, она восстанавливается менее эффективно, чем мужчина, с точки зрения стойкости симптомов и повторных госпитализаций[21].

Пока накапливаются дополнительные знания о гендерных факторах риска, разрабатываются способы снижения влияния этих факторов и, следовательно, улучшения результатов.

Генетические влияния на сердечные заболевания

Хотя смертность от ишемической болезни сердца снизилась за последние 35 лет, этот показатель был неизменно выше у чернокожих пациентов, чем у белых. Кроме того, существуют расовые различия в исходах АКШ; нескорректированные заболеваемость и смертность с поправкой на другие факторы выше у черных, чем у белых[22]. Существуют также расовые различия в использовании кардиоваскулярных процедур, направленных на коррекцию и диагностику боли в груди[23]. Действительно, существует информация из опубликованных регистров АКШ в ряде штатов, что учреждения и отдельные хирурги могут использовать «расовое профилирование» при отборе пациентов на АКШ.[24] Например, в штате Нью–Йорк врачи избегают расовых или этнических меньшинств, которые могут нести высокий риск отрицательного исхода, и временно увеличивают неравенство в отборе больных

в пользу белых, в сравнении с чернокожими и испаноязычными пациентами, для проведения АКШ[24]. По крайней мере одно исследование показывает, что расовые различия в частоте кардиоваскулярных процедур связаны с «чрезмерным» их применением среди белых, но «недостаточным» – среди чернокожих[25].

Пациенты с комплексом сопутствующих заболеваний фактически подвергаются «контролируемой травме» в кардиохирургической операционной. Ранее был использован геномный анализ для идентификации генетических детерминант ответа пациента на подобный вид травмы и, таким образом, формирования комплекса сердечно-сосудистых осложнений (таких как инфаркт миокарда и инсульт) (Рис. 60-1). Например, генетические функциональные варианты цитокинов и путей взаимодействия лейкоцитов и эндотелия были ассоциированы с тяжестью некроза миокарда после кардиохирургических операций[26]. Дополнительно основные генетические варианты С-реактивного белка и интерлейкина-6 достоверно ассоциировались с риском инсульта после кардиохирургических вмешательств[27]. Гены С-реактивного белка и Р-селектина могут также модулировать восприимчивость к когнитивному дефициту после операций на сердце[28]. Эти данные свидетельствуют о важной роли воспаления в миокардиальном и неврологическом повреждениях, связанных с кардиохирургией.

Послеоперационная почечная дисфункция, другое частое осложнение кардиохирургических операций, с трудом прогнозируется на основе предоперационных факторов. Для решения данной проблемы авторы оценивали 12 кандидатных генетических вариантов и обнаружили несколько аллелей, имеющих тесную ассоциацию с почечным повреждением[29]. При добавлении к клиническим факторам риска, обычно используемым для предсказания послеоперационной почечной дисфункции, данная генетическая информация увеличивает точность прогноза в четыре раза, но только у белых пациентов; было продемонстрировано лишь двукратное увеличение прогностической значимости у темнокожих больных, предполагая, что генетические факторы могут различаться между расовыми группами.

Генетические факторы были связаны и с другими послеоперационными осложнениями, включая кровотечение и коагулопатию[30,31], а также респираторными осложнениями, которые требовали продленной механической вентиляции[32] после операций на сердце. В дополнение, реакции на препараты, часто используемые в периоперационном периоде, также генетически обусловлены, что может влиять на смертность и заболеваемость[33,34].

Подходы к анестезии у взрослых кардиохирургических больных

Предоперационная оценка, подготовка и мониторинг

Сердечно-сосудистая система

Электрокардиография

Стандартный мониторинг кардиохирургического больного посредством электрокардиографии (ЭКГ) обычно включает использование 5-канальной системы отведений (см. Гл. 42).

Несмотря на соответствующий выбор отведения и использование автоматизированного мониторинга сегмента ST, периоперационный мониторинг ЭКГ имеет важные ограничения. Визуальный осмотр ЭКГ на мониторе имеет низкую чувствительность для диагностики ишемических изменений, и автоматический анализ ST-сегмента зависит от возможности компьютера точно установить референсные значения изоэлектрических и соединительных (j-) точек. Во время кардиохирургической операции нулевые значения данных точек должны быть проверены до и после ИК и в случае наличия каких-либо существенных и стойких изменений частоты сердечных сокращений, так как референсные значения, выбранные в начале процедуры, могут быть неточными из-за меняющихся условий записи.

Мониторинг артериального и центрального венозного давлений

Инвазивная канюляция артерии и мониторинг считаются стандартом при лечении кардиохирургических пациентов. Имеющиеся факторы риска и сопутствующая патология часто обусловливают необходимость оценки артериального перфузионного давления в режиме реального времени «от удара к удару», изменений волемического статуса, связанных с операцией, и газового состава артериальной крови. Кроме того, во время непульсирующего ИК неинвазивный мониторинг артериального давления невозможен.

Хотя лучевая артерия является наиболее частым местом доступа, могут также использоваться бедренная, плечевая, локтевая, задняя берцовая и подмышечные артерии и дорсальная артерия стопы. Когда канюлируется лучевая артерия, необходимо принять во внимание нативное состояние коллатерального кровообращения руки и возможность использования свободного графта лучевой артерии в качестве артериального кондуита. Если должен быть забран трансплантат лучевой артерии, обычно это делается со стороны недоминантной ладони или руки, следовательно, артериальная линия должна быть размещена на доминантной стороне.

Мониторинг центрального венозного давления (ЦВД) и центральный венозный доступ являются существенными во время операции на сердце. Центральные венозные катетеры (интродьюсеры), в дополнение к мониторингу ЦВД, обеспечивают порты для возмещения жидкости, фармакологической терапии и установки других устройств для инвазивного мониторинга, таких как катетеры легочной артерии

Рис. 60-1 Биологические системы и механистические пути, генетически ассоциированные с периоперационными побочными явлениями. *(Перерисовано с Podgoreanu MV, Schwinn DA: New paradigms in cardiovascular medicine: Emerging technologies and practices: Perioperative genomics. J Am Coll Cardiol 46:1965-1977, 2005.)*

(ЛА). Наиболее часто для доступа выбирают внутреннюю яремную вену, что обеспечивает легкость доступа и оптимальное расстояние от операционного поля. Также могут быть рассмотрены бедренная и подключичная вены, однако паховый доступ изменчив у тучных пациентов и может быть неподходящим при бедренной канюляции для ИК или необходимости забора венозного шунта. Подключичный доступ также несовершенен, так как может быть связан с обструкцией катетера во время тракции грудины. Для установки центральных венозных катетеров и снижения осложнений, связанных с ними, все чаще используется ультразвук. У многих пациентов использование центральных венозных катетеров характеризуется лучшим соотношением риск-польза, чем для катетеров в ЛА[35].

Катетеризация легочной артерии

Легочный артериальный катетер является направляемым по кровотоку, обычно устанавливается через венозный интродьюсер, введенный во внутреннюю яремную, подключичную или бедренную вены (см. Гл. 40). Давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) может как переоценивать, так и недооценивать давление наполнения левого желудочка (ЛЖ). Список соответствующих вариантов приводится в Табл. 60-1. Существуют доказательства, что в некоторых клинических ситуациях конечно-диастолический объем правого желудочка (ПЖ) и его индекс лучше коррелируют с преднагрузкой ЛЖ и сердечным индексом, чем ДЗЛК[36-40].

Соотношение риск-польза при использовании данных катетера ЛА, включая показатели давлений, производные индексы и оценку волн кривых давления, является предметом для дискуссии на протяжении трех декад[41,42]. В обзоре литературы Murphey и соавторы[42] отмечают, что, начиная с 1970 г., было опубликовано более 1500 статей и тезисов, которые находили катетер ЛА то полезным, то нейтральным, то вредным относительно тяжести заболевания и исходов. Большие клинические исследования не показали какого-нибудь ясного преимущества в отношении исхода у пациентов в критическом состоянии, мониторируемых катетером ЛА[43-46]. Однако ограничения исследований, которые определяли эффективность мониторинга катетером ЛА, включали неадекватный размер выборки, нехватку рандомизации, недостаток стандартизованных терапевтических вмешательств, основанных на показателях данного катетера, неясные (невалидированные) цели терапии, необоснованное использование катетера у пациентов с низким индексом и неадекватные знания и опыт пользователей[42]. По мере появления современных, хорошо организованных клинических исследований использования катетеров ЛА дебаты будут продолжены.

Блок 60-1 Условия, приводящие к различию между давлением заклинивания легочных капилляров и конечно-диастолическим давлением в левом желудочке

ДЗЛК > КДДЛЖ

Вентиляция с положительным давлением
PEEP
Повышение внутригрудного давления
Размещение катетера в ЛА вне зоны Веста III
Хроническая обструктивная болезнь легких
Повышение легочного сосудистого сопротивления
Миксома левого предсердия
Болезни митрального клапана (например, ишемия, гипертрофия)

ДЗЛК < КДДЛЖ

Неэластичный левый желудочек (например ишемия, гипертрофия)
Аортальная регургитация (преждевременное закрытие митрального клапана)
LVEDP (КДДЛЖ) > 25 *мм рт. ст.*
КДДЛЖ – конечно-диастолическое давление в левом желудочке
PEEP (ПДКВ) – положительное давление в конце выдоха
PCWP (ДЗЛК) – давление заклинивания легочных капилляров
ЛА – легочная артерия

Адаптировано из Tuman KJ, Carroll CC, Ivankovich AD: Pitfalls in interpretation of pulmonary artery catheter data. Cardiothorac Vasc Anesth Update 2:1, 1991

Пока обнародованы лишь несколько рандомизированных исследований цель-ориентированной терапии у кардиохирургических пациентов[47,48]. Для оценки значения катетера ЛА или любого другого метода мониторинга в улучшении исходов пациента необходима стандартизация измерений и вмешательств на основе этих измерений[41,49]. Практическое руководство Американского общества анестезиологов (ASA) по применению катетера ЛА, созданное рабочей группой после обзора литературы и мнения экспертов, заключило, что существуют неполные доказательства поддержки использования катетеров ЛА, прежде всего, из-за дефицита «дизайна исследований и проведения исследований», мониторинг с использованием катетера ЛА «уместен и необходим у избранных групп хирургических пациентов», что основывалось на предсуществующих неблагоприятных факторах (которые могут увеличивать периоперационный риск), факторах процедуры (основные хирургические вмешательства, которые сами по себе достоверно увеличивают периоперационный риск) и практических установках (например, катетер ЛА полезен только если врач или сестра обладают знаниями и опытом по его применению)[50]. Экспертное мнение не поддерживает рутинное использование катетера ЛА у пациентов с низким уровнем риска,[35,42] если это не может быть оправдано с клинической точки зрения и с точки зрения факторов, указанных рабочей группой ASA[50]. Оптимальное соотношение риск/польза может быть достигнуто только путем сочетания использования катетера ЛА у соответствующих пациентов с протоколами, доказавших свою эффективность[41].

Эхокардиография

С момента появления в операционных в начале 80-х, чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭ) зарекомендовала себя в качестве как исключительно полезной системы мониторинга, так и инструмента коррекции гемодинамики в условиях общей анестезии. На данный момент общепринято применение ЧПЭ для интраоперационной диагностики (см. Гл. 41)[51].

Интраоперационная оценка функции клапанов с использованием ЧПЭ имела огромное значение не только из-за способности визуализировать структуры сердца, но и в связи с возможностью измерять скорость кровотока[52]. Кроме того, ЧПЭ рутинно используют для контроля наличия внутрисердечного воздуха после вскрытия камер сердца, например, при коррекции пороков клапанов. В дополнение возможность визуализации ЧПЭ грудного отдела аорты в реальном времени является неоценимым подспорьем для правильной установки внутриаортального баллона для контрапульсации (ВАБК)[53]. Аналогично ЧПЭ играет центральную роль в установке вспомогательных желудочковых устройств (см. позже Гл. «Сердечная недостаточность»)[54].

Оценка диастолической функции должна быть частью рутинного эхокардиографического исследования в кардиохирургии. Пациенты с предсуществующей диастолической дисфункцией предрасположены к осложнениям после ИК, таким как трудности его завершения, и нуждаются в более активной вазопрессорной поддержке в условиях ОРИТ[55]. Рис. 60-2 иллюстрирует практический подход к оценке диастолической функции.

Противопоказания к установке датчика ЧПЭХО могут обусловить использование альтернативных способов получения данных. Интраоперационная эпикардиальная эхокардиография является альтернативой ЧПЭХО для оценки состояния восходящей аорты и ее дуги, равно как и для диагностики внутрисердечной патологии[52].

Центральная нервная система

Многие кардиохирургические пациенты имеют риск повреждения центральной нервной системы (ЦНС) вследствие пожилого возраста и коморбидных состояний в дополнение к хирургическому риску эмболии и гипоперфузии, а также воспалительного ответа, связанного с ИК. Тип I осложнений со стороны ЦНС (фатальный или нефатальный инсульт, транзиторная ишемическая атака) происходит у 3,1% пациентов после ИК[56].

Для предсказания инсульта после АКШ был разработан индекс оценки риска (Рис. 60-3), который использует значимые факторы, включая возраст и анамнез неврологического заболевания, наличие сосудистой патологии, диабет, предшествующие АКШ, нестабильную стенокардию и легочные заболевания[57]. Последующие исследования также идентифицировали пол как фактор риска инсульта у кардиохирургических пациентов[58,59].

Повышенный риск осложнений со стороны ЦНС I типа усиливается при сочетании АКШ и других операций на открытом сердце, таких как пластика или протезирование клапана, в сравнении с риском при изолированном АКШ. Wolman и соавт.[60] привели сведения о 8,4% случаях осложнений I типа со стороны ЦНС у 273 пациентов, перенесших комбинированную операцию. Аналогично, большой ретроспективный анализ более чем 16 000 пациентов в Германии обнаружил риск инсульта у приблизительно 10% пациентов, проходящих двух- или трехклапанное протезирование без АКШ[61].

Типы повреждения ЦНС, которым могут подвергаться кардиохирургические пациенты, не ограничены явными ишемическими и эмболическими инсультами и также включают трудно различимые нейрокогнитивные дисфункции, для которых есть несколько причин (Табл. 60-1). Newman и колл.[62] обнаружили, что 53% пациентов после АКШ имели доказанную новую когнитивную дисфункцию при выписке из стационара. На деле, несмотря на первичное улучшение, в 42% случаев сохраняется нейрокогнитивный дефицит в течение 5 лет после операции. Имеются противоречивые данные относительно превышения риска нейрокогнитивных нарушений при открытых кардиохирургических операциях в сравнении с закрытыми[63,64]. К тому же, при сравнении АКШ с чрескожной транскоронарной ангиопластикой новые нейрокогнитивные расстройства были представлены с равной частотой после обеих процедур (через 6 недель и 1 год)[65].

Мониторинг ЦНС

Наиболее частыми причинами повреждений или дисфункций ЦНС считаются микро- и макроэмболии. Дополнительные причины и содействующие факторы повреждения ЦНС включают церебральную гипоперфузию, воспалительные эффекты, отек мозга, фармакологические эффекты, дисфункцию гематоэнцефалического барьера и генетические факторы риска (см. Табл. 60-1). Улучшение понимания этиологии повреждения и дисфункции ЦНС подтолкнуло к развитию методов мониторинга интраоперационной функции мозга и стало стимулом для вмешательств по улучшению послеоперационного очагового дефицита и когнитивной дисфункции. Однако широкое внедрение интраоперационного мониторинга ЦНС отстает из-за отсутствия клинических исследований, адекватных по дизайну и рандомизации, для демонстрации эффективности любого специфического метода мониторинга[66]. Целью этой главы не является углубление в дискуссию по каждому доступном методу мониторинга и она не включает описание мониторинга, используемого при аортальной хирургии (соматосенсорные или моторные вызванные потенциалы). Тем не менее, предлагаем короткий обзор мониторов, которые обычно используются для оценки ЦНС и защиты мозга.

Табл. 60-1 Причины когнитивной дисфункции после кардиохирургической операции

Причина	Механизмы
Церебральные микроэмболы	Образуются во время ИК (мобилизация атероматозных масс или вовлечение воздуха из операционного поля; инъекции газа в венозный резервуар аппарата ИК)
Глобальная церебральная гипоперфузия	Гипотензия; окклюзия атероматозными эмболами, приводящими к инсульту
Воспаление (системное и церебральное)	Повреждающие эффекты ИК как результаты взаимодействия крови с инородной поверхностью оксигенатора, усиление регуляции провоспалительной циклооксигеназной мРНК
Церебральная гипертермия	Гипотермия во время ИК; гипертермия во время и после кардиохирургии, например, во время агрессивного согревания
Отек головного мозга	Отек головного мозга после глобальной церебральной гипоперфузии или натриемии; повышение церебрального венозного давления по причине неправильного положения канюли
Дисфункция гематоэнцефалического барьера	Диффузное церебральное воспаление; ишемия по причине церебральной микроэмболизации или повышения внутричерепного давления
Фармакологические влияния	Связанные с анестезией когнитивные повреждения, некрозы неонатального мозга; протеомные изменения
Генетические влияния	Эффекты полиморфизмов одиночных нуклеотидов на риск развития болезни Альцгеймера или на острый коронарный синдром и другие тромботические расстройства

ИК – искусственное кровообращение, мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

Из Kaplan JA, Reich DL, Lake CL, et al (eds): Kaplan's Cardiac Anesthesia, 5th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2006, p 671

Чреспищеводная и эпиаортальная эхокардиография. ЧПЭ позволяет непосредственно визуализировать начальный сегмент восходящей аорты, средний и дистальный сегменты дуги аорты и довольно продолжительный отрезок нисходящей аорты. Однако дистальный сегмент восходящей аорты и проксимальная средняя часть дуги аорты не могут быть визуализирована достаточно хорошо

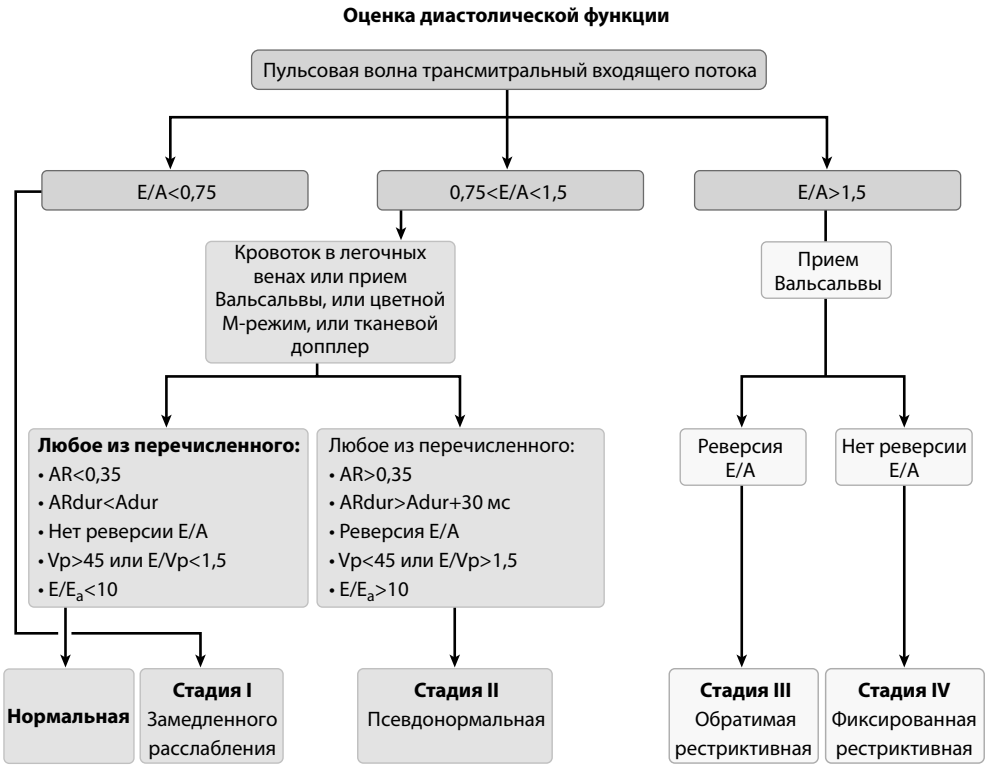


Рис. 60-2 Оценка диастолической дисфункции на основе эхокардиографических параметров. A – пиковая скорость позднего диастолического трансмитрального потока, Adur – длительность A-волны, AR – скорость пикового обратного потока из легочных вен в предсердия, ARdur – длительность AR, E – пиковая скорость раннего диастолического трансмитрального потока, Ea – пиковая ранняя диастолическая миокардиальная скорость, Vp – скорость распространения потока

Фактор риска	Баллы
Возраст	(возраст–25) × 1,43
Нестабильная стенокардия	14
Сахарный диабет	17
Неврологические болезни	18
Предшествующее АКШ	15
Сосудистые болезни	18
Легочные болезни	15

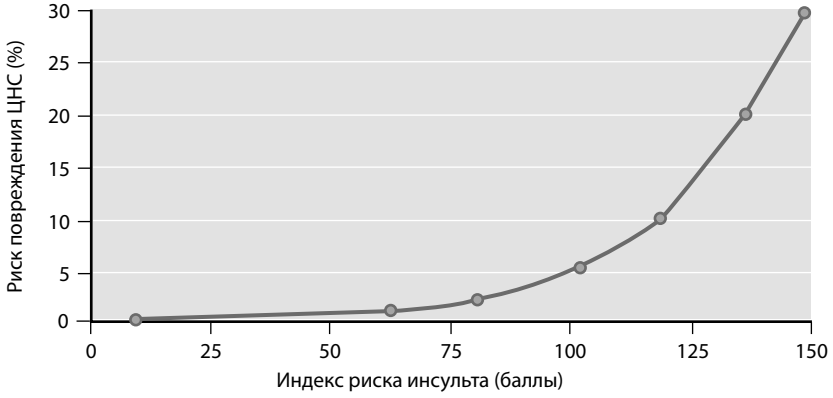


Рис. 60-3 Многоцентровый индекс предоперационной оценки риска инсульта для пациентов, планируемых на АКШ. Определения: сахарный диабет – анамнез 1 или 2 типа диабета и использование инсулина при поступлении или до операции; неврологические болезни – предшествующий инсульт или транзиторная ишемическая атака; сосудистые болезни – заболевания периферических сосудов, известная патология сонных артерий, перемежающаяся хромота или сосудистая хирургия; легочные болезни – эмфизема, хронический бронхит, астма, рестриктивные болезни легких. АКШ – аортокоронарное шунтирование, ЦНС – центральная нервная система. *(Адаптировано с разрешения из Newman MF, Wolman R, Kanchuger M: Multicenter preoperative stroke risk index for patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia [McSPI] Research Group. Circulation 94[9 Suppl]:II74-II80, 1996.)*

из-за нахождения трахеи и бронхов между датчиком ЧПЭ и указанными участками аорты. Вместо этого, эпиаортальное изображение с ручным высокочастотным датчиком, помещенным на восходящую аорту или дугу аорты, может быть использовано для визуализации сегментов аорты, которые на ЧПЭ представляют собой «слепое пятно».

Katz и соавторы[67] были среди первых, кто связал эхокардиографические признаки протрузии атероматозной бляшки с увеличенным риском инсульта у кардиохирургических пациентов. Система баллов, выведенная в их исследовании, до сих пор используется для оценки значимости размеров атероматозной бляшки в аорте (Табл. 60-2). Тяжесть атероматозного поражения аорты является значимым предиктором смерти и инсульта после АКШ[68]. Пациенты с атероматозным поражением восходящей аорты характеризовались тенденцией к более пожилому возрасту, чаще были курильщиками, имели симптомы или диагноз периферических сосудистых заболеваний и повышенную вероятность наличия предоперационных неврологических осложнений[69]. Использование ЧПЭ для определения места канюляции аорты или выбора лечения, когда это показано, достоверно снижает частоту инсульта в серии 500 обследованных пациентов в сравнении с контрольной группой в базе данных[70]. В дополнение, эпиаортальное сканирование восходящей аорты увеличивает чувствительность интраоперационной эхокардиографии для идентификации значимого атероматозного поражения данного сегмента аорты. Разумеется, данная комбинация методик превосходит хирургическую пальпацию при определении данной патологии[71,72].

Транскраниальная допплерография (ТКД). ТКД включает в себя оценку кровотока по средней мозговой или общей артериям. Эритроциты отражают обратно энергию ультразвука к трансдьюсеру, точная частота отраженного звука меняется со скоростью каждого эритроцита. Эти скорости могут подвергаться обработке и демонстрироваться в виде спектрального анализа пульсовой волны или в неспектральном М-режиме.

Классически ТКД используется для детекции эмболов, движущихся по средней мозговой артерии. Эмболы, твердые или газовые, обладают более высоким акустическим сопротивлением, чем эритроциты, и выглядят как высоко интенсивные «засветки» на спектральном или неспектральном изображениях. Одно из ранних исследований, используя ТКД, показало увеличение эмбологенной нагрузки у пациентов без артериального фильтра и тенденцию к худшему выполнению послеоперационных нейрокогнитивных тестов[73].

Одним из основных ограничений технологии ТКД является невозможность отличать газообразные эмболы от твердых. Новые мониторы ТКД способны одновременно генерировать допплеровские частоты в 2 и 2,5 *МГц*. Последние исследования неубедительно принимают во внимание чувствительность и специфичность технологии.

Другим приложением технологии ТКД является измерение скорости церебрального кровотока и документирование отклонений от нормы во время различных методик кардиохирургических операций: традиционное АКШ, off pump коронарная реваскуляризация, минимально инвазивное АКШ, клапанные процедуры, включая нетрадиционное размещение канюль или внутриаортальный окклюзионный баллонный катетер «endoclamp», или глубокий гипотермический циркуляторный арест с селективной антеградной или ретроградной церебральной перфузией[74]. В одном из исследований у пациентов, подвергаемых операциям на крупных сосудах и требующих циркуляторного ареста и ретроградной церебральной перфузии, установка канюль и ретроградная церебральная перфузия под контролем ТКД снижала послеоперационную спутанность, делирий и возбуждение[75].

Табл. 60-2 Степени атеросклероза аорты

Атеросклероз аорты	Эхокардиографические находки
Степень 1	Норма или легкое утолщение интимы
Степень 2	Значимое утолщение интимы Нет протрузии атером
Степень 3	Протрузия атеромы менее чем на 5 *мм* в просвет
Степень 4	Протрузия атеромы 5 *мм* и более в просвет
Степень 5	Атерома любого размера с подвижным компонентом

Из Bé'ique FA, Joffe D, Tousignant G, Konstadt S: Echocardiography-based assessment and management of atherosclerotic disease of the thoracic aorta. J Cardiothorac Vasc Anesth 12:206-220, 1998

Общие ограничения технологии ТКД включают в себя следующие: (1) качество информации сильно зависит от пользователя (исполнителя), (2) точность требует стабильной и аккуратной установки датчика, (3) на информацию могут влиять такие характеристики пациента, как толщина кожи, и (4) получение сигнала зависит от дизайна датчика и поэтому различается среди моделей.

Резюме по мониторингу ЦНС. Трудности использования нейромониторинга в кардиохирургии в значительной степени связаны с неспособностью мониторов контролировать возникновение локальных зон повреждения, несмотря на возможность анализировать глобальные показатели. Кроме того, имеется слишком мало адекватно организованных проспективных исследований, которые могут предоставить доказательные рекомендации о мониторинге ЦНС. Вопреки этим ограничениям, исследования по нейромониторингу будут, без сомнения, продолжены, вплоть до получения достоверных данных.

Почки

У здоровых субъектов около 20% всего сердечного выброса (около 1 *л/мин*) получают почки. Процент потребления кислорода в сравнении с утилизацией кислорода всем организмом обычно не превосходит 10%. Вопреки такому низкому коэффициенту экстракции кислорода, почки чрезвычайно чувствительны к гипоперфузии, происходящей в результате гипотензии.

Ряд механизмов поддерживает строгий баланс оксигенации медуллярного слоя. В случае недостаточности этих контрольных механизмов наружный медуллярный слой попадает в зону риска гипоксического повреждения, которое может привести к острому тубулярному некрозу.

Периоперационный мониторинг функции почки описывается в Гл. 45.

В дополнение к жидкостным потерям, депрессия миокарда и периферическая вазодилатация, вызываемая большинством анестетиков, также компрометируют органную перфузию. В почках артериальное давление гломерулярной фильтрации поддерживается вазоконстрикцией эфферентных артериол. Вазоконстрикция эфферентных артериол и в конечном итоге поддержание давления гломерулярной фильтрации зависят от ангиотензина II. Длительное лечение ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или блокаторами рецептора ангиотензина II может

усугубить ухудшение перфузионного давления, вызванное назначением анестетиков. Введение жидкости или использование вазоконстрикторов должны быть рассмотрены как средство для поддержания адекватной перфузии органа.

У пациентов во время АКШ факторы, связанные с ИК, добавляются в этот комплекс. Системный воспалительный ответ и непульсирующий характер кровотока во время ИК, и гипоперфузия могут содействовать развитию почечной недостаточности после кардиохирургических операций[77-79]. Лучшее доступное доказательство той роли, которую играет жидкостный баланс в развитии нефропатии, пришло из исследований, выполненных с использованием радиоконтрастных красителей. Нарушения внутрипочечной гемодинамики, вызванные подобными красителями, казалось, создавали ишемическое повреждение, сравнимое с тем, что связано с хирургией сердца и аорты[76]. Гидратация пациентов перед назначением контрастных материалов имеет протективный эффект в отношении почек[80].

Ряд исследователей предполагает, что повышение уровня креатинина происходит в меньшей степени после «off pump» АКШ, чем после АКШ в условиях ИК, но доказательства подобных находок неубедительны[81,82]. Кажется очевидным, что во время периоперационного периода темп диуреза должен поддерживаться на уровне более 0,5 *мл/кг/ч*, однако рандомизированные исследования не подтверждают это[77].

Повреждение почек после кардиохирургической операции остается основной причиной периоперационной заболеваемости и смертности. Mangano и колл.[83] обнаружили, что после коронарной реваскуляризации смертность намного меньше у пациентов с нормальной функцией почек (0,9%), чем у пациентов с острой почечной недостаточностью (ОПН) (63%). К сожалению, так и не появилось стратегий, кроме поддержания нормоволемии, которые бы были столь же эффективны в профилактике послеоперационного почечного повреждения[76].

Эндокринная система: глюкоза, гормоны щитовидной железы и гормональная заместительная терапия

Контроль глюкозы

Гипергликемия у хирургических пациентов – следствие воспалительного или «стрессового» ответов на хирургическую травму. Его компонентами являются эндокринная реакция (повышение продукции «контррегуляторных» гормонов, таких как кортизол, гормон роста, глюкагон и катехоламины) (Рис. 60-4), иммунный ответ, приводящий к увеличению цитокиновой продукции, автономный (вегетативный) ответ с исходом в повышенную симпатическую стимуляцию, и нарушение регуляторного действия инсулина. Эти изменения повышают продукцию глюкозы, снижают элиминацию глюкозы во время ИК и индуцируют инсулинорезистентность, тем самым вызывая гипергликемию[84].

Несмотря на то, что кардиохирургическая операция и без ИК инициирует стрессовый ответ, ИК усиливает этот ответ многократно[84]. Степень гипергликемии зависит от ряда причин, ассоциированных с ИК, таких как выбор раствора для первичного заполнения, степень индуцированной гипотермии и назначение тех или иных препаратов.

Пожилые пациенты, больные диабетом и пациенты с ИБС особенно склонны к периоперационной гипергликемии, неблагоприятные эффекты которой включают в себя вазодилатацию в ответ на ишемию, худший ответ на терапию вазодилататорами, сниженную коллатеральную коронарную циркуляцию, увеличенный уровень свободных радикалов кислорода, снижение уровня составляющих синтеза оксида азота, подавление АТФ-регулируемой активации калиевых каналов и эффекта ишемического или анестетического прекондиционирования[85].

Гипергликемия может повысить операционный риск у пациентов, оперируемых на сердце и сосудах; она была связана с повышенной смертностью и частотой осложнений, включая частые случаи глубокой инфекции стернальной раны и более длительную госпитализацию[85]. Данные показывают, что у тех критических пациентов, которые получали терапию инсулином для поддержания уровня глюкозы между 4,4 и 6,1 *ммоль/л* в течение нескольких дней после осложненной или обширной операции или травмы, показатели выживания и осложнений были лучше[86]. Однако в последних рандомизированных исследованиях[87] кардиохирургические пациенты, чей уровень глюкозы поддерживался на уровне 4,4-6,1 *ммоль/л* во время интра- и послеоперационного периодов путем интенсивной инсулинотерапии, имели не меньшую летальность и частоту осложнений в группе, чем те, кто получали традиционную инсулинотерапию (т.е. коррекция уровня глюкозы более 11,1 *ммоль/л*). Вместе с тем установили статистически недостоверное повышение частоты смертей и инсультов (Табл. 60-3) в группе с интенсивным лечением инсулином. Несмотря на то, что исследователями были оставлены комментарии о ряде ограничений исследования, эти находки повысили внимание к рутинному осуществлению интенсивной инсулинотерапии в кардиохирургии.

У пациентов-диабетиков при АКШ гипергликемия может лишь частично объяснить повышенный риск нежелательных исходов. Иммунологические аномалии, обычные у диабетиков, такие как снижение хемотаксиса, фагоцитоза, опсонизации, бактериального киллинга и антиоксидантной защиты, также способствуют нежелательным исходам путем увеличения риска инфекции[88].

Гормоны щитовидной железы

Ненормальная функция щитовидной железы в конечном счете влияет на функцию сердца многими путями (Табл. 60-4). Во время кардиохирургической операции эффекты ИК на продукцию гормонов щитовидной железы точно не известны. Результаты исследований варьируют и показывают как повышение, так и снижение уровней гормонов щитовидной железы во время или сразу после ИК. Факторы, способные содействовать низкому уровню гормонов щитовидной железы, включают в себя гипотермию, непульсирующий кровоток и сниженную конверсию тиреотоксина (T_4) в трийодтиронин (T_3). Однако ранние сообщения о том, что внутривенное назначение гормона T_3 улучшает сердечную функцию, были опровергнуты последующими исследованиями[89].

С другой стороны, предсуществующая дисфункция щитовидной железы может порой серьезно усугубляться в связи с ИК. Например, гипотиреоз более часто встречается у женщин, чем у мужчин с АКШ[90]. Zindrou и колл.[91] сообщают о более высокой (на 17%) летальности у женщин, которые подвергались АКШ и получали гормон-замещающую терапию по поводу гипотиреоза, чем у женщин, которые не требовали гормонального замещения. В этом же исследовании не отмечено различия среди мужчин с тиреоидной гормональной замещающей терапией и без нее (ГЗТ).

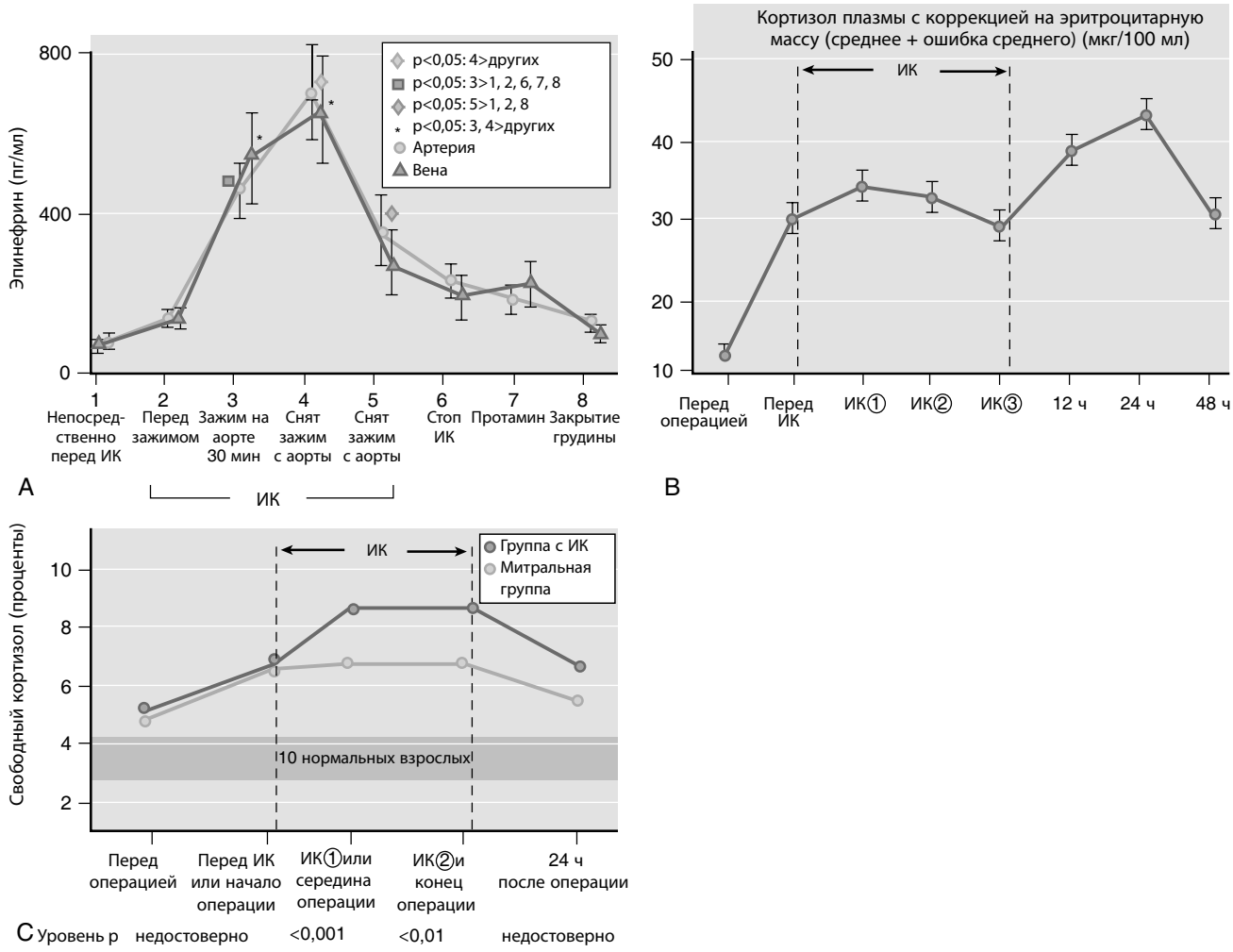


Рис. 60-4 A, Плазменный уровень эпинефрина во время кардиохирургической операции. Линии указывают на ошибку среднего, зажим на аорте, снятие зажима. **B** и **C,** Уровни кортизола во время кардиохирургической операции. ИК – искусственное кровообращение. (***A,*** *Перепечатано из Reves JG, Karp RB, Buttner EE, et al: Neuronal and adrenomedullary catecholamine release in response to cardiopulmonary bypass in man. Circulation 66:49-55, 1982;* ***B*** *и* ***C*** *из Taylor KM, Jones JV, Walker MS, et al: The cortisol response during heart-lung bypass. Circulation 54:20-25, 1976.)*

Гипотиреоз ассоциируется с ухудшенной сократимостью и увеличенным риском инфаркта миокарда. Обзор литературы Edwards и колл. заключил, что обеспечение периоперационного эутиреоза у женщин с гипотиреозом, идущих на АКШ, может быть полезным для снижения периоперационной летальности у этих больных[16].

Гормональная заместительная терапия (ГЗТ)

Согласно базе данных Общества торакальных хирургов (STS), женщины составляют 29% больных, которым выполняют АКШ. Женский пол может быть независимым фактором риска операционной летальности, синдрома малого выброса и ИМ при АКШ[16,92].

Несмотря на то, что ГЗТ находится в фокусе изучения женщин в постменопаузе для возможной защиты от болезней органов кровообращения (БОК), проспективные рандомизированные исследования не продемонстрировали, что ГЗТ имеет преимущества в первичной или вторичной профилактике ишемической болезни сердца[93-95]. На деле ГЗТ может увеличить риск у женщин нежелательных сердечно-сосудистых событий.

Одноцентровые ретроспективные исследования пациентов-женщин с АКШ обратили внимание на низкий уровень летальности у тех, кто получал ГЗТ в момент поступления[96-98]. Многоцентровое исследование обнаружило тренд к меньшей летальности у женщин, получавших ГЗТ, но статистически достоверная эффективность влияния ГЗТ на летальность и заболеваемость отсутствовала[99]. Исследователи заключили, что женщины, принимающие ГЗТ, не должны прерывать ее перед или после операции. Однако последние отчеты рабочей группы по гендерным особенностям ведения АКШ, опубликованные STS, привели к выводу о том, что при риске развития тромбоэмболических событий, вызываемых ГЗТ, необходимость ее продолжения перед АКШ не очевидна.[16]

Система крови

Влияние ИК на систему крови человека хорошо известно. Кровотечение – основное осложнение в кардиохирургии, связанное с ИК. Фактически от 15 до 20% используемых в США компонентов крови применяются в кардиохирургии[100-102]. Общая стоимость впечатляет; есть сведения, что во всем мире от 1 до 1,25 *млн* кардиохирургических взрослых операций проводятся ежегодно, стоимостью 50 *млн* долларов США в год[102]. Кроме экономического груза трансфузии компонентов крови в кардиохирургии, доказано, что существуют и клинические особенности: трансфузия ассоциируется с увеличенной частотой госпитальной летальности[103], периоперационной инфекции и сепсиса[104],

Табл. 60-3 Сравнение первичных и вторичных исходов у диабетических пациентов*

Исход	Группа интенсивного лечения (*n* = 37) (%)	Группа традиционного лечения (*n* = 36) (%)	Уровень значимости p†
Любое событие‡	19 (51)	22 (61)	0,40
В госпитале	19 (51)	21 (58)	
После выписки (в пределах 30 дней после операции)	2 (5)	2 (6)	
Смерть	2 (5)	0 (0)	0,49
В госпитале	2 (5)	0 (0)	
После выписки (в пределах 30 дней после операции)	0 (0)	0 (0)	
Инсульт	2 (5)	0 (0)	0,49
В госпитале	1 (3)	0 (0)	
После выписки (в пределах 30 дней после операции)	1 (3)	0 (0)	
Глубокая стернальная инфекция	3 (8)	1 (3)	0,61
В госпитале	2 (5)	1 (3)	
После выписки (в пределах 30 дней после операции)	1 (3)	0 (0)	
Остановка сердца	0 (0)	0 (0)	1,00
В госпитале	0 (0)	0 (0)	
После выписки (в пределах 30 дней после операции)	0 (0)	0 (0)	
Блокада ритма сердца, требующая водителя ритма	2 (5)	0 (0)	0,49
В госпитале	2 (5)	0 (0)	
После выписки (в пределах 30 дней после операции)	0 (0)	0 (0)	
Вновь возникшая фибрилляция предсердий	13 (35)	16 (44)	0,42
В госпитале	13 (35)	15 (42)	
После выписки (в пределах 30 дней после операции)	0 (0)	1 (3)	
Острая почечная недостаточность	3 (8)	2 (6)	1,00
В госпитале	3 (8)	1 (3)	
После выписки (в пределах 30 дней после операции)	0 (0)	1 (3)	
Продленная интубация (более 24 ч)	7 (19)	9 (25)	0,53
В госпитале	7 (19)	9 (25)	
После выписки (в пределах 30 дней после операции)	0 (0)	0 (0)	

*Сравнение показателей в группах лечения путем использования хи-квадрата или точного критерия Фишера
†Уровень p не установлен
‡‡Число «всех» явлений в соотношении с числом пациентов, с которыми произошло одно и более явлений

Из Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, et al: Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: A randomized trial. Ann Intern Med 146:233-243, 2007

легочной дисфункцией, продленной механической вентиляцией[105], и почечной дисфункцией[106], равно как длительным ухудшением качества жизни после операции[107].

Антикоагулянты во время ИК

Гепарин. Со времени его открытия Jay McLean в 1915 г. гепарин выдержал проверку временем и остается основным антикоагулянтом, используемым в кардиохирургии, требующей ИК. Механизм, лежащий в основе антикоагулянтного эффекта гепарина, вращается вокруг способности молекулы гепарина связывать одновременно антитромбин III (AT III) и тромбин. Процесс связывания опосредуется уникальной последовательностью пентасахарида, которая связывается с AT III. Сродство AT III и тромбина, опосредованное молекулой гепарина, заставляет AT III ингибировать прокоагулянтный эффект тромбина путем связывания активного участка серинового остатка молекулы тромбина. Ингибиторный эффект AT III увеличивается тысячекратно в присутствии гепарина. Комплекс гепарина и AT III может влиять на другие факторы свертывания, но фактор Xa и тромбин наиболее чувствительны к ингибирующим эффектам гепарина,

Табл. 60-4 Эффекты нарушения функции щитовидной железы на гемодинамику и функцию сердца

Параметр	Нормальный показатель	Гипертиреодизм	Гипотиреоидизм
Объем циркулирующей крови (% от нормального показателя)	100	105,5	84,5
Частота сердечных сокращений (*уд/мин*)	72-84	88-130	60-80
Сердечный выброса (*л/мин*)	4,0-6,0	>7,0	<4,5
Системное сосудистое сопротивление ($дин \times сек \times см^{-5}$)	1500-1700	700-1200	2100-2700
Фракция выброса левого желудочка (%)	>50	>65	≤60
Время изоволемической релаксации (*мс*)	60-80	25-40	>80

Репринт с разрешения из permission from Klein I, Ojamaa K: Thyroid hormone and the cardiovascular system. N Engl J Med 344:501-509, 2001

а тромбин, в свою очередь, в 10 раз более чувствителен, чем фактор Xa[108].

Только треть из молекул гепарина в используемой дозе содержит критический пентасахаридный участок, необходимый, для высокосродственной связи с АТ III[109]. Следовательно для создания эффекта антикоагуляции во время ИК требуются относительно большие дозы. На деле дозировка гепарина на ИК является чем-то эмпирическим, После определения исходного нормального уровня АВСК (нормальный размах от 80 до 120 *с*), доза 300-400 *МЕ/кг* назначается в виде болюса внутривенно. Последующие дозировки гепарина для ИК назначаются для поддержания уровня АВСК более 480 *с*.

Доза гепарина, используемая у пациентов с АКШ, базируется на ранней работе, опубликованной Bull и соавторами в 1975 г.[109a] и ставшей ключевой. Небольшое исследование, искавшее доказательства активации тромбина во время ИК у приматов и педиатрических пациентов, обнаружило результаты, поддержавшие безопасный нижний предел АВСК – 400 *с*[110]. В 1979 г. Doty и колл.[111] предложили упрощенный режим дозировки на основе уровня АВСК без дозозависимых кривых. Результаты и рекомендации, которые были представлены в этих исследованиях, являются ведущими ссылками для современных протоколов дозировки гепарина.

Несмотря на историческую и длительную роль гепарина в поддержании антикоагуляции у пациентов во время ИК, это не идеальный антикоагулянт. Внутренний и внешний пути свертывания активируются вне зависимости от назначения гепарина, и тромбоциты могут активизироваться путем контакта с контуром ИК и напрямую гепарином[112,113]. Альтернатива антикоагулянтам обсуждается кратко в Разделе «Гепарин-индуцированная тромбоцитопения».

Использование АВСК, чтобы мониторировать эффективность гепарина, не является точной наукой. Существует огромная изменчивость антикоагуляционного ответа пациента на назначенную дозу гепарина. Следовательно, уровень АВСК плохо связан с реальной концентрацией гепарина[114]. Короткий обзор мониторирования антикоагулянтов представлен далее.

Мониторинг антикоагулянтной терапии. С момента публикации ранней работы Bull и соавт. АВСК является основным показателем мониторинга антикоагуляции в кардиохирургии с ИК. Цельная кровь добавляется в пробирку, содержащую контактный активатор (целлит или каолин) и маленький металлический цилиндр. Проба подогревается до 37°*C* и пробирка вращается. Формирование сгустка определяется по втяжению металлического цилиндра, который нарушает магнитное поле[115].

Ряд клинических факторов могут влиять на АВСК (Табл. 60-5). Вдобавок, уровни АВСК могут варьироваться в зависимости от производителя аппарата и между взрослыми и детскими популяциями. Ряд авторов доказывает, что из-за этих препятствий АВСК в единственном числе не является адекватным методом мониторинга эффективности гепарина, и поэтому одновременный и дополнительный мониторинг концентрации гепарина должен быть также использован во время ИК[114]. Пролонгация АВСК негепарин-связанными клиническими факторами, такими как гипотермия, гемодилюция, или качественные или количественные тромбоцитарные аномалии, требует от анестезиолога снизить дозу для сохранения АВСК на ином произвольном уровне. Из-за того, что АВСК плохо коррелирует с измеренной концентрацией гепарина, становится возможной ситуация, когда подобное снижение дозы приведет к неадекватной концентрации гепарина, даже если показатель АВСК останется на приемлемом уровне. Существуют точные мониторы (point-of-care), такие как система Hepcon HMS, которые используют анализ титрования протамина для вычисления концентрации гепарина. Despotis и колл.[116] доказывают, что мониторинг концентрации гепарина и назначение больших доз гепарина действительно защищают систему гемостаза и могут снизить потребности в трансфузии. Однако другие ученые не имеют оснований подтвердить лучшую гемостатическую защиту большими дозами гепарина, так как маркеры продолжающегося свертывания по существу одинаковые и при использовании традиционного АВСК мониторинга, и при использовании мониторинга концентрации гепарина[117].

Табл. 60-5 Клинические факторы, влияющие на активированное время свертывания (крови)

Гемодилюция	Пролонгирование АВСК в присутствии гепарина
Гипотермия	Пролонгирование АВСК
Тромбоцитопения	Пролонгирование АВСК
Ингибирование функции тромбоцитов	Пролонгирование АВСК
Лизис тромбоцитов	Укорочение АВСК
Апротинин	Пролонгирование АВСК активатором
Хирургический стресс	Укорочение АВСК

АВСК – активированное время свертывания крови

Высокодозное тромбиновое время (вТВ) хорошо коррелирует с концентрацией гепарина, до и во время ИК[118]. В отличие от АВСК вТВ не изменяется под воздействием гемодилюции и гипертермии; вдобавок, это более специфический тест влияния гепарина на тромбин, и он обладает меньшим количеством артефактов[112]. Апротинин и предоперационная инфузия гепарина не влияют на уровень вТВ[119,120].

Протамин и нейтрализация антикоагулянтов. Протамин, применяемый в клинике так же долго, как и гепарин, остается основным препаратом для нейтрализации гепарина в кардиохирургии. Требуемая доза протамина для реверсии эффекта гепарина отчасти противоречива. Количество, которое приводится в большинстве кардиоанестезиологических руководств, составляет от 1 до 1,3 *мг* протамина на каждые 100 *ЕД* гепарина. Вопрос, на который требуется ответить, крутится вокруг использования способа вычисления дозы протамина: общее количество гепарина, используемого на операции, или количество, реально находящееся в пациенте на момент реверсии? В современной практике дозировка обычно следует одному из приведенных протоколов:

1. Протамин назначается в соответствии с общим количеством гепарина, введенного на операции, а именно от 1 до 1,3 *мг* протамина на 100 *ЕД* гепарина. Этот метод может привести к избыточной дозировке протамина, которая снижает любые теоретические или реальные риски рикошета гепарина, но способна привести больного к высокому риску антикоагулянтного эффекта протамина[115].*
2. Другая методика включает использование расчетных

* В тексте оригинала идет «…к высокому риску антикоагулянтного эффекта протамина», хотя по логике должно быть «… прокоагулянтного эффекта протамина» *(Прим. пер.)*

концентраций гепарина, получаемых автоматически из мониторинговых систем концентрации гепарина, таких как систем Hepcon HMS, или получаемых графически путем рисования графика уровней АВСК в процессе операции и создания кривой доза-ответ гепарина. Количество протамина, используемого по этому методу, базируется на концентрации циркулирующего гепарина в организме пациента на момент реверсии. Поскольку теоретически избыток гепарина отсутствует, эти пациенты имеют риск «синдрома рикошета» гепарина и могут потребовать дополнительного введения протамина[117,121].

Гемостатические эффекты ИК. Гемостатические эффекты ИК бесчисленны. Контакт крови с поверхностью контура ИК является сильнейшим стимулом воспаления, а активация системы гемостаза является компонентом нормального воспалительного ответа. Согласно традиционной модели гемостаза, ИК, как полагают, активирует внутренний и внешний пути гемостаза и впрямую влияет на функциональность тромбоцитов. Современная концепция сосудистой биологии и гемостаза вовлекает лейкоциты, несущие тканевый фактор, и эндотелиоциты, активируемые воспалительными стимулами ИК, и циркулирующий тканевый тромбопластин, образованный в операционном поле[122-124]. Активация внутреннего пути может вызываться активацией фактором XII в фактор XIIa на различных поверхностях контура ИК[122-125]. Генерация тромбина по пути тканевого фактора допускает ведущую роль ИК-ассоциированных гемостазиологических расстройств (Рис. 60-5)[124,126].

В дополнение к активации внутреннего и внешнего путей гемостаза ИК напрямую изменяет функцию тромбоцитов посредством эффектов гемодилюции, гипотермии и контактной активации материалами и контура ИК. Тромбоциты экспрессируют разнообразные гликопротеины на своих поверхностях, которые служат рецепторами для разных циркулирующих лигандов, таких как фибриноген, тромбин и коллаген (Рис. 60-6)[122]. Компоненты контура ИК адсорбируют циркулирующие белки, что может служить в качестве фокуса притяжения и адгезии тромбоцитов. Эти связанные с поверхностью тромбоциты активируются и выбрасывают содержимое своих цитоплазматических гранул, которые далее могут служить в качестве локальных источников генерации тромбина или эмболизации для начала микроциркуляторных тромбозов[127]. Конечные функциональные расстройства тромбоцитов могут ухудшить функцию гемостаза после ИК, что корригируется протамином с реверсией гепарина.

Фибринолитическая активность также усиливается во время ИК. Контактная активация фактора XII, прекалликреина и высокомолекулярного кининогена приводит к фибринолитической активации посредством активации эндотелиальных клеток с продукцией тканевого активатора плазминогена (t-PA) и лизиса нитей фибрина и предшественника фибрина фибриногена (Рис. 60-7)[122,128].

Эндотелиоциты сами по себе уязвимы перед воспалительной активацией за счет эффектов ИК. Сосудистый эндотелий является активным субстратом, который экспрессирует и реализует факторы свертывания и противосвертывания[123]. Эндотелиальные клетки, подвергаемые действию гипоксии или воспалительных медиаторов во время ИК, могут индуцировать соответствующее протромботическое состояние, приводящее к активации тканевого фактора, ускорению адгезии тромбоцитов и усилению экспрессии молекул адгезии лейкоцитов (Рис. 60-8)[122,123].

Особые клинические ситуации в кардиохирургии

Дефицит антитромбина III/резистентность к гепарину. Резистентность к гепарину принято определять как АВСК менее 480 *с* после назначения гепарина в дозе 500 *ЕД/кг* внутривенно. Другие называют гепарин-резистентностью любое снижение АВСК менее 400 *с* во время ИК на фоне стандартного назначения гепарина. Более точный термин, описывающий клинические находки, – «нарушение чувствительности к гепарину»[129]. Недавнее небольшое исследование кардиохирургических пациентов стратифицировало по истории использования гепарина до операции и обнаружило нарушение чувствительности к гепарину примерно у 40% пациентов, которые получали гепарин до операции[130]. Факторы риска данного осложнения включают уровень АТ III менее 60% от нормы, предоперационную гепаринотерпию, число тромбоцитов менее 300 000 $мм^{-3}$ и возраст старше 65 лет[131]. Во втором большом исследовании Ranucci и соавт.[132] обнаружили гепаринорезистентность у 20% исследуемых пациентов и подтвердили, что факторами риска являются низкий уровень АТ III, число тромбоцитов менее 300 000 $мм^{-3}$ и ранее проводимое лечение гепарином – но не возраст. Ranucci и соавт. также обнаружили небольшую группу пациентов в общей популяции с нормальным или супранормальным уровнем активности АТ III, которые имели измененный ответ на гепарин, который не отвечал на назначение АТ III. Точный механизм реализации нарушенной чувствительности к гепарину в этом случае неясен. Обычной лечебной мерой является дополнительная доза гепарина. В случаях стойкой резистентности введение свежезамороженной плазмы (СЗП), концентрата АТ III или рекомбинантного АТ III обычно восстанавливает чувствительность к гепарину[133,134].

Синдром рикошета. Синдром рикошета – клинические признаки кровотечения, которые проявляются в пределах 1 *ч* после нейтрализации протамином. Сопровождается результатами коагуляционных тестов, показывающими остаточную гепаринизацию, таких как удлиненное частичное тромбопластиновое время или тромбиновое время и увеличенная анти-Ха активность. Механизмы синдрома рикошета включают в себя медленную диссоциацию гепарина с белками после очищения протамина, более быстрый клиренс протамина в сравнении с гепарином лимфатический возврат накопленного вне клеток гепарина, или клиренс неизвестного антагониста гепарина. Синдром рикошета требует дополнительного назначения протамина.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ). ГИТ – иммуноопосредованное протромботическое расстройство, которое развивается у получающих гепарин пациентов. Формируются антитела против белка фактора тромбоцитов 4 (ФТ4), когда ФТ4 сформировал комплекс с гепарином. Хотя ФТ4 найден в незначительном количестве в плазме человека и содержится в гранулах тромбоцитов, наличие гепарина увеличивает плазменную концентрацию ФТ4 в 15-30 раз за счет перемещения ФТ4 на поверхности эндотелиальных клеток, делая доступным для связи с гепарином. Связывание комплекса ФТ4-гепарин с тромбоцитами приводит к иммунологически опосредованной активации тромбоцитов.

Отличительным признаком ГИТ является снижение числа тромбоцитов менее 100 000 или менее чем на 50% от исходного уровня[135]. Случаи сероконверсии после ИК и назначения гепарина довольно высоки (20-50%)[135-137]. Однако документированная распространен-

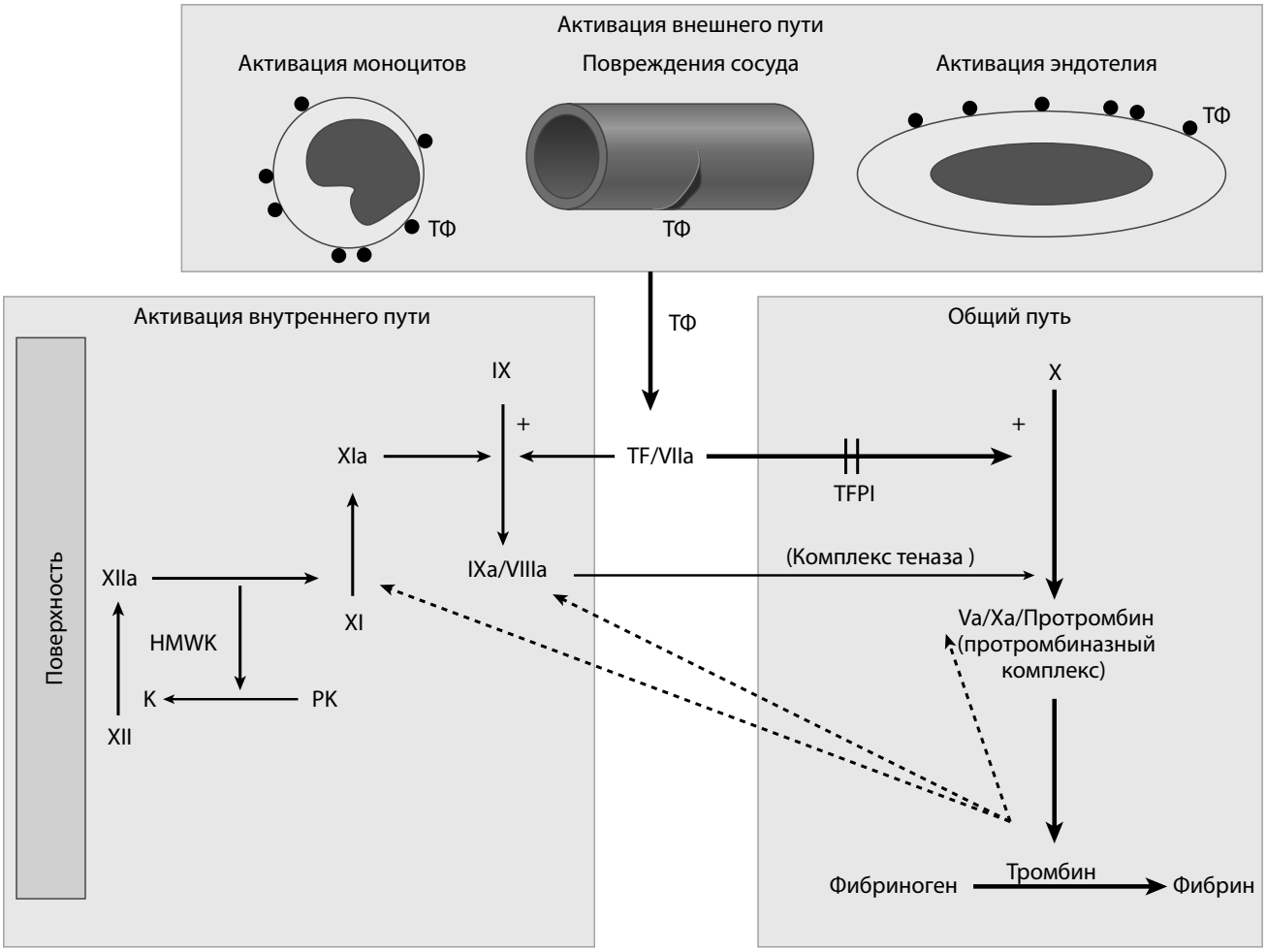


Рис. 60-5 Свертывание может быть активировано во время ИК по внутреннему пути с адсорбцией поверхностью и активацией фактора XII, высокомолекулярного кининогена (HMWK) и прекаллекреина (PK). Активация внешнего пути во время ИК происходит с повреждением ткани, равно как с системным воспалением и ведет к экспрессии тканевого фактора (ТФ) моноцитами и эндотелием. ТФ в комбинации с фактором VIIa начинают общий путь с активацией фактора X в активный фактор Xa. Сборка протромбиназного комплекса на фосфолипидных поверхностях приводит к продукции тромбина и фактора V и началу активации фактора X тиназным комплексом. K – каллекреин. *(Из Kottke–Marchant K, Sapatnekar S: Hemostatic abnormalities in cardiopulmonary bypass: Pathophysiologic and transfusion considerations. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 5:187-206, 2001.)*

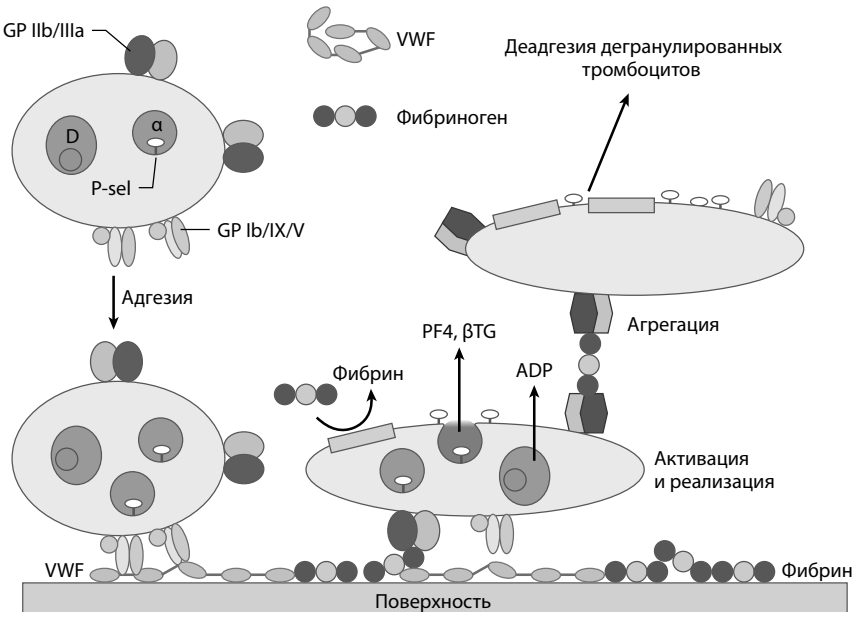


Рис. 60-6 Активация тромбоцитов материалами контура ИК облегчается быстрой адгезией и конформационным повреждением плазменных белков, включая фактор фон Виллебранда (VWF) и фибриноген. Тромбоциты адгезируются к VWF посредством гликопротеина (GP) IIb/IX/V к поверхности и к фибриногену посредством рецепторов GP IIb/IIIa. Адгезия тромбоцитов стимулирует внутриклеточные сигналы, что приводит к дегрануляции альфа гранул (тромбоцитарный фактор 4 (PF4) и бета-тромбоглобулин (β- ТГ) и реорганизации фосфолипидов с формирование комплекса свертывания и формированием фибрина. Выброс аденозиндифосфата (ADP) из плотных гранул и активация рецепторов GP IIb/IIIa также происходит и ведет к агрегации тромбоцитов на адгезивном слое. Из-за эффекта ножниц адгезированные и агрегированные тромбоциты могут отсоединяться от мембраны и циркулировать в дегранулированном состоянии или в виде микроагрегатов, застревающих в дистальном сосудистом русле. *(Из Kottke-Marchant K, Sapatnekar S: Hemostatic abnormalities in cardiopulmonary bypass: Pathophysiologic and transfusion considerations. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 5:187-206, 2001.)*

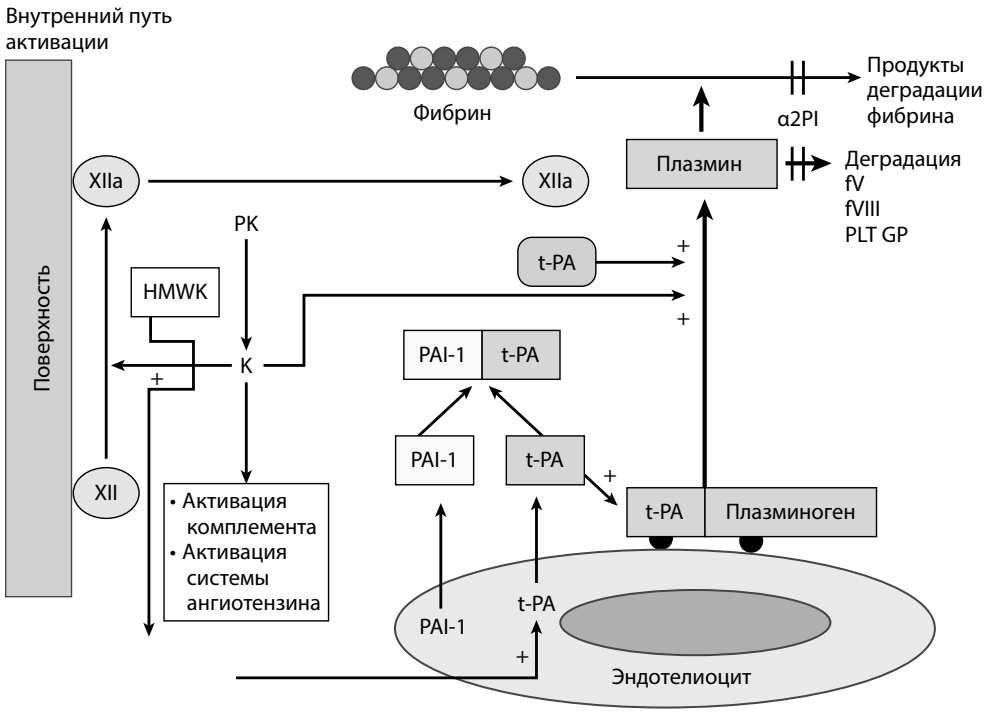


Рис. 60-7 Роль фибринолитической системы в деградации фибрина плазмином. Внутренние факторы участвуют в фибринолитической системе. Адсорбция и активация фактора XII, высокомолекулярнго кининогена (HMWK) и прекаллекреина (PK) происходят из-за поверхности материалов контура ИК. Каллекреин (K) и фактор XIIa принимают участие в конверсии плазминогена в плазмин. Плазминоген также активируется тканевым активатором плазминогена (t-PA), выброс которого осуществляется из эндотелиоцитов, одновременно с его ингибитором PAI-1. Плазмин расщепляет не только фибрин, но и факторы свертывания V и VII гликопротеин поверхности тромбоцитов PLT GP). Каллекреин играет дополнительную роль в активации комплемента и системы ангиотензина, и HMWK ускоряет фибринолиз путем стимуляции эндотелиальной продукции t-PA. *(Из Kottke–Marchant K, Sapatnekar S: Hemostatic abnormalities in cardiopulmonary bypass: Pathophysiologic and transfusion considerations. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 5:187-206, 2001.)*

ность ГИТ после ИК составляет всего лишь от 1 до 3%[137]. Так, риск ГИТ у кардиохирургических пациентов с послеоперационной сероконверсией составляет менее 10%. Сила иммунологического ответа, а не простое наличие антител ФТ4/гепарин, может определять пациентов с наклонностью к ГИТ и риском тромбоэмболических осложнений[135,137].

Клинически ГИТ разделяется на тип I (количество тромбоцитов более 100 000) и тип II (количество тромбоцитов менее 100 000) и нередко сочетается с клиникой тромбозов[129]. Не взирая на клиническую манифестацию, антикоагуляция у пациентов с типами ГИТ, которые нуждаются в назначении гепарина во время ИК, отличается. В этой ситуации может быть показанным использование негепариновой антикоагуляции.

Если возможно, предпочтительнее отложить операцию до тех пор, пока титр антител не перестанет определяться или будет положителен только еженедельно. Если откладывать операцию нельзя, должны быть использованы другие терапевтические подходы. Лепирудин и аргатробан разрешены FDA к использованию у пациентов с ГИТ-связанными тромбозами. Бивалирудин был разрешен FDA для использования при чрескожных вмешательствах. Для подтверждения четыре клинических исследования тестировали бивалирудин в качестве антикоагулянта при ИК у пациентов с ГИТ[138-141]. Однако нет иных препаратов, кроме гепарина, разрешенных FDA для специфического использования в качестве антикоагулянт во время ИК[129]. Табл. 60-6 и Блок 60-2 резюмируют терапевтические подходы и стратегии альтернативной антикоагуляции

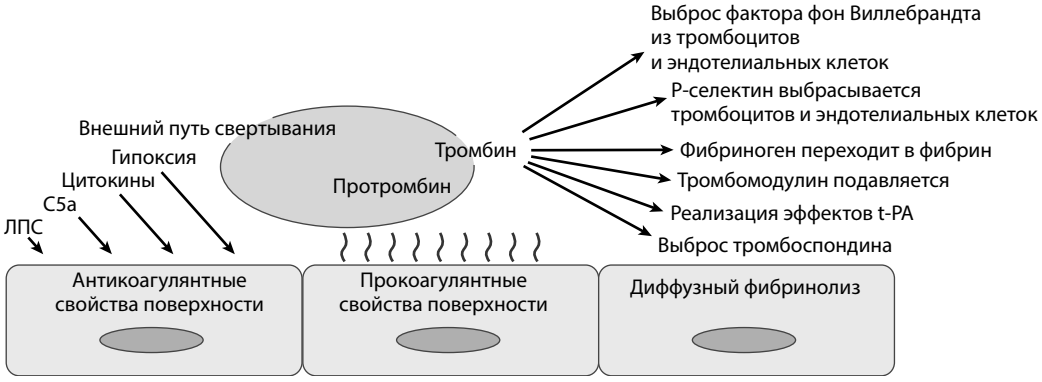


Рис. 60-8 Прокоагулянтная активация эндотелиальных клеток. Когда эндотелиоциты активируются, они экспрессируют тканевый фактор, которые конвертирует протромбин в тромбин. У тромбина имеются разнообразные биологические свойства: (1) стимуляция выброса фактора фон Виллебрандта и P-селектина, вызывающих склеивание тромбоцитов и адгезию тромбоцитов/нейтрофилов/эндотелиоцитов, (2) конверсию фибриногена в фибрин, твердый компонент сгустка, (3) подавление тромбомодулина/протеина C и S системы, (4) выброс тканевого активатора плазминогена (t-PA), который катализирует формирование плазмина, и (5) выброс тромбоспондина, который присоединяется к t-PA, предотвращает разрушение его ингибитором активатора плазминогена1 (PAI-1). ЛПС – липополисахарид. *(Из Boyle EM Jr, Verrier ED, Spiess BD: Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: The procoagulant response. Ann Thorac Surg 62:1549-1557, 1996.)*

Табл. 60-6 Альтернативные антикоагулянты в лечении гепарин-индуцированной тромбоцитопении

Антикоагулянт	Дозировка (терапевтический диапазон)	Фармакокинетика (T ½)	Комментарий
Препараты, разрешенные для лечения ГИТ			
Данапароид натрия (оргаран)	Болюс: 2250 *ЕД** Инфузия 400 *ЕД/ч* x 4 *ч* далее 300 *ЕД/ч* далее 200 *ЕД/ч* с мониторингом уровня антиXa фактора (0,5-0,8 антиXa *ЕД/мл*[+])	Почечный метаболизм (25 *ч* [антиXa активности], 2-4 *ч* [антиIIa активности]	Разрешено к применению для лечения и профилактики ГИТ-ассоциированных тромбозов в Европейском союзе, Канаде, Новой Зеландии и Австралии Отозван с рынка США в апреле 2002 из-за потенциальной перекрестной реактивности *in vivo* (редко); что не предсказуемо при тестировании *in vitro*. Тест на перекрестную реактивность не рекомендуется перед применением
Лепирудин (рефлудан)	Болюс: 0,4 *мк/кг* ++ Инфузия: 0,15 *мг/кг/ч* (целевой уровень АЧТВ 1,5-2,5 x базового уровня[+++])	Почечная экскреция (80 *мин*)	Разрешен к применение в США, Канаде и ЕС для лечения ГИТ-ассоциированных тромбозов; $T_{1/2}$ серьезно увеличивается у пациентов с почечной недостаточностью; высокий уровень антигирудиновых антител (40-60%) что не является клинически значимым; описывается анафилаксия после введения болюсов лепирудина (редко), особенно при повторном курсе.
Аргатробан (новастан в ряде неамериканских стран)	2 *мкг* × *кг*$^{-1}$ × *мин*$^{-1}$ без первичного болюса (целевой уровень АЧТВ 1,5-3,0 x базового уровня[++++])	Экскреция печенью и желчью (40-50 *мин*)	Разрешен в США и Канаде для профилактики и лечения ГИТ-ассоциированных тромбозов (идентичные режимы дозирования для обоих показаний), аргатробан увеличивает МНО, следовательно высокая терапевтическая дозировка требуется при сочетании аргатробана/варфарина.
Препараты, исследуемые для лечения ГИТ			
Бивалирудин (англиомакс)	0,15-0,20 *мг/кг* час без первичного болюса (целевой уровень АЧТВ 1,5-2,5 x базового уровня[+++++])	Ферменты > почечная (25 *мин*)	Разрешен в США для антикоагуляции во время чрескожных коронарных вмешательств (не ГИТ); низкая $T_{1/2}$ и ферментный метаболизм являются теоретическими преимуществами перед лепирудином у кардиохирургических пациентов с ГИТ (в настоящее время исследование идет)
Фондапаринукс (арикстра)	Неясно	Почечная (17-20 *ч*)	Разрешен для профилактики тромбозов глубоких вен после ортопедической хирургии; теоретически недостаток ***in vitro*** перекрестной активности с ГИТ антителами предполагает эффективность у пациентов с ГИТ (не изучено до сих пор согласно этим показаниям)

*Установлено для внутривенного болюса данапаронда на вес тела: менее 60 *кг* 1500 *ЕД*; 60-75 *кг* 2250 *ЕД*; 75-90 *кг* 4000 *ЕД*; более 90 *кг* 3750 *ЕД*

[+]Антикоагулянтный мониторинг уровня антиXa активности не обязателен но предпочтителен (если есть возможность) для очень маленьких или очень больших пациентов, пациентов с почечной недостаточностью, или у пациентов с жизнеугрожающими или угрожающими для конечностей тромбозами

[++]При отсутствии жизнеугрожающих тромбозов или при лечении изолированной ГИТ, возможно предусмотрительно не включать первичный болюс и нацелиться на уровень АЧТВ в 1,5 до 2,0 раз выше базового уровня

[+++]При определении базового уровня АЧТВ предпочтительно рассчитать целевой уровень АЧТВ

[++++]Анекдотичный опыт ГИТ

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ГИТ – гепарин-индуцированная тромбоцитопения, МНО – международное нормализованное отношение, $t_{1/2}$ – период полужизни

Из Warkentin TE: Heparin-induced thrombocytopenia: Pathogenesis and management. Br J Haematol 121:535-555, 2003

у пациентов с ГИТ, чьи операции не могут быть отменены до тех пор, пока не будет документирован серонегативный анализ.

Реакции на протамин. Протамин ассоциируется с различными гемодинамическими эффектами, которые могут быть систематизированы по их проявлениям и механизмам[142]. Побочные реакции на протамин колеблются от, казалось бы, безобидной гипотензии до более серьезных и гемодинамически значимых реакций, которые связаны с увеличением госпитальной летальности[143,144]. Клиническая выраженность этих реакций служит начальной точкой для понимания взаимосвязей. Обычно наблюдается или (1) изолированная гипотензия, с нормальным или сниженным давлением наполнения и нормальным давлением в дыхательных путях, или (2) гипотензия, сопровождаемая повышением давления в ЛА, подтвержденной бронхиальной констрикцией с увеличением давления в дыхательных путях, острой правожелудочковой недостаточностью по данным визуального наблюдения или интраоперационной эхокардиографии, или любой комбинацией этих находок. Первая манифестация обычно легкая и отвечает на объемную инфузию, замедление инфузии протамина и аккуратное титрование вазоактивных препаратов. Второе проявление может быть значительным и приводить к глобальному коллапсу гемодинамики или необходимости возобновления ИК из-за нарушенной эластичности ПЖ. К счастью, катастрофическая гипотензия и недостаточность нерастяжимого ПЖ – относительно редкие явления в спектре реакций на протамин[145,146].

Объяснение механизмов реакций на протамин включает в себя дегрануляцию тучных клеток, эндотелиальный выброс оксида азота и гипотензию, ассоциированную с быстрой инфузией[129,146]. Обе – иммунологическая и неиммунологическая анафилактоидная – реакции могут вызывать более значимые гемодинамические проявления. Анафилактоидные реакции включают реакции чувствительности к протамину, которые являются классическими иммунологическими или аллергическими по природе, при которых они опосредованы антителами IgE, и неиммунологическими механизмами, которые могут вовлекать антитела IgG или активацию комплемента[129,147-149]. Kimmel с соавт.[150] обнаружили, что применение нейтрального протамин инсулина Hagedorn (NPH – Хумулин), документированная аллергия на рыбу и история непротаминовых медицинских аллергий являлись независимыми факторами риска развития реакции гиперчувствительности на протамин. В этом исследовании 39% пациентов, подвергнутых операции, имели один и более факторов риска.

Блок 60-2 Варианты антикоагуляции в кардиохирургии

A. Острая ГИТ (документированная тромбоцитопения, определяемые ГИТ антитела, с или без тромбозов)
   Отложить операцию, если возможно. Следовать титру антител. Переход к С. Хирургия не может быть отложена; выбрать альтернативную стратегию антикоагуляции
   1. Бивалирудин
   2. Лепирудин
   3. Эпопростенол + гепарин
   4. Тирофибан + гепарин
   5. Данапароид (требует мониторинга анти-Ха)

B. Подострая ГИТ (диагностированная недавняя ГИТ, разрешение тромбоцитопении, титр ГИТ антител остается положительным)
   1. Техника off pump, с бивалирудином или альтернативная негепариновая антикоагуляция, если необходимо
   2. Гепарин, если тест на антитела слабо положителен
   3. Варианты, применимые при остром ГИТ

C. Бывшая ранее ГИТ (предшествующая диагностика ГИТ, антитела более не определяются)
   Использовать гепарин (убедиться в отсутствии длительного назначения гепарина через инвазивные линии в ОРИТ). Полная реверсия протамином

ГИТ – гепарин-индуцированная тромбоцитопения
Из Warkentin TE, Greinacher A: Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. Ann Thorac Surg 76:2121-2131, 2003

включают в себя предыдущее использование протамина, вазэктомию в анамнезе, снижение функции левого желудочка и гемодинамическую нестабильность[129,150]. Место инъекции не оказывает влияния на частоту реакций на протамин[151]. Интересно, что ингибиторы тромбоксановых рецепторов профилактируют гепарин-протамин индуцированную легочную гипертензию у овец[152], тогда как у людей предоперационное использование аспирина может быть защитным фактором[151]. Предварительное лечение блокаторами гистамина не профилактирует реакции[153].

Коротко сформулированы следующие принципы лечения пациентов с риском интраоперационных реакций на протамин:

1. Протамин должен водиться медленно, в течение не менее 5 *мин*[129].
2. У пациентов с документированной аллергией на протамин может быть рассмотрена возможность использования ИК не на основе гепарина (как это используется у пациентов с ГИТ), проведение АКШ off pump без использования гепарина, использование непротаминовых препаратов для реверсии гепарина, таких как ТФ4, назначение гепариназы или вышеупомянутые методы реверсии гепарина[129].
3. Гипотензия, ассоциированная с реверсией гепарина, часто корригируется путем простого снижения скорости и паузой во введении протамина через внутривенную линию или аортальную канюлю. Могут быть необходимы вазоактивные препараты (фенилэфрин или эфедрин) или инотропная поддержка.
4. Тяжелая или некорригируемая гипотензия, как с признаками вовлечения легочного сосудистого русла, таких как бронхоспазм или явная недостаточность ПЖ, так и без них, требуют немедленного внимания, вмешательства и планирования потенциального возобновления ИК.
   Последовательность действий следующая:
   a. Может быть выполнена повторная гепаринизация для подготовки пациента для повторного ИК и для снижения размеров комплекса гепарин-протамин. Если позволяет гемодинамика, и пока продолжается лечение, могут быть опробованы низкие дозы гепарина (70 *ЕД/кг*), сопровождаясь полными дозами для ИК (300 *ЕД/кг*) по необходимости[129].
   b. Правомочны инотропная поддержка инфузией или перемежающиеся болюсы. Эпинефрин и милринон являются допустимыми вариантами, может быть также рассмотрен для введения изопротеренол.
   c. Если позволяет гемодинамика, для коррекции бронхоспазма и повышенного давления в дыхательных путях может быть использован альбутерол в небулайзере.
   d. Гипотензия, подтвержденная прямым или эхокардиографическим доказательством острого расширения ПЖ, требует немедленного возобновления ИК. Гипотензия, связанная с легочной гипертензией и острой правожелудочковой недостаточностью, может запустить порочный круг, приводящий к ишемии ПЖ и его будущей дисфункции из-за повышенного систолического правожелудочкового давления и снижения его коронарной перфузии.
   e. Необходимо уделить внимание пациенту, который имел достоверные нежелательные эффекты, связанные с протамином. Должны быть рассмотрены фармакологические альтернативы протамину или же принято решение об отказе от реверсии гепарина.

Гиперкоагуляционные состояния. За последние десять лет использование антифибринолитиков стало обычным в кардиохирургии с ИК. В последнее время, из-за связи с периоперационным риском в кардиохирургии и при некардиохирургических вмешательствах, обсуждается роль врожденных тромбофилических состояний[154]. Эти состояния могут быть важны из-за вовлечения фармакологического ингибирования фибринолиза у кардиохирургических пациентов. Дефицитная мутация фактора V (Лейденская) (ЛМ) – наиболее частое наследственное тромбофилическое расстройство, отмечаемое у 3-7% в белой популяции. Патофизиологически и клинически ЛМ заключается в тромботических осложнениях при кардиохирургических операциях, наиболее часто возникающих в период циркуляторного ареста и при использования антифибринолитиков[155-158]. В обзоре о ЛМ Donahue[154] дает следующее резюме и рекомендации:

- Кардиохирургические пациенты, которые несут мутацию ЛМ, менее склонны к кровоточивости
- Ранние тромбозы протезов могут быть чаще у пациентов с ЛМ
- Увеличение риска ЛМ с использованием антифибринолитиков [(эпсилон-аминокапроновая кислота (ЭАКК), апротинин, транексамовая кислота (ТК)] имеет теоретический фармакологический риск
- У пациентов с ЛМ, подвергаемые глубокому гипотермическому аресту (ГГА), антифибринолитики увеличивают риск тромбозов.

За дополнительной информацией читатель может обратиться к обзорной статье Crowther и Kelton[159].

Кардиохирургические операции у пациентов, получавших антикоагулянтную и антиагрегантную терапию. Антитромботическая терапия у кардиохирургических пациентов имеет много ролей и приложений. Пациенты с ИБС могут получать соответствующую терапию в связи с острыми или хроническими состояниями с использованием таких фармакологических препаратов, как аспирин, ингибиторы АТ–III (гепарины)*, прямые ингибиторы тромбина или панель ингибиторов тромбоцитов (ингибиторы рецепторов АДФ и ингибиторы рецепторов гликопротеиновых GP IIb/IIIa). Пациенты с анамнезом периферических или центральных сосудистых заболеваний, клапанной патологией сердца или с низкой фракцией выброса могут лечиться аналогично описанному выше с использованием тех или иных вариантов антитромботической терапии, включая варфарин. Зачастую пациенты поступают в операционную, получая разнообразную антитромботическую терапию. Поэтому послеоперационное кровотечение является частым, но обратимым осложнением в кардиохирургии, особенно при операциях с ИК.

Прогресс чрескожных вмешательств, таких как ангиопластика и коронарное стентирование при ИБС, приводит к использованию антитромботических препаратов, особенно антитромбоцитарных, для поддержания проходимости стента и профилактики его окклюзии. Последнее руководство Американского колледжа кардиологов/Американской ассоциации сердца (ACC/AHA) по чрескожным коронарным вмешательствам дает рекомендации по одновременному использованию аспирина и клопидогреля с классом I рекомендаций для применения в перикатетеризационный период и в дальнейшем (например, до года после установки стента с возможностью выделения лекарственных веществ)[160]. В дополнении ингибиторы рецепторов GP IIb/IIIa и низкомолекулярный гепарин признаны рекомендациями класса I или IIa для использования после вмешательства[160]. Эти же рекомендации привели к широкому применению гепарина у пациентов с ЧКВ, такой вариант терапии может быть предпочтительным, если все-таки требуется экстренная или неотложная хирургическая реваскуляризация.

Не достигнут консенсус в отношении риска кровотечения при кардиохирургических операциях после недавнего назначения аспирина и новейших антитромбоцитарных препаратов. Существуют доказательства за и против способности аспирина увеличивать потери по дренажам из средостения и потребности в трансфузии[161-164]. В европейской и американской литературе антагонист АДФ рецептора клопидогрель (Плавикс) ассоциировался с повышенной периоперационной кровопотерей, увеличением риска реопераций, повышением летальности и повышенной частотой использования эритроцитарной массы и факторов свертывания[165-171]. Данная тенденция была предположена даже у пациентов с операциями АКШ «off pump»[172]. Однако одно из исследований не показало связь между предоперационным использованием клопидогреля и увеличением частоты кровотечений и реопераций в такой клинической ситуации[173].

Пациенты с приемом блокаторов рецепторов GP IIb/IIIa в анамнезе в качестве компонента лечения острого коронарного синдрома имеют риск усиленного кровотечения и использования компонентов крови при назначении абциксимаба, особенно в пределах 12 *ч* после операции[174-177]. Короткодействующие антагонисты рецептора GP IIb/IIIa не ассоциировались с усилением кровотечения или нежелательных явлений. На деле исследование на собаках, подвергшихся ИК, обнаружило меньшую потребность в тромбоцитах, лучшую функцию тромбоцитов, и меньшую послеоперационную кровопотерю, если собаки получали эптифибатид[178]. Вдобавок исследование PURSUIT (тромбоцитарный гликопротеин IIb–IIIa при нестабильной стенокардии: супрессия рецептора с использованием терапии интегрилином) продемонстрировало, что эптифибатид снижает летальность и частоту острых инфарктов миокарда от 7 дней до 6 месяцев после операции[179].

Эноксапарин, представитель НМГ, ассоциировался с увеличением частоты трансфузий и риска повторных операций[180,181]. НМГ могут снижать чувствительность к гепарину[182]. Хотя НМГ в целом более слабый антикоагулянт чем гепарин, у него бóльшая антитромботическая активность[183].

Наконец, пациенты с активным неконтролируемым приемом варфарина всегда имеют повышенную кровоточивость при кардиохирургических операциях. Долговременные эффекты варфарина обычно требуют возмещения факторов свертывания, особенно после операций с ИК.

Резюмируя: пациенты, которым планируется кардиохирургическая операция, с предшествующим фармакологическим ингибированием системы гемостаза, могут иметь нежелательные кровотечения после ИК. Диагностика и лечение этих осложнений должны быть последовательными, невзирая на то, развилось ли это осложнение вследствие собственно ИК, сопутствующего действия медикаментов или всего перечисленного вместе. Рекомендации по лечению коагулопатий и кровотечений после ИК обсуждаются.

Индукция анестезии и предперфузионный период

Премедикация

Анестезиолог должен быть уверен, что необходимые препараты были приняты с одним глотком воды утром перед операцией. За некоторым исключением, пациенты должны получить свои обычные препараты длительного действия в день операции, особенно бета-блокаторы. Клиницисты должны понимать, что ингибиторы АПФ, назначаемые в день операции, могут усилить склонность пациентов к гипотензии[184]. Точно известно, что назначение аспирина в ранний послеоперационный период снижает риск ишемических осложнений после АКШ[185]. Однако у пациентов, принимающих аспирин непосредственно перед операцией, может наблюдаться бóльшая кровопотеря и бóльшая потребность в трансфузии. Официальное консенсусное заключение, опубликованное Американским колледжем грудных врачей, предлагает начать прием аспирина в пределах 6 часов после АКШ, независимо от того, когда был завершен предоперационный прием аспирина[186]. Заключение, опубликованное STS, указывает, что назначение аспирина должно продолжаться вплоть до операции у пациентов с высоким риском коронарных тромбозов (таких как пациенты с нестабильной стенокардией или недавним инфарктом миокарда). С другой стороны, при плановых операциях STS рекомендует отмену аспирина заранее, за 3-5 дней, так как активная агрегация тромбоцитов является меньшим фактором риска ишемии этих пациентов[187]. Подобно этому, клопидогрель обычно

* Так в тексте оригинала; на самом деле гепарин – активатор антитромбина-III *(Прим. пер. и ред. пер.)*

отменяется за 5-7 дней до плановой операции[187]. Решению об отмене антиагрегантов и о времени операции с учетом риска кровотечения содействуют функциональные тесты тромбоцитов, особенно новейшие тестовые системы[188].

Предстоящая кардиохирургическая операция провоцирует беспокойство у большинства пациентов. К тому же установка венозных и артериальных катетеров болезненна и проводится до индукции. В результате беспокойство и боль могут вести к нежелательной симпатической стимуляции, тахикардии и гипертензии. Первым шагом для предотвращения данного цикла является досконально объяснение предполагаемой техники анестезии и процедур пациенту. Премедикация с наркотиками или анксиолитиками (или всеми перечисленными препаратами) для уменьшения боли и беспокойства обычно показана перед тем, как пациента транспортируют в операционный блок. Дополнительные внутривенные препараты – обычно мидазолам и фентанил – часто необходимы во время канюляции лучевой артерии перед индукцией анестезии. Однако у пациентов с низким сердечным выбросом при застойной сердечной недостаточности, седация должна выполняться осторожно для предотвращения миокардиальной депрессии и гипотензии. У пациентов со значимой легочной гипертензией, чрезмерной седации и дыхательной депрессии, ведущей к гиперкапнии или гипоксии, необходимо избегать.

Индукция анестезии

Анестетики и технологии индукции в анестезию должны выбираться с учетом патофизиологии кровообращения пациента и других сопутствующих состояний. Ни один «рецепт» не гарантирует гемодинамической стабильности во время индукции. Гипотензия может быть результатом относительной гиповолемии и вазодилатации, вызванных уменьшением симпатического тонуса. Гипотензия особенно часта у пациентов с плохой функцией ЛЖ. Наоборот, у пациентов с хорошей функцией левого желудочка может развиваться гипертензия из-за беспокойства перед индукцией или симпатической стимуляции, вызванной ларингоскопией или эндотрахеальной интубацией.

Очевидна важность канюляции лучевой или иной артерии перед индукцией для мониторирования давления «от удара к удару». Если лучевая артерия рассматривается в качестве сосудистого кондуита, могут быть использованы контрлатеральная лучевая, плечевая или бедренная артерия. Неинвазивное измерение артериального давления применяется для проверки точности давления, если артериальный катетер «позиционируется» или «демпфируется». Разумеется, необходим базовый мониторинг, включая ЭКГ и пульсоксиметрию, во время индукции в анестезию. Во время любых кардиохирургических операций необходим центральный венозный доступ для облегчения инфузии жидкости, с возможным включением трансфузионной терапии, и для уверенности, что вазоактивные препараты вводятся непосредственно в центральный кровоток. Центральный венозный катетер, катетер в ЛА или оба этих катетера могут устанавливаться как до, так и после того, как будет начата анестезия, однако возрастающее количество анестезиологов откладывает установку центральной линии сразу после индукции. Катетер в мочевой пузырь, датчик ЧПЭ и другие дополнительные датчики температуры (такие как назофарингеальные датчики) устанавливаются после индукции анестезии.

При выборе анестетиков и дозировок во время индукции и поддержания, должны быть учтены любые фармакодинамические особенности, которые способны влиять на артериальное давление, частоту сердечных сокращений, или сердечный выброс, так же как и желательность «ранней» экстубации (т.е. в пределах нескольких часов после завершения операции). Анестезия наиболее часто индуцируется опиодами и седативными-гипнотиками (этомидат, тиопентал или пропофол). Необходимо помнить, что все анестетики снижают артериальное давление за счет снижения симпатического тонуса, периферического сосудистого сопротивления (ПСС), брадикардии или прямого снижения сократимости миокарда. Единственным исключением является кетамин, который имеет симпатомиметические эффекты. Однако у пациентов с истощением катехоламинов кетаминовые симпатомиметические эффекты могут не уравновесить прямые негативные инотропные эффекты. За счет этих фармакологических сложностей все анестетики должны назначаться с осторожностью у пациентов, тяжело болеющих, или у тех, у кого есть неудовлетворительная функция ЛЖ.

Миорелаксанты назначаются обычно последовательно во время индукции, особенно если введены большие дозы опиоидов, для снижения ригидности грудной клетки. В дополнение, ваголитический эффект панкурониума отлично противодействует ваготоническому эффекту больших доз опиоидов. Другие миорелаксанты могут быть выбраны, если необходимо поддерживать относительно низкую частоту сердечных сокращений.

Рутинное использование технологии анестезии «фаст-трек», ориентированной на раннюю экстубацию трахеи, объяснило частое использование летучих анестетиков в качестве анестетиков выбора для поддержания анестезии. Основной эффект изофлурана, десфлурана и севофлурана – дозозависимая вазодилатация с итоговым снижением ПСС и артериального давления. Эти летучие анестетики могут иметь преимущество в индукции с позиции прекондиционирования, что чрезвычайно важно при АКШ с ИК или без него, когда предполагается ишемическое повреждение. Многочисленные кардиопротективные эффекты летучих анестетиков были исследованы, включая триггеры каскада прекондиционирования и защиту от реперфузионного повреждения[189-192]. При этом многие анестезиологи избегают закиси азота из-за ее возможности увеличивать размер газовых пузырей и нежелательного эффекта на легочное сосудистое сопротивление (ЛСС).

Предперфузионный период

После индукции анестезии необходимо помнить о некоторых деталях. Методы позиционирования конечностей варьируются в соответствии с практикой клиники, однако необходимо избегать переразгибания конечностей, ведущего к повреждению плечевого сплетения, повреждению локтевого нерва путем неправильной подкладки под локтевой отросток, повреждению лучевого нерва за счет компрессии верхнего сегмента конечности стойкой поддержки ретрактора грудины или повреждению пальца при его попадании в металлическую кромку операционного стола. Правильная позиция также обеспечивает отсутствие демпфирования предварительно установленных артериальных катетеров в лучевую, локтевую и плечевую артерии. Голова должна находиться на подушечке, необходимо изредка менять положение во время операции для профилактики затылочного облысения, что может развиваться несколько дней спустя после операции. Глаза должны быть закрыты клейкой лентой, по возможности увлажнены и, безусловно, свободны от сдавления. Связанное со сдавле-

нием повреждение любых мягких тканей будет потенциально усугубляться гипотермией и сниженной перфузией во время ИК. Все мониторы и трубки должны быть проверены после их окончательной установки, чтобы убедиться в отсутствии перегиба, запутывания, спутывания или недоступности. В дополнение, должны быть назначены антибиотики (с отметкой о выполнении) в пределах 1 *ч* с момента разреза (ванкомицин в пределах 2 *ч*). Газовый состав артериальной крови и биохимия (электролиты, глюкоза, кальций) определяются сразу после индукции в анестезию.

Перед началом ИК основная цель анестезиолога состоит в поддержании гемодинамики и метаболической стабильности пациента в процессе подготовки. Уровень хирургической стимуляции значительно меняется в течение этого периода. Позиционирование пациента, подготовка кожи и выделение большой подкожной вены или вен вызывают минимальную симпатическую стимуляцию. Следовательно, пациенты, гиповолемичные и имеющие плохую функцию желудочков, могут быть чувствительны к гипотензии во время подобных этапов. С другой стороны, разрез грудной клетки, распиливание грудины и выделение внутренней грудной артерии обладают большей хирургической стимуляцией. Данные этапы могут вызывать гипертензию, тахикардию и нарушения ритма, особенно у ранее гипотензивных пациентов. Сразу после начала ИК, во время канюляции магистральных сосудов, хирургическая стимуляция вновь становится минимальной, и манипуляции на сердце и крупных сосудах могут временно снизить венозный возврат и вызвать резкое падение артериального давления.

Анестезиолог должен быть готов к лечению гемодинамических отклонений. Специфические сердечно-сосудистые препараты, необходимые для немедленного введения, включают в себя фенилэфрин, эфедрин, кальция хлорид, эпинефрин, атропин, лидокаин, эсмолол и нитроглицерин. Другие препараты, которые должны быть готовы к использованию, включают норэпинефрин, вазопрессин, нитропруссид, никардипин, магнезию, калий и амиодарон. Разумеется, в доступности должен быть и гепарин (общая дозировка плюс добавочная доза). Несмотря на то, что протамин обязателен в период после ИК, многие клиники требуют, чтобы протамин хранился в индивидуальной упаковке или отдельно ото всех медикаментов, но в то же время поблизости, с целью предотвращения ненадлежащего или преждевременного его применения.

При подготовке к ИК должна быть достигнута антикоагуляция. Гепарин в этом отношении остается стандартным препаратом, вводится через центральный венозный катетер в начальной дозе 300 *ЕД/кг*. Начало действия его почти мгновенное, но препарату предоставляется время для циркуляции от 3 до 5 *мин* до оценки его эффекта. АВСК должно быть удлинено не менее чем до 300 *с* перед тем, как начать ИК, однако большинство центров использует минимум 400 *с* в качестве стандарта. Дополнительно гепарин назначается при необходимости повышения АВСК до желательного уровня.

Следующим важным этапом после гепаринизации и перед ИК является канюляция сосудов (Рис. 60-9 и 60-10)[193]. Канюлируются одна или более центральных вен или правое предсердие (ПП) таким образом, что вся венозная кровь из системного кровотока отводится в оксигенатор, дополнительно канюлируется центральная артерия, обычно восходящая аорта, так, что оксигенированная кровь возвращается назад в артериальную циркуляцию. Перед канюляцией обязательно вводится

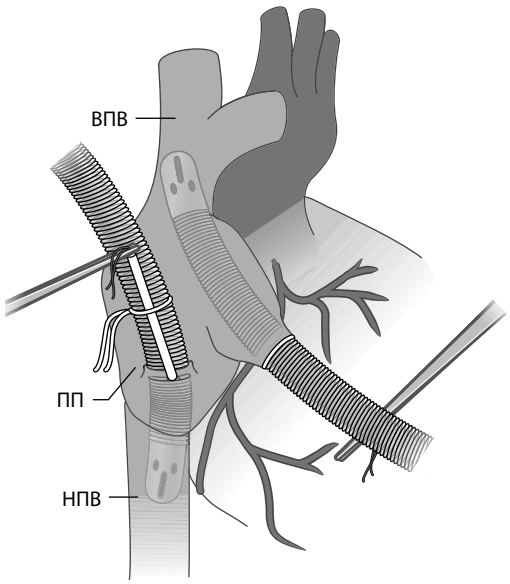


Рис. 60-9 Размещение двух венозных канюль через правое предсердие с размещением дренажных отверстий в верхней полой вене (ВПВ) и нижней полой вене (НПВ). *(Из Connolly MW: Cardiopulmonary Bypass. New York, Springer–Verlag, 1995, p 59.)*

гепарин. Обычно артериальная канюляция выполняется до венозной для создания возможности быстрой объемной реанимации или реанимации компонентами крови при необходимости. Осложнения аортальной канюляции включают в себя диссекцию аорты, кровотечение и, как следствие, гипотензию, непреднамеренную канюляцию сосудов дуги аорты и явления эмболии за счет дислокации атеросклеротической бляшки или за счет воздуха в просвете или вокруг канюли. Осложнения венозной канюляции включают в себя гипотензию из-за потери крови, нарушения ритма и хирургическую механическую компрессию сердца и крупных сосудов. Если канюляция артерии удалась и канюля осмотрена на предмет отсутствия воздуха, может вводиться объем жидкости с шагом в 100 *мл* для лечения кровотечения и гиповолемии. При необходимости нарушения ритма

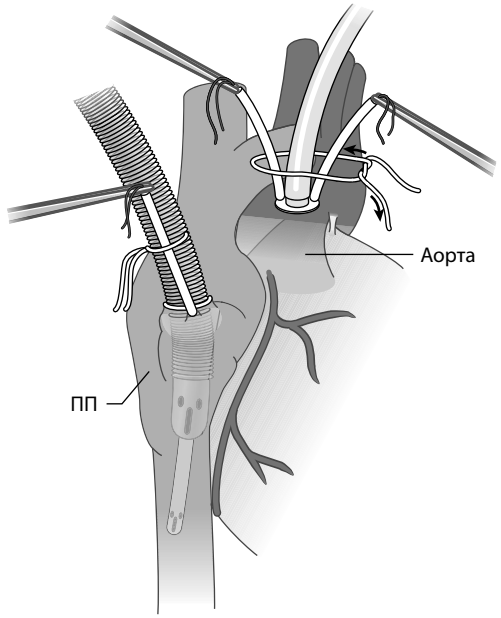


Рис. 60-10 Аортальная канюляция и одиночная двух-уровневая канюляция правого предсердия. Обратите внимание на нахождение дренажных отверстий венозной канюли в правом предсердии и нижней полой вене. *(Из Connolly MW: Cardiopulmonary Bypass. New York, Springer–Verlag, 1995, p 59.)*

Табл. 60-7 Элементы мнемонической системы Romanoff и Royster «CVP» для отлучения пациентов от ИК

C	V	P
Холод	Вентиляция	Предикторы
Проводимость	Визуализация	Давление
Сердечный выброс	Испаритель	Прессоры
Клетки	Объемное замещение	Водитель ритма
Кальций		Калий
Коагуляция		Протамин

Из Romanoff ME, Royster RL: The postcardiopulmonary bypass period: Weaning to ICU transport. *B* Hensley FA, Martin DE, Gravlee GP (eds): A Practical Approach to Cardiac Anesthesia, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008, pp 230-260

могут корригироваться кардиоверсией, препаратами или быстрым началом ИК.

Пациенты, подвергающиеся повторной операции («redo») (т.е. больные, у которых ранее уже была стернотомия), требуют особого внимания к возможности внезапного массивного кровотечения. Зачастую хирурги выбирают осциллирующую пилу у таких пациентов, но структуры средостения, подпаянные к внутренней поверхности грудины, могут повреждаться. При повреждении ПП, ПЖ, магистральных сосудов или коронарных сосудов хирург может выбрать экстренное подключение ИК. Следовательно, у анестезиолога должна быть готова расчетная доза гепарина. Как только пациент гепаринизируется, устанавливаются бедренная или аортальная канюля, и используются кардиотомные отсосы для создания венозного возврата (так называемый ИК с отсосами). Как минимум две дозы крови должны быть готовы во всех случаях операций redo.

Начало ИК

С началом ИК, остерегаясь неправильной позиции аортальной и венозной канюль, перфузиолог мониторирует давление в аортальной канюле, в то время как анестезиолог следит за появлением стойкой артериальной гипотензии и побледнения половины лица (обструкция артериальной линии), набуханием шейных вен, отечностью лица или конъюнктивы (обструкция венозной линии). Как только начнется полное ИК и прекратится выброс в аорту из сердца, могут быть отключены вентиляция и ингаляционные анестетики. При наличии катетера ЛА его необходимо вытянуть на 3-5 *см* для уменьшения риска легочной перфорации при коллабировании легочных артерий. Регистрируется объем диуреза до начала ИК и опустошается резервуар, для отдельного мониторинга темпа диуреза во время ИК. Может быть использован датчик ЧПЭ для визуализации растяжения ЛЖ в начале ИК, что может быть вызвано аортальной регургитацией и сочетаться с другими гемодинамическими проблемами. Как только начато ИК, ультразвуковой датчик отключается (переводится в нейтральную позицию) до этапа деаэрации камер сердца и окончания ИК.

Для обеспечения адекватной глубины анестезии дополнительно назначаются седативные-гипнотики или летучие анестетики через испаритель, подсоединенный к входу оксигенатора в контуре ИК. Назначение мышечных релаксантов продолжается для профилактики спонтанного дыхания, движений или дрожи во время гипотермии и согревания.

Завершение ИК

Подготовка к завершению ИК. Мнемоническая аббревиатура «CVP»

К счастью, у большинства пациентов окончание ИК – относительно не богатый событиями процесс. Ряд критериев должен быть соблюден у всех кардиохирургических пациентов перед попытками отключения ИК. Romanoff и Royster[194] предложили мнемоническое правило CVP*, чтобы помочь клиницистам вспомнить основные необходимые задачи для успешного завершения ИК (Табл. 60-7).

Первая буква «C» соответствует «холоду» (cold) и относится к температуре во время отлучения от ИК, которая должна быть от 36 до 37^oC. Ни температура венозной возвращающейся крови, ни назофарингеальная температура не должны превышать 37^oC, потому что гипертермия может увеличить риск послеоперационных неврологических осложнений (см. раздел, посвященный температуре).

Вторая «C» соответствует «проводимости» (conduction) и относится к сердечным частоте и ритму. Желательной является частота сердечных сокращений от 80 до 100 *уд/мин*. Брадикардия лечится стимуляцией через эпикардиальные электроды и β-адренергическими препаратами с хронотропной и дромотропной, равно как и инотропной активностью. Тахикардия (более 120 *уд/мин*) нежелательна. Синусовая тахикардия может развиваться вследствие анемии, гиповолемии, «поверхностной» анестезии или назначения хронотропных препаратов; корригируется предполагаемая причина. Ритм также является важным фактором оптимизации сердечного выброса. Третья степень атриовентрикулярной блокады требует стимуляции, идеально – атриовентрикулярной стимуляции. Синусовый ритм предпочтителен, особенно у больных с плохой растяжимостью ЛЖ, которые зависят от «предсердного вклада» для достижения адекватного наполнения. При наличии суправентрикулярной тахикардии часто требуется прямая синхронизирующая кардиоверсия. В дополнение может быть использована терапия такими препаратами, как амиодарон, эсмолол, верапамил или аденозин для начального лечения или для предотвращения рецидивов суправентрикулярной тахикардии.

Третья «C» соответствует «сердечному выбросу» (cardiac output) или «контрактильности» (contractility). ЧПЭ дает информацию о контрактильности, и при необходимости сердечный выброс измеряется катетером ЛА.

Четвертая «C» соответствует «клеткам» (т.е. эритроциты, cells). Концентрация гемоглобина перед отлучением от ИК у пациента должна быть на уровне от 70 до 80 *г/л* или немного выше. Если концентрация гемоглобина меньше чем 65 *г/л* на начало согревания, перфузиолог или анестезиолог могут обсудить использование гемоконцентрации или трансфузию единицы эритромассы.

Пятая «C» соответствует «коагуляции» (coagulation), и означает, что у пациентов с риском развития коагуляционных расстройств протромбиновое время, частичное тромбопластиновое время и число тромбоцитов должны быть исследованы через несколько минут после введения протамина. Примеры пациентов с риском развития расстройств гемостаза включают в себя пациентов с большой длительностью ИК, экстремальной гипотермией, плановым циркуляторным арестом или всем перечисленным вместе, а также с хронической почечной недостаточно-

* Аббревиатуры даются на английском, т.к. в противном случае правило теряет смысл *(Прим. пер.)*

стью. Для пациентов, принимающих ингибиторы функции тромбоцитов, такие как клопидогрель или аспирин, могут быть полезны функциональные тесты тромбоцитов.

Первая «V» соответствует «вентиляции» (ventilation) легких. После завершения ИК постепенно прекращается венозный возврат, и кровоток по ЛА постепенно восстанавливается. Легочная вентиляция и оксигенация должны быть восстановлены, чтобы возобновить легочный газообмен. В идеале легкие первоначально вентилируются вручную путем нескольких длительных нагнетаний с пиковым давлением около 30 *см вод. ст.* Если ВГА была анастомозирована к коронарной артерии, во время этих действий анестезиолог должен проверить операционное поле и удостовериться, что артерия не перерастянута и нет опасности отрыва дистального анастомоза. В дополнение подобным образом может быть оценена растяжимость легких, при необходимости могут быть назначены бронходилататоры. Хирург должен убрать любую жидкость или кровь из плеврального пространства и убедиться, что дренирован пневмоторакс.

Вторая «V» соответствует «визуализации» (visualization) сердца, как в операционной ране (где видны правые камеры), так и ЧПЭ, для оценки глобальной и локальной сократимости. К тому же может быть оценена степень наполнения камер (гиповолемичные, эуволемичные или растянутые). Кроме того, проводится окончательная проверка отсутствия воздуха внутри камер сердца с помощью ЧПЭ.

Третья «V» соответствует «испарителю» (vaporizer), – это означает, что если были использованы летучие анестетики для выключения сознания или контроля артериального давления во время ИК, следует иметь в виду необходимость возобновления подачи небольших доз после ИК. Однако, так как большинство летучих анестетиков снижают сократимость и артериальное давление, эти эффекты могут нарушить дифференциальный диагноз артериальной гипотензии и миокардиальной дисфункции во время прекращения перфузии.

Последняя «V» соответствует «объемному возмещению» (volume expanders). Когда весь объем выведен из магистралей ИК и не показана гемотрансфузия, должны быть доступны кристаллоиды и альбумин или раствор крахмала для быстрого увеличения преднагрузки.

Что касается буквы «P» в правиле, авторы объясняют, что первая «p» представляет потребность в осознании предикторов (predictors) неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Например, предоперационная низкая фракция выброса (ФВ) и длительное ИК часто приводят к затрудненному окончанию ИК и необходимости инотропной поддержки. Кроме того, экстренная операция у пациентов с острым коронарным синдромом может приводить к миокардиальному станнингу. Неадекватная хирургическая коррекция (например незавершенная коронарная реваскуляризация) приводит к последующей ишемии.

Вторая «P» означает «давление» (pressure). Дополнительная калибровка датчиков давления должна быть произведена непосредственно перед окончанием ИК. Необходимо иметь в виду возможную разницу между давлением в дистальных артериях (лучевой) и давлением в аорте. В некоторых случаях хирургу следует пунктировать аорту для краткосрочного измерения давления или катетеризировать бедренную артерию для длительного мониторинга.

Третья «P» соответствует «прессорам» (т.е. вазопрессоры и инотропные препараты, pressors), которые должны быть немедленно введены. Подобно прессорам, вазодилататоры (например, нитроглицерин, никардипин или нитропруссид) также должны находиться в немедленном доступе.

Четвертая «P» соответствует «стимулятору» (pacer), так как внешний электрокардиостимулятор должен быть в немедленном доступе. ЭКС часто используется для коррекции брадикардии. У пациентов с блокадой, идеальным является АВ секвенциальный стимулятор, используемый для создания предсердного «вклада».

Пятая «P» соответствует «калию» (potassium), так как гипокалиемия ведет к аритмиям, а гиперкалиемия может закончится нарушениями проводимости. Вдобавок, обычно контролируется уровень ионизированного кальция, большинство пациентов имеют низкий порог для введения дополнительного кальция хлорида. Кроме того, после окончания ИК всегда вводится магнезия в дозе от 2 до 4 *г*. Несмотря на то, что эффективность магнезии в профилактике послеоперационных предсердных или желудочковых аритмий окончательно не доказана[195], гипомагниемия является обычным явлением после ИК, и соотношение риск/польза назначения дозы 2-4 *г* невысоко.

Последняя «P» соответствует «протамину».

Окончание ИК

После возобновления вентиляции венозный возврат в аппарат снижается путем постепенного пережатия венозной линии. Объем циркулирующей крови пациента постепенно увеличивается за счет сохраненного притока через аортальную или другие артериальные канюли. Необходимо избегать растяжения желудочков и увеличения напряжения их стенок, и, соответственно, потребности миокарда в кислороде. Поток крови в аорту снижается, с переходом на «неполное ИК», когда часть венозной крови продолжает перемещаться к насосу, а часть следует через правый желудочек и легкие с выбросом в аорту через левый желудочек. Когда условия нагрузки оптимальные и сократимость становится адекватной, аортальная линия может быть пережата для отключения пациента от ИК.

Если ИК полностью завершено, но производительность сердца неоптимальна, преднагрузка может быть увеличена путем инфузии дополнительного объема крови из насоса в аортальную канюлю, обычно 100 *мл* болюсами у взрослых пациентов. Мониторинг объема ЛЖ в количественном варианте путем прямого наблюдения за ЛЖ и с использованием ЧПЭ, равно как и мониторинг давления наполнения, дает хорошую оценку адекватности преднагрузки. Таким образом анестезиолог и хирурги совместно определяют адекватность производительности сердца, что может облегчаться использованием ЧПЭ для наблюдения за глобальной и региональной функциями обоих желудочков. Если есть возможность, дополнительная информация может быть получена путем измерения сердечного выброса. Преднагрузка также может быть оптимизирована с использованием этих пунктов. Следует избегать повышения систолического артериального давления для профилактики избыточной нагрузки на швы на сердце и аорте. Обычно 95-125 *мм рт. ст.* являются желательным артериальным давлением у взрослых после ИК. Если пациент гемодинамически нестабилен и требуется дополнительное время для назначения начальных и поддерживающих доз инотропных препаратов и вазопрессоров, ИК может быть возобновлено путем снятия зажима с венозной линии и направлением всего потока крови опять в оксигенатор. Когда введен протамин, возобновление ИК становится более сложным процессом, так как пациент прежде всего должен быть гепаринизирован. Поэтому

окончательная проверка функции сердца, частоты сердца и ритма, пред- и постнагрузки и перфузии должна проводиться совместно анестезиологом и хирургом. Многие хирурги удаляют аортальную канюлю только после введения как минимум половинной дозы протамина. Скорость и тип введения протамина (болюсные прерывистые дозы против длительной инфузии) варьируют в соответствии с практикой клиники и конкретного врача, но большая доза протамина никогда не назначается в виде быстрого болюсного введения.

Постперфузионный период

Частые проблемы постперфузионного периода

Сохранение сознания

Вероятность непреднамеренного пробуждения должна оцениваться во время и после ИК. Хотя пациенты могут потеть во время периода согревания, обычно из-за перфузии гипоталамического центра терморегуляции теплой кровью, потоотделение может быть также следствием восстановления сознания по мере согревания до уровня нормотермии. Сохранение сознания может быть вероятным, если упущено время с момента введения седативных-гипнотиков или наркотиков, если введены небольшие дозы анестетиков во время ИК или если пациент достаточно молод. Было предложено использование монитора биспектрального индекса (BIS) для дозирования изофлурана во время и после ИК[196]. Однако ложно высокий уровень BIS во время кардиохирургической операции объяснялся помехами от вращения головки насоса, стимуляторов и гипотермии как таковой[197,198]. Следует уделить внимание продолжению введения летучих анестетиков, как только возобновлена вентиляция легких и назначению дополнительных доз седативных/гипнотиков, наркотиков и их комбинации. Ряд клиницистов начинают инфузию таких препаратов, как пропофол или дексмедетомидин, сразу после окончания ИК и планируют продолжение их введения во время и после транспорта в отделение интенсивной терапии или палату восстановления.

Другим важным решением является дополнительное введение миорелаксантов во время и после завершения ИК. Несмотря на то, что движения пациента могут служить показателем восстановления сознания, они могут быть чрезвычайно опасными, если приводят к смещению аортальной и венозной канюль. К тому же необходимо предотвратить дрожь из-за падения температуры после гипотермического ИК.

Декомпенсация сердечной недостаточности

Недостаточность ЛЖ или ПЖ – наиболее частые причины декомпенсации во время или сразу после окончания ИК. Подобная недостаточность может быть частично результатом предшествующей хронической желудочковой недостаточности, обостряющейся за счет ишемического и реперфузионного повреждения во время ИК с кардиоплегией. При операциях, включающих реваскуляризацию коронарного бассейна, довольно часто миокардиальное повреждение реализуется в виде ишемии или инфаркта после ИК. Их причинами могут быть тромбоз, эмболия коронарных шунтов или нативных коронарных артерий материальными частицами или воздухом, перегиб шунта, дистальное сдавление швом, коронарный спазм, недостаточная защита миокарда во время ИК и неполная реваскуляризация, связанная с дистальным поражением или неоперабельными сосудами. При наличии клапанной патологии сердца может иметь место исходно существующий градиент на клапанах, протез клапана может быть неправильно имплантирован и неадекватно функционировать. Кроме того, после протезирования или пластики митрального клапана по поводу его недостаточности может манифестироваться левожелудочковая дисфункция.

Обычно недостаточность ЛЖ поддается инотропной или комбинированной терапии положительными инотропными препаратами и вазодилататорами для оптимизации сердечного выброса. Симпатомиметические амины (т.е. такие катехоламины, как эпинефрин, норэпинефрин, допамин и добутамин) и ингибиторы фосфодиэстеразы (например милринон) используются обычно как терапия первой линии (пожалуйста, обратитесь к Гл. 16 и 23 для описания специфической фармакологии препаратов и доз). Небольшие болюсы эфедрина (5-20 *мг*) или разведенного эпинефрина (2-10 *мкг*) назначаются в начале временного лечения желудочковой дисфункции и гипотензии, пока идет подготовка длительной инфузии. Милринон, инодилататор, увеличивает сердечный выброс, но значимо снижает ПСС и обычно требует сочетанного применения совместно с вазоконстрикторами. При подозрении на ишемию обычно назначается нитроглицерин. Изредка требуются вспомогательные устройства, такие как ВАБК или обход.

Дисфункция или недостаточность ПЖ может также развиваться после ИК из-за неадекватной миокардиальной защиты или реваскуляризации с развитием ишемии или инфаркта ПЖ, а также вследствие исходной легочной гипертензии, воздушной эмболии коронарных или легочных сосудов, хронической патологии митрального клапана, или трикуспидальной регургитации. Правожелудочковая недостаточность может быть подтверждена растяжением ПЖ и гипокинезами по данным ЧПЭ, равно как и увеличением ЦВД или давления в легочной артерии (ДЛА).* Терапия правожелудочковой недостаточности недостаточности включает в себя инотропную поддержку, препараты первой линии – милринон, добутамин и изопротеренол. Изредка используются другие средства для достижения легочной вазодилатации, включая нитроглицерин, нитропруссид, простагландин E_2, В-тип натрийуретического пептида (например несиритид), силденафил, или ингаляционные агенты, такие как оксид азота или простациклин (простагландин I_2, эпопростенол). Левосимендан, новый лекарственный препарат – кальциевый сенситайзер – с инотропным и вазодилататорным эффектами, доступен в клиниках Европы и проходит одобрение в США[199]. Препарат был использован у кардиохирургических пациентов с затрудненным окончанием ИК или тяжелой недостаточностью ЛЖ или ПЖ после протезирования митрального клапана[200,201]. Разумеется, необходимо избегать гипоксемии и установить режим гипервентиляции для снижения $paCO_2$ и, в этой связи, ЛСС. Редко пациенты могут нуждаться в механической поддержке правого желудочка.

Вазодилатация с низким ПСС – еще одна распространенная причина декомпенсации кровообращения в ближайшее время после ИК, которая может вызывать нежелательную гипотензию. Предрасполагающие факторы включают в себя постоянный прием таких препаратов, как ингибиторы АПФ, тяжелую анемию со снижением вяз-

* Так в тексте оригинала; последний показатель, однако, может быть причиной, но не проявлением правожелудочковой недостаточности *(Прим. ред. пер.)*

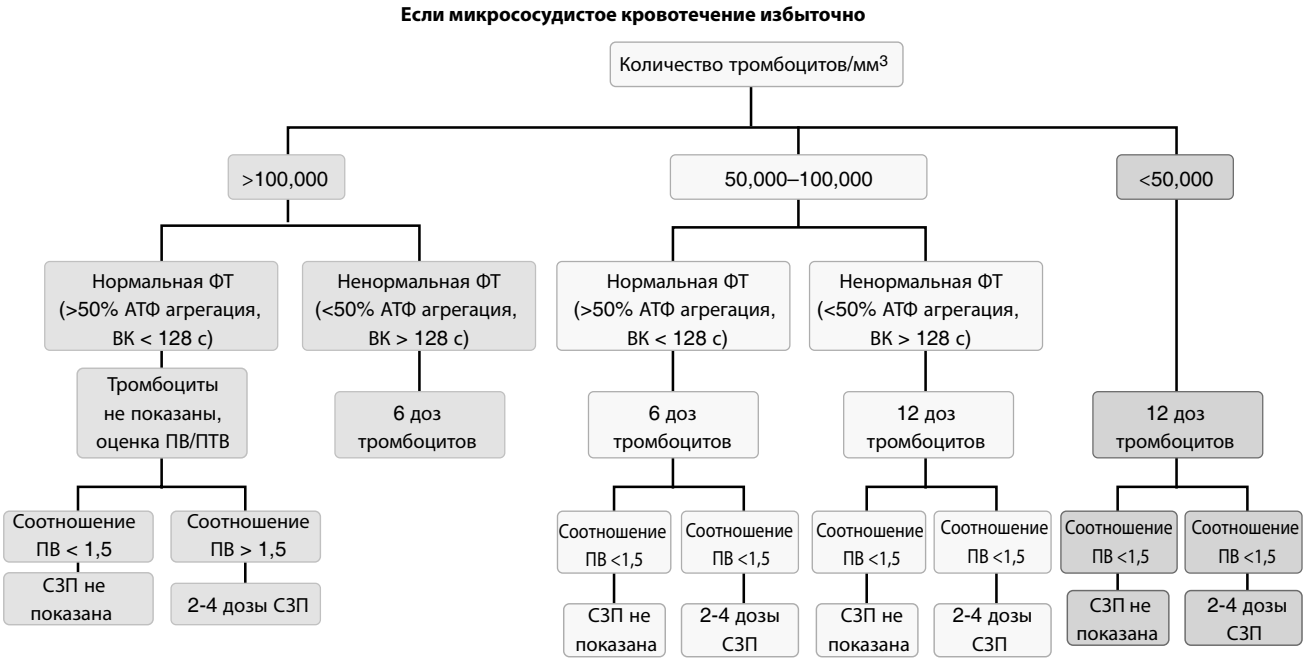


Рис. 60-11 Алгоритм ведения кровотечения, используемый при избыточной микрососудистом кровотечении. АТФ – аденозинтрифосфат, ВК – длительность кровотечения, ПВ – протромбиновое время, ПТВ – парциальное тромбопластиновое время, СЗП – свежезамороженная плазма. *(Репринт с разрешения Chen L, Bracey AW, Radovancevie R, et al: Clopidogrel and bleeding in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 128:425-431, 2004.)*

кости, кислотно-основные расстройства и сепсис. Обычно бывает успешной инфузия таких вазоконстрикторов, как фенилэфрин, норэпинефрин или вазопрессин.

Аритмии

В ближайший период после ИК могут развиваться как суправентрикулярные, так и желудочковые нарушения ритма. Фибрилляция предсердий – наиболее распространенная аритмия, хотя обычно она возникает спустя 2-5 дней после операции. Развивающаяся после ИК ФП или трепетание предсердий часто могут быть переведены в нормальный синусовый ритм путем синхронизированной кардиоверсии, особенно если до ИК был синусовый ритм. Гипокалиемия должна быть корригирована. Магнезия имеет невысокое соотношение риск/польза и способна потенцировать переход в синусовый ритм[195,202]. Также используют фармакологические препараты. Амиодарон часто назначают как для начального лечения, так и для последующей инфузии[202]. Другие препараты, которые нечасто используются для первоначальной коррекции, включают в себя эсмолол, верапамил и аденозин.

Желудочковая фибрилляция или трепетание требуют немедленного лечения путем дефибрилляции. Внутренние электроды-лопатки накладываются непосредственно на сердце для нанесения электрического разряда от 10 до 20 *Дж*. Если желудочковые нарушения ритма сохраняются или рецидивируют, проводится инфузия противоаритмических препаратов, обычно лидокаина или амиодарона.

Зачастую, если брадикардия, полный сердечный блок или асистолия развиваются после ИК, используются временные эпикардиальные электроды для обеспечения электрокардиостимуляции, желательно в виде секвенциальной а-в навязки. Если отсутствует организованный предсердный ритм (например, пациенты с ФП) и частота желудочков низкая, единственным вариантом является желудочковая стимуляция. Однако в данном варианте электрокардиостимуляции нет предсердного «вклада», поэтому может отсутствовать адекватное наполнение камеры ЛЖ. Потеря предсердного вклада особенно вредна у пациентов с плохой ЛЖ-растяжимостью.

Кровотечение и коагулопатия

Не смотря на то, что неадекватный хирургический гемостаз является наиболее распространенной причиной кровопотери после ИК, коагуляционные расстройства, несомненно, встречаются и способствуют нежелательному микроциркуляторному кровотечению. Исторически частые причины избыточного кровотечения у кардиохирургических пациентов связаны с фибринолизом и активацией тромбоцитов после ИК, особенно у возрастных пациентов[203].

Дисфункция тромбоцитов часто связана с кровотечением после ИК[204]. Экспозиция крови в оксигенаторе и контуре ИК приводит к активации тромбоцитов, их дегрануляции и агрегации. К тому же относительная тромбоцитопения после ИК часто является результатом гемодилюции и секвестрации тромбоцитов, их адгезии и деструкции. Обычно эти связанные с ИК нарушения функции тромбоцитов не являются клинически значимыми, потому что коагулопатия с потребностью в терапии тромбоцитарной массой не развивается у большинства пациентов, которые перенесли кардиохирургическую операцию[188]. Тем не менее кровотечения развиваются у множества больных. Chen и колл.[166] обнаружили, что функциональные тесты тромбоцитов перед гепаринизацией с АДФ-индуцированной агрегатометрией могут идентифицировать пациентов с высоким риском периоперационного кровотечения и трансфузий, а также могут в последующем снизить потребность в периоперационных трансфузиях (Рис. 60-11).

Другой причиной коагулопатии является продукция тромбина и фибринолиз. Тромбин продуцируется по внешнему и внутреннему пути свертывания и через активацию тромбоцитов и только частично ингибируется гепарином во время ИК. Постоянная генерация тромбина во время ИК приводит к сниженному потреблению множества факторов в каскаде свертывания. Если ИК продлевается, эти факторы накапливаются. Фибринолиз как внутренняя реакция

на свертывание запускается тканевым активатором плазминогена, который выбрасывается эндотелиальными клетками. На фоне избыточного фибринолиза накопление фибриногена может приводить к коагулопатии потребления. В дополнение фибринолиз вызывает значимые отрицательные эффекты, т.к. продукты деградации фибрина и плазмин ингибируют функцию тромбоцитов.

Доказательный подход к диагностике и лечению остаточного нежелательного микроциркуляторного кровотечения после ИК и окончательному хирургическому гемостазу диктует временные рамки определения и коррекции специфических причин коагулопатии. Пациентам с подобными осложнениями помогают тесты «у постели больного» с их включением в трансфузионный алгоритм, соблюдение которых может способствовать снижению количества ненужных и не показанных трансфузий компонентов крови[166,205-208].

Легочные осложнения

Легочные осложнения после ИК варьируют от умеренных до тяжелых и включают в себя ателектазы, бронхоспазм, гемоторакс, пневмоторакс, бронхиальную интубацию, сгустки мокроты или крови в эндотрахеальной трубке, отек и другие дисфункции легких. Встречаются различные их проявления – от умеренного увеличения альвеоло-артериальной разницы по кислороду до ОРДС, известного как «постперфузионный легочный синдром».

Ателектаз – распространенная причина снижения артериальной оксигенации после ИК как при невентилируемых легких, так и при использовании малых дыхательных объемов. В идеале легкие полностью раздуваются «вручную» перед возобновлением механической вентиляции при окончании ИК. Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) или с исходной склонностью к бронхоспазму могут испытывать обострение во время ИК. Терапия включает ингаляцию бета-агонистов (например альбутерол), ингаляционных антихолинергических препаратов (например ипратропин), эпинефрин и кортикостероиды.

Гемоторакс вызывается скоплением крови и сгустков в плевральной полости, что должно быть удалено перед закрытием грудной клетки. Пневмоторакс развивается в результате попадания воздуха в плевральную полость во время выделения ВГА и от избыточной вентиляции легких с положительным давлением. Пневмоторакс не манифестирует до тех пор, пока не будет закрыта грудная клетка, корригируется дренированием плевральной полости.

Интубация бронха может произойти, когда голова частично скрыта от анестезиолога. Должно быть проверено растяжение обоих легких перед началом полноценной вентиляции перед завершением ИК, когда грудная клетка открыта и оба легких доступны обзору. При наличии крови или слизи в трубке необходимо это аспирировать во время и после ИК.

Отек легких может быть кардиогенным, из-за ухудшения существующей СН и за счет дополнительной волемической нагрузки объемом первичного заполнения. Ультрафильтрация во время ИК может минимизировать подобный вид отека. Некардиогенный отек легких (т.е. ОРДС) может развиваться после длительного ИК с секвестрацией нейтрофилов в легочных капиллярах и увеличением активности лизосомальных ферментов, что ведет к локальному «воспалительному ответу» и повышению проницаемости капилляров. Другие причины ОРДС включают в себя множественные легочные эмболии и трансфузионные реакции.

Метаболические расстройства

Гипокалиемия относительно распространена после ИК и может приводить к развитию аритмий. Причины включают диурез, связанный с предоперационным назначением диуретиков, введение маннитола во время ИК, алкалоз и гипергликемию, корригированную назначением инсулина. Гипокалиемия может корригироваться путем назначения калия через инфузионный насос со скоростью от 10 до 20 *ммоль/л*, с частым измерением калия, также как и уровня глюкозы и газов артериальной крови.

Гиперкалиемия изредка также происходит после ИК и обычно вызывается большими дозами кардиоплегии или, реже, назначением больших доз компонентов крови. Вероятность развития гиперкалиемии увеличивается при наличии нарушенной функции почек. Гиперкалиемия редко приводит к нарушению функции проводимости. Может быть корригирована умеренной гипервентиляцией или введением кальция или глюкозы и инсулина, или всего перечисленного.

Гипокальциемия встречается после ИК, в основном у пациентов с кровотечением, которые получили большой объем гемотрансфузий с большим количеством цитрата. Данное явление усиливается гипотермией и состоянием низкого сердечного выброса. Корригируется введением 10% кальция хлорида дозами по 5-10 *мл/кг*.

Гипомагниемия встречается после ИК и развивается вследствие гемодилюции растворами, не содержащими магний, во время ИК. Многие центры рутинно назначают от 2 до 4 *г* магнезии во время окончания или после ИК, пытаясь минимизировать частоту желудочковых и предсердных аритмий[195,202].

Гипергликемия чрезвычайно часто встречается после ИК (см. Раздел ранее «Эндокринная система: глюкоза, гормоны щитовидной железы, и гормональная заместительная терапия»). Ряд центров дожидается послеоперационного периода для начала инсулиновой терапии[209]. Большинство центров корригирует уровень глюкозы при увеличении гликемии более 11,1 *ммоль/л* с прерывистыми дозами инсулина или инфузией инсулина, хотя некоторые клиники лечат кардиохирургических пациентов более агрессивно, ориентируясь на уровень гликемии ниже 8,3 *ммоль/л*[84,85,88]. В последнем исследовании пациенты были рандомизированы на группу с интраоперационным введением инсулина (для достижения уровня глюкозы от 4,4 до 5,6 *ммоль/л*) и на группу со стандартным лечением (поддержание уровня гликемии ниже 11,1 *ммоль/л*)[87]. Совершенно неожиданно обнаружили статистически недостоверное увеличение частоты смертей и инсультов в группе с интенсивным введением инсулина. Необходимы дальнейшие исследования для определения того, как агрессивная гипергликемия должна быть корригирована во время операции[86].

Закрытие грудной клетки

Ухудшение гемодинамики может происходить во время закрытия грудной клетки из-за тампонады сердца у пациентов с продолжающимся кровотечением. Другие причины тяжелой гипотензии во время закрытия грудной клетки включают в себя гиповолемию, ишемию вследствие перегиба артериального или венозного коронарного шунта, ухудшение сократимости ПЖ и венозного возврата у пациентов со значимым миокардиальным отеком. ЧПЭ особенно часто важна для определения причины гипотензии во время закрытия грудной клетки из-за тампонады, гиповолемии, глобальной дисфункции ЛЖ или ПЖ и тяжелой дискинезии стенки желудочков, что может быстро распознаваться ука-

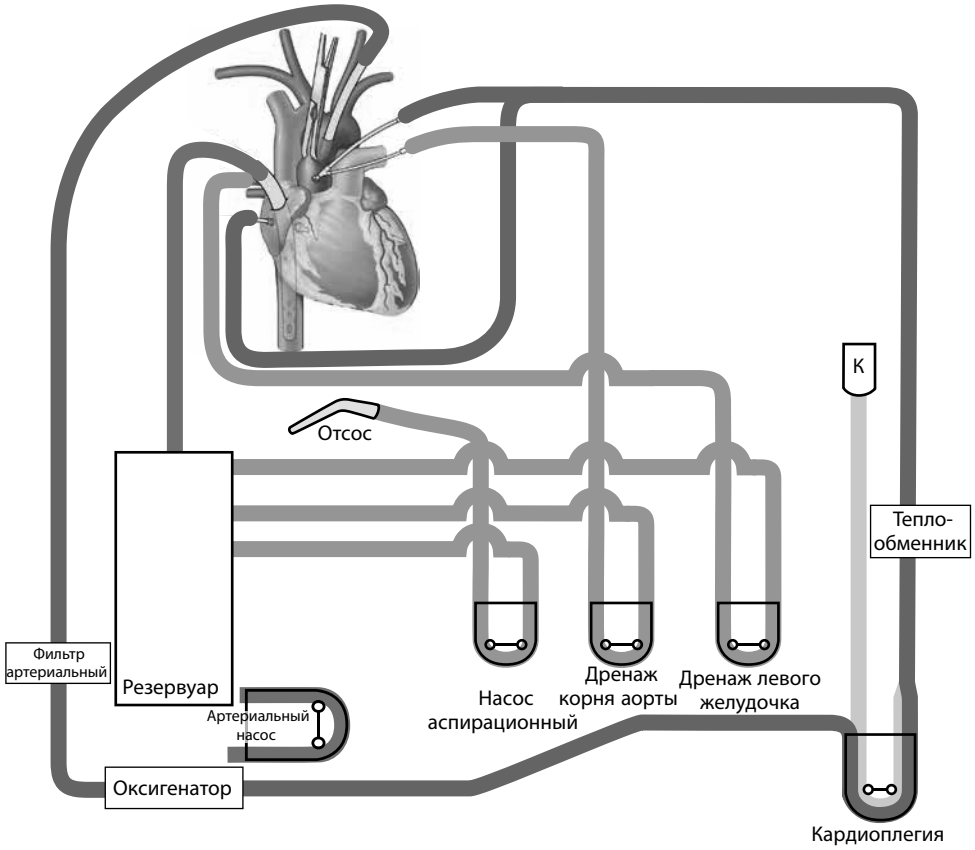


Рис. 60-12 Типичный контур искусственного кровообращения, соединенный с пациентом

занным способом. Может потребоваться повторное открытие грудной клетки. Редко грудина пациента может остаться несведенной из-за гемодинамической нестабильности, в таких случаях ушивается только кожа и составляется план по возвращению в операционную для фиксации грудины после периода восстановления миокарда в ОРИТ.

Транспортировка в ОРИТ

После ушивания всех разрезов и наложения повязок, убедившись в гемодинамической стабильности пациента, производят его транспортировку в ОРИТ. Мониторинг не должен прерываться ни на минуту – идеальная транспортная мониторная система имеет блок, который может быть выключен из монитора операционной и совместим с транспортным монитором. Если данное устройство недоступно, рекомендуется последовательное отключение мониторного оборудования так, чтобы постоянно проводился мониторинг «он лайн».

Поступив в ОРИТ или отделение пробуждения, мониторные системы должны быть внимательно подключены в том же порядке. Изменения состояния пациента требуют коррекции инфузии, вазоактивных препаратов или дозировок, установки ЭКС или установок вентилятора и оценки возможности кровотечения, что необходимо обсудить с персоналом ОРИТ. Анестезиолог должен оставаться с пациентом до тех пор, пока не будет уверенности в гемодинамической и иной стабильности.

Искусственное кровообращение

ИК – форма экстракорпорального кровообращения (экстра – вне, корпоральный – телесный, ЭКК), при которой кровь перенаправляется за пределы сосудистой системы, и функцию сердца, легких и, в меньшей степени, почек временно принимает на себя суррогатная технология. Схема и устройства, используемые с этой целью, являются темой следующего раздела главы.

Схема и оборудование

Цель ЭКК – обеспечить неподвижное и бескровное («сухое») операционное поле путем отведения крови от области хирургического вмешательства. Наиболее распространенной и сложной формой процедуры ЭКК является ИК, которое включает в себя отведение всего циркулирующего объема крови от сердца и легких. Иные технологии ЭКК включают в себя обход левого сердца (ОЛС), так называемую сердечно-легочную поддержку, или экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО).

Насосы, трубки, искусственные органы и системы мониторинга приводятся на Рис. 60-12. Проще говоря, венозная кровь перехватывается в месте возвращения ее в ПП и отводится через венозную линию контура ИК в венозный резервуар. Артериальный насос работает как искусственное сердце, забирая кровь из резервуара и двигая ее через теплообменник, искусственное легкое (оксигенатор) и артериальный фильтр перед ее возвратом по артериальной линии в артериальное русло пациента. Дополнительные насосы и компоненты используются при операции для обработки раневой крови (отсос), декомпрессии сердца (дренаж) и доставки раствора кардиоплегии.

Трубки (магистрали)

Трубки, используемые для соединения разных компонентов и проведения крови в и из сосудистой системы пациента, сделаны из медицинского поливинилхлорида (ПВХ). Десятилетиями это был необработанный ПВХ. Однако новое поколение трубок ПВХ имеет покрытую поверхность и другие модификации, значимо улучшающие биоактивные свойства поверхности. Суммарно эти

покрытия привели к снижению уровня маркеров субклинического свертывания, выброса цитокинов и других воспалительных маркеров и укорочению сроков интубации[210-213].

Венозный резервуар

Кровяной резервуар выполняет важную функцию в проведении ИК, способствует перемещению больших объемов крови из системы кровообращения в течение операции. Располагаясь между венозной линией и артериальным насосом, кровяной резервуар может быть спадающимся пластиковым мешком или чисто пластиковым контейнером с жесткой оболочкой. Резервуар с жесткой оболочкой включает в себя интегральный механизм фильтрации с экраном и глубокой фильтрацией, через которую кровь должна пройти перед выходом в магистраль. Обычно универсальные, резервуары с жесткой оболочкой имеют встроенные клапаны положительного и отрицательного давления, необходимые для подсоединения отсоса к резервуару для увеличения венозного дренажа.

Артериальные насосы

Насосы, используемые для замещения функции сердца, используют одну из двух основных технологий: роликовую или центрифужную. Роликовые насосы – с положительным перемещением, которые функционируют путем окклюзии участка пространства трубки и далее прокатыванием точки окклюзионного контакта по длине трубки. Это заставляет жидкость в трубке двигаться впереди точки прижатия, одновременно вытягивая жидкость позади точки прижатия. Наоборот, центрифужные насосы являются неокклюзионными кинетическими устройствами, генерирующими поток путем магнитного привода высокоскоростного многоразового мотора на пластиковые пластины, ребра или каналы внутри одноразового конуса. Это создает ограниченное вращение жидкости, при котором она выталкивается из периферического отверстия и «втягивается» через центральное отверстие. Обе технологии травматичны для форменных элементов крови; однако центрифужные насосы предполагают меньшую травматичность в сравнении с роликовыми[214,215].

Каждый тип насоса обладает характерными для него факторами риска, которые должны быть приняты во внимание. Роликовые насосы за счет свойств окклюзионной природы может создавать чрезвычайно высокое или низкое давление и нагнетать большое количество воздуха. Следовательно, национальный стандарт помощи требует, чтобы эти насосы были саморегулируемыми для снижения производительности при определении высокого давления или воздуха на пути кровотока. В противоположность этому, центрифужные насосы, будучи неокклюзионными, не способны генерировать сверхвысокое или сверхнизкое давление. Вдобавок, если большой болюс воздуха поступит в конус, производительность насоса снизится, приводя в состояние неспособности прокачать большой объем газа. Однако отсутствие точки окклюзии трубки внутри насоса создает ретроградный кровоток из магистрали пациента с высоким артериальным давлением назад по артериальной линии, фильтру и оксигенатору, и, в конечном итоге, по венозному резервуару низкого давления. Это возникает всякий раз, когда обороты насоса в минуту снижаются до критической величины. Можно применять односторонний клапан с большим отверстием в артериальной линии для ликвидации возможного ретроградного артериального кровотока и случайного обескровливания пациента.

Теплообменник

Теплообменник обязателен для ИК по причине облегчения поддержки температуры пациента. На протяжении всего периода ИК 20-35% ОЦК пациента находится за пределами организма и контактирует с прохладной температурой операционной, что может вызвать гипотермию. Следовательно, во время ИК необходимость в подогреве крови является неотъемлемой до его окончания. В дополнение, для многих операций желательна гипотермия от умеренной (35^{o}C) до глубокой (18^{o}C) для уменьшения интенсивности метаболизма. В подобных случаях теплообменник используют для снижения температуры крови в начале ИК и затем для согревания крови перед его окончанием.

Оксигенатор

Оксигенатор заменяет нативные легкие пациента и воспроизводит обязательную функцию газообмена. Существует ряд сходств между нативными легкими и оксигенатором. Оба имеют газовую и кровяную фазы, приводятся в действие пассивным градиентом диффузии, и оба используют мембрану для отделения крови от газа. В оксигенаторе мембрана делается обычно из микропористого полипропилена. Этот материал выдувается в тонкие «соломинки» с внутренним диаметром от 200 до 400 *мкм*, с толщиной стенок от 20 до 50 *мкм* и общей площадью от 2 до 4 *м*^{2}. Стандартные оксигенаторы имеют статический первичный объем от 135 до 340 *мл* и способны артериализировать до 7 *л/мин* обычной венозной крови[216].

Нативные легкие используют проводящие воздухоносные пути для вдоха и для выдоха, зависящие от определенного дыхательного объема и частоты дыхания для регулярного обновления газа в альвеолах. Однако оксигенатор имеет раздельные порты для входа и выхода газа и может обновлять газ внутри своего газового пространства (внутренний просвет «соломинки») с длительным потоком или «течением» газа сквозь оксигенатор. Кровяное пространство – пространство вокруг внешней поверхности «соломинки». Поступающая в оксигенатор венозная кровь напрямую направляется кнаружи трубок, тогда как газ циркулирует в противоположном направлении через внутренний просвет трубок. Градиенты давления между кровью и газовым пространством перемещают кислород через мембрану в кровь, тогда как углекислый газ – из крови в газовую фазу. Однако, в отличие от нативных легких, мембрана оксигенатора не является настоящей, потому что микроскопические поры мембраны на поверхности волокон (от 0,5 до 1 *мкм*) достаточно малы для предотвращения утечки плазмы и форменных элементов через мембраны, но достаточно велики для допуска газа. Следовательно, необходимо следить, чтобы давления в газовом пространстве никогда не превышало давление крови для профилактики формирования газовых эмболов. Учитывая риск, присущий использованию газа под давлением, большинство оксигенаторов сконструировано с множественными портами для выхода газа. В любом случае, требуется внимание к портам, которые должны быть открытыми.

Фильтры артериальной магистрали

Во взрослой практике в США фильтры артериальной магистрали используются более чем в 95% процедур ИК. Эти фильтры размещаются в артериальной магистрали в качестве последнего компонента, через который кровь поступает перед возвратом к пациенту. С размером пор от 20 до 40 *мкм*, артериальный фильтр увеличивает безопасность пациента путем удаления твердых и газовых микроэмболов. Для

эффективного удаления пузырьков из крови артериальные фильтры должны постоянно очищаться путем рециркуляции небольшого количества крови с «верхушки» фильтра обратно в венозный резервуар через специальный шунт.

Последовательность действий

Несмотря на то, что подходы к операциям с ИК варьируют среди центров, все процедуры имеют определенную последовательность действий. ИК в любом центре нуждается в выборе контура и первичного заполнения, антикоагуляции, канюляции, начала и поддержания ИК, защиты миокарда и, наконец, завершения ИК.

Выбор контура и «прайминг»

При выборе компонентов ЭКК перфузиолог рассчитывает наибольшую скорость перфузии, которая может потребоваться во время процедуры. Стандартно наивысший кровоток составляет примерно 2,4-3 *л/мин/м²* или 60-70 *мл/кг/мин*. Расчетный кровоток далее сравнивается с «номинальным» кровотоком компонентов контура ЭКК. Этот номинал представляет собой максимальный кровоток, при котором компоненты могут воспроизводить свою функцию в пределах допустимого размаха гидравлических сил (давление и напряжение сдвига) без причинения нежелательной травмы форменным элементам.

Комбинация компонентов, входящих в ЭКК, определяет «первичный объем», или объем сбалансированных электролитных растворов, необходимый для полной деаэрации (полного заполнения) всей системы. «Прайминг» является основной причиной гемодилюции, связанной с ИК. Следовательно, перфузиолог должен вычислить результирующий гематокрит (Гр), который является предсказанным гематокритом пациента после того, как ОЦК пациента смешается с не содержащим кровь праймингом ЭКК. Гр вычисляется делением расчетного объема эритроцитов пациента на расчетный общий объем, получаемый при добавлении первичного объема заполнения ЭКК к ОЦК пациента (Блок 60-3). ОЦК пациента увеличивается на 20-30% в начале ИК. Этот увеличенный объем разводит концентрацию не только всех белков и форменных элементов крови, но также и плазматических уровней препаратов. Дилюция выше расчетной снижает глубину анестезии и циркулирующую концентрацию многих фармацевтических агентов на момент начала ИК.

Препаратами, используемыми для «прайминга», обычно являются сбалансированные растворы электролитов, содержащие нормальные плазменные концентрации большинства стандартных электролитов крови. Ряд препаратов может быть добавлен к раствору для ослабления эффекта разведения ИК этими агентами (например, альбумин, гепарин, бикарбонат натрия) или предотвращения формирования отека, или усиления диуреза (например, маннитол).

Антикоагулянты

При первичном заполнении магистралей стандартная процедура требует создания условия полной несвертываемости крови у пациента перед канюляцией. Доза гепарина и мониторинг АВСК обсуждались ранее в этой главе. Важно, что существует ряд коммерческих аппаратов, созданных для мониторинга АВСК, и, несмотря на то, что АВСК используется в качестве стандартного теста, результаты, полученные разными аппаратами, далеки от стандарта. Мы показали, что эти аппараты, работающие с одинаковыми объемами гепаринизированной крови, определяют уровень АВСК, отличающийся на 40% (Рис. 60-13).

Блок 60-3 Формула результирующего гематокрита

HCTr = предоперационный объем эритроцитов пациента/полный объем на начало ИК

$$HCTr = (BVp \times HCT)/(BVp + PVc)$$

$$HCTr = (кг \times 75 \times HCT)/(кг \times 75) + PVc$$

где

HCTr = результирующий гематокрит

BVp = объем циркулирующий крови пациента

Кг = вес пациента в килограммах

PVc = объем первичного заполнения ЭКК

ИК – искусственное кровообращение; ЭКК – экстракорпоральный контур

Тест АВСК не используется для мониторинга уровня гепарина, но используется для мониторинга антикоагуляционных эффектов гепарина и других антикоагулянтов. Следовательно, на увеличенный уровень АВСК до, во время и после ИК могут оказывать влияние многие факторы, кроме самого гепарина (например, гипотермия, гемодилюция и введение апротинина).

Тесты по определению уровня гепарина «point-of-care» (прикроватные) на данный момент коммерчески доступны и могут использоваться для мониторинга уровня циркулирующего гепарина у пациентов с ИК. Наконец, ряд центров мониторирует все: уровень циркулирующего гепарина и его антикоагулянтный эффект, и назначает гепарин периодически в течение процедуры для поддержания определенного терапевтического уровня гепарина и минимально допустимого АВСК.

Дозирование гепарина может основываться на весе пациента (от 300 до 400 *ЕД/кг*) или определяться кривой доза/ответ. Кривая доза/ответ для гепарина устанавливается *in vitro* путем измерения АВСК крови пациента исходно (без гепарина) и после добавления известной концентрации гепарина (2,5 *ЕД/мл*). При отметке АВСК в секундах против концентрации гепарина в крови проводиться экстраполяция концентрации гепарина, необходимой для достижения уровня АВСК, приемлемого для проведения ИК. Большинство пациентов нуждаются в дозе гепарина от 1,5 до 3 *ЕД/мл* для достижения АВСК 480 *с*. Доступны коммерческие аппараты, созданные для автоматизации этого процесса, и, с учетом длины, веса и пола пациента и результатов теста доза/ответ гепарина, аппарат

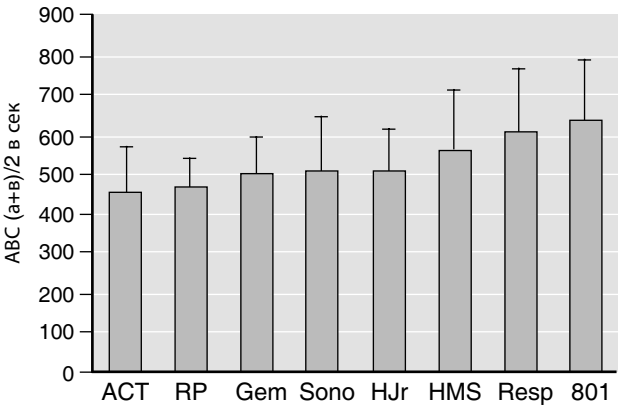


Рис. 60-13 Результаты восьми различных тестов активированного времени свертывания (АВС) в группе гепаринизированных пациентов при операциях АКШ. Результаты могут варьировать до 40% между тестами различных производителей

вычисляет соответствующую дозу для введения во время ИК.

Канюляция

Каждая процедура ИК требует установки высокопоточной канюли в магистральную вену и другой канюли в магистральную артерию для отведения крови и ее возврата в организм (Табл. 60-8). Большинство процедур включают в себя дополнительные канюли для доставки кардиоплегических растворов к сердцу и дренирования крови и воздуха от камер сердца. Разные операции нуждаются в разных техниках канюляции, большинство из которых здесь будет описано.

Местом венозной канюляции обычно является ПП. ПП – центральное хранилище всей венозной крови, и его ушко расположено удобно для канюляции при стернотомии. Хотя канюляция ПП оптимальна для большинства кардиохирургических операций, канюля может не обеспечивать необходимый отток крови от сердца. Значимая разгрузка камер сердца необходима для доступа к ряду задних коронарных артерий для шунтирования или для доступа в митральному клапану посредством левой атриотомии. При пластике или протезировании митрального клапана место венозной канюляции обычно смещается от ПП к верхней и нижней полым венам. Если одна канюля помещается в каждую полую вену, венозная кровь может быть собрана сразу перед ее впадением в ПП, так, чтобы канюля обеспечивала желательный дренаж в течение операции. ПП также может быть доступно через бедренную вену. Бедренная венозная канюля размещается на полную длину нижней полой вены вплоть до ее впадения в ПП.

Неподходящие размер или неправильное позиционирование венозной канюли вызовут обструкцию кровотока в венозной магистрали ЭКК. Это может повысить ЦВД и поддерживать экстравазацию ОЦК из сосудистого сектора во внеклеточное пространство (третье пространство). Следовательно, важным является оценка производительности венозной канюли (канюль) в начале ИК. Правильно установленные венозные канюли обеспечивают полную декомпрессию правой половины сердца, что определяется по нулевым значениям ЦВД и ДЛА.

ЭКК возвращает оксигенированную кровь пациенту по артериальной канюле. При АКШ и клапанных операциях стандартным местом канюляции является участок восходящей аорты ниже ее дуги, но выше аортального клапана на 3-4 *см*. Альтернативные доступы для канюляции подмышечной или бедренной артерий используют при операциях, которые предполагают вмешательства на корне и/или дуге аорты. Канюляция подмышечной артерии обычно облегчается путем формирования анастомоза трубчатого протеза в край подмышечной артерии для обеспечения канюляции без нарушения кровообращения правой руки. Дополнительное преимущество канюляции подмышечной артерии при операциях на дуге аорты состоит в том что пережатие безымянной артерии обеспе-

Табл. 60-8 Наиболее распространенные подходы к венозной и артериальной канюляции для ИК

Операция	Венозная	Артериальная	Кардиоплегия	Дренаж	Комментарий
АКШ	Канюля двухуровневая two stage в правое предсердие	Восходящая аорта	Корень и/или КС	Корень аорты	Пациенты с низкой фракцией или неудачным отлучением от ИК могут выиграть от дренажа левого желудочка
ПАК	Канюля двухуровневая two stage в правое предсердие	Восходящая аорта	Корень и/или КС, плюс ручная селективная канюляция, как только корень открыт	Левый желудочек и корень аорты	Нет
ПМК	Бикавальная	Восходящая аорта	Корень и/или КС	Левый желудочек и корень аорты	Нет
Протезирование корня аорты, не включая дугу	Канюля двухуровневая two stage в правое предсердие	Восходящая аорта	Корень и/или КС	Левый желудочек и корень аорты	Чем ближе операция выполняется к сосудам головы, тем более трудная аортальная канюляция ожидается
Протезирование дуги аорты	Канюля двухуровневая two stage в правое предсердие	Подключичная или бедренная аорта	Корень и/или КС	Левый желудочек и корень аорты	КС-кардиоплегия нечаста если нет обструкции коронарных артерий
Повторные процедуры	Бедренная вена	Бедренная артерия	Корень и/или КС	Корень аорты и/или ЛЖ	Только в неотложных случаях, таких как адгезия сердца к задней поверхности грудины, или каждый раз когда сердце повреждается во время стернотомии
Другие внутрисердечные операции	Бикавальная	Восходящая аорта	Корень и/или КС	Левый желудочек и корень аорты	Любые процедуры которые требуют открытия ПП или избыточной тракции

ПАК – протезирование аортального клапана, ПМК – протезирование митрального клапана, АКШ – аортокоронарное шунтирование , КС – коронарный синус, ПП – правое предсердие, ЛЖ – левый желудочек

чивает антеградную церебральную перфузию, проводимую в период циркуляторного ареста. Канюляция бедренной артерии включает в себя установку канюли через бедренную артерию в брюшную аорту. Кровоток в грудную клетку направляется ретроградно. Ишемия канюлированной конечности – опасность, часто связанная с бедренной канюляцией, диссекция канюлированной артерии – весьма вероятна при артериальных канюляциях в любых локализациях. Перед началом ИК должно быть выполнено правильное размещение канюли.

Как только артериальные и венозные канюли установлены, начинается обход сердца и легких. Однако могут потребоваться дополнительные канюли для обеспечения пережатия аорты и остановки сердца. Например, могут быть установлены канюли для кардиоплегии в восходящую аорту, и далее аорта может быть пережата путем размещения большого сосудистого зажима (т.е. пережатие аорты) вокруг аорты. Окклюзия аорты между артериальной канюлей и канюлей для антеградной кардиоплегии прекращает кровоток от артериальной магистрали ЭКК в коронарные артерии, таким образом инициируя период глобальной ишемии миокарда. Перемежающееся или постоянное введение раствора для кардиоплегии через анте- и ретроградные канюли необходимо для ослабления ишемического повреждения (через механизм, описываемый ниже).

Бронхиально-легочные анастомозы доставляют в легкие около 1% сердечного выброса, и этот объем затем возвращается в левые отделы сердца. У пациентов с хроническими легочными заболеваниями данная рециркуляция может достигать 10% от сердечного выброса[217]. В период пережатия аорты данный объем крови наполняет левое сердце и легочные сосуды, если кровь активно не удалять. В дополнение, при внутрисердечных процедурах имеет место поступление воздуха в левые камеры сердца, и этот воздух должен быть удален перед окончанием ИК.

Канюли для дренирования способствуют декомпрессии и деаэрации сердца. Сердце наиболее часто дренируется через корень аорты или напрямую через левый желудочек. Дренаж корня аорты использует такую же канюлю, которая применяется для доставки антеградной кардиоплегии и выведения крови и воздуха из левого желудочка через аортальный клапан и в резервуар магистрали ЭКК. Поскольку игла для антеградной кардиоплегии имеет малый калибр и располагается выше аортального клапана, дренаж корня имеет ряд значимых ограничений: данный дренаж не может использоваться одновременно с антеградной кардиоплегией, и неэффективен для декомпрессии левого желудочка после снятия зажима с аорты. Данные ограничения не значимы при неосложненных операциях АКШ, но при АКШ у пациентов с серьезной компрометацией функции желудочка и при всех внутрисердечных процедурах обязательным является прямое дренирование ЛЖ. Обычно дренажи ЛЖ устанавливаются через правую верхнюю легочную вену и проводятся далее через ЛП, митральный клапан в левый желудочек. Используемая для этих целей канюля размером от 10 до 14 Fr имеет достоверно лучшую производительность, чем дренаж корня аорты. При необходимости через подобные канюли может быть обеспечен поток со скоростью несколько литров в минуту, и так как они устанавливаются непосредственно внутрь левого желудочка, они весьма эффективны в удалении пузырьков воздуха после завершения внутрисердечных процедур. Поскольку дренаж ЛЖ отделен от кардиоплегической канюли, он может быть использован для декомпрессии сердца во время доставки кардиоплегии, что может потребоваться у пациентов с аортальной недостаточностью. К сожалению, нередко происходит попадание воздуха в сердце через нефункционирующие магистрали дренажей.

Начало и поддержание ИК

ИК может быть начато при достижении антикоагуляции и выполненной канюляции. Перед началом ИК следует проверить работоспособность канюли. После подтверждения правильного положения канюли ИК может быть начато путем снятия зажима с венозной магистрали между венозной канюлей и резервуаром. Венозная кровь больного пассивно дренируется в АИК. Одновременно основной артериальный насос АИК (мастер-памп) начинает доставку смеси раствора для первичного заполнения и аутологичной крови в пациента по артериальной магистрали. Очень важно оценивать производительность венозных и артериальных канюль во время первых секунд ИК. Давление в артериальной магистрали ЭКК должно быть ниже 300 *мм рт. ст.* для профилактики избыточной травмы форменных элементов крови. Оценка положения канюли в основном происходит путем оценки гемодинамики больного. Подтверждая, что венозная канюля обеспечивает адекватный венозный возврат от сердца, давление в правом сердце (ЦВД или ДЛА) должно снизиться до 0 *мм рт. ст.* и стать непульсирующим, АД должно достичь нормального среднего АД (от 60 до 90 *мм рт. ст.*), также стать непульсирующим.

Артериальная кривая обычно становится непульсирующей, как только сердце опустеет и насосные силы изменятся с желудочковых на непульсирующие силы артериального насоса аппарата ИК. Однако пациенты с аортальной недостаточностью будут демонстрировать пульсирующую артериальную кривую вне зависимости от полноты венозного дренажа (ЦВД или ДЛА = 0 *мм рт. ст.*), из-за регургитации крови из аорты (артериальной канюли) через некомпетентный аортальный клапан обратно в левый желудочек. Если давление в правом сердце не снижается до нуля, артериальная кривая сохраняется пульсирующей, и кровоток артериального насоса

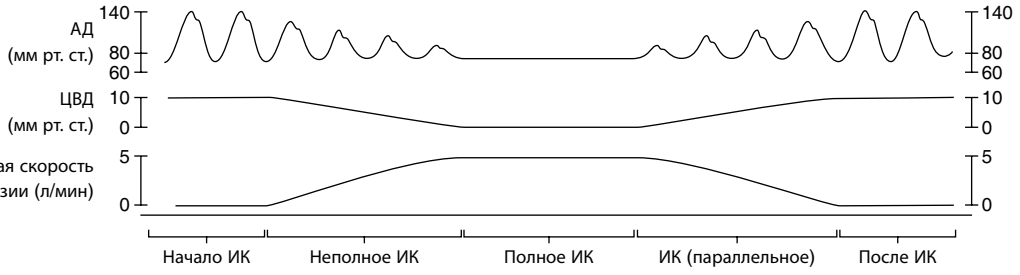


Рис. 60-14 Иллюстрация гемодинамики пациента до искусственного кровообращения (ИК), во время начала ИК, полного ИК, во время отхода от ИК и после ИК. АД – артериальное давление, ЦВД – центральное венозное давление

не может увеличиться до полного потока, то должно быть повторно оценено положение канюль. Как только будет достигнут полный поток, функция сердца и легких будет полностью замещена аппаратом ИК, и анестезиолог может выключить дыхательный аппарат.

Начало ИК часто связано с периодом гипотензии, которая может быть корригирована введением альфа-агонистов (например, фенилэфрином) в венозный резервуар контура ЭКК (Рис. 60-14). Во время поддержания ИК адекватность перфузии постоянно контролируют по показателям гемодинамического мониторинга. Поток артериального насоса (объемная скорость перфузии) может изменяться в пределах от 1,6 до 3,0 *л/мин/м*^{2} для нагнетания артериального давления от 50 до 90 *мм рт. ст.* и смешанной венозной сатурации ($S\bar{v}O_2$) более 65%. Любая гипотензия или гипертензия, которая происходит вопреки адекватному кровотоку и $S\bar{v}O_2$ – может корригироваться путем изменения ПСС вазоконстрикторами или вазодилататорами. Должны быть взяты пробы газового состава артериальной крови как минимум каждые 30 *мин* для оценки производительности оксигенатора, для мониторинга развития ацидоза и надлежащего уровня антикоагуляции. Уровень BE от -5 и менее может корригироваться натрия бикарбонатом, но необходимо выяснить причину продукции кислоты. Может быть показанным увеличение объемной скорости перфузии и давления. Уровень АВСК ниже параметров, принятых в клинике и допустимых для проведения ИК (обычно > 400 *с*), должен корригироваться болюсами гепарина, вводимыми в ЭКК.

Также мониторируется темп диуреза во время ИК в качестве индикатора перфузионного потока и давления. Неадекватный темп диуреза во время ИК не является предиктором послеоперационной почечной недостаточности. Скорее, возраст, предоперационная функция почек, длительность ИК и фракция выброса коррелируют с послеоперационной почечной дисфункцией[81].

Защита миокарда

Для обеспечения неподвижности операционного поля сердце останавливается в диастолу путем введения обогащенного калием кардиоплегического раствора в коронарное русло.

Прерывание электромеханической связи – единственный важнейший этап в снижении миокардиального метаболизма. Калий-индуцированная остановка сама по себе снижает потребность миокарда в кислороде на 90%. Общепринято потенцирование подобного снижения путем охлаждения кардиоплегического раствора. Совместное влияние калиевой остановки сердца и миокардиальной гипотермии ниже 22°*C* снижает потребление кислорода миокардом на 97% и делает возможным противостоять полному прекращению кровотока на период от 20 до 40 *мин*. По окончании основного этапа операции остановка сердца может быть реверсирована путем реперфузии сердца теплой нормокалиемической кровью.

Состав кардиоплегических растворов варьируется от центра к центру, исключая высокую концентрацию калия, используемого как агент для остановки сердца. Тогда как многие клиники могут использовать очень простой раствор с обогащенной калием кровью, другие могут выбирать более комплексный раствор с разнообразными химическими добавками. Тенденцией в клинической практике является отказ от использования чистых кристаллоидных кардиоплегических растворов, и большинство центров сейчас используют разные формы кровяной кардиоплегии. Соотношение крови к кристаллоиду обычно составляет 4:1 или 8:1. Кристаллоидный раствор часто смешивается с артериализированной кровью из ЭКК в строгом соотношении путем размещения магистралей разного размера (бóльший получает кровь по артериальной магистрали ЭКК, и меньший – от мешка с кардиоплегическим раствором) через единый роликовый насос и соединения двух магистралей вместе на выходе из насоса. Соединения, добавляемые к кардиоплегическому раствору, используются для придания раствору легкой гипертоничности для уменьшения отека и включают в себя буфер для компенсации продуцируемых сердцем кислых метаболитов и энергетический или каталитический субстрат для содействия синтезу АТФ в сердце. Классически используется раствор с двумя разными концентрациями калия во время операции. Для индукции кардиоплегической остановки сердца используется раствор с высоким содержанием калия с концентрацией калия примерно от 20 до 30 *мЭкв*. После индукции изоэлектрической остановки сердца раствор меняется на смесь с низким содержанием калия с концентрацией калия примерно 10 *мЭкв*.

Данные растворы могут быть введены антеградно в коронарные артерии через корень аорты, через иглу, размещенную между аортальной канюлей и аортальным клапаном, или ретроградно в коронарные вены, через канюлю с баллончиком на конце, размещенную в коронарном синусе. Наиболее физиологичной является доставка кардиоплегии антеградно. Однако, когда у пациента есть стенозы коронарных артерий или аортальная недостаточность, введение кардиоплегии антеградно не обеспечивает однородной доставки к миокарду. Введение кардиоплегии ретроградно также имеет ограничения. Например, свободная стенка правого желудочка и задняя треть перегородки (бассейн правой коронарной артерии) неадекватно перфузируются при ретроградной доставке[218]. Вдобавок зона микроциркуляции, которая перфузируется ретроградно, имеет меньшую возможность для поддержки нормального энергетического метаболизма миокарда[219]. Поэтому наиболее полная техника защиты миокарда включает как анте-, так и ретроградную доставку. На деле это не является распространенным.

Обычным является дозирование кардиоплегии по объему. После назначения начальной дозы для первичной остановки сердца в объеме примерно от 1000 до 1500 *мл* раствора с высоким содержанием калия перфузия сердца приостанавливается на период от 10 до 40 *мин*. Далее периодически, в течение процедуры вводятся 200-500 *мл* раствора с относительно низким содержанием калия для доставки нутриентов клеткам и поддержки концентрации калия. Интраоперационная оценка адекватности защиты миокарда проводится эмпирически и основывается на ЭКГ-активности, времени с момента введения последней дозы и температуре сердца. Также можно оценить наполнение камер сердца. Если дренажная линия не может опорожнять сердце, оно будет быстрее согреваться, и миокард будет находиться в состоянии тонуса. Это увеличивает потребление кислорода миокардом и снижает эффективность его защиты. Для восстановления электромеханической активности сердца, в коронарные сосуды может быть инфузирована нормокалиемическая кровь. Это может быть сделано путем введения «hot shot» через кардиоплегические канюли или просто снятием зажима с аорты.

Завершение ИК

Завершение ИК требует повышенного уровня коммуникации между анестезиологом, перфузиологом и хирургом.

Перед окончанием ИК пациент должен быть согрет, а воздух удален из камер сердца. Регулярная электрическая активность сердца должна быть зарегистрирована или воспроизведена с помощью электрокардиостимулятора. Необходимо продолжить вентиляцию легких и при необходимости следует корригировать показатели газового состава с лабораторным подтверждением. Путем медленного снижения венозного оттока и возвращения объема из резервуара в пациента, к сердцу возвращается нормальный объем наполнения. Как только сердечный выброс возвратится к нормальному, объемная скорость перфузии основного насоса аппарата ИК снижается и в конечном итоге прекращается. Сразу после остановки ИК гемодинамика пациента поддерживается путем смещения крови, оставшейся в ЭКК, зачастую сопровождаясь введением вазопрессоров или инотропов (см. Раздел ранее «Завершение ИК»).

На фоне стабильного кровообращения вводится протамин для реверсии антикоагуляционного эффекта гепарина. Введение протамина пациенту является важнейшим этапом, что требует четкого взаимодействия между анестезиологом, перфузиологом и хирургом. В случае непреднамеренного возврата крови, содержащей протамин, в ЭКК через отсос, возвращенная кровь может свернуться и создать условия невозможного экстренного возобновления ИК. Следовательно, все канюли должны быть удалены перед тем, как будет полностью реверсировано действие гепарина, кровь, остающаяся в ЭКК, должна быть удалена из раны с центрифугированием или гемофильтрацией для возврата пациенту. Протамин инактивирует гепарин путем необратимого связывания с «сильно» кислой молекулой гепарина с формированием стабильной неактивной соли. Такие коммерческие аппараты, как HMS, могут выстраивать кривую доза/ответ для вычисления дозы протамина, необходимого для нейтрализации активного гепарина. При отсутствии кривой доза/ответ для протамина многие центры вычисляют дозу протамина, базируясь на общей дозе гепарина, введенного пациенту, что обычно представляет собой назначение от 1 до 1,3 *мг* протамина на каждые введенные 100 *ЕД* гепарина. Протамин должен вводиться медленно, за период от 5 до 10 *мин,* для снижения риска гипотензии. АВСК после введения протамина должно вернуться к исходному значению. Повышенный уровень АВСК может указывать на остаточный гепарин, может быть результатом дефицита свертывания, требующего дополнительных лабораторных тестов коагуляционной панели, анализа концентрации свободного гепарина, анализа функции тромбоцитов, тромбоэластографий или любой комбинации из тестов.

Другие предметы для обсуждения

Температура

Преднамеренная гипотермия – надежный метод нейропротекции, часто рутинно используемый при ИК. Глубокая гипотермия, несомненно, обеспечивает защиту мозга, когда кровообращение должно быть остановлено во время кардиохирургической операции. Даже умеренная гипотермия (минимально на 1-2°*C*) снижает тяжесть церебральной ишемии на животных моделях[220].

Ряд предполагаемых механизмов нейропротективных эффектов гипотермии был тестирован на моделях животных (Табл. 60-9)[221]. Гипотермия может ослаблять эффекты церебральной ишемии путем создания благоприятного баланса между доставкой и потреблением кислорода и путем снижения темпов церебрального кислородного метаболизма ($CMRO_2$). Гипотермия не только снижает интенсивность метаболизма, но также задерживает выброс эксайтотоксичных аминокислот, нейротрансмиттеров, играющих важную роль в процессе гибели нейронов[222]. В дополнение гипотермия снижает проницаемость артериол мозга и профилактирует дисфункцию гематоэнцефалического барьера[223]. Гипотермия также вмешивается в воспалительный ответ путем ослабления адгезии полиморфноядерных лейкоцитов в поврежденных регионах[224].

Однако после проведения метаанализа Rees и колл.[225] заключили, что окончательные доказательства нейропротективного эффекта гипотермии во время обычного ИК отсутствуют, при этом исследования, включенные в этот анализ, имеют ряд важных ограничений. Например, время гипотермии может ограничивать ее защитную ценность. Гипотермия всегда начинается после аортальной канюляции и начала ИК, но макроэмболизация мозга нехарактерна для этого этапа из-за выключения сердца из кровообращения путем пережатия аорты. Вместо этого предполагают, что периоды наивысшего риска микро- и макроэмболий – это этапы во время и сразу после манипуляций на аорте, пережатия аорты и снятия зажима с нее[226,227], так как канюляция аорты и наложение зажима выполняются перед и в начале ИК, когда мозг еще не охлажден. Более того, зажим с аорты снимается в конце ИК, обычно когда пациент уже согрет.

В противоположность гипотермии, гипертермия является повреждающим фактором. Повышение температуры тела всего на 2°*C* снижает толерантность мозга к ишемии. Гипертермия задерживает восстановление нейронального метаболизма и увеличивает выброс эксайтотоксичных нейротрансмиттеров, продукцию свободных радикалов кислорода, внутриклеточный ацидоз и проницаемость гематоэнцефалического барьера с последующим мультифокусным повреждением участков таламуса, гиппокампа и стриатума (см. Табл. 60-9)[228,229]. Гипертермия также изменяет активность протеинкиназы и дестабилизирует цитоскелет. Клинически лихорадка и гипертермия ухудшают прогноз госпитализированных пациентов с инсультом[230,231].

В 1990 г. ряд центров начал использовать нормотермическую кардиоплегию для улучшения защиты сердца,

Табл. 60-9 Защитные эффекты гипотермии и повреждающие эффекты гипертермии во время церебральной ишемии

Гипотермия	Гипертермия
Благоприятный баланс между доставкой и потреблением кислорода	Дисбаланс между доставкой и потреблением кислорода
↓ Снижение выброса эксайтотоксичных нейротрансмиттеров	↓ Увеличение выброса эксайтотоксичных нейтротрансмиттеров
↓ Снижение проницаемости гематоэнцефалического барьера	↓ Повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера
↓ Снижение воспалительного ответа	↓ Усиление воспалительного ответа
	↓ Увеличение продукции свободных радикалов
	↓ Увеличение внутриклеточного ацидоза
	Дестабилизация цитоскелета

Из Hindler K, Nussmeier NA: Central nervous system risk assessment. In Newman M, Fleisher L, Fink M (eds): Perioperative Medicine: Managing for Outcome. Philadelphia, Elsevier, 2008, pp 69-88

исключая неблагоприятные эффекты гипотермии[232]. Такая практика «операций на теплом сердце» дискутировалась, так как при этой методике теряется защитный эффект общей гипотермии в отношении головного мозга. Последующие исследования демонстрировали противоречивые результаты с акцентом на случаях инсультов и послеоперационных когнитивных расстройствах.[233] Подобные отличия в неврологических исходах могут быть результатом различных температурных стратегий, используемых в разных исследованиях с «операциями на теплом сердце». Эти отличия колеблются от допустимого спонтанного снижения температуры до уровня умеренной гипотермии до активного согревания, что может привести к нежелательной церебральной гипертермии[234].

У пациентов во время АКШ церебральная гипертермия во время периода согревания может усугублять любое ранее существовавшее церебральное повреждение[235]. Агрессивное согревание обычно использовалось для предотвращения «скачка» температуры, распространенного после отключения ИК, но эта практика может вызывать церебральную гипертермию в момент развития церебральной эмболии. Следовательно, согревание должно быть постепенным, начинаться достаточно поздно для достижения стабильности требуемой температуры перед отключением ИК[236].

Также необходимо помнить ограничения при выборе места измерения температуры, используемого во время ИК. Паренхиматозная температура мозга, понятно, не может быть использована впрямую во время кардиохирургической операции; предпочтительнее оценивать температуру барабанной перепонки, назофарингеальную, эзофагеальную, ректальную, пузырную, кожную, температуру в ЛА или температуру в луковице внутренней яремной вены. Однако между церебральной температурой и температурой, измеренной в большинстве приведенных выше участков, имеется слабая связь[237,238]. Температура в луковице внутренней яремной вены считается «золотым стандартом» из-за близости луковицы яремной вены к началу сонной артерии, и аортальная канюля делает температуру в луковице более соответствующей температуре мозга, чем температура, измеренная в других часто используемых местах[237,239]. Температура, измеренная назофарингеально, эзофагеально, в мочевом пузыре, ректально или на поверхности кожи, недооценивается в сравнении с луковицей во время согревания[237,238]. Так как мониторинг температуры в луковице яремной вены не всегда осуществим, мониторинг температуры крови в артериальной магистрали, выходящей из оксигенатора[237], или в ЛА[238] можно считать оптимальным вариантом для оценки глобальной температуры мозга.

Некоторые клиницисты заканчивают ИК у пациентов высокого риска при температуре несколько ниже нормальной (примерно от 35 до 36°*C*). В рандомизированном контролируемом исследовании Nathan и колл.[240,241] показали, что пациенты, согретые до такого субнормального уровня, имели достоверно меньшую вероятность послеоперационного когнитивного дефицита, чем пациенты со стандартным согреванием до 37°*C*. Хотя данный подход имеет достоинства, послеоперационная гипотермия может увеличивать риск коагулопатии, гемодинамической нестабильности и дрожь, что повышает потребление миокардом кислорода[242,243]. Все эти факторы должны быть учтены, если выбирается оптимальный подход к согреванию для конкретного пациента.

Гипертермия, развивающаяся после операции, так же опасна, как и интраоперационная гипертермия. Температура выше 38,5°*C* – обычное явление в течение первых 48 *ч* после операции и встречается приблизительно у 40% пациентов[244,245]. Следовательно, гипертермия в послеоперационном периоде должна быть корригирована с использованием антипиретиков и, при необходимости, активным охлаждением поверхности тела.

В заключение, при ИК больные должны согреваться рано и медленно. Температура не должна превышать 36,5-37°*C*. Данная практика профилактирует перегревание головного мозга. У пациентов с высоким риском развития нежелательных неврологических исходов, ограниченное согревание (до 37°*C*), сопровождаемое постепенным (т.е. 4 *ч*) согреванием поверхности до 37°*C* может приводить как минимум к предотвращению церебральной гипертермии, в то же время снижая риск послеоперационной гипотермии[246].

Контроль газов крови (см. также Гл. 49)

Температура достоверно влияет на растворимость газов в растворе. В частности, в анализе газов крови концентрация CO_2 (и в результате pH) основательно меняется с изменением температуры. При снижении температуры $PaCO_2$ снижается, в связи с повышением его растворимости в плазме. Следовательно, индукция гипотермии во время ИК предлагает дилемму, как лучше подходить к ведению кислотно-основного состояния при низких температурах: следует ли использовать показатели газов крови, корригированные или не корригированные по температуре при ведении данного пациента. Данный вопрос явился основой для десятилетнего спора: альфа-стат против pH-стат стратегии поддержания газового состава крови (Табл. 60-10).

Гипотеза альфа-стат

В водной среде нейтральность pN предполагает равенство $[H^+] = [OH^-]$. Диссоциация воды зависит от температуры; следовательно, уровень pH, при котором наблюдается pN, варьирует с температурой. Сравнительная физиология кислотно-основного состояния изучает животных, чья температура меняется (т.е. гомойотермные и пойкилотермные), и предполагает, что уровни pH крови и внутри клетки, связанные с температурой, меняются параллельно в зависимости от нейтральности воды[247]. Из этих результатов появилась стратегия альфа-стат, которая пытается поддержать внутриклеточную электрохимическую нейтральность при любой температуре.

Поддержание подобной нейтральности требует соответствующих буферных систем. Считается, что белковый буфер отвечает за достижение подобного взаимоотношения температура-pH. В частности, имидазольная группа аминокислоты гистидина имеет уровень pK, сравнимый с аналогичным у крови. Следовательно, если уровень CO_2 остается константой во время охлаждения, остается константой и уровень состояния ионизации (термин альфа). Это может быть важным, так как состояние ионизации влияет на структуру и функцию белков. Сохранять уровень заряда нейтральным (альфа-стат) путем допущения изменения pH крови вместе с нейтральностью воды – обязательно для поддержания большинства физиологических преимуществ для структуры и функции ферментов во время гипотермии. Исследования наводят на мысль, что при использовании стратегии альфа-стат сохраняется церебральная ауторегуляция до тех пор, пока не достигается глубокая гипотермия[248].

Для поддержания КОС во время гипотермического ИК с использованием альфа-стат необходимо стабилизировать уровень газов крови без поправки на температуру.

Табл. 60-10 Резюме стратегий поддержания газового состава

Стратегия	Цель	Выполнение	Общее содержание CO_2	Теоретические преимущества
Альфа-стат	Достижение электрохимической нейтральности путем поддержания постоянного соотношения OH^-/H^+	Использование нормальных показателей газов крови *без поправки на температуру*	Постоянное	Сохраняет функцию ферментов и церебральную ауторегуляцию
pH-стат	Поддержание постоянства pH	Использование нормальных показателей газов крови *с поправкой на температуру*	Повышается	Создает более гомогенное охлаждение мозга, снижает потребление кислорода мозгом
Комбинация	Поддержание постоянства pH во время охлаждения, далее восстановить электрохимическую нейтральность перед циркуляторным арестом	Во время фазы охлаждения использование показателей *с поправкой на температуру*, далее перейти на показатели *без учета поправки на температуру* перед остановкой кровообращения. Использование показателей *с учетом поправки на температуру* во время периода согревания	Первоначально повышается во время охлаждение, затем возвращается к норме	Создает гомогенное охлаждение мозга, затем восстанавливает нейтралитет, улучшает $CRMO_2$

Часто «без поправки» вводит в заблуждение, потому что это относится к уровню газов крови по данным аппарата КОС без перепрограммирования аппарата согласно актуальному уровню температуры больного. Например, кровь оттекает от пациента в условиях ИК с температурой 18°*C* и измеряется в аппарате КОС, где подвергается анаэробному нагреванию до 37°*C*, газоанализатор выдает результаты в соответствие с нормальной температурой. При наличии альфа-стат стратегии необходимо стараться нормализовать результаты без температурной коррекции, что теоретически позволит поддержать внутриклеточную электрохимическую нейтральность.

Стратегия pH-стат

Альтернативный подход к КОС – стратегия pH-стат. Стратегия pH-стат считает pH константой вне зависимости от изменений температуры. Животные в условиях гибернации имеют тенденцию к данной реализации данной стратегии. Противопоставляя тенденции охлажденной крови к достижению нейтральности водной кривой с алкалинизацией при снижении температуры, животные увеличивают собственное содержание CO_2 и поддерживают нормальный pH в условиях гипотермии[249].

CO_2 – потенциальный церебральный вазодилататор; следовательно, повышение содержания CO_2 во время реализации стратегии pH-стат разобщает церебральную ауторегуляцию; церебральный кровоток увеличивается независимо от метаболических потребностей головного мозга[250]. Данные эффекты предположительно являются нейропротективными у младенцев во время ИК, имеющих аорто-легочные коллатерали и требующих глубокого гомогенного охлаждения головного мозга перед циркуляторным арестом[251,252]. Однако во время согревания высокий церебральный кровоток может увеличить эмболическую нагрузку мозга при использовании pH-стат стратегии[253].

Использование pH-стат при ИК вовлекает коррекцию параметров газового состава крови с поправкой на температуру путем программирования газоанализатора для коррекции уровня температуры пациента. Во время ИК снижение температуры тела увеличивает растворимость CO_2 и, соответственно, приводит к снижению уровня CO_2. Следовательно, перфузиолог может или снизить скорость прохождения кислородно-воздушной смеси, или, реже, добавить CO_2 в систему оксигенатора для увеличения содержания CO_2 и поддержания $PaCO_2$ на уровне 40 *мм рт. ст.* (и нормального pH), как только снизится температура крови. Важно, что ЭКК снабжается встроенным газовым анализатором, так что уровень PCO_2 может мониторироваться постоянно во время ИК.

Какая стратегия лучше?

В настоящее время дебаты касательно того, какая стратегия обеспечивает лучшие исходы, не закончены. У взрослых пациентов ряд независимых проспективных рандомизированных исследований показали что использование стратегии альфа-стат во время умеренной гипотермии обеспечивает лучшие неврологические исходы, чем это делает стратегия pH[253-255]. Эти и другие данные привели к доказательным рекомендациям (ACC/AHA класс 1 уровень A), в которых сказано что стратегия альфа-стат используется у взрослых, оперируемых в условиях гипотермического ИК[256]. Неясным является то, какая стратегия предпочтительна у взрослых при использовании глубокой гипотермии с циркуляторным арестом или без него.

При проведении ИК у детей, одно проспективное рандомизированное исследование показало отсутствие достоверного преимущества в неврологических исходах при стратегии pH-стат[257]. Другие исследования у человека и животных, однако, предположили, что pH-стратегия может быть более благоприятной, чем альфа-стат, для детей[251,258-262]. Данные работы показали, что pH-стат стратегия создает более однородное охлаждение, меньшее потребление кислорода и лучшее восстановление церебрального метаболизма в сравнении со стратегией альфа-стат. Четкая тенденция в педиатрическом ИК – использование только pH или в комбинации альфа-стат (т.е. использование pH-стат во время охлаждения и альфа-стат во время согревания) при использовании глубокой гипотермии[263].

Воспалительный ответ во время ИК

В течение последних 20 лет многое написано о быстром и серьезном воспалительном ответе, возникающем вследствие ИК. Хирургический стресс сам по себе вызывает воспалительный ответ, который усугубляется ИК путем

Рис. 60-15 Краткий обзор современного представления о вариантах воздействия на воспалительный ответ у пациентов после ИК. ИК – искусственное кровообращение

контакта крови пациента с инородной поверхностью, ишемией-реперфузией и воздушной материальной микроэмболизацией, что инициируется и усиливается множественными чрезмерными и объединенными иммунными каскадами. С началом ИК увеличивающаяся экспрессия инициирующих медиаторов (включая эндотоксин, фактор некроза опухолей и ядерный фактор каппа В, так же как анафилатоксин и цитокины) стимулирует эффекторные клетки (включая полиморфноядерные нейтрофилы, тромбоциты и эндотелиоциты) с увеличением активности молекул адгезии и выбросом цитотоксичных кислородных радикалов и протеаз. Этот ответ может вызывать тканевое повреждение различной степени выраженности в разных органах[264,265].

Было предложено множество клинических подходов для подавления воспалительного ответа у кардиохирургических пациентов (Табл. 60-15). Данные подходы могут быть сгруппированы в три категории: модификация хирургической и перфузиологической техник, модификация магистралей и фармакологические стратегии.

Модификация хирургической и перфузиологической техник

Тенденция к минимально инвазивной кардиохирургии менее всего мотивируется целью снижения воспаления у пациента. Термин «минимально инвазивный» может относиться к процедурам, которые используют модификацию хирургической техники, включая малые разрезы с или без робот-ассистенции, и к процедурам, использующим классические хирургические подходы, но с отсутствием и сведением к минимуму использования ИК и контакта с ЭКК (например, АКШ «off pump»). Не смотря на то, что «off-pump» АКШ не устраняет воспалительный ответ пациента, подобная методика уменьшает экспрессию воспалительных цитокинов в сравнении с АКШ в условиях ИК[266]. Однако снижение продукции воспалительных медиаторов при «off pump» АКШ становится минимальным в последующие дни после операции[267].

Причины недостаточной ясности роли ИК в воспалительном ответе объясняются тем, что перфузионная практика далека от стандарта[256]. Особенности перфузионных технологий и методик, включая ультрафильтрацию[268,269], обработку аспирированной из раны крови[270], стратегию поддержания температуры[271], миниатюризацию контура[272,273], снижение объема первичного заполнения[274] и операции с ИК на бьющемся сердце[275], были соотнесены со снижением активности воспаления.

Кроме того, любые улучшения, свойственные применению техники АКШ «off pump» вместо стандартного АКШ, происходят не только в силу исключения ЭКК. Скорее всего, уменьшение или исключение манипуляций на аорте, особенно у пациентов с тяжелым атеросклерозом, может само по себе снижать частоту инсультов[276]. К тому же метаанализы рандомизированных контролируемых исследований сравнения «off pump» АКШ и АКШ с ИК подтвердили, что «off pump» АКШ связано со снижением риска инсульта и фибрилляции предсердий[277].

Перфузионные технологии

Тип использованной перфузионной технологии может изменить воспалительный ответ. Доказано, что роликовые насосы могут вызывать менее значимый воспалительный ответ в сравнении с центрифужными насосами[278,279]. Ряд исследователей показал, что использование модификаций материалов поверхности контура ИК, таких как обработка гепарином, способно снизить интенсивность воспаления[280-283]. Вдобавок, селективная фильтрация лейкоцитов из артериальной крови, крови для кардиоплегического раствора или оба этих приема могут снижать воспаление[284-286], тогда как эффективность лейкоцитарных фильтров в отношении улучшения исходов дискутабельна.[287,288]

Фармакологические стратегии

Ряд фармацевтических препаратов показал возможность ослабления воспалительного ответа при ИК. На момент написания данной книги ингибитор сериновых протеаз апротинин был отозван с рынка, однако остаются некоторые вопросы об его эффективности для коррекции нарушенного гемостаза и воспалительного процесса[289].

В заключение, ряд периоперационных вмешательств может уменьшить воспалительный ответ[290,291]. Однако продемонстрировать достоинства любого из этих вмешательств в клинике затруднительно, так как и другие причины могут повлиять на воспаление и на послеоперационный исход.

Глубокий гипотермический циркуляторный арест

ГГЦА представляет собой снижение температуры ядра пациента до уровня глубокой гипотермии (15-22^oC) перед остановкой кровообращения организма, дренирования всей крови за пределы пациента – в резервуар ЭКК. У взрослых данная процедура впервые использовалась во время хирургической коррекции аорты, особенно в случаях диссекции или аневризмы, вовлекающей дугу.

Преднамеренная гипотермия с системным охлаждением является единственным реальным методом нейропротекции во время полной глобальной ишемии[292]. Ряд специалистов также укладывает мешки со льдом на голову пациента для усиления или поддержания охлаждения головы. Фармакологические подходы к нейропротекции, такие как стероиды, барбитураты или пропофол для снижения интенсивности повреждения мозга, используются в ряде центров, несмотря на скудный уровень доказательности их эффективности в условиях глобальной ишемии[293]. Кроме того, при

проведении мониторинга ЭЭГ важным является достижение изоэлектрической активности на фоне гипотермии перед началом циркуляторного ареста, чего проще добиться путем дополнительного введения барбитуратов или пропофола для обеспечения нейропротекции[294].

Оборудование и магистрали аппарата ИК, используемые для ГГЦА, не отличаются от стандартно используемых для процедуры ИК. Ведение газового состава крови во время охлаждения и согревания при процедуре ГГЦА обычно следует схеме альфа-стат у взрослых пациентов и pH-стат – у детей (см. раздел ранее «Контроль газов крови»). Системное охлаждение начинается с началом ИК и продолжается до тех пор, пока температура пациента не снизится для обеспечения адекватной защиты в течение ожидаемого времени циркуляторного ареста. Когда принимается решение об «адекватности температуры», следует отдавать приоритет защите мозга. Так как нет клинически осуществимого метода измерения температуры мозга, должны быть использованы суррогатные точки измерения температуры для оценки температуры ядра (см. раздел ранее «Температура»). Есть определенный период между временем, когда артериальная кровь достигнет целевой температуры, и временем, когда ткань паренхимы мозга сравняется с температурой крови. Следовательно, когда используется агрессивное охлаждение, температура артериальной крови не достигает температуры мозга. Для взрослого больного среднего размера перфузия холодной артериальной кровью при полноценном сердечном выбросе должна продолжаться от 20 до 30 *мин* после того, как будет достигнута «целевая» температура артериальной крови, для гарантии, что головной мозг имеет достаточное время для охлаждения. При ожидаемом периоде циркуляторного ареста 30-40 *мин*, адекватной следует считать температуру 18-20°C; однако чуть более высокая температура допустима при использовании более короткого периода ареста или поддержании церебральной перфузии[295]. Также является хорошей практикой мониторировать температуру в нескольких точках организма больного в добавлении к измерению температуры крови, для контроля относительных их изменений в течение всего времени охлаждения и согревания. Кроме того, ЭЭГ обеспечивает хорошую фармакодинамическую конечную точку для церебральных эффектов охлаждения; индуцированная гипотермией изолиния по ЭЭГ должна быть достигнута перед полной остановкой кровообращения[294].

При охлаждении пациента увеличивается вязкость крови. При температуре 18°*C* вязкость крови с гематокритом от 30 до 35% выше в три-четыре раза по сравнению с нормальным уровнем. Руководства по кардиохирургии указывают, что гемодилюция является важной для снижения любых расстройств микроциркуляции, которые возможны из-за увеличения вязкости[221]. Соответственно, ряд клиницистов может достигать уровня гематокрита, желательного при проведении ГГЦА, примерно от 18 до 20%. Однако Duebener и колл.[296] выполнили исследование на поросятах, в котором установили, что предпочтительным во время ГГЦА является гематокрит 30%.

Когда пациент достиг соответствующей температуры ядра, что подтверждается путем измерения температуры в нескольких точках и после адекватного времени для установки равновесия температур, производительность артериального насоса останавливается и кровь больного дренируется в резервуар. В период циркуляторного ареста кровь в резервуаре должна рециркулировать для предотвращения застоя и поддержания желательной температуры. Газоток через оксигенатор должен быть выключен для предотвращения глубокой гипокапнии. Реперфузия должна начинаться холодной кровью. Начальный период (от 5 до 10 *мин*) холодовой перфузии, как полагают, увеличивает защиту мозга за счет удаления аккумулированных метаболических продуктов из капилляров мозга при поддержании низкого $CMRO_2$.[297]

Риск неврологического повреждения после кардиохирургических операций с ГГЦА распространяется на послеоперационный период из-за увеличения церебрального сосудистого сопротивления и снижения мозгового кровотока[297]. Вдобавок, и гипертермия, связанная с системным воспалительным ответом, является обычной в послеоперационном периоде и должна агрессивно корригироваться.

С целью снижения периода ишемии во время циркуляторного ареста развивается техника избирательной церебральной перфузии. Избирательная ретроградная церебральная перфузия проводится через канюлю с ловушкой, установленную через ПП и продвинутую вперед в верхнюю полую вену (ВПВ), данный тип перфузии может начинаться после остановки системной перфузии пациента. Холодная оксигенированная кровь из ЭКК подается со скоростью (примерно 5 *мл/кг/мин*), достаточной для достижения давления в ВПВ между 35 и 40 *мм рт. ст.*[298] Селективная антеградная церебральная перфузия может быть достигнута путем прямой канюляции левой общей сонной артерии, либо через правую общую сонную артерию, в том случае, если доступ к аорте осуществляется через подмышечную или безымянную артерии[295,299]. Данная техника обеспечивает доставку артериальной крови из ЭКК как в общую систему кровообращения, так и, при наложении зажима на проксимальную безымянную артерию, избирательно в правую общую сонную и лучевую артерии. В связи с размещением артериальной канюли проксимальнее правой лучевой артерии мониторируемое артериальное давление в правой лучевой артерии может быть достоверно выше давления в левых лучевой или бедренной артериях. Соответственно, давление в правой лучевой артерии не следует использовать для контроля перфузии во время охлаждения и согревания. Хотя продолжаются дискуссии о том, необходима ли селективная церебральная перфузия для достижения оптимального неврологического исхода после процедуры ГГЦА[300], в общем-то, все согласны, что антеградная церебральная перфузия при правильном ее использовании лучше ретроградной[301].

Обход левого сердца (ОЛС)

При необходимости протезирования аневризмы нисходящей аорты или диссекции аорты трубчатым протезом должен быть прерван кровоток по грудной аорте. Наложение сосудистых зажимов на этот магистральный сосуд внезапно увеличивает постнагрузку на сердце и вызывает глобальную ишемию всех частей тела дистальнее зажима. Пациенты с компрометированной функцией сердца или те, у которых нежелателен длительный период ишемии, нуждаются в методах циркуляторной поддержки. Временная вставка шунта (например, шунт Готта) в обход области протезирования является простейшим подходом, однако уровень поддержки не сравним с использованием ОЛС или ИК.

Для подобных процедур используется левосторонняя торакотомия, обеспечивающая отличный доступ к ЛП. Простейшим вариантом ОЛС является отведение крови от ЛП и возврат крови в бедренную артерию паци-

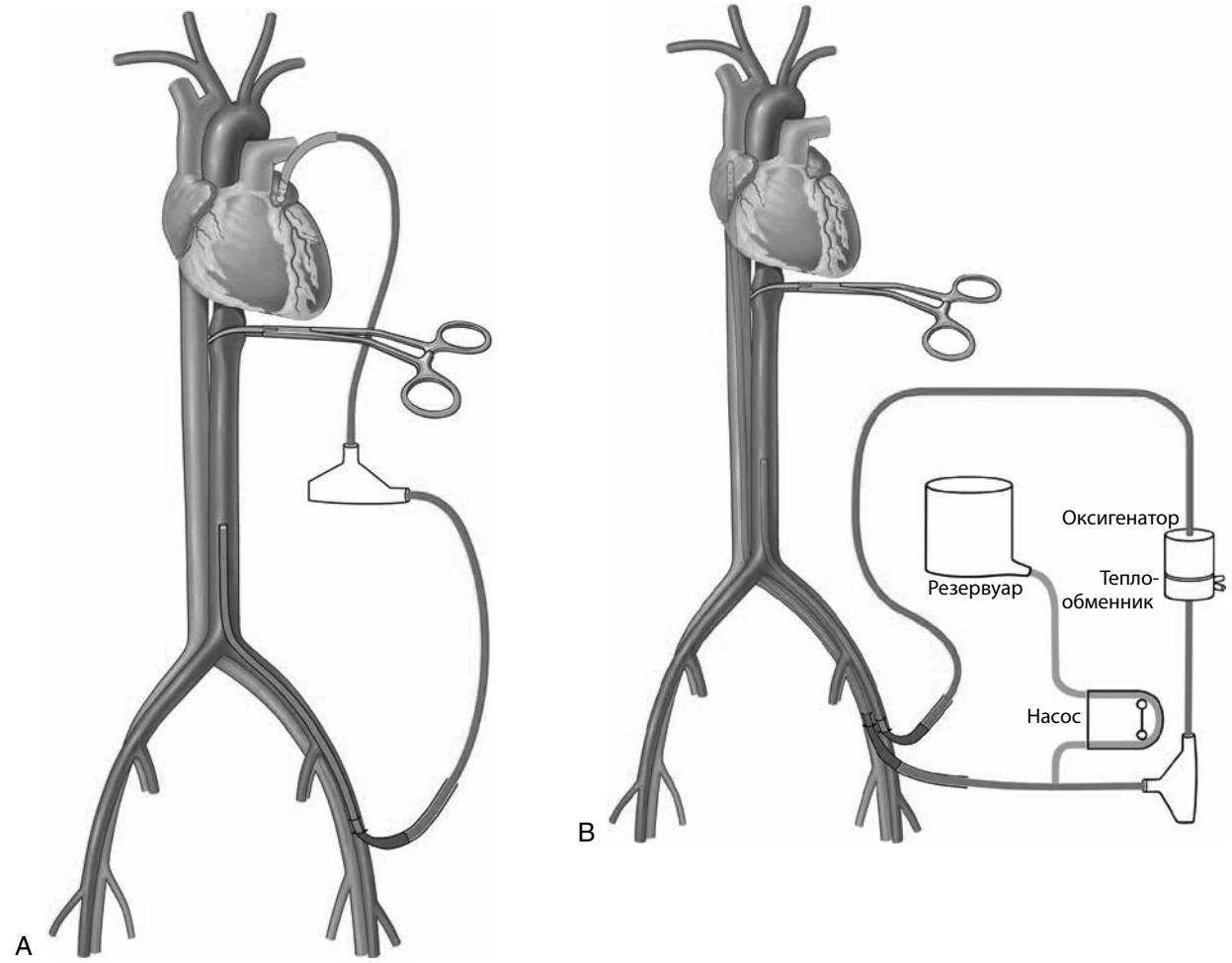


Рис. 60-16 Схема обхода левого сердца. **A**, Простой обход левое предсердие – центрифужная головка – бедренная артерия **B**, Комплексный обход (включает оксигенатор, теплообменник, и жидкостный резервуар)

ента центрифужным насосом. Этот контур простого ОЛС предоставляет клиницисту отличный контроль над кровотоком дистальнее зажима и за счет этого возможность манипуляции постнагрузкой, против которой сердце должно работать. Однако комплексность ряда операций нуждается в использовании полного ИК.

Осложнения операции обычны для данных пациентов и включают гипоксию, гипотермию и кровотечение. Часто используется двухпросветная трубка или бронхиальный блокатор для изоляции левого легкого. После левосторонней торакотомии и выделения аневризмы вентиляция левого легкого выключается. Пациенты с исходной дыхательной недостаточностью или травматическим повреждением легкого с диссекцией аорты могут представлять сложности для поддержания приемлемой оксигенации при однолегочной вентиляции. Так как требуется обширная и часто продолжительная операция, зачастую не удается начать ее условиях гипотермии. Более того, подобные операции несут в себе риск кровопотери и необходимости ее в быстром возмещении кровью и ее компонентами. Зачастую рекомендуется использование полного ОЛС для снижения риска подобных осложнений.

Рис. 60-16 иллюстрирует простой и полный контур ОЛС. Основная разница между полным ОЛС и стандартным ИК состоит в расположении резервуара и венозной канюли. В контуре полного ОЛС резервуар не принимает в себя всю кровь от пациента, как это делает контур ИК. При отсутствии резервуара на пути крови снижается эффективная поверхность ЭКК, что смягчает контактную активацию крови и минимизирует потребность в больших дозах гепарина. При обоих контурах основная цель идентична – поддерживание АД более 60 *мм рт. ст.* проксимальнее и дистальнее зажима на аорте в течение всей процедуры. Однако контур полного ОЛС дает клиницисту возможность коррекции гипоксии, гипотермии и кровопотери. Добавление оксигенатора в контур делает возможным замещение функции внешнего газообмена. Теплообменник используется для поддержания нормотермии. Резервуар облегчает добавление больших объемов жидкости или компонентов крови в случае кровотечения, гиповолемии или всего перечисленного.

Сердечно-легочная поддержка (СЛП) и контуры экстракорпоральной мембранной оксигенации

С практической точки зрения нет никакой разницы между системами СЛП и ЭКМО*. Обе содержат ЭКК без резервуара, артериальный фильтр и любой из вспомогательных насосов, используемых в кардиохирургии (т.е. аспирационный, дренажный и кардиоплегический).

* В современной отечественной и мировой практике не различают ЭКМО или СЛП, считая их синонимами. Как правило, используют только центрифужные насосы *(Прим. пер.)*

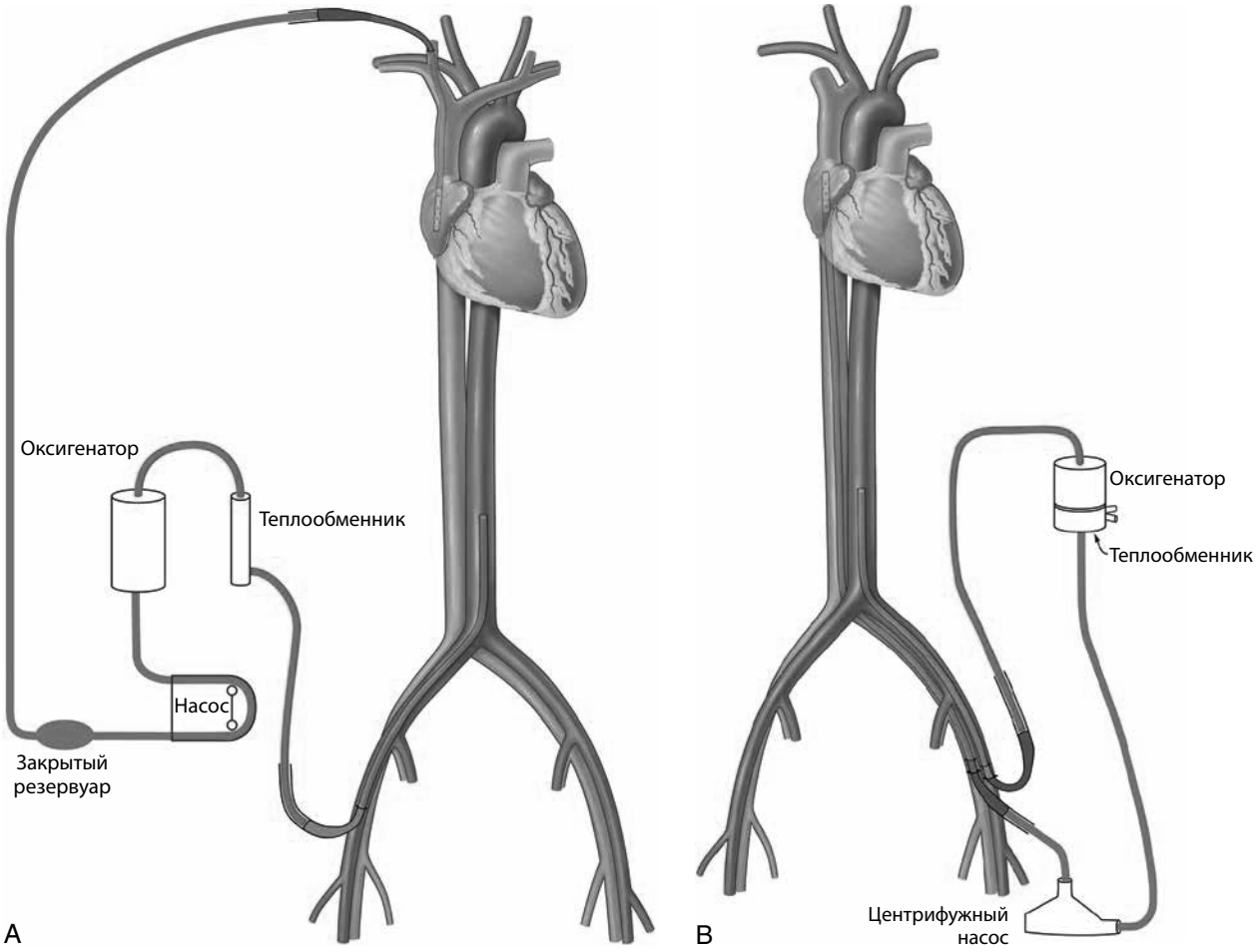


Рис. 60-17 A, Пациент канюлируется через внутреннюю яремную вену и бедренную артерию, с традиционным контуром экстракорпоральной мембранной оксигенации **B,** Пациент канюлируется через бедренную вену и бедренную артерию с простейшим контуром поддержки искусственного кровообращения

Так как резервуар удален из контура, данные системы называются «закрытыми», что означает ограниченную возможность удаления эмболов, поступающих в контур из венозной магистрали. Традиционно контур ЭКМО имеет бóльшую длину магистралей, роликовый артериальный насос и силиконовый мембранный оксигенатор. Контур СЛП акцентирован на минимализме и имеет меньшую длину магистралей, центрифужный артериальный насос и силиконовый оксигенатор из полых волокон. В условиях интенсивной терапии ЭКМО или ПСЛ используют для поддержки сердца, легких или обоих органов в течение дней и недель. Новое поколение центрифужных насосов и оксигенаторов из полых трубок, которые разрабатываются в течение последнего десятилетия, способно хорошо выполнять данные функции при их длительном использовании и все чаще применяется в безнадежных ситуациях (Рис. 60-17).

Специфические заболевания сердца и сосудов

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

АКШ в условиях ИК

Анестезиологическое пособие у пациентов, оперируемых на коронарных артериях с ИК или без него, основывается на базовой анатомии коронарного русла, балансе между миокардиальной доставкой и потреблением кислорода и детерминантах миокардиальной ишемии.

Коронарная анатомия

Коронарный кровоток направляется от аорты через левую и правую коронарные артерии. Левая основная коронарная артерия (ЛКА) делится на левую переднюю нисходящую (ПНА) и левую огибающую (ОА) артерии. ПНА проходит вперед по межжелудочковой борозды и разделяется на одну, две или три диагональные и несколько перегородочных (септальных) ветвей. Собственно ПНА оканчивается на верхушке ЛЖ. Диагональные ветви ПНА несут кровь к переднебоковым отделам сегментам сердца. Перегородочные ветви ПНА снабжают межжелудочковую перегородку, ветви пучка Гиса и систему Пуркинье. Другой ветвью ЛКА является ОА, проходящая вдоль левой атриовентрикулярной борозде и дающая от одной до четырех ветвей тупого края, снабжающих боковую стенку ЛЖ.

Правая коронарная артерия (ПКА) идет по правой атриовентрикулярной борозде и дает начало ветвям острого края, которые снабжают правую переднюю стенку правого желудочка. У 85% населения ПКА дает начало задней нисходящей артерии (ЗНА или задняя межжелудочковая ветвь – ЗМЖВ), снабжающей задний нижний сегмент левого желудочка (система правого доминирования). У других 15% данные сегменты снабжаются ЗНА, отходящей от ОА (левый тип доминирования) или системой сочетания обоих типов (сбалансированный тип). Артерия синусового узла отходит от ПКА в 55% случаях и от ОА в остальных 45%.

Рис. 60-18 Факторы, определяющие доставку и потребления кислорода миокардом. *(Из London M, Mittnacht A, Kaplan JA: Anesthesia for myocardial revascularization. In Kaplan's Cardiac Anesthesia, 5th ed. Philadelphia, Elsevier, 2006, p 594.)*

Доставка и потребление кислорода миокардом

Баланс между кислородными снабжением и потребностью миокарда до некоторой степени является взаимосвязанным комплексом (Рис. 60-18). Экстракция кислорода из артериальной крови максимальна в покое. При росте потребности (в условиях физической нагрузки или гемодинамического стресса) должна быть увеличена и доставка кислорода к миокарду. Доставка детерминирована содержанием кислорода в артериальной крови и коронарным кровотоком.

Содержание кислорода в крови зависит от гемоглобин-связанного кислорода и в меньшей степени, растворенного кислорода. Хотя высокий уровень гемоглобина обеспечивает высокую кислородную емкость крови, в клинических исследованиях не определен минимально допустимый уровень гемоглобина, необходимый для недопущения ишемии. Факторы, влияющие на данный уровень, включают тяжесть коронарного поражения, частоту сердечных сокращений, перфузионное давление и толщину и напряжение стенки миокарда. Кроме того, реальная доставка кислорода к миокарду зависит от высвобождения кислорода от гемоглобина в соответствии с кривой диссоциации оксигемоглобина. Смещение данной кривой влево, вызываемое алкалозом, гипотермией или низким уровнем 2,3-дифосфоглицерата (что может наблюдаться после трансфузий больших объемов консервированной аутологичной крови), будет снижать отдачу кислорода.

Длительность диастолы – другой важный фактор влияния на снабжение миокарда кислородом, так как от 70 до 80% коронарного кровотока происходит во время диастолической фазы сердечного цикла. Во время фазы систолы сокращение сердца увеличивает давление внутри желудочков и сопротивление коронарных сосудов, что препятствует миокардиальной перфузии. Существует нелинейная зависимость между частотой сердечных сокращений и длительностью диастолы[302]. Общее время длительности диастолы в минуту является функцией частоты сердечных сокращений. Это основная причина для использования бета-блокаторов в качестве противоишемических препаратов как при длительной терапии, так и для профилактики даже незначительного увеличения ЧСС в периоперационном периоде.

Детерминанты кровотока по нормальным коронарным артериям включают в себя разницу давления в коронарном русле (коронарное перфузионное давление) и сопротивление коронарных сосудов. Коронарное перфузионное давление для левого желудочка – давление в аорте во время диастолы минус конечно диастолическое давление в левом желудочке (КДДЛЖ); следовательно, повышение КДДЛЖ замедляет субэндокардиальный кровоток. Так как стенозы коронарных артерий являются причиной дилатации сосуда максимально дистальнее стеноза, манипуляции с коронарным перфузионным давлением становятся важным фактором, детерминирующим коронарный кровоток (и предотвращающим или корригирующим миокардиальную ишемию). Однако, так как детерминанты миокардиального кислородного баланса являются комплексными, повреждение одного из них вызывает множество эффектов. Например, повышение АД увеличивает коронарный кровоток, однако также увеличивает и постнагрузку, таким образом повышая напряжение стенки и потребность в кислороде.

У пациентов при общей анестезии во время операции АКШ необходим бдительный контроль за миокардиальной ишемией в течение всего периоперационного периода.

Предоперационная оценка и подготовка

Обычно пациенты, которым планируется АКШ, максимально обследованы в отношении основного заболевания (см. Гл. 34). Необходимо выяснить коронарную анатомию, особенно факты значимого поражения ствола или проксимального участка ЛКА, или трехсосудистого поражения. Обычно оценивается функция желудочков путем проведения ангиографии или эхо-кардиографии для исследования фракции выброса. Пациенты с нормальной ФВ или большей, чем 50%, имеют невысокий риск, тогда как имеющие ФВ от 25 до 50% имеют промежуточный риск в отношении развития послеоперационного синдрома низкого сердечного выброса (СНВ). Пациенты с ФВ менее 25% имеют высокий риск развития данного синдрома. Пациенты с нестабильной стенокардией, острым ИМ и явной застойной ХСН имеют очень большой риск. Больные с кардиогенным шоком, часто уже установленной на месте ВАБК, имеют высочайший риск СНВ и летальности.

Должна быть изучена и выяснена другая патофизиологическая составляющая, которая включает такую клапанную патологию, как митральная регургитация, аортальный стеноз, аортальная недостаточность, дефекты межпредсердной или межжелудочковой перегородок или аневризмы желудочков. Анестезиолог должен быть осведомлен о любых нарушениях ритма по данным ЭКГ или знать анамнез о ФП или суправентрикулярной тахикардии (приводящей к гемодинамической нестабильности или повышению риска эмболических неврологических осложнений), блокаде левой ножки пучка Гиса или удлинении интервала PR (что может прогрессировать в более значимую блокаду проводимости), или полной блокаде с потребностью в ЭКС. Также должна быть учтена терапия антиаритмиками, как фармакологическая, так и использованием стимуляторов или автоматических имплантируемых кардиостимуляторов/кардиовертеров. В завершение, наличие перикардиального выпота на предоперационной рентгенограмме или эхо-кардиограмме может быть причиной компрометации гемодинамики.

Концепция хирургии

Традиционное (с ИК) АКШ – наиболее частая кардиохирургическая операция. Стандартом является полная срединная стернотомия с рассечением грудины. Вентиляция легких на короткое время останавливается во время стернотомии для предотвращения повреждения плевры. Может быть использована осцилляторная пила у пациентов, которым ранее уже была проведена стернотомия (повторные операции). Риск при проведении стернотомии при повторных операциях включает перфорацию правого желудочка, повреждение существующих венозных шунтов и фибрилляцию желудочков за счет передачи энергии электрокоагулятора через ранее установленные элект-

роды. Таким образом, должны быть доступны 2 единицы консервированных эритроцитов и электроды для внешней дефибрилляции перед обработкой и закрытием операционного поля. Кроме того, хирургические манипуляции на ранее установленных венозных шунтах могут привести к атероматозной эмболии и соответствующей ишемии. Если осложнение происходит во время стернотомии или в процессе выделения сердца и подготовки к канюляции, может быть выполнено подключение ИК через канюлированные бедренные артерию и вену.

При использовании ВГА операционный стол поднимается и обычно поворачивается влево для облегчения комфорта хирургу для выделения сосуда. Также снижается дыхательный объем для содействия этой манипуляции. Обычно вводится гепарин перед наложением зажима на «ножку» ВГА, может быть также введен папаверин внутрь сосуда. Период до ИК при проведении АКШ относительно короток (менее 1 *ч*), но может быть и удлинен за счет необходимости выделения левой ВГА, правой ВГА, лучевой артерии или любой комбинации этих сосудов. Выделение адекватных венозных кондуитов производят в большинстве случаев АКШ.

Перед канюляцией аорты проведение ЧПЭ или эпиаортальной эхокардиографии (или обоих методов) дает важную информацию касательно наличия и четкой локализации кальцификатов или подвижных атероматозных бляшек в дуге аорты. Хирург может нуждаться в контроле ЧПЭ для проведения ретроградного катетера в коронарный синус. Установка ретроградной канюли может быть затруднительной, делая необходимым быстрое начало ИК из-за гемодинамической нестабильности или нарушений ритма. После начала ИК ЧПЭ может использоваться для уточнения правильного расположения дренажа левого желудочка, равно как и для верификации отсутствия тромбов в ЛЖ у пациентов с недавним ИМ передней локализации или аневризмой[303].

Хирургические и технические осложнения, приводящие к ишемии при АКШ, включают (1) низкое качество дистальных и проксимальных анастомозов шунтов, (2) случайный разрез задней стенки коронарной артерии с последующей ее диссекцией, (3) глухое ушивание коронарной артерии, (4) неадекватную длину венозного шунта с натяжением вены при наполнении сердца, (5) избыточную длину шунта с перегибанием вены, (6) тромбоз венозного шунта[304]. Другие причины ишемии включают в себя (1) эмболию коронарного русла воздухом или атероматозными частицами, (2) коронарный спазм и (3) натяжение венозного шунта или окклюзию ВГА, при перераздувании легких. Остаточные эффекты кардиоплегии, аневризма желудочков или перикардит могут приводить к элевации сегмента ST без настоящей ишемии.

Концепция анестезии

Мониторинг ишемии. Электрокардиография остается стандартом мониторинга ишемии (см. Гл. 42). Для кардиохирургических пациентов предпочтителен монитор с выведением двух отведений ЭКГ одновременно, обычно это II и V5 с автоматическим анализом сегмента ST. Менее распространено использование катетера в ЛА, по сравнению с недавним прошлым, так как последние обзорные и рандомизированные исследования показали, что применение таких катетеров не улучшает исход[41,43,45]. Конечно, абсолютные значения ДЛА не диагностируют ишемию, тогда как изменения формы кривой могут иметь бóльшую информативность; например появление новой V волны на графике ДЗЛА показывает наличие ишемической дисфункции папиллярных мышц (см. Гл. 40).

Однако изменения ЭКГ и форма волны ЛА-катетера и изменения давления обладают меньшей чувствительностью по отношению к ишемии в сравнении с выявлением региональных дискинезов стенок при ЧПЭ. Поэтому ЧПЭ широко используется во время процедур реваскуляризации для оценки региональной подвижности стенок путем количественной оценки укорочения радиуса и утолщения стенок (см. Гл. 41). Таким образом, ЧПЭ информативнее других методов, особенно при окончании ИК.

Выбор анестетиков. Не существует единственного подходящего анестезиологического рецепта для всех пациентов, подвергаемых АКШ. Успешно использовались самые разнообразные опиоиды, гипнотики и летучие анестетики в различных комбинациях для индукции и поддержания анестезии. Препараты для анестезии и их дозировки выбираются согласно двум показателям, первым из которых является функция ЛЖ[303]. Пациенты с удовлетворительной функцией ЛЖ обычно имеют выраженный симпатомиметический ответ на интенсивную хирургическую стимуляцию, как то стернотомия. Без адекватного лечения это приведет к тахикардии, гипертензии и ишемии. Будут требоваться относительно бóльшие дозировки анестетиков, часто в комбинации с бета-блокаторами, вазодилататорами и комбинацией перечисленного. С другой стороны, у пациентов с неудовлетворительной функцией ЛЖ может развиться гипотензия при назначении анестетиков из-за снижения сердечного выброса, вазодилатации или их сочетания. Подобные пациенты могут требовать вазопрессоров и/или инотропной фармакологической поддержки.

Вторым основанием для выбора анестетиков и дозировок является возможность ранней экстубации (в пределах 4-6 *ч* с момента поступления в ОРИТ)[303]. Так называемый fast track становится стандартом, особенно при первичном изолированном АКШ (АКШ без дополнительных вмешательств, таких как протезирование клапанов или резекции аневризмы желудочков). При принятии решения об отключении респираторной поддержки клиницист (хирург, анестезиолог и интенсивист) оценивает, были ли особенности операции и нормализованы ли физиологические параметры пациента. Подобная оценка включает соблюдение нормотермии, отсутствие избыточного кровотечения или документированной коагулопатии, достаточный темп диуреза, газовый состав крови и гематокрит. После завершения седации и оценки неврологического статуса, у пациента следует оценить наличие принятых в центре критериев экстубации. См. Раздел «Период

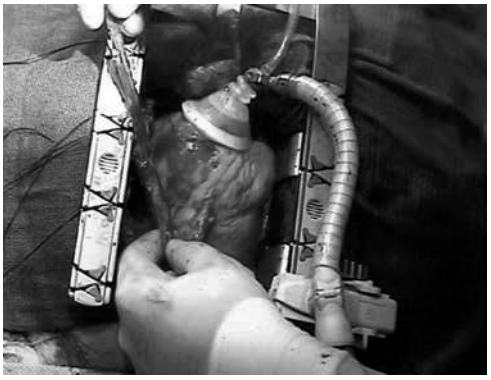


Рис. 60-19 Вертикализация верхушки сердца при проведении АКШ off pump

после ИК» и раздел «Проблемы периода после ИК» для дальнейших деталей.

Аорто-коронарное шунтирование без искусственного кровообращения (АКШ off pump)

Хирургические концепции

Техника шунтирования АКШ off pump выполняется через полную срединную стернотомию, избегая ИК. На сегодняшний день АКШ off pump составляет от 20 до 30% всех операций АКШ[305,306].

Потенциальные источники шунтов включают в себя левую и правую ВГА, большую подкожную вену и лучевые артерии. Перикард раскрывается и фиксируется к краям раны средостения. Специальные стернальные ретракторы обеспечивают размещение регулируемых и подвижных устройств, которые выполняют или прямую фиксацию поверхности миокарда, или путем аспирации, или с использованием обоих методов. Данные устройства стабилизируют целевой сосуд и позволяют хирургу «вертикализировать» верхушку сердца за пределы перикарда для доступа к сосудам, локализованным по задней и латеральной поверхностям (Рис. 60-19).

Когда будет стабилизирован целевой сосуд и окружающий миокард, вокруг коронарной артерии размещается эластичная лигатура для снижения кровотечения из выполненной артериотомии. Хирургическая визуализация оптимизируется также за счет установки обдувающего вентилятора, который держит ассистент, который осуществляет ирригацию стерильной жидкости с формированием аэрозоля в углекислом газе. В этих условиях выполняется один и более дистальных коронарных анастомозов. Проксимальные концы шунта большой подкожной вены или свободных артериальных кондуитов подшиваются напрямую к аорте с краевым ее отжатием. В качестве альтернативы формируется непрямой проксимальный анастомоз через создание Т-образного шунта (анастомоз конец-в-бок) с ВГА, которая соединяется с подключичной артерией.

Анестезиологические концепции

Анестезиологическое обеспечение АКШ off pump прямо связано с гемодинамическими пертурбациями. Это происходит вследствие компрессии миокарда стабилизаторами, нарушения наполнения желудочков из-за вертикализации верхушки сердца и миокардиальной ишемии в бассейне нативных коронарных артерий, за счет временного лигирования эластичной лигатурой целевого сосуда или за счет снижения коронарной перфузии из-за гемодинамические изменений. Установка стабилизатора поверхности и устройства для перемещения верхушки связана с достоверным снижением ударного объема, сердечного выброса, коронарного кровотока и среднего АД на модели АКШ off pump у свиней[307,308]. Компрометируется наполнение обоих желудочков, особенно правого – с тонкой стенкой, которая легко сжимается[308]. Смещение верхушки и внешняя компрессия также могут искривлять кольцо митрального клапана и приводить к увеличению давления наполнения предсердия, ограничению диастолического наполнения ЛЖ и митральной регургитации[309]. Клинические исследования ассоциировали гемодинамические расстройства со смещением верхушки при необходимости шунтирования ПКА и ОА[310-312]. К тому же возникает ишемия дистального миокардиального сегмента во время наложения анастомозов, и степень функциональных нарушений зависит от тяжести стенозов и развитости коллатералей[313].

Мониторинг включает пятиканальную ЭКГ и катетер для инвазивного контроля АД. Можно рассмотреть измерение ДЛА и сердечного выброса или измерение сердечного выброса по вариабельности формы пульсовой волны[313]. Полезным всего лишь в ограниченных пределах может быть использование ЧПЭ, потому что вертикализация сердца и наложение внешних фиксирующих устройств нарушают визуализацию. Обзор из середины пищевода может быть лучше, чем обзор из трансгастральной позиции для проведения постоянного мониторинга ЧПЭ при формировании дистальных анастомозов.

При отсутствии ИК нет необходимости в согревании после гипотермии. Конвективное согревание поверхности отчасти ограничено из-за потребности в манипуляциях внутри грудной клетки и в доступе к больному. Следовательно, тепловые одеяла и теплое пространство в операционной обязательны для профилактики нежелательного снижения температуры больного. Гемодинамические изменения при операциях АКШ off pump первоначально корригируются назначением объема кристаллоидов, коллоидов или их сочетания. Гемотрансфузия обсуждается у пациентов высокого риска, которые поступают в операционную с предоперационной анемией, которая может быть усугублена введением бескровных растворов и хирургической кровопотерей при выделении ВГА и в промежутках между наложением анастомозов. Когда возмещение внутрисосудистой жидкости неадекватно, положение Тренделенбурга показывает эффективность в восстановлении ударного объема, сердечного индекса и среднего АД на моделях животных[307,308]. Если увеличение митральной недостаточности усугубляет в дальнейшем гемодинамические изменения, правильное позиционирование сердца является простейшим маневром, способным увеличить наполнение сердца и нормализовать вентрикуло-аннулярную геометрию.

Пациенты с неудовлетворительной функцией ЛЖ могут быть чувствительны к вертикализации сердца. Длительная гипотензия корригируется путем назначения вазоактивных препаратов, таких как фенилэфрин или вазопрессин, или инотропных препаратов, особенно когда есть доказательства нарушенной перфузии тканей (СИ менее 1,5, $S\bar{v}O_2$ менее 60% или недостаточный темп диуреза). Норэпинефрин – приемлемый выбор с учетом того, что адренергические свойства включают эффекты альфа- и бета-агонистов в низких дозах. Ишемические изменения манифестируют в виде отклонения сегмента ST или появления новых гипокинезов стенок по данным ЧПЭ, что может быть корригировано путем увеличения перфузионного давления с добавлением объема, фармакологической вазоконстрикции и инотропной поддержки. Нитроглицерин может быть применен с большой осторожностью, так как резервы преднагрузки обычно компрометированы за счет изменения положения сердца при АКШ off pump.

Постоянные или ухудшающиеся нарушения ЭКГ или угрожающий сердечно-сосудистый коллапс нуждаются в быстрейшей реакции хирургов и анестезиологов. Одним из вариантов является установка небольшого, гибкого интракоронарного стента в открытый коронарный анастомоз для обеспечения кровотока в дистальном сегменте. Начало полного или частичного ИК и ВАБК является другим способом коррекции. Экстренная конверсия АКШ off pump в АКШ с ИК, случающаяся примерно в 3% подобных случаев[314,315], не столь безвредное явление. Подобная внеплановая конверсия, по сообщениям, ассоциируется с повышенным риском смерти,

инсультов, почечной недостаточности, раневой инфекции и дыхательной недостаточности[315].

Исходы

Кратко- и долгосрочные исходы хирургии АКШ без ИК остаются предметом дискуссий. Крупное исследование, выполненное на основании Базы данных кардиохирургии штата Нью Йорк, показало одинаковую частоту госпитальной летальности в группах АКШ off pump и традиционного АКШ, но низкую частоту инсульта, кровотечений, требующих реоперации и сниженную длительность госпитализации в группе АКШ off pump[316]. Однако когорта АКШ с ИК имела лучшую трехлетнюю выживаемость и свободу от необходимости повторной реваскуляризации[316]. Рандомизированные исследования, сравнивающие АКШ off pump и АКШ с ИК, не обнаружили убедительных или согласующихся доказательств для поддержки того или иного подхода[317,318].

Метаанализ рандомизированных исследований обнаружил, что АКШ off pump вызывает статистически достоверное снижение частоты послеоперационной ФП, но не остальных нежелательных клинических исходов, когда сравнивается с АКШ с ИК[319]. В другом мета *in vitro* анализе Lim и соавт.[320] использовали проходимость шунта как конечную точку и пришли к заключению, что пациенты с АКШ off pump имели худшие показатели проходимости и статистически достоверное снижение числа работоспособных шунтов, при сравнении с АКШ с ИК. Эти находки дают основание полагать, что реваскуляризация миокарда более полная при традиционном АКШ. Однако самый последний большой ретроспективный обзор процедур АКШ vs АКШ off pump обнаружил специфические преимущества АКШ без ИК для женщин: статистически достоверное снижение летальности, частоты инсультов и основных неблагоприятных сердечных осложнений[305,321].

Минимально-инвазивная коронарная хирургия

Хирургические концепции

Минимально-инвазивное прямое коронарное шунтирование (MIDCAB) выполняется через ограниченную переднюю торакотомию, обычно левостороннюю, для реваскуляризации атеросклеротически измененной ПНА (Рис. 60-20). Пациенты, отбираемые на эту операцию, могут быть относительно сохранны и считаются больными «низкого риска», имеющие осложненное поражение ПНА, которое не может быть корригировано проведением ЧКВ. Изредка MIDCAB проводится у пациентов с тяжелым атеросклерозом аорты, у которых стандартное ИК имеет избыточный риск инсульта из-за необходимости манипуляций на восходящей аорте.

Хотя MIDCAB может обеспечивать хирургический подход к ПКА или ПМЖВ через правостороннюю переднюю торакотомию или субксифоидальную лапаротомию, наиболее распространен хирургический доступ через переднюю левостороннюю торакотомию в отношении атеросклеротического поражения ПНА или ОА. Детали процедуры в обоих случаях одинаковые, поэтому описывается только левосторонний доступ.

Левая ВГА выделяется под прямым контролем через торакотомный разрез или с использованием торакоскопических инструментов или робот-ассистенции через небольшой разрез для установки порта. Однолегочная вентиляция используется часто для выделения ВГА, оптимизации хирургической техники и визуализации. Перикард рассекают и фиксируют, выделяют целевой сосуд (сосуды). Как и при проведении АКШ off pump через срединную стернотомию, используют специальный миокардиальный стабилизатор для изоляции и прокалывания места коронарной артериотомии и смежного участка миокарда, эластичная лигатура размещается вокруг сосуда. Далее коронарный кровоток прерывается, пока ВГА анастомозируется с ПНА. Венозный шунт или графт из лучевой артерии может быть подшит в виде Т-шунта к ВГА, если есть необходимость реваскуляризации второго поражения ПНА или ОА.

Анестезиологическое пособие

Анестезиологическое пособие и контроль гемодинамики для MIDCAB аналогичны АКШ off pump. В дополнение может быть выполнена однолегочная вентиляция с использованием стандартной двухпросветной трубки или бронхоблокатора, установленного через стандартную эндотрахеальную трубку или специальную эндотрахеальную трубку (Унивент).

Пациенты могут испытывать значимую послеоперационную боль в области торакотомного разреза, которая может быть корригирована, не противореча принципам «fast-track» – экстубация, активизация и восстановление. Варианты терапии боли включают в себя эпидуральную аналгезию опиоидами через торакальный эпидуральный катетер, интратекальную аналгезию наркотиками, локальную блокаду нервов местными анестетиками на несколько уровней ниже и выше торакотомии, межреберную аналгезию через катетер и криоаблацию межреберных нервов.

Исходы

Исходы после MIDCAB благоприятные. Большое Европейское ретроспективное исследование более 1300 пациентов после MIDCAB отметило 89,5% свободных от нежелательных явлений и стенокардии в течение 5 лет и 83,3% – в течение 7 лет после операции[322]. Исследования, сравнивающие ЧКВ голометаллическим стентом с реваскуляризацией MIDCAB, получили одинаковую или слегка меньшую частоту нежелательных сердечных или цереброваскулярных явлений для группы с MIDCAB и большую частоту рестенозов для изолированного ЧКВ[323-326]. Возможна комбинация реваскуляризации по методу MIDCAB ПНА с ЧКВ у пациентов с множественным поражением сосудистого русла, таким образом создавая гибридный подход к коронарной реваскуляризации[327,328].

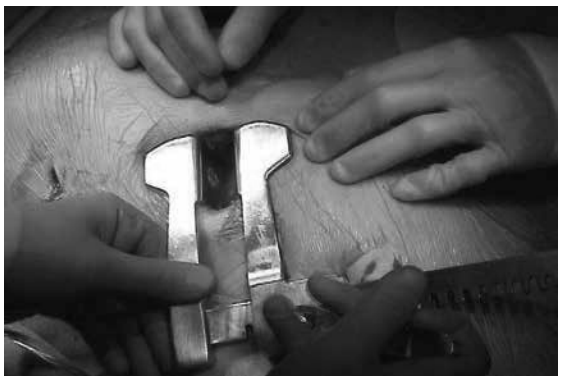


Рис. 60-20 Левая передняя торакотомия для прямого минимально инвазивного коронарного шунтирования (MIDCAB)

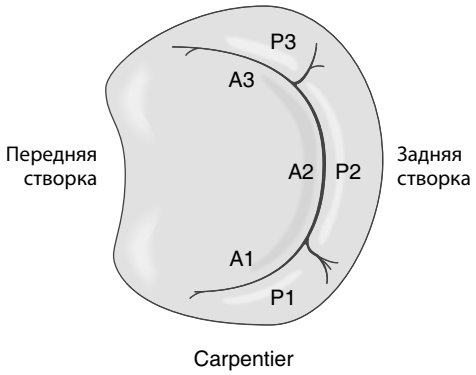


Рис. 60-21 Стандартная терминология в приложении к створкам митрального клапана показана на данном рисунке. Передняя и задняя створки митрального клапана каждая разделяется на три сегмента. *(Из Savage RM, Aronson S, Thomas JD, et al [eds]: Comprehensive Textbook of Intraoperative Transesophageal Echocardiography. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, Figure 14.2.)*

Поражения клапанов сердца

Заболевания митрального клапана

В США и других индустриальных странах заболевания митрального клапана обычно вызываются первичной дегенерацией (т.е. связанной с возрастом) или наследственной патологией митрального клапана, также, все чаще, – ИБС, осложненной функциональной недостаточностью митрального клапана, что превышает по распространенности таковую при ревматизме. Первичный или органический порок митрального клапана включает в себя аномалии собственно клапана или его подклапанных структур. Пролапс, миксоматозная дегенерация митрального клапана, ревматическая митральная недостаточность, расщепление створок митрального клапана с атриовентрикулярным септальным дефектом и другие инфильтративно-фибротические процессы при системных заболеваниях ассоциируются с врожденными структурными аномалиями митрального клапана. Наиболее частым показанием для протезирования или пластики по поводу митральной регургитации является миксоматозная дегенерация, которая включает синдромы пролапса митрального клапана[329]. Хроническая ишемическая или функциональная митральная регургитация имеет место у 10-20% пациентов с ИБС, когда, в отличие от первичного поражения митрального клапана, клапан первично интактен. Тем не менее для такого типа митральной регургитации характерны относительно высокие летальность и частота осложнений в долгосрочной перспективе[330].

Анатомия митрального клапана

Створки митрального клапана состоят из сегментов, легче всего видимых на задней створке, иногда называемых «раковины». На схеме классификации Carpantier[331] сегменты задней створки отмечены как P1, P2 и P3, с ориентацией P1 латерально и P3 – медиально. Сегменты передней створки отмечены как A1, A2 и A3 и имеют аналогичную ориентацию в латеральную и медиальную стороны, как и задняя створка (Рис. 60-21). Данная терминология используется для обеспечения полноценной взаимосвязи между хирургом и эхокардиографистом, кем часто является и анестезиолог, при попытках определить аномалии клапана.

Митральный стеноз (МС)

Патофизиология. Патофизиология ревматического митрального стеноза включает утолщение створок клапана и формирование спаек между ними с увеличением ригидности, равно как и утолщение, образование спаек и контрактуру хорд и папиллярных мышц. Кроме того, при длительно текущей ревматической болезни имеется неизбежная кальцификация клапанного аппарата различной степени. Физиологические изменения ведут к обструкции на уровне митрального клапана.

Нормальная площадь отверстия митрального клапана примерно от 4 до 5 $см^2$[332]. Симптомы встречаются при площади клапана менее 2,5 $см^2$ и могут усиливаться при увеличенном сердечном выбросе и, вследствие этого, увеличенном кровотоке через стенозированный клапан. Симптомы обычно не проявляются в покое, до тех пор пока площадь митрального клапана (ПМК) не станет меньше 1,5 $см^2$. Обструктивный кровоток через митральный клапан ассоциируется с разницей давления или «градиентом» на клапане. Чем тяжелее митральный стеноз, тем более значим градиент на клапане при наличии постоянного кровотока.

Трансмитральный градиент давления зависит от объемной скорости кровотока. Тяжелый МС может иметь низкий измеренный или расчетный градиент на клапане у больных с правожелудочковой недостаточностью и легочной гипертензией. Измеренная ПМК является более независимой характеристикой тяжести МС. Сегодня МС первично диагностируется и наблюдается по эхокардиографии, хотя ПМК может быть вычислена во время катетеризации с использованием равновесия Горлина. Оценка тяжести по данным эхокардиографии включает в себя двухразмерное планиметрическое исследование отверстия клапана, допплеровское измерение градиента, периода «полуспада» давления и времени замедления потока.

При ведении МС особое внимание уделяют патофизиологическим изменениям, происходящим в ЛП: его увеличению с развитием ФП, также тромбоэмболическим осложнениям или всего перечисленного – если замедленный кровоток приводит к формированию тромбов в ЛП или его ушке.

Пациенты с МС и ХСН имеют повышенный риск эмболического инсульта, с частотой от 7 до 15% в год[333]. Лечение включает антикоагулянты в виде внутривенного гепарина или перорального варфарина, фармакологический контроль или фармакологическую или электрическую кардиоверсию гемодинамически значимой или остро возникшей ФП. У пациентов с плановой кардиоверсией

Рис. 60-22 Кривая давление-объем при митральном стенозе. *(Из Jackson JM, Thomas SJ, Lowenstein E: Anesthetic management of patients with valvular heart disease. Semin Anesth 1:239, 1982.)*

может потребоваться ЧПЭ прежде всего для исключения тромбоза ЛП[332].

Увеличенное ДЛП ведет к пассивному повышению легочного венозного и артериального давлений. Большинство пациентов с МС имеют легочное давление больше ожидаемого при исследовании ДЛП. Это преувеличенное давление связано с реактивной легочной вазоконстрикцией или гистологическими изменениями в медиальном и интимальном слоях легочных артерий и артериол. Легочное давление демонстрирует связь с тяжестью МС, но давление колеблется в более широких пределах, чем степень МС. В исследовании 744 пациентов с тяжелым МС Otto и соавторы[334] обнаружили, что предикторы повышенного ЛСС и градиенты давления в сосудах легких включали трансмитральный градиент, КДД ЛЖ, ПМК и хронические заболевания легких.

Хроническое повышение легочного давления из-за МС ведет к компенсаторным изменениям ПЖ. Длительное действие повышенного давления ведет к компенсаторной его гипертрофии, однако ответ правого желудочка менее эффективен, чем левого, из-за формы желудочка толщины стенки и небольшой массы мышц. Из-за относительной уязвимости правого желудочка, хроническая легочная гипертензия неизменно ведет к дилатации и окончательной недостаточности ПЖ.

Воздействие МС на левый желудочек обусловливается прежде всего обструкцией диастолического притока. Узкое отверстие митрального клапана ведет к удлинению раннего диастолического митрального притока и замедлению наполнения левого желудочка. Позднее диастолическое наполнение, которое развивается во время предсердной систолы, компрометируется при ФП. В случае МС кривая давление/объем смещается влево, так что снижаются КДДЛЖ и конечно-диастолический объем ЛЖ (КДОЛЖ). Ударный объем уменьшается, особенно в клинических ситуациях, когда увеличивается частота сердечных сокращений и снижается интервал диастолического заполнения (Рис. 60-22).

Функция ЛЖ у большинства пациентов с МС считается нормальной. Однако в обзоре литературы Klein и Carroll показали, что предположение о сохранении контрактильности ЛЖ у пациентов с МС дискутабельно. Вместо этого дисфункция ЛЖ может наблюдаться не менее чем у 30% пациентов. Предположительные механизмы включают в себя сниженное наполнение ЛЖ, мышечную атрофию, воспалительный миокардиальный фиброз, ведущий к аномалии подвижности стенки, смещение подклапанного аппарата, аномальные паттерны сокращений ЛЖ, снижение растяжимости ЛЖ и его диастолической функции, увеличение постнагрузки для ЛЖ за счет желудочкового ремоделирования, движение перегородки справа-налево, вторичное по отношению к легочной гипертензии и гипертензии ПЖ, и, наконец, сопутствующие заболевания, такие как системная гипертензия и ИБС[335]. Гемодинамические изменения при МС суммированы на Рис. 60-23.

Анестезиологическое пособие. Понимание и оценка патофизиологии МС определяют основу анестезиологического пособия у этих больных. Первичные действия у пациентов с МС включают контроль желудочковой преднагрузки, ЧСС, сопутствующей легочной гипертензии и потенциального снижения сократимости ЛЖ и ПЖ. Большинство больных с пороками клапанов сердца имеют повышенную зависимость от желудочковой преднагрузки. Кровоток через стенотически измененный митральный клапан требует высокого градиента давления между ЛП и ЛЖ. Следовательно, снижение преднагрузки, как в силу кровопотери, так и в силу венодилатационных эффектов анестезии, может значимо снизить ударный объем, сердечный выброс и тканевую перфузию. Однако при высоких степенях МС ДЛП может быть очень высоким, тогда как разница между адекватным давлением наполнения и уровнем ДЛП, ведущим к ХСН, может быть слишком маленькой. Следовательно, требуется осторожная инфузия.

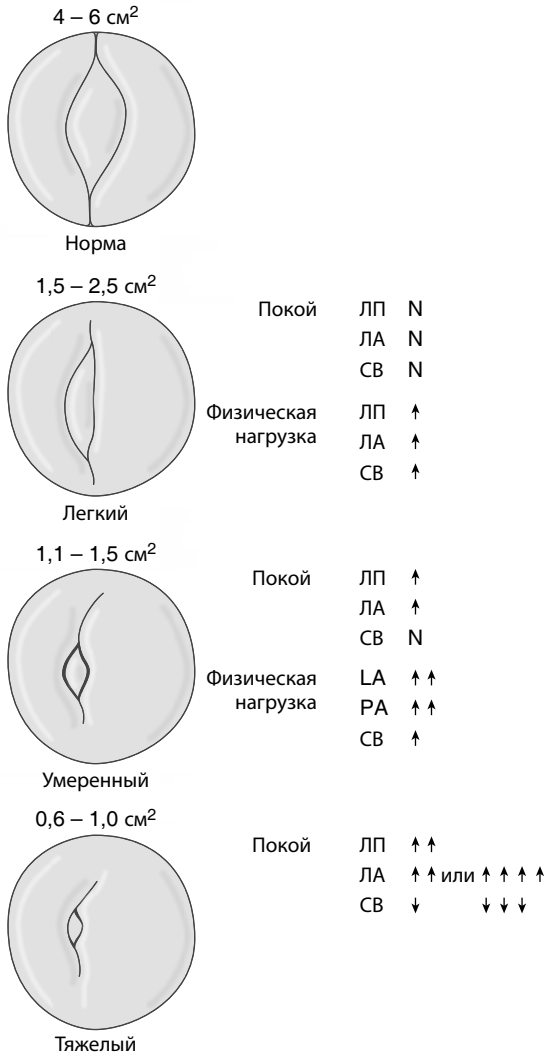


Рис. 60-23 Гемодинамические изменения, происходящие на различных стадиях митрального стеноза. Каждой стадии соответствует площадь клапана. CO – сердечный выброс. LA – левое предсердие. PA – давление в легочной артерии. *(Из Rappaport E: Natural history of aortic and mitral valve disease. Am J Cardiol 35:221-227, 1975.)*

У пациентов с МС ЧСС должна поддерживаться в пределах нормальной величины. Пациент может быть чувствителен к тахикардии из-за уменьшения времени диастолического наполнения. Более того, градиент давления зависит от кровотока через МС. Увеличение скорости кровотока, например, при беременности или увеличенной симпатической активности по различным причинам, может привести к драматическому увеличению градиента давления на клапане и отразиться на увеличении ДЛП или легочном венозном давлении. Эхокардиографически концепция градиента на клапане происходит от использования модифицированной формы равновесия Бернулли, $\Delta P = 4V^2$, где «v» – измеренная скорость кровотока через клапан. Следовательно, любое увеличение трансвальвулярного кровотока за счет увеличения ЧСС достоверно ухудшает динамику потока на клапане и в ЛП.

Предсердный вклад в ударный объем может быть увеличен у пациентов с МС, находящихся на ранних

стадиях заболевания и без ФП. При ФП предсердный вклад практически отсутствует. Однако наиболее важным фактором ухудшения состояния больного является именно тахикардия сама по себе.

Сократимость и ПСС обычно сохранены. ЛЖ хронически «недогружен», но аномалии подвижности стенок или глобальная систолическая дисфункция могут развиваться у небольшого числа больных с МС. Обычно ПСС не является фактором, препятствующим кровотоку, так как ударный объем определяется площадью отверстия митрального клапана и интервалом наполнения в диастолу. Целесообразным может стать снижение ОПС для левого желудочка, который характеризуется систолической дисфункцией, однако снижение постнагрузки неизбежно сопровождается снижением преднагрузки, крайне нежелательным для пациентов с МС.

Дисфункция правого желудочка может быть более значимой в сравнении с дисфункцией ЛЖ. Хроническое увеличение ДЛП ведет к застою в легочных венах и в дальнейшем к повышению ДЛА. Правый желудочек гипертрофируется и дилатируется в ответ на хронически повышенное ДЛА. Длительно существующее повышение давления со временем вызывает контрактильную дисфункцию ПЖ. Несмотря на то, что протезирование клапана может снизить легочное давление и как следствие уменьшить нагрузку на правый желудочек, повышенное ДЛА, ассоциируясь с длительно существующим МС, может иметь необратимый компонент, особенно у пациентов с сопутствующей патологией легких. В таких случаях дисфункция ПЖ может сохраняться. У пациентов с остаточной патологией сосудов легких и дисфункцией ПЖ, поддержка критически сниженной функции ПЖ становится клиническим приоритетом.

Мониторинг у подобных пациентов включает стандартные неинвазивные методы и инвазивный мониторинг АД, ЦВД, интраоперационную эхокардиографию. Мониторинг ДЛА и СВ с использованием катетера в ЛА может быть весьма полезен, но необходимо учитывать вероятность разрыва ЛА у пациентов с длительно существующей легочной гипертензией. Может потребоваться инотропная поддержка у пациентов со вторичной дисфункцией или недостаточностью ПЖ. Эпинефрин и милринон – неплохие варианты терапии. Коррекция дисфункции ПЖ включает в себя оптимизацию КОС и использование гипокапнии, гипероксии и, вероятно, вазодилататоров для снижения ЛСС.

Табл. 60-11 Острая и хроническая митральная регургитация

Характеристика	Хроническая компенсация	Хроническая декомпенсация	Острая
Начало симптомов	Нет	Постепенно ОПН	Внезапная ЗСН
Начало симптомов			
Физикальное исследование	Норма	Норма	↓
Артериальное давление	Нет	Варьирует	↓↓↓↓
Гемодинамика			
ЛЖ давление	Норма	↓	↓↓
V-волна	Отсутствует	Варьирует	↓
Эхокардиография			
Размер ЛЖ	↓	↓↓	Норма
Размер ЛП	↓	↓	Норма
МР струя v-волна	Отсутствует	Варьирует	↓

ОПН – одышка при физической нагрузке; ЗСН – застойная сердечная недостаточность; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; МР – митральная регургитация; стрелки – показывают соответственно повышение или снижение в сравнении с нормой
Из Otto CM: Valvular heart disease: Prevalence and clinical outcomes. In Otto CM (ed): Valvular Heart Disease, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004, pp 1-17

Табл. 60-12 Оценка тяжести митральной регургитации

Метод	Легкая	Средняя	Тяжелая
Вторичные двухпространственные измерения	Легкое УЛП	Среднее УЛП	Тяжелое УЛП
Пространственная площадь измеренная цветным допплером	<4,0 *см*^{2}	4,0-8,0 *см*^{2}	>8,0 *см*^{2}
Профиль легочного венозного кровотока	Нормальный, форма волны S ≥ волны D	Притупленный, форма волны S < волны D	Реверсия систолического кровотока, волна S < 0
Объем регургитации	30-40 *мл*	40-60 *мл*	>60 *мл*
Фракция регургитации	10-30%	30-50%	>55%
Площадь отверстия регургитации	<0,2 *см*^{2}	0,3-0,4 *см*^{2}	>0,4 *см*^{2}
Сокращение вены	≤0,3 *см*		≥0,5 *см*

УЛП – увеличение левого предсердия; S – систолическая; D – диастолическая
Из Savage RM, Aronson S, Thomas JD, et al (eds): Comprehensive Textbook of Intraoperative Transesophageal Echocardiography. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 399-419

Митральная регургитация

МР может классифицироваться как органическая (порок клапана) или функциональная (т.е. связанная с «неклапанными» компонентами митрального аппарата). Для МР характерны как функциональный, так и органический компоненты, такие как ревматическая болезнь клапана с развитием аннулярной или желудочковой дилатации с аномалиями кооптации створок. В развитых странах наиболее частыми причинами МР являются (1) миксоматозная дегенерации митрального клапана, приводящая к дилатации кольца, удлинению хордального аппарата и разрыву хорд, чрезмерной подвижности створок митрального клапана и (2) ИБС.

Тяжесть МР определяется острым или хроническим ее характером. Симптомы, физикальные исследования, показатели гемодинамики и эхокардиография вместе обеспечивают полезной информацией для определения степени тяжести (Табл. 60-11). Эхокардиография чрезвычайно важна для принятия интраоперационных решений о необходимости вмешательства и адекватности пластики или протезирования МК. Так же как и МС, ряд эхокардиографических параметров, двухмерных и допплерографические, могут быть использованы для определения степени тяжести МР (Табл. 60-12).

Патофизиология. Несостоятельность МК ведет к ретроградному току крови из ЛЖ в ЛП во время систолы. Размах объема регургитации зависит от размеров отверстия регургитации, градиента давления между ЛП и ЛЖ и длительности цикла регургитации. Следовательно, высокое систолическое давление при гипертензии может увеличить объем регургитации. Также важны и условия нагрузки, особенно всякий раз, когда меняются функции кольца и геометрия ЛЖ – важные компоненты механизма МР. Данные условия должны учитываться во время интра-

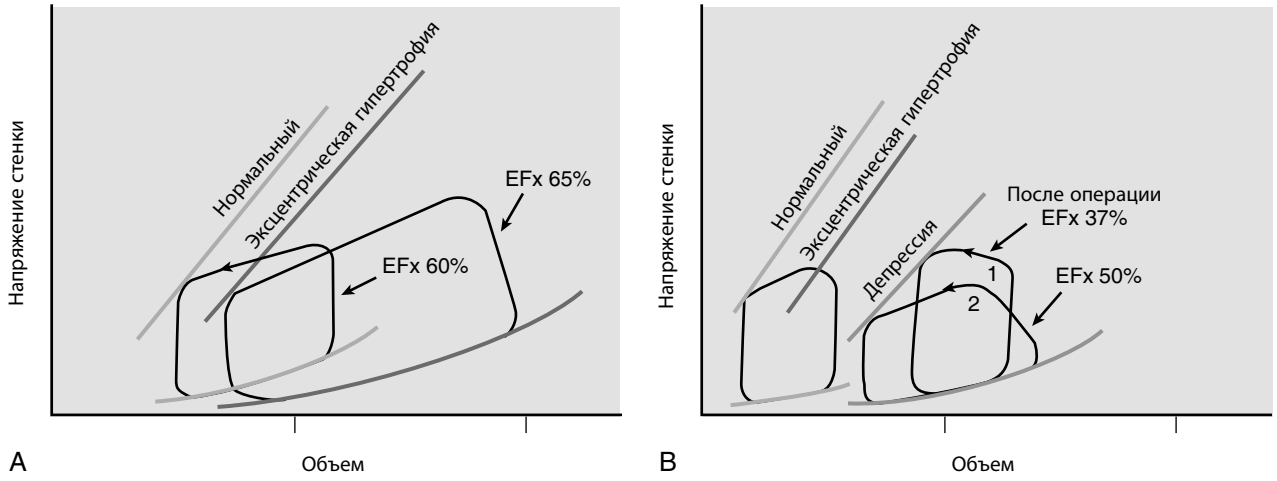


Рис. 60-24 Диаграмма кривых напряжение стенки/объем и соотношение конечно-систолического объема/напряжения стенки при тяжелой митральной регургитации **A**, Как при аортальной регургитации сдвиг вправо диастолического и конечно-систолического соотношения приводит к объемной перегрузке левого желудочка для поддержки высокого ударного объема. Среднее напряжение стенки во время выброса отчасти снижается, и при митральной регургитации фракция выброса (ФВ) выше нормы, если контрактильность нормальная. **B**, С развитием ухудшения сократимости, соотношение конечно-диастолическое напряжение стенки/объем смещается вправо перед оперативным вмешательством смотря на серьезное ухудшение контрактильности, желудочек способен создавать почти нормальную фракцию выброса из-аз очень большого объема желудочка и соответственно низкого среднего напряжения стенки во время выброса (петля 2, фракция выброса = 50%. Контрактильность становится сниженной после протезирования митрального клапана и с коррекцией низкого сопротивления, желудочек теперь должен доставлять полный ударный объем в аорту, преодолевая высокое напряжение стенки, фракция выброса падает до 37% (петля 1)

операционной оценки МР, так как анестезиологические эффекты на постнагрузку и преднагрузку могут решительно изменить тяжесть МР в сравнении с исходным уровнем, определенным с помощью эхокардиографии и катетеризации.

Функция ЛЖ и давление имеют тенденцию к норме. ФВ обычно бывает нормальной или субнормальной, до тех пор пока желудочек не декомпенсируется при хронической МР или при острой ишемии. Нормальная ФВ может ввести в заблуждение, и замаскированная дисфункция желудочка может обнаружиться только после пластики или протезирования.

ЛП служит в качестве проводника с низким давлением во время систолического выброса, так что ФВ может вести к переоценке функции желудочка.

При остром начале МР ДЛП увеличивается, так как не бывает времени для компенсаторных изменений. «V» волна может определяться на кривых записи ДЛП, ДЛА или ДЗЛА. В противоположность этому, при хронической МР увеличение ДЛП менее драматично по причине изменения податливости левого предсердия при дилатации камеры.

Долговременные последствия МР связаны с хроническими эффектами избыточных давления и объема на ЛП и ЛЖ. Левый желудочек находится в хроническом изолированном состоянии перегрузки объемом. Развивается эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, вызывающая увеличение камер сердца без значительного увеличения толщины стенок. Антеградный сердечный выброс сохраняется нормальным из-за эксцентрической гипертрофии и низкого сопротивления ЛП – физиологического эквивалента снижения постнагрузки*. Большой ударный объем, выбрасываемый левым желудочком, создает нормальный венозный возврат к ЛП, к которому добавляется объем регургитации от предыдущего сердечного цикла. На ранних стадиях МР, КДДЛЖ относительно нормально из-за измененной растяжимости ЛЖ. Со временем, однако, компенсаторная эксцентрическая гипертрофия не позволяет сохранять систолическую функцию, приводя к развитию систолической недостаточности, что видно на кривой давление/объем (Рис. 60-24).

ЛП выдерживает нагрузку объемом и давлением. ЛЖ растягивается для компенсации объема регургитации во время систолы, на ранних стадиях МР сохраняется нормальное ДЛА, защищая легочные сосуды. Прогрессирующее увеличение ЛП обычно ведет к ФП, что наблюдается у 50% пациентов, направляющихся на хирургическую коррекцию МР[336]. Однако пациенты с МР имеют меньший риск тромбоэмболических осложнений, чем пациенты с МС[337]. Когда достигается порог растяжимости ЛП, начинают увеличиваться ДЛП и ДЛА. В последующем при хроническом увеличении ДЛА ПЖ увеличивается и развивается его дисфункция.

Анестезиологическое пособие. Важной целью пособия при МР является поддержание системного кровотока. При хронической компенсированной МР достаточной будет поддержка преднагрузки, осторожное снижение постнагрузки и сохранение ЧСС от повышенной до нормальной. Можно резюмировать следующее:

Преднагрузка. Как при большинстве компенсированных форм клапанных пороков, пациенты с гемодинамической значимой МР чувствительны к состоянию желудочковой нагрузки. Приращение преднагрузки должно быть разумным в период до индукции анестезии. Однако необходимо помнить, что МР динамична, растяжение желудочка может вести к увеличению уже растянутого митрального кольца и таким образом к ухудшению МР.

ЧСС и ритм. ЧСС должна поддерживаться на несколько повышенном уровне (т.е. 80-100 *уд/мин*). Брадикардия имеет двойной негативный эффект на МР: увеличивает длительность систолического периода, таким образом пролонгируя регургитацию, и увеличивает интервал диастолического наполнения, что может вести к растяжению ЛЖ. Предпочтителен синусовый ритм, но в данной ситуации имеет место меньшая зависимость от предсердного вклада, чем это наблюдается при клапанном стенозе.

* Так в тексте оригинала; на самом деле низкое сопротивление «ретроградного» пути выброса не может способствовать увеличению МОК *(Прим. пер. и ред. пер.)*

Сократимость. При ранней компенсированной МР сократимость ЛЖ сохраняется. Важно помнить, что ФВ слабо связаны с реальной систолической функцией ЛЖ у пациентов с умеренной-тяжелой МР, в этой связи исходная систолическая дисфункция может быть недооценена. Гипотензия у пациентов со значимой МР может быть корригирована в определенной степени путем манипуляции с ЧСС и объемом жидкости, но длительная нестабильность гемодинамики должна быть корригирована с помощью инотропной поддержки. Добутамин, низкие дозы эпинефрина и милринон – допустимые варианты коррекции, зависимые от клинической интерпретации показателей мониторинга.

Постнагрузка. Общее правило для пациента с МР – снизить ПСС, таким образом увеличивая сердечный выброс. Адекватная глубина анестезии, системные вазодилататоры, инодилататоры и иногда механическое снижение постнагрузки с помощью ВАБК может быть вариантом, в зависимости от ситуации. Прямое действие α_1-агонистов увеличивает ПСС и АД, снижает ЧСС и может ухудшать течения МР. Временное использование небольших доз эфедрина – неплохой выбор, после чего инотропная поддержка должна быть продолжена, если этого требует коррекция АД.

Легочная гипертензия. ДЛА и ПСС могут увеличиваться у пациентов с острой или длительно существующей МР. Важными клиническими проявлениями могут являться вторичные изменения размера ПЖ и его функции. Факторы, которые могут увеличить ПСС и нагрузку на уже поврежденную функцию ПЖ, такие как гипоксия, гиперкапния и ацидоз, должны быть по возможности определены и корригированы.

В заключение, у пациента с тяжелой МР и кардиогенным шоком с ишемическим разрывом папиллярных мышц может потребоваться фармакологическая поддержка ЛЖ, часто – ВАБК.

Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия и митральный клапан

Классически обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия (ОГКМП) – наследственное заболевание, передаваемое по аутосомальному доминантному типу. Наследственность и фенотип гетерогенны и вариабельны в отношении клинических проявлений. Ряд мутаций в генах, кодирующих белки сердечных саркомеров, могут вызывать гипертрофию желудочковых сегментов. Наиболее часто вовлекается перегородка, однако ОГКМП может также вовлекать и другие участки левого желудочка. Данное заболевание является наиболее частой причиной внезапной сердечной смерти молодых людей, однако может стать и причиной смертности и заболеваемости пожилых.

Когда затрагивается базальный отдел перегородки левого желудочка, суживается выводной тракт ЛЖ. В зависимости от формы желудочка и митрального клапана может развиваться динамическая обструкция выводного отдела, сопровождаемая недостаточностью митрального клапана. Как только выводной тракт сужается за счет гипертрофии, базальный отдел перегородки и передняя створка митрального клапана приходят в тесное соприкосновение. Гипертрофия и уменьшенное расстояние между перегородкой и передней створкой формируют канал, который создает градиент давления в выводном тракте. Данный обструктивный кровоток и его градиент давления ведет к прогрессированию компенсаторной гипертрофии, сужающей выводной тракт

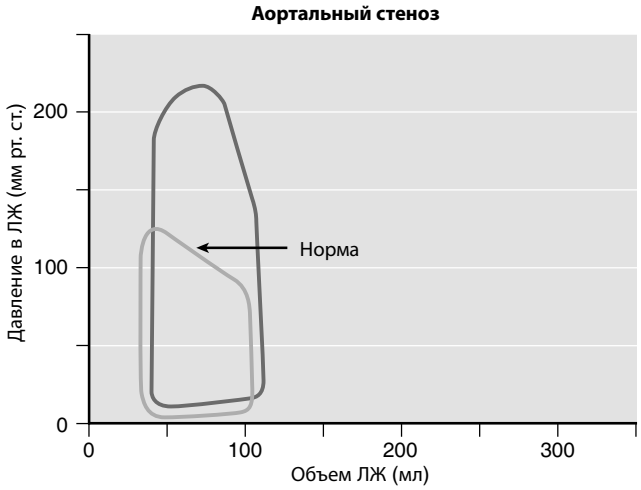


Рис. 60-25 Петля давление/объем при аортальном стенозе. *(Адаптировано из Jackson JM, Thomas SJ, Lowenstein E: Anesthetic management of patients with valvular heart disease. Semin Anesth 1:239, 1982.)*

и утяжеляющей градиент. Когда кровь выбрасывается через суженный участок выводного тракта во время систолы, скорость кровотока через суженное отверстие увеличивается. Подобное ускорение кровотока создает эффект Вентури, тянущий переднюю створку митрального клапана или хордальный аппарат в просвет выводного тракта, что приводит к механической и динамической обструкции выводного отдела ЛЖ и МР из-за дефекта кооптации МК. В эхокардиографии это называют передним-систолическим движением передней створки (ППСДПС) митрального клапана. Подобная дисфункция МК видна у кардиохирургических пациентов, которые приходят для операции с известной ГОКМП (т.е. хирургическая миомэктомия, пластика митрального клапана или все перечисленное).

Иногда ПСДПС определяется до или во время операции, например, при АКШ или коррекции порока митрального клапана. Более того, ПСДПС может образовываться ятрогенно в результате пластики митрального клапана. У пациентов с МР, которым планируется пластика МК, выполняют эхокардиографическую оценку и интраоперационное исследование для выявление механизма митральной недостаточности. Могут быть обнаружены разорванные или удлиненные хорды, избыточная пролабирующая ткань створок или расширение кольца, что снижает эффективную кооптацию створок. Зачастую присутствует множество факторов. Операция может представлять всего лишь простую аннулопластику кольцом в случае изолированного расширения, однако нередко включает и резекцию пораженных сегментов митрального клапана с возможной реконструкцией хордального аппарата или вальвулопластики. В зависимости от геометрии ЛЖ, размеров и физических характеристик МК вмешательство может сместить переднюю створку или точку кооптации клапана ближе к межжелудочковой перегородке и выводному тракту ЛЖ. Подобная кооптация с перегородкой может сузить выводной тракт достаточно для создания градиента, так что передняя створка будет втянута за счет эффекта Вентури в выводной отдел ЛЖ, приводя к его обструкции и вторичной митральной недостаточности. Исследование данного переднего смещения точки кооптации приводит к методологии идентификации пациентов с риском развития подобного осложнения, равно как к развитию таких альтернативных хирургических стратегий, как слайдинговая аннулопластика[338], пластика створок митрального клапана по

Alfieri[339], для снижения случаев развития у пациентов с анатомическим риском. Факторы риска развития ПСДПС и обструкции выводного тракта подчеркивались в исследованиях Lee[340], Maslow[341] и колл.

Анестезиологическое пособие при ОГКМП концентрируется на поддержании достаточного объема инфузии и фармакологических способах снижения обструкции и в то же время уменьшения тяжести митральной недостаточности. Большинство пациентов с аномалиями выводного тракта имеют сократимость от нормальной до сверхнормальной. В общем, не должны использоваться инотропные агенты. Толстый гипертрофированный желудочек обычно имеет сниженную растяжимость и зависим от объемной нагрузки, так что обструкция выводного тракта усиливается в условиях гиповолемии. Требуется оптимизация преднагрузки и наполнения желудочка при ведении больного с обструкцией выводного отдела и при проведении хирургической реконструкции ГКМП, пластики митрального клапана и всего перечисленного. Следует избегать снижения постнагрузки, так как это усугубляет обструкцию. Увеличивающаяся постнагрузка снижает градиент на выводном отделе, что ведет к снижению ПСДПС и обструкции выводного тракта. Следовательно, необходимо рассмотреть применение таких вазоконстрикторов, как фенилэфрин и вазопрессин. В обоих случаях врожденной и ятрогенной ГОКМП степень обструкции есть величина динамическая. Обструкция может отягощаться за счет состояния гиперконтрактильности и увеличения ЧСС; следовательно, необходимо рассмотреть вопрос о снижении ЧСС с помощью β-блокаторов.

Динамический эхокардиографический контроль важен для оптимального интраоперационного ведения подобных больных. Оценка тяжести и механизмов обструкции выводного тракта и возможной необходимости повторного подключения ИК для ревизии клапана после протезирования или пластики является непростым решением, которые должны приниматься путем совместного решения анестезиолога и хирурга, идеально – с привлечением кардиолога.

Пороки аортального клапана

Аортальный стеноз

Патофизиология. АС – наиболее частое поражение аортального клапана в США. Рис. 60-25 демонстрирует типичную кривую давление/объем у пациентов с АС. Пиковое давление, создаваемое ЛЖ во время систолы, значительно больше из-за высокого градиента на клапане. Развивается концентрическая гипертрофия ЛЖ как результат повышения давления нагрузки (Рис. 60-26).

Обычно АС является следствием врожденных дефектов: от 1 до 2% населения рождается с двухстворчатым клапаном. Обнаружено, что наследственность играет определенную роль, с аутосомальным доминантным типом и вариабельной пенетрацией[342,343]. Двухстворчатый клапан, не имеющий повреждений, тем не менее имеет тенденцию к открытию и закрытию с патологическим сгибанием и «сминанием», что приводит к рубцеванию и кальцификации с формированием АС с или без аортальной регургитации (АР). Несмотря на то, что пациенты с двухстворчатым клапаном не имеют симптомов до самого позднего этапа болезни, тяжелый симптоматический АС или АР развиваются уже к среднему возрасту. В дополнение, ненормальное движение этих двухстворчатых створок вызывают турбулентный поток в аорте, приводящий к дилатации и дальнейшей диссекции или разрыву.

Приобретенный АС развивается обычно вследствие сенильной дегенерации со склерозом и кальцификацией клапана. Имеется четкая ассоциация между клиническими факторами риска атеросклероза и развитием АС, включая процесс хронического воспаления. Распространенность АС увеличивается с возрастом; сейчас он наблюдается у 2-4% населения старше 65 лет; распространенность предположительно будет расти.[344] В развитых странах менее частой причиной АС является ревматическая болезнь, обычно связанная с сопутствующей АР.

Анестезиологическое пособие. Премедикация может облегчить страх пациента перед операцией и профилактирует периоперационную тахикардию у пациентов с АС. Мониторинг у данных пациентов включает стандартные неинвазивные методы и инвазивный мониторинг АД и ЦВД. В зависимости от тяжести АС кривая АД может показать ряд специфических изменений. Пульсовое давление может быть не более 50 *мм рт. ст.* Восходящая часть волны замедлена и демонстрирует анакротический зубец на восходящей части пульсовой волны, который происходит на более низком уровне при утяжелении АС, тогда как дикротический зубец уменьшается по размерам или даже исчезает с прогрессированием заболевания. Установка катетера в ЛА может быть использована для мониторинга ДЛА и сердечного выброса во время операции и особенно в послеоперационном периоде. Датчик ЧПЭ должен быть в доступности, если нет противопоказаний для его установки.

Анестезиологическое пособие у пациентов с АС преследует цель избежать колебаний гемодинамики пациента при соблюдении адекватной глубины анестезии. Индукция анестезии не должна включать любой препарат, который обладает негативным инотропным или вазодилататорным эффектом. Также необходимо избегать препаратов, вызывающих тахикардию. Кроме того, следует сохранить синусовый ритм. У пациентов с АС «предсердный вклад» может составлять до 40% от сердечного выброса[345]. Должны быть установлены, желательно перед индукцией анестезии, электроды для внешней кардиоверсии для лечения возможных аритмий.

Наконец, АС делает бесполезным СЛР для поддержания СВ при появлении подобной потребности. Табл. 60-13 суммирует цели анестезиологического пособия у пациентов с АС.

Табл. 60-13 Цели анестезиологического пособия при аортальном стенозе и аортальной регургитации

	Преднагрузка левого желудочка	Частота сердечных сокращений	Состояние сократимости	Системное сосудистое сопротивление	Легочная сосудистая регургитация
Аортальный стеноз	↓	↓ (синус)	Поддерживать	↓	Поддерживать
Аортальная регургитация	↓	↓	Поддерживать	↓	Поддерживать

Из Sukernik MR, Martin DE: Anesthetic management for the surgical treatment of valvular heart diseases. *в* Hensley FA, Martin DE, Gravlee GP (eds): A Practical Approach to Cardiac Anesthesia, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008, pp 316-347

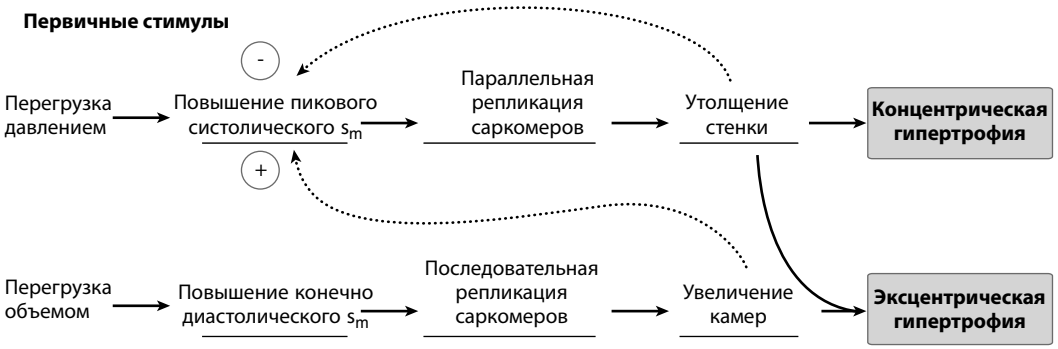


Рис. 60-26 Увеличение пикового систолического напряжения стенки как следствие хронической перегрузки давлением напрямую вызывает концентрическую гипертрофию желудочков, которая имеет тенденцию противодействовать или «нормализовать» увеличенное напряжение стенки желудочка. *(Из Grossman W, Jones D, Mclaurin LP: Wall stress and pattern of hypertrophy in the human left ventricle. J Clin Invest 56:56, 1975.)*

Аортальная регургитация

Патофизиология. АР – обратный поток крови из аорты в ЛЖ во время диастолы. Распространение АР было определено на уровне 13% у мужчин и 8,5% у женщин согласно Фрамингеймскому исследованию[346]. Хроническая АР более распространена и имеет лучший прогноз в сравнении с острой АР. Однако точное различие преимуществ в прогнозе острой или хронической АР неизвестно[347]. Хроническая и острая АР каждая имеет свою собственную этиологию. Причины хронической АР включают врожденную патологию, дегенеративные процессы, ревматическую болезнь, но наиболее частыми являются идиопатические причины[347]. Данные процессы вызывают неполную кооптацию створок аортального клапана путем создания аномалии кооптации створок самих по себе или дилатации кольца аортального клапана, корня аорты или всего перечисленного[347].

Аномалии створок аортального клапана включают врожденные причины (например, двухстворчатый АК), эндокардит, ревматическую болезнь, воспалительные заболевания, соединительно-тканную дисплазию. Расширение корня аорты может быть вызвано расширением кольца аортального клапана в результате хронической артериальной гипертензии или просто вследствие нормального процесса старения. Другие изменения кольца клапана или корня аорты вызываются синдромом Марфана, сифилисом, заболеваниями соединительной ткани, врожденными болезнями, такими как незавершенный остеогенез или синдром Эллерса – Данло и идиопатическими причинами.

Хроническая аортальная регургитация. Пациенты с хронической АР могут оставаться без симптомов в течение годов и десятилетий. ЛЖ подвергается процессу ремоделирования, причиной чего является серия копирования саркомеров и развитие эксцентрической гипертрофии желудочков и увеличения камер сердца вследствие хронической объемной перегрузки (Рис. 60-26). Хотя кривая давление/объем смещается у пациентов с хронической АР далеко вправо, КДДЛЖ остается относительно нормальным из-за медленного увеличения КДД (Рис. 60-27). Центростремительный кровоток улучшается за счет периферической вазодилатации. Обычно нормальная ФВ поддерживается большим СВ. Однако спустя время увеличение влияния на ЛЖ вызывает изменение постнагрузки. В конечном итоге при прогрессировании дилатации и гипертрофии ЛЖ развивается необратимая дисфункция ЛЖ и возникают соответствующие симптомы. В качестве компенсаторного механизма сниженного СВ симпатическая вазоконстрикция периферических сосудов поддерживает АД, но данная адаптация усугубляет регургитацию и снижает СВ.

Рис. 60-27 Петля давление/объем при аортальной регургитации. *(Адаптировано из Jackson JM, Thomas SJ, Lowenstein E: Anesthetic management of patients with valvular heart disease. Semin Anesth 1:239, 1982.)*

Хотя симптомов у пациентов с АР не наблюдается длительное время, постнагрузка становится значимой при прогрессировании заболевания. Критическим вопросом, остающимся без ответа, является – на какой стадии заболевания должна проводиться операция для предотвращения развития необратимой дисфункции ЛЖ, особенно у пациентов с тяжелой хронической АР[347].

Острая АР. Острая АР менее распространена, чем хроническая, но имеет более угрожающий прогноз. Частые причины острой АР включают травму, бактериальный эндокардит и расслоение аорты. Реже острая АР является идиопатическим осложнением после пластики аортального клапана[347]. Патофизиология АР концентрируется вокруг факта резкого увеличения объема, возвращающегося в ЛЖ. Так как у ЛЖ нет времени для воссоздания процесса концентрической гипертрофии, как это происходит при хроническом АР, нет времени и для адаптации к внезапному возросшему объему. Как показано на Рис. 60-27, это внезапно увеличивает КДДЛЖ со смещением кривой давление/объем вправо[348]. Активируется симпатический ответ, основные компенсаторные механизмы – тахикардия и увеличение состояния сократимости для поддержания адекватного СВ. Если не начать быструю коррекцию, данные компенсаторные механизмы быстро истощаются. Более того, симпатический ответ также вызывает симпатическую вазоконстрикцию, таким образом увеличивая ПСС и ухудшая течение АР. Функция ЛЖ быстро снижается, и больной нуждается в немедленной операции. Вазодилатационная терапия может временно стабилизировать пациента во время транспорта в операционную[347,349].

Анестезиологическое пособие. Анестезиологическое пособие у пациентов с АР должно включать поддержание относительно ускоренной ЧСС (примерно 90 *уд/мин*) и относительно сниженной ПСС при поддержании преднагрузки и сократимости. Рекомендуется легкая премедикация. Табл. 60-13 показывает цели анестезиологического пособия для индукции и поддержании анестезии у пациентов с АР. При обсуждении выбора препаратов для общей анестезии у подобных больных нужно избегать препаратов, которые вызывают брадикардию или повышения АД, так как подобные увеличивают степень АР и могут усилить недостаточность ЛЖ.

Стандартом является установка артериальной линии. Во время операции и в послеоперационный период «высокого» АД следует избегать у пациентов, которые планируются на протезирование АК, так как разрез аорты создает опасность кровотечения или аортальной диссекции. Стандартом является центральная линия, и может быть рассмотрен вопрос о постановке катетера в ЛА для мониторирования сердечной функции во время и после операции. В период до ИК ЧПЭ поможет анестезиологам установить причину АР оценить тяжесть АР и выявить размер и функцию ЛЖ. Более того, оценка ЧПЭ в непосредственный период после ИК может подтвердить положение и функцию нового клапана.

Окончание ИК может быть осложненным из-за исходной дисфункции ЛЖ. Кроме того, протезирование механическим протезом АК приводит к небольшому градиенту на клапане. Следовательно, могут потребоваться кардиотоники для улучшения функции ЛЖ. Необходимо продолжить обеспечение преднагрузки для поддержания наполнения дилатированного ЛЖ.

Другие заболевания клапанов сердца

Болезни трикуспидального клапана

Трикуспидальная регургитация. Заболевания клапанов «правого сердца» у взрослых являются чаще всего манифестацией легочной гипертензии, вторичной по отношению к заболеваниям легких, заболеваниям сосудов легких или патологии «левого сердца». Первичная ТР может быть ревматической, травматической или инфекционной. Вторичная или функциональная ТР является результатом состояний, связанных с повышенным давлением в легочной артерии, – легочного сердца, первичной легочной гипертензии, недостаточности «левого сердца».

Патология трикуспидального клапана преимущественно представлена регургитацией. Пациенты со значимой ТР могут иметь симптомы диспноэ и доказательства повышенного давления в ЛА (например, гепатомегалию, периферические отеки). Компенсаторные изменения при длительно существующей ТР включают дилатацию камер ПЖ и ПП. Из-за увеличения ПП многие пациенты страдают ФП. Длительно существующая ТР и увеличение ПЖ могут приводить к систолической дисфункции ПЖ, что приводит к еще большему увеличению камеры, расширению кольца трехстворчатого клапана и утяжелению ТР. Если недостаточность ТК вторична по отношению к состоянию перегрузки давлением, как это бывает при легочной гипертензии, имеет место гипертрофия ПЖ. Подобная гипертрофия и повышенное давление в ПЖ может приводить к смещению влево межжелудочковой перегородки и нарушению воспроизведения систолы и диастолы ЛЖ.

Анестезиологическое пособие направлено на сохранение преднагрузки и создание соответствующей инотропной поддержки, как это диктует клиническая ситуация. Если ТР вторична по отношению к увеличению легочного сосудистого давления или сопротивления, будут благотворными усилия по снижению ЛСС. Кровоток может быть увеличен за счет нормальной или высокой ЧСС. Хирургическая аннулопластика, хотя обычно и успешная, может сохранять остаточную ТР или может создавать повышенный градиент давления на трикуспидальном клапане[350].

Стеноз трикуспидального клапана. ТС – относительно редкая клиническая находка у взрослых. Пациенты с ТС могут иметь значительное увеличение ПП и вероятную ФП. Хроническое увеличение давления в ПП ведет к дилатации нижней полой вены, растяжению яремных вен и сдавлению печени. Клинические симптомы и признаки могут включать гепатомегалию (с дисфункцией печени или без), асцит, периферические отеки, утомляемость и диспноэ[350,351].

ТС приводит с снижению наполнения ПЖ. Нормальная площадь трехстворчатого клапана составляет 7 $см^2$, наполнение желудочка страдает, как только площадь снижается менее 1,5 $см^2$. Тяжесть ТС обычно оценивается по данным эхокардиографии путем измерения допплеровского трансвальвулярного градиента. Легкий ТС ассоциируется с градиентом 2 *мм рт. ст.* и менее; умеренный ТС – от 2 до 6 *мм рт. ст.*; и тяжелый ТС – более 6 *мм рт. ст.*

Анестезиологическое пособие концентрируется на поддержании преднагрузки и контроле ЧСС. Чрезмерной тахикардии следует избегать, так как она значимо уменьшает интервал диастолического наполнения, последний необходимо увеличивать у подобных больных. Целевая ЧСС не должна быть выраженной брадикардией, так как СВ может не быть оптимальным, но ЧСС должна находиться на уровне минимально низком. Если ФП не является частью клинической картины, важным является сохранение атриовентрикулярной синхронии для поддержания выброса ПЖ. Хотя инотропная недостаточность ПЖ не является распространенной в случае изолированного ТС, это может наблюдаться, когда ТС является частью комбинированной клапанной патологии сердца или ИБС, следовательно, требует коррекции инотропной поддержки. Необходимо поддерживать ПСС, потому что обструкция на уровне ТК предотвращает компенсаторное увеличение преднагрузки при снижении постнагрузки.

Патология легочного клапана

Легочный стеноз. Патология ЛК может быть врожденной или приобретенной. Легочный стеноз (ЛС) вызывается врожденной патологией клапана в 95% случаев[350]. Увеличенный трансклапанный градиент давления ведет к гипертрофии ПЖ, дилатации и, в конце концов, к недостаточности. Лечение включает баллонную ангиопластику, хирургическую вальвулотомию или протезирование клапана. Обструкция подклапанного мышечного инфундибулярного отдела может вызываться длительным существованием ТС. Тахикардия и гиповолемия ускоряют динамический клинический сценарий, в котором подчеркивается обструкция выводного отдела. Стратегия ведения включает аккуратный контроль ЧСС, поддержку преднагрузки и инотропную поддержку при развитии систолической недостаточности ПЖ.

Недостаточность ЛК. НЛК может быть следствием развития некомпетентности клапана после проведенной в детстве баллонной ангиопластики при врожденном ЛС или хирургической вальвулотомии при тетраде Фалло или ее вариантах. НЛК также может ассоциироваться с ревматической болезнью сердца, легочной эмболией,

карциноидом, травмой, синдромом Марфана, идиопатической дилатацией ствола легочной артерии и эндокардитом[350]. Большинство пациентов не имеют симптомов, но долго существующая НЛК может приводить к клинически значимому растяжению и недостаточности ПЖ, следовательно, требовать протезирования клапана.

Анестезиологическое пособие включает сочетание коррекции первичной сердечной или легочной патологии, ведущей к НЛК (например, эндокардит, эмболия и многофакторные причины легочной гипертензии). При первичной НЛК цели анестезиологического пособия включают поддержку преднагрузки, поддержку сократимости и снижение ЛСС путем снижения $PaCO_2$ и увеличения FiO_2.

Минимально инвазивные процедуры

Минимально инвазивные операции на клапанах были впервые описаны Cosgrove и Sabik[352] в 1996 г. В 1998 г. эти исследования завершились обзором 100 пациентов, которые подверглись минимально инвазивной хирургии клапанов через правый парастернальный доступ[353]. Данный обзор включал 72 операции на аортальном клапане и 28 – на митральном, и описывал минимально инвазивную клапанную хирургию как безопасный метод с «эффективным снижением хирургической травмы и цены». Описанные преимущества включали улучшенный косметический результат, снижение боли, улучшение функции дыхания, меньшую кровопотерю, меньшую частоту трансфузий и более безопасный доступ при повторных операциях[353]. Mihaljevic и колл.[354], опубликовавшие данные о серии 1 000 минимально инвазивных операций на клапане, выполненных между 1996 и 2003 гг., отметили аналогичные преимущества, включая уменьшение времени ИК и пережатия аорты, снижение частоты инсультов и ИМ, уменьшение длительности госпитализации и большую частоту выписок из стационара в сравнении с другими подходами. Другие авторы согласились, что минимально инвазивная хирургия клапанов сердца позволяет обеспечить безопасность и эффективность для большинства больных[355].

Минимально инвазивная хирургия аортального клапана

Операционный доступ к аортальному клапану может быть осуществлен через разные разрезы, включая правый парастернальный, верхнюю или нижнюю гемистернотомию, может быть также принято решение об установке канюли в бедренную артерию. В качестве альтернативы аортальная канюляция может выполняться через аортотомию или через подмышечную артерию, особенно если атеросклеротическое поражение перекрывает ретроградный кровоток, или путем канюляции восходящей аорты. Венозный дренаж выполняется путем канюляции ПП (если нет компрометации места операции) или бедренной вены. Продвижение дистальной порции канюли в бедренной вене в направлении нижней полой вены, или дистального сегмента верхней полой вены производится под контролем ЧПЭ (Рис. 60-28).

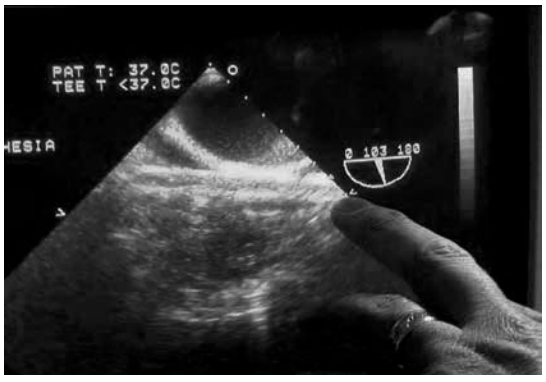


Рис. 60-28 Размещение венозной канюли через нижнюю полую вену-правое предсердие в верхнюю полую вену

Для снижения количества и объемов воздушных эмболов в ЛЖ в операционное поле может быть инсуффлирован CO_2. Так как операционное поле ограничено, следует разместить стерильные электроды для чрескожной дефибрилляции, для быстрейшей дефибрилляции. Другие особенности хирургии и анестезии к началу ИК и ведению пациента не отличаются от аналогичных вопросов, разобранных в отношении хирургии аортального клапана и ИК.

В общем анестезиологический мониторинг аналогичен таковому при стандартных подходах к хирургии клапанов сердца. Однако при отсутствии прямой видимости ЧПЭ более применима при подобных операциях из-за важности оценки размещения канюли и уверенности в адекватной деаэрации желудочков. Если потребуется ретроградная кардиоплегия, ЧПЭ может использоваться для контроля проведения трансюгулярного катетера для кардиоплегии в коронарный синус.

Последний обзор большой серии минимально инвазивных операций на аортальном клапане включал более 900 пациентов[356]. Авторы отметили меньшую летальность, чем это наблюдается в стране, снижение использования компонентов крови (при том что 53% пациентов с первичным вмешательством на аортальном клапане не потребовали трансфузий), среднюю длительность госпитализации, составившую 6,9 дней, и большую частоту выписок домой, включая 40% пациентов возрастом 80 лет[356].

Минимально инвазивная хирургия митрального клапана

Доступ к митральному клапану может быть обеспечен через нижнюю гемистернотомию, правый парастернальный разрез с пересечением хрящевых порций третьего и четвертого ребер или посредством правосторонней торакотомии. Далее митральный клапан достигается через ЛП и транссептально через ПП. Визуализация клапана для протезирования или пластики проводится или путем прямого обследования и коррекции; путем доступа через порт под торакоскопическим осмотром и видеоассистенцией, что может быть дополнено роботизированной торакоскопией под контролем голоса; или наиболее «продвинутой» техникой с системой робота Да Винчи (Intuitive Surgical, Inc., США). Система Да Винчи использует роботизированные «руки» и инструментарий, контролируемый хирургом, находящимся в дистанционной компьютерной с управлением трехразмерными консолями для проведения операции.

Эндоскопические и минимально инвазивные операции на митральном клапане обычно подразумевают ИК с аортальной и венозной канюляцией через бедренные артерию и вену. В дополнение хирург могут выбрать использование новейшего аортального окклюдера, обеспечивающего бескровное операционное поле и доставку кардиоплегии. Однако катетер для эндоаортальной окклюзии и доставки кардиоплегии Heartport часто смещается в корне аорты и требует интраоперационной флюороскопии или эхокардиографии для регулярного подтверждения положения. Известные предосторожности и риски включают миграцию катетера в сердце через аортальный клапан и дистальную миграцию с окклюзией в брахиоце-

Блок 60-4 Патофизиология сердечной недостаточности – от повреждения до клинического синдрома

1. Причины
   a. Миокардиальное повреждение
      i. Ишемия
      ii. Токсины
      iii. Перегрузка объемом
      iv. Перегрузка давлением
   b. Генетические пертурбации
2. Сердечное ремоделирование
   a. Рост миоцитов
      i. Концентрическая гипертрофия
      ii. Эксцентрическая гипертрофия
   b. Интерстициальный фиброз
   c. Апоптоз
   d. Проскальзывание саркомеров
   e. Увеличение камер
3. Насосная функция
   a. Клиническое окружение сердечной недостаточности
   b. Динамика кровообращения
   c. Метаболические расстройства

фальный ствол. В качестве альтернативы аортальная окклюзия может быть выполнена впрямую с использованием гибкого зажима, установленного через маленький разрез грудной стенки. Игла для кардиоплегии может устанавливаться путем прямой визуализации или под тораскопическим контролем. Ретроградная кардиоплегия, хотя и не необходимая у всех пациентов, может выполняться через прямую канюляцию коронарного синуса с использованием ретроградного катетера через операционный доступ (через ПП) или с использованием катетера коронарного синуса, размещенного через внутреннюю яремную вену и позиционированного под эхо-кардиографическим контролем.

Вторичные особенности операции включают уникальное позиционирование в пространстве, диктуемое использованием роботизированного инструментария. Наименее инвазивный подход требует «правосторонней» позиции (с приподнятым на 30° правым боком).

Обычно особенности мониторинга совпадают со стандартным подходом к клапанной хирургии, включая пятиканальную ЭКГ, инвазивный контроль АД и центральный венозный доступ. Адекватная хирургическая визуализация обычно нуждается в селективной вентиляции легких и двухпросветной интубационной трубке или бронхоблокаторе. Как это указано в разделе о минимально инвазивной хирургии аортального клапана, анестезиолог и хирурги должны действовать в соответствии с изображениями ЧПЭ.

Исходы минимально инвазивной хирургии митрального клапана обнадеживающие. Данные Brigham описывают летальность и частоту осложнений, схожие с аналогичными пациентами с полноценной стернотомией, с тенденцией к снижению длительности госпитализации и большей частоте выписок домой[354,355]. Хотя проспективные исследования по сравнению минимально инвазивной хирургии митрального клапана и стандартных операций ограничены, II фаза рандомизированного мультицентрового исследования роботизированных систем Да Винчи показала эффективность и безопасность технологии, с учетом знаний о «кривой обучения»[355,357].

Другие варианты минимально инвазивных подходов

Минимально инвазивные подходы могут быть использованы для оперативной коррекции патологии трикуспидального клапана и дефектов межпредсердной патологии. Новейшее развитие хирургической техники лечения ИБС ведет к развитию «гибридной» техники и чрескожных вмешательств у пациентов с многососудистым поражением. Вдобавок ряд клиницистов пытается комбинировать минимально инвазивную технику коррекции клапанной патологии с чрескожными вмешательствами при сопутствующих коронарных поражениях[358].

Особенными являются ранние исследования методики Heartport с эндоаортальным окклюзионным катетером, показавшие увеличение риска внутрипросветного повреждения аорты и диссекции аорты[359,360]. Данные были подтверждены международным регистром Port–Access, показавшим тенденцию к увеличению частоты диссекции[361]. Однако поздние серии показали отсутствие увеличения частоты осложнений, вероятно за счет улучшения техники хирургов[362]. В то же время технология HeartPort продолжает оставаться в ряде центров с использованием доступа к митральному клапану через порты, и эндоаортальная окклюзия может быть предложена в качестве альтернативы при противопоказаниях для стандартной окклюзии аорты[363].

Табл. 60-14 Классификация ACC/AHA хронической сердечной недостаточности

Стадия	Описание
A – высокий риск сердечной недостаточности	Гипертензия, сахарный диабет, ИБС, семейная история кардиомиопатии
B – асимптомная СН	Предшествующие инфаркты миокарда, дисфункция ЛЖ, клапанные заболевания сердца
C – симптомная СН	Структурированные сердечные заболевания, диспноэ и утомляемость, сниженная толерантность к физическим нагрузкам
D – конечной стадии рефрактерная СН	Отмеченные симптомы в покое, на фоне максимальной терапии

ACC/AHA – американский колледж кардиологов/американская ассоциация сердца, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЛЖ – левый желудочек, СН – сердечная недостаточность

Из Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al: ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: Executive summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. Circulation 104:2996-3007, 2001

Сердечная недостаточность (СН)

СН определяется как комплексный клинический синдром, вызываемый любыми структурными или функциональными сердечными расстройствами, которые ухудшают способность желудочка или желудочков поддерживать адекватный сердечный выброс и таким образом приводят к гемодинамическим изменениям, которые нарушают нейроэндокринные, гуморальные и воспалительные обратные связи (Блок 60-4). В США более 5 *млн* человек страдают СН, частота оценивается как 6,8% среди людей старше 65 лет.

Руководства ACC/AHA для оценки и ведения хронической СН разделяют пациентов на четыре класса

Табл. 60-15 Система классификации сердечной недостаточности по NYHA

Классы по NYHA	Уровень ухудшения
I	Обычная физическая активность не лимитированная симптомами
II	Обычная физическая активность, ограниченная иногда одышкой
III	Физическая нагрузка ограничена одышкой во время легкой работы
IV	Одышка в покое или при минимальной нагрузке

на основе стадийности синдрома (Табл. 60-14).[364] На ранних стадиях болезни сократимость желудочков поддерживается за счет адренергической стимуляции и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой и других нейрогормональных и цитокиновых систем[365,366]; пациенты на этой стадии находятся в классе B по классификации ACC/AHA. Однако подобные компенсаторные механизмы становятся менее эффективными спустя время, и развиваются дилатация желудочков и фиброз, и ухудшается функция сердца. Это вызывает хроническое состояние низкой перфузии и рефрактерную стадию СН, называемую стадией D по схеме ACC/AHA. Функциональная классификация NYHA используется для оценки тяжести ограничения функции и закономерно коррелирует с прогнозом (Табл. 60-15).

Стратегия лечения конечной стадии СН имеет целью ограничить прогрессирование болезни, продлить жизнь и улучшить ее качество. Препараты, такие как ингибиторы АПФ, β-блокаторы, диуретики, инотропные препараты и антиаритмики, представляют обычный стандарт терапии пациентов с СН. Однако только лекарственный режим не может профилактировать прогрессирование в класс D пациентов с СН. Пациент, достигший данной категории, имеет риск двухлетней смертности более чем 75%, единственной эффективной мерой может быть лишь оперативное вмешательство.

Пересадка сердца

Согласно рекомендациям ACC/AHA, единственным способом хирургического лечения далеко зашедшей СН является трансплантация сердца[364], которая ассоциируется с отличной выживаемостью в течение года (>85%), пятилетней выживаемостью (97%) и функциональной способностью[367]. Открытие иммуносупрессивного агента циклоспорина в ранние восьмидесятые годы сделало пересадку сердца приемлемым хирургическим вариантом лечения терминальной стадии СН[368]. С того времени техника определения и градации выраженности отторжения была пересмотрена, был оптимизирован протокол иммуносупрессии. Более того, были синтезированы новые иммуносупрессанты[369]. Ранняя недостаточность трансплантата как следствие острого отторжения – сейчас редкое явление, но поздняя недостаточность трансплантата, приводящая к заболеванию коронарных артерий трансплантата, остается проблематичной. Повторная пересадка сердца не редка и даже бывает оправдана пересадка в третий раз.

Большинство кандидатов на пересадку сердца имеют идиопатическую или ишемическую кардиомиопатию, менее распространен диагноз вирусной кардиомиопатии, послеродовой кардиомиопатии, рефрактерной патологии клапанов сердца, первичного заболевания сердца (например, саркоидоз, амилоидоз), индуцированной лекарственными препаратами миокардиальной патологии и комплексных врожденных заболеваний сердца у взрослых. Все пациенты из листа ожидания проходят современное мультидисциплинарное обследование, включая сбор анамнеза, физикальное обследование, рутинное гематологическое тестирование, панель биохимических тестов сыворотки, вирусное серологическое обследование, ЭКГ, эхо-КГ, рентгенографию грудной клетки, катетеризацию левого и правого сердца и тесты легочной функции. Цель обследования – подтверждение диагноза СН класса D, которая приведет к смерти менее чем за год на фоне максимальной терапии.

В США пересадка сердца проводится в центрах-членах Объединенной сети распределения органов (UNOS), зонтичной организации, отвечающей за координацию поставок органов, распределение органов и статистическую информацию. Руководство по отбору UNOS для пересадки сердца отдает приоритет пациентам с терминальной стадией СН и ожидаемой продолжительностью жизни менее года, таким как пациенты с кардиогенным шоком или пациенты с низким выбросом, с потребностью в механической или инотропной поддержке, пациенты с выраженными симптомами СН и пиковой доставкой кислорода менее 10 *мл/кг/мин* (с достижением анаэробного порога), пациенты с классом IV СН по NYHA из-за прогрессирующей гипертрофической или рестриктивной кардиомиопатии, пациенты с рефрактерной стенокардией из-за неоперабельной ИБС и пациенты с жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями, рефрактерными ко всем современным методам консервативного и оперативного лечения[370]. Обычно ФВ у пациентов ниже 20%. Однако пациенты с классом III СН с риском внезапной смерти из-за злокачественной аритмии также могут находиться в листе ожидания.

Важными являются также оценка ЛСС и обратимости легочной гипертензии. Пациенты с ишемической или идиопатической кардиомиопатией и увеличенным ДЛП обычно имеют обратимое увеличение ЛСС, состояние, которое обычно нормализуется спустя первые недели после пересадки сердца. Градиент давления сосудистого русла (также известного как транспульмональный градиент и рассчитываемого как разница между средним ДЛА и средним ДЗЛК) выше 14 *мм рт. ст.* определяется как значимое повышение ЛСС. Снижение ДЗЛК менее 20 *мм рт. ст.*, которое достигается во время введения легочных вазодилататоров и ассоциируется со стабильно высоким ДЛА, говорит об увеличенном ЛСС. ЛСС выше 5 *дин/с/см*$^{-5}$** с отсутствием реакции на легочные вазодилататоры служит признаком превалирования «фиксированного» компонента легочного сопротивления, состояния, связанного с увеличением риска ранней смертности после ортотопической пересадки сердца[371].

UNOS распределяет донорские сердца согласно приоритетному статусу каждого больного, совместимости групп ABO, совпадению размеров тела и расстоянию между донорскими центрами. Высочайший приоритет отдается госпитализированным больным с механической поддержкой при острой декомпенсации гемодинамики, пациентам с поддержкой механическими устройствами с наличием значимых осложнений, связанных с наличием механических устройств, пациентам с потребностью в инфузии одного и более кардиотоников в высоких дозах и тем, у кого ожидаемая выживаемость составляет менее 7 дней.

* Так в тексте оригинала; на самом деле – более 5 единиц Wood, т.е. > 400 *дин/с/см*$^{-5}$ (*Прим. пер. и гл. ред. пер.*)

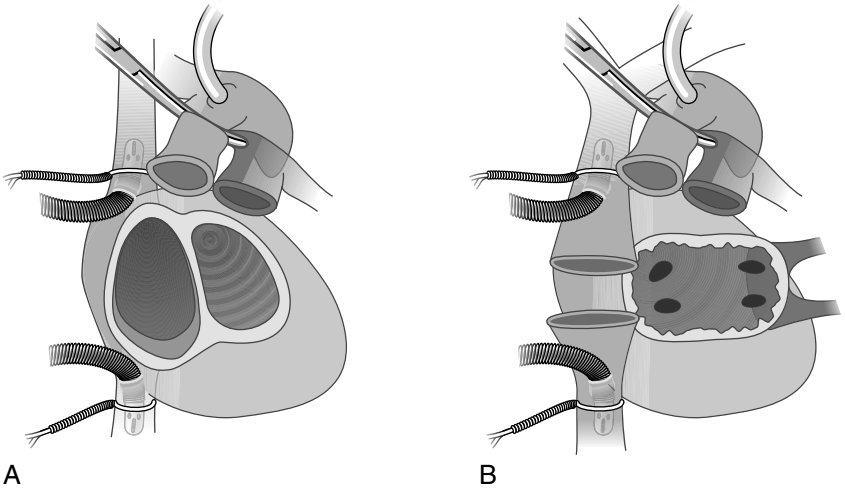


Рис. 60-29 Хирургическая техника пересадки сердца **A**, Биатриальная техника. Донорское сердце сшивается с основным комплексом нативных левого и правого предсердий реципиента. **B**, Бикавальная техника. Донорское левое предсердие сшивается с манжетой одного левого предсердия, включая легочные вены реципиента

В последние годы отборочные критерии были расширены как для реципиентов, так и для доноров[372]. Например, пациенты с СН с наличием критериев исключения – с диабетом и старше 65 лет – сейчас обсуждаемые кандидаты на пересадку во многих центрах[369]. Вдобавок, хотя многие центры предпочитают доноров младше 35 лет, данные критерии расширяются с включением подходящих доноров (например, с отсутствием факторов риска или доказательств коронарной патологии) возрастом старше 60 лет.

Как только идентифицирован потенциальный донор, принимающий центр должен быть уверен, что сердце дополнительно обследовано с использованием эхо-кардиографии и, желательно, коронарографии. В доноры сердца включаются пациенты после тщательного исключения гипотензии, гипоксии, тканевой травмы и после подтверждения смерти мозга и жизнеспособности органа. Эхокардиография – обязательный инструмент оценки донора, особенно после того, как он отлучается от инотропной стимуляции. Эхо-кардиография может быть использована для оценки глобальной и сегментарной сократимости стенок, функции ПЖ, функции клапанов, наличия у пациента овального окна или наличия внутрисердечного воздуха. Легкая степень гипертрофии ЛЖ допускается. Распространен пролапс митрального клапана, который не является противопоказанием, если только не сопровождается тяжелой МР.

В идеале донор не должен иметь серьезных гемодинамических и метаболических расстройств, требующих инотропных препаратов в высоких дозах[373]. Зачастую донор отбирается на мультиорганный забор, и команда по изъятию сердца должна координировать свои усилия с командами по забору почек, печени и легких. От анестезиолога требуется поддерживать гемодинамическую стабильность и эуволемию, идеально с системным АД более 100 *мм рт. ст.* и ЦВД от 8 до 12 *мм рт. ст.*, следует поддерживать газы артериальной крови в пределах нормы, с PaO_2 более 100 *мм рт. ст.*

У донора после срединной стернотомии внимательно визуально оценивают функцию сердца. Другие команды далее проводят выделение органов для эксплантации. Достигается системная гепаринизация (300 *ЕД/кг*), лигируется верхняя полая вена, нижняя полая вена пересекается. Накладывается зажим на аорту, проводится декомпрессия сердца и вводится холодный (4°C) кардиоплегический раствор. Далее сердце удаляется и готовится для транспорта: помещается в стерильный контейнер, который устанавливается в сумку с ледяным раствором. Эта сумка помещается в контейнер со льдом. Верхний предел между эксплантацией и реимплантацией сердца составляет примерно 6 *ч*[373].

Следовательно, с позиции анестезиолога предоперационный период ограничен временем, которое вынуждает проводить индукцию так, чтобы ИК было начато при доставке сердца донора. Тем не менее предоперационная оценка должна включать все аспекты рутинного экстренного предоперационного осмотра, в т.ч. и быстрый анализ рутинных кардиологических показателей и сведений о любых недавних декомпенсациях, историю предыдущих операций, наличие имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов, которые должны быть деактивированы в операционной сразу перед или после индукции, актуальные данные лаборатории и последний прием пищи или воды.

Ортотопическая трансплантация сердца выполняется через срединную стернотомию. Так как большинство реципиентов имеют в анамнезе одну или более операций на сердце, повторная стернотомия выполняется аккуратно с использованием осцилляторной пилы. Готовится и обрабатывается пах для обеспечения быстрой канюляции и начала ИК в случае потребности. После разреза перикарда вводится гепарин в дозе 300 *ЕД/кг*. Канюлируется восходящая аорта, и устанавливается венозная канюля через ПП[369]. После начала ИК начинается системная гипотермия (от 28 до 30°C). Нативное сердце отсекается по середине предсердий. Первыми сшиваются левые предсердия донора и реципиента, далее – правые предсердия. Обычно верхняя и нижняя полая вены анастомозируются напрямую, и ЛП отсекается до места впадения легочных вен (Рис. 60-29). Как только начинается системное согревание, сшиваются ЛА и восходящая аорта. Далее аспирируется воздух из сердца, используется ЧПЭ для уверенности в адекватной деаэрации сердца перед тем, как больной будет отлучен от ИК. Вводится доза кортикостероидов (метилпреднизолон), как только будет завершен последний анастомоз, перед снятием зажима с аорты для ослабления иммунного ответа[373]. Истощения лимфоцитов можно достичь путем инфузии поликлонального антитимоцитарного глобулина, содержащего различные варианты специфических антител против Т-клеток, В-клеток, моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, тромбоцитов и эндотелиоцитов.

Блок 60-5 Цели периоперационного ведения правожелудочковой сердечной недостаточности

1. Сохранение коронарной перфузии поддержанием системного АД
2. Оптимизация преднагрузки ПЖ
3. Улучшение постнагрузки ПЖ снижением легочного сосудистого сопротивления
4. Ограничение легочной вазоконстрикции через оптимизацию вентиляции
   a. Высокая концентрация кислорода на вдохе (100% FiO_2)
   b. Гипервентиляция до уровня $PaCO_2$ от 25 до 30 *мм рт. ст.*
   c. Оптимальный дыхательный объем
   d. Коррекция кислотно-основных нарушений
5. Поддержка функции ПЖ
   a. Фармакологические агенты
   b. Внутриаортальные баллонные насосы (ВАБК)
   c. Поддерживающие устройства для ПЖ

Fio_2, – вдыхаемого кислорода; $Paco_2$, – парциальное давление CO_2; ПЖ – правый желудочек

Если донорскому сердцу не удается возобновить синусовый ритм, должна быть выполнена электрическая кардиоверсия. Многие пациенты требуют инотропных и хронотропных препаратов во время реперфузии и отлучения от ИК. Если ЧСС низкое, вводится изопротеренол или добутамин, и устанавливается временный электрод в ПЖ для стимуляции, обычно с ЧСС 100 в мин[369]. Окончание ИК проводится после начала ИВЛ и удаления канюли из верхней полой вены. Когда пациент отключен от ИК, катетер ЛА может возвращен на прежнюю позицию.

Ряд осложнений может развиваться в процессе отлучения от ИК. Наиболее частой причиной невозможности отхода от ИК является недостаточность ПЖ, что ведет к значительной летальности. Донорское сердце не готово к острому увеличению постнагрузки на ПЖ. Ранние признаки недостаточности ПЖ (дистензия и гипокинез ПЖ) могут быть определены по ЧПЭ, и по факту увеличения ЦВД и ДЛА. Недостаточность ПЖ может быть вызвана наличием исходной легочной гипертензии, транзиторным вазоспазмом, недостаточностью трикуспидального или легочного клапанов, несовместимостью размеров донора и реципиента, внутрикоронарной воздушной эмболией, длительным периодом ишемии сердца донора или неадекватной защитой миокарда. Терапия недостаточности ПЖ включает в себя инотропную поддержку, начинающуюся с изопротеренола или добутамина. Другие препараты, часто используемые для легочной вазодилатации, включают ингибиторы фосфодиэстеразы (например, милринон), PGE_1, B-тип натрийуретического пептида (т.е. несеритид), и ингаляционный PGI_2 (эпопростенол) или ингаляционный оксид азота (Блоки 60-5 – 60-7). Вазопрессин сохраняет ПСС без значимого изменения ЛСС и часто используется для поддержания перфузионного давления ПЖ (Блок 60-8). Изредка пациенты могут потребовать поддержки с использованием обхода ПЖ.

Дисфункция левого желудочка может развиваться вследствие пролонгированной ишемии сердца донора, неадекватной защиты миокарда, коронарной воздушной эмболии или неадекватной миокардиальной перфузии во время раннего периода после ИК. Могут потребоваться высокие дозы инотропов и вазоактивных препаратов – эпинефрина, милринона, и вазопрессина.

Блок 60-6 Легочные сосудорасширяющие препараты

1. Ингибиторы фосфодиэстеразы III
- Ингибирование миокардиального типа фосфодиэстеразы III приводит к увеличению миокардиального цАМФ, которая увеличивает приток внутриклеточного кальция и имеет позитивный инотропный эффект
- Уникальный механизм инотропных эффектов независим от стимуляции бета-рецепторов
- Обходит бета-адренергические рецепторы у пациентов с предсуществующей сердечной недостаточностью
- Усиливает эффекты катехоламинов
- Сегочная вазодилатация
- Коронарная вазодилатация

2. Тип B натрийуретического пептида
- рекомбинантный человеческий натрийуретический пептид типа B
- мишени: гуанилатциклазные рецепторы гладкой мускулатуры сосудов и эндотелия
- эффект: увеличение внутриклеточного цГМФ и расслабление гладкомышечной клетки, дозозависимое уменьшение давления заклинивания легочной артерии и системного артериального давления у пациентов с сердечной недостаточностью, увеличенная проницаемость сосудистого эндотелия, ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой оси
- доза: 2 *мкг* болюсом с последующей инфузией 0,01-0,03 *мкг/кг/мин*
- период полувыведения из плазмы - 18 *мин*

3. Простагландин I2 (PGI2)
- Эндогенный простагландин
- Синтезируется в циклооксигеназной ветви метаболического пути арахидоновой кислоты
- Потенциальный вазодилататор
- Ингибирует активацию нейтрофилов
- Стабилизирует клеточные мембраны
- Усиливает миокардиальную сократимость за счет активации аденилат циклазы и увеличения внутриклеточного цАМФ

4. Оксид азота
- Селективный легочный вазодилататор, менее активен чем ингаляционный простациклин
- Активация гуанилат циклазы
- Улучшает вентиляционно-перфузионное соотношение
- Нет эффекта на сердечный или ударный индекс
- Комплексная и дорогостоящая технология, необходимая для безопасного и эффективного использования
- Пролонгированное использование может вызвать рикошетную легочную вазоконстрикцию
- Токсические метаболиты: диоксид азота и метгемоглобин

5. Простагландин E_2 (PGE_2)
- Эндогенный простагландин
- Синтезируется в циклооксигеназной ветви метаболического пути арахидоновой кислоты
- Потенциальный легочный и системный вазодилататор
- Покидает циркуляцию во время своего первого прохождения через легкие

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
цГМФ – циклический гуанилатмонофосфат
ДЗЛК – давление заклинивания легочных капилляров

Блок 60-7 Фармакологические агенты для инотропной поддержки правого желудочка

1. **Изопротеренол**
   - неселективный бета-адренергический агонист
   - позитивный хроно- и инотропный агент
   - легочный и системный вазодилататор
2. **Добутамин**
   - агонист бета-адренорецепторов с минимальной активностью в качестве агониста в отношении альфа-адренергических рецепторов
   - агент с положительной хроно- и инотропной активностью
   - легочный и системный вазодилататор
3. **Эпинефрин**
   - агонист альфа- и бета-адренорецепторов
   - в низких дозах превалирует бета-адренергическая активность
   - потенциальный инотроп в отношении правого желудочка
   - значительный проаритмогенный потенциал

Блок 60-8 Аргинин вазопрессин

Эндогенный пептид с эффектами осморегуляции и вазомоторики

Конечный эффект на органы опосредован через V1 рецепторы, представленные в гладких мышцах сосудов

Усиливает вазоконстрикцию за счет активации белка G и фосфолипазы С, таким образом выбрасывая кальций из саркоплазматического ретикулума

V_2 рецепторы представлены в дистальных и собирательных трубках

Усиливает резорбцию воды путем увеличения уровней цАМФ и активирования протеин киназы А цАМФ – циклический аденозинмонофосфат.

Протамин назначается после удовлетворительного окончания ИК.

ЧПЭ в период после ИК может обеспечить дополнительной информацией о функции и объеме «левого» и «правого сердца» и документировать нормальный кровоток через каждый анастомоз[373].

Коагулопатия – частое осложнение пересадки сердца, и может быть связанной с хронической печеночной недостаточностью, предоперационной антикоагуляцией, «ИК-индуцированной» дисфункцией тромбоцитов, гипотермией и дилюцией факторов свертывания. Развившаяся коагулопатия требует тщательного хирургического гемостаза и, вероятно, назначения тромбоцитов, СЗП или криопреципитата, фактора VII, как это показано в ранее проводимых исследованиях системы гемостаза. Необходимо назначать компоненты крови на основе мониторинга свертывания. Должен быть достигнут адекватный гемостаз до того, как будет закрыт стернотомный разрез и пациент будет транспортирован в ОРИТ.

Даже если хорошо подготовленное трансплантированное сердце достигает нормальной сократимости, существует недостаток автономного контроля хронотропной и инотропной активности как результат автономной денервации. Следовательно, трансплантированное сердце отвечает на непосредственно действующий препарат. Обычно для достижения хронотропного и инотропного эффектов используют изопротеренол. Добутамин рутинно вводится пациентам с увеличенным ЛСС для увеличения инотропности и хронотропности ПЖ. Изредка требуется кардиостимуляция для достижения большей ЧСС и для снижения растяжения желудочка. Другими возможными осложнениями после пересадки являются почечная дисфункция, легочная дисфункция и гипердинамия сердца.

Пересадка сердца представляет собой окончательное и радикальное решение терапии терминальной СН. Однако трансплантация сердца не является выходом из проблемы для пациентов с СН в терминальной стадии. Более чем 10000 пациентов находятся в листе ожидания пересадки сердца, однако только 2200 донорских сердца становятся доступными в год[374]. В дополнение, данные органы резервируются для пациентов моложе 65 лет, тогда как пожилые пациенты превалируют среди всех больных с СН. Более того, пациенты с сопутствующей патологией обычно не попадают на трансплантацию. Существует разрыв между увеличением потенциальных кандидатов на пересадку сердца и относительно фиксированным количеством доноров, равно как и большим количеством смерти от острой СН, что стимулирует поиск альтернативных стратегий лечения.

Вспомогательные устройства для поддержки желудочков сердца

Механическая поддержка кровообращения включает в себя использование широкого круга устройств, создан-

Табл. 60-16 Пульсирующие желудочковые вспомогательные устройства

Устройство	Длительность поддержки	Положение	Желудочковая поддержка	Движущий механизм
Abiomed BVS 5000	Кратковременная	Экстракорпоральное	ЛЖ ПЖ БВ	Пневматический привод предсердных и желудочковых камер
Thoratec VAD	Кратковременная – средняя длительность	Экстракорпоральное	ЛЖ ПЖ БВ	Пневматического привода сумка
HeartMate IP and VE	Длительная, как мост к трансплантации или выздоровлению, или целевая терапия	Интракорпоральное абдоминальное (предбрюшинное или внутрибрюшинное)	ЛЖ	Пневматический или электрический привод, текстурированная полиуретановая диафрагма
Novacor	Длительная, как мост к трансплантации или выздоровлению	Интракорпоральное абдоминальное (предбрюшинное или внутрибрюшинное)	ЛЖ	Полиуретановый насос с компрессией с электрическим движением пластинок

ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; БВ – бивентрикулярный

Табл. 60-17 Непульсирующие вспомогательные желудочковые устройства

Устройство	Тип потока	Длительность поддержки	Расположение	Поддержка желудочков	Механизм привода
Levitronix CentriMag	Центрифуга	Краткосрочная	Экстракорпоральное	ЛЖ, ПЖ, БВ	Электрический
Tandem Heart	Центрифуга	Краткосрочная	Экстракорпоральное	ЛЖ	Электрический
Impella	Осевой	Краткосрочная	Экстракорпоральное	ЛЖ	Электрический
Jarvik 2000	Осевой	Длительная	Интракорпоральное	ЛЖ	Лопастное колесо с электрическим приводом
DeBakey LVAD	Осевой	Длительная	Интракорпоральное	ЛЖ	Электрический
HeartMate II	Осевой	Краткосрочная	Интракорпоральное	ЛЖ	Электрический

ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; БВ – бивентрикулярный

ных или путем присоединения непосредственно к сердцу, или располагающихся вне сердца, принимая на себя часть нагрузки и обеспечивая отдых желудочкам, тем самым создавая возможность обратного ремоделирования и восстановления сократительной функции. Поздние показания для применения механических устройств включают в себя создание условий для регресса дисфункции желудочков после кардиохирургических операций, создание «моста» для трансплантации сердца и с целью паллиативной помощи пациентам, не являющимся кандидатами на пересадку.

Исследования показали, что миокард может восстановиться самостоятельно во время отсутствия нагрузки на него, после чего ряд пациентов демонстрируют улучшение качества жизни[375-381]. Следовательно, желудочковые вспомогательные устройства (ЖВУ) могут быть использованы для длительного или краткосрочного поддержания функции желудочков. Использование ЖВУ в качестве моста для пересадки сердца у пациентов с декомпенсированной СН увеличивает частоту выживания и улучшает исходы[375-383]. Дополнительные доказательства свидетельствуют, что длительная поддержка функции желудочка

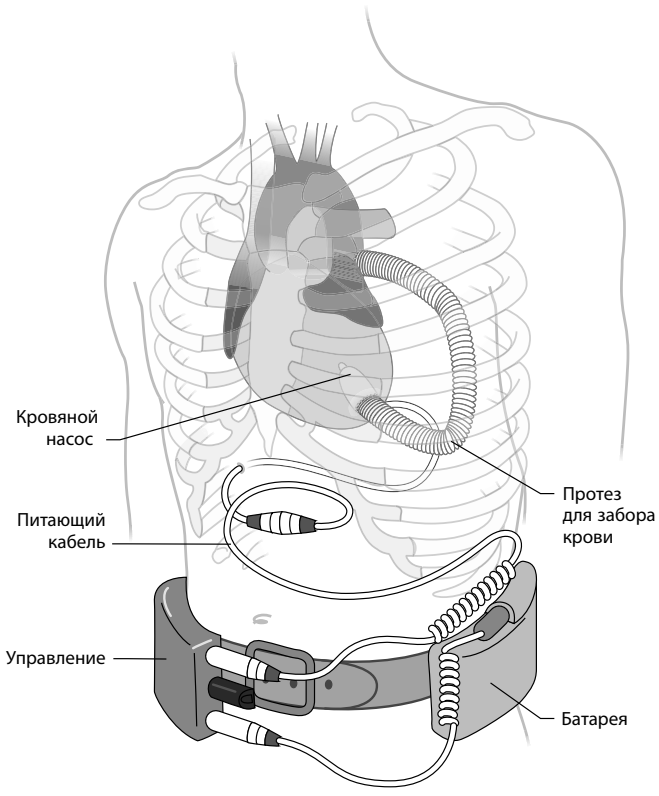


Рис. 60-30 Jarvik 2000

с использованием ЖВУ превосходит оптимальное лекарственное лечение пациентов с конечной стадией СН, которые не являются кандидатами на пересадку[383]. Следовательно, механические поддерживающие устройства становятся важным инструментом хирургического лечения пациентов с СН.

Большинство ЖВУ классифицируются на пульсирующие и непульсирующие (Табл. 60-16 и 60-17), что зависит от типа кровотока, который ими создается. В отличие от данного принципа, если взять за основу место локализации насоса, ЖВУ могут быть экстракорпоральными и интракорпоральными. Большинство экстракорпоральных ЖВУ, как пульсирующие, так и непульсирующие, используются для краткосрочной и среднесрочной поддержки.

Пульсирующие устройства обеспечивают пульсирующий кровоток и могут генерировать СВ от 6 до 9 *л/мин*, обеспечивая адекватный венозный возврат. Одобренные на данный момент FDA ЖВУ включают Abiomed BVS 5000, Thoratec VAD System, Novacor, HeartMate. HeartMate VE («vented electric») является единственным механическим устройством, одобренным на сегодня FDA для долгосрочной терапии.

Непульсирующие устройства создаются с использованием центрифужных или аксиальных (осевых) насосов. Данные насосы создают постоянный поток и обладают такими достоинствами, как небольшой размер, тишина, отсутствие клапанов и возможность полной имплантации. Работая совместно с сердцем, они улучшают положение желудочка на кривой Франка – Старлинга. ЖВУ Jarvik 2000 и HeartMate II могут создавать большой кровоток и генерировать виртуальный полнообъемный сердечный выброс. Они могут также работать и на низких скоростях, что дает возможность ЛЖ принимать на себя часть работы. Jarvik 2000 – внутрижелудочковое устройство, имплантируемое в верхушку ЛЖ, с расположением выводной канюли на уровне нисходящей аорты (Рис. 60-30). HeartMate II работает с частотой 6000-15000 оборотов в минуту и обеспечивает до 10 *л/мин* постоянного сердечного выброса. Входящий протез доставляет кровь из ЛЖ к насосу, выводящий протез – от насоса к восходящей аорте (Рис. 60-31). Кабель соединяет насос с внешним источником. Jarvik 2000 и HeartMate II используется для длительной желудочковой поддержки в качестве моста для трансплантации.

Не все пациенты с тяжелой СН являются удовлетворительными кандидатами для ЛЖВУ поддержки. Противопоказания для установки ЛЖВУ включают в себя активную инфекцию, необратимую почечную дисфункцию, тяжелое поражение печени, тяжелую легочную гипертензию, инкурабельные злокачественные поражения и в случае большеразмерных ЛЖВУ – маленькую площадь поверхности тела пациента (<1,5 $м^2$)[384]. Тем не менее

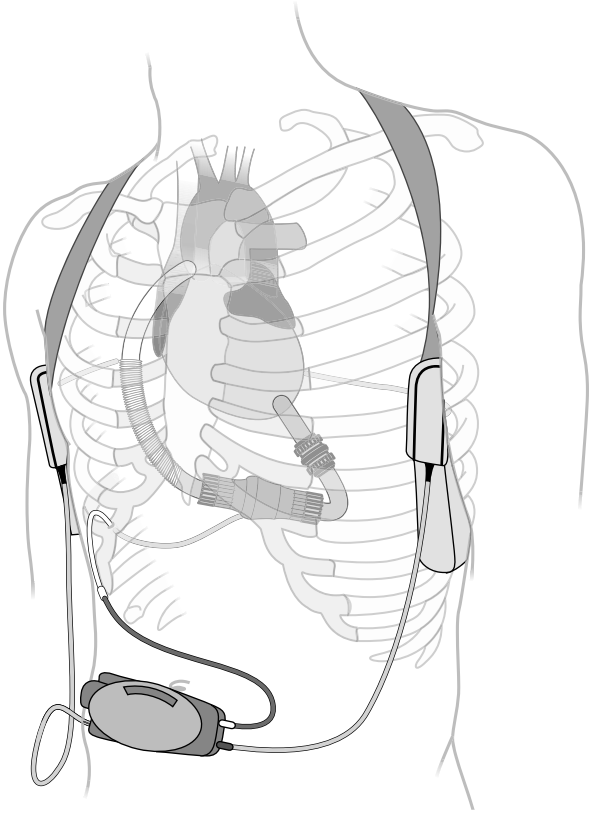


Рис. 60-31 Система продленного вспомогательного кровообращения The Heart Mate II

небольшой размер и легкость имплантации новейших аксиальных устройств ЛЖВУ делают эту технологию потенциально жизнеспасающей для широкого круга больных, включая пациентов с небольшой площадью поверхности тела, таких как женщины и дети[369,385].

Так как декомпенсированная и рефрактерная к медикаментозному лечению СН является принципиальной особенностью кандидатов для имплантации ЛЖВУ, данные пациенты могут иметь различной степени тяжести дисфункцию органов, обусловленную снижением СВ и перфузионного давления. Часто встречаются сепсис, пневмония, ишемия, аритмии и уремия, связанные с почечной недостаточностью. Пациенты также часто имеют реактивную легочную гипертензию как следствие хронического увеличения ДЛП. Необходимо выполнить катетеризацию сердца у подобных пациентов с целью получения информации о ЛСС, ответе сосудов легких на вазодилататоры, СВ и давлении наполнения ЛЖ.

Характерным для пациентов с СН, получающих поддержку ЖВУ, является коагулопатия. Хронический пассивный венозный застой в печени может совпадать в недостаточностью ЛЖ и взаимно снижать синтетическую функцию печени по продукции факторов свертывания. Вдобавок, из-за длительного или периодического использования гепарина у подобной категории больных, больные с поддержкой ЖВУ демонстрируют большую частоту случаев ГИТ, чем другие кардиохирургические больные[386,387]. Тестирование антител к ГИТ у пациентов с ЖВУ, равно как обеспечение режима альтернативной коагуляции, приведет к желаемому результату[388]. Кроме того, известна способность систем ЖВУ активировать коагуляцию, тромболитическую и воспалительную системы[389] и значимо изменять морфологию и функцию тромбоцитов за счет активации на поверхности ЖВУ[390].

Следовательно, перед операцией должна быть готова система для быстрой инфузии. Для быстрого введения компонентов крови венозный катетер большого диаметра устанавливают через внутреннюю яремную или бедренную вены. Необходимо убедиться в наличии крови и других компонентов (например, СЗП и тромбоциты). Может обсуждаться использование антифибринолитиков (например, ЭАКК) для снижения кровопотери, несмотря на то, что с данными препаратами были связаны случаи фатальной легочной эмболии микротромбами[391]. В дополнение, контур ИК может быть заполнен СЗП. Многие больные имеют избыточный внутрисосудистый объем. Назначения диуретиков и использование гемоконцентраторов во время ИК – распространенные методы увеличения концентрации гемоглобина у подобных пациентов.

В дополнение к стандартному мониторингу часто устанавливается катетер в ЛА до или после начала работы ЖВУ у реципиентов для постоянной оценки ДЛА, СВ и динамики $S\bar{v}O_2$. Перед началом ИК выполняется ЧПЭ для идентификации специфических анатомических проблем, которые могут повлиять на функции устройств или могут вызвать осложнения после установки ЖВУ[392]. Подобные структурные аномалии могут быть разделены на те, что (1) могут ухудшить эффективное наполнение ЛЖВУ (например, МС, плохая функция ПЖ, и значимая ТР), (2) нарушать выброс ЛЖВУ и снижать эффективную декомпрессию ЛЖ (например, аортальная недостаточность), или (3) могут создавать проблемы с установкой или осложнения, связанные с анатомическим размещением или с физиологическими нарушениями, вызываемыми устройством (например, овальное окно и другие предсердные септальные дефекты, дефекты межжелудочковой перегородки, бляшки в восходящей аорте, тромбы в желудочке).

Перед имплантацией ЛЖВУ должна быть тщательно оценена функция ЛЖ и ПЖ, необходимо исследовать ЛП и ЛЖ на наличие тромбов, особенно верхушку и ушко ЛП. Оценивается исходный уровень ТР, так как после декомпрессии ЛЖ подклапанный аппарат ТК будет подтянут влево, что обычно приводит к нарушению оппозиции створок и усиливает ТР. Следовательно, выраженность ТР больше умеренной требует аннулопластики ТК. Значимое снижение функции ПЖ нуждается в обязательной бивентрикулярной поддержке из-за риска усиления недостаточности ПЖ после декомпрессии левого сердца (как результата нарушенной геометрии ПЖ, увеличения преднагрузки, потенциального станнинга после ИК и потенциального увеличения ТР).

Необходимо оценить функцию аортального клапана, так как аортальная недостаточность от умеренной до тяжелой приведет к регургитации крови в левый желудочек после начала работы ЛЖВУ. Эта регургитация будет предотвращать эффективную декомпрессию ЛЖ механическим устройством; следовательно, как только объемная скорость перфузии ЛЖВУ будет увеличиваться, будет компрометироваться эффективная объемная скорость перфузии. Необходимо исследовать межпредсердную перегородку на предмет закрытого овального окна, так как при начале работы ЛЖВУ давление в ЛП станет меньше давления в ПП, и данный градиент приведет к шунтированию справа-налево через дефект, ухудшая тем самым системную оксигенацию. Осматривается грудная аорта на предмет кальцификации, бляшек и расширения.

Во время ИК используют ЧПЭ для гарантии расположения канюли для забора крови в ЛЖВУ в левом желудочке и за пределами межжелудочковой перегородки или свободной стенки (во избежание окклюзии при заборе крови) и по направлению к митральному клапану для обе-

спечения оптимального наполнения желудочка. Когда ЛВЖУ активируется и хирурги в конце ИК начинают протокол деаэрации, ЧПЭ используют для оценки адекватности удаления воздуха.

Для правильного функционирования ЛЖВУ должен иметь адекватную преднагрузку. Быстрота наполнения ЛЖВУ, быстрота выброса из ЛЖВУ обеспечивают увеличение эффективности объемной скорости перфузии ЛВЖУ. Адекватность преднагрузки зависит от возможности ПЖ прокачивать достаточный объем крови через легочный круг и от степени того, как сможет воспринять кровоток малый круг. Следовательно, успешный отход от ИК обычно требует нормальной функции ПЖ и соответственно низкого ДЛА[393]. Мониторинг ЧПЭ может фиксировать ранние признаки недостаточности ПЖ (т.е. растяжение ПЖ и гипокинез), в соотношении с повышением ЦВД и ДЛА. Недостаточность ПЖ несет в себе значительный риск летальности и заболеваемости. Терапия недостаточности ПЖ после установки ЛЖВУ аналогична подобной терапии после пересадки сердца (см. ранние разделы и Блоки с 60-5 по 60-7), включая возможную потребность в вазопрессине (см. Блок 60-8). Редко больные могут нуждаться в поддержке ПЖ с использованием ЖВУ.

После отключения ИК ЧПЭ является важным способом для оценки адекватности внутрисосудистого объема, вероятного шунтирования справа-налево, появления (или ухудшения) недостаточности аортального или трикуспидального клапана, декомпрессии ЛЖ, адекватности входящего потока для ВЖУ и отсутствия любого остаточного воздуха. Если объемная скорость перфузии ЛВЖУ меньше, чем ожидается, ЧПЭ используют для исключения гиповолемии или тампонады. Более того, ЧПЭ может быть использована для повторной оценки положения канюль для притока и оттока, так как частичная обструкция притока или оттока к ЛВЖУ вызывает гемолиз за счет повреждения ускорением форменных элементов в области среза одной или обеих канюль. Подобные гемодинамические проблемы наилучшим образом выясняются с использованием цветного допплеровского потокового сканирования.

После ИК основными целями клинициста являются реверсия антикоагуляции и достижения адекватного гемостаза. Потребности в компонентах крови могут быть высокими, и могут использоваться устройства для быстрой инфузии. Так как объемная скорость перфузии ЛВЖУ является объем-зависимой, сниженный поток обычно является следствием объемного дефицита, равно как и дисфункции ПЖ. Даже если объемная нагрузка и выброс ЛВЖУ адекватны, системное перфузионное давление на ранних стадиях после установки насоса может быть слишком низким. Причиной данной проблемы является вазодилатационный шок, связанный с декомпенсацией больного перед операцией, нарушенным метаболизмом ингибиторов АПФ или амиодарона, побочными эффектами милринона или дефицитом аргинина вазопрессина[394]. Следовательно, необходимо назначение вазопрессина для достижения системного АД.

После имплантации ЛВЖУ первичное закрытие грудной клетки может быть отложено на 24-48 *ч*, до тех пор, пока не стабилизируется функция сердца и не прекратится кровотечение. Как только станет возможным закрытие грудной клетки, пациенты отлучаются от ИВЛ. Для удачной экстубации обычно необходимо стимулировать диурез для выведения избыточной интерстициальной жидкости в легких.

Восстановление

Хотя мост к трансплантации и продление жизни с использованием ЛВЖУ хорошо изучены, долгосрочный мост для восстановления функции сердца исследован плохо. В работах описывается обратное ремоделирование на фоне постоянной неполной нагрузки ЛЖ за счет ВЖУ, с одновременным введением кленбутерола, β_2-адренергического агониста, для профилактики атрофии миокарда[395]. Требуются дальнейшие исследования для определения длительности поддержки ВЖУ, необходимой для восстановления миокарда, уточнения оптимального уровня разгрузки желудочков и установления сроков существования подобного восстановления[381,396].

Другие операции

Хирургическое ремоделирование желудочков

Иссечение задней стенки желудочка. У пациентов с СН увеличение полости ЛЖ ведет к приросту напряжения его стенки, развиваются гибель миокардиоцитов, и фиброз. Выяснили, что регрессирование дилятации желудочка предотвращает последующую гибель миокардиоцитов[369]. В этой связи авторами исследуются возможности операций, предназначенных для «ремоделирования» ЛЖ.

Частичная вентрикулотомия ЛЖ (операция по уменьшению размера ЛЖ) была предложена Batista и колл.[397] в Бразилии. Данная операция включает в себя резекцию сегмента дилятированного миокарда для восстановления нормального размера и функции. Также подвергается пластике или протезированию митральный клапан, при необходимости может выполняться АКШ. Результаты подобных операций различны: СН у ряда больных прогрессировала, но у других отмечалось стабильное улучшение[369,398].

Операция Дора. Другая операция по ремоделированию желудочков, операция Дора, включает в себя установку внутрижелудочковой заплаты посредством вентрикулотомии[399]. Данная процедура снижает объем расширенного левого желудочка, таким образом снижая напряжение ремоделированного желудочка и уменьшая МР[400]. Восстановление близкой к нормальной эллиптической формы ЛЖ способно улучшить воспроизведение систолы. Мультицентровое исследование 1198 пациентов установило, что средняя ФВ после данной процедуры увеличилась с 30 до 40%[401].

Техника внешнего ограничения объема желудочка

Кардиомиопластика. Другим вариантом хирургического лечения конечной стадии СН, который был исследован, является динамическая кардиомиопластика, при которой электрически стимулированный лоскут скелетной мышцы, обычно из широчайшей мышцы спины, оборачивается вокруг сердца в попытках увеличить систолическую функцию[369]. В основном динамическая кардиомиопластика используется для лечения ишемической и дилатационной кардиомиопатии, с изолированной дилатацией ЛЖ. Основное достоинство процедуры – эффект механического «кольца» при обертывании сердца для профилактики последующего расширения ЛЖ. В настоящее время клиническое применение методики ограничено.

Acorn CorCap. Acorn CorCap (для внешнего шинирования, Acorn Cardiovascular, Inc., St.Paul, MN) – устройство для поддержки сердца, имплантируемое хирургически вокруг сердца для создания пассивного восстановления формы сердца (Рис. 60-32). Были показаны меньшая прогрессия СН, содействие обратному ремоделированию

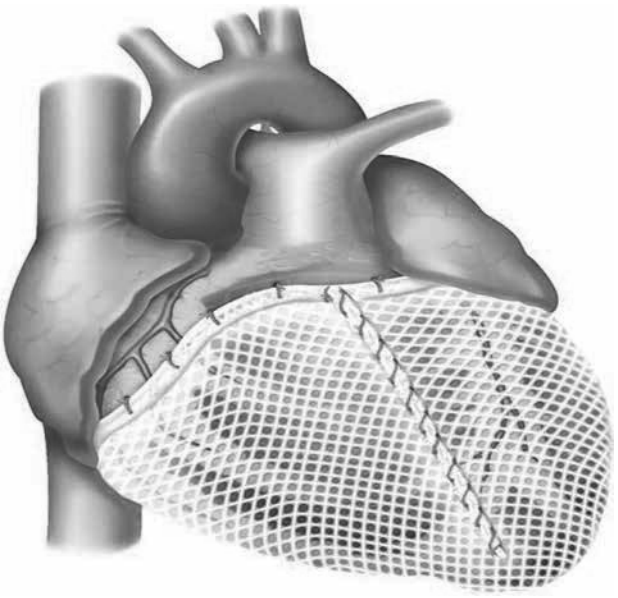


Рис. 60-32 Устройство CorCap

и улучшение функционального статуса[402,403]. Выполняются клинические исследования с целью дальнейшего выяснения безопасности и эффективности данного устройства.

Пассивное восстановление формы желудочка

Другая инновационная техника, имеющая своей целью предотвратить ремоделирование желудочка, корригирует МР, сопутствующую тяжелой СН. Новейшее устройство, Coapsys (Myocor, Inc., Maple Grove, MN), используется для натягивания створок митрального клапана вместе с использованием двух эпикардиальных заплат, которые соединены гибкой струной, проходящей ниже клапана. Ранние клинические результаты использования устройства – многообещающие у пациентов с МР от средней до тяжелой[404]. Аналогично, использование полиэстеровых стержней (Myosplint; Myocor, Inc., Maple Grove, MN; Рис. 60-33) для стягивания ослабленных и нарушающих геометрию ЛЖ стенок показало преимущества у пациентов с СН[405].

Полностью искусственное сердце

Полностью искусственное сердце (ПИС) SynCardia CardioWest – двухжелудочковый, ортотопический, пневматический пульсирующий насос. ПИС в своем составе имеет два впускных (27 *мм*) и выпускных клапана Медтроник, которые монтированы в кожухе. Желудочки полностью наполняются и выбрасывают за удар 70 *мл*. Сейчас это единственное ПИС, которое используется в качестве моста пациентов перед трансплантацией.[406] При исследовании данного устройства у кандидатов на пересадку 68% пациентов выжило в течение длительного времени[407]. Недавно ПИС было успешно использовано у избранной группы больных с необратимым кардиогенным шоком. Пациенты восстановились после всех органных дисфункций и дошли до успешной пересадки сердца[408].

Врожденные пороки сердца у взрослых

История и современные перспективы

Тогда как в пятидесятые годы только 25% детей, рожденных с ВПС, могли достигнуть взрослого возраста, медицинские и хирургические достижения расширили когорту пациентов с ВПС, способных дожить до взрослого возраста. В настоящее время от 85 до 95% детей, рожденных с подобными заболеваниями, достигают взрослых лет, и количество взрослых с ВПС теперь эквивалентно количеству детей с врожденными аномалиями[409,410]. На деле как минимум 800 000 взрослых в США имеют ВПС, и 400 000 из них имеют умеренную или комплексную патологию[411]. Отсюда выходят такие предметы для обсуждения, как отсроченные результаты радикально или паллиативно корригированных ВПС, приобретенные внекардиальные заболевания или травмы и репродуктивные проблемы – беременность. Вдобавок, как у женщин, так и мужчин с ВПС, которые достигли репродуктивного возраста, появляется больший риск формирования ВПС у плода, чем это наблюдается в общей популяции[412].

Осознавая размер популяции с ВПС и комплексность их оригинальной патофизиологии – осложняющуюся далее за счет оперативного лечения, паллиативного или радикального, – кажется благоразумным рассматривать данную группу пациентов как отдельную, вне общей группы хирургических больных. Существует неправильное представление у многих больный и их семей – и, вероятно, у многих медицинских профессионалов, – что оперативное лечение излечивает ВПС навсегда. Реальность такова, что большинство пациентов с ВПС сталкиваются лицом к лицу с пожизненными медицинскими особенностями[409], варьирующими от длительной антибиотикопрофилактики до долгосрочных последствий в виде нарушений сердечного ритма и желудочковых дисфункций. Не имея схожести с началом и прогрессированием приобретенных заболеваний сердца, прогрессирование ВПС может быть медленным и коварным, так что ВПС часто не будут распознаны, пока пациент не достигнет взрослого возраста, когда заболевание вызовет тяжелую и необратимую дисфункцию желудочков и клапанного аппарата[409].

Предоперационное анестезиологическое обследование

Понимание сердечной и несердечной патофизиологии полезно при планировании анестезиологического подхода к взрослым пациентам с ВПС. В патофизиологическую картину вовлекается ряд внекардиальных органов и систем, в качестве физиологических осложнений специфических врожденных дефектов сердца или в качестве части генетического/хромосомного синдрома, проявлением чего и является ВПС.

Лечение больных с ВПС концептуально облегчается последними рекомендациями. Подход, предложенный Perloff и Warnes[412], базируется на понимании и дифференцировки между «остаточными» проблемами (анатомические и физиологические аномалии следуют после восстановительной хирургии) и «осложнениями» (новые

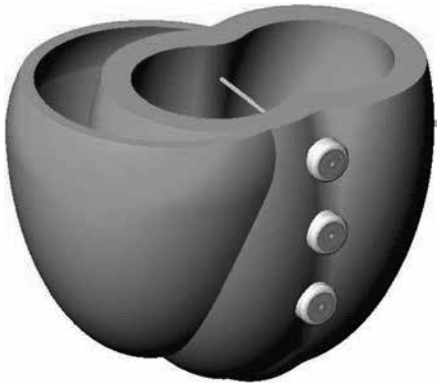


Рис. 60-33 Концепция «мышечных шин»

расстройства или физиологические изменения, которые создаются умышленно или считаются нормальным явлением после проведенной хирургической коррекции). Данное концептуальное мнение обеспечивает базовую и ясную основу понимания анестезиологического пособия у взрослых больных с ВПС.

Остаточные явления после операций по поводу ВПС могут быть электрофизиологическими, клапанными, сосудистыми и не связанными с сердечно-сосудистой системой[412]. Электрофизиологические включают в себя отклонение оси ЭКГ, АВ-блок, эктопические очаги в предсердиях и предсердные тахиаритмии.

Клапанные остаточные явления включают в себя структурные и функциональные аномалии сердечных клапанов. Они могут формироваться немедленно после операции или развиваться постепенно, как следствие длительного первичного «физиологического стресса» и вторичного нарушения компенсаторных механизмов.

Остаточные явления со стороны желудочков – важнейшие особенности подобных больных. Эффекты ВПС на желудочки и их радикальная или паллиативная коррекция включают в себя постоянные структурные аномалии или дисфункции желудочка или желудочков и изменения желудочковой функции или массы, развивающейся со временем, такие как желудочковая гипертрофия, развивающаяся у пациентов с врожденным двухстворчатым аортальным клапаном, который является наследственно стенотическим или становится таковым со временем.

Сосудистые остаточные явления включают структурные аномалии церебральных, коронарных и магистральных артерий. Пациенты с анамнезом коарктации аорты или надклапанным АС нередко имеют врожденную наследственную диффузную ангиопатию, что делает их предрасположенными к формированию церебральных аневризм, аневризм аорты вплоть до их разрыва[409]. Данные аномалии аорты являются частью набора врожденных сердечных аномалий и вовлекают стенки магистральных и легочных артерий[413]. Повышенное кровяное давление и сопротивление периферического или легочного сосудистого русла также являются остаточными сосудистыми явлениями, которые встречаются у взрослых больных с ВПС. Например, послеоперационная резидуальная системная гипертензия часто имеет место у пожилых больных с коарктацией аорты и надклапанным АС. В легочном сосудистом бассейне длительно существующая избыточная легочная перфузия может приводить к пролиферации легочной гладкомышечной мускулатуры сосудов, что может быть причиной повышения ЛСС и фиксированной легочной гипертензии.

Внекардиальных остаточных явлений, наблюдаемых у взрослых больных с ВПС, великое множество. Задержка умственного развития и расстройства роста осложняют множество врожденных синдромов. Скелетные, лицевые аномалии и аномалии воздухоносных путей являются частыми проявлениями генетических диморфизмов. Неврологические остаточные явления могут персистировать в результате первичного заболевания сердца. Например, парадоксальные эмболии могут наблюдаться у пациентов с шунтированием на уровне желудочка. Более того, распространенные, связанные с возрастом заболевания, такие как эссенциальная артериальная гипертензия, диабет и приобретенная коронарная болезнь, могут развиваться у взрослых больных с ВПС.

Осложнения – новые заболевания или физиологические изменения, которые развиваются в следствие радикальной или паллиативной коррекции, – могут быть классифицированы аналогично. Электрофизиологические осложнения включают в себя последствия хирургического повреждения мышцы предсердия или желудочка во время внутрисердечных вмешательств и позднего влияния на камеры сердца повышенного давления и напряжения стенки. Предсердные аритмии, блокады сердца, и тахиаритмические внезапные смерти после вентрикулотомий являются известным осложнением операций по поводу ВПС. Также могут быть значимыми и осложнения со стороны клапанов.

Блок 60-9 Взрослые пациенты с врожденными пороками сердца, требующие комплексного подхода*

Кондуиты, клапан-содержащие и несодержащие
«Синие» врожденные пороки сердца
Двойное отхождение магистральных сосудов от желудочка
Комплекс Эйзенменгера
Операция Фонтена
Атрезия митрального клапана
Единый желудочек (также называемое двойное отхождение или впадение, сочетанное или примитивное)
Легочная атрезия (все формы)
Обструктивные болезни легочной артерии
Транспозиция магистральных артерий
Атрезия трикуспидальная
Общий артериальный ствол/полуствол
Другие аномалии атриовентрикулярных и вентроатриальных коммуникаций, не включенные выше (например, перекрестное сердце, изомеризм, синдром гетеротаксичности)

*Эти пациенты должны быть регулярно обследованы в центрах по лечению взрослых врожденных пороков сердца

Модифицировано из Connelly MS, Webb GD, Somerville J, et al: Canadian Consensus Conference on Adult Congenital Heart Disease, 1996. Can J Cardiol 14:395-452, 1998

Кроме того, оперативное лечение обструкции выводного тракта ПЖ, как это делается при коррекции тетрады Фалло, вызывает обязательную недостаточность клапана легочной артерии, приводя к перегрузкам объемом ПЖ. Превалируют осложнения со стороны корригированного приточного клапана (МК или ТК) из-за комплексной природы клапанного аппарата и функционального влияния клапанов на геометрию и функцию ЛЖ или ПЖ[412].

Уникальные и серьезные осложнения могут быть связаны с использованием материалов для протезирования в форме заплат, кондуитов, или клапанов. Подобные материалы включают в себя аутографты (индивидуальные), гомографты (ряд разновидностей), ксенографты (различные разновидности) и синтетические субстанции. Ассоциированные с графтами осложнения включают в себя связанную с ростом фиброкальцификационную дегенерацию, тромбоэмболические осложнения и увеличенный в отдаленном периоде риск эндокардитов.

Неврологические осложнения включают в себя очаговый дефицит, ухудшающие высшие корковые функции, или повреждение ЦНС, вызываемое гипоперфузией головного или спинного мозга во время осложненных операций на сердце или аорте, особенно требующих циркуляторного ареста. К счастью, достижения в технике операции и перфузии уменьшили данные осложнения. Менее значимые проявления неврологических дисфункций включают в себя сниженный уровень академической успеваемости у пациентов после опера-

ции Фонтена или сниженную двигательную активность и поведенческие дисфункции у пациентов, перенесших циркуляторный арест или низкопоточный ИК, имеющих длительное нахождение в ОРИТ, а также при наличии единого желудочка[414-418].

Первичная оценка, сбор анамнеза, физикальное обследование у взрослых с ВПС должны быть системными с позиции оценки вовлечения любого органа, кроме сердца. Полное обследование каждого органа и системы находится за пределами данной главы, но читатели могут обратится к двум отличным статьям авторов Chassot и Bettex и Lovell[419,420]. Оптимальными будут консультации с лечащим кардиологом (детским или взрослым), так же как и доступ к старым медицинским записям, особенно для пациентов, у которых был комплексный ВПС или которые подвергались комплексным оперативным вмешательствам. Чрезвычайно полезным будет предоперационная эхокардиография для понимания анатомии пациента с ВПС и функции сердца, как первичной, так и компенсаторной.

Одним из ранних клинических решений, которое необходимо принять у конкретного больного, является определение соответствующей хирургической тактики в данном центре. Очевидно то, что неотложные процедуры имеют небольшую временную широту для принятия решения, но плановая хирургия должна гарантировать точную оценку, особенно это касается возможностей и опыта анестезиолога, который осуществляет анестезиологическое пособие у пациента с комплексной коррекцией или паллиативным вмешательством при ВПС. В 2001 г. конференция по ВПС в Бетесда поддержала создание региональных центров для помощи взрослым с ВПС, персонал которых включает в себя кардиоанестезиолога-эксперта по тактике ведения больных с ВПС[411,421]. Конференция рекомендовала всех взрослых больных с комплексными ВПС (Блоки 60-9 и 60-10) направлять в подобные центры.

Блок 60-10 Типы взрослых пациентов с врожденными пороками сердца умеренной тяжести*

- Аорто-левожелудочковые фистулы
- Аномальные легочные венозные дренажи, частичные или тотальные
- Дефекты атриовентрикулярного канала (частичные или полные)
- Коарктация аорты
- Аномалия Эбштейна
- Обструкция выводного отдела правого желудочка
- Предсердные септальные дефекты устьевые
- Открытый артериальный проток (не закрытый)
- Регургитация легочного клапана (от умеренной до тяжелой)
- Стеноз легочного клапана (умеренный до тяжелого)
- Фистула/аневризма синуса Вальсальвы
- Атриальный септальный дефект венозного синуса
- Надклапанный или подклапанный аортальный стеноз (исключая гипертрофическую обструктивную кардиомиопатию)
- Тетрада Фалло
- Желудочковые септальные дефекты (дефекты межжелудочковой перегородки) с
  - Отсутствием клапана или клапанов
  - Аортальной регургитацией
  - Коарктацией аорты
  - Патологией митрального клапана
  - Обструкцией выводного тракта правого желудочка
  - Разбросанным митральным/трикуспидальным клапанами
  - Субаортальным стенозом

*Эти пациенты должны периодически осматриваться в региональных взрослых центрах по лечению врожденных пороков сердца

Модифицировано из Connelly MS, Webb GD, Somerville J, et al: Canadian Consensus Conference on Adult Congenital Heart Disease, 1996. Can J Cardiol 14:395-452, 1998

Интраоперационные анестезиологические особенности

Дискуссия об анестезиологическом пособии специфических ВПС у взрослых не является целью данной главы. Однако всем анестезиологам следует знать ряд базовых принципов, особенно тем, кто не имеет специализированного обучения в кардиоанестезиологии или ВПС, но которые могут столкнуться лицом к лицу с возрастным пациентом с ВПС, нуждающимся в экстренной некардиальной операции.

Принцип 1. Наличие или отсутствие цианоза

Цианоз – обычный признак комплексного ВПС. Хронический цианоз может приводить к развитию аномалий продукции эритроцитов и гемостаза. Увеличенный уровень эритропоэтина у цианотичных больных может приводить к синдрому гипервязкости и повышению риска неврологических осложнений. Факторы риска включают в себя сопутствующую артериальную гипертензию, ФП и анамнестические данные о флеботомиях и микроцитозе[422].

У любого пациента с цианотическим ВПС анестезиолог должен должен проводить инфузионную терапию и мониторировать темп диуреза для снижения гемодинамических эффектов предоперационного голодания, дегидратации и интраоперационной гиповолемии. Эти условия ведут к развитию повышенной вязкости, которая ассоциируется с расстройствами гемостаза. Длительное назначение антитромбоцитарных препаратов для обеспечения работы кондуита также может приводить к подобными нарушениям.

Решение, измерять ЦВД или нет, необходимо принимать с осторожностью, что требует консультации кардиолога, знакомого с тактикой ведения ВПС и диагнозом пациента. Данное решение также требует полноценного понимания анатомии больного и лежащей в ее основе функции сердца, равно как и предлагаемого объема операции. Каво-пульмональные анастомозы, такие как двунаправленные операции Глена и Фонтена, увеличивают риск тромбоза у пациента с постоянными венозными катетерами.

Принцип 2. Наличие или отсутствие внутрисердечных или внесердечных сбросов крови

Внутрисердечные сбросы классически располагаются на уровне предсердий или желудочков. Интенсивность сброса крови часто описывается термином соотношения легочного кровотока (Qp) и системного кровотока (Qs): Qp/Qs. Сбалансированный кровоток является отличительной особенностью нормальной физиологии. Соотношение Qp/Qs больше 1 обычно соответствует нецианотической патологии сердца и «роскошной» легочной перфузии. Соотношение Qp/Qs менее 1 должно соответствовать клинической манифестации цианотической патологии сердца. Chassot и Bettex[419] напоминает нам в своей обзорной статье, что имеются важные характеристики внутрисердечных шунтов:

1. Важным является направление шунта. Шунт может быть правым, левым и двунаправленным. На крово-

Блок 60-11 Факторы, ассоциирующиеся со снижением легочного сосудистого сопротивления и понижением давления в легочной артерии

Снижение легочного сосудистого сопротивления
Повышение PaO_2
Гипокапния
Алкалоз
Минимальное внутригрудное давление
- Спонтанная вентиляция
- Нормальные объемы легких
- Высокочастотная или струйная вентиляция
- Избегание симпатической стимуляции
- Глубокая анестезия

Фармакологические методы
- Изопреналин
- Ингибиторы фосфодиэстеразы III
- Простагландин инфузия (PGE_1 и PGI_2)
- Ингаляция оксида азота

Повышение легочного сосудистого сопротивления
Симпатическая стимуляция
- Поверхностная анестезия
- Боль

Ацидоз
Гипоксия
Гиперкапния
Гипотермия
Повышение внутригрудного давления
- Контролируемая вентиляция
- Положительное давление в конце выдоха
- Ателектазы

Из Lovell AT: Anaesthetic implications of grown-up congenital heart disease. Br J Anaesth 93:129-139, 2004

ток по шунту может влиять изменение давления вдоль шунта или давление в принимающей камере. Высокое внутригрудное давление, возникающее при механической вентиляции легких, кашле, пробе Вальсальвы, бронхоспазме или ПДКВ, может создать фактически обратный кровоток в лево-правом шунте или сделать его двунаправленным. Следовательно, парадоксальная эмболия сгустками или воздухом является вполне реальным явлением у пациентов с внутрисердечными шунтами и требует тщательного отношения к удалению воздуха из венозных линий и внимательного введения препаратов шприцами через венозные порты.

2. Важным является размер внутрисердечного дефекта. Шунты обычно обозначаются как рестриктивные или нерестриктивные в соответствии с их скоростью кровотока или давлением, измеряемым при катетеризации или эхокардиографии. Большие дефекты с низким давлением или градиентом на дефекте имеют нерестриктивный кровоток. В дополнение, большие дефекты могут оказывать значимое влияние на нижележащие структуры и давление. Малые дефекты с высоким давлением или градиентом ограничивают кровоток. Основой анестезиологического пособия при наличии шунтов является понимание и контроль факторов, которые могут повлиять на направление и объем шунта. Кровоток и направление шунта впрямую находятся под действием ЛСС и ПСС. Увеличение ПСС и снижение ЛСС будут снижать величину и склонность к шунтированию для шунтов «слева-направо». Наоборот, снижение ПСС будет снижать величину шунтирования «слева-направо», также как и увеличение ЛСС. Механическая вентиляция, увеличение концентрации вдыхаемого кислорода, уровень CO_2 и гемодинамические эффекты анестетиков используются для достижения данных терапевтических целей в отношении ведения шунтов. Кислород – потенциальный легочный вазодилататор, как и низкое PCO_2. Если проблемой является избыточный легочный кровоток, высокая FiO_2 не является оптимальной и требует исключения. Проще говоря, направление и величина кровотока по шунту определяются или гипервентиляцией пациента с достижением гипокапнии или толерантностью к уровню PCO_2 выше нормального.
3. При наличии шунта важными являются потенциальное увеличение принимающих камер и высокое давление на выходе. Шунт выше уровня АВ клапанов, такой как лево-правый шунт на предсердном уровне, будет обычно вызывать расширение правых камер сердца. Дефекты или шунты ниже АВ клапанов, такие как ДМЖП или ОАП, первоначально приводят к расширению левых камер сердца. Шунт при обеих локализациях увеличивает легочный кровоток и со временем может приводить к потенциально необратимому повышению ЛСС и легочного давления. Более того, длительное повышение легочного давления и постнагрузки приводит к увеличению ПЖ, правожелудочковой недостаточности, двухстороннему шунтированию и в самых серьезных случаях к реверсии направления шунта и цианозу, как это бывает у пациентов с комплексом Эйзенменгера.

Внесердечные шунты могут быть врожденными (аберрантный легочный венозный возврат), созданными оперативным путем (шунт Блэлока – Тауссиг, создаваемый при некоторых случаях цианотичных ВПС) или компенсаторными (аортолегочные коллатерали, формирующиеся при длительно существующих цианотичных пороках). Специального упоминания требуют аортопульмональные шунты, такие как шунты Блэлока-Тауссиг, Потта и Уотерсона. Эти шунты из системного в легочный кровоток используются для паллиативной коррекции ряда цианотичных пороков. Проксимальный анастомоз может формироваться с восходящей аортой, брахиоцефальным стволом или подключичной артерией. Так как кровоток через данный тип шунта зависит от системного АД, системная гипотензия может приводить к усилению гипоксемии. Длительное существование подобных внесердечных шунтов может приводить к расширению левых отделов сердца, их вторичной дисфункции в силу хронической перегрузки объемом.

Принцип 3. Наличие легочной гипертензии

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) определяется как уровень среднего ДЛА более 25 *мм рт. ст.* или более 30 *мм рт. ст.* при физической нагрузке. ЛАГ развивается у 5-10% взрослых пациентов с ВПС, и наличие ЛАГ, равно как и нетолерантность к физической нагрузке, и снижение функциональной емкости, имеет важное прогностическое значение[423]. При исследовании беременных с тетрадой Фалло осложнения со стороны матери ассоциируются с легочной гипертензией[424].

Анестезиологическое пособие пациентов с ЛАГ может быть проблематичным. Требуются инвазивный

Табл. 60-18 Энергетические источники хирургической аблации при предсердной фибрилляции

Тип энергии	Эндокардиальная аппликация	Эпикардиальная аппликация	Гибкий зонд	Трансмуральный доступ	Без обжигания	Быстрота
Радиочастотный*	+	+	+	+	–	+
Микроволновой	+	+	+	–	+	+
Криотермальный	+	+	–	–	+	–

*Радиочастотная энергия может быть доставлена униполярным или биполярным способом. Коммерчески доступный биполярный инструмент представляет оператору возможность доступа трансмурально

Из Gillinov AM, Blackstone EH, McCarthy PM: Atrial fibrillation: Current surgical options and their assessment. Ann Thorac Surg 74:2210-2217, 2002

мониторинг и тщательное титрование анестетиков. Для соответствующих операций может быть использована регионарная анестезия, но применение нейроаксиальных методов требует осторожности. Больные со значительной ЛАГ очень чувствительны к преднагрузке, следовательно гиповолемия, как первичная (кровопотеря), так и вторичная (вазодилатация), должна быть корригирована немедленно и активно. ЛАГ может корригироваться фармакологически и механически. Факторы, связанные со снижением ЛСС и, соответственно, снижением ЛАГ, перечислены в Блоке 60-11[420].

Принцип 4. Наличие желудочковой дисфункции

Так же как и у взрослых пациентов с не врожденными заболеваниями сердца, наличие желудочковой дисфункции является важным фактором риска для заболеваемости и смертности как в периоперационном, так и в отдаленном периодах. Относительная дисфункция ПЖ, ЛАГ, некомпетентность клапана легочной артерии и последующая дисфункция подлегочного желудочка становятся предикторами плохого исхода[424,425]. В исследовании Khairy и колл.[425] отек легких, осложняющий беременность, ассоциировался с дисфункцией желудочка ниже легочного клапана, тяжелой легочной несостоятельностью или всем перечисленным выше, независимо от систолической функции ЛЖ. Тем не менее дисфункция системного желудочка (желудочка ниже аортального клапана) также ассоциировалась с повышенным риском заболеваемости и смертности[424].

Другие сердечные операции

Процедура «Cox–Maze» («Лабиринт Кокса»)

Классическая процедура «Лабиринт» на данный момент является наиболее эффективным лечебным мероприятием при ФП[426]. Для облегчения данной процедуры и улучшения ее результатов Cox и соавт. модифицировали дважды эту процедуру, так что ее сегодняшнее название – процедура «Лабиринт Кокса III»[426,427]. Данная процедура излечивает ФП в 99% случаев. Показания к проведению операции «Лабиринт Кокса III» включают нетолерантность к препаратам, интолерантную аритмию и повторяющиеся явления эмболии[428].

Аблационное лечение ФП включает в себя разрезы ПП и ЛП и криоповреждение для разрушения множественных реентри-контуров, которые вызывают ФП. Изоляция легочных вен и резекция ушка ЛП являются интегральными частями процедуры «Лабиринт Кокса», что требует ИК (от 45 до 60 *мин*, если операция выполняется опытным хирургом)[429-431] и остановки сердца. Данная процедура может выполняться через минимальный разрез грудной клетки в качестве альтернативы стернотомии, когда пациенту подключается ИК и когда остановка сердца осуществляется с кардиоплегией.

Исследование, выполненное Prasad и колл.[428], установило, что процедура «Лабиринт Кокса III» эффективно корригирует ФП, когда выполняется в единственном числе или совместно с операциями по шунтированию или на кла-

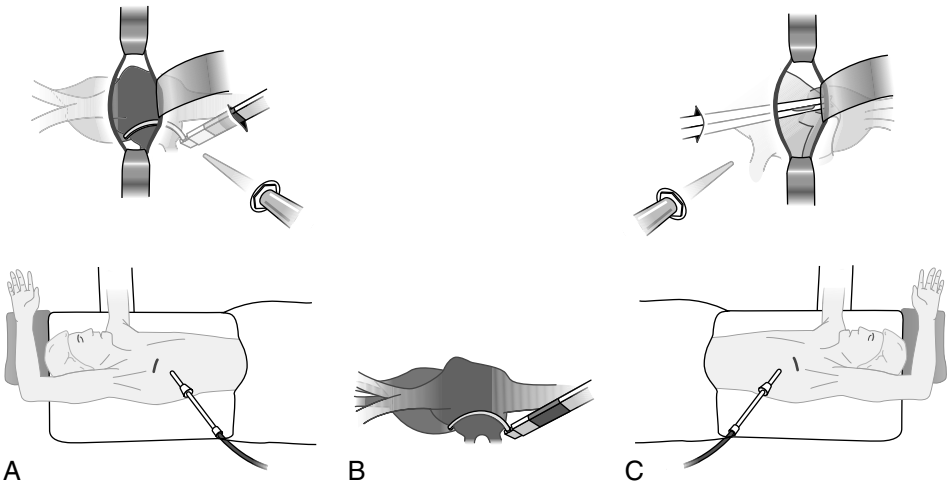


Рис. 60-34 «Ключевые» подходы к минимально инвазивной эпикардиальной изоляции легочных вен с удалением ушка левого предсердия. **A**, Доступ к правым легочным венам осуществляется через прокол в условиях эндоскопического контроля. **B**, Биполярный радиочастотный зажим используется для изоляции манжеты левого предсердия, смежной с правыми легочными венами. **C**, Степлирование ушка после того как будут изолированы левые легочные вены по аналогии с тем, как показано для правых легочных вен. *(Из Gillinov AM, Wolf RK: Surgical ablation of atrial fibrillation. Prog Cardiovasc Dis 48:169-177, 2005.)*

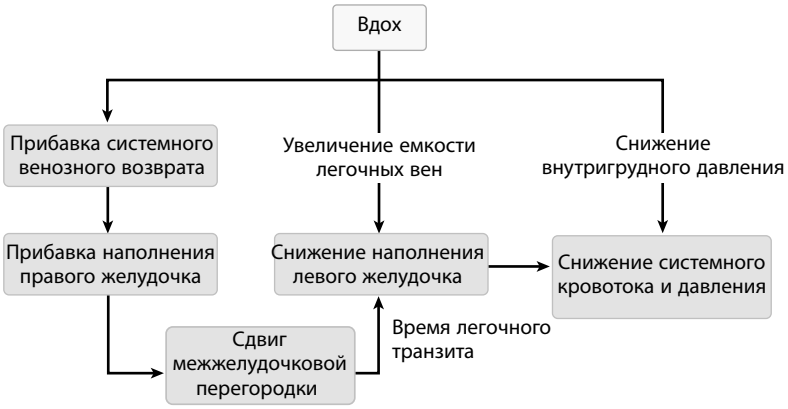


Рис. 60-35 Физиология парадоксального пульса при сердечной тампонаде. *(Воспроизведено с разрешения от Fowler NO: Diseases of the pericardium. In Harvey WP, de Leon AC Jr, Leonard JJ, et al [eds]: Curr Probl Cardiol 2:6-38, 1978. Copyright © 1978 by Year Book Medical Publisher, Inc., Chicago.)*

панах. У пациентов, подвергнутых данной сочетанной процедуре, операция «Лабиринт Кокса III» достоверно не увеличивала смертность и заболеваемость, ассоциировавшуюся с реваскуляризацией или операциями по пластике клапанов.

Новые методы хирургической аблации при ФП

На данный момент новые технологии позволяют быстро создавать линии блокады проводимости, которые используются хирургами для аблации ФП у пациентов с сочетанными кардиохирургическими операциями. Подобные технологии включают альтернативные источники энергии, такие как радиочастотное (РЧ) излучение и энергия микроволн, ультразвук, криотерапия и лазерное воздействие (Табл. 60-18). Подобные технологии также используются при процедурах минимально инвазивной хирургической аблации для коррекции изолированной ФП[426]. Более того, развитие эпикардиальных доступов облегчило проведение аблации без ИК на бьющемся сердце[432].

Так как структуры сердца могут быть визуализированы впрямую во время открытой хирургии, линия аблации может выполнена безопасно, таким образом позволяя избежать стеноза легочных вен. Эпикардиальный подход к аблации снижает риск повреждения пищевода[426,433]. Преимущества хирургического подхода состоят в легкости резекции ушка левого предсердия, что предотвращает риск инсульта. Однако изоляция легочных вен и резекция ушка ЛП могут быть сегодня выполнена через «замочную скважину» (Рис. 60-34) или через торакоскопический подход[433]. Оба подхода используются без подключения ИК[426].

Перикардиальная тампонада и констриктивный перикардит

Тампонада перикарда

Перикардиальная сумка имеет два листка: внешний париетальный перикард и внутренний висцеральный перикард (эпикард), напрямую связанный с поверхностью сердца. Нормальное количество жидкости между двумя листками – 15-30 *мл*, создающее давление меньше ЦВД на 5 *мм рт. ст.,* примерно равно, давлению внутриплевральному.

Сердечная тампонада возникает, когда объем жидкости, задерживаемый в перикардиальной сумке, увеличивается и вызывает сдавление сердца, таким образом компрометируя СВ[434]. При классическом сценарии тампонады кровообращение адаптируется путем увеличения системного венозного и легочного венозного давлений для компенсации перикардиального давления, для профилактики коллапса камер сердца[435]. ДЗЛА и давления в ЛЖ, ПЖ и ПП увеличиваются для компенсации давления в перикарде. Как результат, уровни диастолического трансмурального предсердного и желудочкового давлений становится по существу нулевыми, что является отличительным признаком тампонады. Хотя данная виртуальная потеря давления снижает ударный объем, высокий адренергический тонус помогает частично сохранить СВ путем увеличения ЧСС.

Если накопление жидкости продолжается, перикард достигает стадии, когда его растяжимость невозможна, таким образом, тотальный объем перикарда более не может изменяться в течение дыхательного цикла[435]. Это приводит к феномену, названному желудочковой взаимозависимостью, при котором любые изменения объема одной стороны сердца вызывают противоположные изменения объема на другой стороне сердца. Во время вдоха увеличенный венозный возврат и наполнение правого сердца вызывают выпячивание межпредсердной и межжелудочковой перегородок влево, с противоположным движением во время выдоха. Подобная взаимозависимость подтверждается эхокардиографически.

Желудочковая взаимозависимость манифестирует клинически как парадоксальный пульс[436], увеличение в норме снижающегося пульса на лучевой артерии на вдохе (Рис. 60-35). Парадоксальный пульс определяется как снижение систолического АД более чем на 10 *мм рт. ст.* во время вдоха[437]. В особенно тяжелых случаях при пальпации на вдохе пульс на плечевой и лучевой артерии может отсутствовать[438].

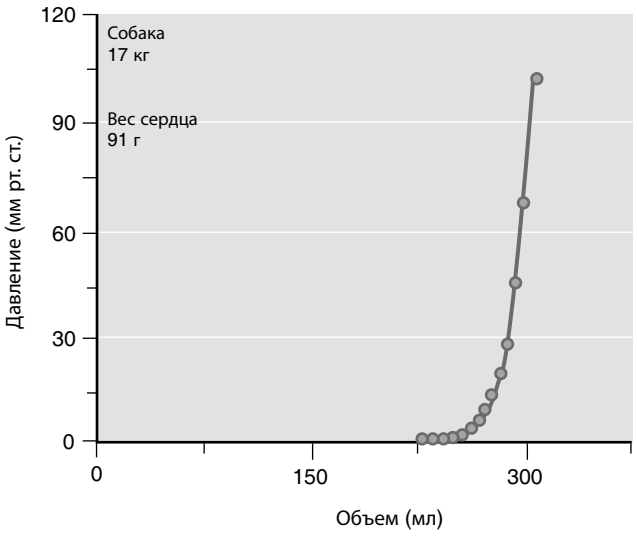


Рис. 60-36 Перикардиальная кривая давление/объем демонстрирующая что незначительный подъем объема вызывает значимое увеличение давления. *(Из Holt JP, Rhode EA, Kines H: Pericardial and ventricular pressure. Circ Res 8:1171- 1181, 1960. Copyright © 1960 American Heart Association.)*

Блок 60-12 Допплер-эхокардиографические признаки тампонады сердца

Аномальное изменение на вдохе двух желудочков (инспираторное расширение правого желудочка и одновременная компрессия левого желудочка, реципрокные изменения в экспираторную фазу)
Коллапс правого предсердия
Коллапс правого желудочка
Коллапс левого предсердия
Коллапс левого желудочка
Повышенное кровенаполнение нижней полой вены
Ненормальное увеличение дыхательных изменений чресклапанных скоростей кровотока (снижение потока через митральный и аортальный клапаны в фазу вдоха)

Из Pepi M, Muratori M: Echocardiography in the diagnosis and management of pericardial disease. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 7:533-544, 2006

Блок 60-13 Показания для перикардиоцентеза/ хирургического дренирования

- Перикардиоцентез показан у пациентов с явной клиникой тампонады, с подозрением на гнойный перикардит и у пациентов с большим идиопатическим хроническим перикардиальным выпотом
- Показаниями для хирургического дренирования являются тампонада, не разрешимая или повторяющаяся после перикардиоцентеза, и сохранение активного заболевания в течение 3 недель после госпитализации
- Перикардиальный дренаж не понадобится при первичном лечении пациентов с большим перикардиальным выпотом без признаков клинической тампонады из-за низкого диагностического выхода и отрицательного влияние на динамику выпота. Только наличие эхокардиографических признаков коллапса правых камер (что демонстрирует увеличение перикардиального давления) не требует само по себе дренирования перикарда, из-за того, что большинство этих пациентов не переходят к явной тампонаде

Из Soler–Soler J, Sagrista–Sauleda J, Permanyer–Miralda G: Management of pericardial effusion. Heart 86:235-240, 2001

Сердечная тампонада – не единственная причина парадоксального пульса. Широкие колебания внутригрудного давления и состояния, подобные легочной эмболии или гиповолемическому шоку, также могут давать подобный феномен. Дополнительно пациенты с тампонадой перикарда могут не иметь феномена парадоксального пульса при сопутствующей аортальной недостаточности, дефектах межпредсердной перегородки или предсуществующем увеличении КДД ЛЖ на фоне гипертрофии ЛЖ или его дилатации.

Рис. 60-36 иллюстрирует соотношение давление/объем при накоплении жидкости в перикардиальной сумке. Данная J-образная кривая указывает, что внезапное увеличение перикардиальной жидкости в объеме от 100 до 200 *мл* может увеличить перикардиальное давление до 30 *мм рт. ст.* и более и может вызвать тяжелую тампонаду сердца[435]. Чем быстрее накапливается жидкость, тем тяжелее компрометируется гемодинамика. Причины подобного типа острой тампонады включают разрыв аневризмы грудного отдела аорты, травматическое повреждение средостения и непреднамеренную пункцию камеры сердца или сосуда в лаборатории катетеризации сердца[435].

При медленном накоплении перикардиальной жидкости растяжимость париетального перикарда больше, и изменения объема создают меньший подъем давления, чем при быстром скоплении. Как только увеличивается объем в перикарде, что создает перикардиальное давление, следует компенсаторное повышение ЦВД для поддержания градиента и сохранения наполнения сердца[434]. Когда перикардиальная растяжимость не может увеличиваться более, внутриперикардиальное давление постепенно сравнивается с давлением в камерах сердца. СВ постепенно снижается, одновременно с компенсаторной тахикардией, периферической вазоконстрикцией и увеличением контрактильности[439]

Симптомы и признаки тампонады перикарда. Пациенты с тампонадой перикарда могут чувствовать боль или чувство наполнения грудной клетки, диспноэ, апатию, лихорадку, слабость, усталость, отсутствие аппетита и сердцебиение[434]. Диагностическая триада Бека – комбинация трех признаков тяжелой тампонады: низкое АД, увеличенное венозное давление в яремных венах, дистантные шумы сердца. Однако у пациентов, у которых тампонада развивается вторично по отношению к хроническим состояниям (новообразования, терминальная

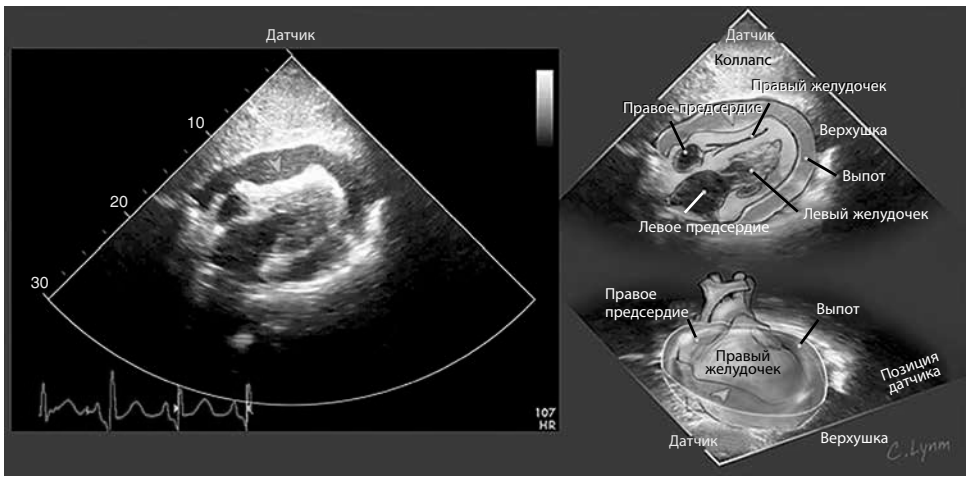


Рис. 60-37 Эхокардиограмма, показывающая перикардиальный выпот, вызывающий тампонаду. Подреберный доступ в раннюю диастолу показывает большой опоясывающий перикардиальный выпот, вызывающий компрессию сердца, с почти полностью коллабированным правым желудочком. *(Из Roy CL, Minor MA, Brookhart MA, et al: Does this patient with a pericardial effusion have cardiac tamponade? JAMA 297:1810-1818, 2007.)*

стадия болезни почек, болезни соединительной ткани и т.д.), классические находки триады Бека могут отсутствовать.

Эхокардиографические особенности перикардиальной тампонады. Среди ряда эхокардиографических признаков сердечной тампонады (Блок 60-12) одним из наиболее авторитетным является диастолическое спадание ПП или ПЖ. Коллапс правого желудочка, видимый в позднюю диастолу, проявляется как инвагинация свободной стенки ПЖ. В отличие от этого коллапс ПП виден в позднюю диастолу и раннюю систолу и проявляется как инвагинация стенки ПП. Время появления коллапса двух камер связано со стадией более низкого давления в этих камерах (т.е. ранняя диастола в ПЖ и поздняя диастола в ПП). Наличие коллапса обеих правых камер является признаком гемодинамически значимого перикардиального выпота (Рис. 60-37). Коллапс левого сердца виден значительно реже, так как толщина и жесткость ЛЖ создают сопротивление, также ЛЖ находится кзади. Однако у пациентов с большим объемом выпота жидкость скапливается позади ЛП и постепенно сдавливает и эту камеру[440].

Анестезиологическое пособие при тампонаде перикарда. Показания для перикардиоцентеза (хирургического дренирования перикардиального выпота) суммированы Soler–Soler и соавт. (Блок 60-13)[441]. Оперативное вмешательство при заболеваниях перикарда проводится в условиях инвазивного мониторинга, который включает в себя катетеризацию артерии и центральной вены.

У пациентов с тяжелыми нарушениями гемодинамики существует хирургический подход с проведением перикардиоцентеза или субксифоидальной ревизии под местной анестезией[442] и индукции анестезии после частичной декомпрессии тампонады. Если планируется общая анестезия, лозунгом коррекции сердечной тампонады является «быстро, полно и сильно». Важным является внутривенное введение жидкости перед индукцией для оптимизации преднагрузки. Увеличение внутрисосудистого объема помогает увеличить давление наполнения сердца, сохранить градиент между камерами и увеличить АД.

Необходимо избегать любых манипуляций, которые снижают венозный возврат к сердцу, включая контролируемую вентиляцию с положительным давлением большими дыхательными объемами, которая может значимо снизить преднагрузку и СВ[442]. Вместо этого, если требуется общая анестезия, вариантом может быть сохранение у пациента спонтанного дыхания до тех пор, пока не будет вскрыта перикардиальная сумка[442]. В качестве альтернативы может быть использован режим вентиляции с высокой частотой и низким дыхательным объемом для снижения среднего давления в дыхательных путях.

Необходимо избегать препаратов, вызывающих миокардиальную депрессию. Дополнительно необходимо избегать брадикардии, потому что тахикардия – важнейший компенсаторный механизм сохранения СВ. Использование кетамина описано для индукции общей анестезии для создания перикардиального окна[443].

Когда разрешается тампонада, эндогенные и экзогенные катехоламины могут вызвать внезапное и серьезное увеличение АД и ЧСС. Этот феномен следует ожидать и корригировать.

Констриктивный перикардит

О наличии констриктивного перикардита говорят, когда диастолическое наполнение сердца ограничено утолщенным и спаянным перикардом. Были установлены ряд причин для развития констриктивного перикардита, включая инфекционный процесс и осложнения после сердечно-сосудистых операций, также перикардит может быть частью синдрома Дресслера спустя недели и месяцы после ОИМ[444,445]. Однако наиболее часто констриктивный перикардит является идиопатическим.[446]

Патофизиология. В случае констриктивного перикардита утолщенный перикард не позволяет сердцу увеличиться в объеме при наполнении во время диастолы. Вместо полноценного наполнения, кровь попадает в камеры сердца во время первой трети диастолы и далее внезапно останавливается, как только утолщенный перикард достигает своего предела растяжения.

Признаки и симптомы констриктивного перикардита. Типичные пациенты с констриктивным перикардитом характеризуются увеличенным системным венозным давлением и низким сердечным выбросом[447]. Другой особенностью констриктивного перикардита является уравнивание диастолических давлений[444]. Так как сердце заключено в неэластичном перикарде, аналогичное увеличение диастолического давлений, обычно в пределах 5 *мм рт. ст.*, отмечается во всех камерах.

Другим признаком констриктивного перикардита является симптом Куссмауля (увеличение нисходящей волны x и y на кривой ЦВД), что вызывается в ответ на увеличение возврата крови в правое сердце на вдохе. Так как утолщенный перикард не может дальше позволять сердцу растягиваться для приема всей притекающей крови, давление, создаваемое этим возвращаемым объемом, переносится на центральную венозную систему[444].

Как и в случае с тампонадой перикарда, при констриктивном перикардите обычно наблюдается парадоксальный пульс. Однако в ряде случаев утолщение перикарда может защитить миокард от действия компонентов дыхательного цикла, поэтому парадоксальный пульс становится не столь явным. У пациентов с констриктивным перикардитом распространены диспноэ и ортопноэ[446], так как низкий СВ, вызываемый констриктивным перикардитом, значимо снижает толерантность пациента к физической нагрузке и в крайних случаях вызывает сердечную кахексию и мышечное истощение[445]. Также могут наблюдаться асцит и периферические отеки.

Анестезиологическое пособие для перикардэктомии. Перикардэктомия – метод выбора лечения констриктивного перикардита[444]. Данная процедура обычно проводится через стернотомный доступ, но может также быть выполнена через левосторонний торакотомный разрез[444,446]. У пациентов с тяжелыми случаями заболевания перикардэктомия может включать полное иссечение перикарда с сердца, что может требовать ИК.

Анестезиологическое пособие у пациентов, подвергаемых перикардэктомии по поводу констриктивного перикардита, аналогично таковому у пациентов, подвергаемых операции по поводу плеврального выпота и тампонады. Однако так как перикард должен быть «снят» с поверхности сердца, перикардэктомия несет дополнительный риск нарушений ритма и повреждения собственно миокарда, включая разрыв одной из камер. Должны быть предприняты меры, чтобы избежать аритмий и массивной кровопотери и коррегировать их.

Травма сердца и аорты

Проникающая травма сердца

С учетом роста насильственных преступлений в течение последних нескольких десятилетий увеличивается количе-

ство случаев преступлений с огнестрельными и тупыми травмами сердца[448]. Пациенты с проникающими травмами сердца могут становиться критическими из-за кровотечения или тампонады сердца, или же у них может наблюдаться легкая форма повреждения сердца[449]. Эхокардиография диагностирует наличие крови вокруг сердца[448] и помогает принять решение об операции в объеме стернотомии или об использовании альтернативных подходов.[450]

Анестезиологическое пособие у пациентов с проникающим повреждением сердца аналогично тому, что проводится при других травмах. Нестабильные пациенты требуют немедленной операции. Анестезиолог должен убедиться, что трансфузионные среды находятся в доступности при первой необходимости операции по поводу проникающей травмы сердца. У критических больных анестезиолог должен обеспечить безопасность дыхательных путей, осуществить венозный доступ и начать мониторинг в процессе осуществления операционного доступа. Необходим ассистент при проведении анестезиологического пособия у подобного больного. При планировании индукции анестезии и обеспечения проходимости дыхательных путей анестезиолог должен предполагать наличие полного желудка и гиповолемии. Мониторинг включает артериальную линию и центральный венозный катетер. При исключении любых противопоказаний согласно скудному анамнезу, доступному на тот момент, ЧПЭ может быть использована в качестве меры дополнительного мониторинга. Анестезиологическое пособие включает попытки поддержания стабильной гемодинамики и профилактику повторного ухудшения.

Как и в случае других травм, при нестабильности пациента при первом осмотре предпочитают продленную послеоперационную вентиляцию. Пациент должен транспортироваться в ОРИТ в условиях полноценного мониторинга и респираторной поддержки.

Травматическое повреждение аорты

Тупая травма аорты может привести к ее травматичекому расслоению или острому разрыву и является наиболее частой причиной смерти, находясь на втором месте после травмы головы. При поступлении в госпиталь, после тупой травмы груди и ТПА или острого разрыва только 25% пациентов выживают[451]. Более того, прогноз пациентов, выживших после первичного повреждения и оставленных без коррекции, неудовлетворителен: 30% пациентов умирают в пределах 6 *ч*, 50% – в пределах 24 *ч*, 90% – в пределах первых 4 месяцев[452].

При тупой травме груди, механизмом повреждения грудной аорты является внезапная тракция относительно неподвижной части аорты, истмуса, как результат внезапного торможения[451]. Перешеек (истмус) аорты располагается дистальнее левой подключичной артерии, проксимальнее третьей межреберной артерии и фиксирован к левой легочной артерии артериальной связкой[453]. Данная область в совокупности с артериальной связкой работает как петля по отношению к движению аорты, следовательно, принимает основную тяжесть усилия сдвига во время травм груди. Следовательно, эта область является наиболее распространенным местом локализации разрыва аорты (50-70%), по частоте далее наблюдается восходящая аорта или дуга аорты в 18% и дистальная грудная аорта в 14% случаев[451,453]. Спектр повреждения грудной аорты при тупых травмах груди варьирует от простого субинтимального кровоизлияния до полного пересечения аорты[453].

Диагноз повреждения аорты может быть выставлен на основании прямой рентгенографии органов грудной клетки, компьютерной томографии, ангиографии или ЧПЭ. Smith и соавт.[454] при исследовании 93 больных с травмой заключили, что ЧПЭ была весьма чувствительным и специфичным методом обнаружения аортальных повреждений у пациентов с тупой травмой груди, сопоставимым с аортографией. Диагноз ТПА с использованием ЧПЭ требует распознавания гематомы средостения[453]. Промежуток более 7 *мм* между датчиком и аортой на уровне проксимального отдела нисходящей аорты, плюс кровь между стенкой аорты и плеврой, делают весьма вероятным разрыв аорты[453,455]. ЧПЭ полезна в мониторинге небольшого прогрессирующего разрыва интимы или в качестве инструмента скрининга у пациентов, имеющих нормальное средостение после тупой травмы груди.

Ведение ТПА фокусируется на высоком риске разрыва, что влечет за собой данное повреждение; в ряде случаев ТПА частота госпитальных разрывов составляет более 13%[453,456-458]. Непредсказуемые сроки данного события добавляют озабоченности при ведении этих больных.[459] Необходим агрессивный контроль АД в предоперационном периоде для снижения риска разрыва[459]. Систолическое АД не должно превышать 100 *мм рт. ст.* и ЧСС не должно быть выше 100 *уд/мин*. Рекомендуется использование β-блокаторов и нитроглицерина или натрия нитропруссида.

Мониторинг во время операции должен включать артериальный и центральный венозный катетеры. Ключевым пунктами анестезиологического пособия при ТПА являются исключение широких колебаний АД и продленный мониторинг пациентов в плане ишемии органов. Так как большинство операций у больных с ТПА выполняются по экстренным показаниям, должны выполняться предосторожности в отношении профилактики аспирации. Поэтому ряд экспертов рекомендует использование быстрой последовательной индукции. Несмотря на все предостережения, колебания АД во время индукции и ларингоскопии все же присутствуют. Должны быть доступны такие препараты, как нитроглицерин и эсмолол, для незамедлительной коррекции любой нежелательной гипертензии, пока не будет обеспечена безопасность дыхательных путей.

Интраоперационно следует обратить внимание на защиту жизненно важных органов, наиболее значимым из которых является спинной мозг. При открытых процедурах использование ИК (обход левого сердца) может облегчить операцию и, в тоже время, защитить перфузию висцеральных органов и спинного мозга. Данная техника также предотвращает ухудшение течения других травм, которые получены больным, так как данный тип обхода не требует гепарина[452].

Агрессивный контроль АД (т.е. сохранение систолического АД не более 100 *мм рт. ст.*) и ЧСС[459] остается краеугольным камнем послеоперационного ведения пациентов с травматическими повреждениями грудного отдела аорты. Другим приоритетом является поддержание адекватной перфузии жизненно важных органов и спинного мозга.

Эндоваскулярная пластика аорты

Эндоваскулярная коррекция аорты – менее инвазивная альтернатива традиционной открытой операции. При наличии эндоваскулярной техники отмечается меньшая кровопотеря, уменьшение колебаний гемодинамики и меньший метаболический стресс. Вдобавок эндоваскулярная коррекция более желательна и с точки зрения

больного[460]. Из-за вероятности разрыва аорты, подготовка к экстренной конверсии в открытую операцию должна быть выполнена заранее[461].

Во время эндоваскулярной коррекции ТПА используется общая анестезия. Как и при открытой операции, анестезиологическое пособие у пациента, подвергаемого эндоваскулярному вмешательству, должно включать артериальный катетер и центральный венозный доступ[460]. ЧПЭ полезна для определения повреждения аорты, позиционирования проводников, и контроля расправления эндопротеза[461,462]. Orihashi и соавт.[462] утверждают, что чувствительность и специфичность ЧПЭ для диагностики внутренних утечек составляет 100%. Однако возможность визуализировать дистальный сегмент нисходящей аорты и проксимальный отдел дуги аорты с использованием ЧПЭ ограничена наличием трахеи и правого бронха между пищеводом и аортой[463,464]. Вдобавок, ЧПЭ следует использовать при неработающем флюороскопе.

Неотложные состояния, связанные с ишемией миокарда

При наличии быстрого развития интервенционной кардиологии количество пациентов, подвергаемых интервенции в катетеризационных лабораториях в США и Европе, растет. Morris и колл.[465] исследовали 5614 коронарных вмешательств, выполненных в трехлетний период в одном центре, 81 из которых повлекли за собой связанные с ангиографией инциденты, потребовавшие неотложной кардиохирургической операции. Подобные неотложные состояния включали в себя диссекцию коронарных артерий, их разрыв, тампонаду, эмболию инородным телом и запутывание проводника.

Пациенты опасны в плане осложнений в катетеризационной лаборатории при наличии неблагоприятной коронарной анатомии или тяжелой желудочковой дисфункции. В ряде случаев, служба кардиохирургии и кардиоанестезиологии должна находиться в состоянии готовности провести консультации и оказать помощь в проведении возможных неотложных операций. Быстрота хирургических вмешательств (например, реваскуляризация или временная механическая поддержка) играет критическую роль в снижении летальности и заболеваемости у пациентов, которые получили осложнения, связанные с ангиографией.

Когда ишемические осложнения развиваются во время катетеризации сердца с проведением транскоронарной ангиопластики и стентирования, могут быть использованы фармацевтические препараты или такие устройства, как ВАБК или ВЖУ, для стабилизации гемодинамики пациента перед тем, как будет начата экстренная или срочная транспортировка в операционную для открытой коронарной реваскуляризации. Пациенты должны быть интубированы по экстренным показаниям в катетеризационной лаборатории. У пациентов с коронарной диссекцией или тяжелой ишемией может возникнуть потребность в ИК во время транспорта в операционную[466]. Несмотря на то, что анестезиологи и кардиологи способны проводить реанимационные мероприятия каждый по отдельности, все члены катетеризационной команды – врачи, сестры и техники (лаборанты) – должны выполнять курс базовой СЛР; настоятельно рекомендуется прохождение навыков или курсов «квалифицированной» СЛР с обязательным документальным подтверждением[467].

Если пациент еще не интубирован, выбор препарата для индукции обусловливается состоянием гемодинамики, с необходимостью исключить гипотензию и тахикардию, учитывая возможный прием пищи. Периоперационный мониторинг у подобных больных должен включать артериальную линию и центральный венозный доступ, устанавливаемые как можно раньше. ЧПЭ обладает огромной важностью для диагностики сердечных проблем и интраоперационного мониторинга больного.

Другие процедуры, проводимые в катетеризационной лаборатории, особенно стентирование аневризмы аорты, также могут потребовать перевода больного в операционную. Специально собранная хирургическая команда должна быть доступна в случае развития жизнеугрожающих осложнений. Обязательным является планирование возможности перехода в «открытую» операцию из-за разрыва аневризмы или перфорации катетером магистрального сосуда или камеры сердца. Если достигнута гемодинамическая стабильность, пациент быть может экстренно транспортирован в операционную. Однако наиболее эффективной стратегией может быть переход оперирующей бригады в катетеризационную лабораторию, когда условия становятся чрезвычайно сложными, например, при разрыве аневризмы и необходимости немедленного пережатия аорты.

Оптимальная помощь зависит также от возможности лабораторного определения газового состава крови. Анализ газов крови, равно как и оценка электролитов, гемоглобина и гематокрита, является важным в ургентных ситуациях. Пациенты, подвергаемые процедурам коронарной реваскуляризации, могут получать ингибиторы тромбоцитов. Традиционные тесты свертывания не достаточны для диагностики клинического кровотечения у подобных больных, и могут понадобиться тесты, которые оценивают функцию тромбоцитов[188].

При сравнении с плановыми кардиохирургическими операциями экстренные операции на сердце несут в себе высокий риск летальности и заболеваемости, особенно у пациента с кардиогенным шоком[468]. Идентификация пациентов высокого риска, направляющихся в катетеризационную лабораторию для интервенции, и их обсуждение интервенционными кардиологами, кардиохирургами и кардиоанестезиологами являются наиболее важным и в улучшении исходов неотложных процедур.

Процедуры в катетеризационной лаборатории и в гибридной операционной

За последние три десятилетия масштаб работы в КЛС значительно увеличился и мигрировал от простой диагностики и коррекции клапанной патологии сердца, ИБС и ВПС[459]. При нарастающем количестве процедур анестезия у пациентов с сердечными заболеваниями проводится вне пределов стандартной операционной, с использованием в качестве первичной КЛС. Таким образом, кардиоанестезиологи находятся в относи тельно изолированной среде с громоздким оборудованием, приглушенным освещением и ограниченным доступом к пациенту[469]. В случае потребности в помощи у коллег-хирургов бригада анестезиологов может быть не готова. Более того, недоступным и могут оказаться и персонал сервиса анестезиологического оборудования, аптека и лаборатория по исследованию газового состава крови. И в завершение палаты восстановления для пациентов с умеренной или значимой

патологией сердца, которые находились в условиях глубокой седации или общей анестезии, могут отсутствовать.

Так называемая гибридная операционная с параллельной возможностью операций, которые требуют флюороскопии, открытой хирургии, или и того и другого создавалась и пристраивалась к обычному операционному блоку в ряде центров, где имеет место все перечисленное выше. Физическое расположение подобной гибридной операционной определяется доступностью ключевого персонала для коррекции осложненных и неотложных ситуаций.

Типы операций, проводимых в КЛС или гибридной операционной, варьируются в зависимости от предпочтений центра, но могут включать (1) электрофизиологическое исследование расстройств ритма и проведение аблаций или имплантаций устройств, (2) имплантацию бивентрикулярного стимулятора при сердечной недостаточности, (3) стентирование аневризм абдоминальной или грудной аорты, (4) баллонную дилатацию и стентирование клапанных и подклапанных структур и (5) использование окклюзирующих или зонтичных устройств для закрытия межпредсердных или межжелудочковых дефектов или ОАП.

Хотя потребности в анестезиологическом пособии зависят от вида процедур, седация или анестезия улучшают эффективность и безопасность операций[469]. Важнейшей целью является обеспечение стабильной гемодинамики для органной перфузии и сохранения органов. Многие процедуры в КЛС могут быть выполнены с помощью так называемого «мониторируемого анестезиологического пособия» (активный мониторинг с использованием легких гипнотиков) или региональных блокад, что может обеспечить надежный уровень комфорта пациента[470]. Однако во время длительных и трудных процедур пациент может испытать тяжесть неподвижного положения. При наличии показаний общая анестезия с интубацией трахеи обеспечивает необходимый комфорт больного и безопасность дыхательных путей[466]. Использование ларингеальной маски или стандартной маски также возможно, но постоянные дыхательные движения, которые наблюдаются во время спонтанной вентиляции, могут нарушить флюороскопическую визуализацию структур сердца и сосудов.

Радиационная безопасность

Так как флюороскопия часто используется во время интервенционных процедур в КЛС и гибридных операционных, она может представлять значительный риск радиационного поражения пациента и практических работников здравоохранения. Потенциальная опасность ионизирующего излучения включает в себя поражение кожи и клеточные мутации, которые могут приводить к лейкемии, раку костного мозга и врожденным дефектам.

Программа радиационной безопасности в центрах по контролю и профилактике заболеваемости распространила концепцию того, что радиационная безопасность должна быть «настолько низкой, насколько это разумной достижимо» (ALARA). Экспозиция радиации может быть минимизирована тремя способами: дистанция, время и барьеры[467]. Дистанция между персоналом и источником должна быть максимальной, так как доза радиации изменяется обратно квадрату этой дистанции. В добавок время экспозиции человека должно быть минимизировано, так как доза и время зависят напрямую. Наконец персональная защита и защита источника радиации должна быть максимальной.

Биологический эквивалент рентгена (*Бэр*) – единица, используемая для качественной оценки экспозиции радиации[466]. Он представляет единицу абсорбируемой дозы, эквивалентной поглощенной дозе излучения (*грэй*), умноженной на взвешенный коэффициент в зависимости от типа используемого излучения. Для радиографии 1 *бэр*=1 *грэй*. Грудная рентгенография доставляет дозу в 40 *мбар*, тогда как исследования в ядерной медицине доставляет дозу около 14 *мбэр*.

Персонал в условиях радиационной среды обязан носить дозиметр для отслеживания кумулятивной дозы радиации. Дозиметр необходимо располагать на участке тела с высочайшим риском быстрой экспозиции радиации и за пределами любой защитной одежды (например щитовидный воротник). Корригирующие мероприятия рекомендуются, если человек (пациент или профессионал) получил дозу всего тела более чем 5 *грэй/год*. В случае беременности общая доза радиации для плода в течение всей беременности должна составлять не более 0,05 *грэй/месяц* или 0,5 *грэй* всего[467].

Контрастные препараты

Предотвращение аллергических реакций на контрастные вещества – еще одна специфическая особенность процедур, выполняемых в ЛКС или гибридной операционной. От больного должно быть получено полное описание любого предыдущего воздействия рентгенографических контрастных веществ и наличия реакций. Во многих ЛКС вводятся стероидные препараты за несколько часов перед процедурой, хотя не имеется данных для поддержки или опровержения преимущества данной практики[467]. В дополнение часто используют блокаторы H_1 и H_2 рецепторов для снижения вероятности аллергической реакции.

У пациентов с почечной недостаточностью следует обратить внимание на контраст-индуцированную нефропатию, и больные с диабетом имеют особенно высокий риск ОПН после контакта с контрастом[466,467]. Данные эффекты могут быть нивелированы медленным введением контраста и ограничением общей дозы[466]. Рекомендуется регидратация перед процедурой и после. Однако у пациентов с тяжелой СН, с терминальными стадиями болезни почек или со всем перечисленным выше следует быть осторожным и избегать перегрузки жидкостью[466,467]. Повышение уровня креатинина сыворотки распространено после введения контрастных веществ, и этот уровень следует контролировать в течение 72 *ч* или более у пациентов с наличием факторов риска. К счастью, почечная дисфункция является обычно транзиторной и редко прогрессирует в ОПН.

Анестезия при электрофизиологических процедурах

Сейчас инвазивные электрофизиологические исследования – довольно частая процедура в КЛС. Примеры подобных процедур включают в себя электрофизиологическое картирование с аблацией ФП или имплантацию и тести-

рование автоматических имплантируемых кардиовертеров/дефибрилляторов (АИКД). Электрофизиологические исследования включают в себя установку диагностических катетеров в разные камеры сердца для выяснения источника и путей аритмий[469]. Аритмии воспроизводятся под контролем путем нанесения временных электрических импульсов. Подобная индукция аритмий, а также любые последовательные «удары» неприятны и требуют седации или краткой анестезии у большинства больных. Однако относительно небольшая часть взрослых больных нуждается в общей анестезии в течение всего периода процедуры. Многие седативные и анестетические препараты обладают потенциальными эффектами на ЧСС и ритм. Следует избегать подобных эффектов, так как электрофизиолог должен иметь возможность вызвать патологическую тахикардию для локализации пути проведения и успешно провести абляцию (или тестировать возможность устройства АИКД остановить аритмию).

Электрофизиологические исследования и абляция

Катетерная абляция при ФП во многих случаях заменяет фармакологическую антиаритмическую терапию при лечении пароксизмальных или персистирующих аритмий. Тахиаритмии, соответствующие данной терапии, включают имеющие фокальный источник и, наиболее часто, с формированием петли ре-ентри. Электрофизиологические исследования в КЛС обычно включают в себя индуцирование тахикардии, ее картирование и проведение транскатетерной абляции ФП[471]. От трех до пяти электродных катетеров проводятся чрескожно через венозный доступ или через постановку ретроградного артериального катетера транссептальным доступом. Катетеры позиционируются в сердце для индукции аритмии и записи ключевых точек. Индукция аритмии может быть вызвана путем пульсообразующего маневра, который создает критический временный очаг эктопии для петли ре-ентри. Может потребоваться повышение адренергического тонуса путем введения изопротеренола.

Индукция аритмии – неприятная процедура и требует легкой седации. У взрослых, не способных к сотрудничеству, может потребоваться общая анестезия. Многие препараты, обычно используемые как часть анестезиологического пособия, способны вызывать нарушение сердечного ритма (например, лидокаин). Использование подобных агентов должно быть обсуждено с электрофизиологом. Необходимо помнить, что все ингаляционные анестетики действуют на проводящую систему сердца, тогда как большинство препаратов для внутривенной индукции обладают минимальным эффектом на эту систему[469]. Как только источник аритмии идентифицирован, электрод-катетер позиционируется в прямом контакте с данной точкой, и радиочастотная энергия доставляется через катетер. Любые движения пациента во время аблации могут привести к смещению катетера и потенциальному повреждению нормальной проводящей ткани[469].

Если катетерная аблация при ФП не удается, может потребоваться изоляция легочных вен и катетерная или хирургическая техника[426]. Подробные детали даются в Разделе «Процедура «Лабиринт Кокса».

Установка водителя ритма/АИКД, смена источника и лазерное удаление электродов

АИКД – устройство, способное фиксировать нарушения ритма и автоматически дефибриллировать. Подобные устройства часто показаны у пациентов с прогрессирующей СН для снижения риска внезапной смерти[472]. Пациенты нуждаются в тщательном мониторинге, часто включая артериальный катетер, из-за потенциального быстрого изменения АД во время процесса тестирования. Может быть установлен центральный венозный катетер при плохом периферическом венозном доступе. Если выбирается методика, которая использует местную анестезию с седацией, необходимым является назначение небольших доз пропофола (с приростом в 0,25 *мг/кг*) или этомидата (0,05-0,1 *мг/кг*) у пациентов с ранее существующей гипотензией перед индукцией ФЖ и последующим ударом дефибрилляции. Иногда может потребоваться время для возврата гемодинамики в исходное состояние после тестов, включающих в себя целенаправленную фибрилляцию и дефибрилляцию.

Лазерная экстракция электродов АИКД, которые инфицируются или повреждаются, – еще одна процедура, которая может длиться долго и потребовать общей анестезии. Электроды стойко прикрепляются к эндокарду и нуждаются в использовании специального коаксиального лазера, который скользит вокруг электрода для выжигания последнего. Перфорация миокарда с последующей тампонадой сердца – редкое, но потенциально смертельное осложнение подобной процедуры[469].

Пациенты с АИКД, которые подвергаются операции (на сердце или не на сердце) должны иметь деактивированный дефибриллятор перед индукцией анестезии и началом операции, особенно если планируется использовать электронож. Перед тем, как будет удален АИКД, следует планировать альтернативные методы дефибрилляции при развитии потенциально летальной аритмии, например, использование внешних электродов дефибриллятора. Важным является и то, что АИКД нуждается в реактивации сразу же после завершения операции.

Бивентрикулярная стимуляция

У многих пациентов с прогрессирующей СН дефекты функции синусового или АВ-узлов, дефекты внутрижелудочковой проводимости или все вышеперечисленное задерживают формирование систолы ЛЖ или ПЖ[473]. Этот недостаток координации ЛЖ и ПЖ в дальнейшем снижает СВ и увеличивает риск смерти у данных больных[474]. Кардиосинхронизирующая терапия – вариант традиционной АВ-стимуляции, который включает в себя дополнительные электроды для боковых стенок ЛЖ, помещенных через коронарную вену (доступ через коронарный синус). Оба желудочка могут стимулироваться в заранее запрограммированное время методом «ресинхронизации» сокращений, улучшая механическую эффективность выброса и СВ. Анестезиологи привлекаются эпизодически для обеспечения седации при проведении подобных процедур, которые могут быть достаточно продолжительными. Для пациента с прогрессирующей СН применимы все обычные соображения, даже в случае выбора поверхностного уровня седации.

Проблемы послеоперационного периода

Синдром низкого сердечного выброса

Комбинация ишемического и реперфузионного повреждений после кардиохирургических операций способствует формированию энергетического дефицита в миокарде, лимитирующего утилизацию экзогенных энергетических субстратов из крови. Это приводит к зависимости миокарда от эндогенных энергетических субстратов. Пациент

с исходной сердечной недостаточностью демонстрирует задержку восстановления миокарда после операций на сердце и нуждается в мероприятиях по уменьшению нагрузки на сердце[475].

Критерии, используемые для определения СНСВ, включают СВ менее 2,4 *л/мин/м²*, увеличение уровня лактата и темп диуреза менее чем 0,5 *мл/ч* в течение более 1 *ч*[476]. $S\bar{v}O_2$ также является хорошим индикатором СНСВ, так как отражает баланс между СВ и системной потребностью в кислороде.

Исследования пациентов после АКШ установили ряд предоперационных факторов риска развития послеоперационного СНСВ, включая неудовлетворительную исходнную функцию ЛЖ, повторную операцию, экстренный характер вмешательства, женский пол, сахарный диабет, ОИМ в пределах предыдущих 30 дней, трехсосудистое поражение, гипертензию, периферические сосудистые заболевания и почечную недостаточность[477,478]. Более того, с повышенным риском трудного отлучения от ИК и необходимостью вазоактивной поддержки связана исходная диастолическая дисфункция[55]. Следовательно, оценка диастолической функции должна быть частью рутинного предоперационного эхокардиографического обследования. Интраоперационные факторы риска включают в себя миокардиальную ишемию во время пережатия аорты, реперфузионное повреждение, индуцированную кардиоплегией миокардиальную дисфункцию и активацию каскадов воспаления и коагуляции[476].

Послеоперационное ведение больных с высоким риском СНСВ требует физиологического обоснования. Снижение постнагрузки и оптимизация преднагрузки помогает улучшить функцию сердца. Необходимо избегать тахикардии из-за увеличения риска ишемии и постоперационного ИМ. Вдобавок необходимо профилактировать дрожь, как правило, связанную с тахикардией и увеличением потребности в кислороде[477]. Часто используются глубокая послеоперационная седация и мышечная релаксация для снижения нагрузки на сердце путем уменьшения потребности в кислороде всего организма на 25-30%.[475]

Иногда требуется фармакологическая поддержка с целью улучшения сократимости, как только пациент будет отключен от ИК и, в конечном итоге, будет восстанавливаться в ОРИТ[476]. С этой целью могут быть использованы катехоламины и ингибиторы ФДЭ – основные классы фармакологических веществ. Табл. 60-19 содержит достоверные данные исследований данных инотропов в США, законченных на 2004 г. Пока что не доступный в США, новый класс препаратов – кальциевые сенситайзеры, такие как левосимендан, – показывает явные инодилатационные качества[199]. При изучении пациентов с СНСВ после кардиохирургических операций левосимендан показал увеличение чувствительности к кальцию кардиомиоцитов, таким образом увеличивая УО и СВ, с одновременным снижением ДЗЛА[479].

Аритмии

Сердечные аритмии – распространенное и хорошо распознаваемое осложнение в кардиохирургии. Послеоперационные аритмии наблюдаются у 10-40% пациентов, перенесших операции на сердце[480-482].

Предсердные аритмии

Предсердные нарушения ритма наблюдаются практически у 50% пациентов, подвергаемых операции на клапанах[483-486] и у 17-33% пациентов после АКШ.[481,487] Наиболее частой аритмией после кардиохирургических операций является ФП. Пациенты находятся в состоянии высочайшего риска развития новой ФП в течение первых нескольких дней после кардиохирургической операции. Вновь возникшая ФП может вызвать нарушения гемодинамики, повышая риск тромбоэмболических осложнений, что приводит к увеличению длительности госпитализации[483-486,488].

Были изучены многие факторы риска в попытках предсказать вероятность развития послеоперационной ФП. Один из таких факторов – возраст. Связанное с возрастом расширение предсердия с гипертрофией и фиброзом является субстратом для аритмий с меха-

Табл. 60-19 Резюме найденных в литературных источниках препаратов, применяемых в кардиохирургии

Препарат	Общее кол-во исследований	Исследования «уровня I»	Исследования «уровня II»	Достоверные факты
Эпинефрин	15	0	10	Увеличение СИ с двухфазным эффектом на индекс ССС. Увеличивает уровень лактата сыворотки
Допамин	22	0	14	Увеличивает индекс ССС в дозах более 5,0 *мкг/г/мин*. Менее клинически эффективен, чем добутамин, допексамин, амринон или эноксимон. Большее количество случаев побочных сердечных эффектов чем у допексамина
Добутамин	23	0	18	Лучшая эффективность, чем у допамина и эпинефрина. Снижает индекс ССС. Ассоциированная с использованием тахикардия и тахиаритмия (особенно ФП). Большее кол-во ишемических осложнений, чем у амринона
Допексамин	20	0	12	Большая тахикардия, чем у добутамина. Больше эффективности и меньше побочных явлений, чем у допамина
Амринон	27	1	13	Облегчает отход от ИК. Увеличивает СИ и снижает индекс ССС с минимальным влиянием на ЧСС. Меньше ишемических осложнений, чем у добутамина. Имеются сведения о тромбоцитопении, ассоциированной с использованием
Эноксимон	24	0	15	Достоверное увеличение СИ без тахикардии. Снижает индекс ССС. Эффективность аналогична добутамину.
Милринон	27	0	17	Достоверное увеличение СИ без тахикардии. Снижение индекса ССС. Так же эффективен, как добутамин, но меньше ФП. Люзитропность. Улучшает кровоток по графту ВГА. Эффективность сравнима с дозой оксида азота в 20 *ppm* при легочной гипертензии

СИ – сердечный индекс; ССС – системное сосудистое сопротивление; ВГА – внутренняя грудная артерия; ИК – искусственное кровообращение
Из Gillies M, Bellomo R, Doolan L, et al: Bench-to-bedside review: Inotropic drug therapy after adult cardiac surgery—a systematic literature review. Crit Care 9:266-279, 2005

низмом ре-ентри[489]. Подобное расширение нарушает межклеточное соединение между волокнами сердечной мышцы[490]. Другие предоперационные факторы риска послеоперационной ФП включают в себя ХОБЛ, использование дигоксина в пределах 2 недель до операции, низкую ЧСС в покое, высокое АД в покое, ишемию или ИМ, отмену бета-блокаторов, стеноз внутренней сонной артерии, патологию синусового или АВ-узла[488,491]. Интраоперационные факторы риска ФП включают в себя дренирование сердца через правую верхнюю легочную вену, пластику или протезирование МК, использование инотропных препаратов в течение периода более 30 *мин* после окончания ИК, травму при канюляции, гипомагниемию, воспаление, вызванное ИК, длительное время пережатия, и тип использования кардиоплегии[488,491]. Предположено, что перикардит и низкий уровень магния являются вероятными причинами суправентрикулярных аритмий в послеоперационном периоде, но исследования не подтвердили данные взаимоотношения[488].

Лечение ФП может включать фармацевтические препараты и электрическое воздействие. Исследования показали, что бета-блокаторы и амиодарон эффективны для профилактики послеоперационной ФП[488]. У большинства больных ФП имеет тенденцию к самостоятельному купированию[489]. В запасе для пациентов, которые демонстрируют гемодинамическую нестабильность при наличии ФП, остается синхронизированная кардиоверсия[488]. Пациенты с персистирующей ФП, которые не нуждаются в экстренной кардиоверсии, могут лечиться под контролем частоты желудочков[488].

Желудочковые нарушения ритма

Хотя желудочковые аритмии встречаются после операций на сердце, обычно эти нарушения ритма достаточно краткосрочны. С желудочковыми аритмиями нередко связаны нестабильность гемодинамики, электролитные нарушения, гипоксия, гиповолемия, ишемия или инфаркт миокарда, реперфузия при пуске шунтов и инотропная терапия[488].

Желудочковые аритмии могут варьировать от простых преждевременных желудочковых комплексов (ПЖК) до желудочковой тахикардии (ЖТ). Простые ПЖК не несут значимого риска жизнеугрожающей желудочковой аритмии. С другой стороны, комплексные желудочковые нарушения ритма, включая частую ЖТ (> 30/*ч*) и недолгую ЖТ, могут привести к внезапной смерти, особенно в долгосрочной перспективе. Внезапная смерть еще более вероятна, если уже имеется компрометированная функция желудочков. Исследование 126 пациентов с послеоперационной комплексной желудочковой эктопией зарегистрировало летальность 75%.[488] В течение среднего периода наблюдения в 15 *мес* внезапная смерть наблюдалась у 33% пациентов, чья ФВ ЛЖ была 40% и менее, тогда как у пациентов с нормальной ФВ не было внезапных смертей[493]. Пациенты с постоянными желудочковыми аритмиями имели плохой прогноз, как краткосрочный, так и долгосрочный.

Пациенты, гемодинамически стабильные и асимптомные, обычно не требуют неотложного лечения ПЖК или коротких пробежек непостоянной ЖТ, хотя должны быть корригированы все обратимые причины. С другой стороны, пациенты с гемодинамически значимой ЖТ нуждаются в немедленной синхронизированной кардиоверсии[494]. Амиодарон используется у гемодинамически стабильных пациентов с ЖТ или непостоянным ритмом[494]. Фибрилляция желудочков должна быть корригирована немедленно электрической дефибрилляцией[488]. Для длительного ведения желудочковых аритмий в дополнение к антиаритмикам рассматриваются электрофизиологические исследования или имплантация ИКД[488].

Брадиаритмии

Брадиаритмии не распространены в раннем послеоперационном периоде. В большинстве случаев достаточно временного эпикардиального стимулятора. В небольшом проценте может понадобиться постоянный кардиостимулятор, особенно у пациентов, имеющих дисфункцию синусового узла или расстройства АВ-проведения после АКШ или клапанной коррекции[488].

Пациентам, нуждающимся в постоянном ЭКС, может быть имплантирован как однокамерный, так и двухкамерный стимулятор. Факторы, которые влияют на выбор постоянного стимулятора, варьируют в зависимости от вида заболевания и технической поддержки[495]. Однокамерные и двухкамерные стимуляторы имеют специальные режимы включения, в зависиости от наличия собственного ритма.

Артериальная гипертензия

Немедленно после операции пациент может иметь склонность к гемодинамической нестабильности, включая артериальную гипертензию (АГ)[496]. Причины АГ после операции часто многофакторные и могут включать отмену предоперационных антигипертензивных препаратов (например β-блокаторов и центральных α_2 агонистов), боль, гипоксемию, гиперкапнию и гипотермию. Однако артериальная вазоконстрикция играет центральную роль в острой послеоперационной АГ[497]. Опасности некорригированной послеоперационной АГ включают увеличенную работу миокарда и потребность в кислороде, ОИМ, нарушения ритма, усиленную кровотечение и даже расхождение линии швов. В послеоперационном периоде углубление седации для контроля эпизода АГ не может быть лучшим или единственным подходом, особенно если планируется ранняя экстубация (фаст-трек)[496,497].

Ряд фармацевтических препаратов доступен для использования в качестве антигипертензивных; наиболее часто используются нитровазодилататоры и дигидроперидиновый тип кальциевых блокаторов (Блок 60-14). Из-за антиишемических эффектов и легкости в использовании нитроглицерин является часто препаратом первой линии у пациентов, которые прошли коронарную реваскуляризацию. Однако нитроглицерин не всегда эффективен в данной ситуации, потому что он в большей степени венодилататор, чем артериолярный дилататор. Кроме того, пациенты имеют тенденцию к развитию толерантности к нитроглицерину[497].

Так как артериальная вазоконстрикция играет важную роль в развитии АГ после операций на сердце, выбранный препарат должен эффективно снижать АД. Натрия нитропруссид, неспецифический венозный и артериальный вазодилататор, является препаратом выбора. Однако теоретически нитропруссид может вызывать обкрадывание миокарда[497]. Более того, у пациентов с почечной недостаточностью элиминация натрия нитропруссида задерживается, что делает пациента предрасположенным к действию токсических эффектов метаболитов препарата (цианидов и тиоцианидов).

Фенолдопам – коротко действующий представитель допаминовых агонистов, который вызывает специфиче-

скую дилатацию артерий путем стимуляции D_1 рецепторов. В отличие от натрия нитропруссида, фенолдопам повышает почечный кровоток с увеличением диуреза и натрийуреза. Тем не менее результаты большинства клинических исследований почечного защитного действия фенолдопама в лучшем случае сомнительны[498]. Однако в одном из исследований кардиохирургических пациентов заключили, что фенолдопам предотвращает острое повреждение почек в популяции пациентов высокого риска, подвергаемых операции на сердце[499]. Большие дозы фенолдопама могут потребоваться для тяжелой АГ, что может быть связано с нежелательным подъемом ЧСС.

Дигидроперидиновый тип блокаторов кальциевых каналов, таких как никардипин и клевидипин, избирательно расслабляет артериальные сосуды сопротивления без отрицательного инотропного или дромотропного (проводимость) эффектов; вызывают генерализованную вазодилатацию почечных, церебральных, интестинальных и коронарных сосудов. Несмотря на большую стоимость в сравнении со старыми препаратами (нитроглицерин или нитропруссид), никардипин и клевидипин рекомендуются рядом экспертов в качестве препаратов первой линии у кардиохирургических пациентов с острой АГ, требующих немедленного снижения АД[497].

Важно убедиться, что артериальное давление у больного мониторируется адекватно, когда вводятся любые вазоактивные препараты. Вазоконстрикция или плохая перфузия конечностей может вызвать различие между аортальным и периферическим АД. В дополнение катетер в лучевой артерии может быть смещен, если положение руки не является оптимальным, демпфирование кривой может возникать в результате плохой перфузии дистального сегмента конечности. Иногда во время периоперационного периода кардиоанестезиолог или хирург должны переставить периферический катетер (например, установить бедренный артериальный катетер) для гарантии того, что эффекты вазоактивной терапии адекватно контролируются.

Блок 60-14 Вазодилататоры, допустимые для лечения периоперационной гипертензии

Аденозин
α_1-адренергичесие антагонисты
α_2-адренергические агонисты
Ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента (эналаприлат)
Антагонисты ангиотензина II
«Мозговой» натрийуретический пептид В типа (несиритид)
β_2-адренергические агонисты
Дигидроперидиновый-тип блокаторов кальциевых каналов*
Агонисты допамина
Гидралазин
Нитровазодилататоры*
Ингибиторы фосфодиэстеразы
Простагландины
*Внутривенная вазоактивная терапия для широкого использования для лечения периоперационной гипертензии
Из Levy JH: Management of systemic and pulmonary hypertension. Tex Heart Inst J 32:467-471, 2005

Почечная недостаточность

Периоперационная дисфункция почек может иметь серьезные последствия. В многоцентровом исследовании более 2000 пациентов, прошедших коронарную реваскуляризацию с или без клапанной хирургией или без, Mangano и соавт.[83] обнаружили послеоперационную почечную недостаточность у 7,7% пациентов, включая 30 больных (1,4%) с потребностью в диализе. В данном исследовании летальность была выше у пациентов с ОПН, требующих диализа (63%), и у пациентов с почечной дисфункцией (19%), чем у тех, кто не имел указанных осложнений (0,9%). В дополнение пациенты с послеоперационной почечной недостаточностью имели достоверно более высокую длительность нахождения в госпитале и ОРИТ, чем это было у пациентов без ОПН или дисфункции в послеоперационный период. Bove и соавт.[81] в исследовании более чем 5000 пациентов после АКШ с ИК обнаружили, что 1,9% больных потребовали послеоперационного гемодиализа и имели госпитальную летальность 64%.

Предоперационные факторы риска, которые обычно ассоциируются с послеоперационной почечной недостаточностью после кардиохирургических операций, включают предсуществующую почечную несостоятельность[500,501], тип 1 сахарного диабета, возраст более 65 лет, операцию из области «большой» сосудистой хирургии, артериопатию, генетическую предрасположенность и недавнее воздействие нефротоксичных агентов, таких как контраст, пигменты желчи, аминогликозидны антибиотики и нестероидные противовоспалительные лекарства. Также некоторые интраоперационные факторы могут предрасполагать пациентов к почечной дисфункции, включая неотложную хирургию[81], время ИК, превышающее 3 *ч*[76], и сниженную функцию сердца[501]. Остальные периоперационные факторы риска почечной недостаточности – гиповолемия, связанная с ней гипотензия или СНСВ и эмболические явления[76]. Более того, повреждение нефронов в медуллярной зоне почек в результате их гипоксии – наиболее частая причина острого канальцевого некроза[76].

Основываясь на исследованиях, проведенных у пациентов с контраст-индуцированной нефропатией, авторы заключили, что гидратация перед назначением контрастных средств может защитить почки от возникновения послеоперационной ОПН[76]. Из-за схожести механизмов ОПН после ИК и после введения контрастных веществ предполагают, что адекватная гидратация и поддержание нормоволемии может помочь предотвратить послеоперационную ОПН у кардиохирургических больных[76]. Кроме того, у пациентов с высоким риском ОПН периоперационное ведение должно оптимизировать СВ и, если возможно, снизить длительность ИК[81].

Хотя определение ОПН варьирует в зависимости от исследований, три полезных критерия включают в себя (1) уровень креатинина сыворотки крови выше предоперационного уровня на 44 *ммоль/л* (>0,5 *мг/дл*), (2) уровень креатинина сыворотки выше предоперационного уровня на 50% и (3) уровень креатинина сыворотки крови выше 177 *ммоль/л* (>2,0 *мг/дл*)[76]. Другое определение ОПН включает схему классификации (Табл. 60-20), которая использует акроним «RIFLE»[502]. Исследование, выполненное Kuitunen и колл.[502], заключило, что 90-дневная летальность выше у больных с большими показателями данной шкалы.

Разумеется, послеоперационная ОПН у кардиохирургических пациентов ассоциируется с длительным нахождением в ОРИТ, длительной госпитализацией и увеличением летальности[76,83]; следовательно, ОПН должна профилактироваться любыми способами. Был предложен ряд способов для профилактики или смягчения послеоперационной почечной дисфункции (Блок 60-15)[76]. Недока-

Табл. 60-20 Схема классификации острой почечной недостаточности RIFLE*

	Критерий СКФ	Критерий темпа диуреза
Риск	Повышение плазменного креатинина в 1,5 раза или снижение СКФ > 25%	<0,5 *мл/кг/ч* × 6 *ч*
Повреждение	Повышение плазменного креатинина в 2 раза или СКФ > 50%	<0,5 *мл/кг/ч* × 12 *ч*
Недостаточность	Повышение плазменного креатинина в 3 раза, острый плазменный креатинин > 350 *мкмоль/л* или острое повышение > 44 *мкмоль/л*	<0,3 *мл/кг/ч* × 24 *ч* или анурия × 12 *ч*
Потеря	Персистирующая острая почечная недостаточность = длительная утрата функции почек более 4 недель	
КСЗП	Конечная стадия заболевания почек (более 3 месяцев)	

КСЗП – конечная стадия заболевания почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Из Kuitunen A, Vento A, Suojaranta–Ylinen R, Pettilä V: Acute renal failure after cardiac surgery: Evaluation of the RIFLE classification. Ann Thorac Surg 81:542-546, 2006

зательные способы фармакологической терапии включают в себя допамин, допексамин, петлевые диуретики, маннитол, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ и предсердный натрийуретический пептид.

Дисфункция центральной нервной системы

Дисфункция ЦНС – распространенное и потенциально катастрофическое осложнение кардиохирургических операций с ИК. Частота повреждения ЦНС варьирует среди исследований, однако большое многоцентровое исследование обнаружило в среднем 6,1% случаев нежелательных церебральных исходов[56]. Другие исследования, оценивавшие только нейрокогнитивные дисфункции, информировали о частоте случаев, доходящих до 60%[62]. Большое Европейское исследование, включающее более 16 000 пациентов, сообщило о следующей частоте повреждений: АКШ «off pump» 1,9%; АКШ с ИК 3,8%; операции на аортальном клапане 4,8%; АКШ в комбинации с клапанной коррекцией 7,4%; операции на митральном клапане 8,8%; и многоклапанная коррекция 9,7%.[61]

Последствия связанного с операциями повреждения ЦНС серьезны. В одноцентровом исследовании базы данных 10 860 кардиохирургических пациентов, которые перенесли явный периоперационный инсульт, имели частоту выживания 64% в первый год и 44% в последующие пять лет, тогда как пациенты, которые не имели периоперационных инсультов, имели выживаемость 94% в первый год и 81% – в последующие пять лет[503]. Влияние инсульта на людские ресурсы также является причиной беспокойства. Roach и колл.[56] обнаружили, что 47% пациентов, у которых был тип I неврологических явлений (инсульт или транзиторная ишемическая атака), были выписаны из госпиталя для квалифицированного сестринского ухода или в реабилитационный центр. Более того, 30% пациентов с менее значимыми нейрокогнитивными дисфункциями (тип II явлений) после операций на сердце были выписаны с подобным уходом, тогда как среди остальных такого ухода потребовали 8% пациентов. Соглашаясь, что клиническая манифестация церебрального повреждения является ведущим послеоперационным диагнозом, часто с необратимыми неврологическими осложнениями и со значительным ограничением самостоятельного ухода, стратификация предоперационного риска и интраоперационное ведение являются важными точками для попыток уменьшить или смягчить дисфункцию или повреждение ЦНС в пределах популяции кардиохирургических больных.

Стратегия нейропротекции

Испытывали многочисленные стратегии в попытках снизить частоту инцидентов и тяжесть неврологического повреждения у кардиохирургических больных. Недавний обзор литературы Hogue и соавт.[234], используя методы, предлагаемые AHA для создания доказательных рекомендаций, согласился только с четырьмя стратегиями ведения с актуальными доказательствами, хотя и с уровнем от низкого до промежуточного, для поддержки их использования: эпиаортальное сканирование для изменения техники операции или ИК; поддержание высокого уровня АД во время ИК; использование пульсирующего кровотока на перфузии, и использование альфа-стат стратегии во время ИК. Каждая стратегия имеет только IIb класс доказательности, который Hogue и соавт. определили как:

«Класс IIb: вмешательство возможно, безопасно и полезно. Предлагается в пределах терапии: может быть выбрано благоразумным осторожным врачом. Предлагается в качеств варианта или альтернативного вмешательства большинством экспертов».

Многие методы лечения и стратегии рассматриваются в обзоре Hogue и соавт. как промежуточные, из-за отсутствия достаточного уровня доказательности по степени улучшения неврологического исхода. Большинство фар-

Блок 60-15 Цели и возможности терапии уменьшающие или предотвращающие развитие послеоперационной почечной дисфункции

1. Поддержание адекватной доставки кислорода – путем обеспечения адекватного сердечного выброса, адекватной кислородной емкости и надлежащей сатурации гемоглобина
2. Подавление спазма сосудов почек – путем обеспечения адекватной объемной преднагрузки и использования инфузии маннитола, блокаторов кальциевых каналов и ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента
3. Ренальная вазодилатация – путем использования допаминергических агентов, простагландинов и предсердного натрийуретического пептида
4. Поддержание потока по канальцам – петлевые диуретики и маннитол (который может профилактировать канальцевую обструкцию, которая может вызывать отек клеток, ишемию и некроз)
5. Снижение потребности в кислороде – использованием петлевых диуретиков и умеренным охлаждением
6. Ослабление ишемического и реперфузионного повреждения – как результат выброса кислородных радикалов и кальциевых ионов

Из Sear JW: Kidney dysfunction in the postoperative period. Br J Anaesth 95:20-32, 2005

макологических стратегий, таких как использование тиопентала, пропофола, нимодипина и других препаратов, рассматриваются как класс III, что означает отсутствие по данным литературы достаточного уровня доказательности. Табл. 60-21 перечисляет основанный на доказательствах список нейропротективных стратегий.

Послеоперационное ведение повреждения или дисфункции ЦНС

Инсульт после операции обнаруживают при невозможности больного выполнять команды или двигать всеми конечностями в ближайшее время после вмешательства.

В этом случае должна быть проведена консультация невролога, включая нейровизуализацию. Наиболее чувствительным и точным у послеоперационных кардиохирургических больных является метод диффузионно-взвешенной МРТ[504]. Он определяет большее количество очагов микроэмболии в сравнении с возможностями традиционной МРТ и лучше обнаруживает множественные очаги «водораздела»[505].

Лечение повреждения или дисфункции ЦНС после операций на сердце состоит из мероприятий общей поддержки. Необходимо избегать гипотензии, внимательно корригировать объем циркулирующей жидкости, применять вазоактивные препараты (вазопрессин или фенилэфрин) для поддержки АД и перфузии мозга. Баланс мозговых доставки/потребления кислорода должен оптимизироваться через адекватную оксигенацию, седацию, и контроль температуры (так как лихорадка увеличивает экстракцию кислорода). Как следует из соответствующего раздела, гипергликемии необходимо избегать. Литическая терапия крайне редко используется в кардиохирургии, так как приводит к риску послеоперационных кровотечений.

Энцефалопатия может включать в себя нейрокогнитивный дефицит, делирий и судорожную активность. Нейрокогнитивная дисфункция, как ранее говорилось[62], часто встречается после операций с ИК. Манифестация подобных расстройств может проходит медленно, определяясь только по осложненным тестам психометрии, или, с другой стороны, может манифестировать как послеоперационный делирий. Делирий характеризируется расстройствами сознания и нарушением когнитивной функции, развивающимися остро. В одной серии наблюдений более 16 000 кардиохирургических больных делирий отмечался в 8,4% случаев[506]. Независимые предиктивные факторы послеоперационного делирия включают в себя анамнез цереброваскулярного заболевания, периферические сосудистые болезни, ФП, диабет, дисфункцию ЛЖ, послеоперационный кардиогенный шок, гемофильтрацию, увеличенную трансфузионную нагрузку и время операции дольше 3 *ч*.

Распознавание – ключевой элемент терапии делирия, который является всегда многофакторным. Основная причина – медикаменты. Клинические факторы, которые могут быть важными, но не могут быть уменьшенными в послеоперационном периоде, включают пожилой возраст, длительный период ИК, эффекты микроэмболии, воспалительные медиаторы, исходную деменцию, и анамнез патологии ЦНС. Лечение крутится вокруг устранения любой модифицированной причины, которая может быть корригирована, например, химическая или лекарственная токсичность, метаболические расстройства – гипо/гипергликемия и уремия, дисбаланс жидкостей и электролитов, неадекватная церебральная перфузия из-за низкого сердечного выброса или состояния гипоперфузии, инфекция или сепсис.

Табл. 60-21 Доказательное обоснование фармакологической и нефармакологической нейропротекции во время ИК (классы доказательности)

Вмешательство	Класс
Гепарин-обработанный контур ИК	Класс не установлен
Эпиаортальный ультразвук и обоснование хирургических подходов	Класс IIb
Модифицированные аортальные канюли	Класс не установлен
Лейкоцит-задерживающие фильтры	Класс не установлен
Использование селл сейвера для обработки перикардиального аспирата	Класс не установлен
Инсуффляция CO_2 в рану	Класс не установлен
Поддержка «больших» значений среднего АД (более чем нижний предел в 50 *мм рт. ст.*)	Класс IIb для пациентов с высоким риском неврологического повреждения
Непульсирующий (против пульсирующего) тип перфузии	Класс IIb (класс не установлен для пациентов с высоким риском неврологического повреждения)
α-стат (против pHстат) стратегия ведения газового состава	Класс IIb (класс не установлен для пациентов с высоким риском неврологического повреждения)
Уровень минимального гематокрита во время ИК более 27%*	Класс не установлен
Тиопентал, пропофол, нимодипин, простациклин, GM, ганглиозид, пегорготеин, клометиазол	Класс III
Ремацемид, лидокаин, апротинин, пекселизумаб	Класс не установлен
«Жесткий» контроль глюкозы во время операции	Класс не установлен
Гипотермия	Класс не установлен

*Оптимальный гематокрит во время ИК не может быть определен по доступным данным. Гематокрит более 27% был выбран как «высокий» гематокрит, основываясь на использовании показателя в доступных рандомизированных исследованиях

ИК – искусственное кровообращение

Из Hogue CW Jr, Palin CA, Arrowsmith JE: Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: An evidence-based appraisal of current practices. Anesth Analg 103:21-37, 2006

Периферическая нейропатия

Повреждения периферических нервов часто сопровождают операции на сердце. В обзорной статье Sharma и соавт.[507] сообщают о частоте повреждений от 1,5 до 24% для плечевого сплетения и от 10 до 60% для диафрагмального нерва. Повреждение диафрагмального нерва может развиваться как результат использования колотого льда в перикарде с целью охлаждения поверхности сердца. Потеря чувствительности, слабость, боль, снижение рефлексов и нарушение координации в конечности заставляют думать о повреждении периферического нерва. Наиболее распространены сенсорные нарушения в четвертом и пятом пальцах, в сочетании с локтевой нейропатией[508,509]. Наиболее часто механизмы повреждения связаны с использованием стернального ретрактора и компрессией плечевого сплетения, тогда как нейропатия верхней конечности

может быть вызвана неправильным положением конечности. Симптомы обычно обратимы самостоятельно и уменьшаются со временем, и при необходимости требуют физиотерапии.

Дыхательная недостаточность

Даже после неосложненной кардиохирургической операции срединная стернотомия (или торакотомия) вызывает значимое снижение общей емкости легких, жизненной емкости легких (ЖЕЛ), объема форсированного выдоха (ОФВ) за первую секунду и функциональной остаточной емкости[510]. Данные изменения могут приводить к послеоперационным ателектазам и, как минимум, легкой гипоксемии. Более тяжелая послеоперационная дыхательная недостаточность, приводящая к трудностям отлучения от ИВЛ, может быть следствием внутренних легочных проблем (например, ХОБЛ, ателектазы, пневмония или хирургическая травма легких), ОРДС, связанного с ИК или трансфузиями (TRALI transfusion-related acute lung injury – острое повреждение легких, связанное с трансфузиями), эмболии легочной артерии или кардиогенного отека легких, вторичного по отношению к малому сердечному выбросу.

Предоперационные попытки снижения легочных осложнений после операций на сердце включают в себя оптимизацию легочной функции у пациентов в плановой хирургии. С внимательным отношением к хирургическому доступу, теоретически предположено, что хирургия off pump вызывает меньшие изменения механики легких, чем это делает хирургия с ИК, но исследования показали небольшую разницу между данными технологиями[511-513]. По аналогии, методика министернотомии не показала улучшения легочной механики или газового состава артериальной крови[514,515]. Однако в некоторых исследованиях MIDCAB off pump, проводимая через переднюю торакотомию, приводит к меньшему снижению ЖЕЛ и ОФВ, чем АКШ с ИК[516] или off pump[517], проводимая через срединную стернотомию.

Следует включить обезболивание в состав методов послеоперационной профилактики легочных осложнений. Боль после стернотомии ограничивает возможность больного кашлять и выполнять физические упражнения с глубоким дыханием, боль от разрезов на ногах после выделения подкожной вены может затруднять раннюю активизацию, следовательно, увеличивая риск легочных осложнений. Gust и колл.[518] отметили меньшее число ателектазов при использовании пациент-контролируемой аналгезии в сравнении с аналгезией, проводимой сестрами, после АКШ. Однако неясно, как снижение частоты ателектазов влияет на снижение заболеваемости легочными осложнениями[519]. Обращаем читателя к разделу по обезболиванию в данной части для выяснения иных способов контроля боли, что может минимизировать «эффект иммобилизации» и снизить частоту осложнений, таких как коллапс доли, пневмония и удлинение сроков госпитализации.

После операций на сердце традиционное ведение включает ночную ИВЛ. Разумеется, клинически важным является наличие периода контролируемой вентиляции для создания возможности согревания и стабилизации после анестезии, оптимизации функции сердца и уверенной стабилизации гемодинамики, уверенности в послеоперационном гемостазе. Однако сегодня ряд больных экстубируется в пределах 3-6 *ч* после поступления в ОРИТ (так называемый «fast track»). При планировании данной методики, следует избегать технологии анестезии с использованием больших доз наркотических препаратов, кроме того, следует быть осторожным с временем и дозами обезболивания после операции и назначения седативных препаратов[520].

К счастью, маленький процент пациентов требует продленной ИВЛ после кардиохирургических операций. Сведения STS – Национальной базы данных взрослых кардиохирургических операций и кардиоторакального центра в Ливерпуле[522] показало, что 5,5% пациентов после АКШ требует механической вентиляции более 48 *ч* после операции. Независимые факторы риска продленной вентиляции включают в себя престарелый возраст, вентиляцию перед операцией, повышенный уровень креатинина, ФВ менее 30%, операцию на клапанах сердца, имеющуюся в анамнезе операцию на сердце, экстренную или срочную операцию, недавний ИМ, заболевания периферических сосудов, использование ИК, постоянное курение и ОФВ менее 70% от расчетного уровня[522].

Продленная вентиляция наиболее часто требуется по причине дисфункции сердца и кардиогенного отека легких. Пациенты с пограничной функцией сердца требуют диуретиков, снижения постнагрузки, или инотропов. Связанные с легкими причины невозможности окончания ИВЛ включают в себя некардиогенный отек легких, пневмонию, тяжелую ХОБЛ, ОРДС и эмболию легочных сосудов. Наконец внелегочные осложнения, такие как продолжающееся послеоперационное кровотечение, неврологические осложнения (включая инсульт и делирий), почечную недостаточность/несостоятельность, осложнения со стороны ЖКТ и сепсис, также могут приводить к потребности в продленной ИВЛ. Известно, что плохой госпитальный и долгосрочный прогнозы чаще связаны с внелегочными осложнениями, требующими продленной ИВЛ[523].

Кровотечение/коагулопатия

Определение, частота и механизмы

В случаях документированной коагулопатии трансфузия часто считается неизбежной, но влияет на состояние общественного здоровья и исход больного. Исследование более 1900 кардиохирургических больных показало, что те, кто перенес трансфузии, имели на 70% повышенный риск смерти и удвоение пятилетней смертности после коррекции сопутствующей патологии, когда происходило сравнение с пациентами без трансфузий[524]. В дополнение, в ретроспективном исследовании базы данных более чем 8000 больных, которым проводились кардиохирургические операции в институтах Новой Англии, трансфузии эритроцитов были независимым предиктором СНСВ, потребовавшего ВАБК, повторного ИК и длительной инотропной поддержки[525]. Долгосрочное снижение качества жизни также ассоциировалось с высокой нагрузкой трансфузии эритроцитов у кардиохирургических пациентов[107]. Более того, обсервационное многонациональное исследование обнаружило, что различия между странами в периоперационных исходах у пациентов после АКШ были связаны с интраоперационной трансфузией СЗП или тромбоцитов, среди других гематологических факторов[526].

Достижения в борьбе с периоперационными кровотечениями в кардиохирургии

В 2007 г. STS и Общество сердечно-сосудистых анестезиологов (SCA) опубликовали совместный официальный

отчет о практическом руководстве по трансфузиологии и консервации крови в кардиохирургии[527]. Они анализировали всю доступную литературу о заготовке крови и практических подходах к трансфузии в кардиохирургии и определили шесть факторов, которые являются важнейшими предикторами трансфузии компонентов крови в кардиохирургии:

- Престарелый возраст
- Низкий предоперационный объем циркулирующих эритроцитов (т.е. предоперационная анемия или маленькая поверхность тела)
- Предоперационное назначения антитромбоцитарных или антитромботических препаратов
- Комплексные или повторные операции
- Экстренные операции
- Внекардиальная патология.

Пытаясь идентифицировать популяцию больных (как только что было упомянуто), которые, наиболее вероятно, потребуют трансфузий компонентов крови во время кардиохирургических операций, данная рабочая группа дала специфические рекомендации о заготовке крови, которые включают следующие пять пунктов[527]:

- Необходимо обратить внимание на использование препаратов, которые увеличивают предоперационный объем циркулирующих эритроцитов (например эритропоэтин) или снижают послеоперационное кровотечение (например антифибринолитики).
- Методики консервации крови, включая заготовку с использованием селл-сейвера и ретроградное первичное заполнение аппарата ИК, должны быть включены в операционный план.
- Для защиты крови больного от ИК необходимо помнить о заготовке аутокрови и нормоволемической гемодилюции.
- Центр должен обеспечить выполнение алгоритма трансфузии с поддержкой прикроватных тестов.
- Совместное применение вышеупомянутых руководств – лучший путь для заготовки крови.

Коррекция существующих коагулопатий

Предоперационная коагулопатия может наблюдаться из-за врожденных или приобретенных аномалий. Генетические аномалии включают в себя дефициты факторов свертывания и болезни дефектов тромбоцитов, такие как синдромы фон Виллебранда, Германски–Пудлак, Бернард–Сольер, Верльгофа и Гланцмана[527].

Приобретенная коагулопатия обычно является индуцированной лекарствами. Пациенты, получающие варфарин, требуют его отмены за 2-5 дней до операции для нормализации тромбинового времени и международного нормализованного отношения[109]. Пациенты, чья операция не может быть отменена до нормализации лабораторных показателей, будут нуждаться в СЗП. Пациенты, получающие аспирин, имеют необратимую ингибицию рецепторов к тромбоксану; от 7 до 10 дней без аспирина необходимо для появления новых тромбоцитов с неингибированными рецепторами. Лечение кровотечений, которые объясняются действием аспирина, традиционно включает в себя трансфузию тромбоцитов, десмопрессина или всего перечисленного. Однако десмопрессин может быть неэффективным для терапии кровотечений во время АКШ на фоне аспирина[528].

Новые антитромбоцитарные препараты добавили широты и комплексности в проявления коагулопатий у пациентов, подвергающихся кардиохирургическим операциям. Такие препараты включают низкомолекулярные гепарины, антагонисты рецепторов тромбоцитов, прямые ингибиторы тромбина, тканевый активатор плазминогена и стрептокиназу. Руководство по заготовке крови и трансфузии STS/SCA указывает, что клопидогрель и связанные тиенопиридиновые антитромбоцитарные препараты должны быть отменены за 5-7 дней перед операцией для снижения кровопотери[527]. Пациенты, которые получают ингибиторы функции тромбоцитов для терапии острого коронарного синдрома, должны сменить лечебную тактику на препараты-ингибиторы GPIIb/IIIa рецепторов, таких как тирофибан или эптифибатид[527]. Так как связывание клопидогреля с тромбоцитами является необратимым, единственным методом коррекции у пациентов с приемом клопидогреля будет трансфузия тромбоцитов, хотя рутинное введение тромбоцитов не поддерживается[527]. Из-за индивидуальной вариабельности степени ингибирования функций тромбоцитов клопидогрелем[529,530], рекомендуется прикроватный мониторинг функции тромбоцитов для выявления необходимости трансфузии тромбоцитов[527].

Ингибиторы GP IIb/IIIa рецепторов имеют те же соображения. Кровотечение, связанное с неконкурентным ингибированием абциксимаба, должно быть реверсировано трансфузией тромбоцитов. Несмотря на то, что коротко действующие ингибиторы могут также быть связаны с кровотечением[527], ряд исследований показал, что они обеспечивают определенную защиту тромбоцитов и лучший исход у больных[178,179]. На подобие клопидогреля, препараты, которые ингибируют GP IIb/IIIa рецепторы, демонстрируют индивидуальную вариабельность[531], что вынуждает также использовать тесты с быстрой воспроизводимостью.

НМГ слабо связаны с увеличением риска кровотечения[527]. Нет эффективного антидота против ингибирования анти-Ха активности, вызванной НМГ. Кровотечение вследствие действия ТАП или стрептокиназы корригируется антифибринолитиками (ЭАКК или транексамовая кислота)[129].

Фармакологические методы коррекции кровотечения

Методы фармакологической коррекции вращаются вокруг использования нескольких специфических препаратов это синтетические антифибринолитики, апротинин и рекомбинантный фактор VII. Руководства STS/SCA представляют сильную поддержку своих рекомендаций, основанных на доказательствах касательно эффективности синтетических антифибринолитиков и апротинина в снижении периоперационного кровотечения при операциях на сердце[527]. Однако продажи апротинина были приостановлены из-за полученных доказательств о неблагоприятных исходах[532].

По структуре синтетические антифибринолитики являются аналогами лизина. Они связываются с плазминогеном и плазмином, что ингибирует их способность к связыванию остатков лизина фибрином и таким образом затрудняет фибринолиз. Два синтетических антифибринолитика, которые используются клинически – эпсилон-аминокапроновая кислота и транексамовая кислота (ТК). Прежде всего они разделяются по активности и периоду полужизни: ТК в 6-10 раз более эффективна, имеет

больший период полужизни, чем ЭАКК[533]. Стандартная доза ЭАКК состоит из нагрузочной 50 *мг/кг* с последующей инфузией в дозе 25 *мг/кг/ч*; стандартная дозировка ТК состоит из 10 *мг/кг* нагрузочной с последующей инфузией 1 *мг/кг/ч*. Однако в литературе описано много других дозировок[534-539]. Интересующиеся читатели могут обратить внимание на работу Dowd и соавт.[540] по фармакокинетике ТК и их рекомендации по длительной инфузии больших доз ТК во время ИК для поддержания стабильной концентрации в крови.

Недавний метаанализ литературы по антифибринолитикам пришел к следующим заключениям:[541]

- И ТК, и ЭАКК достоверно снижают объем кровопотери при сравнении с плацебо
- ЭАКК снижает частоту трансфузий консервированных эритроцитов примерно на 37%, ТК уменьшает частоту подобных явлений примерно на 25%
- Оба препарата могут снизить частоту реопераций, в мета-анализах данное снижение недостоверно, но имеется тенденция к снижению
- Ни ТК, ни ЭАКК не показали каких-либо неблагоприятных явлений.

Оба препарата экскретируются почками, следовательно, они не назначаются пациентам с кровотечением из верхних мочевыводящих путей, так как концентрация препарата в собирательных канальцах может вызвать тромбоз и обструктивную нефропатию[129].

Антифибринолитическая терапия – особенно использование апротинина – стала противоречивой в 2006 г.[542] Апротинин – мощный ингибитор сериновых протеаз, экстрагируемый из ткани легкого быков. Другие сериновые протеазы включают в себя плазмин, калликреин и фактор XIIa. Royston и соавт.[543] опубликовали оригинальные исследования по снижению кровотечений у кардиохирургических больных в 1987 г. Многочисленные последующие исследования демонстрировали снижение кровотечений, связанных с операциями на сердце и ИК[527]. Традиционная дозировка апротинина базируется на потенциале ингибирования каллекреина и состоит из нагрузочной дозы в 2 *млн КИЕ* (каллекреин ингибирующие единицы) внутривенно и в резервуар, с последующей инфузией 500 000 *КИЕ/ч*. Мониторинг АВСК требует использования активатора на основе каолина, так как апротинин пролонгирует АВСК на основе целлита, таким образом приводя к недодозировке гепарина.

Апротинин – бычий белок, который может быть причиной анафилаксии[544-546]. Риск анафилаксии при повторном использовании описывается примерно в 2,8% случаях[547]. Риск увеличивается у тех, кто получил апротинин повторно в пределах 6-месячного периода. Для снижения этого риска, рекомендации по дозировке предполагают отсрочку введения препарата до тех пор, пока хирург не будет готов начать ИК, введение 1 *мл* (10 000 *КИЕ*) тест дозы у всех больных рассматриваются возможность введения блокаторов рецепторов H_1/H_2 перед повторным введением, и отказ от повторного назначения апротинина в пределах 6 месяцев с момента последнего введения[548].

Противоречия вокруг апротинина появились несколько лет назад. Отдавая должное активности мощного антифибринолитического агента, появились клинические доказательства в отношении увеличенного риска периоперационного ИМ и ранней окклюзии шунтов, инсультов и почечной недостаточности[549]. Первоначальный клинический отчет из клиники Кливленда описал тенденцию к повышению ОИМ и окклюзии шунтов, эта тенденция объяснялась недостаточной дозировкой гепарина, относительно использования для АВСК целлита[550]. В последующем развивались более либеральные тенденции в кардиохирургии, и ряд клиницистов оправдывали использование апротинина как при первичных операциях, так и при повторных вмешательствах.[551] Более того, Mora Mangano и колл.[552] не описали связи между использованием апротинина и послеоперационной дисфункцией почек у 853 больных с глубокой гипотермией и циркуляторным арестом. Royston и соавт.[553] дали информацию, что апротинин ассоциируется с низким суммарным риском побочных явлений. Однако в 2006 г. Mangano и соавт.[554] в обсервационном исследовании 4 374 больных после кардиохирургических операций заключили, что использование апротинина ассоциировалось с удвоением риска диализ-зависимой почечной недостаточности, равно как увеличение на 55% риска ОИМ или СН и до 181% увеличение риска инсульта или энцефалопатии. Далее в 2007 г. Mangano и соавт.[542] дали заключение, что использование апротинина явилось независимым предиктором пятилетней смертности. Более того мета-анализ 138 исследований по сравнению апротинина, ТК и ЭАКК показал, что все три препарата были эффективны в снижении кровопотери и частоты трансфузий, но высокие дозы ассоциировались с повышенным риском почечной дисфункции[541]. Наконец в ноябре 2007 г. FDA заявило, что в соответствии запросом агентства Байер Фармасьютикалс согласилось отозвать апротинин, базируясь на предварительных результатах рандомизированного двойного слепого канадского исследования, сравнившего безопасность и эффективность ЭАКК, ТК и апротинина. Данные из этого исследования позволили утверждать, что при сравнении ЭАКК и ТК, апротинин увеличивает риск смерти[532].

Рабочая группа STS/SCA оказала слабую поддержку использованию десмопрессина и рекомбинантного фактора VIIa (rVIIa) в лечении кровотечения, связанного с кардиохирургией[527]. Использование десмопрессина было классифицировано как «небезосновательное» у пациентов, которые могли бы ответить на десмопрессин (дефицит фактора фон Виллебранда или фактора VIII, цирроз, использование аспирина, и уремическая дисфункция тромбоцитов[527]. Десмопрессин назначается в дозах от 0,3 до 0,4 *мкг/кг*, которые вводятся обычно медленно за период от 20 до 30 *мин* из-за склонности препарата вызывать гипотензию. Использование rVIIa классифицируется как «небезосновательное» для терапии трудно корригируемых жизнеугрожающих кровотечений, которые не отвечают на традиционные методы[527].

rVIIa увеличивает количество тромбина, необходимого для усиления гемостаза. Первоначально был разработан как способ лечения гемофилии и с тех пор используется как «офф лэйбл» препарат для лечения трудно корригируемых кровотечений после операций и ИК. Фактор VII может служить активатором факторов IX и X и также может связываться напрямую с тромбоцитами, таким образом приводя к локальной активации фактора X и последующей генерации тромбина на поверхности тромбоцитов[555].

Несколько обсервационных исследований связало введение rVIIa со снижением кровотечения у пациентов со значимым периоперационным кровотечением во время кардиохирургических операций[102,556-558]. Последний обзор литературы[559] установил шесть сопо-

ставимых исследований[560-565] и заключил, что rVIIa в дозе от 40 до 100 *мкг/кг* рекомендуется для лечения трудно поддающегося кровотечения у кардиохирургических пациентов, когда терпят неудачу стандартные методы гематостатической терапии[527,559]. Повторение дозы может потребоваться если кровотечение рефрактерно после начальной дозы в течение 30-60 *мин*. Профилактическое использование rVIIa на данный момент не рекомендуется. Вопросы о риске тромбоэмболических осложнений остаются без ответов, что будет требовать больших, адекватно организованных проспективных и рандомизированных исследований.

Целевые показатели, требующие трансфузии

Препятствием на пути выработки единых принципов в трансфузионной медицине у кардиохирургических пациентов является недостаток научного и клинического единства по вопросу – при какой степени анемии требуется коррекция. Комплексный подход при проведении кардиохирургических операций продвигает идею обоснования повышенного уровня гемоглобина. Однако компоненты крови при операциях на сердце требуют осторожности[107,524-526].

Хотя трансфузия компонентов крови ассоциируется с хорошо известными осложнениями, такими как передача инфекции и TRALI, равно как и с организационными

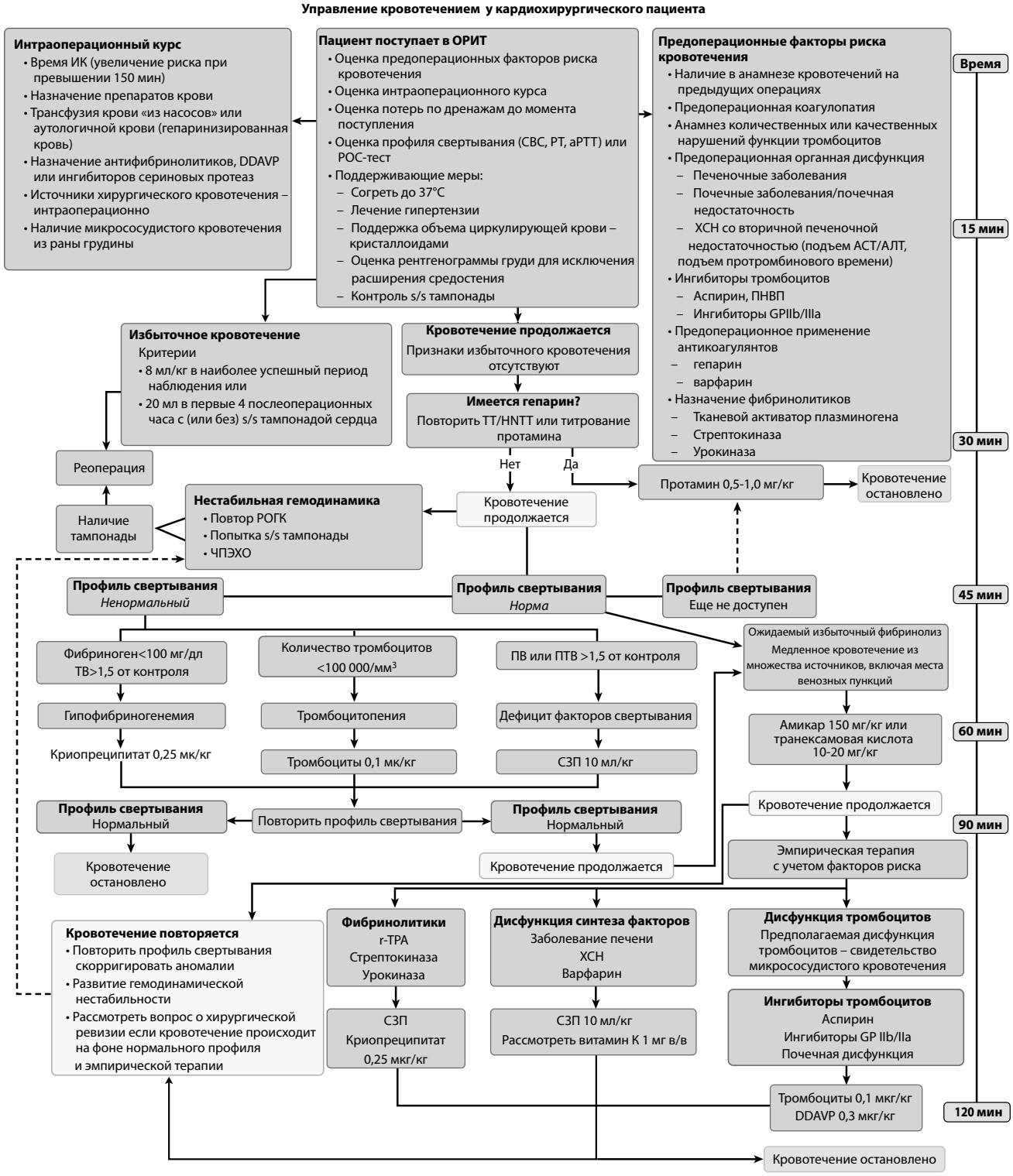


Рис. 60-38 Пример схемы лечения избыточного кровотечения. *(Из Milas B, Johes D, Gorman R: Management of bleeding and coagulopathy after heart surgery. Semin Thorac Cardiovasc Surg 12:326, 2000.)*

осложнениями, такими как организация доставки и потребления и стоимость[566], остаются неясными абсолютные показания для трансфузии. Рандомизированные двойные слепые и плацебо контролируемые исследования, инициируемые для ответа на вопросы об исходах трансфузий, этически критикуемы и не найдены в литературе[566]. Более того, клинические данные, которые определяют потребность в трансфузиях на основании тканевого или органного кислородного долга, зачастую недоступны[567].

Рекомендации по трансфузиологии

В заключение – клинические практические рекомендации, опубликованные рабочей группой STS/SCA в 2007 г., поощряют мультимодальный подход к снижению частоты трансфузий и заготовки компонентов крови. Исследования по изучению алгоритмов трансфузий в совокупности с данными мониторинга для определения терапии обнаружили данные измерения более эффективными и снижающими стоимость лечения[527]. Пример стандартного алгоритма, основанного на лабораторных тестах, представлен на Рис. 60-38. Алгоритмы могут быть построены с привлечением данных лабораторного анализа[205-208, 568-570]. В одном проспективном исследовании трех направлений коррекции с использованием трех мониторов, все методы коррекции были эквивалентны и эффективны в отношении снижения частоты трансфузий и количества, когда сравнивались с контрольными условиями, при которых проводились трансфузии согласно решению хирурга[205]. Другое исследование 100 операций АКШ, при которых была использована тактика ограничения трансфузии, демонстрировало отсутствие переливания у всех больных[568]. Чтобы стать эффективной в отношении алгоритмов использования компонентов и продуктов крови, данная стратегия должны задействовать все службы. Такое ведение больных с коагулопатией сопровождается меньшим расходованием ресурсов и дает лучшие клинические результаты.

Боль

Боль после операций на сердце имеет множество источников, включая стернотомический разрез, дренажи и разрезы на ногах. Ряд вредоносных эффектов послеоперационной боли после кардиохирургических операций наблюдается вследствие стрессового ответа и усиленного симпатического тонуса[571,572], что включает в себя увеличение ЧСС, ЛСС, миокардиальной работы и потребности миокарда в кислороде. В дополнение альфа-рецепторы коронарных сосудов могут отвечать на симпатическую стимуляцию коронарным вазоспазмом, что в дальнейшем усиливает миокардиальную ишемию. Следовательно, боль достоверно влияет на послеоперационную заболеваемость после кардиохирургических операций.

Послеоперационная боль может также негативно влиять на дыхательную систему. Обычно это проявляется потерей объемов легких, со снижением на 30-50% дыхательного объема, ЖЕЛ и ФОЕ, что потенциально содействует ателектазированию[518,519,573]. Более того, боль у пациентов может вызывать сознательное снижение движения в грудной клетке и животе, то что называется «шинирование». Подобное шинирование перекликается с возможностью больного кашлять эффективно и очищать секрет. В самом плохом варианте данная проблема может приводить к коллапсу доли, пневмонии и удлинению времени госпитализации[518,519,573].

Необлегченная боль также имеет психофизиологические эффекты. Связанные с болью возбуждение, депрессия и бессонница могут содействовать делирию в ОРИТ.

За последние годы так называемая фаст-трек-анестезия, влекущая за собой раннюю экстубацию, относительно короткое нахождение в ОРИТ, быстрейшую выписку из больницы и низкую среднюю стоимость, стала стандартом лечения в кардиоанестезиологии. Эффективное обезболивание помогает достичь этих целей.

Опиоиды остаются «золотым стандартом» в обезболивании, но они имеют побочные эффекты, включающие рвоту и тошноту, задержку мочи, замедление моторики желудка, зуд, седацию и депрессию дыхания. Интерес вызывает использование интратекальных и эпидуральных анестетиков и наркотиков для улучшения аналгезии у пациентов после операций на сердце. Два метаанализа анестезиологических методик, используемых у кардиохирургических больных, обнаружили, что ни интратекальная анестезия, ни эпидуральная анестезия не имеют достоверного влияния на частоту ОИМ и летальность и не укорачивают длительность госпитализации[574,575]. Однако во многих исследованиях торакальная эпидуральная анестезия достоверно снижала боль и риск аритмий, количество легочных осложнений и время экстубации трахеи и снижала показатели по шкалам боли в покое и в состоянии активности. Интратекальная аналгезия умеренно снижала системную потребность в морфине и показатели шкал боли, но достоверно увеличивала частоту зуда. Хотя основной опасностью, связанной с использованием интратекальной и особенно эпидуральной аналгезии при операциях на сердце, является использование антикоагулянтов во время операции с возможным повреждением спинного мозга вероятной эпидуральной гематомой, данное осложнение редко[575].

Другая методика включает в себя использование билатеральной одномоментной паравертебральной блокады[576] или блокады межреберных нервов, сопровождаемой подкожным продленным введением локальных анестетиков[577]. Дополнительно, (так как все аналгетики имеют побочные эффекты) ряд авторов предлагает комбинацию препаратов или методик, или так называемую мультимодальную аналгезию. Теоретически мультимодальная аналгезия позволяет использовать меньшие дозы всех препаратов и таким образом снижать тяжесть дозозависимых побочных эффектов от отдельного препарата[578]. Несмотря на призывы по использованию технологии мультимодальной аналгезии, селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 и, вероятно, все нестероидные противовоспалительные препараты противопоказаны после операций с ИК[579,580].

Необходимы дополнительные исследования для установки связи между облегчением боли и снижением заболеваемости, укорочением госпитализации и снижением стоимости[581].

Литература

1. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al: Heart disease and stroke statistics—2007 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 115:e69-e171, 2007.
2. Fuster V: Hurst's The Heart, 10th ed. New York, McGraw–Hill, 2001.
3. DeFrances CJ, Podgornik MN: 2004 National Hospital Discharge Survey. Adv Data 371:1-19, 2006.
4. Miniño AM, Heron MP, Smith BL: Preliminary data for 2004. Natl Vital Stat Rep 54(19):1-49, 2006.
5. Grant AO, Jacobs AK, Clancy C: Cardiovascular disease in women: Are there solutions? Circulation 109:561, 2004.
6. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, et al: Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. J Am Coll Cardiol 43:900-921, 2004.
7. Mosca L, Ferris A, Fabunmi R, et al: Tracking women's awareness of heart disease: An American Heart Association national study. Circulation 109:573-579, 2004.
8. Wenger NK: You've come a long way, baby: Cardiovascular health and disease in women: Problems and prospects. Circulation 109:558-560, 2004.
9. Edwards FH, Carey JS, Grover FL, et al: Impact of gender on coronary bypass operative mortality. Ann Thorac Surg 66:125-131, 1998.
10. Woods SE, Noble G, Smith JM, et al: The influence of gender in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: An eight-year prospective hospitalized cohort study. J Am Coll Surg 196:428-434, 2003.
11. Blankstein R, Ward RP, Arnsdorf M, et al: Female gender is an independent predictor of operative mortality after coronary artery bypass graft surgery: Contemporary analysis of 31 Midwestern hospitals. Circulation 112:I323-327, 2005.
12. Koch CG, Khandwala F, Nussmeier N, et al: Gender and outcomes after coronary artery bypass grafting: A propensity-matched comparison. J Thorac Cardiovasc Surg 126:2032-2043, 2003.
13. Abramov D, Tamariz MG, Sever JY, et al: The influence of gender on the outcome of coronary artery bypass surgery. Ann Thorac Surg 70:800-805, 2000.
14. Jacobs AK, Kelsey SF, Brooks MM, et al: Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization: A report from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). Circulation 98:1279-1285, 1998.
15. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, et al: Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. N Engl J Med 341:217-225, 1999.
16. Edwards FH, Ferraris VA, Shahian DM, et al: Gender-specific practice guidelines for coronary artery bypass surgery: Perioperative management. Ann Thorac Surg 79:2189-2194, 2005.
17. Brown PP, Mack MJ, Simon AW, et al: Outcomes experience with off-pump coronary artery bypass surgery in women. Ann Thorac Surg 74:2113-2119, 2002.
18. Athanasiou T, Al–Ruzzeh S, Del Stanbridge R, et al: Is the female gender an independent predictor of adverse outcome after off-pump coronary artery bypass grafting? Ann Thorac Surg 75:1153-1160, 2003.
19. Mack MJ, Brown P, Houser F, et al: On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery in a matched sample of women: A comparison of outcomes. Circulation 110:II1-II6, 2004.
20. Guru V, Fremes SE, Tu JV: Time-related mortality for women after coronary artery bypass graft surgery: A population-based study. J Thorac Cardiovasc Surg 127:1158-1165, 2004.
21. Vaccarino V, Lin ZQ, Kasl SV, et al: Gender differences in recovery after coronary artery bypass surgery. J Am Coll Cardiol 41:307-314, 2003.
22. Konety SH, Vaughan Sarrazin MS, Rosenthal GE: Patient and hospital differences underlying racial variation in outcomes after coronary artery bypass graft surgery. Circulation 111:1210-1216, 2005.
23. Schulman KA, Berlin JA, Harless W, et al: The effect of race and sex on physicians' recommendations for cardiac catheterization. N Engl J Med 340:618-626, 1999.
24. Werner RM, Asch DA, Polsky D: Racial profiling: The unintended consequences of coronary artery bypass graft report cards. Circulation 111:1257-1263, 2005.
25. Ferguson JA, Adams TA, Weinberger M: Racial differences in cardiac catheterization use and appropriateness. Am J Med Sci 315:302-306, 1998.
26. Podgoreanu MV, White WD, Morris RW, et al: Inflammatory gene polymorphisms and risk of postoperative myocardial infarction after cardiac surgery. Circulation 114:I275-I281, 2006.
27. Grocott HP, White WD, Morris RW, et al: Genetic polymorphisms and the risk of stroke after cardiac surgery. Stroke 36:1854-1858, 2005.
28. Mathew JP, Podgoreanu MV, Grocott HP, et al: Genetic variants in P-selectin and C-reactive protein influence susceptibility to cognitive decline after cardiac surgery. J Am Coll Cardiol 49:1934-1942, 2007.
29. Stafford–Smith M, Podgoreanu M, Swaminathan M, et al: Association of genetic polymorphisms with risk of renal injury after coronary bypass graft surgery. Am J Kidney Dis 45:519-530, 2005.
30. Welsby IJ, Podgoreanu MV, Phillips–Bute B, et al: Genetic factors contribute to bleeding after cardiac surgery. J Thromb Haemost 3:1206-1212, 2005.
31. Duggan E, O'Dwyer MJ, Caraher E, et al: Coagulopathy after cardiac surgery may be influenced by a functional plasminogen activator inhibitor polymorphism. Anesth Analg 104:1343-1347, 2007.
32. Yende S, Quasney MW, Tolley EA, et al: Clinical relevance of angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms to predict risk of mechanical ventilation after coronary artery bypass graft surgery. Crit Care Med 32:922-927, 2004.
33. Lim E, Carballo S, Cornelissen J, et al: Dose-related efficacy of aspirin after coronary surgery in patients with Pl(A2) polymorphism (NCT00262275). Ann Thorac Surg 83:134-138, 2007.
34. Lanfear DE, Jones PG, Marsh S, et al: β_2-Adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving beta-blocker therapy after an acute coronary syndrome. JAMA 294:1526-1533, 2005.
35. Stewart RD, Psyhojos T, Lahey SJ, et al: Central venous catheter use in low-risk coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 66:1306-1311, 1998.
36. Cheatham ML, Nelson LD, Chang MC, et al: Right ventricular end-diastolic volume index as a predictor of preload status in patients on positive end-expiratory pressure. Crit Care Med 26:1801-1806, 1998.
37. Durham R, Neunaber K, Vogler G, et al: Right ventricular end-diastolic volume as a measure of preload. J Trauma 39:218-223, 1995.
38. Diebel L, Wilson RF, Heins J, et al: End-diastolic volume versus pulmonary artery wedge pressure in evaluating cardiac preload in trauma patients. J Trauma 37:950-955, 1994.
39. Diebel LN, Wilson RF, Tagett MG, et al: End-diastolic volume: A better indicator of preload in the critically ill. Arch Surg 127:817-821, 1992.
40. Luecke T, Roth H, Herrmann P, et al: Assessment of cardiac preload and left ventricular function under increasing levels of positive end-expiratory pressure. Intensive Care Med 30:119-126, 2004.
41. Hadian M, Pinsky MR: Evidence-based review of the use of the pulmonary artery catheter: Impact data and complications. Crit Care 10(Suppl 3):S8, 2006.
42. Murphy GS, Vender JS: Con: Is the pulmonary artery catheter dead? J Cardiothorac Vasc Anesth 21:147-149, 2007.
43. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, et al: A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. N Engl J Med 348:5-14, 2003.
44. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, et al: Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: The ESCAPE trial. JAMA 294:1625-1633, 2005.
45. Harvey S, Harrison DA, Singer M, et al: Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC–Man): A randomised controlled trial. Lancet 366:472-477, 2005.
46. Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, et al: Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. N Engl J Med 354:2213-2224, 2006.
47. McKendry M, McGloin H, Saberi D, et al: Randomised controlled trial assessing the impact of a nurse delivered, flow monitored protocol for optimisation of circulatory status after cardiac surgery. BMJ 329:258, 2004.
48. Pölönen P, Ruokonen E, Hippelainen M, et al: A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. Anesth Analg 90:1052-1059, 2000.
49. Murphy GS, Nitsun M, Vender JS: Is the pulmonary artery catheter useful? Best Pract Res Clin Anaesthesiol 19:97-110, 2005.
50. Practice guidelines for pulmonary artery catheterization: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Pulmonary Artery Catheterization. Anesthesiology 99:988-1014, 2003.
51. Shanewise JS, Cheung AT, Aronson S, et al: ASE/SCA guidelines for performing a comprehensive intraoperative multiplane transesophageal echocardiography examination: Recommendations of the American Society of Echocardiography Council for Intraoperative Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force for Certification in Perioperative Transesophageal Echocardiography. Anesth Analg 89:870-884, 1999.
52. Frenk VE, Shernan SK, Eltzschig HK: Epicardial echocardiography: Diagnostic utility for evaluating aortic valve disease during coronary surgery. J Clin Anesth 15:271-274, 2003.
53. Shanewise JS, Sadel SM: Intraoperative transesophageal echocardiography to assist the insertion and positioning of the intraaortic balloon pump. Anesth Analg 79:577-580, 1994.
54. Augoustides J, Mancini DJ, Horak J, et al: CASE 1-2003: The use of intraoperative echocardiography during insertion of ventricular assist devices. J Cardiothorac Vasc Anesth 17:113-120, 2003.
55. Bernard F, Denault A, Babin D, et al: Diastolic dysfunction is predictive of difficult weaning from cardiopulmonary bypass. Anesth Analg

92:291-298, 2001.
56. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, et al: Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. N Engl J Med 335:1857-1863, 1996.
57. Newman MF, Wolman R, Kanchuger M, et al: Multicenter preoperative stroke risk index for patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. Circulation 94:II74-II80, 1996.
58. Hogue CW Jr, Murphy SF, Schechtman KB, et al: Risk factors for early or delayed stroke after cardiac surgery. Circulation 100:642-647, 1999.
59. Hogue CW Jr, Barzilai B, Pieper KS, et al: Sex differences in neurological outcomes and mortality after cardiac surgery: A Society of Thoracic Surgery National Database report. Circulation 103:2133-2137, 2001.
60. Wolman RL, Nussmeier NA, Aggarwal A, et al: Cerebral injury after cardiac surgery: Identification of a group at extraordinary risk. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group (McSPI) and the Ischemia Research Education Foundation (IREF) Investigators. Stroke 30:514-522, 1999.
61. Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, et al: Stroke after cardiac surgery: A risk factor analysis of 16,184 consecutive adult patients. Ann Thorac Surg 75:472-478, 2003.
62. Newman MF, Kirchner JL, Phillips–Bute B, et al: Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. N Engl J Med 344:395-402, 2001.
63. Andrew MJ, Baker RA, Bennetts J, et al: A comparison of neuropsychologic deficits after extracardiac and intracaradiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 15:9-14, 2001.
64. Neville MJ, Butterworth J, James RL, et al: Similar neurobehavioral outcome after valve or coronary artery operations despite differing carotid embolic counts. J Thorac Cardiovasc Surg 121:125-136, 2001.
65. Währborg P, Booth JE, Clayton T, et al: Neuropsychological outcome after percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting: Results from the Stent or Surgery (SoS) Trial. Circulation 110:3411-3417, 2004.
66. Edmonds HL Jr: Monitoring the nervous system during cardiac and vascular surgery. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 8:59-60, 2004.
67. Katz ES, Tunick PA, Rusinek H, et al: Protruding aortic atheromas predict stroke in elderly patients undergoing cardiopulmonary bypass: Experience with intraoperative transesophageal echocardiography. J Am Coll Cardiol 20:70-77, 1992.
68. Hartman GS, Yao FS, Bruefach M III, et al: Severity of aortic atheromatous disease diagnosed by transesophageal echocardiography predicts stroke and other outcomes associated with coronary artery surgery: A prospective study. Anesth Analg 83:701-708, 1996.
69. Davila–Roman VG, Barzilai B, Wareing TH, et al: Atherosclerosis of the ascending aorta: Prevalence and role as an independent predictor of cerebrovascular events in cardiac patients. Stroke 25:2010-2016, 1994.
70. Gold JP, Torres KE, Maldarelli W, et al: Improving outcomes in coronary surgery: The impact of echo-directed aortic cannulation and perioperative hemodynamic management in 500 patients. Ann Thorac Surg 78:1579-1585, 2004.
71. Wilson MJ, Boyd SY, Lisagor PG, et al: Ascending aortic atheroma assessed intraoperatively by epiaortic and transesophageal echocardiography. Ann Thorac Surg 70:25-30, 2000.
72. Sylivris S, Calafiore P, Matalanis G, et al: The intraoperative assessment of ascending aortic atheroma: Epiaortic imaging is superior to both transesophageal echocardiography and direct palpation. J Cardiothorac Vasc Anesth 11:704-707, 1997.
73. Pugsley W, Klinger L, Paschalis C, et al: The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. Stroke 25:1393-1399, 1994.
74. Doblar DD: Intraoperative transcranial ultrasonic monitoring for cardiac and vascular surgery. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 8:127-145, 2004.
75. Estrera AL, Garami Z, Miller CC III, et al: Cerebral monitoring with transcranial Doppler ultrasonography improves neurologic outcome during repairs of acute type A aortic dissection. J Thorac Cardiovasc Surg 129:277-285, 2005.
76. Sear JW: Kidney dysfunction in the postoperative period. Br J Anaesth 95:20-32, 2005.
77. Gamoso MG, Phillips–Bute B, Landolfo KP, et al: Off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery and postoperative renal dysfunction. Anesth Analg 91:1080-1084, 2000.
78. Baker RC, Armstrong MA, Allen SJ, et al: Role of the kidney in perioperative inflammatory responses. Br J Anaesth 88:330-334, 2002.
79. Gormley SM, McBride WT, Armstrong MA, et al: Plasma and urinary cytokine homeostasis and renal dysfunction during cardiac surgery. Anesthesiology 93:1210-1216, 2000.
80. Solomon R, Werner C, Mann D, et al: Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. N Engl J Med 331:1416-1420, 1994.
81. Bove T, Calabro MG, Landoni G, et al: The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 18:442-445, 2004.
82. Asimakopoulos G, Karagounis AP, Valencia O, et al: Renal function after cardiac surgery off- versus on-pump coronary artery bypass: Analysis using the Cockroft–Gault formula for estimating creatinine clearance. Ann Thorac Surg 79:2024-2031, 2005.
83. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, et al: Renal dysfunction after myocardial revascularization: Risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Ann Intern Med 128:194-203, 1998.
84. Rassias AJ: Intraoperative management of hyperglycemia in the cardiac surgical patient. Semin Thorac Cardiovasc Surg 18:330-338, 2006.
85. Wade AO, Cordingley JJ: Glycaemic control in critically ill patients with cardiovascular disease. Curr Opin Crit Care 12:437-443, 2006.
86. Van den Berghe G: Does tight blood glucose control during cardiac surgery improve patient outcome? Ann Intern Med 146:307-308, 2007.
87. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, et al: Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: A randomized trial. Ann Intern Med 146:233-243, 2007.
88. Streeter NB: Considerations in prevention of surgical site infections following cardiac surgery: When your patient is diabetic. J Cardiovasc Nurs 21:E14-E20, 2006.
89. Bennett–Guerrero E, Jimenez JL, White WD, et al: Cardiovascular effects of intravenous triiodothyronine in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Duke T3 Study Group. JAMA 275:687-692, 1996.
90. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al: ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). Circulation 110:e340-e437, 2004.
91. Zindrou D, Taylor KM, Bagger JP: Excess coronary artery bypass graft mortality among women with hypothyroidism. Ann Thorac Surg 74:2121-2125, 2002.
92. Christakis GT, Weisel RD, Buth KJ, et al: Is body size the cause for poor outcomes of coronary artery bypass operations in women? J Thorac Cardiovasc Surg 110:1344-1356, 1995.
93. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al: Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow-up (HERS II). JAMA 288:49-57, 2002.
94. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al: Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. N Engl J Med 343:522-529, 2000.
95. Hulley S, Grady D, Bush T, et al: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA 280:605-613, 1998.
96. Nussmeier NA, Marino MR, Vaughn WK: Hormone replacement therapy is associated with improved survival in women undergoing coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 124:1225-1229, 2002.
97. Shackelford DP, Daniels S, Hoffman MK, et al: Estrogen therapy in women undergoing coronary artery bypass grafting: Effect on surgical complications. Obstet Gynecol 95:732-735, 2000.
98. Sullivan JM, El–Zeky F, Vander Zwaag R, et al: Effect on survival of estrogen replacement therapy after coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol 79:847-850, 1997.
99. Nussmeier NA, Mora–Mangano C, Fontes M, et al: Hormone replacement therapy is safe in women undergoing coronary artery bypass grafting. Tex Heart Inst J 32:507-514, 2005.
100. Hartmann M, Sucker C, Boehm O, et al: Effects of cardiac surgery on hemostasis. Transfus Med Rev 20:230-241, 2006.
101. Shander A, Moskowitz D, Rijhwani TS: The safety and efficacy of «bloodless» cardiac surgery. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 9:53-63, 2005.
102. Herbertson M: Recombinant activated factor VII in cardiac surgery. Blood Coagul Fibrinolysis 15(Suppl 1):S31-S32, 2004.
103. Michalopoulos A, Tzelepis G, Dafni U, et al: Determinants of hospital mortality after coronary artery bypass grafting. Chest 115:1598-1603, 1999.
104. Leal–Noval SR, Rincon–Ferrari MD, Garcia–Curiel A, et al: Transfusion of blood components and postoperative infection in patients undergoing cardiac surgery. Chest 119:1461-1468, 2001.
105. Vamvakas EC, Carven JH: Allogeneic blood transfusion and postoperative duration of mechanical ventilation: Effects of red cell supernatant, platelet supernatant, plasma components and total transfused fluid. Vox Sang 82:141-149, 2002.
106. Ranucci M, Pavesi M, Mazza E, et al: Risk factors for renal dysfunction after coronary surgery: The role of cardiopulmonary bypass technique. Perfusion 9:319-326, 1994.
107. Koch CG, Khandwala F, Li L, et al: Persistent effect of red cell transfusion on health-related quality of life after cardiac surgery. Ann Thorac Surg 82:13-20, 2006.
108. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al: Heparin and low-molecular-weight heparin: Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. Chest 119:64S-94S, 2001.

109. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, et al: Guide to anticoagulant therapy: Heparin: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 103:2994-3018, 2001.

109a. Bull BS, Huse WM, Brauer FS, et al: Heparin therapy during extracorporeal circulation. II. The use of a dose-respone curve to individualize heparain and protamine dosage. J Thorac Cardiovasc Surg 69:685-689, 1975.

110. Young JA, Kisker CT, Doty DB: Adequate anticoagulation during cardiopulmonary bypass determined by activated clotting time and the appearance of fibrin monomer. Ann Thorac Surg 26:231-240, 1978.

111. Doty DB, Knott HW, Hoyt JL, et al: Heparin dose for accurate anticoagulation in cardiac surgery. J Cardiovasc Surg (Torino) 20:597-604, 1979.

112. Shore–Lesserson L: Evidence based coagulation monitors: Heparin monitoring, thromboelastography, and platelet function. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 9:41-52, 2005.

113. Aggarwal A, Sobel BE, Schneider DJ: Decreased platelet reactivity in blood anticoagulated with bivalirudin or enoxaparin compared with unfractionated heparin: Implications for coronary intervention. J Thromb Thrombolysis 13:161-165, 2002.

114. Despotis GJ, Summerfield AL, Joist JH, et al: Comparison of activated coagulation time and whole blood heparin measurements with laboratory plasma anti-Xa heparin concentration in patients having cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 108:1076-1082, 1994.

115. Shore–Lesserson L: Coagulation monitoring. *In* Kaplan JA, Reich DL, Lake CL, et al (eds): Kaplan's Cardiac Anesthesia, 5th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2006, pp 557-583.

116. Despotis GJ, Joist JH, Hogue CW Jr, et al: More effective suppression of hemostatic system activation in patients undergoing cardiac surgery by heparin dosing based on heparin blood concentrations rather than ACT. Thromb Haemost 76:902-908, 1996.

117. Gravlee GP, Haddon WS, Rothberger HK, et al: Heparin dosing and monitoring for cardiopulmonary bypass: A comparison of techniques with measurement of subclinical plasma coagulation. J Thorac Cardiovasc Surg 99:518-527, 1990.

118. Wang JS, Lin CY, Karp RB: Comparison of high-dose thrombin time with activated clotting time for monitoring of anticoagulant effects of heparin in cardiac surgical patients. Anesth Analg 79:9-13, 1994.

119. Shore–Lesserson L, Manspeizer HE, Bolastig M, et al: Anticoagulation for cardiac surgery in patients receiving preoperative heparin: use of the high-dose thrombin time. Anesth Analg 90:813-818, 2000.

120. Tabuchi N, Njo TL, Tigchelaar I, et al: Monitoring of anticoagulation in aprotinin-treated patients during heart operation. Ann Thorac Surg 58:774-777, 1994.

121. Gravlee GP, Rogers AT, Dudas LM, et al: Heparin management protocol for cardiopulmonary bypass influences postoperative heparin rebound but not bleeding. Anesthesiology 76:393-401, 1992.

122. Kottke–Marchant K, Sapatnekar S: Hemostatic abnormalities in cardiopulmonary bypass: Pathophysiologic and transfusion considerations. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 5:187-206, 2001.

123. Boyle EM Jr, Verrier ED, Spiess BD: Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: The procoagulant response. Ann Thorac Surg 62:1549-1557, 1996.

124. Boisclair MD, Lane DA, Philippou H, et al: Mechanisms of thrombin generation during surgery and cardiopulmonary bypass. Blood 82:3350-3357, 1993.

125. Burman JF, Chung HI, Lane DA, et al: Role of factor XII in thrombin generation and fibrinolysis during cardiopulmonary bypass. Lancet 344:1192-1193, 1994.

126. Edmunds LH Jr, Colman RW: Thrombin during cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 82:2315-2322, 2006.

127. Edmunds LH Jr: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 66:S12-S16, 1998.

128. Collen D: The plasminogen (fibrinolytic) system. Thromb Haemost 82:259-270, 1999.

129. Spiess BD, Horrow J, Kaplan JA: Transfusion medicine and coagulation disorders. *In* Kaplan JA, Reich DL, Lake CL, et al (eds): Kaplan's Cardiac Anesthesia, 5th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2006, pp 937-985.

130. Linden MD, Schneider M, Baker S, et al: Decreased concentration of antithrombin after preoperative therapeutic heparin does not cause heparin resistance during cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth 18:131-135, 2004.

131. Ranucci M, Isgro G, Cazzaniga A, et al: Predictors for heparin resistance in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Perfusion 14:437-442, 1999.

132. Ranucci M, Isgro G, Cazzaniga A, et al: Different patterns of heparin resistance: Therapeutic implications. Perfusion 17:199-204, 2002.

133. Avidan MS, Levy JH, Scholz J, et al: A phase III, double-blind, placebo-controlled, multicenter study on the efficacy of recombinant human antithrombin in heparin-resistant patients scheduled to undergo cardiac surgery necessitating cardiopulmonary bypass. Anesthesiology 102:276-284, 2005.

134. Lemmer JH Jr, Despotis GJ: Antithrombin III concentrate to treat heparin resistance in patients undergoing cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 123:213-217, 2002.

135. Everett BM, Yeh R, Foo SY, et al: Prevalence of heparin/platelet factor 4 antibodies before and after cardiac surgery. Ann Thorac Surg 83:592-597, 2007.

136. Bauer TL, Arepally G, Konkle BA, et al: Prevalence of heparin-associated antibodies without thrombosis in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery. Circulation 95:1242-1246, 1997.

137. Warkentin TE, Greinacher A: Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. Ann Thorac Surg 76:2121-2131, 2003.

138. Murphy GS, Marymont JH: Alternative anticoagulation management strategies for the patient with heparin-induced thrombocytopenia undergoing cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 21:113-126, 2007.

139. Koster A, Dyke CM, Aldea G, et al: Bivalirudin during cardiopulmonary bypass in patients with previous or acute heparin-induced thrombocytopenia and heparin antibodies: Results of the CHOOSE–ON trial. Ann Thorac Surg 83:572-577, 2007.

140. Koster A, Spiess B, Jurmann M, et al: Bivalirudin provides rapid, effective, and reliable anticoagulation during off-pump coronary revascularization: Results of the «EVOLUTION OFF» trial. Anesth Analg 103:540-544, 2006.

141. Dyke CM, Smedira NG, Koster A, et al: A comparison of bivalirudin to heparin with protamine reversal in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: The EVOLUTION–ON study. J Thorac Cardiovasc Surg 131:533-539, 2006.

142. Jobes DR: Safety issues in heparin and protamine administration for extracorporeal circulation. J Cardiothorac Vasc Anesth 12:17-20, 1998.

143. Kimmel SE, Sekeres M, Berlin JA, et al: Mortality and adverse events after protamine administration in patients undergoing cardiopulmonary bypass. Anesth Analg 94:1402-1408, 2002.

144. Welsby IJ, Newman MF, Phillips–Bute B, et al: Hemodynamic changes after protamine administration: Association with mortality after coronary artery bypass surgery. Anesthesiology 102:308-314, 2005.

145. Gottschlich GM, Gravlee GP, Georgitis JW: Adverse reactions to protamine sulfate during cardiac surgery in diabetic and non-diabetic patients. Ann Allergy 61:277-281, 1988.

146. Raikar GV, Hisamochi K, Raikar BL, et al: Nitric oxide inhibition attenuates systemic hypotension produced by protamine. J Thorac Cardiovasc Surg 111:1240-1246, 1996.

147. Adourian UA, Hirshman CA, Adkinson NF Jr, et al: Immunoreactivity of protamine preparations used to reverse heparin anticoagulation. Anesthesiology 73:328-331, 1990.

148. Weiler JM, Gellhaus MA, Carter JG, et al: A prospective study of the risk of an immediate adverse reaction to protamine sulfate during cardiopulmonary bypass surgery. J Allergy Clin Immunol 85:713-719, 1990.

149. Weiss ME, Nyhan D, Peng ZK, et al: Association of protamine IgE and IgG antibodies with life-threatening reactions to intravenous protamine. N Engl J Med 320:886-892, 1989.

150. Kimmel SE, Sekeres MA, Berlin JA, et al: Risk factors for clinically important adverse events after protamine administration following cardiopulmonary bypass. J Am Coll Cardiol 32:1916-1922, 1998.

151. Comunale ME, Maslow A, Robertson LK, et al: Effect of site of venous protamine administration, previously alleged risk factors, and preoperative use of aspirin on acute protamine-induced pulmonary vasoconstriction. J Cardiothorac Vasc Anesth 17:309-313, 2003.

152. Montalescot G, Lowenstein E, Ogletree ML, et al: Thromboxane receptor blockade prevents pulmonary hypertension induced by heparin-protamine reactions in awake sheep. Circulation 82:1765-1777, 1990.

153. Kanbak M, Kahraman S, Celebioglu B, et al: Prophylactic administration of histamine 1 and/or histamine 2 receptor blockers in the prevention of heparin- and protamine-related haemodynamic effects. Anaesth Intensive Care 24:559-563, 1996.

154. Donahue BS: Factor V Leiden and perioperative risk. Anesth Analg 98:1623-1634, 2004.

155. Sweeney JD, Blair AJ, Dupuis MP, et al: Aprotinin, cardiac surgery, and factor V Leiden. Transfusion (Paris) 37:1173-1178, 1997.

156. Shore–Lesserson L, Reich DL: A case of severe diffuse venous thromboembolism associated with aprotinin and hypothermic circulatory arrest in a cardiac surgical patient with factor V Leiden. Anesthesiology 105:219-221, 2006.

157. Fanashawe MP, Shore–Lesserson L, Reich DL: Two cases of fatal thrombosis after aminocaproic acid therapy and deep hypothermic circulatory arrest. Anesthesiology 95:1525-1527, 2001.

158. Moor E, Silveira A, van't Hooft F, et al: Coagulation factor V (Arg506→Gln) mutation and early saphenous vein graft occlusion after coronary artery bypass grafting. Thromb Haemost 80:220-224, 1998.

159. Crowther MA, Kelton JG: Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: A qualitative overview and proposed classification system. Ann Intern Med 138:128-134, 2003.

160. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, et al: ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention—summary article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention).

J Am Coll Cardiol 47:216-235, 2006.
161. Taggart DP, Siddiqui A, Wheatley DJ: Low-dose preoperative aspirin therapy, postoperative blood loss, and transfusion requirements. Ann Thorac Surg 50:424-428, 1990.
162. Bashein G, Nessly ML, Rice AL, et al: Preoperative aspirin therapy and reoperation for bleeding after coronary artery bypass surgery. Arch Intern Med 151:89-93, 1991.
163. Reich DL, Patel GC, Vela–Cantos F, et al: Aspirin does not increase homologous blood requirements in elective coronary bypass surgery. Anesth Analg 79:4-8, 1994.
164. Tuman KJ, McCarthy RJ, O'Connor CJ, et al: Aspirin does not increase allogeneic blood transfusion in reoperative coronary artery surgery. Anesth Analg 83:1178-1184, 1996.
165. Hongo RH, Ley J, Dick SE, et al: The effect of clopidogrel in combination with aspirin when given before coronary artery bypass grafting. J Am Coll Cardiol 40:231-237, 2002.
166. Chen L, Bracey AW, Radovancevic R, et al: Clopidogrel and bleeding in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 128:425-431, 2004.
167. von Heymann C, Redlich U, Moritz M, et al: Aspirin and clopidogrel taken until 2 days prior to coronary artery bypass graft surgery is associated with increased postoperative drainage loss. Thorac Cardiovasc Surg 53:341-345, 2005.
168. Pothula S, Sanchala VT, Nagappala B, et al: The effect of preoperative antiplatelet/anticoagulant prophylaxis on postoperative blood loss in cardiac surgery. Anesth Analg 98:4-10, 2004.
169. Ascione R, Ghosh A, Rogers CA, et al: In-hospital patients exposed to clopidogrel before coronary artery bypass graft surgery: A word of caution. Ann Thorac Surg 79:1210-1216, 2005.
170. Kapetanakis EI, Medlam DA, Boyce SW, et al: Clopidogrel administration prior to coronary artery bypass grafting surgery: The cardiologist's panacea or the surgeon's headache? Eur Heart J 26:576-583, 2005.
171. Chu MW, Wilson SR, Novick RJ, et al: Does clopidogrel increase blood loss following coronary artery bypass surgery? Ann Thorac Surg 78:1536-1541, 2004.
172. Kapetanakis EI, Medlam DA, Petro KR, et al: Effect of clopidogrel premedication in off-pump cardiac surgery: Are we forfeiting the benefits of reduced hemorrhagic sequelae? Circulation 113:1667-1674, 2006.
173. Karabulut H, Toraman F, Evrenkaya S, et al: Clopidogrel does not increase bleeding and allogenic blood transfusion in coronary artery surgery. Eur J Cardiothorac Surg 25:419-423, 2004.
174. Lincoff AM, LeNarz LA, Despotis GJ, et al: Abciximab and bleeding during coronary surgery: Results from the EPILOG and EPISTENT trials. Improve Long-term Outcome with abciximab GP IIb/IIIa blockade. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition in STENTing. Ann Thorac Surg 70:516-526, 2000.
175. Gammie JS, Zenati M, Kormos RL, et al: Abciximab and excessive bleeding in patients undergoing emergency cardiac operations. Ann Thorac Surg 65:465-469, 1998.
176. Lemmer JH Jr, Metzdorff MT, Krause AH Jr, et al: Emergency coronary artery bypass graft surgery in abciximab-treated patients. Ann Thorac Surg 69:90-95, 2000.
177. Singh M, Nuttall GA, Ballman KV, et al: Effect of abciximab on the outcome of emergency coronary artery bypass grafting after failed percutaneous coronary intervention. Mayo Clin Proc 76:784-788, 2001.
178. Uthoff K, Zehr KJ, Geerling R, et al: Inhibition of platelet adhesion during cardiopulmonary bypass reduces postoperative bleeding. Circulation 90:II269-II274, 1994.
179. Marso SP, Bhatt DL, Roe MT, et al: Enhanced efficacy of eptifibatide administration in patients with acute coronary syndrome requiring in-hospital coronary artery bypass grafting. PURSUIT Investigators. Circulation 102:2952-2958, 2000.
180. McDonald SB, Renna M, Spitznagel EL, et al: Preoperative use of enoxaparin increases the risk of postoperative bleeding and re-exploration in cardiac surgery patients. J Cardiothorac Vasc Anesth 19:4-10, 2005.
181. Clark SC, Vitale N, Zacharias J, et al: Effect of low molecular weight heparin (Fragmin) on bleeding after cardiac surgery. Ann Thorac Surg 69:762-764, 2000.
182. Bar–Yosef S, Cozart HB, Phillips–Bute B, et al: Preoperative low molecular weight heparin reduces heparin responsiveness during cardiac surgery. Can J Anaesth 54:107-113, 2007.
183. Harle CC, Murkin JM: Another bleeding heart: Perioperative heparin management revisited. Can J Anaesth 54:97-102, 2007.
184. Bertrand M, Godet G, Meersschaert K, et al: Should the angiotensin II antagonists be discontinued before surgery? Anesth Analg 92:26-30, 2001.
185. Mangano DT: Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. N Engl J Med 347:1309-1317, 2002.
186. Stein PD, Schunemann HJ, Dalen JE, et al: Antithrombotic therapy in patients with saphenous vein and internal mammary artery bypass grafts: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 126:600S-608S, 2004.
187. Ferraris VA, Ferraris SP, Moliterno DJ, et al: The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Aspirin and other antiplatelet agents during operative coronary revascularization (executive summary). Ann Thorac Surg 79:1454-1461, 2005.
188. Bracey AW, Grigore AM, Nussmeier NA: Impact of platelet testing on presurgical screening and implications for cardiac and noncardiac surgical procedures. Am J Cardiol 98:25N-32N, 2006.
189. Cope DK, Impastato WK, Cohen MV, et al: Volatile anesthetics protect the ischemic rabbit myocardium from infarction. Anesthesiology 86:699-709, 1997.
190. Belhomme D, Peynet J, Louzy M, et al: Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass graft surgery. Circulation 100:II340-II344, 1999.
191. Zaugg M, Lucchinetti E, Spahn DR, et al: Volatile anesthetics mimic cardiac preconditioning by priming the activation of mitochondrial K(ATP) channels via multiple signaling pathways. Anesthesiology 97:4-14, 2002.
192. Conzen PF, Fischer S, Detter C, et al: Sevoflurane provides greater protection of the myocardium than propofol in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. Anesthesiology 99:826-833, 2003.
193. Connolly MW: Aortoatriocaval cannulation for cardiopulmonary bypass. *In* Mora CT, Guyton RA, Finlayson DC, et al (eds): Cardiopulmonary Bypass: Principles and Techniques of Extracorporeal Circulation. New York, Springer, 1995, pp 257-263.
194. Romanoff ME, Royster RL: The postcardiopulmonary bypass period: Weaning to ICU transport. *In* Hensley FA, Martin DE, Gravlee GP (eds): A Practical Approach to Cardiac Anesthesia, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008, pp 230-260.
195. England MR, Gordon G, Salem M, et al: Magnesium administration and dysrhythmias after cardiac surgery: A placebo-controlled, double-blind, randomized trial. JAMA 268:2395-2402, 1992.
196. Liu EH, Dhara SS: Monitoring oxygenator expiratory isoflurane concentrations and the bispectral index to guide isoflurane requirements during cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth 19:485-487, 2005.
197. Tewari P, Skinner H: Cardiopulmonary bypass machine can interfere with accuracy of BIS monitor [reply]. Anesth Analg 105:535, 2007.
198. Dahaba AA: Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state. Anesth Analg 101:765-773, 2005.
199. Toller WG, Stranz C: Levosimendan, a new inotropic and vasodilator agent. Anesthesiology 104:556-569, 2006.
200. Morais RJ: Levosimendan in severe right ventricular failure following mitral valve replacement. J Cardiothorac Vasc Anesth 20:82-84, 2006.
201. Siirila–Waris K, Suojaranta–Ylinen R, Harjola VP: Levosimendan in cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 19:345-349, 2005.
202. Moran JL, Gallagher J, Peake SL, et al: Parenteral magnesium sulfate versus amiodarone in the therapy of atrial tachyarrhythmias: A prospective, randomized study. Crit Care Med 23:1816-1824, 1995.
203. Pleym H, Wahba A, Videm V, et al: Increased fibrinolysis and platelet activation in elderly patients undergoing coronary bypass surgery. Anesth Analg 102:660-667, 2006.
204. Parolari A, Guarnieri D, Alamanni F, et al: Platelet function and anesthetics in cardiac surgery: An *in vitro* and ex vivo study. Anesth Analg 89:26-31, 1999.
205. Avidan MS, Alcock EL, Da Fonseca J, et al: Comparison of structured use of routine laboratory tests or near-patient assessment with clinical judgement in the management of bleeding after cardiac surgery. Br J Anaesth 92:178-186, 2004.
206. Despotis GJ, Grishaber JE, Goodnough LT: The effect of an intraoperative treatment algorithm on physicians' transfusion practice in cardiac surgery. Transfusion (Paris) 34:290-296, 1994.
207. Nuttall GA, Oliver WC, Santrach PJ, et al: Efficacy of a simple intraoperative transfusion algorithm for nonerythrocyte component utilization after cardiopulmonary bypass. Anesthesiology 94:773-781, 2001.
208. Shore–Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, et al: Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. Anesth Analg 88:312-319, 1999.
209. Metz S, Keats AS: Benefits of a glucose-containing priming solution for cardiopulmonary bypass. Anesth Analg 72:428-434, 1991.
210. De Somer F, Francois K, van Oeveren W, et al: Phosphorylcholine coating of extracorporeal circuits provides natural protection against blood activation by the material surface. Eur J Cardiothorac Surg 18:602-606, 2000.
211. Nutter BT, Stammers AH, Schmer RG, et al: The rheological effects of X-Coating with albumin and hetastarch on blood during cardiopulmonary bypass. J Extra Corpor Technol 36:36-43, 2004.
212. Schreurs HH, Wijers MJ, Gu YJ, et al: Heparin-coated bypass circuits: Effects on inflammatory response in pediatric cardiac operations. Ann Thorac Surg 66:166-171, 1998.
213. Ask A, Holt D, Smith L: In vivo comparison study of FDA-approved surface-modifying additives and poly-2-methoxyethylacrylate circuit surfaces coatings during cardiopulmonary bypass. J Extra Corpor Technol 38:27-32, 2006.
214. Linneweber J, Chow TW, Kawamura M, et al: In vitro comparison of blood pump induced platelet microaggregates between a centrifugal and roller pump during cardiopulmonary bypass. Int J Artif Organs 25:549-555, 2002.
215. Nishinaka T, Nishida H, Endo M, et al: Less blood damage in the impeller centrifugal pump:

A comparative study with the roller pump in open heart surgery. Artif Organs 20:707-710, 1996.

216. Federspiel WJ, Henchir KA: Lung, artificial: Basic principles and current applications. *In* Wnek GE, Bowlin GL (eds): Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering. New York, Marcel Dekker, 2004, pp 910-921.
217. Fritts HW Jr, Harris P, Chidsey CA III, et al: Estimation of flow through bronchial-pulmonary vascular anastomoses with use of T-1824 dye. Circulation 23:390-398, 1961.
218. Oriaku G, Xiang B, Dai G, et al: Effects of retrograde cardioplegia on myocardial perfusion and energy metabolism in immature porcine myocardium. J Thorac Cardiovasc Surg 119:1102-1109, 2000.
219. Tian G, Xiang B, Dai G, et al: Retrograde cardioplegia. J Thorac Cardiovasc Surg 125:872-880, 2003.
220. Wass CT, Lanier WL, Hofer RE, et al: Temperature changes of greater than or equal to 1 degree Celsius alter functional neurologic outcome and histopathology in a canine model of complete cerebral ischemia. Anesthesiology 83:325-335, 1995.
221. Hindler K, Nussmeier NA: Central nervous system risk assessment. *In* Newman M, Fleisher L, Fink M (eds): Perioperative Medicine: Managing for Outcome. Philadelphia, Elsevier, 2008, pp 69-88.
222. Fujisawa H, Koizumi H, Ito H, et al: Effects of mild hypothermia on the cortical release of excitatory amino acids and nitric oxide synthesis following hypoxia. J Neurotrauma 16:1083-1093, 1999.
223. Dietrich WD, Busto R, Halley M, et al: The importance of brain temperature in alterations of the blood-brain barrier following cerebral ischemia. J Neuropathol Exp Neurol 49:486-497, 1990.
224. Chen Z, Chen H, Rhee P, et al: Induction of profound hypothermia modulates the immune/inflammatory response in a swine model of lethal hemorrhage. Resuscitation 66:209-216, 2005.
225. Rees K, Beranek–Stanley M, Burke M, et al: Hypothermia to reduce neurological damage following coronary artery bypass surgery. Cochrane Database Syst Rev 1:CD002138, 2001.
226. Stump DA, Jones TJ, Rorie KD: Neurophysiologic monitoring and outcomes in cardiovascular surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 13:600-613, 1999.
227. Barbut D, Hinton RB, Szatrowski TP, et al: Cerebral emboli detected during bypass surgery are associated with clamp removal. Stroke 25:2398-2402, 1994.
228. Madl JE, Allen DL: Hyperthermia depletes adenosine triphosphate and decreases glutamate uptake in rat hippocampal slices. Neuroscience 69:395-405, 1995.
229. Castillo J, Davalos A, Noya M: Aggravation of acute ischemic stroke by hyperthermia is related to an excitotoxic mechanism. Cerebrovasc Dis 9:22-27, 1999.
230. Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM, et al: Body temperature in acute stroke: Relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. Lancet 347:422-425, 1996.
231. Kammersgaard LP, Jorgensen HS, Rungby JA, et al: Admission body temperature predicts long-term mortality after acute stroke: The Copenhagen Stroke Study. Stroke 33:1759-1762, 2002.
232. Warm Heart Investigators: Randomised trial of normothermic versus hypothermic coronary bypass surgery. Lancet 343:559-563, 1994.
233. Mora CT, Henson MB, Weintraub WS, et al: The effect of temperature management during cardiopulmonary bypass on neurologic and neuropsychologic outcomes in patients undergoing coronary revascularization. J Thorac Cardiovasc Surg 112:514-522, 1996.
234. Hogue CW Jr, Palin CA, Arrowsmith JE: Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: An evidence-based appraisal of current practices. Anesth Analg 103:21-37, 2006.
235. Ginsberg MD, Busto R: Combating hyperthermia in acute stroke: A significant clinical concern. Stroke 29:529-534, 1998.
236. Nussmeier NA: Management of temperature during and after cardiac surgery. Tex Heart Inst J 32:472-476, 2005.
237. Nussmeier NA, Cheng W, Marino M, et al: Temperature during cardiopulmonary bypass: The discrepancies between monitored sites. Anesth Analg 103:1373-1379, 2006.
238. Akata T, Setoguchi H, Shirozu K, et al: Reliability of temperatures measured at standard monitoring sites as an index of brain temperature during deep hypothermic cardiopulmonary bypass conducted for thoracic aortic reconstruction. J Thorac Cardiovasc Surg 133:1559-1565, 2007.
239. Johnson RI, Fox MA, Grayson A, et al: Should we rely on nasopharyngeal temperature during cardiopulmonary bypass? Perfusion 17:145-151, 2002.
240. Nathan HJ, Parlea L, Dupuis JY, et al: Safety of deliberate intraoperative and postoperative hypothermia for patients undergoing coronary artery surgery: A randomized trial. J Thorac Cardiovasc Surg 127:1270-1275, 2004.
241. Nathan HJ, Wells GA, Munson JL, et al: Neuroprotective effect of mild hypothermia in patients undergoing coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass: A randomized trial. Circulation 104:I85-I91, 2001.
242. Insler SR, O'Connor MS, Leventhal MJ, et al: Association between postoperative hypothermia and adverse outcome after coronary artery bypass surgery. Ann Thorac Surg 70:175-181, 2000.
243. Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ, et al: Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events: A randomized clinical trial. JAMA 277:1127-1134, 1997.
244. Thong WY, Strickler AG, Li S, et al: Hyperthermia in the forty-eight hours after cardiopulmonary bypass. Anesth Analg 95:1489-1495, 2002.
245. Grocott HP, Mackensen GB, Grigore AM, et al: Postoperative hyperthermia is associated with cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. Stroke 33:537-541, 2002.
246. Bar–Yosef S, Mathew JP, Newman MF, et al: Prevention of cerebral hyperthermia during cardiac surgery by limiting on-bypass rewarming in combination with post-bypass body surface warming: A feasibility study. Anesth Analg 99:641-646, 2004.
247. Rahn H: Body temperature and acid-base regulation. Pneumonologie 151:87-94, 1974.
248. Murkin JM, Farrar JK, Tweed WA, et al: Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling during cardiopulmonary bypass: The influence of $Paco_2$. Anesth Analg 66:825-832, 1987.
249. Hickey PR, Hansen DD: Temperature and blood gases: The clinical dilemma of acid-base management for hypothermic cardiopulmonary bypass. *In* Tinker JH (ed): Cardiopulmonary Bypass: Current Concepts and Controversies. Philadelphia, WB Saunders, 1989, pp 1-20.
250. Skaryak LA, Chai PJ, Kern FH, et al: Blood gas management and degree of cooling: Effects on cerebral metabolism before and after circulatory arrest. J Thorac Cardiovasc Surg 110:1649-1657, 1995.
251. Kurth CD, O'Rourke MM, O'Hara IB: Comparison of pH-stat and alpha-stat cardiopulmonary bypass on cerebral oxygenation and blood flow in relation to hypothermic circulatory arrest in piglets. Anesthesiology 89:110-118, 1998.
252. Sakamoto T, Kurosawa H, Shin'oka T, et al: The influence of pH strategy on cerebral and collateral circulation during hypothermic cardiopulmonary bypass in cyanotic patients with heart disease: Results of a randomized trial and real-time monitoring. J Thorac Cardiovasc Surg 127:12-19, 2004.
253. Stephan H, Weyland A, Kazmaier S, et al: Acid-base management during hypothermic cardiopulmonary bypass does not affect cerebral metabolism but does affect blood flow and neurological outcome. Br J Anaesth 69:51-57, 1992.
254. Murkin JM, Martzke JS, Buchan AM, et al: A randomized study of the influence of perfusion technique and pH management strategy in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery: I. Mortality and cardiovascular morbidity. J Thorac Cardiovasc Surg 110:340-348, 1995.
255. Patel RL, Turtle MR, Chambers DJ, et al: Alpha-stat acid-base regulation during cardiopulmonary bypass improves neuropsychologic outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 111:1267-1279, 1996.
256. Shann KG, Likosky DS, Murkin JM, et al: An evidence-based review of the practice of cardiopulmonary bypass in adults: A focus on neurologic injury, glycemic control, hemodilution, and the inflammatory response. J Thorac Cardiovasc Surg 132:283-290, 2006.
257. Bellinger DC, Wypij D, du Plessis AJ, et al: Developmental and neurologic effects of alpha-stat versus pH-stat strategies for deep hypothermic cardiopulmonary bypass in infants. J Thorac Cardiovasc Surg 121:374-383, 2001.
258. du Plessis AJ, Jonas RA, Wypij D, et al: Perioperative effects of alpha-stat versus pH-stat strategies for deep hypothermic cardiopulmonary bypass in infants. J Thorac Cardiovasc Surg 114:991-1000, 1997.
259. Hindman BJ, Dexter F, Cutkomp J, et al: PH-stat management reduces the cerebral metabolic rate for oxygen during profound hypothermia (17 degrees Celsius): A study during cardiopulmonary bypass in rabbits. Anesthesiology 82:983-995, 1995.
260. Priestley MA, Golden JA, O'Hara IB, et al: Comparison of neurologic outcome after deep hypothermic circulatory arrest with alpha-stat and pH-stat cardiopulmonary bypass in newborn pigs. J Thorac Cardiovasc Surg 121:336-343, 2001.
261. Hiramatsu T, Miura T, Forbess JM, et al: PH strategies and cerebral energetics before and after circulatory arrest. J Thorac Cardiovasc Surg 109:948-958, 1995.
262. Markowitz SD, Mendoza–Paredes A, Liu H, et al: Response of brain oxygenation and metabolism to deep hypothermic circulatory arrest in newborn piglets: Comparison of pH-stat and alpha-stat strategies. Ann Thorac Surg 84:170-176, 2007.
263. Groom RC, Froebe S, Martin J, et al: Update on pediatric perfusion practice in North America: 2005 survey. J Extra Corpor Technol 37:343-350, 2005.
264. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: Mechanisms involved and possible therapeutic strategies. Chest 112:676-692, 1997.
265. Nieman G, Searles B, Carney D, et al: Systemic inflammation induced by cardiopulmonary bypass: A review of pathogenesis and treatment. J Extra Corpor Technol 31:202-210, 1999.
266. Schulze C, Conrad N, Schutz A, et al: Reduced expression of systemic proinflammatory cytokines after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. Thorac Cardiovasc Surg 48:364-369, 2000.
267. Parolari A, Camera M, Alamanni F, et al: Sys-

temic inflammation after on-pump and off-pump coronary bypass surgery: A one-month follow-up. Ann Thorac Surg 84:823-828, 2007.
268. Searles B: Ultrafiltration techniques and CPB: What we know and what we think we know. J Extra Corpor Technol 38:64-65, 2006.
269. Tallman RD, Dumond M, Brown D: Inflammatory mediator removal by zero-balance ultrafiltration during cardiopulmonary bypass. Perfusion 17:111-115, 2002.
270. Carrier M, Denault A, Lavoie J, et al: Randomized controlled trial of pericardial blood processing with a cell-saving device on neurologic markers in elderly patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Ann Thorac Surg 82:51-55, 2006.
271. Boldt J, Knothe C, Welters I, et al: Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass: Do changes in coagulation differ? Ann Thorac Surg 62:130-135, 1996.
272. Ohata T, Mitsuno M, Yamamura M, et al: Minimal cardiopulmonary bypass attenuates neutrophil activation and cytokine release in coronary artery bypass grafting. J Artif Organs 10:92-95, 2007.
273. Fromes Y, Gaillard D, Ponzio O, et al: Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation. Eur J Cardiothorac Surg 22:527-533, 2002.
274. el Habbal MH, Smith LJ, Elliott MJ, et al: Cardiopulmonary bypass tubes and prime solutions stimulate neutrophil adhesion molecules. Cardiovasc Res 33:209-215, 1997.
275. Rastan AJ, Eckenstein JI, Hentschel B, et al: Emergency coronary artery bypass graft surgery for acute coronary syndrome: Beating heart versus conventional cardioplegic cardiac arrest strategies. Circulation 114:I477-I485, 2006.
276. Leacche M, Carrier M, Bouchard D, et al: Improving neurologic outcome in off-pump surgery: The «no touch» technique. Heart Surg Forum 6:169-175, 2003.
277. Sedrakyan A, Wu AW, Parashar A, et al: Off-pump surgery is associated with reduced occurrence of stroke and other morbidity as compared with traditional coronary artery bypass grafting: A meta-analysis of systematically reviewed trials. Stroke 37:2759-2769, 2006.
278. Ashraf S, Butler J, Tian Y, et al: Inflammatory mediators in adults undergoing cardiopulmonary bypass: Comparison of centrifugal and roller pumps. Ann Thorac Surg 65:480-484, 1998.
279. Baufreton C, Intrator L, Jansen PG, et al: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass using roller or centrifugal pumps. Ann Thorac Surg 67:972-977, 1999.
280. de Vroege R, van Oeveren W, van Klarenbosch J, et al: The impact of heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits on pulmonary function and the release of inflammatory mediators. Anesth Analg 98:1586-1594, 2004.
281. Deptula J, Glogowski K, Merrigan K, et al: Evaluation of biocompatible cardiopulmonary bypass circuit use during pediatric open heart surgery. J Extra Corpor Technol 38:22-26, 2006.
282. Ikuta T, Fujii H, Shibata T, et al: A new poly-2-methoxyethylacrylate-coated cardiopulmonary bypass circuit possesses superior platelet preservation and inflammatory suppression efficacy. Ann Thorac Surg 77:1678-1683, 2004.
283. Shimamoto A, Kanemitsu S, Fujinaga K, et al: Biocompatibility of silicone-coated oxygenator in cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 69:115-120, 2000.
284. Alexiou C, Sheppard S, Tang A, et al: Leukocytes-depleting filters preferentially remove activated leukocytes and reduce the expression of surface adhesion molecules during the simulated extracorporeal circulation of human blood. ASAIO J 52:438-444, 2006.
285. Chen YF, Tsai WC, Lin CC, et al: Leukocyte depletion attenuates expression of neutrophil adhesion molecules during cardiopulmonary bypass in human beings. J Thorac Cardiovasc Surg 123:218-224, 2002.
286. Chen YF, Tsai WC, Lin CC, et al: Effect of leukocyte depletion on endothelial cell activation and transendothelial migration of leukocytes during cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 78:634-642, 2004.
287. Olivencia–Yurvati AH, Ferrara CA, Tierney N, et al: Strategic leukocyte depletion reduces pulmonary microvascular pressure and improves pulmonary status post-cardiopulmonary bypass. Perfusion 18(Suppl 1):23-31, 2003.
288. Samankatiwat P, Samartzis I, Lertsithichai P, et al: Leucocyte depletion in cardiopulmonary bypass: A comparison of four strategies. Perfusion 18:95-105, 2003.
289. Mojcik CF, Levy JH: Aprotinin and the systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 71:745-754, 2001.
290. Goudeau JJ, Clermont G, Guillery O, et al: In high-risk patients, combination of antiinflammatory procedures during cardiopulmonary bypass can reduce incidences of inflammation and oxidative stress. J Cardiovasc Pharmacol 49:39-45, 2007.
291. Rubens FD, Mesana T: The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: A therapeutic overview. Perfusion 19(Suppl 1):S5-S12, 2004.
292. Kirklin JW, Barratt–Boyes BG: Hypothermia, circulatory arrest, and cardiopulmonary bypass. *In* Kirklin JW, Barratt–Boyes BG (eds): Cardiac Surgery, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 1993, pp 61-127.
293. Dorotta I, Kimball–Jones P, Applegate R, II: Deep hypothermia and circulatory arrest in adults. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 11:66-76, 2007.
294. Edmonds HL Jr, Rodriguez RA, Audenaert SM, et al: The role of neuromonitoring in cardiovascular surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 10:15-23, 1996.
295. Cook RC, Gao M, Macnab AJ, et al: Aortic arch reconstruction: Safety of moderate hypothermia and antegrade cerebral perfusion during systemic circulatory arrest. J Card Surg 21:158-164, 2006.
296. Duebener LF, Sakamoto T, Hatsuoka S, et al: Effects of hematocrit on cerebral microcirculation and tissue oxygenation during deep hypothermic bypass. Circulation 104:I260-I264, 2001.
297. Jonassen AE, Quaegebeur JM, Young WL: Cerebral blood flow velocity in pediatric patients is reduced after cardiopulmonary bypass with profound hypothermia. J Thorac Cardiovasc Surg 110:934-943, 1995.
298. Li Z, Yang L, Jackson M, et al: Increased pressure during retrograde cerebral perfusion in an acute porcine model improves brain tissue perfusion without increase in tissue edema. Ann Thorac Surg 73:1514-1521, 2002.
299. Di Eusanio M, Ciano M, Labriola G, et al: Cannulation of the innominate artery during surgery of the thoracic aorta: Our experience in 55 patients. Eur J Cardiothorac Surg 32:270-273, 2007.
300. Gega A, Rizzo JA, Johnson MH, et al: Straight deep hypothermic arrest: Experience in 394 patients supports its effectiveness as a sole means of brain preservation. Ann Thorac Surg 84:759-766, 2007.
301. Harrington DK, Fragomeni F, Bonser RS: Cerebral perfusion. Ann Thoras Surg 83:S799-804, 2007.
302. Boudoulas H, Rittgers SE, Lewis RP, et al: Changes in diastolic time with various pharmacologic agents: Implication for myocardial perfusion. Circulation 60:164-169, 1979.
303. London M, Mittnacht A, Kaplan JA. Anesthesia for myocardial revascularization. *In* Kaplan JA (ed): Kaplan's Cardiac Anesthesia. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2006, pp 585-643.
304. Okum G, Horrow JC. Anesthetic management of myocardial revascularization. *In* Hensley FA, Martin DE, Gravlee GP (eds): A Practical Approach to Cardiac Anesthesia. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008, pp 299-315.
305. Puskas JD, Kilgo PD, Kutner M, et al: Off-pump techniques disproportionately benefit women and narrow the gender disparity in outcomes after coronary artery bypass surgery. Circulation 116:I192-I199, 2007.
306. Mack M, Bachand D, Acuff T, et al: Improved outcomes in coronary artery bypass grafting with beating-heart techniques. J Thorac Cardiovasc Surg 124:598-607, 2002.
307. Grundeman PF, Borst C, van Herwaarden JA, et al: Vertical displacement of the beating heart by the octopus tissue stabilizer: Influence on coronary flow. Ann Thorac Surg 65:1348-1352, 1998.
308. Grundeman PF, Borst C, Verlaan CW, et al: Exposure of circumflex branches in the tilted, beating porcine heart: Echocardiographic evidence of right ventricular deformation and the effect of right or left heart bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 118:316-323, 1999.
309. George SJ, Al–Ruzzeh S, Amrani M: Mitral annulus distortion during beating heart surgery: A potential cause for hemodynamic disturbance—a three-dimensional echocardiography reconstruction study. Ann Thorac Surg 73:1424-1430, 2002.
310. Mishra M, Shrivastava S, Dhar A, et al: A prospective evaluation of hemodynamic instability during off-pump coronary artery bypass surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 17:452-458, 2003.
311. Nierich AP, Diephuis J, Jansen EW, et al: Heart displacement during off-pump CABG: How well is it tolerated? Ann Thorac Surg 70:466-472, 2000.
312. Mathison M, Edgerton JR, Horswell JL, et al: Analysis of hemodynamic changes during beating heart surgical procedures. Ann Thorac Surg 70:1355-1360, 2000.
313. Chassot PG, van der Linden P, Zaugg M, et al: Off-pump coronary artery bypass surgery: Physiology and anaesthetic management. Br J Anaesth 92:400-413, 2004.
314. Mack MJ, Pfister A, Bachand D, et al: Comparison of coronary bypass surgery with and without cardiopulmonary bypass in patients with multivessel disease. J Thorac Cardiovasc Surg 127:167-173, 2004.
315. Patel NC, Patel NU, Loulmet DF, et al: Emergency conversion to cardiopulmonary bypass during attempted off-pump revascularization results in increased morbidity and mortality. J Thorac Cardiovasc Surg 128:655-661, 2004.
316. Racz MJ, Hannan EL, Isom OW, et al: A comparison of short- and long-term outcomes after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery with sternotomy. J Am Coll Cardiol 43:557-564, 2004.
317. Khan NE, De Souza A, Mister R, et al: A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery. N Engl J Med 350:21-28, 2004.
318. Puskas JD, Williams WH, Mahoney EM, et al: Off-pump vs conventional coronary artery bypass grafting: Early and 1-year graft patency, cost, and quality-of-life outcomes: A randomized trial. JAMA 291:1841-1849, 2004.
319. Wijeysundera DN, Beattie WS, Djaiani G, et al: Off-pump coronary artery surgery for reducing mortality and morbidity: Meta-analysis of randomized and observational studies. J Am Coll

Cardiol 46:872-882, 2005.
320. Lim E, Drain A, Davies W, et al: A systematic review of randomized trials comparing revascularization rate and graft patency of off-pump and conventional coronary surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 132:1409-1413, 2006.
321. Puskas JD, Edwards FH, Pappas PA, et al: Off-pump techniques benefit men and women and narrow the disparity in mortality after coronary bypass grafting. Ann Thorac Surg 84:1447-1454, 2007.
322. Holzhey DM, Jacobs S, Mochalski M, et al: Seven-year follow-up after minimally invasive direct coronary artery bypass: Experience with more than 1300 patients. Ann Thorac Surg 83:108-114, 2007.
323. Thiele H, Oettel S, Jacobs S, et al: Comparison of bare-metal stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: A 5-year follow-up. Circulation 112:3445-3450, 2005.
324. Diegeler A, Thiele H, Falk V, et al: Comparison of stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery. N Engl J Med 347:561-566, 2002.
325. Cisowski M, Drzewiecki J, Drzewiecka–Gerber A, et al: Primary stenting versus MIDCAB: Preliminary report—Comparison of two methods of revascularization in single left anterior descending coronary artery stenosis. Ann Thorac Surg 74:S1334-S1339, 2002.
326. Drenth DJ, Veeger NJ, Winter JB, et al: A prospective randomized trial comparing stenting with off-pump coronary surgery for high-grade stenosis in the proximal left anterior descending coronary artery: Three-year follow-up. J Am Coll Cardiol 40:1955-1960, 2002.
327. Zimrin D, Reyes PA, Reicher B, et al: A hybrid alternative for high risk left main disease. Catheter Cardiovasc Interv 69:123-127, 2007.
328. Katz MR, Van Praet F, de Canniere D, et al: Integrated coronary revascularization: Percutaneous coronary intervention plus robotic totally endoscopic coronary artery bypass. Circulation 114:I473-I476, 2006.
329. Otto CM: Valvular heart disease: Prevalence and clinical outcomes. *In* Otto CM (ed): Valvular Heart Disease, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004, pp 1-17.
330. Borger MA, Alam A, Murphy PM, et al: Chronic ischemic mitral regurgitation: Repair, replace or rethink? Ann Thorac Surg 81:1153-1161, 2006
331. Carpentier A: Cardiac valve surgery—the «French correction." J Thorac Cardiovasc Surg 86:323-337, 1983.
332. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al: ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 48:e1-e148, 2006.
333. Carabello BA: Modern management of mitral stenosis. Circulation 112:432-437, 2005.
334. Otto CM, Davis KB, Reid CL, et al: Relation between pulmonary artery pressure and mitral stenosis severity in patients undergoing balloon mitral commissurotomy. Am J Cardiol 71:874-878, 1993.
335. Klein AJ, Carroll JD: Left ventricular dysfunction and mitral stenosis. Heart Fail Clin 2:443-452, 2006.
336. Enriquez–Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV, et al: Echocardiographic prediction of survival after surgical correction of organic mitral regurgitation. Circulation 90:830-837, 1994.
337. Wanishsawad C, Roongsritong C, Sitthi–Amorn C, et al: Spontaneous echo contrast on transthoracic echocardiography and left atrial thrombus in rheumatic mitral valve disease patients: A clinicopathologic study. Clin Cardiol 17:547-551, 1994.
338. Lee KS, Stewart WJ, Savage RM, et al: Systolic anterior motion of mitral valve after the posterior leaflet sliding advancement procedure. Ann Thorac Surg 57:1338-1340, 1994.
339. Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, et al: The double-orifice technique in mitral valve repair: A simple solution for complex problems. J Thorac Cardiovasc Surg 122:674-681, 2001.
340. Lee KS, Stewart WJ, Lever HM, et al: Mechanism of outflow tract obstruction causing failed mitral valve repair: Anterior displacement of leaflet coaptation. Circulation 88:II24-II29, 1993.
341. Maslow AD, Regan MM, Haering JM, et al: Echocardiographic predictors of left ventricular outflow tract obstruction and systolic anterior motion of the mitral valve after mitral valve reconstruction for myxomatous valve disease. J Am Coll Cardiol 34:2096-2104, 1999.
342. Cripe L, Andelfinger G, Martin LJ, et al: Bicuspid aortic valve is heritable. J Am Coll Cardiol 44:138-143, 2004.
343. Huntington K, Hunter AG, Chan KL: A prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve. J Am Coll Cardiol 30:1809-1812, 1997.
344. Freeman RV, Otto CM: Spectrum of calcific aortic valve disease: Pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. Circulation 111:3316-3326, 2005.
345. Sukernik MR, Martin DE: Anesthetic management for the surgical treatment of valvular heart diseases. *In* Hensley FA, Martin DE, Gravlee GP (eds): A Practical Approach to Cardiac Anesthesia, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008, pp 316-347.
346. Singh JP, Evans JC, Levy D, et al: Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). Am J Cardiol 83:897-902, 1999.
347. Bekeredjian R, Grayburn PA: Valvular heart disease: Aortic regurgitation. Circulation 112:125-134, 2005.
348. Scheuble A, Vahanian A: Aortic insufficiency: Defining the role of pharmacotherapy. Am J Cardiovasc Drugs 5:113-120, 2005.
349. Carabello BA: Progress in mitral and aortic regurgitation. Prog Cardiovasc Dis 43:457-475, 2001.
350. Otto CM: Right-sided valve disease. *In* Otto CM (ed): Valvular Heart Disease, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004, pp 415-437.
351. O'Rourke RA: Tricuspid valve, pulmonic valve, and multivalvular disease. *In* Fuster V, Wayne AR, O'Rourke RA (eds): Hurst's the Heart, 11th ed. New York, McGraw–Hill, 2004, pp 1707-1722.
352. Cosgrove DM III, Sabik JF: Minimally invasive approach for aortic valve operations. Ann Thorac Surg 62:596-597, 1996.
353. Cosgrove DM III, Sabik JF, Navia JL: Minimally invasive valve operations. Ann Thorac Surg 65:1535-1538, 1998.
354. Mihaljevic T, Cohn LH, Unic D, et al: One thousand minimally invasive valve operations: Early and late results. Ann Surg 240:529-534, 2004.
355. Soltesz EG, Cohn LH: Minimally invasive valve surgery. Cardiol Rev 15:109-115, 2007.
356. Kim BS, Soltesz EG, Cohn LH: Minimally invasive approaches to aortic valve surgery: Brigham experience. Semin Thorac Cardiovasc Surg 18:148-153, 2006.
357. Nifong LW, Chitwood WR, Pappas PS, et al: Robotic mitral valve surgery: A United States multicenter trial. J Thorac Cardiovasc Surg 129:1395-1404, 2005.
358. Brinster DR, Byrne M, Rogers CD, et al: Effectiveness of same day percutaneous coronary intervention followed by minimally invasive aortic valve replacement for aortic stenosis and moderate coronary disease («hybrid approach»). Am J Cardiol 98:1501-1503, 2006.
359. Mohr FW, Falk V, Diegeler A, et al: Minimally invasive port-access mitral valve surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 115:567-574, 1998.
360. Coddens J, Callebaut F, Hendrickx J, et al: Case 5—2001. Port-access cardiac surgery and aortic dissection: The role of transesophageal echocardiography. J Cardiothorac Vasc Anesth 15:251-258, 2001.
361. Galloway AC, Shemin RJ, Glower DD, et al: First report of the Port Access International Registry. Ann Thorac Surg 67:51-56, 1999.
362. Reichenspurner H, Detter C, Deuse T, et al: Video and robotic-assisted minimally invasive mitral valve surgery: A comparison of the port-access and transthoracic clamp techniques. Ann Thorac Surg 79:485-490, 2005.
363. Liddicoat JR, Doty JR, Stuart RS: Management of the atherosclerotic ascending aorta with endoaortic occlusion. Ann Thorac Surg 65:1133-1135, 1998.
364. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al: ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation; endorsed by the Heart Failure Society of America. Circulation 104:2996-3007, 2001.
365. Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB, et al: The neurohumoral axis in congestive heart failure. Ann Intern Med 101:370-377, 1984.
366. Levine B, Kalman J, Mayer L, et al: Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. N Engl J Med 323:236-241, 1990.
367. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, et al: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-first official adult heart transplant report—2004. J Heart Lung Transplant 23:796-803, 2004.
368. Gemmato CJ, Forrester MD, Myers TJ, et al: Thirty-five years of mechanical circulatory support at the Texas Heart Institute: An updated overview. Tex Heart Inst J 32:168-177, 2005.
369. Frazier OH, Gregoric ID, Cohn WE: Surgical treatment of advanced heart failure. *In* Willerson JT, Cohn JN, Wellens HJJ, et al (eds): Cardiovascular Medicine, 3rd ed. New York, Springer, 2007, pp 1461-1478.
370. O'Connell JB, Bourge RC, Costanzo–Nordin MR, et al: Cardiac transplantation: Recipient selection, donor procurement, and medical follow-up. A statement for health professionals from the Committee on Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. Circulation 86:1061-1079, 1992.
371. Natale ME, Pina IL: Evaluation of pulmonary hypertension in heart transplant candidates. Curr Opin Cardiol 18:136-140, 2003.
372. Kirklin JK, McGiffin DC, Pinderski LJ, et al: Selection of patients and techniques of heart transplantation. Surg Clin North Am 84:257-287, xi-xii, 2004.
373. Quinlan JJ, Murray AW, Casta A: Transfusion medicine and coagulation disorders. *In* Kaplan JA, Reich DL, Lake CL, et al (eds): Kaplan's Cardiac Anesthesia, 5th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2006, pp 213-231.

374. Miller LW, Lietz K: Candidate selection for long-term left ventricular assist device therapy for refractory heart failure. J Heart Lung Transplant 25:756-764, 2006.
375. Frazier OH, Benedict CR, Radovancevic B, et al: Improved left ventricular function after chronic left ventricular unloading. Ann Thorac Surg 62:675-681, 1996.
376. Bick RJ, Poindexter BJ, Buja LM, et al: Improved sarcoplasmic reticulum function after mechanical left ventricular unloading. Cardiovasc Pathobiol 2:159-166, 1997.
377. Feller ED, Sorensen EN, Haddad M, et al: Clinical outcomes are similar in pulsatile and nonpulsatile left ventricular assist device recipients. Ann Thorac Surg 83:1082-1088, 2007.
378. Delgado DH, Rao V, Miriuka SG, et al: Explantation of a mechanical assist device: Assessment of myocardial recovery. J Card Surg 19:47-50, 2004.
379. Maybaum S, Mancini D, Xydas S, et al: Cardiac improvement during mechanical circulatory support: A prospective multicenter study of the LVAD Working Group. Circulation 115:2497-2505, 2007.
380. Xydas S, Rosen RS, Ng C, et al: Mechanical unloading leads to echocardiographic, electrocardiographic, neurohormonal, and histologic recovery. J Heart Lung Transplant 25:7-15, 2006.
381. Reinlib L, Abraham W: Recovery from heart failure with circulatory assist: A working group of the National, Heart, Lung, and Blood Institute. J Card Fail 9:459-463, 2003.
382. Hunt SA, Frazier OH: Mechanical circulatory support and cardiac transplantation. Circulation 97:2079-2090, 1998.
383. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al: Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. N Engl J Med 345:1435-1443, 2001.
384. Mancini D, Burkhoff D: Mechanical device-based methods of managing and treating heart failure. Circulation 112:438-448, 2005.
385. Nussmeier NA, Probert CB, Hirsch D, et al: Anesthetic management for implantation of the Jarvik 2000 left ventricular assist system. Anesth Analg 97:964-971, 2003.
386. Hourigan LA, Walters DL, Keck SA, et al: Heparin-induced thrombocytopenia: A common complication in cardiac transplant recipients. J Heart Lung Transplant 21:1283-1289, 2002.
387. Koster A, Huebler S, Potapov E, et al: Impact of heparin-induced thrombocytopenia on outcome in patients with ventricular assist device support: single-institution experience in 358 consecutive patients. Ann Thorac Surg 83:72-76, 2007.
388. El–Magharbel I: Ventricular assist devices and anesthesia. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 9:241-249, 2005.
389. Tanaka K, Wada K, Morimoto T, et al: Hemostatic alterations caused by ventricular assist devices for postcardiotomy heart failure. Artif Organs 15:59-65, 1991.
390. Dewald O, Fischlein T, Vetter HO, et al: Platelet morphology in patients with mechanical circulatory support. Eur J Cardiothorac Surg 12:634-641, 1997.
391. Cooper JR Jr, Abrams J, Frazier OH, et al: Fatal pulmonary microthrombi during surgical therapy for end-stage heart failure: Possible association with antifibrinolytic therapy. J Thorac Cardiovasc Surg 131:963-968, 2006.
392. Grigore AM, Joe RR, Smedira NG, et al: Assessment in surgical procedures for congestive heart failure. *In* Savage RM, Aronson S, Thomas JD, et al (eds): Comprehensive Textbook of Intraoperative Transesophageal Echocardiography. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 615-642.
393. Majd RE, Kavarana MN, Bouvette M, et al: Improved technique to diagnose a patent foramen ovale during left ventricular assist device insertion. Ann Thorac Surg 82:1917-1918, 2006.
394. Argenziano M, Choudhri AF, Oz MC, et al: A prospective randomized trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after left ventricular assist device placement. Circulation 96:II-286-II-290, 1997.
395. Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, et al: Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. N Engl J Med 355:1873-1884, 2006.
396. Renlund DG, Kfoury AG: When the failing, end-stage heart is not end-stage. N Engl J Med 355:1922-1925, 2006.
397. Batista RJ, Santos JL, Takeshita N, et al: Partial left ventriculectomy to improve left ventricular function in end-stage heart disease. J Card Surg 11:96-97, 1996.
398. Kawaguchi AT, Isomura T, Konertz W, et al: Partial left ventriculectomy—the Third International Registry Report 2002. J Card Surg 18(Suppl 2):S33-S42, 2003.
399. Dor V, Saab M, Coste P, et al: Left ventricular aneurysm: A new surgical approach. Thorac Cardiovasc Surg 37:11-19, 1989.
400. Kaza AK, Patel MR, Fiser SM, et al: Ventricular reconstruction results in improved left ventricular function and amelioration of mitral insufficiency. Ann Surg 235:828-832, 2002.
401. Athanasuleas CL, Buckberg GD, Stanley AW, et al: Surgical ventricular restoration in the treatment of congestive heart failure due to post-infarction ventricular dilation. J Am Coll Cardiol 44:1439-1445, 2004.
402. Mann DL, Acker MA, Jessup M, et al: Clinical evaluation of the CorCap Cardiac Support Device in patients with dilated cardiomyopathy. Ann Thorac Surg 84:1226-1235, 2007.
403. Oz MC, Konertz WF, Kleber FX, et al: Global surgical experience with the Acorn cardiac support device. J Thorac Cardiovasc Surg 126:983-991, 2003.
404. Grossi EA, Saunders PC, Woo YJ, et al: Intraoperative effects of the Coapsys annuloplasty system in a randomized evaluation (RESTOR–MV) of functional ischemic mitral regurgitation. Ann Thorac Surg 80:1706-1711, 2005.
405. Fukamachi K, Inoue M, Doi K, et al: Device-based left ventricular geometry change for heart failure treatment: Developmental work and current status. J Card Surg 18(Suppl 2):S43-S47, 2003.
406. Arabia FA: Update on the total artificial heart. J Card Surg 16:222-227, 2001.
407. Copeland JG, Smith RG, Arabia FA, et al: Total artificial heart bridge to transplantation: A 9-year experience with 62 patients. J Heart Lung Transplant 23:823-831, 2004.
408. Morshuis M, Reiss N, Arusoglu L, et al: Implantation of CardioWest total artificial heart for irreversible acute myocardial infarction shock. Heart Surg Forum 10:E251-E256, 2007.
409. Warnes CA: The adult with congenital heart disease: Born to be bad? J Am Coll Cardiol 46:1-8, 2005.
410. Webb GD, Williams RG: Care of the adult with congenital heart disease: Introduction. J Am Coll Cardiol 37:1166, 2001.
411. Warnes CA, Liberthson R, Danielson GK, et al: Task force 1: The changing profile of congenital heart disease in adult life. J Am Coll Cardiol 37:1170-1175, 2001.
412. Perloff JK, Warnes CA: Challenges posed by adults with repaired congenital heart disease. Circulation 103:2637-2643, 2001.
413. Niwa K, Perloff JK, Bhuta SM, et al: Structural abnormalities of great arterial walls in congenital heart disease: Light and electron microscopic analyses. Circulation 103:393-400, 2001.
414. Forbess JM, Visconti KJ, Hancock–Friesen C, et al: Neurodevelopmental outcome after congenital heart surgery: Results from an institutional registry. Circulation 106:I95-I102, 2002.
415. Bellinger DC, Wypij D, duDuplessis AJ, et al: Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition of the great arteries: The Boston Circulatory Arrest Trial. J Thorac Cardiovasc Surg 126:1385-1396, 2003.
416. Bellinger DC, Wypij D, Kuban KC, et al: Developmental and neurological status of children at 4 years of age after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass. Circulation 100:526-532, 1999.
417. Visconti KJ, Bichell DP, Jonas RA, et al: Developmental outcome after surgical versus interventional closure of secundum atrial septal defect in children. Circulation 100:II145-II150, 1999.
418. Wernovsky G, Stiles KM, Gauvreau K, et al: Cognitive development after the Fontan operation. Circulation 102:883-889, 2000.
419. Chassot PG, Bettex DA: Anesthesia and adult congenital heart disease. J Cardiothorac Vasc Anesth 20:414-437, 2006.
420. Lovell AT: Anaesthetic implications of grown-up congenital heart disease. Br J Anaesth 93:129-139, 2004.
421. Landzberg MJ, Murphy DJ Jr, Davidson WR Jr, et al: Task force 4: Organization of delivery systems for adults with congenital heart disease. J Am Coll Cardiol 37:1187-1193, 2001.
422. Ammash N, Warnes CA: Cerebrovascular events in adult patients with cyanotic congenital heart disease. J Am Coll Cardiol 28:768-772, 1996.
423. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, et al: Exercise intolerance in adult congenital heart disease: Comparative severity, correlates, and prognostic implication. Circulation 112:828-835, 2005.
424. Veldtman GR, Connolly HM, Grogan M, et al: Outcomes of pregnancy in women with tetralogy of Fallot. J Am Coll Cardiol 44:174-180, 2004.
425. Khairy P, Ouyang DW, Fernandes SM, et al: Pregnancy outcomes in women with congenital heart disease. Circulation 113:517-524, 2006.
426. Gillinov AM, Wolf RK: Surgical ablation of atrial fibrillation. Prog Cardiovasc Dis 48:169-177, 2005.
427. Cox JL, Ad N, Palazzo T, et al: Current status of the Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. Semin Thorac Cardiovasc Surg 12:15-19, 2000.
428. Prasad SM, Maniar HS, Camillo CJ, et al: The Cox–Maze III procedure for atrial fibrillation: Long-term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedures. J Thorac Cardiovasc Surg 126:1822-1828, 2003.
429. Arcidi JM Jr, Doty DB, Millar RC: The Maze procedure: The LDS Hospital experience. Semin Thorac Cardiovasc Surg 12:38-43, 2000.
430. McCarthy PM, Gillinov AM, Castle L, et al: The Cox–Maze procedure: The Cleveland Clinic experience. Semin Thorac Cardiovasc Surg 12:25-29, 2000.
431. Schaff HV, Dearani JA, Daly RC, et al: Cox–Maze procedure for atrial fibrillation: Mayo Clinic experience. Semin Thorac Cardiovasc Surg 12:30-37, 2000.
432. Gaita F, Riccardi R, Calo L, et al: Atrial mapping and radiofrequency catheter ablation in patients with idiopathic atrial fibrillation: Electrophysiological findings and ablation results. Circulation 97:2136-2145, 1998.
433. Cox JL: The role of surgical intervention in the management of atrial fibrillation. Tex Heart Inst J 31:257-265, 2004.
434. Roy CL, Minor MA, Brookhart MA, et al: Does this patient with a pericardial effusion have cardiac tamponade? JAMA 297:1810-1818, 2007.
435. Shabetai R: Pericardial effusion: Haemodynamic spectrum. Heart 90:255-256, 2004.

436. Kussmaul A: Über schwielige Mediastino–Perikarditis und den paradoxen Puls. Berl Klin Wochenschr 10:433-435, 1873.
437. Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, et al: Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary. The Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 25:587-610, 2004.
438. Spodick DH: Acute cardiac tamponade. N Engl J Med 349:684-690, 2003.
439. Reddy PS, Curtiss EI: Cardiac tamponade. Cardiol Clin 8:627-637, 1990.
440. Pepi M, Muratori M: Echocardiography in the diagnosis and management of pericardial disease. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 7:533-544, 2006.
441. Soler–Soler J, Sagrista–Sauleda J, Permanyer–Miralda G: Management of pericardial effusion. Heart 86:235-240, 2001.
442. Longo SR, Campbell DB: Management of cardiothoracic surgical emergencies. *In* Hensley FA, Martin DE, Gravlee GP (eds): A Practical Approach to Cardiac Anesthesia, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008, pp 474-488.
443. Aye T, Milne B: Ketamine anesthesia for pericardial window in a patient with pericardial tamponade and severe COPD. Can J Anaesth 49:283-286, 2002.
444. Osterberg L, Vagelos R, Atwood JE: Case presentation and review: Constrictive pericarditis. West J Med 169:232-239, 1998.
445. Little WC, Freeman GL: Pericardial disease. Circulation 113:1622-1632, 2006.
446. Myers RB, Spodick DH: Constrictive pericarditis: Clinical and pathophysiologic characteristics. Am Heart J 138:219-232, 1999.
447. Ling LH, Oh JK, Schaff HV, et al: Constrictive pericarditis in the modern era: Evolving clinical spectrum and impact on outcome after pericardiectomy. Circulation 100:1380-1386, 1999.
448. Degiannis E, Bowley DM, Westaby S: Penetrating cardiac injury. Ann R Coll Surg Engl 87:61-63, 2005.
449. Saadia R, Levy RD, Degiannis E, et al: Penetrating cardiac injuries: Clinical classification and management strategy. Br J Surg 81:1572-1575, 1994.
450. Parasramka SV, Ghotkar S, Kendall J, Fabri BM: Use of transoesophageal echocardiography in management of penetrating cardiac injury. Eur J Echocardiogr 9:563-564, 2008.
451. Lin PH, Bush RL, Zhou W, et al: Endovascular treatment of traumatic thoracic aortic injury—should this be the new standard of treatment? J Vasc Surg 43(Suppl A):22A-29A, 2006.
452. Jamieson WR, Janusz MT, Gudas VM, et al: Traumatic rupture of the thoracic aorta: Third decade of experience. Am J Surg 183:571-575, 2002.
453. Nzewi O, Slight RD, Zamvar V: Management of blunt thoracic aortic injury. Eur J Vasc Endovasc Surg 31:18-27, 2006.
454. Smith MD, Cassidy JM, Souther S, et al: Transesophageal echocardiography in the diagnosis of traumatic rupture of the aorta. N Engl J Med 332:356-362, 1995.
455. Vignon P, Gueret P, Vedrinne JM, et al: Role of transesophageal echocardiography in the diagnosis and management of traumatic aortic disruption. Circulation 92:2959-2968, 1995.
456. Fabian TC, Richardson JD, Croce MA, et al: Prospective study of blunt aortic injury: Multicenter Trial of the American Association for the Surgery of Trauma. J Trauma 42:374-380, 1997.
457. von Oppell UO, Dunne TT, De Groot MK, et al: Traumatic aortic rupture: Twenty-year metaanalysis of mortality and risk of paraplegia. Ann Thorac Surg 58:585-593, 1994.
458. Gammie JS, Shah AS, Hattler BG, et al: Traumatic aortic rupture: Diagnosis and management. Ann Thorac Surg 66:1295-1300, 1998.
459. Fabian TC, Davis KA, Gavant ML, et al: Prospective study of blunt aortic injury: Helical CT is diagnostic and antihypertensive therapy reduces rupture. Ann Surg 227:666-676, 1998.
460. Kahn RA, Moskowitz DM: Endovascular aortic repair. J Cardiothorac Vasc Anesth 16:218-233, 2002.
461. Moskowitz DM, Kahn RA, Marin ML, et al: Intraoperative rupture of an abdominal aortic aneurysm during an endovascular stent-graft procedure. Can J Anaesth 46:887-890, 1999.
462. Orihashi K, Matsuura Y, Sueda T, et al: Echocardiography-assisted surgery in transaortic endovascular stent grafting: Role of transesophageal echocardiography. J Thorac Cardiovasc Surg 120:672-678, 2000.
463. Konstadt SN, Reich DL, Quintana C, et al: The ascending aorta: How much does transesophageal echocardiography see? Anesth Analg 78:240-244, 1994.
464. Bansal RC, Chandrasekaran K, Ayala K, et al: Frequency and explanation of false negative diagnosis of aortic dissection by aortography and transesophageal echocardiography. J Am Coll Cardiol 25:1393-1401, 1995.
465. Morris RJ, Kuretu ML, Grunewald KE, et al: Surgical treatment of interventional coronary angiographic accidents. Angiology 50:789-795, 1999.
466. Joe RR, Chen LQ: Anesthesia in the cardiac catheterization lab. Anesthesiol Clin North Am 21:639-651, 2003.
467. Bashore TM, Bates ER, Berger PB, et al: American College of Cardiology/Society for Cardiac Angiography and Interventions Clinical Expert Consensus Document on cardiac catheterization laboratory standards. A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol 37:2170-2214, 2001.
468. Hata M, Shiono M, Sezai A, et al: Outcome of emergency conventional coronary surgery for acute coronary syndrome due to left main coronary disease. Ann Thorac Cardiovasc Surg 12:28-31, 2006.
469. Reddy K, Jaggar S, Gillbe C: The anaesthetist and the cardiac catheterisation laboratory. Anaesthesia 61:1175-1186, 2006.
470. Bettex DA, Lachat M, Pfammatter T, et al: To compare general, epidural and local anaesthesia for endovascular aneurysm repair (EVAR). Eur J Vasc Endovasc Surg 21:179-184, 2001.
471. Fogoros RN: Electrophysiologic Testing, 4th ed. Malden, MA, Blackwell Futura, 2006.
472. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al: Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 352:225-237, 2005.
473. Jarcho JA: Resynchronizing ventricular contraction in heart failure. N Engl J Med 352:1594-1597, 2005.
474. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al: The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med 352:1539-1549, 2005.
475. Hakanson E, Svedjeholm R, Vanhanen I: Physiologic aspects in postoperative cardiac patients. Ann Thorac Surg 59:S12-S14, 1995.
476. Gillies M, Bellomo R, Doolan L, et al: Bench-to-bedside review: Inotropic drug therapy after adult cardiac surgery—a systematic literature review. Crit Care 9:266-279, 2005.
477. Rao V, Ivanov J, Weisel RD, et al: Predictors of low cardiac output syndrome after coronary artery bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 112:38-51, 1996.
478. Maganti MD, Rao V, Borger MA, et al: Predictors of low cardiac output syndrome after isolated aortic valve surgery. Circulation 112:I448-I452, 2005.
479. Labriola C, Siro–Brigiani M, Carrata F, et al: Hemodynamic effects of levosimendan in patients with low-output heart failure after cardiac surgery. Int J Clin Pharmacol Ther 42:204-211, 2004.
480. Creswell LL: Postoperative atrial arrhythmias: Risk factors and associated adverse outcomes. Semin Thorac Cardiovasc Surg 11:303-307, 1999.
481. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, et al: Hazards of postoperative atrial arrhythmias. Ann Thorac Surg 56:539-549, 1993.
482. Hashimoto K, Ilstrup DM, Schaff HV: Influence of clinical and hemodynamic variables on risk of supraventricular tachycardia after coronary artery bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 101:56-65, 1991.
483. Brathwaite D, Weissman C: The new onset of atrial arrhythmias following major noncardiothoracic surgery is associated with increased mortality. Chest 114:462-468, 1998.
484. Ommen SR, Odell JA, Stanton MS: Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. N Engl J Med 336:1429-1434, 1997.
485. Asher CR, Miller DP, Grimm RA, et al: Analysis of risk factors for development of atrial fibrillation early after cardiac valvular surgery. Am J Cardiol 82:892-895, 1998.
486. Zaman AG, Archbold RA, Helft G, et al: Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: A model for preoperative risk stratification. Circulation 101:1403-1408, 2000.
487. Leitch JW, Thomson D, Baird DK, et al: The importance of age as a predictor of atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 100:338-342, 1990.
488. Chung MK: Cardiac surgery: Postoperative arrhythmias. Crit Care Med 28:N136-N144, 2000.
489. McLenachan JM, Dargie HJ: Ventricular arrhythmias in hypertensive left ventricular hypertrophy. Relationship to coronary artery disease, left ventricular dysfunction, and myocardial fibrosis. Am J Hypertens 3:735-740, 1990.
490. Mariscalco G, Engstrom KG, Ferrarese S, et al: Relationship between atrial histopathology and atrial fibrillation after coronary bypass surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 131:1364-1372, 2006.
491. Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, et al: Atrial fibrillation after cardiac surgery: A major morbid event? Ann Surg 226:501-511, 1997.
492. Valentine RJ, Rosen SF, Cigarroa JE, et al: The clinical course of new-onset atrial fibrillation after elective aortic operations. J Am Coll Surg 193:499-504, 2001.
493. Huikuri HV, Yli–Mayry S, Korhonen UR, et al: Prevalence and prognostic significance of complex ventricular arrhythmias after coronary arterial bypass graft surgery. Int J Cardiol 27:333-339, 1990.
494. 2005 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care, part 7.3: Management of symptomatic bradycardia and tachycardia. Circulation 112:IV-67-IV-77, 2005.
495. Atlee JL, Bernstein AD: Cardiac rhythm management devices (part I): Indications, device selection, and function. Anesthesiology 95:1265-1280, 2001.
496. Vuylsteke A, Feneck RO, Jolin–Mellgard A, et al: Perioperative blood pressure control: A prospective survey of patient management in cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 14:269-273, 2000.
497. Levy JH: Management of systemic and pulmonary hypertension. Tex Heart Inst J 32:467-471, 2005.
498. Oliver WC, Nuttall GA, Cherry KJ, et al: A comparison of fenoldopam with dopamine and

sodium nitroprusside in patients undergoing cross- clamping of the abdominal aorta. Anesth Analg 103:833-840, 2006.
499. Cogliati AA, Vellutini R, Nardini A, et al: Fenoldopam infusion for renal protection in high-risk cardiac surgery patients: A randomized clinical study. J Cardiothorac Vasc Anesth 21:847-850, 2007.
500. Chew ST, Newman MF, White WD, et al: Preliminary report on the association of apolipoprotein E polymorphisms, with postoperative peak serum creatinine concentrations in cardiac surgical patients. Anesthesiology 93:325-331, 2000.
501. Conlon PJ, Stafford–Smith M, White WD, et al: Acute renal failure following cardiac surgery. Nephrol Dial Transplant 14:1158-1162, 1999.
502. Kuitunen A, Vento A, Suojaranta–Ylinen R, et al: Acute renal failure after cardiac surgery: Evaluation of the RIFLE classification. Ann Thorac Surg 81:542-546, 2006.
503. Puskas JD, Winston AD, Wright CE, et al: Stroke after coronary artery operation: Incidence, correlates, outcome, and cost. Ann Thorac Surg 69:1053-1056, 2000.
504. McKhann GM, Grega MA, Borowicz LM Jr, et al: Stroke and encephalopathy after cardiac surgery: An update. Stroke 37:562-571, 2006.
505. Wityk RJ, Goldsborough MA, Hillis A, et al: Diffusion- and perfusion-weighted brain magnetic resonance imaging in patients with neurologic complications after cardiac surgery. Arch Neurol 58:571-576, 2001.
506. Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, et al: Predictors of delirium after cardiac surgery delirium: Effect of beating-heart (off-pump) surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 127:57-64, 2004.
507. Sharma AD, Parmley CL, Sreeram G, et al: Peripheral nerve injuries during cardiac surgery: Risk factors, diagnosis, prognosis, and prevention. Anesth Analg 91:1358-1369, 2000.
508. Jellish WS, Blakeman B, Warf P, et al: Somatosensory evoked potential monitoring used to compare the effect of three asymmetric sternal retractors on brachial plexus function. Anesth Analg 88:292-297, 1999.
509. Jellish WS, Martucci J, Blakeman B, et al: Somatosensory evoked potential monitoring of the brachial plexus to predict nerve injury during internal mammary artery harvest: Intraoperative comparisons of the Rultract and Pittman sternal retractors. J Cardiothorac Vasc Anesth 8:398-403, 1994.
510. van Belle AF, Wesseling GJ, Penn OC, et al: Postoperative pulmonary function abnormalities after coronary artery bypass surgery. Respir Med 86:195-199, 1992.
511. Cimen S, Ozkul V, Ketenci B, et al: Daily comparison of respiratory functions between on-pump and off-pump patients undergoing CABG. Eur J Cardiothorac Surg 23:589-594, 2003.
512. Cox CM, Ascione R, Cohen AM, et al: Effect of cardiopulmonary bypass on pulmonary gas exchange: A prospective randomized study. Ann Thorac Surg 69:140-145, 2000.
513. Babik B, Asztalos T, Petak F, et al: Changes in respiratory mechanics during cardiac surgery. Anesth Analg 96:1280-1287, 2003.
514. Bauer M, Pasic M, Ewert R, et al: Ministernotomy versus complete sternotomy for coronary bypass operations: No difference in postoperative pulmonary function. J Thorac Cardiovasc Surg 121:702-707, 2001.
515. Aris A, Camara ML, Montiel J, et al: Ministernotomy versus median sternotomy for aortic valve replacement: A prospective, randomized study. Ann Thorac Surg 67:1583-1587, 1999.
516. Lichtenberg A, Hagl C, Harringer W, et al: Effects of minimal invasive coronary artery bypass on pulmonary function and postoperative pain. Ann Thorac Surg 70:461-465, 2000.
517. Ohkado A, Nakano K, Nakatani H, et al: The superiority of pulmonary function after minimally invasive direct coronary artery bypass. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 50:66-69, 2002.
518. Gust R, Pecher S, Gust A, et al: Effect of patient-controlled analgesia on pulmonary complications after coronary artery bypass grafting. Crit Care Med 27:2218-2223, 1999.
519. O'Connor CJ: Pain relief and pulmonary morbidity after cardiac surgery. Crit Care Med 27:2314-2316, 1999.
520. Weissman C: Pulmonary complications after cardiac surgery. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 8:185-211, 2004.
521. Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED, et al: The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. Ann Thorac Surg 75:1856-1864, 2003.
522. Reddy SL, Grayson AD, Griffiths EM, et al: Logistic risk model for prolonged ventilation after adult cardiac surgery. Ann Thorac Surg 84:528-536, 2007.
523. Wahl GW, Swinburne AJ, Fedullo AJ, et al: Long-term outcome when major complications follow coronary artery bypass graft surgery: Recovery after complicated coronary artery bypass graft surgery. Chest 110:1394-1398, 1996.
524. Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, et al: Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. Ann Thorac Surg 74:1180-1186, 2002.
525. Surgenor SD, DeFoe GR, Fillinger MP, et al: Intraoperative red blood cell transfusion during coronary artery bypass graft surgery increases the risk of postoperative low-output heart failure. Circulation 114:I43-I48, 2006.
526. Ott E, Mazer CD, Tudor IC, et al: Coronary artery bypass graft surgery-care globalization: The impact of national care on fatal and nonfatal outcome. J Thorac Cardiovasc Surg 133:1242-1251, 2007.
527. Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, et al: Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: The Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. Ann Thorac Surg 83:S27-S86, 2007.
528. Pleym H, Stenseth R, Wahba A, et al: Prophylactic treatment with desmopressin does not reduce postoperative bleeding after coronary surgery in patients treated with aspirin before surgery. Anesth Analg 98:578-584, 2004.
529. Geisler T, Gawaz M: Variable response to clopidogrel in patients with coronary artery disease. Semin Thromb Hemost 33:196-202, 2007.
530. Gurbel PA, Tantry US: Clopidogrel resistance? Thromb Res 120:311-321, 2007.
531. Danzi GB, Capuano C, Sesana M, et al: Variability in extent of platelet function inhibition after administration of optimal dose of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockers in patients undergoing a high-risk percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 97:489-493, 2006.
532. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, et al: A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. N Engl J Med 358:2319-2331, 2008.
533. Ozier Y, Schlumberger S: Pharmacological approaches to reducing blood loss and transfusions in the surgical patient. Can J Anaesth 53:S21-S29, 2006.
534. DelRossi AJ, Cernaianu AC, Botros S, et al: Prophylactic treatment of postperfusion bleeding using EACA. Chest 96:27-30, 1989.
535. Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, et al: Hemostatic effects of tranexamic acid and desmopressin during cardiac surgery. Circulation 84:2063-2070, 1991.
536. Fiechtner BK, Nuttall GA, Johnson ME, et al: Plasma tranexamic acid concentrations during cardiopulmonary bypass. Anesth Analg 92:1131-1136, 2001.
537. Butterworth J, James RL, Lin Y, et al: Pharmacokinetics of epsilon-aminocaproic acid in patients undergoing aortocoronary bypass surgery. Anesthesiology 90:1624-1635, 1999.
538. Kikura M, Levy JH, Tanaka KA, et al: A double-blind, placebo-controlled trial of epsilon-aminocaproic acid for reducing blood loss in coronary artery bypass grafting surgery. J Am Coll Surg 202:216-222, 2006.
539. Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, et al: The dose-response relationship of tranexamic acid. Anesthesiology 82:383-392, 1995.
540. Dowd NP, Karski JM, Cheng DC, et al: Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass. Anesthesiology 97:390-399, 2002.
541. Brown JR, Birkmeyer NJ, O'Connor GT: Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. Circulation 115:2801-2813, 2007.
542. Mangano DT, Miao Y, Vuylsteke A, et al: Mortality associated with aprotinin during 5 years following coronary artery bypass graft surgery. JAMA 297:471-479, 2007.
543. Royston D, Bidstrup BP, Taylor KM, et al: Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open-heart surgery. Lancet 2:1289-1291, 1987.
544. Dietrich W, Spath P, Zuhlsdorf M, et al: Anaphylactic reactions to aprotinin reexposure in cardiac surgery: Relation to antiaprotinin immunoglobulin G and E antibodies. Anesthesiology 95:64-71, 2001.
545. Kaddoum RN, Chidiac EJ, Zestos MM, et al: An anaphylactic reaction after primary exposure to an aprotinin test dose in a child with a severe milk allergy. J Cardiothorac Vasc Anesth 21:243-244, 2007.
546. Diefenbach C, Abel M, Limpers B, et al: Fatal anaphylactic shock after aprotinin reexposure in cardiac surgery. Anesth Analg 80:830-831, 1995.
547. Beierlein W, Scheule AM, Dietrich W, et al: Forty years of clinical aprotinin use: A review of 124 hypersensitivity reactions. Ann Thorac Surg 79:741-748, 2005.
548. Dietrich W, Spath P, Ebell A, et al: Prevalence of anaphylactic reactions to aprotinin: Analysis of two hundred forty-eight reexposures to aprotinin in heart operations. J Thorac Cardiovasc Surg 113:194-201, 1997.
549. Levy JH: Safety of aprotinin in heparinized and nonheparinized patients. J Cardiothorac Vasc Anesth 18:38S-42S, 2004.
550. Cosgrove DM III, Heric B, Lytle BW, et al: Aprotinin therapy for reoperative myocardial revascularization: A placebo-controlled study. Ann Thorac Surg 54:1031-1036, 1992.
551. Smith PK, Datta SK, Muhlbaier LH, et al: Cost analysis of aprotinin for coronary artery bypass patients: Analysis of the randomized trials. Ann Thorac Surg 77:635-642, 2004.
552. Mora Mangano CT, Neville MJ, Hsu PH, et al: Aprotinin, blood loss, and renal dysfunction in deep hypothermic circulatory arrest. Circulation 104:I276-I281, 2001.
553. Royston D, Levy JH, Fitch J, et al: Full-dose aprotinin use in coronary artery bypass graft surgery: An analysis of perioperative pharmacotherapy and patient outcomes. Anesth Analg 103:1082-1088, 2006.
554. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C: The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. N Engl J Med 354:353-365, 2006.
555. Hoffman M: A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. Blood Rev 17(Suppl 1):S1-S5, 2003.
556. Raivio P, Suojaranta–Ylinen R, Kuitunen AH: Recombinant factor VIIa in the treatment of postoperative hemorrhage after cardiac surgery.

Ann Thorac Surg 80:66-71, 2005.
557. Filsoufi F, Castillo JG, Rahmanian PB, et al: Effective management of refractory postcardiotomy bleeding with the use of recombinant activated factor VII. Ann Thorac Surg 82:1779-1783, 2006.
558. Bishop CV, Renwick WE, Hogan C, et al: Recombinant activated factor VII: Treating postoperative hemorrhage in cardiac surgery. Ann Thorac Surg 81:875-879, 2006.
559. Warren O, Mandal K, Hadjianastassiou V, et al: Recombinant activated factor VII in cardiac surgery: A systematic review. Ann Thorac Surg 83:707-714, 2007.
560. von Heymann C, Redlich U, Jain U, et al: Recombinant activated factor VII for refractory bleeding after cardiac surgery—a retrospective analysis of safety and efficacy. Crit Care Med 33:2241-2246, 2005.
561. Karkouti K, Yau TM, Riazi S, et al: Determinants of complications with recombinant factor VIIa for refractory blood loss in cardiac surgery. Can J Anaesth 53:802-809, 2006.
562. Tobias JD, Simsic JM, Weinstein S, et al: Recombinant factor VIIa to control excessive bleeding following surgery for congenital heart disease in pediatric patients. J Intensive Care Med 19:270-273, 2004.
563. Romagnoli S, Bevilacqua S, Gelsomino S, et al: Small-dose recombinant activated factor VII (NovoSeven) in cardiac surgery. Anesth Analg 102:1320-1326, 2006.
564. Diprose P, Herbertson MJ, O'Shaughnessy D, et al: Activated recombinant factor VII after cardiopulmonary bypass reduces allogeneic transfusion in complex non-coronary cardiac surgery: Randomized double-blind placebo-controlled pilot study. Br J Anaesth 95:596-602, 2005.
565. Ekert H, Brizard C, Eyers R, et al: Elective administration in infants of low-dose recombinant activated factor VII (rFVIIa) in cardiopulmonary bypass surgery for congenital heart disease does not shorten time to chest closure or reduce blood loss and need for transfusions: A randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study of rFVIIa and standard haemostatic replacement therapy versus standard haemostatic replacement therapy. Blood Coagul Fibrinolysis 17:389-395, 2006.
566. Spiess BD: Blood conservation: Why bother? J Cardiothorac Vasc Anesth 18:1S-5S, 2004.
567. Green JA: Blood conservation in cardiac surgery: The Virginia Commonwealth University (VCU) experience. J Cardiothorac Vasc Anesth 18:18S-23S, 2004.
568. Helm RE, Rosengart TK, Gomez M, et al: Comprehensive multimodality blood conservation: 100 consecutive CABG operations without transfusion. Ann Thorac Surg 65:125-136, 1998.
569. Spiess BD, Gillies BS, Chandler W, et al: Changes in transfusion therapy and reexploration rate after institution of a blood management program in cardiac surgical patients. J Cardiothorac Vasc Anesth 9:168-173, 1995.
570. Royston D, von Kier S: Reduced haemostatic factor transfusion using heparinase-modified thrombelastography during cardiopulmonary bypass. Br J Anaesth 86:575-578, 2001.
571. Mangano DT, Siliciano D, Hollenberg M, et al: Postoperative myocardial ischemia: Therapeutic trials using intensive analgesia following surgery. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. Anesthesiology 76:342-353, 1992.
572. Brown DL, Carpenter RL: Perioperative analgesia: A review of risks and benefits. J Cardiothorac Anesth 4:368-383, 1990.
573. Weissman C: Pulmonary function after cardiac and thoracic surgery. Anesth Analg 88:1272-1279, 1999.
574. Liu SS, Block BM, Wu CL: Effects of perioperative central neuraxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery: A meta-analysis. Anesthesiology 101:153-161, 2004.
575. Ronald A, Abdulaziz KA, Day TG, et al: In patients undergoing cardiac surgery, thoracic epidural analgesia combined with general anaesthesia results in faster recovery and fewer complications but does not affect length of hospital stay. Interact Cardiovasc Thorac Surg 5:207-216, 2006.
576. Olivier JF, Bracco D, Nguyen P, et al: A novel approach for pain management in cardiac surgery via median sternotomy: bilateral single-shot paravertebral blocks. Heart Surg Forum 10:E357-E362, 2007.
577. Dowling R, Thielmeier K, Ghaly A, et al: Improved pain control after cardiac surgery: Results of a randomized, double-blind, clinical trial. J Thorac Cardiovasc Surg 126:1271-1278, 2003.
578. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Anesthesiology 100:1573-1581, 2004.
579. Joshi GP, Gertler R, Fricker R: Cardiovascular thromboembolic adverse effects associated with cyclooxygenase-2 selective inhibitors and nonselective antiinflammatory drugs. Anesth Analg 105:1793-1804, 2007.
580. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, et al: Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. N Engl J Med 352:1081-1091, 2005.
581. Schwann NM, Chaney MA: No pain, much gain? J Thorac Cardiovasc Surg 126:1261-1264, 2003.

Samuel A. Irefin
Перевод К.В. Марахина
Редактор перевода В.И. Потиевская

61 Анестезия при коррекции сердечных аритмий

Ключевые моменты

1. Сердечные аритмии вызваны нарушением образования импульса, нарушением его проведения, или одновременно обеими этими причинами. Сердечные аритмии могут быть жизнеугрожающими из-за снижения сердечного выброса, снижения кровотока в миокарде или развития еще более серьезного нарушения ритма сердца.
2. Радиочастотная абляция является методом выбора в лечении многих видов сердечных аритмий.
3. С целью выявления неизмененных и измененных внутрисердечных структур используются электрофизиологические исследования, при этом выясняется механизм аритмии, и одновременно может быть произведена абляция.
4. Для лечения сердечной недостаточности разработаны технологии электрокардиостимуляции, позволяющие повысить пульсовое давление, ударный объем левого желудочка, сердечный выброс и нормализовать давление заклинивания легочной артерии.
5. Имплантируемые водители ритма устанавливаются с целью лечения симптомной брадикардии и обладают способностью реагировать на изменения гемодинамики.
6. Внедрение имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) для устранения желудочковых тахиаритмий путем воздействия высоковольтных разрядов на желудочки революционизировало лечение сердечных аритмий.
7. Основной целью установки ИКД является предотвращение внезапной смерти, к которой могут привести желудочковые аритмии с нестабильной гемодинамикой.
8. ИКД можно устанавливать для ресинхронизации сердца. Было показано, что сердечная ресинхронизирующая терапия способна уменьшать симптомы сердечной недостаточности, улучшать качество жизни, повышать способность организма переносить физические нагрузки, устранять электрокардиографические изменения.
9. Проведение анестезии пациентам для лечения сердечных аритмий зависит от сопутствующих заболеваний и планируемой процедуры.

Сердечные аритмии вызваны нарушением образования импульса, нарушением его проведения или одновременно обеими этими причинами. Нарушения образования импульса включают в себя усиление или угнетение автоматизма, парасистолическую и триггерную активность. Нарушения проведения импульса включают в себя замедление проведения, устойчивое круговое движение импульса (re-entry), входной и выходной блок (entry block, exit block), скрытое проведение и ускоренное проведение[1].

В настоящее время радиочастотная абляция заменила собой антиаритмическое медикаментозное лечение в качестве метода выбора для многих видов сердечных аритмий. До 1980-х гг. электрофизиологические исследования сердца проводились в основном с целью выявления и подтверждения механизмов аритмий с использованием медикаментозного лечения. В связи с недостатками терапии антиаритмическими препаратами (в т.ч. и по результатам рандомизированных исследований) были разработаны методики радиочастотной абляции и применения имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД)[2,3].

Историческая справка

Начало лечения сердечных аритмий с помощью технических устройств можно отнести к 1899 г., когда Превó и Баттели[4] (Prevost, Batteli) постепенно пришли к выводу, что разряды постоянного электрического тока способны устранять фибрилляции желудочков у собак. Три десятилетия спустя исследовательская группа Хукера[5] (Hooker) доказала, что прохождение электрического тока через сердце способно вызывать и устранять фибрилляцию желудочков. В 1947 г. Бек (Beck) спас первую человеческую жизнь, применив дефибрилляцию сердца 14-летнему мальчику, у которого фибрилляция желудочков развилась при торакальной операции и который впоследствии полностью выздоровел[6]. Эти первые успехи легли в основу знаменательной работы, проведенной Мировски и Мауером (Mirowski, Mower)[6a], которая, в конце концов, привела к созданию ИКД в 1980 г.

Обзор сердечных аритмий

Сердечные аритмии – распространенная патология (см. Гл. 42 и 43). Некоторые сердечные аритмии являются состояниями, угрожающими жизни, другие лишь доставляют определенные неудобства. Сердечные аритмии вызваны нарушениями образования или проведения импульса, что приводит к возникновению учащенного или замедленного, правильного или неправильного сердечного ритма. Сегодня нетрудно лечить замедленный ритм, потому что имеющиеся в распоряжении водители ритма способны адаптировать сниженную сердечную функцию к потребностям организма[7]. Однако ситуация отличается для пациентов с ускоренными ритмами. Ускоренный ритм может происходить из любой области сердца и явиться результатом различных механизмов. Эти механизмы могут быть фокусными, и это означает, что возникновение аномальных импульсов сводится к ограниченному участку сердца, или они могут явиться результатом возникновения импульсов, движущихся по кругу, состоящему из ряда взаимосвязанных клеток сердца. Такой круг может быть малым и большим, как при трепетании предсердий и таких аритмиях, когда система нормального атриовентрикулярного проведения и добавочных путей проведения между предсердием и желудочком вовлекаются в круг аритмии[8].

Ранее с целью устранения и предотвращения возникновения ускоренных ритмов использовалось медикаментозное лечение. Однако в течение нескольких последних десятилетий стало ясно, что антиаритмические средства обладают серьезными побочными эффектами и иногда даже сами способны привести к возникновению аритмий, угрожающих жизни пациента, и к внезапной смерти[9]. Поэтому были разработаны приемы выявления участков происхождения или путей развития аритмий с последующей изоляцией или деструкцией этих выявленных участков ткани. С использованием внутрисердечного катетера стало возможным выявить участок происхождения или путь развития аритмии и лечить нарушения ритма путем воздействия через катетер радиочастотной, лазерной, сверхзвуковой, микроволновой энергией или низкими температурами на ткани, откуда исходит аритмия.

Сердечная недостаточность является большой проблемой для пожилых людей (см. Гл. 71). Несмотря на улучшение методов фармакологического лечения таких больных, общий результат нельзя считать удовлетворительным. Сегодня можно использовать новые пейсмекерные технологии для лечения выбранных групп пациентов с сердечной недостаточностью. Многие годы постоянные искусственные водители ритма применялись для лечения симптомной брадикардии, но они также способны улучшать течение сердечной недостаточности, связанной с блокадой сердца. Ряд исследований был проведен с целью изучения результатов воздействия обычных двухкамерных предсердно-желудочковых – правожелудочковых водителей ритма для лечения сердечной недостаточности при отсутствии симптомной брадикардии или блокады сердца[3,10]. Бивентрикулярные водители ритма используются для восстановления синхронности сердечных сокращений. Исследования показали, что когда степень желудочковой десинхронизации снижается, то сердце способно сокращаться более эффективно, увеличивая фракцию выброса левого желудочка и сердечный выброс при снижении работы сердца и потребления кислорода миокардом[11]. Кроме того, восстановление синхронности работы левого желудочка способно увеличить его наполнение, снизить давление заклинивания в легочных капиллярах и митральную регургитацию.

Нормальный сердечный ритм

В нормально работающем сердце главный импульс возникает в синусовом узле с частотой от 60 до 100 в *мин*. Во сне частота сердечных сокращений снижается до 30-50 в *мин*[12]. Эпизоды задержек работы синусового узла до 3 *с*, синоатриальная блокада, узловые ритмы, блокады предсердно-желудочкового узла 1-ой и 2-ой степеней, что возникает достаточно часто (особенно у тренированных спортсменов), расцениваются как различные варианты нормы[7].

Импульсы, производимые синусовым узлом, распространяются по трем внутрипредсердным проводящим путям: переднему, среднему и заднему межузловым (интернодальным) путям. Эти пути представляют собой совокупности клеток, способных к немного более быстрому проведению, чем клетки миокарда предсердий[13]. Межузловые пути дают начало внутрипредсердным волокнам. Электрический импульс, распространяющийся как по миокарду предсердий, так и по межузловым путям, воссоединяется в области предсердно-желудочкового соединения. Атриовентрикулярный узел, расположенный в предсердно-желудочковом соединении, в конце концов, получает импульсы, которые генерирует синусовый узел. Импульсы задерживаются в атриовентрикулярном узле перед тем, как они расходятся по миокарду желудочков через систему Гиса–Пуркинье.

В норме частота сердечных сокращений возрастает по меньшей мере до 85% от величины разности наибольшего физиологического числа сокращений 220 и возраста человека, выраженного в количестве лет. Неспособность сердца к таким изменениям обозначается термином «хронотропная несостоятельность». Синусовой аритмией считается такое состояние, когда при синусовом ритме интервал P-P меняется более чем на 10%. Синусовая аритмия возникает благодаря циклическим изменениям тонуса блуждающего нерва, обычно связанным с дыханием (частота сердечных сокращений выше при вдохе и ниже при выдохе)[14]. Синусовая аритмия исчезает при физических нагрузках, задержках дыхания, применении атропина и чаще всего встречается у индивидуумов без заболеваний сердца[15].

Сердечные аритмии

Сердечные аритмии вызваны нарушением образования импульса, нарушением проведения импульса или сочетанием обеих этих причин. Сердечные аритмии могут угрожать жизни больного вследствие снижения величины сердечного выброса, снижения кровотока в сердечной мышце или развития на их фоне еще более серьезных аритмий[16].

Аритмии можно классифицировать на основе (1) частоты (брадикардия или тахикардия); (2) ритма (правильного или неправильного); (3) происхождения импульса (наджелудочкового, желудочкового или искусственного водителя ритма); (4) проведения импульса

(предсердно-желудочкового, желудочково-предсердного, блокады); (5) частоты сокращений желудочков или (6) особых феноменов (например, предвозбуждение).

Re-entry представляет собой часто встречающийся электрофизиологический механизм, который приводит к возникновению большинства желудочковых аритмий и большинства наджелудочковых тахиаритмий. Наиболее общий механизм re-entry основан на модели, изначально предложенной Эрлангером и Шмиттом (Erlanger, Schmitt) и впоследствии усовершенствованной Уитом (Wit).[1] Модель представляет этот механизм в виде круга или петли ткани сердца, которая функционально отлична от соседней ткани, с наличием преходящего или устойчивого однонаправленного блока на участке этой петли. Природа однонаправленного блока может быть анатомического происхождения (например, разветвление проводящего пучка, фиброз, двойное проведение, атриовентрикулярный узел с добавочным проводящим путем) или функционального происхождения (например, ишемия, действие лекарств).

Трепетание предсердий является аритмией, связанной с макро-re-entry, проявляющейся возникновением волн трепетания, которые лучше заметны в нижних отведениях с частотой 250-350 в минуту. Нередко у пациентов обнаруживается предсердно-желудочковое проведение 2:1 с частотой сокращений желудочков 150 в минуту, но это соотношение может быстро и значительно меняться.

Фибрилляция предсердий является тахиаритмией с узкими комплексами и наиболее часто встречается в общей популяции. Частота возникновения фибрилляции предсердий среди большинства населения увеличивается экспоненциально с возрастом, от 0,9% у лиц до 40 лет до 5,9% у лиц старше 65 лет. Важнейшими факторами риска возникновения и развития фибрилляции предсердий у большинства населения являются структурные заболевания сердца, болезни клапанов сердца и гипертрофия левого желудочка[17].

Желудочковая тахиаритмия определяется как три или более следующих друг за другом эктопических сокращений с частотой более 100 в минуту[18]. Традиционно желудочковые тахиаритмии классифицируются на устойчивые и неустойчивые. Устойчивые желудочковые тахиаритмии определяются как аритмии, продолжающиеся более 30 *с*. Неустойчивые желудочковые тахиаритмии определяются как аритмии, прекращающиеся самопроизвольно в течение 30 *с*. Устойчивые желудочковые тахиаритмии также традиционно делятся на мономорфные (с единственным эктопическим очагом) и полиморфные (с двумя и более эктопическими очагами)[18]. Мономорфные желудочковые тахиаритмии обычно являются результатом механизма re-entry, в то время как локализация этого механизма отчасти зависит от вида заболевания сердца. У пациентов с заболеваниями венечных артерий круговое возбуждение механизма re-entry обычно локализуется в миокарде желудочков, в то время как при дилатационной кардиомиопатии с блокадой левой ножки пучка Гиса основной причиной аритмий является круг возбуждения re-entry в области ножки пучка Гиса[19]. Мономорфные желудочковые тахиаритмии могут возникать у индивидуумов с относительно здоровым сердцем, в то время как полиморфные желудочковые тахиаритмии способны возникать при приобретенных состояниях, характеризующихся значительным удлинением интервала Q-T. Неустойчивые желудочковые тахиаритмии часто протекают бессимптомно, но могут сопровождаться ощущением сердцебиения, слабости и предобморочным состоянием[19].

Torsades de pointes переводится с французского языка на английский как «twisting of the points».* Это синдром полиморфных тахиаритмий, который может быть вызван различными медикаментами или нарушениями электролитного равновесия. Такой тип мерцания-трепетания желудочков обычно является пароксизмальным, но сопровождается клинической симптоматикой и часто приводит к потере сознания. В ряде случаев эта аритмия развивается до стадии фибрилляции желудочков.

Фибрилляция желудочков является причиной 80-85% числа всех внезапных смертей[19]. Фибрилляции обычно предшествует желудочковая тахиаритмия, но фибрилляция желудочков может возникать и как первичный вид аритмии. Недавние исследования показали, что фибрилляция желудочков является результатом возникновения многочисленных волн возбуждения, распространяющихся в форме круга по механизму re-entry[19]. Наиболее частой причиной фибрилляции желудочков является острый инфаркт миокарда. Но она встречается и у больных с хронической ишемической болезнью сердца, гипоксией различного происхождения, ацидозом, гипокалиемией и массивной кровопотерей.

Показания к лечению сердечных аритмий

Внутрисердечные электрофизиологические исследования могут дать ценную информацию о нормальной и измененной электрофизиологической картине внутрисердечных структур (см. Гл. 42, 43 и 97). Такие исследования используются для подтверждения механизма аритмии, для определения анатомического субстрата и его абляции. Также можно оценивать электрическую стабильность желудочков и эффективность антиаритмического лечения.

Кроме того, были разработаны технологии электрокардиостимуляции для лечения больных с сердечной недостаточностью и были получены многообещающие результаты, которые привели к снижению заболеваемости и смертности этих пациентов. Гемодинамический ответ на бивентрикулярную электрокардиостимуляцию включает в себя ускорение роста левожелудочкового давления и повышение пульсового давления, усиление ударной работы желудочка, увеличение сердечного индекса и нормализации давления заклинивания легочной артерии[20].

Сердечная ресинхронизирующая терапия улучшает работу желудочков без увеличения потребления энергии сердечной мышцей в противоположность действию инотропных средств, таких как добутамин[11]. К этому необходимо добавить, что сердечная ресинхронизирующая терапия через некоторое время приводит к обратному развитию ремоделирования левого желудочка[21].

Применение постоянных водителей ритма

В соответствии с рекомендациями Американского Колледжа Кардиологии и Американской Ассоциации Сердца за последние годы показания к применению водителей

* В отечественной медицинской литературе этот термин известен, в частности, как трепетание-мерцание желудочков по типу «пируэт» *(Прим. пер.)*

ритма расширились и сегодня включают в себя лечение брадиаритмий и сердечной недостаточности[22]. В этих рекомендациях рассматриваются показания для электрокардиостимуляции у пациентов с нарушенной работой синусового узла, приобретенной атриовентрикулярной блокадой, хронической двух- и трехпучковой блокадой, повышенной возбудимостью каротидного синуса и неврогенными синдромами. Рекомендации служат директивой лечащему врачу в выборе тех больных, которым может помочь лечение с помощью технических средств.

Группа шведских специалистов под руководством Сеннингса и Элмквиста (Sennings, Elmqvist) впервые имплантировала водитель ритма в 1958 г.[23] Была произведена торакотомия, а навязывание сердечного ритма осуществлялось через электроды, вшитые в эпикард. В этих первых системах очень частыми и большими трудностями являлись: изменение порога электрокардиостимуляции, инфицирование электродов и их поломка. Позже имплантация посредством венозного доступа, разработанная Фурманом (Furman), была способна устранить многие из этих трудностей[24]. В 1958 г. Фурман успешно провел электрокардиостимуляцию катетерным электродом через вену пожилому пациенту. Другие специалисты и исследователи также начали работу с целью решить многообразные технические трудности, такие как значительное уменьшение размеров технических приборов, увеличение времени работы батареек, создание устойчивых и надежных материалов для электродов[25].

С расширением показаний к лечению с помощью метода имплантации ряда заболеваний, начиная от нарушений предсердно-желудочкового проведения до нарушений работы синусового узла, наблюдается пропорциональный рост спроса на имплантируемые водители ритма.[25] Эта технология стала быстро развиваться с появлением литиево-йодных батареек, способных работать достаточно долго. Кроме того, достижения электроники позволили сделать водитель ритма миниатюрным, благодаря использованию интегральных схем вместо прежних сборных. В качестве материалов для электродов используются силикон и полиуретан, которые более биосовместимы и надежны, чем прежние материалы. Благодаря всем этим техническим усовершенствованиям, сегодняшние водители ритма приобрели малые размеры и стали надежно работать в течение 8-10 лет, прежде чем потребуется замена генератора.

Основной функциональной задачей для современных водителей ритма является поддержание частоты сердечных сокращений на уровне, соответствующем гемодинамическим запросам организма таким образом, который копировал бы естественную физиологию возбуждения и проведения. В здоровом сердце работа синусового узла регулируется вегетативной нервной системой, и частота генерируемых им импульсов определяется множеством факторов, таких как физическая активность, эмоции и артериальное давление. Не только частота, но также последовательность возбуждения и время предсердно-желудочкового проведения меняются по требованию, и это необходимо учитывать. Частота контролируется разрядом водителя ритма, а последовательность возбуждения и проведения зависят от места расположения электродов для электрокардиостимуляции.

В США каждый год имплантируют приблизительно 120 000 водителей ритма. В основном, показанием для имплантации водителя ритма является синдром слабости синусового узла. Другие показания включают в себя атриовентрикулярную блокаду, гиперчувствительность каротидного синуса, синдром злокачественной атонии сосудов и гипертрофическую кардиомиопатию[26].

Главной целью имплантации водителей ритма является лечение симптомной брадикардии. В связи со стремительным развитием электрокардиостимуляции начинают исследоваться новые области применения этого метода помимо традиционного применения для лечения брадикардии. Водители ритма прошли путь от больших, однокамерных устройств с заданной частотой до многопрограммных, многокамерных приборов, способных реагировать на изменения гемодинамики. С развитием технологий, очевидно, будут рассматриваться и иные области применения этого метода.

Сердечная ресинхронизирующая терапия

Было показано, что сердечная ресинхронизирующая терапия способна уменьшать симптомы сердечной недостаточности, улучшать качество жизни, способность переносить физические нагрузки, влиять на необходимость госпитализации и эхокардиографические показатели[27]. По имеющимся данным, сердечная ресинхронизирующая терапия показана пациентам с сердечной недостаточностью III и IV функционального класса по классификации Нью–Йоркской Ассоциации Сердца, как ишемического, так и неишемического происхождения, сопровождающейся клинической симптоматикой и резистентной к лекарственной терапии.[28] Кроме того, имплантация ИКД защищает пациентов от риска внезапной сердечной смерти[29].

Развитие технологии автоматических внутренних дефибрилляторов, или ИКД, началось в 1960 гг. Внешняя сердечная дефибрилляция широко использовалась в то время в отделениях кардиологии для лечения фибрилляции желудочков и при внезапной сердечной смерти. Идея применения внешней автоматической дефибрилляции изначально принадлежит Зайкото (Zycoto); но Мировски (Mirowski) и колл.[30] были первыми, кто предложил и начал практическое применение и совершенствование автоматического внутреннего устройства. В 1969 гг. Мировски и Мауер разработали прототип сегодняшнего автоматического внутреннего дефибриллятора[31].

Главной целью всех дефибрилляторов является устранение желудочковых тахиаритмий посредством воздействия высоковольтных разрядов на желудочки. Как и имплантируемые водители ритма, дефибрилляторные устройства должны быть малого размера, надежно работать и иметь достаточную продолжительность службы. ИКД соответствуют не только этим целям, но также используются теперь для решения и других задач, таких как антитахикардитическая желудочковая электрокардиостимуляция, двухкамерная электрокардиостимуляция и устранение предсердных тахиаритмий.

Главное различие между электрокардиостимуляцией и дефибрилляцией заключается в том, что для навязывания ритма достаточно стимулировать лишь малую часть сердечной мышцы, в то время как для дефибрилляции необходимо стимулировать бóльшую часть миокарда, или весь миокард. Так как миокард обладает повышенной возбудимостью во время диастолы, малая волна деполяризации способна легко распространяться по всему сердцу. Напротив, при желудочковой дефибрилляции обычно присут-

ствуют множественные волновые фронты механизма re-entry, которые должны быть подавлены и которые постоянно меняют место своего расположения и свой размер. Для успешной дефибрилляции большинство этих волновых фронтов должны подавляться одновременно. Для того, чтобы этого достичь, необходимо захватить бóльшую часть миокарда, который находится в состоянии относительной рефрактерности[32]. Особенностью дефибрилляции является то, что ее успех не всегда постоянен[33]: в одном случае данное количество энергии может вызвать дефибрилляцию сердца, а в другом – это же количество энергии не приводит к успешной дефибрилляции.

Главной целью установки ИКД является предотвращение смерти в результате гемодинамически нестабильных желудочковых тахиаритмий. Технологические достижения усовершенствовали эти устройства в плане выявления аритмий и характера лечебного воздействия, но их главной целью является снижение числа внезапных сердечных смертей, которые уносят приблизительно 300 000 жизней в США ежегодно. Вторичная профилактика внезапной сердечной смерти пациентов, которые выжили после остановки сердца, является еще одним серьезным показанием для установки ИКД. Было документально подтверждено, что установка ИКД таким пациентам и особенно пациентам из этой же группы, у которых невозможно было выявить обратимую причину их состояния, значительно снижала уровень смертности[34]. В последние годы также значительно возрос интерес к лечению предсердных тахиаритмий. Было признано, что почти у 30% больных, страдающих желудочковыми тахиаритмиями, выявляются также и предсердные тахиаритмии[35]. Такие тахиаритмии, возникающие в миокарде предсердий, способны ухудшить симптоматику, вызвать внеочередные желудочковые сокращения и инициировать желудочковые тахиаритмии, которые приводят к усугублению других патологических состояний, таких как сердечная недостаточность. Новые стратегии лечения и предотвращения предсердных тахиаритмий учтены в устройствах, обладающих возможностью дефибрилляции и антитахикардитической электрокардиостимуляции предсердий и желудочков[36].

Относительная легкость установки ИКД и длительный срок службы сделали их ценным инструментом первичной профилактики опасных аритмий. Пациентам теперь не надо переживать остановку сердца для того, чтобы оправдать риск установки ИКД.

Предоперационная оценка

Большинство пациентов, нуждающихся в установке ИКД, страдает серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кроме того, для коррекции сердечных аритмий может потребоваться проведение радиочастотной катетерной абляции. Радиочастотная катетерная абляция оказалась высокоэффективной в лечении атриовентрикулярной реципрокной тахикардии и тахикардий, связанных с добавочными проводящими путями. Вместе с ростом показаний для установки водителей ритма и ИКД растет и число имплантированных устройств. Хотя большинство установок водителей ритма проводится под местной анестезией, установка ИКД может потребовать анестезиологического мониторинга, а в некоторых случаях – общей анестезии. Современный ИКД обладает полным спектром возможностей лечения желудочковых тахиаритмий и брадикардий с помощью двухкамерной электрокардиостимуляции, изменения частоты и режима работы устройства.

Как было упомянуто ранее, существует два самых распространенных показания для установки ИКД. Одно показание – это желудочковые тахиаритмии, продолжающиеся несмотря на проведение адекватной медикаментозной терапии. Другое показание – это зафиксированная остановка сердца, не связанная с инфарктом миокарда.

Процесс предоперационной оценки, необходимой для установки ИКД, должен завершаться одновременно с принятием решения об установке устройства (см. Гл. 34 и 35). Эти пациенты должны быть тщательно обследованы в предоперационном периоде. Это обследование включает в себя электрофизиологические исследования с целью выявления готовности миокарда к возникновению желудочковой тахикардии и подбора лекарственной терапии. У пациентов, получающих амиодарон, может потребоваться предоперационное исследование функции внешнего дыхания с целью оценки степени токсичности этого препарата, применение которого может привести к возникновению хронической обструктивной болезни или интерстициального заболевания легких. В некоторых случаях патология, лежащая в основе злокачественных желудочковых аритмий, связана с ишемическими или идиопатическими кардиомиопатиями[37]. У таких пациентов часто бывает снижена функция левого желудочка и высока распространенность застойной сердечной недостаточности. Пациенты с застойной сердечной недостаточностью должны быть в оптимальном (компенсированном) состоянии перед операцией.

В целом, всем пациентам, которым намечено лечение сердечных аритмий, требуется предоперационное обследование, включая электрокардиографию, рентгенографию, определение уровня содержания гемоглобина и исследование электролитного состава крови. Пациенты не должны принимать пищу по крайней мере за 8 *ч* до процедуры. Кроме того, пациентам, которым требуется удаление устройства и электродов из-за их неудовлетворительной работы или инфицирования, может потребоваться переливание компонентов крови во время процедуры. Следовательно, часто бывает необходимо определение групп и совмещение компонентов крови перед процедурой.

Анестезиологические аспекты

Водители ритма

Применение имплантируемых водителей ритма является стандартом лечения больных со всеми типами брадиаритмий. Значительное количество этих больных – пожилые люди с синдромом слабости синусового узла. Соответственно, этим пациентам водители ритма устанавливаются под общей анестезией. Последние достижения в области пейсмекерных технологий сделали возможным установку этих устройств в качестве терапевтического инструмента для влияния на состояние гемодинамики. Прежде ответственность за установку устройств лежала на хирургических службах. Сегодня эта ответственность ложится на кардиологические службы. Процедура установки обычно проводится в помещениях, предназначенных для катетеризации сердца, под местным обезболиванием в амбулаторных условиях. В соответствии с недавно расширенными показаниями для установки водителей ритма Американским Колледжем Кардиологии / Американской Ассоциацией Сердца,

данной процедуре подлежат и пациенты высокого риска с наличием осложнений. В свете этих расширенных показаний стала требоваться экспертная оценка врачей-анестезиологов для анестезиологического мониторинга и периоперационного ведения этих пациентов.

Обеспечение анестезиологического мониторинга

В настоящее время большинство операций имплантации водителей ритма проводится кардиологами. В основном эта процедура проводится под местной анестезией с применением седации. В зависимости от уровня подготовки, применение седативных и обезболивающих средств может осуществляться медицинскими сестрами.

В случаях, которые требуют применения более глубокой седации для удобства пациента или пациентам в критическом состоянии с нестабильной гемодинамикой, может потребоваться анестезиологический мониторинг с привлечением врача-анестезиолога (см. Гл. 78). Для этого необходимо наличие соответствующей аппаратуры для проведения мониторинга и реанимации. Целью анестезиологического мониторинга является обеспечение аналгезии, седации, анксиолизиса, а также скорого восстановления пациента с минимальными нежелательными последствиями или вообще без всяких последствий. Во время проведения анестезиологического мониторинга может использоваться любое седативно-гипнотическое средство, которое можно вводить различными способами[38]. В дополнение к местной анестезии используются субнаркотические дозы ингаляционных анестетиков. Было показано, что новые средства, такие как α_2-агонисты центрального действия, способны вызывать анксиолизис, седацию, а также снижать потребность в дополнительных медикаментозных средствах при проведении анестезиологического мониторинга.

Общая анестезия

Общая анестезия при операции имплантации водителей ритма требуется редко. Если же требуется ее проведение, то необходимо принимать в расчет патофизиологические механизмы нарушения функций сердца, показания, возможные осложнения и показатели гемодинамики. Если процедура установки водителя ритма проводится под общей анестезией, то аппаратура жизнеобеспечения, такая как дефибриллятор и чрескожный электрокардиостимулятор, должна быть готова к немедленному применению.

Имплантируемый кардиовертер – дефибриллятор

С 1980-х гг. показания для имплантации ИКД значительно расширились. За последние 2 десятилетия ИКД претерпели значительную эволюцию. В 1970-х и 1980-х гг. имплантация ИКД обычно требовала проведения торакотомии для установки эпикардиальных электродов.

Предоперационная оценка

Как уже упоминалось выше, основные показания для установки ИКД включают в себя длительные желудочковые аритмии, резистентные к адекватному медикаментозному лечению и наличие в анамнезе зафиксированной внезапной остановки сердца, не связанной с инфарктом миокарда. Новые показания включают в себя также пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала Q-T.[39] Пациенты с синдромом удлиненного интервала Q-T, которые пережили эпизод остановки сердца или подтвержденной полиморфной желудочковой аритмии, особенно на фоне лекарственного лечения, все чаще и чаще рассматриваются в качестве кандидатов на имплантацию ИКД. Кроме того, возможность установки ИКД обычно рассматривается у пациентов с гипертрофическими кардиомиопатиями без наличия в анамнезе клинической смерти[40]. У этих пациентов устойчивые желудочковые аритмии, обмороки, не связанные с физической нагрузкой, или внезапная смерть близких родственников в молодом возрасте являются убедительными показаниями для ИКД.

Во всех случаях оценка и обследование пациентов, необходимые перед процедурой установки ИКД, должны завершаться к моменту принятия решения об имплантации (см. Гл. 34 и 35). Для определения форм аритмий может понадобиться проведение электрофизиологических исследований. Если патофизиология желудочковых аритмий связана с идиопатической или ишемической кардиомиопатией[41], то у таких пациентов часто встречается левожелудочковая недостаточность и высока вероятность наличия застойной сердечной недостаточности. Поэтому перед операцией они должны находиться в максимально компенсированном состоянии.

Анестезиологические аспекты

В 1980-х гг. имплантация ИКД производилась с использованием эпикардиальных электродов, проведением торакотомии под общей анестезией с однолегочной вентиляцией. Развитие технологии ИКД с использованием установки электродов через венозный доступ упростило технику имплантации. Соответственно, предполагается, что установка ИКД может проводиться под глубокой седацией с минимальным участием или вовсе без участия врача-анестезиолога, подобно тому, как производится имплантация водителя ритма[42]. Однако установка ИКД под общей анестезией может быть комфортней и безопасней для пациента. У пациентов, которым показана имплантация ИКД, нередко выявляются серьезные сердечно-сосудистые и легочные заболевания. Нередки случаи, когда у таких пациентов фракция выброса ниже 30%, и тогда требуется прибегать к использованию вазопрессоров для поддержки гемодинамики во время проведения процедуры. Кроме того, может возникать необходимость применения какого-либо вида общей анестезии для проведения интраоперационной проверки порогов дефибрилляции.

Обеспечение анестезиологического мониторинга

Малые размеры устройств нового поколения с техникой установки электродов через венозный доступ позволяют использовать местную анестезию и внутривенную седацию для имплантации ИКД. Обычно для проведения установки ИКД в условиях анестезиологического мониторинга препаратами выбора являются мидозалам и фентанил (см. Гл. 78). Мониторинг включает в себя пульсоксиметрию, ЭКГ в пяти отведениях и неинвазивное измерение артериального давления. Глубина анестезии отслеживается клиническими способами. Одним из важных аспектов установки ИКД является проверка работы устройства. Эта процедура может потребовать проведения седации или общей анестезии, потому что удары электрического тока при этом могут быть очень болезненными. При проведении установки ИКД присут-

ствие анестезиологической бригады может быть необходимым для обеспечения анестезиологического мониторинга.

Общая анестезия

У большинства пациентов, которым показана имплантация ИКД, обычно имеют место коморбидные состояния, такие как желудочковая тахикардия, застойная сердечная недостаточность с фракцией выброса менее 30%, ишемическая болезнь сердца, легочная гипертензия, хроническая почечная недостаточность или болезни клапанов сердца. Эти пациенты часто не могут лежать горизонтально в течение длительного периода времени, требуемого для установки ИКД. Кроме этого, может потребоваться тщательный контроль гемодинамических показателей при проверке работы устройства. Таким пациентам требуется проведение общей анестезии. Если решено проводить общую анестезию, т.к.стандартным методам мониторинга может быть добавлена артериальная линия. Также необходимо всегда иметь наружный кардиовертер-дефибриллятор во время установки ИКД. Он используется в тех случаях, когда имплантированный дефибриллятор не работает. Общая анестезия может применяться в тех случаях, когда пациент возбужден и чрезмерно волнуется. Поскольку водители ритма и ИКД устанавливаются чрескожно, анестезиолог должен быть готов к возможным осложнениям процедуры, таким как инфаркт миокарда, инсульт, возможное повреждение сердца (перфорация, тампонада) и пневмоторакс, как осложнение вследствие применения сосудистого подключичного доступа.

Удаление устройств

По причине постоянного роста и расширения показаний для установки водителей ритма и ИКД может потребоваться удаление электродов из-за механической поломки, необходимости заменить устройство на более совершенное или местного и системного инфицирования. Удаление электродов является, вероятно, одной из главных проблем, с которыми сталкиваются сегодня кардиологи.

Показания для удаления электродов можно разделить на две категории – связанные с пациентом и связанные с самими электродами. Показания, связанные с пациентом, включают в себя инфекции, неэффективную работу (высокий порог дефибрилляции), перфорации, миграции, эмболизации, индуцирование аритмий, тромбоз вен, некупируемую боль, взаимодействие с другими приборами и замену устройства на более совершенное[43]. Показания, связанные с электродами, включают в себя необходимость прекращения работы электродов, повреждения, взаимодействие электродов[44].

Извлечение электродов производится через рукава, по которым энергия в виде эксимерного лазерного света или электрокаутера подается на кончик (верхушку). Эти системы прожигают рубцовую ткань, прилегающую к стенке электрода на пути своего продвижения. Доля вероятности осложнений процедуры, таких как поломка электрода, разрыв вены или миокарда, тампонада, делают общую анестезию и инвазивный мониторинг разумным выбором при обеспечении удаления электродов.

Послеоперационное ведение пациентов

Послеоперационное ведение пациентов с имплантированными водителями ритма или ИКД зависит от многих факторов, связанных с имплантацией устройства (см. Гл. 85). Как упоминалось ранее, у большинства таких больных имеются серьезные сопутствующие заболевания. Нередко у пациентов имеет место застойная сердечная недостаточность с фракцией выброса менее 30% вследствие недостаточно эффективной работы левого желудочка. Следовательно, таким пациентам необходимо проводить мониторинг в послеоперационных отделениях, особенно если устройство было установлено или удалено под общей анестезией. Восстановительное лечение может проводиться в различных отделениях, начиная от палаты пробуждения до отделения реанимации и интенсивной терапии для пациентов кардиологического профиля. Большинство таких процедур проводится в амбулаторных условиях; анестезия планируется с учетом необходимости быстрого восстановления пациента после имплантации.

Лечение сердечных аритмий методом абляции

Катетерная абляция является безопасным и действенным методом лечения сердечных аритмий с эффективностью 85-98% среди наиболее часто встречающихся на практике видов аритмий[45]. Частота осложнений при этом составляет менее 3%[45]. Метод абляции представляет собой подачу энергии через катетер, помещенный внутрисердечно в эндокарде, в результате чего разрушается ткань сердечной мышцы, ответственная за возникновение тахиаритмии. В сердце внедряется множество электродов для выявления участка аритмии и его абляции. Обычно диагностическая часть метода абляции производится во время той же самой процедуры[46]. Эффективность катетерной абляции зависит от точности определения участка происхождения аритмии. Когда участок происхождения аритмии определен, то в непосредственный контакт с ним подводится электрод, и через него подается радиочастотная энергия с целью разрушения этого участка.

Ток, генерируемый радиочастотой, является переменным током, воздействующим частотами 300-750 *кГц*, используемыми для катетерной абляции[47]. Это приводит к образованию тепла в результате сопротивления тканей в точке контакта с электродом. Степень нагревания тканей обратно пропорциональна радиусу в четвертой степени[48]. Следовательно, повреждения, наносимые радиочастотной энергией, являются небольшими. Хотя повреждения, наносимые электрическим током, также вносят свою долю в достижение результата, основным механизмом разрушения тканей все же является тепловое воздействие радиочастотного потока. Острые нарушения, образующиеся в результате воздействия радиочастотного потока, состоят из центральной зоны коагуляционного некроза, окруженного зоной кровотечения и воспаления[49].

Сердечные аритмии, которые можно лечить радиочастотной абляцией, включают в себя пароксизмальные наджелудочковые тахикардии, синдром Вольфа–Паркинсона-Уайта, трепетание предсердий, фибрилляцию предсердий и идиопатическую желудочковую тахикардию. Большинство сердечных аритмий, которые подлежат лечению радиочастотной абляцией, не являются жизнеугрожающими, но значительно влияют на качество жизни пациента[50]. Достоинством радиочастотной абляции сердечных аритмий является ослабление патологических симптомов, улучшение функциональных способностей

и качества жизни, а также устранение необходимости пожизненной антиаритмической лекарственной терапии. Главным недостатком метода является риск осложнений, который варьирует в зависимости от вида процедуры абляции и профессиональных навыков специалиста.

Анестезиологические аспекты

Катетерная абляция вошла в клиническую практику в 1982 г. Вначале абляция проводилась с помощью воздействия постоянного электрического тока[51]. Имея ряд преимуществ перед абляцией постоянным током, радиочастотная абляция заменила прежний метод. Эти преимущества заключаются в отсутствии стимуляции скелетных мышц и сердечной мышцы, в минимальном дискомфорте во время энергетических воздействий, в возможности проведения процедуры у пациентов без выключения сознания и в точечном характере нанесения повреждающих воздействий[49].

Сердечная абляция для коррекции аритмий в основном может проводиться под умеренной седацией или в условиях анестезиологического мониторинга. В некоторых случаях может потребоваться проведение глубокой седации при ухудшении состояния. Лишь в небольшом числе случаев может потребоваться проведение общей анестезии, если пациент возбужден или не может находиться в положении лежа в течение достаточно длительного периода времени. В таких случаях может применяться общая анестезия по стандартам мониторинга, рекомендованным Американским Обществом Анестезиологов (ASA), при адекватном доступе в сосудистое русло. Катетерная абляция является методом выбора в лечении большинства сердечных аритмий. Это безопасный метод лечения, при котором эффект обычно достигается после одной процедуры. По причине своей высокой эффективности метод предлагается всем пациентам, которые без его применения будут вынуждены получать длительную медикаментозную терапию.

Перспективы развития

За последние 2 десятилетия эффективность лечения сердечных тахиаритмий значительно возросла. Основной упор сместился с медикаментозной терапии на немедикаментозную, что значительно увеличило количество радиочастотных абляций и имплантаций дефибрилляторов. Это стало возможным благодаря технологическим достижениям, которые показали преимущества этих методов перед применением антиаритмических лекарственных препаратов[52]. В результате лечение наджелудочковых тахикардий и тахикардий с вовлечением добавочных предсердно-желудочковых проводящих путей останется, вероятно, преимущественной областью применения метода катетерной абляции. Частота излечения пациентов методом катетерной абляции очень высока. Кроме того, лечение угрожающих жизни желудочковых тахиаритмий останется в обозримом будущем преимущественной областью применения для ИКД. Роль метода лечения с ИКД была четко определена в плане продления жизни пациентов, и его применение было расширено до первичной профилактики внезапной смерти у той части населения, которая подвержена высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний[53].

В результате происходящих перемен частота присутствия анестезиологических бригад в кардиологических отделениях будет продолжать расти. Пациенты, которые нуждаются в подобном лечении, всегда находятся в более тяжелом состоянии и имеют сопутствующие заболевания. Роль седации с сохраненным сознанием пациентов будет продолжать уменьшаться при проведении таких процедур. Пациентам все в большей степени будет требоваться полноценный мониторинг и проведение иных необходимых мероприятий под руководством анестезиолога.

Литература

1. Wit AL: Cellular electrophysiologic mechanisms of cardiac arrhythmias. Cardiol Clin 8:393-409, 1990.
2. Jackman WM, Beckman KJ, McClelland JH, et al: Treatment of supraventricular tachycardia due to atrioventricular nodal reentry, by radiofrequency catheter ablation of slow-pathway conduction. N Engl J Med 327:313-318, 1992.
3. Hochleitner M, Hortnagl H, Ng CK, et al: Usefulness of physiologic dual-chamber pacing in drug-resistant idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 66:198-202, 1990.
4. Prevost J, Batelli F: La mort par les courants electriques: courant alternative a bas voltage. J Physiol Path Gen 1:399-412, 1899.
5. Hooker D, Kouwnehoven W, Langworthy D: The effect of alternating electrical currents on the heart. Elect Eng 55:444-454, 1936.
6. Beck C, Pritchard W, Heil H: Ventricular fibrillation of long duration abolished by electrical shock. JAMA 135:985-986, 1947.

6a. Mirowski M, Mower MM. Transvenous automatic defibrillator as an approach to prevention of sudden death from ventricular fibrillation. Heart Lung 2:867-869, 1973.

7. Mangrum JM, DiMarco JP: The evaluation and management of bradycardia. N Engl J Med 342:703-709, 2000.
8. Anonymous: Classification of cardiac arrhythmias and conduction disturbances. Am Heart J 98:263-267, 1979.
9. Kjekshus J, Swedberg K, Snapinn S: Effects of enalapril on long-term mortality in severe congestive heart failure. CONSENSUS Trial Group. Am J Cardiol 69:103-107, 1992.
10. Linde C, Gadler F, Edner M, et al: Results of atrioventricular synchronous pacing with optimized delay in patients with severe congestive heart failure. Am J Cardiol 75:919-923, 1995.
11. Nelson GS, Berger RD, Fetics BJ, et al: Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. Circulation 102:3053-3059, 2000.
12. Clarke JM, Hamer J, Shelton JR, et al: The rhythm of the normal human heart. Lancet 1:508-512, 1976.
13. Truex RC: Structural basis of atrial and ventricular conduction. Cardiovasc Clin 6:1-24, 1974.
14. Anonymous: Breathing and control of heart rate. BMJ 2:1663-1664, 1978.
15. Barrett PA, Peter CT, Swan HJ, et al: The frequency and prognostic significance of electrocardiographic abnormalities in clinically normal individuals. Prog Cardiovasc Dis 23:299-319, 1981.
16. Schamroth L: How to approach an arrhythmia. Circulation 47:420-426, 1973.
17. Josephson ME, Almendral JM, Buxton AE, Marchlinski FE: Mechanisms of ventricular tachycardia. Circulation 75:III-41-III-47, 1987.
18. Hsia HH, Buxton AE: Work-up and management of patients with sustained and nonsustained monomorphic ventricular tachycardias. Cardiol Clin 11:21-37, 1993.
19. DiMarco JP: Work-up and management of sudden cardiac death survivors. Cardiol Clin 11:11-19, 1993.
20. Kass DA, Chen CH, Curry C, et al: Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. Circulation 99:1567-1573, 1999.
21. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, et al: Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. Circulation 107:1985-1990, 2003.
22. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al: ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: Summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). J Cardiovasc Electrophysiol 13:1183-1199, 2002.
23. Elmqvist R, Landegren J, Pettersson SO, et al: Artificial pacemaker for treatment of Adams–Stokes syndrome and slow heart rate. Am Heart J 65:731-748, 1963.
24. Furman S, Robinson G: The use of an intracardiac pacemaker in the correction of total heart block. Surg Forum 9:245-248, 1958.
25. Greatbatch W, Holmes CF: History of implantable

devices: Entrepreneurs, bioengineers and the medical profession, in a unique collaboration, build an important new industry. IEEE Eng Med Bio 10:38-41, 49, 1991.
26. Daley WR: Factors associated with implantation of single- versus dual-chamber pacemakers in 1992. Am J Cardiol 82:392-395, 1998.
27. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al: Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. J Am Coll Cardiol 39:2026-2033, 2002.
28. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al: The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med 352:1539-1549, 2005.
29. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al: Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med 346:1845-1853, 2002.
30. Mirowski M, Mower MM, Staewen WS, et al: The development of the transvenous automatic defibrillator. Arch Intern Med 129:773-779, 1972.
31. Mower MM: Implantable cardioverter defibrillator therapy: 15 years experience and future expectations. In the beginning: From dogs to humans. Pacing Clin Electrophysiol 18(3 Pt 2):506-511, 1995.
32. Mehra R, Cybulski Z: Tachyarrhythmia termination: Lead system and hardware design. *In* Singer I (ed): Implantable Cardioverter–Defibrillator. Armonk, NY, Futura, 1994, pp 109-133.
33. McDaniel WC, Schuder JC: The cardiac ventricular defibrillation threshold: Inherent limitations in its application and interpretation. Med Instrum 21:170-176, 1987.
34. Antiarrhythmics Verus Implantable Defibrillators (AVID) Investigatoe. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. N Engl J Med 337:1576-1583, 1997.
35. Schmitt C, Montero M, Melichercik J: Significance of supraventricular tachyarrhythmias in patients with implanted pacing cardioverter defibrillators. Pacing Clin Electrophysiol 17(3 Pt 1):295-302, 1994.
36. Wharton M, Santini M: Treatment of spontaneous atrial tachyarrhythmias with the Medtronic 7250 Jewel AF: Worldwide clinical experience. Circulation 98:I-190, 1998.
37. Gartman DM, Bardy GH, Allen MD, et al: Short-term morbidity and mortality of implantation of automatic implantable cardioverter-defibrillator. J Thorac Cardiovasc Surg 100:353-357, 1990.
38. Newson C, Joshi GP, Victory R, White PF: Comparison of propofol administration techniques for sedation during monitored anesthesia care. Anesth Analg 81:486-491, 1995.
39. Groh WJ, Silka MJ, Oliver RP, et al: Use of implantable cardioverter-defibrillators in the congenital long QT syndrome. Am J Cardiol 78:703-706, 1996.
40. Primo J, Geelen P, Brugada J, et al: Hypertrophic cardiomyopathy: Role of the implantable cardioverter-defibrillator. J Am Coll Cardiol 31:1081-1085, 1998.
41. Tchou PJ, Kadri N, Anderson J, et al: Automatic implantable cardioverter defibrillators and survival of patients with left ventricular dysfunction and malignant ventricular arrhythmias. Ann Intern Med 109:529-534, 1988.
42. Tung RT, Bajaj AK: Safety of implantation of a cardioverter-defibrillator without general anesthesia in an electrophysiology laboratory. Am J Cardiol 75:908-912, 1995.
43. Chua JD, Wilkoff BL, Lee I, et al: Diagnosis and management of infections involving implantable electrophysiologic cardiac devices. Ann Intern Med 133:604-608, 2000.
44. Brodell GK, Wilkoff BL: A novel approach to determining the cause of pacemaker lead failure. Cleve Clin J Med 59:91-92, 1992.
45. Calkins H, Yong P, Miller JM, et al: Catheter ablation of accessory pathways, atrioventricular nodal reentrant tachycardia, and the atrioventricular junction: Final results of a prospective, multicenter clinical trial. The Atakr Multicenter Investigators Group. Circulation 99:262-270, 1999.
46. Calkins H, Sousa J, el Atassi R, et al: Diagnosis and cure of the Wolff–Parkinson-White syndrome or paroxysmal supraventricular tachycardias during a single electrophysiologic test. N Engl J Med 324:1612-1618, 1991.
47. Borggrefe M, Hindricks G, Haverkamp W, Breithardt G: Catheter ablation using radiofrequency energy. Clin Cardiol 13:127-131, 1990.
48. Haines DE, Watson DD: Tissue heating during radiofrequency catheter ablation: A thermodynamic model and observations in isolated perfused and superfused canine right ventricular free wall. Pacing Clin Electrophysiol 12:962-976, 1989.
49. Huang SK, Graham AR, Wharton K: Radiofrequency catheter ablation of the left and right ventricles: Anatomic and electrophysiologic observations. Pacing Clin Electrophysiol 11:449-459, 1988.
50. Bubien RS, Knotts–Dolson SM, Plumb VJ, Kay GN: Effect of radiofrequency catheter ablation on health-related quality of life and activities of daily living in patients with recurrent arrhythmias. Circulation 94:1585-1591, 1996.
51. Scheinman MM, Morady F, Hess DS, Gonzalez R: Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias. JAMA 248:851-855, 1982.
52. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al: Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med 324:781-788, 1991.
53. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al: Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. N Engl J Med 335:1933-1940, 1996.

Edward J. Norris
Перевод А.Е. Баутина
Редактор перевода К.М. Лебединский

62 Анестезия в сосудистой хирургии

Ключевые моменты

1. Современные достижения в нашем понимании атерогенеза предполагают, что дисфункция эндотелия является ведущим элементом в патогенезе атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания и его осложнений. Вероятно, фундаментальную роль также играет и воспаление в стенке артерии.
2. Хирургия магистральных сосудов представляет собой особое испытание для анестезиолога, поскольку вмешательства высокого риска выполняются в группе пациентов с широкой распространенностью явной или скрытой ишемической болезни сердца, которая в конечном итоге и является ведущей причиной периоперационной и отдаленной летальности.
3. Перед выполнением диагностических тестов необходима тщательная клиническая оценка вероятности наличия выраженной ишемической болезни сердца. Это обеспечит их разумное использование и правильную интерпретацию результатов предоперационного тестирования.
4. Руководства по периоперационной оценке и лечению патологии сердечно-сосудистой системы указывают на то, что вмешательства на коронарном русле редко требуются для снижения риска предстоящей операции. Исключением являются ситуации, когда реконструкция коронарного русла показана вне зависимости от контекста предоперационной подготовки пациента. Современные данные не подтверждают роль профилактической реваскуляризации коронарного русла как средства для снижения риска развития периоперационных или отдаленных осложнений операций на магистральных сосудах.
5. Периоперационное ведение пациентов в сосудистой хирургии требует понимания патофизиологии специфического сосудистого поражения.
6. На протяжении периоперационного периода пациенты должны придерживаться своей обычной терапии препаратами, действующими на сердечно-сосудистую систему. Специального рассмотрения требует антиагрегантная терапия, которая должна быть индивидуализирована для каждого больного.
7. Предупреждение и лечение периоперационной ишемии миокарда требуют тщательного контроля детерминант снабжения и потребления кислорода миокардом. Мониторинг ST-сегмента, в особенности с компьютерным анализом ST-сегмента, должен использоваться для обнаружения ишемии миокарда в периоперационном периоде.
8. Данные клинических исследований указывают на то, что периоперационное начало терапии β-блокаторами может иметь как потенциальные преимущества, так и риски.
9. Клиническая значимость любой интраоперационной технологии мониторинга в конечном счете зависит от выбора целевой категории пациентов, точности интерпретации результатов, а также от соответствия лечебных вмешательств полученным данным.
10. Доказано, что поддержание перфузии жизненно важных органов и функций путем обеспечения стабильной периоперационной гемодинамики более важно для результатов хирургических вмешательств на аорте, чем выбор анестетика или метода анестезии.
11. Патофизиологические изменения, связанные с пережатием аорты и возобновлением кровотока, многогранны и зависят от таких факторов, как уровень пережатия, выраженность ишемической болезни сердца и дисфункции миокарда, объем и распределение крови, активация симпатической нервной системы, а также от метода анестезии и анестетика.
12. Степень предоперационной почечной недостаточности является стойким предиктором повреждения почек в послеоперационном периоде.
13. Менее инвазивной альтернативой открытым вмешательствам на аорте стала недавно появившаяся эндоваскулярная хирургия этого магистрального сосуда. Специфическим осложнением эндоваскулярных операций является так называемое подтекание – состояние, когда не удается достигнуть изоляции аневризматического мешка от артериального кровотока. или ее поддержать
14. Главной клинической задачей мониторинга ЦНС во время каротидной эндартерэктомии является

выявление пациентов, нуждающихся в установке временного шунта сонной артерии, во вторую очередь такой мониторинг используется для определения пациентов, которым показано повышение артериального давления или изменение хирургической техники.

15. Гипотермия в послеоперационном периоде сопровождается многими нежелательными физиологическими эффектами, в том числе может привести к неблагоприятным проявлениям со стороны сердца.

Периоперационное ведение пациентов в сосудистой хирургии является достаточно сложной задачей ввиду частого наличия сопутствующей патологии у пожилых больных, гемодинамического и метаболического стресса, связанного с пережатием артерии и последующим возобновлением кровотока, ишемией жизненно важных органов, включая головной и спинной мозг, сердце и почки. Результатом указанных особенностей являются более высокая летальность и частота периоперационных осложнений в сосудистой хирургии, нежели при других видах оперативных вмешательств. Анестезиологическое пособие должно быть направлено на сохранение функций жизненно важных органов, с особым вниманием к сердцу, патология которого является основной причиной осложнений после операций на сосудистом русле. Спорные клинические аспекты в сосудистой хирургии разнообразны и включают вопросы предоперационной подготовки, хирургии, анестезии и послеоперационного ведения. При этом особое значение имеют дискутабельные положения рутинного предоперационного скрининга ИБС, а также ее адекватного лечения (см. Гл. 34 и 35). Продолжаются дебаты, касающиеся метода анестезии и ее последствий, поскольку сосудистые операции могут быть выполнены под местной, регионарной, общей или комбинированной регионарной и общей анестезией.

В 70-х гг. прошлого века сосудистая хирургия, как таковая, была признана фактором риска для возникновения периоперационных осложнений со стороны сердца. В 80-х гг. внимание сместилось на стратификацию факторов риска для того, чтобы идентифицировать пациентов с наибольшей вероятностью развития осложнений. В 90-х гг. прошлого столетия были проведены интенсивные клинические исследования, касавшиеся методик анестезии, применения симпатолитических препаратов, контроля гемодинамики и подходов к обезболиванию, это позволило получить представление о механизмах развития, мерах предотвращения и лечения осложнений со стороны сердца и иных органов и систем. Именно в это время, первоначально в США, начали формироваться подходы к медицинской помощи, основанные на протоколах и рекомендациях (см. Гл. 92). Позже произошло смещение ключевых подходов от рутинного дооперационного скрининга ИБС с вниманием, направленным на оценку риска и лечение этого заболевания, к интенсивной стратегии периоперационного снижения риска со стороны сердца на основе использования медикаментов и модификации факторов риска (см. Гл. 34 и 35). В дополнение к вышеперечисленному, за последнее десятилетие мультидисциплинарная область эндоваскулярной хирургии обеспечила менее инвазивные подходы и альтернативы традиционной сосудистой реконструктивной хирургии. Подобные малоинвазивные вмешательства изначально предлагались пациентам, традиционно считавшимся неоперабельными при применении открытых доступов. В настоящее время эндоваскулярные подходы применяются у гораздо более широкого круга пациентов, которым показаны хирургические вмешательства на сосудах.

Целью этой главы является обзор вопросов, связанных с периоперационным ведением пациентов при вмешательствах на сосудах, и обсуждение лежащих в основе этих вопросов противоречий. Для простоты изложения материала отдельно обсуждаются пять основных категорий хирургических вмешательств на сосудах: хирургия брюшной аорты, хирургия торакоабдоминальной аорты, эндоваскулярная хирургия аорты, хирургия сосудов нижних конечностей, хирургия сонных артерий.

Атеросклероз

Атеросклероз является прогрессирующим заболеванием, которое нарушает снабжение артериальной кровью любого жизненно важного органа или конечности. Сердечно-сосудистые заболевания, в основе которых лежит атеросклеротическое поражение, являются ведущей причиной смертности и инвалидизации в США. Общепризнанными факторами риска являются мужской пол, возраст, случаи раннего начала сердечно-сосудистых заболеваний в семье, высокий уровень холестерина липротеидов низкой плотности (ЛПНП), низкий уровень холестерина липротеидов высокой плотности (ЛПВП), диабет, ожирение, артериальная гипертензия и курение. Позже в качестве факторов риска были идентифицированы гомоцистеин, фибриноген, липопротеин (а), аполипопротеины В и А-I, С-реактивный белок (CRP, ЦРБ). Вследствие того, что атеросклероз обычно не имеет ранних настораживающих проявлений, профилактика и модификация факторов риска часто запаздывают до того момента, когда у пациента уже имеется значительное атеросклеротическое поражение. Прежде всего атеросклероз поражает крупные и средние артерии и может сохраняться на протяжении всей жизни пациента. Хотя атеросклеротические поражения обусловлены несколькими патогенетическими процессами, в прогрессировании атеросклероза можно выделить три основные стадии. Первичное атеросклеротическое поражение, жировое пятно начинает развиваться с раннего детства и формируется под нормальным эндотелием. Эти повреждения состоят из нагруженных липидами макрофагов (т.е. пенистых клеток), гладкомышечных клеток, эластиновых и коллагеновых волокон. Жировые пятна перерождаются в фиброзные бляшки, состоящие из дегенерировавших пенистых клеток, покрытых слоем пролиферирующих гладкомышечных клеток. В отличие от жировых пятен, эти поражения могут уменьшать кровоток по сосудистому руслу и приводить к ишемии или тромбозу сосудов жизненно важных органов или конечностей и последующему инфаркту. Прогрессирование атеросклеротического поражения представляет собой увеличение фиброзной бляшки с расширением ее богатой липидами сердцевины, накопление кальция, нарушение целостности эндотелиальной выстилки. Физический разрыв защитной выстилки бляшки приводит к возможности контакта потока крови с высокотромбогенным материалом, находящимся в липидной сердцевине атеросклеротиче-

Рис. 62-1 Последовательность событий при эволюции атеросклеротического поражения от I до IV типа, а также различные виды дальнейшей эволюции поражений. Диаграмма отображает основные гистологические характеристики каждого последующего этапа (типа поражения). *Толстые или тонкие стрелки* указывают на относительную легкость, с которой атеросклеротические поражения формируются на специфических участках артерии, или же указывают на относительную частоту и важность пути преобразования. *(Из Stary HC: Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: An update. Arterioscler Thromb Vasc Biol 20:1177-1178, 2000.)*

ского поражения (например, с тканевым фактором), что приводит к формированию тромба (т.е. к атеротромбозу). Тромбоз может приводить к полной окклюзии и клинически значимым осложнениям (например, острому инфаркту миокарда, ОИМ) или, в случае внутреннего геморрагического пропитывания бляшки, к ее увеличению в размерах. Комиссия Американской ассоциации сердца по сосудистым поражениям разработала количественную классификацию гистологически определенных типов атеросклеротического поражения.[1] На Рис. 62-1 представлена наиболее современная классификация.[2] Поражения типа I, II и III всегда небольшие и клинически не проявляются. При развитии поражений IV типа варианты клинических проявлений заболевания могут различаться (см. Рис. 62-1). Хотя поражения от IV до VI типа могут прогрессировать так, что вызывают обструкцию просвета артерий средней или крупной величины и развитие клинических событий (ОИМ, инсульта или ишемии конечности), наиболее часто клинические проявления атеросклероза связаны с VI типом поражения. Гистологические критерии VI типа атеросклеротического поражения часто взаимосвязаны друг с другом и включают один или более из следующих критериев: дефект поверхности, гематому или тромбоз. Уменьшение количества липидов в бляшках типа IV, V или VI может привести к формированию атеросклеротических бляшек морфологических типов VII или VIII.

Воспалительный процесс в сосудистой стенке играет фундаментальную роль в запуске и прогрессировании атеросклероза.[3,4] Следствием осознания этой роли стало терапевтическое воздействие на воспаление в сосудистой стенке для профилактики и лечения атеросклероза и его осложнений. Общепринятые фармакологические подходы, также как те, что направлены на предотвращение рецидивов ОИМ и смерти, могут иметь неожиданные противовоспалительные эффекты. Например, блокаторы гидроксиметилглютарил коэнзима А (т.е. статины) уменьшают концентрацию холестерина ЛПНП, но также обладают противовоспалительной активностью, проявляющейся в снижении адгезии лейкоцитов и активации макрофагов.[5] Сывороточные маркеры воспаления в настоящее время используются в качестве маркеров риска развития и прогрессирования атеросклероза. Повышенные плазменные уровни ЦРБ, острофазного медиатора, продуцируемого в ответ на воздействие провоспалительных цитокинов (преимущественно интерлейкина-6), в настоящее время используются для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний.[6,7] Уровни ЦРБ коррелируют с риском смерти и ОИМ, а также с развитием заболеваний периферических сосудов.[8,9] Способность аспирина снижать частоту ОИМ может быть связана с его как антиагрегантным, так и противовоспалительным (т.е. уменьшение уровня ЦРБ) действиями.[10]

Анатомическое распределение атеросклеротических поражений показано на Рис. 62-2. Наиболее частыми областями поражения являются коронарные артерии, бифуркация сонных артерий, абдоминальный отдел аорты, а также подвздошные и бедренные артерии. Атеросклеротическое поражение чаще развивается около мест отхождения ветвей артерии и вдоль наружных радиусов артериальных дуг. Его развитие может быть обусловлено повышенным напряжением сдвига и повреждением эндотелиальной выстилки. С атеросклерозом ассоциированы повышенные уровни холестерина.[11] Статины являются модифицирующими липидный спектр препаратами выбора при лечении и предотвращении развития атеросклероза. Эффективность статинов в снижении уровней холестерина и уменьшении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний твердо установлена в больших клинических исследованиях, конечными точками которых являлись исходы атеросклеротиче-

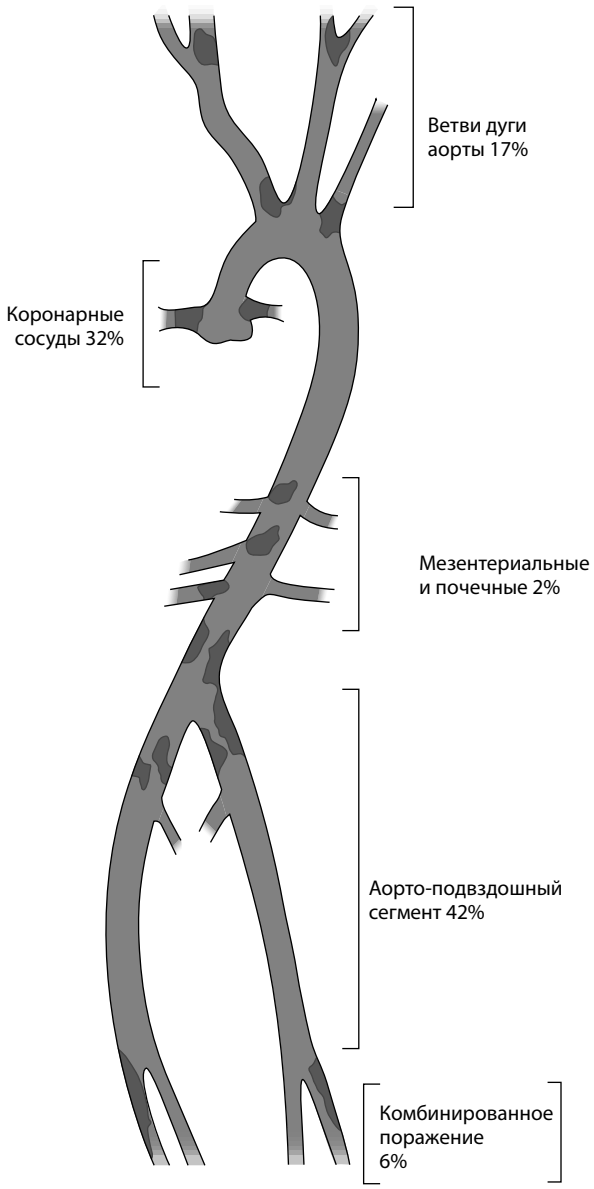


Рис. 62-2 Распределение атеросклеротических поражений. Атеросклеротические бляшки формируются в местах отхождения крупных сосудов и на бифуркациях. Распределение и относительная тяжесть поражения различаются в соответствии с факторами риска. *(Из Zwolak RM, Cronenwett JL: Pathophysiology of vascular disease. In Yeager MP, Glass DD [eds] : Anesthesiology and Vascular Surgery. East Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1990, pp 3-29.)*

ских поражений.[12-14] При уровне холестерина менее 3,88 *ммоль/л* (150 *мг/дл*), липиды высвобождаются из атеросклеротических бляшек.[15] Эстрогены защищают организм от атеросклероза частично благодаря повышению содержания холестерина ЛПВП и снижения количества холестерина ЛПНП. Некоторые данные свидетельствуют о роли антиоксидантов в предотвращении атеросклеротического поражения.[16] В этом отношении также могут быть эффективными витамины С и Е, каротиноиды и фолиевая кислота. Аспирин, вследствие наличия противовоспалительного и антитробоцитарного действий, эффективен в предотвращении инсультов и ОИМ.

Предоперационное обследование больного

Сопутствующие заболевания

Пациенты, которым предстоит перенести хирургические вмешательства на сосудах, часто имеют сопутствующие заболевания, включая сахарный диабет, артериальную гипертензию, нарушения функции почек, легких, каждое из которых нуждается в оценке и, если это возможно, в максимальной степени компенсации перед хирургическим вмешательством (см. Гл. 34 и 35). Вследствие того, что атеросклеротическое поражение носит системный характер, эти пациенты часто страдают от заболеваний артерий различных бассейнов. ИБС является ведущей причиной периоперационной летальности во время сосудистых хирургических вмешательств. Кроме того, отдаленная выживаемость после операций на сосудах значительно ограничивается частыми осложнениями заболеваний сердца.[17] Только менее 10% пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству на сосудах, имеют нормальные коронарные артерии, в то же время более чем у 50% имеется ИБС средней или тяжелой степени выраженности. Не диагностированные ранее инфаркты (определяемые по наличию локальных нарушений сократимости стенок желудочков сердца при отсутствии анамнестических указаний на перенесенный ОИМ) и бессимптомная ишемия миокарда (индуцированные при нагрузке нарушения локальной сократимости стенок желудочков при отсутствии синдрома стенокардии) часто встречаются у пациентов, которым предстоят операции на сосудах (23% и 28%, соответственно)[18]. В этих ситуациях отдаленные

летальность и риск развития осложнений со стороны сердца повышены. Систолическая дисфункция левого желудочка встречается в пять раз чаще у пациентов с заболеваниями сосудов, чем в сходной по остальным показателям контрольной группе[19]. Неясно, какое именно сосудистое заболевание с наибольшей вероятностью встречается у пациентов с сопутствующей ИБС. Некоторые исследователи показали, что частота встречаемости и выраженность ИБС сходны у пациентов с заболеваниями аорты, нижних конечностей и сонных артерий.[20] Другие авторы указали на то, что у пациентов с заболеваниями сосудов нижних конечностей чаще встречаются выраженная ИБС и периоперационные осложнения.[21-23] Медикаментозная терапия является основной в лечении ИБС.

Изменения состояния сердца в периоперационном и отдаленном периодах

В дооперационном периоде у пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству на сосудах, должна быть рассмотрена возможность развития ОИМ и смерти (Табл. 62-1). Фатальные, так же как и не заканчивающиеся смертью пациента ОИМ являются наиболее значимыми и специфичными осложнениями, определяющими периоперационные поражения сердца. После объединения данных недавних исследований, общая распространенность периоперационного ОИМ и смерти составила 4,9% и 2,4%, соответственно. Когда же исходы оцениваются на отдаленных этапах (от 2 до 3 лет), ОИМ и смерть от нарушений сердечной деятельности отмечаются в 8,9% и 11,2% случаев, соответственно. Подобные периоперационные и отдаленные заболеваемость и смертность остаются неизменными, несмотря на агрессивную тактику медикаментозной терапии и хирургического лечения.[35]

Подход, основанный на применении протоколов и рекомендаций

Подход, основанный на применении протоколов и рекомендаций, в здравоохранении сравнительно новый и берет свое начало в США. Фонд Американского колледжа кардиологии (ACC) и Американской ассоциации сердца (AHA) на протяжении более чем двух десятилетий совместно разрабатывают рекомендации и протоколы в области сердечно-сосудистых заболеваний. Специальная группа ACC/AHA по разработке практических рекомендаций и протоколов опубликовала в 1996 г. «Рекомендации по периоперационной оценке сердечно-сосудистой системы при некардиохирургических вмешательствах».[38] Этот основанный на позициях доказательной медицины подход к периоперационной оценке и ведению пациентов был пересмотрен в 2002 г.[39] и в последний раз в 2007 г.[40,41] В Гл. 34 представлен упрощенный алгоритм по периоперационной оценке сердца и ведению пациентов при некардиохирургических вмешательствах из Рекомендаций, опубликованных в 2007 г. Авторы подчеркивают, что целью предоперационной оценки является не простое выполнение медицинского освидетельствования пациента, но скорее изучение его физического статуса, представление рекомендаций по определению риска патологических отклонений со стороны

Табл. 62-1 Частота развития инфаркта миокарда и летальность при реконструктивных хирургических вмешательствах на сосудах

Исследование	ОИМ (%)	Смертность (%)	Комментарии
Краткосрочные наблюдения (при нахождении в стационаре или 30-дневные)*			
Ouyang и соавт.[24]	8	0	Небольшое исследование
Raby и соавт.[25]	2,3	0,06	Аорта, нижние конечности, сонные артерии
Mangano и соавт.[26]	4,1	2,3	Только пациенты с поражением сосудов
Bode и соавт.[27]	4,5	3,1	Поражение всех сосудов нижних конечностей
Christopherson и соавт.[28]	4,0	2,0	Поражение всех сосудов нижних конечностей
Mangano и соавт.[29]	5,0	0	Только пациенты с поражением сосудов
Fleisher и соавт.[30]	6,0	3,0	Только пациенты с поражением сосудов
Pasternack и соавт.[31]	4,5	1,0	Аорта, нижние конечности, сонные артерии
Krupski и соавт.[21]	2,1	2,9	Аорта, нижние конечности
Baron и соавт.[32]	5,9	4,0	Любая патология аорты
Norris и соавт.[33]	3,3	5,4	Любая патология аорты
Fleron и соавт.[34]	5,5	4,1	Любая патология аорты
McFalls и соавт.[35]	8,4	3,2	Аорта, нижние конечности
Среднее	4,9	2,4	
Долговременное наблюдение (во время нахождения в стационаре и после выписки)*			
Raby и соавт.[25]	7,4	5,1	20-месячное наблюдение
Mangano и соавт.[26]	4,7	3,5	15-месячное наблюдение
Mangano и соавт.[36]	19,4	13,5	24-месячное наблюдение
Hertzer и соавт.[37]		12	Пятилетнее наблюдение
Krupski и соавт.[22]	3,9	11,2	24-месячное наблюдение
McFalls и соавт.[24]	Не оценивалась	22	2,7-летний период наблюдения
Среднее	8,9	11,2	2,5-летний средний период наблюдения

*При краткосрочном наблюдении исходы указаны для периода госпитализации или 30-ти суток. В этих случаях смерть от инфаркта миокарда учитывается как в графе «инфаркт миокарда», так и в графе «смертность». При долгосрочном наблюдении инфаркт миокарда не включен в графу «смертность», поскольку часто причина летального исхода оставалась неизвестной. При долгосрочных периодах наблюдения частота инфарктов миокарда занижена

сердца, их дальнейшему обследованию и ведению. Указанные меры должны определить клинический профиль риска, который может использоваться пациентом и его близкими при принятии решений по лечению, способных повлиять на периоперационные и отдаленные исходы со стороны сердечно-сосудистой системы. Важным заключением рекомендаций по периоперационному ведению пациентов является то, что вмешательства на коронарном русле редко требуются для снижения риска предстоящей операции. Исключением являются ситуации, когда реконструкция коронарного русла показана вне зависимости от контекста предоперационной подготовки пациента. Таким образом, предоперационные диагностические пробы не должны выполняться, если только они не влияют на ведение пациента. Через весь документ проводится мысль о том, что пациенты с патологией сосудов требуют особого внимания. В данной главе будут рассмотрены соответствующие подходам доказательной медицины положения обновленных рекомендаций.

Оценка риска нарушений сердечной деятельности

Предоперационная оценка сердечной деятельности дает возможность инициировать и оптимизировать фармакологическое сопровождение, предпринимать должные лечебно-диагностические мероприятия для того, чтобы не только снизить периоперационный риск, но и улучшить отдаленный прогноз в отношении сердечно-сосудистых осложнений.

Пошаговый подход рекомендаций ACC/AHA, рассматривающий хирургию сосудов как отдельную область некардиохирургических вмешательств, детально изложен в Гл. 34. В настоящей главе изложены только аспекты, специфичные для хирургии сосудов.

После оценки риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы встает следующая серьезная задача. Она заключается в изменении плана периоперационного ведения пациента для того, чтобы снизить риск путем коррекции медикаментозной терапии (например, назначения β-блокаторов), выполнения вмешательства на коронарных артериях (чрескожной ангиопластики или стентирования, аортокоронарного шунтирования, АКШ), модификации или интенсификации периоперационного ведения (использование инвазивного мониторинга гемодинамики), или изменения предоперационных планов (например, выполнение эндоваскулярного вмешательства на аорте вместо открытой операции).

Особенно важное значение имеет взаимодействие между хирургами, анестезиологами и кардиологами, поскольку указанные специалисты могут иметь отличающиеся подходы к оценке и модификации риска.

Клиническая шкала показателей риска

Оценка риска поражения сердца перед хирургическим вмешательством на сосудах является противоречивой и сложной задачей (см. Гл. 33 и 34). Шкала риска представляет собой скрининговый метод, основанный на показателях цена-эффективность и используемый для выявления пациентов, требующих дальнейшего кардиологического обследования (т.е. дополнительной стратификации рисков при помощи неинвазивных технологий). Высокая вероятность наличия ИБС перед выполнением диагностических проб делает шкалу показателей риска менее полезной в хирургии сосудов. Шкала показателей риска не дает возможности оценить индивидуальный риск для пациента, но позволяет отнести его к одной из нескольких категорий, обычно определяемых как низкого риска (вероятность нарушений сердечной деятельности <1%), среднего риска (от 1% до 5%) или высокого риска (>5%). Как будет показано ниже, клинические показатели риска, выявленные методом логической регрессии в группе пациентов сосудистой хирургии, могут быть использованы совместно с неинвазивными диагностическими тестами для оптимизации оценки риска нарушений сердечной деятельности перед хирургическими вмешательствами на сосудах.[42,43] Как показал анализ данных, полученных в исследовании «Профилактическая реваскуляризация коронарных артерий» (CARP), отсутствие множественных факторов риска поражения сердца позволяет выделить пациентов с наилучшими показателями выживаемости в отдаленном периоде после операций на сосудах.[44]

Перенесенное ранее аортокоронарное шунтирование

Перенесенная реваскуляризация коронарного русла может не обеспечить достаточного уровня защиты пациента от ОИМ или смерти после вмешательства на магистральных сосудах[45]. Результаты рандомизированного, проспективного исследования CARP показали, что агрессивная стратегия профилактической коронарной реваскуляризации перед хирургическими вмешательствами на сосудах у пациентов со стабильными показателями сердечной деятельности не улучшает ближайшие результаты этих операций и отдаленную выживаемость[35]. Через 2,7 года после рандомизации смертность составляла 22% и 23% у пациентов с реваскуляризацией и без нее, соответственно. Послеоперационный ОИМ, определяемый по уровню тропонинов, случался у 12% и 14% пациентов с реваскуляризацией и без нее, соответственно. Среди пациентов, рандомизированных в группу коронарной реваскуляризации, у перенесших АКШ было зарегистрировано меньше периоперационных ОИМ (6,6% против 16,8%), а также ОИМ в позднем послеоперационном периоде (9,8% против 23,7%), чем у пациентов, которым выполняли чрескожные вмешательства. При этом в группе АКШ количество пораженных артерий было больше (3,0 против 2,2).[46] Полнота процедуры реваскуляризации (АКШ > ЧТКА) была наиважнейшим показателем, обусловливающим подобные различия в результатах лечения. Пилотное рандомизированное исследование «Датское эхокардиографическое исследование сердечного риска с применением стресс-ЭХО-V» (DECREASE-V) было посвящено изучению роли профилактической коронарной реваскуляризации у пациентов с высоким риском (три или более клинических фактора риска и значительная ишемия, вызванная при стресс-тесте) перед вмешательствами на магистральных сосудах.[47] Предоперационная коронарная реваскуляризация не сопровождалась улучшением исходов в ближайшем или отдаленном послеоперационном периодах. Не было выявлено значимых различий по конечной точке, определенной как смерть от любой причины или несмертельный ОИМ, в течение 30 дней (43% против 33%) или в течение 1 года наблюдения (49% против 44%) между пациентами, рандомизированными к прохождению реваскуляризации или не подвергнутых реваскуляризации. Не было обнаружено значимых различий в частоте периоперационных осложнений со стороны

сердца между пациентами, подвергавшимися АКШ или чрескожным вмешательствам. Результаты этих двух рандомизированных исследований согласуются с современными положениями руководств ACC/AHA по периоперационному ведению некардиохирургических пациентов[40] и АКШ[48], в которых предоперационная реваскуляризация рекомендуется только для пациентов с нестабильным состоянием сердечной деятельности или в случаях выраженного поражения коронарного русла, для которых было доказано улучшение выживаемости после АКШ. Стоит отметить, что периоперационные осложнения при выполнении АКШ встречаются гораздо чаще у пациентов с заболеваниями периферических артерий, чем при отсутствии данной патологии[49]. Эти осложнения могут задержать и даже сделать невозможным выполнение последующего хирургического вмешательства на сосудах.

Предшествующие чрескожные вмешательства на коронарном русле

Роль профилактической чрескожной коронарной реваскуляризации в предоперационном периоде хирургии сосудов остается спорной[35,47].

В настоящее время эффективность чрескожных вмешательств в предоперационном периоде считается доказанной только для пациентов с нестабильным течением ИБС[41]. В целом, пациенты с заболеваниями периферических сосудов часто не являются идеальными кандидатами для подобной коронарной реваскуляризации. Эти вмешательства требуют постановки интродьюсера большого диаметра в бедренную артерию, что предрасполагает к развитию псевдоаневризм и нарушений кровотока в нижних конечностях[50]. Чрескожные вмешательства могут быть выполнены и через плечевую артерию, однако это технически сложно. Частота успешных реваскуляризаций ниже, а риск связанных с ними осложнений и летальность выше у пациентов с заболеваниями периферических артерий в сравнении с группой лиц без подобной патологии[51]. Таким образом, в современных руководствах отмечается, что чрескожные вмешательства перед некардиохирургическими операциями, включая сосудистую хирургию, не имеют значения в предотвращении периоперационных поражений сердца, за исключением пациентов, которым реваскуляризация независимо показана по причине нестабильного течения ИБС.[41]

Неинвазивные диагностические тесты, оценивающие состояние сердца

Тщательная клиническая оценка вероятности наличия ИБС перед тестированием необходима для оправданного использования и рациональной трактовки результатов этих тестов при предоперационном исследовании сердечно-сосудистой системы. В целом неинвазивное диагностическое тестирование сердца перед хирургическим вмешательством на сосудах более всего показано пациентам с предполагаемым средним клиническим риском. Такое исследование не должно проводиться, если оно не изменит тактику ведения пациента, и не должно рассматриваться как первый шаг к реваскуляризации коронарного русла, поскольку, как было показано выше, реваскуляризация редко необходима для того, чтобы пациент перенес периоперационный период. Расширение обследования состояния сердечной деятельности перед операцией на сосудах может привести к осложнениям, задержке, а также к отказу пациента от хирургического вмешательства. Полный обзор по данному вопросу можно найти в Гл. 34 и 42.

Катетеризация сердца и профилактическая реваскуляризация

Наиболее объемный анализ результатов хирургических вмешательств на сосудах представлен N. Hertzer и колл.[20] из клиники Кливленда.

Эти исследователи выполнили катетеризацию сердца последовательно у 1000 пациентов, которым предстояло хирургическое вмешательство на сосудах (резекция аневризмы аорты, каротидная эндартерэктомия, а также реваскуляризация нижних конечностей). Распространенность и тяжесть ИБС оценивались в соответствии со следующей классификацией: нормальные коронарные артерии; ИБС от невыраженной до средней степени (стенозирование коронарных артерий не превышает 70%); выраженная компенсированная ИБС (один или более стенозов, превышающих 70% при адекватном коллатеральном кровотоке); тяжелая ИБС с возможной коррекцией (один или более стенозов, превышающих 70%) и, наконец, тяжелая неоперабельная ИБС со стенозированием более 70% одной или нескольких коронарных артерий и тяжелым дистальным процессом или низкой сократительной способностью желудочков. Наиболее значимой находкой этого исследования стало то, что только у 8,5% пациентов были нормальные коронарные артерии, а у 60% наблюдались выраженные или тяжелые поражения коронарного русла (стенозы более 70%)[20]. Даже когда наличие ИБС не предполагалось клинически, более чем у трети пациентов обнаруживалось выраженное или тяжелое поражение коронарных артерий. Эти результаты представлены в Табл. 62-2.

Общая летальность как в ближайшем, так и в отдаленном (4,6 лет наблюдения) послеоперационном периодах показана в Табл. 62-3. Из 216 пациентов, которым было выполнено АКШ, 12 (5,5%) умерли после этого вмешательства. Этот уровень смертности превышает летальность при АКШ среди пациентов без заболеваний периферических сосудов (от 1% до 2%), что указывает на необходимость учета риска, связанного с выполнением АКШ, при предоперационной оценке пациентов с заболеваниями сосудов. При оценке общей летальности (ранней и отдаленной (> 5 лет)) этот показатель составил 12% среди пациентов, перенесших АКШ, и 26% в случаях, когда АКШ

Табл. 62-2 Результаты коронарной ангиографии у 1000 пациентов с поражением периферического сосудистого русла

	Клиника ИБС					
	Нет		Предполагается наличие		Всего	
Ангиографическая классификация	No.	%	No.	%	No.	%
Интактные коронарные артерии	64	14	21	4	85	8,5
От невыраженной до умеренно выраженной ИБС	218	49	99	18	317	32
Выраженная компенсированная ИБС	97	22	192	34	289	29
Тяжелая, поддающаяся коррекции ИБС	63	14	188	34	251	25
Тяжелая, неоперабельная ИБС	4	1	54	10	58	5,8

Данные из Hertzer NR, Beven EG, Young JR, et al: Coronary artery disease in peripheral vascular patients. A classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. Ann Surg 199:223-233, 1984

Табл. 62-3 Периоперационная и отдаленная (пятилетняя) смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у 846 пациентов после реконструктивных хирургических вмешательств в соответствии с ангиографической классификацией поражения коронарных артерий

Клинические данные	Всего пациентов	Нормальные или от невыраженной до умеренно-выраженной ИБС		Прогрессирующая, компенсированная ИБС		Тяжелая операбельная				Тяжелая неоперабельная ИБС		Всего остановок кровообращения	
						АКШ		Без АКШ					
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Мужчины	685	10/242	4,1	33/204	16	13/174	7,5	6/24	25	14/41	34	76	11
Женщины	315	5/160	3,1	12/85	14	12/42	29	3/11	27	8/17	47	40	13
Возраст менее 70 лет	722	10/328	3,0	29/198	15	19/148	13	3/20	15	13/28	46	74	10
Возраст более 70 лет	278	5/74	6,8	16/91	18	6/68	8,8	6/15	40	9/30	30	42	15
Нормальное АД	403	7/185	3,8	15/102	15	8/82	9,8	2/15	13	8/19	42	40	9,9
Артериальная гипертензия	597	8/217	3,7	30/187	16	17/134	13	7/20	35	14/39	36	76	13
Без диабета	830	12/348	3,4	28/232	12	17/183	9,3	8/30	27	13/37	35	78	9,4
Диабет	170	3/54	5,6	17/57	30	8/33	24	1/5	20	9/21	43	38	22
Всего	1000	15/402	3,7	45/289	16	25/216	12	9/35	26	22/58	38	116	12

АКШ – аортокоронарное шунтирование. ИБС – ишемическая болезнь сердца. Из Hertzer NR, Young JR, Beven EG, et al: Late results of coronary bypass in patients with peripheral vascular disease. II. Five-year survival according to sex, hypertension, and diabetes. Cleve Clin J Med 54:15-23, 1987

не выполнялось. Несмотря на то, что эти данные, как кажется, отражают положительное влияние АКШ на исходы, высокая смертность, непосредственно связанная с АКШ (5,5%), снижает значимость этих положительных влияний.

Два рандомизированных клинических исследования были выполнены для оценки влияния профилактической реваскуляризации коронарных артерий на исходы хирургических вмешательств на сосудах[35,47]. Из 5859 пациентов, участвовавших в исследовании CARP,[35] 1190 перенесли ангиографии коронарных сосудов, основанием для которых была комбинация клинических факторов риска и данных неинвазивных визуализирующих стресс-тестов[42]. Распространенность и тяжесть ИБС по данным этих ангиограмм были следующими: у 43% пациентов имелся стеноз одной или нескольких крупных коронарных артерий не менее 70%, с возможностью реваскуляризации перед выполнением вмешательства на сосудах (эти пациенты были в дальнейшем рандомизированы в группы реваскуляризации или контроля), у 31% пациентов не было выявлено стенозов коронарных артерий, у 18% включенных в исследование повреждение коронарного русла было признано неоперабельным и у 5% имелся 50%-ный или более выраженный стеноз ствола левой коронарной артерии. Исследование CARP показало, что профилактическая реваскуляризация (чрескожная или АКШ) являлась безопасной процедурой, однако не улучшала отдаленный прогноз после сосудистой хирургии. Отдаленная летальность (2,7 лет) составила 22% в группе реваскуляризации и 23% среди пациентов, которым реваскуляризация не проводилась (Рис. 62-3). Несмотря на то, что в исследовании не предполагалась оценка эффектов профилактической реваскуляризации в ближайшем периоде, не было обнаружено уменьшение числа неблагоприятных исходов в периоперационном периоде, включая летальность (3,1% против 3,4%) и ОИМ (12% против 14%). Результаты исследования CARP могут быть использованы у широкого круга пациентов, которым запланировано хирургическое вмешательство на сосудах; однако эти данные не могут быть экстраполированы на пациентов с симптомами нестабильной стенокардии, поражением ствола левой коронарной артерии, аортальным стенозом или тяжелой дисфункцией левого желудочка, так как эти состояния считались критериями исключения из исследования. В исследовании DECREASE-V[47] участвовало 1880 пациентов, которым предстояло вмешательство на сосудах, в случае наличия трех и более клинических факторов риска (430 пациентов) проводили неинвазивное стресс-тестирование с использованием стресс-ЭХО или перфузионного сканирования.

Пациенты с выраженной стресс-индуцированной ишемией (26%) в процессе рандомизации были включены либо в группу реваскуляризации, либо в группу контроля. Коронароангиография показала поражение двух коронарных артерий в 24%, трех коронарных артерий в 67%, и поражение ствола левой коронарной артерии в 8% случаев. Профилактическая коронарная реваскуляризация (чрескожная или АКШ) не улучшала периоперационные или отдаленные результаты (Табл. 62-4). Общая летальность и частота развития нефатального ОИМ в срок до 30 дней после сосудистого вмешательства составили 43% в группе профилактической реваскуляризации и 33% в группе контроля. Через год после вмешательства эта комбинированная конечная точка (общая летальность и несмертельный ОИМ) была отмечена у 49% пациентов после реваскуляризации и у 44% пациентов контрольной группы.

Отсутствие положительных эффектов профилактической реваскуляризации, обнаруженное в исследованиях CARP и DECREASE-V, плохо согласуется с более благоприятными результатами, полученными Hertzer с соавт. и указанными в других исследованиях («Хирургия коронарных артерий» (CASS[52]) и «Исследование реваскуляризации при АКШ и при ангиопластике» (BARI[53]), однако эти данные не противоречат рекомендациям, применяемым в настоящее время[40]. Отчетливо представляется, что обсуждаемая проблема гораздо глубже, чем вопросы критических пора-

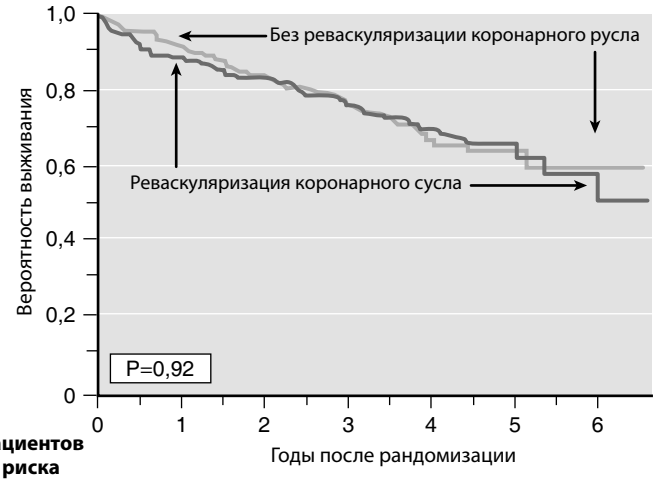


Рис. 62-3 Долговременное выживание пациентов после рандомизации в группу реваскуляризации коронарных артерий или в группу отсутствия такого лечения перед реконструктивными вмешательствами на магистральных сосудах (Исследование профилактической реваскуляризации коронарных артерий). Кривые выживания Каплана–Мейера для всех пациентов. *(Из McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, et al: Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. N Engl J Med 351:2796-2804, 2004.)*

Число пациентов в группе риска						
Реваскуляризация коронарного русла	226	175	113	65	18	7
Без реваскуляризации коронарного русла	229	172	108	55	17	12

жений коронарных артерий. Возможно, это связано с тем, что наше представление о коронарной анатомии, предрасполагающей к риску для сердца, весьма недостаточно. Существуют новые данные о том, что периоперационные ОИМ могут быть вызваны нестабильными бляшками (т.е. с уязвимой поверхностью), которые часто локализуются в коронарных сосудах без критического стеноза[54]. Стратегии, направленные на снижение периоперационного стресса и уменьшение потенциальных триггеров разрыва атеросклеротической бляшки в коронарной артерии, могут оказаться более эффективными, чем направленные на коронарную реваскуляризацию.

Оценка функции легких

Послеоперационные осложнения со стороны легких представляют значимую проблему при вмешательствах на сосудах, с наибольшей частотой возникновения при открытых вмешательствах на аорте (см. Гл. 93). Наиболее важными осложнениями со стороны легких являются ателектазы, пневмония, дыхательная недостаточность, а также ухудшение течения хронических заболеваний. Учитывая то, что курение широко распространено в этой популяции, часто встречаются хроническая обструктивная болезнь легких и хронический бронхит, при наличии этих факторов пациент попадает в группу повышенного риска послеоперационных осложнений со стороны легких. Когда клиническая оценка предполагает тяжелое поражение легких, функциональные тесты легких могут быть полезны для оценки и улучшения функции дыхания (см. Гл. 44). Предоперационное определение газового состава крови может помочь установить исходные ориентиры для послеоперационного сравнения. Исходная гиперкапния (парциальное давление углекислого газа в артериальной крови более 45 *мм рт. ст.*) указывает на высокий риск послеоперационных осложнений. Терапия бронходилататорами может быть показана на основании результатов функциональных тестов легких, хотя следует также учитывать риск развития аритмии или ишемии миокарда на фоне приема β-агонистов.

Предоперационное использование коротких курсов глюкокортикоидов (преднизон, 40 *мг/сут* в течение 2 дней) может оказать благоприятное влияние на пациентов при наличии значительно выраженной хронической обструктивной болезни легких или астмы[55]. При наличии данных за инфекционный процесс в легких требуется лечение соответствующими антибактериальными препаратами. Несмотря на ограниченное количество данных, свидетельствующих об улучшении функции легких при применении регионар-

Табл. 62-4 Периоперационные и отсроченные исходы у пациентов в исследовании DECREASE-V

	Реваскуляризация, No. (%)	**Без реваскуляризации, No. (%)**	**HR (95% CI)**	***P***
Число пациентов	49	52		
События до операции				
Летальность от всех причин	2 (4,1)	0		0,23
Инфаркт миокарда	1 (2,1)	0		
Сочетание	3 (6,1)	0		0,11
События до 30-го дня после вмешательства				
Летальность от всех причин	11(22,5)	6 (11,5)	2,2 (0,74-6,6)	0,14
Инфаркт миокарда	17 (34,7)	16 (30,8)		
Сочетание	21 (42,9)	17 (32,7)	1,4 (0,73-2,8)	0,30
События до 365-го дня после вмешательства				
Летальность от всех причин	13 (26,5)	12 (23,1)	1,3 (0,55-2,9)	0,58
Инфаркт миокарда	18 (36,7)	19 (36,5)		
Сочетание	24 (49,0)	23 (44,2)	1,2 (0,68-2,3)	0,48

CI – доверительный интервал; HR – отношение рисков. Из Poldermans D, Schouten O, Vidakovic R, et al: A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery. The DECREASE-V Pilot Study. J Am Coll Cardiol 49:1763-1769, 2007

ной анестезии[56], у пациентов с выраженными заболеваниями положительные результаты могут быть получены при использовании эпидуральной анестезии, если ее применение будет продолжаться также и в послеоперационном периоде, поскольку использование местных анестетиков позволяет избежать депрессии дыхания при системном введении опиатов. В целом эффективность подходов, позволяющих предотвратить осложнения со стороны легких в послеоперационном периоде, ограничена.

Положительные влияния доказаны только в отношении побудительной спирометрии и дыхания с постоянным положительным давлением в дыхательных путях[57]. При условии адекватного респираторного обеспечения, даже пациенты с тяжелой недостаточностью функции легких могут перенести вмешательство на аорте с приемлемым риском осложнений и летальности[58].

Оценка функции почек

Хронические заболевания почек часто встречается в сосудистой хирургии и сопровождаются повышенным риском смерти и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (см. Гл. 33 и 45)[59]. Хроническая болезнь почек в значительной степени предопределяет отдаленную летальность у пациентов с симптомным нарушением артериального кровоснабжения нижних конечностей, независимо от тяжести заболевания, риска сердечно-сосудистых осложнений и сопутствующего лечения[60]. Сердечно-сосудистые заболевания, в свою очередь, независимо ассоциированы с ухудшением выделительной функции и развитием болезни почек[61]. Креатинин сыворотки и его клиренс часто используются для периоперационной оценки функции почек. Уровень креатинина сыворотки выше 177 *мкмоль/л* (2 *мг/дл*) является независимым фактором риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы после некардиохирургических оперативных вмешательств[62]. Предоперационный клиренс креатинина меньший, чем 60 *мл/мин,* является независимым предиктором как ближайшей, так и отдаленной летальности после хирургических вмешательств на сосудах[63].

Периоперационное использование β-блокаторов[63] и статинов[63] сопровождается более низким риском летальности при вмешательствах на сосудах у пациентов с поражением почек. Атеросклеротическое поражение абдоминальной аорты или почечных артерий может ухудшить кровоток и функцию почек. Стеноз почечных артерий вызывает гипертензию по механизму вазоконстрикции, обусловленной ренином и ангиотензином. Гипертензия сама по себе может стать причиной почечной недостаточности разной степени выраженности. Диабетическая нефропатия часто встречается в данной группе пациентов. На исходное снижение почечной функции могут накладываться прямые нефротоксические эффекты рентгеноконтрастных препаратов, вводимых до вмешательства или интраоперационно.

Ишемия почек наступает при прекращении почечного кровотока во время пережатия аорты. Даже при инфраренальном пережатии аорты почечный кровоток может быть существенно снижен, несмотря на нормальное системное артериальное давление и сердечный выброс. Элементы атеросклеротических бляшек могут вызывать эмболию почечных артерий, особенно при супраренальном пережатии аорты и возобновлении кровотока. Колебания внутрисосудистого объема и сердечного выброса могут уменьшать перфузию почек во время интраоперационного и послеоперационного периодов. В одном из исследований, включавшем более 500 пациентов, острая почечная недостаточность встречалась в 7% случаев после реконструктивных операций на абдоминальной аорте.

Периоперационная ишемия миокарда

Этиология и профилактика

Ишемическая болезнь сердца является основной причиной периоперационной (и общей) смертности в США[17]. В Табл. 62-5 суммированы результаты восьми исследований, показывающих относительную частоту встречаемости предоперационной, интраоперационной и постоперационной ишемии миокарда. В двух исследованиях[28,33] с наименьшей частотой интраоперационной ишемии миокарда по протоколу строго контролировались интраоперационные частота сердечных сокращений и артериальное давление. E. Norris и соавт.[33] продолжили этот «жесткий» гемодинамический контроль в послеоперационном периоде и сообщили о наи-

Табл. 62-5 Частота встречаемости ишемии миокарда* во время предоперационного, интраоперационного и послеоперационного периодов при реконструктивных хирургических вмешательствах на сосудах

Исследование	Дооперационный период	Во время операции	После операции	Всего
Pasternack и соавт.[31]				
Аорта/нижние конечности	40	38	48	61
Сонные артерии	38	41	54	68
Ouyang и соавт.[24]	13	21	63	
McCann and Clements[64]	14	38		
Mangano и соавт.[26]	20	25	41	
Raby и соавт.[65]	18	30		
Christopherson и соавт.[28]	8	11	40	40
Boylan и соавт.[66]	35			
Norris и соавт.[22]	3†	4†	15†	16
Среднее	19	23	42	43

*Доля пациентов с ишемией миокарда, выявленной при мониторировании ЭКГ по Холтеру и анализе сегмента ST
†Неопубликованные данные

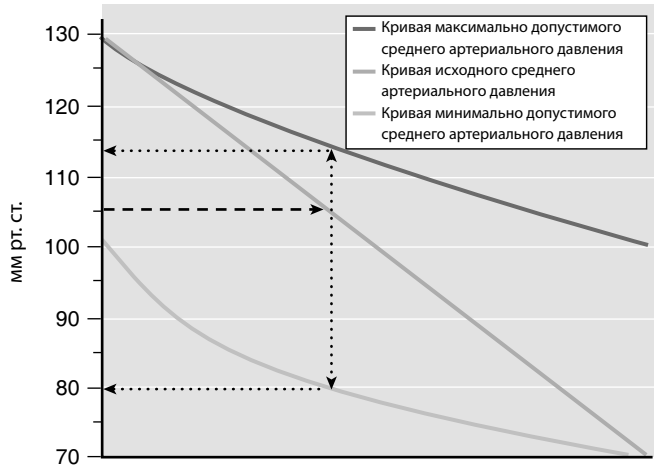


Рис. 62-4 Номограмма, используемая для определения допустимых пределов минимального и максимального среднего артериального давления. Необходимо провести горизонтальную прямую от показателя исходного среднего артериального давления на левой вертикальной оси до пересечения с линией исходного среднего артериального давления. Затем из этой точки надо провести вертикальную линию до пересечения с кривой максимального допустимого среднего артериального давления (вверху) и с кривой минимального допустимого среднего артериального давления (внизу). У пациента с исходным средним артериальным давлением 105 *мм рт. ст.,* как это показано на рис. интервал допустимого минимального и максимального среднего артериального давления составляет от 80 до 114 *мм рт. ст. (Из Norris EJ, Beattie C, Perler BA, et al: Double-masked randomized trial comparing alternate combinations of intraoperative anesthesia and postoperative analgesia in abdominal aortic surgery. Anesthesiology 95:1054-1067, 2001.)*

меньшей частоте (15%) выявления послеоперационной ишемии миокарда. Эти исследования позволили предположить, что настойчивый контроль периоперационной гемодинамики, с акцентом на частоту сердечных сокращений (менее 85 *уд/мин*), играет важную роль в снижении ишемии миокарда. Несмотря на свидетельства, говорящие о потенциальной пользе даже еще более жесткого контроля частоты сердечных сокращений (менее 70 $мин^{-1}$) в уменьшении риска ишемии миокарда после операций на сосудах[67], имеются убедительные данные о предположительном вреде такого подхода[68].

Имеется мало доступной информации относительно важности контроля артериального давления. Рациональный подход к пациентам с гипертензией или гипотензией описан на Рис. 62-4.

Результаты нескольких исследований углубили наше понимание клинических факторов, которые могут спровоцировать развитие ишемии миокарда, таких, например, как частота сердечных сокращений. После вмешательства на сосудах, в отличие от АКШ, пациенты покидают операционную с той же самой ишемической болезнью сердца, с которой они были доставлены в нее, с тем лишь различием, что им предстоит перенести стресс послеоперационного периода. Ряд пациентов с патологией сосудов реагирует развитием ишемии миокарда при «субтахикардиальной» частоте сердечного ритма[69]. У некоторых пациентов высокого риска частота сердечных сокращений около 85 $мин^{-1}$ устойчиво приводит к развитию ишемических изменений сегмента ST. Важнейшей задачей анестезиолога является не только контроль сердечного ритма, но и диагностика и лечение причин, которые привели к изменению частоты сердечных сокращений.

Оптимальный показатель гематокрита для пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству на сосудах, неизвестен. Риск развития ишемии миокарда и поражения сердца повышается, если в раннем послеоперационном периоде концентрация гемоглобина менее 90 *г/л*[70]. По этой причине имеет смысл сложившаяся практика поддержания уровня гемоглобина выше 90 *г/л* у пациентов, подвергшихся оперативному вмешательству на сосудах, особенно если они находятся в группе риска ишемического повреждения сердца (см. Гл. 55).

Мониторинг ишемии миокарда

Для того, чтобы выявить ишемию миокарда в периоперационном периоде, используются три метода: ЭКГ, снимаемая на поверхности тела пациента, чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ) и катетеризация легочной артерии (см. Гл. 40-42). При оценке практической значимости этих методов необходимо учитывать их чувствительность и специфичность при обнаружении ишемии миокарда, требуемый уровень подготовки специалистов, а также их стоимость. Мониторинг ишемических изменений важен во время и после вмешательств на сосудах. Ишемия может привести к развитию ОИМ,[26,71] особенно если она продолжительна (более 2 *ч*)[72,73]. Хотя ни одно из клинических исследований не показало снижения периоперационных осложнений при мониторинге и лечении ишемии миокарда, клинические факторы доставки кислорода к миокарду и его потребления должны быть оптимизированы в попытке разрешить состояние ишемии.

Периоперационная терапия β-блокаторами

Периоперационная терапия β-блокаторами представляет собой важную и противоречивую тему, особенно для пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству на сосудах, более подробно она обсуждается в Гл. 34 и 35. Пациенты, получающие постоянную терапию β-блокаторами, должны продолжать их прием в течение всего периоперационного периода. β-блокаторы не должны использоваться как первоначальная или основная терапия тахикардии, вызванной периоперационными состояниями, такими как гиповолемия, анемия, боль, инфекция, так как эти отклонения требуют быстрой коррекции причины, лежащей в их основе. Тахикардия, вызванная симпатической стимуляцией, ассоциированной с хирургическим стрессом, должна рассматриваться как показание у пациентов высокого риска, особенно тех, в отношении которых известно о склонности к развитию ишемии (ишемия при предоперационном тестировании). Осто-

рожность требуется для того, чтобы избежать гипотонии и брадикардии. Следует избегать стартовой терапии высокими дозами β-блокаторов в периоперационном периоде. Если принято решение о начале терапии этими препаратами для того, чтобы снизить риск поражения сердца, наиболее безопасным подходом является начало терапии с низких доз с последующей ее коррекцией до необходимого эффекта в течение 7-10 дней до планируемого вмешательства. Несмотря на то, что периоперационная терапия β-блокаторами может уменьшить число пациентов, нуждающихся в диагностическом тестировании, эти исследования, вероятно, не будут полностью исключены из набора методов предоперационного обследования пациентов. Очевидно, требуется тщательная оценка данного подхода в соотношении риска и пользы.

Мониторинг гемодинамики

Тема выбора соответствующего состоянию пациента инвазивного гемодинамического мониторинга (см. Гл. 40) при хирургических вмешательствах на сосудах достаточно противоречива. Многочисленные соображения определяют необходимость мониторинга, и эти подходы трудно распространить на всех пациентов с патологией сосудов. Принимая во внимание частоту встречаемости сопутствующих заболеваний, возможность перехода жидкости из одного сектора в другой и кровопотерю, физиологические изменения, происходящие во время пережатия аорты и запуска кровотока, у всех пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству на магистральных сосудах, должна быть катетеризирована артерия. Это позволяет мониторировать артериальное давление в постоянном режиме, точно определять диастолическое давление и получать образцы артериальной крови для диагностических целей. Для канюляции чаще всего выбирается лучевая артерия благодаря своему поверхностному расположению и наличию коллатерального кровообращения. Необходимость верифицирования коллатерального кровообращения не имеет однозначного подтверждения. Тест Allen[74] может быть использован для оценки коллатерального кровообращения в дуге ладони, однако существуют данные о том, что ишемия может развиваться у пациентов и с нормальными результатами теста Аллена, а в случаях патологического теста ишемического повреждения при канюляции лучевой артерии не происходит[75]. Когда имеются трудности в канюлировании лучевой артерии, как альтернативный вариант можно использовать локтевую или подмышечную артерии. Подмышечная артерия может быть канюлирована по методике Сельдингера, однако требуется особая осторожность для того, чтобы избежать попадания воздуха при промывании катетера, так как его конец может располагаться близко или даже внутри дуги аорты, таким образом позволяя пузырькам попасть в церебральные сосуды. По возможности следует избегать использования бедренных артерий у пациентов с заболеваниями периферических сосудов.

Пациенты, подвергающиеся хирургическому вмешательству на сосудах, часто имеют различное артериальное давление на правой и левой руках как результат атеросклеротического повреждения подключичной или подмышечной артерии, что приводит к ложному низкому давлению[76]. У пациентов, которым предстоит вмешательство на сонных артериях, наиболее часто встречаются различия в артериальном давлении между правой и левой руками[76]. Для того, чтобы избежать подобной «псевдогипотензии», следует измерить артериальное давление на обеих руках и для мониторинга во время операции выбрать руку с наибольшим уровнем давления. Ложно низкое артериальное давление может наблюдаться на обеих руках как результат двустороннего поражения. В этом случае бедренная артерия является наилучшим выбором для мониторирования.

Существуют значительные разногласия по поводу целесообразности использования катетеров в центральной вене и легочной артерии для мониторинга гемодинамики во время хирургических вмешательств на сосудах. Тактические особенности операции часто определяют степень межсекторного перемещения жидкостей и выраженность кровопотери и, таким образом, необходимость инвазивного мониторинга. Кроме того, должны быть приняты во внимание имеющиеся у пациента заболевания сердца, легких и почек. Несмотря на то, что функция сердца в высокой степени зависит от адекватного наполнения желудочков (т.е. сердце не может выбросить больше крови, чем оно получает), значения центрального венозного давления и давление заклинивания легочных капилляров не коррелируют с измеренным объемом циркулирующей крови[77]. Дополнительная информация такая, как ударный объем и сердечный выброс, часто очень важна, когда чрезмерной нагрузке подвергается уже скомпрометированное сердце. Эти показания для измерения центрального венозного давления и мониторирования гемодинамики при помощи катетера в легочной артерии детально обсуждаются в соответствующих разделах.

Роль ЧПЭхоКГ (см. Гл. 41) в периоперационном периоде значительно возросла за последнее десятилетие. ЧПЭхоКГ помогает идентифицировать анатомические и функциональные отклонения и является чувствительным методом для обнаружения ишемии миокарда. Во время комплексного реконструктивного вмешательства на аорте ЧПЭхоКГ дает возможность в режиме реального времени получить информацию о наполнении сердца и его функции и имеет особую ценность в случаях необъяснимой нестабильности гемодинамики.

Реконструктивные операции на брюшной аорте

Анестезия при типичной хирургической реконструкции брюшной аорты требует понимания патофизиологии, глубоких знаний операционной процедуры, способности интерпретировать данные гемодинамического мониторинга, умелого фармакологического контроля и способности управлять гемодинамикой. Необходимо предоперационное и интраоперационное взаимодействие с хирургической бригадой. Все открытые операции на брюшной аорте и ее главных ветвях требуют обширных доступов, значительного разведения тканей, пережатия аорты и возобновления кровотока по ней или по главным ее ветвям, различной продолжительности органной ишемии и реперфузии. Кроме того, эти операции сопровождаются перемещением жидкости в секторах, изменениями температуры, а также активацией нейрогуморального и воспалительного ответов. Главными целями хирургического вмешательства на аорте являются уменьшение симптоматики, снижение частоты связанных

с поражением аорты осложнений и, в случае наличия аневризмы аорты, предотвращение ее разрыва. За последнее десятилетие развитие эндоваскулярных катетерных технологий для лечения заболеваний периферических артерий привело к появлению огромного интереса к менее инвазивным методам лечения заболеваний аорты. Эндоваскулярная хирургия аорты (обсуждаемая ниже) появилась как менее инвазивная альтернатива традиционной процедуре хирургического реконструктивного вмешательства на аорте. Эндоваскулярная хирургия быстро развивается с появлением новых устройств, инноваций и показаний для малоинвазивных вмешательств на аорте.

Течение заболевания и хирургическая летальность

Аневризма брюшной аорты

Аневризмы брюшной аорты чаще встречаются у пожилых мужчин, с вероятностью развития, достигающей 8%. Возраст, курение, наличие аневризмы брюшной аорты среди близких родственников, а также атеросклероз являются факторами риска развития этой патологии. Несмотря на значительно меньшую частоту встречаемости, у женщин факторы риска развития аневризмы брюшной аорты сходны с таковыми у мужчин. Ежегодно более чем 8000 смертей в США обусловлено разрывами аневризм брюшной аорты[78]. Ежегодное число пациентов, выписываемых из стационаров с впервые выявленным диагнозом аневризмы аорты, составляет около 70 000[78]. В США примерно 40 000 пациентов ежегодно подвергаются вмешательствам по открытой реконструкции аневризм брюшной аорты общей стоимостью свыше миллиарда долларов. Распространенность аневризм брюшной аорты увеличивается и зависит от возраста и пола.

Аневризма аорты представляет собой полиэтиологическое заболевание, ассоциированное со старением и атеросклерозом аорты. Несмотря на то, что не существует единой концепции патогенеза, есть генетические, биохимические, метаболические, инфекционные, механические и гемодинамические факторы, которые могут вносить свой вклад в развитие аневризматической болезни брюшной аорты[79,80]. Деградация эластина адвентиции (эластолиз) является отличительным признаком формирования аневризмы брюшного отдела аорты и, возможно, основой патологического процесса[81]. Хроническое воспаление представляет собой важнейшую характеристику аневризм брюшного отдела аорты и играет фундаментальную роль в деструкции соединительной ткани в стенке аорты[82]. Сопутствующая окклюзия аорто-подвздошного сегмента обнаруживается примерно у 20-25% пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты. Примерно у 5% пациентов, подвергающихся резекции брюшной аорты, обнаруживаются воспалительные изменения в аневризматическом мешке. Редкими причинами развития аневризм брюшного отдела аорты являются травма, грибковая инфекция, сифилис и синдром Марфана.

Естественное течение аневризм брюшного отдела аорты предполагает прогрессивное увеличение, приводящее к разрыву и смерти. Периоперационная летальность при резекциях аневризм инфраренального отдела аорты прогрессивно снижалась с 18-20% в 50-х гг. XX в., до 6-8% в середине 60-х гг., 5-6% в начале 70-х гг. и 2-4% в 80-х гг., с выходом в это время на плато. В публикации, обобщившей опыт 1000 последовательных реконструктивных операций на инфраренальном отделе аорты за период в 15 лет, сообщается об уровне периоперационной летальности в 2,4%[83]. N. Hertzer и соавт.[84] сообщили о летальности 1,2% после 1135 последовательно выполненных реконструктивных операций на брюшном отделе аорты в клинике Кливленда. Этот уровень летальности, зафиксированный в одном центре, значительно ниже 5,6-8,4%, о которых сообщается в большом числе национальных исследований[85,86]. Эти более высокие показатели смертности на национальном уровне заставляют некоторых исследователей предположить, что все технологические и лечебные достижения за последние два десятилетия не оказали влияния на исход у пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты[86]. Доступность адекватной помощи на местах и эндоваскулярные вмешательства в настоящее время представляются наиболее многообещающими подходами в снижении периоперационной смертности.

Что касается разорвавшихся аневризм брюшного отдела аорты, периоперационная летальность значительно не изменилась за последние сорок лет и остается на приблизительном уровне в 50%, с некоторыми исключениями. Если же принимать во внимание пациентов, умерших от разрыва аневризмы до того, как они были доставлены в больницу, общая смертность после разрыва может с уверенностью превысить 90%[87].

Диаметр и скорость увеличения размеров аневризмы брюшного отдела аорты в настоящее время являются лучшими предикторами риска разрыва. Объединенный совет Американской ассоциации сосудистой хирургии и Общества сосудистой хирургии опубликовали рекомендации по лечению аневризм брюшного отдела аорты[88]. В этих рекомендациях подчеркивается, что невозможно указать на единый пороговый диаметр аневризмы в качестве показания для оперативного вмешательства, который был бы применим для всех пациентов. Существует практически единодушное мнение, что реконструктивное вмешательство должно быть выполнено у всех пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты диаметром 6 или более *см*. Несмотря на то, что имеются некоторые разногласия в отношении реконструктивных хирургических вмешательств при аневризмах брюшного отдела аорты диаметром от 5,5 до 5,9 *см*,[89] в настоящее время принято считать, что риск разрыва 5,5-*см* аневризм в течение года равен риску периоперационной смерти или превосходит его, следовательно, хирургическое вмешательство показано у таких пациентов. Вероятность разрыва аневризмы в течение одного года у неоперабельных или отказавшихся от реконструктивного вмешательства пациентов составляет 9,4%, 10,2% и 32,5% для аневризм с диаметром 5,5-5,9 *см*, 6,0-6,9 *см*, 7,0 *см* и более, соответственно[90].

Естественное развитие аневризм брюшного отдела аорты с диаметром от 4,0 до 5,5 *см* определено не столь точно, существуют значительные разногласия в отношении выполнения реконструктивного вмешательства[91-93]. Два проспективных рандомизированных клинических исследования, проведенных в Великобритании («Исследование малых аневризм Объединенного Королевства»[94]) и в США («Исследование выявления и тактики ведения аневризм»[95]), позволили заключить, что наблюдение аневризм брюшного отдела аорты диаметром от 4,0 до 5,5 *см* является безопасной тактикой ведения пациентов и что ранние хирургические реконструктивные вмешательства не приводят к какому-либо долговременному увеличению выживаемости таких пациентов. Однако хирургическое реконструктивное вмешательство часто рекомендуется, если возникают клинические проявления

таких аневризм или наблюдается увеличение диаметра более чем на 0,5 *см* за 6 месяцев. Аневризмы менее 4 *см* в диаметре считаются относительно доброкачественными в плане разрыва или увеличения размеров.

Отдаленные результаты открытых хирургических реконструктивных вмешательств на инфраренальном отделе брюшной аорты великолепны и имеют твердую доказательную базу. Частота поздних осложнений, связанных с трансплантатом, очень низка (от 0,4% до 2,3%)[84]. Отдаленная выживаемость после хирургической реконструкции неразорвавшейся аневризмы брюшного отдела аорты составляет 92% за первый год и 67% за 5 лет.[87]

Окклюзирующие заболевания аорто-подвздошного сегмента

Как отмечалось ранее, инфраренальный отдел аорты и подвздошные артерии являются двумя наиболее часто поражаемыми хроническим атеросклерозом участками. Вследствие диффузного и прогрессирующего характера атеросклеротического поражения аорто-подвздошного сегмента увеличение размеров атеросклеротических бляшек может уменьшать поток крови к нижним конечностям менее критического уровня, приводя к развитию симптомов ишемии. В отличие от пациентов с аневризматическим поражением аорты, хирургическое вмешательство на аорто-подвздошном сегменте выполняется только тогда, когда появляются симптомы окклюзирующего поражения. Хирургическое вмешательство показано для пациентов с инвалидизирующей перемежающейся хромотой либо с ишемией, угрожающей потерей конечности. Операция направлена на восстановление пульсирующего периферического кровотока для уменьшения выраженности перемежающейся хромоты и для предотвращения ампутации. Пациенты с локальными окклюзиями аорто-подвздошного сегмента обычно страдают лишь от перемежающейся хромоты, так как критическая ишемия у них обычно не развивается вследствие достаточного коллатерального кровообращения. Периоперационная летальность при реконструктивных вмешательствах на аорто-подвздошном сегменте ниже, чем при операциях на брюшной аорте[96].

Лечебные подходы к окклюзирующему поражению аорто-подвздошного сегмента включают в себя анатомическую, или прямую реконструкцию (например, аорто-бедренное бифуркационное шунтирование), экстраанатомическое, или непрямое, шунтирование (например, подмышечно-бедренное шунтирование), а также основанные на использовании катетеров эндоваскулярные технологии (например, чрескожная ангиопластика со стентированием или без него). Аорто-бедренное бифуркационное шунтирование рассматривается в качестве «золотого стандарта» при лечении окклюзирующих поражений аорто-подвздошного сегмента[96]. Экстраанатомическое шунтирование обычно используется при специфических показаниях, у пациентов с инфекцией, неудовлетворительными результатами предшествующей реконструкции, или при наличии риска, исключающего реконструкцию. Уменьшение просвета сосуда в отдаленном периоде и худшие функциональные результаты часто представляют собой компромисс по отношению к более низкому числу периоперационных осложнений и более низкой летальности. Катетерные эндоваскулярные технологии, такие как чрескожная ангиопластика, используются при сравнительно локальных поражениях и могут быть рациональной альтернативой аорто-бедренному бифуркационному шунтированию в 10-15% случаев у пациентов с окклюзирующим поражением аорто-подвздошного сегмента.[96]

Недостаточность артериального кровоснабжения почек и внутренних органов

Атеросклероз является наиболее распространенной причиной стеноза почечных артерий. Окклюзирующие поражения при этом локализуются исключительно в проксимальном сегменте и в устье почечной артерии и обычно представляют собой расширение зоны атеросклеротического поражения аорты. Фибромускулярная дисплазия является важной, однако менее распространенной причиной стеноза и чаще поражает дистальные две трети почечной артерии. Гемодинамически значимый стеноз почечной артерии может вызвать гипертензию, связанную с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, двустороннее поражение может привести к развитию почечной недостаточности. Пациенты с реноваскулярной гипертензией часто плохо отвечают на максимально возможную антигипертензивную лекарственную терапию. В этих случаях часто имеется выраженный двусторонний стеноз почечных артерий, наблюдается застойная сердечная недостаточность или повторные эпизоды острой левожелудочковой недостаточности с отеком легких. Показания для оперативного вмешательства включают в себя необходимость контроля артериальной гипертензии и сохранение функции почек. Оперативные вмешательства включают аорторенальное шунтирование, экстраанатомичекое шунтирование (гепаторенальное или спленоренальное) либо трансаортальную эндартерэктомию. Для открытых оперативных вмешательств часто требуется супраренальное или надчревное пережатие аорты. У некоторых пациентов как вмешательство первой линии применяется чрескожная ангиопластика со стентированием почечной артерии. Стеноз в месте отхождения чревного ствола и мезентериальных артерий является результатом дальнейшего распространения атеросклеротического поражения аорты. В настоящее время наиболее часто встречается поражение нижней брыжеечной артерии, за ней следуют верхняя брыжеечная артерия и чревный ствол. Окклюзия одного из сосудов редко вызывает симптомы ишемии, так как во внутренних органах хорошо развита система коллатерального кровообращения. Однако окклюзия или выраженный стеноз любых двух сосудов может нарушить коллатеральное кровообращение, что приводит к развитию хронического ишемического поражения внутренних органов. Хирургические реконструктивные вмешательства производятся только у пациентов с клиническими проявлениями ишемии. Хирургическое лечение включает в себя трансаортальную эндартерэктомию и шунтирование, что часто требует пережатия аорты над чревным стволом. Уровень летальности при таких вмешательствах варьирует от 7% до 18%. Для того, чтобы избежать высокой смертности, характерной для открытых реконструктивных вмешательств, у пациентов с хронической ишемией внутренних органов все чаще применяется чрескожная ангиопластика со стентированием. Острая окклюзия висцеральных артерий может быть вызвана эмболией или, реже, тромбозом. Для того, чтобы избежать исключительно высокого уровня смертности при острой ишемии внутренних органов, диагностика и хирургическое вмешательство должны быть произведены до того, как разовьется гангрена кишечника.

Пережатие аорты

Патофизиологические процессы, возникающие при пережатии аорты, сложны и зависят от многих факторов, включая уровень пережатия, состояние левого желудочка, выраженность периаортальных коллатералей, объем крови и его распределение, активацию симпатической нервной системы, используемого метода анестезии и собственно анестетика. Большинство реконструктивных вмешательств на брюшной аорте требуют пережатия на инфраренальном уровне. Однако реконструктивные вмешательства по поводу аневризм супраренального отдела брюшной аорты, поражений почечных артерий или висцеральных ветвей, а также часто и по поводу юкстаренальных аневризм, воспалительных аневризм, окклюзирующего поражения аорто-подвздошного сегмента с проксимальным распространением требуют пережатия на супраренальном уровне или даже проксимальнее чревного ствола. Эти более высокие уровни пережатия оказывают значительное влияние на сердечно-сосудистую систему, в то же время другие жизненно важные органы попадают в состояние гипоперфузии. Последнее обстоятельство может приводить к почечной недостаточности, ишемии печени и коагулопатии, инфаркту кишечника, а также параплегии. По мере того как эндоваскулярные технологии реконструтивных вмешательств получают все большее распространение, увеличивается доля пациентов, подвергающихся открытым реконструктивным хирургическим вмешательствам по поводу анатомически сложных аневризм, многие из которых потребуют пережатия аорты на супраренальном уровне.

Блок 62-1 Физиологические изменения при пережатии аорты* и терапевтические вмешательства

Гемодинамические изменения
↑ Артериальное давление над уровнем пережатия
↓ Артериальное давление ниже уровня пережатия
↑ Нарушения локального сокращения стенок сердца
↑ Напряжение стенок левого желудочка
↓ Фракция выброса
↓ Сердечный выброс†
↓ Почечный кровоток
↑ Давление заклинивания легочной артерии
↑ Центральное венозное давление
↑ Коронарное кровообращение

Метаболические изменения
↓ Потребление кислорода всем организмом
↓ Продукция диоксида углерода всем организмом
↑ Сатурация смешанной венозной крови
↓ Экстракция кислорода всем организмом
↑ Адреналиновый и норадреналиновый
Респираторный алкалоз‡
Метаболический ацидоз

Терапевтические вмешательства
Снижение постнагрузки
- Натрия нитропруссид
- Ингаляционные анестетики
- Аминон
- Шунты и аорто-бедренный обход

Снижение преднагрузки
- Нитроглицерин
- Контролируемая флеботомия
- Предсердно-бедренный обход

Защита почек
- Введение жидкости
- Перфузия дистального отдела аорты и селективная перфузия почечной артерии
- Маннитол
- Лекарственные вещества, увеличивающие перфузию почек

Прочее
- Гипотермия
- ↓ Минутная вентиляция
- Натрия гидрокарбонат

*Эти изменения имеют большее значение при длительном пережатии аорты и при более высоком уровне пережатия
†Сердечный выброс может увеличиваться при пережатии аорты на уровне грудной аорты
‡Когда параметры вентиляции не изменяются после пережатия

Гемодинамические и метаболические изменения

Гемодинамические и метаболические изменения, вызываемые пережатием аорты, показаны в Блоке 62-1. Очень важно понимать, что выраженность и направленность этих изменений сложны и динамичны, не совпадают с данными экспериментальных и клинических исследований и в высокой степени зависят от комплекса важных факторов (Блок 62-2). Для сердечно-сосудистой системы последствия пережатия аорты могут быть драматичными, что в первую очередь зависит от уровня расположения зажима. Артериальная гипертензия над зажимом и гипотония ниже этого являются наиболее значимыми компонентами гемодинамического ответа на пережатие аорты. Подъем артериального давления выше уровня пережатия в первую очередь обусловлен резким нарастанием сопротивления кровотоку в аорте, это, в свою очередь, приводит к повышению систолического напряжения стенки желудочка (постнагрузки). Однако такие факторы, как сократимость миокарда, преднагрузка, объем крови и активация симпатической нервной системы, также могут оказать важное воздействие[97]. Пережатие аорты на уровне диафрагмы или выше приводит к наиболее выраженному нарастанию артериального давления, если только не при-

Блок 62-2 Факторы, которые могут влиять на выраженность и направленность физиологических изменений, происходящих во время пережатия аорты

Уровень пережатия аорты
Специфические различия в используемых анестетиках и технологиях анестезии
Использование терапии вазодилятаторами
Использование вспомогательного кровообращения
Степень выраженности периаортального коллатерального кровообращения
Функция левого желудочка
Состояние коронарного кровообращения
Волемический статус
Нейроэндокринная активация
Длительность пережатия аорты
Температура тела

меняются отвод кровотока в систему вспомогательного кровообращения или внутривенные вазодилятаторы.

Возникающие при пережатии аорты изменения сердечного выброса и преднагрузки не согласованы и требуют интегрального подхода в оценке их направления и выраженности (Рис. 62-5). Пережатие проксимальной части нисходящего отдела грудной аорты приводит к повышению среднего артериального, центрального венозного давления и давления заклинивания легочных капилляров на 35%, 56% и 90%, соответственно, и к снижению сердечного индекса на 29%. Частота сердечных сокращений и ударная работа левого желудочка существенно не изменяются. Пережатие аорты над чревным стволом повышает среднее артериальное давление на 54% и давление заклинивания легочных капилляров на 38%[98]. Фракция выброса, измеряемая при 2D-эхокардиографии, снижается на 38%. Несмотря на нормализацию системного давления и давления заклинивания легочных капилляров при углублении анестезии и терапии вазодилятаторами, пережатие аорты выше чревного ствола приводит к значительному увеличению конечно-систолической и конечно-диастолической площадей левого желудочка (на 69% и на 28% соответственно), так же как и к нарушениям движения стенок желудочка, что свидетельствовало о развитии ишемии у 11 из 12 пациентов (Табл. 62-6).

Пережатие аорты на супраренальном уровне приводит к подобным, однако менее выраженным изменениям в сердечно-сосудистой системе, а инфраренальное пережатие сопровождается только минимальными изменениями без нарушений кинетики стенок левого желудочка. Выраженное нарастание давления наполнения желудочка (преднагрузка), описываемое при пережатии аорты на высоком уровне, объясняется перераспределением объема крови и нарастанием постнагрузки. Наиболее значительное число доказательств получила гипотеза *перераспределения объема крови* во время пережатия грудной аорты. Спланхническое циркуляторное русло, важный компонент функционального резервного объема крови, является центральным объектом этой гипотезы. Внутренние органы содержат около 25% ОЦК, почти две трети этого объема (> 800 *мл*) за считанные секунды могут быть перераспределены из обладающей высоким комплайнсом венозной сети в системную циркуляцию[99]. Преимущественно потому, что венозная сеть спланхнических органов имеет меньшую емкость, объем крови перераспределяется из сосудистых бассейнов, дистальных по отношению к уровню пережатия, в обладающие относительно меньшим комплайнсом сосудистые бассейны, проксимальные по отношению к уровню пережатия (Рис. 62-5). Оба механизма, пассивный и активный, снижают емкость венозной системы внутренних органов при пережатии грудной аорты. Пережатие аорты над уровнем спланхнического бассейна резко снижает артериальный кровоток, что приводит к значительному падению давления в емкостных сосудах внутренних органов[77]. Это снижение давления позволяет венам внутренних органов *пассивно* уменьшиться в объеме и увеличить венозный возврат к сердцу и кровенаполнение сосудистого русла, проксимальнее уровня пережатия аорты. Пережатие грудной аорты также приводит к значительному нарастанию уровней адреналина и норадреналина в плазме крови, что может увеличить венозный тонус как над уровнем пережатия, так и ниже него. Вены внутренних органов очень чувствительны к адренергической стимуляции. Основным эффектом катехоламинов на емкостные сосуды внутренних органов является веноконстрикция, которая *активно* перераспределяет кровь из внутренних органов и увеличивает венозный возврат к сердцу[77]. Заслуживают упоминания несколько исследований на животных, результаты которых подтверждают гипотезу перераспределения объема крови. Пережатие грудной аорты у собак приводило к значительному увеличению среднего артериального давления и конечно-диастолического давления в левом желудочке (84% и 188% соответственно), а значимого изменения ударного объема не происходило. В той же экспериментальной модели одновременное пережатие грудной аорты и нижней полой вены не приводило к изменению среднего артериального давления или преднагрузки (Рис. 62-6). Ударный объем уменьшался на 74%. При помощи переливания крови (над уровнем пережатия

Рис. 62-5 Системный гемодинамический ответ на пережатие аорты. * – преднагрузка не обязательно возрастает при пережатии аорты ниже отхождения почечных артерий. В зависимости от сосудистого тонуса бассейна внутренних органов, объем циркулирующей крови может перемещаться в этот бассейн, и преднагрузка не возрастет. *(Адаптировано из Gelman S: The pathophysiology of aortic cross-clamping and unclamping. Anesthesiology 82:1026-1060, 1995.)*

аорты) во время одновременного пережатия грудной аорты и нижней полой вены авторы исследования воспроизвели гемодинамические эффекты изолированного пережатия аорты. Это исследование также продемонстрировало, что пережатие грудной аорты приводит к выраженному увеличению (155%) кровотока над уровнем пережатия, в то время как никаких изменений не происходило при одновременном пережатии аорты и нижней полой вены. В других исследованиях, выполненных на животных, проксимальная гипертензия в аорте и увеличение центрального венозного давления в ответ на пережатие грудной аорты были полностью обратимы при выполнении флеботомии[100]. Пережатие аорты у собак, как на уровне грудной аорты, так и на супраренальном уровне, приводило к проксимальной артериальной гипертензии, однако только пережатие грудной аорты приводило к повышению центрального венозного давления[101]. В этом исследовании пережатие грудной аорты увеличивало объем крови в органах и тканях проксимальнее уровня зажима, в то время как подобного увеличения не было обнаружено при супраренальном пережатии аорты. Эти экспериментальные данные убедительно подтверждают гипотезу о перераспределении объема крови во время пережатия аорты и помогают объяснить выраженные различия в гемодинамическом ответе при пережатии аорты на разных уровнях[98]. При пережатии аорты увеличение преднагрузки может быть вызвано ростом постнагрузки, это характерно для ситуаций с нарушениями сократимости миокарда и снижением коронарного резерва. Поврежденный левый желудочек может реагировать на увеличение постнагрузки ростом конечно-систолического объема и сопутствующим уменьшением ударного объема (отрицательное влияние постнагрузки). Уменьшение ударного объема может быть следствием ограниченного резерва преднагрузки, ишемии миокарда или неспособности сердца отвечать увеличением сократимости на увеличение давления (эффект Анрепа). Если функция правого желудочка остается нормальной, его ударный объем, сформированный до пережатия, прибавляется к конечно-систолическому объему левого желудочка, что приводит к дилятации последнего и увеличению его конечно-диастолического объема. Если в подобной ситуации не будут предприняты лечебные мероприятия, произойдет очевидная перегрузка левого желудочка, с тяжелой дисфункцией периферических органов и отеком легких. Большинство клинических исследований показывают, что сердечный выброс снижается при пережатии грудной аорты (если не применяются вазодилляторы или отвод крови в систему вспомогательного кровообращения), однако в большинстве исследований на животных не наблюдалось значительных изменений сердечного выброса. Несмотря на то, что противоречия между этими исследованиями сложны и труднообъяснимы, состояние левого желудочка, вероятно, играет главную роль. В то время как нормальное неповрежденное сердце может выдержать значительный рост нагрузки без выраженного увеличения полостей или дисфункции, поврежденное сердце со сниженной сократительной способностью и редуцированным коронарным резервом может отреагировать на подобные изменения нагрузки значительным расширением полостей в результате острой дисфункции левого желудочка и миокардиальной ишемии.

Нарушения сократительной способности миокарда и снижение коронарного резерва редко встречаются в экспериментах на животных, однако эти расстройства достаточно характерны для пожилых людей, подвергающихся реконструктивным хирургическим вмешательствам на аорте. Увеличение нагрузки на желудочки при пережатии грудной аорты или на уровне выше чревного ствола в клинических условиях[98] может увеличить систолическое напряжение стенки левого желудочка (постнагрузку), что в результате приводит к острому ухудшению функции левого желудочка и ишемии миокарда. Снижение субэндокардиальной перфузии, вызванное высоким внутрисердечным давлением, может стать причиной нарушений движения стенок желудочка и изменений фракции выброса. Рефлекторные механизмы, оказывающие немедленное ингибирующее воздействие на сердце, могут также объяснять уменьшение сердечного выброса при пережатии аорты. Например, активация барорецепторов при

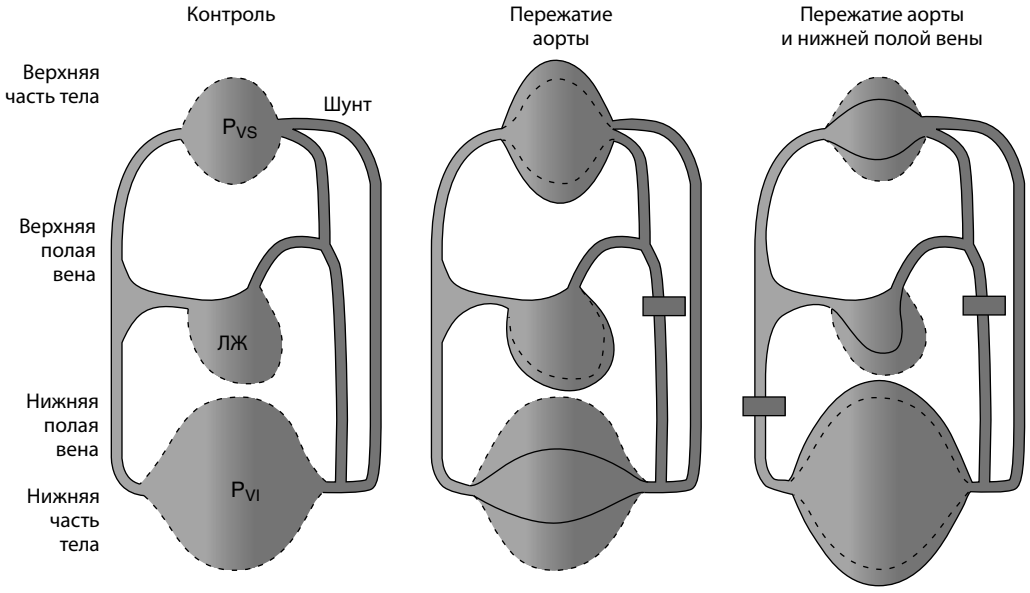


Рис. 62-6 Схематическое изображение циркуляции. Сосудистые регионы высокой емкости (*пунктирная линия*) верхней и нижней половины тела и конечно-диастолические объемы левого желудочка в обычных условиях (на схеме *слева*), после пережатия аорты (схема *в центре*) и при комбинированном пережатии аорты и нижней полой вены (на схеме *справа*). PVS и PV – давление в сосудистых регионах высокой емкости в верхней и нижней части тела соответственно; Шунт – физиологический шунт. *(Из Stokland O, Miller MM, Ilebekk A, Kiil F: Mechanism of hemodynamic responses to occlusion of the descending thoracic aorta. Am J Physiol 238:H423-H429, 1980.)*

повышении давления в аорте должна приводить к снижению частоты сердечных сокращений, падению сократимости, а также к уменьшению сосудистого тонуса. Пережатие грудной аорты в условиях использования вазодилататоров для нормализации нагрузки на желудочки поддерживает или увеличивает сердечный выброс[102,103]. Метаболические последствия пережатия аорты суммированы в Блоке 62-1. Пережатие грудной аорты уменьшает общее потребление кислорода всем организмом приблизительно на 50%[102,104]. По неизвестным причинам потребление кислорода уменьшается и в тканях над уровнем пережатия[104]. В клинических исследованиях обнаружено увеличение насыщения кислородом смешанной венозной крови при пережатии аорты над чревным стволом[105,106.] Этот факт может быть объяснен снижением потребления кислорода, которое превосходит снижение сердечного выброса, таким образом уменьшая общую экстракцию кислорода всем организмом.[106] Центральная гиперволемия и увеличение артериовенозного шунтирования в тканях проксимальнее уровня пережатия аорты могут также иметь значение для снижения общей экстракции кислорода всем организмом. Артериальное давление, кровоток и потребление кислорода дистальнее уровня пережатия грудной аорты уменьшаются на 78-88%,[107] 79-88%[104] и 62%[104], соответственно по отношению к исходным величинам до пережатия. Кровоток через органы и ткани ниже уровня пережатия аорты зависит от перфузионного давления и не зависит от сердечного выброса. Применение натрия нитропруссида после пережатия аорты для снижения проксимального артериального давления до исходного уровня, как показано, приводит к дальнейшему уменьшению артериального давления ниже уровня пережатия на 53%. В ходе дальнейшего обсуждения станет ясно, насколько эти данные важны для защиты жизненно важных органов во время пережатия аорты. Реакция сердечно-сосудистой системы на инфраренальное пережатие менее выражена по сравнению с высокими уровнями пережатия аорты (см. Табл. 62-6). Изменения гемодинамики в основном заключаются в нарастании артериального давления (от 7% до 10%) и системного сосудистого сопротивления (от 20% до 32%) без выраженного изменения частоты сердечных сокращений[108,109], в то же время ряд клинических исследований не обнаружил значительных изменений гемодинамики при инфраренальном пережатии аорты.[108] Сердечный выброс в большинстве случаев снижался на величину от 9% до 33%.[108,109] Изменения в давлении наполнения желудочков, о которых сообщалось в некоторых исследованиях, были незначимы.[98,108,109] Перераспределение объема крови может влиять на преднагрузку при инфраренальном пережатии аорты (см. Рис. 62-5). В такой ситуации объем крови ниже уровня пережатия перемещается в обладающие высоким комплайнсом венозные секторы внутренних органов над уровнем пережатия, приводя, таким образом, к снижению степени ожидаемого увеличения преднагрузки. Изменения преднагрузки при инфраренальном пережатии аорты также могут зависеть от состояния коронарного кровообращения. Ранние исследования свидетельствовали о том, что пациенты с тяжелой ишемической болезнью сердца отвечали на инфраренальное пережатие аорты значительным увеличением центрального венозного давления (35%) и давления заклинивания легочных капилляров (50%), в то время, как у пациентов без ишемической болезни сердца было сниженное давление наполнения. При эхокардиографии сегментарные нарушения движения стенок сердца были обнаружены почти у 30% пациентов во время реконструктивных вмешательств на инфраренальном отделе аорты,[110] при этом 66% подобных наблюдений было сделано на фоне пережатия аорты.[110,111] Данные клинических исследований предполагают, что у пациентов с окклюзионными поражениями аорто-подвздошного сегмента менее значимы гемодинамические реакции на инфраренальное пережатие аорты, чем у пациентов с аневризмами брюшного отдела аорты,[112] возможно, благодаря более выраженному развитию периаортального коллатерального кровообращения.[113]

Функция почек и их защита

Сохранение функции почек представляет собой особо важную задачу во время реконструктивных хирургических вмешательств на аорте. Острая почечная недостаточность встречается примерно у 3% пациентов, подвергающихся хирургическим вмешательствам на инфраренальном отделе аорты, смертность при развитии этого осложнения послеоперационного периода превышает 40%.[97] Несмотря на значительное усовершенствование подходов к периоперационному ведению пациентов при реконструктивных вмешательствах на аорте, высокая частота острой почечной недостаточности и связанная с ней летальность заметно не изменились за последние несколько десятилетий. В большей части случаи послеоперационной почечной недостаточности являются *внепочечными* по своей природе.

Табл. 62-6 Изменения гемодинамических параметров (в % от исходных величин) в начале периода пережатия аорты

	Изменения в %, пережатие		
Показатели	**Выше чревного ствола**	**Ниже чревного ствола, но выше почечных артерий**	**Ниже почечных артерий**
Среднее артериальное давление	54	5*	2*
Давление заклинивания легочных капилляров	38	10*	0*
Конечно-диастолическая площадь	28	2*	9*
Конечно-систолическая площадь	69	10*	11*
Фракция выброса	–38	–10*	–3*
Пациенты с нарушениями движения стенок желудочков сердца	92	33	0

*Статистически значимое различие (p <0,05) с группой, где пережатие аорты осуществлялось выше чревного ствола
Из Roizen MF, Beaupre PN, Alpert RA, et al: Monitoring with two-dimensional transesophageal echocardiography. Comparison of myocardial function in patients undergoing supraceliac, suprarenal-infraceliac, or infrarenal aortic occlusion. J Vasc Surg 1:300-305, 1984

Несмотря на то, что диурез тщательно мониторируется и часто увеличен во время хирургического вмешательства на аорте, этот показатель не является фактором, предсказывающим послеоперационное функциональное состояние почек.[114,115] Таким образом, ориентируясь на темп диуреза, невозможно судить об адекватности перфузии почек. Во время хирургических вмешательств, требующих пережатия аорты выше почечных артерий, резко снижается почечный кровоток. Экспериментальные исследования свидетельствуют о снижении почечного кровотока во время пережатия грудной аорты на 83-90%. Пережатие аорты на инфраренальном уровне у человека вызывает увеличение сопротивления сосудов почек на 75% и снижение почечного кровотока на 38%, кроме того, наблюдается перераспределение кровотока в пользу коркового слоя почек.[108] Эти достаточно глубокие изменения в почечной гемодинамике происходили вне зависимости от изменений системной гемодинамики и сохранялись после возобновления кровотока по аорте. Продолжительное ухудшение перфузии и функции почек во время и после инфраренального пережатия аорты объясняется ренальной вазоконстрикцией, однако конкретные патофизиологические механизмы остаются неясными.[108] Симпатическая блокада почечных сосудов при помощи эпидуральной анестезии до уровня T6 не предотвращает и не изменяет тяжелых нарушений перфузии почек и их функции, которые происходят во время и после пережатия аорты на инфраренальном уровне. Несмотря на то, что активность ренина плазмы повышается во время пережатия аорты,[116] использование ингибиторов АПФ перед пережатием аорты на инфраренальном уровне не делает менее выраженным снижение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации. Другие медиаторы, такие как эндотелин, миоглобин и простагландины, могут вносить свой вклад в снижение перфузии почек и ухудшение их функции после пережатия аорты. Острый канальцевый некроз является причиной практически всех случаев дисфункции почек и почечной недостаточности после реконструктивных хирургических вмешательств на аорте. Степень предоперационной почечной недостаточности остается наиболее важным фактором, предсказывающим развитие почечной дисфункции в послеоперационном периоде. В дополнение к индуцированному пережатием аорты снижению почечного кровотока, ишемическое-реперфузионное повреждение, уменьшение внутрисосудистого объема, эмболия почечных сосудов частичками атеросклеротических бляшек и хирургическая травма почечных артерий – все эти факторы вносят свой вклад в развитие дисфункции почек. Маннитол, петлевые диуретики и дофамин используются в клинической практике в попытке сохранить функцию почек во время хирургического вмешательства на аорте. Существуют значительные разногласия в отношении использования этих препаратов, так же как и в отношении механизмов, которые могли бы объяснить их протективный эффект. Несмотря на наличие исследований, показавших отсутствие или незначительный эффект,[117-119] широко распространена уверенность в том, что нефропротекция перед пережатием аорты обладает положительными эффектами, поэтому многие клиницисты используют эти препараты. Маннитол используется для индукции осмотического диуреза перед пережатием аорты повсеместно в клинической практике. Это средство улучшает кортикальный кровоток в почках во время инфраренального пережатия аорты и уменьшает вызванный ишемией отек эндотелия почечных сосудов и сосудистый застой. Другими механизмами, благодаря которым маннитол может оказывать положительное влияние на функции почек, являются его свойства поглощать свободные радикалы, уменьшать секрецию ренина и увеличивать синтез простагландинов почками.[120]

До настоящего времени считается, что петлевые диуретики и низкие дозы дофамина (от 1 до 3 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*) способны защитить почки от индуцированного пережатием аорты повреждения путем увеличения почечного кровотока и темпа диуреза. Некоторые клиницисты поддерживают рутинное введение этих препаратов у пациентов с предоперационной почечной недостаточностью, а также при хирургических вмешательствах, требующих пережатия аорты на супраренальном уровне. Интраоперационное использование этих средств требует повышенного внимания к внутрисосудистому объему и концентрации электролитов в послеоперационном периоде. Применение данных препаратов может, на самом деле оказаться вредным вследствие развития гиповолемии и связанной с ней гипоперфузии почек. Кроме того, положительный инотропный и хронотропный эффекты дофамина могут вызвать тахикардию и увеличить потребление кислорода миокардом у пациентов с ограниченным коронарным резервом. Несмотря на то, что я практически отказался от использования дофамина в профилактических целях, я часто применяю диуретики у пациентов с низким уровнем диуреза после возобновления кровотока по аорте, особенно у тех, кто получал хроническую диуретическую терапию. Фенолдопама мезилат, селективный агонист дофаминовых рецепторов I типа, который преимущественно расширяет сосуды почек и внутренних органов, продемонстрировал некоторую эффективность в качестве нефропротективного препарата.[121,122] Однако его роль в предотвращении почечной дисфункции после хирургических вмешательств на аорте не изучена.[123] Использование статинов сопровождалось сохранением функции почек после оперативных вмешательств, требующих пережатия аорты на супраренальном уровне[124]. Дистантное ишемическое прекондиционирование снижает частоту повреждения почек после открытых хирургических вмешательств на аорте.[125] Обеспечение оптимальной системной гемодинамики, включая поддержание внутрисосудистого объема, считается наиболее эффективным средством нефропротекции во время и после пережатия аорты.[126,127] Целью является достижение адекватного уровня преднагрузки, который позволил бы левому желудочку справиться с индуцированными пережатием аорты изменениями в сократимости и постнагрузке, сохраняя при этом достаточный сердечный выброс. Однако при проведении подобной терапии следует избегать избыточного внутрисосудистого объема, который может привести к неадекватному приросту преднагрузки или отеку легких у пациентов со сниженным миокардиальным резервом.

Стратегии лечения

Пациенты с предсуществующим нарушением функции желудочков сердца и сниженным коронарным резервом наиболее чувствительны к стрессу, испытываемому сердечно-сосудистой системой при пережатии аорты. Рациональные подходы к ведению пациентов с целью предотвращения пагубных последствий пережатия аорты прежде всего включают в себя меры по снижению постнагрузки, нормализации преднагрузки и поддержанию сердечного выброса. Вазодилататоры, средства с положительным и отрицательным инотропным действием, а также контролируемое снижение внутрисосудистого объема (например, флеботомия)

могут использоваться по показаниям. Пациенты с нарушенной функцией желудочков сердца, у которых требуется пережатие аорты выше чревного ствола, наиболее сложны для периоперационного ведения. Ишемия миокарда, отражающая неблагоприятный баланс между доставкой и потреблением кислорода в миокарде, может быть результатом гемодинамических нарушений вследствие пережатия аорты. Контролируемое пережатие (т.е. медленное смыкание зажима) аорты на супраренальном уровне является важным условием для того, чтобы избежать экстремальных нагрузок на сердце. Часто требуется снижение как постнагрузки, так и преднагрузки. Снижение постнагрузки, более часто достигаемое при помощи натрия нитропруссида (преимущественно артериального вазодилятатора), необходимо для того, чтобы «разгрузить» сердце и уменьшить напряжение стенок его желудочков. У значительного числа пациентов с необходимостью пережатия нисходящей грудной аорты стабильное функционирование левого желудочка во время пережатия достигалось использованием натрия нитропруссида.

Натрия нитропруссид позволял поддерживать адекватный внутрисосудистый объем перед снятием зажима с аорты, что обеспечивало стабильную гемодинамику в этот период. В то же время изофлуран способен обеспечивать гемодинамические эффекты, сравнимые с эффектами нитропруссида натрия во время пережатия грудной аорты.[102] Амринон, хотя и не используется широко, обеспечивает контроль гемодинамики в той же степени, что и натрия нитропруссид, во время хирургического вмешательства на абдоминальной аорте.[128] Нормальная преднагрузка также важна и обеспечивается осторожным использованием инфузионных растворов и введением вазодилятаторов. Нитроглицерин используется повсеместно, т.к. этот препарат увеличивает емкость венозного русла в большей степени, чем нитропруссид натрия. Инфузия нитроглицерина во время хирургического вмешательства на брюшной аорте поддерживает функционирование желудочков сердца в течение периода пережатия аорты. У пациентов без признаков левожелудочковой декомпенсации или ишемии миокарда во время пережатия аорты над чревным стволом проксимальное среднее артериальное давление до 120 *мм рт. ст.* может быть приемлемым. Хирург может попросить снизить проксимальное артериальное давление, если ткани аорты рыхлые, истонченные и легко повреждаемые. Кровоток ниже уровня пережатия аорты зависит от давления и еще больше снижается при использовании вазодилятаторов.[104] В этих условиях жизненно важные органы и ткани дистальнее уровня пережатия аорты находятся в условиях сниженного перфузионного давления и уменьшенного кровотока. Хотя и не часто, поддержание адекватного сердечного выброса может потребовать активного вмешательства с использованием инотропных препаратов. В целом, во время хирургических вмешательств на аорте избегают применения анестетиков, обладающих выраженным кардиодепрессивным действием.

Возобновление кровотока по аорте

Гемодинамические и метаболические эффекты при возобновлении кровотока по аорте перечислены в Блоке 62-3.

Реакция гемодинамики на возобновление кровотока по аорте зависит от многих факторов, включая уровень пережатия, полное время пережатия, использование устройств вспомогательного кровообращения, а также внутрисосудистый объем. Гипотензия является наиболее значимым ответом гемодинамики на возобновление кровотока по аорте и может быть выраженной, особенно при возобновлении кровотока после пережатия выше чревного ствола (Рис. 62-7). Реактивная гиперемия в тканях и органах дистальнее уровня пережатия аорты и возникающая в результате этого относительная гиповолемия проксимальнее уровня пережатия представляют собой основные механизмы развития гипотензии. Вымывание вазоактивных и кардиодепрессивных медиаторов из ишемизированных тканей, а также иных гуморальных факторов, может привносить свой вклад в реакцию гемодинамики на возобновление кровотока по аорте. Эти гуморальные факторы и медиаторы включают в себя молочную кислоту, свободные радикалы кислорода, простогландины, нейтрофилы, активированные компоненты системы комплемента, цитокины и факторы депрессии миокарда, указанные соединения могут иметь значение в развитии органной дисфункции после пережатия аорты.[97] Значимой гипотензии при возобновлении кровотока можно избежать только при тесном взаимодействии с хирургической бригадой, понимании технических аспектов вмешательства, а также при адекватном проведении инфузионной терапии и использовании вазоактивных препаратов. Представляется крайне важным, чтобы дооперационный дефицит жидкости, необходимая интраоперационная инфузия и возмещение кровопотери были выполнены до снятия зажима с аорты. Если исполь-

Блок 62-3 Физиологические изменения при возобновлении кровотока по аорте* и терапевтические вмешательства

Гемодинамические изменения
↓ Сократимость миокарда
↓ Артериальное давление
↑ Давление в легочной артерии
↓ Центральное венозное давление
↓ Венозный возврат
↓ Сердечный выброс

Метаболические изменения
↑ Потребление кислорода всем организмом
↑ Лактат
↓ Насыщение кислородом смешанной венозной крови
↑ Простагландины
↑ Активированная система комплемента
↑ Факторы депрессии миокарда
↓ Температура
Метаболический ацидоз

Лечебные воздействия
↓ Ингаляционные анестетики
↓ Вазодилятаторы
↑ Введение жидкости
↑ Вазоконстрикторы
Повторное пережатие аорты в случае тяжелой артериальной гипотензии
Рассмотреть необходимость введения маннитола
Рассмотреть необходимость введения натрия гидрокарбоната

*Эти изменения имеют более важное значение при длительном пережатии аорты и при более высоком уровне пережатия

зовались вазодилятаторы, их доза должна быть постепенно уменьшена, и они должны быть отменены до возобновления кровотока по аорте. Концентрация ингаляционных анестетиков должна быть снижена. Умеренная нагрузка жидкостью (приблизительно 500 *мл*) показана непосредственно перед возобновлением кровотока при пережатии на инфраренальном уровне. Более агрессивная инфузионная нагрузка требуется непосредственно перед возобновлением кровотока при пережатии выше чревного ствола. Поддержание повышенного центрального венозного давления или давления заклинивания легочных капилляров *во время* периода пережатия аорты не показано и может привести к значительной перегрузке жидкостью и компонентами крови. Постепенное снятие зажима и повторное пережатие или пальцевое прижатие при выраженной гипотензии являются важными мерами поддержания стабильной гемодинамики при возобновлении кровотока. Несмотря на то, что необходимость в использовании вазопрессоров минимальна после возобновления кровотока при пережатии на инфраренальном уровне, значительная вазоактивная поддержка гемодинамики требуется после возобновления кровотока при пережатии аорты выше чревного ствола. Необходимо проявлять осторожность при использовании вазопрессоров в этих условиях, так как тяжелая артериальная гипертензия может развиться, если потребуется повторное пережатие аорты выше чревного ствола. В дополнение, следует избегать гипертензии для того, чтобы предотвратить повреждение или кровотечение из сосудистых анастомозов.

Анестезиологическое обеспечение

Интраоперационный мониторинг

Нельзя недооценивать вероятность развития массивной и быстрой кровопотери. Чаще всего я устанавливаю один интродьюсер калибра 8,5 Fr во внутреннюю яремную вену и один или два периферических венозных катетера большого диаметра. На интродьюсере 8,5 Fr имеется гемостатический клапан и боковой порт; через клапан можно вводить центральный венозный катетер или катетер в легочную артерию. Установка артериального катетера должна рутинно использоваться у всех пациентов при хирургических реконструктивных вмешательствах на аорте. Как и при других оперативных вмешательствах на сосудах, наиболее часто канюлируется лучевая артерия вследствие поверхностного расположения, легкого доступа и низкого риска осложнений.

Манжета для неинвазивного измерения артериального давления должна быть расположена на противоположной артериальному катетеру руке на случай дисфункции последнего. Центральный венозный катетер устанавливается при всех открытых оперативных вмешательствах на аорте. Он позволяет мониторировать центральное венозное давление и вводить препараты непосредственно в центральный кровоток. Не рекомендуется устанавливать катетер в легочную артерию без определения четких показаний при хирургических реконструктивных вмешательствах на инфраренальном отделе аорты.[129,130] При подобных

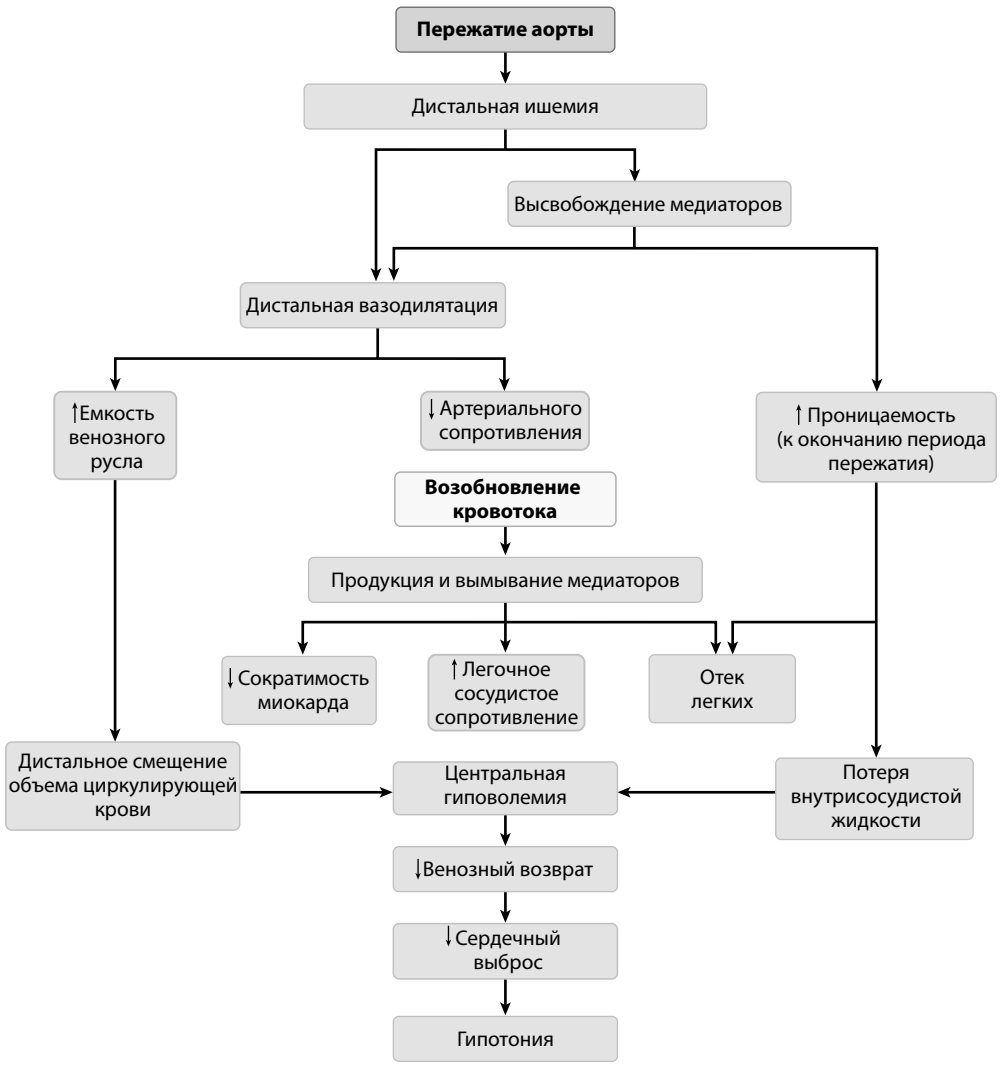


Рис. 62-7 Системные ответы гемодинамики на возобновление кровотока по аорте. *(Из Gelman S: The pathophysiology of aortic cross-clamping and unclamping. Anesthesiology 82:1026-1060, 1995.)*

вмешательствах следует рассмотреть необходимость установки катетера в легочную артерию у пациентов со значительной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса менее 30%), при наличии застойной сердечной недостаточности, выраженной недостаточности функции почек (креатинин до операции более 177 *мкмоль/л* (2 *мг/дл*) или же при наличии легочного сердца. У пациентов с удовлетворительным функциональным состоянием левого желудочка и легких центральное венозное давление хорошо коррелирует с давлением наполнения левого желудочка.[131] Я всегда устанавливаю катетер в легочную артерию у пациентов, которым требуется пережатие аорты выше чревного ствола. Катетеры для инвазивного мониторинга можно устанавливать до или после индукции общей анестезии. Преимуществом постановки катетеров до индукции является возможность оценки состояния сердечно-сосудистой системы пациента в сознании (т.е. исходных параметров), что позволит корректировать тяжелые нарушения наполнения сердца и его функции перед индукцией. При правильном отборе пациентов, точной интерпретации данных, рациональном подходе к терапии мониторирование при помощи катетера в легочной артерии может иметь положительный эффект у пациентов высокого риска при сложных реконструктивных хирургических вмешательствах на аорте. Однако клиническая значимость мониторинга при помощи катетера в легочной артерии у пациентов с высоким риском хирургического вмешательства до настоящего времени не доказана. В клинических исследованиях за последние два десятилетия получены достаточно противоречивые результаты. Данные некоторых исследований свидетельствовали о снижении летальности, в то время как другие говорили об отсутствии эффекта,[132,133] ряд работ указал на повышение летальности.[134] Совсем недавно были опубликованы согласованные положения по данному вопросу Национального института сердца, легких и крови и Управления по контролю за продуктами и медикаментами (FDA).[135,136] В большом проспективном, рандомизированном исследовании сравнивался подход к ведению пациентов, ориентированный на достижение целей терапии при помощи катетера в легочной артерии, и стандартный подход к ведению пациентов без использования катетера в легочной артерии у пациентов с высоким риском хирургического вмешательства; при этом не было получено данных о преимуществах при использовании легочного артериального катетера.[137] В этом исследовании не было найдено данных об увеличении летальности при постановке и использовании легочного артериального катетера. ЧПЭхоКГ используется во время оперативного вмешательства для оценки глобальной сократимости желудочков сердца, с ее помощью определяется адекватность и необходимость коррекции инфузионной терапии, а также выявляется ишемия миокарда. Постоянное мониторирование функции желудочков сердца обычно осуществляется из позиции по короткой оси на уровне папиллярных мышц. При этом визуализация левого желудочка в конце диастолы позволяет осуществить быструю оценку наполнения желудочков (преднагрузки). Фракция площади выброса может быть вычислена с использованием конечно-диастолической и конечно-систолической площади левого желудочка. У пациентов, перенесших вмешательства на брюшной аорте, измеренные из позиции по короткой оси левого желудочка конечно-диастолическая площадь, конечно-систолическая площадь и фракция площади выброса тесно коррелировали с соответствующими объемами левого желудочка и фракцией выброса, измеренными при помощи радионуклидной ангиографии.[138,139] У пациентов с необходимостью пережатия аорты выше чревного ствола наблюдается значительное увеличение конечно-диастолической площади и значительное снижение фракции выброса при эхокардиографии, которые не компенсируются полностью введением вазодилататоров и часто не фиксируются при мониторинге с использованием легочного артериального катетера.[98] ЧПЭхоКГ также позволяет обнаруживать нарушения движения стенок левого желудочка и изменения их утолщения. Взаимосвязь между этими нарушениями и коронарной перфузией установлена экспериментально и клинически,[140] такие нарушения могут предшествовать появлению признаков ишемических изменений на ЭКГ.[141] Позиция по короткой оси левого желудочка на уровне папиллярных мышц позволяет оценить все три главных бассейна коронарной перфузии. Нарушения движения стенок левого желудочка, обнаруживаемые при ЧПЭхоКГ, могут встречаться почти у 37% пациентов во время реконструктивного вмешательства на инфраренальном отделе аорты[142] и более чем у 90% пациентов, которым требуется пережатие аорты выше чревного ствола.[98,110] Естественное течение определяемых при эхокардиографии сегментарных нарушений кинетики стенок желудочка было исследовано у 156 пациентов с высоким риском осложнений со стороны сердца, подвергавшихся некардиохирургическим вмешательствам.[142] У 24 пациентов, подвергавшихся хирургическому вмешательству на аорте, была выявлена наиболее высокая частота новых локальных изменений движения стенок левого желудочка (38%). Удивление вызвал тот факт, что частота вновь выявленных локальных изменений сократимости левого желудочка не отличалась у пациентов с ишемической болезнью сердца и у лиц, имеющих только факторы риска развития заболеваний сердца. Эпизоды ишемии, определяемые при помощи ЧПЭхоКГ, слабо коррелировали с постоперационными осложнениями со стороны сердца. Авторы также сообщили о слабой взаимосвязи между вновь выявленными нарушениями локальной кинетики стенок левого желудочка и ишемическими изменениями на ЭКГ. В следующем сообщении в подгруппе из 285 пациентов с высоким риском осложнений со стороны сердца, подвергавшихся некардиохирургическим вмешательствам, изучалось непрерывное интраоперационное использование ЭКГ в двух отведениях, ЭКГ в 12 отведениях, а также ЧПЭхоКГ для выявления ишемических изменений.[143] Между этими тремя видами мониторирования была обнаружена невысокая степень конкордантности. При сравнении с предоперационными клиническими данными и интраоперационным мониторингом 2-х канальной ЭКГ рутинное мониторирование признаков ишемии миокарда при помощи ЧПЭхоКГ или 12-канальной ЭКГ не давало существенного улучшения в идентификации пациентов с высоким риском периоперационной ишемии. Таким образом, учитывая чувствительность и специфичность метода, изменения локальной подвижности стенок левого желудочка не могут быть использованы в качестве маркера ишемии миокарда или как предикторы периоперационных ишемических осложнений. Оптимальная технология интраоперационного мониторинга у пациентов, подвергающихся реконструктивному вмешательству на брюшной аорте, до настоящего времени не определена. Имеющиеся клинические исследования содержат данные, недостаточные для определенного ответа на вопрос о том, может ли применение легочного артериального катетера или ЧПЭхоКГ улучшить прогноз оперативного вмешательства. Польза

от клинического применения любой технологии мониторинга целиком зависит от выбора категории пациентов, тщательного подхода к интерпретации полученных результатов, а также адекватности лечебных воздействий в ответ на эти данные.

Заготовка аутологичной крови

Хирургическая реконструкция брюшной аорты может привести к значительной кровопотере, что оправдывает рутинное перекрестное совмещение от 4 до 6 единиц эритроцитарной массы. Супраренальные аневризмы и другие более сложные реконструктивные хирургические вмешательства на аорте часто требуют наличия даже большего количества аллогенной крови. За последние два десятилетия беспокойство в отношении безопасности, доступности и приемлемости аллогенной крови привели к все большему использованию заготовок аутокрови (см. Гл. 55 и 57). Дооперационная эксфузия аутокрови, интраоперационное сохранение клеток красной крови и острая нормоволемическая гемодилюция используются во время хирургических вмешательств на аорте для того, чтобы уменьшить или исключить контакт организма с чужеродной кровью и связанный с этим риск развития осложнений гемотрансфузии. Интраоперационное сохранение аутологичных клеток красной крови является наиболее широко распространенной технологией и в некоторых центрах считается рутинным. Оборудование для этой технологии дорогое, требует серьезного обучения и опыта работы. В одном из ранних нерандомизированных исследований было продемонстрировано, что при применении технологии интраоперационного сохранения аутологичных клеток красной крови число единиц аллогенной эритроцитарной массы, трансфузированной во время хирургических вмешательств на аорте, снижается на 75%.[144] В более поздних рандомизированных исследованиях получены противоречивые результаты.[145,146] Рутинное использование аппаратуры для интраоперационного сохранения аутологичных клеток красной крови может не быть экономически эффективным (от 250 до 350 USD за использование у одного пациента), поэтому наилучшим подходом является резервирование этой технологии для группы пациентов с высокой вероятностью массивной кровопотери.[147] Для того, чтобы использование этой технологии было экономически оправданным, необходимо сохранение и возмещение эквивалента по крайней мере двух доз отмытых эритроцитов[148]. Экономически эффективным подходом может быть использование резервуара аппарата для сбора крови с активацией полного процесса отмывания и трансфузией, только если происходит массивная кровопотеря. Острая нормоволемическая гемодилюция часто используется в сочетании с интраоперационным применением технологии сохранения аутологичных клеток красной крови во время хирургического вмешательства на аорте. В двух рандомизированных исследованиях было показано, что комбинация этих двух технологий уменьшала потребность в трансфузии аллогенной крови у пациентов, подвергавшихся хирургическому вмешательству на аорте.

Так же как и в отношении изолированного применения технологии аппаратного интраоперационного сохранения и реинфузии аутологичных клеток красной крови, величина полезного эффекта комбинации двух технологий, вероятно, возрастает при хирургических вмешательствах с большей кровопотерей[149,150]. В другом рандомизированном исследовании было показано, что комбинированное использование двух указанных технологий во время хирургического вмешательства на аорте было экономически нейтральным в сравнении со стандартной трансфузией аллогенной крови.[151] Гемодилюция не усугубляет ишемию миокарда и может улучшать гемодинамическую толерантность к пережатию аорты у пациентов с ишемической болезнью сердца.[152]

Технологии и препараты для ведения анестезии

Различные технологии анестезии, включая общую анестезию, регионарную (эпидуральную) анестезию, а также комбинированные технологии, успешно применялись при реконструктивных хирургических вмешательствах на брюшной аорте. В комбинированных технологиях наиболее часто используется эпидуральный катетер на поясничном или нижнем грудном уровне в дополнение к «легкой» общей анестезии. Местные анестетики, опиоиды или, более часто, комбинация этих двух групп могут вводиться болюсно или путем постоянной эпидуральной инфузии. На основании имеющихся данных можно предположить, что поддержание перфузии жизненно важных органов и их функционирования путем обеспечения стабильной периоперационной гемодинамики является более важным фактором, влияющим на исход вмешательства, чем выбор технологии или препарата для анестезии.[33] Поэтому конкретный метод анестезиологического обеспечения реконструктивных вмешательств на брюшной аорте актуален настолько, насколько он позволяет обеспечивать быстрый и точный контроль гемодинамических параметров. Учитывая высокую частоту кардиальных осложнений и связанной с ними летальности при реконструктивных вмешательствах на аорте, особое внимание следует уделить факторам, влияющим на работу желудочков сердца и перфузию миокарда. Индукция общей анестезии должна быть контролируема таким образом, чтобы во время утраты сознания, ларингоскопии и интубации, а также непосредственно после индукции поддерживалась стабильная гемодинамика. Различные препараты для внутривенной анестезии (тиопентал, этомидат, пропофол) подходят для этой цели. Добавление короткодействующего, мощного опиоидного аналгетика, такого как фентанил (в дозе от 3 до 5 *мкг/кг*), обычно обеспечивает стабильную гемодинамику во время и после индукции. Ингаляционные анестетики могут использоваться в малых концентрациях перед интубацией во время вспомогательной вентиляции в качестве дополнительного средства, уменьшающего гипердинамический ответ на ларингоскопию и интубацию трахеи. Эсмолол (от 10 до 25 *мг*), натрия нитропруссид (от 5 до 25 *мкг*), нитроглицерин (от 50 до 100 *мкг*), а также фенилэфрин (от 50 от 100 *мкг*) должны быть приготовлены для болюсного введения во время индукции в том случае, если потребуется коррекция гемодинамики. Поддержание анестезии может быть обеспечено комбинацией мощного опиоида (фентанил или суфентанил) и ингаляционного анестетика (севофлуран, десфлуран или изофлуран) (т.е. сбалансированная анестезия). Пациентам с тяжелой дисфункцией левого желудочка может быть показана чистая опиоидная анестезия, однако применение сбалансированной анестезии позволяет клиницисту воспользоваться наиболее желательными характеристиками мощных опиатных аналгетиков и ингаляционных анестетиков, в то же время снижая их нежелательные побочные эффекты. Закись азота может использоваться в качестве дополнительного компонента вместе как с опиоидными аналгетиками, так и с ингаляционными анестетиками. В целом, закись азота уменьшает сердечный выброс и артериальное давление, увеличивая при этом системное сосудистое сопротивление. Различные технологии регионарной анестезии и аналгезии успешно используются во время и после хирургического реконструктивного вмешательства

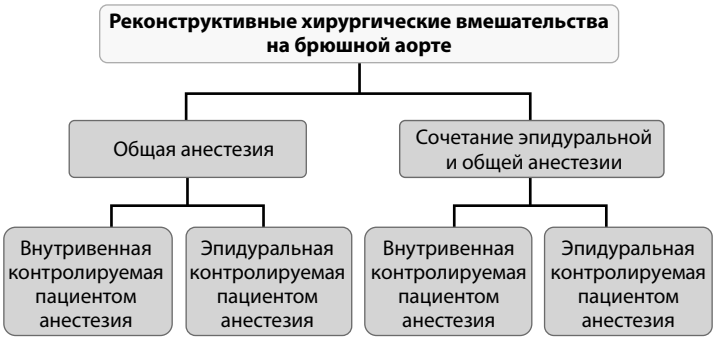


Рис. 62-8 Дизайн многофакторного исследования. Такой дизайн позволяет включить в анализ все четыре комбинации интраоперационной анестезии и послеоперационной аналгезии с возможностью разграничения влияния периода времени и технологии. Анализ данных по группам предполагает учет интраоперационного и послеоперационного ведения, любого варианта использования эпидуральной техники, так же как одновременного влияния интраоперационных и послеоперационных подходов (многофакторный анализ). Этот подход позволяет отнести улучшение исходов вмешательства к интраоперационной тактике, послеоперационной аналгезии, комбинации этих факторов, или влиянию факторов, не имеющих отношения к исследованию. *(Из Norris EJ, Beattie C, Perler B, et al: Double-masked randomized trial comparing alternate combinations of intraoperative anesthesia and postoperative analgesia in abdominal aortic surgery. Anesthesiology 95:1054-1067, 200*1.)

на аорте. Снижает ли использование технологий регионарной анестезии и аналгезии частоту периоперационных осложнений у пациентов при хирургических реконструктивных вмешательствах на аорте? Остаются не доказанными преимущества комбинации общей анестезии и эпидурального блока во время операции, с продолжением эпидуральной аналгезии в послеоперационном периоде или без такового.[32,33,153-156] Более того, если улучшаются исходы, то происходит это благодаря интраоперационной анестезиологической методике или вследствие послеоперационного контроля болевого синдрома, или важны обе причины? В рандомизированном исследовании с использованием эпидурального введения морфина у пациентов при хирургических вмешательствах на аорте Breslow и соавт.[157] обнаружили уменьшение адренергической активации и частоты развития артериальной гипертензии в послеоперационном периоде. В большом рандомизированном исследовании не было выявлено снижения частоты нехирургических осложнений при использовании интратекального введения опиоидов.[34] Значительное внимание было уделено влиянию методов анестезии или аналгезии на частоту периоперационной ишемии миокарда. В четырех рандомизированных исследованиях, в которых участвовало около 450 пациентов, подвергшихся хирургическим реконструктивным вмешательства на аорте, не было продемонстрировано уменьшение частоты периоперационной,[33,158] интраоперационной[111] или послеоперационной[155] ишемии миокарда при использовании эпидуральной методики. Кроме того, в рандомизированных исследованиях не было продемонстрировано уменьшение частоты осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, легких или почек после хирургических вмешательств на аорте при использовании эпидуральных методик.[32,33,66.154.155]

Длительность и интенсивность наблюдения и лечения после хирургического вмешательства на аорте наиболее значимо зависит от физиологических нарушений в периоперационном периоде (например, депрессии сознания, гипотермии, перегрузки жидкостью, боли при разрезе, кишечной непроходимости, депрессии дыхания), так же как и от развития некоторых менее частых, но более тяжелых осложнений послеоперационного периода (например, инфаркта миокарда, сепсиса, почечной недостаточности, а также сниженной тканевой перфузии). Продолжительность пребывания пациента в стационаре может, таким образом, считаться переменной исходов, прямо пропорциональной негативному эффекту всех значимых периоперационных осложнений (исключая госпитальную смертность); эта переменная, наиболее вероятно, должна изменяться в зависимости от применяемых методов анестезии и аналгезии. В рандомизированных исследованиях не было продемонстрировано уменьшение времени пребывания пациентов в стационаре после хирургического вмешательства на аорте при использовании регионарных методик.[32-34,66,154,155] В рандомизированном клиническом исследовании Norris и соавт. сравнивались альтернативные методы интраоперационного анестезиологического обеспечения (общей анестезии и комбинации общей анестезии с эпидуральным обезболиванием) и послеоперационной аналгезии (внутривенной аналгезии, контролируемой пациентом, и эпидуральной аналгезии, контролируемой пациентом) по их влиянию на длительность пребывания в стационаре после хирургических вмешательств на брюшной аорте.[33] Исследование имело две уникальные черты, одной из которых был его факторный дизайн (Рис. 62-8), который позволил включить в анализ все четыре комбинации интраоперационного анестезиологического обеспечения и послеоперационной аналгезии и возможность раздельного исследования влияния промежутка времени и используемой методики. Второй особенностью был двойной слепой характер, который помог исключить субъективный взгляд исследователя и лечащего врача. В исследовании жестко протоколировалось периоперационное ведение, было стандартизировано послеоперационное хирургическое ведение и оптимизирована схема послеоперационного обезболивания. Несмотря на то, что общая продолжительность пребывания в стационаре была намного короче (медиана 7,0 *сут*), чем это было зарегистрировано в других исследованиях,[32,66,154,155] нам не удалось продемонстрировать уменьшение времени пребывания пациента в стационаре или снижение прямых затрат на лечение в зависимости от метода анестезиологического обеспечения или методики обезболивания (Табл. 62-7). В исследовании была зафиксирована низкая общая частота послеоперационных осложнений, вне зависимости от технологии анестезиологического ведения или методики обезболивания. Послеоперационное обезболивание было удовлетворительным во всех группах, со сходными результатами оценки по шкале боли в обеих группах лечения послеоперационной боли. Таким образом, при оптимизации периоперационного ведения и обезболивания методики эпидуральной анестезии и обезболивания при хирургических вмешательствах на аорте не продемонстрировали значимых преимуществ или недостатков по сравнению

Табл. 62-7 Продолжительность нахождения в стационаре и прямые медицинские затраты до выписки при рандомизированном ведении пациентов, перенесших реконструктивные вмешательства на брюшной аорте

	ОА–ВВКПА	СА–ВВКПА	ОА–ЭКПА	СА–ЭКПА	Всего	*P*
Число пациентов	35	36	36	44	151	
Продолжительность пребывания в стационаре (дней)*	7,0 (2,2)	8,0 (2,8)	7,0 (2,0)	7,0 (2,8)	7,0 (2,2)	0,833†
Интервал	4-43	5-28	5-20	5-18	4-43	
95% CI	7,0-13,3	7,4-10,2	6,9-8,8	7,6-9,6	7,9-9,7	
Прямые медицинские затраты (1997, USD)*						
Затраты на госпитализацию	12,413 (2867)	13,786 (4413)	12,492 (3111)	13,767 (3900)	12,793 (3777)	0,242
Врачебные затраты	10,394 (5993)	10,288 (4538)	9,609 (3866)	9,790 (3567)	9,934 (4072)	0,459
Итого	22,674 (8783)	23,001 (6079)	22,182 (3914)	22,727 (3961)	22,674 (4903)	0,851

*Величины являются медианами ($SD_{устойчивыми}$)

†Не обнаружено статистически значимых различий в продолжительности пребывания в стационаре между группами интраоперационного ведения (общая анестезия против сочетанной (регионарная + общая); P =0,416), послеоперационного ведения (ВВПКА против ЭПКА; P =0,673), подключением эпидурального обезболивания (ОА–ВВПКА против СА–ВВПКА, СА–ЭПКА, и ОА–ЭПКА; P = 0,854)), а также при факторном анализе (P = 0,648).

CI, доверительный интервал

ОА–ВВКПА – общая анестезия и внутривенная контролируемая пациентом аналгезия;

СА- ВВКПА – сочетанная анестезия (общая + регионарная) и внутривенная контролируемая пациентом аналгезия;

ОА–ЭКПА – общая анестезия и эпидуральная контролируемая пациентом аналгезия;

СА–ЭКПА – сочетанная анестезия (общая + регионарная) и эпидуральная контролируемая пациентом аналгезия.

Из Norris EJ, Beattie C, Perler B, et al: Double-masked randomized trial comparing alternate combinations of intraoperative anesthesia and postoperative analgesia in abdominal aortic surgery. Anesthesiology 95:1054-1067, 2001

с общей анестезией и методикой внутривенной контролируемой пациентом аналгезии. В клинических исследованиях было выявлено несколько недостатков применения местных анестетиков при эпидуральной аналгезии в комбинации с общей анестезией при реконструктивных вмешательствах на аорте, включая гипотензию во время возобновления кровотока по аорте, увеличение объема внутрисосудистой жидкости и увеличение использования вазопрессоров. Пережатие аорты выше чревного ствола может значительно усилить выраженность этих недостатков, в результате некоторые клиницисты избегают использования эпидурального введения местных анестетиков при таких вмешательствах. Эпидуральное введение опиоидов без местных анестетиков может быть применено при вмешательствах, требующих пережатия аорты выше чревного ствола. Введение местных анестетиков в эпидуральное пространство может быть осуществлено позже, после возобновления кровотока по аорте, когда стабилизированы гемодинамика и внутрисосудистый объем. При катетеризации эпидурального пространства на верхнем поясничном уровне или на нижнем грудном уровне начальный болюс местного анестетика должен быть ограничен 6-8 *мл*. Дополнительное введение местных анестетиков обеспечивается непрерывной инфузией со скоростью 4-6 *мл/ч* в соответствии с параметрами гемодинамики и потребностью в ингаляционных анестетиках во время хирургического вмешательства. Несмотря на то, что появились сообщения о реконструктивных вмешательствах, выполняемых из ретроперитонеального доступа с использованием эпидуральной анестезии без применения общих анестетиков,[159,160] эта методика не рекомендована для рутинного использования. Выводить пациента из анестезии следует после восстановления кровообращения и обеспечения адекватной органной перфузии. Гемодинамический, метаболический, температурный гомеостаз должен быть достигнут до наложения кожных швов; в противном случае пациенты транспортируются в отделение интенсивной терапии в условиях искусственной вентиляции легких через эндотрахеальную трубку. Обычно попытки ранней экстубации не предпринимаются у пациентов с пережатием аорты выше чревного ствола продолжительностью более 30 *мин*, у лиц с исходно нарушенной функцией легких и у потребовавших введения больших доз эритроцитарной массы или кристаллоидов. При начале наложения кожных швов прекращается подача ингаляционных анестетиков, содержание закиси азота увеличивается до 70%, и производится полная реверсия нейромышечного блока. Большой назальный воздуховод может быть установлен после индукции, но перед системной гепаринизацией у всех пациентов, экстубация которых планируется в операционной. При выходе из анестезии гипертензия и тахикардия агрессивно контролируются при помощи короткодействующих препаратов, таких, как эсмолол, нитроглицерин и натрия нитропруссид. Пациенты помещаются в лежачее положение с приподнятым изголовьем, ингаляция закиси азота прекращается. При адекватном спонтанном дыхании производится экстубация трахеи. В некоторых центрах высказываются в пользу экстубации всех пациентов в отделении интенсивной терапии после определенного периода стабильности в состоянии. В этих случаях уместной будет мягкая седация бензодиазепином, таким как мидазолам.

Контроль температуры

Гипотермия в послеоперационном периоде сопровождается многими нежелательными физиологическими проявлениями[161-163] и может быть одной из причин неблагоприятных исходов (см. Гл. 48).[164-167] Нормотермия должна быть достигнута до кожного разреза при помощи увеличения температуры воздуха в операционной, использования теплых хлопковых одеял и подогрева растворов, вводимых внутривенно. Если значимая гипотермия возникла во время вмешательства рано, достигнуть нормотермии у пациента особенно тяжело, в таких случаях пробуждение и экстубация трахеи могут быть отложены. Во время хирургического вмешательства все растворы и компоненты крови должны быть подогреты до введения. Одеяло с принудительным воздушным обогревом должно быть наложено на верхнюю половину тела. Нижнюю часть тела пациента согревать не следует, так как это может увеличить повреждение ишемизированных тканей дистальнее уровня пережатия аорты, поскольку при

повышении температуры увеличиваются их метаболические потребности.

Хирургические вмешательства на торакоабдоминальной аорте

Открытые реконструктивные операции на торакоабдоминальной аорте повсеместно рассматриваются как наиболее сложные хирургические вмешательства в отношении анестезиологического и периоперационного ведения. Хирургическое реконструктивное вмешательство требуется при широком спектре заболеваний, включая дегенеративную аневризму, острую и хроническую диссекцию, интрамуральную гематому, микотическую аневризму, псевдоаневризму, пенетрирующую язву аорты, коарктацию, а также травматический надрыв аорты. Со времени первой хирургической реконструкции торакоабдоминальной аневризмы аорты (ТАА) в 1955 г., огромные успехи были достигнуты в этой сфере. Эти достижения привели к значительному снижению уровня послеоперационной летальности и частоты периоперационных осложнений. Однако даже в центрах, где выполняется значительное число оперативных вмешательств, количество осложнений и смертность велики, особенно у пациентов с расслоением или разрывом аневризмы. Для того, чтобы обеспечить успешное ведение этих пациентов, анестезиолог должен обладать знаниями и умениями в областях однолегочной вентиляции; экстракорпорального вспомогательного кровообращения, включая ведение в условиях полной остановки кровообращения; защиты почек и спинного мозга; искусственной гипотермии; инвазивного мониторинга гемодинамики, включая ЧПЭхоКГ; массивной гемотрансфузии; лечения коагулопатий. Интраоперационное ведение требует командных усилий с тесным взаимодействием между хирургами, анестезиологами, перфузиологами, сестрами и специалистами по электрофизиологическому мониторингу. Эндоваскулярная реконструкция поражений нисходящей грудной аорты и торакоабдоминальной аорты с имплантацией стентов стремительно развивается. Как будет показано ниже, по мере накопления опыта в области эндоваскулярной реконструкции с имплантацией стентов в аневризмы грудной аорты, в зоны диссекции и травматических надрывов было продемонстрировано, что этот вид лечения является эффективной альтернативой открытой хирургической реконструкции у отдельных групп пациентов.

Этиология и классификация

Аневризмы торакоабдоминальной аорты образуются, прежде всего, вследствие атеросклеротической дегенерации (80%) и хронического расслоения аорты (17%).[168] Причинами образования аневризм в остальных случаях являются травмы или заболевания соединительной ткани, при которых в патологический процесс вовлекаются стенки аорты, такие как синдром Марфана, кистозная дегенерация медии, артериит Такаясу, а также сифилитический аортит.[169] Реальная частота возникновения ТАА неизвестна, но популяционные исследования показывают, что ТАА встречается гораздо реже, чем аневризма инфраренального отдела брюшной аорты. Дегенеративные и расслаивающие ТАА различаются по факторам риска, степени вовлечения аорты, а также течению заболевания.[170,171] Таким образом, полная характеристика каждой ТАА требуется для того, чтобы можно было сформулировать всеобъемлющий план лечения. Развитие как дегенеративной, так и расслаивающей ТАА, в конечном счете, связано с ослаблением стенки аорты. Несмотря на то, что естественное течение ТАА без хирургического вмешательства не известно, можно предположить, что аневризма постоянно увеличивается в размерах, таким образом, консервативное ведение пациентов в целом имеет неблагоприятный прогноз.

При прогрессивном увеличении размеров питающий приток крови к аорте нарушается. Увеличение диаметра, согласно закону Лапласа, приводит к росту напряжения стенок, даже если артериальное давление постоянно. Часто встречающаяся сопутствующая артериальная гипертензия ускоряет увеличение аневризмы. При первоначальной оценке дегенеративные и расслаивающие ТАА имеют симптомное течение у 57% и 85% пациентов соответственно[170,171]. Наиболее частой жалобой на начальном этапе является боль в спине. Дополнительные симптомы могут быть обусловлены компрессией органов и структур, прилегающих к аневризме. Разрыв аорты как манифестация ТАА встречается с равной частотой (9%) при дегенеративной и при расслаивающей аневризмах.[170,171] Разрыв торакального и абдоминального сегментов происходит с равной частотой и прежде всего у пациентов с аневризмами, размер которых более 5 *см*. Хирургическое реконструктивное вмешательство обычно рекомендуется, когда диаметр аневризмы превышает 6 *см*,[172] однако более раннее вмешательство может быть предложено пациентам с синдромом Марфана, а также тем, у кого имеются явные указания на наличие аневризмы аорты в семейном анамнезе. Дополнительно к причине, аневризмы торакоабдоминального отдела аорты могут быть классифицированы в соответствии с их анатомической локализацией. В 1986 г. Crawford и соавт.,[168] выявив корреляцию между распространенностью аневризмы и клиническими исходами, предложили классификацию, основанную на степени вовлечения аорты в патологический процесс (Рис. 62-9). Классификация Кроуфорда выделяет аневризмы I, II, III u IV типов и применима для классификации аневризм, развившихся вследствие любых причин (дегенеративные и расслаивающие). I тип – аневризмы, вовлекающие большую часть нисходящей грудной аорты и верхнюю часть брюшной аорты. II тип аневризм захватывает бóльшую часть нисходящей грудной аорты и всю или почти всю брюшную аорту. III тип аневризм повреждает нижнюю часть нисходящей грудной аорты и бóльшую часть брюшной аорты. IV тип аневризм вовлекает бóльшую часть брюшной аорты, включая висцеральные ветви. Аневризмы II и III типов наиболее трудны для хирургической реконструкции, поскольку захватывают как грудной, так и брюшной отделы аорты. Пациенты с аневризмой типа II по Кроуфорду подвержены наибольшему риску параплегии и почечной недостаточности вследствие ишемии спинного мозга и почек во время пережатия аорты. Даже при использовании экстракорпорального вспомогательного кровообращения имеется неизбежный период прекращения перфузии этих органов, так как питающие их артерии находятся между зажимами. По этой причине защитные меры по предотвращению ишемического повреждения важны для уменьшения числа осложнений. Расслоение аорты, изолированное или с формированием аневризмы, классифицируется похожим образом в соответствии

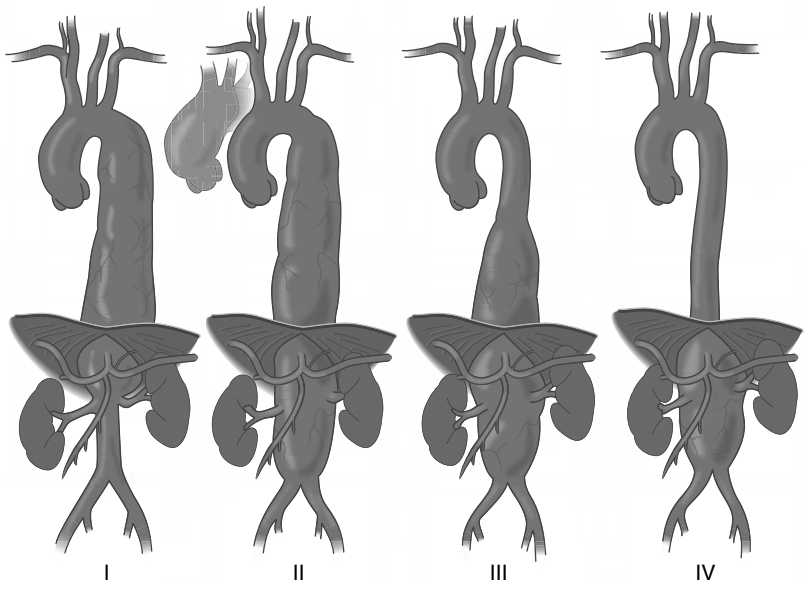


Рис. 62-9 Классификация торакоабдоминальных аневризм по Е. Кроуфорду (E. Crawford) в соответствии с их анатомической локализацией и протяженностью. Аневризмы I типа распространяются на всю или большую часть нисходящей грудной аорты и верхнюю часть брюшной аорты. Аневризмы II типа распространяются на всю или на большую часть нисходящей грудной аорты и на всю или на большую часть абдоминальной аорты. Аневризмы III типа распространяются на нижнюю часть нисходящей грудной аорты и большую часть абдоминальной аорты. Аневризмы IV типа распространяются на всю или на большую часть абдоминальной аорты, включая висцеральный сегмент. *(С изменениями из Crawford ES: Thoracoabdominal and supra-renal abdominal aortic aneurysm. In Ernst CB, Stanley JC [eds.]: Current Therapy in Vascular Surgery. Philadelphia, BC Decker, 1987, pp 96-98.)*

со степенью поражения аорты. Наиболее широко используемая классификация, предложенная DeBakey и соавт., выделяет расслоения аорты типов I, II и III (Рис. 62-10). При I типе аневризма начинается в восходящей аорте и распространяется на все ее отделы. Эти повреждения обычно подвергаются двухэтапной хирургической реконструкции, сначала реконструируется восходящая аорта и дуга, а затем выполняется хирургическое вмешательство на нисходящей грудной аорте. При II типе аневризма ограничивается восходящей аортой. Как при I, так и при II типе часто вовлекается аортальный клапан и развивается аортальная недостаточность, иногда захватываются устья коронарных артерий. Аневризмы III типа начинаются дистальнее левой подключичной артерии и распространяются либо до диафрагмы (тип IIIa), либо до бифуркации аорты (тип IIIb). Другой часто используемой классификацией является Стендфордская классификация расслоения аорты. Эта более простая классификация выделяет расслоения, захватывающие восходящую аорту (Стэнфорд тип A) и те виды расслоения, которые не захватывают восходящую аорту (Стэнфорд тип B). Расслоения аорты также классифицируются по продолжительности существования, при этом расслоения со сроком до 2 недель обозначаются как острые, более 2 недель – как хронические. Эта классификация имеет большое значение для предсказания уровня смертности, при этом наиболее высокая летальность регистрируется в острой фазе. Острое расслоение аорты, захватывающее восходящую аорту (ДеБейки тип I или II, Стэнфорд тип A) представляет собой неотложное хирургическое состояние, которое требует немедленного кардиохирургического реконструктивного вмешательства (см. Гл. 60).[173] Острое расслоение, захватывающее нисходящую аорту (ДеБейки тип III, Стэнфорд тип B), чаще всего ведется консервативно (контроль артериального давления, частоты сердечных сокращений и контроль болевых ощущений), так как хирургическое реконструктивное вмешательство не имеет доказанных преимуществ над консервативным медикаментозным лечением или эндоваскулярным вмешательством у стабильных пациентов.[174] Раннее хирургическое вмешательство может потребоваться по нескольким причинам, включая формирование аневризмы, угрозу разрыва, органную ишемию или ишемию нижних конечностей, а также отсутствие адекватного ответа на медикаментозную терапию. Примерно у 20-40% пациентов с хроническим расслоением аорты со временем развивается значимое аневризматическое расширение нисходящей грудной аорты или торакоабдоминального отдела.[175]

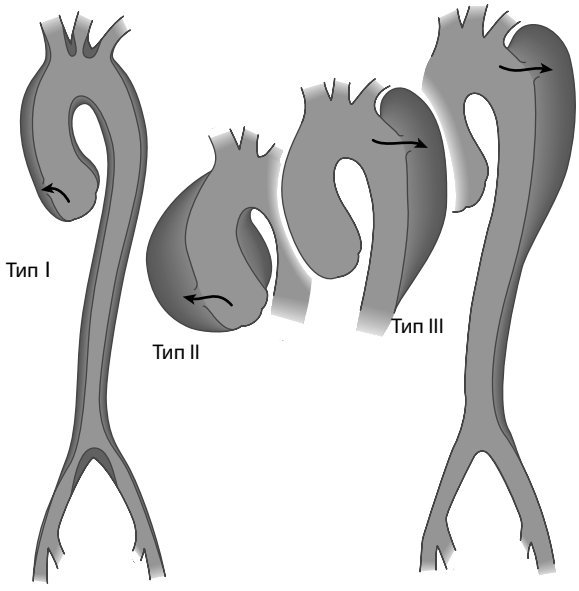


Рис. 62-10 Классификация расслаивающих аневризм аорты по ДеБейки (DeBakey). У аневризм I типа надрыв интимы находится в восходящей аорте, а диссекция распространяется на всю аорту. У аневризм II типа надрыв интимы находится также в восходящей аорте, но диссекция ограничена только этим отделом. При аневризмах III типа надрыв интимы находится в проксимальной части нисходящей аорты, а диссекция либо ограничена грудной аортой (тип IIIA) либо распространяется дистально на абдоминальную аорту или бифуркацию аорты (тип IIIB). *(С изменениями из DeBakey ME, Beall AC Jr, Cooley DA, et al: Dissecting aneurysms of the aorta. Surg Clin North Am 46:1045-1055, 1966.)*

Развитие осложнений и смертность

Несмотря на интенсивное развитие хирургических и анестезиологических технологий, уровень летальности и развития осложнений остается высоким при открытых хирургических реконструктивных вмешательствах по поводу ТАА.

Наибольший периоперационный риск характерен для протезирования всей торакоабдоминальной аорты (Кроуфорд тип II).[176] Современный уровень летальности, по данным больших выборок крупных медицинских центров, варьирует от 5% до 14%.[176-179] Летальность на уровне штата или страны может быть значительно выше (приблизительно 20%).[180,181] Ориентация на уровень периоперационной летальности может привести к значительной недооценке риска, связанного с хирургическим реконструктивным вмешательством при ТАА. При анализе крупных серий данных на уровне штата летальность при хирургической реконструкции ТАА составила19% через 30 дней и 31% за год[181] Частота развития параплегии или парапареза у пациентов при хирургической реконструкции ТАА, как сообщается, составляет от 3,8% до 40% в зависимости от таких факторов, как анатомическая локализация, длительность пережатия аорты, использование защитных мер, степень расслоения, а также наличие разрыва аневризмы.[168,176-179,182] Хирургическая реконструкция обширной расслаивающей ТАА имеет наивысший риск развития неврологического дефицита. По данным современного анализа результатов 210 последовательно выполненных открытых хирургических реконструкций ТАА, было зарегистрировано три пациента с параплегией и два пациента с временным парапарезом при общем уровне исходов с неврологическим дефицитом 2,4% (из них 1,4% – постоянный неврологический дефицит).[183] Почечная недостаточность встречается у 3-30% пациентов, в зависимости от факторов, перечисленных ранее.[176,184,185]

Приблизительно 6% пациентов нуждаются в гемодиализе после хирургического реконструктивного вмешательства по поводу ТАА, что сопряжено с высоким уровнем смертности (от 30% до 60%).[185,186] Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта развиваются примерно у 7% пациентов[187,188] и сопровождаются летальностью, достигающей 40%.[178] Не вызывает удивления тот факт, что осложнения со стороны легких являются наиболее часто встречающимися проблемами при хирургической реконструкции ТАА. Частота развития острой дыхательной недостаточности в послеоперационном периоде достигает 50%,[183,189] при этом от 8 до 14% пациентов требуют наложения трахеостомы.[179,189] Как и при других хирургических реконструктивных вмешательствах на сосудах, осложнения со стороны сердца встречаются часто и являются основной причиной периоперационной летальности. В целом, уровень периоперационной летальности и основных осложнений после открытого протезирования нисходящей грудной аорты ниже, чем уровень периоперационной летальности и основных осложнений после открытого хирургического реконструктивного вмешательства по поводу ТАА.[190]

Предоперационная подготовка и мониторинг

Открытое хирургическое реконструктивное вмешательство требует расширенного предоперационного обследования пациента и тщательного планирования дальнейшего ведения пациента в дооперационном, интраоперационном и послеоперационном периодах. Обследование и ведение сопутствующих заболеваний сердца и легких обсуждались в этой главе ранее. За день до вмешательства анестезиолог и сосудистый хирург должны обсудить, как минимум, следующие вопросы: протяженность аневризмы и технику реконструктивного вмешательства, планирование перфузии ниже уровня пережатия аорты, мониторирование ишемии спинного мозга, гемодинамический мониторинг, а также стратегию искусственной вентиляции легких. Кровопотеря во время реконструктивного вмешательства при ТАА может быть тяжелой, и необходимость обеспечения массивной гемотрансфузии не должна недооцениваться. Я всегда обеспечиваю наличие в операционной 15 доз эритроцитарной массы и 15 доз оттаявшей свежезамороженной плазмы, непосредственно готовых к трансфузии, дополнительные дозы крови должны быть доступны при необходимости. Я использую большую охлаждающую установку для того, чтобы хранить компоненты крови на льду в операционной, чтобы они могли быть возвращены в банк крови в том случае, если не будут использованы. Также при необходимости должны быть доступны тромбоциты. Специальный техник-лаборант отделения интенсивной терапии может оказать помощь в проведении лабораторных тестов и получении компонентов крови из банка крови. Важное значение имеет наличие венозного доступа с катетерами большого диаметра, особенно если планируется частичный обход (в противоположность полному), так как невозможно вводить растворы или компоненты крови в закрытый контур частичного обхода. Три катетера или интродьюсера 8,5 Fr могут быть установлены во внутреннюю яремную вену и вены локтевого сгиба. Интродьюсер используется для установки катетера в легочную артерию, а два других катетера присоединяются к системе быстрой инфузии (RIS, Haemonetics, США). Эта система позволяет инфузировать компоненты крови со скоростью до 1500 *мл/мин* при температуре от 37 до 38^{o}C. Катетер в правой лучевой артерии используется при аневризмах, распространяющихся на проксимальную часть нисходящей грудной аорты, так как пережатие может быть осуществлено проксимальнее левой подключичной артерии, тем самым прекращая артериальный кровоток в левой верхней конечности. Когда используются технологии дистальной перфузии, я мониторирую артериальное давление дистальнее уровня пережатия. Это выполняется при помощи установки катетера в правую бедренную артерию, или же хирургическая бригада устанавливает катетер напрямую в бедренную артерию или дистальную часть аорты. С помощью этого катетера мониторируется перфузионное давление почек, спинного мозга, мезентериальных артерий при высоком уровне пережатия нисходящей грудной аорты, когда нижняя часть тела перфузируется через шунт или посредством обходного контура. Кривые давлений в лучевой и бедренной артериях должны отображаться одновременно на мониторе анестезиолога, а также на мониторе для хирургов и перфузиолога. Использование ЧПЭхоКГ является рутинной процедурой во время реконструктивных хирургических вмешательств по поводу ТАА (см. Гл. 41). При использовании ЧПЭхоКГ хорошо подготовленным специалистом, становится возможной оценка конечно-диастолического объема левого желудочка, ишемии миокарда, а также функции клапанов сердца. Эта методика также позволяет определить размер и протяженность аневризмы. Для обеспечения однолегочной венти-

ляции устанавливается двухпросветная эндобронхиальная трубка (см. Гл. 59). Однолегочная вентиляция обеспечивает оптимальную визуализацию операционного поля и уменьшает травматизацию левого легкого, связанную с его смещением. Левосторонняя эндобронхиальная трубка представляет собой оптимальный выбор, так как ее проще установить, а риск неправильного расположения меньше. Кроме того, при использовании правосторонней трубки выше риск окклюзии правого верхнедолевого бронха. Я ввожу все двухпросветные трубки под визуальным контролем с использованием фиброоптического бронхоскопа, так как его применение обеспечивает быструю и точную установку и позволяет видеть дистальную часть трахеи и главные бронхи. В случае, когда левый главный бронх сдавлен большой аневризмой,[191] его просвет не позволяет ввести эндобронхиальную трубку. В этой ситуации может быть необходима установка правосторонней эндобронхиальной трубки. Реже большой аневризмой может быть сдавлен правый главный бронх.[192] Двухпросветная трубка обычно заменяется, если это возможно, на однопросветную трубку при завершении хирургического вмешательства. Это облегчает обеспечение гигиены легких в условиях отделения интенсивной терапии и уменьшает сопротивление дыханию во время отлучения от искусственной вентиляции легких в послеоперационном периоде. Дыхательные пути часто отечны после хирургического вмешательства, в таких ситуациях может быть сложно или даже невозможно поменять двухпросветную трубку на обычную без применения проводников. Во многих центрах используется электрофизиологическое мониторирование соматосенсорных вызванных потенциалов (SSEPs) или моторных вызванных потенциалов (MEPs) для определения ишемии спинного мозга (см. Гл. 46). Эти технологии мониторирования могут быть полезными как в идентификации важных межреберных артерий, через которые обеспечивается кровоснабжение спинного мозга, так и для подтверждения успешной реимплантации этих артерий в протез аорты.[193] В случае, если определяется ишемия спинного мозга, может быть изменено местоположение зажимов, артериальное давление проксимальнее или дистальнее уровня пережатия может быть увеличено для того, чтобы повысить перфузию через коллатеральные пути, предпринимаются иные меры для защиты спинного мозга (дренаж спинномозговой жидкости [CSF], искусственная гипотермия, а также интратекальное введение лекарственных веществ). Эти технологии будут обсуждены ниже. При использовании мониторинга соматосенсорных вызванных потенциалов во время реконструктивных хирургических вмешательств по поводу ТАА существуют три серьезные проблемы. Во-первых, мониторирование чувствительности в большей степени выявляет ишемию боковых и задних сенсорных трактов и в меньшей степени пригодно для мониторирования состояния передних моторных трактов спинного мозга. В результате, параплегия может наступить, несмотря на нормальные сигналы SSEP.[194] Во-вторых, ингаляционные анестетики и гипотермия могут значительно повлиять на сигналы SSEP. В третьих, ишемия поражает периферические нервы, что замедляет проведение из обычных позиций для стимуляции (например, задний большеберцовый нерв).[195] Для того, чтобы избежать искажений, связанных с состоянием периферических нервов, стимуляция спинного мозга может быть осуществлена через эпидуральный электрод на поясничном уровне, что может оказаться более специфичным для выявления ишемического повреждения, чем периферическое мониторирование.[195] Ишемии нижних конечностей и периферических нервов можно избежать при использовании технологий дистальной перфузии аорты. Для того, чтобы избежать ишемии нижних конечностей из-за окклюзии левой бедренной артерии в месте установки канюли для ретроградной перфузии, некоторые хирурги подшивают сосудистый протез малого калибра к бедренной артерии (конец в бок) для установки в него канюли, это позволяет выполнять как ретроградную, так и антероградную перфузию. Отмеченными выше ограничениями в мониторировании при помощи SSEP, вероятно, объясняется недостаточное улучшение неврологических исходов в большой проспективной выборке реконструктивных вмешательств при ТАА.[196] В этой группе частота ложноотрицательных результатов составляла 13%, а частота ложноположительных результатов – 67%, что делало невозможной идентификацию критически необходимых для кровоснабжения спинного мозга артерий. Транскраниальная технология моторных вызванных потенциалов успешно используется для мониторирования состояния передних трактов спинного мозга. Эта технология относительно проста и может рассматриваться как вариант «цепочки из четырех импульсов (TOF)» для головного мозга и спинного мозга. Электрическая стимуляция моторных зон коры головного мозга активирует α-мотонейроны, а вызванный этим ответ получают на электромиограмме мышц нижних конечностей. Только электромиографический ответ специфичен для оценки состояния моторных нейронов серого вещества передних рогов спинного мозга. Билатеральные записывающие игольчатые электроды должны быть расположены в подколенных ямках (над подколенными нервами), и билатеральные поверхностные электроды – над икроножными мышцами и над передними большеберцовыми мышцами. Билатеральные стимулирующие игольчатые электроды обычно располагаются в подколенных ямках для мониторирования прямого мышечного ответа и уровня нейромышечной блокады. Во время пережатия аорты MEP мониторируются каждую минуту. Уменьшение амплитуды MEP до уровня менее 25% от исходных значений считается показателем ишемии спинного мозга и требует принятия мер для исправления ситуации. Так как выравнивания сигналов не требуется, а клетки передних рогов реагируют на ишемию практически немедленной потерей функциональной способности, эта технология может использоваться для быстрой идентификации межреберных артерий, снабжающих кровью спинной мозг. Кроме того, эта технология может быть использована для оценки адекватности перфузии ниже уровня пережатия аорты и адекватности кровотока по реимплантированным межреберным артериям, имеющим чрезвычайное значение для кровоснабжения спинного мозга.

Тщательный подбор дозы миорелаксанта короткого действия требуется для поддержания стабильного уровня нейромышечной блокады. Полная нейромышечная блокада делает мониторирование MEP невозможным. Необходимо использовать методику постоянной инфузии для того, чтобы поддержать электрическую мышечную амплитуду на уровне приблизительно 50% от исходной. Изофлуран, десфлуран, севофлуран и закись азота уменьшают синаптическое проведение и значительно снижают амплитуду миогенных MEP. Несмотря на то, что модифицированные методики стимуляции улучшают до некоторой степени мониторирование при использовании ингаляционных анестетиков, техника тотальной внутривенной анестезии может оказаться оптимальной. Фентанил и кетамин незна-

чительно влияют на миогенные МЕР, и их комбинация успешно использовалась в большой группе пациентов при реконструктивных вмешательствах по поводу ТАА с мониторированием МЕР.[183] В этой последовательной выборке из 210 пациентов был зафиксирован наименьший уровень неврологического дефицита (2,4%) и постоянной параплегии (1,4%).[183] Температура тела должна мониторироваться в двух точках (базальная и периферическая) для того, чтобы оценивать охлаждение и согревание тела при использовании вспомогательного обходного кровообращения. Существует, однако, важное различие между полным и частичным обходным искусственным кровообращением в отношении мониторинга температуры.

При полном искусственном кровообращении обычно перфузируется восходящая аорта, поэтому базальная температура верхней части тела (назофарингеальная или интрапищеводная) понижается и повышается в первую очередь, в то время как температура нижних отделов тела изменяется более медленно. При частичном искусственном кровообращении верно обратное. Кровь из аппарата возвращается в бедренную артерию, и в нижней части тела (в прямой кишке или мочевом пузыре) температура изменяется быстрее. Это различие важно осознавать для того, чтобы достигать полного охлаждения и согревания, так как именно запаздывающая температура является конечным ориентиром для охлаждения и согревания.

Анестезиологическое обеспечение

Простое пережатие аорты

Реконструктивное хирургическое вмешательство на нисходящей грудной и торакоабдоминальной аорте может быть выполнено без использования вспомогательного кровообращения (обхода левого желудочка или искусственного кровообращения). Опубликованы сообщения о большом количестве вмешательств с использованием техники «пережал и шью» со сравнительно хорошими результатами, однако эти операции были выполнены в клиниках с самым большим опытом и, соответственно, наименьшим временем пережатия аорты. Сторонники этой методики подчеркивают простоту ее хирургического исполнения. В то же время польза, обусловленная возможностью избежать технических трудностей и осложнений, связанных с применением вспомогательного кровообращения, должна рассматриваться в соотношении с риском развития ишемии жизненно важных органов, почечной недостаточности и параплегии. Помимо локализации и распространенности аневризмы, длительность пережатия аорты представляет собой наиболее важный фактор, определяющий риск развития параплегии и почечной недостаточности при использовании технологии «пережал и шью». Длительность пережатия аорты, меньшая, чем 20-30 *мин*, практически не сопровождается развитием параплегии.[168,197] Когда длительность пережатия аорты («интервал уязвимости») составляет от 30 до 60 *мин*, частота развития параплегии возрастает приблизительно от 10% до 90%, параллельно времени пережатия. Так как время пережатия обычно попадает в этот интервал или превышает его, часто применяются специфические меры, направленные на предотвращение ишемического повреждения подверженных этому органов.[198] Такие вспомогательные меры включают в себя эпидуральное охлаждение для защиты спинного мозга, регионарную гипотермию с целью нефропротекции, а также линейное мезентериальное шунтирование для уменьшения ишемии внутренних органов.[178] При использовании простой техники «пережал и шью» пережатие аорты приводит к значительной проксимальной гипертензии, что требует активного фармакологического вмешательства. Стратегии ведения пациентов обсуждались ранее в разделе, посвященном реконструктивным хирургическим вмешательствам на брюшной аорте. Как натрия нитропруссид, так и изофлуран[102] успешно используются для контроля над проксимальной гипертензией при высоком уровне пережатия аорты. Изофлуран лучше всего использовать у пациентов с нормальной функцией миокарда. Вазодилататоры, такие как натрия нитропруссид, должны использоваться с осторожностью, так как могут привести к выраженной гиперперфузии проксимальнее уровня пережатия и тяжелой дистальной артериальной гипотонии. Нитроглицерин может использоваться для нормализации уровня преднагрузки и наполнения сердца, снижая таким образом напряжение стенок желудочков сердца. Несмотря на то, что нитроглицерин сам по себе не обеспечивает достаточного контроля проксимальной гипертензии, этот препарат весьма эффективен в комбинации с натрия нитропруссидом. Ведение пациента при возобновлении кровотока по аорте обсуждалось ранее.

Обход левого желудочка

При условии обеспечения достаточного для кровоснабжения внутренних органов давления ретроградная дистальная перфузия аорты позволяет уменьшить ишемическое повреждение и улучшить исходы вмешательства. Простейшим методом поддержания перфузии дистального отдела аорты является установка пассивного протеза или шунта. Шунт Готта был разработан для того, чтобы избежать необходимости в системной гепаринизации и используется для пассивного шунтирования крови из левого желудочка или проксимальной части нисходящего отдела грудной аорты в дистальную часть аорты, ниже уровня пережатия. В некоторых центрах устанавливается временный артериальный подмышечно-бедренный шунт для обеспечения перфузии во время пережатия аорты. Частичный обход, который также называют обходом левого желудочка, или левым обходом, или левым предсердно-бедренным обходом, представляет собой наиболее распространенную технологию перфузии дистального отдела аорты (Рис. 62-11). Эта технология позволяет регулировать кровоток и обычно используется для забора крови из левого предсердия и ее возврата в левую бедренную артерию. При этом используется центрифужный насос (Biomedicus, США) и отсутствует необходимость в полной системной гепаринизации, так как контур обхода покрыт гепарином. Обычная доза гепарина при использовании частичного обхода составляет 100 *Ед/кг*. При использовании этой методики необходимости в применении оксигенатора нет, так как шунтируются только левые камеры сердца. Включение теплообменника в контур обхода позволяет охлаждать и согревать пациента, что создает несомненные преимущества, однако не является абсолютно необходимым. Вариантами левого обхода являются канюлирование дуги аорты или проксимальной части нисходящей грудной аорты вместо канюлирования левого предсердия. При использовании такого контура левый желудочек освобождается от необходимости преодолевать повышенную постнагрузку во время пережатия аорты. При канюлировании левого предсердия уменьшается преднагрузка левого желудочка и снижается сердечный выброс. В обоих случаях достигается контроль уровня проксимальной гипертензии, умень-

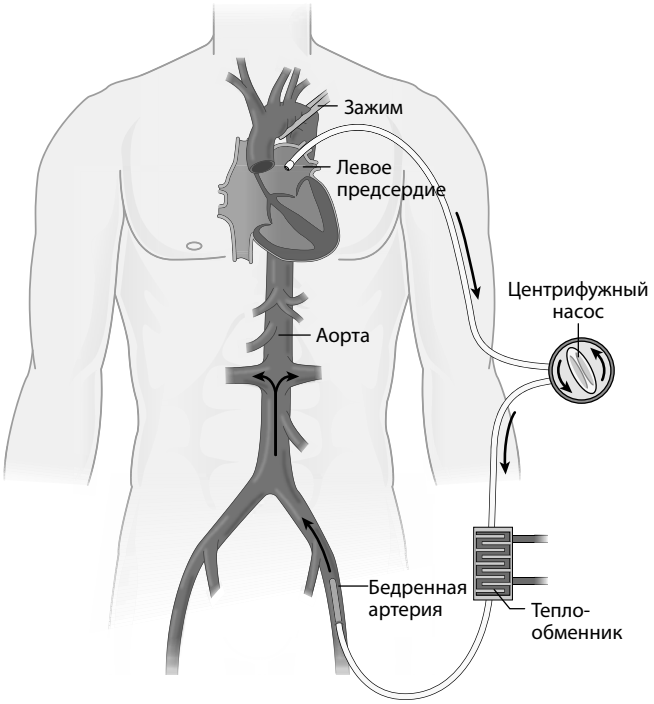


Рис. 62-11 Схема левопредсердно-бедренного обхода. Выполняется канюляция левого предсердия и левой бедренной артерии с использованием покрытого гепарином контура и центрифужного насоса. Дополнительно в контур может быть включен теплообменник для обеспечения охлаждения или согревания

шается работа левого желудочка и обеспечивается перфузия дистального отдела аорты. Мои коллеги и я получили даже еще лучшие результаты при канюляции легочной вены вместо канюляции левого предсердия. Эта методика позволяет достигать тех же результатов, что и канюляция предсердия, однако сопровождается меньшим раздражением левого предсердия. В том случае, когда гипотермия (30°*C*) комбинируется с канюляцией предсердия, приблизительно у 15% пациентов регистрируется вновь выявленная фибрилляция предсердий.[199] Несмотря на то, что у большинства пациентов восстанавливается синусовый ритм при согревании, может потребоваться прямая кардиоверсия. Во время левого обхода необходимо мониторировать артериальное давление выше и ниже уровня пережатия аорты. Обычно я вывожу на дисплей одновременно кривые давлений в лучевой и в бедренной артериях, при этом моей целью является поддержание среднего артериального давления от 80 до 100 *мм рт. ст.* над уровнем пережатия и, по крайней мере, 60 *мм рт. ст.* ниже уровня пережатия аорты. Тщательный контроль внутрисосудистого объема, объемной скорости потока по обходному контуру, а также использование вазоактивных препаратов необходимы для достижения целевых значений артериальных давлений. Использование технологии левого обхода требует постоянного сотрудничества и взаимопонимания с хирургами. Обычно при наложении проксимального зажима на аорту мы устанавливаем начальную объемную скорость перфузии на насосе на уровне 50% от сердечного выброса пациента. Затем объемная скорость перфузии корректируется так, чтобы поддерживать целевые уровни давления выше и ниже уровня пережатия. Введение вазодилататоров на этой стадии требуется достаточно редко. Поскольку ишемия жизненно важных органов отсутствует, хирург может неторопливо закончить выполнение проксимального анастомоза. Посредством последовательного перемещения зажима межреберные артерии могут быть реимплантированы с минимальными изменениями объемной скорости кровотока. Аппаратная объемная скорость перфузии значительно снижается во время реимплантации висцеральных и почечных артерий. В это время дистальная перфузия направлена только в нижние конечности. Мы обычно используем умеренную гипотермию (32°*C*) во время работы обхода для того, чтобы защитить жизненно важные органы во время неизбежных периодов ишемии. После завершения выполнения дистального анастомоза аппаратная объемная скорость перфузии увеличивается, и пациент активно согревается до 37°*C*.

Полная остановка кровообращения в условиях глубокой гипотермии

Распространенные аневризмы с вовлечением дуги аорты часто требуют искусственного кровообращения с интервалом полной остановки кровообращения в условиях глубокой гипотермии (15°*C*) (DHCA, гипотермический циркуляторный арест), так как церебральный кровоток временно прерывается в ходе хирургического вмешательства (см. Гл. 60). Контур искусственного кровообращения может быть подключен путем канюляции бедренной артерии и бедренной вены (бедренно-бедренный контур искусственного кровообращения).

На период гипотермического циркуляторного ареста некоторые центры также используют антероградную (в плечеголовной ствол) или ретроградную (во внутреннюю яремную вену) селективную перфузию головного мозга холодной оксигенированной кровью для того, чтобы увеличить безопасное максимальное время остановки кровообращения.[200] Без использования этой технологии безопасный предел длительности гипотермического циркуляторного ареста составляет от 45 до 60 *мин*, однако при применении селективной церебральной перфузии сообщалось о времени ареста, равном 90 *мин*.[201] Гипотермический циркуляторный арест также может быть необходим в тех случаях, когда локализация, протяженность, тяжесть поражения аорты не позволяют наложить проксимальный зажим на аорту при хирургических реконструктивных вмешательствах на грудной или торакоабдоминальной аорте.[202] Так часто случается у пациентов при повторных реконструктивных вмешательствах на дуге аорты, когда спаечные и рубцовые процессы делают затруднительным или невозможным проксимальное пережатие аорты во время хирургических реконструктивных вмешательств при ТАА.[203] Гипотермический циркуляторный арест устра-

няет необходимость в проксимальном пережатии аорты и обеспечивает бескровное операционное поле для выполнения проксимального аортального анастомоза. Некоторые центры сообщают о положительном опыте использования гипотермического циркуляторного ареста во время сложных реконструктивных хирургических вмешательств на аорте, так как глубокая гипотермия может обеспечить лучшее функциональное состояние органов и спинного мозга.[204,205] Это потенциально положительное качество должно быть тщательно проанализировано по отношению к рискам длительного искусственного кровообращения и полного циркуляторного ареста. После завершения проксимального аортального анастомоза и анастомозов межреберных артерий с протезом в условиях гипотермического циркуляторного ареста, протез аорты канюлируется, и искусственное кровообращение восстанавливается в верхней части тела. Во время периода гипотермической низкообъемной перфузии завершается выполнение дистального анастомоза, затем начинается согревание пациента.

Методика анестезии

Не существует единственной наилучшей технологии анестезии для реконструктивных хирургических вмешательств по поводу ТАА.

Обычно проводится сбалансированная анестезия с комбинацией опиоида, низкой дозы ингаляционного анестетика, бензодиазепина и миорелаксанта длительного действия. Тотальная внутривенная анестезия может быть оптимальной при использовании транскраниального мониторинга моторных вызванных потенциалов. Индукция общей анестезии должна быть медленной и контролируемой. Следует избегать гипертензии, так как острое увеличение нагрузки на аневризму может вызвать ее разрыв. Частота сердечных сокращений должна поддерживаться на уровне исходной или ниже, так как ишемия миокарда часто зависит от этого показателя. Экстубация должна всегда производиться в условиях отделения интенсивной терапии и только после значительного периода стабильности гемодинамики и метаболизма. Режим обезболивания в послеоперационном периоде должен обеспечивать контроль болевых ощущений и стабильную гемодинамику.

Ишемия и защита спинного мозга

Параплегия является грозным осложнением хирургических вмешательств на аорте. Параплегия развивается после 0,5-1,5% вмешательств по поводу коарктации аорты, 0-10% реконструктивных вмешательств по поводу аневризмы грудной аорты, 10-20% вмешательств на торакоабдоминальной аорте, а также с частотой до 40% после хирургических реконструктивных вмешательств по поводу обширных расслаивающих аневризм торакоабдоминальной аорты.[206-210] Спинной мозг получает кровоснабжение от двух задних артерий (≈25%) и одной передней спинальной артерии (≈75%) (Рис. 62-12). Задние спинальные артерии, которые кровоснабжают сенсорные тракты спинного мозга, получают кровоток из задних и нижних мозжечковых артерий, позвоночных артерий и задних корешковых артерий. Передние спинальные артерии, которые снабжают моторные тракты спинного мозга, образованы двумя ветвями интракраниальных частей позвоночных артерий. Верхний шейный сегмент спинного мозга получает большую часть своего кровоснабжения от позвоночных артерий. Грудной отдел передней спинальной артерии получает кровоснабжение от передних радикулярных артерий (одна или две шейных, две или три грудных и одна или две поясничных). Самая крупная из радикулярных артерий называется большой радикулярной артерией или артерией Адамкевича. Большая радикулярная артерия является главным источником кровоснабжения нижних двух третьих спинного мозга. Сегментарные притоки этой артерии могут находиться на уровне Th5–L5, но приблизительно в 75% случаев они расположены между Th9 и Th12. Вариабельность расположения артерии Адамкевича объясняет тот факт, что даже реконструктивные вмешательства при инфраренальных аневризмах сопровождаются развитием параплегии в 0,25% случаев. Специфическое влияние выключения протяженного набора сегментарных артерий на перфузию спинного мозга во время реконструктивных вмешательств по поводу ТАА не имеет достаточного объяснения. Для профилактики ишемического повреждения спинного мозга используются различные методы. Как было показано, экстракорпоральная дистальная перфузия уменьшает частоту развития параплегии.[211] Любой из различных методов дистальной перфузии может оказаться эффективным при ожидаемом времени пережатия аорты более 30 *мин*, однако этот положительный эффект, вероятно, не выражен при пережатии аорты на время менее 20 *мин*. Дренирование спинномозговой жидкости широко используется для улучшения перфузии спинного мозга во время реконструктивных хирургических вмешательств при ТАА и часто применяется в комбинации с дистальной перфузией.[177,212] Перфузионное давление спинного мозга определяется как разность между средним дистальным артериальным давлением и давлением спинномозговой жидкости или центральным венозным давлением, в зависимости от того, какое из них выше. Ауторегуляция кровоснабжения спинного мозга аналогична таковой головного мозга, при этом кровоснабжение относительно устойчиво в пределах среднего артериального давления от 50 до 125 *мм рт. ст.* Во время гипоксии или гиперкапнии способность к ауторегуляции теряется и кровоток становится линейно зависимым от перфузионного давления. Таким образом, значимый кровоток может сохраняться даже при очень низком перфузионном давлении. Дренирование спинномозговой жидкости играет важную роль, так как ее давление часто повышается (на 10-15 *мм рт. ст.*) при пережатии нисходящей грудной аорты. Повышение давления спинномозговой жидкости снижает перфузионное давление спинного мозга и увеличивает вероятность ишемического повреждения этого органа. Несмотря на то, что в исследованиях на животных показано, что дренирование спинномозговой жидкости защищает спинной мозг, клиническое применение этой методики имеет противоречивые результаты. В одном из рандомизированных исследований зафиксировано уменьшение частоты случаев параплегии,[213] однако в другом исследовании[214] положительных результатов не получено. Большинство доказательств эффективности дренирования спинномозговой жидкости получено в нерандомизированных когортных исторических исследованиях, в которых дренирование использовалось в комбинации с другими методиками, такими как интратекальное введение папаверина[213,215] и вспомогательное экстракорпоральное кровообращение в условиях гипотермии.[177,182,199,212] Coselli и соавт.[216] представили наиболее убедительные доказательства эффективности дренирования спинномозговой жидкости. Они провели проспективное рандомизированное клиническое исследование, в котором оценивалось влияние дренирования спинномозговой жидкости на частоту развития повреждения спинного

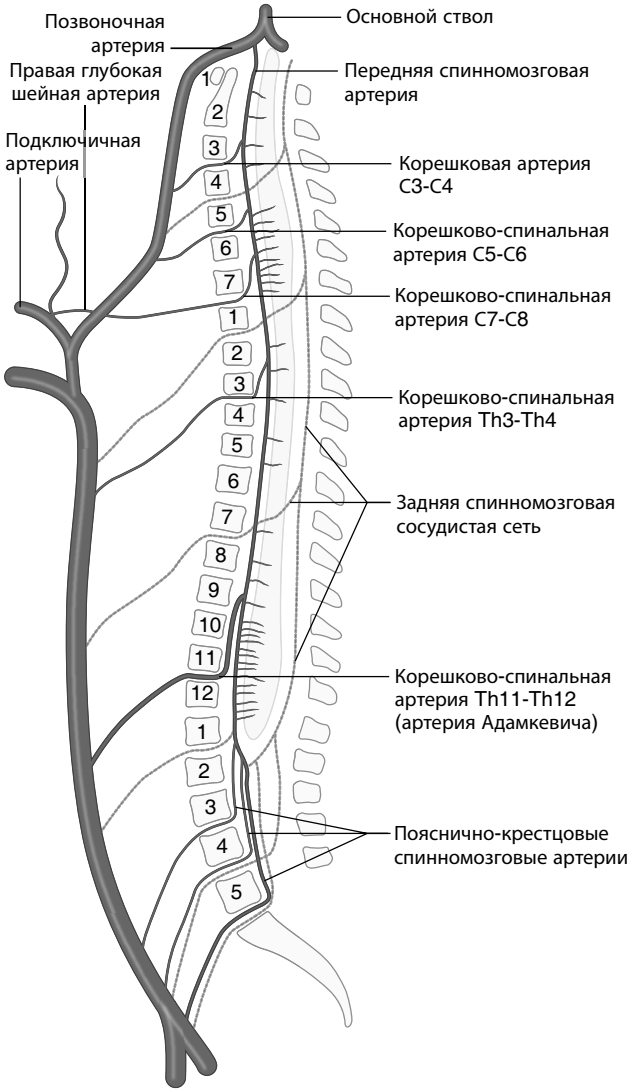


Рис. 62-12 Схема кровоснабжения спинного мозга, на которой показаны передние и задние радикуломедуллярные ветви, вид сбоку. Первично кровоснабжение тораколюмбального отдела спинного мозга осуществляется из артерии Адамкевича. Ее начало не имеет постоянной локализации, однако обычно она отходит от аорты на уровне от Th9 до Th12. *(Из Djindjian R: Arteriography of the spinal cord. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 107:461-478, 1969.)*

мозга после реконструктивных хирургических вмешательств по поводу ТАА типов I и II по Кроуфорду. Дренирование спинномозговой жидкости приводило к уменьшению относительного риска развития послеоперационного неврологического дефицита на 80%. У девяти пациентов контрольной группы (13%) развились параплегия или парапарез, в то время как эти осложнения зафиксированы только у двух пациентов группы, в которой применялось дренирование спинномозговой жидкости (2,6%). Левый обход, умеренная гепаринизация, умеренная гипотермия, а также реимплантация проходимых межреберных и поясничных артерий выполнялись в обеих группах. Целевое значение давления спинномозговой жидкости было 10 *мм рт. ст.* Дренирование спинномозговой жидкости, как было показано (в описаниях отдельных клинических случаев), способно обращать отсроченный неврологический дефицит после открытых[217] и эндоваскулярных[218] реконструктивных вмешательств по поводу ТАА. Несмотря на то, что дренирование спинномозговой жидкости широко используется во время хирургических реконструктивных вмешательств по поводу ТАА, эта методика не лишена собственных рисков. Потенциальными осложнениями являются головная боль, менингиты, хроническое подтекание цереброспинальной жидкости, эпидуральная, а также субдуральная гематомы. Возможность наличия патологии спинного мозга должна рассматриваться у любого пациента с неврологическим дефицитом нижних конечностей в послеоперационном периоде.[219] Выполненный недавно ретроспективный обзор 230 пациентов, перенесших открытые реконструктивные вмешательства по поводу ТАА с использованием дренирования спинномозговой жидкости в госпитале Джонса Хопкинса, содержит сведения о восьми субдуральных гематомах (3,5%).[220] Высокообъемное дренирование спинномозговой жидкости было определено как фактор риска этого осложнения. У шести пациентов с выявленной во время госпитализации субдуральной гематомой летальность составила 67%. У двух пациентов, осмотренных в отдаленном периоде, потребовалось выполнение эпидурального пломбирования кровью для того, чтобы устранить хроническую утечку спинномозговой жидкости. Гипотермия, возможно, является наиболее надежным способом нейропротекции от ишемического повреждения. Благодаря тому, что потребность в кислороде снижается примерно на 5% с каждым градусом Цельсия, переносимое время пережатия аорты увеличивается в два раза даже при использовании умеренной гипотермии (34^{o}C). Так как уменьшение уровня метаболизма линейно зависит от температуры, умеренная или глубокая гипотермия обеспечивает даже более значительные степени защиты. Положительным эффектом обладает как системная, так и регионарная гипотермия. Системная гипотермия может быть обеспечена при использовании полного искусственного кровообращения (как с гипотермическим арестом, так и без него)[221] или различных вариантов левого обхода.[199,222] Охлаждение пациента до уровня 30-32^{o}C при использовании временного левопредсердно-бедренного шунта совместно с дренированием спинномозговой жидкости позволило избежать какого-либо неврологического дефицита в серии хирургических реконструктивных вмешательств у 20 пациентов, несмотря на относительно длительное среднее время пережатия аорты (≈70 *мин*).[199] Руководствуясь этими соображениями, мои коллеги и я использовали указанную технологию более чем у 250 пациентов, охлаждаемых до 32^{o}C, при этом частота параплегии составила 5%. Несмотря на то, что существует определенный риск при воздействии умеренной гипотермии на работающее сердце, положительный эффект, оказался более значимым, чем этот риск. Кардиоверсия или легкое согревание до 33-34^{o}C удовлетворительно устраняют суправентрикулярные или вентрикулярные нарушения ритма. Регионарная гипотермия спинного мозга при помощи перфузии большой корешковой артерии охлажденной кровью[223] или кристаллоидами обеспечивает значимый уровень защиты спинного мозга во время его ишемии в экспериментах на животных. Регионарное охлаждение обладает положительным защитным эффектом у человека при инфузии в эпидуральное пространство физиологического раствора при температуре 4^{o}C.[224] Даже если не используется активное охлаждение, положительного эффекта можно достигнуть, позволив пациенту пассивно охладиться до 33-34^{o}C во время хирургического реконструктивного вмешательства по поводу ТАА. При пассивном охлаждении могут возникнуть затруднения при согревании пациента после хирургического вмешательства. Этой цели легче всего добиться при помощи одеял с системой воздушной циркуляции, размещенных

над верхней частью тела пациента. Нижняя часть тела не должна подвергаться активному согреванию, так как повышение температуры ишемизированных тканей увеличивает их метаболические потребности, ацидоз и ишемическое повреждение. Большое число лекарственных препаратов было изучено в целях снижения частоты развития ишемического повреждения спинного мозга. Барбитураты, как было показано, обладают значительным протективным эффектом.[225] Кортикостероиды обеспечивают нейропротекцию у собак,[226] однако у человека эти препараты оказывают положительное воздействие только при сочетании с дренированием спинномозговой жидкости.[227] Блокаторы кальциевых каналов показали протективный эффект при ишемии спинного мозга в ряде исследований,[228,229] однако не продемонстрировали этих свойств в других работах.[230,231] Антагонисты рецепторов к N-метил-D-аспартату (NMDA-рецепторы) исследовались на наличие протективных эффектов, так как ишемическое повреждение приводит к повышенным уровням возбуждающих аминокислот (особенно глутаминовой), что способствует повышению проницаемости клеточных мембран для ионов кальция и высоким концентрациям внутриклеточного кальция. Декстрорфан (неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов), возможно, окажется перспективным нейропортективным препаратом во время ишемии спинного мозга.[232] Магний, другой антагонист NMDA-рецепторов, улучшает восстановление после ишемии спинного мозга у крыс и собак при его интратекальном введении.[232,234] Налоксон оказывает протективное воздействие у пациентов с травматическим повреждением спинного мозга и при модели ишемии спинного мозга у кроликов. Налоксон также представляется перспективным при его сочетании с дренированием спинномозговой жидкости при выполнении реконструктивных хирургических вмешательств по поводу ТАА.[235] Интратекальное введение папаверина, как оказалось, обладает протективным эффектом,[215] особенно если оно сочетается с дренированием спинномозговой жидкости.[213,236]

Другие вещества, которые проходят исследования на наличие нейропротективных эффектов, включают левосимендан, аллопуринол, аденозин, зиконотид, активированный протеин С и десферроксамин. Большинство этих препаратов, за исключением использования кортикостероидов и налоксона в некоторых центрах, рассматриваются как проходящие исследования. Предоперационное выполнение ангиографии спинного мозга у пациентов с ТАА выполняется некоторыми группами исследователей. Основанием для проведения этой крайне инвазивной ангиографической процедуры является предположение о том, что точная идентификация межреберных артерий, от которых отходит большая корешковая артерия, позволит сфокусировать внимание на реимплантации именно этих сосудов во время реконструктивного вмешательства и поможет избежать повреждения спинного мозга. Селективная ангиография межреберных артерий идентифицирует большую корешковую артерию, когда межреберная ветвь делает крутой поворот в краниальном направлении для того, чтобы войти в спинномозговой канал и обеспечить кровенаполнение срединной продольной артерии (передней спинальной артерии) (Рис. 62-13). Большая корешковая артерия может быть идентифицирована у 43-86% пациентов при традиционной ангиографии.[237,238] Более чувствительными методами идентификации большой корешковой артерии являются компьютерная томография с ангиографией и магнитно-резонансная ангиография, причем последнее исследование способно обнаружить эту артерию почти в 100% случаев.[239] Важность реимплантации межреберных артерий, которые идентифицированы в качестве источников для большой корешковой артерии, не является общепринятым положением. Описания клинических ситуаций продемонстрировали, что даже у пациентов с идентифицированной и реимплантированной большой корешковой артерией невозможно предотвратить повреждение спинного мозга во всех случаях.[240] Некоторые исследователи сделали заключение, что предоперационная идентификация большой корешковой артерии не обладает выраженным влиянием на неврологические исходы после хирургического реконструктивного вмешательства по поводу ТАА. В исследовании, выполненном специалистами моего центра[237], не выявлено улучшения общих неврологических исходов при выполнении предоперационной ангиографии спинного мозга, однако в этом исследовании изложены важные взгляды на тип аневризмы, идентификацию большой корешковой артерии и неврологические исходы. У пациентов, перенесших хирургическое реконструктивное вмешательство по поводу обширных дегенеративных ТАА, повреждение спинного мозга не развилось ни у одного из 45 пациентов с идентифицированной большой корешковой артерией против 10 (12%) из 81 пациента, у которых она не была идентифицирована. Напротив, идентификация большой корешковой артерии не оказывала положительного влияния в случаях хронического прогрессирующего расслоения аорты, поражение спинного мозга развилось у 3 (15%) из 20 пациентов с идентифицированной артерией Адамкевича и у 3 (6%) из 49 пациентов без предварительной идентификации этого сосуда. Исследователи предположили, что пристеночные тромбы в дегенеративной аневризме приводят к окклюзии многих межреберных артерий и способствуют развитию широкой сети паравертебральных коллатералей (см. Рис. 62-13). Идентификация большой корешковой артерии позволяет выполнить прицельную реимплантацию с неизменным успехом. У пациентов с хроническим расслоением большинство межреберных артерий остаются проходимыми, выраженность коллатеральной сети минимальная, и реимплантация одной или двух межреберных артерий может оказаться недостаточной для обеспечения кровотока спинного мозга. Эта концепция коллатерального кровообращения получила дальнейшее подтверждение в клинических исследованиях, продемонстрировавших, что пережатие сегментарного притока большой корешковой артерии во время хирургического реконструктивного вмешательства по поводу ТАА не приводит к критической ишемии спинного мозга у большинства пациентов.[241] Достаточное коллатеральное кровообращение, независимое от большой корешковой артерии, должно, таким образом, существовать для того, чтобы поддержать сохранность спинного мозга. Отсроченное развитие неврологического дефицита часто происходит после реконструктивного вмешательства по поводу ТАА.[242] В большой серии из 2368 реконструктивных вмешательств по поводу ТАА у 93 (3,9%) пациентов развились параплегии или парапарезы в послеоперационном периоде, у 34 (37%) из них изначальное функциональное состояние спинного мозга не было нарушено, а неврологический дефицит развивался в более позднее время.[243] Почечная недостаточность в дооперационном периоде, острое расслоение, а также протяженность ТАА типа II являются значимыми предикторами развития отсроченного неврологического дефицита.[244] Гипотензия в послеоперационном периоде и дисфункция системы дренирования спинномозговой жидкости могут сыграть важную роль в появлении неврологических осложнений.[245]

В одном из сообщений у 57% пациентов происходило восстановление неврологических функций при оптимизации артериального давления и системы дренирования спинномозговой жидкости.[244]

Ишемия почек и нефропротекция

Почечная недостаточность после реконструктивных вмешательств по поводу ТАА является результатом имевшейся до операции почечной дисфункции, ишемии во время пережатия аорты, прекращения почечного кровотока вследствие тромбоза или эмболии, гиповолемии и гипотензии. Приблизительно 6% пациентов нуждаются в проведении диализа в послеоперационном периоде даже в центрах с наибольшим клиническим опытом.[185,186] Смертность, сопряженная с этим осложнением, может быть высокой.[185] Наиболее значимым предиктором развития подобных ситуаций в послеоперационном периоде является наличие дооперационной почечной недостаточности.[246] Время пережатия аорты представляет собой очень важный фактор в тех случаях, когда используется методика «пережал и шью». Технологии дистальной перфузии широко используются для сохранения функции почек во время пережатия аорты. Адекватные кровоток в контуре обхода и артериальное давление являются необходимыми для сохранения функции почек. Системная и регионарная гипотермия, уменьшающие потребность в кислороде, защищают почки во время ишемии. В некоторых центрах придерживаются использования гипотермического ареста при лечении дистальных ТАА (распространяющихся по типу III и IV) для интраоперационной защиты функций почек.[247] Роль фармакологической протекции достаточно противоречива. Маннитол (12,5-25 *г*/70 *кг*) часто вводится перед пережатием аорты. Маннитол улучшает кровоснабжение кортикального слоя почек и скорость клубочковой фильтрации в экспериментальных моделях ишемии почек. Уменьшается набухание эндотелиальных клеток и развивается осмотический диурез. Существуют доказательства того, что маннитол способствует вымыванию свободных радикалов и, таким образом, защищает почки на экспериментальных моделях их ишемии.[120] Петлевые диуретики иногда используются, но эти препараты оказались не столь эффективны, как маннитол, в экспериментальных моделях ишемии. Как было продемонстрировано в клинических исследованиях, профилактическое использование петлевых диуретиков не улучшает результаты хирургического вмешательства и не уменьшает потребность в диализе у пациентов при острой почечной недостаточности. Дофамин в низких дозах (3 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$) расширяет сосуды почек и увеличивает почечный кровоток и диурез. Несмотря на эти положительные эффекты, в клинических испытаниях не было получено убедительных доказательств того, что дофамин обеспечивает защиту почек во время ишемии. Фенолдопама мезилат, селективный агонист дофаминовых рецепторов I типа, расширяет преимущественно сосуды почек и внутренних органов, как было показано, может оказаться препаратом для нефропротекции.[121,122] В настоящее время оптимальная нефропротекция при реконструктивных вмешательствах по поводу ТАА должна обеспечиваться с помощью гипотермии, маннитола, а также путем предотвращения гипотензии и гипоперфузии почек.

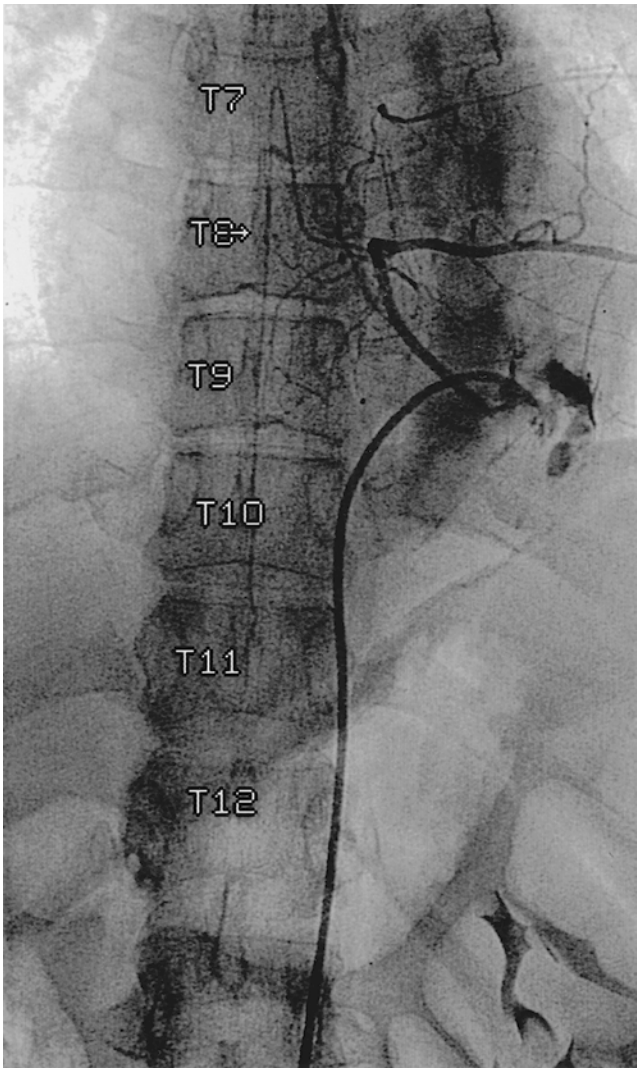


Рис. 62-13 Ангиограмма спинного мозга при дегенеративной аневризме торакоабдоминального отдела аорты значительных размеров. Селективная инъекция в межреберную артерию на уровне Th8 (*стрелка*) позволяет увидеть большую корешковую артерию и хорошо развитую паравертебральную коллатеральную сеть

Обеспечение стабильности коагуляции и метаболизма

Коагулопатия представляет собой частое осложнение реконструктивных вмешательств по поводу ТАА. Коагулопатия разведения, при которой развивается дефицит тромбоцитов, происходит после замещения приблизительно одного объема циркулирующей крови во время массивной гемотрансфузии (см. Гл. 55). При замещении приблизительно от одного до двух объемов циркулирующей крови происходит разведение факторов свертывания до степени, достаточной для усиления кровотечения. Прочими факторами являются остаточный гепарин; ишемия печени, в которой продуцируется большинство факторов коагуляции; сохраняющаяся после отключения от искусственного кровообращения гипотермия. При раннем использовании свежезамороженной плазмы и тромбоцитов можно избежать развития тяжелой коагулопатии. Протромбиновое время, частичное тромбопластиновое время, уровень фибриногена и количество тромбоцитов должны часто контролироваться. Криопреципитат может быть необходим для того, чтобы коррегировать коагулопатию, особенно если протромбиновое время и частичное тромбопластиновое время увеличены, а гиперволемия не позволяет использовать значительные объемы свежезамороженной плазмы.

Если коагулопатия сохраняется, несмотря на все перечисленные усилия, ξ-аминокапроновая кислота назначается как антифибринолитическое средство, а десмопрессин может быть использован для увеличения

уровней циркулирующего фактора фон Виллебранда и фактора VIII.

Достижения нормотермии следует добиваться путем полного согревания пациента перед прекращением обхода, повышения температуры в операционной после прекращения обхода, а также при помощи одеял с системой принудительной воздушной циркуляции теплого воздуха, размещенных над верхней половиной тела. Следует часто контролировать газовый состав крови и уровень электролитов. Гидрокарбонат натрия следует использовать для коррекции метаболического ацидоза, возникающего во время и после пережатия аорты. Гиперкалиемию необходимо корректировать агрессивно, особенно у пациентов с олигурией или анурией. Хлорид кальция и гидрокарбонат натрия являются препаратами первой линии для лечения гиперкалиемии.

Эндоваскулярные реконструктивные хирургические вмешательства на аорте

Эндоваскулярная хирургия представляет собой одно из наиболее впечатляющих достижений в лечении заболеваний сосудов, революционным образом изменившее подходы к коррекции повреждений аорты, таких как аневризмы, диссекции, травматические поражения. Эндоваскулярные методики разрабатывались как менее инвазивные альтернативы открытым операциям на брюшной аорте, предоставляющие возможность лечения для пациентов с плохим прогнозом открытых реконструктивных вмешательств. Экспериментальное использование эндоваскулярных стент-графтов для лечения заболеваний периферических артерий началось в конце 60-х гг. прошлого столетия. Спустя два десятилетия экспериментальным путем было доказано, что эта методика пригодна для хирургического лечения аневризм брюшного отдела аорты. В 1991 г. Parodi и соавт.[248] сообщили о первых случаях клинического применения данной методики у пяти пациентов с аневризмами брюшного отдела аорты. Они описали методику эндоваскулярной имплантации стента, обернутого дакроном, при ретроградной канюляции общей бедренной артерии под местной или регионарной анестезией. Раздувание баллона внутри стент-графта фиксировало концы трансплантата к стенке аорты и выключало аневризму из системного кровотока. Методика оказалась успешной у трех из пяти пациентов. Со времени появления этих первых сообщений произошло стремительное расширение использования эндоваскулярных устройств для лечения поражений аорты. С использованием этих устройств было выполнено почти 50% (29542 из 61598 случаев) специально отобранных реконструктивных вмешательств по поводу аневризм брюшного отдела аорты у пациентов в программе Medicare за период с 2001 по 2004 гг.[249] Увеличение интереса к эндоваскулярному протезированию аорты привело к использованию этой методики для лечения поражений грудного и торакоабдоминального отделов. Эндоваскулярное протезирование оказалось также жизнеспособной альтернативой открытым реконструктивным вмешательствам по поводу разрывов аорты и сложных случаев окклюзирующего поражения аорто-подвздошного сегмента. С увеличением опыта применения технологии эндоваскулярного стентирования и совершенствованием имплантируемых устройств эта методика будет применяться у все большего числа пациентов с все более сложными видами поражения аорты.[250]

Стент-графты и разрешение на их применение

В 1999 г. в США FDA одобрило, при условии последующего пятилетнего наблюдения, применение двух моделей внутрисосудистых стент-графтов для лечения аневризм инфраренального отдела аорты. Этот период наблюдения был продлен до пожизненного вследствие того, что были получены сообщения о разрывах аневризм со смертельными исходами. Одобрение FDA для использования этих устройств было получено без обычных в таких случаях требований проведения контролируемых рандомизированных исследований. Вместо этого FDA разрешило в качестве группы контроля использовать сопоставимую по характеристикам группу пациентов с открытым хирургическим методом лечения.

Одно из двух устройств, одобренных для клинического применения в 1991 г., было отозвано из клинической практики вследствие трудностей его проведения в требуемый участок и последующей установки. Еще три типа стент-графтов в настоящее время получают разрешение FDA для использования в США и, возможно, будут применяться в ближайшем будущем. Несколько моделей стент-графтов получили разрешение для использования в клинической практике от соответствующих государственных регулирующих организаций в других странах. Стент-графты часто используются не по разрешенным показаниям («off-label») либо в качестве устройств, проходящих выборочные клинические исследования, для определения иных, чем реконструктивные вмешательства по поводу аневризм инфраренального отдела аорты, показаний. Начиная с того момента, как было получено разрешение FDA, по всей стране резко увеличилось число выполняемых эндоваскулярных реконструктивных вмешательств по поводу аневризм абдоминальной аорты. Стент-графты, которые используются для эндоваскулярных реконструктивных вмешательств по поводу аневризм инфраренального отдела аорты, имеют Y-образную форму. Как правило, стент-графты имеют модульное строение и изготовлены из синтетического тканого материала, смонтированного на каркасе стент-графта. Более крупный главный ствол стент-графта предназначен для установки в дистальном отделе аорты, а две малых бранши используются для установки в подвздошных артериях. После публикации в 1994 г. первого сообщения Dake и соавт.[251] был достигнут впечатляющий прогресс в эндоваскулярном лечении аневризм грудного отдела аорты. В 2005 г. FDA одобрило применение устройств для стент-графтирования при выполнении эндоваскулярных реконструктивных вмешательств по поводу аневризм нисходящего отдела грудной аорты.[252] Еще два устройства ожидают разрешения FDA для использования в клинической практике. В мире коммерчески доступны несколько устройств для установки в грудной отдел аорты. Они широко используются для лечения спектра поражений аорты, включая расслоение, пенетрирующую язву, разрыв аневризмы аорты, а также травматическое поражение ее стенок. Эндоваскулярные реконструктивные вмешательства на торакоабдоминальном отделе аорты требуют новых

типов (например, многобраншевых или фенестрированных) стент-графтов или же гибридных подходов к выполнению реконструктивных вмешательств. Цилиндрические стент-графты могут быть модифицированы, в зависимости от анатомических особенностей сегмента аорты, так, чтобы объединить в себе комбинацию фенестраций и браншей. Такие сложные составные устройства используются в настоящее время в Европе и ожидают одобрения FDA в США после завершения проводимых клинических испытаний. Гибридные подходы часто требуют на первом этапе открытого хирургического вмешательства с шунтированием висцеральных и почечных артерий и с последующей имплантацией стент-графта в участок аорты, лишенный каких-либо висцеральных ветвей. Похожие подходы используются для реконструктивных вмешательств по поводу аневризм сложного строения, захватывающих дистальную часть дуги аорты. У пациентов с аневризматическим поражением всей дуги аорты традиционная открытая операция по типу «хобот слона» сочетается с выполняемым вторым этапом эндоваскулярным вмешательством с постановкой стент-графта в нисходящий отдел грудной аорты. Дистальный отдел «хобота слона» служит местом крепления проксимального отдела стент-графта.

Эндоваскулярная методика

Эндоваскулярный подход предполагает отсутствие больших разрезов, значительного разведения тканей, длительного времени пережатия аорты, а также выраженной кровопотери и изменений внутри секторов жидкостей тела, характерных для открытых реконструктивных вмешательств. Место доступа к артериальному руслу для эндоваскулярной процедуры установки стент-графта выбирается на основании размера сосуда и степени выраженности окклюзирующего атеросклеротического поражения. Эта технология чаще всего требует поперечных разрезов в паховых областях с обеих сторон для доступа к общим бедренным артериям. У пациентов с тяжелым поражением бедренных или подвздошных артерий баллонная ангиопластика или локальная эндартерэктомия этих артерий может быть выполнена для того, чтобы они стали проходимы для системы доставки стент-графта. До 20% пациентов могут потребовать дополнительных хирургических вмешательств в ретроперитонеальном пространстве во время эндоваскулярных реконструктивных вмешательств по поводу аневризм брюшного отдела аорты.[253] Показания включают в себя малый диаметр наружных подвздошных артерий, что ограничивает возможность доступа через бедренные артерии, а также наличие сопутствующей аневризмы общей подвздошной артерии, которая не позволит закрепить в этом сосуде дистальный конец стент-графта. В этих случаях выполняется поперечный разрез в нижней части живота с ретроперитонеальным доступом к подвздошной артерии, затем синтетический сосудистый протез пришивается (конец в бок или конец в конец) к общей подвздошной артерии. Система доставки проводится в аорту эндопросветно через этот пришитый к подвздошной артерии протез. После окончания процедуры сосудистый протез может быть перевязан, пришит к наружной подвздошной артерии (подвздошно-подвздошное шунтирование) или же пришит к общей бедренной артерии (подвздошно-бедренное шунтирование). Несмотря на то, что вспомогательные хирургические вмешательства на забрюшинном пространстве позволяют выполнить эндоваскулярную реконструкцию многим пациентам, для этой процедуры характерен больший риск осложнений, более значительная кровопотеря, она занимает длительное время, а также требует более продолжительного нахождения пациента в стационаре, чем эндоваскулярное вмешательство со стандартным доступом через бедренные артерии.[253] Очевидно, что преимущество эндоваскулярной методики как менее инвазивной, чем открытое реконструктивное вмешательство, уменьшается в тех случаях, когда становится необходимой вспомогательная хирургическая процедура. Дополнительные хирургические вмешательства также могут потребоваться при эндоваскулярных реконструктивных операциях на грудной аорте. Из выборки пациентов с широким спектром поражения аорты у 25% лиц потребовалось выполнение открытого хирургического доступа к аорте, а у 21% пациентов – выполнение подключично-каротидной транспозиции слева для того, чтобы обеспечить формирование подходящей площадки для проксимальной фиксации стент-графта.[254] Несмотря на то, что может потребоваться вспомогательное хирургическое вмешательство, для эндоваскулярной хирургии аорты прежде всего необходимы технические навыки в катетерных технологиях. Таким образом, эндоваскулярное лечение поражения аорты осуществляется совместными усилиями хорошо подготовленных кардиологов, радиологов и сосудистых хирургов. Такой мультидисциплинарный подход дает возможность пациентам воспользоваться опытом как хирургов, так и владеющих транскатетерными технологиями специалистов. Даже несмотря на то, что не существует никаких стандартов, требования к эндоваскулярной хирургии аорты такие же, как и при других хирургических вмешательствах на этом магистральном сосуде. Выполнение такой операции в стандартных условиях операционной является идеальным решением с точки зрения хирургии и анестезиологии, особенно в тех случаях, когда требуется переход к открытому реконструктивному вмешательству. Операционная должна быть оснащена расходными материалами для эндоваскулярных методик, портативными рентгенологическими установками, а также ангиографическим столом. Ангиографические кабинеты часто оснащены более совершенными ангиографическими столами и оборудованием для визуализации, в целом эти помещения лучше укомплектованы для работы персонала с ионизирующим излучением. Лучшее качество изображения способствует снижению суммарной дозы ионизирующего излучения и объема использованного рентгеноконтрастного вещества. Для того, чтобы создать оптимальные условия для эндоваскулярного вмешательства, требующего участия различных специалистов, во многих клинических центрах организуют многофункциональные (гибридные) ангиографические операционные, расположенные в пределах стандартной операционной либо в непосредственной близости к ней. Эндоваскулярная имплантация стент-графта в аорту требует предварительной диагностической визуализации для того, чтобы точно оценить индивидуальные анатомические особенности аорты пациента. При наличии аневризмы брюшного отдела аорты оцениваются длина, диаметр проксимальной шейки, локализация важных ветвей аорты и подвздошных артерий (дополнительных почечных артерий, нижней брыжеечной артерии, внутренних подвздошных артерий), а также определяются характеристики области дистальной фиксации имплантата. Значимое угловое искривление шейки аневризмы, короткая шейка, ее большой диаметр, а также выраженная кальцификация аорты в настоящее время служат причиной невозможности применения эндоваскулярной реконструктивной методики у многих пациентов. ЧПЭхоКГ

и внутрисосудистое ультразвуковое исследование часто используются для того, чтобы определить место начала и конца расслоения, а также для того, чтобы подтвердить корректность установки стент-графта. Эндоваскулярные стент-графты часто изготавливаются специально для конкретного пациента, основываясь на индивидуальных анатомических особенностях его аорты. Каждый внутрисосудисто доставляемый стент-графт отличается своей индивидуальной методикой позиционирования, и возможно множество вариаций в ее техническом исполнении. Стент-графты первого поколения расправлялись не полностью и требовали при имплантации дополнительного расширения в проксимальной части с помощью баллона. Металлические крючки в проксимальном отделе погружались в стенку аорты при раздувании баллона, что приводило к полной окклюзии аорты, как при ее пережатии. Эти баллонорасширяемые стент-графты предрасположены к развитию таких осложнений, как дислокация и перегибы. Дистальная дислокация эндопротеза во время установки его проксимальной части была затрудняющей технической особенностью эндоваскулярного протезирования грудной аорты. Искусственная гипотензия,[255] индуцированная аденозином асистолия[256] и индуцированная фибрилляция желудочков[257] успешно использовались для того, чтобы снизить риск дислокации эндопротеза во время его установки. Современные модели стент-графтов полностью расправляются самостоятельно, при их установке не требуется раздувания баллона. Дислокация стент-графта во время его имплантации в большинстве случаев предотвращается, и частота связанных с ней осложнений уменьшилась. Для дополнительного расправления и плотного прилегания стент-графта к стенке аорты во время его имплантации, без создания полной окклюзии просвета аорты, может быть использован уникальный трехлепестковый аортальный баллон.[258] Несмотря на то, что искусственная гипотензия более не является обязательным требованием к проведению процедуры установки стент-графта, мягкий ее вариант с использованием нитроглицерина или натрия нитропруссида может применяться в отдельных случаях во время расправления стент-графта.

Анестезиологическое обеспечение

Местная,[259] регионарная,[260] а также общая анестезия[261] использовались для проведения эндоваскулярных реконструктивных хирургических вмешательств на аорте в скором времени после того, как эта методика была введена в клиническую практику. Применялись разнообразные регионарные методики, включая паравертебральную, спинальную, продленную спинальную, эпидуральную, а также комбинированную спинально-эпидуральную. Общая анестезия была распространена при использовании устройств первых поколений, так как оперативные вмешательства часто были продолжительными. По мере того, как медицинские центры набирали опыт по имплантации устройств новых поколений и снижалось время оперативных вмешательств, чаще стали использоваться местные и регионарные методики анестезии, обычно в комбинации с внутривенной седацией. Сообщается о методике седации дексмедетомидином в сочетании с местной анестезией.[262] Несмотря на указанный прогресс в технике эндоваскулярных вмешательств, а также на достаточную приемлемость местной и регионарной анестезии для этих целей, данные методы не были приняты как рутинные повсеместно. Анализ применения методов анестезии, основанный на данных регистра EUROSTAR (5557 эндоваскулярных реконструктивных вмешательств по поводу аневризм инфраренального отдела аорты), показал, что местная, регионарная и общая анестезии использовались в 6%, 25% и 69% случаев соответственно.[263] Данные регистра EUROSTAR указывают на то, что метод анестезии влияет на исходы хирургического вмешательства, так, использование местной или регионарной анестезии может снижать необходимость пребывания пациентов в палатах интенсивной терапии, уменьшать длительность лечения в стационаре, а также снижать частоту развития ранних осложнений.[263] Дальнейший анализ данных указанного регистра показал, что при применении местной или регионарной анестезии можно достигнуть снижения летальности в группе пациентов высокого риска.[264] Ретроспективный анализ 229 случаев эндоваскулярных реконструктивных вмешательств по поводу аневризм брюшного отдела аорты с использованием местной анестезии в сочетании с внутривенной седацией или общей анестезией показал, что эти методики не различаются по частоте осложнений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем.[261] Было отмечено снижение потребности в интраоперационной инфузионной терапии[261,265] и применении вазопрессоров при использовании местной анестезии[265]. Принимая во внимание ретроспективный характер исследования, а также избирательность относительно анализируемых методов анестезии, конкретные выводы и рекомендации по использованию местной, регионарной и общей анестезии делать преждевременно. Так же как и при открытых реконструктивных вмешательствах на аорте, поддержание адекватной перфузии и функционирования жизненно важных органов путем обеспечения стабильной периоперационной гемодинамики, вероятно, является более важным фактором, влияющим на исходы операции, чем выбор метода анестезии. Я обычно использую общую анестезию при эндоваскулярных вмешательствах на аорте, когда требуются широкие разрезы в паховой области или любые ретроперитонеальные разрезы, а также в случаях сложных реконструкций, при которых вероятен переход в открытую операцию. Сбалансированные методики, при которых используются относительно короткодействующие препараты, увеличивает управляемость анестезией. Потребность в опиатных аналгетиках обычно минимальная (от 2 до 4 *мкг/кг* фентанила), и послеоперационный болевой синдром достаточно легко устраняется. Эсмолол, натрия нитропруссид, нитроглицерин и мезатон должны быть доступны для применения с целью поддержания адекватной гемодинамики. Эпидуральная и спинальная анестезии используются избирательно, в соответствии с предпочтениями пациента и хирурга. Установка катетера в лучевую артерию должна быть рутинной процедурой при всех видах эндоваскулярных реконструктивных вмешательств на аорте. Этот катетер должен устанавливаться с правой стороны, так как катетер для чрескожной аортографии может быть расположен в левой плечевой артерии. Катетеризация центральной вены и мониторинг давления в легочной артерии рутинно не используются. Устанавливаются два периферических венозных катетера большого диаметра. Хотя кровопотеря и потребность в жидкостях обычно не такие большие, реальная опасность тяжелого кровотечения все же существует. Возможность острого разрыва аорты делает необходимой доступность для немедленного использования растворов, крови, а также устройства для быстрой инфузии. При большинстве операций требуется катетеризация мочевого пузыря. Мониторирование диуреза может помочь в поддержании баланса жидкостей, особенно при использовании больших объемов гепа-

ринизированных растворов для промывки и рентгеноконтрастных веществ, а также при использовании диуретиков (например, маннитола или фуросемида). Инфузионная терапия должна быть ориентирована на поддержание нормоволемии. Инфузия изотонического раствора натрия бикарбоната часто используется у пациентов с нарушениями функции почек для того, чтобы снизить частоту развития индуцированной рентгеноконтрастными веществами нефропатии.[266] Активное согревание часто необходимо для предотвращения гипотермии, особенно при длительных операциях. Эндоваскулярные реконструктивные вмешательства на нисходящей грудной аорте требуют дополнительной подготовки и углубленного мониторинга. Эти виды вмешательств часто выполняются в условиях операционной под общей анестезией. Несмотря на то, что современные стент-графты гораздо менее склонны к дислокации во время установки, фармакологически (натрия нитропруссид или нитроглицерин) индуцированная гипотензия (систолическое артериальное давление менее 100 *мм рт. ст.*) нередко используется во время расправления стент-графта. ЧПЭхоКГ часто применяется и может быть в высшей степени полезной при определении зоны проксимальной и дистальной фиксации стент-графта, начала и конца области расслоения, истинного и ложного просветов, а также отключения аневризмы. Хотя число публикаций по теме эндоваскулярных вмешательств на нисходящей грудной аорте ограничено, в имеющихся работах сообщается о случаях развития неврологического дефицита, связанного с ишемией спинного мозга.[267,268] Создается впечатление, что сопутствующее или предшествующее реконструктивное вмешательство на брюшной аорте, а также выключение из циркуляции значительного сегмента грудной аорты являются важными факторами риска.[267-269] Также может играть роль послеоперационная гипотония.[268] Была описана параплегия, развившаяся спустя 10 *мес* после выполнения эндоваскулярного реконструктивного вмешательства на грудной аорте.[270] Как было показано, дренаж спинномозговой жидкости способен устранить отсроченное развитие неврологического дефицита после эндоваскулярных реконструктивных вмешательств по поводу аневризм грудного отдела аорты,[217,218,268] поэтому в некоторых центрах этот метод используется интраоперационно у всех пациентов с высоким риском развития неврологического повреждения.[268] Сообщалось, что с помощью интраоперационного мониторинга вызванных потенциалов совместно с временной (на 15 *мин*) баллонной окклюзией грудной аорты перед установкой стент-графта возможна оценка степени риска развития у пациента ишемии спинного мозга.[271]

Парапротезный кровоток (подтекание)

Невозможность достигнуть или обеспечить на длительное время полное выключение аневризматического мешка из артериального кровотока, что характеризуется сохранением тока крови между наружной поверхностью стент-графта и стенкой аневризмы, получила название *endoleak*; это осложнение специфично для эндоваскулярных реконструктивных вмешательств на аорте. Опасность подобных ситуаций связана с тем, что любое повышение давления в аневризматическом мешке (развитие внутренней гипертензии) может привести к увеличению аневризмы и ее разрыву. Подтекание может быть обнаружено при артериографии, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, а также при дупплексном ультразвуковом сканировании. Классификация, разработанная для различных видов подтекания, описывает четыре основных его типа.[272] Тип I подтекания образуется тогда, когда имеется недостаточная герметичность прилегания стент-графта к стенке аорты на проксимальном или дистальном участках прикрепления. Тип II подтекания образуется при ретроградном заполнении аневризматического мешка из проходимых межреберных, поясничных, нижней брыжеечной или тестикулярных артерий. Тип III образуется, когда имеется структурная неполноценность стент-графта, которая позволяет крови течь в аневризматический мешок. Структурный дефект может образоваться вследствие разрывов ткани трансплантата или разъединения отдельных компонентов модульной конструкции эндопротеза. Тип подтекания IV связан непосредственно с пористостью материала, из которого выполнен стент-графт. Подтекание также подразделяется на первичное (после установки) и вторичное (после первичной герметизации). Так называемый тип V подтекания описан в литературе как постоянное повышение давления в аневризматическом мешке после эндоваскулярного реконструктивного вмешательства на аорте, однако при рентгеноконтрастном исследовании парапротезной утечки контраста не обнаруживается. Частота встречаемости подтекания зависит от многих факторов, включая тип эндопротеза, методику его установки, анатомические особенности сосудов, прогрессирование заболевания. Клиническое ведение пациентов с подтеканием после установки эндопротеза не имеет четких методических рекомендаций и варьирует от наблюдения с периодически выполняемыми визуализационными исследованиями до немедленного эндоваскулярного или открытого реконструктивного хирургического вмешательства. Типы I и III подтекания характеризуются повышенным риском разрыва[273], и практически во всех случаях применяется агрессивная тактика ведения. Несмотря на то, что подтекания типа II нечасто требуют неотложных вмешательств и во многих случаях спонтанно тромбируются, этот тип сочетается с увеличением аневризматического мешка.[273] IV тип обычно разрешается самостоятельно и редко требует специфического лечения. V тип подтекания требует вмешательства, если определяется нарастание размера аневризмы. Эндоваскулярная установка широких протезов, спиральная эмболизация, а также переход к открытой хирургической реконструкции с успехом используются для устранения подтекания.[274]

Осложнения и летальность

Приведем метаанализ 39 исследований периоперационных (30 дней наблюдения, 2387 пациентов) и послеоперационных (более 30-ти дней, 1645 пациентов) осложнений после эндоваскулярных реконструктивных вмешательств на брюшной аорте.[275] Средняя продолжительность наблюдения составила 13,9 месяцев. Уровень периоперационной летальности составил 3,7%, а годовой – 5,0%. Частота развития подтекания (13,1%), и перехода к открытой методике реконструктивного вмешательства (5,0%) были выше в периоперационном периоде, чем в послеоперационном периоде (5,4% и 1,4% в год, соответственно). Регистр EUROSTAR был основан в 1996 г. для того, чтобы собирать данные по эндоваскулярным реконструктивным вмешательствам по поводу аневризм брюшной аорты в Европе. В одной из публикаций на основе базы данных EUROSTAR, включавшей 3222 пациента, которым были установлены различные виды эндопро-

тезов, операционная летальность составила 2,0%.[276] Средний период наблюдения составил 13,7 месяцев. Ранний переход к открытому реконструктивному вмешательству зарегистрирован в 1,5% случаев, в течение года повторные вмешательства потребовались 10% пациентов (1% – переход к открытой реконструкции, 9% – ревизия). Риск разрыва составил 0,46% с уровнем летальности 56%. Эта база данных подтвердила важность таких факторов, как подтекание, дисфункция стент-графта, дислокация стент-графта, в качестве причин, вызывающих разрыв аневризмы.[277] Клиническая группа из Кливленда опубликовала сообщение о собственном опыте наблюдения за 703 пациентами, которым было выполнено эндоваскулярное реконструктивное вмешательство по поводу аневризмы брюшного отдела аорты с использованием нескольких типов стент-графтов.[278] Так же как и в других исследованиях, среднее время наблюдения составило немногим более 12 *мес*. В целом, повторные вмешательства потребовались у 15% пациентов, с кумулятивным риском 12% за 1 год, 24% за 2 года и 35% в течение 3 лет. Общая летальность при этих повторных вмешательствах составила 8%, а у пациентов, которым требовался переход на открытое реконструктивное вмешательство, – 18%. В другом исследовании, проведенном этой же самой группой авторов, результаты эндоваскулярных реконструктивных вмешательств были значительно хуже у пациентов с большими аневризмами (более 5,5 *см*). В течение 24 месяцев при подобных аневризмах чаще встречались подтекание I типа, дислокация эндопротеза, а также необходимость перехода к открытому реконструктивному вмешательству. Что еще более важно, уменьшалась выживаемость (71% против 86%) и возрастал риск смерти, связанной с наличием аневризмы (6,1% против 1,5%) в течение 24 месяцев у пациентов с аневризмами большого размера. При учете результатов в среднем периоде наблюдения (4 года) в базе данных EUROSTAR (4392 пациента) указывалось на то, что аневризмы большого размера характеризуются повышенным риском разрывов, а также повышенной смертностью, как ассоциированной с аневризмой, так и связанной с другими причинами.[279] Число публикаций, посвященных эндоваскулярным реконструктивным вмешательствам на нисходящей грудной аорте, также ограничено. В то время как непосредственные результаты в небольших ретроспективных выборках достаточно обнадеживающие,[258,280,281] имеются сообщения о развитии тяжелых осложнений, включая параплегию, разрывы аорты, нарушения мозгового кровообращения, почечную и дыхательную недостаточность.[282] В дополнение к вышесказанному, у 38% пациентов встречаются осложнения, связанные с самой операцией или с имплантированным устройством.[283] В исследовании, обобщившем данные о 642 пациентах, пролеченных по всему миру, сообщается об уровне летальности в 6,2%.[284] Отдаленные результаты эндоваскулярных реконструктивных вмешательств на нисходящем отделе грудной аорты в настоящее время неизвестны. Регулярные наблюдения в течение длительного времени необходимы для того, чтобы выявить дисфункцию стент-графтов.

Рандомизированные клинические исследования

Изначально эндоваскулярные реконструктивные вмешательства по поводу аневризм брюшной аорты разрабатывались для того, чтобы обеспечить лечение пациентов с плохим операционным прогнозом. Ранние контролируемые клинические исследования показали, что эндоваскулярные реконструктивные вмешательства обеспечивают бóльшую гемодинамическую стабильность,[285] сниженную реакцию на стрессорные факторы,[286] меньшую продолжительность послеоперационного пребывания в стационаре,[287] а также более эффективное устранение болевого синдрома[288] в послеоперационном периоде, чем использование открытых реконструктивных методик. Эти нерандомизированные исследования показали, что эндоваскулярные реконструктивные вмешательства на аорте являются вполне осуществимыми практически, безопасными, а также могут снизить частоту развития осложнений в периоперационнном периоде при сравнении с открытыми реконструктивными вмешательствами.[289-291] Основываясь на этих ранних работах, пусть без преимуществ длительного наблюдения или рандомизированных клинических исследований, эндоваскулярные реконструктивные вмешательства были выполнены значительной части пациентов с аневризмами брюшного отдела аорты. Рандомизированные клинические исследования были проведены в Европе и в настоящее время выполняются в США для того, чтобы ответить на ряд ключевых вопросов в отношении широкого применения эндоваскулярных технологий у пациентов как подходящих, так и не подходящих для открытых оперативных вмешательств.

Голландское рандомизированное исследование эндоваскулярных технологий лечения аневризм (DREAM)

В исследовании DREAM был рандомизирован 351 пациент (из Нидерландов и Бельгии) с аневризмами брюшной аорты более 4,9 *см*, у которых, как предполагалось, было возможно успешное выполнение как открытого, так и эндоваскулярного реконструктивного вмешательства. Периоперационная (30-дневная) летальность составила 1,2% в группе эндоваскулярных вмешательств и 4,6% в группе открытых операций.[292] Комбинированный уровень послеоперационной летальности и тяжелых осложнений составил 4,7% в эндоваскулярной группе и 9,8% в группе открытых вмешательств.[292] Однако спустя два года после рандомизации кумулятивный уровень выживаемости оказался одинаковым в обеих группах (90%).[293] Кумулятивный уровень летальности, связанной с аневризмой, составил 2,1% в эндоваскулярной группе и 5,7% в группе открытых операций.[293] Наблюдения с отсутствием каких-либо осложнений отмечались с одинаковой частотой в обеих группах (66%).[293] Авторы исследования сделали вывод, что преимущества в уровне периоперационной выживаемости при выполнении эндоваскулярных реконструктивных вмешательств перед открытыми операциями становятся несущественными через один год после вмешательства.[293] В группе участников исследования DREAM оценивалось качество жизни в первый год после оперативного вмешательства. Несмотря на то, что качество жизни в ближайшем периоде после эндоваскулярных вмешательств было выше, через 6 *мес* и позже, о более высоком качестве жизни сообщали пациенты, перенесшие открытые операции.[294] При дальнейшем анализе экономической эффективности эндоваскулярных реконструкций не было выявлено улучшения качества жизни через год после вмешательства, обнаружено увеличение выживаемости лишь на грани статистической достоверности и значительное превышение стоимости.[295] Результаты эндоваскулярных реконструктивных вмешательств в исследовании DREAM сравнимы с данными, полученными при анализе крупных клинических баз данных (регистр EUROSTAR) и в обобщенном виде могут быть использованы в клинической практике.[296]

Исследование EVAR-1

В исследовании EVAR-1 прошли рандомизацию 1082 пациента (Великобритания) с аневризмами брюшного отдела аорты более 5,5 *см* и старше 60 лет, у которых, как предполагалось, было возможно успешное выполнение как открытого, так и эндоваскулярного реконструктивного вмешательства. Первичной конечной точкой была смертность от любых причин. Вторичными конечными точками являлись смертность от причин, связанных с аневризмой, послеоперационные осложнения, качество жизни, зависящее от состояния здоровья, а также затраты на пребывание пациента в стационаре. Послеоперационная (30-дневная) летальность составила 1,7% в группе эндоваскулярных вмешательств и 4,7% в группе открытых,[297] что соответствовало результатам, полученным в исследовании DREAM.[292] Повторные вмешательства (в 30-дневный период) выполнялись чаще при эндоваскулярных реконструкциях (9,8% против 5,8%).[297] После четырехлетнего периода наблюдения смертность от всех причин была сходной в обеих группах (26% при эндоваскулярном лечении и 29% в группе открытых вмешательств),[298] несмотря на то, что изначально в послеоперационном периоде лучшие результаты были получены в группе эндоваскулярных реконструкций.[297] Летальность от причин, связанных с аневризмой, в течение 4 лет была ниже в группе эндоваскулярных реконструкций (4% против 7%),[298] что согласуется со снижением послеоперационной смертности. В целом, частота осложнений (41% против 9%) и повторных хирургических вмешательств (20% против 6%) были ниже в группе открытых реконструкций. В группе эндоваскулярных вмешательств в 2,7% случаев потребовался переход к открытой операции. Клинически значимых различий в качестве жизни, зависящем от состояния здоровья, не было. Затраты на пребывание пациента в стационаре были на треть выше при эндоваскулярном лечении.

Исследование EVAR-2

Исследование EVAR-2 было предпринято для того, чтобы сравнить результаты эндоваскулярной реконструкции и консервативной терапии у пациентов с противопоказаниями для выполнения открытого реконструктивного вмешательства по поводу аневризмы брюшного отдела аорты. В исследование включили 338 пациентов (из Великобритании) с аневризмой брюшного отдела аорты более 5,5 *см* и старше 60 лет с противопоказаниями к открытому вмешательству, связанными с сопутствующей патологией. Пациенты были рандомизированы в группы эндоваскулярной реконструкции или консервативной терапии. Все пациенты получали оптимальную терапию сопутствующих заболеваний. Первичные и вторичные конечные точки были теми же самыми, что и в исследовании EVAR-1. Послеоперационная (30-дневная) летальность в эндоваскулярной группе составила 9%,[299] что было существенно выше, чем в исследовании EVAR-1. Общая смертность в течение 4 лет составила 64%, при этом не было различий между группами в летальности от причин, связанных с аневризмой, а также в смертности от всех причин.[299] Несмотря на то, что было зарегистрировано больше смертей от разрыва аневризм в группе консервативной терапии, изначально высокая смертность в эндоваскулярной группе привела к тому, что в отдаленном периоде не было выявлено различий в летальности. Авторы исследования сделали вывод, что эндоваскулярная реконструкция не улучшала выживаемости пациентов в сравнении с консервативной терапией, незначительно влияла на качество жизни, зависящее от состояния здоровья, а также характеризовалась необходимостью регулярного наблюдения за пациентами и выполнения повторных вмешательств, что значительно повышало стоимость лечения.[299] Внутрибольничная смертность пациентов наиболее высокого риска, которым выполняется эндоваскулярное вмешательство по поводу аневризмы аорты, в США может быть ниже, чем в исследовании EVAR-2, что побуждает не отказывать этим пациентам высокого риска в эндоваскулярной реконструкции[300]. Эти завершенные европейские исследования, так же как и проходящие в настоящий момент в США, помогут достигнуть понимания и улучшить практическое применение как эндоваскулярных, так и открытых реконструктивных вмешательств по поводу аневризм брюшного отдела аорты.

Реваскуляризация нижних конечностей

Недостаточность артериального кровоснабжения нижних конечностей, или заболевание периферических артерий, представляет собой распространенную патологию, которая поражает более 10 *млн* человек в США, причем частота нарастает с каждым годом.[301] Так как у пациентов, страдающих заболеванием артерий нижних конечностей, не всегда обнаруживаются его симптомы, либо эти симптомы отличаются от классического описания перемежающейся хромоты, реальная частота развития этого заболевания неизвестна. В популяционном исследовании пациентов старше 55 лет частота заболеваний периферических артерий составляет 19,1% (16,9% у мужчин и 20,5% у женщин).[302] Частота заболеваний периферических артерий, регистрируемая в учреждениях первичной медицинской помощи в США, высокая (29%), и это заболевание часто остается не распознанным (44%).[303] Заболевания артерий верхних конечностей встречаются, однако, не столь часто, как заболевания артерий нижних конечностей. Атеросклероз является наиболее частой причиной заболевания артерий нижних конечностей. Факторы риска атеросклероза артерий нижних конечностей те же, что и для других сосудистых бассейнов, и включают пожилой возраст, мужской пол, артериальную гипертензию, курение, гиперлипидемию и сахарный диабет. Атеросклеротическое поражение сосудов ниже паховой связки может распространяться на бедренную артерию, подколенную артерию, а также на любую из артерий ниже подколенной ямки. Поверхностная бедренная артерия является наиболее распространенным участком значительного атеросклеротического поражения сосудистого русла ниже паховой связки.

Причинами поражения периферических артерий, отличными от атеросклеротического, являются эмболии, облитерирующий тромбоангиит (болезнь Бюргера), аутоиммунные артерииты, радиационные артерииты, гигантоклеточный артериит, адвентициальная кистозная болезнь, фибромускулярная дисплазия, гомоцистеинемия. Как было отмечено ранее, атеросклеротическое поражение периферических артерий является достоверным признаком того, что у пациента имеется генерализованный атеросклероз, и представляет собой маркер риска поражения прочих сосудистых бассейнов, включая ишемическую болезнь сердца, цереброваскулярную болезнь, а также аневризматическую болезнь. Например, у пациентов с ишемической болезнью сердца и одновременным

атеросклерозом периферических артерий чаще имеется трехсосудистое поражение коронарного русла, чем у пациентов с ишемической болезнью сердца без периферического атеросклероза.[304] Дополнительно можно указать на то, что у 20% пациентов с атеросклеротическим поражением периферических артерий имеется 70% или более выраженный стеноз сонных артерий.[305] Документально подтверждено, что пациенты с атеросклеротическим поражением периферических артерий подвержены большему риску заболеваний сердечно-сосудистой системы и смерти от этих заболеваний, чем пациенты без атеросклероза периферических артерий.[306-310] Высокий риск поражения сердечно-сосудистой системы может быть обусловлен не только атеросклерозом, но и повышенной склонностью к тромбообразованию, вызванному активацией тромбоцитов,[311] а также высокой частотой различных гиперкоагуляционных состояний.[312] Течение и патологическая физиология атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей проиллюстрирована на Рис. 62-14.

Острая артериальная окклюзия

Ведущими причинами острой окклюзии периферических артерий являются эмболия и тромбоз. Гораздо реже причиной острой ишемии становятся псевдоаневризмы, развивающиеся после инвазивных вмешательств с канюляцией бедренной артерии. Подавляющее большинство эмболов, попадающих в нижние конечности, формируются в сердце, чаще всего при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий или инфаркте миокарда. Несмотря на то, что ревматическое поражение сердца в настоящее время является редкой причиной эмболической окклюзии, искусственные клапаны сердца могут быть источниками эмболии. Другими причинами могут стать бактериальный эндокардит, миксома предсердий, парадоксальная венозная эмболия, а также атероматозные массы из проксимальных аневризм. Артериальные эмболы часто располагаются в участках бифуркации сосудов. Для нижних конечностей такими зонами являются бифуркации бедренной, подвздошной и подколенной артерий. Случаи тромботических окклюзий, вероятно, превышают число эмбологенных окклюзий в отношении 6:1.[313] Острый артериальный тромбоз неповрежденного сосуда обычно встречается при наличии тяжелого длительно существующего атеросклеротического процесса. Это явление может рассматриваться как конечный этап прогрессирования атеросклероза. Часто встречается тромбоз сосудистых шунтов, который также может приводить к острой ишемии. Различные гиперкоагуляционные состояния, с высокой частотой встречающиеся у пациентов с пораже-

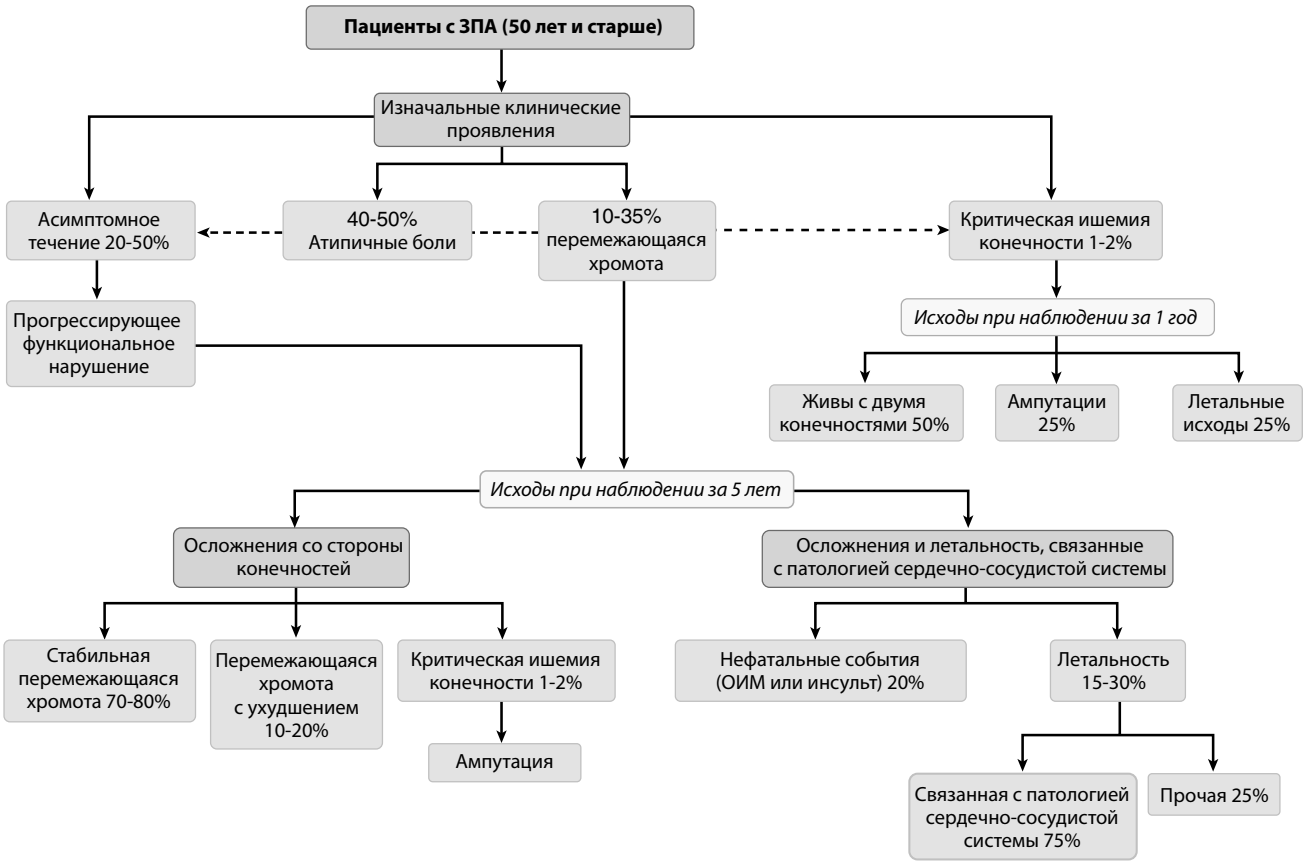


Рис. 62-14 Течение атеросклеротического заболевания периферических артерий нижних конечностей (ЗПА). Пациенты с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей могут не иметь клинической симптоматики (без идентифицированных симптомов ишемического происхождения, хотя и с функциональными нарушениями) или же иметь симптомы со стороны нижних конечностей (перемежающаяся хромота), или критическую ишемию нижних конечностей. Все пациенты с ЗПА атеросклеротического происхождения сталкиваются с риском прогрессирования симптомов ишемии конечности, так же как и с высоким риском ранних летальных исходов и осложнений, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы. Риски этих осложнений наиболее четко определены для пациентов с перемежающейся хромотой или критической ишемией и менее четко идентифицированы для пациентов с асимптоматическим ЗПА. ОИМ – инфаркт миокарда. *(Из Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, et al: ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease [lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic]: Executive summary. A collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/ Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines [Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease] endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter–Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. J Am Coll Cardiol 47:1239-1312, 2006.)*

ниями периферических артерий, могут служить факторами, предрасполагающими к тромбозам.[312] Клинические проявления острой артериальной окклюзии могут различаться в зависимости от локализации обструкции и степени выраженности коллатерального кровообращения. У пациентов с внезапной острой ишемией конечности окклюзия часто наступает быстро, в условиях, когда коллатеральная сеть не успевает развиться. Несмотря на то, что симптомы ишемии часто более выражены при эмбологенной окклюзии сосудов, чем при тромботической, дифференциальный диагноз между этими формами может оказаться сложным. Острая окклюзия исходно проходимой артерии конечности – драматическое событие с клинической картиной отсутствия пульса, болью, бледностью конечности, парестезиями и параличами, при этом наиболее ранними проявлениями являются отсутствие пульсации и бледность. Внезапное появление боли встречается часто, и эта боль может быть интенсивной. Моторная слабость и парестезии обычно представляют собой поздние проявления выраженной ишемии. Острая ишемия должна быть клинически оценена быстро, так как необратимые изменения в тканях происходят через 4-6 *ч*.[314] Первичные мероприятия включают в себя антикоагулянтную терапию для предотвращения увеличения тромба, стабилизацию состояния и лечение сопутствующих заболеваний, а также артериографию. При тяжелой ишемии конечности показана немедленная хирургическая реваскуляризация. У пациентов с эмболическим поражением конечности без признаков атеросклероза обычно проводится бедренная тромбэктомия в условиях местной анестезии. При подозрении на тромботическую окклюзию у пациентов с атеросклерозом периферических артерий требуется выполнение артериографии для определения тяжести и анатомической локализации окклюзии. Совместно с артериографией могут быть выполнены ангиопластика или тромболизис. При этом интраартериальный тромболизис часто используется как первичное вмешательство в попытке выявить поражение, вследствие которого произошла окклюзия артерии. Пациенты часто планируются на выполнение шунтирующего оперативного вмешательства на следующий день, в ожидании исследования кровотока в нижней конечности. Частое использование гепарина и тромболизиса имеет важное значение для анестезиолога, поскольку ограничивает применение регионарной анестезии. Частота осложнений и летальность у таких пациентов высокие, особенно в тех случаях, когда требуется серьезное оперативное вмешательство.[315-317]

Хроническая артериальная окклюзия

Хроническая артериальная недостаточность чаще всего является вторичной по отношению к длительно существующему атеросклерозу, при котором просвет артерий нижних конечностей прогрессивно стенозируется атеросклеротическими бляшками. Когда стеноз достигает степени полной окклюзии, выраженное снижение кровотока приводит к тромботической обтурации. Гемодинамически значимые стенозы и тотальная окклюзия сосудов в нижних конечностях часто существуют без клинической симптоматики или с минимальными проявлениями. Развитие коллатеральных сосудов вокруг стенозированного или окклюзированного артериального сегмента часто предотвращает появление клинической симптоматики до тех пор, пока не возникнут множественные окклюзии в магистральных артериях. Таким образом, у большинства пациентов с поражением периферического артериального русла нет клинических проявлений заболевания. Пациенты с клиническими проявлениями чаще всего предъявляют жалобы на перемежающуюся хромоту, т.е. боль или чувство усталости в мышцах нижних конечностей, вызываемые физической нагрузкой и ослабевающие или проходящие в покое. Боль обычно локализуется в мышечных группах, расположенных дистальнее уровня артериальной недостаточности. При прогрессировании заболевания может развиться так называемая критическая ишемия конечности, проявляющаяся тяжелой, инвалидизирующей формой перемежающейся хромоты, или болью в покое. Неинвазивное исследование путем определения лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ, ABI) является клиническим стандартом документирования наличия и тяжести поражения периферических артерий. ЛПИ представляет собой отношение систолического артериального давления, измеренного на лодыжке, к систолическому давлению в артериях плеча. В норме ЛПИ находится в пределах от 1,0 до 1,1, снижение менее 0,9 указывает на поражение периферических артерий проксимальнее уровня измерения. ЛПИ позволяет приблизительно оценить степень артериальной недостаточности. Перемежающаяся хромота появляется при значениях ЛПИ от 0,3 до 0,9, инвалидизирующая хромота или боли в покое – при ЛПИ менее 0,5, гангренозное поражение конечности развивается при индексе менее 0,2.[318] Одним из наиболее важных аспектов поражения периферического сосудистого русла является то, что это состояние представляет собой маркер риска ранней смертности. У пациентов с поражением периферического артериального русла риск ампутации гораздо меньше, чем риск смерти.[319] Низкие значения ЛПИ являются жестким предиктором прогрессирования заболевания,[320,321] однако это также один из важнейших факторов риска смерти от любых причин.[310] Перемежающаяся хромота сочетается с высоким уровнем смертности,[309] однако характеризуется относительно благоприятным прогнозом в отношении клинического течения заболевания самой нижней конечности.[310,320]

Хирургическая тактика

Общепринятая стратегия лечения заболеваний периферических артерий подразумевает как оперативный, так и консервативный подходы. Консервативная тактика включает изменение образа жизни и модификацию факторов риска, разработку программы физической активности и лечебной физкультуры, а также фармакологическое лечение. Хирургическое лечение подразумевает чрескожные эндоваскулярные методики и открытые хирургические реконструктивные вмешательства. Эндоваскулярные методики включают как общепризнанные подходы, такие как интраартериальная тромболитическая терапия, баллонная катетерная эмболэктомия, транслюминальная баллонная ангиопластика и установка стентов, так и современные технологии, использующие новое поколение баллонов для ангиопластики, системы для атерэктомии и лазерной ангиопластики, криотерапии, установку нитиноловых стентов и стентов с лекарственным покрытием.[322] В круг хирургических вмешательств входят эндартерэктомии, шунтирования (первичное или повторное), ампутации. Реконструктивные хирургические вмешательства на артериях нижних конечностей выполняются как при тяжелых инвалидизирующих формах перемежающейся хромоты,

так и при критической ишемии конечностей (спасение конечности). Выбор хирургической тактики в первую очередь определяется локализацией и распределением окклюзий артерий конечности. Существует несколько хирургических подходов к лечению пациентов с артериальной недостаточностью нижних конечностей. При окклюзиях дистальнее паховой связки методом выбора считается аутовенозное бедренно-подколенное шунтирование, в качестве аутотрансплантата используется большая подкожная вена бедра (с обязательным разворотом на 180°). После подобных вмешательств проходимость аутотрансплантатов, согласно данным исследований, составляет 59% в течение 5 лет и 38% в течение 10 лет. Большая подкожная вена может использоваться in situ (без полного выделения и разворота), однако эта технология более сложная и требует удаления венозных клапанов для обеспечения адекватного кровотока. Пупочная вена человека и трансплантаты из политетрафторэтилена могут использоваться в случаях, когда большая подкожная вена бедра недоступна, что часто бывает при ранее перенесенном аортокоронарном шунтировании или шунтировании артерий нижних конечностей. В качестве трансплантатов иногда служат v. cephalica или v. basilica верхних конечностей. В этих случаях следует учитывать последствия, затрудняющие катетеризацию вен верхней конечности и выполнение регионарной анестезии. У пациентов с поражением аорто-подвздошного сегмента, которым в виду наличия тяжелой сопутствующей патологии противопоказано аорто-бедренное бифуркационное шунтирование, экстраанатомические методики (подмышечно-бедренное или бедренно-бедренное шунтирование) представляют более щадящий альтернативный подход. Реконструктивные хирургические вмешательства на дистальных отделах артериального русла с шунтированием большеберцовой, малоберцовой артерии или артерий стопы выполняются исключительно в целях спасения конечности. Для искусственных сосудистых протезов характерна высокая частота тромбозов, поэтому при этих операциях предпринимаются настойчивые попытки забора адекватной аутовены.

Предоперационная подготовка и мониторинг

Предоперационное обследование и снижение рисков развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы обсуждались ранее (см. также Гл. 34 и 35). Крайне важно, чтобы терапия заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем была продолжена, включая утро перед хирургическим вмешательством. Продолжение терапии β-блокаторами имеет особое значение, так как острое прекращение приема этих препаратов сопровождается развитием серьезных осложнений. Текущее, недавнее и предполагаемое применение препаратов, влияющих на гемостаз, должно быть обсуждено с хирургической бригадой. В большинстве случаев должна быть продолжена антиагрегантная терапия аспирином. Вопрос о прекращении в предоперационном периоде приема других антиагрегантных препаратов, таких как производные тиенопиридина, должен решаться в индивидуальном порядке.

Мониторинг, применяемый при операциях реваскуляризации нижних конечностей, должен включать в себя прямое измерение артериального давления при помощи интраартериально установленного катетера, что позволяет контролировать перфузию коронарных артерий и шунтов в артериальных бассейнах нижней конечности, а также выполнять забор проб артериальной крови для лабораторных исследований. Установка катетера в мочевой пузырь обычно показана, так как хирургическое вмешательство может быть продолжительным, а уровень диуреза помогает в оценке объема внутрисосудистой жидкости и сердечного выброса. Несмотря на то, что постановка центрального венозного катетера в большинстве случаев не имеет существенных преимуществ, необходимо рассмотреть вопрос о целесообразности мониторирования центрального венозного давления у пациентов со значительным нарушением функции почек для тщательного контроля объема внутрисосудистой жидкости. Кроме того, катетеризация центральной вены показана пациентам с нарушенной функцией левого желудочка или застойной сердечной недостаточностью. Катетеризация легочной артерии может быть полезна, однако, учитывая то, что при выполнении реконструктивных вмешательств на артериях нижних конечностей риск выраженной кровопотери и секвестрации жидкости в «третьем пространстве» относительно мал, постановка катетера выполняется только пациентам с нестабильным течением сердечной недостаточности или нестабильной стенокардией. Наши критерии использования инвазивного гемодинамического мониторинга были описаны ранее.[28] Как обсуждалось выше, компьютерный анализ сегмента ST может оказаться полезным при диагностике ишемии миокарда.

Регионарная или общая анестезия?

Вопрос о том, какая из интраоперационных методик анестезии и методик послеоперационного обезболивания у пациентов высокого риска при выполнении хирургических вмешательств на сосудах является наиболее адекватной, до настоящего времени остается неразрешенным. Конкурирующие между собой взгляды на качество и постоянно растущую стоимость периоперационного ведения пациентов ставят перед клиницистами вопрос о необходимости разработки стандартов, которые были бы одновременно и безопасными, и эффективными. Осложнения в послеоперационном периоде вмешательств на сосудах встречаются часто и оказывают негативное влияние как на клинические результаты, так и на стоимость. Улучшение результатов и уменьшение медицинских затрат при выполнении вмешательств на сосудах может являться следствием использования конкретной, более адекватной методики анестезии и послеоперационной аналгезии.[56,323] Если такое улучшение будет достигнуто, выбор наиболее подходящей методики анестезиологического пособия и послеоперационного обезболивания принесет неоценимую пользу пациентам, а также тем, кто обеспечивает и оплачивает оказание медицинской помощи, всему обществу в целом. Вопрос о том, какой вид анестезии, регионарная или общая, предпочтительнее при выполнении вмешательств на сосудах, обсуждается в течение многих лет, однако только в последнее десятилетие были завершены хорошо разработанные проспективные рандомизированные исследования в этой области. В более ранних нерандомизированных исследованиях проявлялась значительная предвзятость исследователей, так как многие клиницисты, без твердых на то оснований, считали, что регионарная анестезия для пациентов с выраженными нарушениями сердечно-сосудистой и дыхательной систем является более безопасной. Даже результаты проспективных исследований необходимо

интерпретировать с осторожностью, вследствие недостатков их дизайна и методологии, включая неоднородность выборок пациентов,[56,156,323] недостаток стандартизации или контроля за периоперационным ведением пациентов,[27,32,56,66,154,156,158,323] использование неэквивалентных методологий послеоперационного обезболивания,[27,32,56,156,158,323] а также возможные предпочтения самих исследователей.[27,28,32,56,66,154-156,158,323] Следует признать, что во многих клинических исследованиях делалась попытка оптимизировать применение и управление определенными методиками анестезии, что могло маскировать реальные риски, связанные с использованием данной методики. Примером может служить использование в клинических исследованиях строгого контроля гемодинамики, жесткого ограничения порогов трансфузии, учета режима послеоперационного обезболивания.[28,33] Клиницист должен также понимать, что частота осложнений, о которой сообщается в клинических исследованиях, может показаться высокой, однако такая ситуация объясняется особенно настойчивым характером наблюдения за пациентом, часто используемым в клинических исследованиях. В общем, часто лучше выбрать наиболее привычную для данного стационара методику анестезии и послеоперационного обезболивания, так как, например, незначительный опыт работы и некорректное использование эпидуральных катетеров могут привести к серьезным осложнениям. Моя собственная гипотеза заключается в том, что комплексная оптимизация периоперационного ведения пациента в бóльшей степени, чем выбор конкретной методики проведения анестезии и послеоперационного обезболивания, является наиболее важным фактором улучшения результатов сосудистой хирургии. В некоторых случаях выполнение таких хирургических вмешательств, как эмболэктомия, реконструкция по поводу псевдоаневризмы бедренной артерии, может проводиться под местной анестезией с внутривенной седацией. Так как эти вмешательства могут перерасти в расширенные артериальные реконструкции, вопрос о возможной регионарной или общей анестезии должен быть решен до начала операции, чтобы избежать незапланированного перехода к общей анестезии. В некоторых случаях одна методика анестезии (общая или регионарная) бывает предпочтительнее другой. Пациент по множеству причин может предпочесть одну методику другой. Следует избегать применения регионарных методик у лиц, которые не могут сотрудничать с персоналом вследствие деменции или неспособны лежать на плоской поверхности. Введение иглы или катетера может быть технически сложным у пациентов с выраженными деформациями позвоночника или с предшествующими инструментальными манипуляциями на позвоночнике. Наличие местных очагов инфекции, неврологические заболевания, поражающие нижнюю часть тела, а также применение лекарственных средств, влияющих на гемостаз, – все эти факторы, в различной степени, являются противопоказаниями к проведению регионарной анестезии. Терапия антикоагулянтами и антиагрегантами распространена у пациентов, которым может потребоваться реконструктивное вмешательство, что часто исключает применение спинальной или эпидуральной методики[324]. Кровоизлияние в области спинного мозга, сопровождающееся клинической симптоматикой (спинальная или эпидуральная гематома), является потенциально тяжелым осложнением нейроаксиальной анестезии, которое может привести к развитию постоянного неврологического дефицита. Я полагаю, что использование в предоперационном периоде антикоагулянтной терапии гепарином или варфарином, а также любая активная тромболитическая терапия являются противопоказаниями к использованию спинальной или эпидуральной анестезии. Пациенты, у которых такого рода препараты были недавно отменены, требуют тщательно взвешенного решения перед тем, как проводить тот или иной вид нейроаксиальной анестезии. Анестезиолог должен принимать во внимание, какой препарат использовался у пациента, время, прошедшее после отмены, настоящее состояние коагуляционного гемостаза, а также одновременный прием препаратов, оказывающих влияние на свертывающую систему. Использование регионарных методик во время интраоперационной системной гепаринизации, как оказалось, не представляет собой значительного риска для пациента.[325] Несмотря на то, что имеются рекомендации об отмене хирургического вмешательства при поступлении крови из спинальной или эпидуральной иглы, эти указания не имеют под собой твердых доказательств.[326] Более важно то, что рекомендовано не удалять эпидуральный катетер до прекращения использования антикоагулянтов в послеоперационном периоде.[324] Постоянно увеличивается использование и расширяются показания для применения низкомолекулярных гепаринов, при этом существуют доказательства серьезного риска развития спинальной/эпидуральной гематомы при применении регионарных методик анестезии на фоне действия этих препаратов.[327] Существующие в настоящее время рекомендации предполагают, что регионарные методики анестезии могут использоваться по крайней мере через 12-24 *ч* после введения последней дозы низкомолекулярного гепарина.[324] Использование антиагрегантов является сложным вопросом, при этом необходимо обращать внимание на фармакологические различия между отдельными препаратами в том случае, когда необходимо использовать регионарные методики анестезии.[324,328] Несмотря на то, что в некоторых центрах принято в рутинном порядке определять время кровотечения у пациентов, которые за 7 дней до планируемой регионарной анестезии принимали аспирин, нет никаких доказательств того, что рутинное измерение времени кровотечения приносит пользу в этих случаях.[329,330] В целом, при необходимости использовать регионарную методику анестезии у пациента с любым подозрением на наличие патологии коагуляционного гемостаза, спинальная анестезия, выполняемая иглой наименьшего диаметра, предпочтительнее эпидуральной анестезии.[327] Полный текст итогового доклада Согласительной конференции по нейроаксиальной анестезии и антикоагуляции доступен, и все клиницисты должны быть с ним ознакомлены.[324] Принимая во внимание относительный риск, связанный с нейроаксиальной анестезией у пациентов, получающих антикоагулянтную или антиагрегантную терапию, некоторые клиницисты выступают за более широкое использование блокад периферических нервов, таких как седалищный, бедренный, подколенный большеберцовый и общий малоберцовый нервы (см. Гл. 52). Методики длительного обезболивания с постановкой катетеров используются как при проведении анестезии, так и для послеоперационного периода. Ультразвуковое сканирование высокого разрешения для визуализации структуры нервов, чрескожное электродное ассистирование и использование стимулирующих катетеров были недавно введены в клиническую практику. Блокада периферических нервов, возможно, приводит к немногочисленным системным и нейроаксиальным побочным эффектам, однако доступно крайне мало клинической информации об этой ситуации в сосудистой хирургии.

Так как для обеспечения блокады периферических нервов используются высокие объемы местных анестети-

ков, следует рассмотреть вопрос о системной токсичности применяемого препарата. С осторожностью следует подходить к использованию блокады периферического нерва в случаях применения антикоагуляции у пациента, особенно если нерв залегает глубоко или располагается в непосредственной близости к сосудам. Так как регионарная анестезия не требует инструментального воздействия на воздухоносные пути, использования миорелаксантов или ингаляционных анестетиков, было распространено мнение, что регионарная анестезия предпочтительнее у пациентов с серьезными заболеваниями легких. Несмотря на то, что инструментальное воздействие на воздухоносные пути действительно может вызывать бронхоспазм или увеличивать риск нозокомиальной инфекции, общая анестезия с интубацией трахеи позволяет полностью контролировать воздухоносные пути и вентиляцию, а также производить эффективное введение ингаляционных бронходилятаторов и легко выполнять аспирацию секрета дыхательных путей. Снижение времени до экстубации после окончания вмешательства на аорте явно связано с использованием регионарной анестезии и аналгезии, однако это обстоятельство не имеет никакого эффекта в отношении клинически значимых последствий для респираторной системы.[32,23,66,156] Эпидуральная аналгезия оказалась неизмеримо лучше по сравнению с внутривенной аналгезией опиатами в отношении оптимизации состояния легких в послеоперационном периоде, улучшая контроль болевого синдрома и функцию дыхательной мускулатуры. Несмотря на то, что эпидуральная анестезия может обеспечить великолепное устранение болевого синдрома и способна улучшать послеоперационную функцию легких (увеличение дыхательного объема и жизненной емкости легких), в клинических исследованиях не было получено значимых результатов в отношении снижения нежелательных исходов со стороны легких.[331] В целом, существует лишь немного доказательств, полученных в хорошо разработанных клинических исследованиях, которые могли бы ясно продемонстрировать улучшение исходов со стороны легких при использовании региональной анестезии или аналгезии.[332] Так как приемы, применяемые в послеоперационном периоде для увеличения средних легочных объемов, как доказано, предотвращают развитие послеоперационных осложнений со стороны легких, было рекомендовано применение подходов, способствующих глубокому дыханию. К таким методикам относятся упражнения на глубокое дыхание, побудительная спирометрия, физиотерапевтические процедуры на грудной клетке, и именно здесь должны быть приложены основные усилия, направленные на профилактику осложнений со стороны легких.[332] Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы являются наиболее частой причиной смерти пациентов, которым выполняется хирургическое вмешательство, при этом частота периоперационных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в 10 раз больше при операциях на сосудах, нежели при других видах вмешательств.[17] Было предпринято одиннадцать проспективных рандомизированных исследований, в задачу которых входила оценка влияния регионарной анестезии в сравнении с нерегионарными методиками анестезии или аналгезии на частоту осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и смерти от этих осложнений у пациентов при выполнении хирургических вмешательств на сосудах. В трех исследованиях[333,28,27] сравнивалась регионарная (спинальная или эпидуральная) анестезия в чистом виде и общая анестезия при выполнении хирургических вмешательств на сосудах нижних конечностей. Tuman и колл.[323] сравнивали комбинированную эпидуральную/общую анестезию с общей анестезией при хирургических вмешательствах на аорте и нижних конечностях.

В шести исследованиях[32,154,158,155,66,33] сравнивались эпидуральная и не эпидуральная методики анестезии и аналгезии (или обе сразу) при хирургических вмешательствах на аорте. Fleron и колл.[34] сравнивали интратекальное введение опиоида с внутривенной аналгезией у пациентов при хирургическом вмешательстве на аорте. Необходимо отметить, что только исследование Norris и соавт.[33] было двойным слепым. Результаты этих исследований, в которых участвовало более 1500 пациентов, показаны в Табл. 62-8. Подводя итоги, можно сделать вывод, что ни в одном исследовании не было продемонстрировано различий в отношении летальности, частоты развития инфарктов миокарда, ишемии миокарда или застойной сердечной недостаточности. Только в исследовании Tuman и соавт.[323] сообщалось о различиях в частоте развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Этот показатель был значительно снижен при применении эпидуральной анестезии и аналгезии, однако только тогда, когда в исследовании стали учитывать малозначимые осложнения (аритмии). В исследованиях Christopherson и соавт.[28] (Рандомизированное по анестезии исследование периоперационной ишемии, PIRAT) и Norris и колл.[33] (PIRAT II) не было обнаружено никакого различия в частоте развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы или ишемии миокарда при длительном постоянном мониторировании ЭКГ по Холтеру в течение трехдневного послеоперационного периода. В этих исследованиях, проведенных в моем центре, были использованы строгие интраоперационные и послеоперационные протоколы для того, чтобы оптимизировать периоперационное ведение пациентов и послеоперационную аналгезию. Bode и соавт.[27] выполнили наибольшее по числу пациентов рандомизированное исследование, в которое была включена группа спинальной анестезии в дополнение к группам общей и эпидуральной анестезии. В этом исследовании не было обнаружено никаких различий между указанными тремя группами в отношении развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Следует обратить внимание на тот факт, что при неудачном выполнении спинальной или эпидуральной анестезии летальность составляла 9% по сравнению с 2% при успешном выполнении общей анестезии или любого из видов регионарной анестезии.[27] Один из наиболее интересных и клинически значимых выводов, сделанных при анализе результатов этих клинических исследований, заключается в том, что регионарная анестезия обладает положительным эффектом на состояние шунтов нижней конечности в послеоперационном периоде. В двух исследованиях (Tuman и соавт.,[323] Christopherson и соавт.[28]) было показано, что окклюзия шунтов происходит в пять раз чаще при проведении общей анестезии по сравнению с регионарными методиками. Большинство окклюзий шунтов происходило в первые 3 дня после вмешательства, затем продемонстрированное различие в частоте окклюзии при использовании различных методик анестезии оставалось на одном и том же уровне с течением времени (6 *нед.* и дольше) (Рис. 62-15). Такое развитие событий с течением времени позволяет предположить, что методика анестезии может оказать влияние на окклюзию шунтов. Bode и соавт.[334] сообщили об очень низкой общей частоте окклюзии шунтов, однако различия в контроле гемодинамики, хирургической технике, а также характеристиках самих пациентов могли объяснить такие результаты. Например,

Табл. 62-8 Исходы со стороны сердечно-сосудистой системы, описанные в исследованиях, сравнивающих регионарную и общую анестезию при хирургических реконструктивных вмешательствах на сосудах

Исследование	Число пациентов	Смерть		Инфаркт миокарда		Ишемия миокарда		Сердечная недостаточность		Окклюзия шунта		Комментарии
		РА	ОА	РА	ОА	РА	ОА	РА	ОА	РА	ОА	
Cook и соавт.[333]	101	2%	6%	4%	2%							Спинальная анестезия, хирургия сосудов нижних конечностей
Tuman и соавт.[323]	80	0%	0%	0%	8%			5%	10%	3%	20%	Хирургия аорты и хирургия сосудов нижних конечностей
Baron и соавт.[32]	167	4%	5%	6%	6%	20%	19%	6%	8%			Хирургия аорты
Christopherson и соавт.[28]	100	2%	2%	4%	4%	35%	45%			4%	22%	Хирургия сосудов нижних конечностей
Davies и соавт.[154]	50	8%	4%	8%	4%		12%	8%				Хирургия аорты
Garnett и соавт.[158]	99	0%	4%	6%	10%	58%	51%	6%	10%			Хирургия аорты
Bode и соавт.[27,334]	423	3%	3%	5%	4%			10%	9%	6%	4%	Спинальная и эпидуральная анестезия, хирургия сосудов нижних конечностей
Bois и соавт.[155]	114	2%	2%	4%	8%	18%	19%	5%	0%			Хирургия аорты
Boylan и соавт.[66]	40	0%	0%	5%	5%	32%	38%	11%	5%			Хирургия аорты
Norris и соавт.[33]*	168	5%	5%	4%	0%	16%	17%	1%	0%			Хирургия аорты, двойное слепое исследование

* Любое использование эпидуральной анестезии включено в группу регионарной анестезии
ОА – общая анестезия, РА – регионарная анестезия

интраоперационная ангиоскопия использовалась для того, чтобы убедиться в проходимости шунтов перед завершением вмешательства, кроме того, все пациенты после операции переводились для наблюдения и лечения на 48 *ч* в палату интенсивной терапии. Таким образом, оптимизация лечебного процесса в отношении проходимости шунтов может свести на нет всякий положительный эффект регионарных методик анестезии. Также важно помнить, что ни одно из этих исследований не было спланировано специально для того, чтобы оценивать результаты хирургического вмешательства (т.е. проходимость шунтов) в перспективном плане выбора конкретной техники. Ретроспективный обзор более чем 300 первичных бедренно-подколенно-большеберцовых шунтирований не выявил никаких различий в частоте тромбоза шунтов при использовании эпидуральной (14%) или общей (9,4%) анестезии.[335] Предложенный механизм положительного влияния регионарной анестезии связан с влиянием этой техники на коагуляционный потенциал. Общая анестезия сопровождается гиперкоагуляционным состоянием в раннем послеоперационном периоде, в то время как регионарная анестезия уменьшает этот эффект.[336] Tuman и соавт.[323] продемонстрировали это при помощи тромбоэластографии, а Rosenfeld и соавт.[336] показали наличие такого эффекта при помощи измерения уровней ингибитора активации плазминогена (Рис. 62-16) и фибриногена. Как оказалось, уровень фибринолиза уменьшается после общей анестезии и остается в нормальных пределах после регионарной анестезии. Эти факты могут быть объяснены снижением уровня хирургического стресса при регионарной анестезии, так как предполагается наличие связи между стрессом, катехоламинами и медиаторами острофазной стрессорной реакции, такими как ингибитор активатора плазминогена и фибриноген.[337,338] Реактивность тромбоцитов также увеличивается при стрессорной реакции.[338] Другим важным механизмом улучшения проходимости шунтов нижних конечностей при регионарной анестезии может быть увеличение кровотока в нижних конечностях, связанное с симпатическим блоком. В послеоперационном периоде Breslow и соавт.[339] продемонстрировали различия в адренергическом ответе при общей и регионарной методиках (Рис. 62-17). Уровни адреналина и норадреналина увеличиваются после общей анестезии в противовес регионарной методике. Повышение концентрации кортизола после общей анестезии также было более выражено, чем после регионарной методики.[339] Описанный

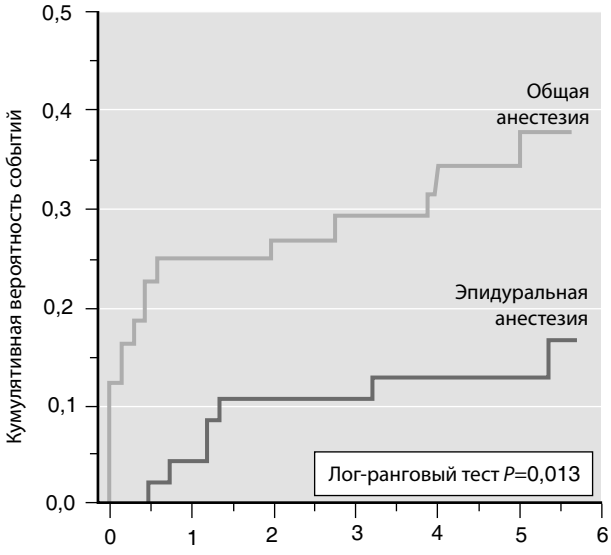


Рис. 62-15 Кумулятивная вероятность реопераций по поводу реимплантации стент-графта, тромбэктомии или ампутации в течение 6 *нед* послеоперационного наблюдения. Реоперации выполнялись достоверно чаще после общей, чем после эпидуральной анестезии. *(Из Christopherson R, Beattie C, Norris EJ, et al: Perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. Anesthesiology 79:422-434, 1993.)*

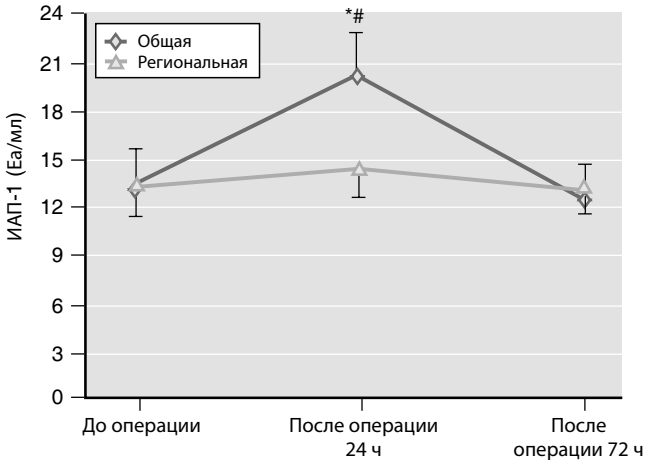


Рис. 62-16 Уровни ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) в единицах активности (Ea) на миллилитр, измеренные до оперативного вмешательства, через 24 и 72 **ч** после реваскуляризации артерий нижних конечностей. Уровни ИАП-1в группе общей анестезии возрастали с 13,6 ±2,1 *Ea/мл* до 20,2 ±2,6 *Ea/мл* через 24 ч и возвращались к исходным значениям через 72 ч. Напротив, уровни ИАП-1 в группе регионарной анестезии оставались неизменными все время. *(С изменениями из Rosenfeld BA, Beattie C, Christopherson R, et al: The effects of different anesthetics regimens on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. Anesthesiology 79:435-443, 1993.)*

стрессорный ответ связан с более выраженным повышением артериального давления и лабильностью гемодинамики в интра- и раннем послеоперационном периодах при применении общей анестезии по сравнению с регионарной методикой.[28,340] Однако при фармакологическом контроле гемодинамики не обнаруживается никаких различий между видами анестезиологической техники в отношении частоты развития ишемии миокарда и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.[27,28,33] Послеоперационный болевой синдром признается в качестве одного из многих факторов, оказывающих влияние на хирургический стрессорный ответ. В исследованиях, сравнивающих эпидуральную аналгезию и парентеральное введение опиоидов с целью устранения болевого синдрома после больших хирургических вмешательств, часто описывается лучший контроль боли при использовании эпидуральной методики. В выполненном недавно метаанализе поддерживается положение о том, что эпидуральная аналгезия обеспечивает лучшее устранение болевого синдрома в послеоперационном периоде, чем парентеральное введение опиоидов.[341] Однако в исследованиях с ретроспективным контролем, которые формировали основу метаанализа, часто не обращалось внимания на тот факт, каким образом определялась, контролировалась и, самое главное, оптимизировалась терапия в той ветви исследований, в которой не выполнялась эпидуральная анестезия. К сожалению, этот фактор остается в значительной степени лимитирующим и в оценке более новых исследований.[156,342] Методики эпидуральной аналгезии будут, вероятно, продолжать превосходить «субоптимальные» нерегионарные подходы к обезболиванию. Я считаю, что внутривенная, контролируемая пациентом методика аналгезии является оптимальным способом проведения опиоидной аналгезии и должна быть использована в качестве альтернативы эпидуральной аналгезии во всех проспективных исследованиях контроля послеоперационного болевого синдрома. Послеоперационная эпидуральная аналгезия не всегда превосходит внутривенную опиоидную аналгезию, контролируемую пациентом.[343] Что особенно важно отметить, контролируемая пациентом эпидуральная аналгезия превосходит по своему эффекту эпидуральную аналгезию как с болюсным введением препаратов, так и с непрерывной эпидуральной инфузией. Таким образом, способ введения медикамента является важным фактором при проведении как эпидуральной, так и внутривенной опиоидной аналгезии. Клиницист также должен понимать, что более высокий уровень контроля болевого синдрома при проведении эпидуральной анестезии, является относительным, учитывая адекватный уровень аналгезии о котором постоянно сообщается при использовании внутривенных препаратов.[344] В единственном двойном слепом исследовании пациентов, которым проводились хирургические вмешательства на аорте, Norris и соавт.[33] отметили, что не существует никакого различия между методиками контролируемой пациентом эпидуральной аналгезии и контролируемой пациентом внутривенной опиоидной аналгезии в показателях оценки по шкале боли. В этом исследовании было оптимизировано ведение боле-

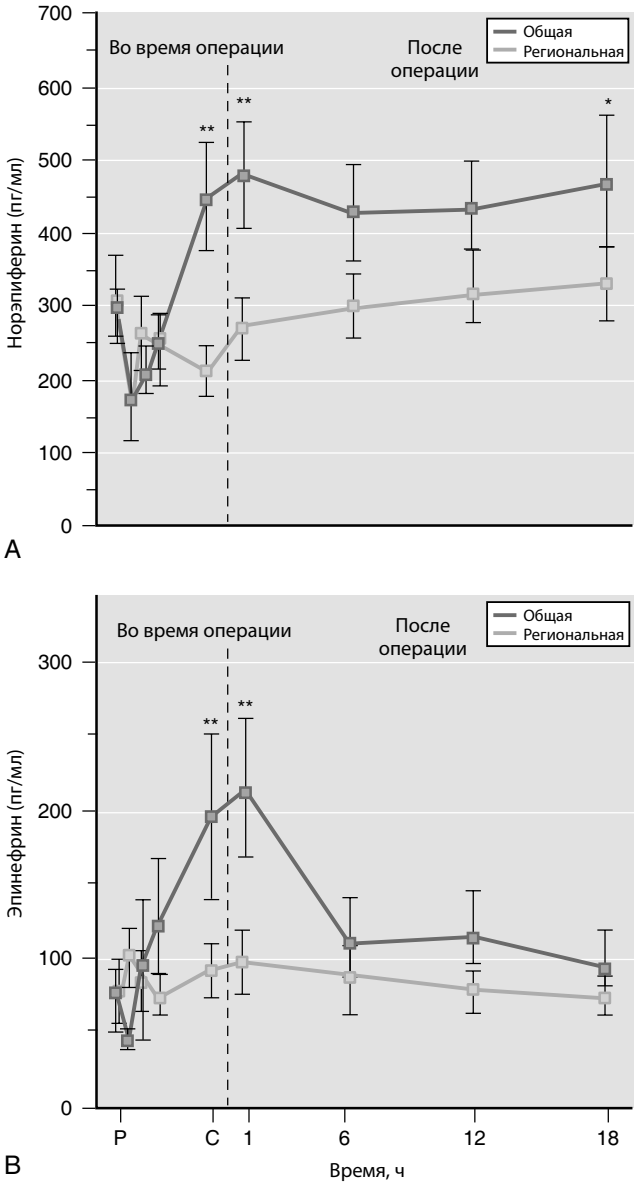


Рис. 62-17 Концентрации норэпинефрина (**A**) и эпинефрина (**B**) перед индукцией анестезии (P), при ушивании кожной раны (C), а также через 1, 6, 12 и 18 ч после реваскуляризации нижних конечностей. Общая анестезия с послеоперационной контролируемой пациентом аналгезией морфином парентерально; регионарная (эпидуральная) анестезия с послеоперационной контролируемой пациентом эпидуральной аналгезией. *(С изменениями из Breslow MJ, Parker SD, Frank SM, et al: Determinants of catecholamine and cortisol responses to lower extremity revascularization. The PIRAT Study Group. Anesthesiology 79:1202-1209, 1993.)*

вого синдрома (контролируемая эпидуральная или внутривенная методика), аналгезия продолжалась на протяжении 72 *ч*, ведение болевого синдрома осуществлялось представителями службы контроля острой боли. Дисфункция эпидурального катетера отмечается у 6,3% пациентов.[345]

Анестезиологическое обеспечение

Целый ряд методик анестезии, включая общую, регионарную (эпидуральную или спинальную), а также комбинированные методики, с успехом использовался для хирургических реконструктивных вмешательств на нижних конечностях. Общая анестезия обычно выполняется с использованием сбалансированной комбинации опиоидов, ингаляционных анестетиков, закиси азота и мышечных релаксантов.

Индукция анестезии должна происходить контролируемо, так, чтобы сохранялся стабильный профиль гемодинамики. Для поддержания анестезии могут использоваться небольшие дозы ингаляционного анестетика (изофлуран, десфлуран или севофлуран) в 50% закиси азота или в комбинации с опиоидом (фентанил, 3-5 *мкг/кг*). Так как практически всех пациентов экстубируют в операционной, обычно избегают применения больших доз опиоидов. Целью проведения анестезии является поддержание стабильной гемодинамики и предотвращение ишемии миокарда во время хирургического вмешательства и в послеоперационном периоде. Часто бывает необходимым разумное использование β-блокаторов и вазоактивных препаратов. Регионарная анестезия может быть обеспечена применением спинальной или эпидуральной методики. Недостатком спинальной анестезии часто оказывается ее ограниченное по времени действие в условиях хирургического вмешательства, в некоторой степени непредсказуемого по длительности и сложности. Уровень симпатического блока менее контролируем, чем при эпидуральной анестезии. Гипотензия может развиться при использовании любой техники и должна быть быстро устранена разумным применением инфузионной терапии и вазопрессоров. Преимуществом эпидуральной методики является возможность продолжения введения препаратов в послеоперационном периоде для аналгезии и снижения выраженности стрессорной реакции организма на хирургическое вмешательство. Установка эпидурального катетера в поясничном отделе позвоночника представляет собой идеальное решение при реконструктивных вмешательствах на артериях нижних конечностей. Дерматомы, анестезию которых следует обеспечить, иннервируются на том же уровне, где выполняется постановка катетера, так как разрез обычно выполняется на уровне от L1 до L4. Рекомендуется вводить небольшие объемы анестетика, так как блокады уровня Th10 обычно достаточно. Это требует от 9 до 12 *мл* (включая тест-дозу) в качестве первичной дозы анестетика, при необходимости вводится бóльшая доза.

Так как пациенты, у которых выполняется реконструктивное вмешательство на сосудах, обычно пожилого возраста, и поэтому имеют склонность к развитию эпидуральной блокады более высокого уровня, бóльшие дозы анестетика могут привести к развитию высокой симпатической блокады со значительной гипотензией.[346] Высокая симпатическая блокада является проблемой из-за сниженной коронарной перфузии и избыточной потребности в инфузии и вазопрессорах.

Застойная сердечная недостаточность может развиться в послеоперационном периоде, когда разрешится симпатическая блокада и сократится объем внутрисосудистого пространства. Во время введения тест-дозы анестетика в эпидуральное пространство необходимо с особым вниманием следить за частотой сердечных сокращений и артериальным давлением. Артериальное давление может быть более надежным индикатором внутрисосудистой инъекции, так как у пациентов, которым выполняется реконструктивное вмешательство на сосудах, может быть снижение или отсутствие прироста частоты сердечных сокращений на фоне терапии β-блокаторами или сниженного вторично к процессам старения симпатического ответа.[347] Когда гипотензия является результатом симпатической блокады, низкие дозы инфузии мезатона (фенилэфрина) помогают снизить потребности в объеме инфузионной терапии. Мне представляется такой подход более физиологичным по сравнению с использованием больших объемов внутривенной инфузии.

Послеоперационный период

Боль и беспокойство должны тщательно контролироваться в послеоперационном периоде, так как стрессорный ответ на хирургическое вмешательство и ишемия миокарда являются наиболее значимыми проблемами в это время. Объем вводимой внутривенно жидкости должен быть оптимизирован, требуется избегать выраженной анемии (уровень гемоглобина должен быть более 90 *г/л*), а частота сердечных сокращений и артериальное давление должны тщательно контролироваться. Компьютерный анализ сегмента ST облегчает выявление ишемических изменений. Необходимо регулярно проверять пульсацию периферических артерий ниже уровня шунтирования для того, чтобы подтвердить проходимость шунтов. Увеличение артериального давления и терапия антикоагулянтами могут потребоваться при ограниченной перфузии периферических сосудистых бассейнов. Неотложное хирургическое вмешательство может потребоваться для того, чтобы раскрыть обтурированный сгустками или стенозированный просвет шунта.

Аналгезия в послеоперационном периоде может обеспечиваться внутривенным или эпидуральным введением опиоидов с использованием контролируемой пациентом системы или введением опиоидов в эпидуральное пространство совместно с местными анестетиками путем непрерывной инфузии или при помощи системы контролируемой пациентом аналгезии. Для обеспечения контролируемой пациентом аналгезии должны использоваться местные анестетики в разведениях для того, чтобы сохранить возможность неврологической оценки нижних конечностей для исключения развития спинальной/эпидуральной гематомы. В этом смысле бупивакаин (0,0625%) представляет собой идеальное решение. Может быть добавлен раствор фентанила с концентрацией 5 *мкг/мл*, который вводится со скоростью 2 *мл/ч*, с возможностью болюсного назначения по требованию пациента от 2 до 4 *мл* и десятиминутным интервалом блокирования введения препарата.

Каротидная эндартерэктомия

Хорошо известна тесная взаимосвязь между инсультами и окклюзирующими поражениями сонных артерий. Основной причиной окклюзирующего повреждения сонных артерий является атеросклероз, который наиболее

часто поражает бифуркацию общей сонной артерии и часто распространяется как на внутреннюю, так и на наружную сонные артерии. Клиническими проявлениями заболеваний сонных артерий является целый ряд патологических состояний, от приводящих к смерти или инвалидизации инсультов, вторичных по отношению к инфарктам головного мозга, с одной стороны спектра, до острых нарушений мозгового кровообращения, не приводящих к инвалидизации, транзиторных ишемических атак, преходящей слепоты на один глаз и бессимптомного шума на сонных артериях. Цереброваскулярные последствия атеросклероза сонных артерий могут быть результатом как эмболии тромботическими массами или материалом атеросклеротических бляшек, так и следствием снижения мозгового кровотока (гипоперфузии) ввиду стеноза. Последняя причина объясняет развитие менее чем 10% цереброваскулярных последствий атеросклероза сонных артерий. Несмотря на то, что многое известно о происхождении и эволюции атеросклеротического поражения, значительно меньше данных об обстоятельствах, которые приводят к дестабилизации бляшки и ее разрыву. Вне зависимости от механизма, степень поражения головного мозга зависит от таких факторов, как морфология бляшки, характеристики эмбола, длительность гипоперфузии, цереброваскулярная вазореактивность, замкнутость вилизиева круга, а также церебральное коллатеральное кровообращение. Острые нарушения мозгового кровообращения представляют собой наиболее тяжкий груз для систем здравоохранения во всем мире. Это третья по значимости причина смертности и ведущая причина долговременной инвалидизации в США. Кроме того, это состояние определяет главную составляющую стоимости программ здравоохранения. Прямые и косвенные затраты, связанные с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) оценивались в США в 2008 г. в 65,5 млрд долларов.[348] Приблизительно 780 000 пациентов переносят первый (≈600 000) или повторный (≈180 000) эпизод ОНМК каждый год в США.[348] Ежегодно регистрируется более, чем 950 000 госпитализаций и 165 000 смертей от ОНМК. Существуют четко определенные факторы риска у пациентов с ОНМК, наиболее важным из которых является артериальная гипертензия. Приблизительно 83% ОНМК являются ишемическими (вследствие тромбоза или эмболии церебральных артерий) по природе, 7,6% ишемических инсультов заканчиваются смертью пациента в течение 30 дней с момента первичной оценки.[349] Транзиторные ишемические атаки предваряют развитие менее 20% ОНМК. Несмотря на хорошо задокументированное снижение летальности при ОНМК, ежегодная частота заболеваемости ОНМК может нарастать.[350] Это нарастание, вероятно, происходит вследствие увеличения численности групп населения с высоким риском развития ОНМК. В самом деле, при сохранении современных тенденций, нарастание смертности от ОНМК превысит общий рост населения, учитывая тот факт, что ожидается удвоение количества смертей от ОНМК в течение следующих 30 лет.[351] Частота развития ОНМК в периоперационном периоде в общей группе пациентов,[352] среди лиц с бессимптомным поражением сонных артерий, а также в группе с более чем 50%-ным стенозом сонных артерий,[353] у которых проводилась общая анестезия, составила приблизительно 0,1%, 1,0% и 3,6%, соответственно. Несмотря на то, что терапевтические возможности для устранения последствий ишемического инсульта ограничены, исходы ОНМК могут быть улучшены при адекватном лечении.[354] Единственной одобренной для лечения ишемического ОНМК методикой является внутривенное введение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена.[355] Учитывая узкое трехчасовое терапевтическое окно с момента появления симптомов, быстрая оценка состояния пациента и диагностика ишемического ОНМК критически важны. За исключением ОНМК после каротидной эндартерэктомии, хирургическое лечение пациентов с ишемическим инсультом не является общепризнанным подходом и не рекомендовано для широкого применения из-за наличия ограниченных данных по этому вопросу и высокого риска подобного подхода. Эндоваскулярное лечение пациентов с острым ишемическим инсультом находится в настоящее время в стадии интенсивных клинических исследований. Оцениваются результаты таких вмешательств, как ургентная ангиопластика и стентирование, механическое разрушение сгустка в артерии, а также механическая экстракция тромба.[356] AHA/American Stroke Association (Американская ассоциация сердца/Американская ассоциация инсульта) недавно опубликовали пересмотренные рекомендации по раннему ведению пациентов с ишемическим инсультом.[357]

Показания

Каротидная эндартерэктомия из зоны бифуркации устраняет симптоматику и предотвращает развитие ОНМК в течение уже более сорокалетнего периода. Эффективность каротидной эндартерэктомии в отношении предотвращения развития ипсилатерального ОНМК у пациентов как с наличием, так и с отсутствием клинических проявлений недостаточности мозгового кровообращения была продемонстрирована в крупных рандомизированных исследованиях.[358,359] В клинических центрах с наиболее обширным и передовым опытом, это хирургическое вмешательство характеризуется низким риском и отличными результатами в отношении долговременности сохранения его эффектов.[360] Первая успешная каротидная эндартерэктомия была выполнена DeBakey в 1953 г. и была позже описана после периода наблюдения в 19 лет.[361] Каротидная эндартерэктомия является наиболее часто выполняемым в США хирургическим вмешательством на сосудах, с ежегодным количеством порядка 13 000.[362] AHA[363] и другие ассоциации[364] опубликовали руководства по каротидной эндартерэктомии. Число этих операций, выполняемых за год, существенно колебалось с начала 1970-х гг. Вместе со значительным развитием сосудистой хирургии и расширением показаний к хирургическим вмешательствам число выполняемых вне федеральных клинических центров каротидных эндартерэктомий увеличивалось с 15 000 в 1971 г. до 107 000 в 1985[365] г., а затем значительно снизилось в течение следующих 5-6 лет.[366] Это снижение может быть объяснено появлением публикаций, в которых ставился вопрос о показаниях к выполнению хирургического вмешательства, а также отдельных публикаций, в которых описывалась исключительно высокая частота осложнений вмешательства и значительная периоперационная летальность.[367] В 1992 г. выраженное увеличение числа выполненных каротидных эндартерэктомий отмечено после публикации результатов двух крупномасштабных проспективных рандомизированных исследований.[366] Оба исследования, Североамериканское исследование выполнения каротидных эндартерэктомий при наличии клинической симптоматики (The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial), а также Европейское исследование хирургии сонных артерий (European

Carotid Surgery Trial), продемонстрировали вполне определенные результаты выполнения каротидных эндартерэктомий у пациентов с клиническими симптомами недостаточности мозгового кровообращения при выраженных стенозах сонных артерий (от 70% до 99%).[358,368] В североамериканском исследовании при наблюдении в течении 2 лет частота развития ОНМК у пациентов группы хирургического лечения составила 9% по сравнению с частотой в 26% в группе консервативной терапии.[358] Указанные положительные эффекты выполнения каротидной эндартерэктомии наблюдались в течение последующих 8 лет наблюдения.[369] В европейском исследовании частота развития ОНМК у пациентов группы хирургического лечения при длительном периоде наблюдения составила 2,8% (исключая случаи развития инсультов в послеоперационном периоде, а также уровень летальности в 7,5%), по сравнению с частотой развития ОНМК в 16,8% у пациентов, получавших консервативную терапию.[368] Эффективность выполнения каротидной эндартерэктомии у пациентов со стенозами сонных артерий при отсутствии клинических симптомов была оценена в пяти рандомизированных исследованиях.[359,370-373] В Исследовании хирургии сонных артерий у пациентов при асимптомном сужении сонных артерий против аспирина (The Carotid Artery Surgery Asymptomatic Narrowing Operation Versus Aspirin), результаты которого были опубликованы первыми, было продемонстрировано, что выполнение каротидной эндартерэктомии не показано у пациентов при отсутствии клинических симптомов недостаточности мозгового кровообращения при наличии стенозов сонных артерий от 50% до 90%.[370] К сожалению, это исследование имело серьезные недостатки, и полученные результаты оказались под сомнением. Исследование каротидной эндартерэктомии у пациентов клиники Мэйо при отсутствии клинических симптомов (The Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study) было прекращено досрочно вследствие того, что в группе, в которой выполнялись хирургические вмешательства, было зарегистрировано значительное нарастание частоты развития ОИМ и транзиторных ишемических атак.[371] Большинство из этих осложнений не было связано с самим хирургическим вмешательством, а скорее с отсутствием терапии аспирином в группе хирургического лечения. Исследование Департамента по делам ветеранов (The Department of Veterans Affairs trial) было разработано таким образом, чтобы сравнить эффекты каротидной эндартерэктомии при одновременном приеме аспирина с консервативным лечением (приемом аспирина) у пациентов при отсутствии клинических симптомов недостаточности мозгового кровообращения со стенозами сонных артерий от 50% и более.[372] Результаты данного исследования продемонстрировали значительное снижение частоты ипсилатеральных неврологических осложнений в группе хирургического лечения (8%) по сравнению с группой консервативной терапии (20,6%). В то же время комбинированная частота развития ОНМК и смерти не различалась между группами. В Исследовании атеросклероза сонных артерий при отсутствии клинических симптомов недостаточности мозгового кровообращения (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) было продемонстрировано, что у пациентов без клинических симптомов недостаточности мозгового кровообращения при наличии стенозирующего процесса (> 60%) в сонных артериях, в группе хирургического лечения на фоне приема аспирина, пятилетний риск развития ипсилатерального ОНМК был ниже, чем в группе консервативного лечения аспирином (5,1% против 11,0%).[359] Эти результаты отражают снижение абсолютного риска только на 5,9% за 5 лет, что всего лишь немногим больше 1% в год. Заслуживает внимания тот факт, что улучшение результатов лечения пациентов, рандомизированных для проведения каротидной эндартерэктомии, достигло статистической значимости только через три года после хирургического вмешательства. Европейское исследование проведения каротидной эндартерэктомии при отсутствии клинических симптомов недостаточности мозгового кровообращения (The European Asymptomatic Carotid Surgery Trial), самое обширное на настоящий момент, в значительной степени повторило результаты Исследования атеросклероза сонных артерий при отсутствии клинических симптомов недостаточности мозгового кровообращения, однако в несколько более прагматичных условиях.[373] В этом исследовании было продемонстрировано, что пациенты с отсутствием клинических симптомов недостаточности мозгового кровообращения при наличии стеноза сонных артерий (>70%, обнаруженном при ультразвуковом обследовании), у которых проводилась немедленная каротидная эндартерэктомия совместно с фармакологическим лечением, имели сниженный пятилетний риск ОНМК по сравнению с теми пациентами, которые получали лишь консервативное лечение (6,4% против 11,8%). Заслуживает внимания тот факт, что указанное пятилетнее снижение риска развития ОНМК на половину было представлено инвалидизирующими или фатальными инсультами. Хотя рандомизированные исследования, представляющие собой ориентиры для клиницистов, четко определяли пациентов, которым показано выполнение каротидной эндартерэктомии (и позволили установить стандарт для разработки основанных на полученных данных международных практических рекомендаций), было высказано предположение, что значительное увеличение числа каротидных эндартерэктомий, проводимых в последнее десятилетие, возможно, произошло из-за экстраполяции результатов исследований на клинические ситуации и пациентов, которые полностью не соответствовали заключениям указанных исследований.[362,374] Например, как в Североамериканское исследование выполнения каротидных эндартерэктомий при наличии клинической симптоматики, так и в Исследование атеросклероза сонных артерий при отсутствии клинических симптомов недостаточности мозгового кровообращения включались пациенты не старше 80 лет, при проведении обоих исследований тщательно отбирались клиники и даже отдельные хирурги для того, чтобы оптимизировать результаты хирургического вмешательства. В дополнение к вышесказанному, в Исследовании атеросклероза сонных артерий при отсутствии клинических симптомов недостаточности мозгового кровообращения при анализе подгрупп не удалось продемонстрировать значительный положительный эффект вмешательств у женщин.[359] В условиях внедрении в клиническую практику еще одного подхода к хирургическому лечению, чрескожной каротидной ангиопластики и стентирования (что будет обсуждаться позднее), указанные проблемы стали еще более сложными.

Периоперационные осложнения и летальность

Несмотря на то, что в ранее упомянутых рандомизированных исследованиях было продемонстрировано, что каро-

тидные эндартерэктомии могут предотвращать развитие ОНМК на стороне выполнения вмешательства, наиболее значимыми детерминантами их положительного эффекта для каждого отдельного пациента будут частота периоперационных осложнений и ожидаемая отдаленная выживаемость. Уровень периоперационных осложнений при выполнении каротидных эндартерэктомий должен быть очень низким (менее 3%) для того, чтобы подтвердить преимущества перед консервативной терапией.[363] Систематический обзор 51 исследования (с 1980 по 1995 гг.) продемонстрировал общую летальность, равную 1,6%, и риск ОНМК или смерти на уровне 5,6% после каротидной эндартерэктомии, выполненной по поводу стеноза сонных артерий с клиническими проявлениями.[375] В другом систематическом обзоре 25 исследований (с 1980 по 1995 гг.) сообщалось о 30-дневной летальности на уровне 1,3% при наличии асимптомных стенозов сонных артерий и 1,8% при симптомных стенозах.[376] При этом общий риск развития ОНМК или смерти составил 3,4% для асимптомных повреждений сонных артерий и 5,2% для стенозов с клиническими проявлениями.[376] Наиболее высокая частота развития ОНМК в периоперационном периоде наблюдается у пациентов с инсультом в анамнезе, риск этого осложнения ниже у тех, кто ранее перенес транзиторные ишемические атаки, самая малая частота периоперационного ОНМК отмечается у асимптомных пациентов. Неврологический дефицит наиболее часто встречается у пациентов с плохо контролированной в дооперационном периоде артериальной гипертензией, а также у тех, кто в послеоперационном периоде переносил эпизоды артериальной гипертензии или гипотензии. Более половины этих случаев неврологического дефицита развивается позже 4-го послеоперационного часа. Частота развития периоперационного ОИМ при каротидных эндартерэктомиях составляет от 0% до 4%.[377,378] ОИМ является основной причиной как периоперационной, так и отдаленной летальности после этих операций. Результаты исследований, опубликованных в последнее время, позволяют предположить, что выполнение каротидной эндартерэктомии может быть безопасно как у пациентов высокого риска, так и у лиц старческого возраста, при этом комбинированный риск развития ОНМК или смерти сравним с описанным в рандомизированных исследованиях (Североамериканское исследование выполнения каротидных эндартерэктомий при наличии клинической симптоматики и Исследование сонных артерий при отсутствии клинических симптомов недостаточности мозгового кровообращения).[379-381]

Дооперационное обследование

Как обсуждалось ранее, успешное обследование пациентов с окклюзирующими заболеваниями артерий должно учитывать системный характер и прогрессирующее течение атеросклероза. Ишемическая болезнь сердца часто встречается у пациентов, которым планируется выполнение каротидной эндартерэктомии, кроме того, это ведущая причина как ранней, так и отдаленной летальности.[382-384] В исследовании Hertzer и соавт. у 506 пациентов, которым планировалось выполнение каротидной эндартерэктомии, были проведены коронароангиографии, тяжелое поражение коронарного русла с потенциальной возможностью коррекции было обнаружено в 28% случаев. Несмотря на то, что ишемическая болезнь сердца встречается у пациентов, которым планируется выполнение каротидной эндартерэктомии, с высокой частотой, редко существует необходимость проведения предоперационной оценки функции сердца или значимости ишемии миокарда. Исключением из этого положения являются пациенты с нестабильной стенокардией, недавно перенесенным ОИМ с признаками сохраняющейся ишемии миокарда, декомпенсированной сердечной недостаточностью, а также клинически значимыми поражениями клапанного аппарата сердца. Специализированное обследование сердечно-сосудистой системы не требуется у большинства пациентов, которым планируется выполнение каротидной эндартерэктомии, если только его результаты не приведут к изменению плана вмешательства, оптимизации периоперационного ведения пациента или снижению летальности. Такой подход базируется на следующих данных. Во-первых, в ходе рандомизированных исследований было твердо установлено, что каротидная эндартерэктомия может предотвращать развитие ОНМК у правильно выбранных пациентов.[278,283,358,359] Во-вторых, несмотря на то, что чрескожная ангиопластика, выполняемая одновременно со стентированием сонных артерий, постепенно становится адекватной альтернативой открытому хирургическому вмешательству у некоторых пациентов высокого риска,[385] в настоящее время каротидная эндартерэктомия остается «золотым стандартом».[386,387] В-третьих, имея в виду два предыдущих рассуждения, маловероятно, чтобы результаты специализированного обследования привели бы к отмене хирургического вмешательства. В-четвертых, так как тщательный интраоперационный и послеоперационный мониторинг, а также фармакологическое ведение, являются стандартными для всех пациентов, у которых выполняется каротидная эндартерэктомия, результаты специализированного обследования не окажут значимого влияния на периоперационное ведение пациентов. В заключение можно сказать, что не существует надежных доказательств того, что предоперационное обследование, ведущее к выполнению коронарной ангиографии и в конечном счете к коронарной реваскуляризации, является адекватной стратегией у пациентов, которым планируется выполнение каротидной эндартерэктомии, учитывая низкие уровни периоперационных осложнений и летальности, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы. Профилактическая коронарная реваскуляризация перед реконструктивными вмешательствами на аорте или на артериях нижних конечностей не приводила к снижению летальности в ближайшем послеоперационном периоде.[35,47] Таким образом, я полагаю, что наилучшим подходом к ведению пациентов с отсутствием клинической симптоматики или стабильным течением ишемической болезни сердца, является выполнение каротидной эндартерэктомии без проведения дополнительных исследований. Этот подход не распространяется на потенциальные долговременные положительные эффекты агрессивного периоперационного обследования сердечно-сосудистой системы и коронарной реваскуляризации. В то же время не существует убедительных доказательств того, что такие положительные эффекты существуют. Пациенты с тяжелым окклюзирующим поражением как коронарного русла, так и сонных артерий, представляют собой, в некоторой степени, дилемму выбора оптимальной стратегии, так как часто неясно, какое из заболеваний требует лечения в первую очередь.[388,389] Цереброваскулярную болезнь и ИБС необходимо оценить с точки зрения клинической симптоматики и анатомического поражения, а принятое решение должно определить необходимость выполнения комбинированного вмешательства или хирургического лечения в два этапа. Метаанализ 16 исследований, в которые было включено 844 пациента с комбинированным вмешательством и 920 пациентов,

у которых хирургическая коррекция выполнялась в два этапа, показал, что комбинированный подход может быть связан с более высоким риском ОНМК или смерти.[390] Этапный подход, при котором каротидная эндартерэктомия выполняется первой, может привести к значительному числу осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Напротив, выполнение на первом этапе коронарной реваскуляризации может привести к увеличению частоты развития ОНМК. Для пациентов с нестабильным течением ишемической болезни сердца и с симптоматикой поражения коронарных артерий выполнение комбинированного вмешательства имеет под собой доказательную базу.[391] В многочисленных сообщениях из клинических центров высокого уровня поддерживается комбинированный подход и указывается на характерный для него низкий уровень осложнений и летальности.[388,392-394] Однако эти сообщения не могут отражать результаты комбинированного подхода при его широком применении во всех учреждениях здравоохранения.[395] К настоящему времени не проведено рандомизированных исследований для оценки положительных эффектов комбинированного подхода по сравнению с этапным лечением. Учитывая недостаток объективных данных, лечение каждого пациента должно быть основано на тщательной оценке относительной выраженности поражения сонных артерий и ишемической болезни сердца, причем особенно следует учитывать специфические как для конкретного хирурга, так и для медицинского центра результаты лечения подобных пациентов. В последнее время ангиопластика и стентирование сонных артерий были введены в клиническую практику в качестве альтернативного подхода к реваскуляризации перед этапом АКШ. Однако данные по такому подходу ограничены, и роль ангиопластики и стентирования сонных артерий в этом случае еще не имеет твердой доказательной базы.[396]

Анестезиологическое обеспечение

К целям анестезиологического обеспечения во время каротидной эндартерэктомии относятся защита сердца и мозга от ишемического повреждения, контроль частоты сердечных сокращений и артериального давления, а также устранение болевого синдрома и стрессорного ответа на хирургическое вмешательство. Эти цели должны быть достигнуты с одновременным решением еще одной задачи: необходимости пробуждения пациента в конце хирургического вмешательства для неврологической оценки. Предоперационный осмотр очень важен для пациентов, которым предстоит хирургическое вмешательство на сонных артериях. Во время такого осмотра выполняется серия измерений АД и ЧСС, и на основе полученных данных определяется тот диапазон, в котором эти показатели следует поддерживать в периоперационном периоде. Пациентам объясняется необходимость продолжения приема всей плановой терапии сердечно-сосудистых заболеваний, включая утро перед хирургическим вмешательством. Если нет противопоказаний, то прием аспирина следует продолжить в течение всего периоперационного периода. Как было отмечено ранее, прекращение приема аспирина может привести к нарастанию частоты ОИМ и транзиторных ишемических атак у пациентов, которым выполняется каротидная эндартерэктомия.[281] Когда пациенты поступают в стационар в день хирургического вмешательства, их подробно расспрашивают, не появились ли новые симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы или со стороны центральной нервной системы. В том случае, если плановые медикаменты для лечения сердечно-сосудистой системы не были приняты дома, их назначение должно быть обеспечено в предоперационной палате, как только это будет возможно. Особенно важно ободрить и успокоить пациента, так как беспокойство приводит к повышению частоты сердечных сокращений, увеличению системного сосудистого сопротивления, а также увеличению потребления кислорода миокардом, что способно спровоцировать у данной категории пациентов серьезные осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы.[397] В плановом порядке я мониторирую отведения II и V_5 для регистрации нарушений ритма и изменений сегмента ST. Анализ сегмента ST в режиме реального времени особенно важен и используется в плановом порядке. У всех пациентов устанавливается интраартериальный катетер для измерения артериального давления в режиме реального времени при регистрации каждой пульсовой волны. Центральный венозный катетер и катетер в легочной артерии при каротидной эндартерэктомии обычно не требуются. Если катетер в центральной вене все же используется, то наиболее практично применить подключичный или бедренный доступы, так как непреднамеренная пункция сонной артерии может подвергнуть риску кровоток в результате формирования гематомы. Если обращаться к моему опыту, то наиболее частой причиной для использования центральных вен являются технические сложности при обеспечении периферического венозного доступа или его неадекватность. Внутривенный доступ для введения жидкостей и медикаментов может быть обеспечен установкой одного периферического катетера с просветом средней величины (16G). Так как обе руки будут зафиксированы по бокам туловища, надо убедиться в том, что внутривенный катетер хорошо функционирует после окончательной укладки пациента.

Общая анестезия

Любые препараты для индукции и поддержания анестезии, а также недеполяризующие миорелаксанты короткой и средней продолжительности действия могут использоваться безопасно во время каротидной эндартерэктомии, при условии, что поддерживается стабильная гемодинамика и пациент будет находиться в сознании при окончании хирургического вмешательства. Я использую следующую методику индукции анестезии при помощи суфентанила. После установки обычного мониторного оборудования и назначения дыхания кислородом через лицевую маску начинается инфузия суфентанила (от 0,5 до 1,0 *мкг/кг*). Если за запланированный 10-15-минутный период достигается седация, что подтверждается замедленной речью или запоздалыми ответами на вопросы, инфузия прекращается. Никакие дополнительные опиоиды за время хирургического вмешательства не вводятся. Индукция анестезии достигается введением тиопентал-натрия в нарастающих дозах (< 8 *мг/кг*), за которым следует назначение сукцинилхолина, при отсутствии противопоказаний. Также могут быть использованы этомидат или пропофол. Эсмолол особенно эффективен для ограничения роста ЧСС и АД в ответ на ларингоскопию и интубацию трахеи, препарат используется без ограничений во время всего периода индукции.[398] Изменения АД у данной категории пациентов во время и после интубации трахеи непредсказуемы, клиницист должен быть готов к немедленной коррекции экстремальных изменений артериального давления. Мои предпочтения находятся на стороне короткодействующих препаратов, таких,

как фенилэфрин (от 50 до 100 *мкг*) для лечения гипотензии и натрия нитропруссид (от 5 до 25 *мкг*) для лечения гипертензии. Пациенты с плохо контролируемой артериальной гипертензией (диастолическое давление >100 *мм рт. ст.*) требуют особого подхода. Такие пациенты часто имеют дефицит объема циркулирующей крови и могут отреагировать выраженной гипотензией при индукции. В таких случаях особенно важно внутривенное введение жидкости (5 *мг/кг*), осторожное титрование вводимых анестетиков и немедленная коррекция гипотензии. Поддержание анестезии осуществляется смесью 50% закиси азота и кислорода и низкими дозами (менее половины минимальной альвеолярной концентрации) ингаляционного анестетика. Изофлуран предпочтительнее галотана[399,400] или энфлурана,[399-401] т.к. при его использовании регистрируется меньшее количество ишемических изменений на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) во время окклюзии сонной артерии. В дополнение, в исследованиях с использованием ЭЭГ и измерений регионального церебрального кровотока (rCBF) показано, что критический уровень rCBF (rCBF ниже которого на ЭЭГ регистрируются изменения, характерные для церебральной ишемии) ниже при использовании изофлурана по сравнению с использованием галотана или энфлурана.[399,400] Севофлуран может быть хорошей альтернативой изофлурану, так как их пороговые rCBF при проведении каротидной эндартерэктомии сходны,[402] кроме того, использование севофлурана может обеспечить более быстрый выход пациента из анестезии.[403] Я обычно использую векуроний для миорелаксации, так как хирургическое вмешательство редко занимает больше 90 *мин*. Я не применяю блокаду шейного сплетения и не прошу провести инфильтрацию места кожного разреза местными анестетиками, так как хирургическая стимуляция в этих случаях минимальна и часто требуется для поддержания артериального давления. Были опубликованы сообщения о сочетании ремифентанила и пропофола, однако не было продемонстрировано значимого преимущества этой методики перед использованием ингаляционных анестетиков.[404] Несмотря на умеренную хирургическую стимуляцию, колебания гемодинамики во время выполнения каротидной эндартерэктомии происходят довольно часто. Артериальное давление и частота сердечных сокращений во время хирургического вмешательства поддерживаются в пределах заранее определенного индивидуального диапазона при помощи короткодействующих, насколько это возможно, препаратов (эсмолол, фенилэфрин, нитроглицерин и натрия нитропруссид). Артериальное давление должно поддерживаться на уровне верхней границы нормы во время всего вмешательства и особенно в период пережатия сонной артерии, в попытке увеличить коллатеральный кровоток и предотвратить ишемию головного мозга. В тех случаях, когда не используется нейрофизиологический мониторинг, у пациентов с окклюзией или выраженным стенозом контрлатеральной внутренней сонной артерии рекомендуется во время пережатия сонной артерии увеличивать артериальное давление приблизительно на 10-20% выше исходного. Сохранение заданного уровня АД или его увеличение может быть достигнуто поддержанием неглубокой анестезии или за счет введения симпатомиметиков, таких как фенилэфрин или эфедрин. Необходимо проявлять осторожность при использовании вазопрессоров для повышения артериального давления во время выполнения каротидной эндартерэктомии, так как рост ЧСС и АД может увеличить потребность миокарда в кислороде, так же как и риск ишемии миокарда[405] или инфаркта. Существуют данные в пользу ограниченного применения вазопрессоров в специфических случаях церебральной ишемии.[406] В одном из опубликованных сообщений индуцированная гипертензия во время пережатия сонной артерии не вызывала ишемию миокарда.[407] Хирургические манипуляции на синокаротидной зоне, в случае активации рефлексов с барорецепторов, могут вызвать неожиданную брадикардию и гипотензию. Прекращение хирургических манипуляций быстро восстанавливает гемодинамику, а инфильтрация бифуркации сонных артерий 1% раствором лидокаина обычно предотвращает повторение подобных эпизодов. Инфильтрация может, однако, увеличить частоту как интраоперационной, так и послеоперационной[408] гипертензии. Я не поддерживаю рутинное применение инфильтрации местными анестетиками бифуркации сонных артерий.[409]

При ушивании глубоких фасций шеи прекращается ингаляция изофлурана, объемная доля закиси азота увеличивается до 70%, и осуществляется ручная вентиляция легких. Во время наложения хирургической повязки вводятся антагонисты миорелаксантов, а концентрация кислорода во вдыхаемой смеси увеличивается до 100%. В это время я снижаю воздействие на пациента внешних раздражающих стимулов, для чего обеспечиваю спокойную обстановку в операционной, выключаю хирургические светильники и приподнимаю головной конец стола. Аккуратная вспомогательная вентиляция легких продолжается до момента, когда пациент спонтанно откроет глаза или начнет двигаться. За редким исключением, всех пациентов экстубируют после того, как подтверждается функциональная целостность нервной системы. При развитии неврологического дефицита требуется немедленное обсуждение с хирургом необходимости ангиографии, реоперации или же обоих мероприятий. Выход из анестезии и экстубация могут сопровождаться выраженной гипертензией и тахикардией, которые, возможно, потребуют агрессивного фармакологического вмешательства. Тщательный контроль гемодинамики во время этого периода, вероятно, более необходим, чем во время индукции.[407] Более стабильная гемодинамика и меньшая потребность в фармакологической поддержке в период выхода из анестезии отмечены у пациентов, которым каротидные эндартерэктомии выполнялись с использованием пропофола, чем при применении изофлурана.[407] Кроме того, в группе пропофола зарегистрирована значительно меньшая частота развития ишемии миокарда при выходе из анестезии по сравнению с группой, в которой использовался изофлуран (1 пациент из 14 по сравнению с 6 пациентами из 13). Особенно следует отметить, что у всех пациентов с ишемией миокарда, развившейся при выходе из анестезии, систолическое АД превышало 200 *мм рт. ст.*

Регионарная и местная анестезия

Регионарная и местная методики анестезии используются при каротидной эндартерэктомии уже более 40 лет, и во многих клинические центрах полагают, что это методики выбора.[410,411] Регионарная анестезия обеспечивается блокадой дерматомов от С2 до С4 при использовании поверхностной и глубокой блокады шейного сплетения (см. Гл. 52). Адекватная анестезия может быть достигнута при изолированной поверхностной блокаде шейного сплетения, возможно, в результате распространения местного анестетика по корешкам шейных нервов.[412] Инфильтрация операционного поля местным анестетиком также может обеспечить необходимую блокаду чувствительных окончаний. Регионарная анестезия позволяет проводить посто-

янную оценку неврологического статуса бодрствующего пациента, что, как предполагается, представляет собой наиболее чувствительный метод выявления неадекватной перфузии и функции головного мозга.[413] Другими положительными сторонами, по сообщениям исследователей, являются отсутствие необходимости в дорогом мониторировании функций ЦНС, уменьшение потребностей в шунтировании,[414-416] бóльшая стабильность артериального давления и меньшая потребность в использовании вазопрессоров,[415,417] а также уменьшение стоимости пребывания пациента в стационаре.[414,417,418] Местная и регионарная методики анестезии требуют достаточной способности пациента к кооперации с медицинским персоналом в течение всей операции, что лучше всего достигается постоянным контактом с пациентом и аккуратным обращением с тканями. Часто оказывает положительный эффект дополнительная инфильтрация местными анестетиками, выполняемая хирургом, особенно на нижнем крае и ветви нижней челюсти. Седация если и используется, то должна поддерживаться на минимальном уровне для того, чтобы обеспечить возможность постоянной неврологической оценки. Во время хирургического вмешательства постоянно оцениваются уровень сознания, речь, а также способность сжимать контрлатеральную по отношению к стороне вмешательства руку. Эта способность может быть оценена при помощи издающей звуки игрушки. Если у пациентов появляются неврологические изменения во время тестового пережатия сонной артерии или после установки временного шунта, увеличение артериального давления достигается при помощи фенилэфрина. Тестовое пережатие сонной артерии на 2-3 *мин* позволяет быстро выделить пациентов, которым понадобится наложение временного шунта.[419] Пациенты хорошо переносят и позитивно относятся к регионарной анестезии,[420] это подтверждается тем, что 92% пациентов предпочли бы блокаду шейного сплетения при выполнении последующей каротидной эндартерэктомии.[421] Операционное белье укладывается «тентом» над головой и лицом пациента для того, чтобы уменьшить выраженность клаустрофобического беспокойства. Предполагается, что никаких абсолютных противопоказаний для выполнения регионарной анестезии при каротидной эндартерэктомии не существует.[320] В своей практике я избегаю выполнения регионарной анестезии при следующих обстоятельствах: если пациент высказывает четкое предпочтение общей анестезии (например, при клаустрофобии), если существуют языковой барьер, который сделает общение с пациентом затруднительным, а также анатомические особенности сосудов. Сложные анатомические особенности сосудов обычно проявляются у пациентов с короткой шеей и высоко расположенной бифуркацией сонных артерий (более краниально расположенной), что может потребовать энергичной подчелюстной ретракции.

Регионарная или общая анестезия?

В большинстве исследований, в которых сравнивались местная или регионарная анестезия и общая анестезия, не выявлено никаких различий в частоте развития периоперационного ОНМК или уровне летальности в зависимости от техники анестезии.[27,320,321,326,418,422-424] В трех исследованиях было обнаружено, что ОНМК в периоперационном периоде развивается более часто при использовании общей анестезии.[325,425] В пяти исследованиях сообщалось об увеличении числа осложнений со стороны сердца и легких у пациентов при применении общей анестезии.[27,326,422,424] Потенциально отрицательными характеристиками местной или регионарной анестезии являются невозможность использовать фармакологическую церебропротекцию при помощи анестетиков, панические реакции пациента или утрата способности сотрудничать, судороги или потеря сознания при пережатии сонных артерий, а также неудобный доступ к воздухоносным путям, если потребуется продолжать операцию под общей анестезией. Частота развития серьезных осложнений при блокаде шейного сплетения низка, однако околотоксические уровни местного анестетика наблюдались практически у половины пациентов после поверхностной и глубокой блокады шейного сплетения.[426] Несмотря на то, что не было зарегистрировано случаев серьезных осложнений, связанных с токсическими эффектами местных анестетиков, осторожность должна присутствовать, когда просят хирурга о введении дополнительной дозы местного анестетика. Парез диафрагмального нерва развивается часто после выполнения блокады шейного сплетения[427] и не имеет клинических последствий, за исключением пациентов, у которых имеется хроническая обструктивная болезнь легких или контрлатеральная дисфункция диафрагмы. Частота, с которой встречается необходимость перехода от регионарной анестезии к общей, как сообщается, составляет приблизительно от 2% до 6%.[320,323,428] У пациентов при выполнении каротидной эндартерэктомии на фоне блокады шейного сплетения, депрессия ST-сегмента регистрировалась при пережатии или через короткое время после возобновления кровотока и служила надежным фактором, предсказывающим развитие осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.[429] Интраоперационные неврологические изменения во время каротидной эндартерэктомии, проводимой под местной или регионарной анестезией, встречаются в 2,4-23% случаев.[428,430,431] Пациенты, у которых каротидная эндартерэктомия проводится с использованием блокады шейного сплетения, и у которых развились интраоперационные неврологические изменения, в шесть раз чаще в послеоперационном периоде страдали от ОНМК (6,6% по сравнению с 1,1%).[428] По сравнению с общей анестезией, регионарная анестезия для проведения каротидной эндартерэктомии может сопровождаться повышенным уровнем катехоламинов в плазме крови.[432] В публикациях сообщается о высокой частоте развития тахикардии у пациентов при использовании регионарной анестезии для проведения каротидной эндартерэктомии.[421] До настоящего времени не проведено ни одного широкомасштабного проспективного рандомизированного исследования по оценке неврологических или кардиологических результатов в зависимости от проведения регионарной или общей анестезии. Окончательное решение, какую методику использовать в том или ином случае, должно быть основано на опыте хирурга и анестезиолога, а также на предпочтениях пациента.

Контроль за содержанием углекислого газа и гликемией

Реакция сосудов головного мозга на углекислый газ является частью сложной системы ауторегуляции кровотока головного мозга. В норме ауторегуляция сосудов головного мозга отвечает на изменения в $PaCO_2$ уменьшением мозгового кровотока (т.е. вазоконстрикцией) при гипокапнии и увеличением мозгового кровотока (т.е. вазодилятациеий) при гиперкапнии. У пациентов со стенозом или окклюзией сонной артерии ипсилатеральный мозговой кровоток может быть нарушен вследствие плохо выраженного коллатерального кровотока. В условиях, когда коллатеральный

кровоток развит плохо и следствием этого становится гипоперфузия головного мозга, резистивные сосуды в областях гипоперфузии расширяются в попытке сохранить требуемый уровень мозгового кровотока. Эти хронически расширенные резистивные сосуды могут демонстрировать сниженный ответ или отсутствие ответа (т.е. вазомоторный паралич) мозгового кровотока на углекислый газ. Нарушение цереброваскулярного ответа на гиперкапнию может играть важную роль в развитии ОНМК на стороне, ипсилатеральной стенозу или окклюзии сонной артерии.[433,434] Вероятно, можно было бы ожидать, что нарушение реакции мозговых сосудов на углекислый газ увеличит риск развития церебральной ишемии после пережатия сонной артерии, однако результаты интраоперационного мониторирования мозгового кровотока не подтвердили такого рода зависимости.[435] Нарушенный цереброваскулярный ответ на CO_2 существенно улучшается после каротидной эндартерэктомии.[435] Контроль параметров вентиляции и напряжения углекислого газа во время общей анестезии достаточно дискутабелен. Гиперкапния может стать причиной феномена обкрадывания (т.е. шунтирования крови из гипоперфузируемых областей с расширенными сосудами), и обычно ее развития избегают. Гипокапния, вследствие свойственной ей церебральной вазоконстрикции, может привести к устранению феномена обкрадывания. Однако получено мало клинических доказательств возможности подобного устранения эффекта обкрадывания.[436] В дополнение к вышеизложенному, экспериментальные данные не подтверждают возможность использования гипокапнии в качестве терапевтического маневра с целью желаемого перераспределения кровотока при фокальной церебральной ишемии.[437] В самом деле, в рамках этой экспериментальной модели фокальной церебральной ишемии гипокапния ($PaCO_2$ составляло 23 *мм рт. ст.*) увеличивала размер зоны риска развития ишемии.[437] Поэтому наиболее часто во время каротидной эндартерэктомии поддерживаются нормокапния или умеренная гипокапния.

Существуют доказательства того, что при наличии гипергликемии увеличивается ишемическое повреждение нервной ткани. Данные последних исследований клиники Джонса Хопкинса продемонстрировали, что уровень гликемии в день каротидной эндартерэктомии более 200 *мг/дл* (11 *ммоль/л*) сочетался с повышенным риском развития ОНМК, транзиторной ишемической атаки, ОИМ и смерти.[438] Таким образом, до тех пор, пока не будут доступны дополнительные данные, при выполнении каротидной эндартерэктомии положительного эффекта следует ожидать от поддержания уровня гликемии ниже 200 *мг/дл* (11 *ммоль/л*). Если же гипергликемия в дооперационном периоде или во время вмешательства контролируется при помощи введения инсулина, то уровень гликемии следует тщательно мониторировать, особенно во время общей анестезии, для того, чтобы избежать опасностей гипогликемии.

Неврологический мониторинг и перфузия головного мозга

Интраоперационный мониторинг для выявления ишемии головного мозга или его гипоперфузии, а также недавно появившийся мониторинг эмболий мозговых сосудов во время каротидной эндартерэктомии являются предметами дискуссий (см. Гл. 46). Технологии мониторинга включают измерение ретроградного давления в пережатой внутренней сонной артерии, исследование регионарного церебрального кровообращения (rCBF), ЭЭГ и мониторинг соматосенсорных вызванных потенциалов (SSEP), а также транскраниальную ультразвуковую допплерографию (ТКД). Также изучаются и другие возможности, такие, как церебральная оксиметрия и оксиметрия крови в луковице внутренней яремной вены. Использование такого мониторинга диктуется необходимостью предотвращения развития интраоперационного ОНМК. Главной клинической целью использования церебрального мониторинга является выявление пациентов, для которых необходима установка временного шунта. Вторым, не менее важным моментом является использование церебрального мониторинга для идентификации пациентов, которым может понадобиться увеличение артериального давления или изменение хирургической техники. Несмотря на огромные усилия исследователей, имеются только ограниченные данные в поддержку того, что церебральный мониторинг действительно улучшает результаты выполнения каротидной эндартерэктомии.

Ретроградное давление во внутренней сонной артерии

Ретроградное давление во внутренней сонной артерии отражает величину ретроградного коллатерального кровотока через виллизиев круг из бассейна контрлатеральной сонной артерии и вертебробазилярной системы. Преимущества мониторирования этого показателя заключаются в том, что процедура недорога, довольно легко применима на практике, а также доступна для использования во время всего периода пережатия внутренней сонной артерии (динамическое ретроградное давление). Несмотря на эти очевидные преимущества, немногие клинические центры используют определение ретроградного давления внутренней сонной артерии, так как точность этой методики в отношении определения адекватности коллатерального кровоснабжения и необходимости выборочного временного шунтирования внутренней сонной артерии еще не установлена окончательно.[431,439-441] Хотя критический уровень ретроградного давления точно не известен, считается, что показатель ниже 50 *мм рт. ст.* свидетельствует о гипоперфузии.

Регионарный церебральный кровоток

Измерения rCBF во время каротидной эндартерэктомии производятся при помощи внутривенного введения или инфузии в ипсилатеральную сонную артерию радиоактивного ксенона и анализа кривых разведения, получаемых с детекторов, расположенных над областью ипсилатеральной коры головного мозга, кровоснабжаемой среднемозговой артерией. Измерения обычно производятся перед, во время, а также сразу после пережатия сонной артерии. Эта технология, совместно с ЭЭГ-мониторингом, позволила понять взаимоотношения между регионарным церебральным кровотоком и ЭЭГ-признаками ишемии головного мозга, а также определить критические значения rCBF, при использовании различных анестетиков.[310,311] Критические уровни rCBF варьируют в зависимости от используемого ингаляционного анестетика. У пациентов, получающих закись азота в комбинации с иным ингаляционным анестетиком, критический rCBF составлял приблизительно 20, 15, 10 и 10 *мл*/100 *г* мозгового вещества в *мин* для галотана, энфлурана, изофлурана и севофлурана, соответственно.[310-312] Уровень затрат, опыт, необходимый для того, чтобы выполнить и интерпретировать результаты указанных измерений мозгового крово-

тока, ограничили использование этой технологии только несколькими центрами.

Электроэнцефалография

Многие центры поддерживают интраоперационное использование мониторирования ЭЭГ для регистрации церебральной ишемии и решения вопроса о временном шунтировании внутренней сонной артерии (см. Гл. 46).[442-444] Мониторирование полной 16-канальной ЭЭГ, а также обработанной (сжатый спектральный массив) ЭЭГ используется для этой цели. Несмотря на то, что мониторирование обработанной ЭЭГ интерпретируется гораздо легче, этот вид записи менее чувствителен, чем мониторирование полной исходной ЭЭГ. Значительные ишемические изменения ЭЭГ встречаются у 7,5-20% мониторируемых пациентов во время пережатия сонных артерий под общей анестезией.[316,443,445-450] Выраженные изменения ЭЭГ встречаются более часто у пациентов с поражением контрлатеральных сонных артерий, чем при отсутствии таковых (14,3% по сравнению с 5,1%).[449] Наличие контрлатеральной окклюзии сонной артерии может увеличить частоту значимых ишемических изменений на ЭЭГ до 50% во время пережатия сонных артерий.[447] Так как окклюзия контрлатеральной сонной артерии с высокой степенью вероятности предсказывает появление ишемических изменений на ЭЭГ при пережатии сонной артерии, было рекомендовано отказаться от ЭЭГ-мониторинга в подобных ситуациях.[450] Ишемические изменения на ЭЭГ могут также появляться при дисфункции временного шунта, гипотензии и при церебральной эмболии. Когда электроэнцефалограмма используется для диагностики ишемии во время каротидной эндартерэктомии, необходимо поддерживать стабильные физиологические параметры и постоянный уровень анестезии. Изофлуран, десфлуран и севофлуран в эквипотенциальных дозах вызывают сходные изменения на ЭЭГ, при использовании этих анестетиков в концентрации 0,5 МАК появляется возможность более надежного ЭЭГ-мониторирования церебральной ишемии.

Клиническое использование положительных свойств ЭЭГ во время каротидной эндартерэктомии ограничивается несколькими факторами.[446] Во-первых, эта методика может не выявлять субкортикальные или небольшие кортикальные инфаркты. Во-вторых, часто встречаются ложно отрицательные результаты (наличие неврологического дефицита без характерных ишемических изменений на ЭЭГ во время операции). Особенно часто такие ситуации отмечаются у пациентов с анамнезом ОНМК или обратимого неврологического дефицита. В-третьих, ЭЭГ-мониторинг недостаточно специфичен для выявления ишемии, на электроэнцефалограмму могут влиять изменения температуры, АД и глубины анестезии. В четвертых, ложноположительные результаты (отсутствие неврологического дефицита при наличии значимых ишемических изменений на ЭЭГ во время операции) возможны потому, что не все эпизоды церебральной ишемии ведут к инфарктам головного мозга. И, наконец, интраоперационный ЭЭГ-мониторинг ограничен по своей природе, поскольку большинство интраоперационных ОНМК, как предполагается, имеют тромбоэмболическое происхождение, а периоперационные ОНМК развиваются в основном в послеоперационном периоде. В настоящее время нет убедительных данных в пользу преимуществ ЭЭГ над другими видами интраоперационного церебрального мониторинга, кроме того, до сих пор не доказано, что использование ЭЭГ-мониторинга улучшает результаты вмешательств.

Соматосенсорные вызванные потенциалы

Мониторирование SSEP (ССВП) основывается на регистрации ответа сенсорной коры на электрический импульс, возникающий при стимуляции периферического сенсорного нерва. Сенсорная зона коры, в большей степени кровоснабжаемая из средней мозговой артерии, подвергается риску ишемии во время пережатия сонной артерии. ССВП-мониторинг, в отличие от ЭЭГ, способен выявить ишемию субкортикальных сенсорных путей. Во время снижения регионарного церебрального кровотока (rCBF) при регистрации ССВП отмечается уменьшение амплитуды сигнала и увеличение латентного периода. У приматов сигнал исчезает при снижении церебрального кровотока менее 12 *мл*/100 *г* ткани мозга в *мин*. Снижение амплитуды или увеличения латентного периода сигнала ССВП не подтверждены в качестве специфических физиологических маркеров нарушений церебрального кровотока в условиях хирургического вмешательства у человека. Анестетики, гипотермия, а также артериальное давление могут оказывать значительное влияние на ССВП, есть указания на возможность регистрации ложноотрицательных результатов.[451] Обоснованность использования ССВП для мониторинга церебральной ишемии во время каротидных эндартерэктомий до настоящего времени не получила подтверждения.

Транскраниальная ультразвуковая допплерография

ТКД (TCD) позволяет непрерывно измерять скорость кровотока и выявлять эпизоды микроэмболии в среднемозговой артерии (см. Гл. 46). Эти параметры имеют важное клиническое значение, так как большинство случаев периоперационного неврологического дефицита, как предполагается, имеют тромбоэмболическую этиологию.[452] При использовании ТКД интраоперационная эмболия была выявлена более чем у 90% пациентов во время выполнения каротидной эндартерэктомии.[453,454] Большинство интраоперационных эмболов имеют воздушную природу и не вызывают развития неврологических осложнений. ТКД может предоставить полезную информацию о состоянии временного шунта, его дисфункции, а также о развитии эмболии во время установки шунта. Эмболия во время выделения сонной артерии может указывать на нестабильность бляшки и необходимость раннего пережатия этого сосуда.[454] Эмболия во время выделения сонной артерии и при ушивании операционной раны коррелирует с развитием интраоперационных ОНМК.[455] В публикации из одного клинического центра сообщалось, что сочетание ТКД и выполняемой в конце операции ангиографии приводило к снижению частоты развития интраоперационного ОНМК с 4% до 0%.[456] Ранняя послеоперационная эмболия была выявлена более чем у 70% пациентов, перенесших каротидную эндартерэктомию[445], эта эмболия была представлена твердыми частицами.[457] Большинство эмболий, регистрируемых при ТКД, развиваются в течение 2-3 *ч* после хирургического вмешательства.[458] Как было показано, персистирующая эмболия твердыми частицами в раннем послеоперационном периоде является предиктором тромбоза и развития тяжелого неврологического дефицита.[453] Кроме того, частые эмболические сигналы при ТКД в раннем послеоперационном периоде, как было продемонстрировано, являются предикторами развития ипсилатеральной ишемии головного мозга.[454] Было показано, что введение декстранов уменьшает и даже останавливает устойчивую эмболию после каротидной эндартерэктомии.[458] Периоперационная микроэмболия чаще

встречается у женщин и пациентов с симптомным течением поражения сонных артерий.[459,460] ТКД-мониторинг, как сообщалось, выявляет ранние бессимптомные эпизоды окклюзии сонных артерий и синдрома гиперперфузии после каротидной эндартерэктомии.[461,462]

Несмотря на то, что ТКД-мониторинг обладает определенным диагностическим потенциалом, окончательные доказательства, демонстрирующие способность метода улучшить результаты оперативных вмешательств, еще не получены. Кроме того, высокая частота технических неудач значительно ограничивает положительные эффекты клинического применения этого метода.[463]

Церебральная оксигенация

Прямое наблюдение за церебральной оксигенацией возможно при мониторировании показателей крови из луковицы внутренней яремной вены. Такой мониторинг позволяет определить разницу по содержанию кислорода между артериальной кровью и кровью из внутренней яремной вены, сатурацию крови внутренней яремной вены и, таким образом, получить информацию о глобальном метаболизме кислорода в головном мозге. Образцы крови забирают из катетера, дистальный конец которого установлен в луковице внутренней яремной вены на стороне оперативного вмешательства. Также доступны для использования фиброоптические катетеры для постоянной оксиметрии в просвете внутренней яремной вены. Значительные технические и методологические недостатки ограничивают клиническое применение этого вида мониторинга во время каротидной эндартерэктомии. Спектрофотометрия в околоинфракрасном диапазоне является неинвазивной методикой, которая позволяет проводить постоянный мониторинг регионарного насыщения кислородом головного мозга через покровные ткани и кости черепа. Так же как и пульсоксиметрия, церебральная оксиметрия основана на различном поглощении света околоинфракрасного спектра оксигенированным и неоксигенированным гемоглобином. Однако в отличие от пульсоксиметров церебральные оксиметры измеряют сатурацию во всей толще тканей (мозга, артериальной и венозной крови), причем с преобладанием венозной крови, вследствие чего эти мониторы в большей степени показывают насыщение кислородом гемоглобина венозной крови. Коммерчески доступные датчики для церебральной оксиметрии накладываются на кожу лба на стороне оперативного вмешательства, таким образом определяется насыщение кислородом небольшого участка фронтальной коры головного мозга. В настоящее время широкая индивидуальная вариабельность исходных значений насыщения кислородом головного мозга и недостаток сведений о клиническом пороге снижения сатурации ткани мозга, при котором необходима установка временного шунта, тормозят широкое использование этой новой технологии.

Послеоперационный период

Большинство неврологических осложнений (преходящих и постоянных) после каротидных эндартерэктомий объясняются интраоперационной эмболией, гипоперфузией во время пережатия сонной артерии, а также эмболией или тромбозом, источником которых является зона эндартерэктомии. Другими важными, хотя и менее частыми факторами являются внутримозговые кровоизлияния и гиперперфузия головного мозга.

Общепринятым мнением является то, что большинство неврологических осложнений связано с техникой хирургического вмешательства. Тромбоэмболические факторы в большей степени, чем гемодинамические, определяют развитие периоперационных неврологических осложнений,[452] большинство случаев неврологического дефицита развивается в послеоперационном периоде.[464-466] Гемодинамические механизмы являются причиной до 21% случаев развития ОНМК в периоперационном периоде.[452]

Неврологические осложнения, причиной которых является тромбоз сонной артерии, отмечаются в 3,3% случаев и сопровождаются высокой частотой развития тяжелых ОНМК и смерти, несмотря на выполняемые немедленные повторные хирургические вмешательства[337,453,467-469] Сообщается о том, что частота внутримозговых кровоизлияний после каротидных эндартерэктомий варьирует от 0,4% до 2,0%.[466] Большинство внутримозговых кровоизлияний происходит в период от первых до пятых послеоперационных суток, эти клинические ситуации сопровождаются значительным числом осложнений и высокой летальностью.[470,471] Гипертензия часто встречается в послеоперационном периоде каротидных эндартерэктомий. Неудивительно, что у пациентов с неэффективным контролем артериальной гипертензии в дооперационном периоде часто встречается тяжелая артериальная гипертензия после вмешательства. Причины этого явления не совсем понятны, возможно, свой вклад вносит хирургическая денервация барорецепторов каротидного синуса. Регионарная анестезия сопровождается менее выраженной гипертензией. Другие причины послеоперационной артериальной гипертензии, такие как гипоксемия, гиперкапния, растяжение мочевого пузыря или боль должны быть исключены или корригированы. Так как неврологические осложнения и осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы связаны с послеоперационной артериальной гипертензией,[472,473] уровень АД должен контролироваться агрессивно с целью достижения дооперационных значений в послеоперационном периоде. Короткодействующие препараты наиболее эффективны и безопасны. Пациентам с устойчивой артериальной гипертензией перед переводом из палаты интенсивной терапии обязательно должны быть назначены длительно действующие препараты для внутривенного введения или перорального приема. Синдром послеоперационной гиперперфузии головного мозга представляет собой внезапное нарастание мозгового кровотока, связанное с потерей ауторегуляции мозгового кровообращения после хирургической реперфузии, и проявляется головной болью, судорогами, очаговыми неврологическими симптомами, отеком мозга, а также возможностью внутримозгового кровоизлияния.[473] К сожалению, мало что на самом деле известно об этиологии и лечении этого синдрома. Обычно этот синдром не развивается ранее чем через несколько дней после каротидной эндартерэктомии. Пациенты с выраженной артериальной гипертензией в послеоперационном периоде и тяжелым стенозом внутренней сонной артерии до хирургического вмешательства, как полагают, находятся в группе повышенного риска развития этого синдрома.[473,474] Однако более новые данные не подтверждают этого общего убеждения и предполагают, что недавно выполненная контрлатеральная каротидная эндартерэктомия может служить фактором, предсказывающим развитие церебральной гиперперфузии.[475] Гипотензия после каротидной эндартерэктомии возникает почти так же часто, как и гипертензия.[476,477] Возможно, играют важную роль гиперчувствительность каро-

тидного синуса или его реактивация. Гипотензия в послеоперационном периоде может чаще развиваться после регионарной анестезии.[338,472,476-478] Для того, чтобы избежать ишемии миокарда и головного мозга, гипотензия должна быть быстро устранена. Сердечный выброс часто находится в нормальных пределах или немного повышен, а системное сосудистое сопротивление снижено при развитии гипотензии после каротидной эндартерэктомии.[476] Интенсивное наблюдение для выявления признаков ишемии миокарда или ишемии головного мозга, а также разумное введение растворов и вазопрессоров рекомендуется для устранения послеоперационной гипотензии. В большинстве случаев это состояние разрешается в период от12 до 24 *ч*.

Дисфункция черепных и шейных нервов после каротидной эндартерэктомии достаточно описана в литературе.[479-482] Несмотря на то, что большинство повреждений носят временный характер, нарушения функций черепных или шейных нервов, носящие постоянный характер, могут привести к инвалидности.[479] Неврологический осмотр пациентов для выявления поражений возвратного гортанного, верхнего гортанного, подъязычного и нерва края нижней челюсти должен производиться вскоре после экстубации. Одностороннее поражение возвратной ветви гортанного нерва может приводить к истинному параличу ипсилатеральной голосовой складки в парамедианной позиции. Несмотря на то, что у большинства пациентов развивается осиплость голоса и нарушается кашлевой механизм, это поражение обычно хорошо переносится. Однако билатеральное поражение возвратной ветви гортанного нерва и развивающийся в результате паралич обеих голосовых связок могут привести к опасной для жизни обструкции верхних дыхательных путей. Такой ситуации следует ожидать у пациентов, у которых ранее выполнялись контрлатеральная каротидная эндартерэктомия или хирургическое вмешательство на шее. Денервация каротидных телец может развиваться после каротидной эндартерэктомии в результате хирургической манипуляции. Несмотря на редкую клиническую значимость, одностороннее выпадение функции каротидного тельца может приводить к нарушению вентиляционного ответа на умеренную гипоксемию.[483] Двустороннее выполнение каротидной эндартерэктомии сопровождается выпадением нормального вентиляционного и гемодинамического ответа на острую гипоксию, а также увеличением парциального давления углекислого газа в покое. В этой ситуации центральные хеморецепторы принимают на себя функцию первичных анализаторов для поддержания вентиляции, поэтому выраженная депрессия дыхания может произойти при введении опиоидных препаратов. К счастью, большинству пациентов редко требуется более глубокое, чем при приеме парацетамола или кеторалака трометамина, послеоперационное обезболивание. Вероятно, гематомы послеоперационной раны развиваются более часто, чем это описано в литературе. В исследовании каротидной эндартерэктомии, выполненной при наличии клинической симптоматики в Северной Америке,[358] у 5,5% пациентов развивалась гематома послеоперационной раны. В большинстве случаев гематома является результатом просачивания венозной крови и требует лишь внешней компрессии на период от 5 до 10 *мин*. Увеличивающаяся в размерах гематома требует быстрой оценки у постели больного и немедленного опорожнения, если очевидно нарушение проходимости дыхательных путей. Агрессивный контроль артериального давления в послеоперационном периоде может снизить частоту развития гематом. Я полагаю, что все пациенты должны наблюдаться в палате интенсивной терапии, по крайней мере, от 8 до 12 *ч* после каротидной эндартерэктомии, так как большинство осложнений, требующих активного повторного вмешательства, развиваются именно в этот промежуток времени.[484-486] Несмотря на то, что некоторые клиницисты полагают, что наблюдение в палате интенсивной терапии не требуется абсолютно всем пациентам, значительное число пациентов действительно нуждается в интенсивном наблюдении и, при необходимости, в том или ином виде вмешательства.[484,487]

Эндоваскулярное лечение поражений сонных артерий: стентирование сонных артерий

Эндоваскулярной терапией можно назвать метод лечения сосудистой патологии, который заключается в чрескожном введении через просвет сосуда терапевтического устройства, такого как катетер, проводник или стент. В течении последних 20 лет методики чрескожной реваскуляризации стали приемлемой альтернативой хирургической реваскуляризации аорто-подвздошного сегмента, поражений почечных артерий, подключичных артерий, а также поражений бедренно-подколенного сегмента. Эндоваскулярное лечение поражений сонных артерий является инновацией в развитии методик предотвращения ОНМК и в настоящее время включает в себя чрескожную чреспросветную ангиопластику и стентирование. Несмотря на то, что частота применения стентирования сонных артерий быстро возрастает, эффективность и безопасность такого подхода еще окончательно не установлены.[488] Основной вопрос, вызывающий озабоченность, заключается в том, будет ли стентированная сонная артерия потенциальным источником материальной эмболии, способной вызывать развитие неврологического дефицита.[489] Все большее внимание в настоящее время сфокусировано на устройствах защиты от эмболии для того, чтобы предотвратить эмболическое поражение во время манипуляций с катетером и баллоном или во время расправления стента на месте его установки.[489,490] Эти устройства расправляются дистальнее области поражения в сонной артерии и выполнены таким образом, чтобы улавливать атероматозные частицы, высвобождаемые во время вмешательства. Сторонники стентирования сонных артерий рекомендуют это вмешательство в качестве альтернативы каротидной эндартерэктомии, особенно у пациентов, которые считаются принадлежащими к группе высокого риска выполнения открытых операций.[491,492] Опубликованное Соглашение экспертов поддерживает применение стентирования сонных артерий у пациентов, принадлежащих к группе высокого риска выполнения открытого реконструктивного вмешательства.[493] Однако концепция формирования группы высокого риска выполнения каротидной эндартерэктомии требует уточнения,[290,291] так как не существует данных, которые бы четко определяли критерии какой-либо подобной группы пациентов. В ранних рандомизированных исследованиях[494] был определен совокупный риск ОНМК или смерти на уровне 10-12% при стентировании сонных артерий без применения защиты от эмболии, что вызвало нарастание беспокойства в отношении безопасности вмешательства. В Исследовании стентирования и ангиопластики с защитой пациента у пациентов, принадлежащих к группе риска выполнения открытого реконструктивного вмешательства (The Stenting and

Рис. 62-18 Детерминанты снабжения и потребления кислорода миокардом, приводящие к ишемии. В периоперационном периоде любая из детерминант может изменяться под действием таких факторов, как перемещение жидкости, кровопотеря, боль, катехоламины, изменения коагуляционного потенциала, вентиляционная недостаточность. *(С изменениями из Beattie C, Fleisher LA: Periopeative myocardial ischemia and infarction. Int Anesthesiol Clin 30:1-17, 1992.)*

Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Trial), сообщалось о том, что стентирование сонных артерий с защитой от эмболических осложнений оказывалось не менее эффективным и безопасным, чем открытая каротидная эндартерэктомия.[495] Выполнение этого исследования привело к тому, что FDA одобрило стентирование сонных артерий у пациентов с клиническими симптомами стеноза сонных артерий. Два недавно выполненных рандомизированных исследования продемонстрировали гораздо менее позитивные результаты стентирования сонных артерий, что активизировало дискуссии, касающиеся стентирования и открытой каротидной эндартерэктомии.[496,497] В настоящее время проводятся дополнительные многоцентровые рандомизированные исследования стентирования сонных артерий по сравнению с каротидной эндартерэктомией.[498] Большинство эндоваскулярных процедур стентирования сонных артерий проводятся в условиях специальной рентгеноперационной в условиях местной анестезии при легкой седации пациента или без нее. Общая анестезия используется в некоторых клинических центрах, особенно на начальных этапах освоения технологии. Незначительная брадикардия и гипотензия были отмечены у 68% пациентов, которым выполнялось стентирование сонных артерий.[499] Большое число таких вмешательств проводится кардиологами (57%) и радиологами (30%).[500]

Послеоперационный период у пациентов, перенесших вмешательства на сосудах

Пациенты после выполнения хирургического вмешательства на сосудах требуют особого внимания в послеоперационном периоде, так как большинство осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы развивается на этом этапе, кроме того, могут возникнуть и другие события, немедленно привлекающие внимание. Обычной практикой считается наблюдение всех сосудистых пациентов в условиях отделения интенсивной терапии в послеоперационном периоде. В некоторых клинических центрах организуются специализированные сосудистые отделения послеоперационного наблюдения, в которых пациенты менее выраженного риска часто осматриваются специально подготовленными медицинскими сестрами. Однако не было проведено исследований по изучению преимуществ такой организации, поэтому в большинстве центров все пациенты после реконструктивных вмешательств на сосудах поступают в отделение интенсивной терапии. Ишемия миокарда и осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы наиболее часто встречаются в послеоперационном периоде. Пациенты требуют тщательного наблюдения для выявления признаков ишемии, однако более 90% таких эпизодов развиваются без клинической симптоматики.[501-505] Детерминанты снабжения и потребления кислорода миокардом должны быть оптимизированы у всех пациентов (Рис. 62-18) для того, чтобы предотвратить ишемию, не дожидаясь ее развития. Терапия β-блокаторами и статинами должна быть продолжена в течение всего послеоперационного периода. Нарушения ритма сердца могут быть вторичными по отношению к ишемии или симпатическому блоку при регионарной анестезии. Кроме ишемии миокарда и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, следует обращать внимание и на другие проблемы, такие, как коагулопатии, причинами которых могут быть свободный гепарин или дилюция после массивной гемотрансфузии. Даже в отсутствии коагулопатий кровотечение через недавно выполненные сосудистые анастомозы может развиться в том случае, если тяжелая послеоперационная артериальная гипертензия не лечится. Гиповолемия встречается после хирургических вмешательств на аорте как результат значительной потери объема циркулирующей крови в третье пространство и при кровотечении. Гиповолемия может привести к гипотензии и гипоперфузии коронарных артерий или шунтированных артерий нижних конечностей. Окклюзия шунтов нижних конечностей происходит у 3-10% пациентов,[27,28,323] перенесших хирургические вмешательства на нижних конечностях или аорте, и должна быть распознана немедленно с последующей хирургической коррекцией осложнения. Пульсация на артериях нижних конечностей должна проверяться каждый час. У некоторых пациентов требуется введение гепарина или декстранов для того, чтобы предотвратить тромбоз в тех случаях, когда хирургическая реконструкция вызывает сомнение или когда имеется диффузное атеросклеротическое поражение. Остаточная гипотермия в раннем послеоперационном периоде сопровождается повышенной частотой ишемии миокарда и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы; поэтому температура тела должна тщательно мониторироваться у всех пациентов после хирургических вмешательств на сосудах. В одном из проспективных рандомизированных исследований относительный риск ранних послеоперационных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы был снижен на 55% при поддержании нормотермии с использованием системы принудительной циркуляции теплого воздуха.[165] В раннем послеоперационном периоде хирургических вмешательств на сосудах было зарегистрировано в два-три раза большая частота развития ишемии миокарда при базальной температуре тела менее 35°C.[166] Даже умеренная послеоперационная гипотермия на уровне 35°C сопровождается нарастанием уровня норэпинефрина на 200-700%,[163,506] генерализованной вазаконстрикцией[507] и повышенным артериальным давлением.[163] У пожилых пациентов с патологией сосудов при дрожи общее потребление организмом кислорода увеличивается приблизительно на 40%.[152] В послеоперационном периоде важно контролировать стрессорный ответ организма пациента на перенесенное вмешательство. Это положение включает в себя предотвращение потенциальных

пусковых моментов ишемии миокарда (боли, анемии, гипотермии, экстремальных отклонений гемодинамики, вентиляционную недостаточность). У пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, период перевода на самостоятельное дыхание представляет собой особенный стресс, ишемия миокарда часто развивается в это время.[508] Предпочтительны осторожная седация и быстрый перевод на самостоятельное дыхание. Экстубация в операционной, если она возможна, является менее стрессорной и предпочтительна при каротидных эндартерэктомиях, а также при хирургических реконструктивных вмешательствах на артериях нижних конечностей. При более травматичных хирургических вмешательствах (по поводу аневризм грудного и брюшного отделов аорты) обычно необходима послеоперационная механическая вентиляция легких. Сосудистая хирургия по-прежнему представляет собой особое испытание для анестезиолога, учитывая то, что значительный физиологический стресс развивается в организме пожилого пациента, который к тому же может иметь выраженную сопутствующую патологию. Клинические исследования позволяют глубже понять, что необходимо для предоперационной оценки и подготовки пациента, оптимизации риска для сердечно-сосудистой системы. Результаты этих исследований помогают оценить влияние методик анестезии, а также диагностики, указывают на меры предотвращения и лечения ишемии миокарда у пациентов с хирургическими вмешательствами на сосудах различных бассейнов. Эти исследования повысили наши возможности оказывать помощь пациентам, нуждающимся в хирургических вмешательствах на сосудах различных бассейнов, с одновременным снижением количества осложнений и улучшением общих результатов вмешательств.

Литература

1. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al: A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol 15:1512-1531, 1995.
2. Stary HC: Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: An update. Arterioscler Thromb Vasc Biol 20:1177-1178, 2000.
3. Ross R: Atherosclerosis—an inflammatory disease. N Engl J Med 340:115-126, 1999.
4. Libby P, Ridker PM, Maseri A: Inflammation and atherosclerosis. Circulation 105:1135-1143, 2002.
5. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, et al: An HMG–CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor *in vivo* and *in vitro*. Circulation 103:276-283, 2001.
6. Ridker PM: High-sensitivity C-reactive protein: Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. Circulation 103:1813-1818, 2001.
7. Horowitz GL, Beckwith BA: C-reactive protein in the prediction of cardiovascular disease. N Engl J Med 343:512-513, 2000.
8. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al: The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. N Engl J Med 331:417-424, 1994.
9. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al: Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. Circulation 97:425-428, 1998.
10. Murray WM: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 337:422, author reply 423-424, 1997.
11. LaRosa JC, Hunninghake D, Bush D, et al: The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. The Task Force on Cholesterol Issues, American Heart Association. Circulation 81:1721-1733, 1990.
12. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med 333:1301-1307, 1995.
13. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long–Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. N Engl J Med 339:1349-1357, 1998.
14. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. Lancet 360:7-22, 2002.
15. Small DM: George Lyman Duff memorial lecture. Progression and regression of atherosclerotic lesions. Insights from lipid physical biochemistry. Arteriosclerosis 8:103-129, 1988.
16. Salonen RM, Nyyssonen K, Kaikkonen J, et al: Six-year effect of combined vitamin C and E supplementation on atherosclerotic progression: The Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) Study. Circulation 107:947-953, 2003.
17. Mangano DT: Perioperative cardiac morbidity. Anesthesiology 72:153-184, 1990.
18. Feringa HH, Karagiannis SE, Vidakovic R, et al: The prevalence and prognosis of unrecognized myocardial infarction and silent myocardial ischemia in patients undergoing major vascular surgery. Coron Artery Dis 18:571-576, 2007.
19. Kelly R, Staines A, MacWalter R, et al: The prevalence of treatable left ventricular systolic dysfunction in patients who present with noncardiac vascular episodes: A case-control study. J Am Coll Cardiol 39:219-224, 2002.
20. Hertzer NR, Beven EG, Young JR, et al: Coronary artery disease in peripheral vascular patients. A classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. Ann Surg 199:223-233, 1984.
21. Krupski WC, Layug EL, Reilly LM, et al: Comparison of cardiac morbidity between aortic and infrainguinal operations. Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. J Vasc Surg 15:354-363, discussion 364-365, 1992.
22. Krupski WC, Layug EL, Reilly LM, et al: Comparison of cardiac morbidity rates between aortic and infrainguinal operations: Two-year follow-up. Study of Perioperative Ischemia Research Group. J Vasc Surg 18:609-615, discussion 615-617, 1993.
23. Fleisher LA, Nelson AH, Rosenbaum SH: Failure of negative dipyridamole thallium scans to predict perioperative myocardial ischaemia and infarction. Can J Anaesth 39:179-183, 1992.
24. Ouyang P, Gerstenblith G, Furman WR, et al: Frequency and significance of early postoperative silent myocardial ischemia in patients having peripheral vascular surgery. Am J Cardiol 64:1113-1136, 1989.
25. Raby KE, Goldman L, Cook EF, et al: Long-term prognosis of myocardial ischemia detected by Holter monitoring in peripheral vascular disease. Am J Cardiol 66:1309-1313, 1990.
26. Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, et al: Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. N Engl J Med 323:1781-1788, 1990.
27. Bode RH Jr, Lewis KP, Zarich SW, et al: Cardiac outcome after peripheral vascular surgery. Comparison of general and regional anesthesia. Anesthesiology 84:3-13, 1996.
28. Christopherson R, Beattie C, Frank SM, et al: Perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. Anesthesiology 79:422-434, 1993.
29. Mangano DT, London MJ, Tubau JF, et al: Dipyridamole thallium-201 scintigraphy as a preoperative screening test. A reexamination of its predictive potential. Study of Perioperative Ischemia Research Group. Circulation 84:493-502, 1991.
30. Fleisher LA, Rosenbaum SH, Nelson AH, Barash PG: The predictive value of preoperative silent ischemia for postoperative ischemic cardiac events in vascular and nonvascular surgery patients. Am Heart J 122:980-986, 1991.
31. Pasternak PE, Grossi EA, Baumann FG, et al: The value of silent myocardial ischemia monitoring in the prediction of preioperative myocardial infarction in patients undergoing peripheral vascular surgery. J Vasc Surg 10:617-625, 1989.
32. Baron JF, Bertrand M, Barre E, et al: Combined epidural and general anesthesia versus general anesthesia for abdominal aortic surgery. Anesthesiology 75:611-618, 1991.
33. Norris EJ, Beattie C, Perler BA, et al: Double-masked randomized trial comparing alternate combinations of intraoperative anesthesia and postoperative analgesia in abdominal aortic surgery. Anesthesiology 95:1054-1067, 2001.
34. Fleron MH, Weiskopf RB, Bertrand M, et al: A comparison of intrathecal opioid and intravenous analgesia for the incidence of cardiovascular, respiratory, and renal complications after abdominal aortic surgery. Anesth Analg 97:2-12, 2003.
35. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, et al: Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. N Engl J Med 351:2795-2804, 2004.
36. Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, et al: Long-term cardiac prognosis following noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia

Research Group. JAMA 268:233-239, 1992.
37. Hertzer NR, Young JR, Beven EG, et al: Late results of coronary bypass in patients with peripheral vascular disease: II. Five-year survival according to sex, hypertension, and diabetes. Cleve Clin J Med 54:15-23, 1987.
38. Eagle KA, Brundage BH, Chaitman BR, et al: Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). J Am Coll Cardiol 27:910-948, 1996.
39. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al: ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery—executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). J Am Coll Cardiol 39:542-553, 2002.
40. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al: ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. Circulation 116:e418-e499, 2007.
41. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al: ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): Developed in Collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. Circulation 116:1971-1996, 2007.
42. Eagle KA, Coley CM, Newell JB, et al: Combining clinical and thallium data optimizes preoperative assessment of cardiac risk before major vascular surgery. Ann Intern Med 110:859-866, 1989.
43. L'Italien GJ, Paul SD, Hendel RC, et al: Development and validation of a Bayesian model for perioperative cardiac risk assessment in a cohort of 1,081 vascular surgical candidates. J Am Coll Cardiol 27:779-786, 1996.
44. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, et al: Clinical factors associated with long-term mortality following vascular surgery: Outcomes from the Coronary Artery Revascularization Prophylaxis (CARP) Trial. J Vasc Surg 46:694-700, 2007.
45. Back MR, Stordahl N, Cuthbertson D, et al: Limitations in the cardiac risk reduction provided by coronary revascularization prior to elective vascular surgery. J Vasc Surg 36:526-533, 2002.
46. Ward HB, Kelly RF, Thottapurathu L, et al: Coronary artery bypass grafting is superior to percutaneous coronary intervention in prevention of perioperative myocardial infarctions during subsequent vascular surgery. Ann Thorac Surg 82:795-800, discussion 800-801, 2006.
47. Poldermans D, Schouten O, Vidakovic R, et al: A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery: The DECREASE-V Pilot Study. J Am Coll Cardiol 49:1763-1769, 2007.
48. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al: ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). Circulation 110:e340-e437, 2004.
49. Rihal CS, Sutton–Tyrrell K, Guo P, et al: Increased incidence of periprocedural complications among patients with peripheral vascular disease undergoing myocardial revascularization in the bypass angioplasty revascularization investigation. Circulation 100:171-177, 1999.
50. Nikolsky E, Mehran R, Mintz GS, et al: Impact of symptomatic peripheral arterial disease on 1-year mortality in patients undergoing percutaneous coronary interventions. J Endovasc Ther 11:60-70, 2004.
51. Singh M, Lennon RJ, Darbar D, et al: Effect of peripheral arterial disease in patients undergoing percutaneous coronary intervention with intracoronary stents. Mayo Clin Proc 79:1113-1138, 2004.
52. Eagle KA, Rihal CS, Mickel MC, et al: Cardiac risk of noncardiac surgery: Influence of coronary disease and type of surgery in 3368 operations. CASS Investigators and University of Michigan Heart Care Program. Coronary Artery Surgery Study. Circulation 96:1882-1887, 1997.
53. Hassan SA, Hlatky MA, Boothroyd DB, et al: Outcomes of noncardiac surgery after coronary bypass surgery or coronary angioplasty in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). Am J Med 110:260-266, 2001.
54. Cohen MC, Aretz TH: Histological analysis of coronary artery lesions in fatal postoperative myocardial infarction. Cardiovasc Pathol 8:133-139, 1999.
55. Hirshman CA: Perioperative management of the asthmatic patient. Can J Anaesth 38:R26-R38, 1991.
56. Yeager MP, Glass DD, Neff RK, Brinck–Johnsen T: Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. Anesthesiology 66:729-736, 1987.
57. Bapoje SR, Whitaker JF, Schulz T, et al: Preoperative evaluation of the patient with pulmonary disease. Chest 132:1637-1645, 2007.
58. Compton CN, Dillavou ED, Sheehan MK, et al: Is abdominal aortic aneurysm repair appropriate in oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease patients? J Vasc Surg 42:650-653, 2005.
59. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 351:1296-1305, 2004.
60. Pasqualini L, Schillaci G, Pirro M, et al: Renal dysfunction predicts long-term mortality in patients with lower extremity arterial disease. J Intern Med 262:668-677, 2007.
61. Elsayed EF, Tighiouart H, Griffith J, et al: Cardiovascular disease and subsequent kidney disease. Arch Intern Med 167:1130-1136, 2007.
62. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al: Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. Circulation 100:1043-1049, 1999.
63. Welten GM, Chonchol M, Hoeks SE, et al: Statin therapy is associated with improved outcomes in vascular surgery patients with renal impairment. Am Heart J 154:954-961, 2007.
64. McCann RL, Clements FM: Silent myocardial ischemia in patients undergoing peripheral vascular surgery: Incidence and association with perioperative cardiac morbidity and mortality. J Vasc Surg 9:583-587, 1989.
65. Raby KE, Barry J, Creager MA, et al: Detection and significance of intraoperative and postoperative myocardial ischemia in peripheral vascular surgery. JAMA 268:222-227, 1992.
66. Boylan JF, Katz J, Kavanagh BP, et al: Epidural bupivacaine-morphine analgesia versus patient-controlled analgesia following abdominal aortic surgery: Analgesic, respiratory, and myocardial effects. Anesthesiology 89:585-593, 1998.
67. Feringa HH, Bax JJ, Boersma E, et al: High-dose beta-blockers and tight heart rate control reduce myocardial ischemia and troponin T release in vascular surgery patients. Circulation 114:I344-I349, 2006.
68. POISE Study Group, Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al: Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): A randomised controlled trial. Lancet 371:1839-1847, 2008.
69. Frank SM, Beattie C, Christopherson R, et al: Perioperative rate-related silent myocardial ischemia and postoperative death. J Clin Anesth 2:326-331, 1990.
70. Nelson AH, Fleisher LA, Rosenbaum SH: Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high-risk vascular patients in the intensive care unit. Crit Care Med 21:860-866, 1993.
71. Slogoff S, Keats AS: Does perioperative myocardial ischemia lead to postoperative myocardial infarction? Anesthesiology 62:107-114, 1985.
72. Landesberg G, Mosseri M, Zahger D, et al: Myocardial infarction after vascular surgery: The role of prolonged stress-induced, ST depression type ischemia. J Am Coll Cardiol 37:1839-1845, 2001.
73. Landesberg G, Luria MH, Cotev S, et al: Importance of long-duration postoperative ST-segment depression in cardiac morbidity after vascular surgery. Lancet 341:715-719, 1993.
74. Allen EV: Thromboangiitis obliterans: Methods of diagnosis of chronic occlusive arterial lesions distal to the wrist with illustrative cases. Am J Med Sci 178:237-244, 1929.
75. Slogoff S, Keats AS, Arlund C: On the safety of radial artery cannulation. Anesthesiology 59:42-47, 1983.
76. Frank SM, Norris EJ, Christopherson R, Beattie C: Right- and left-arm blood pressure discrepancies in vascular surgery patients. Anesthesiology 75:457-463, 1991.
77. Gelman S: Venous function and central venous pressure: A physiologic story. Anesthesiology 108:735-748, 2008.
78. Gillum RF: Epidemiology of aortic aneurysm in the United States. J Clin Epidemiol 48:1289-1298, 1995.
79. He CM, Roach MR: The composition and mechanical properties of abdominal aortic aneurysms. J Vasc Surg 20:6-13, 1994.
80. Sonesson B, Hansen F, Lanne T: Abdominal aortic aneurysm: A general defect in the vasculature with focal manifestations in the abdominal aorta? J Vasc Surg 26:247-254, 1997.
81. White JV, Haas K, Phillips S, Comerota AJ: Adventitial elastolysis is a primary event in aneurysm formation. J Vasc Surg 17:371-380, discussion 380-381, 1993.
82. Shah PK: Inflammation, metalloproteinases, and increased proteolysis: An emerging pathophysiological paradigm in aortic aneurysm. Circulation 96:2115-2117, 1997.
83. Lloyd WE, Paty PS, Darling RC 3rd, et al: Results of 1000 consecutive elective abdominal aortic aneurysm repairs. Cardiovasc Surg 4:724-726, 1996.
84. Hertzer NR, Mascha EJ, Karafa MT, et al: Open infrarenal abdominal aortic aneurysm repair: The Cleveland Clinic experience from 1989 to 1998. J Vasc Surg 35:1145-1154, 2002.
85. Lawrence PF, Gazak C, Bhirangi L, et al: The epi-

demiology of surgically repaired aneurysms in the United States. J Vasc Surg 30:632-640, 1999.
86. Heller JA, Weinberg A, Arons R, et al: Two decades of abdominal aortic aneurysm repair: Have we made any progress? J Vasc Surg 32:1091-1100, 2000.
87. Ernst CB: Abdominal aortic aneurysm. N Engl J Med 328:1167-1172, 1993.
88. Brewster DC, Cronenwett JL, Hallett JW Jr, et al: Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms. Report of a subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. J Vasc Surg 37:1106-1117, 2003.
89. Scott RA, Wilson NM, Ashton HA, Kay DN: Is surgery necessary for abdominal aortic aneurysm less than 6 cm in diameter? Lancet 342:1395-1396, 1993.
90. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, et al: Rupture rate of large abdominal aortic aneurysms in patients refusing or unfit for elective repair. JAMA 287:2968-2972, 2002.
91. Hollier LH, Taylor LM, Ochsner J: Recommended indications for operative treatment of abdominal aortic aneurysms. Report of a subcommittee of the Joint Council of the Society for Vascular Surgery and the North American Chapter of the International Society for Cardiovascular Surgery. J Vasc Surg 15:1046-1056, 1992.
92. Brown PM, Pattenden R, Vernooy C, et al: Selective management of abdominal aortic aneurysms in a prospective measurement program. J Vasc Surg 23:213-220, discussion 221-222, 1996.
93. Katz DA, Littenberg B, Cronenwett JL: Management of small abdominal aortic aneurysms. Early surgery vs watchful waiting. JAMA 268:2678-2686, 1992.
94. Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. The UK Small Aneurysm Trial Participants. Lancet 352:1649-1655, 1998.
95. Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, et al: Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. N Engl J Med 346:1437-1444, 2002.
96. Brewster DC: Current controversies in the management of aortoiliac occlusive disease. J Vasc Surg 25:365-379, 1997.
97. Gelman S: The pathophysiology of aortic cross-clamping and unclamping. Anesthesiology 82:1026-1060, 1995.
98. Roizen MF, Beaupre PN, Alpert RA, et al: Monitoring with two-dimensional transesophageal echocardiography. Comparison of myocardial function in patients undergoing supraceliac, suprarenal-infraceliac, or infrarenal aortic occlusion. J Vasc Surg 1:300-305, 1984.
99. Gelman S, Mushlin PS: Catecholamine-induced changes in the splanchnic circulation affecting systemic hemodynamics. Anesthesiology 100:434-439, 2004.
100. Mutch WA, Thomson IR, Teskey JM, et al: Phlebotomy reverses the hemodynamic consequences of thoracic aortic cross-clamping: Relationships between central venous pressure and cerebrospinal fluid pressure. Anesthesiology 74:320-324, 1991.
101. Gelman S, Khazaeli MB, Orr R, Henderson T: Blood volume redistribution during cross-clamping of the descending aorta. Anesth Analg 78:219-224, 1994.
102. Godet G, Bertrand M, Coriat P, et al: Comparison of isoflurane with sodium nitroprusside for controlling hypertension during thoracic aortic cross-clamping. J Cardiothorac Anesth 4:177-184, 1990.
103. Eide TO, Aasland J, Romundstad P, et al: Changes in hemodynamics and acid-base balance during cross-clamping of the descending thoracic aorta. A study in patients operated on for thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm. Eur Surg Res 37:330-334, 2005.
104. Gregoretti S, Gelman S, Henderson T, Bradley EL: Hemodynamics and oxygen uptake below and above aortic occlusion during crossclamping of the thoracic aorta and sodium nitroprusside infusion. J Thorac Cardiovasc Surg 100:830-836, 1990.
105. Shenaq SA, Casar G, Chelly JE, et al: Continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation during aortic surgery. Chest 92:796-799, 1987.
106. Viale JP, Annat GJ, Ravat FM, et al: Oxygen uptake and mixed venous oxygen saturation during aortic surgery and the first three postoperative hours. Anesth Analg 73:530-535, 1991.
107. Marini CP, Grubbs PE, Toporoff B, et al: Effect of sodium nitroprusside on spinal cord perfusion and paraplegia during aortic cross-clamping. Ann Thorac Surg 47:379-383, 1989.
108. Gamulin Z, Forster A, Morel D, et al: Effects of infrarenal aortic cross-clamping on renal hemodynamics in humans. Anesthesiology 61:394-399, 1984.
109. Colson P, Ribstein J, Seguin JR, et al: Mechanisms of renal hemodynamic impairment during infrarenal aortic cross-clamping. Anesth Analg 75:18-23, 1992.
110. Gewertz BL, Kremser PC, Zarins CK, et al: Transesophageal echocardiographic monitoring of myocardial ischemia during vascular surgery. J Vasc Surg 5:607-613, 1987.
111. Dodds TM, Burns AK, DeRoo DB, et al: Effects of anesthetic technique on myocardial wall motion abnormalities during abdominal aortic surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 11:129-136, 1997.
112. Damask MC, Weissman C, Rodriguez J, et al: Abdominal aortic cross-clamping. Metabolic and hemodynamic consequences. Arch Surg 119:1332-1337, 1984.
113. Johnston WE, Balestrieri FJ, Plonk G, et al: The influence of periaortic collateral vessels on the intraoperative hemodynamic effects of acute aortic occlusion in patients with aorto-occlusive disease or abdominal aortic aneurysm. Anesthesiology 66:386-389, 1987.
114. Alpert RA, Roizen MF, Hamilton WK, et al: Intraoperative urinary output does not predict postoperative renal function in patients undergoing abdominal aortic revascularization. Surgery 95: 707-711, 1984.
115. Knos GB, Berry AJ, Isaacson IJ, Weitz FI: Intraoperative urinary output and postoperative blood urea nitrogen and creatinine levels in patients undergoing aortic reconstructive surgery. J Clin Anesth 1:181-185, 1989.
116. Kataja JH, Kaukinen S, Viinamaki OV, et al: Hemodynamic and hormonal changes in patients pretreated with captopril for surgery of the abdominal aorta. J Cardiothorac Anesth 3:425-432, 1989.
117. Pass LJ, Eberhart RC, Brown JC, et al: The effect of mannitol and dopamine on the renal response to thoracic aortic cross-clamping. J Thorac Cardiovasc Surg 95:608-612, 1988.
118. Baldwin L, Henderson A, Hickman P: Effect of postoperative low-dose dopamine on renal function after elective major vascular surgery. Ann Intern Med 120:744-747, 1994.
119. Nicholson ML, Baker DM, Hopkinson BR, Wenham PW: Randomized controlled trial of the effect of mannitol on renal reperfusion injury during aortic aneurysm surgery. Br J Surg 83:1230-1233, 1996.
120. Stewart JR, Blackwell WH, Crute SL, et al: Inhibition of surgically induced ischemia/reperfusion injury by oxygen free radical scavengers. J Thorac Cardiovasc Surg 86:262-272, 1983.
121. Gilbert TB, Hasnain JU, Flinn WR, et al: Fenoldopam infusion associated with preserving renal function after aortic cross-clamping for aneurysm repair. J Cardiovasc Pharmacol Ther 6:31-36, 2001.
122. Halpenny M, Rushe C, Breen P, et al: The effects of fenoldopam on renal function in patients undergoing elective aortic surgery. Eur J Anaesthesiol 19:32-39, 2002.
123. Oliver WC Jr, Nuttall GA, Cherry KJ, et al: A comparison of fenoldopam with dopamine and sodium nitroprusside in patients undergoing cross-clamping of the abdominal aorta. Anesth Analg 103:833-840, 2006.
124. Schouten O, Kok NF, Boersma E, et al: Effects of statins on renal function after aortic cross clamping during major vascular surgery. Am J Cardiol 97:1383-1385, 2006.
125. Ali ZA, Callaghan CJ, Lim E, et al: Remote ischemic preconditioning reduces myocardial and renal injury after elective abdominal aortic aneurysm repair: A randomized controlled trial. Circulation 116:I98-I105, 2007.
126. Bush HL Jr, Huse JB, Johnson WC, et al: Prevention of renal insufficiency after abdominal aortic aneurysm resection by optimal volume loading. Arch Surg 116:1517-1524, 1981.
127. Hesdorffer CS, Milne JF, Meyers AM, et al: The value of Swan–Ganz catheterization and volume loading in preventing renal failure in patients undergoing abdominal aneurysmectomy. Clin Nephrol 28:272-276, 1987.
128. Dentz ME, Lubarsky DA, Smith LR, et al: A comparison of amrinone with sodium nitroprusside for control of hemodynamics during infrarenal abdominal aortic surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 9:486-490, 1995.
129. Isaacson IJ, Lowdon JD, Berry AJ, et al: The value of pulmonary artery and central venous monitoring in patients undergoing abdominal aortic reconstructive surgery: A comparative study of two selected, randomized groups. J Vasc Surg 12:754-760, 1990.
130. Valentine RJ, Duke ML, Inman MH, et al: Effectiveness of pulmonary artery catheters in aortic surgery: A randomized trial. J Vasc Surg 27:203-211, discussion 211-212, 1998.
131. Mangano DT: Monitoring pulmonary arterial pressure in coronary-artery disease. Anesthesiology 53:364-370, 1980.
132. Tuman KJ, McCarthy RJ, Spiess BD, et al: Effect of pulmonary artery catheterization on outcome in patients undergoing coronary artery surgery. Anesthesiology 70:199-206, 1989.
133. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, et al: Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: The ESCAPE trial. JAMA 294:1625-1633, 2005.
134. Connors AF Jr, Speroff T, Dawson NV, et al: The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. JAMA 276:889-897, 1996.
135. Pulmonary Artery Catheter Consensus Cconference: Consensus statement. Crit Care Med 25:910-925, 1997.
136. Bernard GR, Sopko G, Cerra F, et al: Pulmonary artery catheterization and clinical outcomes: National Heart, Lung, and Blood Institute and Food and Drug Administration Workshop Report. Consensus statement. JAMA 283:2568-2572, 2000.
137. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, et al: A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. N Engl J Med 348:5-14, 2003.
138. Harpole DH, Clements FM, Quill T, et al: Right and left ventricular performance during and after abdominal aortic aneurysm repair. Ann Surg 209:356-362, 1989.
139. Clements FM, Harpole DH, Quill T, et al: Estimation of left ventricular volume and ejection fraction by two-dimensional transoesophageal echocardiography: Comparison of short axis imaging and simultaneous radionuclide angiog-

raphy. Br J Anaesth 64:331-336, 1990.
140. Hauser AM, Gangadharan V, Ramos RG, et al: Sequence of mechanical, electrocardiographic and clinical effects of repeated coronary artery occlusion in human beings: Echocardiographic observations during coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol 5:193-197, 1985.
141. Battler A, Froelicher VF, Gallagher KP, et al: Dissociation between regional myocardial dysfunction and ECG changes during ischemia in the conscious dog. Circulation 62:735-744, 1980.
142. London MJ, Tubau JF, Wong MG, et al: The «natural history» of segmental wall motion abnormalities in patients undergoing noncardiac surgery. S.P.I. Research Group. Anesthesiology 73:644-655, 1990.
143. Eisenberg MJ, London MJ, Leung JM, et al: Monitoring for myocardial ischemia during noncardiac surgery. A technology assessment of transesophageal echocardiography and 12-lead electrocardiography. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. JAMA 268:210-216, 1992.
144. Hallett JW Jr, Popovsky M, Ilstrup D: Minimizing blood transfusions during abdominal aortic surgery: Recent advances in rapid autotransfusion. J Vasc Surg 5:601-606, 1987.
145. Clagett GP, Valentine RJ, Jackson MR, et al: A randomized trial of intraoperative autotransfusion during aortic surgery. J Vasc Surg 29:22-30, discussion 30-31, 1999.
146. Spark JI, Chetter IC, Kester RC, Scott DJ: Allogeneic versus autologous blood during abdominal aortic aneurysm surgery. Eur J Vasc Endovasc Surg 14:482-486, 1997.
147. Huber TS, McGorray SP, Carlton LC, et al: Intraoperative autologous transfusion during elective infrarenal aortic reconstruction: A decision analysis model. J Vasc Surg 25:984-993, discussion 993-994, 1997.
148. Goodnough LT, Monk TG, Sicard G, et al: Intraoperative salvage in patients undergoing elective abdominal aortic aneurysm repair: An analysis of cost and benefit. J Vasc Surg 24:213-218, 1996.
149. Wong J, Haynes S, Dalrymple K, McCollum CN: Vascular Surgical Society of Great Britain and Ireland: Autologous transfusion reduces blood transfusion requirements in aortic surgery. Br J Surg 86:698, 1999.
150. Wong JC, Torella F, Haynes SL, et al: Autologous versus allogeneic transfusion in aortic surgery: A multicenter randomized clinical trial. Ann Surg 235:145-151, 2002.
151. Haynes SL, Torella F, Wong JC, et al: Economic evaluation of a randomized clinical trial of haemodilution with cell salvage in aortic surgery. Br J Surg 89:731-736, 2002.
152. Catoire P, Saada M, Liu N, et al: Effect of preoperative normovolemic hemodilution on left ventricular segmental wall motion during abdominal aortic surgery. Anesth Analg 75:654-659, 1992.
153. Her C, Kizelshteyn G, Walker V, et al: Combined epidural and general anesthesia for abdominal aortic surgery. J Cardiothorac Anesth 4:552-557, 1990.
154. Davies MJ, Silbert BS, Mooney PJ, et al: Combined epidural and general anaesthesia versus general anaesthesia for abdominal aortic surgery: A prospective randomised trial. Anaesth Intensive Care 21:790-794, 1993.
155. Bois S, Couture P, Boudreault D, et al: Epidural analgesia and intravenous patient-controlled analgesia result in similar rates of postoperative myocardial ischemia after aortic surgery. Anesth Analg 85:1233-1239, 1997.
156. Park WY, Thompson JS, Lee KK: Effect of epidural anesthesia and analgesia on perioperative outcome: A randomized, controlled Veterans Affairs cooperative study. Ann Surg 234:560-569, discussion 569-571, 2001.
157. Breslow MJ, Jordan DA, Christopherson R, et al: Epidural morphine decreases postoperative hypertension by attenuating sympathetic nervous system hyperactivity. JAMA 261:3577-3581, 1989.
158. Garnett RL, MacIntyre A, Lindsay P, et al: Perioperative ischaemia in aortic surgery: Combined epidural/general anaesthesia and epidural analgesia vs general anaesthesia and i.v. analgesia. Can J Anaesth 43:769-777, 1996.
159. Pecoraro JP, Dardik H, Mauro A, et al: Epidural anesthesia as an adjunct to retroperitoneal aortic surgery. Am J Surg 160:187-191, 1990.
160. Rosenbaum GJ, Arroyo PJ, Sivina M: Retroperitoneal approach used exclusively with epidural anesthesia for infrarenal aortic disease. Am J Surg 168:136-139, 1994.
161. Frank SM, Raja SN, Fleisher LA, et al: Cardiovascular and adrenergic manifestations of cold stress. *In* Zeisberger E, Schonbaum D, Lomax P (eds): Thermal Balance in Health and Disease: Advances in Pharmacological Sciences. Basel, Birkhauser Verlag, 1994, pp 325-331.
162. Frank SM, Fleisher LA, Olson KF, et al: Multivariate determinants of early postoperative oxygen consumption in elderly patients. Effects of shivering, body temperature, and gender. Anesthesiology 83:241-249, 1995.
163. Frank SM, Higgins MS, Breslow MJ, et al: The catecholamine, cortisol, and hemodynamic responses to mild perioperative hypothermia. A randomized clinical trial. Anesthesiology 82:83-93, 1995.
164. Bush HL Jr, Hydo LJ, Fischer E, et al: Hypothermia during elective abdominal aortic aneurysm repair: The high price of avoidable morbidity. J Vasc Surg 21:392-400, discussion 400-402, 1995.
165. Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ, et al: Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial. JAMA 277:1127-1134, 1997.
166. Frank SM, Beattie C, Christopherson R, et al: Unintentional hypothermia is associated with postoperative myocardial ischemia. The Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. Anesthesiology 78:468-476, 1993.
167. Cheney FW: Should normothermia be maintained during major surgery? JAMA 277:1165-1166, 1997.
168. Crawford ES, Crawford JL, Safi HJ, et al: Thoracoabdominal aortic aneurysms: Preoperative and intraoperative factors determining immediate and long-term results of operations in 605 patients. J Vasc Surg 3:389-404, 1986.
169. Williams GM: Thoracoabdominal aneurysm. *In* Cameron JL (ed): Current Surgical Therapy-3. Toronto, BC Decker, 1989.
170. Panneton JM, Hollier LH: Dissecting descending thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysms: Part II. Ann Vasc Surg 9:596-605, 1995.
171. Panneton JM, Hollier LH: Nondissecting thoracoabdominal aortic aneurysms: Part I. Ann Vasc Surg 9:503-514, 1995.
172. Coselli JS, LeMaire SA: Surgical techniques. Thoracoabdominal aorta. Cardiol Clin 17:751-765, 1999.
173. Nienaber CA, Eagle KA: Aortic dissection: New frontiers in diagnosis and management: Part I: From etiology to diagnostic strategies. Circulation 108:628-635, 2003.
174. Nienaber CA, Eagle KA: Aortic dissection: New frontiers in diagnosis and management: Part II: Therapeutic management and follow-up. Circulation 108:772-778, 2003.
175. Huynh TT, Porat EE, Miller CC 3rd, et al: The effect of aortic dissection on outcome in descending thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm repair. Semin Vasc Surg 15:108-115, 2002.
176. Coselli JS, Bozinovski J, LeMaire SA: Open surgical repair of 2286 thoracoabdominal aortic aneurysms. Ann Thorac Surg 83:S862-S864, discussion S890-S892, 2007.
177. Estrera AL, Miller CC 3rd, Huynh TT, et al: Neurologic outcome after thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm repair. Ann Thorac Surg 72:1225-1230, discussion 1230-1231, 2001.
178. Cambria RP: Thoracoabdominal aortic aneurysm repair: How I do it. Cardiovasc Surg 7:597-606, 1999.
179. Dardik A, Krosnick T, Perler BA, et al: Durability of thoracoabdominal aortic aneurysm repair in patients with connective tissue disorders. J Vasc Surg 36:696-703, 2002.
180. Derrow AE, Seeger JM, Dame DA, et al: The outcome in the United States after thoracoabdominal aortic aneurysm repair, renal artery bypass, and mesenteric revascularization. J Vasc Surg 34:54-61, 2001.
181. Rigberg DA, McGory ML, Zingmond DS, et al: Thirty-day mortality statistics underestimate the risk of repair of thoracoabdominal aortic aneurysms: A statewide experience. J Vasc Surg 43:217-222, discussion 223, 2006.
182. Hollier LH, Money SR, Naslund TC, et al: Risk of spinal cord dysfunction in patients undergoing thoracoabdominal aortic replacement. Am J Surg 164:210-213, discussion 213-214, 1992.
183. Jacobs MJ, Elenbaas TW, Schurink GW, et al: Assessment of spinal cord integrity during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. Ann Thorac Surg 74:S1864-S1866, discussion S1892-S1898, 2002.
184. Hollier LH, Symmonds JB, Pairolero PC, et al: Thoracoabdominal aortic aneurysm repair. Analysis of postoperative morbidity. Arch Surg 123:871-875, 1988.
185. Svensson LG, Coselli JS, Safi HJ, et al: Appraisal of adjuncts to prevent acute renal failure after surgery on the thoracic or thoracoabdominal aorta. J Vasc Surg 10:230-239, 1989.
186. Coselli JS, Conklin LD, LeMaire SA: Thoracoabdominal aortic aneurysm repair: Review and update of current strategies. Ann Thorac Surg 74:S1881-S1884, discussion S1892-S1898, 2002.
187. Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, et al: Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations. J Vasc Surg 17:357-368, discussion 368-370, 1993.
188. Achouh PE, Madsen K, Miller CC 3rd, et al: Gastrointestinal complications after descending thoracic and thoracoabdominal aortic repairs: A 14-year experience. J Vasc Surg 44:442-446, 2006.
189. Svensson LG, Hess KR, Coselli JS, et al: A prospective study of respiratory failure after high-risk surgery on the thoracoabdominal aorta. J Vasc Surg 14:271-282, 1991.
190. Coselli JS, LeMaire SA, Conklin LD, Adams GJ: Left heart bypass during descending thoracic aortic aneurysm repair does not reduce the incidence of paraplegia. Ann Thorac Surg 77:1298-1303, discussion 1303, 2004.
191. Mori M, Chuma R, Kiichi Y, et al: The anesthetic management of a patient with a thoracic aortic aneurysm that caused compression of the left mainstem bronchus and the right pulmonary artery. J Cardiothorac Vasc Anesth 7:579-584, 1993.
192. Gorman RB, Merritt WT, Greenspun H, et al: Aneurysmal compression of the trachea and right mainstem bronchus complicating thoracoabdominal aneurysm repair. Anesthesiology 79:1424-1427, 1993.
193. Meylaerts SA, Jacobs MJ, van Iterson V, et al: Comparison of transcranial motor evoked potentials and somatosensory evoked potentials during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. Ann Surg 230:742-749, 1999.
194. Schepens MA, Boezeman EH, Hamerlijnck RP, et al: Somatosensory evoked potentials during exclusion and reperfusion of critical aortic segments in thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. J Card Surg 9:692-702, 1994.
195. Drenger B, Parker SD, McPherson RW, et al: Spinal cord stimulation evoked potentials during

thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. Anesthesiology 76:689-695, 1992.

196. Crawford ES, Mizrahi EM, Hess KR, et al: The impact of distal aortic perfusion and somatosensory evoked potential monitoring on prevention of paraplegia after aortic aneurysm operation. J Thorac Cardiovasc Surg 95:357-367, 1988.
197. Katz NM, Blackstone EH, Kirklin JW, Karp RB: Incremental risk factors for spinal cord injury following operation for acute traumatic aortic transection. J Thorac Cardiovasc Surg 81:669-674, 1981.
198. Tefera G, Acher CW, Wynn MM: Clamp and sew techniques in thoracoabdominal aortic surgery using naloxone and CSF drainage. Semin Vasc Surg 13:325-330, 2000.
199. Frank SM, Parker SD, Rock P, et al: Moderate hypothermia, with partial bypass and segmental sequential repair for thoracoabdominal aortic aneurysm. J Vasc Surg 19:687-697, 1994.
200. Ueda Y, Miki S, Kusuhara K, et al: Surgical treatment of aneurysm or dissection involving the ascending aorta and aortic arch, utilizing circulatory arrest and retrograde cerebral perfusion. J Cardiovasc Surg (Torino) 31:553-558, 1990.
201. Takamoto S, Matsuda T, Harada M, et al: Simple hypothermic retrograde cerebral perfusion during aortic arch replacement. A preliminary report on two successful cases. J Thorac Cardiovasc Surg 104:1106-1109, 1992.
202. Coselli JS, Bozinovski J, Cheung C: Hypothermic circulatory arrest: Safety and efficacy in the operative treatment of descending and thoracoabdominal aortic aneurysms. Ann Thorac Surg 85:956-963 discussion 964, 2008.
203. Rokkas CK, Kouchoukos NT: Profound hypothermia for spinal cord protection in operations on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. Semin Thorac Cardiovasc Surg 10:57-60, 1998.
204. Fehrenbacher JW, Hart DW, Huddleston E, et al: Optimal end-organ protection for thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm repair using deep hypothermic circulatory arrest. Ann Thorac Surg 83:1041-1046, 2007.
205. Patel HJ, Shillingford MS, Mihalik S, et al: Resection of the descending thoracic aorta: Outcomes after use of hypothermic circulatory arrest. Ann Thorac Surg 82:90-95, discussion 95-96, 2006.
206. Najafi H, Javid H, Hunter J, et al: Descending aortic aneurysmectomy without adjuncts to avoid ischemia. Ann Thorac Surg 30:326-335, 1980.
207. Cox GS, O'Hara PJ, Hertzer NR, et al: Thoracoabdominal aneurysm repair: A representative experience. J Vasc Surg 15:780-787, discussion 787-788, 1992.
208. Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, et al: Dissection of the aorta and dissecting aortic aneurysms. Improving early and long-term surgical results. Circulation 82:IV24-IV38, 1990.
209. Crawford ES, Rubio PA: Reappraisal of adjuncts to avoid ischemia in the treatment of aneurysms of descending thoracic aorta. J Thorac Cardiovasc Surg 66:693-704, 1973.
210. Mauney MC, Blackbourne LH, Langenburg SE, et al: Prevention of spinal cord injury after repair of the thoracic or thoracoabdominal aorta. Ann Thorac Surg 59:245-252, 1995.
211. Coselli JS, LeMaire SA: Left heart bypass reduces paraplegia rates after thoracoabdominal aortic aneurysm repair. Ann Thorac Surg 67:1931-1934, discussion 1953-1958, 1999.
212. Safi HJ, Miller CC 3rd, Huynh TT, et al: Distal aortic perfusion and cerebrospinal fluid drainage for thoracoabdominal and descending thoracic aortic repair: Ten years of organ protection. Ann Surg 238:372-380, discussion 380-381, 2003.
213. Svensson LG, Hess KR, D'Agostino RS, et al: Reduction of neurologic injury after high-risk thoracoabdominal aortic operation. Ann Thorac Surg 66:132-138, 1998.
214. Crawford ES, Svensson LG, Hess KR, et al: A prospective randomized study of cerebrospinal fluid drainage to prevent paraplegia after high-risk surgery on the thoracoabdominal aorta. J Vasc Surg 13:36-45, discussion 45-46, 1991.
215. Svensson LG, Stewart RW, Cosgrove DM 3rd, et al: Intrathecal papaverine for the prevention of paraplegia after operation on the thoracic or thoracoabdominal aorta. J Thorac Cardiovasc Surg 96:823-829, 1988.
216. Coselli JS, Lemaire SA, Koksoy C, et al: Cerebrospinal fluid drainage reduces paraplegia after thoracoabdominal aortic aneurysm repair: Results of a randomized clinical trial. J Vasc Surg 35:631-639, 2002.
217. Azizzadeh A, Huynh TT, Miller CC 3rd, Safi HJ: Reversal of twice-delayed neurologic deficits with cerebrospinal fluid drainage after thoracoabdominal aneurysm repair: A case report and plea for a national database collection. J Vasc Surg 31:592-598, 2000.
218. Tiesenhausen K, Amann W, Koch G, et al: Cerebrospinal fluid drainage to reverse paraplegia after endovascular thoracic aortic aneurysm repair. J Endovasc Ther 7:132-135, 2000.
219. Weaver KD, Wiseman DB, Farber M, et al: Complications of lumbar drainage after thoracoabdominal aortic aneurysm repair. J Vasc Surg 34:623-627, 2001.
220. Dardik A, Perler BA, Roseborough GS, Williams GM: Subdural hematoma after thoracoabdominal aortic aneurysm repair: An underreported complication of spinal fluid drainage? J Vasc Surg 36:47-50, 2002.
221. Kouchoukos NT, Rokkas CK: Hypothermic cardiopulmonary bypass for spinal cord protection: Rationale and clinical results. Ann Thorac Surg 67:1940-1942, discussion 1953-1958, 1999.
222. Drenger B, Parker SD, Frank SM, Beattie C: Changes in cerebrospinal fluid pressure and lactate concentrations during thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. Anesthesiology 86:41-47, 1997.
223. Colon R, Frazier OH, Cooley DA, McAllister HA: Hypothermic regional perfusion for protection of the spinal cord during periods of ischemia. Ann Thorac Surg 43:639-643, 1987.
224. Cambria RP, Davison JK, Zannetti S, et al: Clinical experience with epidural cooling for spinal cord protection during thoracic and thoracoabdominal aneurysm repair. J Vasc Surg 25:234-241, discussion 241-243, 1997.
225. Robertson CS, Foltz R, Grossman RG, Goodman JC: Protection against experimental ischemic spinal cord injury. J Neurosurg 64:633-642, 1986.
226. Laschinger JC, Cunningham JN Jr, Cooper MM, et al: Prevention of ischemic spinal cord injury following aortic cross-clamping: Use of corticosteroids. Ann Thorac Surg 38:500-507, 1984.
227. Woloszyn TT, Marini CP, Coons MS, et al: Cerebrospinal fluid drainage and steroids provide better spinal cord protection during aortic cross-clamping than does either treatment alone. Ann Thorac Surg 49:78-82, discussion 83, 1990.
228. Johnson SH, Kraimer JM, Graeber GM: Effects of flunarizine on neurological recovery and spinal cord blood flow in experimental spinal cord ischemia in rabbits. Stroke 24:1547-1553, 1993.
229. Pointillart V, Gense D, Gross C, et al: Effects of nimodipine on posttraumatic spinal cord ischemia in baboons. J Neurotrauma 10:201-213, 1993.
230. Shi RY, Lucas JH, Wolf A, Gross GW: Calcium antagonists fail to protect mammalian spinal neurons after physical injury. J Neurotrauma 6:261-276, discussion 277-278, 1989.
231. Lyden PD, Zivin JA, Kochhar A, Mazzarella V: Effects of calcium channel blockers on neurologic outcome after focal ischemia in rabbits. Stroke 19:1020-1026, 1988.
232. Rokkas CK, Helfrich LR Jr, Lobner DC, et al: Dextrorphan inhibits the release of excitatory amino acids during spinal cord ischemia. Ann Thorac Surg 58:312-319, discussion 319-320, 1994.
233. Simpson JI, Eide TR, Schiff GA, et al: Intrathecal magnesium sulfate protects the spinal cord from ischemic injury during thoracic aortic cross-clamping. Anesthesiology 81:1493-1499, discussion 26A-27A, 1994.
234. Follis F, Miller K, Scremin OU, et al: NMDA receptor blockade and spinal cord ischemia due to aortic crossclamping in the rat model. Can J Neurol Sci 21:227-232, 1994.
235. Acher CW, Wynn MM, Archibald J: Naloxone and spinal fluid drainage as adjuncts in the surgical treatment of thoracoabdominal and thoracic aneurysms. Surgery 108:755-761, discussion 761-762, 1990.
236. Svensson LG, Grum DF, Bednarski M, et al: Appraisal of cerebrospinal fluid alterations during aortic surgery with intrathecal papaverine administration and cerebrospinal fluid drainage. J Vasc Surg 11:423-429, 1990.
237. Williams GM, Roseborough GS, Webb TH, et al: Preoperative selective intercostal angiography in patients undergoing thoracoabdominal aneurysm repair. J Vasc Surg 39:314-321, 2004.
238. Kieffer E, Fukui S, Chiras J, et al: Spinal cord arteriography: A safe adjunct before descending thoracic or thoracoabdominal aortic aneurysmectomy. J Vasc Surg 35:262-268, 2002.
239. Nijenhuis RJ, Jacobs MJ, Jaspers K, et al: Comparison of magnetic resonance with computed tomography angiography for preoperative localization of the Adamkiewicz artery in thoracoabdominal aortic aneurysm patients. J Vasc Surg 45:677-685, 2007.
240. Minatoya K, Karck M, Hagl C, et al: The impact of spinal angiography on the neurological outcome after surgery on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. Ann Thorac Surg 74:S1870-S1872, discussion S1892-S1898, 2002.
241. Nijenhuis RJ, Jacobs MJ, Schurink GW, et al: Magnetic resonance angiography and neuromonitoring to assess spinal cord blood supply in thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. J Vasc Surg 45:71-77, discussion 77-78, 2007.
242. Achouh PE, Estrera AL, Miller CC 3rd, et al: Role of somatosensory evoked potentials in predicting outcome during thoracoabdominal aortic repair. Ann Thorac Surg 84:782-787, discussion 787-788, 2007.
243. Wong DR, Coselli JS, Amerman K, et al: Delayed spinal cord deficits after thoracoabdominal aortic aneurysm repair. Ann Thorac Surg 83:1345-1355, discussion 1355, 2007.
244. Estrera AL, Miller CC 3rd, Huynh TT, et al: Preoperative and operative predictors of delayed neurologic deficit following repair of thoracoabdominal aortic aneurysm. J Thorac Cardiovasc Surg 126:1288-1294, 2003.
245. Azizzadeh A, Huynh TT, Miller CC 3rd, et al: Postoperative risk factors for delayed neurologic deficit after thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm repair: A case-control study. J Vasc Surg 37:750-754, 2003.
246. Acher CW, Wynn MM, Hoch JR, Kranner PW: Cardiac function is a risk factor for paralysis in thoracoabdominal aortic replacement. J Vasc Surg 27:821-828, discussion 829-830, 1998.
247. Fehrenbacher J, Siderys H, Shahriari A: Preservation of renal function utilizing hypothermic circulatory arrest in the treatment of distal thoracoabdominal aneurysms (types III and IV). Ann Vasc Surg 21:204-207, 2007.
248. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD: Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. Ann Vasc Surg 5:491-499, 1991.
249. Schermerhorn ML, O'Malley AJ, Jhaveri A, et al: Endovascular vs. open repair of abdominal aortic aneurysms in the Medicare population. N Engl J Med 358:464-474, 2008.

250. Najibi S, Terramani TT, Weiss VJ, et al: Endovascular aortic aneurysm operations. Arch Surg 137:211-216, 2002.
251. Dake MD, Miller DC, Semba CP, et al: Transluminal placement of endovascular stent-grafts for the treatment of descending thoracic aortic aneurysms. N Engl J Med 331:1729-1734, 1994.
252. Cho JS, Haider SE, Makaroun MS: Endovascular therapy of thoracic aneurysms: Gore TAG trial results. Semin Vasc Surg 19:18-24, 2006.
253. Lee WA, Berceli SA, Huber TS, et al: Morbidity with retroperitoneal procedures during endovascular abdominal aortic aneurysm repair. J Vasc Surg 38:459-463, discussion 464-465, 2003.
254. Cambria RP, Brewster DC, Lauterbach SR, et al: Evolving experience with thoracic aortic stent graft repair. J Vasc Surg 35:1129-1136, 2002.
255. Bernard EO, Schmid ER, Lachat ML, Germann RC: Nitroglycerin to control blood pressure during endovascular stent-grafting of descending thoracic aortic aneurysms. J Vasc Surg 31:790-793, 2000.
256. Kahn RA, Moskowitz DM, Marin ML, et al: Safety and efficacy of high-dose adenosine-induced asystole during endovascular AAA repair. J Endovasc Ther 7:292-296, 2000.
257. Kahn RA, Marin ML, Hollier L, et al: Induction of ventricular fibrillation to facilitate endovascular stent graft repair of thoracic aortic aneurysms. Anesthesiology 88:534-536, 1998.
258. Thompson CS, Gaxotte VD, Rodriguez JA, et al: Endoluminal stent grafting of the thoracic aorta: Initial experience with the Gore Excluder. J Vasc Surg 35:1163-1170, 2002.
259. Henretta JP, Hodgson KJ, Mattos MA, et al: Feasibility of endovascular repair of abdominal aortic aneurysms with local anesthesia with intravenous sedation. J Vasc Surg 29:793-798, 1999.
260. Faries PL, Brener BJ, Connelly TL, et al: A multicenter experience with the Talent endovascular graft for the treatment of abdominal aortic aneurysms. J Vasc Surg 35:1123-1128, 2002.
261. De Virgilio C, Romero L, Donayre C, et al: Endovascular abdominal aortic aneurysm repair with general versus local anesthesia: A comparison of cardiopulmonary morbidity and mortality rates. J Vasc Surg 36:988-991, 2002.
262. Brown BJ, Zakhary S, Rogers L, et al: Use of dexmedetomidine versus general anesthesia for endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. Proc Baylor Univ Med Center 19:213-215, 2006.
263. Ruppert V, Leurs LJ, Steckmeier B, et al: Influence of anesthesia type on outcome after endovascular aortic aneurysm repair: An analysis based on EUROSTAR data. J Vasc Surg 44:16-21, discussion 21, 2006.
264. Ruppert V, Leurs LJ, Rieger J, et al: Risk-adapted outcome after endovascular aortic aneurysm repair: Analysis of anesthesia types based on EUROSTAR data. J Endovasc Ther 14:12-22, 2007.
265. Bettex DA, Lachat M, Pfammatter T, et al: To compare general, epidural and local anaesthesia for endovascular aneurysm repair (EVAR). Eur J Vasc Endovasc Surg 21:179-184, 2001.
266. Merten GJ, Burgess WP, Rittase RA, Kennedy TP: Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: An evidence-based protocol. Crit Pathw Cardiol 3:138-143, 2004.
267. Mitchell RS, Miller DC, Dake MD: Stent-graft repair of thoracic aortic aneurysms. Semin Vasc Surg 10:257-271, 1997.
268. Gravereaux EC, Faries PL, Burks JA, et al: Risk of spinal cord ischemia after endograft repair of thoracic aortic aneurysms. J Vasc Surg 34:997-1003, 2001.
269. Greenberg R, Resch T, Nyman U, et al: Endovascular repair of descending thoracic aortic aneurysms: An early experience with intermediate-term follow-up. J Vasc Surg 31:147-156, 2000.
270. Cho JS, Rhee RY, Makaroun MS: Delayed paraplegia 10 months after endovascular repair of thoracic aortic aneurysm. J Vasc Surg 47:625-628, 2008.
271. Midorikawa H, Hoshino S, Iwaya F, et al: Prevention of paraplegia in transluminally placed endoluminal prosthetic grafts for descending thoracic aortic aneurysms. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 48:761-768, 2000.
272. White GH, Yu W, May J, et al: Endoleak as a complication of endoluminal grafting of abdominal aortic aneurysms: Classification, incidence, diagnosis, and management. J Endovasc Surg 4:152-168, 1997.
273. Buth J, Harris PL, van Marrewijk C, Fransen G: The significance and management of different types of endoleaks. Semin Vasc Surg 16:95-102, 2003.
274. Faries PL, Cadot H, Agarwal G, et al: Management of endoleak after endovascular aneurysm repair: Cuffs, coils, and conversion. J Vasc Surg 37:1155-1161, 2003.
275. Walschot LH, Laheij RJ, Verbeek AL: Outcome after endovascular abdominal aortic aneurysm repair: A meta-analysis. J Endovasc Ther 9:82-89, 2002.
276. Schermerhorn ML, Finlayson SR, Fillinger MF, et al: Life expectancy after endovascular versus open abdominal aortic aneurysm repair: Results of a decision analysis model on the basis of data from EUROSTAR. J Vasc Surg 36:1112-1120, 2002.
277. Fransen GA, Vallabhaneni SR Sr, van Marrewijk CJ, et al: Rupture of infra-renal aortic aneurysm after endovascular repair: A series from EUROSTAR registry. Eur J Vasc Endovasc Surg 26:487-493, 2003.
278. Sampram ES, Karafa MT, Mascha EJ, et al: Nature, frequency, and predictors of secondary procedures after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. J Vasc Surg 37:930-937, 2003.
279. Peppelenbosch N, Buth J, Harris PL, et al: Diameter of abdominal aortic aneurysm and outcome of endovascular aneurysm repair: Does size matter? A report from EUROSTAR. J Vasc Surg 39:288-297, 2004.
280. Buffolo E, da Fonseca JH, de Souza JA, Alves CM: Revolutionary treatment of aneurysms and dissections of descending aorta: The endovascular approach. Ann Thorac Surg 74:S1815-S1817, discussion S1825-S1832, 2002.
281. Heijmen RH, Deblier IG, Moll FL, et al: Endovascular stent-grafting for descending thoracic aortic aneurysms. Eur J Cardiothorac Surg 21:5-9, 2002.
282. Lepore V, Lonn L, Delle M, et al: Endograft therapy for diseases of the descending thoracic aorta: Results in 43 high-risk patients. J Endovasc Ther 9:829-837, 2002.
283. Ellozy SH, Carroccio A, Minor M, et al: Challenges of endovascular tube graft repair of thoracic aortic aneurysm: Midterm follow-up and lessons learned. J Vasc Surg 38:676-683, 2003.
284. Brunkwall J, Gawenda M, Sudkamp M, Zahringer M: Current indication for endovascular treatment of thoracic aneurysms. J Cardiovasc Surg (Torino) 44:465-470, 2003.
285. Kahn RA, Moskowitz DM, Manspeizer HE, et al: Endovascular aortic repair is associated with greater hemodynamic stability compared with open aortic reconstruction. J Cardiothorac Vasc Anesth 13:42-46, 1999.
286. Salartash K, Sternbergh WC 3rd, York JW, Money SR: Comparison of open transabdominal AAA repair with endovascular AAA repair in reduction of postoperative stress response. Ann Vasc Surg 15:53-59, 2001.
287. Jordan WD, Alcocer F, Wirthlin DJ, et al: Abdominal aortic aneurysms in «high-risk» surgical patients: Comparison of open and endovascular repair. Ann Surg 237:623-629, discussion 629-630, 2003.
288. Boyle JR, Thompson JP, Thompson MM, et al: Improved respiratory function and analgesia control after endovascular AAA repair. J Endovasc Surg 4:62-65, 1997.
289. Moore WS, Rutherford RB: Transfemoral endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: Results of the North American EVT phase 1 trial. EVT Investigators. J Vasc Surg 23:543-553, 1996.
290. Zarins CK, White RA, Schwarten D, et al: AneuRx stent graft versus open surgical repair of abdominal aortic aneurysms: Multicenter prospective clinical trial. J Vasc Surg 29:292-305, discussion 306-308, 1999.
291. Brewster DC, Geller SC, Kaufman JA, et al: Initial experience with endovascular aneurysm repair: Comparison of early results with outcome of conventional open repair. J Vasc Surg 27:992-1003, discussion 1004-1005, 1998.
292. Prinssen M, Verhoeven EL, Buth J, et al: A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. N Engl J Med 351:1607-1618, 2004.
293. Blankensteijn JD, de Jong SE, Prinssen M, et al: Two-year outcomes after conventional or endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. N Engl J Med 352:2398-2405, 2005.
294. Prinssen M, Buskens E, Blankensteijn JD: Quality of life after endovascular and open AAA repair. Results of a randomised trial. Eur J Vasc Endovasc Surg 27:121-127, 2004.
295. Prinssen M, Buskens E, de Jong SE, et al: Cost-effectiveness of conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: Results of a randomized trial. J Vasc Surg 46:883-890, 2007.
296. Leurs LJ, Buth J, Harris PL, Blankensteijn JD: Impact of study design on outcome after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. A comparison between the randomized controlled DREAM-trial and the observational EUROSTAR-registry. Eur J Vasc Endovasc Surg 33:172-176, 2007.
297. Greenhalgh RM, Brown LC, Kwong GP, et al: Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30-day operative mortality results: Randomised controlled trial. Lancet 364:843-848, 2004.
298. Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): Randomised controlled trial. Lancet 365:2179-2186, 2005.
299. Endovascular aneurysm repair and outcome in patients unfit for open repair of abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 2): Randomised controlled trial. Lancet 365:2187-2192, 2005.
300. Timaran CH, Veith FJ, Rosero EB, et al: Endovascular aortic aneurysm repair in patients with the highest risk and in-hospital mortality in the United States. Arch Surg 142:520-524, discussion 524-525, 2007.
301. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, et al: Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: A critical review. Circulation 94:3026-3049, 1996.
302. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, et al: Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 18:185-192, 1998.
303. Hirsch AT, Criqui MH, Treat–Jacobson D, et al: Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. JAMA 286:1317-1324, 2001.
304. Brevetti G, Piscione F, Silvestro A, et al: Increased inflammatory status and higher prevalence of three-vessel coronary artery disease in patients with concomitant coronary and peripheral atherosclerosis. Thromb Haemost 89:1058-1063, 2003.
305. Kurvers HA, van der Graaf Y, Blankensteijn JD, et al: Screening for asymptomatic internal carotid artery stenosis and aneurysm of the abdominal aorta: Comparing the yield between patients with

manifest atherosclerosis and patients with risk factors for atherosclerosis only. J Vasc Surg 37:1226-1233, 2003.

306. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al: Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. N Engl J Med 326:381-386, 1992.
307. Smith GD, Shipley MJ, Rose G: Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. The Whitehall Study. Circulation 82:1925-1931, 1990.
308. Newman AB, Sutton–Tyrrell K, Vogt MT, Kuller LH: Morbidity and mortality in hypertensive adults with a low ankle/arm blood pressure index. JAMA 270:487-489, 1993.
309. Muluk SC, Muluk VS, Kelley ME, et al: Outcome events in patients with claudication: A 15-year study in 2777 patients. J Vasc Surg 33:251-257, discussion 257-258, 2001.
310. Dormandy JA, Rutherford RB: Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter–Society Concensus (TASC). J Vasc Surg 31:S1-S296, 2000.
311. Cassar K, Bachoo P, Ford I, et al: Platelet activation is increased in peripheral arterial disease. J Vasc Surg 38:99-103, 2003.
312. Curi MA, Skelly CL, Baldwin ZK, et al: Long-term outcome of infrainguinal bypass grafting in patients with serologically proven hypercoagulability. J Vasc Surg 37:301-306, 2003.
313. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA: A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators. N Engl J Med 338:1105-1111, 1998.
314. Stewart MT: Assessment of peripheral vascular disease. *In* Hurst JW, Schlant RC, Rackley CE, et al (eds): The Heart. New York, McGraw–Hill, 1990, p 368.
315. Blaisdell FW, Steele M, Allen RE: Management of acute lower extremity arterial ischemia due to embolism and thrombosis. Surgery 84:822-834, 1978.
316. Jivegard L, Holm J, Schersten T: Acute limb ischemia due to arterial embolism or thrombosis: Influence of limb ischemia versus pre-existing cardiac disease on postoperative mortality rate. J Cardiovasc Surg (Torino) 29:32-36, 1988.
317. Ouriel K, Shortell CK, DeWeese JA, et al: A comparison of thrombolytic therapy with operative revascularization in the initial treatment of acute peripheral arterial ischemia. J Vasc Surg 19:1021-1030, 1994.
318. Sacks D, Bakal CW, Beatty PT, et al: Position statement on the use of the ankle brachial index in the evaluation of patients with peripheral vascular disease. J Vasc Interv Radiol 14:S389, 2003.
319. Ouriel K: Peripheral arterial disease. Lancet 358:1257-1264, 2001.
320. Aquino R, Johnnides C, Makaroun M, et al: Natural history of claudication: Long-term serial follow-up study of 1244 claudicants. J Vasc Surg 34:962-970, 2001.
321. Dormandy JA, Murray GD: The fate of the claudicant—a prospective study of 1969 claudicants. Eur J Vasc Surg 5:131-133, 1991.
322. Perera GB, Lyden SP: Current trends in lower extremity revascularization. Surg Clin North Am 87:1135-1147, x, 2007.
323. Tuman KJ, McCarthy RJ, March RJ, et al: Effects of epidural anesthesia and analgesia on coagulation and outcome after major vascular surgery. Anesth Analg 73:696-704, 1991.
324. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, et al: Regional anesthesia in the anticoagulated patient: Defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). Reg Anesth Pain Med 28:172-197, 2003.
325. Liu SS, Mulroy MF: Neuraxial anesthesia and analgesia in the presence of standard heparin. Reg Anesth Pain Med 23:157-163, 1998.
326. Wulf H: Epidural anaesthesia and spinal haematoma. Can J Anaesth 43:1260-1271, 1996.
327. Horlocker TT, Heit JA: Low molecular weight heparin: Biochemistry, pharmacology, perioperative prophylaxis regimens, and guidelines for regional anesthetic management. Anesth Analg 85:874-885, 1997.
328. Urmey WF, Rowlingson J: Do antiplatelet agents contribute to the development of perioperative spinal hematoma? Reg Anesth Pain Med 23:146-151, 1998.
329. Rodgers RP, Levin J: Bleeding time: A guide to its diagnostic and clinical utility. Arch Pathol Lab Med 114:1187-1188, 1990.
330. Rodgers RP, Levin J: A critical reappraisal of the bleeding time. Semin Thromb Hemost 16:1-20, 1990.
331. Jayr C, Thomas H, Rey A, et al: Postoperative pulmonary complications. Epidural analgesia using bupivacaine and opioids versus parenteral opioids. Anesthesiology 78:666-676, discussion 22A, 1993.
332. Warner DO: Preventing postoperative pulmonary complications: The role of the anesthesiologist. Anesthesiology 92:1467-1472, 2000.
333. Cook PT, Davies MJ, Cronin KD, Moran P: A prospective randomised trial comparing spinal anaesthesia using hyperbaric cinchocaine with general anaesthesia for lower limb vascular surgery. Anaesth Intensive Care 14:373-380, 1986.
334. Pierce ET, Pomposelli FB Jr, Stanley GD, et al: Anesthesia type does not influence early graft patency or limb salvage rates of lower extremity arterial bypass. J Vasc Surg 25:226-232, discussion 232-233, 1997.
335. Schunn CD, Hertzer NR, O'Hara PJ, et al: Epidural versus general anesthesia: Does anesthetic management influence early infrainguinal graft thrombosis? Ann Vasc Surg 12:65-69, 1998.
336. Rosenfeld BA, Beattie C, Christopherson R, et al: The effects of different anesthetic regimens on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. Anesthesiology 79:435-443, 1993.
337. Rosenfeld BA: Perioperative hemostatic changes and coronary ischemic syndromes. *In* Beattie C, Fleisher LA (eds): Perioperative Myocardial Ischemia and Infarction. Boston, Little Brown, 1992, pp 131-154.
338. Rosenfeld BA, Faraday N, Campbell D, et al: Hemostatic effects of stress hormone infusion. Anesthesiology 81:1116-1126, 1994.
339. Breslow MJ, Parker SD, Frank SM, et al: Determinants of catecholamine and cortisol responses to lower extremity revascularization. The PIRAT Study Group. Anesthesiology 79:1202-1209, 1993.
340. Christopherson R, Glavan NJ, Norris EJ, et al: Control of blood pressure and heart rate in patients randomized to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial (PIRAT) Study Group. J Clin Anesth 8:578-584, 1996.
341. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, et al: Efficacy of postoperative epidural analgesia: A meta-analysis. JAMA 290:2455-2463, 2003.
342. Rigg JR, Jamrozik K, Myles PS, et al: Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: A randomised trial. Lancet 359:1276-1282, 2002.
343. de Leon–Casasola OA, Parker BM, Lema MJ, et al: Epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia. Differences in the postoperative course of cancer patients. Reg Anesth 19:307-315, 1994.
344. Mann C, Pouzeratte Y, Boccara G, et al: Comparison of intravenous or epidural patient-controlled analgesia in the elderly after major abdominal surgery. Anesthesiology 92:433-441, 2000.
345. de Leon–Casasola OA, Parker B, Lema MJ, et al: Postoperative epidural bupivacaine-morphine therapy. Experience with 4,227 surgical cancer patients. Anesthesiology 81:368-375, 1994.
346. Simon MJ, Veering BT, Stienstra R, et al: The effects of age on neural blockade and hemodynamic changes after epidural anesthesia with ropivacaine. Anesth Analg 94:1325-1330, 2002.
347. Guinard JP, Mulroy MF, Carpenter RL: Aging reduces the reliability of epidural epinephrine test doses. Reg Anesth 20:193-198, 1995.
348. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al: Heart disease and stroke statistics—2008 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 117:e25-e146, 2008.
349. Rosamond WD, Folsom AR, Chambless LE, et al: Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. Stroke 30:736-743, 1999.
350. Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, et al: Stroke incidence, prevalence, and survival: Secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. Stroke 27:373-380, 1996.
351. Elkins JS, Johnston SC: Thirty-year projections for deaths from ischemic stroke in the United States. Stroke 34:2109-2112, 2003.
352. Parikh S, Cohen JR: Perioperative stroke after general surgical procedures. N Y State J Med 93:162-165, 1993.
353. Evans BA, Wijdicks EF: High-grade carotid stenosis detected before general surgery: Is endarterectomy indicated? Neurology 57:1328-1330, 2001.
354. Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, et al: Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group. N Engl J Med 340:1781-1787, 1999.
355. Alberts MJ: Hyperacute stroke therapy with tissue plasminogen activator. Am J Cardiol 80:29D-34D, discussion 35D-39D, 1997.
356. Nesbit GM, Luh G, Tien R, Barnwell SL: New and future endovascular treatment strategies for acute ischemic stroke. J Vasc Interv Radiol 15:S103-S110, 2004.
357. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al: Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. Stroke 38:1655-1711, 2007.
358. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. N Engl J Med 325:445-453, 1991.
359. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. JAMA 273:1421-1428, 1995.
360. Ecker RD, Pichelmann MA, Meissner I, Meyer FB: Durability of carotid endarterectomy. Stroke 34:2941-2944, 2003.
361. DeBakey ME: Successful carotid endarterectomy for cerebrovascular insufficiency. Nineteen-year follow-up. JAMA 233:1083-1085, 1975.
362. Morasch MD, Parker MA, Feinglass J, et al: Carotid endarterectomy: Characterization of recent increases in procedure rates. J Vasc Surg

31:901-909, 2000.
363. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, et al: Guidelines for carotid endarterectomy: A statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. Circulation 97:501-509, 1998.
364. Findlay JM, Tucker WS, Ferguson GG, et al: Guidelines for the use of carotid endarterectomy: Current recommendations from the Canadian Neurosurgical Society. CMAJ 157:653-659, 1997.
365. Pokras R, Dyken ML: Dramatic changes in the performance of endarterectomy for diseases of the extracranial arteries of the head. Stroke 19:1289-1290, 1988.
366. Gillum RF: Epidemiology of carotid endarterectomy and cerebral arteriography in the United States. Stroke 26:1724-1728, 1995.
367. Winslow CM, Solomon DH, Chassin MR, et al: The appropriateness of carotid endarterectomy. N Engl J Med 318:721-727, 1988.
368. MRC European Carotid Surgery Trial: Interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Lancet 337:1235-1243, 1991.
369. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al: Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. N Engl J Med 339:1415-1425, 1998.
370. Carotid surgery versus medical therapy in asymptomatic carotid stenosis. The CASANOVA Study Group. Stroke 22:1229-1235, 1991.
371. Results of a randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group. Mayo Clin Proc 67:513-518, 1992.
372. Hobson RW 2nd, Weiss DG, Fields WS, et al: Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. N Engl J Med 328:221-227, 1993.
373. Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al: Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: Randomised controlled trial. Lancet 363:1491-1502, 2004.
374. Gross CP, Steiner CA, Bass EB, Powe NR: Relation between prepublication release of clinical trial results and the practice of carotid endarterectomy. JAMA 284:2886-2893, 2000.
375. Rothwell PM, Slattery J, Warlow CP: A systematic review of the risks of stroke and death due to endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. Stroke 27:260-265, 1996.
376. Rothwell PM, Slattery J, Warlow CP: A systematic comparison of the risks of stroke and death due to carotid endarterectomy for symptomatic and asymptomatic stenosis. Stroke 27:266-269, 1996.
377. Palmer MA: Comparison of regional and general anesthesia for carotid endarterectomy. Am J Surg 157:329-330, 1989.
378. Zuccarello M, Yeh HS, Tew JM: Morbidity and mortality of carotid endarterectomy under local anesthesia: A retrospective study. Neurosurgery 23:445-450, 1988.
379. Lepore MR Jr, Sternbergh WC 3rd, Salartash K, et al: Influence of NASCET/ACAS trial eligibility on outcome after carotid endarterectomy. J Vasc Surg 34:581-586, 2001.
380. Reed AB, Gaccione P, Belkin M, et al: Preoperative risk factors for carotid endarterectomy: Defining the patient at high risk. J Vasc Surg 37:1191-1199, 2003.
381. Gasparis AP, Ricotta L, Cuadra SA, et al: High-risk carotid endarterectomy: Fact or fiction. J Vasc Surg 37:40-46, 2003.
382. Goldstein LB, McCrory DC, Landsman PB, et al: Multicenter review of preoperative risk factors for carotid endarterectomy in patients with ipsilateral symptoms. Stroke 25:1116-1121, 1994.
383. Estes JM, Guadagnoli E, Wolf R, et al: The impact of cardiac comorbidity after carotid endarterectomy. J Vasc Surg 28:577-584, 1998.
384. Cohen SN, Hobson RW 2nd, Weiss DG, Chimowitz M: Death associated with asymptomatic carotid artery stenosis: Long-term clinical evaluation. VA Cooperative Study 167 Group. J Vasc Surg 18:1002-1009, discussion 1009-1011, 1993.
385. Iyer SS, White CJ, Hopkins LN, et al: Carotid artery revascularization in high-surgical-risk patients using the Carotid WALLSTENT and FilterWire EX/EZ: 1-year outcomes in the BEACH Pivotal Group. J Am Coll Cardiol 51:427-434, 2008.
386. Ringleb PA, Chatellier G, Hacke W, et al: Safety of endovascular treatment of carotid artery stenosis compared with surgical treatment: A meta-analysis. J Vasc Surg 47:350-355, 2008.
387. Brahmanandam S, Ding EL, Conte MS, et al: Clinical results of carotid artery stenting compared with carotid endarterectomy. J Vasc Surg 47:343-349, 2008.
388. Hertzer NR, Loop FD, Beven EG, et al: Surgical staging for simultaneous coronary and carotid disease: A study including prospective randomization. J Vasc Surg 9:455-463, 1989.
389. Brown KR: Treatment of concomitant carotid and coronary artery disease. Decision-making regarding surgical options. J Cardiovasc Surg (Torino) 44:395-399, 2003.
390. Borger MA, Fremes SE, Weisel RD, et al: Coronary bypass and carotid endarterectomy: Does a combined approach increase risk? A metaanalysis. Ann Thorac Surg 68:14-20, discussion 21, 1999.
391. Rizzo RJ, Whittemore AD, Couper GS, et al: Combined carotid and coronary revascularization: The preferred approach to the severe vasculopath. Ann Thorac Surg 54:1099-1108, discussion 1108-1109, 1992.
392. Roddy SP, Darling RC 3rd, Abrishamchian AR, et al: Combined coronary artery bypass with carotid endarterectomy: Do women have worse outcomes? J Vasc Surg 36:555-558, 2002.
393. Darling RC 3rd, Dylewski M, Chang BB, et al: Combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting does not increase the risk of perioperative stroke. Cardiovasc Surg 6:448-452, 1998.
394. Evagelopoulos N, Trenz MT, Beckmann A, Krian A: Simultaneous carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting in 313 patients. Cardiovasc Surg 8:31-40, 2000.
395. Brown KR, Kresowik TF, Chin MH, et al: Multistate population-based outcomes of combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass. J Vasc Surg 37:32-39, 2003.
396. Guzman LA, Costa MA, Angiolillo DJ, et al: A systematic review of outcomes in patients with staged carotid artery stenting and coronary artery bypass graft surgery. Stroke 39:361-365, 2008.
397. Freeman LJ, Nixon PG, Sallabank P, Reaveley D: Psychological stress and silent myocardial ischemia. Am Heart J 114:477-482, 1987.
398. Cucchiara RF, Benefiel DJ, Matteo RS, et al: Evaluation of esmolol in controlling increases in heart rate and blood pressure during endotracheal intubation in patients undergoing carotid endarterectomy. Anesthesiology 65:528-531, 1986.
399. Blume WT, Ferguson GG, McNeill DK: Significance of EEG changes at carotid endarterectomy. Stroke 17:891-897, 1986.
400. Michenfelder JD, Sundt TM, Fode N, Sharbrough FW: Isoflurane when compared to enflurane and halothane decreases the frequency of cerebral ischemia during carotid endarterectomy. Anesthesiology 67:336-340, 1987.
401. Messick JM Jr, Casement B, Sharbrough FW, et al: Correlation of regional cerebral blood flow (rCBF) with EEG changes during isoflurane anesthesia for carotid endarterectomy: Critical rCBF. Anesthesiology 66:344-349, 1987.
402. Grady RE, Weglinski MR, Sharbrough FW, Perkins WJ: Correlation of regional cerebral blood flow with ischemic electroencephalographic changes during sevoflurane-nitrous oxide anesthesia for carotid endarterectomy. Anesthesiology 88:892-897, 1998.
403. Smith I, Ding Y, White PF: Comparison of induction, maintenance, and recovery characteristics of sevoflurane-N_2O and propofol-sevoflurane-N_2O with propofol-isoflurane-N_2O anesthesia. Anesth Analg 74:253-259, 1992.
404. Jellish WS, Sheikh T, Baker WH, et al: Hemodynamic stability, myocardial ischemia, and perioperative outcome after carotid surgery with remifentanil/propofol or isoflurane/fentanyl anesthesia. J Neurosurg Anesthesiol 15:176-184, 2003.
405. Smith JS, Roizen MF, Cahalan MK, et al: Does anesthetic technique make a difference? Augmentation of systolic blood pressure during carotid endarterectomy: Effects of phenylephrine versus light anesthesia and of isoflurane versus halothane on the incidence of myocardial ischemia. Anesthesiology 69:846-853, 1988.
406. Modica PA, Tempelhoff R, Rich KM, Grubb RL Jr: Computerized electroencephalographic monitoring and selective shunting: Influence on intraoperative administration of phenylephrine and myocardial infarction after general anesthesia for carotid endarterectomy. Neurosurgery 30:842-846, 1992.
407. Mutch WA, White IW, Donen N, et al: Haemodynamic instability and myocardial ischaemia during carotid endarterectomy: A comparison of propofol and isoflurane. Can J Anaesth 42:577-587, 1995.
408. Gottlieb A, Satariano–Hayden P, Schoenwald P, et al: The effects of carotid sinus nerve blockade on hemodynamic stability after carotid endarterectomy. J Cardiothorac Vasc Anesth 11:67-71, 1997.
409. Fardo DJ, Hankins WT, Houskamp W, Robson L: The hemodynamic effects of local anesthetic injection into the carotid body during carotid endarterectomy. Am Surg 65:648-651, discussion 651-652, 1999.
410. Rockman CB, Riles TS, Gold M, et al: A comparison of regional and general anesthesia in patients undergoing carotid endarterectomy. J Vasc Surg 24:946-953, discussion 953-956, 1996.
411. Shah DM, Darling RC 3rd, Chang BB, et al: Carotid endarterectomy in awake patients: Its safety, acceptability, and outcome. J Vasc Surg 19:1015-1019, discussion 1020, 1994.
412. Pandit JJ, Dutta D, Morris JF: Spread of injectate with superficial cervical plexus block in humans: An anatomical study. Br J Anaesth 91:733-735, 2003.
413. Lawrence PF, Alves JC, Jicha D, et al: Incidence, timing, and causes of cerebral ischemia during carotid endarterectomy with regional anesthesia. J Vasc Surg 27:329-334, discussion 335-337, 1998.
414. Allen BT, Anderson CB, Rubin BG, et al: The influence of anesthetic technique on perioperative complications after carotid endarterectomy. J Vasc Surg 19:834-842, discussion 842-843, 1994.
415. Forssell C, Takolander R, Bergqvist D, et al: Local versus general anaesthesia in carotid surgery. A prospective, randomised study. Eur J Vasc Surg 3:503-509, 1989.
416. Fiorani P, Sbarigia E, Speziale F, et al: General anaesthesia versus cervical block and perioperative complications in carotid artery surgery. Eur J Vasc Endovasc Surg 13:37-42, 1997.
417. Sternbach Y, Illig KA, Zhang R, et al: Hemodynamic benefits of regional anesthesia for carotid endarterectomy. J Vasc Surg 35:333-339, 2002.
418. Muskett A, McGreevy J, Miller M: Detailed comparison of regional and general anesthesia for carotid endarterectomy. Am J Surg 152:691-694,

1986.
419. Benjamin ME, Silva MB Jr, Watt C, et al: Awake patient monitoring to determine the need for shunting during carotid endarterectomy. Surgery 114:673-679, discussion 679-681, 1993.
420. Quigley TM, Ryan WR, Morgan S: Patient satisfaction after carotid endarterectomy using a selective policy of local anesthesia. Am J Surg 179:382-385, 2000.
421. Davies MJ, Murrell GC, Cronin KD, et al: Carotid endarterectomy under cervical plexus block—a prospective clinical audit. Anaesth Intensive Care 18:219-223, 1990.
422. Ombrellaro MP, Freeman MB, Stevens SL, Goldman MH: Effect of anesthetic technique on cardiac morbidity following carotid artery surgery. Am J Surg 171:387-390, 1996.
423. Becquemin JP, Paris E, Valverde A, et al: Carotid surgery. Is regional anesthesia always appropriate? J Cardiovasc Surg (Torino) 32:592-598, 1991.
424. Papavasiliou AK, Magnadottir HB, Gonda T, et al: Clinical outcomes after carotid endarterectomy: Comparison of the use of regional and general anesthetics. J Neurosurg 92:291-296, 2000.
425. Bergeron P, Benichou H, Rudondy P, et al: Stroke prevention during carotid surgery in high risk patients (value of transcranial Doppler and local anesthesia). J Cardiovasc Surg (Torino) 32:713-719, 1991.
426. Tissot S, Frering B, Gagnieu MC, et al: Plasma concentrations of lidocaine and bupivacaine after cervical plexus block for carotid surgery. Anesth Analg 84:1377-1379, 1997.
427. Castresana MR, Masters RD, Castresana EJ, et al: Incidence and clinical significance of hemidiaphragmatic paresis in patients undergoing carotid endarterectomy during cervical plexus block anesthesia. J Neurosurg Anesthesiol 6:21-23, 1994.
428. Davies MJ, Mooney PH, Scott DA, et al: Neurologic changes during carotid endarterectomy under cervical block predict a high risk of postoperative stroke. Anesthesiology 78:829-833, 1993.
429. Landesberg G, Erel J, Anner H, et al: Perioperative myocardial ischemia in carotid endarterectomy under cervical plexus block and prophylactic nitroglycerin infusion. J Cardiothorac Vasc Anesth 7:259-265, 1993.
430. Slutzki S, Behar M, Negri M, et al: Carotid endarterectomy under local anesthesia supplemented with neuroleptic analgesia. Surg Gynecol Obstet 170:141-144, 1990.
431. Evans WE, Hayes JP, Waltke EA, Vermilion BD: Optimal cerebral monitoring during carotid endarterectomy: Neurologic response under local anesthesia. J Vasc Surg 2:775-777, 1985.
432. Takolander R, Bergqvist D, Hulthen UL, et al: Carotid artery surgery. Local versus general anaesthesia as related to sympathetic activity and cardiovascular effects. Eur J Vasc Surg 4:265-270, 1990.
433. Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, et al: Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. JAMA 283:2122-2127, 2000.
434. Vernieri F, Pasqualetti P, Matteis M, et al: Effect of collateral blood flow and cerebral vasomotor reactivity on the outcome of carotid artery occlusion. Stroke 32:1552-1558, 2001.
435. Thiel A, Zickmann B, Stertmann WA, et al: Cerebrovascular carbon dioxide reactivity in carotid artery disease. Relation to intraoperative cerebral monitoring results in 100 carotid endarterectomies. Anesthesiology 82:655-661, 1995.
436. Baker WH, Rodman JA, Barnes RW, Hoyt JL: An evaluation of hypocarbia and hypercarbia during carotid endarterectomy. Stroke 7:451-454, 1976.
437. Ruta TS, Drummond JC, Cole DJ: The effect of acute hypocapnia on local cerebral blood flow during middle cerebral artery occlusion in isoflurane anesthetized rats. Anesthesiology 78:134-140, 1993.
438. McGirt MJ, Woodworth GF, Brooke BS, et al: Hyperglycemia independently increases the risk of perioperative stroke, myocardial infarction, and death after carotid endarterectomy. Neurosurgery 58:1066-1073, 2006.
439. McKay RD, Sundt TM, Michenfelder JD, et al: Internal carotid artery stump pressure and cerebral blood flow during carotid endarterectomy: Modification by halothane, enflurane, and Innovar. Anesthesiology 45:390-399, 1976.
440. Whitley D, Cherry KJ Jr: Predictive value of carotid artery stump pressures during carotid endarterectomy. Neurosurg Clin N Am 7:723-732, 1996.
441. Harada RN, Comerota AJ, Good GM, et al: Stump pressure, electroencephalographic changes, and the contralateral carotid artery: Another look at selective shunting. Am J Surg 170:148-153, 1995.
442. Schneider JR, Droste JS, Schindler N, et al: Carotid endarterectomy with routine electroencephalography and selective shunting: Influence of contralateral internal carotid artery occlusion and utility in prevention of perioperative strokes. J Vasc Surg 35:1114-1122, 2002.
443. Plestis KA, Loubser P, Mizrahi EM, et al: Continuous electroencephalographic monitoring and selective shunting reduces neurologic morbidity rates in carotid endarterectomy. J Vasc Surg 25:620-628, 1997.
444. Salvian AJ, Taylor DC, Hsiang YN, et al: Selective shunting with EEG monitoring is safer than routine shunting for carotid endarterectomy. Cardiovasc Surg 5:481-485, 1997.
445. Plestis KA, Kantis G, Haygood K, et al: Carotid endarterectomy with homologous vein patch angioplasty: A review of 1006 cases. J Vasc Surg 24:109-119, 1996.
446. Kresowik TF, Worsey MJ, Khoury MD, et al: Limitations of electroencephalographic monitoring in the detection of cerebral ischemia accompanying carotid endarterectomy. J Vasc Surg 13:439-443, 1991.
447. Mackey WC, O'Donnell TF Jr, Callow AD: Carotid endarterectomy contralateral to an occluded carotid artery: Perioperative risk and late results. J Vasc Surg 11:778-783, discussion 784-785, 1990.
448. Lam AM, Manninen PH, Ferguson GG, Nantau W: Monitoring electrophysiologic function during carotid endarterectomy: A comparison of somatosensory evoked potentials and conventional electroencephalogram. Anesthesiology 75:15-21, 1991.
449. Redekop G, Ferguson G: Correlation of contralateral stenosis and intraoperative electroencephalogram change with risk of stroke during carotid endarterectomy. Neurosurgery 30:191-194, 1992.
450. Illig KA, Burchfiel JL, Ouriel K, et al: Value of preoperative EEG for carotid endarterectomy. Cardiovasc Surg 6:490-495, 1998.
451. De Vleeschauwer P, Horsch S, Matamoros R: Monitoring of somatosensory evoked potentials in carotid surgery: Results, usefulness and limitations of the method. Ann Vasc Surg 2:63-68, 1988.
452. Krul JM, van Gijn J, Ackerstaff RG, et al: Site and pathogenesis of infarcts associated with carotid endarterectomy. Stroke 20:324-328, 1989.
453. Gaunt ME, Martin PJ, Smith JL, et al: Clinical relevance of intraoperative embolization detected by transcranial Doppler ultrasonography during carotid endarterectomy: A prospective study of 100 patients. Br J Surg 81:1435-1439, 1994.
454. Levi CR, Roberts AK, Fell G, et al: Transcranial Doppler microembolus detection in the identification of patients at high risk of perioperative stroke. Eur J Vasc Endovasc Surg 14:170-176, 1997.
455. Ackerstaff RG, Moons KG, van de Vlasakker CJ, et al: Association of intraoperative transcranial Doppler monitoring variables with stroke from carotid endarterectomy. Stroke 31:1817-1823, 2000.
456. Gaunt ME, Smith JL, Ratliff DA, et al: A comparison of quality control methods applied to carotid endarterectomy. Eur J Vasc Endovasc Surg 11:4-11, 1996.
457. Smith JL, Evans DH, Fan L, et al: Interpretation of embolic phenomena during carotid endarterectomy. Stroke 26:2281-2284, 1995.
458. Lennard N, Smith J, Dumville J, et al: Prevention of postoperative thrombotic stroke after carotid endarterectomy: The role of transcranial Doppler ultrasound. J Vasc Surg 26:579-584, 1997.
459. Golledge J, Gibbs R, Irving C, et al: Determinants of carotid microembolization. J Vasc Surg 34:1060-1064, 2001.
460. Laman DM, Wieneke GH, van Duijn H, van Huffelen AC: High embolic rate early after carotid endarterectomy is associated with early cerebrovascular complications, especially in women. J Vasc Surg 36:278-284, 2002.
461. Gossetti B, Martinelli O, Guerricchio R, et al: Transcranial Doppler in 178 patients before, during, and after carotid endarterectomy. J Neuroimaging 7:213-216, 1997.
462. Fiori L, Parenti G, Marconi F: Combined transcranial Doppler and electrophysiologic monitoring for carotid endarterectomy. J Neurosurg Anesthesiol 9:11-16, 1997.
463. Moritz S, Kasprzak P, Arlt M, et al: Accuracy of cerebral monitoring in detecting cerebral ischemia during carotid endarterectomy: A comparison of transcranial Doppler sonography, near-infrared spectroscopy, stump pressure, and somatosensory evoked potentials. Anesthesiology 107:563-569, 2007.
464. Brott T, Thalinger K: The practice of carotid endarterectomy in a large metropolitan area. Stroke 15:950-955, 1984.
465. Risks of carotid endarterectomy. Toronto Cerebrovascular Study Group. Stroke 17:848-852, 1986.
466. Pedrini L, Paragona O, Pisano E, et al: Morbidity and mortality following carotid surgery. J Cardiovasc Surg (Torino) 32:720-725, 1991.
467. Sieber FE, Toung TJ, Diringer MN, et al: Preoperative risks predict neurological outcome of carotid endarterectomy related stroke. Neurosurgery 30:847-854, 1992.
468. Riles TS, Imparato AM, Jacobowitz GR, et al: The cause of perioperative stroke after carotid endarterectomy. J Vasc Surg 19:206-214, discussion 215-216, 1994.
469. Painter TA, Hertzer NR, O'Hara PJ, et al: Symptomatic internal carotid thrombosis after carotid endarterectomy. J Vasc Surg 5:445-451, 1987.
470. Piepgras DG, Morgan MK, Sundt TM Jr, et al: Intracerebral hemorrhage after carotid endarterectomy. J Neurosurg 68:532-536, 1988.
471. Solomon RA, Loftus CM, Quest DO, Correll JW: Incidence and etiology of intracerebral hemorrhage following carotid endarterectomy. J Neurosurg 64:29-34, 1986.
472. Skydell JL, Machleder HI, Baker JD, et al: Incidence and mechanism of post-carotid endarterectomy hypertension. Arch Surg 122:1153-1155, 1987.
473. Breen JC, Caplan LR, DeWitt LD, et al: Brain edema after carotid surgery. Neurology 46:175-181, 1996.
474. Reigel MM, Hollier LH, Sundt TM Jr, et al: Cerebral hyperperfusion syndrome: A cause of neurologic dysfunction after carotid endarterectomy. J Vasc Surg 5:628-634, 1987.
475. Ascher E, Markevich N, Schutzer RW, et al: Cerebral hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy: Predictive factors and hemodynamic changes. J Vasc Surg 37:769-777, 2003.
476. Prough DS, Scuderi PE, McWhorter JM, et al: Hemodynamic status following regional and

general anesthesia for carotid endarterectomy. J Neurosurg Anesth 1:35-40, 1989.
477. Scuderi PE, Prough DS, Davis CH, et al: The effect of regional and general anesthesia on blood pressure control after carotid endarterectomy. J Neurosurg Anesth 1:41-45, 1989.
478. Brown OW, Brown M: Control of hypertension following carotid endarterectomy. Am Surg 52:581-584, 1986.
479. Schauber MD, Fontenelle LJ, Solomon JW, Hanson TL: Cranial/cervical nerve dysfunction after carotid endarterectomy. J Vasc Surg 25:481-487, 1997.
480. Weiss K, Kramar R, Firt P: Cranial and cervical nerve injuries: Local complications of carotid artery surgery. J Cardiovasc Surg (Torino) 28:171-175, 1987.
481. Maniglia AJ, Han DP: Cranial nerve injuries following carotid endarterectomy: An analysis of 336 procedures. Head Neck 13:121-124, 1991.
482. Massey EW, Heyman A, Utley C, et al: Cranial nerve paralysis following carotid endarterectomy. Stroke 15:157-159, 1984.
483. Roeggla G, Roeggla M, Wagner A, Laggner AN: Poor ventilatory response to mild hypoxia may inhibit acclimatization at moderate altitude in elderly patients after carotid surgery. Br J Sports Med 29:110-112, 1995.
484. Lipsett PA, Tierney S, Gordon TA, Perler BA: Carotid endarterectomy—is intensive care unit care necessary? J Vasc Surg 20:403-409, discussion 409-410, 1994.
485. Geary KJ, Ouriel K, Geary JE, et al: Neurologic events following carotid endarterectomy: Prediction of outcome. Ann Vasc Surg 7:76-82, 1993.
486. Sheehan MK, Baker WH, Littooy FN, et al: Timing of postcarotid complications: A guide to safe discharge planning. J Vasc Surg 34:13-16, 2001.
487. Kaufman JL, Frank D, Rhee SW, et al: Feasibility and safety of 1-day postoperative hospitalization for carotid endarterectomy. Arch Surg 131:751-755, 1996.
488. Perler BA: Carotid endarterectomy: The «gold standard» in the endovascular era. J Am Coll Surg 194:S2-S8, 2002.
489. Ohki T, Veith FJ: Carotid artery stenting: Utility of cerebral protection devices. J Invasive Cardiol 13:47-55, 2001.
490. Cremonesi A, Manetti R, Setacci F, et al: Protected carotid stenting: Clinical advantages and complications of embolic protection devices in 442 consecutive patients. Stroke 34:1936-1941, 2003.
491. Dangas G, Laird JR Jr, Mehran R, et al: Carotid artery stenting in patients with high-risk anatomy for carotid endarterectomy. J Endovasc Ther 8:39-43, 2001.
492. Hobson RW 2nd, Lal BK, Chakhtoura E, et al: Carotid artery stenting: Analysis of data for 105 patients at high risk. J Vasc Surg 37:1234-1239, 2003.
493. Veith FJ, Amor M, Ohki T, et al: Current status of carotid bifurcation angioplasty and stenting based on a consensus of opinion leaders. J Vasc Surg 33:S111-S116, 2001.
494. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): A randomised trial. Lancet 357:1729-1737, 2001.
495. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al: Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. N Engl J Med 351:1493-1501, 2004.
496. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, et al: 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: A randomised non-inferiority trial. Lancet 368:1239-1247, 2006.
497. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al: Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. N Engl J Med 355:1660-1671, 2006.
498. Hobson RW 2nd: Update on the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial (CREST) protocol. J Am Coll Surg 194:S9-S14, 2002.
499. Mendelsohn FO, Weissman NJ, Lederman RJ, et al: Acute hemodynamic changes during carotid artery stenting. Am J Cardiol 82:1077-1081, 1998.
500. Wholey MH, Wholey M, Mathias K, et al: Global experience in cervical carotid artery stent placement. Catheter Cardiovasc Interv 50:160-167, 2000.
501. Mangano DT, Hollenberg M, Fegert G, et al: Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery—I: Incidence and severity during the 4 day perioperative period. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. J Am Coll Cardiol 17:843-850, 1991.
502. Mangano DT: Characteristics of electrocardiographic ischemia in high-risk patients undergoing surgery. Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. J Electrocardiol 23(Suppl):20-27, 1990.
503. Knight AA, Hollenberg M, London MJ, et al: Perioperative myocardial ischemia: Importance of the preoperative ischemic pattern. Anesthesiology 68:681-688, 1988.
504. Fleisher LA: Perioperative myocardial ischemia and infarction. Int Anesthesiol Clin 30:1-17, 1992.
505. Fleisher LA, Nelson AH, Rosenbaum SH: Postoperative myocardial ischemia: Etiology of cardiac morbidity or manifestation of underlying disease? J Clin Anesth 7:97-102, 1995.
506. Frank SM, Higgins MS, Fleisher LA, et al: Adrenergic, respiratory, and cardiovascular effects of core cooling in humans. Am J Physiol 272:R557-R562, 1997.
507. Frank SM, Raja SN, Wu PK, el-Gamal N: Alpha-adrenergic mechanisms of thermoregulation in humans. Ann N Y Acad Sci 813:101-110, 1997.
508. Abalos A, Leibowitz AB, Distefano D, et al: Myocardial ischemia during the weaning period. Am J Crit Care 1:32-36, 1992.

John C. Drummond и Piyush M. Patel
Перевод А.В. Щеголева и Д.А. Аверьянова
Редакторы перевода А.Н. Кондратьев и К.М. Лебединский

63 Анестезиологическое обеспечение в нейрохирургии

Ключевые моменты

1. При планировании стратегии контроля внутричерепного давления (ВЧД) анестезиолог должен помнить о четырех основных объемах, составляющих внутричерепного пространства: клеточная масса, интерстициальная и внутриклеточная жидкость, спинномозговая жидкость и кровь.
2. Нарушение венозного оттока часто становится причиной повышения ВЧД или «напряженного» операционного поля, что нередко упускается из виду клиницистами.
3. Вследствие низкого остаточного мозгового кровотока и нарушенной ауторегуляции пациентам с острым церебральным повреждением (например, черепно-мозговая травма (ЧМТ), субарахноидальное кровоизлияние (САК)) церебральное перфузионное давление (ЦПД) необходимо поддерживать в нормальных пределах.
4. У больных оперируемых в положении сидя, датчик артериального давления должен быть калиброван на уровне внешнего слухового прохода. У взрослых пациентов с исходно нормальным артериальным давлением среднее артериальное давление (САД) необходимо поддерживать в районе 60 *мм рт. ст.*
5. Минимальный стандарт мониторинга венозной воздушной эмболии в опасных ситуациях включает в себя прекардиальный допплер и анализ количества конечно-выдыхаемого углекислого газа.
6. В связи с отрицательными результатами клинических исследований умеренная гипотермия в настоящее время не может быть рекомендована для лечения больных с ЧМТ, находящихся в отделении интенсивной терапии, или больных в операционной при оперативных вмешательствах, связанных с аневризмой головного мозга, несмотря на обнадеживающие данные доклинических исследований.
7. Наиболее важной особенностью анестезиологического обеспечения операций клипирования или эмболизации аневризм в остром периоде САК является необходимость поддержания стабильного артериального давления, внезапные изменения которого могут привести к повторному разрыву аневризмы. При временном клипировании или при лечении церебрального вазоспазма необходимо поддерживать адекватное перфузионное давление.
8. Хотя индуцированная гипотония очень редко используется во время операций по поводу аневризм, в случае разрыва аневризмы анестезиолог должен быть готов быстро и аккуратно снизить артериальное давление.
9. Интубация трахеи у пациента с ЧМТ и возможной травмой шейного отдела позвоночника, выполненная в условиях быстрой последовательной индукции и ручной стабилизации головы и шеи в одной плоскости (затылок крепко удерживается на основании), обладает низким риском повреждения спинного мозга.
10. ЦПД (ЦПД = САД – ВЧД) у взрослых необходимо поддерживать на уровне 60 *мм рт. ст.* в первые 48 *ч* после ЧМТ.
11. Вследствие того, что гипокапния может привести к ишемии головного мозга, развитию которой особенно подвержены недавно поврежденные области и участки мозга, находящиеся под ретракторами, ее использование должно ограничиваться случаями крайней необходимости только для контроля критически высокого или неизвестного ВЧД.

Данная глава содержит рекомендации по проведению анестезиологического обеспечения при наиболее распространенных нейрохирургических вмешательствах. Сначала рассматриваются общие вопросы, связанные с нейрохирургическими манипуляциями. Эти вопросы должны входить в лист контроля анестезиолога, планирующего проведение анестезии для любой нейрохирургической операции. Далее следует обсуждение положений, специфических для конкретного типа операций. Изложение материала в данной главе подразумевает знание церебральной физиологии и действия анестетиков, описанных в Гл. 13. Нейромониторинг описан в Гл. 46, каротидная эндартерэктомия – в Гл. 62.

Постоянно возникающие проблемные вопросы анестезиологического обеспечения нейрохирургических вмешательств

При лечении пациента нейрохирургического профиля регулярно возникает ряд базовых проблемных вопросов, которые в отсутствии устоявшегося взаимопонимания между анестезиологом и нейрохирургом должны быть обсуждены и согласованы заблаговременно. Список таких вопросов разнится в зависимости от типа операции и может включать: планируемое положение больного на операционном столе и необходимые для этого приспособления; намерения относительно стероидов, диуретиков, антиконвульсантов и антибиотиков; представления хирурга относительно состояния мозга, ликвородинамики и кровотока, резерва внутричерепного пространства; приемлемые уровни колебаний артериального давления, $PaCO_2$ и температуры тела; предполагаемый объем кровопотери; планируемые методы нейромониторинга (некоторые из которых могут ограничивать использование анестетиков и/или миорелаксантов); и, нередко, вероятность развития воздушной эмболии. В данном разделе представлены соображения, влияющие на принятие решений при ответе на перечисленные выше вопросы. Другой, часто возникающий проблемный вопрос, касающийся защиты головного мозга, кратко освещен в разделе, посвященном аневризмам и артериовенозным мальформациям, и более детально в Гл. 13.

Контроль внутричерепного давления и податливость головного мозга

Вопрос профилактики повышений внутричерепного давления (ВЧД) или снижения уже повышенного ВЧД часто возникает во время анестезий при нейрохирургических вмешательствах. В условиях сохранной целостности черепной коробки основными задачами являются: поддержание адекватного церебрального перфузионного давления (ЦПД) (ЦПД = среднее артериальное давление, САД – ВЧД) и предотвращение вклинения головного мозга (Рис. 63-1). При нарушенной целостности может создаться ситуация, требующая проведения мероприятий по обеспечению податливости головного мозга для облегчения хирургического доступа или в более тяжелых случаях для уменьшения и стабилизации объема мозга, пролабирующего в трепанационное отверстие. Применяемые методы в обоих случаях схожи.

Клинические признаки повышенного ВЧД включают головную боль (в особенности боль, заставляющая просыпаться ночью), тошноту, рвоту, нечеткость зрения, сонливость, отек диска зрительного нерва. Признаками повышенного ВЧД на компьютерной томографии (КТ) головного мозга являются смещение срединных структур, сжатие базальных цистерн, отсутствие борозд, уменьшение желудочков (или увеличение в случае гидроцефалии) и отек. Отек при этом проявляется зоной пониженной плотности. Базальные цистерны выглядят как черный (жидкость) ореол, окружающий верхнюю часть ствола (Рис. 63-2). К ним относятся: межножковая цистерна, лежащая между двумя ножками мозга; цистерна четверохолмия и охватывающая цистерна, проходящая рядом с ножками мозга.

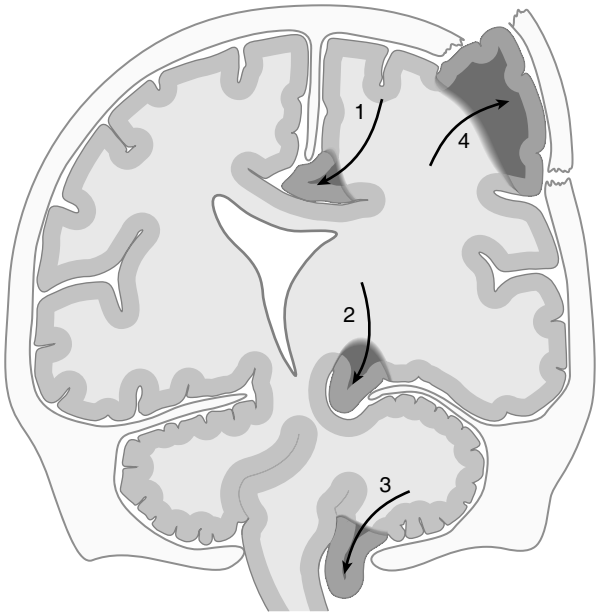


Рис. 63-1 Схематическое представление различных видов вклинения: (1) под серп, (2) крючковое (транстенториальное), (3) мозжечковое и (4) через свод. *(Из Fishman RA: Brain edema. N Engl J Med 293:706-711, 1975.)*

Существует несколько взаимодействующих между собой причин способных привести к внутричерепной гипертензии (Рис. 63-4). По большому счету, для анестезиологов, столкнувшихся с проблемой лечения высокого ВЧД, основной задачей является снижение объема внутричерепного содержимого. С целью лучшего запоминания можно разделить внутричерепное пространство на четыре составляющих (Табл. 63-1): клетки (включая нейроны, глию, опухоли и внесосудистые скопления крови), жидкость (внутриклеточную и внеклеточную), ЦСЖ и кровь.

1. *Клеточный объем:* управление им в большей степени прерогатива хирурга. При этом анестезиолог должен этот объем контролировать. При наличии протрузии вещества головного мозга в трепанационное отверстие во время удаления эпидуральной гематомы следует заподозрить наличие субдуральной или эпидуральной гематомы на противоположной

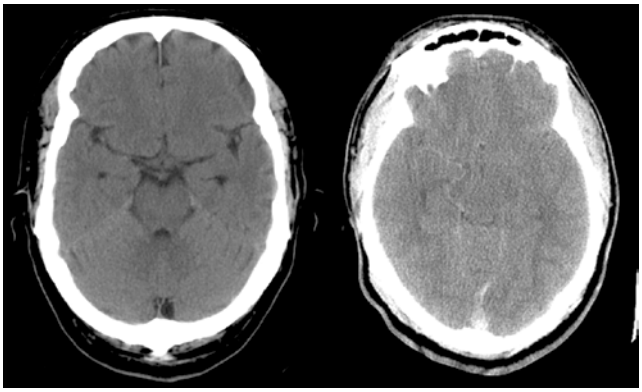


Рис. 63-2 КТ картина нормальных (*слева*) и поджатых (*справа*) базальных цистерн. Базальное, или перимезенцефальное, ликворосодержащее пространство состоит из межножковой цистерны (*спереди*), охватывающей цистерны (латерально) и цистерны четверохолмия (***сзади***). На *правом* снимке у пациента с диффузным отеком головного мозга (вследствие тромбоза сагиттального синуса) базальные цистерны сжаты. *(Снимок предоставлен Ivan Petrovitch, MD)*

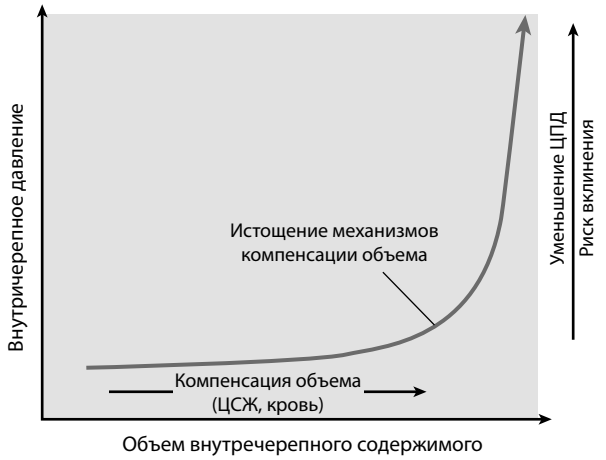


Рис. 63-3 Отношение внутричерепного давления и объема. Горизонтальная часть кривой демонстрирует наличие вначале некоторых компенсаторных возможностей при расширении внутричерепного образования. Эта компенсация достигается в основном за счет перемещения цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и венозной крови из интракраниальных в экстракраниальные пространства. При истощении компенсаторных возможностей небольшой прирост объема приводит к значительному приросту внутричерепного давления с угрозой вклинения или снижения церебрального перфузионного давления (ЦПД) с исходом в ишемию

стороне, требующей немедленного наложения трефинационных отверстий или срочного рентгенологического исследования.

2. *Объем ЦСЖ.* Не существует фармакологических способов управления этим объемом, скорость и выраженность эффекта которых позволяла бы применять их в операционной. Наиболее Подходящим средством воздействия является дренирование. С напряжением ткани головного мозга в трепанационном отверстии иногда можно справиться выведением ЦСЖ из бокового желудочка через введенную хирургом иглу. В отсутствие вероятности вклинения крючка головного мозга или вклинения через большое затылочное отверстие для улучшения условий хирургического доступа может быть использован люмбальный дренаж ЦСЖ.
3. *Жидкостный объем.* На него можно повлиять введением стероидов и диуретиков. Их использование описано ниже.
4. *Объем крови.* Данный объем в силу большой изменчивости заслуживает наибольшего внимания анестезиолога. Он состоит из двух компонентов: артериальной и венозной крови.

Мы рекомендуем сначала оценить венозный компонент мозгового кровотока. Несмотря на его в большей степени пассивную роль, застой церебральной венозной крови является частой причиной повышенного ВЧД и плохих условий для хирургического доступа (Рис. 63-5). Положение больного с приподнятой головой обеспечивает хорошее венозное дренирование и является стандартом нейроанестезии и нейроинтенсивной терапии. Следует избегать нарушения церебрального венозного оттока, связанного с крайними положениями головы или охватывающим давлением на шею (например, филадельфийский воротник, повязки эндотрахеальной трубки). Также причины нарушения оттока могут быть связаны с любыми факторами, повышающими центральное венозное давление, такими как положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) или сердечная недостаточность. Все, что приводит к повышению внутригрудного давления, способно нарушить отток церебральной венозной крови. Такие известные ситуации, как перегиб или частичная обструкция эндотрахеальной трубки, напряженный пневмоторакс, кашель и напряжение, реакция на эндотрахеальную трубку, задержка воздуха при бронхоспазме – все они могут затруднить отток, поэтому должны быть вовремя выявлены и устранены. Большинство анестезиологов при краниотомиях тщательно поддерживают миорелаксацию пациента, так как неожиданный кашель может привести к вклинению структур головного мозга в трепанационное отверстие.

Затем необходимо приступить к оценке артериального компонента мозгового кровотока (МК). Особое вни-

Рис. 63-4 Патофизиология внутричерепной гипертензии. На рисунке представлено то, каким образом объемы любого составляющего внутричерепное пространство – крови, цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), жидкости (внутриклеточная или внеклеточная) и клеток – могут привести к повышению внутричерепного давления с исходом в повреждение. Объемы, доступные воздействию анестезиолога, выделены звездочкой (*). (Контроль объема ЦСЖ требует наличия вентрикулостомического дренажа). АД – артериальное давление; ВЧД – внутричерепное давление; PaO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови; $PaCO_2$ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови

Табл. 63-1 Внутричерепные составляющие и способы управления их объемами

Компартмент	Способ контроля объема
Клетки (включая нейроны, глию, опухоли и внесосудистую кровь)	Удаление хирургическим путем
Жидкость (внутриклеточная и внеклеточная)	Диуретики
	Стероиды (только для опухолей)
ЦСЖ	Дренирование
Артериальное давление	Снижение МК
Венозная кровь	Улучшение условий оттока церебральной венозной крови

МК – мозговой кровоток; ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

мание к влиянию анестетиков и методик их применения на церебральный кровоток (Гл. 13) является важной составляющей нейроанестезии. Такое внимание оправдано ввиду практически неизбежного повышения церебрального объема крови (ЦОК) при увеличении МК[1-3]. Важным исключением из этого правила является церебральная ишемия, вызванная артериальной гипотензией или окклюзией сосуда, во время которой ЦОК может увеличиться вследствие дилатации сосудов головного мозга в ответ на внезапное снижение МК. В большинстве других случаев прямая зависимость, тем не менее, сохраняется и воздействие на МК возможно в случаях истощения компенсаторных возможностей или при уже повышенном ВЧД. Общий подход заключается в подборе подходящих анестетиков и контроле физиологических параметров таким образом, чтобы избежать ненужного увеличения МК. Параметры, влияющие на МК, перечислены в Табл. 63-2 и обсуждены в Гл. 13.

Выбор анестетиков

При нестабильном ВЧД часто возникает потребность в выборе подходящего анестетика. Данный вопрос детально обсужден в Гл. 13, а здесь приведены наиболее общие представления. Как правило, внутривенные анестетики, аналгетики и седативные препараты приводят к снижению МК и церебрального метаболизма (ЦМ) и не оказывают неблагоприятного воздействия на ВЧД. Исключением может быть кетамин, применяемый, как правило, в больших дозах у пациентов с отсутствием нарушения сознания перед анестезией. При внутривенном введении препаратов церебральная ауторегуляция и сопряжение углекислый газ (CO_2) – МК, как правило, сохраняются (см. Гл. 13).

В свою очередь все ингаляционные анестетики могут быть в зависимости от физиологических и фармакологических обстоятельств дозозависимыми церебральным вазодилататорами. Порядок вазодилатирующей способности примерно такой галотан>>энфлуран>десфлуран>изофлуран>севофлуран. Как отмечено в Гл. 13, различия в действии на МК у изофлурана, десфлурана и севофлурана, вероятно, не имеют большого значения для анестезиолога. Влияние ингаляционного анестетика на МК, в конечном счете, зависит от результата взаимодействия нескольких факторов, которые включают: концентрацию анестетика, степень исходного снижения ЦМ, сопутствующее изменение артериального давления в сочетании с исходным или анестетик-обусловленным нарушением ауторегуляции и сопутствующие изменения $PaCO_2$ в сочетании с любым повреждением сопряжения CO_2-МК, обусловленным заболеванием.

Закись азота (N_2O) также является церебральным вазодилататором, эффект которого на МК выраженнее всего проявляется при использовании ее в качестве единственного анестетика, менее выражен при фоновом использовании наркотических аналгетиков, пропофола, или бензодиазепинов, и в наименьшей степени проявляется в сочетании с ингаляционными анестетиками (см. Гл. 13). Тем не менее опыт показывает, что N_2O и ингаляционные анестетики (последние обычно в концентрациях ниже минимальной альвеолярной концентрации (МАК)) при введении в качестве компонента комбинированной анестезии в сочетании с наркотическими аналгетиками могут быть использованы для большинства плановых и многих экстренных нейрохирургических манипуляций. Исключения редки, но в случае их появления (например, при сонливости, рвоте у пациента с отеком диска зрительного нерва, большим масс-эффектом и компремированными базальными цистернами или пострадавшего с черепно-мозговой травмой и большим внутричерепным объемом повреждения, поджатыми цистернами и бороздами на КТ) наиболее обоснованно использование анестезиологом внутривенных методик, по крайней мере, до тех пор, пока не вскрыта полость черепа и твердая мозговая оболочка, когда эффект анестезии может быть оценен визуально и пальпаторно на основе напряжения вещества головного мозга. Ингаляционные анестетики вполне приемлемы в качестве компонента большинства анестезий в нейрохирургии. При стойком повышении ВЧД (и закры-

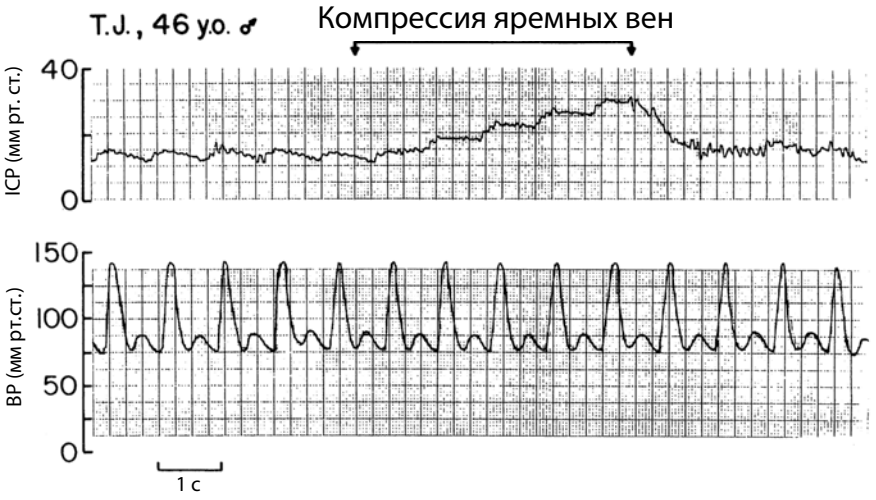


Рис. 63-5 Влияние нарушения оттока церебральной венозной крови на внутричерепное давление (ВЧД) у пациента с внутричерепной гематомой. Для проверки функционирования недавно установленного вентрикулярного дренажа использовали двустороннюю компрессию яремных вен. ВЧД ответ иллюстрирует важность обеспечения свободного оттока церебральной венозной крови

Табл. 63-2 Факторы, влияющие на мозговой кровоток*

PaO_2
$PaCO_2$
Уровень церебрального метаболизма
Пробуждение/боль
Судороги
Температура
Анестетики
Артериальное давление/состояние ауторегуляции
Вазоактивные препараты
Анестетики
Вазопрессоры
Инотропы
Вазодилататоры
Вязкость крови
Нейрогенные пути влияния (интра- и экстракраниальные)

*За более подробным обсуждением обратитесь к Гл. 13

той полости черепа) или напряженном веществе мозга в трепанационном отверстии, N_2O и ингаляционные анестетики следует рассматривать в качестве потенциальных дополнительных повреждающих факторов[4], что требует исключения их из анестезии в пользу внутривенных анестетиков.

Миорелаксанты (см. Гл. 29), способные приводить к высвобождению гистамина (мивакурий, атракурий) следует вводить в небольших дозировках и распределять во времени. Хотя сукцинилхолин и увеличивает ВЧД, повышение незначительное и временное. Влияние сукцинилхолина на ВЧД может быть нивелировано упреждающим введением метокурина (metocurine) в дозе 0,03 *мг/кг*[5] (и, вероятно, других недеполяризующих миорелаксантов) и, по крайней мере, в значительной степени не проявляется у больных с наиболее распространенной нейрохирургической патологией (такой, как черепно-мозговая травма, субарахноидальное кровоизлияние САК)[6]. Введение сукцинилхолина в сочетании с подходящим методом контроля дыхательных путей и АДср вполне приемлемо в клинических ситуациях, требующих быстрой миорелаксации для защиты и обеспечения проходимости дыхательных путей.

Из представленного материала и обсуждения церебральной физиологии в Гл. 13 логично следует системный клинический подход к лечению ВЧГ. Схема подхода к проблеме резкого повышения ВЧД или резкого ухудшения

Табл. 63-3 Высокое внутричерепное давление/«напряженный мозг» (проверочный лист)

1. Контролируются ли все соответствующие давления?
Давление в яремной вене
Максимальная ротация головы или сгибание шеи?
Прямое давление на яремные вены?
Приподнята ли голова?
Давление в дыхательных путях
Обструкция дыхательных путей?
Бронхоспазм?
Напряжен, кашляет, адекватно релаксирован?
Пневмоторакс?
$PaCO_2$ and PaO_2
Артериальное давление
2. Контролируется ли уровень метаболизма?
Боль/пробуждение?
Судороги?
3. Используются ли препараты с возможным вазодилатирующим действием?
N_2O, ингаляционные анестетики, нитропруссид, блокаторы кальциевых каналов
4. Нет ли нераспознанного внутричерепного объема?
Кровь, воздух с/без N_2O

Табл. 63-4 Методы быстрого снижения внутричерепного давления и объема головного мозга*

Дальнейшее титрование $Paco_2$ (≥25 *мм Hg*)
Дренирование ЦСЖ (вентрикулостомия, церебральная игла)
Диурез (обычно маннитол)
Подавление ЦМ (барбитураты, пропофол)
Снижение АДср (если отсутствует ауторегуляция)
Хирургическое лечение (например, удаление костного лоскута или лобэктомия)

ЦМ – церебральный метаболизм; ЦСЖ – цереброспинальная жидкость; АДср – среднее артериальное давление

* После проверочного листа в Табл. 63-3

состояния мозга в трепанационном отверстии продемонстрирована в Табл. 63-3. Если в соответствие с ним проблема не разрешается, в Табл. 63-4 предложены другие варианты решения данной проблемы.

Дренирование ЦСЖ обсуждалось ранее. Применение дополнительных доз осмотических диуретиков теоретически ограничено верхним допустимым пределом осмолярности крови приблизительно 320 *мОсм/л*. Однако в далеко зашедших случаях, их использование часто эмпирическое, когда введения (например, 12,5 *г*) повторяют до тех пор, пока не пропадет клинический эффект. Барбитураты уже давно и широко используются в качестве средства снижения ЦМ, за счет уменьшения ЦК и ЦОК. Для этих же целей все чаще используется пропофол. Применение барбитуратов в интенсивной терапии, тем не менее, обосновано опытом эффективного контроля ВЧД, чего нельзя сказать о пропофоле[7]. У больных, получавших длительные инфузии пропофола в отделениях интенсивной терапии, наблюдался порой фатальный синдром метаболического ацидоза и рабдомиолиза[8,9]. Снижение АДср иногда приводит к уменьшению кровенаполнения сосудов и соответственно уменьшению набухания головного мозга, тем не менее, у больных со скомпрометированным коллатеральным внутричерепным кровотоком данный метод снижения ВЧД следует использовать с осторожностью. Скорее всего, такой подход в большей степени применим в случаях нарушения мозговой ауторегуляции, наблюдающейся при резекции артериовенозной мальформации (АВМ) (см. раздел по аневризмам и артериовенозным мальформациям).

Управление $PaCO_2$

Анестезиолог и хирург должны с самого начала согласовать тактику относительно $PaCO_2$. Управляемая гипокапния как неотъемлемая часть интракраниальных нейрохирургических манипуляций используется уже давно. Объясняется это главным образом тем, что одновременное снижение МК (см. Рис. 13-4) и ЦОК приводит к снижению внутричерепного давления, или так называемой «релаксации головного мозга». При прочих равных обстоятельствах это действительно происходит[10]. Два обстоятельства, тем не менее, должны влиять на принятие решения об использовании гипервентиляции. Во-первых, вазоконстриктивное свойство гипокапнии в некоторых ситуациях способно приводить к ишемии. Во-вторых, МК- и ВЧД-снижающие эффекты не продолжительны[11].

Обусловленная гипокапнией церебральная ишемия

На начальных этапах врачи скептически относились к тому факту, что гипервентиляция способна приводить к ишемии и повреждению здоровой части головного мозга. Действительно, повреждение здорового мозга при исполь-

зовании гипервентиляции в рамках современных клинических протоколов маловероятно. В определенных же патологических ситуациях это не так.

Неповрежденный мозг. Имеющиеся данные[12-16] свидетельствуют об отсутствии ишемии головного мозга у здоровых пациентов при $PaCO_2$ более 20 *мм рт. ст.* Данный факт также имеет место при индуцированной гипотензии[17-19]. У здоровых добровольцев[13,15,20] с тяжелой гипокапнией, тем не менее, наблюдались физиологические изменения показателей метаболизма и электроэнцефалографии (ЭЭГ), проявляющиеся отклонениями от нормы. В одном из этих исследований[15] изменения на ЭЭГ и парестезии наблюдались у добровольцев с гипервентиляцией ($PaCO_2$ менее 20 *мм рт. ст.*). Эти проявления нивелировались при гипербарической оксигенации, следовательно, можно предположить ишемическую природу их происхождения. Учитывая, что $PaCO_2$ в интервале от 20 до 25 *мм рт. ст.* совсем незначительно способствует улучшению податливости внутричерепного содержимого, представляется целесообразным ограничить быстрое снижение $PaCO_2$ у пациентов до 25 *мм рт. ст.* Такая гипокапния не должна причинять вред неповрежденной ткани головного мозга.

Поврежденный мозг. Хотя предотвращение вклинения, поддержание ВЧД менее 20 *мм рт. ст.*, минимизация давления ретракторов и облегчение хирургического доступа остаются приоритетами и в какой-то мере могут оправдывать использование гипокапнии, появляется все больше упоминаний в литературе о потенциально вредном влиянии гипервентиляции, которой, следовательно, не следует злоупотреблять. Имеющиеся данные свидетельствуют о способности гипервентиляции приводить к ишемии,[21-31], особенно, когда базовый МК низкий[32], как это обычно бывает в течение первых 24 *ч* после травмы[33-39]. У больных с черепно-мозговой травмой при использовании гипервентиляции[21,30,31] наблюдается увеличение количества участков головного мозга с очень низким МК. Кроме того, многочисленные наблюдения центров, где осуществляется мониторинг насыщения гемоглобина кислородом в луковице яремной вены ($Sjvo_2$), демонстрируют тот факт, что низкие значения $Sjvo_2$ и уровень лактата в яремной вене могут быть скоррегированы уменьшением степени гипервентиляции[23,32,40], хотя при этом также поступали данные о неспособности самого показателя $Sjvo_2$ выявлять ишемию[29-31].

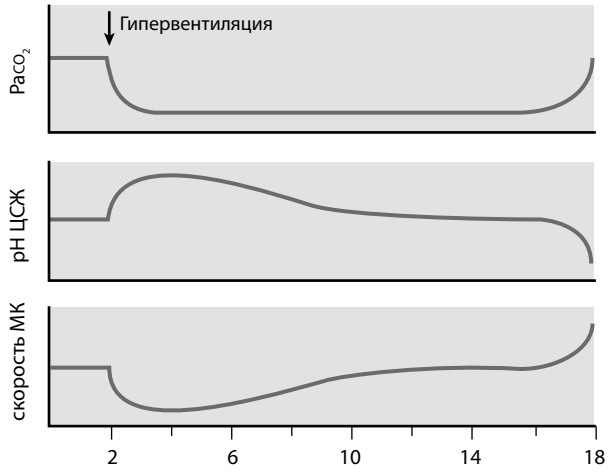


Рис. 63-6 Изменения $PaCO_2$, мозгового кровотока (МК) и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) при длительной гипервентиляции. Несмотря на сохраняющиеся в течение всего срока гипервентиляции низкие значения $PaCO_2$ артериальной крови (и системный алкалоз), pH внеклеточной жидкости и ЦСЖ возвращается к норме в течение 8-12 *ч*

В настоящее время имеется мало информации, подтверждающей вредное влияния гипервентиляции. Наиболее близки к этому данные, полученные Muizelaar и коллегами[24]. В исследование были включены нормокапническая группа, в которой $PaCO_2$ поддерживали на уровне 35 *мм рт. ст.*, и гипокапническая группа, в которой $PaCO_2$ поддерживали на уровне 25 *мм рт. ст.* Исходы через 3 и 6 месяцев были хуже в группе с гипервентиляцией. Группа включала пациентов с хорошими баллами по Шкале Ком Глазго при поступлении, тяжесть повреждения, в соответствие с общепринятыми критериями, требовала выполнения интубации трахеи, но при этом общее состояние подразумевало отсутствие необходимости использования гипервентиляции для контроля ВЧД в связи с вероятным незначительным клиническим эффектом.

Гипервентиляция не должна быть неотъемлемым атрибутом каждой нейроанестезии. Относиться к гипервентиляции необходимо, как к любому другому терапевтическому воздействию. Для ее назначения должны быть основания (обычно повышенное или неизвестное ВЧД, необходимость улучшения условий хирургического доступа или все вместе). Гипервентиляцией следует пользоваться, понимая потенциальный вред, и, как и в случае с любым другим терапевтическим воздействием, ее применение должно быть прекращено при отсутствии показаний. Первоначально выявленные у больных с черепно-мозговой травмой потенциально отрицательные эффекты гипокапнии оказались актуальными для всех больных с нейрохирургической патологией. В частности, при САК, гипервентиляция в настоящее время практически не применяется из-за низкого МК[41]. Кроме того, ткань головного мозга под ретракторами может иметь аналогичным образом сниженный МК[26,42].

Длительность вызванного гипокапнией снижения мозгового кровотока

Эффект гипокапнии на МК непродолжителен. Рис. 63-6 является полуколичественным представлением изменений МК и pH ЦСЖ при гипервентиляции. С началом гипервентиляции pH спинномозговой жидкости и объема внеклеточной жидкости мозга увеличиваются, а МК резко уменьшается. Церебральный алкалоз, тем не менее, не сохраняется. Концентрация бикарбоната в ЦСЖ и внеклеточной жидкости мозга уменьшается вследствие изменения функции фермента карбоангидразы, и через 6-18 *ч* их pH возвращается к норме[43]. Одновременно нормализуется и мозговой кровоток[43,44].

Выводов из вышесказанного два. Во-первых, гипервентиляцию в идеальных случаях необходимо применять до тех пор, пока есть потребность в уменьшении объема головного мозга. Длительная, без необходимости, гипервентиляция создает предпосылки для использования дополнительных методов, направленных на уменьшение объема внутричерепного содержимого. Однако, при уже достигнутом напряжении углекислого газа 23-25 *мм рт. ст.*, для повторения эффекта начального снижения МК будет трудно дополнительно, без опасности развития баротравмы легких, усилить гипервентиляцию. Во-вторых, у пациентов с длительной гипервентиляцией (например, в течение 2 дней в отделении интенсивной терапии) восстановление $PaCO_2$ со значения в районе 25 *мм рт. ст.*

до обычных нормальных значений (например, 40 *мм рт. ст.*) в идеале должно осуществляться медленно. Внезапное увеличение $PaCO_2$ с 25 до 40 *мм рт. ст.* у больного с длительной гипервентиляцией будет иметь тот же физиологический эффект, что и быстрые изменения с 40 до 55 *мм рт. ст.* у пациента без исходных нарушений вентиляции. Если при трепанации черепа была необходимость в использовании гипокапнии как одного из методов уменьшения отека мозга, следует вернуться к нормокапнии (если есть возможность зашить твердую мозговую оболочку) еще до удаления ретракторов, что позволит минимизировать остаточный внутричерепной объем воздуха (см. раздел по пневмоцефалии).

Контроль артериального давления

Приемлемые цифры артериального давления должны быть согласованы до начала нейрохирургического вмешательства. Основным постулатом современной нейрохирургии является необходимость поддержания ЦПД на нормальном или высоком нормальном уровне у пострадавших с острым повреждением центральной нервной системы и при большинстве интракраниальных нейрохирургических вмешательств. Эта концепция появилась на основании того, что при остром повреждении МК в некоторых областях головного мозга зачастую значительно снижен, особенно при черепно-мозговой травме (см. обсуждение в разделе по черепно-мозговой травме) и САК. Также необходимо принимать во внимание два дополнительных обстоятельства. Во-первых, это возможное отсутствие сохраненного ауторегуляторного ответа на сниженное артериальное давление на всем протяжении ткани головного мозга. Рис. 63-7 демонстрирует угрозу ишемии, которая сопутствует условиям низкого МК покоя при отсутствующей ауторегуляции даже при тех цифрах артериального давления, которые с сохраненной ауторегуляцией считаются безопасными. Во-вторых, надо понимать, что поддержание артериального давления необходимо для мозговой ткани, находящейся под ретракторами[26], так как эффективное перфузионное давление в этих местах снижается за счет повышенного локального давления извне.

Несмотря на отсутствие убедительных доказательств, подтверждающих наше убеждение, мы уверены, что агрессивная тактика в отношении артериального давления должна быть также экстраполирована на пациентов, недавно перенесших травму позвоночника, пациентов с компрессией, риском компрессии или нарушением кровообращения спинного мозга вследствие заболевания (чаще всего стеноза позвоночного канала с/без оссификации задней продольной связки) или операции, пациентов, оперируемых с ретракцией спинного мозга. Если бы нам позволили утвердить стандарт оказания медицинской помощи, мы бы настойчиво рекомендовали поддерживать артериальное давление у данных пациентов настолько близко к нормальным значениям артериального давления бодрствования, насколько возможно.

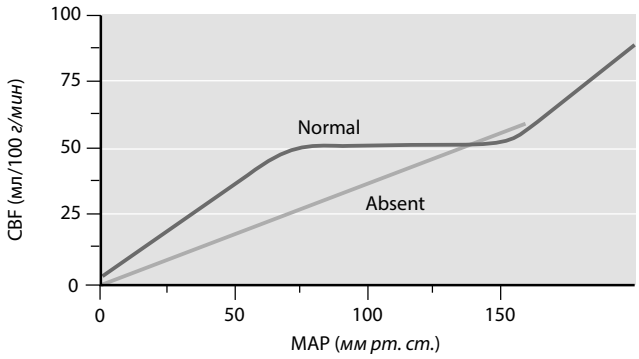


Рис. 63-7 График нормальной и сохраненной ауторегуляции. Кривая без ауторегуляции демонстрирует пассивные по отношению к артериальному давлению условия, при которых МК изменяется пропорционально церебральному перфузионному давлению. Она свидетельствует о значениях МК ниже нормального уровня при нормотензии, что случается сразу после черепно-мозговой травмы[23] и САК[41]. Таким образом, очевидна угроза ишемии при незначительной гипотензии. АДср – среднее артериальное давление

Стероиды

Введение стероидов для уменьшения или ограничения формирования отека является еще одним давно используемым методом, применяемым в нейрохирургии. Эффективность стероидов для уменьшения отека и проницаемости гематоэнцефалического барьера в участках головного мозга, близких к опухоли, хорошо доказана многими исследованиями[45-47]. Действие стероидов развивается быстро, однако не настолько, чтобы в полной мере купировать интраоперационные осложнения. Терапия стероидами в течение 48 *ч* до начала планового нейрохирургического вмешательства с краниотомией, тем не менее, способна значительно уменьшить отек и улучшить состояние больного[45,48,49].

Хотя клиническое улучшение, в частности, снижение частоты ВЧД плато-волн и улучшение комплайнса давление-объем (прирост ВЧД в ответ на интракраниальное введение стандартизированного объема) происходит в течение 24 *ч*[48], снижение ВЧД может произойти в течение 48-72 *ч* после начала терапии[48]. Данный факт был интерпретирован, как способность стероидов некоторым образом улучшать «вискоэластические свойства» внутричерепного объема до уменьшения отека, хотя этот механизм пока не уточнен[49]. Стероиды часто используют во время и после операции для поддержания эффектов, полученных в предоперационном лечении. Стероиды не применяются у взрослых пациентов с черепно-мозговой травмой, так как по результатам контролируемых клинических испытаний их эффект был не доказан и выявлены осложнения, связанные с их использованием[50].

Диуретики

Диуретики широко используются в нейрохирургии для уменьшения объема внутриклеточной и внеклеточной жидкости головного мозга. Вероятнее всего, воздействию подвергается внеклеточная жидкость, так как нейроны и глия снабжены быстрыми и эффективными механизмами регуляции клеточного объема. Применяются осмотические и петлевые диуретики. Несмотря на то, что существуют данные о возможной эффективности петлевых диуретиков[51], осмотические диуретики, главным образом маннитол, вследствие более высокой скорости развития эффекта и высокой клинической эффективности являются предпочтительными. Среди осмотических диуретиков только маннитол одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств и включен в большинство протоколов. Гипертонический солевой раствор, в отношении которого есть небольшой положительный опыт примене-

ния и энтузиазм некоторых нейрохирургических сообществ[52,53], недостаточно изучен. Нет подтверждений его превосходства над маннитолом.

Данные указывают на способность маннитола проникать в головной мозг с последующим (через короткий промежуток времени) появлением в цереброспинальной жидкости[54]. Способность маннитола оказываться в паренхиме и тем самым усугублять отек привело к нежеланию клиницистов применять маннитол[55]. Тем не менее, принято считать его основой контроля ВЧД. Существует опасение, что маннитол действует только при определенной сохранности в значительной части головного мозга функции гематоэнцефалического барьера. Большинство клиницистов на этом основании эмпирически используют маннитол (т.е. если есть эффект снижения ВЧД или улучшения условий в операционном поле, можно вводить повторные дозы). В отсутствии же эффективности (или, если осмоляльность сыворотки достигает традиционного предела 320 *мОсм/л*), от его введения отказываются.

Используемые дозы маннитола варьируют от 0,25 *г/кг* до 100 *г* «для всех»; 1,0 *г/кг* представляется наиболее распространенной вводимой дозой. Системное исследование пострадавших с черепно-мозговой травмой, однако, показало, что эквивалентный начальный эффект снижения ВЧД может быть достигнут дозировкой 0,25 *г/кг*, при этом эффект не всегда устойчив в сравнении с большими дозами[56]. Маннитол следует вводить путем инфузии (например, в течение 10-15 *мин*). Внезапное действие высокой гиперосмолярности на мозговое кровообращение может вызвать вазодилатацию с последующим набуханием головного мозга и повышением внутричерепного давления, чего не происходит при более длительной инфузии.

Некоторые врачи рекомендуют одновременное использование петлевых диуретиков (как правило, фуросемида) и осмотического диуретика. Это обосновывается тем, что маннитол устанавливает осмотический градиент с привлечением жидкости из паренхимы головного мозга, а фуросемид, ускоряя выведение воды из внутрисосудистого сектора, способствует поддержанию градиента. Второй механизм может обусловить рациональность использования одновременно двух препаратов. Нейроны и глия, как упоминалось ранее, вероятнее всего, имеют мощные гомеостатические механизмы для обеспечения регуляции клеточного объема. Сокращающиеся в размере в ответ на возросшую осмолярность окружающей среды, нейроны и глия быстро восстанавливают свой объем, вследствие аккумуляции так называемых идиогенных осмолей, служащих средством минимизации разницы внешней и внутренней сред. Одним из таких идиогенных осмолей является хлорид. Петлевые диуретики блокируют прохождение ионов хлора через хлоридные каналы, препятствуя нормальной работе механизма восстановления объема[57,58].

Нормальные регулирующие объем механизмы нейронов и глии также могут иметь отношение к феномену «отека отдачи». Отдачу обычно связывают с предшествующим использованием маннитола и характеризуют, как функцию его накопления в мозговой ткани. Хотя это, вероятно, только часть истины, но отдача может быть больше «гипертонической», нежели «маннитоловой». После длительного периода гиперосмолярности любой этиологии, «отек отдача» нейронов и глии (которые накопили идиогенные осмоли) может произойти в результате быстрого снижения системной осмолярности до нормальных цифр. Хорошо известно, что церебральный «отек отдача» может произойти после эпизода крайне выраженных увеличений концентрации глюкозы в крови. Гипертонический раствор, вероятно, чаще вызывает данный феномен.

Табл. 63-5 Распространенные нейрохирургические положения и приспособления для этого

Положения
На спине
На боку (парковой скамьи)
Полубоковое (Джанетты)
На животе
Сидя
Приспособления и опоры
Скоба (Мэйфилда) жесткой фиксации головы
Рентген прозрачная скоба для фиксации головы
Подковообразный подголовник
Подголовник на вспененной основе (например, Voss, O.S.I., Prone–View)
Вакуумный матрасс («бин бэг»)
Рама типа Уилсона
Рама тип Эндрюса («скрытые крепления»)
Рама Релтона–Холла («четырехопорная»)

Антиконвульсанты

Общим принципом является то, что любое острое раздражение поверхности коры, например, при черепно-мозговой травме и САК[59,60], потенциально способно привести к развитию судорог. Разрезы коры и раздражение поверхности головного мозга ретракторами могут также быть потенциальными эпилептогенными очагами. Учитывая доброкачественный характер дифенилгидантоина, представляется целесообразным его рутинное назначение при отсутствии противопоказаний пациентам с супратенториальными краниотомиями, тяжелой черепно-мозговой травмой[59] или САК. Дифенилгидантоин следует вводить со скоростью не более 50 *мг/мин*. Из-за отсутствия необходимости в его быстром введении для лечения послеоперационных судорог скорость введения должна быть значительно ниже.

Положение больного на операционном столе

Планируемое положение больного на операционном столе и необходимые для этого приспособления должны быть согласованы до начала операции. В Табл. 63-5 перечислены часто используемые положения больного, приспособления и опоры для этого (см. также Гл. 36).

Основные особенности

Независимо от положения на операционном столе необходимо принимать во внимание тот факт, что большинство нейрохирургических операций характеризуются большой длительностью. Точки давления на мягкие ткани должны быть определены и при необходимости дополнительно тщательно проложены мягкой тканью. Необходимо избегать компрессии и тракций нервов. Учитывая высокий риск тромбоэмболических осложнений у нейрохирургических пациентов, показана профилактика их развития в виде антитромботических чулков и аппаратов перемежающейся компрессии. При операциях на черепе практически всегда целесообразным является положение больного с приподнятым (15-20°) головным концом для обеспечения оптималь-

ного венозного оттока. Основным исключением являются операции по поводу хронических субдуральных гематом, после удаления которых пациентов, как правило, оставляют в горизонтальном положении для предотвращения повторного заполнения полости гематомы. Также в горизонтальном положении находятся пациенты после ликворошунтирующих операций, с целью не допустить слишком быстрого опорожнения желудочков.

Положение на спине

В положении на спине голова находится в нейтральной позиции или ротирована для лобного, височного или теменного доступов. Чрезмерная ротация может привести к нарушению оттока венозной крови по яремным венам, для предотвращения чего необходимо положить подушку под плечо. Нейтральное положение головы обычно используется для бифронтальной краниотомии и транссфеноидального доступа к гипофизу. Приподнятость головы достигается приведением операционного стола в положение шезлонга (сгибание, подушки под колени, небольшой наклон положения обратного Тренделенбурга). Такая ориентация тела в пространстве, в дополнение к улучшению условий церебрального венозного оттока, способствует уменьшению напряжения в спине.

Полубоковое положение

Для ретромастоидного доступа используется полубоковое положение, также известное, как положение Джанетта (Janetta position), в честь нейрохирурга, способствовавшего популяризации микроваскулярной декомпрессии пятого черепно-мозгового нерва. Достигается оно поперечным наклоном стола на 10-20° в сочетании с подкладыванием под плечо высокой подушки. Следует избегать крайней ротации головы, способной привести к компрессии контролатеральных яремных вен подбородком.

Положение на боку

Боковое положение может использоваться для доступа к задней теменной и затылочной долям, боковому отделу задней черепной ямки, включая опухоли мостомозжечкового угла и аневризмы позвоночных и основной артерий. Прокладывание подмышечной области подушкой имеет большое значение для предотвращения травмы плечевого сплетения.

Положение на животе

Положение на животе используется при операциях на спинном мозге, затылочной доле, краниосиностозах и задней черепной ямке. Это положение также метко прозвали положением согласия, так как для спинальной хирургии и хирургии задней черепной ямки конечное положение часто включает сгибание шеи, голеней и обратный Тренделенбург. Такая ориентация приводит операционное поле в горизонтальном положение.

Анестезиолог должен иметь план для отсоединения и повторного присоединения мониторов таким образом, чтобы уменьшить интервал времени без мониторинга во время укладывания пациента. Интубация трахеи и укладка пациента в сознании могут быть использованы у больных с нестабильностью шейного отдела позвоночника, отсутствие дополнительного неврологического дефицита у которых должно быть подтверждено до индукции анестезии в окончательном для вмешательства положении на операционном столе. Также это используется у больных с высокой степенью ожирения.

Голова может находиться в скобе жесткой фиксации (крепится перед поворотом), подковообразном подголовнике или одноразовом подголовнике на вспененной основе. Осложнением положения лежа является ишемия сетчатки и слепота из-за давления на глазные яблоки, вызывающего окклюзию центральных сосудов сетчатки; нужно быть очень внимательным и не допускать этого осложнения. Следует время от времени (например, каждые 15 *мин*) и после каждой манипуляции по изменению положения головы или шеи убеждаться в отсутствие давления на глаза.

Не каждая потеря зрения после операции, тем не менее, является результатом прямого давления на глазные яблоки. Ишемическая оптическая нейропатия (ИОН), вероятно, более частая причина послеоперационной потери зрения, чем давление с окклюзией центральных сосудов сетчатки. Причинно-следственные связи ИОН неизвестны, но низкое артериальное давление, низкий уровень гематокрита и большая длительность хирургических операций статистически связаны с этим феноменом[61]. Офтальмологи уже давно знакомы с феноменом передней ИОН у пациентов, которым не проводилась анестезия, и в качестве факторов риска выявили большое количество причин, вызывающих заболевания сосудов (например, гипертония, сахарный диабет, курение, гиперлипидемия), и артериальную гипотензию, особенно развившуюся у гипертоников[62,63]. Кроме того, есть предположения, что некоторые нормальные анатомо-физиологические особенности, в т.ч. малое количество коллатералей или отсутствие ауторегуляции сосудов головки зрительного нерва[62], небольшой, в окружении многих других анатомических структур зрительный нерв («диск группы риска»[64]), внутриглазное давление, повышение которого периодически наблюдалось в ходе длительной операции на позвоночнике[65], и нарушения церебрального венозного оттока[66] могут способствовать возникновению интраоперационной ИОН. Тезис о том, что ИОН является лишь следствием артериальной гипотензии, вероятно, неточное упрощение явления, которое почти наверняка связано с взаимодействием многочисленных предоперационных и интраоперационных факторов[67,68].

Прямое давление может привести к различным степеням компрессионных некрозов лба, верхней челюсти и подбородка, особенно при большой длительности операции. Врач должен убедиться в том, что давление как можно более равномерно распределено по лицу. Другие точки давления, такие как подмышечные впадины, грудь, подвздошные гребни, бедренные каналы, гениталии, колени и пятки, тоже должны быть проверены до начала операции. Следует избегать тракций плечевого сплетения в положении рук «руки вверх». Это обычно может быть достигнуто путем их укладки в положение «90-90» (отведение рук не более 90°, разгибание в локтях не более 90°) и выведения локтей вперед, чтобы не допустить обертывания плечевого сплетения вокруг головки плечевой кости. Для предотвращения отклеивания фиксирующего эндотрахеальную трубку пластыря можно использовать препараты против саливации (например, гликопирролат) и адгезив (например, бензоин).

Одной из основных задач при манипуляциях в положении лежа является профилактика сдавления нижней полой вены, особенно при операциях на поясничном отделе позвоночника. Нарушение венозного возврата приводит к венозному полнокровию в эпидуральных сплетениях и повышает объем кровопотери при операциях на позвоночнике. Оптимизация венозного возврата явля-

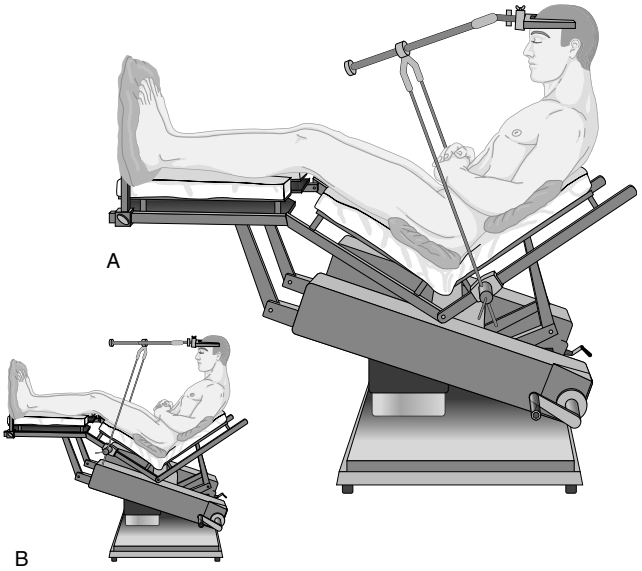


Рис. 63-8 A и **B,** Положение сидя. Пациент, скорее, в положении полулежа, а не сидя. **A**, Фиксатор головы установлен таким образом, что головной конец может быть опущен без необходимости вначале высвобождать голову. **B**, Крепление фиксатора головы к бедренной части стола следует избегать. *(Из Martin JT: Positioning in Anesthesia and Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)*

ется целью использования различных рам для спинальной хирургии, таких как рамы Релтона–Холла (Relton–Hall), Вилсона (Wilson) и Эндрюса (Andrews). Использование данных рам повышает риск воздушной эмболии[69,70], тем не менее, частота ее развития не значительна[71].

Следует уделять внимание профилактике травмы языка в положении на животе. При операциях на шейном отделе позвоночника и задней черепной ямке часто требуется сильно согнуть шею для облегчения хирургического доступа. Такое сгибание приводит к уменьшению передне-заднего размера гипофарингса с возможной ишемической компрессией корня языка (а также мягкого неба и задней стенки глотки) в присутствии инородного тела (эндотрахеальная трубка, эзофагеальный стетоскоп, ротовой воздуховод). Впоследствии может развиться макроглоссия в результате формирования реперфузионного отека в зоне ишемии с быстрой обструкцией дыхательных путей после экстубации (см. ниже). Следует избегать использования без необходимости предметов, находящихся в ротовой полости и глотке. Оставление ротовой полости в раскрытом состоянии неразумно, так как выпавший язык может ущемиться между зубов вследствие неизбежно развивающегося при длительных операциях в положении лежа отека мягких тканей лица. Вложенный между зубов рулон свернутой марли может предотвратить развитие данных осложнений, не добавляя объема гипофаринксу.

Положение сидя

Опубликовано несколько обзоров опыта использования положения сидя[72-76]. Из выводов обзоров следует, что сидячее положение может быть использовано с приемлемыми показателями осложнений, в т.ч. летальных. Эти обзоры были подготовлены центрами, выполняющими от 50 до 100 и более операций в таком положении, но в клиниках, где реже используется это положение, риск осложнений может быть выше. Все чаще и чаще положение сидя заменяется одной из его альтернатив (например, на животе, боковое, полубоковое). Тем не менее, его рано исключать из арсенала используемых положений, так как даже хирурги, склонные использовать альтернативные укладки, могут остановить свой выбор на положении сидя, когда требуется доступ к срединным структурам (например, дно четвертого желудочка, мосто-мозжечковое соединение, червь). Тем не менее альтернативная укладка для хирургии задней черепной ямки существует и как вариант должна быть рассмотрена при наличии противопоказаний к сидячему положению.

Приведение в положение сидя. Правильно уложенный пациент находится в большей степени в модифицированном лежачем, нежели в сидячем, по общепринятым понятиям, положении. Ноги для обеспечения венозного возврата должны находиться как можно выше (как правило, с подушками под коленями). В идеале фиксатор головы должен быть прикреплен не к бедренному или ножному участкам (см. Рис. 63-8B), а к части операционного стола под спиной (см. Рис. 63-8A). Это позволяет в экстренном случае опускать головной конец стола и проводить закрытый массаж сердца, без необходимости вначале высвободить голову из фиксатора.

При выполнении манипуляций в положении сидя, анестезиологу следует измерять и поддерживать перфузионное давление на уровне операционного поля. Лучше всего это достигается поднятием датчика давления на уровень слуховых проходов. При использовании плечевой манжеты артериального давления необходимо провести корректировку показателей в соответствии с гидростатической разницей плеча и операционного поля (32 *см вод. ст.* соответствуют 25 *мм рт. ст.*)

С положением сидя связана серия потенциально опасных осложнений. Нестабильность кровообращения, макроглоссия и квадриплегии обсуждаются в этом разделе. Пневмоцефалия обсуждается в разделе, посвященном пневмоцефалии. Венозная воздушная эмболия (ВВЭ) и парадоксальная воздушная эмболия (ПВЭ) обсуждаются в разделе о венозной эмболии воздухом. Некоторые из этих осложнений возникают при операциях на шейном отделе позвоночника и задней черепной ямке и в других положениях, но чаще всего случаются в сидячем.

Влияние положения сидя на кровообращение. Укладывание пациента в положение сидя во время анестезии содержит некоторый риск нарушения работы сердечно-сосудистой системы, в частности, развитие гипотонии. Некоторым пациентам требуется введение прессорных препаратов. Мероприятия по предотвращению гипотензии включают предпозиционную гидратацию, использование эластичных бандажей на голени для уменьшения перемещений крови под действием гравитации и медленные поэтапные изменения положений секций стола.

У большинства компенсированных пациентов выраженность гемодинамических изменений незначительна. Marshal и соавт.[80] при анестезиях у компенсированных пациентов 22-64 лет наблюдали лишь умеренные сдвиги. АДср оставалось относительно неизменным, тогда как давление заклинивания, ударный объем и сердечный индекс снижались (последний примерно на 15%), хотя и были незначительные вариации в показателях в зависимости от используемого анестетика. Сочетание не изменяющегося АДср (требующее использование легкого анестетика с минимальным влиянием на симпатический тонус) и снижения сердечного индекса предполагает увеличение системного сосудистого сопротивления. Расчеты и наблюдения других исследователей[81] свидетельствуют о значительном подъеме системного сосудистого сопротивления.

Для пациентов, плохо переносящих резкое увеличение системного сосудистого сопротивления, положение сидя может представлять физиологическую угрозу, у них следует рассмотреть возможность выполнения операции в альтернативной позиции. Катетеризация легочной артерии может быть показана при наличии клинических или анамнестических данных о заболевании коронарных артерий или клапанных пороках сердца и при их отсутствии у пациентов от 60 до 65 лет.

Для корректного расчета ЦПД датчик инвазивного АД должен быть калиброван на уровне наружного слухового прохода. У компенсированных пациентов с предполагаемым нормальным состоянием церебральных сосудов ЦПД (АДср – ВЧД) следует поддерживать на уровне не менее 60 *мм рт. ст.* Безопасный нижний уровень давления должен быть выше у пожилых пациентов, пациентов с гипертонией или подтвержденной цереброваскулярной болезнью, у пациентов с дегенеративным заболеванием позвоночника или стенозом позвоночного канала на уровне шеи, вследствие высокого риска снижения перфузии спинного мозга, а также при значительном или длительном давлении ретракторами на ткань головного или спинного мозга во время операции.

Макроглоссия. Периодически публикуются статьи о случаях обструкции верхних дыхательных путей после операций на задней черепной ямке вследствие развития отека структур глотки, включая мягкое небо, заднюю стенку, глотку и корень языка. Формирование отека является результатом реперфузии после травмы или длительной ишемии инородными предметами (обычно средства обеспечения проходимости верхних дыхательных путей), оказывающими давление на эти структуры в условиях длительных операций с продолжительным сгибанием шеи (которое обычно требуется для улучшения доступа). Традиционно (и, несмотря на отсутствие научных доказательств, мы считаем этот вариант идеальным) поддерживают расстояние между подбородком/нижней челюстью и грудиной/ключицей в два пальца, для предотвращения чрезмерного уменьшения передне-задней дистанции ротоглотки. Макроглоссия также может быть связана с используемой во время нейрохирургических операций трансэзофагеальной эхокардиографии (ТЭЭ). Центры, рутинно использующие ТЭЭ в нейрохирургии, применяют для этих целей педиатрические или изготовленные на заказ датчики малого диаметра, для предотвращения травм фарингеальных и периларингеальных структур.

Квадриплегия. Положение сидя рассматривается, как самостоятельная причина редких случаев послеоперационной параплегии. Есть предположение[83], что сгибание шеи, часто необходимое при операциях в сидячем положении, приводит к натяжению или компрессии шейного отдела спинного мозга. Это может рассматриваться в качестве относительного противопоказания для использования данного положения у пациентов с выраженными дегенеративными процессами в шейном отделе позвоночника, особенно с клиническими признаками цереброваскулярной болезни. Прикладные моменты контроля артериального давления приведены в предыдущем разделе по влиянию положения тела на кровообращение. У больных высокого риска вероятность развития послеоперационной квадриплегии может рассматриваться, как обоснование использования соматосенсорных вызванных потенциалов при укладывании пациента в положение сидя.

Пневмоцефалия

Проблема пневмоцефалии чаще всего ассоциируется с операциями на задней черепной ямке в положениях с приподнятым головным концом[84,85]. Во время этих операций попадание воздуха в супратенториальное пространство сходно с его попаданием в перевернутую бутылку. В зависимости от взаимоотношений ствола и височных долей к вырезке намета, давление скоплений воздуха может выравняться по атмосферному, а может и не выравняться. Данное явление имеет отношение к использованию во время анестезии закиси азота, так как проникающая в газ закись будет приводить к увеличению его объема. Во время операции в условиях полностью изолированного внутричерепного газа (по всей видимости, нечастое явление) использование закиси азота будет обладать эффектом, сравнимым с масс-эффектом. Мы не рассматриваем закись в качестве абсолютно противопоказанного анестетика, так как перед закрытием твердой мозговой оболочки такие ситуации редки. Тем не менее необходимо помнить об этом в случаях появления проблем с нарастанием напряженности мозговой ткани при краниотомиях в задней черепной ямке[86,87].

При заднечерепных манипуляциях в положении с приподнятым головным концом, когда закрытие операционной раны достигает момента полной изоляции внутричерепного содержимого по отношению к атмосфере, необходимо прекратить подачу закиси азота, чтобы предотвратить его дополнительное влияние на развитие напряженной пневмоцефалии. Не всегда таким моментом является ушивание твердой мозговой оболочки[88], так как полость может сомкнуться быстрее, учитывая присутствие закиси азота. Использование закиси азота часто наивно полагают единственной причиной напряженной пневмоцефалии. Тем не менее, как осложнение интракраниальных операций, она может развиться совершенно независимо от использования закиси[89].

Напряженная пневмоцефалия является одной из причин задержки или отсутствия пробуждения пациентов после заднечерепных и супратенториальных операций (Рис. 63-9)[89,90]. Это происходит вследствие попадания воздуха в полость черепа у пациентов в положении с приподнятым головным концом, в период уменьшенного объема внутричерепного содержимого за счет комбинации гипокапнии, хорошего венозного оттока, осмотического диуреза и потери ЦСЖ через трепанационное отверстие. После закрытия полости черепа и приведения пациента в окологоризонтальное положение происходит возврат или реаккумуляция ЦСЖ, венозного объема крови и внеклеточной жидкости, и воздушный карман становится несдавливаемым масс-объемом (вследствие очень низкой скорости диффузии азота). Этот масс-объем может приводить к затрудненному восстановлению сознания или сильным головным болям. Наибольшим эффектом формирования остаточных воздушных полостей среди супратенториальных краниотомий обладают операции на основании лобных долей, когда проводятся интенсивные меры по релаксации головного мозга для облегчения субфронтального доступа (см. Рис. 63-9). В конце таких операций, выполняемых обычно в положении на спине лицом вверх, невозможно, как это обычно делается при меньших по площади краниотомиях, заполнить интракраниальное мертвое пространство физиологическим раствором, вследствие чего может образоваться большое пневматоцеле. Мы сомневаемся, что потенциальная воз-

можность развития данного явления определяет противопоказание к использованию закиси азота. Тем не менее уместно отключение ее подачи на этапе закрытия полости черепа. Диагноз пневмоцефалия подтверждается боковым рентгеновским снимком или КТ сканированием. Лечение заключается в наложении трефинационных отверстий с последующей пункцией твердой мозговой оболочки иглой.

При повторной анестезии для нейрохирургической операции или других типов операций необходимо учитывать наличие остаточного внутричерепного воздуха. Воздух обычно визуализируется на компьютерных томограммах в течение 7 дней и более после краниотомии[91]. У пациентов с сохраняющимся дефектом твердой мозговой оболочки и сообщением между носовыми пазухами и внутричерепным пространством пневмоцефалия может развиться снова[92].

Венозная воздушная эмболия

Частота развития ВВЭ зависит от типа операции, положения пациента на операционном столе и способе ее диагностики. При заднечерепных операциях в положении сидя ВВЭ выявляется в 40% случаев прекордиальным допплером и в 76% транспищеводной эхокардиографией[93-96]. Частота ВВЭ при заднечерепных операциях выполняемых в не в сидячем положении значительно меньше (12% при использовании прекардиального допплера по результатам Black и колл.[74]) и, вероятно, но не доказано, средний объем попадающего одномоментно воздуха тоже меньше. Степень ВВЭ очевидно меньше при ламинэктомии на шейном отделе позвоночника (25% при использовании ТПЭ в сидячем положении и 76% для заднечерепных операций[95]). Несмотря на то, что вероятность ВВЭ выше при операциях на задней черепной ямке и верхних сегментах шейного отдела позвоночника, угроза ее развития есть и при супратенториальных манипуляциях. Чаще при удалении опухолей, парасагиттальных или фалькс-менингиом с прорастанием в задний отдел сагиттального синуса (Рис. 63-10) и краниосиностозах, особенно у детей[97,98]. Места креплений скобы Мэйфилда и изолированные скопления воздуха или газа (закиси азота, ксенона) под давлением также могут быть источниками ВВЭ, хотя и редко клинически значимой.

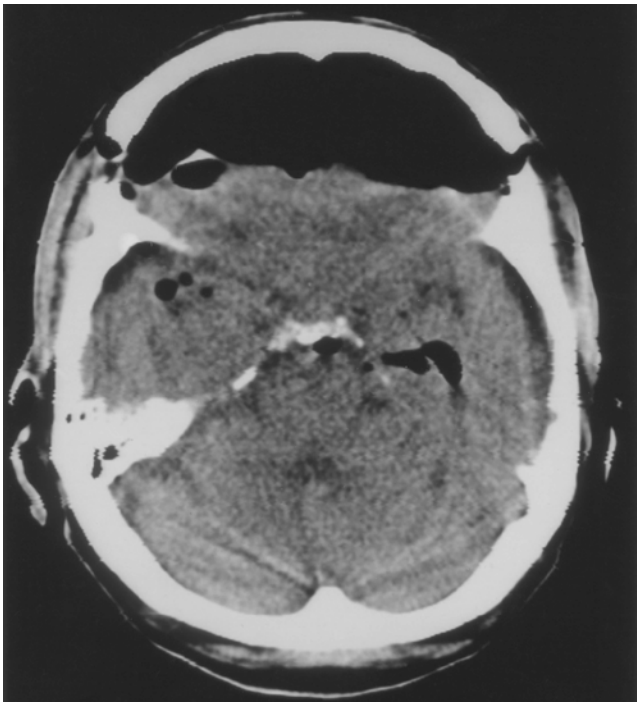


Рис. 63-9 На послеоперационном КТ снимке представлена выраженная пневмоцефалия при субфронтальном доступе к супраселлярной глиоме. Сразу после операции пациент был заторможен, ажитирован и жаловался на сильную головную боль

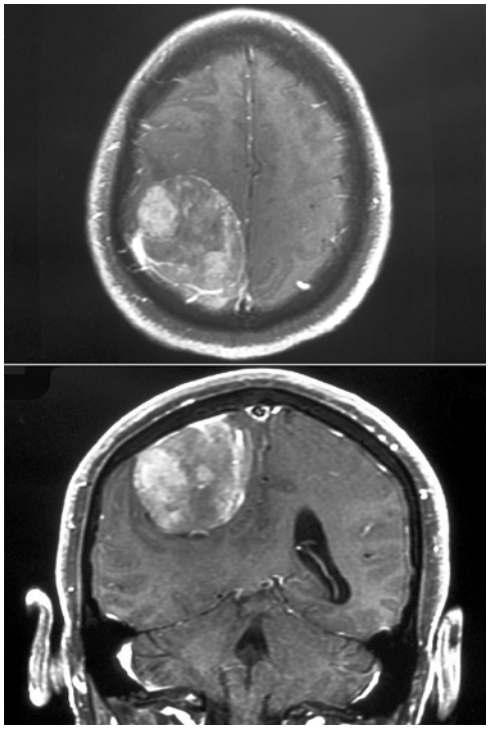


Рис. 63-10 Аксиальный (*верхний*) и корональный (*нижний*) МРТ срез парасагиттальной менингиомы. Резекция менингиомы в проекции над сагиттальным синусом или прилегащему к нему конвексу или фальксу представляет риск ВВЭ вследствие близости сагиттального синуса (треугольная структура в верхней части межполушарной щели на *нижнем срезе*)

Наиболее частыми причинами критической ВВЭ являются главные церебральные венозные синусы, в частности, поперечный, сигмовидный и задняя часть сагиттального синуса, которые из-за крепления к твердой мозговой оболочке не спадаются. Воздух может проникнуть также через вены-выпускники, особенно через расположенные в подзатылочной мускулатуре, диплоическом

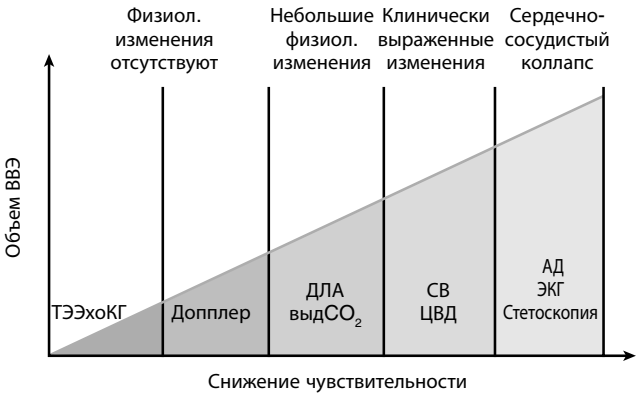


Рис. 63-11 Чувствительность различных методов мониторинга венозной воздушной эмболии (ВВЭ). АД – артериальное давление; СВ – сердечный выброс; ЦВД – центральное венозное давление; ЭКГ – электрокардиограмма; выдCO_2 – выдыхаемый углекислый газ; ДЛА – давление в легочной артерии; физиол – физиологические; ТЭЭ – трансэзофагеальное эхо

Рис. 63-11 демонстрирует ответ различных методов диагностики воздушной эмболии. Табл. 63-6 представляет приемлемые действия при выявлении ВВЭ

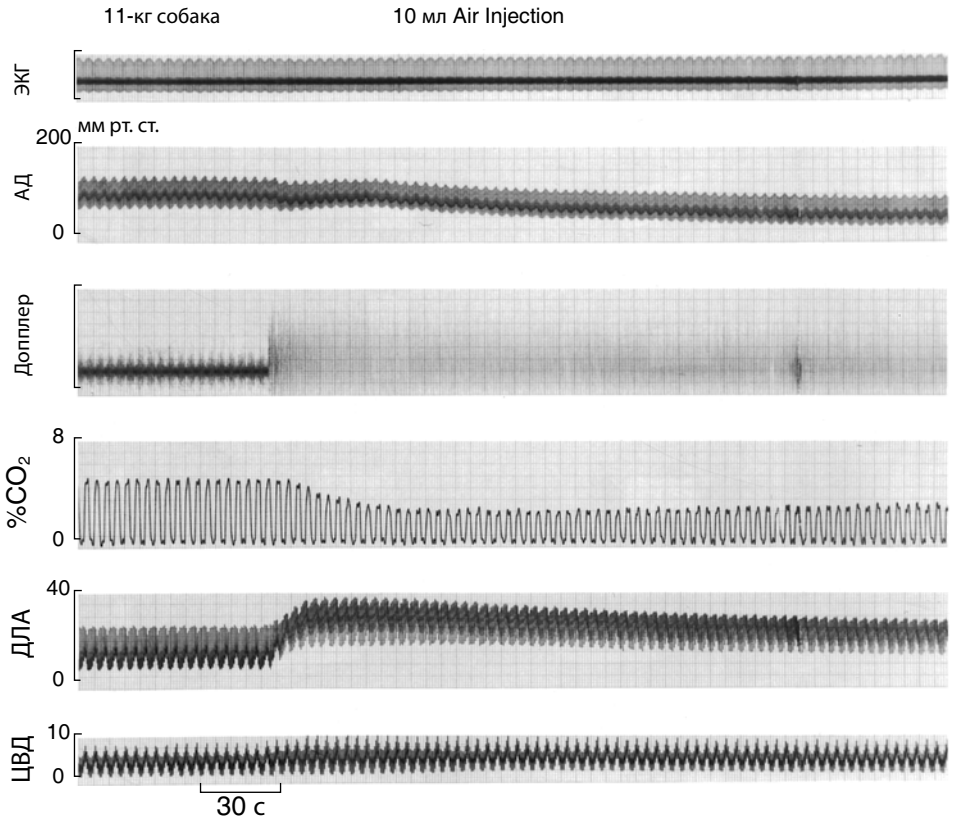


Рис. 63-12 Реакция ЭКГ (ЭКГ), артериального давления (АД), давления в легочной артерии (ДЛА), обще-выдыхаемого углекислого газа (%CO_2), прекордиального допплера и центрального венозного давления (ЦВД) на введение в вену 10 *мл* воздуха в течение 30 *с* у собаки 11 *кг*

пространстве (которые могут быть повреждены при краниотомии и при фиксации), и эпидуральные вены шейного отдела позвоночника. Мы уверены, что, несмотря на отсутствие подтверждения этому исследованиями, вероятность ВВЭ при ламинэктомиях на шейном уровне наиболее высока при доступе, требующем диссекции субокципитальных мышц с потенциальной возможностью вскрытия просвета вен-выпускников, что приводит к их сообщению с атмосферой в месте доступа в затылочную кость. Также есть совершенно, казалось бы, невероятное свидетельство[99] того, что воздух, находящийся под давлением в желудочках или субдуральном пространстве, способен проникнуть в венозную систему, вероятно, так, как это делает ликвор.

Диагностика венозной воздушной эмболии

Методы диагностики, используемые для выявления ВВЭ должны обладать: 1) высокой чувствительностью, 2) высокой специфичностью, 3) быстрым ответом, 4) количественным представлением ВВЭ, 5) способностью отражать восстановление после ВВЭ. Комбинация прекардиального допплера и мониторинга выдыхаемого CO_2 соответствует данным критериям и является в настоящее время стандартом мониторинга. Допплер, установленный в правой или левой парастернальной области между вторым и третьим или третьим и четвертым ребрами, имеет высокий уровень диагностики воздушных эмболов[100], и при получении хорошо слышимых сердечных тонов других маневров для подтверждения правильности установки датчика не требуется. ТПЭ более чувствителен к ВВЭ, чем прекардиальный допплер (Рис. 63-11)[101], и также способен выявить шунтирование воздуха справа-налево[95,102-104]. Его безопасность при длительном использовании (особенно при выраженном сгибании шеи), однако, не подтверждена. Теоретически привлекательным можно считать анализ выдыхаемого азота. Тем не менее изменения концентрации выдыхаемого азота, вызываемые небольшими объемами ВВЭ, очень малы, что ограничивает данный метод чувствительностью используемых датчиков (см. Рис. 63-11)[105].

Табл. 63-6 Предотвращение дальнейшего попадания воздуха

Сообщить хирургу (омывание физ. р-ром или тампонирование операционной раны)
Компрессия яремных вен
Опустить голову
Лечение последствий/удаление воздуха
Аспирировать через катетер в правом отделе сердца
Прекратить подачу закиси азота
Увеличить фракцию кислорода до 100%
Использовать вазопрессоры/инотропы
Непрямой массаж сердца

Катетер в правых отделах сердца

Катетеризация правых отделов сердца необходима при всех заднечерепных операциях в положении сидя. Несмотря на то, что катастрофическая, жизнеугрожающая ВВЭ происходит достаточно редко, позволяющий немедленно удалить воздух из сердца катетер является обязательным условием проведения реанимационных мероприятий. Еще реже ВВЭ случается в положениях отличных от сидячего, что обоснованно, после документированного обсуждения с хирургом, позволяет обойтись без установки правопредсердного катетера на время операции. Факторы, влияющие на принятие решения, включают предполагаемый риск ВВЭ, связанный с проводимой манипуляцией, и физиологические резервы пациента.

Примером операции, при которой не прибегают к использованию правопредсердного катетера, является микроваскулярная декомпрессия пятого черепно-мозгового нерва при невралгии тройничного нерва или седьмого

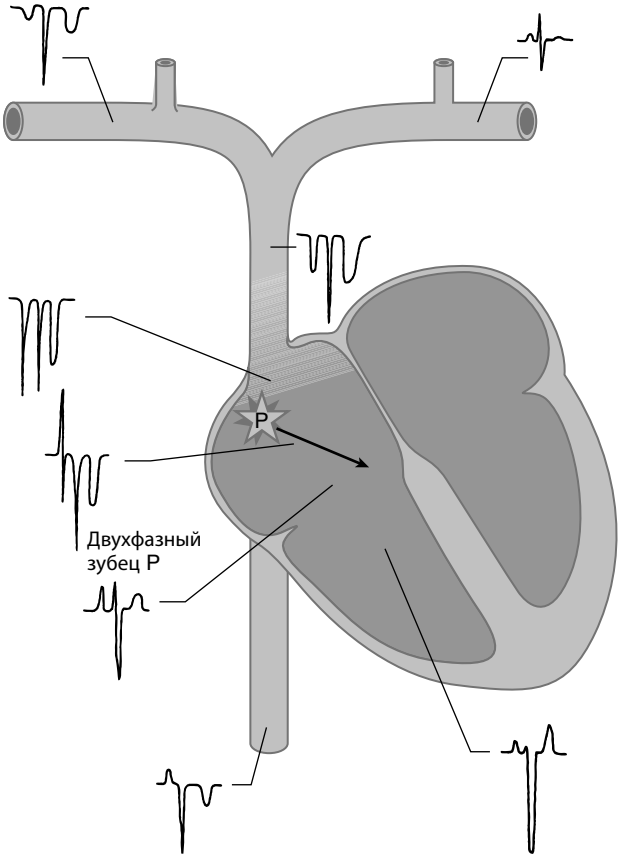


Рис. 63-13 Формы ЭКГ (электрокардиограммы) в различных отделах сердца при использовании центрального венозного катетера в качестве внутрисердечного ЭКГ электрода. Представленные формы ЭКГ наблюдаются при мониторировании II стандартного отведения и присоединении положительного электрода (электрод с ноги) к катетеру. P указывает на синоатриальный узел. *Жирная черная стрелка* указывает на вектор волны P. Обратите внимание на равнодвухфазный зубец P при положении катетера в середине правого предсердия[107]

черепно-мозгового нерва при гемифациальном спазме. Нечастые ретромастоидные краниотомии, проводимые чаще всего в горизонтальном полубоковом положении, характеризуются (в нашем институте) низкой частотой развития допплер-определяемой ВВЭ. Прежде чем отказываться от рутинного использования правопредсердного катетера, необходимо ознакомиться с местной хирургической практикой, особенно касающейся операций, проводимых в положении с приподнятым головным концом. При операциях Джанетта (Janetta) ретромастоидная краниотомия выполняется в углу, образуемом поперечным и сигмовидным синусами, а венозные синусоиды и вены-выпускники чаще всего располагаются в затылочной кости. В случае выполнения данной операции в положении операционного стола с приподнятым под любым углом головным концом риск значимой ВВЭ будет высок.

Какую вену следует использовать для доступа к правым отделам сердца?

Несмотря на то, что некоторые хирурги могут просить не использовать вены шеи, умело установленный яремный катетер обычно приемлем. В очень редких случаях при высоком ВЧД нежелательно опускание головы пациента при обеспечении венозного доступа. Неблагоприятная анатомия с высокой вероятностью затруднений при канюляции и формирования гематомы может способствовать выбору альтернативного доступа. Доступ к плечевым венам значительно облегчен за счет наборов с многопросветным катетером, использующих методику Сельдингера для катетеризации и длинный проводник с J-образным кончиком для преодоления подмышечного и дельтопекторального углубления.

Позиционирование правопредсердного катетера. Bunegin[106] и соавт. предлагают устанавливать многопросветный катетер с кончиком на 2 *см* ниже сочленения верхней полой вены и предсердия, а однопросветный на 3 *см* выше. Такая незначительная разница в расположении может играть роль для оптимального удаления небольших объемов воздуха при сохраненном сердечном выбросе, а при удалении больших объемов в условиях сердечно-сосудистого коллапса приемлемой будет любая локализация в правом предсердии. Установка может быть подтверждена 1) рентгеноскопией, 2) изменениями волны внутрисосудистого давления или 3) внутрисосудистой ЭКГ[107]. Несмотря на отсутствие данных литературы в поддержку практики установки катетера через внутреннюю яремную вену, использование этого доступа возможно, если катетер свободно продвигается до уровня второго-третьего межреберья.

Точное позиционирование центрального венозного катетера в правом предсердии может быть достигнуто использованием внутрипредсердной электрограммы. ЭКГ-электрод, установленный в середину правого предсердия, вначале «видит» нарастание положительного заряда в то время, как развивающийся вектор P-зубца подходит к нему (Рис. 63-13), и далее нарастание отрицательного заряда проходящей и удаляющейся волны деполяризации предсердий. Конечный двухфазный зубец P является характерным для внутрипредсердного расположения электрода. Форма ЭКГ, наблюдаемая в различных внутрисосудистых положениях, представлена на Рис. 63-13. Для уменьшения угрозы электрического пробоя, предпочтителен аппарат ЭКГ, питающийся от батареек, при этом при постановке катетера следует отключить от пациента всю электрическую аппаратуру, в которой нет необходимости (см. Табл. 63-6).

Парадоксальная воздушная эмболия

Серьезную проблему вызывает возможность прохождения воздуха через межпредсердную перегородку по незаращенному овальному окну (у взрослых наблюдается в 25% случаев)[108]. При этом возрастает риск развития серьезных церебральных и коронарных осложнений, несмотря на отсутствие точного определения, какие же все-таки осложнения действительно являются результатом ПВЭ. Несмотря на то, что никто с уверенностью не может назвать давление, способное привести к открытию овального окна, считают, что таким давлением может быть градиент в 5 *мм рт. ст.* В клинических исследованиях Mammoto и колл.[104] наблюдали развитие ПВЭ только при выраженных воздушных эмболиях, предполагая необходимость существенного повышения давления в правых отделах сердца в качестве важного предрасполагающего фактора ПВЭ.

В нескольких клинических исследованиях изучали факторы, влияющие на градиент давления между правым (ППД) и левым (ЛПД) предсердиями. Использование ПДКВ приводило к увеличению количества случаев положительного ППД по отношению к давлению заклинивания легочной артерии[109], а обильное введение жидкости (например, 2800 *мл*/пациента против 1220 *мл*/контрольная группа[110]) – к его уменьшению. В результате сократилась практика использования ПДКВ, рекомендуемая ранее для ограничения проникновения воздуха, а использова-

ние больших объемов жидкости у пациентов при заднечерепных операциях увеличилось. Последующие данные свидетельствовали о том, что, несмотря на более высокое среднее давление в левом предсердии, чем в правом, ПВЭ может все-таки происходить вследствие временной реверсии межпредсердного градиента при каждом сердечном цикле[111].

Некоторые центры с целью выявления пациентов с незаращенным овальным окном и принятия решения об интраоперационном положении рекомендуют в предоперационном периоде выполнять пузырьковый тест с последующим прекардиальным эхо[96], транскраниальным допплером (ТКДГ)[112] или предпозиционным ТПЭ[113]. Также рекомендуется применять интраоперационное ТПЭ для выявлении ПВЭ[95,103]. Такая практика не повсеместна[76] и на момент написания главы (2009) не является общепринятым стандартом мониторинга. Вследствие небольшой частоты осложнений, связываемых с ПВЭ, убежденные в оптимальности положения сидя для определенных операций нейрохирурги неохотно отказываются от его использования на основании, казалось бы, очень малой вероятности получить у пациента осложнения.

Чрезлегочное прохождение воздуха

Воздух, по-видимому, время от времени может пересекать легочную капиллярную сеть и достигать системного русла[115,116]. Чрезлегочное прохождение воздуха наиболее вероятно при больших объемах воздуха, достигших легочного сосудистого «фильтра»[117,118]. Также есть свидетельства того, что легочные вазодилататоры, включая ингаляционные анестетики, способны уменьшать порог чрезлегочного пассажа[117-119]. Разница между анестетиками ничтожна. Тем не менее подача закиси должна быть немедленно прекращена, даже при незначительной ВВЭ, из-за вероятности попадания воздуха в левые отделы сердца через незаращенное овальное окно или легочную сосудистую сеть.

Методы уменьшения вероятности развития венозной воздушной эмболии

Как уже отмечено ранее, ПДКВ предлагалось в качестве средства профилактики развития ВВЭ или действий при ВВЭ для предотвращения дальнейшего попадания воздуха. Perkins и Bedford[109], однако, говорят о том, что ПДКВ увеличивает риск ПВЭ, и возражают против его применения у нейрохирургических пациентов в положении сидя. Аргументируют они это тем, что даже 10 *см* ПДКВ не будут приводить к положительному давлению в церебральных венозных структурах, которые могут быть на 25 *см* выше уровня сердца. Неэффективность ПДКВ[120] и сравнительное превосходство компрессии яремных вен[121,122] для повышения церебрального венозного давления подтверждено рядом исследований. Надувные шейные манжеты с возможностью быстрого раздувания в случае ВВЭ изучались на животных и использовались на пациентах Pfitzner и MakLean[123]. Есть дополнительные аргументы против резкого применения ПДКВ при ВВЭ. Проводимый таким образом прием Вальсальвы способствует парадоксальной эмболии. В дополнение к вышесказанному нарушение системного венозного возврата, провоцируемое неожиданным ПДКВ, может быть нежелательным в условиях дисфункции системы кровообращения, уже вызванной эпизодом ВВЭ.

Представлялось, что при развитии гемодинамически значимой ВВЭ пациента следует укладывать в положение на левом боку. Суть метода заключается в том, чтобы воздух остался в правом предсердии, где он не будет выступать в роли заглушки для левого желудочка и будет доступен удалению через правопредсердный катетер. Первая проблема в том, что приведение пациента с головой в скобе для жесткой фиксации в такое положение невозможно. Кроме того, единственная попытка изучить эффективность этого маневра, хотя и выполненная на собаках, не выявила его преимущества для гемодинамики[124].

Закись азота. N_2O диффундирует в скопившиеся в сосудистом русле пузырьки воздуха. Следует сразу прекратить подачу N_2O при клинически выраженной ВВЭ для предотвращения увеличения негативного влияния на кровообращение. Как отмечено ранее, ПВЭ является дополнительным аргументом в пользу прекращение подачи N_2O уже после развития ВВЭ. При развитии выраженной ВВЭ в независимости от того, как манипулировали градиентом ППД–ЛПД прежде, давление в правом предсердии резко возрастает по отношению к левому[125], что, следовательно, значительно увеличивает риск ПВЭ у пациентов с незаращенным овальным окном[104]. Следует ли вообще использовать закись азота у пациентов с риском ВВЭ? Некоторые анестезиологи, возможно, решают идти по пути наименьшего сопротивления, просто не применяя этот анестетик и избегая тем самым любых беспокойств, связанных с ним. Тем не менее N_2O может использоваться, принимая во внимание то, что она никак не влияет на частоту развития ВВЭ[126] и не увеличивает гемодинамический ответ на ВВЭ, при условии ее отключения в случае развития эпизода ВВЭ[127].

Мониторинг

Способы неврологического мониторинга обсуждены в Гл. 46. Инвазивный мониторинг часто необходим в нейрохирургии. В Табл. 63-7 перечислены показания для катетеризации артерии.

Пациенты с повышенным ВЧД могут плохо переносить кровенаполнение сосудов, которое часто сопутствует внезапной гипертензии, развивающейся вследствие поверхностной анестезии. Хирургическое лечение причин повышенного ВЧД часто сопровождается внезапной гипотензией из-за прекращения передаточной компрессии ствола. Мониторинг артериального давления «удар за ударом» служит важным показателем глубины анестезии и ранним признаком неврологического повреждения. Большая часть головного мозга не обладает чувствительностью. Следовательно, интракраниальная часть нейрохирургической операции практически лишена болевой стимуляции, что позволяет считать достаточным поверхностную анестезию для поддержания стабильности кровообращения. Анестезиологу следует постоянно осознавать возможность внезапного пробуждения пациента (чаще всего связанного с тракцией или раздражением черепных нервов). Это особенно важно при отказе от миоплегии при использовании электромиографии с лицевых мышц для контроля целостности черепных нервов. Реакция артериального давления может выявить неизбежное пробуждение. Также реакция артериального давления может предупредить хирурга об избыточном или невыявленном раздражении, тракции или компрессии ткани или нервов. Чаще всего это происходит при операциях на задней черепной ямке, включающих манипуляции на стволе головного мозга или черепных нервах, о чем незамедлительно надо сообщить оперирующему хирургу.

Табл. 63-7 Относительные показания к инвазивному мониторингу артериального давления

Повышенное ВЧД
Ишемия или начальная ишемия нервных тканей
Недавнее САК
Недавняя ЧМТ
Недавнее повреждение спинного мозга
Планируемое или вероятное временное пережатие сосуда
Нестабильность кровообращения
Травма
Повреждение спинного мозга (спинальный шок)
Положение сидя
Вероятная барбитуровая кома
Вероятность индуцированной гипотензии
Вероятность индуцированной гипертензии
Планируемая или вероятная большая кровопотеря
Клипирование аневризмы
Артериовенозные мальформации
Сосудистые опухоли
Опухоли с вовлечением крупных венозных синусов
Краниофациальная реконструкция
Расширенные операции по поводу краниосиностоза
Планируемая поверхностная анестезия без миоплегии
Манипуляции/компрессии/диссекция ствола головного мозга
Планируемые манипуляции на черепных нервах (особенно на тройничном нерве)
Польза для послеоперационной интенсивной терапии
Гиперволемия
ЧМТ
Несахарный диабет
Сопутствующие заболевания сердца

ВЧД – внутричерепное давление; САК – субарахноидальное кровоизлияние; ЧМТ – черепно-мозговая травма

Использование правопредсердного катетера обсуждено в разделе по венозной воздушной эмболии. Таким образом, предполагаемая кровопотеря, объем вводимых растворов (включая использование маннитола) и оценка физиологических резервов пациента определяют необходимость установки центрального катетера и катетера в легочную артерию. Использование прекардиального допплера также описано в разделе по венозной воздушной эмболии.

Тактика инфузионной терапии

Общие принципы инфузионной терапии (см. Гл. 54) для нейрохирургической анестезии заключаются в (1) поддержании нормоволемии и (2) недопущении снижения осмолярности сыворотки. Первый принцип является производным от концепции, представленной в разделе, посвященном управлению артериальным давлением, которое при нейрохирургических операциях и интенсивной терапии в идеале следует поддерживать на значениях, нормальных для пациента. Поддержание нормоволемии просто один из элементов поддержания нормального АДср. Второй принцип основан на том, что снижение осмолярности сыворотки приводит к отеку здорового и поврежденного головного мозга[128]. Введение растворов, содержащих свободную воду (т.е. жидкости, которые не имеют достаточно растворенных веществ, отличных от глюкозы, чтобы сделать их изоосмолярными по отношению к крови), уменьшает осмолярность сыворотки, если количество свободной воды больше, чем требуется для поддержания ее текущих потерь.

Чаще всего во время операции используются физиологический раствор и Рингер-лактат. При 308 *мОсм/л* физиологический раствор слегка гиперосмолярен по отношению к плазме (295 *мОсм/л*). Его недостатком является способность при введении в больших объемах вызывать гиперхлоремический метаболический ацидоз[129]. Физиологическое значение этого ацидоза, который распространяется на внеклеточную, но не на внутриклеточную жидкость, пока неясно. При уже существующем ацидозе он, как минимум, способен запутать диагностический процесс. В результате многие анестезиологи преимущественно используют раствор Рингер-лактата. Хотя содержащий лактат раствор Рингера (273 *мОсм/л*) теоретически не является идеальным для восполнения кровопотери, потерь в третье пространство или неощутимых потерь, он служит в качестве разумного компромисса для одновременного достижения обеих целей и удобен в большинстве случаев. Тем не менее этот раствор гипоосмолярен и в эксперименте на здоровых животных при введении в больших объемах способен уменьшить осмолярность сыворотки и вызвать отек головного мозга[128]. При необходимости введения больших объемов жидкости (например, значительная потеря крови, множественные травмы), мы чередуем литр за литром, Рингер-лактат и физиологический раствор.

Часто возникает дискуссия в отношении кристаллоидных растворов в сравнении с коллоидными. Чаще всего она возникает в контексте черепно-мозговой травмы. Хотя у многих имеются твердые убеждения, касающиеся этого вопроса, существует только одно свидетельство того, что снижение коллоидно-онкотического давления в отсутствие изменения осмолярности может способствовать увеличению отека головного мозга в условиях экспериментальной черепно-мозговой травмы[130]. Градиент транскапиллярных мембранных давлений, который может быть получен путем снижения коллоидно-онкотического давления, очень мал в сравнении с тем, который вызывает осмолярность сыворотки. Тем не менее, по всей видимости, этот небольшой градиент имеет возможность, вероятно, при повреждении гематоэнцефалического барьера средней степени тяжести, приводить к увеличению отека. При этом представляется разумным выбирать ту модель введения жидкости, которая в дополнение к поддержанию нормальной осмолярности сыворотки будет препятствовать существенному снижению коллоидно-онкотического давления. Для большинства плановых трепанаций черепа не требуется введения коллоидных растворов. В ситуациях, требующих значительных объемов введения (например, множественные травмы, разрыв аневризмы, повреждение церебрального венозного синуса, введения жидкости для поддержания давление наполнения при барбитуровой коме), может быть целесообразным сочетание изотонических кристаллоидных и коллоидных растворов.

Какой коллоидный раствор следует применять

На основе местного эмпирического опыта мы рассматриваем альбумин в качестве возможного разумного выбора коллоидного раствора. В литературе, однако, существуют противоречивые мнения по этому поводу. Наиболее свежий анализ групп пациентов в Исследовании Альбумин в сравнении с Физиологическим Раствором (Saline versus Albumin Fluid Evaluation – SAFE) у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой (по шкале комы Глазго GCS от 3 до 8 баллов) показал более низкую смертность у больных, получавших физиологический раствор[131]. Этому нет четкого объяснения. Неизбежным является предположение о формировании более трудноразрешимого отека головного мозга. В отличие от предыдущего,

ретроспективное исследование (т.е. не идеально научное) по сравнению исходов после волемической поддержки у пациентов с вазоспазмом на фоне САК показало худшие результаты у тех, кому вводили физиологический раствор вместо альбумина[132]. Наконец, появляющиеся данные литературы, содержащие результаты доклинических и клинических исследований, показывают улучшение неврологического исхода при введении альбумина после инсульта[133]. Этих данных было достаточно для определения необходимости в исследовании III фазы на людях, которое началось в 2006 г.[134] В лучшем случае, данные существующей литературы могут послужить основанием к ограничению объемов вводимого альбумина у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой, хотя определяющие наблюдения должны быть повторно воспроизведены перед тем, как сформировать твердый принцип.

Введения декстран-содержащих растворов обычно избегают из-за их влияния на функцию тромбоцитов. Различные растворы крахмалов в нейрохирургии следует использовать с осторожностью, потому что, в дополнение к дилюционному снижению факторов свертывания крови, они непосредственно взаимодействуют с тромбоцитами и фактором комплекса VIII[135]. Литературу, посвященную коагуляционным эффектам крахмалов, необходимо воспринимать с пониманием того, что воздействие на коагуляцию пропорционально средней молекулярной массе синтезируемого крахмала. В Северной Америке применяются препараты с большим молекулярным весом. В нейроанестезиологии при использовании растворов врачу следует придерживаться рекомендаций производителей по ограничению вводимого объема и уменьшать его в ситуациях, когда есть и другие причины нарушений механизмов свертывания. Несколько сообщений о случаях кровотечений у нейрохирургических больных были соотнесены с введением гидроксиэтилкрахмалов. Все эти случаи были связаны с превышением рекомендуемого производителем максимального объема 20 *мл/кг/сут*[136] или введением непревышающих объемов в течение нескольких дней с вероятным эффектом накопления[137]. Решение, использовать или не использовать эти препараты часто является вопросом локального восприятия данной проблемы. Если они все же применяются, следует придерживаться рекомендуемых производителем предельных объемов (20 *мл/кг/сут*) введения.

В настоящее время существует повышенный интерес к использованию гипертонических растворов для реанимации пострадавших с тяжелой сочетанной травмой[138] и, в частности, у пациентов с неврологическими повреждениями[52,139]. Тем не менее улучшение исходов при применении гипертонических растворов до сих пор не доказано[139]. Представляются маловероятными существенные различия в первоначальном влиянии на ВЧД этих растворов и эквиосмолярного действия маннитола на головной мозг[140,141] (хотя необходимо отметить, что есть сообщения о больных, которые становятся невосприимчивыми к маннитолу, но при этом гипертонический раствор им помогает)[53,142]. В настоящее время, при принятии окончательных решений о целесообразности и значимости этих растворов в интенсивной терапии, однозначен тот факт, что они должны приниматься на основе конкретных церебральных эффектов. Более вероятно, что окончательное решение относительно этого класса растворов следует принимать на основе их воздействия на системный кровоток. Как правило, растворы, более эффективно восстанавливающие системную гемодинамику, «выгоднее» для поврежденного головного мозга. Это можно утверждать с оговоркой что вызванная любым раствором устойчивая гиперосмолярность (например >320 *мОсм/л*), способна привести к отеку головного мозга за счет эффекта «отдачи».

Гипотермия

Влияние гипотермии на физиологию головного мозга и его потенциальные защитные механизмы представлены в Гл. 13. Эффективность умеренной гипотермии (от 32°*C* до 34°*C*), заключающаяся в уменьшении повреждения нервных тканей после стандартизированной церебральной и спинальной ишемии, была доказана во многих лабораториях. Исходя из этого, использование индуцированной гипотермии при цереброваскулярных операциях, в частности, по поводу аневризм и, иногда, АВМ получило широкое распространение. Международное многоцентровое исследование умеренной гипотермии у относительно сохранных пациентов (выборка из 1001 случаев), перенесших операции по поводу аневризм, тем не менее, не выявило никаких улучшений в неврологических исходах[143]. Таким образом, практика рутинного применения интраоперационной гипотермии, скорее всего, уменьшится.

Хотя умеренная гипотермия должна увеличивать риск нарушений коагуляции и сердечного ритма, этих проблем не было отмечено при обычно используемых температурных диапазонах (от 32°*C* до 34°*C*). Возникал вопрос о том, где должна регистрироваться температура тела, чтобы лучше отражать температуру головного мозга при трепанации черепа[144]. Температуры пищевода, барабанной перепонки, легочной артерии и луковицы яремной вены схожи между собой и способны обеспечить разумное отражение температуры срединных структур мозга, в то время как температура мочевого пузыря – нет. Поверхностные слои коры головного мозга могут быть существенно холоднее, чем глубокие или температуры центра.

Поскольку ишемия признается фактором, влияющим на повреждения нейронов после травм головы[23,145], гипотермия также изучалась в лаборатории применительно к черепно-мозговой травме[146]. Она была эффективной, что способствовало проведению, по меньшей мере, четырех одноцентровых исследований умеренной гипотермии, проводимой в течение от 24 до 48 *ч* при ЧМТ[147-150]. Эти исследования выявили некоторые физиологические нарушения, связанные с большой длительностью умеренной гипотермии, все они купировались при восстановлении нормальной температуры. Эти нарушения включали снижение клиренса креатинина, повышение активности ферментов поджелудочной железы и предположительно более высокой скорости развития инфекционных осложнений. По результатам одного из исследований уменьшалось число случаев развития судорог. В итоге было проведено многоцентровое, проспективное исследование гипотермии, не показавшее преимуществ гипотермии (33°*C*), индуцированной в течение 8 *ч* после травмы и поддерживаемой в течение 48 *ч*[151]. Апостериорный анализ подгрупп показал, что исходы у рандомизированных в группу охлаждения пациентов в возрасте моложе 45 лет, которые прибыли в лечебное учреждении с температурой менее 35°*C*, были лучше. В настоящий момент проводится исследование с протоколом, направленным на достижение более быстрого охлаждения.

Вследствие отсутствия продемонстрированной на людях эффективности, рутинное использование гипо-

термии в нейрохирургии не может быть рекомендовано. Решение использовать ее, как правило, в контексте хирургии аневризм, будет носить характер локального. Мы продолжаем использовать умеренную гипотермию избирательно, чаще всего у пациентов с очень высоким риском интраоперационной ишемии. При использовании гипотермии следует внимательно относиться к вероятности развития аритмии сердца и коагуляционной дисфункции при слишком низкой температуре, и к необходимости адекватного отогревания пациента до пробуждения, чтобы не допустить дрожи и повышений давления.

Развивается еще одно направление применения умеренной гипотермии. Два многоцентровых исследования показали улучшение неврологических исходов у пациентов с засвидетельствованной остановкой сердца, индуцированной в течение 4 *ч* гипотермией с цифрами от 32°C до 34°C и выдержанной в течение 12-24 *ч*[152,153]. Широкое клиническое применение гипотермии пропагандируется международной целевой группой[154]. Тем не менее, системное клиническое применение развивается медленно, вероятно, из-за времени, необходимого для технического дооборудования и внесения в протоколы интенсивной терапии.

Пробуждение пациента

Большинство практикующих нейроанестезию врачей уверены в главенстве принципа «гладкого» пробуждения – без кашля, напряжения и артериальной гипертензии. Предотвращение резких подъемов артериального давления считается желательным, поскольку известно, что артериальная гипертензия может способствовать развитию внутричерепного кровотечения и формированию отека[155-158]. В условиях плохой ауторегуляции церебральных сосудов гипертензия также способна вызвать гиперемию и повысить таким образом ВЧД. Большая часть соображений, касающихся кашля и напряжения, имеет общую основу. Внезапное увеличение внутригрудного давления передается на артерии и вены, производя кратковременное повышение давления в церебральных артериях и венах с тем же арсеналом возможных последствий: формирование отека, развитие кровотечения и повышение внутричерепного давления.

Кашель представляет особый интерес при определенных манипуляциях. В транссфеноидальной хирургии гипофиза, когда хирург вскрывает, а затем прилагает все усилия для закрытия паутинной оболочки с целью предотвратить истечение ЦСЖ, кашель способен свести на нет эти усилия из-за внезапного и значительного увеличения давления ЦСЖ. Сообщение между внутричерепным пространством и носовой полостью повышает риск развития послеоперационного менингита. При других операциях, в частности, на основании передней черепной ямки, также существует теоретическая вероятность попадания воздуха в полость черепа и формирования клапанного механизма напряженной пневмоцефалии. Последнее может произойти только при кашле, развившемся после удаления эндотрахеальной трубки.

В настоящее время не хватает систематических клинических данных для определения перспектив фактической величины рисков, связанных с пробуждениями, которые можно считать не «гладкими». Ретроспективное исследование показало, что повышенное артериальное давление после операции коррелировало с внутримозговым кровотечением после трепанации черепа[159]. Тем не менее артериальная гипертензия, возникающая при пробуждении, не коррелирует с послеоперационными внутримозговыми кровоизлияниями. Хотя в одном клиническом исследовании показали связь повышенной скорости МК с гипертензией при пробуждении[160], во втором исследовании отметили, что 60% увеличение скорости МК имеет место даже при отсутствии гипертензии, и пришли к выводу, что гиперемия может быть нормальным сопутствующим состоянием при выходе из анестезии[161]. Связь между временем гипертензии и формированием отека также не подтверждена. Внезапное значительное повышение артериального давления у животных в анестезии может привести к повреждению гематоэнцефалического барьера с экстравазацией индикатора, такого как, например, синька Эванса[156]. Тем не менее нет свидетельств того, что преходящее давление, создаваемое кашлем или повышенным артериальным давлением, связано с формированием отеков. Все же представляется целесообразным принимать меры для их предотвращения, при условии, что эти меры сами по себе не будут способствовать развитию осложнений.

Распространенным способом профилактики системной гипертензии во время последних этапов трепанации черепа является упреждающее или по факту (или оба метода) введение вазоактивных препаратов, чаще всего лабеталола и эсмолола[162]. Другие препараты, в т.ч. эналаприл, никардипин и дилтиазем, также использовались с этой целью с хорошим эффектом. Есть сообщение о способности дексмедетомидина, введенного во время операции, уменьшать гипертензивную реакцию на пробуждение[163].

Существует также много подходов к профилактике кашля и напряжения. У нас есть несколько убеждений. Мы поощряем включение в анестезии «столь много наркотических аналгетиков, насколько это возможно, при условии, что они не будут угнетать спонтанную вентиляцию по окончании операции». Эта практика основана на том же физиологическом эффекте, который оправдывает введение кодеина и близких соединений в качестве противокашлевых препаратов (т.е. наркотическое подавление рефлексов с дыхательных путей). У нас также есть убеждение, что пациенты пробуждаются быстрее и более гладко, когда последний ингаляционный анестетик был N_2O, и что врачи должны стремиться избегать уровня анестезии «ни здесь, ни там», когда пациентов пытаются пробудить на фоне остаточной выдыхаемой концентрации ингаляционных анестетиков порядка 0,2-0,3 МАК. Распространенной практикой среди нейроанестезиологов является относительно раннее прекращение подачи основного летучего анестетика с дополнением остаточных концентраций N_2O пропофолом в виде болюсов или инфузии со скоростью от 25 до 100 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$ в заключительной стадии трепанации черепа.

Дополнительный принцип, имеющий отношение к пробуждению после нейрохирургической операции, который практикующие врачи могли узнать из книг или из своего негативного опыта, заключается в том, что пробуждение должно быть приурочено не ко времени последнего шва, а к последней повязке на голову. Мнение о действии многих хороших анестетиков для нейрохирургии было испорчено из-за сильного кашля и напряжения, происходящих в связи с движениями эндотрахеальной трубкой при наложении повязок на голову. Другой нюанс нашей практики заключается

в том, чтобы поддерживать введение миорелаксантов так долго, как это возможно, с целью оградить больного от ненужной мышечной активности на фоне снижения глубины наркоза к концу операции. Введение лидокаина также является эффективным методом снижения реактивности дыхательных путей и вероятности появления кашля и напряжения, по мере того, как анестезия к моменту пробуждения становится все более поверхностной. Подходящими для этой цели являются болюсы лидокаина, приблизительно 1,5 *мг/кг*, вводимые, как правило, при наложении повязок на голову.

Стремление к минимизации кашля, напряжения и гипертензии приводит в большинстве случаев к экстубации пациента именно в тот момент, когда это возможно. В некоторых ситуациях у анестезиолога может возникнуть желание экстубировать пациента до полного восстановления сознания. При некоторых обстоятельствах это может быть приемлемо. Тем не менее необходимо быть осторожными в ситуациях, когда хирургическая манипуляция могла привести к развитию неврологических расстройств, способных задержать восстановление сознания, или при наличии дисфункции нижних черепно-мозговых нервов. В этих условиях лучше подождать, пока вероятность восстановления сознания пациента будет подтверждена или пока пациент не будет доступен контакту, и не восстановятся рефлексы с дыхательных путей.

Специфические операции

Многие соображения, касающиеся отдельных нейрохирургических манипуляций, являются общими и были представлены в предыдущих разделах. Последующие описания будут затрагивать только моменты, специфичные для определенных операций.

Супратенториальные опухоли

Трепанации черепа для удаления или биопсии супратенториальных опухолей являются распространенными нейрохирургическими манипуляциями. Глиомы и менингиомы – одни из наиболее частых опухолей. Соответствующая предоперационная оценка включает: ВЧД статус пациента, расположение и размер опухоли. Расположение и размеры указывают анестезиологу на положение во время операции и возможность кровопотери, а иногда и на риск воздушной эмболии. Риск ВВЭ довольно низок для большинства супратенториальных опухолей. Тем не менее образования (обычно конвексительные менингиомы), интимно прилегающие к сагиттальному синусу, могут представлять значительный риск ВВЭ. Полный арсенал средств против ВВЭ, в т.ч. правопредсердный катетер, как правило, используют для супратенториальных опухолей, которые лежат вблизи задней половины верхнего сагиттального синуса.

Удаление краниофарингиом и опухолей гипофиза с супраселлярным ростом может сопровождаться манипуляциями в районе гипоталамуса. Раздражение гипоталамуса может вызвать симпатический ответ, в т.ч. гипертензию. Повреждение гипоталамуса может привести к развитию целого спектра физиологических нарушений, в частности нарушению водного баланса. Несахарный диабет – наиболее распространенное осложнение, хотя может развиться и церебральный сольтеряющий синдром. Последний наблюдается очень редко. Различные нарушения водного баланса обычно развиваются не в операционной, а через 12-24 *ч* после операции. Послеоперационная регуляция температуры тела также может быть нарушена.

У пациентов в раннем послеоперационном периоде после трепанации черепа субфронтальным доступом иногда могут развиться нарушения сознания. Ретракции и раздражение нижней поверхности лобных долей могут привести к летаргическому состоянию бодрствования пациента, когда он еще полностью не проснулся, к задержке пробуждения или некоторой расторможенности, или и к тому и другому. Пациентов, демонстрирующих такую симптоматику, часто называют «лобниками». Такая клиническая картина более очевидно проявляется при двусторонних субфронтальных ретракциях, нежели чем при унилатеральных. Что же касается анестезии, врачу в таких случаях следует дождаться восстановления сознания перед экстубацией, а не выполнять ее при первых признаках пробуждения. Мы также считаем (хотя это не было подтверждено системными исследованиями), что при планируемых двусторонних субфронтальных ретракциях лучше использовать менее либеральный подход к введению внутривенных анестетиков (например, наркотических аналгетиков, бензодиазепинов). Это основано на том, что низкие остаточные концентрации этих препаратов, которые бы не мешали восстановлению достаточного уровня сознания у большинства пациентов, могут хуже переноситься данной категорией оперируемых больных. Субфронтальный доступ чаще всего используют у пациентов с менингиомой ольфакторной ямки и пациентов с опухолями имеющими супраселлярный рост (краниофарингиомы и опухоли гипофиза с супраселлярным распространением).

Предоперационная оценка

Пациенты со значительным вызванным опухолью масс-эффектом, особенно вследствие выраженного паратуморозного отека, должны получать стероиды до операции. 48-часовой курс идеально подходит (см. предыдущее обсуждение стероидов), хотя 24 *ч* достаточно для получения очевидного клинического эффекта. Дексаметазон является наиболее часто используемым препаратом; режим введения, например, 10 *мг* внутривенно или перорально с последующим добавлением 10 *мг* каждые 6 *ч* является общепринятым. Пациентам со сниженным резервом внутричерепной растяжимости вследствие высокой вероятности развития нарушений выведения CO_2 с последующим его накоплением, больным с существенным масс-эффектом, как правило, премедикацию за пределами операционной не проводят.

Мониторинг

Часто характер операции не требует ничего более, чем рутинно используемые методы мониторинга (см. Гл. 46). Некоторые ситуации могут служить основанием для инвазивного мониторинга (см. Табл. 63-7). Доиндукционная установка артериального катетера может быть целесообразна у больных с выраженным масс-эффектом и малыми компенсаторными возможностями. У пациентов со сниженной внутричерепной растяжимостью и нарушенной ауторегуляцией именно индукция является периодом, когда высока вероятность развития артериальной гипертензии, со всеми вытекающими рисками. Высокий риск интраоперационной кровопотери (например, при плотно прилегающих к сагиттальному синусу

опухолях, больших сосудистых опухолях) также является показанием к использованию артериального или центрального венозного катетера. Если ВЧД мониторинг не установлен по другим показаниям, является ли он вообще необходимым на операции? На наш взгляд, ответ, как правило, «нет». Анестезиологи имеют достаточное понимание потенциального воздействия анестезиологических препаратов и методик, чтобы быть в состоянии управлять индукцией «вслепую». При открытом черепе наблюдение за напряжением ткани головного мозга в трепанационном отверстии обеспечивает эквивалентную информацию.

Проведение анестезии

Принципы выбора анестетиков были представлены ранее в разделе по управлению внутричерепным давлением и обеспечению релаксации головного мозга.

Аневризмы и артериовенозные мальформации

Современное представление о лечении интракраниальных аневризм диктует необходимость выполнения раннего оперативного вмешательства после САК, в идеале в течение 24 *ч* и, безусловно, в течение 48 *ч*. Вмешательство может быть открытым или эндоваскулярным. Последнее рассматривается в разделе по интервенционной нейрорадиологии.

Ранние вмешательства первоначально выполнялись только у пациентов хороших неврологических градаций – от I до III и, возможно, IV по классификации Всемирной федерации нейрохирургов (Табл. 63-8) или градаций от I до III по классификации Hunt–Hess (Табл. 63-9), но в последнее время выполняются у пациентов худших градаций[164]. Если раннее вмешательство не представляется возможным, но при этом планируется хирургическое лечение, операция обычно откладывается до 10-14 дня после разрыва, т.е. после периода максимального риска вазоспазма (развивающегося на 4-10 *сут* после САК).

Рациональность раннего оперативного вмешательства заключается в нескольких моментах. Во-первых, чем раньше аневризма клипирована или эмболизирована, тем меньше вероятность повторного кровоизлияния (именно повторное кровоизлияние является основной причиной смерти среди пациентов, госпитализированных с САК[165]). Во-вторых, лечение вызванной вазоспазмом ишемии, предполагает использование инфузионной нагрузки и гипертензии. Раннее закрытие аневризмы исключает риск повторного кровотечения, связанный с этими методами лечения. Развитие вазоспазма, по-видимому, связано с наличием крови в базальных цистернах в непосредственной близости от артерий виллизиева круга. Некоторая часть этой крови может быть удалена при клипировании аневризмы и введении фибринолитиков в цистерны (в настоящее время недостаточно доказательств эффективности этого лечебного мероприятия[166]). Раннее клипирование не только делает терапию вазоспазма безопаснее, но и может снизить частоту его развития и тяжесть. До выполнения же операции пациент находится на постельном режиме как минимум до 14 дня после разрыва, когда проходит период возможного развития вазоспазма. Раннее клипирование аневризмы сокращает сроки госпитализации и снижает частоту развития осложнений (например, тромбоза глубоких вен, ателектазирования, пневмонии), связанных с длительным периодом постельного режима.

Раннее оперативное вмешательство может затруднить работу хирурга. Головной мозг в раннем периоде после САК, вероятно, будет более отечным, чем через две недели. Легкая гидроцефалия – частое явление после попадания крови в субарахноидальное пространство. От 10 до 20% больных САК в определенный момент своего лечения могут нуждаться в выведении ЦСЖ[167]. Раннее вмешательство также может повысить риск интраоперационного разрыва аневризмы из-за более короткого периода формирования сгустка крови в месте кровотечения. Все это диктует высокие требования к методам, направленным на уменьшение объема внутричерепного содержимого (см. раздел по борьбе с внутричерепным давлением и релаксации головного мозга) для облегчения доступа и минимизации ретракционного давления.

Предоперационная оценка

Многие пациенты, которым планируется клипирование внутричерепной аневризмы, поступают непосредственно из отделения интенсивной терапии, и методы лечения, проводимые там, могут влиять на их предоперационный статус.

Инфузионная терапия. У некоторых больных после САК развивается синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНАДГ), и им проводится соответствующая терапия с ограничением жидкости. Тем не менее причиной гипонатриемии после САК, скорее всего, является церебральный сольтеряющий синдром, который, вероятно, возникает в результате выделения натрийуретического пептида головным мозгом (аналогичный тому, который вырабатывается в сердце)[168]. Церебральный сольтеряющий синдром характеризуется триадой симптомов: гипонатриемией, гиповолемией и высокой концентрации натрия мочи (> 50 *ммоль/л*). Важно различать этот синдром и СНАДГ. СНАДГ, который характеризуется нормоволемией или легкой гиперволемией, лечится ограничением объемов вводимой жидкости. При церебральном сольтеряющем синдроме внутрисосудистый объем уменьшен. Ограничение жидкости и дальнейшее сокращение объемов в этом случае особенно негативно сказывается на пациентах после САК[169,170]. Хотя выявление клинических различий между этими двумя причинами гипонатриемии (СНАДГ и церебральный сольтеряющий синдром) может вызывать трудности, лечение их довольно простое: введение изотонических растворов с целью обеспечения внутрисосудистой нормоволемии в качестве основной цели.

Табл. 63-8 Шкала субарахноидального кровоизлияния Всемирной федерации нейрохирургов (World Federation of Neurosurgeons – WFNS)

Градация WFNS	Баллы по ШКГ	Двигательный дефицит
I	15	Отсутствует
II	14-13	Отсутствует
III	14-13	Присутствует
IV	12-7	Присутствует или отсутствует
V	6-3	Присутствует или отсутствует

ШКГ – Шкала ком Глазго

Вазоспазм. Анестезиолог должен определить, развился ли вазоспазм, и если да, то какая терапия для его лечения была предпринята. Считается, что вазоспазм вызывается продуктами распада гемоглобина крови, которая скопилась вокруг сосудов виллизиева круга после САК. Конкретный механизм/медиатор не определен, но в настоящее время акцент делается на эндотелине[171,172]. Вторая фаза исследования ингибиторов рецепторов эндотелина А клазозентана (Clazosentan) указывает на его эффективность в реверсии сформировавшегося вазоспазма и показывает значительное снижение частоты новых инфарктов[173]. В настоящее время проходит третья стадия испытаний, и появились предварительные данные об уменьшении гипоперфузии, связанной с вазоспазмом, у пациентов, которым вводили данный препарат[174].

При появлении клинических подозрений на развитие вазоспазма (как правило, при изменении чувствительности или новом неврологическом дефиците), оперативное вмешательство откладывается и выполняется ТКДГ, ангиография или другие методы нейровизуализации[175-177]. Подтвержденный вазоспазм обычно лечится с помощью терапии «трех Г», описанной в следующем параграфе, а в некоторых случаях баллонной ангиопластикой или внутриартериальным введением сосудорасширяющих средств.

Во время операции по поводу аневризмы ЦПД следует поддерживать на верхнем уровне нормального интервала давлений. Несмотря на популярность в прошлом индуцированной гипотензии, в настоящее время признана ее способность вызывать или усугублять ишемию головного мозга у пациентов с некоторой степенью вазоспазма[178,179]. Данный факт распространяется даже на пациентов I степени градации по классификации Всемирной федерации нейрохирургов, которые могут иметь области ишемии головного мозга[41], которые не проявляются клинически на фоне нормального артериального давления.

В отделении интенсивной терапии схемы, используемые для лечения вазоспазма, обычно включают комбинацию гиперволемии, гемодилюции и гипертензии. Научная доказанность гиперволемической гипертензивной терапии чрезвычайно низка, и эффективность ни терапии «трех Г», ни нагрузки объемом инфузии как таковой не доказана в проспективных исследованиях[180,181]. Важность влияния изменений реологии и давления не определена, хотя имеются данные о значимости повышения артериального давления как такового[182,183]. Фенилэфрин и дофамин являются наиболее часто используемыми препаратами для стимуляции кровообращения; выбор конкретного препарата для этих целей должен определяться в первую очередь состоянием сердечно-сосудистой системы. Уровень давления, который необходимо обеспечить при их введении, варьирует. Чаще всего целью является увеличение АДср примерно на 20-30 *мм рт. ст.* выше «базового» систолического давления. Сообщалось, тем не менее, что увеличение сердечного выброса при введении добутамина без сопутствующего повышения АДср, увеличивает МК в области вазоспазма[184]. Некоторые авторы считают, что уровень гематокрита следует снижать до 30. Как правило, снижение гематокрита сопутствует созданию гиперволемии (как правило, за счет коллоидных растворов), используемой в т.ч. в качестве одного из методов повышения артериального давления.

Блокаторы кальциевых каналов. Блокаторы кальциевых каналов в настоящее время являются устоявшимся компонентом терапии САК. Было показано, что введение нимодипина снижает проявления ишемии головного мозга, развивающейся на фоне САК[185-187]. Эти исследования, тем не менее, не смогли выявить снижение частоты развития вазоспазма по данным ангиографии[186]. Положительный эффект этого препарата может быть результатом действия на нейроны, а не на гладкую мускулатуру сосудов. Пациенты, поступающие на операции после САК, должны получать нимодипин. Нимодипин следует назначать перорально; никардипин оценивался в качестве внутривенной альтернативы. Многоцентровое исследование никардипина[188,189] показало снижение частоты развития симптоматического вазоспазма, но при этом без улучшения исходов. В соответствии с этим нимодипин применяется более широко. Вследствие вероятной нейротоксичности папаверина, внутриартериальное введение блокаторов кальциевых каналов, включая верапамил и никардипин, все чаще используется в качестве начального лечения рефрактного вазоспазма.

Табл. 63-9 Классификация неврологического статуса после субарахноидального кровоизлияния Хант–Хесс (Hunt–Hess)

Градация	Критерии*
I	Бессимптомный, или небольшая головная боль и легкая ригидность затылочных мышц
II	Умеренная или сильная головная боль, затылочная ригидность, нет дефицита, кроме пареза черепных нервов
III	Сонливость, заторможенность или легкий очаговый дефицит
IV	Сопор, умеренный или тяжелый гемипарез, возможна ранняя децеребрационная ригидность и вегетативные расстройства
V	Глубокая кома, децеребрационная ригидность, агонирующее состояние

*Серьезные системные заболевания, такие как артериальная гипертензия, диабет, тяжелый атеросклероз, хроническая болезнь легких, и выраженный вазоспазм по результатам ангиографии являются основанием для градации пациента на одну ступень выше

Магния сульфат, статины и антагонисты эндотелина. Последние клинические исследования выявили несколько препаратов, которые скоро могут стать частью рутинного лечения пациентов с САК. Антагонист эндотелина клазозентан (Clazosentan) ранее упоминался в данном разделе. Рандомизированное, слепое, плацебо-контролируемое исследование показало уменьшение развития нового неврологического дефицита вследствие ишемии и улучшение исходов среди пациентов, получавших сульфат магния в течение 4 дней после САК. Два испытания второй фазы исследовали действие статинов при САК. Оба этих исследования показали уменьшение частоты развития вазоспазма, отсроченного неврологического дефицита вследствие ишемии и улучшение исходов[190,191]. Хотя некоторые центры уже рутинно используют некоторые из этих методов лечения, широкое внедрение вряд ли произойдет до завершения крупных исследований, которые подтвердят эти начальные результаты.

Антифибринолитики. Антифибринолитики вводили при попытке снизить частоту рецидивов кровотечения. Мета-анализ показал, однако, что хотя эта цель достигается, но ценой является повышение частоты ишемии и гидроцефалии, что в конечном счете, приводит к отсутствию улучшений исходов[192].

САК-ассоциированная дисфункция миокарда. САК может привести к обратимому, «потрясению»-подобному повреждению миокарда. Тяжесть дисфункции коррелирует с тяжестью неврологических повреждений[193] и иногда может потребовать назначения прессорной поддержки[194]. Механизм неясен, но, как полагают, опосредован катехоламинами[195]. Данное предположение подтверждается тем фактом, что более тяжелые дисфункции происходят у больных с САК и генетическим полиморфизмом, проявляющимся большей чувствительностью рецепторов к катехоламинам. Обычно происходит повышение уровня тропонина, хотя чаще всего он не достигает диагностического порога для инфаркта миокарда[196]. Пик уровня тропонина коррелирует с тяжестью неврологического повреждения и дисфункции миокарда по данным эхокардиографии[194].

При САК часто наблюдаются отклонения на ЭКГ[193]. В дополнение к классическому подобному коньону зубцу Т (Рис. 63-14), были описаны неспецифические изменения Т-зубцов, удлинение QT, депрессия сегмента ST и U зубцы. Обычно нет связи между изменениями ЭКГ и ЭхоКГ дисфункцией миокарда[196]. Отклонения на ЭКГ не являются предвестниками развития или угрозы болезни сердца[197]. При развитии отличных от характерных для ишемии миокарда ЭКГ паттернов, проведения специфических лечебных мероприятий или коррекции тактики ведения пациента, кроме повышенного внимания к возможности развития аритмии, не требуется. В частности, при САК нередко наблюдается увеличение интервала QT (> 550 *мс*), особенно у пациентов с обширными САК[198], которое способствует увеличению числа случаев злокачественных желудочковых аритмий, включая веретенообразный ритм[199,200].

Техника проведения анестезии

Важные особенности анестезии включают:

1. Абсолютную недопустимость развития артериальной гипертензии с присущим ей риском повторного разрыва аневризмы.
2. Обеспечение интраоперационной релаксации мозга для облегчения хирургического доступа к аневризме.
3. Поддержание среднего артериального давления (перфузии) на верхнем уровне нормального интервала давлений для предотвращения критического снижения МК в поврежденных зонах и плохо перфузируемых областях головного мозга или областях с высокой зависимостью от коллатерального кровообращения.
4. Готовность проводить манипуляции с АДср во время клипирования аневризмы, остановки кровотечения при разрыве аневризмы, а также в период временной окклюзии сосудов.

Мониторинг. Обязательна установка артериального катетера. Контроль ЦВД может иметь значение в случаях, когда используются большие дозы маннитола для обеспечения релаксации головного мозга и у возрастных пациентов для контроля замещения объема при кровотечении.

Выбор анестетика. Приемлемой является любая методика, позволяющая надлежаще контролировать АДср. Ингаляционные анестетики менее предпочтительны при повышенном внутричерепном давлении или отеке и напряженности мозга в области операционной раны. Профилактика внезапной гипертензии является единственным абсолютным требованием у пациентов, оперируемых по поводу аневризмы. Повторное кровотечение приводит к летальным исходам[165], а плохо сформировавшийся около аневризмы тромб у пациентов, оперируемых в раннем периоде после САК, делает их особенно склонными к повторным кровотечениям. Повторное кровотечение во время индукции может быть фатальным. Вытекающая артериальная кровь не способна расслоить субарахноидальное пространство (заполненное сгустком) и легче всего проникает в вещество головного мозга, а плохая растяжимость интракраниального содержимого (вследствие отека мозга, гидроцефалии) приводит к быстрому повышению ВЧД.

Индуцированная гипотензия. Рутинное использование индуцированной гипотензии постепенно уменьшается (см. предыдущий раздел по управлению артериальным давлением). Тем не менее при необходимости анестезиолог должен быть готов быстро и точно снизить артериальное давление. Все необходимые приготовления необходимо выполнять до развития кровотечения. Мы готовим нитропруссид натрия до индукции. Через переходник он подключается к периферической или центральной линии инфузий. Обеспечивается устойчивый поток раствора-носителя, что способствует быстрым изменениям концентрации нитропруссида в крови при изменении скорости его введения. Теоретически существуют плюсы и минусы при применении различных гипотензивных препаратов. Данные указывают на то, что использование препаратов, которые также обладают способностью расширять церебральные сосуды (например, изофлуран, нитропруссид), с точки зрения доставки кислорода головному мозгу является более предпочтительным в сравнении с подходами, которые не приводят к церебральной вазодилатации (например, триметафан, контролируемая гиповолемия)[201]. Выбор в конечном счете должен быть за тем препаратом и способом его введения, который в руках отдельно взятого анестезиолога приводит к наиболее точному контролю АДср. В условиях активного артериального кровотечения иногда может возникнуть необходимость контроля АДср в диапазоне от 40 до 50 *мм рт. ст.* Достичь этого бывает чрезвычайно трудно у пациента со сниженным внутрисосудистым объемом крови в начале кровотечения. Наша практика включает поддержание нормоволемии.

Индуцированная гипертензия. Гипертензия может потребоваться на период временного пережатия артерии (см. раздел ниже), чтобы увеличить коллатеральный МК. Кроме того, после клипирования аневризмы некоторые хирурги выполняют прокол купола аневризмы, чтобы подтвердить адекватную установку клипсы, и могут попросить временно повысить систолическое давления до 150 *мм рт. ст.* Фенилэфрин подходит для этих целей.

Гипокапния. Гипокапния традиционно использовалась в качестве дополнения к мероприятиям по релаксации мозга. Данная практика, однако, была поставлена под сомнение в связи с тем, что гипокапния способна усугубить ишемию (см. управление $PaCO_2$ в предыдущем разделе). Вероятно, обстоятельства, имеющие отношение к ВЧД и релаксации мозга, должны определять необходимость ее использования.

Люмбальное дренирование цереброспинальной жидкости. Некоторые хирурги планово используют дренирование ЦСЖ для облегчения доступа. Такая практика,

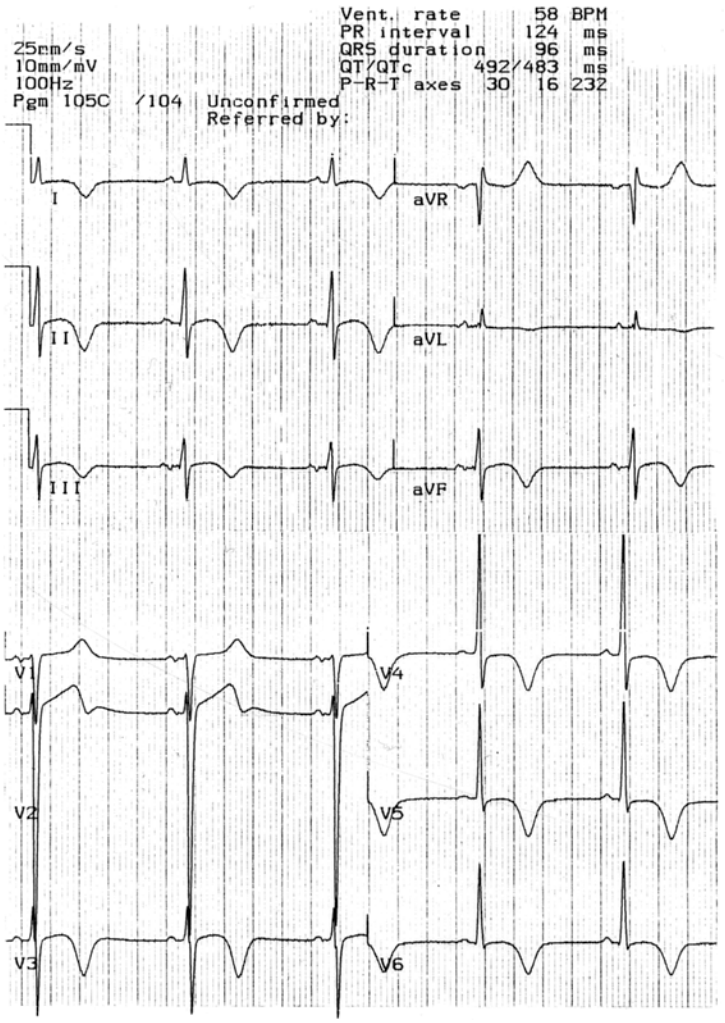


Рис. 63-14 Отклонения на ЭКГ при субарахноидальном кровоизлиянии (САК). Представлен отрицательный зубец Т, наблюдаемый у больных после САК

по всей видимости, все же сокращается, поскольку хирурги начинают понимать, что тот же релаксирующий головной мозг эффект может быть достигнут путем выведения ЦСЖ из базальных цистерн. При установке люмбального дренажа следует избегать чрезмерной потери ЦСЖ. Также следует избегать внезапного уменьшения трансмурального градиента давлений на купол аневризмы (резкое снижение ВЧД, как следствие выведения значительного объема ЦСЖ), поскольку существуют теоретические опасения, что такого рода декомпрессия может привести к развитию повторного кровотечения. Обычной практикой является проверка работоспособности люмбальной дренажной системы с последующим ее закрытием до этапа вскрытия хирургом твердой мозговой оболочки. В этот момент дренирование методом свободного стекания в пакет, находящийся на уровне пола, может быть возобновлено. Его следует прекратить сразу после окончательного удаления ретракторов, что будет способствовать накоплению ЦСЖ и уменьшению размера потенциальной пневмоцефалии. Сразу после операции дренаж обычно удаляют.

Маннитол. Некоторые хирурги довольно агрессивно используют маннитол (например, 2 *г/кг*). Применяется он, в частности, для уменьшения объема мозга, облегчения доступа и снижения давления ретракторов. Существуют свидетельства того, что маннитол может иметь дополнительные преимущества. В частности, данные, полученные на животных и человеке показали, что маннитол может обладать способностью усиливать МК в тех участках головного мозга, где он снижен[202-205]. Механизмы не определены. Сделано предположение, что сокращение давления окружающей капилляры интерстициальной ткани или изменения реологических свойств крови, либо и то и другое вместе, могут вызывать этот эффект. Как правило, маннитол вводят в дозе 1 *мг/кг* непосредственно перед вскрытием твердой мозговой оболочки. Хирурги, уверенные в способности маннитола усиливать МК могут попросить выполнить второе введение в той же дозе приблизительно за 15 *мин* до этапа временного клипирования.

Временное клипирование

Иногда хирургу требуется выполнить временное клипирование (т.е. клипировать на некоторое время артерии по обе стороны от аневризмы) для завершения выделения шейки аневризмы и наложения на нее клипсы. Чаще всего это требуется при больших аневризмах. При вмешательствах на гигантских аневризмах в непосредственной близости от каротидного сифона может быть выполнена нижняя окклюзия на уровне внутренней сонной артерии через отдельный разрез на шее. Клиническое исследование неврологических исходов после временного клипирования у нормотермичных, нормотензивных взрослых пациентов Samson и соавт.[206] показало, что окклюзия длительностью менее 14 *мин* переносится нормально.

Вероятность ишемических повреждений увеличивается при более длительных пережатиях и достигает 100% при окклюзии более 31 *мин*[206]. В другом учреждении порогом для ишемического повреждения считалась окклюзия в 20 *мин*[207]. Как правило, для облегчения обеспечения МК в периоды окклюзии целесообразно поддерживать артериальное давление на верхнем уровне интервала нормальных значений.

Защита головного мозга

Наиболее важные методы защиты головного мозга включают поддержание АДср для обеспечения коллатерального кровотока и перфузии под ретракторами, достижение эффективной релаксации мозга для облегчения хирургического доступа и снижения давления ретракторов, ограничение продолжительности эпизодов временного клипирования и, возможно, умеренную гипотермию. Также использовались отдельные анестетики для защиты мозга (см. обсуждение в Гл. 13). В настоящее время используются этомидат и пропофол. Тем не менее нет убедительных лабораторных исследований, демонстрирующих способность пропофола обеспечивать бóльшую толерантность к стандартизированному ишемическому повреждению, чем ингаляционная анестезия. Попытки доказать защитные свойства этомидата у животных на модели локальной ишемии привели к выявлению отрицательного влияния этомидата[208]. Клиническое исследование операций клипирования аневризмы показало уменьшение PO_2 в ткани головного мозга при введении этомидата, в отличие от десфлурана, при использовании которого PO_2 увеличивалось. При дальнейшем временном клипировании pH тканей значимо снизилось у пациентов, получающих этомидат и не изменилось в группе десфлурана[209].

Хотя имеющиеся данные не подтверждают факта вредного влияния этомидата при операциях на аневризмах, мы считаем, что они должны убедить любого анестезиолога не советовать использовать этомидат в качестве защищающего головной мозг препарата в контексте хирургии аневризм. Предпринятые в лаборатории попытки подтвердить ранее сделанные заявления о защитных свойствах изофлурана продемонстрировали отсутствие каких-либо различий между ингаляционными анестетиками с точки зрения их влияния на исход после местной или общей ишемии[208,210-212]. Кроме того, не было свидетельств большей эффективности защиты при использовании концентраций ингаляционных анестетиков, достаточных для подавления ЭЭГ, в сравнении с более умеренными (например, 1,0 МАК) концентрациями[212,213]. Тем не менее эти исследования на животных позволяют предположить, что стандартизированный экспериментальный ишемический инсульт характеризуется лучшей переносимостью у животных группы ингаляционного анестетика, нежели чем в бодрствующей группе[211,212,214]. Данные, полученные на животных, также предполагают относительное преимущество комбинации ингаляционных анестетиков в сравнении с методикой анестезии одной N_2O[212,214].

Спектр различий в действии между анестетиками и отсутствие доказательств приоритета одного над другим не позволяет внести рекомендации по предпочтительному использованию какого-либо из них в учебные пособия. Важными задачами анестезии являются точный контроль гемодинамики и своевременного пробуждения, и эти два ограничения должны диктовать выбор методики анестезии для большинства манипуляций при аневризмах. Среди анестетиков только барбитураты убедительно продемонстрировали дополнительные защитные свойства (см. Гл. 13). Барбитураты не являются идеальными для повседневного применения из-за их потенциально неблагоприятного действия на гемодинамику и пробуждение. Вероятно, их стоит приберечь для ситуаций с неизбежно длительным временным клипированием, угроза ишемического повреждения при котором, в идеале, должна была бы сначала быть подтверждена ЭЭГ-данными[215].

Гипотермия

Как было отмечено в предыдущем разделе по гипотермии, проспективное исследование умеренной гипотермии у пациентов, перенесших операцию по поводу аневризмы, не выявило улучшения неврологического исхода. Тем не менее многие нейрохирургические бригады, уже имевшие опыт применения умеренной гипотермии (32°*C* до 34°*C*), продолжают ее интраоперационное применение, если предполагается временное клипирование. Операционно-анестезиологические бригады, использующие более низкие температуры, должны быть готовы смириться с необходимостью задержки выхода из анестезии для достижения достаточного уровня согревания, чтобы не допустить выраженную артериальную гипертензию, которая может развиться при пробуждении пациента с низкой температурой тела.

Нейрофизиологический мониторинг

Вызванные ответы (потенциалы) и ЭЭГ (см. Гл. 46) использовались для мониторинга[215,216], хотя ни одна техника широко не применяется. ЭЭГ-мониторинг может быть использован в качестве метода, осуществляющего контроль в период прерывания кровотока или при введении снижающих МК анестетиков до начала временной окклюзии[215]. Электроды могут быть размещены над областью коры головного мозга, подверженной риску в течение предполагаемой окклюзии. Тем не менее наиболее часто используемые отведения с поверхности кожи лобно-сосцевидной области, вероятно, достаточны для выявления ишемии. Может анализироваться как непосредственная запись ЭЭГ на полиграфе, так и различные варианты ее математической обработки. При обстоятельствах, когда необходима временная окклюзия, эта манипуляция выполняется под контролем ЭЭГ. При значительном замедлении ЭЭГ можно переместить клипсу или увеличить АДср за счет той или иной комбинации введения фенилэфрина и уменьшения глубины анестезии, и найти способ временного клипирования без выраженных нарушений ЭЭГ. При отсутствии возможности выполнения этих методик и сохраняющейся вероятности длительного периода окклюзии, по-видимому, следует вводить барбитураты (см. выше) в дозе, вызывающей на ЭЭГ картину «вспышка-подавление».

Интраоперационная ангиография

Интраоперационная ангиография становится все более распространенным компонентом лечения внутричерепных аневризм. Она не имеет существенного значения для анестезиолога. Тем не менее аппаратура вокруг головы пациента должна быть расположена таким образом, чтобы С-дуга не задевала дыхательный контур и провода мониторов. Кроме того, радиолог должен иметь доступ к паховым сосудам. Рукав сосудистого доступа у пациента, который в конечном итоге будет находиться в положении на боку, проще всего использовать, когда интродьюсер установлен

в нижележащую бедренную артерию. Следует мониторировать скорость введения гепарина через сосудистый доступ.

Особенности отдельных аневризм

Чаще всего операциям подвергаются аневризмы, расположенные в пределах или вблизи виллизиева круга. Аневризмы могут располагаться на передней соединительной артерии, средней мозговой артерии, передней мозговой артерии, глазной артерии, конце основной артерии, задней соединительной артерии или, реже, задней церебральной артерии. Эти операции одинаковы для анестезиолога и обычно выполняются в положении лежа на спине, с головой, повернутой немного в сторону от места доступа.

Аневризмы глазной артерии. Передний клиновидный отросток и зрительный нерв затрудняют доступ к глазной артерии, которая является первой интрадуральной ветвью сонной артерии. В результате этого аневризмы часто требуют временного клипирования. Обычно вначале хирург обнажает сонную артерию на шее. Когда хирург доходит до стадии поиска доступа к шейке аневризмы, он пережимает сонную артерию на шее, а затем внутричерепную часть сонной артерии сразу проксимально к месту выхода задней соединительной артерии.

Аневризмы вертебробазилярного бассейна. Эти операции обычно проводятся в положении пациента на боку. Доступ может проходить комбинированно – через среднюю и заднюю черепную ямки, с некоторым сопутствующим, хоть и незначительным, риском венозной воздушной эмболии. Электрокортикограмма и ЭЭГ не имеют большого значения при аневризмах вертебробазилярного бассейна. Применяются слуховые и/или соматосенсорные вызванные потенциалы[217]. Как и при любой другой операции с потенциальной угрозой механического или сосудистого повреждения ствола головного мозга, следует контролировать реакции системы кровообращения и немедленно сообщать хирургу о внезапных изменениях в ответ на хирургическую манипуляцию. При хирургических манипуляциях на позвоночных артериях, вертебробазилярном переходе и средней части основной артерии пациенту можно проводить спонтанную вентиляцию. Апноэ, затрудненное дыхание или другие внезапные изменения паттерна дыхания дают важную, хотя и неспецифическую информацию, предупреждая о компрометировании кровоснабжения ствола головного мозга[218]. В настоящее время вытесненные в значительной степени эндоваскулярными методиками оперативные вмешательства на аневризмах с таким расположением иногда требуют искусственного кровообращения и остановки кровообращения с глубокой гипотермией[219].

Аневризмы вены Галена. «Аневризмы» вены Галена являются врожденными артериовенозными фистулами твердой мозговой оболочки с особенностями, характерными для АВМ, и оперируются обычно в период новорожденности с использованием эндоваскулярных методов. Эти особенности включают возможность развития церебральной дизауторегуляции и рассматриваются ниже.

Артериовенозные мальформации

Для большинства внутричерепных АВМ особенности те же, что и при хирургии аневризм: стремление избежать внезапной артериальной гипертензии и способность точно манипулировать артериальным давлением в случае кровотечения. Проблемой, характерной для АВМ, является так называемый «прорыв перфузионного давления», или церебральная дизауторегуляция[220,221]. Она характеризуется часто внезапным набуханием и отеком головного мозга, иногда с устойчивой, похожей на цветную капусту протрузией в трепанационное отверстие. Это явление чаще всего происходит на поздних стадиях длительных операций при больших АВМ или является причиной необъяснимого послеоперационного отека и кровоизлияния. Феномен не совсем понятен и почти наверняка связан с «гиперемией», иногда развивающейся после каротидной эндартерэктомии или ангиопластики.

В учебниках причину развития этого синдрома относили к острому прекращению кровотока по сосудам большого объема и низкого сопротивления (АВМ), которые долгое время забирали кровь от соседних сосудистых областей с низкой вследствие этого перфузией. Были предположения, что сосуды этих областей были долгое время максимально дилатированы без необходимости сужаться и потеряли способность это делать. Экспериментальные данные, однако, не подтверждают такой механизм[221-223]. Наблюдаемые осложнения «гиперемии», вероятно, не пассивны по своей сути. Можно предположить, что вазодилатация имеет нейрогенное происхождение или включает в себя какие-то виды нарушений местной регуляции. Вследствие этого может происходить активация протеаз сосудистой стенки и вазогенный отек или разрыв сосудов. Увеличенный поток крови также может активировать протеазы. Данное осложнение нуждается в дальнейшем изучении.

Методика проведения анестезии

Интраоперационные особенности по сути такие же, как при операциях на аневризмах, хотя риск разрыва АВМ значительно меньше. Практика проведения анестезии везде разная. Мы не используем индуцированную гипотензию в отсутствии кровотечения. Мы уверены, что влияние деваскуляризации АВМ на окружающие ткани лучше заметно при нормальном давлении. При развитии рефрактерного отека головного мозга важен жесткий контроль артериального давления. Для уменьшения отека может быть полезным снижение артериального давления. Гиперемические осложнения при хирургии сонных артерий могут быть не полностью, а лишь в некоторой степени связаны с плохим послеоперационным контролем артериального давления. Предположительно, поток крови через вовлекаемую область зависит от давления и уменьшается по мере уменьшения АДср.

При возникновении выраженного отека мы используем (в дополнение к гипотензии, которую мы используем с осторожностью вследствие связанного с этим риска ишемии) гипокапнию, гипотермию и барбитураты. Возможно, эти три метода уменьшают объем только нормальной ткани головного мозга – гипокапния через прямое влияние на МК, а барбитураты и гипотермия через сопряжение ЦМ–МК. Индуцированная гипотермия также способствует минимизации доз барбитуратов. При всех нейрохирургических операциях мы стремимся предотвратить послеоперационную гипертензию, однако при АВМ к этому следует подходить с особым вниманием из-за опасения, что церебральная дизауторегуляция прилегающих к резекции АВМ тканей головного мозга приведет к развитию отека или кровоизлияния.

Табл. 63-10 Шкала ком Глазго

Открывание глаз	Нет	1
	На боль	2
	На обращенную речь	3
	Спонтанное	4
Лучший речевой ответ	Нет	1
	Бормотание/неразборчивые звуки	2
	Слова невпопад	3
	Заторможенный ответ	4
	Ориентирован	5
Лучший двигательный ответ	Нет	1
	Разгибание (децеребрационная ригидность)	2
	Патологическое сгибание (декортикационная ригидность)	3
	Отдергивание	4
	Локализация боли	5
	Выполнение комманд	6
Общее		*3-15*

Черепно-мозговая травма

Интубация пострадавшего с черепно-мозговой травмой

Первая встреча анестезиолога с пострадавшим с ЧМТ может произойти при оказании помощи по обеспечению проходимости верхних дыхательных путей. Пациенты с 7-8 или менее баллами по ШКГ (Табл. 63-10) требуют интубации трахеи и ИВЛ для контроля ВЧД и/или дыхательных путей. Пострадавшие с менее тяжелыми ЧМТ также могут требовать интубации из-за вызванной травмой дисфункции систем кровообращения и дыхания или при невозможности вследствие неадекватного поведения выполнить диагностические процедуры.

При выборе техники интубации анестезиолог может столкнуться с многочисленными противоречивыми ограничениями (Табл. 63-11), в числе которых (1) повышенное ВЧД, (2) полный желудок, (3) неизвестное состояние целостности шейного отдела позвоночника, (4) неизвестное состояние дыхательных путей (например, наличие крови, возможная ларинготрахеальная травма, возможный перелом основания черепа), (5) неопределенный волемический статус, (6) неадекватный или агрессивный пациент, (7) гипоксемия. Нет «правильного» пути, и «лучший» подход определяется относительной весомостью этих факторов наряду со степенью неотложности ситуации. Анестезиолог не должен чрезмерно акцентировать начальное внимание на ВЧД. Он должен руководствоваться принципом реанимации ABC: защита дыхательных путей, обеспечение газообмена и стабилизация кровообращения, которые имеют более высокий начальный приоритет, чем ВЧД. Не следует рисковать проходимостью дыхательных путей и стабильностью артериального давления для предотвращения кашля на эндотрахеальную трубку или краткой гипертензии на интубацию.

Травмы шейного отдела позвоночника

Возможность причинения или усугубления травмы шейного отдела позвоночника является актуальной проблемой. Примерно 2% пострадавших с травмой тупым предметом, которые поступают в больницу, и 8-10% пострадавших с ЧМТ менее 8 баллов по ШКГ имеют перелом шейного отдела позвоночника[224,225]. Это позволяет предположить, что подход, заключающийся в введении гипнотика, релаксанта и проведении прямой ларингоскопии у всех пострадавших с закрытой ЧМТ несет в себе риск повреждения шейного отдела спинного мозга. Несмотря на то, что в литературе имеются противоречия, несколько опубликованных исследований показали, что быстрая последовательная индукция не несет значительного риска неврологического повреждения[226-230]. Вполне возможно, тем не менее, что частота связанных с интубацией нервологических повреждений занижена. Неформальный опрос, выполненный Criswell и колл.[226], показал, что их частота больше, чем опубликованная в литературе[231,232].

Тем не менее данные литературы подвергают сомнению вероятность отхода от использования методики гипнотик-релаксант-прямая ларингоскопия, что, собственно, и подтверждается фактом ее применения для контроля верхних дыхательных путей у большинства пациентов с ЧМТ. Наше мнение (вероятно, мнение меньшинства), однако, что возможность значительного повреждения спинного мозга в большинстве своем, вероятно, связана с травмами в атланто-затылочной области, которые трудно определить радиологическими методами исследования[233], и вследствие этого анестезиологу следует попытаться создать условия, которые позволят провести более детальное физикальное или радиологическое обследование. При любой неопределенности в отношении дыхательных путей или шейного отдела позвоночника от прямой ларингоскопии (с интенсивным разгибанием в атланто-затылочном сочленении), вероятно, следует воздержаться, при условии отсутствия острой необходимости в обеспечении контроля дыхательных путей (что случается довольно часто). В некоторых клинических ситуациях имеет смысл рассмотреть возможность использования назотрахеальной интубации, не забывая при этом, что риск развития инфекции в таком случае может быть выше из-за перелома основания черепа и истечения ЦСЖ. Анестезиологу следует рассудительно подходить к этому методу обеспечения проходимости дыхательных путей и при продвижении трубки избегать прикладывания дополнительных усилий для преодоления необычного сопротивления.

Стандартный подход при использовании последовательности гипнотик-миорелаксант включает в себя давление на перстневидный хрящ и обеспечение осевой неподвижности. Раньше предпочитали использовать осевую тракцию, теперь же применяют исключительно стабилизацию вследствие высокого риска избыточной тракции и травмы спинного мозга при выраженной нестабильности. В самых крупных клинических исследо-

Табл. 63-11 Факторы, влияющие на интубацию пострадавших с черепно-мозговой травмой

Полный желудок
Неисключенная травма шейного отдела позвоночника
Неизвестное состояние дыхательных путей
Кровь
Повреждение дыхательных путей (гортани, перстнечерпаловидного хряща)
Перелом основания черепа
Неопределенный волемический статус
Неадекватен/агрессивен
Гипоксемия
Повышенное ВЧД

ВЧД – внутричерепное давление

Рис. 63-15 Интубация пострадавшего с острой травмой и неисключенной травмой шейного отдела позвоночника. Введены гипнотик и миорелаксант. Один ассистент выполняет осевую стабилизацию, крепко удерживая затылок на горизонтальной поверхности, второй – оказывая давление на перстневидный хрящ. Задняя часть шейного воротника оставлена на месте для уменьшения разгибания в атлантоокципитальном сочленении. *(Из Stene JD: Anesthesia for the critically ill trauma patient. In Siegel JH [ed]: Trauma: Emergency Surgery and Critical Care. Melbourne, Churchill Livingstone, 1987, pp 843-862.)*

ваниях, посвященных обоснованию интубации в условиях анестезии и миорелаксации[227], применяли осевую стабилизацию с прочным удерживанием затылка на ровной поверхности, ограничивая по возможности «принюхивающее» положение (Рис. 63-15). Нет сомнений, что выполненная надлежащим образом осевая стабилизация затрудняет ларингоскопию, но при этом она уменьшает разгибание в атланто-затылочном сочленении, необходимое для визуализации голосовой щели[234]. Это происходит, вероятно, вследствие того, что выполнение ларингоскопии с преодолением встречного давления ассистента приводит к большему сжатию мягких тканей языка и дна полости рта. Некоторые рекомендуют оставлять заднюю половину филадельфийского воротника на время ларингоскопии (см. Рис. 63-15), чтобы он таким образом действовал в качестве распорки между плечами и затылком, ограничивая разгибание атланто-затылочного сочленения.

В экстренных ситуациях перед введением гипнотика и миорелаксанта анестезиологу следует убедиться в наличие набора для крикотиреотомии и того, кто сможет при необходимости воспользоваться им быстро и умело. Травмированный головной мозг очень чувствителен к гипоксии и гипотензии[235]. Также необходимо четко представлять, что периодически невозможно выполнить интубацию. По обширному опыту центра Коули (Cowly) в Балтиморе, принимающего больных по шоку и травме, частота выполнения крикотиреотомий/трахеостомий составляет 0,3%[236]. Как и во многих других ситуациях, ларингеальная маска может быть полезным средством временного обеспечения проходимости верхних дыхательных путей при неудачной интубации, а также может обеспечить доступ интубационной трубки, как альтернатива крикотиреотомии.

Несмотря на то, что сукцинилхолин, как отмечалось в Гл. 13, может вызвать увеличение ВЧД, это увеличение может быть незначительным или вообще отсутствовать у пациентов с серьезными травмами головного мозга[6]. ЧМТ не должна выступать в качестве противопоказания для использования сукцинилхолина. Если существует экстренная необходимость обеспечить проходимость дыхательных путей (чтобы гарантировать оксигенацию и контроль $PaCO_2$) и сукцинилхолин является во всех остальных отношениях подходящим препаратом для этой цели, то его следует использовать.

Частота развития ситуаций, когда травма шейного отдела позвоночника не исключена, будет постепенно уменьшаться в связи распространением аппаратов для мультиспиральной КТ, позволяющих проводить быстрое, тонкосрезовое обследование шейного отдела позвоночника с сагиттальной реконструкцией. По результатам обзора сочетание рентгеновского исследования в трех проекциях и КТ (а большинство пострадавших требует выполнения КТ и по другим причинам) имеет частоту ложноотрицательных результатов серьезной травмы менее 0,1%[237]. Другое исследование показало, тем не менее, что КТ может пропустить значительное число травм связочного аппарата[238]. Несколько клинических исследований, проведенных в отношении пациентов в сознании, которые еще не прошли полное радиологическое обследование, подтвердили, что жалобы на боль в шее, напряжение по средней линии, ограничение произвольных движений присутствуют у бодрствующих, без интоксикаций и без других повреждений пострадавших, которые имеют переломы шейного отдела позвоночника[239-241].

У пострадавших с не исключенной травмой шейного отдела позвоночника, находящихся в филадельфийском воротнике, в сознании и без упомянутых выше симптомов, каких-либо других мер предосторожности предпринимать не требуется. Если клиническая ситуация или обследование заставляет заподозрить травму шейного отдела позвоночника, обычный боковой рентгеновский снимок (передне-задний снимок и снимок через ротовую полость и зубовидный отросток не выполняются во время первоначального обследования) не способен полностью ее исключить. Боковой снимок, по сообщениям, не выявляет от 15%[242] до 26%[239] переломов.

Методика анестезии

Выбор анестетика. Трепанации черепа чаще всего выполняются для удаления субдуральных, эпидуральных или внутримозговых гематом. Подход к выбору анестетика одинаков при всех трех локализациях гематом. Основные принципы были обсуждены в разделе, посвященном контролю внутричерепного давления и релаксации головного мозга. Как правило, анестетики, способствующие церебральной вазоконстрикции, предпочтительнее анестетиков, которые потенциально способны расширить церебральные сосуды. Все внутривенные анестетики за исключением, возможно, кетамина приводят к некоторой церебральной вазоконстрикции и являются разумным выбором, при условии совместимости с состоянием системы кровообращения. Все ингаляционные анестетики (N_2O и все парообразные анестетики) имеют некоторый церебральный сосудорасширяющий эффект. Хотя их введение часто совместимо с приемлемыми уровнями ВЧД и удовлетворительным состоянием мозга в ране, при вышедшем из-под контроля ВЧД (или вовсе неизвестным) или «напряженной» ткани головного мозга в трепанационном отверстии уместен отказ от использования ингаляционных агентов в пользу неингаляционных.

Пациентам, которые, вероятно, останутся интубированными после операции, хорошо подходит анестезия, базирующаяся прежде всего на наркотических аналгетиках (например, фентанил) и миорелаксантах. Любой мио-

релаксант приемлем при условии аккуратного титрования препаратов, обладающих гистаминолиберирующими свойствами. При наличии вероятности ранней экстубации трахеи (например, пациент с острой эпидуральной гематомой и светлым промежутком по сознанию до ухудшения) после вскрытия черепа методика анестезии должна быть изменена. Руководствуясь состоянием головного мозга в трепанационном отверстии, к анестезии могут быть добавлены ингаляционные и/или короткодействующие внутривенные анестетики. При планировании использования N_2O, анестезиолог должен помнить о возможности наличия внутричерепного объема воздуха при травмах реактивным снарядом или переломах основания черепа.

Мониторинг. Анестезиолог должен четко понимать, что приоритетом является как можно более быстрое вскрытие черепа. После обеспечения внутривенного доступа риск и польза задержки трепанации черепа для получения дополнительных доступов должны быть тщательно взвешены. Артериальная линия, часто устанавливаемая в экстренных случаях уже после индукции, необходима практически при всех неотложных трепанациях черепа. Решение обеспечить центральный венозный доступ может быть сделано на основании оценки гемодинамического статуса пациента. При вскрытии твердой мозговой оболочки у пациента с высоким ВЧД может произойти резкое снижение артериального давления, которое можно смягчить предварительной волемической нагрузкой[243]. Бывает, что лечение вдавленного перелома в области сагиттального синуса оправдывает использование прекардиального допплера, заставляет взвесить риск развития ВВЭ и необходимость установки правопредсердного катетера.

Контроль артериального давления. Факт того, что травмированный головной мозг чрезвычайно уязвим в отношении, на первый взгляд, незначительных повреждающих факторов (например, небольшая гипотензия, умеренная гипоксия) хорошо подтвержден лабораторно[244,245]. Хотя пока еще нет четких убедительных данных, полученных на людях, несколько клинических исследований подтверждают связь в иных условиях незначительной гипотензии и гипоксии и неблагоприятных исходов у пациентов с ЧМТ[235,246-250]. Объяснение этой уязвимости к гипотонии, вероятно, связано отчасти с наблюдением, что у некоторых пациентов в посттравматический период имеются участки мозга с опасно низким МК[23,33,38,251], в которых может быть нарушена и ауторегуляция[37,252]. Несмотря на то, что есть мнение о возможности уменьшения МК частично, как закономерного проявления сниженного ЦМ, которое обычно происходит после ЧМТ, тем не менее, есть все основания беспокоиться о возникновении ишемии. Во-первых, большой процент пациентов, которые умирают после ЧМТ, имеет патологические изменения, соответствующие ишемии[145]. Во-вторых, есть немало свидетельств того, что низкий МК после повреждения коррелирует с плохим исходом[23,36,247,253,254]. Эти наблюдения привели к повышению внимания нейрохирургов, нейроинтенсивистов и анестезиологов к агрессивной поддержке артериального давления у пациентов с ЧМТ.

Что представляет собой подходящее артериальное давление? Системные исследования, в частности исследования, проведенные в Университете Эдинбурга, продемонстрировали, что показатели адекватности перфузии

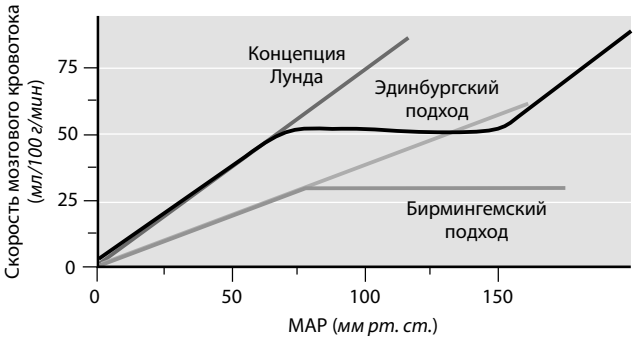


Рис. 63-16 Отношение мозгового кровотока (МК) к артериальному давлению при ЧМТ. Существует три подхода к управлению церебральным перфузионным давлением (ЦПД) (см. текст), обусловленные различными представлениями о наиболее частых патофизиологических расстройствах. Наиболее часто используемый «эдинбургский» подход (названный по имени института предложивших его исследователей) ставит акцент на низком МК после травмы, нарушении ауторегуляции и необходимости поддержки ЦПД (среднее артериальное давление [АДср] – внутричерепное давление [ВЧД]) на уровне 70 *мм рт. ст.* Концепция «Лунда» (Lund) выделяет вклад гиперемии в возникновении повышенного ВЧД. Он предполагает использование антигипертензивных средств для уменьшения артериального давления, при сохранении ЦПД более 50 *мм* рт. ст.[264] Последние изменения предлагают более высокий уровень от 60 до 70 *мм рт. ст.* с периодическим снижением до 50 *мм рт. ст.*[266] Подход Университета Алабамы, определенный как «бирмингемский», подразумевает использование фармакологически индуцированной гипертензии. Этот подход основан на убеждении, что ауторегуляция во многом сохранена и гипертензия может привести к церебральной вазоконстрикции с одновременным снижением церебрального объема крови и ВЧД[262,331]

головного мозга, полученные по данным $Sjvo_2$ и ТКДГ, начинают ухудшаться при ЦПД (ЦПД = АДср – ВЧД) в среднем ниже 70 *мм Hg*[247,255,256], что послужило принятием во многих клинических центрах целевого значения ЦПД – 70 *мм рт. ст.* В своем исследовании Robertson и др.[257] сравнивали пациентов с ЧМТ при ВЧД 70 *мм рт. ст.* и 50 *мм рт. ст.* и показали, что, несмотря на более благоприятные церебральные показатели в первом случае, преимуществ в исходах не было, по-видимому, вследствие возросшей частоты кардиореспираторных осложнений, связанной с необходимостью достижения устойчивого ЦПД 70 *мм рт. ст.* В результате многие приняли 60 *мм рт. ст.* в качестве минимальной цифры ЦПД[258-261]. Последние рекомендации Организации Травмы Головного Мозга (Brain Trauma Foundation) дают широкую свободу регуляции целевых значений ЦПД «в пределах 50-70 *мм рт. ст.*«[59].

Существует, по крайней мере, два альтернативных подхода относительно управления артериальным давлением (Рис. 63-16). Первый, предлагаемый нейрохирургической группой университета штата Алабама, Бирмингем, заключается в использовании гипертензии в качестве дополнения к контролю ВЧД[23,262]. Он основан на убеждении, что после ЧМТ ауторегуляция по крайней мере частично сохранена и повышение ЦПД может приводить к опосредованной ауторегуляцией вазоконстрикции с сопутствующим снижением внутричерепного объема крови и ВЧД. Исследователи сообщили об удовлетворительном локальном опыте[262] использования такого подхода, но он не получил широкого распространения, при этом некоторые другие исследователи сообщили, что гипертензия была или неэффективной или вредной в качестве средства снижения повышенного внутричерепного давления[10,263]. Второй подход называется концепцией Лунда (Lund), которая основана на убеждении в том, что большой объем

крови и гидростатически обусловленный отек вносят существенный вклад в повышение ВЧД[264-266].

Как описано выше, концепция Лунда включает дегидратацию, гиперосмолярность и введение метопролола, клофелина и дигидроэрготамина для снижения артериального давления до целевых цифр ЦПД 50-55 *мм рт. ст.* Подход уже в самом его начале был спорным, поскольку входил в противоречие в восприятии многих врачей с важностью поддерживать ЦПД 70 *мм рт. ст.*, и в связи с доказанным фактом вредного влияния отрицательного баланса жидкости у больных с ЧМТ[249]. С течением времени (и параллельно с уменьшением рекомендуемых другими авторами цифр ЦПД[59,258-260]), сторонники концепции Лунда изменили свой подход, и в настоящее время ЦПД 60-70 *мм рт. ст.* и нормоволемия считаются оптимальными[266].

Сущностью ранее оспариваемого подхода Лунда больше не является агрессивное снижение ЦПД, которое первоначально было провозглашено краеугольным камнем, хотя при этом седативные средства, клонидин и метопролол назначают для предупреждения гипертензии. Теперь же отличительными чертами являются (1) рутинная инфузия низких доз тиопентала (для уменьшения «стресс-ответа» и снижения ЦМ и внутричерепного объема крови), (2) поддержание коллоидно-осмотического давления на неопределенном уровне с помощью введения альбумина, и (3) осторожного введения дигидроэрготамина, также для уменьшения церебрального объема крови (предполагая селективное церебральное веноконстриктивное действие)[266]. Несмотря на наличие теоретической основы для каждого из компонентов, данные литературы убедительно их не поддерживают. Хотя сторонники подхода Лунда сообщают об улучшении исходов, их исследования либо не содержат никакой контрольной группы или сравнения проводят с контролем, набранным не одновременно[267-269].

Как анестезиологу лечить пострадавшего с ЧМТ при наличии таких различных подходов? Подходы схожи необходимостью поддерживать перфузионное давление на различном уровне. Характерными при ЧМТ являются изначально низкие показатели МК с последующим постепенным увеличением в течение 48-72 *ч* до нормальных, а иногда даже до значений, соответствующих легкой гиперемии[23,33,37,38,251,258,270]. Агрессивная поддержка ЦПД на уровне 60-70 *мм рт. ст.* в течение этого периода будет наиболее разумным подходом. У пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием второй период снижения МК может произойти в период между 2 и 13 *сут* после травмы, по-видимому, в результате вазоспазма[35,271]. Мезатон, норадреналин и дофамин могут быть использованы для повышения артериального давления. Есть сообщения, что норадреналин более выраженно способствует повышению МК, чем дофамин[272].

Есть исключения из изложенных выше обобщенных сведений о МК при ЧМТ. Хотя изначально наиболее распространенным при травме является, вероятно, низкий МК, гиперемия, тем не менее, тоже встречается[35,39,270,271,273]. Это происходит, как правило, у пострадавших с объемным поражением, а не с ушибами, хотя у пациентов с ушибами сразу после травмы наблюдается низкий МК с отсроченным развитием гиперемии и пиком через 24 *ч* или позже[34,35,253,270,273]. Гиперемия часто развивается у детей[274]. В идеальной ситуации подбор ЦПД должен осуществляться в зависимости от конкретного патофизиологического процесса[275]. Существует немало доказательств того, что не всем пострадавшим с ЧМТ помогает увеличение перфузионного давления. Положительный эффект будет у пациентов с нарушенной ауторегуляцией, низким базовым кровотоком и повышенным внутричерепным давлением[276-278]. Различные дифференцирующие состояния МК методы (измерения МК, ТКДГ, $SjvO_2$, PO_2 ткани головного мозга – см. ниже) не являются общедоступными, однако и в их отсутствии обычной практикой является поддержание ЦПД 60-70 *мм рт. ст.* в первые 72 *ч* после ЧМТ[256,258,261,279-281]. Для детей рекомендовано ЦПД 45 *мм рт. ст.*[282] Несмотря на твердость данной рекомендации, следует признать, что убеждения меняются, и анестезиологи должны прийти к взаимопониманию с местными травматологами и нейрохирургами в отношении целевых значений артериального давления.

Гипервентиляция. Применение гипокапнии было подробно рассмотрено в разделе, посвященном управлению $PaCO_2$. Гипервентиляция уже давно используется в качестве компонента лечения пострадавших с ЧМТ, и эффективность гипокапнии для снижения ВЧД хорошо доказана[10]. Тем не менее существует немало доказательств того, что гипервентиляция потенциально вредна[23,24,29-31,283], и не следует ею злоупотреблять. Данные свидетельствуют о развитии ишемии, вызванной гипервентиляцией и сопутствующим сужением сосудов[21,29-32], особенно когда исходный МК снижен[32], что может иметь место при ЧМТ в течение первых 48-72 *ч*[23,33,38,39]. Экспертная комиссия Организации Травмы Головного Мозга (Brain Trauma Foundation) уточняет, что профилактическая гипервентиляция «не рекомендуется», и «гипервентиляцию следует избегать в течение первых 24 *ч* после травмы, когда МК часто критически снижен»[59]. Основываясь на имеющихся данных, можно утверждать, что гипервентиляция при лечении пострадавших с ЧМТ должна использоваться избирательно, а не рутинно. Поддержание ВЧД на уровне менее 20 *мм рт. ст.*, профилактика вклинения, минимизация давления ретракторов и облегчение хирургического доступа являются по-прежнему важными составляющими лечения пострадавших с ЧМТ, и использование гипервентиляции в объеме, способствующем достижению этих целей, по-прежнему необходимо. Анестезиологу в начале оперативного вмешательства следует согласовать регулируемые параметры с хирургической бригадой.

Тактика инфузионной терапии. Тактика инфузионной терапии пострадавших с ЧМТ была рассмотрена в предыдущем разделе по внутривенному введению растворов. Важными требованиями при выборе инфузионного раствора являются его способность не допустить уменьшения осмолярности сыворотки и, возможно, предотвратить серьезное снижение коллоидно-онкотического давления при введении большого объема жидкости (примерно более половины объема циркулирующей крови). Оптимальным, вероятно, является использование смеси коллоидов и кристаллоидов. Клиническая цель должна заключаться в поддержании нормоволемии, в частности, в качестве дополнения к поддержке АДср и ЦПД. Хронически отрицательный баланс жидкости, который может иметь место при сочетании умеренного ограничения жидкости и свободного использования осмотических диуретиков, вреден, вследствие чего его следует избегать[249]. Тяжелая травма головного мозга способствует высвобождению в общий кровоток большого количества тромбопластина, что может привести к развитию коагулопатии потребления[284]. Должны быть проведены соответствующие лабораторные исследования и, при необходимости, возмещение факторов свертывания. Также для клини-

циста может быть полезным определение осмолярности сыворотки до начала анестезии для понимания кумулятивного эффекта вводимого маннитола. Использование гипертонических растворов и соответствующие свойства коллоидных растворов были обсуждены в разделе, посвященном их внутривенному введению.

Югулярная оксиметрия ($Sjvo_2$). Многочисленные центры изучали или использовали мониторинг $Sjvo_2$ в качестве ориентира при лечении черепно-мозговой травмы[29-32,40,247,256,257,281,285]. Основная идея заключается в том, что предельный или ненадлежащий МК приводит к увеличению экстракции кислорода, увеличению артериовенозной разницы и снижению $Sjvo_2$. У здоровых людей в состоянии покоя значения $Sjvo_2$ колеблются между 55% и 75%. $Sjvo_2$ менее 50% в течение 5 *мин* рассматривается как «яремная десатурация». Существуют многочисленные сообщения о приведении $Sjvo_2$ к нормальным значениям с помощью различных мероприятий, включающих, например, уменьшение гипервентиляции, увеличение АДср или индуцирование гиперволемии. При измерении $Sjvo_2$ оценивается глобальная экстракция кислорода. Можно было бы ожидать, что данный метод имеет ограниченную чувствительность к локальным изменениям, и были случаи, когда локальная недостаточность перфузии не отражалась низким $Sjvo_2$[29-31,39]. Авторы, описавшие один из этих случаев, предлагали возможное объяснение нормальной $Sjvo_2$ в контексте значительной фокальной ишемии. Coles и колл.[39] показали сосуществование областей гиперемии и гипоперфузии у пострадавшего с ЧМТ. Гиперемия будет маскировать снижение $Sjvo_2$, которое имело бы место при развитии изолированной гипоперфузии. Дополнительное ограничение присущее односторонней установке катетера, было выявлено Stocchetti и др.[286], которые отметили, что существует разница между одновременными двусторонними показателями югулярной оксиметрии в среднем в 5,3 ± 5%, и довольно часто можно наблюдать двусторонние различия в насыщении гемоглобина в 15%.

Несмотря на сообщения об успехах, связанных с мониторингом $Sjvo_2$[40,287,288], мы не считаем, что метод достаточно четко определен, чтобы оправдать его широкое интраоперационное применение. В отделении интенсивной терапии он может показаться потенциально полезным в качестве монитора трендов, которые могут помочь в определении уровня ЦПД или гипервентиляции, ниже которых нарушается перфузия головного мозга, при условии, что существует высокая вероятность ложно-отрицательных результатов[29-31,39]. Метод также имеет потенциал для использования $Sjvo_2$ не только в качестве индикатора недостаточной перфузии. Высокие значения $Sjvo_2$ могут использоваться для выявления пациентов с повышенным ВЧД, у которых гиперемия является важным фактором его повышения, и агрессивные попытки снижения МК (например, гипервентиляция, барбитураты) могут принести пользу.

Мониторинг напряжения кислорода в ткани головного мозга ($PbrO_2$)

Существуют паренхиматозные электроды малого диаметра, позволяющие измерять PO_2 ткани головного мозга (а иногда pH и PCO_2). Они используются для мониторинга при лечении пациентов с ЧМТ и САК в отделении интенсивной терапии, а также для оценки эффекта оперативных вмешательств[289]. Значение $PbrO_2$ 20 *мм рт. ст.* и более рассматривается как нормальное, а значения 10 *мм рт. ст.* и менее предполагают существенный риск гипоксического поражения. Для мониторинга $PbrO_2$ свойственна проблема, обратная той, что характерна для югулярной оксиметрии, – данный метод представляет локальные сведения об оксигенации очень малой области ткани головного мозга, окружающей кончик датчика. Если датчик размещен на отдалении от очага повреждения для мониторирования «глобальной» оксигенации, он не способен «видеть» неблагоприятные условия в зоне пенумбры. Этот метод также не принесет пользы, если датчик будет установлен в пределах погибших тканей мозга.

В настоящее время использование $PbrO_2$ мониторинга не является стандартным, и повсеместного распространения этот метод не получил. Один центр, тем не менее, на основе сравнения с ретроспективной контрольной группой сообщил о снижении смертности при интенсивной терапии, ориентированной на ЦПД, ВЧД и $PbrO_2$, с датчиком, помещенным в белое вещество, которое прилегает к области повреждения[290]. Та же группа сообщила, что у 29% пострадавших с ЧМТ и уровнем сознания по ШКГ 8 баллов имелись участки головного мозга с $PbrO_2$ 10 *мм рт. ст.* и менее, несмотря на поддержания целевых значений ЦПД 60 *мм рт. ст.* и выше и ВЧД менее 25 *мм рт. ст.*[261]

Гипотермия

В патофизиологии ЧМТ присутствует явный ишемический компонент, и легкая индуцированная гипотермия показала высокие защитные свойства при экспериментальной ишемии головного мозга (см. также предыдущий раздел по гипотермии). Учитывая это, изучили влияние гипотермии при экспериментальной ЧМТ, и выявили улучшение исходов[146]. Гипотермия при лечении пострадавших с ЧМТ была предметом, по крайней мере, четырех небольших, проспективных контролируемых исследований[147-150]. Вследствие того, что данные исследования показали хорошую переносимость пациентами устойчивой умеренной гипотермии (32-34°*C*) и улучшение ВЧД, церебральной доставки кислорода и его потребления, а также исходов, было проведено многоцентровое исследование. Это исследование не выявило пользы от гипотермии[151]. В результате на момент написания статьи нет убедительных данных за использование гипотермии при ЧМТ.

Апостериорный анализ показал, что у пациентов моложе 45 лет, у которых уже наблюдалась гипотермия (≤ 35°*C*) на момент поступления в больницу, исходы действительно были лучше. Эта находка привела к убеждению, что скорость развития гипотермии в протоколе, который подразумевал индукцию гипотермии в течение 8 *ч* после травмы, была недостаточно высока для достижения благотворного эффекта. В настоящее время проводится дополнительное исследование. Пациенты от 16 до 45 лет, с 8 и менее баллами по ШКГ, которые поступили в больницу с температурой в мочевом пузыре 35°*C* и менее случайным образом распределяются в группу охлаждения до 32,5-33,5°*C* (в течение 4 *ч* после травмы) до 48 *ч* или в группу пассивного согревания до нормотермии. Исходы оцениваются через 6 месяцев.

Мониторинг внутричерепного давления у пациента с ранением головного мозга при отличных от нейрохирургических вмешательствах

В идеальной ситуации доступна консультация нейрохирурга, и анестезиологу, соответственно, не приходится принимать решения относительно мониторинга ВЧД. Тем не менее может появиться необходимость в участии ане-

стезиолога для принятия такого решения. Следующие факторы влияют на принятие решения:

1. *Уровень сознания.* При потере сознания или при уровне сознания по ШКГ менее 15, необходимо выполнить КТ. Мониторинг ВЧД следует наладить при поджатии базальных цистерн (указывает на истощение супратенториальных компенсаторных возможностей), смещении срединной линии, уменьшении объема желудочков и, вероятно, при любом внутричерепном повреждении (например, контузионный очаг, малая субдуральная гематома). Не стоит терять бдительности при высоких баллах по ШКГ у пострадавшего. Пострадавший с сопровождавшейся потерей сознания травмой головного мозга и высокими баллами по ШКГ может «разговаривать и ухудшиться» или «разговаривать и умереть». Отсроченное ухудшение наблюдалось у пациентов через 48 (в среднем 17) *ч* после получения травмы[291]. В большей степени этому подвержены пострадавшие с повреждениями, чаще контузионными очагами, лобно-височной области и особенно с медиальными височными повреждениями. Даже небольшое расширение очага повреждения в данной области (т.е. близкой к крючку и вырезке, где происходит вклинение) может привести к вклинению даже при сравнительно низком ВЧД (т.е. около 20 *мм рт. ст.*) В нашем институте нейрохирурги будут рекомендовать в таких случаях не использовать анестетики или наладить мониторинг ВЧД при неизбежности общей анестезии.
2. *Время от повреждения.* Чем дольше пациент способен рассказывать о том, что произошло с ним или с ней, тем менее острой является необходимость мониторинга ВЧД. Тем не менее отсроченное ухудшение, как было отмечено ранее, может произойти в период до 48 *ч* после травмы[291], поэтому пациенты с видимыми очагами поражения на КТ остаются кандидатами для проведения мониторинга в течение этого периода времени.
3. *Планируемое пережатие аорты* (например, при аневризме аорты). Значительное увеличение ВЧД может быть вызвано пережатием аорты. Возможно, это происходит, как результат резкого повышения артериального давления или из-за препаратов, применяемых для контроля давления, или и того и другого. Кроме того, увеличение давления в дыхательных путях и венозного давления, связанное с положением пациента на боку и однолегочной вентиляцией в совокупности с периодическими трудностями поддержания гипокапнии из-за однолегочной вентиляции должно способствовать налаживанию мониторинга ВЧД. Намерение использовать системную гепаринизацию исключает установку датчика ВЧД, хотя есть сообщения об использовании люмбального дренирования при искусственном кровообращении[219].
4. *Суть и длительность планируемого вмешательства.* При 6-часовом вмешательстве на позвоночнике в положении на животе риск повышения уровня ВЧД безусловно выше, чем при 20-ти минутной хирургической обработке рваной раны руки и наложении швов.

Операции на задней черепной ямке

Большинство нюансов вмешательств на структурах, расположенных в задней черепной ямке, описаны в разделе, посвященном общим особенностям. Они включают особенности положения сидя и его влияния на кровообращение, а также осложнения (например, квадриплегия, макроглоссия), пневмоцефалию, ВВЭ и ПВЭ. Использование положения сидя для улучшения условий операции на задней черепной ямке увеличивает вероятность всех этих явлений, хотя они имеют отношение также и к другим положениям на операционном столе. В данном разделе рассматриваются реакции системы кровообращения, вызванные прямой стимуляцией ствола головного мозга, и их возможные последствия для послеоперационного периода.

Стимуляция ствола головного мозга

Раздражение нижней части моста, верхних отделов продолговатого мозга и экстрааксиальной порции пятого черепного нерва может привести к множеству реакций со стороны системы кровообращения. Первые две области чаще всего подвергаются стимулирующему воздействию во время манипуляций на дне четвертого желудочка, а последняя – при операциях вблизи мостомозжечкового угла (например, невриномы слухового нерва, микроваскулярная декомпрессия пятого [невралгия тройничного нерва], седьмого [гемифациальный спазм], или девятого [невралгия языкоглоточного нерва] черепных нервов). Реакции системы кровообращения могут включать брадикардию и гипотонию, тахикардию и артериальную гипертензию, брадикардию и артериальную гипертензию, а также желудочковый ритм[292]. При манипуляциях в этой области для обеспечения хирурга своевременной информацией о риске повреждения прилежащих ядер черепных нервов и дыхательного центра необходимо тщательно мониторировать ЭКГ и артериальное давление. Фармакологическое лечение развивающихся аритмий может уменьшать те проявления, за которыми следует следить.

Балонная компрессия ганглия тройничного нерва также может привести к аритмии. При манипуляции пытаются создать нейропраксию пятого черепно-мозгового нерва посредством быстрого раздувания баллона типа Фогарти в полости тройничного узла (Меккелева полость)[293,294]. Баллон вводится чрезкожно в щеку и под верхнюю челюсть. Манипуляцию лучше всего осуществлять в условиях общей анестезии, так как вход иглы в Меккелеву полость и раздувание баллона (на несколько минут) вызывают интенсивные болевые ощущения. Развивающаяся относительно выраженная преходящая брадикардия является маркером адекватности компрессии. Предлагали использовать наружные кардиостимуляторы, в которых, исходя из нашего опыта, особой необходимости все же нет.

При планировании экстубации и послеоперационного лечения необходимо учитывать раздражение и травмы структур задней черепной ямки, которые могли произойти во время операции. В частности, при операциях с рассечением дна четвертого желудочка есть вероятность повреждения ядер черепных нервов и/или развития послеоперационного отека в этой области. Дисфункция черепных нервов, в особенности IX, X и XII, может привести к нарушению проходимости верхних

Табл. 63-12 Особенности, касающиеся операций на задней черепной ямке, и место (раздел, подраздел) предшествующего обсуждения в главе

Особенности	Раздел, подраздел
Гемодинамические эффекты положения сидя	Положения, положение сидя
Венозная воздушная эмболия	Венозная воздушная эмболия
Парадоксальная воздушная эмболия	Венозная воздушная эмболия
Гемодинамические эффекты манипуляций на стволе головного мозга и черепно-мозговых нервах	Манипуляции в задней черепной ямке
Макроглоссия	Положения, положение сидя
Пневмоцефалия	Пневмоцефалия
Квадриплегия	Положения, положение сидя

дыхательных путей, а отек ствола головного мозга может способствовать нарушению функции черепных нервов и респираторного драйва. Задняя черепная ямка представляет собой небольшое пространство, и его компенсаторные возможности у заднечерепных структур еще более ограничены, чем у супратенториальных. Сравнительно небольшой отек может привести к расстройству сознания, респираторного драйва, нарушениям сердечного ритма. Анестезиологу и хирургу следует обсуждать необходимость ранней экстубациии и место послеоперационного наблюдения (т.е. ОРИТ или неОРИТ).

Для операций с риском повреждения дыхательного центра ранее предлагалось использование спонтанного дыхания. Спонтанная вентиляция в настоящее время используется редко, потому что близость сосудодвигательного центра к дыхательному позволяет использовать систему кровообращения в качестве индикатора травмы последнего. На наш взгляд, респираторные паттерны на мониторе будут более показательными при «угрозе» повреждения ствола головного мозга во время пережатия сосудов (как это может произойти при случайном пересечении перфорирующих сосудов во время операции по поводу аневризм вертебробазилярного бассейна[295]), нежели чем при прямом механическом повреждении, вызванном тракциями или рассечением ствола головного мозга.

Различные электрофизиологические методы мониторинга, такие как вызванные соматосенсорные, слуховые потенциалы и электромиографический мониторинг лицевого нерва, могут быть использованы при операциях на задней черепной ямке. Электромиография требует, чтобы пациент не был релаксирован или имел стойкое состояние неполной миорелаксации. Мониторинг соматосенсорных вызванных потенциалов накладывает некоторые ограничения на выбор анестетиков. Эти вопросы обсуждаются в Гл. 46.

Операции транссфеноидальным доступом

Транссфеноидальный доступ к турецкому седлу используется для удаления опухолей, которые локализуются в его пределах, выходят за них или расположены в непосредственной близости к супраселлярной области. Наиболее распространенными опухолями являются пролактин-секретирующие микроаденомы и несекретирующие макроаденомы. Первые клинически проявляются вторичной аменореей. Симптомы несекретирующих аденом манифестируются масс-эффектом (например, головная боль, нарушения зрения, гипопитуитаризм) и имеют обычно большой размер к моменту постановки диагноза. Три других типа аденом являются менее распространенными: секретирующие гормон роста опухоли приводят к акромегалии, адренокортикотропный гормон (АКТГ) секретирующие становятся причиной болезни Кушинга, и очень редкая опухоль – секретирующая тиреотропный гормон – вызывает гипертиреоидизм. Доступны детальные обзоры патологии данных групп пациентов[296].

Предоперационный осмотр

Одни из самых важных предоперационных особенностей касаются гормонального статуса. При расширении новообразования гипофиза и сдавливании ткани гипофиза последовательность, в которой утрачивается гормональная функция, следующая: в первую очередь выпадает функция гонадотропных гормонов, далее гормона роста, следом АКТГ и в последнюю очередь – тиреотропного гормона. Точное определение состояния надпочечников у этих пациентов часто не так важно, так как в большинстве случае они получают, по крайней мере, временную заместительную гормональную терапию кортикостероидами. Выраженный гипокортицизм, проявляющийся гипонатриемией, должен быть скоррегирован до операции. Клинические проявления тиреоидной недостаточности не характерны. Тем не менее, следует проводить диагностику и коррекцию гипотиреоидизма, так как пациенты с низким уровнем тиреоидных гормонов более подвержены угнетающему воздействию общих анестетиков на систему кровообращения. Гипертония, диабет и центральное ожирение являются частыми проявлениями АКТГ-секретирующих аденом (болезнь Кушинга). У пациентов с выраженной акромегалией можно наблюдать увеличенный язык и сужение голосовой щели, вследствие чего к оценке дыхательных путей следует подходить с особым вниманием (Табл. 63-13).

Мониторинг

Многие анестезиологи устанавливают артериальный катетер, но абсолютной необходимости в нем нет. Если в послеоперационном периоде развивается несахарный диабет, важным является наличие доступа для забора крови на анализ. Потеря крови обычно незначительная. Тем не менее рядом с гипофизом располагается кавернозный синус, который может быть поврежден при резекции очень больших опухолей. Сонные артерии проходят через кавернозные синусы и тоже могут быть повреждены. У некоторых пациентов также кпереди от гипофиза проходит передний интеркавернозный синус, который соединяет два кавернозных синуса. Он может быть причиной значительной кровопотери. В некоторых случаях его наличие является противопоказанием к данному доступу.

Методика анестезии

Выбор возможного анестетика достаточно широк, хотя опухоли с супраселлярным ростом могут приводить к гидроцефалии и соответственно к повышению ВЧД, что накладывает некоторые ограничения. Операция выполняется в положении на спине, обычно с приподнятой головой для предотвращения венозного застоя. Тампонирование глотки препятствует попаданию крови в желудок (что вызывает рвоту) или на связки (что приводит к кашлю при экстубации). Полезны трубки типа RAE,

Табл. 63-13 Опухоли области гипофиза

Локализация	Секретируемый гормон	Клинические проявления	Комментарий
Передняя доля гипофиза	Пролактин	Галакторея, аменорея, гипогонадизм, нарушение фертильности	Чувствительность к бромкриптину
	Адренокортикотропный гормон	Болезнь Кушинга (гиперкортицизм)	Базофильная аденома; центральное ожирение; сахарный диабет; рыхлость тканей
	Гормон роста	Акромегалия/гигантизм, нарушение толерантности к глюкозе	Эозинофильная аденома; трудные дыхательные пути; толстая кожа (затруднение катетеризации);
	Несекретирующие	Масс-эффект, пангипопитуитаризм	Хромофобная аденома; рассмотреть необходимость заместительной гормональной терапии
Супраселлярная	Несекретирующие	Пангипопитуитаризм, СНАДГ, зрительные нарушения, гидроцефалия	Краниофарингеома, циста кармана Ратке или супраселлярный рост опухоли гипофиза

СНАДГ – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона

которые фиксируются к нижней челюсти в углу рта, противоположном доминантной руке хирурга (например, в левом углу рта пациента для хирурга-правши). Маленький эзофагеальный стетоскоп и температурный датчик могут проходить вместе с трубкой. Накрывание всего пучка специальным материалом (пластиковая пленка с клейкими краями) сразу за нижней губой так, чтобы он свисал с нижней челюсти, как вуаль, защищает его от попадания антисептиков.

Операция обычно проводится с С-дугой (латеральные проекции), при этом, когда пациент накрыт стерильными простынями, голова и руки сравнительно недоступны. Нейромышечный стимулятор удобнее накладывать на нижнюю конечность. Хирургический доступ проходит через носовую полость, обычно через разрез под верхней губой. Во время доступа слизистая носа инфильтрируется раствором местного анестетика с адреналином, что требует пристального наблюдения на предмет развития аритмии.

Пожелания хирурга относительно уровня поддержания углекислого газа могут различаться. В некоторых случаях хирург просит обеспечить гипокапнию для снижения объема головного мозга, что уменьшит степень арахноидального выбухания в турецкое седло. Важной хирургической особенностью является избегание, по возможности, вскрытия арахноидальной мембраны. Послеоперационное истечение ликвора может быть длительным и способно привести к развитию менингита. Обратную ситуацию можно наблюдать при супраселлярном росте опухоли, когда нормо- или гиперкапния помогают низвести образование в седло для его удаления[297]. Альтернативным путем достижения этого является эндолюмбальное введение хирургом воздуха или раствора[298,299].

Потенциальным осложнением данной операции является несахарный диабет. Антидиуретический гормон синтезируется в супраоптических ядрах гипоталамуса и переносится по супраоптическо-гипофизарному тракту в заднюю долю гипофиза. Часто эта часть железы сохраняется. Даже при ее резекции водный баланс нормализуется, предположительно, вследствие того, что антидиуретический гормон выделяется из культи тракта. При пересечении ножки гипофиза или иногда даже при интактной задней доле гипофиза может развиться преходящий несахарный диабет. Интраоперационно несахарный диабет развивается редко. Обычно это происходит через 4-12 часов после операции и носит временный характер. Клиническая картина включает полиурию с возрастанием осмоляльности плазмы крови. Диагноз основывается на сравнении осмоляльностей мочи и плазмы. Гипоосмолярная моча в сочетании с возрастающей осмоляльностью плазмы являются вескими доводами в пользу данного диагноза. Полезным прикроватным тестом можно считать определение относительной плотности мочи. При наличии типичных проявлений несахарного диабета относительная плотность низкая (например, <1002).

При установлении диагноза несахарный диабет объем инфузионной терапии должен быть следующим: часовая потребность плюс 2/3 от выделенной за предыдущий час мочи. Приемлемой альтернативой этому является формула: выделенная за час моча за вычетом 50 *мл* плюс поддерживающая инфузия. Характер растворов определяется состоянием электролитного состава крови. Чаще всего пациент теряет гипоосмолярную жидкость с низкой концентрацией натрия. Полунормальный физиологический раствор и 5% раствор глюкозы являются наиболее распространенными возмещающими растворами. При использовании больших объемов 5% глюкозы возрастает риск гипергликемии. Ранее применяемая тактика введения поддерживающего объема в сочетании с объемом, соответствующим выделенному за предыдущий час мочи, является неприемлемой. Такая тактика может создать ситуацию, когда анестезиолог и соответственно пациент «гоняются за собственным хвостом». В случае ятрогенной перегрузки жидкостью такой режим будет мешать пациенту вернуться в состояние изоволемии, а при обильном введении поддерживающего объема жидкости он гарантированно приведет к состоянию возрастающей гиперволемии. При необходимости почасового введения 350-400 *мл* жидкости обычно начинают использовать десмопрессин.

Желательно, чтобы пробуждение пациента после анестезии было гладким (см. раздел по пробуждению после анестезии), особенно в случаях вскрытия пространств, заполненных ЦСЖ (и закрытых фибриновым клеем или тампонированием клиновидной пазухи кусочками жировой или мышечной ткани). Интенсивно повторяющийся прием Вальсальвы при кашле и рвоте может способствовать повторному открытию этих пространств с последующим истечением ЦСЖ и возрастанием риска развития менингита. Связки должны быть очищены от кусочков тканей, включая свернувшиеся сгустки крови. В ситуациях несомненного развития длительного истечения ЦСЖ хирург может установить люмбальный дренаж для поддержания ликворной декомпрессии в раннем послеоперационном периоде.

Краниотомия в сознании и хирургия эпилепсии

Краниотомия в сознания выполняется при близком расположении опухоли или эпилептогенных очагов к корковым

представительствам речи, движений или к мезиотемпоральным структурам, ответственным за кратковременную память. Многие пациенты страдают от так называемой височнодолевой эпилепсии. Обычно при этом выявляют структурные очаги, видимые при МРТ исследовании. Иногда есть сопутствующий травматический анамнез. Чаще всего предполагают этиологию родовой асфиксии.

Предоперационный период

Перед резекцией пациентам обычно выполняют тест Вада и/или видеотелеметрию. В последнее время в практике предоперационной подготовки используют функциональную МРТ и позитронно-эмиссионную томографию. Тест Вада представляет собой селективную анестезию гемисфер головного мозга, обычно с помощью вводимого через сонную артерию амитала натрия для выявления гемисферы, контролирующей речь, или для подтверждения двусторонней локализации корковых представительств кратковременной памяти. Анализ функции речи проводится при вовлечении заднелатеральных областей височной доли, а памяти – при вовлечении медиальных.

Анестезия для наложения электроэнцефалографических электродов

Видеотелеметрия проводится для выявления эпилептогенных очагов, ответственных за проблемные клинические проявления. Часто такое исследование требует заблаговременной установки как ленточных субдуральных электродов (через трефинационные отверстия), так и сеточных электродов (что требует выполнения краниотомии). Иногда электроды устанавливаются глубоко в паренхиму, обычно в пределах височной доли (для этого используется стереотаксис через трефинационные отверстия), или позиционируются таким образом, чтобы отражать процессы, происходящие на нижней поверхности височной доли. Последнее достигается посредством так называемых электродов овального отверстия. Они устанавливаются с помощью иглы похожей на эпидуральную. Точка вкола расположена на расстоянии 2 *см* латеральнее угла рта. Игла проходит через мягкие ткани под височным отростком скуловой кости, медиально к ветви нижней челюсти вверх к основанию черепа в непосредственной близости к овальному отверстию. В типичных случаях данная манипуляция выполняется в условиях МАО*, тем не менее малые дозы анестетика, чаще всего пропофола, обычно требуются во время стимуляции иглой надкостницы основания черепа. После установки необходимых электродов прием противосудорожных препаратов пациентом прекращают, он остается в отделении под постоянным мониторным наблюдением состояния. Таким образом, ЭЭГ активность соотносится с клиническими проявлениями судорожной активности с возможным определением анатомического расположения эпилептогенного очага.

Осмотр и подготовка перед анестезией

В ходе предоперационной беседы пациенту следует разъяснить суть и длительность вмешательства и необходимость ограничения произвольных движений. Надо попросить пациента описать ауру и судороги, что будет способствовать их распознаванию. Следует выяснить, не страдает ли пациент генерализованными судорожными припадками. При намерении использовать интраоперационную электрокортикографию для идентификации эпилептогенных очагов антиконвульсанты либо отменяют, либо уменьшают дозу вдвое в связи с предполагаемым риском неконтролируемых судорог. Премедикацию препаратами с противосудорожным эффектом (например, бензодиазепины) использовать не следует, так как они могут помешать интраоперационной ЭЭГ локализации эпилептогенного очага.

Методика анестезиологического обеспечения

Задачами анестезиологического обеспечения являются:

1. Минимизация дискомфорта пациента, связанного с потенциально болезненными этапами вмешательства и длительным ограничением двигательной активности.
2. Гарантированность способности пациента контактировать на этапах вмешательства, требующих оценки речевых или двигательных/чувствительных ответов при корковой стимуляции.
3. Выбор делается в пользу анестезиологической методики с минимальным влиянием на спонтанную судорожную активность

Существует множество вариантов седации для выполнения указанных задач. Используются методики с применением как минимально необходимой седации, так и глубокой седации с периодами отсутствия контакта с пациентом с самостоятельным дыханием и незащищенными дыхательными путями, а также методики сон-пробуждение-сон с перемежающимися периодами дыхания через ларингеальную маску и иногда необходимостью вспомогательной вентиляции легких.

Прежде всего анестезиолог должен понять, что наиболее существенным компонентом анестезии при краниотомии в сознании является выполняемая хирургом местная анестезия. Седация не способна компенсировать неадекватную анестезию скальпа, достигаемую блокадой нервов (Рис. 63-17) и инфильтрацией мест крепления скобы. Несмотря на то, что анестезиолог может внести значительный вклад в обеспечение комфорта пациента и повлиять на его способность спокойно переносить болезненные этапы вмешательства и длительную иммобилизацию, он не должен попадать в ловушку, думая, что это только его ответственность – обеспечить сходные с общей анестезией условия у пациента, дышащего самостоятельно, с незащищенными и практически недоступными дыхательными путями.

Для анестезии некоторые анестезиологи используют только пропофол в виде контролируемой врачом или пациентом инфузии[300,301]. Комбинация пропофола с фентанилом или ремифентанилом в низких дозировках (например, ремифентанил 0,02-0,05 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$) также приемлема[302,303]. Вещества, обладающие дополнительным седатирующим эффектом, следует вводить с особой осторожностью, особенно это касается наркотических аналгетиков, которые в синергизме с пропофолом способны привести к значительной депрессии дыхания. Особенно это касается ситуаций использования фиксации головы в скобе, когда значительно затрудняется работа анестезиолога с дыхательными путями в случае избыточного угнетения дыхания или потери их проходимости.

Введение пропофола следует прекратить как минимум за 15 *мин* до проведения ЭЭГ исследования. Несмотря на быстрое пробуждение, сохраняются изменения ЭЭГ активности, проявляющиеся высокочастотным и высоко-

* МАО – мониторинговое анестезиологическое обеспечение – в основном местная инфильтрационная или проводниковая анестезия с обязательным мониторингом жизненноважных функций и использованием седации общим анестетиком по необходимости *(Прим. пер.)*

амплитудным бета-ритмом, которые способен скрыть аномальную активность, собственно и являющуюся предметом поиска при электрокортикографии[300]. Расширяется практика использования дексмедетомидина, который дополнительно к седации и анксиолизису способен обеспечить некоторую аналгезию с минимальной депрессией дыхания[304-306]. Авторы представленных статей сообщают об удовлетворительных условиях для проведения функциональных тестов, включая стимуляцию головного мозга при картировании речи и электрокортикографию при инфузии дексмедетомидина со скоростью 0,1-0,5 *мкг/кг/ч*[305,307,308]. Тем не менее были случаи задержки достижения удовлетворительного контакта с пациентом[306,309], что позволяет считать использование небольшой скорости инфузии (0,1-0,3 *мкг/кг/ч*) при нейрокогнитивном тестировании наиболее приемлемым вариантом седации[307]. Введение противорвотных препаратов, вероятно, должно быть рутинным, особенно в случаях использования наркотических аналгетиков.

Различные исследовательские группы сообщали об использовании при краниотомии ларингеальной маски, обычно в сочетании с инфузией пропофола и наркотических аналгетиков, у пациентов со спонтанным дыханием, при обнажении поверхности головного мозга введение седативных препаратов прекращалось и ларингеальная маска удалялась[304-307,310]. Многие подходы могут быть эффективны, но нам не встречались случаи использования ларингеальной маски у пациентов с фиксированной в скобе головой.

В большинстве случае достаточен рутинный неинвазивный мониторинг. Надежная капнография с повдоховым подтверждением проходимости дыхательных путей и респираторного драйва является существенно важным компонентом анестезиологического обеспечения при планируемой глубокой седации для любого этапа оперативного вмешательства. Оперативные вмешательства такого рода значительны по длительности, и внимание к деталям при обеспечении комфорта пациента (например, согревающие одеяла, температура в комнате и т.д.) существенно повышают терпимость пациента к болезненным манипуляциям.

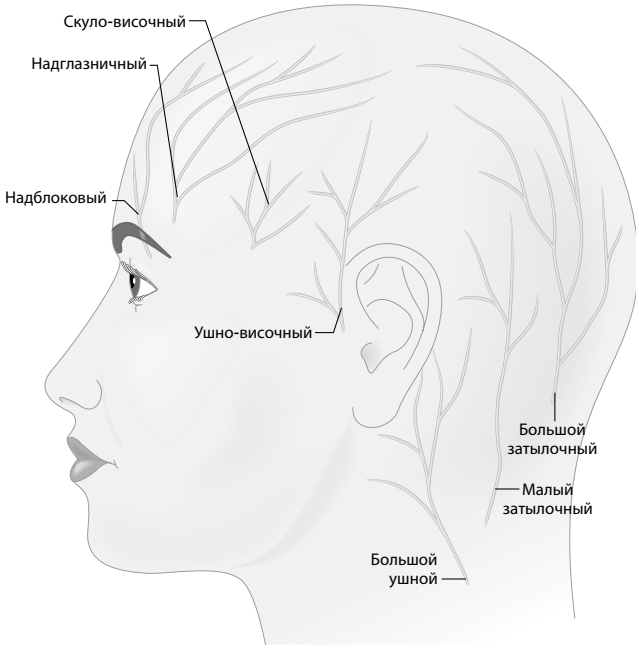


Рис. 63-17 Нервы, обеспечивающие иннервацию кожи скальпа

Неприятными для пациента этапами считаются закрепление головы в скобе (не все используют скобу для крепления головы) и краниотомия. Некоторые пациенты считают болезненными также манипуляции с твердой мозговой оболочкой, в особенности тракции подвисочной ее части. Сами по себе манипуляции с супратенториально расположенной частью головного мозга безболезненны. Объем местного анестетика для инфильтрации мест крепления скобы и выполнения блокады нервов может быть значительным. Анестезиологу целесообразно учитывать количество введенного местного анестетика.

Анестезиологу следует принимать активное участие в укладывании головы пациента. Чем более «принюхивающимся» будет это положение при окончательной фиксации скобы, тем большая широта седации будет возможна без отрицательного влияния на спонтанную вентиляцию и проходимость дыхательных путей. При укладке пациента анестезиологу следует обратить внимание на необходимость сохранения возможности видеть лицо пациента. Прямая видимость необходима для представления пациенту при необходимости картинок, которые нужно назвать, в рамках проводимого тестирования функции речи и выявления двигательных ответов мимической мускулатуры при картировании моторных зон коры.

Обычно после вскрытия твердой мозговой оболочки проводится ЭЭГ исследование поверхности коры для выявления очагов эпилептогенной активности. При отсутствии таковых на момент исследования могут быть проведены провокационные тесты[311]. Метогекситал в дозе около 0,3 *мг/кг* обычно безопасен и эффективен. Также используют этомидат в дозировках от 0,5 до 1,0 *мг/кг*. Выявление очагов судорожной активности также может быть достигнуто при поверхностной общей анестезии (например, закись азота/фентанил/изофлуран в низких дозах). При общей анестезии сообщалось об успешном использовании для активации эпилептогенных очагов таких препаратов, как альфентанил в болюсной дозе 30-50 *мкг/кг*[312,313], этомидата в дозировках 0,2-0,3 *мг/кг*[314,315] и ремифентаниал в болюсной дозе 2,5 *мкг/кг*[316].

После ЭЭГ локализации функциональное тестирование может быть выполнено путем электрической стимуляции поверхности коры и наблюдения за прерыванием моторных, сенсорных и речевых ответов. Во время стимуляции анестезиолог должен быть готов к лечению генерализованных судорожных припадков при их неспособности к самостоятельному разрешению (например, с помощью пропофола в возрастающей дозе от 0,5 до 1,0 *мг/кг*). Тем не менее от использования пропофола следует воздерживаться до тех пор, пока не станет очевидным, что судороги не купируются самостоятельно, так как пропофол может течение некоторого времени влиять на последующую ЭЭГ локализацию очага эпилептогенной активности[300].

Стереотаксические манипуляции

Для выполнения стереотаксических манипуляций существуют многочисленные показания, такие как биопсия малых, глубоко расположенных образований, установка электродов для глубинной стимуляции – последние иногда используются для лечения судорожных припадков, но чаще для лечения двигательных расстройств (например, болезни Паркинсона, эссенциального тремора, дистоний)[317]. Манипуляции по поводу двигательных расстройств чаще всего нацелены на субтала-

мические ядра, внутренний сегмент бледного шара или на вентральное промежуточное ядро таламуса (Рис. 63-18)[317]. Механизм благоприятного эффекта от такого рода воздействий недостаточно ясен. Наиболее известная гипотеза предполагает причиной аномальных двигательных паттернов отличную от нормальной синхронизацию осцилляций по нервным цепям, включающим некоторые ядра базальных ганглиев и кору, в связи с чем, высокочастотная стимуляция любой из нескольких точек по ходу этих цепей может взаимодействовать с этими осцилляциями[318].

Основными проблемами, с которыми сталкивается анестезиолог, являются ограниченность доступа к дыхательным путям через раму, выбор анестетика при намерении использовать ЭЭГ мониторинг при установке приспособления и для выявления и лечения осложнений (прежде всего судорог и интракраниальных гематом). Предоперационный осмотр должен включать оценку системы гемостаза на предмет его состоятельности, следует убедиться в том, что пациент не принимает ингибирующих тромбоциты препаратов (в т.ч. растительного происхождения). Необходимо разъяснить пациенту ход операции, ее обычную продолжительность и необходимость в ограничении его двигательной активности.

Обычно стереотаксическая рама, разновидностей которой очень много, устанавливается под местной анестезией, и пациенту проводится визуализирующее исследование до прибытия в операционную. В некоторых случаях рама мешает наложению маски и вентиляции, ларингоскопии и разгибанию шеи. Выполнение интубации в сознании может потребоваться при намерении использовать общую анестезию. При использовании седации анестезиолог должен точно знать, как в случае экстренной необходимости снять конструкцию (включая знание местонахождения специального или простого гаечного ключей).

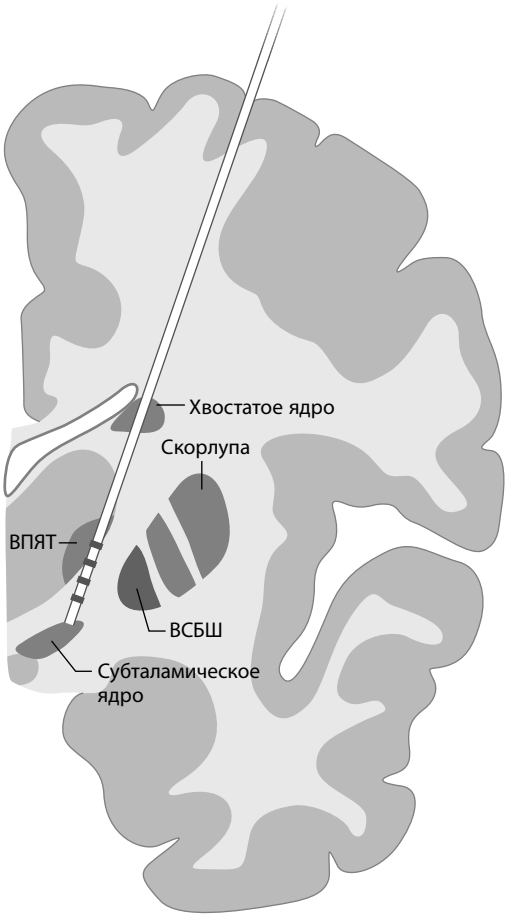


Рис. 63-18 Цели воздействия электрода для глубокой стимуляции. Наиболее частыми целями для воздействия при двигательных расстройствах являются субталамическое ядро, вентральное промежуточное ядро таламуса (ВПЯТ) и внутренний сегмент бледного шара (ВСБШ)

При отсутствии необходимости в интраоперационном ЭЭГ исследовании методика седации может быть схожей с описанными методиками для краниотомии в сознании (см. ранее). Для установки стимулятора таламического и субталамического ядер частью процесса локализации является определение типичной для конкретных ядер ЭЭГ активности. Поскольку сущность и длительность влияния анестетиков на эту активность точно не определена, некоторые нейрохирурги и электрофизиологи могут попросить вовсе не использовать седативные препараты. Тремор, который не следует подавлять действием седативных средств, является важным маркером определения эффективности позиционирования стимулятора. Такое подавление может вызвать пропофол**.** Тем не менее Rozet с колл.[319] сообщили об удовлетворительных условиях для ЭЭГ мониторинга и сохранности тремора при использовании дексмедетомидина для установки стимулятора глубинных отделов мозга при болезни Паркинсона. Они вводили дексмедетомидин в дозе достаточной для поддержания сонливого ответа на заданный обычным голосом вопрос.

Дополнительной особенностью у пациентов с двигательными нарушениями являются затруднения в получении высококачественных ренгеновских снимков при наличии постоянного тремора. Необходимость в седации непосредственно перед стереотаксической установкой может быть неизбежной. Для этих целей используется пропофол, однако временной интервал между его введением и последующим исследованием должен быть настолько длительным, насколько это возможно. При использовании седативных препаратов режим их введения должен позволять проводить периодический неврологический осмотр пациента.

Во время манипуляции одной из анестезиологических задач является профилактика и лечение артериальной гипертензии. Дело в том, что в условиях множественных прохождений иглой паренхимы головного мозга артериальная гипертензия может способствовать образованию внутримозговой гематомы. В таких случаях дексмедетомидин может купировать гипертензию, что является его преимуществом. При развитии большой гематомы может потребоваться экстренная краниотомия, и анестезиолог должен быть с самого начала к этому готов.

Нейрорадиологические манипуляции

Магнитно-резонансная томография

Основные ограничения МРТ связаны с создаваемым при этом мощным магнитным полем. Это создает, по меньшей мере, две предпосылки для влияния на методику анестезии. Во-первых, любой ферромагнитный объект, попадающий в магнитное поле, потенциально способен превратиться в снаряд. Во-вторых, многие приспособления для мониторинга не способны должным образом функционировать вблизи магнита. Ограничения, касаю-

щиеся приспособлений, тем не менее, в большей или меньшей степени можно обойти. В настоящее время широко доступны МРТ совместимые ЭКГ аппараты, оксиметры, капнографы, неинвазивные измерители артериального давления и т.д. Только мониторинг температуры на сегодняшний день не может быть осуществлен. Таким образом, не существует оправдания недостаточному мониторингу у пациентов при МРТ.

Чаще всего в анестезии нуждаются дети, взрослые с клаустрофобией и пациенты с выраженными болями. Для этого успешно применяется седация пропофолом с незащищенными дыхательными путями или общая анестезия с ларингеальной маской или эндотрахеальной трубкой.

Интервенционная нейрорадиология

Доступно большое количество манипуляций для нейрорадиологической диагностики и лечения интракраниальных и экстракраниальных заболеваний. К ним относятся операции по эмболизации аневризм, деваскуляризации опухолей и АВМ. При необходимости можно найти обзор сути этих вмешательств[320].

Опухоли и артериовенозные мальформации. Гипервентиляция может служить подходящим средством перераспределения кровотока в пользу образования, которое планируется выключить из кровотока с помощью приспособления или материала. Анестезиолога могут попросить снизить системное артериальное давление, что позволит уменьшить кровоток через фистульные образования. Гипертензия обычно требуется для достижения большей точности доставки цианоакрилатного клея и предотвращения попадания клея в дренирующие вены или в системный венозный кровоток. Выбор гипотензивного препарата зависит от опыта анестезиолога и особенностей системы кровообращения пациента. Иногда эффективен аденозин[321].

Интракраниальные аневризмы. Обсуждение относительных преимуществ и недостатков открытого клипирования и эндоваскулярного лечения интракраниальных аневризм выходят за рамки данной главы. Международное исследование субарахноидальных аневризм (The International Subarachnoid Aneurysm Trial -ISAT) подтвердило широкую применимость эндоваскулярных методов лечения[322], и большая часть аневризм в настоящее время лечится эндоваскулярно. Тем не менее значительная часть пациентов продолжает подвергаться открытому способу лечения[323] – это касается, прежде всего, аневризм с широкой шейкой или трудной для доступа анатомией. В настоящее время длительность эмболизации меньше открытого клипирования[324]. Малая, но при этом значительная часть пациентов после эмболизации нуждается в дополнительном лечении, что определяется обычно во время планового контрольного ангиографического исследования. Продолжаются попытки определения особенностей больных, которым в большей степени показана открытая операция.

Большинство этих операций – в особенности это касается лечения вазоспазма методом селективного интраартериального введения папаверина или чаще баллонной дилатацией – может быть выполнено без привлечения анестезиолога. Длительность манипуляции, индивидуальные особенности пациента и иногда необходимость в точном физиологическом контроле могут создать необходимость в МАО или общей анестезии. Обычно радиологам необходимо, чтобы голова пациента находилась в положении с приведенным подбородком (чтобы убрать лицевые кости с линии переднезадней рентгеновской проекции) и чтобы больной был абсолютно неподвижен, в связи с чем обычно требуется общая анестезия. Кроме того, анестезиолог может понадобиться при проведении лечебных мероприятий в случае разрыва сосуда или миграции сосудистого приспособления. При разрыве сосуда хирург может попросить снизить артериальное давление, в то время как он будет спешно закрывать разрыв спиралями. Также понадобится немедленная реверсия гепаринизации. При смещении съемных приспособлений (например, спиралей, баллонов) с последующим развитием ишемии может понадобиться инфузионная нагрузка и введение прессоров для улучшения коллатерального кровообращения на время их переустановки.

Каротидная ангиопластика и стентирование. Роль каротидной ангиопластики не определена. Изначально каротидная ангиопластика со стентированием (КАС) предлагалась к использованию у пациентов самого высокого риска по сопутствующим заболеваниям. Раннее проспективное сравнение КАС и каротидной эндартерэктомии (КЭАЭ) у пациентов с умеренно высоким риском показала схожие результаты в исходах в обеих группах[325]. Впоследствии появились доклады еще о двух исследованиях, одно из которых было остановлено, когда промежуточный анализ выявил бóльшую частоту инсультов и смертей от различных причин в группе КАС[326]. Второе исследование показало сходную частоту развития инсульта и смерти в группах КАС и КЭАЭ[327]. Тем не менее наблюдался статистически незначительный тренд увеличения частоты случаев тяжелого инсульта и смерти в группе КАС.

Наконец, промежуточные результаты у пациентов, включенных в проводящееся Исследование каротидной реваскуляризации против Стентирования (Carotid Revascularization versus Stent Trial – CREST), демонстрируют неожиданно высокий уровень инсульта и смерти у пациентов старше 75 лет, который не может быть объяснен сопутствующей патологией[328]. Есть подозрение, что увеличение частоты развития инсультов может быть результатом эмболии из дуги аорты или сонной артерии. Также было неофициально сообщено, что некоторые центры прекратили включать в исследование пациентов старше 75 лет. Может оказаться так, что некоторая часть пациентов, для которых эта манипуляция изначально предлагалась, имеют относительные противопоказания для ее выполнения.

Вероятнее всего, что будущее определит место КАС и КЭАЭ, в частности, потому что для обеих операций существуют многочисленные относительные противопоказания. Относительные противопоказания для КАС включают непереносимость антитромбоцитарных препаратов, другие планируемые операции, исключающие применение антитромбоцитарных препаратов, заболевание дуги аорты (возраст), различные варианты каротидной морфологии, включая извитость сонных артерий, наличие концентрических кальцификатов (которые несут в себе риск разрыва сосуда), большой объем тромба, нестабильная бляшка (последние два создают повышенный риск эмболии). Относительные противопоказания для КЭАЭ включают предшествующую радикальную операцию на шее, трахеостомию, рестеноз после КЭАЭ, высокое расположение каротидной бифуркции, паралич контрлатерального возвратного гортанного нерва и, возможно,

тяжелое коронарное или легочное заболевание (или вместе).

Манипуляция практически всегда выполняется с использованием МАО. Сосудистый доступ чаще всего обеспечивается через бедренную артерию. Анестезиолога часто просят титровать гепарин с помощью болюсного и инфузионного введения до достижения активированного времени свертывания 250-300 *с*. Далее сильную озабоченность может вызвать развитие выраженной брадикардии, сначала при дилатации стенозированной области, и далее – при расправлении стента в том же месте. Наша практика заключается в титровании гликопирролата с самого начала операции таким образом, чтобы достичь частоты сердечных сокращений перед дилатацией 70 *уд/мин*, также под рукой всегда находятся атропин и аппарат для наружной электрокардиостимуляции. Последний нам никогда не приходилось использовать. В нашем институте присутствие анестезиолога необходимо только у тяжелых по общему состоянию пациентов. У данной категории больных мы считаем полезным установку дополнительной артериальной линии (в лучевую артерию).

Ликворошунтирующие операции

Ликворные шунты устанавливаются для лечения различных форм гидроцефалии и при доброкачественной внутричерепной гипертензии. Гидроцефалия может быть сообщающейся и несообщающейся. При несообщающейся гидроцефилии нарушен отток ликвора из желудочков. Это может происходить из-за наличия крови, инфекции или новообразования в желудочках головного мозга. При сообщающейся гидроцефалии ликвор выходит из желудочков и не абсорбируется ворсинками паутинной оболочки; это происходит чаще всего вторично из-за наличия

Табл. 63-14 Распространенные педиатрические нейрохирургические расстройства и анестезиологические особенности

Возрастная группа	Образование	Патогенез	Анестезиологические особенности
Новорожденные	Внутрижелудочковое кровоизлияние	Субэпендимальный разрыв сосудов	Проблемы незрелости
	Вдавленный перелом черепа	Травма щипцами	Отек головного мозга
Младенцы	Гидроцефалия	Разный	Высокое ВЧД, особая опасность при ревизии шунтзависимых детей
	Менингоцеле	Выпячивание мозговых оболочек через дефект черепа	Большие объемы создают проблемы контроля дыхательных путей Положение на животе или на боку Значительная кровопотеря Восстановление может привести к повышению ВЧД
	Энцефалоцеле	Выпячивание мозговых оболочек и мозговой ткани через дефект черепа	
	Миеломенингоцеле	Протрузия оболочек спинного мозга и корешков через spina bifida	Положение на животе или на боку Значительная потеря крови Ограничения дыхания после закрытия больших дефектов
	Мальформация Арнольда–Киари (Arnold-Chiari)	Выпячивание содержимого задней черепной ямки в большое затылочное отверстие С/без гидроцефалии	Сдавление ствола головного мозга при сгибании головы Высокое ВЧД Латексная аллергия
		С/без миеломенингоцеле	Послеоперационное угнетение дыхания
	Краниосиностоз	Преждевременное срастание черепных швов	Значительная кровопотеря Значительная кровопотеря Положение на животе или на спине
	Краниофациальный дизостоз	Аномалия развития	Длительные операции Значительная кровопотеря Ретракция головного мозга Воздушная эмболия Повреждение эндотрахеальной трубки
	Сосудистые аномалии	Разная	Застойная сердечная недостаточность Большая кровопотеря Плановая артериальная гипотензия
	Субдуральная гематома/выпот	Травма	Сопутствующие травмы
Старшие дети	Опухоли задней черепной ямки	Эпендимома	Недостаточность питания/дегидратация
		Астроцитома	Гидроцефалия Высокое ВЧД Положение на животе или сидя Воздушная эмболия Сдавление ствола головного мозга Послеоперационная дисфункция черепных нервов или отек ствола головного мозга, или сдавление

ВЧД – внутричерепное давление

инфекции или крови в ликворных пространствах. Развитие различной по выраженности гидроцефалии особенно характерно после САК.

Чаще всего используют вентрикулоперитонеальный шунт. Обычно катетер устанавливают через трефинационное отверстие в передний рог бокового желудочка недоминантного полушария (чаще справа). Резервуар располагают под кожей рядом с отверстием, а дренажную трубку проводят под кожей до области эпигастрия, где она заводится в брюшную полость через очень маленькое отверстие в брюшине. В этот момент показана умеренная миорелаксация. Раздутый живот может привести к непреднамеренной «гастростомии». Иногда больше всего это касается детей обструкция может находиться на разных уровнях ликворопроводящей системы, и тогда может понадобиться установка так называемого двуствольного или Y-образного шунта. В этом случае проксимальных концов два – один обычно в латеральном желудочке, другой в четвертом. Установка такого шунта проводится в положении больного на животе, тогда как большинство других вентрикулоперитонеальных шунтов заводится в положении на спине.

Иногда при сообщающейся гидроцефалии накладывают люмбоперитонеальный шунт. Пациент укладывается в положение на боку, и катетер заводится в терминальную цистерну через иглу Туохи. Далее он туннелируется подкожно по кругу до передней стенки живота, где опускается в брюшную полость через маленькую лапаротомию.

Анестезиологическое обеспечение

Инвазивный мониторинг обычно не нужен. Методика анестезии должна исключать дальнейшее повышение ВЧД.

Табл. 63-15 Анестезиологические особенности и требования к положению при различных операциях в спинальной хирургии

Спинальный сегмент и хирургические условия	Проблемы/особенности	Используемые положения и комментарии
Тораколюмбальный отдел: дегенеративное заболевание, стеноз, травма	Смена основной позиции	Позиция на животе, на боку или колени к груди
	Интубация в сознании и позиционирование	При нестабильности после травмы и позиционирования требуется изменение положения
	Кровопотеря	Особенно при повторных операциях, установке конструкций и стенозах; риск скрытого повреждения аортоподвздошных артерий или крупных вен
	Воздушная эмболия	Нечастая; возможно, возрастает в положении колени к груди и с рамой Релтона–Холла (Relton–Hall frame)
	Послеоперационная потеря зрения	Этиология неясна; связана с продолжительностью положения на животе, низким гематокритом, большой кровопотерей и гипотензией. Могут влиять особенности пациента
		См. раздел по положениям, положение на животе
Шейный отдел: дегенеративное заболевание дисков, стеноз, травма, ревматоидный артрит	Удерживание шеи в нейтральном положении, чтобы избежать компрессии спинного мозга	Положение для доступа на спине/передний для большинства дискэктомий. Задний доступ (на животе или сидя) для ламинэктомии или иногда дискэктомии
	Поддержание перфузионного давления на уровне величин бодрствования	Требуется ретракция при компрессии или недавней травме спинного мозга
	Гипотензия (спинальный шок)	Случается при полном перерыве спинного мозга
	Послеоперациаонная дыхательная недостаточность	Случается при повреждении спинного мозга
	Метилпреднизалон[329, 330]	30 *мг/кг* в течении 1 *ч*, далее 5,4 *мг/кг* в течение 23 *ч*
	Венозная эмболия	При ламинэктомиях в положении сидя
Передняя шейная дискэктомия	Для установки материала необходима тракция	
	Сдавление дыхательных путей ретракторами	
	Послеоперационный отек/сдавление дыхательных путей	
	Послеоперационная дисфункция черепных нервов	
Нестабильность шейного отдела	Интубация в сознании	
	Укладывание в сознании	На животе и на спине
	Стабилизация в аксиальной плоскости при интубации	Если интубация в сознании невозможна
Метастазы в позвоночник	Большая кровопотеря	На животе или переднелатеральный/ретроперитонеальный
		Двухпросветная трубка для образований выше L1
Опухоли спинного мозга	Поддержание перфузионного давления при ретракции	На животе
	Метилпреднизалон	
Операции со значительным неврологическим риском	Тест пробуждения	На животе. Предварительная тренировка с пациентом
	Соматосенсорные вызванные потенциалы	Ограничение анестетиков
	Двигательные вызванные потенциалы	Ограничение миорелаксантов/анестетиков
	Электромиография при установке винтов	Ограничение миорелаксантов

ЭМГ – электромиография

Обычно используют гипервентиляцию ($PaCO_2$ 25-30 *мм рт. ст.*). Процедура чаще всего выполняется в положении больного на спине, с головой пациента, повернутой в сторону анестезиолога, и сложенным под 90° столом. При канюляции бокового желудочка может резко снизиться артериальное давление (так как давление на ствол головного мозга уменьшается). В некоторых случаях может потребоваться временная прессорная поддержка. Подкожное туннелирование может вызывать резкую болезненную стимуляцию. После операции дискомфорт, как правило, минимален.

В отличие от большинства нейрохирургических больных, пациенты с шунтом после операции находятся в горизонтальном положении, чтобы предотвратить чрезмерно быстрое спадение желудочков. Эмпирически после шунтирования субдуральные гематомы развиваются редко, и вероятной причиной этого является разрыв вен-выпускников при быстром уменьшении в размере головного мозга.

Вентрикулоперитонеальное шунтирование в педиатрии

Шунтирование, вероятно, более часто выполняется у детей, чем у взрослых. Распространенным показанием для этого является гидроцефалия, развивающаяся в результате менингомиелоцеле, неонатального внутрижелудочкового кровоизлияния и опухолей задней черепной ямки. Несмотря на то, что нельзя легкомысленно относиться к лечению данной категории больных, открытость родничков в некоторой степени защищает от ошибок у самых младших пациентов, так как пальпация родничков предоставляет возможность постоянного мониторинга ВЧД. Несмотря на теоретические ограничения, эмпирически индукция ингаляционными анестетиками переносится хорошо, даже у детей с закрытыми родничками. Мы не советовали бы использовать индукцию ингаляционными анестетиками у ребенка, который уже находится в сопоре. При установленной линии для внутривенных вливаний мы обычно используем в качестве индукции пропофол-миорелаксант. Детям, канюляция периферической вены у которых не может быть выполнена вовремя, обычно проводится индукция севофлураном с началом вентиляции легких маской и мешком как можно раньше. После обеспечения контролируемой вентиляции лучшим вариантом на данном этапе будет установка внутривенного катетера и введение мышечного релаксанта и, возможно, внутривенного анестетика с последующей интубацией трахеи в созданных таким образом идеальных условиях.

Анестезия чаще всего поддерживается 60-70% закисью азота, принудительной гипервентиляцией легких, и по необходимости севофлураном или изофлураном. Детям старше 6 месяцев, которые на момент анестезии не были в сопоре, мы вводим 2-3 *мкг/кг* фентанила, при уверенности в том, что манипуляция может вызывать боль в послеоперационном периоде и что более гладкое пробуждение может быть достигнуто с помощью фонового действия наркотического аналгетика.

Нейрохирургия в педиатрии

Табл. 63-14 демонстрирует наиболее распространенные операции в педиатрии и анестезиологические особенности при них (см. Гл. 82). Наверное, самой частой операцией является установка и ревизия ликворного шунта. Эти манипуляции рассмотрены в предыдущем разделе. Большинство опухолей у детей развиваются в задней черепной ямке. Большая часть расположена рядом со средней линией с частым развитием гидроцефалии. Для педиатрических операций на задней черепной ямке риск ВВЭ, мониторинг и лечение схожи с таковыми у взрослых и обсуждались ранее. Обязательным является использование допплера, а правопредсердный катетер устанавливается, когда операция выполняется в положении сидя. Операции по поводу краниосиностоза могут нести потенциальный риск значительной кровопотери, объем которой пропорционален количеству задействованных швов. Есть существенный риск ВВЭ, который оправдывает использование прекардиального допплера[97].

Спинальная хирургия

Табл. 63-15 суммирует многие особенности, характерные для оперативных вмешательств на спинном мозге и позвоночнике. Физиология спинного мозга в общем схожа с физиологией головного мозга: сопряжение CO_2-кровоток, гематоэнцефалический барьер, ауторегуляция, высокая скорость метаболизма и кровотока (хотя и меньшие, чем в головном мозге) и значительная уязвимость серого вещества к ишемии. Мероприятия по уменьшению отека спинного мозга аналогичны способам снижения ВЧД, тем не менее применяются редко. Необходимый нейрофизиологический мониторинг описан в Гл. 46. Особенности положения на животе и послеоперационная потеря зрения обсуждены в разделе, посвященном положениям.

Литература

1. Grubb RL, Raichle ME, Eichling JO, et al: The effects of changes in $Paco_2$ on cerebral blood volume, blood flow, and vascular mean transit time. Stroke 5:630-639, 1974.
2. Archer DP, Labreque P, Tyler JL, et al: Cerebral blood volume is increased in dogs during administration of nitrous oxide or isoflurane. Anesthesiology 67:642-648, 1987.
3. Greenberg JH, Alavi A, Reivich M, et al: Local cerebral blood volume response to carbon dioxide in man. Circ Res 43:324-331, 1978.
4. Petersen KD, Landsfeldt L, Cold GE, et al: Intracranial pressure and cerebral hemodynamics in patients with cerebral tumors: A randomized prospective study of patients subjected to craniotomy in propofol-fentanyl, isoflurane-fentanyl, or sevoflurane-fentanyl anesthesia. Anesthesiology 98:329-336, 2003.
5. Stirt JA, Grosslight KR, Bedford RF, et al: «Defasciculation» with metocurine prevents succinylcholine-induced increases in intracranial pressure. Anesthesiology 67:50-53, 1987.
6. Kovarik DW, Mayberg TS, Lam AM, et al: Succinylcholine does not change intracranial pressure, cerebral blood flow velocity, or the electroencephalogram in patients with neurologic injury. Anesth Analg 78:469-473, 1994.
7. Eisenberg HA, Frankowski RF, Constant CJ, et al: High-dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. J Neurosurg 69:15-23, 1988.
8. Cremer OL, Moons KG, Bouman EA, et al: Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult-injured patients. Lancet 357:117-118, 2001.
9. Cannon ML, Glazier SS, Bauman LA: Metabolic acidosis, rhabdomyolsis, and cardiovascular collapse after prolonged propofol infusion. J Neurosurg 95:1053-1056, 2001.
10. Oertel M, Kelly DF, Lee JH, et al: Efficacy of hyperventilation, blood pressure elevation, and metabolic suppression therapy in controlling intracranial pressure after head injury. J Neurosurg 97:1045-1053, 2002.
11. Steiner LA, Balestreri M, Johnston AJ, et al: Sustained moderate reductions in arterial CO_2 after brain trauma time-course of cerebral blood flow velocity and intracranial pressure. Intensive Care Med 30:2180-2187, 2004.
12. Grote J, Zimmer K, Schubert R: Effects of severe arterial hypocapnia on regional blood flow regulation, tissue PO_2 and metabolism in the brain cortex of cats. Pflugers Arch 391:195-199, 1981.
13. Alexander SC, Smith TC, Stroebel G, et al: Cerebral carbohydrate metabolism of man during

respiratory and metabolic alkalosis. J Appl Physiol 24:66, 1968.
14. Hansen NB, Nowicki PT, Miller RR, et al: Alterations in cerebral blood flow and oxygen consumption during prolonged hypocarbia. Pediatr Res 20:147-150, 1986.
15. Reivich M, Cohen PJ, Greenbaum L: Alterations in the electroencephalogram of awake man produced by hyperventilation: Effects of 100% oxygen at 3 atmospheres (absolute) pressure. Neurology 16:304, 1966.
16. Bruce DA: Effects of hyperventilation on cerebral blood flow and metabolism. Clin Perinatol 11:673-680, 1984.
17. Artru AA: Cerebral vascular responses to hypocapnia during nitroglycerin-induced hypotension. Neurosurgery 16:468-472, 1985.
18. Artru AA, Katz RA, Colley PS: Autoregulation of cerebral blood flow during normocapnia and hypocapnia in dogs. Anesthesiology 70:288-292, 1989.
19. Boarini DJ, Kassell NF, Sprowll JA, et al: Cerebrovascular effects of hypocapnia during adenosine-induced arterial hypotension. J Neurosurg 63:937-943, 1985.
20. VanderWorp HB, Kraaier V, Wieneke GH, et al: Quantitative EEG during progressive hypocarbia and hypoxia: Hyperventilation-induced EEG changes reconsidered. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 79:335-341, 1991.
21. Cold GE: Does acute hyperventilation provoke cerebral oligaemia in comatose patients after acute head injury? Acta Neurochir 96:100-106, 1989.
22. Sutton LN, McLaughlin AC, Dante S, et al: Cerebral venous oxygen content as a measure of brain energy metabolism with increased intracranial pressure and hyperventilation. J Neurosurg 73:927-932, 1990.
23. Bouma GJ, Muizelaar JP, Choi SC, et al: Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: The elusive role of ischemia. J Neurosurg 75:685-693, 1991.
24. Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, et al: Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: A randomized clinical trial. J Neurosurg 75:731-739, 1991.
25. Sheinberg M, Kanter MJ, Robertson CS, et al: Continuous monitoring of jugular venous oxygen saturation in head-injured patients. J Neurosurg 76:212-217, 1992.
26. Andrews RJ, Muto RP: Retraction brain ischaemia: Cerebral blood flow, evoked potentials, hypotension and hyperventilation in a new animal model. Neurol Res 14:19-25, 1992.
27. Ruta TS, Drummond JC, Cole DJ: The effect of acute hypocapnia on local cerebral blood flow during middle cerebral artery occlusion in isoflurane anesthetized rats. Anesthesiology 78:134-140, 1993.
28. McLaughlin MR, Marion DW: Cerebral blood flow and vasoresponsivity within and around cerebral contusions. J Neurosurg 85:871-876, 1996.
29. Imberti R, Bellinzona G, Langer M: Cerebral tissue PO_2 and $SjvO_2$ changes during moderate hyperventilation in patients with severe traumatic brain injury. J Neurosurg 96:97-102, 2002.
30. Coles JP, Minhas PS, Fryer TD, et al: Effect of hyperventilation on cerebral blood flow in traumatic head injury: Clinical relevance and monitoring correlates. Crit Care Med 30:1950-1959, 2002.
31. Coles JP, Fryer TD, Coleman MR, et al: Hyperventilation following head injury: Effect on ischemic burden and cerebral oxidative metabolism. Crit Care Med 35:568-578, 2007.
32. Gopinath SP, Robertson CS, Contant CF, et al: Jugular venous desaturation and outcome after head injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry 57:717-723, 1994.
33. Bouma GJ, Muizelaar JP, Stringer WA, et al: Ultra-early evaluation of regional cerebral blood flow in severely head-injured patients using xenon-enhanced computerized tomography. J Neurosurg 77:360-368, 1992.
34. Kelly DF, Martin NA, Kordestani R, et al: Cerebral blood flow as a predictor of outcome following traumatic brain injury. J Neurosurg 86:633-641, 1997.
35. Martin NA, Patwardhan RV, Alexander MJ, et al: Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: Hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm. J Neurosurg 87:9-19, 1997.
36. Schroder ML, Muizelaar JP, Kuta AJ, et al: Thresholds for cerebral ischemia after severe head injury: Relationship with late CT findings and outcome . J Neurotrauma 13:17-23, 1996.
37. Hlatky R, Furuya Y, Valadka AB, et al: Dynamic autoregulatory response after severe head injury. J Neurosurg 97:1054-1061, 2002.
38. van Santbrink H, Schouten JW, Steyerberg EW, et al: Serial transcranial Doppler measurements in traumatic brain injury with special focus on the early posttraumatic period. Acta Neurochir (Wien) 144:1141-1149, 2002.
39. Coles JP, Fryer TD, Smielewski P, et al: Incidence and mechanisms of cerebral ischemia in early clinical head injury. J Cereb Blood Flow Metab 24:202-211, 2004.
40. Matta BF, Lam AM, Mayberg TS, et al: A critique of the intraoperative use of jugular venous bulb catheters during neurosurgical procedures. Anesth Analg 79:745-750, 1994.
41. Ishii R: Regional cerebral blood flow in patients with ruptured intracranial aneurysms. J Neurosurg 50:587-594, 1979.
42. Xu W, Mellergard P, Ungerstedt U, et al: Local changes in cerebral energy metabolism due to brain retraction during routine neurosurgical procedures. Acta Neurochir 144:679-683, 2002.
43. Raichle ME, Posner JB, Plum F: Cerebral blood flow during and after hyperventilation. Arch Neurol 23:394-403, 1970.
44. Muizelaar JP, Poel HG, Li ZC, et al: Pial arteriolar vessel diameter and CO_2 reactivity during prolonged hyperventilation in the rabbit. J Neurosurg 69:923-927, 1988.
45. Miller JD, Sakalas R, Ward JD, et al: Methylprednisolone treatment in patients with brain tumors. Neurosurgery 1:114-117, 1977.
46. Yeung WTI, Lee TY, Maestro RFD, et al: Effect of steroids on iopamidol blood-brain transfer constant and plasma volume in brain tumors measured with x-ray computed tomography. J Neuro–Oncol 18:53-60, 1994.
47. Wilkinson ID, Jellineck DA, Levy D, et al: Dexamethasone and enhancing solitary cerebral mass lesions: Alterations in perfusion and blood-tumor barrier kinetics shown by magnetic resonance imaging. Neurosurgery 58:640-646, 2006.
48. Miller JD, Leech P: Effects of mannitol and steroid therapy on intracranial volume-pressure relationships in patients. J Neurosurg 42:274-281, 1975.
49. Bell BA, Kean KM, Macdonald HL, et al: Brain water measured by magnetic resonance imaging: Correlation with direct estimation and changes after mannitol and dexamethasone. Lancet 1:66-69, 1987.
50. Edwards P, Arango M, Balica L, et al: Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury—outcomes at 6 months. Lancet 365:1957-1959, 2005.
51. Cottrell JE, Robustelli A, Post K, et al: Furosemide- and mannitol-induced changes in intracranial pressure and serum osmolality and electrolytes. Anesthesiology 47:28-30, 1977.
52. Ogden AT, Mayer SA, Connolly ES Jr: Hyperosmolar agents in neurosurgical practice: The evolving role of hypertonic saline. Neurosurgery 57:207-215, 2005.
53. Khanna S, Davis D, Peterson B, et al: Use of hypertonic saline in the treatment of severe refractory posttraumatic intracranial hypertension in pediatric traumatic brain injury. Crit Care Med 28:1144-1151, 2000.
54. Rudehill A, Gordon E, Ohman G, et al: Pharmacokinetics and effects of mannitol on hemodynamics, blood and cerebrospinal fluid electrolytes, and osmolality during intracranial surgery. J Neurosurg Anesthesiol 5:4-12, 1993.
55. Kaufmann AM, Cardoso ER: Aggravation of vasogenic cerebral edema by multiple-dose mannitol. J Neurosurg 77:584-589, 1992.
56. Marshall LF, Smith RW, Rauscher LA, et al: Mannitol dose requirements in brain-injured patients. J Neurosurg 48:169-172, 1978.
57. Staub F, Stoffel M, Berger S, et al: Treatment of vasogenic brain edema with the novel chloride ion transport inhibitor torasemide. J Neurotrauma 11:679-690, 1994.
58. Ringel F, Chang RC, Staub F, et al: Contribution of anion transporters to the acidosis-induced swelling and intracellular acidification of glial cells. J Neurochem 75:125-132, 2000.
59. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. J Neurotrauma 24(Suppl 1):S1-S106, 2007.
60. Lin CL, Dumont AS, Lieu AS, et al: Characterization of perioperative seizures and epilepsy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 99:978-985, 2003.
61. Lee LA, Roth S, Posner KL, et al: The American Society of Anesthesiologists Postoperative Visual Loss Registry: Analysis of 93 spine surgery cases with postoperative visual loss. Anesthesiology 105:652-659, 2006.
62. Hayreh SS: Anterior ischemic optic neuropathy. Clin Neurosci 4:251-263, 1997.
63. Stammen J, Unsold R, Arendt G, et al: Etiology and pathogenetic mechanisms of optic disc swelling with visual loss. Ophthalmologica 213:40-47, 1999.
64. Wakakura M, Ishikawa S: Neuro-ophthalmic aspects of vascular disease. Curr Opin Ophthalmol 5:18-22, 1994.
65. Cheng MA, Todorov A, Tempelhoff R, et al: The effect of prone positioning on intraocular pressure in anesthetized patients. Anesthesiology 95:1351-1355, 2001.
66. Williams EL, Hart WM, Tempelhoff R: Postoperative ischemic optic neuropathy. Anesth Analg 80:1018-1029, 1995.
67. Cheng MA, Sigurdson W, Tempelhoff R, et al: Visual loss after spine surgery: A survey. Neurosurgery 46:625-631, 2000.
68. Roth S, Barach P: Postoperative visual loss: Still no answers—yet. Anesthesiology 95:575-577, 2001.
69. Albin MS, Ritter RR, Pruett CE, et al: Venous air embolism during lumbar laminectomy in the prone position: Report of three cases. Anesth Analg 73:346-349, 1991.
70. Sutherland RW, Winter RJ: Two cases of fatal air embolism in children undergoing scoliosis surgery. Acta Anaesthesiol Scand 41:1073-1076, 1997.
71. Brown J, Rogers J, Soar J: Cardiac arrest during surgery and ventilation in the prone position: A case report and systematic review. Resuscitation 50:233-238, 2001.
72. Standefer M, Bay JW, Trusso R: The sitting position in neurosurgery: A retrospective analysis of 488 cases. Neurosurgery 14:649-658, 1984.
73. Matjasko J, Petrozza P, Cohen M, et al: Anesthesia and surgery in the seated position: Analysis of 554 cases. Neurosurgery 17:695-702, 1985.
74. Black S, Ockert DB, Oliver WC, et al: Outcome following posterior fossa craniectomy in patients in the sitting or horizontal positions. Anesthesiology 69:49-56, 1988.
75. Duke DA, Lynch JJ, Harner SG, et al: Venous air

embolism in sitting and supine patients undergoing vestibular schwannoma resection. Neurosurgery 42:1286-1287, 1998.
76. Harrison EA, Mackersie A, McEwan A, et al: The sitting position for neurosurgery in children: A review of 16 years' experience. Br J Anaesth 88:12-17, 2002.
77. Murr R, Biller H, Enzenbach R: Influence of volume loading on the cardiovascular pattern in the sitting position. Br J Anaesth 56:1305P, 1984.
78. Brodrick PM, Ingram GS: The antigravity suit in neurosurgery. Anaesthesia 43:762-765, 1988.
79. Meyer PG, Cuttaree H, Charron B, et al: Prevention of venous air embolism in paediatric neurosurgical procedures performed in the sitting position by combined use of MAST suit and PEEP. Br J Anaesth 73:795-800, 1994.
80. Marshall WK, Bedford RF, Miller ED: Cardiovascular responses in the seated position: Impact of four anesthetic techniques. Anesth Analg 62:648-653, 1983.
81. Dalrymple DG, MacGowan SW, MacLeod GF: Cardiorespiratory effects of the sitting position in neurosurgery. Br J Anaesth 51:1079-1082, 1979.
82. Pivalizza EG, Katz J, Singh S, et al: Massive macroglossia after posterior fossa surgery in the prone position. J Neurosurg Anesthesiol 10:34-36, 1998.
83. Wilder BL: Hypothesis: The etiology of midcervical quadriplegia after operation with the patient in the sitting position. Neurosurgery 11:530-531, 1982.
84. Toung TJK, McPherson RW, Ahn H, et al: Pneumocephalus: Effects of patient position on the incidence and location of aerocele after posterior fossa and upper cervical cord surgery. Anesth Analg 65:65-70, 1986.
85. Hernandez–Palazon J, Martinez–Lage JF, Rosa-Carrillo VN, et al: Anesthetic technique and development of pneumocephalus after posterior fossa surgery in the sitting position. Neurochirurgia 14:216-221, 2003.
86. Drummond JC: Tension pneumocephalus and intermittent drainage of ventricular CSF [letter]. Anesthesiology 60:609-610, 1984.
87. Goodie D, Traill R: Intraoperative subdural tension pneumocephalus arising after opening of the dura. Anesthesiology 74:193-195, 1991.
88. Skahen S, Shapiro HM, Drummond JC, et al: Nitrous oxide withdrawal reduces intracranial pressure in the presence of pneumocephalus. Anesthesiology 65:192-195, 1986.
89. Prabhakar H, Bithal PK, Garg A: Tension pneumocephalus after craniotomy in supine position. J Neurosurg Anesthesiol 15:278-281, 2003.
90. Toung TT, Donham RT, Lehner A, et al: Tension pneumocephalus after posterior fossa craniotomy: Report of four additional cases and review of postoperative pneumocephalus. Neurosurgery 12:164-168, 1983.
91. Reasoner DK, Todd MM, Scamman FL, et al: The incidence of pneumocephalus after supratentorial craniotomy. Anesthesiology 80:1008-1012, 1994.
92. Satyarthee GD, Mahapatra AK: Tension pneumocephalus following transsphenoid surgery for pituitary adenoma—report of two cases. J Clin Neurosci 10:495-497, 2003.
93. Michenfelder JD, Miller RH, Gronert GA: Evaluation of an ultrasonic device (Doppler) for the diagnosis of venous air embolism. Anesthesiology 36:164-167, 1972.
94. Marshall WK, Bedford RF: Use of a pulmonary-artery catheter for detection and treatment of venous air embolism. Anesthesiology 52:131-134, 1980.
95. Papadopoulos G, Kuhly P, Brock M, et al: Venous and paradoxical air embolism in the sitting position: A prospective study with transesophageal echocardiography. Acta Neurochir 126:140-143, 1994.
96. Schwarz G, Fuchs G, Weihs W, et al: Sitting position for neurosurgery: Experience with preoperative contrast echocardiography in 301 patients. J Neurosurg Anesth 6:83-88, 1994.
97. Faberowski LW, Black S, Mickle P: Incidence of venous air embolism during craniectomy for craniosynostosis repair. Anesthesiology 92:20-23, 2000.
98. Tobias JD, Johnson JO, Jimenez DF, et al: Venous air embolism during endoscopic strip craniectomy for repair of craniosynostosis in infants. Anesthesiology 95:340-342, 2001.
99. Matjasko J: Lessons learned [editorial]. J Neurosurg Anesthesiol 8:1-2, 1996.
100. Schubert A, Deogaonkar A, Drummond JC: Precordial Doppler probe placement for optimal detection of venous air embolism during craniotomy. Anesth Analg 102:1543-1547, 2006.
101. Mirski MA, Lele AV, Fitzsimmons L, et al: Diagnosis and treatment of vascular air embolism. Anesthesiology 106:164-177, 2007.
102. Cucchiara RF, Seward JB, Nishimura RA, et al: Identification of patent foramen ovale during sitting position craniotomy by transesophageal echocardiography with positive airway pressure. Anesthesiology 63:107-109, 1985.
103. Black S, Muzzi DA, Nishimura RA, et al: Preoperative and intraoperative echocardiography to detect right-to-left shunt in patients undergoing neurosurgical procedures in the sitting position. Anesthesiology 72:436-438, 1990.
104. Mammoto T, Hayashi Y, Ohnishi Y, et al: Incidence of venous and paradoxical air embolism in neurosurgical patients in the sitting position: Detection by transesophageal echocardiography. Acta Anaesthesiol Scand 42:643-647, 1998.
105. Drummond JC, Prutow RJ, Scheller MS: A comparison of the sensitivity of pulmonary artery pressure, end-tidal carbon dioxide, and end-tidal nitrogen in the detection of venous air embolism in the dog. Anesth Analg 64:688-692, 1985.
106. Bunegin L, Albin MS, Helsel PE, et al: Positioning the right atrial catheter: A model for reappraisal. Anesthesiology 55:343-348, 1981.
107. Martin JT: Anesthetic adjuncts to patients in the sitting position, III: Intravascular electrocardiography. Anesth Analg 49:793-808, 1970.
108. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD: Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: An autopsy study of 965 normal hearts. Mayo Clin Proc 59:17-20, 1984.
109. Perkins NAK, Bedford RF: Hemodynamic consequences of PEEP in seated neurological patients—implications for paradoxical air embolism. Anesth Analg 63:429-432, 1984.
110. Colohan ART, Perkins AK, Bedford RF, et al: Intravenous fluid loading as prophylaxis for paradoxical air embolism. J Neurosurg 62:839-842, 1985.
111. Black S, Cucchiara RF, Nishimura RA, et al: Parameters affecting occurrence of paradoxical air embolism. Anesthesiology 71:235-241, 1989.
112. Engelhardt M, Folkers W, Brenke C, et al: Neurosurgical operations with the patient in sitting position: Analysis of risk factors using transcranial Doppler sonography. Br J Anaesth 96:467-472, 2006.
113. Kwapisz MM, Deinsberger W, Muller M, et al: Transesophageal echocardiography as a guide for patient positioning before neurosurgical procedures in semi-sitting position. J Neurosurg Anesthesiol 16:277-281, 2004.
114. Leonard IE, Cunningham AJ: The sitting position in neurosurgery—not yet obsolete! Br J Anaesth 88:1-3, 2002.
115. Bedell EA, Berge KH, Losasso TJ: Paradoxic air embolism during venous air embolism: Transesophageal echocardiographic evidence of transpulmonary air passage. Anesthesiology 80:947-950, 1994.
116. Tommasino C, Rizzardi R, Beretta L, et al: Cerebral ischemia after venous air embolism in the absence of intracardiac defects. J Neurosurg Anesth 8:30-34, 1996.
117. Butler BD, Hills BA: The lung as a filter for microbubbles. J Appl Physiol 47:537-543, 1979.
118. Katz J, Leiman BC, Butler BD: Effects of inhalation anaesthetics on filtration of venous gas emboli by the pulmonary vasculature. Br J Anaesth 61:200-205, 1988.
119. Yahagi N, Furuya H, Sai Y, et al: Effect of halothane, fentanyl, and ketamine on the threshold for transpulmonary passage of venous air emboli in dogs. Anesth Analg 75:720-723, 1992.
120. Zentner J, Albrecht T, Hassler W: Prevention of an air embolism by moderate hypoventilation during surgery in the sitting position. Neurosurgery 28:705-708, 1991.
121. Grady MS, Bedford RF, Park TS: Changes in superior sagittal sinus pressure in children with head elevation, jugular venous compression and PEEP. J Neurosurg 65:199-202, 1986.
122. Toung TJK, Miyabe M, McShane AJ, et al: Effect of PEEP and jugular venous compression on canine cerebral blood flow and oxygen consumption in the head elevated position. Anesthesiology 68:53-58, 1988.
123. Pfitzner J, McLean AG: Controlled neck compression in neurosurgery. Anaesthesia 40:624-629, 1985.
124. Geissler HJ, Allen SJ, Mehlhorn U, et al: Effect of body repositioning after venous air embolism. Anesthesiology 86:710-717, 1997.
125. Sokoll MM, Gergis SD: Effects of venous air embolism on the cardiovascular system and acid base balance in the presence and absence of nitrous oxide. Acta Anaesthesiol Scand 28:226-231, 1984.
126. Losasso TJ, Muzzi DA, Dietz NM, et al: Fifty percent nitrous oxide does not increase the risk of venous air embolism in neurosurgical patients operated upon in the sitting position. Anesthesiology 77:21-30, 1992.
127. Losasso TJ, Black S, Muzzi DA, et al: Detection and hemodynamic consequences of venous air embolism: Does nitrous oxide make a difference? Anesthesiology 77:148-152, 1992.
128. Tommasino C, Moore S, Todd MM: Cerebral effects of isovolemic hemodilution with crystalloid or colloid solutions. Crit Care Med 16:862-868, 1988.
129. Kellum JA: Saline-induced hyperchloremic metabolic acidosis. Crit Care Med 30:259-261, 2002.
130. Drummond JC, Patel PM, Cole DJ, et al: The effect of reduction of colloid oncotic pressure, with and without reduction of osmolality, on post traumatic cerebral edema. Anesthesiology 88:993-1002, 1998.
131. Myburgh J, Cooper J, Finfer S, et al: Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. N Engl J Med 357:874-884, 2007.
132. Suarez JI, Shannon L, Zaidat OO, et al: Effect of human albumin administration on clinical outcome and hospital cost in patients with subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 100:585-590, 2004.
133. Palesch YY, Hill MD, Ryckborst KJ, et al: The ALIAS Pilot Trial: A dose-escalation and safety study of albumin therapy for acute ischemic stroke, II: Neurologic outcome and efficacy analysis. Stroke 37:2107-2114, 2006.
134. Ginsberg MD, Palesch YY, Hill MD: The ALIAS (ALbumin In Acute Stroke) phase III randomized multicentre clinical trial: Design and progress report. Biochem Soc Trans 34:1323-1326, 2006.
135. Kozek–Langenecker SA: Effects of hydroxyethyl starch solutions on hemostasis. Anesthesiology 103:654-660, 2005.
136. Cully MD, Larson CP, Silverberg GD: Hetastarch coagulopathy in a neurosurgical patient [letter]. Anesthesiology 66:706-707, 1987.
137. Trumble ER, Muizelaar JP, Myseros JS, et al: Coagulopathy with the use of hetastarch in the

treatment of vasospasm. J Neurosurg 82:44-47, 1995.
138. Kreimeier U, Messmer K: Small-volume resuscitation: From experimental evidence to clinical routine: Advantages and disadvantages of hypertonic solutions. Acta Anaesthesiol Scand 46:625-638, 2002.
139. Cooper DJ, Myles PS, McDermott FT, et al: Prehospital hypertonic saline resuscitation of patients with hypotension and severe traumatic brain injury: A randomized controlled trial. JAMA 291:1350-1357, 2004.
140. Qureshi AI, Suarez JI: Use of hypertonic saline solutions in treatment of cerebral edema and intracranial hypertension [review]. Crit Care Med 28:3301-3313, 2000.
141. Doyle JA, Davis DP, Hoyt DB: The use of hypertonic saline in the treatment of traumatic brain injury.
J Trauma 50:367-383, 2001.
142. Horn P, Munch E, Vajkoczy P, et al: Hypertonic saline solution for control of elevated intracranial pressure in patients with exhausted response to mannitol and barbiturates. Neurol Res 21:758-764, 1999.
143. Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, et al: Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. N Engl J Med 352:135-145, 2005.
144. Crowder CM, Tempelhoff R, Theard A, et al: Jugular bulb temperature: Comparison with brain surface and core temperatures in neurosurgical patients during mild hypothermia. J Neurosurg 85:98-103, 1996.
145. Graham DI, Ford I, Adams JH, et al: Ischaemic brain damage is still common in fatal non-missile head injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry 52:346-350, 1989.
146. Clifton GL, Jiang JY, Lyeth BG, et al: Marked protection by moderate hypothermia after experimental traumatic brain injury. J Cereb Blood Flow Metab 11:114-121, 1991.
147. Marion DW, Obrist WD, Carlier PM, et al: The use of moderate therapeutic hypothermia for patients with severe head injuries: A preliminary report.
J Neurosurg 79:354-362, 1993.
148. Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M, et al: Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury. J Neurosurg 79:363-368, 1993.
149. Clifton GL, Allen S, Barrodale P, et al: A phase II study of moderate hypothermia in severe brain injury. J Neurotrauma 10:263-273, 1993.
150. Metz C, Holzschuh M, Bein T, et al: Moderate hypothermia in patients with severe head injury: Cerebral and extracerebral effects. J Neurosurg 85:533-541, 1996.
151. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, et al: Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. N Engl J Med 344:556-563, 2001.
152. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al: Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. N Engl J Med 346:557-563, 2002.
153. Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group: Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. N Engl J Med 346:549-556, 2002.
154. Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, et al: Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the International Liaison Committee on Resuscitation. Circulation 108:118-121, 2003.
155. Johansson B, Li CL, Olsson Y, et al: The effect of acute arterial hypertension on the blood-brain barrier to protein tracers. Acta Neuropathol (Berl) 16:117-124, 1970.
156. Forster A, Horn KV, Marshall LF, et al: Anesthetic effects on blood-brain barrier function during acute arterial hypertension. Anesthesiology 49:26-30, 1978.
157. Hatashita S, Hoff JT, Ishii S: Focal brain edema associated with acute arterial hypertension. J Neurosurg 64:643-649, 1986.
158. Mayhan WG: Disruption of blood-brain barrier during acute hypertension in adult and aged rats. Am J Physiol 258:H1735-H1738, 1990.
159. Kalfas IH, Little JR: Postoperative hemorrhage: A survey of 4992 intracranial procedures. Neurosurgery 23:343-347, 1988.
160. Lewelt W, Hummel R, Littlewood K, et al: Recovery from anesthesia and cerebral blood flow velocity [abstract]. Anesth Analg 74:S186, 1992.
161. Bruder N, Pellissier D, Grillot P, et al: Cerebral hyperemia during recovery from general anesthesia in neurosurgical patients. Anesth Analg 94:650-654, 2002.
162. Grillo P, Bruder N, Auquier P, et al: Esmolol blunts the cerebral blood flow velocity increase during emergence from anesthesia in neurosurgical patients. Anesth Analg 96:1145-1149, 2003.
163. Tanskanen PE, Kytta JV, Randell TT, et al: Dexmedetomidine as an anaesthetic adjuvant in patients undergoing intracranial tumour surgery: A double-blind, randomized and placebo-controlled study. Br J Anaesth 97:658-665, 2006.
164. Laidlaw JD, Siu KH: Poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Outcome after treatment with urgent surgery. Neurosurgery 53:1275-1282, 2003.
165. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, et al: Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. Stroke 25:1342-1347, 1994.
166. Amin–Hanjani S, Ogilvy CS, Barker FG II: Does intracisternal thrombolysis prevent vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage? A meta-analysis. Neurosurgery 54:326-334, 2004.
167. Dorai Z, Hynan LS, Kopitnik TA, et al: Factors related to hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery 52:763-771, 2003.
168. Tisdall M, Crocker M, Watkiss J, et al: Disturbances of sodium in critically ill adult neurologic patients: A clinical review. J Neurosurg Anesthesiol 18:57-63, 2006.
169. Wijdicks EFM, Vermeulen M, tenHaaf JA, et al: Volume depletion and natriuresis in patients with a ruptured intracranial aneurysm. Ann Neurol 18:211-216, 1985.
170. Okuchi K, Fujioka M, Fujiikawa A, et al: Rapid natriuresis and preventive hypervolaemia for symptomatic vasospasm after subarachnoid haemorrhage. Acta Neurochir 138:951-957, 1996.
171. Dumont AS, Kassell NF: Vasospasm. J Neurosurg 103:1-3, 2005.
172. Lin CL, Winardi W, Jeng AY, et al: Endothelin-converting enzyme inhibitors for the treatment of subarachnoid hemorrhage-induced vasospasm. Neurol Res 28:721-729, 2006.
173. Vajkoczy P, Meyer B, Weidauer S, et al: Clazosentan (AXV-034343), a selective endothelin A receptor antagonist, in the prevention of cerebral vasospasm following severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase IIa study. J Neurosurg 103:9-17, 2005.
174. Barth M, Capelle HH, Munch E, et al: Effects of the selective endothelin A (ET(A)) receptor antagonist Clazosentan on cerebral perfusion and cerebral oxygenation following severe subarachnoid hemorrhage—preliminary results from a randomized clinical series. Acta Neurochir (Wien) 149:911-918, 2007.
175. Hertel F, Walter C, Bettag M, et al: Perfusion-weighted magnetic resonance imaging in patients with vasospasm: A useful new tool in the management of patients with subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery 56:28-35, 2005.
176. Munch E, Vajkoczy P: Current advances in the diagnosis of vasospasm. Neurol Res 28:703-712, 2006.
177. Weidauer S, Lanfermann H, Raabe A, et al: Impairment of cerebral perfusion and infarct patterns attributable to vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A prospective MRI and DSA study. Stroke 38:1831-1836, 2007.
178. Chang HS, Hongo K, Nakagawa H: Adverse effects of limited hypotensive anesthesia on the outcome of patients with subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 92:971-975, 2000.
179. Foroohar M, Macdonald RL, Roth S, et al: Intraoperative variables and early outcome after aneurysm surgery. Surg Neurol 54:304-315, 2000.
180. Treggiari MM, Walder B, Suter PM, et al: Systematic review of the prevention of delayed ischemic neurological deficits with hypertension, hypervolemia, and hemodilution therapy following subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 98:978-984, 2003.
181. Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, et al: Circulatory volume expansion therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev CD000483, 2004.
182. Muizelaar JP, Becker DP: Induced hypertension for the treatment of cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. Surg Neurol 25:317-325, 1986.
183. Raabe A, Beck J, Keller M, et al: Relative importance of hypertension compared with hypervolemia for increasing cerebral oxygenation in patients with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 103:974-981, 2005.
184. Kim DH, Joseph M, Ziadi S, et al: Increases in cardiac output can reverse flow deficits from vasospasm independent of blood pressure: A study using xenon computed tomographic measurement of cerebral blood flow. Neurosurgery 53:1044-1052, 2003.
185. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, et al: Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. BMJ 298:636-642, 1989.
186. Petruk KC, West M, Mohr G, et al: Nimodipine treatment in poor-grade aneurysm patients. J Neurosurg 68:505-517, 1988.
187. Barker FG, Ogilivy CS: Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: A meta-analysis. J Neurosurg 84:405-414, 1996.
188. Haley EC, Kassell NF, Torner JC, et al: A randomized controlled trial of high-dose intravenous nicardipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A report of the Cooperative Aneurysm Study. J Neurosurg 78:537-547, 1993.
189. Haley EC, Kassell NF, Torner JC, et al: A randomized trial of nicardipine in subarachnoid hemorrhage: Angiographic and transcranial Doppler ultrasound results: A report of the Cooperative Aneurysm Study. J Neurosurg 78:548-553, 1993.
190. Tseng MY, Czosnyka M, Richards H, et al: Effects of acute treatment with pravastatin on cerebral vasospasm, autoregulation, and delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a phase II randomized placebo-controlled trial. Stroke 36:1627-1632, 2005.
191. Lynch JR, Wang H, McGirt MJ, et al: Simvastatin reduces vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a pilot randomized clinical trial. Stroke 36:2024-2026, 2005.
192. Roos Y, Rinkel G, Vermeulen M, et al: Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke 34:2308-2309, 2003.
193. Macrea LM, Tramer MR, Walder B: Spontaneous subarachnoid hemorrhage and serious cardiopulmonary dysfunction—a systematic review. Resuscitation 65:139-148, 2005.
194. Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, et al: Cardiac troponin elevation, cardiovascular morbidity, and outcome after subarachnoid hemorrhage. Circu-

lation 112:2851-2856, 2005.
195. Banki NM, Kopelnik A, Dae MW, et al: Acute neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. Circulation 112:3314-3319, 2005.
196. Bulsara KR, McGirt MJ, Liao L, et al: Use of the peak troponin value to differentiate myocardial infarction from reversible neurogenic left ventricular dysfunction associated with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 98:524-528, 2003.
197. Brouwers PJAM, Wijdicks EFM, Hasan D, et al: Serial electrocardiographic recording in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke 20:1162-1167, 1989.
198. Lorsheyd A, Simmers TA, Robles De Medina EO: The relationship between electroencephalographic abnormalities and location of the intracranial aneurysm in subarachnoid hemorrhage. Pacing Clin Electrophysiol 26:1722-1728, 2003.
199. Lanzino G, Kongable GL, Kassell NF: Electrocardiographic abnormalities after nontraumatic subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg Anesth 6:156-162, 1994.
200. Randell T, Tanskanen P, Scheinin M, et al: QT dispersion after subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg Anesth 11:163-166, 1999.
201. Maekawa T, McDowall DG, Okuda Y: Brain-surface oxygen tension and cerebral cortical blood flow during hemorrhagic and drug-induced hypotension in the cat. Anesthesiology 51:313-320, 1979.
202. Meyer FB, Anderson RE, Sundt TM, et al: Treatment of experimental focal cerebral ischemia with mannitol. J Neurosurg 66:109-115, 1987.
203. Jafar JJ, Johns LM, Mullan SF: The effect of mannitol on cerebral blood flow. J Neurosurg 64:754-759, 1986.
204. Bouma GJ, Muizelaar JP: Relationship between cardiac output and cerebral blood flow in patients with intact and with impaired autoregulation. J Neurosurg 73:368-374, 1990.
205. Ogilvy CS, Chu D, Kaplan S: Mild hypothermia, hypertension, and mannitol are protective against infarction during experimental intracranial temporary vessel occlusion. Neurosurgery 38:1202-1210, 1996.
206. Samson D, Batjer HH, Bowman G, et al: A clinical study of the parameters and effects of temporary arterial occlusion in the management of intracranial aneurysms. Neurosurgery 34:22, 1994.
207. Ogilvy CS, Carter BS, Kaplan S, et al: Temporary vessel occlusion for aneurysm surgery: Risk factors for stroke in patients protected by induced hypothermia and hypertension and intravenous mannitol administration. J Neurosurg 84:785-791, 1996.
208. Drummond JC, Cole DJ, Patel PM, et al: Focal cerebral ischemia during anesthesia with etomidate, isoflurane or thiopental: A comparison of the extent of cerebral injury. Neurosurgery 37:742-749, 1995.
209. Hoffman WE, Charbel FT, Edelman G, et al: Comparison of the effect of etomidate and desflurane on brain tissue games and pH during prolonged middle cerebral artery occlusion. Anesthesiology 88:1188-1194, 1998.
210. Ridenour TR, Warner DS, Todd MM, et al: Comparative effects of propofol and halothane on outcome from temporary middle cerebral artery occlusion in the rat. Anesthesiology 76:807-812, 1992.
211. Warner DS, Todd MM, McFarlane C, et al: Sevoflurane and halothane reduce focal ischemic brain damage in the rat: Possible influence on thermoregulation. Anesthesiology 79:985-992, 1993.
212. Engelhard K, Werner C, Reeker W, et al: Desflurane and isoflurane improve neurological outcome after incomplete cerebral ischaemia in rats. Br J Anaesth 83:415-421, 1999.
213. Baughman VL, Hoffman WE, Miletich DJ, et al: Neurologic outcome in rats following incomplete cerebral ischemia during halothane, isoflurane, or N_2O. Anesthesiology 69:192-198, 1988.
214. Soonthon–Brant V, Patel PM, Drummond JC, et al: Fentanyl does not increase brain injury after focal cerebral ischemia in rats. Anesth Analg 88:49-55, 1999.
215. Young WL, Solomon RA, Pedley TA, et al: Direct cortical EEG monitoring during temporary vascular occlusion for cerebral aneurysm surgery. Anesthesiology 71:794-799, 1989.
216. Symon L, Wang AD, Silva IEC, et al: Perioperative use of somatosensory evoked responses in aneurysm surgery. J Neurosurg 60:269-275, 1984.
217. Little JR, Lesser RP, Luders H: Electrophysiological monitoring during basilar aneurysm operation. Neurosurgery 20:421-427, 1987.
218. Manninen PH: Spontaneous ventilation is a useful monitor of brain stem function during posterior fossa surgery. J Neurosurg Anesthesiol 7:63-65, 1995.
219. Mack WJ, Ducruet AF, Angevine PD, et al: Deep hypothermic circulatory arrest for complex cerebral aneurysms: Lessons learned. Neurosurgery 60:815-827, 2007.
220. Batjer HH, Devous MD, Meyer YJ, et al: Cerebrovascular hemodynamics in arteriovenous malformation complicated by normal perfusion pressure breakthrough. Neurosurgery 22:503-509, 1988.
221. Young WL, Kader A, Ornstein E, et al: Cerebral hyperemia after arteriovenous malformation resection is related to «breakthrough» complications but not to feeding artery pressure. Neurosurgery 38:1085-1095, 1996.
222. Young WL, Prohovnik I, Ornstein E, et al: Pressure autoregulation is intact after arteriovenous malformation resection. Neurosurgery 32:491-497, 1993.
223. Meyer B, Schaller C, Frenkel C, et al: Distributions of local oxygen saturation and its response to changes of mean arterial blood pressure in the cerebral cortex adjacent to arteriovenous malformations. Stroke 30:2623-2630, 1999.
224. Morris CG, McCoy E: Clearing the cervical spine in unconscious polytrauma victims, balancing risks and effective screening. Anaesthesia 59:464-482, 2004.
225. Crosby ET: Airway management in adults after cervical spine trauma. Anesthesiology 104:1293-1318, 2006.
226. Criswell JC, Parr MJ, Nolan JP: Emergency airway management in patients with cervical spine injuries. Anaesthesia 49:900-903, 1994.
227. Stene JD: Anesthesia for the critically ill trauma patient. *In* Siegel JH (ed): Trauma: Emergency Surgery and Critical Care. Melbourne, Churchill Livingstone, 1987, pp 843-862.
228. Talucci RC, Shaikh KA, Schwab CW: Rapid sequence induction with oral endotracheal intubation in the multiply injured patient. Am Surg 54:185-187, 1988.
229. Suderman VS, Crosby ET, Lui A: Elective oral tracheal intubation in cervical spine-injured adults. Can J Anaesth 38:785-789, 1991.
230. Shatney CH, Brunner RD, Nguyen TQ: The safety of orotracheal intubation in patients with unstable cervical spine fracture or high spinal cord injury. Am J Surg 170:676-680, 1995.
231. Hastings RH, Kelley SD: Neurologic deterioration associated with airway management in a cervical spine-injured patient. Anesthesiology 78:580-583, 1993.
232. Muckart DJJ, Bhagwanjee S, vanderMerwe R: Spinal cord injury as a result of endotracheal intubation in patients with undiagnosed cervical spine fractures. Anesthesiology 87:418-420, 1997.
233. Kirschenbaum KJ, Nadimpalli SR, Fantus R, et al: Unsuspected upper cervical spine fractures associated with significant head trauma: Role of CT. J Emerg Med 8:183-198, 1990.
234. Hastings RH, Wood PR: Head extension and laryngeal view during laryngoscopy with cervical spine stabilization maneuvers. Anesthesiology 80:825-831, 1994.
235. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, et al: The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. J Trauma 34:216-222, 1993.
236. Stephens C, Kahntroff S, Dutton R: Success of emergency endotracheal intubation in trauma patients at a major trauma referral center [abstract]. Anesthesiology A:1298, 2007.
237. Morris CG, McCoy EP, Lavery GG: Spinal immobilisation for unconscious patients with multiple injuries. BMJ 329:495-499, 2004.
238. Stassen NA, Williams VA, Gestring ML, et al: Magnetic resonance imaging in combination with helical computed tomography provides a safe and efficient method of cervical spine clearance in the obtunded trauma patient. J Trauma 60:171-177, 2006.
239. Bachulis BL, Long WB, Hynes GD, et al: Clinical indications for cervical spine radiographs in the traumatized patient. Am J Surg 153:473-477, 1987.
240. Fischer RP: Cervical radiographic evaluation of alert patients following blunt trauma. Ann Emerg Med 13:905-907, 1984.
241. Stiell IG, Clement CM, McKnight RD, et al: The Canadian C-spine rule versus the NEXUS low-risk criteria in patients with trauma. N Engl J Med 349:2510-2518, 2003.
242. Ross SE, Schwab CW, David ET, et al: Clearing the cervical spine: Initial radiologic evaluation. J Trauma 27:1055-1060, 1987.
243. Miller P, Mack CD, Sammer M, et al: The incidence and risk factors for hypotension during emergent decompressive craniotomy in children with traumatic brain injury. Anesth Analg 103:869-875, 2006.
244. Marmarou A, Anderson RL, Ward JD, et al: Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. J Neurosurg 75:S59-S66, 1991.
245. Laurer HL, Bareyre FM, Lee VM, et al: Mild head injury increasing the brain's vulnerability to a second concussive impact. J Neurosurg 95:859-870, 2001.
246. Pietropaoli JA, Rogers FB, Shackford SR, et al: The deleterious effects of intraoperative hypotension an outcome in patients with severe head injuries. J Trauma 33:403-407, 1992.
247. Jones PA, Andrews PJ, Midgley S, et al: Measuring the burden of secondary insults in head-injured patients during intensive care. J Neurosurg Anesthesiol 6:4-14, 1994.
248. Stocchetti N, Furlan A, Volta F: Hypoxemia and arterial hypotension at the accident scene in head injury. J Trauma 40:764-767, 1996.
249. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, et al: Fluid thresholds and outcome from severe brain injury. Crit Care Med 30:739-745, 2002.
250. McHugh GS, Engel DC, Butcher I, et al: Prognostic value of secondary insults in traumatic brain injury: Results from the IMPACT study. J Neurotrauma 24:287-293, 2007.
251. Diringer MN, Videen TO, Yundt K, et al: Regional cerebrovascular and metabolic effects of hyperventilation after severe traumatic brain injury. J Neurosurg 96:103-108, 2002.
252. Schmidt EA, Czosnyka M, Steiner LA, et al: Asymmetry of pressure autoregulation after traumatic brain injury. J Neurosurg 99:991-998, 2003.
253. Marion DW, Darby J, Yonas H: Acute regional cerebral blood flow changes caused by severe head injuries. J Neurosurg 74:407-414, 1991.
254. Soustiel JF, Glenn TC, Shik V, et al: Monitoring of cerebral blood flow and metabolism in traumatic brain injury. J Neurotrauma 22:955-965, 2005.
255. Chan K-H, Miller JD, Dearden NM, et al: The effect of changes in cerebral perfusion pressure upon middle cerebral artery blood flow velocity and jugular bulb venous oxygen saturation after

severe brain injury. J Neurosurg 77:55-61, 1992.
256. Chan KH, Dearden NM, Miller JD, et al: Multimodality monitoring as a guide to treatment of intracranial hypertension after severe brain injury. Neurosurgery 32:547-553, 1993.
257. Robertson CS, Valadka AB, Hannay HJ, et al: Prevention of secondary ischemic insults after severe head injury. Crit Care Med 27:2086-2095, 1999.
258. Bruzzone P, Dionigi R, Bellinzona G, et al: Effects of cerebral perfusion pressure on brain tissue PO_2 in patients with severe head injury. Acta Neurochir 71:111-113, 1998.
259. Marshall LF: Head injury: Recent past, present and future [editorial]. Neurosurgery 47:546-561, 2000.
260. Robertson CS: Management of cerebral perfusion pressure after traumatic brain injury. Anesthesiology 95:1513-1517, 2001.
261. Stiefel MF, Udoetuk JD, Spiotta AM, et al: Conventional neurocritical care and cerebral oxygenation after traumatic brain injury. J Neurosurg 105:568-575, 2006.
262. Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH: Cerebral perfusion pressure: Management protocol and clinical results. J Neurosurg 83:949-962, 1995.
263. Czosnyka M, Smielewski P, Piechnik S, et al: Cerebral autoregulation following head injury. J Neurosurg 95:756-763, 2001.
264. Asgeirsson B, Grande PO, Nordstrom CH: A new therapy of post-trauma brain oedema based on haemodynamic principles for brain volume regulation. Intensive Care Med 20:260-267, 1994.
265. Asgeirsson B, Grande PO, Nordstrom CH: The Lund concept of post-traumatic brain oedema therapy. Acta Anaesthesiol Scand 39:103-106, 1995.
266. Grande PO, Asgeirsson B, Nordstrom CH: Volume-targeted therapy of increased intracranial pressure: The Lund concept unifies surgical and non-surgical treatments. Acta Anaesthesiol Scand 46:929-941, 2002.
267. Naredi S, Eden E, Zall S, et al: A standardized neurosurgical/neurointensive therapy directed toward vasogenic edema after severe traumatic brain injury: Clinical results. Intensive Care Med 24:446-451, 1998.
268. Eker C, Asgeirsson B, Grande P-O, et al: Improved outcome after severe head injury with a new therapy based on principles for brain volume regulation and preserved microcirculation. Crit Care Med 26:1881-1886, 1998.
269. Naredi S, Olivecrona M, Lindgren C, et al: An outcome study of severe traumatic head injury using the «Lund therapy» with low-dose prostacyclin. Acta Anaesthesiol Scand 45:402-406, 2001.
270. Steiger HJ, Ciessinna E, Seiler RW: Identification of posttraumatic ischemia and hyperfusion by determination of effect of induced arterial hypertension on carbon dioxide reactivity. Stroke 27:2048-2051, 1996.
271. Romner B, Bellner J, Kongstad P, et al: Elevated transcranial Doppler flow velocities after severe head injury: Cerebral vasospasm or hyperemia? J Neurosurg 85:90-97, 1996.
272. Steiner LA, Johnston AJ, Czosnyka M, et al: Direct comparison of cerebrovascular effects of norepinephrine and dopamine in head-injured patients. Crit Care Med 32:1049-1054, 2004.
273. Kelly DF, Kordestani RK, Martin NA, et al: Hyperemia following traumatic brain injury: Relationship to intracranial hypertension and outcome. J Neurosurg 85:762-771, 1996.
274. Muizelaar JP, Marmarou A, DeSalles AAF, et al: Cerebral blood flow and metabolism in severely head-injured children, part 1: Relationship with GCS score, outcome, ICP, and PVI. J Neurosurg 71:63-71, 1989.
275. Warner DS, Borel CO: Treatment of traumatic brain injury: One size does not fit all. Anesth Analg 99:1208-1210, 2004.
276. Coles JP, Steiner LA, Johnston AJ, et al: Does induced hypertension reduce cerebral ischaemia within the traumatized human brain? Brain 127:2479-2490, 2004.
277. Cremer OL, van Dijk GW, Amelink GJ, et al: Cerebral hemodynamic responses to blood pressure manipulation in severely head-injured patients in the presence or absence of intracranial hypertension. Anesth Analg 99:1211-1217, 2004.
278. Hlatky R, Valadka AB, Robertson CS: Intracranial pressure response to induced hypertension: Role of dynamic pressure autoregulation. Neurosurgery 57:917-923, 2005.
279. Bouma GJ, Muizelaar JP, Bandoh K, et al: Blood pressure and intracranial pressure-volume dynamics in severe head injury: Relationship with cerebral blood flow. J Neurosurg 77:15-19, 1992.
280. Juul N, Morris GF, Marshall SB, et al: Intracranial hypertension and cerebral perfusion pressure: Their influence on neurological deterioration and outcome in severe head injury. J Neurosurg 92:1-6, 2000.
281. Clayton TJ, Nelson RJ, Manara AR: Reduction in mortality from severe head injury following introduction of a protocol for intensive care management. Br J Anaesth 93:761-767, 2004.
282. Chambers IR, Treadwell L, Mendelow AD: Determination of threshold levels of cerebral perfusion pressure and intracranial pressure in severe head injury by using receiver-operating characteristic curves: An observational study in 291 patients. J Neurosurg 94:412, 2001.
283. Stocchetti N, Maas AI, Chieregato A, et al: Hyperventilation in head injury: A review. Chest 127:1812-1827, 2005.
284. Nekludov M, Antovic J, Bredbacka S, et al: Coagulation abnormalities associated with severe isolated traumatic brain injury: Cerebral arterio-venous differences in coagulation and inflammatory markers. J Neurotrauma 24:174-180, 2007.
285. White H, Baker A: Continuous jugular venous oximetry in the neurointensive care unit—a brief review. Can J Anesth 49:623-629, 2002.
286. Stocchetti N, Paparella A, Bridelli F, et al: Cerebral venous oxygen saturation studied with bilateral samples in the internal jugular veins. Neurosurgery 34:38, 1994.
287. Schneider GH, Helden AV, Lanksch WR, et al: Continuous monitoring of jugular bulb oxygen saturation in comatose patients—therapeutic implications. Acta Neurochir 134:71-75, 1995.
288. Gopinath SP, Cormio M, Ziegler J, et al: Intraoperative jugular desaturation during surgery for traumatic intracranial hematomas. Anesth Analg 83:1014-1021, 1996.
289. Nortje J, Gupta AK: The role of tissue oxygen monitoring in patients with acute brain injury. Br J Anaesth 97:95-106, 2006.
290. Stiefel MF, Spiotta A, Gracias VH, et al: Reduced mortality rate in patients with severe traumatic brain injury treated with brain tissue oxygen monitoring. J Neurosurg 103:805-811, 2005.
291. Marshall LF, Toole BM, Bowers SA: The National Traumatic Coma Data Bank, part 2: Patients who talk and deteriorate: Implications for treatment. J Neurosurg 59:285-288, 1983.
292. Drummond JC, Todd MM: Acute sinus arrhythmia during surgery in the fourth ventricle: An indicator of brain-stem irritation. Anesthesiology 60:232-236, 1984.
293. Lobato RD, Rivas JJ, Sarabia R, et al: Percutaneous microcompression of the gasserian ganglion for trigeminal neuralgia. J Neurosurg 72:546-553, 1990.
294. Skirving DJ, Dan NG: A 20-year review of percutaneous balloon compression of the trigeminal ganglion. J Neurosurg 94:913, 2001.
295. Manninen PH, Cuillerier DJ, Nantau WE, et al: Monitoring of brainstem function during vertebral basilar aneurysm surgery: The use of spontaneous ventilation. Anesthesiology 77:681-685, 1992.
296. Nemergut EC, Dumont AS, Barry UT, et al: Perioperative management of patients undergoing transsphenoidal pituitary surgery. Anesth Analg 101:1170-1181, 2005.
297. Korula G, George SP, Rajshekhar V, et al: Effect of controlled hypercapnia on cerebrospinal fluid pressure and operating conditions during transsphenoidal operations for pituitary macroadenoma. J Neurosurg Anesthesiol 13:255-259, 2001.
298. Nath G, Korula G, Chandy MJ: Effect of intrathecal saline injection and Valsalva maneuver on cerebral perfusion pressure during transsphenoidal surgery for pituitary macroadenoma. J Neurosurg Anesthesiol 7:1-6, 1995.
299. Spaziante R, DeDivitiis E: Forced subarachnoid air in transsphenoidal excision of pituitary tumors (pumping technique). J Neurosurg 71:864-867, 1989.
300. Drummond JC, Iragui–Madoz VJ, Alksne JF, et al: Masking of epileptiform activity by propofol during seizure surgery. Anesthesiology 76:652-654, 1992.
301. Herrick IA, Craen RA, Gelb AW, et al: Propofol sedation during awake craniotomy for seizures: Patient-controlled administration versus neurolept analgesia. Anesth Analg 84:1280-1284, 1997.
302. Manninen PH, Balki M, Lukitto K, et al: Patient satisfaction with awake craniotomy for tumor surgery: A comparison of remifentanil and fentanyl in conjunction with propofol. Anesth Analg 102:237-242, 2006.
303. Keifer JC, Dentchev D, Little K, et al: A retrospective analysis of a remifentanil/propofol general anesthetic for craniotomy before awake functional brain mapping. Anesth Analg 101:502-508, 2005.
304. Mack PF, Perrine K, Kobylarz E, et al: Dexmedetomidine and neurocognitive testing in awake craniotomy. J Neurosurg Anesthesiol 16:20-25, 2004.
305. Ard J, Doyle W, Bekker A: Awake craniotomy with dexmedetomidine in pediatric patients. J Neurosurg Anesthesiol 15:263-266, 2003.
306. Bekker AY, Kaufman B, Samir H, et al: The use of dexmedetomidine infusion for awake craniotomy. Anesth Analg 92:1251-1253, 2001.
307. Souter MJ, Rozet I, Ojemann JG, et al: Dexmedetomidine sedation during awake craniotomy for seizure resection: Effects on electrocorticography. J Neurosurg Anesthesiol 19:38-44, 2007.
308. Talke P, Stapelfeldt C, Garcia P: Dexmedetomidine does not reduce epileptiform discharges in adults with epilepsy. J Neurosurg Anesthesiol 19:195-199, 2007.
309. Bustillo MA, Lazar RM, Finck AD, et al: Dexmedetomidine may impair cognitive testing during endovascular embolization of cerebral arteriovenous malformations: A retrospective case report series. J Neurosurg Anesthesiol 14:209-212, 2002.
310. Sarang A, Dinsmore J: Anaesthesia for awake craniotomy—evolution of a technique that facilitates awake neurological testing. Br J Anaesth 90:161-165, 2003.
311. Cascino GD: Pharmacological activation. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl 48:70-76, 1998.
312. Cascino GD, So EL, Sharbrough FW, et al: Alfentanil-induced epileptiform activity in patients with partial epilepsy. J Clin Neurophysiol 10:520-525, 1993.
313. McGuire G, El–Beheiry H, Manninen P, et al: Activation of electrocorticographic activity with remifentanil and alfentanil during neurosurgical excision of epileptogenic focus. Br J Anaesth 91:651-655, 2003.
314. Ebrahim ZY, DeBoer GE, Luders H, et al: Effect of etomidate on the electroencephalogram of patients with epilepsy. Anesth Analg 65:1004-1006, 1986.

315. Gancher S, Laxer KD, Krieger W: Activation of epileptogenic activity by etomidate. Anesthesiology 61:616-618, 1984.
316. Wass CT, Grady RE, Fessler AJ, et al: The effects of remifentanil on epileptiform discharges during intraoperative electrocorticography. Epilepsia 42:1340-1344, 2001.
317. Perlmutter JS, Mink JW: Deep brain stimulation. Annu Rev Neurosci 29:229-257, 2006.
318. Hammond C, Bergman H, Brown P: Pathological synchronization in Parkinson's disease: Networks, models and treatments. Trends Neurosci 30:357-364, 2007.
319. Rozet I, Muangman S, Vavilala MS, et al: Clinical experience with dexmedetomidine for implantation of deep brain stimulators in Parkinson's disease. Anesth Analg 103:1224-1228, 2006.
320. Young W: Anesthesia for endovascular neurosurgery and interventional neuroradiology. Anesthesiol Clin 25:391-412, 2007.
321. Pile–Spellman J, Young WL, Joshi S, et al: Adenosine-induced cardiac pause for endovascular embolization of cerebral arteriovenous malformations: Technical case report. Neurosurgery 44:881-886, 1999.
322. International Subarachnoid Aneurysm Trial Collaborative Group, Molyneux A, Kerr R, et al: International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: A randomised trial. Lancet 360:1267-1274, 2002.
323. Lanzino G, Fraser K, Kanaan Y, et al: Treatment of ruptured intracranial aneurysms since the International Subarachnoid Aneurysm Trial: Practice utilizing clip ligation and coil embolization as individual or complementary therapies. J Neurosurg 104:344-349, 2006.
324. Campi A, Ramzi N, Molyneux AJ, et al: Retreatment of ruptured cerebral aneurysms in patients randomized by coiling or clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). Stroke 38:1538-1544, 2007.
325. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al: Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. N Engl J Med 351:1493-1501, 2004.
326. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al: Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. N Engl J Med 355:1660-1671, 2006.
327. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, et al: 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: A randomised non-inferiority trial. Lancet 368:1239-1247, 2006.
328. Hobson RW 2nd, Howard VJ, Roubin GS, et al: Carotid artery stenting is associated with increased complications in octogenarians: 30-day stroke and death rates in the CREST lead-in phase. J Vasc Surg 40:1106-1111, 2004.
329. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF: A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury: Results of the second National Acute Spinal Cord Injury Study. N Engl J Med 322:1405-1411, 1990.
330. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, et al: Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. JAMA 277:1597-1604, 1997.
331. Rosner MJ, Daughton S: Cerebral perfusion pressure management in head injury. J Trauma 30:933-941, 1990.

Ashish C. Sinha и David M. Eckmann
Перевод К.М. Балонова
Редактор перевода А.Ф. Минов

64 Анестезия в бариатрической хирургии

Ключевые моменты

1. В Соединенных Штатах 200 *млн* человек имеют избыточный вес или страдают ожирением. Во всем мире от ожирения страдает больше людей, чем от недоедания. Ожирение может стать основной предотвратимой причиной смерти и привести к высокой заболеваемости и смертности.
2. Метаболический синдром включает в себя абдоминальное ожирение, снижение липопротеинов высокой плотности, повышение уровня инсулина и толерантности к глюкозе, артериальную гипертензию и только в одних Соединенных Штатах наблюдается у почти 50 *млн* человек.
3. Основным фактором риска развития сонного апноэ является ожирение; у большинства пациентов, страдающих этим синдромом, наблюдаются увеличение объема мягких тканей рото- и носоглотки, что значительно усложняет вентиляцию, интубацию и экстубацию.
4. Выбор фармакологических средств для лечения ожирения весьма ограничен; при этом медикаментозная терапия редко бывает успешной. В эффективности лечения важную роль играют изменения в поведении.
5. Хирургическое лечение ожирения рекомендуется при индексе массы тела (ИМТ) более 40 *кг/м*^{2} или при ИМТ больше 30 *кг/м*^{2} и наличии таких сопутствующих заболеваний, эффективность терапии которых повысится вследствие хирургической коррекции веса. К ним относятся артериальная гипертензия, сахарный диабет и гиперхолестеринемия. В клинических исследованиях показано, что у пациентов, которым выполняется хирургическая коррекция веса, продолжительность жизни выше, чем у тех, кому проводится только медикаментозная терапия.
6. Предоперационный осмотр должен быть сосредоточен на патологии сердечно-сосудистой и дыхательной систем, вопросах обеспечения проходимости дыхательных путей, а также на проблемах диабета, артериальной гипертензии, сонного апноэ и других сопутствующих заболеваний.
7. Лекарства, применяемые в анестезиологической практике, и их дозировки должны быть адаптированы в соответствии с их жирорастворимостью и пониманием их длительного остаточного депрессивного воздействия на дыхание.
8. Подготовка и положение больного на операционном столе являются ключевыми аспектами для успешной масочной вентиляции и интубации. При возможности перед операцией следует использовать вентиляцию с поддержкой по давлению.
9. Вентиляции легких во время операции способствуют полный паралич мускулатуры, умеренное положительное давление в конце выдоха, дыхательные объемы, рассчитанные на основе идеальной массы тела и, по мере необходимости, маневры рекрутирования альвеол.
10. Частыми серьезными послеоперационными осложнениями являются тромбоз глубоких вен и несостоятельность швов.
11. У пациентов с ожирением, подвергающихся хирургическим операциям, не связанным с коррекцией веса, следует использовать те же принципы и подходы, что и в бариатрической хирургии.

Ожирение как болезнь

Во всем мире ожирение считалось относительной редкостью вплоть до середины XX в.[1] Сегодня значительная часть взрослого населения как в Соединенных Штатах, так и во всем развитом мире страдает от ожирения[2-4]. По оценкам предполагается, что в настоящее время более 200 *млн* американцев, или 65% взрослого населения США, имеют избыточный вес или ожирение. Ожирение и связанные с ним проблемы со здоровьем в настоящее время представляют собой одни из важнейших причин заболеваемости и смертности и оказывают огромное влияние на расходы на здравоохранение. Более 300 000 смертей в год в США и более чем 100 *млрд* долларов ежегодных расходов на здравоохранение связаны с ожирением. Ожирение занимает второе место после курения в качестве предотвратимой причины смерти[5].

Ожирение может быть определено как болезнь, поскольку является нарушением физиологических функций организма человека, вызванным экологическими, генетическими и эндокринологическими факторами[5].

Ожирение наиболее часто развивается, когда в течение длительного периода времени потребление

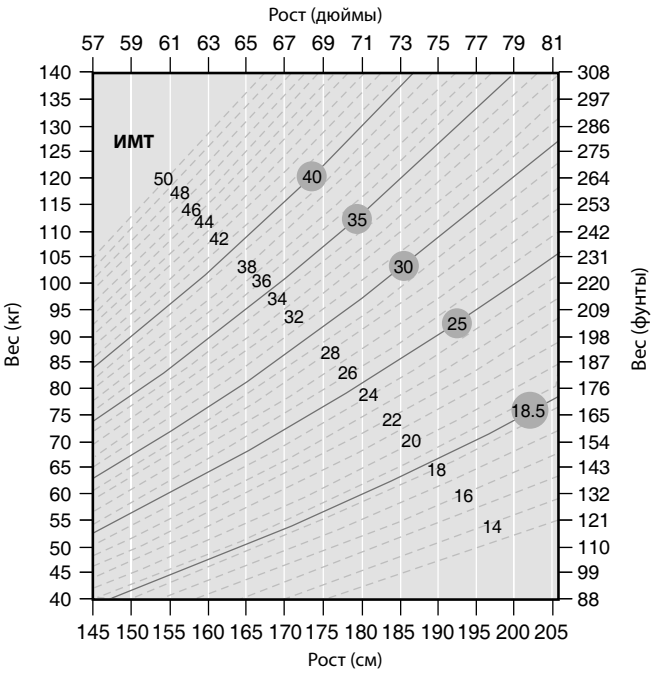


Рис. 64-1 Группа изо-ИМТ кривых в диапазоне от 13 до 50, спроецированных на оси по весу (в килограммах и фунтах) и росту (в сантиментрах и дюймах). ИМТ – индекс массы тела

калорий с пищей превышает расход энергии. Факторы, влияющие на ожирение, связаны с потреблением энергии и/или ее расходом и находятся под влиянием генетических, поведенческих, культурных и социально-экономических факторов. Например, синдромы, ассоциированные с ожирением, включают дефицит лептина, синдром Прадера-Вилли и синдром Лоуренса-Муна-Бидла[3]. Метаболические факторы, включающие гормоны, пептиды, питательные вещества, разобщающие белки и нейронные регуляторные субстанции, синтезируемые в кишечнике, печени, головном мозге и в жировых клетках, могут влиять на обмен веществ и энергии, но большинство из них не достаточно хорошо изучены.

Индекс массы тела (ИМТ) стал наиболее широко используемым параметром для оценки индивидуального состояния веса[6]. ИМТ определяется как вес пациента, измеренный в килограммах, деленный на рост пациента в квадрате, измеренный в метрах, и исчисляется в *кг/м²*. На Рис. 64-1 представлена группа изо-ИМТ кривых* со значениями от 13 до 50; горизонтальная ось – рост (как в сантиметрах, так и дюймах), вертикальная ось – вес (как в килограммах, так и фунтах). Используя эту систему,

* Все точки, принадлежащие одной кривой, имеют одинаковое значение ИМТ *(Прим. ред. пер.)*

Табл. 64-1 Уровень риска, связанный с повышенным индексом массы тела

Классификация	ИМТ *(кг/м²)*	Риск развития проблем со здоровьем
Пониженный вес	<18,5	Повышенный
Нормальный вес	18,5-24,9	Минимальный
Избыточная масса тела	25,0-29,9	Повышенный
Ожирение		
1 степень	30,0-34,9	Высокий
2 степень	35,0-39,9	Очень высокий
3 степень	40,0-49,9	Исключительно высокий
Экстремальное ожирение	≥50	Запредельно высокий

Табл. 64-2 Объем талии и риск

	Индекс массы тела *(кг/м²)*		
Окружность талии	**Нормальный вес**	**Повышенный вес**	**Ожирение 1-й степени**
<102 *см* (♂) <88 *см* (♀)	Минимальный риск	Повышенный риск	Высокий риск
≥102 *см* (♂) ≥88 *см* (♀)	Повышенный риск	Высокий риск	Очень высокий риск

пациенты классифицируются в зависимости от ИМТ; связанный с этим риск для здоровья показан в Табл. 64-1. ИМТ от 25 до 29,9 *кг/м²* считается избыточным весом, ожирение диагностируется при ИМТ от 30 до 49,9 *кг/м²*. Классификация ожирения дальше подразделяется на класс 1 (ИМТ от 30 до 34,9 *кг/м²*), класс 2 (от 35 до 39,9 *кг/м²*) и класс 3 (от 40 до 49,9 *кг/м²*). Об экстремальном ожирении говорят у пациентов с ИМТ 50 *кг/м²* и выше. По мере увеличения ИМТ выше нормальных значений существенно возрастает риск серьезных проблем со здоровьем (Табл. 64-2). Повышенный риск заболеваемости у пациентов с низким весом, как правило, объясняется недоеданием или неполноценным питанием.

Существуют определенные заболевания, которые ассоциированы с ожирением, а ожирение, в свою очередь, часто сопровождается многими сопутствующими патологическими состояниями[7]. К таким состояниям относят инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС), гиповентиляцию, сердечно-сосудистые заболевания, артериальную гипертензию, некоторые злокачественные новообразования, а также остеоартроз[7-14]. Патологические состояния, ассоциированные с наличием повышенного ИМТ, затрагивают практически все органы и системы. Список наиболее распространенных заболеваний и патологических состояний, а также риск их развития, связанный с ожирением, подробно представлен в Табл. 64-3. Вследствие этих сопутствующих заболеваний ожирение зачастую приводит к более ранней смертности[6]. Из перечисленных в Табл. 64-3 патологических состояний метаболический синдром и СОАС заслуживают особого внимания, поскольку они создают особые проблемы при анестезиологическом обеспечении у пациентов с ожирением.

Метаболический синдром

В настоящее время группа определенных метаболических и физических отклонений объединена в понятие «метаболический синдром»[15]. Пациенты с метаболическим синдромом обычно характеризуются абдоминальным ожирением, пониженным уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), гиперинсулинемией, нарушением толерантности к глюкозе, артериальной гипертензией и другими признаками (Блок 64-1)[15]. Для диагностики метаболического синдрома требуется наличие по крайней мере трех из нижеперечисленных клинических критериев: абдоминальный тип ожирения, повышение уровня глюкозы натощак, артериальная гипертензия, низкий уровень ЛПВП и гипертриглицеридемия. Специфические диагностические критерии представлены в Табл. 64-4. Прибавка в весе при наличии висцерального ожирения является основным предиктором метаболического синдрома. В клинической практике для оценки объема жировой массы, способствующей развитию метаболиче-

Табл. 64-3 Риск для здоровья, связанный с повышенным индексом массы тела

Метаболический синдром	В развитых странах 30% людей среднего возраста имеют признаки метаболического синдрома
Сахарный диабет 2 типа	90% больных сахарным диабетом 2 типа имеют ИМТ > 23 *кг/м²*
Артериальная гипертензия	При ожирении риск развития повышен в 5 раз 66% случаев артериальной гипертензии связаны с повышенным весом 85% случаев артериальной гипертензии ассоциированы с ИМТ > 25 *кг/м²*
Ишемическая болезнь сердца и инсульт	Риск ИБС увеличивается в 3,6 раза на каждую единицу изменения ИМТ Дислипидемия развивается параллельно с увеличением ИМТ > 21 *кг/м²* за счет увеличения мелких частиц липопротеинов низкой плотности У 70% женщин, страдающих ожирением в сочетании с артериальной гипертензией, обнаруживается гипертрофия левого желудочка Ожирение является состоянием, участвующим в развитии сердечной недостаточнсти >10% пациентов Повышенный вес или ожирение в сочетании с артериальной гипертензией ассоциированы с повышенным риском развития ишемического инсульта
Влияние на респираторную систему	Окружность шеи >43 *см* у мужчин или >40,5 *см* у женщин связана с синдромом обструктивного апноэ во сне, дневной сонливостью и развитием легочной гипертензии
Онкологические заболевания	10% всех смертей от онкологических заболеваний среди некурящих связаны с ожирением (30% среди злокачественных новообразований эндометрия)
Репродуктивная функция	6% первичного бесплодия у женщин относят на счет ожирения Импотенция и бесплодие у мужчин часто ассоциированы с ожирением
Остеоартрит	У пожилых людей часто отмечается взаимосвязь между остеоартритом и повышенной массой тела Риск инвалидности от остеоартрита соответствует таковому при сердечно-сосудистых заболеваниях и выше, чем риск инвалидности от любой другой патологии, характерной для лиц пожилого возраста
Печень и болезни желчного пузыря	Повышенный вес и ожирение связаны с неалкогольной жировой дистрофией печени и неалькогольным стеатогепатитом (НАСГ); у 40% пациентов с НАСГ имеется ожирение, а у 20% – дислипидемия Риск заболеваний желчного пузыря утраивается у женщин при ИМТ > 32 *кг/м²*, и увеличивается семикратно при ИМТ > 45 *кг/м²*

ИМТ – индекс массы тела; НАСГ – неалкогольный стеатогепатоз

ского синдрома, используется окружность талии, а не ИМТ, т.к. исследования продемонстрировали относительно низкую чувствительность ИМТ как показателя риска развития метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с ожирением. В отличие от ИМТ, окружность талии отражает объем как подкожной жировой ткани брюшной стенки, так и висцеральной жировой ткани и, следовательно, является лучшим индексом объема центрального или туловищного ожирения.

Блок 64-1 Изменения, характерные для метаболического синдрома

Абдоминальное ожирение

Атерогенная дислипидемия (повышенные триглицериды, сниженные ЛПВП, повышенный аполипопротеин В, повышенные мелкие частицы липопротеинов низкой плотности)

Повышенное артериальное давление

Резистентность к инсулину с или без нарушенной толерантности к глюкозе

Предрасположенность к воспалительному синдрому (повышенный С-реактивный белок высокой чувствительности)

Состояние гиперкоагуляции (повышение активности ингибитора активатора плазминогена-1, повышенное* содержание фибриногена)

Другие проявления (дисфункция эндотелия, микроальбуминурия, синдром поликистозных яичников, гипоандрогенизм, неалкогольная жировая дистрофия печени, гиперурикемия)

* Найден исходный документ, на который ссылаются авторы главы. В этом источнике уровень фибриногена повышен *(Прим. ред. пер.)*

В Соединенных Штатах около 50 *млн* человек страдают метаболическим синдромом, что, с учетом корректировки на возраст, соответствует распространенности почти 24%. Более чем у 83% таких пациентов имеется абдоминальный тип ожирения. Частота метаболического синдрома увеличивается с возрастом и наблюдается у более чем 40% населения США старше 60-ти лет[15]. Мужчины подвержены ему чаще, чем женщины, латиноамериканцы и выходцы из Южной Азии являются особенно восприимчивыми. Этот синдром встречается реже у мужчин афроамериканского происхождения, чем у белых мужчин. Метаболический синдром может возникнуть в результате использования некоторых часто назначаемых препаратов, например, таких как кортикостероиды, антидепрессанты и антипсихотические средства. Ингибиторы протеазы, используемые для лечения вируса иммунодефицита человека, могут вызывать инсулинорезистентность и, как следствие, способствовать развитию метаболического синдрома.

Пациенты с метаболическим синдромом имеют более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, а также повышенный риск смертности от всех причин. Метаболический синдром повышает риск развития сахарного диабета 2 типа, который сам по себе является важным фактором риска развития атеросклероза и может рассматриваться как эквивалент ишемической болезни сердца[9,15].

Табл. 64-4 Клинические критерии диагностики метаболического синдрома*

Критерий	Определяющий уровень
Абдоминальное ожирение	Окружность талии > 102 *см* у мужчин и > 88 *см* у женщин
Уровень триглицеридов	≥ 3,89 *ммоль/л*
Уровень липопротеинов высокой плотности	< 1,04 *ммоль/л* у мужчин и < 1,30 *ммоль/л* у женщин
Артериальное давление	≥ 130/85 *мм рт. ст.*
Глюкоза натощак	≥ 6,1 *ммоль/л*

*Для выставления диагноза необходимо наличие трех из пяти критериев

Метаболический синдром также связан с рядом других состояний, таких как синдром поликистозных яичников, неалкогольная жировая дистрофия печени, желчекаменная болезнь, нарушение сна, импотенция и некоторые формы рака; таким образом, он имеет много общего с ожирением в отношении риска развития сопутствующей патологии, подробно представленной в Табл. 64-3.

Воспалительные процессы, по-видимому, играют в метаболическим синдроме существенную роль[12]. Жировая ткань имеет две основные функции: хранение и высвобождение богатых энергией жирных кислот и секреция белков, необходимых для эндокринной и аутокринной регуляции энергетического метаболизма. Адипоциты осуществляют свои метаболические эффекты путем высвобождения свободных жирных кислот. Выброс свободных жирных кислот увеличивается под действием катехоламинов, глюкокортикоидов, инсулина, при повышении активности агонистов бета-адренорецепторов. Висцеральная жировая ткань была определена в качестве важного источника как провоспалительных цитокинов, таких как α-фактор некроза опухоли (α-ФНО) и интерлейкина-6 (ИЛ-6), так и противовоспалительных цитокинов, таких как адипонектин. Повышенный уровень провоспалительных цитокинов, вероятно, способствует развитию инсулинорезистентности. Механизм этого процесса заключается в первую очередь в препятствии передаче сигналов инсулина и снижении количества PPAR-γ рецепторов* – принципиально важных регуляторов дифференциации и контроля адипоцитов. Кроме того, резистентность к инсулину может способствовать воспалительному процессу за счет ослабления противовоспалительных эффектов инсулина. Наконец, с увеличением массы тела растет и оксидативный стресс, обусловленный в значительной степени чрезмерным потреблением макронутриентов и сопутствующим увеличением скорости метаболизма. Эти факторы также могут вносить вклад в развитие воспалительных реакций, связанных с ожирением[12].

Цитокины (прежде всего ИЛ-6 и α-ФНО) и адипокины (лептин, адипонектин, резистин) являются двумя основными группами воспалительных протеинов, продуцируемых и высвобождаемых жировой и связанной с жиром тканями[12]. В крови и жировой ткани пациентов с ожирением наблюдается постоянно повышенный уровень ИЛ-6 и α-ФНО; повышенный уровень ИЛ-6 наблюдается также в крови у лиц с сахарным диабетом 2 типа или с нарушением толерантности к глюкозе. Протеины, такие как лептин и адипонектин, синтезируемые главным образом жировыми клетками, классифицируются как адипокины. Несмотря на то, что лептин в основном вовлечен в контроль аппетита, его иммунологические эффекты включают защиту Т-лимфоцитов от апоптоза и регуляцию активации и пролиферации Т-клеток. Снижение уровня лептина ведет к повышению аппетита и замедлению метаболизма, при этом также может наблюдаться увеличение восприимчивости организма к токсичности таких медиаторов воспаления, как эндотоксин и α-ФНО. Высокие уровни лептина способствуют воспалению, что, вероятно, играет важную роль в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний и диабета, в особенности у пациентов с ожирением. Сывороточная концентрация адипонектина, еще одного адипокина, коррелирует с чувствительностью к инсулину и не увеличивается при ожирении. Значительное снижение уровня адипонектина было обнаружено у больных сахарным диабетом 2 типа. Адипонектин снижает продукцию и активность α-ФНО. Он также ингибирует синтез ИЛ-6. Эндотоксин и цитокины стимулируют синтез резистина – адипокина, вызывающего резистентность к инсулину. Резистин действует на клеточном уровне, усиливая синтез провоспалительных цитокинов, наиболее вероятно, опосредованно через нуклеарный фактор каппа-В (NFκB). Резистин, по-видимому, представляет собой молекулярную связь между метаболизмом, воспалением и развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Повышенный уровень резистина был связан с маркерами воспаления в организме человека независимо от ИМТ[12].

Понимание роли NFκB в развитии резистентности к инсулину необходимо, чтобы представлять связь между ожирением и воспалением. Свободные жирные кислоты и α-ФНО действуют через внутриклеточный каскад воспаления и препятствуют сигнальному пути инсулина. Этот процесс реализуется через активацию факторов транскрипции, присутствующих в цитоплазме клетки. После транслокации в ядро они в конечном счете связываются с факторами транскрипции, регулирующими воспалительный процесс. В цитоплазме содержится NFκB, один из факторов транскрипции, активация которого вовлечена в патогенез целого ряда заболеваний, включая сахарный диабет. Образование NFκB также индуцируется гипоксией, что способствует увеличению продукцию провоспалительных цитокинов α-ФНО и ИЛ-6, содержание которых часто повышено у пациентов с СОАС[12]. Таким образом, воспаление является тем связующим звеном, которое объединяет ожирение, метаболический синдром и СОАС[16].

Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ во сне

СОАС и обструктивное гипопноэ во сне являются связанными состояниями, характеризующимися повторяющимися эпизодами обструкции верхних дыхательных путей, происходящими во время сна (см. Гл. 34)[17]. СОАС определяется как полное прекращение поступления воздуха в легкие длительностью не менее 10 *с* при сохраняющихся дыхательных усилиях, происходящее во время сна не менее 5 раз в час и сопровождающееся снижением насыщения артериальной крови кислородом (SaO_2) по меньшей мере на 4%. Обструктивное гипопноэ во сне определяется как частичное снижение воздушного потока более чем на 50% продолжительностью не менее 10 *с*, происходящее не менее 15 раз в час во время сна и сопровождающееся падением SaO_2 на 4% и более. Диагноз может быть поставлен только на основании полисомнографического исследования, проводимого во сне, во время которого регистрируются электроэнцефалограмма, ЭКГ, электроокулограмма, капнограмма, скорость воздушных потоков, проходящих через нос или рот, давление в пищеводе, артериальное давление, электромиограмма мышц глотки и конечностей, пульсоксиметрия, и интенсивность храпа[17]. Результаты полисомнографии представляются в виде индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ), который является отношением общего количества эпизодов апноэ и гипопноэ к общему времени сна. До настоящего времени нижний предел нормы для ИАГ не был определен в эпидемиологических исследованиях на здоровых субъектах. Большинство центров исследования сна обычно используют ИАГ

* PPAR-γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ) – γ -рецептор, активированный пероксисомным пролифератором (*Прим. ред. пер.*)

от 5 до 10 в час как нормальный предел. Тяжесть синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ (СОАГС) определяется произвольно, но последние рекомендации для классификации заболевания выглядят следующим образом[17]:

Легкая форма болезни – ИАГ от 5 до 15 эпизодов в час
Умеренная форма болезни – ИАГ от 15 до 30 эпизодов в час
Тяжелая форма болезни – ИАГ более чем 30 эпизодов в час

Из-за риска развития системной и легочной гипертензии, гипертрофии левого желудочка, аритмий, когнитивных нарушений, стойкой дневной сонливости, а также других состояний активное лечение рекомендуется для пациентов с умеренной или тяжелой формой болезни. Выбор лечения частично зависит от тяжести нарушения дыхания во сне, но большинство врачей сходятся во мнении, что пациентов с умеренным или тяжелым апноэ следует лечить постоянным положительным давлением в дыхательных путях (CPAP) во время сна. Другие консервативные меры могут включать потерю веса, отказ от употребления алкоголя перед сном и сон на боку.

В многочисленных исследованиях подтверждено, что ожирение является важнейшим фактором риска развития СОАГС и около 70% больных (до 80% мужчин и 50% женщин) с СОАГС страдают ожирением. Тяжелая форма апноэ сна чаще встречается у мужчин, при этом отмечается сильная обратная корреляционная связь между ИАГ и минимальным значением SaO_2. Важно отметить, что зачастую СОАГС остается не диагностированным до тех пор, пока пациент не подвергается операции. В исследовании на 170 пациентах, которым было запланировано оперативное лечение, только у 15% был уже выставлен диагноз СОАГС, при этом предоперационное обследование выявило наличие данной патологии у 76%[18]. Мы считаем важным, чтобы пациентам с ожирением, которым планируется проведение бариатрических операций, в рамках предоперационной подготовки выполнялось полисомнографическое тестирование для выявления у них СОАГС. Предоперационная диагностика и активное лечение могут иметь следующие преимущества: снижение послеоперационного дефицита сна, улучшение реакции на анестетики и обезболивающие препараты, а также нормализация сердечно-сосудистых нарушений[19].

Анатомические особенности пациентов с ожирением и СОАГС обычно включают повышенное количество жировой ткани в полости рта и тканях глотки, включая язычок, миндалины, небные дужки, язык, черпалонадгортанные складки и боковые стенки глотки. Существует обратная зависимость между степенью ожирения и объемом глотки. Накопление жира в боковых стенках уменьшает размер дыхательных путей и придает ротоглотке форму эллипса с короткой поперечной и длинной передне-задней осями[20-22]. Это может способствовать развитию и усугублению обструкции дыхательных путей, а также увеличить вероятность того, что проходимость дыхательных путей во время масочной вентиляции и выполнение прямой ларингоскопии для интубации трахеи будут затруднены[23,24]. Кроме того, использование опиатов и седативных препаратов, необходимых для лечения послеоперационной боли, может утяжелить обструкцию дыхательных путей, поскольку эти лекарства имеют тенденцию снижать тонус расширителя глотки и увеличивать вероятность коллапса верхних дыхательных путей[23].

СОАС играет также важную роль в патогенезе воспаления и метаболического синдрома[12,16]. Эпизоды гипопноэ и апноэ, которые происходят у пациентов с СОАГС, являются частью цикла событий, включающих пробуждение в фазе быстрого сна (REM-фаза*) и падение насыщения гемоглобина кислородом. У пациентов с нелеченым СОАС во время эпизодов гипоксии и реоксигенации активируется симпатическая нервная система, что ведет к повышению уровня провоспалительных цитокинов и оксидативному стрессу в эндотелии сосудов; последнее, в свою очередь, способствует еще большему прогрессированию системного воспаления у пациентов с ожирением и СОАС[16]. У пациентов с СОАГС отмечается повышение уровня различных медиаторов воспаления, в том числе ИЛ-6, С-реактивного белка, лептина, α-ФНО, ИЛ-1, активных форм кислорода и молекул адгезии, таких как молекула внутриклеточной адгезии 1 типа (ICAM- 1) и молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (VCAM- 1)[12]. Таким образом, ожирение, метаболический синдром и СОАГС являются взаимосвязанными заболеваниями, которые существенно изменяют воспалительный ответ и, как результат, увеличивают риск для здоровья, в особенности со стороны сердечно-сосудистой системы и дыхательных путей.

Нехирургическое лечение ожирения

Основные задачи нехирургического лечения ожирения включают потерю веса, лечение нарушений, ассоциированных с метаболическим синдромом, и предотвращение осложнений, связанных с сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Лечение метаболического синдрома заключается в агрессивном, комплексном подходе к коррекции многочисленных метаболических нарушений и сопутствующих факторов риска[15]. В качестве оптимального начального подхода к лечению ожирения и метаболического синдрома может выступать изменение образа жизни, заключающееся в модифицировании диеты, снижении веса, физических упражнениях и отказе от курения. Целью такой терапии является улучшение общего состояния здоровья, что служит основным поводом для снижения веса. В связи с этим важно следить за тем, как проводимое лечение влияет на факторы риска и коморбидные состояния. Об успешности терапии в первую очередь судят по снижению необходимости в коррекции сопутствующих заболеваний.

Целью потери веса в рамках терапевтического изменения образа жизни не является добиться нормальной или идеальной массы тела. Даже незначительное снижение веса, в диапазоне от 5% до 10%, может привести к значительному начальному улучшению сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, дислипидемия и артериальная гипертензия, за счет снижения общего холестерина и триглицеридов, повышения липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), снижения артериального давления и глюкозы в крови, а также уменьшения инсулинорезистентности[15,25]. В руководствах по лечению ожирения для снижения веса подчеркивается необходимость изменения поведения, направленного на уменьшение потребляемых калорий и увеличение физической

* REM – rapid eye movement – фаза быстрого движения глазных яблок *(Прим. ред. пер.)*

активности. В рамках долгосрочной потери веса низкокалорийные диеты являются более эффективными и более полезными для здоровья. Поддержание сниженного веса в течение длительного периода времени достигается лучше всего за счет включения регулярных физических упражнений как неотъемлемого элемента программы похудания. Регулярные физические упражнения модифицируют сразу нескольких факторов риска, связанных с ожирением и метаболическим синдромом[26]. Стандартные рекомендации включают минимум 30 *мин* физической активности умеренной интенсивности ежедневно, что вполне осуществимо. Большее снижение веса целесообразно для пациентов с тяжелыми формами ожирения, т.е. для тех, кто рассматривает возможность хирургического лечения. Но даже с операцией идеальный вес достигается крайне редко, и часто после нескольких лет стабильного веса наблюдается его увеличение. У некоторых пациентов, особенно при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний, наиболее разумным может быть просто предотвращение дополнительной прибавки веса.

Помимо благоприятного влияния, которое оказывает изменение образа жизни, для лечения дислипидемии и артериальной гипертензии, ассоциированных с метаболическим синдромом и ожирением, может потребоваться целенаправленная терапия[27]. Чаще всего у больных с метаболическим синдромом наблюдаются повышение уровня триглицеридов и низкий уровень ЛПВП. Многие пациенты получают терапию статинами, что является методом выбора при высоком уровне липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). В исследованиях была доказана эффективность статинов в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом. Назначение эзетимиба, который селективно ингибирует всасывание холестерина в кишечнике, дополнительно к терапии статинами позволяет добиться снижения ЛПНП еще на 15-20%. Фибраты эффективно уменьшают уровень триглицеридов и одновременно повышают уровень ЛПВП. Фибраты умеренно снижают содержание ЛПНП, однако в сочетании со статинами могут увеличивать риск развития миопатии. Назначение омега-3 жирных кислот пациентам с метаболическим синдромом снижает уровень триглицеридов и улучшает чувствительность к инсулину. Они часто используются в комбинации с другими классами гиполипидемических препаратов. Никотиновая кислота является высоко эффективным препаратом для повышении уровня ЛПВП у больных с метаболическим синдромом. Никотиновая кислота снижает концентрацию ЛПНП и липопротеина (а)[27].

Лечение артериальной гипертензии у больных с ожирением и метаболическим синдромом следует начинать с низкосолевой диеты и изменения образа жизни. Пациентам с артериальным давлением выше 140/90 *мм рт. ст.* необходимо назначать антигипертензивную лекарственную терапию. Рекомендации по назначению конкретного антигипертензивного средства в качестве препарата первой линии таким больным отсутствуют, и, как правило, для достижения цели требуется назначение комбинации из нескольких препаратов. Даже одно лишь снижение артериального давления при помощи антигипертензивной терапии уже приводит к заметному уменьшению рисков.

Успешное лечение инсулинорезистентности и гипергликемии у пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2 типа и ожирением обычно достигается использованием пероральных гипогликемических препаратов[27]. Существует большое количество различных лекарственных групп (и препаратов в каждой группе), которые отличными друг от друга механизмами снижают сахар крови. Такие препараты включают ингибиторы альфа-глюкозидазы, сульфонилмочевину, меглитиниды, производные D-фенилаланина, дигуаниды и тиазолидиндионы[27]. Анестезиологическое обеспечение включает контроль и лечение отклонений от нормальной концентрации глюкозы в крови в периоперационном периоде; в то же время особенно осторожно следует использовать инсулин у пациентов с резистентностью к инсулину, которые временно не в состоянии принимать пероральные сахароснижающие препараты. В настоящее время существуют значительные разногласия относительно проведения анестезии у пациентов, принимающих метформин, из-за возможности развития послеоперационного лактат-ацидоза. Это привело к тому, что ряд врачей отменяют или откладывают выполнение операции в случае, если пациент принимал метформин в течение 48 часов до запланированного вмешательства. Однако, некоторые врачи предпочитают по возможности не прерывать терапию метформином, назначая его до и после операции. Последние данные свидетельствуют о том, что у пациентов, принимающих метформин, снижается риск развития осложнений. Таким образом, представляется, что метформин может безопасно использоваться в послеоперационном периоде[28].

Пациентам с метаболическим синдромом и ожирением могут также быть назначены антиагреганты. Американская ассоциация сердечных заболеваний рекомендует низкие дозы аспирина для первичной профилактики у пациентов с метаболическим синдромом, чей 10-летний риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, определенный по Фрамингемской шкале риска, составляет 10% и выше.

Изменения поведения и поведенческие вмешательства

Радикальное изменение повседневных привычек, связанных с употреблением пищи и физической активностью, а также их активная коррекция у пациентов с ожирением имеют принципиально важное значение для достижения снижения веса и его долгосрочного поддержания[27]. Ключевые особенности таких поведенческих программ включают самоконтроль, установку целей, обучение правильному питанию и физическим упражнениям, контроль заинтересованности, помощь в решении проблем, изменение структуры мышления, а также предотвращение рецидивов. Пациенты зачастую выигрывают от перевода в междисциплинарные программы по снижению веса, которые включают питание, физические упражнения и поведенческие вмешательства для достижения потери веса, поскольку такие программы позволяют добиться наилучшего результата по снижению и поддержанию веса без фармакологических препаратов и хирургического вмешательства. Тем не менее, необходимо выявлять пациентов с нарушениями питания или серьезными психическими расстройствами, чтобы они смогли получить специализированную психиатрическую и психологическую поддержку, необходимую для достижения значимой потери веса.

Медикаментозные средства для снижения веса

Рекомендации по фармакотерапии в лечении ожирения в первую очередь уделяют внимание изменению образа жизни как первоначальному подходу к программе снижения веса[27]. Фармакотерапия может быть использована у пациентов, которым не удалось достичь значимой потери веса путем сочетания диеты и физических упражнений. В настоящее время Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) разрешен к применению ряд препаратов для коррекции избыточного веса, которые назначаются на длительный срок. Обычно они используются в качестве дополнения к диете и упражнениям для пациентов с ИМТ 30 и выше (≥27 для пациентов с факторами риска, связанными с ожирением, или с сопутствующими заболеваниями). Практическое применение имеют только две группы препаратов для снижения веса – лекарства, подавляющие аппетит, и ингибиторы липазы, и только три препарата официально разрешены к употреблению: фентермин, сибутрамин и орлистат[27]. Фентермин, ингибитор обратного захвата адренергических медиаторов, увеличивает адренергическую передачу сигналов внутри центральной нервной системы и в периферических тканях. Фентермин снижает аппетит и потребление пищи и повышает уровень метаболизма, что способствует снижению веса. Его побочные эффекты включают тахикардию и артериальную гипертензию. Сибутрамин – адренергический и серотонинергический препарат, подавляющий аппетит и увеличивающий термогенез. Частыми побочными эффектами являются артериальная гипертензия, тахикардия, бессонница и сухость во рту. Сибутрамин относительно противопоказан пациентам, принимающим селективные ингибиторы обратного захвата серотонина из-за повышенного риска развития серотонинового синдрома. Орлистат, ингибитор липазы, обратимо связывается с липазой и предотвращает как усвоение, так и переваривание определенных пищевых жиров. Поскольку орлистат негативно влияет на усвоение жирорастворимых витаминов, пациенты, получающие этот препарат, должны дополнительно принимать жирорастворимые витамины A, D, E и K. Данный препарат обладает серьезными побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта, такими как диарея, стеаторея, метеоризм, недержание кала и маслянистые выделения из прямой кишки.

Диетические и травяные препараты

В 2001 г. Allison и колл.[29] опубликовали обзор литературы по диетическим и травяным препаратам для снижения веса. Эти агенты продаются как «пищевые добавки» и, таким образом, не подлежат обязательному одобрению со стороны FDA. Официально на добавках запрещено указывать, что они могут применяться для лечения какой-то болезни, только для уменьшения риска ее развития.

Согласно обзору, многие средства из группы диетических и травяных, включая хитозан, пиколинат хрома, конъюгированную линолевую кислоту, алкалоиды эфедры (ма хуанг)[30] и гарцинию камбоджийскую[29], предлагаются в качестве препаратов для снижения веса. Большинство исследований, связанных с использованием добавок, были низкого качества: в них отсутствовала рандомизация, контрольная группа, не применялось маскирование («ослепление»); все это ставит под сомнение эффективность и безопасность этих соединений. Единственными травяными препаратами, прием которых по данным исследований способствовал снижению веса, были те, что содержали комбинацию эфедрина и кофеина[31-33]. С фармакологической точки зрения это вполне ожидаемо, поскольку эфедрину как адренергическому агонисту присущи такие свойства, как подавление аппетита и стимуляция термогенеза. По этой же причине, Ма хуанг, натуральный источник алкалоида эфедры, добавляется в большинство, если не во все, коммерчески доступные биологически активные добавки для потери веса. Успех эфедрина в качестве средства снижения веса в сочетании с кофеином или аспирином (или с обоими) хорошо документирован[34]. К сожалению, были зарегистрированы многочисленные случаи осложнений со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем, в том числе артериальная гипертензия, инсульт, судороги и даже смертельные случаи[34], возможно, связанные с вариабельностью содержания действующих веществ и отсутствием медицинского наблюдения за пациентами, принимающими эти добавки. Как результат, Национальный институт здоровья (NIH) запретил включение биологически активных добавок в рекомендуемые схемы похудания.

Имплантированные электрические стимуляторы

Имплантируемые стимуляторы желудка устанавливаются подкожно, подобно сердечным водителям ритма, и стимулируют регионы вдоль малой кривизны желудка. Эти устройства были опробованы в последнее десятилетие, и было установлено, что они обладают умеренной эффективностью по снижению веса и малым количеством побочных эффектов[35,36]. Эти исследования были проведены в Европе и продолжаются в настоящее время в Соединенных Штатах. Одно из исследований продемонстрировало 25% снижение избыточного веса, улучшение результатов теста на толерантность к глюкозе, снижение артериального давления и уменьшение симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни наряду с повышением парасимпатической активности. Никаких серьезных побочных эффектов не было отмечено у первых 65 пациентов в этом исследовании[35], а также у 20 пациентов в другом наблюдении[36]. Возможно, определенную роль в успехе этих устройств играют изменения уровней грелина.

Хирургическое лечение ожирения

Ожирение у взрослых зачастую находит свои корни в детском возрасте. Детское ожирение является одним из основных прогностических факторов ожирения в зрелом возрасте. Большие дети вырастают большими взрослыми. К сожалению, в Соединенных Штатах детское ожирение является наиболее распространенным нарушением питания у детей. Значительные и растущие масштабы распространенности ожирения в молодом возрасте являются одной из трагедий нынешней эпидемии ожирения. Диагноз детского ожирения, как правило, ставится на основании специальных, с учетом пола и возраста, номограмм ИМТ в соответствии с критериями, опубликованными Центром по контролю и профилак-

тике заболеваний (CDC)[37]. Номограммы ИМТ с нанесенными на них процентилями применяют у детей от 2 до 20 лет, и поскольку ИМТ демонстрирует нелинейную вариабельность в зависимости от возраста, используется именно диапазон процентилей. По определению CDC дети с ИМТ с 5-ой по 85-ую процентиль имеют «здоровый вес». Значения ИМТ в 85-95-ой процентили определяются как группа «риска избыточного веса» превышающие же 95-ую процентиль попадают в группу «избыточный вес», что раньше классифицировалось соответственно как «избыточный вес» и «ожирение». Это изменение в терминологии продолжает оставаться источником путаницы. Превышение 99-ой процентили классифицируется как крайняя степень ожирения детей.

Данные Национального опроса по исследованию здоровья и питания (2003-2004 гг.) показывают, что распространенность избыточного веса среди детей в возрасте от 2 до 5, от 6 до 11 и от 12 до 19 лет составляет 13,9%, 18,8% и 17,4% соответственно. У детей старше 6 лет не замечено влияние пола на распространенность избыточной массы тела. Однако в группе детей в возрасте от 2 до 5 лет за последние 20 лет у девочек распространенность избыточного веса удвоилась, тогда как у мальчиков отмечено увеличение лишь на 25%. В развивающихся странах, таких как Египет, Алжир, Перу, Южная Африка и Ямайка, распространенность детской полноты выше, чем в Соединенных Штатах[38], что говорит о том, что ожирение уже является проблемой не только «развитого мира».

Лечение детского ожирения основано на балансе потребления калорий и их расхода. Дети лучше и быстрее принимают и адаптируются к изменению образа жизни при участии и поддержке со стороны семьи. Три составляющих успеха в таком лечении включают изменение пищевых привычек, увеличение физической активности и уменьшение времени, проводимого в сидячем положении[39]. Для успеха необходимо больше, чем просто обучение ребенка и семьи; он также включает в себя постановку целей, самоконтроль, мотивацию и контроль поведения при помощи стимулов. Препараты, одобренные для лечения ожирения у детей, включают орлистат и сибутрамин (см. предыдущий раздел «Медикаментозные средства похудания»).

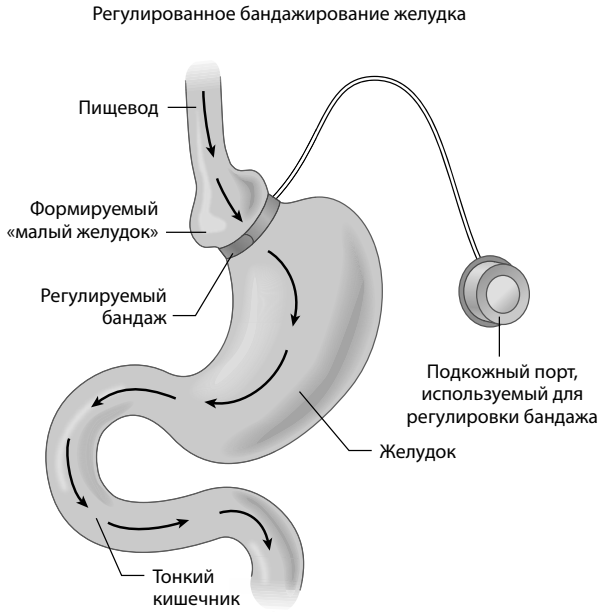


Рис. 64-2 Бандажирование желудка. На желудок устанавливается регулируемый бандаж. С бандажом посредством тубки связан порт, подшиваемый под кожу. Натяжение бандажа изменяется при помощи порта: через специальную иглу или вводится дополнительная жидкость, или откачивается лишняя

Несмотря на то, что менее чем 1% всех пациентов, которым выполнялись бариатрические вмешательства в Соединенных Штатах в 2003 г., был моложе 20 лет[40], общее их количество продолжает увеличиваться. К сожалению, все больше и больше подростков сейчас подвергаются бариатрическим операциям, чаще всего бандажированию желудка, после неудачной попытки снизить вес или избавиться от сопутствующих заболеваний при помощи программ по снижению веса с медицинским наблюдением и фармакологической поддержкой. Хотя многие центры бариатрической хирургии вполне квалифицированы для обеспечения безопасного и эффективного периоперационного ведения взрослых пациентов, они могут не подходить для подростков, учитывая уникальные метаболические и психологические потребности, характерные для этого возраста. Из-за относительно короткой продолжительности ожирения и меньшего количества сопутствующих заболеваний время пребывания в стационаре и послеоперационная смертность у подростков значительно ниже, чем у взрослых[40].

Согласие на операцию является важным вопросом в этой группе населения. Правильно ли требовать согласия родителей на эту полуплановую операцию с относительно высоким риском? Действительно ли понимает ребенок концепцию высокого риска смерти в течение месяца после операции? Эти и другие подобные вопросы необходимо будет решить в будущем, но их обсуждение выходит за рамки этой главы.

Быстрый рост распространенности патологического ожирения и экстремального ожирения вместе с повышенным риском ранней смерти в этой группе больных значительно увеличил количество выполняемых в год бариатрических операций. Термин *хирургия ожирения* относится к хирургическому изменению тонкой кишки или желудка с целью потери веса. По предварительным оценкам, в 2006 г. было выполнено более 175 000 бариатрических операций, прогнозируемое количество таких операций в 2008 г. составит более 200 000. Лечение пациентов, страдающих ожирением, не ограничивается бариатрической хирургией, поскольку эти пациенты подвергаются и другим видам операций. Тем не менее в настоящее время очевидно, что хирургическое лечение ожирения является не только механическим способом снижения веса, но и оказывает благоприятное влияние на состояние эндокринной и сердечно-сосудистой систем за счет обратного развития патофизиологических изменений, обусловленных метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2 типа и другими сопровождающими ожирение заболеваниями[41-47]. В бариатрической хирургии (хирургии ожирения) существует несколько вариантов возможных оперативных вмешательств, но все они могут быть отнесены к одной из двух групп: операции, ограничивающие размер желудка, или операции, вызывающие мальабсорбцию питательных веществ[48-57].

Рестриктивные бариатрические вмешательства

Целью оперативного вмешательства при рестриктивных процедурах является сокращение и ограничение возможности пациента принимать пищу[54]. Это достигается чаще всего путем создания небольшого кармана из проксимального отдела желудка, расположенного сразу ниже желу-

дочно-пищеводного соединения. Форма этого вновь созданного кармана позволяет ему дренироваться только через узкое отверстие. Это механически увеличивает сопротивление опорожнению из желудка твердой пищи, в то время как опорожнение жидкости происходит нормально. В последние два десятилетия широко практикуемой рестриктивной операцией была вертикальная бандажированная гастропластика (VBG), однако в последнее время ее вытеснило менее инвазивное вмешательство – лапароскопическое бандажирование желудка (LGB) (Рис. 64-2). Особым преимуществом лапароскопического бандажирования желудка является отсутствие необходимости менять анатомию желудка путем наложения швов. LGB является исключительно безопасным хирургическим вмешательством с чрезвычайно низкой послеоперационной летальностью, несмотря на то, что повторные операции по поводу не представляющих угрозы для жизни осложнений не являются редкостью[57].

Мальабсорбтивные бариатрические вмешательства

Целью мальабсорбтивных операций является потеря веса как за счет уменьшения размера желудка, так и за счет уменьшения всасывания питательных веществ (мальабсорбции). Исторически первой операцией этого типа было наложение широкого анастомоза между тощей и подвздошной кишкой. Пациенты достигали значительного снижения веса, но это часто сопровождалось неприемлемо высокой частотой серьезных осложнений, таких как недостаточная усвояемость витаминов и белков, остеопороз и печеночная недостаточность.

В настоящее время шунтирование желудка (GBP) (Рис. 64-3) и билиопанкреатическое шунтирование (BPD) являются двумя наиболее часто выполняемыми мальабсорбтивными операциями, продемонстрировавшими свою безопасность и эффективность[54]. GBP выполняется чаще, чем BPD, и считается более безопасным из этих двух вмешательств. GBP операция включает в себя создание желудочного мешка малого объема путем наложения скобок или бандажирования. GBP также включает создание У-образного анастомоза по Ру, при этом «малый желудок» непосредственно соединяется со средней частью тощей кишки[58]. Таким образом, пища на своем пути по желудочно-кишечному тракту минует выключенную (бóльшую) часть желудка и верхнюю часть двенадцатиперстной кишки. Эта операция может быть выполнена через лапаротомный разрез или при помощи лапароскопической техники[59]. Несмотря на то, что GBP считается безопасной операцией, периоперационная летальность при этом виде вмешательства выше, чем при бандажировании желудка[51]. Кроме того, нередки некоторые серьезные осложнения в отдаленном периоде, такие как дефицит витамина B12, анемия, послеоперационная грыжа, желчекаменная болезнь и несостоятельность швов на желудке. Последнее случается не так уж и редко. Часто одновременно выполняется удаление желчного пузыря, чтобы предотвратить развитие желчекаменной болезни[60]. Билиопанкреатическое шунтирование (BPD) является разновидностью шунтирующих желудок операций с формированием У-образного анастомоза по Ру, направленных на изменение анатомии желудочно-кишечного тракта, при этом шунтируемый кишечный сегмент включает в себя участок двенадцатиперстной кишки, куда

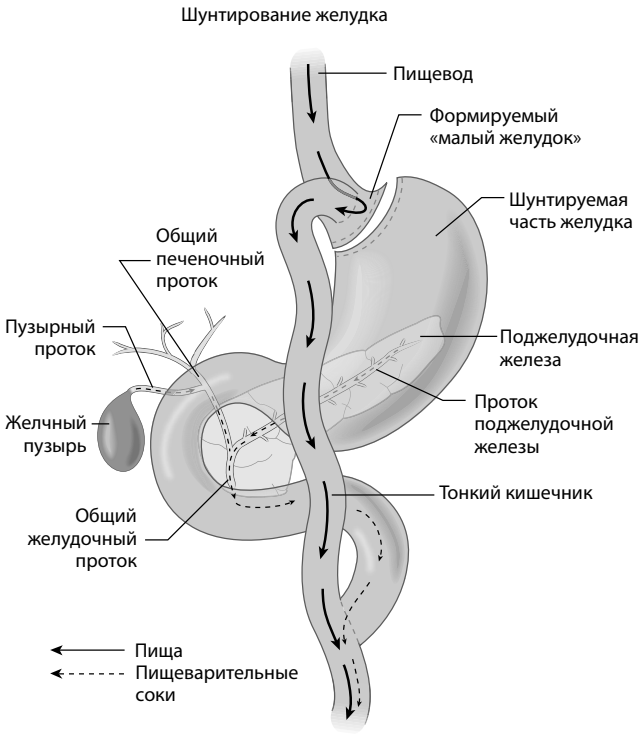


Рис. 64-3 Шунтирование желудка с У-образным анастомозом по Ру. Часть желудка отделяется для создания «малого желудка». Последний соединяется с дистальными отделами тонкого кишечника участком тощей кишки, образуя У-образный анастомоз. В результате шунтируются часть желудка и тонкой кишки. При этом пищеварительные соки (желчь и ферменты поджелудочной железы) смешиваются с потребляемой пищей, тем самым обеспечивая всасывание минералов и витаминов и снижая риск развития недостаточности нутриентов

открываются панкреатический и желчный протоки. Эта операция позволяет желчи и панкреатическому соку воздействовать на шунтируемый отдел кишечника. Во избежание развития пептической язвы антральный отдел желудка удаляется. Так как резецируется только антральный отдел желудка, то возможность приема пищи ограничивается минимально. Ключевым моментом этого оперативного вмешательства является разделение тонкого кишечника примерно посередине его длины. Дистальный участок анастомозируют с оставшейся частью желудка, а проксимальный билиопанкреатический участок – с тощей кишкой в 50 *см* от илиоцекального клапана. После любой из этих двух операций (GBP или BPD) пациенты нуждаются в пожизненном наблюдении и, возможно, в длительном приеме микроэлементов.

Положительные эффекты бариатрических вмешательств

Двумя наиболее важными параметрами, по которым оценивается успешность бариатрических вмешательств, являются потеря веса и избавление от сопутствующих заболеваний. Основные эффекты хирургии ожирения были хорошо представлены в двух опубликованных метаанализах[43,61]. Абсолютная потеря веса составляла в среднем 46,4 *кг* при BPD, 43,5 *кг* при GBP, 39,8 *кг* при VBG и 28,6 *кг* при бандажировании желудка. Этот масштаб потери веса намного больше, чем обычно достигается нехирургическими методами, и он значительно ближе к тому, что ожидают пациенты. Долгосрочное поддержание такой

потери веса может сохраняться в течение десяти и более лет.

В исследованиях оценивалось влияние бариатрических вмешательств на течение заболеваний, ассоциированных с ожирением и метаболическим синдромом[43,61]. Течение сахарного диабета улучшалось более чем у 85% пациентов, а излечение наступало более чем у 75% (98,9% при BPD, 87,3% при GBP, 71,6% при VBG и 47,9% при бандажировании желудка). Вероятность исчезновения сахарного диабета после операции обратно пропорционально предоперационной длительности заболевания, и чаще это наблюдается у больных, у которых уровень гликемии удавалось контролировать приемом пероральных сахароснижающих препаратов. Исходя из этого, хирургическое лечение ожирения следует рассматривать как важное эндокринологическое вмешательство, в особенности потому, что умеренное улучшение течения сахарного диабета в результате нехирургической потери веса сопровождается рецидивом заболевания в течение 5 лет почти у 100% пациентов. Бариатрические операции оказывают не меньший эффект и на течение гиперлипидемии. Приблизительно у 70% пациентов отмечается улучшение, при этом наилучшие результаты достигались после BPD, умеренные после GBP и в меньшей степени после бандажирования желудка. Артериальная гипертензия разрешается (у 60% пациентов) или улучшается ее течение (в 18% случаев). Эффект был наиболее выражен после BPD (83%), несколько слабее после GBP (67,5%) и VBG (69%) и наиболее слабый после бандажирования желудка (43%). Излечение от СОАС, по-видимому, не зависит от выбора конкретной бариатрической операции и составляет в целом 85,7%. Также было продемонстрировано, что после хирургического лечения улучшается течение целого ряда других сопутствующих заболеваний: уменьшается жировая инфильтрация печени, улучшается функция внешнего дыхания, исчезает астматический компонент, происходит обратное развитие кардиомиопатии, снижается выраженность болей в суставах и повышается их подвижность[47,62-66].

Особенности анестезиологического обеспечения у пациентов, подвергающихся бариатрическим операциям

Предоперационный осмотр

Предоперационное анестезиологическое обследование должно учитывать наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, сердечной недостаточности и синдрома ожирения-гиповентиляции. Очень важны результаты проведенных исследований сна. ИАГ выше 30, что подразумевает тяжелую форму сонного апноэ, является важным прогностическим критерием быстрого снижения насыщения гемоглобина кислородом на этапе индукции анестезии. Уровень CPAP более 10 мбар подразумевает высокую вероятность трудной масочной вентиляции.

Другая полезная часть информации в предоперационном осмотре выявляется путем изучения истории предыдущих операций, проблем анестезии при них (т.е. легкость или трудность в обеспечении проходимости дыхательных путей, внутривенный доступ), необходимости лечения в отделении интенсивной терапии, результатов операций и веса пациента в то время. Эта информация может разрешить некоторые сомнения и опасения или наоборот позволит нам лучше подготовиться к предстоящему анестезиологическому пособию. Рекомендуемые предоперационные лабораторные исследования включают уровень гликемии натощак, липидный профиль, биохимические показатели (для оценки функции печени и почек), общий анализ крови, уровень ферритина, витамина B_{12}, тиротропина и 25-гидроксивитамина D.

Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), если обследованы и подготовлены надлежащим образом, а также при оптимальном ведении в периоперационном периоде, имеют заболеваемость и смертность, сопоставимые с пациентами без ИБС[67]. Влияние СОАС на риск операции остается спорным[68], однако большинство пациентов обследуются на СОАС при помощи ночной оксиметрии или полисомнографии, или, в случае необходимости, обоими методами. При выявлении СОАС и необходимости проведения CPAP-терапии пациентам рекомендуется начинать лечение на дому, и оно должно быть продолжено в течение всего периоперационного периода.

Нарушения функции печени, в особенности неалкогольная жировая дистрофия печени, часто встречаются в этой группе пациентов, при этом тяжесть заболевания определяет риск осложнений и результат операции. Цирроз печени с портальной гипертензией можно считать противопоказанием к хирургическому лечению ожирения[68]. Желудочно-кишечные симптомы диспепсии могут указывать на наличие *Helicobacter Pylori*, что требует лечения по стандартной схеме.

Факторы, которые могут рассматриваться как противопоказания к бариатрическим операциям, включают нестабильную ИБС, тяжелую нелеченную форму СОАС, неконтролируемые психические расстройства, умственную отсталость (IQ<60), неспособность понимать принцип вмешательства, отсутствие осознания необходимости придерживаться послеоперационных ограничений, злоупотребление наркотиками, а также онкологические заболевания с плохой 5-летней выживаемостью. В большинстве случаев предоперационная подготовка, направленная на компенсацию сопутствующей патологии, позволяет снизить риск операции от высокого к приемлемому.

Анестезиологическое обеспечение пациентов с СОАС осложняется побочными эффектами анестетиков – их негативным влиянием на уже скомпрометированную дыхательную систему. Проблему усугубляют сопутствующие заболевания, типичные для этой группы больных[69,70]. Рекомендации по изменению периоперационного риска при помощи применения тех или иных препаратов для анестезии основаны на публикациях единичных случаев. Исследований для получения четкого ответа на этот вопрос проведено недостаточно. Вопрос, который часто возникает и на который пока нет ответа, касается безопасности амбулаторных процедур у пациентов с синдромом сонного апноэ. Какие процедуры представляют достаточно высокий риск для пациента, чтобы рекомендовать послеоперационную госпитализацию? Влияет ли на это решение использование наркотических аналгетиков? Изменятся ли эти рекомендации вследствие более широкого использования в качестве аналгетиков нестероидных противовоспалительных препаратов? В настоящее время изучается влияние на результаты лечения таких факторов, как окружность шеи, техника выполнения операции – открытая или лапароскопическая. Дальнейшие исследования по этим вопросам продолжаются.

Интраоперационное ведение

Пациенты с ожирением представляют определенные трудности для анестезиолога, в частности, касающиеся обеспечения проходимости дыхательных путей, положения на операционном столе, мониторинга, выбора метода анестезии и анестетиков, лечения боли и инфузионной терапии. Многие из этих проблем необходимо решать и в послеоперационном периоде. Наиболее значительными и наиболее изученными вопросами являются поддержание проходимости дыхательных путей, в том числе интубация трахеи, физиология дыхания и методы поддержания адекватной оксигенации крови и легочной вентиляции. Конкретные мероприятия, методы и подходы, используемые анестезиологической бригадой, проводящей анестезию у пациентов с ожирением, являются важными факторами, определяющими исход лечения.

Положение пациента (см. также Гл. 36)

Несмотря на отсутствие доказательной базы, демонстрирующей более высокую частоту осложнений от положения на операционном столе у пациентов с ожирением, чисто интуитивно представляется логичным, что больные с морбидным ожирением требуют особого внимания и бдительности при позиционировании. Даже в положении на спине были описаны случаи рабдомиолиза от давления на ягодичные мышцы, что приводило к острой почечной недостаточности[71] и летальному исходу[72]. У пациентов с ожирением в положении на животе вес, который приходится на валики и гелевые подушки, может быть избыточен. Необходимо тщательно проверять точки давления, однако травма кожных покровов может произойти даже при адекватно расположенных гелевых подушках. Это может привести к некрозу тканей и инфекции, в особенности при длительных операциях[73]. В положении на боку трудно защитить нижележащее бедро. У пациентов с ожирением наблюдается избыточный объем мягких тканей подмышечной области, что может сделать невозможным или ненужным подкладывание подмышечного валика, традиционно используемого в этом положении. В литотомическом положении может быть непросто обеспечить поддержку веса ног хомутами обычного размера. Чтобы свести к минимуму риск компрессионной травмы или развития синдрома сдавления, продолжительность нахождения нижних конечностей в поддерживающих хомутах должна быть как можно короче[74].

Обеспечение проходимости дыхательных путей (см. также Гл. 50)

Положение пациента с ожирением является критически важным для ларингоскопии и интубации трахеи. Многие считают, что эти манипуляции гораздо труднее выполнять у пациентов с ожирением, чем у пациентов с нормальным ИМТ. Трудности при ларингоскопии и интубации обычно связывают с наличием у таких пациентов короткой и толстой шеи, большого языка, а также увеличенного объема мягких тканей глотки. Однако в клинической практике не всегда наблюдается корреляция между патологическим ожирением и трудной ларингоскопией. Вполне возможно, что различий между ларингоскопией и интубацией пациентов с нормальным весом и пациентов страдающих ожирением вообще не существует, если следовать простому, но важному подходу, уделяя особое внимание положению пациента перед индукцией анестезии. Правильное положение играет важную роль в обеспечении оптимальных условий для успешной интубации трахеи под контролем зрения.

В исследованиях, целью которых было определение частоты трудной ларингоскопии или интубации у пациентов с ожирением, были получены неоднозначные результаты. В одном из исследований выявили связь между классификацией Маллампати и ИМТ как прогностического фактора сложной ларингоскопии[75]. Во время ларингоскопии пациенты были помещены в улучшенное джексоновское («принюхивающееся») положение независимо от ИМТ. В исследовании, проведенном исключительно на пациентах с ожирением, не была продемонстрирована связь между ИМТ и трудностями при интубации[24]. Высокая градация по шкале Маллампати была определена как предиктор «потенциальных проблем при интубации», однако интубация трахеи при помощи прямой ларингоскопии была успешна у 99 из 100 исследуемых пациентов. Все пациенты были уложены с подушками или полотенцами под плечевым поясом, с приподнятой головой и разогнутой шеей. Другая группа исследователей изучала пациентов как с нормальным, так и с избыточным весом и пришла к выводу, что градация по шкале Маллампати III или IV является единственным независимым фактором риска трудной интубации в группе больных с ожирением[76]. Авторы продемонстрировали, что для прогнозирования трудной интубации классификация Маллампати обладает низкой специфичностью и низкой положительной прогностической ценностью 62% и 29%, соответственно). Они пришли к выводу, что интубация была более сложной у пациентов с ожирением. Во время интубации пациенты находились в положении полулежа (головной конец стола приподнят на 30°) и в улучшенном джексоновском положении. В другом исследовании при помощи ультразвука определялось количество мягких тканей между кожей и передней стенкой трахеи на уровне голосовых связок[77]. Авторы также оценивали дыхательные пути путем измерения тироментального расстояния, открытия рта, степени мобильности шеи, окружности шеи, классификации по Маллампати и наличия СОАС. Только избыток мягких тканей в претрахеальной области, определенный с помощью ультразвука, и окружность шеи продемонстрировали прогностическую значимость в отношении трудной интубации у пациентов в улучшенном джексоновском положении. С целью определения диагностической точности тестов для прогнозирования трудной интубации у пациентов без патологии дыхательных путей был проведен метаанализ 35 исследований[78]. У пациентов с ожирением трудная интубация встречалась в три раза чаще, чем у пациентов без ожирения. Это могло быть следствием неидеального положения пациента. Положение пациента не было четко описано ни в одном из исследований. Также не указано, использовалось ли такая позиция, когда при помощи валиков под плечи и шею добиваются расположения на одной горизонтальной линии наружного слухового прохода и яремной вырезки. В таком положении улучшаются условия ларингоскопии[79]. Collins с колл. провели исследование на пациентах с морбидным ожирением, которых для обеспечения проходимости дыхательных путей уложили или в улучшенное положение по Джексону («принюхивающееся»), или в положение

с валиками под плечи и шею, как описано выше. Статистически значимая улучшенная визуализации гортани была продемонстрирована у пациентов, уложенных при помощи валиков.

Основываясь на данных рандомизированных контролируемых исследований, а также другой литературы по обеспечению проходимости дыхательных путей у пациентов, страдающих ожирением, прямая ларингоскопия и интубация не должны вызывать сложности, если пациент тщательно уложен при помощи валиков под плечи и шею. Пациенты с ожирением должны быть обследованы на предмет общих объективных признаков потенциально трудной интубации, к которым относятся небольшое открытие рта, большие и выступающие зубы, ограниченная подвижность шеи и ретрогнатия. Одним из альтернативных методов ведения пациентов с прогнозируемой трудной интубацией является прямая ларингоскопия в сознании под местной анестезией с легкой седацией; в зависимости от полученной ларингоскопической картины в последующем может быть проведена индукция анестезии или же выполнена фиброоптическая интубация в сознании под седацией. При этом должны быть доступны средства для экстренного обеспечения проходимости дыхательных путей, в том числе ларингеальные маски и фибробронхоскоп.

Еще одним вопросом, которому следует уделять особое внимание в периоперационном периоде у пациентов с ожирением, является физиология дыхания. Важно поддерживать адекватную оксигенацию и легочные объемы. Во-первых, у пациентов с ожирением снижены жизненная емкость легких, емкость вдоха, резервный объем выдоха и функциональная остаточная емкость. Во-вторых, объем закрытия альвеол у пациентов с ожирением близок или может находиться в пределах дыхательного объема, особенно в положении лежа на спине. В результате этих физиологических изменений у больных с ожирением, как правило, происходит быстрое снижение насыщения крови кислородом, особенно в периоды апноэ, например, во время индукции анестезии. В процессе анестезии у пациентов может продолжаться процесс дерекрутирования или коллапса альвеол[80]. Были изучены разные способы поддержания адекватной оксигенации и легочных объемов у пациентов с ожирением.

В одном из исследований по изучению скорости развития гипоксемии у пациентов во время апноэ больные получали 100% кислород через маску с целью денитрогенизации перед индукцией анестезии[80]. Период апноэ продолжался после индукции, пока насыщение гемоглобина кислородом не снижалось до 90%. Пациенты с ожирением достигали конечной точки менее чем за 3 *мин,* в то время как у пациентов с нормальным ИМТ это занимало 6 *мин*. Методы по предотвращению образования ателектазов и десатурации во время индукции анестезии у больных с ожирением включают применение CPAP во время преоксигенации[81-83] и использование положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) во время масочной и механической вентиляции после индукции анестезии[83]. Использование CPAP на уровне 10 *см вод. ст.* во время преоксигенации в положении лежа приводило к более высокому PaO_2 после интубации и снижению количества развившихся ателектазов[81]. Комбинация CPAP во время преоксигенации и ПДКВ после интубации значительно увеличивали продолжительность апноэ без гипоксии, с 2 до 3 *мин*, по сравнению с контрольной группой, пациенты которой не получали CPAP или ПДКВ. Однако использование 7,5 *см вод. ст.* CPAP в течение 3 *мин* преоксигенации в положении на спине не изменяло времени, в течение которого насыщение гемоглобина кислородом у больных с ожирением снижалось до 90%[82]. Преоксигенация с подъемом тела и головы на 25 градусов, в отличие от положении на спине, без CPAP увеличило время, необходимое для десатурации до 92% у анестезированных пациентов с апное[84]. PaO_2, измеренный после преоксигенации, непосредственно перед индукцией анестезии, был выше у пациентов, находившихся в положении с приподнятым головным концом. Нарушения газообмена, связанные с ожирением, зависят от соотношения талии и бедер, индекса распределения жировой ткани вокруг грудной клетки[85]. Это исследование также продемонстрировало худший легочный газообмен у мужчин с морбидным ожирением, чем у женщин с такой же патологией. В исследовании, проведенном для оценки взаимосвязи между положением пациента и развитием гипоксемии у пациентов с ожирением во время апноэ после индукции анестезии и интубации, пациентов вентилировали 50% смесью кислорода в воздухе в течение 5 *мин,* после чего дыхательный контур рассоединяли[86]. Вентиляция возобновлялась после того, как SpO_2 снижалось до 92%. Пациенты в горизонтальном положении достигали конечной точки через 2 *мин*, поднятие головного конца операционного стола на 30° увеличивало это время на 30 *с*, а обратное положение Тренделенбурга под углом в 30° увеличивало это же время на 1 *мин*. У пациентов с ожирением, которым выполнялись бариатрические операции, использование обратного положения Тренделенбурга в 30° по сравнению с горизонтальным положением на спине продемонстрировало снижение альвеоло-артериальной разницы по кислороду, а также увеличение общей податливости легких и уменьшение пикового давления и давления плато в дыхательных путях[87]. У пациентов с ожирением жизненная емкость во время общей анестезии также снижается в большей степени, чем у пациентов с нормальным весом[88].

В исследованиях изучалось большое количество способов и маневров, направленных на поддержание оксигенации и легочных объемов во время операции. Постепенное увеличение дыхательного объема с 13 до 22 *мл/кг* у больных с ожирением под общей анестезией не улучшает газообмен, но увеличивает давление в дыхательных путях[89]. Использование ПДКВ 10 *см вод. ст.* во время общей анестезии с нейромышечной блокадой у пациентов с ожирением в большей степени способствует улучшению механики дыхания, повышению PaO_2, а также уменьшению альвеоло-артериальной разницы по кислороду, чем у пациентов с нормальной массой тела[90]. Пневмоперитонеум при лапароскопических вмешательствах увеличивает сопротивление легких и снижает их динамическую податливость[91]. Во время пневмоперитонеума у пациентов с ожирением изменения положения тела, дыхательного объема и частоты дыхания не оказывают никакого влияния на альвеоло-артериальную разницу крови по кислороду[92]. Во время пневмоперитонеума при лапароскопических бариатрических операциях раскрытие альвеол, достигаемое за счет многократного повышения и удержания давления в легких до 50 *см вод. ст.* с последующей ИВЛ с ПДКВ 12 *см вод. ст.,* способствовало интраоперационному увеличению PaO_2, но при этом отмечалась артериальная гипотензия, требующая использования вазопрессоров[93]. С целью оптимизации ПДКВ у пациентов с ожирением, которым выполнялось лапароскопическое бандажирование желудка (LGB), нормальная функциональная остаточная емкость легких поддерживалась при помощи ПДКВ на уровне 15±1 *см вод. ст.* При этом

для предотвращения изменений гемодинамики активно использовалась инфузионная терапия[94].

Резюмируя, наиболее благоприятное положение пациента или оптимальное значение ПДКВ во время преоксигенации, индукции анестезии или во время операции для пациентов с ожирением до настоящего времени все еще не определены. Более того, применение неинвазивных способов вентиляции для поддержания оксигенации и вентиляции у пациентов с ожирением, включая поддержку давлением и двухуровневую поддержку давлением с маской во время преоксигенации, индукции и поддержания анестезии, изучено недостаточно. Идеальное положение пациента, использование ПДКВ, а также специальные режимы вентиляции для поддержания функции легких и газообмена непосредственно перед пробуждением и экстубацией также не были определены. В настоящее время отсутствуют опубликованные рекомендации, касающиеся вопросов респираторной механики и поддержания оксигенации у пациентов с ожирением во время анестезии. Соответственно, с учетом описанных выше нюансов обеспечения проходимости дыхательных путей, а также проблем оксигенации, легочных объемов и вентиляции у лиц, страдающих ожирением, анестезиологу следует укладывать пациента таким образом, чтобы одновременно создавались оптимальные условия и для интубации, и для поддержания оксигенации и легочной механики.

В нашей клинике пациенты с ожирением до преоксигенации изначально укладываются при помощи валиков в приподнятое положение, а затем при необходимости в обратное положение Тренделенбурга, для достижения 25-30° наклона грудной клетки. Затем пациентов преоксигенируют от 3 до 5 *мин* 100% кислородом под положительным давлением. Для пациентов, использующих CPAP в домашних условиях для лечения СОАС, мы применяем CPAP или вентиляцию с поддержкой давлением через лицевую маску на уровне, идентичном CPAP, используемому пациентом дома. В противном случае целесообразно применять CPAP от 8 до 10 *см вод. ст.* После индукции анестезии во время операции разумно поддерживать ПДКВ 10-12 *см вод. ст.*, при этом необходимо соблюдать осторожность и активно лечить возможную артериальную гипотензию. Наконец, если во время операции положение пациента было изменено, то перед пробуждением и экстубацией необходимо вернуть пациента назад в положение с приподнятым головным концом.

В рамках подготовки к пробуждению нервно-мышечная блокада должна быть полностью реверсирована до экстубации. Учитывая, что режим вентиляции поддержки давлением существует во многих новых моделях наркозно-дыхательных аппаратов, пациент с ожирением может быть переведен на этот режим вентиляции на этапе пробуждения до экстубации, как только восстановилась спонтанная вентиляция. После восстановлении адекватной мышечной силы, что должно быть подтверждено данными нейромышечного мониторинга и выполнением теста на поднятие и удержание головы в течение 5 *с*, пациент, который адекватно реагирует на команды, может быть безопасно экстубирован. Поддержка давлением или CPAP может быть использована сразу при помощи лицевой маски, так же, как это делается во время преоксигенации перед индукцией анестезии. Существуют разнообразные устройства для обеспечения CPAP во время транспортировки пациента из операционной. Мы используем CPAP в палате пробуждения, особенно у пациентов, которые используют CPAP для лечения СОАС.

Лекарства, применяемые в анестезиологической практике, и их дозирование

Хорошо известно, что пациенты с СОАС особенно чувствительны к действию таких анестетиков как опиоиды, пропофол и бензодиазепины. Эти препараты могут снижать тонус мускулатуры глотки, который является основным элементом в поддержании проходимости дыхательных путей[95,96]. У больных с СОАС ингаляционные анестетики, как известно, уменьшают ответ со стороны дыхательного центра на повышение концентрации углекислоты, по крайней мере у детей с гипертрофией миндалин. В еще одном исследовании было показано, что у спонтанно дышащих, интубированных детей с СОАС в анамнезе, на введение 0,5 *мкг/кг* фентанила внутривенно снижается минутная вентиляция, а у половины из них развивается апноэ. Несмотря на то, что эти данные взяты из педиатрической практики, представляется логичным применять те же принципы и у взрослых пациентов с ожирением, пока не доказано обратное. Исходя из этого, предпочтительнее выглядит использование препаратов короткого действия, не угнетающих вентиляцию, таких как α_2-агонист дексмедетомидин. По крайней мере, теоретически это должно ускорить возвращение внешнего дыхания к исходным параметрам[73].

Большинство используемых анестетиков в зависимости от их жирорастворимости можно дозировать, основываясь или на общей массе тела (ОМТ), или на идеальном весе. Раньше идеальный вес интерпретировался как вес без жира, что подразумевало возможность его использования в качестве замены тощему (безжировому) весу тела или, вернее, тощей массе тела, которая, как правило, составляет приблизительно 120% от идеального веса. Тощая масса тела хорошо соответствует тому весу, который следует использовать при дозировании гидрофильных соединений. Как и ожидалось, объем распределения липофильных лекарственных средств у пациентов с ожирением изменяется. Среди наиболее часто используемых в анестезиологической практике препаратов это особенно верно в отношении бензодиазепинов и барбитуратов. Тремя исключениями из этого правила являются дигоксин[97], прокаинамид[98] и ремифентанил[99], которые хотя и обладают высокой липофильностью, но их свойства не зависят от изменений объема распределения,*[100] доза пропофола, векурония, рокурония и ремифентанила должна основываться на идеальном весе. В противоположность этому тиопентал, мидазолам, сукцинилхолин, атракурий, цис-атракурий, фентанил, суфентанил следует рассчитывать на ОМТ. Одним из дополнений к этим рекомендациям является то, что поддерживающие дозы пропофола должны быть основаны на ОМТ, а суфентанила, наоборот, на идеальном весе[100]. Это означает, что количество бензодиазепинов, фентанила или суфентанила можно рассчитывать на реальный вес пациента, при этом будут использоваться большие дозы препаратов, хотя их лучше всего титровать по желаемому эффекту. С другой стороны, необходимое для индукции анестезии количество пропофола, рассчитанное на идеальный вес тела, будет меньше.

Что касается векурония или рокурония, начальная доза должна основываться на идеальной массе тела, повторные же дозы определяются уровнем нейромышеч-

* Исходя из того, что объем распределения липофильных лекарственных средств у пациентов с ожирением увеличен *(Прим. ред. пер.)*

ного блока. Полная нейромышечная блокада у больных с морбидным ожирением необходима не только для создания оптимальных условий для хирурга, но и для облегчения механической вентиляции. Не так важен выбор препарата, сколько глубина нейромышечного блока.

Выбор ингаляционного анестетика основывается на его физических характеристиках растворимости в тканях, выраженных в виде коэффициента распределения кровь/газ и коэффициента распределения жир/кровь. Некоторые данные говорят о том, что десфлуран может быть анестетиком выбора из-за более надежного фармакологического профиля и более быстрого пробуждения, чем наблюдается у севофлурана и пропофола[101,102]. В одном из недавних исследований авторы пришли к выводу, что разница в пробуждении между севофлураном и десфлураном не является клинически значимой[103].

Несмотря на то, что закись азота обладает некоторым аналгезирующим эффектом и быстро выводится из организма, мы предпочитаем избегать ее из-за высокой потребности больных с ожирением в кислороде. Способность закиси азота проникать в закрытые воздушные пространства может не быть значимым фактором при коротких абдоминальных вмешательствах, но при бариатрических операциях, особенно выполняемых лапароскопическим методом, любое увеличение объема кишечного газа может усложнить и без того технически непростую операцию.

Индукция анестезии

Было много споров относительно ожирения, риска аспирации желудочного содержимого и необходимости обеспечения профилактики аспирации[104]. Вздутие живота или ощущение полноты в желудке, а также женский пол были определены как факторы риска замедленной эвакуации из желудка как твердой пищи, так и жидкостей у пациентов с сахарным диабетом[105]. Несмотря на то, что многие пациенты с ожирением страдают сахарным диабетом второго типа, исследования желудочно-пищеводного рефлюкса во время анестезии не продемонстрировали зависимость частоты рефлюкса от телосложения[106]. Исследование на больных с ожирением показало, что объем желудочного содержимого и его pH не отличаются у пациентов, голодавших перед операцией, и у тех, кто принимал до 300 мл жидкости за 2 *ч* до анестезии[107]. Само по себе ожирение не увеличивает риск аспирации. Тем не менее следует рассмотреть вопрос о проведении профилактики аспирации кислого содержимого желудка, включая назначение антагонистов H_2-рецепторов или ингибиторов протонной помпы, у пациентов, имеющих определенный риск аспирации. У таких больных, как вариант, можно выполнить интубацию в сознании при помощи бронхоскопа[23].

Опыт акушерской анестезии показывает безопасность и выполнимость регионарной анестезии, в частности, эпидуральной и спинальной, у больных крупного телосложения[73]. При этом регионарная анестезия является технически более сложной из-за трудностей с пункцией эпидурального пространства, а также из-за тенденции эпидуральных катетеров смещаться из эпидурального пространства. Для правильного размещения катетеров у этих пациентов может потребоваться специальное оборудование, в частности, более длинные иглы или специальные ультразвуковые датчики. Следует проявлять осторожность в дозировании эпидурально вводимых препаратов из-за повышенного краниального распространения анестетика и блока в результате меньшего размера эпидурального пространства, чем у пациентов с нормальным весом[108,109]. При высоком блоке степень дыхательной недостаточности у пациентов с ожирением будет также выше, чем у обычных пациентов.

Существует мало доказательств того, что эпидуральная аналгезия способствует улучшению результатов оперативного лечения. Из-за тенденции к увеличению доли бариатрических вмешательств, выполняемых лапароскопически, и снижению удельного веса открытых операций, данный вопрос теряет свою актуальность. У больных с морбидным ожирением, подвергающихся лапаротомии, использование грудной эпидуральной аналгезии для лечения послеоперационной боли имеет важное значение, так как позволяет предотвратить снижение жизненной емкости легких[110].

Само по себе ожирение не требует инвазивного мониторинга, поэтому операция шунтирования желудка может быть безопасно выполнена с использованием стандартного мониторинга. Показания к инвазивному мониторингу у этой категории пациентов зависят от сопутствующих заболеваний. Поскольку заболевания, при которых показано использование инвазивного мониторинга, у пациентов с ожирением не редкость, то необходимость в инвазивном мониторинге возрастает[111]. Пациентам с морбидным ожирением и серьезными сопутствующими заболеваниями, такими как синдром ожирения-гиповентиляции с легочной гипертензией и *cor pulmonale*, может потребоваться катетеризация легочной артерии или использование чреспищеводной эхокардиографии. Необходимость катетеризации центральных вен может быть вызвана в первую очередь трудностями с периферическим венозным доступом. Во избежание осложнений и для упрощения установки пункцию следует проводить под контролем ультразвука. Аналогично вызванные особенностями телосложения трудности с неинвазивным измерением артериального давления могут быть показанием для катетеризации артерии. Анализ газов артериальной крови может быть полезен для подбора оптимального режима и параметров вентиляции, а также для контроля после экстубации.

Послеоперационное обезболивание в бариатрической хирургии может включать как контролируемую пациентом аналгезию, вводимую внутривенно, так и грудную эпидуральную аналгезию. Четкие данные, доказывающих превосходство одного метода над другим, отсутствуют, поэтому во многих случаях решение принимается на основании хирургической техники, т.е. лапароскопической или открытой. В нашей клинике эпидуральная аналгезия используется преимущественно при операции шунтирования желудка, выполняемой открытым способом. Даже у пациентов с экстремальным ожирением успех этой методики составляет около 80%.

Для большинства пациентов наиболее разумным подходом является сочетание контролируемой пациентом аналгезии опиоидов с местной анестезией путем инфильтрации разрезов и ненаркотическими аналгетиками. Инъекция раствора местного анестетика в место разреза перед началом операции может выступать в качестве компонента предупреждающей аналгезии. Дополнительное обезболивание неопиоидными аналгетиками при отсутствии противопоказаний к их назначению позволяет снизить дозу опиоидов, уменьшая тем самым их побочные эффекты.

Во время операции необходимо использовать операционный стол, рассчитанный на вес пациента,

поскольку использование стандартного стола, не рассчитанного на пациента с ожирением, может иметь серьезные последствия как для самого пациента, так и для персонала операционной. Рекомендуется использование ремня для фиксации пациента в течение всего периода седации и общей анестезии. Наряду с фиксацией ремнем полезным может быть укладывание пациента на «bean bag»*, чтобы предотвратить соскальзывание с операционного стола.

Поддержание нормотермии у пациента во время операции лучше всего достигается при помощи систем конвекционного обогрева. Для адекватного положения верхних конечностей могут дополнительно потребоваться подушки или простыни, подкладываемые под плечи и предплечья на упоры для рук. Если необходимо уложить верхние конечности вдоль тела пациента, следует использовать специальную опору-фиксатор с гелевыми прокладками, защищающими верхнюю конечность как от наружной травмы, так и от возможного сдавления.

Потребность в жидкости может быть выше, чем ожидается, и даже при относительно коротких двух-трехчасовых операциях может потребоваться введение до 4-5 *л* кристаллоидов для предотвращения развития острого канальцевого (тубулярного) некроза. Адекватная гидратация позволяет избежать гиповолемии, которая может приводить к почечной дисфункции. По данным ретроспективного исследования, выполненного в университетской клинике Питтсбурга, первичная острая почечная недостаточность после бариатрических операций встречается в 2% случаев. Другими предрасполагающими факторами являются ИМТ более 50 *кг/м*^{2}, длительное хирургическое вмешательство, наличие в анамнезе заболеваний почек и артериальная гипотензия во время операции[112].

Ведение в послеоперационном периоде

В нашей клинике пациенты после бариатрических операций поступают в одно и то же отделение. Это позволяет ухаживать за ними одному и тому же специально обученному среднему и младшему медицинскому персоналу. Пациентам проводится та респираторная терапия, CPAP или неинвазивная вентиляция с двухуровневым положительным давлением, которую они получали дома, с обязательным мониторингом пульсоксиметрии.

Если у пациента обнаруживаются трудности, связанные с обеспечением проходимости дыхательных путей, по протоколу Клиники Университета Пенсильвании на руку им надевают браслет на все время пребывания в больнице. В палате больного держится вся необходимая информация, включая запись анестезиолога, о всех трудностях, связанных с интубацией, а также информация о средствах, использованных для обеспечения проходимости дыхательных путей в операционной. Мы полагаем, что в случае непредвиденной экстренной интубации информация эта будет чрезвычайно полезна для реанимационной бригады.

Лечение осложнений

Бариатрическая хирургия считается очень безопасным, но не без возможных осложнений видом оперативных вмешательств. Внутригоспитальная летальность при лапароскопической и открытой операции шунтирования желудка составляет соответственно 0,27% и 0,81%, и эта разница статистически достоверна[113]. Летальность обусловлена необходимостью в повторной операции в течение той же госпитализации[114], при этом большинство летальных исходов обусловлено развитием серьезного осложнения – несостоятельности кишечного анастомоза[115]. К факторам риска также относятся такие сопутствующие заболевания как застойная сердечная недостаточность и почечная недостаточность.

Осложнения, возникающие непосредственно в послеоперационном периоде чаще всего попадают в одну из четырех категорий: раневые, желудочно-кишечные, легочные и сердечно-сосудистые. В каждой из этих категорий частота осложнений значительно ниже у пациентов, оперированных лапароскопическим методом, и варьирует в диапазоне от 1,35% (раневые осложнения) до 4,52% (желудочно-кишечные осложнения) после лапароскопического шунтирования и от 1,98% (раневые осложнения) до 5,33% (желудочно-кишечные осложнения) после открытого вмешательства[113].

Наиболее типичными осложнениями, требующими повторной операции, являются послеоперационное вну-

* Bean bag – мешок, наполненный ПВХ гранулами (*Прим. ред. пер.*)

Табл. 64-5 Специфические и общие осложнения

	Все виды хирургических вмешательств	Бандажирование желудка	Шунтирование желудка
Ранние	Кровотечение Инфекция Обезвоживание Перитонит Кишечная непроходимость Перфорация Пневмония Тромбоз глубоких вен/Тромбоэмболия легочной артерии Смерть	Смещение бандажа Неправильное функционирование бандажа Инфекция в месте его расположения	Несостоятельность анастомоза
Поздние	Холелитиаз Холецистит Растяжение сформированного «малого желудка» ГЭРБ/дисфагия Послеоперационная грыжа Проблемы с питанием Дисвитаминоз, в особенности дефицит витамина B_{12}	Анорексия Смещение бандажа Неправильное функционирование бандажа Инфекция в месте его расположения	Тонкокишечная непроходимость Краевые язвы Панкреатит Стриктуры

ТГВ – тромбоз глубоких вен; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ЛЭ – легочная эмболия

трибрюшное кровотечение, дефект анастомоза, расхождение краев раны, тонкокишечная непроходимость и глубокая раневая инфекция (Табл. 64-5),[115-120]. При всех этих осложнениях может возникнуть необходимость в повторной лапаротомии под общей анестезией. Несмотря на профилактику, также могут развиться тромбоз глубоких вен или эмболия легочной артерии, что потребует проведения анестезии для операции по установке кава-фильтра.

Во всех случаях, требующих повторного вмешательства вскоре после первичной бариатрической операции, целесообразно посмотреть протокол анестезии. Особое внимание следует уделить тому, в какое положение был уложен пациент и какой метод использовался для обеспечения проходимости дыхательных путей. Пациенты могут находиться в состоянии гиповолемии вследствие кровопотери, дегидратации, вазодилатации или неощутимых потерь жидкости в результате гипертермии и инфекции. Очень важно учитывать дополнительный или вновь созданный риск аспирации желудочного содержимого. Повышенный риск аспирации может быть обусловлен послеоперационной кишечной непроходимостью, обструкцией тонкой кишки или особенностями выполненной операции – сформированная Roux-en-Y шунтирующая петля исключает из пищеварения пилорический сфинктер, важный элемент защиты от рефлюкса кишечного содержимого. Предоперационная декомпрессия желудочного кармана при тонкокишечной непроходимости может быть достигнута осторожным введением назо- или орогастрального зонда непосредственно перед индукцией анестезии. Поскольку введение желудочного зонда может быть связано с высоким риском перфорации, анестезиологу необходимо проконсультироваться с хирургом для оценки соотношения риск/польза этой манипуляции. Во время лапаротомии любая перфорация вследствие попытки декомпрессии желудочно-кишечного тракта может быть устранена хирургическим путем, а желудочный зонд оставлен для послеоперационного дренажа.

В зависимости от объема повторной операции, количества вводимой жидкости и необходимости в гемотрансфузии, распространенности перитонита и наличия сепсиса или других угрожающих жизни состояний пациенту может потребоваться продленная искусственная вентиляция легких. Схема послеоперационного обезболивания также может значительно отличаться от той, что планировалась после первичной бариатрической операции. У гемодинамически стабильных пациентов перед повторным вмешательством может быть установлен эпидуральный катетер. Как указано выше, это особенно важно у пациентов с ожирением, которым выполняется лапаротомия.

Ряд потенциально серьезных осложнений может произойти и потребовать хирургического вмешательства спустя недели, месяцы или даже годы после бариатрической операции. К этой группе осложнений относятся анастомотические стриктуры или язвы, вентральные грыжи, желудочные фистулы и тяжелые формы рефлюкса, требующие дополнительной операции[60]. Острая тонкокишечная непроходимость может развиться спустя недели после операции[119]. После значительной потери веса может возникнуть необходимость в выполнении косметической операции для удаления избытка кожи или липосакции для исправления диспропорций тела. Также может потребоваться коррекция или удаление желудочного бандажа. В этих случаях следует ознакомиться с протоколом предыдущей анестезии, чтобы получить информацию об особенностях обеспечения проходимости дыхательных путей и послеоперационного обезболивания. Вследствие значительной потери веса, а также излечения от сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия и СОАС, подходы к ведению пациента могут существенно измениться по сравнению с теми, что использовались во время бариатрической операции.

Серьезные неврологические осложнения, развивающиеся у части пациентов после шунтирования желудка, включают полинейропатию, полирадикулонейропатию, миелопатию, энцефалопатию и оптическую нейропатию[121-123]. Миелопатия встречается наиболее часто, но обычно не проявляется в течение первых 10 лет после операции[121]. Эти пациенты имеют выраженный дефицит питательных веществ, однако помимо дефицита витамина B_{12} и меди, что часто наблюдается у пациентов с миелопатией, дефицит других нутриентов не коррелирует с частотой развития неврологических осложнений. Несмотря на то, что неврологические осложнения после бариатрических операций не нуждаются в хирургической коррекции, они представляют собой новые или дополнительные сопутствующие заболевания, которые следует учитывать при планировании анестезии пациентам, ранее подвергавшимся оперативному лечению по поводу ожирения.

К нарушениям питания и обмена веществ, сопровождающим бариатрические операции, также относятся белковая и белково-калорийная недостаточности. У пациентов могут наблюдаться чрезмерная потеря веса, либо происходящая слишком быстро, либо выходящая за рамки запланированной, стеаторея или тяжелая форма диареи, гипоальбуминемия, общее истощение, отеки и гиперфагия[60,124-126]. В случае тяжелой недостаточности питания может возникнуть необходимость в дополнительном энтеральном или парентеральном питании. Может потребоваться выполнение повторной операции для устранения чрезмерной потери веса и гипоальбуминемии. В этом случае следует учитывать снижение связывающей способности альбумина, обусловленное его низким содержанием в сыворотке.

Особенности ведения пациентов с ожирением, подвергающихся небариатрическим операциям

В нескольких работах изучалось влияние ожирения на частоту развития осложнений при выполнении обычных хирургических вмешательств. В исследовании Dindo с соавт.[127], проведенном на 6336 пациентах после плановых операций, не было обнаружено никакой разницы в частоте и тяжести осложнений за исключением раневой инфекции. В других исследованиях также была продемонстрирована повышенная частота раневой инфекции у пациентов с ожирением[128,129].

В многочисленных исследованиях было установлено, что пациенты с ожирением подвергаются более высокому риску после гинекологических, ортопедических, сердечно-сосудистых, урологических и трансплантацион-

ных вмешательств, в то время как в других исследованиях эта зависимость найдена не была[130,131].

По данным Dindo с соавт.[127] тяжесть операции и открытое (через лапаротомный доступ) хирургическое вмешательство были независимыми факторами риска послеоперационных осложнений. Авторы не нашли отличий по виду послеоперационных осложнений между пациентами с ожирением и без. Эти данные показывают несостоятельность утверждения о том, что послеоперационные осложнения чаще развиваются у больных с избыточной массой тела. Этот стереотип может быть обусловлен тем, что у пациентов с ожирением анестезиологи и хирурги чаще сталкиваются с техническими трудностями. Так, у пациентов с ожирением продолжительность лапароскопической холецистэктомии в среднем на 25% больше, чем при выполнении этой операции открытым доступом. Важно отметить, что при этом частота раневой инфекции намного ниже после лапароскопической операции, чем после открытой, поэтому у этой категории больных предпочтение следует отдавать лапароскопическим вмешательствам.

Литература

1. Haslam D: Obesity: A medical history. Obes Rev 8(Suppl 1):31-36, 2007.
2. Baskin ML, Ard J, Franklin F, et al: Prevalence of obesity in the United States. Obes Rev 6:5-7, 2005.
3. Hensrud DD, Klein S: Extreme obesity: A new medical crisis in the United States. Mayo Clin Proc 81(10 Suppl):S5-S10, 2006.
4. Canoy D, Buchan I: Challenges in obesity epidemiology. Obes Rev 8(Suppl 1):1-11, 2007.
5. Conway B, Rene A: Obesity as a disease: No lightweight matter. Obesy Rev 5:145-151, 2004.
6. Katzmarzyk PT, Janssen I, Ardern CI: Physical inactivity, excess adiposity and premature mortality. Obes Rev 4:257-290, 2003.
7. Kopelman P: Health risks associated with overweight and obesity. Obes Rev 8(Suppl 1):13-17, 2007.
8. Wearing SC, Hennig EM, Byrne NM, et al: Musculoskeletal disorders associated with obesity: A biomechanical perspective. Obes Rev 7:239-250, 2006.
9. Scopinaro N, Papadia F, Marinari G, et al: Long-term control of type 2 diabetes mellitus and the other major components of the metabolic syndrome after biliopancreatic diversion in patients with BMI < 35 kg/m^2. Obes Surg 17:185-192, 2007.
10. Guidone C, Manco M, Valera–Mora E, et al: Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. Diabetes 55:2025-2031, 2006.
11. Pinkney J, Kerrigan D: Current status of bariatric surgery in the treatment of type 2 diabetes. Obes Rev 5:69-78, 2004.
12. Alam K, Lewis JW, Stephens JN, et al: Obesity, metabolic syndrome and sleep apnoea: All pro inflammatory states. Obes Rev 8:119-127, 2007.
13. Machado M, Marques–Vidal P, Cortez–Pinto H: Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. J Hepatol 45:600-606, 2006.
14. Valera–Mora ME, Simeoni B, Gagliardi L, et al: Predictors of weight loss and reversal of comorbidities in malabsorptive bariatric surgery. Am J Clin Nutr 81:1292-1297, 2005.
15. Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Elisaf MS: Diagnosis and management of the metabolic syndrome in obesity. Obes Rev 6:283-296, 2005.
16. Selmi C, Montano N, Furlan R, et al: Inflammation and oxidative stress in obstructive sleep apnea syndrome. Exp Biol Med 232:1409-1413, 2007.
17. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL: Adult obstructive sleep apnea. Chest 132:325-337, 2007.
18. O'Keefe T, Patterson EJ: Evidence supporting routine polysomnography before bariatric surgery. Obes Surg 14:23-26, 2004.
19. Tung A, Rock P: Perioperative concerns in sleep apnea. Curr Opin Anaesthesol 14:671-678, 2001.
20. Pierce RJ, Worsnop CJ: Upper airway function and dysfunction in respiration. Clin Exp Pharmacol Physiol 26:1-10, 1999.
21. Mayer P, Pépin JL, Bettega G, et al: Relationship between body mass index, age and upper airway measurements in snorers and sleep apnoea patients. Eur Respir J 9:1801-1809, 1996.
22. Biro P, Kaplan V, Bloch KE: Anesthetic management of a patient with obstructive sleep apnea syndrome and difficult airway access. J Clin Anesth 7:417-421, 1995.
23. Benumof JL: Obstructive sleep apnea in the adult obese patient: Implications for airway management. Anesthesiol Clin North Am 20:789-811, 2002.
24. Brodsky JB, Lemmens HJM, Brock–Utne JG, et al: Morbid obesity and tracheal intubation. Anesth Analg 94:732-736, 2002.
25. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. Circulation 106:3143-3421, 2002.
26. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, et al: NHLBI/AHA Conference Proceedings. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. Circulation 109:433-438, 2004.
27. Low AK, Bouldin MJ, Sumrall CD, et al: A clinician's approach to medical management of obesity. Am J Med Sci 331:175-182, 2006.
28. Martinez EA, Williams KA, Pronovost PJ: Thinking like a pancreas: Perioperative glycemic control. Anesth Analg 104:4-6, 2007.
29. Allison DB, Fontaine KR, Heshka S, et al: Alternative treatments for weight loss: A critical review. Crit Rev Food Sci Nutr 41:1-28, 2001.
30. Boozer CN, Daly PA, Homel P, et al: Herbal ephedra/caffeine for weight loss: A 6-month randomized safety and efficacy trial. Int J Obes Relat Metab Disord 26:593-604, 2002.
31. Boozer CN, Daly PA, Blanchard D, et al: Herbal ephedra/caffeine for weight loss: A 6-month safety and efficacy trial [abstract]. Obes Res 9:68, 2001.
32. Boozer CN, Nasser JA, Heymsfield SB, et al: An herbal supplement containing Ma Huang–Guarana for weight loss: A randomized, double-blind trial. Int J Obes 25:316-324, 2001.
33. Astrup A, Breum L, Toubro S, et al: The effect and safety of an ephedrine/caffeine compound compared to ephedrine, caffeine and placebo in obese subjects on an energy restricted diet: A double blind trial. Int J Obes Relat Metab Disord 16:269-277, 1992.
34. Haller CA, Benowitz NL: Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. N Engl J Med 343:1833-1838, 2000.
35. Cigaina V: Long term follow up of gastric stimulation for obesity: The Mestre 8-year experience. Obes Surg 14:S14-S22, 2004.
36. Favretti F, De Luca M, Segato G, et al: Treatment of morbid obesity with the Transcend Implantable Gastric Stimulator (IGS): A prospective survey. Obes Surg 14:666-670, 2004.
37. Dietz WH, Robinson TN: Overweight children and adolescents. N Engl J Med 352:2100-2109, 2005.
38. de Onis M, Blössner M: Prevalence and trends of overweight among preschool children in developing countries. Clin Nutr 72:1032-1039, 2000.
39. Kirk S, Scott BJ, Daniels SR: Pediatric obesity epidemic: Treatment options. J Am Diet Assoc 105:44-51, 2005.
40. Tsai WS, Inge TH, Burd RS: Bariatric surgery in adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med 161:217-221, 2007.
41. Christou NV, Sampalis JS, Liberman M, et al: Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. Ann Surg 240:416-423, 2004.
42. Pereira JA, Lazarin MACT, Pareja JC, et al: Insulin resistance in nondiabetic morbidly obese patients: Effect of bariatric surgery. Obes Res 11:1495-1501, 2003.
43. Buchwald H: Bariatric surgery for morbid obesity: Health implications for patients, health professionals, and third-party payers. J Am Coll Surg 200:593-604, 2005.
44. Shaffer EA: Bariatric surgery: A promising solution for nonalcoholic steatohepatitis in the very obese. J Clin Gastroenterol 40:S44-S50, 2006.
45. Encinosa WE, Bernard DM, Chen CC, Steiner CA: Healthcare utilization and outcomes after bariatric surgery. Med Care 44:706-712, 2006.
46. Flum DR, Dellinger EP: Impact of gastric bypass operation on survival: A population-based analysis. J Am Coll Surg 199:543-551, 2004.
47. Lynch RJ, Eisenberg D, Bell RL: Metabolic consequences of bariatric surgery. J Clin Gastroenterol 40:659-668, 2006.
48. Salameh JR: Bariatric surgery: Past and present. Am J Med Sci 331:194-200, 2006.
49. Poulose BK, Holzman MD, Zhu Y, et al: National variations in morbid obesity and bariatric surgery use. J Am Coll Surg 201:77-84, 2005.
50. Santry HP, Lauderdale DS, Cagney KA, et al: Predictors of patient selection in bariatric surgery. Ann Surg 245:59-67, 2007.
51. Weber M, Muller MK, Bucher T, et al: Laparoscopic gastric bypass is superior to laparoscopic gastric banding for treatment of morbid obesity. Ann Surg 240:975-982, 2004.
52. Deitel M, Shikora SA: The development of the surgical treatment of morbid obesity. J Am Coll Nutr 21:365-371, 2002.
53. Galvani C, Gorodner M, Moser F, et al: Laparoscopic adjustable gastric band versus laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: Ends justify the means? Surg Endosc 20:934-941, 2006.
54. Kendrick ML, Dakin GF: Surgical approaches to obesity. Mayo Clin Proc 81:S18-S24, 2006.
55. Deitel M: Surgery for morbid obesity. Overview. Eur J Gastroenterol Hepatol 11(2):57-61, 1999.
56. Eisenberg D, Duffy AJ, Bell RL: Update on

obesity surgery. World J Gastroenterol 12:3196-3203, 2006.
57. Montgomery KF, Watkins BM, Ahroni JH, et al: Outpatient laparoscopic adjustable gastric banding in super-obese patients. Obes Surg 17:711-716, 2007.
58. Schauer PR, Ikramuddin S, Gourash W, et al: Outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. Ann Surg 232:515-529, 2000.
59. Gentileschi P, Kini S, Catarci M, Gagner M: Evidence-based medicine: Open and laparoscopic bariatric surgery. Surg Endosc 16:736-744, 2002.
60. Malinowski SS: Nutritional and metabolic complications of bariatric surgery. Am J Med Sci 331:219-225, 2006.
61. Buchwald H: Overview of bariatric surgery. J Am Coll Surg 194:367-375, 2002.
62. Kushner RF, Noble CA: Long-term outcome of bariatric surgery: An interim analysis. Mayo Clin Proc 81:S46-S51, 2006.
63. Ikonomidis I, Mazarakis A, Papadopoulos C, et al: Weight loss after bariatric surgery improves aortic elastic properties and left ventricular function in individuals with morbid obesity: A 3-year follow-up study. J Hypertens 25:439-447, 2007.
64. Dixon JB, O'Brien PE: Lipid profile in the severely obese: Changes with weight loss after lap-band surgery. Obes Res 10:903-910, 2002.
65. Bouldin MJ, Ross LA, Sumrall CD, et al: The effect of obesity surgery on obesity comorbidity. Am J Med Sci 331:183-193, 2006.
66. Champault A, Duwat O, Polliand C, et al: Quality of life after laparoscopic gastric banding: Prospective study (152 cases) with a follow-up of 2 years. Surg Laparosc Endosc Percutan Techn 16:131-136, 2006.
67. Lopez–Jiminez F, Bhatia S, Collazo–Clavell ML, et al: Safety and efficacy of bariatric surgery in patients with coronary artery disease. Mayo Clin Proc 80:1157-1162, 2005.
68. Collazo–Clavell ML, Clark MM, McAlpine DE, Jensen MD: Assessment and preparation of patients for bariatric surgery Mayo Clin Proc 81(10):S11-S17, 2006.
69. Hillman DR, Loadsman JA, Platt PR, et al: Obstructive sleep apnoea and anaesthesia. Sleep Med Rev 8:459-471, 2004.
70. Loadsman JA, Hillman DR: Anaesthesia and sleep apnoea. Br J Anaesth 86:254-266, 2001.
71. Bostanjian D, Anthone GJ, Hamouti N, et al: Rhabdomyolysis of gluteal muscles leading to renal failure: A potentially fatal complication of surgery in the morbidly obese. Obes Surg 13:302-305, 2003.
72. Collier B, Goreja MA, Duke BE III: Postoperative rhabdomyolysis with bariatric surgery. Obes Surg 13:941-943, 2003.
73. Passannante AN, Rock P: Anesthetic management of patients with obesity and sleep apnea. Anesthesiol Clin North Am 23:479-491, 2005.
74. Matthews PV, Perry JJ, Murray PC: Compartment syndrome of the well leg as a result of the hemilithotomy position: A report of two cases and a review of literature. J Orthop Trauma 15:580-583, 2001.
75. Voyagis GS, Kyriakis KP, Dimitriou V, Vrettou I: Value of oropharyngeal Mallampati classification in predicting difficult laryngoscopy among obese patients. Eur J Anaesthesiol 15:330-334, 1998.
76. Juvin P, Lavaut E, Dupont H, et al: Difficult tracheal intubation is more common in obese than in lean patients. Anesth Analg 97:595-600, 2003.
77. Ezri T, Gewurtz G, Sessler DI, et al: Prediction of difficult laryngoscopy in obese patients by ultrasound quantification of anterior neck soft tissue. Anaesthesia 58:1111-1114, 2003.
78. Shiga T, Wajima Z, Inoue T: Predicting difficult intubation. Anesthesiology 104:618-619, 2006.
79. Collins JS, Lemmens HJ, Brodsky JB, et al: Laryngoscopy and morbid obesity: A comparison of the "sniff" and "ramped" positions. Obes Surg 14:1171-1175, 2004.
80. Jense HG, Dubin SA, Silverstein PI, O'Leary–Escolas U: Effect of obesity on safe duration of apnea in anesthetized humans. Anesth Analg 72:89-93, 1991.
81. Coussa M, Proietti S, Schnyder P, et al: Prevention of atelectasis formation during the induction of general anesthesia in morbidly obese patients. Anesth Analg 98:1491-1495, 2004.
82. Cressey DM, Berthoud MC, Reilly CS: Effectiveness of continuous positive airway pressure to enhance pre-oxygenation in morbidly obese women. Anaesthesia 56:680-684, 2001.
83. Gander S, Frascarolo P, Suter M, et al: Positive end-expiratory pressure during induction of general anesthesia increases duration of nonhypoxic apnea in morbidly obese patients. Anesth Analg 100:580-584, 2005.
84. Dixon BJ, Dixon JB, Carden JR, et al: Preoxygenation is more effective in the 25 degrees head-up position than in the supine position in severely obese patients: A randomized controlled study. Anesthesiology 102:1110-1115, 2005.
85. Zavorsky GS, Murias JM, Kim DJ, et al: Waist-to-hip ratio is associated with pulmonary gas exchange in the morbidly obese. Chest 131:362-367, 2007.
86. Boyce JR, Ness T, Castroman P, Gleysteen JJ: A preliminary study of the optimal anesthesia positioning for the morbidly obese patient. Obes Surg 13:4-9, 2003.
87. Perilli V, Sollazzi L, Bozza P, et al: The effects of the reverse Trendelenburg position on respiratory mechanics and blood gases in morbidly obese patients during bariatric surgery. Anesth Analg 91:1520-1525, 2000.
88. Ungern–Sternberg BS, Regli A, Schneider MC, et al: Effect of obesity and site of surgery on perioperative lung volumes. Br J Anaesth 92:202-207, 2004.
89. Bardoczky GI, Yernault JC, Houben JJ, d'Hollander AA: Large tidal volume ventilation does not improve oxygenation in morbidly obese patients during anesthesia. Anesth Analg 81:385-388, 1995.
90. Pelosi P, Ravagnan I, Giurati G, et al: Positive end-expiratory pressure improves respiratory function in obese but not in normal subjects during anesthesia and paralysis. Anesthesiology 91:1221-1231, 1999.
91. El Dawlatly AA, Al Dohayan A, Abdel–Meguid ME, et al: The effects of pneumoperitoneum on respiratory mechanics during general anesthesia for bariatric surgery. Obes Surg 14:212-215, 2004.
92. Sprung J, Whalley DG, Falcone T, et al: The effects of tidal volume and respiratory rate on oxygenation and respiratory mechanics during laparoscopy in morbidly obese patients. Anesth Analg 97:268-274, 2003.
93. Whalen FX, Gajic O, Thompson GB, et al: The effects of the alveolar recruitment maneuver and positive end-expiratory pressure on arterial oxygenation during laparoscopic bariatric surgery [erratum appears in Anesth Analg 2006 Mar;102(3):881]. Anesth Analg 102:298-305, 2006.
94. Erlandsson K, Odenstedt H, Lundin S, Stenqvist O: Positive end-expiratory pressure optimization using electric impedance tomography in morbidly obese patients during laparoscopic gastric bypass surgery. Acta Anaesthesiol Scand 50:833-839, 2006.
95. Dhonneur G, Combes X, Leroux B, et al: Postoperative obstructive apnea. Anesth Analg 89:762-767, 1999.
96. Benumof JL: Obstructive sleep apnea in the adult obese patient: Implications for airway management. J Clin Anesth 13:144-156, 2001.
97. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Smith TW: Digoxin disposition in obesity: Clinical pharmacokinetic investigation. Am Heart J 102:740-744, 1981.
98. Christoff PB, Conti DR, Naylor C, Jusko WJ: Procainamide disposition in obesity. Drug Intell Clin Pharm 17:516-522, 1983.
99. Egan TD, Huizinga B, Gupta SK, et al: Remifentanil pharmacokinetics in obese versus lean patients. Anesthesiology 89:562-573, 1998.
100. Ogunnaike BO, Jones SB, Jones DB, et al: Anesthetic considerations for bariatric surgery. Anesth Analg 95:1793-1805, 2002.
101. Juvin P, Vadam C, Malek L, et al: Postoperative recovery after desflurane, propofol, or isoflurane anesthesia among morbidly obese patients: A prospective randomized study. Anesth Analg 91:714-719, 2000.
102. De Baerdemaeker LEC, Struys MMRF, Jacobs S, et al: Optimization of desflurane administration in morbidly obese patients: A comparison with sevoflurane using an «inhalation bolus» technique Br J Anaesth 91:638-650, 2003.
103. De Baerdemaeker LEC, Jacobs S, Den Blauwen NMM, et al: Postoperative results after desflurane or sevoflurane combined with remifentanil in morbidly obese patients. Obes Surg 16:728-733, 2007.
104. Kalinowski CP, Kirsch JR: Strategies for prophylaxis and treatment for aspiration. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 18:719-737, 2004.
105. Jones KL, Russo A, Stevens JE, et al: Predictors of delayed gastric emptying in diabetes Diabetes Care 24:1264-1269, 2001.
106. Illing L, Duncan PG, Yip R: Gastroesophageal reflux during anaesthesia. Can J Anaesth 39:466-470, 1992.
107. Maltby JR, Pytka S, Watson NC, et al: Drinking 300 mL of clear fluid two hours before surgery has no effect on gastric fluid volume and pH in fasting and non-fasting obese patients. Can J Anaesth 51:111-115, 2004.
108. Hodgkinson R, Husain FJ: Obesity and the cephalad spread of analgesia following epidural administration of bupivacaine for cesarean section. Anesth Analg 59:89-92, 1980.
109. Hodgkinson R, Husain FJ: Obesity, gravity, and spread of epidural anesthesia. Anesth Analg 60:421-424, 1981.
110. von Ungern–Sternberg BS, Regli A, Reber A, et al: Effect of obesity and thoracic epidural analgesia on perioperative spirometry. Br J Anaesth 94:121-127, 2005.
111. Capella JF, Capella RF: Is routine invasive monitoring indicated in surgery for the morbidly obese? Obes Surg 6:50-53, 1996.
112. Sharma SK, McCauley J, Cottam D, et al: Acute changes in renal function after laparoscopic gastric surgery for morbid obesity. Surg Obes Relat Dis 2:389-392, 2006.
113. Ricciardi R, Town RJ, Kellogg TA, et al: Outcomes after open versus laparoscopic gastric bypass. Surg Laparosc Endosc Percutan Techn 16:317-320, 2006.
114. Poulose BK, Griffin MR, Moore DE, et al: Risk factors for post-operative mortality in bariatric surgery. J Surg Res 127:1-7, 2005.
115. Fernandez AZ Jr, DeMaria EJ, Tichansky DS, et al: Experience with over 3,000 open and laparoscopic bariatric procedures: Multivariate analysis of factors related to leak and resultant mortality. Surg Endosc 18:193-197, 2004.
116. Podnos YD, Jimenez JC, Wilson SE, et al: Complications after laparoscopic gastric bypass: A review of 3464 cases. Arch Surg 138:957-961, 2003.
117. Derzie AJ, Silvestri F, Liriano E, Benotti P: Wound closure technique and acute wound

complications in gastric surgery for morbid obesity: A prospective randomized trial. J Am Coll Surg 191:238-243, 2000.
118. Gonzalez R, Sarr MG, Smith CD, et al: Diagnosis and contemporary management of anastomotic leaks after gastric bypass for obesity. J Am Coll Surg 204:47-55, 2007.
119. Hwang RF, Swartz DE, Felix EL: Causes of small bowel obstruction after laparoscopic gastric bypass. Surg Endosc 18:1631-1635, 2004.
120. Livingston EH, Arterburn D, Schifftner TL, et al: National Surgical Quality Improvement Program analysis of bariatric operations: Modifiable risk factors contribute to bariatric surgical adverse outcomes. J Am Coll Surg 203:625-633, 2006.
121. Juhasz–Pocsine K, Rudnicki SA, Archer RL, Harik SI: Neurologic complications of gastric bypass surgery for morbid obesity Neurology 68:1843-1850, 2007.
122. Singh S, Nautiyal A: Neurologic complications of bariatric surgery. Mayo Clin Proc 80:136-137, 2005.
123. Thaisetthawatkul P, Collazo–Clavell ML, Sarr MG, et al: A controlled study of peripheral neuropathy after bariatric surgery. Neurology 63:1462-1470, 2004.
124. Parkes E: Nutritional management of patients after bariatric surgery. Am J Med Sci 331:207-213, 2006.
125. Poitou Bernert C, Ciangura C, Coupaye M, et al: Nutritional deficiency after gastric bypass: Diagnosis, prevention and treatment. Diabetes Metab 33:13-24, 2007.
126. Xanthakos SA, Inge TH: Nutritional consequences of bariatric surgery. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 9:489-496, 2006.
127. Dindo D, Muller MK, Weber M, Clavien P-A: Obesity in general elective surgery. Lancet 361:2032-2035, 2003.
128. Moulton NJ, Cressell LL, Mackey ME, et al: Obesity is not a risk factor for significant adverse outcomes after cardiac surgery. Circulation 94(II):87-92, 1996.
129. Shapiro M, Munoz A, Dager IB, et al: Risk factors for infections at the operative site after abdominal or vaginal hysterectomy. N Engl J Med 307:1661-1666, 1982.
130. Brandt M, Harder K, Woallchuck KP, et al: Severe obesity does not adversely affect perioperative mortality and morbidity in coronary bypass surgery. Eur J Cardiothorac Surg 19:662-666, 2001.
131. Engleman DT, Adams DH, Byrne JG, et al: Impact of body mass index and abdomen on morbidity and mortality of the cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 118:866-873, 1999.

Vinod Malhotra, Vijayendra Sudheendra, Jerome O'Hara и Sudhir Diwan
Перевод Я.И. Васильева
Редактор перевода Е.В. Суборов

65 Анестезия, почки и мочеполовая система

Ключевые моменты

1. Иннервация интраабдоминальных компонентов мочеполовой системы – почки и мочеточника – происходит в основном из тораколюмбального отдела (T8-L2). Иннервация тазовых органов – мочевого пузыря, простаты, семенных пузырьков и уретры – из люмбосакральных отделов с небольшим участием нижнеторакального уровня.
2. Спинальный уровень проведения боли для наружных мочеполовых органов – S2-4, за исключением яичек (T10-L1).
3. Почки получают от 15% до 25% общего минутного объема кровообращения (МОК), с большей частью крови, поступающей к почечному корковому веществу. Пирамиды мозгового вещества наиболее чувствительны к ишемическим повреждениям. Успешная ауторегуляция кровотока почек происходит в диапазоне среднего артериального давления от 60 *мм рт. ст.* до 160 *мм рт. ст.*
4. Скорость клубочковой фильтрации является лучшим способом оценки гломерулярной функции. Клиренс креатинина является хорошим показателем скорости гломерулярной фильтрации, в то время как диурез – нет.
5. Гиперволемия, ацидемия, гиперкалиемия, кардиореспираторная дисфункция, анемия и кровотечение являются проявлениями хронической почечной недостаточности.
6. Трансплантация почки убирает большинство расстройств, характерных для конечной стадии почечных заболеваний; диализ улучшает только некоторые и добавляет свои собственные осложнения.
7. Использование современных методик, таких как лазерная простатэктомия, редко приводит к развитию синдрома трансуретральной резекции простаты (ТУРП). ТУРП-синдром представляет собой совокупность симптомов, вызываемых абсорбцией жидкости, которая используется для ирригации мочевого пузыря. Сердечно-сосудистые и неврологические нарушения возникают вследствие гипоосмоляльности, гипонатриемии, гиперглицинемии, гипераммониемии и гиперволемии.
8. Региональная анестезия предлагает некоторые преимущества перед общей анестезией при стандартной ТУРП, но не при использовании лазерной методики, хотя 30-дневная смертность остается без изменений на уровне 0,2-0,8%.
9. Лапароскопическая хирургия в урологии часто требует инсуфляции углекислого газа в ретроперитонеальное пространство. При долговременных вмешательствах возможно развитие пневмомедиастинума и подкожной эмфиземы в области головы и шеи.
10. Экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия характеризуется значительными физиологическими изменениями, связанными с погружением в ванну с водой. Ударные волны могут вызвать аритмии и повреждение легких. Беременность и некорригированные расстройства коагуляции являются противопоказанием для этой процедуры.
11. Среди опухолей почек от 5% до 10% распространяются на ренальные вены, нижнюю полую вену и правое предсердие. Осложнения во время операции варьируют от сердечной недостаточности до эмболизации опухолью. Для операции может потребоваться экстракорпоральное кровообращение.
12. Радикальная простатэктомия сопровождается большой кровопотерей. Существуют данные о возможности интраоперационной воздушной венозной эмболии. Региональная анестезия со спонтанной вентиляцией характеризуется меньшей кровопотерей по сравнению с общей анестезией и вентиляцией в режиме IPPV. Другие преимущества эпидуральной анестезии включают снижение риска тромбоза глубоких вен и наличие предупреждающей аналгезии. Несмотря на то, что некоторые исследования говорят о лучшем исходе после операций с использованием эпидуральной анестезии, другие работы не подтверждают этих данных.
13. Робот-ассистированная простатэктомия характеризуется уменьшенной кровопотерей и послеоперационной болью, сопоставимой с той, что отмечается при открытой радикальной простатэктомии. Анестезиологические проблемы связаны с крутым наклоном головы вниз и пневмоперитонеумом, а также гиперкапнией, гипоксемией, повышением внутриглазного и внутричерепного давления, снижением перфузионного давления в нижних конечностях и позиционными повреждениями.

Табл. 65-1 Проводящие болевые пути и спинальные сегменты проекции боли мочеполовой системы

Орган	Симпатические, спинальные сегменты	Парасимпатические	Спинальные уровни проведения боли
Почки	T8-L1	CN X пара ЧМН (блуждающий нерв)	T10-L1
Мочеточники	T10-L2	S2-4	T10-L2
Мочевой пузырь	T11-L2	S2-4	T11-L2 (дно), S2-4 (шейка)
Простата	T11-L2	S2-4	T11-L2, S2-4
Половой член	L1 и L2	S2-4	S2-4
Мошонка	НЗ	NS	S2-4
Яички	T10-L2	NS	T10-L1

НЗ – незначимо для ноцицептивной функции; ЧМН – черепно-мозговые нервы

Пациенты, требующие анестезии по поводу хирургии почек и мочеполовых органов, нередко очень пожилого возраста. Кроме физиологических изменений, связанных со старением, у пожилых людей достаточно распространены сопутствующие сердечно-сосудистые и дыхательные заболевания. Для оценки сопутствующих заболеваний необходимо изучить анамнез, выполнить физикальный осмотр и соответствующие лабораторные тесты. У педиатрических урологических пациентов внимательное изучение анамнеза может исключить другую неурологическую врожденную патологию.

Урологические операции в основном выполняются на почках, надпочечниках, мочеточниках, мочевом пузыре, простате, уретре, половом члене, мошонке, яичках и семенных канатиках. В связи с их сенсорной иннервацией из тораколюмбальных и сакральных отделов (Табл. 65-1), эти структуры хорошо подходят для региональной анестезии.

Иннервация мочеполовой системы

Отделы мочеполовой системы, находящиеся в брюшной полости, иннервируются автономной нервной системой, симпатическими и парасимпатическими путями. Тазовые органы мочеполовой системы иннервируются соматической и автономной нервной системой. Пути проведения боли и сегментарные уровни мочеполовых органов суммированы в Табл. 65-1.

Почки и абдоминальная часть мочеточников

Симпатические нервы почек начинаются как преганглионарные волокна от восьмого торакального до первых поясничных сегментов и сходятся в солнечное сплетение и почечно-аортальный ганглий (Рис. 65-1). Постганглионарные волокна к почкам выходят из солнечного сплетения и почечно-аортального ганглия. Некоторые симпатические волокна могут достигать почек со спланхническими нервами. Парасимпатические импульсы идут через n.vagus.[1] Симпатические волокна мочеточника начинаются на уровне с 10 торакального по 2 поясничный сегменты, а синапсы с постганглионарными волокнами – в почечно-аортальном ганглии, в верхнем и нижнем подчревном сплетении. Парасимпатические импульсы идут со второго по четвертый сакральные сегменты.[1] Ноцицептивные волокна распространяются вместе с симпатическими волокнами к тем же самым спинальным сегментам. Боль, возникающая в почках и мочеточниках, в основном отражается соматически

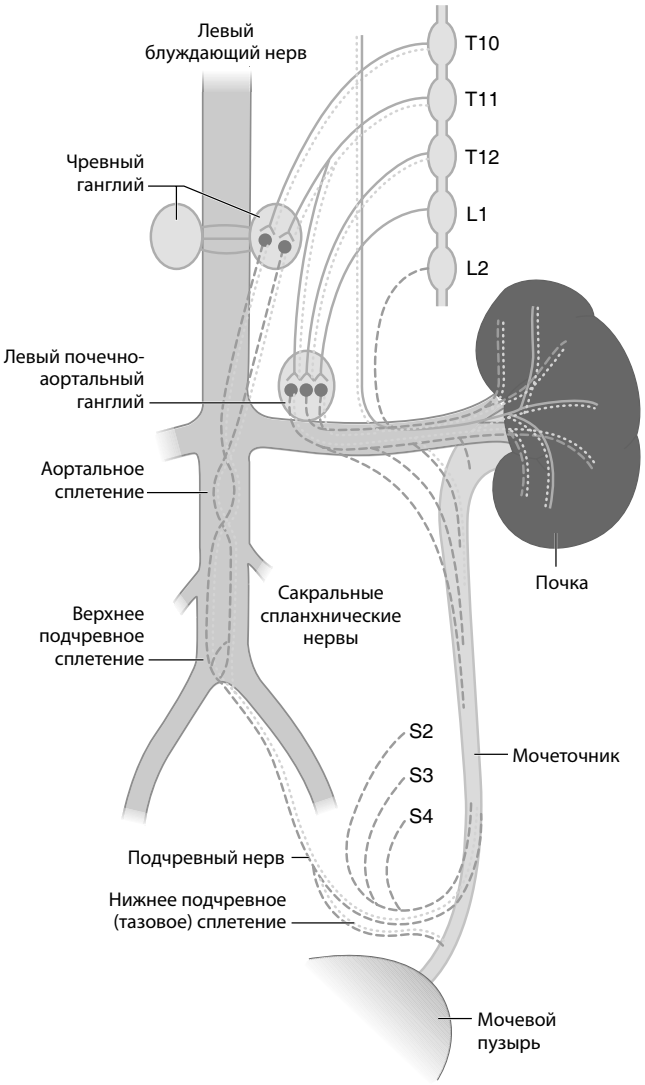


Рис. 65-1 Автономная и сенсорная иннервация почек и мочеточников. *Непрерывная линия* обозначает преганглионарные волокна; *прерывистая линия* обозначает постганглионарные волокна; и *точечная* показывает сенсорные волокна. *(Приведено из Gee WF, Ansell JF: Pelvic and perineal pain of urologic origin. In Bonica JJ [ed]: The Management of Pain, 2nd ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1990, pp 1368-1378.)*

соответственно сегментам от 10 торакального до 2 поясничного – нижняя часть спины, фланки, подвздошно-паховая область, мошонка и половые губы. Эффективная блокада этих сегментов необходима для обеспечения адекватной аналгезии и анестезии.

Мочевой пузырь и уретра

Симпатические нервы к мочевому пузырю и уретре идут от 11 торакального до 2 поясничного сегментов, проходят через верхнее подчревное сплетение и иннервируют мочевой пузырь через правый и левый подчревный нервы.[2] Парасимпатические нервы идут от 2-4 крестцовых сегментов, формируют тазовое парасимпатическое сплетение, которое соединяется с подчревным сплетением. Висцеральные веточки направляются к основанию мочевого пузыря, где они обеспечивают иннервацию мочевого пузыря и проксимальной части уретры (Рис. 65-2). Парасимпатические волокна обеспечивают основную моторную функцию мочевого пузыря (за исключением треугольника) и в значительной степени превосходят количество симпатических волокон в пузыре.[2]

Афферентные волокна, через которые передается чувство растяжения и наполненности, являются парасимпатическими, в то время как боль, касание и температура обеспечиваются симпатическими волокнами. Симпатические волокна в основании мочевого пузыря и уретре являются в основном α-адренергическими, а в области купола пузыря и латеральной стенки β-адренергическими. Знание этих аспектов нейроанатомии очень важно для понимания фармакологического влияния невральной абляции, регионального блоков и препаратов с адренергическими и холинэргическими свойствами на мочевыделительную систему.[2]

Простата и простатическая часть уретры

Простата и простатическая часть уретры получают симпатическую и парасимпатическую иннервацию из простатического сплетения, происходящего из тазового парасимпатического сплетения, которое соединяется с подчревным сплетением. Спинальный уровень иннервации в основном люмбосакральный (см. Рис. 65-2).[2]

Половой член и мошонка

Автономная иннервация губчатой части уретры и кавернозных тел происходит из простатического сплетения. Соматические волокна n. pudendus (S2-4) иннервируют наружный сфинктер. Дорсальный нерв полового члена, первая веточка n. pudendus, обеспечивает основную сенсорную иннервацию. Спереди мошонка иннервируется подвздошно-паховым и генитофеморальным нервами (L1 и L2), а сзади за счет промежностной веточки n. pudendus (S2 и S4).[2]

Яички

Во время фетального развития яички опускаются из брюшной полости в мошонку. Поскольку они проходят

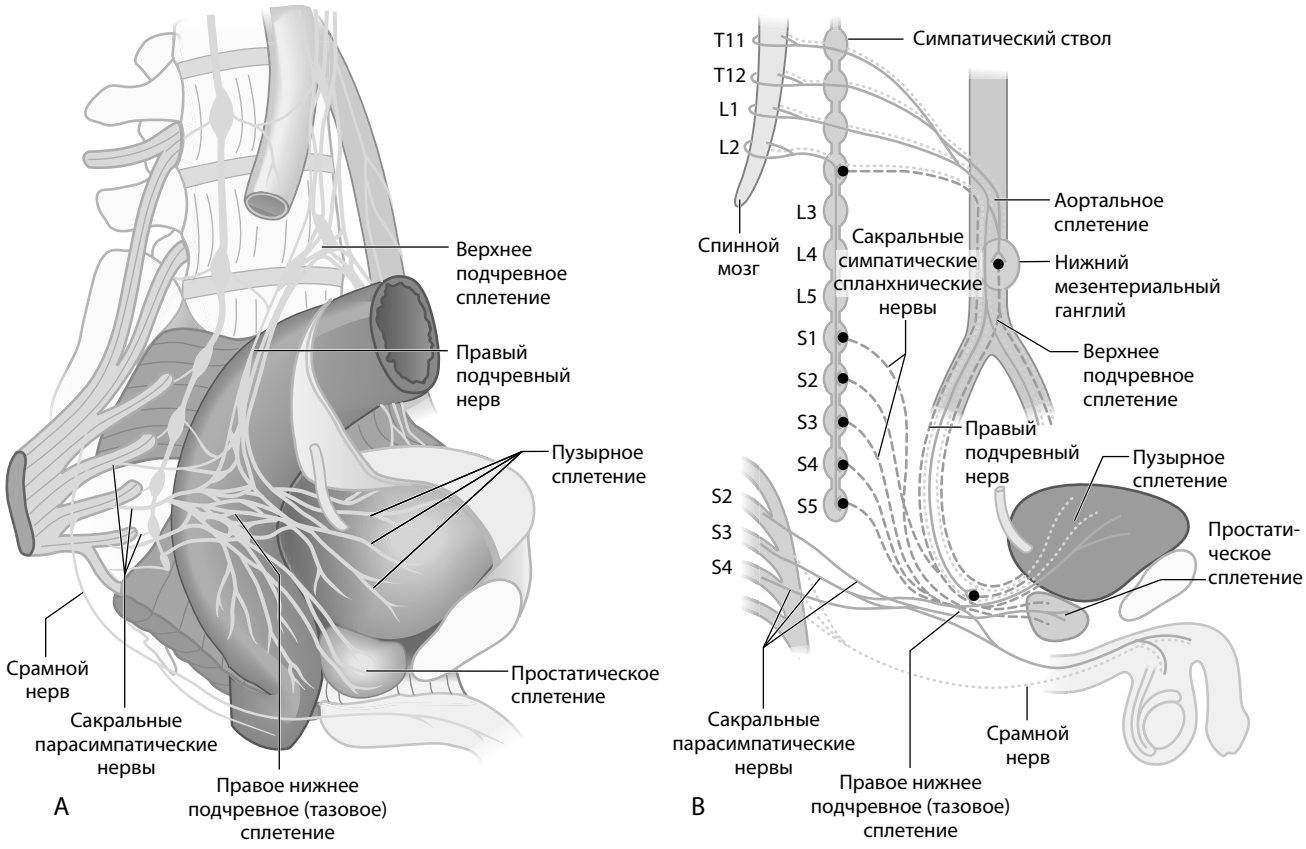


Рис. 65-2 A, Иннервация мочевого пузыря и простаты с взаимоотношениями различных нервных структур по отношению к толстому кишечнику и их распределением в мочевом пузыре и простате. **B**, Схематическое изображение сегментарной иннервации мочевого пузыря, полового члена и мошонки. Непрерывная линия показывает преганглионарные волокна, прерывистая линия показывает постганглионарные волокна и точечная линия изображает сенсорные волокна. *(Приведено из Gee WF, Ansell JF: Pelvic and perineal pain of urologic origin. In Bonica JJ [ed]: The Management of Pain, 2nd ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1990, pp 1368-1378.)*

свое биологическое развитие совместно с почками, их иннервация аналогична почкам и верхней части мочеточника и продолжается вплоть до сегмента T10.[2]

Почечный кровоток

Почки получают приблизительно 15-25% всего минутного объема кровообращения (МОК), или от 1 до 1,25 *л* крови в минуту через почечные артерии, в зависимости от состояния организма. Бóльшую часть крови получает корковое вещество, и только около 5% МОК проходит через мозговое вещество почек, что делает почечные пирамидки чувствительными к ишемическим нарушениям. Почечный кровоток регулируется различными механизмами, которые контролируют активность гладкомышечной мускулатуры и изменяют сосудистое сопротивление. Симпатический тонус почечных сосудов увеличивается во время нагрузки для шунтирования почечного кровотока к работающей скелетной мускулатуре; аналогичным образом почечные сосуды расслабляются в состоянии покоя. Симпатическая стимуляция в результате оперативного вмешательства может увеличивать сосудистое сопротивление и уменьшать почечный кровоток, в то время как анестетики могут уменьшать почечный кровоток за счет снижения МОК.

Гломерулярные капилляры отделяют афферентные артериолы от эфферентных. Гломерулярные капилляры являются системой высокого давления, в то время как перитубулярные капилляры – это система низкого давления. Следовательно, гломерулярные капилляры являются системой, фильтрующей жидкость, в то время как перитубулярные капилляры ее адсорбируют. Vasa recta, особая часть перитубулярных капилляров, сформированная из эфферентных артериол, играет важную роль в формировании концентрированной мочи за счет противоточного механизма. Внутренний механизм, который вызывает вазодилятацию и вазоконстрикцию почечных афферентных артериол, контролирует ауторегуляцию почечного кровотока. Снижение среднего артериального давления также уменьшает ренальный кровоток и, в конечном счете, скорость гломерулярной фильтрации, когда давление снижается ниже 60 *мм рт. ст.* Длительное поддержание среднего артериального давления ниже 60 *мм рт. ст.* влияет на почечный кровоток, но не оказывает влияния на скорость гломерулярной фильтрации вследствие внутренних механизмов ауторегуляции (Рис. 65-3). Ауторегуляция поддерживает среднее артериальное давление между 60 *мм рт. ст.* и 160 *мм рт. ст.* в интактных и денервированных почках.[3]

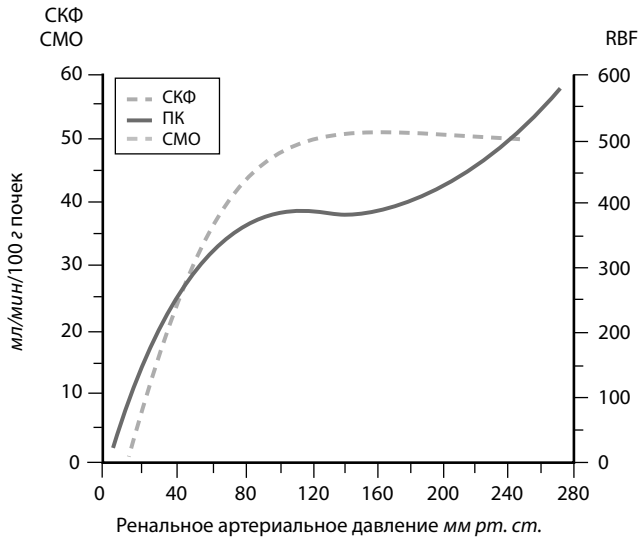


Рис. 65-3 Ауторегуляция почечного кровотока и скорость гломерулярной фильтрации. Взаимоотношения между почечным кровотоком, скоростью гломерулярной фильтрации, мочеотделением и средним ренальным артериальным давлением у собак показаны во время изменения почечного артериального давления от 20 до 280 *мм рт ст.* Ауторегуляция почечного кровотока и скорости гломерулярной фильтрации наблюдалась между 80 *мм рт. ст.* и 180 *мм рт. ст. (Приведено из Hemmings HC: Anesthetics, adjuvants and drugs and the kidney. In Malhotra V [ed]: Anesthesia for Renal and Genitourinary Surgery. New York, McGraw–Hill, 1996, p 18.)*

Несмотря на то, что знание нейроанатомии и ренального кровотока необходимо для обеспечения адекватной анестезии, исчерпывающее понимание почечной физиологии и фармакологии не менее важно. Пациенты, оперирующиеся по поводу заболеваний мочеполовой системы, часто имеют почечные заболевания механической или функциональной природы. Анестетики и операция могут значительно изменить почечную функцию. С другой стороны, сама почечная дисфункция может значительно повлиять на фармакокинетику и фармакодинамику анестетиков и адъювантов. Обследование пациента с заболеваниями почек обсуждается далее.

Анестезия у пациентов с почечными заболеваниями

Оценка почечной функции

Заболевание почек может быть обнаружено случайно во время рутинного медицинского обследования, или пациент может поступить с признаками ренальной дисфункции, такими как гипертензия, отек, тошнота, гематурия (см. Гл. 18). Первоначальный подход к обеим ситуациям должен начинаться с определения причины и тяжести патологии почек. Во всех случаях эта оценка включает (1) оценку продолжительности заболевания, (2) внимательную оценку анализа мочи и (3) оценку скорости гломерулярной фильтрации. Анамнез и физикальное обследование, хотя и являются одинаково важными, меняют свое значение от одного почечного синдрома к другому; специфические симптомы и признаки обсуждаются в разделах, посвященных определенному заболеванию. Диагностическая классификация основана на анатомическом распределении: преренальные, ренальные и постренальные заболевания. Далее заболевания почек могут быть распределены на гломерулярные, тубулярные, интерстициальные и сосудистые аномалии. Лабораторные тесты, полезные в оценке почечной функции, описаны ниже (Табл. 65-2).

Гломерулярная функция

Скорость клубочковой фильтрации

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) является лучшим определителем гломерулярной функции. Нормальная СКФ составляет 125 *мл/мин*. Клинических проявлений сниженной скорости не отмечается до уменьшения СКФ на 50% нормы. Когда СКФ доходит до 30% нормальных значений, начинается стадия умеренной почечной недостаточности. У пациентов не отмечается каких-либо

Табл. 65-2 Часто заказываемые почечные функциональные тесты

Название теста	Значения	Единицы измерения
Азот мочевины	0,83–4,15	*ммоль/л*
Креатинин	44,2–132,6	*мкмоль/л*
Натрий	133-147	*ммоль/л*
Калий	3,2-5,2	*ммоль/л*
Хлорид	94-110	*ммоль/л*
CO_2	22-32	*ммоль/л*
Мочевая кислота	147,5–442,5	*мкмоль/л*
Кальций	2,13–2,63	*ммоль/л*
Фосфор	0,72–1,37	*ммоль/л*
Анализ мочи, обычный		
Цвет	Соломенно-желтый	
Прозрачность	Прозрачный	
Белок	0	*г/л*
Кровь	Отрицательный	
Глюкоза	0	*ммоль/л*
Кетоны	0	*ммоль/л*
pH	4,5-8,0	
Специфическая плотность	1,002-1,030	
Билирубин	Отрицательный	
Анализ мочи, микроскопия		
Эритроциты	0-3	В поле зрения
Лейкоциты	0-5	В поле зрения
Осадок	0-2	В поле зрения

Приведено из Miller ED Jr: Understanding renal function and its preoperative evaluation. In Malhotra V (ed): Anesthesia for Renal and Genitourinary Surgery. New York, McGraw–Hill, 1996, p 9

симптомов, есть только биохимические признаки отклонения СКФ (увеличение сывороточной концентрации мочевины и креатинина). Дальнейшая диагностика обычно выявляет другие аномалии, такие как никтурия, анемия, утомляемость, снижение аппетита, нарушения обмена кальция и фосфора.

При дальнейшем снижении СКФ наступает стадия тяжелой почечной недостаточности. Эта стадия сопровождается выраженными клиническими проявлениями, связанными с уремией и биохимическими изменениями, такими как ацидемия, перегрузка жидкостью, неврологическими, кардиологическими и респираторными проявлениями. На стадиях начальной и умеренной почечной недостаточности дополнительный стресс может скомпрометировать почечную функцию еще больше и стимулировать развитие признаков и симптомов явной уремии. В том случае, если СКФ составляет от 5% до 10% нормального значения, это называется конечной стадией почечного заболевания, и дальнейшее выживание без заместительной терапии становится невозможным. Хотя большинство клинических аномалий кортикотропин-высвобождающего фактора (КВФ) устраняется трансплантацией почек, ответ на диализ может быть различным (Табл. 65-3).

Азот мочевины крови

Концентрация азота мочевины крови не коррелирует напрямую со снижением СКФ. Показатель подвержен влиянию внепочечных переменных, таких как физическая нагрузка, кровотечение, стероиды, массивное разрушение тканей. Наиболее важным моментом является то, что концентрация азота мочевины не увеличивается при почечных заболеваниях до тех пор, пока СКФ не уменьшится до 75% нормального уровня.[4]

Креатинин и клиренс креатинина

Измерение креатинина дает ценную информацию относительно общей функции почек. Креатинин в сыворотке появляется в результате метаболизма мышечной ткани и зависит от дневного поступления протеина с пищей. Нормальные значения от 0,5 до 1,5 *мг/100 мл*; во время беременности от 0,5 до 1 *мг/100 мл*. Креатинин свободно фильтруется в клубочках, и в отличие от практически нулевого увеличения содержания в связи с секрецией в дистальном отделе нефрона, он не реабсорбируется и не секретируется. Сывороточный креатинин отражает гломерулярную функцию (Рис. 65-4),[4] а клиренс креатинина является особым способом оценки СКФ. Клиренс креатинина может быть вычислен по формуле Cockcroft–Gault, которая учитывает изменения СКФ, связанные с возрастом, массу тела и пол:

$$\text{Клиренс креатинина}\left(\frac{мл}{мин}\right) = \frac{(140 - \text{Возраст}) \times \text{Тощая масса тела } (кг)}{\text{креатин плазмы } (мг/дл) \times 72}$$

Для женщин это значение необходимо умножить на 0,85 в связи с меньшим количеством мышечной ткани.

В связи с таким широким разбросом нормальных значений 50% увеличение концентрации сывороточного креатинина, показывающее 50% снижение СКФ, может остаться незамеченным, если неизвестны исходные значения. Подобным образом экскреция препаратов, зависящих от гломерулярной фильтрации, может быть значительно снижена вопреки тому, что значения креатинина могут казаться лишь слегка увеличенными (от 1,5 до 2,5 *мг/100 мл*). Концентрация сывороточного креатинина и клиренс отражают общую функцию почек и СКФ лучше, чем уровень азота мочи (Табл. 65-4). Существуют заболевания, при которых сывороточный креатинин может быть изменен вне зависимости от СКФ (Табл. 65-5).

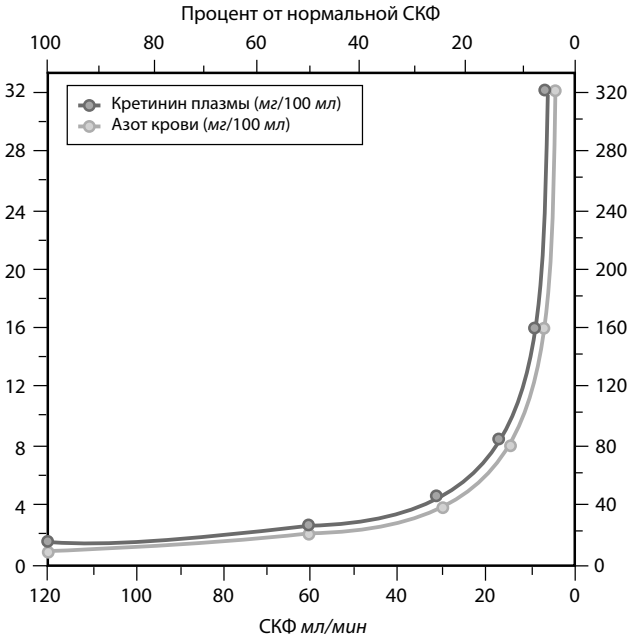


Рис. 65-4 Теоретические взаимоотношения между азотом мочевины крови и креатинином против скорости гломерулярной фильтрации (СГФ). *(Из Kassirer JP: Clinical evaluation of kidney function-glomerular function. N Engl J Med 285:385, 1971.)*

Табл. 65-3 Клинические отклонения при ХПН, ответ на диализ и терапию эритропоэтином

Улучшается диализом	Улучшается добавлением эритропоэтина	Вариабельный ответ	Не улучшается	Развивается после применения диализа
Перегрузка и недостаточный объем жидкости	Слабость Нарушения ментальной функции	Вторичный гиперпаратиреоидизм	Увеличение уровня липопротеина	Адинамическая остеомаляция β2-микроглобулинемия
Гипер- и гипонатриемия	Апатичность Бледность	Гиперурикемия Гипертриглицеридемия	Снижение уровня липопротеина высокой плотности	Мышечные спазмы Диализный дисэквилибриум-синдром
Гипер- и гипокалиемия	Анемия Диапедезное кровотечение	Белково-калорийная недостаточность	Нарушение роста и развития	Гипотензия и аритмии
Метаболический ацидоз Гиперфосфатемия Гипокальциемия		Головная боль Периферическая нейропатия Синдром беспокойных ног	Бесплодие и сексуальная дисфункция	Гепатит Идиопатический асцит
Остеомаляция, вызванная дефицитом витамина Д		Паралич Судороги	Аменорея Аменорея	Перитонит Лейкопения
Непереносимость углеводов		Миопатия	Нарушения сна	Гипокомплиментемия
Гипотермия		Артериальная гипертензия	Зуд	
Тремор		Кардиомиопатия	Лимфоцитопения	
Мышечная возбудимость Миоклония		Прогрессирующий атеросклероз	Спленомегалия и гиперспленизм	
Кома		Кальцификация сосудов		
Застойная сердечная недостаточность или отек легких		Гиперпигментация Язвенная болезнь		
Перикардит		Желудочно-кишечное кровотечение		
Уремическое легкое		Повышение чувствительности к инфекции		
Экхимозы				
Уремическая пудра				
Анорексия				
Тошнота и рвота				
Уремический запах				
Гастроэнтерит				

Табл. 65-4 Состояния, влияющие на азот мочевины крови вне зависимости от скорости клубочковой фильтрации

Увеличение азота мочевины
Снижение эффективного циркулирующего объема крови (преренальная азотемия)
Катаболические состояния (желудочно-кишечное кровотечение, использование кортикостероидов)
Высокобелковая диета
Тетрациклин
Снижение азота мочевины
Заболевания печени
Недостаточное питание
Серповидноклеточная анемия
СНАСАГ (SIADH)

SIADH (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone) – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона

Тубулярная функция

Концентрация

Специфическая плотность мочи является индексом концентрационной способности почек, в особенности почечной тубулярной функции. Определение осмоляльности мочи (измерение количества *молей* растворенного вещества [*осмолей*] на *кг* растворителя) – схожий, но более специфичный тест. Экскреция концентрированной мочи (специфическая плотность 1,030; 1050 *мОсм/кг*) является показателем отличной тубулярной функции, в то время как осмоляльность мочи, фиксированная на уровне плазмы (специфическая плотность 1,010; 1,029 *мОсм/кг*), указывает на заболевание почек. Механизм разведения мочи сохраня-

Табл. 65-5 Состояния, при которых сывороточный креатинин изменяется вне зависимости от скорости клубочковой фильтрации

Состояние	Механизм
Состояния, вызывающие подъем	
Кетоацидоз	Некреатининовый хромоген
Цефалотин, цефокситин	Некреатининовый хромоген
Флуцитозин	Некреатининовый хромоген
Другие препараты – аспирин, циметидин, пробенецид, триметоприм	Ингибирование тубулярной секреции креатинина
Состояния, вызывающие снижение	
Пожилой возраст	Физиологическое снижение мышечной массы
Кахексия	Патологическое снижение мышечной массы
Заболевания печени	Снижение печеночного синтеза креатинина и кахексия

ется после нарушений концентрационной способности, поэтому осмоляльность мочи от 50 до 10 *мОсм/кг* также может быть совместима с тяжелым заболеванием почек.

Белок

Пациенты без заболевания почек могут выделять 150 *мг* белка в день, большие количества могут присутствовать после энергичных упражнений или после нахождения в положении стоя на протяжении нескольких часов. Массивная протеинурия (т.е. >750 *мг/день*) всегда является аномалией и обычно указывает на тяжелое гломерулярное поражение.

Глюкоза

Глюкоза свободно фильтруется в клубочках и в последующем реабсорбируется в проксимальных канальцах. Глюкозурия означает, что способность почечных канальцев реабсорбировать глюкозу была превышена аномально высокой нагрузкой глюкозой, и, как правило, означает наличие сахарного диабета. Глюкозурия также может присутствовать у госпитализированных пациентов без диабета, которые получали внутривенную инфузию глюкозы.

Дополнительные диагностические тесты

Анализ мочи и прозрачность

Макро- и микроскопическое исследование мочи, осадка вместе с определением pH мочи, плотности, содержания белка и глюкозы является самым доступным, недорогим и информативным лабораторным тестом. Макроскопическое изучение может показать наличие кровотечения или бактериальной инфекции мочеполовой системы. Микроскопический анализ осадка может обнаружить цилиндры, бактерии и различные клеточные формы, обеспечивая таким образом дополнительную информацию о пациенте с заболеванием почек.

Электролиты сыворотки и мочи

pH и газы крови. При подозрении на заболевание почек необходимо проверять натрий, калий, хлорид и концентрацию бикарбоната. Тем не менее результаты этих анализов обычно остаются нормальными до выраженной почечной недостаточности, и гиперкалиемия не развивается до формирования у пациента уремии.[5] Измерение экскреции натрия и хлора с мочой особенно полезно при попытке дифференцировать причины гипонатриемии, например, когда имеется сокращение объема (снижение общего объема циркулирующей крови или снижение эффективного артериального объема) или при состояниях, связанных с потерей соли, как при синдроме неадекватной секреции антидиуретического гормона, сольтеряющей нефропатии или адреналовой недостаточности.[6] У пациента с тяжелым почечным заболеванием, употребляющего большое количество животного белка, может развиться тяжелый метаболический ацидоз.

Электрокардиограмма. Электрокардиограмма (см. Гл. 34) отражает токсические эффекты избытка калия более точно, чем определение его сывороточной концентрации.

Лучевая диагностика

Компьютерная томография почек. КТ почек, мочеточников и мочевого пузыря является исследованием выбора для определения почечных камней в связи с возможностью выявления всех типов камней, включая состоящие из мочевой кислоты и необструктирующие камни мочеточника. Образования в почках могут быть исследованы с помощью КТ с контрастным усилением и УЗИ почек.[6]

КТ-ангиография. КТ-ангиография используется для оценки стеноза почечных артерий и в настоящее время быстро развивается, как весьма информативное исследование. Несмотря на то, что она сопоставима с МРТ-ангиографией, являясь неинвазивным исследованием, требует тем не менее использования йодированных контрастных препаратов, которые могут вызвать ренальную дисфункцию у пациентов с хроническим заболеванием почек.[7]

МРТ с магнитно-резонансной ангиографией. Использование МРТ с магнитно-резонансной ангиографией произвело революцию в оценке реноваскулярных заболеваний. Исследование является высокочувствительным, однако нередко переоценивает степень стеноза. Его достоверность в обнаружении фибромышечной дисплазии, вызывающей ренальный артериальный стеноз, пока еще точно не установлена. МРТ может быть использована и для оценки почечных образований. Главным преимуществом МРТ является неинвазивность и отсутствие необходимости использования йодированных контрастных препаратов.

Важные патофизиологические проявления хронической почечной недостаточности

(см. также Гл. 96)

Гиперволемия

Общее содержание в теле Na^+ и H_2O возрастает при хронической почечной недостаточности (ХПН),[4] однако это увеличение не проявляется клинически до тех пор, пока СГФ не снизится до очень низкого уровня. Набор массы тела обычно связан с задержкой жидкости и компенсируется сопутствующей потерей сухой массы тела. Преодолеть резистентность к диуретикам может комбинация петлевых диуретиков с метолазоном, который работает

за счет ингибирования Na–Cl ко-транспортера дистальных извитых канальцев.

Ацидемия

Хотя в нормальных условиях у большинства пациентов с ХПН моча может быть подкислена, у этих пациентов отмечается сниженная возможность вырабатывать аммиак. На ранних стадиях органические анионы экскретируются в мочу, и развивающийся метаболический ацидоз является вариантом ацидоза без анионного интервала. С прогрессированием почечной недостаточности может развиться достаточно большой анионный интервал (приблизительно 20 *ммоль/л*), с эквивалентным снижением плазменной концентрации HCO_3^-. Эта ацидемия обычно корригируется гемодиализом. Несмотря на то, что при умеренной ХПН ацидемия хорошо компенсируется, в послеоперационном периоде у пациентов могут отмечаться ацидемия и гиперкалиемия[8] (Табл. 65-6).

Гиперкалиемия

Ежедневный уровень фильтрации K^+ составляет приблизительно 700 *ммоль*. Большая часть этого профильтрованного калия реабсорбируется трубочками и экскретируется с конечной мочой, что отражает состояние работы коркового слоя почек. У пациентов с ХПН возрастает уровень K^+, экскретируемого через желудочно-кишечный тракт. Гиперкалиемия может быть спровоцирована различными клиническими ситуациями, включая катаболизм белка, гемолизом, кровотечением, трансфузией эритроцитарной массы с длительным хранением, метаболическим ацидозом и применением различных медикаментов, которые ингибируют вхождение K^+ в клетку или секрецию K^+ в дистальном отделе нефрона.

Сердечные и легочные проявления

Гипертензия является частым осложнением ХПН и терминальной стадии почечных заболеваний. В связи с тем, что гиперволемия является основной причиной гипертензии при уремии, нормотензия может быть достигнута при помощи диуретиков в преддиализном периоде или с помощью диализа у пациентов с терминальной стадией почечных заболеваний. Несмотря на терапию, у пациентов сохраняется гипертензия за счет гипертрофии левого желудочка и распространенный атеросклероз (нарушение метаболизма жиров и глюкозы). По сравнению с регулярно получающими диализ пациентами у «недополучивших диализ» чаще отмечается перикардит.

Уникальная форма легочной инфильтрации и отека может встречаться даже при отсутствии перегрузки жидкостью и характеризуется нормальным или слегка повышенным интракардиальным и давлением заклинивания легочных капилляров. Рентгенологически это состояние характеризуется усилением периферического сосудистого рисунка по типу «крыльев бабочки» вследствие увеличенной проницаемости альвеолокапиллярных мембран. Отек легких на «низком давлении» и сердечно-легочные проблемы, связанные с перегрузкой жидкостью, обычно хорошо решаются с помощью диализа.[9]

Гематологические проявления

ХПН обычно вызывает нормохромную нормоцитарную анемию. В общем, анемия отмечается при снижении СГФ менее 30 *мл/мин* вследствие недостаточной продукции эритропоэтина в больных почках. Другими факторами являются дефицит железа, связанный или не связанный с кровопотерей при повторных лабораторных анализах, задержка крови в диализном аппарате или желудочно-кишечное кровотечение.[10] Лечение анемии железом, дарбепоэтином-альфа и человеческим рекомбинантным эритропоэтином (Табл. 65-7) нормализует гематокрит, позволяет избежать трансфузий эритроцитарной массы,

Табл. 65-6 Метаболический ацидоз при хронической почечной недостаточности

	$Paco_2$ (*мм рт. ст.*)	pH	HCO_3^- (*мЭкв/л*)	K^+ (*ммоль/л*)
Предоперационно	32	7,32	17	5
Интраоперационно	40	7,25	18	5,3
Постоперационно	44 48	7,21 7,18	19 19	5,6 5,9

36-летний пациент с тяжелой диабетической нефропатией и конечной стадией почечной недостаточности перенес трансплантацию трупной почки. В предоперационном периоде у пациента отмечался хронический метаболический ацидоз (HCO_3 – 17 *мЭкв/л*) с частичной респираторной компенсацией ($Paco_2$ 32 *мм рт. ст.*; pH 7,32). Калий на верхней границе нормы 5 *ммоль/л*. Интраоперационно пациенту проводилась «стандартная» искусственная вентиляция, и при «нормальном» $Paco_2$ (40 *мм рт. ст.*) были зафиксированы метаболический ацидоз (pH 7,25) и увеличение уровня калия до 5,3 *ммоль/л*. Пациент был экстубирован в конце операции, однако функция трансплантата была недостаточной, и метаболический ацидоз сохранялся. В связи с остаточным сном, вызванным опиоидами, произошла умеренная задержка CO_2 ($Paco_2$ 44 *мм рт. ст.* и 48 *мм рт. ст.*), дальнейшее снижение pH до 7,18 и развитие опасного уровня гиперкалиемии (K^+ 5,9 *ммоль/л*)

Табл. 65-7 Стандарт коррекции анемии при хронических заболеваниях почек

Эритропоэтин	
Начальная доза	50-150 *Ед/кг/нед* в/в или п/к (один, два или три раза в неделю)
Целевой уровень гемоглобина	110-120 *г/л*
Оптимальная скорость коррекции	Увеличение уровня гемоглобина на 10-20 *г/л* за 4 недели
Дарбепоэтин альфа	
Начальная доза	0,45 *мкг/кг* вводится как однократная в/в или п/к инъекция раз в неделю 0,75 *мкг/кг* вводится в виде однократной в/в или п/к инъекции один раз в каждые две недели
Целевой уровень гемоглобина	120 *г/л*
Оптимальная скорость коррекции	Повышение гемоглобина на 10-20 *г/л* за 4 недели
Железо	
Измерение запасов железа с помощью TSat или сывороточного ферритина	
В случае дефицита железа (TSat <20%; сывороточный ферритин <100 *г/л*), введите железо 50-100 *мг* в/в два раза в неделю на протяжении 5 недель; если уровень железа остается низким, повторите курс	
Если уровень железа нормальный, а уровень гемоглобина остается недостаточным, назначайте железо по предыдущей схеме, мониторируйте гемоглобин, TSat и ферритин	
Прекратите терапию железом, когда TSat >50% или ферритин >800 *нг/мл* (>800 *г/л*)	

в/в – внутривенно; п/к – подкожно; TSat – процент сатурации трансферрина (уровень насыщения трансферрина в %)

уменьшает необходимость в госпитализации и снижает сердечно-сосудистую смертность приблизительно на 30%.[11]

Удлинение времени кровотечения вследствие снижения активности тромбоцитарного фактора 3, аномальной агрегации и адгезии тромбоцитов и нарушения потребления протромбина способствуют аномалиям свертывания. Нарушения тромбоцитарного фактора 3 могут быть откорректированы гемодиализом, однако удлинение времени кровотечения может наблюдаться и у пациентов на адекватной диализной терапии. Аномальное время кровотечения и коагулопатия у пациентов с почечной недостаточностью могут быть скорректированы десмопрессином, криопреципитатом, конъюгированными эстрогенами, переливанием крови и использованием эритропоэтина.[10]

Эффекты препаратов у пациентов со сниженной функцией почек

Большинство анестетиков являются слабыми электролитами и жирорастворимы в неионизированном состоянии; и они в значительной степени реабсорбируются тубулярными клетками почек (см. Гл. 26 и 29). Окончание их действия зависит не от почечной экскреции, а от перераспределения и метаболизма. После биотрансформации эти препараты экскретируются в виде водорастворимой полярной формы начального препарата. Обычно они фармакологически не активны, и их задержка не несет опасности.[10] В эту категорию попадают многие препараты с выраженным влиянием на периферическую и центральную нервную систему, включая большинство наркотических препаратов, барбитураты, фенотиазины, производные бутирофенона, бензодиазепины, кетамин и местные анестетики.[12] Некоторые препараты не растворимы в жирах, находятся в высокоионизированной форме при физиологическом pH и элиминируются в неизмененном виде с мочой. Продолжительность их действия у пациентов с нарушением функции почек может быть увеличена. Препараты этой категории включают миорелаксанты, ингибиторы холинэстеразы, тиазидные диуретики, дигоксин и многие антибиотики (Табл. 65-8).[13]

Опиоиды

Почечная недостаточность играет большую роль при использовании морфина и меперидина (см. Гл. 27). В отношении препаратов, родственных фентанилу, клиническое значение почечной недостаточности менее значимо.[14]

Табл. 65-8 Препараты, используемые или встречаемые в анестезиологической практике, которые значительно зависят от почечной элиминации

Полностью зависят	Частично зависят
Дигоксин, инотропы (используются часто; показан мониторинг уровня в крови у пациентов с хронической почечной недостаточностью)	в/в анестетики – барбитураты
Другие – аминогликозиды, ванкомицин, цефалоспорины и пенициллины	Миорелаксанты – панкуроний Антихолнэргические – атропин, гликопирролат Ингибиторы холинэстеразы – неостигмин, эдрофониум Другие – милринон, гидралазин, циклосерин, сульфонамиды и хлорпропамид

Морфин является опиоидом с активными метаболитами, элиминация которых зависит от механизмов ренального клиренса. Морфин в основном метаболизируется путем конъюгации в печени, а водорастворимые глюкурониды (морфин-3-глюкуронид и морфин-6-глюкуронид) экскретируются почками. Почки также играют роль в конъюгации морфина, которая составляет около 40% его метаболизма.[15] У пациентов с почечной недостаточностью могут появиться очень высокий уровень морфин-6 глюкуронида и, в связи с этим, жизнеугрожающая депрессия дыхания.[14] С точки зрения этих изменений, вызываемых почечной недостаточностью, морфин может быть не лучшим выбором у пациентов с сильно измененными механизмами ренального клиренса.

Также при почечной недостаточности значительно изменена и клиническая фармакология меперидина. Нормеперидин, основной метаболит, оказывает аналгетическое и возбуждающее действие на центральную нервную систему (ЦНС)[16]. В связи с тем, что активные метаболиты экскретируются почками, потенциальная токсичность в отношении ЦНС вследствие накопления нормеперидина при почечной недостаточности вызывает особые опасения.

Клиническая фармакология препаратов, родственных фентанилу, не сильно изменяется под влиянием почечной недостаточности, хотя снижение белок-связывающего потенциала может изменить свободную фракцию опиоидов фентанилового класса.[14] Почечная недостаточность не влияет на клиренс фентанила. Так же как и у фентанила, фармакокинетика суфентанила не меняется в зависимости от почечной недостаточности, однако существует большая вариабельность клиренса и периода полувыведения суфентанила у пациентов с нарушенной почечной функцией.[17] Усиление клинического эффекта при почечной недостаточности более вероятно при использовании альфентанила в связи со снижением начального объема распределения препарата и увеличения свободной фракции препарата.[18] Однако не следует ожидать замедления восстановления после использования альфентанила. Что касается ремифентанила, то ни фармакокинетика, ни фармакодинамика этого препарата не изменяются при нарушенной почечной функции.[18]

Гидроморфон[19] как исходное лекарственное вещество не аккумулируется в значимом количестве у пациентов на гемодиализе. В то же время, активный метаболит гидроморфон-3 глюкуронид быстро аккумулируется между сеансами гемодиализа, однако эффективно очищается при последующем сеансе диализа. При внимательном мониторинге гидроморфон может безопасно использоваться у диализных пациентов. Однако он должен использоваться с осторожностью при снижении СКФ ниже 30 *мл/мин* у пациентов, которым гемодиализ еще не начат, или у тех, кому диализ был прекращен.

Ингаляционные анестетики

Все ингаляционные анестетики (см. Гл. 20, 21 и 24) в какой-то степени биотрансформируются с образованием нелетучих соединений, которые элиминируются в основном через почки.[20] Прекращение действия ингаляционных анестетиков на ЦНС зависит от выведения легкими, поэтому нарушенная функция почек не может изменить ответ на эти анестетики. С точки зрения выбора анестетика, наименее опасного для пациентов с небольшим и умеренным повреждением функции почек, подходят все современные мощные анестетики. Энфлуран биотрансформируется с образованием неорганического

иона фтора, однако его уровень после 2-4-часовой анестезии составляет в среднем только 19 *нмоль* у пациентов с легкими и умеренными заболеваниями почек, что значительно ниже, чем нефротоксический порог 50 *нмоль*, о котором часто сообщалось при работе с метоксифлураном.[21,22] Этот уровень фторида не должен вызывать дальнейшего поражения почек. Уровень фтора после использования изофлурана увеличивается только до 3-5 *нмоль*,[23] а после галотана – до 1-2 *нмоль*,[22] поэтому эти анестетики не имеют нефротоксического потенциала.

Десфлуран и севофлуран, два новейших ингаляционных анестетика, достаточно сильно различаются по их молекулярной стабильности и биотрансформации. Десфлуран является высоко стабильным препаратом и устойчив к разрушению натронной известью[24] и печенью. Средняя концентрация неорганического фторида после ингаляции в концентрации 1 *MAK* в течение 1 *ч* составляет менее 1 *нмоль/л*.[25] В исследованиях была подтверждена безопасность десфлурана при почечной недостаточности.[26] Кроме этого, более чувствительные индикаторы почечной недостаточности – ретинол-связывающий белок и β-*N*-ацетилглюкозаминидаза – не показали поражения почек. Длительное использование десфлурана (7 *MAK-часов*) характеризовалось нормальной почечной функцией.[26]

Севофлуран не очень стабильный препарат. Адсорбент вызывает его разложение,[27] и он биотрансформируется в печени. Концентрация неорганического фторида в плазме, достигающая нефротоксического порога (50 *нмоль/л*)[28], была зафиксирована после длительного применения севофлурана. Однако доказательства значительных изменений почечной функции у людей не были обнаружены.[29] В другом исследовании севофлуран использовался при низком потоке (1 *л/мин*), при этом не было обнаружено связи с веществом А и почечной функцией.

Табл. 65-9 Эффекты различных анестетиков на ренальную функцию

	ПК	СКФ	Диурез	Соли в моче
Общая анестезия	↓	↓	↓	↓
в/в анестетик				
Тиопентал	↔	↓	↓	↓
Мидазолам	↔	↔	↓	↔
Фентанил/дроперидол	↔	↔	↓	↓
Фентанил (высокая доза)	↔	↔	↔	↔
Ингаляционная анестезия				
Галотан	↔	↓	↓	↓
Энфлуран	↓	↓	↓	↓
Изофлуран	↔	↓	↓	↓
ПДКВ	↓	↓	↓	о
Региональная анестезия				
Эпидуральная (с адреналином)	↓	↓	↓	о
Эпидуральная (без адреналина)	↔	↔	↔	о
Спинальная	↔	↔	↔	о

Приведено из Hemmings HC Jr: Anesthetics, adjuvant drugs and the kidney. In Malhotra V (ed): Anesthesia for Renal and Genitourinary Surgery. New York, McGraw–Hill, 1996, p 20

Заметьте: Несмотря на противоречивые данные относительно эффекта анестетиков на ренальный кровоток в связи, различием в методах исследования, текущие литературные данные подтверждают это мнение

Обозначения: ↔ – нет значимых изменений; о – значимые данные; ↓ – снижение. СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ПДКВ – положительное давление в конце выдоха; ПК – почечный кровоток

Ингаляционные анестетики вызывают транзиторную обратимую депрессию почечной функции. СКФ, почечный кровоток, диурез и экскреция натрия с мочой снижаются (Табл. 65-9). Возможные механизмы включают снижение почечного кровотока, потерю ауторегуляции почек, нейрогуморальные факторы (антидиуретический гормон, вазопрессин, ренин) и нейроэндокринный ответ организма. Хотя большинство ингаляционных анестетиков снижают СКФ и экскрецию натрия с мочой, их эффект на почечный кровоток дает противоречивые результаты, которые могут быть объяснены разницей в методологии исследования. Данные говорят о том, что кровоток почек поддерживается при использовании галотана, изофлурана и десфлурана,[30,31] но снижается при использовании энфлурана и севофлурана.[32,33]

Внутривенные анестетики

Прекращение действия на ЦНС после введения ультракоротких барбитуратов, таких как тиопентал и метогекситал происходит вследствие перераспределения, печеночный метаболизм является единственным путем элиминации этих препаратов (см. Гл. 26). Тиопентал на 75-85% связывается с альбумином,[34] концентрация которого может быть значительно уменьшена при уремии. В связи с высоким связыванием препарата снижение связывания позволяет большей части введенного препарата достигать мест связывания с рецептором. Кроме этого, тиопентал является слабой кислотой с pK_a в пределах физиологических значений; ацидоз приводит к наличию большего количества неионизированного несвязанного активного тиопентала. В комбинации эти изменения вызывают увеличение свободной фракции тиопентала с 15% у нормальных пациентов до 28% у пациентов с ХПН.[35] Метаболизм тиопентала практически не меняется при почечных заболеваниях, однако доза для индукции и поддержания анестезии должна быть уменьшена.[35] Те же соображения действительны для метогекситала, хотя метаболизм играет несколько большую роль в окончании терапевтического эффекта.[36]

У пропофола, согласно данным измерения концентрации креатинина, отсутствует отрицательное влияние на почечную функцию. Продленная инфузия пропофола может приводить к появлению зеленой мочи вследствие присутствия в ней фенолов. Это изменение цвета не приводит к изменению функции почек. После введения пропофола экскреция уратов возрастает и обычно проявляется мутной мочой, поскольку ураты кристаллизуются под влиянием низкого pH и температуры.[37]

В настоящее время нет данных о влиянии больших доз наркотиков и транквилизаторов во время анестезии у пациентов с уремией. Эти препараты претерпевают значительные метаболические изменения до экскреции, поэтому при комбинации с закисью азота в концентрации 30-50% они не должны оказывать какого-либо особенного продленного эффекта. Бензодиазепины, и особенно диазепам,[13] обладают большим периодом полужизни, поэтому они аккумулируются в любом случае. В связи с тем, что намного проще достичь прекращения действия мощных ингаляционных анестетиков, чем внутривенных препаратов, первые имеют ряд преимуществ при индукции наркоза у пациентов с уремией.

Миорелаксанты и их антагонисты

Сукцинилхолин без каких-либо проблем использовался у больных со сниженной или отсутствующей ренальной функцией (см. Гл. 29). Его метаболизм происходит

с помощью псевдохолинэстеразы с образованием нетоксических конечных продуктов – янтарной кислоты и холина. Следует избегать применения больших доз сукцинилхолина, например, при продленной инфузии, у пациентов с почечной недостаточностью. Несмотря на то, что при уремии уровень псевдохолинэстеразы снижен, это снижение недостаточно для полного предотвращения развития продленного блока[38]. Также следует учитывать, что гемодиализ не оказывает влияния на уровень холинэстеразы.[39]

Введение сукцинилхолина вызывает быстрый транзиторный подъем уровня концентрации сывороточного калия на 0,5 *ммоль/л*. У пациентов с травмой, ожогами и неврологическими нарушениями увеличение может достигать 5-7 *ммоль/л*, возможно, это происходит вследствие денервационной сверхчувствительности мышечной мембраны к сукцинилхолину и ацетилхолину,[40] что может привести к сердечно-сосудистому коллапсу. Значительное повышение уровня сывороточного калия особенно опасно у пациентов с уремией и гиперкалиемией, поэтому использование сукцинилхолина не рекомендуется, если только пациент не прошел диализ за 24 *ч* до операции. В том случае, если пациент только что получил сеанс диализа или имеет нормальный уровень сывороточного калия, использование сукцинилхолина достаточно безопасно.

Характеристики недеполяризующих миорелаксантов достаточно хорошо изучены. Почечная недостаточность влияет на фармакологию *недеполяризующих* миорелаксантов за счет снижения элиминации препаратов или их метаболитов почками, либо за счет снижения активности энзимов, которые метаболизируют препараты, как в случае мивакуриума (см. Табл. 65-12). Следовательно, продолжительность действия миорелаксантов может быть увеличена при почечной недостаточности.

Как можно понять из фармакокинетических данных, представленных в Табл. 65-10, экскреция тубокурарина у пациентов с почечной недостаточностью замедляется.[41] Хотя тубокурарин в настоящее время больше не используется, исследования, касающиеся этого препарата, являются стандартом для современных препаратов. При снижении клиренса и неизмененном объеме распределения происходит увеличение конечного периода полувыведения. Ввиду того, что у пациентов с почечной недостаточностью чувствительность связывания с протеином в нейромышечном соединении с тубокурарином не изменена, следствием задержки экскреции является продление действия препарата. После единичной небольшой дозы это явление наблюдаться не будет в связи с тем, что за окончание действия препарата отвечает не экскреция, а перераспределение.[42] Восстановление после единичной большой дозы или нескольких небольших доз тубокурарина напрямую связано с конечным периодом полувыведения. Дозы поддержания для пациентов со сниженной ренальной функцией должны быть меньше, чем для пациентов с нормальной функцией, интервал между введением должен быть увеличен,[43] и применение должно мониторироваться с помощью нейростимулятора.

Приблизительно от 40% до 50% панкурониума экскретируется с мочой. Часть этой экскреции проходит после биотрансформации в менее активный метаболит 3-гидроксипанкурониум.[43] У пациентов со сниженной ренальной функцией панкурониум имеет длительный конечный период полувыведения (см. Табл. 65-10),[44] поэтому он должен назначаться осторожно, особенно если требуется несколько доз.

Два недеполяризующих миорелаксанта, атракуриум и векуроний, были введены в клиническую практику в начале 80-х гг. Атракуриум разрушается ферментным эфирным гидролизом и неферментной щелочной деградацией (элиминация Хоффмана) до неактивных веществ, окончание действия которых не зависит от ренальной экскреции.[45] В этой связи вполне логично, что у нормальных пациентов и у пациентов с отсутствующей ренальной функцией конечное время полувыведения и индексы нейромышечной блокады (наступление, поддержание и восстановление) одинаковы.[46]

Около 30% дозы векурониума элиминируется почками. Lynam и колл.[47] показали, что у пациентов с почечной недостаточностью, продолжительность нейромышечной блокады после введения векурониума была дольше, чем у пациентов с нормальной ренальной функцией (99 *мин* против 54), в связи с более длинным периодом полуэлиминации (83 *мин* против 52 *мин*) и более низким клиренсом плазмы (3,1 *мл/кг/мин* против 5,3 *мл/кг/мин*). В этой связи существуют данные о взаимодействии между растворителем циклоспорина (Cremophor)

Табл. 65-10 Данные фармакокинетики недеполяризующих миорелаксантов у нормальных пациентов и у пациентов без почек

Препарат	Исследованные пациенты	Конечный период полувыведения (ч)	Клиренс *(мл/кг/мин)*	Объем распределения *(л/кг)*
Векурониум	Нормальный	0,9	5,3	0,20
	С удаленной почкой	1,4	3,1	0,24
Атракуриум	Нормальный	0,3	6,1	0,18
	С удаленной почкой	0,4	6,7	0,22
Тубокурарин	Нормальный	1,4	2,4	0,25
	С удаленной почкой	2,2	1,5	0,25
Панкуроний	Нормальный	1,7	1	0,14
	С удаленной почкой	8,2	0,3	0,14
Метокурин	Нормальный	6	1,2	0,57
	С удаленной почкой	11,4	0,4	0,48
Рокуроний	Нормальный	0,71	2,9	0,207
	С удаленной почкой	0,97	2,9	0,264
Цисатракуриум	Нормальный	—	5,2	0,031
	С удаленной почкой	—	—	—
Мивакуриум	Нормальный	0,03	106	0,278
	С удаленной почкой	0,06	80	0,475

с атракуриумом и векурониумом; действие этих препаратов потенцируется у кошек,[48] однако неясно, существует ли такое потенцирование эффекта у пациентов с трансплантированной почкой.

Цисатракуриум является единственным *cis* изомером атракуриума. Около 77% общего клиренса цисатракуриума осуществляется с помощью элиминации Хоффмана. В связи с тем, что ренальная экскреция составляет только 16% элиминации цисатракуриума, почечная недостаточность оказывает незначительный эффект на продолжительность его действия.[46]

Препарат короткого действия мивакуриум метаболизируется плазменной псевдохолинэстеразой. Его эффект продлевается на 10-15 *мин* у пациентов с терминальной стадией почечных заболеваний, наиболее вероятно, по причине снижения активности плазменной холинэстеразы, связанной с уремией и гемодиализом,[49,50] и снижения потребности в мивакуриуме при инфузии у пациентов с отсутствующей почкой.[50]

Период полуэлиминации рокурониума увеличивается при почечной недостаточности из-за увеличения объема распределения без изменения клиренса. Это может объяснять более продолжительное действие у пациентов с отсутствующей почкой, хотя клиническое значение этого явления неясно.[51]

Фармакокинетические данные по ингибиторам холинэстеразы неостигмину, пиридостигмину и эдрофониуму у нормальных пациентов, пациентов с отсутствующей почкой и почечным трансплантатом представлены в Табл. 65-11; большой разницы между этими тремя препаратами не отмечено.[52-54] Ренальная экскреция имеет очень большое значение для этих препаратов, приблизительно 50% неостигмина и 70% пиридостигмина и эдрофониума экскретируется с мочой. Экскреция всех ингибиторов холинэстеразы уменьшается у пациентов с нарушенной функцией почек в такой же степени или немного больше, чем элиминация миорелаксантов. В большинстве случаев, «рекураризация» после декураризации нейромышечной блокады у пациентов с почечной недостаточностью отмечается по другим причинам, например, взаимодействие миорелаксанта с антибиотиком или диуретиком. Табл. 65-11 показывает, что данные фармакокинетики всех ингибиторов холинэстеразы одинаковы у нормальных пациентов и больных с хорошо функционирующей недавно трансплантированной почкой.

Сопоставимые данные были получены по фармакокинетике тубокурарина, возможно, будет справедливо экстраполировать результаты и на характеристики панкурониума. Больные с хорошо функционирующими пересаженными почками могут рассматриваться как отдельная категория пациентов, нормальных в отношении препаратов, экскретируемых почками. Однако существует достаточное количество индивидуальных различий, говорящих о том, что применение миорелаксантов и их антагонистов должно опираться на клинические признаки и данные нейростимулятора.

Вазопрессоры и антигипертензивные препараты

Пациенты с тяжелыми почечными заболеваниями часто получают антигипертензивные и другие сердечно-сосудистые препараты (см. Гл. 12). Более чем 90% тиазидов[55] и 70% фуросемида[56] экскретируется почками, они имеют продленный период действия у пациентов с патологической или отсутствующей функцией почек. Пропранолол практически полностью метаболизируется печенью, а эсмолол разрушается эстеразами в цитозоле эритроцитов, поэтому их эффект не удлиняется у пациентов с патологической или отсутствующей ренальной функцией.[57] Блокаторы кальциевых каналов нифедипин, верапамил и дилтиазем активно метаболизируются в печени до инертных веществ, они могут вводиться в обычных дозах пациентам с почечной недостаточностью.[58] Может быть полезен и нитроглицерин, поскольку он быстро метаболизируется, и менее 1% экскретируется в неизмененном виде с мочой[59].

Нитропруссид натрия переживает период возрождения после его введения в практику в 1920 г., как гипотензивного препарата. Промежуточным продуктом метаболизма нитропруссида натрия является цианид, а конечным продуктом – тиоцианат. Цианидная токсичность как осложнение терапии нитропруссидом хорошо описана,[60] в значительно меньшей степени известно о токсичности тиоцианата. Время полужизни тиоцианата обычно более 4 дней, и оно увеличено у пациентов с почечной недостаточностью.[60] При превышении уровня тиоцианата выше 10 *мг/100 мл* описаны гипоксия, тошнота, шум в ушах, дезориентация и психоз. Использование нитропруссида натрия для продленного введения менее желательно, чем триметафана или нитроглицерина.

Гидралазин имеет более медленное действие, чем три других препарата, описанных выше. Его действие прекращается гидроксилированием и последующей глюкуронизацией в печени, и порядка 15% экскретируется в неизмененном виде с мочой.[61] Период полувыведения увеличен у пациентов с уремией, поэтому при его введении требуется особое внимание.[62] При однократном введении лабеталола в дозе 0,5 *мг/кг* объем распределения, клиренс и период полувыведения был одинаков у пациентов с терминальной стадией почечного заболевания и у здоровых волонтеров.[63] В связи с метаболизмом цитозольными эстеразами эритроцитов эсмолол не зависит от ренальной функции.[64]

Табл. 65-11 Данные фармакокинетики ингибиторов холинэстеразы у нормальных пациентов, пациентов с отсутствующей почкой и трансплантированной почкой

Препарат	Изученные пациенты	Период полувыведения (ч)	Клиренс (*мл/кг/мин*)	Объем распределения (*л/кг*)
Неостигмин	Нормальные	1,3	8,4	0,7
	Отсутствующие почки	3*	3,9*	0,8
	Трансплантат	1,7	9,4	1,1
Пиридостигмин	Нормальные	1,9	8,6	1,1
	Отсутствующие почки	6,3*	2,1*	1
	Трансплантат	1,4	10,8	1
Эдрофониум	Нормальные	1,9	8,2	0,9
	Отсутствующие почки	3,6*	2,7*	0,7
	Трансплантат	1,4	9,9	0,9

*P < 0,05 по сравнению с нормальным

Если необходимо введение вазопрессоров, то будут эффективны прямые стимуляторы α-адренорецепторов, такие как фенилэфрин (мезатон). Этот тип вазопрессоров наибольшим образом вмешивается в почечную циркуляцию. Несмотря на то, что стимуляторы β-адренорецепторов, такие как изопротеренол, поддерживают перфузию сердца и головного мозга без почечной вазоконстрикции, они также увеличивают возбудимость миокарда. В тех случаях, когда это возможно, лучше заменять медикаментозную терапию такими простыми мероприятиями, как волемическая нагрузка. Если этих мер недостаточно, то следует использовать стимуляторы β-адренорецепторов или допамин.

Острая почечная недостаточность и гемодиализ

Острая почечная недостаточность

Острая почечная недостаточность (ОПН) определяется как внезапная неспособность почек регулировать объем мочи и ее состав в соответствии с гомеостатическими потребностями. Синонимами являются острый тубулярный некроз и нефроз нижнего нефрона. Существует три основных типа ОПН, разделяющихся в соответствии с этиологическими причинами: преренальная (вызванная острыми циркуляторными проблемами, которые нарушают ренальную перфузию), ренальная (вызванная первичными или вторичными почечными заболеваниями, токсинами, пигментами) и постренальная (вызванная обструкцией мочевыводящих путей).[65] В Табл. 65-12 приведены основные преренальные, ренальные и постренальные причины периоперационной олигурии. Преренальная недостаточность обратима в случае быстрой нормализации кровообращения, а постренальная – в случае разрешения обструкции. ОПН вследствие первичного заболевания почек является наиболее серьезной причиной из всех трех типов и часто требует гемодиализа.

Табл. 65-12 Причины периоперационной олигурии

Преренальные
Гиповолемия
Дегидратация
Состояния с низким МОК
Пережатие аорты/почечной артерии
Тромбоэмболические осложнения
Кровотечения
Трансфузионные реакции
Ренальные
Ишемическое повреждение вследствие шока (кардиогенного, септического, геморрагического)
Нефротоксины
Антибиотики
Препараты химиотерапии
Рентгеноконтрастные вещества
Свободный гемоглобин и миоглобин
Клеточные остатки
Острый интерстициальный нефрит
Реакции гиперчувствительности
Острый гломерулонефрит
Постренальные
Камни
Опухоли
Формирование сгустка крови
Хирургическое лигирование
Отек

Приведено из Patafio O: Acute renal failure and perioperative oliguria. In Malhotra V (ed): Anesthesia for Renal and Genitourinary Surgery. New York, McGraw–Hill, 1996, p 38

Табл. 65-13 Состав мочи при олигурии

	Физиологическая олигурия	Преренальная недостаточность	Острый тубулярный некроз
Натрий мочи	<10 *ммоль/л*	<25 *ммоль/л*	>35 *ммоль/л*
Специфическая плотность мочи	>1,024	>1,015	1,010-1,015
Осмоляльность мочи	>700 *мОсм/кг*	>500 *мОсм/кг*	<350 *мОсм/кг*
Осмоляльность моча/плазма	>2,5:1	>1,8:1	≤1,1:1
Мочевина моча/плазма	>100:1	>20:1	3:1, редко >10:1
Креатинин моча/плазма	>60:1	>30:1, редко <10:1	<10:1
Фракционная экскреция натрия	<1	>1	>0,5

Почечная недостаточность также классифицируется по темпам диуреза: олигурическая, неолигурическая и полиурическая. Диагноз острой олигурической почечной недостаточности выставляется, когда креатинин и азот мочевины прогрессивно увеличиваются, в то время как темп диуреза составляет менее 20 *мл/ч* у адекватно гидратированных больных при стабильном артериальном давлении и отсутствии обструкции мочевых путей. Биохимические данные мочи показаны в Табл. 65-13. В некоторых случаях пациенты с ОПН могут иметь нормальную или высокую скорость мочеотделения (>2,5 *л/день*), однако биохимические показатели будут соответствовать нарушениям, характерным для пациентов с низким диурезом. Их терапия не настолько сложна, как у олигурических пациентов, поскольку легче обеспечить адекватную лекарственную терапию и правильное питание, находясь в менее жестких рамках лимитированного объема жидкости.

Основной проблемой, связанной с ОПН, является невозможность поддерживать динамический баланс между потреблением с пищей необходимых веществ и выделением продуктов жизнедеятельности. Этот дисбаланс приводит к росту сывороточной мочевины, креатинина, мочевой кислоты, магния, сульфата, фосфата, некоторых амино- и органических кислот, полипептидов; суточному увеличению сывороточного калия от 0,3 до 3 *ммоль/л*, кроме случаев, когда есть сопутствующая потеря калия при диарее или рвоте (большие значения роста калия могут отмечаться у пациентов с травмой и после операции); снижению сывороточного натрия и кальция; снижению сывороточного белка, особенно альбумина; часто в сочетании с чувствительной к инсулину или резистентной гипергликемией; подъему концентрации липидов, холестерола, фосфора, нейтральных жиров; метаболическому ацидозу.[65,66] Почки функционируют как эндокринный и экскреторный орган. Нарушение секреции ренин-ангиотензина и альдостерона способствует гипертензии, которая развивается у пациентов с тяжелыми почечными заболеваниями. Снижение продукции эритропоэтина ведет к анемии. Сердечная недостаточность и нарушения функции печени, уменьшение

свертываемости крови также могут иметь место у пациентов с почечной недостаточностью. У таких больных часто встречается инфекция, трудно поддающаяся лечению, поскольку нарушение экскреции антибиотиков ведет к быстрому формированию токсического уровня препарата в крови.

В том случае, если олигурия уже развилась, она обычно сохраняется в течение 10-18 дней, но в некоторых случаях может присутствовать до 30-45 дней. Во время этого периода гемодиализ требуется каждые 2-4 дня. Появление диуреза означает начало фазы восстановления. Во время диуретической фазы объем мочи возрастает до 5-6 *л* мочи в сутки. В связи с большими потерями лечение пациентов направлено на поддержание баланса жидкости и электролитов. В конечном счете концентрационная способность почек постепенно возвращается к норме. Полное восстановление всех измеряемых параметров функции почек отмечается приблизительно у двух третей всех выживших пациентов. Однако от 50% до 60% пациентов с ОПН не живут достаточно долго, чтобы достигнуть стадии восстановления или развития ХПН.[67] Наиболее частыми причинами смерти становятся аритмии, кровотечение и инфекция.

Анализ исходов показывает, что смертность от острой почечной недостаточности не сильно уменьшилась в последние годы, вопреки более раннему началу и более частым сеансам диализа. Вероятно, что существует увеличение выживаемости у некоторых определенных категорий пациентов без изменения общей смертности в связи с увеличением доли тяжело больных пациентов, которые в настоящий момент лечатся в диализных отделениях. Такое заключение было сформулировано благодаря устойчивому снижению смертности пациентов с почечной недостаточностью в акушерстве. Низкий (15%) уровень смертности для этой группы больных подчеркивает, что наиболее важным показателем, определяющим выживаемость, является физический статус пациента до наступления почечной недостаточности.

Как замечено ранее, многие пациенты с ОПН имели нормальную или высокую скорость мочеотделения. У этих пациентов исходная причина почечной недостаточности может быть такой же, как и у пациентов с олигурической почечной недостаточностью, но олигурическая и анурическая фазы не идентифицируются. Пациенты не способны изменять объем мочи и ее состав должным образом, при этом среднее суточное выделение часто составляет более 2,5 *л*. Вероятнее всего, более высокий риск развития неолигурической и полиурической почечной недостаточности в последние годы, по сравнению с 1940-ми и 50-ми гг., частично связан с более агрессивным ранним лечением пациентов с начинающейся олигурической почечной недостаточностью.

Гемодиализ

Постоянное улучшение методик гемодиализа (см. Гл. 67), начиная от искусственной почки, предложенной в 1944 г. Kolf и Berk,[68] до существующей практики диализа в домашних условиях, привело к дополнительным годам продуктивной жизни для больных с ХПН. Это улучшение, вместе с федеральным законопроектом 1976 г., распространяющим страховку Medicare* на пациентов с почечной недостаточностью, привело к значительному увеличению количества гемодиализных пациентов. Диализ купирует большинство симптомов уремии (перегрузка жидкостью, нарушения кислотно-щелочного равновесия и электролитный дисбаланс, нарушения ментальной функции, периферическая нейропатия, мышечная слабость, нарушения свертывания). Улучшается контроль гипертензии, кроме пациентов с высоким уровнем ренина. Некоторые больные находятся на диализе в течение более чем 10 лет. Трехлетняя выживаемость у пациентов 20-25 лет, находящихся на гемодиализе, в США составляет 85%, у пациентов 60-65 лет – 60%.

В настоящее время существуют две базисные методики диализа: перитонеальный и гемодиализ. Перитонеальный диализ может быть прерывистым или непрерывным амбулаторным, оба варианта выполняются в домашних диализных центрах. Однако в большинстве случаев используется гемодиализ, являющийся методом выбора. Перитонеальный диализ предпочтителен у пациентов, имеющих в анамнезе (1) операцию на головном мозге, цереброваскулярные проблемы или травму, поскольку риск перемещения жидкости или риск кровотечения после гепаринизации выше при гемодиализе; (2) недавнюю операцию на сердце или инфаркт миокарда, т.к. риск гипотензии и аритмии выше при гемодиализе; (3) недавнее острое кровотечение или (4) тяжелую коагулопатию. Перитонеальный диализ также часто используется у детей.

Принцип диализа заключается в уравновешивании отходов жизнедеятельности в крови пациента через полупроницаемую мембрану с диализатом. Перитонеальный диализ использует в качестве мембраны брюшину пациента, через которую происходит диализный обмен, при этом отсутствует необходимость в венозных катетерах и дорогостоящем оборудовании. Скорость обмена при перитонеальном диализе составляет 1-3 *л/ч*. Клиренс малых молекул меньше, чем при гемодиализе (например, для мочевины он составит 25 *мл/мин* против 150 *мл/мин* при гемодиализе), однако клиренс больших молекул выше. Ионный состав диализата может быть изменен, чтобы удовлетворить потребностям пациента, диализат может быть гипертоническим или гипотоническим по отношении к плазме для добавления или выведения жидкости из межклеточного жидкостного объема пациента. Перитонеальный диализ менее эффективен, чем гемодиализ, поэтому время диализа больше. Кроме этого, определенную опасность представляет перитонит, а также выраженная боль во время процедуры.

Сегодня наиболее часто используемой методикой диализа является гемодиализ. Первоначально между лучевой артерией и веной предплечья вшивались политетрафторэтиленовые (тефлоновые) шунты с соединением между ними для сохранения циркуляции. Сегодня сосудистый доступ обычно осуществляется с помощью создания артериовенозной фистулы конец-в-бок на предплечье или путем постановки артериовенозного протеза в случае плохих сосудов. Во время гемодиализа, выполняющегося два или три раза в неделю, контур пациента и наружный контур гепаринизируются для предотвращения образования сгустков. Скорость потока обычно составляет 500 *мл/мин*, поэтому кровь пациента контактирует со 120 *л* жидкости во время стандартной 4-х часовой процедуры диализа. Вариации ионного состава и осмолярности диализата позволяют корректировать нарушения водного и электролитного баланса. Если жидкость и электролиты перемещаются слишком быстро, может возникнуть синдром нарушения равновесия во время диализа. Этот синдром характеризуется слабостью, тошнотой, периодически судорогами и комой. В интервалах между сеансами образования сгустков не отмечается, так как шунтирующий контур короткий, а кровоток быстрый (150-300 *мл/мин*).

* Государственная программа бесплатной медицинской помощи престарелым *(Прим. пер.)*

Для создания артериовенозных фистул успешно используются инфильтрационная анестезия, блокада подмышечного сплетения и общая анестезия (см. Гл. 52 и 53). Однако не стоит забывать о мерах предосторожности во время анестезии. Уремические пациенты могут быть истощены, в этих случаях требуются меньшие дозы препаратов, включая местные анестетики. Комбинация гиперкалиемии, ацидоза и гипергидратации могут вызвать повышенную чувствительность миокарда, поэтому местные анестетики с адреналином должны использоваться с осторожностью. Если используется адреналин, то обычно не требуются концентрации выше чем 1:200 000, концентрации 1:400 000 часто вполне достаточно. Блокада плечевого сплетения может значительно облегчить введение канюли за счет аналгезии и периферической вазодилятации. Bromage и Gertel[68a] выявили, что длительность блокады плечевого сплетения у пациентов с почечной недостаточностью на 38% короче, чем у нормальных пациентов. Однако эти данные не были подтверждены при последующих исследованиях у пациентов с почечной недостаточностью.[68b]

Сохранение почечной функции

Проведение исследований методик, сохраняющих почечные функции, затруднительно, поскольку ОПН имеет несколько этиологических факторов, встречается в различных клинических условиях, развивается у пациентов с нормальными почками и на фоне предшествующих почечных заболеваний, а терапия начинается до или после наступления текущего эпизода почечной недостаточности (см. Гл. 96). Установлено, что у 5% госпитализированных пациентов отмечается почечная недостаточность, что приводит к 50% смертности. Поэтому важной целью является оптимизация лечения пациентов с почечной недостаточностью и сохранение почечной функции в периоперационном периоде. В стратегии сохранения почечной функции крайне важным является поддержание адекватной доставки кислорода за счет адекватного объема циркулирующей крови и кислородной емкости крови.

Допамин использовался на протяжении десятилетий для предупреждения и лечения почечной недостаточности. Применение допамина критиковалось в связи, недостаточным количеством больших проспективных рандомизированных клинических исследований, демонстрирующих долговременный положительный исход. Исследование достаточной статистической силы, проведенное на септических пациентах в интенсивной терапии, выявило, что допамин в дозе 2 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$* на протяжении практически 4 дней не мог обеспечить защиту от дисфункции почек.[69] Большой мета-анализ, выполненный Friedrich и колл.,[70] включавший 3359 пациентов из 61 исследования по использованию допамина в дозе 5 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$* и меньше, выявил увеличение диуреза на 24% на первый день терапии, однако сывороточные показатели креатинина и клиренса креатинина в эти сутки изменились незначительно. В целом терапия допамином не оказывает влияния на смертность, необходимость заместительной почечной терапии и риск возникновения побочных эффектов. Использование агониста D_1 рецепторов фенолдопама по показаниям, не утвержденным государственными регулирующими органами, вызвало интерес с точки зрения сохранения почечной функции. В мета-анализе, выполненном Landoni и колл.[71], включающем 1290 пациентов из 16 рандомизированных контролируемых исследований, включая пациентов интенсивной терапии и больных после обширных операций, было выявлено, что фенолдопам уменьшает необходимость заместительной почечной терапии и смертность при остром повреждении почек. Авторы предупреждают, что требуется большое мультицентровое исследование для подтверждения этих результатов.

Существуют данные, что маннитол обладает протективным эффектом на почки в случае использования при терапии преишемического повреждения почек. Предполагаемое положительное влияние связано с ренальной вазодилятацией за счет простагландинового эффекта, связывания свободных радикалов кислорода и уменьшения гидроксильного повреждения, а также поддержания и увеличения продукции мочи вследствие осмотического диуретического эффекта и уменьшения тубулярной обструкции. Петлевые диуретики продолжают использоваться в клинической практике без воспроизводимых данных нефропротективного эффекта в периоперационном периоде. Проведенный Ho и Sheridan[72] мета-анализ по оценке необходимости почечной заместительной терапии и смертности включал 849 пациентов из 23 рандомизированных контролируемых исследований. Анализ выявил отсутствие каких-либо значительных данных в поддержку использования фуросемида. При нефропатии, вызванной введением контраста, использовались и оценивались в основном антиоксидант *N*-ацетилцистеин и внутривенная инфузия $NaHCO_3$, а полученные данные были противоречивы в отношении их нефропротективных свойств. При анализе 12 мета-анализов значения *N*-ацетилцистеина при внутривенном введении контраста в 9 исследованиях выявлено его положительное влияние на почечную функцию.[73] Значительная гетерогенность исследований являлась основной причиной невозможности сделать заключение о положительном эффекте терапии *N*-ацетилцистеином.

Существуют несколько публикаций по проблеме нефропротективной терапии касательно использования предсердного натрийуретического пептида, теофиллина, допексамина (β_2-агонист), блокаторов кальциевых каналов, простагландина E_1, фактора роста, гемодиализа и гемофильтрации. Результаты этих клинических исследований часто не совпадают с данными других подобных исследований и пока не могут быть рекомендованы для клинической практики как часть стандартной нефропротективной стратегии.

Операции на мочеполовой системе

Трансуретральная резекция простаты

Патофизиология гипертрофии простаты

Предстательная железа состоит из четырех плотно интегрированных зон – передней, периферической, центральной и переходных частей. Каждая зона состоит из железистой, гладкомышечной и фиброзной ткани. Все четыре зоны окружены капсулой. Железа богато кровоснабжается. Артерии и вены проникают через капсулу простаты и разветвляются внутри железы. Венозные синусы, прилегающие к капсуле, отличаются большим размером. Узелки начинают развиваться на четвертом десятке жизни в переходных зонах и формируют среднюю, лате-

ральную и заднюю доли. Средняя и задняя доли наиболее часто ассоциируются с симптомами обструкции мочевыводящих путей.[74]

Хирургические вмешательства

Трансуретральная резекция простаты (ТУРП) выполняется с помощью резектоскопа, который вводится через уретру, после чего выполняется электрорезекция и коагуляция металлической петлей. Резецируется как можно больше ткани простаты, однако капсула железы сохраняется. При повреждении капсулы большое количество ирригационного раствора абсорбируется в сосудистое русло, перипростатическое и ретроперитонеальное пространство.

При ТУРП достаточно часто отмечается кровотечение, но оно, как правило, хорошо контролируется; однако, если открыты большие венозные синусы, гемостаз становится проблематичным. Если кровотечение становится неконтролируемым, вмешательство следует остановить как можно быстрее. В мочевой пузырь должен быть заведен катетер Фолея, который затем подтягивается. Раздутая манжета катетера оказывает латеральное давление на ложе простаты и уменьшает кровотечение. Кровотечение, требующее трансфузии, отмечается в 2,5% всех ТУРП вмешательств.[75]

Ирригационные растворы

Идеальный ирригационный раствор для ТУРП должен быть изотоничным, не проводить электрический ток, быть нетоксичным, прозрачным, простым в стерилизации и недорогим. Такого раствора не существует. Дистиллированная вода не проводит электрический ток, недорогая, и обладает прекрасными оптическими свойствами, но очень гипотонична. При абсорбции больших количеств в сосудистое русло обычная вода вызывает гемолиз, шок и почечную недостаточность.

В настоящее время доступно большое количество практически изотонических ирригационных растворов. Наиболее распространенными являются 1,2% и 1,5% глицин, 3-5% маннитол, 2,5-4% глюкоза, 3,5% сорбитол, цитал (смесь 2,7% сорбитола и 0,54% маннитола) и 1% мочевина (Табл. 65-14). Эти растворы умышленно сделаны слегка гипотоничными для сохранения их прозрачности.

Несмотря на то, что они не вызывают значительного гемолиза, чрезмерная абсорбция этих ирригационных растворов может привести к другим осложнениям, таким как отек легкого и гипонатриемия. Кроме этого, растворы могут иметь свои побочные эффекты. Глицин может оказывать токсическое действие на сердце и сетчатку, маннитол быстро увеличивает объем циркулирующей крови и может приводить к отеку легких у кардиальных пациентов, а глюкоза может вызвать тяжелую гипергликемию у пациентов с диабетом. Детали этих осложнений обсуждаются ниже.

Табл. 65-14 Осмоляльность ирригационных растворов, используемых для трансуретральной резекции простаты

Раствор	Осмоляльность *(мОсм/кг)*
1,2% глицин	175
1,5% глицин	220
3,5% сорбитол	165
5% маннитол	275
цитал (см. текст)	178
2,5% глюкоза	139
1% мочевина	167

Замена дистиллированной воды на практически изотонические растворы позволяет избежать гемолиза и его последствий как осложнения ТУРП. Уменьшилось количество тяжелых нарушений ЦНС, в виде комы и судорог, связанных с выраженной гипонатриемией. Однако другая проблема, связанная с абсорбцией больших объемов ирригационной жидкости, – гипергидратация – все еще остается.

Методики анестезии

Спинальная анестезия является наиболее часто используемой методикой для ТУРП в Соединенных Штатах и считается методом выбора многими анестезиологами. Спинальный блок обеспечивает адекватную анестезию для пациента, а также хорошую релаксацию дна таза и промежности для хирурга. Так как пациент находится в сознании, симптомы и признаки интоксикации водой и перегрузки жидкостью могут быть замечены раньше. Случайная перфорация мочевого пузыря также распознается проще, если уровень спинального блока ограничен T10, в этом случае у пациента будет отмечаться боль в животе и плече. Адекватная региональная анестезия для ТУРП включает достижение такого уровня блока, который прерывает передачу сенсорных импульсов от простаты и шейки мочевого пузыря. Кроме этого, в расчет необходимо принимать неприятные ощущения, связанные с растяжением мочевого пузыря.[76,77]

Как объяснялось ранее, ощущение висцеральной боли из простаты и шейки мочевого пузыря передается афферентными парасимпатическими волокнами, идущими из второго и третьего сакральных корешков вместе со спланхническими нервами таза. Ощущения от мочевого пузыря проводятся симпатическими нервами подчревного сплетения, происходящими от нервных корешков на уровне T11 – L2. При региональной анестезии необходимо достигнуть блока на уровне T10 для того, чтобы убрать дискомфорт, связанный с растяжением мочевого пузыря и другими аспектами этого вмешательства; однако менее высокий уровень сенсорного блока часто будет достаточен для меньших повреждений. В одном из исследований контролировали давление в мочевом пузыре, удерживая его на низком уровне, уровень анестезии до T12 или L1 был адекватный, но среднепоясничный блок до уровня L3 был недостаточный.[78] Уровень сенсорной блокады выше T9 не рекомендуется, поскольку в этом случае боль, связанная с капсулой (т.е. боль при перфорации капсулы простаты), не будет ощущаться в случае перфорации.

Субарахноидальная анестезия, как правило, более предпочтительна, чем продленная эпидуральная, по следующим причинам. Технически она более проста для выполнения у пожилых пациентов, а операции обычно не очень длительные. При экстрадуральных методиках периодически наблюдается неполная блокада сакральных нервных корешков, чего обычно нет при субарахноидальной анестезии.

Каудальная и сакральная блокады также эффективно используются при хирургии простаты, а растяжение мочевого пузыря избегается за счет использования постоянной ирригации. Каудальная анестезия эффективно использовалась у пациентов высокого риска при лазерной простатэктомии.[79] Основным преимуществом

этой методики является гемодинамическая стабильность. Некоторыми анестезиологами для ограниченных ТУРП вмешательств пропагандируется местная инфильтрация промежности и лоно-простатической ямки, хотя интраоперационная аналгезия в результате местной инфильтрации уступает качеству спинального блока. Общая анестезия может быть необходима пациентам, требующим респираторной или гемодинамической поддержки, при наличии противопоказаний к региональной анестезии или при отказе пациентов от нее.

Преимущества региональной анестезии над общей анестезией

Региональная анестезия предлагает различные преимущества над общей анестезией при ТУРП (см. Гл. 51). По сравнению с общей анестезией при использовании региональной риск развития тромбоза глубоких вен ниже, объем кровопотери меньше. Уменьшение интраоперационной кровопотери во время региональной анестезии, кроме ТУРП, было также зафиксировано и на других операциях в области таза, таких как цистэктомия или большие влагалищные операции.[80] Вторичное снижение системного артериального давления вследствие симпатической блокады, вызываемой региональной анестезией, не является единственным фактором, снижающим кровопотерю. Данные исследований показывают, что периферическое венозное давление и центральное венозное давление уменьшаются во время региональной анестезии и спонтанной вентиляции. Предполагается, что снижение периферического венозного давления может привести к снижению кровопотери при операциях на простате и других вмешательствах.

Дополнительными факторами, влияющими на кровопотерю во время ТУРП, являются васкуляризация, размер железы и продолжительность операции. Усиление фибринолиза во время резекции простаты, являющегося результатом высвобождения урокиназы из ткани предстательной железы, служит дополнительным моментом, влияющим на кровопотерю. Другие факторы, определяющие кровопотерю во время ТУРП, включают в себя количество открытых синусов во время резекции, наличие инфекции и воспаление простаты в результате повторных или текущей катетеризации. Эти факторы затрудняют проведение анализа исследований касательно кровопотери при ТУРП, так же как и формирование окончательных данных на основании мета-анализа.[75,77]

Пациенты с простатэктомией находятся в группе риска формирования тромбоза глубоких вен по нескольким причинам, включая пожилой возраст, наличие злокачественного процесса, заболевания сердца, наличие варикозных вен и ожирение. В этом случае увеличение кровотока вследствие симпатической блокады при региональной анестезии может играть положительную роль в снижении риска образования тромбоза глубоких вен.[81] Последние данные также подтверждают более ранние предположения, что региональная анестезия снижает тенденцию к гиперкоагуляции в послеоперационном периоде и помогает поддерживать нормальную свертываемость и функцию тромбоцитов; считается, что эти изменения происходят вследствие модуляции нейроэндокринного ответа на повреждение тканей. Существуют данные, что гомеостаз нейроэндокринной системы и иммунный ответ лучше сохраняются при региональной анестезии, чем после общей.[81]

ТУРП связан с определенным набором осложнений с анестезиологическим подтекстом. При выборе методики анестезии эти проблемы должны быть рассмотрены вместе с обычными показателями, такими как общее здоровье пациента, продолжительность вмешательства, предпочтения хирурга и пациента.

Использование региональной анестезии при ТУРП дает анестезиологу преимущество интраоперационного мониторинга сознания. Избыточная абсорбция ирригационной жидкости во время вмешательства вызывает большое количество разных проблем с последствиями для сердечно-сосудистой и нервной систем. Изменения в состоянии ментального статуса пациента являются ранним индикатором чрезмерной абсорбции ирригационного раствора. Более полно эти изменения описываются в следующем разделе.

Визуальные расстройства, такие как нарушение резкости зрения и транзиторная слепота, имеют связь с ТУРП (см. Гл. 90). Считается, что в основе этих и других нарушений ЦНС лежит биотрансформация абсорбированного глицина в аммиак. Другим потенциальным осложнением во время ТУРП является перфорация мочевого пузыря вследствие перерастяжения ирригационной жидкостью или контакта резектоскопа со стенкой мочевого пузыря. Пациенты, находящиеся в сознании, могут отмечать симптомы перфорации намного раньше, чем это станет очевидным для хирурга, предупреждая таким образом бригаду в ранние сроки. Симптомы и признаки перфорации мочевого пузыря включают брадикардию, гипотензию, беспокойство, обильное потоотделение, тошноту, боль в животе, одышку, боль в плече и икоту. Экстраперитонеальная перфорация может проявляться как боль в периумбиликальной, паховой или надлобковой областях. Интраперитонеальная перфорация мочевого пузыря встречается менее часто и может вызвать симптомы, связанные с раздражением диафрагмы (боль, иррадиирующая в верхнюю часть живота, предсердечную область, плечо или шею).[81]

Региональная анестезия при ТУРП дает некоторые преимущества по сравнению с общей анестезией. Несмотря на то, что интраоперационный мониторинг электролитов является полезной методикой, изменения ментального статуса у пациентов, находящихся в сознании, обеспечивают более раннюю диагностику электролитных нарушений. Как было замечено ранее, перфорация мочевого пузыря раньше распознается у пациентов, находящихся в сознании или в состоянии легкой седации.

Сенсорный уровень блокады выше Т9 нежелателен, так как боль, вызванная перфорацией капсулы простаты (капсулярный признак), не будет очевидна при развитии этого осложнения. Другим преимуществом региональной анестезии при ТУРП является снижение потребности в аналгетиках в раннем послеоперационном периоде по сравнению с общей анестезией.[82]

Смертность и заболеваемость после трансуретральной резекции простаты

Несмотря на то, что спинальная анестезия дает определенные преимущества по сравнению с общей анестезией при ТУРП, смертность и другие маркеры исхода одинаковы в обеих группах. Дебаты касательно самого безопасного анестетика для простатэктомии идут с 1924 г. и вскоре после этого набрали популярность сторонники региональной анестезии.[83] В настоящее время 30-дневная смертность, связанная с ТУРП, составляет 0,2-0,8%.[77] Уровень смертности одинаковый в группах региональной и общей анестезии.[84] Однако при уровне смертности 0,2% требуется исследовать намного больше пациентов, чем

было сделано до этого, чтобы прийти к серьезным и статистически значимым результатам.[76] Уровень заболеваемости по данным одного из исследований составляет 18%.[77] Увеличение заболеваемости было обнаружено у пациентов при продолжительности резекции свыше 90 *мин*, размере железы больше 45 *г*, острой задержке мочи и возрасте старше 80 лет.[77] Ashton и колл.[85] исследовали 250 мужчин после ТУРП и выявили один случай послеоперационного инфаркта миокарда (0,4%), который привел к смерти. Частота развития послеоперационных осложнений, включая инфаркт миокарда, ТЭЛА, цереброваскулярные проблемы, транзиторные ишемические атаки, почечную недостаточность, печеночную недостаточность, необходимость продленной вентиляции, оказалась одинаковой при сравнении групп региональной и общей анестезии.[75,77]

Многие авторы изучали послеоперационную когнитивную функцию после ТУРП под региональной и общей анестезией. Большинство исследований не смогли показать значительной разницы в когнитивной функции у пациентов после региональной и общей анестезии.[86] Послеоперационные изменения в поведении после ТУРП, вероятно, связаны с абсорбцией жидкости и увеличением церебральной жидкости; исследования с использованием церебральной оксиметрии подтвердили эту взаимосвязь.[87] Предоперационные нарушения ментального статуса у пожилых пациентов также влияют на послеоперационную ментальную функцию, что является еще одним доводом против использования глубокой седации у этих пациентов.

Осложнения трансуретральной резекции простаты

Абсорбция ирригационного раствора

В связи с тем, что предстательная железа имеет большие венозные синусы, неизбежна абсорбция ирригационного раствора. Абсорбция раствора подчиняется простым принципам: (1) высота стояния емкости с ирригационным раствором над уровнем хирургического стола определяет гидростатическое давление, перемещающее жидкость в вены и синусы простаты; (2) количество абсорбированной жидкости прямо пропорционально времени резекции. В среднем за одну минуту резекции всасывается 10-30 *мл* жидкости, а при некоторых вмешательствах, длящихся до 2 *ч*, абсорбция может достигать 6-8 *л*. Будут ли у пациента осложнения, связанные с абсорбцией ирригационной жидкости, зависит от типа и количества раствора.[88,89]

Гиперволемия, гипонатриемия и гипоосмоляльность

Такие растворы, как физиологический или Рингер-лактат, в случае абсорбции хорошо переносятся организмом, однако они являются высокоионизированными и облегчают рассеивание высокочастотного тока от монополярного резектоскопа. Неэлектролитные растворы, такие как глюкоза, мочевина, глицин, маннитол, сорбитол, цитал заменили дистиллированную воду. Среди всех ирригационных растворов, доступных в настоящее время (см. Табл. 65-14) глицин и цитал используются чаще всего.[88]

Замена дистиллированной воды на практически изоосмотические растворы исключила гемолиз из списка осложнений ТУРП. Частота развития тяжелых нарушений ЦНС, связанных с выраженной гипонатриемией, таких как судороги и кома, уменьшилась[89]; однако сохраняется другая серьезная проблема, обусловленная абсорбцией больших объемов ирригационного раствора – гипергидратация. При обычных условиях только от 20% до 30% перелитых кристаллоидных растворов остается во внутрисосудистом пространстве, остальное переходит в интерстициальное пространство. При увеличении внутрисосудистого давления облегчаются переход жидкости в интерстициальное пространство и развитие отека легких. Развитие симптомов перегрузки жидкостью у определенного пациента зависит от состояния сердечно-сосудистой системы, объема и скорости абсорбции ирригационного раствора и объема кровопотери во время операции.[89]

Данная ситуация является динамичной и требует внимательного наблюдения за пациентом. В этом отношении эпидуральная или спинальная анестезия, сопровождающаяся только легкой седацией, имеют преимущество в том, что позволяют использовать субъективные ощущения пациента для оценки его состояния во время операции. Более того, это позволяет избежать депрессии сердечно-сосудистой системы, связанной с использованием мощных ингаляционных анестетиков. Другим преимуществом региональной анестезии является симпатический блок, который вызывает увеличение емкости венозного русла, что позволяет сгладить интраоперационную жидкостную нагрузку. Когда действие блока заканчивается, венозная емкость быстро снижается, что может привести к перегрузке жидкостью.

Перегрузка жидкостью вследствие значительной абсорбции ирригационного раствора обычно сопровождается гипонатриемией и гипоосмоляльностью. ТУРП – синдром обычно описывался, как состояние, вызванное гипонатриемией и последующей водной интоксикацией. В настоящее время общепризнано, что классические признаки поражения ЦНС при ТУРП – синдроме вызываются не гипонатриемией как таковой, а возникают вследствие сопутствующей острой гипоосмоляльности, что приводит к перемещению воды в клетку и вызывает отек мозга.[88,89]

Использование неэлектролитных изоосмотических ирригационных растворов уменьшает риск развития тяжелых осложнений со стороны ЦНС, так как при этом не отмечается гипоосмоляльности внеклеточной жидкости, и, таким образом, избегается развитие отека мозга.[88,89] Возможно, что симптомы со стороны ЦНС отмечаются вследствие того, что частота и продолжительность гипонатриемии остаются неизменными. Концентрация внеклеточного натрия должна быть в физиологических пределах для деполяризации возбудимых клеток и создания потенциала действия. Симптомы со стороны ЦНС, которые включают раздражительность, чувство страха, замешательство и головную боль, являются ранними предупреждающими признаками быстро развивающейся гипонатриемии. Дальнейшее развитие гипонатриемии (натрий ≤102 *ммоль/л*) и снижение осмоляльности сыворотки ведут к развитию судорог и комы. Проблемы с ЦНС становятся очевидными при снижении уровня натрия менее 120 *ммоль/л*. Сердечно-сосудистые эффекты тяжелой гипонатриемии включают отрицательный инотропный эффект, гипотензию и нарушения ритма. При уровне натрия ниже 115 *ммоль/л* изменения ЭКГ проявляются в виде расширения QRS и подъема сегмента ST.[81]

При уровне внеклеточного натрия менее чем 100 *ммоль/л* происходят потеря сознания и развитие судорог.[89] Вследствие гипонатриемии могут отмечаться симптомы и признаки сердечно-сосудистой дисфункции в виде аритмии, гипотензии и отека легких.[90] Однако часто невозможно отделить более поздние события от нарушений, приписываемых перегрузке жидкостью.

Токсичность глицина

С начала 80-х гг. внимание анестезиологов было обращено к абсорбции глицина ($HO_2—CCH_2—NH_2$), заменимой аминокислоте, как к возможной причине некоторых проблем ЦНС, связанных с ТУРП. В одной из публикаций было описано пять случаев транзиторной слепоты, возможной причиной которых была токсичность глицина.[91] Распределение глицина схоже с аминомасляной кислотой, которая является тормозным нейромедиатором в головном мозге; предполагается, что глицин является основным тормозным медиатором в спинном мозге и стволе головного мозга.[91] Нормальный уровень глицина в плазме составляет 13-17 *мг/л*, в то время как в течение одного из эпизодов слепоты он составил 1029 *мг/л*. Двенадцать часов спустя уровень глицина в этом случае снизился до 143 *мг/л*, и к этому моменту зрение восстановилось; однако абсолютной корреляции между уровнем глицина в плазме и токсичностью в ЦНС установлено не было, следовательно, это необходимо рассматривать как интересную, но пока еще теоретическую взаимосвязь. Глицин также связан с депрессией миокарда и изменениями гемодинамики при ТУРП-синдроме.[92]

Токсичность аммиака

Абсорбция глицина может приводить к токсичности на уровне ЦНС в результате окислительной биотрансформации глицина в аммиак.[93,94] В сообщении о трех случаях замедленного пробуждения после ТУРП была отмечена высокая концентрация аммиака в крови,[93] при этом уровень аммиака в крови составлял 500 *М*.[94] Считается, что ухудшение функции ЦНС происходит при повышении уровня аммиака свыше 150 *М*. В проспективном исследовании по изучению метаболизма глицина было выявлено, что уровень аммиака в крови был увеличен в послеоперационном периоде у 12 из 16 пациентов, которым использовался 1,5% глицин для ирригации в ходе ТУРП.[93] Помимо этого, при измерении уровня глицина в крови было обнаружено, что уровни глицина и аммиака не коррелировали и преобладало скорее обратное взаимоотношение. Высокий уровень аммиака не ассоциировался с симптомами токсичности в ЦНС. Несмотря на то, что исследователи предполагают, что задержка пробуждения и другие симптомы со стороны ЦНС были связаны с токсичностью аммиака, до сих пор неясно, является ли эта гипотеза правильной.

Перфорация

Другим распространенным осложнением ТУРП является перфорация мочевого пузыря.[95] Перфорации обычно происходят при трудных резекциях при работе режущей петлей или электроножом. В некоторых случаях это делается кончиком резектоскопа или происходит при перерастяжении мочевого пузыря ирригационным раствором. Большинство перфораций являются экстраперитонеальными, и пациент, находящийся в сознании, чувствует боль в околопупочной, паховой или надлобковой области; кроме этого, уролог может заметить нерегулярный возврат ирригационной жидкости. Менее часто перфорация происходит через стенку пузыря и является интраперитонеальной, или большая экстраперитонеальная перфорация может распространиться и на брюшину. В этих случаях боль может ощущаться в верхней части живота или иррадиировать от диафрагмы в область сердца и плеча. При этом осложнении были зафиксированы и другие симптомы и признаки, такие как бледность, потоотделение, ригидность передней брюшной стенки, тошнота и рвота, гипотензия; количество и тяжесть этих признаков зависят от локализации и размера перфорации, а также от типа ирригационного раствора. В одном из ранних исследований исследовался риск осложнений при ТУРП в серии из 2015 пациентов, перфорация была зафиксирована у 25 пациентов (1,2%).[96] Четыре смертельных исхода и пять дополнительных больших осложнений были отмечены у 12 пациентов, которым была выполнена надлобковая цистостомия более чем через 2 *ч* после перфорации. В большинстве этих случаев ирригационным раствором была дистиллированная вода, и не совсем ясно, насколько данные о смертности и заболеваемости в этом случае клинически значимы.

Транзиторная бактериемия и септицемия

Простата может быть источником бактерий, что может привести к интра- и послеоперационной бактериемии через венозные синусы. Этот риск увеличивается еще больше при наличии мочевого катетера. Бактериемия обычно протекает бессимптомно и хорошо лечится обычными комбинациями антибиотиков, которые эффективны против грамположительной и грамотрицательной флоры. Однако у 6-7% пациентов может отмечаться септицемия.[77] Наиболее частые проявления включают в себя озноб, лихорадку, тахикардию. В тяжелых случаях отмечаются брадикардия, гипотензия и сердечно-сосудистый коллапс; уровень смертности колеблется от 25% до 75%. В этих случаях рекомендуются агрессивное лечение антибиотиками и поддержка сердечно-сосудистой системы.

Гипотермия

Ирригационные растворы, хранящиеся при комнатой температуре, часто используются во время ТУРП. Потери тепла в результате ирригации и значительной абсорбции этой жидкости могут привести к снижению температуры тела пациента и вызвать дрожь. Использование подогретых ирригационных растворов показало свою эффективность в снижении потерь тепла и профилактике дрожи.[97] Хотя некоторые верят, что подогретые растворы могут усиливать кровотечение вследствие вазодилятации, это опровергается целым рядом работ, в частности, Heathcote и Dyer.[98] Использование системных и интратекальных опиоидов уменьшает послеоперационную дрожь, вызванную холодом.[99]

Кровотечение и коагулопатия

Гипертрофированная простата высоко васкуляризирована, поэтому интраоперационное кровотечение может быть значительным. Кровь смывается в емкость, где смешивается с большим количеством ирригационного раствора, поэтому оценка кровопотери неточна и крайне затруднена. Попытки определить количество кровопотере, основываясь на времени резекции (от 2 до 5 *мл/мин*) и размере железы в граммах (от 20 до 50 *мл/г*), в лучшем случае дают лишь очень грубое представление о кровопотери, поэтому для лучшей оценки величины кровопотери и необходимости трансфузии необходимо мониторирование показателей жизнедеятельности и повторное определение гематокрита. В связи с широким распространением адренергических рецепторов в ткани предстательной железы использование адренергических антагонистов может вызвать вазоконстрикцию кровеносных сосудов простаты и уменьшить кровопотерю.

Аномальное кровотечение после ТУРП отмечается менее чем в 1% случаев; некоторые клиницисты считают, что это происходит вследствие системного фибринолиза. Простата выделяет активатор плазминогена, который конвертирует плазминоген в плазмин. Другие врачи полагают,

что фибринолиз происходит по причине диссеминированного внутрисосудистого свертывания, провоцируемого системной абсорбцией резецированной ткани простаты, которая богата тромбопластином.[75] Если подозревается первичный фибринолиз, может быть эффективно внутривенное введение аминокапроновой кислоты в дозе 4-5 *г* в течение первого часа с последующим введением 1 *г/ч*.[75]

Лечение ТУРП синдрома

Лечение ТУРП-синдрома (Табл. 65-15) состоит из ограничения жидкости и назначения петлевых диуретиков, таких как фуросемид. Гипертонический раствор (3% натрия хлорид) редко бывает необходим и должен рассматриваться только у пациентов с тяжелой гипонатриемией. Осложнения ЦНС, связанные с гипертоническим раствором натрия хлорида, включают отек мозга и демиелинизацию моста головного мозга.[76,89] При необходимости следует обеспечить поддержку сердечно-сосудистой системы.

При планировании анестезиологического обеспечения при ТУРП необходимо подумать о позиции пациента. Обычно ТУРП выполняется в литотомической позиции с небольшим наклоном по Тренделенбургу. Эта позиция приводит к изменениям легочного кровотока, снижению легочного комплайнса, краниальному смещению диафрагмы и снижению параметров легочных объемов, например, остаточного объема, функциональной остаточной емкости, дыхательного объема, жизненной емкости. Может увеличиваться преднагрузка. Часто отмечается повреждение малоберцового, седалищного и бедренного нервов.[76]

Лазерная простатэктомия, криохирургия и радиочастотная абляция

В последнее время среди урологов возобновился интерес к лазерной простатэктомии, которая выполнялась в нескольких центрах. Базируясь на начальном опыте, предполагалось, что в ближайшем будущем она заменит обычную ТУРП. Неодимовый лазер (иттрий-алюминиевый гранат; YAG) был заменен гольмиевым и калий-титанил-фосфатным (KTP) лазерами. Эти лазеры дают различный уровень коагуляции и испарение ткани предстательной железы. Основным преимуществом перед обычной ТУРП-методикой является минимальная кровопотеря (от 50 до 70 *мл*) и минимальная абсорбция жидкости, что должно практически полностью нивелировать два основных осложнения ТУРП; однако появились другие потенциальные осложнения, такие как выход за пределы капсулы железы и отторжение некротических остатков предстательной железы в послеоперационном периоде с последующей обструкцией мочевыводящих путей и задержкой мочи.[100-104] Кроме того, при работе необходимо предусмотреть защиту глаз и меры по эвакуации дыма.[105] У больных в критическом состоянии при лазерной простатэктомии с успехом использовалась каудальная анестезия, поскольку применение постоянной ирригации вместе с минимальным кровотечением устраняет необходимость обильной ирригации и минимизирует растяжение мочевого пузыря.[79]

В системном обзоре рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих эффективность и безопасность методик лазерной простатэктомии по сравнению с ТУРП для симптоматической доброкачественной простатической обструкции, авторы обнаружили, что ТУРП обеспечивает несколько лучшее восстановление мочевых симптомов и характеристик потока. Вмешательства с использованием лазера сопровождались меньшим количеством трансфузий, стриктур и более короткой госпитализацией. Тем не менее после лазерных вмешательств повторные операции проводились чаще.[106]

В то время как криохирургия является сложной методикой и не набрала большой популярности, радиочастотная абляция простаты стала весьма обещающей методикой и может быть выполнена в амбулаторных условиях под местной анестезией или региональной блокадой.

Новые методики трансуретральной резекции простаты

Традиционный монополярный электрод и описанная выше лазерная ТУРП-терапия в настоящее время соперничают с новыми уретральными методиками резекции простаты. Биполярная электродная резекция и следующее поколение лазеров представляют собой альтернативные методики при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Преимуществом резекции с помощью биполярного электрода является то, что для профилактики осложнений, связанных с гипоосмоляльными ирригантами мочевого пузыря, такими как глицин, может быть использован физиологический раствор. Устройства для лазерной терапии обеспечивают энергию испарения, создавая тонкую зону резекции – коагуляции, которая также может создаваться при использовании физиологического раствора в качестве ирриганта. Обе методики терапии предупреждают чрезмерное кровотечение, скорее увеличивают, чем сокращают время резекции и уменьшают продолжительность госпитализации. Hanson и колл.[107] в своем исследовании рассмотрели анестезиологические последствия применения новых методик лазерной резекции простаты. Описанные преимущества включали минимальную абсорбцию ирригационного раствора, низкий риск развития ТУРП-синдрома, потенциальную возможность выполнения вмешательства у пациента, принимающего антикоагулянты, возможность выполнения в амбулаторных условиях; меньшее внимание уделено региональной анестезии, как предпочтительной методике.

Табл. 65-15 Симптомы и признаки синдрома трансуретральной резекции простаты

Сердечно-сосудистые и дыхательные	Центральная нервная система	Метаболические	Другие
Гипертензия	Возбуждение/нарушения сознания	Гипонатриемия	Гипоосмоляльность
Бради/тахиаритмии	Судороги	Гиперглицинемия	Гемолиз
Застойная сердечная недостаточность	Кома	Гипераммониемия	
Отек легких и гипоксемия	Нарушения зрения (слепота)		
Инфаркт миокарда			
Гипертензия			

Лазерная литотрипсия

Лазерная литотрипсия используется при наличии мочеточниковых камней, которые низко стоят в мочеточнике или не поддаются экстракорпоральной литотрипсии. Пульсирующий лазер генерирует волны длиной 504 *нм* зеленого цвета.[108] Этот лазерный пучок легко абсорбируется камнями, и высвобождаемая пульсирующая энергия вызывает дезинтеграцию камней. Луч переносится с помощью неизолированного провода, проведенного через жесткий уретероскоп, который длиннее и более заострен, чем цистоскоп, поэтому при его использовании существует риск перфорации мочеточника. В идеальном варианте необходимо проведение общей анестезии с миорелаксацией, для того чтобы избежать движений пациента. При выборе региональной анестезии в данном случае рекомендуется уровень T8 – T10. Неизолированный лазерный провод может быть острым и способен вызвать повреждение слизистой мочеточника. Лазерный пучок плохо абсорбируется эритроцитами и другими тканями, что обеспечивает защиту тканей от коагуляции и термического повреждения. В связи с тем, что лазерный луч может отражаться, необходимо использовать защиту для глаз. Во всех случаях отмечается некоторая гематурия, поэтому рекомендуется хорошая инфузионная терапия.[108]

Лапароскопическая хирургия в урологии

Урологическая лапароскопическая хирургия продолжает внедрять новые хирургические подходы для лечения заболеваний, которые прежде выполнялись открытым доступом. В настоящее время рутинно выполняются лапароскопические операции по поводу варикоцеле и паховой грыжи, при феохромоцитоме вненадпочечниковой локализации, проводятся адреналэктомия, частичная адреналэктомия, удаление камней почечной лоханки и мочеточника, нефрэктомия, радикальная простатэктомия, нефропексия, пиелопластика, частичная нефрэктомия, цистэктомия. Многие из этих операций по поводу резекции опухоли и реконструкции проводятся с робот-ассистированием. Во время робот-ассистированной лапароскопической операции хирург располагается в операционной, работая с компьютерной консолью с 3D компьютерной моделью операционного поля вне операционного стола. Управление инструментами робота, вставленными через лапароскопические троакары, осуществляется с консоли оператора.

При радикальной простатэктомии целью лапароскопической хирургии является снижение периоперационной заболеваемости по сравнению с обычной хирургией и возможность более аккуратного выполнения хирургического вмешательства. Качество хирургического вмешательства может быть улучшено за счет более четкой визуализации операционного поля в результате оптического увеличения и маневренности лапароскопа, что обеспечивает не достижимый до настоящего времени анатомический обзор. Лапароскопический подход не только улучшает послеоперационное течение, но и позволяет обеспечить сохранность перипростатических сосудистых, мышечных и нейроваскулярных структур.[109]

Исключительно сложной задачей в нефрон-сохраняющей лапароскопической хирургии является достижение успешной ренальной гипотермии для сохранения почки во время окклюзии почечной артерии. Методики, описанные для ренальной гипотермии, включают охлаждение поверхности почки лапароскопически доставленным дробленым льдом (предпочтительная методика), эндоскопическую ретроградную инфузию холодного солевого раствора и трансартериальную ренальную гипотермию с помощью катетеризации бедренной артерии.

Несмотря на то, что при урологических вмешательствах существуют обычные осложнения, характерные для лапароскопии (см. Гл. 68), необходимо выделить две специфичные проблемы. Поскольку органы мочеполовой системы располагаются в основном в забрюшинном пространстве с его сообщениями с грудной клеткой и подкожной жировой клетчаткой, возможны проникновение и распространение углекислого газа по этим анатомическим структурам. У этих пациентов часто отмечается подкожная эмфизема, которая может распространяться вплоть до головы и шеи.[110] В наиболее тяжелых случаях могут быть скомпрометированы верхние дыхательные пути в связи с наличием углекислого газа в подслизистом слое и отеком глотки. Необходимо помнить об этом осложнении до экстубации пациентов. Во-вторых, эти вмешательства имеют тенденцию быть продолжительными, что позволяет абсорбироваться значительному количеству углекислого газа и приводит к ацидемии и выраженному ацидозу.[110] В связи со значительным увеличением интраабдоминального и интраторакального давления в результате нагнетания углекислого газа предпочтительны позиция Тренделенбурга с сильным наклоном и общая анестезия с контролируемой вентиляцией как метод выбора. Вопреки адекватной гидратации может отмечаться интраоперационная олигурия с последующим мочевыделением сразу после операции. Несмотря на то, что точный механизм неизвестен, считается, что это связано с увеличением периренального давления, вызываемого инсуфлированием газа в ретроперитонеальное пространство.

Экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия

Дистанционная экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия (ДУВЛ) является методом выбора для дробления камней почек и верхней части мочеточника. В первой клинической модели литотриптора, введенного в клиническую практику (Dornier HM-3), использовалась водная среда в стальной ванной с металлическим креслом для поддерживания пациента в сидячем положении. В некоторых учреждениях такие литотрипторы первого поколения используются до сих пор, и работа с ними сопряжена с решением сложных задач, связанных с физиологией погружения и мониторинга. Второе и третье поколение литотрипторов (например, Siemens, Lithostar, Wolf Piezolith, Dornier HM-4, MFL 5000, MPL 9000) в основном эволюционировали в направлении многоцелевого использования, устранения водяной ванны и безболевого решения проблемы. Все литотрипторы имеют одинаковые технологические принципы и состоят из трех основных компонентов: (1) источник энергии, наиболее часто свеча зажигания (в альтернативных случаях электромагнитная мембрана или пьезоэлектрический элемент); (2) система фокусировки ударной волны, такая как эллипсоидные или отражающие зеркала; (3) рентгеноскопия или ультразвук для четкой визуализации и локализации камня.[111]

Технические аспекты

Пациент погружается в воду до уровня ключиц (см. Гл. 100). Электрод (или свеча зажигания), располагающийся в воде у основания тубуса в эллипсе, соединен с генератором, который подсоединен к источнику напряжения 16-24 *кВ*. Электрическая энергия создает искру в зазоре электрода с образованием громкого звука, интенсивным выделением тепла и взрывным испарением воды. Внезапное расширение пузырьков воздуха создает волну давления (ударную волну) с определенными механическими и акустическими свойствами. Ударная волна фокусируется эллипсом в точку фокуса, называемую точка фокуса 2 (F2), в то время как кончик электрода является точкой фокуса 1. Ударная волна распространяется через воду и ткани тела без значительного рассеивания энергии, поскольку импеданс двух сред одинаков. Однако, когда ударная волна достигает поверхности камня, она встречает внезапное изменение импеданса, что вызывает высвобождение энергии сжатия силой в несколько атмосфер. Аналогично этому, на выходе из противоположной поверхности камня происходит переход границы раздела двух сред, и энергия ударной волны высвобождается со взрывом. Повторное применение приводит к разрушению камня. Энергия ударной волны в наибольшей степени концентрируется в зоне F2 и быстро снижается за ее пределами.[112]

Биомеханические эффекты ударно-волновой терапии

Для максимальной эффективности ударной волны камень должен оставаться в точке фокуса F2 во время сеанса терапии.[79] Измерение энергии давления показывает экспоненциальное снижение за пределами этой небольшой зоны. Во время дыхания почки и камни почек следуют движению диафрагмы и совершают движения вверх и вниз. При тщательном изучении этого вопроса для увеличения эффективности терапии были предложены различные режимы ИВЛ, такие как снижение дыхательного объема, увеличение частоты вдохов и высокочастотная струйная вентиляция.[113] Данные других исследователей[114] и широкий клинический опыт успешного применения литотрипсии не поддерживают или не доказывают эффективность рутинного использования этих подходов, которые, помимо всего прочего, добавляют сложности и свои собственные осложнения к этой процедуре.[115] При литотрипсии часто используются региональная анестезия и аналгоседация, при этом спонтанная вентиляция является единственно возможной. Исследования, проведенные на седатированных пациентах с межреберной блокадой и местной инфильтрационной анестезией, показало, что движение камня со спонтанным дыханием во время ДУВЛ в основном ограничено зоной точки фокуса F2.[116]

Обычная вентиляция во время общей анестезии или спонтанное дыхание во время региональной анестезии, как правило, приемлемы для литотрипсии. Периодически для снижения подвижности очень большого камня у бодрствующих пациентов может потребоваться проведение седации путем титрования препаратов, а у пациентов в условиях общей анестезии может быть необходим подбор параметров вентиляции.

Ударная волна должна беспрепятственно достигать камня для его эффективного разрушения. Боковые области должны быть освобождены от любых препятствий, которые могут служить границей разделения сред при распространении энергии ударной волны. Повязки вокруг нефростомы должны быть убраны, и катетер должен быть закреплен вне пути движения волны. Аналогично этому должен быть закреплен эпидуральный катетер. Pandit и колл.[117] обнаружили аномально высокую частоту неудачных литотрипсий у пациентов с фентаниловой эпидуральной аналгезией. Они выявили, что пластырь из пенорезины, использующийся для крепления эпидурального катетера, часто находится на пути распространения ударной волны и абсорбирует 80% энергии.

За исключением тех случаев, когда используются пьезоэлектрические литотрипторы или литотрипторы с очень низкой энергией ударной волны, процедура является болезненной и требует проведения анестезии. Ударная волна вызывает острую жгущую боль по фланку в области входа с ощущением дискомфорта глубокого висцерального давления.

Несмотря на то, что ударные волны проходят через большинство тканей относительно свободно, они действительно вызывают повреждение тканей, выраженность которого зависит от типа ткани и энергии ударной волны на уровне тканей. Кровоподтеки на коже и экхимозы на боковых поверхностях достаточно распространены в области входа волны. Могут появляться болезненные гематомы боковых мышц живота. Почти всегда в конце вмешательства присутствует гематурия, которая происходит от повреждения ударной волной эндотелия почек и мочеточника. Для предупреждения задержки тромба необходима адекватная гидратация. Послеоперационное снижение гематокрита должно вызвать настороженность в отношении большой паранефральной гематомы. Точечные геморрагии могут отмечаться в кишечнике и желудке, и эти повреждения у некоторых пациентов могут быть связаны с вздутием живота, тошнотой и рвотой.

Ткань легкого особенно чувствительна к повреждению ударной волной. Воздух, находящийся в альвеолах, представляет собой классическую картину разделения сред (воздух – вода) на пути ударной волны, что вызывает высвобождение энергии с разрывом альвеол и кровохарканием. Массивное кровотечение и смерть при повреждении легких были зафиксированы у лабораторных животных после единичного воздействия ударной волны на грудную клетку.[118] В ряде сообщений было зафиксировано легочное кровотечение у детей, вызванное ударной волной, и ушиб легкого с жизнеугрожающей гипоксией.[119,120] Дети в большей степени подвержены повреждению легочной ткани от ударной волны в связи с более коротким расстоянием от основания легких до почек, чем у взрослых. Во время ДУВЛ у детей рекомендуется помещать под спину лист или щит Styrofoam* для защиты основания легких от ударной волны.[119,120]

Аритмии сердца, вызванные ударной волной, которые ранее отмечались у 10-14% пациентов при литотрипсии, в настоящее время встречаются очень редко.[121,122] Считается, что эти аритмии развиваются вследствие механического стресса проводящей системы, вызванного ударной волной. Сложная система заземления литотриптора гарантирует отсутствие аритмий, связанных с электрическим током. Существуют данные о развитии предсердных и желудочковых экстрасистол, фибрилляции предсердий, наджелудочковой и желудочковой тахикардии.[121,122] Также довольно распространенное явление – артефакты на кардиограмме. Артефакты и аритмии обычно исчезают при завершении литотрипсии. Однако периодически аритмии могут сохраняться и потребовать лечения.

* Пенополистерол *(Прим. пер.)*

Физиологические изменения при иммерсионной литотрипсии

Погружение в воду с литотриптором Dornier HM-3 вызывает значительные изменения сердечно-сосудистой и дыхательной систем (Табл. 65-16). Сердечно-сосудистые изменения включают увеличение центрального объема крови с увеличением центрального венозного и легочного артериального давления.[123,124] Weber и колл.[123] обнаружили, что увеличение центрального венозного и легочного артериального давления напрямую коррелировало с глубиной погружения. Сидячее положение вместе с общей или эпидуральной анестезией может приводить к депонированию крови на периферии и снижать венозный возврат. Во время иммерсионной литотрипсии под общей анестезией зафиксировано снижение минутного объема кровообращения и увеличение системного сосудистого сопротивления.[124] При погружении до уровня ключиц отмечаются выраженные респираторные изменения: функциональная остаточная емкость и жизненная емкость уменьшаются на 20-30%, легочный кровоток увеличивается,[125,126] а тугие ремни на животе и гидростатическое давление воды на грудную клетку приводят к поверхностному частому ритму дыхания.[126] Возможно развитие вентиляционно-перфузионных нарушений и гипоксемии. Почечные эффекты погружения включают повышенное мочеотделение, натрийурез и калийурез. Также отмечается снижение уровня антидиуретического гормона и ренальных простагландинов. Температура воды в ванне может вызвать серьезные изменения температуры тела пациента. Потери тепла еще больше усиливаются за счет вазодилятации, вызванной общей или эпидуральной анестезией. Зафиксированы гипо- и гипертермия.[127]

Выбор анестезии при литотрипсии

Методики анестезии, которые успешно использовались при литотрипсии, включают общую анестезию, эпидуральную анестезию, спинальную анестезию, инфильтрацию фланков с (или без) межреберной анестезией, аналгоседацию, аналгезию, контролируемую пациентом.[128-136] Общая анестезия предлагает преимущества в виде быстрого начала и контроля двигательной активности. Параметры вентиляции могут контролироваться, чтобы уменьшить движение камня с дыханием. Недостатки включают вероятность позиционного сдавления, трудность транспортировки анестезированного пациента в другое место, если требуется дополнительное вмешательство.

Преимущества эпидуральной анестезии в том, что транспортировка пациента в сознании облегчаться и уменьшается вероятность повреждений. При выборе метода потери сопротивления для идентификации эпидурального пространства следует использовать минимально необходимое количество воздуха. Воздух в эпидуральном пространстве является границей раздела сред и вызывает рассеивание ударной волны с местным повреждением тканей. Korbon и колл.[137] обнаружили снижение эпидурального комплайнса и боли при инъекции во время повторных эпидуральных анестезий для последующих литотрипсий у их пациентов. В эксперименте на животных было выявлено повреждение тканей эпидурального пространства после инъекции воздуха с последующим воздействием ударной волной.[138] Тем не менее обнадеживает то, что большинство литотрипсий в мире выполняется в условиях эпидуральной анестезии и неврологическое повреждение не являлось проблемой.[139]

Основным недостатком эпидуральной анестезии является медленное наступление действия. Спинальная анестезия в этом отношении представляет достойную альтернативу. Однако частота развития гипотензии при спинальной анестезии выше (во время процедуры пациент находится в положении сидя). В одном из исследований риск гипотензии при общей, эпидуральной и спинальной анестезии составлял 13%, 18%, и 27%, соответственно.[140] Инфильтрация фланков раствором местного анестетика с (или без) межреберной блокадой обеспечивает адекватную анестезию при комбинировании с седацией и позволяет избежать гипотензии.[128] Многими анестезиологами с успехом используется внутривенная аналгоседация в различных комбинациях.[130,131]

Табл. 65-16 Изменения при погружении во время литотрипсии

Сердечно-сосудистые	Увеличено	Центральный объем
	Увеличено	Центральное венозное давление
	Увеличено	Легочное артериальное давление
Респираторные	Увеличено	Легочный кровоток
	Снижено	Жизненная емкость
	Снижено	Функциональная остаточная емкость
	Снижено	Дыхательный объем
	Увеличено	Частота дыхания

Новые литотрипторы

В современных литотрипторах отсутствует ванна с водой, они созданы на основе мультифункциональной платформы, что позволяет выполнять другие вмешательства, такие как цистоскопия или установка стента, не снимая пациента со стола. Ударные волны плотно фокусируются, поэтому они вызывают меньше боли в области входа, внутривенная аналгоседация является основным методом при работе с новейшими литотрипторами. Другие второстепенные вмешательства, такие как цистоскопия, манипуляции с камнем, установка стента изменяют и анестезиологические потребности. Многие из новейших литотрипторов имеют еще меньшую зону фокуса для ударной волны. Обеспечение адекватной аналгезии и седации в значительной степени проводится для того, чтобы ограничить экскурсии камня вместе с дыханием в пределах фокусной зоны. Большинство комбинаций аналгезии-седации являются адекватными. Была успешно использована даже аналгезия, контролируемая пациентом, с использованием альфентанила и комбинация пропофола с альфентанилом.[141,142] Многие центры рутинно используют общую анестезию с короткими ингаляционными или внутривенными анестетиками и ларингеальной маской для проведения вентиляции.

Противопоказания

Беременность и некорригированные нарушения свертывания крови являются единственными противопоказаниями для литотрипсии. Женщины детородного возраста перед литотрипсией должны иметь документированный отрицательный тест на беременность. Должны быть выполнены стандартные тесты на свертываемость, такие как уровень тромбоцитов, протромбиновое время и частичное тромбопластиновое время. Водители ритма, автоматические имплантированные кардиовертеры- дефибрилляторы (ИКД), аневризма абдоминального отдела аорты, ортопедические конструкции и ожирение в настоящее время не рассматриваются как противопоказания.

Пациенты с водителем ритма могут безопасно получать лечение, если водитель ритма установлен пекторально* и соблюдены следующие предосторожности (см. Гл. 43).[143-145] Возможность программирования водителя ритма должна быть установлена до операции, и электрокардиостимулятор должен быть переключен в режим работы при необходимости (on demand) на тот случай, если ударная волна вмешается в работу стимулятора. Необходимо иметь в наличии альтернативные меры кардиостимуляции. Несмотря на то, что большинство электрокардиостимуляторов, расположенных пекторально, находятся на безопасном расстоянии от пути распространения энергии, некоторые из них могут быть повреждены. Weber и колл.[143] исследовали 43 различных кардиостимулятора и в трех из них обнаружили нарушения работы. Двухкамерные кардиостимуляторы более чувствительны для помех. Терапия должна начинаться с невысокого уровня энергии и постепенно повышаться, при этом функцию электрокардиостимулятора необходимо постоянно контролировать.

Производители ИКД и литотрипторов обычно рассматривают ИКД как противопоказание для литотрипсии. Однако при этом пациенты с ИКД успешно получают лечение.[144] Трансвенозные ИКД вызывают меньше опасений, чем их старые абдоминальные предшественники. ИКД устройства должны быть выключены непосредственно перед литотрипсией и реактивированы немедленно после сеанса терапии.[146]

Пациенты с небольшой аневризмой аорты могут успешно получать терапию при условии, что камень не расположен вблизи аневризмы. Ортопедические конструкции, такие как эндопротез тазобедренного сустава, и даже эндокорректор Харрингтона не являются проблемой, если они располагаются вне пути волны, что чаще всего и происходит. Во все времена проблемой являлось позиционирование пациента с ожирением. Пациент с ожирением представляет собой не только анестезиологическую проблему, поскольку фокусирование камня при выраженном ожирении чрезвычайно затруднено, и процедура часто отменяется у этих пациентов в связи с невозможностью привести камень в зону F2. В группе высокого риска будет благоразумно сфокусировать камень до введения каких-либо анестетиков. При использовании новых литотрипторов некоторые из этих пациентов могут быть уложены на живот, что является позицией, которую не все из них могут перенести безопасно.

Радикальная хирургия в урологии

Радикальная хирургия стала распространенным явлением в урологии с введением в практику радикальной нефрэктомии, радикальной цистэктомии и радикальной залобковой простатэктомии. Основными чертами являются продолжительность вмешательства, возможность внезапной и значительной кровопотери и внимание к сохранности функции почек. При радикальной нефрэктомии необходимо принять во внимание, что позиция на боку сопровождается кардиореспираторными изменениями. Респираторные изменения включают снижение торакального комплайнса, дыхательного объема, жизненной емкости и функциональной остаточной емкости. Распространенное явление – ателектазы в нижележащем легком, которые могут привести к гипоксемии. У пациентов может развиваться пневмоторакс с выраженными интраоперационными респираторными и гемодинамическими изменениями. Часто можно увидеть снижение артериального давления при поднимании валика, обеспечивающего «разламывание» пациента. Это снижение обычно связано с компрессией нижней полой вены. Кроме этого, компрессия полой вены печенью и смещение средостения могут уменьшить венозный возврат и ударный объем еще больше. В результате растяжения или компрессии нервов в латеральной позиции может отмечаться поражение шейного сплетения, плечевого сплетения и перонеальная нейропатия.

Радикальная нефрэктомия по поводу почечно-клеточной карциномы

Наиболее частым злокачественным образованием почек является почечно-клеточная карцинома; от 85% до 95% всех солидных почечных образований представлено этим видом рака.[147] В связи с тем, что почечно-клеточная карцинома рефрактерна к химиотерапии и лучевой терапии, хирургическая резекция или абляция могут предложить хороший результат при локализованных формах заболевания (Табл. 65-17). В последнее время резекция ипсилатерального надпочечника выполняется в основном у пациентов с большим образованием верхнего полюса или в тех случаях, когда надпочечник увеличен или выглядит ненормально.[148] Возможность частичной нефрэктомии (нефрон-сберегающая хирургия) может быть рассмотрена у пациентов с небольшими повреждениями или билатеральными опухолями, и у пациентов группы риска по таким заболеваниями, как диабет и гипертензия.[147-150]

У 5-10% пациентов опухоль распространяется на почечные вены, нижнюю полую вену и правое предсердие. Распространение опухоли на нижнюю полую вену и правое предсердие чаще встречается при правосторонней почечно-клеточной карциноме. У этих пациентов могут отмечаться различные проблемы, начиная от недостаточности кровообращения как результата полной окклюзии полой вены опухолью до тромбоэмболии легочной артерии фрагментами опухоли во время операции. Для выполнения безопасной операции необходимо заранее определить распространенность процесса. Для предупреждения эмболизации опухолью нередко требуется искусственное кровообращение, также это может быть необходимо при распространении опухолевого тромба на верхнюю часть печеночных вен или в случае выражен-

Табл. 65-17 Анестезия и радикальная нефрэктомия по поводу новообразований

85-90% случаев почечно-клеточный рак
5-10% распространение на нижнюю полую вену и правое предсердие
В/в катетер с широким просветом, артериальный катетер, катетеризация внутренней яремной вены (предпочтительно слева, если в процесс вовлечена нижняя полая вена)
Паранеопластический синдром
Гиперкальциемия, эозинофилия; увеличение уровня пролактина, эритропоэтина и глюкокортикоидов
Мужчины> женщины
Обычно хронические курильщики
ИБС, ХОБЛ
Почечная недостаточность

ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

* В дельтовидно-пекторальной области *(Прим. пер.)*

ного затруднения венозного возврата. Катетеризация правых отделов сердца может быть опасна, поскольку часть опухоли может сместиться и вызвать эмболизацию. Некоторые анестезиологи устанавливают центральный венозный катетер через левую внутреннюю яремную вену или наружную яремную вену, для того чтобы избежать его расположения выше верхней полой вены. Центральное венозное давление в этих случаях может не отражать внутрисосудистый объем, т.к. венозный возврат через нижнюю полую вену может быть нарушен из-за тромба, в этом случае особое значение приобретает транспищеводная эхокардиография.[151] Снижение венозного возврата предрасполагает к гипотензии во время индукции наркоза. Венозная обструкция ведет к дилятации эпидуральных вен и развитию коллатералей брюшной стенки и забрюшинного пространства. Основное внимание должно быть уделено адекватной предоперационной подготовке, что возможно только при определении полного размера опухоли.[150]

Радикальная простатэктомия

Локализованный рак простаты лечится с помощью либо лучевой терапии, либо радикальной простатэктомии (Табл. 65-18). Радикальная простатэктомия стала все чаще использоваться в связи с введением рутинного скрининга мужчин старше 50 лет на простат-специфический антиген и популяризацией нервосохраняющей хирургии для снижения риска импотенции. Несмотря на то, что изначально в 1905 г. был предложен промежностный доступ, в настоящее время используется залобковый доступ. В процессе операции удаляются простата, семявыносящие протоки, семенные пузырьки, шейка мочевого пузыря и тазовые лимфоузлы.

Обычно это вмешательство выполняется через открытый лапаротомический доступ, однако лапароскопическая и робот-ассистированная хирургия также выполняются достаточно часто. Наиболее частой интраоперационной проблемой является кровотечение и массивная потеря крови, требующая гемотрансфузии. Предоперационный аутозабор крови, предоперационная терапия рекомбинантным эритропоэтином, интраоперационная изоволемическая гемодилюция и использование аппаратов типа селлсейвер часто применяются на практике, чтобы избежать переливания аллогенной крови. Рутинное использование этих методик, показания и необходимость трансфузии обсуждаются в других источниках. Ранние послеоперационные осложнения, включая тромбоз глубоких вен, ТЭЛА, формирование гематомы, серомы, инфекции отмечаются от 0,5% до 2%.[152] По данным нескольких центров 30-дневная летальность отмечается на уровне 0,2%.[152] Поздние осложнения включают недержание, импотенцию и контрактуру шейки пузыря.[153] Во время радикальной простатэктомии пациенты укладываются на спину в позицию Тренделенбурга с разогнутой спиной, что ставит лонное сочленение выше уровня головы. Воздушная эмболия из простатической ямки является результатом гравитационного градиента между венами простаты и сердцем.[154]

Табл. 65-18 Анестезия и радикальная простатэктомия

Заболевание пожилых
ИБС, ХОБЛ, ренальная дисфункция
Значительная кровопотеря
В/в катетер с широким просветом и инвазивный мониторинг
Острая нормоволемическая гемодилюция против донации аутокрови
Позиция с гиперэкстензией
Повреждения нервов, мягких тканей, вывихи суставов
Воздушная венозная эмболия
Анестезия
Преимущества региональной анестезии над общей дискутируются
Влияние на смертность неизвестно
Эпидуральная анестезия со спонтанным дыханием снижает кровопотерю
Общая или комбинированная анестезия с IPPV увеличивает кровопотерю

ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; IPPV – вентиляция с перемежающимся положительным давлением

Сравнение методик анестезии для радикальной простатэктомии

Для этой операции использовались эпидуральная анестезия, спинальная, общая и комбинированная эпидуральная и общая анестезия. Для эпидурального компонента комбинированных методик обычно используется торакальный или поясничный уровень, а общая анестезия проводится на спонтанном дыхании или в условиях вентиляции в режиме IPPV. При сравнении этих методик для радикальной простатэктомии многими исследователями[155-158] были получены различные данные.

Интраоперационная кровопотеря значительно меньше, если во время операции использовались эпидуральная анестезия или эпидуральная в сочетании с общей анестезией и спонтанной вентиляцией. В одном из исследований кровопотеря при общей анестезии и в группе сочетанной анестезии с IPPV была значительно выше, чем в группе с эпидуральной анестезией, вопреки небольшой разнице в артериальном давлении между этими тремя группами.[155] Было высказано предположение, что увеличение венозного давления вследствие IPPV было наиболее вероятной причиной повышенного кровотечения при общей и сочетанной анестезии во время радикальной простатэктомии. Предшествующие исследования показали, что центральное и периферическое венозное давление были ниже у пациентов после эпидуральной анестезии или при сочетании эпидуральной и общей анестезии на спонтанной вентиляции, чем у пациентов в условиях общей анестезии и IPPV.[159] Эпидуральная анестезия сама по себе или в случае добавления к общей анестезии снижает послеоперационную гиперкоагуляцию и уменьшает риск тромбоэмболии.[160] Предупреждающая аналгезия, проводимая с помощью эпидуральной блокады, снижает послеоперационную боль и потребность в аналгетиках.[161] Состояние гомеостаза нейроэндокринного ответа поддерживается региональной блокадой лучше, чем общей анестезией. Восстановление функции кишки происходит быстрее при эпидуральной анестезии, чем при общей, однако это не приводит к более ранней выписке пациента домой.[162]

Продолжительность и стоимость госпитализации может быть уменьшена с помощью разумного использования эпидуральной анестезии и установленных клинических протоколов.[163,164] В одном из исследований 80% пациентов были выписаны через 1 день, а средняя продолжительность нахождения составила 1,34 дня.[165]

Несмотря на то, что ряд исследований показывает лучший исход при эпидуральной анестезии, чем при

общей, эти результаты не подтверждаются другими исследованиями. Такая разница в результатах сравнения трех анестезиологических методик может быть следствием малого числа пациентов во многих исследованиях, различий в дизайне исследований (т.е. ретроспективные, проспективные, контролируемые, рандомизированные), использования разных методик (торакальный по сравнению с эпидуральным блоком), применения спонтанной вентиляции по сравнению с IPPV, использования местных анестетиков с добавлением и без добавления опиатов. Локальные протоколы основываются на предпочтениях урологов, анестезиологов и пациентов, и эти предпочтения превалируют практически над всем остальным.

Робот-ассистированная радикальная простатэктомия

Описаны многие хирургические преимущества робот-ассистированной радикальной простатэктомии, включая лучшую визуализацию; более четкий контроль мелких движений рук робота позволяет лучше выполнять диссекцию, снижает кровопотерю, уменьшает образование рубцов и боли, сокращает время восстановления, ускоряет возврат к нормальной активности и, возможно, улучшает способность контролировать экскреторные функции и сохранять потенцию (однако последние два пункта в настоящее время исследованы только в кратковременной перспективе). Анестезиологические проблемы в основном связаны с крутым наклоном головного конца и пневмоперитонеумом, необходимыми для операции.

Вентиляторные и респираторные изменения, характерные для пневмоперитонеума, включают снижение комплайнса, увеличение давления в дыхательных путях, увеличение вентиляционно-перфузионного несоответствия. Применение ПДКВ улучшает оксигенацию у этих пациентов.[166] Гиперкапния развивается в течение 15-30 *мин* от начала инсуфляции углекислого газа, что приводит к ацидозу, тахикардии, аритмии и другим отрицательным эффектам на гемодинамику и ЦНС.[167] Изменение параметров искусственной вентиляции может купировать эти изменения у большинства пациентов, и большинство здоровых людей хорошо переносят эти изменения, даже если они клинически значимы. Экстраперитонеальная инсуфляция углекислого газа приводит к большему увеличению артериального P_{CO_2}, чем интраперитонеальная.[168] Гемодинамические нарушения включают снижение венозного возврата с падением МОК, вопреки увеличению давления наполнения, показывающему увеличение внутригрудного давления.

Физиологические изменения, связанные с опусканием головного конца стола, включают такие гемодинамические эффекты, как снижение перфузионного давления в нижних конечностях, увеличение среднего артериального давления в виллизиевом круге, увеличение центрального объема крови, снижение МОК и увеличение перфузии жизненно важных органов у нормоволемических пациентов. Увеличение потребления кислорода миокардом, ишемия, аритмии и снижение доставки кислорода являются потенциальными рисками у кардиальных пациентов. Респираторные эффекты наклона стола и пневмоперитонеума – снижение комплайнса, уменьшение жизненной емкости и функциональной остаточной емкости, снижение объемов легкого на 20% и вентиляционно-перфузионные нарушения. У восприимчивых пациентов были зафиксированы легочное полнокровие и отек легких.

Другими значительными эффектами наклона стола являются увеличение внутричерепного и внутриглазного давления, воздушная эмболия, плексопатия плечевого сплетения, артралгии и повреждение пальцев. Регургитация в этом положении у пациентов с рефлюксом в анамнезе увеличивает риск аспирации. Поддержание нормотермии может стать серьезной проблемой в некоторых случаях, ввиду длительно имеющегося пневмоперитонеума, наложенного с помощью холодных сухих газов.

По сравнению с залобковой радикальной простатэктомией робот-ассистированная радикальная простатэктомия ассоциируется со значительно меньшим объемом кровопотери, хотя вопреки этим данным в одном из исследований выраженной разницы в частоте трансфузий получено не было.[169] В послеоперационном периоде отмечается боль с интенсивностью от небольшой до умеренной, низкие баллы оценки боли (от 0 до 4) зафиксированы при залобковой и робот-ассистированной радикальной простатэктомии, при использовании предупреждающей аналгезии кеторолаком, который вводился интраоперационно в комбинации с опиоидами при усилении болей или неопиоидной аналгезией.[170] Большинство пациентов выписывается домой на следующий день после операции. Использование роботов в урологической хирургии включает в себя радикальную цистэктомию, пиелопластику, хирургию почек и надпочечников у детей и взрослых, а круг показаний все время расширяется.

Урогенитальные болевые синдромы

Болевые синдромы в мочеполовой системе могут возникать вследствие воспаления, анатомических аномалий, обструктивных уропатий, злокачественных новообразований (см. Гл. 58). Висцеральный тип почечной боли часто вызывается пиелонефритом или ишемическими явлениями, связанными с эмболией или тромбом. При серповидноклеточной анемии гематурия и характерные черты болезни обычно не сопровождаются болями. Область, характеристики и иррадиация боли помогают клиницистам установить источник боли.

Доброкачественные новообразования почек

Боль по фланку является частым симптомом у взрослых с ангиомиолипомой (чаще у женщин, чем у мужчин) и у детей с мезобластической нефромой, опухолью Вильмса или нефробластомой. Нефробластомы могут сочетаться с врожденными пороками развития, такими как спорадический ангидроз (недостаток потоотделения), микроцефалия, задержка умственного развития и spina bifida. Лечение состоит из хирургической резекции опухоли с химиотерапией и адекватным лечением боли. Основой противоболевой терапии являются опиоиды.

Почечно-клеточная карцинома

Почечно-клеточная карцинома, также известная как гипернефрома, характеризуется классической триадой: гематурия, боль по фланку и опухоль почки.

Развитие боли может быть предупреждающим знаком метастатического процесса. Контроль боли является важным моментом при метастазах, в этом случае показано использование интратекальных имплантируемых помп или установка постоянного эпидурального катетера для инфузии аналгетиков. Менее чем 5% опухолей ренальной этиологии являются саркомами и чаще лейомиосаркомами. Чаще всего они встречаются на четвертом-пятом десятке жизни. Боль по фланку обычно является начальным симптомом вследствие растяжения фасции Герота либо компрессии и инвазии в межреберные нервы, либо и того, и другого.

Воспалительные заболевания почек

Воспалительные заболевания почек, вызывающие боль по фланку, включают острый пиелонефрит, пиелит, карбункул почки и паранефральный абсцесс. Резкие подъемы температуры являются важным признаком, указывающим на наличие инфекции. Наиболее важным признаком является болезненность по фланку. В связи с тем, что почки находятся забрюшинно, перитонеальные симптомы появляются поздно. Дифференциальный диагноз должен включать пневмонию, панкреатит, аппендицит и холецистит. Пероральные и парентеральные наркотические препараты весьма эффективны для контроля боли. Системные антибиотики и инфузионная терапия очень важны для лечения почечных инфекций.

Паранефральный фасциит – это воспаление капсулы почки и фасции Герота, которое может следовать за паранефральным абсцессом. Основными факторами риска являются депрессия иммунной системы (ВИЧ, химиотерапия, лучевая терапия) и серповидноклеточная анемия. Паранефральный абсцесс должен быть дренирован. В лечении сопутствующего рефлекторного мышечного спазма эффективны нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС).

Идиопатическая нефралгия является редким состоянием, которое имитирует почечную боль и другие урологические симптомы. Считается, что боль развивается вследствие нескоординированной гиперактивности и спазма почечных чашечек и лоханки. Для устранения психологических факторов как источника боли необходимо всестороннее обследование пациента. Диагностические и терапевтические паравертебральные блокады могут помочь диагностировать и оказать помощь при тяжелом болевом синдроме.

Синдромы псевдоренальной боли вызываются сдавлением полового нерва или подвздошно-паховой нейропатией после операций в паховой области и могут имитировать ренальную боль. Отраженная боль в соответствующем дерматоме является типичным признаком этих состояний. Диагностический или терапевтический илиоингвинальный или генитофеморальный блок могут помочь установить диагноз и купировать боль. При врожденном поликистозном заболевании почек боли вызываются растяжением кист или натяжением фасции Герота. Кровотечение в кисту, разрыв кисты или инфекция усугубляют болевой синдром. Хирургическое вмешательство, включая чрезкожное дренирование одиночной кисты, может облегчить боль. Тромбоз ренальных вен и инфаркт почки вызывают острую и подострую боль. Вместе с лечением шока и эмболэктомией проводится терапия болевого синдрома наркотическими аналгетиками.

Обструктивная уропатия

Обструкция мочевыводящих путей вызывает сильную боль по фланку. Хронические состояния сопровождаются постоянной тупой болью по сравнению со спазматической нерегулярной болью при острых состояниях. В некоторых случаях может быть показана операция. Обычно боль от верхней трети мочеточника иррадиирует в поясницу, из средней трети в подвздошную ямку, а от нижней трети в надлобковую и паховую область. Боль, вызванная камнем мочеточника, часто ощущается в верхне-внутренней части бедра и ипсилатеральном яичке у мужчин и большой половой губе у женщин. НПВС могут быть полезны в облегчении боли, считается, что их эффект связан с антипростагландиновым действием. Кеторолак является единственным препаратом группы НПВС, доступным в инъекционной форме, и является препаратом выбора при лечении почечной колики. При лечении мочеточниковой колики могут быть эффективны блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем и нифедипин). Несмотря на то, что некоторые врачи считают, что морфин и меперидин могут оказывать на мочеточник спазмогенный эффект, опиаты остаются основой лечения мочеточниковой колики.

Боль в области мочевого пузыря

Боль в области мочевого пузыря в основном тупая и обычно локализуется в надлобковой области. Наиболее частой причиной боли является перерастяжение пузыря за счет обструкции или цистита. Растяжение пузыря вместе с острым или хроническим воспалением проявляется в виде тяжелой надлобковой спазматической боли, частым мочеиспусканием и дизурией. Лечение причины воспаления (обструкция, камень, увеличенная простата, пузырно-мочеточниковый рефлюкс) является методом выбора лечения боли. Нелеченый цистит может приводить к развитию инфекции мочевыводящих путей. Дополнительными факторами риска являются беременность, диабет и иммунодефицит.

Интерстициальный цистит – это состояние с неизвестной этиологией, которое часто представляет проблему для клиницистов. Патологическими признаками интерстициального цистита являются участки хронического неспецифического воспаления, отек и вазодилятация. Боль в надлобковой области связана со спазмом мочевого пузыря либо с некоординированным сокращением детрузора. Боль в надлобковой области и частота мочеиспусканий становятся настолько невыносимыми, что в некоторых чрезвычайных случаях может потребоваться цистэктомия. В схеме противоболевого лечения может быть выполнена денервация мочевого пузыря (ризотомия), трансуретральная электрокоагуляция, цистолизис, пресакральные и нейролитические блокады. Медикаментозное лечение включает антигистаминные препараты, кортикостероиды, антихолинергические препараты и блокаторы кальциевых каналов.[171]

Уротелиальные опухоли

Наиболее распространенная уротелиальная опухоль – это переходно-клеточная карцинома мочевого пузыря. Наиболее частым ее проявлением является гематурия без

боли. Около тридцати процентов пациентов могут изначально предъявлять жалобы на чувствительность мочевого пузыря, что, как считается, происходит вследствие вовлечения мышц. Хирургическое лечение включает фульгурацию, трансуретральную резекцию или более обширную радикальную цистэктомию с диверсией мочи. Противоболевая терапия является существенной частью лечения метастатической болезни.

Тестикулярная боль

Наиболее распространенная врожденная тестикулярная аномалия, вызывающая боль, – крипторхизм. Боль в неопущенном яичке без травмы обычно говорит об инфекции или перекруте. Методом выбора является экстренная хирургическая операция. В неопустившемся яичке частота развития злокачественной опухоли в 20 раз выше. Бактериальный и вирусный орхит, или эпидидимоорхит, является болезненным состоянием, требующим немедленного лечения.

Опухоли яичек обычно злокачественные, однако экстратестикулярные опухоли в мошонке обычно доброкачественные. Наиболее ранний признак опухоли – безболезненное образование яичка. Боль является поздним признаком и обычно описывается как тупая, тянущая, отмечается чувство тяжести яичек. Лечение тестикулярных опухолей зависит от типа клеток и стадии заболевания. Семинома обычно чувствительна к лучевой терапии.

Простатическая боль

Острый и хронический простатит сопровождается выраженной болью. Острый простатит обычно вызывается бактериальной инфекцией и отвечает на антибиотикотерапию. Хронический простатит развивается вследствие неадекватного лечения острой инфекции, повторной инфекции или простатических уролитов. Лечение включает массаж простаты, НПВС, антибиотики и хирургическое дренирование.

Аденокарцинома простаты – наиболее частая злокачественная опухоль у мужчин, обычно протекающая безболезненно. Ректальная и сакральная боль при раке простаты может быть признаком метастатического процесса. Пациенты с сакральной или тазовой болью должны быть обследованы на предмет костных метастазов. Высокие дозы пероральных и парентеральных наркотических аналгетиков являются основой начального лечения. При метастатической болезни должны быть рассмотрены варианты установки постоянного эпидурального катетера или интратекальной имплантируемой помпы для продленного введения препаратов, а также лучевая терапия.

Приапизм

Приапизм – это продленная патологическая и болезненная эрекция, обусловленная застоем и тромбозом тазовых вен. Это состояние может отмечаться у пациентов с метастатическими злокачественными заболеваниями, такими как рак поджелудочной железы, лейкемия, а также при травме таза, серповидноклеточной анемии и спинальной травме. Патология пещеристых тел и нейроваскулярные проблемы также могут вызывать приапизм. Для обезболивания и предупреждения последующей импотенции вследствие фиброза кавернозных тел необходимо обеспечить быстрое вмешательство. Для определения лечения важно выявить причину приапизма. Лечение приапизма, вызванного серповидно-клеточной анемией, включает инфузионную терапию, ощелачивание, трансфузию крови для увеличения гемоглобина выше 100 *г/л*. Приапизм, вызванный лейкемией, отвечает на лучевую терапию. При некоторых формах приапизма рекомендуется интракорпоральная инъекция мезатона. При обезболивании рекомендуется постепенный переход от НПВС к наркотическим аналгетикам. Выраженная боль является показанием для введения морфина и гидроморфона.

Болезнь Пейрони является заболеванием с нарушением сексуальной функции, которое вызывает сильную пениальную боль при сексуальном контакте вследствие изгиба. Лечение состоит из хирургического вмешательства и НПВС для коррекции боли.

Генитальная боль у женщин

Вульводиния является хроническим болевым синдромом неизвестной этиологии, который связан с сексуальной пассивностью или дисфункцией, депрессией, тревогой и навязчивым поведением. Вестибулит характеризуется болезненным входом во влагалище во время коитуса. Заболевание более часто встречается у белых женщин и резистентно к большей части известной терапии. Есть некоторый успех при использовании трициклических антидепрессантов и антигистаминных препаратов. Может быть полезно лечение теплом (сидячие ванны).

Хроническая дисменорея является состоянием, вызывающим сильную боль, связанную с повышенной сократимостью мышц матки во время менструации. Подавление овуляции и использование НПВС эффективно в связи с антипростагландиновым эффектом. Пресакральная неврэктомия может рассматриваться как последнее средство, когда другие подходы не оправдали надежд. Некоординированное сокращение мышц тазового дна (levator ani, pubococcygeus и глубокая поперечная мышца промежности) вызывает явление вагинизма. Это вызывает сильный спазм и болезненную сексуальную дисфункцию. Психологические факторы, такие как жесткое сексуальное воспитание и травматический сексуальный опыт, могут укрепить вагинальный спазм. Лечение включает коррекцию физического состояния, затем модификацию поведения, которое включает методики возвращения к нормальному психическому состоянию.

Диспареуния определяется как рецидивирующая и персистирующая генитальная боль до или после сексуального контакта; это может быть следствием инфекции, травмы и недостатка увлажнения. Лечение включает психотерапию и системную десенситизацию.

Хроническая тазовая боль также известна как тазовый застой, тазовый фиброз, тазовая нейродиния и тазовый симпатический синдром. Боль часто имеет многофакторный характер и требует мультидисциплинарного подхода к лечению, включая психотерапию, лекарственные препараты, инъекции в триггерные точки. В некоторых случаях блокада нервных стволов и нейроаксиальная опиоидная терапия дают многообещающие результаты. Метастатическая болезнь шейки матки и матки может вызывать сильную вульвовагинальную боль и требует агрессивного лечения опиоидами и адъювантами.[172]

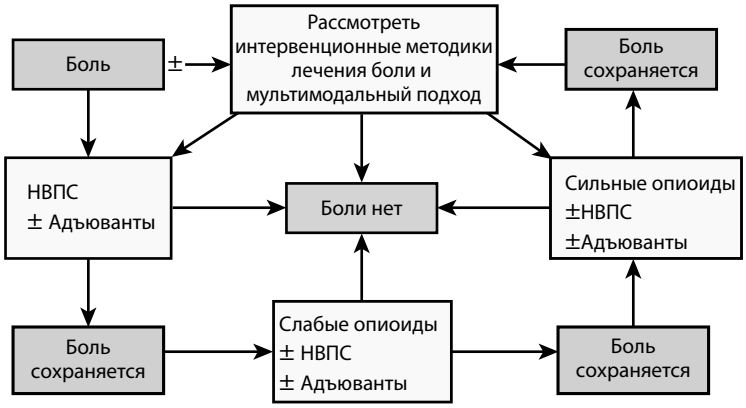


Рис. 65-5 Алгоритм лечения раковой боли на основе ступенчатого похода ВОЗ. НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

Роль симпатических блокад

Тазовые органы мужчин и женщин (мочеполовые, толстая и прямая кишка) иннервируются афферентными волокнами поясничной симпатической цепочки. Тазовая боль, вызываемая воспалительными заболеваниями или раком, может быть облегчена с помощью прерывания билатеральных симпатических путей,[173,174] а именно блокады верхнего подчревного сплетения (см. Гл. 58). Данное сплетение является ретроперитонеальной структурой, которая образуется слиянием билатеральных поясничных симпатических путей; оно располагается между телами L5 и S1 позвонков. Прерывание импульсации на уровне непарного ганглия является целью терапии при смешанной соматической и симпатической боли, происходящей из дистального отдела уретры, вульвы, промежности и дистальной трети влагалища.

Общие рекомендации

Общие рекомендации касательно болей в мочеполовой системе следуют тем же самым принципам лечения, что и при остальных заболеваниях. Для боли незлокачественной природы первым выбором является медикаментозная терапия. Для контроля острой боли показано применение наркотических и ненаркотических препаратов, таких как ацетаминофен, аспирин, НПВС. Трициклические антидепрессанты (амитриптилин и нортриптилин) являются препаратами первого выбора при нейропатической боли. В трудных случаях нейропатическая боль может отвечать на комбинацию трициклических антидепрессантов и антиконвульсантов (габапентин и прегабалин). В случае невозможности перорального приема необходимо обеспечить парентеральное введение наркотических препаратов. Эпидуральная аналгезия, контролируемая пациентом, или продленная эпидуральная инфузия вызывают сегментарную дозозависимую аналгезию и предупреждают формирование ателектазов. Использование гидрофильных или липофильных наркотических аналгетиков зависит от сегментарного уровня установки эпидурального катетера. Внутривенная аналгезия, контролируемая пациентом, должна быть следующим выбором. Следует избегать применения меперидина и морфина у пациентов со скомпрометированной почечной функцией в связи с длинным периодом полувыведения их метаболитов. Нормеперидин, метаболит меперидина, который понижает судорожную готовность и индуцирует возбудимость ЦНС, морфин-6-глюкуронид и морфин-3-глюкуронид, метаболиты морфина, могут аккумулироваться и усиливать седацию и респираторную депрессию у пациентов с почечной недостаточностью. Гидроморфон, полусинтетический опиоид, рекомендуется для пациентов с почечной недостаточностью в связи с отсутствием доступных определению метаболитов. Антипростагландиновый эффект НПВС влияет на регуляцию почечного кровотока у чувствительных пациентов. Больным, нуждающимся в длительном приеме НПВС, необходим соответствующий мониторинг почечной функции.

Алгоритм лечения боли, основанный на рекомендациях Всемирной организации здравоохранения и представляющий ступенчатый подход к терапии злокачественных болевых синдромов, представлен на Рис. 65-5. Интервенционные методики являются важной частью противоболевой терапии у больных со злокачественными и доброкачественными болевыми синдромами. Продленная эпидуральная инфузия опиоидов вызывает минимальные колебания уровня препаратов в цереброспинальной жидкости. До рассмотрения вопроса о туннелированном эпидуральном катетере боль должна быть агрессивно купирована с использованием препаратов с медленным высвобождением морфина – метадоном, фентаниловым пластырем. В том случае, если непереносимая боль сохраняется вопреки агрессивному введению системных опиоидов и адъювантов, должен быть рассмотрен вопрос об установке имплантированных систем доставки медикаментозных препаратов. Метадон часто является альтернативой у опиоидорезистентных пациентов с нейропатической болью, поскольку является агонистом μ-рецепторов и антагонистом NMDA рецепторов. В связи с безопасностью, эффективностью и относительной простотой введения опиоидов для лечения непереносимой боли при метастатической болезни все большее распространение получают имплантированные интратекальные и эпидуральные системы введения препаратов.

Благодарность

Авторы выражают признательность за неоценимый вклад и экспертную оценку Dan Paloski, заместителю редактора департамента общей анестезиологии Кливлендской клиники в подготовке этой рукописи.

Литература

1. Anderson KJ, Kabalin JN, Cadeddu JA: Surgical anatomy of the retroperitoneum, kidneys, and ureters. In Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (eds): Campbell–Walsh Urology, 9th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2007, pp 3-37.
2. Brooks JD: Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. In Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (eds): Campbell–Walsh Urology, 9th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2007, pp 38-77.
3. Hemmings HC Jr: Anesthesia, adjuvant drugs and the kidney. In Malhotra V (ed): Anesthesia for Renal and Genitourinary Surgery. New York, McGraw–Hill, 1996, p 18.
4. Kassirer JP: Clinical evaluation of kidney function-glomerular function. N Engl J Med 285:385, 1971.
5. May RC, Mitch WE: The pathophysiology of uremia. In Brenner BM, Rector FC Jr (eds): The Kidney, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p 2148.
6. Bazari H: Approach to the patient with renal disease. In Goldman L, Ausiello D (eds): Cecil Textbook of Medicine, 22nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004, pp 654-662.
7. Goldman L, Bennett JC (eds): Cecil Textbook of Medicine, 22nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004.
8. Elkington JR, Huth EJ, Webster GD Jr, et al: The renal excretion of hydrogen ion in renal tubular acidosis, I: Quantitative assessment of the response to ammonium chloride as an acid load. Am J Med 29:554, 1960.
9. Prough DS, Foreman AS: Anesthesia and the renal system. In Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (eds): Clinical Anesthesia, 2nd ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1992, pp 1125-1156.
10. Mann JF: What are the short-term and long-term consequences of anaemia in CRF patients? Nephrol Dial Transplant 14:29-36, 1999.
11. Winearls CG: Recombinant human erythropoietin: 10 years of clinical experience. Nephrol Dial Transplant 13:3-8, 1998.
12. Anderson RJ, Gambertoglio JG, Schier RW: Clinical Use of Drugs in Renal Failure. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1976.
13. Prescot LF: Mechanisms of renal excretion of drugs (with special reference to drugs used by anesthesiologists). Br J Anaesth 44:246, 1972.
14. Davies G, Kingswood C, Street M: Pharmacokinetics of opioids in renal dysfunction. Clin Pharmacokinet 31:410-422, 1996.
15. Mazoit JX, Sandouk P, Scherrmann JM, Roche A: Extrahepatic metabolism of morphine occurs in humans. Clin Pharmacol Ther 48:613-618, 1990.
16. Schochet RB, Murray GB: Neuropsychiatric toxicity of meperidine. J Intensive Care Med 3:246, 1988.
17. Davis PJ, Stiller RL, Cook DR: Pharmacokinetics of sufentanil in adolescent patients with chronic renal failure. Anesth Analg 67:268-271, 1988.
18. Chauvin M, Lebrault C, Levron JC, Duvaldestin P: Pharmacokinetics of alfentanil in chronic renal failure. Anesth Analg 66:53-56, 1987.
19. Davison SN: Pain in hemodialysis patients: Prevalence, cause, severity, and management. Am J Kidney Dis 42:1239-1247, 2003.
20. Mazze RI: Metabolism of the inhaled anaesthetics: Implications of enzyme induction. Br J Anaesth 56:275, 1985.
21. Cousins M, Mazze RI: Methoxyflurane nephrotoxicity: A study of dose response in man. JAMA 255:1611, 1973.
22. Mazze RI, Sievenpiper TS, Stevenson J: Renal effects of enflurane and halothane in patients with abnormal renal function. Anesthesiology 60:161, 1984.
23. Mazze RI, Cousins MJ, Barr GA: Renal effects and metabolism of isoflurane in man. Anesthesiology 40:536, 1974.
24. Eger EI II: Stability of I-653 in soda-lime. Anesth Analg 66:983, 1987.
25. Jones RM, Koblin DD, Cashman JN, et al: Biotransformation and hepato-renal function in volunteers after exposure to desflurane (I-653). Br J Anaesth 64:482, 1990.
26. Weiskopf RB, Eger EI II, Ionescu P, et al: Desflurane does not produce hepatic or renal injury in human volunteers. Anesth Analg 74:570, 1992.
27. Hanaki C, Fujii K, Mono M, Tashima T: Decomposition of sevoflurane by soda-lime. Hiroshima J Med Sci 36:61, 1987
28. Kobayashe Y, Ochiai R, Takeda J, et al: Serum and urinary inorganic fluride levels after prolonged inhalation of sevoflurane in man. Anesthesiology 75:A348, 1991.
29. Holaday DA, Smith FR: Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers. Anesthesiology 54:100, 1981.
30. Priano LL: Effect of halothane on renal hemodynamics during normovolemia and hemorrhagic hypovolemia. Anesthesiology 63:357, 1985.
31. Merin RG, Bernard JM, Doursout MR: Comparison of the effects of isoflurane and desflurane on cardiovascular dynamics and regional blood flow in the chronically instrumented dog. Anesthesiology 74:568, 1991.
32. Cousins MJ, Greenstein LR, Hitt BA, Mazze RI: Metabolism and renal effects of enflurane in man. Anesthesiology 44:44, 1976.
33. Cook TL, Beppu WJ, Hitt BA, et al: Renal effects and metabolism of sevoflurane in Fischer 344 rats. Anesthesiology 43:70, 1975.
34. Ghoneim MM, Pandya HB, Kelley SE, et al: Binding of thiopental to plasma proteins: Effects on distribution in the brain and heart. Anesthesiology 45:635, 1976.
35. Burch PG, Stanski DR: Decreased protein binding and thiopental kinetics. Clin Pharmacol Ther 32:212, 1982.
36. Hudson RJ, Stanski DR, Burch PG: Pharmacokinetics of methohexital and thiopental in surgical patients. Anesthesiology 59:215, 1983.
37. Masuda A, Asahi T, Sakamaki M, et al: Uric acid excretion increases during propofol anesthesia. Anesth Analg 85:144-148, 1997.
38. Thomas JL, Holmes JH: Effect of hemodialysis on plasma cholinesterase. Anesth Analg 49:323, 1970.
39. Ryan DW: Preoperative serum cholinesterase concentration in chronic renal failure. Br J Anaesth 49:945, 1977.
40. Gronert GA, Theye RA: Pathophysiology of hyperkalemia induced by succinylcholine. Anesthesiology 43:89, 1975.
41. Sheiner LB, Stanski DR, Vozek S, et al: Simultaneous modeling of phamacokinetics and pharmacodynamics: Application to d-tubocurarine. Clin Pharmacol Ther 25:358, 1979.
42. Gibaldi M, Levy G, Hayton WL: Tubocurarine and renal failure. Br J Anaesth 44:163, 1972.
43. Stanski DR, Watkins WD: Drugs Disposition in Anesthesia. Orlando, FL, Grune & Stratton, 1982.
44. McLeod K, Watson MJ, Rawlins MD: Pharmacokinetics of pancuronium in patients with normal and impaired renal function. Br J Anaesth 48:341, 1976.
45. Hughes R, Chapple DJ: The pharmacology of atracurium: A new competitive neuromuscular blocking agent. Br J Anaesth 53:31, 1981.
46. Fisher DM: (Almost) everything you learned about pharmacokinetics was (somewhat) wrong. Anesth Analg 83:901-903, 1996.
47. Lynam DP, Cronnelly R, Castagnoli KP, et al: The pharmacodynamics and pharmacokinetics of vecuronium in patients anesthetized with isoflurane with normal renal function or with renal failure. Anesthesiology 69:227, 1988.
48. Gramstad L, Gjerlow JA, Hysing ES, Rugstad HE: Interaction of cyclosporin and its solvent, Cremophor, with atracurium and vecuronium: Studies in the cat. Br J Anaesth 58:1149, 1986.
49. Cook DR, Freeman JA, Lai AA, et al: Pharmacokinetics of mivacurium in normal patients and in those with hepatic or renal failure. Br J Anaesth 69:580, 1992.
50. Phillips BJ, Hunter JM: Use of mivacurium chloride by constant infusion in the anephric patient. Br J Anaesth 69:492, 1992.
51. Szenohradsky J, Fisher DM, Segredo V, et al: Pharmacokinetics of rocuronium bromide (ORG 9426) in patients with normal renal function or patients undergoing cadaver renal transplantation. Anesthesiology 77:899, 1992.
52. Cronnelly R, Stanski DR, Miller RD, et al: Renal function and the pharmacokinetics of neostigmine in anesthetized man. Anesthesiology 51:222, 1979.
53. Cronnelly R, Stanski DR, Miller RD, et al: Pyridostigmine kinetics with and without renal function. Clin Pharmacol Ther 28:78, 1980.
54. Morris RB, Cronnelly R, Miller RD, et al: Pharmacokinetics of edrophonium in anephric and renal transplant patients. Br J Anaesth 53:1311, 1981.
55. Beermann B, Groschineky–Grind M, Rosen A: Absorption, metabolism and excretion of hydrochlorothiazide. Clin Pharmacol Ther 19:531, 1976.
56. Smith DE, Brater DC, Lin ET, et al: Attenuation of furosemide diuretic effect by indomethacin: Pharmacokinetics evaluation. J Pharmacokinet Biopharm 7:265, 1979.
57. Kornhauser DM, Wood AJJ, Vesta RE, et al: Biological determinants of propranolol disposition in man. Clin Pharmacol Ther 23:165, 1978.
58. Henry PD: Comparative pharmacology of calcium antagonists: Nifedipine, verapamil and diltiazem. Am J Cardiol 46:1047, 1980.
59. Neurath GB, Dunger M: Blood levels of the metabolites of glyceryl trinitrate and pentaerythritol tetranitrate after administration of a two-step preparation. Arzneimittelforschung 27:416, 1977.
60. Smith RP: Cyanate and thiocyanate: Acute toxicity. Proc Soc Exp Biol Med 142:1041, 1973.
61. Talseth T: Studies on hydralazine, III: Bioavailability of hydralazine in man. Eur J Clin Pharmacol 10:395, 1976.
62. Talseth T: Studies on hydralazine, II: Elimination rate and steady state concentration in patients with impaired renal function. Eur J Clin Pharmacol 10:311-317, 1976.
63. Luke DR, Awni WM, Halstemson CE, et al: Bioavailabilty of labetalol in patients with end-stage renal disease. Ther Drug Monit 14:203-208, 1992.
64. Wiest D: Esmolol: A review of its therapeutic efficacy and pharmacokinetic characteristics. Clin Pharmacokinet 28:190-202, 1995.
65. Clarkson MR, Friedewald JJ, Eustace JA: Acute kidney injury. In Brenner BM (ed): Brenner and Rector's The Kidney, 8th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2008, pp 943-986.
66. Goldman L, Bennett JC (eds): Cecil Textbook of Medicine, 21st ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 567-571.
67. Brown CB, Cameron JS, Ogg CS, et al: Established acute renal failure following surgical operations. In Friedman EA, Eliahue HE (eds): Proceedings of the Conference on Acute Renal Failure. DHEW Publication No. (NIH) 74-608. Washington, DC,

Government Printing Office, 1973, p 187.
68. Kolf WJ, Berk HTJ: Artificial kidney dialyzer with great area. Acta Med Scand 117:121, 1944.
68a. Bromage PR, Gertel M: Brachial plexus anesthesia in chronic renal failure. Anesthesiology 36:488-493, 1972.
68b. Martin R, Beauregard MD, Tetrault MD: Brachial plexus block and chronic renal failure. Anesthesiology 69:405-408, 1988.
69. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al: Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: A placebo-controlled randomized trial. Lancet 356:2139-2143, 2000.
70. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, Beyene J: Meta-analysis: Low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. Ann Intern Med 142:510-524, 2005.
71. Landoni G, Biondi–Zoccai GG, Tumlin JA, et al: Beneficial impact of fenoldopam in critically ill patients with or at risk for acute renal failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. Am J Kidney Dis 49:56-68, 2007.
72. Ho KM, Sheridan DJ: Meta-analysis of furosemide to prevent or treat acute renal failure. BMJ 333:420, 2006.
73. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M: Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. JAMA 295:2765-2779, 2006.
74. Azar I: Transurethral resection of prostate. In Malhotra V (ed): Anesthesia for Renal and Genitourinary Surgery. New York, McGraw–Hill, 1996, pp 93-109.
75. Hatch PD: Surgical and anaesthetic considerations in transurethral resection of the prostate. Anaesth Intensive Care 15:203-211, 1987.
76. Malhotra V: Transurethral resection of the prostate. Anesthesiol Clin North Am 18:883-897, 2000.
77. Mebust WK, Holtgreive HL, Cockett AT, Peters PC: Transurethral prostatectomy—immediate and postoperative complications: A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. J Urol 141:243-247, 1989.
78. Beers RA, Kane PB, Nsouli I, Krauss D: Does a mid-lumbar block level provide adequate anaesthesia for transurethral prostatectomy? Can J Anaesth 41:807, 1994.
79. Malhotra V, Perlmutter A: Caudal anesthesia provides effective anesthesia for laser prostatectomy. Reg Anesth 22:93, 1997.
80. Blake DW: The general vs. regional anesthesia debate: Time to re-examine the goals. Aust N Z J Surg 65:51-56, 1995.
81. Bernstein S, Malhotra V: Regional anesthesia for genitourinary surgery. In Malhotra V (ed): Anesthesia for Renal Genitourinary Surgery. New York, McGraw–Hill, 1996, p 265.
82. Bowman GW, Hoerth JW, McGlotheen JS, et al: Anesthesia for transurethral resection of prostate: Spinal or general? J Am Assoc Nurse Anesth 49:63-68, 1981.
83. Burrows R: Anesthesia for prostatectomies. Anesth Analg 3:228-237, 1924.
84. Cullen DJ, Apolone G, Greenfield S, et al: ASA physical status and age predict morbidity after three surgical procedures. Ann Surg 220:3, 1994.
85. Ashton CM, Lahart CJ, Wray NP: The incidence perioperative myocardial infarction with transurethral resection of the prostate. J Am Geriatr Soc 37:614, 1989.
86. Chung FF, Chung A, Meirer RH, et al: Comparison of perioperative mental function after general anesthesia and spinal anaesthesia with intravenous sedation. Can J Anaesth 36:382-387, 1989.
87. Attalah MM, Hoeft A, El–Ghouri MA, et al: Does spinal anesthesia affect cerebral oxygenation during transurethral prostatectomy? Reg Anesth Pain Med 23:119, 1998.
88. Hahn RG: The transurethral resection syndrome—not yet a finished story. Reg Anesth Pain Med 23:115-118, 1998.
89. Gravenstein D: Transurethral resection of prostate (TURP) syndrome: A review of pathophysiology and management. Anesth Analg 84:438-446, 1997.
90. Asheim GM: Hyponatremia during transurethral surgery. Can Anaesth Soc J 20:274-280, 1973.
91. Ovassapian A, Joshi CW, Brunner EA: Visual disturbance: An unusual symptom of transurethral prostatic resection reaction. Anesthesiology 57:332-334, 1982.
92. Hahn RG, Essen P: ECG and cardiac enzymes after glycine absorption in transurethral prostatic resection. Acta Anaesthesiol Scand 38:550, 1994.
93. Hoekstra PT, Kahnoski R, McCamish MA, et al: Transurethral prostatic resection syndrome—a new perspective: Encephalopathy with associated hyperammonemia. J Urol 130:704-707, 1983.
94. Roesch RP, Stoelting RK, Lingeman JE, et al: Ammonia toxicity resulting from glycine absorption during transurethral resection of the prostate. Anesthesiology 58:577-579, 1983.
95. Kenyon HR: Perforations in transurethral operations: Technic for immediate diagnosis and management of extravasations. JAMA 142:798-802, 1950.
96. Holtgrewe HL, Valk WL: Factors influencing the mortality and morbidity of transurethral prostatectomy: A study of 2015 cases. J Urol 87:450-459, 1962.
97. Harioka T, Marakawa M, Noda J, Mori K: Effect of continuously warmed irrigating fluids during transurethral resection. Anaesth Intensive Care 16:324-328, 1988.
98. Heathcote PS, Dyer PM: The effect of warm irrigation on blood loss during transurethral prostatectomy under spinal anesthesia. Br J Urol 58:669-671, 1986.
99. Chow TC, Cho PH: The influence of small dose intrathecal fentanyl on shivering during transurethral resection of prostate under spinal anesthesia. Acta Anaesthesiol Sin 32:165-170, 1994.
100. Keoghane SR, Sullivan ME, Doll HA, et al: Five-year data from the Oxford Laser Prostatectomy Trial. BJU Int 86:227-228, 2000.
101. Tan AH, Gilling PJ: Holmium laser prostatectomy: Current techniques. Urology 60:152-156, 2002.
102. Shingleton WB, Farabaugh P, May W: Three-year follow-up of laser prostatectomy versus transurethral resection of the prostate in men with benign prostatic hyperplasia. Urology 60:305-308, 2002.
103. Gilling PJ, Cass CB, Malcolm A, et al: Holmium laser resection of the prostate versus neodymium: yttrium-aluminum-garnet visual laser ablation of the prostate: A randomized prospective comparison of two techniques for laser prostatectomy. Urology 51:573-577, 1998.
104. Malek RS, Kuntzman RS, Barrett DM: High power potassium-titanyl-phosphate laser vaporization prostatectomy. J Urol 163:1730-1733, 2000.
105. Rampil IJ: Anesthetic considerations for laser surgery. Anesth Analg 74:424-435, 1992.
106. Hoffman RM, MacDonald R, Slaton JW, Wilt TJ: Laser prostatectomy versus transurethral resection for treating benign prostatic obstruction. J Urol 169:210-215, 2003.
107. Hanson RA, Zornow MH, Conlin MJ, Brambrink AM: Laser resection of the prostate: Implications for anesthesia. Anesth Analg 105:475-479, 2007.
108. Beck EM, Vaughan ED Jr, Sosa RE: The pulsed dye laser in the treatment of ureteral calculi. Semin Urol 7:25-29, 1989.
109. Guillonneau B, Rozet F, Barret E, et al: Laparoscopic radical prostatectomy: Assessment after 240 procedures. Urol Clin North Am 28:189-202, 2001.
110. Weingram J, Sosa RE, Stein B, Poppas D: Subcutaneous emphysema (SCE) during laparoscopic pelvic lymph node dissection (LPLND). Anesth Analg 76:S460, 1993.
111. Rassweiler J, Henkel TO, Kohrmann KU, et al: Lithotripter technology: Present and future. J Endourol 6:1, 1992.
112. Drach DW, Dretlet S, Fair W, et al: Report of the United States Cooperative Study of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy. J Urol 135:1127-1133, 1986.
113. Zeitlin GL, Roth RA: Effect of three anesthetic techniques on the success of extracorporeal shock wave lithotripsy in nephrolithiasis. Anesthesiology 68:272-276, 1988.
114. Malhotra V, Benetos F: Kidney stone movement with spontaneous respiration during extracorporeal shock wave lithotripsy with intercostal blocks and local infiltration anesthesia. Reg Anesth 14:39, 1989.
115. Perel A, Hoffman B, Podeh D, et al: High frequency conventional ventilation also minimizes respiratory-related movement of kidney stone during extracorporeal shock wave lithotripsy; is it, however, indicated. Anesthesiology 65(3A):A160, 1986.
116. Pandit SK, Powell RB, Crider B, et al: Epidural fentanyl: A simple and novel approach to anesthetic management for extracorporeal shock wave lithotripsy. Anesthesiology 67(3A):A225, 1987.
117. Pandit SK, Powell RB, Crider B, et al: Epidural fentanyl is not effective for analgesia for extracorporeal shock wave lithotripsy. Anesthesiology 68:176-177, 1988.
118. Chaussy CG: Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy: New Aspects in the Treatment of Kidney Stone Disease. Munich, Karger, 1986.
119. Malhotra V, Gomillion MC, Artusio JF Jr: Hemoptysis in a child during extracorporeal shock wave lithotripsy. Anesth Analg 69:526-528, 1989.
120. Malhotra V, Rosen RJ, Slepian RL: Life-threatening hypoxemia in an adult due to shock wave induced pulmonary contusion. Anesthesiology 75:529-531, 1991.
121. Carlson CA, Gravenstein JS, Gravenstein N: Ventricular tachycardia during extracorporeal shock wave lithotripsy for renal stone disease. In Gravenstein JS, Peter K (eds): Renal Stone Disease: Technical and Clinical Aspects. Boston, Butterworth, 1986, p 119.
122. Walts LF, Atlee JL: Supraventricular tachycardia associated with extracorporeal shock wave lithotripsy. Anesthesiology 65:521-523, 1986.
123. Weber W, Chaussy C, Madler C, et al: Cardiocirculatory changes during anesthesia for extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol 4:246A, 1984.
124. Behnia R, Shanks CA, Ovassapian A, Wilson LA: Hemodynamic responses associated with lithotripsy. Anesth Analg 66:354-356, 1987.
125. Begin R, Epstein M, Sackner MA, et al: Effects of water immersion to the neck on pulmonary circulation and tissue volume in man. J Appl Physiol 40:293-299, 1976.
126. Bromage PR, Bonsu AK, El–Fagih SR, Hussain I: Influence of Dornier HM3 system on respiration during ESWL. Anesth Analg 68:363-367, 1989.
127. Malhotra V: Hyperthermia and hypothermia as complications of extracorporeal shock wave lithotripsy. Anesthesiology 67:448, 1987.
128. Malhotra V, Long CW, Meister MJ: Intercostal blocks with local infiltration anesthesia for extracorporeal shock wave lithotripsy. Anesth Analg 66:85-88, 1987.
129. Abbott MA, Samuel JR, Webb DR: Anaesthesia for extracorporeal shock wave lithotripsy. Anaesthesia 40:1065-1072, 1985.
130. Monk TG, Rater JM, White PF: Comparison of alfentanil and ketamine infusions in combination with midazolam for outpatient lithotripsy. Anesthesiology 74:1023-1028, 1991.
131. Monk TG, Boure B, White PF, et al: Comparison of intravenous sedative-analgesic techniques for outpatient immersion lithotripsy. Anesth Analg 72:616-621, 1991.
132. Gissen D, Naroll M, Katz RL: Epidural fentanyl

for extracorporeal shock wave lithotripsy. Reg Anesth 3:40, 1988.
133. Coloma M, Chiu JW, White PF, et al: Fast-tracking after immersion lithotripsy: General anesthesia versus monitored anesthesia care. Anesth Analg 91:92-96, 2000.
134. Basar H, Yilmaz E, Ozcan S, et al: Four analgesic techniques for shockwave lithotripsy: Eutectic mixture local anesthetic is a good alternative. J Endourol 17:3-6, 2003.
135. Richardson MG, Dooley JW: The effects of general versus epidural anesthesia for outpatient extracorporeal shock wave lithotripsy. Anesth Analg 86:1214-1218, 1998.
136. Ugur G, Erhan E, Kocabas S, Ozyar B: Anaesthetic/analgesic management of extracorporeal shock wave lithotripsy in paediatric patients. Paediatr Anaesth 13:85-87, 2003.
137. Korbon GA, Lunch C, Arnold WP, et al: Repeated epidural anesthesia for extracorporeal shock wave lithotripsy unreliable. Anesth Analg 66:669-672, 1987.
138. Lander CJ, Korbon GA, Monk CR, et al: Epidural anesthesia and extracorporeal shock wave lithotripsy: Pathologic effects on the epidural space. Anesthesiology 67(3A):A227, 1987.
139. Saberski LR, Kondamuri S, Osinubi OY: Identification of the epidural space: Is loss of resistance to air a safe technique? Reg Anesth 22:3-15, 1997.
140. London RA, Kudlak T, Riehle RA: Immersion anesthesia for extracorporeal shock wave lithotripsy: Review of two hundred twenty treatments. Urology 28:86-94, 1986.
141. Coleman SA, Davies JB: Alfentanil for extracorporeal shock wave lithotripsy. Pain 52:372-373, 1993.
142. Tailly GG, Marcelo JB, Schneider IA, et al: Patient-controlled analgesia during SWL treatments. J Endourol 15:465-471, 2001.
143. Weber W, Back P, Wildgans H, et al: Anesthetic considerations in patients with cardiac pacemakers undergoing extracorporeal shock wave lithotripsy. Anesth Analg 67:S251, 1988.
144. Cooper D, Wilkoff B, Masterson M, et al: Effects of extracorporeal shock wave lithotripsy on cardiac pacemakers and its safety in patients with implanted cardiac pacemakers. Pacing Clin Electrophysiol 11:1607-1616, 1988.
145. Vassolas G, Roth RA, Venditti FJ Jr: Effect of extracorporeal shock wave lithotripsy on implantable cardioverter defibrillators. Pacing Clin Electrophysiol 16:1245-1248, 1993.
146. Chung MK, Streem SB, Ching E, et al: Effects of extracorporeal shock wave lithotripsy on tiered implantable cardioverter defibrillators. Pacing Clin Electrophysiol 22:738-742, 1999.
147. Cookson MS: Radical nephrectomy. In Graham SD (ed): Glenn's Urologic Surgery, 5th ed. Philadelphia, Lippincott–Raven, 1998.
148. Shalev M, Cipolla B, Guille F, et al: Is ipsilateral adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? J Urol 152:1415, 1995.
149. Thrasher JB, Paulson DF: Prognostic factors in renal cancer. Urol Clin North Am 20:247-262, 1993.
150. Shah N: Radical cystectomy, radical nephrectomy and retroperitoneal lymph node dissection. In Malhotra V (ed): Anesthesia for Renal and Genitourinary Surgery. New York, McGraw–Hill, 1996, pp 197-226.
151. O'Hara JF Jr, Sprung J, Whalley D, et al: Transesophageal echocardiography in monitoring of intrapulmonary embolism during inferior vena cava tumor resection. J Cardiothorac Vasc Anesth 13:69-71, 1999.
152. Monk TG: Cancer of the prostate and radical prostatectomy. In Malhotra V (ed): Anesthesia for Renal and Genitourinary Surgery. New York, McGraw–Hill, 1996, pp 177-195.
153. Catalona WJ: Surgical management of prostate cancer: Contemporary results with anatomic surgical prostatectomy. Cancer 75:1903, 1995.
154. Albin MS, Ritter RR, Reinhart R, et al: Venous air embolism during radical retropubic prostatectomy. Anesth Analg 74:151-153, 1992.
155. Malhotra V, Stout R, Girardi SC: A comparison of epidural anesthesia, general anesthesia and combined epidural-general anesthesia for radical prostatectomy. Anesthesiology 81(3A):973, 1994.
156. Malhotra V, Stout R: Epidural vs. general anesthesia for radical prostatectomy. Acta Anaesthesiol Scand 38(Nov. suppl):76, 1994.
157. Shir Y, Raja SN, Frank SM: The effect of epidural versus general anesthesia on postoperative pain and analgesic requirements in patients undergoing radical prostatectomy. Anesthesiology 80:49-56, 1994.
158. Heller AR, Litz RJ, Djonlagic I, et al: Combined anesthesia with catheter: A retrospective analysis of the perioperative course in patients undergoing radical prostatectomy. Anaesthetist 49:949-959, 2000.
159. Modig J, Karlstrom G: Intra and post-operative blood loss and haemodynamics in total hip replacement when performed under lumbar versus general anaesthesia. Eur J Anaesthesiol 4:345-355, 1987.
160. Rodgers A, Walker N, Schub S, et al: Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: Results from overview of randomized trials. BMJ 321:1493, 2000.
161. Gottschalk A, Smith DS, Jobes DR, et al: Preemptive epidural analgesia and recovery from radical prostatectomy. JAMA 279:1076-1082, 1998.
162. Stevens RA, Mikat–Stevens M, Flanigan R, et al: Does the choice of anesthetic technique affect the recovery of bowel function after radical prostatectomy. Urology 52:213-218, 1998.
163. Worwag E, Chodak GW: Overnight hospitalization after radical prostatectomy: The impact of two clinical pathways on patient satisfaction, length of hospitalization, and morbidity. Anesth Analg 87:62-67, 1998.
164. Kirsh EJ, Worwag E, Sinner M, Chodak GW: Using the outcome data and patient satisfaction surveys to develop policies regarding minimum length of hospitalization after radical prostatectomy. Urology 56:101-106, 1998.
165. Hara I, Kawabata G, Miyake H, et al: Comparison of quality of life following laparoscopic and open prostatectomy for prostate cancer. J Urol 169:2045-2048, 2003.
166. Meininger D, Byhahn C, Mierdi S, et al: Positive end-expiratory pressure improves arterial oxygenation during prolonged pneumoperitoneum. Acta Anaesthesiol Scand 49:778-783, 2005.
167. Meininger D, Byhahn C, Bueck M, et al: Effects of prolonged pneumoperitoneum on hemodynamics and acid-base balance during totally endoscopic robot-assisted radical prostatectomies. World J Surg 26:1423-1427, 2002.
168. Meininger D, Byhahn C, Wolfram M, et al: Prolonged intraperitoneal vs extraperitoneal insufflation of carbon dioxide in patients undergoing totally endoscopic robot-assisted radical prostatectomy. Surg Endosc 18:829-833, 2004.
169. Farnham SB, Webster TM, Herrell SD, et al: Intraoperative blood loss and transfusion requirements for robotic assisted radical prostatectomy vs. radical retropubic prostatectomy. Urology 67:360-363, 2006.
170. Webster T, Herrell S, Chang S, et al: Robotic assisted laparoscopic retropubic radical prostatectomy: A prospective assessment of postoperative pain. J Urol 174:912-914, 2005.
171. Raj P: Visceral pain. In Raj PP (ed): Practical Management of Pain. St Louis, Mosby, 2000, p 233.
172. Summit RL Jr: Urogynecologic causes of chronic pelvic pain. Obstet Gynecol Clin North Am 20:685-698, 1993.
173. Patt RB, Plancarte RS: Superior hypogastric plexus block. In Waldman SD (ed): Interventional Pain Management. Philadelphia, WB Saunders, 2001, p 528.
174. de Leon–Casasola OA, Kent E, Lema MJ: Neurolytic superior hypogastric plexus block for chronic pelvic pain with cancer. Pain 54:145-151, 1993.

David M. Rothenberg, Christopher J. O'Connor и Kenneth J. Tuman
Перевод Р.В. Шадрина
Редактор перевода И.Б. Заболотских

66 Анестезия и гепатобилиарная система

Ключевые моменты

1. Все ингаляционные анестетики снижают печеночный кровоток, но десфлуран и севофлуран оказывают наименее существенное влияние на общий печеночный кровоток (ОПК) и доставку кислорода к печени, тогда как галотан вызывает наибольшее снижение печеночного кровотока.
2. Прогрессирующие заболевания печени могут нарушать элиминацию, продлевать период полужизни и усиливать клинические эффекты некоторых препаратов, включая морфин, меперидин (промедол), альфентанил, векуроний, рокуроний, мивакуриум, бензодиазепины и дексмедетомидин. Эти препараты должны использоваться с осторожностью у пациентов с циррозом печени и при терминальных стадиях других заболеваний печени; их дозировки и способ применения должны быть соответственно адаптированы.
3. Отклонения от нормы при исследовании ферментов печени могут быть выявлены примерно у 4% здоровых людей и у 36% психиатрических пациентов, несмотря на то, что распространенность клинически существенной дисфункции печени у данной группы лиц составляет менее 1%. Это наводит на мысль о ненужности дальнейшего дорогостоящего предоперационного исследования у пациентов, не имеющих клинических симптомов поражения печени.
4. Пациенты с бессимптомным увеличением уровней трансаминаз плазмы крови (не более чем в 2 раза от нормы) могут перенести оперативное вмешательство с минимальным влиянием данных показателей на периоперационный исход.
5. Ретроспективные данные показывают, что пациенты с острым гепатитом любой этиологии являются группой повышенного риска развития печеночной недостаточности и смерти после планового оперативного вмешательства. Таким образом, плановые операции должна быть отсрочены у таких пациентов до разрешения острой гепатоцеллюлярной дисфункции.
6. Пациенты с бессимптомной формой любого хронического гепатита должны быть тщательно обследованы перед плановой операцией, им должно быть уделено пристальное внимание в плане поддержания печеночного кровотока в периоперационном периоде, следует избегать применения любых гепатотоксичных препаратов или значительной гипотензии, так как эти факторы могут усугубить печеночную недостаточность и печеночную энцефалопатию.
7. Данные больших ретроспективных исследований пациентов с циррозом печени, подвергавшихся абдоминальным оперативным вмешательствам, особенно пациентов класса С по Чайлд-Пью, говорят о возможном увеличении риска периоперационной смертности. Плановых оперативных вмешательств у этих пациентов необходимо избегать (тогда, когда это возможно) в пользу менее агрессивных лечебных процедур.
8. Послеоперационная желтуха может возникнуть в результате повреждения гепатобилиарной системы во время операции, которое может быть обусловлено гепатотоксическим действием анестетиков, тяжелой гипоперфузией печени (например, кардиогенным или гиповолемическим шоком), а также применением множества лекарственных средств.
9. Ведение пациентов с наиболее тяжелыми заболеваниями печени (например, с циррозом печени класса В или С по Чайлд-Пью) должно быть направлено на максимизацию печеночного кровотока и доставки кислорода к печени, а также на предотвращение и лечение возможных осложнений – печеночной энцефалопатии, отека мозга, коагулопатий, кровотечений и портальной гипертензии.

Печень – самый большой внутренний орган, она играет важнейшую роль в поддержании гомеостаза многих физиологических систем и процессов, включающих метаболизм нутриентов и лекарственных препаратов, синтез белков сыворотки и важных факторов свертывания крови, детоксикацию и элиминацию многих эндогенных и экзогенных субстанций[1]. Острая или хроническая дисфункция печени может ухудшить ответ организма на анестезию и хирургическое вмешательство по нескольким критическим направлениям; в то же время некоторые осложнения анестезии и гемодинамические расстройства могут вызвать внезапные и серьезные нарушения послеоперационного функционирования печени.

В этой главе мы рассмотрим анестезиологические аспекты острых и хронических заболеваний печени, обсудим влияние анестетиков на функцию печени, оценим

периоперативные изменения результатов печеночных проб и функционирования гепатобилиарной системы и дадим рекомендации по проведению некоторых конкретных хирургических процедур, затрагивающих печень и желчный пузырь.

Влияние анестетиков на функцию печени

Данный раздел будет посвящен влиянию ингаляционных и внутривенных анестетиков на печеночный кровоток и функцию печени. Галотановый гепатит и связанная с ним гепатотоксичность, вызванная применением ингаляционных анестетиков, обсуждается в Гл. 24.

Ингаляционные анестетики

Летучие анестетики вариабельно влияют на печеночный кровоток, тогда как внутривенные анестетики и опиоиды оказывают значительно меньшее влияние, хотя их склонность к изменению печеночного кровотока исследована значительно меньше, чем у летучих анестетиков. Более того, интерпретация результатов клинических наблюдений и результатов экспериментов ограничена множеством потенциально запутывающих показателей, которые могут влиять на печеночный кровоток и функцию печени, например: какие виды животных брали для исследований, возраст подопытного, состояние внутрисосудистого объема жидкости, вид применяемой механической вентиляции, положение тела во время измерения показателей, одновременно проводимые хирургические манипуляции, изменения артериального давления, сопутствующее применение вазопрессоров и местных анестетиков, изменения концентрации гемоглобина и артериального кислорода. Несмотря на эти вариабельные факторы, можно получить достаточно точные заключения о вероятной клинической значимости и воздействии анестетиков на функцию печени в норме и у пациентов с циррозом печени.

Влияние ингаляционных анестетиков на печеночный кровоток (включая артериальный печеночный и портальный венозный кровоток), доставку кислорода, и печеночное отношение доставки/потребления были всесторонне оценены для всех основных ингаляционных анестетиков, в основном в экспериментах на крысах и свиньях. Доступные данные исследований на людях также поддерживают результаты ранних экспериментальных исследований[2,3]. Для оценки печеночного и портального кровотока использовались разнообразные методики, но наиболее общепринятой является методика определения плазменного клиренса индоцианина зеленого. Чрезпищеводная эхокардиография является новым методом исследования печеночного венозного кровотока, но она может рассматриваться только как метод непрямого измерения печеночной перфузии и оксигенации. Новые методики с применением импульсных допплеровских датчиков, имплантируемых у животных и у людей во время холецистэктомии, позволяют более точно измерять артериальный печеночный и венозный портальный кровоток[4]. Большинство анестетиков снижают *портальный печеночный кровоток* (ППК) вследствие снижения сердечного выброса, однако *артериальный печеночный кровоток* (АПК) может увеличиваться, хотя часто это бывает недостаточным для восстановления *общего печеночного кровотока* (ОПК) до нормальных значений[5]. ОПК равен сумме АПК и ППК. В большинстве исследований были получены согласующиеся данные о том, что снижение среднего артериального давления и умеренное снижение сердечного выброса отмечаются при применении всех ингаляционных анестетиков, но наиболее выраженное уменьшение ППК, АПК и ОПК происходит на фоне применения галотана и энфлурана по сравнению с изофлураном и севофлураном (см. Рис. 66-1)[2-4,6-10]. Эти изменения в основном наблюдаются в пределах минимальных альвеолярных концентраций анестетиков (МАК). Ингаляционные анестетики также изменяют портальное венозное и печеночное артериальное сосудистое сопротивление в разной степени, находящейся во взаимосвязи со снижением сердечного выброса, среднего АД и мезентериальной симпатической активности, которые в сумме определяют параметры сосудистой доставки печени[11].

Несмотря на то, что все современные летучие анестетики снижают среднее АД и портальный печеночный кровоток (ППК), галотан обладает наиболее выраженным влиянием на артериальный печеночный кровоток (АПК). Галотан вызывает вазоконстрикцию печеночного артериального сосудистого русла, что отражается в увеличении печеночного артериального сопротивления[4,12]. Видеомикроскопия *in vivo* после применения галотана на крысах демонстрирует сниженный синусоидальный кровоток, как результат уменьшения диаметра синусоидальных сосудов, что напрямую доказывает вазоконстрикцию на уровне микроциркуляторного русла[12]. Напротив, изофлуран увеличивает скорость потока крови в печеночных синусоидах и, таким образом, сохраняет микроциркуляторный кровоток в большей степени, чем галотан или энфлуран[12]. Примечательно, что Benumof и соавт.[13] показали значительное снижение АПК после применения галотана у двух пациентов во время артериографии печени; при этом печеночный кровоток вернулся к норме через 20 *мин* после прекращения галотановой анестезии.

Галотан также уменьшает доставку кислорода к печени и печеночную венозную сатурацию кислорода (Рис. 66-2)[14]. Эти изменения связаны со снижением среднего АД и более выраженным уменьшением сердечного выброса на фоне применения галотана по сравнению

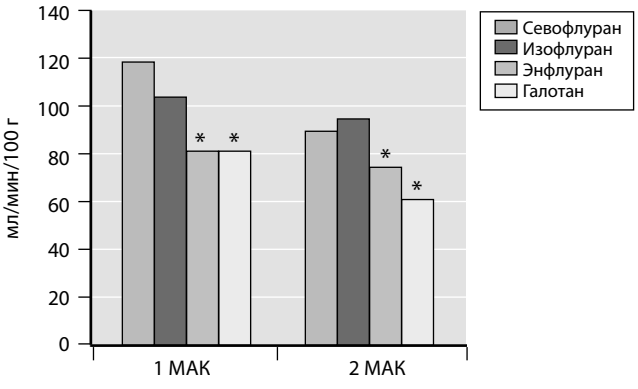


Рис. 66-1 Влияние галотана, энфлурана, изофлурана и севофлурана при 1,0 и 2,0 минимальной альвеолярной концентрации (МАК) на общий печеночный кровоток (ОПК) у собак. ОПК снижается с повышением анестетической концентрации каждого из ингаляционных анестетиков. Севофлуран и изофлуран одинаково умеренно влияют на ОПК, тогда как галотан вызывает выраженное его снижение, особенно в концентрации 2 МАК
*Различия по сравнению севофлураном и изофлураном при сравнимых величинах МАК ($P < 0,05$). (*Источник: Frink EJ, Morgan SE, Coetzee A, et al: The effects of sevoflurane, halothane, enflurane, and isoflurane on hepatic blood flow and oxygenation in chronically instrumented greyhound dogs. Anesthesiology 76:85-90, 1992.)*

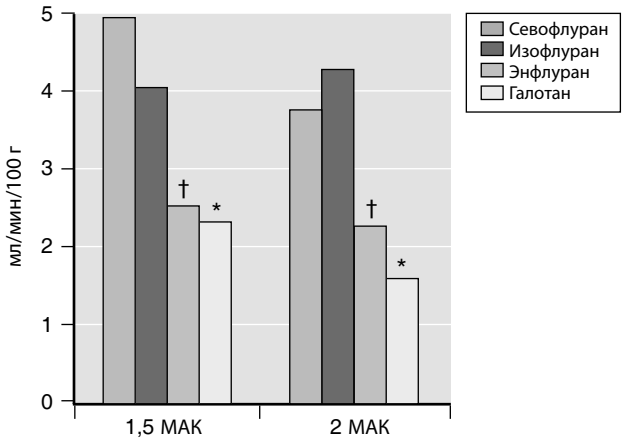


Рис. 66-2 Влияние галотана, энфлурана, изофлурана и севофлурана при 1,5 и 2,0 минимальной альвеолярной концентрации (МАК) на печеночную артериальную доставку кислорода в хроническом эксперименте на собаках. Галотан вызывает наибольшее снижение печеночной артериальной доставки кислорода, тогда как севофлуран и изофлуран обладают незначительным влиянием на доставку кислорода при любых значениях МАК.
* Различия по сравнению с изофлураном и севофлураном при сравнимых величинах МАК ($P < 0,05$).
** Различия по сравнению с севофлураном при сравнимых величинах МАК ($P < 0,05$). *(Источник: Frink EJ, Morgan SE, Coetzee A, et al: The effects of sevoflurane, halothane, enflurane, and isoflurane on hepatic blood flow and oxygenation in chronically instrumented greyhound dogs. Anesthesiology 76:85-90, 1992.)*

с другими летучими анестетиками[5]. Gelman и соавт.[9] в исследовании на свиньях показали, что при хирургическом стрессе анестезия на основе фентанила или изофлурана, снижающая артериальное давление менее чем на 30%, обеспечивает адекватную доставку кислорода к печени, тогда как анестезия на основе галотана, снижающая артериальное давление более чем на 30%, приводит к неадекватной доставке кислорода. Эти данные также применимы к эпизодам ишемии печени, когда фентанил или изофлуран обеспечивали лучшую защиту, чем галотан или энфлуран. Галотан в сравнении с изофлураном, кроме сосудистых эффектов, оказывает неблагоприятное влияние на функцию печени по данным измерения уровня трансаминаз плазмы крови[3].

Вызванные ингаляционными анестетиками изменения печеночного кровотока частично опосредованы механизмами ауторегуляции, обеспечивающими постоянный общий печеночный кровоток (ОПК). Эта физиологическая адаптация называется *печеночным артериальным буферным ответом* (HABR, *hepatic arterial buffer response*), который уравнивает снижение портального кровотока компенсаторным увеличением артериального кровотока для поддержания постоянного общего кровотока в печени при выраженной гиповолемии, опосредованных эффектах при больших абдоминальных операциях или массивной кровопотере[15]. Галотан, по-видимому, нарушает эту компенсаторную реакцию, тогда как севофлуран и изофлуран поддерживают HABR[15,16]. Севофлуран даже подавляет печеночную артериальную вазоконстрикцию и поэтому поддерживает HABR более эффективно, чем галотан[17]. Севофлуран эквивалентен изофлурану или даже лучше него в плане поддержания АПК, печеночной доставки O_2 и соотношения доставки/потребления O_2[10,18,19]. Кроме того, лабораторные исследования показали незначительные изменения результатов обычных печеночных проб после применения изофлурана или десфлурана[3,20-22].

Обнадеживающие результаты, полученные при применении изофлурана в сравнении с более старыми ингаляционными анестетиками, были поддержаны наблюдением, что компаунд А, образующийся при длительной низкопоточной анестезии севофлураном, не ухудшает функции печени у взрослых хирургических пациентов по данным печеночных проб или измерения артериальных кетоновых тел, предполагаемых маркеров функции гепатоцитов[23-27]. В самом большом клиническом исследовании севофлурана Bito и колл.[27] указали на умеренное послеоперационное увеличение показателей билирубина и трансаминаз у 100 хирургических пациентов, получавших низко- и высокопоточную анестезию на основе севофлурана или изофлурана, без признаков клинической гепатотоксичности. Примечательно, что результаты рутинных печеночных тестов часто бывают слегка повышены после операций или после анестезии с применением различных ингаляционных анестетиков, хотя специфический вклад в это явление самих ингаляционных анестетиков продолжает оставаться предметом дискуссий[3,23,24,28].

Назначение севофлурана[25,26,29] или десфлурана[30,31] добровольцам, не подвергающимся операциям, не вызвало значимых нарушений при оценке печеночных проб, позволяя предположить, что вызвать умеренные преходящие изменения уровня плазменных трансаминаз могут другие периоперационные хирургические факторы. Действительно, ранние исследования на людях обнаружили резкое падение расчетного печеночного кровотока немедленно после индукции анестезии, что коррелировало со снижением артериального давления[32]; печеночный кровоток быстро возвращался в норму вскоре после начала операции, позволяя считать, что глобальное снижение сердечного выброса и артериального давления являются более значимыми механизмами снижения печеночного кровотока, чем негативное влияние специфического ингаляционного или внутривенного анестетика на печеночный кровоток.

Десфлуран действует на печеночный кровоток и функцию печени подобно изофлурану, это было оценено в исследованиях на животных и людях. В хроническом эксперименте на собаках Merin и соавт.[33] показали небольшое, но значимое снижение ОПК при 1,75 МАК как результат снижения ППК, но без значимых различий между десфлураном и изофлураном при любых измерениях печеночного кровотока в пределах МАК. В опытах

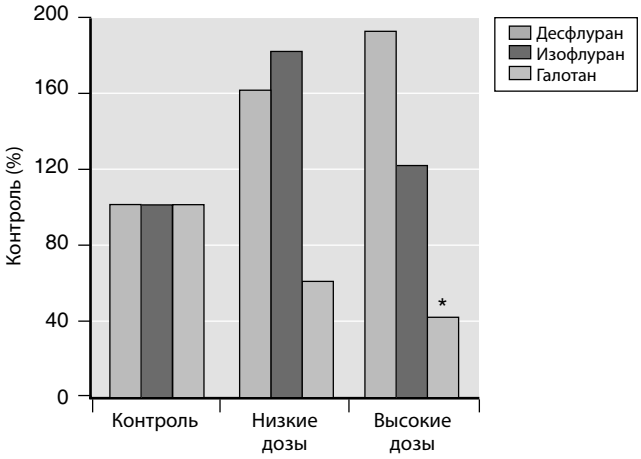


Рис. 66-3 Влияние низких и высоких доз десфлурана, изофлурана и галотана на общий печеночный кровоток (ОПК), измеренный радиоактивными микросферами в хроническом эксперименте на собаках. В противоположность десфлурану и изофлурану, увеличивающими ОПК, галотан вызывает значительное снижение ОПК в высоких дозах
*Значимые различия по сравнению с бодрствующими контрольными животными ($P < 0,05$). *(Источник: Hartman JC, Pagel PS, Proctor LT, et al: Influence of desflurane, isoflurane and halothane on regional tissue perfusion in dogs. Can J Anaesth 39:877-887, 1992.)*

на свиньях Armbruster и колл.[21] наблюдали снижение ОПК при 1 МАК десфлурана, но только при клинически незначимой гипотензии и без изменений печеночных проб. Другие исследования на собаках говорят о лучшей сохранности ОПК на фоне десфлурана по сравнению с галотаном или изофлураном (Рис. 66-3)[34]. Более поздние исследования на добровольцах, оценивавшие скорее функцию печени, чем печеночный кровоток, оказались неспособны показать какую-либо гепатотоксичность десфлурана[29-31].

В противоположность информации, касающейся здоровых добровольцев и хирургических пациентов, доступно гораздо меньше информации, описывающей влияние анестетиков на функцию печени у пациентов с прогрессирующими заболеваниями печени. Ограниченные данные показывают, что десфлуран и изофлуран не изменяют результаты периоперационных печеночных проб у взрослых хирургических пациентов с хроническими заболеваниями печени[35]. Вероятно, изофлуран более эффективен по сравнению с кетамином или галотаном в сохранении печеночного кровотока у животных с циррозом[36], хотя другие исследования не показали различий в функции печени у крыс с циррозом при применении фентанила, галотана, энфлурана или изофлурана[37]. Однако, учитывая менее благоприятное влияние галотана на печеночный кровоток и печеночную функцию, следует избегать его применения у больных с заболеваниями печени. С учетом доступности подходящих альтернативных летучих анестетиков и повсеместного уменьшения использования галотана, эта рекомендация имеет преимущественно исторический интерес. Более того, вследствие потенциальной гепатотоксичности галотана, множество авторитетных специалистов сейчас считают неоправданным применение галотана у здоровых взрослых пациентов и у любых пациентов со значимой печеночной дисфункцией.

В связи с этим при выборе новейших ингаляционных анестетиков следует обратить внимание на отсутствие у них гепатотоксичности. Инертный газ ксенон, анестетические свойства которого впервые были описаны в 1951 г.[38], считается идеальным ингаляционным анестетиком вследствие отсутствия взрыво- и пожароопасности, низкой токсичности, отсутствия известных тератогенных свойств, возможности быстрой индукции в анестезию и восстановления за счет чрезвычайно низкого (0,115) коэффициента растворимости кровь-газ, наименьшего из всех известных анестетиков[39,40]. Он не оказывает значимого влияния на функцию левого желудочка, системное сосудистое сопротивление и системное артериальное давление[40-42]. Его гемодинамический профиль у людей подобен пропофоловой анестезии[41] и отличается меньшей гипотензией и отсутствием влияния на функцию левого желудочка по сравнению с изофлураном в исследованиях на людях[42,43]. Хотя исследования на животных говорят о значительном увеличении церебральной перфузии на фоне ксенона по сравнению с внутривенными анестетиками, у него, по-видимому, нет влияния на региональную перфузию других органов, включая перфузию печени. Он не изменяет артериальный печеночный кровоток, и, не влияя на сердечный выброс, он теоретически не должен влиять на общий печеночный кровоток (в отличие от всех других ингаляционных анестетиков). Он также не изменяет результаты печеночных проб. В эксперименте Reinelt и соавт. указали на повышенный уровень печеночного венозного содержания кислорода у свиней на фоне дыхания 73-78% ксеноном в сравнении с внутривенной анестезией на основе пентобарбитала и бупренорфина[44]. Их наблюдения были сочтены второстепенными по отношению к возможному снижению уровня катехоламинов в плазме с последующим снижением интенсивности метаболизма в печени и увеличением печеночного венозного содержания кислорода. Поэтому ксенон можно считать идеальным анестетиком в отношении перфузии печени. Для окончательного решения вопроса о безопасности ксенона у больных с острыми и хроническими заболеваниями печени требуются большие клинические исследования у пациентов с нормальной и измененной функцией печени. К сожалению, такие исследования с ксеноном маловероятны.

Таким образом, влияние ингаляционных анестетиков на печеночный кровоток и функцию является сложным и зависит не только от свойств анестетиков как таковых, но и от особенностей, связанных с самим пациентом: тяжести имеющейся дисфункции печени, пожилого возраста, влияния хирургического стресса и интраабдоминальных манипуляций хирургов. Однако севофлуран, десфлуран и изофлуран лучше сохраняют печеночный кровоток и функции печени, чем галотан и энфлуран. Необходимы обширные проспективные исследования для лучшего определения влияния новых ингаляционных анестетиков на печеночный кровоток у пациентов с заболеваниями печени.

Внутривенные анестетики

По сравнению с летучими анестетиками, о влиянии внутривенных анестетиков на функцию печени доступно гораздо меньше информации (см. Гл. 26 и 27). Ранние исследования предполагали, что этомидат и тиопентал уменьшают печеночный кровоток за счет увеличения печеночного сосудистого сопротивления или за счет снижения сердечного выброса и артериального давления[45], тогда как кетамин оказывает небольшое воздействие на печеночный кровоток даже в больших дозах[46]. Определяя органный кровоток у животных с применением методики чувствительных меченных радиоизотопами микросфер, исследователи обнаружили, что пропофол увеличивает ОПК за счет и артериального, и портального компонента, что позволяет предположить значимый спланхнический вазодилятирующий эффект пропофола[47,48]. В некоторых экспериментах на животных ОПК сохранялся даже при значительном снижении среднего АД[49], в других – средний печеночный кровоток снижался вопреки увеличению среднего АД, эти находки приписывались специфичному для пропофола влиянию на экспериментальных животных[50]. Пропофол, вероятно, обеспечивает более благоприятный баланс между спланхнической и печеночной доставкой кислорода, чем галотан[51]. Опираясь на данные ограниченного числа клинических и экспериментальных исследований, можно сказать, что внутривенные анестетики оказывают небольшое влияние на печеночный кровоток и не имеют значимого неблагоприятного влияния на послеоперационную функцию печени, при условии адекватного поддержания артериального давления.

Центральные нейроаксиальные блокады

Влияние спинальной или эпидуральной анестезии на печеночный кровоток и функцию печени – это изменения функции печени, вызванные не только применением анестетиков (см. Гл. 51). Ранние исследования на людях, проведенные Kennedy и колл.[52,53], показали, что печеночный

кровоток снижается во время высокой спинальной и эпидуральной анестезии и, видимо, отражает уменьшение системного артериального давления. Данные, полученные на животных, позволяют предположить, что уменьшение портального кровотока при неизменном артериальном при высоком эпидуральном блоке обусловливали снижение общего печеночного кровотока[54]. Эти неблагоприятные изменения могут быть реверсированы, и печеночный кровоток может поддерживаться назначением вазопрессорных препаратов (например, допамина или эфедрина) для восстановления портального кровотока[55-57] или введением жидкости для поддержания нормального артериального давления[58]. Вероятно, вызванное гипотензией уменьшение печеночного кровотока вторично по отношению к снижению спланхнического кровотока и, соответственно, уменьшению портального кровотока. В недавнем исследовании на свиньях Vagts и соавт. не обнаружили изменений печеночной доставки и потребления кислорода в условиях торакальной эпидуральной анестезии бупивакаином, несмотря на снижение АПК. В этом исследовании назначение внутривенной инфузии до начала торакальной эпидуральной анестезии не оказывало влияния на ОПК[59].

Влияние дисфункции печени и заболеваний гепатобилиарной системы на фармакокинетику анестетиков

Заболевания печени могут оказывать значительное влияние на фармакокинетику и метаболизм препаратов в результате изменения их связывания с белками (при снижении уровня плазменного альбумина и других связывающих белков), изменения объема распределения препаратов при асците и увеличении общего количества воды в организме и в результате снижения интенсивности метаболизма из-за дисфункции гепатоцитов (см. Гл. 19). Кроме того, седативные средства и опиаты могут оказывать значительно усиленный эффект у пациентов с прогрессирующими заболеваниями печени, а также вызвать или ухудшить печеночную энцефалопатию[60]. Индуцирующее воздействие хронического употребления алкоголя на ферменты печени также может влиять на итоговый эффект препаратов у пациентов с циррозом печени.

Воздействие заболеваний печени на распределение и метаболизм препарата зависит не только от путей элиминации для данного препарата, но и от тяжести имеющейся печеночной дисфункции. Эффективность элиминации препарата печенью определяется несколькими факторами, включающими печеночный кровоток, активность и эффективность ферментов печени, степень связывания препарата с белками плазмы крови, индуцированные холестазом изменения в энтеральном, печеночном кровотоке и метаболизме перорально употребляемых препаратов, а также присутствие портокавальных шунтов, которые позволяют определенным препаратам миновать этап элиминации при заболеваниях печени[61]. Кроме того, отличается влияние заболеваний печени на элиминацию парентерально и энтерально вводимых препаратов[60]. В целом, тяжелые заболевания печени предсказуемо изменяют метаболизм препаратов с большими коэффициентами биодоступности, например, лидокаина и меперидина, клиренс которых прежде всего зависит от печеночного кровотока и выраженности портокавального шунтирования крови. Напротив, на метаболизм препаратов с низкой биодоступностью, таких как бензодиазепины, влияет преимущественно степень их связывания с белками – несвязанный препарат доступен для элиминации через механизмы внутрипеченочного клиренса и метаболические реакции, возможности которых уменьшаются пропорционально тяжести гепатоцеллюлярной дисфункции[60,61]. Однако увеличение свободной фракции препарата из-за снижения уровня белков плазмы крови может действовать противоположно снижению печеночного метаболизма и приводить к умеренным изменениям окончательного эффекта препарата[61]. В результате увеличение свободной фракции препарата из-за снижения связанной с белками фракции может привести к большему депонированию препарата в тканях (и потенциальному увеличению объема распределения), что в совокупности со снижением печеночного метаболизма может увеличить время полувыведения препарата в организме[61]. Очевидно, что фармакокинетика лекарственных веществ при наличии прогрессирующего заболевания печени весьма сложна. Воздействие на различные классы препаратов обсуждается отдельно.

Опиоиды

Значительное снижение интенсивности метаболизма морфина у пациентов с прогрессирующим циррозом печени приводит к увеличению его периода полувыведения, заметному увеличению биодоступности морфина при его пероральном приеме, уменьшению его связанности с белками плазмы крови и тем самым потенциально усиливает его седативный эффект и степень угнетения дыхания (см. Гл. 27)[61]. Несмотря на то, что внепеченочный метаболизм может способствовать клиренсу морфина у пациентов с циррозом печени, интервал его введения у таких пациентов должен быть увеличен в 1,5-2 раза, а доза препарата уменьшена в связи с увеличением биодоступности[61]. Подобные изменения характерны и для меперидина, для которого наблюдается снижение клиренса на 50% и удвоение периода полувыведения. Кроме того, клиренс нормеперидина снижается, и пациенты с тяжелыми заболеваниями печени могут испытывать эффекты нейротоксичности данного метаболита[61].

В отличие от этих препаратов, фентанил – высоколипофильный синтетический опиоид короткого действия при однократном внутривенном болюсном введении, что связано с его быстрым перераспределением в тканевые депо. При повторном введении иди продленной инфузии может произойти кумуляция и пролонгирование его эффекта[61]. Поскольку фентанил практически полностью метаболизируется в печени, время его элиминации предсказуемо увеличивается у пациентов с прогрессирующими заболеваниями печени. Однако элиминация фентанила не столь заметно изменена у пациентов с циррозом печени[61,62]. Пока неизвестно, связана ли эта фармакокинетическая особенность с умеренностью поражения печени у исследуемых пациентов, или с тем, что повторное введение или непрерывная инфузия фентанила оказывали более выраженный и продленный эффект.

Суфентанил – более мощный, но подобный фентанилу синтетический липофильный опиоид, который также усиленно метаболизируется печенью и обладает высокой связываемостью с белками плазмы крови. Его фармакокинетика у пациентов с циррозом печени при однократном введении изменена незначительно, но его действие при

непрерывной инфузии и снижении степени связанности с белками изучено плохо, это же относится и к фентанилу[63]. Альфентанил – опиоид короткого действия, менее мощный, чем фентанил, также метаболизируется преимущественно печенью и обладает высокой связываемостью с белками плазмы крови[61]. Однако, в отличие от фентанила и суфентанила, его период полувыведения практически удваивается у пациентов с циррозом печени, и отмечается большее количество свободной фракции препарата, что потенциально может привести к пролонгированию и усилению эффекта[64,65]. Ремифентанил – синтетический опиоид с эфирной структурой, подвергающийся быстрому гидролизу тканевыми и плазменными эстеразами, что обуславливает высокий клиренс, быструю элиминацию и быстрое прекращение эффекта, практически независимо от дозы и продолжительности введения[61]. Очевидно, что его клиренс не должен изменяться при дисфункции печени, и доступные данные показывают, что элиминация ремифентанила действительно неизменна у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени и у пациентов, которые подвергаются трансплантации печени[61,66-68] (см. Гл. 67).

Седативные препараты/гипнотики

Тиопентал обладает небольшим коэффициентом доступности при прохождении через печень, поэтому интенсивность его метаболизма и клиренс значительно снижаются у пациентов с заболеваниями печени. Однако период полувыведения тиопентала неизменен у пациентов с циррозом печени, возможно, из-за большого объема распределения[69,70]. Таким образом, более длительный эффект от стандартных доз тиопентала у данной группы пациентов кажется маловероятным. Напротив, другие внутривенные анестетики, такие как метогекситал, кетамин, этомидат и пропофол, являются чрезвычайно липофильными, активно метаболизируются печенью и имеют большой коэффициент доступности при прохождении через печень; их клиренс должен ощутимо снижаться при наличии прогрессирующего заболевания печени[71]. Несмотря на такой фармакокинетический профиль, клиренс этомидата не изменяется при циррозе печени, хотя увеличение объема распределения может продлить период полужизни и продлить эффект на неопределенное время[72]. Для метогекситала и пропофола при циррозе печени также характерен фармакокинетический профиль, подобный таковому у здоровых индивидуумов[71], как при единственном болюсе пропофола[73], так и при длительной его инфузии[74]. Однако среднее время клинического восстановления после прекращения инфузии пропофола может быть более длительным у пациентов с циррозом[74]. Снижение клиренса мидазолама у пациентов с заболеваниями печени терминальной стадии приводит к увеличению его периода полувыведения[75,76]. В связи со снижением связанной с белками фракции мидазолама и увеличением его свободной фракции является ожидаемым увеличение длительности действия и усиление седативного эффекта у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени, особенно при многократном введении или продленной инфузии. Подобные изменения также характерны для диазепама[76].

Дексмедетомидин, α_2-адреномиметик с седативными и аналгетическими свойствами, метаболизируется преимущественно в печени, его почечный клиренс минимален. В целом, у пациентов с печеночной недостаточностью различной тяжести наблюдается снижение его клиренса, удлинение периода полувыведения и более низкие показатели биспектрального индекса, чем у пациентов с нормальной функцией печени[77]. Поэтому необходима коррекция дозы дексмедетомидина при его использовании у пациентов с существенной печеночной дисфункцией. Частичным доказательством этому являются результаты использования дексмедетомидина у людей с дисфункцией почек, где длительная седация, имевшая место вопреки неизмененной фармакокинетике, была приписана изменению его связанности с белками – что также актуально и для пациентов с дисфункцией печени[78,79].

Итак, несмотря на существенную роль печеночного метаболизма в биотрансформации большинства внутривенных анестетиков, цирроз печени оказывает минимальное влияние на фармакокинетический профиль седативных препаратов и гипнотиков. Исходя из того, что клинический эффект и продолжительность действия бензодиазепинов более выражены при наличии тяжелого заболевания печени, эти препараты должны использоваться с осторожностью, особенно при многократном введении или в виде продленной инфузии, как в операционной, так и в отделении интенсивной терапии, поскольку может ожидаться кумуляция препарата, пролонгирование эффекта и увеличение риска печеночной энцефалопатии.

Миорелаксанты

В отличие от скудных фармакокинетических данных, касающихся опиатов и внутривенных анестетиков, доступна более полная информация относительно воздействия цирроза печени на фармакокинетику и фармакодинамику миорелаксантов (см. Гл. 29). Векуроний – стероидный миорелаксант, подвергающийся элиминации в печени[80,81]; при применении у пациентов с циррозом печени наблюдается снижение клиренса, удлинение периода полувыведения и продление нейромышечного блока (см. Рис. 66-4)[82,83.] Воздействие алкогольного поражения печени менее выражено, клиренс и период полувыведения, как правило, не изменяются[84]. Рокуроний, другой стероидный миорелаксант с более быстрым началом действия по сравнению с векуронием, также подвергается печеночному метаболизму и элиминации[85]. Дисфункция печени может увеличить объем распределения рокурония, продлевая таким образом его период полужизни в организме[85] и удлиняя время клинического восстановления и возвращения нормальной мышечной силы[85,86]. Gao и соавт. отмечают снижение требуемой дозы рокурония на 24% у 17 пациентов во время ангепатической фазы пересадки печени[87] (см. Гл. 67). Несмотря на то, что заболевания печени не влияют на начальное клиническое восстановление нейромышечной активности, большие дозы рокурония или его повторное введение, как правило, характеризуются пролонгированным эффектом при наличии значимой печеночной дисфункции[85].

Увеличение объема распределения некоторых препаратов, наблюдаемое при циррозе, может также продлить период полувыведения панкурония[88]. У пациентов с заболеваниями печени терминальной стадии при использовании миорелаксантов, которые подвергаются органонезависимой элиминации, таких как атракурий (неспецифический эфирный гидролиз) и цисатракурий (элиминация Хоффмана), период их полувыведения и продолжительность действия подобны таковым в норме[89-92]. Лауданозин, метаболит атракурия и цисатракурия, элиминируется преимущественно через печень,

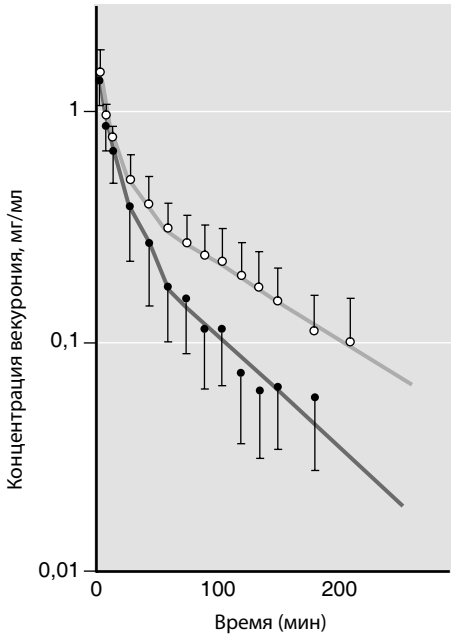


Рис. 66-4 Снижение концентрации векурония в плазме крови после однократного болюсного введения в дозе 0,2 *мг/кг.* Полулогарифмический график зависимости плазменной концентрации векурония от времени показывает, что концентрация векурония находится на гораздо более высоком уровне во время фазы элиминации у пациентов с циррозом печени (*оранжевая линия*), чем в контрольной группе (*синяя линия*). Это различие отражает заметное снижение плазменного клиренса векурония, увеличение периода полувыведения и продолжительности нейромышечной блокады у пациентов с циррозом печени по сравнению со здоровыми людьми. *(Источник: Lebrault C, Berger JL, D'Hollander AA, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium (ORG NC 45) in patients with cirrhosis. Anesthesiology 62:601-605, 1985.)*

но несмотря на то, что его концентрация может увеличиваться у пациентов, подвергающихся трансплантации печени, о клинически значимой нейротоксичности не сообщалось[93]. Однако уникальная элиминация мивакурия холинестеразой плазмы крови изменена при циррозе печени.

Использование мивакурия будет также обсуждено здесь, несмотря на то, что этот препарат недоступен в некоторых странах, характеризуется более долгим восстановлением нейромышечной активности, имеет более длительный период полувыведения (18 *мин* в норме, 34 *мин* – при циррозе печени) и оказывает более длительный эффект у пациентов с печеночной недостаточностью, тесно коррелирующий со снижением активности холинестеразы плазмы крови у пациентов с циррозом[94-96]. Это может быть связано со снижением плазменного клиренса двух активных изомеров мивакурия – *цис-транс* и *транс-транс* изомера[96]. Частота и скорость введения мивакурия должна быть соответственно адаптирована у пациентов с прогрессирующими заболеваниями печени. Изменения, характерные для мивакурия, ожидаемы и при использовании сукцинилхолина в связи со снижением активности холинестеразы плазмы крови при прогрессирующих заболеваниях печени. Снижение уровня холинестеразы характерно для таких пациентов[97], и эффект сукцинилхолина может быть пролонгирован.

В общем, цирроз печени и другие прогрессирующие заболевания печени очевидно замедляют элиминацию векурония, рокурония и мивакурия, продлевая тем самым нейромышечный блок, особенно мри многократном введении или длительной инфузии. Атракурий и цисатракурий элиминируются независимо от печени и могут использоваться без изменения дозировок у пациентов с заболеваниями печени даже в терминальных стадиях.

Факторы риска послеоперационных гепатобилиарных осложнений

Анестезиологическая литература переполнена детальными предписаниями, касающимися предоперационной оценки сердечного риска при некардиальной хирургии[98]. Предоперационные факторы риска, касающиеся почек, также освещены[99]. Однако предоперационная оценка факторов риска развития послеоперационной печеночной дисфункции или недостаточности при операциях, не затрагивающих гепатобилиарную систему, не была достаточно освещена, и фактически анестезиологи все это время вели пациентов с предоперационной печеночной дисфункцией, основываясь на данных, полученных 40-50 лет назад. К сожалению, проспективных исследований, нацеленных на данную проблему, недостает даже в современную эру новых анестезиологических и хирургических методик. При оценке факторов риска послеоперационной печеночной недосточности необходимо учитывать: (1) бессимптомное предоперационное повышение результатов печеночных проб; (2) наличие острого гепатита (вирусного, медикаментозного, токсического), стеатоза, хронического гепатита и цирроза печени и (3) виды хирургического вмешательства, которые потенциально предрасполагают к послеоперационной дисфункции печени.

Бессимптомное предоперационное нарушение результатов печеночных проб

Неспецифическое лабораторное исследование может выявить увеличение активности ферментов печени у «здоровых» пациентов. Отклонения активности ферментов печени, таких как аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ) и щелочная фосфатаза (ЩФ), выявляются примерно в 0,1-4% случаев в общей популяции[100,101] и у 36% психиатрических пациентов, которые злоупотребляют алкоголем и другими препаратами[102]. Однако общая распространенность клинически существенной печеночной дисфункции при отсутствии ее симптомов составляет менее 1%. Таким образом, необходимость в более обширной оценке с проведением дорогостоящих тестов, таких как УЗИ печени, радионуклидная диагностика или биопсия печени, возникает редко.

В целом, самый адекватный начальный подход к хирургическому пациенту с отклонениями в печеночных пробах – подробный сбор анамнеза и физикальное исследование. Усталость, анорексия, тошнота, рвота, желчные колики, зуд, лихорадка или темный цвет мочи являются основанием для дальнейшей оценки гепатобилиарной системы, поскольку они могут предполагать ее поражение, в связи с чем плановая операция может быть отложена. Однако, если у пациента нет подобных симптомов, истинность результатов печеночных проб может быть подвергнута сомнению. Должно быть выяснено наличие в анамнезе хронического гепатита, болезни Вильсона –

Коновалова (в т.ч. у членов семьи), гемохроматоза, дефицита α_1-антитрипсина, сахарного диабета, гипертиреоза, гипотиреоза и гемотрансфузий. Все лекарства, принимаемые пациентом, включая витамины, травы и гомеопатические средства, должны быть рассмотрены в плане возможной гепатотоксичности. Пациент должен быть опрошен относительно употребления алкоголя и наркотических препаратов, наличия татуировок, активности половой жизни и употребления сырых морепродуктов, поскольку все это – факторы риска инфекционного гепатита.

Физикальное исследование может выявить симптомы, соответствующие активным заболеваниям печени, такие как желтуха, ладонная эритема, звездчатая гемангиома, гинекомастия, гепатоспленомегалия, асцит и периферические отеки. Несмотря на то, что эти результаты предполагают диагноз цирроза печени, разумно повторить обследование, если сбор полного анамнеза и физикальное исследование не позволяют установить этиологию биохимических нарушений. Клинически незначительным увеличением печеночных проб, как полагают, следует считать увеличение показателей не более чем в 2 раза от верхней границы нормы[103], и при нормальных анамнестических и физикальных данных таким пациентам не следует назначать дополнительные исследования перед анестезией и оперативным вмешательством. Напротив, при значительном увеличении показателей ферментов печени такие исследования необходимы.

АЛТ и АСТ – чувствительные индикаторы целостности гепатоцитов. АСТ присутствует в цитоплазме гепатоцита и митохондриях, но этот фермент также имеется в сердечной и скелетной мышечной ткани, почках, мозге, поджелудочной железе, ткани легкого, эритроцитах и лейкоцитах. АСТ – менее специфический индекс клеточного повреждения, чем АЛТ, которая, прежде всего, находится в цитоплазме гепатоцитов. Оба фермента высвобождаются при повреждении мембраны гепатоцитов, однако, возможно, есть корреляция между степенью клеточной травмы и уровнями трансаминаз плазмы крови. Отношение АСТ/АЛТ может также быть полезным при дифференциальной диагностике алкогольного и вирусного гепатита. Алкоголь повреждает преимущественно митохондрии гепатоцитов, таким образом вызывая повышение АСТ, как правило в 2 раза большее, чем АЛТ[104]. Кроме того, активность АЛТ уменьшена у пациентов с алкогольным поражением печени, поскольку они склонны к дефициту пиридоксин-5-фосфата, витамина В6, необходимого для нормального функционирования АЛТ. Напротив, уменьшение соотношения АСТ/АЛТ более характерно для вирусного гепатита. Трансаминазы также увеличиваются при холедохолитиазе, воспалении желчных путей и ишемическом гепатите. При ишемическом гепатите уровни трансаминаз могут быть необычайно высокими, более 10000 *ЕД/л*.

Подобно АСТ, щелочная фосфатаза имеется во многих тканях, включая кости, кишечник, почки и плаценту, а также в лейкоцитах. Фермент катализирует гидролиз ортофосфата от эфирного субстрата при щелочных значениях pH. В гепатоцитах щелочная фосфатаза синтезируется эпителиальными клетками желчных протоков и высвобождается пропорционально степени обструкции желчных протоков. Измерение плазменного уровня гаммаглутамилтранферазы (ГГТ) – фермента, находящегося преимущественно в гепатоцитах и эпителиальных клетках желчных протоков, может помочь в дифдиагностике увеличения ЩФ печеночной и костной этиологии. Несмотря на то, что ГГТ – очень чувствительный индикатор наличия/отсутствия поражения гепатобилиарной системы, это недостаточно специфичный маркер, поскольку он увеличивается также при инфаркте миокарда, заболеваниях почек, сахарном диабете и хронической обструктивной болезни легких. Если уровни ЩФ и ГГТ увеличены, это, вероятнее всего, отражает заболевание гепатобилиарной системы. Увеличение уровней ЩФ и ГГТ обычно происходит при обструкции внепеченочных желчевыводящих путей и при внутрипеченочным холестазе, обусловленном инфильтративными заболеваниями (саркоидоз), синдромом «плюс-ткань» при первичной или метастатической карциноме или применением лекарственных препаратов.

Несмотря на то, что повышение уровней ферментов печени – признак активной болезни, синтетическая функция печени лучше всего характеризуется уровнем билирубина в плазме, уровнем альбумина и протромбиновым временем. Концентрация билирубина в плазме прямо пропорциональна его продукции и обратно пропорциональна печеночному клиренсу. Микросомальные ферменты печени преобразуют неконъюгированный билирубин в более гидрофильную форму, обеспечивая,таким образом, его экскрецию с желчью и предотвращая токсическое действие на центральную нервную систему. Общий уровень билирубина складывается из уровней конъюгированного (прямого) и неконъюгированного (непрямого) билирубина. Непрямая гипербилирубинемия предполагает гемолиз или генетически обусловленное расстройство обмена билирубина, например синдром Жильбера. Если прямая фракция билирубина составляет более 50% от его общего уровня, это, скорее всего, связано с холестазом или гепатоцеллюлярной дисфункцией. Альбумин синтезируется исключительно в печени и у здоровых взрослых людей имеет период полужизни около 21 дня. Нормальный уровень альбумина – около 35 *г/л*, он обычно уменьшается при продолжительных и тяжелых заболеваниях печени, а также под влиянием глобальных изменений нутритивного статуса.

Наконец, гепатобилиарная дисфункция может вызвать удлинение протромбинового времени, обусловленное нарушением синтеза важнейших факторов свертывания крови: II (протромбина), VII, IX и X. Синтез этих факторов в печени зависит от жирорастворимого витамина К, имеющегося в определенных продуктах питания и производимого бактериями кишечника. Таким образом, нарушение протромбиновой активности (выраженное в виде международного нормализованного отношения – МНО) может также возникнуть у пациентов с нарушениями питания и мальабсорбцией. Период полужизни этих витамин К-зависимых факторов в плазме крови очень мал (менее 24 *ч*), следовательно, МНО быстро реагирует на изменения синтетической функции печени; этот тест является даже более чувствительным индексом печеночной функции, чем плазменный уровень альбумина.

Несмотря на то, что рандомизированных проспективных контролируемых исследований, направленных на оценку периоперационного риска анестезии и хирургии у пациентов с бессимптомным увеличением печеночных проб, до сегодняшнего дня не проводилось, предполагаемый нами подход к таким пациентам представлен в общих чертах на Рис. 66-5. Патологические результаты печеночных проб у пациента, «здорового» по всем другим критериям, отражают либо субклинический острый процесс (вирусный или токсический гепатит), либо хроническое заболевание печени, например, хронический гепатит.

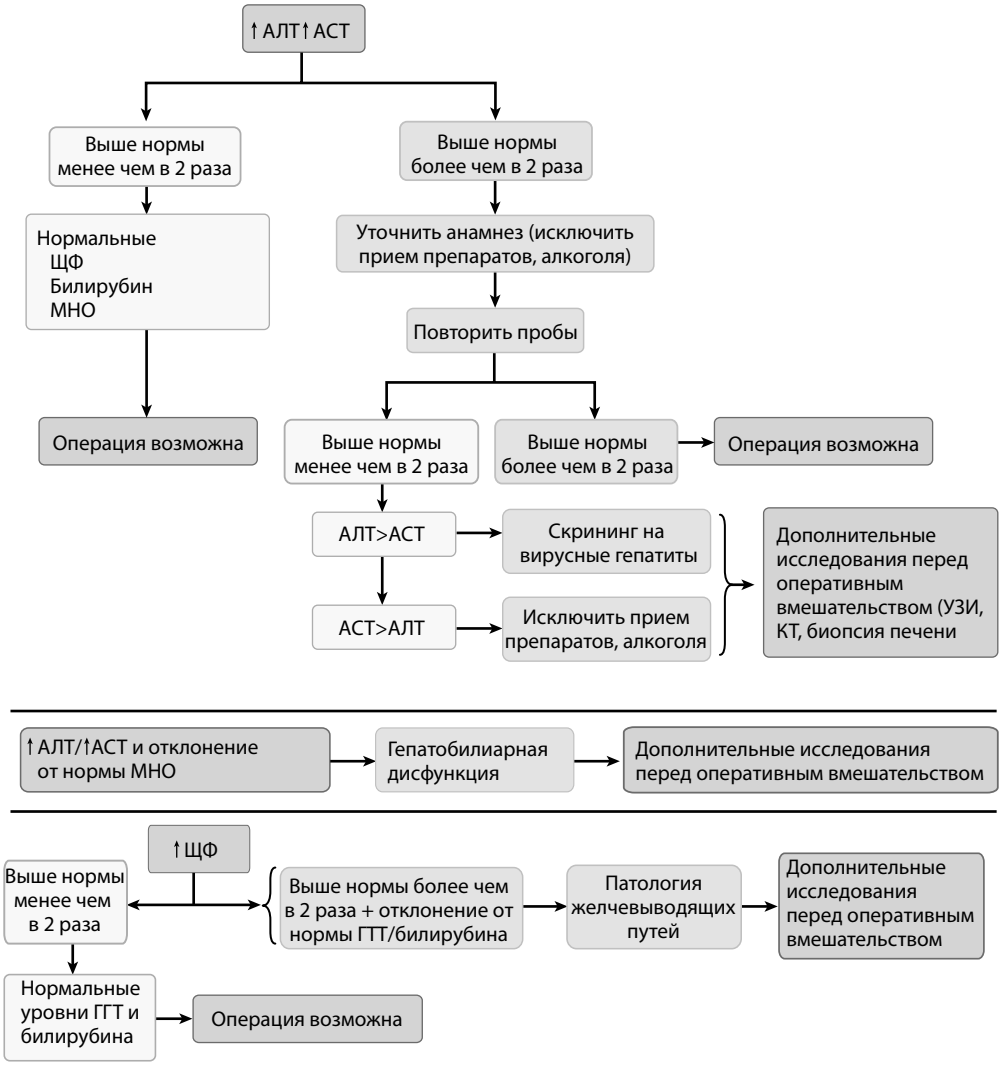


Рис. 66-5 Алгоритм периоперационного ведения пациентов с бессимптомным отклонением результатов печеночных проб. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза; ГГТ – гаммаглутамилтранфераза; МНО – международное нормализованное отношение, ЩФ – щелочная фосфатаза

Острый гепатит

Важнейшая роль печени в метаболизме лекарственных веществ, функционировании системы гемостаза и коагуляции, в совокупности с изменениями перфузии печени, обусловленными анестезией и хирургией, делает ее органом, чрезвычайно чувствительным к клинически значимому вирусному, алкогольному и медикаментозному повреждению. Общее мнение, основанное преимущественно на данных старых ретроспективных исследований, заключается в том, что острый гепатит вирусной, алкогольной и медикаментозной этиологии является фактором риска развития печеночной недостаточности или летального исхода после планового оперативного вмешательства. В 1982 г. Powell–Jackson и соавт.[105] описали 36 пациентов, которые подвергались диагностической лапаротомии при подозрении на обструкцию внепеченочных желчевыводящих протоков или на внутрибрюшное злокачественное новообразование. У всех данных пациентов в конечном итоге были обнаружены вирусный/алкогольный гепатит либо цирроз печени, либо синдром Бадда–Киари. У 61% пациентов течение болезни сопровождалось существенной морбидностью, включая послеоперационную печеночную недостаточность, 31% умерли в течение 1 *мес* после оперативного вмешательства. Все пациенты с гистологически доказанным гепатитом умерли. Greenwood и соавт.[106] также сообщали о высокой смертности у пациентов с алкогольным гепатитом, подвергающихся открытой биопсии печени. Bell и колл.[107], однако, отметили, что наличие доказанного биопсией гепатита не влияло на выживаемость в группе из 164 пациентов с алкогольным циррозом печени, требовавших экстренного портокавального шунтирования в связи с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода.

В современную эру больших возможностей диагностики и визуализации, когда лечение обструкции внепеченочных желчных протоков может быть проведено эндоскопически (ретроградная холангиопанкреатография, сокращенно РХПГ), часто можно избежать агрессивных процедур, таких как открытая биопсия печени или диагностическая лапаротомия. Плановые оперативные вмешательства должны быть отсрочены у пациентов с острым гепатитом любой этиологии до тех пор, пока не будет подтверждено разрешение печеночно-клеточной дисфункции[60]. Влияние видов хирургических операций на пациентов с гепатитом описано далее.

Стеатоз и стеатогепатит

У пациентов с хроническим бессимптомным увеличением уровней трансаминаз плазмы крови при биопсии печени часто выявляется стеатоз (жировой гепатоз) или стеатогепатит[108]. Hultcrantz и колл.[109] изучили 149 пациентов с бессимптомным увеличением трансаминаз в течение не менее чем 6 месяцев, случайно обнаруженным при скрининге[109]. Биопсия печени подтвердила диагноз стеатоза у 64% из этих пациентов, у большинства из них были ожирение, диабет либо чрезмерное употребление алкоголя в анамнезе. В более позднем исследовании Hay и колл.[108] продемонстрировали 21%-ую заболеваемость стеатогепатитом в подобной группе пациентов. Оба исследования пришли к заключению, что хронический гепатит и цирроз печени не могут быть дифференцированы от стеатоза и стеатогепатита только критериями лабораторных и неинвазивных радиологических и ультразвуковых исследований. В ретроспективном анализе 135 пациентов, подвергавшихся резекции печени, Behrns[110] отметил увеличение частоты послеоперационной печеночной недостаточности и летальности при гистологически диагностированной жировой инфильтрации гепатоцитов более 30%. Brolin и соавт.[111] отметили 6%-ую заболеваемость доказанным биопсией неалкогольным стеатогепатитом и субклиническим циррозом печени у пациентов, подвергавшихся операции наложения обходного желудочного анастомоза; послеоперационная летальность была ниже у пациентов с нормальной гистологической картиной. Несмотря на противоречивость рекомендаций[112], стеатоз и стеатогепатит следует считать существенными факторами риска послеоперационных осложнений, особенно после манипуляций на органах брюшной полости. Именно поэтому пациенты с бессимптомным хроническим (> 6 месяцев) увеличением уровней ферментов печени должны быть полностью обследованы и оценены перед плановой операцией.

Хронический гепатит

Степень анестезиологического и хирургического риска при хроническом гепатите связана, прежде всего, с тяжестью нарушения синтетической функции печени. Runyon[113] ретроспективно изучил 20 пациентов с бессимптомным хроническим гепатитом B или C, подвергавшихся общей или спинальной анестезии при проведении у них 34 хирургических процедур, большинство из которых были топически далеки от печени. Результаты печеночных проб не ухудшались в послеоперационном периоде, ни у одного из пациентов не было послеоперационной печеночной недостаточности или летального исхода. Позднее Higashi и колл.[114] оценили послеоперационные исходы у 119 пациентов с хроническим гепатитом, которые подвергались резекции печени по поводу первичной гепатоцеллюлярной карциномы. У пациентов с наибольшими отклонениями в печеночных пробах была более высокая частота печеночной недостаточности, рецидива карциномы и летальности[115].

Эти наблюдения предполагают, что пациенты с бессимптомным течением любого хронического гепатита должны быть обследованы перед плановой операцией на предмет печеночной дисфункции, включая определение МНО – самого чувствительного индикатора тяжести гепатоцеллюлярной дисфункции. Если операции нельзя избежать, в периоперационном периоде необходимо уделять пристальное внимание поддержанию нормальной перфузии печени и избегать факторов, которые могли бы ускорить прогрессирование печеночной недостаточности и печеночной энцефалопатии (см. ниже).

Табл. 66-1 Модифицированная шкала оценки по Чайлду–Туркотту-Пью

Параметры	Модифицированная шкала по Чайлд–Туркотту-Пью*		
	1	2	3
Альбумин (*г/л*)	>35	28-35	<28
Протромбиновое время			
на сколько секунд больше нормы	<4	4-6	>6
МНО	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Билирубин (*мкмоль/л*)**	<34,2	34,2-51,3	>51,3
Асцит	Нет	Небольшой или умеренный	Напряженный
Энцефалопатия	Нет	I-II степени	III–IV степени

* Класс A = 5-6 баллов, класс B = 7-9 баллов, класс C = 10-15 баллов

** При холестатических заболеваниях (например, при первичном билиарном циррозе печени) уровень билирубина непропорционален ухудшению функции печени. Для корректировки точности оценки нужно прибавить 1 балл при уровне билирубина менее 68,4 *мкмоль/л*, 2 балла – при 68,4-171 *мкмоль/л* и 3 балла – при уровне билирубина более 171 *мкмоль/л*

Источник: Pugh RNH, Murray–Lyon IM, Dawson JL, et al: Transection of oesophagus for bleeding of oesophageal varices. Br J Surg 60:646-649, 1973

Цирроз печени как периоперационный фактор риска

Цирроз печени – синдром при заболеваниях печени терминальной стадии, морфологически характеризующийся выраженным фиброзом и узловым перерождением паренхимы печени (см. Гл. 67). Злоупотребление алкоголем остается наиболее распространенной причиной цирроза печени. К другим причинам относятся хронический гепатит, первичный билиарный цирроз печени, гемохроматоз, болезнь Вильсона–Коновалова и идиопатический цирроз печени. Ранее шкала оценки пациентов по Чайлду–Туркотту-Пью (ЧТП) была наиболее часто используемым инструментом для оценки периоперационного риска у больных с циррозом печени, подвергающихся абдоминальной хирургии, кроме операций портокавального шунтирования (Табл. 66-1)[116]. Оценка по этой шкале осуществляется по баллам, выставляемым с учетом плазменного уровня альбумина и билирубина, значения МНО, выраженности асцита, наличия и степени энцефалопатии. По стратификации риска пациенты подразделяются на классы A, B и C. Многие исследователи использовали эту систему в качестве предиктора периоперационного результата у больных с циррозом печени, подвергающихся различным хирургическим манипуляциям.

Garrison и колл.[117] ретроспективно оценили результаты хирургического лечения 100 пациентов с гистологически доказанным циррозом печени, перенесших операции на желчном пузыре и желчных протоках (холецистэктомия, холедохотомия), операции по восстановлению гастродуоденальной проходимости, резекции тонкой и толстой кишки, а также открытую биопсию печени. Ими были отмечены 30%-ная общая операционная летальность и 30%-ная дополнительная периоперационная заболеваемость, обусловленная сепсисом системная полиорганная недостаточность являлась главной причиной смертельных

исходов (87%). При разделении пациентов на классы по шкале ЧТП летальность в классах A, B и C составила 10%, 31% и 76%, соответственно. Кроме оценки пациентов по шкале ЧТП, авторы также выполнили многомерный анализ других периоперационных показателей и пришли к заключению, что дооперационное удлинение протромбинового времени, сниженный плазменный уровень альбумина и общий лейкоцитоз более 10 000/*см*^{3} являются предикторами высокого риска летальности. Наконец, периоперационная летальность была значительно большей в экстренных случаях по сравнению с плановыми (57% против 10%). Более 10 лет спустя Mansour и соавт.[118] ретроспективно проанализировали группу из 92 пациентов с циррозом печени, подвергавшихся абдоминальным хирургическим процедурам, и описали практически идентичные результаты с летальностью 10%, 30% и 82% у пациентов классов A, B и C по шкале ЧТП, соответственно. Другие ретроспективные исследования также показали, что периоперационный риск чрезвычайно высок при большой абдоминальной хирургии, особенно в экстренных случаях и у пациентов с циррозом печени класса C по шкале ЧТП[119-122].

В противоположность этому, Rice и колл.[123] описали недостаточную прогностическую ценность классификации ЧТП у 40 пациентов с хронической печеночной недостаточностью, перенесших, кроме операций на брюшной полости, аортокоронарное шунтирование, ортопедические и другие периферические операции. При ретроспективном анализе этих 40 пациентов периоперационное удлинение МНО и клинически доказанная энцефалопатия были единственными показателями, в наибольшей степени коррелировавшими с увеличенной летальностью (соответственно в 10 и 35 раз больше, чем в общей популяции).

Ziser и колл.[124] в наибольшем из всех этих ретроспективных исследований выявили 11,6%-ную 30-дневную летальность у 773 пациентов с циррозом печени, подвергавшихся различным хирургическим процедурам под местной, регионарной и общей анестезией. Многомерный анализ показал, что независимыми предикторами более высокой летальности являлись мужской пол, класс C по шкале ЧТП, асцит, азотемия, периоперационная инфекция, высокая оценка риска по ASA, криптогенный цирроз печени и операции на дыхательной системе. Дальнейший анализ идентифицировал дополнительные факторы риска периоперационных осложнений (Рис. 66-6).

Точность оценки периоперационного риска при циррозе и других острых и хронических заболеваниях печени может быть увеличена при использовании шкалы MELD (Model for End-stage Liver Disease – модель для оценки терминальных стадий заболеваний печени и прогноза жизни у пациентов с терминальной печеночной недостаточностью)[125]. Несмотря на то, что шкала MELD был введена как инструмент распределения пациентов по приоритетности для проведения ортотопической трансплантации печени (см. Гл. 67), ретроспективные и проспективные исследования говорят о превосходстве шкалы MELD относительно шкалы ЧТП как предиктора средней и долгосрочной выживаемости пациентов с циррозом печени, острым алкогольным гепатитом и другими хроническими заболеваниями печени[126-128]. Увеличение прогностической точности шкалы MELD[129] возможно при совместном определении и оценке уровня натриемии в динамике[130]. В плане хирургического риска Salerno и соавт. отметили бóльшую точность шкалы MELD по сравнению с ЧТП в оценке прогноза выживаемости

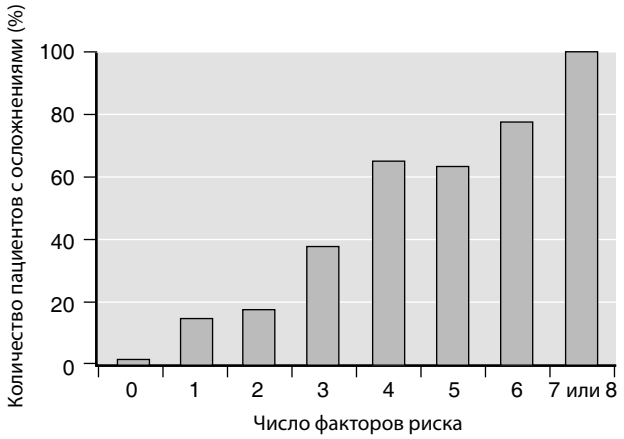


Рис. 66-6 Влияние числа факторов риска на частоту развития периоперационных осложнений у пациентов с циррозом печени, подвергающихся оперативным вмешательствам. Факторы риска включают: оценку по шкале ЧТП, наличие асцита, диагноз цирроза печени (кроме первичного билиарного цирроза), концентрацию креатинина в плазме крови, наличие хронической обструктивной болезни легких и дооперационной инфекции, дооперационное кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, высокую оценку риска по ASA, гипотензию во время операции, а также высокий хирургический риск. *(Источник: Ziser A, Plevak DJ, Wiesner RH, et al: Morbidity and mortality in cirrhotic patients undergoing anesthesia and surgery. Anesthesiology 90:42-53, 1999.)*

пациентов, подвергающихся транс-яремному внутрипеченочному портокавальному шунтированию (ТВПШ)[131]. Однако, больших проспективных исследований, сравнивающих использование шкал MELD и ЧТП у пациентов с циррозом, подвергающихся операциям, не связанным с печенью, недостаточно, и шкала ЧТП продолжает использоваться для оценки периоперационного риска.

Несмотря на нехватку проспективных исследований, цирроз печени все же считается основным фактором риска у пациентов, подвергающихся не связанным с печенью операциям, включая факультативные плановые операции, противопоказанные пациентам класса C по ЧТП[132]. Кроме того, благоразумно избегать факультативной хирургии у цирротических пациентов с удлиненным МНО, гипоальбуминемией, симптомами дооперационной инфекции и энцефалопатией. Необходимо рассмотреть альтернативы обширным абдоминальным операциям при желчекаменной болезни – холецистостомия или лапароскопическая холецистэктомия могут быть альтернативой открытой холецистэктомии[133,134]. Предоперационная портальная декомпрессия (ТВПШ) может также улучшить послеоперационные результаты у определенных категорий пациентов[135]. Плановую абдоминальную операцию, вероятнее всего, следует прекратить в случае, если цирроз печени станет внезапной интраоперационной находкой[111].

Операции, увеличивающие риск развития послеоперационной печеночной недостаточности

В дополнение к тяжести предоперационной дисфункции печени, сама выполняемая операция может быть наиважнейшим фактором риска развития печеночной недостаточности в послеоперационном периоде[136]. В норме печень сама адаптируется к изменениям перфузионного давления в системах портального (ППК) и артериального (АПК) печеночного кровотока. При заболеваниях патологические изменения могут снизить

адаптивную способность обеих систем кровотока, предрасполагая печень к вредному воздействию хирургического вмешательства. Во время абдоминальных операций значительно уменьшается общий печеночный кровоток (ОПК). Хирургические манипуляции на спланхническом ложе могут снизить ППК и АПК, частично из-за развития системной артериальной гипотензии, связанной с простациклин-индуцированным расширением емкостных венозных сосудов[137]. Влияние пневмоперитонеума на печеночный кровоток остается спорным, однако Meierhenrich и колл., используя чрезпищеводную эхокардиографию, отметили улучшение печеночного кровотока при создании карбоксиперитонеума у «здоровых» пациентов, подвергающихся лапароскопическому лечению грыж[138].

В дополнение к операциям на желчных протоках, желудке и толстом кишечнике, резекция печени при гепатоцеллюлярной карциноме – значимый фактор риска развития печеночной недостаточности у пациентов с предоперационной дисфункцией печени. Большинство пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой имеют дисфункцию печени, связанную с хроническим гепатитом или циррозом печени[115,139]. Снижение функционального резерва печени у этих пациентов уменьшает количество ткани, которая может быть резецирована, не ставя под угрозу жизнеспособную паренхиму и не приводя к печеночной недостаточности – наиболее распространенной причине смерти после такой операции. Wu и колл.[140] ретроспективно проанализировали пациентов с циррозом, подвергавшихся резекции печени в связи с гепатоцеллюлярной карциномой, основываясь на степени печеночной дисфункции. При ограниченных резекциях у пациентов с выраженной печеночной дисфункцией (худшая оценка по шкале ЧТП) показатели пятилетней выживаемости были сопоставимы с таковыми у пациентов с менее тяжелым циррозом печени, но более обширными резекциями. Периоперационное кровотечение – частое явление у пациентов с циррозом и гепатоцеллюлярной карциномой, подвергающихся резекции печени; это связано с портальной гипертензией, нарушениями свертывания крови и сосудистыми спайками при повторном вхождении в брюшную полость. Предоперационное обследование пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой такими пробами, как оценка 15-минутного клиренса индоцианина зеленого[140,141] или прямое измерение градиента печеночного венозного давления,[142] может принести пользу в плане прогноза послеоперационных результатов у пациентов с циррозом и гепатоцеллюлярной карциномой, подвергающихся резекции печени.

Кардиоторакальные операции связаны с высокой летальностью у пациентов с имеющимся заболеванием печени[124,143-145]. Дисфункция печени часто усугубляется при аппаратном искусственном кровообращении (АИК, или сердечно-легочный обход), но механизм этого явления пока точно не выяснен. В эксперименте на собаках при применениии непульсирующего АИК в условиях гипотермии Koizumi и колл.[146] отметили снижение портального и артериального печеночного кровотока без сопутствующего изменения метаболизма кислорода в печени. Применение АИК в условиях нормотермии сопровождалось снижением портального печеночного кровотока без изменения артериального. Увеличение дозы фентанила от 10 до 50 *мкг/кг/ч* значительно снижало артериальный печеночный кровоток и интенсивность метаболизма кислорода в печени при нормо- и гипотермическом АИК – это может быть связано со снижением преднагрузки (увеличением депонирования крови в венозных сосудах) и сердечного выброса. Позже Okano и колл.[147] оценили гепатоспланхническую оксигенацию у 25 пациентов без дисфункции печени в анамнезе, которые избирательно подвергались аортокоронарному шунтированию с использованием нормотермического (> 35°C) или гипотермического (< 32°C) АИК. Печеночная венозная десатурация и ухудшение функции эндотелиальных клеток синусоидных капилляров печени наблюдались в обеих группах, но гепатоцеллюлярная дисфункция при этом не развивалась.

В дополнение к влиянию АИК на артериальный и портальный кровоток в печени, другие его эффекты также являются потенциальными предпосылками к развитию дисфункции печени: гипотония, синдром снижения сердечного выброса, гипоксемия, микро- и макроэмболия; следует также учитывать влияние цитокинов, свободных кислородных радикалов, вазоактивных препаратов и анестетиков. Небольшие ретроспективные исследования показали уровень смертности 11-30% у пациентов класса А и В по шкале ЧТП, подвергавшихся неэкстренным кардиохирургическим операциям[143-145]. Несмотря на то, что большее число смертельных случаев произошло у пациентов класса В по шкале ЧТП, значительное увеличение морбидности, особенно послеоперационных кровотечений и инфекционных осложнений, было замечено у пациентов класса А. В целом, некардиальная торакальная хирургия может являться фактором, увеличивающим риск послеоперационной летальности у пациентов с циррозом печени, но обоснование этому имеется пока лишь теоретическое[124].

Послеоперационная желтуха

Послеоперационная желтуха появляется в результате увеличения продукции и/или снижения экскреции билирубина, при прямом повреждении клеток печени и при обструкции внепеченочных желчевыводящих путей[148]. В большинстве случаев послеоперационная желтуха манифестирует в течение 3 недель после операции и может быть классифицирована как умеренная (билирубин < 68,4 *мкмоль/л*) или тяжелая (билирубин > 68,4 *мкмоль/л*). В Табл. 66-2 перечислены наиболее распространенные патофизиологические причины послеоперационной желтухи[148]. Если желтуха обусловлена гемолизом, способность печени связывать билирубин увеличивается (в норме эта скорость составляет 250-300 *мг/сут*). Именно поэтому вызванная гемолизом анемия связана с непрямой гипербилирубинемией, что в периоперационном периоде обычно приписывается медикаментозно индуцированному или механическому разрушению эритроцитов. Основные механизмы, посредством которых определенные препараты вызывают гемолиз и последующую желтуху, таковы: (1) адсорбционный механизм, когда антитела класса IgG взаимодействуют с препаратом, связанным с мембраной эритроцитов; (2) неоантигенный (гаптеновый) механизм, когда при взаимодействии препарата с мембраной эритроцитов антитела реагируют на данный комплекс, активируя к тому же систему комплемента, и (3) аутоиммунный механизм, связанный с образованием аутоантител класса IgG к эритроцитам. Лекарства, обычно используемые в периоперационном

Табл. 66-2 Этиология послеоперационной желтухи в зависимости от сроков послеоперационного периода

Ранняя послеоперационная желтуха (< 3 недель)
Гемолиз
Анестезия
Гипотензия/гиповолемия
Действие лекарственных препаратов
Инфекция/сепсис
Кровотечение/резорбция гематомы
Перевязка/стриктура/повреждение желчных протоков
Перевязка печеночной артерии
Обструкция общего желчного протока конкрементом
Послеоперационный панкреатит/холецистит
Острый вирусный гепатит
Синдром Жильбера/синдром Дабина–Джонсона
Синдром раздраженного кишечника
Сердечная недостаточность
Легочная послеоперационная желтуха
Переливание крови
Поздняя послеоперационная желтуха (> 3 недель)
Действие лекарственных препаратов
Переливание крови
Стомирование кишечника
Полное парентеральное питание

периоде и связанные с одним и более видами гемолитической анемии, перечислены в Табл. 66-3[149].

Выраженность желтухи связана с массивностью гемолиза и увеличением продукции билирубина; неоантигенный механизм чаще всего вызывает острую анемию, гемоглобинурию и почечную недостаточность. Диагноз гемолиза ставится при сочетании следующих лабораторных показателей: анемии, непрямой гипербилирубинемии, положительного прямого антиглобулинового теста, низкого содержания в плазме гаптоглобина и присутствия фрагментированных эритроцитов (шизоцитов) и ретикулоцитов в периферической крови. Механическое разрушение эритроцитов может быть обусловлено имплантированными протезами сердечных клапанов или собственными поврежденными клапанами сердца[150].

Многократные гемотрансфузии могут увеличить уровень неконъюгированного билирубина, так как приблизительно 10% консервированной цельной крови подвергается гемолизу в течение 24 *ч* после гемотрансфузии (см. Гл. 55). Каждая единица крови (500 *мл*), законсервированная цитрат-фосфат-декстрозо-адениновым раствором (ЦФДА-1), содержит 7,5 *г* гемоглобина, который преобразуется затем примерно в 250 *мг* билирубина[151]. Поэтому трансфузия множества единиц крови может нарушить способность печени конъюгировать и экскретировать билирубин. Наконец, реабсорбция внесосудистой крови при ретроперитонеальных и внутрибрюшных гематомах может увеличить продукцию билирубина и также вызвать послеоперационную желтуху. Такая этиология желтухи распространена при тяжелой травме и при разрыве аневризмы аорты.

Послеоперационная желтуха может быть обусловлена повреждением гепатоцитов (как обсуждалось ранее) при ишемии, при гепатотоксическом действии лекарственных препаратов и при вирусной инфекции. В дополнение к потенциальной анестетик-индуцированной гепатотоксичности, многие обычно используемые препараты могут вызвать повреждение гепатоцитов, которое лабораторно похоже на гепатит или холестаз (см. Табл. 66-4 и 66-5[152-199]). За исключением ацетаминофена, который напрямую может вызвать некроз гепатоцитов, лекарственная гепатотоксичность чаще всего – результат идиосинкразии либо нарушения оттока желчи, приводящего к холестазу.

Послеоперационная желтуха может также развиться из-за нарушения печеночного кровотока. Кардиогенный и некардиогенный шок может снизить АПК и ППК и вызвать некроз гепатоцитов. При этом обычно значительно повышаются уровни трансаминаз, позднее присоединяется гипербилирубинемия. Кроме гемодинамических нарушений печеночного кровотока, сепсис и синдром системной воспалительной реакции также сопровождаются холестазом и желтухой, связанными с влиянием циркулирующих эндотоксинов и других медиаторов воспаления на продукцию и отток желчи[200]. Наконец, необходимо исключить вирусный гепатит как причину послеоперационной желтухи, поскольку возможно дооперационное заражение вирусным гепатитом.

Обструкция общего желчного протока конкрементом, стриктурой или опухолью может привести к нарушению оттока желчи и прямого билирубина (обтурационная желтуха), она ассоциирована с существенной периоперационной заболеваемостью и смертностью. Факторы, связанные с плохими исходами после хирургических вмешательств у пациентов с обтурационной желтухой, включают: обструкцию внепеченочных желчевыводящих путей, вызванную злокачественной опухолью; неправильное питание, гипоальбуминемию, низкий гематокрит (< 30%), азотемию, а также уровень и время существования гипербилирубинемии[201,202]. Dixon и соавт.[203] сообщили об уровне общей смертности 9,1% при ретроспективном анализе 373 пациентов, нуждавшихся в операции в связи с обтурационной желтухой, но смертность у пациентов с анемией, злокачественными опухолями и значительной гипербилирубинемией (> 188,1 *мкмоль/л*) составила гораздо больше – 60%. Первостепенное значение имеет связь острой почечной недостаточности с обтурационной желтухой[204,205]. Частота развития послеоперационной острой почечной недостаточности составляет 8-10%, она непосредственно коррелирует со степенью гипербилирубинемии и с уровнем смертности (порядка 70-80%). Билирубин и желчные кислоты не обладают прямой нефротоксичностью, но экспериментальные данные показывают отрицательный хронотропный, сосудорасширяющий и диуретический эффект солей желчных кислот, которые приводят к системной (и почечной в частности) гипоперфузии. Эти изменения могут быть связаны с усиленным поглощением эндотоксинов в ЖКТ из-за нарушения попадания желчных кислот в просвет кишечника. Это стимулирует выброс медиаторов воспаления, прежде всего эндотелина – мощного почечного вазоконстриктора, который вызывает дальнейшее снижение почечного кровотока[206,207]. Другие экспериментальные данные говорят о том, что эндотоксикоз вызывает выделение оксида азота,

Табл. 66-3 Препараты, которые могут вызвать гемолиз

Ацетаминофен
Цефалоспорины
Гидралазин
Ибупрофен и другие НПВС (например, диклофенак, толметин)
Инсулин
Внутривенные рентгеноконотрастные препараты
Пенициллин и все его производные (например, ампициллин, метициллин)
Новокаинамид
Ранитидин
Тиопентал-Na

Табл. 66-4 Гепатотоксичность, индуцированная лекарственными препаратами

Препарат	Гепатоцеллюлярная токсичность	Стеатоз	Холестаз
Ацетаминофен[152]	✓		
Алкоголь[153]		✓	
Аллопуринол[154]	✓		
Амиодарон[155]		✓	
Амоксициллин/клавуланат[156]			✓
Аспирин[157]	✓	✓	
Азатиоприн[156]	✓		✓
Блеомицин[158]		✓	
Бозентан[159]	✓		
Блокаторы кальциевых каналов[156]	✓		
Каптоприл[160]			✓
Карбамазепин[156]	✓		✓
Хлорпромазин[161]			✓
Цисплатин[162]		✓	
Циклоспорин[156]			✓
Даназол[163]	✓		
Дантролен[164]	✓		
Дапсон[165]	✓		✓
Дисульфирам[166]	✓		
Эналаприл[156]	✓		
Эритромицин[167]			✓
Сульфат железа[168]	✓		
Флоксуридин[169]	✓		
Препараты золота[153]	✓		
Изониазид[170]	✓		
Кетоконазол[160]	✓		✓
Метимазол[171]			✓
Метотрексат[172]	✓	✓	
Метилдопа[173]	✓		
Нафциллин[153]	✓		✓
Невирапин[160]	✓		
Ниацин (витамин B5)[174]	✓		
Нитрофурантоин[159]	✓		
НПВС[175-177](диклофенак, напроксен, индометацин, пироксикам, этодолак, оксапрозин)	✓		✓ (сулиндак)
Пемолин[178]	✓		
Пенициллины (оксациллин)[167]			✓
Фенитоин[164]	✓		
Пропафенон[160]			
Пропилтиоурацил[177]	✓		✓
Хинидин[176]			
Рифампин[179]	✓		✓
Рилузол[180]	✓		✓
Стероидные анаболики[181]	✓		
Стероидные пероральные контрацептивы[182]			✓
Сульфаниламиды[177]	✓		
Такрин[183]	✓		
Тамоксифен[160]	✓	✓	✓
Тетрациклин IV[184]	✓	✓	
Тиклопидин[176]			✓
Толкапон[185]	✓		
Полное парентеральное питание[186]			✓
Тразодон[164]	✓		✓
Вальпроевая кислота[187]		✓	
Витамин A[188]	✓	✓	
Зафирлукаст[189]	✓		

что является причиной дальнейшего снижения почечного кровотока[208]. Ведение таких пациентов является значительной проблемой для анестезиолога, которому часто приходится полагаться на контроль объема выделенной мочи как на метод мониторинга почечного кровотока. Вероятно, более надежными средствами мониторинга эффективности кровообращения и сердечного выброса являются измерение центрального венозного давления, катетеризация легочной артерии и чрезпищеводная эхокардиография; они позволяют поддерживать почечный кровоток при увеличении сердечного выброса[99]. Данных, говорящих о клинической пользе маннитола, фуросемида и допамина в плане периоперационной защиты почек, получено не было[99, 209], потенциальная польза блокаторов эндотелиновых рецепторов также должна быть полностью оценена клиническими исследованиями[206].

Периоперационное ведение пациентов с бессимптомной или хронической дисфункцией печени

Цель периоперационного ведения пациентов с бессимптомным увеличением уровней трансаминаз, щелочной фосфатазы и билирубина, а также пациентов с имеющимися хроническими заболеваниями печени – профилактика острой печеночной недостаточности и дальнейшего ухудшения функции печени. Острая печеночная недостаточность, проявляющаяся энцефалопатией в условиях острого повреждения печени (например, при вирусном гепатите, пищевом отравлении, идиосинкразии, сепсисе или шоке), подразделяется на сверхострую (молниенос-

Табл. 66-5 Гепатотоксичность растительных препаратов и добавок

Растительный препарат	Гепатоцеллюлярная токсичность	Холестаз
Воронец[190]	✓	
Чистотел[191]		✓
Чапараль[192]	✓	
Окопник лекарственный[193]	✓	
Эхинацея[194]		
Дубровник[195]	✓	
Джин бу хуан (левотетрагидропалматин)[196]	✓	
Перец кава[197]	✓	
Масло маргозы (ним)[156]	✓	
Му хуан[198]	✓	
Сассафрас[156]		✓
Синий первоцвет[199]	✓	
Йерба мате (падуб парагвайский)[156]	✓	

ную), острую и подострую формы в зависимости от временного интервала между появлением желтухи и энцефалопатии (0-7 дней, 8-28 дней и > 28 дней, соответственно)[210]. Пациенты со сверхострой формой печеночной недостаточности склонны к более высоким показателям выживаемости (35%), тогда как у пациентов с острой и подострой формами прогноз хуже и показатель смертности составляет 93% и 86%, соответственно[210]. Поэтому необходимо идентифицировать периоперационные риски и назначать лечение, направленное на минимизацию гепатотоксичности и максимизацию доставки кислорода к печени. Например, ацетаминофен и комбинированные препараты, содержащие его в своем составе (ацетаминофен/гидрокодон), вероятно, не следует применять у пациентов с бессимптомным увеличением печеночных проб и при хронической дисфункции печени. У пациентов с холелитиазом и обструкцией желчевыводящих протоков является благоразумным ограничение использования опиатов до операции, поскольку они вызывают спазм холедоходуоденального сфинктера (сфинктер Одди), что влечет увеличение давления[211,212] внутри желчевыводящих протоков. Этот эффект более выражен у фентанила, морфина и меперидина, менее – у агонистов-антагонистов опиоидных рецепторов[211,212]. Опиаты могут использоваться интраоперационно с учетом того, что возможный спазм сфинктера Одди может быть купирован напрямую (налоксоном) или же расслаблением гладкой мускулатуры (глюкагоном или нитроглицерином, которые стимулируют выделение оксида азота)[212-215] (см. Гл. 31).

Ремифентанил обладает сходным с другими опиоидами эффектом на сфинктер Одди. Fragen и колл.[216] изучили это влияние ремифентанила у 6 здоровых взрослых добровольцев, которым проводилась радионуклидная визуализация желчного пузыря до введения ремифентанила и после него. Время появления радионуклидного контраста в двенадцатиперстной кишке после прекращения введения ремифентанила было значительно больше, чем в контрольной фазе исследования. Однако авторы отметили, что время задержки восстановления функции желчного пузыря было короче, чем в исследованиях с применением морфина и меперидина. Не было получено никаких данных, касающихся пользы или вреда регионарной анестезии в сравнении с общей, а также данных об анестетиках, которые желательны либо нежелательны к применению при имеющейся дисфункции печени, за исключением галотана, как обсуждалось ранее.

Пациенты с более тяжелыми заболеваниями печени (такими как цирроз печени класса B или C по шкале ЧТП) требуют разработки плана анестезиологического ведения, направленного на максимизацию доставки кислорода к печени, предотвращение и лечение осложнений в виде энцефалопатии, отека мозга, коагулопатии, кровотечения и портальной гипертензии. Печеночная энцефалопатия обычно развивается у пациентов с хроническими заболеваниями печени из-за накопления циркулирующих нейротоксинов, таких как неметаболизированный аммиак, поступающие из ЖКТ ложные нейротрансмиттеры, γ-аминомасляная кислота (ГАМК) и эндогенные агонисты ГАМК-эргических рецепторов; при этом происходит нарушение передачи нервного импульса стимулирующим нейромедиатором глутаматом и нарушение энергетического метаболизма мозга[217]. Клинически печеночная энцефалопатия проявляется психоневрологическими отклонениями в пределах от легкого изменения личностного восприятия и когнитивной дисфункции до прогрессирующего угнетения сознания, делирия и комы. Клинические признаки включают отклонения психометрических тестов и апраксию, а также более серьезные симптомы – астериксис (печеночный тремор), гиперрефлексию и признаки децеребрации. Печеночная энцефалопатия при острой печеночной недостаточности чаще всего имеет быстрое начало и неизменно осложняется отеком мозга. Отек мозга развивается из-за осмотического эффекта накопленного глутамина, продуцируемого астроцитарной глией (в т.ч. при опухолях), либо в результате мозговой вазодилятации, вызванной нарушением ауторегуляции мозгового кровотока, либо при сочетанном действии обоих механизмов[218]. Таким пациентам неизменно требуется срочная трансплантация печени (см. Гл. 67).

Многие факторы могут ускорить прогрессирование печеночной энцефалопатии у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Необходим мониторинг уровня калия, гипокалиемию нужно корригировать с целью уменьшения ее влияния на продукцию аммония в почках. pH артериальной крови должен удерживаться в пределах нормы, поскольку системный алкалоз также улучшает проходимость аммиака через гематоэнцефалический барьер, что может утяжелить энцефалопатию[217]. Необходимо поддерживать эффективный ОЦК; анемия должна корригироваться, чтобы поддерживать доставку кислорода к печени и удерживать на приемлемом уровне метаболизм циркулирующих токсинов. Бензодиазепины должны использоваться с осторожностью, поскольку они могут активировать лиганды центральных ГАМК-эргических рецепторов и ухудшать течение печеночной энцефалопатии. В этом отношении нужно отметить, что все психотропные препараты могут оказывать потенциально вредное влияние на печеночную энцефалопатию, подавляя активность ЦНС. Печеночная энцефалопатия также является признанным осложнением процедуры ТВПШ[219].

Если пациенты остаются с угнетенным сознанием или находятся в коме после анестезии и хирургического вмешательства, терапия должна быть направлена на снижение продукции аммония. Лактулоза назначается через назогастральный зонд или в виде клизмы, она дает осмотический, очистительный эффект и снижает pH содержимого кишечника, препятствуя таким образом

жизнедеятельности аммиак-продуцирующих микроорганизмов[169]. Флумазенил, специфический антагонист центральных бензодиазепиновых рецепторов, может улучшить уровень сознания у некоторых пациентов с циррозом печени и тяжелой печеночной энцефалопатией[220].

Периоперационное кровотечение у пациентов со значительной дисфункцией печени может возникнуть из-за нарушений в системе гемостаза, осложнений портальной гипертензии или при сочетании этих причин. Синтетическая функция печени, оцениваемая определением МНО, полезна для оценки тяжести коагулопатии и определения тактики дальнейшей терапии, включающей подкожное введение витамина К, переливание свежезамороженной плазмы, применение VII рекомбинантного фактора свертывания, других факторов и плазмафереза[210] (см. Гл. 55). У пациентов с острой печеночной недостаточностью плазмаферез может потенциально принести пользу, поскольку способствует быстрой коррекции коагулопатии, минимизируя перегрузку объемом, но ни одно из больших проспективных контролируемых исследований пока не подтвердило эту практику[221].

Геморрагические осложнения могут также развиться в виде желудочно-кишечного кровотечения из варикозно расширенных сосудов желудка или пищевода, т.е. как осложнение портальной гипертензии. Желательно избегать интраоперационного проведения чрезпищеводной эхокардиографии, чтобы минимизировать риск кровотечения у пациентов с варикозом сосудов пищевода. Фармакотерапия острого кровотечения из варикозно расширенных сосудов пищевода включает использование комбинации вазопрессина, нитроглицерина, соматостатина или октреотида, синтетического аналога соматостатина[222,223].

Портальная гипертензия также может привести к развитию асцита. Асцит появляется при прогрессирующих заболеваниях печени из-за задержки натрия и воды почками и депонирования излишка жидкости в полости брюшины в связи с портальной гипертензией. Кроме общих мероприятий по ограничению употребления натрия и воды и терапии диуретиками, может быть показана лечебная пункция, если у пациента перед операцией имеется напряженный асцит[224]. Снижение напряженности асцита может улучшить газообмен в легких и снизить риск аспирации желудочного содержимого. Однако необходимо соблюдать осторожность и предотвращать развитие сосудистого коллапса внутривенным введением коллоидов, поскольку перераспределение внутрисосудистого пула жидкости происходит через 6-8 *ч* после удаления большого объема асцитической жидкости[222]. Наконец, пациенты с заболеваниями печени терминальной стадии находятся в опасности развития гепаторенального и гепатопульмонального синдрома. Гепаторенальный синдром – состояние функциональной почечной недостаточности, характеризующееся азотемией, гиперосмолярностью мочи и выделением натрия с мочой менее 10 *ммоль/л*[225]. Несмотря на то, что патогенез этого синдрома на данный момент четко не выяснен, он возникает при снижении почечного перфузионного давления, связанного с системной вазодилятацией в сочетании с нарушением почечной ауторегуляции из-за симпатической гиперактивности[224]. Диагноз гепаторенального синдрома у пациентов с заболеваниями печени терминальной стадии обычно сигнализирует о необходимости проведения ортотопической трансплантации печени. Если трансплантация невозможна, ведение таких пациентов должно быть сосредоточено на поддержке адекватного ОЦК и проведении сеансов высокообъемного лапароцентеза с целью снижения напряженности асцита.

Гепатопульмональный синдром, проявляющийся триадой признаков в виде заболевания печени терминальной стадии, увеличения альвеолярно-артериального градиента PO_2 и расширения внутрилегочных сосудов, характеризуется изменением дистальных пальцевых фаланг по типу «барабанных палочек», цианозом, одышкой (в том числе в положении стоя или сидя) и ортодеоксией, в дополнение к другим клиническим проявлениям портальной гипертензии. Ортодеоксия – снижение насыщения кислородом артериальной крови, усиливающееся в вертикальном положении и уменьшающееся в положении лежа, – является частым проявлением гепатопульмонального синдрома[226]. Патогенез гепатопульмонального синдрома, как полагают, связан прежде всего с расширением внутрилегочных сосудов, которое может быть выявлено контрастной эхокардиографией, сканированием легочной перфузии или легочной артериографией. Современные возможности фармакотерапии этого синдрома ограничены, однако, ортотопическая пересадка печени может привести к регрессу легочных изменений (см. Гл. 67).

Анестезиологические аспекты проведения процедур, затрагивающих печень и желчевыводящие пути

Транс-яремное внутрипеченочное портокавальное шунтирование

Транс-яремное внутрипеченочное портокавальное шунтирование (ТВПШ) – создание внутрипеченочного шунта между воротной веной и системным кровотоком. Эта процедура обычно проводится у пациентов с заболеваниями печени терминальной стадии с целью снижения давления в воротной вене и уменьшения риска осложнений, связанных с портальной гипертензией, таких как кровотечение из варикозно расширенных сосудов или рефрактерный асцит. Отвод части портального кровотока в печеночную вену достигается установкой расширяемого интрапаренхиматозного стента (Рис. 66-7).

Несмотря на то, что большинству пациентов установка ТВПШ может проводиться под седацией, некоторые клиницисты предпочитают использовать общую анестезию у некоторых пациентов из-за длительности процедуры, из-за возможности угнетения дыхания седативными препаратами у пациентов с циррозом и наличием легочной дисфункции, обусловленной асцитом и/или гипоксемией при гепатопульмональном синдроме, а также из-за риска возможной аспирации желудочного содержимого. Независимо от выбора метода анестезии перед процедурой необходима коррекция внутрисосудистого объема жидкости, особенно у пациентов с кровотечением из варикозно расширенных сосудов в анамнезе. Кроме того, у пациентов с циррозом печени, подвергающихся ТВПШ, часто имеется тяжелая коагулопатия, требующая предпроцедурного назначения прокоагулянтов.

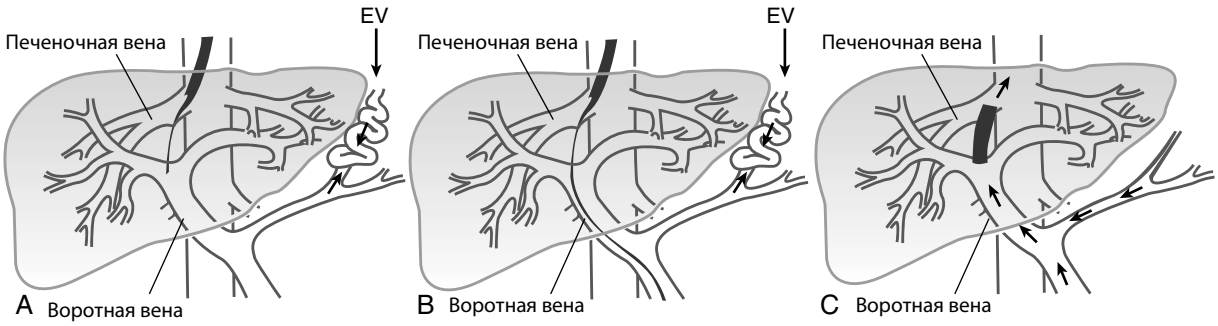


Рис. 66-7 Транс-яремное внутрипеченочное портокавальное шунтирование (ТВПШ). Стент (или стенты) вводятся через внутреннюю яремную вену по проводнику в печеночную вену (**A**); варикоз сосудов пищевода (ВП) явно виден. Проводник и стент тогда продвигаются до попадания в воротную вену (**B**), после чего кровь может попадать напрямую из воротной вены в печеночную, что приводит к декомпрессии варикозно расширенных вен пищевода (**C**). (*Источник: www.med.umich.edu/1libr/topics/liver09.htm)*

Во время процедуры ТВПШ возможно развитие ряда осложнений, которые могут потребовать вмешательства анестезиолога. Пневмоторакс или повреждение сосудов шеи могут возникнуть во время пункции сосудов. Риск этих осложнений может быть снижен при использовании УЗИ-контроля во время пункции яремной вены. Могут возникнуть нарушения ритма сердца механического генеза на этапе внутрисердечного прохождения катетера. Наконец, анестезиолог должен быть подготовлен к лечению острого, жизнеугрожающего кровотечения, вызванного пункцией печеночной артерии, разрывом капсулы печени или внепеченочной пункцией воротной вены. Состояние гемодинамики может ухудшиться при развитии отека легких и застойной сердечной недостаточности у пациентов с ограниченными функциональными резервами сердца[227].

Резекция печени

Предоперационные обсуждения перед резекцией печени включают оценку степени риска, прежде всего, с использованием классификаций MELD и ЧТП. ЭФГДС, КТ и/или МРТ часто выполняются с целью исключения значимого варикоза пищевода. Тяжелая тромбоцитопения и выраженный варикоз являются основными факторами периоперационного риска, они должны быть скорригированы до операции[228]. Тяжелая анемия и коагулопатия при их наличии также должны корригироваться до оперативного вмешательства. Решение относительно выбора и дозирования анестетиков должно приниматься с учетом степени дисфункции паренхимы печени, а также потенциальной послеоперационной дисфункции, возникающей вследствие резекции значительного объема паренхимы печени.

Несмотря на то, что риск значительной интраоперационной кровопотери хорошо известен и потребность в соответствующем мониторинге и сосудистом доступе, достаточном для быстрой инфузионно-трансфузионной терапии признается практически всеми, общие принципы контроля водного баланса при объемной резекции печени являются спорными. В некоторых медицинских центрах введение жидкости и препаратов крови используется свободно, с ранним началом в ходе резекции с целью увеличения внутрисосудистого объема жидкости как буфера против внезапной кровопотери. Другие центры одобряют поддержание низкого центрального венозного давления во время резекции, чтобы минимизировать кровопотерю из ветвей печеночных вен, больших печеночных вен или полой вены. Эти места, как правило, наиболее уязвимы в плане возникновения кровотечения при резекции печени. Примечательно, что снижение внутрипеченочного венозного давления также может быть достигнуто при помощи умеренного положения Тренделенбурга, что позволяет поддержать или даже увеличить сердечную преднагрузку и сердечный выброс, а также снизить риск воздушной эмболии при нарушении целостности печеночных вен. У пациентов без почечной дисфункции последний вариант, кажется, не оказывает значительного влияния на послеоперационное функционирование почек[229].

Несмотря на то, что основные проблемы послеоперационного ведения таких пациентов подобны таковым при других больших абдоминальных операциях, некоторые аспекты имеют особое значение. Вводимые внутривенно растворы должны содержать фосфат натрия или калия, который часто необходим для предотвращения серьезной гипофосфатемии и улучшения регенерации печени. Снижение клиренса метаболизируемых печенью препаратов необходимо учитывать при выборе и титровании методик послеоперационного обезболивания.

Криотерапия печени

Криотерапия печени заключается во введении веществ с температурой ниже 0°C через многопросветные катетеры, устанавливаемые интраоперационно под УЗИ-контролем. Эта процедура используется при лечении неоперабельных злокачественных опухолей печени. Анестезиологические аспекты предоперационного ведения пациентов перед криотерапией подобны таковым при резекции печени. Должны приниматься меры по сохранению необходимой температуры во время процедуры с непрерывным контролем центральной температуры тела. Кровотечение во время такой операции редко бывает настолько значительным, чтобы вызвать неустойчивость гемодинамики. Послеоперационные легочные, почечные проблемы и нарушения гемостаза могут развиваться как осложнения «синдрома криогенного шока» даже после процедуры, проведенной с достаточной стабильностью интраоперационной гемодинамики[230].

Благодарность

Авторы с благодарностью признают помощь Kelly Lewis и Pharm D в подготовке Табл. 66-4 и 66-5.

Литература

1. Saxena R, Zucker SD, Crawford JM: Anatomy and physiology of the liver. *In* Zakim D, Boyer D (eds): Hepatology: A Textbook of Liver Disease. Philadelphia, WB Saunders, 2003, pp 3-30.
2. Kanaya N, Iwasaki H, Namiki A: Noninvasive ICG clearance test for estimating hepatic blood flow during halothane and isoflurane anaesthesia. Can J Anaesth 42:209-212, 1995.
3. Murray JM, Rowlands BJ, Trinick TR: Indocyanine green clearance and hepatic function during and after prolonged anaesthesia: Comparison of halothane with isoflurane. Br J Anaesth 68:168-171, 1992.
4. Gatacel C, Losser MR, Payen D: The postoperative effects of halothane versus isoflurane on hepatic artery and portal vein blood flow in humans. Anesth Analg 96:740-745, 2003.
5. Gelman S: General anesthesia and hepatic circulation. Can J Physiol Pharmacol 65:1762-1779, 1987.
6. Hursch D, Gelman S, Bradley EL: Hepatic oxygen supply during halothane or isoflurane anesthesia in guinea pigs. Anesthesiology 67:701-706, 1987.
7. Nöldge GFE, Priebe HJ, Kopp KH: Differences in effects of isoflurane and enflurane on splanchnic oxygenation and hepatic metabolism in the pig. Anesth Analg 71:258-267, 1990.
8. Goldfarb G, Debaene B, Ang ET, et al: Hepatic blood flow in humans during isoflurane-N_2O and halothane-N_2O anesthesia. Anesth Analg 71:349-353, 1990.
9. Gelman S, Dillard E, Bradley EL: Hepatic circulation during surgical stress and anesthesia with halothane, isoflurane, or fentanyl. Anesth Analg 66:936-943, 1987.
10. Frink EJ, Morgan SE, Coetzee A, et al: The effects of sevoflurane, halothane, enflurane, and isoflurane on hepatic blood flow and oxygenation in chronically instrumented greyhound dogs. Anesthesiology 76:85-90, 1992.
11. Aneman A, Pontén J, Fändriks L, et al: Splanchnic and renal sympathetic activity in relation to hemodynamics during isoflurane administration in pigs. Anesth Analg 80:135-142, 1995.
12. Grundmann U, Zizzis A, Bauer C, Bauer M: In vivo effects of halothane, enflurane, and isoflurane on hepatic sinusoidal microcirculation. Acta Anaesthiol Scand 41:760-765, 1997.
13. Benumof JL, Bookstein JJ, Saidman LJ, Harris R: Diminished hepatic arterial flow during halothane administration. Anesthesiology 45:545-551, 1976.
14. Vollmar B, Conzen PF, Kerner T, et al: Blood flow and tissue oxygenation pressures of liver and pancreas in rats: Effects of volatile anesthetics and of hemorrhage. Anesth Analg 75:421-430, 1992.
15. Matsumoto N, Kotzumi M, Sugai M: Hepatolobectomy-induced depression of hepatic circulation and metabolism in the dog is counteracted by isoflurane, but not by halothane. Acta Anaesthesiol Scand 43:850-854, 1999.
16. Crawford MW, Lerman J, Saldivia V, et al: The effect of adenosine-induced hypotension on systemic and splanchnic hemodynamics during halothane or sevoflurane anesthesia in the rat. Anesthesiology 80:159-167, 1994.
17. Crawford MW, Lerman J, Saldivia V, et al: Hemodynamic and organ blood flow responses to halothane and sevoflurane anesthesia during spontaneous ventilation. Anesth Analg 75:1000-1006, 1992.
18. Fujita Y, Kimura K, Hamada H, et al: Comparative effects of halothane, isoflurane, and sevoflurane on the liver with hepatic artery ligation in the beagle. Anesthesiology 75:313-318, 1991.
19. Conzen PF, Vollmar B, Habazettl H, et al: Systemic and regional hemodynamics of isoflurane and sevoflurane in rats. Anesth Analg 74:79-88, 1992.
20. Holmes MA, Weiskopf RB, Eger EI II, et al: Hepatocellular integrity in swine after prolonged desflurane (I-653) and isoflurane anesthesia: Evaluation of plasma alanine aminotransferase activity. Anesth Analg 71:249-253, 1990.
21. Armbruster K, Noldge–Schomburg G, Dressler IMJ, et al: The effects of desflurane on splanchnic hemodynamics and oxygenation in the anesthetized pig. Anesth Analg 84:271-277, 1997.
22. Kharasch ED, Frink EJ, Artru A, et al: Long-duration low-flow sevoflurane and isoflurane effects on postoperative renal and hepatic function. Anesth Analg 93:1511-1520, 2001.
23. Obata R, Bito H, Ohmura M, et al: The effects of prolonged low-flow sevoflurane anesthesia on renal and hepatic function. Anesth Analg 91:1262-1268, 2000.
24. Nishiyama T, Yokoyama T, Hanaoka K: Effects of sevoflurane and isoflurane anesthesia on arterial ketone body ratio and liver function. Acta Anaesthesiol Scand 43:347-351, 1999.
25. Ebert TJ, Frink EJ Jr, Kharasch ED: Absence of biochemical evidence for renal and hepatic dysfunction after 8 hours of 1.25 minimum alveolar concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. Anesthesiology 88:601-610, 1998.
26. Ebert TJ, Messana LD, Uhrich TD, et al: Absence of renal and hepatic toxicity after four hours of 1.25 minimum alveolar anesthetic concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. Anesth Analg 86:662-667, 1998.
27. Bito H, Ikeda K: Renal and hepatic function in surgical patients after low-flow sevoflurane or isoflurane anesthesia. Anesth Analg 82:173-176, 1996.
28. Suttner SW, Schmidt CC, Boldt J, et al: Low-flow desflurane and sevoflurane anesthesia minimally affect hepatic integrity and function in elderly patients. Anesth Analg 91:206-212, 2000.
29. Eger EI II, Koblin DD, Bowland T, et al: Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. Anesth Analg 84:160-168, 1997.
30. Weiskopf RB, Eger EI II, Ionescu P, et al: Desflurane does not produce hepatic or renal injury in human volunteers. Anesth Analg 74:570-574, 1992.
31. Jones RM, Koblin DD, Cashman JN, et al: Biotransformation and hepato-renal function in volunteers after exposure to desflurane (I-653). Br J Anaesth 64:482-487, 1990.
32. Cowan RE, Jackson BT, Grainger SL, et al: Effects of anesthetic agents and abdominal surgery on liver blood flow. Hepatology 14:1161-1166, 1991.
33. Merin RG, Bernard JM, Doursout MF, et al: Comparison of the effects of isoflurane and desflurane on cardiovascular dynamics and regional blood flow in the chronically instrumented dog. Anesthesiology 74:568-574, 1991
34. Hartman JC, Pagel PS, Proctor LT, et al: Influence of desflurane, isoflurane and halothane on regional tissue perfusion in dogs. Can J Anaesth 39:877-887, 1992.
35. Zaleski L, Abello D, Gold MI: Desflurane versus isoflurane in patients with chronic hepatic and renal disease. Anesth Analg 76:353-356, 1993.
36. Debaene B, Goldfarb G, Braillon A, et al: Effects of ketamine, halothane, enflurane, and isoflurane on systemic and splanchnic hemodynamics in normovolemic and hypovolemic cirrhotic rats. Anesthesiology 73:118-124, 1990.
37. Baden JM, Kundomal YR, Luttropp M Jr, et al: Effects of volatile anesthetics or fentanyl on hepatic function in cirrhotic rats. Anesth Analg 64:1183-1188, 1985.
38. Cullen SC, Gross EG: The anesthetic properties of xenon in animals and human beings with additional observations on krypton. Science 133:580-582, 1951.
39. Hecker K, Baumert JH, Horn N, Rossaint R: Xenon, a modern anesthesia gas. Minerva Anestesiol 70:255-260, 2004.
40. Schmidt M, Marx T, Kotzerke J, et al: Cerebral and regional organ perfusion in pigs during xenon anaesthesia. Anaesthesia 56:1154-1159, 2001.
41. Coburn M, Kunitz O, Baumert JH, et al: Randomized controlled trial of the haemodynamic and recovery effects of xenon or propofol anaesthesia. Br J Anaesth 94:198-202, 2005.
42. Wappler R, Rossaint R, Baumert J, et al: Multicenter randomized comparison of xenon and isoflurane on left ventricular function in patients undergoing elective surgery. Anesthesiology 106:463-471, 2007.
43. Rossaint R, Reyle–Hahn M, Schulte Am Esch J, et al: Multicenter randomized comparison of the efficacy and safety of xenon and isoflurane in patients undergoing elective surgery. Anesthesiology 98:6-13, 2003.
44. Reinelt H, Marx T, Kotzerke J, et al: Hepatic function during xenon anesthesia in pigs. Acta Anaesthesiol Scand 46:713-716, 2002.
45. Thomson IA, Fitch W, Hughes RL, et al: Effects of certain I.V. anaesthetics on liver blood flow and hepatic oxygen consumption in the greyhound. Br J Anaesth 58:69-80, 1986.
46. Thomson IA, Fitch W, Campbell D, et al: Effects of ketamine on liver blood flow and hepatic oxygen consumption: Studies in the anaesthetized greyhound. Acta Anaesthesiol Scand 32:10-14, 1988.
47. Carmichael FJ, Crawford MW, Khayyam N: Effect of propofol infusion on splanchnic hemodynamics and liver oxygen consumption in the rat. Anesthesiology 79:1051-1060, 1993.
48. Wouters PF, Van de Velde MA, Marcus MAE, et al: Hemodynamic changes during induction of anesthesia with eltanolone and propofol in dogs. Anesth Analg 81:125-131, 1995.
49. Demeure dit Latte D, Bernard JM, Blanloeil Y, et al: Induction of anaesthesia by propofol and hepatic blood flow in the rabbit. Clin Physiol 15:515-522, 1995.
50. Runciman WB, Mather LE, Selby DG: Cardiovascular effects of propofol and of thiopentone anaesthesia in the sheep. Br J Anaesth 65:353-359, 1990.
51. Christiansen CL, Ahlburg P, Jakobsen CJ, et al: The influence of propofol and midazolam/halothane anesthesia on hepatic $S\bar{v}O_2$ and gastric mucosal pH during cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth 12:418-421, 1998.
52. Kennedy WF Jr, Everett GB, Cobb LA, et al: Simultaneous systemic and hepatic hemodynamic measurements during high spinal anesthesia in normal man. Anesth Analg 49:1016-1024, 1970.
53. Kennedy WF Jr, Everett GB, Cobb LA, et al: Simultaneous systemic and hepatic hemodynamic measurements during high peridural anesthesia in normal man. Anesth Analg 50:1069-1077, 1971.
54. Greitz T, Andreen M, Irestedt L: Haemodynamic and oxygen consumption in the dog during high epidural block with special reference to the splanchnic region. Acta Anaesthesiol Scand 27:211-217, 1983.
55. Nakayama M, Kanaya N, Fujita S, et al: Effects of ephedrine on indocyanine green clearance during spinal anesthesia: Evaluation by the finger piece method. Anesth Analg 77:947-949, 1993.
56. Greitz T, Andreen M, Irestedt L: Effects of ephedrine on haemodynamics and oxygen consumption in the dog during high epidural block with special reference to the splanchnic region. Acta Anaesthesiol Scand 28:557-562, 1984.
57. Tanaka N, Nagata N, Hamakawa T, Takasaki M: The effect of dopamine on hepatic blood flow in patients undergoing epidural anesthesia. Anesth Analg 85:286-290, 1997.
58. Darling JR, Murray JM, Hainsworth AM, et al: The effect of isoflurane or spinal anesthesia on indocya-

nine green disappearance rate in the elderly. Anesth Analg 78:706-709, 1994.
59. Vagts DA, Iber T, Puccini M, et al: The effects of thoracic epidural anesthesia on hepatic perfusion and oxygenation in healthy pigs during general anesthesia and surgical stress. Anesth Analg 97:1824-1832, 2003.
60. Gholson CF, Provenza JM, Bacon BR: Hepatologic considerations in patients with parenchymal liver disease undergoing surgery. Am J Gastroenterol 85:487-496, 1990.
61. Tegeder I, Lötsch J, Geisslinger G: Pharmacokinetics of opioids in liver disease. Clin Pharmacokinet 37:17-40, 1999.
62. Haberer JP, Schoeffler P, Couderc E, et al: Fentanyl pharmacokinetics in anaesthetized patients with cirrhosis. Br J Anaesth 54:1267-1270, 1982.
63. Chauvin, M, Ferrier C, Haberer JP, et al: Sufentanil pharmacokinetics in patients with cirrhosis. Anesth Analg 68:1-4, 1989.
64. Ferrier C, Marty J, Bouffard Y, et al: Alfentanil pharmacokinetics in patients with cirrhosis. Anesthesiology 62:480-484, 1985.
65. Raucoules–Aimé M, Kaidomar M, Levron JC, et al: Hepatic disposition of alfentanil and sufentanil in patients undergoing orthotopic liver transplantation. Anesth Analg 84:1019-1024, 1997.
66. Navapurkar VU, Archer S, Gupta SK, et al: Metabolism of remifentanil during liver transplantation. Br J Anaesth 81:881-886, 1998.
67. Dumont L, Picard V, Marti RA, et al: Use of remifentanil in a patient with chronic hepatic failure. Br J Anaesth 81:265-267, 1998.
68. Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteer subjects with severe liver disease. Anesthesiology 84:812-820, 1996.
69. Pandele G, Chaux F, Salvadori C, et al: Thiopental pharmacokinetics in patients with cirrhosis. Anesthesiology 59:123-126, 1983.
70. Couderc E, Ferrier C, Harberer JP, et al: Thiopentone pharmacokinetics in patients with chronic alcoholism. Br J Anaesth 56:1393-1396, 1984.
71. Duvaldestin P, Chauvin M, Lebrault C, et al: Effect of upper abdominal surgery and cirrhosis upon the pharmacokinetics of methohexital. Acta Anaesthesiol Scand 35:159-163, 1991.
72. Van Beem H, Manger FW, Van Boxtel C, et al: Etomidate anaesthesia in patients with cirrhosis of the liver: Pharmacokinetic data. Anaesthesia 38:61-62, 1983.
73. Servin F, Desmonts JM, Haberer JP, et al: Pharmacokinetics and protein binding of propofol in patients with cirrhosis. Anesthesiology 69:887-891, 1988.
74. Servin F, Cockshott ID, Farinotti R, et al: Pharmacokinetics of propofol infusions in patients with cirrhosis. Br J Anaesth 65:177-183, 1990.
75. MacGilchrist AJ, Birnie GG, Cook A, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous midazolam in patients with severe alcoholic cirrhosis. Gut 27:190-195, 1986.
76. Trouvin JH, Farinotti R, Haberer JP, et al: Pharmacokinetics of midazolam in anaesthetized cirrhotic patients. Br J Anaesth 60:762-767, 1988.
77. Baughman VL, Cunningham FE, Layden T: Pharmacokinetic/pharmacodynamic effects of dexmedetomidine in patients with hepatic failure. Anesth Analg 90(Suppl):S391, 2000.
78. De Wolf AM, Fragen RJ, Avram MJ, et al: The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. Anesth Analg 93:1205-1209, 2001.
79. Venn RM, Karol MD, Grounds RM: Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care. Br J Anaesth 88:669-675, 2002.
80. Upton RA, Nguyen TL, Miller RD, et al: Renal and biliary elimination of vecuronium (ORG NC 45) and pancuronium in rats. Anesth Analg 61:313-316, 1982.
81. Bencini AF, Scaf AH, Sohn YJ, et al: Hepatobiliary disposition of vecuronium bromide in man. Br J Anaesth 58:988-995, 1986.
82. Hunter JM, Parker CJ, Bell CF: The use of different doses of vecuronium in patients with liver dysfunction. Br J Anaesth 57:758-764, 1985.
83. Lebrault C, Berger JL, D'Hollander AA, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium (ORG NC 45) in patients with cirrhosis. Anesthesiology 62:601-605, 1985.
84. Arden JR, Lynam DP, Castagnoli KP, et al: Vecuronium in alcoholic liver disease: A pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. Anesthesiology 68:771-776, 1988.
85. Magorian T, Wood P, Caldwell J, et al: The pharmacokinetics and neuromuscular effects of rocuronium bromide in patients with liver disease. Anesth Analg 80:754-759, 1995.
86. Khalil M, D'Honneur G, Duvaldestin P, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with cirrhosis. Anesthesiology 80:1241-1247, 1994.
87. Gao L, Ramzan I, Baker B. Rocuronium infusion requirements and plasma concentrations at constant levels of neuromuscular paralysis during three phases of liver transplantation. J Clin Anesth 15:257-266, 2003.
88. Duvaldestin P, Agoston S, Henzel D, et al: Pancuronium pharmacokinetics in patients with liver cirrhosis. Br J Anaesth 50:1131-1136, 1978.
89. De Wolf AM, Freeman JA, Scott VL, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in patients with end-stage liver disease undergoing liver transplantation. Br J Anaesth 76:624-628, 1996.
90. Ward S, Neill EA: Pharmacokinetics of atracurium in acute hepatic failure (with acute renal failure). Br J Anaesth 55:1169-1172, 1983.
91. Kisor DF, Schmith VD: Clinical pharmacokinetics of cisatracurium besylate. Clin Pharmacokinet 36:27-40, 1999.
92. Cammu G, Bossuyt G, De Baerdemaeker L, et al: Dose requirements and recovery profile of an infusion of cisatracurium during liver transplantation. J Clin Anesth 14:135-139, 2002.
93. Fodale V, Santamaria LB: Laudanosine, an atracurium and cisatracurium metabolite. Eur J Anaesthesiol 19:466-473, 2002.
94. Cook DR, Freeman JA, Lai AA, et al: Pharmacokinetics of mivacurium in normal patients and in those with hepatic or renal failure. Br J Anaesth 69:580-585, 1992.
95. Devlin JC, Head–Rapson AG, Parker CJ: Pharmacodynamics of mivacurium chloride in patients with hepatic cirrhosis. Br J Anaesth 71:227-231, 1993.
96. Head–Rapson AG, Devlin JC, Parker JC: Pharmacokinetics of the three isomers of mivacurium and pharmacodynamics of the chiral mixture in hepatic cirrhosis. Br J Anaesth 73:613-618, 1994.
97. Thomas SD, Boyd AH: Prolonged neuromuscular block associated with acute fatty liver of pregnancy and reduced plasma cholinesterase. Eur J Anaesthesiol 11:245-249, 1994.
98. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al: ACC/AHA Guideline Update for Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery—Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Evaluation for noncardiac Surgery). Anesth Analg 94:1052-1064, 2002.
99. Rothenberg DM: Postoperative renal dysfunction. *In* Afifi S, Rosenbaum S (eds): Problems in Anesthesia: PACU and Anesthetic Management. Philadelphia, Lippincott–Williams & Wilkins, 2000, pp 314-325.
100. Kamath PS: Clinical approach to the patient with abnormal liver test results. Mayo Clin Proc 71:1089-1095, 1996.
101. Bates B, Yelling JA: The yield of multiphasic screening. JAMA 222:74-78, 1972.
102. Farrell RL, DeColli JA, Chappelka AR: Significance of abnormal liver function studies in psychiatric admissions to military hospitals. Mil Med 140:101-103, 1975.
103. Pratt DS, Kaplan MM: Primary care: Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. N Engl J Med 342:1266-1271, 2000.
104. Cohn JA, Kaplan MM: The SGOT/SGPT ratio—an indicator of alcoholic liver disease. Dig Dis Sci 24:835-838, 1979.
105. Powell–Jackson P, Greenway B, Williams R: Adverse effects of exploratory laparotomy in patients with unsuspected liver disease. Br J Surg 69:449-451, 1982.
106. Greenwood SM, Leffler CT, Minkowitz S: The increased mortality of open liver biopsy in alcoholic hepatitis. Surg Gynecol Obstet 134:600-604, 1972.
107. Bell RH Jr, Miyai K, Orloff MJ: Outcome in cirrhotic patients with acute alcoholic hepatitis after emergency portocaval shunt for bleeding esophageal varices. Am J Surg 147:78-84, 1984.
108. Hay JE, Czaja AJ, Rakela J, Ludwig J: The nature of unexplained chronic aminotransferase elevations of a mild to moderate degree in asymptomatic patients. Hepatology 9:193-197, 1989.
109. Hultcrantz R, Glauman H, Lindberg G, Nilsson LHS: Liver investigation in 149 asymptomatic patients with moderately elevated activities of serum aminotransferases. Scand J Gastroenterol 21:109-113, 1986.
110. Behrns KE: Hepatic steatosis as a potential risk factor for major hepatic resection. J Gastrointest Surg 2:292-298, 1998.
111. Brolin RE, Bradley LJ, Rajiv V, Taliwal V: Unsuspected cirrhosis discovered during elective obesity operations. Arch Surg 133:84-88, 1998.
112. Friedman LS: The risk of surgery in patients with liver disease. Hepatology 29:1617-1623, 1999.
113. Runyon BA: Surgical procedures are well tolerated by patients with asymptomatic chronic hepatitis. J Clin Gastroenterol 8:542-544, 1986.
114. Higashi H, Matsumata T, Adachi E, et al: Influence of viral hepatitis status on operative morbidity and mortality in patients with primary hepatocellular carcinoma. Br J Surg 81:1342-1345, 1994.
115. Ko S, Nakajima Y, Kanehiro H, et al: Significant influence of accompanying chronic hepatitis status on recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy: Result of multivariate analysis. Ann Surg 224:591-595, 1996.
116. Pugh RNH, Murray–Lyon IM, Dawson JL, et al: Transection of oesophagus for bleeding of oesophageal varices. Br J Surg 60:646-649, 1973.
117. Garrison RN, Cryer HM, Howard DA, Polk HC Jr: Clarification of factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. Ann Surg 199:648-655, 1984.
118. Mansour A, Watson W, Shayani V, Pickelman J: Abdominal operations in patients with cirrhosis: Still a major surgical challenge. Surgery 22:730-736, 1997.
119. Bloch RS, Allaben RD, Walt AJ: Cholecystectomy in patients with cirrhosis. Arch Surg 120:669-672, 1985.
120. Metcalf AMT, Dozois RR, Wolff BG, Beart RW Jr: The surgical risk of colectomy in patients with cirrhosis. Dis Colon Rectum 30:529-531, 1987.
121. Lehnert T, Herfarth C: Peptic ulcer surgery in patients with liver cirrhosis. Ann Surg 217:338-346, 1993.
122. Wong R, Rappaport W, Witte C, et al: Risk of nonshunt abdominal operation in the patient with cirrhosis. J Am Coll Surg 179:412-416, 1994.
123. Rice RE, O'Keefe GE, Helton WS, Johansen K: Morbid prognostic features in patients with chronic liver failure undergoing nonhepatic surgery. Arch Surg 132:880-885, 1997.
124. Ziser A, Plevak DJ, Wiesner RH, et al: Morbidity

and mortality in cirrhotic patients undergoing anesthesia and surgery. Anesthesiology 90:42-53, 1999.
125. Olthoff KM, Brown RS Jr, Delmonico FL, et al: Summary report of a national conference: evolving concepts in liver allocation in the MELD and PELD era: December 8, 2003, Washington, DC, USA. Liver Transplant 10(10 Suppl. 2):A6-22, 2004.
126. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al: A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology 33:464-470, 2001.
127. Said A, Willliams J, Holden J, et al. Model for end-stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. J Hepatol 40:897-903, 2004.
128. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. Hepatology 41:353-358, 2005.
129. Huo Tl, Wu JC, Lin HC, et al. Evaluation of the increase in model for end-stage liver disease (ΔMELD) score over time as a prognostic predictor in patients with advanced cirrhosis: Risk factor analysis and comparison with initial MELD and Child–Turcotte-Pugh score. J Hepatol 42:826-832, 2005.
130. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. Gastroenterology 130:1652-1660, 2006.
131. Salerno F, Merli M, Cazzaniga M, et al. MELD score is better than Child–Pugh score in predicting 3-month survival of patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. J Hepatol 36:494-500, 2002.
132. Friedman LS: The risk of surgery in patients with liver disease. Hepatology 29:1617-1623, 1999.
133. Sleeman D, Namias N, Levi D, et al: Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotic patients. J Am Coll Surg 187:400-403, 1998.
134. Aranha GV, Kruss D, Greenlee HB: Therapeutic options for biliary tract disease in advanced cirrhosis. Am J Surg 155:374-377, 1988.
135. Azoulay D, Buabse F, Damiano I, et al: Neoadjuvant transjugular intrahepatic portosystemic shunt: A solution for extrahepatic abdominal operation in cirrhotic patients with severe portal hypertension. J Am Coll Surg 193:46-51, 2001.
136. Friedman LS, Maddrey WC: Surgery in the patient with liver disease. Med Clin North Am 71:453-476, 1987.
137. Seltzer JL, Goldberg ME, Larijani GE, et al: Prostacyclin mediation of vasodilation following mesenteric traction. Anesthesiology 68:514-518, 1988.
138. Meierhenrich R, Gauss A, Vandenesch P, et al: The effects of intraabdominally insufflated carbon dioxide on hepatic blood flow during laparoscopic surgery assessed by transesophageal echocardiography. Anesth Analg 100:340-347, 2005.
139. MacIntosh EL, Minuk GY: Hepatic resection in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Surg Gynecol Obstet 174:245-254, 1992.
140. Wu CC, Ho WL, Yeh DC, et al: Hepatic resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers: Is it unjustified in impaired liver function? Surgery 120:34-39, 1996.
141. Lau H, Man K, Fan ST, et al: Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. Br J Surg 84:1255-1259, 1997.
142. Bruix J, Castells A, Bosch J, et al: Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: Prognostic value of preoperative portal pressure. Gastroenterology 111:1018-1022, 1996.
143. Klemperer JD, Ko W, Krieger KH, et al: Cardiac operations in patients with cirrhosis. Ann Thorac Surg 65:85-87, 1998.
144. Bizouran P, Ausseur A, Desseigne P, et al: Early and late outcome after elective cardiac surgery in patients with cirrhosis. Ann Thorac Surg 67:1334-1338, 1999.
145. Filsoufi F, Slazberg SP, Rahmanian PB et al: Early and late outcomes of cardiac surgery in patients with liver cirrhosis. Liver Transpl 13:990-995, 2007.
146. Koizumi M, Matsumoto N, Uede K: Influences of cardiopulmonary bypass and fentanyl anesthesia on hepatic circulation and oxygen metabolism in beagles. Anesth Analg 96:1177-1187, 1998.
147. Okano N, Miyoshi S, Owada R, et al: Impairment of hepatosplanchnic oxygenation and increase of serum hyaluronate during normothermic and mild hypothermic cardiopulmonary bypass. Anesth Analg 95:278-286, 2002.
148. Nyberg LM, Pockros PJ: Postoperative jaundice. *In* Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC (eds): Schiff's Diseases of the Liver, 8th ed. Philadelphia, Lippincott–Raven, 1999, pp 599-605.
149. Thomas AT: Autoimmune hemolytic anemias. *In* Lee GR, Foerster J, Lukens J, et al (eds): Wintrobe's Clinical Hematology, 10th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999, pp 1233-1263.
150. Garcia MJ, Vander Oort P, Stewart W, et al: Mechanisms of hemolysis with mitral prosthetic regurgitation: Study using transesophageal echocardiography and fluid dynamic simulation. J Am Coll Cardiol 27:399-406, 1996.
151. Zuck TF, Basinger TA, Peck CC, et al: The in vivo survival of red blood cells stored in modified CDP with adenine: Report of a multi-institutional cooperative effort. Transfusion 17:374-382, 1972.
152. Black M: Acetaminophen hepatotoxicity. Gastroenterology 78:382-392, 1980.
153. Zimmerman HJ, Lewis JH: Chemical and toxin-induced hepatotoxicity. Gastroenterol Clin North Am 24:1027-1045, 1995.
154. Vanderstigel M, Zafrani ES, Lejonc JL, et al: Allopurinol hypersensitivity syndrome as a cause of hepatic fibrin-ring granulomas. Gastroenterology 90:188-190, 1986.
155. Lewis JH, Ranard RC, Caruso A, et al: Amiodarone hepatotoxicity: Prevalence, clinicopathologic correlations among 104 patients. Hepatology 9:679-685, 1989.
156. Chiturri S, Farrell GC: Drug-induced cholestasis. Semin Gastrointest Dis 12:113-124, 2001.
157. McGoldrick MD, Bailie GR: Non-narcotic analgesics: Prevalence and estimated economic impact of toxicities. Ann Pharmacother 21:221-227, 1997.
158. Schein PS, Winokar SH: Immunosuppressive and cytotoxic chemotherapy: Long term complications. Ann Intern Med 82:84-95, 1975.
159. Tracleer package insert.
160. Speeg KV, Bay MK: Prevention and treatment of drug-induced liver disease. Gastroenterol Clin North Am 24:1047-1064, 1995.
161. Ben–Yehuda A, Bloom A, Lijovitzky G: Chlorpromazine-induced liver and bone marrow granulomas associated with agranulocytosis. Isr J Med Sci 26:449-451, 1990.
162. Cersosimo RJ: Hepatotoxicity associated with cisplatin chemotherapy. Ann Pharmacother 27:438-441, 1993.
163. Pearson K, Zimmerman HJ: Danazol and liver damage. Lancet 1:645-646, 1980.
164. Lee WM: Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med 333:1118-1127, 1995.
165. Kirby B, Keaveney A, Brophy D: Abnormal liver function tests induced by dapsone in a patient with dermatitis and herpetiformis and primary sclerosing cholangitis. Br J Dermatol 141:172-173, 1999.
166. Forns X, Caballeria J, Bruguera M, et al: Disulfiram-induced hepatitis: Report of four cases and review of the literature. J Hepatol 21:853-857, 1994.
167. King PD, Blitzer BL: Drug induced cholestasis: Pathogenesis and clinical features. Semin Liver Dis 10:316-321, 1990.
168. Bosse GM, Matyunas NJ: Delayed toxidromes. J Emerg Med 17:679-690, 1999.
169. Ludwig J, Kim CH, Wiesner RH, Krom RA: Floxuridine-induced sclerosing cholangitis: An ischemic cholangiopathy? Hepatology 9:215-218, 1989.
170. Scharer L, Smith JD: Serum transaminase elevations and other hepatic abnormalities in patients receiving isoniazid. Ann Intern Med 71:1113-1116, 1969.
171. Vitug AC, Goldman JM: Hepatotoxicity from antithyroid drugs. Horm Res 21:229-234, 1985.
172. Leonard PA, Clegg DO, Carson CC, et al: Low dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis: An 8 year experience with hepatotoxicity. Clin Rheumatol 6:575-582, 1987.
173. Neuberger J, Kenna JG, Nouri AK, Williams R: Antibody-mediated hepatocyte injury in methyldopa-induced hepatotoxicity. Gut 26:1233-1239, 1985.
174. Patterson DJ, Dew EW, Gyorkey F, et al: Niacin hepatitis. South Med J 76:240-241, 1983.
175. Manoukian AV, Carson JL: Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatic disorders: Incidence and prevalence. Drug Safe 15:64-71, 1996.
176. Zimmerman HJ, Lewis JH: Drug-induced cholestasis. Med Toxicol 2:112-160, 1987.
177. Zimmerman HJ: Hepatotoxicity. Dis Mon 39:675-787, 1993.
178. Adcock KG, MacElroy DE, Wolford ET, et al: Pemoline therapy resulting in liver transplantation. Ann Pharmacother 32:422-425, 1998.
179. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 50:733, 2001.
180. Wokke J: Riluzole. Lancet 348:795-799, 1996.
181. Haupt NA, Rovere GD: Anabolic steroids: A review of the literature. Am J Sports Med 12:469-475, 1984.
182. Lindgren A, Olsson R: Liver damage associated with low dose oral contraceptives. J Intern Med 234:287-292, 1993.
183. Monteith DK, Emmerling MR, Garvin J, Theiss JC: Cytotoxicity study of tacrine, structurally and pharmacologically related compounds using rat hepatocytes. Drug Chem Toxicol 19:71-75, 1996.
184. Hunt CM, Washington K: Tetracycline-induced bile duct paucity and prolonged cholestasis. Gastroenterology 107:1844-1847, 1994.
185. Olanow CW: Tolcapone and hepatotoxic effects. Tasmar Advisory Panel. Arch Neurol 57:263-267, 2000.
186. Chung C, Buchman AL: Postoperative jaundice and total parental nutrition-associated hepatic dysfunction. Clin Liver Dis 6:1067-1084, 2002.
187. Rimmer EM, Richens A: An update on sodium valproate. Pharmacotherapy 5:171-185, 1985.
188. Geubal AA, DeGalocsy C, Rahirer J, Dive C: Liver damage caused by therapeutic vitamin A administration: Estimation of dose-related toxicity in 41 cases. Gastroenterology 100:1701-1709, 1991.
189. Reinus JF, Persky S, Burkiewicz JS, et al: Severe liver injury after treatment with the leukotriene antagonist zafirlukast. Ann Intern Med 133:964-968, 2000.
190. Whiting PW, Clouston A, Kerlin P: Black cohosh and other herbal remedies associated with acute hepatitis. Med J Aust 177:440-443, 2002.
191. Benninger J, Schneider HT, Schuppan D, et al: Acute hepatitis induced by greater celandine (Chelidonium majus). Gastroenterology 117:1234-1237, 1999.
192. Gordon DW, Rosenthal G, Hart J, et al: Chaparral ingestion: The broadening spectrum of liver injuries caused by herbal medications. JAMA 273:489-490, 1995.
193. Winship KA: Toxicity of comfrey. Adverse Drug React Toxicol Rev 10:47-59, 1991.
194. Miller LG: Herbal medicinals: Selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. Arch Intern Med 158:2200-2211, 1998.
195. Lekhelal M, Pessayre D, Lereau JM, et al: Hepatotoxicity of the herbal medicine germander: Metabolic activation of its furano diterpenoids by cytochrome P450 3A depletes cytoskeleton- associated protein thiols and forms plasma membrane blebs in hepatocytes. Hepatology 24:212-221, 1996.

196. Horowitz RS, Feldhaus K, Dart RC, et al: The clinical spectrum of Jin Bu Huan toxicity. Arch Intern Med 156:899-903, 1996.
197. Wooltorton E: Herbal kava: Reports of liver toxicity. CMAJ 166:777-780, 2002.
198. Stedman C: Herbal hepatotoxicity. Semin Liver Dis 22:195-206, 2002.
199. Haouzi D, Lekehal M, Moreau M, et al: Cytochrome P450-generated reactive metabolites cause mitochondrial permeability transition, caspase activation, and apoptosis in rat hepatocytes. Hepatology 32:303-311, 2000.
200. Moseley RH: Sepsis-associated cholestasis. Gastroenterology 112:302-306, 1997.
201. Grieg JD, Krukowski ZH, Matheson NA: Surgical morbidity and mortality in one hundred twenty nine patients with obstructive jaundice. Br J Surg 75:216-219, 1988.
202. Gonullu NN, Canturk NZ, Utkan NZ, et al: Factors affecting surgical morbidity and mortality in patients with obstructive jaundice. Materia Medica Polona 30:6-11, 1998.
203. Dixon JM, Armstrong CP, Duff SW, Davies GC: Factors affecting morbidity and mortality after surgery for obstructive jaundice: A review of 373 patients. Gut 24:845-852, 1983.
204. Wait RB, Kahng KU: Renal failure complicating obstructive jaundice. Am J Surg 157:256-263, Dis Sci 47:1975-1981, 2002.
216. Fragen RJ, Fatima V, Spies S, Erwin WD: The effect of remifentanil on biliary tract drainage into the duodenum. Anesth Analg 89:1561, 1999.
217. Riordan SM, Williams R: Treatment of hepatic encephalopathy. N Engl J Med 337:473-479, 1997.
218. Blei A, Larsen FS: Pathophysiology of cerebral edema in fulminant hepatic failure. J Hepatol 31:771-776, 1999.
219. Ochs A, Rossle M, Haag K, et al: The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. N Engl J Med 332:1192-1197, 1995.
220. Pomier–Layrargues G, Giguere JF, Lavoie J, et al: Flumazenil in cirrhotic patients in hepatic coma: A randomized double-blind placebo-controlled crossover trial. Hepatology 19:32-37, 1994.
221. Clemmesen JO, Gerbes AL, Gulberg V, et al: Hepatic blood flow and splanchnic oxygen consumption in patients with liver failure: Effect of high-volume plasmapheresis. Hepatology 29:347-355, 1999.
222. Menon KVN, Kamath PS: Managing the complications of cirrhosis. Mayo Clin Proc 75:501-509, 2000.
223. Lamberts SWJ, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ: Octreotide. N Engl J Med 334:246-254, 1996.
224. Roberts LR, Kamath PS: Ascites and hepatorenal syndrome: Pathophysiology and management. Mayo Clin Proc 71:874-881, 1996.
225. Epstein M: Hepatorenal syndrome: Emerging perspectives of pathophysiology and therapy. J Am Soc Nephrol 4:1735-1753, 1994.
226. Lange PA, Stoller JK: The hepatopulmonary syndrome. Ann Intern Med 122:521-529, 1995.
227. Quiroga J, Sangro B, Nunez M: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the treatment of refractory ascites: Effect on clinical, renal, humoral and hemodynamic parameters. Hepatology 21:986-994, 1995.
228. Clavien P-A, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R: Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. N Engl J Med 356:1545-1559, 2007.
229. Fong Y, Cohen J, Fortner J: Liver resection for colorectal metastases. J Clin Oncol 15:938-946, 1997.
230. Littlewood K: Anesthetic considerations for hepatic cryotherapy. Semin Surg Oncol 14:116-121, 1998.

C. Spencer Yost и Claus U. Niemann
Перевод А.Ф. Минова
Редактор перевода В.В. Осовских

67 Анестезия при трансплантации органов брюшной полости

Ключевые моменты

Трансплантация солидных органов

1. Трансплантация солидных органов является общепринятым методом лечения терминальных стадий заболеваний этих органов.
2. Несоответствие между количеством донорских органов и количеством реципиентов постоянно увеличивается.
3. Для увеличения количества доноров используются живые родственные доноры и доноры с расширенными критериями подбора.
4. При предоперационном осмотре пациента следует учитывать, что с момента предыдущего осмотра его состояние могло существенно измениться.

Трансплантация почки

1. Пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности склонны к ускоренному развитию атеросклероза и должны рассматриваться как имеющие высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде.
2. Поддержание адекватного перфузионного давления в пересаженной почке важно для начальной функции трансплантата.
3. Анестезиологические препараты, элиминация которых зависит от почечной функции, особенно мышечные релаксанты или их метаболиты, должны использоваться с осторожностью.

Трансплантация поджелудочной железы

1. Пациентам может быть выполнена изолированная трансплантация поджелудочной железы либо в комбинации с почкой, либо после ранее выполненной трансплантации почки.
2. Во время всей операции необходимо проводить тщательный мониторинг гликемии.
3. Предпочтение отдается интраоперационному использованию коллоидов.
4. Применение иммуносупрессивного препарата OKT3 может приводить к выраженной нестабильности гемодинамики и некардиогенному отеку легких.

Трансплантация печени

1. Модель терминальной стадии печеночной недостаточности (MELD) используется для оценки тяжести заболевания печени.
2. Важно заранее подготовиться к возможной массивной трансфузии и выраженной нестабильности гемодинамики.
3. В некоторых случаях пациенты могут быть безопасно экстубированы в операционной.

Улучшение результатов трансплантации солидных органов на протяжении последних десятилетий заметно и хорошо документировано. Совершенствование периоперационного лечения и ведения пациентов после трансплантации способствовало существенному повышению однолетней и пятилетней выживаемости трансплантата. Эти изменения привели к увеличению числа центров, выполняющих трансплантацию солидных органов, и повышению осведомленности общества. Кроме того, были расширены показания к органной трансплантации. Сопутствующая ВИЧ-инфекция или преклонный возраст в некоторых случаях не являются противопоказаниями.[1,2] Аналогичным образом, поддерживающая терапия метадоном не исключает возможности включения пациента в лист ожидания.[3,4]

На конец 2004 г. в США проживало 153 245 человек с нормально функционирующими пересаженными органами. Количество пациентов, находящихся в листах ожидания, неуклонно растет и в настоящий момент составляет около 90 000. Чаще других выполняются трансплантации почек и печени, на долю которых приходится более 70% от всех трансплантаций органов.

В 2001 г. только 54% от всех доступных органов от умерших доноров были использованы для трансплантации. Это обстоятельство, а также отношение общества к вопросам донорства и смерти мозга, низкая осведомленность медицинского персонала привели к острому дефициту органов от умерших доноров. Был предпринят ряд мер для увеличения количества доступных органов, в том числе расширение критериев пригодности донора, использование органов от живых родственных и неродственных доноров, в частности, для трансплантации почек и печени. Однако в долгосрочной перспективе эти попытки вряд ли способны существенно повлиять на дефицит органов. С целью увеличения количества доступных для трансплантации органов в 2005 г. Управление службами и ресурсами в здравоохранении (Health Resources and Services Administration) инициировало программу «Сотрудниче-

ство для прорыва в области органного донорства» (Organ Donation Breakthrough Collaborative). Задачей программы, как было указано в заявлении, был поиск и продвижение лучших методов организации органного донорства для их последующего внедрения в больницах и организациях забора органов. В конечном счете это должно привести к увеличению количества трансплантируемых органов от умерших доноров. В документе подчеркивалась необходимость определить оптимальные вмешательства у доноров после констатации смерти мозга.

Успех программы органной трансплантации основывается на высокоспециализированном командном подходе, включающем в себя взаимодействие между учреждениями, в которых выполняется забор органов, трансплантационными координаторами, медицинскими сестрами и врачами многих специальностей. За исключением трансплантации почки, трансплантация большинства других солидных органов выполняется в специализированных центрах, которые способны обеспечить необходимую медицинскую, логистическую и техническую экспертизу для поддержания успешной программы трансплантации. Все чаще в рамках одной специальности происходит дальнейшая специализация с выделением группы врачей, занимающихся вопросами органной трансплантации.Так, помимо хирургов-трансплантологов, в крупных трансплантационных центрах работают гепатологи-трансплантологи и нефрологи-трансплантологи.

Анестезия при трансплантации почки и поджелудочной железы проводится большинством анестезиологов, в то время как крупные центры имеют специализированную анестезиологическую бригаду трансплантации печени. Небольшие центры из-за малого количества выполняемых трансплантаций или нехватки персонала не могут позволить себе иметь отдельную анестезиологическую бригаду трансплантации печени. В результате врачи, имеющие опыт работы в хирургии печени или в кардиоторакальной хирургии, привлекаются для проведения анестезии в этих сложных и трудных случаях. Новые рекомендации по составу анестезиологической бригады, в том числе и для обеспечения трансплантации солидных органов, в настоящее время находятся на рассмотрении Американского общества анестезиологов (ASA) и Единой сети распределения донорских органов (United Network for Organ Sharing, UNOS).

В главе представлен обзор особенностей анестезиологического обеспечения трансплантации почек, печени, поджелудочной железы, кишечника у взрослых пациентов. Вопросы трансплантации солидных органов у детей в этой главе не рассматриваются (см. Гл. 82).

Ведение доноров после констатации смерти мозга

Большинство потенциальных трупных доноров – ранее здоровые или относительно здоровые лица, перенесшие смерть мозга и не имеющие экстракраниальных злокачественных новообразований или неизлечимой инфекции. Менее 5% умерших лиц соответствуют данным критериям, и только 10-20% из них становятся донорами органов. Кроме того, значительное число потенциальных доноров не используется по медицинским противопоказаниям (например, сепсис, злокачественные новообразования, неизлечимая инфекция) либо вследствие невозможности получить согласие на пожертвование органов.[6,7] Исторически органы от доноров старше 60 лет имеют более низкий показатель выживаемости в сравнении с трансплантатами от более молодых доноров, однако при четком соблюдении критериев отбора долгосрочная выживаемость трансплантата достигает таковой от молодых доноров.[8]

В попытке обеспечить потребность в большем количестве трансплантатов используются органы от доноров с расширенными критериями отбора, т.е. рассматриваются доноры, не идеальные с демографической или медицинской точки зрения (например, возраст, гипертензия) либо вследствие длительного времени ишемии. Данные об исходах трансплантации всех солидных органов не согласуются с исследованиями, выполненными при трансплантации почки, и показывают схожее или худшее качество трансплантата в послеоперационном периоде.

Тем не менее различные этические конфликты, окружающие определение понятия смерти мозга в различных социальных и культурных условиях, продолжают препятствовать трансплантологии.[9] В научном сообществе США и Западной Европы было принято соглашение в отношении трактовки понятия смерти мозга. Однако дискуссии, касающиеся как представлений о смерти, так и юридического определения смерти, были и будут.[10] В данном случае культурные различия накладывают свой отпечаток, поскольку понятие и определение смерти в различных сообществах воспринимается по-разному. Многие западные страны уже используют органы от доноров со смертью мозга, и обсуждаемые в рамках дискуссии проблемы отличаются от таковых, например, в Японии или Тайване.

Определение и констатация смерти мозга (неврологической смерти)

Существует унифицированное соглашение по неврологическому обследованию взрослых субъектов со смертью головного мозга, также именуемых донорами после определения неврологической смерти, кроме теста апноэ (см. Гл. 98). Тем не менее стандарты диагностики смерти мозга довольно сильно отличаются в разных странах.[11] Алгоритм констатации смерти мозга, распространенный Американской академией неврологии в 1995 г., по большей части используется в Северной, Центральной и Южной Америке.[11,12] Основой для данного алгоритма стали Гарвардские критерии, опубликованные в 1968 г.[12] В Европе алгоритмы констатации смерти мозга также унифицированы, различия касаются только количества врачей, участвующих в консилиуме при констатации смерти мозга.

Для констатации смерти мозга необходимо соблюсти определенные требования. В процессе обследования пациент должен находиться в коме с полным отсутствием

Табл. 67-1 Рефлексы ствола мозга, которые должны отсутствовать в случае смерти мозга

Реакция зрачков на свет
Роговичный рефлекс
Окулоцефалический рефлекс (ответ по типу «глаза куклы»)
Окуловестибулярный рефлекс (калорическая проба)
Рвотный и кашлевой рефлексы
Ответная двигательная реакция со стороны мимической мускулатуры

движений – как спонтанных, так и в ответ на болевую стимуляцию. Отсутствие активности ствола мозга подтверждается проверкой стволовых рефлексов (Табл. 67-1), а также проведением теста апноэ. Необходимо исключить все обратимые причины церебральной дисфункции (например, гипотермия, остаточное действие лекарственных препаратов). С целью проведения теста апноэ пациента вентилируют 100% кислородом в течение 10 *мин*, при этом уровень $PaCO_2$ должен быть в пределах нормальных значений (35-45 *мм рт. ст.*). Затем прекращается искусственная вентиляция, производится инсуффляция увлажненного кислорода через Т-образный переходник. Анализ газового состава артериальной крови выполняется через 7-10 *мин* после прекращения вентиляции. Уровень PCO_2 в артериальной крови более 60 *мм рт. ст.* подтверждает отсутствие активности дыхательного центра ствола мозга, что и представляет собой положительный тест апноэ. В процессе проведения данного теста должно наблюдаться отсутствие попыток самостоятельного дыхания. Для подтверждения смерти мозга могут быть использованы такие тесты, как транскраниальный допплер, электроэнцефалография, метод вызванных слуховых потенциалов.

Интраоперационное ведение доноров

Извлечение донорских органов может осуществляться не только в крупных медицинских центрах. Большинство таких манипуляций производится в муниципальных больницах без академической направленности. Любой анестезиолог может столкнуться с пациентом со смертью мозга, сопровождающейся соответствующими патофизиологическими изменениями. Процесс забора донорских органов, социальные обстоятельства (например, общение с родственниками потенциального донора), нестандартная организация работы в операционной являются непривычными для врача-анестезиолога.

Ряд патофизиологических изменений, возникающих при прекращении функционирования головного мозга, неизменно приводит к смерти потенциального донора в течение нескольких дней, если не предпринять соответствующие меры. В то же время несколько дней требуется для идентификации потенциального донора, констатации смерти мозга, получения разрешения и, наконец, для непосредственного извлечения органов. Ключевым моментом в предотвращении повреждения и утраты органов является периоперационная гемодинамическая стабильность донора.

После начального гипердинамического ответа, состоящего из гипертензии с тахикардией или без нее, пациенты со смертью головного мозга, доставляемые в операционную для извлечения органов, демонстрируют гипотензию, снижение сердечного выброса, дисфункцию миокарда[14] и вазодилатацию (вследствие сниженного сосудистого сопротивления). Может наблюдаться нарушение оксигенации вследствие неврологического отека легких и несахарного диабета, вызванного снижением уровня циркулирующего антидиуретического гормона. Несахарное мочеизнурение приводит также к гипернатриемии и гипокалиемии. Выраженная гипергликемия, коагулопатия и гипотермия должны быть скорректированы. Агрессивность лечения определяется видом извлекаемых органов, поскольку качество интенсивной терапии непосредственно влияет на их жизнеспособность.

Общие рекомендации[15] могут быть представлены в следующем виде:

Систолическое артериальное давление выше 100 *мм рт. ст.* (среднее АД 70-110 *мм рт. ст.*)
PO_2 в артериальной крови выше 100 *мм рт. ст.*
Диурез более 100 *мл/ч* (1-1,5 *мл/кг/ч*)
Концентрация гемоглобина более 100 *г/л*
Центральное венозное давление (ЦВД) 5-10 *мм рт. ст.*
F_IO_2 менее 40% (в случае переносимости), если производится забор легких
Концентрация глюкозы менее 11 *ммоль/л* (или даже < 8,3 *ммоль/л*)

Для достижения вышеперечисленных показателей анестезиологу необходимо использовать стандартный мониторинг, измерять диурез, а также прибегать к инвазивному мониторингу АД и ЦВД (зачастую с использованием катетера в легочной артерии).

Коррекция гипотензии должна в первую очередь производиться посредством внутривенного введения жидкости. Комбинированное введение кристаллоидных и коллоидных растворов, а в редких случаях и эритроцитарной массы, позволяет наиболее быстро устранить гипотензию с целью увеличить темп диуреза. При заборе трансплантатов легких и поджелудочной железы коллоиды предпочтительнее кристаллоидов. Важным аспектом представляется взаимодействие анестезиолога и хирургической бригады в отношении восполнения внутрисосудистого объема. Избыточная волемическая нагрузка может приводить к отеку и даже потере донорского органа. Смесь повидон-йода (Betadine), амфотерицина и физиологического раствора вводится в орогастральный/назогастральный зонд с целью деконтаминации кишечника при заборе поджелудочной железы. В том случае, если фармакологическая гемодинамическая поддержка все же необходима, инотропным препаратом выбора является дофамин. С целью поддержки гемодинамики на завершающих этапах выделения и извлечения органов дополнительно могут использоваться такие препараты, как норэпинефрин, эпинефрин, вазопрессин и добутамин.

Хирургическая техника может варьировать в зависимости от количества извлекаемых донорских органов.[13] Как правило, обеспечивается широкий хирургический доступ, производится канюляция крупных сосудов для перфузии консервирующим раствором, а извлекаемые органы выделяются с сохранением питающих их крупных сосудов. Введение гепарина (20 000-30 000 *МЕ*) осуществляется по команде хирургической бригады. В случае забора сердца или легких необходимо извлечь катетеры из центральной вены и легочной артерии до пережатия сосудов. В случае, если предполагается забор легких, искусственная вентиляция продолжается длительное время после пережатия сосудов и начала извлечения других донорских органов. Извлечение органов производится после обкладывания льдом операционного поля с целью холодовой защиты. Последовательность извлечения органов соответствует их толерантности к ишемии, в случае мультиорганного забора сердце извлекается в первую очередь, почки – в последнюю. Ключевым моментом для получения донорских органов надлежащего качества является взаимодействие зачастую различных хирургических бригад между собой (например, бригад забора абдоминальных и торакальных органов) и с анестезиологом.[13] В США в настоящее время несколько инициативных групп органного донорства критически пересматривают текущие стандарты ведения доноров, а также занимаются разработкой новых унифицированных алгоритмов. В некоторых западноевропейских странах

уже сейчас успешно используются единые алгоритмы ведения доноров.

Вазодилататоры, такие как фентоламин и алпростадил (в случае забора легких), вводятся во время пережатия сосудов с целью снижения системного сосудистого сопротивления и равномерного распределения консервирующего раствора. Для оптимизации доступа в брюшную и грудную полости используются недеполяризующие миорелаксанты длительного действия. Клинически значимая брадикардия у пациентов со смертью мозга резистентна к атропину, поэтому препараты с прямым хронотропным эффектом, в частности изопротеренол, должны быть наготове. Пациенты со смертью мозга не имеют восприятия боли, поэтому аналгезия не требуется. Однако ингаляционные анестетики и наркотические аналгетики могут способствовать стабилизации гемодинамики. Возможные колебания ЧСС и АД в ответ на хирургическую стимуляцию являются следствием сохранившихся спинальных рефлексов. Хотя подобные изменения легко контролируются вазоактивными препаратами, возможно, анестезиолог предпочтет воздействовать на гемодинамику при помощи ингаляционных анестетиков.

Врача-анестезиолога также могут попросить осуществить забор крови у донора для проведения ряда анализов. Объем крови варьирует в различных клиниках, и для взрослого обычно составляет от 60 до 200 *мл*.

Донорство органов после прекращения кровообращения

Забор органов после прекращения кровообращения либо, другими словами, у доноров с небьющимся сердцем – одна из последних разработок, внедренная с целью увеличения количества донорских органов. Первоначально данная методика была представлена в 1960-х гг., впоследствии забыта и лишь недавно возрождена вновь. Медицинские центры повторно открыли для себя этот способ получения доноров органов (главным образом, почек).[16] В течение последнего десятилетия в США наблюдается устойчивый рост частоты использования органов, полученных от доноров после прекращения кровообращения, и сейчас они составляют около 7% трансплантаций почек.[17] В 1993 г. в США было зарегистрировано всего 42 донора с небьющимся сердцем, в 2001 г. – 167, а в 2005 г. их насчитывалось уже 561[18].

Официальными лицами из клиник и центров донорства были разработаны правила, позволяющие родственникам пациентов, которые потенциально могут стать донорами с небьющимся сердцем, рассматривать забор органов как опцию. В сравнении с умершими донорами, кровообращение и оксигенация тканей у которых поддерживается вплоть до извлечения органов, забор у доноров с небьющимся сердцем осуществляется уже после остановки кровообращения. Описанные выше различия неизменно приводят к удлинению периода тепловой ишемии и, как следствие, к ухудшению качества донорского материала. Донорство после прекращения кровообращения подразделяется на контролируемое и неконтролируемое, что определяет продолжительность тепловой ишемии органов. Контролируемое донорство имеет место в том случае, когда полностью экипированная бригада забора органов ожидает остановки кровообращения у постели пациента. Неконтролируемое же случается при непредвиденном прекращении кровообращения у пациента; в случае неэффективности комплекса реанимационных мероприятий рассматривается вопрос о возможном заборе органов.

Препятствием для принятия медицинскими центрами такой формы донорства, помимо длительности периода тепловой ишемии, являются юридические, этические и организационные аспекты этой проблемы.[19] Несмотря на это, данные последних исследований из Швейцарии и США свидетельствуют об относительно благоприятных отсроченных результатах в отношении функции трансплантатов у реципиентов, получивших органы от доноров после прекращения кровообращения.[20-22] Пока неясно, получит ли данный способ забора органов широкое признание трансплантационного сообщества, и произойдет ли в этом случае значимый прирост пула донорских органов.

Консервация органов

Забор и трансплантация солидных органов неизменно приводит к их повреждению. Выделяют 3 основных периода, во время которых непосредственно происходит повреждение: (1) хранение извлеченных органов ex vivo во время транспортировки (как правило, в гипотермических условиях) от донора к реципиенту, (2) фаза имплантации (согревания) без реперфузии и (3) собственно реперфузия с реоксигенацией. В каждом периоде повреждение органа реализуется разными путями. Хранение ex vivo включает быстрое охлаждение и промывание одним из консервирующих растворов после выделения органа. В настоящее время большинство органов хранят при температуре 4°*C,* продленная перфузия после первичного промывания не производится. В некоторых центрах выполняют продленную перфузию органов, иногда с консервацией в нормотермических условиях.

В мире используются различные растворы для хранения органов в гипотермических условиях: Collins, Euro–Collins (Fresenius, Германия), Bretschneider/ Histidine–Tryptophan-Ketoglutarate (HTK) (Franz Koehler Chemie, Германия), Celsior (Sangstat Medical Corporation, США), Perfadex (Vitrolife, Швеция) и University of Wisconsin (UW) (Du Pont, США).[23,24] Хотя раствор UW, вероятно, применяется наиболее часто, особенно для консервации органов брюшной полости, сейчас все чаще используется более дешевый раствор HTK с хорошими результатами.[25] Большинство растворов модифицируют с помощью добавок (например, поглотители радикалов кислорода), которые, как принято считать, улучшают условия хранения органов. Как состав, так и объем используемых растворов могут значительно варьировать. Консервант UW содержит 120 *ммоль/л* калия, а HTK только 10 *ммоль/л*. Данные различия могут иметь клиническое значение, например, вероятность гиперкалиемии более высока после реперфузии органов (в основном печени), хранившихся в растворе UW. Тем не менее чаще гиперкалиемия наблюдается в случае неадекватного вымывания из органа консервантов коллоидными растворами перед имплантацией. Обычно используют органоспецифические консервирующие растворы, в частности, для хранения легких – раствор Euro–Collins или более современный Perfadex. Сердце чаще хранят в растворе Celsior, но иногда в медицинских центрах имеются свои специфические кардиоплегические растворы. Иногда используются перфторуглероды в качестве компонента двухуровневого метода консервации поджелудочной железы. Составы растворов для консервации

донорских органов постоянно изучаются и часто подвергаются изменениям.[26]

Максимальное время холодовой консервации зависит от вида органа и используемого раствора. Почки до трансплантации могут храниться в консервирующем растворе от 24 до 30 *ч*, хотя такая продолжительность ишемии оказывает влияние на исход. Сердце должно быть трансплантировано в течение нескольких часов после извлечения. В настоящее время некоторый интерес проявлен к изучению продленной аппаратной перфузии органов.[27] Однако широкого признания этот метод пока не получил, и для доказательства его целесообразности необходимы большие рандомизированные исследования.[28]

Ведение живых доноров

Первая трансплантация от живого донора была выполнена в 1954 г., когда мужчине была пересажена почка от его брата-близнеца.[29] В то время из-за отсутствия эффективной иммуносупрессивной терапии использование органов от умерших доноров для трансплантации было невозможным. Внедрение иммуносупрессивных препаратов и достижение хорошей долговременной выживаемости трансплантата привело к быстрому росту числа умерших доноров в большинстве западных стран. В Японии трансплантация органов от умерших доноров длительное время не применялась по причине культурных и этических норм. В 1997 г. в Японии был принят закон, разрешающий забор органов от отдельных субъектов со смертью мозга.[30] К настоящему времени в Японии и других азиатских странах органная трансплантация от живых доноров стала важной, хорошо развитой альтернативой для пациентов с терминальной стадией заболеваний.[31] Польза для донора и реципиента должна превышать риски, ассоциированные с забором органа у живого донора.[32]

Живые доноры – это абсолютно здоровые люди, относящиеся к I-II классу ASA. В прошлом доноры, как правило, были родственниками предполагаемых реципиентов. В последнее время все чаще люди, не состоящие в родственных связях с реципиентами, допускаются в качестве доноров. Перед выполнением оперативного вмешательства кандидаты подвергаются расширенному медицинскому, психологическому и социологическому обследованию.[33,34] Кандидатуры многих живых доноров и реципиентов отклоняются в процессе скрининга по медицинским и немедицинским причинам (например, социальные и психологические причины), оказывающим влияние на одного из участников пары донор-реципиент. Основной проблемой, возникающей вокруг живого донорства, является риск нанесения вреда абсолютно здоровому человеку, согласившемуся на обширное оперативное вмешательство по чисто альтруистическим соображениям. Этические и психологические аспекты живого донорства (например, принуждение к донорству), особенно при пожертвовании доли печени, продолжают широко обсуждаться и изучаться.[32,35-39] Предметом серьезной озабоченности являются качество и финансовые аспекты жизни доноров после пожертвования органов.[40,41]

Донорство органов от живых людей имеет огромные преимущества над донорством от умерших. Живые доноры всегда являются гемодинамически стабильными по сравнению с донорством от умерших, а процесс забора может быть запланирован заранее. Кроме того, продолжительность холодовой ишемии можно свести до минимума. Возможно, самым важным преимуществом является значительное сокращение периода нахождения реципиентов в листе ожидания для получения органа от умершего донора.

Живые доноры почки

В последние годы быстро возрастает количество трансплантаций почек от живых доноров. Ранее нефрэктомия у донора выполнялась либо через традиционный латеральный подреберный доступ, либо с помощью минимальной инцизионной методики, либо лапароскопическим способом. На современном этапе лапароскопический забор почки у живого донора практически полностью вытеснил традиционный открытый подреберный латеральный доступ. Melcher с соавт.[42] докладывали о проведении 500 последовательных лапароскопических заборов донорских почек без перехода к открытому доступу или необходимости в повторной операции по причине технических трудностей. Показано, что лапароскопическая техника имеет ряд преимуществ над другими методиками в отношении уменьшения послеоперационного болевого синдрома, продолжительности госпитализации, ускорения выздоровления и лучшего косметического эффекта.[43,44]

Частота осложнений у живых почечных доноров низкая, а их характер (например, повторная операция, кишечная непроходимость, повторная госпитализация) зависит от вида хирургической техники. Matas с соавт.[45] сообщили о двух летальных исходах и персистирующем вегетативном состоянии одного донора после выполнения 10 828 последовательных заборов почек от живых доноров в период с 1999 по 2001 гг. Shokeir[46] провел мета-анализ 69 исследований, сравнивая традиционную и лапароскопическую нефрэктомии у доноров, и обнаружил восемь периоперационных летальных исходов после лапароскопических нефрэктомий. Недавно опубликованные работы подтверждают безопасность, скорейшее выздоровление и более низкий уровень потребности в опиодных аналгетиках при выполнении лапароскопического забора донорской почки по сравнению с открытой операцией. Постановка эпидурального катетера в данном случае не показана.[46-48] Тем не менее Elisson с соавт.[49] высказали предположение о возможных не столь очевидных отдаленных рисках и о необходимости получения данных о более длительных сроках наблюдения.

Любая из двух почек является пригодной для донорства, однако обычно предпочтение отдается левой ввиду более простого хирургического доступа и длинной сосудистой ножки. Пациента укладывают в левое либо правое латеральное положение со сгибанием операционного стола. Необходимость в инвазивном мониторинге отсутствует, достаточно постановки одного либо двух периферических венозных катетеров большого диаметра. В некоторых центрах принято иметь в операционной 2 дозы эритроцитарной массы (часто аутокровь) на случай повреждения крупных сосудистых структур, что может потребовать выполнения экстренной лапаротомии. С целью поддержания адекватного диуреза и оптимизации функции трансплантата волемическая нагрузка во время операции должна быть обильной (10-20 *мл/кг/ч*), несмотря на минимальную кровопотерю в большинстве случаев. Пока неизвестно, какой именно инфузионной среде должно быть отдано предпочтение, поскольку кли-

нических исследований по данному вопросу нет. По этой причине большинство центров используют изотонические растворы кристаллоидов. Техника ведения анестезии у этих практически здоровых пациентов не отличается от таковой при других лапароскопических вмешательствах. Использование закиси азота противопоказано по причине вздутия петель кишечника и ухудшения обзора операционного поля.[50] Во время проведения данного вмешательства возможно возникновение осложнений, характерных для всех лапароскопических операций (например, пневмоторакс, подкожная эмфизема).

Первый этап операции представляет собой мобилизацию толстой кишки и верхнего полюса почки с последующим выделением и диссекцией мочеточника, почечной вены и артерии. Также производится выделение надпочечниковой вены.[51] С целью поддержания адекватного объема диуреза хирург может попросить о введении фуросемида либо маннитола (либо обоих препаратов). Незадолго до пережатия почечных сосудов внутривенно вводится гепарин (3000-5000 *ME*). В различных центрах протоколы могут варьировать, и взаимодействие анестезиолога и хирурга является необходимым. После мобилизации почки и пересечения питающих ее сосудов орган извлекается с использованием техники «hand-assisted» или «non-hand-assisted»[52] под контролем лапароскопа через небольшой разрез в пери- или инфраумбиликальной области. С целью нормализации коагуляции после использования гепарина может быть введен протамин. После извлечения почки выполняется ревизия операционного поля на предмет кровотечения. Ушивание раны, как и при всех лапароскопических вмешательствах, производится достаточно быстро, поэтому следует обратить внимание на нейтрализацию нейромышечного блока по окончании процедуры. Болевой синдром, как правило, умеренный и может быть легко купирован дополнительным внутривенным введением опиоидных аналгетиков в раннем послеоперационном периоде.

Живые доноры печени

Первые трансплантации печени от живого донора были выполнены в начале 1990-х гг., и методика быстро стала широко использоваться у детей.[37,53] Регенеративная способность печени уже давно признана и используется на практике, так что можно ожидать полного восстановления печеночной функции как у донора, так и у реципиента после донации части органа. Перед выполнением операции следует определить массу трансплантируемой печеночной ткани таким образом, чтобы и обеспечить потребности конкретного пациента, и сохранить достаточно печеночной ткани у донора. Такие формулы, как отношение массы трансплантата к весу реципиента и процентное выражение массы трансплантата к стандартной массе печени, используются для определения адекватной для донора и реципиента массы трансплантата.[33,54]

При трансплантации печени от живого донора детям для получения достаточной массы трансплантата в большинстве случаев требуется резекция только левого латерального сектора (II и III сегменты) либо левосторонняя гемигепатэктомия (II, III и IV сегменты). Считается, что такие трансплантаты увеличиваются в объеме по мере взросления пациента. С хирургической точки зрения менее сложной и продолжительной является левосторонняя гемигепатэктомия.[55,56]

Данная методика стала с успехом применяться и у взрослых пациентов. Число выполняемых ежегодно в США трансплантаций печени от живых доноров увеличивалось постепенно в течение 1990-х гг. (составляя 1% от всех трансплантаций печени), а быстрый рост начался с 1998 г. (56 операций в 1996 г. и 515 в 2001 г.). В данный момент показатель стабилизировался на уровне 200-300 трансплантаций в год. Рост числа операций происходил в основном благодаря выполнению большого количества резекций правой доли печени у живых доноров с последующей ее трансплантацией взрослым реципиентам. Хирургическая методика правосторонней гемигепатэктомии подразумевает отделение правой доли печени (V, VI, VII и VIII сегменты) от левой (Рис. 67-1). В результате масса трансплантата составляет 500-1000 *г*, а у донора остается одна треть исходной массы печени. В некоторых случаях левая доля крупного донора может быть трансплантирована небольшому реципиенту, как с выполнением гемипортокавального шунтирования, так и без него.

Волюметрические исследования показали, что печень донора регенерирует до исходного размера в течение короткого промежутка времени, от нескольких недель до нескольких месяцев.[57,58] Однако функциональное восстановление происходит гораздо медленнее.[59,60]

Большинство трансплантаций печени от живых доноров выполняется в плановом порядке пациентам

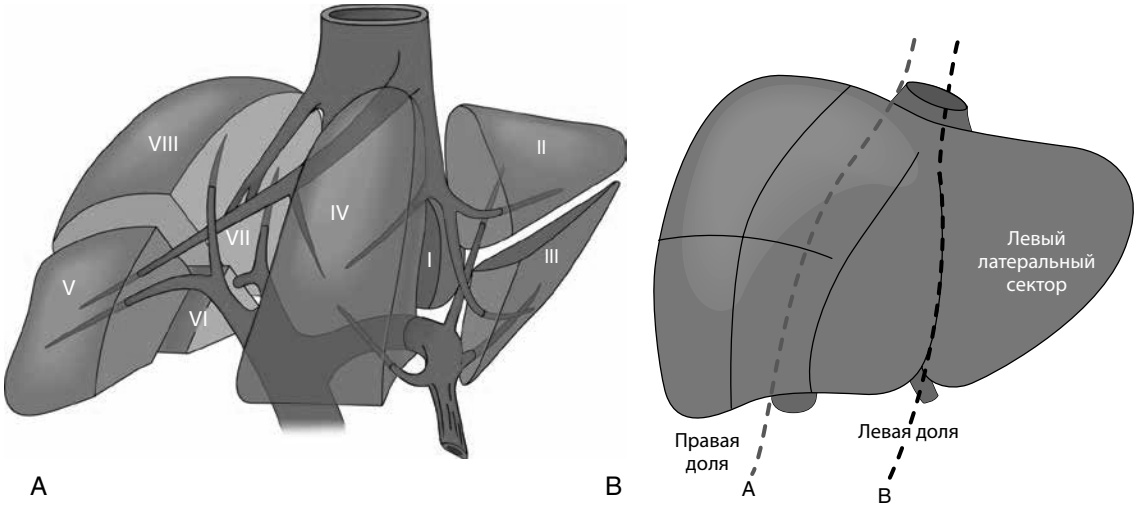


Рис. 67-1 A, Сегментарная анатомия печени. Каждый сегмент снабжается портальной ножкой, состоящей из печеночной артерии, ветки воротной вены и желчного протока. **B**, Сегменты с V по VIII часто используются при трансплантации печени от взрослого взрослому при использовании живого донора. *(Перерисовано из Renz JF, Yersiz H, Farmer DG, et al: Changing faces of liver transplantation: Partial-liver grafts for adults. J Hepatobil Pancreat Surg 10:31-44, 2003.)*

с хронической печеночной недостаточностью. Несмотря на спорность вопроса, в редких случаях трансплантация от живого донора может проводиться при очень запущенном заболевании печени или декомпенсированной терминальной печеночной недостаточности.[61,62] Напротив, детям с подострой или острой печеночной недостаточностью часто допускается трансплантация печени от живых доноров, как правило, от родителей. Этические проблемы, такие, как принуждение к донорству, в такой ситуации еще больше обостряются.[63,64] Кроме того, недостаток опыта в выполнении таких операций может приводить к недопустимо высокой частоте осложнений. Мировые данные свидетельствуют о нескольких летальных исходах среди живых доноров, связанных непосредственно с хирургическим вмешательством. В целом частота осложнений варьирует от 0 до 67%[35], составляя в среднем 31%. Такая большая разница объясняется различиями как в определении понятия осложнения, так и в дизайне исследований.[66] В редакционных статьях была выражена серьезная озабоченность вопросами безопасности доноров, отсутствием статистических данных об исходах и необходимостью в регуляции и контроле данной проблемы.[39,67,68]

Интраоперационное ведение пациентов-доноров, подвергающихся правосторонней гемигепатэктомии, в целом ничем не отличается от ведения пациентов в печеночной хирургии. В некоторых центрах трансплантации выполняется предоперационная постановка эпидурального катетера, другие же для борьбы с послеоперационной болью используют методику пациент-контролируемой аналгезии. Выбор способа аналгезии частично зависит от возможностей послеоперационного мониторинга и степени владения различными методиками средним медицинским персоналом профильного отделения. Неоправданным является отказ от постановки эпидурального катетера из-за опасения послеоперационной коагулопатии, вызванной резекцией большого объема печеночной ткани. Наибольшее удлинение протромбинового времени наблюдается на 2-3 послеоперационные сутки с последующим возвратом к нормальным цифрам на 5-е. Несколько проведенных исследований так и не выявили побочных эффектов использования эпидуральной аналгезии у этой категории пациентов.[60,69] Самое крупное из них, выполненное в Японии, включало 755 доноров, которым проводилась послеоперационная эпидуральная аналгезия.[70] Осложнения, связанные с катетеризацией эпидурального пространства, отсутствовали. В исследовании из Южной Кореи, включившем 242 живых донора печени, показана безопасность эпидуральной анестезии при корректном ее проведении.[71] Однако из-за крайне низкого риска возникновения эпидуральных гематом все эти исследования не обладают достаточной статистической мощностью для оценки риска развития данного осложнения у этой категории пациентов. Стандартом является использование общей сбалансированной анестезии либо ее комбинация с интраоперационной эпидуральной аналгезией.

Во время операции пациент укладывается на спину, одна рука (правая или левая) в положении вдоль туловища, вторая отведена. Производится постановка оро/назогастрального зонда с целью декомпрессии желудка и улучшения обзора операционного поля, особенно при выполнении левосторонней гемигепатэктомии. В большинстве центров используют 2 внутривенных катетера большого диаметра, а также инвазивный мониторинг артериального давления.[60,70] Некоторыми авторами отстаивается непрерывный мониторинг ЦВД с целью поддержания его на низком уровне, поскольку высокое ЦВД является фактором, определяющим кровоточивость паренхимы печени во время резекции.[72] Жидкость вводят в умеренном объеме до момента удаления доли печени. В ретроспективном исследовании мониторинг ЦВД не уменьшал кровопотерю по сравнению с пациентами без мониторинга ЦВД. В центрах с большим опытом работы мониторинг ЦВД необязателен.[73] В качестве альтернативы инвазивному мониторингу ЦВД Choi с соавт.[74] предложил измерять периферическое венозное давление на руке. В большинстве центров используется система аутогемотрансфузии, и пациенты в качестве подготовки к оперативному вмешательству сдают 1-2 дозы цельной крови. В трансплантационных центрах, где выполнение такого рода операций считается рутинным, интраоперационная кровопотеря, как правило, составляет менее 1 *л*.[60,75] Однако из-за характера операции необходимо иметь настороженность и всегда проводить соответствующую подготовку на случай возникновения острой массивной кровопотери.

Чаще всего, особенно при заборе правой доли печени, используется L-образный (клюшкообразный) или стандартный билатеральный субкостальный доступ со срединным продлением. Операция подразделяется на три этапа: (1) мобилизация печени и идентификация сосудистых структур, (2) собственно резекция печени, (3) гемостаз и ушивание раны. Манипуляции на печени во время первого этапа могут вызывать снижение венозного возврата к сердцу и, как следствие, кратковременные эпизоды гипотензии. Перед началом коррекции гипотензии необходимо убедиться, что она не вызвана вышеописанными причинами. Разделение паренхимы печени выполняется различными инструментами, такими как ультразвуковой хирургический аспиратор CUSA (Valley Lab, Boulder, США) или гармонический скальпель (Ethicon Endo–Surgery, Somerville, США).[59,60] После пережатия и пересечения питающих сосудов трансплантат удаляется, накладываются швы на сосудистые структуры и желчный проток. Затем достигается гемостаз и ушивается брюшная полость.

В неосложненных случаях пациент может быть экстубирован в операционной и транспортирован в отделение послеоперационного наблюдения. Госпитализация в отделение интенсивной терапии, как правило, не требуется. Тем не менее в некоторых клиниках стандартной практикой считалось наблюдение живого донора в отделении интенсивной терапии в раннем послеоперационном периоде.

Противопоказания к трансплантации солидных органов

Количество абсолютных и относительных противопоказаний для всех кандидатов на трансплантацию в последние годы сократилось. В целом, кандидаты на трансплантацию почки, как правило, становятся все старше и имеют сложную сопутствующую патологию. Активный инфекционный процесс является абсолютным противопоказанием до тех пор, пока он не считается полностью излеченным. Доказанное наличие злокачественного новообразования само по себе противопоказанием не является. Сопровождающаяся циррозом гепатоцеллюлярная карцинома является показанием для трансплантации печени в том случае, если размеры опухоли не превосходит границы, установленные по Миланским[76] критериям или критериям Калифорнийского университета в Сан–Франциско.[77] Аналогично некоторые пациенты повторно рассматриваются в качестве

кандидатов на трансплантацию почки после успешного излечения злокачественного новообразования и отсутствия данных за рецидив. Существуют и относительные противопоказания, как, например, несоблюдение пациентом предписанного режима или наркотическая зависимость в прошлом, которые в различных центрах варьируют. Противопоказания для каждого вида трансплантации описаны отдельно в соответствующих разделах.

Трансплантация почки

Первое описание анестезии при трансплантации почки относится к началу 1960-х гг. В нем подробно рассказывалось о первых попытках проведения трансплантации почки от живого донора между двумя однояйцевыми близнецами в Бостоне.[78] В то время единственными средствами наблюдения за состоянием пациента были аппарат для измерения артериального давления и электрокардиограф, а операция была проведена под спинальной анестезией. С той поры многое изменилось в анестезиологической тактике ведения таких пациентов. То, что ранее выглядело героическим и экстраординарным, стало привычным. Проведение анестезии у этих пациентов является непростой задачей, так как терминальная стадия почечной недостаточности приводит к дисфункции других органов и систем, что делает реакции организма на лекарственные препараты и анестезиологические манипуляции менее предсказуемыми. Кроме того, у данной категории пациентов вследствие основного заболевания повышен риск развития в периоперационном периоде осложнений со стороны сердечно-сосудистой и других систем.

Показанием к трансплантации почки является терминальная стадия почечной недостаточности, к которой может приводить прогрессирование гломерулонефрита, сахарного диабета, злокачественной артериальной гипертензии, поликистоза почек, другой семейной или врожденной патологии, а также тубулоинтерстициального нефрита. Трансплантация почки – самая часто выполняемая операция по пересадке органов в США, Европе и Азии.[79] Число этих вмешательств стабильно увеличивалось на протяжении 1990-х гг. В мире наблюдается значимое различие в пропорции органов, полученных от умерших либо живых доноров. В некоторых странах, например в Китае, полагаются практически полностью на умерших доноров, в то время как в других, например в Японии и Тайване, в основном на живых. На территории США количество трансплантаций от умерших доноров составило 10 659 в 2006 г. и 8849 в 2007 г. Число пересадок от живых доноров также сократилось в 2007 г. до 5094, по сравнению с 2006 г., когда было выполнено 6432 трансплантации почек.

В листе ожидания в США на начало 2008 г. находилось примерно 78 700 пациентов со средним сроком ожидания трансплантации более 3 лет.[5] Этот факт подразумевает, что реципиенты как группа стали еще старше, а состояние их здоровья еще хуже, чем прежде. И тем не менее трансплантация почки является одним из самых важных и экономически эффективных методов лечения терминальной стадии почечной недостаточности. В группе трансплантируемых больных наблюдается снижение уровня смертности примерно на 40-60% по сравнению с пациентами, остающимися на диализе. Общая трехлетняя выживаемость трансплантата при трансплантации от умершего донора составляет более 88%, а у реципиентов почки от живого донора – более 93%.[80]

Подбор органов и их распределение

В первую очередь выполняется тест на групповую совместимость по системе АВО. Второй тест определяет HLA-профиль реципиента. В заключение выполняется тест перекрестной совместимости (crossmatch) путем смешивания крови реципиента с клетками крови донора для выявления предсуществующих антител к антигенам донора.[81]

Патофизиология терминальной стадии почечной недостаточности

Основными функциями почек являются регулирование водного баланса, электролитного состава крови, кислотно-щелочного равновесия и содержания гемоглобина в организме. Почки получают около 25% от сердечного выброса и выступают в роли фильтров для циркулирующих в крови токсинов и медикаментов. При повреждении почек эти функции нарушаются. Хроническая почечная недостаточность приводит к устойчивому снижению клубочковой фильтрации и мочеобразования, что оказывает губительный эффект на органы и системы организма. У пациентов с клубочковой фильтрацией менее 30 *мл/мин*/1,73 $м^2$ (при нормальных значениях 120 *мл/мин*) наблюдается увеличение в крови содержания конечных продуктов азотистого обмена, в основном мочевины, а также задержка жидкости и нарушение электролитного баланса. Снижение диуреза менее 400 *мл/сут* называется олигурией и характеризуется неспособностью пациента выводить потребляемую жидкость и электролиты. Наблюдаются нарушения содержания Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+} и фосфатов в крови с возможным развитием жизнеугрожающего состояния – гиперкалиемии.

Сердечно-сосудистые заболевания – самая распространенная причина смерти у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, причем даже после трансплантации почки.[82] Более 50% смертей у пациентов на диализе вызваны острым инфарктом миокарда, аритмией, кардиомиопатией и остановкой сердца неясной этиологии.[83] С возрастом смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов на диализе только увеличивается: эта цифра практически в два раза выше в группе пациентов от 45 до 64 лет и в четыре раза выше среди пациентов старше 65 лет по сравнению с пациентами от 22 до 44 лет. При проведении скрининговой эхокардиографии отмечается высокая частота выявления отклонений от нормы. Более того, при аутопсии пациентов, находившихся на диализе, в 60% случаев были зафиксированы лево/правожелудочковая гипертрофия либо перикардит.[84]

Дилатационная кардиомиопатия и концентрическая гипертрофия могут развиться в ответ на увеличение внутрисосудистого объема и постнагрузки. При невозможности вывести из организма потребляемую жидкость развивается гиперволемия, которая приводит к последующей перегрузке объемом и застойной сердечной недостаточности. Свой вклад в низкую производительность миокарда вносит накопление в организме уремических токсинов и метаболических кислот. Cho с соавт.[85] продемонстрировали, что у части пациентов со вторично сниженной фракцией выброса на фоне уремической кардиомиопатии возможно полное восстановление нормальной сердечной функции в случае успешной трансплантации почки. Таким образом, терминальная стадия

почечной недостаточности со сниженной сократительной способностью миокарда не является противопоказанием к трансплантации почки, однако может осложнить анестезиологическое ведение пациента.

Гипертензия при заболеваниях почек вызвана (1) нарушением регуляции обмена натрия и воды, что приводит к увеличению объема жидкости в организме, а также (2) изменениями содержания вазоактивных веществ в крови, что сопровождается нарушением локального и системного сосудистого тонуса. Гиперренинемия может сопровождаться увеличением ОПСС и подъемом артериального давления, но она имеется не всегда. При отсутствии лечения повышенное системное давление внутри почки вызывает склеротические изменения в ее сосудах. Порочный круг замыкается: высокое артериальное давление повреждает почки и этим создает условия для дальнейшего прогрессирования гипертензии. Кроме того, высокие цифры артериального давления могут быть первым признаком перегрузки объемом, развившейся на фоне олигурии. Артериальная гипертензия увеличивает постнагрузку и напряжение стенки миокарда, что в сочетании с уремией приводит к изменениям, соответствующим понятию кардиомиопатии. Хроническая гипертензия ведет к левожелудочковой гипертрофии и увеличивает потребность миокарда в кислороде.

Почечная недостаточность также ускоряет развитие атеросклероза, особенно в системе коронарного кровообращения. Уремия вызывает нарушения липидного обмена, приводя к повышенной концентрации триглицеридов в плазме и пониженному уровню защитных липопротеинов высокой плотности.

Другой патологией, с которой можно столкнуться у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, являются перикардит и аритмии. Перикардит, который может сочетаться с геморрагическим перикардиальным выпотом, является обратимым при подключении диализа. Обычно у пациентов, которым проводится адекватная диализная терапия, наблюдается разрешение перикардиального выпота. Эпизоды аритмии могут быть связаны с электролитными нарушениями либо обусловлены возникшей ишемией миокарда.

Причиной развития терминальной почечной недостаточности в 30-40% случаев является сахарный диабет. Более 30% этих пациентов находятся в листе ожидания трансплантации почки. Выраженная нефропатия развивается примерно у 60% больных, страдающих инсулинозависимым сахарным диабетом. Кардиоваскулярный риск у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности на фоне сахарного диабета гораздо выше, чем у пациентов только с уремией, из-за быстрого прогрессирования атеросклероза мелких сосудов.

Хроническая уремия также вызывает замедленное опорожнение желудка. Точный механизм развития этого явления не выяснен, однако было обнаружено, что у пациентов с хронической уремией, находящихся на диализе, наблюдается нарушение моторики желудка на фоне дискоординированной миоэлектрической активности.[86] По-видимому, замедленное опорожнение желудка не зависит от того, находится пациент на классическом гемодиализе либо же на перитонеальном. Всех пациентов, поступивших на трансплантацию почки, следует рассматривать как больных с полным желудком, независимо от продолжительности предоперационного голодания. Следует придерживаться протокола быстрой последовательной индукции, особенно у пациентов с сахарным диабетом. Эта рекомендация важна в свете исследований, показавших, что у 50% больных сахарным диабетом с уремией остаточный объем желудка составил более 0,4 *мл/кг*, в то время как у людей с уремией без диабета подобный объем был обнаружен только у 4 из 24 пациентов.

Для пациентов с почечной недостаточностью типична нормохромная нормоцитарная анемия, что связано со снижением эритропоэза и накоплением токсинов в организме вследствие почечной недостаточности. Лечение рекомбинантным эритропоэтином достаточно часто позволяет повысить уровень гемоглобина до 100-140 *г/л*, что приводит к уменьшению симптомов утомления, улучшению работы сердца и мозга.[87-89] У некоторых пациентов с артериальной гипертензией лечение эритропоэтином может ухудшить ее течение.[87]

Общепризнанной является взаимосвязь между почечной недостаточностью и тенденцией к кровотечениям. Похоже, что центральную роль в этом играет нарушение функции тромбоцитов вследствие уремии. Дефект связан с накоплением при уремии гуанидин-янтарной кислоты, которая ингибирует аденозиндифосфат-индуцированную агрегацию тромбоцитов.

Несмотря на то, что у пациентов с ХПН часто наблюдаются качественные нарушения функции тромбоцитов, недавние исследования указывают на возможное наличие у них гиперкоагуляционного состояния на фоне уремии. Результаты исследования, в ходе которого изучались результаты тромбоэластографии цельной крови, показали повышение свертываемости и снижение фибринолитической активности в группе пациентов с уремией по сравнению с контрольной группой.[90] После активации тромбоциты высвобождают микрочастицы небольшого размера с прокоагуляционной активностью, которые могут быть вовлечены в клинически значимое тромбообразование.[91]

Уремия может вызвать различные нарушения нервной системы, начиная от чувства сонливости, потери памяти и концентрации до судорог, сопора и комы. Признаки периферической либо вегетативной нейропатии считаются непосредственным показанием к началу диализной терапии.

Операция трансплантации почки

Донорские почки как от живого, так и от умершего донора обычно имплантируются в область подвздошной ямки. Возможно использование как правой, так и левой стороны. Разрез длиной от 20 до 25 *см* обеспечивает достаточное раскрытие операционного поля. Обычно он начинается на уровне середины лобкового симфиза и продолжается до точки на 2-3 *см* выше и медиальнее верхней передней подвздошной ости. Анатомические особенности – не редкость, и зачастую необходимо проведение реконструкции сосудов или мочеточника. Донорская почка может получать кровоснабжение от двух или более артерий, отходящих от аорты. Хотя анастомозы могут быть наложены с разными сосудами реципиента, однако чаще используют наружные подвздошные артерию и вену (Рис. 67-2). На наружные подвздошные артерию и вену реципиента накладываются дистальный и проксимальный зажимы, и сосудистый анастомоз выполняется «конец в бок» с донорской артерией (иногда двумя) и веной. Продолжительность тепловой ишемии обычно составляет около 15-30 *мин*.

После наложения анастомозов зажимы последовательно снимаются. Впоследствии мочевой пузырь запол-

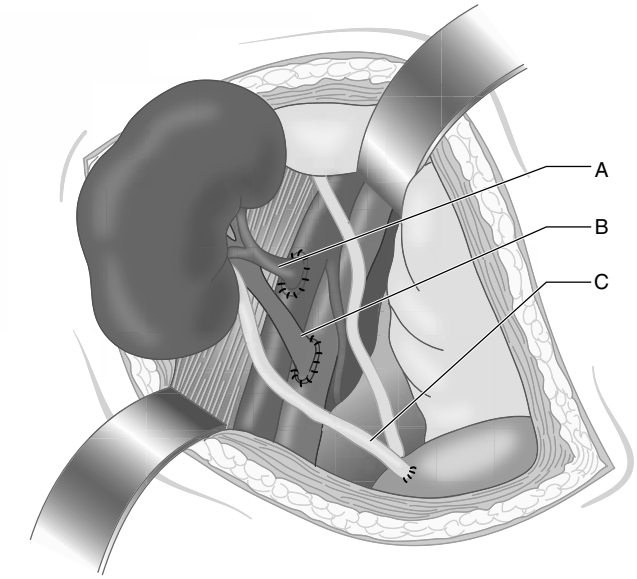


Рис. 67-2 A, Анастомоз почечной артерии выполняется по типу «конец в бок» с наружной подвздошной артерией. **B,** Анастомоз почечной вены выполняется по типу «конец в бок» с наружной подвздошной веной. **C,** Анастомоз между мочеточником и слизистой мочевого пузыря. *(Из Hardy JD: Hardy's Textbook of Surgery, 2nd ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1988)*

няется через катетер Фолея для облегчения имплантации мочеточника в пузырь. Во время послойного ушивания раны необходимо следить за диурезом, чтобы не пропустить возникновения проблем со стороны сосудистых или мочеточникового анастомозов.

Предоперационная оценка и ведение

Примерно у 50% пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности имеется одно или несколько сопутствующих заболеваний, описанных выше. Это в значительной мере влияет на выбор метода анестезии у этих пациентов. Хотя трансплантация от умершего донора считается срочным или даже экстренным вмешательством, длительная холодовая ишемия почки хорошо переносится и предоставляет достаточно времени для адекватной подготовки пациента к операции. Если есть возможность, то перед операцией реципиентам необходимо проводить диализ для коррекции электролитных нарушений и стабилизации волемического статуса. Пациенты, не получавшие ранее диализную терапию, обычно выделяют достаточный объем мочи, чтобы предотвратить перегрузку жидкостью. Концентрации электролитов, в особенности калия и HCO_3^-, могут значительно отличаться от нормы и свидетельствовать о серьезных нарушениях гомеостаза.

Оценить волемический статус пациента можно, сравнив его нынешний вес с его «сухим весом», который диализные больные обычно знают. Иногда продленный амбулаторный перитонеальный диализ применяется в качестве альтернативы гемодиализу. Пациентам, получающим гемодиализ, избыток жидкости может быть удален непосредственно перед операцией для облегчения периоперационной инфузионной терапии. В таком случае пациенты могут оказаться гиповолемичными и подвергнутся риску выраженной гипотензии во время индукции анестезии. Непосредственно перед операцией необходим контроль уровня калия в крови, особенно у пациентов, пропустивших сеанс гемодиализа. Маловероятно, но если после выполнения перед операцией сеанса гемодиализа уровень калия остается более 6 *ммоль/л*, необходимо отложить операцию и провести коррекцию его концентрации в крови.

Важное значение имеет предоперационная оценка сердечно-сосудистой системы, при этом объем обследования зависит от этиологии поражения почек, продолжительности и наличия сопутствующей патологии. Для молодого пациента с недавно диагностированной терминальной стадией почечной недостаточности без сахарного диабета вполне достаточно будет перед операцией записать ЭКГ и выполнить стресс-тест. В то же время больному с кардиальными симптомами либо пациенту, длительно страдающему хронической почечной недостаточностью, ассоциированной с сахарным диабетом, может быть показано выполнение стресс-эхокардиографии либо коронарографии. Многие пожилые и больные диабетом неспособны пройти ЭКГ с нагрузкой и могут иметь безболевую ишемию миокарда.[92] В настоящее время отсутствует единое мнение об объеме необходимого обследования сердечно-сосудистой системы у пациентов, поступающих на трансплантацию почки.

Несколько неинвазивных скрининговых тестов были изучены для оценки их способности выявлять атеросклеротическое поражение коронарных артерий в данной популяции пациентов. Herzog с соавт.[93] выполняли стресс-ЭхоКГ с добутамином перед проведением количественной коронарной ангиографии в гетерогенной группе пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, ожидавших трансплантацию почки. Более 50% пациентов имели ту или иную степень атеросклеротического поражения (стеноз коронарных артерий > 50%). Чувствительность стресс-эхокардиографии с добутамином в отношении выявления больных с атеросклерозом коронарных артерий была всего лишь 52-75%, а специфичность 74-76%. В последующем эти пациенты наблюдались в течение двух лет. На протяжении этого времени у 20% больных с отрицательным результатом стресс-теста были зафиксированы такие события, как кардиогенная смерть, инфаркт миокарда, операция реваскуляризации миокарда. Herzog с соавт.[93] пришли к выводу, что стресс-тест с добутамином полезен, однако не совершенен для выявления больных, нуждающихся в дальнейшем клиническом обследовании. Добутаминовый тест определяет функционально значимый стеноз, однако большинство внезапных коронарных смертей происходят как раз на фоне функционально незначимых повреждений (например, острый тромбоз на фоне коронарного стеноза от 20 до 30%). Результаты других неинвазивных методов также показали их ограниченные возможности в отношении выявления атеросклеротического поражения коронарных артерий среди больных с терминальной стадией почечной недостаточности. В одном из исследований сцинтиграфия с таллием и фармакологической нагрузкой дипиридамолом продемонстрировала высокую чувствительность (80%), но достаточно низкую специфичность (37%).

Данные других исследований свидетельствуют о том, что при определении сердечно-сосудистого риска для начала следует использовать легкодоступные клинические показатели, а не применять дорогие тесты с ограниченной чувствительностью и специфичностью.[94] Полезной отправной точкой для выявления атеросклеротического поражения сосудов сердца у таких больных является загрудинная боль в анамнезе, которая обладает чувствительностью и специфичностью порядка 65%.[92] Более комплексное исследование, пересмотренный индекс кардиоваскулярного риска (по Lee), разработанный на основании ретроспективных данных, продемонстрировал достаточно высокий уровень прогнозирования риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у больных без почечной

недостаточности при проведении им некардиохирургических вмешательств. При определении индекса кардиоваскулярного риска учитывается наличие либо отсутствие следующих шести признаков: высокотравматичная операция, наличие в анамнезе ишемической болезни сердца (исключая реваскуляризацию коронарных сосудов), сердечной недостаточности, инсульта либо транзиторной ишемической атаки, терапия инсулином до операции и креатинин крови более 152,5 *мкмоль/л.*

Перечисленные факторы риска часто встречаются среди пациентов, поступающих на операцию трансплантации почки. При отсутствии либо наличии одного фактора риска вероятность осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы в периоперационном периоде достаточно мала; однако уже при наличии двух или трех факторов она возрастает до 6,6% и 11%, соответственно. Кроме того, на сегодняшний день очевидно, что пациенты, ожидающие трансплантации почки, должны регулярно проходить повторное исследование сердечно-сосудистой системы. В случае отсутствия патологии со стороны сердечно-сосудистой системы во время первичного осмотра необходимо разделить пациентов по группам риска (например, ХПН на фоне сахарного диабета, недиабетические факторы риска) и в дальнейшем производить их осмотр раз в год, раз в два года либо с меньшей частотой. Пациенты с выявленными нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы обычно проходят обследование один раз в год.[65]

Пациенты вначале могут быть разделены по группам риска (низкий, средний, высокий) на основании данных первичного осмотра, истории болезни и симптомов (см. Гл. 34). Пациенты низкого риска не требуют дополнительных исследований перед трансплантацией, больные с высоким риском, возможно, нуждаются в таких инвазивных методах диагностики, как коронарография. В группе среднего риска полезно будет проведение скринингового теста, например, стресс-ЭхоКГ с добутамином либо сцинтиграфии.

В группе пациентов высокого риска в периоперационном периоде трансплантации почки рекомендовано назначение β-блокаторов для снижения риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Ряд исследований, проведенных в конце 1990-х гг. установил, что периоперационное применение β-блокаторов значительно снижает риск развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов высокого риска при проведении операций, не связанных с трансплантацией. Однако исследование POISE поставило это утверждение под сомнение. В группе почечных реципиентов не было проведено ни одного контролируемого рандомизированного исследования по использованию β-блокаторов в периоперационном периоде. Неизвестно, безопасно ли применение β-блокаторов у этой группы пациентов, особенно у пациентов с сахарным диабетом (см. Гл. 35).

Пациенты с сахарным диабетом имеют более высокую частоту нейропатии вегетативной нервной системы, что проявляется более высоким уровнем артериального давления и частоты сердечных сокращений по сравнению с больными с терминальной стадией почечной недостаточности без диабета.[95] Для пациентов с диабетом второго типа характерно сочетание абдоминально-висцерального ожирения, атерогенной дислипидемии (низкий уровень липопротеинов высокой плотности и повышенный уровень триглицеридов в крови), гипертензии и инсулинорезистентности. Подобная комбинация приводит к повышению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Необходимо точно знать, когда был последний прием сахароснижающих препаратов. Не следует принимать данные препараты в день операции из-за риска нераспознанной гипогликемии во время анестезии. Инсулинозависимые пациенты, крайне нестабильные и со снижающимся уровнем инсулина, имеют повышенный риск интраоперационного кетоацидоза.

Перед операцией рутинно оценивают коагуляционный статус: протромбиновое время, МНО, АЧТВ, фибриноген, уровень тромбоцитов. Хотя пациенты с почечной недостаточностью обычно находятся на диете с ограничением потребления белка, такой рацион питания крайне редко приводит к выраженному дефициту факторов свертывания. Тщательно собранный у пациента анамнез (включая семейный, стоматологический, гинекологический, хирургический, трансфузионный и лекарственный) является эффективным методом определения риска кровотечения. Время кровотечения не может служить надежным предиктором интраоперационной кровопотери.[96]

Интраоперационное ведение

Хотя первые операции по трансплантации почки проводились исключительно под спинальной анестезией,[78] а некоторые авторы и сегодня сообщают об успешном использовании для этой операции регионарных методик,[97] большинство медицинских центров применяют общую эндотрахеальную анестезию с целью обеспечения стабильной гемодинамики, превосходной мышечной релаксации и предсказуемой глубины анестезии. При сравнении сбалансированной анестезии летучими анестетиками в сочетании с опиоидами и тотальной внутривенной анестезии пропофолом с опиоидами различия не были обнаружены.[98] Для трансплантации почки обычно достаточно стандартного протокола мониторирования состояния пациента, утвержденного Американской ассоциацией анестезиологов. Пациенты с тяжелой сопутствующей патологией могут нуждаться в проведении расширенного мониторинга, с использованием инвазивного артериального давления и контроля ЦВД. В течение операции могут наблюдаться выраженные колебания артериального давления; данные одного крупного исследования демонстрируют, что у пациентов чаще встречается гипотензия (49,6%), нежели гипертензия (26,8%). Пациентам с наиболее тяжелой сопутствующей патологией, например, имеющим клинические проявления ишемической болезни сердца или застойной сердечной недостаточности, следует проводить расширенный мониторинг с использованием катетера в легочной артерии или транспищеводной эхокардиографии для своевременного выявления эпизодов ишемии миокарда или тяжелых гемодинамических нарушений. Во время укладки пациента и в течение всей операции необходимо контролировать состояние шунтов или фистул для гемодиализа: удостовериться в их проходимости по наличию характерного шума.

Если используется мониторинг ЦВД, его целевые значения для оптимизации сердечного выброса и почечного кровотока находятся в пределах 10-15 *мм рт. ст.* Хорошая немедленная функция трансплантата наблюдалась при объеме крови более 70 *мл/кг* и при объеме плазмы более 45 *мл/кг*.[99] Еще одно исследование показало наличие корреляции между легочным артериальным давлением и функцией трансплантата. При высоком давлении заклинивания (легочное артериальное давление больше 20 *мм рт. ст.*/диастолическое артериальное легочное давление больше 15 *мм рт. ст.*) функция трансплантата была лучше, чем при более низком. В последнее время активно обсуждалось, является ли использование того или иного кристаллоидного раствора предпочтительней для функции

почек в послеоперационном периоде. Национальный опрос, проведенный в 49 больницах США, показал, что более 90% пациентов во время трансплантации почки получают в качестве базовой инфузии физиологический раствор натрия хлорида либо другие растворы на его основе.[100] Однако результаты двойного слепого рандомизированного проспективного исследования, проведенного с целью сравнить интраоперационное применение физиологического раствора и рингер-лактата, показали гораздо большую частоту развития выраженной гиперкалиемии и метаболического ацидоза в группе реципиентов, получавшей физиологический раствор.[101] Хотя перед операцией у реципиента определяется группа крови, риск кровотечения обычно минимален, поэтому вероятность трансфузии мала.

Больные с уремией и некоторыми другими сопутствующими заболеваниями (например, сахарным диабетом) должны рассматриваться как пациенты с повышенным риском аспирации во время индукции анестезии. Прием жидкого раствора антацида (цитрата натрия) в количестве 30 *мл* увеличивает pH желудочного сока. Для предотвращения регургитации и аспирации следует применять быструю последовательную индукцию, параллельно осуществляя давление на перстневидный хрящ. В нескольких исследованиях было показано, что доза пропофола, необходимая для выключения сознания и уменьшения биспектрального индекса до 50, примерно на 40-60% больше, чем для нормальных пациентов.[102,103] В работе Goyal с соавт.[103] пропофол в дозе 0,2 *мг/кг* вводили методом титрования каждые 15 *с* до достижения определенных исследованием параметров. Была обнаружена обратная зависимость между дозой пропофола и уровнем гемоглобина до операции. Механизм данного явления неизвестен, и введение увеличенной индукционной дозы по результатам исследования не рекомендуется.

У пациентов с артериальной гипертензией повышен риск значительных колебаний артериального давления и частоты сердечных сокращений во время индукции и интубации трахеи. Кроме того, часто у этих пациентов имеется ишемическая болезнь сердца, поэтому важно тщательно контролировать во время индукции артериальное давление и частоту сердечных сокращений, чтобы уменьшить риск развития ишемии миокарда. Для поддержания адекватного артериального давления и частоты сердечных сокращений во время индукции опробованы несколько методов. Применение умеренных или больших доз опиоидов, например, фентанила, может устранить гемодинамическую реакцию на ларингоскопию, однако после индукции анестезии поддержание адекватного артериального давления без использования вазоконстрикторов может быть достаточно затруднительным. В последние годы эффективным препаратом для контроля ЧСС показал себя короткодействующий опиоид ремифентанил, метаболизирующийся в плазме. Ремифентанил можно титровать, что позволяет достаточно быстро достичь необходимой глубины анестезии. При адекватной сократительной способности миокарда короткодействующий β-блокатор эсмолол (0,5-1 *мг/кг*) может быть идеальным препаратом для подавления гемодинамической реакции в ответ на интубацию в этой группе пациентов.

Терминальная стадия почечной недостаточности не является абсолютным противопоказанием к использованию сукцинилхолина (см. Гл. 29).[104] У всех пациентов с ХПН вне зависимости от того, какой вид диализной терапии они получают, активность псевдохолинэстеразы снижена примерно на 20%. Больной может находиться на перитонеальном диализе или гемодиализе либо не нуждаться в диализной терапии, в любом случае стандартная доза сукцинилхолина для интубации не приводит к продленной мышечной релаксации, если, конечно, у пациента нет атипичной формы сывороточной холинэстеразы. У пациентов как с терминальной стадией почечной недостаточности, так и без нее после введения интубационной дозы сукцинилхолина происходит увеличение уровня калия в крови примерно на 0,6 *ммоль/л*. Такой подъем калия хорошо переносится и не несет в себе дополнительного риска для сердечно-сосудистой системы даже при исходной концентрации калия более 5 *ммоль/л*.

У больных с терминальной стадией почечной недостаточности наблюдается пролонгированное действие недеполяризующих мышечных релаксантов (например, панкурония) в силу того, что их элиминация зависит от функции почек. Атракурий и цисатракурий метаболизируются с участием плазменной холинэстеразы и посредством спонтанной элиминация Хоффмана. Таким образом, продолжительность действия этих препаратов не зависит от функции почек или печени. В то же время пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности обладают повышенной чувствительностью к векуронию, что сопровождается увеличением продолжительности его действия в организме.[105] То же относится и к рокуронию, продолжительность действия которого удлиняется при назначении в дозе 0,6 *мг/кг* (восстановление 25% амплитуды ответа T1 составило 49 *мин* по сравнению с 32 *мин* у пациентов с нормальной функцией почек).[106]

К ингаляционным анестетикам относят десфлуран, изофлуран и севофлуран. Образующиеся в процессе метаболизма севофлурана вещества могут проявлять нефротоксичность, но контролируемых исследований, в которых были бы продемонстрированы безопасность или повреждающее действие севофлурана на трансплантированную почку, нет. Существуют два соображения, касающиеся токсичности севофлурана: (1) метаболизм севофлурана с образованием фторид-иона и (2) образование субстанции A при разрушении севофлурана сорбентом на основе гидроксида натрия или бария (известью). Несмотря на это, севофлуран зарекомендовал себя безопасным препаратом. Он был использован у десятков миллионов пациентов во всем мире, однако достоверных доказательств его почечной токсичности нет. Два исследования, проведенные на добровольцах, обнаружили биохимические доказательства повреждения почек во время анестезии севофлураном, однако пять других исследований не подтвердили эту информацию.[107-110] Однако, как отметил Artru[111] в своей недавней работе, при трансплантации почки создаются условия повышенного риска ее повреждения. В двух исследованиях было показано, что севофлуран при потоке свежего газа свыше 4 *л/мин* не оказывает влияние на клинико-лабораторные показатели работы почек у пациентов с исходно нарушенной почечной функцией (креатинин > 133 *мкмоль/л*).[112] Кроме того, у пациентов с почечной недостаточностью (креатинин > 133 *мкмоль/л*) не отмечено значимых эффектов на такие показатели почечной функции, как концентрация креатинина и клиренс креатинина при проведении им низкопоточной анестезии севофлураном или изофлураном.[113]

Что касается периоперационного обезболивания, то такие лекарства, как морфин, меперидин (Demerol) и оксикодон следует использовать с осторожностью, так как выведение этих препаратов или их метаболитов зависит от функции почек, и они могут накапливаться в организме.[114-116] Безопасной альтернативой являются

фентанил, суфентанил, альфентанил и ремифентанил. Фармакокинетика суфентанила практически не отличается у здоровых людей и у пациентов с терминальной стадией ХПН.[114,117] Время действия ремифентанила достаточно коротко даже у пациентов с терминальной стадией ХПН.[118] Его основной метаболит GR90291 элиминируется преимущественно через почки. Тот факт, что метаболит в 4000 раз менее активен, чем исходное вещество, позволяет безопасно применять ремифентанил у этой группы пациентов.[119]

После снятия зажимов с подвздошных сосудов и реперфузии трансплантата возможно развитие гипотензии. В связи с тем, что функция почечного трансплантата во многом зависит от адекватной перфузии, необходимо приложить все усилия для предотвращения любого значимого эпизода гипотензии. Считается, что такие вазоконстрикторы с выраженным α-адренергическим эффектом, как фенилэфрин, в этой группе пациентов следует использовать в последнюю очередь. Несколько исследований на животных продемонстрировали повышенную чувствительность сосудов трансплантируемого органа к симпатомиметикам, поэтому эти препараты могут ухудшать почечный кровоток.[120,121]

Немедленная продукция мочи наблюдается в 90% случаев трансплантаций от живого донора и в 40-70% случаев трансплантаций от трупного донора. На заключительном этапе зашивания раны снижение темпа диуреза вероятнее всего указывает на механическое сдавление трансплантата, сосудов или мочеточника. Катетер Фолея необходимо промыть, чтобы удостовериться, что его проходимость не нарушена тромбом либо тканями. При возможности интраоперационная ультрасонография может быть использована для оценки кровотока в артериальном и венозном анастомозах. В течение операции, помимо поддержания адекватного перфузионного давления, для стимулирования образования мочи дополнительно используются такие препараты, как маннитол, петлевые диуретики и иногда дофамин, хотя данные за и против их использования достаточно противоречивы.

Маннитол фильтруется почками без последующей канальцевой реабсорбции, что вызывает осмотическое увеличение объема мочи. Кроме того, он может обладать защитным эффектом на клетки, выстилающие почечные канальцы. Маннитол обычно назначают донорам перед пробуждением и реципиентам перед снятием зажимов с артерии. В этом случае он может защитить пересаженную почку от ишемического повреждения и индуцировать осмотический диурез. В большинстве центров назначают небольшие дозы маннитола, от 0,25 до 0,5 *мг/кг*, и данные о резких изменениях в концентрации электролитов на фоне применения маннитола необоснованны. Есть данные, что применение маннитола в интраоперационном периоде может предотвратить отсроченную функцию трупного почечного трансплантата.[122]

Петлевые диуретики блокируют Na^+/K^+-насос в тонкой восходящей части петли Генле, препятствуя реабсорбции электролитов в этом отделе нефрона. Высокоосмолярная жидкость, попадая в дистальную часть канальца, предотвращает реабсорбцию воды и способствует выведению большого объема воды с высокой концентрацией электролитов. Хотя увеличение диуреза является основным эффектом петлевых диуретиков, их способность предотвращать развитие олигурии (< 400 *мл/сут*) также может быть важным результатом.

Так называемая «почечная» или низкая доза дофамина (2-3 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$) обычно используется для стимуляции DA_1-дофаминовых рецепторов сосудов почки, что вызывает вазодилятацию и увеличивает темп диуреза. Что касается трансплантированной почки, то в ряде исследований продемонстрировано увеличение диуреза и клиренса креатинина при использовании низких доз дофамина, в то время как в более масштабных исследованиях существенное улучшение обнаружено не было.[123-125] Целесообразность данной методики ставится под сомнение, так как трансплантированная почка, лишенная иннервации, возможно, не будет реагировать на низкие дозы дофамина так же, как и нормальная почка. Данные, полученные с помощью допплерографии, не продемонстрировали изменений в почечном кровотоке при инфузии дофамина в дозе от 1 до 5 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$.[126]

Еще один агонист дофамина, фенолдопам, сохраняет почечный кровоток во время искусственного кровообращения при операциях, сопровождающихся пережатием аорты, и у больных в критическом состоянии. Эффекты данного препарата на функцию пересаженной почки изучены не были.

Послеоперационное ведение

У всех пациентов после трансплантации почки необходимо обеспечить полную реверсию мышечного блока, по возможности, экстубировать и перевести в палату пробуждения. В послеоперационном периоде эти больные достаточно редко нуждаются в переводе в отделение интенсивной терапии – по данным крупных наблюдений около 1%. Причиной перевода в реанимацию обычно является сепсис или перегрузка жидкостью.[127]

Темп мочеотделения должен тщательно мониториваться, и в случае значимого его снижения следует заподозрить возникновение устранимой механической проблемы с новой почкой. Недопустимо откладывать повторную ревизию раны при подозрении на перекрут сосудистых структур, обструкцию мочеточника на протяжении либо в месте его имплантации в мочевой пузырь. Боль в послеоперационном периоде обычно носит умеренный характер. В одном исследовании было показано, что интраоперационное применение определенного анестетика может повлиять на уровень контроля послеоперационной боли. У пациентов, получавших пропофол, быстрее восстанавливались психомоторные функции, а пациент-контролируемая аналгезия была более эффективной, нежели у больных, получавших галотан либо изофлуран.[128] Выполнение межреберной блокады не влияет на уровень послеоперационной боли и эффективность пациент-контролируемой аналгезии.[129]

Анестезия у пациентов, перенесших трансплантацию почки

Пациентов с хорошей работой трансплантата, оцениваемой по лабораторным маркерам (например, мочевина и креатинин), и с достаточным диурезом следует рассматривать как имеющих адекватную функцию почек. Средний уровень клубочковой фильтрации через 6 месяцев после трансплантации от умершего донора составляет примерно 50 *мл/мин*.[130] С течением времени примерно у 50% пациентов наблюдается постепенное снижение гломерулярной фильтрации, но у 30% эта величина остается неизменной.

Учитывая улучшение выживаемости после трансплантации почки, вероятнее всего, стремительное развитие сердечно-сосудистой патологии несколько замедляется, но не останавливается. Эти пациенты по-прежнему подвергаются большему кардиологическому риску, чем те, у которых не было терминальной стадии почечной недостаточности. Связано это, в основном, с наличием постоянных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, диабет, дислипидемия и вторичный гиперпаратиреоз. Выраженное прогрессирование кальциноза коронарных сосудов отмечается у больных как минимум через год после операции. Этот процесс зависит от ряда факторов: этнической принадлежности, артериального давления, индекса массы тела, функции почек и исходного уровня кальцификации коронарных сосудов.[131] У пациентов, которым требуется проведение кардиохирургического вмешательства после успешной трансплантации почки, частота осложнений в первые 30 дней не отличается от популяции нетрансплантированных пациентов, за исключением повышения риска развития почечной недостаточности и необходимости в гемодиализе.[132] Значительное повышение уровня сердечно-сосудистой заболеваемости (например, артериальной гипертензии) связано не только с исходными кардиологическими рисками, но и с развитием отторжения трансплантата, вирусной инфекции, анемии,[83,133] а также с применением иммуносупрессивных лекарств, в частности циклоспорина. Создается впечатление, что новые иммуносупрессанты имеют лучшую переносимость.[134] Застойная сердечная недостаточность (например, кардиомиопатия), гипертрофия левого желудочка и ишемическая болезнь сердца остаются серьезными осложнениями у реципиентов почечных трансплантатов.[83]

Трансплантация поджелудочной железы и поджелудочной железы с почкой

Трансплантация поджелудочной железы является основным методом лечения сахарного диабета, так как обеспечивает почти физиологичное замещение инсулина. В связи с тем, что у 50-60% инсулинозависимых пациентов с сахарным диабетом развивается нефропатия, общепринятым подходом считается трансплантация почки одновременно с поджелудочной железой. Появление таких новых препаратов для иммуносупрессии, как такролимус и микофенолата мофетил, в значительной степени повысило выживаемость трансплантата поджелудочной железы.[135] Лучшие результаты по выживаемости трансплантата наблюдаются в группе одномоментной трансплантации комплекса поджелудочной железы с почкой, но неплохих результатов добились и при трансплантации изолированной поджелудочной железы, и при трансплантации поджелудочной железы после успешной трансплантации почки. У пациентов с сахарным диабетом после одномоментной трансплантации почки и поджелудочной железы долгосрочная выживаемость лучше, нежели после изолированной трансплантации почки.[136]

За 2005 г. в США выполнено 540 трансплантаций поджелудочной железы и более 900 одномоментных трансплантаций почки и поджелудочной железы. К 2004 г. по данным Международного регистра по трансплантации поджелудочной железы (International Pancreas Transplant Registry) во всем мире было проведено более 23 000 трансплантаций поджелудочной железы. Трехлетняя выживаемость трансплантата составила около 65%. В начале 2008 г. примерно 1600 пациентов ожидали трансплантации поджелудочной железы и 2350 – трансплантации поджелудочной железы с почкой.

Подбор органов и их распределение

Трансплантация поджелудочной железы показана в качестве лечения пациентам, страдающим сахарным диабетом первого типа и некоторым пациентам с сахарным диабетом второго типа (< 5%). Возможность выполнения трансплантации поджелудочной железы также следует рассматривать у пациентов с вторичным сахарным диабетом, который развился на фоне хронического панкреатита или муковисцидоза.

В первую очередь проводится тест на групповую совместимость (по ABO системе) и HLA-типирование реципиента. Эти данные используются для первоначального подбора донора. Заключительным лабораторным исследованием является тест перекрестной совместимости (crossmatch), при котором путем смешивания крови реципиента с клетками крови донора выявляют предсуществующие антитела к антигенам донора.

Патофизиология недостаточности поджелудочной железы

При сахарном диабете в организме у человека наблюдается относительный дефицит инсулина для регуляции уровня глюкозы в крови и в тканях. Известны две формы этого заболевания. Первый тип характеризуется абсолютной недостаточностью инсулина вследствие снижения его продукции клетками островков Лангерганса поджелудочной железы, предположительно из-за их аутоиммунного разрушения. При сахарном диабете второго типа уровень инсулина может быть в норме, однако у пациентов наблюдается относительная устойчивость к действию гормона. Пациенты с диабетом первого типа чаще требуют заместительной терапии в виде введения экзогенного инсулина, они склонны к развитию кетоза и выраженным колебаниям уровня глюкозы. Успешная трансплантация поджелудочной железы может справиться со всеми этими симптомами, однако до сих пор остается неясным, уменьшается ли при этом поражение других органов и систем.

Сахарный диабет негативно влияет на сердечно-сосудистую систему, ускоряя развитие атеросклеротического поражения сосудов. Ведущими изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы при сахарном диабете являются прогрессирующий атеросклероз и дисфункция вегетативной нервной системы. Наличие терминальной стадии ХПН на таком фоне резко повышает сердечно-сосудистый риск. Из-за повреждения автономной нервной системы пациенты с ишемической болезнью на фоне сахарного диабета могут не почувствовать приступ стенокардитической боли. Дисфункция вегетативной нервной системы снижает влияние кардиоваскулярных рефлексов на организм и приводит к повышенной лабильности давления и частоты сердечных сокращений. Снижение вариабельности сердечного ритма является одним из изученных показателей нарушения функционирования автономной нервной системы, который отражает степень ее поражения. Подобные дефекты могут приводить к возникновению

аритмий и увеличивают риск внезапной смерти пациентов во время трансплантации поджелудочной железы.[137]

Терминальная стадия хронической почечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом сопровождается теми же проблемами с гемодинамикой, водной нагрузкой и электролитными нарушениями, что и у пациентов без диабета. Вероятнее всего, они получают ту или иную форму диализа для выведения избытка жидкости и электролитов. Для них характерна артериальная гипертензия, причины которой описаны в разделе, посвященном трансплантации почки. Наконец, как и у пациентов с изолированной почечной недостаточностью, у них могут наблюдаться явления хронической анемии и уремической коагулопатии.

После успешной одномоментной трансплантации поджелудочной железы с почкой такие патологические изменения сердца, как диастолическая дисфункция и гипертрофия левого желудочка, могут улучшиться или стабилизироваться.[138] В то же время возможность улучшения таких проявлений сахарного диабета, как атеросклероз, нейропатия и сосудистая недостаточность, не была доказана.

Операция трансплантации поджелудочной железы

Для выполнения трансплантации поджелудочной железы необходим срединный разрез от эпигастрия до лобкового симфиза (Рис. 67-3). Помещенная в брюшную полость поджелудочная железа получает артериальное кровоснабжение от аорты через артериальные сосуды трансплантата. Существует несколько вариантов выполнения венозного анастомоза и имплантации экзокринного протока. Венозный отток, несущий инсулин от поджелудочной железы, может осуществляться непосредственно в общий системный кровоток через нижнюю полую вену либо в систему портальной вены, что является более физиологичным. Внешнесекреторный поток поджелудочной железы может быть направлен в тонкий кишечник либо, реже, через манжету из донорского кишечника – в мочевой пузырь. Последняя методика позволяет мониторировать уровень амилазы в моче, как маркера повреждения или отторжения трансплантата. При одномоментной трансплантации поджелудочной железы с почкой предпочтение отдается более физиологичному соединению с кишечником, что позволяет избежать осложнений со стороны мочевого пузыря. Дренирование в мочевой пузырь предпочтительно в случае изолированной трансплантации поджелудочной железы или трансплантации поджелудочной железы после ранее выполненной трансплантации почки, так как в этих случаях выше вероятность развития отторжения. Наблюдение за амилазой мочи позволяет выявить отторжение на ранних стадиях.

Предоперационная оценка и ведение

Характерно наличие дисфункции вегетативной нервной системы, что проявляется более высоким артериальным давлением и ЧСС по сравнению с больными с терминальной стадией ХПН иной природы (см. Гл. 35).[95] Кроме того, у пациентов с сахарным диабетом зачастую присутствует метаболический синдром, который представляет собой сочетание висцерального ожирения, атерогенной дислипидемии (низкий уровень липопротеинов высокой плотности и высокий уровень триглицеридов), гипертензии и инсулинорезистентности. Подобная комбинация увеличивает риски развития ИБС и других сердечно-сосудистых заболеваний. Не следует принимать пероральные препараты для снижения сахара в крови в день операции из-за риска развития гипогликемии, которая может остаться нераспознанной у пациента под наркозом. Инсулинозависимые пациенты, крайне нестабильные и со снижающимся уровнем инсулина, имеют высокий риск развития интраоперационного кетоацидоза.

Исторически сложилось, что кандидаты на трансплантацию поджелудочной железы несколько младше реципиентов почечного трансплантата, большинство из них в возрасте от 18 до 35 лет. У этих больных реже встречаются такие долгосрочные осложнения диабета, как атеросклеротическое поражение сосудов и дисфункция вегетативной нервной системы. В последнее время все большее количество возрастных пациентов рассматривается в качестве кандидатов на трансплантацию поджелу-

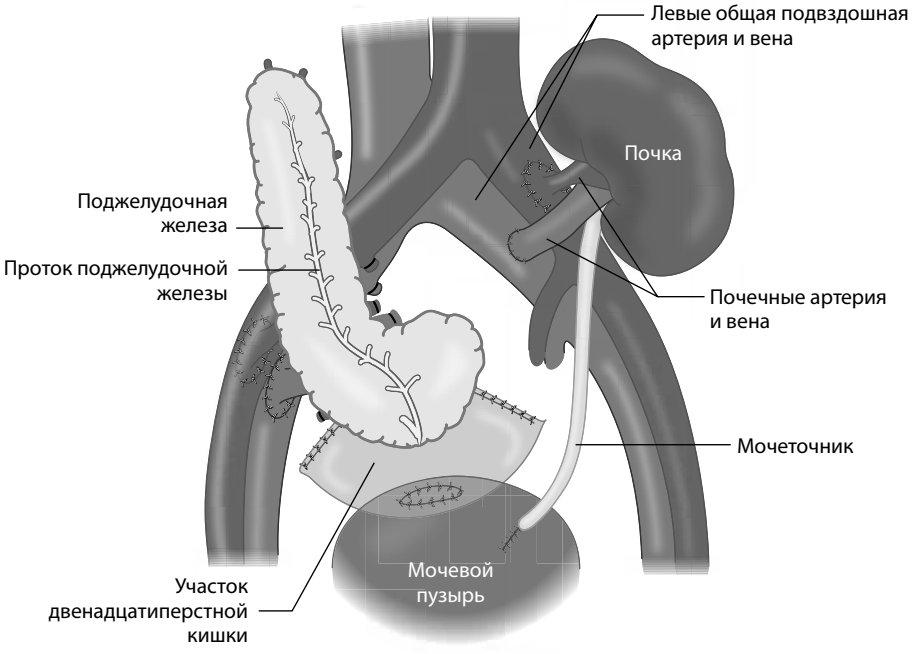


Рис. 67-3 Трансплантация поджелудочной железы с дренированием в мочевой пузырь через панкреатодуоденоцистостому. Также изображен почечный трансплантат с использованием общих подвздошных артерии и вены для сосудистых анастомозов. *(С изменениями из Moody FG [ed]: Surgical Treatment of Digestive Disease, 2nd ed. St Louis, Mosby–Year Book, 1990.)*

дочной железы. Такие больные находятся в группе повышенного риска развития тяжелых кардиологических осложнений в периоперационном периоде. Перед операцией показано проведение углубленного обследования сердечно-сосудистой системы с целью исключения серьезного атеросклеротического поражения коронарных сосудов. Тщательный сбор анамнеза, физикальный осмотр, ЭКГ, трэдмил-тест, эхокардиография в покое или со стресс-нагрузкой добутамином, сцинтиграфия, коронароангиография – вот полный спектр обследований, который может потребоваться для оценки сердечно-сосудистой системы.

Еще в 1990-х гг. было высказано предположение, что интубация трахеи у всей группы больных сахарным диабетом более сложна, что связано с изменениями тканей верхних дыхательных путей на фоне высоких концентраций глюкозы. В одном из исследований частота трудной интубации в этой популяции пациентов составила 31%. В последующем в крупном исследовании клиники Мейо (Mayo) был проведен анализ протоколов анестезий 150 пациентов с сахарным диабетом, оперированных под общей анестезией с интубацией трахеи. Было показано незначительное увеличение частоты случаев «затрудненной визуализации» структур дыхательных путей.[139] Halpern с соавт.[140] доложил только об одном случае трудной интубации в группе 130 пациентов с трансплантацией поджелудочной железы. Судя по всему, наличие сахарного диабета у пациента на протяжении длительного периода времени само по себе не способствует возникновению проблем при интубации трахеи, хотя и выступает в качестве дополнительного фактора риска при наличии других признаков трудных дыхательных путей.

Интраоперационное ведение

Так как трансплантация поджелудочной железы – достаточно длительное и кропотливое с хирургической точки зрения вмешательство, для выполнения которого необходим обширный хирургический доступ, то методом выбора анестезиологического пособия в данном случае является эндотрахеальная анестезия с использованием мышечных релаксантов. Учитывая выраженную послеоперационную боль из-за высокой травматичности операции, установка эпидурального катетера для послеоперационного обезболивания может быть оправдана. С другой стороны, первоочередной целью является сохранение висцеральной перфузии трансплантированного органа, в связи с чем некоторые центры предпочитают отложить установку эпидурального катетера.

Так как поджелудочная железа является довольно иммуногенным органом, для предотвращения потери трансплантата нужна серьезная иммуносупрессивная терапия. Обычно первая доза иммуносупрессанта назначается интраоперационно анестезиологом. Важно, чтобы необходимые препараты были в наличии в операционной и назначались в корректной дозе.

Интраоперационно требуется стандартный мониторинг (ЭКГ, неинвазивное АД, пульсоксиметрия, газовый мониторинг), дополненный инвазивным мониторингом артериального давления и ЦВД. Артериальная линия необходима для более тщательного контроля за артериальным давлением и позволяет осуществлять забор артериальной крови для анализа газового состава, уровня глюкозы и электролитов. Постановка центрального венозного катетера позволяет контролировать давление наполнения сердца и вводить препараты в центральный кровоток.

В силу частой дисфункции вегетативной нервной системы у пациентов с диабетом нередко наблюдаются явления гастропареза с большим остаточным объемом желудка. Риск аспирации даже больше, если пациент имеет терминальную стадию и уремию. Следует назначить жидкий антацид и во время быстрой последовательной индукции осуществлять давление на перстневидный хрящ.

Пациенты с дисфункцией автономной нервной системы не имеют повышенного риска развития выраженной депрессии сердечно-сосудистой деятельности во время индукции анестезии. В исследовании, проведенном на пациентах с уремией, которым выполнялась трансплантация почки, было продемонстрировало, что у пациентов с сахарным диабетом и нарушением функционирования автономной нервной системы гемодинамический ответ на индукцию был таким же, как у пациентов без диабета.[141] Наибольшая гемодинамическая стабильность, вероятно, достигается при использовании техники сбалансированной анестезии. Как и в случае трансплантации почки, при трансплантации поджелудочной железы необходимо поддерживать адекватное артериальное давление для обеспечения хорошей перфузии трансплантируемого органа.

Один из самых сложных аспектов интраоперационного ведения пациента во время трансплантации поджелудочной железы – это определение вида и количества назначаемых инфузионных растворов. С хирургической точки зрения, предпочтительнее использовать коллоиды, а не большой объем кристаллоидных растворов. Несмотря на отсутствие контролируемых исследований по этому вопросу, представляется, что отек поджелудочной железы менее выражен при применении коллоидов.

При выполнении подобного вмешательства важна адекватная мышечная релаксация. Выбор релаксанта для одномоментной трансплантации поджелудочной железы с почкой должен базироваться на принципах, изложенных ранее для трансплантации почки. Учитывая продолжительность данной операции, для надлежащего уровня блока и адекватной его обратимости как нельзя лучше подходит продленная инфузия цисатракурия. Альтернативным вариантом, позволяющим достигнуть превосходного уровня блока, является дробное введение векурония с использованием TOF-мониторинга нейромышечной проводимости.[105] В случае выполнения изолированной или последовательной трансплантации поджелудочной железы при сохраненной адекватной почечной функции возможно использование любого недеполяризующего миорелаксанта со средней длительностью действия.

Крайне важно интраоперационно контролировать уровень глюкозы для предотвращения развития кетоацидоза у пациентов с повышенной секрецией контринсулярных гормонов, а также для оценки функции трансплантируемого органа. До снятия зажимов с поджелудочной железы уровень глюкозы проверяют каждый час. Гипергликемия может вызвать угнетение иммунной системы и ухудшить заживление послеоперационной раны. Кроме того, в случае ишемии головного мозга гипергликемия увеличивает риск развития неврологического дефицита.[142] После реперфузии контроль уровня глюкозы должен осуществляться каждые полчаса. Обычно после реперфузии концентрация глюкозы снижается каждый час на 2,8 *ммоль/л*.

В группе пациентов с инсулинозависимым диабетом второго типа было проведено рандомизированное иссле-

дование, которое сравнило эффективность назначения продленной инфузии глюкозы с инсулином и прерывистое применение инсулина при проведении хирургических вмешательств. Лишь незначительная разница была обнаружена в способности обеих методик контролировать интраоперационный и послеоперационный уровни глюкозы и метаболизм.[143] Уровень глюкозы в крови представляется более важным, нежели методы его регулирования и контроля.

Послеоперационное ведение

Успешная трансплантация поджелудочной железы обычно приводит к резкому снижению потребности в инсулине. Необходим тщательный контроль глюкозы в палате пробуждения или в отделении интенсивной терапии, чтобы избежать гипогликемии (см. Гл. 92). В случае одномоментной трансплантации поджелудочной железы с почкой нужно следить за объемом диуреза, чтобы не пропустить обратимое сдавление трансплантата.

Анестезиологическое пособие у пациентов, перенесших трансплантацию поджелудочной железы

Хирургические осложнения не редкость после такой сложной операции, и выполнение одной или нескольких релапаротомий часто требуется в послеоперационном периоде. При хорошем функционировании трансплантата поджелудочной железы уровень глюкозы приходит в норму в течение нескольких дней. В периоперационном периоде в отношении проблем со стороны сердечно-сосудистой системы применяются те же принципы ведения, что и до трансплантации.

Трансплантация печени

В США в 2007 г. количество выполненных трансплантаций печени незначительно уменьшилось по сравнению с 2006 г.: с 6650 до 6494. В 2007 г., согласно данным Eurotransplant, в состав которого входят трансплантационнные центры семи стран Центральной Европы, было проведено 1559 трансплантаций печени. В Соединенных Штатах на начало 2008 г. в листе ожидания на трансплантацию печени состояло 17200 человек; ежегодно от 1600 до 1800 пациентов, находящихся в листе ожидания, умирает, так и не дождавшись органа. В среднем по США трехлетняя выживаемость превышает 75%.[144] Эта цифра подчеркивает тот факт, что трансплантация печени не должна рассматриваться в качестве экспериментального метода лечения, а является методом выбора для пациентов с терминальной стадией печеночной недостаточности.

Возрастающее несоответствие между количеством доступных органов и числом пациентов в листе ожидания сделали поиск альтернативы трансплантации целого органа от умершего донора высшим приоритетом. Это несоответствие будет увеличиваться в связи с тем, что цирроз печени разовьется у 25-30% из 4 *млн* американцев с вирусным гепатитом С.[145,146] Рецидив болезни в трансплантированной печени, в частности гепатита С, влечет необходимость выполнения в будущем ретрансплантации и еще больше усугубляет острый дефицит донорских органов.[147] По данным UNOS за последнее десятилетие отдаленная выживаемость трансплантата не улучшилась. Это наблюдение можно объяснить возросшим числом пациентов с вирусным гепатитом С или имеющих антитела к этому вирусу.[148] Проблема нехватки донорских органов может быть решена путем оптимизации механизмов распределения органов и увеличения донорского пула за счет использования живых доноров или доноров с расширенными критериями.

Комбинированная трансплантация печени и почки выполняется довольно редко и составляет незначительную часть всех трансплантаций органов брюшной полости. У пациентов с циррозом печени патология почек может быть вызвана первичным поражением почек, гепаторенальным синдромом или острым канальцевым некрозом.[149] В настоящее время нет единого мнения по поводу того, кому показано выполнение комбинированной трансплантации. Это обусловлено дефицитом донорских органов и худшей выживаемостью реципиента и трансплантата по сравнению с трансплантацией только одного органа – печени или почки. Следует тщательно подходить к подбору реципиентов на комбинированную трансплантацию и выполнять ее у гемодинамически стабильных пациентов с первичным поражением обоих органов.[149]

Подбор органов и их распределение

Система групп крови АВО является главным иммунологическим барьером в трансплантологии[150] и наиболее важным в трансплантации печени. Распределение четырех групп крови по системе АВО среди доноров и реципиентов неравномерно. Совпадение по группам крови имеет решающее значение в распределении донорских органов. Исходя из соответствия по группам крови донор и реципиент могут быть: идентичны (например, донор с группой крови А и реципиент с группой крови А), совместимы (например, донор с группой крови О и реципиент с группой крови А) и несовместимы (например, донор с группой крови А и реципиент с группой крови О).[151] Предпочтительнее выполнять трансплантацию среди идентичных пар, так как выживаемость реципиента и трансплантата в этом случае выше, чем среди совместимых пар. В отдельных случаях, таких как фульминантная печеночная недостаточность или при резком ухудшении хронической болезни печени, возможно проведение трансплантации печени от донора, несовместимого с реципиентом по группе крови. Выживаемость трансплантатов от несовместимых доноров хуже, чем от идентичных, однако приемлимая выживаемость может быть достигнута за счет выполнения в последующем ретрансплантации.

Политика распределения донорских органов отличается между странами. В США печень от донора со смертью мозга распределяется среди всех потенциальных реципиентов, находящихся в общенациональном регистре. Напротив, в некоторых европейских странах донорский орган первично распределяется не среди пациентов, а среди трансплантационных центров. В последующем эти центры уже сами определяют наиболее подходящего кандидата. Независимо от способа распределения донорских органов, реципиенты должны быть тщательно обследованы на наличие показаний и противопоказаний к трансплантации печени.

В последние годы увеличилось число заболеваний, поддающихся лечению при помощи трансплантации печени. Несмотря на региональные различия, основной причиной терминальной стадии печеночной недостаточ-

ности является хронический вирусный гепатит С, по поводу которого выполняется до 40% всех трансплантаций печени, особенно в США. Причины хронических болезней печени могут быть классифицированы следующим образом: (1) нехолестатические (например, алкоголь, гепатиты А, В и С), (2) холестатические (например, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит), (3) нарушения метаболизма (например, болезнь Коновалова-Вильсона) и (4) некоторые случаи гепатоцеллюлярной карциномы, часто ассоциированной с гепатитами В или С. Фульминантная печеночная недостаточность может быть вызвана приемом лекарств (например, передозировка парацетамола, идиосинкразия), употреблением в пищу ядовитых грибов или трав или быть следствием острого вирусного гепатита.[152,153]

Причины отказа в трансплантации печени могут варьировать в зависимости от накопленного опыта. Трансплантация печени относится к числу наиболее травматичных хирургических вмешательств. Выраженное атеросклеротическое поражение коронарных сосудов, сердечная недостаточность, умеренная или тяжелая легочная гипертензия считаются противопоказаниями к трансплантации печени. Проведение трансплантации печени не показано на фоне неконтролируемой инфекции или сепсиса. Положительный тест на ВИЧ-инфекцию при отсутствии клинических проявлений синдрома приобретенного иммунодефицита не исключает возможности выполнения операции. В последней серии клинических наблюдений сообщается о хороших результатах трансплантации печени и почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией.[1] Распространенные злокачественные новообразования печени или ее метастатическое поражение, как правило, являются противопоказаниями, равно как неконтролируемое и документально подтвержденное значительное повышение внутричерепного давления при фульминантной печеночной недостаточности. Психосоциальные факторы, такие как активное злоупотребление алкоголем или отсутствие необходимой социальной поддержки, могут явиться препятствием для рассмотрения пациента в качестве кандидата на трансплантацию. Пожилой возраст сам по себе не должен являться причиной отказа в операции. С каждым годом увеличивается количество трансплантаций печени, выполняемых пациентам старше 65 лет.

В прошлом для оценки тяжести поражения печени у пациентов с терминальной стадией печеночной недостаточности широко использовалась классификация Чайлд-Туркотта-Пью. До начала 2002 г. в Соединенных Штатах эта классификация совместно со статусом ургентности UNOS являлась главным определяющим фактором при выборе реципиента. Из-за проблем с оптимальным распределением донорских органов, обусловленных недостатками классификации Чайлд-Туркотта-Пью, в США для взрослых пациентов была внедрена специальная шкала – модель терминальной стадии печеночной недостаточности (Model for End-stage Liver Disease, MELD).[154,155] Необходимость в новой шкале возникла в результате осознания того факта, что предыдущая система распределения органов, основанная на оценке тяжести поражения печени по классификации Чайлд-Туркотта-Пью и длительности нахождения в листе ожидания, не гарантировала, что орган будет трансплантирован наиболее тяжелому реципиенту с наивысшим риском летальности без операции.

Шкала риска MELD представляет собой математическую формулу, в которую входят следующие параметры:

1. Креатинин (для взрослых пациентов, получающих диализ не реже двух раз в неделю, уровень креатинина автоматически принимается равным 353 *мкмоль/л*)
2. Билирубин
3. Международное нормализованное отношение (МНО)

В оригинальной формуле MELD каждому из трех параметров присвоен свой взвешивающий коэффициент, а креатинин и билирубин выражены в *мг/дл*. В результате вычислений получают числовое значение. Большинство пациентов, находящихся в листе ожидания, имеют от 11 до 20 баллов по шкале MELD.[144] Первоначально эта шкала была разработана для прогнозирования риска смерти у пациентов с печеночной недостаточностью после выполнения им трансъюгулярного интрапеченочного портосистемного шунтирования (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt, TIPS).[156] Медиана выживаемости после TIPS у пациентов, имеющих 18 и более баллов, составляет три месяца и меньше. Шкала MELD оказалась точнее классификации Чайлд-Туркотта-Пью в прогнозировании выживаемости.[156]

Чтобы сделать систему оценки как можно более справедливой, был предложен ряд поправок. Гепатоцеллюлярная карцинома может вызвать такое поражение печени, при котором трансплантация будет противопоказана еще до того, как повлияет на параметры, входящие в математическую формулу MELD. Правилами UNOS установлено, что пациентам с гепатоцеллюлярной карциномой присваивается такое количество баллов по шкале MELD, которое отражает риск смерти от быстрого прогрессирования болезни.[157,158] В некоторых исследованиях показано, что концентрация натрия должна быть добавлена в математическую формулу шкалы MELD для повышения точности прогноза выживаемости. Наконец, был регламентирован механизм пересмотра текущей классификации, и в настоящее время она является предметом постоянного наблюдения и коррекции. Тем не менее анализ полученных данных свидетельствует о том, что оценка тяжести состояния по шкале MELD лучше коррелирует с однолетней выживаемостью пациентов, чем статус ургентности операции по критериям UNOS.[159]

Патофизиология терминальной стадии печеночной недостаточности

Несмотря на разнообразие заболеваний, приводящих к терминальной стадии печеночной недостаточности, по мере прогрессирования основного процесса патофизиологические изменения приобретают сходные черты. Эти изменения затрагивают практически все органы и системы. Следовательно, важно проводить общее обследование пациента для оценки всех систем и органов. Большинство осложнений в терминальной стадии печеночной недостаточности являются следствием портальной гипертензии, которая определяется как увеличение давления в воротной вене выше 10-12 *мм рт. ст.*[160] В основе патогенеза портальной гипертензии лежит повышение внутрипеченочного сосудистого сопротивления в результате цирротических изменений в паренхиме печени и гипердинамический тип кровообращения в ответ на системную вазодилатацию и, возможно, увеличение объема циркулирующей крови.[161]

В настоящий момент нет единого мнения по поводу того, увеличен или снижен объем внутрисосудистой жид-

кости у пациентов с терминальной стадией печеночной недостаточности. На поздних этапах заболевания нарушения водного баланса, в частности, нарушение регуляции объема внеклеточной жидкости и баланса электролитов клинически проявляются в виде асцита, скоплений жидкости в плевральных полостях, отеков.[162] Изменения висцерального и почечного кровотока могут приводить к задержке натрия и воды. Такие электролитные расстройства, как гипо- или гипернатриемия наблюдаются довольно часто и обусловлены нарушением волемического статуса и задержкой натрия.[163] Почечная дисфункция и применение диуретиков могут вызывать гипер- или гипокалиемию наряду с гипомагнеземией.

При хронических заболеваниях печени изменения в центральной нервной системе проявляются в виде печеночной энцефалопатии, степень тяжести которой может существенно варьировать среди пациентов.[164,165] Часто проводят мониторинг содержания аммиака в крови, но, похоже, концентрация аммиака плохо коррелирует со степенью печеночной энцефалопатии. У пациентов с острой печеночной недостаточностью вследствие отека головного мозга развивается внутричерепная гипертензия. Важное значение имеют проведение тщательного неврологического обследования и точное измерение внутричерепного давления (ВЧД), так как длительная плохо контролируемая внутричерепная гипертензия является противопоказанием к трансплантации печени. Нет единого мнения, превышает ли польза от установки датчика для мониторирования ВЧД риск развития угрожающего жизни кровотечения во время его установки.[166] Американская исследовательская группа по острой печеночной недостаточности (ALFSG) рекомендует, помимо общепринятых мер, поэтапный подход в лечении внутричерепной гипертензии. При повышении ВЧД выше 25 *мм рт. ст.* следует начинать осмотическую терапию, при этом поддерживать концентрацию натрия в крови в пределах нормы. Гипертонический раствор хлорида натрия может быть использован вместо маннитола. В качестве дополнения к основной терапии следует рассмотреть вопрос об умеренной гипотермии, назначении антибиотиков широкого спектра действия и барбитуровой коме. Однако убедительных данных, подтверждающих эффективность такого подхода, нет.[167]

В исследованиях было показано, что применение рециркулирующей системы молекулярных адсорбентов (MARS) совместно со стандартной терапией внутричерепной гипертензии позволяет снизить ВЧД и улучшить церебральное перфузионное давление.[168] Разработанный в качестве метода заместительной печеночной терапии для пациентов с острой печеночной недостаточностью и острой декомпенсацией хронической,[169] MARS позволяет повысить системное сосудистое сопротивление и среднее артериальное давление.[170] Предположительно, именно с улучшением перфузии органов связано снижение летальности.[171,172] Убедительных данных об увеличении выживаемости пациентов, которым проводилась MARS-терапия, не получено. В основе данного метода лежит диализ через импрегнированную альбумином мембрану, который позволяет удалить связанные с альбумином токсины. В последующем диализат дополнительно очищается при прохождении через активированный уголь и анионно-обменную смолу.[173]

У пациентов на поздних стадиях заболеваний печени сердечно-сосудистая система претерпевает значительные изменения, которые приводят к формированию гипердинамического типа кровообращения. Как правило, системное сосудистое сопротивление снижено, частота сердечных сокращений повышена, артериальное давление в норме или незначительно снижено.[174] Такая перестройка гемодинамики влечет повышение сердечного выброса до супранормальных значений у пациентов с терминальной стадией печеночной недостаточности в том случае, если они не принимают β-блокаторы для профилактики кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. Надо помнить, что иногда относительное снижение сократительной функции сердца может быть обусловлено цирротической кардиомиопатией, алкогольной кардиомиопатией или инфильтративным поражением миокарда при нераспознанном гемохроматозе.[175,176] Диастолическая дисфункция левого желудочка встречается чаще, чем ранее предполагалось. В недавнем исследовании было показано широкое распространение факторов риска атеросклеротического поражения сосудов у кандидатов на трансплантацию, при этом у 26% имелись признаки умеренной или выраженной ишемической болезни сердца. Наиболее тяжелые поражения сердца были выявлены у пожилых мужчин с такими факторами риска, как артериальная гипертензия и сахарный диабет.[177] Эти данные отражают современную тенденцию в принятии в лист ожидания возрастных пациентов с сопутствующими заболеваниями. В целом, ожидается, что все большему количеству пациентов с ишемической болезнью сердца и стентированием коронарных артерий в анамнезе будет выполняться трансплантация печени. В отдельных случаях трансплантацию печени комбинируют с одновременной кардиохирургической операцией.

Изменения, происходящие у пациентов с терминальной стадией печеночной недостаточности, затрагивают и дыхательную систему. При этом различают два патофизиологических синдрома: гепатопульмональный и портопульмональный. Основной находкой при гепатопульмональном синдроме является снижение оксигенации (PaO_2 < 70 *мм рт. ст.* или PAO_2-PaO_2 градиент > 20 *мм рт. ст.* при дыхании атмосферным воздухом) вследствие расширения легочных сосудов. Отличительная черта этого синдрома – шунтирование крови в легких.[178,179] Для пациентов с гепатопульмональным синдромом характерно изменение сатурации крови при перемене положения тела из горизонтального в вертикальное. Ортодеоксия может быть подсказкой врачу о наличии у пациента гепатопульмонального синдрома.

Гепатопульмональный синдром является независимым фактором риска летальности и служит показанием к трансплантации печени. Часто, но не всегда, этот синдром спонтанно разрешается спустя месяцы после трансплантации печени.[180] Прогноз в отношении долговременной выживаемости после трансплантации печени благоприятный, хотя в одном небольшом исследовании отмечалось повышение летальности.[181]

Несколько иначе обстоит ситуация с таким довольно редким осложнением портальной гипертензии, как портопульмональная гипертензия,[182] которая может усугубиться после трансплантации печени. Среди пациентов с заболеваниями печени патология дыхательной системы встречается чаще, чем среди здоровых.[183] Хотя основой этиологии портопульмональной гипертензии считали цирроз печени, похоже, что единственным предрасполагающим фактором ее развития является портальная гипертензия. Считается, что у пациентов имеется портопульмональная гипертензия, если они отвечают трем следующим критериям: (1) среднее давление в легочной артерии выше 25 *мм рт. ст.*, (2) легочное сосудистое сопротивление больше 240 *дин. с/см*^{5} и (3) давление

заклинивания легочных капилляров менее 15 *мм рт. ст.* при наличии портальной гипертензии.[184] Следует с осторожностью интерпретировать гемодинамические показатели, входящие в критерии портопульмональной гипертензии, так как на результат их измерения может влиять гипердинамический тип кровообращения, имеющийся у пациентов с заболеваниями печени[178]. Портопульмональная гипертензия может быстро прогрессировать и на поздних стадиях сопряжена с высоким риском периоперационных осложнений и высокой летальностью. Лекарственные препараты, назначаемые при первичной легочной гипертензии, не связанной с болезнью печени, используются и для лечения портопульмональной гипертензии, однако результаты терапии неоднозначны.[185-188]

У многих пациентов с терминальной стадией печеночной недостаточности имеется почечная дисфункция. Рассчитанная скорость клубочковой фильтрации обычно завышает истинную. Как правило, почечная дисфункция является результатом первичных заболеваний почек, острого канальцевого некроза или гепаторенального синдрома. Гепаторенальный синдром развивается на поздних стадиях болезни печени при отсутствии других причин почечной дисфункции, таких как гиповолемия, токсическое действие лекарств, первичные болезни почек. Различают два типа гепаторенального синдрома. Тип I характеризуется быстрым прогрессированием в течение недель и связан с высокой летальностью.[189,190] Функция почек может восстанавливаться спонтанно после улучшения функции печени или после трансплантации печени. Тип I чаще всего наблюдается у пациентов с острой печеночной недостаточностью, алкогольным гепатитом или острой декомпенсацией хронической болезни печени. Тип II характеризуется медленным прогрессированием и встречается в основном у пациентов, которые становятся резистентными к терапии диуретиками.

У пациентов со спонтанным бактериальным перитонитом имеется высокий риск почечной недостаточности. Спонтанный бактериальный перитонит является самой частой причиной почечной недостаточности у пациентов с циррозом печени.[190] Полагают, что в основе развития гепаторенального синдрома лежит сочетание обратимой почечной вазоконстрикции в структурно неизмененных почках и нарушение баланса между факторами, вызывающими вазоконстрикцию и вазодилатацию.[190] Степень предоперационной почечной дисфункции коррелирует с послеоперационной летальностью.[149,191] Такая зависимость наблюдается в основном у тех пациентов, кому выполняется трансплантация от умершего донора только печени, а не комбинированная трансплантация печени и почки.[192]

У пациентов с терминальной стадией печеночной недостаточности, которым выполняется трансплантация печени, имеются разнообразные нарушения гемостаза. Эти изменения могут быть обусловлены как предоперационными расстройствами свертывающей системы, так и самой операцией. Уровни прокоагулянтных (факторов свертывания II, V, VII, IX, X) и антикоагулянтных факторов (протеинов C и S, антитромбина III) снижены у большинства пациентов с терминальной стадией печеночной недостаточности.[193-195] Тромбоцитопения вследствие гиперспленизма, дисфункция тромбоцитов и расстройства фибринолитической системы (снижение уровня плазминогена, α_2-антиплазмина, фактора XIII и повышение концентрации в плазме тканевого активатора плазминогена) часто наблюдаются в периоперационном периоде.[196] Несмотря на то, что в терминальной стадии печеночной недостаточности повышен риск кровотечения, тромботические осложнения, например, тромбоз воротной вены, также встречаются среди этой категории пациентов. Описано несколько случаев и даже серий наблюдений интраоперационного образования тромбов в сердце и легочных сосудах.[197-201] Часто формирование тромбов происходило одновременно с назначением антифибринолитических препаратов, таких как апротинин или аминокапроновая кислота. Однозначно сказать о наличии причинно-следственной связи между назначением антифибринолитических средств и тромботическими осложнениями невозможно из-за небольшого числа случаев и отсутствия крупных исследований с контрольной группой.

Операция трансплантации печени

Обычно в операции по трансплантации печени выделяют три этапа: (1) этап диссекции, включающий в себя рассечение спаек и мобилизацию печени, (2) беспеченочный этап, состоящий из удаления нативной печени и имплантации печени донора и (3) реперфузионный этап (этап новой печени), во время которого заканчивают наложение анастомозов, выполняют хирургический гемостаз и ушивают операционную рану. Ниже будут приведены особенности каждого из этапов.

Предоперационная оценка и ведение

Пациенты, являющиеся кандидатами на трансплантацию печени, до операции должны пройти тщательное обследование и осмотр целого ряда врачей-специалистов (см. Гл. 34 и 35). Предоперационный осмотр обычно происходит не за один этап и занимает по времени от нескольких недель до нескольких месяцев. Патофизиологические изменения, указанные ранее в этой главе, должны быть выявлены и представлены для решения. Все больше пациентов поступает на трансплантацию печени из дома, поэтому часто между последним осмотром или обследованием и операцией проходит много времени. Все случаи трансплантации печени должны рассматриваться как экстренные, за исключением трансплантации от родственного донора.

Важно каждый раз проводить детальное обследование и акцентировать внимание на тех изменениях, которые произошли с момента предыдущего осмотра. Большое значение имеет промежуток времени между последними диагностическими тестами и операцией. Пациенты могут ожидать трансплантации печени в течение нескольких лет, поэтому результаты предыдущих обследований не отражают ни прогрессирования заболевания, которое произошло за период ожидания, ни вновь появившихся болезней иных органов. Одновременно следует оценивать данные диагностических тестов (т.е. эхокардиографии, катетеризации камер сердца, исследования функции легких, исследования функции почек), выполненных во время подготовки к трансплантации печени, и любые свежие записи врачей-специалистов. В случае наличия у пациента легочной гипертензии двухмерная эхокардиография является чувствительным методом диагностики портопульмональной гипертензии. Однако, учитывая низкую прогностическую ценность положительного результата при эхокардиографии, для подтверждения портопульмональной гипертензии рекомендуется произвести катетеризацию правых отделов сердца.[202]

Большинство тестов, вероятно, покажет, что либо пациент готов к операции и не нуждается в дополнительной медикаментозной терапии, либо требуется лечение до трансплантации печени (например, коррекция умеренной легочной гипертензии перед трансплантацией). Необходимо знать и иметь документальное подтверждение результатов предоперационных тестов, так как они диктуют некоторые особенности периоперационного ведения пациента. Так, признаки умеренной легочной гипертензии по данным эхокардиографии у пациента, которому ранее не выполнялась катетеризация полостей сердца, могут служить основанием для установки катетера в легочную артерию и мониторирования давления в ней еще до разреза кожи. В идеале катетеризация легочной артерии должна быть произведена в отделении интенсивной терапии перед транспортировкой пациента в операционную. И наоборот, катетеризация правых отделов сердца непосредственно перед операцией и отсутствие по ее данным легочной гипертензии может позволить избежать ненужного использования катетера в легочной артерии в периоперационном периоде.

Предоперационная почечная дисфункция является независимым фактором риска развития послеоперационных осложнений и летальности после трансплантации печени.[191] Следует регулярно оценивать функцию почек, так как пограничная функция при предыдущем обследовании может ухудшиться вплоть до почечной недостаточности, что влечет за собой необходимость использования во время операции продленной вено-венозной гемофильтрации или диализа[203] или даже выполнения комбинированной трансплантации печени и почки. Также важно непосредственно перед операцией проводить скрининг на наличие любых новых инфекций, поскольку вновь выявленная или неконтролируемая инфекция могут потребовать отложить проведение хирургического вмешательства.[204]

Интраоперационное ведение

Интенсивность интраоперационного использования ресурсов и персонала широко варьирует между центрами трансплантации печени и зависит от устоявшихся методов работы, нагрузки, опыта персонала. В отличие от других операций принципы ведения пациентов во время трансплантации печени не стандартизованы. С целью гемодинамического мониторинга может использоваться катетер в легочной артерии, транспищеводная эхокардиография или просто измерение центрального венозного давления. Нет единства и в применении оборудования для быстрой инфузии, равно как и вено-венозного обхода в беспеченочный период. По данным опроса 62 трансплантационных центров в США, проведенного Schumann, катетер в легочной артерии был использован в 30% случаев, транспищеводная эхокардиография – в 11,1%, а вено-венозный обход – почти в половине трансплантаций печени у взрослых. По мере накопления опыта отмечается тенденция к уменьшению числа катетеризаций легочной артерии и снижению потребности в вено-венозном обходе.[205] Обобщенные рекомендации в отношении рационального применения оборудования трудно сделать, что обусловлено многими факторами. В последнее время транспищеводная эхокардиография стала шире использоваться для оценки волемического статуса, функции сердца и диагностики ряда интраоперационных осложнений (например, эмболии легочной артерии).

Важное значение имеет тесное взаимодействие с отделением переливания крови. Следует внедрить стандартный протокол с указанием необходимой подготовки компонентов. Продукты крови могут включать 10 доз эритроцитарной массы и 10 доз свежезамороженной плазмы, доставленных непосредственно в операционную, и 4 дозы тромбоконцентрата, зарезервированного и доступного в случае необходимости. Из-за возможного большого объема инфузионно-трансфузионной терапии разумно вести учет вводимых растворов и результатов лабораторных исследований на разных листах, что позволяет повысить точность ведения документации и облегчает анализ и выявление тенденций. Периодичность забора проб крови для лабораторного исследования определяется исходя из клинической ситуации, этапа и длительности операции и опыта трансплантационной команды.

Большинство пациентов поступают в операционную уже с венозным доступом, который может быть использован для индукции анестезии. Использование эпидурального катетера не рекомендуется при этом хирургическом вмешательстве, так как предоперационные нарушения гемостаза могут длительно сохраняться и в послеоперационом периоде. Как правило, нет необходимости в установке артериального катетера для измерения инвазивного давления или центрального венозного катетера/катетера в легочную артерию до индукции анестезии. Многие реципиенты принимают неселективные β-блокаторы для профилактики желудочно-кишечных кровотечений (например, из варикозно расширенных вен пищевода). Индукция анестезии у этой категории больных проходит более гладко.

У большинства пациентов сохранена функция сердца и отсутствует артериальная или легочная гипертензия. Индукция анестезии может быть проведена при помощи таких внутривенных анестетиков, как пропофол, тиопентал или этомидат, с использованием опиоидов или без них, с мышечными релаксантами короткой или средней продолжительности действия.

Терминальная стадия печеночной недостаточности приводит к нарушению печеночного кровотока, снижению биотрансформации некоторых лекарств, гипоальбуминемии, изменению объема распределения.[174] В ряде исследований у пациентов с циррозом печени показано изменение фармакокинетики и фармакодинамики препаратов, обычно используемых для анестезии, в том числе недеполяризующих миорелаксантов и бензодиазепинов. Сложно экстраполировать эти данные на интраоперационное ведение из-за быстро меняющейся ситуации во время операции (т.е. беспеченочный период, массивная кровопотеря, гипотермия). Самое главное, на определенном этапе имплантируется новая функционирующая печень, что сильно затрудняет интерпретацию результатов исследований по изучению фармакокинетики и фармакодинамики. Большинство работ направлено на изучение влияния какого-то одного фактора, например, беспеченочного этапа или холодовой консервации печени, на метаболизм лекарств. Эти исследования привели к выводу, что у таких препаратов, как суфентанил и пропофол, имеется внепеченочный путь метаболизма.[206]

Исходя из имеющихся знаний, для трансплантации печени разумно выбрать цисатракурий или атракурий, но не векуроний, в качестве мышечного релаксанта. При заболеваниях печени нарушается фармакокинетика и фармакодинамика векурония, при этом скорость распада цисатракурия и атракурия не зависит от функции печени.[207] Миорелаксанты использовались и для оценки функции имплантированной печени.[208-211] Тем не менее при трансплантации печени успешно применялись все недеполяризующие миорелаксанты при условии осуществления мониторинга нейромышечной проводимости.

Также при трансплантации печени использовались различные опиоиды, такие как фентанил, суфентанил, альфентанил и ремифентанил. У многих пациентов оправдано выполнение быстрой последовательной или модифицированной быстрой последовательной индукции из-за выраженного асцита или замедленной эвакуации содержимого из желудка. Гипотензия после индукции может быть следствием очень низкого системного сосудистого сопротивления и относительной гиповолемии, характерных для этой категории пациентов. Обычно гипотензия поддается коррекции при помощи небольших доз вазоконстрикторов (например, фенилэфрина). За исключением галотана при трансплантации печени можно использовать любые ингаляционные анестетики. Наиболее часто используются изофлуран и десфлуран.

Следует рассмотреть вопрос о коррекции тяжелой коагулопатии перед канюляцией сосудов, а применение ультразвуковой навигации может помочь при катетеризации центральных вен, однако общепринятые рекомендации отсутствуют. Сосудистые доступы должны включать катетер в лучевой артерии для инвазивного мониторинга давления и два-три венозных катетера большого диаметра, в идеале включающих и катетер для быстрой инфузии. Выбор мониторинга гемодинамики определяется принятой в данном госпитале практикой. При наличии или подозрении на легочную гипертензию следует установить катетер в легочную артерию и измерить давление еще до индукции анестезии или до начала операции. При впервые выявленной легочной гипертензии умеренной или тяжелой степени необходимо отменить операцию. Такие пациенты повторно вносятся в лист ожидания после того, как будет получен эффект от медикаментозной терапии. Сам по себе диагноз легочной гипертензии не означает, что больному должно быть отказано в операции, в которой он нуждается.

Орогастральный/назогастральный зонд устанавливается для декомпрессии желудка и улучшения условий для работы хирургов. Это важно во время этапа диссекции и еще более важно во время беспеченочного периода, когда накладываются сосудистые анастомозы. Часто пациенты имеют выраженную коагулопатию, и постановка назогастрального зонда может вызвать серьезное кровотечение. В редких случаях во время трансплантации печени развивается неконтролируемое кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, что требует установки миннесотского зонда или зонда Сенгстакена-Блэкмора.

До разреза кожи следует ввести антибиотики и иммуносупрессанты (например, стероиды). В каждом центре могут быть свои особенности иммуносупрессивной терапии, поэтому важно уточнить схему до операции.

В течение операции следует поддерживать нормотермию у пациента. Большое хирургичекое поле в сочетании с длительностью вмешательства, значительный объем инфузионной терапии, имплантация холодного органа способствуют развитию гипотермии, которая усугубляет коагулопатию и нарушает метаболизм лекарств. Гипотермия также может препятствовать экстубации в конце операции. У всех пациентов необходимо использовать согревающие одеяла с конвекционным обогревом, а инфузия должна проводиться через устройство для подогревания растворов.

Нет единой общепринятой схемы поддержания анестезии. Сбалансированная анестезия с использованием ингаляционного анестетика в кислородно-воздушной смеси в сочетании с опиоидами позволяет достичь стабильной гемодинамики во время операции. Комбинация опиоидов с бензодиазепинами и тотальная внутривенная анестезия пропофолом также применялись при трансплантации печени. Закись азота не должна использоваться, чтобы избежать растяжения кишечника, а также потому, что в некоторых (не всегда предсказуемых) случаях в конце операции выполняется холедохоеюноанастомоз на выключенной по Ру петле тощей кишки.

Выраженные нарушения свертывающей системы, кровопотеря, электролитные и метаболические расстройства требуют частого проведения во время операции лабораторного контроля. Измерение газов в артериальной крови, уровня глюкозы и электролитов (натрия, калия и ионизированного кальция), гематокрита является рутиной в большинстве трансплатационных центров. Мониторирование газов и кислотно-основного состояния в артериальной крови позволяет оценить оксигенацию, дефицит оснований и уровень лактата. Уменьшение дефицита оснований и снижение концентрации лактата могут быть косвеннными признаками адекватной работы донорской печени.

Часто у пациентов с терминальной стадией печеночной недостаточности нарушено взаимодействие глюкоза-инсулин. В отличие от больных с острой печеночной недостаточностью, у которых может быть гипогликемия, при хронической печеночной недостаточности нарушается опосредованное инсулином поступление глюкозы в клетку. Во время трансплантации печени ухудшается метаболизм глюкозы и имеется тенденция к гипергликемии, что особенно заметно после реперфузии. Несколько механизмов могут быть вовлечены в процесс, включая усиленный гликогенолиз в донорской печени, снижение потребления глюкозы и инсулинорезистентность.[163,212]

Важное значение имеет тщательный контроль за электролитным составом крови. Гиперкалиемия/гипокалиемия могут быть следствием почечной дисфункции и массивных трансфузий или агрессивной терапии диуретиками.[213] При терминальной стадии печеночной недостаточности часто наблюдается гипонатриемия, но следует избегать быстрой ее коррекции в периоперационном периоде из-за риска развития центрального понтинного миелинолиза. Концентрация ионизированного кальция значительно снижается во время трансплантации печени, особенно на этапе диссекции и в беспеченочном периоде.[163] Экзогенное поступление цитрата при трансфузии продуктов крови, а также снижение способности поврежденной печени метаболизировать цитрат приводят к выраженной гипокальциемии, что часто требует введения препаратов кальция. Дефицит ионизированного кальция может быть одинаково успешно устранен при помощи как хлорида кальция, так и глюконата кальция.[214] После реперфузии с началом функционирования новой печени восстанавливается гомеостаз кальция, и потребность в его введении исчезает.

Среди трансплантационных центров нет единства в отношении мониторинга системы гемостаза. В большинстве из них определяют протромбиновое время, международное нормализованное отношение, частичное тромбопластиновое время, концентрацию фибриногена и количество тромбоцитов. Тромбоэластометрия используется в 33% центров, где выполняется трансплантация печени, а активированное время свертывания – в 18%.[205] Тяжелая коагулопатия и интраоперационная кровопотеря по-прежнему остаются самыми важными проблемами, с которыми приходится сталкиваться во время трансплантации печени. Нарушения гемостаза, особенно при транс-

плантации печени от донора с расширенными критериями, как правило, многофакторны и включают в себя гиперфибринолиз, дефицит факторов свертывания, тромбоцитопению и дисфункцию тромбоцитов.[215] Подходы к коррекции расстройств свертывающей системы сильно различаются между центрами и зависят от особенностей трансфузионной практики в госпитале и используемых методов диагностики.[216,217]

Назначение свежезамороженной плазмы, эритроцитарной массы, тромбоконцентрата и криопреципитата остается основным методом лечения коагулопатии и кровопотери при трансплантации печени. В целом, в последние годы расход продуктов крови во время трансплантации печени значительно уменьшился благодаря совершенствованию хирургической техники, интраоперационного ведения и подбора пациентов. Это важное достижение, так как трансфузия крови приводит к иммуномодуляции и оказывает негативное влияние на отдаленные результаты.[218] Широко изучалось применение гемостатических препаратов в качестве дополнительной терапии. Апротинин, аминокапроновая кислота, транексамовая кислота и конъюгированные эстрогены исследовались в данном контексте[219-225], при этом в одной из работ отмечалось улучшение гемодинамики при назначении апротинина.[227] Были получены противоречивые результаты, что можно объяснить дизайном исследований. В мета-анализе, включавшем 1043 пациента, Warnaar с соавт.[228] показали, что применение апротинина безопасно и приводит только к преходящей почечной дисфункции. Однако апротинин был отозван с рынка в конце 2007 г. из-за высокой частоты осложнений у кардиохирургических пациентов.

Истинная эффективность лекарства может быть оценена только при использовании оптимальной дозы (установленной на основании специальных исследований по подбору дозы).[229] Для сравнения эффективности нескольких препаратов необходимо знать оптимальную дозу каждого из них. Кроме того, следует учитывать профиль безопасности лекарства. Доза, которая максимально снижает кровопотерю и потребность в трансфузии во время трансплантации печени, может также повышать риск тромбоза печеночной артерии или воротной вены. Поэтому неудивительно, что во всем мире нет единого мнения среди трансплантационных центров насчет использования этих гемостатических средств, несмотря на многообещающие результаты исследований.[229]

Еще один препарат, рекомбинатный фактор VIIa, привлек большое внимание своей способностью улучшать свертывание крови и снижать интраоперационную кровопотерю.[230] Изначально рекомбинатный фактор VIIa был разработан для лечения пациентов с гемофилией, и в особенности тех, кому не помогает стандартная терапия из-за наличия антител к факторам свертывания VIII и IX. Совместно с активированными тромбоцитами рекомбинантный фактор VIIa увеличивает количество генерируемого тромбина.[231] В нескольких сообщениях, клинических наблюдениях и неконтролируемых исследованиях была продемонстрирована потенциальная польза от использования рекомбинантного фактора VIIa при трансплантации печени.[226,232,233] В 2005 г. в двух проспективных рандомизированных исследованиях у пациентов, которым выполнялась трансплантация печени, были получены разочаровывающие результаты, отчасти из-за плохого подбора пациентов.[234-235] В небольшом ретроспективном исследовании в избранной группе пациентов с удлиненным протромбиновым временем и высоким баллом по шкале MELD введение в начале трансплантации печени рекомбинантного фактора VIIa позволяло снизить потребность в трансфузии в периоперационном периоде.[236] Ввиду высокой стоимости и отсутствия научных данных препарат может быть рекомендован только в качестве терапии отчания в экстремальных ситуациях.

Как уже было написано выше, сама операция по трансплантации печени может быть разделена на три этапа: этап диссекции, беспеченочный и реперфузионный (этап новой печени). Цель этапа диссекции – мобилизация сосудистых структур вокруг печени (над- и подпеченочного отделов нижней полой вены, воротной вены, печеночной артерии) и выделение общего желчного протока. Нередко для полной мобилизации печени в правом верхнем квадранте необходимо разделение спаек между печенью, диафрагмой и ретроперитонеальным пространством. Манипуляции с печенью могут нарушать венозный возврат и приводить к гипотензии. Быстрое удаление асцитической жидкости на этапе диссекции также способствует развитию гипотензии. Во время этого этапа важно проводить адекватное восполнение жидкости, для чего наиболее часто используют коллоиды.

Необходимо добиться адекватного диуреза еще в самом начале операции, что облегчает проведение инфузионной терапии, а также обеспечивает некоторую степень нефропротекции перед периодом относительной ишемии почек во время беспеченочного этапа. Для поддержания хорошего темпа мочеотделения чаще всего используются петлевые диуретики, дофамин, маннитол и в последнее время фенолдопам. До сих пор не установлено, какой режим, если таковой существует, позволяет максимально защитить почки во время трансплантации печени. Как и для допамина, для фенолдопама отсутствуют надежные научные данные о его благоприятном эффекте при трансплантации печени. В обзорной статье, посвященной фенолдопаму, были представлены ссылки всего лишь на два небольших исследования, в которых показано наличие потенциальных нефропротективных свойств при определенных условиях.[237,238] Относительно высокая стоимость, вероятно, исключает использование фенолдопама в качестве препарата первой линии для защиты почек в повседневной практике. Тем не менее вмешательства, часто используемые для периоперационной нефропротекции, либо не оказывают положительного эффекта[239], либо вредны для пациентов некардиохирургического профиля.[240]

В конце этапа диссекции донорский орган, который хранится в консервирующем растворе, промывается раствором кристаллоидов или альбумина на отдельном столике («back-table»). Во время беспеченочного этапа новая печень имплантируется либо с замещением ретропеченочного отдела нижней полой вены реципиента, либо с его сохранением (метод «piggyback»). Выбор хирургической техники имеет важное значение для интраоперационного ведения.

При использовании способа имплантации с замещением ретропеченочного отдела нижней полой вены полностью пережимаются печеночная артерия, воротная вена, под- и надпеченочный отделы нижней полой вены (Рис. 67-4А). Так как нижняя полая вена перекрыта, то преднагрузка сердца становится зависимой от развитости коллатерального кровотока, что ведет к развитию тяжелой гипотензии. Сердечный выброс часто значительно снижается с сопутствующим увеличением частоты сердечных сокращений. Если не используется вено-венозный обход, то перед наложением зажимов на под- и надпеченочный отделы нижней полой вены необходимо провести инфузионную нагрузку до достижения целевого

уровня ЦВД в 10-20 *мм рт. ст.*, а иногда требуется и введение небольших доз вазопрессоров (например, фенилэфрина). В ретроспективном исследовании Schroeder с соавт.[241] предположили, что поддержание низкого ЦВД во время трансплантации печени позволяет снизить потребность в трансфузии крови, но повышает частоту почечной недостаточности в послеоперационном периоде и 30-дневную летальность. Однако следует с осторожностью интерпретировать эти результаты из-за существенных недостатков дизайна исследования. В проспективном исследовании Massicotte с соавт.[242] показали, что снижение ЦВД (например, за счет флеботомии) уменьшает кровопотерю и не приводит к повышению частоты неблагоприятных исходов.

Так как гемодинамический эффект от пережатия нижней полой вены может отличаться между пациентами, выполнение пробного пережатия позволяет спрогнозировать ответ и скорректировать интраоперационное ведение, чтобы лучше подготовиться к окончательному наложению сосудистых зажимов для беспеченочного периода. В качестве альтернативы, еще до того, как будет произведено выключение печени из кровотока, может быть установлен вено-венозный обход. При вено-венозном обходе канюлируют бедренную и воротную вены и кровь направляют в систему верхней полой вены через подмышечную, подключичную или яремную вены.[243,244]

В 1980-х и 1990-х гг. было проведено большое количество исследований, посвященных изучению преимуществ и недостатков вено-венозного обхода, особенно после того, как один из центров сообщил о 10% интраоперационной летальности, связанной с нестабильной гемодинамикой во время беспеченочного этапа у пациентов, у которых не использовался вено-венозный обход. Преимущества его применения включают гемодинамическую стабильность, улучшение перфузии органов во время беспеченочного периода, снижение потребности в трансфузии эритроцитарной массы и инфузионной терапии, декомпрессию висцеральных органов, уменьшение повреждения почек и метаболических расстройств, снижение частоты развития отека легких.[243] Имеется и ряд недостатков, при этом наиболее значимые осложнения связаны с установкой канюль. Лимфоцеле, гематома, повреждение крупных сосудов и нервов, воздушная эмболия с летальным исходом являются основными осложнениями при использовании вено-венозного обхода; в одном из исследований частота осложнений колебалась от 10 до 30%. В недавнем ретроспективном анализе отмечено, что применение вено-венозного обхода при трансплантации печени имеет приемлемый риск.[245] В последнее время в североамериканских исследованиях сообщается, что большинство центров вено-венозный обход используют редко или вообще не используют.[205,246,247]

Даже центры, которые рутинно не применяют вено-венозный обход, могут его использовать в отдельных случаях, например, у пациентов с выраженной сердечно-сосудистой патологией, тяжелой легочной гипертензией, с нестабильной гемодинамикой, или когда анестезиолог в своей практике не встречался с полным пережатием нижней полой вены.[247,248] В прошлом снижение сердечного выброса более чем на 50% после пережатия нижней полой вены считалось показанием к вено-венозному обходу. Такой подход был поставлен под сомнение в исследовании, в котором показано, что снижение сердечного выброса более чем на 50% не ведет к повышению периоперационных осложнений и летальности по сравнению с пациентами с менее значимым снижением сердечного выброса.[249]

В качестве альтернативы может использоваться метод piggyback. При такой хирургической технике нижняя полая вена частично, или полностью пережимается во время беспеченочного этапа. Несмотря на гемодинамическую стабильность (при частичном пережатии), с хирургической точки зрения этот способ считается более сложным, чем полное замещение нативной нижней полой вены, и связан с более высокой частотой технических осложнений.[250]

Беспеченочный этап начинается с удаления печени реципиента и остановки кровотечения. Охлажденная донорская печень помещается в операционное поле. Сосудистые анастомозы выполняются в следующей последовательности: надпеченочный отдел нижней полой вены, подпеченочный отдел нижней полой вены, воротная вена. Анастомоз печеночной артерии может быть наложен до реперфузии или после восстановления кровотока в печени (Рис. 67-4В). На беспеченочном этапе часто развивается выраженный метаболический ацидоз и гипокальциемия, поэтому следует тщательно мониторировать лабораторные показатели. Проведение рациональной инфузионной терапии является непростой задачей, при этом необходимо помнить, что после снятия зажимов по окончании выполнения анастомозов возврат крови к сердцу резко возрастает. Чрезмерное введение жидкости в беспеченочный период для поддержания адекватного артериального давления может вызвать перегрузку объемом, подвергнуть риску функцию сердца и легких, привести к выраженному отеку печени и кишечника. Увеличенные в размерах печень и кишечник могут затруднять работу хирургов на реперфузионном этапе, особенно при выполнении холедохоеюноанастомоза на выключенной по Ру петле тощей кишки.

В конце беспеченочного этапа последовательно снимаются сосудистые зажимы и проводится осмотр каждого анастомоза на наличие подтекания крови. Возврат крови к сердцу после восстановления непрерывного кровотока по нижней полой вене приводит к нормальному или повышенному давлению наполнения. Снятие зажима с воротной вены позволяет висцеральной крови поступать в печень, что и составляет начало реперфузионного этапа. Самым важным моментом реперфузии является период непосредственно после удаления сосудистых зажимов. Выраженная нестабильность гемодинамики вплоть до остановки сердечной деятельности может развиться в течение нескольких секунд или минут после снятия зажимов, особенно после удаления зажима с воротной вены. Сообщалось о снижении сократимости сердца,[251] аритмии, тяжелой брадикардии, глубокой гипотензии, остановке сердца вследствие гиперкалиемии на этапе реперфузии. Усилия анестезиолога должны быть направлены на поддержание или восстановление гемодинамической стабильности. С этой целью может потребоваться немедленное введение таких препаратов, как эпинефрин, атропин, кальций, а иногда и бикарбонат натрия. В одном небольшом исследовании было показано, что метиленовый синий уменьшает выраженность гемодинамических проявлений реперфузионного синдрома.[252] Предоперационное размещение электродов для наружной кардиостимуляции может быть полезно при остановке сердца сразу после реперфузии.

Изменение физиологических показателей, которое происходит непосредственно после реперфузии, часто описывается как реперфузионный синдром. Точный механизм развития неизвестен.[253] Полагают, что к гемодинамической нестабильности приводят несколько факторов по отдельности или в комбинации, среди которых основными являются высокая концентрация калия[254] в консервирующем растворе (раствор UW), демографические

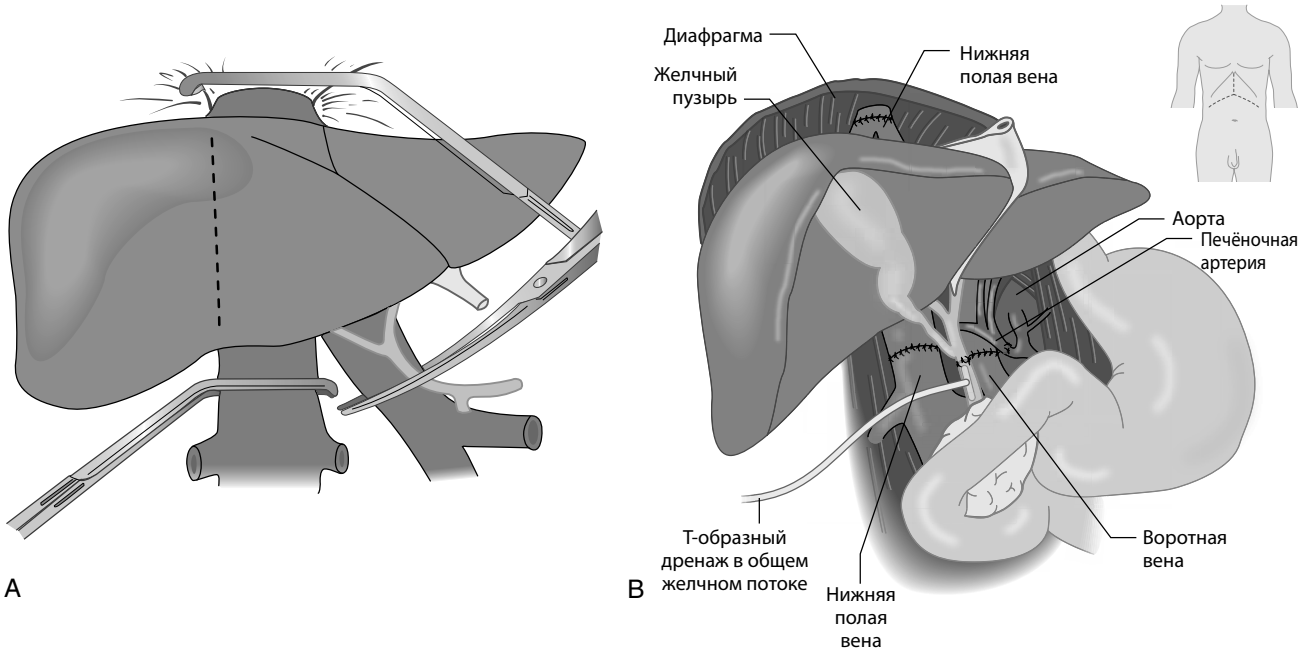


Рис. 67-4 A, При использовании техники с замещением ретропеченочного отдела нижней полой вены реципиента непосредственно перед беспеченочным этапом пережимаются надпеченочный и подпеченочный отделы нижней полой вены и воротная вена. Печеночная артерия чаще всего пережимается еще в конце этапа диссекции. **B,** Анастомозы при трансплантации печени. Донорские надпеченочный и подпеченочный отделы нижней полой вены анастомозируются с соответствующими отделами нижней полой вены реципиента, после чего выполняется анастомоз воротной вены. Анастомозы печеночной артерии и желчного протока часто накладываются уже в реперфузионном периоде. Выключенная по Ру петля тощей кишки может быть альтернативным вариантом дренирования желчных протоков. Иногда необходимо выполнить реконструкцию печеночной артерии, воротной вены или желчного протока. Дренирование желчных протоков при помощи Т-образного дренажа не является обязательным и чаще всего уже не делается. *(Из Hardy JD: Hardy's Textbook of Surgery, 2nd ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1988.)*

данные донора,[255] хирургическая техника,[256] сниженное системное сосудистое сопротивление.[257] Менее доказанными и частично спорными факторами, которые могут вызывать наблюдаемые гемодинамические изменения, являются гипотермия, метаболический ацидоз, поступление из кишечника эндогенных вазоактивных пептидов и растяжение предсердия под воздействием резко возросшего венозного возврата крови.

После начальной фазы реперфузии выполняется анастомоз печеночной артерии, желчный пузырь (при использовании трансплантата печени от умершего донора) удаляется и производится реконструкция желчных протоков. Анастомоз печеночной артерии накладывается по типу конец-в-конец, а в отдельных случаях (при неблагоприятной анатомии) при помощи «прыгающего» графта от аорты. Реконструкция желчных протоков выполняется путем наложения холедохохоледохоанастомоза и иногда холедохохоледохоанастомоза на выключенной по Ру петле тощей кишки. На этапе реперфузии особое внимание следует уделять диагностике и лечению тяжелой коагулопатии (например, разведение и потребление факторов свертывания, разрушение тромбоцитов в новой печени, поступление в кровь эндогенных гепариноподобных субстанций, первичный гиперфибринолиз), приводящей к кровотечению. Коррекцию нарушений гемостаза необходимо проводить, руководствуясь данными лабораторных исследований (с учетом их ограничений) и клиническими признаками хирургического кровотечения.

Немедленная функция трансплантата печени может быть оценена по доступным данным еще во время операции. Интраоперационые параметры, по которым можно предположить исход, включают в себя потребность в трансфузии, количество продуцируемой желчи, скорость мочеотделения, технические трудности, длительность операции. Отсутствие желчеобразования, необходимость в переливании тромбоконцентрата, снижение диуреза являются предикторами значительного увеличения продолжительности лечения в условиях отделения интенсивной терапии и в стационаре.[258]

После достижения адекватного гемостаза выполняют ушивание операционной раны. У некоторых пациентов к концу операции наблюдается склонность к гипертензии, лечение которой следует начать еще до перевода из операционной.

Послеоперационное ведение

В послеоперационном периоде поддержание эндотрахеальной интубации не требуется, если отсутствует дыхательная недостаточность и необходимость в защите дыхательных путей, а общепринятые критерии экстубации выполнены. Экстубация пациента на операционном столе сразу же после окончания трансплантации печени впервые упоминается в 1997 г. в совместной работе Университета штата Колорадо и Калифорнийского Университета Сан–Франциско.[259] Была исследована небольшая группа пациентов с низким риском развития послеоперационных осложнений. За положительным результатом этой работы последовали и другие сообщения из трансплантационных центров Соединенных штатов и Европы о своем опыте немедленной или ранней экстубации.[260-264] В недавних исследованиях было показано, что 75% пациентов без фульминантной печеночной недостаточности, которым трансплантация печени от умершего донора выполняется впервые, могут быть экстубированы в операционной, если врачи имеют опыт работы с протоколом ранней экстубации.[263,265] Проспективное мультицентровое исследование подтвердило, что ранняя экстубация безопасна при условии строгого соблюдения рекомендаций.[266]

Большой объем инфузионной терапии или кровопотеря сами по себе не являются показанием для продленной

вентиляции в послеоперационном периоде. Выполнение стандартных критериев экстубации с учетом некоторых особенностей предоперационного состояния пациента (например, выраженная печеночная энцефалопатия, фульминантная печеночная недостаточность) позволяет рассмотреть вопрос об экстубации. Тем не менее, независимо от того, был ли пациент экстубирован в операционной, в большинстве центров реципиент переводится в отделение интенсивной терапии для тщательного послеоперационного наблюдения. Есть несколько недавних сообщений об успешном переводе пациентов с неосложненным течением трансплантации печени в послеоперационную палату наблюдения с последующим переводом в обычное отделение.

Обезболивание в послеоперационном периоде обычно не представляет проблем. В нескольких исследованиях показано, что у пациентов с терминальной стадией печеночной недостаточности после трансплантации печени потребность в аналгетиках существенно ниже, чем после других обширных операций на органах брюшной полости.[267-269] В одной из работ было отмечено, что концентрация нейропептида метэнкефалина, вовлеченного в процесс модуляции боли, значительно выше у больных после трансплантации печени, чем у здоровых людей. Четкого объяснения этому феномену нет, полагают, что определенную роль может играть предоперационное назначение высоких доз стероидов. Характерно ли это и для пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой и сохраненной синтетической функцией печени, неизвестно. Течение послеоперационного периода в первую очередь определяется немедленной функцией печени и восстановлением тех органов, работа которых была нарушена до операции (например, гепаторенальный синдром, гепатопульмональный синдром).

Восстановление после операции может варьировать от неосложненного до крайне тяжелого. Важное значение имеет частая оценка функции сердца и легких, печени и почек, мониторинг концентрации глюкозы и электролитов, свертывающей системы и форменных элементов крови. В большинстве случаев проводится поддерживающая терапия согласно общим принципам ведения пациентов в отделении интенсивной терапии. Однако некоторые аспекты требуют особого внимания. Пациенты иногда нуждаются в трансфузии свежезамороженной плазмы для компенсации изначально низкой функции печеночного трансплантата. Потребность в переливании свежезамороженной плазмы также является косвенным показателем послеоперационной функции печени. В послеоперационном периоде трансфузия тромбоконцентрата или криопреципитата проводятся редко и только в особых случаях. Любые сомнения в необходимости релапаротомии и ревизии должны решаться в пользу повторной операции. Во всех случаях следует исключить наличие таких осложнений, как кровотечение из сосудистых анастомозов, снижение кровотока или образование тромбов в печеночной артерии или воротной вене. Пациенты с адекватной послеоперационной функцией печени, получающие стероиды, имеют тенденцию к гипергликемии, что может потребовать инфузии инсулина.

Анестезия у пациентов, перенесших трансплантацию печени

Иногда реципиенты печени вскоре после трансплантации могут быть возвращены в операционную для релапаротомии. Причины повторной операции включают кровотечение, несостоятельность желчного анастомоза, кишечную непроходимость и формирование абсцессов. В раннем послеоперационном периоде функция печени может не успеть восстановиться до исходного уровня, и дополнительный хирургический стресс способен значительно ухудшить ее функцию. На протяжении всей операции следует тщательно мониторировать состояние свертывающей системы, а свежезамороженная плазма должна быть легко доступна.

Реконструктивные операции на желчных протоках являются самой частой причиной хирургического вмешательства у пациентов с трансплантированной печенью. К этому моменту, как правило, функция печени восстанавливается до нормы, поэтому принципы анестезиологического обеспечения (включая использование регионарных методов, например, эпидуральной аналгезии) ничем не отличаются от тех, которыми руководствуются при любых других вмешательствах на органах брюшной полости. Пациенты после трансплантации получают мощную иммуносупрессивную терапию, что повышает риск возникновения инфекционных осложнений, а также увеличивает вероятность развития токсичности препаратов и побочных действий вследствие лекарственного взаимодействия. Постановка любого внутривенного или эпидурального катетера должна выполняться в строго стерильных условиях с максимальной барьерной защитой. Необходимо выяснить, какие медикаменты принимает пациент, и уточнить возможное взаимодействие этих лекарств с препаратами, применяемыми в периоперационном периоде. При сборе анамнеза и обследовании следует обратить внимание на наличие признаков побочного действия иммуносупрессантов, которое не ограничивается только нейро- и нефротоксичностью.

Трансплантация кишечника

Трансплантация кишечника выполняется гораздо реже трансплантаций других солидных органов. В США в 2007 г. было проведено 198 трансплантаций кишечника, и приблизительно 222 пациента находятся в листе ожидания. Более 60% операций выполнялось по поводу синдрома короткого кишечника, возраст половины реципиентов составлял меньше 6 лет.[144]

Однолетняя выживаемость трансплантата составляет 66%, а пятилетняя – 20%. По сравнению с начальными данными, когда часто наблюдалась ранняя тотальная недостаточность трансплантата, в настоящее время результаты стали гораздо лучше. Считается, что лучшая приживаемость трансплантата напрямую связана с изменениями в иммуносупрессивной терапии.[270] Лишь некоторые центры выполняют такие операции, как изолированная трансплантация кишечника либо комбинированная трансплантация кишечника и печени. Зависимость от полного парентерального питания часто приводит к стеатозу печени, вызывающему печеночную недостаточность, что, в свою очередь, требует комбинированной трансплантации кишечника и печени. Во время проведения таких операций важно оптимизировать кровоснабжение печени и кишечника. С этой целью может быть полезна волемическая нагрузка и инотропная поддержка.[271] Исследования по изучению влияния периоперационного анестезиологического обеспечения на результаты операции не проводились.

Инфекционные осложнения после трансплантации солидных органов брюшной полости

После проведения трансплантации реципиенты подвержены значительному риску возникновения различных осложнений, в том числе бактериальному, грибковому и вирусному инфицированию. В данной популяции пациентов инфекции связаны с высоким уровнем заболеваемости и смертности ввиду наличия особых рисков по сравнению с иммунокомпетентными пациентами отделений интенсивной терапии. Исследования, проведенные на пациентах после трансплантации органов брюшной полости, отражают важность послеоперационных инфекционных осложнений. Инфицирование в течение первого месяца после операции связано главным образом с нозокомиальными штаммами и является следствием хирургических или технических осложнений. Риск возникновения раневой инфекции, внутрибрюшных абсцессов и инфицированных гематом существует после трансплантации любого из абдоминальных органов. Все чаще встречаются мультирезистентные штаммы микроорганизмов, которые в будущем будут представлять серьезную проблему у данной категории пациентов.

Такие хирургические осложнения после трансплантации печени, как истечение желчи, приводят к последующим инфекциям, включая перитонит, холангит и печеночные абсцессы.[272] Риск грибкового инфицирования после ортотопической трансплантации печени возрастает при возникновении почечной недостаточности, проведении трансфузий, ретрансплантации, повторных лапаротомий, наложении холедохоеюноанастомоза на выключенной по Ру петле тощей кишки.

Диагностика раневой инфекции мягких тканей основывается на наличии покраснения, болезненности, нагноения и крепитации в области послеоперационной раны.[9] Часто лечение поверхностных раневых инфекций осуществляется только антибиотиками; однако любой быстро распространяющийся воспалительный процесс требует хирургического лечения. Поверхностная раневая инфекция чаще вызвана грамположительными микроорганизмами, а причиной некротизирующих процессов являются полимикробные ассоциации. Инфекции области хирургического вмешательства с вовлечением глубоких тканей распознать сложнее. Диагностический поиск включает бактериальный посев с последующей окраской по Граму любого выпота из раны или дренажей, УЗИ или КТ-исследование с целью локализации возможных жидкостных образований и релапаротомию при необходимости. Выполнение лапаротомий повышает риск смертности, но является необходимым у тяжелых и крайне тяжелых пациентов с сепсисом и полиорганной недостаточностью.[273] Дренирование абсцессов у хирургических пациентов под контролем КТ является эффективным в 80% случаев.[274] Внутрибрюшные абсцессы после ортотопической трансплантации печени локализованы, как правило, в области билиарного тракта, особенно в случае выполнения холедохоеюноанастомоза на выключенной по Ру петле тощей кишки.

Реципиенты после трансплантации почки с повышенным уровнем сывороточного креатинина, мочевыми фистулами и затеками, а также длительной катетеризацией мочевого пузыря, имеют высокий риск раневой инфекции.[275] Риск возникновения внутрибрюшных инфекционных процессов у пациентов после одномоментной трансплантации почки и поджелудочной железы выше в случае дренирования панкреатического секрета в кишечник, нежели посредством анастомоза между панкреатическим протоком и мочевым пузырем.[276] Почечные реципиенты, имеющие внутрибрюшной катетер для перитонеального диализа на момент трансплантации, более подвержены внутрибрюшным, раневым и системным инфекционным процессам.[275]

Часто трансплантированным пациентам в послеоперационном периоде необходимо проведение интенсивной терапии, что может быть ассоциировано с длительной интубацией и длительной катетеризацией центральной вены и мочевого пузыря. У пациентов с нарушенной иммунологической реактивностью все это представляет серьезный риск возникновения вентилятор-ассоциированных пневмоний, инфекций мочевых путей, катетер-ассоциированных инфекций кровотока.

Такие сопутствующие заболевания, как сахарный диабет и постоянная почечная дисфункция, способствуют повышению восприимчивости к инфекциям. Почечная недостаточность увеличивает риск инвазивных грибковых инфекций в 15-21 раз. В течение первой послеоперационной недели 41% фебрильных эпизодов связан с пневмонией; риск катетер-ассоциированных инфекций кровотока возрастает в 3 раза после недели пребывания в отделении интенсивной терапии. Как правило, пациенты принимают несколько иммуносупрессантов, имеющих различные механизмы действия, что также способствует развитию инфекционных процессов.

Иммуносупрессия

Распознавание чужеродного аллоантигена после органной трансплантации запускает иммунный ответ в организме хозяина. Непосредственной целью иммуносупрессивной терапии является предупреждение отторжения трансплантата, полученного от генетически неидентичного донора. Большое количество иммуносупрессивных препаратов было разработано с целью ослабления иммунологической атаки на трансплантат и блокирования активации Т-клеток, которая является триггером преобладающей формы острого отторжения. Каждый иммуносупрессант блокирует один из шагов активации Т-лимфоцитов. Сама активация является сложным процессом и подразделяется на 2 этапа: стадия сенсибилизации и эффекторная стадия. Первая фаза активации Т-клеток включает взаимодействие между антиген-презентирующими клетками трансплантата и такими Т-лимфоцитами хозяина, как CD3. Во время второй фазы стимулирующие рецепторы B7, CD28 и CD40 также вызывают Т-клеточный ответ с последующей секрецией цитокинов активированными Т-лимфоцитами. Взаимодействие внутриклеточных молекул адгезии и цитокинов (например, интерлейкина-2, γ-интерферона, фактора некроза опухоли-β) запускает каскад транскрипции с последующим усилением активации Т-лимфоцитов посредством синтеза ДНК и Т-клеточной пролиферации, что, в свою очередь, играет важную роль в отторжении трансплантата. Реакции отторжения имеют различные временные рамки: сверхострое отторжение возникает в течение первых 24 *ч* после трансплантации, острое обычно начинается в первые несколько недель, а хроническое может иметь место через месяцы или годы после операции.[277,278]

Иммуносупрессанты применяются с целью предупреждения или лечения острого и хронического отторжения трансплантированного органа. Успехи органной трансплантации напрямую связаны с развитием иммуносупрессивной терапии. Первый иммуносупрессант – азатиоприн – был представлен в 1962 г., что увеличило вероятность проведения успешной органной трансплантации, а разработчики были удостоены Нобелевской премии за инновации в фармакологии. Типирование тканей и открытие иммуносупрессии, основанной на подавлении кальциневрина, стали в течение последних 20 лет важным научным прорывом и значительно увеличили выживаемость реципиентов. В 1983 г. была провозглашена «эра ингибиторов кальциневрина», вскоре после открытия циклоспорина в 1979 г. Рутинными стали трансплантации не только почек, но печени, поджелудочной железы, сердца и легких, причем, с превосходными результатами.[279]

Иммуносупрессивная терапия все чаще подбирается отдельно для каждого трансплантированного органа с учетом индивидуальных факторов риска. Пациентами высокого иммунологического риска считаются ранее сенсибилизированные или получившие несовместимый по группе крови орган реципиенты. Они нуждаются в более агрессивной иммуносупрессии, нежели другие реципиенты.[280] Часто назначение определенного вида иммуносупрессантов (например, ингибиторов кальциневрина) или увеличение их дозы связано с токсическим воздействием на другие органы, в частности, на нервную систему или почки. У пациентов с отсроченной функцией почечного трансплантата ключевым в предупреждении дальнейшего повреждения органа является исключение из схемы ингибиторов кальциневрина. Комбинации иммуносупрессантов используются с целью получения синергетического эффекта и ограничения токсического действия определенного препарата (Табл. 67-2).[281]

Препараты должны приниматься пожизненно, хотя описаны случаи отмены иммуносупрессивной терапии без последующей потери трансплантата. Типичная схема приема состоит из нескольких этапов: индукция, терапия во время нахождения в стационаре, поддерживающая терапия и, при необходимости, лечение отторжения. На каждом этапе могут использоваться разные препараты и дозы, которые изменяются в зависимости от состояния пациента. Основным недостатком современной иммуносупрессивной терапии является отсутствие препаратов, предупреждающих возникновение отторжения с абсолютной эффективностью.[280] Использование нескольких препаратов предрасполагает пациентов к развитию инфекционных осложнений и злокачественных новообразований. Адекватная иммуносупрессивная терапия продлевает долгосрочную выживаемость трансплантированных пациентов. Однако перестройка иммунной системы повышает риск возникновения злокачественных опухолей, особенно вирус-ассоциированных.[282] Азатиоприн значимо повышает риск возникновения рака кожи, а длительное применение циклоспорина связано с саркомой Капоши. Злокачественные новообразования вносят весомый вклад в показатели заболеваемости и смертности у данной категории пациентов.

Использование различных комбинаций иммуносупрессантов вывело частоту возникновения острого отторжения на приемлемый уровень, по этой причине интересы трансплантологии в настоящее время смещены на проблемы переносимости препаратов и долговременного выживания трансплантата и пациентов. Цели иммуносупрессивной терапии новыми препаратами: (1) предупреждение иммунного ответа (в том числе острого и хронического отторжения, а также сосудистого ремоделирования); (2) предупреждение связанных с иммунодефицитом осложнений, таких как оппортунистические инфекции и злокачественные новообразования; (3) минимизация лекарственной токсичности. В настоящее время проводится большое количество новых исследований с целью оптимизации схем иммуносупрессивной терапии.

Табл. 67-2 Иммуносупрессивные препараты, используемые в трансплантации солидных органов, и их побочные эффекты

Механизм действия	Побочные эффекты
Подавление Т-клеточного взаимодействия	
Преднизолон	Как и для всех стероидов: остеопороз, сахарный диабет, глаукома, инфекции
Муромонаб-CD3 (Ортоклон OKT3)	Лихорадка, лимфопролиферативные заболевания, отек легких, анафилактические реакции, новообразования
15-Деоксиспергуалин	Миелосупрессия, гастроинтестинальные симптомы, парестезии
Подавление молекул адгезии	
Кроличий/лошадиный антитимоцитарный глобулин	Лихорадка, тошнота, анафилактические реакции, высокая частота активации цитомегаловирусной и инфекции Эпштейна–Барр
Антилимфоцитарный глобулин	Лихорадка
Энлимомаб	Лихорадка, артериальная гипертензия, дрожь, тошнота, рвота
OKT4A	Неизвестно
Подавление синтеза цитокинов	
Циклоспорин	Нефротоксичность, гепатотоксичность, нейротоксичность, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, гирсутизм, тремор, гиперплазия десен, сахарный диабет
Такролимус (FK506)	Нефротоксичность, нейротоксичность, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, гипергликемия
Сиролимус (рапамицин)	Гиперлипидемия, миелосупрессия, инфекции
Эверолимус (SDZ–RAD)	Гиперлипидемия, миелосупрессия, инфекции
Инолимомаб	Головная боль, лейкопения, тромбоцитопения
Базиликсимаб	Нет значимых побочных эффектов
Даклизумаб	Нет значимых побочных эффектов
Подавление синтеза ДНК	
Азатиоприн	Миелосупрессия, гепатотоксичность, развитие злокачественных новообразований
Микофенолата мофетил	Лейкопения, гастроинтестинальные синдромы

Из-за узкого терапевтического диапазона иммуносупрессантов важно проводить периоперационный мониторинг их концентрации в крови. Некоторые препараты (в частности циклоспорин, такролимус и сиролимус) являются субстратами или модуляторами (либо и тем, и другим) цитохрома P4503A и P-гликопротеина.[283,284] P-гликопротеин является одним из транспортных белков семейства АСК (аденозинтрифосфат (АТФ)-связывающей кассеты). Он имеется во многих тканях, включая гематоэнцефалический

барьер, желудочно-кишечный тракт, почки, кору надпочечников и некоторых других. Одной из функций Р-гликопротеина является энергозависимый транспорт препарата из цитоплазмы или плазматической мембраны во внеклеточное пространство.[285] Некоторые другие препараты (в частности противогрибковые, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы протеаз ВИЧ), назначаемые трансплантированным пациентам, также являются субстратами или модуляторами (либо и тем, и другим) цитохрома Р4503А и Р-гликопротеина. Эти препараты сами по себе могут вступать во взаимодействие с лекарственными средствами, часто назначаемыми в периоперационном периоде.[286,287]

Учитывая возможность взаимодействия между иммуносупрессантами и препаратами для анестезии, было проведено несколько проспективных рандомизированных исследований, изучающих влияние иммуносупрессантов на эффекты определенных анестетиков. Исследования на животных показали, что циклоспорин может изменять потребность в барбитуратах, фентаниле и изофлуране.[288-291] Однако клиническая значимость этих взаимодействий еще подлежит изучению. Несколько исследований на животных и клинических наблюдений описывают способность циклоспорина усиливать нервно-мышечную блокаду.[292-295] Несмотря на отсутствие клинических исследований на людях, стоит ожидать снижения потребности в недеполяризующих миорелаксантах у пациентов, принимающих циклоспорин. В противоположность азатиоприн продемонстрировал у пациентов с почечной недостаточностью слабый и преходящий клинически незначимый антагонизм по отношению к недеполяризующей нервно-мышечной блокаде. Исследования на животных также показали отсутствие влияния азатиоприна на потребность в атракурии.

Учитывая одновременный прием иммуносупрессантов с другими препаратами, существует вероятность лекарственного взаимодействия между ними. Детальный предоперационный осмотр пациента и изучение его медицинской документации должны быть направлены на выявление признаков побочных эффектов и лекарственного взаимодействия с последующей коррекцией плана анестезии.[296]

Литература

1. Stock PG, Roland ME, Carlson L, et al: Kidney and liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients: A pilot safety and efficacy study. Transplantation 76:370-375, 2003.
2. Fritsche L, Hoerstrup J, Budde K, et al: Kidney transplantation at the Charite: Long tradition, elderly patients and the duration of hospitalization. Clin Transpl 171-179, 2002.
3. Koch M, Banys P, Kanchana TP, et al: Methadone is a medication, not an addiction: Liver transplantation for patients on methadone maintenance. Liver Transpl 8:783-786, 2002.
4. Kanchana TP, Kaul V, Manzarbeitia C, et al: Liver transplantation for patients on methadone maintenance. Liver Transpl 8:778-782, 2002.
5. Port FK: Organ donation and transplantation trends in the United States, 2001. Am J Transplant 3(Suppl 4):7-12, 2003.
6. Jenkins DH, Reilly PM, Schwab CW: Improving the approach to organ donation: A review. World J Surg 23:644-649, 1999.
7. Park GR, Wilkins M, Higgins T, et al: Brain stem death and organ donation—11 years on defining death in non-heart beating organ donors. Br J Anaesth 91:577-579, 2003.
8. Remuzzi G, Cravedi R, Perna A, et al: Long-term outcome of renal transplantation from older donors. N Engl J Med 354:343-352, 2006.
9. Kerridge IH, Saul P, Lowe M, et al: Death, dying and donation: Organ transplantation and the diagnosis of death. J Med Ethics 28:89-94, 2002.
10. Taylor RM: Reexamining the definition and criteria of death. Semin Neurol 17:265-270, 1997.
11. Wijdicks EF: Brain death worldwide: Accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria. Neurology 58:20-25, 2002.
12. A definition of irreversible coma: Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. JAMA 205:337-340, 1968.
13. Klintmalm GB, Marlon FL: Organ Procurement and Preservation. Austin, TX, Landes Bioscience, 1999.
14. White M, Wiechmann RJ, Roden RL, et al: Cardiac beta-adrenergic neuroeffector systems in acute myocardial dysfunction related to brain injury: Evidence for catecholamine-mediated myocardial damage. Circulation 92:2183-2189, 1995.
15. Gelb AW, Robertson KM: Anaesthetic management of the brain dead for organ donation. Can J Anaesth 37:806-812, 1990.
16. Laskowski IA, Pratschke J, Wilhelm MJ, et al: Non-heartbeating kidney donors. Clin Transpl 13:281-286, 1999.
17. Steinbrook R: Organ donation after cardiac death. N Engl J Med 357:209-213, 2007.
18. Nathan HM, Conrad SL, Held PJ, et al: Organ donation in the United States. Am J Transplant 3(Suppl 4):29-40, 2003.
19. Van Norman GA: Another matter of life and death: What every anesthesiologist should know about the ethical, legal, and policy implications of the non-heart-beating cadaver organ donor. Anesthesiology 98:763-773, 2003.
20. Weber M, Dindo D, Demartines N, et al: Kidney transplantation from donors without a heartbeat. N Engl J Med 347:248-255, 2002.
21. Brook NR, White SA, Waller JR, et al: Non-heart beating donor kidneys with delayed graft function have superior graft survival compared with conventional heart-beating donor kidneys that develop delayed graft function. Am J Transplant 3:614-618, 2003.
22. Brook NR, Waller JR, Nicholson ML: Nonheart-beating kidney donation: Current practice and future developments. Kidney Int 63:1516-1529, 2003.
23. Muhlbacher F, Langer F, Mittermayer C: Preservation solutions for transplantation. Transplant Proc 31:2069-2070, 1999.
24. Wittwer T, Albes JM, Fehrenbach A, et al: Experimental lung preservation with Perfadex: Effect of the NO-donor nitroglycerin on postischemic outcome. J Thorac Cardiovasc Surg 125:1208-1216, 2003.
25. Fridell JA, Agarwal A, Milgrom ML, et al: Comparisons of histidine-tryptophan-ketoglutarate solution and University of Wisconsin solution for organ preservation in clinical pancreas transplantation. Transplantation 77:1304-1306, 2004.
26. Matsumoto S, Kuroda Y: Perfluorocarbon for organ preservation before transplantation. Transplantation 74:1804-1809, 2002.
27. St Peter SD, Imber CJ, Friend PJ: Liver and kidney preservation by perfusion. Lancet 359:604-613, 2002.
28. Wight JP, Chilcott JB, Holmes MW, et al: Pulsatile machine perfusion vs. cold storage of kidneys for transplantation: A rapid and systematic review. Clin Transpl 17:293-307, 2003.
29. Surman OS: The ethics of partial-liver donation. N Engl J Med 346:1038, 2002.
30. Kita Y, Aranami Y, Nomura Y, et al: Japanese organ transplant law: A historical perspective. Prog Transplant 10:106-108, 2000.
31. Chen CL, Fan ST, Lee SG, et al: Living-donor liver transplantation: 12 years of experience in Asia. Transplantation 75(3 Suppl):S6-S11, 2003.
32. Abecassis M, Adams M, Adams P, et al: Consensus statement on the live organ donor. JAMA 284:2919-2926, 2000.
33. Trotter JF: Selection of donors for living donor liver transplantation. Liver Transpl 9(Suppl 2):S2-S7, 2003.
34. Shrestha R: Psychosocial assessment of adult living liver donors. Liver Transpl 9(10 Suppl 2):S8-S11, 2003.
35. Brown RS Jr, Russo MW, Lai M, et al: A survey of liver transplantation from living adult donors in the United States. N Engl J Med 348:818-825, 2003.
36. Busuttil RW: How safe are donors in adult-to-adult living related liver transplantation? Liver Transpl 8:121-122, 2002.
37. Trotter JF, Wachs M, Everson GT, et al: Adult- to-adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. N Engl J Med 346:1074-1082, 2002.
38. Russo MW, Brown RS Jr: Ethical issues in living donor liver transplantation. Curr Gastroenterol Rep 5:26-30, 2003.
39. Cronin DC 2nd, Millis JM, Siegler M: Transplantation of liver grafts from living donors into adults—too much, too soon. N Engl J Med 344:1633-1637, 2001.
40. Russo MW, Brown RS Jr: Financial impact of adult living donation. Liver Transpl 9(10 Suppl 2):S12-S15, 2003.
41. Isotani S, Fujisawa M, Ichikawa Y, et al: Quality of life of living kidney donors: The short-form 36-item health questionnaire survey. Urology 60:588-592, 2002.
42. Melcher ML, Carter JT, Posselt A, et al: More than 500 consecutive laparoscopic donor nephrectomies without conversion or repeated surgery. Arch Surg 140:835-840, 2005.
43. Ratner LE, Montgomery RA, Kavoussi LR: Laparoscopic live donor nephrectomy: A review of the first 5 years. Urol Clin North Am 28:709-719, 2001.

44. Lee BR, Chow GK, Ratner LE, et al: Laparoscopic live donor nephrectomy: Outcomes equivalent to open surgery. J Endourol 14:811-819, 2000.
45. Matas AJ, Bartlett ST, Leichtman AB, et al: Morbidity and mortality after living kidney donation, 1999-2001: Survey of United States transplant centers. Am J Transplant 3:830-834, 2003.
46. Shokeir AA: Open versus laparoscopic live donor nephrectomy: A focus on the safety of donors and the need for a donor registry. J Urol 178:1860-1866, 2007.
47. Andersen MH, Mathisen L, Oyen O, et al: Postoperative pain and convalescence in living kidney donors—laparoscopic versus open nephrectomy: A randomized study. Am J Transplant 6:1438-1443, 2006.
48. Hadjianastassiou VG, Johnson RJ, Rudge CJ, Mamode N: 2509 living donor nephrectomies, morbidity and mortality, including the UK introduction of laparoscopic donor surgery. Am J Transplant 7:2532-2537, 2007.
49. Ellison MD, McBride MA, Taranto SE, et al: Living kidney donors in need of kidney transplants: A report from the organ procurement and transplantation network. Transplantation 74:1349-1351, 2002.
50. El–Galley R, Hammontree L, Urban D, et al: Anesthesia for laparoscopic donor nephrectomy: Is nitrous oxide contraindicated? J Urol 178:225-227, 2007.
51. Ratner LE, Smith P, Montgomery RA, et al: Laparoscopic live donor nephrectomy: Pre-operative assessment of technical difficulty. Clin Transpl 14(Pt 2):427-432, 2000.
52. Buell JF, Hanaway MJ, Potter SR, et al: Hand-assisted laparoscopic living-donor nephrectomy as an alternative to traditional laparoscopic living-donor nephrectomy. Am J Transplant 2:983-988, 2002.
53. Samstein B, Emond J: Liver transplants from living related donors. Annu Rev Med 52:147-160, 2001.
54. Urata K, Kawasaki S, Matsunami H, et al: Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. Hepatology 21:1317-1321, 1995.
55. Pomfret EA, Pomposelli JJ, Jenkins RL: Live donor liver transplantation. J Hepatol 34:613-624, 2001.
56. Pomfret EA, Pomposelli JJ, Lewis WD, et al: Live donor adult liver transplantation using right lobe grafts: Donor evaluation and surgical outcome. Arch Surg 136:425-433, 2001.
57. Marcos A, Fisher RA, Ham JM, et al: Right lobe living donor liver transplantation. Transplantation 68:798-803, 1999.
58. Marcos A, Fisher RA, Ham JM, et al: Liver regeneration and function in donor and recipient after right lobe adult to adult living donor liver transplantation. Transplantation 69:1375-1379, 2000.
59. Pomfret EA: Early and late complications in the right-lobe adult living donor. Liver Transpl 9(10 Suppl 2):S45-S49, 2003.
60. Niemann CU, Roberts JP, Ascher NL, et al: Intraoperative hemodynamics and liver function in adult-to-adult living liver donors. Liver Transpl 8:1126-1132, 2002.
61. Testa G, Malago M, Nadalin S, et al: Right-liver living donor transplantation for decompensated end-stage liver disease. Liver Transpl 8:340-346, 2002.
62. Liu CL, Fan ST, Lo CM, et al: Living-donor liver transplantation for high-urgency situations. Transplantation 75(3 Suppl):S33-S36, 2003.
63. Marino IR, Doyle HR: Living donor in urgent cases: Ethical hazard? Liver Transpl 8:859-860, 2002.
64. Kam I: Adult-adult right hepatic lobe living donor liver transplantation for status 2a patients: Too little, too late. Liver Transpl 8:347-349, 2002.
65. Gaston RS, Danovitch GM, Adams PL, et al: The report of a national conference on the wait list for kidney transplantation. Am J Transplant 3:775-785, 2003.
66. Beavers KL, Sandler RS, Shrestha R: Donor morbidity associated with right lobectomy for living donor liver transplantation to adult recipients: A systematic review. Liver Transpl 8:110-117, 2002.
67. Miller CM: Regulation and oversight of adult living donor liver transplantation. Liver Transpl 9(10 Suppl 2):S69-S72, 2003.
68. Caplan AL: Proceed with caution: Live living donation of lobes of liver for transplantation. Liver Transpl 7:494-495, 2001.
69. Beebe DS, Carr R, Komanduri V, et al: Living liver donor surgery: Report of initial anesthesia experience. J Clin Anesth 12:157-161, 2000.
70. Adachi T: Anesthetic principles in living-donor liver transplantation at Kyoto University Hospital: Experiences of 760 cases. J Anesth 17:116-124, 2003.
71. Choi SJ, Gwak MS, Ko JS, et al: The changes in coagulation profile and epidural catheter safety for living liver donors: A report on 6 years of our experience. Liver Transpl 13:62-70, 2007.
72. Melendez JA, Arslan V, Fischer ME, et al: Perioperative outcomes of major hepatic resections under low central venous pressure anesthesia: Blood loss, blood transfusion, and the risk of postoperative renal dysfunction. J Am Coll Surg 187:620-625, 1998.
73. Niemann CU, Feiner J, Behrends M, et al: Central venous pressure monitoring during living right donor hepatectomy. Liver Transpl 13:266-271, 2007.
74. Choi SJ, Gwak MS, Ko JS, et al: Can peripheral venous pressure be an alternative to central venous pressure during right hepatectomy in living donors? Liver Transpl 13(10):1414-1421, 2007.
75. Lutz JT, Valentin–Gamazo C, Gorlinger K, et al: Blood transfusion requirements and blood salvage in donors undergoing right hepatectomy for living related liver transplantation. Anesth Analg 96:351-355, 2003.
76. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med 334:693-699, 1996.
77. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Expansion of the tumor size limits does not adversety affect survival. Hepatology 33:1394-1403, 2001.
78. Vandam LD, Harrison JH, Murray JE, et al: Anesthetic aspects of renal homotransplantation in man. Anesthesiology 23:783-792, 1962.
79. Groth CG: Presidential address 2002: Organ transplantation as a patient service worldwide. Transplantation 75:1098-1100, 2003.
80. Gaston RS, Alveranga DY, Becker BN, et al: Kidney and pancreas transplantation. Am J Transplant 3(Suppl 4):64-77, 2003.
81. Gallon LG, Leventhal JR, Kaufman DB: Pretransplant evaluation of renal transplant candidates. Semin Nephrol 22:515-525, 2002.
82. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, et al: Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. Kidney Int 57:307-313, 2000.
83. Rigatto C: Clinical epidemiology of cardiac disease in renal transplant recipients. Semin Dial 16:106-110, 2003.
84. Ansari A, Kaupke CJ, Vaziri ND, et al: Cardiac pathology in patients with end-stage renal disease maintained on hemodialysis. Int J Artif Organs 16:31-36, 1993.
85. Cho WH, Kim HT, Park CH, et al: Renal transplantation in advanced cardiac failure patients. Transplant Proc 29:236-238, 1997.
86. Ko CW, Chang CS, Wu MJ, Chen GH: Transient impact of hemodialysis on gastric myoelectrical activity of uremic patients. Dig Dis Sci 43:1159-1164, 1998.
87. Eschbach JW, Kelly MR, Haley NR, et al: Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. N Engl J Med 321:158-163, 1989.
88. Marsh JT, Brown WS, Wolcott D, et al: rHuEPO treatment improves brain and cognitive function of anemic dialysis patients. Kidney Int 39:155-163, 1991.
89. Lundin AP, Akerman MJ, Chesler RM, et al: Exercise in hemodialysis patients after treatment with recombinant human erythropoietin. Nephron 58:315-319, 1991.
90. Pivalizza EG, Abramson DC, Harvey A: Perioperative hypercoagulability in uremic patients: A viscoelastic study. J Clin Anesth 9:442-445, 1997.
91. Ando M, Iwata A, Ozeki Y, et al: Circulating platelet-derived microparticles with procoagulant activity may be a potential cause of thrombosis in uremic patients. Kidney Int 62:1757-1763, 2002.
92. Schmidt A, Stefenelli T, Schuster E, et al: Informational contribution of noninvasive screening tests for coronary artery disease in patients on chronic renal replacement therapy. Am J Kidney Dis 37:56-63, 2001.
93. Herzog CA, Marwick TH, Pheley AM, et al: Dobutamine stress echocardiography for the detection of significant coronary artery disease in renal transplant candidates. Am J Kidney Dis 33:1080-1090, 1999.
94. Grayburn PA, Hillis LD: Cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: Shifting the paradigm from noninvasive risk stratification to therapy. Ann Intern Med 138:506-511, 2003.
95. Norio K, Makisalo H, Isoniemi H, et al: Are diabetic patients in danger at renal transplantation? An invasive perioperative study. Eur J Anaesthesiol 17:729-736, 2000.
96. Peterson P, Hayes TE, Arkin CF, et al: The preoperative bleeding time test lacks clinical benefit. College of American Pathologists' and American Society of Clinical Pathologists' position article. Arch Surg 133:134-139, 1998.
97. Akpek E, Kayhan Z, Kaya H, et al: Epidural anesthesia for renal transplantation: A preliminary report. Transplant Proc 31:3149-3150, 1999.
98. Kirvela M, Yli–Hankala A, Lindgren L: Comparison of propofol/alfentanil anaesthesia with isoflurane/N2O/fentanyl anaesthesia for renal transplantation. Acta Anaesthesiol Scand 38:662-666, 1994.
99. Dawidson I, Berglin E, Brynger H, et al: Intravascular volumes and colloid dynamics in relation to fluid management in living related kidney donors and recipients. Crit Care Med 15:631-636, 1987.
100. O'Malley CMN, Frumento RJ, Bennett–Guerrero E: Intravenous fluid therapy in renal transplant recipients: Results of a US survey. Transpl Proc 34:3142-3145, 2002.
101. O'Malley CMN, Frumento RJ, Hardy MA, et al: A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. Anesth Analg 100:1518-1524, 2005.
102. Kirvela M, Olkkola KT, Rosenberg PH, et al: Pharmacokinetics of propofol and haemodynamic changes during induction of anaesthesia in uraemic patients. Br J Anaesth 68:178-182, 1992.
103. Goyal P, Puri GD, Pandey CK, et al: Evaluation of induction doses of propofol: Comparison between endstage renal disease and normal renal function patients. Anaesth Intensive Care 30:584-587, 2002.
104. Thapa S, Brull SJ: Succinylcholine-induced hyperkalemia in patients with renal failure: An old question revisited. Anesth Analg 91:237-241, 2000.
105. Sakamoto H, Takita K, Kemmotsu O, et al: Increased sensitivity to vecuronium and prolonged duration of its action in patients with end-stage renal failure. J Clin Anesth 13:193-197, 2001.
106. Robertson EN, Driessen JJ, Booij DJ: Pharma-

cokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with and without renal failure. Eur J Anaesth 22:4-10, 2005.
107. Ebert TJ, Messana LD, Uhrich TD, et al: Absence of renal and hepatic toxicity after four hours of 1.25 minimum alveolar anesthetic concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. Anesth Analg 86:662-667, 1998.
108. Ebert TJ, Frink EJ Jr, Kharasch ED: Absence of biochemical evidence for renal and hepatic dysfunction after 8 hours of 1.25 minimum alveolar concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. Anesthesiology 88:601-610, 1998.
109. Eger EI 2nd, Koblin DD, Bowland T, et al: Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. Anesth Analg 84:160-168, 1997.
110. Frink EJ Jr, Malan TP Jr, Isner RJ, et al: Renal concentrating function with prolonged sevoflurane or enflurane anesthesia in volunteers. Anesthesiology 80:1019-1025, 1994.
111. Artru AA: Renal effects of sevoflurane during conditions of possible increased risk. J Clin Anesth 10:531-538, 1998.
112. Nishimori A, Tanaka K, Ueno K, et al: Effects of sevoflurane anaesthesia on renal function. J Int Med Res 25:87-91, 1997.
113. Conzen PF, Kharasch ED, Czerner FA, et al: Low-flow sevoflurane compared with low-flow isoflurane anesthesia in patients with stable renal insufficiency. Anesthesiology 97:578-584, 2002.
114. Sear JW: Sufentanil disposition in patients undergoing renal transplantation: Influence of choice of kinetic model. Br J Anaesth 63:60-67, 1989.
115. Kirvela M, Lindgren L, Seppala T, et al: The pharmacokinetics of oxycodone in uremic patients undergoing renal transplantation. J Clin Anesth 8:13-18, 1996.
116. Angst MS, Buhrer M, Lotsch J: Insidious intoxication after morphine treatment in renal failure: Delayed onset of morphine-6-glucuronide action. Anesthesiology 92:1473-1476, 2000.
117. Fyman PN, Reynolds JR, Moser F, et al: Pharmacokinetics of sufentanil in patients undergoing renal transplantation. Can J Anaesth 35(Pt 1):312-315, 1988.
118. Michelsen LG, Hug CC Jr: The pharmacokinetics of remifentanil. J Clin Anesth 8:679-682, 1996.
119. Hoke JF, Cunningham F, James MK, et al: Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil, its principle metabolite (GR90291) and alfentanil in dogs. J Pharmacol Exp Ther 281:226-232, 1997.
120. Morita K, Seki T, Nonomura K, et al: Changes in renal blood flow in response to sympathomimetics in the rat transplanted and denervated kidney. Int J Urol 6:24-32, 1999.
121. Gabriels G, August C, Grisk O, et al: Impact of renal transplantation on small vessel reactivity. Transplantation 75:689-697, 2003.
122. Koning OH, Ploeg RJ, van Bockel JH, et al: Risk factors for delayed graft function in cadaveric kidney transplantation: A prospective study of renal function and graft survival after preservation with University of Wisconsin solution in multi-organ donors. European Multicenter Study Group. Transplantation 63:1620-1628, 1997.
123. Carmellini M, Romagnoli J, Giulianotti PC, et al: Dopamine lowers the incidence of delayed graft function in transplanted kidney patients treated with cyclosporine A. Transplant Proc 26:2626-2629, 1994.
124. Kadieva VS, Friedman L, Margolius LP, et al: The effect of dopamine on graft function in patients undergoing renal transplantation. Anesth Analg 76:362-365, 1993.
125. Sandberg J, Tyden G, Groth CG: Low-dose dopamine infusion following cadaveric renal transplantation: No effect on the incidence of ATN. Transplant Proc 24:357, 1992.
126. Spicer ST, Gruenewald S, O'Connell PJ, et al: Low-dose dopamine after kidney transplantation: Assessment by Doppler ultrasound. Clin Transpl 13:479-483, 1999.
127. Kogan A, Singer P, Cohen J, et al: Readmission to an intensive care unit following liver and kidney transplantation: A 50-month study. Transplant Proc 31:1892-1893, 1999.
128. Lazowski T: The influence of the type of anaesthesia on postoperative pain after kidney transplantation. Ann Transplant 5:28-29, 2000.
129. Knowles P, Hancox D, Letheren M, et al: An evaluation of intercostal nerve blockade for analgesia following renal transplantation. Eur J Anaesthesiol 15:457-461, 1998.
130. Gill JS, Tonelli M, Mix CH, et al: The change in allograft function among long-term kidney transplant recipients. J Am Soc Nephrol 14:1636-1642, 2003.
131. Schankel K, Robinson J, Bloom RD, et al: Determinants of coronary artery calcification progression in renal transplant recipients. Am J Transplant 7:2158-2164, 2007.
132. John R, Lietz K, Huddleston S, et al: Perioperative outcomes of cardiac surgery in kidney and kidney-pancreas transplant recipients. J Thorac Cardiovasc Surg 133:1212-1219, 2007.
133. Ponticelli C, Villa M: Role of anaemia in cardiovascular mortality and morbidity in transplant patients. Nephrol Dial Transplant 17(Suppl 1):41-46, 2002.
134. Legendre C, Campistol JM, Squifflet JP, et al: Cardiovascular risk factors of sirolimus compared with cyclosporine: Early experience from two randomized trials in renal transplantation. Transplant Proc 35(3 Suppl):S151-S153, 2003.
135. Gruessner RW, Bartlett ST, Burke GW, et al: Suggested guidelines for the use of tacrolimus in pancreas/kidney transplantation. Clin Transpl 12:260-262, 1998.
136. Reddy KS, Stablein D, Taranto S, et al: Long-term survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation versus kidney transplantation alone in patients with type 1 diabetes mellitus and renal failure. Am J Kidney Dis 41:464-470, 2003.
137. Kirvela M, Salmela K, Toivonen L, et al: Heart rate variability in diabetic and non-diabetic renal transplant patients. Acta Anaesthesiol Scand 40:804-808, 1996.
138. Oppert M, Schneider U, Bocksch W, et al: Improvement of left ventricular function and arterial blood pressure 1 year after simultaneous pancreas kidney transplantation. Transplant Proc 34:2251-2252, 2002.
139. Warner ME, Contreras MG, Warner MA, et al: Diabetes mellitus and difficult laryngoscopy in renal and pancreatic transplant patients. Anesth Analg 86:516-519, 1998.
140. Halpern H, Miyoshi E, Kataoka LM, et al: Anesthesia for pancreas transplantation alone or simultaneous with kidney. Transpl Proc 36:3105-3106, 2004.
141. Kirvela M, Scheinin M, Lindgren L: Haemodynamic and catecholamine responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation in diabetic and non-diabetic uraemic patients. Br J Anaesth 74:60-65, 1995.
142. Sieber FE: The neurologic implications of diabetic hyperglycemia during surgical procedures at increased risk for brain ischemia. J Clin Anesth 9:334-340, 1997.
143. Hemmerling TM, Schmid MC, Schmidt J, et al: Comparison of a continuous glucose-insulin-potassium infusion versus intermittent bolus application of insulin on perioperative glucose control and hormone status in insulin-treated type 2 diabetics. J Clin Anesth 13:293-300, 2001.
144. Roberts JP, Brown RS Jr, Edwards EB, et al: Liver and intestine transplantation. Am J Transplant 3(Suppl 4):78-90, 2003.
145. Kim FJ, Ratner LE, Kavoussi LR: Renal transplantation: Laparoscopic live donor nephrectomy. Urol Clin North Am 27:777-785, 2000.
146. Kim WR: The burden of hepatitis C in the United States. Hepatology 36(5 Suppl):S30-S34, 2002.
147. Wiesner RH, Rakela J, Ishitani MB, et al: Recent advances in liver transplantation. Mayo Clin Proc 78:197-210, 2003.
148. Futagawa Y, Terasaki PI, Waki K, et al: No improvement in long-term liver transplant graft survival in the last decade: An analysis of the UNOS data. Am J Transplant 6:1398-1406, 2006.
149. Davis CL, Gonwa TA, Wilkinson AH: Identification of patients best suited for combined liver-kidney transplantation, part II. Liver Transpl 8:193-211, 2002.
150. Rydberg L: ABO-incompatibility in solid organ transplantation. Transfus Med 11:325-342, 2001.
151. Bjoro K, Ericzon BG, Kirkegaard P, et al: Highly urgent liver transplantation: Possible impact of donor-recipient ABO matching on the outcome after transplantation. Transplantation 75:347-353, 2003.
152. Vaquero J, Blei AT: Etiology and management of fulminant hepatic failure. Curr Gastroenterol Rep 5:39-47, 2003.
153. Fujiwara K, Mochida S: Indications and criteria for liver transplantation for fulminant hepatic failure. J Gastroenterol 37(Suppl 13):74-77, 2002.
154. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, et al: MELD and PELD: Application of survival models to liver allocation. Liver Transpl 7:567-580, 2001.
155. Freeman RB Jr, Wiesner RH, Harper A, et al: The new liver allocation system: Moving toward evidence-based transplantation policy. Liver Transpl 8:851-858, 2002.
156. Figueiredo F, Dickson ER, Pasha T, et al: Impact of nutritional status on outcomes after liver transplantation. Transplantation 70:1347-1352, 2000.
157. Freeman RB, Harper AM, Edwards EB: Redrawing organ distribution boundaries: Results of a computer-simulated analysis for liver transplantation. Liver Transpl 8:659-666, 2002.
158. Roberts JP: Prioritization of patients with liver cancer within the MELD system. Liver Transpl 8:329-330, 2002.
159. Saab S, Wang V, Ibrahim AB, et al: MELD score predicts 1-year patient survival post-orthotopic liver transplantation. Liver Transpl 9:473-476, 2003.
160. Wongcharatrawee S, Groszmann RJ: Diagnosing portal hypertension. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol 14:881-894, 2000.
161. Groszmann RJ: Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: Pathophysiology and clinical consequences, Hepatology 20:1359-1363, 1994.
162. Cardenas A, Gines P: Pathogenesis and treatment of fluid and electrolyte imbalance in cirrhosis. Semin Nephrol 21:308-316, 2001.
163. Merritt WT: Metabolism and liver transplantation: Review of perioperative issues. Liver Transpl 6(4 Suppl 1):S76-S84, 2000.
164. Blei AT: Brain edema and portal-systemic encephalopathy. Liver Transpl 6(4 Suppl 1):S14-S20, 2000.
165. Abou–Assi S, Vlahcevic ZR: Hepatic encephalopathy: Metabolic consequence of cirrhosis often is reversible. Postgrad Med 109:52-54, 2001.
166. Bass NM: Monitoring and treatment of intracranial hypertension. Liver Transpl 6(4 Suppl 1):S21-S26, 2000.
167. Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, et al: Acute Liver Failure Study Group: Intensive care of patients with acute liver failure: Recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. Crit Care Med 35:2498-2508, 2007.
168. Sorkine P, Ben Abraham R, Szold O, et al: Role of the molecular adsorbent recycling system (MARS) in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure. Crit Care Med 29:1332-1336, 2001.
169. Mitzner SR, Stange J, Peszynski P, et al: Extracor-

poreal support of the failing liver. Curr Opin Crit Care 8:171-177, 2002.
170. Sen S, Jalan R, Williams R, et al: Liver failure: Basis of benefit of therapy with the molecular adsorbents recirculating system. Int J Biochem Cell Biol 35:1306-1311, 2003.
171. Heemann U, Treichel U, Loock J, et al: Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: A prospective, controlled study, Hepatology 36(4 Pt 1):949-958, 2002.
172. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et al: Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: Results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. Liver Transpl 6:277-286, 2000.
173. Sen S, Mookerjee RP, Davies NA, et al: Review article: The molecular adsorbents recirculating system (MARS) in liver failure. Aliment Pharmacol Ther 16(Suppl 5):32-38, 2002.
174. Henriksen JH, Kiszka–Kanowitz M, Bendtsen F: Review article: Volume expansion in patients with cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 16(Suppl 5):12-23, 2002.
175. Moller S, Henriksen JH: Cirrhotic cardiomyopathy: A pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. Heart 87:9-15, 2002.
176. Moller S, Henriksen JH: Cardiovascular dysfunction in cirrhosis: Pathophysiological evidence of a cirrhotic cardiomyopathy. Scand J Gastroenterol 36:785-794, 2001.
177. Tiukinhoy–Laing SD, Rossi JS, Bayram M, et al: Cardiac hemodynamic and coronary angiographic characteristics of patients being evaluated for liver transplantation. Am J Cardiol 98:178-181, 2006.
178. Krowka MJ: Hepatopulmonary syndrome: Recent literature (1997 to 1999) and implications for liver transplantation. Liver Transpl 6(4 Suppl 1):S31-S35, 2000.
179. Fallon MB, Abrams GA: Hepatopulmonary syndrome. Curr Gastroenterol Rep 2:40-45, 2000.
180. Aboussouan LS, Stoller JK: The hepatopulmonary syndrome. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol 14:1033-1048, 2000.
181. Schiffer E, Majno P, Mentha G, et al: Hepatopulmonary syndrome increases the postoperative mortality rate following liver transplantation: A prospective study of 90 patients. Am J Transplant 6:1430-1437, 2006.
182. Budhiraja R, Hassoun PM: Portopulmonary hypertension: A tale of two circulations. Chest 123:562-576, 2003.
183. Schraufnagel DE, Kay JM: Structural and pathologic changes in the lung vasculature in chronic liver disease. Clin Chest Med 17:1-15, 1996.
184. Mandell MS: Critical care issues: Portopulmonary hypertension. Liver Transpl 6(4 Suppl 1):S36-S43, 2000.
185. Findlay JY, Harrison BA, Plevak DJ, et al: Inhaled nitric oxide reduces pulmonary artery pressures in portopulmonary hypertension. Liver Transpl Surg 5:381-387, 1999.
186. Ramsay MA, Schmidt A, Hein HA, et al: Nitric oxide does not reverse pulmonary hypertension associated with end-stage liver disease: A preliminary report. Hepatology 25:524-527, 1997.
187. Ramsay MA, Spikes C, East CA, et al: The perioperative management of portopulmonary hypertension with nitric oxide and epoprostenol. Anesthesiology 90:299-301, 1999.
188. Kuo PC, Johnson LB, Plotkin JS, et al: Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension. Transplantation 63:604-606, 1997.
189. Moreau R: Hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol 17:739-747, 2002.
190. Dagher L, Moore K: The hepatorenal syndrome. Gut 49:729-737, 2001.
191. Davis CL, Gonwa TA, Wilkinson AH: Pathophysiology of renal disease associated with liver disorders: Implications for liver transplantation, part I. Liver Transpl 8:91-109, 2002.
192. Gonwa TA, McBride MA, Anderson K, et al: Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplantation (OLTx) in the U.S.: Where will MELD lead us? Am J Transplant 6:2651-2659, 2006.
193. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, et al: Coagulation disorders in liver disease. Semin Liver Dis 22:83-96, 2002.
194. Kang Y: Coagulation and liver transplantation: Current concepts. Liver Transpl Surg 3:465-467, 1997.
195. Kang Y: Coagulopathies in hepatic disease. Liver Transpl 6(4 Suppl 1):S72-S75, 2000.
196. Lisman T, Leebeek FW, de Groot PG: Haemostatic abnormalities in patients with liver disease. J Hepatol 37:280-287, 2002.
197. Baubillier E, Cherqui D, Dominique C, et al: A fatal thrombotic complication during liver transplantation after aprotinin administration. Transplantation 57:1664-1666, 1994.
198. Gologorsky E, De Wolf AM, Scott V, et al: Intracardiac thrombus formation and pulmonary thromboembolism immediately after graft reperfusion in 7 patients undergoing liver transplantation. Liver Transpl 7:783-789, 2001.
199. Prah GN, Lisman SR, Maslow AD, et al: Transesophageal echocardiography reveals an unusual cause of hemodynamic collapse during orthotopic liver transplantation—two case reports. Transplantation 59:921-925, 1995.
200. O'Connor CJ, Roozeboom D, Brown R, et al: Pulmonary thromboembolism during liver transplantation: Possible association with antifibrinolytic drugs and novel treatment options. Anesth Analg 91:296-299, 2000.
201. Fitzsimons MG, Peterfreund RA, Raines DE: Aprotinin administration and pulmonary thromboembolism during orthotopic liver transplantation: Report of two cases. Anesth Analg 92:1418-1421, 2001.
202. Colle IO, Moreau R, Godinho E, et al: Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: A prospective study. Hepatology 37:401-409, 2003.
203. Blackwell MM, Chavin KD, Sistino JJ: Perioperative perfusion strategies for optimal fluid management in liver transplant recipients with renal insufficiency. Perfusion 18:55-60, 2003.
204. Avery RK: Recipient screening prior to solid-organ transplantation. Clin Infect Dis 35:1513-1519, 2002.
205. Schumann R: Intraoperative resource utilization in anesthesia for liver transplantation in the United States: A survey. Anesth Analg 97:21-28, 2003.
206. Raucoules–Aime M, Kaidomar M, Levron JC, et al: Hepatic disposition of alfentanil and sufentanil in patients undergoing orthotopic liver transplantation. Anesth Analg 84:1019-1024, 1997.
207. De Wolf AM, Freeman JA, Scott VL, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in patients with end-stage liver disease undergoing liver transplantation. Br J Anaesth 76:624-628, 1996.
208. Lukin CL, Hein HA, Swygert TH, et al: Duration of vecuronium-induced neuromuscular block as a predictor of liver allograft dysfunction. Anesth Analg 80:526-533, 1995.
209. Gao L, Ramzan I, Baker B: Neuromuscular paralysis as a pharmacodynamic probe to assess organ function during liver transplantation. J Clin Anesth 12:615-620, 2000.
210. Gao L, Ramzan I, Baker B: Rocuronium plasma concentrations during three phases of liver transplantation: Relationship with early postoperative graft liver function. Br J Anaesth 88:764-770, 2002.
211. Gao L, Ramzan I, Baker B: Rocuronium infusion requirements and plasma concentrations at constant levels of neuromuscular paralysis during three phases of liver transplantation. J Clin Anesth 15:257-266, 2003.
212. Shangraw RE, Hexem JG: Glucose and potassium metabolic responses to insulin during liver transplantation. Liver Transpl Surg 2:443-454, 1996.
213. Xia VW, Ghobrial RM, Du B, et al: Predictors of hyperkalemia in the prereperfusion early postreperfusion, and late postreperfusion periods during adult liver transplantation. Anesth Analg 105:780-785, 2007.
214. Martin TJ, Kang Y, Robertson KM, et al: Ionization and hemodynamic effects of calcium chloride and calcium gluconate in the absence of hepatic function. Anesthesiology 73:62-65, 1990.
215. Ozier Y, Steib A, Ickx B, et al: Haemostatic disorders during liver transplantation. Eur J Anaesthesiol 18:208-218, 2001.
216. Laine E, Steadman R, Calhoun L, et al: Comparison of RBCs and FFP with whole blood during liver transplant surgery. Transfusion 43:322-327, 2003.
217. Ozier Y, Pessione F, Samain E, et al: Institutional variability in transfusion practice for liver transplantation. Anesth Analg 97:671-679, 2003.
218. Boyd SD, Stenard F, Lee DK, et al: Alloimmunization to red blood cell antigens affects clinical outcomes in liver transplant patients. Liver Transpl 13:1654-1661, 2007.
219. Frenette L, Cox J, McArdle P, et al: Conjugated estrogen reduces transfusion and coagulation factor requirements in orthotopic liver transplantation. Anesth Analg 86:1183-1186, 1998.
220. Boylan JF, Klinck JR, Sandler AN, et al: Tranexamic acid reduces blood loss, transfusion requirements, and coagulation factor use in primary orthotopic liver transplantation. Anesthesiology 85:1043-1048, 1996.
221. Dalmau A, Sabate A, Acosta F, et al: Tranexamic acid reduces red cell transfusion better than epsilon-aminocaproic acid or placebo in liver transplantation. Anesth Analg 91:29-34, 2000.
222. Findlay JY, Rettke SR, Ereth MH, et al: Aprotinin reduces red blood cell transfusion in orthotopic liver transplantation: A prospective, randomized, double-blind study. Liver Transpl 7:802-807, 2001.
223. Garcia–Huete L, Domenech P, Sabate A, et al: The prophylactic effect of aprotinin on intraoperative bleeding in liver transplantation: A randomized clinical study. Hepatology 26:1143-1148, 1997.
224. Kaspar M, Ramsay MA, Nguyen AT, et al: Continuous small-dose tranexamic acid reduces fibrinolysis but not transfusion requirements during orthotopic liver transplantation. Anesth Analg 85:281-285, 1997.
225. Marcel RJ, Stegall WC, Suit CT, et al: Continuous small-dose aprotinin controls fibrinolysis during orthotopic liver transplantation. Anesth Analg 82:1122-1125, 1996.
226. Hendriks HG, Meijer K, de Wolf JT, et al: Reduced transfusion requirements by recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation: A pilot study. Transplantation 71:402-405, 2001.
227. Molenaar IQ, Begliomini B, Martinelli G, et al: Reduced need for vasopressors in patients receiving aprotinin during orthotopic liver transplantation. Anesthesiology 94:433-438, 2001.
228. Warnaar N, Mallett SV, de Boer MT, et al: Am J Transplant 7:2378-2387, 2007.
229. Porte RJ, Molenaar IQ, Begliomini B, et al: Aprotinin and transfusion requirements in orthotopic liver transplantation: A multicentre randomised double-blind study. EMSALT Study Group. Lancet 355:1303-1309, 2000.
230. Murkin JM: A novel hemostatic agent: The potential role of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in anesthetic practice. Can J Anaesth 49:S21-S26, 2002.
231. Hedner U, Erhardtsen E: Potential role for rFVIIa in transfusion medicine. Transfusion 42:114-124, 2002.

232. Kalicinski P, Kaminski A, Drewniak T, et al: Quick correction of hemostasis in two patients with fulminant liver failure undergoing liver transplantation by recombinant activated factor VII. Transplant Proc 31:378-379, 1999.
233. Surudo T, Wojcicki M, Milkiewicz P, et al: Rapid correction of prothrombin time after low-dose recombinant factor VIIA in patients undergoing orthotopic liver transplantation. Transplant Proc 35:2323-2325, 2003.
234. Lodge JP, Jonas S, Jones RM, et al; rFVIIa OLT Study Group: Efficacy and safety of repeated perioperative doses of recombinant factor VIIa in liver transplantation. Liver Transpl 11:973-979, 2005.
235. Planinsic RM, van der Meer J, Testa G, et al: Safety and efficacy of a single bolus administration of recombinant factor VIIa in liver transplantation due to chronic liver disease. Liver Transpl 11:895-900, 2005.
236. Niemann CU, Behrends M, Quan D, et al: Recombinant factor VIIa reduces transfusion requirements in liver transplant patients with high MELD scores. Transfus Med 16:93-100, 2006.
237. Mathur VS: The role of the DA1 receptor agonist fenoldopam in the management of critically ill, transplant, and hypertensive patients. Rev Cardiovasc Med 4(Suppl 1):S35-S40, 2003.
238. Della Rocca G, Pompei L, Costa MG, et al: Fenoldopam mesylate and renal function in patients undergoing liver transplantation: a randomized, controlled pilot trial. Anesth Analg 99:1604-1609, 2004.
239. Zacharias M, Gilmore IC, Herbison GP, et al: Interventions for protecting renal function in the perioperative period. Cochrane Database Syst Rev 3:CD003590, 2005.
240. Kheterpal S, Tremper KK, Englesbe MJ, et al: Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. Anesthesiology 107:892-902, 2007.
241. Schroeder RA, Collins BH, Tuttle–Newhall E, et al: Intraoperative fluid management during orthotopic liver transplantation. J Cardiothorac Vasc Anesth 18:438-441, 2004.
242. Massicotte L, Lenis S, Thibeault L, et al: Effect of low central venous pressure and phlebotomy on blood product transfusion requirements during liver transplantations. Liver Transpl 12:117-123, 2006.
243. Shaw BW Jr, Martin DJ, Marquez JM, et al: Venous bypass in clinical liver transplantation. Ann Surg 200:524-534, 1984.
244. Tisone G, Mercadante E, Dauri M, et al: Surgical versus percutaneous technique for veno-venous bypass during orthotopic liver transplantation: A prospective randomized study. Transplant Proc 31:3162-3163, 1999.
245. Sakai T, Planinsic RM, Hilmi IA, Marsh JW: Complications associated with percutaneous placement of venous return cannula for venoveno bypass in adult orthotopic liver transplantation. Liver Transpl 13:961-965, 2007.
246. Hosein Shokouh–Amiri M, Osama Gaber A, Bagous WA, et al: Choice of surgical technique influences perioperative outcomes in liver transplantation. Ann Surg 231:814-823, 2000.
247. Chari RS, Gan TJ, Robertson KM, et al: Venovenous bypass in adult orthotopic liver transplantation: Routine or selective use? J Am Coll Surg 186:683-690, 1998.
248. Rossi G, Langer M, Maggi U, et al: Veno-venous bypass versus no bypass in orthotopic liver transplantation: Hemodynamic, metabolic, and renal data. Transplant Proc 30:1871-1873, 1998.
249. Schwarz B, Pomaroli A, Hoermann C, et al: Liver transplantation without venovenous bypass: Morbidity and mortality in patients with greater than 50% reduction in cardiac output after vena cava clamping. J Cardiothorac Vasc Anesth 15:460-462, 2001.
250. Parrilla P, Sanchez–Bueno F, Figueras J, et al: Analysis of the complications of the piggy-back technique in 1,112 liver transplants. Transplantation 67:1214-1217, 1999.
251. Webster NR, Bellamy MC, Lodge JP, et al: Haemodynamics of liver reperfusion: Comparison of two anaesthetic techniques. Br J Anaesth 72:418-421, 1994.
252. Koelzow H, Gedney JA, Baumann J, et al: The effect of methylene blue on the hemodynamic changes during ischemia reperfusion injury in orthotopic liver transplantation. Anesth Analg 94:824-829, 2002.
253. Ayanoglu HO, Ulukaya S, Tokat Y: Causes of postreperfusion syndrome in living or cadaveric donor liver transplantations. Transplant Proc 35:1442-1444, 2003.
254. Acosta F, Sansano T, Contreras RF, et al: Changes in serum potassium during reperfusion in liver transplantation. Transplant Proc 31:2382-2383, 1999.
255. Nanashima A, Pillay P, Crawford M, et al: Analysis of postrevascularization syndrome after orthotopic liver transplantation: The experience of an Australian liver transplantation center. J Hepatobil Pancreat Surg 8:557-563, 2001.
256. Acosta F, Rodriguez MA, Sansano T, et al: Influence of surgical technique on postreperfusion syndrome during liver transplantation. Transplant Proc 31:2380-2381, 1999.
257. Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA, et al: Postreperfusion syndrome: Hypotension after reperfusion of the transplanted liver. J Crit Care 8:154-160, 1993.
258. Markmann JF, Markmann JW, Desai NM, et al: Operative parameters that predict the outcomes of hepatic transplantation. J Am Coll Surg 196:566-572, 2003.
259. Mandell MS, Lockrem J, Kelley SD: Immediate tracheal extubation after liver transplantation: Experience of two transplant centers. Anesth Analg 84:249-253, 1997.
260. Glanemann M, Langrehr J, Kaisers U, et al: Postoperative tracheal extubation after orthotopic liver transplantation. Acta Anaesthesiol Scand 45:333-339, 2001.
261. Neelakanta G, Sopher M, Chan S, et al: Early tracheal extubation after liver transplantation. J Cardiothorac Vasc Anesth 11:165-167, 1997.
262. Findlay JY, Jankowski CJ, Vasdev GM, et al: Fast track anesthesia for liver transplantation reduces postoperative ventilation time but not intensive care unit stay. Liver Transpl 8:670-675, 2002.
263. Mandell MS, Lezotte D, Kam I, et al: Reduced use of intensive care after liver transplantation: Patient attributes that determine early transfer to surgical wards. Liver Transpl 8:682-687, 2002.
264. Biancofiore G, Romanelli AM, Bindi ML, et al: Very early tracheal extubation without predetermined criteria in a liver transplant recipient population. Liver Transpl 7:777-782, 2001.
265. Mandell MS, Lezotte D, Kam I, et al: Reduced use of intensive care after liver transplantation: Influence of early extubation. Liver Transpl 8:676-681, 2002.
266. Mandell MS, Stoner TJ, Barnett R, et al: A multicenter evaluation of safety of early extubation in liver transplant recipients. Liver Transpl 13:1557-1563, 2007.
267. Moretti EW, Robertson KM, Tuttle–Newhall JE, et al: Orthotopic liver transplant patients require less postoperative morphine than do patients undergoing hepatic resection. J Clin Anesth 14:416-420, 2002.
268. Donovan KL, Janicki PK, Striepe VI, et al: Decreased patient analgesic requirements after liver transplantation and associated neuropeptide levels. Transplantation 63:1423-1429, 1997.
269. Eisenach JC, Plevak DJ, Van Dyke RA, et al: Comparison of analgesic requirements after liver transplantation and cholecystectomy. Mayo Clin Proc 64:356-359, 1989.
270. Kato T, Ruiz P, Thompson JF, et al: Intestinal and multivisceral transplantation. World J Surg 26:226-237, 2002.
271. Bellamy MC, Enright SM, Young Y, et al: Living related small bowel transplantation: Anaesthesia and peri-operative care. Eur J Anaesthesiol 14:450-454, 1997.
272. Singh N: The current management of infectious diseases in the liver transplant recipient. Clin Liver Dis 4:657-673, 2000.
273. Gayowski T, Marino IR, Singh N, et al: Orthotopic liver transplantation in high-risk patients: Risk factors associated with mortality and infectious morbidity. Transplantation 65:499-504, 1998.
274. Schechter S, Eisenstat TE, Oliver GC, et al: Computerized tomographic scan-guided drainage of intra-abdominal abscesses: Preoperative and postoperative modalities in colon and rectal surgery. Dis Colon Rectum 37:984-988, 1994.
275. Patel R: Infections in recipients of kidney transplants. Infect Dis Clin North Am 15:901-952, 2001.
276. Stratta RJ, Shokouh–Amiri MH, Egidi MF, et al: A prospective comparison of simultaneous kidney-pancreas transplantation with systemic-enteric versus portal-enteric drainage. Ann Surg 233:740-751, 2001.
277. Suthanthiran M, Morris RE, Strom TB: Immunosuppressants: Cellular and molecular mechanisms of action. Am J Kidney Dis 28:159-172, 1996.
278. Morris RE: Mechanisms of action of new immunosuppressive drugs. Kidney Int Suppl 53:S26-S38, 1996.
279. Allison AC: Immunosuppressive drugs: The first 50 years and a glance forward. Immunopharmacology 47:63-83, 2000.
280. Helderman JH, Bennett WM, Cibrik DM, et al: Immunosuppression: Practice and trends. Am J Transplant 3(Suppl 4):41-52, 2003.
281. Kahan BD, Kramer WG: Median effect analysis of efficacy versus adverse effects of immunosuppressants. Clin Pharmacol Ther 70:74-81, 2001.
282. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A: Skin cancers after organ transplantation. N Engl J Med 348:1681-1691, 2003.
283. Wacher VJ, Wu CY, Benet LZ: Overlapping substrate specificities and tissue distribution of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein: Implications for drug delivery and activity in cancer chemotherapy. Mol Carcinog 13:129-134, 1995.
284. Schuetz EG, Beck WT, Schuetz JD: Modulators and substrates of P-glycoprotein and cytochrome P4503A coordinately up-regulate these proteins in human colon carcinoma cells. Mol Pharmacol 49:311-318, 1996.
285. Lo A, Burckart GJ: P-glycoprotein and drug therapy in organ transplantation. J Clin Pharmacol 39:995-1005, 1999.
286. Backman JT, Kivisto KT, Olkkola KT, et al: The area under the plasma concentration-time curve for oral midazolam is 400-fold larger during treatment with itraconazole than with rifampicin. Eur J Clin Pharmacol 54:53-58, 1998.
287. Ahonen J, Olkkola KT, Takala A, et al: Interaction between fluconazole and midazolam in intensive care patients. Acta Anaesthesiol Scand 43:509-514, 1999.
288. Hoffman A, Habib G, Gilhar D, et al: Cyclosporin increases the CNS sensitivity to the hypnotic effect of phenobarbitone but not ethanol in rats. J Pharm Pharmacol 46:760-764, 1994.
289. Thompson SJ, Koszdin K, Bernards CM: Opiate-induced analgesia is increased and prolonged in mice lacking P-glycoprotein. Anesthesiology 92:1392-1399, 2000.
290. Hoffman A, Levy G: Kinetics of drug action in disease states, XXXVI: Effect of cyclosporine on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of a barbiturate (heptabarbital) in rats. J Pharm Sci

79:19-22, 1990.
291. Niemann CU, Stabernack C, Serkova N, et al: Cyclosporine can increase isoflurane MAC. Anesth Analg 95:930-934, 2002.
292. Kadieva V, van Heerden PV, Roux A, et al: Neuromuscular blockade and ventilatory failure after cyclosporine. Can J Anaesth 39:402-403, 1992.
293. Ilkiw JE, Forsyth SF, Hill T, et al: Atracurium administration, as an infusion, to induce neuromuscular blockade in clinically normal and temporarily immune-suppressed cats. J Am Vet Med Assoc 197:1153-1156, 1990.
294. Sidi A, Kaplan RF, Davis RF: Prolonged neuromuscular blockade and ventilatory failure after renal transplantation and cyclosporine. Can J Anaesth 37:543-548, 1990.
295. Gramstad L, Gjerlow JA, Hysing ES, et al: Interaction of cyclosporin and its solvent: Cremophor, with atracurium and vecuronium: Studies in the cat. Br J Anaesth 58:1149-1155, 1986.
296. Kostopanagiotou G, Smyrniotis V, Arkadopoulos N, et al: Anesthetic and perioperative management of adult transplant recipients in nontransplant surgery. Anesth Analg 89:613-622, 1999.

Jean L. Joris
Перевод М.В. Суркова
Редактор перевода К.М. Лебединский

68 Анестезия при лапароскопических операциях

Ключевые моменты

1. Пневмоперитонеум с помощью CO_2* приводит к вентиляционным и респираторным изменениям, снижает торакопульмональный комплайнс. В связи с поглощением CO_2 из брюшной полости увеличивается $PaCO_2$ (на 15-25%). Капнография достоверно отображает это повышение, которое прекращается через 20-30 *мин* после начала пневмоперитонеума.
2. У пациентов с сопутствующей патологией кардиореспираторные нарушения усиливают повышение $PaCO_2$ и увеличивают разницу между $PaCO_2$ и $PETCO_2$.
3. При любом повышение $PETCO_2$ более чем на 25%, или происходящем позднее 30 *мин* от начала инсуффляции CO_2 в брюшную полость, следует предположить развитие углекислотной подкожной эмфиземы – самого частого респираторного осложнения при лапароскопии.
4. Внутрибрюшная инсуффляция вызывает изменения гемодинамики, характеризующиеся снижением сердечного выброса, подъемом артериального давления и повышением общего периферического и легочного сосудистого сопротивления. Гемодинамические изменения наиболее выраженны у пациентов с высоким риском кардиальных осложнений.
5. Патофизиологические гемодинамические изменения могут быть ослаблены или предотвращены оптимизацией преднагрузки перед пневмоперитонеумом и назначением вазодилататоров, α_2-адреномиметиков, высоких доз опиоидных аналгетиков, β-блокаторов.
6. Аналогичные патофизиологические изменения встречаются во время беременности и у детей. Лапароскопия может быть безопасно проведена у беременных женщин до 23 недели беременности при условии, что предотвращена гиперкапния. Чтобы не повредить матку, следует рассматривать метод открытой лапароскопии.
7. Для уменьшения патофизиологических изменений, вызванных пневмоперитонеумом, может быть полезна лапароскопия без газа, но она, к сожалению, увеличивает техническую сложность операции.
8. Лапароскопия имеет многочисленные послеоперационные преимущества, позволяющие ускорить выздоровление пациентов и сократить время их пребывания в стационаре. Это объясняет возрастающий успех лапароскопической техники, которая предлагается к использованию при многих хирургических вмешательствах.
9. Хотя не доказано клиническое преимущество никакого метода анестезии над другими, при лапароскопических операциях самым безопасным вариантом представляется общая анестезия с управляемой вентиляцией легких.
10. Расширение знаний об интраоперационном влиянии лапароскопии позволяет безопасно ее использовать у пациентов со все более и более тяжелыми сердечно-легочными заболеваниями, которые в дальнейшем могут получить пользу от многочисленных послеоперационных преимуществ лапароскопической техники.

* В отечественной литературе последних лет бóльшее распространение получил термин «карбоксиперитонеум»; вполне допустимо, однако, согласно тексту оригинала, говорить и о вызванном углекислым газом пневмоперитонеуме – согласно «Энциклопедическому словарю медицинских терминов» (1983), этот термин обозначает «наличие газа в брюшинной полости» *(Прим. гл. ред. пер.)*

Хирургические операции совершенствовались с целью снижения травматичности для пациента, частоты осложнений, смертности, времени пребывания в стационаре и вытекающего из этого сокращения расходов на здравоохранение. Обеспечение лучшими условиями и аппаратурой наряду с увеличением знаний и понимания анатомии и патологии сделало возможным развитие эндоскопии при диагностических и оперативных вмешательствах. С начала 70-х гг. прошлого века различные патологические гинекологические состояния были диагностированы и вылечены, используя лапароскопию. Этот эндоскопический подход был распространен на холецистэктомию в конце 80-х гг. С момента появления первых лапароскопических холецистэктомий[1] лапароскопия впечатляюще развилась как по сфере охвата, так и по сложности операций. Быстро стало очевидным, что лапароскопическая техника имеет многочисленные преимущества по сравнению с открытыми вмешательствами[2,3] и характеризуется лучшим поддержанием гомеос-

таза. Результатом явился сверхэнтузиазм, который объясняет попытку использовать лапароскопический подход при гастроинтестинальных (например, при операциях на толстой кишке, желудке, селезенке, печени), гинекологических (например, гистерэктомии), урологических (например, нефрэктомии, простатэктомии) и сосудистых (например, на аорте) операциях.

Пневмоперитонеум и положения пациентов, необходимые для лапароскопии, вызывают патофизиологические изменения, которые усложняют проведение анестезии. Понимание патофизиологических последствий повышенного внутрибрюшного давления является важным для анестезиолога, который должен в идеальном случае предотвратить или, когда профилактика невозможна, адекватно реагировать на эти изменения, а также должен перед операцией оценить и подготовить пациента в свете этих нарушений. В первую очередь в этой главе анализируются патофизиологические изменения и осложнения лапароскопии. Далее учитывается послеоперационный период с рассмотрением преимуществ лапароскопии и некоторых специфических послеоперационных проблем (например, боль, тошнота). Представлены практические выводы о ведении анестезии при лапароскопии. С начала 70-х гг. опубликовано много исследований, проведенных на животных и людях, о последствиях лапароскопии. Так как раньше при пневмоперитонеуме создавали внутрибрюшное давление много выше (более 20 *мм рт. ст.*) и из-за потенциальных видовых различий, мы сосредоточены на публикациях о людях, вышедших после 1990 г., когда уже использовали низкое внутрибрюшное давление (менее 15 *мм рт. ст.*) и современные методы анестезии.

Вентиляционные и респираторные изменения во время лапароскопии

Внутрибрюшная инсуффляция углекислого газа (CO_2), в настоящее время рутинная техника для создания пневмоперитонеума при лапароскопии, приводит к вентиляционным и респираторным изменениям и может вызывать четыре основных респираторных осложнения: подкожную эмфизему CO_2, пневмоторакс, эндобронхиальную интубацию и газовую эмболию.[4]

Вентиляционные изменения

Пневмоперитонеум снижает торакопульмональный комплайнс на 30-50% у больных без сопутствующей патологии[5-7] и страдающих ожирением пациентов.[8,9] Можно ожидать снижения функциональной остаточной емкости легких,[10] развития ателектазов вследствие подъема диафрагмы,[11] изменения вентиляционно-перфузионного отношения из-за повышенного давления в дыхательных путях.[11] Однако у пациентов без сердечно-сосудистых проблем увеличение внутрибрюшного давления до 14 *мм рт. ст.* при положении тела с поднятой или опущенной головой до 10-20° существенно не изменяет ни физиологическое мертвое пространство, ни шунт.[12,13]

Повышение напряжения углекислого газа в артериальной крови

При неосложненном карбоксиперитонеуме напряжение углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$) постепенно увеличивается до достижения плато через 15-30 *мин* после начала инсуффляции CO_2 у пациентов в положении Тренделенбурга при гинекологической лапароскопии[14] или с приподнятой головой во время лапароскопической холецистэктомии (Рис. 68-1).[15,16] Любое значительное повышение $PaCO_2$ после этого периода требует поиска причины, независимой или связанной с инсуффляцией CO_2, например, такой как подкожная эмфизема CO_2. Увеличение $PaCO_2$ зависит от внутрибрюшного давления.[17] Во время лапароскопии под местной анестезией $PaCO_2$ остается неизменным, но минутная вентиляция значительно возрастает.[18]

Капнография и пульсоксиметрия обеспечивают надежный мониторинг $PaCO_2$ и насыщения кислородом гемоглобина артериальной крови у пациентов без сопутствующей патологии и при отсутствии острых интраоперационных нарушений (см. Рис. 68-1).[15,16] Хотя в среднем градиенты ($\Delta a\text{-}ETCO_2$) между $PaCO_2$ и напряжением углекислого газа в конечной порции выдыхаемого газа ($PETCO_2$) при инсуффляции CO_2 существенно не изменяются, данные у отдельных пациентов регулярно показывают варианты этой разницы во время пневмоперитонеума.[19,20] $PaCO_2$ и $\Delta a\text{-}ETCO_2$ повышаются больше у больных II и III класса ASA, чем у больных I класса ASA (Рис. 68-2).[21,22] Эти резуль-

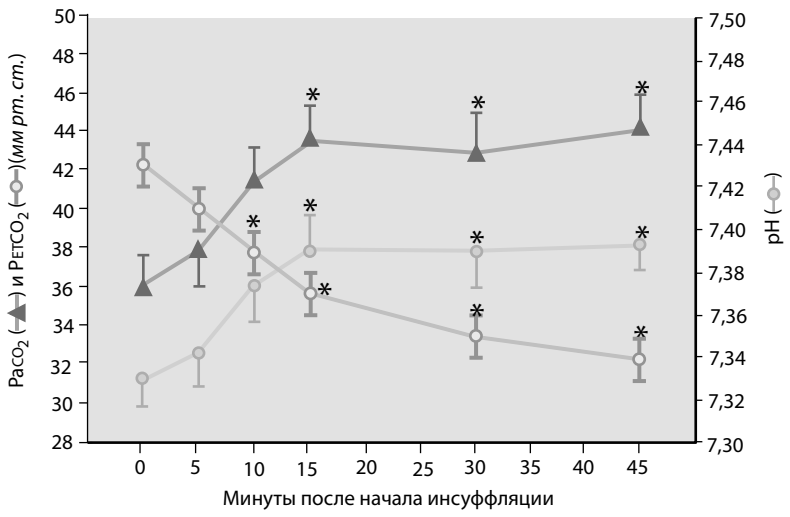


Рис. 68-1 Вентиляционные изменения (pH, $PaCO_2$ и $PETCO_2$) во время CO_2-пневмоперитонеума при лапароскопической холецистэктомии. У 13 пациентов I и II классов ASA во время исследования минутная вентиляция поддерживалась постоянно в объеме 100 *мл/кг/мин*, а частота дыхания 12 в *мин*. Внутрибрюшное давление было 14 *мм рт. ст.* Данные представлены как M ± m. *P < 0,05 по сравнению со временем 0

таты были получены у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ)[23] и у детей с синими врожденными пороками сердца.[24] Поэтому эти факты подчеркивают отсутствие корреляции между $PaCO_2$ и $PETCO_2$ у людей с сопутствующей патологией, особенно с нарушенной способностью выведения CO_2, или же у здоровых с острыми сердечно-легочными нарушениями. Следовательно, гиперкапния может развиться даже при отсутствии нарушений $PETCO_2$. У пациентов, которые после лапароскопической холецистэктомии дышат самостоятельно, по сравнению с открытой холецистэктомией послеоперационная интраабдоминальная задержка CO_2 приводит к повышению частоты дыхания и $PETCO_2$.[25]

В ходе карбоксиперитонеума повышение $PaCO_2$ может быть обусловлено многими причинами: поглощением CO_2 из брюшной полости, ухудшением легочной вентиляции и перфузии механическими факторами, такими как вздутие живота, положение больного и контролируемая по объему искусственная вентиляция легких. Наблюдение повышения $PaCO_2$, когда в качестве газа для инсуффляции применяли CO_2, но которое не отмечалось при использовании закиси азота (N_2O) и гелия, показывает, что основным механизмом повышения $PaCO_2$ во время карбоксиперитонеума является поглощение CO_2, а не механическое влияние повышенного внутрибрюшного давления на вентиляцию.[26,27] Соответственно, прямое измерение при помощи метаболического монитора объема выделяемого CO_2 (VCO_2) в сочетании с исследованием газообмена показало 20-30% увеличение VCO_2 без существенных изменений физиологического мертвого пространства у пациентов без сопутствующей патологии, перенесших лапароскопическую операцию на тазовых органах при внутрибрюшном давлении 12-14 *мм рт. ст.* в положении с опущенной головой[14,28] или лапароскопическую холецистэктомию в положении с приподнятой головой.[14,29] В течение времени значения VCO_2 и $PaCO_2$ повышались однотипно. Поглощение газа из брюшной полости зависит от его способности к диффузии, площади поглощения и кровоснабжения стенок брюшной полости. Поскольку способность к диффузии у CO_2 высокая, следует ожидать поглощения большого количества CO_2 в кровь и последующего повышения $PaCO_2$. Наблюдаемый в действительности ограниченный рост $PaCO_2$ может быть объяснен способностью организма накапливать CO_2[30] и нарушенной местной перфузией вследствие повышенного внутрибрюшного давления.[17] Во время выпускания газа CO_2, который накоплен в спавшихся капиллярах брюшной полости, попадает в системную циркуляцию и приводит к кратковременному повышению $PaCO_2$ и VCO_2.[31]

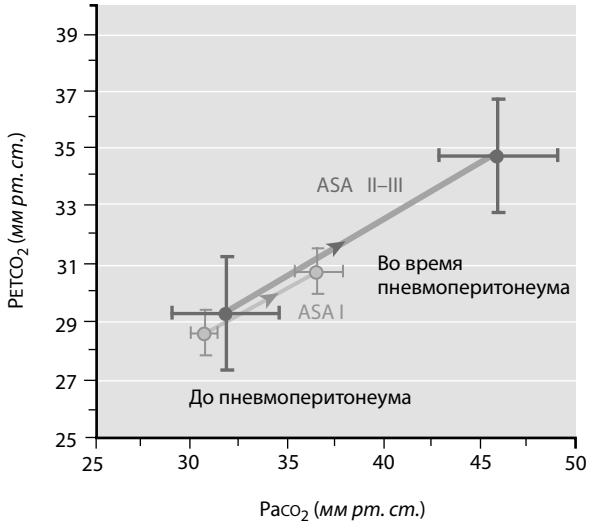


Рис. 68-2 Вентиляционные изменения в зависимости от физического состояния пациента. $PaCO_2$ и $PETCO_2$ были измерены до и во время пневмоперитонеума. Больные были сгруппированы по классификации ASA: группа 1 (*зеленые*), ASA I (n = 20); группа 2 (*синие*), ASA II – III (n = 10). *(Данные Wittgen CM, Andrus CH, Fitzgerald SD, et al: Analysis of the hemodynamic and ventilatory effects of laparoscopic cholecystectomy. Arch Surg 126:997, 1991.)*

Респираторные изменения в течение лапароскопической операции могут способствовать повышению $PaCO_2$. Несоответствие вентиляции и легочной перфузии может быть вызвано положением пациента и повышенным давлением в дыхательных путях, связанны с увеличением внутрибрюшного давления.[18,32] Lister с колл.[17] исследовали связь между VCO_2 и внутрибрюшным давлением при карбоксиперитонеуме у свиней. При внутрибрюшном давлении до 10 *мм рт. ст.* повышенное VCO_2 объясняется повышенным $PaCO_2$. При более высоком давлении продолженное повышение $PaCO_2$ происходит без соответствующего увеличения VCO_2, что является результатом увеличения мертвого пространства, о чем свидетельствует возрастание $\Delta a\text{-}ETCO_2$.[17] Если в ответ на увеличенное мертвое пространство не регулируются параметры контролируемой вентиляции, альвеолярная вентиляция будет снижаться, а $PaCO_2$ будет расти. У здоровых пациентов поглощение CO_2 из брюшной полости является основным (или даже единственным) механизмом повышения $PaCO_2$,[13] но у пациентов с сердечно-легочными проблемами вентиляционные изменения также значительно способствуют увеличению $PaCO_2$.[21] Уровень PaO_2 и внутрилегочный шунт во время лапароскопии изменяются незначительно.[12,13]

Целесообразно поддерживать $PaCO_2$ в рамках физиологической нормы, регулируя параметры вентиляции. За исключением особых случаев, когда случается подкожная CO_2-эмфизема (см. далее), коррекция повышенного $PaCO_2$ может быть легко достигнута увеличением альвеолярной вентиляции на 10-25%.

Респираторные осложнения

Подкожная эмфизема CO_2

Подкожная CO_2-эмфизема может развиться как осложнение случайной внебрюшинной инсуффляции,[33] но может также рассматриваться как неизбежный побочный эффект некоторых лапароскопических хирургических вмешательств, когда требуется преднамеренная внебрюшинная инсуффляция, например при пластике паховой грыжи, операции на почке, тазовой лимфаденэктомии (Рис. 68-3).[14,34,35] Во время лапароскопической фундопликации при пластике грыжи пищеводного отверстия вскрытие брюшины, покрывающей диафрагмальные отверстия, позволяет CO_2 проходить под давлением через средостение в область шеи и головы. В этих условиях VCO_2, $PaCO_2$ и $PETCO_2$ повышаются.[14] При любом повышении $PETCO_2$, произошедшем после стабильных показателей $PETCO_2$, следует предположить это осложнение. Повышение VCO_2 может быть таким, что профилактика гиперкапнии регуляцией параметров искусственной вентиляции становится практически невозможной. В этом случае лапароскопия должна быть временно прервана для удаления CO_2 и может быть возобновлена после коррекции гиперкапнии, используя меньшее давление газа в брюшной полости. Действительно, давление CO_2 определяет степень эмфиземы и величину поглощения CO_2. Подкожная эмфи-

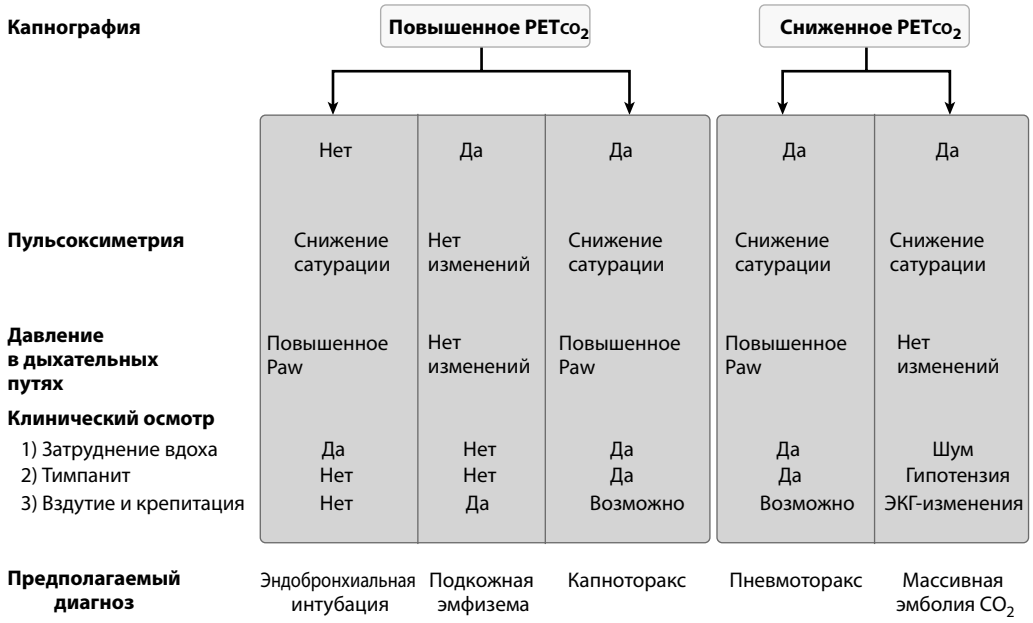


Рис. 68-3 Диагностика респираторных осложнений во время лапароскопии. ЭКГ – электрокардиография, Paw – давление в дыхательных путях, $PETCO_2$ – концентрация CO_2 в конце выдоха. *(Данные Wahba RW, Tessler MJ, Kleiman SJ: Acute ventilatory complications during laparoscopic upper abdominal surgery. Can J Anaesth 43:77, 1996.)*

зема CO_2 легко разрешается, как только прекращается инсуффляция CO_2. Подкожная эмфизема CO_2 даже на шее не является противопоказанием к экстубации в конце операции.[36] Мы рекомендуем, пока не устранена гиперкапния, продолжать проведение механической вентиляции легких, особенно больным с ХОЗЛ, для того чтобы избежать чрезмерного увеличения работы дыхания.

Пневмоторакс, пневмомедиастинум, пневмоперикард

Движение газа при создании пневмоперитонеума может вызвать пневмомедиастинум,[37] односторонний или двусторонний пневмоторакс[38] и пневмоперикард.[39] Эмбриональные рудименты оставляют потенциальные каналы связи между брюшной, плевральной полостью и полостью перикарда, которые могут открываться, когда повышается внутрибрюшное давление. Дефекты в диафрагме или слабые места в аортальном и пищеводном отверстии диафрагмы могут открыть газу путь в грудную клетку. Пневмоторакс также может развиться вторично в результате разрывов плевры во время лапароскопических оперативных вмешательств на уровне пищеводно-желудочного перехода (например, фундопликации грыжи пищеводного отверстия диафрагмы). Хотя открытие брюшноплевральных каналов ассоциировано в основном с правосторонним пневмотораксом (таким же образом асцит и перитонеальный диализ могут быть связаны с выпотом в правой плевральной полости[40]), при фундопластике пневмоторакс чаще выявляется слева.

Это потенциально тяжелые осложнения, которые могут привести к дыхательным и гемодинамическим расстройствам. Капноторакс (пневмоторакс, вызванный CO_2) снижает торакопульмональный комплайнс и повышает давление в дыхательных путях. VCO_2, $PaCO_2$, $PETCO_2$ также повышаются.[41] В результате поверхность поглощения CO_2 увеличивается, а интенсивность абсорбции из плевральной полости выше, чем из брюшной. Когда пневмоторакс развивается вследствие разрыва легкого, $PETCO_2$ уменьшается из-за снижения сердечного выброса*.

* Добавим: и, что более важно, нарушения вентиляционно-перфузионных отношений! *(Прим. гл. ред. пер.)*

При гемодинамических изменениях и снижении сатурации следует предположить развитие напряженного пневмоторакса. При этом хирург – лапароскопист может наблюдать ненормальное движение одной из половин диафрагмы. Следует отметить, что подкожная эмфизема на шее и верхней половине грудной клетки может развиваться без пневмоторакса.

Когда пневмоторакс без повреждения легочной ткани вызван газами с высокой способностью к диффузии, такими как N_2O или CO_2, его спонтанное разрешение происходит в течение 30-60 *мин* без торакоцентеза.[42] В случае развития капноторакса во время лапароскопии лечение с использованием положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) является альтернативой дренированию плевральной полости.[41] И наоборот, когда пневмоторакс развивается вторично в результате разрыва ранее существовавших булл, ПДКВ применять не следует и торакоцентез является обязательным.

Эндобронхиальная интубация

Краниальное смещение диафрагмы во время пневмоперитонеума приводит к краниальному смещению карины у детей[43] и взрослых[44], что потенциально может привести к эндобронхиальной однолегочной интубации. О случаях эндобронхиальной интубации, связанной с лапароскопией, сообщалось при операциях в положении как с опущенной головой,[45] так и с поднятой.[44,46] Это осложнение ведет к снижению сатурации, определяемому пульсоксиметром (SpO_2), и также к повышению давления плато в дыхательных путях (см. Рис. 68-3).

Газовая эмболия

Хотя она и встречается редко, газовая эмболия является самым пугающим и опасным осложнением лапароскопии. Внутрисосудистое введение газа может последовать за непосредственным размещением иглы или троакара в сосуде, или это может произойти вследствие инсуффляции газа в орган брюшной полости. Это осложнение развивается главным образом при наложении пневмоперитонеума,[47,48] особенно у пациентов, ранее перенесших операции на брюшной полости.[49] Газовая эмболия

может также случиться позже, во время операции.[50,51] CO_2 – самый часто используемый при лапароскопии газ, потому что он более растворим в крови, чем воздух, кислород или N_2O.[30] Быстрое его выведение также повышает порог безопасности в случае внутривенной инъекции CO_2. Все эти особенности объясняют быстрый регресс клинических симптомов при лечении CO_2-эмболии. В результате летальная доза CO_2 при эмболии приблизительно в пять раз больше, чем у воздуха.

Патофизиология газовой эмболии также определяется размером газовых пузырей и скоростью внутривенного введения газа.[52,53] Во время лапароскопии быстрая инсуффляция газа под высоким давлением скорее всего приводит к «газовому замку» в полой вене и правом предсердии, который может вызвать препятствие венозному возврату с падением сердечного выброса или даже циркуляторным коллапсом. Острая правожелудочковая гипертензия может открыть овальное отверстие сердца, допуская развитие парадоксальной газовой эмболии.[50,54] Однако парадоксальная эмболия может случиться и без открытого овального отверстия.[55] Преднагрузка объемом снижает риск газовой эмболии[56] и парадоксальной эмболии.[57] Нарушения вентиляционно-перфузионных отношений (V/Q) развиваются с повышением физиологического мертвого пространства и гипоксемией.

Диагноз газовой эмболии строится на выявлении газовых эмболов в правых отделах сердца или на распознавании физиологических изменений в результате эмболизации. Ранние проявления, встречающиеся при введении 0,5 *мл/кг* газа или меньше, включают изменения при допплерографии и повышенное среднее давление в легочной артерии. Низкая встречаемость газовой эмболии во время лапароскопии не способствует рутинному использованию инвазивных или дорогих мониторов, для того чтобы определять эмболизацию небольшим количеством газа. Когда размер эмбола повышается (2 *мл/кг*), могут развиваться тахикардия, аритмии, гипотензия, повышение центрального венозного давления, изменения тонов сердца (так называемый «шум мельничного колеса»), цианоз и кардиографические проявления перегрузки правых отделов сердца. Но все вместе эти изменения встречаются редко.[58] Также ранним признаком газовой эмболии может быть отек легких.[54] Хотя пульсоксиметрия полезна для распознавания гипоксемии, для обеспечения ранней диагностики газовой эмболии и определения степени эмболии более ценны капнометрия и капнография. В случае эмболии $PETCO_2$ уменьшается в связи с падением сердечного выброса и увеличением физиологического мертвого пространства. Следовательно, $\Delta a\text{-}ETCO_2$ увеличивается. Снижению $PETCO_2$ может предшествовать изначальное его повышение в результате выделения CO_2, который был поглощен в кровь.[53] Подтверждает диагноз аспирация газа или пенистой крови из центрального венозного катетера. Однако при лапароскопических операциях рутинная предоперационная катетеризация центральных вен не является оправданной.

Лечение CO_2-эмболии состоит в немедленном прекращении инсуффляции и устранении пневомоперитонеума. Больной укладывается в положение Durant (с сильно опущенной головой на левом боку). В таком положении количество газа, который попадает в легочный кровоток через правые отделы сердца, меньше, так как вспененная кровь перемещается латерально и каудально от выходного отдела правого желудочка. Прекратив введение N_2O, проводят вентиляцию с концентрацией кислорода 100% для того, чтобы корригировать гипоксемию, уменьшить размер газового эмбола и его последствия.[53] Гипервентиляция повышает удаление CO_2, что является необходимым в связи с увеличением физиологического мертвого пространства. Если эти простые меры неэффективны, для аспирации газа в центральную вену или легочную артерию может быть установлен катетер. При необходимости должна быть начата сердечно-легочная реанимация. Наружный массаж сердца может быть полезен для фрагментации CO_2-эмбола в мелкие пузырьки. Высокая растворимость CO_2 в крови, приводящая к его быстрому удалению из кровотока, объясняет быстрый регресс клинических признаков CO_2-эмболии при ее лечении.[48] Однако эмболия CO_2 может быть и летальной. Для лечения массивной CO_2-эмболии успешно используется искусственное кровообращение.[50] Если подозревается церебральная газовая эмболия, настоятельно рекомендуется рассмотреть вопрос об использовании гипербарической оксигенации.[54]

Риск аспирации желудочного содержимого

Больных, которым проводится лапароскопия, можно рассматривать как пациентов с риском аспирации желудочного содержимого (см. также Гл. 50). Однако повышенное внутрибрюшное давление приводит к изменениям нижнего пищеводного сфинктера, которые позволяют поддерживать градиент давления в пищеводно-желудочном соединении и, следовательно, могут снижать риск регургитации.[59,60] Более того, положение с опущенной головой способствует предотвращению попадания желудочного содержимого в дыхательные пути.

Гемодинамические проблемы во время лапароскопии

Гемодинамические изменения, наблюдаемые во время лапароскопии, являются следствием комбинации эффектов пневмоперитонеума, положения пациента, анестезии и гиперкапнии из-за поглощения CO_2. В дополнение к этим патофизиологическим нарушениям могут также проявляться рефлекторное повышение тонуса блуждающего нерва и аритмии.

Гемодинамические последствия пневмоперитонеума у пациентов без сопутствующей патологии

Инсуффляция CO_2 в полость живота с достижением внутрибрюшного давления выше 10 *мм рт. ст.* вызывает существенные изменения гемодинамики.[61,62] Эти нарушения характеризуются уменьшением сердечного выброса, повышением артериального давления, возрастанием общего периферического и легочного сосудистого сопротивления. Частота сердечных сокращений остается неизменной или увеличивается незначительно. Уменьшение сердечного выброса пропорционально повышению внутрибрюшного давления.[63] Также были сообщения, что во время пневмоперитонеума сердечный выброс возрастает[64] или не изменяется.[65,66] Эти несоответствия могут быть обусловлены различиями в скорости инсуффляции CO_2, величине внутрибрюшного давления,[67] угле наклона тела, интервале времени между инсуффляцией и сбором

данных, способах оценки гемодинамики и методах анестезии. Однако большинство исследований показали падение сердечного выброса (на 10-30%) во время внутрибрюшной инсуффляции независимо от положения больного с опущенным[68,69] или приподнятым головным концом.[70,71] Эти неблагоприятные гемодинамические эффекты пневмоперитонеума были подтверждены исследованиями при помощи катетеризации легочной артерии,[69,71] измерения биоимпеданса грудной клетки,[68,70] пищеводной допплер-эхокардиографии[72] и чреспищеводной эхокардиографии.[73-75] Нормальные значения насыщения гемоглобина венозной крови кислородом (SvO_2) и концентрации лактата показывают, что изменения сердечного выброса, случающиеся во время пневмоперитонеума, хорошо переносятся пациентами без сопутствующих заболеваний.[71,76] Сердечный выброс, который снижается вскоре после начала инсуффляции, впоследствии увеличивается, вероятно, в результате хирургического стресса.[70,71] Гемодинамические расстройства, в основном, возникают в начале инсуффляции.

Механизм снижения сердечного выброса является многофакторным (Рис. 68-4). При низком внутрибрюшном давлении (менее 10 *мм рт. ст.*) после транзиторного повышения венозного возврата наблюдается его уменьшение.[77,78] Повышенное внутрибрюшное давление приводит к компрессии полой вены,[79] депонированию крови в ногах[80] и увеличению венозного сопротивления.[77,78] Снижение венозного возврата, которое совпадает с уменьшением сердечного выброса,[63] подтверждается снижением конечно-диастолического объема левого желудочка, измеренного при помощи транспищеводной эхокардиографии.[74] Тем не менее давление наполнения сердца во время инсуффляции растет.[69,71] Парадоксальное повышение этого давления может быть объяснено увеличением внутригрудного давления, связанным с пневмоперитонеумом.[70,81,82] Давление в правом предсердии и давление заклинивания в легочной артерии во время пневмоперитонеума больше не могут считаться надежными показателями давления наполнения сердца. Тот факт, что концентрация предсердного натрийуретического пептида остается низкой, несмотря на повышение давления заклинивания в легочных капиллярах при пневмоперитонеуме, также свидетельствует о том, что внутрибрюшная инсуффляция мешает венозному возврату.[83] Снижение венозного возврата и сердечного выброса может быть ослаблено за счет повышения объема циркулирующей крови до создания пневмоперитонеума (Рис. 68-5).[77,84] Увеличение давления наполнения может быть достигнуто водной нагрузкой или небольшим наклоном пациента в положение с опущенным головным концом перед инсуффляцией, предотвращением депонирования крови при помощи приспособлений для прерывистой последовательной пневматической компрессии[85] или обматыванием ног эластичными бинтами.[86]

Фракция выброса левого желудочка, оцененная эхокардиографически, при увеличении внутрибрюшного давления до 15 *мм рт. ст.* существенно не снижается.[73,74] Однако все исследования описывают нарастание общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) во время пневмоперитонеума. Это увеличение постнагрузки не является рефлекторным симпатическим ответом на снижение сердечного выброса.[73,82] Несмотря на то, что при здоровом сердце и физиологических состояниях повышение постнагрузки людьми переносится, рост постнагрузки, вызванной пневмоперитонеумом, может быть вреден пациентам с заболеваниями сердца.[87]

Повышение ОПСС зависит от положения больного. Положение Тренделенбурга смягчает, а положение с приподнятым головным концом его усугубляет.[65,69,76,83] ОПСС может быть корригировано назначением анестетиков с вазодилатирующим действием, например изофлурана,[82] или прямых вазодилататоров, таких как нитроглицерин[88] или никардипин.[89]

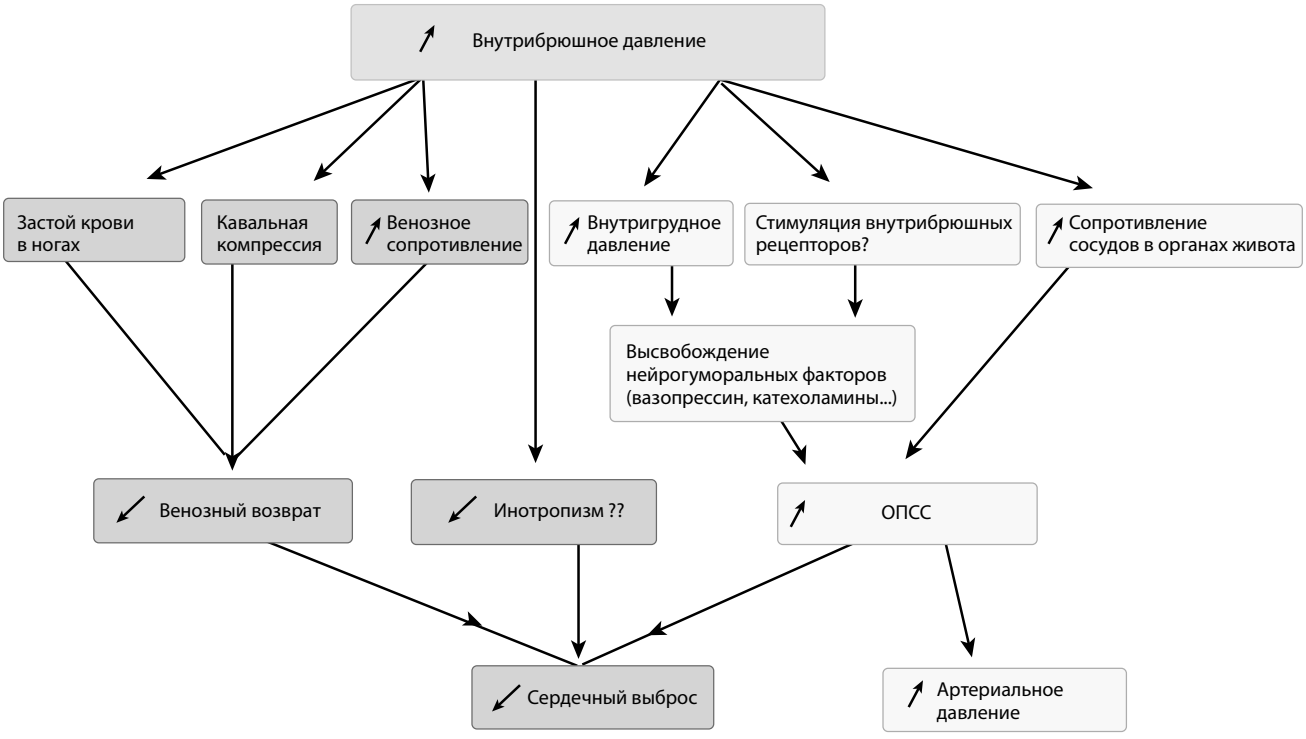


Рис. 68-4 Схематическое представление различных механизмов, приводящих к снижению сердечного выброса во время пневмоперитонеума при лапароскопии

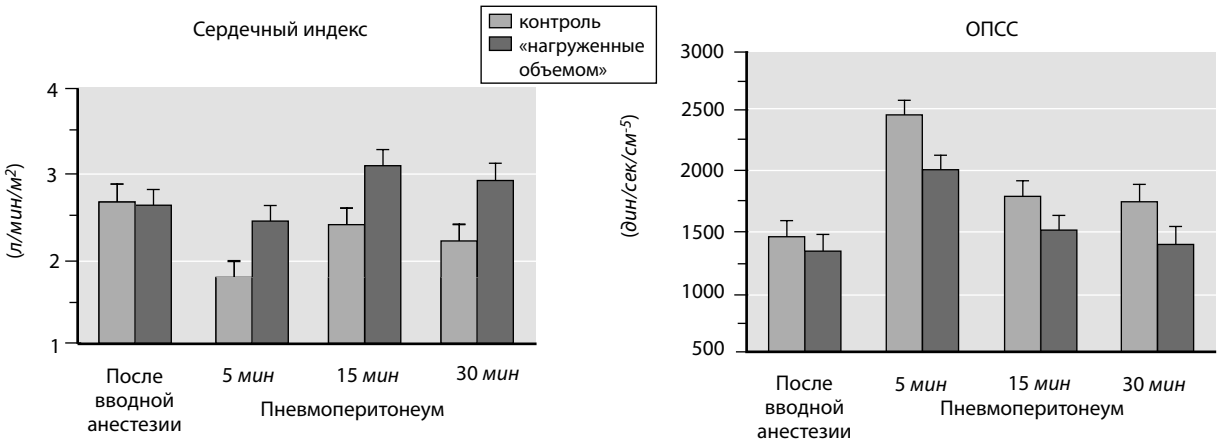


Рис. 68-5 Изменения сердечного индекса и ОПСС при лапароскопии у двух групп пациентов. В группе 1 (контрольная, n = 10; *желтые столбцы*) пневмоперитонеум был создан у больных в положении с головным концом, приподнятым на 10°. В группе 2 («нагруженные объемом», n = 10; *синие столбцы*) пациентам до вводной анестезии было введено 500 *мл* раствора Рингера и инсуффляция проводилась в горизонтальном положении. Данные представлены как M ± m

Повышение ОПСС, как полагают, опосредовано механическими и нейрогуморальными факторами.[90] Возвращение гемодинамических параметров к исходным значениям – постепенное, в течение нескольких минут, что свидетельствует о причастности нейрогуморального фактора(-ов).[68,82,87] Катехоламины, продукты ренин-ангиотензиновой системы и особенно вазопрессин выделяются при наличии пневмоперитонеума и могут способствовать росту постнагрузки.[70,71,81,83,91,92] Тем не менее только процесс высвобождения вазопрессина идет параллельно увеличению ОПСС.[70,71,92] Повышения концентрации вазопрессина в плазме коррелируют с изменениями внутригрудного давления и трансмурального давления в правом предсердии.[81] Механическая стимуляция внутрибрюшных рецепторов также приводит к повышению секреции вазопрессина,[93] ОПСС и артериального давления.[94] Однако неизвестно, достаточно ли повышения внутрибрюшного давления до 14 *мм рт. ст.*, чтобы стимулировать эти рецепторы. Возрастание ОПСС также объясняет, почему артериальное давление повышается, а сердечный выброс падает.[62,90] Использование α_2-адреномиметиков, таких как клонидин[71,95] или дексмедетомидин[96,97], и β-блокаторов[98] значительно уменьшает гемодинамические изменения и потребность в анестетиках. Использование высоких доз ремифентанила почти полностью предотвращает гемодинамические изменения.[66]

Влияние пневмоперитонеума на региональную гемодинамику

Повышенное внутрибрюшное давление и положение с поднятым головным концом приводят к венозному застою в нижних конечностях.[80,85,99] С повышением внутрибрюшного давления кровоток в бедренных венах постепенно снижается, и даже во время длительных процедур никакой адаптации к снижению венозного оттока не происходит.[100] Это может предрасполагать к развитию тромбоэмболических осложнений. Хотя случаи тромбоэмболии были описаны в литературе, нет впечатления, что их фактическая частота увеличивается вследствие лапароскопии.[101-103]

Также было исследовано влияние CO_2-пневмоперитонеума на функцию почек.[104-106] Диурез, почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации во время лапароскопической холецистэктомии уменьшаются до величин менее чем 50% от исходного уровня, и они значительно ниже, чем при открытой холецистэктомии.[104] Диурез существенно повышается после выпускания газа из брюшной полости.

Существуют разногласия по поводу влияния CO_2-пневмоперитонеума на висцеральный и печеночной кровоток. Сообщалось о значительном его снижении у животных[107] и у людей.[108-110] Однако другие исследователи не заметили каких-либо значительных изменений.[111-114] Blobner и колл.,[112] сравнивая CO_2-пневмоперитонеум и пневмоперитонеум воздухом у свиней, наблюдали снижение висцерального кровотока во время пневмоперитонеума воздухом, но при использовании CO_2 этого не происходило. Они полагают, что прямой висцеральный вазодилатирующий эффект CO_2 может противодействовать механическому воздействию повышенного внутрибрюшного давления.

Скорость церебрального кровотока увеличивается в течение CO_2-пневмоперитонеума в ответ на повышение $PaCO_2$.[115,116] Когда сохраняется нормокапния, пневмоперитонеум в сочетании с положением с опущенным головным концом не вызывает вредных изменений внутримозговой гемодинамики.[117] Вместе с тем во время CO_2-пневмоперитонеума внутричерепное давление возрастает независимо от изменений $PaCO_2$ у свиней, как с предоперационно индуцированной внутричерепной гипертензией, так и, предоперационно нормальным внутричерепным давлением[118,119] и у детей с вентрикуло-перитонеальными шунтами.[120] Пневмоперитонеум не влияет на внутриглазное давление у женщин без ранее существующих заболеваний глаз.[121] В экспериментальной модели глаукомы на животных пневмоперитонеум лишь незначительно повышает внутриглазное давление.[122]

Гемодинамические последствия пневмоперитонеума у пациентов с высоким риском кардиологических осложнений

Проявление существенных гемодинамических изменений во время пневмоперитонеума поднимает вопрос о переносимости его больными с заболеваниями сердца (см. Гл. 36

и 60). У больных с заболеваниями сердца от легкой до тяжелой степени тяжести характер изменений среднего артериального давления, сердечного выброса и ОПСС качественно аналогичен больным без сопутствующей патологии.[87, 88,123-126] Количественно эти изменения кажутся более выраженными. В исследовании, включающем пациентов III и IV классов ASA, SvO_2 снижалось у 50% больных, несмотря на предоперационную оптимизацию гемодинамики под контролем катетера в легочной артерии.[124] Больными, которые испытывали самые тяжелые гемодинамические изменения с неадекватной доставкой кислорода, были пациенты с предоперационно низкими сердечным выбросом, центральным венозным давлением и высокими средним артериальным давлением и ОПСС, т.е. проявлениями, характерными для сниженного внутрисосудистого объема. Исследователи предлагают увеличивать преднагрузку до операции, чтобы компенсировать гемодинамический эффект пневмоперитонеума. У избранных больных с заболеваниями сердца для коррекции гемодинамических изменений, вызванных повышенным внутрибрюшным давлением, использовали внутривенное введение нитроглицерина, никардипина или добутамина.[86,126] Нитроглицерин был выбран для коррекции снижения сердечного выброса, связанного с возрастанием давления заклинивания легочных капилляров и ОПСС. Назначение никардипина может быть более целесообразным, чем нитроглицерина. Давление в правом предсердии и давление заклинивания легочных капилляров не являются надежными показателями давления наполнения сердца при пневмоперитонеуме. Одной из основных причин изменения гемодинамики во время пневмоперитонеума у больных с заболеваниями сердца является повышение постнагрузки. Никардипин избирательно действует на артериальные сосуды сопротивления и не изменяет венозный возврат.[127] Это лекарство полезно при застойной сердечной недостаточности.[128] Так как у отдельных пациентов по меньшей мере в течение 1 *ч* после операции не происходит нормализации гемодинамических показателей,[87,125] в послеоперационном периоде может развиться застойная сердечная недостаточность. Dhoste и соавт.[129] не выявили нарушений гемодинамики у пожилых пациентов III класса ASA, но они использовали низкое внутрибрюшное давление (10 *мм рт. ст.*) и медленную скорость инсуффляции газа (1 *л/мин*). Гемодинамические последствия пневмоперитонеума минимальны для больных, перенесших трансплантацию сердца, у которых хорошая сократительная функция желудочков.[130,131] Лапароскопическая адреналэктомия при феохромоцитоме может быть успешно проведена, используя продленную инфузию никардипина.[89,132] Некоторые исследователи полагают, что больные с ожирением хорошо переносят гемодинамические изменения во время пневмоперитонеума.[8,133,134]

Нарушения ритма сердца во время лапароскопии

Аритмии во время лапароскопии имеют несколько причин. Повышенное $PaCO_2$ может не быть причиной нарушений ритма сердца, возникающей во время лапароскопии. Аритмии не коррелируют с уровнем $PaCO_2$ и могут развиваться рано, во время инсуффляции, когда еще нет высокого $PaCO_2$.

К рефлекторному повышению тонуса блуждающего нерва могут привести резкое растяжение брюшины и электрокоагуляция маточных труб.[135] Могут развиться брадикардия, другие аритмии, асистолия. Стимуляция блуждающего нерва усиливается, если уровень анестезии слишком поверхностный или если пациент принимает β-блокаторы. Эти явления легко и быстро обратимы. Лечение заключается в прекращении инсуффляции, назначении атропина и углублении анестезии после восстановления ритма.

Нарушения ритма сердца происходят чаще всего рано, во время инсуффляции, когда патофизиологические изменения гемодинамики являются наиболее интенсивными. С этих позиций у больных с диагностированными или скрытыми заболеваниями сердца аритмии могут отражать непереносимость расстройств гемодинамики. К аритмиям также может приводить газовая эмболия.

Проблемы, связанные с положением пациента

Положение больного на операционном столе (см. Гл. 36) зависит от места оперативного вмешательства. Тогда как наклон головного конца вниз используется при операциях на органах нижней половины живота и таза, положение с поднятым головным концом предпочтительно во время вмешательств в верхней половине живота. Больные часто укладываются в литотомическое положение. Все эти положения могут вызывать или вносить свой вклад в развитие патофизиологических изменений или повреждений во время лапароскопии. Крутизна наклона также влияет на величину этих изменений.

Сердечно-сосудистые эффекты

У людей с нормальным артериальным давлением положение с опущенным головным концом приводит к повышению центрального венозного давления и сердечного выброса. Барорецепторный рефлекторный ответ на повышенное гидростатическое давление состоит из системной вазодилатации и брадикардии. Хотя различные рефлексы могут быть ослаблены во время общей анестезии, гемодинамические изменения, вызванные этим положением во время лапароскопии, остаются незначительными.[69,76] Однако изменения центрального объема крови и давления больше у больных с ИБС, особенно с плохой сократительной функцией желудочков, что приводит к потенциально вредному возрастанию потребности миокарда в кислороде.[32] Положение Тренделенбурга может также оказывать влияние на церебральное кровообращение, особенно в случае низкой податливости тканей головного мозга,[136] и приводит к повышению внутриглазного давления, которое может усугублять острую глаукому.[121] Несмотря на то, что внутрисосудистое давление в верхней части туловища повышается, положение с опущенной головой снижает перфузионное давление в тазовых органах, уменьшая кровопотерю, но повышая риск газовой эмболии.[32,56]

При положении с поднятым головным концом снижение сердечного выброса и среднего артериального давления возникает в результате уменьшения венозного возврата.[69,76,82] Это снижение сердечного выброса усугубляет гемодинамические изменения, вызванные пневмоперитонеумом. Чем круче наклон, тем больше снижается сердечный выброс.

Венозный застой в нижних конечностях имеет место при положении с поднятым головным концом и может усиливаться в литотомическом положении с согнутыми в коленях ногами.[32] Так как в дальнейшем пневмоперитонеум увеличивает скопление крови в ногах,[80,99] следует избегать любых дополнительных факторов, способствующих сосудистой дисфункции. Ноги должны свободно поддерживаться, а не быть плотно привязанными. Должно быть исключено давление на область подколенной ямки.

Респираторные изменения

Положение с опущенным головным концом способствует развитию ателектазов. Крутой наклон головой вниз приводит к снижению функциональной остаточной емкости легких, общего объема легких и растяжимости легких. Эти изменения наиболее выраженны у лиц с ожирением, пожилых и ослабленных больных. У здоровых пациентов никаких серьезных изменений не наблюдается.[32] Положение с поднятым головным концом обычно считается более благоприятным для дыхания.[30,32]

Повреждение нервов

Потенциальным осложнением положения с опущенным головным концом является сдавление нервов. Следует избегать переразгибания руки. Фиксирующее устройство плеча следует использовать с большой осторожностью, и оно не должно сдавливать плечевое сплетение. После лапароскопии были описаны нейропатии нижних конечностей (например, нейропатия малоберцового, бедренного нерва, невралгия латерального кожного нерва бедра).[137,138] Когда больной находится в литотомическом положении, наиболее уязвим и должен быть защищен общий малоберцовый нерв. Длительное литотомическое положение, требуемое при некоторых лапароскопических оперативных вмешательствах, может привести к компартмент-синдрому нижних конечностей.

Послеоперационные преимущества и последствия лапароскопии

Определяющим в решении использовать лапароскопический метод является положение, что интраоперационные последствия пневмоперитонеума, описанные ранее, уравновешиваются многими послеоперационными преимуществами. В отличие от лапаротомии, часто сообщается о лучшем и более быстром восстановлении, менее выраженном послеоперационном утомлении[139,140] и повышенном ощущении благополучия, что отражает лучшее сохранение гомеостаза.[3,139]

Реакция на стресс

У пациентов, перенесших лапароскопическую холецистэктомию, лапароскопическая техника по сравнению с открытым методом позволяет уменьшить острофазовую реакцию. Концентрация С-реактивного белка и интерлейкина-6, которые отражают степень повреждения тканей, значительно ниже после лапароскопии по сравнению с лапаротомией.[3,139,141-143] Метаболические реакции (например, гипергликемия, лейкоцитоз) после лапароскопии также меньше. Вследствие этого баланс азота и функции иммунной системы могут лучше сохраниться.[144-147] Лапароскопия позволяет избежать длительных воздействий и манипуляций на кишечнике и снижает необходимость рассечения и травмы брюшины. Следовательно, после лапароскопии значительно сокращаются послеоперационный парез кишечника, период воздержания от пищи, продолжительность внутривенной инфузии и пребывания в стационаре.[2,3,141,147-149] Правда, длительность послеоперационного пареза по сравнению с лапаротомией сокращается меньше, чем об этом сообщалось ранее.[150] Экономические эффекты всех этих факторов являются очевидными и полезными.[151-153]

Удивительно, но в то время, как лапароскопия позволяет уменьшить операционную травму, эндокринный ответ на лапароскопию и открытую холецистэктомию существенно не различается. Плазменная концентрация кортизола и катехоламинов,[3,139,154,155] концентрация кортизола и метаболитов катехоламинов в моче[141] и потребность в анестетиках[3] аналогичны после обоих вмешательств. Сочетание общей и эпидуральной анестезии при лапароскопической холецистэктомии не приводит к снижению стрессовой реакции по сравнению с общей анестезией.[154] Для объяснения этих наблюдений могут быть предложены несколько гипотез. Боль и дискомфорт от растяжения брюшины, гемодинамические нарушения, вентиляционные изменения, вызванные пневмоперитонеумом, могут способствовать стресс-реакции при лапароскопии. При том, что париетальная афферентная реакция, которая существенно снижена при лапароскопии, представляется важным стимулом для послеоперационной гипергликемии, висцеральная ноцицепция, также менее затрагиваемая во время лапароскопии, может в большей степени влиять на стимуляцию коры надпочечников.[139] Правда, интраоперационная реакция на стресс может быть уменьшена назначением a_2-агонистов.[71,96,97]

Послеоперационная боль

Хирургическая травма способствует боли и легочной дисфункции. Лапароскопия позволяет значительно снизить послеоперационную боль и потребность в анальгетиках (см. Гл. 87).[3,141,154,156-160] Тем не менее интенсивность боли может быть значительной.[161-163] Характер боли меняется в зависимости от метода операции. Так, после лапаротомии больные больше жалуются на париетальную боль (например, передней брюшной стенки), тогда как после лапароскопической операции пациенты также сообщают о висцеральной боли – желчных коликах при холецистэктомии, спазмах в области таза при перевязке маточных труб, боли, отдающей в плечо при раздражении диафрагмы.[162,163] При лапароскопии боль является многофакторной, и для ее облегчения были предложены различные лечебные методы.[164,165] Использование с целью снижения послеоперационной боли инфильтрации местными анестетиками (например, внутрибрюшинное введение, инфильтрация мест установки портов) показывает противоречивые результаты.[166-170] Польза от внутрибрюшинного использования местных анестетиков более выражена после гинекологической лапароскопии.[166,171] Блокада мезосальпинкса уменьшает послеоперационную

боль и потребность в аналгетиках после лапароскопической стерилизации.[166] Остаточный CO_2-пневмоперитонеум способствует послеоперационной боли. Показана эффективность тщательной эвакуации остатков CO_2 после десуффляции.[164,172,173] Предоперационное назначение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и ингибиторов циклооксигеназы-2 снижает боль, так же как использование наркотических аналгетиков после гинекологической лапароскопии[174-177] и лапароскопической холецистэктомии.[178-182] Однако в других исследованиях не удалось продемонстрировать существенного влияния назначения НПВС перед операцией на боль после лапароскопической стерилизации, более сильную, чем после диагностической гинекологической лапароскопии.[183-186] Также эффективно снижает послеоперационную боль дексаметазон.[187] В настоящее время для профилактики и лечения боли после лапароскопии рекомендуется мультимодальная аналгезия.[188-190]

Легочная дисфункция

Операции на верхнем этаже брюшной полости приводят к изменениям легочной функции (см. также Гл. 93). Эти нарушения после лапароскопии менее тяжелые и восстанавливаются быстрее.[3,90,141,154,156,157,191-193] Тем не менее после лапароскопии функция диафрагмы остается значительно ослабленной.[194-196] Эпидуральная аналгезия в грудном отделе не улучшает легочную функцию после лапароскопической холецистэктомии.[154] По сравнению со здоровыми людьми бóльшее снижение объемов выдоха и медленное восстановление легочной функции после лапароскопии описано для пожилых,[197] страдающих ожирением,[159,198] курящих пациентов и больных с ХОЗЛ.[198] Однако у этих пациентов послеоперационная функция легких лучше по сравнению с перенесшими лапаротомию.[159,160,198] После гинекологических лапароскопических операций легочная функция ухудшается меньше, чем после лапароскопических вмешательств на верхнем этаже брюшной полости.[199]

Послеоперационная тошнота и рвота

Лапароскопия часто ассоциируется с нетяжелыми осложнениями, которые могут сохраняться более 48 *ч* и которые могут значительно задерживать выписку амбулаторных больных.[200] В дополнение к послеоперационным болям различного типа одними из главных жалоб являются послеоперационная тошнота и рвота (ПОТР) (от 40 до 75% пациентов).[201-203] В то время как использование опиоидов учащает случаи ПОТР,[204-206] анестезия пропофолом может заметно снижать высокую частоту этих побочных эффектов.[206,207] Влияние N_2O на проявления тошноты все еще спорно.[206,208,209] Также уменьшает ПОТР дренаж желудочного содержимого во время операции.[210] Интраоперационное назначение дроперидола и антагонистов 5-HT_3-рецепторов представляется полезным для профилактики и лечения этих побочных эффектов.[206,211-215] Подкожное назначение скополамина снижает ПОТР при амбулаторной лапароскопии.[201] Периоперационная либеральная* внутривенная инфузионная терапия может способствовать уменьшению этих симптомов и улучшению послеоперационного восстановления.[216-218]

* Т.е. не ограниченная требованиями держать пациента «высушенным» (*Прим. гл. ред. пер.*)

Альтернативы CO_2-пневмоперитонеуму

Были исследованы новые подходы для уменьшения патофизиологических последствий CO_2-пневмоперитонеума.

Инертные газы

Инсуффляция вместо CO_2 инертного газа (например, гелия, аргона) позволяет избежать повышения $PaCO_2$ в результате его поглощения.[219,220] Следовательно, гипервентиляции не требуется.[27,221-223] Сохраняются вентиляционные последствия повышенного внутрибрюшного давления. Гемодинамические изменения, вызванные пневмоперитонеумом инертным газом, аналогичны тем, которые наблюдались при использовании CO_2. Однако использование этих газов усиливает снижение сердечного выброса, в то время как повышение артериального давления ослабляется.[27,90,223,224] К сожалению, низкая растворимость инертных газов в крови ставит вопрос безопасности в случае газовой эмболии.[225,226]

Лапароскопия без газа

Другой альтернативой является лапароскопия без газа. Брюшная полость расширяется при помощи подъема передней брюшной стенки ретрактором. Этот метод позволяет избежать гемодинамических и респираторных последствий повышенного внутрибрюшного давления и результатов использования CO_2.[227-231] Перфузия почек и внутренних органов не изменяется.[108,232] При использовании лапароскопии без газа частота метастазов в места стояния портов после лапароскопических операций при раке ниже.[233,234] Поэтому такая техника операции является привлекательной для пациентов с тяжелыми сердечными и легочными заболеваниями. Однако лапароскопия без газа подвергает риску возможность хирургического воздействия и повышает техническую сложность.[229,233,234] Сочетание подъема передней брюшной стенки с CO_2-пневмоперитонеумом при низком давлении (5 *мм рт. ст.*) может улучшить условия оперирования.

Лапароскопия во время беременности и у детей

Наиболее частыми неакушерскими оперативными вмешательствами во время беременности являются аппендэктомия, холецистэктомия, операции на придатках матки, которые можно выполнить лапароскопическим методом (см. Гл. 69).[235] Лапароскопия во время беременности вызывает несколько опасений. Абдоминальная хирургия повышает риск выкидыша или преждевременных родов. Однако, по всем литературным данным, лапароскопии, проведенные между 4-й и 32-й неделями предполагаемого внутриутробного возраста, не осложняли течение беременности.[236-240] Еще одним опасением является риск повреждения беременной матки. Этого можно избежать путем выбора альтернативных мест для вкола иглы Вереша и троакаров. CO_2-пневмопери-

тонеум вызывает значительный ацидоз у плода. Также повышаются частота сердечных сокращений и артериальное давление, но эти изменения минимальны.[241] При условии, что материнский $PaCO_2$ поддерживается на нормальном уровне, инсуффляция и десуффляция не влияют у плода на перфузионное давление и кровоток в плаценте, pH и напряжение газов крови.[242] У беременных при лапароскопии для регуляции параметров вентиляции достаточно ориентироваться на капнографию.[243] Изменения гемодинамики, вызванные лапароскопией, у беременных и небеременных женщин аналогичны.[244] Следующие рекомендации даны для безопасной лапароскопии у беременных.[236]

1. Операцию следует проводить во время второго триместра, идеально до 23-й недели беременности, чтобы минимизировать риск преждевременных родов и сохранить достаточный для работы объем внутри живота.
2. Токолитики полезны для прекращения преждевременных родов, но их профилактическое использование остается спорным.
3. При абдоминальном доступе следует использовать открытую лапароскопию, чтобы предотвратить повреждение матки.
4. Мониторинг плода может быть осуществлен при помощи чрезвлагалищного УЗИ.
5. Механическая вентиляция должна быть отрегулирована на поддержание физиологического алкалоза у матери.

Альтернативой для исключения неблагоприятных побочных эффектов CO_2-пневмоперитонеума является лапароскопия без газа, которая иногда может быть проведена под эпидуральной анестезией.[245,246]

Лапароскопия часто выполняется у младенцев и детей (см. Гл. 82). Необходимо знать патофизиологические изменения у детей, вызванные лапароскопией, чтобы адаптировать мониторинг и методы анестезии.[247] CO_2-пневмоперитонеум вызывает такие же изменения механики дыхания, о которых сообщалось у взрослых.[248-250] $PaCO_2$ и $PETCO_2$ повышаются во время CO_2-пневмоперитонеума, но $PETCO_2$ иногда заставляет переоценивать величину $PaCO_2$.[251] Профиль поглощения CO_2 и величина поглощения CO_2, сопоставленные с метаболическим VCO_2, у младенцев и детей схожи с описанными у взрослых.[252-257] Пневмоперитонеум у детей приводит к олигоурии или анурии, обратимым после десуффляции.[258] При аппендэктомии, наиболее частом показании для лапароскопии у детей, такие преимущества лапароскопии, как лучшая аналгезия и послеоперационное восстановление, остаются спорными.[259-261]

Осложнения лапароскопии

С развитием более сложных эндоскопических операций важно учитывать риски и выгоду лапароскопии. При том, что преимущества лапароскопического подхода хорошо документированы, знания о частоте осложнений более неточны и часто базируются на ретроспективных исследованиях.

Опыт гинекологических лапароскопических операций накапливался в течение относительно длительного времени, и, как следствие, доступны большие исследования.[262,263] Смертность варьировала от 1 на 10000 до 1 на 100000 случаев. Число тяжелых осложнений, потребовавших лапаротомии, было от 2 до 10 на 1000 операций. Из них от 30 до 50% приходилось на повреждение кишки, и половина случаев не была диагностирована во время лапароскопии. Сосудистые осложнения также составляли 30-50%. Ожоги были зарегистрированы в 15-20% случаев от сообщенных осложнений. В самых современных исследованиях, несмотря на то, что смертность снизилась, частота осложнений была несколько выше, вероятно, из-за возросшей сложности лапароскопии, выполненной за последние несколько лет.

Имеются большие исследования осложнений после лапароскопической холецистэктомии.[152,264-268] Общий коэффициент смертности составляет от 0,1 до 1 на 1000 случаев.[268] Конверсия в лапаротомию была необходима приблизительно у 1% больных. Перфорация кишечника произошла примерно в 2 случаях на 1000, повреждение общего желчного протока – от 2 до 6 на 1000, значительные кровотечения – от 2 до 9 пациентов на 1000 случаев. Лапароскопическая холецистэктомия сопровождалась бóльшей частотой малых операционных осложнений, в то время как при открытой холецистэктомии были более характерны малые общие осложнения. Для лапароскопической холецистэктомии продемонстрирована «учебная кривая» (наличие неудач у обучающегося): получение опыта приводило к уменьшению времени операции и частоты малых и средних осложнений. Некоторые из этих осложнений могут быть предотвращены при помощи открытой лапароскопии.[269]

Хотя повреждение больших сосудов (например, аорты, нижней полой вены, подвздошных сосудов) вызывает чрезвычайные ситуации, ретроперитонеальная гематома может развиваться незаметно и приводить к значительным потерям крови без большого внутрибрюшного истечения, что приводит к поздней диагностике. При гинекологической лапароскопии осложнения более часто случаются во время создания пневмоперитонеума и введения троакаров, тогда как при гастроинтестинальных операциях они больше связаны с самой операцией.[152,270,271] Повреждения, причиненные иглой Вереша, как правило, менее серьезные, чем от троакаров, и даже могут оставаться невыявленными. Нераспознанные повреждения желудочно-кишечного тракта и формирование подпеченочного абсцесса могут привести к потенциально смертельным септическим осложнениям.[272] Частота послеоперационных инфекций (например, инфекция раны, дыхательных путей) после лапароскопии представляется значительно меньшей, чем при лапаротомии.[273] Хотя все эти происшествия связаны с действиями хирургов, анестезиолог должен быть осведомлен об осложнениях и времени их возникновения. Он или она должны быть готовы быстро и адекватно ответить на эти события и помочь хирургу диагностировать осложнение.

Анестезия при лапароскопии

Предоперационное обследование больного и премедикация

Без учета хирургических противопоказаний абсолютные противопоказания к лапароскопии и пневмоперитонеуму редки, а некоторые все еще требуют уточнения параметров (см. Гл. 34). Пневмоперитонеум нежелателен для паци-

ентов с повышенным внутричерепным давлением (например, при опухоли мозга, гидроцефалии, черепно-мозговой травме) и гиповолемией. Лапароскопия может быть безопасно выполнена у больных с вентрикуло-перитонеальным или перитонео-югулярным шунтом, у которых однонаправленный клапан устойчив к повышенному внутрибрюшному давлению при пневмоперитонеуме. Похоже, что в случае глаукомы влияние на внутриглазное давление не является клинически значимым, но это заслуживает дальнейшего исследования.[122]

У пациентов с заболеваниями сердца функцию сердца следует оценивать в свете гемодинамических изменений, обусловленных пневмоперитонеумом и положением больного, особенно в случае скомпрометированной функции желудочков (Табл. 68-1). Больные с тяжелой застойной сердечной недостаточностью и терминальной недостаточностью клапанов во время лапароскопии более склонны к развитию сердечно-сосудистых осложнений, чем пациенты с ишемической болезнью сердца. Является ли лапароскопия у этой категории больных более опасной, чем лапаротомия, еще напрямую не изучено, но заслуживает пристального внимания. Для таких пациентов послеоперационные преимущества лапароскопии уравновешиваются интраоперационными рисками, и выбор лапароскопической или лапаротомической техники операции спорен. Как альтернатива, может быть рассмотрена лапароскопия без газа.

Из-за побочных эффектов повышенного внутрибрюшного давления на функцию почек больные с почечной недостаточностью заслуживают особого внимания к оптимизации гемодинамики во время пневмоперитонеума, и у них следует избегать сопутствующего использования нефротоксических препаратов.

У больных с заболеваниями легких лапароскопия представляется предпочтительнее лапаротомии, так как снижает послеоперационную респираторную дисфункцию. Но этому положительному эффекту противопоставляются риск развития пневмоторакса во время пневмоперитонеума и риск неадекватного газообмена в связи с вентиляционно-перфузионными нарушениями.

Из-за венозного застоя в ногах во время лапароскопии профилактика тромбоза глубоких вен должна быть такой же, как при лапаротомии.

Премедикация должна быть адаптирована к продолжительности лапароскопии и необходимости быстрого восстановления в амбулаторных условиях. Предоперационное назначение НПВС может быть полезным для уменьшения послеоперационной боли и снижения потребности в опиатах. Клонидин и дексмедетомидин снижают интраоперационную стресс-реакцию и повышают гемодинамическую стабильность.[71,95-97]

Положение пациента и мониторинг

Больные должны быть уложены (см. Гл. 36) с большой осторожностью, чтобы предотвратить повреждение нервов. От сдавления нервов должна защищать подкладка. Плечевые фиксаторы, если необходимы, должны располагаться над клювовидным отростком лопатки. Угол наклона пациента следует уменьшить, насколько это только возможно, и он не должен превышать 15-20°. Наклон должен проводиться медленно и постепенно, чтобы избежать внезапных гемодинамических и респираторных нарушений. После любых изменений положения пациента необходимо проверить положение эндотрахеальной трубки. Наложение пневмоперитонеума и десуффляция должны быть плавными и постепенными. Газ, накачанный в желудок при вентиляции маской перед интубацией, необходимо аспирировать до установки троакаров, чтобы избежать перфорации желудка, особенно при лапароскопии на верхнем этаже брюшной полости. Мочевой пузырь следует опорожнить перед тазовой лапароскопией или длительными операциями.

Во время лапароскопии постоянный мониторинг должен включать измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, электрокардиографию, капнометрию и пульсоксиметрию. Хотя такой уровень мониторинга является ценным для выявления нарушений сердечного ритма, газовой эмболии, подкожной эмфиземы за счет CO_2 и пневмоторакса, он представляет только непрямые проявления гемодинамических нарушений, вызванных пневмоперитонеумом. Более инвазивный мониторинг гемодинамики может быть необходим у больных с заболеваниями сердца, но повышенное внутригрудное давление осложняет интерпретацию измеренного центрального венозного давления и давления в легочной артерии. У пациентов с заболеваниями сердца может быть более полезной чреспищеводная эхокардиография (см. Табл. 68-1). $PETCO_2$ и SpO_2 достоверно отражают $PaCO_2$ и насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом. Тем не менее $\Delta a\text{-}ETCO_2$ может отличаться у разных пациентов и в ходе лапароскопии у одного больного. Необходимо пристально мониторировать $PETCO_2$, чтобы предотвратить гиперкапнию и выявить газовую эмболию. Поскольку у больных с сердечно-сосудистыми и респираторными заболеваниями $\Delta a\text{-}ETCO_2$ может повышаться больше, катетеризация лучевой артерии может быть полезна для контроля $PaCO_2$ в пробах артериальной крови.

Методы анестезии

Общая, местная и регионарная анестезия – все они успешно и безопасно применялись при лапароскопии.

Общая анестезия

Общая анестезия с интубацией трахеи и контролируемой вентиляцией легких – безусловно, самый безопасный и часто применяемый метод, и поэтому рекомендуется для стационарных больных и при длительных лапароскопических вмешательствах. Во время пневмоперитонеума параметры вентиляции должны быть установлены так, чтобы поддерживать $PETCO_2$ между 35 и 40 *мм рт. ст.* По нашему опыту, для этого достаточно повышения минутной вентиляции на 15-20%, кроме случаев, когда развивается углекислотная подкожная эмфизема. Увеличение частоты дыхания, а не дыхательного объема, может быть предпочтительнее у больных с ХОЗЛ и у пациентов со спонтанным пневмотораксом в анамнезе или буллезной эмфиземой, для того чтобы избежать повышенного раздувания альвеол и снизить риск пневмоторакса. Инфузия вазодилататоров, таких как никардипин,[89,132] α_2–адреномиметиков[71,95-97] и ремифентанила[66] снижает гемодинамические последствия пневмоперитонеума и может облегчить ведение больных с заболеваниями сердца (см. Табл. 68-1). Реальный вклад N_2O в развитие ПОТР, вероятно, меньше, чем считалось ранее.[206] Хотя при лапароскопической холецистэктомии использование N_2O не является противопоказанным, отказ от него улучшает условия операции при операциях на тонкой и толстой кишке.[274] По-видимому, выбор варианта анестезии не играет важной роли в исходе

Табл. 68-1 Ведение больных с заболеваниями сердца при лапароскопии

Предоперационная оценка: эхокардиография
Если фракция выброса левого желудочка < 30%:
Интраоперационный мониторинг
Катетеризация артерии
Катетеризация легочной артерии?
Чреспищеводная эхокардиография
Непрерывный контроль ST-сегмента?
Лапароскопия без газа?
Лапаротомия?
Интраоперационное ведение
Медленная инсуффляция
Низкое внутрибрюшное давление
Оптимизация гемодинамики перед пневмоперитонеумом (увеличение преднагрузки)
Наклон больного после инсуффляции
Анестезия: ремифентанил, вазодилатирующие анестетики и препараты (никардипин, нитроглицерин), кардиотоники
Опытный хирург
Послеоперационное лечение
Медленное восстановление после анестезии (польза клонидина)

заболевания.[275-277] Пропофол, тем не менее, приводит к уменьшению послеоперационных побочных эффектов.[278-280] Но анестезия пропофолом при лапароскопических операциях по поводу бесплодия, включающих передачу генетического материала, по сравнению с изофлураном связана с более низкой частотой как беременности, определяемой как наличие плодного яйца в матке на 7-й неделе, так и беременности длительностью более 20 недель.[281] Чтобы снизить гемодинамические и респираторные изменения, внутрибрюшное давление следует контролировать и поддерживать на возможно минимальном уровне, не допуская превышения 20 *мм рт. ст.* Повышение внутрибрюшного давления можно предотвратить, обеспечивая глубокий уровень анестезии. Необходимо ли при лапароскопии полное расслабление мышц, неясно.[282] Либеральная периоперационная инфузионная терапия уменьшает гемодинамические сдвиги при пневмоперитонеуме[77,84], ПОТР и улучшает послеоперационное восстановление.[216-218] Из-за возможности рефлекторного повышения тонуса блуждающего нерва во время лапароскопии при необходимости должен быть доступен атропин.

Ларингеальная маска приводит к уменьшению числа случаев боли в горле и может быть предложена в качестве альтернативы интубации трахеи (см. также Гл. 50), даже при том, что она не защищает дыхательные пути от аспирации желудочного содержимого.[288,289] Она позволяет контролировать вентиляцию и проводить точный мониторинг $PETCO_2$. Однако сниженный торакопульмональный комплайнс во время пневмоперитонеума часто приводит к давлению в дыхательных путях, превышающему 20 *см вод. ст.* Но ларингеальная маска ProSeal может быть выбором, так как гарантирует герметичность до 30 *см вод. ст.*[290,291]

Общая анестезия без интубации трахеи при самостоятельном дыхании пациента может быть безопасно выполнена и позволяет избежать раздражения трахеи, а также использования миорелаксантов. Выбор этого варианта анестезии должен быть ограничен только короткими вмешательствами, выполняемыми при низком внутрибрюшном давлении и маленьком наклоне стола.[292] В таких условиях ларингеальная маска может повысить безопасность анестезии[283,286,293] и поэтому рекомендуется.

Местная и регионарная анестезия

Местная анестезия имеет ряд преимуществ: быстрое восстановление, снижение ПОТР, ранняя диагностика осложнений и меньшие гемодинамические изменения (см. Гл. 30, 51 и 52).[294, 295] Однако этот вариант анестезии требует высокоточной и деликатной хирургической техники и может приводить к повышению у больного тревоги, боли и дискомфорта во время манипуляций на органах живота и таза. По этим причинам местная анестезия обычно дополняется внутривенной седацией. Совместное действие пневмоперитонеума и седации может привести к гиповентиляции и снижению сатурации артериальной крови.[296] Сложные лапароскопические операции не должны проводиться под местной анестезией.

Регионарная анестезия, включающая эпидуральную и спинальную, в сочетании с положением с опущенным головным концом, может использоваться при гинекологических лапароскопиях без серьезных нарушений вентиляции.[18,297,298] Лапароскопическая холецистэктомия успешно выполняется под эпидуральной анестезией у больных с ХОЗЛ.[299,300] Регионарная анестезия снижает метаболическую реакцию.[301] Глобально у эпидуральной и местной анестезии одинаковые преимущества и недостатки. Регионарная анестезия снижает потребность в седатирующих препаратах и наркотиках, вызывает лучшую мышечную релаксацию и может быть предложена для лапароскопических операций, кроме стерилизации. Боль, отдающая в плечо, при раздражении блуждающего нерва и дискомфорт от вздутия живота при проведении только эпидуральной анестезии устраняются не полностью.[302] При лапароскопической операции является необходимым широкий сенсорный блок (T4 – L5), который также может вызывать дискомфорт. Эпидуральное введение опиатов, клонидина или совместно обоих может помочь обеспечить адекватную аналгезию.[302] Гемодинамические эффекты пневмоперитонеума под эпидуральной анестезией не были изучены. Регионарная анестезия может обеспечить адекватное устранение боли и дискомфорта при лапароскопии без газа, при этом избегая большинства побочных эффектов CO_2-пневмоперитонеума.[246,303]

Восстановление и послеоперационный мониторинг

Мониторинг гемодинамики должен продолжаться в палате пробуждения (см. Гл. 85). Гемодинамические изменения, вызванные пневмоперитонеумом, а в особенности повышенное ОПСС, сохраняются и после десуффляции пневмоперитонеума. Гипердинамическое состояние, развивающееся после лапароскопии, очевидно, может привести к нестабильной гемодинамической ситуации у пациентов с заболеваниями сердца.[87,125]

Несмотря на сокращение послеоперационной легочной дисфункции после лапароскопической холецистэктомии, PaO_2 по-прежнему снижается.[3,156,192] После лапароскопии наблюдается повышенная потребность в кислороде. Хотя лапароскопия, как правило, считается малым хирургическим вмешательством, после операции следует назначать кислород даже пациентам без сопутствующей патологии.[304]

В заключение, важны профилактика и лечение тошноты, рвоты и боли, особенно после амбулаторных лапароскопических операций.

Заключение

У лапароскопии имеются многочисленные послеоперационные преимущества, включающие меньшую травму, меньшую боль, меньшую легочную дисфункцию, более быстрое восстановление и более короткое время госпитализации. Эти достоинства регулярно подчеркиваются и объясняют возрастающий успех лапароскопии, которая сейчас предлагается при многих хирургических вмешательствах. Во время пневмоперитонеума развиваются интраоперационные кардиореспираторные изменения. $PaCO_2$ увеличивается из-за поглощения CO_2 из брюшной полости. У пациентов с сопутствующей патологией кардиореспираторные расстройства усиливают это повышение $PaCO_2$. Гемодинамические изменения усугубляются у больных с высоким риском кардиологических осложнений. Углубление знания патофизиологических гемодинамических изменений у пациентов без сопутствующей патологии позволяет успешно проводить анестезию кардиологическим больным, оптимизируя преднагрузку до пневмоперитонеума и разумно используя вазодилататоры. Складывается впечатление, что инсуффляция других газов (таких как гелий, аргон, N_2O) не уменьшает изменения гемодинамики. Лапароскопия без газа может быть более полезной, но, к сожалению, повышает техническую трудность операции. В настоящее время о частоте осложнений лапароскопии сообщено в нескольких больших обзорах, и она оценивается положительно по сравнению с частотой осложнений при открытой операции. Смертность при лапароскопических операциях составляет от 0,1 до 1 на 1000 случаев, частота геморрагических осложнений и повреждений внутренних органов, от 2 до 5 на 1000 случаев. Принимая во внимание, что никакой вид анестезии не доказал своего клинического превосходства над другими, общая анестезия с контролируемой вентиляцией легких – по-видимому, самый безопасный метод при лапароскопических хирургических вмешательствах. Накопление знаний об интраоперационных последствиях лапароскопии позволяет безопасно оперировать пациентов со все более и более тяжелыми сердечно-легочными заболеваниями, которые затем выигрывают от многочисленных послеоперационных преимуществ такого подхода.

Литература

1. Dubois F, Icard P, Berthelot G, et al: Coelioscopic cholecystectomy: Preliminary report of 36 cases. Ann Surg 211:60, 1990.
2. Grace PA, Quereshi A, Coleman J, et al: Reduced postoperative hospitalization after laparoscopic cholecystectomy. Br J Surg 78:160, 1991.
3. Joris J, Cigarini I, Legrand M, et al: Metabolic and respiratory changes after cholecystectomy performed via laparotomy or laparoscopy. Br J Anaesth 69:341, 1992.
4. Wahba RW, Tessler MJ, Kleiman SJ: Acute ventilatory complications during laparoscopic upper abdominal surgery. Can J Anaesth 43:77, 1996.
5. Bardoczky GI, Engelman E, Levarlet M, et al: Ventilatory effects of pneumoperitoneum monitored with continuous spirometry. Anaesthesia 48:309, 1993.
6. Fahy BG, Barnas GM, Flowers JL, et al: The effects of increased abdominal pressure on lung and chest wall mechanics during laparoscopic surgery. Anesth Analg 81:744, 1995.
7. Fahy BG, Barnas GM, Nagle SE, et al: Changes in lung and chest wall properties with abdominal insufflation of carbon dioxide are immediately reversible. Anesth Analg 82:501, 1996.
8. Dumont L, Mattys M, Mardirosoff C, et al: Changes in pulmonary mechanics during laparoscopic gastroplasty in morbidly obese patients. Acta Anaesthesiol Scand 41:408, 1997.
9. Sprung J, Whalley DG, Falcone T, et al: The impact of morbid obesity, pneumoperitoneum, and posture on respiratory system mechanics and oxygenation during laparoscopy. Anesth Analg 94:1345, 2002.
10. Mutoh T, Lamm WJ, Embree LJ, et al: Volume infusion produces abdominal distension, lung compression, and chest wall stiffening in pigs. J Appl Physiol 72:575, 1992.
11. Andersson LE, Baath M, Thorne A, et al: Effect of carbon dioxide pneumoperitoneum on development of atelectasis during anesthesia, examined by spiral computed tomography. Anesthesiology 102:293, 2005.
12. Odeberg–Wernerman S: Laparoscopic surgery—effects on circulatory and respiratory physiology: an overview. Eur J Surg (Suppl) 585:4, 2000.
13. Andersson L, Lagerstrand L, Thorne A, et al: Effect of CO(2) pneumoperitoneum on ventilation- perfusion relationships during laparoscopic cholecystectomy. Acta Anaesthesiol Scand 46:552, 2002.
14. Mullet C, Viale J, Sagnard P, et al: Pulmonary CO_2 elimination during surgical procedures using intra- or extraperitoneal CO_2 insufflation. Anesth Analg 76:622, 1993.
15. Nyarwaya J, Mazoit J, Samii K: Are pulse oximetry and end-tidal carbon dioxide tension monitoring reliable during laparoscopic surgery? Anaesthesia 49:775, 1994.
16. Baraka A, Jabbour S, Hammoud R, et al: End-tidal carbon dioxide tension during laparoscopic cholecystectomy: Correlation with the baseline value prior to carbon dioxide insufflation. Anaesthesia 49:304, 1994.
17. Lister DR, Rudston–Brown B, Warriner CB, et al: Carbon dioxide absorption is not linearly related to intraperitoneal carbon dioxide insufflation pressure in pigs. Anesthesiology 80:129, 1994.
18. Ciofolo MJ, Clergue F, Seebacher J, et al: Ventilatory effects of laparoscopy under epidural anesthesia. Anesth Analg 70:357, 1990.
19. Wahba RW, Mamazza J: Ventilatory requirements during laparoscopic cholecystectomy. Can J Anaesth 40:206, 1993.
20. Bures E, Fusciardi J, Lanquetot H, et al: Ventilatory effects of laparoscopic cholecystectomy. Acta Anaesthesiol Scand 40:566, 1996.
21. Wittgen CM, Andrus CH, Fitzgerald SD, et al: Analysis of the hemodynamic and ventilatory effects of laparoscopic cholecystectomy. Arch Surg 126:997, 1991.
22. Wittgen CM, Naunheim KS, Andrus CH, et al: Preoperative pulmonary function evaluation for laparoscopic cholecystectomy. Arch Surg 12:880, 1993.
23. Fitzgerald SD, Andrus CH, Baudendistel LJ, et al: Hypercarbia during carbon dioxide pneumoperitoneum. Am J Surg 163:186, 1992.
24. Wulkan ML, Vasudevan SA: Is end-tidal CO_2 an accurate measure of arterial CO_2 during laparoscopic procedures in children and neonates with cyanotic congenital heart disease? J Pediatr Surg 36:1234, 2001.
25. Tolksdorf W, Strang CM, Schippers E, et al: [The effects of the carbon dioxide pneumoperitoneum in laparoscopic cholecystectomy on postoperative spontaneous respiration]. Anaesthesist 41:199, 1992.
26. Rademaker BM, Odoom JA, de Wit LT, et al: Haemodynamic effects of pneumoperitoneum for laparoscopic surgery: a comparison of CO_2 with N_2O insufflation. Eur J Anaesthesiol 11:301, 1994.
27. Rademaker BM, Bannenberg JJ, Kalkman CJ, et al: Effects of pneumoperitoneum with helium on hemodynamics and oxygen transport: A comparison with carbon dioxide. J Laparoendosc Surg 5:15, 1995.
28. Tan PL, Lee TL, Tweed WA: Carbon dioxide absorption and gas exchange during pelvic laparoscopy. Can J Anaesth 39:677, 1992.
29. Kazama T, Ikeda K, Kato T, et al: Carbon dioxide output in laparoscopic cholecystectomy. Br J Anaesth 76:530, 1996.
30. Nunn J: Applied Respiratory Physiology, 4th ed. London, Butterworths Heinemann, 1993.
31. Hirvonen EA, Nuutinen LS, Kauko M: Ventilatory effects, blood gas changes, and oxygen consumption during laparoscopic hysterectomy. Anesth Analg 80:961, 1995.
32. Wilcox S, Vandam LD: Alas, poor Trendelenburg and his position! A critique of its uses and effectiveness. Anesth Analg 67:574, 1988.
33. Hall D, Goldstein A, Tynan E, et al: Profound hypercarbia late in the course of laparoscopic cholecystectomy: Detection by continuous cap-

nometry. Anesthesiology 79:173, 1993.
34. Wolf JS Jr, Monk TG, McDougall EM, et al: Extraperitoneal approach and subcutaneous emphysema are associated with greater absorption of carbon dioxide during laparoscopic renal surgery. J Urol 154:959, 1995.
35. Streich B, Decailliot F, Perney C, et al: Increased carbon dioxide absorption during retroperitoneal laparoscopy. Br J Anaesth 91:793, 2003.
36. Chien GL, Soifer BE: Pharyngeal emphysema with airway obstruction as a consequence of laparoscopic inguinal herniorrhaphy. Anesth Analg 80:201, 1995.
37. Spielman FJ: Laparoscopic surgery. In Kirby DD, Hood RR, Brown DL (eds): Problems in Anesthesia: Anesthesia in Obstetrics and Gynecology. Philadelphia, JB Lippincott 1989, p 151.
38. Whiston RJ, Eggers KA, Morris RW, et al: Tension pneumothorax during laparoscopic cholecystectomy. Br J Surg 78:1325, 1991.
39. Knos GB, Sung YF, Toledo A: Pneumopericardium associated with laparoscopy. J Clin Anesth 3:56, 1991.
40. McConnell MS, Finn JC, Feeley TW: Tension hydrothorax during laparoscopy in a patient with ascites. Anesthesiology 80:1390, 1994.
41. Joris JL, Chiche JD, Lamy ML: Pneumothorax during laparoscopic fundoplication: diagnosis and treatment with positive end-expiratory pressure. Anesth Analg 81:993, 1995.
42. Batra MS, Driscoll JJ, Coburn WA, et al: Evanescent nitrous oxide pneumothorax after laparoscopy. Anesth Analg 62:1121, 1983.
43. Bottcher–Haberzeth S, Dullenkopf A, Gitzelmann CA, Weiss M: Tracheal tube tip displacement during laparoscopy in children. Anaesthesia 62:131, 2007.
44. Morimura N, Inoue K, Miwa T: Chest roentgenogram demonstrates cephalad movement of the carina during laparoscopic cholecystectomy. Anesthesiology 81:1301, 1994.
45. Burton A, Steinbrook RA: Precipitous decrease in oxygen saturation during laparoscopic surgery. Anesth Analg 76:1177, 1993.
46. Brimacombe J, Orlande H, Graham D: Endobronchial intubation during upper abdominal laparoscopic surgery in the reverse Trendelenburg position. Anesth Analg 78:607, 1997.
47. de Plater RM, Jones IS: Non-fatal carbon dioxide embolism during laparoscopy. Anaesth Intensive Care 17:359, 1989.
48. Ostman PL, Pantle–Fisher FH, Faure EA, et al: Circulatory collapse during laparoscopy. J Clin Anesth 2:129, 1990.
49. Cottin V, Delafosse B, Viale JP: Gas embolism during laparoscopy: a report of seven cases in patients with previous abdominal surgical history. Surg Endosc 10:166, 1996.
50. Diakun TA: Carbon dioxide embolism: successful resuscitation with cardiopulmonary bypass. Anesthesiology 74:1151, 1991.
51. Greville AC, Clements EA, Erwin DC, et al: Pulmonary air embolism during laparoscopic laser cholecystectomy. Anaesthesia 46:113, 1991.
52. Couture P, Boudreault D, Derouin M, et al: Venous carbon dioxide embolism in pigs: an evaluation of end-tidal carbon dioxide, transesophageal echocardiography, pulmonary artery pressure, and precordial auscultation as monitoring modalities. Anesth Analg 79:867, 1994.
53. Nyarwaya JB, Pierre S, Mazoit JX, et al: Effects of carbon dioxide embolism with nitrous oxide in the inspired gas in piglets. Br J Anaesth 76:428, 1996.
54. McGrath BJ, Zimmerman JE, Williams JF, et al: Carbon dioxide embolism treated with hyperbaric oxygen. Can J Anaesth 36:586, 1989.
55. Butler BD, Hills BA: Transpulmonary passage of venous air emboli. J Appl Physiol 59:543, 1985.
56. Bazin JE, Gillart T, Rasson P, et al: Haemodynamic conditions enhancing gas embolism after venous injury during laparoscopy: a study in pigs. Br J Anaesth 78:570, 1997.
57. Tuppurainen T, Makinen J, Salonen M: Reducing the risk of systemic embolization during gynecologic laparoscopy—effect of volume preload. Acta Anaesthesiol Scand 46:37, 2002.
58. English JB, Westenskow D, Hodges MR, et al: Comparison of venous air embolism monitoring methods in supine dogs. Anesthesiology 48:425, 1978.
59. Jones MJ, Mitchell RW, Hindocha N: Effect of increased intra-abdominal pressure during laparoscopy on the lower esophageal sphincter. Anesth Analg 68:63, 1989.
60. Halevy A, Kais H, Efrati Y, et al: Continuous esophageal pH monitoring during laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc 8:1294, 1994.
61. Struthers AD, Cuschieri A: Cardiovascular consequences of laparoscopic surgery. Lancet 352:568, 1998.
62. Koivusalo AM, Lindgren L: Effects of carbon dioxide pneumoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy. Acta Anaesthesiol Scand 44:834, 2000.
63. Ivankovich AD, Miletich DJ, Albrecht RF, et al: Cardiovascular effects of intraperitoneal insufflation with carbon dioxide insufflation and nitrous oxide in the dog. Anesthesiology 42:281, 1975.
64. Kelman GR, Swapp GH, Smith I, et al: Cardiac output and arterial blood-gas tension during laparoscopy. Br J Anaesth 44:1155, 1972.
65. Gannedahl P, Odeberg S, Brodin LA, et al: Effects of posture and pneumoperitoneum during anaesthesia on the indices of left ventricular filling. Acta Anaesthesiol Scand 40:160, 1996.
66. Lentschener C, Axler O, Fernandez H, et al: Haemodynamic changes and vasopressin release are not consistently associated with carbon dioxide pneumoperitoneum in humans. Acta Anaesthesiol Scand 45:527, 2001.
67. Dexter SP, Vucevic M, Gibson J, et al: Hemodynamic consequences of high- and low-pressure capnoperitoneum during laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc 13:376, 1999.
68. Torrielli R, Cesarini M, Winnock S, et al: Hemodynamic changes during celioscopy: A study carried out using thoracic electric bioimpedance. Can J Anaesth 37:46, 1990.
69. Hirvonen EA, Nuutinen LS, Kauko M: Hemodynamic changes due to Trendelenburg positioning and pneumoperitoneum during laparoscopic hysterectomy. Acta Anaesthesiol Scand 39:949, 1995.
70. Walder AD, Aitkenhead AR: Role of vasopressin in the haemodynamic response to laparoscopic cholecystectomy. Br J Anaesth 78:264, 1997.
71. Joris JL, Chiche JD, Canivet JL, et al: Hemodynamic changes induced by laparoscopy and their endocrine correlates: Effects of clonidine. J Am Coll Cardiol 32:1389, 1998.
72. Muchada R, Lavandier B, Cathignol D, et al: [Noninvasive hemodynamic monitoring in gynecologic laparoscopy]. Ann Fr Anesth Reanim 5:14, 1986.
73. Cunningham AJ, Turner J, Rosenbaum S, Rafferty T: Transoesophageal echocardiographic assessment of haemodynamic function during laparoscopic cholecystectomy. Br J Anaesth 70:621, 1993.
74. Dorsay DA, Green FL, Baysinger CL: Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy monitored with transesophageal echocardiography. Surg Endosc 9:128, 1995.
75. Branche PE, Duperret SL, Sagnard PE, et al: Left ventricular loading modifications induced by pneumoperitoneum: A time course echocardiographic study. Anesth Analg 86:482, 1998.
76. Odeberg S, Ljungqvist O, Svenberg T, et al: Haemodynamic effects of pneumoperitoneum and the influence of posture during anaesthesia for laparoscopic surgery. Acta Anaesthesiol Scand 38:276, 1994.
77. Kashtan J, Green JF, Parsons EQ, et al: Hemodynamic effect of increased abdominal pressure. J Surg Res 30:249, 1981.
78. Giebler RM, Behrends M, Steffens T, et al: Intraperitoneal and retroperitoneal carbon dioxide insufflation evoke different effects on caval vein pressure gradients in humans: Evidence for the starling resistor concept of abdominal venous return. Anesthesiology 92:1568, 2000.
79. Takata M, Wise RA, Robotham JL: Effects of abdominal pressure on venous return: Abdominal vascular zone conditions. J Appl Physiol 69:1961, 1990.
80. Goodale RL, Beebe DS, McNevin MP, et al: Hemodynamic, respiratory, and metabolic effects of laparoscopic cholecystectomy. Am J Surg 166:533, 1993.
81. Solis–Herruzo JA, Moreno D, Gonzalez A, et al: Effect of intrathoracic pressure on plasma arginine vasopressin levels. Gastroenterology 101:607, 1991.
82. Joris JL, Noirot DP, Legrand MJ, et al: Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy. Anesth Analg 76:1067, 1993.
83. Hirvonen EA, Nuutinen LS, Vuolteenaho O: Hormonal responses and cardiac filling pressures in head-up or head-down position and pneumoperitoneum in patients undergoing operative laparoscopy. Br J Anaesth 78:128, 1997.
84. Ho HS, Saunders CJ, Corso FA, et al: The effects of CO_2 pneumoperitoneum on hemodynamics in hemorrhaged animals. Surgery 114:381, 1993.
85. Alishahi S, Francis N, Crofts S, et al: Central and peripheral adverse hemodynamic changes during laparoscopic surgery and their reversal with a novel intermittent sequential pneumatic compression device. Ann Surg 233:176, 2001.
86. Hirvonen EA, Poikolainen EO, Paakkonen ME, et al: The adverse hemodynamic effects of anesthesia, head-up tilt, and carbon dioxide pneumoperitoneum during laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc 14:272, 2000.
87. Harris SN, Ballantyne GH, Luther MA, et al: Alterations of cardiovascular performance during laparoscopic colectomy: A combined hemodynamic and echocardiographic analysis. Anesth Analg 83:482, 1996.
88. Feig BW, Berger DH, Dougherty TB, et al: Pharmacologic intervention can reestablish baseline hemodynamic parameters during laparoscopy. Surgery 116:733, 1994.
89. Joris JL, Hamoir EE, Hartstein GM, et al: Hemodynamic changes and catecholamine release during laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. Anesth Analg 88:16, 1999.
90. Wahba RW, Beique F, Kleiman SJ: Cardiopulmonary function and laparoscopic cholecystectomy. Can J Anaesth 42:51, 1995.
91. O'Leary E, Hubbard K, Tormey W, et al: Laparoscopic cholecystectomy: Haemodynamic and neuroendocrine responses after pneumoperitoneum and changes in position. Br J Anaesth 76:640,1996.
92. Mann C, Boccara G, Pouzeratte Y, et al: The relationship among carbon dioxide pneumoperitoneum, vasopressin release, and hemodynamic changes. Anesth Analg 89:278, 1999.
93. Melville RJ, Forsling ML, Frizis HI, et al: Stimulus for vasopressin release during elective intra-abdominal operations. Br J Surg 72:979, 1985.
94. Longhurst JC, Spilker HL, Ordway GA: Cardiovascular reflexes elicited by passive gastric distension in anesthetized cats. Am J Physiol 240:H539, 1981.
95. Laisalmi M, Koivusalo AM, Valta P, et al: Clonidine provides opioid-sparing effect, stable hemodynamics, and renal integrity during

laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc 15:1331, 2001.
96. Aho M, Lehtinen AM, Laatikainen T, et al: Effects of intramuscular clonidine on hemodynamic and plasma beta-endorphin responses to gynecologic laparoscopy. Anesthesiology 72:797, 1990.
97. Aho M, Scheinin M, Lehtinen AM, et al: Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynecologic laparoscopy. Anesth Analg 75:932, 1992.
98. Koivusalo AM, Scheinin M, Tikkanen I, et al: Effects of esmolol on haemodynamic response to CO_2 pneumoperitoneum for laparoscopic surgery. Acta Anaesthesiol Scand 42:510, 1998.
99. Jorgensen JO, Lalak NJ, North L, et al: Venous stasis during laparoscopic cholecystectomy. Surg Laparosc Endosc 4:128, 1994.
100. Jorgensen JO, Gillies RB, Lalak NJ, et al: Lower limb venous hemodynamics during laparoscopy: An animal study. Surg Laparosc Endosc 4:32, 1994.
101. Caprini JA, Arcelus JI: Prevention of postoperative venous thromboembolism following laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc 8:741, 1994.
102. Mayol J, Vincent–Hamelin E, Sarmiento JM, et al: Pulmonary embolism following laparoscopic cholecystectomy: Report of two cases and review of the literature. Surg Endosc 8:214, 1994.
103. Lord RV, Ling JJ, Hugh TB, et al: Incidence of deep vein thrombosis after laparoscopic vs minilaparotomy cholecystectomy. Arch Surg 133:967, 1998.
104. Iwase K, Takenaka H, Ishizaka T, et al: Serial changes in renal function during laparoscopic cholecystectomy. Eur Surg Res 25:203, 1993.
105. Kubota K, Kajiura N, Teruya M, et al: Alterations in respiratory function and hemodynamics during laparoscopic cholecystectomy under pneumoperitoneum. Surg Endosc 7:500, 1993.
106. Chiu AW, Azadzoi KM, Hatzichristou DG, et al: Effects of intra-abdominal pressure on renal tissue perfusion during laparoscopy. J Endourol 8:99, 1994.
107. Ishizaki Y, Bandai Y, Shimomura K, et al: Safe intra-abdominal pressure of carbon dioxide pneumoperitoneum during laparoscopic surgery. Surgery 114:549, 1993.
108. Koivusalo AM, Kellokumpu I, Ristkari S, et al: Splanchnic and renal deterioration during and after laparoscopic cholecystectomy: A comparison of the carbon dioxide pneumoperitoneum and the abdominal wall lift method. Anesth Analg 85:886, 1997.
109. Schilling MK, Redaelli C, Krahenbuhl L, et al: Splanchnic microcirculatory changes during CO_2 laparoscopy. J Am Coll Surg 184:378, 1997.
110. Sato K, Kawamura T, Wakusawa R: Hepatic blood flow and function in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. Anesth Analg 90: 1198, 2000.
111. Thaler W, Frey L, Marzoli GP, et al: Assessment of splanchnic tissue oxygenation by gastric tonometry in patients undergoing laparoscopic and open cholecystectomy. Br J Surg 83:620, 1996.
112. Blobner M, Bogdanski R, Kochs E, et al: Effects of intraabdominally insufflated carbon dioxide and elevated intraabdominal pressure on splanchnic circulation: An experimental study in pigs. Anesthesiology 89:475, 1998.
113. Klopfenstein CE, Morel DR, Clergue F, et al: Effects of abdominal CO_2 insufflation and changes of position on hepatic blood flow in anesthetized pigs. Am J Physiol 275:H900, 1998.
114. Makinen MT, Heinonen PO, Klemola UM, et al: Gastric air tonometry during laparoscopic cholecystectomy: A comparison of two $PaCO_2$ levels. Can J Anaesth 48:121, 2001.
115. Fujii Y, Tanaka H, Tsuruoka S, et al: Middle cerebral arterial blood flow velocity increases during laparoscopic cholecystectomy. Anesth Analg 78:80, 1994.
116. Huettemann E, Terborg C, Sakka SG, et al: Preserved CO(2) reactivity and increase in middle cerebral arterial blood flow velocity during laparoscopic surgery in children. Anesth Analg 94:255, 2002.
117. Kirkinen P, Hirvonen E, Kauko M, et al: Intracranial blood flow during laparoscopic hysterectomy. Acta Obstet Gynecol Scand 74:71, 1995.
118. Josephs LG, Este–McDonald JR, Birkett DH, Hirsch EF: Diagnostic laparoscopy increases intracranial pressure. J Trauma 36:815, 1994.
119. Halverson A, Buchanan R, Jacobs L, et al: Evaluation of mechanism of increased intracranial pressure with insufflation. Surg Endosc 12:266, 1998.
120. Uzzo RG, Bilsky M, Mininberg DT, et al: Laparoscopic surgery in children with ventriculoperitoneal shunts: Effect of pneumoperitoneum on intracranial pressure—preliminary experience. Urology 49:753, 1997.
121. Lentschener C, Benhamou D, Niessen F, et al: Intra-ocular pressure changes during gynaecological laparoscopy. Anaesthesia 51:1106, 1996.
122. Lentschener C, Fredi–Reygrobellet D, Bouaziz H, et al: Effect of CO(2) pneumoperitoneum on early cellular markers of retinal ischemia in rabbits with alpha-chymotrypsin-induced glaucoma. Surg Endosc 14:1057, 2000.
123. Iwase K, Takenaka H, Yagura A, et al: Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy in patients with heart disease. Endoscopy 24:771, 1992.
124. Safran D, Sgambati S, Orlando R 3rd: Laparoscopy in high-risk cardiac patients. Surg Gynecol Obstet 176:548, 1993.
125. Portera CA, Compton RP, Walters DN, et al: Benefits of pulmonary artery catheter and transesophageal echocardiographic monitoring in laparoscopic cholecystectomy patients with cardiac disease. Am J Surg 169:202, 1995.
126. Hein HA, Joshi GP, Ramsay MA, et al: Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy in patients with severe cardiac disease. J Clin Anesth 9:261, 1997.
127. Pepine CJ, Lambert CR: Cardiovascular effects of nicardipine. Angiology 41:978, 1990.
128. Aroney CN, Semigran MJ, Dec GW, et al: Inotropic effect of nicardipine in patients with heart failure: Assessment by left ventricular end-systolic pressure-volume analysis. J Am Coll Cardiol 14:1331, 1989.
129. Dhoste K, Lacoste L, Karayan J, et al: Haemodynamic and ventilatory changes during laparoscopic cholecystectomy in elderly ASA III patients. Can J Anaesth 43:783, 1996.
130. Joshi GP, Hein HA, Ramsay MA, et al: Hemodynamic response to anesthesia and pneumoperitoneum in orthotopic cardiac transplant recipients. Anesthesiology 85:929, 1996.
131. Levecque JP, Benhamou D, Zetlaoui P, et al: Laparoscopic cholecystectomy in a patient with a transplanted heart. Anesthesiology 86:1425, 1997.
132. Atallah F, Bastide–Heulin T, Soulie M, et al: Haemodynamic changes during retroperitoneoscopic adrenalectomy for phaeochromocytoma. Br J Anaesth 86:731, 2001.
133. Fried M, Krska Z, Danzig V: Does the laparoscopic approach significantly affect cardiac functions in laparoscopic surgery? Pilot study in non-obese and morbidly obese patients. Obes Surg 11:293, 2001.
134. Nguyen NT, Ho HS, Fleming NW, et al: Cardiac function during laparoscopic vs open gastric bypass. Surg Endosc 16:78, 2002.
135. Brantley JC 3rd, Riley PM: Cardiovascular collapse during laparoscopy: A report of two cases. Am J Obstet Gynecol 159:735, 1988.
136. Rosenthal RJ, Hiatt JR, Phillips EH, et al: Intracranial pressure: Effects of pneumoperitoneum in a large-animal model. Surg Endosc 11:376, 1997.
137. Johnston RV, Lawson NW, Nealon WH: Lower extremity neuropathy after laparoscopic cholecystectomy. Anesthesiology 77:835, 1992.
138. Gombar KK, Gombar S, Singh B, et al: Femoral neuropathy: A complication of the lithotomy position. Reg Anesth 17:306, 1992.
139. Jakeways MS, Mitchell V, Hashim IA: Metabolic and inflammatory responses after open or laparoscopic cholecystectomy. Br J Surg 81:127, 1994.
140. Delaunay L, Bonnet F, Cherqui D, et al: Laparoscopic cholecystectomy minimally impairs postoperative cardiorespiratory and muscle performance. Br J Surg 82:373, 1995.
141. Mealy K, Gallagher H, Barry M, et al: Physiological and metabolic responses to open and laparoscopic cholecystectomy. Br J Surg 79:1061, 1992.
142. Karayiannakis AJ, Makri GG, Mantzioka A, et al: Systemic stress response after laparoscopic or open cholecystectomy: A randomized trial. Br J Surg 84:467, 1997.
143. Targarona EM, Pons MJ, Balague C, et al: Acute phase is the only significantly reduced component of the injury response after laparoscopic cholecystectomy. World J Surg 20:528, 1996.
144. Bessler M, Whelan RL, Halverson A, et al: Is immune function better preserved after laparoscopic versus open colon resection? Surg Endosc 8:881, 1994.
145. Trokel MJ, Bessler M, Treat MR, et al: Preservation of immune response after laparoscopy. Surg Endosc 8:1385, 1994.
146. Glerup H, Heindorff H, Flyvbjerg A, et al: Elective laparoscopic cholecystectomy nearly abolishes the postoperative hepatic catabolic stress response. Ann Surg 221:214, 1995.
147. Senagore AJ, Kilbride MJ, Luchtefeld MA, et al: Superior nitrogen balance after laparoscopic-assisted colectomy. Ann Surg 221:171, 1995.
148. McAnema O, Austin O, Hederman WP: Laparoscopic versus open appendicectomy. Lancet 338:693, 1991.
149. Hotokezata M, Combs MJ, Mentis EP, et al: Recovery of fasted and fed gastrointestinal motility after open versus laparoscopic cholecystectomy in dogs. Ann Surg 223:413, 1996.
150. Basse L, Madsen JL, Billesbolle P, et al: Gastrointestinal transit after laparoscopic versus open colonic resection. Surg Endosc 17:1919, 2003.
151. McMahon AJ, Russell IT, Baxter JN, et al: Laparoscopic versus minilaparotomy cholecystectomy: A randomised trial. Lancet 343:135, 1994.
152. Kane RL, Lurie N, Borbas C, et al: The outcomes of elective laparoscopic and open cholecystectomies. J Am Coll Surg 180:136, 1995.
153. McLauchlan GJ, Macintyre IM: Return to work after laparoscopic cholecystectomy. Br J Surg 82:239, 1995.
154. Rademaker BM, Ringers J, Odoom JA, et al: Pulmonary function and stress response after laparoscopic cholecystectomy: Comparison with subcostal incision and influence of thoracic epidural analgesia. Anesth Analg 75:381, 1992.
155. Donald RA, Perry EG, Wittert GA, et al: The plasma ACTH, AVP, CRH and catecholamine responses to conventional and laparoscopic cholecystectomy. Clin Endocrinol 38:609, 1993.
156. Putensen–Himmer G, Putensen C, et al: Comparison of postoperative respiratory function after laparoscopy or open laparotomy for cholecystectomy. Anesthesiology 77:675, 1992.

157. McMahon AJ, Russell IT, Ramsay G, et al: Laparoscopic and minilaparotomy cholecystectomy: A randomized trial comparing postoperative pain and pulmonary function. Surgery 115:533, 1994.
158. Wiesel S, Grillas R: Patient-controlled analgesia after laparoscopic and open cholecystectomy. Can J Anaesth 42:37, 1995.
159. Joris JL, Hinque VL, Laurent PE, et al: Pulmonary function and pain after gastroplasty performed via laparotomy or laparoscopy in morbidly obese patients. Br J Anaesth 80:283, 1998.
160. Nguyen NT, Lee SL, Goldman C, et al: Comparison of pulmonary function and postoperative pain after laparoscopic versus open gastric bypass: a randomized trial. J Am Coll Surg 192:469, 2001.
161. Ure BM, Troidl H, Spangenberger W, et al: Pain after laparoscopic cholecystectomy: Intensity and localization of pain and analysis of predictors in preoperative symptoms and intraoperative events. Surg Endosc 8:90, 1994.
162. Joris J, Thiry E, Paris P, et al: Pain after laparoscopic cholecystectomy: Characteristics and effect of intraperitoneal bupivacaine. Anesth Analg 8:379, 1995.
163. Bisgaard T, Klarskov B, Rosenberg J, et al: Characteristics and prediction of early pain after laparoscopic cholecystectomy. Pain 90:261, 2001.
164. Alexander JI: Pain after laparoscopy. Br J Anaesth 79:369, 1997.
165. Wills VL, Hunt DR: Pain after laparoscopic cholecystectomy. Br J Surg 87:273, 2000.
166. Moiniche S, Jorgensen H, Wetterslev J, et al: Local anesthetic infiltration for postoperative pain relief after laparoscopy: A qualitative and quantitative systematic review of intraperitoneal, port-site infiltration and mesosalpinx block. Anesth Analg 90:899, 2000.
167. Zmora O, Stolik–Dollberg O, Bar–Zakai B, et al: Intraperitoneal bupivacaine does not attenuate pain following laparoscopic cholecystectomy. JSLS 4:301, 2000.
168. Elhakim M, Elkott M, Ali NM, et al: Intraperitoneal lidocaine for postoperative pain after laparoscopy. Acta Anaesthesiol Scand 44:280, 2000.
169. Lee IO, Kim SH, Kong MH, et al: Pain after laparoscopic cholecystectomy: The effect and timing of incisional and intraperitoneal bupivacaine. Can J Anaesth 48:545, 2001.
170. Labaille T, Mazoit JX, Paqueron X, et al: The clinical efficacy and pharmacokinetics of intraperitoneal ropivacaine for laparoscopic cholecystectomy. Anesth Analg 94:100, 2002.
171. Goldstein A, Grimault P, Henique A, et al: Preventing postoperative pain by local anesthetic instillation after laparoscopic gynecologic surgery: A placebo-controlled comparison of bupivacaine and ropivacaine. Anesth Analg 91:403, 2000.
172. Fredman B, Jedeikin R, Olsfanger D, et al: Residual pneumoperitoneum: A cause of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. Anesth Analg 79:152, 1994.
173. Shrivastav P, Nadkarni P, Craft I: Prevention of shoulder pain after laparoscopy. Lancet 339:744, 1992.
174. Comfort VK, Code WE, Rooney ME, et al: Naproxen premedication reduces postoperative tubal ligation pain. Can J Anaesth 39:349, 1992.
175. Ding Y, White PF: Comparative effects of ketorolac, dezocine, and fentanyl as adjuvants during outpatient anesthesia. Anesth Analg 75:566, 1992.
176. Gilberg LE, Harsten AS, Stahl LB: Preoperative diclofenac sodium reduces postlaparoscopy pain. Can J Anaesth 40:406, 1993.
177. van Ee R, Hemrika DJ, van der Linden CT: Pain relief following day-case diagnostic hysteroscopy-laparoscopy for infertility: A double-blind randomized trial with preoperative naproxen versus placebo. Obstet Gynecol 82:951, 1993.
178. Liu J, Ding Y, White PF, et al: Effects of ketorolac on postoperative analgesia and ventilatory function after laparoscopic cholecystectomy. Anesth Analg 76:1061, 1993.
179. Wilson YG, Rhodes M, Ahmed R, et al: Intramuscular diclofenac sodium for postoperative analgesia after laparoscopic cholecystectomy: A randomised, controlled trial. Surg Laparosc Endosc 4:340, 1994.
180. Gan TJ, Joshi GP, Viscusi E, et al: Preoperative parenteral parecoxib and follow-up oral valdecoxib reduce length of stay and improve quality of patient recovery after laparoscopic cholecystectomy surgery. Anesth Analg 98:1665, 2004.
181. Joshi GP, Viscusi ER, Gan TJ, et al: Effective treatment of laparoscopic cholecystectomy pain with intravenous followed by oral COX-2 specific inhibitor. Anesth Analg 98:336, 2004.
182. Boccara G, Chaumeron A, Pouzeratte Y, et al: The preoperative administration of ketoprofen improves analgesia after laparoscopic cholecystectomy in comparison with propacetamol or postoperative ketoprofen. Br J Anaesth 94:347, 2005.
183. Shapiro MH, Duffy BL: Intramuscular ketorolac for postoperative analgesia following laparoscopic sterilisation. Anaesth Intensive Care 22:22, 1994.
184. Hovorka J, Kallela H, Korttila K: Effect of intravenous diclofenac on pain and recovery profile after day-case laparoscopy. Eur J Anaesthesiol 10:105, 1993.
185. Crocker S, Paech M: Preoperative rectal indomethacin for analgesia after laparoscopic sterilisation. Anaesth Intensive Care 20:337, 1992.
186. Green CR, Pandit SK, Levy L, et al: Intraoperative ketorolac has an opioid-sparing effect in women after diagnostic laparoscopy but not after laparoscopic tubal ligation. Anesth Analg 82:732, 1996.
187. Bisgaard T, Klarskov B, Kehlet H, et al: Preoperative dexamethasone improves surgical outcome after laparoscopic cholecystectomy: A randomized double-blind placebo-controlled trial. Ann Surg 238:651, 2003.
188. Michaloliakou C, Chung F, Sharma S: Preoperative multimodal analgesia facilitates recovery after ambulatory laparoscopic cholecystectomy. Anesth Analg 82:44, 1996.
189. Mixter CG 3rd, Hackett TR: Preemptive analgesia in the laparoscopic patient. Surg Endosc 11:351, 1997.
190. Bisgaard T: Analgesic treatment after laparoscopic cholecystectomy: A critical assessment of the evidence. Anesthesiology 104:835, 2006.
191. Frazee RC, Roberts JW, Okeson GC, et al: Open versus laparoscopic cholecystectomy: A comparison of postoperative pulmonary function. Ann Surg 213:651, 1991.
192. Schauer PR, Luna J, Ghiatas AA, et al: Pulmonary function after laparoscopic cholecystectomy. Surgery 114:389, 1993.
193. Karayiannakis AJ, Makri GG, Mantzioka A, et al: Postoperative pulmonary function after laparoscopic and open cholecystectomy. Br J Anaesth 77:448, 1996.
194. Shulman SM, Chuter T, Weissman C: Dynamic respiratory patterns after laparoscopic cholecystectomy. Chest 103:1173, 1993.
195. Erice F, Fox GS, Salib YM, et al: Diaphragmatic function before and after laparoscopic cholecystectomy. Anesthesiology 79:966, 1993.
196. Sharma RR, Axelsson H, Oberg A, et al: Diaphragmatic activity after laparoscopic cholecystectomy. Anesthesiology 91:406, 1999.
197. Tousignant G, Wiesel S, Laporta D, et al: The effect of age on recovery of pulmonary function after laparoscopic cholecystectomy. Anesth Analg 74(Suppl 2S), S321, 1992.
198. Johnson D, Litwin D, Osachoff J, et al: Postoperative respiratory function after laparoscopic cholecystectomy. Surg Laparosc Endosc 2:221, 1992.
199. Joris J, Kaba A, Lamy M: Postoperative spirometry after laparoscopy for lower abdominal or upper abdominal surgical procedures. Br J Anaesth 79:422, 1997.
200. Collins KM, Docherty PW, Plantevin OM: Postoperative morbidity following gynaecological outpatient laparoscopy: A reappraisal of the service. Anaesthesia 39:819, 1984.
201. Bailey PL, Streisand JB, Pace NL, et al: Transdermal scopolamine reduces nausea and vomiting after outpatient laparoscopy. Anesthesiology 72:977, 1990.
202. Watcha MF, White PF: Postoperative nausea and vomiting: Its etiology, treatment, and prevention. Anesthesiology 77:162, 1992.
203. Beattie WS, Lindblad T, Buckley DN, et al: Menstruation increases the risk of nausea and vomiting after laparoscopy: A prospective randomized study. Anesthesiology 78:272, 1993.
204. Okum GS, Colonna–Romano P, et al: Vomiting after alfentanil anesthesia: Effect of dosing method. Anesth Analg 75:558, 1992.
205. Sukhani R, Vazquez J, Pappas AL, et al: Recovery after propofol with and without intraoperative fentanyl in patients undergoing ambulatory gynecologic laparoscopy. Anesth Analg 83:975, 1996.
206. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, et al: A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. N Engl J Med 350:2441, 2004.
207. Green G, Jonsson L: Nausea: The most important factor determining length of stay after ambulatory anaesthesia. A comparative study of isoflurane and/or propofol techniques. Acta Anaesthesiol Scand 37:742, 1993.
208. Taylor E, Feinstein R, White PF, et al: Anesthesia for laparoscopic cholecystectomy. Is nitrous oxide contraindicated? Anesthesiology 76:541, 1992.
209. Sukhani R, Lurie J, Jabamoni R: Propofol for ambulatory gynecologic laparoscopy: Does omission of nitrous oxide alter postoperative emetic sequelae and recovery? Anesth Analg 78:831, 1994.
210. Stanton J: Anaesthesia for laparoscopic cholecystectomy. Anaesthesia 46:317, 1990.
211. Bodner M, White PF: Antiemetic efficacy of ondansetron after outpatient laparoscopy. Anesth Analg 73:250, 1991.
212. Paxton LD, McKay AC, Mirakhur RK: Prevention of nausea and vomiting after day case gynaecological laparoscopy: A comparison of ondansetron, droperidol, metoclopramide and placebo. Anaesthesia 50:403, 1995.
213. McKenzie R, Kovac A, O'Connor T, et al: Comparison of ondansetron versus placebo to prevent postoperative nausea and vomiting in women undergoing ambulatory gynecologic surgery. Anesthesiology 78:21, 1993.
214. Grond S, Lynch J, Diefenbach C, et al: Comparison of ondansetron and droperidol in the prevention of nausea and vomiting after inpatient minor gynecologic surgery. Anesth Analg 81:603, 1995.
215. Sniadach MS, Alberts MS: A comparison of the prophylactic antiemetic effect of ondansetron and droperidol on patients undergoing gynecologic laparoscopy. Anesth Analg 85:797, 1997.
216. Holte K, Klarskov B, Christensen DS, et al: Liberal versus restrictive fluid administration to improve recovery after laparoscopic cholecystectomy: A randomized, double-blind study.

Ann Surg 240:892, 2004.
217. Magner JJ, McCaul C, Carton E, et al: Effect of intraoperative intravenous crystalloid infusion on postoperative nausea and vomiting after gynaecological laparoscopy: Comparison of 30 and 10 ml kg(−1). Br J Anaesth 93:381, 2004.
218. Maharaj CH, Kallam SR, Malik A, et al: Preoperative intravenous fluid therapy decreases postoperative nausea and pain in high risk patients. Anesth Analg 100:675, 2005.
219. Menes T, Spivak H: Laparoscopy: Searching for the proper insufflation gas. Surg Endosc 14:1050, 2000.
220. Neuhaus SJ, Gupta A, Watson DI: Helium and other alternative insufflation gases for laparoscopy. Surg Endosc 15:553, 2001.
221. Bongard FS, Pianim NA, Leighton TA, et al: Helium insufflation for laparoscopic operation. Surg Gynecol Obstet 177:140, 1993.
222. McMahon AJ, Baxter JN, Murray W, et al: Helium pneumoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy: Ventilatory and blood gas changes. Br J Surg 81:1033, 1994.
223. Rademaker BM, Kalkman CJ, Odoom JA, et al: Intraperitoneal local anaesthetics after laparoscopic cholecystectomy: Effects on postoperative pain, metabolic responses and lung function. Br J Anaesth 72:263, 1994.
224. Eisenhauer DM, Saunders CJ, Ho HS, et al: Hemodynamic effects of argon pneumoperitoneum. Surg Endosc 8:315, 1994.
225. Wolf JS Jr, Carrier S, Stoller ML: Gas embolism: Helium is more lethal than carbon dioxide. J Laparoendosc Surg 4:173, 1994.
226. Roberts MW, Mathiesen KA, Ho HS, et al: Cardiopulmonary responses to intravenous infusion of soluble and relatively insoluble gases. Surg Endosc 11:341, 1997.
227. Lindgren L, Koivusalo AM, Kellokumpu I: Conventional pneumoperitoneum compared with abdominal wall lift for laparoscopic cholecystectomy. Br J Anaesth 75:567, 1995.
228. McDermott JP, Regan MC, Page R, et al: Cardiorespiratory effects of laparoscopy with and without gas insufflation. Arch Surg 130:984, 1995.
229. Rademaker BM, Meyer DW, Bannenberg JJ, et al: Laparoscopy without pneumoperitoneum: Effects of abdominal wall retraction versus carbon dioxide insufflation on hemodynamics and gas exchange in pigs. Surg Endosc 9:797, 1995.
230. Casati A, Valentini G, Ferrari S, et al: Cardiorespiratory changes during gynaecological laparoscopy by abdominal wall elevation: Comparison with carbon dioxide pneumoperitoneum. Br J Anaesth 78:51, 1997.
231. Koivusalo AM, Kellokumpu I, Scheinin M, et al: Comparison of gasless mechanical and conventional carbon dioxide pneumoperitoneum methods for laparoscopic cholecystectomy. Anesth Analg 86:153, 1998.
232. Koivusalo AM, Kellokumpu I, Scheinin M, et al: Randomized comparison of the neuroendocrine response to laparoscopic cholecystectomy using either conventional or abdominal wall lift techniques. Br J Surg 83:1532, 1996.
233. Bouvy ND, Marquet RL, Jeekel H, et al: Impact of gas(less) laparoscopy and laparotomy on peritoneal tumor growth and abdominal wall metastases. Ann Surg 224:694, 1996.
234. Watson DI, Mathew G, Ellis T, et al: Gasless laparoscopy may reduce the risk of port-site metastases following laparoscopic tumor surgery. Arch Surg 132:166, 1997.
235. Visser BC, Glasgow RE, Mulvihill KK, et al: Safety and timing of nonobstetric abdominal surgery in pregnancy. Dig Surg 18:409, 2001.
236. Lemaire BM, van Erp WF: Laparoscopic surgery during pregnancy. Surg Endosc 11:15, 1997.
237. Affleck DG, Handrahan DL, Egger MJ, et al: The laparoscopic management of appendicitis and cholelithiasis during pregnancy. Am J Surg 178:523, 1999.
238. Barone JE, Bears S, Chen S, et al: Outcome study of cholecystectomy during pregnancy. Am J Surg 177:232, 1999.
239. Carter JF, Soper DE: Operative laparoscopy in pregnancy. JSLS 8:57, 2004.
240. Oelsner G, Stockheim D, Soriano D, et al: Pregnancy outcome after laparoscopy or laparotomy in pregnancy. J Am Assoc Gynecol Laparosc 10:200, 2003.
241. Hunter JG, Swanstrom L, Thornburg K: Carbon dioxide pneumoperitoneum induces fetal acidosis in a pregnant ewe model. Surg Endosc 9:272, 1995.
242. Barnard JM, Chaffin D, Droste S, et al: Fetal response to carbon dioxide pneumoperitoneum in the pregnant ewe. Obstet Gynecol 85:669, 1995.
243. Bhavani–Shankar K, Steinbrook RA, Brooks DC, et al: Arterial to end-tidal carbon dioxide pressure difference during laparoscopic surgery in pregnancy. Anesthesiology 93:370, 2000.
244. Steinbrook RA, Bhavani–Shankar K: Hemodynamics during laparoscopic surgery in pregnancy. Anesth Analg 93:1570, 2001.
245. Topel HC: Gasless laparoscopy under epidural anesthesia in a woman with a 14-week gestation. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2:S79, 1995.
246. Pelosi M: Gasless laparoscopy under epidural anesthesia during pregnancy. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2:S75, 1995.
247. Veyckemans F: Celioscopic surgery in infants and children: The anesthesiologist's point of view. Paediatr Anaesth 14:424, 2004.
248. Bergesio R, Habre W, Lanteri C, et al: Changes in respiratory mechanics during abdominal laparoscopic surgery in children. Anaesth Intensive Care 27:245, 1999.
249. Manner T, Aantaa R, Alanen M: Lung compliance during laparoscopic surgery in paediatric patients. Paediatr Anaesth 8:25, 1998.
250. Bannister CF, Brosius KK, Wulkan M: The effect of insufflation pressure on pulmonary mechanics in infants during laparoscopic surgical procedures. Paediatr Anaesth 13:785, 2003.
251. Laffon M, Gouchet A, Sitbon P, et al: Difference between arterial and end-tidal carbon dioxide pressures during laparoscopy in paediatric patients. Can J Anaesth 45:561, 1998.
252. Pacilli M, Pierro A, Kingsley C, et al: Absorption of carbon dioxide during laparoscopy in children measured using a novel mass spectrometric technique. Br J Anaesth 97:215, 2006.
253. Gueugniaud PY, Abisseror M, Moussa M, et al: The hemodynamic effects of pneumoperitoneum during laparoscopic surgery in healthy infants: Assessment by continuous esophageal aortic blood flow echo-Doppler. Anesth Analg 86:290, 1998.
254. Sakka SG, Huettemann E, Petrat G, et al: Transoesophageal echocardiographic assessment of haemodynamic changes during laparoscopic herniorrhaphy in small children. Br J Anaesth 84:330, 2000.
255. De Waal EE, Kalkman CJ: Haemodynamic changes during low-pressure carbon dioxide pneumoperitoneum in young children. Paediatr Anaesth 13:18, 2003.
256. Gentili A, Iannettone CM, Pigna A, et al: Cardiocirculatory changes during videolaparoscopy in children: An echocardiographic study. Paediatr Anaesth 10:399, 2000.
257. Huettemann E, Sakka SG, Petrat G, et al: Left ventricular regional wall motion abnormalities during pneumoperitoneum in children. Br J Anaesth 90:733, 2003.
258. Gomez Dammeier BH, Karanik E, Gluer S, et al: Anuria during pneumoperitoneum in infants and children: A prospective study. J Pediatr Surg 40:1454, 2005.
259. Lejus C, Delile L, Plattner V, et al: Randomized, single-blinded trial of laparoscopic versus open appendectomy in children: Effects on postoperative analgesia. Anesthesiology 84:801, 1996.
260. Lintula H, Kokki H, Vanamo K: Single-blind randomized clinical trial of laparoscopic versus open appendicectomy in children. Br J Surg 88:510, 2001.
261. Little DC, Custer MD, May BH, et al: Laparoscopic appendectomy: An unnecessary and expensive procedure in children? J Pediatr Surg 37:310, 2002.
262. Lehmann–Willenbrock E, Riedel HH, et al: Pelviscopy/laparoscopy and its complications in Germany, 1949-1988. J Reprod Med 37:671, 1992.
263. Hulka JF, Peterson HB, Phillips JM, et al: Operative laparoscopy. American Association of Gynecologic Laparoscopists 1991 membership survey. J Reprod Med 38:569, 1993.
264. Deziel DJ, Millikan KW, Economou SG, et al: Complications of laparoscopic cholecystectomy: A national survey of 4,292 hospitals and an analysis of 77,604 cases. Am J Surg 165:9, 1993.
265. Vincent–Hamelin E, Pallares AC, Felipe JA, et al: National survey on laparoscopic cholecystectomy in Spain: Results of a multi-institutional study conducted by the Committee for Endoscopic Surgery (Associacion Espanola de Cirujanos). Surg Endosc 8:770, 1994.
266. Schlumpf R, Klotz HP, Wehrli H, et al: A nation's experience in laparoscopic cholecystectomy: Prospective multicenter analysis of 3722 cases. Surg Endosc 8:35, 1994.
267. Croce E, Azzola M, Golia M, et al: Laparocholecystectomy: 6,865 cases from Italian institutions. Surg Endosc 8:1088, 1994.
268. Keus F, de Jong JA, Gooszen HG, et al: Laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with symptomatic cholecystolithiasis. Cochrane Database Syst Rev 4:CD006231, 2006.
269. McMahon AJ, Baxter JN, O'Dwyer PJ: Preventing complications of laparoscopy. Br J Surg 80:1593, 1993.
270. Club TSS: A prospective analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomies. The Southern Surgeons Club. N Engl J Med 324:1073, 1991.
271. Strasberg S, Sanabria J, Clavien P: Complications of laparoscopic cholecystectomy. Can J Surg 35:275, 1992.
272. Wolfe BM, Gardiner BN, Leary BF, et al: Endoscopic cholecystectomy: An analysis of complications. Arch Surg 126:1192, 1991.
273. Boni L, Benevento A, Rovera F, et al: Infective complications in laparoscopic surgery. Surg Infect (Larchmt) 7(Suppl 2):S109, 2006.
274. Akca O, Lenhardt R, Fleischmann E, et al: Nitrous oxide increases the incidence of bowel distension in patients undergoing elective colon resection. Acta Anaesthesiol Scand 48:894, 2004.
275. Jensen AG, Prevedoros H, Kullman E, et al: Peroperative nitrous oxide does not influence recovery after laparoscopic cholecystectomy. Acta Anaesthesiol Scand 37:683, 1993.
276. Oikkonen M: Propofol vs isoflurane for gynaecological laparoscopy. Acta Anaesthesiol Scand 38:110, 1994.
277. Jakobsson J, Rane K, Ryberg G: Anaesthesia during laparoscopic gynaecological surgery: A comparison between desflurane and isoflurane. Eur J Anaesthesiol 14:148, 1997.
278. de Grood PM, Harbers JB, van Egmond J, et al: Anaesthesia for laparoscopy: A comparison of five techniques including propofol, etomidate, thiopentone and isoflurane. Anaesthesia 42:815, 1987.

279. Bailie R, Craig G, Restall J: Total intravenous anaesthesia for laparoscopy. Anaesthesia 44:60, 1989.
280. Marshall CA, Jones RM, Bajorek PK, et al: Recovery characteristics using isoflurane or propofol for maintenance of anaesthesia: A double-blind controlled trial. Anaesthesia 47:461, 1992.
281. Vincent RD Jr, Syrop CH, Van Voorhis BJ, et al: An evaluation of the effect of anesthetic technique on reproductive success after laparoscopic pronuclear stage transfer: Propofol/nitrous oxide versus isoflurane/nitrous oxide. Anesthesiology 82:352, 1995.
282. Chassard D, Berrada K, Tournadre J, et al: The effects of neuromuscular block on peak airway pressure and abdominal elastance during pneumoperitoneum. Anesth Analg 82:525, 1996.
283. Goodwin AP, Rowe WL, Ogg TW: Day case laparoscopy: A comparison of two anaesthetic techniques using the laryngeal mask during spontaneous breathing. Anaesthesia 47:892, 1992.
284. Swann DG, Spens H, Edwards SA, et al: Anaesthesia for gynaecological laparoscopy—a comparison between the laryngeal mask airway and tracheal intubation. Anaesthesia 48:431, 1993.
285. Brimacombe J: Laparoscopy and the laryngeal mask airway. Br J Anaesth 73:121, 1994.
286. Tobias JD, Holcomb GW 3rd, Brock JW 3rd, et al: General anesthesia by mask with spontaneous ventilation during brief laparoscopic inspection of the peritoneum in children. J Laparoendosc Surg 4:379, 1994.
287. Maltby JR, Beriault MT, Watson NC, et al: Gastric distension and ventilation during laparoscopic cholecystectomy: LMA—classic vs. tracheal intubation. Can J Anaesth 47:622, 2000.
288. Barker P, Langton JA, Murphy PJ, et al: Regurgitation of gastric contents during general anaesthesia using the laryngeal mask airway. Br J Anaesth 69:314, 1992.
289. Skinner HJ, Ho BY, Mahajan RP: Gastro-oesophageal reflux with the laryngeal mask during day-case gynaecological laparoscopy. Br J Anaesth 80:675, 1998.
290. Hohlrieder M, Brimacombe J, Eschertzhuber S, et al: A study of airway management using the ProSeal LMA laryngeal mask airway compared with the tracheal tube on postoperative analgesia requirements following gynaecological laparoscopic surgery. Anaesthesia 62:913, 2007.
291. Miller DM, Camporota L: Advantages of ProSeal and SLIPA airways over tracheal tubes for gynecological laparoscopies. Can J Anaesth 53:188, 2006.
292. Vegfors M, Engborg L, Gupta A: Changes in end-tidal carbon dioxide during gynecologic laparoscopy: Spontaneous versus controlled ventilation. J Clin Anesth 6:199, 1994.
293. Verghese C, Brimacombe JR: Survey of laryngeal mask airway usage in 11,910 patients: Safety and efficacy for conventional and non-conventional usage. Anesth Analg 82:129, 1996.
294. Peterson HB, Hulka JF, Spielman FJ, et al: Local versus general anesthesia for laparoscopic sterilization: A randomized study. Obstet Gynecol 70:903, 1987.
295. MacKenzie IZ, Turner E, O'Sullivan GM, et al: Two hundred out-patient laparoscopic clip sterilizations using local anaesthesia. Br J Obstet Gynaecol 94: 449, 1987.
296. Brady CE 3rd, Harkleroad LE, Pierson WP: Alterations in oxygen saturation and ventilation after intravenous sedation for peritoneoscopy. Arch Intern Med 149:1029, 1989.
297. Vaghadia H, Viskari D, Mitchell GW, et al: Selective spinal anesthesia for outpatient laparoscopy: I. Characteristics of three hypobaric solutions. Can J Anaesth 48:256, 2001.
298. Lennox PH, Vaghadia H, Henderson C, et al: Small-dose selective spinal anesthesia for short-duration outpatient laparoscopy: Recovery characteristics compared with desflurane anesthesia. Anesth Analg 94:346, 2002.
299. Pursnani KG, Bazza Y, Calleja M, et al: Laparoscopic cholecystectomy under epidural anesthesia in patients with chronic respiratory disease. Surg Endosc 12:1082, 1998.
300. Gramatica L Jr, Brasesco OE, Mercado Luna A, et al: Laparoscopic cholecystectomy performed under regional anesthesia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Surg Endosc 16:472, 2002.
301. Lehtinen AM, Laatikainen T, Koskimies AI, et al: Modifying effects of epidural analgesia or general anesthesia on the stress hormone response to laparoscopy for *in vitro* fertilization. J In Vitro Fert Embryo Transf 4:23, 1987.
302. Chilvers CR, Vaghadia H, Mitchell GW, et al: Small-dose hypobaric lidocaine-fentanyl spinal anesthesia for short duration outpatient laparoscopy: II. Optimal fentanyl dose. Anesth Analg 84:65, 1997.
303. Topel HC: Gasless laparoscopic assisted hysterectomy with epidural anesthesia. J Am Assoc Gynecol Laparosc 1:S36, 1994.
304. Vegfors M, Cederholm I, Lennmarken C, et al: Should oxygen be administered after laparoscopy in healthy patients? Acta Anaesthesiol Scand 32:350, 1988.

David J. Birnbach и Ingrid M. Browne
Перевод С.В. Сокологорского и М.С. Сокологорской
Редактор перевода К.М. Лебединский

69 Анестезия в акушерстве

Ключевые моменты

1. Функциональная остаточная емкость легких (ФОЕ) начинает снижаться со II триместра беременности и к моменту родов составляет примерно 80% исходной (до беременности). Снижение ФОЕ обусловливает быстрое развитие гипоксии у матери после апноэ во время вводной общей анестезии. Несмотря на то, что общая анестезия в настоящее время не применяется широко для обезболивания кесарева сечения, она остается в арсенале акушерской анестезиологии.
2. Наличие вариабельности сердечного ритма у плода является свидетельством его благополучия и предиктором отсутствия расстройств у новорожденного в неонатальном периоде, тогда как поздние децелерации могут быть вызваны гипоксией плода.
3. Исследования на животных показали, что вазопрессоры с преобладающей α-адренергической активностью вызывают снижение маточного кровотока, что может отрицательно влиять на плод. Исследования беременных во время планового кесарева сечения не подтвердили эти данные и, в свою очередь, показали, что малые дозы фенилэфрина (мезатон) могут улучшать системную гемодинамику матери без отрицательного влияния на плод.
4. Отсутствие эффекта при введении эпидуральной тест-дозы не может полностью исключить нахождение катетера в просвете сосуда либо интратекально. Тем не менее, проведение аспирационной пробы через мультиперфорированный катетер может предотвратить многие подобные осложнения.
5. В случае непреднамеренной пункции ТМО во время выполнения эпидуральной анестезии, установка катетера интратекально даст возможность проведения продленной спинальной анестезии, что имеет свои преимущества. Если решено повторно пунктировать эпидуральное пространство в другом межпозвоночном промежутке, следует воздержаться от использования методики «потери сопротивления» с воздухом из-за опасности возникновения пневмоэнцефалона и развития сильной головной боли.
6. Многие случаи неудавшейся интубации трахеи возникают тогда, когда «трудные дыхательные пути» не распознаны до начала общей анестезии. Анатомия дыхательных путей меняется во время беременности и может еще более измениться в период родов, особенно у беременных с преэклампсией. Тщательная и окончательная оценка анатомии дыхательных путей, особенно скомпрометированных, должна проводиться непосредственно перед началом общей анестезии.
7. Разрыв матки – редкая патология, способная вызвать гибель матери и плода. Однако в самостоятельных родах после предшествовавшего кесарева сечения частота разрывов матки выше, чем принято считать. Внезапное повышение базового тонуса матки в родах, как и внезапное исчезновение тонуса матки в сочетании с острой брадикардией плода может служить признаком разрыва матки.
8. Сульфат магния является препаратом выбора для контроля судорожной готовности у беременных и родильниц с преэклампсией и препаратом первой линии токолитической терапии при преждевременных родах. Магнезиальная терапия может сопровождаться гипотензией, а также потенцировать влияние прессоров на гемодинамику матери. Кроме того, сульфат магния потенцирует действие как деполяризующих, так и недеполяризующих миорелаксантов.

Трудности, которые представляет беременная, нуждающаяся в аналгезии, анестезии, либо в том и другом, делают роль акушерского анестезиолога одновременно весьма трудной и почетной. Те, кто занимаются анестезиологическим обеспечением в акушерстве, должны быть знакомы с особенностями физиологии беременных и влиянием огромного количества лекарственных препаратов и методов анестезии на мать и плод.

Постоянное совершенствование лекарственных препаратов и методов обезболивания привели к существенному снижению вклада анестезиологических причин в структуру материнской смертности. Уровень материнской смертности в США примерно 7,5 на 100000 живорожденных[1]. Однако многие предполагают, что эта цифра является заниженной вследствие утаивания случаев материнской смертности[2]. Ретроспективный анализ материнской смертности в стационарах США, проведенный Panchal с колл., установил, что вклад анестезиологических причин в общую материнскую смертность составил 5,2%[3].

В 1992 г. Американский Колледж акушеров и гинекологов (ACOG) и Американская Академия педиатрии издали рекомендации, касающиеся анестезиологических процедур в акушерстве. Эти рекомендации устанавливают необходимость круглосуточной доступности анестезиологической помощи в акушерских стационарах беременным с осложненным течением беременности, возможность проведения экстренного кесарева сечения во всех акушерских стационарах и обеспечение лечения анестезиологических осложнений высококвалифицированными специалистами[4].

Повышение роли акушеров, анестезиологов, педиатров и других специалистов, занимающихся лечением матери и ребенка, должно обуславливать высокий уровень медицинской помощи. Взаимопонимание между различными членами этой мультидисциплинарной команды являются первостепенной задачей. Данная глава посвящена обзору принципов и методик, которые могут быть применены в акушерском стационаре.

Физиологические изменения беременности

Физиологические изменения в организме беременной являются результатом гормональной перестройки, механического воздействия беременной матки, возрастающих метаболических и кислородных потребностей, а также метаболизма фето-плацентарного комплекса и гемодинамических изменений, ассоциированных с плацентарным кровообращением. С прогрессированием беременности эти изменения становятся все существеннее. Они имеют большое значение для анестезиологического обеспечения, особенно у беременных группы высокого риска.

Сердечно-сосудистая система

Сердечно-сосудистая система изменяется на протяжении беременности, подстраиваясь под изменяющиеся потребности организма. Изменения гемодинамики и сердечно-сосудистой системы во время беременности, в целом, приведены в Табл. 69-1 Несмотря на то, что физиологические изменения сердечно-сосудистой системы начинаются в I триместре беременности, они продолжаются и во II, и в III триместрах, когда сердечный выброс увеличивается примерно на 40% от уровня до беременности. Сердечный выброс начинает расти с 5-ой недели беременности и достигает максимума к 32-ой неделе, после чего отмечается незначительный прирост к моменту родов и послеродовому периоду[5]. Примерно 50% прироста сердечного выброса происходит к 8-ой неделе беременности[6]. Несмотря на то, что прирост сердечного выброса происходит как за счет увеличения ударного объема, так и за счет увеличения ЧСС, наибольшее значение имеет ударный объем, величина которого к моменту родов увеличивается на 20-50%. Изменения величины ЧСС однозначно оценить очень сложно. Однако принято считать, что к 4-ой неделе беременности ЧСС увеличивается примерно на 20%. Нормальная вариабельность ЧСС не меняется во время беременности, при этом отмечается некоторое снижение уровня симпатической регуляции[7]. Нередки тахиаритмии, особенно в поздних сроках беременности, как результат гормональных и анатомических факторов[8].

Табл. 69-1 Изменения сердечно-сосудистой системы при беременности

Параметр	Изменение	Величина (%)
ЧСС	Возрастает	20-30
Ударный объем	Возрастает	20-50
Сердечный выброс	Возрастает	30-50
Сократимость	Изменчива	±10
Центральное венозное давление	Не меняется	
Давление заклинивания легочных капилляров	Не меняется	
Системное сосудистое сопротивление	Снижено	20
Системное артериальное давление	Несколько снижено	В первой половине на 10-15 *мм рт. ст.*, затем повышается
Легочное сосудистое сопротивление	Снижено	30
Давление в легочной артерии	Несколько снижено	

Из Birnbach DJ, Gatt SP, Datta S (eds): Textbook of Obstetric Anesthesia. New York, Churchill Livingstone, 2000, p 34

Вследствие снижения общего периферического сосудистого сопротивления, уровень артериального давления не меняется при нормально протекающей беременности. Сердечный выброс в течение III триместра снижается, вследствие снижения венозного возврата[9]. Ueland с соавт. установил, что снижение сердечного выброса происходит вследствие передавливания нижней полой вены беременной маткой, которое исчезает в положении на боку[10]. Венограмма, произведенная до и после кесарева сечения (Рис. 69-1), иллюстрирует этот феномен. Несмотря на увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК) и сердечного выброса, беременные с доношенной беременностью склонны к гипотензии, особенно в положении на спине. Этот феномен получил название *syndrome of supine hypotension*.

Образующиеся венозные коллатерали, включающие паравертебральные вены и непарную вену, компенсируют венозный возврат. В отличие от нижней полой вены, сдавление аорты не вызывает нарушений гемодинамики матери, но влияет на уровень маточно-плацентарного кровотока[11]. Анестетики, вазодилятаторы и методики анестезии, вызывающие симпатэктомию (нейроаксиальные методы), могут усиливать влияние аортокавальной компрессии. На операционном столе необходимо подкладывать валик под правый бок роженицы с целью смещения матки влево под углом в 15-20°. Этот угол при необходимости может быть увеличен путем изменения величины валика или угла наклона стола. В то же время увеличение угла наклона стола может вызывать неудобства, как у самой роженицы, так и у хирургической бригады.

Изменения ОЦК и сердечного выброса часто вызывают клинически значимые осложнения у беременных с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы, однако они могут оказывать влияние и на здоровых беременных. Многие беременные предъявляют жалобы, характерные для заболеваний сердечно-сосудистой системы, включая одышку, сердцебиение, головокружение, отеки и плохую переносимость физических нагрузок[12]. Объективный осмотр беременных в преддверии родов может также выявлять симптомы, отсутствовавшие до беремен-

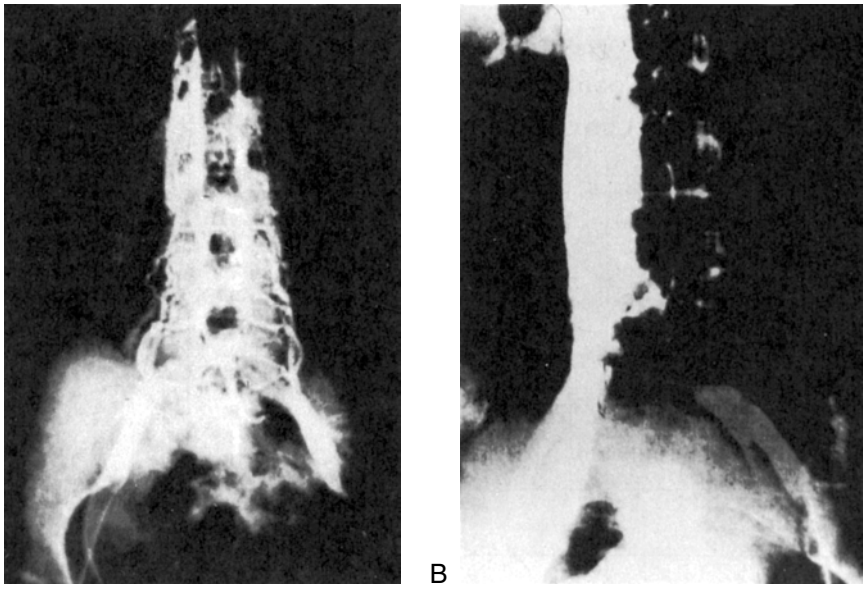


Рис. 69-1 А, Венограмма пациентки с доношенной беременностью перед кесаревым сечением в положении на спине. Контрастное вещество, введенное в бедренную вену, не достигло нижней полой вены (НПВ), но прошло в паравертебральные вены. **В**, После кесарева сечения кровь видна в НПВ. *(Из Kerr MG, Scott DB, Samuel E: Studies of the inferior vena cava in late pregnancy. BMJ 1:532, 1964.)*

ности, аускультативно часто выслушивается растянутый, громкий и раздвоенный I тон, III тон и мягкий систолический «мурлыкающий» шум. Как видно из Табл. 69-2, беременность оказывает значительное влияние на кардиальную функцию, включая изменения ЭКГ, рентгенографические изменения грудной клетки и изменения на эхокардиограмме. Подобные небольшие изменения присутствуют практически у всех здоровых беременных, однако такие симптомы и клинические проявления, как боли за грудиной, синкопа, тяжелые аритмии, систолическое «мурлыкание» более чем 3 степени по *Levine scale* либо диастолический «мурлыкающий» шум, должны расцениваться как симптомы серьезной патологии, требующие дальнейшего обследования[13]. Постепенный регресс ОЦК до уровня вне беременности происходит к 6-9-ой неделям после родов.

Табл. 69-2 Изменение функционально-диагностических показателей сердечно-сосудистой системы при беременности

Метод исследования	Обнаруженные изменения
Рентгенография грудной клетки	Выраженная кардиомегалия Увеличение левого предсердия (боковые проекции) Усиление сосудистого рисунка Сглаживание левой границы сердца Выпот в плевральной полости после родов
Электрокардиография	Отклонение электрической оси вправо Блокада правой ножки пучка Гиса Снижение ST-сегмента на 1 *мм* в левых прекордиальных отведениях Зубец Q в III отведении Инверсия зубца T в отведениях III, V2 и V3 Небольшое уменьшение PR и QT интервала (ЧСС зависимое)
Эхокардиография	Трикуспидальная регургитация (до 43%-93% к родам) Легочная регургитация (до 94% к родам) Увеличение размеров левого предсердия на 12%-14% Увеличение конечно-диастолического размера левого желудочка на 6%-10% Транзиторное увеличение толщины левого желудочка Митральная регургитация (28% к родам) Выпот в перикарде (40% после родов)

Из Gei AF, Hankins GDV: Cardiac disease and pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 28:465-512, 2001 (модифицировано)

Гематология

В организме беременной ОЦК начинает возрастать с ранних сроков, как результат изменений осморегуляции и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, вызывающих задержку натрия и увеличение общей воды в организме до 8,5 *л*[14]. К родам объем циркулирующей плазмы увеличивается до 45%, в то время как объем эритроцитов увеличивается лишь на 30%. Неравномерное увеличение этих показателей приводит к «физиологической анемии» беременных со средними цифрами содержания гемоглобина крови – 116 *г/л* и гематокрита – 35,5%[15]. Тем не менее, системный транспорт кислорода не страдает вследствие этой анемии, за счет компенсаторного увеличения сердечного выброса матери, увеличения PaO_2 и сдвига кривой диссоциации оксигемоглобина вправо.

Для беременных характерна гиперкоагуляция за счет повышения уровня почти всех факторов (Табл. 69-3). При этом отмечается значительное повышение уровней фибриногена и фактора VII, тогда как повышение уровня остальных менее выражено. Повышение уровня указанных факторов подтверждается данными тромбоэластографии[16] и, возможно, является защитным механизмом снижения риска послеродового кровотечения. Тем не менее, именно гиперкоагуляционный статус может приводить к тромбоэмболиям, которые в развитых странах остаются ведущей причиной материнской смертности. Количество тромбоци-

Табл. 69-3 Факторы свертывания при беременности

Фактор	Изменение
II	Без изменений
VII	Повышен +++
VIII, IX, X, XII	Повышен
XI	Снижен
Фибриноген	Повышен +++
Тромбоциты	Стабильны

Из Birnbach DJ, Gatt SP, Datta S (eds): Textbook of Obstetric Anesthesia. New York, Churchill Livingstone, 2000, p 41

тов в норме не претерпевает существенных изменений, однако может несколько снизиться в III триместре на фоне повышения тромбоцитарной активности. Количество тромбоцитов может увеличиться после родов, возможно, за счет активации гемостаза во время родов. Но в 8% даже при нормально протекающей беременности может отмечаться низкий уровень тромбоцитов[17]. Тем не менее, тромбоцитопения в поздних сроках беременности не приводит к неблагоприятным последствиям. Акушерская тактика у беременных со стабильным количеством тромбоцитов на уровне 50 000×10^9/*л* не отличается от таковой у здоровых беременных[18].

Ранее считалось, что границей для безопасного применения нейроаксиальных методов является уровень тромбоцитов 100 000×10^9/*л*. В настоящее время точка зрения в отношении этого показателя изменилась. Большинство анестезиологов считают безопасным уровень тромбоцитов 75 000×10^9/*л*, а количество тромбоцитов от 50 000 до 75 000 при отсутствии клинической симптоматики и патологических сдвигов в лабораторных исследованиях не расценивается как коагулопатическое состояние.

Система органов дыхания

Для удовлетворения возросших кислородных потребностей и элиминации углекислого газа во время беременности происходит увеличение МОД и возрастает работа дыхания. В связи с трудностью проведения исследований у беременных изучение функции дыхания при беременности проведено всего несколькими исследователями. К сожалению, многие данные, приводимые в литературе, носят противоречивый характер и часто базируются на старых методах исследования, к тому же на весьма малом количестве наблюдений[19]. Наиболее существенно во время беременности, из параметров внешнего дыхания, меняется ФОЕ легких, которая к концу беременности снижается на 20%. Минутный объем дыхания (МОД) возрастает на 45%, прежде всего за счет возрастания дыхательного объема, т.к. частота дыхания меняется несущественно. К возрастанию вентиляции приводят гормональные изменения и возросший уровень продукции углекислоты.

Прогестерон повышает чувствительность дыхательного центра к углекислоте. К 12-ой неделе беременности происходит снижение уровня $PaCO_2$ до 30 *мм рт. ст.* и остается таковым до конца беременности. Дыхательный объем увеличивается на 50%, причем половина этого увеличения происходит в течение I триместра беременности. Манера дыхания у беременных изменяется. По мере прогрессирования беременности дыхание становится более диафрагмальным, за счет эффекта беременной матки и уменьшения объема движения грудной клетки. При этом объем закрытия (ОЗ) остается неизменным. Результирующее снижение отношения ФОЕ/ОЗ обуславливает обструкцию в основном мелких бронхов при снижении легочного объема, поэтому у беременных десатурация происходит значительно быстрее, чем у небеременных.

Быстрое развитие гипоксии в результате снижения ФОЕ, повышенное потребление кислорода и обструкцию дыхательных путей можно минимизировать путем ингаляции 100%-ного кислорода в течение 3-5 *мин* перед началом общей анестезии. В экстренных случаях 4-5 максимальных вдохов 100%-ного кислорода также может быть достаточно. Другие изменения дыхательных путей при беременности могут иметь существенное значения для анестезиолога. Богато васкуляризированная и отечная слизистая ротоглотки, гортани и трахеи может вызывать трудности при интубации. Любая манипуляция в области верхних дыхательных путей – аспирация слизи, установка воздуховода или производство ларингоскопии – может вызвать отек, кровотечение или травму. Вследствие крайней ранимости слизистой носоглотки, любые манипуляции в этой области следует по возможности исключить. При интубации трахеи у беременных следует выбирать интубационные трубки меньшего, чем обычно, размера – 6,0-7,0. Повторные попытки интубации трахеи у беременных следует минимизировать. Проблема трудных дыхательных путей у беременных будет подробно рассмотрена далее в главе.

Желудочно-кишечный тракт

Функция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при беременности является темой весьма противоречивых суждений. Тем не менее, нет сомнений, что ЖКТ у беременных подвергается ряду существенных анатомических и физиологических изменений, повышающих риск аспирации во время общей анестезии. Прогестерон расслабляет гладкую мускулатуру, следствием чего является нарушения моторики пищевода и желудка у беременных. Остается спорным вопрос о задержке опорожнения желудка у беременных. Wong и соавт. установили, что прием 300 *мл* воды может действительно улучшать опорожнение желудка у здоровых, без избыточного веса беременных вне родов[20]. Тем не менее, риск аспирации желудочного содержимого остается у беременных реальностью, особенно во время общей анестезии при экстренном кесаревом сечении. Даже если моторика ЖКТ не меняется при беременности, роды и парентеральное назначение опиоидов замедляет эвакуацию из желудка[21,22].

Эпидуральная анестезия без использования опиоидов не влияет на моторику желудка, эпидуральное введение малых доз фентанила также не оказывает влияния[23-25]. Большие дозы фентанила тем не менее могут замедлять опорожнение желудка. Родовая боль также может замедлять опорожнение желудка и провоцировать рвоту. Указанные изменения могут быть вызваны и влиянием гастрина, продуцируемого плацентой[26]. Использование интубации трахеи при общей анестезии у беременных гарантированно уменьшает риск аспирации желудочного содержимого.

Мочевыделительная система

Мочевыделительная система претерпевает большие изменения во время беременности, в основном, под влиянием

Табл. 69-4 Показатели функции почек при и вне беременности

Параметр	Беременные	Небеременные
Клиренс креатинина	140-160 *мл/мин*	90-110 *мл/мин*
Мочевина	2,0-4,5 *ммоль/л*	6-7 *ммоль/л*
Креатинин	25-75 *мкмоль/л*	100 *мкмоль/л*
Мочевая кислота	0,2 *ммоль/л*	0,35 *ммоль/л*
pH	7,44	7,40
Бикарбонат	18-22 *ммоль/л*	23-26 *ммоль/л*

Из Birnbach DJ, Gatt SP, Datta S (eds): Textbook of Obstetric Anesthesia. New York, Churchill Livingstone, 2000, p 37

прогестерона и эффекта механической компрессии увеличивающейся беременной маткой. Уровни мочевины, креатинина и клиренс мочевой кислоты увеличиваются во время беременности (Табл. 69-4). Почечный кровоток и клубочковая фильтрация (КФ) быстро возрастают при беременности за счет увеличения минутного объема кровообращения (МОК). При этом КФ возрастает почти на 50% параллельно с дилюционным эффектом, обусловленным увеличением ОЦК, вызывая снижение креатинина и мочевины.

Таким образом, уровни нормы этих показателей при беременности ниже, чем у небеременных. Поэтому уровни азота мочевины и креатинина плазмы, которые вне беременности могут расцениваться как верхний предел нормы, у беременных свидетельствуют о тяжелом поражении почек. Повышение уровня КФ, как правило, предшествует увеличению ОЦК и является маркером вазодилятации, вызванной беременностью[27]. Глюкозурия является весьма частой находкой и обусловлена повышения уровня КФ и снижением почечной канальцевой реабсорбции.

ЦНС

У беременных отмечается повышенная чувствительность как к местным, так и к общим анестетикам. Уже с ранних сроков при производстве нейроаксиальных методов обезболивания беременным требуется меньшее количество анестетика, чем небеременным для достижения одинакового дерматомного уровня сенсорного блока. Минимальные альвеолярные концентрации (МАК) галотана и изофлурана также уменьшаются у беременных на 25% и 40%[28]. Механизмы, вызывающие такое снижение, остаются невыясненными. К тому же снижение необходимых доз местных анестетиков происходит до появления механического влияния матки[29]. В исследованиях на животных длительное введение прогестерона снижало потребности в анестетиках[30]. Надо заметить, что высокие концентрации эндорфинов и динорфинов, обнаруженные у беременных крыс, могли способствовать изменению уровня болевого порога[31,32]. Скорее всего, снижение потребности в анестетиках должно объясняться влиянием нескольких факторов.

Плод

Кровообращение матери сообщается с кровообращением плода посредством плаценты. Плацента представляет собой орган, выполняющий ряд функций, включающих эндокринную поддержку беременности и транспорт метаболитов. Фармакологические и физиологические взаимодействия этой системы могут быть отражены термином – *материнско-фето-плацентарный комплекс*. Как видно на Рис. 69-2, эта модель может быть разделена на три компонента – материнский, плацентарный и фетальный.

Плацента включает в себя как материнские, так и фетальные ткани, состоящие из базальных и хорионических частей. Наиболее просто плаценту можно представить в виде полупроницаемой мембраны, обеспечивающей взаимосвязь между кровотоками матери и плода. Межворсинчатое пространство разделено децидуальной тканью, разобщающей кровотоки. Ворсины хориона и спиральные артерии проникают в межворсинчатое пространство. Материнская кровь поступает в межворсинчатое пространство через спиральные артерии, осуществляя, таким образом, плацентарный переход от матери к плоду. Около 80% крови, притекающей к матке, проходит через межворсинчатое пространство.

От 40% до 50% минутного объема кровообращения плода поступает в плаценту и возвращается к сердцу плода через пупочную вену (Рис. 69-3). Кровь плода поступает в плаценту через две пупочные артерии, отходящие от внутренних подвздошных артерий. Эти артерии делятся и образуют капилляры, пересекающие ворсины хориона. Фетальный кровоток составляет примерно 75 *мл/кг/мин*, что значительно меньше материнского кровотока. Несмотря на разницу давления у матери и плода, трансплацентарный переход большинства лекарственных препаратов происходит довольно быстро.

Плацентарно-пуповинный кровоток регулируется как физиологическими изменениями, так и нейроэндокринной системой. Большое количество биологически активных веществ – простаглагдины, эндорфины, катехоламины и вазопрессин – принимают участие в тонкой регуляции плацентарно-пуповинного кровотока.

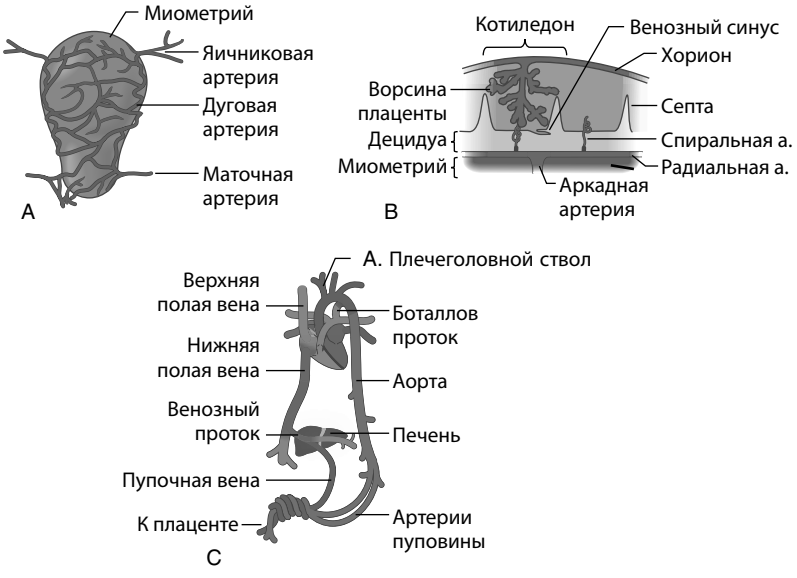


Рис. 69-2 Маточно-плацентарно-фетальный комплекс. **A,** Материнский компонент, **B**, Плацентарный компонент, **C**, Фетальный компонент. *(Из Birnbach DJ [ed]: Ostheimer ' s Manual of Obstetric Anesthesia, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 2000, p 45.)*

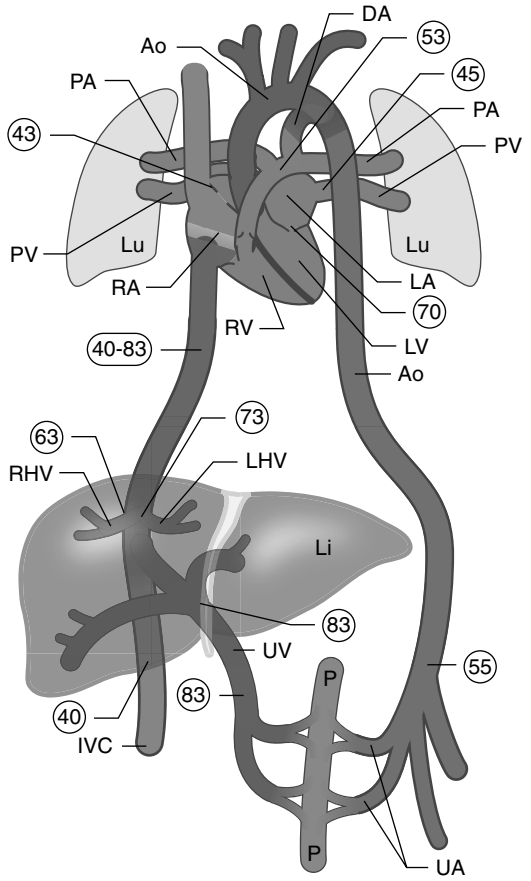


Рис. 69-3 Система кровообращения плода, с указанием основных потоков крови и величиной их насыщения кислородом (*цифры в кружках* – наибольшее значение сатурации в процентах). Ao – аорта; DA – артериальный проток; DV – венозный проток; IVC – нижняя полая вена; Li – печень; Lu – легкие; P – плацента; PA – легочная артерия; PV – легочная вена; RA и LA – правое и левое предсердие; RHV и LHV – правая и левая печеночные вены; RV и LV – правый и левый желудочек; SVC – верхняя полая вена; UA – пупочная артерия; UV – пупочная вена. *(Из Birnbach DJ, Gatt SP, Datta S [eds] : Textbook of Obstetric Anesthesia. New York, Churchill Livingstone, 2000, p 51.)*

Маточный кровоток

Величина маточного кровотока постоянно нарастает в процессе прогрессирования беременности и достигает к ее концу 500-700 *мл*. Кровоток по маточным сосудам довольно высок благодаря низкому сосудистому сопротивлению. Значительное снижение сопротивления происходит после 20-ой недели гестации[33]. У маточных сосудов снижена ауторегуляция (во время беременности сосуды максимально дилятированы), поэтому уровень кровотока по маточным артериям определяется кровяным давлением матери и ее сердечным выбросом. Факторы, воздействующие на маточный кровоток, в итоге будут влиять и на кровоснабжение плода. Маточный кровоток определяется следующим соотношением:

$$\text{Маточный кровоток} = \frac{\text{Давление в маточных артериях} - \text{Давление в венах матки}}{\text{Сопротивление маточных сосудов}}$$

Маточный кровоток снижается при эпизодах гипотонии у матери, возникающей как следствие гиповолемии, массивного кровотечения, аортокавальной компрессии и симпатического блока. Аналогично этому эпизоды повышения маточного тонуса, условия, способствующие увеличению частоты маточных сокращений, а также повышение сосудистого тонуса матки, как это бывает при гипертензионных состояниях, будут существенно влиять на маточно-плацентарный кровоток. Анестетики могут весьма существенно влиять на маточный кровоток, изменяя перфузионное давление либо влияя на тонус маточных сосудов. Симпатические блокады, возникающие при использовании центральных нейроаксиальных методов обезболивания, могут снижать артериальное давление матери, что в свою очередь будет уменьшать маточно-плацентарный кровоток. Это может быть особенно выражено у беременных без предварительной инфузии. Внутривенное введение жидкостей до проведения нейроаксиальных блокад не предотвращает гипотензию полностью, но, повышая сердечный выброс, способствует поддержанию маточно-плацентарного кровотока[34].

Величина МОК матери коррелирует с величиной индекса пульсации маточной артерии и с pH артериальной пуповинной крови.[35,36] Высокие концентрации парообразующих анестетиков при проведении общей анестезии могут вызывать системную вазодилятацию и депрессию миокарда. Аортокавальная компрессия может еще более усугубить ситуацию.

В исследованиях на животных было установлено, что вазопрессоры из группы α–адреномиметиков (фенилэфрин, мезатон) повышают системное сосудистое сопротивление и тем самым предотвращают снижение маточного кровотока[37]. Это возобновило интерес к фенилэфрину для использования в рутинной клинической практике. Исследования показали, что он может безопасно применяться у здоровых беременных, столь же эффективен, как эфедрин для поддержания артериального давления матери и не влияет на pH пуповинной крови[38-40].

Несмотря на то, что использование комбинации эфедрина и фенилэфрина является оптимальным[41], до сих пор многие анестезиологи предпочитают использовать только эфедрин[42]. Его смешанный α-и β-адреномиметический эффект вызывает повышение артериального давления, что является следствием увеличения сердечного выброса и повышения системного сосудистого сопротивления.

Традиционно эфедрин был вазопрессором выбора у беременных, на основании результатов исследований, проведенных на беременных овцах и показавших, что эфедрин был наиболее эффективным из всех вазопрессоров для повышения артериального давления и поддержания маточно-плацентарного кровотока[43,44]. Однако с 1970-х гг. старались избегать использования селективных α-адреномиметиков, опасаясь их потенциального отрицательного эффекта на маточный кровоток.

В системном обзоре сравнительных рандомизированных контролируемых исследований использования эфедрина и фенилэфрина для коррекции гипотензии при спинальной анестезии во время кесарева сечения Lee и соавт.[45] показали, что эти препараты обладали одинаковой эффективностью. Тем не менее они установили, что у новорожденных от матерей, получивших фенилэфрин, pH пуповинной крови был выше, чем в группе с эфедрином, хотя риск развития истинного ацидоза плода (pH пуповинной крови – 7,20) был одинаковым в обеих группах. Поскольку явления ацидоза в показателях pH пуповинной крови являются чувствительными индикаторами снижения маточно-плацентарного кровотока[46], авторы заключили, что это является непрямым свидетель-

ством того, что маточный кровоток лучше при использовании фенилэфрина по сравнению с эфедрином.

В дополнение мета-анализ, проведенный Reynolds с соавт.[47], показал, что при спинальной анестезии кесарева сечения отмечаются более низкие цифры pH пуповинной крови, нежели при общей и эпидуральной анестезиях. Они предположили, что большие дозы эфедрина, используемые при спинальной анестезии, существенно влияют на это. Есть две причины, объясняющие, почему фенилэфрин меньше влияет на pH пуповинной крови нежели эфедрин. Первая причина заключается в следующем. Эфедрин легко проходит через плаценту и повышает ЧСС плода[48]. Эфедрин может также стимулировать метаболизм плода путем прямого β-адренергического воздействия, а также стимулируя выработку катехоламинов плода.

Поэтому прямое влияние на метаболизм плода является наиболее вероятной причиной ацидоза, ассоциированного с применением эфедрина[49]. Вторая возможная причина этого заключается в том, что симпатэктомия, возникающая как результат регионарной анестезии, шунтирует кровь в наибольшей степени в мезентериальном русле, а такие α-адреномиметики, как фенилэфрин, обладают селективным вазоконстрикторным воздействием в большей степени именно на мезентериальные сосуды, нежели на маточно-плацентарное русло[50]. Вазоконстрикция мезентериальных сосудов увеличивает преднагрузку, улучшая этим и маточно-плацентарный кровоток.[51]

Трансплацентарный переход анестетиков

Многие препараты, которые назначают беременным, обладают способностью проникать через плаценту. Действия этих препаратов могут иметь для плода далеко идущие последствия. Большинство используемых препаратов влияют на матку и плод как прямо, так и опосредованно.

После введения препарата в организм матери некоторое его количество проходит через плаценту и попадает в кровоток плода. Химические вещества и медикаменты проникают через плаценту тремя способами: простой диффузией, активным транспортированием и путем пиноцитоза. Количество вещества, проходящего через плаценту, зависит от ряда факторов, включая молекулярный вес, связывание с белками, степень растворимости в жирах, концентрацию в организме матери, а также pH крови матери и плода.

Скорость диффузии веществ через мембрану описывается принципом Фика, в соответствии с которым

$$Q/t = \frac{K \cdot A \cdot (C_m - C_f)}{D},$$

Где: Q/t – скорость диффузии,
K – коэффициент диффузии,
A – площадь поверхности обмена мембраны,
$C_m - C_f$ – градиент концентрации между кровотоками матери и плода,
D – толщина мембраны.

Чем больше вес молекулы вещества, тем труднее она проникает через плаценту, но те, вес которых менее 500 дальтон, проходят свободно. Большинство медикаментов, которые получает роженица в момент родов, обладают низким молекулярным весом и поэтому легко попадают к плоду. Лекарственные препараты, хорошо растворимые в жирах, также легко проходят через плаценту. Высокоионизированные вещества с низкой растворимостью в жирах (напр. недеполяризующие миорелаксанты) ограниченно проникают через плаценту.

После прохождения через плаценту на распределение препарата оказывают влияние pH крови плода и эффект связывания с белками[52]. На процесс перехода через плаценту большое влияние оказывает степень ионизации вещества, т.к. только неионизированные частицы способны проникать через плацентарный барьер.

Степень ионизации вещества описывается уравнением Хендерсона–Хассельбаха:

$$PH = pK_a + \log \frac{[base]}{[acid]},$$

Где pK_a – отрицательный логарифм константы диссоциации кислоты.

По сути pK_a лекарственного препарата – это pH, при котором 50% вещества находятся в ионизированном состоянии, а 50% в неионизированном. Для большинства местных анестетиков значение pK_a лежит в пределах 7,7-9,1, что близко к физиологическим значениям pH. Колебания pH крови матери и плода могут влиять на ионизацию препаратов и, таким образом, менять их возможность преодолевать плацентарный барьер. Феномен, известный под названием «ионной ловушки», может возникать у плода при ацидозе, т.к. низкие значения pH крови плода способствуют ионизации основных местных анестетиков (напр. лидокаин). Это объясняет аккумуляцию лекарственных препаратов у скомпрометированного плода[53].

Благодаря своим уникальным свойствам, кровообращение плода может иметь решающее значение в распределении лекарственного препарата в организме плода. После того, как лекарственные препараты прошли через плаценту, они попадают в кровоток плода через пупочную вену. Печень – это первый орган, куда поступает кровь из пупочной вены, и печень является существенным барьером для многих лекарственных препаратов. Примерно 40% пупочной крови проходит, минуя печень[54]. Задерживая лекарственные препараты, печень защищает плод, в основном ЦНС, от вредных воздействий многих препаратов[55]. Шунт пуповинной венозной крови через овальное отверстие и артериальный проток также влияет на распределение лекарственного препарата в организме плода.

Оценка состояния плода

Состояние плода является наиболее важным фактором как для акушера, так и для анестезиолога, и на это необходимо обращать особое внимание при осмотре беременной перед анестезией. Знание современных методов оценки состояния плода способствует лучшему взаимодействию всех членов команды, занимающейся беременной в процессе родов, особенно это важно в критических ситуациях.

Мониторинг сердечного ритма плода с помощью электронных приборов, введенный в практику в 1960-х гг., позволяет непрерывно отслеживать сердечный ритм плода в процессе родов и фиксировать его на бумажной ленте[56]. Постоянный мониторинг сердечного ритма плода в родах в настоящее время является рутинной процедурой в развитых странах. Сердечный ритм плода может монитори-

роваться с помощью внешнего ультразвукового датчика либо с помощью внутреннего датчика, крепящегося на головку плода. В норме ЧСС плода колеблется в пределах 120-160 *мин*$^{-1}$. Вариабельность от 5 до 25 *уд/мин* возникает в результате разнонаправленного влияния симпатической и парасимпатической иннервации синоатриального узла. Снижение вариабельности сердечного ритма плода отмечаются в периоды различной активности плода (во время «сна»), а также под влиянием фармакологических препаратов, получаемых матерью (например, меперидин). Это может также возникать при гипоксии плода и ацидозе.

Децелерации ЧСС плода классифицируются в зависимости от их соотношения с маточной активностью. Если они возникают в отсутствие маточных сокращений, то почти всегда – это проявление патологического состояния. Ранние децелерации (I тип) являются следствием маточных сокращений, регистрируемых токографом (внутренним или наружным датчиком), и в основном свидетельствуют об активации вагусных эффектов у плода в ответ на внешнюю компрессию головки плода. Вариабельные децелерации разнообразны по графической конфигурации и по времени возникновения относительно маточных сокращений.

Эти децелерации представляют собой подъемы и падения ЧСС и вызваны пережатием пуповины. Поздние децелерации (II типа) возникают сразу после пика маточного сокращения и свидетельствуют о страдании плода. Показатели pH крови плода, взятые из вены головки, вместе с анализом ритма ЧСС плода могут служить критерием оценки состояния плода в родах. Необходимо заметить, что существует четкая зависимость между степенью гипоксии плода и глубиной децелераций ЧСС плода[57]. Действительно, было показано, что, несмотря на то, что фетальный мониторинг используется почти всегда, единственная клинически значимая польза от него – это снижение судорожных припадков у новорожденных за счет возрастающего числа инструментальных родов и кесаревых сечений[58]. Повышение ЧСС плода может быть свидетельством асфиксии плода, но это может быть также следствием простуды у матери либо медикаментозного воздействия.

Пульсоксиметрия плода является недавним дополнением к средствам мониторинга плода и до сих пор находится в стадии изучения. Датчик проводится через шейку матки и фиксируется между стенкой матки и щечкой плода. К настоящему времени исследователи опубликовали большое количество данных, в которых величины оксиметрии плода варьируют от 28% до 71%[59]. Величины менее 30% считаются ниже нормы. Постоянно фиксируемые низкие показатели предшествуют ацидозу плода[60]. Эта технология, возможно, обеспечит раннюю диагностику ацидоза у плода, если будет использоваться совместно с мониторингом ЧСС плода. Однако мнение Комитета Американского конгресса акушеров и гинекологов было выражено в заявлении этой организации о том, что «комитет не может в настоящее время рекомендовать использование этого прибора в клинической практике на том основании, что его введение приведет к дальнейшему удорожанию медицинской помощи без должного улучшения клинических результатов» [61]. Последний кохрановский обзор результатов контролируемых рандомизированнных исследований использования фетальной оксиметрии в родах не показал снижения частоты кесаревых сечений. Авторы делают заключение, что необходим более надежный метод оценки состояния плода[62].

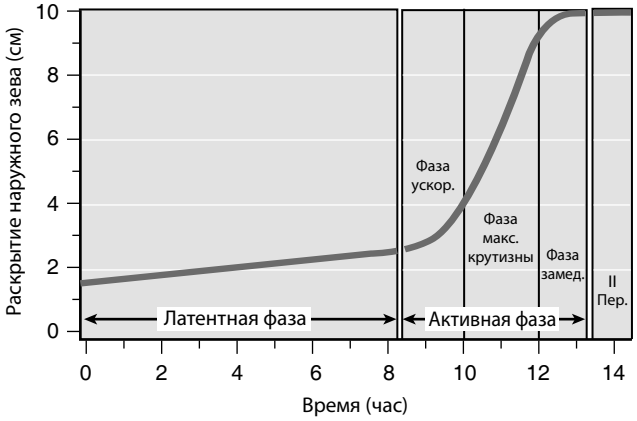


Рис. 69-4 Обобщенная кривая типичной динамики раскрытия маточного зева у первородящих, полученная при анализе большого количества записей данных в родах. *(Скопировано с изменениями из Friedman EA: Primigravid labor: A graphicostatistical analysis. Obstet Gynecol 6:1567, 1955.)*

Роль «внутриутробной реанимации»

Под «внутриутробной реанимацией» (ВР) понимается ряд мер, направленных на улучшение как маточно-плацентарного кровотока, так и пупочного кровотока для ликвидации гипоксии и ацидоза у плода. При хорошем понимании механизмов, лежащих в основе страдания плода в родах, можно предпринять целенаправленные меры ВР, необходимые конкретной пациентке. Кратковременные снижения оксигенации плода могут быть результатом аортокавальной компрессии, гиперстимуляции матки либо материнской гипоксемии. Меры, предпринимаемые в такой ситуации, включают: поворот роженицы на левый бок, прекращение инфузии окситоцина, масочную ингаляцию кислорода, быструю инфузию кристаллоидов, коррекцию гипотензии матери с помощью вазопрессоров, токолиз с помощью тербуталина или нитроглицерина[63].

Кроме того, может быть налажена амниоинфузия. Несмотря на то, что проведено всего несколько рандомизированных исследований эффективности ВР, частота использования этих методов постоянно увеличивается. Как анестезиологи, мы можем быть вовлечены в процесс ВР, особенно на этапе начала регионарной анестезии, и тогда, когда требуется немедленное извлечение плода с помощью кесарева сечения или инструментальных методов[64]. Возможность временного улучшения скомпрометированного сердечного ритма плода часто может позволить анестезиологу применить нейроаксиальные методы, в тех случаях, когда без этого он вынужден был бы применить общую анестезию (напр. децелерации у роженицы с трудными дыхательными путями – класс 4 по Маллампати).

Течение нормальных родов

Роды можно охарактеризовать, как прогрессирующее расширение маточного зева в ответ на периодические сокращения тела матки. Этот процесс показан на Рис. 69-4. Роды могут быть как спонтанными, так и индуцированными. Маточная активность может быть охарактеризована и измерена частотой, продолжительностью и силой сокра-

щений. Несмотря на то, что роды являются единым процессом, они традиционно делятся на три периода. Первый период родов состоит, как минимум, из двух фаз: латентной фазы произвольной продолжительности (которая определяется, как период между началом родовой деятельности и моментом, когда расширение маточного зева становится заметным) и фазы максимальной дилятации, которая обычно начинается при расширении зева на 3 *см*[65]. Во время активной фазы родов маточные сокращения возникают через каждые 3 *мин* и продолжаются в течение 1 *мин*. При этом внутриматочное давление может достигать 50-70 *мм рт. ст.*

Единицей измерения маточной активности, наиболее часто используемой акушерами, является единица Монтевидео, которая определяется как частота средней интенсивности схваток за 10 *мин*. При нормальном течении родов маточный зев расширяется со скоростью примерно 1 *см/ч*. При недостаточной маточной активности (сокращения < 50 *мм рт. ст.* каждые 3 *мин* или < 250 *Ед.* Монтевидео) акушеры обычно назначают утеротонические препараты.

Второй период родов определяется как интервал между полным открытием маточного зева и рождением младенца. Продолжительность этого периода составляет, как правило, 1-2 *ч* на фоне эпидуральной аналгезии. Третий период родов включает рождение плаценты. Процесс родов может протекать ненормально и проявляться медленной латентной фазой, нарушениями активной фазы и фазы опущения плода.

В Табл. 69-5 перечислены диагностические критерии патологического течения родов. Вопрос влияния нейроаксиальных методов аналгезии на маточную активность является весьма противоречивым. Мнение о взаимосвязи эпидуральной анестезии с повышенной частотой кесаревых сечений основано на данных неконтролируемых исследований. Действительно, женщины с патологически протекающими родами могут страдать от болей больше даже в начальном периоде родов, поэтому они нуждаются в эпидуральной аналгезии и без того патологически протекающих родов с высоким риском кесарева сечения.

Проспективные рандомизированные исследования влияния эпидуральной аналгезии на частоту кесаревых сечений, в которых ранее усматривали взаимосвязь, в настоящее время не обнаружили значимой разницы между группами в частоте кесарева сечения[66]. Более того, несмотря на методологическую ограниченность, несколько исследований ключевых факторов, оценивавших влияние эпидуральной аналгезии на течение нормальных родов, не обнаружили увеличения частоты кесаревых сечений после инициирования эпидуральной аналгезии[67]. Мета-Анализ этих исследований, который включал более 37 000 беременных, показал, что ни случайное, ни систематическое использование эпидуральной анестезии не оказывает влияния на общее количество и на частоту кесаревых сечений вследствие дистоции[68].

Рис. 69-5 Сравнительная оценка интенсивности болей у женщин в родах и у пациентов клиники лечения боли и неотложной помощи при 20 различных патологических состояниях, выполненная с помощью опросника McGill. *(Скопировано из Melzack R: The myth of painless childbirth. The John J. Bonica Lecture. Pain 19:321-337, 1984.)*

Обезболивание спонтанных родов через естественные родовые пути

Прежде чем приступить к выбору наиболее подходящего метода обезболивания самопроизвольных родов, необходимо понять механизм образования родовой боли и ее проводящие пути. Боль, испытываемая роженицей в родах, является динамическим процессом, в который вовлечены как периферические, так и центральные механизмы. Факторы, влияющие на уровень боли, испытываемой роженицей, включают физиологические компоненты, эмоциональные переживания, опыт предыдущих родов, представления роженицы о процессе родов и использования окситоцина при индуцировании родов и в их процессе. Отклонения от нормального течения

Табл. 69-5 Диагностические критерии затяжных родов

Показатель	Первобеременные	Повторнобеременные
Медленная латентная фаза	> 20 *ч*	>14 *ч*
Медленное нарастание активности	< 1,2 *см/ч*	< 1,5 *см/ч* фаза
Отсутствие раскрытия шейки	Нет динамики раскрытия зева в течение 2 *ч*	
Замедление раскрытия	< 1 *см/ч*	< 2 *см/ч*
Отсутствие динамики раскрытия	Нет динамики раскрытия в течение 1 *ч*	
Второй период		
Первобеременные	Более 2 *ч* без регионарной аналгезии Более 3 *ч* с регионарной аналгезией	
Повторнобеременные	Более 1 *ч* без регионарной аналгезии Более 2 *ч* с регионарной аналгезией	

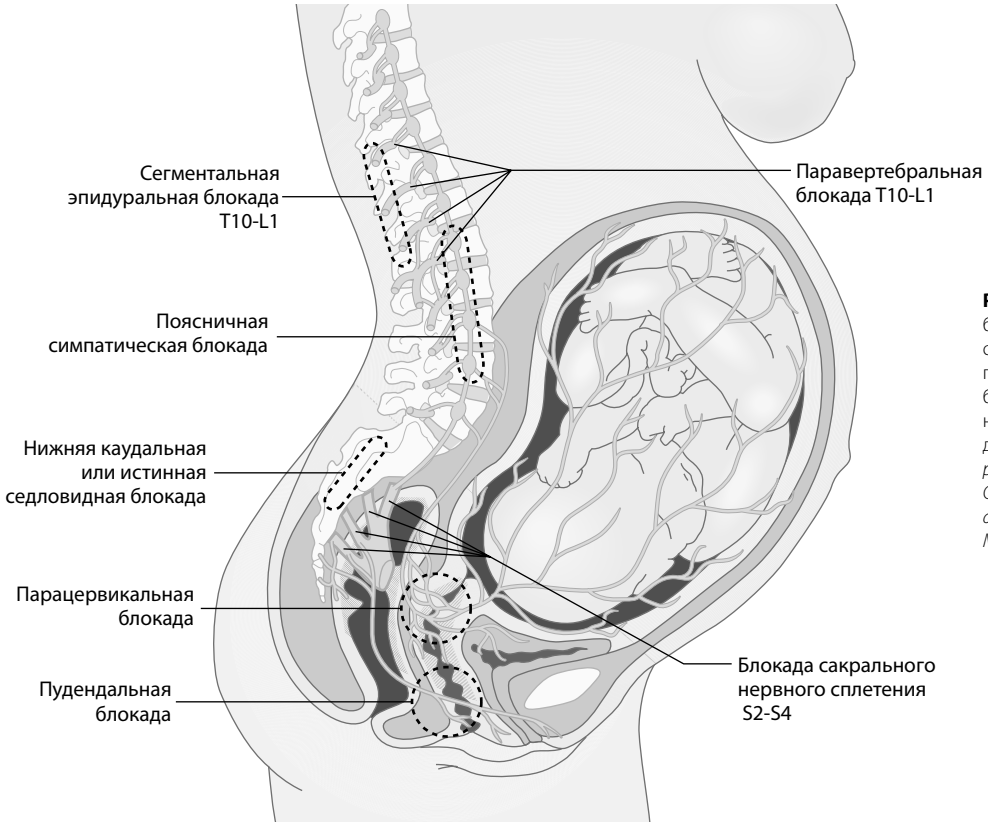


Рис. 69-6 Проводящие пути родовой боли, с указанием нервных стволов, ответственных за эту боль в различных периодах родов, а также варианты блокад, устраняющих проводимость нервных импульсов по этим путям для облегчения родовой боли. *(Скопировано из Eltzchig HK, Lieberman ES, Camann WR: Regional anesthesia and analgesia for labor and delivery. N Engl J Med 348:319, 2003.)*

родов (например, задний вид) могут вызывать значительную боль в начальном периоде родов. Несомненно, что у большинства женщин роды ассоциируются с очень сильной болью, и часто она превосходит все ожидания[69]. Действительно, опросник об интенсивности МакДжилла (McGill) расценивает родовую боль, как самую сильную боль, которую испытывает женщина, превосходящую по силе зубную боль, боль при радикулите и разрывах шейки (Рис. 69-5).

При исследовании рожениц в первом периоде родов отмечено, что 60% первородящих описывали боль при сокращениях матки как «невыносимую, несносную, очень сильную или мучительную»[70]. В первом периоде родов болевая импульсация исходит в основном от матки. Маточные сокращения могут вызывать ишемию миометрия, которая неизбежно приводит к выбросу брадикинина, гистамина и серотонина. В дополнение к этому растяжение и расширение нижнего маточного сегмента и шейки матки могут стимулировать механорецепторы. Эта нежелательная импульсация проходит по чувствительным нервным волокнам, сопровождающим симпатические нервные окончания, и далее через парацервикальную зону и гипогастральное сплетение попадает в поясничный симпатический ствол[71]. Далее эти импульсы попадают в спинной мозг на уровне спинальных сегментов T10, T11, T12 и L1. Роженицы описывают эту боль как тупую и плохо локализованную. С началом второго периода родов и растяжением брюшины соматические афферентные нервные волокна проводят импульсы через срамной нерв к спинному мозгу на уровне S2, S3 и S4 (Рис. 69-6 и 69-7).

Обезболивание самостоятельных родов

Для обезболивания родов применяют различные методики, включая психопрофилактику, чрезкожную электронейростимуляцию (ТЭНС), системные лекарственные воздействия, ингаляционные методы и нейроаксиальные блокады. Кроме того, иногда используют еще каудальные и парацервикальные блокады.

Психопрофилактика

Понятие «естественные роды» произошло от фразы, «отчеканенной» Грэнтли Дик–Ридом (Grantley Dick–Read) в 1933 г. Он был уверен, что деторождение является безболезненным процессом и не требует медицинского вмешательства, если роженица адекватно подготовлена[72]. Павловские методы ведения родов, использовавшиеся в России, были адаптированы для Европы французским акушером Фернаном Ламазом (Fernand Lamaze) в конце 1950-х гг. и популяризировались среди рожениц. В основе метода лежала выработка у роженицы условного рефлекса на преодоление боли и страха перед родами. Метод использовал моральную поддержку роженицы в родах близким человеком, а также учебные программы: технику правильного дыхания в родах, технику произвольного расслабления мышц и высокую степень концентрации

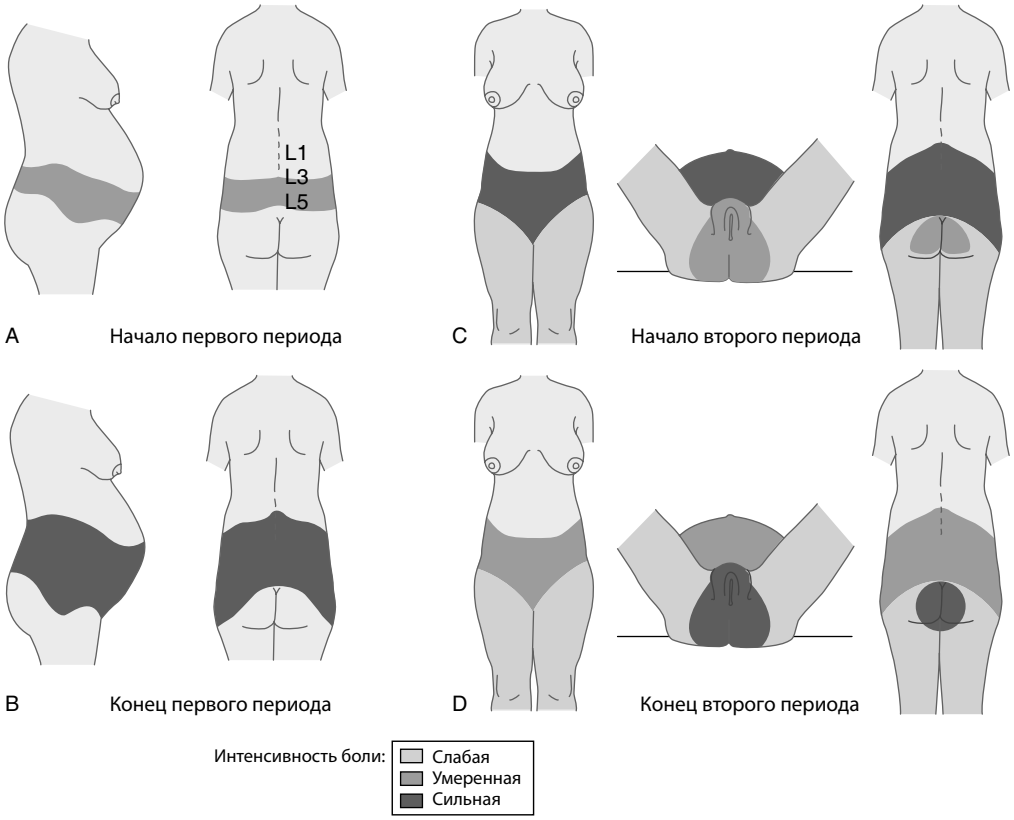


Рис. 69-7 Распространение и интенсивность родовой боли в различных периодах родов. В начале первого периода родов (**A**) боль соотносится с дерматомами T11 и TT12. В конце первого периода (**B**) боль распространяется на дерматомы T10 и L1. Во втором периоде родов (**C**) в дополнение к уже захваченным зонам боль распространяется на верхнюю часть нижних конечностей и ощущается как давление на поясницу и промежность. В конце второго периода (**D**) боль исходит от промежности. *(Скопировано из Bonica JJ: Obstetric Analgesia and Anesthesia. World Federation of Societies of Anesthesiologists. Seattle, University of Washington Press. После изменений внесенных в Bonica JJ: The nature of pain in parturition. In Van Zundert A, Ostheimer GW [eds] : Pain Relief and Anesthesia in Obstetrics. New York, Churchill Livingstone, 1996, p 32.)*

для преодоления боли. Безусловно, даже присутствие другой женщины для моральной поддержки роженицы в родах позитивно сказывалось на результате, включая даже продолжительность родов[73].

ТЭНС

Считалось, что ТЭНС уменьшает болевые ощущения путем подавления ноцицепции на пресинаптическом уровне в боковых рогах, снижая центральную трансмиссию (см. Гл. 58). Электростимуляция преимущественно активирует миелинизированные нервные окончания с низким порогом возбуждения. Афферентные ингибиторные эффекты препятствуют распространению ноцицепции вдоль немиелинизированных мелких нервных си-волокон, блокируя прохождение импульсов к проводящим клеткам в субстанции желатиноза боковых рогов. Считалось, что ТЭНС усиливает выделение эндорфинов и динорфинов[74]. Наложение электродов на поясницу в область сегментов T10-L1 может обеспечивать некоторую аналгезию роженице в начальном периоде родов.[75] Тем не менее Tsen и соавт. не удалось доказать эффективности этого метода ни для обезболивания родов, ни как дополнения к эпидуральной аналгезии[76].

Системное медикаментозное обезболивание

Опиоиды являются классом препаратов, наиболее часто применяемым для системного медикаментозного обезболивания родов (см. Гл. 27). Все опиоиды имеют различную степень выраженности побочных эффектов, включая депрессию дыхания, тошноту, рвоту, ментальные расстройства, начиная с эйфории и кончая глубокой седацией. Все опиоиды свободно проникают через маточно-плацентарный барьер благодаря своим физико-химическим характеристикам и могут вызывать депрессию дыхания у новорожденного. Тем не менее при правильном использовании системные опиоиды могут снижать на короткое время родовую боль. Другими средствами, применяемыми для обезболивания родов, являются седативные препараты, транквилизаторы, а также кетамин.

Меперидин

Меперидин (meperedine) является опиоидом, который наиболее часто используется парентерально для обезболивания родов. Последний обзор по парентеральному использованию опиоидов в родах, проведенный в США, показал, что они используются у 39-56% пациенток. В клиниках с количеством родов свыше 1500 в год опиоиды парентерально назначаются у 39% пациенток, тогда как в клиниках с количеством родов до 500 и от 500 до 1500 в год у 56% и у 50% пациенток, соответственно.[77]

Внутримышечная доза меперидина составляет от 50 до 100 *мг* с пиком действия от 40 до 50 *мин*. Внутривенная доза составляет 25-50 *мг* с началом действия на 5-10-ой *мин*. Аналгетический эффект длится 3-4 *ч*. Пик концентрации опиоидов в крови плода отмечается через 2-3 *ч* после введения препарата матери[78], как показано на Рис. 69-8. Считается, что меперидин в наименьшей степени угнетает дыхание новорожденного, и поэтому используется наибо-

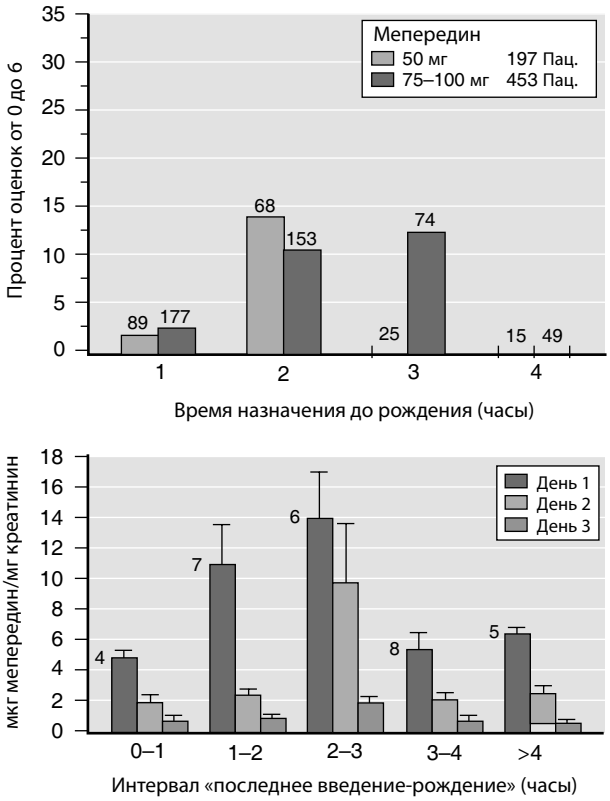


Рис. 69-8 Влияние интервала времени от назначения меперидина до рождения плода на депрессию новорожденного (оценки по шкале Апгар от 0 до 6). *(Скопировано из Shnider SM, Moya F: Effects of meperidine on the newborn infant. Am J Obstet Gynecol 89:1009-1015, 1964.)*

лее часто.[79] Тем не менее он может снижать вариабельность сердечного ритма плода.

Мета-анализ не выявил преимуществ других опиоидов (трамадол, метазинол, диаморфин, пентазоцин, налбуфин и бутарфанол) перед меперидином при обезболивании родов.[80] Тем не менее некоторые авторы больше предпочитают использовать фентанил и ремифентанил.[81,82]

Фентанил

У пациенток с противопоказаниями к нейроаксальным методам фентанил является альтернативой для обезболивания родов. Короткий период полураспада делает возможным его продолжительное применение в родах либо болюсно внутривенно, либо в качестве аналгетика для контролируемой пациентом анестезии (PCA).[83] Он обеспечивает необходимый уровень аналгезии при минимальной депрессии плода.[84]

Несмотря на то, что фентанил является мощным опиоидом, его использование в родах ограничено его побочными эффектами и короткой продолжительностью действия. Фентанил проникает через маточно-плацентарный барьер. В одном из исследований внутривенного применения фентанила в родах было показано, что 4 из 11 новорожденных, матери которых получали фентанил для аналгезии в родах, нуждались в налоксоне в качестве антидота.[85] Обычная доза фентанила для обезболивания родов составляет 25-50 *мкг* внутривенно.

Максимальный эффект наступает через 3-5 *мин* и длится от 30 до 60 *мин*. Несмотря на быстрый трансплацентарный переход фентанила, как показали исследования, при использовании дозы 1 *мкг/кг* не было отмечено ни изменений pH пуповинной крови, ни снижения оценок новорожденных по шкале Апгар.[86] Как показали исследования применения фентанила в родах, в дозах 50-100 *мкг* возникала умеренная седация у матери. В дополнение к этому имело место снижение вариабельности сердечного ритма плода.[87] Несмотря на указанные явления, некоторые авторы считают использование фентанила в родах более предпочтительным по сравнению с меперидином.[84,88] У фентанила есть преимущество в том, что его можно применять непарентерально, включая подкожное введение, перорально и в виде пластыря на кожу. Однако эти варианты применения фентанила в родах мало изучены.

Буторфанол и налбуфин

Буторфанол и налбуфин являются опиоидами класса «агонист-антагонист», которые структурно относятся к оксиморфону и налоксону. Их потенциальное преимущество заключается в том, что они вызывают меньше тошноты и рвоты, нежели другие опиоиды. Буторфанол – это к-агонист и μ-антагонист с минимальным сродством к σ-рецепторам. Он применяется в дозировке 1-2 *мг* внутримышечно или внутривенно, продолжительность его действия до 4 *ч*. Налбуфин – это частичный к-агонист и потенциальный μ-антагонист с минимальной σ-рецепторной активностью. Его доза в 10 *мг*, введенная внутримышечно или внутривенно, эквивалентна 10 *мг* морфина, при этом эффект наступает на 2-3-ей минуте при внутривенном введении и 10-15-ой минуте при внутримышечном. Длительность аналгетического эффекта налбуфина до 6 *ч*.

Одним из преимуществ этих препаратов перед μ-Агонистами является то, что они обладают эффектом насыщения, и поэтому увеличение дозы не приводит к дальнейшей депрессии дыхания.[89] К сожалению, использование этих препаратов в клинической практике ограничено, поскольку они быстро проникают через маточно-плацентарный барьер и вызывают тяжелую синусовую аритмию у плода.[90-91] Как выясняется, эти эпизоды аритмии являются «ложноположительными» и несущественно угрожают жизни и благополучию плода, как это обычно расценивается в подобных случаях. Несмотря на это, акушеры неохотно разрешают использование препарата, который может вызывать столь потенциально опасные изменения сердечного ритма плода. Использование антагонистов или агонистов-антагонистов может вызывать острый синдром отмены у матери и новорожденного среди опиоид-зависимых пациентов. Этот синдром был описан как после парентерального введения, так и после нейроаксиальных блокад.

Ремифентанил

Ремифентанил – мощный короткодействующий агонист μ-опиоидных рецепторов, который допущен к клиническому использованию в США с 1996 г. Препарат является дериватом пиперидина с нормальной опиоидной конфигурацией, но содержит сложную эфирную связь, которая позволяет ему метаболизироваться неспецифическими эстеразами в крови и мышцах. Эта особенность метаболизма создает ремифентанилу уникальный фармакологический профиль по сравнению с другими опиоидами. Поэтому ремифентанил имеет чрезвычайно быстрый плазменный клиренс и скорость наступления действия; его период полураспада составляет 1,3 *мин*,[93] а продолжительное использование не вызывает кумуляции. Исследованиями было установлено соотношение концентраций препарата в пупочной вене и материнской артерии как 0,88.[81] Таким образом, влияние препарата на плод минимально вследствие его быстрого метаболизма или перераспределения, либо того и другого. Эти свойства

делают его весьма привлекательной альтернативой системного аналгетика у беременных, которым противопоказана регионарная анестезия. Результаты исследований препарата, в том числе рандомизированных, описанных в литературе, оказываются неизменно положительными при использовании ремифентанила в акушерской анестезии[82,94]. В процессе исследования доз внутривенно введенного ремифентанила при проведении аналгезии, контролируемой пациентом, было установлено, что средняя эффективная болюсная доза 0,4 *мкг/кг* с интервалом в 1 *мин*[95] и постоянная инфузия ремифентанила в дозе 0,05 *мгк/кг/мин* с болюсом в 25 *мкг* и интервалом в 5 *мин* обеспечивают удовлетворительное обезболивание родов[82]. Описано также пролонгированное использование в течение 34 *ч* у пациенток с отягощенным анамнезом, которым регионарная анестезия была противопоказана. При этом нежелательных эффектов не отмечалось.[96] Результаты исследований ремифентанила в акушерской практике, проведенные к настоящему моменту, так и не ответили на вопрос, является ли ремифентанил лучшим системным опиоидным аналгетиком для обезболивания родов у беременных.[97] Несмотря на то, что предварительные результаты были весьма многообещающими, было бы преждевременным рекомендовать широкое использование ремифентанила до того, как расширенные исследования не оценят полностью его безопасность, дозировки, и оптимальные способы использования.

Седатики и транквилизаторы

Седативные и транквилизаторы, включая барбитураты, фенотиазины, гидроксизины и бензодиазепины, используются для седации, анксиолизиса, либо того и другого в начальном периоде родов и перед операцией кесарева сечения. Несмотря на то, что барбитураты, такие как секобарбитал, когда-то были популярны, в настоящее время они не используются вследствие их антианалгетических эффектов у матери и длительных депрессий у новорожденных. Даже при использовании малых доз барбитуратов, не снижающих оценку по шкале Апгар, рефлексы у новорожденного могут быть снижены более 4 дней.[98]

Прометазин является фенотиазином, наиболее часто употребляемым в акушерстве. При совместном использовании с меперидином он может назначаться в дозах 25-50 *мг* для профилактики тошноты. Его способность потенциировать аналгетический эффект опиоидов подвергается сомнению.[99] Прометазин выявляется в крови плода на 1-2-ой минуте после внутривенного введения матери и достигает равной концентрации с матерью через 15 *мин*.[100]

Кетамин является антагонистом рецепторов N-метил-d-аспартата (NMDA), вызывает диссоциативную анестезию и используется у беременных. Кетамин – дериват фенилциклидина, поэтому механизм его действия может быть основан на взаимодействии с фенилциклидиновыми рецепторами, расположенными в лимбической и кортикоталамической зонах головного мозга. Данные некоторых исследований тем не менее свидетельствуют, что антагонизм к NMDA-рецепторам является основным механизмом действия кетамина. Кетамин используется для обезболивания родов в субанестетических дозах (0,5-1 *мг/кг* или 10 *мг* каждые 2-5 *мин* до общей 30-минутной дозы 1 *мг/кг*).[101] Кроме использования в родах, кетамин в дозе 25-50 *мкг* может быть использован как дополнение неполной нейроаксиальной блокады при кесаревом сечении. Его основными недостатками является способность вызывать гипертензию и различные реакции. Высокие дозы (более 2 *мг/кг*) могут провоцировать психомоторное возбуждение и повышение тонуса матки, что может снижать оценки по шкале Апгар и вызывать повышение мышечного тонуса у новорожденного.[102]

Бензодиазепины, такие как диазепам (Валиум), лоразепам (Ативан) и мидазолам (Версед), могут использоваться как седативные и анксиолитики в родах. Эти препараты свободно проникают через плаценту и наполовину элиминируются за 48 *ч* для диазепама и до 120 *ч* для их главного метаболита N-дезметилдиазепама.[103] Бытует мнение, что назначение бензодиазепина в ранние сроки беременности могут вызывать пороки развития плода, такие как заячья губа.[104] Детальные исследования применения бензодиазепина в I триместре беременности показали, что большинство новорожденных были нормальными и в дальнейшем так же нормально развивались.[103] Использование этих препаратов в родах, безусловно, не будет вызывать пороки развития плода, но может ассоциироваться с такими проблемами у новорожденного, как седация, гипотония, цианоз и нарушение метаболического ответа на стресс. Кроме того, так как эти препараты являются мощными амнестическими средствами, роженица может быть не в силах вспомнить процесс родов.[105] Многие побочные эффекты этих препаратов могут быть устранены назначением флумазенила, который является конкурентным антагонистом бензодиазепиновых рецепторов.

Ингаляционная аналгезия

Ингаляционная аналгезия – это назначение субанестетических доз ингаляционных анестетиков для болеутоления в родах. Эти методы обезболивания нельзя путать с ингаляционной анестезией, связанной с утратой сознания и подавлением защитных ларингеальных рефлексов. Несмотря на то, что ингаляционные методы обеспечивают некоторый уровень аналгезии, его недостаточно для адекватного обезболивания родов у большинства матерей. Но эти методы могут использоваться как дополнение при неудавшихся нейроаксиальных блокадах, либо при противопоказаниях к последним. Ингаляционная аналгезия может проводиться прерывистым (во время схваток) и постоянным методом. Ингаляционные методы можно использовать для аутоанестезии, но под присмотром анестезиолога для контроля уровня сознания и правильности использования оборудования. Несмотря на то, что ингаляционная аналгезия в родах все еще используется в некоторых европейских и большинстве развивающихся стран, в США она используется в родах редко. Кроме того, сбор и очистка выдыхаемых газов до сих пор является проблемой.

Энтонокс (смесь N_2O/O_2 50:50) используется много лет и как моноанестетик, и как адъювант при регионарных методах обезболивания родов. Связанные с этим побочные эффекты включают головокружение, тошноту, апатию и снижение контактности. Максимальный аналгетический эффект наступает через 45-60 *с* после начала ингаляции. Поэтому очень важно, чтобы роженица начинала ингаляцию при первых предвестниках схватки и заканчивала ее после пика сокращения матки. Отсутствие газосборников для выдыхаемых газов в предродовых палатах теоретически подвергает медперсонал риску продолжительного воздействия избыточных концентраций выдыхаемых анестетиков. Как выяснилось, вдыхание смеси закиси азота с кислородом в соотношении 50:50 не влияет на функции печени, почек, сердечно-сосудистой и дыха-

тельной систем. Последний мета-анализ, выполненный Kronberg и Thomson,[106] установил, что ингаляция закиси азота обеспечивает значительный, но далеко не достаточный уровень аналгезии в родах у большинства рожениц. Аналгетический эффект закиси азота является дозозависимым, что обеспечивает некоторую эффективность при обезболивании родов.

Дезфлуран (0,2%), энфлуран и изофлуран (0,2%-0,25%) также используются для обезболивания родов, но их эффективность сопоставима с таковой у закиси азота. Более поздние исследования выявили эффективность севофлурана для обезболивания родов. Вдыхаемая концентрация 0,8% оказалась приемлемой для эффективной аналгезии в родах. Севофлуран, в сравнении с энтоноксом, обеспечивал более высокий уровень аналгезии, но на фоне более выраженной седации. Он не проявил каких-либо побочных эффектов и был удобен для рожениц.[107-109] Использование этих парообразующих аналгетиков в родах ограничивается угнетением сознания, неприятным запахом и высокой стоимостью. Основная опасность при использовании парообразующих аналгетиков заключается в случайной передозировке с потерей сознания и утратой рефлексов, защищающих дыхательные пути.

Регионарная анестезия

В акушерской клинике применяются различные методы регионарной анестезии/аналгезии, целью которых является достижение оптимального обезболивания при минимальном нежелательном воздействии на мать и плод (см. Гл. 51 и 52). Эти методы являются наиболее эффективными для обезболивания родов. Регионарные методы обезболивания родов являются более управляемыми, эффективными и безопасными по сравнению с медикаментозными и ингаляционными. Регионарные методы не оказывают медикаментозной депрессии на мать и плод. Наиболее часто используются эпидуральная, спинальная и комбинированная спинально-эпидуральная методики.[110] Иногда акушеры сами производят парацервикальную, пудендальную и инфильтрационную перинеальную аналгезии. Каждая методика имеет свои преимущества и недостатки и может использоваться для обезболивания в акушерстве.

Предоперационное обследование пациента и подготовка

Очень важно до начала применения регионарных методов выяснить общий и акушерский анамнез роженицы, провести общее клиническое обследование и оценить состояние дыхательных путей роженицы на случай возможной интубации трахеи. Лечение травами набирает популярность среди взрослого населения,[111] и акушерские пациентки не являются исключением. Появляются свидетельства, что 7,1% беременных употребляли лекарственные препараты из трав после 20-ой недели беременности.[112] Препараты чеснока, гинкго, женьшеня, имбиря и пиретрума могут иметь значение для проведения обезболивания.

В процессе предоперационной подготовки необходимо уточнить план ведения предстоящих родов и состояние плода. Необходимо получить информированное согласие пациентки, а анестезиолог должен объяснить роженице суть метода обезболивания и его возможные осложнения. Ретроспективный анализ удовлетворенности рожениц качеством обезболивания родов и их отношения к информированию о предстоящей процедуре показал, что стресс во время родов не мешает роженице воспринимать информацию, связанную с согласием на предстоящую эпидуральную аналгезию. Более того, роженицы считали, что наиболее ценной была информация, полученная от анестезиолога перед эпидуральной пункцией, а также информация от неонатологов. Пациенты хотят знать наиболее грозные, вплоть до смертельных, осложнения эпидуральной методики прежде, чем дать на нее согласие.[113] Необходимо провести проверку работоспособности всей наркозно-дыхательной аппаратуры и наличия медикаментов для оказания экстренной помощи. До начала процедуры необходимо обеспечить венозный доступ и начать инфузию, а также обеспечить необходимый мониторинг матери и плода.

Эпидуральная аналгезия

Поясничная эпидуральная аналгезия является безопасным и эффективным методом обезболивания родов. Она универсальна и может быть при пролонгировании использована для инструментального или оперативного завершения родов. Низкие дозы местных анестетиков, иногда в комбинации с опиоидами, применяют для достижения продолжительного сенсорного блока на уровне сегментов T10-L1 в первом периоде родов. В дальнейшем поддержание блока может понадобиться для обезболивания конца первого и всего второго периода родов при помощи сакрального блока. Преимущества эпидуральной аналгезии заключаются в эффективном обезболивании без нежелательного моторного блока, снижении уровня катехоламинов у матери и возможности быстрого получения хирургической глубины анестезии.

Несмотря на многочисленные относительные противопоказания, абсолютных противопоказаний к нейроаксиальным методам обезболивания немного. Абсолютные противопоказания включают в себя: отказ роженицы, коагулопатию у матери, инфекцию кожи в области пункции и нестабильность гемодинамики роженицы. Другие факторы риска, такие как ограничение сердечного выброса (критический аортальный стеноз), должны рассматриваться с оценкой соотношения риск/польза для каждой роженицы индивидуально.

При выполнении регионарных блокад в акушерстве, и для эпидуральной пункции в том числе, все чаще используется ультразвуковая навигация (см. Гл. 53). Использование ультразвукового изображения поясничной зоны позвоночника помогает идентифицировать необходимые анатомические ориентиры и определить глубину установки эпидурального катетера у роженицы. Это может быть особенно полезно у рожениц с морбидным ожирением и пациенток с неудачными эпидуральными пункциями в анамнезе.[114]

Эпидуральная тест-доза

Вопрос о том, нужна ли тест-доза при выполнении эпидуральной аналгезии, остается дискутабельным. Вследствие использования растворов с малыми концентрациями местных анестетиков и производства диагностической аспирационной пробы некоторые авторы считают введение тест-дозы необязательным.[115] Другие авторы поддерживают необходимость введения тест-дозы для исключения интратекального или интраваскального положения катетера, так как аспирационная проба из катетера не всегда является показательной (особенно при использовании моноперфорированного эпидурального катетера).[116]

Дискутабельным остается также вопрос об использовании эпинефрина для тестирования положения катетера. У добровольцев и хирургических пациентов было показано, что эпинефрин вызывает выраженное увеличение ЧСС при внутрисосудистом положении эпидурального катетера.[117]

Тем не менее вариабельность сердечного ритма роженицы во время родов, связанная с болью от маточной активности, может привести к неправильной интерпретации результатов, а внутривенное введение эпинефрина может оказать негативный эффект на маточно-плацентарный кровоток.[118] Меры по повышению надежности теста с эпинефрином включают в себя введение дозы в перерыве между схватками с повторным введением тест-дозы и получением одинакового ответа.

В любом случае, низкая специфичность и чувствительность тест-дозы вызывает вопросы о целесообразности ее использования как диагностического инструмента. Leighton и соавт. описали другой способ исключения интравазального положения катетера. Они предлагают вводить 1-2 *мл* воздуха в просвет эпидурального катетера и сканировать область правого предсердия с помощью материнского допплеровского монитора для обнаружения пузырьков воздуха[119]. Если в эпидуральный катетер начата инфузия сильно разведенного раствора местного анестетика и пациентка не испытывает моторного блока, можно уверенно говорить о правильном расположении катетера. Если через несколько часов у пациентки отмечается Неадекватное обезболивание, то, скорее всего, произошло смещение катетера. В случае же, если катетер сместился интратекально, у пациентки может наблюдаться моторный блок.

В любом случае использование растворов сверхнизких концентраций местных анестетиков не представляет серьезной угрозы. Но это не относится к использованию концентрированных растворов анестетиков, используемых для обезболивания оперативного родоразрешения. Некоторые авторы утверждают, что использование тест-дозы обязательно при проведении любой эпидуральной анестезии (в отличие от аналгезии).[116] Вне зависимости от метода обезболивания, правила безопасного проведения эпидуральной аналгезии в родах диктуют проведение вначале аспирационной катетерной пробы, затем болюсного введения анестетика с обязательным мониторингом появления симптомов системной токсичности анестетиков.

Спинальная аналгезия

Однократная субарахноидальная инъекция местного анестетика или опиоида обеспечивает быстрое и эффективное наступление аналгезии в родах (см. Гл. 51). Это особенно удобно в начальном периоде родов и у эмоционально лабильных рожениц для создания более комфортных условий и для роженицы, и для анестезиолога при выполнении эпидуральной пункции. Одноразовая субарахноидальная инъекция местного анестетика может быть также выполнена при необходимости инструментального завершения родов у рожениц без предварительно поставленного эпидурального катетера. Хотя эта методика и используется в ряде учреждений в качестве рутинной, она не предоставляет такой управляемости анестезией, какую обеспечивает постоянный катетер.

Продленная спинальная аналгезия с «макрокатетером» может быть использована в случае непреднамеренного попадания катетера в субдуральное пространство либо у пациенток крайне высокого риска. Она обеспечивает прекрасную аналгезию и относительную управляемость со спинальным катетером. Такая методика может снизить частоту постпункционной головной боли (ППГБ) после непреднамеренного прокола твердой мозговой оболочки эпидуральной иглой.[120] При оставлении катетера в субарахноидальном пространстве необходимо уведомить об этом весь медперсонал, вовлеченный в оказание помощи роженице и родильнице, во избежание случайных передозировок местных анестетиков.

«Малокалиберные» спинальные («микро») катетеры были внедрены в клиническую практику в конце 1980-х гг. и быстро приобрели популярность, благодаря удобству, быстрому наступлению эффекта и потенциально более низкой частоте ППГБ. Тем не менее публикации о случаях возникновения синдрома конского хвоста при этом методе анестезии для операции кесарева сечения заставили US Food and Drug Administration (FDA) запретить использование этих катетеров в клинической практике. Объяснения возможных причин возникновения синдрома конского хвоста включали недостаточное смешивание растворов анестетиков с цереброспинальной жидкостью в субарахноидальном пространстве и использование слишком высококонцентрированных растворов потенциально нейротоксических анестетиков (5%-ный лидокаин), что и приводило к повреждению нейронов.[121,122] В настоящее время продолжаются исследования, касающиеся использования микрокатетеров для обезболивания родов, и, возможно, их результаты подтвердят необходимый уровень безопасности этой методики, что позволит возродить ее в клинической практике.[123]

Комбинированная спинально-эпидуральная аналгезия

Комбинированная спинально-эпидуральная аналгезия (КСЭА) широко используется в акушерской практике для обезболивания родов (см. Гл. 51). Она обеспечивает эффективную быстро наступающую аналгезию с минимальным токсическим риском и отсутствующим моторным блоком. К тому же эта методика позволяет продлевать аналгезию сколько необходимо, с использованием установленного эпидурального катетера. Более того, в случае необходимости перехода на оперативное родоразрешение, тот же катетер может быть использован для обезболивания операции. Наступление спинальной аналгезии происходит мгновенно, а длительность ее колеблется от 2 до 3 *ч*, в зависимости от введенного анестетика или его комбинации с адъювантами.

Продолжительность спинальной аналгезии тем не менее будет короче у роженицы, в активных родах по сравнению с роженицей, получившей ее в начале родов.[124] Удовлетворенность после спинально-эпидуральной аналгезии у пациентов, как правило, выше по сравнению с традиционной эпидуральной, что связано, видимо, с бóльшим ощущением самоконтроля.[125] В оригинале методика спинальной аналгезии родов заключается во введении суфентанила или фентанила[126], однако добавление к опиоидам изобарического бупивакаина позволяет получить более мощный сенсорный блок при минимальных проявлениях моторного блока.[127] Оригинальное описание методики рекомендовало интратекальное введение 25 *мкг* фентанила либо 10 *мкг* суфентанила, но последующими исследованиями была установлена целесообразность комбинации меньших доз опиоидов с анестетиками.[128] Например, многие клиницисты рутинно практикуют интратекальное введение всего 5 *мкг* суфентанила или 15 *мкг* фентанила интратекально.

Табл. 69-6 Предлагаемые дозировки для продленной люмбальной эпидуральной аналгезии

Препарат	Начальная доза	Постоянная инфузия
Бупивакаин	10-15 *мл* 0,25%-0,125% раствора	0,0625%-0,125% раствор со скоростью 8-15 *мл/ч*
Ропивакаин	10-15 *мл* 0,1%-0,2% раствора	0,5%-0,2% раствор со скоростью 8-15 *мл/ч*
Фентанил	50-100 *мкг* в 10-*мл* раствора	1-4 *мкг/мл*
Суфентанил	10-25 *мкг* в 10-*мл* раствора	0,03-0,05 *мкг/мл* 1:200,000-1:800,000
Эпинефрин		В концентрации

Из Birnbach DJ (ed): Ostheimer's Manual of Obstetric Anesthesia, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 2000, p 92

В некоторых исследованиях было показано, что ропивакаин и левобупивакаин могут использоваться вместо бупивакаина для спинальной аналгезии родов.[129,130] Комбинированная спинально-эпидуральная аналгезия позволила женщинам самостоятельно передвигаться по палате во время действия нейроаксиального обезболивания. Вследствие отсутствия моторного блока, эта методика получила название *«ходячей эпидуральной»*. Это определение на самом деле не совсем верно, так как многие роженицы в процессе нейроаксиального обезболивания не теряли способность к передвижению, и в то же время многие роженицы при комбинированной спинально-эпидуральной аналгезии никогда не ходили самостоятельно.

В дополнение к быстро наступающему эффекту комбинированная спинально-эпидуральная аналгезия позволяет снизить частоту возникновения некоторых потенциальных проблем, характерных для традиционной эпидуральной методики, включая «мозаичную анестезию», моторный блок и плохое сакральное распространение. Предварительные результаты исследований говорят о том, что еще одним потенциальным преимуществом КСЭА является ее способность существенно укорачивать продолжительность первого периода родов у первородящих.[131,132]

Для проведения КСЭА существует несколько методов:

1. Установка вначале эпидурального катетера, затем спинальная пункция в нижележащем межпозвонковом промежутке.

2. В одном межпозвонковом промежутке с использованием специальной эпидуральной иглы, имеющей боковой канал для спинальной иглы

3. Наиболее распространенный метод – «игла-через-иглу», заключающийся в идентификации эпидурального пространства и проведении специальной длинной спинальной иглы малого диаметра, «карандашного типа», через эпидуральную иглу до прокола твердой мозговой оболочки (см. Рис. 69-9). Свободное вытекание спинномозговой жидкости является подтверждением правильного положения иглы. Далее производится болюсное введение только опиоида или его комбинации с местным анестетиком. После этого спинальная игла извлекается, и на глубину 4-5 *см* через эпидуральную иглу заводится эпидуральный катетер.

Побочные эффекты интратекального введения опиоидов включают в себя кожный зуд, тошноту, рвоту и снижение диуреза. Угнетение дыхания как результат распространения опиоидов возникает редко, но возможно

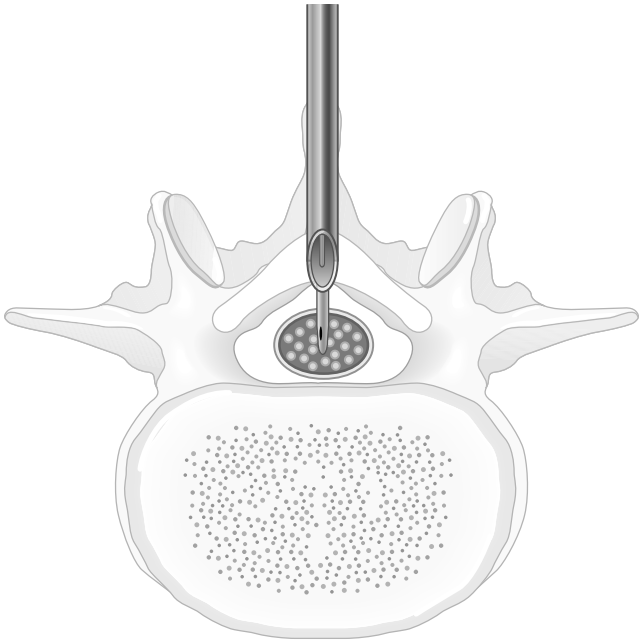


Рис. 69-9 Топография спинального и эпидурального пространства при комбинированной спинально-эпидуральной аналгезии

при введении жирорастворимых опиоидов. Применение растворов анестетиков низких концентраций в комбинации с опиоидами (например, 0,0625-0,1% бупивакаина) обеспечивает сенсорную аналгезию, не вызывая моторного блока, и позволяет многим роженицам самостоятельно передвигаться по предродовой палате. Но до этого необходимо мониторное наблюдение за женщиной в течение 30 *мин*, для исключения возможных осложнений и оценки адекватности моторной функции роженицы.

На фоне КСЭА отмечается увеличение частоты нарушений сердечного ритма плода, чаще всего в виде брадикардии.[133,134] Этиология брадикардии плода на фоне КСЭА остается не до конца выясненной, но ее можно объяснить за счет резкого снижения материнских катехоламинов после быстрого наступления аналгезии. В дополнение было выдвинуто предположение, что дисбаланс между уровнями эпинефрина/норэпинефрина вызывает однонаправленное α-адренорецепторное влияние на тонус матки и снижает маточно-плацентарный кровоток. Однако предварительные результаты исследований показывают, что, возможно, нарушений маточно-плацентарного кровотока и не возникает.[135]

Эпизоды брадикардии плода обычно кратковременны и самостоятельно проходят через 5-8 *мин*.[133] Ретроспективное исследование 1240 рожениц, получавших регионарные методы обезболивания в родах (в основном КСЭА), и 1140 рожениц, получавших медикаментозное обезболивание либо не получавшие его вовсе, не выявило существенной разницы в частоте перехода на кесарево сечение – 1,3% и 1,4%, соответственно. В этом же исследовании было показано, что не было необходимости в переходе на кесарево сечение по поводу страдания плода в течение 90 *мин* после интратекального введения опиоидов, если не возникало дополнительных акушерских показаний[64].

Постоянная эпидуральная инфузия

В настоящее время большинство акушерских анестезиологов предпочитают использовать постоянную инфузию низких концентраций анестетиков в эпидуральный катетер. Местные анестетики, такие как бупивакаин,

Табл. 69-7 Предлагаемые режимы для контролируемой пациентом эпидуральной аналгезии

	Базовая инфузия			Локаут		
Режим	**Эпидуральный раствор**	**Скорость (*мл/ч*)**	**Болюс-доза (*мл*)**	**Интервал (*мин*)**		**Максимум в час (*мл*)**
Только по требованию	Бупивакаин	0	4	10-20	15-20	0,125-0,25%
Постоянная инфузия с болюсами по требованию	Бупивакаин	4-8	2-4	10-20	15-20	0,0625-0,125%

Из Birnbach DJ (ed): Ostheimer's Manual of Obstetric Anesthesia, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 2000, p 93

ропивокаин и левобупивакаин, в диапазоне концентраций растворов 0,0625-0,125% используются либо отдельно, либо в комбинации с опиоидами. Добавление эпинефрина может улучшить качество аналгезии за счет уменьшения сосудистого всасывания и системной абсорбции анестетиков, а также за счет прямого совместного воздействия на α_2-рецепторы.[136,137]

Для пациента постоянная инфузия предпочтительна, потому что она создает постоянный уровень комфорта, не заставляя его ожидать периодических эпидуральных введений аналгетика. Обычные дозировки, применяемые при постоянной инфузии для аналгезии родов, приведены в Табл. 69-6.

Эпидуральная аналгезия, контролируемая пациентом

Эпидуральная аналгезия, контролируемая пациентом (ЭАКП), является эффективной и безопасной методикой. Этот метод введения анестетика обеспечивает в равной степени эффективную аналгезию родов и хорошую удовлетворенность роженицы данным процессом. Он позволяет сократить общее количество расходуемого анестетика, а, значит, уменьшает такие нежелательные последствия, как моторный блок и гипотензия. Он также уменьшает нагрузку на медперсонал в родблоке и дает роженице чувство уверенности в себе. Обычно после достижения аналгезии с помощью спинальной или эпидуральной блокады катетер подсоединяется к прибору контролируемой пациентом анестезии, и после этого пациент имеет возможность самостоятельно болюсно вводить анестетик по потребности. Некоторые авторы предпочитают постоянную инфузию с контролируемыми пациентом дополнительными введениями. В то же время другие придерживаются только болюсной методики.[138] Используемые режимы для контролируемой пациентом анестезии указаны в Табл. 69-7

Парацервикальные и пудендальные блокады

Парацервикальные блокады являются альтернативным методом обезболивания для беременных женщин, которые не хотят использования нейроаксиальных методов или у которых использование таких методов невозможно. Это относительно просто выполняемая блокада обеспечивает аналгезию в первом периоде родов и не оказывает отрицательного влияния на прогрессирование родового акта. Местный анестетик вводится под слизистую оболочку в области свода влагалища латерально по отношению к шейке для того, чтобы заблокировать нервную передачу через парацервикальный ганглий, который располагается латеральнее и кзади от соединения шейки с маткой. Поскольку этот блок не влияет на соматосенсорные нервные окончания промежности, он не обеспечивает аналгезию второго периода родов. Тем не менее эта методика до сих пор используется акушерами для неакушерских манипуляций. Ее широкое использование в акушерстве ограничивается выраженной брадикардией плода, системной токсичностью местных анестетиков, послеродовой нейропатией и инфицированием.[139] Причиной брадикардии плода в данном случае является снижение маточно-плацентарного кровотока и высокий уровень местных анестетиков в крови плода.[140,141]

Срамные нервы отходят от нижнего сакрального нервного пучка (S2-S4) и обеспечивают чувствительную иннервацию в нижней части влагалища, вульвы и промежности, так же как и двигательную иннервацию промежностных мышц. Эти нервы легко анестезируются трансвагинальным доступом, который обеспечивается накоплением местного анестетика позади сакральных связок.[142] Эта блокада обеспечивает удовлетворительную аналгезию как второго периода родов, так и выходных акушерских щипцов. Однако она не эффективна для обезболивания первого периода родов. Тем не менее она в основном неадекватна для полостных акушерских щипцов, ушивания разрывов влагалища, а также ручного обследования полости матки.[143] Осложнения этой методики редки, но включают системную токсичность местных анестетиков у матери, формирование гематом и инфицирование.

Поясничная симпатическая блокада

Другим видом блокады, который может рассматриваться в качестве альтернативы центральным нейроаксиальным блокадам, является паравертебральная поясничная симпатическая блокада. Эта блокада может использоваться для уменьшения болевой проводимости от матки в первом периоде родов.[144] Несмотря на то, что технически это довольно сложно выполняемая блокада, она ассоциируется со значительно меньшим количеством осложнений, нежели парацервикальная.

Местные анестетики

Бупивакаин

Бупивакаин – это амидный местный анестетик, широко используемый для спинальной анестезии и аналгезии в акушерской практике (см. Гл. 30). Его продолжительное действие, дифференцировка сенсорного и моторного блоков[145] и относительное отсутствие тахифилаксии сделали его препаратом выбора. Трансплацентарный переход бупивакаина, также как и у других амидных местных анестетиков, регулируется двумя факторами: степенью ионизации при физиологическом значении pH и степенью связывания с белками. Бупивакаин имеет pK_a=8,05 (высокоионизирован при физиологическом pH) и 95%-ное связывание с белками. Поэтому он ограниченно переходит через плаценту по сравнению с другими местными анестетиками. UV/M-соотношение (соотношение концентрации местного анестетика в крови или в плазме

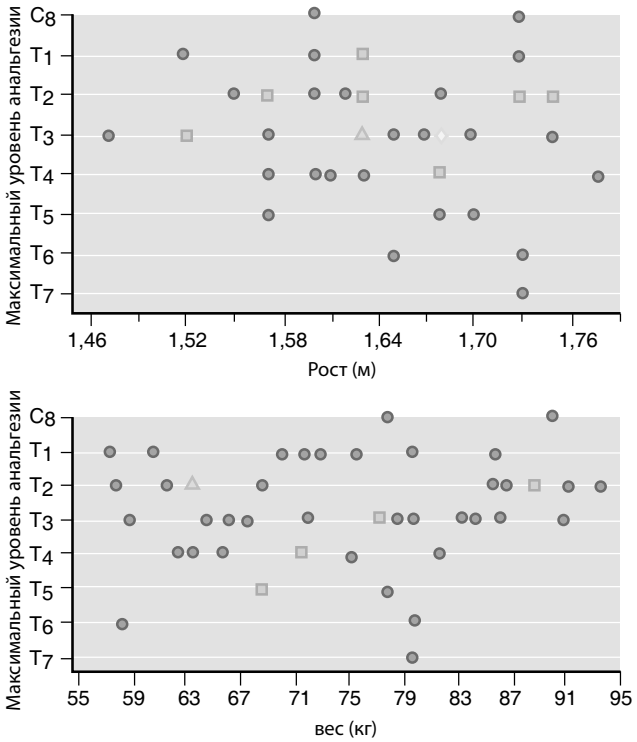


Рис. 69-10 Соотношение между росто-весовыми показателями пациента и высотой распространения симпатического блока при спинальной анестезии после введения 12 *мг* гипербарического бупивакаина у 50 родильниц при кесаревом сечении. *Кружки* соответствуют одной пациентке, *квадраты* – двум пациенткам, треугольники – трем, а *бриллиант* – четырем пациенткам. *(Из Shnider SM, Moya F: Effects of meperidine on the newborn infant. Am J Obstet Gynecol 89:1009-1015, 1964.)*

пуповинной вены к концентрации местного анестетика в крови матери в момент родов) имеет диапазон от 0,31 до 0,44, что значительно меньше, чем у лидокаина.[146] В конце 1970-х – начале 1980-х гг. начали обращать особое внимание на вопросы безопасности после сообщений о нескольких летальных исходах, связанных с сердечно-сосудистой или сердечной токсичностью бупивакаина.[147,148] После этих сообщений FDA запретила использование 0,70%-ного эпидурального раствора в акушерской практике. Совершенствование клинической практики снизило риск неадекватного внутрисосудистого введения местных анестетиков с помощью внедрения мультиперфорированных катетеров (которые позволяют более уверенно аспирировать кровь в случае интраваскулярного расположения катетера), а также применения ступенчатого дозирования.

Бупивакаин состоит из двух стереоизомеров, S– и R+, и продается в виде рацемической смеси этих изомеров. После выделения R-изомера было установлено, что именно он придает бупивакаину нежелательную токсичность[149,150]. Эта находка позволила исследователям разработать для клинической практики S-изомеры, что и привело к появлению ропивакаина (S-изомер пропилового гомолога бупивакаина) и левобупивакаина (S-изомер бупивакаина).

Лидокаин

Лидокаин используется в акушерской практике много лет. Он обладает быстрым наступлением действия и средней его продолжительностью. UV/M-соотношение для лидокаина составляет 0,4-0,6.[151] Несмотря на то, что лидокаин весьма популярен как местный анестетик для эпидуральной анестезии при оперативном родоразрешении (2%-ный с эпинефрином), для обезболивания родов он не используется вследствие выраженного моторного блока. Ранние исследования показали, что лидокаин оказывает нежелательное воздействие на нейроповеденческие реакции у новорожденных[152], однако многочисленные более поздние исследования доказали неправомерность подобной ассоциации[153]. Противоречия возникли по поводу использования 5%-ного гипербарического лидокаина для спинальной анестезии вследствие сообщений о транзиторных неврологических расстройствах. В 1994 г. FDA издала письмо по поводу 5%-ного гипербарического лидокаина, в котором врачам предписывалось перед введением разводить лидокаин физиологическим раствором или спиномозговой жидкостью. Эти предупреждения были впоследствии включены в инструкцию, прикладываемую к этому препарату. Более поздние исследования тем не менее показали, что 2,5%-ные и 2%-ные растворы могут вызывать транзиторные корешковые раздражения.[154] В результате, несмотря на опыт многолетнего клинического использования без подтверждения нейротоксичности, многие анестезиологи отказались от использования спинального 5%-ного гипербарического лидокаина.

2-Хлоропрокаин

2-Хлоропрокаин – это эфирный местный анестетик с быстрым наступлением эффекта и короткой продолжительностью действия. Он быстро метаболизируется в процессе гидролиза эфирной связи (период полураспада 45 *с*), что делает его безопасным в акушерской практике, т.к. он практически не проникает через маточно-плацентарный барьер.[155] В связи с его высокой скоростью наступления эффекта, он в основном используется для быстрого перевода эпидуральной аналгезии в анестезию при экстренном кесаревом сечении в родах. В дополнение к короткой продолжительности действия еще одним недостатком хлоропрокаина является его нежелательное конкурирование с эпидурально введенными опиоидами.[156]

Конкуренция с опиоидами может быть обусловлена его антагонизмом к μ- и к-опиоидным рецепторам.[157] Более того, сообщалось, что хлоропрокаин может конкурировать с позднее введенным эпидурально бупивакаином.[158] Ранее выпускавшийся 2-хлоропрокаин считался нейротоксичным вследствие сообщений об арахноидите после непреднамеренной субарахноидальной инъекции препарата.[159] В последующих сообщениях появились негативные отзывы о низкой pH препарата и веществах, использовавшихся в качестве его стабилизаторов[160].

Отказ от метабисульфата и метилпарабена снизил риск нейротоксичности. Тем не менее, необходима предосторожность, так как на рынке параллельно с MPF-формой (methylparaben free) препарата присутствует и препарат, по-прежнему содержащий указанные компоненты.[161] В последнее время появились даже работы, посвященные спинальному применению хлоропрокаина.[162]

Левобупивакаин

На основании данных о том, что кардиотоксичность бупивакаина больше обусловлена его R-энтаномером, для клинического применения был предложен S-энтаномер (левобупивакаин). Левобупивакаин представляет собой местный анестетик длительного действия с клиническим профилем, близким к бупивакаину. В исследованиях на добровольцах и на животных было показано, что его профиль безопасности выше, чем у бупивакаина.

Как было установлено в большинстве исследований на животных, летальная доза левобупивакаина была в 1,3-1,6 раза выше, нежели у рацемического бупивакаина. Это свидетельствовало о большей безопасности левобупивакаина при случайном интравазальном введении[163]. Как и рацемический бупивакаин, левобупивакаин проникает через плаценту. При исследовании рожениц во время планового кесарева сечения после эпидурального введения 30 *мл* 0,5% раствора, UV/M-соотношение для левобупивакаина составило 0,3.[164] Левобупивакаин более предпочтителен для обезболивания кесарева сечения, нежели бупивакаин.[164]

Сравнительная оценка сенсорного блока 0,5%-ного бупивакаина с 0,5%-ным левобупивакаином не продемонстрировала отличий в адекватности блока или во времени наступления хирургической стадии блока. Также несколько авторов недавно опубликовали результаты, свидетельствующие об отсутствии отличий между 0,5%-ным левобупивакаином и 0,5%-ным бупивакаином во времени наступления и продолжительности сенсорного блока при обезболивании кесарева сечения. К тому же, наступление и затухание сенсорного и моторного блока, а также качество анестезии и мышечной релаксации были сопоставимы между группами[165].

Левобупивакаин используется и для эпидуральной аналгезии в родах. В ходе мультицентровых исследований эффективности левобупивакаина и бупивакаина установлено, что оба препарата имеют равную аналгетическую эффектность. Необходимо заметить также, что интенсивность моторного блока была одинаковой в обеих группах.[166] Последние исследования показывают, что фентанил значительно уменьшает потребность в левобупивакаине, как и в других анестетиках, при эпидуральной аналгезии в родах.[167] В настоящее время левобупивакаин не продается в США, но доступен в других странах.

Ропивакаин

Ропивакаин является гомологом мепивакаина и бупивакаина. Это был первый выпущенный S-(лево)-изомер местного анестетика. Ропивакаин менее растворим, нежели бупивакаин, и, возможно, поэтому он менее мощный. Несмотря на то, что клинические исследования демонстрируют одинаковую аналгетическую мощь этих препаратов,[168] исследования минимальной концентрации местного анестетика (МКМА) установили, что аналгетический потенциал ропивакаина по отношению к бупивакаину составляет 0,60 (0,47 к 0,75). Необходимо учитывать, что ропивакаин менее токсичен и вызывает менее выраженный моторный блок.[169]

Анестезия кесарева сечения

Частота кесаревых сечений в США составляет 30% от общего количества деторождений.[170] Увеличению числа оперативных родоразрешений способствовала либерализация показаний к кесареву сечению в интересах плода, так же как и повторные плановые кесаревы сечения.[171] Наиболее частым показанием к операции было «нарушение родовой деятельности», угрожающее состояние плода, клинически узкий таз, неправильное вставление головки и предыдущие вмешательства на матке. Несмотря на то, что плановое кесарево сечение без медицинских и акушерских показаний у первородящей ранее считалось недопустимым, последние указания Национального Института Здоровья рекомендуют считать это допустимым при определенных обстоятельствах.[172] Выбор метода анестезии кесарева сечения зависит от показаний к операции, степени срочности родоразрешения, состояния и пожеланий пациентки.

Нейроаксиальная анестезия

Частота использования нейроаксиальной анестезии резко возросла, и, начиная с 1997 г., в США частота использования общей анестезии при кесаревом сечении неизменно снижается.[173] Нейроаксиальные блокады обладают рядом преимуществ, включая сниженный риск неудавшейся интубации и аспирации желудочного содержимого, исключение депрессантных препаратов, а также наличие полного сознания у матери, что позволяет ей присутствовать при деторождении и разделить эту радость. Показано, что величина кровопотери меньше при использовании регионарных методов.[174] Несмотря на то, что и эпидуральная, и спинальная, и продленная спинальная, и КСЭА методики могут применяться для обезболивания кесарева сечения, наиболее часто для обезболивания этой операции применяется однократная спинальная анестезия. Она обеспечивает быстрый эффективный блок и экономически более выгодна, особенно по сравнению с эпидуральной анестезией.[175]

Спинальная анестезия

Спинальная анестезия обладает многими преимуществами при обезболивании кесарева сечения. Она обеспечивает очень быстрое наступление эффекта и создает мощный блок. Вследствие использования малых доз препаратов, риск развития нейротоксических осложнений не высок, при этом прохождение препарата через плаценту минимально. К тому же, неполный блок и мозаичная анестезия наблюдаются очень редко. К недостаткам можно отнести ограниченную продолжительность действия и высокую частоту развития гипотензии.

Для спинальной анестезии при кесаревом сечении в США наиболее часто используется гипербарический бупивакаин. Продолжительность его действия, составляющая от 1,5 до 2 *ч*, совпадает по длительности со средним временем, необходимым для производства кесарева сечения. Несмотря на то, что некоторые авторы рекомендуют выбирать дозы в зависимости от роста пациентки, большинство практикующих анестезиологов используют фиксированную дозу бупивакаина.[176] Как показано на Рис. 69-10, ни рост, ни вес, пациента, ни индекс массы его тела не коррелируют с высотой блока.[176] Тем не менее увеличение дозы местного анестетика при спинальной анестезии расширяет зону блока[177], а увеличение дозы свыше 15 *мг* значительно повышает риск развития осложнений, включая высокий блок и не рекомендовано к использованию.

Спинальный гипербарический бупивакаин выпускается в виде 0,5%-ного, 0,75%-ного и в 1%-ного раствора, хотя их доступность в разных странах различна. Концентрация раствора не влияет на распространенность блока,[178] но сила блока более выражена у 0,75%-ного раствора, чем у 0,5%-ного. Представляется нецелесообразным использовать 1%-ный раствор вместо 0,75%-ного. Сравнение применения растворов этих концентраций не обнаружило различий в скорости наступления или качестве блока, но бóльшая частота возникновения болей в спине была отмечена в группе 1%-ным раствором[179].

Спинальная анестезия может быть произведена пациентке в положении сидя или на боку изобарическим или гипербарическим раствором анестетика. Каждый вариант имеет свои преимущества и недостатки. В положении сидя спинальную анестезию проще выполнить пациенткам с избыточной массой тела.[180] Преимущество гипербарических растворов перед изобарическими состоит в большей предсказуемости высоты блока, кроме того, они дают анестезиологу возможность регулирования высоты блока с помощью изменения положения стола.[181]

Несмотря на достижение оптимальной высоты блока (Т4), некоторые пациентки под спинальной анестезией жалуются на неприятные ощущения в области раны, особенно, когда акушеры выводят матку в рану из брюшной полости. Есть сообщения, что качество спинальной анестезии можно повысить добавлением эпинефрина[182], морфина[183], фентанила или суфентанила.[184]

Эпидуральная анестезия

В случае, когда от нейроаксиальной анестезии требуется большая управляемость (заранее известная большая длительность операции), целесообразно использовать катетерные методики, к тому же наиболее часто предпочтение отдается эпидуральной анестезии. В тех случаях, когда роды протекают под эпидуральной аналгезией и их решено закончить операцией кесарева сечения, установленный ранее эпидуральный катетер можно использовать для интраоперационного обезболивания. У рожениц высокого риска эпидуральный катетер часто устанавливают заранее для повышения готовности к экстренному кесареву сечению. Это иллюстрирует важность постоянной проверки работоспособности эпидурального катетера.

Идеальный местный анестетик должен обеспечивать быстрое наступление сенсорного блока и обладать достаточной длительностью действия. Чаще всего используют 2-хлоропрокаин, лидокаин и бупивакаин. По сравнению со спинальной анестезией при эпидуральной для достижения адекватного обезболивания кесарева сечения вводится значительно большие дозы местных анестетиков. Эпидуральные катетеры могут часто мигрировать. Получение отрицательного ответа при Аспирационной пробе не страхует полностью от интратекального или интравазального расположения катетера. Так как с целью достижения адекватного блока при кесаревом сечении в эпидуральный катетер приходится вводить большие объемы потенциально токсичных растворов местных анестетиков, необходимо применять меры по снижению локальной токсичности анестетиков.

Во-первых, необходимо провести аспирационную пробу и ввести тест-дозу. Во-вторых, анестетик необходимо вводить дробными дозами. И в-третьих, необходимо использовать наиболее безопасные анестетики (хлоропрокаин и лидокаин) либо новые амидные анестетики (ропивакаин и левобупивакаин).

Как и в случае со спинальной анестезией, для улучшения качества блока могут быть применены адъюванты. В связи с тем, что все местные анестетики являются слабыми основаниями и поступают на рынок в кислых растворах, они ионизированы и не сразу могут проникнуть через липидные мембраны. Добавление малых количеств бикарбоната повышает pH раствора и долю неионизированных местных анестетиков. Этот метод позволяет ускорить наступление блока[185]. Добавление бикарбоната к лидокаину и хлоропрокаину явно укорачивает время наступления блока, однако в отношении бупивакаина этот эффект был подтвержден не всеми исследователями[186]. Кроме того, бупивакаин выпадает в осадок при подщелачивании, поэтому надо использовать меньшие дозы (0,1 *мЭкв*/20 *мл* бупивакаина).

Официнальные растворы местных анестетиков с эпинефрином имеют более низкую pH, поэтому время наступления блока у них может быть увеличено. Добавление эпинефрина к растворам местных анестетиков непосредственно перед введением может уменьшить время наступления блока, например для лидокаина[187], но с бупивакаином этого не происходит.[188]

Качество эпидуральной анестезии может быть улучшено добавлением к местному анестетику фентанила (50-100 *мкг*)[189] или суфентанила (10-20 *мкг*)[190].

Клонидин также используется в качестве адъюванта к местным анестетикам, но вызывает седацию, брадикардию и гипотензию.[191]

Комбинированная спинально-эпидуральная анестезия

Комбинированная спинально-эпидуральная анестезия (КСЭА), которая впервые была применена при кесаревом сечении в 1984 г.,[192] в последнее время приобрела огромную популярность. Достоинства этой методики состоят в том, что она обеспечивает быстрое наступление достаточной для выполнения вмешательства глубины блока и возможность пролонгировать анестезию с помощью эпидурального катетера. В дополнение необходимо сказать, что блок может быть поддержан в любое время, появляется возможность снизить дозы препаратов, вводимых интратекально, что снижает риск развития высокого блока и гипотензии[193].

Потенциальные недостатки КСЭА заключаются в невозможности предварительной проверки работоспособности эпидурального катетера, в вероятности его несостоятельности после спинальной инъекции и высокого распространения спинального анестетика после введения растворов в эпидуральный катетер.[194] Последние исследования тем не менее не обнаружили различий в высоте блока.[195] Детальное описание техники КСЭА дано в этой главе, в разделе, посвященном обезболиванию родов. Дополнительную информацию читатель может найти в современном обзоре состояния вопроса, данном Rawal и соавт.[196]

Продленная спинальная анестезия

Продленная спинальная анестезия обладает многими преимуществами по сравнению с однократной спинальной и эпидуральной анестезией. Классическая методика предполагала использование эпидуральной иглы большего диаметра. Современная методика использует катетер диаметром 32G, который вводится через спинальную иглу диаметром 26G.[197] Метод очень быстро стал популярным, несмотря на технические сложности выполнения, но, как было сказано выше, затем он был забыт после того, как FDA запретила использование катетеров малого диаметра.

Достоинства продленной спинальной анестезии тем не менее остаются, и макрокатетеры могут использоваться у пациенток высокого риска, а также при непреднамерен-

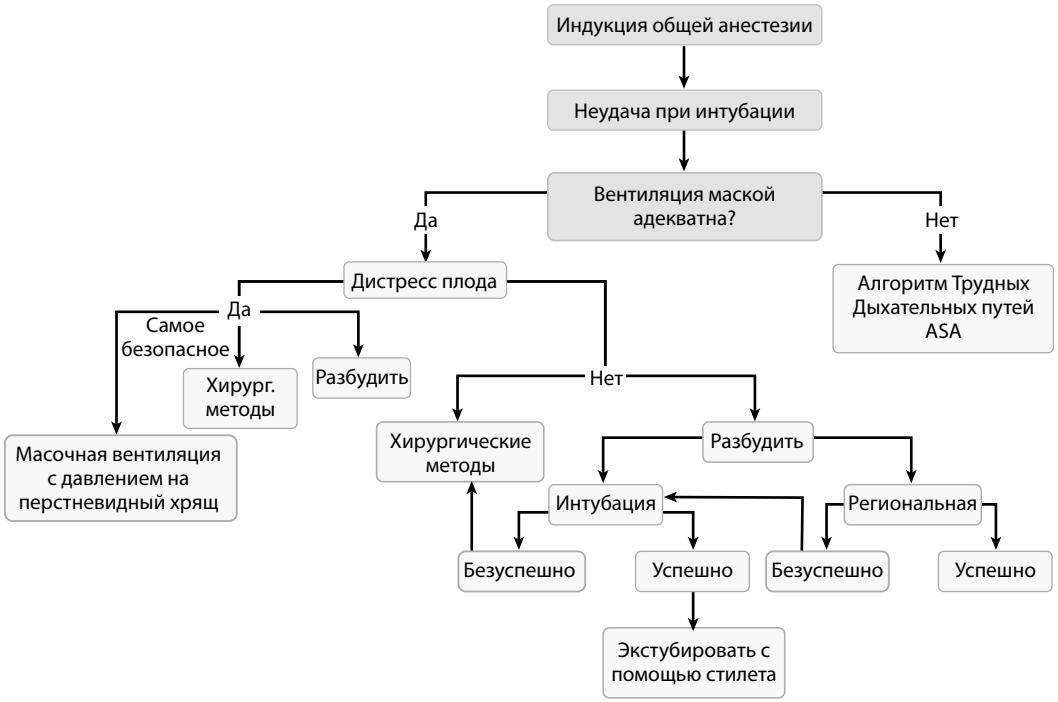


Рис. 69-11 Алгоритм действий при неудавшейся попытке интубации трахеи у беременной в зависимости от наличия или отсутствия страдания плода. ASA, Американское Общество Анестезиологов. *(Скопировано из Reisner LS, Benumof JL, Cooper SD: The diffi cult airway: Risk, prophylaxis, and management. In Chestnut DH [ed] : Obstetric Anesthesia: Principles and Practice. St Louis, CV Mosby, 1999, p 607.)*

ном интратекальном проникновении эпидурального катетера.

Для производства продленной спинальной анестезии анестезиолог пунктирует твердую мозговую оболочку эпидуральной иглой и затем вводит эпидуральный катетер интратекально на 3-4 *см*. Положение катетера тестируется аспирацией спинномозговой жидкости. После этого малые дозы анестетика вводятся в катетер дробными порциями.

Эта методика наиболее приемлема у беременных высокого риска с сердечно-сосудистой патологией, с заболеваниями органов дыхания, морбидным ожирением и нервно-мышечными заболеваниями. Для снижения риска возникновения постпункционной головной боли необходимо, чтобы эпидуральная игла в момент пункции была ориентирована параллельно ходу волокон твердой мозговой оболочки.

Кстати, было показано, что для дальнейшего снижения риска возникновения постпункционной головной боли необходимо предпринять ряд шагов, включающих оставление эпидурального катетера интратекально на 12 *ч* и введение интратекально чистого физиологического раствора перед удалением катетера.[198]

Общая анестезия

Несмотря на то, что частота общей анестезии при операции кесарева сечения в последние десятилетия стремительно снижается, она до сих пор применяется в некоторых ситуациях, включая кровотечение у родильницы, жизнеугрожающие состояния плода и отказ роженицы от регионарных методов. Показано, что смертность, связанная с видом анестезии, снижается при регионарной анестезии, но остается неизменной. Доказано, что риск смертельных осложнений при общей анестезии в 16 раз выше, чем при регионарной.[199]

Достоинства общей анестезии заключаются в ее быстрой индукции, контроле за дыхательными путями и стабильной гемодинамикой. Частота использования общей анестезии зависит от таких факторов, как количество эпидуральных аналгезий в родах, количество рожениц высокого риска и квалификация анестезиолога. Несмотря на то, что не существует абсолютных противопоказаний к общей анестезии, в некоторых случаях, таких как склонность к злокачественной гипертермии или трудные дыхательные пути у роженицы, может понадобиться использовать модифицированные методы общей анестезии. Потенциальными осложнениями общей анестезии при кесаревом сечении являются неудавшаяся интубация, аспирация желудочного содержимого, наркозная депрессия новорожденного и интраоперационное пробуждение роженицы.

Методика общей анестезии приведена в Блоке 69-1. Несмотря на то, что в этой «поваренной книге» приведены лишь основные «рецепты», абсолютно ясно, что каждый анестезиолог, работающий в акушерстве, обязан знать алгоритмы действий при трудной интубации, приведенные на Рис. 69-11.

Неудавшаяся интубация трахеи

Исследование материнской смертности, связанной с анестезией, на территории США с 1979 г. по 1990 г. выявило, что смертность при общей анестезии в 16,7 раза выше, чем при регионарной.[199] Большинство смертей было связано с гипоксемией в результате неспособности поддержания проходимости дыхательных путей. Наиболее частыми причинами этого являлись неудавшаяся интубация, поздно распознанная интубация в пищевод и невозможность вентиляции пациентки (см. также Гл. 50).

Физиологические изменения, связанные с беременностью, – прибавка массы тела, увеличение молочных желез и отек рото- и носоглотки – могут крайне осложнить

проведение интубации трахеи. Кроме того, некоторые заболевания, например преэклампсия, могут предрасполагать к трудной интубации. Основным моментом, снижающим риск, связанный с общей анестезией, является тщательный предоперационный осмотр и оценка состояния дыхательных путей пациентки. Было доказано, что в процессе предоперационного осмотра можно заранее обнаружить наличие трудных дыхательных путей у роженицы, но, в то же время, в 10% смертельных исходов этого не удавалось сделать.[200] При исследованиях факторов риска трудной интубации было показано, что наиболее сложные ситуации возникают у рожениц с типом дыхательных путей IV класса по Маллампати: короткая шея, выступающие верхнечелюстные резцы и недоразвитая нижняя челюсть (микрогнатия).[201]

Исходя из этого, возможность предварительной диагностики трудных дыхательных путей вычислена и приведена на Рис. 69-12. Независимо от предварительной оценки, всем роженицам необходимо проводить повторный осмотр и оценку состояния дыхательных путей непосредственно перед кесаревым сечением, так как было доказано, что во время родов в связи с отеком анатомия рото- и носоглотки может значительно меняться.[202]

В последнем обзоре материнской смертности, охватившем 18-летний период, выявлены три ключевых момента:

1) Смертельные осложнения, связанные с дыхательными путями, происходят при экстренных ситуациях и во время пробуждения, а не в момент индукции в анестезию.

2) Системные ошибки – недостаточный мониторинг роженицы и плохой контроль со стороны более опытных коллег – также вносят свою лепту.

3) Ожирение и принадлежность к афро-американской расе являются дополнительными факторами риска материнской смертности от анестезии.[203]

В серии трехгодичных Конфиденциальных расследований материнской смертности в Великобритании было описано немало смертных случаев, связанных с общей анестезией,[204] в частности, случаев, связанных с неудачной интубацией и с легочной аспирацией. Тем не менее, показано, что на фоне тренда снижения материнской смертности от анестезиологических причин, доля общей анестезии не уменьшается.[205] Таким образом, общая анестезия не является единственной причиной.

Осложнения регионарной анестезии

Гипотензия

Под гипотензией подразумевается снижение систолического артериального давления ниже 100 *мм рт. ст.* или же его снижение более чем на 20% от исходного. Гипотензия часто имеет место у рожениц на фоне нейроаксиальной анестезии. Частота и выраженность гипотензии зависят от высоты блока, положения пациентки и вовремя предпринятых профилактических мер.

Меры, снижающие риск гипотензии, в равной степени включают внутривенную инфузию жидкостей, профилактику аортокавальной компрессии (положение роженицы на левом боку) и тщательный мониторинг артериального давления с частыми интервалами после начала региональной анестезии. Кроме того, необходим кардиотокографический контроль сердечного ритма плода для своевременной его коррекции.

Вовремя распознанная и адекватно пролеченная транзиторная гипотония у матери не должна ассоциироваться с осложнениями у матери и новорожденного.[206] Как говорилось ранее, несмотря на то, что до сих пор внутривенное введение 5-10 *мг* эфедрина является наиболее часто употребляемым методом коррекции гипотонии, последние исследования доказывают преимущества исполь-

Блок 69-1 Предлагаемая методика общей анестезии при кесаревом сечении

1. Назначьте беременной антациды (цитрат натрия, соду). Дополнительно у беременных группы высокого риска трудной интубации и аспирации можно назначить метоклопромид или H_2-блокаторы.
2. Обеспечьте стандартный периоперационный мониторинг, включающий электрокардиографию, пульсоксиметрию и капнографию. Убедитесь в работоспособности электроотсоса и в том, что оборудование для трудной интубации подготовлено и работоспособно.
3. Расположите беременную на операционном столе таким образом, чтобы обеспечить лучший обзор дыхательных путей и смещение матки влево.
4. Вентилируйте больную 3-5 *мин* чистым кислородом с целью денитрогенизации либо обеспечьте 4 максимально глубоких вдоха.
5. После укрывания больной стерильными простынями и при полной готовности хирургической бригады проведите быструю последовательную индукцию тиопенталом – в дозе 4,0-5,0 *мг/кг* и сукцинилхолином в дозе 1,0-1,5 *мг/кг*. Используйте прием Селика. Убедитесь в правильном положении интубационной трубки и в том, что манжетка раздута. В случае выраженной гипотонии вместо тиопентала необходимо использовать кетамин в дозе 1,0-1,5 *мг/кг*. В этом случае дозы миорелаксантов следует снизить.
6. Вентилируйте пациентку закисью азота с кислородом в соотношении 50:50, при необходимости добавляя парообразующие анестетики. Поддерживайте нормокарбию и миорелаксацию, используя недеполяризующие либо деполяризующие миорелаксанты.
7. После извлечения плода увеличьте концентрацию закиси азота до 70%, уменьшите дозу или полностью прекратите ингаляцию парообразующих анестетиков и назначьте опиоиды и бензодиазепины. Добавьте окситоцин в инфузионную среду.
8. Перед окончанием операции установите орогастральный зонд.
9. В случае хирургических осложнений поддерживайте миорелаксацию.
10. Экстубируйте родильницу после полного восстановления сознания, адекватного прекращения анестезии и после появления возможности у больного выполнять команды.

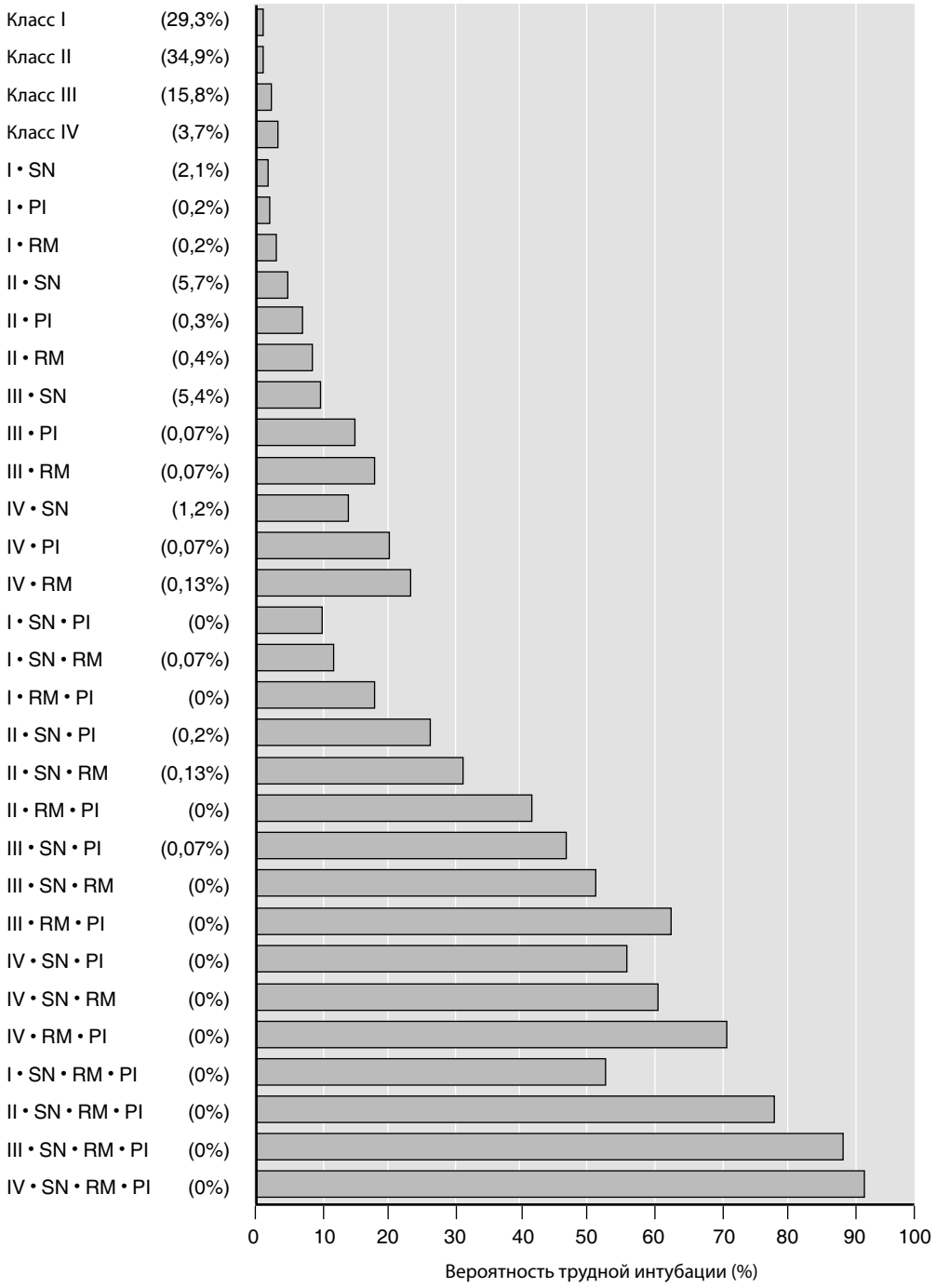


Рис. 69-12 Частота встречаемости факторов-предикторов трудной интубации. Эти факторы включают: Class по Маллампати, короткую шею (SN), выступающие верхние резцы (PI) и недоразвитую нижнюю челюсть (RM). Данные получены при обследовании 1500 беременных при кесаревом сечении в условиях общей анестезии. Величины в скобках указывают частоту встретившихся у обследованных пациенток комбинаций факторов-предикторов. *(Из Rocke DA, Murray WB, Rout CC, et al: Relative risk analysis of factors associated with difficult intubation in obstetric anesthesia. Anesthesiology 77:67, 1992.)*

зования фенилэфрина.[41] Профилактическое введение стандартных доз эфедерна не является эффективным.[207,208]

Непреднамеренный прокол твердой мозговой оболочки

Относительно частым и неприятным осложнением эпидуральной пункции является непреднамеренный прокол твердой мозговой оболочки (wet tap) (НПТМО), которое случается в 3% случаев.[209] Это осложнение в 70% случаев может привести к постпункционной головной боли (ППГБ).[210] Традиционной тактикой при НПТМО является переустановка катетера в другой межпозвонковый промежуток. Однако в последнее время многие анестезиологи предпочитают устанавливать катетер интратекально и переходить на продленную спинальную анестезию.[211] Эта методика обеспечивает быстрое и эффективное обезболивание. Анализ имеющихся данных небольшого количества ретроспективных исследований продемонстрировал значительное уменьшение частоты ППГБ и потребности в аутогемопломбировке у пациентов, которым была выполнена продленная спинальная аналгезия вследствие НПТМО.[120] Кроме того, катетер дает возможность провести отличное обезболивание родов и практически мгновенно создает спинальный блок для кесарева сечения. Последний обзор 7 случаев, в которых эпидуральная анестезия осложнилась НПТМО, показал, что развитие ППГБ можно уменьшить следующими мерами:

1. Возврат спинномозговой жидкости из эпидурального катетера в субарахноидальное пространство через эпидуральную иглу.
2. Установка эпидурального катетера в субарахноидальное пространство.
3. Введение абсолютно чистого физиологического раствора в эпидуральный катетер перед его извлечением.
4. Переход на продленную спинальную аналгезию родов.
5. Оставление в субарахноидальном пространстве на срок от 12 до 20 *ч*.[198]

Постпункционная головная боль

Как было указано выше, ППГБ может развиваться более чем у 50% пациентов после НПТМО эпидуральной иглой. Тем не менее следует иметь в виду, что не любая головная боль после родов является результатом прокола мозговой оболочки. Анализ большого количества данных показал, что после родов у 15% родильниц возникает головная боль, хотя они не получали эпидуральную анестезию, а у 12% родильниц с ППГБ, получивших эпидуральную аналгезию, не было обнаружено доказательств прокола твердой мозговой оболочки.[212] Другие причины послеродовой головной боли включают неспецифическую головную боль, мигрень, гипертонию, пневмоцефалон, инфекцию, включая синуситы и менингиты, тромбозы кортикальных вен и внутримозговую патологию. Кроме того, учитывая распространенную привычку к кофе и чаю в нашем обществе, причиной головной боли может быть нехватка кофеина. Одним из типичных симптомов ППГБ как постуральной головной боли является ее усиление в положении стоя и ослабление в положении лежа. Как правило, ППГБ вначале лечится консервативно с помощью обильного питья и внутривенной инфузии, и кофеина с аналгетиками. Тем не менее, не существует абсолютных доказательств того, что даже значительное увеличение приема жидкости может увеличить продукцию спинномозговой жидкости. В последнее время целесообразность внутривенной инфузии ставится под сомнение. Лекарственные препараты, используемые при лечении ППГБ, включают кофеин, вазопрессин, теофилин, суматриптан и адренокортикотропный гормон (АКТГ). Кофеин является церебральным вазоконстриктором и с успехом используется, однако эффект его непродолжителен.[213] Кроме того, лечение кофеином представляется более эффективным в случаях, когда головная боль возникает в результате прокола иглой малого диаметра (спинальной, нежели эпидуральной). Побочным эффектом лечения кофеином является возбуждение пациента и бессонница. Возможны также судорожная готовность и сердечная аритмия.[214] Несмотря на то, что следовые дозы кофеина присутствуют в грудном молоке, отрицательного воздействия на новорожденного они не оказывают.[215] В одном из последних исследований установлено, что внутривенное назначение кофеина может являться эффективной профилактикой ППГБ.[216] Теофилин, являющийся длительнодействующим вазоконстриктором, может быть также полезен при фармакологическом лечении ППГБ. К сожалению, единственное исследование по оценке эффективности этого препарата при ППГБ, было опубликовано в форме абстракта.[217] Суматриптан, агонист серотонина, со свойствами церебральной вазоконстрикции, используемый в общей практике для лечения мигрени, также используется для лечения ППГБ,[217] хотя не все исследователи поддерживают его использование.[218] АКТГ также эпизодически упоминается при лечении ППГБ.[219] Если клиническая картина имеет упорный характер и это снижает физическую активность матери, или есть подтверждение вовлечения в процесс черепно-мозговых нервов, необходимо подумать о аутогемопломбировке. Эпидуральная аутогемопломбировка была впервые описана 40 лет назад и продолжает оставаться наиболее эффективным методом лечения ППГБ. Несмотря на то, что в первых сообщениях утверждалось мгновенное и длительное исчезновение головной боли после аутогемопломбировки, позднее было показано, что реально это лечение успешно в 75% случаев. Эффективность эпидуральной аутогемопломбировки снижается, если прокол твердой мозговой оболочки был нанесен иглой крупного диаметра.[220] В одном из исследований было показано, что мгновенное исчезновение головных болей наблюдалось у всех пациентов, однако полное исчезновение было отмечено только у 61% пациентов.[221] Механизм успешного действия эпидуральной аутогемопломбировки скорее всего заключается не просто в затыкании сгустком крови течи в твердой мозговой оболочке. Возмещение объема спинномозговой жидкости – процесс небыстрый, однако головная боль проходит практически сразу после инъекции крови. Еще одним объяснением эффективности аутогенной пломбировки является повышение внутричерепного давления и церебральная вазоконстрикция.[222] Некоторые противоречия возникли относительно объема вводимой крови, тем не менее большинство практикующих анестезиологов вводят 15-20 *мл* крови и прекращают инъекцию в случае возникновения сильной боли в спине. Несмотря на то, что частота осложнений (особенно боль в спине) возрастает с увеличением объема, выясняется, что чем выше объем, тем чаще успех.[223] Рентгеновские исследования с использованием рентгенконтраста во время аутогемопломбировки показали,

что кровь, введенная в эпидуральное пространство, распространяется на один межпозвонковый уровень ниже места вкола и на четыре межпозвонковых уровня выше него.[224] Если НПТМО возникает при эпидуральной анестезии, опыт показывает, что интратекальная установка катетера и переход на продленную спинальную аналгезию может уменьшить частоту возникновения ППГБ.[225]

Тотальный спинальный блок

Тотальный спинальный блок – редкое опасное для жизни осложнение, возникающее вследствие избыточного распространения местного анестетика в спинномозговом канале. Он может возникать в результате однократной спинальной анестезии или как результат непредвиденного интратекального распространения эпидурально введенного анестетика вследствие НПТМО или миграции катетера.[226] Субдуральное распространение местного анестетика может вызвать также высокий блок[227], характеризующийся высоким уровнем потери чувствительности, сакральным обкрадыванием, неполным или отсутствующим моторным блоком. Повторная однократная спинальная анестезия после уже неудавшейся спинальной или мозаичной эпидуральной анестезии также может мгновенно давать тотальный спинальный блок.[228] Есть несколько вероятных механизмов развития высокого спинального блока, когда спинальная анестезия выполняется после неудавшейся эпидуральной. Расширение эпидурального пространства может сдавливать спинномозговой канал и способствовать распространению препаратов внутри спинномозгового канала в краниальном направлении. Может также присутствовать быстрое перетекание местного анестетика из эпидурального канала через отверстие в твердой мозговой оболочке. Кроме того, значительное количество местного анестетика может находиться в области нервных корешков и уменьшать необходимую дозу последующей спинальной анестезии.[229] В случае возникновения мозаичного блока при несрочном кесаревом сечении возможно несколько вариантов продолжения без перехода на одномоментную спинальную анестезию. Эпидуральный катетер может быть переставлен и далее должно осуществляться дробное введение анестетика. Еще одной альтернативой является КСЭА, при этом должна быть использована только часть обычной спинальной дозы; далее катетер также используется для дробного введения до необходимого уровня блока. Другие варианты включают еще одну попытку спинальной анестезии после полного прекращения действия первого введения либо переход на общую анестезию.

Неврологические осложнения

К счастью, неврологические осложнения после регионарных методов анестезии у акушерских пациенток достаточно редки и чаще всего не связаны с нейроаксиальными блокадами. Они могут быть разделены на три группы:

1. Напрямую относящиеся к анестезии.
2. Не относящиеся к анестезии.
3. Те, в которых анестезия является случайным и, возможно, дополняющим фактором.[230]

Неврологическое обследование родильниц выявило, что послеродовые транзиторные сенсорные нарушения наблюдаются у 21% женщин, которые не предъявляют жалоб, или же эти жалобы не связаны с регионарной анестезией.[231] Неврологические осложнения после родов наблюдаются в 5 раз чаще, чем после регионарных блокад.[232] Большинство неврологических расстройств после родов имеют акушерскую природу и могут быть результатом инструментальных воздействий, неанатомического положения в родах либо сдавления корешков сакральных нервов головкой плода.

Боль в спине

Боль в спине после родов возникает часто. Многие родильницы уверены, что эта боль является последствием эпидуральной аналгезии в родах, и эта взаимосвязь между эпидуральной аналгезией и послеродовой болью в спине была подтверждена двумя исследованиями. Одно исследование сообщило о выявленной впервые боли в спине после родов у 19% женщин после самостоятельных родов на фоне эпидуральной аналгезии и у 10% женщин, у которых не было эпидурального катетера.[233] В другой группе было выявлено 18% случаев впервые возникших болей в спине у женщин после родов на фоне эпидуральной аналгезии против 12% таких же болей после родов без аналгезии.[234] Тем не менее более поздние проспективные исследования оценки эпидуральной аналгезии и послеродовой боли в спине не обнаружили существенной связи между этими явлениями. В одном исследовании было выявлено, что частота послеродовой боли в спине у женщин, получивших эпидуральную аналгезию, была равна таковой у женщин, которые не получали аналгезию (44% против 45%). Дальнейший анализ данных продемонстрировал взаимосвязь между вновь возникающими послеродовыми болями в спине с большим весом и меньшим ростом. Послеродовые боли в спине также связывались с предыдущими эпизодами таких болей, избыточным весом и более молодым возрастом (?).[235] В другом исследовании также не было найдено взаимосвязи между длительно присутствующими болями в пояснице у пациенток, получивших эпидуральную аналгезию в родах, и контрольной группой.[236]

Инфекции ЦНС

В рутинной анестезиологической практике сообщение об инфицировании ЦНС после регионарной анестезии крайне редки. Интересно отметить, что эпидуральный абсцесс мог спонтанно сформироваться у 1 из 10 000 пациентов, госпитализированных в США.[237] Типичная клиническая картина и симптоматика включают в себя подъем температуры, боль в спине и инфекцию, локализованную на уровне эпидуральной пункции через 2-3 дня после процедуры.

Серьезные инфекционные осложнения после эпидуральной аналгезии и анестезии крайне редки, но они могут привести к катастрофическим последствиям. Инфекция может быть экзогенной по происхождению и может быть вызвана загрязнением оборудования и препаратов либо колонизацией катетера. Эндогенное распространение может произойти из имеющегося очага инфекции где-либо в организме. Появлялись также сообщения о менингитах после спинальной анестезии, в которых одинаковый штамм микроорганизмов (*Streptococcus viridans*) был выделен от пациента и от анестезиолога, производившего процедуру.[238] Недавняя современная передовица

от Reynolds была посвящена риску и потенциальным источникам инфекции при нейроаксиальных методах анестезии и обсуждению мер по снижению таких потенциальных осложнений.[239] Несмотря на недостаток в США национальных рекомендаций по контролю асептики и антисептики при нейроаксиальных блокадах, большинство анестезиологов убеждены, что меры асептики и антисептики должны соблюдаться постоянно.

Спинальная и эпидуральная гематома

Частота неврологических расстройств, вызванных гематомами после нейроаксиальных блокад, очень низка и предположительно составляет 1:150 000 и 1:220 000 случаев для эпидуральной и спинальной анестезии соответственно.[240] Анализ 61 случая спинальных гематом выявил расстройство гемостаза у 68% пациентов и трудности или кровоточивость во время пункции и установки катетера у 25% пациентов. В 15 случаях пациенты получали спинальную анестезию, в остальных – эпидуральную.[241] Еще одним фактором риска развития спинальной гематомы является прием низкомолекулярных гепаринов беременными группы высокого риска. Последние клинические рекомендации Американского общества регионарной анестезии определяют, что нейроаксиальные блокады должны проводиться не ранее 10-12 *ч* после приема низкомолекулярных гепаринов в профилактических дозах и не ранее 24 *ч* при приеме этих препаратов в лечебных дозах (например, эноксапарин – 1 *мг/кг* веса дважды в день).[242]

Осложненное течение беременности

Преэклампсия и эклампсия

Преэклампсия осложняет 8% всех беременностей[243]. Это наиболее частое состояние, наблюдаемое акушерским анестезиологом, при котором во всех остальных отношениях здоровая беременная может стать критически больной. Классическая триада преэклампсии включает гипертензию, протеинурию и отеки. К преэклампсии женщину предрасполагают некоторые состояния. В порядке возрастания риска эти состояния включают гомозиготы ангиотензина Т-235, ХПН, антифосфолипидный синдром, хроническую гипертензию, семейный анамнез преэклампсии, многоплодную беременность, первую беременность, возраст беременной старше 40 лет, диабет, принадлежность к афро-американской расе.[244] Преэклампсия определяется как гипертензия, возникающая после 20-ой недели гестации или в раннем послеродовом периоде и возвращающаяся к норме через 3 месяца после родов. Также преэклампсия определяется как гипертензия, возникающая после 20-ой недели в совокупности со следующим[245]:

- Протеинурия выше 300 *мг/сут*.
- Олигурия или содержание креатинина в сыворотке плазмы больше 0,09 *ммоль/л*.
- Головная боль, гиперрефлексия, судорожная готовность, эклампсия, клонические судороги или расстройство зрения.
- Повышенные печеночные ферменты, глютатион S-трансфераза-α 1-1 плазмы или аланинаминотрансферазы плазмы или боли в правом подреберье.
- Тромбоцитопения, повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гемолиз, ДВС.
- Задержка внутриутробного развития плода.

Табл. 69-8 Критерии дифференциальной диагностики средне-тяжелой и тяжелой преэклампсии

	Средней тяжести	Тяжелая
Систолическое артериальное давление	< 160 *мм рт. ст.*	≥ 160 *мм рт. ст.*
Диастолическое артериальное давление	< 110 *мм рт. ст.*	≥ 110 *мм рт. ст.*
Белок в моче	< 5 *г/сутки* Dipstick + или 2+	≥ 5 *г/сутки* Dipstick 3+ или 4+
Диурез суточный	> 500 *мл*	≤ 500 *мл*
Головная боль	Нет	Да
Зрительные расстройства	Нет	Да
Боль в эпигастрии	Нет	Да
Боль в правом подреберье	Нет	Да
Отек легких	Нет	Да
Цианоз	Нет	Да
HELLP-синдром	Нет	Да
Кол-во тромбоцитов	> 100,000/*мм*^{3}	< 100,000/*мм*^{3}

HELLP – hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (гемолиз, повышение печеночных ферментов, тромбоцитопения)
Присутствие всех симптомов у пациента не обязательно

Из Birnbach DJ, Gatt SP, Datta S (eds): Textbook of Obstetric Anesthesia. New York, Churchill Livingstone, 2000, p 543

В зависимости от выраженности клинической картины и симптоматики, как показано в Табл. 69-8, преэклампсия может быть разделена на умеренную и тяжелую. Ошибочно предполагать плавное перерастание умеренной преэклампсии в тяжелую и в эклампсию, т.к. у 25-40% беременных во время первого эклamptического припадка артериальное давление может остаться нормальным.[246] В одном из последних обзоров в Великобритании «Почему матери умирают? 2000-2002» гипертоническая болезнь находится на 4 месте среди причин материнской смертности. Ее превосходят только тромбоэмболические осложнения, кровотечения и смерти в ранних сроках беременности. В докладе указано, что «внутричерепное кровоизлияние как единственная главная причина смерти указывает на отсутствие эффективной антигипертензивной терапии».

Основные рекомендации этого доклада посвящены использованию имеющихся клинических рекомендаций лечения тяжелой эклампсии, эффективному лечению тяжелой жизнеугрожающей гипертензии и как можно более раннему привлечению высококвалифицированных акушеров и реаниматологов к лечению женщин с тяжелой преэклампсией.[247]

Патофизиология

Несмотря на многочисленные исследования, истинная причина преэклампсии остается невыясненной и делает ее

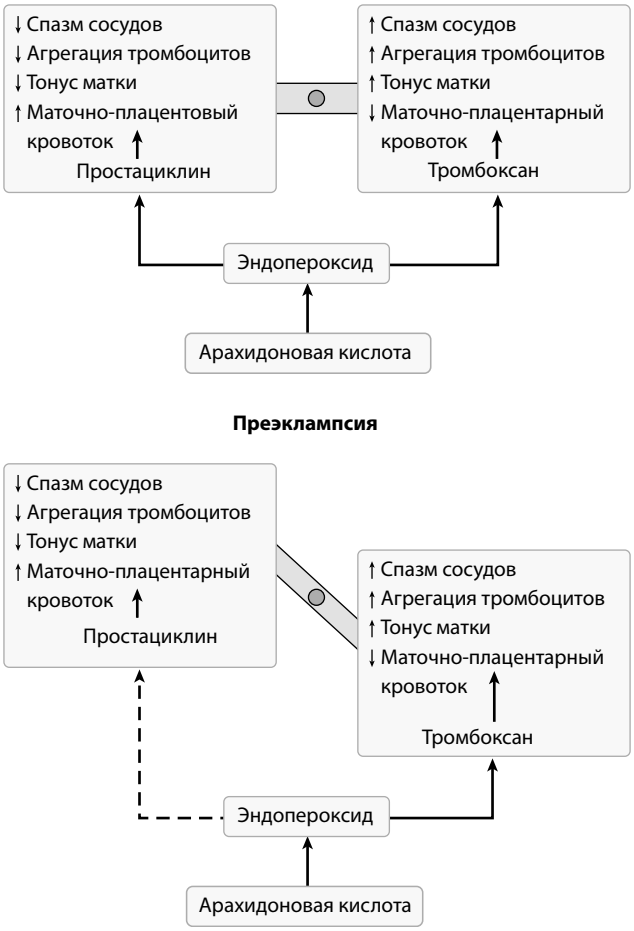


Рис. 69-13 Сравнение баланса и взаимодействия тромбаксана и простациклина при нормально протекающей беременности и их дисбаланса у беременных с преэклампсией. *(Скопировано из Walsh SW: Preeclampsia: An imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. Am J Obstet Gynecol 152:335, 1985.)*

«болезнью теорий». Преэклампсия, возможно, связана с нарушением плацентации и недостаточной инвазией трофобластов, которые приводят к дизадаптации материнских спиральных артерий.[248] Это нарушение может влиять на нормальное развитие ворсин хориона и вызывать плацентарную недостаточность. Недавно исследователи предположили, что в основе патогенеза преэклампсии лежат также дисфункция эндотелия и избыточная активация коагуляции.

Это нарушение сопровождается высокими уровнями циркулирующего фибриногена и эндотелина, активацией свертывания и фибринолиза, а также повышенной активацией и потреблением тромбоцитов.[249] На Рис. 69-13 сравнивается баланс биологического взаимодействия простациклина и тромбоксана при нормально протекающей беременности с дисбалансом повышенного содержания тромбоксана и пониженного простациклина у беременных с преэклампсией. Основываясь на этих предположениях, исследователи предлагают различные варианты коррекции этого дисбаланса.

Общество изучения низкодозной аспиринотерапии при беременности (CLASP) провело рандомизированное исследование применения низких доз аспирина и плацебо у беременных женщин. Было показано, что аспирин не снижает существенно частоту возникновения преЭклампсии, но задерживает ее появление до поздних сроков беременности.[250]

Несколько исследований касались генетических основ преэклампсии. Было предположено, что вряд ли за возникновение преэклампсии отвечает какой-то один ген, скорее это несколько модифицированных генов в сочетании с внешними факторами.[251]

Клинические проявления

Верхние дыхательные пути у беременных с преэклампсией становятся отечными и в результате могут возникать затруднения с их проходимостью и интубацией трахеи, необходимость которой возникает при индукции при общей анестезии. Отек легких наблюдается у 3% пациенток.[252] Этиология его обусловлена высокими цифрами давления в левом предсердии и давления заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК), низким коллоидно-осмотическим давлением плазмы и высокой капиллярной проницаемостью.

Изменения гемодинамики при преэклампсии могут носить различный характер. Cotton с соавт.[253] описали три варианта гемодинамики при преэклампсии:

- Гипердинамический тип кровообращения с высокими цифрами сердечного выброса, нормальным либо повышенным системным сосудистым сопротивлением (ОПС) и нормальными или слегка сниженными объемом циркулирующей крови и давлениями наполнения.
- Нормальный сердечный выброс, сниженные давления наполнения при высоком ОПС.
- Резко повышенное ОПС, сниженный объем циркулирующей крови и снижение функции левого желудочка.

На Рис. 69-14 проиллюстрированы указанные изменения гемодинамики у нелеченных беременных с преэклампсией. При преэклампсии увеличение мочевины происходит из-за снижения почечной экскреции и усиливает ишемию тканей и оксидативный стресс. Острая

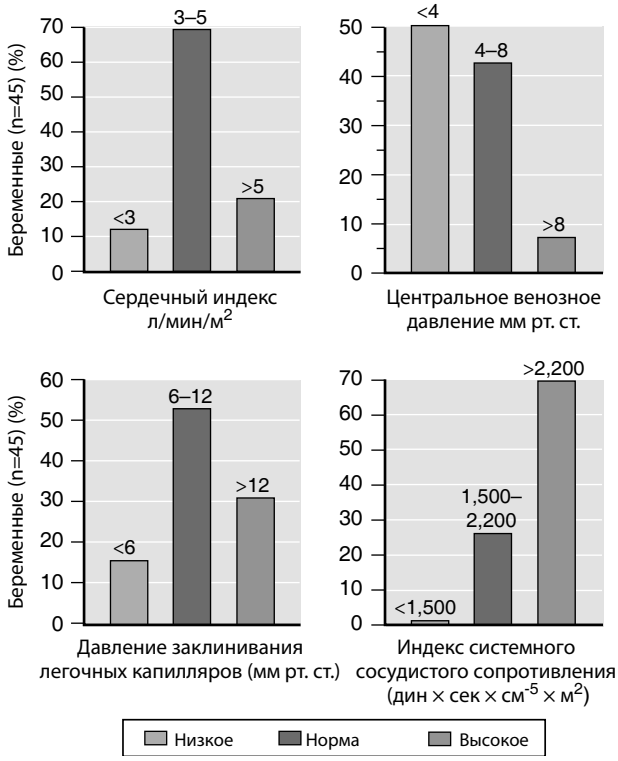


Рис. 69-14 Варианты гемодинамических изменений у 45 нелеченных беременных с тяжелой преэклампсией. *(Скопировано из Cotton DB, Lee W, Huhta JC, et al: Hemodynamic profi le of severe pregnancy induced hypertension. Am J Obstet Gynecol 158:523-529, 1988.)*

Табл. 69-9 Сравнение свойств гидралазина и лабеталола для лечения гипертензии

Препарат	Гидралазин	Лабеталол
Действие	Вазодилятатор	α- и β-блокатор (1:3)
Скорость наступления эффекта	Постепенный	Быстрый
Доза	5-10 *мг* в/в медленно	10-20 *мг* в/в медленно
Интервал	Повтор через 20 *мин*	Титровать до Наступления эффекта
Скорость инфузии	2 *мг/ч* до 20 *мг/ч*	20 *мг/ч* до макс. 160 *мг/ч*
Влияние на ЧСС	Компенсаторная тахикардия	Не влияет

почечная недостаточность развивается редко, но может возникать при HELLP-синдроме (гемолиз, повышение печеночных ферментов и тромбоцитопения) и при отслойке плаценты. Иногда возникает острая печеночная недостаточность, но, как правило, она является осложнением HELLP-синдрома. Крайне редким осложнением преэклампсии является разрыв печени. Высокие уровни мочевины, ЛДГ и аминотрансфераз могут свидетельствовать о тяжелом состоянии матери.

HELLP-синдром

Как уже говорилось, это состояние обусловлено гемолизом, повышением печеночных ферментов и тромбоцитопенией. Его тяжесть варьирует от умеренного самолимитирующего состояния до молниеносного процесса, приводящего к полиорганной недостаточности. Серьезные дебаты идут вокруг определения, частоты, этиологии и лечения этого синдрома. Беременные с HELLP-синдромом могут иметь клиническую картину и симптомы, ни один из которых сам по себе не будет являться диагностическим критерием этого состояния, каждый из которых может быть обнаружен у беременных с тяжелой преэклампсией/эклампсией без HELLP-синдрома.[254] Sibai, отмечая отсутствие консенсуса о диагностических критериях HELLP-синдрома, рекомендовал использовать следующие критерии: гемолиз (определяемый, как патологический мазок крови и высокий уровень билирубина), повышенные печеночные ферменты (определяемые, как уровень АСТ ≥ 70 *Е/л* и ЛДГ ≥ 600 *Е/л*) и низкий уровень тромбоцитов (< 100 000/*мм*^{3}).[255]

Без дополнительных расстройств коагуляции нарушений гемостаза не возникает, пока содержание тромбоцитов не упало до уровня 40 000/*мм*^{3}.[256] Скорость снижения количества тромбоцитов также весьма существенна для клинической оценки, и нейроаксиальные методы могут быть противопоказаны, если снижение происходит быстро. Количество тромбоцитов возвращается к норме в течение 72 *ч* после родов, но тромбоцитопения может сохраняться в течение длительного периода.

Если выставлен диагноз преэклампсия, то целью терапии является предотвращение и уменьшение развития дальнейших осложнений с учетом интересов матери и плода. Так как единственным действенным методом лечения является родоразрешение, поддержание гемодинамики матери и профилактика развития эклампсии являются ключом к благополучному родоразрешению в интересах матери и плода. В настоящее время международное сообщество признало, что магнезиальная терапия является методом выбора для профилактики эклампсии у беременных с преэклампсией, однако механизм ее благотворного действия остается предметом дискуссии. Несмотря на то, что магнезия в относительно высоких концентрациях является прямым релаксантом для гладкой мускулатуры, ее плазменные концентрации, эффективные для лечения преэклампсии, несущественно влияют на системное сосудистое сопротивление.[257]

Лечение

Основой лечения преэклампсии является контроль гемодинамики матери, профилактика судорожной готовности и своевременное родоразрешение. В качестве антигипертензивных средств чаще всего используются гидралазин и лабетолол (Табл. 69-9). Кроме того, используются нитроглицерин, мифидипин и эсмолол. Нитропруссид может использоваться крайне осторожно и недолго из-за угрозы токсического воздействия цианидов на плод.

Сульфат магния является препаратом выбора для контроля судорожной готовности и профилактики повторяющихся эклампитических припадков.[258,259] Результаты недавно опубликованного исследования Magpie еще раз продемонстрировали эффективность сульфата магния ($MgSO_4$) при профилактике судорог. Он снижает уровень судорожной готовности на более чем 50% без каких-либо побочных эффектов для матери.[260] Побочным благоприятным эффектом сульфата магния у некоторых беременных является вазодилятация со снижением ОПС и результирующим повышением сердечного выброса. Нагрузочная доза сульфата магния составляет 4 *г* внутривенно в течение 10 *мин*, а затем поддерживающая инфузия со скоростью 1 *г/ч*. При нарушениях функции почек доза сульфата магния подбирается индивидуально в зависимости от концентрации магния в сыворотке крови.

Сульфат магния обладает узким терапевтическим окном с уровнями содержания в сыворотке крови от 2 до 3% *ммоль/л*, в пределах которых его использование эффективно и безопасно. Уровни магния в крови должны контролироваться во избежание передозировки и появления симптомов токсичности (угнетение дыхание, снижение или исчезновение сухожильных рефлексов). При появлении симптомов передозировки для их купирования внутривенно медленно вводится 10 мл 10%-ного глюконата кальция.

Особенности анестезии

Анестезиологическое обеспечение беременных с преэклампсией включает в себя детальное обследование пациенток, оценку тяжести состояния и степени компенсации функций и систем организма, оценку дыхательных путей, водно-электролитного баланса и гемодинамики пациентки. Обследование должно включать развернутый анализ крови, функции почек, биохимический анализ крови, включая показатели печеночных ферментов. Рутинный скрининг коагуляционной способности отвергается всеми авторами[261], однако, при клинических проявлениях коагулопатии, должна быть выполнена развернутая коагулограмма. В любом случае, до принятия решения об использовании нейроаксиальных методов необходимо выяснить уровень тромбоцитов. Появление клиники ДВС-синдрома может потребовать трансфузии препаратов крови: эритроциты, тромбоциты, свежезамороженную плазму и криопреципитат. Наличие ДВС является противопоказанием для использования нейроаксиальных методов.

Преэклампсия ассоциируется с задержкой воды и натрия, однако при этом может наблюдаться гиповоле-

Табл. 69-10 Показатели гемодинамики (средние и интервалы) у беременных с преэклампсией и у пациенток контрольной группы

Показатель	Беременные с преэклампсией (n = 10)					Контрольн. группа (n = 4)
	Исходное	После восполнения объема	P	После вазодилятации	P†	
Диастолическое давление (*мм рт. ст.*)	106 (100-120)	102 (90-120)	NS	85 (75-100)	<0,01	77 (70-90)
Среднее артериальное давление (*мм рт. ст.*)	121 (113-136)	116 (103-136)	<0,02	102 (97-116)	<0,01	95 (93-106)
ЧСС (*уд/мин*)	100 (90-130)	81 (60-110)	<0,02	82 (70-100)	NS	84 (70-90)
Давление заклинивания легочных капилляров (*мм рт. ст.*)	3,3 (1-5)	8 (7-10)	<0,01	8 (7-9)	NS	9 (6-12)
Системное сосудистое сопротивление (*дин × с × см$^{-5}$*)	1943 (1480-2580)	1284 (1073-1600)	<0,01	947 (782-1028)	<0,01	886 (805-1021)
Сердечный индекс (*л/мин/м^2*)	2,75 (1,97-3,33)	3,77 (3,26-4,05)	<0,01	4,40 (3,94-5,00)	<0,01	4,53 (3,96-4,97)

NS – статистически недостоверно (критерий Уилкоксона для связных выборок)
– По сравнению с исходными значениями
† – По сравнению со значениями после коррекции гиповолемии

Из Groenendijk R, Trimbos MJ, Wallenberg HCS: Hemodynamic measurements in pre-eclampsia: Preliminary observations. Am J Obstet Gynecol 150:232, 1984

мия, вследствие перераспределения жидкости и протеинов в интерстициальное пространство. Возникает обратная зависимость между объемом циркулирующей жидкости и тяжестью гипертензии. Пациентки с резко выраженной гипертензией могут иметь отрицательное ЦВД (Рис. 69-15).

Тщательное восполнение внутрисосудистого объема жидкости у беременной улучшает перфузию тканей. Как показано в Табл. 69-10, введение жидкостей приводит к значительному подъему давления заклинивания легочных капилляров и сердечного индекса, а также к снижению ОПС и ЧСС беременной. В условиях резкой гипертензии ЦВД не является достоверным показателем уровня преднагрузки правых отделов сердца.

Целесообразность применения легочных артериальных катетеров у беременных является предметом дискуссии, и сведения об использовании их в акушерстве скудны. В 1997 г. Согласительная комиссия по легочным артериальным катетерам не рекомендовала их рутинное использование при лечении преэклампсии, вследствие отсутствия оснований их необходимости.[262] Тем не менее, ретроспективное исследование эффективности и безопасности применения этих катетеров при лечении преэклампсии и эклампсии продемонстрировало субъективные преимущества их использования в 93% случаев. Осложнения их использования наблюдались в 4% случаев. Наиболее частыми показаниями для их установки были почечная недостаточность (53%), отек легких (30%) и эклампсия (17%).[263]

Применение эпидуральной аналгезии в родах у беременных с преэклампсией дает возможность постепенного наступления симпатического блока, что стабилизирует гемодинамику беременной и предотвращает депрессию новорожденного. Уменьшение сосудистого спазма и гипертензии улучшает маточно-плацентарный кровоток. Нейроаксиальные методы снижают риск осложнений со стороны дыхательных путей и исключают гемодинамические реакции на интубацию трахеи. Ramanathan и соавт. сообщили о применении КСЭА в родах у 39 рожениц с тяжелой преэклампсией, с использованием 1,25 *мг* бупивакаина и 25 *мкг* фентанила. Все пациентки отмечали адекватный уровень обезболивания, при этом максимальный подъем среднего артериального давления составил 16% от исходного.

Не было обнаружено зависимости между уровнем среднего артериального давления и значениями pH пуповинной крови новорожденного в момент рождения.[264] Данные исследований опровергают мнения некоторых авторов о необоснованности рутинного применения нейроаксиальных методов обезболивания у рожениц с тяжелой преэклампсией.[265] В докладе Рабочей группы по высокому давлению у беременных Национальной программы по изучению высокого кровяного давления Национального института сердца, легких и крови утверждается следующее:

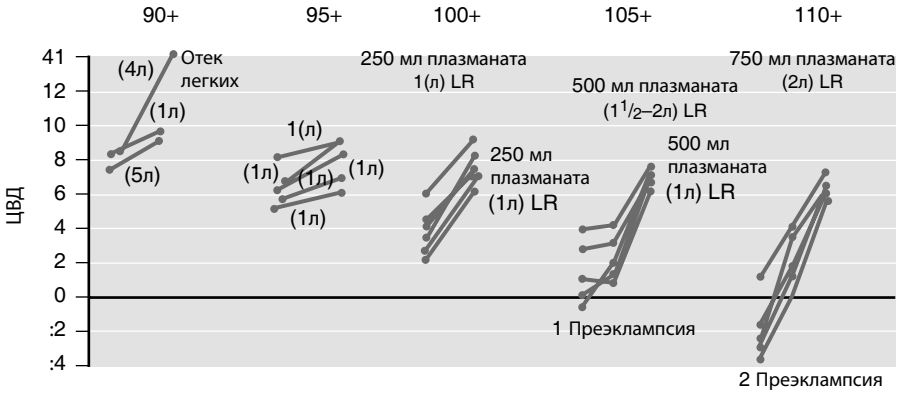


Рис. 69-15 Исходные уровни центрального венозного давления (ЦВД) (три и более значений диастолического давления у матери) и объем внутрисосудистого замещения, необходимый для достижения уровня ЦВД 6-8 *см вод. ст.*, у женщин с преэклампсией, разделенных на пять групп в зависимости от тяжести течения заболевания (по уровню диастолического давления). LR – раствор Рингера-лактат. *(Скопировано из Joyce TH III, Debnath KS, Baker EA: Preeclampsia: Relationship of CVP and epidural analgesia. Anesthesiology 51 [Suppl] :294, 1979.)*

«Нейроаксиальные (эпидуральные, спинальные, комбинированные спинально-эпидуральные) методики обладают рядом достоинств при обезболивании родов и могут с успехом и безопасно использоваться у рожениц с преэклампсией. Инфузия низкоконцентрированных растворов местных анестетиков с добавлением опиоидов обеспечивает адекватный сенсорный блок без проявления моторного компонента или же без клинически значимой симпатэктомии. В то же время, когда эти методики используются для обезболивания операции кесарева сечения, существует вероятность возникновения избыточного симпатолизиса с выраженной гипотензией, которая может привести к снижению сердечного выброса и дальнейшему снижению маточно-плацентарного кровотока.

Это чаще происходит в случае спинальной анестезии, которая некоторыми экспертами считается противопоказанной при тяжелой преэклампсии, а некоторыми экспертами приемлемой. Последний ретроспективный анализ тем не менее установил, что спинальная анестезия безопасна при кесаревом сечении у рожениц с тяжелой преэклампсией потому, что уровень снижения артериального давления у роженицы одинаков как при спинальной, так и при эпидуральной анестезии.[266] Результаты новых проспективных исследований подтверждают безопасность использования спинальной анестезии, так как демонстрируют меньший уровень снижения давления во время спинальной анестезии при кесаревом сечении у рожениц с тяжелой преэклампсией, чем у женщин с нормально протекающей беременностью.[267,268]

Частота возникновения гипотензии может быть снижена тщательным соблюдением техники выполнения анестезии и своевременным возмещением объема жидкости. Неслепое исследование 80 беременных с тяжелой преэклампсией, случайно распределенных на 3 группы и получивших эпидуральную, КСЭА и общую анестезию, выявило одинаковую безопасность этих методов.[269] Во время общей анестезии резкая гипертензия может возникать в момент ларингоскопии, интубации трахеи, в момент извлечения плода и экстубации трахеи.

Эти гемодинамические реакции могут быть предотвращены профилактическим назначением гидралазина, нитроглицерина или лабеталола. Ремифентанил также используется для предотвращения этих прессорных реакций у рожениц с преэклампсией при операциях кесарева сечения под общей анестезией.[270]

Отек верхних дыхательных путей, наблюдающийся у беременных с преэклампсией, может увеличивать риск возникновения «трудных дыхательных путей» и вызывать сложности при вентиляции и интубации трахеи. При выборе метода анестезии у беременных с тяжелой преэклампсией необходимо сравнительно сравнить возможный риск трудной интубации при общей анестезии с риском тяжелой гипотензии при регионарных методах.

Несмотря на то, что регионарные методики становятся методом выбора аналгезии в родах и анестезии при операции кесарева сечения у беременных с тяжелой преэклампсией, они могут быть относительно противопоказаны в условиях коагулопатии. Беременные с тяжелой преэклампсией нуждаются в как можно более ранней консультации анестезиолога.[271]»

При проведении общей анестезии у беременных с преэклампсией, получавших магнезиальную терапию, необходимо помнить, что действие миорелаксантов, в частности сукцинилхолина, может быть более выражено. На фоне магнезиальной терапии повышенная чувствительность отмечается также и к недеполяризующим миорелаксантам. Сульфат магния обладает к тому же способностью притуплять ответ на вазоконстрикторы и подавлять выброс катехоламинов после симпатической стимуляции.

Ожирение (см. также Гл. 64)

На сегодняшний день ожирение превратилось в постоянно нарастающую социальную проблему. Статистические данные указывают на высокую распространенность в США среди небеременных женщин детородного возраста избыточной массы тела и морбидного ожирения – 28,9% и 8%, соответственно.[272] И в документах Американского колледжа акушеров и гинекологов (ACOG), и докладах Конфиденциальных расследований материнской смертности (CEMD) подчеркивается, что ожирение является дополнительным фактором риска при анестезии.[247,273]

Ожирение ассоциируется с такими заболеваниями, как диабет, гипертоническая болезнь и обструктивное сонное апноэ. Пациенты с избыточной массой тела относятся к группе высокого риска развития гестационного диабета, преэклампсии, тромбоэмболических осложнений и раневой инфекции. Ожирение – независимый фактор риска перехода на кесарево сечение, проблем у новорожденного, а также анестезиолого-операционного риска. Значительные физиологические изменения, сопровождающие беременность, такие как снижение ФОЕ легких, повышение гастроинтестинального рефлюкса и более выраженная аортокавальная компрессия, будут иметь важное значение во время анестезии. К другим проблемам ожирения относятся затрудненный периферический венозный доступ, мониторинг артериального давления, положение роженицы на столе, высокий риск перехода на кесарево сечение и повышенная вероятность послеродовых кровотечений.

При производстве регионарных методов анестезии могут возникнуть трудности с определением анатомических ориентиров, при этом могут понадобиться спинальные и эпидуральные иглы большей длины. Клинические рекомендации ACOG указывают на необходимость ранней установки нейроаксиальных катетеров у беременных с ожирением, с многоплодной беременностью и трудными дыхательными путями еще до возникновения потребности в обезболивании.[273] Наличие «работоспособного» катетера потенциально может снизить риск анестезиологических и перинатальных осложнений, связанных с регионарной и общей анестезией в экстренной ситуации. Многие акушерские анестезиологи у беременных с ожирением предпочитают проводить продленную спинальную аналгезию/анестезию. Эти методики позволяют обеспечить большую предсказуемость и надежность, а титрование дозы позволяет одновременно контролировать и высоту, и распространенность блока. У беременных с ожирением частота ППГБ значительно ниже, чем обычно.[274] Возможно, частично это происходит за счет увеличенного пласта абдоминальной стенки, работающей в качестве абдоминального пластыря, увеличивающей внутрибрюшное давление и, таким образом, снижающей утечку спинномозговой жидкости через дефект твердой мозговой оболочки.

Многие анестезиологи используют у беременных с ожирением малые дозы местных анестетиков, опасаясь непредсказуемого и расширенного его распространения с возможным развитием высокого спинального блока. Раци-

ональность снижения доз местных анестетиков у беременных с ожирением оправдывается и снижением у них общего объема спинномозговой жидкости за счет повышенного внутрибрюшного давления и вызванной этим малой дилюцией препарата. Hogan и соавт. описал снижение общего объема спинномозговой жидкости у лиц с высоким индексом массы тела.[275] С учетом этого у беременных с ожирением методика КСЭА, возможно, более приемлема, нежели традиционная спинальная анестезия. КСЭА позволила бы снизить дозы местных анестетиков, потери качества спинального блока, обеспечивая управляемость и поддержание блока с помощью эпидурального катетера.

Общая анестезия в акушерстве ассоциируется с высоким уровнем осложнений, включая летальные,[203,247] благодаря высокой скорости десатурации, значительному риску регургитации, трудности поддержания масочной вентиляции и интубации трахеи, сложностям ИВЛ, позиционирования пациентки и непредвиденной длительности вмешательства.

При работе с беременными, страдающими ожирением, крайне важен эффективный мультидисциплинарный подход, с налаженным командным взаимодействием между акушерами и анестезиологами. Ранняя оценка ситуации анестезиологом и разумное планирование ведения родов у беременных с ожирением могут в значительной степени снизить осложнения анестезии.

Акушерские кровотечения

Большинство родильниц без последствий переносят обычную кровопотерю в родах, но в некоторых случаях может возникнуть массивная кровопотеря, приводящая к осложнениям как у матери так и у плода и новорожденного.

Наиболее частыми причинами кровотечений в III триместре являются отслойка плаценты, предлежание плаценты и разрыв матки. Причинами послеродовых кровотечений, осложняющих примерно 10% родов, являются гипотония и атония матки, задержка частей плаценты, плотное прикрепление и вращение плаценты или выворот матки.

Отслойка плаценты

Отслойка плаценты, частичное или полное отделение плаценты до момента рождения плода встречается в 1,3%-1,6% случаев. Различные варианты отслойки плаценты показаны на Рис. 69-16. Факторами риска преждевременной отслойки плаценты являются хроническая и возникшая при беременности гипертензия, преэклампсия, употребление наркотиков (кокаин), алкоголизм, курение, а также имевшие место в прошлом отслойки плаценты.

Симптомами начала отслойки плаценты может быть кровотечение из влагалища, а также болезненность матки. Как показано на Рис. 69-16, значительное количество крови может скапливаться за плацентой (ретроплацентарная гематома), поэтому общий объем кровопотери может быть недооценен.

Отслойка плаценты может быть краевой, частичной и полной, в зависимости от локализации и площади отслойки. Отслойка плаценты сопровождается развитием ДВС-синдрома, при этом частота его возникновения достигает 30% при значительных отслойках плаценты, сопровождающихся гибелью плода.[276] Акушерская тактика зависит от интенсивности кровотечения и состояния плода. В этих случаях сразу в момент поступления в стационар необходимо наладить надежный венозный доступ катетером крупного диаметра и взять анализ крови на гематокрит, групповую принадлежность и гемостазиограмму.

Лечение сопутствующего ДВС-синдрома включает родоразрешение, осмотр плаценты, восстановление объема циркулирующей жидкости и форменных элементов крови (при показаниях) у матери, коррекцию гемокоагуляции с помощью компонентов крови. Несмотря на скудность рандомизированных контролируемых исследований использования рекомбинантного VIIa фактора при массивных акушерских кровотечениях, опубликованные в литературе данные свидетельствуют о возрастающем количестве успешных применений этого препарата в лечении как массивных акушерских кровотечений, так и коагулопатий, связанных с амниотической эмболией.[277]

Современные европейские клинические рекомендации подчеркивают необходимость принятия всех обычных мер для остановки кровотечения, включая назначения традиционных препаратов крови и средств, влияющих на коагуляцию. Рекомбинантный VIIa фактор не должен заменять эти методы лечения и может применяться в качестве дополнительной меры при массивных продолжающихся кровотечениях.[278]

В случае необходимости моментального родоразрешения, методом выбора анестезии может быть общая анестезия, особенно у беременных с нестабильной гемодинамикой и нарушениями коагуляции. Для контроля эффективности инфузионно-трансфузионной терапии целесообразно проведение мониторинга артериального давления прямым инвазивным методом и измерение ЦВД в центральном венозном катетере.

Предлежание плаценты

Предлежание плаценты происходит в том случае, когда имплантация плаценты происходит в нижней части матки и плацента частично или полностью перекрывает вход во внутренний зев шейки матки. Полное предлежание плаценты наблюдается примерно у 0,6% беременных. Оно может быть расценено как *полное,* когда плацента полностью закрывает внутренний маточный зев, *частичное*, в случае, когда плацента частично перекрывает вход в цервикальный канал, и *краевое,* если плацента находится в непосредственной близости от внутреннего зева (Рис. 69-17).

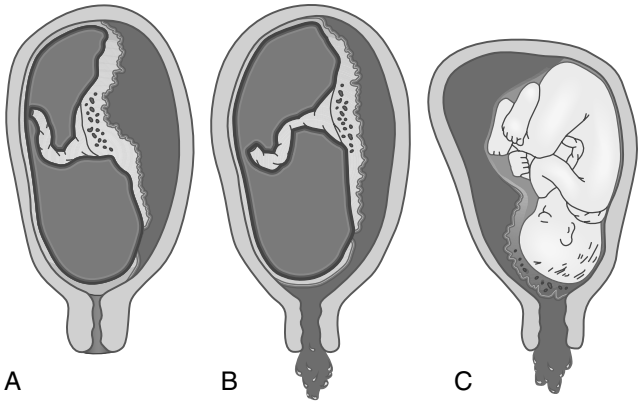


Рис. 69-16 Степени отслойки плаценты. **A,** скрытое кровотечение. **B,** наружное кровотечение. **C**, полная отслойка плаценты. *(Скопировано из Bonica JJ, Johnson WL: Placenta previa, abruption placentae or rupture of the uterus. In Bonica JJ [ed] : Principles and Practice of Obstetric Analgesia and Anesthesia, vol 2, 1st ed. Philadelphia, FA Davis, 1969, p 1164.)*

Это явление чаще встречается у повторнородящих и при наличии в анамнезе кесарева сечения. Как правило, кровотечения в III триместре при предлежании плаценты не сопровождаются болевыми ощущениями. Кровотечение может самостоятельно прекратиться, в этом случае рекомендуются консервативные способы лечения. Если же кровотечение носит стойкий характер, необходимо принять меры по стабилизации состояния матери и, возможно, ее родоразрешению.

Приращение плаценты

В некоторых случаях прикрепление плаценты к имплантационной площадке происходит без образования децидуального слоя, когда плацента прорастает в миометрий. Это состояние носит название *приращение плаценты* и может вызывать жизнеугрожающие последствия. На Рис. 69-18 проиллюстрирована классификация приращения плаценты в зависимости от степени прорастания в миометрий. *Неполное вращение плаценты (placenta increta)* возникает в случае, когда плацента частично врастает в миометрий. Состояние, именуемое *истинным вращением плаценты (placenta percreta)*, – это прорастание плацентой всей толщи миометрия с возможной пенетрацией окружающих тканей. Беременные с одним и более кесаревым сечением в анамнезе имеют повышенный риск возникновения приращения плаценты, как показано на Рис. 69-19. С появлением ультразвукового исследования появилась возможность антенатальной диагностики приращения и врастания плаценты.[279]

Патологическая инвазия трофобласта может быть также выявлена и оценена с помощью магнито-резонансной томографии (МРТ).[280] Если это состояние диагностировано указанными методами, то следует рассмотреть вопрос о возможности артериальной эмболизации под УЗ контролем для уменьшения кровотечения при выполнении гистрэктомии после кесарева сечения.[281,282] Существуют разногласия по вопросу использования интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов при кесаревом сечении, однако объем кровопотери может быть столь велик, что польза от применения метода может перевесить риск амниотической контаминации материнского кровотока. В двух сообщениях в литературе указаны случаи успешного применения этого метода при гистерэктомии после кесарева сечения.[283] Эта же методика может быть применена у членов секты Свидетелей Иеговы, которые не приемлют гемотрансфузии.

Оптимальная анестезиологическая тактика при гистрэктомии после кесарева сечения зависит от многих факторов, включая стабильность состояния пациентки, квалификацию анестезиолога, доступность вспомогательных служб и пожелания пациентки. В ранних сообщениях Chestnut и Redick у 7 из 25 рожениц при гистрэктомии после кесарева сечения потребовалось применение общей анестезии. Причинами являлись: «дискомфорт пациентки» и «неадекватные условия выполнения операции»[284] Последующее проспективное мульти-центровое исследование, посвященное этому вопросу, установило, что продленная эпидуральная анестезия может с успехом и безопасно использоваться во многих случаях планового кесарева сечения с гистрэктомией.[285] Вследствие постоянно присутствующей вероятности вынужденного перехода на общую анестезию, некоторые анестезиологи предпочитают сразу начинать общую анестезию при кесаревом сечении с гистрэктомией у рожениц с приращением плаценты. Время извлечения эпидурального катетера определяется индивидуально и должно выбираться с учетом показателей гемокоагуляции и с предосторожностями в случае наличия ДВС-синдрома[286].

Vasa previa

Vasa previa (VP) – это необычное положение плаценты, сопряженное с высоким уровнем перинатальной смертности.[287] Это состояние, характеризующееся наличием сосудов, имеющих связь с плодово-плацентарным кровотоком, проходящих свободно во внеплацентарных плодных оболочках, расположенных между предлежащей частью плода и внутренним зевом. Эти сосуды плохо фиксированы и очень подвержены травматизации в процессе родов. Подозрение на VP обычно возникает при кровотечении, начавшемся сразу после разрыва плодовых оболочек и сопровождающемся нарушениями ритма ЧСС плода.

Кровотечение при VP – это по сути кровотечение плода, а не матери. Совсем небольшая на глаз кровопотеря может сопровождаться драматическими последствиями для плода, если не будет вовремя распознана, и не будет немедленно предпринято экстренное кесарево сечение.[288] Учитывая, что эта ситуация действительно требует немедленных действий, для обезболивания должна быть выбрана наиболее быстрая методика анестезии кесарева

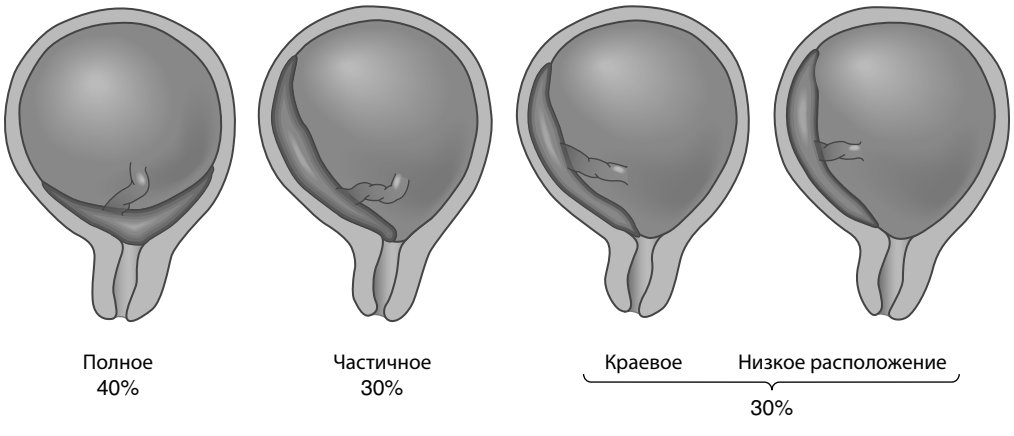


Рис. 69-17 Варианты предлежания плаценты. *(Скопировано из Suresh MS, Belfort MA: Antepartum hemorrhage. In Datta S [ed] : Anesthetic and Obstetric Management of High Risk Pregnancy, 2nd ed. St. Louis, CV Mosby, 1996, p 93. Illustration copyright 1995. Baylor College of Medicine.)*

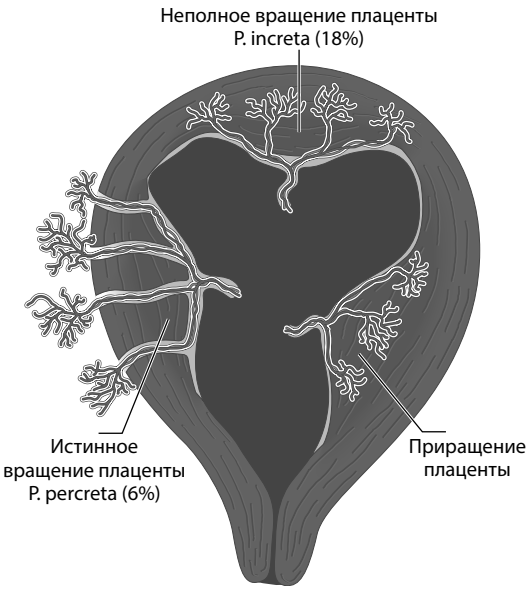


Рис. 69-18 Классификация прикрепления плаценты – плотное, неполное вращение, истинное вращение. *(Из Birnbach DJ, Gatt SP, Datta S [eds] : Textbook of Obstetric Anesthesia. New York, Churchill Livingstone, 2000, p 406. Оригинал в Kamani AAS, Gambling DR, Christilaw J, et al: Anesthetic management of patients with placenta accreta. Can J Anaesth 34:613, 1987. Данные из Miller DA, Chollet JA, Goodwin TM: Clinical risk factors for placenta previaplacenta accreta. Am J Obstet Gynecol 177:210, 1997.)*

сечения. Для подавляющего большинства рожениц (и анестезиологов тоже) это должна быть общая анестезия.

Послеродовые кровотечения

До сих пор во всем мире послеродовые кровотечения вносят самый большой вклад в структуру материнской смертности. Причины послеродовых кровотечений могут быть подразделены на маточные и нематочные. Наиболее частыми из маточных причин являются гипотония матки и остатки плацентарной ткани. К другим внутриматочным причинам относятся разрыв и выворот матки. К нематочным причинам относятся вагинальные кровотечения гематомы малого таза и коагулопатии у матери.

Гипотония матки

Гипотония матки является наиболее частой причиной послеродовых кровотечений. Суть ее – в недостаточно эффективном сокращении маточной мускулатуры в послеродовом периоде. К факторам риска относятся затянувшиеся роды, перерастяжение матки (крупный плод, многоплодная беременность), внутриутробная инфекция, неоднократные повторные роды назначения утеролитиков (галогеносодержащих анестетиков, β-симпатомиметиков и сульфата магния. Лечение заключается во введении окситоцина, с учетом, что болюсное его введение может спровоцировать гипотонию, более предпочтительно использовать инфузионное введение.[289]

Можно также использовать 15-метил аналог простагландина $F_{2\alpha}$ – Карбопроста трометамин (Гемабат), являющийся потенциальным утеротоником. Побочные эффекты включают тошноту, рвоту и бронхоспазм. Препарат может быть введен как внутримышечно анестезиологом, так и непосредственно в матку акушером.[290] Кроме того, традиционно внутримышечно вводятся производные спорыньи (эргоновин и метилэргоновин), также являющиеся потенциальными утеротониками. Их побочным эффектом является повышение давления, поэтому у беременных с выраженной гипертензией эти препараты применять не следует. Сдавливающие хирургические швы на матку (швы по Линчу), важная составляющая в лечении послеродовых кровотечений, связанных с гипотонией матки, могут позволить избежать гистрэктомии.[291]

Другие осложнения

Выпадение петель пуповины

Выпадение петель пуповины является редким осложнением и возникает всего в 0,4% случаев в головном предлежании при доношенной беременности. Патологические предлежания, такие как тазовое предлежание и поперечное предлежание, встречаются до 6% и более чем в 20% случаев соответственно и представляют опасную клиническую ситуацию. Этот диагноз может быть заподозрен в случае резкого внезапного снижения ЧСС плода, особенно во время разрыва плодных оболочек у пациентки с известным патологическим предлежанием плода или с многоводием. Диагноз подтверждается при пальпации петель пуповины во время влагалищного исследования, при этом может возникать брадикардия у плода. Лечение состоит в ручном вправлении петель пуповины и профилактике сдавления пуповины предлежащей частью плода тазовыми костями. Должно быть предпринято немедленное кесарево сечение. Регионарную анестезию можно применять в том случае, если эпидуральный катетер уже установлен. Спинальная анестезия в положении на боку должна

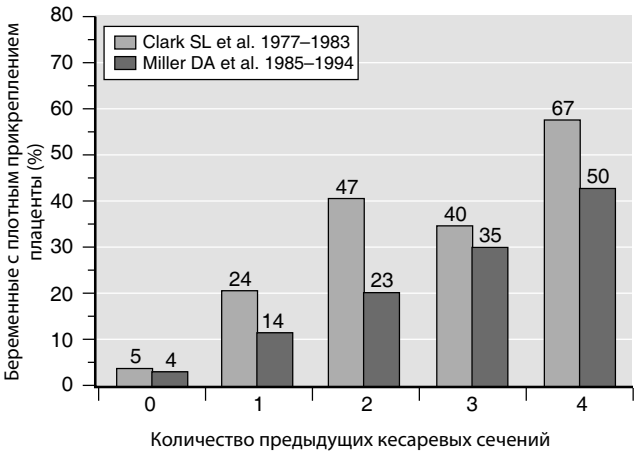


Рис. 69-19 Взаимосвязь между количеством предыдущих кесаревых сечений и частотой плотного прикрепления плаценты. *(По данным Clark SL, Koonings PP, Phelan JP, et al: Placenta previa/accreta and prior cesarean section. Obstet Gynecol 66:89, 1985; а также Miller DA, Chollet JA, Goodwin TM: Clinical risk factors for placenta previa-placenta accreta. Am J Obstet Gynecol 177:210, 1997.)*

выполняться очень быстро. В случае возникновении симптомов страдания плода чаще всего прибегают к общей анестезии.

Многоплодная беременность

Частота многоплодной беременности возрастает в связи с увеличением частоты использования вспомогательных репродуктивных технологий. Параллельно значительно возрастает частота многоплодных беременностей у женщин старшего возраста. У этих пациенток отмечается высокий уровень перинатальной материнской заболеваемости и смертности. Многоплодные беременности у этих женщин ассоциируются с высокой частотой преждевременных родов, патологического предлежания плода, преэклампсии, выпадения петель пуповины, необходимости оперативного родоразрешения, гипотонии матки и послеродовых кровотечений. Многие физиологические изменения, возникающие в организме матери во время беременности, у этих женщин более выражены, что имеет большое значение для анестезиологов. У этих пациенток значительно снижена ФОЕ легких за счет большего размера матки, что является причиной быстрого наступления гипоксемии при апноэ и гиповентиляции. К тому же, аортокавальная компрессия носит более выраженный характер вследствие большего веса и размера матки. Развитие гипотонии матки и послеродового кровотечения также встречается чаще при многоплодной беременности.

В зависимости от предлежания плодов двойня может родиться и естественным путем, но большинство акушеров предпочитают, чтобы первый плод находился в головном предлежании. Если второй плод находится не в головном предлежании, акушеры предпримут либо наружный поворот, либо экстракцию за тазовый конец, либо кесарево сечение. Эпидуральная аналгезия весьма полезна в этих ситуациях и, с одной стороны, обеспечивает достаточный уровень аналгезии, а с другой – может быть быстро превращена в анестезию для кесарева сечения.

Разрыв матки

Разрыва матки является жизнеугрожающим осложнением, частота которого в настоящее время увеличивается. Разрыв может произойти по рубцу на матке либо явиться результатом ручных манипуляций с маткой, травмы или слишком агрессивного использования окситоцина. Для сведения: частота разрывов матки при повторных родах после кесарева сечения выше, чем ранее предполагалось, и составляет примерно 1%.[292] В этих случаях разрывов матки частота тяжелой материнской и перинатальной заболеваемости или смертности составляет от 10% до 20%. На основании этого наблюдения ACOG рекомендует, чтобы при попытке естественных родов после кесарева сечения их вел врач, способный оценить роды и произвести при необходимости немедленное кесарево сечение. Рекомендации ACOG также диктуют обязательность присутствия анестезиолога.[293] Анестезиолог, присутствующий на таких родах, должен иметь настороженность в отношении симптомов разрыва матки. Симптоматика может быть неспецифической, но практически всегда будет возникать брадикардия плода. Кроме того, может наблюдаться гипотония у матери параллельно с потерей тонуса матки по данным мониторного наблюдения. Лечение включает немедленную лапаротомию в условиях общей анестезии.

Выворот матки

Выворот матки является редкой причиной послеродовых кровотечений, при котором дно матки выворачивается через шейку во влагалище[294]. При этом еще до значительной кровопотери возникает гипотензия. Лечение выворота матки должно включать инфузионную терапию матери и возвращение матки в нормальное положение. Для этого может потребоваться релаксация маточной мускулатуры, для чего используется β-симпатомиметики, сульфат магния и нитроглицерин. Выбор препарата может зависеть от степени стабильности материнской гемодинамики. Например, в случае выраженной гипотонии у матери применение сульфата магния будет более оправдано, нежели нитроглицерина. В случае, если попытка вправления матки окажется безуспешной, должна быть проведена быстрая последовательная индукция с выполнением приема Селлика и интубацией трахеи. Использование парообразующих анестетиков также будет способствовать релаксации матки, что поможет акушерам выполнить свою задачу.

Анестезия для неакушерских операций во время беременности

Статистически в США примерно 2% беременных женщин ежегодно подвергаются неакушерским операциям. Большинство этих вмешательств не являются плановыми и в некоторых случаях предпринимаются по жизненным показаниям. Подобные ситуации представляют большую сложность, как для анестезиолога, так и для хирурга. При выборе анестетика необходимо учитывать факторы риска у матери вследствие физиологических и анатомических изменений при беременности, тератогенный потенциал препаратов для анестезии, поддержание адекватного маточно-плацентарного кровотока, а также прямое и непрямое влияние на плод препаратов, вводимых в организм матери. Хирургическое лечение таких пациенток тоже является значительно более сложным, нежели вне беременности. Диагностика хирургической патологии живота также осложняется анатомическим смещением внутренних органов беременной маткой. Напряжение передней брюшной стенки и высокий лейкоцитоз часто бывают нормальными явлениями при беременности.

Обзор сводных данных трех шведских архивов здравоохранения за 1973-1981 гг., выполненный Mazze и Kallen, уточнил типы и частоту хирургических вмешательств в течение каждого из триместров.[295] Наиболее часто выполняемыми абдоминальными операциями явились аппендэктомия, холицистэктомия и хирургия придатков матки (Табл. 69-11). К другим менее частым, но более сложным ситуациям относились лапароскопические и нейрохирургические вмешательства, кардиохирургические операции, требовавшие кардиопульмонального мониторинга, и крайне редко хирургия плода. Специфическими рисками для матери и плода во время хирургических вмешательств являются: выкидыш, асфиксия плода, преждевременные роды, преждевременное излитие околоплодных вод, потенциальные трудности при интубации и тромбоэмболические осложнения. В то же время операции, связанные с акушерскими показаниями, являются более рискованными в отношении перинатальной смертности.

Травма (также см. Гл. 72)

Ранение вследствие травм возникает примерно у 6-7% беременных и, наверное, является главной неакушерской причиной материнской смертности. Мотоциклетные аварии являются самой частой причиной травм, затем следует домашнее насилие и в меньшей степени падения. По сравнению с небеременными женщинами травмы живота во время беременности встречаются чаще, чем травмы головы.[296]

Для сохранения беременности наиболее важны быстрая оценка ситуации, стабилизация гемодинамики матери и лечение травмы. Важно помнить, что анатомические и физиологические изменения, сопровождающие беременность, могут быть причиной недооценки клиницистом истинного уровня гиповолемии. Например, шок у беременной женщины может не иметь клинических проявлений до того момента, пока кровопотеря не составит 25-30% ОЦК. К этому моменту плод может уже быть в опасности. При геморрагическом шоке материнская кровь шунтируется в обход матки для сохранения перфузии жизненно важных органов матери за счет плода. Таким образом, физиологический ответ вызывает гипоксию плода и даже его смерть.[297]

Вне зависимости от клинической ситуации необходимо провести предоперационную оценку состояния беременной, включая анатомию верхних дыхательных путей. Выбор регионарной или общей анестезии должен основываться на клиническом состоянии пациентки, типе предстоящего хирургического вмешательства, опытности анестезиолога и психологическом состоянии пациентки.

Профилактика аспирации должна назначаться всем пациенткам после 14 недель беременности, т.к. физиологические изменения нижнего пищеводного сфинктера увеличивают риск аспирации. Блокатор H_2-рецепторов должен быть назначен по возможности за час до предстоящего хирургического вмешательства, а антациды, не содержащие твердых частиц, такие как цитрат натрия – непосредственно перед индукцией анестезии. Применение стимуляторов ЖКТ, таких как метоклопрамид (10 *мг* внутривенно), может также способствовать ускорению опорожнения желудка. Необходимо правильно расположить беременную на операционном столе, особенно в III триместре, во избежание развития аортокавальной компрессии беременной маткой. Правильное положение на столе можно придать, подкладывая валик под правый бок.

Крайне важен периоперационный мониторинг состояния плода, но это не всегда выполнимо, особенно при абдоминальных операциях. Внешний мониторинг сердечного ритма плода, как правило, возможен после 18-ой недели беременности. Влияет ли интраоперационный мониторинг сердечного ритма плода на результат лечения, остается неясным. В обзорах литературы ставится вопрос о необходимости мониторинга изменений сердечного ритма плода во время хирургических вмешательств вследствие малого его влияния на результат.[298] Тем не менее изменения сердечного ритма плода могут быть показателем изменений состояния матери еще до того, как они станут очевидными с помощью стандартного мониторинга. Поэтому подобные изменения должны настораживать и влечь за собой детальную оценку оксигенации матери, ее гемодинамику, кислотно-основное состояние и действия хирургической бригады, которые могут привести к нарушению маточно-плацентарного кровотока. Настоятельно рекомендуется документировать сердечный ритм плода до и после начала как регионарной, так и общей анестезии, а также после окончания операции. Решение о проведении мониторинга плода должно приниматься индивидуально и может быть основано на сроке беременности, типе хирургического вмешательства и возможности стационара.

Табл. 69-11 Наиболее частые виды хирургических вмешательств у беременных в различные триместры беременности

Типы хирургических вмешательств	1-й триместр (%)	2-й триместр (%)	3-й триместр (%)
Центральная нервная система	6,7	5,4	5,6
Оториноларингология	7,6	6,4	9,5
Абдоминальные	19,9	30,1	22,6
Генитоурология-гинекология	10,6	23,3	24,3
Лапароскопия	34,1	1,5	5,6
Ортопедия	8,9	9,3	13,7
Эндоскопия	3,6	11	8,6
Пластические	3,8	3,2	4,1

С изменениями из Mazze RL, Kallen B: Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: A registry study of 5,405 cases. Am J Obstet Gynecol 161:1178-1185, 1989

Если необходима общая анестезия у беременных женщин после 14-16-ой недели, нужно провести быструю последовательную индукцию с адекватной преоксигенацией, выполнением приема Селлика и интубацией трахеи для минимизации риска аспирации. Применяемые лекарства должны выбираться с учетом их безопасности во время беременности. Эти препараты включают тиопентал, деполяризующие и недеполяризующие миорелаксанты, опиоиды (фентанил, морфин и меперидин), ингаляционные анестетики и смесь закиси азота с кислородом O_2/N_2O. $PaCO_2$ у матери должно поддерживаться в нормальных для беременности пределах (30 *мл рт. ст.*), поскольку гипервентиляция у матери может вызвать снижение маточно-плацентарного кровотока. Пациентку нельзя экстубировать до полного пробуждения, т.к. остается риск аспирации в конце операции. В послеоперационном периоде необходимо наблюдать за тонусом матки и при необходимости применять токолитики.

Было доказано, что НПВС нельзя применять после первого триместра беременности, т.к. некоторые из этих препаратов могут вести к сужению или полному закрытию артериального протока у плода в поздних сроках беременности.[299]

Остановка кровообращения у беременных

Остановка кровообращения во время беременности – крайне редкая ситуация с плохим прогнозом (см. Гл. 97). Почти 10% от общего числа материнских смертей, зарегистрированных в Соединенном Королевстве, явились результатом остановки кровообращения.[247] Работники здравоохранения должны быть знакомы с физиологическими изменениями при беременности, которые могут осложнить диагностику лечения остановки кровообращения у этой категории пациентов. Успешная реанимация матери требует немедленной и эффективной СРЛ с неко-

торыми изменениями в основной и расширенной технике реанимации. После 20 недель гестации беременная матка может сдавливать нижнюю полую вену и препятствовать венозному возврату в положении беременной на спине. Эффект аортокавальной компрессии должен быть минимизирован сдвигом руками беременной матки в сторону либо внедрением валика под правый бок.

Изменение в базовой технике реанимации

Постоянное надавливание на щитовидный хрящ должно применяться при вентиляции под положительным давлением у всех беременных пациенток, находящихся без сознания, с целью снижения риска регургитации. Так как органы брюшной полости и диафрагма смещены вверх беременной маткой, компрессии грудной клетки должны осуществляться выше, чем обычно – чуть выше середины грудины.

Дефибрилляция должна осуществляться в соответствии со стандартными клиническими рекомендациями. Нет данных о негативном влиянии дефибрилляции на сердечный ритм плода. Фетальный и материнский мониторы должны быть отсоединены перед нанесением любых электрических разрядов.

Изменения расширенной техники реанимации

Воздуховоды должны быть внедрены и фиксированы как можно раньше после остановки кровообращения для снижения риска регургитации (см. также Гл. 97). Верхние дыхательные пути могут быть очень отечны, поэтому следуют применять эндотрахиальные трубки меньшего размера (на 0,5-1 *мм* меньше).

У беременных пациенток гипоксемия наступает значительно быстрее, чем у небеременных женщин вследствие уменьшения ФОЕ легких и увеличения кислородных потребностей. Конечный объем вдохов, возможно, придется уменьшить из-за подъема диафрагмы.

В литературе существует нехватка информации в вопросе о применении лекарственных средств во время реанимации беременных. В подобных ситуациях рекомендуется применять стандартные лекарственные средства и дозировки.[300]

Дифференциальный диагноз

Врач должен отличить стандартные причины остановки кровообращения от тех, что характерны для беременности. Последние могут включать: амниотическую эмболию, массивную кровопотерю, осложнения преэклампсии, острые коронарные синдромы, разрыв аорты, массивные тромбоэмболии легочной артерии, ятрогенные лекарственные передозировки (например сульфат магния) и системную токсичность местных анестетиков. В случае передозировки сульфата магния внутривенное введение 1 *г* глюконата кальция является методом выбора. При остановке кровообращения вследствие системной токсичности местных анестетиков показана расширенная методика реанимационных мероприятий и введение 100 *мл* 20%-ной жировой эмульсии.[301]

Кесарево сечение на умирающей

Наибольшие шансы на выживание у плода создаются тогда, когда его извлечение происходит не позднее 5-ой мин. после остановки материнского кровообращения при сроке гестации свыше 24 недель. Поэтому решение о кесаревом сечении должно приниматься как можно раньше. Пока в матке находится плод, шансов на успешную реанимацию матери мало. Извлечение плода позволит восстановить венозный возврат и увеличить сердечный выброс. Кроме того, это позволит улучшить компляенс грудной клетки и вентиляцию легких матери.[302]

Лапароскопические вмешательства

Опубликованы сообщения о серии успешных диагностических и оперативных лапароскопических вмешательств, проведенных во время беременности (см. Гл. 68).[303] Ретроспективное исследование, сравнивающее лапароскопические и открытые вмешательства, проведенные в первые два триместра беременности, показало значительное снижение потребности в наркотических аналгетиках и уменьшение времени пребывания в стационаре.[304] Известные физиологические изменения при беременности могут иметь значение для анестезиологического обеспечения лапараскопических хирургических вмешательств. Механическая вентиляция легких у беременных пациенток может быть затруднена вследствие смещения диафрагмы вверх еще до абдоминальной инсуфляции. Капнография может быть использована для мониторинга вентиляции во время наложения капноперитонеума для снижения риска респираторного ацидоза, при этом $P_{ET}CO_2$ должно поддерживаться на уровне 32 *мм рт. ст.*[305] Длительность нахождения в положении Тренделенбурга также должна быть ограничена. Давление при капноперитонеуме должно быть ограничено уровнем 15 *мм рт. ст.*[306]

Аналгезия при классическом акушерском повороте

В последнее время акушеры вновь заинтересовались наружным акушерским поворотом (НАП) в попытке снизить частоту кесаревых сечений при тазовом предлежании плода. Последние опубликованные исследования продемонстрировали высокую успешность НАП в условиях эпидуральной анестезии или КСЭА по сравнению с прежними исследованиями.[307,308] Проведение КСЭА у матери создает хорошие условия для НАП; в отличие от прежних методов регионарной анестезии она уменьшает использование избыточной силы акушерами. В случае возникновения серьезных осложнений во время НАП наличие уже установленного эпидурального катетера обеспечивает проведение экстренного кесарева сечения и устраняет возникновение осложнений общей анестезии.

Хирургия плода

Достижения пренатальной диагностики совместно с использованием современных технологий (УЗ-диагностики, эхокардиографии плода, МРТ плода, амниоцентеза, забора пуповинной крови и анализа ворсин пуповины), а также развитие техники открытой хирургии плода в настоящее время позволили осуществлять лечение таких видов патологии плода, при которых без лечения происходили бы прогрессивные необратимые изменения с возможной внутриутробной гибелью плода[309]. Такие нарушения включают врожденные диафрагмальные грыжи, гидронефроз, фето-фетальный трансфузионный синдром и гидроторакс.

Очень важно, чтобы анестезиолог понимал суть патологии плода и хирургические подходы к его лечению,

т.к. именно они будут определять тип анестезии, в котором нуждается мать. Ключевыми моментами для анестезиолога должны быть безопасность матери, релаксация матки, неподвижность плода и анестезия. Интенсивный мониторинг маточной активности и использование токолитических препаратов (например, летучих анестетиков, тербуталина и нитроглицерина), как правило, необходимы для предотвращения преждевременных родов. В результате активной токолитической терапии в послеоперационном периоде у пациентки возрастает риск отека легких, поэтому пристальное внимание должно уделяться водно-электролитному балансу.

Литература

1. Maternal mortality—United States, 1982-1996. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 47:705-707, 1998.
2. Berg CJ, Atrash HK, Koonin LM, et al: Pregnancy-related mortality in the United States, 1987-1990. Am J Obstet Gynecol 88:161-167, 1996.
3. Panchal S, Arria AM, Labhsetwar SA: Maternal mortality during hospital admission for delivery: A retrospective analysis using a state-maintained database. Anesth Analg 93:134-141, 2001.
4. Anesthesia for emergency deliveries. ACOG Committee Opinion: Committee on Obstetrics, Maternal and Fetal Medicine. Int J Gynaecol Obstet 39:148, 1992.
5. Mabie WC, DiSessa TG, Crocker LG, et al: A longitudinal study of cardiac output in normal human pregnancy. Am J Obstet Gynecol 170:849, 1994.
6. Capeless EL, Clapp JR: Cardiovascular changes in the early stages of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 161:1439, 1989.
7. Duvekot JJ, Peeters LL: Maternal cardiovascular hemodynamic adaptation to pregnancy. Obstet Gynecol Surv 49(12 Suppl):S1, 1994.
8. Widerhorn J, Widerhorn AL, Rahimtoola SH, et al: WPW syndrome during pregnancy: Increased incidence of supraventricular arrhythmias. Am Heart J 123:796, 1992.
9. Lees MM, Taylor SH, Scott DB, et al: A study of cardiac output at rest throughout pregnancy. Am J Obstet Gynecol Br Commonw 74:319, 1967.
10. Ueland K, Novy MJ, Peterson EN, et al: Maternal cardiovascular dynamics. Part IV. The influence of gestational age on the maternal cardiovascular response to posture and exercise. Am J Obstet Gynecol 104:856, 1969.
11. Marx GF: Aortocaval compression; incidence and prevention. Bull NY Acad Med 50:443, 1974.
12. Cole PL, St. John Sutton M: Normal cardiopulmonary adjustments to pregnancy: Cardiovascular evaluation. Cardiovasc Clin 19:37, 1989.
13. Bhagwat AR, Engel PJ: Heart disease and pregnancy. Cardiol Clin 13:163, 1995.
14. Theunissen I, Parer J: Fluid and electrolytes in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 37:3-15, 1994.
15. Conklin KA: Maternal physiological adaptations during gestation, labor and the puerperium. Semin Anesth 10:221-234, 1991.
16. Sharma SK, Philip J, Wiley J: Thromboelastographic changes in healthy parturients and postpartum women. Anesth Analg 85:94, 1997.
17. Tygart SG, McRoyan DK, Spinnato JA, et al: Longitudinal studies of platelet indices during normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol 154:883-887, 1986.
18. Lottan M, Mashiach R, Namestnikov M: Hematologic diseases. *In* Birnbach DJ, Gatt SP, Datta S (eds): Textbook of Obstetric Anesthesia. New York, Churchill Livingstone, 2000, pp 586-596.
19. Ross A: Physiologic changes of pregnancy. *In* Birnbach DJ, Gatt SP, Datta S (eds): Textbook of Obstetric Anesthesia. New York, Churchill Livingstone, 2000, pp 31-45.
20. Wong CA, Loffredi M, Ganchiff JN, et al: Gastric emptying of water in term pregnancy. Anesthesiology 96:1395-1400, 2002.
21. Sandhar BK, Elliot RH, Windram I, et al: Peripartum changes in gastric emptying. Anaesthesia 47:196, 1992.
22. Holdsworth JD: Relationship between stomach contents and analgesia in labour. Br J Anaesth 50:1145, 1978.
23. Porter JS, Bonello E, Reynolds F: The influence of epidural administration of fentanyl infusion on gastric emptying in labour. Anaesthesia 52:1151, 1997.
24. Zimmerman DL, Breen TW, Frick G: Adding fentanyl 0.0002% to epidural bupivacaine 0.125% does not delay gastric emptying in laboring parturients. Anesth Analg 82:612-616, 1996.
25. Porter JS, Bonello E, Reynolds F: The influence of epidural administration of fentanyl infusion on gastric emptying in labour. Anaesthesia 52:1151, 1997.
26. Attia RR, Ebeid AM, Fischer JE, et al: Maternal fetal and placental gastrin concentrations. Anaesthesia 37:18, 1982.
27. Sibai BM, Frangieh A: Maternal adaptation to pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol 7:420, 1995.
28. Palatiniuk RJ, Schnider SM, Eger EI II: Pregnancy decreases the requirement for inhaled anesthetic agents. Anesthesiology 41:82-83, 1974.
29. Fagraeus L, Urban BJ, Bromage PR: Spread of epidural analgesia in early pregnancy. Anesthesiology 58:184, 1983.
30. Datta S, Migliozzi RP, Flanagan HL, et al: Chronically administered progesterone decreases halothane requirements in rabbits. Anesth Analg 68:46-50, 1989.
31. Gintzler AR: Endorphin-mediated increases in pain threshold during pregnancy. Science 210:193-195, 1980.
32. Sander HW, Kream RM, Gintzler AR: Spinal dynorphin involvement in the analgesia of pregnancy. Eur J Pharmacol 159:205-209, 1989.
33. Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM: Uteroplacental blood flow velocity time wave forms in normal and complicated pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 92:39-45, 1985.
34. McKinlay J, Lyons G: Obstetric neuraxial anaesthesia: Which pressor agents should we be using? Int J Obstet Anesth 11:77-152, 2002.
35. Skjölderbrand A, Eklund J, Johansson H, et al: Uteroplacental blood flow measured by placental scintigraphy during epidural anaesthesia for caeserean section. Acta Anaesthesiol Scand 34:79-84, 1990.
36. Robson SC, Boys RJ, Rodeck C, et al: Maternal and fetal haemodynamic effects of spinal and extradural anaesthesia for elective caeserean section. Br J Anaesth 68:54-59, 1992.
37. McGrath JM, Chestnut DH, Vincent RD, et al: Ephedrine remains the vasopressor of choice for treatment of hypotension during ritodrine infusion and epidural anesthesia. Anesthesiology 80:1073-1081, 1994.
38. Ramanathan S, Grant GJ: Vasopressor therapy for hypotension due to epidural anesthesia for cesarean section. Acta Anaesthesiol Scand 32:559-565, 1988.
39. Thomas DG, Robson SC, Redfern N, et al: Randomized trial of bolus phenylephrine or ephedrine for maintenance of arterial pressure during spinal anesthesia for cesarean section. Br J Anaesth 76:61-65, 1996.
40. Moran DH, Perillo M, La Porta RF, et al: Phenylephrine in the prevention of hypotension following spinal anesthesia for cesearean delivery. J Clin Anesth 3:301-305, 1991.
41. Mercier FJ, Riley ET, Frederickson WL, et al: Phenylephrine added to prophylactic ephedrine infusion during spinal anesthesia for elective cesarean section. Anesthesiology 95:668-674, 2001.
42. Burns SM, Cowan CM, Wilkes RG: Prevention and management of hypotension during spinal anaesthesia for elective caeserean section: A survey of practice. Anaesthesia 56:794-798, 2001.
43. Ralston DH, Schnider SM, deLorimar AA: Effects of equipotent ephedrine, metaraminol, mephentermine and methoxamine on uterine blood flow in the pregnant ewe. Anesthesiology 40:354-370, 1974.
44. James FM III, Greiss FC Jr, Kemp RA: An evaluation of vasopressor therapy for maternal hypotension during spinal anesthesia. Anesthesiology 33:25-34, 1970.
45. Lee A, Ngan Kee WD, Gin T: A quantitative, systematic review of randomized controlled trials of ephedrine versus phenylephrine for the management of hypotension during spinal hypotension. Anesth Analg 94:920-926, 2002.
46. Robson SC, Boys RJ, Rodeck D, Morgan B: Maternal and fetal haemodynamic effects of spinal and extradural anaesthesia for elective caesarean section. Br J Anaesth 68:54-59, 1992.
47. Reynolds F, Seed PT: Anaesthesia for caesarean section and neonatal acid-base status: A meta-analysis. Anaesthesia 60:636-653, 2005.
48. Ngan Kee WD, Khaw KS, Lee BB, et al: A dose-response study of prophylactic ephedrine for the prevention of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. Anesth Analg 90:1390-1395, 2000.
49. Clyburn P: Spinal anaesthesia for caesarean section: Time for re-appraisal? Anaesthesia 60:633-635, 2005.
50. Harrop–Griffiths W, Thomas DG: Ephedrine is the vasopressor of choice for obstetric regional anesthesia. Int J Obstet Anesth 11:275-281, 2002.
51. Vallejo MC, Ramanathan S: Should a-agonists be used as first line management of spinal hypotension? Int J Obstet Anesth 12:243-245, 2003.
52. Kingston HGG, Kendrick A, Sommer KM, et al: Binding of thiopental in neonatal serum. Anesthesiology 72:428, 1990.
53. Brown WU Jr, Bell GC, Alper MH: Acidosis, local anesthetics and the newborn. Obstet Gynecol 48:27-30, 1976.
54. Pang LM, Mellins RB: Neonatal cardiorespiratory physiology. Anesthesiology 43:171, 1975.
55. Finster M, Morishima HO, Mark LC, et al: Tissue thiopental concentrations in the fetus and newborn. Anesthesiology 336:155, 1972.
56. Thurlow JA, Kinsella SM: Intrauterine resuscitation: Active management of fetal distress. Int J Obstet Anesth 11:105-116, 2002.

57. Wilcourt RJ, King JC, Indyk L, et al: The relationship of fetal heart rate patterns to the transcutaneous Po_2. Am J Obstet Gynecol 140:760-769, 1981.
58. Thacker SB, Stroup DF: Continuous electronic heart monitoring for fetal assessment during labor. Cochrane Database Syst Rev 2:CD000063, 2000.
59. Leszczynska–Gorzelak B, Poniedzialek–Czajkowska E, Oleszczuk J: Fetal blood saturation during the 1st and 2nd stage of labor and its relation to the neonatal outcome. Gynecol Obstet Invest 54:159-163, 2002.
60. Seelbach–Gobel B, Heupel M, Kuhnert M, et al: The prediction of fetal acidosis by means of intrapartum pulse oximetry. Am J Obstet Gynecol 80:73-81, 1999.
61. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Committee opinion. Number 258. Fetal pulse oximetry. Obstet Gynecol 98:523-524, 2001.
62. East CE, Chan FY, Colditz PB, Begg LM: Fetal pulse oximetry for fetal assessment in labour. Cochrane Database Syst Rev 4:CD004075, 2007.
63. Mercier FT, Dounas M, Bouaziz H, et al: Intravenous nitroglycerin to relieve intrapartum fetal distress related to uterine hyperactivity: A prospective observed trial. Anesth Analg 84:1117-1120, 1997.
64. Albright GA, Forster RM: Does combined spinal-epidural analgesia with subarachnoid sufentanil increase the incidence of emergency cesarean delivery? Reg Anesth Pain Med 22:400-405, 1997.
65. Friedman EA: Labor: Clinical Evaluation and Management. East Norwalk, CT, Appleton–Century-Crofts, 1967.
66. Zhang J, Klebanoff MA, DerSimonian R: Epidural analgesia in association with duration of labor and mode of delivery: A quantitative review. Am J Obstet Gynecol 180:970-977, 1999.
67. Zhang J, Yancey MK, Klebanoff MA, et al: Does epidural analgesia prolong labor and increase risk of cesarean delivery? A natural experiment. Am J Obstet Gynecol 185:128-134, 2001.
68. Segal S, Su M, Gilbert P: The effect of a rapid change in availability of epidural analgesia on the cesarean delivery rate: A meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 183:974-978, 2000.
69. Stolte K: A comparison of women's expectations of labor with the actual event. Birth 14:99-103, 1987.
70. Melzack R: The myth of painless childbirth. The John J. Bonica lecture. Pain 19:321-327, 1984.
71. Eltzchig HK, Lieberman ES, Camann WR: Regional anesthesia and analgesia for labor and delivery. N Engl J Med 348:319, 2003.
72. Read GD: Natural Childbirth. London, Heinemann, 1933.
73. Kennell J, Klaus M, McGrath S, et al: Continuous emotional support during labor in a US hospital. JAMA 265:2197-2201, 1991.
74. Han JS, Chen XH, Sun SL, et al: Effect of low- and highfrequency transcutaneous electrical nerve stimulation on Met-enkephalin-Arg-Phe and dynorphin A immunoreactivity in human lumbar CSF. Pain 47:295-298, 1991.
75. Kaplan B, Rabinerson D, Lurie S, et al: Transcutaneous electrical nerve stimulation for adjunct pain relief during labor and delivery. Int J Gynaecol Obstet 60:251-255, 1998.
76. Tsen L, Thomas J, Segal S, et al: Transcutaneous electrical nerve stimulation does not augment epidural labor analgesia. J Clin Anesth 13:571-575, 2001.
77. Hawkins JL, Beaty BR: Update on obstetric anesthesia practices in the United States [abstract]. Anesthesiology 91:A1060, 1999.
78. Kuhnert BR, Kuhnert BM, Tu ASI, et al: Meperidine and normeperidine levels following meperidine administration during labor: Fetus and neonate. Am J Obstet Gynecol 133:909-914, 1979.
79. Way WL, Costley EC, Way EL: Respiratory sensitivity of the newborn infant to meperidine and morphine. Clin Pharmacol Ther 6:454-461, 1965.
80. Bricker L, Lavender T: Parenteral opioids for labor pain relief: A systematic review. Am J Obstet Gynecol 186(5 Suppl Nature):S94-S109, 2002.
81. Kan RE, Hughes SC, Rosen MA, et al: Intravenous remifentanil: Placental transfer, maternal and neonatal effects. Anesthesiology 88:1167-1174, 1998.
82. Roelants F, De Franceschi E, Veyckemans F, et al: Patient-controlled intravenous analgesia using remifentanil in the parturient. Can J Anaesth 48:175-178, 2001.
83. Nikkola EM, Ekblad UU, Kero PO, et al: Intravenous fentanyl PCA during labour. Can J Anaesth 44:1248-1255, 1997.
84. Craft JB, Coaldrake LA, Bolan JC, et al: Placental passage and uterine effects of fentanyl. Anesth Analg 62:894, 1983.
85. Morley–Forster PK, Reid DW, Vandeberghe H: A comparison of patient controlled analgesia: Fentanyl and alfentanil for labour analgesia. Can J Anaesth 47:113-119, 2000.
86. Eisele JH, Wright R, Rogge P: Newborn and maternal fentanyl levels at cesarean section. Anesth Analg 61:179, 1982.
87. Rayburn W, Rathke A, Leuschen P, et al: Fentanyl citrate analgesia during labor. Am J Obstet Gynecol 161:202, 1989.
88. Rayburn WF, Smith CV, Parriott JE, et al: Randomized comparison of meperidine and fentanyl during labor. Obstet Gynecol 4:604-606, 1989.
89. Gal TJ: Analgesia and respiratory depressant activity of nalbuphine: A comparison with morphine. Anesthesiology 55:367, 1982.
90. Hatjis CG, Meis PJ: Sinusoidal fetal heart rate pattern associated with butanorphal administration. Anesthesiology 67:377, 1986.
91. Feinstein SJ, Lodeiro JG, Vintzileos M: Sinusoidal fetal heart rate pattern after administration of nalbuphine hydrochloride: A case report. Am J Obstet Gynecol 154:159. 1986.
92. Weintraub SJ, Naulty JS: Acute abstinence syndrome after epidural injection of butorphanol. Anesth Analg 64:452-453, 1985.
93. Glass PSA, Hardman D, Kamiyama Y, et al: Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short acting opioid: Remifentanil. Anesth Analg 77:1031-1040, 1993.
94. Evron S, Glezerman M, Sadan O et al: Remifentanil: A novel systemic analgesic for labor pain. Anesth Analg 100:233-238, 2005.
95. Volmanen P, Akural EI, Raudaskoski T, et al: Remifentanil in obstetric analgesia: A dose-finding study. Anesth Analg 94:913-917, 2002.
96. Owen MD, Poss MJ, Dean LS, et al: Prolonged intravenous remifentanil infusion for labor analgesia. Anesth Analg 194:918-919, 2002.
97. Saunders TA, Glass PSA: A trial of labor for remifentanil. Anesth Analg 94:771-773, 2002.
98. Irving FC: Advantages and disadvantages of barbiturates in obstetrics. R I Med J 28:493, 1945.
99. McQuitty FM: Relief of pain in labour: A controlled double-blind trial comparing pethedine and various phenothiazine derivatives. J Obstet Gynaecol Br Commonw 74:925-928, 1967.
100. Eisenstein JI, Rubin EJ, Arnold M, et al: Propiomazine hydrochloride in obstetrics. Am J Obstet Gynecol 88:606-611, 1964.
101. Mercier F, Benhamou D: Promising non-narcotic analgesic techniques for labour. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 12:397-407, 1998.
102. Akamatu TJ, Bonica JJ, Rehmet R, et al: Experiences with the use of ketamine for parturition. Part I. Primary anesthesia for vaginal delivery. Anesth Analg 53:284-287, 1974.
103. McElhatton PR: The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. Reprod Toxicol 8:461-475, 1994.
104. Shiono PH, Mills JL: Oral clefts and diazepam use during pregnancy. N Engl J Med 311:919-920, 1984.
105. Seideman SF, Marx GF: Midazolam in obstetric anesthesia. Anesthesiology 67:443-444, 1987.
106. Kronberg JE, Thompson DEA: Is nitrous oxide an effective analgesic for labor? A qualitative systematic review. *In* Halpern SH, Douglas MJ (eds): Evidence–Based Obstetric Anesthesia. London, Blackwell, 2005.
107. Toscano A, Pancaro S, Giovannoni G: Sevoflurane analgesia in obstetrics: A pilot study. Int J Obstet Anesth 12:79-82, 2003.
108. Yeo ST, Holdcroft A, Yentis SM, et al: Analgesia with sevoflurane during labour. Part I. Determination of the optimum concentration. Br J Anaesth 98:105-109, 2007.
109. Yeo ST, Holdcroft A, Yentis SM, et al: Analgesia with sevoflurane during labour. Part II. Sevoflurane compared with Entonox for labour analgesia. Br J Anaesth 98:110-115, 2007.
110. Suelto MD, Shaw DB: Labor analgesia with paravertebral lumbar sympathetic block. Reg Anesth Pain Med 24:179-181, 1999.
111. Eisenberg DM, Davies RB, Ettner SL, et al: Trends in alternative medicine use in the USA 1990-97: Results of a follow-up national survey. JAMA 280:1569-1575, 1998.
112. Hepner DL, Harnett M, Segal S, et al: Herbal medicine use in parturients. Anesth Analg 94:690-693, 2002.
113. Pattee C, Ballantyne M, Milne B: Epidural analgesia for labour and delivery: Informed consent issues. Can J Anaesth 44:918-923, 1997.
114. Arzola C, Davies S, Rofaeel A, Carvalho JC: Ultrasound using the transverse approach to the lumbar spine provides reliable landmarks for labor epidurals. Anesth Analg 104:1188-1192, 2007.
115. Norris MC, Ferrenbach D, Dalman H, et al: Does epinephrine improve the diagnostic accuracy of aspiration during labor epidural analgesia? Anesth Analg 88:1073, 1999.
116. Birnbach DJ, Chestnut DH: The epidural test dose in obstetric practice: Has it outlived its usefulness? Anesth Analg 88:971, 1999.
117. Moore DC, Batra MS: The components of an effective test dose prior to epidural block. Anesthesiology 55:693, 1981.
118. Hood DD, Dewan DM, James FM III: Maternal and fetal effect of epinephrine in gravid ewes. Anesthesiology 64:610, 1986.
119. Leighton BL, Norris MC, DeSimone CA, et al: The air test as a clinically useful indicator of intravenously placed epidural catheters. Anesthesiology 73:610, 1990.
120. Russell I: In the event of accidental dural puncture by an epidural needle in labour, the catheter should be passed into the subarachnoid space. Int J Obstet Anesth 11:23-27, 2002.
121. Rigler ML, Drasner K: Distribution of catheter-injected local anesthetic in a model of the subarachnoid space. Anesthesiology 75:684-692, 1991.
122. Ross BK, Coda B, Heath CH: Local anesthetic distribution in a spinal model: A possible mechanism of neurologic injury after continuous spinal anesthesia. Reg Anesth 17:69-77, 1992.
123. Arkoosh VA, Palmer CM, Yun EM, et al: A randomized, double-masked, multicenter comparison of the safety of continuous intrathecal labor analgesia using a 28-gauge catheter versus continuous epidural labor analgesia. Anesthesiology 108:286-298, 2008.
124. Viscomi CM, Rathmell JP, Pace NL: Duration of intrathecal labor analgesia: Early versus advanced labor. Anesth Analg 84:1108-1112, 1997.
125. Collis RE, Davies DW, Aveling W: Randomised comparison of combined spinal epidural and standard epidural analgesia in labour. Lancet 345:1413-1416, 1995.
126. Palmer CM, Randall CC, Hays R, et al: The dose-response relation of intrathecal fentanyl for labor

analgesia. Anesthesiology 88:355-361, 1998.
127. Campbell DC, Camann WR, Datta S, et al: The addition of bupivacaine to intrathecal sufentanil for labor analgesia. Anesth Analg 81:305-309, 1995.
128. Sia AT, Chong JL, Chiu JW: Combination of intrathecal sufentanil 10 mcg plus bupivacaine 2.5 mg for labor analgesia: Is half the dose enough? Anesth Analg 88:362-366, 1999.
129. Hughes D, Hill D, Fee JP: Intrathecal ropivacaine or bupivacaine with fentanyl for labour. Br J Anaesth 87:733-737, 2001.
130. Vercauteren MP, Haus G, De Decker K, et al: Levobupivacaine combined with sufentanil for intrathecal labor analgesia: A comparison with racemic bupivacaine Anesth Analg 93:996-1000, 2001.
131. Tsen L, Thue B, Datta S, et al: Is combined spinal-epidural analgesia associated with more rapid cervical dilation in nulliparous patients when compared with conventional epidural analgesia? Anesthesiology 91:920-925, 1999.
132. Wong CA, Scavone BM, Peaceman AM, et al: The risk of cesarean delivery with neuraxial analgesia given early versus late in labor. N Engl J Med 352:655-665, 2005.
133. Clarke VT, Smiley RM, Finster M: Uterine hyperactivity after intrathecal injection of fentanyl for analgesia during labor: A cause of fetal bradycardia? Anesthesiology 81:1083, 1994.
134. D'Angelo R, Eisenach JC: Severe maternal hypotension and fetal bradycardia after a CSE. Anesthesiology 81:116-118, 1997.
135. O'Gorman Birnbach DJ, Kuczkowski KM, et al: Use of umbilical flow velocimetry in the assessment of the pathogenesis of fetal bradycardia following combined spinal epidural analgesia in parturients [abstract]. Anesthesiology 92:A2, 2000.
136. Priddle HD, Andros GJ: Primary spinal anesthetic effects of epinephrine. Anesth Analg 29:156-162, 1950.
137. Curatalo M, Petersen–Felix S, Arendt–Nielson L, et al: Epidural epinephrine and clonidine, segmental analgesia and effects on different pain modalities. Anesthesiology 87:785-794, 1997.
138. Paech MJ: Patient controlled epidural analgesia in obstetrics. Int J Obstet Anesth 5:115-125, 1996.
139. Baxi LV, Petrie RH, James LS: Human fetal oxygenation following paracervical block. Am J Obstet Gynecol 135:1109-1112, 1979.
140. Shnider SM, Asling JH, Holl JW, et al: Paracervical block anesthesia in obstetrics: I. Fetal complications and neonatal morbidity. Am J Obstet Gynecol 107:619-625, 1970.
141. Asling JH, Shnider SM, Margolis AJ, et al: Paracervical block anesthesia in obstetrics: II. Etiology of fetal bradycardia following paracervical block. Am J Obstet Gynecol 107:626-634, 1970.
142. Klink EW: Perineal nerve block: An anatomic and clinical study in the female. Obstet Gynecol 1:137-146, 1953.
143. Hutchins CJ: Spinal anesthesia for instrumental delivery: A comparison with pudendal nerve block. Anaesthesia 35:376-377, 1980.
144. Leighton BL, Halpern SH, Wilson DB: Lumbar sympathetic blocks speed early and second stage induced labor in nulliparous women. Anesthesiology 90:1039-1046, 1999.
145. Albaladejo P, Bouaziz H, Benhamou D: Epidural analgesics: How can safety and efficacy be improved? CNS Drugs 10:91-104, 1998.
146. Poppers PJ: Evaluation of local anesthetic agents for regional anesthesia in obstetrics. Br J Anaesth 47(Suppl):322-327, 1975.
147. Albright G: Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. Anesthesiology 51:285-287, 1979.
148. Heath ML: Deaths after intravenous regional anaesthesia. BMJ 285:913-994, 1982.
149. Aberg G: Toxicological and local anaesthetic effects of optically active isomers of 2 local anaesthetic compounds. Acta Pharmacol Toxicol 31:273-286, 1972.
150. Luduena FP, Bogado EF, Tullar BF: Optical isomers of mepivacaine and bupivacaine. Arch Int Pharmacodyn 200:359-369, 1972.
151. Brown WU, Bell GC, Lurie AL, et al: Newborn blood levels of lidocaine and mepivacaine in the first postnatal day following maternal epidural anesthesia. Anesthesiology 42:698-707, 1975.
152. Scanlon JW, Brown WJ Jr, Weiss JB, et al: Neurobehavioral responses of newborn infants after maternal epidural anaesthesia. Anesthesiology 40:121, 1974.
153. Kunhert BR, Harrison MJ, Linn PL, et al: Effects of maternal epidural anesthesia on neonatal behavior. Anesth Analg 63:301, 1984.
154. Pollock JE, Neal JM, Stephenson CA, et al: Prospective study of the incidence of transient radicular irritation in patients undergoing spinal anesthesia. Anesthesiology 84:1361-1367, 1996.
155. Kuhnert BR, Kuhnert PM, Philipson EH, et al: The half life of 2-chloroprocaine. Anesth Analg 65:273, 1986.
156. Karambelkar DJ, Ramanathan S: 2-Chloroprocaine antagonism of epidural morphine analgesia. Acta Anaesthesiol Scand 41:774-778, 1997.
157. Coda B, Bausch S, Haas M, et al: The hypothesis that antagonism of fentanyl analgesia by 2 chloroprocaine is mediated by direct action on opioid receptors. Reg Anesth 22:43-52, 1997.
158. Corke BC, Carlson CG, Dettbarn W: The influence of 2-chloroprocaine on the subsequent analgesic potency of bupivacaine. Anesthesiology 60:25-27, 1984.
159. Reisner LS, Hochman BN, Plumer MH: Persistent neurologic deficit and adhesive arachnoiditis following intrathecal 2-chloroprocaine injection. Anesth Analg 59:452, 1980.
160. Gissen AJ, Datta S, Lambert D: The chloroprocaine controversy: I. A hypothesis to explain the neural complications of chloroprocaine epidural. Reg Anesth 9:124, 1984.
161. Winnie AP, Nader AM: Santayana's prophecy fulfilled. Reg Anesth Pain Med 26:558-564, 2001.
162. Yoos JK, Kopacz DJ: Spinal 2-chloroprocaine for surgery: An initial 10-month experience. Anesth Analg 100:553-558, 2005.
163. Gristwood RW, Greaves JL: Levobupivacaine: A new safer long-acting local anaesthetic agent. Exp Opin Invest Drug 8:861-876, 1999.
164. Bader AM, Tsen LC, Camann WR, et al: Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of 0.5% epidural levobupivacaine versus bupivacaine for cesarean delivery. Anesthesiology 90:1596-1601, 1999.
165. Cheng CR, Su TH, Hung YC, et al: A comparative study of the safety and efficacy of 0.5% levobupivacaine and 0.5% bupivacaine for epidural anesthesia in subjects undergoing elective caesarean section. Acta Anaesthesiol Sin 40:13-20, 2002.
166. Burke D, Henderson DJ, Simpson A, et al: Comparison of 0.25% S(-) bupivacaine with 0.25% R-S bupivacaine for epidural analgesia in labour. Br J Anaesth 83:750-755, 1999.
167. Robinson AP, Lyons GR, Wilson RC, et al: Levobupivacaine for epidural analgesia in labor: The sparing effect of epidural fentanyl. Anesth Analg 92:410-414, 2001.
168. Stienstra R, Tonker TV, Bourdez P: Ropivacaine 0.25% versus bupivacaine 0.25% for continuous epidural analgesia in labor: A double-blind comparison. Anesth Analg 80:285-289, 1995.
169. Capogna G, Celleno D, Fusco P, et al: Relative potencies of bupivacaine and ropivacaine for analgesia in labour. Br J Anaesth 82:371-373, 1999.
170. Hamilton BE, Martin JA Ventura SJ, et al: Births. Preliminary data for 2004. Natl Vital Stat Rep 54(8), 2005.
171. Depp R: Cesarean delivery and other surgical procedures. *In* Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL (eds): Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies. New York, Churchill Livingstone, 1991, p 635.
172. NIH State of the Science Conference Statement. Cesarean Delivery on Maternal request. NIH Consens State Sci Statements 23:1-29, 2006.
173. Hawkins JL, Gibbs CP, Orleans M, et al: Obstetric anesthesia work force survey, 1981 versus 1992. Anesthesiology 87:135-143, 1997.
174. Andrews WW, Ramin SM, Maberry MC, et al: Effect of type of anesthesia on blood loss at elective repeat cesarean section. Am J Perinatol 9:197-200, 1992.
175. Riley ET, Cohen SE, Macario A, et al: Spinal versus epidural anesthesia for cesarean section: A comparison of time efficiency, costs, charges, and complications. Anesth Analg 80:709-712, 1995.
176. Norris MC: Height, weight and the spread of subarachnoid hyperbaric bupivacaine in the term parturient. Anesth Analg 67:555, 1988.
177. De Simone CA, Leighton BL, Norris MC: Spinal anesthesia for cesarean delivery: A comparison of two doses of hyperbaric bupivacaine. Reg Anesth 20:90, 1995.
178. Vucevic M, Russell IF: Spinal anesthesia for caesarean section: 0.125% plain bupivacaine 12mL compared with 0.5% plain bupivacaine 3 mL. Br J Anaesth 68:590-595, 1992.
179. Runza M, Albani A, Tagliabue M, et al: Spinal anesthesia using 3 ml hyperbaric 0.75% versus hyperbaric 1% bupivacaine for cesarean section. Anesth Analg 87:1099-1103, 1998.
180. Hamza J, Mohammed S, Benhamou D, et al: Parturient's posture during epidural puncture affects the distance from the skin to epidural space. J Clin Anesth 7:1-4, 1995.
181. Russell IF: Spinal anaesthesia for caesarean section: The use of 0.5% bupivacaine. Br J Anaesth 55:309-314, 1983.
182. Abouleish EI: Epinephrine improves the quality of spinal hyperbaric bupivacaine for cesarean section. Anesth Analg 66:395, 1987.
183. Abouleish E, Rawal N, Fallon K, et al: Combined intrathecal morphine and bupivacaine for cesarean section. Anesth Analg 67:370, 1988.
184. Dahlgren G, Hultstrand C, Jakobsson J, et al: Intrathecal sufentanil, fentanyl or placebo added to bupivacaine for cesarean section. Anesth Analg 85:1288-1293, 1997.
185. Di Fazio CA, Carron H, Grosslight RR, et al: Comparison of pH-adjusted lidocaine solutions for epidural anesthesia. Anesth Analg 65:760-764, 1986.
186. Benhamou D, Labaille T, Bonhomme L, et al: Alkalinization of epidural 0.5% bupivacaine for cesarean section. Reg Anesth 14:240-243, 1980.
187. Lam DT, Ngan Kee WD, Khaw KS: Extension of epidural blockade in labour for emergency caesarean section using 2% lidocaine with epinephrine and fentanyl, with or without alkalinization. Anaesthesia 56:790-794, 2001.
188. Laishley RS, Morgan BM: A single dose epidural technique for caesarean section: A comparison between 0.5% bupivacaine plain and 0.5% bupivacaine with adrenaline. Anaesthesia 43:100-103, 1988.
189. Preston PG, Rosen MA, Hughes SC, et al: Epidural anesthesia with fentanyl and lidocaine for cesarean section: Maternal effects and neonatal outcome. Anesthesiology 68:938, 1988.
190. Vertommen JD, Van Aken H, Vandermeulen E, et al: Maternal and neonatal effects of adding epidural sufentanil to 0.5% bupivacaine for cesarean delivery. J Clin Anesth 3:371-376, 1991.
191. Eisanach J, Detweiler D, Hood D: Hemodynamic and analgesic actions of epidurally administered clonidine. Anesthesiology 78:277-287, 1993.
192. Carrie LES, O'Sullivan GM: Subarachnoid bupivacaine 0.5% for cesarean section. Eur J Anaesthesiol 1:275-283, 1984.

193. Crowhurst J, Birnbach DJ: Low dose neuraxial block: Heading towards the new millennium. Anesth Analg 90:241-242, 2000.
194. Blumgart CH, Ryall D, Dennison B, et al: Mechanism of extension of spinal anaesthesia by extradural injection of local anesthetic. Br J Anaesth 69:457, 1992.
195. Lim Y, Teoh W, Sia AT: Combined spinal epidural does not cause a higher sensory block than single shot spinal technique for cesarean delivery in laboring women. Anesth Analg 103:1540-1542, 2006.
196. Rawal N, Van Zunder A, Holmstrom B, et al: Combined spinal-epidural technique. Reg Anesth 22:406-423, 1997.
197. Hurley RJ, Lambert DH: Continuous spinal anesthesia with a microcatheter technique: Preliminary experience. Anesth Analg 70:97-102, 1990.
198. Kuczkowski KM, Benumof JL: Decrease in the incidence of post-dural puncture headache: Maintaining CSF volume. Acta Anaesthesiol Scand 47:98-100, 2003.
199. Hawkins JL, Koonin LM, Palmer SK, et al: Anesthesia-related deaths during obstetric delivery in the United States, 1979-1990. Anesthesiology 86:277-284, 1999.
200. Morgan M: Anaesthetic contribution to maternal mortality. Br J Anaesth 59:842-855, 1987.
201. Rocke DA, Murray WB, Rout CC, et al: Relative risk analysis of factors associated with difficult intubation in obstetric anesthesia. Anesthesiology 77:67, 1992.
202. Farcon EL, Kim MH, Marx GF: Changing Mallampati score during labor. Can J Anaesth 41:50-51, 1994.
203. Myhre JM, Riesner MN, Polley LS, et al: A series of anesthesia-related maternal deaths in Michigan 1985-2003. Anesthesiology 106:1096-1104, 2007.
204. Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom 1985-87. London, Her Majesty's Stationery Office, 1987.
205. Brown GW, Russell IF: A survey of anaesthesia for caesarean section. Int J Obstet Anesth 4:214-218, 1995.
206. Norris MC: Hypotension during spinal anesthesia for cesarean section: Does it affect neonatal outcome? Reg Anesth 12:191, 1987.
207. Tsen LC, Boosalis P, Segal S, et al: Hemodynamic effects of simultaneous administration of intravenous ephedrine and spinal anesthesia for cesarean delivery. J Clin Anesth 12:378-382, 2000.
208. Ngan Kee WD, Khaw K, Lee BB, et al: A dose-response study of prophylactic intravenous ephedrine for the prevention of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. Analg Analg 90:1390-1395, 2000.
209. Norris MC, Leighton BL, DeSimone CA: Needle bevel orientation and headache after inadvertent dural puncture. Anesthesiology 70:729-731, 1989.
210. Reynolds F: Dural puncture and headache. BMJ 306:874-875, 1993.
211. Hall JM, Hinchliffe D, Levy DM: Prolonged intrathecal catheterisation after inadvertent dural taps in labour. Anesthesia 54:611-612, 1999.
212. Benhamou D, Hamza J, Ducot B: Postpartum headache after epidural analgesia without dural puncture. Int J Obstet Anesth 4:17-20, 1995.
213. Camann WR, Murray RS, Mushlin PS, et al: Effects of oral caffeine on postdural puncture headache: A double-blind placebo-controlled trial. Anesth Analg 70:181-184, 1990.
214. Bolton VE, Leicht CH, Scanlon TS: Postpartum seizure after epidural blood patch and intravenous caffeine sodium benzoate. Anesthesiology 70:146-149, 1989.
215. Ryu JE: Effect of maternal caffeine consumption on heart rate and sleep time of breast fed infants. Dev Pharmacol Ther 8:353-363, 1985.
216. Yucel A, Ozyalcin S, Talu GK, et al: Intravenous administration of caffeine sodium benzoate for postdural puncture headache. Reg Anesth Pain Med 24:51-54, 1999.
217. Hodgson C, Roitberg HA: The use of sumatriptan in the treatment of postdural puncture headache. Anaesthesia 52:808, 1997.
218. Paech M, Banks S., Gurrin L: An audit of accidental dural puncture during epidural insertion of a Tuohy needle in obstetric patients. Int J Obstet Anesth 10:162-167, 2001.
219. Kshatri AM, Foster PA: ACTH infusion as a novel treatment for postdural puncture headache. Reg Anesth 22:432-434, 1997.
220. Safa–Tisseront V, Thormann F, Malassine P, et al: Effectiveness of epidural blood patch in the management of post-dural puncture headache. Anesthesiology 95:334-339, 2001.
221. Taivaninen T, Pitkanen M, Touminen M, et al: Efficacy of epidural blood patch for postdural puncture headache. Acta Anaesthesiol Scand 37:702-705, 1993.
222. Coombs DW, Hooper D: Subarachnoid pressure with epidural blood patch. Reg Anesth 4:3-6, 1979.
223. Szeinfeld M, Ihmeidan IH, Moser MM, et al: Epidural blood patch: Evaluation of the volume and spread of blood injected into the epidural space. Anesthesiology 64:820-822, 1986.
224. Djurhuus H, Rasmussen M, Jensen EH: Epidural blood patch illustrated by CT-epidurography. Acta Anaesthesiol Scand 39:613-617, 1995.
225. Gaiser R: Postdural puncture headache. Curr Opin Anaesthesiol 19:249-253, 2006.
226. Philip JH, Brown WU: Total spinal anesthesia late in the course of obstetric bupivacaine epidural block. Anesthesiology 44:340, 1976.
227. Lee A, Dodd KW: Accidental subdural catheterisation. Anaesthesia 41:847, 1986.
228. Mets B, Broccoli E, Brown AR: Is spinal anesthesia after failed epidural anesthesia contraindicated for cesarean section? Anesth Analg 77:629-631, 1993.
229. Gupta A, Enhund G, Bengtsson M: Spinal anaesthesia for caesarean section following epidural analgesia in labour. Int J Obstet Anesth 3:153-156, 1994.
230. Bromage PR: Neurological complications of epidural and spinal techniques. Ballieres Clin Anesthesiol 7:793-815, 1992.
231. O'Donnell D, Rottmann R, Kotelko D, et al: Incidence of maternal postpartum neurologic dysfunction [abstract]. Anesthesiology 81:A1127, 1994.
232. Durbridge J, Holdcroft A: The long-term effects of analgesia in labour. Ballieres Clin Obstet Gynaecol 12:485-498, 1998.
233. Macarthur C, Lewis M, Knox FG, et al: Epidural anaesthesia and long-term backache after childbirth. BMJ 301:9-12, 1990.
234. Russell R, Groves P, Taub N, et al: Assessing long-term backache after childbirth. BMJ 306:1299-1303, 1993.
235. Breen TW, Ransil BJ, Groves PA, et al: Factors associated with back pain after childbirth. Anesthesiology 81:29-34, 1994.
236. Howell CJ, Dean T, Lucking L, et al: Randomised study of long-term outcome after epidural versus non-epidural analgesia during labour. BMJ 325:357-361, 2002.
237. Hlavin ML, Kaminski HJ, Ross JS, et al: Spinal epidural abscess: A 10 year perspective. Neurosurgery 27:177-184, 1990.
238. Schneeberger PM, Janssen M, Voss A: Alpha-hemolytic streptococci: A major pathogen of iatrogenic meningitis following lumbar puncture: Case reports and a review of the literature. Infection 24:29-35, 1996.
239. Reynolds F: Infection as a complication of neuraxial blockade. Int J Obstet Anesth 14:183-188, 2005.
240. Tryba M: Epidural regional anesthesia and low molecular weight heparin: Pro [in German]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 28:179-181, 1993.
241. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermylen J: Anticoagulants and spinal epidural anesthesia. Anesth Analg 79:1165-1177, 1994.
242. Regional anesthesia in the anti-coagulated patient—defining the risks. American Society of Regional Anesthesia Consensus Statement 2002. Available at www.asra.com.
243. Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. World Health Organisation International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 158:80-83, 1988.
244. ACOG Practice Bulletin: Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33. January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet 77:67-75, 2002.
245. Gatt SP: *In* Birnbach DJ (ed): Textbook of Obstetric Anesthesia. New York, Churchill Livingstone, 2000.
246. Douglas KA, Redmond CWG: Eclampsia in the United Kingdom. BMJ 309:1395-1400, 1994.
247. Why Mothers Die 2000-2002. The Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. London, RCOG Press, 2004.
248. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, et al: A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. Br J Obstet Gynaecol 101:669-674, 1994.
249. Saleh AA, Bottoms SF, Welch RA, et al: Preeclampsia, delivery, and the hemostatic system. Am J Obstet Gynecol 157:331-336, 1987.
250. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy). Collaborative Group CLASP. A randomized trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of preeclampsia among 9364 pregnant women. Lancet 343:619-623, 1994.
251. Broughton Pipkin F: What is the place of genetics in the pathogenesis of pre-eclampsia? Biol Neonate 76:325-330, 1999.
252. Sibai BM: Pulmonary edema in severe preeclampsia-eclampsia: Analysis of thirty seven consecutive cases. Am J Obstet Gynecol 156:1174, 1987.
253. Cotton DB, Lee W, Huhta JC, et al: Hemodynamic profile of severe pregnancy-induced hypertension. Am J Obstet Gynecol 158:523-529, 1988.
254. Barton JR, Sibai BM: HELLP and the liver diseases of preeclampsia. Clin Liver Dis 3:31-48, 1999.
255. Sibai BM: The HELLP syndrome: Much ado about nothing? Am J Obstet Gynecol 162:311-316, 1990.
256. Roberts JM, Redman CWG: Preeclampsia: More than pregnancy-induced hypertension. Lancet 341:1447-1451, 1993.
257. Greene MF: Magnesium sulfate for preeclampsia. N Engl J Med 348:275-276, 2003.
258. Eclampsia Trial Collaborative Group: Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. Lancet 345:1455-1463, 1995.
259. Duley L, Henderson–Smart D: Magnesium sulphate vs. diazepam for eclampsia. Cochrane Database Syst Rev 2:CD000127, 2000.
260. Magpie Trial Collaboration Group: Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie trial: A randomized placebo-controlled trial. Lancet 359:1877-1890, 2002.
261. Leduc L, Wheeler JM, Kirshon B, et al: Coagulation profile in severe preeclampsia. Obstet Gynecol 79:14-18, 1992.
262. Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference: Consensus Statement. Crit Care Med 24:910-925, 1997.
263. Gilbert WM, Towner DR, Field NT, et al: The safety and utility of pulmonary artery catheteriza-

tion in severe preeclampsia and eclampsia. Am J Obstet Gynecol 182:1397-1483, 2000.
264. Ramanathan J, Vaddadi AK, Arheart KC: Combined spinal and epidural anesthesia with low doses of intrathecal bupivacaine in women with severe preeclampsia: A preliminary report. Reg Anesth Pain Med 26:46-51, 2001.
265. Cunningham FG, Lindheimer MD: Hypertension in pregnancy. N Engl J Med 326:927-932, 1992.
266. Hood DD, Curry R: Spinal versus epidural anesthesia for cesarean section in several preeclamptic patients: A retrospective survey. Anesthesiology 90:1276-1282, 1999.
267. Aya AG, Mangin R, Vialles N, et al: Patients with severe preeclampsia experience less hypotension during spinal anesthesia for elective cesarean delivery than healthy parturients: A prospective cohort comparison. Anesth Analg 97:867-872, 2003.
268. Clark VA, Sherwood–Smith GH, Stewart AV: Ephedrine requirements are reduced during spinal anaesthesia for caesarean section in preeclampsia. Int J Obstet Anesth 14:9-13, 2005.
269. Wallace DH, Levino KJ, Cunningham FG, et al: Randomized comparison of general and regional anesthesia for cesarean delivery in pregnancies complicated by severe preeclampsia. Obstet Gynecol 86:193-199, 1995.
270. Ngan Kee WD, Khaw KS, Ma KC, et al: Maternal and neonatal effects of remifentanil at induction of general anesthesia for cesarean delivery: A randomized, double-blind, controlled trial. Anesthesiology 104:14-20, 2006.
271. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 183:S1-S22, 2000.
272. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States 1999-2004. JAMA 295:1549-1555, 2006.
273. Updated practice guidelines for obstetric anesthesia, October 2006. Available at www.asahq.org/publicationsAndServices/OBguide.pdf
274. Faure E, Moreno R, Thisted R: Incidence of postdural puncture headache in morbidly obese parturients. Reg Anesth 19:361-363, 1994.
275. Hogan QH, Prost R, Kulier A, et al: MRI of cerebrospinal fluid volume and the influence of body habitus and abdominal pressure. Anesthesiology 84:1341-1349, 1996.
276. Mayer DC: Hemorrhagic obstetric emergencies. Semin Anesth 11:32-42, 1992.
277. Karalapillai D, Popham P: Recombinant factor VIIa in massive postpartum haemorrhage. Int J Obstet Anesth 16:29-34, 2007.
278. Vincent JL, Roussaint R, Riou B, et al: Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding—a European perspective. Crit Care 10:R120, 2006.
279. Lerner JP, Deane S, Timor–Tritsch IE: Characterization of placenta accreta using transvaginal sonography and color Doppler imaging. Ultrasound Obstet Gynecol 5:198-201, 1995.
280. Thorp JM, Councell RB, Sandridge DA, et al: Antepartum diagnosis of placenta previa percreta by magnetic resonance imaging. Obstet Gynecol 80:506-508, 1992.
281. Pelage JP, Le Dref O, Jacob D, et al: Selective arterial embolization of the uterine arteries in the management of intractable post-partum hemorrhage. Acta Obstet Gynecol Scand 78:698-703, 1999.
282. Fuller AJ, Carvahlo B, Brummel C, Riley ET: Epidural anesthesia for elective cesarean delivery with intraoperative arterial occlusion balloon catheter placement placement. Anesth Analg 102:585-587, 2006.
283. Catling S: Blood conservation techniques in obstetrics: A UK perspective. Int J Obstet Anaesth 16:241-249, 2007.
284. Chestnut DH, Redick LF: Continuous epidural anesthesia for elective cesarean hysterectomy. South Med J 78:1168-1169, 1985.
285. Chestnut DH, Dewan DM, Redick LF, et al: Anesthetic management for obstetric hysterectomy: A multiinstitutional study. Anesthesiology 70:607-610, 1989.
286. Sprung J, Cheng EY, Patel S: When to remove an epidural catheter in a parturient with disseminated intravascular coagulation. Reg Anesth 17:351-354, 1992.
287. Alexander JD: Vaginal bleeding associated with pregnancy. Prim Care 27:137-151, 2000.
288. Ramin SM, Gilstrap LC: Placental abnormalities: Previa, abruption, and acreta. *In* Plauché WC, Morrison JC, O'Sullivan MJ (eds): Surgical Obstetrics. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 193-216.
289. Spielman FJ, Herbert WNP: Maternal cardiovascular effects of drugs that alter uterine activity. Obstet Gynecol Surv 43:516, 1988.
290. Fishburne JI Jr, Brenner WE, Braaksma JT, et al: Cardiovascular and respiratory responses to intravenous infusion of prostaglandin F_2 alpha in the pregnant woman. Am J Obstet Gynecol 114:765, 1972.
291. Ferguson JE, Bourgeois FS, Underwood PB: «B-Lynch suture» for postpartum hemorrhage. Obstet Gynecol 95:1020-1022, 2000.
292. Macones GA, Peipert J, Nelson DB, et al: Maternal complications with vaginal birth after cesarean delivery: A multicenter study. Am J Obstet Gynecol 193:1656-1662, 2005.
293. ACOG practice bulletin. Vaginal birth after previous cesarean delivery. Number 2. October 1998. Clinical management guidelines for the obstetrician-gynecologist. American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet 64:201-208, 1999.
294. Shah–Hosseini R, Everard JR: Puerperal uterine inversion. Obstet Gynecol 73:567, 1989.
295. Mazze RL, Kallen B: Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: A registry study of 5,405 cases. Am J Obstet Gynecol 161:1178-1185, 1989.
296. Shah KH, Simons RK, Holbrook T, et al: Trauma in pregnancy: Maternal and fetal outcomes. J Trauma 45:83-86, 1998.
297. Kissinger DP, Rozycki GS, Morris JA Jr, et al: Trauma in pregnancy: Predicting pregnancy outcome. Arch Surg 126:1079-1086, 1991.
298. Horrigan TJ, Villarreal R, Weinstein L: Are obstetric personnel required for intraoperative fetal monitoring during non-obstetric surgery? J Perinatol 19:124-126, 1999.
299. Theis JGW: Acetylsalicyclic acid (ASA) and nonsteroidal drugs (NSAIDS) during pregnancy: Are they safe? Can Fam Physician 42:2347-2349, 1996.
300. American Heart Association Guidelines for CPR and emergency cardiovascular care. Part 10.8: Cardiac Arrest associated with pregnancy. Circulation 112:IV-150-IV-153, 2005.
301. Weinberg G: Lipid rescue: Caveats and recommendations for the «Silver Bullet» [letter]. Reg Anesth Pain Med 29:74-75, 2004.
302. Morris S, Stacey M: Resuscitation in pregnancy. BMJ 327:1277-1279, 2003.
303. Nezhat FR, Tazuke S, Nezhat CH, et al: Laparoscopy during pregnancy: A literature review. J Soc Laparoendosc Surg 1:17-27, 1997.
304. Curet MJ, Allen D, Josloff RK, et al: Laparoscopy during pregnancy. Arch Surg 131:546-550, 1996.
305. Bhavani–Shankar K, Steinbrook RA, Brooks DC, et al: Arterial to end-tidal carbon dioxide pressure difference during laparoscopic surgery in pregnancy. Anesthesiology 93:370-373, 2000.
306. Pennington TB, Stein SJ: Carbon dioxide for obstetric pneumoperitoneum. Anesthesiology 93:270-271, 2000.
307. Cherayil G, Feinberg J, Robinson J, et al: Central neuraxial blockade promotes external cephalic version success after a failed attempt. Anesth Analg 94:1589-1592, 2002.
308. Birnbach DJ, Matut J, Stein DJ, et al: The effect of intrathecal analgesia on the success of extracephalic version. Anesth Analg 93:410-413, 2001.
309. Cauldwell CB: Anesthesia for fetal surgery. Anesthesiol Clin North Am 20:211-226, 2002.

Michael K. Urban
Перевод В.А. Корячкина
Редактор перевода Д.В. Заболотский

70 Анестезия в ортопедической хирургии

Ключевые моменты

1. Пожилой возраст является значимым фактором риска неблагоприятного исхода после ортопедических оперативных вмешательств, поскольку у пожилых пациентов ортопедического профиля, как правило, имеются различные сопутствующие заболевания, которые необходимо учитывать при выборе метода анестезии.
2. Пациенты с артритом (остеоартрит, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит) имеют свои специфические особенности, которые необходимо учитывать при планировании анестезии.
3. При многих ортопедических оперативных вмешательствах использование регионарной анестезии снижает частоту периоперационных осложнений в сравнении с общей анестезией и обеспечивает лучшую аналгезию.
4. Синдром жировой эмболии является хорошо известным осложнением травм и операций по поводу эндопротезирования крупных суставов. Раннее вмешательство и стабилизация состояния ортопедических пациентов может существенно снизить частоту этого осложнения.
5. Корригирующие операции по поводу деформации позвоночника (сколиоз, кифоз, кифосколиоз) представляют собой существенную проблему для анестезиолога. У этих пациентов имеется высокий риск развития значительной кровопотери, легочных осложнений, неврологических нарушений и послеоперационной потери зрения. Изменения в анестезиологической тактике могут снизить частоту некоторых из этих осложнений.

Ортопедические больные могут быть особенно сложными для анестезиолога. Они имеют широкий спектр проблем, как пожилые пациенты с множественными сопутствующими соматическими заболеваниями, так и молодые, внешне здоровые пациенты, травма которых может сопровождаться более глубокими повреждениями, что оказывает существенное влияние на выбор метода анестезии. Крайне важно, чтобы анестезиолог обследовал всего пациента, а не просто сосредоточился на области оперативного вмешательства. В связи с этим тщательный сбор анамнеза и изучение истории болезни чрезвычайно важны, потому что позволяют выявить хронические заболевания соединительной ткани, которые могут изменить план анестезии.

Хирургическая ортопедия бурно развивается по многим направлениям, что значимо влияет на выбор анестезиологического обеспечения. Существенно увеличилось количество операций по поводу эндопротезирования суставов у пожилых пациентов с использованием регионарной анестезии, актуальны вопросы послеоперационной аналгезии и ранней выписки больных из стационара. Многие ортопедические вмешательства теперь выполняются амбулаторно, и на анестезиолога ложится ответственность за выписку пациентов и послеоперационную аналгезию. Резко возросло количество операций на позвоночнике у взрослых, анестезиологическое обеспечение которых связано с высокой вероятностью трудной интубации трахеи, длительностью пребывания больного в положении на животе, значительной кровопотерей и выраженного послеоперационного болевого синдрома.

Глава представляет собой руководство по анестезиологическому обеспечению пациентов, подвергающихся ортопедическим оперативным вмешательствам: обсуждаются периоперационные факторы, которые потенциально могут изменить исход ортопедической операции, акцентировано внимание на осложнениях, связанных с операциями, описаны методы их предупреждения, предложен выбор оптимального метода анестезии при конкретных ортопедических оперативных вмешательствах. Кроме того, представлены преимущества и недостатки регионарной анестезии по сравнению с общей анестезией, но эта глава не акцентирует внимание на технических аспектах регионарной анестезии.

Предоперационное обследование

Все ортопедические пациенты в предоперационном периоде должны быть тщательно обследованы, поскольку любой больной может вызвать определенные анестезиологические проблемы. Есть тип ортопедических больных, у которых скорее всего следует ожидать послеоперационных осложнений.

Гериатрические ортопедические пациенты

В 2006 г. в США количество людей старше 65 лет составило 37,3 *млн* (1 из 8 жителей), и, по крайней мере, 16 *млн* из них страдали «прогрессирующим» остеоартритом (см. Гл. 71). В том же году было выполнено более чем 300 000 эндопротезирований тазобедренных и 500 000 коленных суставов. К 2030 г. число граждан США старше 65 лет возрастет почти в два раза, до 71,5 *млн* (Департамент здравоохранения и социальной помощи США, www.cdc.gov/aging). Это означает, что пожилые пациенты с множественными сопутствующими соматическими заболеваниями будут все чаще подвергаться ортопедическим операциям, в т.ч. и тотальному эндопротезированию крупных суставов.

Постменопаузальный и возрастной остеопороз повышает риск переломов. Связанный с возрастом остеопороз может быть результатом повышения уровня паратиреоидного гормона и снижения уровней витамина D, гормона роста и инсулиноподобного фактора роста[1]. При остеопорозе отмечены непропорциональные потери трабекулярной структуры кости, способствующие росту риска перелома. Хотя теоретически риск перелома относится ко всем костям, наиболее часто поражаются грудной и поясничный отделы позвоночника, проксимальные отделы бедренной и плечевой кости и запястье[2]. Компрессионные переломы грудного и поясничного отделов позвоночника могут потребовать хирургического вмешательства. Остеопороз также влияет на степень и качество образования костной мозоли после операции. Национальный Фонд Остеопороза рекомендует измерение плотности минерализации костной ткани у всех пациентов с риском переломов и в периоде постменопаузы. Остеопороз можно лечить диетой с повышенным содержанием кальция и упражнениями с нагрузкой.

Летальность после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов, в зависимости от того, первичное оно или ревизионное, колеблется от 0,4% до 4,6%[3-6]. Госпитальная летальность после операции по поводу перелома бедра составляет 4,8% и увеличивается к концу первого года после госпитализации до 30%. Во многих исследованиях указывается, что основным фактором риска периоперационной летальности является преклонный возраст, а самыми частыми послеоперационными осложнениями – кардиологические. В обзоре, включающем 1636 эндопротезирований тазобедренного и коленного суставов, Parviz и соавт.[5] выявили 6,4% случаев серьезных послеоперационных осложнений, причем наиболее часто были выявлены кардиологические осложнения. Анализ 8000 ортопедических операций показал, что частота периоперационного инфаркта миокарда составила 0,6%, а у пациентов с риском ишемии миокарда – 6,5%[8].

Послеоперационные осложнения

Сердечно-сосудистые осложнения. Руководство Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACC/AHA) рекомендуют предоперационное кардиологическое обследование у всех пациентов, имеющих повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений, которое должно включать клиническое состояние больного, его функциональные возможности и оценку типа операции[9]. ACC/AHA расценивает ортопедические операции и ортопедических пациентов как средние по степени риска. Пожилые пациенты имеют повышенный риск развития периоперационного инфаркта и летального исхода после ортопедических операций (см. Гл. 71). Возможными причинами повышенного риска являются то, что (1) многие пожилые пациенты имеют несколько сопутствующих соматических заболеваний[10], (2) у пожилых пациентов ограничены функциональные возможности, (3) некоторые ортопедические операции способствуют развитию синдрома системного воспалительного ответа, (4) связаны со значительной кровопотерей и перераспределением жидкости и (5) выраженным послеоперационным болевым синдромом[11] (см. Гл. 55 и 87). Все эти факторы могут быть пусковым механизмом стресс-ответа, приводящему к тахикардии, гипертензии, повышению потребности в кислороде и ишемии миокарда.

Несмотря на то, что многие ортопедические пациенты в предоперационном периоде проходят кардиологическое обследование, сложность оценки функционального состояния больного, связанная с ортопедической патологией, обусловливает существенный уровень сердечно-сосудистых осложнений после операции. При этом предоперационная стратификация риска и/или коронарная реваскуляризация ограниченно влияют на результаты операции (см. Гл. 33 и 34). В сообщении Salerno и соавт.[7] показано, что результаты предоперационного неинвазивного обследования сердечно-сосудистой системы редко влияют на тактику предоперационного периода. Исследование Decrease–II поставило под сомнение значимость предоперационного сердечного тестирования у пациентов среднего риска перед экстракардиальной хирургией[12]. Основываясь на реестре CASS, Eagle и соавт.[13] пришли к выводу, что коронарное шунтирование не дает каких-либо преимуществ в отношении развития тяжелых кардиологических осложнений после ортопедических оперативных вмешательств. Аналогичные результаты были получены и при использовании чрескожных коронарных вмешательствах: при экстракардиальных хирургических операциях частота послеоперационных инфарктов миокарда и летальных исходов не снижалась[14,15]. У пациентов, которым выполнялось стентирование, имеется дополнительный риск рестеноза и тромбоза, если антиагрегантная терапия прекращается перед операцией, и увеличение риска периоперационного кровотечения, если терапия продолжается[16].

Если предоперационное тестирование и реваскуляризация миокарда не уменьшают частоту послеоперационных кардиологических осложнений, то выходом из создавшегося положения могут быть мероприятия, направленные на минимизацию интраоперационного стресса и изменений показателей гемодинамики. Многочисленные исследования показали, что периоперационное использование бета-адреноблокаторов может уменьшить частоту ишемий и послеоперационных инфарктов миокарда[12,17,18]. Несколько последних сообщений поставили под сомнение эффективность бета-блокаторов в профилактике послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений, особенно у пациентов с промежуточной степенью риска[19,20]. У пожилых ортопедических пациентов с наиболее высокой степенью риска, назначение бета-блокаторов должно быть продолжено периоперационно с целью поддержания частоты пульса менее 80 *уд/мин*[17,21].

У ортопедических пациентов с риском периоперационных сердечно-сосудистых осложнений после операции следует проявлять настороженность в отношении развития ишемии миокарда. Своевременная диагностика послеоперационного инфаркта миокарда очень важна, поскольку это осложнение связано с существенной летальностью в случаях, когда лечение не начато вовремя. Кроме того,

решение о начале послеоперационных мероприятий по физиотерапии и реабилитации, которые необходимы для восстановления двигательной активности ортопедических больных, зависит от того, имел ли место диагноз послеоперационного инфаркта миокарда. Внедрение в клиническую практику определения уровня тропонина I в плазме крови способствовало увеличению возможности обнаружения повреждений миокарда. Увеличение в плазме крови концентрации тропонина I является высоко специфичным для повреждения сердца и после ортопедических оперативных вмешательств является более специфическим маркером инфаркта миокарда, чем креатинкиназа МВ[22,23].

Респираторные осложнения. Изменения в дыхательной системе у пожилых пациентов, вторичные по отношению к возрасту, могут способствовать увеличению частоты послеоперационных легочных осложнений. Эти изменения включают прогрессивное снижение напряжения кислорода в артериальной крови, увеличение емкости закрытия и снижение приблизительно на 10% объема форсированного выдоха за 1 *с* с каждым десятилетием жизни. Многие из этих изменений являются результатом нарушений механических свойств грудной стенки, которые усугубляются у пожилых пациентов с артритом. Пациенты пожилого возраста с переломом бедра имеют значительно более низкие значения PaO_2, по сравнению с хирургическими больными, сопоставимыми по возрасту[24]. Гипоксия у таких пациентов может отражать вышеуказанные изменения дыхания, вызванные возрастом и эмболизацией сосудов легких содержимым костного мозга.

Неврологические осложнения. После кардиологических и легочных осложнений делирий является третьим по частоте осложнением у пожилых пациентов после ортопедических оперативных вмешательств. В 2004 г. Medicare потратила на лечение делирия в стационарах 69 *млрд* долларов США. С делирием связаны увеличение продолжительности пребывания в стационаре, плохое функциональное восстановление, прогрессирование деменции и увеличение смертности[24,25]. Послеоперационный делирий проявляется дефицитом внимания и осознания окружающего, острой спутанностью сознания, снижением способности сосредоточиться, изменением познавательных способностей, раздражительностью, тревогой, паранойей и галлюцинациями. Делирий развивается остро, длится несколько дней и имеет волнообразное течение (см. Гл. 71)[26]. У некоторых пациентов возникает гипоактивная форма делирия: сознание спутанное, но больной спокойный, не возбужден. Гипоактивную форму делирия диагностировать трудно. Основными факторами риска послеоперационного делирия являются преклонный возраст, употребление алкоголя, предоперационная деменция или когнитивные нарушения, прием психотропных препаратов, а также несколько имеющихся сопутствующих соматических заболеваний. Периоперационные факторы, которые могут вызвать делирий, включают гипоксемию, артериальную гипотензию, гиперволемию, электролитные нарушения, инфекцию, нарушение сна, болевой синдром, а также введение бензодиазепинов и антихолинергических препаратов.

Старение изменяет фармакокинетику и фармакодинамику большинства лекарственных препаратов, в т.ч. анестетиков и аналгетиков. «Обычная» доза этих препаратов может иметь более длительное и выраженное влияние на центральную нервную систему (ЦНС) пожилых пациентов. Мероприятия, используемые для снижения частоты послеоперационного делирия, включают раннее выявление факторов риска, пациентов с высокой вероятностью развития делирия, сохранение ориентации, раннюю мобилизацию, адекватную аналгезию, поддержание нормального цикла сна и бодрствования, отказ от психотропных препаратов.

Табл. 70-1 Диагностика синдрома жировой эмболии по Gurd и Wilson

Большие признаки (хотя бы один)
Дыхательная недостаточность
Церебральные нарушения
Петехиальные высыпания
Малые признаки (по крайней мере, четыре)
Лихорадка
Тахикардия
Изменения на глазном дне
Желтуха
Почечные изменения
Лабораторные изменения
Жировая микроглобулинемия (обязательно)
Анемия
Тромбоцитопения
Высокая скорость оседания эритроцитов

From Gurd AR, Wilson RI: The fat embolism syndrome. J Bone Joint Surg Br 56:408-416, 1974

Синдром жировой эмболии

Жировая эмболия – хорошо известное осложнение скелетных травм и операций, связанных с манипуляциями в медуллярном канале кости[28]. Синдром жировой эмболии (СЖЭ) является физиологическим ответом на попадание костного жира в большой круг кровообращения. Жировая эмболия и СЖЭ не являются синонимами. Эмболы жира обнаруживаются практически у всех пациентов с переломами таза или бедренной кости, однако частота СЖЭ составляет менее 1%.

Клинические проявления СЖЭ включают дыхательные, неврологические, гематологические и кожные признаки и симптомы. Развитие СЖЭ может быть постепенным, в течение 12-72 *ч*, или молниеносным, ведущим к острой дыхательной недостаточности и остановке сердца. Gurd и Wilson[29] в 1974 г. предложили большие и малые признаки, используемые для диагностики СЖЭ (Табл. 70-1). Наличие одного из больших и четырех малых признаков и доказательств жировой макроглобулинемии указывает на развитие СЖЭ. Обязательное наличие глобул жира в крови было подвергнуто критике, потому что капли жира обнаруживали в крови здоровых добровольцев, а их

Табл. 70-2 Индекс синдрома жировой эмболии по S. Schonfeld*

Признак	Баллы
Петехиальные высыпания	5
Диффузная альвеолярная инфильтрация	4
Гипоксемия PaO_2 < 70 *мм рт. ст.* при FiO_2 100%	3
Спутанность сознания	1
Лихорадка > 38°C (> 100,4°F)	1
ЧСС > 120 *уд/мин*	1
Частота дыхания > 30	1

Сумма баллов 5 и более указывает на наличие синдрома жировой эмболии

* Schonfeld SA, Ploysongsang Y, DiLisio R, et al: Fat embolism prophylaxis with corticosteroids: A prospective study in high risk patients. Ann Int Med 99:438-443, 1983

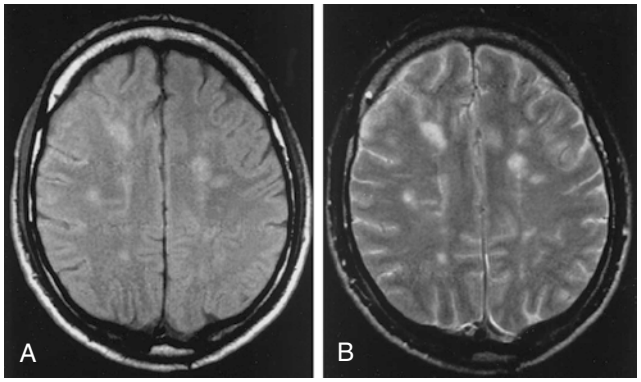


Рис. 70-1 Церебральная жировая эмболия. Магнитно-резонансная томография: множественные гиперинтенсивные изменения протонной плотности взвешенной МРТ (**A**) и Т2-взвешенное изображение (**B**). *(Stoeger A, Daniaux M, Felber S, et al: MRI findings in cerebral fat embolism. Eur Radiol 8:1590-1593, 1998. Copyright Springer–Verlag.)*

наличие в крови травматологических больных не всегда связано с СЖЭ. Кроме того, Gurd и Wilson[29] рекомендовали ежедневное исследование крови на наличие жира, предполагая, что изменение количества жира будет коррелировать с симптомами СЖЭ. Недавние исследования показали, что количество жира в крови не коррелирует с тяжестью симптомов СЖЭ или с развитием острой дыхательной недостаточности[30].

Петехиальные высыпания, патогномоничные для СЖЭ, обычно присутствуют на конъюнктиве, слизистой оболочке полости рта, в складках шеи и в подмышечных впадинах. Это нашло отражение в индексе СЖЭ Schonfeld`a, который учитывает признаки и симптомы СЖЭ в зависимости от частоты их возникновения (Табл. 70-2)[31]. Респираторные признаки являются общими при СЖЭ: около 75% пациентов имеют легкую гипоксемию и двусторонние альвеолярные инфильтраты на рентгенограмме, но менее чем в 10% развивается респираторный дистресс-синдром. Неврологические проявления при СЖЭ варьируют от сонливости и дезориентации до оглушения и комы. Поражение ЦНС развивается в отсутствие значительных легочных осложнений и является результатом прохождения капель жира через дефект в межпредсердной перегородке или другого предсердно-желудочкового шунта[32]. Магнитно-резонансная томография головного мозга показывает характерную картину жировой эмболии (Рис. 70-1).

Патофизиология СЖЭ неясна, но, вероятно, включает в себя два процесса: эмболизация жиром и фрагментами костного мозга, которые могут вызвать механическую обструкцию капилляров и запуск системного воспалительного ответа[28]. Использование чреспищеводной эхокардиографии при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава (ЭПТС) позволило обнаружить эмболы фрагментов костного мозга в правых отделах сердца во время введения костного цемента (Рис. 70-2)[33,34]. У некоторых пациентов эмболизация привела к повышению легочного артериального давления, снижению функции правого желудочка и, в одном случае, остановке сердца и смерти[34,35].

В большинстве случаев эмболии во время ЭПТС имеют клинически доброкачественное течение, но у некоторых пациентов все же развивается СЖЭ. Жировые эмболы попадают в капилляры легких и других органов и метаболизируются до свободных жирных кислот, которые вызывают системный воспалительный ответ. Это воспалительная реакция включает в себя воздействие клеток воспаления, высвобождение цитокинов, которые вызывают повреждение эндотелия легочных сосудов и респираторный дистресс-синдром[36].

Лечение СЖЭ включает раннее начало проведения реанимационных мероприятий и стабилизацию состояния пациента, чтобы минимизировать стрессовую реакцию на гипоксемию, гипотонию и снижение перфузии органов. У пациентов с риском развития СЖЭ обязательна пульсок-

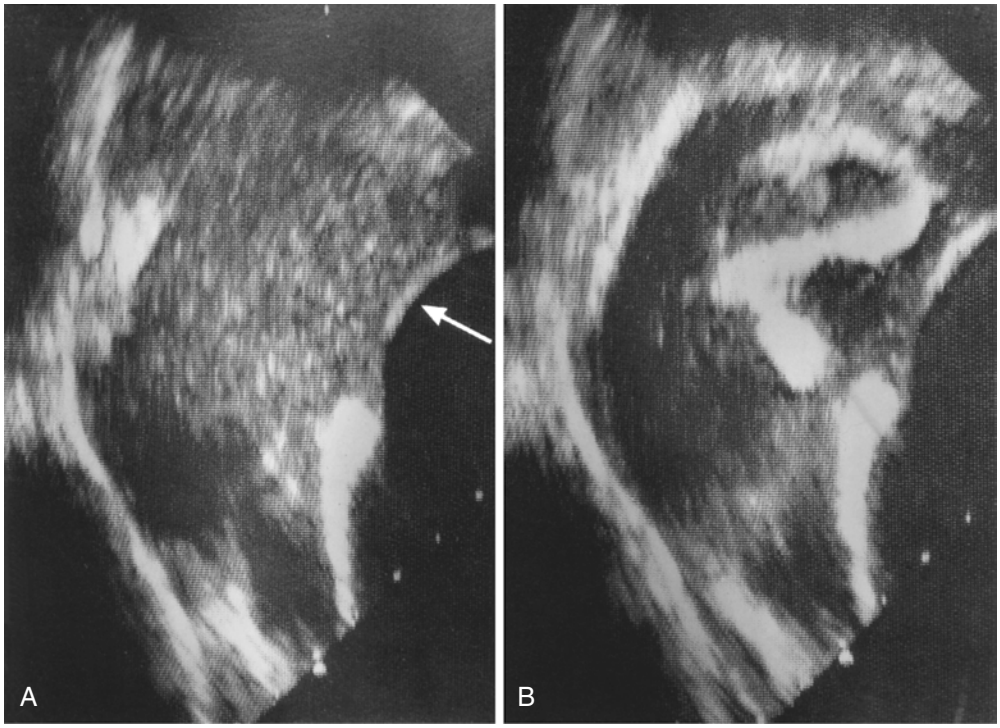


Рис. 70-2 Эхокардиография правого предсердия. **A,** Несколько небольших эмболов (*стрелка*) в правом предсердии; **B,** Большой эмбол (7 *см* длиной), который, вероятно, попал из бедренной вены. *(Christie J, Burnett R, Potts HR, et al: Echocardiography of transatrial embolism during cemented and uncemented hemiarthroplasty of the hip. J Bone Joint Surg Br 76:409-412, 1994.)*

симетрия, а интубация трахеи и искусственная вентиляция должны быть выполнены до возникновения дыхательной недостаточности. Хотя у 10% пациентов с СЖЭ может потребоваться ИВЛ, в большинстве случаев симптомы проходят в течение от 3 до 7 дней. Применение кортикостероидов для лечении СЖЭ широко изучали, и во многих исследованиях отмечен положительный эффект, но с этим согласны не все авторы[37]. Для рекомендации кортикостероидов в комплексе лечения СЖЭ требуются положительные результаты контролируемых исследований.

Заболевания, требующие ортопедических оперативных вмешательств

Остеоартрит

Примерно у 22% населения США (46 *млн*) был диагностирован артрит, а 8% (17 *млн*) имели ограниченную физическую активность[38]. Остеоартрит является самым распространенным типом артрита и связан с воспалением и потерей суставного хряща. В большинстве случаев это возрастное заболевание, рентгенологические признаки которого после 65 лет обнаруживаются у 90% женщин и 85% мужчин[39]. Клинические проявления остеоартрита включают боль, крепитацию, снижение подвижности и деформацию вовлекаемых суставов. Физическое обследование кистей может выявить костные шпоры, отек дистальных межфаланговых суставов (узлы Гебердена) и проксимальных межфаланговых суставов (узлы Бушара).

Несмотря на то, что системные проявления остеоартрита отсутствуют, анестезиолог должен быть осведомлен о предыдущих ортопедические операциях (включая эндопротезирование) и о тех суставах, которые поражены и имеют ограниченную подвижность. Эта информация важна для выбора положения пациента на операционном столе и метода анестезии. У пациентов со значительным ипсилатеральным артритом плеча блокада плечевого сплетения из подмышечного доступа при операциях на предплечье является нецелесообразной. Хотя область оперативного вмешательства будет находиться в зоне анестезии, во время операции пациент может жаловаться на боли при движении плеча. Наиболее подходящим методом регионарной анестезии будет являться блокада плечевого сплетения межлестничным доступом, обеспечивающая аналгезию пораженного плечевого сустава.

Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит (РА) является хронической воспалительной формой артрита, которая поражает около 1% взрослого населения, причем у женщин встречается в два-три раза чаще, чем у мужчин. РА характеризуется персистирующим воспалением синовиальных тканей, ведущим к эрозии кости, разрушению хрящей и потере целостности сустава. РА является системным заболеванием, поражающим многие органы[40]. Часто РА развивается в виде нескольких обострений и ремиссий, но от 20% до 30% людей, страдающих РА, становятся инвалидами в течение 3 лет после постановки диагноза.

Диагноз РА прежде всего клинический. Пациенты обычно жалуются на боль и скованность в нескольких суставах. Для РА характерна утренняя скованность продолжительностью более часа после начала двигательной активности. Обычно поражаются запястья и пястно-фаланговые суставы, что отличает РА от остеоартрита, который проявляется в дистальных межфаланговых суставах. Симптомы могут развиваться в течение нескольких недель и месяцев, постепенно переходя от одного сустава на несколько суставов, и могут сопровождаться анорексией, усталостью и слабостью. Ревматоидные суставы обычно припухшие, болезненные на ощупь и теплые. Подкожные (ревматоидные) узелки могут окружать суставы со стороны разгибательных поверхностей и костных выступов. У некоторых пациентов определяются увеличенные подмышечные и шейные лимфатические узлы.

Табл. 70-3 Анестезиологические проблемы у пациентов с ревматоидным артритом

Верхние дыхательные пути	Ограничение движения височно-нижнечелюстного сустава Узкий вход в гортань
Шейный отдел позвоночника	Атлантоаксиальная нестабильность
Сердце	Перикардит Сердечная тампонада
Глаза	Синдром Шегрена
Желудочно-кишечный тракт	Язвы желудка, вторичные по отношению к АСК, стероидам
Легкие	Диффузный интерстициальный фиброз
Почки	Почечная недостаточность, вторичная по отношению к НПВП

АСК – ацетилсалициловая кислота, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

Ни один из диагностических лабораторных тестов не подтверждает диагноз РА, но ревматоидный фактор повышен у 90% пациентов. Кроме того, С-реактивный белок и скорость оседания эритроцитов, повышенные у пациентов с РА, часто используются для контроля течения заболевания. РА также необходимо дифференцировать от других заболеваний, которые проявляются в виде полиартропатии, в т.ч. серонегативных спондилоартропатий, заболеваний соединительной ткани (склеродермия, волчанка), фибромиалгий, гемохроматоза, полиартикулярной подагры, ревматической полимиалгии и саркоидоза.

В связи с тем, что разрушение суставов при РА начинается рано, с целью сохранения их функции и качества жизни больного назначать противоревматические препараты следует как можно раньше. Наиболее часто используемые противоревматические лекарственные средства: метотрексат, гидроксихлорохин, сульфасалазин, лефлуномид, инфликсимаб (Remicade) и этанерцепт (Enbrel). Применение этих препаратов связано с повышенным риском инфекции, которая представляет серьезную проблему у больных с протезированными суставами. Медикаментозное лечение обычно включает в себя нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и пероральное или внутрисуставное введение глюкокортикоидов. У пациентов с РА, принимающих НПВП, следует оценивать риск желудочно-кишечных и почечных осложнений. Глюкокортикоиды, высоко эффективные для купирования симптомов РА, должны быть использованы в низких дозах из-за их побочных эффектов, которые включают в себя остеопороз, катаракту, синдром Кушинга и гипергликемию. У пациентов, принимающих значительное количество глюкокортикоидов, необходимо введение стероидов во время операции.

Рис. 70-3 Магнитно-резонансное изображение пациента с прогрессирующим ревматоидным артритом. Инвагинация зубовидного отростка С2 (*стрелка*) в затылочное отверстие, компрессия мозга. Обратите внимание на дегенерацию позвонков С4 и С5, что встречается у больных ревматоидным артритом

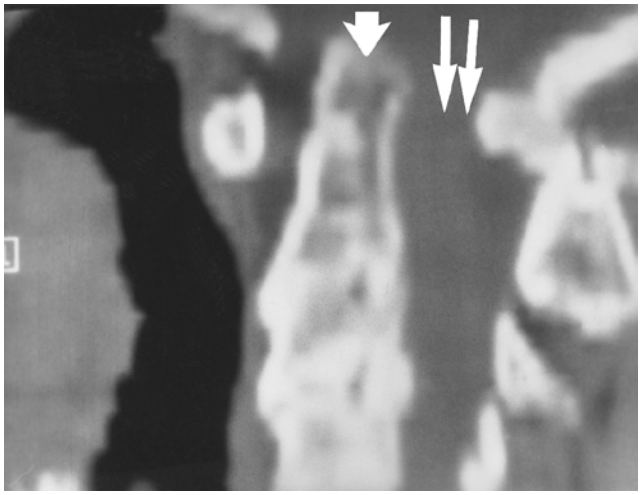


Рис. 70-4 Компьютерная томография шеи показывает умеренный подвывих С1 и С2. Зубовидный отросток (*одна стрелка*) сдавливает спинной мозг (*две стрелки*) против задней дуги С1, особенно при сгибании шеи

Соматические изменения, связанные с РА, и побочные эффекты препаратов, используемых для его лечения, вызывают определенные анестезиологические проблемы (Табл. 70-3). Поддержание проходимости дыхательных путей может быть особенно сложным у пациентов с РА (см. ниже) и требует предварительного планирования, даже у пациентов, которым операция предстоит в условиях регионарной анестезии. Синовиты височно-нижнечелюстного сустава могут существенно ограничить движение нижней челюсти и возможность открытия рта. Артритическое поражение черпаловидных суставов может привести к снижению подвижности голосовых связок и сужению голосовой щели, проявляющиеся хрипотой и стридором. Во время ларингоскопии можно увидеть эритематозные и отечные голосовые связки и сужение голосовой щели, что может затруднить введение эндотрахеальной трубки[41]. Кроме того, при травматичной эндотрахеальной интубации увеличивается риск вывиха черпаловидного хряща.

Артрит шейного отдела позвоночника возникает у больных с РА достаточно часто. Передний подвывих С1 в С2 (атлантоаксиальный подвывих) может возникнуть у 40% пациентов и проявляться прогрессирующей болью. в шее, головной болью и миелопатией (Рис. 70-3). Заднее и вертикальное смещение зубовидного отростка встречается реже. Сгибание головы при атлантоаксиальной нестабильности может привести к смещению зубовидного отростка в шейный канал позвоночника и продолговатый мозг и компрессии позвоночной артерии (Рис. 70-4). Это может привести к развитию тетрапареза, спинального шока и смерти. У пациентов с ограниченной подвижностью шеи и неврологическими симптомами возможность сгибания и разгибания шеи должна быть оценена рентгенологически. Если расстояние от передней дуги атланта до зубовидного отростка превышает 3 *мм*, целесообразно выполнение фиброоптической интубации трахеи при сохраненном сознании пациента и использование шейного воротника. В послеоперационном периоде этим пациентам требуется постоянная пульсоксиметрия и осторожное применение наркотических аналгетиков, потому что экстренно возникшая необходимость поддержания проходимости дыхательных путей, в т.ч. и путем трахеотомии, крайне сложна.

Анестезиолог также должен знать о некоторых внесуставных проявлениях РА, которые потенциально могут привести к существенным периоперационным осложнениям. Больные РА часто страдают от острого перикардита. Рестриктивный перикардит характеризуется одышкой, правожелудочковой недостаточностью, лихорадкой, болью в груди, у больных выявляются шум трения перикарда и парадоксальный пульс. При наличии этих симптомов необходимо выполнение эхокардиографии. При РА могут поражаться плевра и выявляться внутрилегочные узелки, как правило, не сопровождающиеся какой-либо клинической симптоматикой. У некоторых больных РА имеется диффузный интерстициальный фиброз с пневмо-

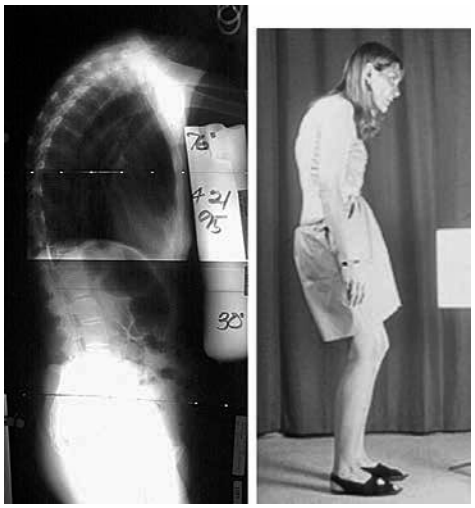


Рис. 70-5 Пациентка с анкилозирующим спондилоартритом и выраженным кифозом. Обратите внимание на выраженность кифоза на боковых рентгенограммах

нией, выражающийся прогрессивной одышкой и постоянным кашлем. Функциональное исследование легких показывает рестриктивные вентиляционные изменения. Прогрессирование процесса приводит к дыхательной недостаточности, легочной гипертензии и правожелудочковой недостаточности, обусловливая чрезвычайно высокий риск любого ортопедического оперативного вмешательства.

Кроме того, развиваются заболевания соединительной ткани, в частности синдром Шегрена, характеризующийся сухостью глаз и поражением роговицы и конъюнктивы, для лечения которого назначают искусственные слезы и глазные мази, использование которых необходимо продолжать и в периоперационном периоде. Также пациенты с РА могут иметь синдром Фелти, который включает спленомегалию, лимфаденопатию, анемию, тромбоцитопению, лейкопению с нейтрофилией.

Анкилозирующий спондилоартрит

Анкилозирующий спондилоартрит является хроническим воспалительным поражением суставов, которое приводит к неподвижности позвоночника. Заболевание включает оссификацию связок, прогрессирующую от сакрально-люмбального до краниального отделов, что приводит к значительной потере подвижности позвоночника (Рис. 70-5). Эти пациенты являются серьезной проблемой для анестезиолога в отношении обеспечения проходимости верхних дыхательных путей в связи со снижением подвижности шейного отдела позвоночника и височно-нижнечелюстных суставов. В большинстве случаев необходима фиброоптическая интубация трахеи при сохраненном сознании пациента. Повышение жесткости грудной клетки требует интраоперационной управляемой механической вентиляции легких. Хотя иногда у этих пациентов нейроаксиальные блокады могут быть привлекательной альтернативой общей анестезии, оссификация спинальных связок может препятствовать доступу к эпидуральному пространству и помешать субарахноидальной пункции. В некоторых случаях каудальная анестезия является альтернативным доступом.

Кроме поражения связок, анкилозирующий спондилоартрит проявляется аортальной недостаточностью, нарушением проводимости сердца, иритом, фиброзно-буллезным поражением верхней доли легких и плевральным выпотом. Необходимо обращать внимание на положение пациента во время операции, с тем чтобы избежать повреждения позвоночника и травмы спинного мозга.

Ахондроплазия

Ахондроплазия является наиболее распространенной причиной карликовости: низкого роста, короткого туловища и непропорционального развития. Частота этого заболевания, передающегося аутосомно-доминантным геном, составляет 1 на 26 000. Больные ахондроплазией имеют нормальный интеллект и могут вести полноценную и продуктивную жизнь. Их медицинские проблемы часто требуют ортопедических хирургических вмешательств, которые сопровождаются высоким риском периоперационных осложнений[42-44]. Наиболее серьезным осложнением ахондроплазии являются клинические проявления, связанные с сужением цервикального канала и/или стенозом большого затылочного отверстия. Кифосколиоз с потенциальными неврологическими симптомами является еще одним распространенным осложнением, связанным с этой генетической патологией. Больные подвергаются многочисленным ортопедическим (нейрохирургическим) операциям, в т.ч. субоксципитальной краниотомии для устранения стеноза затылочного отверстия, коррекции или стабилизации кифосколиоза и ламинэктомиям для декомпрессии нервных корешков.

Традиционная ларингоскопия и интубации трахеи у больных ахондроплазией может быть трудной и опасной. Прямая визуализации гортани затруднена в связи с цервикальным кифозом, и следует избегать сгибания шеи ввиду атлантоаксиальной нестабильности или стеноза большого затылочного отверстия. Фиброоптическая интубация трахеи в сознании является самым безопасным методом обеспечения проходимости верхних дыхательных путей. Внутривенное введение седативных препаратов должно осуществляться с осторожностью, поскольку многие из этих пациентов страдают сонным апноэ вследствие сдавления мозга. Тяжелые эпизоды сонного апноэ также могут встречаться у этих пациентов и без каких-либо других клинических признаков компрессии спинного мозга.

Другие проблемы у больных ахондроплазией связаны с рестриктивными заболеваниями легких и легочной гипертензией. Легочная гипертензия развивается в результате хронической гипоксемии и гиперкапнии, вторичными по отношению к обструкции дыхательных путей, сонному апноэ и грудному кифосколиозу. Предоперационную спирометрию сложно интерпретировать, поэтому важны изменения в динамике, а не абсолютные значения[45]. Для оценки степени легочной гипертензии и внутрисердечного шунтирования перед операцией необходимо выполнение эхокардиографии. Легочная гипертензия, приводящая к легочному сердцу, является наиболее частым сердечно-сосудистым осложнением, которое развивается у карликов. У этих больных при анестезии следует избегать усиления легочной гипертензии (гипоксемии и ацидоза) и обеспечивать адекватные сердечный выброс и перфузию органов. Во многих случаях безопаснее проводить анестезию без интубации трахеи с последующим тщательным мониторингом больного в ОРИТ до окончательного восстановления сознания и спонтанного клинически адекватного дыхания.

Специфические особенности ортопедических операций у детей

Обсуждение анестезиологического обеспечения ортопедических операций у детей выходит за рамки данной главы (см. Гл. 81 и 82). В большинстве случаев анестезия у детей аналогична таковой при других операциях, за исключением того, что во многих случаях регионарная анестезия может быть более предпочтительной, чем общая анестезия. Есть несколько педиатрических заболеваний, при которых показаны ортопедические оперативные вмешательства.

Ювенильный идиопатический артрит

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – воспаление синовиальной оболочки суставов, развивается у детей до 16 лет. ЮИА подразделяется на пять типов: (1) олигоартрит, встречающийся в 50% всех ЮИА, включает в себя поражение менее пяти суставов, часто сочетающееся с увеитом, (2) полиартрит, включающий поражение пяти суставов или более, (3) системное поражение суставов, встречающееся в 10-20% всех ЮИА и характеризующееся

Табл. 70-4 Анестезиологические проблемы при несовершенном остеогенезе

Верхние дыхательные пути	Риск переломов нижней и/или верхней челюсти и шейного отдела позвоночника
Кровотечение	Патология тромбоцитов
Сердце	Врожденная патология сердца; кистозная дегенерация проксимального отдела аорты
Глаза	Экзофтальм (положение лежа на животе)
Гипертермия	Злокачественная гипертермия; гидратации; возможность переохлаждения
Положение на операционном столе	Риск повторных переломов
Легкие	Кифосколиозы, рестриктивные болезни легких
Региональная анестезия	Переломы; внутрикостные инъекции

сочетанием высокой температуры, сыпи и поражением внутренних органов, (4) энтезит в области позвоночника и бедер, и точки крепления сухожилий к костям, (5) псориатический артрит, включающий сочетание псориаза и артрита.

ЮИА – хроническое заболевание с периодами ремиссии и обострения. Так же как и при ревматоидном артрите у взрослых, при ЮИА существует проблема обеспечения проходимости верхних дыхательных путей, что может сделать интубацию трахеи потенциально опасной. В большинстве случаев после индукции в наркоз на фоне спонтанного дыхания должна быть выполнена фиброоптическая интубация трахеи. Миорелаксанты не следует вводить до обследования дыхательных путей. В отличие от ревматоидного артрита у взрослых, болезни легких при ЮИА встречаются редко, но часто сопровождаются плевритом, плевральным выпотом и пневмонитом. Перикардит распространен у пациентов с ЮИА и хорошо поддается терапии стероидами. У некоторых пациентов имеется миокардит и нарушение проводящей системы сердца. Кроме того, сосудистый доступ у пациентов с ЮИА может быть чрезвычайно затруднен из-за ломкости вен, склонности к образованию гематом и кровоточивости. Как и ревматоидный артрит у взрослых, ЮИА лечится препаратами схожих групп со схожими осложнениями.

Несовершенный остеогенез

Несовершенный остеогенез является редким аутосомно-доминантным наследственным заболеванием, которое приводит к чрезвычайной хрупкости кости из-за дефекта или дефицита продукции коллагена I типа[46,47]. Повторные и множественные переломы костей являются наиболее значимыми клиническими проявлениями этого заболевания (Табл. 70-4). В самых крайних случаях множественные переломы происходят во время родов, которые часто заканчиваются фатально. При более мягком течении множественные переломы развиваются в случае приложения несущественной силы или незначительной травмы. Наиболее часто встречаются переломы нижних конечностей, в частности бедренной кости. Деформации при переломах таза могут привести к протрузии вертлужной впадины в брюшную полость. Кифосколиозы является итогом нарушения стабильности связочного аппарата. Пораженные болезнью дети обычно имеют голубые склеры из-за неполноценности коллагена. Нарушение функции тромбоцитов способствует повышению интраоперационного кровотечения.

Хотя несовершенный остеогенез был связан со злокачественной гипертермией, это не было подтверждено биопсией мышц[48] (см. Гл. 37). Клиническим проявлением несовершенного остеогенеза может быть интраоперационная гипертермия и метаболический ацидоз. Связанные с несовершенным остеогенезом, поражения миокарда включают открытый артериальный проток, дефекты перегородки и приобретенные аортальную регургитацию и кистозную дегенерацию проксимального отдела аорты (см. Гл. 82 и 83).

Хрупкость соединительной ткани и костей при несовершенном остеогенезе требует крайней осторожности в укладке больного на операционном столе. Манжета для измерения артериального давления должна мягко облегать конечность, а при продолжительных процедурах установка артериального катетера позволяет избежать повторного нагнетания воздуха в манжету и снижает риск переломов плечевой кости. Поскольку у пациентов с несовершенным остеогенезом часто снижена подвижность шейного отдела позвоночника, интубация трахеи должна выполняться очень осторожно. Во многих случаях целесообразна фиброоптическая интубация трахеи у больного в сознании. При индукции следует избегать введения сукцинилхолина из-за теоретического риска злокачественной гипертермии и фасцикуляции мышц, которые могут привести к перелому костей. Перед операцией пациентам с несовершенным остеогенезом необходимо выполнение эхокардиографии с последующей коррекцией выявленной патологии.

Риск кровотечения у больных несовершенным остеогенезом требует готовности к периоперационному переливанию тромбоцитарной взвеси. В некоторых случаях использование десмопрессина может устранить патологию тромбоцитов. Высокий риск развития интраоперационной гипертермии и метаболического ацидоза у больных несовершенным остеогенезом требует активной гидратации и готовности к проведению охлаждения. Регионарная анестезия является привлекательной альтернативой общей анестезии, но выполнять ее следует с осторожностью, чтобы избежать проколов кости и внутрикостной инъекции (см. Гл. 52 и 53).

Детский церебральный паралич

Детский церебральный паралич – двигательные нарушения, связанные с поражением мозга, которое произошло на ранних стадиях развития внутриутробно (75%), при рождении (10%) или вскоре после рождения (15%) (см. Гл. 82). Причина церебрального паралича остается неясной, однако асфиксия в родах, которая первоначально считалась основным этиологическим фактором заболевания, может быть только в 10% случаев. Внутриутробная инфекция и низкая масса тела при рождении могут играть гораздо более важную роль. В зависимости от двигательных нарушений церебральный паралич делится на четыре основных формы: спастическую, атетоидную/дискинетическую, атаксическую и смешанную. Детский церебральный паралич, наиболее распространенная форма паралича, является результатом повреждения кортикоспинального тракта, моторной коры или пирамидного тракта. Многие из этих детей страдают также эпилепсией и когнитивными нарушениями[49].

Хотя неврологический дефицит при церебральном параличе не прогрессирует, вторичные последствия ортопедического заболевания приводят этих пациентов к множественным хирургическим операциям. Нормальное развитие скелета требует определенного тонуса мускулатуры для достижения необходимой формы и размера костей. Без нормального тонуса или при его нарушении, как при детском церебральном параличе, развиваются различные угловые деформации суставов, истончение костей и аномалии суставов. Ортопедические операции часто связаны с ослаблением тонуса мышц (теномиотомия приводящих мышц бедра и подвздошно-поясничной мышцы), релизом суставов, устранением патологической ротации (деротационная остеотомия бедра), ризотомией для уменьшения спазма и операцией на позвоночнике для коррекции кифосколиоза.

Больные ДЦП имеют выраженный желудочно-пищеводный рефлюкс и сниженные гортанные рефлексы. В большинстве случаев необходима общая анестезия с интубацией трахеи, даже если для уменьшения потребности в системных анестетиках и обеспечения послеоперационной аналгезии используется регионарная анестезия. Послеоперационная эпидуральная анестезия местными анестетиками способствует снижению возможных осложнений, связанных с наркотическими аналгетиками, и позволяет использовать диазепам для купирования спазма. Регионарная анестезия может сократить срок выхода из наркоза, который может быть увеличен из-за имеющегося повреждения головного мозга и влияния противосудорожных препаратов. Послеоперационные легочные осложнения развиваются по нескольким причинам, в т.ч. аспирация, слабость дыхательных мышц и изменение грудного комплайнса. После обширных хирургических вмешательств у больного церебральным параличом в течение нескольких часов необходим мониторинг жизненно важных параметров.

Регионарная анестезия в сравнении с общей анестезией

Многие ортопедические операции с успехом выполняются в условиях регионарной анестезии (см. Гл. 52 и 81). Дискуссии по поводу преимуществ регионарной анестезии перед общей продолжаются в течение десятилетий без убедительных доказательств превосходства какого-либо одного метода. Регионарная анестезия может снизить частоту возникновения таких послеоперационных осложнений, как тромбозы глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), кровопотеря, респираторные осложнения и летальные исходы[50,51]. Кроме того, использование послеоперационной регионарной аналгезии приводит к улучшению качества обезболивания[52]. Периферические блокады с применением длительно действующих анестетиков или катетеризационной техники обеспечивают отличную анестезию интраоперационно и аналгезию в послеоперационном периоде[53,54]. Регионарная анестезия может использоваться как упреждающая аналгезия. Кроме того, тяжелые острые боли после ортопедических операций способны перерасти в хронический болевой синдром, который может быть предотвращен качественной периоперационной аналгезией[55].

Как отмечалось ранее, у ортопедических больных нередко возникают проблемы поддержания проходимости верхних дыхательных путей. Регионарная анестезия позволяет избежать манипуляций с дыхательными путями, а пациентам в сознании можно придать безопасное и удобное положение для проведения операции. Это разумно, однако следует признать предупреждение Benumof: «Использование местной анестезии у пациентов с проблемами дыхательных путей не решает проблему трудных дыхательных путей, она все еще там»[56]. Должен быть четко разработан определенный план для пациентов с трудными дыхательными путями в случае неудачи регионарной анестезии или необходимости обеспечения проходимости дыхательных путей во время экстренной ситуации.

Еще одним преимуществом использования региональной анестезии при ортопедических операциях является снижение кровопотери. С 1966 г. 17 рандомизированных исследований у пациентов, перенесших ЭПТС, показали снижение кровопотери при регионарной анестезии по сравнению с общей анестезией[57]. Modig[58] сравнил кровопотерю при ЭПТС в условиях эпидуральной анестезии, общей анестезии со спонтанной вентиляцией и общей анестезией с принудительной вентиляцией положительным давлением. В группе эпидуральной анестезии кровопотеря была наименьшая, причем взаимосвязи между уровнем артериального давления и потерей крови не выявлено. Авторы предположили, что эпидуральная анестезия уменьшает венозное давление в операционной ране и это является существенным фактором, определяющим объем кровопотери.

Периоперационное ведение ортопедических пациентов

Тромбопрофилактика в ортопедической хирургии

Тромбоэмболические осложнения остаются одной из ведущих причин заболеваемости и летальности после ортопедических операций[59,60]. Тотальное эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов, операции по поводу переломов бедра и таза имеют самую высокую частоту развития венозной тромбоэмболии, в т.ч. ТГВ и ТЭЛА. Пациенты с ТГВ и ТЭЛА подвержены риску заболеваемости и летальности в раннем и позднем послеоперационном периоде. Пациенты с симптомами ТЭЛА имеют в 18 раз более высокий риск смерти, чем пациенты с ТГВ. Осложнения раннего периода у больных, переживших острый ТГВ и ТЭЛА, включают длительную госпитализацию, геморрагические осложнения, связанные с лечением тромбоэмболии, прогрессированием тромбозов глубоких вен и их последующей окклюзией. Отсроченные осложнения включают посттромботический синдром, легочную гипертензию и рецидивирующий ТГВ.

Поскольку венозный тромб состоит из полимера фибрина, для профилактики и лечения тромбоза глубоких вен следует назначать антикоагулянты. Тромболитики целесообразно использовать только в случае тяжелой, возможно летальной, ТЭЛА. Рекомендации по лечению ТГВ и ТЭЛА основаны на резолюции Седьмой конференции Американской коллегии пульмонологов[61]. Для стартовой

терапии ТГВ и ТЭЛА внутривенное или подкожное введение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) более предпочтительно, чем нефракционированных гепаринов. НМГ не требует мониторинга коагуляции. Профилактика ТГВ до начала операции может быть эффективной, но риск хирургических кровотечений также увеличивается. Назначение НМГ через 6 *ч* после операции было эффективно для профилактики ТГВ и не усиливало кровотечение, через 24 *ч* – эффект снижался[62]. Хотя оптимальная продолжительность терапии неизвестна, НМГ следует продолжать по крайней мере 10 дней после обычных ортопедических операций и у пациентов, не связанных с высокими рисками. Длительность профилактики до 28-35 дней целесообразна у пациентов с признаками ТГВ или при высоком риске тромбоза. Факторами риска развития ТЭЛА после операции являются пожилой возраст, ожирение, предыдущие ТЭЛА и ТГВ, онкологические заболевания и длительный постельный режим. Наиболее распространенным наследственным нарушением, связанным с ТГВ, является патология фактора Лейдена (коагуляционный фактор V). Варфарин обычно применяют при длительном лечении тромбоза глубоких вен с целью поддержания международного нормализованного отношения (МНО) 2,5, которое должно поддерживаться в течение всего срока лечения. В Соединенных Штатах НМГ (эноксапарин) вводят в дозе 30 *мг* каждые 12 *ч*; в Европе – в дозе 40 *мг* в день. Альтернативый НМГ фондапаринукс, синтетический пентасахарид селективно ингибирующий фактор Ха, имеет период полураспада в 18 *ч*. При приеме внутрь один раз в день фондапаринукс оказывает предсказуемое антикоагулянтное действие[63]. Американская коллегия пульмонологов не рекомендует использование аспирина для профилактики ТГВ после эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов и операций по поводу переломов бедра. Однако в недавних сообщениях показана эффективность профилактики тромбоза глубоких вен после эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов путем использования аспирина, пневматической компрессии и ранней мобилизации[64].

Периоперационное применение антикоагулянтов оказывает существенное влияние на использование регионарной и, в частности, нейроаксиальной анестезии, имея ввиду потенциальный риск эпидуральной гематомы. Американское общество регионарной анестезии (ASRA) опубликовало обновленные рекомендации согласительной конференции в связи с применением антикоагулянтов при регионарной анестезии[65]. Поскольку риск эпидуральной гематомы при использовании НМГ значительно повышается, были предложены следующие рекомендации:

1. Нейроаксиальная блокада должна выполняться через 12 *ч* после приема обычной дозы НМГ.

2. У пациентов, получающих большие дозы НМГ (эноксапарин 1 *мг/кг* каждые 12 *ч*), нейроаксиальная блокада должна выполняться через 24 *ч*.

3. Удаление эпидурального катетера должно выполняться, по крайней мере, через 8-12 *ч* после последнего введения или за 1-2 *ч* до очередного введения НМГ.

Аспирин и НПВП при нейроаксиальной анестезии не повышают риск развития эпидуральной гематомы. Американское общество регионарной анестезии также рекомендует у пациентов, получающих варфарин, проверить перед нейроаксиальной анестезией протромбиновое время и МНО, при этом эпидуральный катетер не должен быть удален, если МНО более 1,5. В ретроспективном обзоре более 12000 ЭПКС и послеоперационной эпидуральной аналгезии на фоне варфарина не было зарегистрировано ни одной эпидуральной гематомы, несмотря то, что МНО было больше 1,5[66].

Хирургия нижних конечностей

Артроскопия

Артроскопические вмешательства на нижних конечностях все чаще выполняется амбулаторно (см. Гл. 78). Эти ситуации могут быть особенно сложными для анестезиолога, который должен принять решение о целесообразности выполнения анестезии амбулаторно, выбрать адекватный метод анестезии, обеспечить быстрое послеоперационное восстановление и минимальную интенсивность болевого синдрома после операции.

Имеются ограниченные данные, позволяющие определить, каким пациентам не показана анестезия в амбулаторных условиях. В большинстве центров считают, что пациентам с ожирением и пациентам с синдромом сонного апноэ, если во время операции вводили системные анестетики и аналгетики, требуется мониторинг в течение ночи после операции. Наличие компенсированной сопутствующей соматической патологии у амбулаторных больных не увеличивает частоту послеоперационных осложнений, но пациенты ASA III–IV должны иметь письменное медицинское заключение, документирующее стабильность их состояния. Отсюда следует, что пациенты с декомпенсированными заболеваниями не должны оперироваться амбулаторно.

В проспективном исследовании 1088 пациентов, оперированных амбулаторно, Pavlin и соавт.[67] показали, что наиболее важными факторами, определяющими время выписки больных, были болевой синдром, тошнота и рвота, не разрешившийся сенсомоторный блок и задержка мочеиспускания. Это исследование подчеркивает влияние анестезии на время выписки амбулаторных больных. Общая анестезия, являющаяся безопасным и эффективным методом анестезии при артроскопии, была связана с повышением частоты послеоперационной тошноты и рвоты и интенсивности болевого синдрома. Должным образом выбранный метод регионарный анестезии может уменьшить частоту и выраженность некоторых из этих осложнений.

Артроскопия колена может быть выполнена при сочетании внесуставного и внутрисуставного введения местных анестетиков. Короткодействующие местные анестетики часто сочетаются с более длительно действующими анестетиками (бупивакаин) и морфином с целью обеспечения послеоперационного обезболивания. Интраартикулярное введение морфина, вероятно, обеспечивает значительное обезболивание после артроскопии колена. Для более сложных артроскопических операций, таких как восстановление передней крестообразной связки, требуется хорошая миорелаксация. Спинальная анестезия, выполненная иглами с карандашной заточкой, предотвращает постпункционную головную боль и обеспечивает отличные условия для сложных артроскопических операций.

Проблемы, связанные с нейроаксиальными блокадами в амбулаторной хирургии, включают непредсказуемость начала и регрессии блокады, задержку мочеиспускания и синдром преходящих неврологических расстройств (СПНР). Доза 45 *мг* изобарического раствора мепивакаина обеспечивает длительность моторного блока 142 ± 37 *мин.* Yoos и Kopacz[68] сообщили,

что после спинальной анестезии с использованием 30-40 *мг* хлорпрокаина у амбулаторных больных возможность передвигаться восстанавливалась через 155 ± 34 *мин.* СПНР, проявляющийся болями в ягодичной области с иррадиацией в обе нижние конечности, возникает до 24 *ч* после субарахноидального введения местного анестетика[69,70], и чаще развивается у пациентов, оперированных в литотомическом положении, и у пациентов, подвергающихся артроскопии колена. Интенсивность боли может варьировать от легкой до тяжелой, болевой синдром длится от 2 до 5 дней и купируется НПВП. СПНР после спинальной анестезии чаще связан с использованием лидокаина (около 14%), чем мепивакаина (6,5%) или бупивакаина (менее 1%). Для амбулаторных больных преимущества коротко действующих местных анестетиков должны оцениваться с учетом риска развития СПНР. После восстановления передней крестообразной связки для послеоперационного обезболивания целесообразна блокада бедренного нерва длительно действующим местным анестетиком, эффективность которой превосходит внутрисуставные инъекции. Поскольку в этом случае блокируется четырехглавая мышца, важно, чтобы пациенту перед вставанием был надет коленный бандаж.

Скопия тазобедренного сустава стала обычной амбулаторной процедурой для диагностики и лечения патологии сустава. Пациент может находиться в положении лежа на спине или на боку (оперируемой стороной кверху) с тягой от 20 до 30 *кг,* приложенной к оперируемой конечности, чтобы улучшить доступ артроскопа к суставу. При укладке пациента анестезиолог должен убедиться, что нет компрессии срамного нерва, и следить за тем, чтобы чрезмерная тяга в течение длительного времени не применялась (см. Гл. 36). Поскольку для выполнения артроскопии необходимо полное расслабление мышц, манипуляцию целесообразно выполнять в условиях либо общей анестезии, либо нейроаксиальной блокады, а для послеоперационного обезболивания может быть выполнена блокада поясничного сплетения.

Операции на нижних конечностях

Переломы бедра

Переломы бедра у пожилых людей встречаются часто (1 на 50 человек старше 60 лет) и, как уже отмечалось ранее, связаны с высокой летальностью (однолетняя летальность 30%)[4]. Высокая частота периоперационных осложнений связана с многими факторами, в т.ч. состоянием сердечно-сосудистой системы, легочными заболеваниями, тромбозом глубоких вен и делирием. Послеоперационные нарушения сознания и делирий – частое явление, встречается у 50% пожилых пациентов и обусловливает повышенную летальность.[25-27] Во многих случаях делирию способствуют дегидратация и нарушения электролитного баланса. В одном из исследований частота гипонатриемии составила 4%, и это было связано с семикратным увеличением госпитальной летальности[71].

Эти пациенты часто страдают от болевого синдрома, выраженного стресса и, возможно, имеют признаки и симптомы ишемии миокарда. Хотя предоперационная подготовка необходима, промедление с операцией может усугубить эти проблемы и увеличить частоту осложнений. Хирургическое вмешательство, выполненное до 12 *ч,* приводит к снижению интенсивности боли, продолжительности пребывания в стационаре, а также частоты периоперационных осложнений.[72] По сравнению с более поздними, ранние оперативные вмешательства не сопровождались повышением общей выживаемости. Раннее хирургическое вмешательство по поводу перелома бедра все же должно быть выполнено с целью стабилизации состояния пациента и сочетаться с ранней мобилизацией и реабилитацией.

Пациенты с переломом шейки бедра часто имеют дегидратацию и анемию, потому что в область перелома может излиться значительное количество крови. У пациентов с дегидратацией в результате уменьшения объема крови значения гематокрита крови часто нормальные. Внутрисосудистый объем крови должен быть восстановлен до анестезии и операции, что достигается благодаря мониторингу центрального венозного давления, наблюдение за динамикой которого может также предотвратить гипергидратацию, провоцирующую развитие застойной сердечной недостаточности. Установка артериального катетера обеспечивает точную оценку артериального давления во время операции и возможность постоянного контроля газов крови. Гипоксемия в связи с жировой эмболией является основным фактором, определяющим летальность у таких пациентов.

Некоторые исследования у пациентов с переломом бедра показали улучшение результатов после регионарной анестезии по сравнению с общей анестезией[51]. Пациенты, перенесшие операцию по поводу перелома бедра, имеют наибольший риск смерти от ТЭЛА[59]. В мета-анализе показано, что у больных, подвергшихся операциям по поводу переломов шейки бедра, при общей анестезии частота ТГВ почти в четыре раза больше, чем при регионарной[73]. Спинальная анестезия 0,5% изобарическим раствором бупивакаина обеспечивает стабильную анестезию, достаточную для выполнения оперативного вмешательства. Эпидуральная анестезия с послеоперационной аналгезией обычно не показана, потому что в большинстве случаев проводится антикоагуляционная терапия[61]. Внутривенная седация во время операции должна сочетаться с адекватной оксигенацией. Длительно действующих бензодиазепинов следует избегать, поскольку их введение связано с послеоперационным делирием. Во многих случаях эти пациенты нуждаются в послеоперационном мониторинге в ОРИТ.

Переломы костей таза

Переломы костей таза, как правило, вызваны тяжелой травмой нижней части туловища и часто сопровождаются повреждениями грудной клетки (21%), головы (16%), а также печени и селезенки (8%)[74]. 3-х месячная летальность при переломах костей таза достигает 14%. Переломы костей таза также могут привести к фатальному забрюшинному кровотечению. Артериальная гипотония и увеличение размеров нижней части туловища являются показанием к диагностическому оперативному вмешательству. С переломами таза часто связаны травмы мочевого пузыря и уретры, поэтому для установки катетера Фолея обычно требуется разрешение уролога. Учитывая высокий риск ТГВ и ТЭЛА, до операции многим из этих пациентов требуется постановка временного кава-фильтра.

Большинство публикаций свидетельствуют о том, что оптимальное время для стабилизации переломов костей таза находится в пределах первой недели после травмы, но множественность повреждений часто задер-

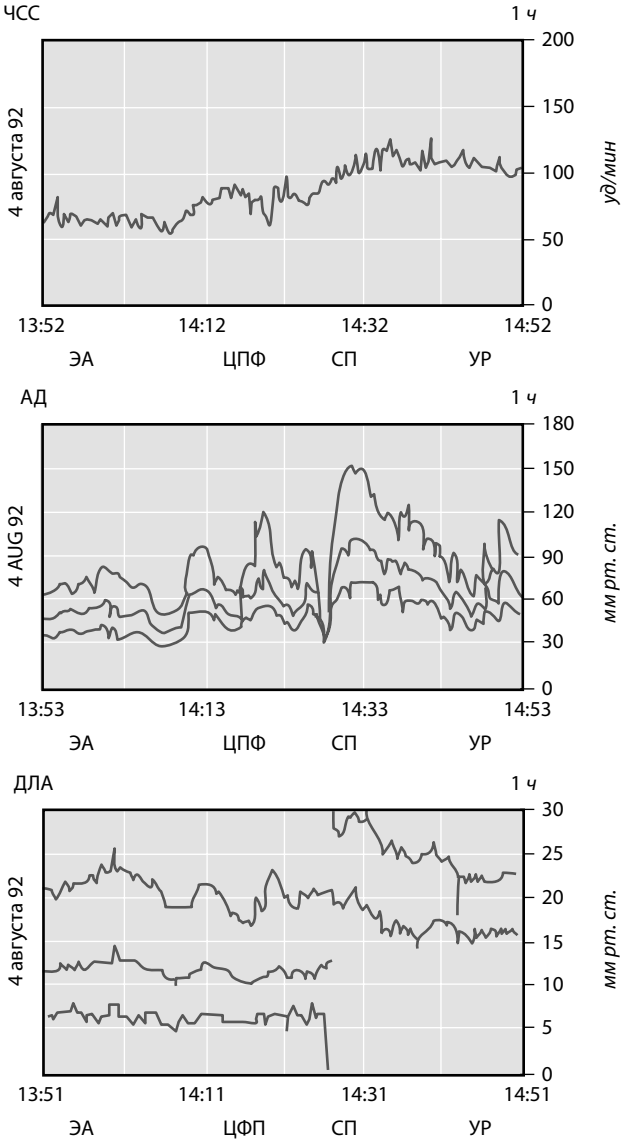


Рис. 70-6 Интраоперационная частота сердечных сокращений (ЧСС), системное артериальное давление крови (АД) и давление в легочной артерии (ДЛА) во время ревизионного тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. ЭА – начало эпидуральной анестезии; ЦФП – цементная фиксация протеза, СП – сбор протеза тазобедренного сустава, гипотензия и гипертензия в результате введения адреналина; УР – ушивание раны. *(Urban MK, Sheppard R, Gordon MA, Urquhart BL: Right ventricular function during revision total hip arthroplasty. Anesth Analg 82:1225-1229, 1996.)*

живает этот процесс. Ятрогенное повреждение седалищного нерва является наиболее частым хирургическим осложнением (примерно 18%), поэтому многие травматологи считают необходимым использование нервно-мышечного контроля во время операции. Оптимальная анестезия – это сочетание общего обезболивания с постановкой эпидурального катетера для послеоперационной аналгезии, которая начинается после подтверждения двигательной и сенсорной активности в нижних конечностях. В большинстве случаев эти пациенты требуют мониторинга с катетеризацией артерии и центральной вены, причем венозный катетер должен быть наибольшего диаметра на случай внезапного хирургического кровотечения.

Эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов

По мере старения населения эндопротезирование суставов становится все более распространенным явлением. Частота неблагоприятных исходов после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов составляет 6,4%, и, как указывалось ранее, наиболее важным фактором риска является пожилой возраст (см. Гл. 71)[3,5]. Самыми распространенными осложнениями после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов являются сердечно-сосудистые, ТЭЛА, пневмонии и дыхательная недостаточность, инфекции[3,75,76]. Пожилые пациенты с сопутствующими соматическими заболеваниями, в т.ч. сердечно-сосудистыми, легочными, диабетом в предоперационном периоде, должны быть полностью обследованы. Кроме того, ожирение, особенно у пациентов с ЭПКС, может сопровождаться проблемами выбора метода анестезии и течением послеоперационного периода с развитием сонного апноэ и инфекций[77]. Многие из этих пациентов требуют длительного послеоперационного мониторинга в палате пробуждения или ОРИТ (см. Гл. 85).

ЭПТС может быть выполнено передним или боковым доступом. Передний доступ имеет преимущество – не нарушает целостность мышц, но ограничивает доступ к бедренной кости с риском повреждения латерального кожного нерва бедра. Задне-боковой доступ обеспечивает отличную экспозицию поверхности бедра и вертлужной впадины с минимальным повреждением мышц, но увеличивает риск заднего вывиха. Большинство хирургов предпочитают задне-боковой доступ, при этом пациент находится в положении на боку на здоровой стороне. Анестезиолог должен знать, что такая позиция может привести к нарушению оксигенации, особенно у больных с ожирением и выраженным артритом, вследствие вентиляционно-перфузионных нарушений. Кроме того, для предотвращения чрезмерного давления на подмышечную артерию и плечевое сплетение под верхнюю часть грудной клетки необходимо подкладывать валик или подушку.

Иннервация тазобедренного сустава обеспечивается запирательным, нижним и верхним ягодичными нервами. Анестезия при ЭПТС лучше всего достигается спинальной или эпидуральной блокадой. Хотя большинство исследований показывают снижение частоты послеоперационных осложнений, в частности, ТГВ и ТЭЛА и дыхательных проблем при регионарной анестезии, по сравнению с общей, некоторые противоречия еще остаются[51]. Поясничный паравертебральный блок может быть использован для послеоперационного обезболивания, когда антикоагулянтная терапия требует удаления эпидурального катетера[78].

Кровопотеря при ЭПТС может быть значительной: при ревизионном протезировании она возможна от 1 до 2 *л*. Несколько исследований показали, что гипотензивная эпидуральная анестезия со средним артериальным давлением от 50 до 60 *мм рт. ст.* может уменьшить операционную кровопотерю при первичном ЭПТС примерно до 200 *мл*[79]. Установлено, что пациенты пожилого возраста (средний возраст 72 года) переносили такое снижение среднего давления без когнитивных, сердечно-сосудистых и почечных осложнений[80]. Кроме того, гипотензивная анестезия во время ЭПТС улучшает цементную фиксацию протеза путем ограничения кровотечения в бедренный канал[81].

Бедренный протез фиксируется в бедренном канале как бесцементным способом, так и с использованием костного цемента. Осложнением цементной фиксации бедренного протеза может быть «синдром имплантации костного цемента», который способен привести к интраоперационной гипотензии, гипоксии, остановке сердца и СЖЭ после операции (Рис. 70-6, см. Рис. 70-2)[33-35]. Развитие синдрома имплантации костного цемента связывают с эмболизацией сосудов циркулирующими в крови фрагментами костного мозга, токсическими эффектами мономера метилметакрилата и высвобождением цитокинов при расширении канала бедра, что способствует формированию микротромбов и легочной вазоконстрикции. В эксперименте на собаках показано, что внутривенное введение метилметакрилата не вызывает депрессии миокарда[82], поэтому наиболее вероятным объяснением артериальной гипотензии считают эмболизацию сосудов интрамедуллярными фрагментами, которые могут быть визуализированы в правых отделах сердца при чреспищеводной эхокардиографии (см. Рис. 70-2).

Во время ЭПТС за счет смещения бедра сдавливается бедренная вена. После прекращения сдавления бедренной вены эмболический материал, образующийся во время установки бедренного протеза, попадает в кровоток. Артериальная гипотензия купируется адреналином. Гемодинамические последствия могут быть несколько смягчены за счет высокого пульсирующего давления при промывании канала бедра и нанесении нескольких отверстий в бедренной кости перед протезированием. Факторами риска развития этого осложнения являются ревизионные операции, длинная ножка бедренного протеза, ЭПТС при патологических переломах, предшествующая легочная гипертензия и количество используемого цемента. У этой категории пациентов целесообразно применять мониторинг с использованием артериальных и венозных катетеров.

ЭПКС также является частой ортопедической операцией у пожилых пациентов, которые требуют такого же предоперационного обследования, как и больные с ЭПТС. Иннервацию колена обеспечивают большеберцовый нерв, общий малоберцовый нерв, задние ветви запирательного нерва и бедренный нерв. Хотя общая анестезия может быть безопасна при ЭПКС, проспективное контролируемое исследование показало, что общее обезболивание с интубацией трахеи является одним из основных рисков для нехирургических осложнений после ЭПКС[50]. Для операции возможно использование регионарной анестезии в виде нейроаксиальных блокад (спинальной или эпидуральной) или сочетания блокады бедренного и седалищного нервов. Блокада седалищного нерва может стать серьезной проблемой при вальгусной деформации колена, поэтому желательно раннее выявление паралича седалищного и малоберцового нервов.

После ЭПКС у пациентов возникает выраженный болевой синдром, купирование которого методами регионарного обезболивания сокращает частоту осложнений и улучшает результат операции[83-85]. Однократная блокада бедренного нерва в сочетании с внутривенной и эпидуральной аналгезией, контролируемой пациентом, улучшает функциональное восстановление. Продленную блокаду бедренного нерва используют в случае профилактики тромбоза глубоких вен НМГ, когда эпидуральная аналгезия, контролируемая пациентом, не показана.

Пневматический турникет накладывают на бедро во время ЭПКС с целью уменьшения операционной кровопотери и обеспечения «бескровного» операционного поля для цементной фиксации компонентов протеза. После снятия жгута кровопотеря обычно продолжается в течение последующих 24 *ч*. Давление в турникете обычно в течение от 1 до 3 *ч* поддерживают на 100 *мм рт. ст.* выше систолического. Повреждение нерва после продолжительного (более 120 *мин*) наложения жгута обусловлено сочетанием ишемии и механической травмы. Парез малоберцового нерва, частота которого после ЭПКС составляет от 0,3% до 10%, может быть вызван сочетанием ишемии и хирургических тракций[86]. Horlocker и соавт.[86] сообщили о комбинированном поражении большеберцового и малоберцового нервов, выявленных у 7% пациентов после ЭПКС, что, по мнению авторов, связано с молодым возрастом, наличием предоперационной сгибательной деформации и длительностью турникетного времени. Для уменьшения ишемии нервов при длительном наложении жгута каждые 30 *мин* целесообразно сбрасывать турникетное давление до минимума.

Боль, связанная с наложением турникета, несмотря на наличие регионарной анестезии, может возникнуть через 60 *мин*, что вполне достаточно для выполнения оперативного вмешательства. Высказывалось предположение, что турникетная боль обусловлена разблокированием немиелинизированных С-волокон во время регрессии нейроаксиального блока. Использование опиатов как адъювантов нейроаксиальных блокад позволяет снизить интенсивность турникетной боли. После снятия турникета среднее артериальное давление значительно уменьшается вследствие снижения периферического сосудистого сопротивления за счет высвобождения в кровоток метаболитов из ишемизированной конечности. У пациентов, имеющих в анамнезе нейропраксию седалищного нерва, невропатический болевой синдром или заболевания сосудов нижних конечностей, оперативное вмешательство может быть выполнено без турникета.

Многие пациенты страдают артритом обоих коленных суставов, что для достижения функционального улучшения и повышения качества жизни требует двустороннего ЭПКС. До сих пор продолжаются споры о порядке ЭПКС: надо ли выполнять эндопротезирование сразу обоих суставов (одновременное двустороннее эндопротезирование коленного сустава, ОДЭПКС) или в виде двухступенчатой процедуры, этапы которой разделяются на несколько месяцев. Преимущества ОДЭПКС включают учет всех рисков во время одной операции, один послеоперационный период, уменьшение времени госпитализации и реабилитации. Однако ОДЭПКС было связано с более высокой частотой серьезных периоперационных осложнений, включающих инфаркт миокарда, синдром жировой эмболии, тромбоэмболии. Серьезные послеоперационные осложнения чаще встречались у пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями[87,88]. Пациенты с ОДЭПКС требует увеличения объемов переливаемой крови и имеют более высокую частоту послеоперационных госпитализаций в ОРИТ.

Две последние работы свидетельствуют о том, что ОДЭПКС может быть выполнена без серьезных осложнений[89,90]. Urban и соавт.[89] сообщили, что, при использовании регионарной анестезии и интенсивной терапии с 24-часовым мониторингом в ОРИТ, пациенты с ОДЭПКС имели риск тяжелых осложнений, аналогичный контрольной группе, где выполнялась одностороннее ЭПКС. Пациенты с ОДЭПКС имели более достоверно

Табл. 70-5 Критерии нецелесообразности выполнения одномоментного двустороннего эндопротезирования коленного сустава

Возраст ≥ 75 лет
ASA III
Острая ишемическая болезнь сердца (положительный стресс-тест)
Сниженние функции желудочков (LVEF < 40%)
Кислородозависимые болезни легких
Пациенты с повышенным риском осложнений Инсулино-зависимый сахарный диабет Почечная недостаточность Легочная гипертензия Гормонозависимая бронхиальная астма Морбидное ожирение (ИМТ> 40) Хронические заболевания печени Цереброваскулярные болезни

ASA – Американское общество анестезиологов; ИМТ – индекс массы тела; LVEF – фракция выброса левого желудочка

высокую частоту СЖЭ и сердечной аритмии по сравнению с контрольной группой. Используя опубликованные сообщения о ОДЭПКС у больных с риском послеоперационных осложнений, Urban и соавт.[89] опубликовали критерии нецелесообразности выполнения ОДЭПКС (Табл. 70-5).

Операции на стопе и голеностопном суставе

Оперативные вмешательства в области ниже коленного сустава, не требующие наложения жгута на бедро, могут быть выполнены в условиях сочетанной блокады седалищного и бедренного нервов. Бедренный нерв иннервирует медиальную область нижней конечности до лодыжки, а остальная часть голени ниже колена, в т.ч. стопа, иннервируется ветвями седалищного нерва, общим малоберцовым и большеберцовым нервами.

Для обеспечения анестезии большеберцового и малоберцового нервов седалищный нерв обычно блокируют в верхнем отделе подколенной ямки. Нервы идентифицируются посредством двигательной реакции в ответ на нейростимуляцию или с помощью ультрасонографии. Для операций в области медиальной поверхности голени подкожный нерв блокируется на медиальной поверхности бедра. Было показано, что блокада седалищного нерва в подколенной ямке, однократная или с использованием продленной катетеризационной техники, снижает интенсивность послеоперационной боли и потребность в наркотиках после операций на стопе и голеностопном суставе[91,92].

При отеке и скоплении в пространстве между костями и фасциями значительного количества крови может возникнуть компартмент-синдром, приводящий к существенному нарушению местного кровообращения[93,94]. Без своевременного лечения увеличенное давление приводит к ишемии с последующим некротизированием мышц и нервов, что чревато потерей конечности. Компартмент-синдром чаще встречается при переломах голени, чем бедра или лодыжек. Задержка в диагностике и лечении (хирургической декомпрессии) является наиболее частой причиной серьезных осложнений. Ранним проявлением компартмент-синдрома является болевой синдром. После хирургической коррекции переломов голени и лодыжек до выполнения продленного блока седалищного нерва целесообразно обсудить риск развития компартмент-синдрома с хирургом.

Блокада нервов лодыжек используется для операций на стопе, которые не требуют наложения турникета на бедро, хотя на уровне лодыжки может быть использован жгут Эсмарха. Поскольку выполняется инфильтрационная анестезия, нет необходимости в получении парестезий.

Для обеспечения полной анестезии стопы необходима блокада пяти нервов: (1) заднего большеберцового нерва, который иннервирует подошвенную поверхность; (2) подкожного нерва, который иннервирует медиальную поверхность лодыжки; (3) глубокого малоберцового нерва, который иннервирует область между первым и вторым пальцами; (4) поверхностного подкожного нерва, который снабжает тыльную поверхность стопы и со второго по пятый пальцы; (5) икроножного нерва, который иннервирует латеральную поверхность стопы и пятый палец (Рис. 70-7). Mineo и Sharrock[95] сообщили, что блокаду переднего отдела стопы можно достичь путем предпредплюсного введения 30 *мл* 0,75% раствора бупивакаина, причем уровень местного анестетика в крови был безопасным, а аналгезия сохранялась 17 *ч*.

Операции на верхней конечности

Операции на верхней конечности от плеча до кисти могут быть успешно выполнены в условиях блокады плечевого сплетения в нескольких точках его деления на периферические нервы (Табл. 70-6). Для подтверждения правильного выполнения блокады плечевого сплетения используют такие методы, как возникновение парестезий, стимуляция двигательного ответа, ультразвуковой контроль и периваскулярная инфильтрация. При использовании длительно действующих местных анестетиков или продленной катетеризационной техники региональная анестезия верхней конечности может обеспечить хорошее послеоперационное обезболивание.

Регионарная анестезия при хирургических вмешательствах на плечевом суставе (см. Гл. 52 и 53) не получила широкого распространения, так как, по мнению анестезиологов и хирургов, часто бывает недостаточной для опе-

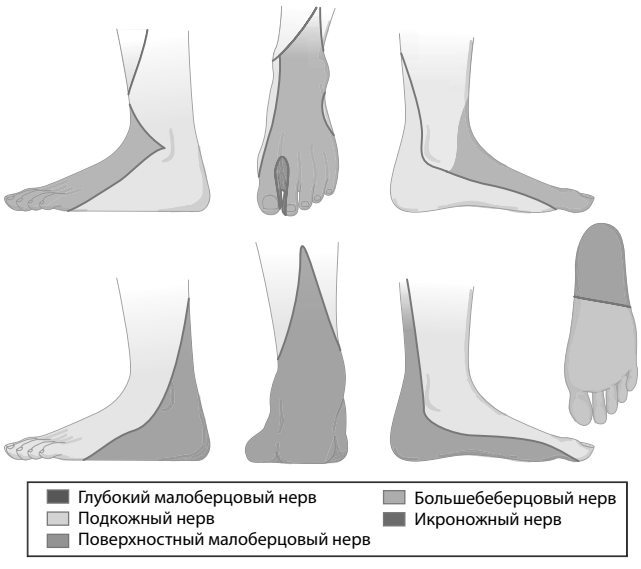


Рис. 70-7 Кожная иннервация лодыжки. *(Carron H, Korborn GA, Rowlingson JC: Regional Anesthesia: Techniques and Clinical Applications. New York, Grune & Stratton, 1984.)*

рации и связана с возникновением послеоперационных неврологических симптомов (ПОНС). В некоторых исследованиях сообщалось о 97% и выше успешности хирургической анестезии при использовании межлестничного блока (МЛБ) плечевого сплетения с верификацией места инъекции методами парестезии или с помощью нейростимулятора[96-98]. Плечевое сплетение сформировано из вентральных ветвей нервных корешков C5-T1. После этого ветви проходят между передней и средней лестничными мышцами и сливаются в три ствола (верхний C5-6, средний C7, нижний C8-T1). В ходе выполнения межлестничного блока местный анестетик вводится между лестничными мышцами на уровне перстневидного хряща (C6) (Рис. 70-8).

Основными острыми осложнениями и побочными эффектами, связанными с МЛБ являются угнетение дыхания, внутрисосудистое введение местного анестетика с судорогами и остановкой сердца, пневмоторакс, эпидуральная и спинальная анестезия, синдром Горнера, охриплость голоса и дисфагия. Ипсилатеральный диафрагмальный нерв блокируется у всех пациентов, перенесших МЛБ, в результате чего развивается гемидиафрагмальный парез[99], который может привести к 25%-ному снижению легочной функции, поэтому пациентам с тяжелыми заболеваниями легких при МЛБ показана искусственная вентиляция легких. МЛБ противопоказана пациентам с пневмонэктомией на противоположной стороне. Надключичный блок под контролем ультразвука обеспечивает эффективную анестезию плеча без полного ипсилатерального пареза диафрагмального нерва.

Основным риском МЛБ считается случайное внутрисосудистое введение раствора местного анестетика, обусловленное близостью крупных сосудов (позвоночная артерия, сонная артерия, яремная вена), однако сообщения о системной токсичности анестетиков редки. Conn и соавт.[100] при МЛБ выявили только 3-х больных с симптомами поражения ЦНС и одного с судорожным синдромом из 100 пациентов, Urban и Urquhart[96] сообщили о 2-х из 266 пациентах с симптомами поражения ЦНС без судорожного синдрома.

ПОНС, связанные с блокадой плечевого сплетения, часто приводятся в качестве причины отказа от регионарной анестезии при операциях на верхней конечности.

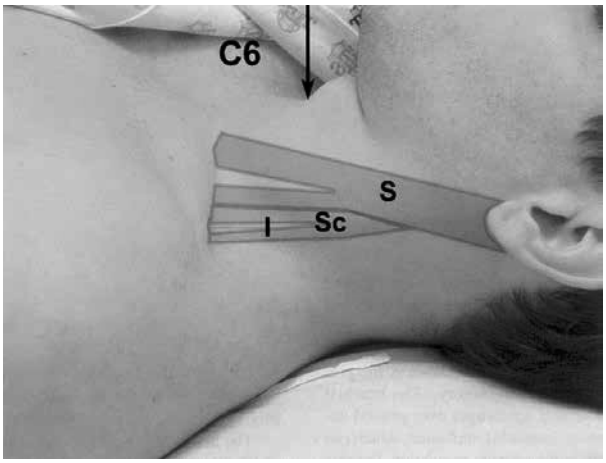


Рис. 70-8 Межлестничный доступ к плечевому сплетению. Палец анестезиолога устанавливается на уровне перстневидного хряща (C6), затем сдвигается в боковом направлении от задней границы грудино-ключично-сосцевидной мышцы (S) в межлестничную бороздку (I) между передней и средней ножками лестничной мышцы (Sc). Игла вводится в точке I под углом 45° в каудальном направлении перпендикулярно поверхности кожи. *(Urban MK: The interscalene block for shoulder surgery. Tech Shoulder Elbow Surg 5:61-65, 2004.)*

Табл. 70-6 Анестезии плечевого сплетения

Доступ	Точка приложения	Результат
Межлестничный	Спинномозговые корешки, стволы плечевого сплетения	Анестезия от надплечья до кисти
Надключичный	Средний и нижний стволы плечевого сплетения	Анестезия верхней конечности до кисти
Нижнеключичный	Боковой пучок	Сгибания предплечья Пронации кисти
	Задний пучок	Разгибание кисти
	Средний пучок	Пальцы кисти
Подмышечный	Срединный нерв	Пронация предплечья Сгибание в запястье
	Локтевой нерв	Сгибание пальцев Невозможность свести I палец и мизинец
	Лучевой нерв	Разгибание кисти

Несколько исследований, пытавшихся установить степень повреждения нервов при МЛБ, говорят о том, что, при возникновении жалоб неврологического характера у пациентов после операции, многие не связаны с методом анестезии и большинство из них быстро разрешаются (Табл. 70-7).

В ретроспективном исследовании Conn и соавт.[100] у двоих из 100 пациентов развились ПОНС, которые сохранялись в течение 7 и 18 месяцев соответственно. В проспективном исследовании 266 пациентов Urban и Urquhart[96] установили, что 9% больных предъявляли жалобы на парестезии на следующий день после операции, две трети из которых разрешились в течение двух недель, а у одного пациента парестезии длились более шести недель. Liguori и соавт.[97] показали, что после МЛБ парестезии возникали у 10 из 108 больных, а при использовании нейростимулятора – у 11 из 109. В среднем длительность парестезий сохранялась около 2-х месяцев с полным исчезновением в течение года.

Артроскопия плечевого сустава часто выполняется в полусидящем (поза в шезлонге) положении. Многочисленные эпизоды гипотензии и брадикардии, вплоть до асистолии, были связаны с операциями на плече в положении сидя в условиях регионарной анестезии[102]. Существует ряд доказательств того, что эти осложнения являются результатом сердечного ингибиторного рефлекса – Яриша–Бецольда, который возникает в ответ на уменьшение объема желудочка (снижение венозного возврата в положении сидя) и усиленных сокращений желудочка. Профилактическое назначение β-адреноблокаторов, транквилизаторов, инфузионная терапия снижают частоту этого осложнения[103].

При операциях в области локтевого сустава и ниже плечевое сплетение может быть блокировано из подключичного или подмышечного доступа. Аксиллярная блокада может быть выполнена путем трансартериальной техники

Табл. 70-7 Осложнения межлестничного блока: послеоперационные неврологические симптомы

Источники	Острые (%)	Хронические (%)
Conn и соавт.[100]	—	2
Urban и Urquhart[96]	9	0,4
Borgeat и соавт.[101]	14	0,2
Faryniarz и соавт.[98]	1,4	0
Liguori и соавт.[97]	10	0

или стимуляции одного или нескольких нервов. Сторонники метода множественных парестезий ссылаются на сообщение Thompson и Rorie[104], в котором говорится, что в подмышечной области нервы разделены отдельными перегородками. Urban и Urquhart[96] сообщили об 93% успешности при использовании трансартериального доступа. Сторонники техники парестезии или нейростимуляции при подмышечных блокадах утверждают, что трансартериальный подход может привести к гематоме с ишемическим повреждением плечевого сплетения. При выполнении аксиллярной блокады трансартериальным доступом у 242 больных, оперированных на предплечье и кисти, установлено, что 23% пациентов жаловались на болезненность и появление гематом в подмышечной впадине, 19% имели острые ПОНС[96].

По сравнению с подмышечным подключичный доступ для блокады плечевого сплетения при операциях на кисти, предплечье и локтевом суставе вызывает меньший дискомфорт пациента и снижает частоту ПОНС, хотя объективные доказательства этого по-прежнему отсутствуют[105,106]. Использование для блокады плечевого сплетения подключичного доступа с применением нейростимулятора обеспечивает успешность манипуляции в 90-94% при стимуляции только заднего пучка, в то время как другие авторы рекомендуют не ограничиваться стимуляцией одного пучка. Выполнение подключичного блока под контролем ультразвука позволяет избежать множественных пункций, сосудистых осложнений и пневмоторакса[107].

Операции на предплечье и кисти также могут быть выполнены под внутривенной регионарной анестезией. Внутривенная регионарная анестезия – это простой метод, который предполагает обескровливание руки путем тугого бинтования, раздувания на плече манжеты до 250 *мм рт. ст.* и внутривенное введение 50 *мл* короткодействующего местного анестетика (0,5% раствор лидокаина). Вторая манжета накладывается проксимальнее первой, и попеременное сдутие манжет через 15 *мин* позволяет свести к минимуму турникентую боль. Эта методика ограничена длительностью операции (примерно 1 *ч*). Осложнения возникают, когда манжета сдувается во время инъекции анестетика или сдувается рано (< 30 *мин*), что чревато развитием системной токсичности местных анестетиков.

Операции на позвоночнике

В Соединенных Штатах 4,6 *млн* людей в течение жизни требуется оперативное вмешательство на позвоночнике. Хирургия позвоночника включает в себя широкий спектр операций от микродискэктомии для удаления межпозвоночного диска до устранения сложных деформаций позвоночника. Операции по стабилизации позвоночника на нескольких уровнях, выполняемые передним или задним доступом, могут сопровождаться значительной кровопотерей. Некоторые операции, например, дискэктомии, могут быть выполнены в условиях регионарной анестезии[108].

Табл. 70-8 Предикторы трудной эндотрахеальной интубации

Асимметрия лица (травма)
Девиация трахеи
Перелом шейных позвонков
Невозможность открытия рта (межрезцовый зазор)
Невозможность визуализации небных дужек и язычка (Mallampati)
Ограничение подвижности шеи
Выдающиеся резцы
Расстояние между щитовидным хрящем и нижней челюстью < 6 *см*
Узкая верхняя челюсть

Большинство операций на позвоночнике выполняются в условиях общей анестезии. У пациентов в связи с сопутствующей патологией (артрит) часто возникает ситуация трудной интубации трахеи (Табл. 70-8). При общей анестезии у этой категории пациентов самым безопасным методом обеспечения проходимости верхних дыхательных путей является фиброоптическая интубация трахеи в сознании, что является стандартом у больных с нестабильностью шейного отдела позвоночника, которым требуется задняя стабилизация. У этих пациентов сначала должна выполняться фиброоптическая интубация трахеи, затем, после седации (или в сознании, если возможно), больного поворачивают на живот и до начала индукции оценивают сохранность движений верхних и нижних конечностей.

Тщательная укладка пациентов для операции на позвоночнике является важной совместной задачей анестезиолога и хирурга (см. Гл. 36). Как указывалось ранее, пациенты с риском развития компрессии спинного мозга должны быть уложены под легкой седацией с тщательным наблюдением за моторными функциями верхних и нижних конечностей перед началом общей анестезии. Так как декомпрессия шейного отдела позвоночника из заднего доступа выполняется в положении сидя, препараты должны вводиться с учетом возможности воздушной эмболии. Операции по поводу деформации позвоночника часто выполняются из переднего и заднего доступов. При нижнем люмбо-сакральном доступе пациент лежит на спине, широко раздвинув ноги. Во время этой операции из-за ретракции может возникнуть нарушение притока крови к ногам, поэтому пульсоксиметр должен быть надет на палец ноги. При операциях на торако-люмбальном отделе позвоночника пациентов обычно укладывают в положение лежа на боку, при этом следует обращать особое внимание на положение рук, ног и шеи. Табл. 70-9 описывает возможные осложнения положения лежа на животе при операциях на позвоночнике.

Сложные реконструктивные операции на позвоночнике выполняются у пациентов со сколиозом, кифозом, кифосколиозом и у больных, ранее оперированных на торако-люмбальном отделе позвоночника. Кифоз – выраженное переднее сгибание позвоночника, развивается, например, при анкилозирующем спондилите. Сколиоз определяется как боковое отклонение позвоночника более чем на 10° с поворотом. Сколиоз подразделяется на идиопатический, врожденный и нервно-мышечный. Врожденный сколиоз является результатом ранних эмбриональных нарушений в формировании позвоночного столба и в половине случаев связан с аномалиями другими органов. Подростковый идиопатический сколиоз в настоящее время встречается у 2-4% детей в возрасте 10-16 лет. Только у 10% подростков с искривлениями позвоночника требуется медицинская помощь. Хирургическое вмешательство показано, когда искривление, определяемое по методу Кобба, составляет более 40° (Рис. 70-9) и есть большая вероятность дальнейшего прогрессирования сколиоза. Большинство идиопатических сколиозов правосторонние; левостороннее искривление позвоночника, как правило, сочетается с другими аномалиями грудной клетки.

В результате торакального сколиоза уменьшается полость грудной клетки, что приводит к снижению податливости ее стенок и рестриктивной болезни легких. Углы

Табл. 70-9 Осложнения положения лежа на животе*

Дыхательные пути	Перегиб, смещение эндотрахеальной трубки
	Отек верхних дыхательных путей
Шея	Гиперэкстензии или гиперфлексия Поворот шеи ослабляет приток крови к мозгу
Глаза	Давление на орбиту – сдавливание центральной артерии сетчатки, надглазничных нервов Повреждение роговицы
Живот	Увеличение давления в эпидуральных венах, повышенная кровоточивость
Верхняя конечность	Растяжение плечевого сплетения
	Компрессия локтевого нерва
Нижняя конечность	Сгибание бедра – окклюзия бедренной вены, ТГВ, перегиб сосудистых трансплантатов Боковое давление на малоберцовую кость – паралич малоберцового нерва Давление на гребень подвздошной кости – повреждение бокового кожного нерва бедра

ТГВ – тромбоз глубоких вен

* См. Гл. 36

Кобба больше чем 65° обычно вызывают значительное снижение объема легких. Хотя толерантность к физической нагрузке является важным фактором, определяющим влияние искривления позвоночника на дыхательные функции, исследование легочных функций должно быть выполнено до операции. Эта информация определяет объем оперативного вмешательства и в то же время необходимость послеоперационной респираторной поддержки. Жизненная емкость легких менее 40% от нормы позволяет прогнозировать потребность в послеоперационной ИВЛ. Основное изменение в газах артериальной крови, гипоксемия, вторична по отношению к нарушению вентиляционно-перфузионных соотношений и вызвана альвеолярной гиповентиляцией. Хроническая гипоксемия способствует повышению легочного сосудистого сопротивления, которое в конечном счете приводит к легочному сердцу. Эхокардиографически следует оценить легочную гипертензию и гипертрофию правого желудочка. У пациентов с легочной гипертензией ЭКГ может выявить признаки гипертрофии правого желудочка и правого предсердия.

Хирургическая коррекция позвоночника передним грудным доступом или торакоскопические операции требуют изоляции одного легкого. Однолегочная вентиляция традиционно обеспечивается использованием двухпросветной эндотрахеальной трубки. При послеоперационной вентиляции двухпросветные эндотрахеальные трубки должны быть заменены однопросветными. Однопросветные эндотрахеальные трубки с бронхообтуратором также могут обеспечить однолегочную вентиляцию и имеют то преимущество, что остаются в просвете трахеи после удаления обтуратора в конце операции.[109] У пациентов с рестриктивными заболеваниями легких адекватная оксигенация в течение однолегочной вентиляции может быть затруднена, поэтому требуется создание постоянного положительного давления в дыхательных путях невентилируемого легкого и положительного давления в конце выдоха в вентилируемом легком.

Хирургическая коррекция деформаций позвоночника, как правило, связана с большой кровопотерей, величина которой зависит от хирургической техники, продолжительности операции, количества стабилизируемых позвонков, среднего артериального давления, нарушения функций тромбоцитов, дилюционной коагулопатии и первичного фибринолиза[110]. Для уменьшения кровопотери и снижения потребности в переливании гомологичной крови используют правильную укладку пациента для уменьшения внутрибрюшного давления, хирургический гемостаз, контролируемую гипотензивную анестезию, реинфузию крови, нормоволемическую интраоперационную гемодилюцию, применяют фармакологические агенты, способствующие образованию сгустка, и аутогемотрансфузию.

Контролируемая гипотензивная анестезия, широко используется для ограничения кровопотери во время устранения идиопатического сколиоза у подростков, но должна с осторожностью применяться у пожилых пациентов[111]. Среднее артериальное давление от 50 до 60 *мм рт. ст.* хорошо переносится молодыми пациентами, но у пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями может потребоваться более высокое давление. Во время коррекции деформации позвоночника кровоснабжение спинного мозга чрезвычайно чувствительно к низкому перфузионному давлению. Адекватность перфузии органов может быть оценена инвазивным мониторингом, темпом мочеотделения 0,5-1,0 *мл/кг/ч* и периодическими анализами газов крови для выявления метаболического ацидоза[112]. Кроме того, оценивается SvO_2 как индикатор потребления пациентом кислорода. Хотя увеличение частоты сердечных сокращений, связанное с гипотензивной анестезией, также может указывать на анемию, гиповолемию или поверхностную анестезию, применение α/β-блокаторов для гипотензивной анестезии снижает риск ишемии миокарда и улучшает высвобождение ренина с восстановлением давления по окончании операции. Синтетические аналоги лизина, такие как аминокапроновая кислота и апротинин, ингибитор протеаз, снижающие кровопотерю во время операций за счет угнетения фибринолиза, также используются, но их применение может быть связано с развитием послеоперационных кардиологических осложнений.[113]

Послеоперационный неврологический дефицит является одним из самых опасных осложнений рекон-

Рис. 70-9 Рентгенограмма пациента со сколиозом. Угол Кобба – угол, образованный линиями, проведенными перпендикулярно от линии над верхним позвонком сколиотической кривой и линии под нижним позвонком сколиотической кривой. Угол Кобба у этого пациента составляет 62°. *(Reamy BV, Slakey JB: Adolescent idiopathic scoliosis: Review and current concepts. Am Fam Med 64:1-10, 2001.)*

структивной спинальной хирургии. В большом обзоре 97 586 операций на позвоночнике неврологические нарушения отмечены в 0,55% случаев[114]. Для снижения этого осложнения Vauzelle и соавт.[115] предложили концепцию пробуждения пациента во время операции, чтобы определить функциональную целостность спинного мозга. Этот тест ограничивается простыми движениями нижних конечностей и зависит от анестезии и когнитивных функций пациента. Кроме того, осложнения, связанные с этим тестом, включают случайную экстубацию пациента во время движения в положении лежа на животе, воздушную эмболию во время глубокого вдоха и смещение контрольно-измерительной аппаратуры во время активных движений.

Мультимодальный интраоперационный мониторинг стал стандартным при сложных реконструктивных операциях на позвоночнике[116]. Этот контроль включает соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП), моторные вызванные потенциалы (МВП) и электромиографический мониторинг. Электромиограмма используются для контроля за повреждением нервного корешка во время установки ножки винта и декомпрессии нерва (см. Гл. 46). Сенсорная функция спинного мозга (задние корешки) оценивается при помощи мониторинга за ССВП, моторная функция спинного мозга (передние корешки) – за МВП. Есть несколько побочных эффектов мониторинга МВП, в т.ч. когнитивные нарушения, судороги, прикус языка, интраоперационное восстановление сознания, ожоги волосистой части головы и нарушения ритма сердца. Для предотвращения укусов языка и других тканей рта во время мониторинга МВП желательно использовать зубную распорку. Мониторинга МВП следует избегать у пациентов с судорогами, сосудистыми клипсами в мозге и кохлеарными имплантатами. При ССВП электрический импульс посылается от периферических нервов и проявляется в виде ответов головного мозга на стимуляцию. В МВП импульс срабатывает в мозгу и оценивается по движению определенной группы мышц. ССВП и МВП оцениваются по амплитуде и силе сигнала, а также по задержке времени, которое требуется, чтобы сигнал прошел через спинной мозг, по сравнению с таковыми значениями у нехирургических пациентов.

Многочисленные физиологические факторы ослабляют ССВП и МВП, в т.ч. гипотония, гипотермия, гипокарбия, гипоксемия, анемия и анестетики. Мощные ингаляционные агенты дозозависимо уменьшают амплитуду сигнала и увеличивают его задержку. Если для анестезии используется летучий анестетик, его концентрация должна поддерживаться примерно на половине минимальной альвеолярной концентрации и не изменяться в течение всей процедуры. Закись азота приводит к снижению амплитуды сигнала и должна быть отключена во время мониторинга МВП. Тотальная внутривенная анестезия успешно применяется для мониторинга МВП и ССВП. МВП меньше всего менялись от опиатов, мидазолама и кетамина, но подавлялись пропофолом. Угнетающее действие пропофола снижается при сочетании с кетамином (в низких дозах)[117,118]. Миорелаксанты в процессе мониторинга МВП не вводят.

Послеоперационная потеря зрения (ПОПЗ) является еще одним серьезным, но редким (<0,1%) осложнением операций на позвоночнике (см. Гл. 90). ПОПЗ может быть вызвана ишемической оптической невропатией (ИОН), окклюзией артерий или вен сетчатки и корковой ишемией мозга. В попытке установить этиологию ПОПЗ Комитет по профессиональной ответственности Американского общества анестезиологов создал реестр ПОПЗ для сбора детальной информации об этих случаях[119]. Большинство пациентов с окклюзией центральной артерии сетчатки имели признаки травмы глаза, предполагая, что неправильная укладка, возможно, сыграла свою роль. ИОН может быть разделена на переднюю и заднюю в зависимости от потери визуального поля и времени возникновения отека диска зрительного нерва, который может развиваться рано (передний ИОН) или поздно (задний ИОН). Оба типа являются результатом снижением кровотока или доставки кислорода от ветвей конечных артериол глазной артерии.

Регистр 93 случаев ПОПЗ после операции на позвоночнике показал, что в 96% большинство пациентов были относительно здоровы, кровопотеря составила более 1000 *мл* и продолжительность нахождения в положении лежа на животе была больше 6 *ч.* ИОН происходила в отсутствие прямого давления на глаз. Так как ИОН встречалась в отсутствие критического повреждения сосудов других органов и в случаях, когда ни гипотония, ни анемия не были зарегистрированы, нарушение кровоснабжения зрительного нерва, возможно, связано с гемодинамическими нарушениями в положении лежа на животе.

После обширных операций на позвоночнике с постановкой многоуровневой конструкции у пациентов развивается выраженный болевой синдром (см. Гл. 87). Большинство из этих больных изначально получали опиаты внутривенно, но из-за множественных побочных эффектов подход к аналгезии был изменен. При операциях на поясничном уровне эпидуральный катетер располагали несколько выше разреза и использовали для введения растворов местных анестетиков и опиатов в режиме эпидуральной аналгезии, контролируемой пациентом. Интратекальное введение морфина во время обширных операций обеспечивало надежную послеоперационную аналгезию[120]. НПВП могут оказать негативное влияние на успех операции на позвоночнике. У пациентов, толерантных к опиатам, целесообразно использовать субанестетические дозы кетамина (0,2 *мг* болюсно, затем 2 *мкг/кг×ч*)[121], которые снижают болевой синдром после операций на задних отделах позвоночника.

Литература

1. Potter JF: The older orthopedic patient. Clin Orthop Rel Res 425:44-49, 2004.
2. Riggs BL, Walner HW, Dunn WL: Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging. J Clin Invest 67:328-335, 1981.
3. Mantilla CB, Horlocker TT, Schroeder DR: Frequency of myocardial infarction, pulmonary embolism, deep venous thrombosis, and death following primary hip or knee arthroplasty. Anesthesiology 96:1140-1146, 2002.
4. Pioli G, Barone A, Oliveri M, et al: Predictors of mortality after hip fracture: Results from 1-year follow-up. Aging Clin Exp Res 5:381-387, 2006.
5. Parviz J, Pour AE, Keshavarzi NR, et al: Revision total hip arthroplasty in octogenarians: A case control study. J Bone Joint Surg 89:2612-2618, 2007.
6. Zhan C, Kaczmarek R, Layo–Berrios N, et al: Incidence and short-term outcomes of primary and revision hip replacement in the United States. J Bone Joint Surg 89:526-533, 2007.
7. Salerno SM, Carlson DW, Soh EK, Lettieri CJ: Impact of perioperative cardiac assessment guidelines on management of orthopedic surgery patients. Am J Med 185:e1-e6, 2007.
8. Urban MK, Jules–Elysee K, Loughlin C, et al: The

one-year incidence of postoperative myocardial infarction in an orthopedic population. Hospital for Special Surgery J 4(1):76-80, 2008.
9. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al: ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. J Am Coll Cardiol 39:542-553, 2002.
10. Lawrence VA, Hilsenbeck SG, Noveck H, et al: Medical complications and outcomes after hip fracture repair. Arch Intern Med 162:2053-2057, 2002.
11. Sinatra RS, Torres J, Bustos AM: Pain management after major orthopedic surgery: Current strategies and new concepts. J Am Acad Orthop Surg 10:117-129, 2002.
12. Poldermans D, Bax JJ, Schoufen O, et al: Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echo Study Group. J Am Coll Cardiol 48:964-969, 2006.
13. Eagle KA, Rihai CS, Mickel MC, et al: Cardiac risk of noncardiac surgery: Influence of coronary disease and type of surgery in 3368 operations. Circulation 96:1882-1887, 1997.
14. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, et al: Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. N Engl J Med 351:2795-2804, 2004.
15. Vicenzi MN, Meislitzer T, Heitzinger B, et al: Coronary artery stenting and noncardiac surgery—a prospective outcome study. Br. J Anaesth 96:686-693, 2006.
16. Brilakis ES, Banerjee S, Berger PB: Perioperative management of patients with coronary stents. J Am Coll Cardiol 49:2145-2150, 2007.
17. Urban MK, Markowitz SM, Gordon MA, et al: Postoperative prophylactic administration of beta-adrenergic blockers in patients at risk for myocardial ischemia. Anesth Analg 90:1257-1261, 2000.
18. Raby KE, Brull SJ, Timimi F, et al: The effect of heart rate on myocardial ischemia among high-risk patients after vascular surgery. Anesth Analg 88:477-482, 1999.
19. Devereaux PJ, Beattie WS, Chou PT, et al: How strong is the evidence for the use of perioperative beta blockers in noncardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMJ 331:313-321, 2005.
20. Weisbauer F, Schlager O, Domanovits H, et al: Peri-operative -blockers for preventing surgery related mortality and morbidity—a systematic review and meta-analysis. Anesth Analg 104:27-41, 2007.
21. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al: ACC/AHA guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: Focused update on perioperative beta-blocker therapy. Anesth Analg 104:15-26, 2007.
22. Adams JE, Bodor GS, Davila–Roman VG, et al: Cardiac troponin I: A marker with high specificity for cardiac injury. Circulation 88:101-106, 1993.
23. Jules–Elysee K, Urban MK, Urquhart B, et al: Troponin as a diagnostic marker of a perioperative myocardial infarction in the orthopedic population. J Clin Anesth 13:556-560, 2001.
24. Sari A, Miyauchi Y, Yamashita S, et al: The magnitude of hypoxemia in elderly patients with fractures of the femoral neck. Anesth Analg 65:892, 1986.
25. Marcantonio ER, Flacker JM, Michaels M, Resnick NM: Delirium is independently associated with poor functional recovery after hip fracture. J Am Geriatr Soc 48:618-624, 2000.
26. McClusker J, Cole M, Abrahamowicz M, et al: Delirium predicts 12-month mortality. Arch Intern Med 162:457-463, 2002.
27. Furlaneto ME, Garcez–Leme LE: Impact of delirium on mortality and cognitive and functional performance among elderly people with femoral fractures. Clinics 62:545-552, 2007.
28. Parisi DM, Koval K, Egoi K: Fat embolism syndrome. Am J Orthop 31(9):507-512, 2002.
29. Gurd AR, Wilson RI: The fat embolism syndrome. J Bone Joint Surg Br 56:408-416, 1974.
30. Gitin TA, Seidel T, Cera PJ, et al: Pulmonary microvascular fat: The significance? Crit Care Med 21:673-677, 1993.
31. Schonfeld SA, Ploysongsang Y, DiLisio R, et al: Fat embolism prophylaxis with corticosteroids: A prospective study in high risk patients. Ann Int Med 99:438-443, 1983.
32. Byrick RJ, Korley RE, McKee MD, et al: Prolonged coma after undreamed locked nailing of femoral shaft fracture. Anesthesiology 94:163-165, 2001.
33. Ereth MH, Weber JG, Abel MD, et al: Cemented versus noncemented total hip arthroplasty—embolism, hemodynamics, and intrapulmonary shunting. Mayo Clin Proc 67:1066-1074, 1992.
34. Propst JW, Siegel LC, Schnittger I, et al: Segmental wall motion abnormalities in patients undergoing total hip replacement: Correlations with intraoperative events. Anesth Analg 77:743-749, 1993.
35. Urban MK, Sheppard R, Gordon MA, Urquhart BL: Right ventricular function during revision total hip arthroplasty. Anesth Analg 82:1225-1229, 1996.
36. Giannoudis PV, Pape HC, Cohen AP, et al: Review, systemic effects of femoral nailing. Clin Orthop Rel Res 404:378-386, 2002.
37. Mellor A, Soni N: Review article: Fat embolism. Anaesthesia 56:145-160, 2001.
38. CDC: Targeting arthritis: Reducing disability for 43 million Americans: At a glance 2006. Atlanta, GA, U.S. Department of Health and Human Services, 2006.
39. Brandt KD, Fife RS: Aging in relation to the pathogenesis of osteoarthritis. Clin Rheumatol 12:117, 1986.
40. Firestein GS: Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Kelley WN (eds): Kelley's Textbook of Rheumatology, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2005, pp 996-1042.
41. Vetter TR: Acute airway obstruction due to arytenoiditis in a child with juvenile rheumatoid arthritis. Anesth Analg 79:1198-1200, 1994.
42. Berkiwitz ID, Raja SN, Bender KS, Kopits SE: Dwarfs: Pathophysiology and anesthetic implications. Anesthesiology 73:739-759, 1990.
43. Hunter AGW, Bankier A, Rogers JG, et al: Medical complications of achondroplasia: A multicentre patient review. J Mol Genet 35:705-712, 1998.
44. Gordon N: The neurological complications of achondroplasia. Brain Dev 22:3-7, 2000.
45. Stokes DC, Pyeritz RE, Wise RA, et al: Spirometry and chest wall dimensions in achondroplasia. Chest 93:364-369, 1988.
46. Gertner JM, Root L: Osteogenesis imperfecta. Orthop Clin North Am 21:151-161, 1990.
47. Ablin DS: Osteogenesis imperfecta: A review. Can Assoc Radiol J 49:110-123, 1998.
48. Porsborg P, Astrup G, Bendixen D, et al: Osteogenesis imperfecta and malignant hyperthermia: Is there a relationship? Anesthesia 51:863-865, 1996.
49. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, et al: Proposed definition and classification of cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 47:571-576, 2005.
50. Perka C, Arnold U, Buttergeit F: Influencing factors on perioperative morbidity in knee arthroplasty. Clin Orthop 183:191-196, 2000.
51. Rodgers A, Walker N, Schug S, et al: Reduction in postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anesthesia: Results from overview of randomized trials. BMJ 321:1-12, 2000.
52. Wu CL, Seth R, Cohen BS, et al: Efficacy of postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia with opioids. Anesthesiology 103:1079-1088, 2005.
53. Richman JM, Liu SS, Courpas G, et al: Does continuous peripheral nerve block provide superior pain control to opioids? A meta-analysis. Anesth Analg 102:248-257, 2006.
54. Swenson JD, Bay N, Loose E, et al: Outpatient management of continuous peripheral nerve catheters placed using ultrasound guidance: An experience in 620 patients. Anesth Analg 103:1436-1443, 2006.
55. Ong CK, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ: The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: A meta-analysis. Anesth Analg 100:757-773, 2005.
56. Benumof JL: The American Society of Anesthesiologists management of the difficult airway algorithm and explanation-analysis of the algorithm. In Benumof JL (ed): Airway Management Principles and Practice. St Louis, Mosby, 1996, p 150.
57. Stevens RD, Van Gessel E, Flory N, et al: Lumbar plexus block reduces pain and blood loss associated with total hip arthroplasty. Anesthesiology 93:115-121, 2000.
58. Modig J: Regional anesthesia and blood loss. Acta Anaesthesiol Scand Suppl 32:44-48, 1998.
59. Dahl OE, Caprini J, Colwell CW, et al: Fatal vascular outcomes following major orthopedic surgery. Thromb Haemost 93:860-866, 2005.
60. Motsch J, Walther A, Bock M, Bottger BW: Update in the prevention and treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Curr Opin Anesthesiol 19:52-58, 2006.
61. Buller HR, Agneli G, Hull RD, et al: Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombotic Therapy. Chest 126:401S-428S, 2004.
62. Raskob GE, Hirsh J: Controversies in timing of the first dose of anti-coagulant prophylaxis against venous thromboembolism after major orthopedic surgery. Chest 124:379S-385S, 2003.
63. Weitz JL, Bates SM: New anticoagulants. J Thromb Haemost 3:1843-1853, 2005.
64. Berend KR, Lombardi AV: Multimodal venous thromboembolic disease prevention for patients undergoing primary or revision total joint arthroplasty: The role of aspirin. Am J Orthop 35:24-29, 2006.
65. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, et al: Regional anesthesia in the anticoagulated patient: Defining the risk. 2002. Available at: www.asra.com.
66. Parvizi J, Viscusi ER, Frank HG, et al: Can epidural anesthesia and warfarin be coadministered? Clin Orthop Rel Res 456:133-137, 2006.
67. Pavlin DJ, Rapp SE, Polissar NL, et al: Factors affecting discharge time in adult outpatients. Anesth Analg 87:816-826, 1998.
68. Yoos JR, Kopacz DF: Spinal 2-chloroprocaine for surgery: An initial 10-month experience. Anesth Analg 100:553-558, 2005.
69. Zaric D, Christiansen C, Pace NL, Punjasawadwong Y: Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia with lidocaine versus other local anesthetics: A systematic review of randomized, controlled trials. Anesth Analg 100:1811-1816, 2005.
70. Yadeau JT, Liguori GA, Zayas VM: The incidence of transient neurologic symptoms after spinal anesthesia with mepivacaine. Anesth Analg 101:661-665, 2005.
71. Tierney WM, Martin DK, Greenlee MC, et al: The prognosis of hyponatremia at hospital admission. J Gen Intern Med 1:380-385, 1986.
72. Orosz GM, Magaziner J, Hannan EI, et al: Association of timing of surgery for hip fractures and patient outcomes. JAMA 291:1738-1743, 2004.
73. Sorenson RM, Pace NL: Anesthetic technique during surgical repair of femoral neck fractures. Anesthesiology 77:1095-1104, 1992.
74. Glannoudis PV, Grotz MR, Tzioupia C, et al: Prevalence of pelvic fractures, associated injury

and mortality: The UK perspective. J Trauma 63:875-883, 2007.
75. Mahomed NN, Barrett J, Katz JN, et al: Rates and outcome of primary and revision total hip replacements in the United States Medicare population. J Bone J Surg Am 85:27-32, 2003.
76. Memtsoudis SG, Rosenberger P, Waltz JM: Critical care issues in the patient after major joint replacement. J Intensive Care Med 22:1-13, 2007.
77. Miric A, Lim M, Kahn B, et al: Perioperative morbidity following total knee arthroplasty among obese patients. J Knee Surg 1:77-83, 2002.
78. Biboulet P, Morau P, Aubas P: Postoperative analgesia after total hip arthroplasty: Comparison of intravenous patient-controlled analgesia with morphine and single injection of femoral nerve or psoas compartment block. Reg Anesth Pain Med 29:102-109, 2004.
79. Sharrock NE, Mineo R, Urquhart B, Salvati EA: The effect of two levels of hypotension on intraoperative blood loss during total hip arthroplasty performed under lumbar epidural anesthesia. Anesth Analg 76:580-584, 1993.
80. Williams–Russo P, Sharrock NE, Mattis S, et al: Randomized trial of hypotensive epidural anesthesia in older adults. Anesthesiology 91:926-935, 1999.
81. Ranawat CS, Beaver WB, Sharock NE, et al: Effect of hypotensive anesthesia on acetabular cement-bone fixation in total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg Br 73:779-782, 1991.
82. McLauglin RE, Difazio CA, Hakala M, et al: Blood clearance and acute pulmonary toxicity of methylmethacrylate in dogs after simulated arthroplasty and intravenous injection. J Bone Joint Surg Am 55:1621-1628, 1973.
83. Capdevilla X, Barthelet Y, Biboulet P, et al: Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after minor knee surgery. Anesthesiology 91:8-15, 1999.
84. Chelly JE, Jennifer G, Gebhard R, et al: Continuous femoral blocks improve recovery and outcome of patients undergoing total knee arthroplasty. J Arthroplasty 16:436-445, 2001.
85. Wang H, Boctor B, Verner J: The effect of single-injection femoral nerve block on rehabilitation and length of hospital stay after total knee replacement. Reg Anesth Pain Med 27:138-144, 2002.
86. Horlocker TT, Hebl JR, Gali B, et al: Anesthetic, patient and surgical risk factors for neurologic complications after prolonged total tourniquet time during total knee arthroplasty. Anesth Analg 102:950-955, 2006.
87. Lynch NM, Trousdale RT, Ilstrup DM: Complications after concomitant bilateral total knee arthroplasty in elderly patients. Mayo Clin Proc 72:799-805, 1997.
88. Bullock DP, Sporer SM, Shirreffs TG Jr: Comparison of simultaneous bilateral with unilateral total knee arthroplasty in terms of perioperative complications. J Bone Joint Surg 85:1981-1986, 2003.
89. Urban MK, Chisolm M, Wukovitx B: Are postoperative complications more common with single-stage bilateral (SBTKR) than with unilateral knee arthroplasty: Guidelines for patients scheduled for SBTKA. Hospital for Special Surgery J 2:78-82, 2006.
90. Loner JH, Jasko JG, Bezwada HP, Booth RE: Morbidity of sequential bilateral revision TKA performed under a single anesthetic. Clin Orthop Relat Res 464:151-156, 2007.
91. Grosser DM, Herr MJ, Claridge RJ, Barker LG: Preoperative lateral popliteal nerve block for intraoperative and postoperative pain control in elective foot and ankle surgery: A prospective analysis. Foot Ankle Int 28:1271-1275, 2007.
92. White PF, Issioui T, Skrivanek GD, et al: The use of a continuous popliteal sciatic nerve block after surgery involving the foot and ankle: Does it improve the quality of recovery? Anesth Analg 97:1303-1309, 2003.
93. Hargens AR, Mubarak SJ: Current concepts in the pathophysiology, evaluation, and diagnosis of compartment syndrome. Hand Clin 14:371-383, 1998.
94. Joseph J, Giannoudis PV, Hinshe A, et al: Compartment syndrome following isolated ankle fractures. Int Orthop 24:173-175, 2000.
95. Mineo R, Sharrock NE: Venous levels of lidocaine and bupivacaine after midtarsal ankle block. Reg Anesth 17:47-49, 1992.
96. Urban MK, Urquhart B: Evaluation of brachial plexus anesthesia for upper extremity surgery. Reg Anesth 19:175-182, 1994.
97. Liguori GA, Zayas VM, Yadeau JT, et al: Nerve localization techniques for interscalene brachial plexus blockade: A prospective, randomized comparison of mechanical paresthesia versus electrical stimulation. Anesth Analg 103:761-767, 2006.
98. Faryniarz D, Morelli C, Coleman S, et al: Interscalene block anesthesia at an ambulatory surgery center performing predominantly regional anesthesia: A prospective study of one hundred thirty-three patients undergoing shoulder surgery. J Shoulder Elbow Surg 15:686-690, 2006.
99. Urmey WF: One hundred percent incidence of hemidiaphragmatic paresis associated with interscalene brachial plexus anesthesia diagnosed by ultrasonography. Anesth Analg 72:498-503, 1991.
100. Conn R, Cofield R, Bayer D, et al: Interscalene block anesthesia for shoulder surgery. Clin Orthop 216:94-98, 1987.
101. Borgeat A, Ekatodramis G, Kalberer F, et al: Acute and nonacute complications associated with interscalene block and shoulder surgery. Anesthesiology 95:875-880, 2001.
102. Kahn RL, Hargett MJ: Beta-adrenergic blockers and vasovagal episodes during shoulder surgery in the sitting position under interscalene block. Anesth Analg 88:378-381, 1999.
103. Liguori GA, Kahn RL, Gordon J, et al: The use of metoprolol and glycopyrrolate to prevent hypotensive/bradycardic events during shoulder arthroscopy in the sitting position under interscalene block. Anesth Analg 87:1320-1325, 1998.
104. Thompson G, Rorie D: Functional anatomy of the brachial plexus sheaths. Anesthesiology 59:117-122, 1983.
105. De Tran QH, Clemente A, Doan J, Finlayson R: Brachial plexus blocks: A review of approaches and techniques. Can J Anaesth 54:662-674, 2007.
106. Eztug Z, Yegin A, Ertem S, et al: Comparison of two different techniques for brachial plexus block: Infraclavicular versus axillary technique. Acta Anesthesiol Scand 49:1035-1039, 2005.
107. Bloc S, Garnier T, Komly B, et al: Ultrasound-guided infraclavicular block: A preliminary study of feasibility. Ann Fr Anesth Reanim 26:627-632, 2007.
108. Papadopoulos EC, Girardi FP, Sama A, et al: Lumbar microdiscectomy under epidural anesthesia. Spine J 6:561-564, 2006.
109. Campos JH: An update on bronchial blockers during lung separation techniques in adults. Anesth Analg 97:1266-1274, 2003.
110. Nuttail GA, Horlocker TT, Santrach PJ, et al: Predictors of blood transfusions in spinal instrumentation and fusion surgery. Spine 25:596-601, 2000.
111. Solomon DE: Induced hypotension and isovolemic hemodilution. Spine 5:1-6, 1991.
112. Urban MK, Urquhart BL, Boachie–Adejei O: Evidence of lung injury during reconstructive surgery for adult spinal deformities with pulmonary artery pressure monitoring. Spine 26:387-391, 2001.
113. Urban MK, Beckman J, Gordon M, et al: The efficacy of antifibrinolytics in the reduction of blood loss during complex adult reconstructive spine surgery. Spine 26:1152-1156, 2001.
114. Nuwer MR, Dawson EG, Carlson LG, et al: Somatosensory evoked potential spinal cord monitoring reduces neurologic deficits after scoliosis surgery: Results of a large multicenter survey. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 96:6-11, 1995.
115. Vauzelle C, Stagnara P, Jouvinroux P: Functional monitoring of the spinal cord activity during spinal surgery. Clin Orthop Relat Res 93:173-178, 1973.
116. Eggspuchler A, Sutter MA, Grob D, et al: Multimodal intraoperative monitoring during surgery of spinal deformities in 217 patients. Eur Spine J Suppl 2:188-196, 2007.
117. Kumar A, Bhattachrya A, Makhija N: Evoked potential monitoring in anaesthesia and analgesia. Anaesthesia 55:225-241, 2000.
118. Sihle–Wissel M, Scholz M, Cunitz G: Transcranial magnetic-evoked potentials under total intravenous anaesthesia and nitrous oxide. Br J Anaesth 85:465-467, 2000.
119. Lee LA, Roth S, Posner KL, et al: The American Society of Anesthesiologists postoperative visual loss registry. Anesthesiology 105:652-659, 2006.
120. Urban MK, Jules–Elysee K, Urquhart B: Reduction in postoperative pain after spinal fusion with instrumentation using intrathecal morphine. Spine 27:535-537, 2002.
121. Urban MK, Yadeau JT, Wukovits B, Lipnitsky JY: Ketamine as an adjunct to postoperative pain management in opioid tolerant patients after spinal fusions: A prospective randomized trial. Hospital for Special Surgery J 4:62-65, 2008.

Frederick E. Sieber и Ronald Pauldine
Перевод Т.С. Мусаевой
Редактор перевода Ю.Б. Михалева

71 Анестезия в гериатрии

Ключевые моменты

1. При обсуждении физиологии старения должны быть учтены два важных принципа. Во-первых, старение связано с прогрессирующей потерей функционального резерва всех органов и систем. Во-вторых, распространенность и сроки наступления этих изменений индивидуальны.
2. Как правило, пациенты пожилого возраста более чувствительны к препаратам для анестезии. Для достижения желаемого клинического эффекта обычно требуется меньшее количество препарата, а действие лекарственного вещества часто пролонгируется.
3. Наибольшую озабоченность у пожилых пациентов вызывает сохранение независимости. Поэтому главной целью периоперационного ведения и наиболее важным результатом является ускорение восстановления и предотвращение снижения функциональных возможностей у гериатрических пациентов.
4. Хирургический риск и исход у пациентов > 65 лет зависят, прежде всего, от четырех факторов: возраста, физиологического состояния пациента и сопутствующих заболеваний (класс по шкале Американского общества анестезиологов), вида операции (экстренная/плановая) и типа оперативного вмешательства.
5. При проведении предоперационной оценки у гериатрических пациентов нужно иметь высокую степень настороженности относительно патологических процессов, обычно ассоциированных со старением, а также оценить до оперативного вмешательства степень функционального резерва конкретных соответствующих органов и систем и пациента в целом.
6. Важными вопросами, вызывающими особую озабоченность при ведении пожилых пациентов, являются когнитивные дисфункции и периоперационный делирий.
7. Современные исследования показывают, что рутинные тесты на основе одного только возраста, самого по себе, не показаны. Вместо этого на основании истории болезни, физикального обследования и конкретной хирургической операции должны выполняться определенные исследования.
8. Наличие сопутствующих заболеваний в предоперационном периоде является более значимой детерминантой послеоперационных осложнений, чем анестезиологическое пособие. Ведение периоперационного периода должно осуществляться с учетом сопутствующих заболеваний и необходимых условий для проведения хирургических вмешательств.
9. Предоперационное и послеоперационное лечение проблем, связанных с дыханием, у пожилых пациентов имеет особое значение в профилактике заболеваемости и смертности.

Хотя понимание особенностей анестезиологического обеспечения пожилых пациентов может быть связано с описанием фундаментальных изменений как физиологии, так и фармакокинетики и фармакодинамики препаратов для анестезии, эти вопросы являются лишь отправными точками для определения множества факторов, влияющих на периоперационное ведение этой гетерогенной популяции. В этой главе рассматриваются соответствующие основы и уделяется особое внимание оптимизации ведения пожилых хирургических пациентов.

Определение и осуществление оптимального периоперационного ведения пожилых пациентов приобретает все большее значение для всех заинтересованных сторон в области здравоохранения, в том числе потребителей медицинских услуг, страховых компаний и государственных учреждений. Акцент на сдерживании расходов и оплате эффективности работы, очевидно, управляет многими аспектами лечения в этой области. Демографические данные поражают. В 2003 г. число лиц старше 65 лет в США возросло до 35,9 *млн*, где 18,3 *млн* – от 65 до 74 лет и 12,9 *млн* – от 74 до 84 лет. В 2003 г. 4,7 *млн* человек были старше 85 лет. В 2000 г. средняя продолжительность жизни составляла 76,5 лет. В Соединенных Штатах, первый из «бэби-бумеров» достигнет 65 лет в 2011 г.* По оценкам, к 2030 г. 72 *млн* (20%) граждан США будут старше 65 лет.

* Бэби-бум (*англ.* baby boom) – компенсационное увеличение рождаемости в конце 40-х – начале 50-х гг. XX в. Этот термин получил распространение главным образом в США. Бэби-бум возник в сравнительно благоприятных экономических условиях после окончания Второй мировой войны 1939-1945 гг. *(Прим. ред. пер.)*

Во всем мире 974 *млн* человек будут старше 65 лет, причем 70% будут проживать в развивающихся странах.[1]

Пожилые люди часто обращаются в органы здравоохранения. В 2004 г. пожилые пациенты представляли приблизительно 12% населения медико-санитарной помощи, на них приходилось 38% выплат, 44% всех использованных койко-дней и выполнение примерно одной трети всех хирургических процедур в экстренных больницах США.[2] Установлено, что оперативные вмешательства выполняются у пятидесяти процентов лиц старше 65 лет.

Основные понятия при анестезиологическом обеспечении пациентов пожилого возраста

При обсуждении физиологии старения должны быть учтены два важных принципа. Во-первых, старение связано с прогрессирующей потерей функционального резерва всех органов и систем. Во-вторых, распространенность и сроки наступления этих изменений индивидуальны. У большинства пожилых пациентов физиологическая компенсация возрастных изменений адекватна, однако суммарное ограничение физиологических резервов может стать очевидным только во время физиологического стресса, в том числе при нагрузке, заболевании и операции. Прогнозирование взаимодействия основного заболевания, ограниченных резервов органов-мишеней и стресса в периоперационном периоде должно помочь врачу обеспечить наилучшее ведение этого периода.

Механизмы старения

Старение является универсальным и прогрессирующим физиологическим процессом, которое характеризуется снижением резервов органов-мишеней, функциональных возможностей, повышением дисбаланса гомеостатических механизмов, а также увеличением частоты патологических процессов.[3] В настоящее время старение рассматривается как чрезвычайно сложный многофакторный процесс с вовлечением многочисленных компонентов в различной степени и с разными эффектами.[4] Теории старения могут быть сгруппированы в обширные категории, включающие эволюционные и физиологические механизмы. Выделяют «запрограммированные» механизмы или теорию биологических часов, на основании которой генетические механизмы программируют снижение функций; и теорию «ошибок», при которой воздействие факторов окружающей среды приводит к функциональным нарушениям и прогрессивному снижению их функциональных возможностей. Эти процессы старения перекликаются и могут быть определены в дальнейшем по организационному уровню в организме, где происходит данный процесс. Изменения на одном уровне оказывают влияние на процессы на другом уровне. Молекулярные эффекты влияют на функции клеток, что приводит к изменениям в основных органах и системах, и, в конечном итоге, могут оказать эволюционное давление, влияя на выживание и размножение. Weinert и Timiras[3] недавно рассмотрели основные теории старения. Они приведены в Табл. 71-1.

Табл. 71-1 Классификация и краткое описание теорий старения

Биологический уровень/теория	Описание
Эволюционный	
Накопление мутаций	Мутации, которые влияют на здоровье, в пожилом возрасте не установлены
Одноразовая сома	Соматические клетки обеспечивают продолжение только успешной репродукции, после размножения расходуются
Антагонистическая плейотропия	Гены, полезные в молодом возрасте, вредны в пожилом
Молекулярный	
Регуляция генов	Старение вызвано изменениями в экспрессии генов, регулирующих развитие и старение
Ограничение кодона	Нарушение точности мРНК из-за невозможности декодировать кодоны в мРНК
Катастрофы ошибок	Снижение экспрессии генов с возрастом приводит к увеличению фракции аномальных белков
Соматические мутации	Молекулярные повреждения накапливаются в первую очередь в ДНК/генетическом материале
Деафферентация	Постепенное накопление случайных молекулярных повреждений ухудшает регуляцию экспрессии генов
Клеточный	
Укорачивание теломер	Фенотипы старения вызваны возрастанием частоты стареющих клеток вследствие потери теломер или клеточного стресса
Свободные радикалы	Повреждение вызвано свободными радикалами вследствие окислительного метаболизма
Износ и разрыв	Накопление нормальных повреждений
Апоптоз	Запрограммированная гибель клеток
Системный	
Нейроэндокринная	Изменения в нейроэндокринной регуляции гомеостаза приводит к физиологическим изменениям
Иммунологическая	Снижение иммунной функции приводит к изменению частоты инфекций и аутоиммунных реакций
Теория скорости жизни	Предполагает ограниченное количество метаболического потенциала для каждого живого организма (жить быстро, умереть молодым)

Адаптировано из Weinert BT, Timiras PS: Invited review: Theories of aging. J Appl Physiol 95:1707, 2003

Нервная система

С возрастом происходят некоторые важные процессы, которые вызывают интерес у анестезиолога.[5] Эти изменения могут быть в дальнейшем модифицированы другими предрасполагающими патологическими или связанными с возрастом процессами.[6] Снижение памяти происходит более чем у 40% лиц старше 60 лет.[7] Снижение памяти при старении, однако, не является неизбежным. Ассоциированное с возрастом снижение памяти является важным

симптомом, поскольку может значительно повлиять на активность повседневной жизни (ADL).

В структурном плане с возрастом в избирательной и дифференциальной форме происходит церебральная атрофия. Наблюдается снижение объема серого и белого вещества.[8] Снижение объема серого вещества считается вторичным по отношению к сморщиванию нейронов в отличие от гибели нейронов. Более поздние исследования, рассматривающие эффект нормального старения на кору головного мозга человека, продемонстрировали, что имеется незначительная повсеместная гибель нейронов в коре головного мозга.[9] Это уменьшение числа нейронов далеко не так массивно, как указывали ранние исследования. В некоторых областях коры головного мозга не происходит гибели нейронов при старении. Однако в белом веществе гибель нейронов при старении может составлять приблизительно 15%.[9] Такая гибель нейронов приводит к атрофии извилин головного мозга и увеличению размера желудочка. Сморщивание подкоркового белого вещества и гиппокампа может быть ускорено при наличии гипертензии и сосудистых заболеваний.

Спорным вопросом является, влияет ли процесс старения на количество синапсов, представленных в коре головного мозга. Исследования на приматах продемонстрировали значительное сокращение региональных нейромедиаторов дофамина, ацетилхолина, норадреналина и серотонина при старении.[9] Уровни глутамата, основного нейротрансмиттера в коре, по-видимому, не изменяются. Сопряженные с мозговой электрической активностью церебральный метаболизм и мозговой кровоток у пожилых людей остаются интактными.

Несмотря на то, что основные биохимические и анатомические изменения в мозге при старении были описаны, точные механизмы, которые приводят к изменению функционального резерва, остаются неясными. Снижение мозгового резерва проявляется снижением функциональной активности повседневной жизни (ADL), повышенной чувствительностью к препаратам для анестезии, увеличением риска развития периоперационного делирия и возрастанием риска послеоперационной когнитивной дисфункции.

Нейроаксиальные изменения включают в себя уменьшение площади эпидурального пространства, повышение проницаемости оболочки и уменьшение объема спинномозговой жидкости. У пожилых людей уменьшаются диаметр и количество миелиновых волокон в дорсальных и вентральных корешках нервов. В периферических нервах, расстояние между шванновскими клетками уменьшается, так же как и скорость проведения. Эти изменения, как правило, приводят к тому, что пожилые люди более чувствительны к нейроаксиальным техникам и блокадам периферических нервов.[10]

Сердечно-сосудистая система

Процесс старения связан с первичными и вторичными изменениями в сердце, первичными изменениями в кровеносных сосудах, а также перестройкой вегетативной регуляции. С возрастом происходят изменения в морфологии сердца. Количество миоцитов уменьшается, происходит утолщение стенок левого желудочка, снижается скорость проведения по утолщенным волокнам и число клеток синусового узла.[11] Функционально эти изменения приводят к снижению сократительной способности, увеличению жесткости миокарда и повышению давления наполнения желудочков, а также снижению чувствительности β-адренорецепторов.[11] С возрастом жесткость сосудов возрастает, она связана с разрушением эластина и коллагена. Также вносят вклад нарушение вазодилатации, индуцированной оксидом азота.[12]

Морфологически наблюдается увеличение диаметра и жесткости больших эластичных артерий. Функционально эти изменения легко выявляются в показателях повышенного среднего артериального давления и увеличенного пульсового давления.[13] Повышение жесткости сосудистой стенки приводит к важным вторичным изменениям в сердце. В молодом возрасте насосная функция, сердца и кровеносные сосуды оптимально взаимодействуют с максимальной эффективностью. С увеличением сопротивления в кровеносных сосудах скорость проведения пульсовых волн по сосудистому руслу возрастает. Увеличение скорости пульсовой волны приводит к раннему отражению пульсовых волн с периферии. У молодых людей, отражение волн происходит позже из-за медленного распространения, так, что отраженные волны достигают сердца после закрытия клапана аорты. В условиях повышенной скорости пульсовой волны с ранним отражением волны отраженные пульсовые волны достигают сердца во время последних фаз изгнания и, накладываясь, увеличивают нагрузку на сердце.[11] Изменение постнагрузки левого желудочка может привести к утолщению стенок левого желудочка, гипертрофии и нарушению диастолического наполнения.[14]

Гипертрофия не является обязательной для нарушения жесткости желудочков, которая встречается.[15] Комбинирование снижения комплайнса желудочков и увеличения постнагрузки приводит к компенсаторному продлению сокращения миокарда. Это происходит за счет снижения раннего диастолического наполнения. В этих условиях вклад сокращения предсердий в поздней фазе наполнения желудочков становится более важным и объясняет, почему сердечный ритм, кроме синусового, часто плохо переносится пожилыми людьми.

Изменения в автономной системе при старении включают уменьшение ответа на стимуляцию β-адренорецепторов и увеличение активности симпатической нервной системы.[16] Снижение отклика β-рецепторов является вторичным по отношению к снижению сродства рецепторов и изменению трансдукции сигнала.[17] Снижение отклика β-рецепторов имеет функционально важное значение в условиях потребности сердца в увеличенном потоке крови. Обычно действие β-рецептор-опосредованных механизмов заключается в увеличении частоты сердечных сокращений, венозного возврата и систолического артериального давления, при сохранении резерва преднагрузки. В противоположность этому ослабление ответа β-рецепторов у пожилых людей во время физических упражнений или при стрессе связано со снижением максимальной частоты сердечных сокращений и снижением пиковой фракции выброса. Этот результат вызван потребностью периферических тканей в повышении кровотока, которая восполняется, в первую очередь, резервом преднагрузки, создавая подозрение на сердечную недостаточность.[11]

Хорошо известно, что активность симпатической нервной системы с возрастом увеличивается. Хотя изменения отклика β-рецепторов хорошо исследованы, является спорным, изменяет ли процесс старения ответ α-рецепторов. Клинически эти вегетативные изменения приводят к большей вероятности интраоперационной гемодинамической лабильности и снижению способности

удовлетворения метаболических потребностей в ходе операции.

Несмотря на то, что к возрастным изменениям физиологии сердечно-сосудистой системы, как правило, наблюдается хорошая толерантность, некоторые патофизиологические состояния служат поводом для размышлений. Нарушение диастолического расслабления лежит в основе диастолической дисфункции стареющего сердца. При тяжелой форме диастолическая дисфункция может манифестировать в виде диастолической сердечной недостаточности. Предрасполагающими заболеваниями, формирующими это состояние, являются гипертензия с гипертрофией левого желудочка, ишемическая болезнь сердца, гипертрофическая кардиомиопатия и пороки клапанного аппарата сердца. Недавние исследования продемонстрировали, что диастолическая дисфункция часто наблюдается в данной популяции и связана с увеличением летальности по различным причинам.[18] Более чем у половины пациентов с клинически выраженной сердечной недостаточностью фракция изгнания остается сохранной, с проявлением при этом в 40% явной диастолической недостаточности. Летальность в популяции с сохраненной фракцией выброса сходна с пациентами, у которых наблюдается нарушение фракции выброса.[19]

Клинически диастолическая недостаточность возникает, когда снижение растяжимости левого желудочка приводит к значительному увеличению диастолического давления левого желудочка. Если это давление передается ретроградно в легочный кровоток, это приводит к венозному застою в легких и отеку легких. Диастолическая дисфункция или недостаточность часто связаны с системным артериальным давлением, но не подразумевают перегрузку объемом. Диагностика может быть затруднена, так как возникающая клиническая картина идентична систолической левожелудочковой недостаточности. Постановка правильного диагноза необходима, поскольку меры, обычно предпринимаемые при систолической недостаточности, такие как терапия диуретиками и инотропными препаратами, могут усугубить диастолическую дисфункцию.[20] Эхокардиография является диагностическим методом выбора (см. Гл. 34)[21]. Классически эхокардиография показывает сохранную или гипердинамическую систолическую функцию левого желудочка и характерные изменения скорости кровотока через митральный клапан.

Склероз аортального клапана и кальцификация митрального кольца являются частой находкой при эхокардиографии у пожилых пациентов. Они представляют собой кальцификацию вокруг аортального и митрального клапанов без ограничения кровотока. Otto и колл.[22] продемонстрировали, что склероз аортального клапана часто наблюдается у пожилых пациентов и связан с 50% увеличением риска летальности от сердечно-сосудистых событий. Было высказано предположение, что склероз аортального клапана может выступать в качестве маркера заболевания коронарных артерий. Подобная взаимосвязь допускается и для кальцификации митрального кольца.[23]

Дыхательная система

Нарушения в контроле дыхания, структуры легких, механики и легочного кровотока подвергают пожилых пациентов повышенному риску периоперационных легочных осложнений. Вентиляционный ответ на гипоксию, гиперкапнию и механическое напряжение нарушается вторично по отношению к снижению активности центральной нервной системы.[24] Кроме того, преувеличены эффекты бензодиазепинов, опиоидов и ингаляционных анестетиков на депрессию дыхания.[24,25] Эти изменения компрометируют обычные защитные реакции при гипоксемии после анестезии и оперативных вмешательств у пожилых пациентов.

Структурные изменения в легких при старении включают потерю эластической тяги после реорганизации коллагена и эластина в легочной паренхиме. Эта потеря эластической тяги в сочетании с изменением продукции сурфактанта лежит в основе увеличения комплайнса легких. Повышение комплайнса приводит к ограничению максимальной скорости выдоха и снижению вентиляционного ответа на нагрузку.[26] Потери эластических элементов легких ассоциируются с расширением респираторных бронхиол и альвеолярных ходов, а также тенденцией к раннему коллапсу мелких дыхательных путей на выдохе. Также наблюдается прогрессирующая потеря альвеолярной поверхности, которая является вторичной по отношению к увеличению в размере межальвеолярных пор Кона. Функциональными результатами этих изменений в легких являются увеличение анатомического мертвого пространства, снижение диффузионной способности и увеличение емкости закрытия; все эти изменения приводят к нарушению газообмена.

Потеря роста и кальцификация позвоночного столба и грудной клетки приводят к появлению типичной бочкообразной грудной клетки с уплощенной диафрагмой. Уплощенная диафрагма в плане механики менее эффективна, тем более что ее функция нарушена значительной потерей мышечной массы, которая в свою очередь связана со старением. В функциональном плане грудная стенка становится менее растяжимой, а работа дыхания увеличивается.

Несмотря на то, что существуют изменения легочных объемов при старении, общая емкость легких остается относительно неизмененной. Остаточный объем увеличивается на 5-10% каждую декаду. Жизненная емкость уменьшается. Емкость закрытия с возрастом увеличивается. Изменения в отношениях между функциональной остаточной емкостью и емкостью закрытия приводят к увеличению вентиляционно-перфузионных нарушений и представляют собой наиболее важный механизм увеличения альвеолярно-артериального градиента кислорода, наблюдаемого при старении (Табл. 71-2).[27] В молодом возрасте емкость закрытия ниже функциональной остаточной емкости. В 44 года емкость закрытия равна функциональной остаточной емкости в положении лежа, а в 66 лет емкость закрытия равна функциональной остаточной емкости в вертикальном положении.[27] Когда емкость закрытия влияет на дыхательный объем, возникают вентиляционно-перфузионные нарушения. Когда функциональная остаточная емкость ниже емкости закры-

Табл. 71-2 Нормальные значения артериального P_{O_2}

Возраст (в годах)	Среднее значение; диапазон (*мм рт. ст.*)
20-29	94; 84-104
30-39	91; 81-101
40-49	88; 78-98
50-59	84; 74-94
60-69	81; 71-91

Из Nunn J: Nunn's Applied Respiratory Physiology, 4th ed. Oxford, Butterworth–Heinemann, 1995, p 269

тия, возрастает шунт и снижается артериальная оксигенация. Это приводит к ухудшению преоксигенации. Увеличение емкости закрытия наряду с истощением мышечной массы вызывает прогрессирующее снижение объема форсированного выдоха за 1 *с* на 6-8% каждую декаду.

Возникающие с возрастом увеличения легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии могут быть вторичными по отношению к уменьшению площади поперечного сечения легочного артериального русла.[28] Гипоксическая легочная вазоконстрикция ослаблена у пожилых людей, что может вызвать трудности при однолегочной вентиляции.

Почки и регуляция объема

Масса почек может снизиться на 30% к возрасту 80 лет.[29] Потеря массы наиболее заметна в коре почек. Эта потеря коррелирует с уменьшением числа функционирующих клубочков. Однако существует множество искажений в интерпретации данных старых морфологических исследований. Меньшее количество клубочков было связано с низким весом при рождении, а темпы истощения ускоряются при гипертензии.[30] Почечный кровоток, по-видимому, уменьшается примерно на 10% за декаду. Существует прогрессивное снижение клиренса креатинина с возрастом, тем не менее при нормальном старении креатинин сыворотки остается относительно неизменным. Это происходит потому, что мышечная масса уменьшается с возрастом. Креатинин сыворотки является плохим прогностическим показателем функции почек у пациентов пожилого возраста. Эта концепция важна для точного дозирования препаратов, экскреция которых происходит через почки.

Функциональные изменения в почках при старении включают нарушения электролитного обмена и способности к концентрации и дилюции мочи. Возможность почек сохранять натрий уменьшается. В целом, пожилые пациенты имеют тенденцию к потере натрия в условиях недостаточного потребления соли. Эта тенденция, в сочетании с уменьшением механизма жажды, может привести пожилого пациента к риску обезвоживания и уменьшению уровня натрия. У пожилых пациентов также снижается способности регулировать нагрузку натрием, о чем свидетельствуют увеличение задержки натрия и увеличение объема внеклеточной жидкости в периоперационном периоде.[31] Эти изменения приобретают особое значение в условиях ограниченного потребления жидкости.

Изменения печени

При старении объем печени уменьшается примерно на 20-40%. Печеночный кровоток уменьшается примерно на 10% каждую декаду.[32] Также наблюдается переменное снижение внутренней способности печени к метаболизму наркотических препаратов. Преобладают эффекты на этапе реакций I фазы.* Снижение печеночного кровотока может уменьшить потребность в дозах для поддержания препаратов, которые быстро метаболизируются. Фармакокинетика препаратов, которые медленно метаболизируются, в большей степени находится под влиянием врожденной способности печени, чем кровотока.[33]

Предотвратимые риски и специальные периоперационные размышления относительно пожилых пациентов

Наибольшую озабоченность у пожилых пациентов вызывает сохранение независимости. Наиболее важным результатом и главной целью периоперационного ведения популяции гериатрических пациентов является ускорить восстановление и избежать снижения функциональных возможностей. Особое внимание в течение предоперационной подготовки следует уделить многочисленным факторам, которые влияют на анестезиологическое обеспечение и восстановление после операции.

Согласие, законный представитель и предварительные распоряжения

Независимость является самым важным принципом для принятия решений в области здравоохранения для пожилых.[34] Независимость, однако, подразумевает ментальную компетентность. Правовые стандарты компетенции включают способность выбора, понимание соответствующей информации, оценку текущей ситуации и ее последствий и рациональность оперирования информацией.[35] Когнитивные и сенсорные нарушения часто ставят под угрозу информированное согласие у ослабленных пациентов пожилого возраста. Деменция, депрессия, нарушения слуха и инсульт могут повлиять на способность принимать самостоятельные решения.

Если способность человека принимать решения тяжело нарушена, согласие может предоставить законный представитель. Следует соблюдать осторожность в этой ситуации. Был продемонстрирован низкий уровень соглашения при сравнении решений, которые принимали представители, и желаниями самих пожилых пациентов.[36] Предварительные распоряжения, если они были оставлены, могут быть чрезвычайно полезными, но даже при их наличии остаются сложности. Вопросы согласия и решения относительно окончания жизни у пожилых пациентов являются сложными и знакомы практикующим анестезиологам. Обращение к конкретным желаниям пациента, который поступает в операционную с желанием «не оживлять», является общей проблемой. Часто нет простых ответов на эти этические дилеммы (см. Гл. 9)[37].

Возраст и заболевания, связанные с возрастом

Хорошо известно, что старение связано с увеличением частоты хронических системных заболеваний, таких как гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и опухоли. Некоторые специфические заболевания, такие как слабоумие и болезнь Паркинсона, имеют значительно более высокую частоту у пожилых людей. Часто бывает трудно отделить эффект старения самого по себе

* В результате реакции I фазы лекарственное вещество становится более гидрофильным, вследствие присоединения или освобождения активных функциональных групп (например, -OH, -NH2, -SH). В основном реакции I фазы происходят с участием оксидаз с очень низкой субстратной специфичностью (микросомальные ферменты, группа ферментов цитохрома P-450, дигидропиримидин-дегидрогеназа) *(Прим. ред. пер.)*

от эффектов, вызванных сопутствующими заболеваниями. Острые и хронические патологические состояния происходят в условиях сниженных физиологических резервов, которые могут оказать глубокое воздействие на обычные компенсаторные механизмы и резко изменить клиническую картину. Эти факторы становятся особенно сложными при рассмотрении периоперационного риска у пожилых пациентов.

Атипичная картина заболевания

Диагностика острых заболеваний и обострения хронических заболеваний у пожилых пациентов может оказаться непростой задачей. Часто острые заболевания могут иметь атипичную картину.[38] Возникновение пневмонии у пожилых пациентов может предвещаться нехарактерными нарушениями, такими как спутанность сознания, вялость и общее ухудшение состояния.[39,40] Могут наблюдаться существенные различия в картине заболевания у пациентов с деменцией по сравнению с пациентами без деменции. Исследования предполагают, что неспецифическое проявление заболевания у лиц пожилого возраста, в первую очередь, связано скорее с наличием деменции, чем с характерным признаком процесса старения.[41]

Деменция

Деменция часто наблюдается в популяции гериатрических пациентов. Болезнь Альцгеймера присутствует у 6-8% пациентов 65 лет и старше. Госпитализация и хирургическое вмешательство представляют сложную задачу у пациента с деменцией. В частности, ажитация является проблемой у этих пациентов.

Важно определить наличие когнитивного дефицита в течение предоперационного обследования. Предоперационный когнитивный дефицит имеет прямое отношение к возникновению послеоперационных неотложных состояний и периоперационной заболеваемости. Когнитивный дефицит приводит к ухудшению результатов реабилитации и увеличению хирургической летальности.[42,43] С точки зрения выбора анестезиологического пособия, остается спорным вопросом, ускоряет ли проведение общей анестезии прогрессирование старческого слабоумия, поскольку не все исследования подтверждают эту точку зрения.[44,45] Возможно, наиболее важно то, что деменция является предиктором послеоперационного делирия.[46] Точный диагноз деменции не всегда легко установить. С целью предоперационной оценки тестирование по шкале определения психического статута (Mini–Mental state examination, MMSE) дает возможность быстрого скрининга исходного когнитивного статуса.[47] В дополнение, представление о базовой функции и активности повседневной жизни (ADL) может быть получено при разговоре с семьей пациента.

Болезнь Паркинсона

Этиология болезни Паркинсона неизвестна. Болезнь Паркинсона наблюдается приблизительно у 3% населения старше 66 лет.[48] Классическая триада: тремор в покое, ригидность мышц и брадикинезия – результат разрушения дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции. Лечение пациента может быть связано с лечением болезни Паркинсона или распространенных хирургических заболеваний. Современные обзоры данных подчеркивают сложность проведения анестезии у пациентов с болезнью Паркинсона.[49] Пациенты с болезнью Паркинсона имеют повышенный риск послеоперационных нарушений глотания, что вызывает трудности с выделением секрета и риском аспирации. Вегетативная дисфункция может возникнуть вследствие как болезни Паркинсона, так и осложнений терапии; или как следствие обоих факторов. Обострение заболевания может привести к осложнениям, связанным с дисфункцией мышц, в том числе к затруднению дыхания и увеличению тремора, акинезии, спутанности сознания или явным галлюцинациям.

Как правило, режим противопаркинсонической терапии должен быть продолжен до операции. Обычно используемый препарат леводопа имеет короткий период полураспада и терапевтический эффект может уменьшаться до конца предлагаемой операции. Другие препараты, часто используемые при лечении болезни Паркинсона, включают ингибиторы моноаминоксидазы с известными нежелательными взаимодействиями с опиатами. Опиаты могут усугубить мышечную ригидность. Следует избегать назначения фенотиазинов, бутирофенонов и метоклопрамида вследствие возможного ухудшения симптомов. Пропофол может иметь непредсказуемое воздействие на моторные функции, и его лучше избегать во время стереотаксических процедур*.

Полипрагмазия

Установлено, что в среднем пациент старше 65 лет принимает восемь различных препаратов каждый день.[50] Количество используемых препаратов прямо пропорционально вероятности наличия побочных реакций с частотой от 5 до 35% у амбулаторных больных старше 65 лет.[51] Группа экспертов выделила факторы риска для неблагоприятных реакций препаратов, включая 12 факторов, обусловленных лекарственными препаратами, и 9 факторов – как специфические характеристики пациента.[51] Многие из этих побочных реакций на лекарства представлены классами лекарственных препаратов, используемых в периоперационном периоде, и общими характеристиками пожилых хирургических пациентов. Существует высокий риск для взаимодействия лекарственных препаратов, назначаемых в периоперационном периоде.

Функциональный статус и оценка функционального резерва

Конечной точкой в определении успеха хирургических вмешательств у пожилых пациентов должен быть возврат пациента к его или ее прежнему уровню активности и независимости. Опыт показывает, что текущий функциональный уровень полезен при прогнозировании долгосрочных результатов у медицинских пациентов.[52] В нескольких исследованиях, опубликованных в хирургической литературе, была предпринята попытка определить, как предоперационный функциональный уровень предсказывает послеоперационное качество жизни (Табл. 71-3). Предоперационная функциональная оценка обеспечивает основу для определения: было ли качество жизни поддержано хирургическим вмешательством. В идеале решение о хирургической тактике включает

* Стереотаксические процедуры – комплекс манипуляций, применяемых для нейровизуализации (получение пространственной информации о положении целевых зон мозга посредством внедрения в ткани мозга специальных инструментов) *(Прим. ред. пер.)*

Табл. 71-3 Влияние предоперационного функционального уровня на послеоперационное качество жизни

Исследование	Популяция пациентов	Комментарии
Eisler и соавт.*	Перелом шейки бедра	Низкое предоперационное функциональное состояние прогнозирует функциональную независимость через 3-6 месяцев после операции
Falcoz и соавт.†	Хирургия на открытом сердце	Предоперационная оценка качества жизни является предиктором 1-летнего сердечно-сосудистого функционального состояния
Bo и соавт.‡	Общая хирургия	Функциональные показатели позволяют прогнозировать 30-дневную летальность при экстренных оперативных вмешательствах

* Eisler J, Cornwall R, Strauss E, et al: Outcomes of elderly patients with nondisplaced femoral neck fractures: 2002. J Orthop Trauma 17:S31-S37, 2003
† Falcoz PE, Chocron S, Stoica L, et al: Open heart surgery: One-year self-assessment of quality of life and functional outcome. Ann Thorac Surg 76:1598-1604, 2003
‡ Bo M, Cacello E, Ghiggia F, et al: Predictive factors of clinical outcome in older surgical patients. Arch Gerontol Geriatr 44:215-224, 2007

в себя, в большей степени, результаты исследований качества жизни.

Для оценки функциональной активности[53] и связанного со здоровьем качества жизни[54] доступны различные инструменты. Широко используемым методом скрининга для определения независимости и функционального уровня для предоперационной оценки является опрос пациента об активности повседневной жизни (ADL) и инструментальной активности в повседневной жизни (IADL)* ADL отражает активность, связанную с физическим повседневным уходом за собой, в то время как IADL показывает способность решения более сложных задач. Эти инструменты полезны в определении текущего уровня активности. Когда эти инструменты используются на протяжении длительного периода времени, они служат в качестве информации функционального улучшения или ухудшения состояния человека. Оценки по шкалам IADL и ADL ценны в их прогностической способности. Любое снижение ADL ассоциируется с относительным риском 1,9 (1,2-2,9; 95% доверительный интервал) для 90-дневной летальности у пациентов медицинских учреждений. Любое ухудшение IADL связано с относительным риском 2,4 (1,4-4,2; 95% доверительный интервал) для 90-дневной летальности у пациентов медицинских учреждений.[52] Любое ухудшение с одного до двух ADL связано с относительным риском 1,47 (1,08-2,01; 95% доверительный интервал), в отношении шансов восстановления независимого функционирования без инвалидности.[55]

Для некоторых анестезиологов полная функциональная оценка может быть обременительной задачей. Некоторые данные свидетельствуют о том, что весь перечень вопросов ADL и IADL является излишним, и предоперационная оценка может определяться более целенаправленным подходом. Самооценка способности ходить может быть лучшим предиктором общей мобильности проживающих дома пожилых людей, даже если у них уже есть трудности с ADL и подвижностью.[56] Важно определить самостоятельную оценку способности ходить, потому что данные свидетельствуют о том, что связанные с ходьбой аспекты являются предиктором смертности и поступления в дом престарелых.[57]

Хрупкость

Хрупкость относится к потере физиологических резервов, что делает человека более уязвимым к инвалидизации во время и после стресса. Компоненты синдрома «хрупкости» включают в себя подвижность, мышечную слабость, плохую толерантность к физической нагрузке, неустойчивое равновесие и факторы, связанные с составом тела, такие как потеря веса, недостаточное питание и атрофия мышц (Табл. 71-4).[58] Считается, что частота хрупкости у живущих дома лиц старше 65 лет составляет 6,9%.[59] Пациенты, у которых имеется хрупкость, с большей вероятностью, чем их сверстники, будут госпитализированы в больницу, подвержены падению, развитию инвалидности и смерти. Если хрупкость сохраняется в течение 3 лет,

Табл. 71-4 Критерии, используемые для определения хрупкости*

Критерий потери веса
Пациенту задают вопрос: «В прошлом году наблюдалась ли у Вас непреднамеренная потеря веса более 10 фунтов (т.е. не за счет диеты или физических упражнений)? "
Пациенты, ответившие «да», классифицируются как «хрупкие» по критерию потери веса.

Критерий истощения
Пациенту зачитываются следующие два утверждения: (1) «Я чувствовал, что все, чтобы я ни делал, было через усилие», (2) «Я не мог идти».
Задается вопрос: «Как часто за последнюю неделю Вы чувствовали себя подобным образом?». Ответ пациента оценивается следующим образом: 0 = редко или никогда (< 1 дня) ; 1= малую продолжительность времени (1-2 дня); 2 = умеренное количество времени (3-4 дня) или 3 = большую часть времени.
Пациентов, ответивших на «2» или «3», относят к категории «хрупкость» по критерию истощения.

Критерий физической активности
Пациента спрашивают о еженедельной физической активности.
Пациенты с низкой физической активностью относятся к категории «хрупкость» по критерию физической активности.

Критерий времени ходьбы
Пациента просят пройти короткое расстояние на время.
Пациенты, которые медленно передвигаются, классифицируются как «хрупкие» по критерию времени ходьбы.

Критерий прочности сжатия
Измеряется прочность сжатия пациента.
Пациентов со сниженной силой сжатия классифицируют как «хрупких» по критерию прочности сжатия

Адаптировано из Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al: Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 56:M146-M156, 2001

* Хрупкость определяется как клинический синдром, при котором наблюдаются три или более из вышеперечисленных критериев хрупкости

* Активность повседневной жизни (Activities of Daily Living, ADL) – универсальный опросник для проведения анализа разнообразных сфер повседневной жизни. Опросник включает в себя 25 вопросов, описывающих выполнение задач, связанных с самообслуживанием – прием пищи, одевание, туалет и другие гигиенические мероприятия, причесывание, поддержание функциональной мобильности, коммуникация. Ответы на вопросы градируются (1 – «никогда», 2 – «иногда», 3 – «часто», 4 – «всегда»). Обработка результатов тестирования представляет собой суммирование оценок. Затем полученная сумма делится на число вопросов. Таким образом, средняя величина находится между значениями 1,00 и 4,00, где 1,00 означает отсутствие затруднений в процессе выполнения задач повседневной жизни, а 4,00 выявляет максимальные затруднения в процессе повседневного функционирования пожилого респондента *(Прим. ред. пер.)*

она является предиктором инвалидизации, госпитализации и смерти.[59] Данные о влиянии хрупкости на хирургические исходы малочисленны. Концепция хрупкости получила большее значение при оценке исследований хирургических исходов.

Делирий

Частота послеоперационного делирия у пожилых пациентов варьирует в широких пределах в зависимости от типа операции. Частота делирия, по оценкам, составляет у пожилых пациентов после обширных плановых операций приблизительно 10% и выше, после операций на сердце и после перелома бедра.[60] В анализе первичных данных 26 исследований, проведенных в период между 1966 и 1992 гг., возникновение послеоперационного делирия для всех типов операций оказалось равным 36,8% (0-73,5%) .[46]

Частота, но не распространенность, делирия является важным предиктором длительного пребывания в стационаре и увеличения стоимости лечения.[61] В целом делирий во время пребывания в больнице развивается у 2-3 *млн* пожилых пациентов в год, с пребыванием более чем 17,5 *млн* дней в стационаре и потреблением более чем 4 *млрд* долларов на медицинские расходы.[62] Milbrandt и колл.[63] составили проект, что ежегодные расходы, связанные с делирием у пациента в медицинском отделении интенсивной терапии (ICU), составят от 6,5 *млрд* долларов до 20,4 *млрд* долларов. Будут ли эти расходы включать хирургических пациентов ОРИТ, еще предстоит определить. В исследовании когорты из 500 плановых хирургических пациентов в клинике Кливленда частота послеоперационного делирия составила 11,4%, а средняя стоимость лечения одного пациента вследствие ухода, технического обслуживания и профессиональных услуг консультантов была увеличена на 908 долларов, 1400 долларов и 400 долларов соответственно. Вследствие этих статей увеличения расходов на 1 хирургического пациента с делирием стоимость лечения повышалась более чем на 2500 долларов.[64]

Делирий – это синдром, характеризующийся острым началом, избирательным и непостоянным уровнем сознания, сопровождаемым рядом других психических симптомов. По соглашению, наличие или отсутствие делирия основано на применении диагностических критериев, сформулированных в четвертом издании Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM–IV): «Существенной особенностью делирия является нарушения сознания, сопровождаемое изменением когнитивной функции, которая не может улучшаться при существовании или развитии деменции» (Табл. 71-5).[65]

Табл. 71-5 Критерии диагностики делирия (класс 293.0DSM–IV)

A. Нарушение сознания (т.е. снижение ясности осознания окружающей обстановки) при ограниченной возможности сосредоточиться, поддерживать или переключать внимание
B. Изменение когнитивной функции (например, дефицит памяти, дезориентация, нарушение речи) или развитие нарушения восприятия, которое может быть лучше объяснено ранее существовавшей, установленной или развивающейся деменцией
C. Расстройство развивается в течение короткого промежутка времени (обычно от нескольких часов до нескольких дней) и имеет тенденцию колебаться в течение суток
D. Анамнез, физикальное или лабораторные исследования предоставляют доказательство того, что изменение вызвано прямыми физиологическими последствиями общего состояния пациента

Из American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed, Text Revision (DSM–IV–TR). Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 2000

Метод оценки спутанности сознания (CAM)[66] является прикроватной шкалой, разработанной для оказания помощи клиницистам, не проходившим обучение по психиатрии, для быстрой и точной диагностики делирия в клинических условиях. CAM следует критериям делирия DSM -III-R, но может быть легко адаптирована до ориентировочных критериев DSM–IV, которые аналогичны. CAM предназначена для проведения любым клиницистом, в том числе врачами, медсестрами и обученным персоналом. Данные свидетельствуют о том, что результат гериатров, медсестер и обученного персонала при оценке CAM был таким же хорошим, как и у психиатров.[67] Чувствительность CAM по сравнению с диагнозом психиатра составляет от 94 до 100%, а специфичность – от 90 до 95%.[66]

Есть много возможных патофизиологических механизмов делирия.[68] Хотя мы еще не в полной мере понимаем основные механизмы делирия, в парадигме гериатрии делирий олицетворяет атипичное проявление заболевания[69], в котором острое заболевание проявляется на наиболее уязвимых органах и системах или «самом слабом звене», в данном случае мозге. Эта теория утверждает, что нормальный процесс старения может быть охарактеризован как «гомеостенозис», постепенное сужение способности каждой системы органов реагировать на стресс.[70] Кроме того, мозг у пожилых людей, скорее всего, будет подвергаться влиянию заболеваний и препаратов, которые затуманивают центры чувствительности. Сумма этих эффектов приводит к тому, что некоторые пожилые пациенты балансирует на грани нейродисфункции. Если добавить любой стресс, у этих людей развивается резкое ухудшение ментального статуса. Исходя из концепции, что «отсутствие мозгового резерва» предрасполагает пожилых пациентов к делирию под воздействием стресса, исследователи проверяли, какие предрасполагающие уязвимые факторы способствуют развитию делирия у пожилых пациентов.

Inouye и Charpentier[71] разработали модель риска делирия у медицинских пациентов, которая продемонстрировала, что чем больше количество существующих уязвимых факторов, тем меньше потребуется стресса для развития делирия. Важными существующими факторами уязвимости, определенными на медицинской модели делирия, являются: нарушения зрения, тяжелое заболевание, когнитивные нарушения и дегидратация. Kalisvaart и колл.[72] попытались проверить медицинскую модель факторов риска делирия у пожилых пациентов при операциях на бедре. Их исследование показало целесообразность медицинской модели факторов риска в прогнозировании послеоперационного делирия у хирургических пациентов и поддерживает концепцию, что чем больше присутствует существующих факторов уязвимости, тем выше риск развития послеоперационного делирия.

Краеугольным камнем лечения делирия является выявление и терапия любых предрасполагающих или провоцирующих факторов делирия (Табл. 71-6). Последние исследования показали, что терапия, состоящая из стандартных протоколов лечения известных факторов риска делирия (например, когнитивные нарушения, лишение сна, иммобилизация, нарушения зрения, нарушения слуха и дегидратация), приводит к значительному сокращению количества и продолжительности эпизодов делирия у госпитализированных пожилых пациентов[73]. Специфические мероприятия подготовки к анестезии включают коррекцию метаболических и электролитных расстройств,

Табл. 71-6 Предрасполагающие и провоцирующие факторы развития послеоперационного делирия

Демографические характеристики – возраст > 65 лет, мужской пол
Когнитивные расстройства или депрессия
Функциональные нарушения
Сенсорные нарушения, особенно зрения и слуха
Ограничения приема пищи
Препараты – полипрагмазия, алкоголизм, психоактивные, седативные, наркотические, антихолинергические средства
Сопутствующая патология – тяжесть заболевания и неврологические расстройства
Некоторые виды операций – операции высокого риска (рекомендации Американской ассоциации кардиологов) и операции в ортопедии
Поступление в отделение интенсивной терапии
Боль
Ограничение сна
Неподвижность/плохое физическое состояние

Адаптировано из Inouye SK: Delirium in older persons. N Engl J Med 354:1157-1165, 2006

продолжение в периоперационном периоде фармакологической терапии нервно-психических расстройств. Другие меры могут быть направлены на устранение любых триггерных механизмов, таких как назначение некоторых препаратов (например, антихолинергических) или недостаточное обезболивание.[74] Не были связаны с развитием делирия вид анестезии (общая по сравнению с регионарной) и наличие интраоперационных гемодинамических осложнений.[75] Изменения в практике переливания крови могли повлиять на частоту его развития, так как делирий ассоциировался с большой интраоперационной кровопотерей, значительными послеоперационными гемотрансфузиями и снижением гематокрита менее 30% в послеоперационном периоде.[75] Алгоритмы фармакологического лечения делирия были изложены в нескольких недавних обзорах .[76]

Питание

У проживающих дома пожилых людей недостаточное питание, как сообщалось, наблюдается у 16,9% женщин и 11,4% мужчин.[77] Среди госпитализированных пожилых пациентов распространенность недостаточного питания составляет 15-26%.[78,79] У хирургических пациентов с пониженным питанием возрастают заболеваемость и смертность[80] и увеличивается время пребывания в стационаре.[81] Диагноз недостаточного питания должен устанавливаться на основании предоперационного анамнеза, физикального обследования и лабораторных тестов (см. Гл. 95).

Депрессия

Установлено, что у проживающих дома лиц старше 65 лет частота развития депрессии может составлять 10%.[82] Депрессия является важным аспектом, поскольку ее наличие может влиять на возникновение делирия[83], продолжительность пребывания в стационаре[84], и оказывает значительное влияние на качество жизни после операции.[85] У пациентов с исходной депрессией наблюдается увеличение риска летального исхода после процедур аортокоронарного шунтирования (АКШ).[86] Депрессия легко управляется с помощью лекарственной и психологической терапии. Если возможно, назначение антидепрессантов должно быть продолжено в течение периоперационного периода. Отмена антидепрессантов может увеличить симптомы депрессии и спутанности сознания.[87]

Иммобилизация

Постельный режим приводит к атрофии желудочков сердца, гиповолемии и ортостатической неустойчивости.[88] Длительный постельный режим приводит к уменьшению мышечной массы, что может повлиять на активность повседневной жизни и функцию легких.[89]

Дегидратация

Дегидратация составляет примерно 6,7% поступлений в лечебные учреждения.[90] Дегидратация часто связана с гипернатриемией и сопровождается инфекцией, такой как, например, пневмония и инфекция мочевыводящих путей.

Алкоголизм

Алкоголизм является распространенной проблемой среди лиц пожилого возраста.[91] Связанные с алкоголем проблемы у пожилых людей часто проявляются как физические проблемы в виде несчастных случаев или падений.[92] Алкоголизм является важным предиктором развития послеоперационной пневмонии у пациентов после некардиальных операций.[93]

Гипотермия

Поддержание температуры тела необходимо, так как непреднамеренная гипотермия связана с ишемией миокарда, стенокардией и гипоксемией в раннем послеоперационном периоде, особенно у пациентов высокого риска, перенесших сосудистые операции на нижних конечностях.[94] У пациентов с кардиологическими факторами риска, которым планируются некардиальные операции, периоперационное поддержание нормотермии связано с уменьшением случаев кардиальных осложнений и желудочковой тахикардии.[95] Существует взаимосвязь между пожилым возрастом и общей анестезий с гипотермией. Во время спинномозговой анестезии высокий уровень блока связан с большей величиной гипотермии ядра.[96]

Травма

Травматическое повреждение представляет собой возрастающую проблему для пожилых людей и людей, которые осуществляют за ними уход (см. Гл. 72). Помимо драматического увеличения популяции риска, в большинстве случаев пожилые люди ведут активный образ жизни, что подвергает их риску травматических повреждений. Существуют важные различия между характером повреждения и проявлениями травмы у пожилых пациентов.[97] Кроме того, существуют доказательства того, что тяжесть

пожилых пациентов часто недооценивается. Они изначально не доставляются в травмпункты, даже при наличии соответствующих критериев. Такая ситуация может возникнуть из-за неточности стандартных критериев для пациентов пожилого возраста или возрастных отклонений в рефферентных моделях.

Возраст ассоциируется с повышенной летальностью при различных травматических повреждениях. Травма шейного отдела позвоночника в два раза чаще встречается у пациентов пожилого возраста, с большей вероятностью падения из положения сидя или стоя, включая множественные повреждения, с участием C1-2 и нестабильностью шейного отдела, по сравнению с более молодыми пациентами. Летальность и функциональный результат после травмы головы значительно хуже у пожилых пациентов, с резким ухудшением исходов при приеме до травмы антикоагулянтов или антиагрегантов.[98,99] Злоупотребление психоактивными веществами часто является недооцененным фактором.[100]

Падения являются общей проблемой, как в пределах, так и за пределами больницы. Как и при любом травматическом повреждении, профилактика является основной целью. Простые вмешательства, в том числе выявление пациентов из группы риска, физиотерапия, модификация окружающей среды и исключение препаратов, при приеме которых может возникнуть ортостатическая гипотензия, могут уменьшить риск.[101]

Ятрогенные осложнения

Есть множество опасностей госпитализации для пожилых хирургических пациентов. Ятрогенные осложнения часто наблюдаются и повышают тяжесть пожилых пациентов.[102] Ятрогенные осложнения важны для анестезиолога и включают побочные эффекты препаратов, дегидратацию, делирий и снижение функциональных возможностей. Побочные эффекты препаратов, по имеющимся данным, наблюдаются у 14,6% госпитализированных пациентов 70 лет и старше и связаны с рядом новых лекарств для стационарного применения и когнитивным статусом при поступлении. У пациентов, у которых возникали побочные реакции на лекарства, часто увеличивались продолжительность пребывания в стационаре и снижение функциональных возможностей.[103]

Хроническая боль

Оценка боли у пожилых пациентов часто осложняется социальными, эмоциональными, когнитивными и субъективными проблемами (см. Гл. 58).[104] В какой-то момент, после 65 лет, 80-85% людей испытывают значительные проблемы со здоровьем, что является предрасполагающим фактором к развитию боли. Хроническая боль часто остается незамеченной, но она важна для определения в данный момент использования обезболивающих препаратов[105]. Исследования среди обитателей дома престарелых продемонстрировали, что артрит является наиболее распространенным показанием для назначения аналгетиков (41,7%), затем идут переломы костей (12,4%) и другие нарушения опорно-двигательного аппарата (9,7%). У большинства обитателей (76,8%), как сообщалось, хронический болевой синдром превалирует над острой болью (19,9%), и 3% имеют как хроническую, так и острую боль.[106]

Ожидаемые результаты

Успешным результатом оперативного вмешательства должен быть, по крайней мере, возврат пациента к его или ее предшествующему уровню активности и независимости. Проведенные исследования у отдельных пациентов высокого риска продемонстрировали, однако, что возвращение к исходному функциональному уровню может быть скорее исключением, чем нормой. 39% пациентов, перенесших операции на сосудах, свидетельствуют о снижении способности к самостоятельному функционированию.[107] Эти данные свидетельствуют о том, что врачи должны начать задумываться о внесении изменений в стратегии лечения в надежде улучшить независимый статус жизни у пациента после сосудистых операций. Когда после обширной операции восстановление функций затягивается, многим пациентам требуется помощь для ведения активной повседневной жизни (ADL). Это имеет важное значение для планирования сроков выписки и объема реабилитационной помощи.

Размещение и уход после выписки из больницы

При определении необходимости в уходе в подострый период в реабилитационном центре учитываются многочисленные факторы, в том числе возраст, послеоперационное функциональное состояние и социальная ситуация по месту жительства.[108] Кроме того, наличие функциональных кроватей в учреждении может также влиять на решение о переводе пациентов после выписки.[109] Решения относительно размещения и уровня навыков, необходимых для ухода после выписки из отделения интенсивной терапии стационара, являются комплексными. Однако эффект от такого ухода на общий исход совершенно неизвестен.[110]

Оценка риска

Увеличение средней продолжительности жизни, более безопасная анестезия и менее инвазивные хирургические методы сделали возможным выполнять хирургические вмешательства большему количеству гериатрических пациентов. Решение об оперативном вмешательстве не должно быть основано на одном только возрасте, но должно отражать оценку риска и пользы индивидуально для каждого случая. Хирургический риск и исход у пациентов $\geq$ 65 лет зависит, прежде всего, от четырех факторов: возраста, физиологического состояния пациента и сопутствующих заболеваний (класс по шкале Американского общества анестезиологов, ASA), вида операции (экстренная или плановая) и типа вмешательства.

Ранее проведенные исследования показали, что осложнения анестезии связаны с возрастом.[111] Хирургическая летальность возрастает с возрастом.[112,113] Возраст также является независимым предиктором любых серьезных нежелательных периоперационных явлений.[114,115] В этих данных подчеркивается, что пожилой возраст привносит дополнительные риски. Периоперационная летальность у девяностолетних варьирует в диапазоне от 0% до 20% в зависимости от типа операции.[116,117] По сравнению с более молодыми пациентами, летальный исход у пациентов 90 лет и старше

с большей вероятностью наступит во время госпитализации по поводу восстановления после перелома шейки бедра.[118] Однако возраст сам по себе не должен быть сдерживающим фактором для применения хирургических методов лечения.

Проспективные исследования выживаемости хирургических пациентов старше 75 лет показывают, что после исходно высокой летальности выживаемость этой группы пациентов в целом приближается к популяции ровесников.[119] Когда сравнивались хирургическая заболеваемость и смертность долгожителей с лицами одного пола и календарного года рождения из общей популяции, наблюдалось снижение выживаемости пациентов в течение 1 года, которая возвращалась во 2 году, при этом наблюдаемая 5-летняя выживаемость сопоставима с ожидаемым уровнем.[120] О хирургических пациентах 100 лет и старше сообщалось, что 48-часовая, 30-дневная и 1-летняя летальность составляют 0%, 16,1% и 35,5%, соответственно. По сравнению с выживаемостью для ровесников, лиц одного пола и календарного года рождения из общей популяции, выживаемость для долгожителей, которые подвергаются операции и анестезии, сопоставима с цифрами, ожидаемыми у нехирургических пациентов.[121]

Хотя и было показано, что возраст является предиктором плохого операционного риска, влияние возраста не может быть отделено от оценки по ASA или исходных сопутствующих заболеваний.[114] При каротидной эндартерэктомии летальность выше у пациентов старше 80 лет. Однако тяжесть заболевания оказывает большее влияние на летальность после экстракраниальных сосудистых операций, чем восьмидесятилетний возраст сам по себе.[122] Трудно точно определить, как старение изменяет хирургический риск. Вполне вероятно, что взаимосвязь между возрастом и хирургическим риском связана с процессом старения и текущим снижением функционального резерва органов.

Экстренное оперативное вмешательство является независимым предиктором неблагоприятных послеоперационных исходов у пожилых пациентов, перенесших некардиальное хирургическое вмешательство.[120,123] Плохое предоперационное состояние и подготовка имеют большое влияние на эти результаты. Экстренное вмешательство создает особые проблемы, такие как атипичные проявления, нарушения функции сердца и легких, водно-электролитные нарушения в условиях сниженных физиологических резервов.

Хирургическая летальность у пожилых пациентов варьирует в зависимости от вмешательства.[113,124] Тот факт, что риск колеблется в широких пределах в зависимости от типа операции, является общепризнанным. Настоящие рекомендации по оценке сердечно-сосудистой системы у пациентов, которым планируются некардиальные операции, представляют собой полезный инструмент для разделения операции низкого, среднего и высокого риска.[125]

Предоперационная оценка

При проведении предоперационной оценки гериатрических пациентов следует иметь в виду два принципа (см. Гл. 34). Во-первых, нужно иметь высокую степень настороженности относительно патологических процессов, обычно ассоциированных со старением. Общие заболевания пожилых пациентов могут оказать существенное влияние на течение анестезиологического пособия и требуют диагностики и специфического лечения. Сердечно-сосудистые заболевания и диабет особенно часто встречаются у этой популяции пациентов. Легочные осложнения наблюдаются с частотой 5,5% и являются третьей по значимости причиной послеоперационных осложнений у пожилых пациентов, перенесших некардиальные операции.[123] Диагностике и оптимизации системы дыхания в предоперационном периоде придается большое значение. Лечение сердечно-сосудистых заболеваний, диабета и заболеваний легких рассматривается в других главах этого руководства.

Во-вторых, следует оценить степень функционального резерва конкретных, соответствующих органов и систем и пациента в целом. С помощью лабораторных и диагностических исследований, анамнеза, физикального обследования и определения функциональной способности нужно попытаться оценить физиологические резервы пациента. При выполнении лабораторных тестов следует руководствоваться историей болезни пациента, данными физикального обследования и предполагаемым типом хирургического вмешательства, а не одним только возрастом. Проспективное исследование лабораторных отклонений у пожилых пациентов не смогло продемонстрировать конкретные лабораторные показатели, прогнозирующие неблагоприятный исход. Только физический статус по ASA и хирургический риск были значимыми.[126] Хотя нарушения на ЭКГ – частое явление, они также не в состоянии прогнозировать послеоперационные кардиальные осложнения.[127]

Хотя остается много вопросов, текущие данные свидетельствуют, что сердечно-сосудистый риск может быть снижен путем разумного периоперационного назначения β-блокаторов у пациентов с ишемической болезнью сердца, особенно если начать их введение, по крайней мере, за неделю до оперативного вмешательства.[128] Для пожилых пациентов, длительно получающих β-блокаторы, препараты длительного действия, по-видимому, более эффективны, чем препараты короткого действия, относительно снижения риска периоперационных инфарктов миокарда[129]. Протокол, предусматривающий внезапное назначение β-блокаторов в день операции с продолжением в периоперационном периоде, был связан с увеличением числа случаев инсульта и летальности от различных причин.[129a]

Анестезиологическое обеспечение

Клиническая фармакология

Факторы, которые влияют на фармакологические реакции у пожилых пациентов, хорошо описаны и включают в себя изменения в (1) связывании с белками плазмы, (2) составе тела, (3) метаболизме препаратов и (4) фармакодинамике.[130,131] Главным связывающим белком для препаратов с кислой реакцией является альбумин плазмы и для основных препаратов – α_1-кислый гликопротеин. Уровень циркулирующего альбумина уменьшается с возрастом, тогда как уровни α_1-кислого гликопротеина возрастают. Эффект изменения содержания в плазме связывающего белка на действие препарата зависит от того, с каким белком связывается препарат, и результирующих изменений во фракции несвязанного препа-

рата. Эти взаимоотношения являются сложными, и, в целом, изменения уровней связывающих белков в плазме не являются доминирующим фактором в определении того, как фармакокинетика изменяется с возрастом.

Изменения в составе тела при старении отражаются снижением мышечной массы тела, увеличением жира и уменьшением содержания общей воды в организме. Мы можем сделать предположение, что снижение общей воды организма должно привести к меньшему объему центрального компартмента и увеличению сывороточной концентрации лекарственного препарата после болюсного введения. К тому же увеличение жира в организме может привести к большему объему распределения, с возможным продлением клинического эффекта данного препарата.[33]

Как обсуждалось ранее, с возрастом происходят изменения в печени и почечном клиренсе. В зависимости от пути деградации снижение резерва печени и почек может повлиять на профиль фармакокинетики препарата.

Клинический ответ на препарат для анестезии у пожилых пациентов может быть результатом нарушений чувствительности органов-мишеней (фармакодинамики). Физические свойства применяемого препарата и изменение числа или чувствительности рецепторов определяют соответствующее влияние на фармакодинамические изменения действия анестетиков у пожилых пациентов. В основном, пациенты пожилого возраста более чувствительны к препаратам для анестезии. Обычно для достижения желаемого клинического эффекта требуется меньшее количество лекарственного препарата, и действие препарата часто пролонгируется. Нежелательные гемодинамические эффекты также имеют тенденцию возникать чаще и с большей выраженностью. Гемодинамический ответ на внутривенное введение препаратов для анестезии может быть более выраженным из-за взаимодействия возрастных изменений сердца и сосудов. Ожидаемые компенсаторные или рефлекторные реакции часто притупляются или отсутствуют из-за физиологических изменений, связанных с нормальным старением и возрастными заболеваниями. Независимо от причины изменения фармакологического эффекта, пожилому пациенту обычно требуется коррекция в сторону понижения дозы лекарственного препарата.

Клиническая фармакология специфических препаратов для анестезии

Табл. 71-7 суммирует клиническую фармакологию препаратов для анестезии у пожилых пациентов.

Ингаляционные анестетики

Минимальная альвеолярная концентрация (МАК) для большинства ингаляционных анестетиков уменьшается примерно на 6% каждые 10 лет (см. Гл. 21). Аналогичная тенденция наблюдается для МАК-пробуждения.[132] Механизм действия ингаляционных анестетиков связан с изменением активности ионных каналов нейронов, связанных с никотиновыми, ацетилхолиновыми, ГАМК и глутаматными рецепторами. Возможно, с возрастом изменения в ионных каналах, синаптической активности или чувствительности рецепторов могут происходить с учетом этих изменений фармакодинамики.

Внутривенные анестетики и бензодиазепины

С возрастом не возникает изменений чувствительности мозга к тиопенталу (см. Гл. 26).[133] Однако доза тиопентала, необходимая для достижения анестезии, с возрастом уменьшается. Связанное с возрастом снижение дозы тиопентала обусловлено возрастным снижением начального объема распределения препарата. Уменьшение начального объема распределения приводит к увеличению сывороточных уровней препарата после введения дозы тиопентала у пожилых пациентов.[133] Также, в случае этомидата, возрастные изменения в фармакокинетике (снижение клиренса и первоначального объема распределения), а не изменения чувствительности мозга, объясняют необходимость снижения дозы этомидата у пожилых пациентов.[134] Мозг становится более чувствительным к воздействию пропофола с возрастом.[135] Кроме того, снижается клиренс пропофола. Эти дополнительные эффекты связаны с увеличением чувствительности к пропофолу на 30-50% у пожилых пациентов.[33]

Дозы мидазолама для седации во время эндоскопии верхних отделов ЖКТ уменьшаются приблизительно на 75% у пожилых пациентов.[136] Эти изменения связаны с повышением чувствительности мозга и снижением клиренса препарата.[137]

Опиаты

Возраст является важным предиктором послеоперационных потребностей в морфине у пожилых пациентов, которым требуется меньшее количество препарата для облегчения боли (см. Гл. 27).[138] Морфин и его метаболит морфин-6-глюкуронида имеют аналгетические свойства. Клиренс морфина у пожилых пациентов снижается.[139]

Табл. 71-7 Клиническая фармакология препаратов для анестезии у пожилых пациентов

Препарат	Чувствительность мозга	Фармакокинетика	Доза
Ингаляционные агенты	↑	—	↓
Тиопентал	—	↓ начального объема распределения	↓
Этомидат	—	↓ начального объема распределения ↓ клиренса	↓
Пропофол	↑	↓ клиренса	↓
Мидазолам	↑	↓ клиренса	↓
Морфин	↑	↓ клиренса	↓
Суфентанил	↑	—	↓
Альфентанил	↑		↓
Фентанил	↑		↓
Ремифентанил	↑	↓ клиренса ↓ объема центрального компартмента	— ↓
Панкуроний	NA	↓ клиренса*	↓*
Атракуриум	NA	—	—
Цисатракуриум	NA	—	—
Векуроний	NA	↓ клиренса	↓

* См. текст. N.A. – не применимо

Действие морфин-6-глюкуронида зависит от экскреции почек.[140] Пациенты с почечной недостаточностью могут иметь нарушения в элиминации глюкуронидов морфина, и это может объяснить некоторые повышение аналгетического эффекта от введения дозы морфина у пожилых пациентов.[141]

Shafer[33] представила всеобъемлющий обзор фармакологии суфентанила, альфентанила и фентанила у пожилых пациентов. Суфентанил, альфентанил, фентанил примерно вдвое активнее у пожилых пациентов. Эти результаты в основном связаны с увеличением чувствительность мозга к опиоидам с возрастом, а не с изменениями фармакокинетики.

Старение обуславливает изменения фармакокинетики и фармакодинамики ремифентанила. С возрастом чувствительность мозга к ремифентанилу увеличивается. Ремифентанил примерно вдвое активнее у пожилых пациентов, и поэтому требуется только половина дозы болюса.[142] Так как объем центрального компартмента, V1, и клиренс с возрастом уменьшаются,[143] при инфузии для пожилых пациентов требуется примерно треть скорости.[142]

Миорелаксанты

Как правило, возраст не оказывает существенного влияния на фармакодинамику миорелаксантов (см. Гл. 29). Однако продолжительность действия может пролонгироваться, если активность препарата зависит от метаболизма печени или почек. Можно ожидать, что клиренс панкурониума снизится у пожилых пациентов из-за своей зависимости от почечной экскреции. Изменения клиренса панкурониума при старении спорны.[144,145] Атракуриум зависит в незначительной степени от метаболизма и экскреции печени, а период полувыведения удлиняется у пожилых пациентов. Клиренс с возрастом не изменяется, однако, предполагается, что альтернативные пути элиминации (гидролиз эфирной связи и элиминация Хоффмана) важны у пожилых пациентов*[146]. Цисатракурий подвергается элиминации Хоффмана и не зависит от возраста. У пожилых пациентов снижен плазменный клиренс векурониума.[145] Связанное с возрастом удлинение продолжительности действия векурониума может отражать снижение резерва почек или печени.[147]

Нейроаксиальная анестезия и блокада периферических нервов

Возраст не имеет никакого влияния на продолжительность моторного блока при спинальной анестезии с использованием бупивакаина (см. Гл. 33 и 51).[148] Однако время начала действия сокращается и распространенность блока более обширна при применении гипербарического раствора бупивакаина.[148,149] Не было показано влияние возраста на продолжительность эпидуральной анестезии при использовании 0,5% раствора бупивакаина. Время наступления укорачивается, впрочем, и степень блока возрастает.[150] У пожилых пациентов наблюдается снижение плазменного клиренса местных анестетиков. Это может стать поводом для снижения дозы при повторном введении или скорости непрерывной инфузии.[10] При использовании 0,75% раствора ропивакаина для блокады плечевого сплетения возраст является главным фактором, определяющим продолжительность моторного и сенсорного блока.[151]

* Элиминация Хоффмана – спонтанный, без участия каких-либо ферментов гидролиз препарата в условиях реальных плазменных значений pH и температуры *(Прим. ред. пер.)*

Анестезия

Преимущества отдельных препаратов у пожилых пациентов

Данные свидетельствуют о том, что наличие сопутствующих заболеваний в предоперационном периоде является более значимой детерминантой послеоперационных осложнений, чем анестезиологическое пособие.[152] Периоперационное ведение должно проводиться с учетом сопутствующих заболеваний и условий проведения хирургических вмешательств. Однако требуется несколько комментариев по поводу физиологической и фармакологической терапии. Так, например, роль анестетиков короткого действия при ведении пожилых пациентов. Более предсказуемым методом титрования опиоидов является использование опиоидов короткого действия, таких как ремифентанил. При регуляции болюса и скорости инфузии изменение фармакокинетики ремифентанила значительно меньше, чем у других внутривенных опиоидов.[153] Кроме того, может быть целесообразным использование релаксантов короткого действия. Исследования показывают, что существует высокая частота послеоперационного остаточного блока и легочных осложнений у пациентов, получающих панкуроний, в сравнении с атракуриумом или векурониумом.[154] Использование сугаммадекса как препарата для реверсии блока рокурониума, способно облегчить использование миорелаксантов у пациентов пожилого возраста (см. Гл. 29). При сравнении ингаляционных анестетиков, кажется, нет значительной разницы в восстановлении когнитивной функции. Применение десфлурана ассоциируется с наиболее быстрым восстановлением.[155]

В целом остается неясным, что представляет собой оптимальное физиологическое управление для получения наилучших хирургических результатов? Каково оптимальное кровяное давление во время операции? Эта проблема была адресована исследованиям во время искусственного кровообращения, где вопрос о наиболее благоприятном перфузионном давлении остается нерешенным.[156,157] Точно так же неясно, вредна ли управляемая гипотензия у пожилых пациентов. Исследования показали, что у пожилых пациентов управляемая гипотензивная анестезия может быть проведена безопасно (среднее артериальное кровяное давление в диапазоне от 45 до 55 *мм рт. ст.*), без увеличения риска осложнений при ортопедических операциях.[158] Еще более противоречивые данные окружают вопрос о том, наблюдается ли улучшение результатов при использовании инвазивного мониторинга гемодинамики для оптимизации гемодинамики и инфузионной терапии. Было поставлено под сомнение использование катетеризации легочной артерии у пациентов высокого риска, потому что крупные проспективные рандомизированные исследования, анализирующие внутрибольничную летальность, не продемонстрировали пользы терапии, основанной на данных катетера легочной артерии, по сравнению со стандартным ведением пожилых хирургических пациентов высокого риска, нуждающихся в интенсивной терапии в условиях ОРИТ.[159]

Регионарная анестезия против общей анестезии

Большинство данных наводят на мысль, что если и существуют различия в исходах между регионарной и общей анестезией у пациентов пожилого возраста, то они малы

(см. Гл. 33 и 51).[160] Эти результаты были получены при различных видах хирургических вмешательств, включая обширные сердечно-сосудистые и ортопедические вмешательства.[161,162] Использование регионарной анестезии, по-видимому, не снижает частоту послеоперационной когнитивной дисфункции по сравнению с общей анестезией.[163]

Специфические влияния регионарной анестезии могут обеспечить некоторые преимущества. Во-первых, регионарная анестезия влияет на свертывающую систему, предотвращая угнетение фибринолиза в послеоперационный период.[164] Тромбоз глубоких вен или эмболия легочной артерии могут иметь место у 2,5% пациентов после определенных операций высокого риска.[165] Региональная анестезия может снизить частоту тромбозов глубоких вен после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава.[166] Однако эти выводы являются спорными потому, что не получили подобных результатов при тотальном эндопротезировании коленного сустава.[167] При реваскуляризации нижней конечности проведение регионарной анестезии связано с уменьшением частоты послеоперационного тромбоза трансплантата по сравнению с общей анестезией.[168] Во-вторых, гемодинамические эффекты регионарной анестезии могут быть связаны с уменьшением кровопотери при операциях на тазе и нижних конечностях.[169] В-третьих, регионарная анестезия не требует аппаратов для обеспечения проходимости дыхательных путей и может позволить пациентам оставаться на спонтанном дыхании и собственном уровне легочной функции. Данные свидетельствуют о том, что пожилые пациенты более восприимчивы к эпизодам гипоксемии в палате постнаркозного наблюдения. У пациентов, которым проводится регионарная анестезия, наблюдается низкий риск гипоксемии.[170] Неясно, однако, снижается ли количество легочных осложнений при региональной анестезии по сравнению с общей.

Послеоперационные возможности

Частые проблемы в палате постнаркозного пробуждения

Предоперационное и послеоперационное ведение проблем, связанных с легочной функцией, имеет особое значение (см. Гл. 35 и 93). У хирургических больных 65 лет и старше, в послеоперационном периоде наиболее часто наблюдаются следующие осложнения: ателектаз – 17%, острый бронхит – 12%, пневмония – 10%, сердечная недостаточность или инфаркт миокарда – 6% (или и то и другое), делирий – 7% и новые очаговые неврологические признаки – 1%.[171] При операциях высокого риска, таких как сосудистая хирургия, частота серьезных послеоперационных легочных осложнений составляет 15,2%.[172] Были определены многочисленные предикторы послеоперационных легочных осложнений при плановых некардиальных операциях[173,174] и разработаны индексы риска, чтобы прогнозировать развитие послеоперационной пневмонии.[93] Пожилые пациенты могут подвергаться повышенному риску аспирации вследствие прогрессивного снижения гортанно-глоточного сенсорного различения, которое происходит при старении.[175] К тому же дисфункция акта глотания (дисфагия) является предрасполагающим фактором к развитию аспирации у пожилых пациентов. Дисфагия после кардиохирургических операций возникает у 4% пациентов и чаще встречается у пожилых пациентов. После кардиологических операций дисфункция акта глотания тесно взаимосвязана с использованием интраоперационно чреспищеводной эхокардиографии и связана с 90% частотой аспирации и пневмонии.[103]

Лечение острой послеоперационной боли

Экспериментальные и клинические исследования обеспечили поддержку идеи о снижении восприятия боли, связанной с возрастом (см. Гл. 87).[176,177] Неясно, однако, вызваны ли наблюдаемые изменения процессом старения или отражают другие связанные с возрастом эффекты, такие как увеличение числа сопутствующих заболеваний.[178] Большая проблема возникает у пациентов с когнитивными нарушениями. Опыт показывает, что оценка боли, особенно у лиц с тяжелыми когнитивными нарушениями, затруднительна даже для врачей-гериатров.[179] Тем не менее основные принципы оценки боли у пациентов пожилого возраста аналогичны принципам оценки пациентов других возрастных групп. У пожилых пациентов шкалы вербальной оценки боли более предпочтительны, чем невербальные методы.[180]

Как уже говорилось ранее в этой главе, старение изменяет функциональный резерв органов и фармакокинетику. Сочетание оценки боли и регулирования дозы препарата обеспечивает изменение в протоколах лечения послеоперационной боли у пожилых пациентов. Однако следует иметь в виду несколько общих принципов при ведении ослабленных пожилых пациентов. Во-первых, важно попытаться использовать несколько методов обезболивания (мультимодальная аналгезия), таких как внутривенная контролируемая пациентом аналгезия и регионарные блокады нервов, в целях повышения обезболивания и уменьшения токсичности наркотических препаратов. Этот принцип особенно важен у ослабленных пожилых пациентов, которые часто плохо переносят системное введение наркотических аналгетиков. Во-вторых, использование обезболивания конкретных областей является полезным дополнением. Определенные зоны операции, такие как верхние конечности, особенно хорошо поддаются регионарной блокаде нервов. Другие, такие как торакотомия, являются особенно болезненными, и потому методы нейроаксиальной аналгезии или межреберной блокады нервов могут приниматься во внимание. В-третьих, по возможности следует применять нестероидные противовоспалительные препараты, чтобы снизить потребность в наркотических аналгетиках, улучшить обезболивание и уменьшить количество воспалительных медиаторов. Если у пациента нет противопоказаний, нет нарушений гемостаза или язвенной болезни, нестероидные противовоспалительные препараты, как правило, следует назначать.[181] Послеоперационное обезболивание на основе опиоидов может использоваться у пожилых пациентов. Однако крайне важно иметь в виду, что необходимо изменение доз, которое возникает с возрастом.[138]

Послеоперационная когнитивная дисфункция

Краткосрочные изменения в производительности когнитивных тестов в течение первых дней или недель после операции хорошо известны и обычно включают в себя несколько когнитивных областей, таких как внимание,

память и скорость психомоторных реакций (см. Гл. 89). Ранние снижения когнитивных функций после операции в значительной степени обратимы в течение 3 месяцев.[182] Кардиальные операции связаны со снижением когнитивных функций в 36% случаев в течение 6 недель после операции.[183] Частота когнитивной дисфункции после обширных некардиальных операций у пациентов старше 65 лет составляет 26% через 1 неделю и 10% в течение 3 месяцев.[184] Предикторы раннего послеоперационного снижения когнитивных функций включают возраст, низкий уровень образованности, предоперационные когнитивные нарушения, депрессию и тип хирургического вмешательства.[185,186] Краткосрочная когнитивная дисфункция после операции может быть связана с множественными причинами, в том числе микроэмболами (особенно при кардиальных операциях), гипоперфузией, системным воспалительным ответом (искусственное кровообращение), анестезией, депрессией и генетическими факторами (аллель E4).

Вопрос о том, способствует или нет анестезия долгосрочной послеоперационной когнитивной дисфункции, спорен и является предметом интенсивных исследований. При некардиальных операциях анестезия имеет небольшое влияние на длительное снижение когнитивных функций, хотя этот эффект может быть более выражен с увеличением возраста.[44] Послеоперационное снижение когнитивных функций после обширной некардиальной операции обратимо в большинстве случаев, но может сохраняться приблизительно у 1% пациентов.[187]

При обследовании пациентов, перенесших коронарное шунтирование, Newman и колл.[188] сообщили о 42% случаев снижения когнитивных функций в течение 5 лет после операции (см. Гл. 60). Кроме того, снижение 5-летней общей оценки когнитивных функций было связано с плохим общим состоянием здоровья и менее продуктивным рабочим состоянием. Исследование Newman не содержало контрольной группы, включающей пациентов после некардиальных операций. Другие исследования, адресованные проблеме взаимосвязи нейропознания и процедур АКШ, используя контрольные группы нехирургических пациентов, показывают, что долгосрочная послеоперационная когнитивная дисфункция может возникнуть в результате других факторов, помимо анестезии и операции. Во-первых, пациенты с сопутствующей ишемической болезнью сердца имеют более низкие исходные результаты когнитивных тестов по сравнению с контрольной группой без ИБС.[189] Во-вторых, долгосрочный когнитивный результат при операциях АКШ с ИК и без ИК одинаков.[190] В-третьих, долгосрочные нейрокогнитивные проявления у пациентов, перенесших АКШ, и нехирургических пациентов группы контроля с сопоставимой ИБС являются одинаковыми.[191] Эти данные позволяют предположить, что этиология долгосрочных когнитивных изменений после анестезии и операции может быть связана с предрасполагающими факторами риска цереброваскулярных заболеваний. Управление факторами риска, такими как кровяное давление, уровень холестерина и диабет, может быть важным для ослабления долгосрочного снижения когнитивных функций. Кроме того, роль промежуточных медицинских факторов, таких как новый инсульт, операция под общим наркозом или катетеризация сердца, в долгосрочном снижении когнитивных функций до сих пор не определена.

Исходы в отделении интенсивной терапии

Большое количество исследований изучили отдаленные результаты после интенсивной терапии у пациентов пожилого возраста (см. Гл. 91 и 92).[192,193] Выживание до выписки из ОРИТ, кажется, наиболее тесно связано с тяжестью заболевания на момент поступления, в то время как возраст и функциональное состояние на догоспитальном этапе наиболее тесно коррелируют с долгосрочным выживанием. Восстановление зачастую – длительный процесс – и многие пожилые пациенты нуждаются в помощи при инструментальной активности повседневной жизни 1 г. после выписки.

Будущие направления

Будущие тенденции направлены в сторону уменьшения инвазивности хирургии с укорочением сроков госпитализации, о чем свидетельствует многие области хирургии. Для уменьшения средней продолжительности пребывания в стационаре пациентов пожилого возраста до 1 дня используется щадящая мышцы миниторакотомия под видеоконтролем для обширной резекции легких.[194] Ранние экстубации и интенсивная терапия, направленная на ускорение выписки, успешно используются у пожилых пациентов, перенесших изолированные процедуры АКШ.[195] В настоящее время эндоваскулярное устранение аневризмы брюшной аорты используется в группах пациентов высокого риска с хорошими результатами.[196] Было показано, что лапароскопический хирургический подход обеспечивает преимущества для пожилых пациентов в виде меньших рубцов, снижения послеоперационной боли и быстрого возвращения к нормальной активности.[197] Кроме того, есть большая потребность в амбулаторной хирургии у пожилых пациентов. Данные исследований, однако, сообщали, что при амбулаторной хирургии у пожилых пациентов наблюдается более высокий уровень интраоперационных инцидентов, в частности, сердечно-сосудистой природы.[198] Хотя идеальная модель для периоперационного ведения пожилых пациентов неизвестна, исследования показывают, что создание междисциплинарных групп, включающих гериатров, могут влиять на исходы.[199] По обширному кругу вопросов периоперационного ведения необходимы результаты дополнительных исследований, включая амбулаторную хирургию. Задача будущего – управление периоперационным ведением пожилых пациентов с соответствующими сопутствующими заболеваниями в условиях окружения, задумывающегося о повышенных затратах.

Литература

1. He W, Velkoff VA, DeBarros KA: Current Population Reports: 65+ in the United States. Washington, DC, U.S. Government Printing Office, 2005.
2. DeFrances CJ, Podgornik MN: 2004 national hospital discharge survey. Adv Data 371:1-19, 2006.
3. Weinert BT, Timiras PS: Invited review: Theories of aging. J Appl Physiol 95:1706-1716, 2003.
4. Holliday R: Aging is no longer an unsolved problem in biology. Ann N Y Acad Sci 1067:1-9, 2006.
5. Peters R: Ageing and the brain. Postgrad Med J 82:84-88, 2006.
6. Raz N, Rodriguez KM: Differential aging of the brain: Patterns, cognitive correlates and modifiers. Neurosci Biobehav Rev 30:730-748, 2006.
7. Small SA: Age-related memory decline: Current concepts and future directions. Arch Neurol 58:360-364, 2001.
8. Ge Y, Grossman RI, Babb JS, et al: Age-related total gray matter and white matter changes in normal adult brain, part I: Volumetric MR imaging analysis. AJNR Am J Neuroradiol 23:1327-1333, 2002.
9. Peters A: Structural changes that occur during normal aging of primate cerebral hemispheres. Neurosci Biobehav Rev 26:733-741, 2002.
10. Tsui BC, Wagner A, Finucane B: Regional anaesthesia in the elderly: A clinical guide. Drugs Aging 21:895-910, 2004.
11. Priebe HJ: The aged cardiovascular risk patient. Br J Anaesth 85:763-778, 2000.
12. Brandes RP, Fleming I, Busse R: Endothelial aging. Cardiovasc Res 66:286-294, 2005.
13. O'Rourke MF: Function of conduit arteries. *In* O'Rourke MF, Safar M, Dzau VJ (eds): Arterial Vasodilatation: Mechanisms and Therapy. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, pp 1-9.
14. Frenneaux M, Williams L: Ventricular-arterial and ventricular-ventricular interactions and their relevance to diastolic filling. Prog Cardiovasc Dis 49:252-262, 2007.
15. Kass DA: Ventricular arterial stiffening: Integrating the pathophysiology. Hypertension 46:185-193, 2005.
16. Rooke GA: Cardiovascular aging and anesthetic implications. J Cardiothorac Vasc Anesth 17:512-523, 2003.
17. Rooke GA: Autonomic and cardiovascular function in the geriatric patient. Anesthesiol Clin North Am 18:31-46, 2000.
18. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al: Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: Appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA 289:194-202, 2003.
19. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, et al: Systolic and diastolic heart failure in the community. JAMA 296:2209-2216, 2006.
20. Chinnaiyan KM, Alexander D, Maddens M, McCullough PA: Curriculum in cardiology: Integrated diagnosis and management of diastolic heart failure. Am Heart J 153:189-200, 2007.
21. Tresch DD: Clinical manifestations, diagnostic assessment, and etiology of heart failure in elderly patients. Clin Geriatr Med 16:445-456, 2000.
22. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, et al: Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. N Engl J Med 341:142-147, 1999.
23. Boon A, Cheriex E, Lodder J, Kessels F: Cardiac valve calcification: Characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. Heart 78:472-474, 1997.
24. Zaugg M, Lucchinetti E: Respiratory function in the elderly. Anesthesiol Clin North Am 18:47-58, 2000.
25. Fredman B, Lahav M, Zohar E, et al: The effect of midazolam premedication on mental and psychomotor recovery in geriatric patients undergoing brief surgical procedures. Anesth Analg 89:1161-1166, 1999.
26. Sprung J, Gajic O, Warner DO: Review article: Age related alterations in respiratory function—anesthetic considerations [Article de synthese: Les modifications de fonction respiratoire liees a l'age—considerations anesthesiques]. Can J Anaesth 53:1244-1257, 2006.
27. Nunn J: Nunn's Applied Respiratory Physiology. Oxford, Butterworth–Heinemann, 1993.
28. Dib JC, Abergel E, Rovani C, et al: The age of the patient should be taken into account when interpreting Doppler assessed pulmonary artery pressures. J Am Soc Echocardiogr 10:72-73, 1997.
29. Epstein M: Aging and the kidney. J Am Soc Nephrol 7:1106-1122, 1996.
30. Silva FG: The aging kidney: A review—part I. Int Urol Nephrol 37:185-205, 2005.
31. Martin JE, Sheaff MT: Renal ageing. J Pathol 211:198-205, 2007.
32. Schmucker DL: Age-related changes in liver structure and function: Implications for disease? Exp Gerontol 40:650-659, 2005.
33. Shafer SL: The pharmacology of anesthetic drugs in elderly patients. Anesthesiol Clin North Am 18:1-29, 2000.
34. Finucane TE, Harper M: Ethical decision-making near the end of life. Clin Geriatr Med 12:369-377, 1996.
35. Appelbaum PS, Grisso T: Assessing patients' capacities to consent to treatment. N Engl J Med 319:1635-1638, 1988.
36. Ouslander JG, Tymchuk AJ, Rahbar B: Health care decisions among elderly long-term care residents and their potential proxies. Arch Intern Med 149:1367-1372, 1989.
37. Cohen CB, Cohen PJ: Do-not-resuscitate orders in the operating room. N Engl J Med 325:1879-1882, 1991.
38. Fletcher K, Forch W: Acute symptom assessment: Determining the seriousness of the presentation. Lippincott's Prim Care Pract 3:216-328, 1999.
39. Feldman C: Pneumonia in the elderly. Med Clin North Am 85:1441-1459, 2001.
40. Hecht A, Siple J, Deitz S, Williams P: Diagnosis and treatment of pneumonia in the nursing home. Nurse Pract 20:24, 27-28, 35-39, 1995.
41. Johnson JC, Jayadevappa R, Baccash PD, Taylor L: Nonspecific presentation of pneumonia in hospitalized older people: Age effect or dementia? J Am Geriatr Soc 48:1316-1320, 2000.
42. Heruti RJ, Lusky A, Barell V, et al: Cognitive status at admission: Does it affect the rehabilitation outcome of elderly patients with hip fracture? Arch Phys Med Rehabil 80:432-436, 1999.
43. Bernstein GM, Offenbartl SK: Adverse surgical outcomes among patients with cognitive impairments. Am Surg 57:682-690, 1991.
44. Ritchie K, Polge C, de Roquefeuil G, et al: Impact of anesthesia on the cognitive functioning of the elderly. Int Psychogeriatr 9:309-326, 1997.
45. Dijkstra JB, Van Boxtel MP, Houx PJ, Jolles J: An operation under general anesthesia as a risk factor for age-related cognitive decline: Results from a large cross-sectional population study. J Am Geriatr Soc 46:1258-1265, 1998.
46. Dyer CB, Ashton CM, Teasdale TA: Postoperative delirium: A review of 80 primary data-collection studies. Arch Intern Med 155:461-465, 1995.
47. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: «Mini-mental state»: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 12:189-198, 1975.
48. Moghal S, Rajput AH, D'Arcy C, Rajput R: Prevalence of movement disorders in elderly community residents. Neuroepidemiology 13:175-178, 1994.
49. Nicholson G, Pereira AC, Hall GM: Parkinson's disease and anaesthesia. Br J Anaesth 89:904-916, 2002.
50. Salzman C: Medication compliance in the elderly. J Clin Psychiatry 56(Suppl 1):18-22, 1995.
51. Hajjar ER, Hanlon JT, Artz MB, et al: Adverse drug reaction risk factors in older outpatients. Am J Geriatr Pharmacother 1:82-89, 2003.
52. Inouye SK, Peduzzi PN, Robison JT, et al: Importance of functional measures in predicting mortality among older hospitalized patients. JAMA 279:1187-1193, 1998.
53. Ware JE Jr, Sherbourne CD: The MOS 36-item short-form health survey (SF-36), I: Conceptual framework and item selection. Med Care 30:473-483, 1992.
54. Mangione CM, Goldman L, Orav EJ, et al: Health-related quality of life after elective surgery: Measurement of longitudinal changes. J Gen Intern Med 12:686-697, 1997.
55. Hardy SE, Gill TM: Factors associated with recovery of independence among newly disabled older persons. Arch Intern Med 165:106-112, 2005.
56. Alexander NB, Guire KE, Thelen DG, et al: Self-reported walking ability predicts functional mobility performance in frail older adults. J Am Geriatr Soc 48:1408-1413, 2000.
57. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al: A short physical performance battery assessing lower extremity function: Association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. J Gerontol 49:M85-M94, 1994.
58. Ferrucci L, Guralnik JM, Studenski S, et al: Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: A consensus report. J Am Geriatr Soc 52:625-634, 2004.
59. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al: Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 56:M146-M156, 2001.
60. Rasmussen LS, Moller JT: Central nervous system dysfunction after anesthesia in the geriatric patient. Anesthesiol Clin North Am 18:59-70, 2000.
61. McCusker J, Cole MG, Dendukuri N, Belzile E: Does delirium increase hospital stay? J Am Geriatr Soc 51:1539-1546, 2003.
62. Pandharipande P, Jackson J, Ely EW: Delirium: Acute cognitive dysfunction in the critically ill. Curr Opin Crit Care 11:360-368, 2005.
63. Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, et al: Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. Crit Care Med 32:955-962, 2004.
64. Franco K, Litaker D, Locala J, Bronson D: The cost of delirium in the surgical patient. Psychosomatics 42:68-73, 2001.
65. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed, Text Revision (DSM–IV–TR). Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 2000.
66. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, et al: Clarifying confusion: The confusion assessment method: A new method for detection of delirium. Ann Intern Med 113:941-948, 1990.
67. Steinberg M, Lyketsos CG: Measures for the non-cognitive neuropsychiatric symptoms of the cognitive disorders. *In*: Handbook of Psychiatric Measures, 2nd ed. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2007.
68. Flacker JM, Lipsitz LA: Neural mechanisms of delirium: Current hypotheses and evolving concepts. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 54:B239-B246, 1999.
69. Resnick NM, Marcantonio ER: How should clinical care of the aged differ? Lancet 350:1157-1158, 1997.
70. Marcantonio ER: Ask the expert question and answer: How can a urinary tract infection precipitate delirium in an older adult? Ann Long–Term Care 10:56, 2002.
71. Inouye SK, Charpentier PA: Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons: Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. JAMA 275:852-857, 1996.
72. Kalisvaart KJ, Vreeswijk R, de Jonghe JF, et al: Risk factors and prediction of postoperative delirium in elderly hip-surgery patients: Implementation

and validation of a medical risk factor model. J Am Geriatr Soc 54:817-822, 2006.
73. Inouye SK, Bogardus ST Jr, Charpentier PA, et al: A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. N Engl J Med 340:669-676, 1999.
74. Lynch EP, Lazor MA, Gellis JE, et al: The impact of postoperative pain on the development of postoperative delirium. Anesth Analg 86:781-785, 1998.
75. Marcantonio ER, Goldman L, Orav EJ, et al: The association of intraoperative factors with the development of postoperative delirium. Am J Med 105:380-384, 1998.
76. Inouye SK: Delirium in older persons. N Engl J Med 354:1157-1165, 2006.
77. Inouye SK, Bogardus ST Jr, Charpentier PA, et al: A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. N Engl J Med 340:669-676, 1999.
78. Maaravi Y, Ginsberg G, Cohen A, et al: The nutritional status of 70 year olds in Jerusalem. Isr J Med Sci 32:620-625, 1996.
79. Azad N, Murphy J, Amos SS, Toppan J: Nutrition survey in an elderly population following admission to a tertiary care hospital. Can Med Assoc J 161:511-515, 1999.
80. Potter J, Klipstein K, Reilly JJ, Roberts M: The nutritional status and clinical course of acute admissions to a geriatric unit. Age Ageing 24:131-136, 1995.
81. Gibbs J, Cull W, Henderson W, et al: Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: Results from the national VA surgical risk study. Arch Surg 134:36-42, 1999.
82. Palmer RM: Geriatric assessment. Med Clin North Am 83:1503-1523, 1999.
83. Berggren D, Gustafson Y, Eriksson B, et al: Postoperative confusion after anesthesia in elderly patients with femoral neck fractures. Anesth Analg 66:497-504, 1987.
84. Holmes J, House A: Psychiatric illness predicts poor outcome after surgery for hip fracture: A prospective cohort study. Psychol Med 30:921-929, 2000.
85. Heijmeriks JA, Pourrier S, Dassen P, et al: Comparison of quality of life after coronary and/or valvular cardiac surgery in patients ≥75 years of age with younger patients. Am J Cardiol 83:1129-1132, 1999.
86. Blumenthal JA, Lett HS, Babyak MA, et al: Depression as a risk factor for mortality after coronary artery bypass surgery. Lancet 362:604-609, 2003.
87. Kudoh A, Katagai H, Takazawa T: Antidepressant treatment for chronic depressed patients should not be discontinued prior to anesthesia. Can J Anaesth 49:132-136, 2002.
88. Perhonen MA, Zuckerman JH, Levine BD: Deterioration of left ventricular chamber performance after bed rest: «Cardiovascular deconditioning» or hypovolemia? Circulation 103:1851-1857, 2001.
89. Bloomfield SA: Changes in musculoskeletal structure and function with prolonged bed rest. Med Sci Sports Exerc 29:197-206, 1997.
90. Warren JL, Bacon WE, Harris T, et al: The burden and outcomes associated with dehydration among US elderly, 1991. Am J Public Health 84:1265-1269, 1994.
91. Johnson I: Alcohol problems in old age: A review of recent epidemiological research. Int J Geriatr Psychiatry 15:575-581, 2000.
92. Mulinga JD: Elderly people with alcohol-related problems: Where do they go? Int J Geriatr Psychiatry 14:564-566, 1999.
93. Arozullah AM, Khuri SF, Henderson WG, Daley J, Participants in the National Veterans Affairs Surgical Quality Improvement Program: Development and validation of a multifactorial risk index for predicting postoperative pneumonia after major noncardiac surgery. Ann Intern Med 135:847-857, 2001.
94. Frank SM, Beattie C, Christopherson R, et al: Unintentional hypothermia is associated with postoperative myocardial ischemia. The Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. Anesthesiology 78:468-476, 1993.
95. Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ, et al: Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events: A randomized clinical trial. JAMA 277:1127-1134, 1997.
96. Frank SM, El–Rahmany HK, Cattaneo CG, Barnes RA: Predictors of hypothermia during spinal anesthesia. Anesthesiology 92:1330-1334, 2000.
97. Jacobs DG: Special considerations in geriatric injury. Curr Opin Crit Care 9:535-539, 2003.
98. Mina AA, Bair HA, Howells GA, Bendick PJ: Complications of preinjury warfarin use in the trauma patient. J Trauma 54:842-847, 2003.
99. Ohm C, Mina A, Howells G, et al: Effects of antiplatelet agents on outcomes for elderly patients with traumatic intracranial hemorrhage. J Trauma 58:518-522, 2005.
100. Zautcke JL, Coker SB Jr, Morris RW, Stein–Spencer L: Geriatric trauma in the state of Illinois: Substance use and injury patterns. Am J Emerg Med 20:14-17, 2002.
101. Christmas C, Makary MA, Burton JR: Medical considerations in older surgical patients. J Am Coll Surg 203:746-751, 2006.
102. Rothschild JM, Bates DW, Leape LL: Preventable medical injuries in older patients. Arch Intern Med 160:2717-2728, 2000.
103. Hogue CW Jr, Lappas GD, Creswell LL, et al: Swallowing dysfunction after cardiac operations: Associated adverse outcomes and risk factors including intraoperative transesophageal echocardiography. J Thorac Cardiovasc Surg 110:517-522, 1995.
104. Barkin RL, Barkin SJ, Barkin DS: Perception, assessment, treatment, and management of pain in the elderly. Clin Geriatr Med 21:465-490, 2005.
105. Sengstaken EA, King SA: The problems of pain and its detection among geriatric nursing home residents. J Am Geriatr Soc 41:541-544, 1993.
106. Cramer GW, Galer BS, Mendelson MA, Thompson GD: A drug use evaluation of selected opioid and nonopioid analgesics in the nursing facility setting. J Am Geriatr Soc 48:398-404, 2000.
107. Crouch DS, McLafferty RB, Karch LA, et al: A prospective study of discharge disposition after vascular surgery. J Vasc Surg 34:62-68, 2001.
108. de Pablo P, Losina E, Phillips CB, et al: Determinants of discharge destination following elective total hip replacement. Arthritis Rheum 51:1009-1017, 2004.
109. Buntin MB, Garten AD, Paddock S, et al: How much is postacute care use affected by its availability? Health Serv Res 40:413-434, 2005.
110. Shepperd S, Parkes J, McClaren J, Phillips C: Discharge planning from hospital to home. Cochrane Database Syst Rev 1:CD000313, 2004.
111. Tiret L, Desmonts JM, Hatton F, Vourc'h G: Complications associated with anaesthesia—a prospective survey in France. Can Anaesth Soc J 33:336-344, 1986.
112. Jin F, Chung F: Minimizing perioperative adverse events in the elderly. Br J Anaesth 87:608-624, 2001.
113. Finlayson EV, Birkmeyer JD: Operative mortality with elective surgery in older adults. Eff Clin Pract 4:172-177, 2001.
114. Forrest JB, Rehder K, Cahalan MK, Goldsmith CH: Multicenter study of general anesthesia, III: Predictors of severe perioperative adverse outcomes. Anesthesiology 76:3-15, 1992.
115. Bellomo R, Goldsmith D, Russell S, Uchino S: Postoperative serious adverse events in a teaching hospital: A prospective study. Med J Aust 176:216-218, 2002.
116. Ackermann RJ, Vogel RL, Johnson LA, et al: Surgery in nonagenarians: Morbidity, mortality, and functional outcome. J Fam Pract 40:129-135, 1995.
117. Rigberg D, Cole M, Hiyama D, McFadden D: Surgery in the nineties. Am Surg 66:813-816, 2000.
118. Shah MR, Aharonoff GB, Wolinsky P, et al: Outcome after hip fracture in individuals ninety years of age and older. J Orthop Trauma 15:34-39, 2001.
119. Edwards AE, Seymour DG, McCarthy JM, Crumplin MK: A 5-year survival study of general surgical patients aged 65 years and over. Anaesthesia 51:3-10, 1996.
120. Hosking MP, Warner MA, Lobdell CM, et al: Outcomes of surgery in patients 90 years of age and older. JAMA 261:1909-1915, 1989.
121. Warner MA, Saletel RA, Schroeder DR, et al: Outcomes of anesthesia and surgery in people 100 years of age and older. J Am Geriatr Soc 46:988-993, 1998.
122. Kazmers A, Perkins AJ, Huber TS, Jacobs LA: Carotid surgery in octogenarians in Veterans Affairs medical centers. J Surg Res 81:87-90, 1999.
123. Leung JM, Dzankic S: Relative importance of preoperative health status versus intraoperative factors in predicting postoperative adverse outcomes in geriatric surgical patients. J Am Geriatr Soc 49:1080-1085, 2001.
124. Pedersen T, Eliasen K, Henriksen E: A prospective study of mortality associated with anaesthesia and surgery: Risk indicators of mortality in hospital. Acta Anaesthesiol Scand 34:176-182, 1990.
125. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al: ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery—executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). Anesth Analg 94:1052-1064, 2002.
126. Dzankic S, Pastor D, Gonzalez C, Leung JM: The prevalence and predictive value of abnormal preoperative laboratory tests in elderly surgical patients. Anesth Analg 93:301-308, 2001.
127. Liu LL, Dzankic S, Leung JM: Preoperative electrocardiogram abnormalities do not predict postoperative cardiac complications in geriatric surgical patients. J Am Geriatr Soc 50:1186-1191, 2002.
128. Stevens RD, Burri H, Tramer MR: Pharmacologic myocardial protection in patients undergoing noncardiac surgery: A quantitative systematic review. Anesth Analg 97:623-633, 2003.
129. Redelmeier D, Scales D, Kopp A: Beta blockers for elective surgery in elderly patients: Population based, retrospective cohort study. BMJ 331:932, 2005.
129a. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al: Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. Lancet 371:1839-1847, 2008.
130. Sadean MR, Glass PS: Pharmacokinetics in the elderly. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 17:191-205, 2003.
131. Vuyk J: Pharmacodynamics in the elderly. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 17:207-218, 2003.
132. Eger EI 2nd: Age, minimum alveolar anesthetic concentration, and minimum alveolar anesthetic concentration-awake. Anesth Analg 93:947-953, 2001.
133. Homer TD, Stanski DR: The effect of increasing age on thiopental disposition and anesthetic requirement. Anesthesiology 62:714-724, 1985.
134. Arden JR, Holley FO, Stanski DR: Increased sensitivity to etomidate in the elderly: Initial distribution versus altered brain response. Anesthesiology 65:19-27, 1986.
135. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, et al: The influence of age on propofol pharmacodynamics. Anesthesiology 90:1502-1516, 1999.
136. Bell GD, Spickett GP, Reeve PA, et al: Intravenous midazolam for upper gastrointestinal endoscopy: A study of 800 consecutive cases relating dose to age and sex of patient. Br J Clin Pharmacol 23:241-243, 1987.
137. Maitre PO, Buhrer M, Thomson D, Stanski DR: A three-step approach combining bayesian regres-

sion and NONMEM population analysis: Application to midazolam. J Pharmacokinet Biopharm 19:377-384, 1991.
138. Macintyre PE, Jarvis DA: Age is the best predictor of postoperative morphine requirements. Pain 64:357-364, 1996.
139. Baillie SP, Bateman DN, Coates PE, Woodhouse KW: Age and the pharmacokinetics of morphine. Age Ageing 18:258-262, 1989.
140. Wolff J, Bigler D, Christensen CB, et al: Influence of renal function on the elimination of morphine and morphine glucuronides. Eur J Clin Pharmacol 34:353-357, 1988.
141. Sear JW, Hand CW, Moore RA: Studies on morphine disposition: Plasma concentrations of morphine and its metabolites in anesthetized middle-aged and elderly surgical patients. J Clin Anesth 1:164-169, 1989.
142. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil, II: model application. Anesthesiology 86:24-33, 1997.
143. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, et al: Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil, I: model development. Anesthesiology 86:10-23, 1997.
144. McLeod K, Hull CJ, Watson MJ: Effects of ageing on the pharmacokinetics of pancuronium. Br J Anaesth 51:435-438, 1979.
145. Rupp SM, Castagnoli KP, Fisher DM, Miller RD: Pancuronium and vecuronium pharmacokinetics and pharmacodynamics in younger and elderly adults. Anesthesiology 67:45-49, 1987.
146. Kent AP, Parker CJ, Hunter JM: Pharmacokinetics of atracurium and laudanosine in the elderly. Br J Anaesth 63:661-666, 1989.
147. Lien CA, Matteo RS, Ornstein E, et al: Distribution, elimination, and action of vecuronium in the elderly. Anesth Analg 73:39-42, 1991.
148. Veering BT, Burm AG, Spierdijk J: Spinal anaesthesia with hyperbaric bupivacaine: Effects of age on neural blockade and pharmacokinetics. Br J Anaesth 60:187-194, 1988.
149. Veering BT, Burm AG, van Kleef JW, et al: Spinal anesthesia with glucose-free bupivacaine: Effects of age on neural blockade and pharmacokinetics. Anesth Analg 66:965-970, 1987.
150. Veering BT, Burm AG, van Kleef JW, et al: Epidural anesthesia with bupivacaine: Effects of age on neural blockade and pharmacokinetics. Anesth Analg 66:589-593, 1987.
151. Paqueron X, Boccara G, Bendahou M, et al: Brachial plexus nerve block exhibits prolonged duration in the elderly. Anesthesiology 97:1245-1249, 2002.
152. Liu LL, Leung JM: Predicting adverse postoperative outcomes in patients aged 80 years or older. J Am Geriatr Soc 48:405-412, 2000.
153. Shafer SL: The role of newer opioids in geriatric anesthesia. Acta Anaesthesiol Belg 49:91-103, 1998.
154. Berg H, Roed J, Viby–Mogensen J, et al: Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications: A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. Acta Anaesthesiol Scand 41:1095-1103, 1997.
155. Chen X, Zhao M, White PF, et al: The recovery of cognitive function after general anesthesia in elderly patients: A comparison of desflurane and sevoflurane. Anesth Analg 93:1489-1494, 2001.
156. Slogoff S, Reul GJ, Keats AS, et al: Role of perfusion pressure and flow in major organ dysfunction after cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 50:911-918, 1990.
157. Gold JP, Charlson ME, Williams–Russo P, et al: Improvement of outcomes after coronary artery bypass: A randomized trial comparing intraoperative high versus low mean arterial pressure. J Thorac Cardiovasc Surg 110:1302-1311, 1995.
158. Williams–Russo P, Sharrock NE, Mattis S, et al: Randomized trial of hypotensive epidural anesthesia in older adults. Anesthesiology 91:926-935, 1999.
159. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, et al: A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. N Engl J Med 348:5-14, 2003.
160. Roy RC: Choosing general versus regional anesthesia for the elderly. Anesthesiol Clin North Am 18:91-104, 2000.
161. Norris EJ, Beattie C, Perler BA, et al: Double-masked randomized trial comparing alternate combinations of intraoperative anesthesia and postoperative analgesia in abdominal aortic surgery. Anesthesiology 95:1054-1067, 2001.
162. O'Hara DA, Duff A, Berlin JA, et al: The effect of anesthetic technique on postoperative outcomes in hip fracture repair. Anesthesiology 92:947-957, 2000.
163. Wu CL, Hsu W, Richman JM, Raja SN: Postoperative cognitive function as an outcome of regional anesthesia and analgesia. Reg Anesth Pain Med 29:257-268, 2004.
164. Rosenfeld BA, Beattie C, Christopherson R, et al: The effects of different anesthetic regimens on ифibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. Anesthesiology 79:435-443, 1993.
165. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. Lancet 355:1295-1302, 2000.
166. Covert CR, Fox GS: Anaesthesia for hip surgery in the elderly. Can J Anaesth 36:311-319, 1989.
167. Williams–Russo P, Sharrock NE, Haas SB, et al: Randomized trial of epidural versus general anesthesia: Outcomes after primary total knee replacement. Clin Orthop Relat Res 331:199-208, 1996.
168. Christopherson R, Beattie C, Frank SM, et al: Perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. Anesthesiology 79:422-434, 1993.
169. Shir Y, Raja SN, Frank SM, Brendler CB: Intraoperative blood loss during radical retropubic prostatectomy: Epidural versus general anesthesia. Urology 45:993-999, 1995.
170. Moller JT, Wittrup M, Johansen SH: Hypoxemia in the postanesthesia care unit: An observer study. Anesthesiology 73:890-895, 1990.
171. Seymour DG, Vaz FG: A prospective study of elderly general surgical patients, II: Post-operative complications. Age Ageing 18:316-326, 1989.
172. Vodinh J, Bonnet F, Touboul C, et al: Risk factors of postoperative pulmonary complications after vascular surgery. Surgery 105:360-365, 1989.
173. Mitchell CK, Smoger SH, Pfeifer MP, et al: Multivariate analysis of factors associated with postoperative pulmonary complications following general elective surgery. Arch Surg 133:194-198, 1998.
174. Wong DH, Weber EC, Schell MJ, et al: Factors associated with postoperative pulmonary complications in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Anesth Analg 80:276-284, 1995.
175. Aviv JE: Effects of aging on sensitivity of the pharyngeal and supraglottic areas. Am J Med 103:74S-76S, 1997.
176. Tucker MA, Andrew MF, Ogle SJ, Davison JG: Age-associated change in pain threshold measured by transcutaneous neuronal electrical stimulation. Age Ageing 18:241-246, 1989.
177. Washington LL, Gibson SJ, Helme RD: Age-related differences in the endogenous analgesic response to repeated cold water immersion in human volunteers. Pain 89:89-96, 2000.
178. Gibson SJ, Helme RD: Age-related differences in pain perception and report. Clin Geriatr Med 17:433-456, 2001.
179. Cohen–Mansfield J, Lipson S: Pain in cognitively impaired nursing home residents: How well are physicians diagnosing it? J Am Geriatr Soc 50:1039-1044, 2002.
180. Gagliese L, Weizblit N, Ellis W, Chan VW: The measurement of postoperative pain: A comparison of intensity scales in younger and older surgical patients. Pain 117:412-420, 2005.
181. Egbert AM: Postoperative pain management in the frail elderly. Clin Geriatr Med 12:583-599, 1996.
182. Johnson T, Monk T, Rasmussen LS, et al: Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. Anesthesiology 96:1351-1357, 2002.
183. Newman MF, Kirchner JL, Phillips–Bute B, et al: Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. N Engl J Med 344:395-402, 2001.
184. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al: Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post–Operative Cognitive Dysfunction. Lancet 351:857-861, 1998.
185. Ancelin ML, de Roquefeuil G, Ledesert B, et al: Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning and depressive symptomatology in the elderly. Br J Psychiatry 178:360-366, 2001.
186. Goldstein MZ, Young BL, Fogel BS, Benedict RH: Occurrence and predictors of short-term mental and functional changes in older adults undergoing elective surgery under general anesthesia. Am J Geriatr Psychiatry 6:42-52, 1998.
187. Abildstrom H, Rasmussen LS, Rentowl P, et al: Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post–Operative Cognitive Dysfunction. Acta Anaesthesiol Scand 44:1246-1251, 2000.
188. Newman MF, Grocott HP, Mathew JP, et al: Report of the substudy assessing the impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery. Stroke 32:2874-2881, 2001.
189. McKhann GM, Grega MA, Borowicz LM Jr, et al: Is there cognitive decline 1 year after CABG? Comparison with surgical and nonsurgical controls. Neurology 65:991-999, 2005.
190. Van Dijk D, Jansen EW, Hijman R, et al: Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery: A randomized trial. JAMA 287:1405-1412, 2002.
191. Selnes OA, Grega MA, Borowicz LM, Jr, et al: Cognitive outcomes three years after coronary artery bypass surgery: A comparison of on-pump coronary artery bypass graft surgery and nonsurgical controls. Ann Thorac Surg 79:1201-1209, 2005.
192. Hennessy D, Juzwishin K, Yergens D, et al: Outcomes of elderly survivors of intensive care: A review of the literature. Chest 127:1764-1774, 2005.
193. Cuthbertson BH, Scott J, Strachan M, et al: Quality of life before and after intensive care. Anaesthesia 60:332-339, 2005.
194. Tovar EA: One-day admission for major lung resections in septuagenarians and octogenarians: A comparative study with a younger cohort. Eur J Cardiothorac Surg 20:449-453, 2001.
195. Lee JH, Swain B, Andrey J, et al: Fast track recovery of elderly coronary bypass surgery patients. Ann Thorac Surg 68:437-441, 1999.
196. Chuter TA, Gordon RL, Reilly LM, et al: Abdominal aortic aneurysm in high-risk patients: Short- to intermediate-term results of endovascular repair. Radiology 210:361-365, 1999.
197. Efron DT, Bender JS: Laparoscopic surgery in older adults. J Am Geriatr Soc 49:658-663, 2001.
198. Chung F, Mezei G, Tong D: Adverse events in ambulatory surgery: A comparison between elderly and younger patients. Can J Anaesth 46:309-321, 1999.
199. Marcantonio E, Flacker JM, Wright RJ, Resnick JM: Reducing delirium after hip fracture: A randomized trial. J Am Geriatr Soc 49:516-522, 2001.

Richard P. Dutton, Maureen McCunn и Thomas E. Grissom
Перевод Е.В. Григорьева
Редактор перевода В.А. Корячкин

72 Анестезия при травме

Ключевые моменты

1. Анестезиология в травматологии – уникальная субспециализация нашей профессии. Оптимальное анестезиологическое обеспечение пациентов с травмой зависит от понимания системы организации помощи и приоритетов хирургических вмешательств.
2. Успешная организация экстренного поддержания проходимости дыхательных путей основывается на наличии четкого плана, подобному алгоритму ведения трудных дыхательных путей ASA. В общем, быстрая последовательная индукция анестезии в сочетании с давлением на перстневидный хрящ и стабилизацией шейного отдела позвоночника с дальнейшей ларингоскопией является безопасной и наиболее эффективной процедурой.
3. Распознавание геморрагического шока является центральным действием в реализации алгоритма современного поддержания жизни при травме. Геморрагический шок является показанием для немедленного оперативного вмешательства, с возможностью реализации принципа «damage control».*
4. Рекомендации по реанимационным мероприятиям при геморрагическом шоке противоречивы, однако существующие рекомендации предполагают сохранение умеренной гипотензии во время продолжающегося кровотечения путем ограничения инфузии кристаллоидов и коррекции состава крови за счет ранней трансфузии эритроцитов, плазмы и тромбоцитов.
5. Ведение пациентов с тяжелой ЧМТ обусловливают специфические требования к анестезиологу. Мониторинг и достижение церебральной перфузии являются ключевыми пунктами для хирургического вмешательства и интенсивной терапии у подобных пациентов.
6. Анестезиологическое обеспечение при тяжелой травме является обязательным компонентом терапии критических состояний. Работа в операционной предполагает использование современных стратегий респираторной поддержки, таких как пермиссивная гиперкапния и облегченное спонтанное дыхание (режим двухфазного положительного давления в дыхательных путях – Biphasic Positive Airway Pressure, BIPAP, и режим вентиляции с освобождением давления в дыхательных путях – Airway Pressure Release Ventilation, APRV), что может улучшить исход.
7. Догоспитальная, межгоспитальная и внутригоспитальная транспортировка пациентов с тяжелыми повреждениями является привилегией команды травматологических анестезиологов и требует планирования и внимания к деталям.

* Принцип «damage control» («контроль повреждений») – современная хирургическая тактика, направленная на минимизацию объема хирургического вмешательства у группы тяжело травмированных пациентов и выполнение отсроченного окончательного вмешательства после стабилизации состояния пострадавшего *(Прим. ред. пер.)*

Травма – ведущая причина смерти людей в возрасте от одного года до 45 лет в США и третья по значимости причина смерти в мире[1]. В связи с тем, что прежде всего страдают молодые пациенты, травма является ведущей причиной потерь жизнеспособности в возрасте до 75 лет. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предполагает, что травма является ведущей причиной смерти как мужчин, так и женщин в возрасте от 15 до 44 лет, к 2020 г. травма станет третьей по значимости причиной смерти и нетрудоспособности в мире во всех возрастных группах[2]. В отличие от развитых стран, где предполагается снижение смертности при дорожно-транспортных происшествиях, в странах со средним и низким доходами к 2020 г. ожидается прирост ежегодной смертности при ДТП на 80%[3].

Во всем мире 16 000 человек погибает от травм ежедневно и 5,8 *млн* – ежегодно, что соответствует соотношению ежегодной смертности в 97,9 на 100000 населения. Смертность от травм представляет собой затраты в силу того, что сотни госпитализированных больных погибают.

Согласно Всемирному отчету о насилии и здоровье за 2002 г., травма составляет 12,2% от общего объема расходов на лечение заболеваний[4]. При сравнении с другими болезнями, заболеваемость, утрата трудоспособности и количество смертей детей и молодых людей вследствие повреждений рассматриваются как непропорциональные. Все это приводит к росту затрат сектора здравоохранения и социальной помощи, а экономические последствия включают как стоимость лечения, так и компенсации потери трудоспособности.

Всесторонний обзор, опубликованный ВОЗ в 2000 г., показал, что более чем 1,6 *млн* людей во всем мире погибли от насильственных причин. Причиной примерно половины всех смертей стал суицид, трети смертей – домашние преступления, пятой части – военные конфликты[5]. После «холодной войны» в период 1991-2000 гг. произошло 57 различных военных конфликтов в 45 горячих точках. Получает широкое распространение международный терроризм. Актуальными являются профилактические аспекты общественного здоровья, глобализации знаний и информации, организационные особенности травматологической помощи и важность соотношения стоимость/эффективность[6]. Лечение травматологических больных является уникальной задачей системы здравоохранения, требующей мобилизации множества ресурсов в силу необходимости лечения множественных повреждений в совокупности с хроническими заболеваниями. Практикующий анестезиолог, назначенный в травматологический центр, вовлекается в процесс лечения пациента с травмой с момента восстановления проходимости дыхательных путей и реанимационных мероприятий в приемном отделении (ПО) через этап операционной (О) вплоть до отделения интенсивной терапии (ОИТ). Подобные пациенты круглосуточно представляют собой существенную долю всех случаев оперативных вмешательств. Лечение пациентов в посттравматическом периоде является важнейшей частью работы специалистов по интенсивной терапии и лечению боли. Даже врачи из центров амбулаторной хирургии будут сталкиваться с травматологическими пациентами в случае необходимости проведения последним реконструктивных, ортопедических и пластических оперативных вмешательств.

В то же время очень немногие анестезиологи в Соединенных Штатах рассматривают травму в качестве основной специализации, в отличие от европейской практики, где не считается необычной работа анестезиолога на догоспитальном этапе в качестве руководителя ПО или в качестве ведущего специалиста по оказанию помощи при травме. Модель США, в которой все анестезиологи лечат пациента с травмой, но только некоторые являются узкоспециализированными специалистами, привела к относительной нехватке исследований, публикаций и образовательных ресурсов в этой области. Эта ситуация печальна, так как травматология является быстро развивающейся областью знаний, представляющей уникальную возможность клиницисту воздействовать на общество в целом.

Анестезия при травме отличается от рутинной практики в операционной. Большинство неотложных случаев происходят по окончании рабочего дня, когда могут быть недоступны наиболее оснащенные операционные и анестезиологические бригады. В отсутствии полной информации о больном возможны нежелательные проявления в виде аллергических реакций, клиники генетических аномалий и результатов предшествующих хирургических вмешательств. У пациентов часто выявляются экзогенные отравления, «полный» желудок, нестабильность шейного отдела позвоночника. Внезапно могут манифестировать такие скрытые повреждения, как напряженный пневмоторакс. Простые операции могут осложниться, срочно может потребоваться специальное хирургическое и анестезиологическое оборудование. Часто пациенты имеют сочетанные повреждения, что требует множественных диагностических процедур, потребности в расстановке приоритетов в терапии. Для успешного периоперационного ведения таких пациентов необходимы знания, хорошая подготовка, гибкость и возможность быстрой реакции на изменяющиеся обстоятельства.

Как это бывает со всеми эндемичными заболеваниями, эффективная помощь при травме выходит далеко за пределы отдельных больниц. Профилактика в обществе включает в себя усилия по размещению подушек безопасности в автомобилях, поощрение граждан пристегивать ремни безопасности, обязанность надевать шлем при езде на мотоцикле, наказание водителей в состоянии интоксикации, повышенную ответственность владельцев оружия[7]. Все эти мероприятия оказали влияние на частоту повреждений, во многом так же, как и мода на прекращение курения, разноообразные диеты, рутинную маммографию, которая снизила частоту случаев заболеваний сердца и раком. Когда профилактика не приносит должного результата, на передний план выходит желание общественности организовать систему помощи при травме[8].

«Системный» подход к оказанию медицинской помощи привел к улучшению результатов. Система оказания травматологической помощи представляет собой непрерывную интегрированную структуру, являющуюся результатом скоординированных усилий между догоспитальным и госпитальным этапами в сочетании с тесным сотрудничеством специалистов на каждом этапе лечения. В 1998 г. на Первом академическом симпозиуме по оценке доказательности эффективности системы травматологической помощи (the Skamania Conference) была проанализирована опубликованная литература по количественной оценке эффективности системы травматологической помощи на текущий момент и определены направления будущих исследований[9,10]. Авторы пришли к выводу, что лечение в травматологических центрах, в отличие от лечения в неспециализированных центрах, связано с меньшим количеством смертей и снижением инвалидности. Данное заключение было подтверждено в журнале New England Journal of Medicine (2006) как исследование, показывающее снижение летальности в случае лечения в специализированных центрах против неспециализированных[11]. Исследования в Соединенных Штатах показали, что снижение числа смертей с 30% и более до 5% и менее произошло в травматологических центрах по сравнению с госпиталями общего профиля, а региональная система сортировки снижала от 1 до 3% потенциально предотвратимую частоту смертей. Однако, основываясь на американском исследовании оценки уровня смертности, после внедрения на государственном уровне программы системы оказания помощи при травме в среднем прошло 9 лет после принятия соответствующего законодательства, прежде чем был достигнут значительный прирост выживания[12].

Степень организации системы оказания помощи при травме широко варьирует от штата к штату по всей территории США, штаты, как Мэриленд, Пенсильвания, Коннектикут и Иллинойс, разработали протоколы помощи пациентам, которые начинаются с момента первого контакта пострадавшего с системой неотложной помощи.

В других штатах система может быть более фрагментарной, и помощь может варьировать между разными юрисдикциями. Системы травматологической помощи включают протоколы сортировки и транспортировки пациентов, стандарты предоставляемой больницами травматологической помощи, а также системы сбора данных, которые облегчают маркировку. Хотя некоторые штаты написали свои собственные стандарты для сертифицированных травматологических больниц, наиболее влиятельным документом являются «Ресурсы оптимальной помощи пациентам с повреждениями», опубликованные комитетом по травме Американского колледжа хирургов в 2006 г.[13] Авторы предлагают стандарты аккредитации травматологических госпиталей в зависимости от наличия ключевых ресурсов, объема пролеченных пациентов с травмой и приверженности к профилактике и образованию. Наличие обученного анестезиолога и подготовленной к работе операционной являются ключевыми требованиями для аккредитации травматологического центра первого уровня. Проспективные исследования продемонстрировали улучшение результатов, когда больница стремится и достигает качества травматологического центра[14].

В течение последнего десятилетия необходимость в постоянном образовании участников привнесла многочисленные инновации в травматологическую помощь, включая технологии быстрой объемной реанимации; хирургическую технику «damage control»; диагностические возможности, такие как высокоскоростная компьютерная томография (КТ), ангиография и ультразвуковая диагностика повреждений органов брюшной полости; сфокусированные на перфузии стратегии ведения ЧМТ. Приходящая декада покажет новые методы фармакологического воздействия на шок и реперфузию, новые стратегии достижения гемостаза, лучший мониторинг пациента. Улучшение результатов лечения больных требуют непрерывного образования каждого анестезиолога и каждого члена команды.

Эта часть предлагает обзор важнейших разделов травматологической помощи для анестезиолога. Мы начнем с описания первичного подхода к пострадавшему пациенту, что сменится дискуссией о немедленном восстановлении проходимости дыхательных путей, объемной жидкостной реанимации и лечении пациента с повреждением центральной нервной системы. Мы коротко опишем потребности ортопедического пациента и пациента, требующего реконструктивной хирургии, и далее закончим дискуссией об участии анестезиолога в послеоперационной помощи. Новым в данной редакции является обсуждение роли анестезиолога «на поле боя», включая оценку, стабилизацию и транспортировку пострадавших.

Приоритетная помощь при травме

Курс системы современной поддержки жизни при травме (ATLS*) (см. Гл. 97) Американского колледжа хирургов – наиболее широко известная тренировочная программа для врачей травматологической направленности любой специализации[15]. Хотя и не являясь всеобъемлющей в специальных областях, тем не менее ATLS определяет рамки и общие требования при оказании помощи при

Рис. 72-1 Упрощенная оценка и ведение травмированного пациента. ШКГ – шкала ком Глазго, FAST – фокусированное исследование УЗИ при травме

травме. ATLS базируется на «первичном осмотре», что включает в себя одновременные усилия идентификации и лечения жизнеугрожающих и угрожающих для конечностей повреждений, начиная с наиболее неотложных. Подобная фокусировка на острых проблемах включает принцип «золотого часа» и является важнейшим выводом системы ATLS. Проще говоря, лучшие результаты достигаются при быстрейшей диагностике и лечении. Решение неотложных потребностей сопровождается тщательным вторичным обследованием, направленным на снижение частоты невыявленных повреждений. Знание основ ATLS обязательно для любого врача, который занимается лечением травматологического пациента. На Рис. 72-1 представлена упрощенная схема протокола ATLS.

ATLS делает акцент на мнемоническом правиле ABCDE**: дыхательные пути, вентиляция (дыхание), циркуляция (кровообращение), неврологическая недостаточность и экспозиция. Поддержание проходимости верхних

* ATLS – Advanced Trauma Life Support – современная поддержка жизни при травме, англ. *(Прим. ред. пер.)*

** ABCDE – A – airway (верхние дыхательные пути), B – breathing (вентиляция), C – circulation (кровообращение), D – disability (нарушение функций), E – exposure (дальнейшая оценка) *(Прим. ред. пер.)*

Блок 72-1 Причины обструкции дыхательных путей или неадекватной вентиляции у пациента с травмой

Обструкция дыхательных путей

Прямое повреждение лица, нижней челюсти или шеи

Кровотечение в носоглотке, синусах, зубах или верхних дыхательных путях

Нарушенное сознание, вторичное по отношению к ЧМТ, интоксикации, назначению аналгетиков

Аспирация желудочного содержимого или инородного тела (например, зубные протезы)

Неправильная установка воздуховодов или эндотрахеальной трубки (пищеводная интубация)

Неадекватная вентиляция

Нарушенный респираторный драйв, вторичный по отношению к ЧМТ, шоку, интоксикации, гипотермии или избыточной седации

Прямая травма трахеи или бронхов

Пневмоторакс или гемоторакс

Травма грудной стенки

Аспирация

Ушиб легкого

Травма шейного отдела позвоночника

Бронхоспазм, вторичный по отношению к ингаляции дыма или токсичного газа

Табл. 72-1 Диагностические и лечебные варианты при травматическом кровотечении

Источник кровотечения	Диагностические возможности	Варианты лечения
Грудь	Рентгенография органов грудной клетки Дренирование плевральной полости наружное КТ сканирование груди	Консервативное лечение Операция
Живот	Физикальное исследование Ультразвуковое исследование (FAST) Абдоминальное КТ сканирование Перитонеальный лаваж	Хирургическое лигирование Ангиография Консервативное лечение
Забрюшинное пространство	КТ сканирование Ангиография	Ангиография
Длинные кости	Физикальное исследование Рентгенография в прямой проекции	Фиксация переломов Хирургическое лигирование
Вне тела	Физикальное исследование	Прямое давление Хирургическое лигирование

дыхательных путей и возможность дыхания являются чрезвычайно важными в силу того, что гипоксия – наиболее угрожающее для жизни состояние. Невозможность оксигенировать пациента приведет к необратимому повреждению мозга и смерти в пределах от 5 до 10 *мин*. Пострадавшие имеют риск обструкции дыхательных путей и неадекватного дыхания в силу причин, перечисленных в Блоке 72-1. Интубация трахеи, проведенная или на догоспитальном этапе, или в ОРИТ, должна быть немедленно подтверждена капнометрией. Интубация пищевода или дислокация эндотрахеальной трубки встречаются часто и являются смертельно опасными, если не будут быстро корригированы. При этом пациенты с остановкой сердца будут иметь очень низкий уровень углекислоты в конечно выдыхаемом воздухе, а для точной локализации эндотрахеальной трубки необходимо выполнить прямую ларингоскопию (см. Гл. 50).

Если восстановление проходимости дыхательных путей и вентиляция требуют хирургических процедур, таких как трахеостомия, дренирование плевральной полости (торакостомия) или открытая торакотомия, эта процедура должна предшествовать всем другим. Действительно, эти манипуляции часто выполняются в ПО, зачастую до прибытия анестезиолога. Последующие вмешательства по переводу крикотиреотомии в трахеостомию или неотложную торакотомию могут проводиться в операционной.

Блок 72-2 Симптомы шока

Бледность

Потливость

Возбуждение или заторможенность

Гипотензия

Тахикардия

Замедленное наполнение капилляров

Снижение темпа диуреза

Слабый пульс

Кровотечение – следующая наиболее актуальная проблема, так как потеря крови неизбежно фатальна. Симптомы шока представлены в Блоке 72-2. Предполагается, что шок является следствием кровотечения, если не доказано обратно. Оценка кровообращения состоит из ранней фазы, во время активного продолжающегося кровотечения, и поздней фазы, которая начинается по достижении гемостаза и продолжается до восстановления нормальных

Блок 72-3 Шкала ком Глазго*

Реакция открывания глаз

4 = спонтанное
3 = на оклик
2 = на боль
1 = нет

Вербальный ответ

5 = ориентированно на имя
4 = спутанный
3 = бессвязный
2 = неразборчивые звуки
1 = отсутствует

Двигательный ответ

6 = выполняет команды
5 = может указать больное место
4 = отдергивает конечность при болевой стимуляции
3 = ненормальное сгибание (декортикационная поза)
2 = ненормальное разгибание (децеребрационная поза)
1 = отсутствует

* ШКГ – сумма лучших оценок по каждой из трех категорий

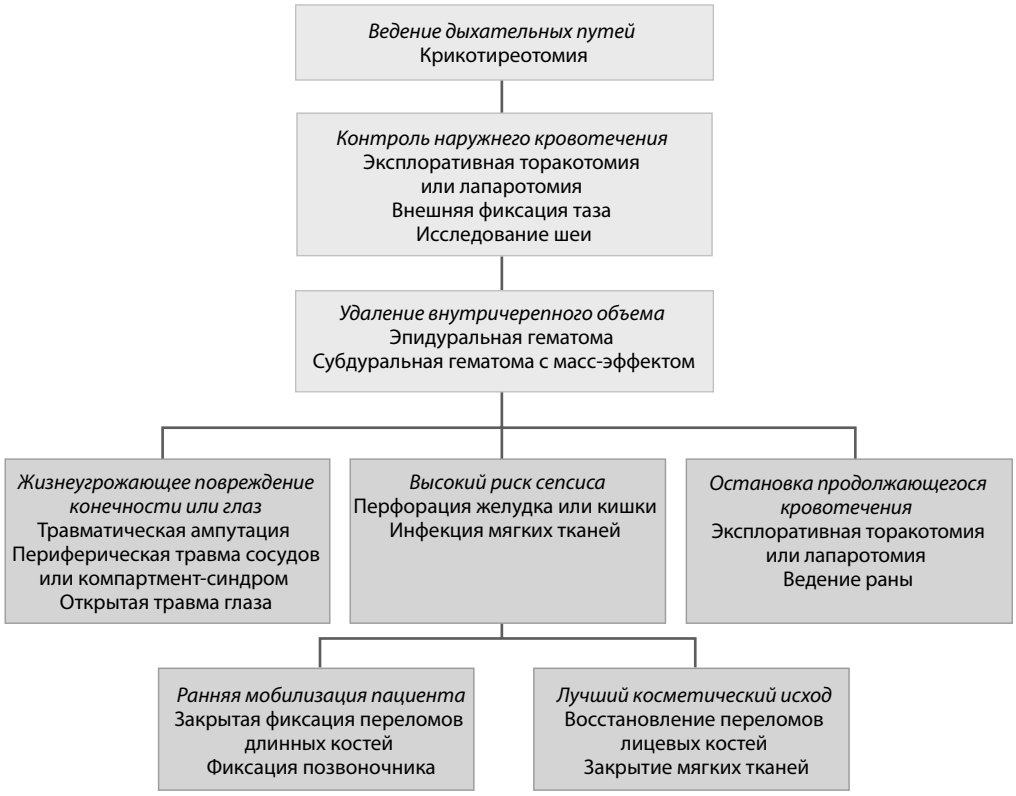


Рис. 72-2 Хирургические приоритеты у пациента с травмой. *(Репринт с согласия Dutton RP, Scalea TM, Aarabi B: Prioritizing surgical needs in the patient with multiple injuries. Probl Anesth 13:311, 2001.)*

показателей гомеостаза. В ранней фазе диагностические усилия сосредотачиваются на пяти источниках кровотечения, детализированных в Табл. 72-1. Любые хирургические процедуры, проводимые для диагностики или контроля продолжающегося кровотечения, являются неотложными, что предполагает быструю доставку пациента в операционную. Данные действия включают в себя исследование шеи или перикарда для исключения кровотечения. В операционной хирург-травматолог фокусируется на поиске источника кровотечения, в то время как анестезиолог ответственен за восстановление показателей гомеостаза. Цели ранней и поздней реанимаций будут обсуждаться в деталях далее.

После коррекции кровообращения проводится оценка неврологического статуса пациента путем оценки по шкале ком Глазго (Блок 72-3)[16], исследование размера зрачков, их реакции и симметрии, и определение сенсомоторной функции каждой из конечностей. Выявление неврологического дефицита является показанием для немедленной компьютерной томографии черепа. Большинство пациентов с травмой с низкой оценкой по шкале ком Глазго не потребует операции, но в случае наличия эпидуральной или субдуральной гематом задержка оперативного вмешательства серьезно влияет на исход. Пациентам с нестабильным повреждением позвоночника и неполным неврологическим дефицитом пойдет на пользу ранняя хирургическая стабилизация. При манипуляциях на позвоночнике анестезиолог может помогать хирургу путем поддержки головы и шеи, обеспечения проходимости дыхательных путей.

Финальной ступенью в первичном осмотре является осмотр пациента с головы до ног для поиска видимых повреждений или деформаций, включая деформации костей и суставов, кровоподтеков мягких тканей и любых повреждений кожи.

Вторичный осмотр включает тщательные физикальное и диагностические исследования, а также консультации смежных специалистов, в результате чего устанавливается план лечения, а в ряде случаев – показания для ургентного или неотложного оперативного вмешательства. Наличие повреждений конечностей в результате сосудистого нарушения, компартмент-синдрома или множественных переломов является одним из таких показаний. Больной с такими повреждениями, как конечность без пульса, компартмент-синдром, практически ампутированная конечность, должен быть немедленно отправлен в операционную.

Другая категория неотложных пациентов возникает при высокой вероятности инфицирования области повреждения. Так как сепсис является ведущей причиной осложнений и смерти травматологических пациентов, все открытые раны должны быть тщательно обработаны – и ушиты при наличии такой возможности (см. Гл. 91 и 92). Другие показания для немедленного вмешательства включают в себя перфорацию кишечника, открытый перелом и массивное повреждение мягких тканей. Частота инфекционных осложнений открытых переломов увеличивается линейно с момента повреждения до момента хирургической обработки[17]. Анестезиолог должен балансировать между необходимостью в ранней хирургической обработке с одной стороны и потребностью в диагностике и адекватной предоперационной подготовке с другой, что требует определения приоритета процедур.

Алгоритм приоритетного хирургического лечения травматологических пациентов представлен Рис. 72-2 с пониманием того, что индивидуальные особенности будут варьировать в соответствии с доступными ресурсами и реакцией больного на терапию. Травматологический пациент часто поступает в операционную с необходимостью более чем в одном хирургическом вмешательстве. Пострадавший может иметь одновременно и повреждения, нуждающиеся в немедленной хирургии, и повреждения, которые могут быть корригированы позже. Анестезиологу принадлежит важная роль в опреде-

лении, какие процедуры и в каком порядке следует выполнять, а какие откладывать до стабилизации состояния больного.

Анестезия на войне и в экстремальных условиях

В то время как известно, что общие принципы анестезии не действуют в боевых условиях, очевидно также, что наша обязанность состоит в оптимизации средств оказания помощи в неотложных полевых условиях[18].

Написанные в 1942 г., эти слова остаются истиной и сегодня, так как многие принципы верны для современных войн или широкомасштабных катастроф (см. Гл. 74). Недавние конфликты и события позволили анестезиологам и сестрам-анестезистам помочь улучшить ведение пациентов с травматическими повреждениями в плане анестезии, реанимации и хирургии «damage control». Ведение пострадавших на поле боя сопровождается обычно описанными ранее особенностями, но с особым вниманием на область догоспитальных вмешательств, технологической и логистической поддержки, движения пациентов, ведением массовых жертв и хирургических вмешательств[19].

Оперативные вмешательства на догоспитальном этапе, обеспечение первичной хирургической помощи и стратегия реанимации повлияли на выживание после боевых повреждений. Во время последних конфликтов в Ираке и Афганистане частота убитых в бою снизилась до 13,9%, тогда как во Вьетнаме и второй мировой войне эта цифра составляла 20,2%[20]. Это также повлияло на снижение летальности. Парадоксально, но возможность доставить тяжело пострадавших пациентов в госпиталь привело к увеличению соотношения «умершие/раненые». Наиболее вероятно, данное соотношение было бы более высоким если бы не внедрение таких техник, как «damage control», улучшение лечения в отделении интенсивной терапии, раннее распознавание абдоминального компартмент-синдрома, более свободный подход к использованию цельной свежей крови.

Одним из главных достижений медицинской поддержки на поле боя была эвакуация пациентов за пределы театра военных действий в медицинские учреждения широкого профиля. В самом последнем конфликте на Среднем Востоке время с момента повреждения до возвращения в США часто составляло меньше 72 *ч* даже у наиболее тяжело раненных пациентов[21]. Это включало тактику «damage control» на поле боя, сопровождаемую одной или двумя аэромедицинскими транспортировками в пределах 12 *ч* командой воздушной бригады критических состояний (CCATT). Для подготовки столь быстрой эвакуации анестезиолог должен быть уверен, что такие периоперационные вмешательства как восстановление проходимости дыхательных путей, адекватное обезболивание и реанимация, были выполнены перед эвакуацией. В дополнение, анестезиологи часто назначаются в качестве члена врачебной команды CCATT, исходя из своих профессиональных навыков и способности обеспечить поддержку пострадавших в пути. Помимо поддержки во время военных действий, CCATT показала эффективность для эвакуации критических пациентов во время широкомасштабных катастроф на примере урагана Катрин в 2005 г.[22]

Ситуации с массовыми жертвами не являются редкостью в условиях военного времени, хотя роль анестезиолога будет варьироваться в зависимости от количества больных и потребности в срочных хирургических вмешательствах. Учитывая ограниченное количество специалистов, способных провести анестезию в большинстве военных конфликтов, маловероятно, что анестезиологи будут принимать участие в процессе сортировки. Однако если такая возможность будет, обеспечение проходимости дыхательных путей, выполнение венозного доступа, реанимационные мероприятия будут требовать увеличения частоты проведения анестезиологических обеспечений. Только от 10 до 20% поступающих требуют немедленных жизнеспасающих вмешательств, хотя в последующем этот показатель увеличивается[23]. При дальнейшем развитии системы оказания помощи при травме организация оказания помощи при массовых поступлениях пострадавших станет рутинной[24].

Общий анестезиологический подход к оказанию помощи на поле боя аналогичен таковому для пациентов при травмах в мирных условиях; однако ряд факторов должен быть рассмотрен в периоперационном плане

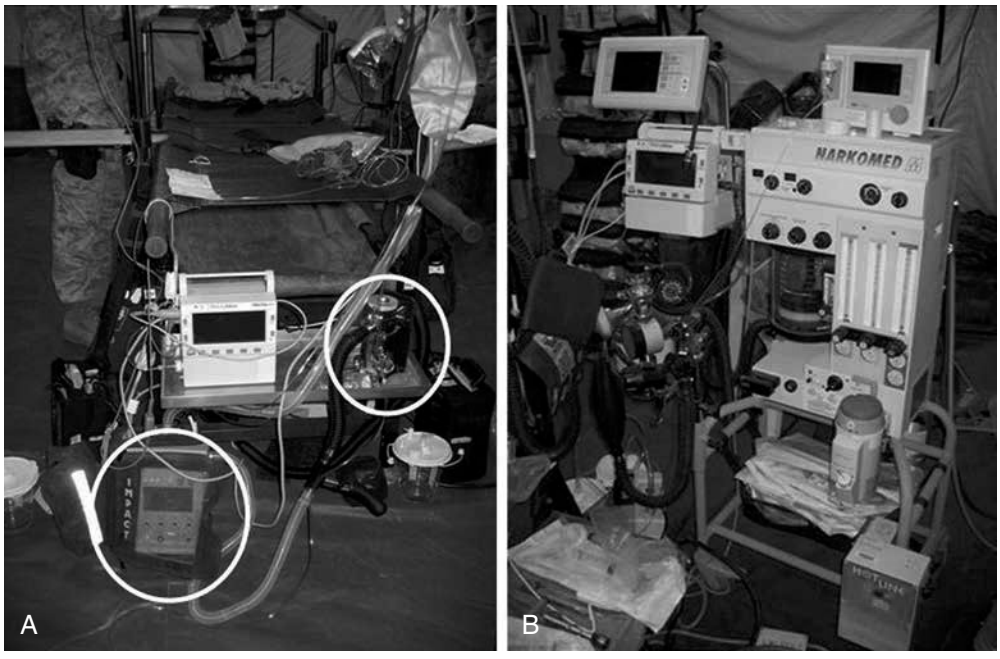


Рис. 72-3 Развернутое военное анестезиологическое оборудование. **A,** Испаритель и портативный вентилятор в полевом госпитале. **B,** Портативный анестезиологический аппарат. (*Использовано с разрешения из CPT Bruce Baker, M.D., USN.)*

для пострадавших в военных конфликтах[25]. Условия окружающей среды, такие как экстремальные температуры, наличие воды, загрязнение песком, отсутствие достаточного электрического снабжения и другие аспекты, должны быть приняты во внимание. Могут удлиняться цепочки медицинской логистики, что приведет к нарушению снабжения. Такое развертываемое оборудование, как приводимые в иллюстрациях системы испарителей или портативные вентиляторы, могут отличаться от принятых в мирное время, следовательно, обучение персонала перед развертыванием является жизненно необходимым (Рис. 72-3)[26]. Кроме того, такие методики, как тотальная внутривенная анестезия и региональная анестезия/аналгезия, часто будут использоваться, и, следовательно, потребуется ознакомление с сопутствующим оборудованием (см. Гл. 51 и 52)[25].

Оптимальная помощь пострадавшим при боевых действиях или жертвам бедствий требует не только знакомства с широким спектром принципов и методов анестезии, но умения быть гибким в условиях быстро меняющей обстановки. Имея специальную подготовку в обеспечении проходимости дыхательных путей, обеспечении седации и аналгезии, реанимации и лечении боли, анестезиологи могут быть вовлечены в процессы сортировки, организации помощи в чрезвычайных ситуациях, терапии критических состояний.

Экстренное восстановление проходимости дыхательных путей

Алгоритм ведения трудных дыхательных путей (см. также Рис. 50-2) Американского общества анестезиологов (ASA) является полезным начальным пунктом для травматологических анестезиологов в приемном отделении или же в операционной[27]. Хотя разделы будут варьировать от учреждения к учреждению и от исполнителя к исполнителю, концепция алгоритма остается неизменной. Анестезиологи должны иметь план по первичной оценке дыхательных путей и борьбе с любыми трудностями. Рис. 72-4 представляет типичный алгоритм экстренной интубации у нестабильных травмированных пациентов. Следует отметить, что приведенный алгоритм отличается от алгоритма ASA в том, что пробуждение пациента редко используется в силу того, что необходимость в экстренном поддержании проходимости дыхательных путей сохраняется и на период после реанимации. После окончательного принятия решения о необходимости поддержания проходимости дыхательных путей усилия будут продолжаться до тех пор, пока трубка с манжетой не окажется в трахее, неважно, с помощью обычной интубации или с использованием хирургического подхода. Невозможность восстановить проходимость дыхательных путей хирургическим способом достаточно скоро приводит к плохим результатам в сравнении с осложнениями процедуры, которая не была выполнена.

Показания

Целью экстренного обеспечения проходимости дыхательных путей является обеспечение адекватной оксигенации и вентиляции, что защищает пациента от риска аспирации. Обычно интубация трахеи показана при следующих условиях:

- Остановка сердца или дыхания
- Дыхательная недостаточность (см. Блок 72-1)
- Защита дыхательных путей
- Потребность в глубокой седации или аналгезии/анестезии
- Временная гипервентиляция у пациентов с дополнительными внутричерепными объемами и доказанным увеличением внутричерепного давления
- Обеспечение 100% фракции вдыхаемого кислорода у пациентов с отравлением угарным газом
- Содействие в диагностике у пациентов, отказывающихся от сотрудничества или находящихся в состоянии опьянения.

Подходы к эндотрахеальной интубации

Анестезиолог должен соблюдать те же меры стандартного мониторинга для обеспечения проходимости дыхательных путей в приемном отделении, что и в операционной, включая ЭКГ, артериальное давление, оксиметрию и капнометрию. Соответствующее оборудование, включая источник кислорода, система «мешок-клапан-маска» (типа мешка Амбу), аппарат искусственной вентиляции легких, аспиратор и набор клинков ларингоскопа, эндотрахеальных трубок и наборов для трудной интубации должны быть доступными в любых местах, где обычно случается экстренная интубация, включая приемное отделение.

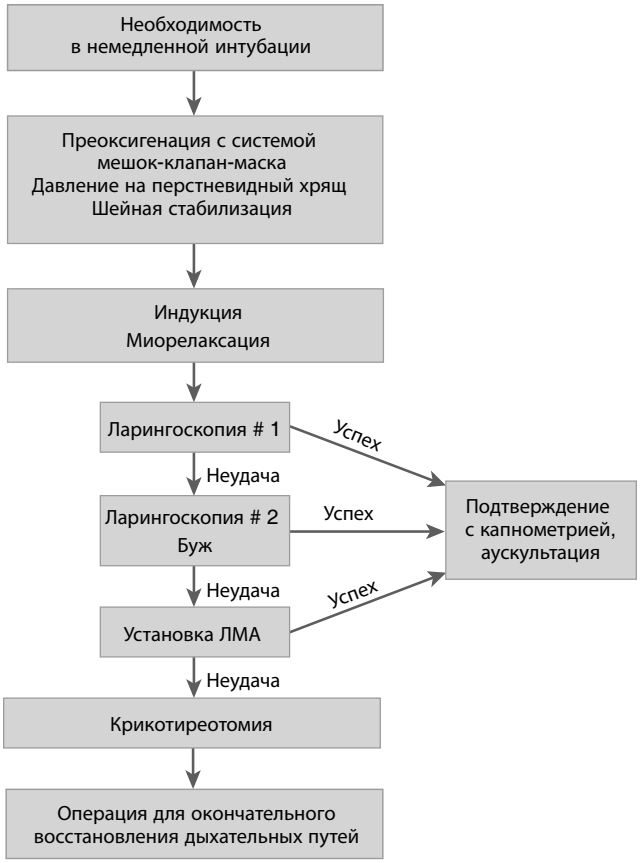


Рис. 72-4 Алгоритм неотложного обеспечения проходимости дыхательных путей, используемый в R Adams Cowley Shock Trauma Center, представленный в качестве примера. Практические врачи и травматологические госпитали должны определить свои собственные алгоритмы, базирующиеся на доступном опыте и ресурсах. ЛМА – ларингеальная маска

Лучше всего интубация трахеи достигается в случаях использования метода быстрой последовательной индукции, проводимого анестезиологом с опытом работы в данной области. Несмотря на озабоченность, что использование миорелаксантов и сильных анестетиков вне операционной будет связано с более высоким уровнем осложнений[28], фактически происходит обратное. Анестезия и нервно-мышечная блокада позволяют создать лучшие условия для интубации, что является достоинством у неконтактного пациента, пациента с гипоксией или с аспирацией. Попытки обеспечить проходимость дыхательных путей у пациентов в сознании или в условиях легкой седации повышает риск травмы дыхательных путей, боли, гипертензии, ларингоспазма и возбуждения. Опытные работники, обеспеченные соответствующим оборудованием и мониторингом, добились результатов интубации с медикаментозным обеспечением вне операционной, эквивалентных результатам экстренной интубации в операционной (Табл. 72-2)[29-31].

Профилактика аспирации содержимого желудка

Пациент с травмой всегда считается пациентом с полным желудком и с риском аспирации во время вводного наркоза. Причины включают прием пищи или жидкостей до травмы, заглатывание крови из повреждений рта или носа, задержка опорожнения желудка вследствие стресса при травме и назначения жидких контрастных средств для проведения абдоминальной компьютерной томографии. Как и в акушерской анестезии (см. Гл. 69), разумным является назначение неэмульсионных антацидов пациентам с травмой перед индукцией, если время и сотрудничество с пациентом позволяют это сделать.

Давление на перстневидный хрящ – прием Селика – следует применять непрерывно с момента потери пациентом защитных рефлексов до выполнения интубации и раздувания манжеты. Прием Селика состоит из подъема подбородка пациента (без смещения шейного отдела позвоночника) и дальнейшего нажатия на перстневидный хрящ кзади для прижатия пищевода. Хотя значение давления на перстневидный хрящ для пережатия пищевода дискутируется, ничего не стоит выполнить данный маневр[32,33]. Смещение кзади трахеи может улучшить обзор для интубирующего, в то время как пальпация гортани во время интубации может помочь в диагностике анатомических искажений и ранней уверенности, что трубка установлена правильно. Последние исследования, однако, показывают, что у 30% пациентов давление на перстневидный хрящ может ухудшить поле зрения при ларингоскопии[34]. Уместно просить того, кто выполняет прием Селика, уменьшить давление на хрящ, если это мешает интубации.

Табл. 72-2 Интубация с медикаментозной поддержкой вне операционной (ОП)

Авторы	Количество пациентов	Проблемы
Rotondo и соавт.[29]	204	Нет различия с ОП
Stene и соавт.[30]	>3000	Не определены
Talucci и соавт.[31]	260	Нет гемодинамических и неврологических осложнений
Karlin*	647	Нет различия с ОП

** Неопубликованные данные

Адаптировано из Karlin A. Airway management of trauma victims. Probl Anesth 13:283, 2001

В традиционно определяемой быстрой последовательной индукции анестезии, любая попытка вентиляции в промежутке между назначением препаратов и интубацией нежелательна, предположительно потому, что вентиляция с положительным давлением может усиленно нагнетать газ в желудок пациента, приводя к регургитации и аспирации. Причины для подобного неясны, поскольку надлежащее давление на перстневидный хрящ должно препятствовать любому вхождению воздуха в пищевод. Действительно, оригинальная статья Селика описывала вентиляцию во время давления на перстневидный хрящ у пациентов с полным желудком[35]. Кроме того, повышение потребления кислорода у пациентов с травмой требует преоксигенации, проведение которой может быть затруднительной у пациентов с травмой лица. Вентиляция с положительным давлением во время всех фаз индукции обеспечивает максимально возможный резерв кислорода во время экстренной интубации трахеи.

Защита шейного отдела позвоночника

Стандартная практика диктует, что все пострадавшие с тупой травмой рассматриваются как имеющие нестабильный шейный отдел позвоночника до тех пор, пока данное состояние не будет исключено[15]. Обеспечение проходимости дыхательных путей требует большего внимания от анестезиологов, потому что прямая ларингоскопия вызывает движение шеи с потенциальным обострением повреждения спинного мозга (ПСМ)[36]. Стабилизация шейного отдела жестким шейным воротником обычно происходит на догоспитальном этапе. Этот воротник может оставаться на месте в течение нескольких дней до полного завершения выполнения набора тестов по исключению нестабильности шейного отдела позвоночника (см. далее). Наличие неясного состояния шейного отдела требует использования мануальной стабилизации (не тракции) в течение любой попытки интубации[15]. Этот подход позволяет обеспечить удаление передней поверхности воротника для облегчения широкого открытия рта и смещения челюсти. Стабилизация была тестирована на значительном клиническом опыте и является стандартом в учебной программе ATLS. Экстренная фиброоптическая интубация в сознании хотя и требует меньших манипуляций на шее, как правило, очень трудна в силу наличия секрета и крови в дыхательных путях, быстрой десатурации, недостатка сотрудничества с пациентом, и лучше выполняется у сотрудничающих пациентов с известной нестабильностью шейного отдела. Непрямая видеоларингоскопия с использованием ларингоскопов Bullard[37] или GlideScope[38,39] предлагает лучшее, что может быть: анестезированный пациент и минимальное движение шейного отдела позвоночника. Тем не менее потребуются годы клинического опыта, чтобы проверить эту гипотезу.

Персонал

Экстренная интубация требует больше ассистентов, чем интубация, проводимая в контролируемых условиях (см. Гл. 6). Требуются три исполнителя для вентиляции

пациента, давления на перстневидный хрящ и обеспечения стабилизации шейного отдела позвоночника; четвертый исполнитель вводит препараты для анестезии и непрерывно наблюдает за пациентом. Рис. 72-5 является иллюстрацией подобного подхода. Дополнительная помощь может требоваться для удерживания пациента, возбужденного вследствие интоксикации или черепно-мозговой травмы.

Желательно присутствие хирурга или другого врача, способного оперативно выполнить крикотиреотомию. Даже если хирургическое обеспечение проходимости дыхательных путей не потребуется, дополнительные опытные руки могут оказаться полезными при трудной интубации. Хирург также может пожелать осмотреть верхние дыхательные пути во время ларингоскопии, если произошла травма лица или шеи. Срочное дренирование плевральной полости (торакостомия) может оказаться необходимым у некоторых пациентов для устранения напряженного пневмоторакса, который развивается с момента начала вентиляции с положительным давлением.

Рис. 72-5 Неотложная интубация пациента с травмой, мобилизованного на столе. Передняя часть шейного воротника удалена для ручной стабилизации в линию шейного отдела для создания возможности давления на перстневидный хрящ и большей подвижности нижней челюсти. *(Репринт с разрешения из Dutton RP: Spinal cord injury. Int Anesthesiol Clin 40:111, 2002.)*

Анестетики и индукция анестезии

Любой внутривенный анестетик, вводимый пациенту с травмой и геморрагическом шоком, может потенцировать глубокую гипотензию вплоть до остановки сердца, как результат ингибирования циркулирующих катехоламинов. Хотя пропофол и натрия тиопентал являются основой внутривенной индукции в операционной, особенно проблематичным является их использование у травматологических пациентов, потому что оба препарата являются вазодилататорами и оба обладают отрицательными инотропными эффектами. Кроме того, влияние геморрагического шока на мозг, по-видимому, усиливает эффекты данных анестетиков, с пропофолом в малых дозах в размере одной десятой дозы, вызывающей глубокую анестезию у животных при шоке[40]. Этомидат часто называют альтернативой в силу большей гемодинамической стабильности в сравнении с другими внутривенными гипнотическими препаратами у травматологических пациентов[41,43], хотя ингибирование катехоламинов может все-таки вызывать глубокую гипотензию.

Кетамин при травме остается популярным для индукции анестезии в силу того, что препарат является стимулятором центральной нервной системы[44]. Однако это также может вызывать прямую депрессию миокарда[45,46]. У нормальных пациентов эффекты выброса катехоламинов маскируют сердечную депрессию и вызывают гипертензию и тахикардию. У гемодинамически нестабильных больных кардиальная депрессия может привести к коллапсу[47].

Гипотензия будет развиваться у гиповолемичных пациентов при введении любых анестетиков, так как прерывается симпатическая импульсация и имеет место внезапная смена на вентиляцию с положительным давлением. Исходно здоровые молодые пациенты могут потерять до 40% объема циркулирующей крови, прежде чем артериальное давление снизится, что приводит к катастрофической сосудистой недостаточности с началом индукции анестезии, независимо от выбора анестетика. Доза анестетика должна быть уменьшена при наличии кровотечения, вплоть до минимума у пациентов с угрожающей жизни гиповолемией. Быстрая последовательная индукция и интубация трахеи может трансформироваться только во введение миорелаксантов. Потребности пациента в интубации и немедленных процедурах вариабельны и зависят от наличия ЧМТ, интоксикации и тяжести геморрагического шока (см. Гл. 1). Сниженная церебральная перфузия подавляет формирование патологической памяти, но не может быть связана с показателем артериального давления и химическим маркером. Назначение 0,2 *мг* скополамина (третичный аммониевый ваголитик) может ингибировать формирование патологической памяти при отсутствии анестетика в подобной ситуации, что может помешать последующему неврологическому обследованию из-за длительного периода полувыведения препарата. Небольшие дозы мидазолама снижают вероятность воспоминаний пациента, но также могут способствовать гипотензии. Хотя отзывы о приемном отделении или операционной не являются необычными, ответственность анестезиолога может быть ограничена. Недавний анализ исков о пробуждении во время операций показал их незначительное число в базе данных ASA[48].

Препараты нейромышечной блокады

Сукцинилхолин остается нейромышечным блокатором с быстрейшим началом – менее минуты – и кратчайшим временем действия – от 5 до 10 *мин* (см. Гл. 29). Эти свойства делают его популярным для быстрой последовательной индукции анестезии. Хотя использование сукцинилхолина позволяет восстановить спонтанное дыхание до развития значимой гипоксии в ситуации «нельзя интубировать – нельзя вентилировать», непохоже, что это является преимуществом при экстренной интубации у пациента с травмой. Анестезиолог не должен полагаться на восстановление спонтанного дыхания на время, необходимое для решения проблемы трудных дыхательных путей, и обязан продолжать усилия для окончательного восстановления дыхательных путей, включая крикотиреотомию при невозможности иных маневров.

Назначение сукцинилхолина ассоциируется с некоторыми неблагоприятными последствиями. Ожидается повышение сывороточного калия от 0,5 до 1,0 *ммоль/л*, но у некоторых пациентов калий увеличивается выше

5 *ммоль/л*[49]. Гиперкалиемический ответ обычно наблюдается у пострадавших с ожогами и у пациентов с мышечной патологией, вторичной по отношению к основной травме, денервацией (травма шейного отдела позвоночника) или мобилизацией. Однако в течение 24 *ч* после подобных травм гиперкалиемии не отмечается, и препарат может быть без опасения использован в плане восстановления проходимости дыхательных путей. В группу пациентов с риском попадают те, у которых была исходная патология до травмы, или больные, которые будут в последующем оперированы в течение недель или месяцев после повреждения.

Сукцинилхолин повышает внутриглазное давление, и его следует использовать с осторожностью у пациентов с травмой глаза[50]. Сукцинилхолин также может повышать внутричерепное давление[51], следовательно, его применение у пострадавших с травмой головы дискутабельно. В обоих случаях, однако, гипоксия и гиперкапния так же вредны, как и транзиторное повышение давления, вызываемое препаратом. Если использование сукцинилхолина приведет к быстрейшей интубации, это преимущество может перевешивать риск. Анестезиолог должен взвесить «за» и «против» использования сукцинилхолина в каждом конкретном случае, основанном на тяжести повреждения ЦНС, ожидаемой быстроте интубации и вероятности развития гипоксии.

Альтернативы сукцинилхолину включают в себя: рокуроний (0,9-1,2 *мг/кг*) и векуроний (0,1-0,2 *мг/кг*). В связи с тем, что эти препараты не обладают кардиоваскулярной токсичностью, могут быть назначены большие дозы для достижения быстрой (от одной до двух минут) системной релаксации. К сожалению, в таких дозировках длительность действия как рокурониума, так и векурониума, составит от 1 до 2 *ч,* что может быть нежелательным, если неадекватная седация приведет к сохранению присутствия пациента на фоне миоплегии или станет невозможной последующая неврологическая оценка. Другой подход состоит в использованиеи сугаммадекса как антагониста нейромышечной блокады, вызванной рокурониумом. Так, вместо сукцинилхолина для быстрой последовательной индукции анестезии назначается рокурониум в дозе от 0,9 до 1,2 *мг/кг*, трахея интубируется, далее глубокий блок немедленно реверсируется сугаммадексом (детали – см. Гл. 29).

Всегда будут встречаться специфические ситуации, когда достижение спонтанной вентиляции во время интубации предпочтительнее. Если пациенты способны поддерживать адекватное дыхание в течение некоторого промежутка времени, но имеют четкие показания для интубации (например, проникающая травма трахеи), медленная индукция кетамином или ингаляционными анестетиками с давлением на перстневидный хрящ позволяет разместить трубку в трахее безопасно для пациента. Дополнения к интубации трахеи Оборудование для облегчения трудной интубации должно быть в постоянной готовности в месте выполнения экстренной интубации трахеи. Конкретные виды оборудования зависят от предпочтений анестезиолога, полезность специального оборудования больше зависит от опыта врача, нежели от особенностей самого устройства. Однако некоторые элементы заслуживают упоминания из-за частого использования в качестве средства для управления дыхательными путями.

Резиновый эластичный буж, или интубационный стилет, недорогое устройство для ведения трудных дыхательных путей, использование которого не требует серьезного обучения. Стилет проводится за голосовые складки посредством прямой ларингоскопии, далее эндотрахеальная трубка смещается по стилету в трахею. Размещение бужа проще, чем размещение эндотрахеальной трубки, из-за малого диаметра и возможности опытного исполнителя ощущать движение бужа в трахее, даже когда гортань не визуализируется. Буж пропускают под надгортанник, осторожно продвигая; если встречается сопротивление, продвижение прекращается, буж немного поворачивается и продвигается дальше. Таким образом, анестезиолог может слепо «пальпировать» гортань в процессе движения бужа. Буж также может быть использован вместе с непрямой видеоларингоскопией наподобие системы GlideScope. Особенно полезна подобная техника в приемном отделении, когда «принюхивающаяся» позиция не может быть использована в силу неуверенности в стабильности шейного отдела позвоночника. Система GlideScope может обеспечить улучшенную визуализацию (основанную на шкале МакКормака) и способствовать безопасной интубации у пациентов, носящих шейный воротник[52].

Пищеводный комбитьюб может использоваться парамедиками как запасной вариант при неудачной интубации в догоспитальных условиях, во многих регионах это является разрешенным устройством для экстренного поддержания проходимости дыхательных путей при неудачной быстрой последовательной интубации (БПИ). Поскольку размещение Комбитьюб ассоциировалось с повреждением пищевода, следует использовать данное устройство только в экстренных случаях[53-55].

Ларингеальная маска (ЛМ) для дыхательных путей (LMA, Северная Америка, Сан–Диего, Калифорния) рекомендуется в алгоритме ASA для ведения больного с трудными дыхательными путями. ЛМ может использоваться как проводник для интубации, когда встречается неожиданная трудная интубация у пострадавшего; эндотрахеальная трубка может быть установлена вслепую через просвет ЛМ и в трахею, или фибробронхоскоп может быть использован для проведения трубки через маску. ЛМ является подходящим устройством для ведения трудных дыхательных путей при травме, используемым при отсутствии больших анатомических повреждений или кровотечения во рту или гортани. В нашей практике ЛМ наиболее часто использовалась в качестве моста к экстренной трахеостомии, потому что обеспечивает более контролируемые условия в сравнении с крикотиреотомией.

Интубация назотрахеальная или оротрахеальная

Последние руководства ATLS полагают, что практические специалисты, обеспечивающие проходимость дыхательных путей, должны реализовывать тот метод интубации, которым они владеют лучше[15]. Оротрахеальная интубация предпочтительнее назотрахеальной в неотложных ситуациях из-за риска повреждения мозга при назальных манипуляциях в условиях повреждения основания черепа или переломов решетчатых пластинок. Кроме того назальная интубация опасна с позиции развития синуситов у пациентов, которые будут вентилироваться более 24 *ч*. Использование трубки малого диаметра также увеличивает сложность санации и проведения фибронхоскопии.

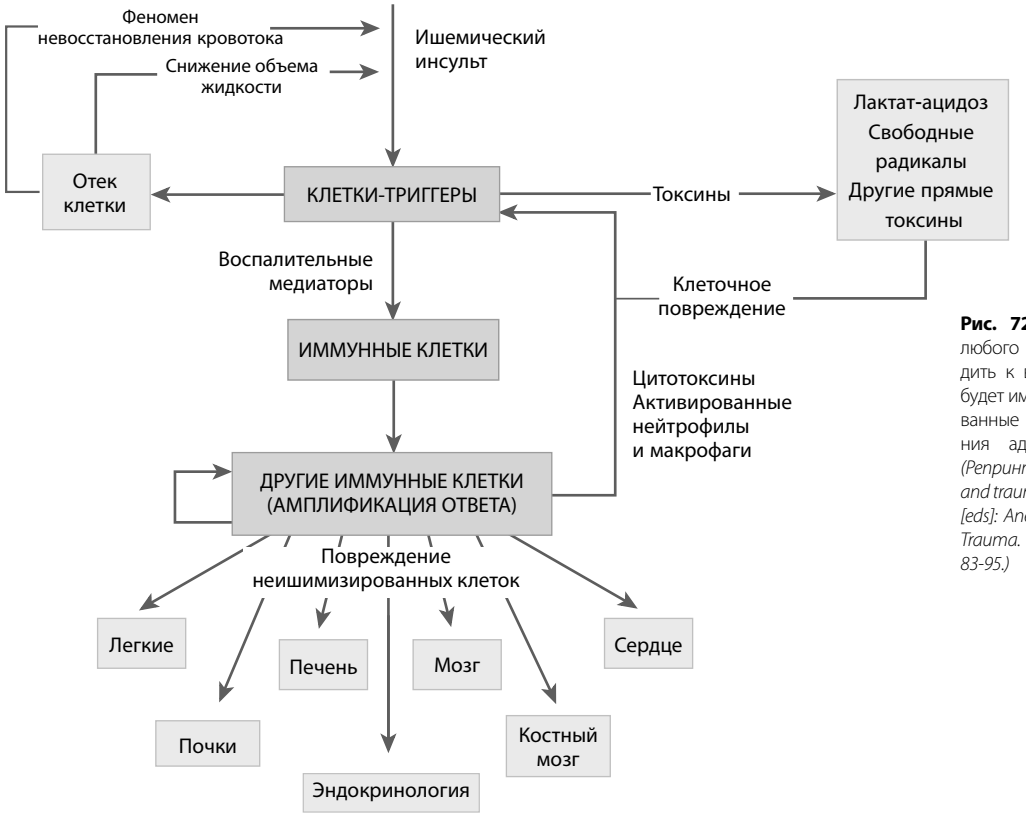


Рис. 72-6 «Шоковый каскад». Ишемия любого участка организма будет приводить к воспалительному ответу, который будет иметь воздействие на неишемизированные органы сразу после восстановления адекватной системной перфузии. *(Репринт с разрешения из Dutton RP: Shock and trauma anesthesia. In Grande CM, Smith CE [eds]: Anesthesiology Clinics of North America: Trauma. Philadelphia, WB Saunders, 1999, pp 83-95.)*

Если назальная интубация кажется наиболее выполнимой в данной ситуации, то она должна быть выполнена. При стабилизации больного диаметр трубки можно поменять.

Травма лица и глотки

Травмы лица и верхних дыхательных путей создают особые трудности для анестезиолога. Серьезные скелетные повреждения могут маскироваться видимыми незначительными повреждениями мягких тканей. Неудачи идентификации повреждения лица или шеи могут вести к острой обструкции дыхательных путей вследствие отека и гематомы. Отек гортани опасен у пациентов, которые пострадали от химического или термического повреждений слизистой глотки. Кровотечение внутри ротовой полости, глоточные кровоизлияния и изменение голоса – все это является показанием для ранней интубации.

Таким образом, сочетанные переломы верхней и нижней челюстей могут делать вентиляцию маской затруднительной, в то время как переломы нижней челюсти облегчают интубацию. Пальпация костей лица перед манипуляциями на дыхательных путях предупредит анестезиолога о подобных опасностях. Повреждения челюсти и скуловой дуги часто осложняются тризмом. Хотя тризм будет разрешен назначением нейромышечных релаксантов, оценка анатомии дыхательных путей перед интубацией может быть затруднена. Двухсторонние переломы верхней челюсти и глоточное кровотечение может приводить к обструкции верхних дыхательных путей, особенно у пациента на спине, хотя интубация может быть легче из-за потери сопротивления скелета прямой ларингоскопии. Пациент, поступающий в приемное отделение сидящим или в положении на животе, до момента индукции анестезии и интубации характеризуется более оптимальным состоянием проходимости дыхательных путей.

Реанимация при геморрагическом шоке

Реанимация – восстановление физиологического гомеостаза после повреждения. Реанимация при геморрагическом шоке состоит из восстановления нормального объема циркулирующей крови, нормального тонуса сосудов и нормальной тканевой перфузии. Реанимация начинается немедленно после повреждения запуском собственных компенсаторных механизмов пациента и продолжается через догоспитальную фазу лечения, фазу приемного отделения, операционную и отделение реанимации.

Патофизиология геморрагического шока

Начальный ответ на кровотечение имеет место на макроциркуляторном уровне и опосредуется нейроэндокринной системой. Снижение кровяного давления приводит к вазоконстрикции и выбросу катехоламинов. Кровоток сердца, почек и мозга сохранен, в то время как региональные сосуды спазмированы. Боль, кровотечение и кортикальное восприятие повреждения приводят к выбросу гормонов и других воспалительных медиаторов, включая ренин, ангиотензин, вазопрессин, антидиуретический гормон, гормон роста, глюкагон, кортизол, эпинефрин и норэпи-

нефрин[56]. Этот ответ определяет стадию дальнейшего микроциркуляторного ответа.

Отдельные ишемизированные клетки отвечают на кровотечение путем мобилизации жидкости из интерстиция с ретенцией в сосудах[57]. Клеточный отек может сдавить соседние капилляры и привести к феномену невосстановления кровотока (no reflow), который предотвращает реверсию ишемии даже при наличии адекватной макроперфузии[58]. Ишемические клетки продуцируют лактат и свободные радикалы, которые аккумулируются в циркуляции при гипоперфузии. Эти компоненты являются причиной прямого повреждения клеток и формируют массу токсичной нагрузки, которая вымывается обратно центральную циркуляцию при реперфузии. Ишемические клетки также продуцируют и выбрасывают воспалительные факторы: простациклин, тромбоксан, простагландины, лейкотриены, эндотелин, комплемент, интерлейкины, фактор некроза опухолей и другие[59]. Рис. 72-6 демонстрирует воспалительный ответ на шок с акцентом на амплификацию иммунной системы. Этот инициированный воспалительный ответ становится патологическим процессом вне зависимости от своего происхождения. Пациент может умереть от полиорганной недостаточности после травматического кровотечения даже при остановке кровотечения и коррекции гиповолемии.

Специфические органные системы отвечают на травматический шок разными путями. Центральная нервная система является первичным триггером нейроэндокринного ответа на шок, восстанавливающего перфузию сердца, почек и головного мозга за счет ухудшения перфузии других тканей[60]. Региональное потребление глюкозы в мозге во время шока меняется[61]. Рефлексы и кортикальная электрическая активность подавлены во время гипотензии; данные изменения обратимы при умеренной гипоперфузии, но становятся необратимыми при пролонгированной ишемии. Невосстановление до исходного уровня неврологических функций является маркером отрицательного прогноза даже при восстановлении жизненно важных органов[62].

Почки и надпочечники первично реагируют на нейроэндокринные изменения, ассоциированные с шоком, продуцируя ренин, ангиотензин, альдостерон, кортизол, эритропоэтин и катехоламины[63]. Почки поддерживают гломерулярную фильтрацию в условиях гипотензии путем избирательной вазоконстрикции и сосредоточения в медуллярном и глубоком кортикальном слоях. Продолжительная гипотензия приводит к снижению клеточной энергии и неспособности концентрировать мочу (гибернация клеток почки), сопровождаемой неоднородной клеточной гибелью, некрозом канальцевого эпителия и почечной недостаточностью[64].

Сердце сберегается от ишемии во время шока в силу достижения или сохранения нутритивного кровотока, функция сердца не изменяется до поздних стадий шока. Лактат, свободные радикалы и другие гуморальные факторы, выделяемые ишемизированными клетками, действуют как негативные инотропные агенты, что у пациентов с кровотечением может создавать сердечную дисфункцию в финале шока[65]. Пациент с сердечным заболеванием или прямой травмой сердца имеет риск декомпенсации, так как фиксированный ударный объем создает неспособность организма увеличить кровоток в ответ на гиповолемию и анемию. Тахикардия является потенциально гибельной для соотношения доставки и потребления кислорода в сердце сама по себе. Шок у пожилых может быстро прогрессировать с непредсказуемым ответом на введение жидкости[66].

Легкие – это фильтр для продуктов ишемизированных тканей. Иммунные комплексы и клеточные факторы аккумулируются в легочных капиллярах и приводят к агрегации нейтрофилов и тромбоцитов, повышая капиллярную проницаемость, формируя деструкцию легочной архитектуры и приводя к респираторному дистресс синдрому (РДС)[67,68]. Легкие являются органом, стоящим на страже перед развитием мультиорганной дисфункции (МОД) у пациентов с травматическим шоком[69,70]. Чистая кровопотеря при отсутствии гипоперфузии не вызывает легочной дисфункции[71]. Это является доказательством того, что травматический шок – более чем просто гемодинамическое расстройство.

Кишка является одним из ранних органов, страдающим от гипоперфузии, и может быть первичным триггером МОД. Интенсивная вазоконстрикция происходит рано и быстро приводит к феномену невосстановления кровотока (no reflow), даже при восстановлении макроциркуляции[72]. Гибель интестинальных клеток приводит к повреждению функции барьера кишки, что вызывает транслокацию бактерий в печень и легкие, тем самым потенцируя РДС[73].

Печень имеет комплексную микроциркуляцию и может «переживать» реперфузионное повреждение во время восстановления при шоке[74]. Клетки печени метаболически активны и способствуют воспалительному ответу и нарушению утилизации глюкозы крови[75]. Недостаточность синтетической функции печени после шока почти всегда ассоциируется с отрицательным исходом.

Скелетные мышцы не являются метаболически активными во время шока и толерантны к ишемии лучше, чем все остальные органы. Однако большая масса скелетных мышц делает их важным, в синтезе молочной кислоты и свободных радикалов из ишемизированных клеток. Устойчивая ишемия мышечных клеток приводит к увеличению внутриклеточного натрия и свободной воды, с усугублением задержки жидкости в сосудистом и интерстициальном секторах[76].

Ранняя реанимация

Назначение жидкости – краеугольный камень реанимационных мероприятий (см. Гл. 88 и 97). Внутрисосудистый объем теряется за счет кровотечения, перемещения в клетки, экстравазации в интерстициальное пространство. Назначение жидкости внутривенно предсказуемо увеличивает сердечный выброс и артериальное давление у гиповолемичных пациентов. Курс обучения ATLS предлагает быструю инфузию до 2 *л* теплого изотонического раствора кристаллоидов у любого пациента с гипотензией с целью достижения нормального артериального давления[15].

Этот подход попал под сомнение несколько лет назад из-за растущего понимания того, что назначение жидкости во время продолжающегося кровотечения может быть неэффективно. Разведение массы эритроцитов снижает доставку кислорода, способствует гипотермии и коагулопатии. Повышение артериального давления приводит к усилению кровотечения в результате разрушения сгустков и реверсии компенсаторной вазоконстрикции[77]. Результатом агрессивного назначения жидкости является транзиторное повышение артериального давления, сопровождаемое усилением кровотечения, повторным эпизодом гипотензии и потребностью в назначении еще большего объема жидкости. Этот порочный круг был

описан во время первой мировой войны и остается характерным осложнением современной интенсивной терапии. Руководство ATLS характеризует подобных пациентов как «переходно реагирующих» с продолжающимся кровотечением[15]. Реанимацию таких пациентов следует рассматривать в два этапа:

- Ранний (продолжается кровотечение).
- Поздний (источники кровотечения находятся под контролем).

Ведение позднего этапа реанимации обусловлено конечной целью и состоит из введения достаточного количества жидкости для создания максимальной доставки кислорода. Поздняя реанимация является значительно более комплексной, так как риски осложнений ассоциируются с агрессивным возмещением жидкости (см. Блок 72-4), включая потенциальное усугубление кровотечения. Это требует взвешенного отношения к оценке вероятности риска гипоперфузии и ишемии.

Гипотензивная анестезия является стандартом у плановых больных при таких операциях, как тотальное протезирование суставов, спондилодез, радикальная шейная диссекция, реконструктивная лицевая хирургия и операции на тазе и животе[78]. Проецирование данной техники на первичную терапию кровотечений дискутабельно и находилось в центре внимания многочисленных лабораторных и клинических исследований. В 1965 г. Shaftan и соавт. опубликовали результаты изучения свертывания у собак, где было демонстрировано, что формирование мягкого сгустка лимитирует кровотечение после повреждения артерии[79]. В данном исследовании сравнивалось количество потерянной крови при стандартизованном артериальном повреждении в различных условиях. Наименьшая потеря крови произошла у гипотензивных животных (как при гипотензии вследствие кровотечения, так и назначении вазодилататоров), на втором месте был объем кровопотери у контрольной группы и далее у животных в условиях вазоконстрикции. Наибольшее количество крови было потеряно у животных, которые подвергались энергичной реинфузии в период кровотечения.

Лабораторные данные показали преимущества ограничения внутрисосудистого объема жидкости и артериального давления у животных при продолжающемся кровотечении[80-83]. В наиболее сложных моделях прямое измерение сердечного выброса и региональной перфузии показало отсутствие разницы между умеренной по объему или большой по объему реанимации в пересчете на сердечный выброс, артериальное давление или региональную перфузию сердца, почек и кишечника. Умеренная реанимация (с артериальным давлением меньше нормального) улучшает перфузию печени[84]. Burris и соавт. изучали стандартные растворы для реанимации и различные комбинации гипертонических растворов солей и декстранов и обнаружили, что рецидив кровотечения коррелировал с более высоким средним артериальным давлением и что выживание было лучшим в группах, реанимированных с давлением ниже нормального. Оптимальный уровень артериального давления для реанимации варьирует в зависимости от состава используемых жидкостей[85]. Согласительная комиссия по реанимации при геморрагическом шоке 1994 г. отметила, что млекопитающие способны поддерживать среднее АД на уровне 40 *мм рт. ст.* на протяжении 2 *ч* без отрицательных последствий. Комиссия заключила, что спонтанный гемостаз и долгосрочное выживание улучшались путем снижения введения жидкостей для реанимации во время периода продолжающегося кровотечения при попытке сохранения перфузии выше порога ишемии[86].

На сегодняшний день опубликованы два проспективных исследования преднамеренной гипотензивной реанимации у пациентов с травмой[87,88]. Первым было опубликовано исследованием Bickell и соавт. (1994). Авторы рандомизировали пострадавших при проникающей травме груди на одну из двух групп: стандарт терапии (до 2 *л* кристаллоидов, введенных на догоспитальном этапе) или отсроченная реанимация (жидкости не вводились до момента поступления пациента в приемное отделение). Это хорошо спланированное 37-месячное исследование в конечном итоге включило 598 пациентов. Среднее время транспортировки и помощи от момента повреждения до доставки в приемное отделение составило 30 *мин* и далее 50 *мин* до поступления в операционную. Группа с ограничением жидкости получила в течение этого времени в среднем около 800 *мл* жидкости. Группа с немедленной реанимацией получила в среднем 2500 *мл* кристаллоидов и 130 *мл* крови. Существенно отличаясь в период исследования, артериальное давление было сходным в обеих группах, и авторы посчитали это доказательством, что группа без реанимации достигала спонтанного гемостаза. Выживание на госпитальном этапе в группе с отсроченной реанимацией было достоверно выше, чем в группе с немедленной реанимацией (70% против 62%, $p = 0,04$). Данные на момент поступления в операционную и начала анестезии не были представлены, однако были доступны параметры на момент остановки кровотечения и на момент рецидива кровотечения.

Ретроспективный обзор поступлений в Медицинский центр Лос–Анджелеса, опубликованный в 1996 г., подтвердил вышеприведенные выводы. Пациентам, доставляемым в госпиталь частным транспортом, повезло значительно больше, чем тем, которые доставлялись парамедиками, даже при большей степени повреждения[89]. Дальнейшим подтверждением была предоставленная ретроспективная оценка исходов в популяции пациентов с геморрагическим шоком, которым проводилась инфузия жидкостей через коммерческую «систему быстрой инфузии» (RIS) (Hemonetics, Inc.) во время первичной реанимации[90]. Частота выживания в данной группе была сравнима с тем, что было предсказано институтским регистром травмы. Пациенты с методикой RIS при сравнении случай-контроль имели выживаемость только 56,8% против 71,2% для пациентов аналогичного возраста с аналогичными повреждениями ($p<0,001$).

Этот, ретроспективный обзор был продолжен в 2002 г. вторым проспективным исследованием отсро-

Блок 72-4 Опасности, связанные с избыточным возмещением жидкости во время ранней реанимации*

Повышение артериального давления
Снижение вязкости крови
Снижение гематокрита
Снижение концентрации факторов свертывания
Потребности в больших трансфузиях
Нарушение электролитного баланса
Прямая иммуносупрессия
Преждевременная реперфузия
Повышенный риск гипотермии

*Большинство осложнений возникает от повышения объема кровопотери или избыточной гемодилюции

ченной реанимации у пациентов с травмой[91]. Пациенты с систолическим артериальным давлением менее 90 *мм рт. ст.* и клиническим доказательством потери крови были рандомизированы по уровню систолического давления 100 *мм рт. ст.* (группа нормальная) и 70 *мм рт. ст.* (группа исследования) до окончания хирургического вмешательства по остановке кровотечения. Результаты данного исследования суммированы в Табл. 72-3. Как и в исследовании Bickell, гипотензия делала возможным спонтанное разрешение кровотечения и аутореанимацию; артериальное давление увеличивалось без введения жидкости по достижении окончательного гемостаза. Типичный пациент начинал с низкого исходного давления, с последующим восстановлением до целевого, повышая или снижая АД, как только кровотечение и назначение жидкости продолжалось; АД повышалось выше целевого уровня в момент окончательного гемостаза даже без дальнейшей инфузии (Рис. 72-7). Общая выживаемость 93% в данном исследовании была большей, чем прогнозируемая по историческим данным, и существенно выше в сравнении с показанной в исследовании Bickell. Исключались пациенты, умершие на догоспитальном этапе или доставленные в приемное отделение в агональном состоянии. Это может характеризовать эффективность общего лечения, обсервационный эффект (например, пациенты в обеих группах получили лучшую помощь в сравнении с пациентами, не вошедшими в исследование) или влияние невключенных в исследование больных. За первые 24 *ч* клиренс лактата и дефицит оснований восстанавливались до нормального, в обеих группах требовались одинаковые количества жидкости и препаратов крови, следовательно, обе группы достигали эквивалентные точки эффективности реанимации. Авторы заключили, что назначение жидкостей пациентам с продолжающимся кровотечением должно титроваться анестезиологом по специфическим физиологическим конечным точкам, прокладывающим курс между Сциллой усиления кровотечения и Харибдой гипоперфузии.

Влияние эффекта препаратов для анестезии на ответ организма на кровотечение является важным отличием между допустимой гипотензией, происходящей при плановой хирургии, и при геморрагическом шоке. Гипотензивный пациент с травмой получает минимум анестетиков, в основном, для индукции в силу очевидного эффекта этих препаратов на артериальное давление. Гипотензивный пациент с травмой находится в состоянии глубокой вазоконстрикции, что отличает его от пациента с плановой интраоперационной гипотензией, который вазодилатирован под действием анестетиков. Табл. 72-4 суммирует физиологические отличия между двумя этими состояниями. Следует отметить, что кровопотеря без шока не приводит к системным осложнениям типа РДС на экспериментальных моделях[71]. Базируясь на этих данных, рекомендуемые цели для ранней реанимации приведены в Блоке 72-5, алгоритм ведения представлен на Рис. 72-8. Акцент должен быть поставлен на быстрой диагностике и остановке продолжающегося кровотечения. Анестезиолог должен попытаться восполнить внутрисосудистый объем и провести анестезию в равной мере путем перевода пациента из состояния вазоконстрикции в вазодилатацию при облегчении гемостаза в условиях допустимой гипотензии.

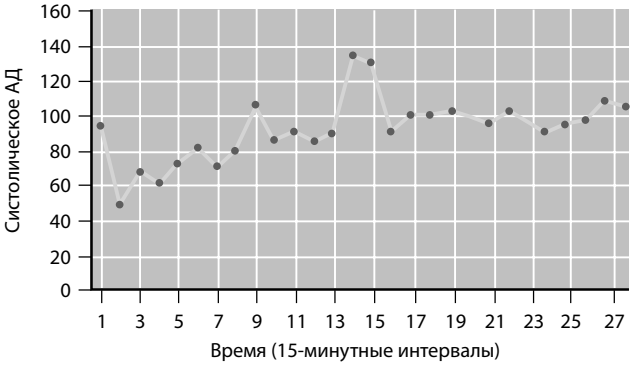


Рис. 72-7 Типичная динамика систолического АД у пациента, оперируемого по тактике damage control по поводу повреждения печени V степени во время допустимой гипотензии. Колебания артериального давления являются обычными во время ранней реанимации из-за продолжающегося кровотечения и назначения болюсов жидкости, но как только кровотечение остановлено, артериальное давление стабилизируется

Табл. 72-3 Результаты рандомизированных результатов допустимой гипотензивной реанимации*

	Традиционный	Гипотензивный	Всего
Включенные пациенты	55	55	110
Мужчины	46	41	87
Тупая травма	22	31	53
Проникающая травма	33	24	57
ISS	19,65	23,62 (P = 0,11)	
Предсказанная выживаемость	0,94	0,90 (P = 0,19)	
Систолическое АД во время изучаемого периода	114	100 (P < 0,001)	
Дожившие до выписки	51	51	
Умершие	4	4	

ISS – индекс тяжести повреждения

Табл. 72-4 Различия в клинических данных между хирургическими пациентами с допустимой гипотензией во время плановых операций и во время лечения острой травмы*

Признак	Плановая операция	Острая травма
Внутрисосудистый объем	Эуволемия	Гиповолемия
Температура	Нормальная	Вероятна гипотермия
Капиллярное русло	Расширено	Сужено
Уровень общей анестезии	Глубокий	Обычно поверхностный
Предшествующий психический статус	Нормальный	Может быть нарушен
Сопутствующие повреждения	Нет	Могут быть значимыми
Коморбидные условия	Значимые и корригированные	Неизвестно

*Каждый из этих факторов представляет собой абсолютное или относительное противопоказание к использованию допустимой гипотензии у пациентов с травмой

Блок 72-5 Цели ранней реанимации *

Поддержание АД систол от 80 до 100 *мм рт. ст.*

Поддержание гематокрита от 25 до 30%

Поддержание протромбинового времени и частичного тромбопластинового времени в нормальных пределах

Поддержание количества тромбоцитов более 50000/*мкл*

Поддержание нормального уровня ионизированного кальция сыворотки

Поддержание температуры ядра более 35°C Поддержание нормальной пульсоплатизмограммы

Предотвращение увеличения сывороточного лактата

Предотвращение декомпенсации ацидоза

Достижение адекватной анестезии и аналгезии

*Назначение жидкости для ограничения гипоперфузии балансирует с увеличением артериального давления и последующим кровотечением

Уязвимые популяции больных

Клинические исследования допустимой гипотензии при проведении интенсивной терапии исключали применение данного метода в популяции, имеющей риск ишемических осложнений[87,91], включая пациентов с известной ишемической болезнью сердца, пожилых и пациентов с повреждениями головного или спинного мозга (см. Гл. 35, 63, 71). Препятствия перед созданием условий гипотензии у пациентов с ЧМТ наиболее обоснованы из-за несоответствия исходов пациентов, переживших гипотензию, с группой без таковой[92, 93]. Пожилые пациенты с травмой демонстрируют худшие исходы от схожих повреждений в сравнении с молодыми пациентами, вероятно, из-за сниженного физиологического резерва[94]. Клиническое ведение подобных пациентов фокусируется на профилактике ишемического стресса и быстрой коррекции гиповолемии. Однако при дальнейшем проведении исследования может оказаться, что допустимая гипотензия с целью быстрого контроля кровотечения одинаково эффективна у всех больных. В отношении данной проблемы клинических

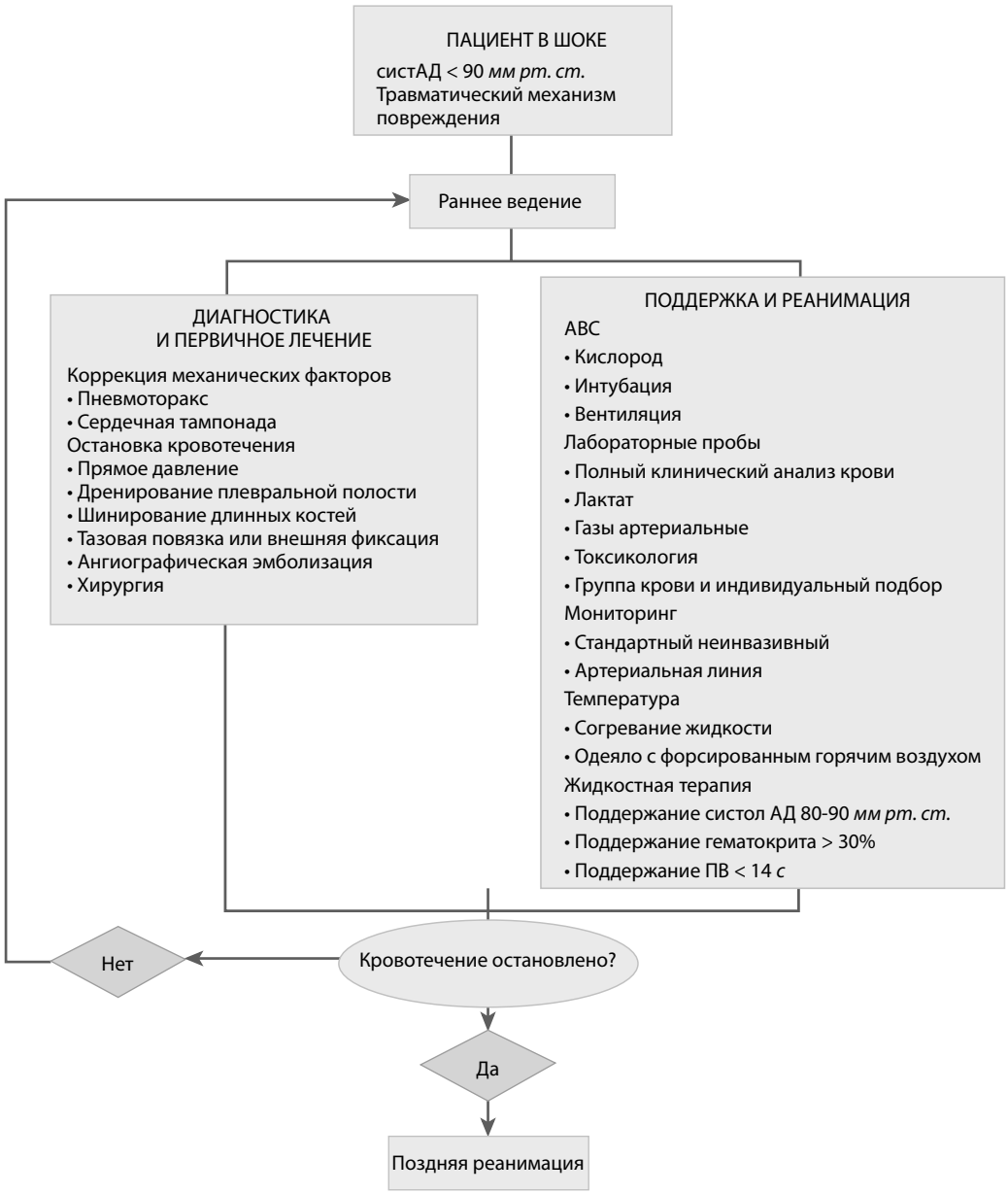


Рис. 72-8 Алгоритм ведения раннего геморрагического шока. ABC – дыхательные пути, дыхание, кровообращение. ПВ – протромбиновое время

исследований не проводилось, но лабораторные эксперименты не обнаружили преимуществ допустимой гипотензии у животных с сочетанием ЧМТ и геморрагического шока[95]. В силу отсутствия убедительных доказательств у человека следует избегать допустимой гипотензии у пациентов с ЧМТ или пожилых пациентов.

Инфузионные среды для реанимации

Изотонические кристаллоиды (изотонический раствор натрия хлорида, раствор Рингера лактата (РЛ), плазмалит А) – жидкости, назначаемые для первичной реанимации у любых пациентов с травмой (см. Гл. 88). У данных сред есть ряд преимуществ: жидкости недорогие, готовы к употреблению, неаллергенны, стерильны, эффективны для восстановления жидкости во всех секторах организма. Жидкости легко хранить и назначать, они хорошо смешиваются с внутривенными лекарственными препаратами, растворы могут быстро нагреваться до температуры тела. Недостатки кристаллоидов включают в себя отсутствие кислород-транспортной емкости, недостаток коагуляционного потенциала и лимитированный период нахождения в сосудистом русле. Недавние лабораторные исследования определяют кристаллоиды в качестве иммуносупрессантов и триггеров клеточного апоптоза[96]. В отличие от некроза, апоптоз регулируется и вовлекает модуляцию генов и комплексные пути сигнальной трансдукции. Становится ясным, что апоптоз является важнейшим элементом реперфузионного повреждения. На модели контролируемого кровотечения у крыс, животные, получавшие РЛ, демонстрировали немедленное повышение апоптоза в печени и тонком кишечнике после реанимации[97]. Ни цельная кровь, ни гипертонический раствор соли не увеличивали количество апоптотических клеток.

Гипертонические растворы солей с добавлением или без добавления полимеризованных декстранов (ГР или ГРД) широко изучались в реанимации при геморрагическом шоке[98]. Теоретически ГР будет вытягивать жидкость в сосудистое пространство из интерстиция и, таким образом, корригировать относительную гиповолемию, вызванную шоком и ишемией. Назначение небольшого ГР будет обеспечивать бóльшую вероятность восстановления внутрисосудистого объема в сравнении с эквивалентным объемом изотонического раствора. Это сделало ГР популярным для жидкостной реанимации в боевых условиях. ГРД лицензирован для догоспитального использования в ряде европейских стран и используется для реанимации в подразделениях военной медицины США. Многочисленные исследования лечения смертельного кровотечения у животных демонстрировали улучшение выживаемости после реанимации с ГРД в сравнении по отдельности или с физиологическим раствором, или с компонентами ГРД. Исследования эффективности ГРД у пострадавших были неубедительными[99], наиболее очевидные преимущества наблюдались в подгруппе пациентов с политравмой в сочетании с кровотечением и ЧМТ, где демонстрировалось улучшение неврологического статуса у тех пациентов, которым вводился ГРД в качестве реанимационной жидкости. Действительно, ГР часто используется как осмотический агент в терапии ЧМТ с повышенным внутричерепным давлением[100].

Коллоиды, включая растворы крахмала и альбумина, пропагандировались для быстрого возмещения плазматического объема. Наподобие кристаллоидов, коллоиды готовы к использованию, легко сохраняемы и назначаемы и относительно недороги. Так же как и гипертонические растворы, коллоиды будут повышать внутрисосудистый объем путем перемещения свободной воды в сосудистое пространство. Когда сосудистый доступ ограничен, коллоидная реанимация будет восстанавливать внутрисосудистый объем быстрее в сравнении с инфузией кристаллоидами с меньшим объемом вводимых растворов. Коллоиды не транспортируют кислород и не способствуют формированию сгустка, их эффекты дилюции будут сравнимы с аналогичными у кристаллоидов. Последние исследования продемонстрировали отсутствие достоверного отличия коллоидов от кристаллоидов в различных моделях реанимации[101,102].

Многие опасности агрессивного назначения внутрисосудистых жидкостей, приведенных выше, связаны с дилюцией объема циркулирующей крови. Выявление данного факта и улучшение безопасности донорской крови привело к увеличению частоты использования препаратов крови в ранней терапии геморрагического шока (см. Гл. 55). Риск системной ишемии снижается путем достижения адекватного гематокрита, вероятность дилюционной коагулопатии можно избежать путем раннего назначения плазмы. Состав жидкостей для реанимации важен так же, как и частота и время назначения инфузии. Четырехлетний ретроспективный обзор когорты пациентов с травмой в критическом состоянии, которые подвергались неотложному хирургическому вмешательству, в отношении краткосрочных исходов базировался на количестве единиц перелитой крови[103]. 141 пациент перенес массивную трансфузию крови (20 и более единиц эритроцитов) до и во время операции. Количество единиц крови не различалось между выжившими (30%) и умершими (70%). Одиннадцать показателей достоверно отличались: пережатие аорты для контроля артериального давления, использование инотропных препаратов, время артериального давления выше 90 *мм рт. ст.*, длительность нахождения в операционной, температура менее 34°C, темп диуреза, pH менее 7, соотношение pO_2/FiO_2 менее 150, $PaCO_2$ более 50 *мм рт. ст.*, калий более 6 *ммоль/л*, кальций менее 2 *ммоль/л*. Наличие трех первых параметров при использовании трансфузии более 30 единиц эритроцитов было необратимо фатальным. Общая кровопотеря и количество перелитой крови были менее критичными, чем тяжесть и длительность шока. Это важно в отношении концепции хирургии «damage control» которая уделяет особое внимание быстрой остановке продолжающегося кровотечения[104].

Эритроциты являются основой для лечения геморрагического шока. При среднем уровне гематокрита от 50 до 60% доза эритроцитов будет восстанавливать кислородную емкость крови и увеличивать внутрисосудистый объем так же, как и любой коллоидный раствор. Эритроциты групп крови А, В или АВ несут основные антигены несовместимости, которые могут инициировать летальную трансфузионную реакцию, если переливание будет проведено пациенту с несовместимой группой крови. Из-за того, что эритроциты также несут массу минорных антигенов, которые могут стать причиной реакций у чувствительных пациентов, желателен индивидуальный подбор при наличии лимита времени (обычно около часа от времени доставки образца в банк крови до передачи эритроцитов пациенту). Совместимая по типу кровь требует меньше времени для доставки из банка крови (обычно около 30 *мин*) и может быть

подходящей альтернативой в ряде ситуаций. Группа 0 крови – «универсальный донор» – может быть назначена пациентам с любой группой с незначительным риском тяжелых реакций[105]. Это предпочтительный подход у пациентов, которые поступают в приемное отделение с геморрагическим шоком. Если кровь группы 0 назначается резус-отрицательной женщине, которая выжила, показано профилактическое введение антирезус нулевых антител.

Риски введения эритроцитов включают трансфузионные реакции, передачу инфекции и гипотермию (см. Гл. 55 для более подробной информации). Например, эритроциты хранятся при температуре 4°*C* и быстро снизят температуру пациента, если не использовать согревающие устройства или не смешивать с теплыми изотоническими кристаллоидами во время введения.

Плазма требует определения групп крови без индивидуальной совместимости, задержка в доставке плазмы связана с потребностью в разморозке перед ее назначением. Госпитали, активно принимающие пациентов, обычно готовят запас размороженной плазмы (СРП), который, в отличие от свежезамороженной плазмы (СЗП), в случае необходимости может быстро использоваться; в маленьких госпиталях важным является запросить плазму как можно раньше, если будет вероятность потребности в ней. Активно работающие центры экспериментируют с хранением от 2 до 4 единиц предварительно размороженной плазмы типа АВ (универсальный донор), доступной постоянно в центре лечения травмы. Дозы сохраняют готовыми в таком состоянии в течение двух дней; при неиспользовании их в экстренных обстоятельствах плазма возвращается в банк крови. Влияние подобного подхода на улучшение исходов до сих пор не было изучено.

Трансфузия тромбоцитов обычно показана пациентам с клинической коагулопатией с документированно подтвержденным низким уровнем тромбоцитов в крови (менее 50 тысяч на *л*). Когда пациент находится в шоке и потеря крови становится значительной, тромбоциты должны быть введены эмпирически в определенной пропорции с эритроцитами и плазмой (1:1:1). Перелитые тромбоциты имеют очень короткий период полужизни и назначаются пациентам с активным коагулопатическим кровотечением. Тромбоциты не должны вводиться через фильтры, устройства для согревания или системы для быстрой инфузии, из-за того, что они будут связываться с внутренними поверхностями этих устройств, что снижает количество тромбоцитов, достигающих циркуляции.

Быстрая трансфузия донорских сред несет риск «цитратной интоксикации» реципиента. Цитрат трансфузионных сред связывает свободный кальций и, таким образом, ингибирует каскад свертывания. Последовательное назначение множества единиц донорской крови приводит к соответствующей большой дозе цитрата, который может подавлять возможность организма мобилизовать свободный кальций и обладает выраженным отрицательным инотропным эффектом на сердце. Нераспознанная гипокальциемия является причиной гипотензии у пациентов после массивной трансфузии, сохраняющейся вне зависимости от адекватного объема реанимации. Уровень ионизированного кальция должен измеряться регулярно, и по потребности должен назначаться кальций (внутривенно, отдельно от трансфузионных растворов) для достижения нормального значения сывороточного уровня кальция.

Оснащение для реанимации

Любой вид сосудистой жидкостной реанимации невозможен в отсутствии венозного доступа. Рекомендуется немедленная установка как минимум двух катетеров большого калибра (16 G и более) во время первичной оценки любого пациента с травмой[15]. Практические врачи не должны сомневаться в отношении установки центрального катетера большого калибра любому пациенту, если попытки катетеризации периферических вен были безуспешны. Потенциальные места для установки катетера включают внутреннюю яремную, подключичную и бедренную вены, каждый из доступов к которым имеет свои преимущества и потенциальные недостатки. Катетеризация внутренней яремной вены, знакомая большинству анестезиологов, будет требовать поворота шейного воротника и манипуляций с шеей пациента и не рекомендуется в острых ситуациях, пока не исчерпаны возможности катетеризации центральных вен из других точек. Бедренная вена легко и быстро доступна и является подходящим выбором у пациентов без видимой травмы таза или бедра, требующих немедленного назначения лекарств или жидкости. Требуется осторожность у пациентов с проникающей травмой живота, так как вводимые через бедренную вену жидкости могут способствовать кровотечению из поврежденной нижней полой или подвздошной вены; по возможности у подобных пациентов венозный доступ должен быть выше диафрагмы. Катетеризация бедренной вены несет высокий риск формирования тромбозов глубоких вен[106], что лимитирует использование этого доступа только острыми состояниями. Катетеры из бедренных вен должны быть удалены как можно раньше после стабилизации состояния больного. Подключичная вена – наиболее частый доступ для первичного и дальнейшего использования у пострадавших, так как подключичная область легко визуализируется и непосредственно повреждается редко. Данный подход несет высочайший риск развития пневмоторакса, несмотря на то, что многие пациенты имеют показания для дренирования плевральных полостей; если возможно, для установки подключичного катетера следует предпочесть сторону предполагаемого повреждения плевральной полости. Установка артериальной линии облегчает воспроизведения частых лабораторных анализов и предоставляет возможность точного мониторинга артериального давления; артериальная линия должна быть установлена как можно раньше, но не должна затруднять иные диагностические и терапевтические процедуры.

Анестезиолог должен обеспечить температурный баланс (см. Гл. 48) у любого пациента с травмой. Несмотря на то, что допустимая гипотермия была предложена в качестве методики ведения геморрагического шока[107] и ЧМТ[108], имеется недостаточно доказательств для поддержки подобного подхода. Гипотермия будет потенциировать дилюционную коагулопатию и системный ацидоз. Дрожь и вазоконстрикция в ответ на холод будут требовать дополнительных метаболических усилий с развитием ишемии миокарда. Также гипотермия серьезно увеличивает последующий риск сепсиса. Так как многие пациенты с травмой поступают в приемное отделение охлажденными, требуется ранее активное согревание. Все инфузируемые жидкости должны быть предварительно согреты или введены через согревающие устройства. Пациент должен быть обернут согревающими одеялами, и окружающая среда должна быть теплой, достаточной для комфорта пациента. Если гипотермия уже развивается,

Блок 72-6 Преимущества системы для инфузии жидкости при геморрагическом шоке

- Активный механический насос делает возможным темп инфузии до 1500 *мл/мин*
- Совместима с кристаллоидами, коллоидами, консервированными эритроцитами, отмытой аутокровью и плазмой (не с тромбоцитами)
- Резервуар позволяет смешивать продукты для подготовки перед возмещением кровопотери
- Возможно нагнетание одновременно через несколько венозных линий
- Система детекции и защита от воздушных эмболов
- Фиксация введенного объема жидкости
- Достаточно портативная для перевозки вместе с пациентом между отделениями

показано использование форсированного согревания пациента теплым воздухом для восстановления нормотермии. Хотя все эти мероприятия являются рутинными и очевидными в операционной, анестезиолог может сослужить полезную службу, убедившись, что все это доступно и выполнимо также в приемном отделении, сканерной компьютерной томографии и ангиографическом кабинете.

Коммерческие устройства для быстрой инфузии являются серьезным достижением в лечении травмы, особенно при наличии геморрагического шока. Эти аппараты обладают рядом преимуществ, когда предполагается необходимость введения больших объемов жидкости для реанимации (Блок 72-6). Ранние публикации об этих устройствах указывали на более высокую температуру пациентов и регресс ацидоза при первичном хирургическом вмешательстве[109]. Альтернативным мнением было то, что быстрые инфузии способны приводить к перегрузке жидкостью, неадекватному подъему артериального давления и повторному кровотечению[90]. Применение ранее описанных принципов может профилактировать подобные осложнения; исходный темп инфузии должен быть невысоким (от 200 до 500 *мл/ч*); с небольшими болюсами жидкости, подаваемыми в ответ на снижение артериального давления от 80 до 90 *мм рт. ст.* На практике болюсы жидкости вводятся, перемежаясь с анестетиками,

Блок 72-7 Цели поздней реанимации*

- Поддержка систолического АД не менее 100 *мм рт. ст.*
- Поддержка гематокрита
- Нормализация коагуляционного статуса
- Нормализация электролитного баланса
- Нормализация температурного баланса
- Восстановление нормального темпа диуреза
- Важное значение придается сердечному выбросу с использованием инвазивного или неинвазивного измерений
- Коррекция системного ацидоза
- Документированное снижение лактата до нормальных значений

*Введение жидкости должно быть продолжено вплоть до восстановления адекватной системной перфузии

с целью достижения нормальной глубины анестезии без повышения систолического артериального давления.

Поздняя реанимация

Блок 72-7 суммирует конечные точки поздней реанимации, а Рис. 72-9 представляет алгоритм ведения. Назначение жидкости – интегральный и обязательный компонент. Адекватность реанимации должна быть оценена не по наличию нормальных жизненных показателей, а по нормализации органной и тканевой перфузии. Роль анестезиолога-интенсивиста состоит в распознавании продолжающегося шока после кровотечения, интенсивной терапии пациента соответствующей инфузионной средой, соответствующим количеством и в соответствующее время.

Поздняя реанимация начинается после окончательного хирургического или ангиографического гемостаза. Цель практикующего врача в это время – восстановление нормальной органной перфузии всех органов во время поддержания витальных функций. Гипоперфузия, вызываемая геморрагическим шоком, приводит к предсказуемому каскаду биохимических явлений, которые будут причиной физиологических расстройств, персистирующих длительно после восстановления адекватного кровообращения. Степень гипоперфузии – тяжесть и длительность шока – сильно коррелируют с развитием мультиорганной дисфункции. К сожалению, традиционные показатели (артериальное давление, частота сердечных сокращений и темп диуреза) являются нечувствительными по отношению к адекватности реанимации. Скрытый синдром гипоперфузии характерен для пациентов с травмой после операции, особенно для молодых[110]. Этот синдром характеризуется нормальным артериальным давлением, достигаемым системной вазоконстрикцией; сниженным внутрисосудистым объемом и ишемией органов. Риск МОД

Табл. 72-5 Возможности оценки системной перфузии

Технология	Недостатки
Жизненные сигналы	Не определяют скрытую гипоперфузию
Темп диуреза	Может быть маскировано интоксикацией, диуретической терапией, циркадными вариациями или почечным повреждением
Системное КОС	Может быть маскировано состоянием респираторной системы
Клиренс лактата	Требуется время для получения лабораторных результатов
Сердечный выброс	Требуется установка катетера в ЛА или использование неинвазивных технологий
Смешанная венозная оксигенация	Трудно получить данные, но весьма точный маркер
Желудочная тонометрия	Требуется время для калибровки, часты артефакты
Тканевая оксигенация	Неотложная технология, обнадеживающая
Вариабельность ударного объема	Неотложная технология, требуется артериальная линия
Акустический кровоток	Исследовательская технология, не апробирована

будет высоким у больных с некорригированной гипоперфузией.

Поиск оптимальной конечной точки реанимации привел к различным гемодинамическим, кислотно-основным и региональным перфузионным мишеням. Табл. 72-5 суммирует возможности оценки адекватности реанимации, с описанием недостатков каждой технологии. Несмотря на то, что кровоток в тканях является детерминантой тканевой перфузии, важным является и уровень давления. Индекс ударной работы левого желудочка варьирует в зависимости от потока и давления. К тому же мощность выброса левого желудочка использовалась для количественного определения производительности левого желудочка. Эти индексы сравнивались с показателями потока и показателями транспорта кислорода в качестве маркеров перфузии и исхода у критических пациентов с травмой[111]. 111 пациентов мониторировались с использованием волюметрического катетера в легочной артерии во время первых 48 *ч* реанимации. Были исследованы клиренс лактат за 24 *ч* и выживание. Более высокая ударная работа и работа выброса левого желудочка у выживших была связана с лучшим соотношение функции желудочков и артерий и, следовательно, с более эффективной сердечной функцией.

Инвазивный контроль в настоящее время заменяется на неинвазивные технологии, что позволяет определять восстановление адекватного метаболизма, дыхания и транспорта кислорода в периферическом тканевом русле. Одной из таких технологий является мониторинг тканевой оксигенации (кожа, подкожная ткань, скелетные мышцы). Кровоток в скелетных мышцах снижается раньше в состоянии шока и восстанавливается позднее во время реанимации, что делает парциальное давление кислорода в мышцах чувствительным индикатором гипоперфузии[112,113]. Ранняя «целенаправленная» терапия септического шока[114] с акцентом на измерение смешан-

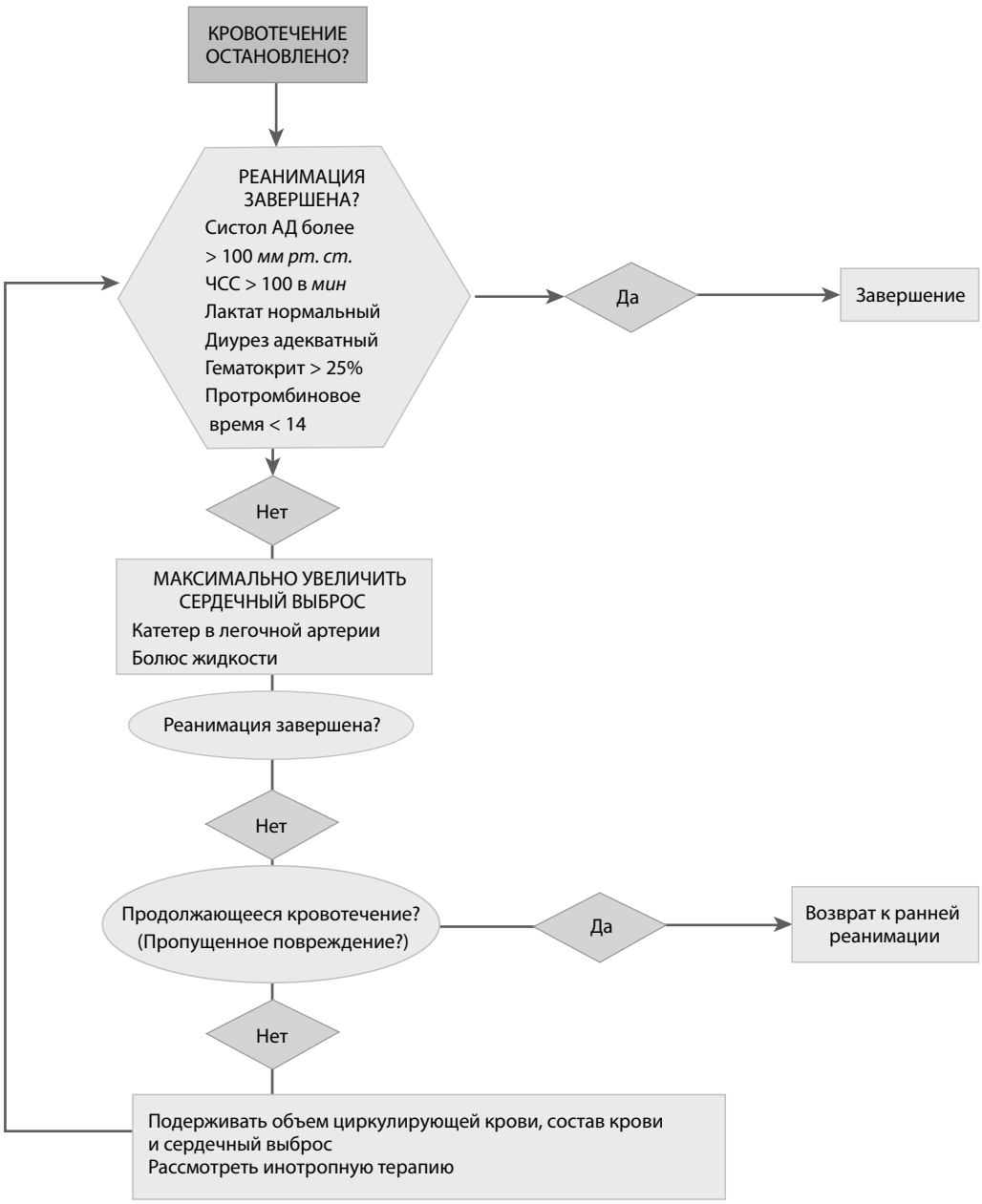


Рис. 72-9 Алгоритм ведения поздней стадии геморрагического шока. ЧСС – частота сердечных сокращения, сист АД – систолическое АД

ной венозной сатурации оказывает влияние на лечение пострадавших. Многие отделения реанимации сейчас используют продленное измерение венозной оксигенации для контроля эффективности терапии. Вариабельность ударного объема, изменение артериального давления, вызываемое респираторным циклом, предлагается в качестве иной менее инвазивной методики измерения волемического статуса. Увеличенная вариабельность артериального давления во время вентиляции с положительным давлением является надежным предиктором сниженного объема циркулирующей крови[115].

Тканевая гиперкапния предлагается в качестве универсального индикатора критически сниженной перфузии. Измерение желудочного pCO_2 методом желудочной тонометрии использовалось у пациентов с травмой в качестве индикатора восстановления спланхнического кровотока, а pH в дистальных отделах кишечника была надежным индикатором[116]. Наиболее проксимальная область желудочно-кишечного тракта – подъязычная слизистая – является наиболее удачным местом для измерения pCO_2 (сублингвальное pCO_2)[117]. Когда сублингвальное pCO_2 превышает порог 70 *мм рт. ст.* (нормальный показатель 45,2±0,7 *мм рт. ст.*), положительная предсказательность тяжести циркуляторного шока составляет 100%[118]. Неадекватная тканевая перфузия, определяемая этими специфическими методами или традиционными системными маркерами – сывороточным лактатом, дефицитом оснований и снижением pH – должна быть корригирована по достижении окончательного гемостаза. Время, в течение которого лактат возвращается к норме после шока, достоверно коррелирует с исходом; отсутствие нормализации в пределах суток ассоциируется с большим риском МОД и вероятной смертью[110,119].

Будущее развитие реанимации

Так как интенсивная терапия геморрагического шока имеет целью стабилизацию гемостаза, усовершенствования возможностей диагностики и лечения кровотечения могут улучшить исход после травмы. Прошедшее десятилетие демонстрировало развитие и широкое распространение фокусной ультразвуковой оценки при травме (FAST)[120] и компьютерной томографии с высоким разрешением для улучшения диагностики кровотечения, операций по принципам «damage control» и ангиографической эмболизации. Различные классы протромботических агентов стали все более популярными адъювантами для использования у пациентов с кровотечением: топические прокоагулянты и системные прокоагулянты.

Топические препараты используются для открытых раневых поверхностей (таких как осаднение печени) для индукции немедленного формирования сгустка. Средства длительного применения являются препаратами тромбина и фибрина. Эти «фибриновые» клеи не будут работать в присутствии свежего кровотечения, так как они быстро смываются с поверхности, однако их достоинством является эффективность при наличии медленного кровотечения с поверхностей и органов, которые трудны для ушивания или каутеризации (легкие или печень)[121]. Фибриновый клей состоит из рекомбинантного или высоко очищенного тромбина, не несет риска передачи вирусного заболевания, хотя имелись данные о формировании антител к бычьему тромбину, назначаемому локально. Системное воздействие у таких агентов также ограничено, что означает отсутствие отдаленного воздействия на свертывание за пределами места применения. Были разработаны системы с использованием тромбина и фибриногена, размещенных на коллагеновой основе и предназначенных для быстрой остановки кровотечения при повреждениях большой площади отдельных висцеральных органов или мышечно-скелетной системы., подобные системы использовались военными медиками в Ираке и Афганистане[122]. Также в распоряжении военных медиков есть ряд новейших топических гемостатиков, состоящих из маленьких гидрофильных частиц (зеолит или хитозан), которые быстро абсорбируют с поврежденной ткани, сильно концентрируя факторы свертывания и тромбоциты и увеличивая темп формирования сгустка[123]. На данный момент ни один из этих компонентов не разрешен для внутреннего применения, однако это является вероятным перспективным направлением.

Рекомбинантный активированный человеческий фактор свертывания VII (rFVIIa) лицензирован для лечения гемофилий с продолжающимся или ожидаемым кровотечением и известными антителами к седьмому фактору (см. Гл. 54 и 55). Наблюдение за быстрым гемостазом у этой популяции привело к парадоксальному использованию rFVIIa при других врожденных и приобретенных коагулопатиях, включая дилюционную коагулопатию при травматическом кровотечении. Фактор VIIa в фармакологических дозах работает, активируя формирование тромбина на поверхности тромбоцитов, которые в свою очередь активируются тканевым фактором, что ведет к быстрому формированию сгустка. Так как требуется тканевый фактор, свертывание лимитировано местом повреждения сосуда, а неожиданное свертывание в неповрежденных органах или сосудах, осознаваемое как известный риск, встречается не так часто[124]. Проспективные исследования фактора rFVIIa демонстрировали снижение потери крови у пациентов, подвергшихся плановой открытой хирургии простаты[125], и быстрой реверсии коагулопатии у пациентов, принимающих варфарин[126]. Ретроспективные отчеты отводили роль rFVIIa в лечении острого кровотечения вследствие травмы[127], вторичного желудочно-кишечного кровотечения при циррозе[128], кровотечения после сердечно-сосудистой хирургии[129] и пересадки печени[130], внутричерепного кровотечения как у новорожденных[131], так и у пожилых[132]. Одно небольшое плацебо контролируемое исследование rfVIIa у пациентов с травмой и кровотечением демонстрировало снижение кровопотери, снижение потребности в трансфузии и улучшение исхода[133]. На данный момент проводится большое международное исследование.

Дальнейшее развитие реанимации включает более специфические лечебные стратегии последствий шока и реперфузии (см. Гл. 91 и 92). Геморрагический шок, сопровождаемый реанимацией, может рассматриваться как ишемическое и реперфузионное повреждение всего организма. Профилактика органной ишемии или повреждения в будущем станет реальной путем назначения агентов, регулирующих клеточную функцию и гуморальные сигналы. Направления включают в себя коррекцию механизмов, связанных с шоком, таких как комплемент и активация гранулоцитов, эндотелиальная активация, лейкостаз и формирование отека с поражением органов[134]. Улучшение исхода возможно путем использования переносчиков кислорода (флюорокарбоны и модифицированные гемоглобины), антиоксидантов, поглотителей оксида азота и антиэндотоксиновых соединений. Еще

более впечатляющим является возможность учета персонифицированного индивидуального генома пациента с контролируемыми манипуляциями с широким кругом про- и противовоспалительных агентов, используемых для достижений оптимальной сывороточных концентраций во время восстановления после повреждения. Первой ступенью данного подхода является понимание того, что экспрессия генов может предсказывать исход после повреждения[135].

Травма центральной нервной системы (ЦНС)

На травму ЦНС приходится почти половина всех смертей от травмы при анализе смертности в популяции[136] или после поступления в травмоцентр (см. Гл. 63)[137]. Кроме того, каждый год более 90000 американцев становятся инвалидами после ЧМТ[138] и от 8000 до 10000 после травмы шейного отдела спинного мозга[139]. Как и при геморрагическом шоке, травма ЦНС состоит из первичного повреждения, при котором ткань повреждается механическим воздействием, и вторичного повреждения, при котором ведущую роль играет реакция организма на повреждение. Смягчение вторичного повреждения зависит от своевременной диагностики и ранней целенаправленной терапии. Хотя не существует иных путей минимизации первичного повреждения ЦНС, кроме стратегии профилактики, вторичное повреждение сопровождается бóльшим количеством смертей и инвалидностей, чем первичная травма. Первичное ведение таких пациентов может достоверно влиять на исход. Внимание к подходу ABCDE имеет первостепенное значение в первичной реанимации, и анестезиолог при травме должен быть теснейшим образом вовлечен в этот процесс. Интенсивное лечение пациентов с ЧМТ описывается в другом разделе данной книги (см. Гл. 94). В данной части описывается короткая дискуссия раннего ведения данных пациентов.

Травму вызывают поперечные силы, которые приводят к первичному повреждению тел нейронов и аксонов и сосудистой сети. Патофизиология вторичного повреждения включает в себя метаболическую недостаточность, оксидативный стресс и каскад биохимических и молекулярных явлений, приводящих к одновременной отсроченной гибели клеток через некроз и апоптоз[140]. Вторичное повреждение нередко усугубляется тканевой гипоксией/ишемией и воспалительным ответом, и на результаты исхода ЧМТ влияет множество взаимодействующих факторов. Индивидуальные лекарства, такие как поглотители свободных радикалов, противовоспалительные агенты и блокаторы ионных каналов, были эффективны у животных, но не повлияли или имели неутешительные результаты в испытаниях на человеке.

У пациентов с легкой ЧМТ (от 13 до 15 баллов по шкале ком Глазго), достигающих стабильного показателя по ШКГ в течение 24 *ч* после повреждения, вероятность ухудшения в дальнейшем низка, хотя у них есть опасность развития ряда «посттравматических» явлений, включая головную боль, потерю памяти, эмоциональную лабильность и расстройства сна[141]. ЧМТ средней степени тяжести (от 9 до 12 по шкале ком Глазго) может сопровождаться формированием внутричерепного объема, требующего хирургического удаления, следовательно, у таких пациентов будет показана ранняя КТ. При лечении пациентов с ЧМТ средней степени тяжести могут потребоваться ранняя интубация, механическая вентиляция и тщательное обследование в силу агрессивного и возбужденного поведения и потенциально катастрофических последствий респираторной депрессии или легочной аспирации, возникающих во время диагностического поиска. Экстубация трахеи может быть предпринята, если пациент гемодинамически стабилен и отвечает на вопросы. Лечение вторичного повреждения достигается ранней коррекцией и последующей профилактикой гипоксии, немедленной инфузией и коррекцией сопутствующих повреждений. Время проведения операций за пределами черепа при наличии показаний у подобных пациентов весьма дискутабельно, так как раннее хирургическое вмешательство ассоциируется с увеличением эпизодов гипоксии и гипотензии[142]. Несмотря на это, ряд исследований демонстрировали снижение неврологических последствий после ранних операций[143,144], другие же показали увеличение частоты легочных и септических осложнений при задержке ортопедических операций и операций на мягких тканях[145,146]. Последние обзоры касательно времени оперативного вмешательства не приводят достаточных доказательств повышения риска ранних операций, хотя окончательные проспективные исследования еще не опубликованы.

Неврологический мониторинг пациента с ЧМТ средней степени тяжести состоит из серии манипуляций по оценке сознания и моторной и сенсорной функций. Ухудшение показателей по ШКГ является показанием для немедленной компьютерной томографии с целью выяснения показаний для краниотомии или инвазивного мониторинга внутричерепного давления. Если частый неврологический мониторинг невозможен в силу длительности общей анестезии (более 2 *ч*) и потребности в агрессивной аналгезии или профилактике делирия, будет показан инвазивный мониторинг ВЧД[93]. Хотя летальность при ЧМТ средней степени тяжести низкая, большинство пациентов будут длительно болеть.

Тяжелая ЧМТ устанавливается на основании уровня ШКГ в 8 баллов и менее на момент поступления и ассоциируется с достоверным увеличением риска летальности. Раннее и быстрое восстановление системного гомеостаза и терапия, нацеленная на перфузию головного мозга, могут обеспечивать оптимальные исходы в этой сложной популяции. Руководства по всем аспектам ведения пациентов с тяжелой ЧМТ в третьей редакции опубликованы Американской ассоциацией нейрохирургов. Клиническое направление относительно нашей темы приводится на Рис. 72-10.

Одиночный эпизод гипоксемии (PaO_2 менее 60 *мм рт. ст.*), встречающийся у пациента с тяжелой ЧМТ, ассоциируется с удвоением летальности[147]. Данные по догоспитальной интубации противоречивы. В прошлом было выяснено, что догоспитальная интубация, с целью восстановления проходимости дыхательных путей и адекватной доставки кислорода к мозгу, оптимальна для больных. Однако нет проспективных данных, оценивающих влияние догоспитальной интубации на взрослых пациентов с травмой. Два ретроспективных исследования показали худшие неврологические исходы[148,149]. Экспертная комиссия, изучившая данный вопрос, заключила, что (1) существующие литературные данные, касающиеся парамедицинских интубаций (методика быстрой последовательной интубации), являются неубедительными, явные различия в исходах могут быть объяснены использованием различных методологий и различием сравнива-

емых групп; (2) использование только одной шкалы ком Глазго для идентификации пациентов с ЧМТ, требующих интубации, ограничено, потребуются дополнительные исследования для уточнения скринирующих критериев; (3) субоптимальная техника интубации, равно как и последующая гипервентиляция, может рассматриваться как причина повышения летальности; (4) требуются начальный и дальнейший тренинг, равно как и опыт интубации, для улучшения процедуры интубации; и (5) успех программы интубации парамедиками зависит от различных характеристик неотложной медицинской службы и системы оказания помощи при травме. Пациент должен быть транспортирован как можно быстрее в учреждение, способное оказывать помощь при тяжелой ЧМТ или в ближайшее учреждение, способное интубировать пациента и проводить интенсивную терапию. Обязательным условием является адекватность системной оксигенации.

Пациент с изолированными повреждениями головы может вестись с использованием традиционных вентиляторных стратегий, однако пациенты с травмой груди, аспирацией или интенсивной инфузионной терапией после шока имеют высокий риск развития острого повреж-

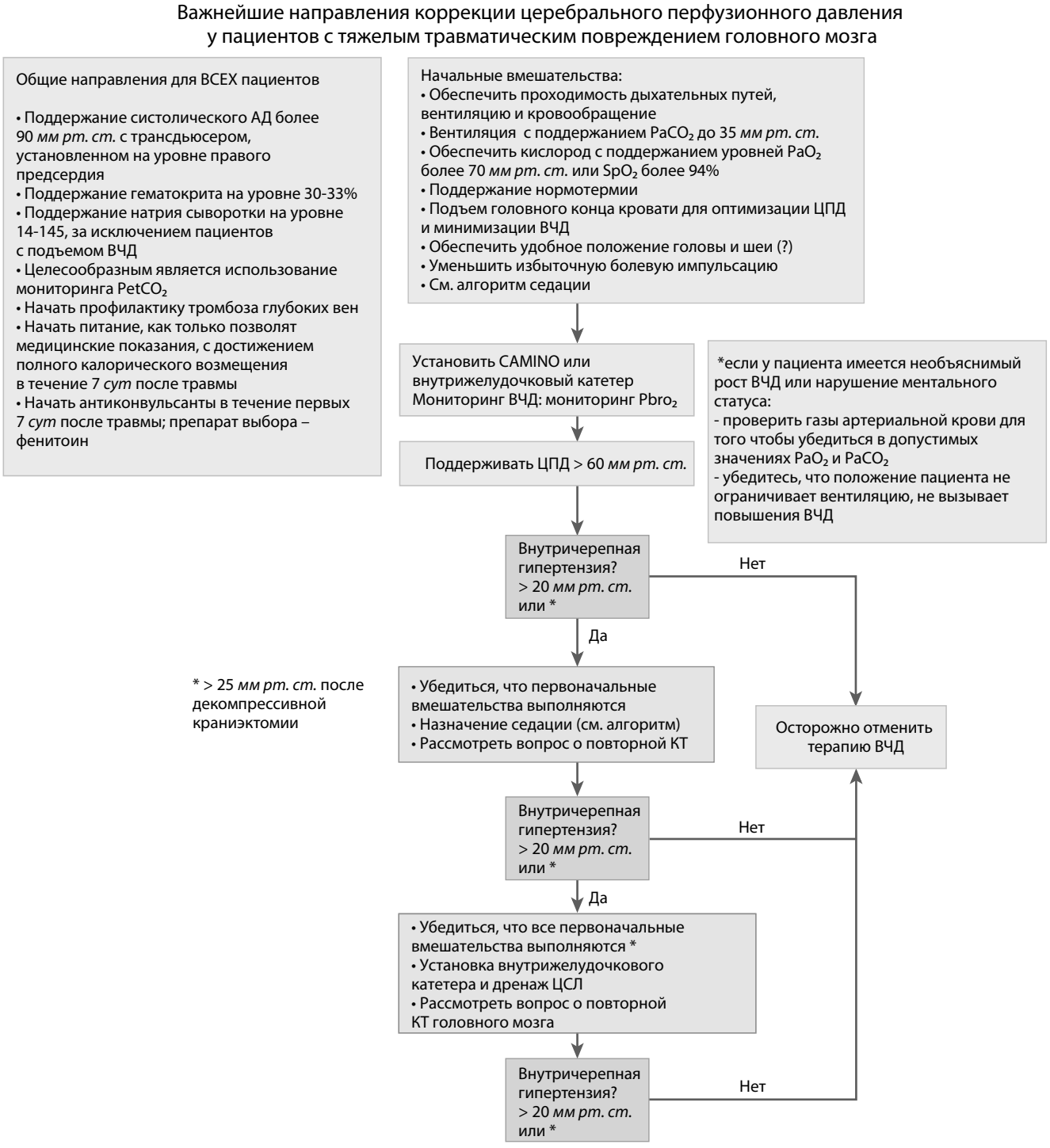


Рис. 72-10 Клинический подход к ведению ЧМТ (тяжелого повреждения головного мозга). Цель терапии – достижение церебрального перфузионного давления выше 60 *мм рт. ст.* путем поддержки кровообращения контроля внутричерепного давления. Более агрессивная интенсивная терапия добавляется до тех пор, пока не будет достигнута цель. ЦСЛ – цереброспинальная жидкость, КТ – компьютерная томография, АД – артериальное давление, ВЧД – внутричерепное давление, ЦПД – церебральное перфузионное давление

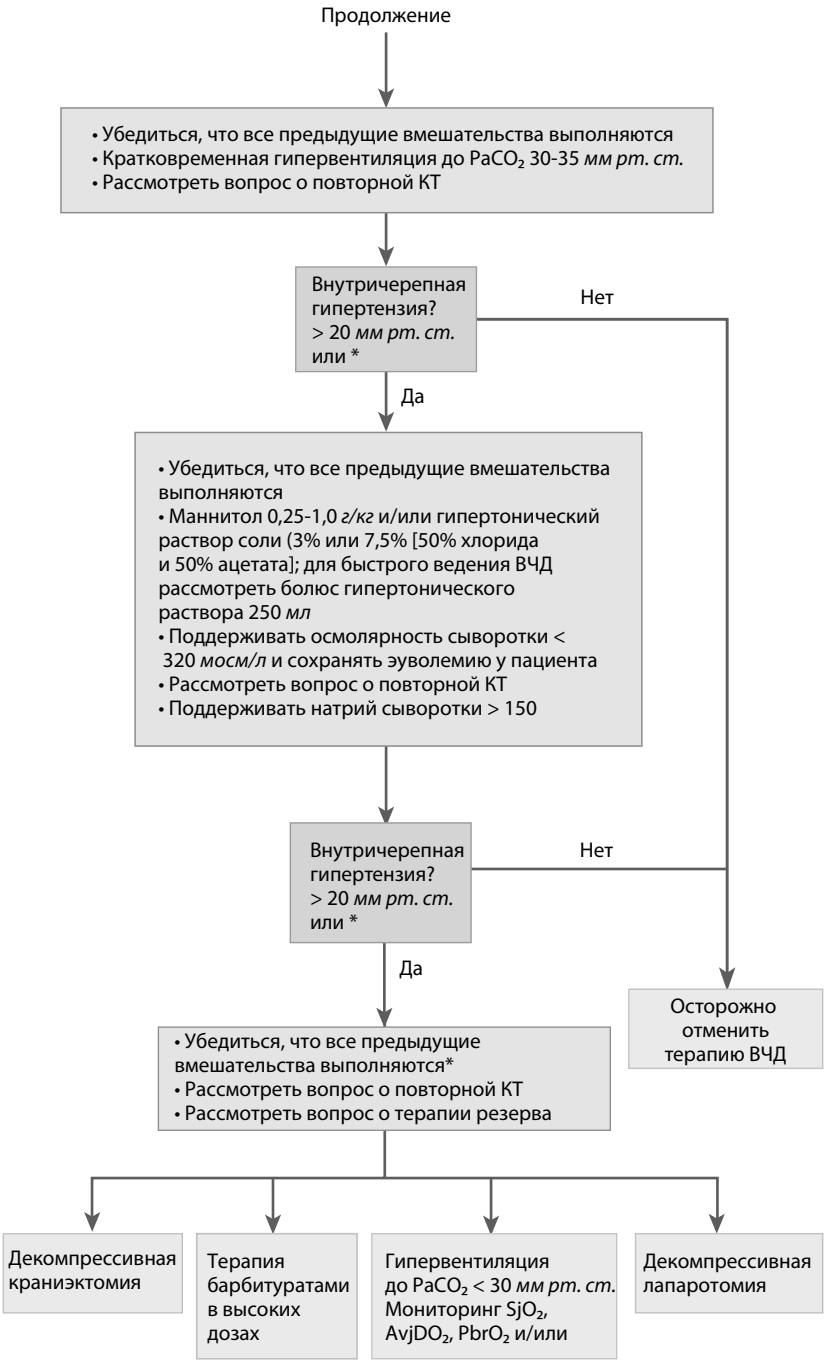


Рис. 72-10 продолжение

дения легких. Классические принципы по применению нулевого или низкого уровня положительного давления в конце выдоха (PEEP) с целью предотвращения повышенного ВЧД неэффективны из-за неадекватной коррекции гипоксемии. При адекватной жидкостной реанимации PEEP не увеличивает ВЧД или сниженное церебральное перфузионное давление (ЦПД)[150]. На самом деле PEEP может снижать ВЧД в результате улучшения церебральной оксигенации[151]. Гипервентиляция (с уровнем $PaCO_2$ 25 *мм рт. ст.*), бывшая в течение длительного времени основой для ведения пациентов с ЧМТ, более не рекомендуется. Современные руководства подразумевают диапазон $PaCO_2$ между 30 и 35 *мм рт. ст.*, с гипервентиляцией до 30 *мм рт. ст.* только для эпизодов с повышением ВЧД, которые не могут корригироваться седативными, осмотическими препаратами или барбитуровой комой[92]. Гипервентиляция в течение первых 24 *ч* вызывает особую озабоченность в силу критического снижения перфузии. Однако эти рекомендации должны выполняться с учетом контекста и должны быть модифицированы в условиях постоянно меняющихся клинических обстоятельств, таких как нарастание объема очага поражения головного мозга и признаков неизбежного вклинения[152].

Наиболее сложны из всех пациентов те, у которых сочетаются тяжелая ЧМТ и сопутствующий геморрагический шок. Один эпизод гипотензии, определяемый как систолическое артериальное давление менее 90 *мм рт. ст.*, ассоциируются с увеличением заболеваемости и удвоением летальности при тяжелой ЧМТ[147]. Гипотензия совместно с гипоксией ассоциируются с трехкратным уве-

личением летальности. Следует избегать систолического артериального давления менее 90 *мм рт. ст.*, с достижением целевого уровня среднего АД более 70 *мм рт. ст.*, пока не начат мониторинг ВЧД и уровень ЦПД не может быть достигнут. В отличие от прошлой практики современные рекомендации состоят в достижении у пациента с тяжелой ЧМТ эуволемического статуса. Поэтому объемная реанимация остается основой терапии, сопровождаемая по потребности вазоактивной терапией. Идеальный раствор все еще не установлен, но растущие доказательства предлагают считать оптимальным, гипертонические растворы солей. Коррекция анемии после потери крови является первым приоритетом для достижения гематокрита более 30%. После начального ведения пациента с тяжелой ЧМТ по протоколу ABCDE начинается поэтапная терапия с достижением церебрального перфузионного давления в рекомендуемом диапазоне от 50 до 70 *мм рт. ст.*, как это обсуждается в Гл. 63.

Декомпрессионная краниотомия является хирургической операцией, используемой в наши дни не только для контроля значительного увеличения ВЧД и профилактики грыжеобразования после инсульта, но и в ведении ЧМТ[153]. Декомпрессивная краниотомия показана при отдельных анатомических особенностях ЧМТ, при которых оптимальный уровень ВЧД не может быть достигнут, несмотря на энергичное применение ранее описанных методов терапии, включая барбитуровую кому. Последние доказательства свидетельствуют о том, что уменьшение ВЧД за счет удаления части черепа и использование дуральных заплат может снизить заболеваемость и смертность у ранее бесперспективных пациентов[154]. Декомпрессивная лапаротомия также может быть показана у пациентов с тяжелой ЧМТ, если сопутствующие повреждения или энергичная инфузия увеличили внутрибрюшное давление более 20 *мм рт. ст.* Увеличенное внутрибрюшное давление ухудшает механику легких, что требует большего уровня среднего давления в дыхательных путях для повышения артериальной сатурации. Увеличение давления на вдохе будет повышать внутригрудное давление и ухудшать венозный дренаж из черепа, и, следовательно, уменьшать ЦПД. Использование декомпрессивной цекостомии в качестве терапии для уменьшения ВЧД описывалась ранее[155]. В последнее время была предложена новая концепция «множественного компартмент-синдрома» у пациентов с тяжелой ЧМТ[156]. Жидкостная терапия или острое повреждение легких (или оба этих состояния) могут повышать внутрибрюшное и внутригрудное давление, тем самым увеличивая ВЧД. Дальнейшее назначение жидкости для поддержки церебральной перфузии или усиление вентиляторной поддержки для лечения острого повреждения легких усугубляет эту проблему. Все это создает порочный цикл формирования множественного компартмент-синдрома и необходимости декомпрессии брюшной полости, даже при отсутствии абдоминальной травмы. Изолированная ЧМТ становится мультисистемным заболеванием.

Подобно гипервентиляционной терапии, имело место изменение отношения к гипотермии при лечении тяжелой ЧМТ. Ранние исследования демонстрировали, что умеренная системная гипотермия уменьшает частоту отека головного мозга и летальность после кортикального повреждения у лабораторных животных[157,158]. Анализ небольших по объему клинических наблюдений также предположил улучшение исходов у пациентов с ЧМТ, если гипотермия была применена в пределах 24-48 *ч*[159,160]. Однако недавно опубликованные рандомизированные многоцентровые исследования эффективности гипотермии в сравнении с нормотермией продемонстрировали отсутствие влияния на исход в популяции больных с тяжелой ЧМТ[161]. Следует отметить, что пациенты, которые поступали в состоянии гипотермии и потом были рандомизированы в группу с нормотермией, имели худший исход в сравнении с теми, кто оставался гипотермичным. Таким образом, согласно рекомендациям, пациенты с тяжелой ЧМТ, которые были гипотермичными при поступлении, не должны подвергаться активному согреванию.

Коррекция внутричерепного давления в операционной

Хотя большинство вмешательств для ведения больных с тяжелой ЧМТ будет происходить в ОРИТ, часто показаны внутричерепная или внечерепная операции. Все описанные предыдущие методы терапии должны продолжаться в течение периоперационного периода, включая позиционную терапию (если возможно), агрессивный гемодинамический мониторинг и реанимацию, назначение осмотических агентов (с вниманием к поддержанию эуволемии) и глубокий уровень аналгезии и седации. Соответствующий выбор анестетиков включает в себя наркотики и низкие концентрации летучих анестетиков.

Повреждение спинного мозга

ПСМ после травмы переносит примерно 100000 американцев каждый год[139]. На тупую травму приходится большинство случаев ПСМ: 40% – после столкновения автомобилей, 20% – после падений, остальное приходится на проникающую травму (14%)[162]. Необратимый неврологический дефицит происходит примерно у 3500 пациентов в год, частичный – у 4500[163]. Стоимость лечения ПСМ колеблется: 5,6 *млн* долларов в качестве прямых и непрямых расходов правительства каждый год на медицинскую помощь, реабилитацию и потерю заработной платы[164]. ПСМ происходит в 1,5-3% случаев всей общей травмы.

Большинство спинальных повреждений определяются на уровне нижнего отдела спинного мозга или верхнего поясничного отдела. Тупая травма спинного мозга наблюдается наиболее часто в наиболее подвижных отделах спинного мозга, особенно на уровне между подвижными и неподвижными сегментами. ПСМ на среднегрудном уровне реже встречается из-за стабилизации ротации за счет грудной клетки и межреберной мускулатуры.

ПСМ обычно сопровождается рентгенологически определяемым повреждением костей позвоночника и сопутствующим нарушением мышц, связок и мягких тканей, поддерживающих их. Однако клинически значимое повреждение шейного отдела спинного мозга может происходить и в отсутствии видимой скелетной травмы. Данная особенность, известная как SCIWORA*, наиболее характерна для детей и является предположительно результатом временного переразгибания или поворота шеи, недостаточного для нарушения скелета[165].

Первичное повреждение спинного мозга, полученное в момент травмы, может усилиться рядом вторичных факторов (Рис. 72-11). ПСМ включает в себя дефицит чувствительности, моторный дефицит или все перечисленное

* SCIWORA – *англ. сокр.* Spinal cord injury without radiographic abnormality, повреждение спинного мозга без рентгенологических изменений *(Прим. ред. пер.)*

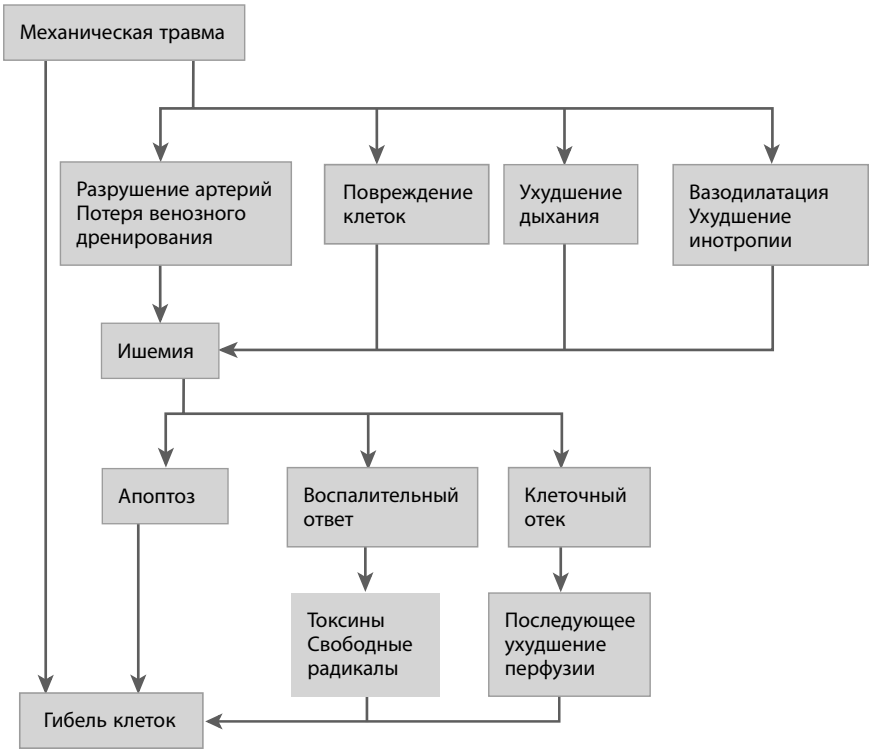


Рис. 72-11 Механизмы повреждения спинного мозга. Механическая травма спинного мозга усиливается системной гипоперфузией или гипоксией. *(Репринт с разрешения из Dutton RP: Spinal cord injury. Int Anesthesiol Clin 40:109, 2002.)*

вместе. Неполный дефицит может быть хуже с одной стороны в сравнении с другой и может быстро улучшаться в течение первых минут после травмы. Осложненный дефицит – представленный полным нарушением спинного мозга на одном уровне – гораздо более опасен, обычно с незначительным улучшением в течение длительного времени. Повреждения шейного отдела спинного мозга, вызывающие тетраплегию, сопровождаются значимой гипотензией из-за вазодилатации и потери сократительной способности сердца (нейрогенный шок). Функционирование нижнего отдела спинного мозга постепенно восстанавливается вместе с восстановлением нормального сосудистого тонуса. Диагностика нестабильности шейного отдела позвоночника может быть трудной. Восточная ассоциация хирургии травмы опубликовала руководство, содержащее требования к пациентам, нуждающимся в рентгенографии шейного отдела позвоночника, с объяснением возможного недостатка доказательств повреждений связок у пациента без сознания[166].

Проведение методики ABC (дыхательные пути, дыхание и кровообращение) часто дополняется болюсом глюкокортикостероидов у пациентов с открытой ПСМ и полным или частичным неврологическим дефицитом. Болюсная доза 30 *мг/кг* метилпреднизолона, сопровождающаяся поддерживающей инфузией 5,4 *мг/кг/ч* назначается, если с момента повреждения прошло не более 8 *ч*. Инфузия продолжается 24 *ч*, если начинается в пределах 3 *ч* от момента повреждения и 48 *ч* – если начинается от 3 до 8 *ч* с момента повреждения. Высокодозная терапия глюкокортикоидами привела к небольшому, но достоверному улучшению неврологического статуса после ПСМ в двух многоцентровых исследованиях: Национальное исследование острого повреждения спинного мозга (NASCIS) II и III[167,168]. Метилпреднизолон демонстрировал улучшение кровообращения спинного мозга, снижение потока внутриклеточного кальция, смягчение формирования свободных радикалов в ишемизированной ткани спинного мозга. Результаты NASCIS были поставлены под сомнение по ряду причин[169-171]. Положительные преимущества, полученные при назначении высоких доз метилпреднизолона, были вызваны эффективностью у некоторых популяций, но не достигнуты у большинства больных. Изменение уровня повреждения спинного мозга после назначения стероидов не привело к улучшению выживаемости или качества жизни, и результаты не были воспроизведены в других исследованиях острой ПСМ.

Пациенты с костными повреждениями спинного мозга будут требовать оперативного вмешательства, основанного на их неврологических симптомах и на анатомической стабильности повреждения. Магнитно-резонансная томография показана для оценки повреждения связок и мягких тканей у каждого пациента с переломами позвоночника или неврологическим дефицитом. Операция наиболее часто показана при повреждениях шеи, в то время как поддерживающее крепление или корсет могут быть использованы при грудных и поясничных переломах. Ранняя интубация требуется почти повсеместно у пациентов с переломами шейного отдела и тетраплегией. Вентиляторная поддержка абсолютно показана у пациентов с дефицитом от уровня C4 позвонка, из-за потери функции диафрагмы. Пациенты с уровнем повреждения от C6 до C7 также могут нуждаться в поддержке из-за потери иннервации стенки груди, парадоксального дыхания и невозможности очищать секрет. Рекомендуется и часто выполняется ранняя интубация с использованием фибробронхоскопии в сознании или системы GlideScope до того, как гипоксия превратит пациента в возбужденного и неконтактного[172,173]. Возможны спонтанная вентиляция и экстубация после хирургической стабилизации и разрешения нейрогенного шока, хотя пневмония является частым и рецидивирующим осложнением, требующим трахеостомии для облегчения туалета трахеобронхиального дерева.

Интраоперационное ведения ПСМ

Пациент, оперируемый по поводу хирургической фиксации позвоночника, представляет собой ряд проблем перед анестезиологом. Первая и важнейшая – потребность в интубации трахеи у пациента с известным повреждением шейного отдела позвоночника. Прямая ларингоскопия со стабилизацией в линию целесообразна в неотложных

случаях у пациентов без сознания, агрессивного больного или у пациента с гипоксемией, при неясном состоянии позвоночника[174]. В операционной пациент в ясном сознании и готовый к сотрудничеству может быть интубирован с использованием множества разных методов, характеризующихся минимальным смещением шейного отдела позвоночника . Наиболее частой в современной клинической практике является техника фиброоптической интубации в сознании. Хотя назальный способ интубации ассоциируется с более легким процессом интубации, он может приводить к повышенному риску синуситов в ОРИТ, если пациент не экстубируется в конце процедуры. Оральная интубация более сложна технически, но предпочтительнее для продленной ИВЛ. Приемлемы назальная интубация «вслепую», использование стилета с подсветкой и использование любого и, вариантов инструментальных систем для непрямой ларингоскопии. Врачу рекомендуется использовать оборудование и методы, с которыми он лучше знаком. Современная концепция состоит в успешном обеспечении трахеальной интубации при минимальной подвижности шейного отдела позвоночника и сохранении вероятности оценки неврологической функции после позиционирования.

Ортопедическая травма и травма мягких тканей

Повреждение мышц и скелета – наиболее частое показание для оперативного лечения в большинстве центров травмы (см. Гл. 70). Поскольку многие процедуры могут быть выполнены должным образом в условиях регионарной анестезии, необходимо знакомство с этими методами. Продолжительность многих процедур, в основном у пациентов с множественными травмами конечностей, требует внимания к положению тела, достижению нормотермии, балансу жидкости и сохранению периферического кровообращения.

За последние 15 лет акцент в ведении травмы у пациентов со множественными повреждениями включил раннюю стабилизацию переломов длинных трубчатых костей, позвоночника, таза и вертлужных впадин. Невозможность реализовать данные принципы ведет к увеличению заболеваемости, легочным осложнениям и длительности госпитализации[175,176]. В одном исследовании только 2% пациентов с переломами бедренной кости, стабилизированных в первые 24 *ч* с момента повреждения, имели легочные осложнения, в сравнении с 38% пациентов, у которых стабилизация переломов задерживалась на срок более 48 *ч*[176].

Специфические условия

Вывих бедра – распространенное повреждение после высокоэнергетической травмы, часто сопровождается переломом вертлужной впадины. Тогда как собственно перелом может быть безопасно репонирован в отсроченном порядке, вывих требует неотложной медицинской помощи, которая должна быть выполнена незамедлительно, если необходим хороший функциональный результат. Неэффективная диагностика и вправление вывиха головки сустава является причиной ишемического некроза головки бедра. Восстановление требует обычно очень глубокого уровня седации и может быть облегчено миоплегией. По этой причине к выполнению данной процедуры привлекаются анестезиологи[177]. Несмотря на то, что можно вправить вывих у пациента на спонтанном дыхании на фентаниле, мидазоламе, кетамине, пропофоле или комбинации из двух и более агентов, у пациента с острой травмой существует высокий риск аспирации. Любой пациент, который будет подвергнут операции в ближайшем будущем (как в отношении открытого перелома длинных костей или эксплоративной лапаротомии), должен быть интубирован на время операции. Необходимо обеспечить соответствующий уровень седации и аналгезии во время транспортировки в операционную. Другие пациенты, которые могут потребовать интубации даже при неосложненной операции, включают в себя находящихся в состоянии опьянения или отказывающихся от сотрудничества, гемодинамически нестабильных или страдающих от легочной дисфункции.

В отличие от переломов вертлужной впадины, перелом тазового кольца требует немедленной диагностики и реакции всей команды врачей. Кровотечение, особенно наружное, является характерным после перелома тазового кольца и ведет к ранней смерти после автодорожных происшествий. Кровотечение происходит из множественных повреждений венозного русла из области заднего полукольца таза; если таз как целое нестабилен, отсутствует анатомический барьер для отграничения распространения гематомы. Хирургическое интраоперационное исследование через брюшину, как правило, неэффективно, так как кровоточащие сосуды трудно доступны для осмотра[178]. Терапия состоит из поддерживающей объемной реанимации, внешней фиксации нестабильного таза и ангиографии. Интубация обычно проводится в неотложном состоянии у пациента с шоком, и анестезиолог может оставаться с пациентом во время первых часов терапии для проведения седации, аналгезии, транспортировки и жидкостной реанимации. В отсутствии ортопеда временная стабилизация и тампонада некоторых переломов таза может быть выполнена с использованием специально созданных фиксаторов, тазовой части военных противошоковых брюк или плотно связанной узлом вокруг таза простыни[179].

Открытые переломы должны быть подвергнуты пульс-лаважу и хирургически обработаны максимально быстро после повреждения для снижения риска инфекционных осложнений. Если продолжающаяся реанимация или нестабильность пациента с тяжелой ЧМТ исключают раннюю операцию, данная процедура должна быть выполнена непосредственно в палате реанимации.

Достоинства и недостатки региональной и общей анестезии суммированы в Блоках 72-8 и 72-9. Для многих ортопедических случаев травмы комбинированный подход обеспечит оптимальное решение путем использования гемодинамических и аналгетических преимуществ региональной анестезии и гибкости и возможности анксиолизиса, присущего общей анестезии.

Другой распространенной проблемой в лечении ортопедических пациентов является сопутствующее использование региональной анестезии/аналгезии и профилактики венозных тромбоэмболий, как это обсуждалось в Гл. 70.

Интраоперационная чреспищеводная эхо-кардиография показывает, что большинство пациентов, у которых имели место манипуляции при переломах длинных трубчатых костей, подвергаются жировым микроэмболиям[180]. У большинства пациентов не отмечаются видимые при-

Блок 72-8 Достоинства и недостатки регионарной анестезии у пациентов с травмой

Достоинства

Позволяет проводить оценку психического состояния

Увеличивает сосудистый кровоток

Избегание манипуляций на дыхательных путях

Улучшает послеоперационный психический статус

Снижает объем кровопотери

Снижает частоту глубоких венозных тромбозов

Улучшает послеоперационную аналгезию

Лучшая санация легких

Ранняя мобилизация

Недостатки

Трудности в оценке функции периферических нервов

Редкие отказы пациентов

Необходимость седации

Нестабильность гемодинамики при проведении анестезии

Большее время для достижения анестезии

Не подходит для некоторых участков тела

Может быть окончено действие до завершения операции

Блок 72-10 Факторы риска развития компартмент синдрома

Ортопедические

Переломы и оперативное лечение

Сосудистые

Реперфузионное повреждение

Кровотечение с образованием гематомы

Ишемия с артериальными и венозными травмами

Мягкие ткани

Краш-синдром

Ожоги

Продолжительная компрессия в состоянии иммобилизации

Ятрогения

Гипсовые и циркулярные повязки

Использование противошоковых пневматических костюмов

Внутрикостные инфузии у новорожденных/детей

Пульсирующий лаваж с кровоизлияниями

Кровоизлияния из мест пункций артерии или вены

Смешанные

Укус ядовитой змеи

Мышечное напряжение

знаки этого явления, но у отдельных пациентов будет формироваться воспалительный ответ. После переломов длинных трубчатых костей у большинства пациентов развивается острая легочная дисфункция, варьируя от минимальных лабораторных аномалий до полномасштабного синдрома жировой эмболии (СЖЭ). Недостаток универсальных диагностических критериев в сочетании с признаками сопутствующих дисфункций легких, сердца и сосудов приводит к описанию разнообразных случаев подобных осложнений. Большинство исследований говорит о том, что клинический значимый СЖЭ имеет место от 3% до 10% пациентов, хотя наличие множественных переломов длинных костей ассоциируется с большей частотой. Пациенты с сопутствующим повреждением легких имеют больший риск СЖЭ. Симптомы включают в себя гипоксию, тахикардию, изменение ментального статуса, точечные петехиальные высыпания на верхней половине туловища, включая подмышечные впадины, плечи и предплечья, грудь, шею и конъюнктивы. СЖЭ следует рассматривать всякий раз, когда снижается альвеоло-артериальный градиент по кислороду в сочетании со снижением легочного комплайнса и ухудшением со стороны ЦНС. В условиях общей анестезии изменения ЦНС будут не столь явными, но могут проявляться в виде трудностей при пробуждении после операции. Если доступен мониторинг центральной гемодинамики, давление в легочной артерии повышается, часто сопровождаясь снижением сердечного индекса. Диагностика в операционной во многом базируется на клинических находках после исключения иных причин гипоксии. Жировые глобулы в моче диагностически незначимы, однако легочные инфильтраты, выявляемые на рентгенографии груди, подтверждают наличие острого повреждения легких и определяют потребность в соответствующем вентиляторном ведении с кислородом, повышенном уровне PEEP и вероятной длительной потребности в респираторной поддержке[181,182]. Лечение включает в себя раннее распознавание, назначение кислорода и рациональную инфузионную терапию. Может быть показанной смена характера ортопедической процедуры, например, конверсия интрамедуллярного остеосинтеза бедренной кости во внешнюю фиксацию.

Блок 72-9 Достоинства и недостатки общей анестезии у пациентов с травмой

Достоинства

Скорость наступления

Длительность – может поддерживаться так долго, как необходимо

Позволяет обеспечивать множественные вмешательств, при множественных повреждениях

Большее одобрение пациентом

Делает возможным проведение вентиляции с положительным давлением

Недостатки

Ухудшение неврологического обследования

Необходимость манипуляций на дыхательных путях

Более комплексное ведение гемодинамики

Повышение риска баротравмы

Острый компартмент-синдром конечностей определяется как «состояние, при котором увеличенное давление в пределах ограниченного пространства компрометирует кровообращение и функцию тканей в данном пространстве»[183]. При ортопедических травмах наиболее частой причиной компартмент-синдрома является отек, вторичный по отношению к повреждению мышц и гематоме. Хотя чаще всего связанный с травматическими повреждениями, компартмент-синдром может также возникать в результате множества других причин, связанных с травмой, включая реперфузионные повреждения, ожоги, передозировку лекарств и длительную компрессию конечностей (Блок 72-10). Наиболее часто с развитием компартмент синдрома ассоциируются переломы большеберцовой кости (40%) и костей предплечья (18%)[184,185]. Остальные

23% вызываются повреждениями мягких тканей без переломов костей[185].

Классические признаки компартмент-синдрома были описаны как отсутствие пульса, бледность, параличи, парестезии и боль – «пять Р»*. Наличие данных находок ассоциируется с установленным синдромом ишемического повреждения, и на данной стадии фасциотомия сопровождается частым неблагоприятным исходом. Превалирование боли над относительно небольшим объемом повреждения может быть первым клиническим признаком компартмент-синдрома, что может маскироваться болью, ассоциированной с травмой или оперативным вмешательством. Кроме того, начальными жалобами могут быть боль при пассивном растяжении или парестезия. Нарушенный уровень сознания может легко маскировать эти находки.

Фасциотомия обычно показана при достижении давления в компартменте на 20-30 *мм рт. ст.* ниже диастолического давления при одновременном ухудшении клинического состояния, документированным увеличением тканевого давления, общим повреждением мягких тканей, или тотальной ишемии конечности в течение от 4 до 6 *ч*. Профилактическая фасциотомия может быть показана пациентам с временем тепловой ишемии свыше 4-6 *ч*, лигированием основных вен подколенной области или дистального сегмента бедра или длительным сдавлением.

Синдром длительного раздавливания является общим проявлением размозжения, вызванного длительным продолжительным сдавлением одной или более конечностей[186], и обычно обнаруживается у пациентов, которые находились в неизменном положении длительный период времени. Мышечное повреждение, вторичное по отношению к ишемии, вызывает миоглобинурию, которая может приводить к острой почечной недостаточности и последующему глубокому расстройству электролитного баланса. Важнейшие принципы терапии состоят в инфузионной терапии кристаллоидами, так как при тяжелом рабдомиолизе дефицит жидкости во всем организме может достигать 15 *л*[187]. Осмотический диурез с маннитолом и ощелачивание мочи бикарбонатом натрия для профилактики преципитации миоглобина в почечных канальцах являются дискутабельными[188,189]. Предпочтительная терапия почечной недостаточности, вторичной по отношению к рабдомиолизу, в Центре по лечению травматического шока состоит в продленной заместительной почечной терапии и гемофильтрации[190]. У большинства этих пациентов в конечном счете функция почек полностью восстанавливается[191].

Травма мягких тканей

Оценка повреждения мягких тканей имеет решающее значение в ведении пациентов с травмой. Мышечная масса необходима для любого ортопедического восстановления, но может оказаться под угрозой из-за травмы, ишемии вследствие гипертензии в компартменте, или развития бактериальной инфекции в открытой ране. Хирургическое лечение повреждений мягких тканей несложно: все мертвые или нежизнеспособные ткани должны быть хирургически обработаны и рана промыта для снижения уровня микробной нагрузки. Когда вовлечение мышц и фасций не вызывает сомнения, необходимы плановые хирургические обработки с интервалом в 1-3 дня для определения уровня жизнеспособных тканей. Вакуумные повязки для ранений больших массивов мягких тканей набирают популярность, так как продленное отрицательное давление снаружи поверхности раны удаляет загрязнения и стимулирует кровообращение[192]. Когда последовательная хирургическая обработка определяет жизнеспособность ткани всех краев раны, создаются условия для ее окончательного закрытия. Закрытие может быть простейшим в виде расщепленного кожного лоскута или комплексным в виде смещения свободного лоскута мышц и фасции с неповрежденной части тела с сопутствующими артериальными и венозными анастомозами.

Поверхностные вакуумные повязки могут быть сменены в условиях легкой седации, но пациенты с повязками на глубокой ране потребуют наркоза. Необходимость повторных операций является важнейшим фактором анестезиологического пособия. Если нет иной необходимости, использование продленного эпидурального катетера для одновременной аналгезии и оперативной анестезии может значительно облегчить ведение этих сложных пациентов. Анестезиологическое обеспечение операции перемещения свободного тканевого лоскута требует тщательного внимания к деталям, так как подобные процедуры могут быть довольно затяжными. Должны быть предприняты все усилия для облегчения перфузии донорских сосудов, включая сохранение тепла пациента, эуволемию и комфорт и достижение гематокрита на оптимальном уровне от 25 до 30%. Использование эпидуральной анестезии и аналгезии дискутабельно, ряд хирургов одобряют эффект вазодилатации, другие беспокоятся о вероятности феномена «обкрадывания», который фактически лимитирует кровоток в денервированном свободном лоскуте[193].

Ампутация иногда необходима при массивных размозжениях, сосудистой травме или прогрессирующей инфекции мягких тканей. Анестезиологическое обеспечение характеризуется сильным эмоциональным напряжением, сопровождающим данную операцию. Хотя региональная анестезия физиологична и характеризуется профилактикой последующих фантомных болей в конечности, лишь немногие пациенты ее одобряют. Как правило, требуется общая анестезия, хотя сочетание ее с эпидуральной аналгезией имеет преимущество.

Другие травматические повреждения

Хирургия головы и шеи

За исключением экстренных вмешательств при пенетрирующей травме зоны II шеи (от ключицы вверх до угла нижней челюсти), большинство хирургических вмешательств при травме головы и шеи будет носить подострый характер, после завершения реанимации и вторичных диагностических исследований (см. Гл. 75). Анестезиологическое обеспечение таких пациентов по существу не отличается от подобных плановых операций, хотя сопутствующие повреждения могут влиять на положение пациента и установки вентиляции. Хирургия верхней и нижней челюстей облегчается назотрахеальной интубацией, но анестезиолог не должен ставить под угрозу безо-

* Pulselessness, Pallor, Paralysis, Paresthesia, Pain *(Прим. ред. пер.)*

пасность дыхательных путей попытками перехода от оральной к назальной интубации у пациентов, у которых может быть трудной визуализация гортани в силу травматического отека или особенностей телосложения. В подобных случаях безопасным для хирурга является возможность работать или в условиях оральной интубации при смещении трубки за второй моляр (дает возможность смыкания зубов), или в условиях трахеостомии, если предполагается длительная интубация. Операция на скуловой кости и костях носа, орбиты и решеток будет возможна в условиях оротрахеальной интубации. Крепление эндотрахеальной трубки к молярам с использованием тонкой проволоки поможет стабилизировать трубку во время операции. Все эти вмешательства приводят к сильному отеку мягких тканей в ближайшем послеоперационном периоде, часто требующему продленной интубации и седации в течение несколько дней до тех пор, пока достаточный венозный дренаж не обеспечит безопасную экстубацию. Неточно, но наличие сброса воздуха при сдутой манжете эндотрахеальной трубки подтверждает безопасность экстубации.

Травмы грудной клетки – повреждение легких

Повреждение легочной паренхимы с формированием пневмоторакса может быть корригировано путем дренирования плевральной полости для ликвидации напряженного скопления воздуха, дренирования скопления крови и использования аспирации из плеврального пространства до тех пор, пока утечка воздуха не разрешится самостоятельно (см. Гл. 59). Кровотечение из легочного бассейна (имеющего низкое кровяное давление) обычно останавливается самостоятельно. Торакотомия необходима редко, когда есть: доказательства повреждения средостения, сброс по дренажу превышает 1500 *мл* за первые часы после травмы, очевидны трахеальное или бронхиальное повреждения и имеет место массивный сброс воздуха, или пациент гемодинамически нестабилен с доказательством наличия повреждения органов грудной клетки[15]. Кровь, собранная из плевральной полости, свободна от факторов свертывания и может быть напрямую реинфузирована с использованием любой из коммерческих систем[194]. Хирургическое кровотечение может быть из поврежденных межреберных или внутренней грудной артерий, а также из легочной паренхимы. Шовная резекция поврежденного легкого или даже анатомическая лобэктомия не являются редкостью, особенно в условиях проникающего ранения. Хотя во время срочной торакотомии желательна интубация трахеи двухпросветной трубкой, это не должно быть первоочередной манипуляцией. Быстрая последовательная интубация обычной эндотрахеальной трубкой большого калибра (как минимум внутренним диаметром 8 *мм*) потребует диагностической бронхоскопии и защиты пациента от аспирации до момента декомпрессии желудка зондом. Смена на двухпросветную трубку может быть произведена далее в контролируемых условиях при наличии адекватной оксигенации, анестезии и мышечной релаксации. Переносимость однолегочной вентиляции варьирует у популяции с травмой и зависит от наличия значимой патологии вентилируемого легкого. Многие пациенты с тупой травмой легкого имеют двухстороннюю контузию легких и будут требовать повышенную FiO_2 и высокий уровень PEEP для достижения адекватной оксигенации, даже если вентилируются оба легких.

Хотя травма груди, требующая пневмонэктомии, исторически приводила к смертности, приближающейся к 100%, недавний многоцентровый ретроспективный обзор сообщил о серии пациентов, переживших эту операцию[195]. Интраоперационые смерти являются результатом неконтролируемого кровотечения, острой правожелудочковой недостаточности и воздушной эмболии. Пациенты, пережившие первичную операцию, находятся в условиях риска послеоперационной летальности и осложнений. Поддержание водного баланса может быть осложнено необходимостью противопоставления необходимости жидкостной реанимации и лечения правожелудочковой недостаточности. Тупая травма груди, требующая пневмонэктомии, часто связана с травмой живота и таза. Объемное замещение должно быть разумным, и может быть полезным использование легочного артериального катетера (размещенного с осторожностью у пациента после пневмонэктомии) или чреспищеводной эхо-кардиографии. Эхокардиография будет также играть важную роль в оценке функции правого желудочка и легочной гипертензии. Лечение правожелудочковой недостаточности после травматической пневмонэктомии является сложным процессом[196]. Во время гиповолемического шока имеет место непропорциональное увеличение легочного сосудистого сопротивления относительно периферическому сосудистому сопротивлению[197], а также высокая летальность при комбинации геморрагического шока и пневмонэктомии[198]. При тяжелой дисфункции правого сердца желательно поддерживать более высокую преднагрузку, чем обычно. Используют ряд терапевтических подходов для лечения правожелудочковой недостаточности, включая тщательный мониторинг легочного артериального давления, использование диуретиков при жидкостной перегрузке и назначение легочных вазодилататоров. Так как это повреждение редкое и количество описанных в литературе пациентов мало, невозможно однозначно определить какой вариант лечения лучше. Последнее описание клинического случая предлагает использование оксида азота для успешного лечения легочной гипертензии после посттравматической пульмонэктомии[199]. Также была использована экстракорпоральная поддержка для терапии пациентов в течение периоперационного периода, хотя технические проблемы являются существенными и успешное отлучение от подобной поддержки может потребовать дни или недели. По нашему опыту ранее начало предпочтительнее, что характеризуется уровнем выживаемости пациентов примерно 60%.

Трахео-бронхиальное повреждение может быть результатом как тупой, так и проникающей травм. Проникающие повреждения обычно быстрее диагностируются и лечатся. Тупая травма наиболее часто приводит к повреждению трахеобронхиального дерева в пределах 2,5 *см* от карины и первоначально может быть не распознана. Наличие подкожной эмфиземы, пневмомедиастинума, пневмоперикардиума или пневмоперитонеума без видимой причины должно насторожить практического врача в отношении возможной трахеобронхиальной травмы[200]. Несмотря на бронхоскопию и спиральное КТ сканирование, минимальную травму можно не распознать. Если результатом травмы является неосложненный разрыв, то повреждение может заживать со стенозом, последующим ателектазом, легочной деструкцией и сепсисом. Если требуется хирургическое вмешательство отсроченного неосложненного повреждения, может потребоваться резекция легкого при

наличии достоверной деструкции ткани, в то время как полный перерыв может подвергнуться реконструкции с сохранением легочной ткани. Уровень повреждения диктует хирургический подход. Подход к цервикальным повреждениям осуществляется через поперечный разрез шеи, к повреждениям левого бронха – посредством левосторонней торакотомии, и, повреждения, трахеи и правого главного бронха – посредством правосторонней торакотомии. В цервикальной области иногда возможно достичь продольного разрыва задней мембранозной части трахеи путем открытия передней поверхности трахеи и операции вокруг эндотрахеальной трубки.

Травмы грудной клетки – травматическое повреждение аорты

Травматическое повреждение аорты (ТПА) должно быть исключено у любого пациента, пострадавшего от высокоэнергетических травм, таких как автодорожная травма или падение с высоты. За последние годы случаи ТПА уменьшились из-за увеличения частоты подушек безопасности в автомобилях; большинство случаев за последнее десятилетие были вызваны боковым ударом вследствие столкновения[201]. Травма аорты встречается чаще всего дистальнее левой подключичной артерии вследствие перпендикулярных сил между подвижными сердцем и дугой аорты и неподвижной нисходящей аортой. ТПА манифестирует как массив повреждения от небольшого интимального лоскута до полного перерыва с вовлечением окружающего средостения и плевры. Диагноз ставится на основании скрининговой рентгенографии грудной клетки, с последующей окончательной диагностикой с использованием ангиографии, КТ или чреспищеводной эхокардиографии. Хирургическая или эндоваскулярная коррекция показана у большинства пациентов с ТПА в силу высокого риска разрыва в течение часов и дней после травмы[202]. Были описаны различные методы для этой сложной хирургии, причем наилучшие результаты связаны с техникой частичного обхода с использованием оттока из левого предсердия, центрифужного насоса и возврата крови в нисходящую аорту[203]. В современной литературе были сообщения избранного консервативного ведения пациентов высокого риска с ТПА[204,205]. Принципы терапии аналогичны лечению пациентов с неосложненным течение диссекции аорты тип В и включают бета-блокаторы для снижения частоты сердечных сокращений и артериального давления. Эндоваскулярное восстановление распространяется в центрах, имеющих опыт подобных технологий, и, вероятно, станет стандартной практикой при улучшении технологий стент-графтов.

Травма грудной клетки – переломы ребер

Переломы ребер – наиболее частое повреждение вследствие тупой травмы груди. Переломы сами по себе не требуют специфического лечения и будут заживать самостоятельно в течение нескольких недель. Терапия направляется на минимизацию легочных осложнений, вторичных по отношению к этим переломам, таких как боль, ограничение дыхания, ателектазы, гипоксемия и пневмония. Особую озабоченность представляют переломы ребер у пожилых (возраст более 55 лет). Пожилые пациенты с переломами ребер имеют удвоение летальности и торакальных осложнений в сравнении с молодыми пациентами с аналогичными повреждениями. Следует активно использовать эпидуральную анестезию у пациентов с выраженной болью и у пожилых с существующими ранее нарушениями легочной функции. Существуют данные, подтверждающие снижение осложнений и летальности на 6% у пожилых с использованием эпидуральной анестезией[206]. Эпидуральная аналгезия позволяет минимизировать или избежать осложнений со стороны ограничения дыхания и боли, таких как гипоксемия, гиповентиляция, потребность в интубации трахеи и вероятность пневмонии. Эндотрахеальная интубация используется у пациентов, которые неспособны оксигенировать или вентилировать, или для тех, кто нуждается в защите дыхательных путей.

Множественные переломы соседних ребер будут приводить к синдрому флотации грудной клетки, характеризующемуся парадоксальным движением грудной стенки во время спонтанного дыхания. Не все пациенты с флотацией грудной клетки нуждаются в вентиляции с положительным давлением, и интубация трахеи используется по обычным для нее показаниям. Пациенты, которые не были интубированы первоначально, должны внимательно оцениваться в ОРИТ в отношении признаков ухудшения функции внешнего дыхания. Все чаще появляются сообщения об использовании неинвазивной вентиляции с положительным давлением (НВПД) при повреждении легких, вторичным по отношению к травме[207]. Для этих пациентов, которые впоследствии будут требовать интубацию для обеспечения операции, анестезиологу необходимо определить безопасность экстубации после операции. НВПД ассоциируется с меньшим количеством случаев пневмонии, что может приводить к меньшему количеству случаев трахеостомий и снижению длительности пребывания в ОРИТ. Успешной была техника ранней экстубации с дальнейшим продленным положительным давлением в дыхательных путях (CPAP) через маску или двухуровневым положительным давлением в дыхательных путях (BiPAP)[208]. Сопутствующая травма легкого, особенно контузия легкого, часто ассоциируется с флотацией грудной клетки. Контузия легкого будет причиной шунтирования, что приведет к гипоксемии. Этот синдром может быстро прогрессировать в течение дней и часов после травмы. Рентгенография органов грудной клетки, первоначально без патологических изменений, не исключает возможности контузии легкого, и вновь – требуется тщательное обследование при наличии признаков значимой травмы грудной стенки. Как и у всех больных после травматических повреждений, необходим непрерывный поиск невыявленных повреждений. Для легочной контузии нет специфического лечения, и терапия направлена на сопутствующие повреждения или гипоксемию. Ранняя и агрессивная реализация стратегии защиты легких имеет решающее значение в лечении пациентов со значительным ушибом легкого с целью минимизации прогрессирования РДС или сопутствующего вентилятор-ассоциированного повреждения легких.

Травма грудной клетки – повреждение сердца

Тупая травма сердца является редким феноменом, требующим выявления у каждого больного с фронтальным ударом в грудь. Ушиб или отек миокарда функционально неотли-

чимы от ишемии миокарда и могут быть связаны, кроме того, патофизиология ушиба сердца может включать насильственное смещение неустойчивой атеросклеротической бляшки. Если пациент гемодинамически стабилен и ЭКГ не показывает нарушения проводимости или тахиаритмии, травма сердца может быть исключена[209]. Если же или новая тахиаритмия, или нарушения проводимости развиваются в дальнейшем, или у пациента есть необъяснимая гипотензия, вначале должны быть исключены иные причины (гиповолемия, почечная недостаточность). Если поиск ничего не дает, должна быть выполнена трансторакальная эхо-кардиография (ТТЭ). Дисфункция правого желудочка, приводящая к гипотензии, может остаться незамеченной, в то время как идет оценка наиболее распространенных причин гипотензии у пациентов с травмой. Чреспищеводное эхо-кардиография имеет преимущества перед ТТЭ у тучных пациентов или у пациентов с повреждениями грудной стенки, так как приведенные условия делают затруднительным поиск адекватного акустического окна, но это зачастую будет требовать интубации и глубокой седации для выполнения процедуры. После установки диагноза больного с тупой травмой сердца следует вести как ишемическое повреждение миокарда с завершением первичной реанимации и дальнейшим тщательным контролем объемов жидкости, назначением коронарных вазодилататоров и мониторингом и симптоматическим лечение нарушений ритма. Может быть полезной антикоагуляция с аспирином или гепарином, но подходить к назначению препаратов надо строго индивидуально в каждом конкретном случае, что определяется другими травмами пациента. Уместна консультация кардиолога, если есть вероятность того, что пациент выиграет от проведения коронароангиографии с последующей ангиопластикой или стентированием стенозированных сосудов.

Пациенты с проникающей травмой сердца и тупой травмой, приводящей к разрыву одной или более камер (обычно предсердий), будут редко доставляться в травматологический центр из-за высокой догоспитальной летальности. У тех, кто не погибает немедленно из-за кровотечения в грудную полость, будет иметь место тампонада перикарда с крайней нестабильностью состояния с самых первых минут с момента поступления. Это состояние диагностируется по клиническим признакам с использованием принципов FAST и путем прямого исследования во время торакотомии в приемном отделении. Разрешение тампонады и пережатие или ушивание раны сердца может позволить восстановить самостоятельное кровообращение и потребует срочной транспортировки в операционную для окончательного гемостаза и закрытия грудной клетки. Может потребоваться искусственное кровообращение для поддержки во время операции на сердце.

Абдоминальная травма

Потребность в эксплоративной лапаротомии, которая является прерогативой хирурга-травматолога, в последние годы значительно сократилась. FAST и КТ высокого разрешения уменьшили частоту лапаротомий с отрицательным результатом, в то время как ангиографическая эмболизация кровоточащих сосудов в печени и селезенке уменьшили потребность в открытых процедурах. Срочная лапаротомия, когда это действительно необходимо, как правило, следует принципам «damage control»[104]. Брюшная полость открывается и подробно исследуется во всех квадрантах. Систематическое исследование проводится по очереди в каждом квадранте, с хронометражем, необходимым только для остановки кровотечения и быстрого степлирования открытых повреждений желудочно-кишечного тракта. В завершении операции брюшная полость остается открытой, используется стерильная салфетка для укрывания органов брюшной полости, и пациент транспортируется в ОРИТ для завершения реанимационных мероприятий. Окончательное лечение несмертельных травм и восстановление непрерывности кишечника будут отложены до второй операции от 24 до 48 *ч*.

Анестезиологическое обеспечение при срочной лапаротомии должно следовать принципам ранней реанимации, как это отмечалось ранее. Требуется адекватный сосудистый доступ, равно как и постоянный мониторинг артериального давления. Может быть использована аппаратная аутореинфузия для снижения воздействия на пациента консервированной крови, хотя, как правило, реинфузия не проводится, если произошло значительное загрязнение крови содержимым кишечника. Системы для быстрой инфузии эффективны для сохранения ОЦК и нормотермии в период интенсивного кровотечения. Последующие вмешательства на брюшной полости будут необходимы у гемодинамически стабильных пациентов и не должны представлять анестезиологических проблем. Последующие реконструктивные процедуры могут осложняться из-за развития рубцов и спаек; анестезиолог должен быть готов к длительному анестезиологическому пособию с потенциально значимыми нарушениями гемодинамики.

Избранные популяции пациентов

Травма и беременность

Травма беременных пациентов ассоциируется с высоким риском спонтанного аборта и преждевременных родов, зависящих от локализации и тяжести травмы у матери (см. Гл. 69). Ранняя консультация акушера желательна для любой беременной как для экстренного ведения, так и для долгосрочного наблюдения. Лучшая поддержка развивающегося плода зависит от быстрой и полноценной реанимации матери. Пациенты с травмой в первый триместр гестации могут не знать о своей беременности; по этой причине контроль человеческого хорионального гонадотропина является обязательной частью первоначальных лабораторных исследований для каждой травмированной женщины в детородном возрасте. Серьезная травма, произошедшая в период органогенеза плода, может вызвать врожденные дефекты или выкидыш из-за геморрагического шока с ишемией матки, облучения области таза или эффекта лекарственных препаратов. Показанные радиологические исследования не должны быть отложены, но необходимо экранировать таз по мере возможности. Пациенты, у которых отсутствует спонтанный выкидыш, должны быть информированы о потенциальных опасностях, связанных с травмой и анестезией, и должны быть консультированы по желанию. Рекомендуется выскабливание матки после выкидыша, чтобы избежать интоксикации, возникающей за счет распада и всасывания остатков плодного яйца[210].

Травма, встречающаяся во втором или третьем триместре беременности, требует раннего ультразвукового исследования для выяснения возраста плода, размеров

и жизнеспособности. Показан мониторинг частоты сердечных сокращений, если беременность достаточно развита для рождения жизнеспособного плода. Преждевременные роды очень часты у этой популяции, что должно корригироваться назначением бета-агонистов или магнезии по указанию врача-акушера; роды должны быть отложены до того момента, пока плод не перестанет оказывать недопустимый метаболический стресс в отношении матери. Роды путем кесарева сечения показаны, если мать находится в критическом состоянии, если матка кровоточит или факт наличия беременной матки отрицательно сказывается на возможности окончательного хирургического гемостаза[211]. Отслойка плаценты может происходить вследствие приема наркотиков или травмы живота и может ускорить жизнеугрожающее маточное кровотечение. Показано экстренное кесарево сечение. Тест Kleihauer-Betke* может быть использован для верификации попадания крови плода в циркуляцию матери[211]; если тест положителен, рекомендуется назначение анти-резус 0 иммуноглобулина для любой резус-негативной матери, несущей резус-положительный плод. По времени третьего триместра матка достаточно увеличена для компрессии нижней полой вены при положении пациента на спине, тем самым ухудшая венозный возврат к сердцу и способствуя гипотензии. Для решения данной проблемы показано смещение матки вбок влево. Если пациент обездвижен на столе из-за перелома грудного или поясничного отдела позвоночника, операционный стол может быть наклонен влево.

Блок 72-11 Критерии для экстубации в операционной или палате пробуждения у пациентов с травмой

Психический статус
Снижение интоксикации
Способность выполнять команды
Неагрессивность
Контролируемая анализия

Анатомия и рефлексы дыхательных путей
Восстановление кашля и глотания
Возможность защиты дыхательных путей от аспирации
Отсутствие избыточного отека или нестабильности дыхательных путей

Респираторная механика
Адекватные дыхательный объем и частота дыхания
Нормальные мышечные усилия
Потребность в FiO_2 менее 0,50

Системная стабильность
Адекватность реанимации (см. далее)
Незначительная вероятность экстренного возвращения в операционную
Нормотермия, без признаков сепсиса

Пожилые пациенты с травмой

Эквивалентные травматические повреждения будут иметь значительно более серьезные последствия в пожилом возрасте, чем в молодом (см. Гл. 71)[212]. Сниженные сердечно-легочные резервы приводят к более высокой потребности в послеоперационной механической вентиляции у пожилых пострадавших и значительно большему риску развития МОД после геморрагического шока. Необходимо соблюдать осторожность с интраоперационным позиционированием, чтобы избежать травмы от сдавлений. Более высокий уровень гематокрита, достигаемый путем жесткого контроля назначаемой жидкости, как правило, рекомендуется для поддержки максимальной доставки кислорода в ткани. Имеется значимый риск посттравматической миокардиальной дисфункции, особенно если частота сердечных сокращений вторично увеличивается по отношению к кровопотере, боли или возбуждению. Комплексные операции или большая кровопотеря должны быть поддержаны использованием ЧПЭ или катетеризацией легочной артерии для проведения жидкостной и инотропной терапии[94]. Хотя профилактическое назначение β-агонистов рекомендуется для пожилых пациентов, проходящих общую плановую хирургию[213], их роль в раннем ведении пожилых травмированных пациентов неизвестна. Пожилые пациенты будут иметь сниженные требования к послеоперационному обезболиванию и могут отвечать на назначение седативных препаратов не соответствующим возбуждением. Профилактика тромбоза глубоких вен является важной у пациентов, которых нельзя немедленно активизировать в послеоперационном периоде, кроме как с агрессивной легочной физиотерапией.

* Тест Kleihauer-Betke – определение эритроцитов плода или фетального гемоглобина в крови матери при продолжающейся беременности *(Прим. ред. пер.)*

Пациенты – свидетели Иеговы

Пациент с травмой, который отказывается от компонентов крови, нуждается в особом ведении. Несомненно, важны ранняя идентификация и контроль за кровотечением; может быть полезной допустимая гипотензия для ограничения кровопотери. Предоперационный и интраоперационный забор крови должен быть сведен к минимуму, по возможности с использованием детских пробирок для сбора крови. Использование собранной крови (путем интраоперационного сбора или из дренажных систем грудной клетки) должно быть обсуждено с пациентом, так как некоторые пациенты из Свидетелей Иеговы позволяют использовать собранную кровь при условии, что принимающая система является продолжением сосудистой[214]. Должно быть рассмотрено использование альбумина и других субстанций, полученных из циркулирующих белков. Показан ранний гемодинамический мониторинг, чтобы помочь определить роль терапии коллоидов, прессоров и инотропов для повышения уровня доставки кислорода до максимально возможного уровня. Случаи из практики описывали успешное использование фактора rVIIIa и носителей кислорода, созданных на основе гемоглобина, у Свидетелей Иеговы для быстрой коррекции кровопотери и поддержки кислородного транспорта, но эти препараты не разрешены для подобного использования, и исследования большого количества случаев подобной терапии недоступны[215]. Использование эритропоэтина для содействия росту красных клеток сократит период относительной анемии[216].

Послеоперационная помощь

Экстубация трахеи у экстренных больных

Первичная оперативная помощь у пациентов с травмой сменяется периодом мониторинга и дальнейшей интенсивной терапии, к чему привлекается анестезиолог, персонал палаты пробуждения и ОРИТ (см. Гл. 85). Следует подтвердить адекватность проведения первичной интенсивной терапии, как это указывалось ранее, и завершить вторичные диагностические обследования. Весьма желательным является быстрое прекращение общей анестезии, особенно у пациентов с измененным уровнем сознания или другими предоперационными признаками ЧМТ. Изменение психического уровня по сравнению с предоперационным уровнем является показанием для повторного КТ черепа и поиска возможных причин метаболического или токсического психозов[15].

Хотя крайне важно, чтобы неврологические функции оценивались после операции, ранняя экстубация пациента с травмой не должна быть сама собой разумеющейся. Многие пациенты будут требовать продленной вентиляции из-за травмы ЦНС, прямой травмы легкого или грудной стенки, массивной трансфузии, отека верхних дыхательных путей или текущей интоксикации. Блок 72-11 перечисляет критерии для экстубации после неотложной и срочной хирургии. Если есть какие-либо сомнения относительно способности пациента отвечать данным критериям, целесообразным является транспортировка пациента в палату пробуждения или ОРИТ с сохранением трубки в трахее. Должны быть по потребности назначены соответствующие аналгетики с седацией. Интервал в 12-24 *ч* позволит подтвердить эффективную реанимацию и хирургическую помощь, гемодинамическую сбалансированность, титрование соответствующих аналгетиков и разрешение интоксикации. В этот период времени многие пациенты могут быть экстубированы легко и безопасно; те, кто не экстубируется, имеют высокий риск развития МОД – с предвестником в виде развития посттравматического РДС – и, как правило, будут нуждаться несколько дней и недель в дальнейшей интенсивной терапии.

Ведение пациентов с острой болью

Травматологические больные представляют значительные проблемы для врача в области ведения боли из-за множества областей повреждения, длительного ухода, осложненных психологических и эмоциональных проблем и наличия предшествующей или текущей интоксикации (см. Гл. 87). Как и в области контроля боли при других заболеваниях, пациенты с травмой получают недостаточный объем лечения, что тем самым создает существенный источник недовольства. Так как пациенты с травмой могут быть как молодыми и соматически здоровыми, так и ослабленными пожилыми людьми, анестезиологи, обеспечивающие лечение боли пациентам с травмой, должны быть готовы к обеспечению широкого спектра потребностей. Каждый пациент с травмой будет предъявлять широко варьирующие требования к обезболиванию, поэтому должна тщательно подбираться индукция обезболивания, идеально делать это в условиях тщательного мониторинга на базе PACU. Рекомендуется назначение быстро действующих внутривенных препаратов в малых дозах частыми интервалами до тех пор, пока не уменьшится боль. Это позволяет специалисту определить основные базовые требования пациента перед назначением длительно действующего препарата или аналгезии, контролируемой пациентом. Гипотензия в ответ на аналгетики наиболее часто свидетельствует о гиповолемии и должна служить обоснованием для поиска источника скрытого кровотечения в процессе реанимации.

Необходимость аналгетиков и продолжительность потребности в аналгетиках будет сведена к минимуму, если пациенту доступна комплексная система эмоциональной поддержки. Травма из-за неожиданного своего характера несет в себе сильный негативный психологический оттенок, что может влиять на то, как анатомически обоснованная боль воспринимается мозгом[217] и как пациент реагирует. После травмы пациенты могут иметь правовые, финансовые и семейные проблемы без возможности их немедленного решения. Наличие консультантов – религиозных, финансовых и юридических – которые могут помочь пациенту и семье в решении этих вопросов, имеет огромную пользу. Анестезиолог может помочь, сообщая пациенту четкое описание травм пациента, вероятное время, необходимое для восстановления после травмы, и план назначения обезболивающих препаратов в течение всего курса лечения больного. Анестезиолог должен направить пациента к службе консультантов по мере необходимости и должен быть готовым к возможности посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) у любого травматологического пациента[218]. Направление к опытному психиатру или психологу уместно, если ПТСР мешает выздоровлению пациента.

Необходимость в назначении аналгетиков также зависит и от расписания физиотерапии, предписанной пациенту. Более активный пациент может иметь меньший риск легочных осложнений, тромбозов и пролежней. Хотя в краткосрочной перспективе процедуры реабилитации болезненны, чем раньше пациент мобилизуется, тем ниже будут требования к обезболиванию в долгосрочной перспективе. Ранняя мобилизация демонстрирует пациенту «путь к восстановлению» и вносит вклад в улучшение эмоционального состояния. Одной из целей аналгезии, следовательно, является обеспечение адекватной лекарственной терапии для облегчения проведения физиотерапии.

Нейропатическая боль возникает при наличии прямого повреждения основных чувствительных нервов и является распространенной после травмы спинного мозга, травматической ампутации и травмы после раздавливания. Нейропатическая боль характеризуется жжением, прерывистыми электрическими ударами и дисестезией в соответствующих дерматомах. Важным является идентифицировать нейропатическую боль, потому что она плохо поддается аналгетикам, используемым для лечения соматической боли. Этот диагноз следует рассматривать всякий раз, когда боль плохо контролируется или когда у пациента растет потребность в лекарствах, не объяснимая анатомическими повреждениями. Терапия первой линии нейропатической боли была революционизирована широким использованием габапентина, противоэпилептического препарата с очень высокой специфичностью к данной проблеме[219]. Терапия габапентином обычно инициируется в дозе 200 *мг* три раза в день, с ежедневной титрацией вверх до максимального от 2 до 3

г/сут. Если нейропатическая боль сохраняется, может быть показана селективная региональная анестезия или аналгезия в качестве попытки «разорвать порочный круг» рекрутирования рецепторов спинного мозга[220].

Региональную анестезию, осуществляемую через эпидуральный катетер, следует рассматривать у любого пациента с травмой, способных выиграть от этого подхода, так как это сокращает использование системно вводимых наркотиков и способствует ранней мобилизации. Эпидуральная аналгезия демонстрировала высокий уровень удовлетворенности пациента и улучшение функции легких после обширных торакоабдоминальных и ортопедических операций в плановой хирургии[221]. Очень вероятно, что это верно и по отношению к популяции пациентов с травмой. Региональные техники аналгезии менее полезны, когда пациент имеет множественные области повреждения или когда переломы и открытые раны делают размещение затруднительным. Хотя размещение эпидурального катетера у анестезированных пациентов относительно противопоказано из-за потенциально скрытого повреждения шейного отдела позвоночника, соотношение риска и пользы у множества пациентов с травмой одобряют размещение во время операции, когда общая анестезия облегчает соответствующее позиционирование и сотрудничество с пациентом.

Заключение

Травма касается всех возрастов и классов пациентов, от молодых и энергичных до пожилых и болезненных. Ввиду большой распространенности, практикующие анестезиологи будут сталкиваться с пациентами с травмой на протяжении всей карьеры. Повышение общественного признания значимости последствий травмы вызвало интерес к исследованию и образованию в области науки о травме, в результате чего диагностические и терапевтические методы получили толчок к развитию за последние годы. Анестезиолог как периоперационный специалист идеально расположен для активного принятия и внедрения подобных технологий.

Литература

1. Fingerhut LA, Warner M: Health, United States, 1996-97 and Injury Chartbook. Hyattsville, MD, National Center for Health Statistics, 1997.
2. Murray CJL, Lopez AD: The Global Burden of Disease. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1996.
3. World Health Organization: World Report on Road Traffic Injury Prevention. Geneva, WHO, 2004.
4. Krug E: World Report on Violence and Health: A Summary. Geneva, World Health Organization, 2002.
5. Mayor S: WHO report shows public health impact of violence. BMJ 325:731, 2002.
6. Leppaniemi AK: Global trends in trauma. Trauma 6:193-203, 2004.
7. Maier RV, Mock C: Injury prevention. In Mattox KL, Feliciano DV, Moore EE (eds): Trauma, 4th ed. New York, McGraw–Hill, 2000, pp 41-54.
8. West JG, Cales RH, Gazzaniga AB: Impact of regionalization. The Orange County experience. Arch Surg 118:740-744, 1983.
9. MacKenzie EJ: Review of evidence regarding trauma system effectiveness resulting from panel studies. J Trauma 47:S34-S41, 1999.
10. Mann NC: Assessing the effectiveness and optimal structure of trauma systems: A consensus among experts. J Trauma 47:S69-S74, 1999.
11. MacKenzie EJ, Rivara FP, Jurkovich GJ, et al: A national evaluation of the effect of trauma-center care on mortality. N Engl J Med 354:366-378, 2006.
12. Mann NC, Mullins RJ, MacKenzie EJ, et al: Systematic review of published evidence regarding trauma system effectiveness. J Trauma 47:S25-S33, 1999.
13. Resources for Optimal Care of the Injured Patient, 2006. Chicago, American College of Surgeons, 2006.
14. Mullins RJ, Veum–Stone J, Hedges JR, et al: Influence of a statewide trauma system on location of hospitalization and outcome of injured patients. J Trauma 40:536-545, 1996.
15. ATLS for Doctors. Student Manual, 7th ed. Chicago, American College of Surgeons, 2004.
16. Teasdale G, Jennett B: Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet 2:81-84, 1974.
17. Bednar DA, Parikh J: Effect of time delay from injury to primary management on the incidence of deep infection after open fractures of the lower extremities caused by blunt trauma in adults. J Orthop Trauma 7:532-535, 1993.
18. Bourne W: Anaesthesia in war circumstances. In Winfield SP (ed): War Medicine. New York, F Hubner, 1942, pp 278-283.
19. Perkins DE: Combat anesthesia overview. In Zajtchuk R, Grande CM (eds): Anesthesia and Perioperative Care of the Combat Casualty. Washington, DC, TMM Publications, 1995, pp 43-54.
20. Holcomb JB, Stansbury LG, Champion HR, et al: Understanding combat casualty care statistics. J Trauma 60:397-401, 2006.
21. Hurd WW, Montminy RJ, De Lorenzo RA, et al: Physician roles in aeromedical evacuation: Current practices in USAF operations. Aviat Space Environ Med 77:631-638, 2006.
22. Sariego J: CCATT: A military model for civilian disaster management. Disaster Manage Response 4:114-117, 2006.
23. Beekley AC, Starnes BW, Sebesta JA: Lessons learned from modern military surgery. Surg Clin North Am 87:157-184, vii, 2007.
24. Beekley AC: United States military surgical response to modern large-scale conflicts: The ongoing evolution of a trauma system. Surg Clin North Am 86:689-709, 2006.
25. Baker BC, Buckenmaier C, Narine N, et al: Battlefield anesthesia: Advances in patient care and pain management. Anesthesiol Clin 25:131-145, 2007.
26. Fritz LA, Kay JK, Garrett N: Description of the oxygen concentration delivered using different combinations of oxygen reservoir volumes and supplemental oxygen flow rates with the Ohmeda Universal Portable Anesthesia Complete draw-over vaporizer system. Mil Med 168:304-311, 2003.
27. Ferson D, Chi TL: Developments in general airway management. Thorac Surg Clin 15:39-53, 2005.
28. Taryle DA, Chandler JE, Good JT Jr, et al: Emergency room intubations—complications and survival. Chest 75:541-543, 1979.
29. Rotondo MF, McGonigal MD, Schwab CW, et al: Urgent paralysis and intubation of trauma patients: Is it safe? J Trauma 34:242-246, 1993.
30. Stene JK, Grande CM, Barton CR: Airway management for the trauma patient. In Stene JK, Grande CM (eds): Trauma Anesthesia. Baltimore, Williams & Wilkins, 1991, pp 64-99.
31. Talucci RC, Shaikh KA, Schwab CW: Rapid sequence induction with oral endotracheal intubation in the multiply injured patient. Am Surg 54:185-187, 1988.
32. Butler J, Sen A: Best evidence topic report. Cricoid pressure in emergency rapid sequence induction. Emerg Med J 22:815-816, 2005.
33. Ellis DY, Harris T, Zideman D: Cricoid pressure in emergency department rapid sequence tracheal intubations: A risk-benefit analysis. Ann Emerg Med 50:653-665, 2007.
34. Levitan RM, Kinkle WC, Levin WJ, et al: Laryngeal view during laryngoscopy: A randomized trial comparing cricoid pressure, backward-upward-rightward pressure, and bimanual laryngoscopy. Ann Emerg Med 47:548-555, 2006.
35. Sellick BA: Cricoid pressure to control regurgitation of stomach contents during induction of anaesthesia. Lancet 2:404-406, 1961.
36. Majernick TG, Bieniek R, Houston JB, et al: Cervical spine movement during orotracheal intubation. Ann Emerg Med 15:417-420, 1986.
37. Wahlen BM, Gercek E: Three-dimensional cervical spine movement during intubation using the Macintosh and Bullard laryngoscopes, the Bonfils fibrescope and the intubating laryngeal mask airway. Eur J Anaesthesiol 21:907-913, 2004.
38. Turkstra TP, Craen RA, Pelz DM, et al: Cervical spine motion: A fluoroscopic comparison during intubation with lighted stylet, GlideScope, and Macintosh laryngoscope. Anesth Analg 101:910-915, 2005.
39. Cooper RM, Pacey JA, Bishop MJ, et al: Early clinical experience with a new videolaryngoscope (GlideScope) in 728 patients. Can J Anaesth 52:191-198, 2005.
40. Johnson KB, Egan TD, Kern SE, et al: Influence of hemorrhagic shock followed by crystalloid resuscitation on propofol: A pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. Anesthesiology 101:647-659, 2004.
41. Gooding JM, Corssen G: Effect of etomidate on the cardiovascular system. Anesth Analg 56:717-719, 1977.
42. Gooding JM, Weng JT, Smith RA, et al: Cardiovascular and pulmonary responses following etomidate induction of anesthesia in patients with demonstrated cardiac disease. Anesth Analg

58:40-41, 1979.
43. Lamalle D: Cardiovascular effects of various anesthetics in man. Four short-acting intravenous anesthetics: Althesin, etomidate, methohexital and propanidid. Acta Anaesthesiol Belg 27(Suppl):208-224, 1976.
44. Traber DL, Wilson RD: Involvement of the sympathetic nervous system in the pressor response to ketamine. Anesth Analg 48:248-252, 1969.
45. Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, et al: Ketamine depresses myocardial contractility as evaluated by the preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs with autonomic nervous system blockade. Anesthesiology 76:564-572, 1992.
46. Pagel PS, Schmeling WT, Kampine JP, et al: Alteration of canine left ventricular diastolic function by intravenous anesthetics *in vivo*. Ketamine and propofol. Anesthesiology 76:419-425, 1992.
47. Waxman K, Shoemaker WC, Lippmann M: Cardiovascular effects of anesthetic induction with ketamine. Anesth Analg 59:355-358, 1980.
48. Domino KB, Posner KL, Caplan RA, et al: Awareness during anesthesia: A closed claims analysis. Anesthesiology 90:1053-1061, 1999.
49. Gronert GA, Theye RA: Pathophysiology of hyperkalemia induced by succinylcholine. Anesthesiology 43:89-99, 1975.
50. Kelly RE, Dinner M, Turner LS, et al: Succinylcholine increases intraocular pressure in the human eye with the extraocular muscles detached. Anesthesiology 79:948-952, 1993.
51. Kovarik WD, Mayberg TS, Lam AM, et al: Succinylcholine does not change intracranial pressure, cerebral blood flow velocity, or the electroencephalogram in patients with neurologic injury. Anesth Analg 78:469-473, 1994.
52. Agrò F, Barzoi G, Montecchia F: Tracheal intubation using a Macintosh laryngoscope or a GlideScope in 15 patients with cervical spine immobilization. Br J Anaesth 90:705-706, 2003.
53. Klein H, Williamson M, Sue–Ling HM, et al: Esophageal rupture associated with the use of the Combitube. Anesth Analg 85:937-939, 1997.
54. Krafft P, Nikolic A, Frass M: Esophageal rupture associated with the use of the Combitube. Anesth Analg 87:1457, 1998.
55. Vezina D, Lessard MR, Bussieres J, et al: Complications associated with the use of the Esophageal–Tracheal Combitube. Can J Anaesth 45:76-80, 1998.
56. Peitzman AB: Hypovolemic shock. In Pinsky MR, Dhainaut JFA (eds): Pathophysiologic Foundation of Critical Care. Baltimore, Williams & Wilkins, 1993, pp 161-169.
57. Shires GT, Cunningham JN, Backer CR, et al: Alterations in cellular membrane function during hemorrhagic shock in primates. Ann Surg 176:288-295, 1972.
58. Peitzman AB, Billiar TR, Harbrecht BG, et al: Hemorrhagic shock. Curr Probl Surg 32:925-1002, 1995.
59. Runciman WB, Skowronski GA: Pathophysiology of haemorrhagic shock. Anaesth Intensive Care 12:193-205, 1984.
60. Ba ZF, Wang P, Koo DJ, et al: Alterations in tissue oxygen consumption and extraction after trauma and hemorrhagic shock. Crit Care Med 28:2837-2842, 2000.
61. Bronshvag MM: Cerebral pathophysiology in hemorrhagic shock. Nuclide scan data, fluorescence microscopy, and anatomic correlations. Stroke 11:50-59, 1980.
62. Peterson CG, Augen FP: Hemorrhagic shock and the nervous system. Am J Surg 106:233-242, 1963.
63. Collins JA: The pathophysiology of hemorrhagic shock. Prog Clin Biol Res 108:5-29, 1982.
64. Troyer DA: Models of ischemic acute renal failure: Do they reflect events in human renal failure? J Lab Clin Med 110:379-380, 1987.
65. Lefer AM, Martin J: Origin of myocardial depressant factor in shock. Am J Physiol 218:1423-1427, 1970.
66. Dark PM, Delooz HH, Hillier V, et al: Monitoring the circulatory responses of shocked patients during fluid resuscitation in the emergency department. Intensive Care Med 26:173-179, 2000.
67. Thorne J, Blomquist S, Elmer O, et al: Polymorphonuclear leucocyte sequestration in the lungs and liver following soft-tissue trauma: An *in vivo* study. J Trauma 29:451-456, 1989.
68. Martin BA, Dahlby R, Nicholls I, et al: Platelet sequestration in lung with hemorrhagic shock and reinfusion in dogs. J Appl Physiol 50:1306-1312, 1981.
69. Demling R, LaLonde C, Saldinger P, et al: Multiple-organ dysfunction in the surgical patient: Pathophysiology, prevention, and treatment. Curr Probl Surg 30:345-414, 1993.
70. Horovitz JH, Carrico CJ, Shires GT: Pulmonary response to major injury. Arch Surg 108:349-355, 1974.
71. Fulton RL, Rayner AV, Jones C, et al: Analysis of factors leading to posttraumatic pulmonary insufficiency. Ann Thorac Surg 25:500-509, 1978.
72. Reilly PM, Bulkley GB: Vasoactive mediators and splanchnic perfusion. Crit Care Med 21:S55-S68, 1993.
73. Redan JA, Rush BF, McCullough JN, et al: Organ distribution of radiolabeled enteric Escherichia coli during and after hemorrhagic shock. Ann Surg 211:663-666, 1990.
74. Chun K, Zhang J, Biewer J, et al: Microcirculatory failure determines lethal hepatocyte injury in ischemic/reperfused rat livers. Shock 1:3-9, 1994.
75. Maitra SR, Geller ER, Pan W, et al: Altered cellular calcium regulation and hepatic glucose production during hemorrhagic shock. Circ Shock 38:14-21, 1992.
76. Peitzman AB, Corbett WA, Shires GT III, et al: Cellular function in liver and muscle during hemorrhagic shock in primates. Surg Gynecol Obstet 161:419-424, 1985.
77. Stern SA, Dronen SC, Birrer P, et al: Effect of blood pressure on hemorrhage volume and survival in a near-fatal hemorrhage model incorporating a vascular injury. Ann Emerg Med 22:155-163, 1993.
78. Enderby GEH: Hypotensive Anaesthesia. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1985.
79. Shaftan GW, Chiu CJ, Dennis C, et al: Fundamentals of physiologic control of arterial hemorrhage. Surgery 58:851-856, 1965.
80. Capone A, Safar P, Stezoski SW, et al: Uncontrolled hemorrhagic shock outcome model in rats. Resuscitation 29:143-152, 1995.
81. Owens TM, Watson WC, Prough DS, et al: Limiting initial resuscitation of uncontrolled hemorrhage reduces internal bleeding and subsequent volume requirements. J Trauma 39:200-207, 1995.
82. Riddez L, Johnson L, Hahn RG: Central and regional hemodynamics during crystalloid fluid therapy after uncontrolled intra-abdominal bleeding. J Trauma 44:433-439, 1998.
83. Sakles JC, Sena MJ, Knight DA, et al: Effect of immediate fluid resuscitation on the rate, volume, and duration of pulmonary vascular hemorrhage in a sheep model of penetrating thoracic trauma. Ann Emerg Med 29:392-399, 1997.
84. Smail N, Wang P, Cioffi WG, et al: Resuscitation after uncontrolled venous hemorrhage: Does increased resuscitation volume improve regional perfusion? J Trauma 44:701-708, 1998.
85. Burris D, Rhee P, Kaufmann C, et al: Controlled resuscitation for uncontrolled hemorrhagic shock. J Trauma 46:216-223, 1999.
86. Shoemaker WC, Peitzman AB, Bellamy R, et al: Resuscitation from severe hemorrhage. Crit Care Med 24:S12-S23, 1996.
87. Bickell WH, Wall MJ Jr, Pepe PE, et al: Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. N Engl J Med 331:1105-1109, 1994.
88. Martin RR, Bickell WH, Pepe PE, et al: Prospective evaluation of preoperative fluid resuscitation in hypotensive patients with penetrating truncal injury: A preliminary report. J Trauma 33:354-361, 1992.
89. Demetriades D, Chan L, Cornwell E, et al: Paramedic vs private transportation of trauma patients. Effect on outcome. Arch Surg 131:133-138, 1996.
90. Hambly PR, Dutton RP: Excess mortality associated with the use of a rapid infusion system at a level 1 trauma center. Resuscitation 31:127-133, 1996.
91. Dutton RP, Mackenzie CF, Scalea TM: Hypotensive resuscitation during active hemorrhage: Impact on in-hospital mortality. J Trauma 52:1141-1146, 2002.
92. Siegel JH, Gens DR, Mamantov T, et al: Effect of associated injuries and blood volume replacement on death, rehabilitation needs, and disability in blunt traumatic brain injury. Crit Care Med 19:1252-1265, 1991.
93. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurologic Surgeons, Congress of Neurological Surgeons: Guidelines for the management of severe head injury. J Neurotrauma 24(Suppl 1):S1-S106, 2007.
94. Scalea TM, Simon HM, Duncan AO, et al: Geriatric blunt multiple trauma: Improved survival with early invasive monitoring. J Trauma 30:129-134, 1990.
95. Novak L, Shackford SR, Bourguignon P, et al: Comparison of standard and alternative prehospital resuscitation in uncontrolled hemorrhagic shock and head injury. J Trauma 47:834-844, 1999.
96. Rhee P, Burris D, Kaufmann C, et al: Lactated Ringer's solution resuscitation causes neutrophil activation after hemorrhagic shock. J Trauma 44:313-319, 1998.
97. Deb S, Martin B, Sun L, et al: Resuscitation with lactated Ringer's solution in rats with hemorrhagic shock induces immediate apoptosis. J Trauma 46:582-588, 1999.
98. Dubick MA, Wade CE: A review of the efficacy and safety of 7.5% NaCl/6% dextran 70 in experimental animals and in humans. J Trauma 36:323-330, 1994.
99. Mattox KL, Maningas PA, Moore EE, et al: Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for post-traumatic hypotension. The U.S.A. Multicenter Trial. Ann Surg 213:482-491, 1991.
100. Doyle JA, Davis DP, Hoyt DB: The use of hypertonic saline in the treatment of traumatic brain injury. J Trauma 50:367-383, 2001.
101. Velanovich V: Crystalloid versus colloid fluid resuscitation: A meta-analysis of mortality. Surgery 105:65-71, 1989.
102. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med 350:2247-2256, 2004.
103. Velmahos GC, Chan L, Chan M, et al: Is there a limit to massive blood transfusion after severe trauma? Arch Surg 133:947-952, 1998.
104. Rotondo MF, Schwab CW, McGonigal MD, et al: 'Damage control': An approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. J Trauma 35:375-382, 1993.
105. Dutton RP, Shih D, Edelman BB, et al: Safety of uncrossmatched type-O red cells for resuscitation from hemorrhagic shock. J Trauma 59:1445-1449, 2005.
106. McGee DC, Gould MK: Preventing complications of central venous catheterization. N Engl J Med 348:1123-1133, 2003.
107. Wu X, Stezoski J, Safar P, et al: Mild hypothermia during hemorrhagic shock in rats improves survival without significant effects on inflammatory

responses. Crit Care Med 31:195-202, 2003.
108. Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, et al: Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. N Engl J Med 336:540-546, 1997.
109. Dunham CM, Belzberg H, Lyles R, et al: The rapid infusion system: A superior method for the resuscitation of hypovolemic trauma patients. Resuscitation 21:207-227, 1991.
110. Blow O, Magliore L, Claridge JA, et al: The golden hour and the silver day: Detection and correction of occult hypoperfusion within 24 hours improves outcome from major trauma. J Trauma 47:964-969, 1999.
111. Chang MC, Mondy JS, Meredith JW, et al: Redefining cardiovascular performance during resuscitation: Ventricular stroke work, power, and the pressure-volume diagram. J Trauma 45:470-478, 1998.
112. McKinley BA, Butler BD: Comparison of skeletal muscle Po2, Pco2, and pH with gastric tonometric Pco2 and pH in hemorrhagic shock. Crit Care Med 27:1869-1877, 1999.
113. McKinley BA, Marvin RG, Cocanour CS, et al: Tissue hemoglobin O2 saturation during resuscitation of traumatic shock monitored using near infrared spectrometry. J Trauma 48:637-642, 2000.
114. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 345:1368-1377, 2001.
115. Michard F: Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. Anesthesiology 103:419-428, 2005.
116. Puyana JC, Soller BR, Zhang S, et al: Continuous measurement of gut pH with near-infrared spectroscopy during hemorrhagic shock. J Trauma 46:9-15, 1999.
117. Baron BJ, Dutton RP, Kheirabadi BS, et al: Sublingual capnometry for rapid determination of the severity of hemorrhagic shock. J Trauma 62:120-124, 2007.
118. Weil MH, Nakagawa Y, Tang W, et al: Sublingual capnometry: A new noninvasive measurement for diagnosis and quantitation of severity of circulatory shock. Crit Care Med 27:1225-1229, 1999.
119. Abramson D, Scalea TM, Hitchcock R, et al: Lactate clearance and survival following injury. J Trauma 35:584-588, 1993.
120. Rozycki GS: Abdominal ultrasonography in trauma. Surg Clin North Am 75:175-191, 1995.
121. Kram HB, Nugent P, Reuben BI, et al: Fibrin glue sealing of polytetrafluoroethylene vascular graft anastomoses: Comparison with oxidized cellulose. J Vasc Surg 8:563-568, 1988.
122. Holcomb JB, Pusateri AE, Harris RA, et al: Dry fibrin sealant dressings reduce blood loss, resuscitation volume, and improve survival in hypothermic coagulopathic swine with grade V liver injuries. J Trauma 47:233-240, 1999.
123. Pusateri AE, Holcomb JB, Kheirabadi BS, et al: Making sense of the preclinical literature on advanced hemostatic products. J Trauma 60:674-682, 2006.
124. Thomas GO, Dutton RP, Hemlock B, et al: Thromboembolic complications associated with factor VIIa administration. J Trauma 62:564-569, 2007.
125. Friederich PW, Henny CP, Messelink EJ, et al: Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: A double-blind placebo-controlled randomised trial. Lancet 361:201-205, 2003.
126. Deveras RA, Kessler CM: Reversal of warfarin-induced excessive anticoagulation with recombinant human factor VIIa concentrate. Ann Intern Med 137:884-888, 2002.
127. Dutton RP, McCunn M, Hyder M, et al: Factor VIIa for correction of traumatic coagulopathy. J Trauma 57:709-718, 2004.
128. Ejlersen E, Melsen T, Ingerslev J, et al: Recombinant activated factor VII (rFVIIa) acutely normalizes prothrombin time in patients with cirrhosis during bleeding from oesophageal varices. Scand J Gastroenterol 36:1081-1085, 2001.
129. Al Douri M, Shafi T, Al Khudari D, et al: Effect of the administration of recombinant activated factor VII (rFVIIa; NovoSeven) in the management of severe uncontrolled bleeding in patients undergoing heart valve replacement surgery. Blood Coagul Fibrinolysis 11(Suppl 1):S121-S127, 2000.
130. Hendriks HG, Meijer K, de Wolf JT, et al: Reduced transfusion requirements by recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation: A pilot study. Transplantation 71:402-405, 2001.
131. Wong WY, Huang WC, Miller R, et al: Clinical efficacy and recovery levels of recombinant FVIIa (NovoSeven) in the treatment of intracranial haemorrhage in severe neonatal FVII deficiency. Haemophilia 6:50-54, 2000.
132. Veshchev I, Elran H, Salame K: Recombinant coagulation factor VIIa for rapid preoperative correction of warfarin-related coagulopathy in patients with acute subdural hematoma. Med Sci Monit 8:CS98-CS100, 2002.
133. Boffard KD, Riou B, Warren B, et al: Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: Two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. J Trauma 59:8-15, 2005.
134. Redl H, Bahrami S, Schlag S: Future possibilities of traumatic shock management. Acta Anaesthesiol Scand Suppl 42:177-179, 1998.
135. Lissauer ME, Johnson SB, Siuzdak G, et al: Coagulation and complement protein differences between septic and uninfected systemic inflammatory response syndrome patients. J Trauma 62:1082-1092, 2007.
136. Shackford SR, Mackersie RC, Holbrook TL, et al: The epidemiology of traumatic death. A population-based analysis. Arch Surg 128:571-575, 1993.
137. Acosta JA, Yang JC, Winchell RJ, et al: Lethal injuries and time to death in a level I trauma center. J Am Coll Surg 186:528-533, 1998.
138. Thurman DJ, Alverson C, Dunn KA, et al: Traumatic brain injury in the United States: A public health perspective. J Head Trauma Rehabil 14:602-615, 1999.
139. Albin MS, White RJ: Epidemiology, physiopathology, and experimental therapeutics of acute spinal cord injury. Crit Care Clin 3:441-452, 1987.
140. Bramlett HM, Dietrich WD: Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: Similarities and differences. J Cereb Blood Flow Metab 24:133-150, 2004.
141. Masson F, Vecsey J, Salmi LR, et al: Disability and handicap 5 years after a head injury: A population-based study. J Clin Epidemiol 50:595-601, 1997.
142. Kalb DC, Ney AL, Rodriguez JL, et al: Assessment of the relationship between timing of fixation of the fracture and secondary brain injury in patients with multiple trauma. Surgery 124:739-744, 1998.
143. Pietropaoli JA, Rogers FB, Shackford SR, et al: The deleterious effects of intraoperative hypotension on outcome in patients with severe head injuries. J Trauma 33:403-407, 1992.
144. Jaicks RR, Cohn SM, Moller BA: Early fracture fixation may be deleterious after head injury. J Trauma 42:1-5, 1997.
145. Dunham CM, Bosse MJ, Clancy TV, et al: Practice management guidelines for the optimal timing of long-bone fracture stabilization in polytrauma patients: The EAST Practice Management Guidelines Work Group. J Trauma 50:958-967, 2001.
146. Charash WE, Fabian TC, Croce MA: Delayed surgical fixation of femur fractures is a risk factor for pulmonary failure independent of thoracic trauma. J Trauma 37:667-672, 1994.
147. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, et al: The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. J Trauma 34:216-222, 1993.
148. Bochicchio GV, Ilahi O, Joshi M, et al: Endotracheal intubation in the field does not improve outcome in trauma patients who present without an acutely lethal traumatic brain injury. J Trauma 54:307-311, 2003.
149. Davis DP, Fakhry SM, Wang HE, et al: Paramedic rapid sequence intubation for severe traumatic brain injury: Perspectives from an expert panel. Prehosp Emerg Care 11:1-8, 2007.
150. McGuire G, Crossley D, Richards J, et al: Effects of varying levels of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. Crit Care Med 25:1059-1062, 1997.
151. Huynh T, Messer M, Sing RF, et al: Positive end-expiratory pressure alters intracranial and cerebral perfusion pressure in severe traumatic brain injury. J Trauma 53:488-492, 2002.
152. Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, et al: Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: A randomized clinical trial. J Neurosurg 75:731-739, 1991.
153. Aarabi B, Hesdorffer DC, Ahn ES, et al: Outcome following decompressive craniectomy for malignant swelling due to severe head injury. J Neurosurg 104:469-479, 2006.
154. Soukiasian HJ, Hui T, Avital I, et al: Decompressive craniectomy in trauma patients with severe brain injury. Am Surg 68:1066-1071, 2002.
155. Joseph DK, Dutton RP, Aarabi B, et al: Decompressive laparotomy to treat intractable intracranial hypertension after traumatic brain injury. J Trauma 57:687-693, 2004.
156. Scalea TM, Bochicchio GV, Habashi N, et al: Increased intra-abdominal, intrathoracic, and intracranial pressure after severe brain injury: Multiple compartment syndrome. J Trauma 62:647-656, 2007.
157. Clasen RA, Pandolfi S, Russell J, et al: Hypothermia and hypotension in experimental cerebral edema. Arch Neurol 19:472-486, 1968.
158. Rosomoff HL, Shulman K, Raynor R, et al: Experimental brain injury and delayed hypothermia. Surg Gynecol Obstet 110:27-32, 1960.
159. Marion DW, Obrist WD, Carlier PM, et al: The use of moderate therapeutic hypothermia for patients with severe head injuries: A preliminary report. J Neurosurg 79:354-362, 1993.
160. Clifton GL, Allen S, Barrodale P, et al: A phase II study of moderate hypothermia in severe brain injury. J Neurotrauma 10:263-271, 1993.
161. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, et al: Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. N Engl J Med 344:556-563, 2001.
162. DeVivo MJ, Rutt RD, Black KJ, et al: Trends in spinal cord injury demographics and treatment outcomes between 1973 and 1986. Arch Phys Med Rehabil 73:424-430, 1992.
163. Kiwerski JE: Neurological outcome from conservative or surgical treatment of cervical spinal cord injured patients. Paraplegia 31:192-196, 1993.
164. Berkowitz M: Assessing the socioeconomic impact of improved treatment of head and spinal cord injuries. J Emerg Med 11(Suppl 1):63-67, 1993.
165. Pang D, Pollack IF: Spinal cord injury without radiographic abnormality in children—the SCIWORA syndrome. J Trauma 29:654-664, 1989.
166. EAST Practice Parameter Workgroup for Cervical Spine Clearance: Practice management guidelines for identifying cervical spine injuries following trauma. The Eastern Association for the Surgery of Trauma, 1998. Available at http://www.east.org/tpg/chap3.pdf.

167. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al: A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. N Engl J Med 322:1405-1411, 1990.
168. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, et al: Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. National Acute Spinal Cord Injury Study. JAMA 277:1597-1604, 1997.
169. Hurlbert RJ: Methylprednisolone for acute spinal cord injury: An inappropriate standard of care. J Neurosurg 93:1-7, 2000.
170. Matsumoto T, Tamaki T, Kawakami M, et al: Early complications of high-dose methylprednisolone sodium succinate treatment in the follow-up of acute cervical spinal cord injury. Spine 26:426-430, 2001.
171. Short DJ, El Masry WS, Jones PW: High dose methylprednisolone in the management of acute spinal cord injury—a systematic review from a clinical perspective. Spinal Cord 38:273-286, 2000.
172. Como JJ, Sutton ER, McCunn M, et al: Characterizing the need for mechanical ventilation following cervical spinal cord injury with neurologic deficit. J Trauma 59:912-916, 2005.
173. Harrop JS, Sharan AD, Scheid EH Jr, et al: Tracheostomy placement in patients with complete cervical spinal cord injuries: American Spinal Injury Association grade A. J Neurosurg 100:20-23, 2004.
174. Scannell G, Waxman K, Tominaga G, et al: Orotracheal intubation in trauma patients with cervical fractures. Arch Surg 128:903-905, 1993.
175. Johnson KD, Cadambi A, Seibert GB: Incidence of adult respiratory distress syndrome in patients with multiple musculoskeletal injuries: Effect of early operative stabilization of fractures. J Trauma 25:375-384, 1985.
176. Bone LB, Johnson KD, Weigelt J, et al: Early versus delayed stabilization of femoral fractures. A prospective randomized study. J Bone Joint Surg Am 71:336-340, 1989.
177. Kellam JF: Hip dislocations and fractures of the femoral head. In Levine AM (ed): Orthopaedic Trauma Association, American of Orthopaedic Surgeons. Orthopaedic Knowledge Update: Trauma. Rosemont, IL, AAOS, 1996, pp 281-286.
178. Routt CML: Fixation of the pelvic ring disruption. In Levine AM (ed): Orthopaedic Trauma Association, American Academy of Orthopaedic Surgeons. Orthopaedic Knowledge Update: Trauma. Rosemont, IL, AAOS, 1996, pp 241-248.
179. Scalea TM, Burgess AR: Pelvic fractures. In Mattox KL, Feliciano DV, Moore EE (eds): Trauma, 4th ed. New York, McGraw–Hill, 2000, pp 807-846.
180. Koessler MJ, Fabiani R, Hamer H, et al: The clinical relevance of embolic events detected by transesophageal echocardiography during cemented total hip arthroplasty: A randomized clinical trial. Anesth Analg 92:49-55, 2001.
181. Hutchins PM, Macnicol MF: Pulmonary insufficiency after long bone fractures. Absence of circulating fat or significant immunodepression. J Bone Joint Surg Br 67:835-839, 1985.
182. Lindeque BG, Schoeman HS, Dommisse GF, et al: Fat embolism and the fat embolism syndrome. A double-blind therapeutic study. J Bone Joint Surg Br 69:128-131, 1987.
183. Matsen FA, Winquist RA, Krugmire RB: Diagnosis and management of compartmental syndromes. J Bone Joint Surg Am 62:286-291, 1980.
184. Rorabeck CH: The treatment of compartment syndromes of the leg. J Bone Joint Surg Br 66:93-97, 1984.
185. McQueen MM, Gaston P, Court–Brown CM: Acute compartment syndrome. Who is at risk? J Bone Joint Surg Br 82:200-203, 2000.
186. Michaelson M: Crush injury and crush syndrome. World J Surg 16:899-903, 1992.
187. Holt SG, Moore KP: Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis. Intensive Care Med 27:803-811, 2001.
188. Chandler CF, Blinman T, Cryer HG: Acute renal failure. In Mattox KL, Feliciano DV, Moore EE (eds): Trauma, 4th ed. New York, McGraw–Hill, 2000, pp 1341-1368.
189. Brown CV, Rhee P, Chan L, et al: Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: Do bicarbonate and mannitol make a difference? J Trauma 56:1191-1196, 2004.
190. McCunn M, Reynolds HN, Reuter J, et al: Continuous renal replacement therapy in patients following traumatic injury. Int J Artif Organs 29:166-186, 2006.
191. Gettings LG, Reynolds HN, Scalea T: Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs. late. Intensive Care Med 25:805-813, 1999.
192. Hunter S, Langemo D, Hanson D, et al: The use of negative pressure wound therapy. Adv Skin Wound Care 20:90-95, 2007.
193. Weber S, Bennett CR, Jones NF: Improvement in blood flow during lower extremity microsurgical free tissue transfer associated with epidural anesthesia. Anesth Analg 67:703-705, 1988.
194. McGhee A, Swinton S, Watt M: Use of autologous transfusion in the management of acute traumatic haemothorax in the accident and emergency department. J Accid Emerg Med 16:451-452, 1999.
195. Karmy–Jones R, Jurkovich GJ, Shatz DV, et al: Management of traumatic lung injury: A Western Trauma Association Multicenter review. J Trauma 51:1049-1053, 2001.
196. Baumgartner F, Omari B, Lee J, et al: Survival after trauma pneumonectomy: The pathophysiologic balance of shock resuscitation with right heart failure. Am Surg 62:967-972, 1996.
197. Long DM, Kim SI, Shoemaker WC: Vascular responses in the lung following trauma and shock. J Trauma 8:715-723, 1968.
198. Cryer HG, Mavroudis C, Yu J, et al: Shock, transfusion, and pneumonectomy. Death is due to right heart failure and increased pulmonary vascular resistance. Ann Surg 212:197-201, 1990.
199. Nurozler F, Argenziano M, Ginsburg ME: Nitric oxide usage after posttraumatic pneumonectomy. Ann Thorac Surg 71:364-366, 2001.
200. Symbas PN, Justicz AG, Ricketts RR: Rupture of the airways from blunt trauma: Treatment of complex injuries. Ann Thorac Surg 54:177-183, 1992.
201. Conroy C, Hoyt DB, Eastman AB, et al: Motor vehicle-related cardiac and aortic injuries differ from other thoracic injuries. J Trauma 62:1462-1467, 2007.
202. Cowley RA, Turney SZ, Hankins JR, et al: Rupture of thoracic aorta caused by blunt trauma. A fifteen-year experience. J Thorac Cardiovasc Surg 100:652-660, 1990.
203. Read RA, Moore EE, Moore FA, et al: Partial left heart bypass for thoracic aorta repair. Survival without paraplegia. Arch Surg 128:746-750, 1993.
204. Pate JW, Gavant ML, Weiman DS, et al: Traumatic rupture of the aortic isthmus: Program of selective management. World J Surg 23:59-63, 1999.
205. Galli R, Pacini D, Di Bartolomio R, et al: Surgical indications and timing of repair of traumatic ruptures of the thoracic aorta. Ann Thorac Surg 65:461-464, 1998.
206. Shulman M, Sandler AN, Bradley JW, et al: Postthoracotomy pain and pulmonary function following epidural and systemic morphine. Anesthesiology 61:569-575, 1984.
207. Antonelli M, Conti G, Rocco M, et al: A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. N Engl J Med 339:429-435, 1998.
208. Beltrame F, Lucangelo U, Gregori D, et al: Noninvasive positive pressure ventilation in trauma patients with acute respiratory failure. Monaldi Arch Chest Dis 54:109-114, 1999.
209. Feliciano DV, Rozycki GS: Advances in the diagnosis and treatment of thoracic trauma. Surg Clin North Am 79:1417-1429, 1999.
210. Creinin MD, Schwartz JL, Guido RS, et al: Early pregnancy failure—current management concepts. Obstet Gynecol Surv 56:105-113, 2001.
211. Knudson MM, Rozycki GS, Strear CM: Reproductive system trauma. In Mattox KL, Feliciano DV, Moore EE (eds): Trauma, 4th ed. New York, McGraw–Hill, 2000, pp 879-905.
212. Osler T, Hales K, Baack B, et al: Trauma in the elderly. Am J Surg 156:537-543, 1988.
213. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, et al: Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. N Engl J Med 335:1713-1720, 1996.
214. Waters JH, Potter PS: Cell salvage in the Jehovah's Witness patient. Anesth Analg 90:229-230, 2000.
215. Gannon CJ, Napolitano LM: Severe anemia after gastrointestinal hemorrhage in a Jehovah's Witness: New treatment strategies. Crit Care Med 30:1893-1895, 2002.
216. Atabek U, Alvarez R, Pello MJ, et al: Erythropoietin accelerates hematocrit recovery in post-surgical anemia. Am Surg 61:74-77, 1995.
217. Beecher HK: Relationship of significance of wound to pain experienced. JAMA 161:1609-1613, 1956.
218. Breslau N: Epidemiologic studies of trauma, posttraumatic stress disorder, and other psychiatric disorders. Can J Psychiatry 47:923-929, 2002.
219. Backonja M, Glanzman RL: Gabapentin dosing for neuropathic pain: Evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. Clin Ther 25:81-104, 2003.
220. Forouzanfar T, Koke AJ, van KM, et al: Treatment of complex regional pain syndrome type I. Eur J Pain 6:105-122, 2002.
221. Holte K, Kehlet H: Effect of postoperative epidural analgesia on surgical outcome. Minerva Anestesiol 68:157-161, 2002.

Peter Nagele и Michael Hüpfl
Перевод И.В. Братищева
Редактор перевода Р.Е. Ржеутская

73 Анестезия на догоспитальном этапе в составе неотложной помощи и при лечении травм

Ключевые моменты

1. Анестезиология сыграла решающую роль в создании интенсивной терапии и неотложной медицины. Во многих странах мира отделения анестезиологии выполняют функции оказания помощи на догоспитальном этапе и при лечении травм. Основанные на врачебной помощи системы неотложной медицинской помощи (НМП) существуют во многих странах Европы, при этом служба парамедиков в основном используется для оказания НМП в США.
2. Основу догоспитальной помощи составляют базовые реанимационные мероприятия (БРМ) и расширенные реанимационные мероприятия (РРМ) в зависимости от типа системы оказания НМП в каждом конкретном случае либо в конкретной стране.
3. При обширной травме оказание помощи на догоспитальном этапе должно быть направлено на уменьшение времени нахождения на месте происшествия, контроль кровотечения и обеспечение транспортировки в центр оказания травматологической помощи. Часто в таком случае идеальным вариантом является эвакуация пострадавшего на вертолете. Применение инфузионной терапии на догоспитальном этапе при обширной травме является спорным вопросом и при проникающих ранениях туловища и геморрагическом шоке может быть показано в ограниченном объеме, в частности, в городских условиях. Первостепенной является профилактика развития летальной триады при травме – гипотермии, ацидоза и коагулопатии.
4. При остром коронарном синдроме (ОКС) главной целью является обеспечение быстрой реперфузии ишемизированных участков миокарда. Опиоиды (морфин), подача кислорода, нитраты и аспирин (алгоритм MONA) являются основными компонентами лечения на догоспитальном этапе. Проведение фибринолиза при ОКС на догоспитальном этапе успешно применяется, но требует тщательного наблюдения врача НМП.
5. По данным более чем 15 исследований применение на догоспитальном этапе эндотрахеальной интубации и методики быстрой последовательной индукции (БПИ) ассоциируется с увеличением смертности и худшим неврологическим исходом, в частности, при травматическом повреждении головного мозга. Получается, что применение анестезиологами стандартов, подходящих для операционной, не всегда является идеальным подходом при оказании помощи менее опытными врачами бригад НМП. Возможно, требуется переоценка целесообразности применения интубации и методики БПИ в пользу применения других способов обеспечения проходимости дыхательных путей, таких, как ларингеальная маска либо ларингеальная трубка, что может улучшить исход заболевания.
6. Медицинское моделирование быстро становится стандартом преподавания и обучения специалистов по оказанию НМП на догоспитальном этапе навыкам оказания помощи при различных чрезвычайных ситуациях.

Неизвестные многим практикующим специалистам, анестезиологи являются не только основой врачебной неотложной медицинской помощи (НМП) на догоспитальном этапе во многих странах[1-3], но и сыграли решающую роль в создании современной службы догоспитальной неотложной помощи.[4,5] Во многих странах неотложная медицина считается одним из четырех китов (компонентов) нашей специальности помимо анестезиологии, интенсивной терапии и лечения боли.

После окончания Второй Мировой Войны несостоятельность гражданской системы скорой медицинской помощи стала слишком очевидной для врачей с опытом, полученным в военное время, поскольку резко возросло число травм и случаев смерти вследствие дорожно-транспортных происшествий, при этом автомобиль скорой помощи обеспечивал только доставку пострадавшего в больницу. В Германии данное обстоятельство привело к повышению количества требований «привезти доктора

Табл. 73-1 Перечень навыков и умений для лиц, обеспечивающих БРМ и РРМ и врачей неотложной помощи на догоспитальном этапе

БРМ
Основные навыки оценки состояния пациента
Показатели жизнедеятельности и базовый мониторинг (неинвазивное измерение АД, пульсоксиметрия, ЧСС)
Остановка кровотечения методом прямого пережатия сосуда или наложения давящей повязки
Сердечно-легочная реанимация (СЛР) с применением автоматического наружного дефибриллятора
Масочная вентиляция легких мешком AMBU
Орофарингеальные и назофарингеальные воздуховоды
Очистка полости рта вакуум-аспиратором
Подача кислорода
Основы спасательных мероприятий, укладка и транспортировка пациента
Стабилизация шейного отдела позвоночника
Наложение шины при переломе
Помощь пациенту при приеме назначенного препарата (например, ингаляция альбутерола)
РРМ
Внутривенный доступ и инфузионная терапия
Введение отдельных препаратов *
Расширенный мониторинг состояния пациента (ЭКГ, капнография)
Сердечно-легочная реанимация (СЛР)
Дефибрилляция ручным методом
Основы трактовки данных ЭКГ в 12-ти отведениях
Наружная кардиостимуляция
Эндотрахеальная интубация * (без препаратов; в некоторых случаях оказания НМП допускается применение быстрой последовательной индукции)
Крикотиреоидотомия
Седация *
Декомпрессия напряженного пневмоторакса с помощью иглы
Происшествие с большим количеством пострадавших – знание основ медицинской сортировки и ведения больных
Знание биологических, химических и ядерных поражающих факторов
Врачебная неотложная помощь на догоспитальном этапе
Неограниченное введение препаратов для оказания неотложной помощи
Применение наркотических препаратов и прочих препаратов, подлежащих учету (например – фентанил)
Быстрая последовательная индукция на догоспитальном этапе и анестезия
Расширенное восстановление проходимости дыхательных путей
Установка плевральной дренажной трубки
Расширенная интерпретация данных ЭКГ в 12-ти отведениях
Дополнительные навыки (ультразвуковая диагностика, неинвазивная вентиляция)
Неотложная хирургическая помощь
Допускается взятие на себя роли ответственного за координацию сил НМП в случае происшествий с большим количеством пострадавших

* Допускается не во всех системах НМП (РРМ)

РРМ – расширенные реанимационные мероприятия; БРМ – базовые реанимационные мероприятия

к пациенту», нежели более распространенный ранее противоположный подход.[1,5] Как следствие, первая бригада скорой помощи с хирургом в ее составе, или так называемый «Клинмобиль», был введен в действие в 1957 г. в городе Гейдельберг, выполняя функцию мобильной операционной,[5] при этом данная концепция была достаточно быстро отменена в пользу врачебных бригад скорой помощи, иногда выполняя при этом функцию мобильного отделения интенсивной терапии.[6] Подобные усовершенствования появились по всей Европе, например, в Праге, Майнце, Мюнхене, Москве, также в некоторых скандинавских странах, где врач включался в состав бригады скорой помощи в случае автомобильной аварии и других происшествий.[3,4] В городе Белфаст (Ирландия) Фрэнк Партридж впервые внедрил мобильную бригаду неотложной кардиологической помощи (НКП), оснащенную дефибриллятором для оказания догоспитальной помощи при остановке кровообращения вследствие фибрилляции желудочков.[7] В ходе последующих десятилетий некоторые страны Европы, такие как Франция, Германия, Австрия и Норвегия, внедрили государственные врачебные службы неотложной помощи, при этом часто врачи входят в состав экипажей вертолетов службы неотложной медицинской помощи.[1-3,8,9] В настоящее время анестезиология является главной медицинской специальностью, поставляющей врачебные кадры для службы НМП в Европе, при этом многие отделения анестезиологии занимаются формированием врачебного состава экипажей скорой помощи и вертолетов неотложной помощи.[3,10]

В США развитие пошло по несколько иному пути. По некоторым причинам было решено, что нецелесообразно укомплектовывать бригады скорой помощи врачебными кадрами, поэтому главный упор в НМП в Северной Америке делается на младших специалистов по оказанию первой медицинской помощи (МС ОПМП) и парамедиков. Знаменательным событием в истории создания современной системы НМП стала публикация отчета «Внезапная Смерть и Инвалидность: Запущенная болезнь Современного Общества», которую часто называют «Белой Книгой» (опубликована Национальной Академией Наук в 1966 г.).[11] Среди нескольких замечательных врачей два анестезиолога, Питер Сафар в Питсбурге, являющийся основателем современной сердечно-легочной реанимации (СЛР), и Юджин Наджел в Майами оказали наиболее сильное влияние на развитие первой системы НПМ с участием парамедиков в США в 1960-х гг. До того, как неотложная медицина стала самостоятельной специальностью, анестезиологов часто привлекали к работе в чрезвычайных ситуациях на догоспитальном этапе, используя их опыт проведения реанимационных мероприятий, обеспечения проходимости дыхательных путей и интенсивной терапии. В ходе последних 20 лет интенсивность вовлечения анестезиологов несколько снизилась, хотя, несомненно, анестезиология может играть важную роль в неотложной помощи на догоспитальном этапе в США, а ведь именно данный этап был определен как основной проблемный этап медицинской помощи с такими аспектами, как обеспечение проходимости дыхательных путей, применение методики быстрой последовательной индукции, инфузионная терапия и лечение боли на основании недавно опубликованного широко известного доклада Института Медицины «Неотложная медицинская помощь: на распутье».[12]

В данной главе мы приводим краткий обзор оказания неотложной догоспитальной помощи и помощи при травме с акцентом на важную роль анестезиологии.

Организационная модель неотложной помощи на догоспитальном этапе

Этапы (уровни) оказания помощи

Изначально термины «базовые реанимационные мероприятия» и «расширенные реанимационные мероприятия» использовались лишь для описания двух различных уровней выполнения СЛР (см. Гл. 97), но далее эти понятия распространились на все ситуации, требующие неотложной медицинской помощи, в т.ч. травмы и неотложные состояния в педиатрии. В настоящее время данные понятия обозначают уровень организации в системе НМП и обычно подразделяются на БРМ (базовые реанимационные мероприятия) и РРМ (расширенные реанимационные мероприятия). Сотрудники службы быстрого реагирования, а именно офицеры полиции и пожарные, не являются частью системы НМП и оказывают лишь первую помощь, уровень которой ниже соответствующего уровня БРМ.

Базовые реанимационные мероприятия

БРМ на догоспитальном этапе обычно проводятся при участии МС ОПМП, в перечень мероприятий не входят расширенные и инвазивные методы и приемы оказания помощи.[13] БРМ сфокусированы на классических алгоритмах ABC (airway – восстановление проходимости дыхательных путей, breathing – поддержание дыхания, circulation – поддержание кровообращения) и включают простые манипуляции с дыхательными путями, такие как поднятие подбородка или выдвижение нижней челюсти, орофарингеальные и назофарингеальные воздуховоды, вентиляция мешком AMBU, контроль кровотечения и подача кислорода (Табл. 73-1). В ходе проведения СЛР применение автоматического наружного дефибриллятора считается приемом оказания НМП на уровне БРМ. Бригады скорой помощи, обученные выполнению лишь БРМ, часто встречаются в сельской местности с малой частотой возникновения неотложных состояний и включают волонтеров по оказанию НМП.

Расширенные реанимационные мероприятия

РРМ обычно проводит парамедик или медсестра авиационного подразделения после прохождения соответствующей подготовки по проведению расширенных реанимационных мероприятий и инвазивных методов (см. Табл. 73-1). Во многих странах лица, проводящие РРМ, могут выполнять данные мероприятия в полунезависимом порядке при удаленном контроле со стороны врачебного персонала с применением алгоритмов проводимых процедур и протоколов, одобренных заведующим службой НМП. Применение лекарственных препаратов тщательно регулируется, при этом в случае, когда назначаются лекарственные препараты, не входящие в утвержденный перечень, требуется разрешение врача отделения неотложной медицинской помощи. Большинство систем НМП в городских условиях включает бригады, выполняющие РРМ на догоспитальном этапе. В системах НМП, в которых врачебный персонал не выезжает на место происшествия, перечень практических навыков по РРМ обычно более обширный и лица, оказывающие НМП, действуют в более независимом порядке. Медицинские работники в военных подразделениях часто могут оказывать НМП на уровне РРМ. Врачи НМП и медсестры авиационного подразделения, а также отделений интенсивной терапии оказывают помощь на уровне РРМ и выше.

Модели

В мире существует множество вариаций организации и особенностей комплектования штата сотрудников, оказывающих помощь на догоспитальном этапе. Описание всех нюансов различных систем оказания НМП в разных странах мира выходит за пределы данной главы; тем не менее, мы отметим принципиальные отличия двух основных моделей, которые, в основном, различаются по уровню непосредственного вовлечения врачебного персонала в ходе оказания неотложной медицинской помощи на догоспитальном этапе: модели с привлечением МС ОПМП и модели с врачебным участием. Эти две модели также известны как модель США и Франко–Германская модель.[14] Несмотря на существующие разногласия относительно того, какая из моделей позволяет лучше лечить пациентов и обеспечивать более благоприятный исход заболевания, дизайн системы НМП продиктован традициями и бюджетными ограничениями.

Одноуровневая и многоуровневая системы НМП

Если в системе НМП производится выполнение мероприятий лишь на одном уровне – БРМ либо РРМ – она считается одноуровневой системой. Преимущество одноуровневой системы НМП в том, что в ней нет необходимости в лишней сортировке пациентов и нет дефектов сортировки со стороны диспетчера службы оказания экстренной медицинской помощи. В сельской местности с малой частотой вызовов экстренных служб одноуровневая система НМП часто представлена волонтерами в составе бригад НМП, владеющими навыками БРМ, и является единственной возможной моделью; в то же время в плотных городских районах с большой частотой вызовов экстренных служб преимущество может иметь система, в которой всеми сотрудниками осуществляются РРМ. Недостатком одноуровневой системы НМП с РРМ является то, что парамедики с высоким уровнем подготовки не будут обслуживать одинаковый объем вызовов с высоким приоритетом неотложности, вследствие чего им будет сложно поддерживать необходимый уровень отработки навыков и получать опыт работы в неотложной медицине.

Многоуровневые системы НМП используют приоритеты в сортировке для определения уровня адекватного ответа на вызов; в данной системе бригада, владеющая РРМ, будет направлена на инфаркт миокарда, а бригада с навыками БРМ ответит на вызов с переломом запястья.

Системы НМП с участием МС ОПМП и парамедиков

В Северной Америке медицинская помощь на догоспитальном этапе организована с участием МС ОПМП.[15] Лишь в редких случаях врачебный персонал напрямую участвует в лечении пациента вне пределов больницы.[16] Согласно законодательству США, от врачебного персонала в большинстве штатов требуется лишь осуществлять контроль за деятельностью в системе оказания НМП, используя при этом режим «онлайн» с применением средств коммуникации, либо опосредованно, через заведующего службой НМП, ответственного за разработку и внедрение стандартизованных протоколов лечения. Помимо разра-

ботки стандартных операционных процедур и утверждения внедрения новой медицинской аппаратуры, заведующие службой НМП несут ответственность за контроль качества и улучшение показателей и являются неотъемлемой частью системы образования в системе оказания НМП.[17] В США заведующие службой НМП часто являются врачами неотложной помощи, работающими в отделениях неотложной помощи местной больницы.

В целом в США можно выделить три возможных уровня подготовки МС ОПМП в зависимости от уровня подготовки и опытности персонала: базовый уровень МС ОПМП (МС ОПМП-б), средний уровень МС ОПМП (МС ОПМП-с) и МС ОПМП на уровне парамедика (МС ОПМП-п). На базовом уровне МС ОПМП на обучение отводится от 80 до 120 *ч*, при этом им позволено проводить лишь базовые реанимационные мероприятия (БРМ). Базовый уровень является минимумом, требуемым для работы в системе неотложной медицинской помощи. Часто бригады с базовым уровнем оказания НМП привлекаются к транспортировке больного при отсутствии неотложного состояния и для обслуживания ситуаций без угрозы для жизни. В разных штатах деятельность МС ОПМП-с регулируется по-разному, при этом их уровень подготовки варьирует от БРМ до РРМ. Часто сотрудников уровня МС ОПМП-с можно встретить в штате службы НМП в сельской местности, поскольку задействовать только парамедиков в таких регионах было бы слишком дорого, но при этом требуется наличие навыков оказания НМП выше уровня МС ОПМП-б. В большинстве штатов сотрудникам с уровнем МС ОПМП-с не разрешается проводить эндотрахеальную интубацию либо вводить лекарственные препараты, за исключением ограниченного числа препаратов, признанных безопасными, таких, как альбутерол при астме, но при этом разрешается проводить установку внутривенного катетера. С другой стороны, парамедики (сотрудники с квалификацией МС ОПМП-п), являются самой продвинутой ступенью оказания НМП. Они проходят интенсивное 1-2 годичное обучение различным способам оказания расширенной догоспитальной неотложной медицинской помощи. Они практикуются в проведении РРМ, при этом им разрешается выполнение расширенных мероприятий, таких, как эндотрахеальная интубация, введение отдельных препаратов и проведение ручной дефибрилляции. В большинстве развитых стран существуют требования к подготовке МС ОПМП, схожие с таковыми в модели США.

Рис. 73-1 Железнодорожная авария в городе Вамперсдорф, Австрия. В данном происшествии 6 человек погибли и 17 получили ранения. Вдобавок к более чем 50 сотрудникам службы для оказания НМП в составе наземных экипажей (с привлечением врачебного персонала), в операции задействовано 5 вертолетов с врачебными бригадами для оказания неотложной врачебной помощи с целью обеспечения полноценного лечения на догоспитальном этапе и повышения транспортной емкости

Системы оказания НМП с участием врачей

Германия и Франция – самые известные примеры стран, в которых врачебный персонал является неотъемлемой частью системы оказания НМП на догоспитальном этапе.[14] В данных системах НМП объединены бригады с уровнем квалификации для оказания БРП и бригады (а также вертолеты) с врачебным персоналом, способным оказывать РРМ не в конкурентном, а в комплементарном порядке. Системы оказания НМП с участием врачебного персонала всегда являются частью многоуровневой системы и часто используются в порядке, именуемом «система рандеву», подразумевая направление на место происшествия одновременно двух бригад, при этом в составе одной –МС ОПМП (уровень БРМ либо РРМ), а в составе другой –врач. Часто машина с доктором не имеет возможности транспортировать больного и оборудована лишь для оказания мероприятий быстрого реагирования, чтобы иметь возможность, в отличие от большого и медлительного микроавтобуса, быстрее двигаться в потоке машин. Врачи в системе НМП являются лицензированными специалистами в различных областях медицины, которые дополнительно проходят специализированную подготовку по оказанию неотложной помощи на догоспитальном этапе. Уровень обязательной подготовки варьирует в зависимости от страны. Во многих странах, где врачебный персонал привлекается для оказания НМП на догоспитальном этапе, большая часть врачебного персонала представлена анестезиологами, которые часто являются заведующими службой НМП либо главными врачами.[18,19]

Использование вертолетов в системе НМП

Во многих странах оснащенная вертолетами служба НМП (НМП-В) продолжает развиваться в качестве неотъемлемой части прочих служб оказания НМП. Несмотря на то, что в США данная служба организуется и финансируется в большинстве случаев в частном порядке, в ряде стран Европы внедрена государственная система НМП-В, стратегически ориентированная на возможность оперативного ответа на чрезвычайные ситуации в каждом уголке страны. Служба НМП-В исторически сложилась как подразделение немедленного ответа с возможностью быстрой транспортировки с места происшествия, в частности, из удаленных районов сельской местности. Тем не менее, в настоящее время службу НМП-В считают все более и более жизненно необходимой в качестве поддержки в экстренных ситуациях, требующих уровня РРМ в удаленной сельской местности при отсутствии возможности оказания РРМ местными силами.[20] Вертолеты в службе НМП обычно укомплектованы опытными сотрудниками (парамедик, медсестра авиационного подразделения либо врач скорой помощи).[9,21] В случае аварии с большим количеством пострадавших все вертолеты с достаточно большой области могут быть сконцентрированы на месте аварии в течение короткого времени, в результате чего на помощь в данной ситуации приходят сразу несколько обученных команд для проведения РРМ в поддержку местным сотрудникам службы НМП, также это позволяет быстро транспортировать пострадавших в травматологические центры (Рис. 73-1). Еще одна область, в которой служба НМП-В стала самым важным звеном, – спасательные операции в горах.

Впервые использованные в Альпах, методики эвакуации пострадавшего на вертолете в сопровождении команды, обученной проведению РРМ и имеющей опыт спасательной работы в горах, в настоящее время считаются стандартом оказания медицинской помощи в таких странах, как Швейцария, Австрия, Германия и Франция (Рис. 73-2).

Рис. 73-2 В ходе проведения спасательных операций в горной местности вертолеты службы НМП стали стандартом оказания помощи с эвакуацией пострадавших после несчастных случаев в горах и в случае развития прочих состояний, требующих неотложной помощи. На данном рисунке вертолет службы спасения принимает участие в имитации спасательной операции при неисправности горнолыжного подъемника в горах Австрии

Связь

Начиная с момента звонка в экстренную службу, связь играет жизненно важную роль в оказании неотложной медицинской помощи на догоспитальном этапе. Введение универсального телефонного номера для экстренных служб (911 в США и Канаде, 112 в некоторых странах Европы, 000 в Австралии и 999 в Великобритании)[17] стало ключевым моментом для службы неотложной догоспитальной медицинской помощи, в настоящее время местоположение звонящего в данные службы может быть автоматически определено системой (за исключением звонков с мобильного телефона). Диспетчеры экстренной службы могут определить тип и приоритетность ответа на данный вызов, используя стандартизованные опросники, и могут снабдить звонящего инструкциями по самостоятельным действиям до прибытия скорой помощи (для того, чтобы он самостоятельно смог начать мероприятия по спасению жизни пострадавшего). Для примера – проведение под руководством диспетчера мероприятий СЛР улучшает выживаемость после остановки сердца.[22] Двусторонняя радиосвязь уже долгое время незаменима для служб НМП, ее применение позволяет бригаде скорой помощи оперативно обмениваться информацией не только с диспетчером, но и с больницей и другими службами оперативного реагирования, такими, как пожарная служба, отделения полиции и экипажи вертолетов.

Основные методы и навыки

Обследование пациента и первичная оценка состояния на месте происшествия

У пациентов в критическом состоянии, которые нуждаются в проведении мероприятий НМП, может проявляться множество симптомов, что усложняет задачу людей, оказывающих медицинскую помощь на догоспитальном этапе, по сокращению времени постановки первоначального диагноза для начала специфического лечения. В отличие от отделений неотложной помощи, у специалистов в данной ситуации (догоспитальный этап) в наличии меньшее количество инструментов для проведения диагностики. Классическим является подход «увидеть, услышать и почувствовать», применение которого до сих пор крайне важно для надлежащей оценки состояния пациента. По мере приближения к пациенту специалист должен быстро оценить место происшествия с определением факторов, которые могут угрожать пациенту и людям, оказывающим экстренную медицинскую помощь на догоспитальном этапе. В ходе проведения первоначальной оценки следует учесть окружающую обстановку, например, факторы окружающей, среды, далее следует сконцентрировать внимание на основных параметрах жизнедеятельности пострадавшего, используя системный подход.[23] Визуальная оценка места происшествия помогает понять характер развития несчастного случая или ситуации, в которой требуется неотложная медицинская помощь, например, интоксикация. Данные анамнеза пациента могут помочь поставить предварительный диагноз. Если пациент не в состоянии отвечать на вопросы, следует опросить родственников или свидетелей. Наиболее частыми жалобами, с которыми сталкиваются специалисты по оказанию НМП на догоспитальном этапе, являются затруднение дыхания/дыхательная недостаточность, нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы, нарушения сознания и травмы.

Базовая оценка состояния

Показатели жизнедеятельности

Первоначально самый быстрый способ оценить состояние пациента согласуется со схемой «A-B-C-D», с которой хорошо знакомы специалисты по проведению РРМ.[24] Сначала следует применять вербальное и тактильное воздействия для того, чтобы выяснить, в сознании ли пострадавший. Следующим этапом производится выявление обструкции дыхательных путей (A) и, при необходимости, восстановление их проходимости. У пациентов с травмой на данном этапе производится ручная линейная стабилизация по оси шейного отдела позвоночника. При поддержании проходимости дыхательных путей производится также оценка самостоятельного дыхания (B), используя подход «увидеть, услышать и почувствовать».[23] Также производится оценка ЧДД, эффективности, работы и типа дыхания. При наличии показаний производится подача кислорода либо вспомогательная вентиляция для повышения насыщения кислородом и улучшения вентиляции. Кровообращение (C) изначально оценивается центрально по наличию пульса на сонной артерии и далее можно провести пальпацию пульса проксимальнее и дистальнее на конечностях. Оценивается частота, характеристики и регулярность пульса. В завершении пункта C проводят измерение времени наполнения капилляров. Также оцениваются реакции

и сознание пациента (D – дееспособность) по шкале комы Глазго (ШКГ) и проводится быстрая оценка реакции зрачка (определяется размер и реакция на свет). Шкала комы Глазго является надежной прогностической шкалой для оценки травмы головы[25,26] и прочих нарушений сознания нетравматического генеза.[27] При оказании помощи детям до 3 лет следует провести коррекцию показателей шкалы ШКГ по такому параметру, как вербальное общение. В случае травмы также производится оценка поражающего фактора и окружающей среды (E) для завершения первичного обследования. С данного момента пациента следует обследовать с ног до головы, также следует исследовать состояние спины, после переворачивания фиксированного пациента.[28]

Аускультация-пальпация-перкуссия

Аускультация является надежным и полезным методом в большинстве мероприятий на догоспитальнм этапе, ограничением для которого является в основном окружающий шум. Пальпация, также важный метод, может быть более полезной в такой ситуации. При травме полное обследование тела можно провести только пальпацией. В ходе выполнения первичного и вторичного обследования пострадавшего в полевых условиях спасатель также может полагаться исключительно на данные пальпации. Перкуссия особенно полезна для выявления аномальных скоплений воздуха либо газов, таких, как напряженный пневмоторакс и большое скопление свободных газов в брюшной полости.

Время наполнения капилляров

Время наполнения капилляров – простой и надежный параметр, позволяющий выявить гиповолемию; уже 5% обезвоживание можно выявить путем измерения времени наполнения капилляров с чувствительностью до 87% и специфичностью до 82%.[29] После сжатия кожи на время не менее 5 *с* производится измерение времени до нормализации цвета кожи. Нормальные показатели – менее 2 *с*. Определение времени наполнения капилляров может быть особенно полезно для выявления значительного обезвоживания у детей.[30]

Мониторинг и оборудование

При одинаковых условиях развития стандартных средств мониторинга состояния пациента в операционной и в отделении интенсивной терапии, мониторинг, используемый в догоспитальных условиях в настоящее время, в определенной степени стандартизован и включает измерение АД неинвазивным методом, электрокардиографию (ЭКГ) и пульсоксиметрию, являющиеся классической «тройкой». В полевых условиях также начинает активно применяться капнография и мониторинг температуры тела в качестве дополнительных средств диагностики и наблюдения.

Пульсоксиметрия

Впервые использованные в догоспитальных условиях в 80-х гг.,[31] пульсоксиметры стали универсальными, легкими в установке и применении мониторами для догоспитального пациента. Улучшение конструкции приборов позволило не только выпускать аппараты меньшего размера, но и повышать точность и качество измерений данных пульсоксиметрии даже при движении и при низких температурах.[32,33] Также появилась возможность измерять дополнительные параметры, такие как наличие метгемоглобина и карбоксигемоглобина[34,35], что помогает диагностировать отравление угарным газом.

Артериальное давление

Измерение артериального давления неинвазивным способом является самым часто встречающимся методом наблюдения за АД пациента на догоспитальном этапе. Чаще всего используются автоматические и ручные манжеты, при этом используется осциллометрический метод, у которого есть свои известные ограничения.[36] Точность и правильность измерения АД неинвазивным способом с применением осциллометрического метода несколько снижены при движении транспорта. В ходе внутрибольничной транспортировки больного в критическом состоянии часто применяется инвазивная система измерения давления, используемая в отделениях интенсивной терапии.

Электрокардиография

На догоспитальном этапе снятие ЭКГ преследует две основные цели. Быстрое снятие данных ЭКГ с применением 3 или 4 электродов либо получение данных сердечного ритма с помощью электродов дефибриллятора вполне достаточно для диагностики состояния сердечного ритма. Это очень важно для принятия решения о начале лечения в ходе проведения РРМ при остановке кровообращения для выявления сердечного ритма, требующего проведения дефибрилляции. С другой стороны, для того, чтобы определить признаки ишемии миокарда либо инфаркта миокарда, требуется проведение ЭКГ в 12-ти отведениях. Данная процедура несколько более трудоемкая для выполнения, при этом требуется больший опыт интерпретации полученных данных. Проведение ЭКГ на догоспитальном этапе позволяет сконцентрировать лечение при остром коронарном синдроме[37], и по данным исследований, сокращает время от поступления пациента в стационар до начала реперфузии.[38-40] Данное преимущество можно улучшить еще больше путем передачи данных ЭКГ под врачебный контроль.[41]

Мониторинг температуры тела

Ротовые, пищеводные и некоторые модели ушных датчиков температуры[42-45] – надежный инструмент для работы в полевых условиях, принимая во внимание наличие в некоторых случаях экстремальных погодных условий, в которых им тоже приходится работать. Самое важное в измерении температуры на месте происшествия –выявить гипотермию. Для выявления выраженной гипотермии требуется применения специальных датчиков температуры (со шкалой менее 28°*C*) ввиду того, что большинство коммерчески доступных термометров в данном диапазоне температур обладают малой надежностью показаний. У пациентов с травмами, в старческом или младенческом возрасте, у пациентов с нарушениями подвижности (инсульт, кома) и в случаях интоксикаций велик риск развития гипотермии, в особенности в зимние месяцы. Даже относительное умеренное снижение температуры на улице при длительном воздействии способствует развитию гипотермии.[46,47]

Капнография

Капнографы – колориметрические, проточные (main stream) или с отбором пробы (side stream) –в основном используются на догоспитальном этапе для определения правильности положения эндотрахеальной трубки.[48-50] Путем проведения единичного измерения можно определить правильность положения трубки. Капнография стала стандартным методом для определения правильности положения трубки, помимо

аускультации и выявления движений грудной клетки. Если и дальше проводить измерение концентрации CO_2 в конце выдоха, то можно получить данные об адекватности гемодинамики и успешности реанимационных мероприятий.[51] При остановке кровообращения обнаружение пониженного уровня CO_2 является прогностическим признаком возможного развития смертельного исхода.[52] Гипервентиляция также может способствовать ухудшению исхода заболевания[53], при этом ее развитие можно предотвратить путем контроля вентиляции, наблюдая за концентрацией CO_2 в конце выдоха.[54,55] Наличие выраженной сердечной и дыхательной недостаточности может ограничивать эффективность применения капнографии ввиду значительно сниженной легочной перфузии.

Анализ показателей крови на догоспитальном этапе

Несмотря на предложения о проведении тестов, аналогичных тем, что проводятся у постели больного,[56] в настоящее время обычно используется только измерение концентрации глюкозы в крови. Среди примеров анализов, которые могут быть полезными в будущем, – определение уровня тропонина и газов крови.[53,57]

УЗИ

В настоящее время разработаны небольшие портативные аппараты УЗИ, применение которых возможно даже в догоспитальных условиях. Диагностика по данным УЗИ требует наличия на месте происшествия врачебного персонала (либо в режиме он-лайн при наличии возможности быстрой передачи изображения), но при этом открываются крайне интересные возможности. Целенаправленное УЗИ органов брюшной полости при травме (методика FAST) является быстрым и надежным методом исследования даже в неопытных руках в отделении неотложной помощи и может использоваться на месте происшествия.[58] У данной методики есть потенциал для улучшения сортировки и оказания помощи пациентам с травмой.[59] В ходе проведения реанимационных мероприятий после остановки кровообращения, активность сердца является прогностическим фактором восстановления самостоятельного кровообращения (ROSC).[60] Тем не менее, диагностическое ультразвуковое исследование на догоспитальном этапе все еще считается экспериментальным и может мешать проведению первоочередных мероприятий.

Восстановление проходимости дыхательных путей и вентиляция на догоспитальном этапе

Раннее адекватное восстановление проходимости дыхательных путей и вентиляция вне стационара являются жизненно важными мероприятиями, которые определяют оказание неотложной помощи на догоспитальном этапе и при травме (см. Гл. 50). Для анестезиологов, которые каждый день проводят расширенные мероприятия по восстановлению проходимости дыхательных путей, часто трудно понять, почему восстановление проходимости дыхательных является столь спорным вопросом в неотложной догоспитальной медицине, особенно в США.[61-67] Причин тому множество. Основное отличие от условий операционной в том, что, как гласит поговорка в среде сотрудников НМП, «в полевых условиях нет легких дыхательных путей». В числе сложностей – нестандартная обстановка; сложности доступа к голове пострадавшего; плохая погода и условия освещения; при этом кровь, рвота, прочие секреты и инородные тела вызывают обструкцию дыхательных путей. У пациента в критическом состоянии со сниженным кислородным резервом и повышенном его потреблении все эти факторы обуславливают значительно большее количество сложностей в обеспечении проходимости дыхательных путей по сравнению с условиями операционной, даже для опытных анестезиологов.[68-72]

Восстановление проходимости дыхательных путей на уровне БРМ

Подача кислорода является наиболее важным компонентом при восстановлении проходимости дыхательных путей на догоспитальном этапе, отсюда высказывание «Пациент не умрет от отсутствия эндотрахеальной трубки, но умрет от недостатка кислорода». МС ОПМП обучают и проверяют их навыки осуществлять подачу кислорода, часто с использованием кислородной маски с клапаном, что позволяет обеспечить более высокие значения FiO_2. Более того, МС ОПМП разрешено использовать орофарингеальные и назофарингеальные воздуховоды для поддержания проходимости дыхательных путей пациента и проведение вентиляции легких мешком AMBU. Применение устройства Combitube (или Easytube), которое представляет собой трубку с двойным просветом и двумя баллонами (проксимальным и дистальным), изначально разработанное для проведения СЛР, считается навыком категории БРМ.[73,74] Использование прочих вариантов надгортанных воздуховодов, таких как использование устройства King–LT (ларингеальная трубка) либо ларингеальных масок, все больше включается в рекомендации для проведения БРМ при возможности проведения соответствующего обучения и наличии опыта.[75] Эти альтернативные способы обеспечения проходимости дыхательных путей, как показали исследования, являются безопасными и легко осваиваемыми, при этом частота успешного применения данных методик очень высока даже при использовании МС ОПМП и парамедиками.[76-79] Ограничением для применения данных альтернативных методов является невозможность вентиляции при неправильном положении в пределах гортани и отсутствие защиты дыхательных путей по сравнению с интубационной трубкой с надувной манжетой. Следует иметь ввиду, что многие анестезиологи, которые не работают в медицине НМП, в настоящее время не знакомы со многими новыми и альтернативными устройствами для вентиляции, которые применяются для лечения на догоспитальном этапе, такими, как устройство King–LT, которое достаточно быстро становится стандартом обеспечения проходимости дыхательных путей в полевых условиях.[75]

Вентиляция легких в догоспитальных условиях чаще всего обеспечивается с помощью мешка AMBU. Обычно практикуемая в Европе методика вентиляции легких у интубированных пациентов с помощью полевых специализированных устройств, тем не менее, используется лишь немногими службами НМП в США. Основным недостатком применения вентиляции с помощью мешка AMBU является то, что минутный объем вентиляции и объем выдоха не контролируются, что часто приводит к значительной гипервентиляции, которая, как было показано, причиняет вред пациентам с остановкой кровообращения[53,80,81] и травмой головы.[82-88]

Восстановление проходимости дыхательных путей на уровне РРМ

Эндотрахеальная интубация, стандартная процедура для парамедиков и врачей НМП, считается стандартом обе-

спечения проходимости дыхательных путей на догоспитальном этапе вследствие того, что обеспечивает оптимальную проходимость дыхательных путей и защиту от аспирации желудочного содержимого. Есть несколько отличий от стандартной эндотрахеальной интубации в операционной. Первое – в большинстве случаев (50-70%) интубация на догоспитальном этапе проводится пациентам с остановкой кровообращения, что избавляет от необходимости использования анестетика либо миорелаксанта.[89] Большинство других случаев интубации у пациентов с самостоятельным дыханием требует проведения седации либо проведения общей анестезии, часто в виде методики быстрой последовательной индукции. Особенно следует подчеркнуть необходимость адекватной преоксигенации ввиду того, что данные пациенты находятся в критическом состоянии и у них истощены резервы кислорода,[90] также необходима стабилизация шейного отдела позвоночника у пациентов с травмой. Рекомендуемым способом является прямая ларингоскопия и интубация через рот с использованием давления на перстневидный хрящ (прием Селлика). Эндотрахеальная интубация в полевых условиях требует подтверждения методом аускультации и измерением уровня CO_2 на выдохе.

Тяжелые условия проведения интубации в полевых условиях приводят к увеличению частоты случаев трудной интубации,[70] включая более частые ситуации многократных попыток интубации[91], и случаев нераспознанной пищеводной либо эндобронхеальной интубации. С данными ситуациями сталкиваются даже опытные врачи НМП и анестезиологи, что обуславливает и более высокий уровень смертности.[71] Однако врачи с большим опытом восстановления проходимости дыхательных путей и, в частности, анестезиологи имеют более высокие показатели успешной интубации и более низкие показатели частоты развития осложнений при проведении эндотрахеальной интубации на догоспитальном этапе.[92-94]

Значительная часть неудачных попыток интубации в полевых условиях происходит по причине недостаточной тренированности или малого опыта у проводящего манипуляцию. Менее половины случаев неудачной интубации в полевых условиях корректируются в отделениях интенсивной терапии с применением мышечных релаксантов.[95] Ввиду высокой частоты развития осложнений необходимо, чтобы каждый специалист, проводящий мероприятия по восстановлению проходимости дыхательных путей на догоспитальном этапе, обучался и альтернативным методам, таким как применение Combitube, King–LT либо ларингеальных масок. Также требуется проведение специального обучения по ведению непредвиденных ситуаций трудных дыхательных путей согласно адаптированным международным рекомендациям.[96,97] Обеспечение хирургического доступа к дыхательным путям, такого, как крикотиреоидотомия, считается последним из возможных вариантов, но данное вмешательство может спасти жизнь пациента в том случае, когда не удалось восстановить проходимость дыхательных путей прочими способами.[98]

Использование седативных препаратов, анестетиков и обезболивающих на догоспитальном этапе

В данном разделе мы рассмотрим варианты общепринятой стратегии назначения седативных препаратов, индукции, проведения анестезии и обезболивания (см. Гл. 26 и 27). Лекарственные препараты, обычно применяемые в полевых условиях, будут обсуждаться в свете отличий от порядка их применения в условиях больницы. Вряд ли есть область, в которой существует больше противоречивых мнений, чем применение БПИ в полевых условиях.

Лекарственные препараты, обычно используемые для седации, анестезии и обезболивания на догоспитальном этапе

В целом следует отметить, что не все препараты для общей анестезии, обычно применяемые в условиях операционной, являются безопасными на догоспитальном этапе.[99] Сотрудники, не имеющие анестезиологической подготовки, такие как парамедики и медицинские сестры, имеют гораздо меньше опыта применения данных препаратов, чем анестезиологи, при этом пациенты в критическом состоянии требуют куда более осторожного подхода и строгого соблюдения дозировок. Следовательно, те препараты, которые применяются для анестезии, седации и аналгезии в полевых условиях, должны обладать следующими свойствами[100]:

- Значительные пределы безопасных концентраций – даже для сотрудников службы НМП без опыта их применения
- Отсутствие влияния на гемодинамику
- Минимальное угнетение дыхания
- Удобство введения (использование различных путей введения) (в/в, в/м, per os, ректально)
- Быстрое наступление эффекта
- Минимальное количество побочных эффектов

Бензодиазепины, такие как мидазолам (0,05-0,2 *мг/кг* в/в) и диазепам (3-10 *мг* в/в), хорошо подходят для седации пациентов (дети и взрослые), могут вводиться несколькими путями; тем не менее, полное отсутствие у данных препаратов аналгетических свойств обычно требует параллельного введения сильных аналгетиков в том случае, если у пациента выраженный болевой синдром. Кетамин, в свою очередь, практически идеально подходит для седации и аналгезии (0,5-2 *мг/кг* в/в) и (в высоких дозах) для индукции анестезии (2-5 *мг/кг* в/в) в полевых условиях.[101] Данный препарат обладает сильным аналгетическим и седативным действием, не влияет на параметры гемодинамики у пациентов с гиповолемическим шоком, является сильным бронходилататором и в минимальной степени угнетает дыхание. Применение кетамина при тяжелой травме головы является спорным: некоторые допускают его применение при использовании искусственной вентиляции.[102] Ввиду наличия у препарата галлюциногенных свойств одновременно с ним следует назначать бензодиазепины. Препарат с содержанием новой изоформы вещества, кетамин S(+), оказывает почти в 2 раза более сильное действие, но профиль действия такой же, как и у рацемического препарата. Кетамин можно вводить внутримышечно (в/м), при этом он идеально подходит для купирования боли и седации у пострадавших с травмой на этапе эвакуации (4-12 *мг/кг* в/м). Этомидат редко применяется для седации, но очень часто используется для индукции анестезии (метод БПИ) в полевых условиях (0,2-0,3 *мг/кг* в/в). Он не влияет на параметры гемодинамики, но часто вызывает миоклонические судороги, что создает менее благоприятные условия для интубации. Более того, этомидат может вызвать подавление функции коры надпочечников, но данное явление противоречиво и еще не было достаточно изучено в условиях НМП.[103,104] Пропофол стал препаратом выбора для индукции анестезии в условиях

Блок 73-1 Методика быстрой последовательной индукции на догоспитальном этапе

1. Подготовка необходимого оборудования (вакуум-аспиратор, кислород, ларингоскопы, эндотрахеальная трубка, мешок AMBU с маской, проводник)
2. Преоксигенация 100% кислородом (минимум 3 *мин*)
3. Прекураризация (при необходимости) малыми дефасцикулирующими дозами недеполяризующих миорелаксантов, например, векурония (0,01-0,015 *мг/кг* в/в)
4. Назначение (опционально) седативных препаратов (мидазолам) и/или опиоидных аналгетов (фентанил)
5. Введение препаратов для индукции (этомидат, 0,3 *мг/кг* ВВ либо кетамин – 2-3 *мг/кг* ВВ) плюс сукцинилхолин (1,0-1,5 *мг/кг* в/в)
6. Давление на перстневидный хрящ (прием Селлика) плюс мануальная стабилизация шейного отдела позвоночника при травме
7. Прямая ларингоскопия с проведением интубации через рот (рекомендуется использование проводника)
8. Подтверждение правильности установки эндотрахеальной трубки: двусторонняя аускультация плюс измерение CO_2 в конце выдоха

операционной, но у него есть несколько недостатков, ограничивающих его применение в полевых условиях. Он значительно угнетает параметры гемодинамики и дыхания, что крайне нежелательно, особенно для сотрудников (не анестезиологов) с малым опытом. Барбитураты, такие как тиопентал, обладают схожим с пропофолом профилем фармакологических свойств и побочных эффектов, что допускает их использование лишь опытными сотрудниками НМП и лишь у некоторых пациентов, например, при эпилептическом статусе. В догоспитальных условиях препаратом выбора из группы миорелаксантов по-прежнему является сукцинилхолин (1-1,5 *мг/кг* в/в) в случае применения методики БПИ,[105] даже несмотря на то, что анестезиологами в службе НМП успешно применяется рокуроний.[106] При необходимости купирования болевого синдрома в догоспитальных условиях крайне полезны опиоиды, действие которых наступает быстро и с помощью которых можно купировать даже выраженный болевой синдром.[107] Морфин считается стандартом лечения при остром коронарном синдроме (0,1- 0,2 *мг/кг* в/в), но при травмах используют другие опиоиды, такие, как фентанил (1-3 *мкг/кг* в/в), пиритрамид (0,1-0,2 *мг/кг* в/в, в настоящее время не используется в США, но широко применяется в Европе) и иногда трамадол (50-100 *мг* болюсно в/в). Неопиоидные аналгетики часто применяются в догоспитальных условиях, хотя они и могут оказывать взаимное усиливающее действие при одновременном назначении с опиоидами.

Индукция анестезии

Проведение индукции анестезии на догоспитальном этапе практически всегда проводится по методу БПИ, известному также под названием «медикаментозно-ассистированная интубация (МАИ)» в литературе по НМП (см. Гл. 50). Преследует данная методика 2 цели: (1) обеспечение устойчивой проходимости дыхательных путей и контроля вентиляции, а также (2) аналгезии и седации пациента. Действующие принципы метода БПИ не отличаются от таковых в условиях отделения неотложной помощи, операционной либо ОРИТ, отличается только окружающая обстановка, как было описано ранее.[63] Стандартная последовательность в методике БПИ включает этапы, указанные в Блоке 73-1. В догоспитальных условиях крайне важно иметь запасной план действий на тот случай, если попытка интубации не увенчается успехом. Вентиляция мешком AMBU с маской, установка альтернативных устройств для обеспечения проходимости дыхательных путей, таких как ларингеальная маска, интубационная ларингеальная маска или устройство Combitube являются приемлемыми вариантами. Специалисты по оказанию НМП должны понимать, что выполнение методики БПИ на догоспитальном этапе – нетривиальная задача и при неправильном ее проведении высок риск развития осложнений и смертельного исхода.[108] При слишком длительной интубации либо нарушениях вентиляции может развиться угрожающая жизни пациента гипоксия (Рис. 73-3).

Оказание помощи при травме на догоспитальном этапе

Лечение пациентов с тяжелыми травмами и ранениями – одна из самых больших проблем догоспитального этапа. В результате травм развивается самое большое число смертельных исходов и инвалидизирующих состояний независимо от возраста (хотя в данной группе существенно больше пациентов молодого возраста). Возможности для спасения жизни на этапе оказания НМП наиболее велики при обширных травмах, которые также исторически стали движущей силой для создания современных систем оказания НМП. Сложности для сотрудников службы НМП при выезде на место, где пациент получил обширную травму, начинаются с оценки самого места происшествия и его безопасности (количество травмированных пациентов, механизм травмы, тяжесть травмы, сложные погодные условия и освещение) и согласования действий с прочими службами немедленного реагирования (полиция, службы пожаротушения).

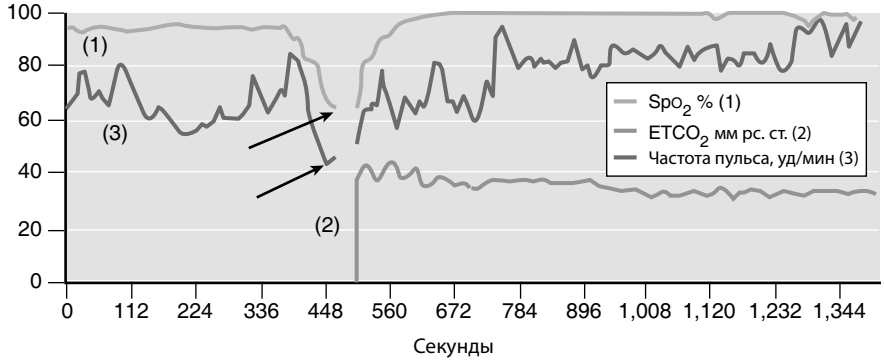


Рис. 73-3 Потенциально опасная для жизни десатурация и брадикардия после быстрой последовательной индукции и эндотрахеальной интубации на догоспитальном этапе. *(Из Dunford JV, et al: Incidence of transient hypoxia and pulse rate reactivity during paramedic rapid-sequence intubation. Ann Emerg Med 42:721-728, 2003.)*

В данной ситуации на персонал оказывается значительное психологическое давление, ведь в их задачу входит минимизация времени нахождения пациента на месте происшествия и времени в пути, основываясь на правиле «золотого часа» и «платиновых 10 минут».[109] Самым часто применяемым перечнем рекомендаций по проведению догоспитальных мероприятий в случае травмы является руководство «Поддержание жизнедеятельности у пациентов с травмой на догоспитальном этапе» (Prehospital Trauma Life Support, сокр. PHTLS), разработанное Национальной Ассоциацией МС ОПМП (НА МС ОПМП) в сотрудничестве с Комитетом по Травматологии Американской Коллегии Хирургов.[28] Рекомендации PHTLS основаны на использовании концепции «расширенного поддержания жизнедеятельности при травме» (Advanced Trauma Life Support, сокр. ATLS), которая применяется в стандартном порядке при лечении пациентов с травмами на догоспитальном этапе.[110]

Оценка состояния пациента на месте происшествия и первичные мероприятия

Перед тем, как сосредоточить свое внимание на пациенте с травмой, сотрудники службы НМП должны удостовериться, что место происшествия безопасно. Защита команды специалистов имеет первостепенное значение, особенно на месте происшествия с сохраняющимися опасными факторами, в числе которых огонь, химические вещества, электричество или интенсивное движение машин. В аварии с участием автомобилей число пострадавших часто более одного; следовательно, команде по оказанию НМП следует быстро изучить все место происшествия и установить очередность оказания помощи пострадавшим. Первостепенной целью в плане оценки состоянии пациента является выявление опасных для жизни повреждений. Данный алгоритм обычно следует хорошо известной схеме A (airway – проходимость дыхательных путей), B (breathing – дыхание), C (circulation – кровообращение), D (disability – дееспособность) и E (exposure/environment – воздействие внешней среды). Лечение начинается немедленно при выявлении опасных для жизни повреждений («Лечить то, что убьет первым»). Обычно это восстановление проходимости дыхательных путей либо контроль кровотечения при обширных кровотечениях. На месте происшествия следует начать подачу кислорода с использованием кислородной маски с клапаном, так же как и стандартный мониторинг (ЭКГ, пульоксиметрия, АД, капнография). Целью лечения является поддержание уровня SpO_2 выше 90%. Если параметры дыхания пациента ухудшаются или сам пациент не в состоянии обеспечить защиту дыхательных путей (отсутствие сознания, явления интоксикации, гипоперфузия либо прямая травма), необходимо обеспечение проходимости дыхательных путей. Проведение эндотрахеальной интубации в полевых условиях (с БПИ или без таковой) силами парамедиков тщательно изучается последние 10 лет,[62,68] особенно при травматическом повреждении головного мозга,[111] при этом на данный момент не ясно, снижает ли восстановление проходимости дыхательных путей с БПИ, выполняемой парамедиками, смертность при травме или повышает.[67] Судя по всему, именно опыт специалиста, выполняющего эндотрахеальную интубацию и БПИ, является главным фактором, влияющим на успех мероприятий по восстановлению проходимости дыхательных путей на догоспитальном этапе,[112] следовательно, не стоит удивляться тому, что частота успешного выполнения выше и количество осложнений меньше в том случае, когда на догоспитальном этапе восстановление проходимости дыхательных путей выполняется анестезиологом.[93]

Остановка кровотечения является, возможно, самым важным аспектом оказания помощи при травме, особенно при лечении раненых. Значительная часть случаев смерти в течение первого часа после травмы происходит по причине кровопотери.[113] Первым рекомендуемым этапом контроля кровотечения является прямое воздействия на рану, в т.ч. наложение соответствующей давящей повязки. Пережатие крупной артерии проксимальнее области раны в точке пережатия является следующим шагом, наложение жгута при этом является последним средством (травма в мирное время).[114] При травме в условиях боевых действий в Ираке и Афганистане применение жгутов снова вышло на первое место, позволив спасти множество жизней.[115,116] Были разработаны и применены в условиях боевых действий несколько вариантов различных гемостатических повязок (для лечения тяжелого кровотечения)[117]; целесообразность их применения в мирных условиях для оказания НМП в настоящее время не определена.[118] У пациентов с геморрагическим шоком в настоящее время рекомендована установка двух внутривенных катетеров большого диаметра и введение болюсно 2 *л* теплого кристаллоидного раствора.[28] На практике данная рекомендация оказалась спорной, в основном в условиях проникающей травмы в городских условиях.[119,120] Разработаны новые концептуальные решения, такие как малообъемная реанимация с использованием гипертонического раствора либо гипертонического-гиперонкотического раствора гидроксиэтилкрахмала,[121,122] а также пермиссивная гипотензия/гипотензивная реанимация[123] либо использование переносчиков кислорода на основе гемоглобина,[124] которые являются многообещающими методиками, но в настоящее время еще проходят фазу исследования. Противоречивые мнения по поводу оптимального режима инфузионной терапии идут рука об руку с все так же продолжающимися дискуссиями по поводу оптимального подхода при обширной травме: подход «хватай и беги» – «scoop-and-run» (эвакуировать) – либо «остался и работаешь» – «stay-and-play» – (реанимировать на месте происшествия), равно как и подходы к оказанию мероприятий уровня БРМ либо РРМ (см. Controversies in Prehospital Emergency and Trauma Care).[125] Существуют свидетельства в пользу минимального объема мероприятий на месте происшествия (только БРМ) при проникающей травме туловища в городских условиях ввиду того, что время транспортировки пострадавшего очень непродолжительное, и обычно такие травмы развиваются у более молодой группы пациентов, представители которой лучше переносят гипотензию, при этом пациента с ранением нужно оперировать в неотложном порядке. С другой стороны, при тупой травме крайне мало доводов в пользу применения подхода «хватай и беги», особенно в сельской местности, где время транспортировки значительно больше, чем в городских условиях. Независимо от наличия противоречий, касающихся вопроса регидратации при обширной травме, целью данных мероприятий является минимизация времени нахождения на месте происшествия до 10-15 *мин* (либо менее 5 *мин* при признаках гипотонии у пациентов с проникающей травмой) и минимизация времени транспортировки. Пациентам с обширной травмой показана эвакуация с использованием вертолета ввиду того, что использование данного способа транспортировки, как было показано, снижает смертность и повышает эффективность лечения в травматологическом центре.[126] В настоящее время используются критерии,

Табл. 73-2 Порядок сортировки на месте происшествия при обширной травме с определением необходимости транспортировки в травматологический центр

Механизм травмы
Время эвакуации > 20 *мин*
Автоавария на большой скорости с:
Вдавлением в пассажирское отделение > 20 *см*
Скоростью > 40 *миль в час*
Если пострадавшего выбросило из машины
Смерть другого пассажира в той же машине
Транспортное средство перевернулось
Пешеход или велосипедист сбит автотранспортом
Мотоциклетная авария со скоростью > 20 *миль в час*, либо мотоциклист лежит отдельно от мотоцикла
Падения с высоты> 3 *м* (9,8 *футов*)
Физиологические критерии
Систолическое АД < 90 *мм. рт. ст.*
ЧДД < 10 или > 29 дыхательных движений в минуту
Оценка по шкале комы Глазго < 14
Беременность
Анатомические критерии
Патологическая подвижность грудной клетки
Два или более переломов проксимальных трубчатых костей
Перелом таза
Проникающее ранение в голову, шею, туловище либо конечность проксимальнее локтевого или коленного сустава
Открытый или вдавленный перелом черепа
Травматическая ампутация проксимальнее запястья или лодыжки
Паралич
Определение необходимости оказания НМП
Перед определением необходимости оказания НМП пациент может быть объявлен пострадавшим с обширной травмой. Вдобавок, следующие состояния пациента могут повысить его приоритет оказания помощи: патология коронарных сосудов, застойная сердечная недостаточность, тяжелая форма ХОБЛ, патологическое ожирение либо нарушения свертывания крови.

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Взято из «O'Connor RE: Trauma triage: Concepts in prehospital trauma care» Prehospital Emerg Care 10:307-310, 2006

согласно которым пациента следует транспортировать в травматологический центр, перечисленные в Табл. 73-2. При обширной травме головы (см. Гл. 63) в полевых условиях требуется применение несколько модифицированного подхода: адекватная оксигенация и профилактика гипоксемии (SpO_2 > 90%), поддержание адекватного церебрального перфузионного давления (> 70 *мм рт. ст.*) с уровнем систолического АД не менее 90 *мм рт. ст.* с помощью вливаний изотонических или гипертонических растворов, эндотрахеальная интубация пациентам с оценкой по ШКГ менее 9, поддержание нормовентиляции (CO_2 в конце выдоха – 35-40 *мм рт. ст.*); избежание гипервентиляции либо гиповентиляции являются основами догоспитального лечения пациентов с травматическим повреждением головного мозга.[127] Однако, если есть подозрения на вклинение головного мозга, следует обеспечить умеренную гипервентиляцию (CO_2 в конце выдоха 30-35 *мм рт. ст.*) и гиперосмолярную терапию с применением маннитола либо гипертонического раствора.

Неотложные состояния у взрослых

В большинстве учебников по неотложным состояниям на догоспитальном этапе обсуждаются неотложные состояния у взрослых в свете окончательного диагноза, такого как застойная сердечная недостаточность (ЗСН) или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Однако пациент попадает в руки сотрудников службы НМП на месте происшествия не с этим диагнозом; вместо этого пациент обычно определяется по основной жалобе (или ведущему симптому), такому, как одышка или боли за грудиной. Часто неотложные состояния у взрослых разделяются на три типа основных жалоб: одышка/дыхательная недостаточность, неотложные состояния со стороны сердечно-сосудистой системы и нарушение сознания. Следовательно, в данной главе мы и будем обсуждать неотложные состояния у взрослых в свете основной жалобы.

Одышка/дыхательная недостаточность

Одышка является наиболее часто встречающимся симптомом на догоспитальном этапе, с которым связана значительная часть случаев со смертельным исходом среди взрослых – от 12% до 18%.[128] Каждый год только в США 2 *млн* пациентов с затруднением дыхания транспортируются службой оказания НМП. Как показали результаты крупного канадского исследования по исходам заболевания (исследование OPALS), проведение PPM на догоспитальном этапе снижает смертность таких пациентов.[128] У взрослых острая одышка наиболее часто встречается при бронхоспазме либо при отеке легких вследствие развития ЗСН, но есть и другие заболевания, которые следует дифференцировать, такие как эмболия легких, пневмония и обструкция дыхательных путей инородным телом (Табл. 73-3).[129] Определение правильного диагноза на месте происшествия не всегда так просто, как это может показаться[130-132] ввиду того, что этиология развития одышки может быть многофакторной, например, у пациентов с выраженной ХОБЛ и ЗСН, у которых развилась пневмония.

Оценка состояния пациента

Самым важным аспектом первоначальной оценки состояния пациента с острой одышкой является выявление степени угрозы данного состояния жизни пациента и риска развития дыхательной недостаточности, которая потребует немедленного лечения. Признаки и симптомы риска развития угрозы жизни пациента при физикальном обследовании: цианоз, тахипное (ЧДД менее 6 дыхательных движений в минуту либо более 30 в *мин*), свистящее дыхание, тахикардия, невозможность выговаривать длинные предложения (более 5-6 слов) и использование вспомогательной мускулатуры для дыхания.[133] Применение пульсоксиметрии быстро стало стандартом диагностики гипоксемии и дополняет объективную оценку тяжести дыхательной недостаточности. Вне зависимости от причины всем пациентам с дыхательной недостаточностью следует обеспечить подачу высокого потока кислорода, лучше через кислородную маску с клапаном. Ввиду ограничений по излагаемому объему, мы рассмотрим две из наиболее часто встречающихся причин дыхательной недостаточности у взрослых: бронхоспазм на фоне астмы и ХОБЛ и отек легких на фоне ЗСН.

Лечение бронхоспазма на догоспитальном этапе: ХОБЛ и астма

Бронхоспазм как причина одышки часто может быть заподозрен по данным анамнеза пациента и по принимаемым в настоящее время лекарствам. Астматики и пациенты

с ХОБЛ часто применяют ингаляции β-агонистов и кортикостероидов, а также (в тяжелых случаях) лекарственные препараты системного действия. Данные пациенты, скорее всего, часто обращаются в службы НМП и отделения неотложной помощи. Вдобавок к клиническим признакам в виде одышки, классическими симптомами бронхоспазма являются хрипы и кашель. При крайне выраженном бронхоспазме даже не выслушиваются дыхательные шумы при аускультации – так называемая «безмолвная (тихая) грудная клетка». В медицине неотложных состояний долгое время бытовал миф о том, что пациентам с выраженной ХОБЛ нельзя давать высокие концентрации кислорода, чтобы не произошло остановки дыхания.[129] Однако данные пациенты часто умирали из-за развития гипоксии, следовательно, им также показана оксигенотерапия, как и прочим пациентам с дыхательной недостаточностью.

Лечение пациентов с приступами астмы и обострениями ХОБЛ на месте очень схоже и должно соответствовать изложенным рекомендациям.[134] Помимо подачи кислорода для профилактики гипоксии, препаратами первого ряда являются ингаляции β-агонистов плюс антихолинергические препараты, такие как альбутерол или сальбутамол плюс ипратропий, либо через небулайзер в виде аэрозоля, либо через ингалятор с режимом дозирования. Часто таким пациентам уже оказана помощь с применением ингаляторов до вызова службы НМП, так что при умеренных или выраженных обострениях применение системных кортикостероидов, таких как внутривенное болюсное введение метилпреднизолона (от 60 до 125 *мг*), показано. При угрожающем жизни приступе астмы и обострении ХОБЛ особенно целесообразно внутривенное введение β-агонистов (эпинефрина в дозировке 100-200 *мкг* – что равняется одной десятой рекомендуемой реанимационной дозировки). В случае появления прогностических признаков либо при уже имеющей место остановке дыхания необходимо проводить эндотрахеальную интубацию, часто после БПИ кетамином (предпочтительный препарат для индукции в данных условиях ввиду его бронхорасширяющих свойств). Команда специалистов по НМП должна внимательно отслеживать признаки дополнительных состояний, которые приводят к повышению тяжести гипоксии, такие как пневмония, пневмоторакс, анафилаксия и эмболия легкого.

Отек легких: застойная сердечная недостаточность

В дополнение к стандартным методам мониторинга состояния больного следует получить данные ЭКГ в 12-ти отведениях для того, чтобы начать лечение пациентов с отеком легких на догоспитальном этапе и обнаружить наличие острого инфаркта миокарда. В качестве биологического маркера основным в постановке клинического диагноза кардиогенного отека легких стал мозговой натрийуретический пептид (BNP, МНП), и многие системы НМП сегодня используют определение МНП на месте вызова для определения причины одышки. [132] Использование неинвазивного режима вентиляции с положительным давлением в дыхательных путях (NIPPV), такого как режим спонтанной вентиляции с помощью непрерывного положительного давления в дыхательных путях (CPAP), стало стандартом лечения острого отека легких в последние несколько лет.[135] В недавно опубликованных рекомендациях предлагается использование режима NIPPV у каждого пациента с острым отеком легких.[136,137] Далее режим лечения пациента будет зависеть от систолического давления (САД):

- САД выше 140 *мм рт. ст.*: NIPPV плюс нитраты (нитроглицерин в виде спрея либо в виде продолжительного в/в введения; рекомендуемая начальная дозировка: 5-20 *мкг/мин*)
- САД от 140 до 100 *мм рт. ст.*: NIPPV плюс нитраты плюс диуретики (фуросемид) при признаках системной задержки жидкости
- САД менее 100 *мм рт. ст.*: явные признаки гипоперфузии и кардиогенного шока. Данным пациентам показаны инотропы, такие как допамин и добутамин, а также тщательно контролируемая инфузионная терапия с восполнением ОЦК
- Отек легких с признаками острого коронарного синдрома (ОКС): данным пациентам показана специфическая терапия ОКС в сочетании с NIPPV плюс нитраты[136]

Целью лечения является стабилизация состояния пациента, улучшение оксигенации и снижение выраженности одышки.

Табл. 73-3 Наиболее часто встречающиеся нетравматические причины острой одышки у взрослых

Обострение хронической обструктивной болезни легких
Астма
Кардиогенный отек легких (застойная сердечная недостаточность)
Некардиогенный отек легких (на фоне вдыхания токсических агентов, на фоне сепсиса)
Пневмония
Эмболия легкого
Обструкция инородным телом
Аспирация

Адаптировано по Fowlkes TD: Shortness of breath (Фоулкс ТД: одышка). In National Association of EMS Physicians and Kuehl AE (eds): Prehospital Systems and Medical Oversight (по данным Национальной ассоциации врачей НМП, ред. Кюель АЕ : Системы догоспитальной помощи и медицинское наблюдение). Авторы Dubuque, IA, Kendall and Hunt, 2002, p 665

Неотложные состояния сердечно-сосудистой системы

Боли за грудиной и признаки нарушения кровообращения (например, обморок или гипертензия) в догоспитальных условиях встречаются очень часто (см. Гл. 60). Самое большое внимание уделяется роли служб НМП при лечении инфаркта миокарда с подъемом ST-сегмента (STEMI), но прочие состояния, такие как эмболия легких, неотложные состояния с повышением АД и нарушения ритма, требуют такого же высокого качества диагностических и терапевтических мероприятий на догоспитальном этапе. В данном обзоре мы сфокусируемся на наиболее

Табл. 73-4 Дифференциальная диагностика острой боли за грудиной у взрослых

Острый коронарный синдром (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда)
Эмболия легких
Желудочно-пищеводный рефлюкс
Язвенная болезнь желудка
Гастрит либо эзофагит
Расслоение аорты
Перикардит
Пневмония
Пневмоторакс
Плеврит
Синдром Бурхаве (разрыв пищевода)
Панктреатит
Боль мышечно-скелетного характера

Общее время ишемии – 120 *мин**

* Золотой час = первые 60 *мин*

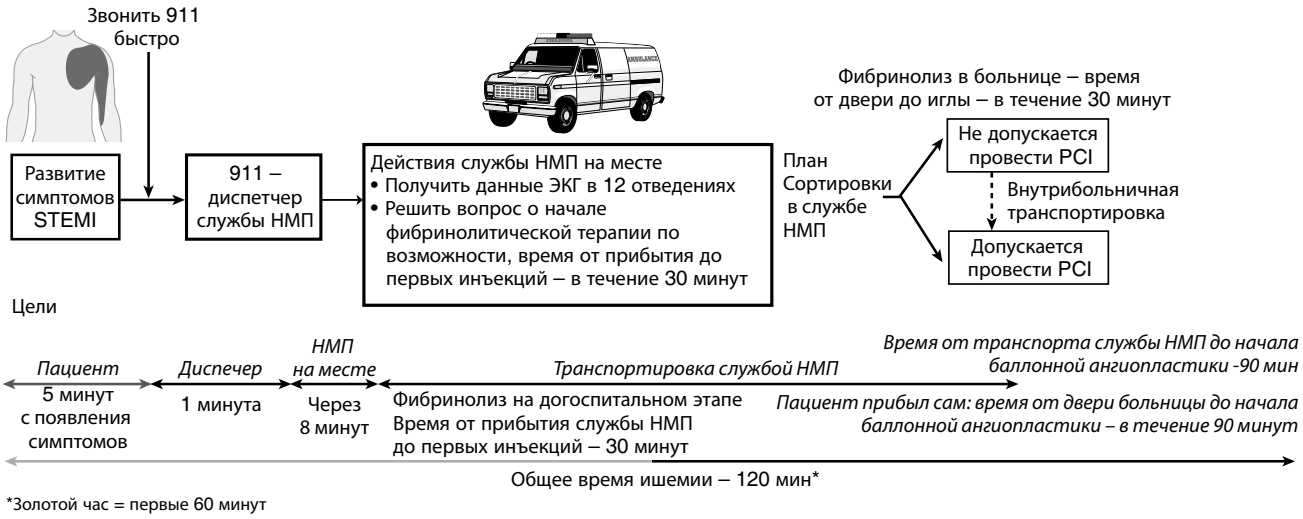


Рис. 73-4 Приоритеты догоспитального этапа лечения пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. ЭКГ – электрокардиограмма; НМП – служба неотложной медицинской помощи; PCI – чрескожное хирургическое вмешательство на коронарных артериях; STEMI – ST-сегмент ассоциированный инфаркт миокарда. *(С изменениями взято из Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, и соавт: ACC/ AHA рекомендации по лечению пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: отчет Американской Коллегии Кардиологов /Американская Кардиологическая Ассоциация – рабочая группа по разработке практических рекомендаций [комитет по ревизии рекомендаций 1999 г. по лечению пациентов с острым инфарктом миокарда .Журнал J Am Coll Cardiol 44:e1-e211, 2004; и Armstrong PW, Collen D, Antman E:Фибринолиз при остром инфаркте миокарда: Будущее здесь и сейчас. Журнал Circulation 107:2533-2537, 2003.)*

часто встречающихся состояниях, проявляющихся болью за грудиной – остром коронарном синдроме (ОКС) и эмболии легких – а также на неотложных состояниях с повышением АД.

Оценка состояния пациента

Самой важной целью оценки состояния пациента с острой загрудинной болью либо нарушениями кровообращения является выявление жизнеугрожающих состояний, таких как ОКС или эмболия легких. Ввиду того, что боли за грудиной являются частыми жалобами, трудно выявить пациентов с высокой степенью риска среди больных с болью в спине, пищеводным рефлюксом на фоне повышенной кислотности и прочими расстройствами ЖКТ. Изучение анамнеза и физикальное обследование, а также ЭКГ в 12-ти отведениях часто помогают поставить диагноз. Данные ЭКГ в 12-ти отведениях на догоспитальном этапе можно быстро получить и передать для изучения врачебным персоналом (по мере необходимости), при этом данная процедура удлиняет пребывание на месте происшествия лишь на 3-4 *мин*, позволяя получить данные с высокой чувствительностью и специфичностью для того, чтобы определить признаки ишемии миокарда и, в частности, выявить пациента со STEMI. Оценка типа и выраженности загрудинных болей (колющая, жгучая, иррадиация, выраженность и вызывающие боль факторы) крайне важна для проведения дифференциальной диагностики (Табл. 73-4). Однако у некоторых пациентов с ОКС встречаются атипичные болевые симптомы (дискомфорт в эпигастрии, боль в области челюсти) либо полное отсутствие боли, как, например, безболевая ишемия миокарда при диабете.

Лечение острого коронарного синдрома на догоспитальном этапе

У пациентов с острым коронарным синдромом должен быть немедленно начат мониторинг ЭКГ, помимо измерения АД и насыщения Hb крови кислородом. Желательно иметь под рукой дефибриллятор, особенно если у пациента STEMI. В самых свежих рекомендациях указывается на необходимость начала поддерживающего лечения на месте, начиная с морфина (уменьшение болевых ощущений), высоких концентраций кислорода, нитратов (если нет гипотензии), дачи аспирина per os – данная схема легко запоминается по аббревиатуре «MONA».[138,139] Назначение бета-блокаторов оправдано при наличии тахикардии и/или гипертензии. Целью этого лечения является снижение потребности миокарда в кислороде при улучшении его доставки. Данные ЭКГ в 12-ти отведениях являются крайне важным компонентом на догоспитальном этапе лечения ОКС ввиду того, что ЭКГ – единственный метод, помогающий надежно идентифицировать пациента, которому может помочь реперфузионная терапия на догоспитальном этапе (Рис. 73-4). Главной целью лечения является ограничение времени ишемии миокарда до 120 *мин* (в идеале менее 60 *мин*). Проведение на догоспитальном этапе фибринолитической терапии снижает смертность у пациентов со STEMI либо со впервые выявленной блокадой левой ножки пучка Гиса[140] и рекомендовано в качестве стандарта фибринолитической терапии в системе НМП.[138] Возможно применение нескольких препаратов для фибринолиза, при этом выбор часто зависит от системы. Первым веществом-фибринолитиком была стрептокиназа, но в данное время ее крайне редко используют в догоспитальных условиях. В большинстве систем НМП сейчас используется рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (рт-ПА либо т-ПА) либо модифицированные формы рт-ПА, такие как ретеплаза либо тенектеплаза (ТНКаза). Последние предлагаются в виде удобной однократной (разовой) или двойной болюсной дозировки, что делает их предпочтительными препаратами на догоспитальном этапе.[141] Важно отметить, однако, что фибринолитическая терапия имеет ряд противопоказаний (Табл. 73-5) и сопряжена с риском внутричерепного кровоизлияния, что приводит к выраженной инвалидизации либо смерти в 1-2% случаев. Если нет возможности начать фибринолитическую терапию на месте, то быстрая транспортировка в медицинское учреждение с проведением чрескожного хирургического вмешательства на коронарных артериях гарантирует достижение цели – уложиться во время менее 90 *мин* от прибытия бригады НМП до проведения вмешательства.

Эмболия легкого

Установить на месте такой диагноз, как тромбоэмболия легочной артерии, крайне сложно ввиду того, что признаки и симптомы неспецифичны и нет способа быстро и объективно установить причину, как, например, ЭКГ в 12-ти отведениях при STEMI. Часто помогает изучение истории болезни пациента; например, у него обездвижена нижняя конечность и могут быть обнаружены признаки ранее имевшего место тромбоза глубоких вен в виде одностороннего болезненного отека одной конечности. Тяжесть эмболии легкого напрямую зависит от размера тромба и варьирует от слабой симптоматики в виде одышки и кашля до острого угрожающего жизни кардиогенного шока ввиду развития острой правожелудочковой сердечной недостаточности. Классические симптомы эмболии легкого – раздутые шейные вены, гипоксия, тахикардия, тахипное и боли за грудиной. Более объективными, но от этого не слишком специфическими данными являются такие признаки, как возникшая блокада правой ножки пучка Гиса, симметричная инверсия зубца Т в передних отведениях (V1-V4), и комбинация SI QIII на ЭКГ в стандартных отведениях.[142] Часто ЭКГ в 12-ти отведениях более полезна для выявления таких состояний, как инфаркт миокарда, чем для диагностики легочной эмболии.

При отсутствии объективных способов достоверной диагностики легочной эмболии на догоспитальном этапе лечение данного состояния в целом симптоматическое. Применение стандартного мониторинга, подача высокого потока кислорода, установка внутривенного катетера и контроль болевого синдрома опиоидными аналгетиками считаются стандартом лечения. При тяжелой степени эмболии легких, которая обычно сопровождается системным падением АД (САД < 90 *мм рт. ст.*), т.е. при наличии признаков шока, часто необходимо поддержание кровообращения введением инотропов. Применение гепарина на догоспитальном этапе при эмболии легких рекомендовано не повсеместно и данный вопрос следует решать в каждом отдельном случае, принимая во внимание саму вероятность развития эмболии легочной артерии и тяжесть симптомов. Проведение фибринолотической терапии на догоспитальном этапе пациентам с эмболией легочной артерии не рекомендовано, хотя имели место случаи ее успешного применения при терминальных состояниях.[143]

Табл. 73-5 Противопоказания к проведению фибринолитической терапии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST

Абсолютные противопоказания
Любое имевшее место ранее внутричерепное кровоизлияние
В анамнезе нарушение целостности сосудов головного мозга (например, артериовенозная мальформация)
В анамнезе доброкачественное внутричерепное образование (первичное АВМ либо метастатического характера)
Инсульт в течение прошлых 3 месяцев, КРОМЕ острого ишемического инсульта в последние 3 *ч*
Подозрение на расслоение аорты
Активное кровотечение либо геморрагический диатез (за исключением менструального кровотечения)
Значительная закрытая травма головы либо лицевая травма в последние 3 месяца
Относительные противопоказания
В анамнезе хроническая, тяжелая, плохо контролируемая гипертония
Тяжелая неконтролируемая гипертония в данный момент (САД > 180 *мм рт. ст.* либо ДАД > 110 *мм рт. ст.*)*
В анамнезе ишемический инсульт < 3 месяцев, деменция либо патологический процесс полости черепа, не указанный в противопоказаниях
Травматичная либо длительная (> 10 *мин*) СЛР либо обширное хирургическое вмешательство (< 3 недель)
Недавно имевшее место (от 2 до 4 недель) внутреннее кровотечение
Пункции несжимаемых сосудов
Для стрептокиназы/анистреплазы: ранее имевшее место применение данных препаратов (< 5 дней) либо аллергические реакции на них
Беременность
Активная язва желудка
Применение на данный момент антикоагулянтов: чем выше МНО, тем выше риск кровотечения

АВМ – артериовенозная мальформация; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; МНО – международное нормализованное отношение

* Может стать абсолютным противопоказанием при инфаркте миокарда с малой степенью риска

Адаптировано из: Рекомендации Американской Кардиологической Ассоциации для проведения сердечно-легочной реанимации и лечения неотложных состояний сердечно-сосудистой системы. Часть 8. Стабилизация состояния пациента с Острым Коронарным Синдромом. Журнал Circulation 112(24 Suppl):IV-89-110, 2005

Неотложные состояния с гипертонией

Службы НМП часто выезжают на вызовы от больных с острыми подъемами АД, но лишь в немногих случаях данные ситуации носят действительно неотложный характер. Классификация ситуаций, связанных с подъемом АД, является крайне полезной для определения необходимости срочного лечения в неотложной ситуации (Табл. 73-6). Острое поражение органов-мишеней в сочетании с повышением АД, например, гипертоническая энцефалопатия, инсульт, отек легких, инфаркт миокарда, расслоение аорты, острая почечная недостаточность и преэклампсия – все эти состояния требуют немедленного начала лечения и остановки прогрессирования заболевания. Основная цель – снизить АД на 20-25% в течение 30-60 *мин*.[144] Однако, при инфаркте мозга следует соблюдать большую осторожность при снижении АД до требуемых цифр ввиду того, что ишемизированный участок может очень зависеть от коллатерального кровоснабжения; в этом аспекте существует множество противоречивых мнений, что требует проведения дополнительных исследований. Свидетельств благоприятного влияния антигипертензивной терапии недостаточно; некоторые авторы утверждают, что следует лечить только излишне высокое САД либо диастолическое АД (ДАД).[145] С другой стороны, пациентам с расслоением аорты требуется быстрое и агрессивное лечение с установкой определенных цифр САД – менее 120 *мм рт. ст.* и ДАД – меньше 80 *мм рт. ст.*[146]

Выбор антигипертензивного препарата следует делать в зависимости от патофизиологических аспектов в основе заболевания. Например, пациенту с острым подъемом АД на фоне острого коронарного синдрома и тахикардии может помочь применение бета-блокаторов и нитроглицерина, в то время как при наличии внутричерепного кровоизлияния предпочтителен лабеталол. Препарат выбора во многих системах НМП в Европе – урапидил – антагонист альфа-адренорецепторов в настоящее время не доступен в США.

Нарушение сознания

На догоспитальном этапе специалистам часто приходится встречаться с нарушением сознания. Критерии дифференциального диагноза очень обширны; следовательно, многие пациенты в полевых условиях получают лишь симптоматическое лечение. Главная цель лечения – стабилизация важных показателей жизнедеятельности, быстрое выявление и коррекция угрожающих жизни состояний и определение вероятной причины.[147] Например, выраженная гипогликемия у пациента без сознания может

быть быстро выявлена на месте и устранена внутривенным болюсным введением глюкозы. В данном разделе мы в целом фокусируемся на общих принципах, но кратко остановимся на нескольких специфических состояниях, таких как инсульт или приступ эпилепсии.

Пациентам с нарушением сознания необходимо немедленно обеспечить подачу кислорода и внутривенный доступ, их нужно раздеть и начать стандартный мониторинг. Дополнительное проведение капнографии в динамике (по возможности) крайне полезно для определения адекватности вентиляции. Следует определить уровень нарушения сознания и количество баллов по шкале Глазго (см. Гл. 46). На догоспитальном этапе часто достаточно определить, реагирует ли пациент на вербальные сигналы, реагирует ли на болевые стимулы или абсолютно не реагирует (без сознания).[148]

Ввиду того, что пациенты с нарушением сознания подвержены риску аспирации, следует оценить степень необходимости обеспечения проходимости дыхательных путей. В числе рекомендуемых диагностических манипуляций на месте происшествия – определение размера и реакции зрачков на свет, измерение центральной температуры тела и определение уровня глюкозы крови. В ходе проведения первоначального неврологического обследования сотрудники службы НМП должны определить основные неврологические симптомы (есть ли общемозговая или очаговая неврологическая симптоматика). Следует использовать ротовые и носовые воздуховоды для обеспечения проходимости дыхательных путей, также для того, чтобы проверить наличие рвотного рефлекса. После выполнения данных основных этапов члены команды НМП должны собрать как можно больше информации о пациенте и обстоятельствах (для уточнения деталей развития нарушения сознания) (Табл. 73-7). Часто этого удается добиться лишь от свидетелей и членов семьи. Важными деталями являются особенности развития заболевания и прогрессирование нарушения сознания (быстро или в течение нескольких часов), наличие лихорадки, состояние пациента до начала развития симптомов, наличие головной боли, данные анамнеза и прием препаратов (например, наличие гипертонии, диабета, депрессии), определение признаков отравления (открытые упаковки лекарств, иглы, лекарственные препараты среди личных вещей пациента) и определение признаков, указывающих на наличие травмы.

Для пациентов с гипогликемией рекомендован следующий план лечения –немедленно ввести декстрозу (D 50 W, 50 *мл* – 1 ампула). Если не установлен внутривенный доступ, возможной альтернативой является в/м введение глюкагона (1-2 *мг*). В среднем уровень глюкозы после данного лечения повышается до 5,5-8,3 *ммоль/л*, в результате чего пациенты полностью приходят в сознание в течение нескольких минут. В случае подозрения на передозировку опиоидов (миоз, ЧДД менее 10 дыхательных движений в *мин*) следует ввести антагонист опиоидов налоксон. Рекомендованная начальная дозировка – 0,4 *мг* в/в, но введение препарата следует титровать по клиническому эффекту, критериями которого в данном случае будет восстановление самостоятельного дыхания и неполное пробуждение. Может потребоваться введение разных дозировок: иногда требуются небольшие (0,2 *мг*), а в другом случае до 10 *мг*.[148] Если введено уже слишком много налоксона, могут развиться симптомы тяжелой опиоидной абстиненции. Похожим образом у пациентов с передозировкой бензодиазепинов («снотворные») при агрессивном введении антагониста (Флумазенила) могут развиться генерализованные судорожные припадки, которые не будут купироваться бензодиазепинами. Пациенты с гипогликемией или интоксикацией опиоидами представляют одну общую группу состояний с нарушением сознания, которую достаточно легко выявить и лечить в полевых условиях.

Табл. 73-6 Классификация эпизодов острой гипертензии

Неотложная ситуация	Сопряженная с повышением АД, также именуемая гипертонический криз; гипертония с острой дисфункцией органа-мишени
Гипертония, требующая срочного лечения	Эпизод повышения АД с риском угрожающего повреждения органа-мишени, которое еще не развилось
Острый эпизод гипертонии	САД > 180 *мм рт. ст.* либо ДАД > 110 *мм рт. ст.* без признаков прогрессирования либо угрожающей дисфункции органа-мишени
Преходящая гипертония	Связана с нервным возбуждением либо является первичной жалобой

САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление

Адаптировано из публикации Chobanian AV и соавт.: Седьмой Отчет Единого национального комитета по профилактике, диагностике, оценке тяжести и лечению повышения артериального давления. Журнал Hypertension 42:1206-1252, 2003

За последние 10 лет пациенты с инсультом стали получать такое же интенсивное лечение на догоспитальном этапе, как с острым инфарктом миокарда. На сегодняшний день ясно, что при инсульте существует похожее «окно возможности», как и у пациентов с острым инфарктом миокарда.[149] Целью мероприятий является быстрое выявление инсульта в полевых условиях и быстрая транспортировка пациента в учреждение, где ему могут выполнить компьютерную томографию (КТ) для более точной диагностики и выявления наличия внутричерепного кровоизлияния. Ишемический инсульт без признаков кровотечения можно лечить применением фибринолитической терапии. Классическими симптомами инсульта являются гемипарез, афазия и нарушение сознания. Также крайне полезны и необходимы такие скрининговые тесты, как определение количества баллов по шкале Цинцинатти для инсульта на догоспитальном этапе (Cincinnati Prehospital Stroke Scale).[150] Инсульт является одной из ведущих причин смертности в США и занимает первое место по инвалидизации взрослых. Быстрое выявление и лечение инсульта ограничивает степень повреждения головного мозга и улучшает показатели выживаемости после инсульта.[145,151] Вследствие невозможности клинически различить ишемический инсульт (85% случаев) и геморрагический инсульт (15%), на догоспитальном этапе тромболитическую тепарию про-

Табл. 73-7 ричины нарушения сознания у взрослых: AEIOU–TIPS-подсказки

A – алкоголь и дыхательные пути (Airway) (гипоксия)
E – эпилепсия, электролиты, энцефалопатия
I – инсулин – гипогликемия
O – опиоиды/передозировка (Overdose)
U – моча (Urea) (метаболические расстройства)
T – травма, опухоль (Tumor)
I – инфекция
P – психические расстройства
S – шок, субарахноидальное кровоизлияние, укус змеи (Snake bite**)**

Адаптировано из данных публикации Wolfe RE, Brown DFM: Кома и угнетение сознания. Опубликовано в: Розен – неотложная медицина под ред. Marx JA. Филадельфия, Mosby, 2006

водить нельзя, в отличие от пациентов со STEMI. Следовательно, проведение симптоматической терапии, направленной на стабилизацию показателей жизнедеятельности пациента и во избежание влияния факторов риска, которые отрицательно влияют на исход заболевания, таких как гипоксия, гипотония и гипергликемия, является основной целью лечения при инсульте на догоспитальном этапе.[152] Следовательно, пациентам с инсультом требуется подача кислорода, установка в/в катетера, постоянный мониторинг ЭКГ и АД. Гипергликемию следует корректировать до нормальных значений. По поводу лечения АД у пациентов с инсультом мнения разделились; ясно, что любое агрессивное снижение САД ухудшает исход болезни, при этом при остром инсульте может быть полезна небольшая гипертония. Если есть очевидные признаки дисфункции другого органа-мишени, например, ишемия миокарда, либо цифры САД выше 220 *мм рт. ст.*, следует на месте начинать с осторожностью антигипертензивную терапию. Одним из самых важных аспектов догоспитального лечения пациентов с инсультом является быстрая транспортировка в учреждение, специализирующееся на лечении инсультов, в идеале – неврологический центр.[153]

Судорожные припадки часто встречаются в практике служб НМП. Часто припадок на момент прибытия служб НМП уже проходит и пациент уже находится в таком состоянии после припадка, которое редко требует вмешательства. Если припадок все еще продолжается, его можно купировать в/в введением бензодиазепинов с последующей профилактикой таких вторичных осложнений, как гипоксия. При генерализованном припадке бывает сложно установить внутривенный катетер. С помощью кислородной маски с клапаном следует обеспечить подачу высокого потока кислорода. Эпилептический статус – это неотложное жизнеугрожающее состояние, характеризующееся продолжающимся генерализованным судорожным приступом, рефрактерным к лечению; иногда данное состояние требует индукции общей анестезии.[154]

Неотложные состояния у детей

Неотложные состояния у детей являются самыми сложными проблемами для специалистов, оказывающих НМП на догоспитальном этапе (см. Гл. 82). Порядка 5-8% всех звонков в службу НМП – неотложные состояния у детей.[155,156] В течение первого года жизни наиболее частыми неотложными состояниями являются проблемы с дыханием и фебрильные судороги. Частота встречаемости эпизодов травмы повышается с возрастом.[155] Некоторые из навыков оказания медицинской помощи, такие как обеспечение проходимости дыхательных путей или венозного доступа, у детей более сложно выполнить силами сотрудников службы НМП, нежели у взрослых.

В данном разделе указаны основные отличия этиологии, диагностики и лечения, также приводится описание главных симптомов и частоты их встречаемости у детей.

Одышка/затруднение дыхания

Дыхательная недостаточность является ведущей причиной остановки сердца у детей. Анатомические особенности воздухоносных путей и малые дыхательные резервы (ввиду более низкой остаточной емкости легких), равно как повышенный основной метаболизм – все это делает детей более чувствительными к гипоксии. Инфекции либо обструкция воздухоносных путей инородными телами составляют большинство проблем с дыханием среди маленьких детей; среди детей более старшего возраста проблемы с воздухоносными путями в основном обусловлены прямой травмой либо нарушением сознания на фоне травмы головы либо шока.

Оценка состояния пациента

Оценка состояния здоровья ребенка может быть крайне затруднена, если ребенок напуган. Напуганный ребенок может мешать проведению многих диагностических процедур, а общий стресс приводит к повышению потребления кислорода, что в итоге приводит к декомпенсации состояния.

После оценки состояния воздухоносных путей следует изучить работу дыхательных мышц. Среди признаков и симптомов, указывающих на дыхательную недостаточность, следует отметить тахипноэ и западение грудины, межреберных промежутков и подреберья. Дети используют все дополнительные мышцы для поддержания дыхания, на это может указывать качание головы и раздувание крыльев носа. Ранним признаком расстройства дыхания является вовлечение мускулатуры грудной клетки. Парадоксальные дыхательные движения грудной клетки и мышц брюшной стенки указывают на декомпенсацию дыхания. Патологические шумы, выслушиваемые в дыхательных путях, указывают на уровень обструкции. Инспираторный стридор указывает на то, что затруднение дыхания происходит за пределами грудной клетки. Напротив, шумы на выдохе являются признаками уровня обструкции ниже трахеи, при этом свистящее дыхание указывает на проблемы в бронхиальном дереве. Гипоксия может приводить к вазоконстрикции, а цианоз может быть скрыт бледностью кожи. При дыхательной недостаточности следует провести пульсоксиметрию.

Мероприятия на догоспитальном этапе

Поддержание функционирования дыхательной системы у детей может обеспечиваться использованием лицевой маски с подачей кислорода, вспомогательной масочной вентиляцией мешком AMBU либо контролируемой вентиляцией легких с обеспечением проходимости дыхательных путей. Ввиду существования анатомических различий в зависимости от возраста ребенка и ограниченного опыта применения навыков оказания НМП у сотрудников, не являющихся анестезиологами, на догоспитальном этапе трудности с восстановлением проходимости дыхательных путей у детей встречаются чаще, чем у взрослых.

Инфекции: астма

Круп является типичной ситуацией, требующей неотложного вмешательства у детей от 6 месяцев до 3 лет. Ввиду особенностей своего развития (обычно в ночное время, начинаясь с громкого инспираторного стридора и часто с расстройством дыхания) данная ситуация часто пугает и ребенка, и родителей. За исключением небольшого числа эпизодов инфекций верхних дыхательных путей, данные анамнеза обычно неинформативны.

Лечение слабо выраженного крупа на месте (без впадения межреберных промежутков) заключается

в поддержании жизненных функций сотрудниками службы НМП с подачей увлажненного кислорода посредством лицевой маски со слабой интенсивностью потока и с последующей транспортировкой в отделение неотложной педиатрической помощи. В более тяжелых случаях (без западения межреберных промежутков и/или такими неврологическими симптомами, как апатия либо возбуждение) требуется оральный прием дексаметазона (0,15-0,6 *мг/кг*), следующим этапом производится ингаляция эпинефрина через небулайзер (0,5 *мл* 2,25% рацемического эпинефрина либо 5,0 *мл* эпинефрина 1:1000, независимо от веса ребенка).[157] Случаи необходимости проведения интубации на догоспитальном этапе крайне редки.

Другая инфекция верхних дыхательных путей намного более опасна, но, к счастью, и встречается крайне редко: эпиглоттит. Эпиглоттит обычно развивается у детей в возрасте от 2 до 7 лет и характеризуется инспираторным стридором, гиперсаливацией, высокой температурой и неспособностью глотать. Голос ребенка звучит приглушенно. В данной ситуации следует избегать манипуляций, которые могут провоцировать возбуждение ребенка, таких как проведение обследования либо установка внутривенного катетера. Ребенка все время должен сопровождать сотрудник, способный при необходимости восстановить проходимость дыхательных путей, при этом пациента необходимо доставить в учреждение, в котором можно выполнить эндоскопию. В крайне тяжелых случаях может потребоваться проведение крикотиреотомии.[158]

Бронхоспазм является частым симптомом при инфекциях дыхательных путей у детей. Режимы лечения могут быть разные – от поддерживающей терапии при легкой степени тяжести до ингаляций бета-адренергических агонистов и кортикостероидов с внутривенным введением препаратов, иногда может потребоваться проведение анестезии и интубации (астматический статус). При обострении бронхоспазма препаратом выбора для анестезии является кетамин.

Обструкция инородными телами

Обструкция инородными телами характеризуется внезапным развитием затруднения дыхания на фоне кашля, активации рвотного рефлекса либо наличием стридора у ребенка при отсутствии прочих симптомов заболевания.

Если ребенок эффективно откашливает инородное тело, в таком случае немедленно предпринимать действия для удаления инородного тела от сотрудника службы НМП не требуется. Следует наблюдать за состоянием ребенка в ходе транспортировки в госпиталь с рекомендациями пытаться самостоятельно удалить инородное тело путем дальнейшего откашливания. Если кашель становится неэффективным, требуется проведение вмешательства. Следует попытаться удалить инородное тело серией похлопываний по спине (5 раз) и с переворотом ребенка с толчками (толчки в области живота у ребенка до года и толчки в области грудной клетки у детей старше года). Если ребенок теряет сознание, следует начать выполнение БРМ[159], при этом проходимость дыхательных путей следует быстро проверить с применением прямой ларингоскопии. Если инородное тело нельзя удалить, следует попробовать продвинуть инородное тело в бронх и обеспечить вентиляцию оставшегося легкого.

Неотложные состояния сердечно-сосудистой системы и шок

Неотложные состояния с угрозой жизни ввиду нарушения ритма сердечной деятельности у детей чаще являются результатом, нежели причиной неотложного состояния. Тем не менее, случаи аритмии у детей все-таки встречаются, особенно при наличии врожденной патологии.

Оценка состояния пациента

После оценки уровня сознания, проходимости дыхательных путей и дыхания проводится определение состояния сердечно-сосудистой системы. Быстрыми параметрами оценки являются ЧСС, характеристики пульса и время наполнения капилляров. Определение АД и оценка преднагрузки дополняют картину. Для того, чтобы определить, является ли патологическое состояние декомпенсированным, следует принять во внимание данные неврологического статуса (апатия либо возбуждение).

Мероприятия на догоспитальном этапе

Аритмия

Брадиаритмия обычно является результатом гипоксии либо отравления. Если ЧСС ниже 60 *уд/мин* и у ребенка обнаруживаются признаки неадекватного кровоснабжения (потеря сознания, остановка дыхания), следует проводить реанимационные мероприятия с последующим выявлением и коррекцией исходной причины.

В большинстве случаев тахиаритмии носят суправентрикулярный характер и требуют проведения лечения только в случае декомпенсации. После исключения причин развития рефлекторной тахиаритмии следует начать специфическое лечение с рефлексогенного воздействия на блуждающий нерв, дачи аденозина и, при развитии признаков тяжелой декомпенсации, проведения кардиоверсии.

В ходе проведения реанимационных мероприятий используются эпинефрин (10 *мкг/кг*), атропин (0,02 *мг/кг*), и амиодарон (5 *мг/кг*) в соответствии с международными рекомендациями (см. Гл. 97).[160]

Повторные случаи желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков у здорового по прочим симптомам ребенка либо при наличии признаков пируэтной желудочковой тахикардии по данным ЭКГ позволяет предположить наличие синдрома удлиненного QT, при котором необходимо следовать по другому пути универсального алгоритма реанимации. В случае обнаружения синдрома удлиненного QT введение амиодарона противопоказано и следует болюсно вводить магнезию (3-12 *мг/кг*).[161]

Шок

Чаще всего встречается гиповолемический шок на фоне острой кровопотери либо на фоне острой диареи, далее идут септический, кардиогенный и перераспределительный шок.[162,163]

Обеспечить сосудистый доступ в ситуации, когда имеются признаки декомпенсации, необходимо, но проблематично. Венозный доступ является методом выбора, но если он не может быть обеспечен быстро, внутрикостный доступ является альтернативой. Внутрикостный доступ позволяет получить быстрый и надежный доступ к венозному руслу, подходящий для введения всех в/в препаратов. Следует ввести первый болюс жидкости в количестве 20 *мл/кг*. Предпочтительны кристаллоидные растворы.[164] После проведения повторной оценки состояния ребенка можно приступать к прове-

дению второго болюсного вливания. Если после второго обследования состояния пациента сохраняются признаки шока, следует вводить консервированную эритроцитарную массу, особенно у пациентов с травмой, при этом обычно данную процедуру можно проводить только в отделении интенсивной терапии.[159] Поэтому пациента необходимо быстро транспортировать в ближайшую больницу для минимизации времени нахождения на месте происшествия.

Нарушения сознания

Нарушение сознания – один из первых признаков декомпенсации сердечной или дыхательной недостаточности. Помимо этого, к нарушению сознания могут приводить расстройства мозговой деятельности (инфекции, ишемия, травма, отравления, метаболические расстройства, например, диабетическая кома, патология печени либо нервной системы и опухоли).

Оценка состояния пациента

После обследования состояния дыхательной и сердечно-сосудистой систем следует провести быстрое неврологическое обследование. Данные оценки по ШКГ следует адаптировать к возрастным особенностям ребенка.[165] Особенно важно оценить моторную составляющую шкалы комы Глазго, являющуюся ценной в плане прогноза исхода травматического повреждения мозга.[166] У детей без сознания многократное проведение исследования зрачка позволяет получить данные о степени внутричерепного повреждения и/или повышении внутричерепного давления. Измерение уровня глюкозы в крови – обязательно.

Лечение на догоспитальном этапе

Инфекции

Если наблюдаются признаки раздражения оболочек мозга, следует помнить, что частота встречаемости бактериального менингита примерно 30%, при этом вирусные либо асептические менингиты встречаются с частотой примерно 13%. Среди прочих вариантов диагноза пневмония (8%), прочие тяжелые бактериальные инфекции (2%), инфекции верхних дыхательных путей либо прочие заболевания, протекающие за определенный срок без лечения (46%).167 Независимыми прогностическими факторами наличия бактериального менингита, полученными из анамнеза и по данным физикального обследования, являются длительность существования основной жалобы, наличие эпизодов рвоты и признаков раздражения оболочек мозга, наличие цианоза, петехий и нарушения сознания на момент обследования.168 Выявление потенциально угрожающих жизни состояний – важная задача для сотрудника службы НМП. Перед транспортировкой ребенка в отделение неотложной педиатрической помощи может понадобиться восстановление проходимости дыхательных путей и регидратация. Если подтверждается диагноз бактериального менингита, необходим профилактический прием антибиотиков всеми лицами, вступавшими в прямой контакт с пациентом.

Судороги

Фебрильные судороги являются наиболее часто встречающимися случаями развития судорог в детском возрасте и развиваются у 2-5% детей, обычно в возрасте от 6 месяцев до 5 лет.[169] Обычно судороги к моменту прибытия службы НМП уже проходят и пациент находится в постиктальном состоянии. Назначение препаратов для снижения температуры может помочь в профилактике рецидива судорог.

Для выявления этиологического фактора развития судорог, такого как гипоксия, интоксикация, инфекционные заболевания, метаболические расстройства, травма или солнечный удар, ребенка следует госпитализировать после стабилизации показателей жизнедеятельности. Если судороги рецидивируют или все еще продолжаются (эпилептический статус), первоначальная оценка должна следовать алгоритму ABC. Следует обеспечить подачу высокого потока кислорода и определить уровень глюкозы крови. Тем пациентам, у которых может быть обеспечен венозный доступ, следует вводить лоразепам в дозировке 0,1 *мг/кг*. Если нет возможности обеспечить венозный доступ, диазепам (0,5 *мг/кг*) вводится ректально. Если спустя 10 *мин* первоначальный приступ судорог не прошел или развился повторный приступ, следует вводить вторую дозу лоразепама (0,1 *мг/кг*).[170] Следует повторно провести обследование ребенка для уточнения диагноза (на предмет выявления ранее пропущенного этиологического фактора). В ходе проведения транспортировки следует избегать действий, которые могут спровоцировать эпилептический приступ, таких как слишком усердное исследование зрачка пациента с применением сильного источника света.

Травма

Травмы являются ведущей причиной смертности пациентов в возрасте от года до 18 лет. Большему риску подвержены мальчики.

Оценка состояния пациента

Несмотря на то, что характер повреждения отличается от особенностей травм у взрослых (больше поражений области таза, грудной клетки, брюшной полости и головы), оценка состояния и принципы лечения те же, что рекомендованы и для взрослых.

Лечение на догоспитальном этапе

Провести быстрый первичный осмотр, выявить угрожающие жизни состояния по алгоритму ABCDE, организовать связь и быструю транспортировку в учреждение соответствующего профиля – вот основные положения лечения травм у детей.

Дети, подвергшиеся жестокому обращению

Жестокое обращение с детьми – часто встречающееся явление для работников службы НМП (см. Гл. 82).[171] В типичном случае свидетельствами являются следы травм и ранений различной степени давности, атипичные ожоги, ссадины и гематомы, повторяющие очертания руки или инструментов, синдром сотрясения ребенка и травмы в необычных местах либо в верхней части головы. Нежелание предоставить данные анамнеза либо неубедительные данные такового помогут заподозрить жестокое обращение. Цель лечения – гарантировать благополучие ребенку. В случае подозрений на жестокое обращение с детьми информируются соответствующие органы власти (в зависимости от принятой местной системы), пациент переводится в больницу либо другое учреждение, где он будет в безопасности.

Мероприятия догоспитального этапа при большом количестве пострадавших (основы медицины катастроф)

Сотрудники служб НМП часто сталкиваются с ситуациями (например, аварии с участием нескольких транспортных средств), в которых число одновременно требующих внимания пациентов изначально превышает возможности спасательной команды либо местного отделения службы НМП. В данной ситуации создается ненормальное соотношение спасателей и спасаемых. В таких ситуациях с большим количеством пострадавших (Табл. 73-8; см. Гл. 74) должна применяться концепция сортировки: пытаться спасти как можно больше пациентов без способности оказать индивидуальную (один на один) помощь. В ходе происшествия с большим количеством пострадавших границы между аварией, крупной аварией (с большим количеством жертв) и катастрофой крайне изменчивы. Первым и наиболее важным для представителей всех служб оказания НМП на месте происшествия является оценка масштаба аварии/бедствия и степени сохраняющейся угрозы с изложением этих данных диспетчеру. Происшествие с большим количеством жертв создает множество проблем для работников служб НМП. Среди частых ошибок – избыточное число сотрудников, занятых передачей информации с места происшествия (38%), ошибочное определение количества пострадавших (56%) и передача неясной информации врачу в больнице (43%).[172] Было подсчитано, что в ситуации с большим количеством жертв правильной из всей переданной с места происшествия и на догоспитальном этапе является лишь треть информации. После передачи данных и вызова подкрепления из числа сил локальной службы НМП следует приступать к сортировке пациентов.

В ходе техногенных и природных катастроф работникам служб НМП и всей системе НМП в целом приходится пересматривать методологию медицинской сортировки от режима ежедневного схематичного протокола (первыми лечить наиболее тяжело пораженных, предоставляя самый высокий уровень помощи) в сторону концепции оказания наиболее необходимой возможной помощи как можно большему числу пострадавших. Данный подход необходим для выявления пациентов в критическом состоянии, которым можно помочь, проведя немедленное вмешательство, которое спасет им жизнь и позволит сохранить ресурсы для других пациентов.[173] В ходе таких стихийных бедствий, как ураган Катрина, требуется координация действий спасателей и социальных ресурсов на национальном уровне. Привлечение национальных ресурсов, таких как команды DMAT (команды специалистов медицины катастроф) из штатов, не подвергнувшихся воздействию, будет производиться наравне с задействованием и военных сил (Национальная Гвардия).

Применение различных стратегий сортировки (простая сортировка и быстрое лечение – протокол START, протокол сортировки CareFlight, модификации протокола START) показывает достаточно сравнимые результаты в плане выявления тяжело пораженных (Табл. 73-9). В ходе проведения сортировки применяется постоянная переоценка состояния здоровья пострадавших ввиду того, что это состояние, а также степень доступности различных ресурсов постоянно меняются.[174] Пациенты, чье состояние является крайне тяжелым (терминальным) (например, остановка сердца на фоне травмы) и имеющие неблагоприятный прогноз, в условиях догоспитального этапа при значительном количестве пострадавших (MCI) не должны подпадать под определение критических больных. Они, скорее всего, потребуют использования большого количества ресурсов службы НМП и проведения заранее безуспешных реанимационных мероприятий.[175] Оценка двигательного компонента шкалы комы Глазго и определение систолического АД в значительной степени коррелирует с тяжестью повреждений.[175] Врач службы неотложной помощи на месте происшествия должен обеспечить соблюдение сотрудниками МС ОПМП приоритетов оказания помощи вместо того, чтобы пытаться самостоятельно лечить пациентов.

На первом этапе выполняются только БРМ, такие, как обеспечение проходимости дыхательных путей, придание пострадавшим безопасного положения, наложение жгутов и правильная укладка пациентов. Более расширенные мероприятия, такие, как обеспечение венозного доступа, оксигенотерапия, анестезия, интубация и вентиляция легких, проводятся по мере доступности ресурсов. При поступлении новых средств транспортировки пациенты стабилизируются и транспортируются в соответствии с приоритетами ургентности. Например, пациенты с внутрибрюшным кровотечением требуют проведения срочного хирургического вмешательства и должны иметь наивысший приоритет транспортировки. Для распределе-

Табл. 73-8 Определения, принятые в медицине катастроф

Термин	Определение	Уровень возможного оказания помощи на догоспитальном этапе	Примеры
Неотложная ситуация	Инцидент, требующий безотлагательного лечения; от минут до часов	Индивидуальное лечение	Пострадавшие в аварии велосипедисты, развитие инсульта, стенокардия
Многочисленные пострадавшие	Большое количество пострадавших за короткий период времени, изначально превышающее возможности службы НМП; длительность – от часов до дней	Сортировка; повышенный уровень востребованности медицинской помощи в зависимости от доступных ресурсов	Крушение самолета, столкновение поездов, Массовое отравление
Катастрофа	Значительное количество жертв и уничтоженная инфраструктура; запросы намного превышают возможности служб НМП. Необходимо привлечение сил многорегионального (национального) масштаба для решения данной проблемы; повреждения и помехи службам НМП длительны (от недель до лет)	Сортировка; первая помощь, возможность оказания профессиональной помощи появляется только после временного восстановления инфраструктуры	Ураган, землетрясение, цунами, ядерная катастрофа (например, Чернобыль)

ния пациентов по соответствующим учреждениям необходимо проводить быструю регистрацию и оформление документов.

Противоречия в оказании неотложной помощи на догоспитальном этапе и при лечении травм

В литературе по НМП встречается множество противоположных мнений и рекомендаций по поводу того, какой должна быть идеальная система оказания НМП и какой должен быть идеальный объем оказания помощи на догоспитальном этапе. Множество различных мнений, скорее всего, обусловлено наличием значительных различий в том, как системы оказания НМП организованы в различных странах, но также и тем, что до сих пор нет достоверных данных, полученных в результате качественно проведенного исследования. В США одним из самых важных документов из всех изданных по проблематике НМП, стала публикация «Будущее неотложной медицины: Медицина неотложных состояний на перепутье» (The Future of Emergency Care: Emergency Medical Services at the Crossroads), изданная в 2007 Институтом Медицины в составе Национальной Академии Наук.[12] Это третья часть комплексного исследования в области медицины неотложных состояний в США, при этом в данной публикации также описаны неотложные ситуации в госпитальной практике[176] и в педиатрии.[177] Похоже, что данный отчет окажет такое же влияние на службу НМП, какое в свое время оказала Белая Книга, изданная в 1966 г.[11] В данной публикации мы акцентируем внимание на догоспитальном этапе оказания помощи, который породил множество яростных дебатов и на который анестезиологи, на наш взгляд, могут оказать наибольшее влияние.

Табл. 73-9 Группы сортировки при инцидентах с большим количеством пострадавших

Используя сортировочные отметки или цветные флажки, необходимо распределить пациентов на 4 группы:		
Зеленая/ минимальный приоритет	Незначительные ранения с отсутствием необходимости оказания неотложной помощи; требуется лишь психологическая поддержка; пациент может ходить	Раны, небольшие переломы
Желтый/ отсроченная помощь	Требуется срочная медицинская помощь, нет угрозы жизни	Переломы, травмы колена, ампутация, обширная кровопотеря, ожоги
Красный/ немедленная помощь	Требуется немедленная медицинская помощь, угроза жизни	Дыхательная недостаточность, шок, травма головного мозга, ожоги с угрозой жизни, травма живота
Черный/ выжидательная тактика	Мертвый или умирающий	Остановка дыхания, остановка сердца, травмы головы с неблагоприятным прогнозом

Оптимальный уровень догоспитальной помощи: БРМ против РРМ, или «Хватай-и-Беги» против «Остался и работаешь»

В течение последних десятилетий было опубликовано множество статей, в которых авторы отдают предпочтение минималистическому подходу к лечению на догоспитальном этапе, ограничиваясь лишь БРМ, либо, напротив, отдают предпочтение агрессивной стратегии с попытками обеспечить уровень палаты интенсивной терапии на месте происшествия. Согласно нашему мнению, данное обсуждение в корне неверно. Неверно было бы думать, что страна, в которой используется система НМП с участием парамедиков, откажется от использования данной системы в пользу системы лишь с уровнем БРМ (и наоборот) (см. Гл. 97). Что более важно, данное обсуждение уводит от самого главного – определения общих показателей эффективности и производительности любой системы НМП: исхода заболевания пациента. Конечно, было бы интересно подискутировать о пользе минималистического подхода к лечению молодого пациента с тяжелым геморрагическим шоком после проникающей травмы туловища в городских условиях, в которых время транспортировки всего лишь несколько минут,[119,125] но этот же подход не принес бы пользы в сельской местности с длительным временем транспортировки, у пожилого пациента с выраженной сопутствующей патологией и преимущественно тупой по механизму травмой.[178-180] Следовательно, с нашей точки зрения, чрезмерным упрощением был бы спор за применение какой-либо одной системы. Состояние пациента, окружающей среды и условия (город или село) должны определять адекватный ответ служб НМП и уровень оказания помощи. Тем не менее, хорошо обученный врач НМП или парамедик может с легкостью «снизить» уровень проводимых мероприятий на месте прибытия и как можно скорее отправить пациента в больницу, в то время, как МС ОПМП не может «повысить» уровень проводимых мероприятий в том случае, когда этого требует характер неотложного состояния.

Схожим образом можно вести разговор со сторонниками системы НМП с привлечением парамедиков и системы с участием врачей.[14,94] И снова можно отметить, что это будет скорее теоретическое рассуждение о преимуществах и недостатках двух различных систем, чем реальная возможность для изменения. Обсуждение показывает, тем не менее, какое влияние опытные врачи и, в частности, анестезиологи, могут оказать на исход заболевания пациента, если они оказывают помощь на догоспитальном этапе.[8,19,181] На ум немедленно приходит восстановление проходимости дыхательных путей.

Эндотрахеальная интубация и быстрая последовательная индукция на догоспитальном этапе

Это именно та область, в которой наиболее явно видны отличия систем НМП с привлечением анестезиологов и парамедиков. Частота успешного проведения эндотрахе-

альной интубации на догоспитальном этапе силами парамедиков неприемлемо низкая по сравнению с условиями операционной, при этом данная процедура связана с большой частотой развития осложнений.[182,183] По данным более чем 15 исследований было показано, что проведение догоспитальной эндотрахеальной интубации и БПИ силами парамедиков связано с повышенной смертностью либо с плохим прогнозом в плане неврологических осложнений по сравнению с пациентами, которых не интубировали.[66,67] Большинство исследований, сконцентрированных на изучении восстановления проходимости дыхательных путей у пациентов с тяжелыми травматическими повреждениями головного мозга,[111,184,185] а также исследований случаев интубации в неотложной педиатрии, показало отрезвляющие результаты.[186-188] Именно эти результаты должны служить руководством к действию для анестезиологов, особенно в США, но пока этого не происходит. Главным вопросом является: почему эндотрахеальная интубация и БПИ, которые считаются стандартом оказания помощи, способным спасать жизни, связаны с более неблагоприятным прогнозом при проведении в догоспитальных условиях? Причин тому множество, но в течение последних лет по данным исследований было показано, что не только само по себе восстановление проходимости дыхательных путей является гораздо более сложной задачей в полевых условиях, нежели в условиях больницы[70] , но еще и сами парамедики и врачи (не анестезиологи) не имеют достаточного опыта восстановления проходимости дыхательных путей, при этом у них не получается поддерживать свои навыки в ходе тренировок ввиду того, что реальное количество эпизодов интубации за один год слишком малое.[61,65,67,189,190] Меньше опыта – больше попыток интубации, более высокая частота развития осложнений, в т.ч. и выраженная гипоксия и брадикардия в ходе проведения БПИ в полевых условиях и в ходе восстановления проходимости дыхательных путей, а также – более высокая частота неудачных попыток интубации.[67,68,84,111,191] Многим анестезиологам неизвестно, что парамедики должны выполнить лишь 5 удачных попыток интубации в условиях клиники для того, чтобы закончить обучение (при этом ни одной интубации у детей) – данные цифры слишком низкие по сравнению с требованиями любой программы медицинского обучения, например, для анестезиологов либо врачей скорой помощи.[66,67] Даже в базовом алгоритме по проведению интубации у детей на догоспитальном этапе, написанном Gausche и соавт.,[188] указывается, что парамедики, которые ранее не проходили обучение по расширенному восстановлению проходимости дыхательных путей у детей, получают лишь 6 часов занятий в классе, включая обучение на манекене, но ни одной настоящей интубации ребенка! По совокупности всех данных получается, что в настоящий момент существует прямая необходимость для представителей нашей специальности взаимодействовать с теми, кто не является анестезиологом и кому предстоит проводить восстановление проходимости дыхательных путей, с целью помочь им выявить идеальную стратегию для проведения восстановления проходимости дыхательных путей на догоспитальном этапе, при этом необходимо сфокусироваться на тех, кому нечасто (а то и вовсе в единичных эпизодах) приходится проводить восстановление проходимости дыхательных путей. Это может быть именно тот случай, когда проведение эндотрахеальной интубации и БПИ в качестве стандарта лечения следует повторно пересмотреть и более точно прояснить, к кому данные стандарты применимы. Возможно, использование альтернативных вариантов обеспечения проходимости дыхательных путей будет более безопасным и более эффективным в плане проведения данных манипуляций сотрудниками службы НМП без опыта работы либо теми, кто не имеет возможности поддерживать необходимый уровень навыков.

Литература

1. Roessler M, Zuzan O: EMS systems in Germany. Resuscitation 68:45-49, 2006.
2. Adnet F, Lapostolle F: International EMS systems: France. Resuscitation 63:7-9, 2004.
3. Langhelle A, et al: International EMS Systems: The Nordic countries. Resuscitation 61:9-21, 2004.
4. Safar P: On the history of modern resuscitation. Crit Care Med 24(2 Suppl):S3-S11, 1996.
5. Sefrin P: Geschichte der Notfallmedizin in Deutschland—unter besonderer Berücksichtigung des Notarztdienstes [History of the rescue service in Germany—especially in regard to emergency medicine]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 38:623-629, 2003.
6. Frey R, Nagel E, Safar P: Mobile intensive care units: Advanced emergency care delivery systems. Symposium 1973 in Anesthesiology and Resuscitation, Mainz, Germany. Heidelberg, Springer–Verlag, 1976.
7. Pantridge JF, Geddes JS: A mobile intensive-care unit in the management of myocardial infarction. Lancet 2:271-273, 1967.
8. Einav SA, et al: Anesthesiologists on ambulances: Where do we stand? Curr Opin Anaesthesiol 16:585-591, 2003.
9. Gisvold SE: Helicopter emergency medical service with specially trained physicians—does it make a difference? Acta Anaesthesiol Scand 46:757-758, 2002.
10. Christenszen EF, et al: Anesthesiologists in prehospital care make a difference to certain groups of patients. Acta Anaesthesiol Scand 47:146-152, 2003.
11. Committee on Trauma and Committee on Shock; Division of Medical Sciences; National Academy of Sciences/National Research Council (US), Accidental Death and Disability: The Neglected Disease of Modern Society. Washington, DC, National Academy of Sciences, 1966.
12. Committee on the Future of Emergency Care in the United States Health System—Institute of Medicine of the National Academies, Future of Emergency Care: Emergency Medical Services at the Crossroads. Washington, DC, The National Academies Press, 2007.
13. Blackwell TH: Emergency Medical Service: Overview and Ground Transport. In Adams J, et al (eds): Rosen's Emergency Medicine. Philadelphia, Mosby, 2006.
14. Dick WF: Anglo–American vs. Franco–German emergency medical services system. Prehosp Disaster Med 18:29-35; discussion 35-37, 2003.
15. National Association of EMS Physicians and Kuehl SE (eds): Prehospital Systems and Medical Oversight, 3rd ed. Dubuque, IA: Kendall and Hunt, 2002.
16. Pozner CN, et al: International EMS Systems: The United States: Past, present, and future. Resuscitation 60:239-244, 2004.
17. Lilja GP: Emergency Medical Services. In Tintinalli JE (ed): Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. New York, McGraw–Hill, 2004, pp 1-5.
18. Gries A, et al: Realistic assessment of the physician-staffed emergency services in Germany. Anaesthetist 55:1080-1086, 2006.
19. Moecke H, von Knobelsdorff G: The anesthesiologist in prehospital and hospital emergency medicine. Curr Opin Anaesthesiol 21:228-232, 2008.
20. McGinnis KK, et al: Air Medical Services: Future Development as an Integrated Component of the Emergency Medical Services (EMS) System. Prehospital Emerg Care 11:353-368, 2007.
21. Garner AA: The role of physician staffing of helicopter emergency medical services in prehospital trauma response. Emerg Med Australas 16:318-323, 2004.
22. Rea TD, et al: Dispatcher-assisted cardiopulmonary resuscitation and survival in cardiac arrest. Circulation 104:2513-2516, 2001.
23. Part 2: Adult Basic Life Support. Circulation 112(22 Suppl):III-5-III-16, 2005.
24. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 112(24 Suppl): IV-1-IV-203, 2005.
25. Moore L, et al: Statistical validation of the Glasgow Coma Scale score. J Trauma 60:1238-1243; discussion 1243-1244, 2006.
26. McNett M: A review of the predictive ability of Glasgow Coma Scale scores in head-injured patients. J Neurosci Nurs 39:68-75, 2007.
27. Heard K, Bebarta VS: Reliability of the Glasgow Coma Scale for the emergency department evalu-

ation of poisoned patients. Hum Exp Toxicol 23:197-200, 2004.
28. National Association of Emergency Medical Technicians, PHTLS—Prehospital Trauma Life Support, 6th ed. St. Louis, Mosby/JEMS, 2007.
29. Popov T: Review: Capillary refill time, abnormal skin turgor, and abnormal respiratory pattern are useful signs for detecting dehydration in children. Evid Based Nurs 8:57, 2005.
30. Shavit I, et al: A novel imaging technique to measure capillary-refill time: Improving diagnostic accuracy for dehydration in young children with gastroenteritis. Pediatrics 118:2402-2408, 2006.
31. McGuire TJ, Pointer JE: Evaluation of a pulse oximeter in the prehospital setting. Ann Emerg Med 17:1058-1062, 1988.
32. Petterson MT, Begnoche VL, Graybeal JM: The effect of motion on pulse oximetry and its clinical significance. Anesth Analg 105(6 Suppl):S78-S84, 2007.
33. Nishiyama T: Pulse oximeters demonstrate different responses during hypothermia and changes in perfusion. Can J Anaesth 53:136-138, 2006.
34. Barker SJ, et al: Measurement of carboxyhemoglobin and methemoglobin by pulse oximetry: A human volunteer study. Anesthesiology 105:892-897, 2006.
35. Hampson NB, Scott KL: Use of a noninvasive pulse CO-oximeter to measure blood carboxyhemoglobin levels in bingo players. Respir Care 51:758-760, 2006.
36. Davis JW, et al: Are automated blood pressure measurements accurate in trauma patients? J Trauma 55:860-863, 2003.
37. Smalling RW, et al: Pre-hospital reduced-dose fibrinolysis coupled with urgent percutaneous coronary intervention reduces time to reperfusion and improves angiographic perfusion score compared with prehospital fibrinolysis alone or primary percutaneous coronary intervention: Results of the PATCAR Pilot Trial. J Am Coll Cardiol 50:1612-1614, 2007.
38. Brown JP, et al: Effect of prehospital 12-lead electrocardiogram on activation of the cardiac catheterization laboratory and door-to-balloon time in ST-segment elevation acute myocardial infarction. Am J Cardiol 101:158-161, 2008.
39. Ortolani P, et al: Usefulness of prehospital triage in patients with cardiogenic shock complicating ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 100:787-792, 2007.
40. Afolabi BA, et al: Use of the prehospital ECG improves door-to-balloon times in ST segment elevation myocardial infarction irrespective of time of day or day of week. Emerg Med J 24:588-591, 2007.
41. Adams GL, et al: Effectiveness of prehospital wireless transmission of electrocardiograms to a cardiologist via hand-held device for patients with acute myocardial infarction (from the Timely Intervention in Myocardial Emergency, NorthEast Experience [TIME–NE]). Am J Cardiol 98:1160-1164, 2006.
42. Harasawa K, et al: Comparison of tympanic, esophageal and blood temperatures during mild hypothermic cardiopulmonary bypass: A study using an infrared emission detection tympanic thermometer. J Clin Monit 13:19-24, 1997.
43. Rogers IR, et al: Tympanic thermometry is unsuitable as a screening tool for hypothermia after open water swimming. Wilderness Environ Med 18:218-221, 2007.
44. Moran JL, et al: Tympanic temperature measurements: Are they reliable in the critically ill? A clinical study of measures of agreement. Crit Care Med 35:155-164, 2007.
45. Woodrow P, et al: Comparing no-touch and tympanic thermometer temperature recordings. Br J Nurs 15:1012-1016, 2006.
46. Incagnoli P, et al: [Resuscitation from accidental hypothermia of 22 degrees C with circulatory arrest: importance of prehospital management]. Ann Fr Anesth Reanim 25:535-538, 2006.
47. Giesbrecht GG: Prehospital treatment of hypothermia. Wilderness Environ Med 12:24-31, 2001.
48. Donald MJ, Paterson B: End tidal carbon dioxide monitoring in prehospital and retrieval medicine: A review. Emerg Med J 23:728-730, 2006.
49. Bhende MS, LaCovey DC: End-tidal carbon dioxide monitoring in the prehospital setting. Prehosp Emerg Care 5:208-213, 2001.
50. Grmec S, Mally S: Prehospital determination of tracheal tube placement in severe head injury. Emerg Med J 21:518-520, 2004.
51. Morley PT: Monitoring the quality of cardiopulmonary resuscitation. Curr Opin Crit Care 13:261-267, 2007.
52. Grmec S, Klemen P: Does the end-tidal carbon dioxide (Etco2) concentration have prognostic value during out-of-hospital cardiac arrest? Eur J Emerg Med 8:263-269, 2001.
53. Aufderheide TP, Lurie KG: Death by hyperventilation: A common and life-threatening problem during cardiopulmonary resuscitation. Crit Care Med 32(9 Suppl):S345-S351, 2004.
54. Lal D, et al: Prehospital hyperventilation after brain injury: A prospective analysis of prehospital and early hospital hyperventilation of the brain-injured patient. Prehospital Disaster Med 18:20-23, 2003.
55. Helm M, et al: Tight control of prehospital ventilation by capnography in major trauma victims. Br J Anaesth 90:327-332, 2003.
56. Hetz H, et al: [Preclinical blood gas analysis. Technical description—initial experiences—indications]. Anaesthesist 45:750-754, 1996.
57. Svensson L, et al: Prehospital identification of acute coronary syndrome/myocardial infarction in relation to ST elevation. Int J Cardiol 98:237-244, 2005.
58. Corbett SW, et al: ED evaluation of the pediatric trauma patient by ultrasonography. Am J Emerg Med 18:244-249, 2000.
59. Walcher F, et al: Prehospital ultrasound imaging improves management of abdominal trauma. Br J Surg 93:238-242, 2006.
60. Salen P, et al: Does the presence or absence of sonographically identified cardiac activity predict resuscitation outcomes of cardiac arrest patients? Am J Emerg Med 23:459-462, 2005.
61. Bochicchio GV, Scalea TM: Is field intubation useful? Curr Opin Crit Care 9:524-529, 2003.
62. Davis BD, et al: Role of rapid sequence induction for intubation in the prehospital setting: helpful or harmful? Curr Opin Crit Care 8:571-577, 2002.
63. Davis DP, et al: Paramedic rapid sequence intubation for severe traumatic brain injury: Perspectives from an expert panel. Prehosp Emerg Care 11:1-8, 2007.
64. Gausche–Hill M: Ensuring quality in prehospital airway management. Curr Opin Anaesthesiol 16:173-181, 2003.
65. Nolan JD: Prehospital and resuscitative airway care: Should the gold standard be reassessed? Curr Opin Crit Care 7:413-421, 2001.
66. Wang HE, et al: Prehospital rapid-sequence intubation—what does the evidence show? Proceedings from the 2004 National Association of EMS Physicians Annual Meeting. Prehospital Emerg Care 8:366-377, 2004.
67. Wang HE, Yealy DM: Out-of-hospital endotracheal intubation: Where are we? Ann Emerg Med 47:532-541, 2006.
68. Dunford JV, et al: Incidence of transient hypoxia and pulse rate reactivity during paramedic rapid sequence intubation. Ann Emerg Med 42:721-728, 2003.
69. Jones JH, et al: Emergency physician-verified out-of-hospital intubation: Miss rates by paramedics. Acad Emerg Med 11:707-709, 2004.
70. Timmermann A, et al: Prehospital airway management: A prospective evaluation of anaesthesia trained emergency physicians. Resuscitation 70:179-185, 2006.
71. Timmermann A, et al: The out-of-hospital esophageal and endobronchial intubations performed by emergency physicians. Anesth Analg 104:619-623, 2007.
72. Wirtz DD, et al: Unrecognized misplacement of endotracheal tubes by ground prehospital providers. Prehosp Emerg Care 11:213-218, 2007.
73. Calkins TR, Miller K, Langdorf MI: Success and complication rates with prehospital placement of an esophageal-tracheal Combitube as a rescue airway. Prehosp Disaster Med 21(2 Suppl 2):97-100, 2006.
74. Russi CS, Miller L, Hartley MJ: A comparison of the King–LT to endotracheal intubation and Combitube in a simulated difficult airway. Prehosp Emerg Care 12:35-41, 2008.
75. Guyette FX, et al: Alternate airways in the prehospital setting (resource document to NAEMSP position statement). Prehosp Emerg Care 11:56-61, 2007.
76. Davis DP, et al: The Combitube as a salvage airway device for paramedic rapid sequence intubation. Ann Emerg Med 42:697-704, 2003.
77. Tanigawa K, Shigematsu A: Choice of airway devices for 12,020 cases of nontraumatic cardiac arrest in Japan. Prehosp Emerg Care 2:96-100, 1998.
78. Russi CS, Wilcox CL, House HR: The laryngeal tube device: A simple and timely adjunct to airway management. Am J Emerg Med 25:263-267, 2007.
79. Kette F, et al: The use of laryngeal tube by nurses in out-of-hospital emergencies: Preliminary experience. Resuscitation 66:21-25, 2005.
80. Aufderheide TP, et al: Hyperventilation-induced hypotension during cardiopulmonary resuscitation. Circulation 109:1960-1965, 2004.
81. O'Neill JF, Deakin CD: Do we hyperventilate cardiac arrest patients? Resuscitation 73:82-85, 2007.
82. Biros MH, Heegaard W: Prehospital and resuscitative care of the head-injured patient. Curr Opin Crit Care 7:444-449, 2001.
83. Davis DP: Early ventilation in traumatic brain injury. Resuscitation 76:333-340, 2008.
84. Davis DP, et al: The impact of hypoxia and hyperventilation on outcome after paramedic rapid sequence intubation of severely head-injured patients. J Trauma 57:1-8; discussion 8-10, 2004.
85. Davis DP, et al: Ventilation patterns in patients with severe traumatic brain injury following paramedic rapid-sequence intubation. Neurocrit Care 2:165-171, 2005.
86. Davis DP, et al: Early ventilation and outcome in patients with moderate to severe traumatic brain injury. Crit Care Med 34:1202-1208, 2006.
87. Thomas SH, et al: Hyperventilation in traumatic brain injury patients: Inconsistency between consensus guidelines and clinical practice. J Trauma 52:47-52; discussion 52-53, 2002.
88. Warner KJ, et al: The impact of prehospital ventilation on outcome after severe traumatic brain injury. J Trauma 62:1330-1336; discussion 1336-1338, 2007.
89. Wang HE, et al: Preliminary experience with a prospective, multi-centered evaluation of out-of-hospital endotracheal intubation. Resuscitation 58:49-58, 2003.
90. Mort TC: Preoxygenation in critically ill patients requiring emergency tracheal intubation. Crit Care Med 33:2672-2675, 2005.
91. Krisanda TJ, et al: An analysis of invasive airway management in a suburban emergency medical services system. Prehosp Disaster Med 7:121-126, 1992.
92. Timmermann A, et al: [Out-of-hospital airway

management in northern Germany. Physician-specific knowledge, procedures and equipment]. Anaesthetist 56:328-334, 2007.
93. Helm M, et al: Factors influencing emergency intubation in the pre-hospital setting—a multicentre study in the German Helicopter Emergency Medical Service. Br J Anaesth 96:67-71, 2006.
94. Timmermann A, Russo SG, Hollmann MW: Paramedic versus emergency physician emergency medical service: Role of the anaesthesiologist and the European versus the Anglo–American concept. Curr Opin Anaesthesiol 21:222-227, 2008.
95. Wang HE, et al: Failed prehospital intubations: An analysis of emergency department courses and outcomes. Prehosp Emerg Care 5:134-141, 2001.
96. Henderson JJ, et al: Difficult Airway Society guidelines for management of the unanticipated difficult intubation. Anaesthesia 59:675-694, 2004.
97. Practice guidelines for management of the difficult airway: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. Anesthesiology 98:1269-1277, 2003.
98. Robinson KJ, Katz R, Jacobs LM: A 12-year experience with prehospital cricothyrotomies. Air Med J 20:27-30, 2001.
99. Ricard–Hibon A, et al: Epidemiology of adverse effects of prehospital sedation analgesia. Am J Emerg Med 21:461-466, 2003.
100. Easby J, Dodds C: Emergency induction of anaesthesia in the prehospital setting: A review of the anaesthetic induction agents. Trauma 6:217-224, 2004.
101. Svenson JE, Abernathy MK: Ketamine for prehospital use: New look at an old drug. Am J Emerg Med 25:977-980, 2007.
102. Sehdev RS, Symmons D, Kindl K: Ketamine for rapid sequence induction in patients with head injury in the emergency department. Emerg Med Australas 18:37-44, 2006.
103. Cotton BA, et al: Increased risk of adrenal insufficiency following etomidate exposure in critically injured patients. Arch Surg 143:62-67; discussion 67, 2008.
104. Fengler BT: Should etomidate be used for rapid-sequence intubation induction in critically ill septic patients? Am J Emerg Med 26:229-232, 2008.
105. Davis DP, et al: Paramedic-administered neuromuscular blockade improves prehospital intubation success in severely head-injured patients. J Trauma 55:713-719, 2003.
106. Kill C, et al: [Rapid sequence induction in prehospital emergency medicine: Is it safe?]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 39:668-671, 2004.
107. Alonso–Serra HM, Wesley K: Prehospital pain management. Prehosp Emerg Care 7:482-488, 2003.
108. Wang HE, et al: Drug-assisted intubation in the prehospital setting (resource document to NAEMSP position statement). Prehosp Emerg Care 10:261-271, 2006.
109. Lerner EB, Moscati RM: The golden hour: scientific fact or medical «urban legend»? Acad Emerg Med 8:758-760, 2001.
110. American College of Surgeons: ATLS Advanced Trauma Life Support Program for Doctors, 7th ed. Chicago, 2004.
111. Davis DP, et al: The effect of paramedic rapid sequence intubation on outcome in patients with severe traumatic brain injury. J Trauma 54:444-453, 2003.
112. Wang HE, et al: How would minimum experience standards affect the distribution of out-of-hospital endotracheal intubations? Ann Emerg Med 50:246-252, 2007.
113. Kelly JF, et al: Injury severity and causes of death from Operation Iraqi Freedom and Operation Enduring Freedom: 2003-2004 versus 2006. J Trauma 64:S21-S27, 2008.
114. Lee C, Porter KM, Hodgetts TJ: Tourniquet use in the civilian prehospital setting. Emerg Med J 24:584-587, 2007.
115. Beekley AC, et al: Prehospital tourniquet use in Operation Iraqi Freedom: Effect on hemorrhage control and outcomes. J Trauma 64:S28-S37, 2008.
116. Kragh JF, et al: Practical use of emergency tourniquets to stop bleeding in major limb trauma. J Trauma 64:S38-S50, 2008.
117. Pusateri AE, et al: Making sense of the preclinical literature on advanced hemostatic products. J Trauma 60:674-682, 2006.
118. Brown MA, Daya MR, Worley JA: Experience with chitosan dressings in a civilian EMS system. J Emerg Med 2007; Nov 14 [Epub ahead of print].
119. Bickell WH, et al: Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. N Engl J Med 331:1105-1109, 1994.
120. Pepe PE, Mosesso VN Jr, Falk JL: Prehospital fluid resuscitation of the patient with major trauma. Prehosp Emerg Care 6:81-91, 2002.
121. Cooper DJ, et al: Prehospital hypertonic saline resuscitation of patients with hypotension and severe traumatic brain injury: A randomized controlled trial. JAMA 291:1350-1357, 2004.
122. Kreimeier U, Messmer K: Small-volume resuscitation: From experimental evidence to clinical routine: Advantages and disadvantages of hypertonic solutions. Acta Anaesthesiol Scand 46:625-638, 2002.
123. Soreide E, Deakin CD: Pre-hospital fluid therapy in the critically injured patient—a clinical update. Injury 36:1001-1010, 2005.
124. Moore EE, et al: Hemoglobin-based oxygen carriers in trauma care: Scientific rationale for the US multicenter prehospital trial. World J Surg 30:1247-1257, 2006.
125. Liberman M, et al: Multicenter Canadian study of prehospital trauma care. Ann Surg 237:153-160, 2003.
126. MacKenzie EJ, et al: A national evaluation of the effect of trauma-center care on mortality. N Engl J Med 354:366-378, 2006.
127. Badjatia N, et al: Guidelines for Prehospital Management of Traumatic Brain Injury, 2nd ed. Prehosp Emerg Care 12(1 Suppl 1):1-52, 2008.
128. Stiell IG, et al: Advanced life support for out-of-hospital respiratory distress. N Engl J Med 356: 2156-2164, 2007.
129. Fowlkes TD: Shortness of breath. In National Association of EMS Physicians and Kuehl WE (eds): Prehospital Systems and Medical Oversight. Dubuque, IA, Kendall and Hunt, 2002, pp 665-671.
130. Ackerman R, Waldron RL: Difficulty breathing: Agreement of paramedic and emergency physician diagnoses. Prehosp Emerg Care 10:77-80, 2006.
131. Pozner CN, et al: Concordance of field and emergency department assessment in the prehospital management of patients with dyspnea. Prehosp Emerg Care 7:440-444, 2003.
132. Teboul A, et al: Management of acute dyspnoea: Use and feasibility of brain natriuretic peptide (BNP) assay in the prehospital setting. Resuscitation 61:91-96, 2004.
133. Shapiro SE, et al: Determining severe respiratory distress in older out-of-hospital patients. Prehosp Emerg Care 9:310-317, 2005.
134. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma–Summary Report 2007. J Allergy Clin Immunol 120(5 Suppl 1):S94-S138, 2007.
135. Peter JV, et al: Effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: A meta-analysis. Lancet 367:1155-1163, 2006.
136. Mebazaa A, et al: Practical recommendations for prehospital and early in-hospital management of patients presenting with acute heart failure syndromes. Crit Care Med 36(1 Suppl):S129-S139, 2008.
137. Mosesso VN Jr, et al: Prehospital therapy for acute congestive heart failure: State of the art. Prehosp Emerg Care 7:13-23, 2003.
138. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients with ST–Elevation Myocardial Infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 51:210-247, 2008.
139. American Heart Association: Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Part 8. Stabilization of the patient with acute coronary syndromes. Circulation 112(24 Suppl):IV-89-IV-110, 2005.
140. The European Myocardial Infarction Project Group: Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. N Engl J Med 329:383-389, 1993.
141. Brady WJ, Harrigan RA, Chan T: Acute coronary syndromes. In Marx JA (ed): Rosen's Emergency Medicine. Philadelphia, Mosby, 2006.
142. Piazza G, Goldhaber SZ: Acute pulmonary embolism. Part II. Treatment and prophylaxis. Circulation 114:e42-e47, 2006.
143. Janata K, et al: Major bleeding complications in cardiopulmonary resuscitation: The place of thrombolytic therapy in cardiac arrest due to massive pulmonary embolism. Resuscitation 57:49-55, 2003.
144. Marik PE, Varon J: Hypertensive crises: Challenges and management. Chest 131:1949-1962, 2007.
145. Broderick J, et al: Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Circulation 116:e391-e413, 2007.
146. Gray RO: Hypertension. In Marx JA (ed): Rosen's Emergency Medicine. Philadelphia, Mosby, 2004.
147. Wolfe RE, Brown DFM: Coma and depressed level of consciousness. In Marx JA (ed): Rosen's Emergency Medicine. Philadelphia, Mosby, 2006.
148. Beck PW, Davis E: Altered level of consciousness. In National Association of EMS Physicians and Kuehl AE (eds): Prehospital Systems and Medical Oversight. Dubuque, IA, Kendall and Hunt, 2002, pp 774-782.
149. Millin MG, Gullett T, Daya MR: EMS management of acute stroke—out-of-hospital treatment and stroke system development (resource document to NAEMSP position statement). Prehosp Emerg Care 11:318-325, 2007.
150. Kothari RU, et al: Cincinnati Prehospital Stroke Scale: Reproducibility and validity. Ann Emerg Med 33:373-378, 1999.
151. Adams HP Jr, et al: Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. Circulation 115:e478-e534, 2007.
152. Sayre MR: Damage control: Past, present, and future of prehospital stroke management. Emerg Med Clin North Am 20:877-886, 2002.
153. Crocco TJ, et al: EMS management of acute stroke—prehospital triage (resource Document to NAEMSP position statement). Prehosp Emerg

Care 11:313-317, 2007.
154. Costello DJ, Cole AJ: Treatment of acute seizures and status epilepticus. J Intensive Care Med 22:319-347, 2007.
155. Nagele P, Kroesen G: [Pediatric emergencies. An epidemiologic study of mobile care units in Innsbruck]. Anaesthetist 49:725-731, 2000.
156. Suominen P, et al: Pediatric prehospital care provided by a physician-staffed emergency medical helicopter unit in Finland. Pediatr Emerg Care 12:169-172, 1996.
157. Bjornson CL, Johnson DW: Croup. Lancet 371:329-339, 2008.
158. Stroud RH, Friedman NR: An update on inflammatory disorders of the pediatric airway: Epiglottitis, croup, and tracheitis. Am J Otolaryngol 22:268-275, 2001.
159. Biarent D, et al: European Paediatric Life Support Provider Manual, 3rd ed. Antwerp, European Resuscitation Council Secretariat, 2006.
160. Pediatric Advanced Life Support. Part 12. Circulation 112(24 Suppl):IV-167-IV-187, 2005.
161. Hoshino K, et al: Successful uses of magnesium sulfate for torsades de pointes in children with long QT syndrome. Pediatr Int 48:112-117, 2006.
162. Singh D, et al: A clinical profile of shock in children in Punjab, India. Indian Pediatr 43:619-623, 2006.
163. Chang P, et al: Shock in the pediatric emergency service: Five years' experience. Acta Paediatr Taiwan 40:9-12, 1999.
164. Boluyt N, et al: Fluid resuscitation in neonatal and pediatric hypovolemic shock: A Dutch Pediatric Society evidence-based clinical practice guideline. Intensive Care Med 32:995-1003, 2006.
165. Kirkham FJ, Newton CR, Whitehouse W: Paediatric coma scales. Dev Med Child Neurol 50:267-274, 2008.
166. Van de Voorde P, et al: Assessing the level of consciousness in children: A plea for the Glasgow Coma Motor subscore. Resuscitation 76:175-179, 2008.
167. Oostenbrink R, et al: Signs of meningeal irritation at the emergency department: How often bacterial meningitis? Pediatr Emerg Care 17:161-164, 2001.
168. Oostenbrink R, et al: Prediction of bacterial meningitis in children with meningeal signs: Reduction of lumbar punctures. Acta Paediatr 90:611-617, 2001.
169. Baumann RJ, Duffner PK: Treatment of children with simple febrile seizures: The AAP practice parameter. American Academy of Pediatrics. Pediatr Neurol 23:11-17, 2000.
170. Appleton R, et al: The treatment of convulsive status epilepticus in children. The Status Epilepticus Working Party, Members of the Status Epilepticus Working Party. Arch Dis Child 83:415-419, 2000.
171. Markenson D, et al: A national assessment of knowledge, attitudes, and confidence of prehospital providers in the assessment and management of child maltreatment. Pediatrics 119:e103-e108, 2007.
172. Johnson DR, Dunlap A, Hauswald M, Doezema D: A new approach to teaching prehospital trauma care to paramedic students. Ann Emerg Med 33:51, 1999.
173. Sasser S: Field triage in disasters. Prehosp Emerg Care 10:322-323, 2006.
174. Domres B, et al: Ethics and triage. Prehosp Disaster Med 16:53-58, 2001.
175. Garner A, et al: Comparative analysis of multiple-casualty incident triage algorithms. Ann Emerg Med 38:541-548, 2001.
176. Committee on the Future of Emergency Care in the United States Health System—Institute of Medicine of the National Academies, Future of Emergency Care: Hospital based emergency care—at the breaking point. Washington, DC, The National Academies Press, 2007.
177. Committee on the Future of Emergency Care in the United States Health System—Institute of Medicine of the National Academies, Future of Emergency Care: Emergency Care for children—growing pains. Washington, DC, The National Academies Press, 2007.
178. Davis DP, et al: The impact of aeromedical response to patients with moderate to severe traumatic brain injury. Ann Emerg Med 46:115-122, 2005.
179. Osterwalder JJ: Can the «golden hour of shock» safely be extended in blunt polytrauma patients? Prospective cohort study at a level I hospital in eastern Switzerland. Prehosp Disaster Med 17:75-80, 2002.
180. Osterwalder JJ: Mortality of blunt polytrauma: A comparison between emergency physicians and emergency medical technicians—prospective cohort study at a level I hospital in eastern Switzerland. J Trauma 55:355-361, 2003.
181. Lossius HM, et al: Prehospital advanced life support provided by specially trained physicians: Is there a benefit in terms of life years gained? Acta Anaesthesiol Scand 46:771-778, 2002.
182. Katz SH, Falk JL: Misplaced endotracheal tubes by paramedics in an urban emergency medical services system. Ann Emerg Med 37:32-37, 2001.
183. Wang HE, et al: Paramedic intubation errors: Isolated events or symptoms of larger problems? Health Aff (Millwood) 25:501-509, 2006.
184. Chi JH, et al: Prehospital hypoxia affects outcome in patients with traumatic brain injury: A prospective multicenter study. J Trauma 61:1134-1141, 2006.
185. Davis DP, et al: The impact of prehospital endotracheal intubation on outcome in moderate to severe traumatic brain injury. J Trauma 58:933-939, 2005.
186. Cooper A, et al: Prehospital endotracheal intubation for severe head injury in children: A reappraisal. Semin Pediatr Surg 10:3-6, 2001.
187. Ehrlich PF, et al: Endotracheal intubations in rural pediatric trauma patients. J Pediatr Surg 39:1376-1380, 2004.
188. Gausche M, et al: Effect of out-of-hospital pediatric endotracheal intubation on survival and neurological outcome: A controlled clinical trial. JAMA 283:783-790, 2000.
189. Johnston BD, Seitz SR, Wang HE: Limited opportunities for paramedic student endotracheal intubation training in the operating room. Acad Emerg Med 13:1051-1055, 2006.
190. Wang HE, et al: Defining the learning curve for paramedic student endotracheal intubation. Prehosp Emerg Care 9:156-162, 2005.
191. Davis DP, Hwang JQ, Dunford JV: Rate of decline in oxygen saturation at various pulse oximetry values with prehospital rapid sequence intubation. Prehosp Emerg Care 12:46-51, 2008.

David Baker
Перевод А.Н. Грицая
Редакторы перевода Я.И. Васильев и К.М. Лебединский

74 Химические и биологические средства поражения: роль анестезиолога

Ключевые моменты

1. Лечение поражений химическими и биологическими средствами поражения (ХБСП)* является непрерывным процессом, начиная с места воздействия отравляющего агента до госпитального звена. Анестезиолог может быть привлечен к обеспечению основных мероприятий, направленных на раннее поддержание витальных функций посредством проведения интенсивной терапии в условиях отделения реанимации.
2. Лечение поражений ХБСП требует расширенного комплекса мероприятий по поддержанию жизни и других специализированных навыков, которые являются частью анестезиологической сферы деятельности.
3. Подход к поражениям ХБСП не должен рассматриваться изолированно от множества других клинических ситуаций, возникших в результате случайного воздействия опасных веществ и эпидемий природных инфекций. Воздействие боевыми средствами поражения подвергает риску медицинский персонал, который должен быть соответствующим образом обучен и оснащен для безопасной деятельности в загрязненной или зараженной зоне.
4. Химические и биологические средства поражения формируют непрерывный спектр опасных материалов. Материалы из различных участков данного спектра могут оказывать схожие эффекты на восприимчивые соматические системы. В связи с тем, что воздействующий агент не может быть определен мгновенно, лечебные мероприятия должны быть основаны на имеющихся симптомах и признаках и могут потребовать проведения терапии, направленной на поддержание жизни.
5. Любой опасный материал в данном спектре имеет 4 ключевых свойства: токсичность, латентность (скрытое действие), персистентность (устойчивость) и трансмиссивность (способность к передаче). Первые два свойства определяют лечение пациентов, два вторых – организацию мероприятий, направленных на устранение инцидента.
6. Широкий диапазон потенциально опасных материалов (часто описываемых как угрозы) был предложен в связи с опасениями относительно возможных террористических актов. На основании предварительной военной и разведывательной информации данные потенциально опасные материалы могут быть детализированы для создания системы реально опасных материалов и разработки лечебных протоколов.
7. С медицинской точки зрения ХБСП следует относить не к оружию массового уничтожения, а скорее к материалам, способным вызвать массовое поражение. Мероприятия, направленные на раннее поддержание жизни, и специфическая терапия могут разорвать связь между массовым поражением и массовой гибелью пострадавших.
8. Большинство опасных токсических веществ, вероятно, в повседневной жизни являются веществами, входящими в классификацию опасных материалов (HAZMAT) ООН. Планирование мероприятий, направленных на устранение случаев, связанных с непреднамеренными производственными выбросами, является уместным и по отношению к случаям, связанным с преднамеренным воздействием ХБСП.
9. Токсические агенты использовались на протяжении более чем 30 последних лет в мирных и военных условиях и в настоящее время должны быть отнесены к веществам, потенциально применяемым в качестве террористической угрозы.
10. Лечение пациентов, подвергнутых воздействию опасных материалов, зависит от защиты медицинского персонала, обеспечения лечебных мероприятий, направленных на поддержание витальных функций, проведения специфической антидотной и антимикробной терапии. Деконтаминация пациентов может служить причиной задержки начала лечебных мероприятий и не всегда необходима. Основные мероприятия по поддержанию витальных функций (TOXALS) должны быть проведены во время деконтаминации, если это необходимо. Возможность проведения массовой вентиляции в госпитале является важным моментом в лечении дыхательной

* Объединение в рамках этой главы химических и биологических факторов, способных выполнять роль оружия (Chemical & Biological Weapons, CBW), поставило перед нами задачу найти объединяющий термин, полного аналога которому нет в русской профессиональной терминологии. В самом деле, понятие БОВ слишком узкое, т.к. не распространяется на биологическое оружие, а ОМП – напротив, слишком широкое. Мы пошли по описательному пути, говоря здесь и далее о «химических и биологических средствах поражения» *(Прим. гл. ред. пер.)*

недостаточности, связанной с непреднамеренным или умышленным воздействием химическими и биологическими средствами поражения.

11. Химические ХБСП нервно-паралитического, кожно-нарывного действия, вызывающие отек легких, цианиды и определенные токсины представляют самую большую опасность в случае воздействия на гражданское население. В равной степени опасны многие промышленные химические вещества.

12. Классические биологические средства поражения, такие как возбудители сибирской язвы, чумы, используются для преднамеренной индукции эпидемий с более длительным латентным периодом, в отличие от случаев умышленного воздействия боевыми отравляющими веществами (БОВ) химической природы. Участие анестезиолога обычно необходимо на этапе проведения интенсивной терапии.

13. Опыт, связанный с опасениями возможного преднамеренного токсичного выброса в окружающую среду, будет иметь большое значение в связи с возрастающим числом случаев как единичных, так и массовых поражений отравляющими веществами, создающими огромный риск для жизни в XXI в.

Взгляды, выражаемые в данной главе, являются только взглядами автора и необязательно представляют взгляды Службы экстренной медицинской помощи Парижа (SAMU de Paris) или Агентства по охране здоровья Соединенного Королевства (United Kingdom Health Protection Agency).

До недавнего времени проблемы, связанные с воздействием химических и биологических средств поражения (ХБСП), были областью, удаленной от клинической практики, которая в бóльшей степени беспокоила военных специалистов, микробиологов, токсикологов. С момента атаки Всемирного торгового центра в Нью–Йорке в сентябре 2001 г. возросли опасения относительно возможности применения ХБСП террористами против гражданского населения. Атаки в Лондоне в июле 2005 г. включали применение взрывных устройств большой силы в ограниченном пространстве. Имевшие место токсическое воздействие и применение токсических средств террористами были приняты во внимание службами оказания неотложной помощи. Анестезиологи вертолетной службы оказания неотложной помощи были в числе первых, оказывавших помощь раненым непосредственно в очаге поражения[1]. В связи с непрерывной реальной угрозой применения террористами ХБСП анестезиологи стали чаще вовлекаться в процесс оказания помощи на госпитальном и догоспитальном этапах лечения пораженных боевыми отравляющими веществами. В результате лечение пораженных ХБСП, которое ранее рассматривалось только с точки зрения токсичности и патогенности, сейчас включает обеспечение базисного и расширенного комплекса мероприятий, направленных на поддержание жизни.

Данная глава обсуждает анестезиологические аспекты лечения пострадавших, включая поражения или развитие инфекционного заболевания после преднамеренного применения ХБСП. Большое число важных уроков, связанных с лечением пораженных ХБСП, можно почерпнуть из опыта планирования мероприятий при непреднамеренном выбросе токсических веществ в окружающую среду. В некоторых странах анестезиологи входят в состав первичной медицинской службы по оказанию неотложной помощи и проходят основные тренировочные занятия по обеспечению индивидуальной защиты и деконтаминации[2]. Они могут привлекаться к мероприятиям первичного приема и сортировки пораженных, особенно когда последние обращаются за помощью самостоятельно[3]. Пострадавшие с токсическим поражением также могут получить и обычные ранения, требующие хирургического вмешательства, и этот факт может определять совершенно новое измерение в анестезиологическом обеспечении оперативных вмешательств в связи с тем, что течение анестезии может изменяться под воздействием токсических веществ. В итоге многим из пораженных может потребоваться неотложная длительная ИВЛ и мероприятия интенсивной терапии, в которых анестезиологи и реаниматологи принимают активное участие.

Природа и лечение поражений опасными биологическими и химическими веществами в данной главе рассматриваются, во-первых, с позиции их характеристики и классификации, во-вторых, ключевых патофизиологических эффектов представленных веществ. Существует широкий спектр потенциальных ХБСП, которые были предметом исчерпывающего описания в литературе, и целью данной главы не является повторение специализированной информации. Вместо этого ключевые особенности различных классов опасных веществ обсуждаются с точки зрения особенностей анестезии и практики интенсивной терапии. В конце главы рассматриваются практические аспекты участия анестезиолога и реаниматолога в лечении пораженных. Данное обсуждение охватывает принципы организации лечения, обеспечения безопасности рабочего процесса во время инцидента, обнаружения заражения, защиты медперсонала и обеззараживания.

Природа химических и биологических средств поражения

Подходы к литературе

Большое число различных научных и клинических специальностей было вовлечено в изучение ХБСП более века. Литературные данные очень обширны и охватывают широкую клиническую область. Из привлекаемых специалистов прежде всего доминировали токсикологи, микробиологи и гигиенисты, оставляя свое особое мнение. Большое количество информации предшествует эре Medline и поэтому является не всегда доступным из этого источника. Существует большое количество обзоров и книг, касающихся особенно тщательно изученной темы – холинергической передачи, которые делают тщательные и важные работы ранних исследователей все еще подходящими для работы современных анестезиологов[4-10]. Читателю следует обращаться к данным источникам для того, чтобы получить представление о природе ХБСП.

Данные, полученные на основании исследований

Изучения влияния ХБСП на людей были менее обширными по сравнению с исследованиями в других областях клинической медицины. Это понятно, так как проспективные

исследования, которые включали воздействие на человека, были добровольными, в то время как иные находятся под строгим контролем или запрещены международной конвенцией. Тем не менее, в литературе представлен большой объем информации на основании ранних клинических исследований на добровольцах или в результате случайных воздействий химических БОВ и многих неопубликованных или недоступных данных, которые в настоящее время открыты для доступа[8]. В области изучения бактериологического оружия появляется также большое количество обзоров[11-13] и ценных данных, основанных на непрерывных исследованиях, которые проводятся в параллельном поле (скорее на основании случайных эпизодов заражения, нежели в результате преднамеренного применения), вместе с литературными данными о развитии антимикробных и противовирусных препаратов, что является крайне важным относительно воздействия ХБСП.

Секретность

Несмотря на то, что значительный объем информации относительно патофизиологии и лечения случаев поражения ХБСП существует в открытой литературе, наиболее вероятно, что большая часть информации все еще остается засекреченной государствами, имеющими отношение к данному объекту, и не является легко доступной[8]. Тем не менее, большое количество исторической информации доступно из правительственных источников в связи с истечением срока давности хранения секретной информации[14] и из источников, предусмотренных законом о свободе информации в США. Другие негосударственные организации, такие как Стокгольмский международный институт исследования мировых проблем (SIPRI), также опубликовал и расширенную информацию, которая, однако, имеет определенную политическую предвзятость[15]. Самые широкие научные исследования ХБСП проводились Советским Союзом во времена холодной войны, и большинство их результатов остаются неопубликованными. Однако советские ученые, принимавшие участие в таких программах, как Микробиопром[*16,], и работавшие над применением генной инженерии в химической и биологической войне, опубликовали много открытых статей по технологиям, и эти данные могут быть доступны в поисковых базах ввиду того, что большая часть программ в СССР началась после подписания в 1972 г. Конвенции о запрещении биологического оружия,[17] послужившего причиной прекращения исследований по биологическому оружию на Западе.[**]

Определение

Классическое определение химических и биологических средств поражения

Классически принятым определением химического БОВ является химическая субстанция, предназначенная для применения в боевых действиях с целью уничтожения, серьезного поражения или другого выведения из строя людей

---

* Очевидно, автор имеет в виду советское Научно-производственное объединение (НПО) «Биопрепарат» – гражданскую организацию, занимавшуюся, в частности, как разработкой и производством средств биологической защиты, так и аналогичными работами по средствам поражения *(Прим. гл. ред. пер.)*

** К сожалению, изложение фактов и событий в этой главе не лишено определенной политической тенденции. Возможно, по этой причине данная глава (единственная из всего руководства «Анестезия»!) сопровождается ремаркой о том, что ее содержание отражает только лишь личные взгляды автора. Мы, впрочем, далеки от мысли обвинять персонально Дэвида Бейкера в личной предвзятости: массовая утечка информации о советском военно-биологическом проекте в период распада СССР (В. Пасечник, К. Алибеков, С. Попов и др.) при отсутствии подобной волны разоблачений со стороны западных держав, действительно, создает впечатление, что активность в разработке и производстве ХБСП в годы холодной войны была почти исключительно заслугой нашей страны. Между тем реальная ситуация здесь, по-видимому, намного более симметрична, чем может показаться под впечатлением безответных массовых покаяний эры Горбачева. Например, разработка Протокола по мерам контроля, которая проводилась на протяжении 10 лет и находилась на завершающем этапе, была прекращена уже на рубеже XXI в. по инициативе США. Проектом Протокола предусматривалось, что контролю подлежат: объекты, участвующие в программах защиты от биологического оружия и проводящие работы с любыми микроорганизмами и токсинами, а также с материалами, имитирующими их свойства; объекты, на которых осуществляется работа с биологическими агентами и токсинами, включенными в Перечень, который еще не разработан; объекты, производящие вакцины и\ или анатоксины для защиты человека и животных от биологических агентов или токсинов по установленному перечню; объекты, имеющие повышенный уровень биологической безопасности и защиты (BL-4 и BL-3 по классификации ВОЗ); объекты, обладающие оборудованием для распыления аэрозолей в открытом воздухе с размером частиц не более 10 мкм (т.е. частиц, которые по своим размерам могут попадать в дыхательные пути человека и животных). Предполагается, что США рассчитывали за счет приоритета национального законодательства над международным вывести «чувствительные» и военные объекты из сферы международного контроля, как это было сделано по Конвенции о запрещении химического оружия. Кроме этого, «промышленное лобби» по мере завершения работы над протоколом высказывало озабоченность тем, что в сферу контроля попадут многочисленные объекты медицинской, фармакологической, пищевой, сельскохозяйственной и ряда других направлений промышленной и научной деятельности, что может, в свою очередь, привести к раскрытию коммерческих секретов и утрате лидирующей позиции США во многих областях промышленности. Кроме того, научным сообществом США сегодня высказываются опасения, что биологическая программа страны, в особенности разработки так наз. нелетальных возбудителей, выходит за рамки ограничений Конвенции 1972 г. (http://fas.org/programs/ssp/bio/resource/introtobw.html). В Российской Федерации, напротив, международное право преобладает над национальным (принцип pacta sunt servanda). Поэтому, настаивая на Протоколе, РФ подчеркивала свою открытость и готовность допустить международных инспекторов на любой российский биологический объект, подпадающий под Конвенцию 1972 г., и как следствие – рассчитывала на снятие с нее обвинений в продолжении работ по развитию военно-биологического потенциала. В апреле 1979 г. вспышка сибирской язвы в Свердловске усилила подозрения Запада в отношении невыполнения Советским Союзом Конвенции. Как считают независимые эксперты, советские власти, отклонив обвинение в несоблюдении Конвенции, в тот период не предприняли должных усилий, чтобы сделать свою позицию убедительной. В то же время США, вероятно, не были уверены, что найдут нужные доказательства, так как не прибегли к процедуре подачи жалобы в Совет Безопасности ООН и проведения международного расследования, а ограничились обличительной риторикой. Россия до сих пор находится под прицелом обвинений в том, что она продолжает разрабатывать биологическое оружие и сохраняет потенциал для развития наступательных военно-биологических программ, хотя наступательная военно-биологическая программа СССР была полностью уничтожена и соответствующая информация об этом была представлена в ООН в 1992 г. Россия на сегодняшний день не располагает объектами по производству биологического оружия и ежегодно представляет в ООН сведения о деятельности биологических объектов в рамках мер укрепления доверия. (Калинина Н.И., 2005: http://www.armscontrol.ru/course/lectures05a/nik050331a.htm) *(Прим. пер., ред. пер. и гл. ред. пер.)*

посредством его патофизиологического воздействия[18]. Традиционно средства для борьбы с беспорядками и гербициды были исключены из этого определения, хотя они часто применялись способом, который укладывался в определение БОВ. Биологическим агентам было дано следующее определение в 1972 г.: живые организмы вне зависимости от их происхождения или инфекционный материал, являющийся их производным, который предназначен для возникновения заболевания или смерти у человека, животных или растений[17]. Токсины, которые являются неотъемлемой частью патофизиологического процесса при бактериальной инфекции, были исключены на основании Конвенции о применении биологических средств поражения и рассматриваются с тех же позиций, что и химические вещества.

Спектр химических и биологических опасных веществ

Хотя химические и биологические вещества традиционно разделены, с медицинской точки зрения целесообразно рассматривать их как часть непрерывного спектра опасных материалов[19], что показано в виде диаграммы на Рис. 74-1. Вещества распределяются по возрастанию молекулярной массы от химических токсических веществ слева до самореплицирующихся структур, таких как бактерии и вирусы, справа. Спектральный подход к опасным веществам является полезным, поскольку обращает внимание на то, что различные вещества в данной линии могут действовать схожим путем на человеческий организм. Нарушение функции нейромышечного синапса, вызванное антихолинестеразным эффектом ОВ нервно-паралитического действия и ботулотоксином, является наглядным примером. Бактерия проявляет свой токсический эффект посредством токсинов, которые поражают различные соматические системы. Спектральный подход служит пониманием того, что лечение поражений ХБСП должно быть направлено в первую очередь на системную дисфункцию, нежели на специфические этиологические факторы.

Основные свойства химических и биологических средств поражения

Существуют четыре основных свойства опасных веществ в пределах спектра ХБСП: токсичность, латентность, устойчивость, трансмиссивность[10]. Эти четыре характеристики являются общими как для химических, так для биологических средств, определяют степени риска и соответствующие мероприятия. Токсический эффект ХБСП имеет специфический латентный период. Обычно как химические агенты, так и токсины имеют короткие латентные периоды до появления специфических признаков и симптомов. В отличие от них классические биологические агенты (возбудители) имеют продолжительный латентный период (обычно известный как инкубационный период) до того, как эффекты, вызванные заболеванием, начнут проявляться.

Устойчивость, определяющая способность средства поражения сохраняться в окружающей среде, в которую оно было выпущено, является особенностью физико-химических свойств материала. Для химических веществ устойчивость может варьировать, но для большинства биологических средств, за исключением спорообразующих агентов, таких как сибирская язва, устойчивость очень короткая. Наконец, трансмиссивность является результатом физического заражения жертвы по причине устойчивости химического вещества или следствием инфекции, в том случае, когда вещества распространяются воздушным путем. Химическое поражение может сдерживаться путем дезактивации, но биологические агенты являются более трудно контролируемыми вследствие их длительной активности. Токсичность и латентность определяют тактику лечения пораженного, в то время как устойчивость и трансмиссивность определяют организацию мероприятий, направленных на устранение инцидента, связанного с воздействием ХБСП.

Токсичность и ее разновидности

Токсичность обычно выражается с точки зрения средней летальной дозы LD_{50} или LCt_{50}, где C – концентрация вещества, вдыхаемая в течение времени (t), которое потребуется для того, чтобы вызвать летальность у 50% популяции, которая подверглась воздействию данного вещества. LD_{50} обычно связана с токсичностью, которая вызывается посредством инъекции вещества. В случае большинства химических веществ, когда основным путем поступления является ингаляция, используются выражения концентрация (C) и время (t).

Haber установил следующий коэффициент летальности:

$$W = C \cdot t,$$

где C – концентрация токсического вдыхаемого вещества, t – время воздействия. На практике абсорбируемое количество вещества зависит от объема минутной вентиляции легких человека, на которого воздействует данный агент. Это только один из факторов, определяющий выражение токсичности. Другие включают мероприятия, направленные на поддержание жизни в случае развития дыхательной недостаточности и эффект антидотов. Читатель может обратиться к специальной литературе для более детального обсуждения[8].

NBC-классификация

Со времен окончания Второй мировой войны ядерное, биологическое и химическое виды оружия, будучи

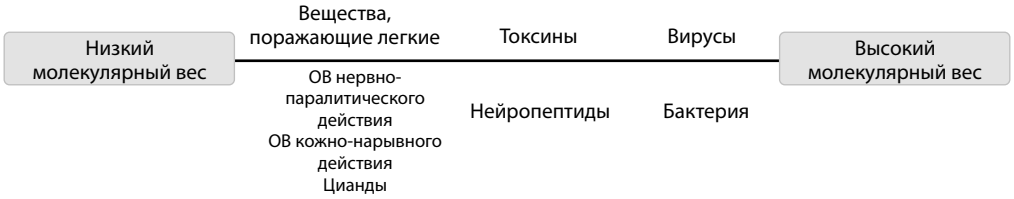


Рис. 74-1 Химико-биологический спектр опасных материалов. Материалы, первоначально классифицируемые как химические или биологические, ранжируются в порядке молекулярного веса. Токсины, первоначально классифицируемые как биологические вещества, занимают середину спектра вместе с нейропептидами, которые обычно действуют как трансмиттеры в ЦНС. Данные вещества, которые иногда называют веществами биологического происхождения, могут быть синтезированы использованием технологий генной инженерии. *(Адаптировано из Baker DJ: Anesthesia in extreme environmental conditions,. Part 2: Chemical and biological warfare. In Grande CG [ed] : Textbook of Trauma Anesthesia and Critical Care. St Louis, Mosby–Year Book, 1993, p 1331.)*

регламентированы конвенциями, были сведены в единую классификацию «NBC» (ядерные N, биологические B и химические C материалы) и дали развитие новым способам ведения боевых действий, которые были разработаны обеими сторонами во времена холодной войны. Несмотря на то, что все три компонента являются токсичными, что послужило поводом развития средств обнаружения, защиты и дезактивации, данная классификация проигнорировала очень высокий уровень физического повреждения, вызванного ядерными взрывами. В последнее время термин оружие массового поражения (*англ.* weapons of mass destruction – *сокр.* WMD) стал прикладным и по отношению к веществам, вошедшим в классификацию NBC, несмотря на то, что данный термин первоначально был использован Великобританией в конце Второй мировой войны[14]. Термин NBC был введен намного позже, для того, чтобы отразить понимание угрозы от использования взрывчатых устройств, способных распространять изотопы (скорее чем формировать их в результате деления при взрыве) вместе с химическими, биологическими, радиационными опасными веществами. ХБСП могут проявлять себя через свои эффекты после массового распространения в окружающей среде и воздействия на популяцию. Термин *химическое и биологическое оружие* обычно не используется в том случае, если такие материалы применяются для индивидуального воздействия или в случае их применения для отравления малой группы, несмотря на то, что средства данной группы применялись с целью убийства.

Мифы и реальность ХБСП как оружия массового поражения

В конце Второй мировой войны был опубликован доклад Tizard[14], который рассматривал будущий потенциал ядерного и биологического оружия, каждое из которых уже применялось во время войны. Термин *оружие массового поражения*, по-видимому, был использован в этом докладе впервые, т.к. данный вид оружия способен вызвать массовую гибель людей. Химическое оружие было добавлено к этой группе в 1950-х гг., когда равновесие международных сил определялось владением тремя видами вооружения, относящимися к оружию массового поражения. Ретроспективно классификация оружия массового поражения (по крайней мере, с медицинской точки зрения) оказалась неподходящей. Анализ событий Второй мировой войны показал, что ядерное оружие следует относить к обычным системам вооружения, которые могут вызвать массовую гибель, разрушение объектов и окружающей среды, как в случае применения обычных сильных взрывчатых и пожароопасных средств во время бомбардировок Германии во второй половине Второй мировой войны.

Опасные вещества в повседневной жизни (опасные материалы)

Параллельно с определением ХБСП (CBW – chemical and biological warfare agents) существует классификация опасных веществ (HAZMAT – hazardous materials), ежедневно используемых в промышленности. Опасные вещества могут оказаться в окружающей среде в результате какого-либо происшествия. Многие из них настолько же токсичны, как и средства, применяемые в военных целях. Такие токсические субстанции, попадающие под классификацию HAZMAT, находятся в поле зрения конвенции ООН, контролирующей использование и транспортировку данных веществ[20,21]. Опасные вещества определяются как материалы, которые могут вызвать массовое поражение или смерть в случае попадания в окружающую среду из ограниченного пространства. Эквивалентом биологических средств поражения в повседневной жизни является естественная инфекция, распространяющаяся в окружающей среде, выражающаяся эпидемией. Другим определением «опасных веществ» является *токсические промышленные химические вещества.* Данные субстанции могут быть использованы как импровизированные химические вещества с целью совершения террористических актов.

Происхождение и развитие боевых отравляющих веществ

Первая мировая война

Химические вещества применялись с 1915 по 1918 гг. во время Первой мировой войны. Их применение было стимулировано создавшейся тупиковой ситуацией на полях сражения вследствие ведения позиционной войны. С точки зрения тактики химические вещества обычно применялись в таких ситуациях в связи с тем, что не подходили для ведения мобильных боевых действий. Крупномасштабное массовое применение хлора и фосгена в 1915 г. оказало выраженное воздействие на незащищенного противника и вызвало большое количество жертв, в том числе смертельные исходы. Вышеуказанный первый опыт применения химического оружия во время войны, возможно, и дал рост представлению о БОВ как об оружии массового уничтожения. В действительности же химические отравляющие вещества имели самое низкое соотношение смертей по отношению к ранениям при применении всех видов оружия, используемых во время войны – <4%[14], в то время как фугасные снаряды имели самое большое – >15%. Артиллерия служила причиной 59% смертей с обеих сторон.

Большое количество различных химических веществ, применявшихся во время Первой мировой войны, обычно доставлялось снарядами, в связи с чем было достаточно трудно обеспечить высокие концентрации химического вещества для достижения его летальной дозы, а получившие в этой связи свое развитие контрмеры означали, что лучше обученные войска, использовавшие защитные маски, были в меньшей степени подвержены воздействию химических веществ. Несмотря на то, что фосген, вызывающий не поддающийся лечению токсический отек легких, мог бы быть отнесен к наиболее смертельным из всех используемых БОВ, иприт, вещество кожно-нарывного действия, возможно, вызывал наибольшее поражение и выводил из строя большое число солдат на поле боя (чаще всего временно). Одной из особенностей жертв Первой мировой войны являлась упущенная из виду возможность получения смешанного поражения – химического поражения и физической травмы. Точные цифры недоступны, но из 546 американских солдат, которые умерли после воздействия БОВ в период с марта по ноябрь 1918 г., 6% получили также огнестрельные ранения[22]. Цифры погибших и раненых не раскрывают истинного числа инвалидов вследствие воздействия токсических веществ, и вполне вероятно, что стойкие патологические изменения были достаточно длительными, особенно принимая во внимание ограниченное число послевоенных медицинских учреждений в то время.

Разработка и применение ХБСП во время Второй мировой войны

Изучение Schrader в 1936 г. фосфорорганических пестицидов привело к разработке Германией во время Второй мировой войны в условиях строжайшей секретности антихолинестеразных веществ нервно-паралитического действия. Несмотря на то, что данные вещества никогда не применялись в то время, они стали главной токсической угрозой во времена холодной войны и после нее[14]. Главные предприятия, производившие отравляющие вещества нервно-паралитического действия, были захвачены советскими войсками и воссозданы в СССР в 1945 г., что дало возможность СССР обладать способностью массового уничтожения задолго до обладания ядерным оружием*. Принимая во внимание тот факт, что советское командование видело применение химического оружия скорее как часть обычного арсенала, нежели как оружие, применяемое в исключительных случаях[23], военным и гражданским анестезиологам необходимо учитывать, что во время использования БОВ могут ожидаться пораженные со смешанными ранениями. Существует несколько доказательств применения биологического оружия в Китае Японией, которая обладала секретными подразделениями, занимавшимися изучением данной темы в начале 1930-х гг.[14] Чума и клостридиальная инфекция прошли тестирование на заключенных и были применены против гражданского населения. Значительный объем полученных данных был передан в США главой отдела после их захвата, что легло в основу наступательной программы ведения биологической войны, которая была ограничена в 1972 г. с момента подписания Конвенции о применении биологического оружия.

Развитие в период холодной войны

В настоящее время известно, что главная советская программа ведения биологической войны получила свое развитие в начале 1970-х гг., применив генную инженерию и другие технологии для разработки целого ряда новых возможных агентов, включающих токсины и вещества биологического происхождения[15], которые, возможно, применялись и в настоящее время. Во времена холодной войны была также продолжена разработка отравляющих веществ нервно-паралитического действия и других отравляющих веществ, а также проведены обширные исследования антидотного подхода к лечению пораженных. С окончанием холодной войны большая часть накопленных знаний могла попасть в другие страны, что увеличивает риск большего доступа террористических группировок к разработанным ХБСП и технологиям их доставки[8].

Ирано-иракская война

Ирано-иракская война в период 80-х гг. показала не только устойчивый рост использования химических агентов, но также первое применение современных медицинских технологий при поражениях БОВ. Расширенные расследования ООН установили, что иприт и люизит, отравляющие вещества кожно-нарывного действия, применялись вместе с нейропаралитическим веществом табун и токсичным агентом микотоксин[24,25]. Жертвы были почти исключительно только с иранской стороны общей численностью 27 000 человек, при этом уровень смертности не достигал 1%. Этот факт сохранял динамику, наблюдаемую во время Первой мировой войны, которая характеризовалась низкой смертностью от применения БОВ по сравнению со смертностью, наблюдавшейся при использовании других средств поражения и, несомненно, отражает роль организованной медицинской помощи и методов защиты. В сравнении с вышесказанным, иракские атаки с применением химического оружия на незащищенную курдскую деревню Hallabjah в 1989 г. привели к смерти 5000 человек.

Террористические атаки биологическими и химическими средствами поражения на протяжении второй половины XX в.

В 1995 г. зафиксировано первое применение террористами химического ОВ против гражданского населения – вещества нервно-паралитического действия зарин при атаке Мацумото и Токио в Японии, и впервые госпитальные врачебные бригады были доставлены в зону прямого контакта с ОВ в начальном периоде оказания помощи и в период последующего лечения пораженных[2,26]. Из-за отсутствия опыта среди оказывающего помощь медицинского персонала было большое количество жертв, но число фатальных случаев было низким. Данный инцидент позволил извлечь ряд уроков всему медицинскому персоналу, включая анестезиологов. Во-первых, появилась возможность применения БОВ террористическими группами. Во-вторых, мероприятия, направленные на устранение данного инцидента, подчеркивают важность всех уроков, на основании которых разработана система HAZMAT, – жертвы среди обслуживающего медперсонала были обусловлены отсутствием системы контроля, защиты и дезактивации. В-третьих, гибель людей в зоне воздействия отравляющих веществ была связана, в основном, с отсутствием проводимых реанимационных мероприятий. В-четвертых, хорошо документированное лечение многих тысяч госпитализированных впервые обеспечило создание значительной клинической базы данных о населении, которое подверглось воздействию веществ нервно-паралитического действия[27].

Опасности и угрозы

Часто происходит путаница между понятиями «опасность» и «угроза». ХБСП по определению являются опасными веществами и являются строго контролируемыми в соответствии с положениями системы HAZMAT. Термин *угроза* обычно используется в контексте военного времени, в том случае, если опасное вещество входит в состав боеприпасов, и противник имеет намерение или возможность использовать данное оружие. Соотношение может быть выражено следующим простым уравнением:

Угроза = опасность + возможность + намерение

Относительно сбалансированного медицинского реагирования в ответ на воздействие ХБСП реальность является таковой, что многие из агентов, вызывающих общественную тревогу, трудно применить в составе боеприпасов, и обеспечить их доставку. Такое понимание является важным для обеспечивающего медперсонала, поскольку данный факт снижает вероятность обращения с поражениями в результате воздействия ограниченного круга веществ, патофизиологическое влияние которых может быть учтено еще до поступления пораженных.

* Советские войска захватили в Германии зариновый цех в феврале 1945 г., после чего оборудование было немедленно перевезено в Сталинград. Завод был запущен только в 1959-м, первое применение ядерного оружия состоялось в 1945-м, а испытания первой советской атомной бомбы – в 1949 г. Поэтому предлагаемая автором статьи оценка событий выглядит искаженной (*Прим. пер.*)

Варианты распространения ХБСП в окружающую среду

Распространение химических агентов

Распространение в условиях ведения боевых действий. В период ведения боевых действий распространение БОВ является преднамеренным действием, достигаемым посредством применения снарядов или ракет или путем распыления. Вещества, которые оказывают действие на респираторную систему, диспергируются в виде аэрозоля, но многие стойкие вещества, созданные для заражения местности, обычно распыляются в виде спрея. Такие отравляющие вещества оказывают свое воздействие через кожу.

К окончанию Первой мировой войны доставка химических БОВ осуществлялась почти исключительно через взрывающиеся снаряды, и к окончанию войны в 40% случаев в качестве наполнителей были химические вещества, что свидетельствовало об эффективности БОВ, применяемых на поле боя[14]. Применение воздушных бомбардировок еще до начала Второй мировой войны вызывало большие опасения, связанные с тем, что города могли быть уничтожены в результате газовых атак, но эти опасения оказались безосновательными, и сейчас понятно, что распространить химические БОВ на большой площади (а не на ограниченной тактической территории) посредством взрыва не так просто. Во времена холодной войны Советский Союз приобрел исключительный опыт в применении реактивных систем залпового огня БМ-21/24 («Сталинские орга́ны»), которые могли быстро доставлять высокие концентрации неустойчивых веществ, таких как цианистый водород (HCN – синильная кислота). Такие ракеты как «Scud»*, также разрабатывались в послевоенное время для распространения химических БОВ, и были опасения относительно того, что Ираком до войны в Персидском заливе в 1991 г. осуществлялась их доработка с целью ведения химической войны.

В военном контексте распространение токсических агентов может быть явным или скрытым. Нападение с применением каких-либо средств, как правило, предсказуемо и выявляется посредством применения значительных ресурсов, которые военные могут использовать в предполагаемой зоне воздействия химическими и биологическими веществами. Предустановленные системы обнаружения используется везде, где предполагается вероятность угрозы, а информация об угрозе обычно поддерживается разведданными относительно возможного применения опасных веществ, что позволяет предварительно настроить систему обнаружения. Широкоформатные системы обнаружения, такие как масс-спектрография, также используются подразделениями обнаружения БОВ в полевых условиях.

Распространение токсических веществ применительно к гражданскому населению. В повседневной жизни распространение токсических веществ в окружающей среде происходит случайно и обычно выявляется согласно обстоятельствам произошедшего. Во время дорожно-транспортных происшествий, особенно с участием большегрузных транспортных средств, перевозящих опасные вещества, происходит немедленная передача информации касательно природы возникшей проблемы[20]. Случайное попадание в окружающую среду отравляющих веществ, особенно в странах со слабой, недостаточной организацией реагирования на чрезвычайные ситуации, все еще может быть катастрофическим, как, например, в случае массивного распространения в окружающей среде метилизоцианата в индийском городе Бхопал в 1984 г., которое послужило причиной более чем 5000 смертей и 50 000 пораженных[28]. Гражданское население, в отличие от военных, обычно не подготовлено и не защищено от воздействия токсических агентов. В дополнение паника, индуцированная страхом воздействия БОВ, ограничивает гибкость оказания неотложной помощи.

Распространение бактериологического оружия

Преднамеренное распространение классических биологических средств поражения, таких как бактерии или вирусы, может оказаться не таким простым, как заставляют в это верить средства массовой информации. Эффективное массивное воздействие предполагает применение аэрозолей только нескольких биологических средств, способных выдерживать воздействие окружающей среды. Некоторые из них, такие как споры сибирской язвы, уже давно признаны достаточно устойчивыми и привлекли к себе наибольшее внимание исследователей. Другими из немногих возбудителей бактериальных заболеваний, которые, вероятно, могли бы быть использованы в качестве оружия, являются туляремия, распространяемая через инфицированный фураж, и чума, которая, как уже упоминалось, применялась Японией во время компании против Китая во Второй мировой войне, где был использован традиционный переносчик – крысиные блохи[14].

Значительная исследовательская работа с применением генной инженерии была проведена в СССР во время холодной войны для разработки новых способов доставки биологических средств и их модификаций[16]. Данная программа также разрабатывала вещества биологического происхождения, которые находятся в промежуточном звене спектра ХБСП и вызывают необычные патофизиологические эффекты, и трудно обнаруживаются в организме после смерти. С точки зрения ведения войны бактериологические средства рассматривались как оружие, используемое с целью ослабления противника, саморазмножающееся с длинным скрытым периодом, которое могло бы быть применено для ослабления боеспособности врага в позиционной войне или ключевых воинских формирований, находящихся за линией фронта, таких как аэродромы. В контексте повседневной жизни бактериологическое оружие пока еще не применялось в террористических актах, но есть доказательства, свидетельствующие о постоянной в этом заинтересованности[29].

Роль анестезиолога в мероприятиях при возникновении угрозы и опасности применения химического и бактериологического оружия

Доступные обширные обзоры[6-11,13,17] дают подробное описание агентов, которые относятся к опасным материалам, входящих в состав ХБСП. Этот раздел сфокусирован на отдельных опасных материалах, которые могут быть

* Условное наименование в НАТО советского оперативно-тактического ракетного комплекса 9К72 *(Прим. гл. ред. пер.)*

отнесены к средствам, создающим потенциальную угрозу, и с которыми, вероятно, может столкнуться анестезиолог, принимающий участие в оказании помощи.

При лечении пораженных ХБСП анестезиолог действует в составе лечебной бригады. Для безопасной и эффективной работы требуется следующая информация для каждого опасного токсического вещества:

1. Фармакологические, физиологические и иммунологические методы индивидуальной защиты.
2. Неотложные мероприятия, направленные на поддержание витальных функций.
3. Специфическая антидотная терапия.
4. Скрытые эффекты.

В данном разделе собраны специфические агенты, представленные классом опасных материалов, которые в ряде случаев могут применяться в качестве оружия во время войны. Данные средства достаточно легко синтезируются или потенциально доступны на складах или в соответствующих лабораториях.

Отравляющие вещества нервно-паралитического действия (ОВ НПД)

Отравляющие вещества нервно-паралитического действия, органические фосфаты, являются большой группой химических соединений, известных с XIX в., но впервые изученных в деталях в 1930 г.[7,8] Было синтезировано более чем 50 000 фосфорорганических соединений, и некоторые из них регулярно используются по всему миру в качестве инсектицидов, включающих паратион, малатион, фентион[30]. Хотя фосфорорганические вещества первоначально разрабатывались как инсектициды, определенные высокотоксичные представители этого класса, известные как ОВ НПД, были разработаны еще до Второй мировой войны исключительно для военного применения. Результатом разработки данных веществ в Германии и позже в России, США и Великобритании явилось последующее производство по крайней мере пяти представителей данного класса. Формулы наиболее распространенных ОВ НПД представлены на Рис. 74-2.

Табун (GA) был первым синтезированным ОВ НПД, затем во время Второй мировой войны появились зарин (GB) и зоман (GD). VX, VR и циклозарин (GF) были разработаны во времена холодной войны. Циклозарин (в котором изопропиловая группа в зарине была замещена циклопропиловой) был найден на складах в Ираке во время войны в Персидском заливе в 1992 г. В текущий момент наиболее опасным веществом, с которым может встретиться анестезиолог, является зарин (изопропил-метил-фосфонофлуоридат), который широко производился, накапливался, а также применялся террористами[3,27].

С точки зрения физических свойств GA, VX и VR являются стойкими веществами, в то время как GB, GD и GF – нет. GD может быть произведен в вязкой (густой) форме и, несмотря на это, остается устойчивым. Значимость физико-химических данных для клинических ситуаций обусловлена тем, что неустойчивые вещества представляют риск в основном для респираторной системы, в то время как устойчивые агенты представляют опасность из-за их способности абсорбироваться через кожу. Различные вещества могут представлять специфическую опасность как для пораженных, так и для обслуживающего медицинского персонала.

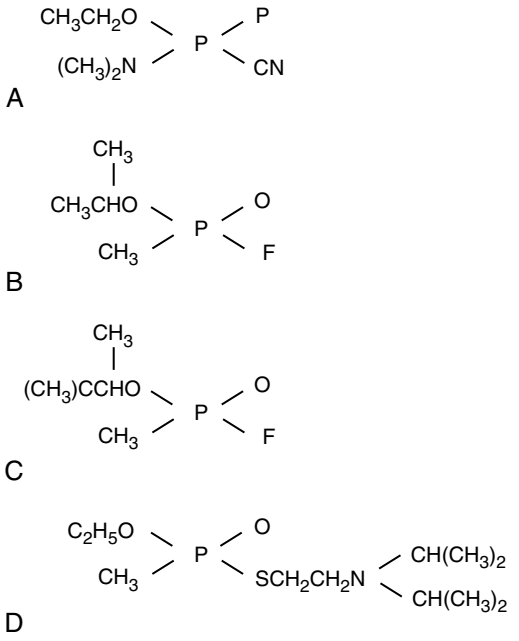


Рис. 74-2 A – D. – Химическая формула фосфорорганических веществ нервно-паралитического действия: табун (GA) – **A**, зарин (GB) – **B**, зоман (GD) – **C** и VX – **D.** *(Из Baker DJ:Anesthesia in extreme environmental conditions, Part 2: Chemical and biologic warfare. In Grande CG [ed] : Textbook of Trauma Anesthesia and Critical Care. St Louis, Mosby–Year Book, 1993, p 1331.)*

Первоначально ОВ НПД назывались нервно-паралитическими газами, но на самом деле они являются жидкостями с различной степенью летучести, варьирующей между бензином и тяжелыми смазочными маслами. Ни один из вышеперечисленных агентов не замерзает при температурах ниже -40^0C. По внешнему виду их цвет меняется от бледно-желтого до бесцветного. Они не имеют запаха, растворимы в воде, где подвергаются медленному гидролизу. В присутствии гипохлоритного или сильного щелочного раствора гидролиз протекает быстро, что лежит в основе дезактивации фосфорорганических отравляющих веществ (ФОВ) в открытой среде, относящихся к классу G. Дезактивация гипохлоритом V-веществ может сама по себе служить причиной продукции токсических веществ, в связи с чем применение данного способа дезактивации не рекомендуется. ОВ НПД могут проходить через обмундирование, кожаную одежду и кожные покровы. Резиновые и синтетические материалы, такие как полиэтилен и бутиловая резина являются более устойчивыми. Физические свойства ОВ НПД представлены в Табл. 74-1.

Механизм действия отравляющих веществ нервно-паралитического действия

Главным эффектом ОВ НПД является ингибирование ацетилхолинэстеразы (AchE) и бутирилхолинэстеразы* в холинергической нервной системе. Обе данные ферментные системы хорошо знакомы анестезиологам, которые ингибируют их, применяя в повседневной практике антихолинэстеразный карбамат – неостигмин, устраняющий действие недеполяризующих миорелаксантов, вызывающих нейромышечный блок. ФОВ также ингибируют другие ферменты, особенно нейротоксическую эстеразу**. Это ингибирование вызывает длительные неврологические эффекты, не связанные с холинергическими изменениями. Взаимодействие ФОВ и AchE является сложным

* Псевдохолинэстеразы (*Прим. гл. ред. пер.*)

** Neuropathy target esterase, NTE (*Прим. гл. ред. пер.*)

Табл. 74-1 Физико-химические свойства отравляющих веществ нервно-паралитического действия

Свойства*		**Табун (GA)**		**Зарин (GB)**		**Зоман (GD)**		**VX**	
Молекулярный вес *(дальтон)*		162,3		140,1		182,18		267,36	
Плотность при 25°C		1,073		1,0887		1,022		1,0083	
Точка кипения *(°C)*		246		147		167		300	
Температура плавления *(°C)*		-49		-56		-80		-20	
Давление насыщенного пара (ДП) / летучесть (Л) V†‡	**°C**	**ДП (VP)** ***мм рт. ст.***	**Л (V)** ***мг × м⁻³***	**ДП (VP)** ***мм рт. ст.***	**Л (V)** ***мг × м⁻³***	**ДП (VP)** ***мм рт. ст.***	**Л (V)** ***мг × м⁻³***	**ДП (VP)** ***мм рт. ст.***	**Л (V)** ***мг × м⁻³***
	0	0,004	38	0,52	4279	0,044	470,9	—	—
	10	0,013	119,5	1,07	8494	0,11	1135,5	—	—
	20	0,036	319,8	2,10	16101	0,27	2692,1	0,00044	5,85§
	25	0,07	611,3	2,9	21862	0,40	3921,4	0,0007	10,07
	30	0,094	807,4	3,93	29138	0,61	5881,4	—	—
	40	0,23	1912,4	7,1	60959	—	—	—	—
	50	0,56	4512,0	12,3	83548	2,60	23516,0	—	—

* При комнатной температуре зарин является сравнительно летучей жидкостью. Зоман обладает существенной летучестью. Табун менее летучий. Зоман можно загустить для повышения его устойчивости. VX относительно нелетучий и, как считается, представляет малую опасность при применении его в парообразном состоянии

† (ДП, VP) давление насыщенного пара в *мм рт. ст.*

‡ (V) летучесть в *мг × м⁻³*; летучесть = концентрация насыщенного пара при заданной температуре. Летучесть (V) вычисляется из PV = nRT

§ – некоторые компетентные источники приводят соотношения от 0,1 до 1 *мг/м⁻³*

в уравнении:

$$Vol = \frac{VP \times 101325 \times MW}{760 \times 8.3143 \times A} = \frac{VP \times MW \times 16.035}{A}$$

Å = абсолютная температура

Из Baker DJ: Anesthesia in extreme environmental conditions, part 2: Chemical and biologic warfare. ***In*** Grande CG (ed): Textbook of Trauma Anesthesia and Critical Care. St Louis, Mosby–Year Book, 1993, pp 1320-1354

и аналогично взаимодействию данного фермента с натуральным субстратом ацетилхолином (Рис. 74-3).[4]

Ингибирование AchE ведет к нарастанию концентрации ацетилхолина в области мускариновых и никотиновых синапсов холинергической нервной системы. Признаки и симптомы, связанные с влиянием ФОВ на центральную и периферическую нервную системы, могут быть напрямую объяснены, исходя из фармакологических представлений о том, как работает холинергическая система.

Несмотря на то, что клинические эффекты, связанные с влиянием ФОВ, являются по природе холинергическими, существуют и другие важные эффекты, обусловленные воздействием на другие рецепторные системы, такие как ГАМК и NMDA-система, которые служат причиной центрального возбуждения ЦНС, выражающегося в развитии судорог, наблюдаемых при остром отравлении ФОВ. Взаимодействие ФОВ с AchE становится необратимым после определенного времени и зависит от действующего нервно-паралитического вещества. Формирование необратимого комплекса известно как «старение». «Старение» каждого вещества характеризуется периодом полураспада. Для GB (зарина) оно составляет около 5 *ч*, в то время как для GD (зомана) – только 2 *мин*. GA (табун), VX характеризуются периодом полураспада около 40 *ч*. Через 5 периодов полураспада более чем 95% AchE стареет и не может быть реактивировано. Этот факт приобретает важное значение, определяющее клинический подход[31] к лечению отравлений, направленный на восстановление AchE и ее способности ингибировать ацетилхолин (см. Раздел «Оксимы»).

Симптомы и признаки отравления веществами нервно-паралитического действия

Классические симптомы отравления веществами нервно-паралитического действия показаны в Табл. 74-2. Отравление вызывается накоплением ацетилхолина, а не самим ФОВ. Результатом стимуляции мускариновых рецепторов являются миоз; спазм цилиарного тела, вызывающий боль[32]; гиперсекреция желез, проявляющаяся

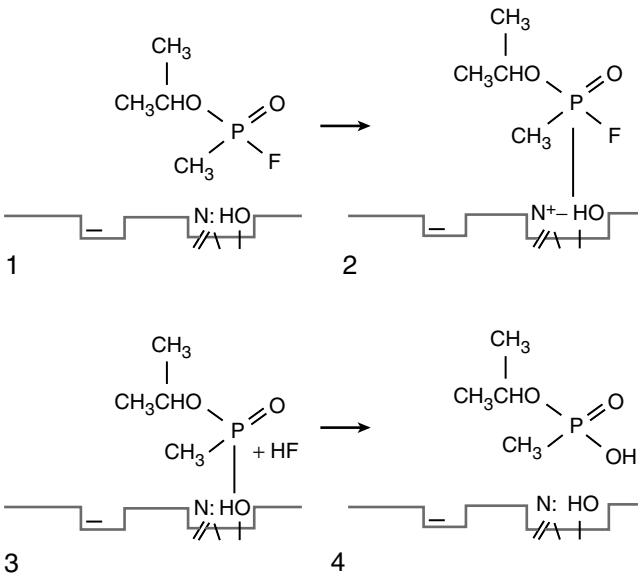


Рис. 74-3 Реакция ацетихолина и зарина с ацетилхолинэстеразой. *(Из: Baker DJ: Anesthesia in extreme environmental conditions, part 2: Chemical and biologic warfare. In Grande CG [ed] : Textbook of Trauma Anesthesia and Critical Care. St Louis, MO Mosby–Year Book, 1993, p 1341.)*

Табл. 74-2 Симптомы и признаки отравления веществами нервно-паралитического действия в зависимости от воздействия на различные типы рецепторов и органы-мишени

Рецепторы	Органы-мишени	Симптомы и признаки
Мускариновые	Зрачковая мышца, ресничная мышца	Миоз, спазм, ведущий к возникновению боли в глазах, тошнота, рвота, головная боль
	Сосуды конъюнктивы	Вазодилатация и гиперемия
	Железы слизистой носа	Ринорея и гиперемия
	Бронхиальные железы	Повышение секреции
	Гладкие мышцы бронхов	Бронхоконстрикция, стеснение в груди, экспираторные хрипы, одышка
	Желудочно-кишечный тракт	Анорексия, тошнота, рвота, спазмы в животе, диарея, тенезмы, непроизвольная дефекация
	Потовые железы	Потливость
	Слюнные железы	Гиперсаливация
	Слезные железы	Слезотечение
	Сердце	Брадикардия, иногда тахикардия
	Мочевой пузырь	Учащение мочеиспускания, непроизвольное мочеиспускание
Никотиновые	Скелетная мускулатура	Слабость, утомляемость, фасцикуляции, спазмы, вялый паралич (ранние проявления со стороны дыхательной мускулатуры могут быть причиной одышки)
	Вегетативные ганглии	Бледность, иногда повышение артериального давления
Мускариновые и никотиновые	ЦНС	Тревожность, головокружение, беспокойство, головная боль, раздражительность и депрессия, потеря памяти, нарушение концентрации внимания, депрессия дыхательных и сердечно-сосудистых центров, дыхание Чейна – Стокса

Из Baker DJ: Anesthesia in extreme environmental conditions, Part 2: Chemical and biologic warfare. *In* Grande CG (ed): Textbook of Trauma Anesthesia and Critical Care. St Louis, Mosby–Year Book, 1993, pp 1320-1354

гиперсаливацией, бронхорреей, слезотечением; потоотделением, кардиальные проявления, включающие брадикардию, АВ-блокаду, удлинение интервала QT; бронхоконстрикция; тяжелая диарея; недержание кала. Эффекты, связанные с влиянием на никотиновые рецепторы, проявляются фасцикуляциями и параличом нейромышечных синапсов. Иногда встречается аномальная тахикардия, которая обусловлена стимуляцией никотиновых ганглиев симпатической нервной системы. Центральные эффекты проявляются страхом, головокружением, амнезией, судорогами, комой, угнетением дыхания[33]. Воздействие малыми дозами длительно действующих ФОВ может стать причиной раздражительности, утомляемости, потери концентрации внимания и нарушения памяти.

Клинические данные при интоксикации ФОВ. Большее количество информации относительно влияния ФОВ на человека было получено из экспериментов на животных и опыта, полученного при лечении отравлений пестицидами. Исследования на животных могут не в полной мере давать представление о реакциях, развитие которых может наблюдаться у человека, а исследования отравлений пестицидами могут неточно представлять холинергический синдром после воздействия ОВ НПД. Хотя существует некоторое количество данных, полученных после воздействия зарина на человека в результате несчастного случая и из исследований на добровольцах, проведенных ранее во времена холодной войны, клиническая доказательная база является намного меньшей, чем база, полученная на основе отравлений пестицидами. В раннем периоде холодной войны многие экспериментальные исследования были выполнены на добровольцах, подвергшихся воздействию ОВ НПД. Данные исследования были проанализированы Marrs и сотр.[8]. Террористические акты в Японии в 1994 и 1995 гг. также обеспечили важной информацией, касающейся развития симптомов и признаков после воздействия зарина[3,27].

Клинические данные, полученные из самого последнего военного опыта. Ирано-иракская война явилась источником информации из первых рук относительно эффектов и лечения отравлений ОВ НПД[24]. Жертвы поражения ОВ НПД с иранской стороны, по-видимому, распределились на четыре большие категории. Лица, которые подверглись наиболее сильному воздействию, погибли на месте. Использование противогазов иранскими войсками были сильно ослаблено ношением военными бороды по религиозным соображениям. Но даже несмотря на тот факт, что нападения со стороны Ирака осуществлялись против войск, имевших неподходящую или плохую защиту, число жертв оказалось невысоким. Наиболее тяжело пораженные, которым оказывалась помощь, были без сознания и не доступны контакту, зачастую с остановкой дыхания. Следующая группа пораженных, подвергшаяся серьезному отравлению, имела такие симптомы, как головокружение, дезориентацию, тревогу, саливацию и нарушение дыхания. Дезориентация создавала проблему, связанную с тем, что зачастую случаи с легкими симптомами отравления было трудно лечить (данный факт соответствует опыту, накопленному при лечении отравлений фосфороорганическими пестицидами). Наконец, наибольшему числу пораженных требовалась только дезактивация.

Лица с отравлениями ФОВ лечились большими дозами атропина, обычно от 50 до 200 *мг* внутривенно. Данные пациенты обычно находились в коме, и уровень расширенных мероприятий, направленных на поддержание жизни, был ограничен. Многие пациенты получали всего лишь по 2 *мг* атропина через каждые 8 *ч*. Пациенты, находящиеся в коме с выраженными кардиоваскулярными расстройствами, как правило, не выживали.

Клинические данные при отравлении пестицидами. Существует обширное количество клинических данных относительно эффектов фосфорорганических пестицидов, полученных на основании анализа многотысячных случаев отравления, происходящих в сельскохозяйственных регионах каждый год во всем мире[34]. Хотя данные случаи дают общую картину, которая соответствует признакам и симптомам, описанным ранее, отравления фосфорорганическими пестицидами существенно отличаются от отравлений ОВ НПД. Также вполне вероятно, что различные ОВ НПД оказывают различное действие на центральную и периферическую нервную системы.

Сердечно-сосудистые эффекты, связанные с отравлением ОВ НПД. Интенсивная терапия отравлений фосфорорганическими пестицидами свидетельствует о кратковременных изменениях и изменениях средней длительности со стороны сердца[35,36]. После первоначальной тахикардии, опосредованной аномальной реакцией симпатической нервной системы, и брадикардии, индуцированной вагусом, возможны желудочковые аритмии, включающие эффект «*torsades de pointes*» и удлинение интервала QT. Представленные нарушения ритма являются плохим прогностическим признаком.

Лечение отравлений ОВ НПД. Антидоты и поддержание жизни

Атропин. Атропин длительное время был главной опорой в лечении отравлений ФОВ[30,34]. Его антагонистическое действие по отношению к ацетилхолину в мускариновых синапсах позволяет контролировать эффекты, связанные с воздействием на мускариновые рецепторы, наиболее тяжелым из которых является брадикардия. Атропин на протяжении многих лет применялся при отравлении фосфорорганическими пестицидами. Значимость полученного опыта, связанного с лечением отравлений пестицидами, применительно к отравлениям БОВ НПД действия остается, однако, неопределенной[8]. Традиционной ответной мерой в условиях боевых действий в случае подтвержденного или подозреваемого нападения применением ОВ НПД должно быть применение самостоятельно назначаемых аутоинъекторов, содержащих 2 *мг* атропина, бензодиазепин и оксим (Рис. 74-4).

Во времена холодной войны войска НАТО снабжались тремя такими устройствами для последовательного применения.

Полезные данные относительно показаний к лечению были получены на основании анализа опыта ирано-иракской войны[37] и террористических актов в Японии[27]. Атропин в дозе 2 *мг* назначался внутривенно (доза атропина в педиатрической практике 0,02-0,05 *мг/кг*) с повторным введением каждые 5-10 *мин* до расширения зрачка и до тех пор, пока ЧСС не увеличится более чем 80 *мин*$^{-1}$.[8,38] Инфузии атропина могут применяться при стойкой брадикардии в случае отравления пестицидами[39].

Оксимы. Оксимы являются соединениями, способными в некоторых случаях реактивировать комплекс, сформированный из фосфорорганических веществ и AchE. С клинической точки зрения это означает, что оксимы способны устранить действие фосфорорганических веществ на никотиновые рецепторы и снизить степень паралитического воздействия[40,41]. Оксимы широко применяются в клинической практике при лечении отравлений фосфорорганическими пестицидами и ОВ НПД. По химической структуре они являются монопиридиновыми или биспиридиновыми соединениями, которые могут связываться с комплексом и отделить молекулу нейропаралитического вещества от фермента (AchE). Оксимы являются основой, на которую опирается лечение в военное время в случае нападения с применением ФОВ и широко применяется при отравлении пестицидами. Однако их эффективность зависит от следующих факторов:

- От точной природы нейропаралитического вещества, оказывающего воздействие.
- От продолжительности действия данного отравляющего вещества до момента применения оксимов.

Химические изменения, известные как «старение», происходят в комплексе ОВ НПД-фермент. Старение данного комплекса происходит очень быстро у лиц, подвергшихся воздействию GD (зомана), но намного медленнее такое изменение происходит после воздействия других ОВ НПД. Главной проблемой, связанной с исследованием оксимов, является выбор подходящей модели животного. Первоначально предлагавшиеся обезьяны и морские свинки были хорошими моделями, у которых отравления ФОВ были сходными с отравлениями человека, и протоколы лечения человека получили развитие на основании таких исследований. Однако в настоящее время известны большие различия между темпом старения комплекса у приматов и грызунов[42]. Скорость образования стареющего фермента в различных средах возрастает в следующем порядке: мышь <= крыса <= морская свинка <кролик <собака <корова <обезьяна = человек. На основании данных, полученных при изучении эритроцитов у людей, скорость старения оказалась очень быстрой (период полужизни = 1,3 *мин*), указывая на то, что морская свинка не может быть хорошей моделью применительно к человеку.

Несколько оксимов являются доступными, и в последние годы наблюдается разработка новых соединений[40,41]. Наиболее часто применяемым является пралидоксим, в виде как хлорида, так и метансульфоната (мезилата). Обидоксим применяется в некоторых странах при отравлениях фосфорорганическими пестицидами и может быть эффективным при отравлениях GA (табун). Более позднее исследование было сфокусировано на рациональном использовании ряда оксимов с точки зрения их типа, дозы и временного интервала[40,41,43]. Предполагается, что HI-6, оксим Hagedorn, способен реактивировать комплекс энзим–GD (зоман), что является наиболее трудной клинической задачей. HI-6 может быть полезным для других фармакологических целей. Ему отдается предпочтение при лечении отравлений GF (циклозарином), а также в других случаях, когда первоначально применялся обидоксим.

Для большинства анестезиологов, которые занимаются лечением пациентов с симптомами отравления ОВ НПД, наиболее вероятна направленность на лечение гражданского населения. Воздействие зарином – наиболее вероятная ситуация, из чего следует, что и лечебные схемы следовало бы логически основывать на этой предпосылке. Военные анестезиологи могут столкнуться со случаями применения других опасных веществ, но будут оснащены специализированным оборудованием для их обнаружения, и модель лечения будет основываться на оценке возникающей угрозы. В контексте повседневной (гражданской) деятельности всем жертвам, подвергшимся воздействию ОВ НПД, первоначально следует назначить пралидоксим мезилат в дополнение к атропину и проведению респираторной поддержки.

Практические схемы лечения. Терапия оксимами должна быть назначена в комплексе с атропином[38,40]. Для предотвращения ларингоспазма рекомендовано медленное внутривенное введение пралидоксима. Пралидоксим

Рис. 74-4 Автоматический внутримышечный инъектор, применяемый в боевых условиях, содержащий антидотные компоненты – Комбопен

в дозе 15-30 *мг/кг* назначается внутривенно или внутримышечно взрослым и детям в течение 20 *мин*. Введение препарата в данной дозировке может повторяться через 4 *ч* (или через час, если паралич прогрессирует). Целевую концентрацию в крови следует поддерживать на цифрах 4 *мкг/мл*. Однако исследования Worek и его колл.[41] показали, что полный терапевтический эффект пралидоксима может быть достигнут при более высоких концентрациях. Эта же исследовательская группа показала, что существует возможность реингибирования AchE после лечения пралидоксимом, что было продемонстрировано на эритроцитах человека, но касается ли это всего организма, пока остается неясным. Зарин быстро разрушается в крови путем гидролиза. Лечение оксимами в госпитальных условиях следует продолжать на протяжении времени, в течение которого необходимо введение атропина.

Бензодиазепины. Центральное действие ФОВ служит причиной возникновения пиковых разрядов и судорог. Бензодиазепины длительное время применялись для борьбы с этим эффектом. Принимая во внимание известное влияние ФОВ на ГАМКергические рецепторы и антагонистический эффект бензодиазепинов на этом участке, становится понятным, что действие ОВ НПД может быть и нехолинергической природы[44,45]. Судороги могут быть ранним признаком тяжелого отравления ОВ НПД и должны устраняться достаточно быстро, для того, чтобы избежать длительного поражения головного мозга.

Упреждающее применение пиридостигмина. Проблема старения комплекса фосфорорганическое вещество-AchE, особенно при воздействии GD (зомана), и неэффективность терапии оксимами дали развитие новому подходу профилактики отравления ОВ НПД в военных условиях[9]. Пиридостигмин – соединение диметилкарбамата с четвертичным атомом азота. Как следствие, он не проникает через гематоэнцефалический барьер в каком-либо объеме. Вместе с другими карбаматами, такими как неостигмин и физостигмин, пиридостигмин обладает антихолинэстеразным эффектом и по существу оказывает такое же действие, как и фосфорорганические вещества. В случае с карбаматами комплекс, сформированный с ферментом (AchE), является легко обратимым. Обычная лечебная доза пиридостигмина – 30 *мг* каждые 8 *ч*. Он не связывается с белками плазмы и не проявляет конкурентного действия за места связывания по отношению к другим препаратам. Из всей абсорбированной дозы от 70 до 90% препарата выводится в неизменном виде с мочой. Обратимость комплекса, сформированного с AchE такова, что 90% AchE восстанавливаются через 12 *ч* после последнего применения препарата. Кроме того, в стабильном состоянии только 40% доступной AchE могут образовывать комплекс. Учитывая значительный запас прочности существующего фермента в холинергических синапсах, лечение пиридостигмином вызывает не более чем легкие признаки парасимпатического эффекта[46].

Протективное действие пиридостигмина против ФОВ базируется на том факте, что комплекс AchE с карбамилатом оказывается резистентным к последующему воздействию ФОВ. Если человек, принимающий пиридостигмин, впоследствии подвергается воздействию потенциально летальной дозы ФОВ, в течение следующего периода в кровоток высвобождается существующий запас фермента, который эффективно начинает действовать. Этот процесс не требует присутствия оксима. Фосфорорганическое вещество после экспозиции быстро подвергнется гидролизу и не окажет последующего эффекта на высвободившуюся AchE. Количество энзима, высвободившегося из карбамилатного комплекса, будет достаточным для восстановления нейромышечной передачи вследствие наличия гарантированного запаса прочности, который существует в синапсе. Однако в тяжелых случаях отравления ФОВ необходимы мероприятия, направленные на поддержание витальных функций для того, чтобы преодолеть разрыв между временем, в течение которого ФОВ действует на синапсы, и временем, когда восстановленный уровень AchE высвободится в кровоток.

Значение предварительного приема пиридостигмина для анестезиолога. Антихолинэргическое действие пиридостигмина имеет существенное значение в анестезии. Бутирилхолинэстераза, определяющая гидролиз сукцинилхолина, также ингибируется, в связи с чем пролонгированное действие этого препарата может наблюдаться у пациентов, принимающих пиридостигмин[47]. Карбамат неостигмин обычно назначается в конце операции для устранения недеполяризуюшего нейромышечного блока. Предварительный прием карбамата пациентами, которые впоследствии не подверглись воздействию ФОВ, может послужить причиной некоторой резистентности к действию миорелаксантов. Экспериментальные исследования[48] на изолированном предплечье человека показали, что пиридостигмин не вносит изменений в общую характеристику нейромышечного блока, и нейромышечные эффекты могут быть минимальными, особенно потому что бóльшая часть главных дыхательных мышц, таких как диафрагма, имеет более высокий запас прочности нейромышечной передачи и в меньшей степени подвержена изменениям, связанным с применением пиридостигмина. Степень нейромышечного блока с применением такого метода оценки, как TOF (train-of-four[49]), теоретически может быть изменена предшествующим назначением пиридостигмина вследствие того, что детерминантой является обратная связь с холинергическим пресинаптическим рецептором[50]. Однако взаимоотношения петель гистерезиса начало-окончание угасания и паралича не изменяются[48].

Гражданскому анестезиологу предлагается обратиться к специализированным военным руководствам[8,13] для более полного представления о пиридостигмине и его клиническом эффекте.

Отравляющие вещества кожно-нарывного действия

Вещества кожно-нарывного действия были первыми из применявшихся в качестве химического оружия во время Первой мировой войны[14]. Наиболее хорошо известное вещество – сернистый иприт (1917, более известный как горчичный газ). Он применялся как вещество, выводящее из строя, имеет длительный латентный период продолжительностью от 2 до 4 *ч*. Его преемник – люизит (1919), соединение, основу которого составляет мышьяк (2-хлорвинил-дихлорарсин), является более летучим, обладает коротким латентным периодом и быстро вызывает боль в глазах в дополнение к его кожно-нарывным свойствам[18]. Иприт – наиболее часто применяемое ОВ кожно-нарывного действия. Несмотря на то, что это одно из самых первых БОВ, он все еще широко распространен в мире, а простота синтеза делает возмож-

ным его применение террористами. Большое количество патологических свойств, которыми обладает данное вещество, привлекает внимание анестезиологов. Общий подход к лечению поражений горчичным газом в равной степени связан с хирургическим лечением и участием пульмонолога[8,51,52]. Лечение в отделении интенсивной терапии представляет долговременную проблему, которая обусловлена, главным образом, нарушением дыхания. Поражение кожи и глаз попадает в поле зрения других специалистов.

Свойства

Иприт (бис-2-хлорэтил-сульфид) – бесцветная или бледно-желтого цвета маслянистая жидкость со слабым запахом горчицы. Пороговый уровень, при котором ощущается запах, – 1,3 *мг/м*^{3}, и он ниже концентрации, обычно достигаемой на поле боя; достаточно нескольких минут для обнаружения данного вещества до того, как будет достигнута его доза, оказывающая поражающий эффект. LCt_{50} иприта – 1500 *мг*$^{-3}$. Хотя скрытое действие в более холодном климате составляет около 4 *ч*, информация, полученная из анализа ирано-иракской войны, места его самого последнего применения[53,54], указывает на то, что более высокая температура окружающей среды сокращает скрытый период иприта, который в данном случае вызывал преимущественное поражение дыхательных путей в отличие от его классического действия, связанного с кожно-нарывными свойствами.

Признаки и симптомы

После воздействия иприта скрытый период составляет 4-12 *ч*, за которым следуют глазные симптомы, включающие глазную боль, затуманенное зрение, слезотечение, которые сопровождаются развитием диффузной эритемы подвергшейся воздействию кожи, с пузырями и признаками ожога I степени. Область паха и половые органы особенно восприимчивы к воздействию иприта. Воздействие больших доз вещества вызывает выраженное поражение кожи и некроз. Ожоги имеют некоторое сходство с термическими ожогами, но очень медленно заживают и склонны к вторичному инфицированию. Волдыри, которые являются характерной чертой при поражении ипритом, наполнены жидкостью, которая сама по себе не оказывает повреждающего воздействия (Рис. 74-5).

Рис. 74-5 Кожные пузыри, образовавшиеся в результате воздействия ипритом. (*Любезно предоставлено Her Majesty' s Stationery Office, Лондон, Великобритания.)*

Рис. 74-6 Поражение глаз, вызванное ипритом. (*Любезно предоставлено Her Majesty ' s Stationery Office, Лондон, Великобритания.)*

Одной из особенностей поражения ипритом является то, что наполненные жидкостью пузыри появляются через несколько дней после воздействия, в случайном порядке. Глаза особенно подвержены воздействию горчичного газа, обычно вызывающего временную слепоту (Рис. 74-6). Жидкость в буллах не обладает нарывным действием.

Влияние на дыхательные пути

Влияние горчичного газа на дыхательные пути является потенциально опасным, особенно при высокой температуре окружающей среды[54,56]. После воздействия иприта возникают ранние признаки трахеобронхита с сухим кашлем и хрипотой. Воздействие высоких доз вызывает тяжелое поражение структуры трахеи и главных бронхов с развитием некроза, отслойкой слизистой и обтурацией (Рис. 74-7). Бронхиолит, вызванный химическим воздействием, возникает при более низких дозах ОВ и более высокой температуре окружающей среды и служит причиной тяжелого бронхоспазма, требующего ИВЛ и мероприятий интенсивной терапии[54]. Поражение легких после воздействия иприта может быть тяжелым и длительным, сопровождающимся развитием ХОБЛ, бронхоэктазами и синдромом реактивной дисфункции дыхательных путей.

Влияние иприта на клеточном уровне

Иприт воздействует на клеточном уровне, формируя высокореактивные ионы сульфония, поражающие ДНК посредством алкилирования сульфгидрильных и аминогрупп[8]. Это служит причиной проявления действия иприта на эпителий, характеризующегося отсроченным канцерогенезом, особенно кожи, слизистой глотки и респираторного тракта.

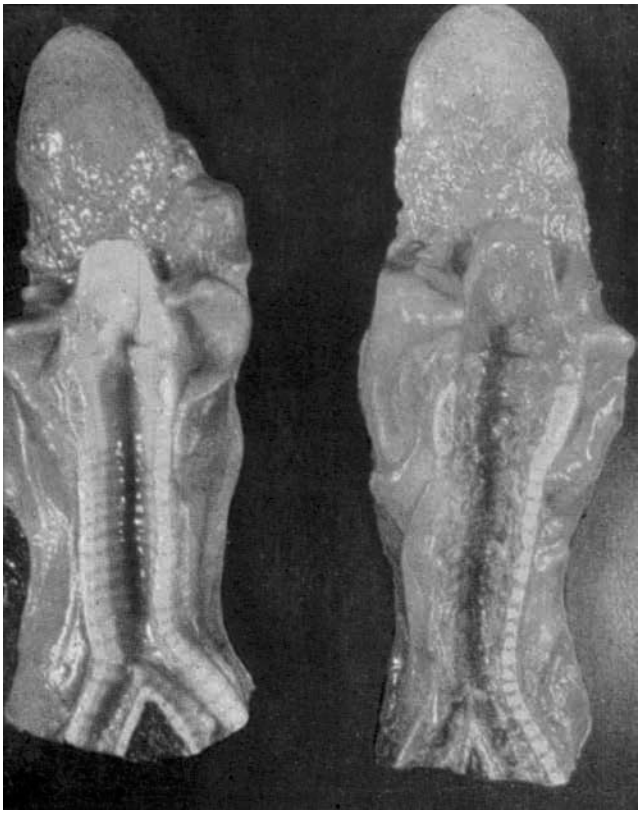


Рис. 74-7 Поражение трахеи, вызванное ипритом. *(Любезно предоставлено Her Majesty ' s Stationery Office, Лондон, Великобритания.)*

Лечение

Не существует специфического лечения после воздействия иприта, но экспериментальные исследования, проведенные на животных, показали, что комбинация тиосульфата натрия, витамина Е и дексаметазона может улучшить выживаемость и уменьшить степень органного поражения[8]. Ключевыми моментами лечения являются: 1) необходимость дегазации; 2) учет скрытого периода действия иприта; 3) респираторная поддержка в случае поражения дыхательного тракта. Willems[52] проанализировал информацию, касающуюся лечения пораженных горчичным газом, отметив, что 87% пациентов, нуждавшихся в ИВЛ, погибли. Начало проявления признаков тяжелой дыхательной недостаточности является серьезным предвестником и подчеркивает необходимость упреждающего подхода к лечению поражения дыхательных путей и необходимость ИВЛ. Эндотрахеальную интубацию необходимо выполнять в ранние сроки, что позволит обеспечить адекватную вентиляцию и доступ к крупным дыхательным путям для проведения хирургической обработки. Другим поводом для беспокойства, определяющим более длительные сроки лечения, является лейкопения, которая возникает после воздействия горчичного газа. Она становится явной на 3-5 сутки после воздействия и обычно достигает самого низкого уровня с 7-х по 9-е сутки после воздействия. Клеточное замещение трансфузией либо замещением костного мозга может быть принято во внимание, так как иприт после воздействия очень быстро связывается в организме и не оказывает повреждающего воздействия на новые клетки.

Более поздние клинические данные

Сернистый иприт широко применялся в ирано-иракской войне в 1980-х гг., предоставив большое количество клинической информации о жертвах[53] с поражением кожи и респираторного тракта. Проводившееся лечение отражает накопленный опыт лечения ожоговых поражений с момента первого применения иприта. Ранняя дезактивация проводилась для того, чтобы ограничить время контакта с веществом. В связи с длительным скрытым периодом горчичного газа образования пузырей в данный период времени не наблюдалось. Выполнялось бритье пораженной области, а само вещество разбавлялось за счет орошения. Лечение образовавшихся пузырей основывалось на аспирации их содержимого, удалении некротических тканей и использовании крема сульфадиазина серебра.

С анестезиологической точки зрения эффекты, которые иприт оказывал на респираторную систему, были очень важными и не имели примера во время Первой мировой войны, когда данное БОВ применяли при более низких температурах. Сообщалось о развитии химического бронхиолита, приводившего к увеличению сопротивления в дыхательных путях и вторичной обтурации более крупных дыхательных путей, обусловленной отслойкой слизистой. В условиях отделения реанимации и интенсивной терапии при более тяжелых поражениях требовался режим ИВЛ IPPV (синхронизированная вентиляция с перемежающимся положительным давлением) + PEEP (положительное давление в конце выдоха). Многие из пораженных проходили лечение в госпиталях по всей Европе, которое в первое время требовало участия анестезиологов и реаниматологов. У пораженных, которым проводилось специализированное лечение в госпитальных условиях, восстановительный период зачастую был длительным, сопровождался развитием кахексии с выраженным отрицательным азотистым балансом.

Боевые отравляющие вещества, поражающие легкие

БОВ, поражающие легкие, ранее известные как БОВ удушающего действия, характеризовались термином, который не в полной мере описывает все уровни респираторного тракта, которые поражаются при их воздействии. Они воздействуют как на верхние, так и на нижние отделы дыхательных путей, но главное их действие, определяющее летальный исход, – это способность вызывать токсический отек легких.

ОВ, вызывающие поражение легких, были первыми, применявшимися в качестве химического оружия во время Первой мировой войны, первым из них был хлор, вслед за которым следовал фосген. Данные вещества являются универсальными опасными веществами, которые могут применяться в военное и мирное время, поскольку широко используются как промышленное сырье во многих химических технологических процессах. Изоцианид в этом отношении также находит широкое применение, и попадание метил-изоцианата в окружающую среду в Бхопале в 1984 г. послужило причиной самого большого количества жертв, когда-либо зарегистрированных в военное или в мирное время, с гибелью более чем 5000 человек от токсического отека легких[57,58]. Данные учета химических БОВ и опасных веществ (HAZMAT) включают в свой перечень большое количество соединений, вызывающих поражение легких[8,19].

Фосген

Фосген[59], химическое БОВ, является признанным опасным веществом, применяющимся в промышленно-

сти, и может рассматриваться как средство потенциальной террористической угрозы. Он является моделью для рассмотрения других опасных веществ данного класса. Фосген – карбонилхлорид, знакомый анестезиологам более раннего периода, как продукт реакции трихлорэтилена с натронной известью. Впервые синтезированный в XIX в., фосген, применявшийся в промышленности более века, получил наибольшую известность во время Первой мировой войны, когда широко использовался обеими сторонами с 1915 г. В 85% случаях он являлся причиной всех смертей от применения химического оружия[14]. Фосген при нормальной температуре является газом, не обладающим стабильностью (Табл. 74-3). Он менее растворим в воде, чем его непосредственный химический предшественник хлор, БОВ 1915 г., особенностью которого была способность как газа проникать в глубокие отделы респираторного тракта, достигая альвеол. Фосген, известный со времен Первой мировой войны, имеет двойное скрытое действие, которое подчеркивает его особенно опасное свойство. После воздействия фосгеном выделяют следующие стадии:

1. Сразу же после воздействия возникает интенсивное раздражение дыхательных путей, сопровождающееся кашлем, рвотой, удушьем и стеснением в груди; данные симптомы сопровождаются раздражением слизистой глаз и слезотечением. В некоторых случаях смерть возникает сразу же вслед за воздействием высоких концентраций без развития отека легких. Причина неясна и может быть связана с гипоксией вследствие развития выраженного ларинго- или бронхоспазма.
2. Вслед за быстро развивающимися симптомами удушения следует латентный период от 2 до 4 *ч*, вслед за которым следует развитие более серьезных симптомов и признаков, включая диспноэ, болезненные ощущения при кашле, цианоз с нарастающими признаками отека легких, ведущими к недостаточности кровообращения и остановке сердца.

Патофизиология токсического отека легких

Действие фосгена обусловлено массивным ковалентным взаимодействием с многочисленными субстратными группами, включая NH_2 и SH[60]. Потенциальными клетками-мишенями являются пневмоциты I и II типов и альвеолярные макрофаги. Ковалентное связывание может наблюдаться как первичное воздействие, ведущее к высвобождению свободных радикалов. Вслед за этой стадией следует вторичное воздействие, включающее высвобождение медиаторов воспаления, таких как простагландины (вызывающие вазоконстрикцию, вазодилатацию, нарушение агрегации тромбоцитов), брадикинин (увеличивающий проницаемость сосудов), 5-гидрокситриптамин (серотонин, вызывающий констрикцию посткапиллярных сосудов), TxA_2 (вызывающий вазоконстрикцию), высвобождение комплементактивирующих энзимов (вызывающих миграцию лейкоцитов и высвобождающих лейкотриены).

Табл. 74-3 Свойства и уровни токсического воздействия фосгена

Свойства
Наименование: карбонилхлорид, (COCl2), хлороформилхлорид
Точка кипения: 8,2°C Давление пара: 1215 *мм. рт. ст.* при 20°C
Плотность: в 3,5 раза тяжелее воздуха
Распад: медленный гидролиз в воде до HCl и CO_2
Уровни токсического воздействия
1 *ppm* постоянно – хроническое заболевание легких
> 25 *ppm/мин* – эффекты острого поражения легких
50-100 *ppm/мин* – первоначальный запуск воспалительного ответа, который может перейти в отек легких
> 150 *ppm/мин* – клинически выраженный жизнеугрожающий отек легких
Летальное воздействие на человека – 800 *ppm* на протяжении 2 *мин*

Лечение поражения фосгеном

Пациентов, подвергшихся воздействию фосгена, следует эвакуировать из зоны воздействия как можно быстрее под контролем медицинского персонала, ответственного за оказание неотложной помощи. Нет необходимости в дезактивации, если не было загрязнения ОВ в жидком состоянии. Для фосгена не существует специфического антидота, и лечение основано на применении вспомогательных мероприятий и фармакологических методов коррекции, направленных на воспалительный медиаторный каскад[59]. Одно из устойчивых правил, касающихся лечения пораженных фосгеном, принятое еще во времена Первой мировой войны, – это постельный режим и наблюдение пораженного в течение 24 *ч*, и это правило все еще принимается во внимание. Ни один пациент, который подвергся риску серьезного воздействия фосгеном, не должен быть отпущен из госпиталя ранее чем через 24 *ч*, если не осуществляется его сопровождение или соответствующее наблюдение.

Обеспечение специализированной респираторной терапии должно осуществляться как на госпитальном, так и на догоспитальном уровнях. В некоторых случаях могут потребоваться ранняя интубация и ИВЛ, и в еще большем количестве случаев требуются оксигенация и вспомогательная вентиляция на ранних стадиях поражения. Методы обеспечения неотложной ИВЛ заслуживают внимания. Последние работы в области изучения физического повреждения показали, что стратегия «открытых легких»[61,62] является ценной методикой в предупреждении неблагоприятного влияния воспалительного каскада посредством раскрытия альвеол и поддержания их в открытом состоянии за счет поддержания корректного уровня PEEP. Данная методика следует за теорией, которая свидетельствует о том, что повторное открытие и закрытие альвеол ведет к высвобождению кининов вследствие действия растягивающих сил в альвеолярной стенке. Данный факт может быть важным практическим моментом относительно раннего лечения пораженных легких в результате воздействия фосгеном, и способ проведения ИВЛ может иметь решающее значение. Вентиляция с помощью мешка может приводить к очень сильному давлению и потоку на вдохе, что может оказать повреждающий эффект. Стратегия неотложной ИВЛ с контролируемым уровнем потока и ранним применением ПДКВ является более подходящей. Данный метод может быть обеспечен применением портативных вентиляторов с приводом от давления газа (Рис. 74-8).

Современные исследования относительно лечения массовых поражений, сопровождающихся отеком легких, ограничены, но следует полагать, что у значительной доли тех, кто пережил токсический отек легких, может развиться ОРДС в том случае, если не будут предприняты соответствующие мероприятия. Исследования Parkhouse[63] и сотр. показали улучшение оксигенации, снижение фракции шунта и снижение смертности у свиней, подверг-

Рис. 74-8 CompPAC – портативный транспортный аппарат для проведения неотложной ИВЛ и в загрязненной среде, работающий на газе. *(Предоставлено Pneupac Ltd, Великобритания.)*

шихся воздействию фосгена, которым проводилась протективная ИВЛ вместо традиционной.

Применение стероидов. Применение ингаляции стероидов и их системное введение для лечения токсического воздействия фосгена оставались спорными на протяжении многих лет, и Diller[64], ведущий специалист в области отравления фосгеном, в 1985 г. считал, что данное положение не доказано. Позже исследовательский интерес относительно применения стероидов после поражения хлором возродился и представил несколько обнадеживающих результатов при экспериментах на свиньях и крысах. Gunnarsson и колл.[65] в эксперименте на 18 свиньях, подвергшихся воздействию 140 *ppm* хлора в течение 10 *мин*, выявили, что ингаляция беклометазона дипропионата способствовала повышению PaO_2 и улучшению вентиляционно-перфузионного соотношения с меньшими гистологическими признаками повреждения, чем в контрольной группе. В другом исследовании Wang и сотр.[66] подвергли воздействию более высокого содержания хлора (400 ppm в течение 10 *мин*) 24 свиньи. Они обнаружили, что ингаляция будесонида в дозе 0,1 *мг/кг* в пределах 30 *мин* от момента воздействия фосгена сопровождалось менее выраженными кардиореспираторными симптомами и меньшей массой отечных легких при исследовании на аутопсии. Demnati и сотр.[67] изучили эффект дексаметазона на крысах, подвергшихся воздействию высоких концентраций хлора (1500 *ppm* в течение 5 *мин*). Они обнаружили, что в группе, которая получала дексаметазон, имело место существенное снижение сопротивления дыхательных путей и интенсивности вызванной метахолином бронхоконстрикции, чем в контрольной группе.

Следует всегда принимать во внимание межвидовые различия и связанные с этим особенности влияния БОВ; полученные данные должны с осторожностью трактоваться применительно к человеку. В клинической области, где возможны лишь несколько вариантов лечения, полученные результаты являются стимулом для дальнейших исследований и терапевтического вмешательства, если такая необходимость возникает. Borak and Diller[68] проанализировали доступные данные относительно схем лечения людей, подвергшихся воздействию фосгена.

Роль ингибиторов фосфодиэстеразы. Kennedy и сотр.[69] рекомендуют использовать аминофиллин для защиты от воздействия фосгена в результате его способности повышать уровень цАМФ. Другие соединения, включая агонисты β-адренорецепторов, также обладают этим эффектом и могут составить новое направление лечения.

Фосген и препараты глутатиона. Другой многообещающий терапевтический подход может быть обеспечен соединениями, которые повышают сниженный в результате воздействия фосгена уровень глутатиона, как средства, предотвращающего перекисное окисление липидов. Смысл данного подхода связан с тем, что фосген взаимодействует с SH-группами и снижает окислительно-восстановительный глутатионовый потенциал, увеличивая продукцию медиаторов из арахидоновой кислоты и перекисного окисления липидов. Sciuto и сотр.[70] изучили влияние N-ацетилцистеина на кроликов, подвергшихся воздействию фосгена в концентрации 1500 ppm в условиях общей анестезии. Группа, лечившаяся N-ацетилцистеином, имела меньшую массу отечных легких, более низкое содержание лейкотриенов и более высокое содержание глутатиона. Данная работа подтвердила, что N-ацетилцистеин может оказывать защитное действие путем поддержания уровня восстановленного глутатиона и ингибирования продукции провоспалительных лейкотриенов.

Синильная кислота

HCN – одно из нескольких веществ, первоначально известных как оказывающие свое воздействие на кровь, несмотря на то, что этот термин некорректен, так как оно оказывает свое воздействие на клеточном митохондриальном уровне[71]. HCN – высоколетучая жидкость, широко применяемая в промышленности, – является потенциально доступным веществом, которое может быть применено с целью совершения террористических актов. Оно использовалось со времен Первой мировой войны как химическое БОВ. Его очень низкая устойчивость означает, что дезактивация после применения обычно не требуется. Оно не абсорбируется активированным углем в противогазах уровня С-класса (см. ниже), но удаляется путем пропитки угля солями серебра, которые реагируют с HCN. Летальная концентрация (LCt_{50}) оценивается как 200 *мг/м*^{3} в течение 10 *мин*. Свое действие HCN оказывает путем связывания атома железа в ферментах цитохромоксидазы, ингибируя каталитическую функцию, которая позволяет O_2 действовать как акцептор электрона, продуцируя АТФ. Вследствие его митохондриального расщепления возникающий лактат-ацидоз теоретически становится необратимым и не может быть устранен оксигенацией крови при проведении реанимационных мероприятий, направленных на улучшение оксигенации тканей.

Признаки и симптомы

После воздействия на людей первым признаком отравления является гипервентиляция, что является причиной увеличения абсорбированной дозы. Это сопровождается головокружением, быстрой потерей сознания, судорогами, вслед за которыми следует остановка дыхания. При концентрациях HCN, которые не являются фатальными, пациенты рассказывают о запахе миндаля и чувстве страха. Обычно ощущается металлический привкус и чувство нехватки воздуха. Из-за быстрого действия HCN пациенты с острой интоксикацией вряд ли могут оказаться в больнице в течение ближайшего времени. Вот почему антидотная терапия играет ключевую роль, и если она бывает своевременной, то оказывает лечебный эффект. Длительное лечение последствий отравления HCN маловероятно, хотя выживание после воздействия дозировок, близких к летальным, могут быть причиной длительного нарушения интеллекта, спутанности сознания, паркинсонизма.

Лечение

В организме HCN разрушается родоназой, которая нейтрализует цианид путем образования тиоционата. Данный процесс может быть ускорен назначением тиосульфата натрия, который обеспечивает запас серы сульфана* для работы вышеуказанного фермента[72-74]. Обычные дозы тиосульфата натрия – 25 *мл* 50% раствора (доза для детей – 1,65 *мл/кг* массы тела 25% раствора). Обычно он назначается в сочетании с нитритом натрия (300 *мг* внутривенно в течение 10 *мин*, доза для детей 0,15-0,33 *мл/кг* 3% раствора), который ведет к образованию метгемоглобина. Метгемоглобин действует как поглотитель HCN в плазме. Поддерживающая терапия симпатомиметиками может быть необходима в связи с тем, что нитрит Na вызывает гипотензию. HCN взаимодействует с тяжелыми металлами и это является основой применения эдетата дикобальта и гидроксикобаламина, как способа обеспечить реакцию с кобальтом. Ионы кобальта сами по себе являются токсичными, но их токсичность может быть нивелирована назначением глюкозы, которая является частью стандартной терапии. Считается, что дикобальт эдетат более эффективно связывается с ионами цианида, чем метгемоглобин, несмотря на его побочные эффекты, такие как гипертензия и тошнота.

Долгое время предполагалось, что O_2-терапия и ИВЛ не играют никакой роли в лечении интоксикации цианидом вследствие того, что кровь в данном состоянии и так полностью оксигенирована. Этот взгляд изменился несколько позже. Ряд исследований показал, что O_2 усиливает антидотный эффект классических антидотов цианида[75].

Токсины

Токсины являются высокомолекулярными соединениями, которые находятся в середине спектра химических и биологических БОВ[19]. Они не размножаются и характеризуются как химические БОВ, хотя международной конвенцией рассматриваются как вещества биологического происхождения. Они продуцируются естественным путем бактериями или организмами, начиная от простейших до рептилий, таких как змеи или скорпионы[76]. Токсины относятся к опасным веществам для людей, как в природе, так и в случае преднамеренного воздействия, что породило большое количество исследований относительно их воздействия и лечения[77]. С научной точки зрения они представляют значительный интерес и используются как исследовательские инструменты для того, чтобы оценить физиологические процессы, такие как нервная проводимость и нейромышечная передача. В контексте ведения токсической войны токсины часто называли «оружием конца света», и у людей существует определенный страх, связанный с их действием. Описано более 500 токсинов, но всего лишь несколько являются подходящими в условиях ведения войны и для террористических актов ввиду трудностей, связанных с их производством и отсутствием стабильности в действующем аэрозоле, распространяемом в окружающую среду.

В контексте ведения химической войны анестезиолог может столкнуться с применением токсинов, обладающих коротким скрытым периодом (нейротоксины, такие как ботулотоксин), требующих неотложных мероприятий, направленных на поддержание витальных функций и интенсивное лечение, или длительным скрытым периодом (ДНК-токсины, такие как рицин), которые являются причиной выраженной органной дисфункции и представляют проблему при проведении интенсивной терапии.

Ботулотоксин

Ботулотоксин является продуктом Clostridium botulinum и известен как наиболее токсичное вещество. Он как минимум в 5000 раз более токсичен, чем зарин[78]. Ботулизм вызывается естественным токсином, возникающим при пищевом отравлении, и является заболеванием, встречающимся среди как людей, так и животных. Семь различных функционально связанных нейротоксинов (от A до G) продуцируются родительским организмом. Ботулотоксин, в основном, является токсином, попадающим в организм посредством его поглощения вместе с пищей, который продуцируется клостридиальной флорой и обычно связан с неправильной консервацией мяса. Первичный ботулизм, обусловленный прямым заражением, – довольно редкое явление и поражает только младенцев. Интерес к ботулотоксину как токсическому агенту связан с тем, что он может легко продуцироваться ферментативным процессом (который разрабатывался для производства антитоксина), и поскольку он стабилен в аэрозоле, это теоретически позволяет обеспечить его массовую доставку. Современные расчеты опираются на тот факт, что 1 *кг* вещества будет достаточным для уничтожения всех людей на планете.

Интоксикация ботулотоксином поддается лечению, и это существенно изменяет степень его токсичности. Подсчитано, что менее 10% естественных случаев отравления, при которых осуществлялась респираторная поддержка и применение антитоксина, были смертельными. В настоящее время опубликован согласительный документ, который рассматривает риски для гражданского населения, подвергшегося воздействию ботулотоксином[80].

Ботулотоксин действует на нервные окончания в холинергических синапсах. Он блокирует выход ацетилхолина путем захвата токсина в везикулы и транслокацией в цитоплазму, где токсин катализирует протеолиз компонентов, вовлеченных в Ca^{2+}-опосредованный экзоцитоз ацетилхолина. Ингибирование является длительным, и восстановление возможно только после образования новых терминалей. Токсин блокирует нейротрансмиссию, парасимпатические синапсы и периферические ганглии. На основании вышеуказанного механизма действия можно объяснить возникающие симптомы и признаки.

* Группы – SSH (*Прим. гл. ред. пер.*)

Обычно после поглощения токсина скрытый период продолжается несколько часов и сопровождается эффектами, связанными с блокадой парасимпатической нервной системы, проявляющимися сухостью во рту, симптомами прогрессирующего бульбарного паралича (дизартрией, дисфагией, дисфазией) и глазными симптомами (диплопией, птозом). Данные симптомы сопровождаются прогрессирующей симметричной нисходящей мышечной слабостью, ведущей к дыхательной недостаточности, требующей продленной респираторной поддержки. Нейромышечное тестирование показывает классическое снижение паттерна на повторяющиеся стимулы с постсинаптической фасцикуляцией. Одноволоконная электромиография выявляет нейромышечные изменения на более раннем этапе, чем обычная: имеет место дрожание и блокирование, которое уменьшается посредством увеличения частоты стимуляции нерва[79]. Характер симптомов и признаков после преднамеренного воздействия и массивной ингаляции токсином неизвестен, но ботулотоксин в любом случае следует рассматривать в ряду отравляющих веществ нейропаралитического действия, проявляющегося внезапным нарушением холинергической передачи.

Обычный уровень С-защиты (см. раздел «Самозащита») и процедура деконтаминации в отношении ботулотоксина эффективны, помимо этого существует несколько антитоксических сывороток. Существует семивалентный антитоксин, эффективный в отношении всех серотипов, но эффективность применительно к человеку до конца не ясна[80]. Зафиксированные случаи отравления требуют поддерживающего лечения антитоксином и ИВЛ с положительным давлением. Последняя может потребоваться на длительное время.

Сакситоксин

Сакситоксин рассматривался как токсическое вещество, которое могло бы быть использовано в террористических целях, однако нет данных относительно его производства или использования в контексте применения в военных целях. В природе сакситоксин синтезируется динофлагеллятами, морскими организмами (вызывающими «красные приливы»), включающими, Alexandrium tamarense, Gymnodinium catenatum и Pyridonium hamense. Токсин находится в моллюске и является причиной паралича при отравлении[76]. Токсин приблизительно в 20 раз токсичнее зарина с LD_{50} у мышей 8 *мкг/кг*. Сакситоксин проявляет свою активность при ингаляции и вызывает бульбарные расстройства, дыхательную недостаточность и недостаточность кровообращения. Токсин действует путем блокады потенциал-зависимых Na^+-каналов[82]. Лечение базируется на респираторной поддержке и коррекции органной недостаточности. Антитоксин был разработан на основании опытов над морскими свинками[82].

Рицин

Рицин рассматривается как средство серьезной террористической угрозы, вследствие того, что он легко извлекается из семян растения – клещевины, Ricinus communis. Отходы от продукции касторового масла содержат около 5% рицина, что делает их потенциальным сырьем для использования в террористических целях. Рицин применялся для убийства[14], и предполагается, что высокие концентрации вдыхаемого вещества смертельны. После отравления отмечается достаточно длительный скрытый период до развития генерализованных признаков и симптомов, связанных с ингибированием синтеза белков и проявляющихся развитием лихорадки, болями в животе, диареей, сонливостью, спутанностью сознания, судорогами, комой, слабостью, гипотензией, сердечно-сосудистым коллапсом, дыхательной недостаточностью, прогрессирующей полиорганной недостаточностью и смертью в течении 36-72 *ч*. Рицин представляет большую проблему для отделения реанимации и интенсивной терапии. Лечение является поддерживающим, а антитоксин был разработан для использования у животных[83].

Фармакологические вещества и вещества биологического происхождения

Случай захвата заложников в московском театре в 2002[84] г. подчеркивает возможность применения веществ, исходно разработанных в качестве препаратов для анестезии или вспомогательных веществ, выводящих из строя, известных как «оружие оглушения». Во время осады театра вещество было выпущено в системы воздушного кондиционирования спецподразделением, вошедшим в театр, что привело к смерти от дыхательной недостаточности 127 из 800 заложников. Случай подчеркивает необходимость проведения неотложных мероприятий по поддержанию жизненно важных функций после воздействия токсических веществ с коротким латентным периодом. После применения данного вещества российское правительство заявило, что этим веществом был фентанил.* Большое количество производных фентанила было синтезировано помимо веществ, близких к нему, используемых в клинической практике, и некоторые из них являются слишком токсичными для широкого применения. Другим способом воздействия является использование коротких цепей нейропептидов. Значимые исследовательские работы по изучению эффекта таких соединений проводились до последних дней в СССР[16]. Такие вещества, как BZ (также первоначально рассматриваемые как причина жертв в театре), были известны в течение многих лет и определенно действуют как антихолинергические вещества. Соединения фенциклидина (сходные с кетамином) и другие галлюциногены тестировались в начальном периоде изучения БОВ во время холодной войны и должны учитываться в структуре дифференциальной диагностики у пациентов с признаками нарушения функции ЦНС после возможного токсического воздействия.

Классические биологические средства поражения

Общее рассмотрение

Несмотря на то, что возможность использования многих организмов в качестве бактериологического оружия была доказана, только несколько из них были изучены скорее с точки зрения угрозы, а не просто опасного материала[14]. В организации мероприятий, направленных на устранение преднамеренно созданных эпидемий, отводится роль врачам-специалистам. Анестезиологам, вероятно, придется столкнуться с возбудителями, которые будут оказывать серьезное воздействие на дыхательную систему,

* По-видимому, аэрозольная рецептура «Колокол», использованная при штурме Театрального центра на Дубровке, содержит более сильные производные фентанила – карфентанил или 3-метилфентанил *(Прим. гл. ред. пер.)*

Табл. 74-4 Антидоты, применяемые для лечения отравления цианидом

Антидот	Действие	Источник	Доза	Сопутствующие препараты	Продолжительность введения	Возможные побочные эффекты
Кислород	Увеличение содержания O_2 в артерии, потенцирует действие других антидотов	Ингаляции через маску или эндотрахеальную трубку	Высокий поток через маску или 100% O_2 через ЭТТ	Применяется как первичный антидот во всех случаях	≤24 *ч*	Маловероятно – возможны у пациентов с ХОБЛ
Амилнитрит	Образование метгемоглобина	Ингаляция	Взрослые: 0,2 *мл* Дети: 0,2 *мл*, возможна повторная доза	Кислород (не одновременно)	30 *с/мин*	Тяжело достигнуть эффективного антидотного уровня без кардиоваскулярного коллапса
Нитрит Na	Образование метгемоглобина	в/в инъекция	Взрослые: 300 *мг* (10 *мл* – 3% раствора); дети 0,13-0,33 *мл/кг*, 30 *мг/мл* (3% раствора), т.е. 4-10 *мг/кг* массы тела	Взрослые: Na тиосульфат 25 *мл* (50% раствора) и O_2 Дети: Na тиосульфат 1,6 *мл/кг* м тела (250 *мг/мл* 25% раствора) (приблизительно 400 *мг/кг* массы тела) и O_2	≥5 *мин*, ≤20 *мин*	Метгемоглобинемия, вазодилатация, кардиоваскулярный коллапс
Дикобальта эдетат	Связывание ионов железа с дикобальта эдетатом и свободными ионами цианида	в/в инъекция	Взрослые: 300 *мг* (20 *мл* 1,5% раствора) Дети: 4-7,5 *мг/кг* (0,3-0,5 *мл/кг*), 15 *мг/мл* (1,5%)	50 *мл* глюкозы (500 *г/л* (50% раствор) сразу же после каждой дозы и O_2	1 *мин*	Уртикарная сыпь, отек лица и шеи, боли в грудной клетке, одышка, гипотензия, судороги
4-DMAP*	Образование метгемоглобина	в/в инъекция	Взрослые: 3,25 *мг/кг*; Дети: 3,25 *мг/кг*	O_2 и Na тиосульфат	1 *мин*	Метгемоглобинемия, вазодилатация, кардиоваскулярный коллапс, гемолиз, повышенный уровень билирубина и железа (маловероятно при однократной дозе)
Гидроксикобаламин	Связывает ионы цианида	в/в инъекция	Взрослые: 5-10 *г* Дети: 70 *мг/кг*	Взрослые: 25 *мл* (500 *мг/мл* – 50% раствора) и O_2;	20 *мин*	Покраснение кожи и слизистой (окрашивание)
Na тиосульфат	Донатор серы для эндогенного ферментативного преобразования из цианида в тиоцианат	в/в инъекция	Взрослые: 25 *мл* (500 *мг/мл* – 50% раствора) и O_2 Дети: Na тиосульфат 1,65 *мл/кг* массы тела 250 *мг/мл* (25% раствор), приблизительно 400 *мг/кг* массы тела и O_2	O_2 и Na нитрит или O_2 и 4-DMAP	10 *мин*	Избыточное назначение может вызвать гипернатриемию

* 4-диметиламинопиридин *(Прим. гл. ред. пер.)*

Табл. 74-5 Характеристика часто встречающихся токсинов

Источник	Токсин	Действие
Бактерии		
Бацилла сибирской язвы (Bacillus anthracis)	Токсин сибирской язвы	ДНК-токсин
Золотистый стафилококк (Staphylococcus aureus)	Стафилококковый энтеротоксин B	Энтеротоксин
Холерный вибрион (Vibrio cholerae)	Токсин холеры	Энтеротоксин
Clostridium botulinum	Ботулотоксин	Нарушение пресинаптического высвобождения ацетилхолина
Clostridium perfringens	Токсин Clostridium perfringens	Некроз, обусловленный активацией фосфолипазы C
Clostridium tetani	Токсин столбняка	Нейротоксин, повышающий возбудимость мотонейронов
Простейшие		
Gonyaulax catenella	Сакситоксин	Деполяризующий блок
Грибы		
Fusarium spp.	Трихотецены	ДНК-токсин, геморрагический синдром
Растения		
Ricinus communis – клещевина обыкновенная, семена	Рицин	ДНК-токсин, гепаторенальная недостаточность
Амфибии		
Колумбийская лягушка	Batrachotoxin	Необратимая блокада Na^+-каналов, деполяризующий блок
Рептилии		
Азиатская кобра (Naja naja oxiana)	Cobra toxin	Постсинаптический нейротоксин, воздействующий посредством фосфолипазы A_2
Тайваньский полосатый (ленточный) крайт (Bungarus multicinctus)	α-Bungarotoxin	Блокада ацетилхолиновых рецепторов
Рыбы		
Рыба фугу	Тетродотоксин	Деполяризующий блок

Адаптировано из Baker DJ: Anesthesia in extreme environmental conditions, Part 2: Chemical and biologic warfare. *In* Grande CG (ed): Textbook of Trauma Anesthesia and Critical Care. St Louis, Mosby–Year Book, 1993, pp 1320-1354

в связи с чем, возможно, потребуется проведение мероприятий интенсивной терапии. Существует большое сходство между обычной эпидемиологической вспышкой и вспышкой, которая может также встречаться при преднамеренном воздействии бакоружием, особенно с целью совершения террористических актов. Эпидемия атипичной пневмонии (SARS) в 2004 г. была полезным уроком относительно распространения новой патогенной инфекции в мире быстрого воздушного сообщения. Хотя предшествующие, более медленные способы передвижения давали возможность симптомам заболевания развиваться до прибытия в пункт назначения, в случае передвижения по воздуху такого не происходит, и у пациента могут отсутствовать признаки заболевания к моменту прибытия.

Весь медперсонал, работающий в лечебных учреждениях, должен быть в курсе относительно возможности передачи инфекции на большие расстояния. История последнего путешествия должна быть неотъемлемой частью первичного опроса пациента.

Сибирская язва (Anthrax)

Бацилла сибирской язвы (Bacillus anthracis), аэробный грамположительный спорообразующий микроорганизм палочкообразной формы, является одним из нескольких перечисленных в списке бактериологического оружия, который, как было установлено, относится к опасным веществам, представляющим угрозу, и может применяться в военных целях. Природным резервуаром заболевания являются споры, находящиеся в почве, и их высокая устойчивость является основой для использования в качестве бактериологического оружия. При испытаниях во время Второй мировой войны весь Шотландский остров был экспериментально контаминирован спорами сибирской язвы и оставался в таком состоянии более 40 лет[14]. Есть данные, свидетельствующие о том, что бациллы сибирской язвы входят в состав бакоружия, принятого на вооружение другими странами. Иракская война в 2003 г. велась под тенью возможного применения бакоружия, содержащего споры сибирской язвы, хотя такого оружия впоследствии найдено не было. Несмотря на то, что стандартное биологическое распространение, как предполагалось, было связано с применением спор в составе аэрозолей, в США в 2001 г. данный агент распространялся посредством почты в виде порошка, что унесло несколько жизней, продемонстрировав возможность его применения в террористических целях.

Существует несколько форм сибирской язвы: кожная, желудочно-кишечная, легочная. Легочная форма является главной проблемой для анестезиологов и интенсивистов. В природной среде легочная форма является редкой, но преднамеренное распространение спор в аэрозоле может сделать ее более частым явлением.

Объективные данные. Данные врачебного обследования при легочной форме сибирской язвы неспецифичны, но рентгенография органов грудной клетки может выявить признаки выпота, имеющие сходство с картиной рентгенографии после воздействия фосгена, или расширение средостения. Данные иммуноанализа могут показать наличие токсина. Считается, что для развития заболевания необходимо вдохнуть от 8000 до 15000 спор. Споры размером 2-5 *мкм* достигают альвеол, споры

большего размера «застревают» в верхних дыхательных путях. Далее они попадают в средостение и лимфатические узлы посредством легочных макрофагов. После инкубационного периода, длящегося от 1 до 3 *сут*, большое количество токсина сибирской язвы высвобождается в кровоток, вызывая клиническую манифестацию легочной формы заболевания. Начальная фаза скрытая, длится от 1 до 4 дней и проявляется общим недомоганием, усталостью, миалгией, непродуктивным кашлем, лихорадкой. В течение следующей фазы развивающийся некротический геморрагический медиастинит вызывает дискомфорт в грудной клетке, одышку и стридор. При отсутствии лечения возникает полиорганная недостаточность, трудно поддающаяся терапии, и служит причиной смерти в течение 24-36 *ч*. В 50% случаев может встречаться геморрагический менингит, сопровождаемый комой.

Патогенез. Были выполнены значительные исследования относительно патогенности возбудителя сибирской язвы и действия токсина.

Патогенность связана с тремя белками – центральным защитным компонентом, связанным с остальными двумя, известными как «отечный» и «летальный» факторы. После миграции в цитоплазму «отечный» фактор, кальмодулинзависимая аденилатциклаза, преобразует АТФ в АМФ[85], что вызывает отек тканей и супрессию кислородного взрыва, связанного с полиморфноядерным фагоцитозом[86]. Летальный фактор, как предполагается, связан с экспрессией макрофагами туморнекротизирующего фактора и интерлейкина-1 – цитокинов, которые являются фундаментальной частью системного воспалительного ответа.

Лечение. Классическое лечение заболевания сибирской язвой было основано на применении бензилпенициллина, но имеются данные относительно резистентности к нему. Рекомендованным антибиотиком в настоящее время является ципрофлоксацин, 400 *мг* каждые 8 *ч,* и его назначение широко применялось как профилактическая мера в США во время паники, связанной с рядом террористических актов в 2001 г. Другие схемы лечения могут быть более подходящими и включают внутривенное введение доксициклина (в дозе 200 *мг* с последующим назначением по 100 *мг* каждые 8 *ч*), гентамицина, эритромицина и хлорамфеникола (Табл. 74-6).

Рекомендуемой антибактериальной профилактикой является назначение ципрофлоксацина 500 *мг* каждые 12 *ч* или доксициклина по 100 *мг* каждые 12 *ч*. Антибактериальную терапию следует начать как можно быстрее после воздействия[87]. Были изучены вакцины, и стандартная Мичиганская вакцина должна быть назначена на 0, 2 и 4 неделях, а затем на 6, 12, 18 месяцы, с последующими ежегодными ревакцинациями. Если вакцинирование невозможно, антибактериальную профилактику следует продлить до 60 дней. Для анестезиологов, интенсивистов и других штатных сотрудников, задействованных в длительном процессе лечения пациентов, пораженных возбудителем сибирской язвы, профилактика является важным моментом вместе с использованием дыхательных фильтров и дезинфекцией. Везде, где это возможно, следует использовать одноразовые контуры.

Чума

Чума была бичом в средние века, а природные вспышки продолжались до XX в. Чума долго рассматривалась как потенциальное бактериальное оружие и всесторонне изучалась в СССР[16]. Легочная форма чумы очень опасна и требует мероприятий интенсивной терапии. Возбудитель чумы, Yersinia pestis, является анаэробной грамотрицательной коккобациллой, которая передается человеку через блох грызунов, непосредственно от животных или от человека к человеку воздушно-капельным путем[88,89]. Существует 3 формы заболевания: бубонная, легочная и септицемическая. Последние две без проводимого лечения являются смертельными. Доза, необходимая для заражения, исчисляется всего лишь 100-5000 микроорганизмов. Продолжительность инкубационного периода составляет 2-3 дня, вслед за которым развивается пневмония с недомоганием, высокой температурой тела, миалгией, кровохарканьем и, в конечном счете, септицемией. Заболевание сопровождается одышкой, стридором и цианозом. При ухудшающемся состоянии ИВЛ в режиме IPPV (перемежающаяся принудительная вентиляция с положительным давлением в дыхательных путях) необходимо сочетать с агрессивной антибактериальной терапией.

Подтверждение диагноза основывается на выявлении возбудителя в крови, лимфоузлах или в образцах мокроты. Энзим-связанный иммуноферментный анализ также информативен. Легочная форма чумы длительное время считалась смертельной, но антибактериальная терапия снижает смертность как минимум на 60%. Препаратом первой линии является стрептомицин 30 *мг/кг* каждые 12 *ч* в течение 10 дней. Альтернативным препаратом является гентамицин или хлорамфеникол**.** Существует инактивированная вакцина (Greer vaccine), но, как предполагается, эффективность ее не очень высока.

Холера

Холера – широко распространенная природная инфекция родом с Дальнего Востока, вызвавшая несколько эпидемий в Европе на протяжении XIX в. Хотя холера является прерогативой врачей-специалистов, выраженный водный дисбаланс, вызванный заболеванием, в тяжелых случаях делает вероятным поступление пациентов в отделение интенсивной терапии. Допускалось, что возбудитель холеры может быть использован в качестве бакоружия, но наиболее эффективно, как способ массового поражения, она может распространяться только через водоснабжение. Вспышки, имевшие место в Китае во время Второй мировой войны, как предполагалось, были вызваны этим способом[14].

Патогенез. Возбудитель холеры, локализованный в тонкой кишке, вызывает огромную потерю жидкости и электролитов. Парадоксальным является то, что жидкость может быть абсорбирована, и данный факт является основой применения растворов для оральной регидратации при массовых вспышках в развивающихся странах.

Лечение. Лечение холеры включает назначение жидкости и замещение электролитов. Традиционно использовался внутривенный путь введения, но современная практика заключается в использовании оральной регидратации растворами, содержащими электролиты и глюкозу[90]. Ранняя регидратация таким путем позволяет избежать необходимости перевода в отделение интенсивной терапии. В случаях, когда эпидемия холеры создается преднамеренно, ранняя оральная регидратация могла бы быть высоко приоритетной при массовом заражении. Тетрациклин был традиционно антибиотиком выбора, но известны случаи резистентности к данному препарату[91].

Табл. 74-6 Лечение пациентов, подвергшихся воздействию бактериологического оружия

Возбудитель	Инфекционная доза	Инкубационный период	Эффекты (после ингаляции)	Защита персонала	Специфическое лечение	Химиопрофилактика	Вакцина	Смертность при отсутствии лечения
Bacillus anthracis	8000-15,000 спор	1-5 дней	Менингит, медиастинит, ПОН	Изоляция, вакцинация, стандартные меры предосторожности	Ципрофлоксацин в/в 400 *мг* три раза в день; доксициклин 200 *мг* в/в однократно, затем 100 *мг* в/в 3 раза в день; пенициллин 2 *MU* в/в через каждые 2 *ч* + стрептомицин 30 *мг/кг* в/м ежедневно	Ципрофлоксацин 500 *мг* внутрь 2 раза в день в течение 4 недель + вакцинация; доксициклин 100 *мг* внутрь 2 раза в день в течение 4 недель + вакцинация	Мичиганская на 0, 2, 4 недели, на 6, 2, 18 месяцы, затем ежегодно	От пневмонии 100%
Yersinia pestis	100-500 микроорганизмов	2-3 дня	Пневмония, септицемия, ПОН	Изоляция, стандартные меры предосторожности	Стрептомицин 30 *мг/кг* в/м ежедневно в течение 10 дней; доксициклин 200 *мг* в/в, затем 100 *мг* в/в 3 раза в день в течение 14 дней (резерв – хлорамфеникол)	Доксициклин перорально 100 *мг* 2 раза в день в течение 7 дней; тетрациклин 500 *мг* перорально ежедневно в течение 7 дней.	Greer от 1-3 месяцев + 3-6 месяцев	От пневмонии 100%
Вирусная геморрагическая лихорадка	1-10 микроорганизмов	4-21 день	Коагулопатия, отек, ПОН	Изоляция, высокоэффективный воздушный фильтр, маски, стандартные меры предосторожности	Рибавирин в/в 30 *мг/кг* однократно, затем 15 *мг/кг* в/в ежедневно в течение 4-х дней, затем 7,5 *мг/кг* в/в 3 раза в день в течение 6 дней (иммуноглобулин)	Не применяется	Нет	90% (Эбола – Заир)
Вирусные энцефалиты	10-100 микроорганизмов	2-6 дней (венесуэльский лошадиный энцефалит) 7-14 дней (восточный/ западный лошадиный энцефалит)	Энцефалит, судороги, кома, поражение ЦНС	Стандартные меры предосторожности	Поддерживающая терапия, антиконвульсанты	Не применяется	Доступна для венесуэльского, восточного, западного	75% (восточный лошадиный энцефалит)
Francisella tularensis	10-50 микроорганизмов	2-10 дней	Пневмония, плевральный выпот	Стандартные меры предосторожности	Стрептомицин 30 *мг/кг* в/в ежедневно в течение 10-14 дней; гентамицин 3-5 *мг/кг* в/в один раз в день	Доксициклин 100 *мг* перорально 2 раза в день в течение 14 дней	Живая ослабленная	35%
Вирус натуральной оспы	10-100 микроорганизмов	7-10 дней	Кожная сыпь, вторичная пневмония	Изоляция, стандартные меры предосторожности	Сидофовир 5 *мг/кг* внутривенно раз в 2 недели	Иммуноглобулин коровьей оспы	Wyeth	Невакцинированные 30%, вакцинированные 3%
Burkholderia mallei	1-10 микроорганизмов	10-14 дней	Септицемия, пневмония, лимфоаденопатия	Стандартные меры предосторожности	Ко-амоксиклав 20 *мг/кг* в/в три раза в день	Тетрациклин 500 *мг* перорально ежедневно 14 дней	Нет	Не определена:>30%, если септицемия
Coxiella burnetii	1-10 микроорганизмов	10-14 дней	Миалгия, недомогание, лихорадка	Изолированный уход	Доксициклин 100 *мг* перорально 2 раза в день в течение 5-7 дней после заражения в течение 5 дней	Доксициклин 100 *мг* перорально 2 раза в день в течение 8-12 дней	Q vax	<1%
Brucella spp.	10-100 микроорганизмов	5-60 дней	Недомогание + кашель, сакроилеит, панцитопения	Изолированный уход	Доксициклин 100 *мг* перорально 2 раза в день+рифампицин 900 *мг* 3 раза в день перорально в течение 6 недель	Доксициклин и рифампицин в течение 3-х недель	Нет	<5%
Escherichia	10-100 микроорганизмов	1-5 дней	Рвота + диарея, почечная недостаточность	Изолированный уход	Антибиотики не требуются	Не применяется	Нет	<5% *E. coli* O157:H2

Адаптировано White SM: Chemical and biological weapons: Implications for anaesthetic and intensive care. Br J Anaesth 89:306, 2002

Сап

Сап – заболевание лошадей, вызываемое грамотрицательными бациллами Burkholderia mallei. Возбудитель сапа длительно рассматривался как потенциальное бакоружие в измененном виде, вследствие того, что данный микроорганизм является крайне заразным при заражении в форме аэрозоля. Человек может заболеть острой и хронической формой сапа[91]. Септицемия развивается на 10-14 день после воздействия, что характеризует данный вид инфекционного заболевания как заболевание с длительным скрытым периодом. Оно проявляется внезапным началом с высокой температурой тела, ознобами, миалгией, сопровождаемой лимфоаденопатией шейных лимфоузлов, спленомегалией, лейкопенией или лейкоцитозом. При такой форме заболевания встречается полиорганная недостаточность, и частота смертельных исходов в случае отсутствия лечения остается высокой.

После ингаляции микроорганизмов наблюдается острая легочная форма заболевания с септицемией, двусторонней пневмонией и легочными узелковыми некрозами. Рентгенография органов грудной клетки выявляет милиарные затенения. Тяжелые острые формы заболевания вероятнее всего касаются интенсивистов, однако существует орофарингеальная форма заболевания с изъязвлением перегородки и раковин носа с кровяными слизисто-гнойными выделениями, а пятнисто-папулезная сыпь имеет сходство с натуральной оспой. При хронической форме заболевания сап проявляется хронической лимфоаденопатией, формированием множественных кожно-мышечных абсцессов и образованием орофарингеальных узелков. Лечение препаратами первой линии включает комбинацию антибиотиков (ко-амоксиклав и сульфадиазин, 30 *мг/кг* каждые 8 *ч* в течение трех недель). Доксициклин, рифампицин и ципрофлоксацин являются препаратами второй линии. Вакцины против сапа не существует.

Возбудители вирусных заболеваний как потенциально опасные агенты, входящие в состав бактериологического оружия

Рассматривается большое количество возбудителей вирусных заболеваний, которые потенциально могут быть отнесены к бактериологическому оружию. Они являются, областью врачей-инфекционистов и анестезиологам предлагаются специализированные руководства для более широкого обсуждения.

Из потенциальных перечисленных источников оспа занимает верхнее положение в списке опасных агентов, которые могут быть использованы террористами, вследствие наличия образцов вируса в лабораторных хранилищах, с путем передачи только от человека к человеку. Успех компании повсеместной вакцинации в мире привел к заявлению ВОЗ о том, что натуральная оспа прекратила свое существование, в связи с чем массовая вакцинация была прекращена. Лабораторные изучения, однако, продолжались, и в настоящее время существуют опасения, что штаммы вируса могут быть украдены и использованы для создания преднамеренной распространенной эпидемии, в основном, у незащищенного населения. Мероприятия интенсивной терапии могут потребоваться для подавления распространенной вторичной инфекции. Несмотря на то, что лечение основывается на изоляции и поддерживающей терапии, в настоящее время интерес представляют антивирусные препараты – сидофовир и рибавирин[92].

Участие анестезиологов в лечении пораженных химическим и бактериологическим оружием

Подходы к лечению в случаях применения ХБСП

Анестезиологи могут столкнуться с лечением жертв преднамеренного или случайного распространения боевых отравляющих и опасных материалов, как в лечебном учреждении, так и за его пределами. Важно иметь систему мероприятий, направленных на ликвидацию таких случаев, что позволяет обеспечить безопасность медперсонала и правильное лечение пациентов. Учитывая риски, связанные с применением ХБСП, подходы к терапии следует рассматривать с точки зрения: 1) организации мероприятий, направленных на устранение случая, 2) лечения пациента. Учитывая четыре основные свойства, рассмотренных в разделе «Спектр ХБСП» (см. в разделе «Происхождение и развитие веществ, входящих в состав химического и биологического оружия»), устранение последствий данного инцидента определяется его устойчивостью и способностью к передаче, а лечение пациента определяется его латентным периодом и токсичностью.

Большое число химических опасных веществ имеют ограниченную устойчивость, в связи с чем дезактивация не требуется. «Ограниченная устойчивость» означает низкий риск контактной передачи другим индивидуумам. Однако определенные химические вещества обладают высокой устойчивостью и трансмиссивностью. Многие из таких веществ не представляют серьезной угрозы при ингаляции, но могут абсорбироваться через кожу (например, ОВ НПД – VX). Для таких веществ тщательная дезактивация имеет важное значение.

Большинство классических видов бактериологического оружия имеют низкую устойчивость, быстро разрушаются в окружающей среде и зависят от трансмиссивности хозяина, которая определяется инкубационным периодом. В таких случаях трансмиссивность очень высока. Сибирская язва является заметным исключением; ее споры обладают очень длительной устойчивостью, но не инфекционной трансмиссивностью. Другой крайностью являются вирусные геморрагические лихорадки, обладающие очень низкой устойчивостью, но высокой инфекционной трансмиссивностью.

Мероприятия, направленные на ликвидацию инцидента

Планирование мероприятий на случай развития катастрофы, процесс, знакомый многим анестезиологам, представляет собой хорошую модель необходимого подхода в случае токсического выброса. Токсический выброс в окружающую среду – это особый случай бедствия и может быть как случайным, так и преднамеренным. Планы, составленные на случай распространения ХБСП террористами, будут в равной степени ценными в более вероятных случаях непреднамеренного выброса токсического вещества в окружающую среду. Moles[93] суммировал

основные пункты планирования на случай бедствия в следующей последовательности:

1. Важность оценки риска – не все перечисленные опасные вещества являются идентифицируемыми.
2. Заблаговременное планирование – этот необходимый этап должен объединить все учреждения по чрезвычайным ситуациям, такие как пожарная служба, гражданская оборона, полиция, которые могут принимать участие в мероприятиях, направленных на устранение происшествия, связанного с применением БОВ.
3. Важность планомерного и последовательного ответа основана на проведении учений и их последующего анализа.

Индивидуальная защита

Индивидуальная защита является ключевой особенностью организации мероприятий, направленных на устранение происшествия, и анестезиологи должны быть знакомы с уровнями индивидуальной защиты (Табл. 74-7), а также с защитными костюмами и масками и методами дезактивации. Как показано в Табл. 74-7, при проведении мероприятий, направленных на устранение токсического воздействия, используется несколько уровней защиты, но подходящим уровнем для медицинского вмешательства является уровень С, который позволяет обеспечить допустимую тактильную способность и контакт с пациентом для обеспечения основных мероприятий, направленных на поддержание жизни, и проведения антидотной терапии на месте[21].

Уровень защиты С (Рис. 74-9) является эквивалентным тому, что используется в вооруженных силах для обеспечения защиты против наиболее токсичных химических БОВ и вирулентных организмов, применяемых в качестве бактериологического оружия.

Обнаружение и идентификация опасных веществ

В отличие от использования ХБСП в военное время, происшествия, возникающие в повседневной жизни, могут не сопровождаться ранней информацией о природе опасных веществ. Комплекс симптомов и признаков, проявляющийся у пострадавших после воздействия ХБСП, может быть первым индикатором природы вещества. Системы обнаружения и мониторинговые устройства для установления факта применения химических БОВ существуют у военных, но не являются широко доступными в гражданских условиях. Разведывательная информация может помочь в случае террористических актов. В случаях непреднамеренного распространения токсических веществ информация может быть доступной на основании данных системы HAZMAT и соответствующих идентификационных кодов.

Табл. 74-7 Уровни индивидуальной защиты при инцидентах, связанных с воздействием опасных агентов

Уровень A
Автономный дыхательный аппарат с положительным давлением (SCBA)
Полностью закрытый химически стойкий костюм
Двухслойные или химически стойкие перчатки
Химически стойкие сапоги
Герметичные уплотнения между костюмом, перчатками и сапогами
Уровень B
Автономный дыхательный аппарат с положительным давлением (SCBA)
Костюм с длинными рукавами из химически стойкого материала
Двухслойные или химически стойкие перчатки
Химически стойкие сапоги
Уровень C
Устройство, полностью защищающее лицо, с очисткой воздуха (респиратор)
Химически стойкий костюм
Химически стойкие внешние перчатки
Химически стойкие сапоги
Уровень D
Приспособление, не обеспечивающее специфическую защиту дыхательных путей и кожи, и обычно состоящее из повседневной рабочей одежды

SCBA (self-contained breathing apparatus) – автономный дыхательный аппарат с положительным давлением

Раннее лечение пациентов в случае применения ХБСП

Если распространяемое в окружающую среду средство поражения является устойчивым и трансмиссивным, то необходимо проведение деконтаминации в зоне обеззараживания. В некоторых странах защита медицинского персонала или парамедиков, соответствующая уровню С, в настоящее время позволяет действовать в зараженной зоне и работать бок о бок с пожарными, обеспечивая 1) сортировку с точки зрения необходимости дезактивации и тяжести состояния пациентов, 2) неотложные мероприятия, направленные на поддержание витальных функций (TOXALS), и 3) неотложную антидотную и другие виды медикаментозной терапии.

Рис. 74-10 показывает работу приемно-сортировочного отделения парижского госпиталя при поступлении пораженных химическими БОВ.

Важность раннего проведения мероприятий, направленных на поддержание витальных функций, в зоне дезактивации была признана многими службами

Рис. 74-9 Вариант гражданской (**A**) и военной (**B**) защиты уровня С – респираторы и костюмы. (*Любезно предоставлено Службой экстренной медицинской помощи Парижа (SAMU de Paris), Франция).*

Рис. 74-10 Специальный центр сортировки, дезактивации и оказания реанимационных мероприятий, развернутый в парижском учебном госпитале. (*Любезно представлено Службой экстренной медицинской помощи Парижа (SAMU de Paris), Франция.)*

по чрезвычайным ситуациям[94]. Концепция TOXALS, введенная в 1996 г., расширяет знакомые пункты ABC первичного реанимационного комплекса применительно к условиям токсического заражения окружающей среды.

A. Обеспечение проходимости верхних дыхательных путей должно осуществляться в течение всего времени. У пациентов в бессознательном состоянии основные приемы по поддержанию проходимости верхних дыхательных путей могут быть дополнены эвакуацией обильного количества секрета, выделение которого связано с химическим отравлением. Иногда могут потребоваться дальнейшие меры по поддержанию проходимости верхних дыхательных путей, такие как интубация трахеи для защиты от обильной секреции и предупреждения аспирации или регургитации желудочного содержимого.

B. Необходимо тщательное наблюдение за дыханием до полного обеззараживания и восстановления пациента. Дополнительная ингаляция кислорода ускоряет восстановление пациента в случае отравления летучими химическими веществами. Если функция дыхания скомпрометирована, она должна поддерживаться искусственной вентиляцией с дополнительным кислородным обеспечением и применением мешка AMBU или автоматического аппарата ИВЛ. Вдыхаемая воздушная смесь должна проходить через фильтр в том случае, если жертвы находятся в зараженной окружающей среде.

C. Система кровообращения является объектом тщательного непрерывного мониторинга. Неинвазивное измерение артериального давления, пульсоксиметрия и ЭКГ-мониторинг являются полезными показателями, позволяющими оценить систему кровообращения. Раннее обеспечение внутривенного доступа помогает обеспечить введение жидкости и необходимых препаратов.

D. Уровень сознания должен оцениваться простой шкалой AVPU (Alert – бодрствование, Voice – ответная реакция на голос, Pain – ответная реакция только на боль, Unresponsive – отсутствие какого-либо контакта). Данная оценка должна повторяться через короткие интервалы времени для того, чтобы оценить прогрессирование поражения.

D. Лекарственные препараты, особенно специфические антидоты, должны быть назначены, когда средство поражения идентифицировано.

E. (Exposure) Раздевание пострадавшего имеет важное значение не только для оценки степени физического повреждения, но также с целью своевременного удаления вещей, которые были заражены химическими веществами. Около 80% поверхностного загрязнения устраняется путем раздевания.

E. (Environment). Окружающая среда. Первичное лечение, как было описано, может сильно ограничиваться необходимостью ношения спасателем защитной одежды. Только лица, имеющие специфические навыки и обученные работе в защитной одежде, могут быть допущены к лечению пораженных в зараженной местности. Всем остальным следует ожидать поступления пораженных в чистую зону после соответствующей деконтаминации.

Идентификация химического вещества и специфического антидота может занять некоторое время. Однако данное обстоятельство не должно откладывать основное лечение пораженного.

Соматические системы, поражаемые опасными токсическими веществами

Раннее лечение пациента основано на: 1) идентификации информации и 2) представленных симптомах и признаках. Как правило, информация, необходимая для идентификации отравляющего вещества, бывает доступна. На основании представленных симптомов и признаков будет полезным рассмотреть влияния на различные системы, которые могут дать информацию о применении того или иного поражающего агента (Табл. 74-8).

Широкий диапазон химических веществ поражает респираторную систему и обобщен в Табл. 74-9.

Табл. 74-8 Воздействие химических и биологических средств поражения на соматические системы

Поражаемые системы	Поражающие агенты
Эпителий	Отравляющие вещества кожно-нарывного действия (например, сернистый иприт), натуральная оспа, рицин
Дыхательная система	
Верхние, нижние дыхательные пути	Вещества кожно-нарывного действия, фосген
Система, контролирующая дыхание	ОВ НПД, вещества биологического происхождения
Газообмен	Вещества, вызывающие отек легких
Механика дыхания	ОВ НПД, нейротоксины
ЦНС	ОВ НПД, цианиды, нейропептиды, вещества анестетического происхождения (фенциклидин, BZ)
Периферическая нервная система	ОВ НПД, нейротоксины (например ботулотоксин, сакситоксин)
Иммунная система	Отравляющие вещества кожно-нарывного действия, вещества биологического происхождения (провокация иммунного ответа, воспалительного ответа, органной недостаточности)
Сердечно-сосудистая система	ОВ НПД, вещества биологического происхождения
Система пищеварения, почки	ОВ НПД, токсины, инфекционные агенты

Табл. 74-9 Влияние токсических агентов на дыхательную систему

Респираторный компонент	Эффект	Токсический агент
ЦНС	Депрессия респираторного драйва и судороги, ведущие к апноэ	ОВ НПД, цианиды, нейропептиды
Периферическая нервная система	Нейромышечный блок – паралич дыхательной мускулатуры	ОВ НПД, нейротоксины
Носоглотка	Может быть обтурирована вследствие повышенной секреции, Продромальный ринит и риноррея Чихание	Отравляющие вещества, поражающие легкие, ОВ НПД, вещества кожно-нарывного действия, ранние симптомы, связанные с воздействием иприта
Гортань	Раздражение, ларингоспазм	Вещества, раздражающие верхние дыхательные пути, отравляющие вещества, поражающие легкие, вещества останавливающего действия, особенно CR и CS (слезоточивый газ)
Крупные дыхательные пути	Обтурация секретом	ОВ НПД (теоретически)
	Обтурация аспирированными рвотными массами	Различные вещества
	Отторжение некротических масс стенки трахеи и главных бронхов, образование псевдодифтерийной мембраны, являющейся серьезной причиной обструкции крупных дыхательных путей, ведущей к бронхопневмонии и смерти	ОВ НПД
Мелкие дыхательные пути	Обтурация секретом	
	Нарушение холинергической иннервации; бронхоспазм с улучшением на атропин)	ОВ НПД
	Химический бронхиолит, сопровождаемый выраженным бронхоспазмом	Иприт
Альвеолы	Токсический отек легких	Различные вещества, особенно отравляющие вещества, поражающие легкие (скрытый период 16-24 ч) ОВ кожно-нарывного действия, особенно если ингаляция происходит при высокой температуре окружающей среды

*Данные из Willems JL: Clinical management of mustard gas casualties. Ann Med Mil Belg 3(Suppl):1-61:47, 51, 1989
Из Baker DJ, Rustick JM: Anesthesia for casualties of chemical warfare agents. In Zaitchuk R, Grande C (eds): U.S. Army Textbook of Military Medicine, part IV, vol I. U.S. Department of the Army, Offi ce of the Surgeon General Borden Institute, Washington, DC, 1995, pp 833-856

Проблемы организации мероприятий, направленных на ликвидацию инцидента, связанного с воздействием химических и биологических средств поражения

Многочисленные признанные проблемы при организации медицинских мероприятий, направленных на ликвидацию инцидента с применением ХБСП, включают следующие:

1. Неспособность распознать выброс ХБСП.
2. Недостаточное выполнение соответствующих действий системы HAZMAT для ограничения количества вторично пораженных.
3. Выброс опасного материала в окружающую среду превышает возможности аварийных служб и медицинских подразделений.
4. Недостаточное планирование и подготовка.
5. Отсутствие подходящего защитного оснащения.
6. Отсутствие навыков по проведению мероприятий первичного реанимационного комплекса, направленного на раннее поддержание жизни.
7. Отсутствие специфических знаний по лечению случаев, связанных с применением токсических и инфекционных опасных веществ.
8. Паника и истерические реакции в обществе, подпитываемые безответственными сообщениями.

Проблемы могут быть минимизированы тщательным планированием, оснащением и обучением с прицелом на то, чтобы случаи, связанные с распространением ХБСП, были такими же управляемыми, как и случаи, связанные с другими массовыми бедствиями.

Влияние химических и биологических средств поражения на работу анестезиолога

Лечение комбинированных химических и механических поражений

Распространение химических БОВ и опасных материалов в окружающей среде может сопровождаться взрывами и пожарами, что является причиной комбинированных поражений, требующих хирургического вмешательства. Влияние опасных агентов, оказывающих воздействие в окружающей среде, на последующее проведение общей анестезии является важным. Многие из веществ, описанных ранее, оказывают влияние на состояние пациентов и на действие препаратов для анестезии.

Воздействие на состояние пациента

Шок и токсическое поражение дыхательных путей могут вызывать нарушение вентиляционно-перфузионных отношений, что влияет на преоксигенацию во время экстренной

индукции. Поглощение вдыхаемых паров анестетика и альвеолярная вентиляция нарушаются в соответствии со степенью шунта и отека легких. Прежде всего, ожидается, что действие токсических веществ может изменить баланс и течение общей анестезии и отсрочить восстановление после анестезии, что может потребовать участия значительных людских ресурсов в организации лечебного процесса. С точки зрения мероприятий интенсивной терапии в послеоперационном периоде пациенты, подвергшиеся воздействию токсических веществ, вызывающих отек легких, и ФОВ могут представлять наибольшую проблему.

Выводы

Воздействие химическими БОВ могжет привести к развитию большого количества синдромов, о которых упоминалось ранее и которые требуют продолжительного лечения в условиях отделения реанимации. Данные синдромы включают отек легких и ОРДС. В случае воздействия ФОВ появляется вероятность развития промежуточных синдромов[96,97], с повторным параличом, что приводит к необходимости проведения ИВЛ в течение нескольких дней. Опыт работы с антихолинэстеразными препаратами при ФОВ невелик, однако существует большое количество данных при отравлении пестицидами.

Многие из возбудителей инфекционных заболеваний, которые рассматриваются как биологические средства поражения, могут сопровождаться генерализованной воспалительной реакцией и органной дисфункцией. Несмотря на то, что лечение инфекций, вызванных биологическими средствами, является областью специализированных врачей, интенсивная терапия потребуется в случаях развития системного воспалительного ответа и синдрома полиорганной недостаточности. Сохраняющаяся вероятность пандемии птичьего гриппа подчеркивает необходимость обеспечения простых систем, позволяющих обеспечить массовую вентиляцию в менее специализированных, чем реанимация, подразделениях. В таких подразделениях пациенты могут вентилироваться с применением более простых аппаратов ИВЛ, чем в реанимации, с участием сотрудников, не относящихся к реанимации. Массовые закупки оборудования и обучение являются необходимыми. Способность лечебного учреждения обеспечить ИВЛ в режиме IPPV для большого количества пораженных является необходимым шагом в лечении не только пациентов, нуждающихся в ИВЛ во время эпидемии, но и в случае последствий применения большого числа ХБСП, рассмотренных в данной главе, при которых дыхательная недостаточность является конечной стадией патологического процесса.

Литература

1. Lockey DJ, MacKenzie R, Redhead J, et al: London bombings July 2005: The immediate pre-hospital medical response. Resuscitation 66:9-12, 2005.
2. Laurent JF, Richter F, Michel A: Management of victims of urban chemical attack: The French approach. Resuscitation 42:141, 1999.
3. Okumura T, Nomura T, Suzuki S, et al: The Dark Morning: The experiences and lessons learned from the Tokyo subway sarin attack. *In* Marrs TC, Maynard RL, Sidell FR (eds): Chemical Warfare Agents: Toxicology and Treatment, 2nd ed. Chichester, UK, John Wiley & Sons, 2007, pp 277-286.
4. Hobbiger F: The pharmacology of anticholinesterase drugs. *In*: Handbook of Experimental Pharmacology 42: The Neuromuscular Junction. Berlin, Springer Verlag, 1976, pp 487-569.
5. Koelle G (ed): Handbook of Experimental Pharmacology 15: Cholinesterase and Anticholinesterase Agents. Berlin, Springer Verlag, 1963.
6. White SM: Chemical and biological weapons: Implications for anaesthetic and intensive care. Br J Anaesth 89:306, 2002.
7. Somani S (ed): Chemical Warfare Agents. San Diego, Academic Press, 1992.
8. Marrs TC, Maynard RL, Sidell FR (eds): Chemical Warfare Agents: Toxicology and Treatment, 2nd ed. Chichester, UK, John Wiley & Sons, 2007.
9. Baker DJ, Rustick JM: Anesthesia for casualties of chemical warfare agents. *In* Zaitchuk R, Grande C (eds): Anesthesia for the Preoperative Care of the Combat Casualty. US Department of the Army, Office of the Surgeon General, Borden Institute, Washington, DC, 1995, pp 833-854.
10. Baker DJ: Anesthesia in extreme environmental conditions, part 2: Chemical and biologic warfare. *In* Grande CG (ed): Textbook of Trauma Anesthesia and Critical Care. Baltimore, Mosby Year Book, 1993, pp 1320-1354.
11. Christopher GW, Sieslak TJ, Parlin JA, Eitsen EM: Biological warfare: A historical perspective. JAMA 278:412, 1997.
12. Franz DR, Jahrburg PB, Friedlander AM, et al: Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. JAMA 278:399, 1997.
13. Zaitchuk R, Bellamy RF (eds): Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare Chemical Warfare. US Department of the Army, Office of the Surgeon General, Borden Institute, Washington, DC, 1997.
14. Harris R, Paxman J: A Higher Form of Killing. London, Chatto & Windus, 1982.
15. SIPRI: The Problem of Chemical and Biological Warfare, Vol 1: The Rise of CBW Weapons. Stockholm, SIPRI, 1971.
16. Alibek K: Biohazard. London, Arrow Books, 1999.
17. Zilinskas RA: Verifying compliance to the biological and toxin weapons convention. Crit Rev Microbiol 24:195, 1998.
18. Ministry of Defence: Medical Manual of Defence Against Chemical Agents, D/Med (F and S) (2)/10/1/1 p1-1. London, Her Majesty's Stationery Office, 1987.
19. Baker DJ: Chemical and biological warfare agents: A fresh approach. Jane's Intelligence Review 5(1):42-43, 1993.
20. Bronstein AC, Currance PL: Emergency Care for Hazardous Materials Exposure, 2nd ed. St Louis, Mosby Lifeline, 1994.
21. Borak J, Callan M, Abbott W: Hazardous Materials Exposure: Emergency Response and Patient Care. Upper Saddle River, New Jersey, Prentice Hall, 1991.
22. Gilchrist HL: Statistical consideration of gas casualties. *In* Weed FW (ed): Medical Aspects of Gas Warfare, Vol 14, Chapter 8. *In* Ireland MW (ed): The Medical Department of the United States Army in the World War. Washington, DC, Government Printing Office, 1926.
23. Hemsley J: The Soviet Biochemical Threat to NATO. London, Royal United Services Institute, Macmillan, 1987.
24. United Nations: Report of the Mission Dispatched by the Secretary General to Investigate Allegations of the Use of Chemical Weapons in the Conflict between the Islamic Republics of Iran and Iraq. UN document/18852. New York, United Nations, 1987.
25. Hammick M: All stick and no carrot. International Defense Review 24 Dec:1323, 1991.
26. Tu AT: Overview of the sarin terrorist incidents in Japan in 1994 and 1995. *In*: Proceedings of the 6th BCW Protective Symposium, Stockholm, NDRE. FOR-R-98, 00949-862-6E. Umea, Sweden, Defence Research Establishment, 1998.
27. Okumura T, Suzuki K, Fukada A, et al: The Tokyo subway Sarin attack: Disaster management, part 2: Hospital response. Acad Emerg Med 5:618, 1998.
28. Dhara VR, Dhara K: The Union Carbide disaster in Bhopal: A review of health effects. Arch Environ Health 57:391-404, 2002.
29. Pita R: Assessing al-Qaeda's chemical threat. International Journal of Intelligence and Counterintelligence 20:480-511, 2007.
30. Marrs TC: Organophosphates: History, chemistry, pharmacology. *In* Laralliedde L, Feldman S, Henry J, Marrs TC (eds): Organophosphates and Health. London, Imperial College Press, 2001.
31. Bey T, Deynes S: The differentiated tactical and therapeutical approach to nerve agents of the same chemical class as a result of their different physical, chemical physiological properties [abstract]. Prehosp Disast Med 22:S153, 2007.
32. Kato T, Hamanaka T: Ocular signs and symptoms caused by exposure to sarin gas. Am J Ophthalmol 121:209, 1996.
33. Rickett DI, Glenn JF, Beers ET: Central respiratory effects versus neuromuscular actions of nerve agents. Neurotoxicology 7:225, 1986.
34. Eddlestone M, Buckley NA, Dawson AH: Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. Lancet 371(9612)1597-1607, 2008.
35. Saadeh AM, Farsakh NA, Al–Ali MK: Cardiac manifestations of acute carbamate and organophosphate poisoning. Heart 77:461, 1997.
36. Bar–Meir E, Schein O, Eisenkraft A, et al: Guidelines for treating cardiac manifestations of organophosphates poisoning with special emphasis on long QT and torsades de pointes. Crit Rev Toxicol 37:279-285, 2007.
37. Kadivar H, Adams SC: Treatment of chemical and biological warfare injuries: Insights gained from the 1984 Iraqi attack on Majnoon Island. Milit Med 156:171, 1991.
38. Murray V, Minton NA: A review of organophosphate poisoning. Med Toxicol Adverse Drug Exp

3:350, 1988.
39. Ram JS, Kumar SS, Kuppuswamy G: Continuous infusion of high doses of atropine in the management of organophosphorus compound poisoning. J Assoc Phys Ind 39:190, 1991.
40. Marrs T, Rice P, Vale A: The role of oximes in the treatment of nerve agent poisoning in civilian casualties. Toxicol Rev 25:297-323, 2006.
41. Worek F, Backer M, Thiermann H, et al: Reappraisal of indications and limitations of oxime therapy in organophosphate poisoning. Hum Exp Toxicol 16:466, 1997.
42. Inns RH, Leadbeater L: The efficacy of bispyridinium compounds in the treatment of organophosphate poisoning in the guinea pig. J Pharm Pharmacol 5:427, 1983.
43. Worek F, Eyer P, Kiderlen D, et al: Effect of human plasma on the reactivation of sarin-inhibited human erythrocyte acetylcholinesterase. Arch Toxicol 74:21, 2000.
44. Holstege CP, Kirk M, Sidell FR: Chemical warfare: Nerve agent poisoning. Crit Care Clin 13:923, 1997.
45. McDonough JH Jr, Zoeffel LD, McMonagle J, et al: Anticonvulsant treatment of nerve agent seizures: Anticholinergics versus diazepam in soman-intoxicated guinea pigs. Epilep Res 38:1, 2000.
46. Keeler JR, Hurst CG, Dunn MA: Pyridostigmine used as a nerve agent pretreatment under wartime conditions. JAMA 266:694, 1991.
47. Pellegrini JE, Baker AB, Fontenot DJ, Cardenas AF: The effect of oral pyridostigmine bromide nerve agent prophylaxis on return of twitch height in persons receiving succinyl choline. Milit Med 165:252, 2000.
48. Turner GA, Williams JD, Baker DJ: Effect of pretreatment with oral pyridostigmine on subsequent activity of alcuronium in non-anaesthetized subjects. Br J Anaesth 66:365, 1991.
49. Ali HH, Savarese JJ: Monitoring of neuromuscular function. Anesthesiology 45:216, 1975.
50. Bowman WC: Prejunctional and postjunctional cholinoceptors at the neuromuscular junction. Anesth Analg 59:935, 1980.
51. Sidell FR, Hurst CG: Clinical considerations in mustard poisoning. *In* Somani S (ed): Chemical Warfare Agents. San Diego, Academic Press, 1992.
52. Willems JL: Clinical management of mustard gas casualties. Ann Med Milit Belg 3(Suppl):1, 1989.
53. Balali Mood M: Clinical and laboratory findings in Iranian fighters with chemical gas poisoning. Arch Belg (Suppl):254-259, 1984.
54. Urbanetti JS: Toxic inhalation injury. *In* Zajchuk R (ed): Textbook of Military Medicine, part 1, vol 5: Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare. Washington, U.S. Department of the Army, 1997.
55. Borak MD, Sidell F: Agents of chemical warfare: Sulfur mustard. Ann Emerg Med 21:308, 1992.
56. Colardyn F, de Keyser H, Ringoir S, de Bersaques J: Clinical observations and therapy of injuries with vesicants. J Toxicol Clin Exp 6:237, 1986.
57. Varma DR, Guest I: The Bhopal incident and methyl isocyanate toxicity. J Toxicol Environ Health 40:513, 1993.
58. Mehta PS, Mehta AS, Mehta SJ, Makhijani AB: Bhopal tragedy's health effects: A review of methyl isocyanate toxicity. JAMA 264:2781, 1990.
59. Maynard R: Phosgene. *In* Marrs TC, Maynard RL, Sidell FR (eds): Chemical Warfare Agents: Toxicology and Treatment, 2nd ed. Chichester, UK, John Wiley & Sons, 2007.
60. Diller WF: Medical phosgene problems and their possible solution. Occup Med 20:189, 1978.
61. Papadakos P, Lachmann B: The open lung concept of alveolar recruitment can improve outcome in respiratory failure and ARDS. Mt Sinai J Med 69(1-2):73, 2002.
62. Lachman B: The concept of open lung management. Int J Intensive Care 7:215, 2000.
63. Parkhouse DA, Brown RF, Jugg BJ, et al: Protective ventilation strategies in the management of phosgene-induced acute lung injury. Milit Med 172:295-300, 2007.
64. Diller WF: Therapeutic strategy in phosgene poisoning, Toxicol Ind Health 1:93, 1985.
65. Gunnarsson M, Walther SM, Seidal T, Lennquist S: Effects of inhalation of corticosteroids immediately after experimental chlorine gas lung injury. J Trauma 48:101, 2000.
66. Wang J, Zhang L, Walther SM: Inhaled budesonide in experimental chlorine gas chlorine gas injury: Influence of time interval between injury and treatment. Intensive Care Med 28:352, 2002.
67. Demnati R, Fraser R, Martin JG, et al: Effects of dexamethasone on functional and pathological changes in rat bronchi caused by high acute exposure to chlorine. Toxicol Sci 45:242, 1998.
68. Borak J, Diller WF: Phosgene exposure: Mechanisms of injury and treatment strategies. J Occup Environ Med 43:110-119, 2001.
69. Kennedy TP, Michael JR, Hoidal JR, et al: Dibutaryl cAMP, aminophylline and beta-adrenergic agonists protect against pulmonary oedema caused by phosgene. J Appl Physiol 67:2542, 1989.
70. Sciuto AM, Strickland PT, Kennedy TP, Gurtner GH: Protective effects of N-acetyl cysteine treatment after phosgene exposure in rabbits. Am J Respir Crit Care Med 151:768, 1995.
71. Baskin SI, Brewer TG: Cyanide poisoning. *In* Zaichuk R (ed): Textbook of Military Medicine and Biological Warfare. Washington, DC, U.S. Department of the Army, 1997, p 271.
72. Meredith TJ, Jacobsen D, Haines JA, et al (eds): IPCS/CEC Evaluation of Antidote Series, vol 2: Antidotes for Poisoning by Cyanide. Cambridge, UK, Cambridge University Press, 1993.
73. Beasley DMG, Glass WI: Cyanide poisoning: Pathophysiology and treatment recommendations. Occup Med 48:427, 1998.
74. Baskin SI, Horowitz AM, Nealley EW: The antidotal action of sodium nitrite and sodium thiosulfate against cyanide poisoning. J Clin Pharmacol 32:368, 1992.
75. Way JL: Cyanide intoxication and its mechanism of antagonism. Ann Rev Pharmacol Toxicol 24:451-481, 1984.
76. Karalliedde L: Animal toxins. Br J Anaesth 74:319, 1995.
77. Franz DR: Defense against toxin weapons. *In* Zaitchuk R, Bellamy RF (eds): Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare. US Department of the Army, Office of the Surgeon General, Borden Institute, Washington, DC, 1997, pp 603-619.
78. Arnon S, Schechter R, Inglesby T, et al: Botulinum toxin as a biological weapon. JAMA 285:1059, 2001.
79. Stalberg E, Trontlj JV: Single Fiber Electromyography: Studies in Healthy and Diseased Muscle, 2nd ed. New York, Raven Press, 1994.
80. Lederberg J (ed): Biological Weapons: Limiting the Threat. London, MIT Press, 1999.
81. Watters MR: Organic neurotoxins in seafoods. Clin Neurol Neurosurg 97:119, 1995.
82. Benton BJ, Rivera VR, Hewetson JF, Chang FC: Reversal of saxitoxin-induced cardiorespiratory failure by a burro-raised alpha-STX antibody and oxygen therapy. Toxicol Appl Pharmacol 124:39, 1994.
83. Lemley PV, Thalley BS, Stafford DC: Prophylactic and therapeutic efficacy of an avian antitoxin in ricin intoxication. Ther Immunol 2:59, 1995.
84. Wax PM, Becker CE, Curry SC: Unexpected gas casualties in Moscow: A medical toxicological perspective. Ann Emerg Med 41:700-705, 2003.
85. Leppla SH: Anthrax toxin edema factor: A bacterial adenylate cyclase that increases cyclic AMP concentrations in eukaryotic cells. Proc Natl Acad Sci U S A 79:3162-3166, 1982.
86. O'Brien J, Friedlander A, Dreier T, et al: Effects of anthrax toxin components on human neutrophils. Infect Immunol 47:3016-3010, 1985.
87. Centers for Disease Control and Prevention: Bioterrorism alleging use of anthrax and interim guidelines for management. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 48:69, 1999.
88. Butler T: *Yersinia* species including plague. *In* Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, p 2406.
89. McGovern TW, Friedlander AM: Plague. *In*: Textbook of Military Medicine: Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare. Washington, DC, U.S. Department of the Army, 1997, p 479.
90. Carpenter CCJ: Cholera. *In* Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA (eds): Oxford Textbook of Medicine, 2nd ed. Oxford, UK, Oxford University Press, 1987, p 231.
91. Centers for Disease Control and Prevention: Laboratory acquired human glanders—Maryland. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 49:532, 2000.
92. McGovern TW, Christopher GW, Eitsen EM: Cutaneous manifestations of biological warfare and related threat agents. Arch Dermatol 135:311, 1999.
93. Moles TM: Emergency medical services systems and HAZMAT major incidents. Resuscitation 42:103, 1999.
94. Baker DJ: Management of respiratory failure in toxic disasters. Resuscitation 42:125, 1999.
95. Baker DJ: Advanced life support for acute toxic injury (TOXALS). Eur J Emerg Med 3:256-262, 1996.
96. de Bleeker JL: The intermediate syndrome in organophosphate poisoning: An overview of experimental and clinical observations. J Toxicol Clin Toxicol 33:683-686, 1995.
97. Karalliedde L, Baker DJ, Marrs T: Organophosphate-induced intermediate syndrome: Etiology and relationships with myopathy. Toxicol Rev 25:1-14, 2006.

Marc Allan Feldman и Anil Patel
Перевод О.Ю. Сергуниной
Редактор перевода Л.В. Колотилов

75 Анестезия при вмешательствах на глазе, ухе, носе и глотке

Ключевые моменты

ЛОР-вмешательства

1. У пациентов возможно развитие острого приступа стридора в результате различных причин: эпиглоттита, ларинготрахеобронхита, аспирации инородных тел, ангионевротического отека, трахеита, ожогов и двустороннего паралича голосовых связок после хирургического вмешательства.
2. Повреждения лица могут приводить к тяжелым кровотечениям с аспирацией крови, костных обломков, утраченных зубов и фрагментов мягких тканей, поэтому первоочередной задачей является обеспечение проходимости и защиты дыхательных путей.
3. Для операций на ухе существуют устройства для обеспечения анестезии и проходимости дыхательных путей, каждое из которых имеет свои преимущества и недостатки.
4. Кровотечение после хирургического вмешательства на миндалинах обычно возникает в течение первых 6 *ч.*
5. Выбор оптимального метода анестезии при проведении эндоскопических операций зависит от общего состояния пациента, размера, подвижности и локализации поражения гортани; применения лазера, а также требований хирурга.

Офтальмологические операции

1. Понимание анатомии и физиологии глаза, а также знание системных эффектов офтальмологических препаратов необходимы для подготовки соответствующего плана анестезии.
2. Давление на глазное яблоко или любое образование в орбите могут привести к развитию тройнично-вагусного или окулокардиального рефлекса, проявляющегося брадикардией, атриовентрикулярной блокадой или асистолией.
3. Кровоснабжение сетчатки определяется глазным перфузионным давлением, которое определяется артериальным и внутриглазным давления (ВГД).
4. Глубокая ингаляционная анестезия снижает ВГД, тогда как кетамин и сукцинилхолин могут повышать ВГД.
5. Резкие подъемы ВГД в начале вмешательства при открытых повреждениях глазного яблока могут приводить к истечению (потере) стекловидного тела и слепоте.
6. Осложнения ретробульбарного блока включают ретробульбарное кровотечение, повышение ВГД, внутриартериальное введение препарата с развитием судорог и попадание препарата в субарахноидальное пространство под оболочкой зрительного нерва с развитием остановки дыхания.
7. Следует прекратить применение закиси азота за 15 *мин* до внутриглазного введения газа. Не следует использовать закись азота от 7 до 45 дней после этой процедуры либо до резорбции пузырьков газа.
8. Лечебные мероприятия при истинных критических состояниях в офтальмологии, например, таких как химические ожоги или окклюзия центральной артерии сетчатки, должны осуществляться в течение первых минут во избежание стойкой утраты зрения. Операции при открытых повреждениях глаза и другие экстренные вмешательства могут быть выполнены после необходимого предоперационного голодания.
9. Сдавление глазного яблока лицевой маской либо длительное давление может привести к окклюзии центральной артерии сетчатки.

Основные принципы хирургии уха, носа и глотки

Анестезия в хирургии уха, носа и глотки (ЛОР) выполняется при целом ряде операций, различных по продолжительности, тяжести и сложности, от часто выполняемых, таких как миринготомии, тонзиллэктомии, и простых вмешательств на структурах носа, до сложных операций у больных со злокачественными опухолями головы и шеи. Вероятно, ни в одном другом разделе хирургии нет такой необходимости во взаимопонимании между хирургом и анестезиологом в отношении «совместно используемых дыхательных путей», что требует тщательного планирования, предоперационной оценки и тесного сотрудничества.

Защита и поддержание проходимости дыхательных путей

Обеспечение проходимости и предупреждение обструкции дыхательных путей является основной задачей при выполнении всех ЛОР-вмешательств. На возможность

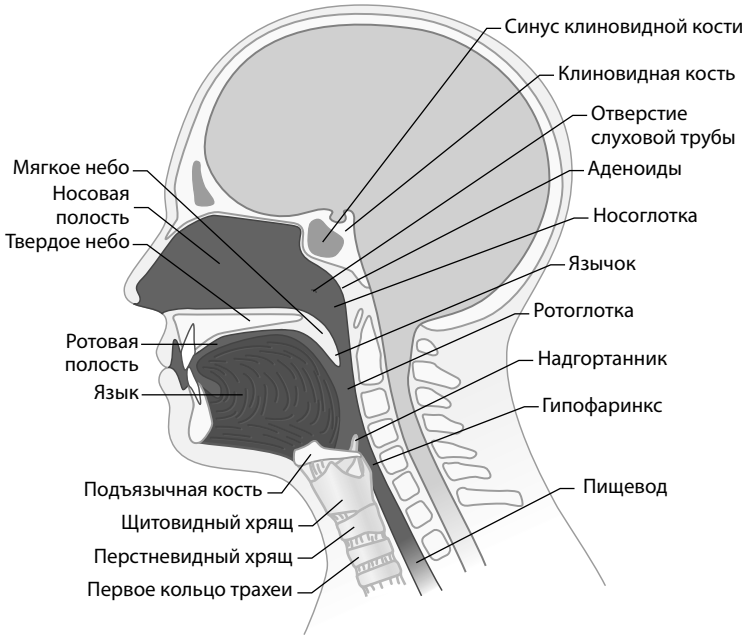


Рис. 75-1 Анатомия носовой, ротовой полости, носоглотки, ротоглотки и нижних отделов глотки (гипофаринкса)

обеспечения безопасности и поддержания проходимости дыхательных путей больного влияет множество факторов, поэтому на протяжении всего вмешательства требуется повышенное внимание, включая в случае необходимости прекращение вмешательства. В Гл. 50 имеется подробное обсуждение анатомии дыхательных путей и обеспечения их проходимости (Рис. 75-1 – 75-3).

Факторы, влияющие на сохранение и поддержание проходимости дыхательных путей, могут быть подразделены на следующие четыре группы:

1. *Факторы, связанные с пациентом*: у пациента могут быть анатомические дефекты верхних дыхательных путей или их обструкция.
2. *Удаленность зоны хирургического вмешательства*: после начала операции анестезиолог находится на некотором расстоянии от дыхательных путей, что существенно затрудняет их контроль и может иметь серьезные последствия.
3. *Факторы, связанные с хирургическим вмешательством*: для проведения оперативных вмешательств на ухе может потребоваться выраженный поворот головы на бок, а при вмешательствах на шее – ее вытяжение. Во время операций в ротовой полости инструменты, удерживающие ее в открытом состоянии, могут вызвать обструкцию дыхательных путей. Для выполнения хирургических вмешательств в носовой и ротовой полости требуется защита дыхательных путей от попадания крови и секрета.
4. *Совместное использование дыхательных путей*: совместное использование во время вмешательства дыхательных путей, включающее операции в просвете голосовой щели, в подскладочном пространстве и трахее, требует понимания работы специального оборудования, техники выполнения и знаний лазерной безопасности.

Физиология

Паралич голосовых связок

Повреждение нерва возможно в результате хирургической травмы во время операций на щитовидной железе, паращитовидных железах, при передних доступах к шейному отделу позвоночника, а также при вмешательствах на шее и левой половине грудной клетки. Кратковременная интубация трахеи при плановой хирургии периферических структур приводит к одностороннему параличу голосовых связок с частотой приблизительно 1 случай на 1000 вмешательств.[1]

Верхний гортанный нерв иннервирует перстнещитовидную мышцу, которая обеспечивает натяжение голосовых складок. Повреждение верхнего гортанного нерва приводит к утрате натяжения, проявляющегося волнистостью голосовых связок либо более низким их стоянием на вдохе и высоким на выдохе. При таком повреждении наблюдаются провисание истинной голосовой складки, пролапс ложной голосовой складки, а также изменения формы колебания голосовых связок, выявляемые при видеостробоскопии. У пациентов отмечается высокий риск аспирации в результате нарушения чувствительности, а также низкий, слабый, монотонный голос* и быстрая утомляемость при разговоре.[2]

Возвратный гортанный нерв обеспечивает иннервацию всех других собственных мышц гортани, включая и единственную мышцу, расширяющую голосовую щель, а также заднюю перстнечерпаловидную мышцу. В составе возвратного гортанного нерва есть отводящие волокна, обеспечивающие расширение голосовой щели (к задней перстнечерпаловидной мышце), а также приводящие волокна, обеспечивающие ее сужение, иннервирующие другие истинные мышцы гортани. Отводящие волокна в составе возвратного гортанного нерва более чувствительны и уязвимы к травматическим воздействиям, чем приводящие волокна. Частичное повреждение возвратного гортанного нерва может приводить к изолированному поражению волокон, обеспечивающих расширение голосовой щели, тогда как полное пересечение нерва приводит к поражению волокон, отвечающих как за расширение, так и за сужение.[3] Такая вариабельная чувствительность возвратного гортанного нерва, либо приводящая к повреждению только расширяющего типа волокон, либо и расширяющего и сужающего типов, определяет разницу в клинических проявлениях у пациентов с повреждением нерва.

* В ларингологической литературе это явление называется «открытой (т.е. при свободных носовых ходах!) гнусавостью» (rhinolalia aperta) *(Прим. гл. ред. пер.)*

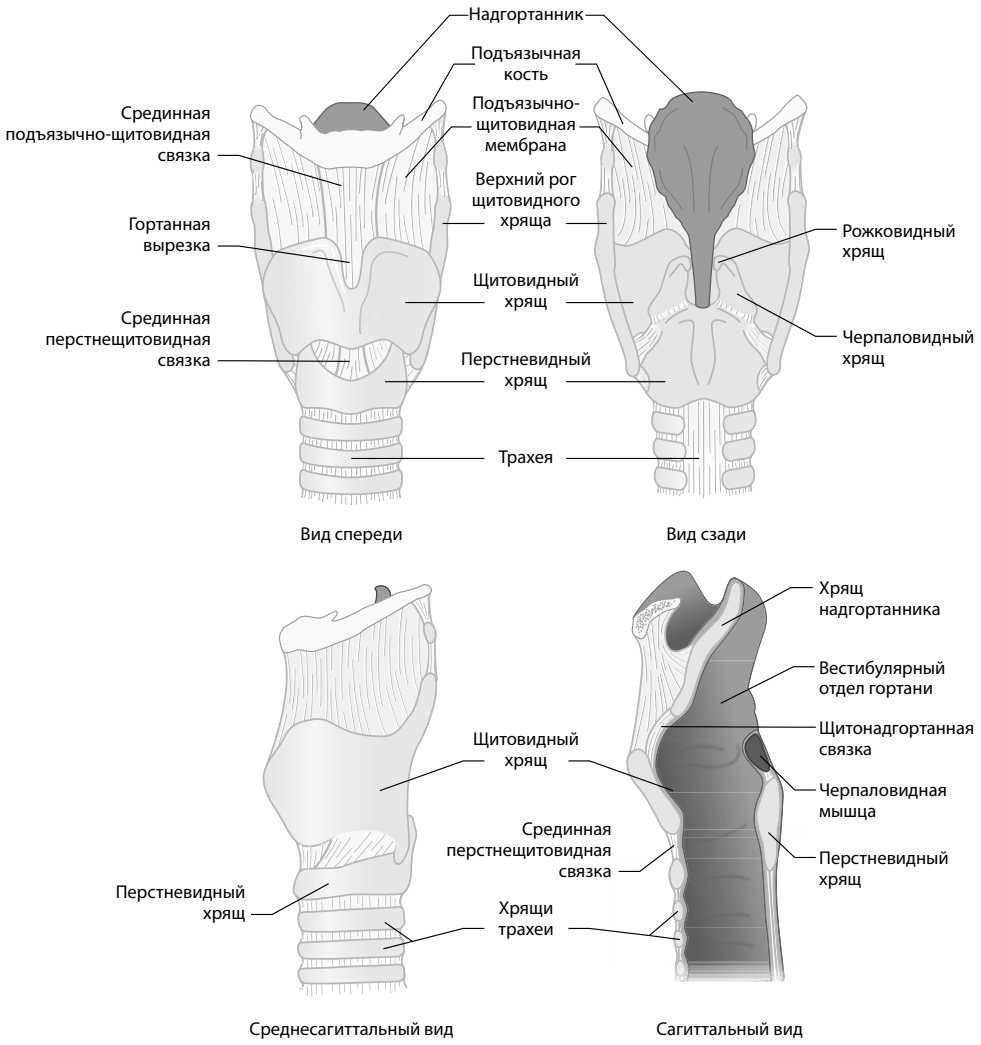


Рис. 75-2 Схематическое изображение анатомии гортани: вид спереди, сзади, срединно-боковой и вид сбоку

При частичном повреждении нерва, с изолированным поражением только отводящих волокон, голосовая складка на стороне повреждения остается на средней линии при фонации и дыхании, тогда как неповрежденная складка продолжает двигаться (приводится). При полном одностороннем параличе возвратного гортанного нерва поражаются приводящие и отводящие нервные волокна. В этом случае голосовая складка принимает парамедиальное положение, находясь ни в приведенном, ни в отведенном состоянии. В данной ситуации во время фонации непораженная голосовая складка пересекает серединную линию, смыкаясь с поврежденной складкой, а во время дыхания она смещается до полного отведения.

При полном двухстороннем параличе возвратного гортанного нерва (с повреждением отводящих и приводящих волокон) обе голосовые складки занимают парамедиальное положение. Частичный двухсторонний паралич возвратного гортанного нерва, затрагивающий лишь волокна расширяющего типа, может приводить к двухстороннему приведению голосовых связок и к неспособности голосовых связок размыкаться при дыхании, к тяжелому затруднению воздушного потока и критической обструкции дыхательных путей, что может потребовать незамедлительного вмешательства. Двухсторонний неполный паралич более опасен, чем полный паралич.[3]

Ларингоспазм

Ларингоспазм представляет собой чрезмерно выраженную форму нормального глоточного защитного рефлекса, который сохраняется в течение длительного времени после устранения раздражителя.[4] Рефлекторное смыкание голосовой щели является доминантным и устойчивым рефлексом, возникающим в результате стимуляции верхнего гортанного нерва. Ларингоспазм представляет собой избыточную реакцию, вызванную наличием крови, секрета, фрагментов тканей, в частности при поверхностной анестезии. При поверхностном уровне анестезии стимуляция или манипуляции в ротовой полости, глотке, гортани, верхних отделах брюшной полости, резкие запахи, раздражение слизистой носа участвуют в развитии ларингоспазма. Ларингоспазм чаще развивается после манипуляций в верхних отделах дыхательных путей, особенно при ЛОР-вмешательствах, при которых имеют место кровотечение, наличие секрета и фрагментов тканей. Обычно ларингоспазм проявляется стридором, который может завершиться полной обструкцией дыхательных путей и потребовать немедленных действий. Стратегия,

Рис. 75-3 Рентгенограмма анатомических образований гортани

направленная на снижение частоты постэкстубационного ларингоспазма, в частности при проведении ЛОР-вмешательств у детей, включает внутривенное введение лидокаина,[5] местное применение лидокаина,[6] внутривенное введение магнезии[7] и экстубацию на фоне глубокой анестезии.[8]

Лечение ларингоспазма включает немедленное отсасывание видимой крови и секрета из дыхательных путей и вентиляцию 100% кислородом через плотно прижатую лицевую маску, которая обеспечивает пневматическое раскрытие дыхательных путей. Прием Larson, принудительное выдвижение нижней челюсти путем нажатия пальцами с двух сторон на тело нижней челюсти в точке, располагающейся непосредственно перед сосцевидным отростком, известной как точка Ларсона, может привести к разрешению ларингоспазма за счет восстановления просвета дыхательных путей и стимуляции.[9]

Основным принципом устранения ларингоспазма является подача 100% кислорода с положительным давлением в конце выдоха либо с постоянным положительным давлением в дыхательных путях, действующим как пневматическая шина. Отсасывание любого видимого секрета и выполнение этих мероприятий используются в качестве сдерживающего момента, позволяющего снизить глубину анестезии и устранить ларингоспазм. Если все эти сдерживающие мероприятия по обеспечению достаточного воздушного потока не эффективны и развивается десатурация, требуется углубление уровня анестезии путем внутривенного введения пропофола или других внутривенных анестетиков для уменьшения выраженности рефлекторного смыкания голосовой щели, вызывающего ларингоспазм. Если, несмотря на использование 100% кислорода, положительного давления в конце выдоха или постоянного положительного давления в дыхательных путях, а также внутривенных анестетиков, явления ларингоспазма сохраняются и уровень сатурации гемоглобина кислородом продолжает падать, следует рассмотреть применение малых доз сукцинилхолина (0,1-0,5 *мг/кг*). Если ларингоспазм не разрешается, необходимо подумать о других причинах постэкстубационного стридора, включая ларингомаляцию, трахеомаляцию, паралич голосовых связок, отек дыхательных путей, гематому, обструкцию мягкими тканями и наличие инородных тел, таких как глоточные тампоны.

Частота ларингоспазма у детей выше, чем у взрослых, и гипоксия развивается более стремительно. В частности, это представляет проблему у детей, которым выполняются ЛОР-вмешательства, и требует особой бдительности и незамедлительного лечения.*

Стридор

Стридор представляет собой шумный звук высокого тона, возникающий преимущественно на вдохе в результате турбулентного воздушного потока вследствие обструкции верхних дыхательных путей. Может быть неотложным состоянием, требующим немедленного вмешательства. Первоначальная терапия одинакова вне зависимости от причины: пациенту в положении сидя через лицевую маску следует подавать 100% кислород и с помощью небулайзера рацемический эпинефрин (адреналин), 1 *мг* в разведении 1:1000 (1 *мл*) на 5 *мл* 0,9% раствора хлорида натрия, повторно каждые 30 *мин* и осуществляя мониторинг. Действие эпинефрина обусловлено оседанием мельчайших его капель на воспаленной отечной слизистой и мощным вазоконстрикторным эффектом. Внутривенное введение дексаметазона в дозе 0,1 *мг/кг* каждые 6 *ч* помогает уменьшить отек дыхательных путей, однако эффект достигается через 4-6 *ч*. Гелиокс (70% гелия, 30% кислорода) значительно увеличивает поток при любом заданном градиенте давления либо позволяет достичь тех же значений потока при меньшем градиенте давления. В отличие от ламинарного потока, при котором сопротивление зависит от вязкости газа, во время турбулентного движения сопротивление зависит от его плотности. Использование гелиокса приводит к резкому снижению сопротивления дыхательных путей и улучшению вентиляции. Однако, чем выше концентрация гелия в газовой смеси, тем ниже FiO_2.

У пациентов возможно острое развитие стридора в результате различных причин, включая эпиглотит, ларинготрахеобронхит, вдыхание инородного тела, ангионевротический отек, трахеит, ожоги и двухсторонний паралич голосовых связок после хирургического вмешательства. Обычно при остром развитии стридора из-за уменьшения диаметра дыхательных путей выслушивается шумный инспираторный стридор, и у обычного взрослого человека он наиболее выражен при снижении диаметра дыхательных путей до 4 *мм*. При хроническом стридоре больной постепенно компенсирует уменьшение диаметра дыхательных путей: можно встретить пациента, у которого в состоянии покоя при диаметре дыхательных путей 3-5 *мм* стридор отсутствует, но становится очевидным при небольшой физической нагрузке. Хотя острое начало стридора всегда

* В практике есть тенденция называть «ларингоспазмом» типовую ситуацию инспираторного стридора после экстубации; разительный эффект прозерина показывает, однако, ведущую роль остаточной кураризации мышц гортани (они поперечно-полосатые!) в происхождении этого осложнения. Складки «висят» и на вдохе работают как обратный клапан, перекрывающий просвет входа в гортань тем полнее, чем сильнее вдох *(Прим. гл. ред. пер.)*

является угрожающим симптомом, его отсутствие не гарантирует, что нет никаких проблем со стороны дыхательных путей. Причинами хронического стридора являются подсвязочный стеноз, ларингомаляция, злокачественные новообразования, объемные образования средостения, мембраны, кисты и сосудистые мальформации.

Травма (см. также Гл. 72)

Травма дыхательных путей

Травма дыхательных путей может возникать в результате тупых или проникающих повреждений, ожогов, ингаляционных поражений и ятрогенных причин. Первоначальная реакция зависит от степени повреждения дыхательных путей (Рис. 75-4, 75-5 и 75-6), и пациентам с очевидным респираторным дистрессом требуется немедленное вмешательство по обеспечению проходимости дыхательных путей. Незамедлительное обеспечение проходимости дыхательных путей может включать оротрахеальную интубацию, интубацию через обширные раневые отверстия дыхательных путей либо неотложное хирургическое обеспечение проходимости дыхательных путей под местной анестезией. Фиброоптическая интубация может оказаться чрезвычайно сложной либо может быть не осуществима при выраженной деформации дыхательных путей в сочетании с отеком и кровотечением. Оротрахеальную интубацию должен выполнять опытный практикующий врач при содействии высококвалифицированного ассистента.

При тупой травме гортани следует избегать давления на перстневидный хрящ, так как это может привести к отрыву перстневидного хряща от трахеи. Следует крайне осторожно осуществлять оценку и осмотр пациентов с травмой гортани, так как поздние постановка диагноза и вмешательство могут привести к плохому исходу в отношении состояния дыхательных путей и сохранения голоса.[10] Симптомы, которые позволяют предположить наличие травмы гортани, включают диспноэ, дисфонию, одинофагию (боль при глотании), боль, дисфагию и осиплость голоса.[11,12] Во избежание случайного смещения подвижных фрагментов хрящей, которые могут еще больше нарушить проходимость дыхательных путей, следует осуществлять тщательную и осторожную оценку пациента. Обследование пациента может выявить ссадины на передней поверхности шеи, подкожную эмфизему, стридор, кровохарканье, шумы, исчезновение пальпируемых ориентиров и признаки пневмоторакса. Ларингоскопия с помощью гибкого фиброскопа может выявить отек, гематому и аномальное положение голосовых складок.

Пациентам с травмой шеи, у которых отмечается нестабильная гемодинамика или имеется видимое повреждение верхних дыхательных путей и пищевода, требуется выполнение срочного хирургического вмешательства.[13] Ятрогенная травма[14], приводящая к дисфункции перстнечерпаловидного сочленения[15], параличу голосовых складок[1], формированию гранулемы, гематомы или подскладочному стенозу, является частой причиной осложнений после обычной интубации трахеи.[16]

Травма лица

Повреждения нижней челюсти, средней части лица и переломы типов Ле Фор I, II и III могут сопровождаться тяжелыми кровотечениями с риском аспирации крови, костных обломков, утраченных зубов и фрагментов мягких тканей. Обеспечение проходимости и безопасности дыхательных путей является приоритетной задачей, но она может быть осложнена повреждениями шейного отдела позвоночника, сосудов и головы. Односторонние переломы нижней челюсти обычно стабильны, тогда как двухсторонние переломы – нет.

Хирургия уха

Виды хирургических вмешательств на ухе

Оперативные вмешательства на ухе варьируют от небольших по объему и непродолжительных процедур, таких как миринготомия* с установкой дренажной трубки, до продолжительных и сложных операций, таких как мастоидэктомия и вмешательства на основании черепа, требующих повышенного внимания оториноларинголога и нейроанестезиолога. Вмешательства на ухе можно разделить на вмешательства на наружном, среднем и внутреннем ухе и вмешательства на сосцевидном отростке.

Наружное ухо

Вмешательства на наружном ухе могут выполняться под местной и общей анестезией и включают удаление инородных тел из наружного слухового прохода, устранение простых повреждений, околоушных патологических образований и экзостозов, а также сложную реконструкцию наружного слухового канала.

Среднее ухо и сосцевидный отросток

У детей средний отит может привести к образованию выпота в среднем ухе с потерей слуха, что может потребовать проведения повторного удаления жидкости и установки дренажа для обеспечения вентиляции среднего уха. Это второе по частоте вмешательство, проводимое у детей[17], оно часто осуществляется в сочетании с аденоидэктомией или тонзилэктомией, которая является наиболее частой проводимой у детей операцией, либо с обеими одновременно.

Хронические инфекции могут приводить к перфорации барабанной перепонки и повреждению слуховых косточек среднего уха, а также разрушению костной ткани холестеатомой с распространением ее в полость сосцевидного отростка, внутреннего уха, латерального синуса, на менингеальные оболочки и в головной мозг. Паралич лицевого нерва и внутричерепное распространение встречаются редко, но в прошлом это было частой причиной заболеваемости после хронических инфекций уха.

Миринготластика включает закрытие персистирующей (стойкой) перфорации барабанной перепонки с использованием имплантата из височной мышцы и ее фасции. Тимпанопластика представляет собой расширенное вмешательство, включающее устранение дефекта барабанной перепонки и реконструкцию поврежденных соединений слуховых косточек. Стапедэктомия представляет собой удаление поврежденного стремечка, вызывающего кондуктивную тугоухость, и его замену протезом. Повреждения стремечка возникают в результате отосклероза и врожденных состояний, при которых на основании стремечка происходит формирование новой костной ткани. Стапедэктомия может быть выполнена под общей анестезией или на фоне седации у подходящих для этого пациентов и обычно включает применение лазера. Масто-

* В тексте оригинала «high-volume, short duration procedures such as myringotomy» – очевидно, опечатка *(Прим. пер.)*

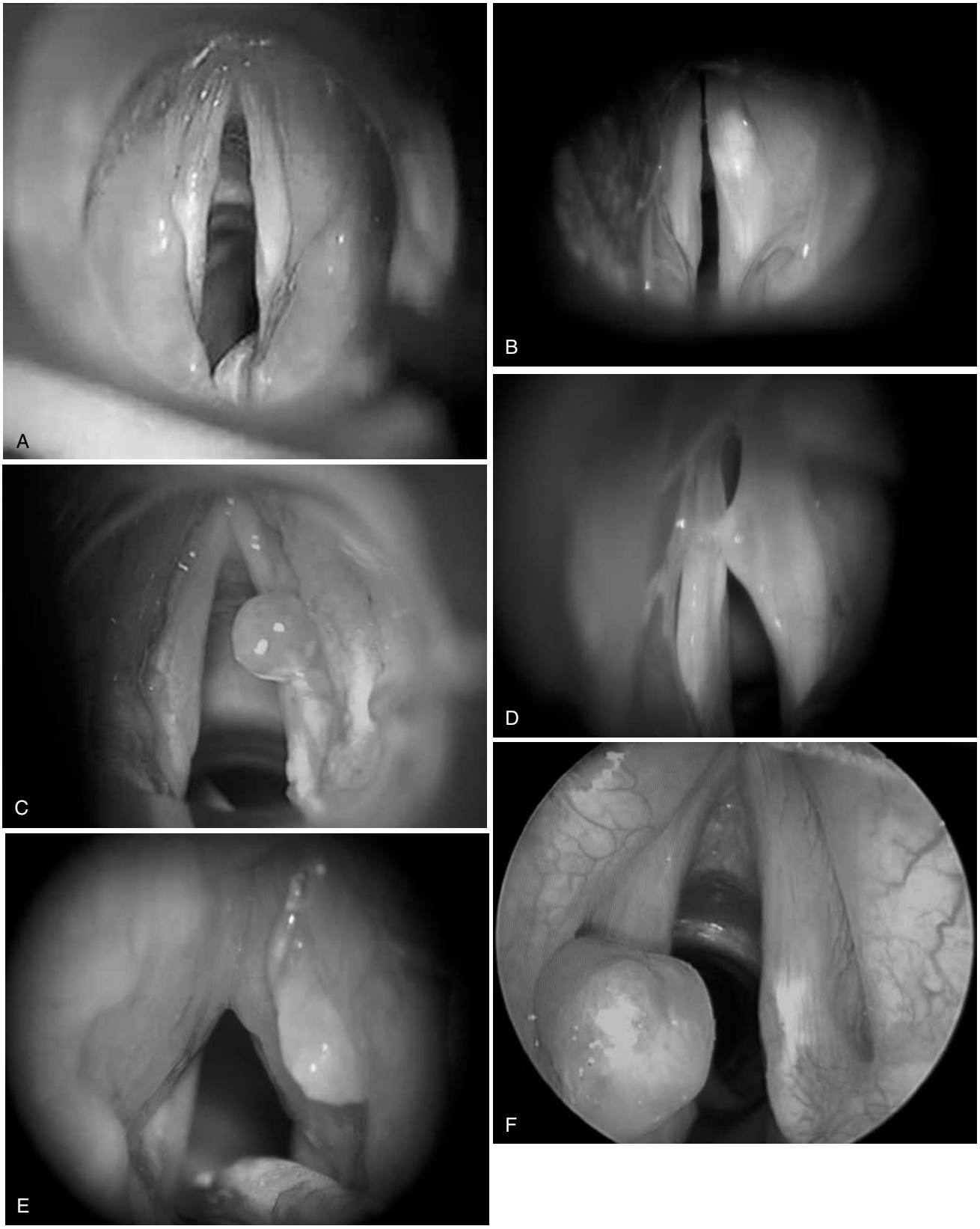


Рис. 75-4 Голосовые складки при отсутствии и наличии небольшого сужения дыхательных путей. **A**, Голосовые складки в норме. **B**, Небольшое поражение правой голосовой складки. **C**, Гранулема средней части правой голосовой складки. **D**, Певческий узелок на правой голосовой складке. **E**, Мембрана передней комиссуры голосовой складки. **F**, Постинтубационная гранулема

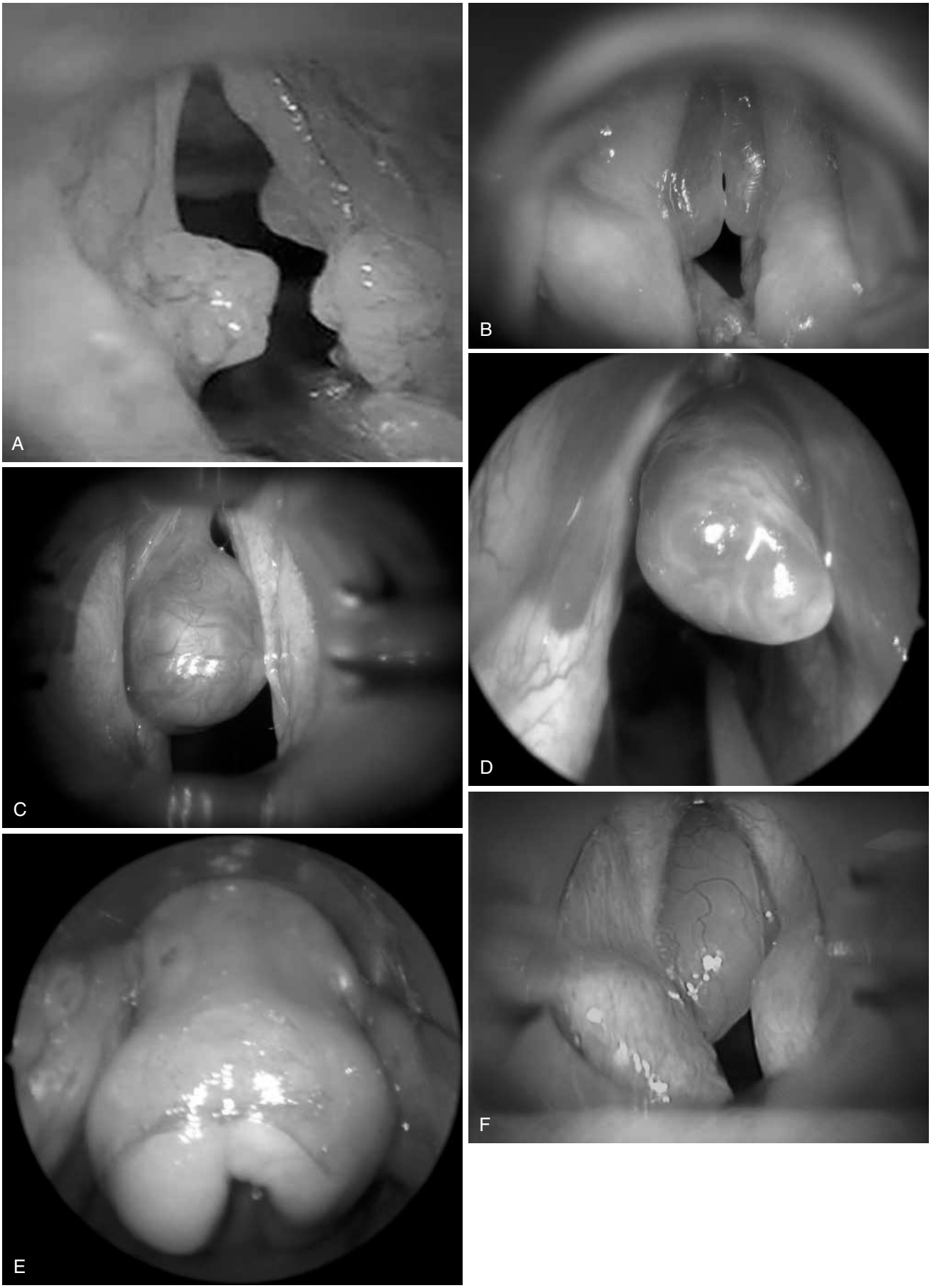


Рис. 75-5 Выраженное нарушение просвета дыхательных путей. **A**, Папилломы обеих голосовых складок. **B**, Билатеральный отек Рейнке. **C**, Полип левой голосовой складки. **D**, Гранулема в области передней комиссуры голосовой щели. **E**, Отек надгортанника. **F**, Киста голосовой складки

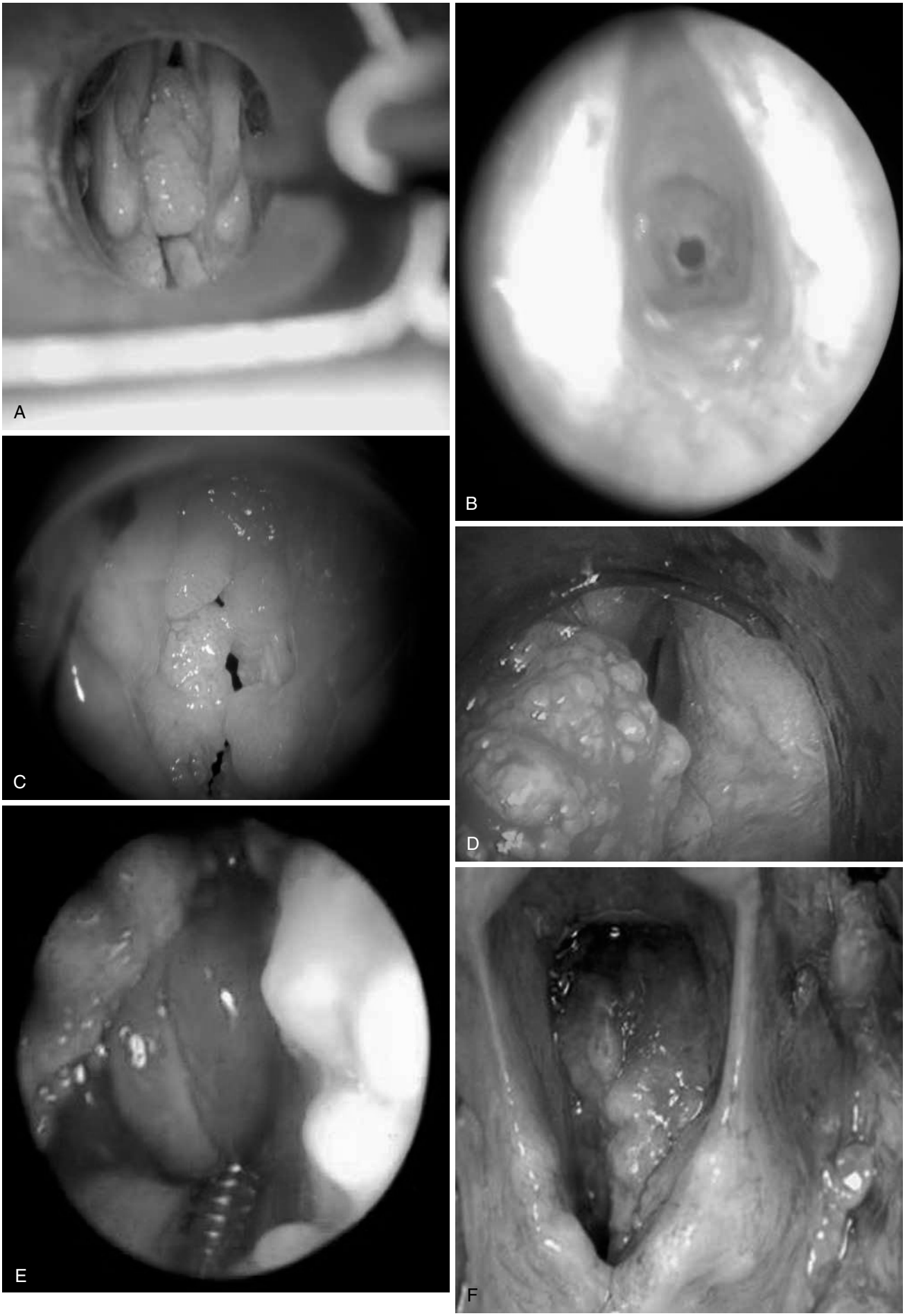


Рис. 75-6 Тяжелое нарушение проходимости дыхательных путей. **A**, Папиллома голосовой складки. **B**, Тяжелый подскладочный стеноз (просвет 2 *мм*). **C**, Билатеральная папиллома. **D**, Распространенная надскладочная карцинома. **E**, Острый эпиглоттит. **F**, Карцинома гортани

идэктомия проводится для удаления холестеатомы и очагов хронической инфекции, а также как часть более сложных вмешательств, направленных на обеспечение доступа к более глубоким структурам.

Внутреннее ухо

Операции на внутреннем ухе требуют сложного хирургического вмешательства с участием опытного специалиста и включают операции на улитке, эндолимфатическом мешке и лабиринте. Кохлеарные импланты применяются у пациентов с нейросенсорной тугоухостью, и в настоящее время их имплантация осуществляется детям все более раннего возраста. У пациентов с заболеваниями лабиринта и эндолимфатического мешка, такими как болезнь Меньера, могут быть выраженные головокружения и потеря слуха. При любых вмешательствах на ухе пациенты более предрасположены к развитию тошноты и рвоты в периоперационном периоде, но при заболеваниях внутреннего уха лечить эти проявления чрезвычайно сложно.

Анестезия при вмешательствах на ухе

Местная анестезия

Местную анестезию с седацией либо без нее можно безопасно выполнить у соответствующих пациентов. Предоперационная оценка и интраоперационный мониторинг должны быть такими же, как при общей анестезии. Выбор в пользу местной анестезии с седацией или без либо общей анестезии зависит от многих факторов, включающих способность пациента к сотрудничеству, продолжительность процедуры, предпочтения пациента, понимание пациента и предпочтения хирурга. Для простых вмешательств на наружном ухе и некоторых вмешательств на среднем, включая вмешательства на барабанной перепонке и стремечке, подходит местная анестезия с седацией или без. Понимание пациента и его сотрудничество чрезвычайно важны для предупреждения внезапных движений на решающих этапах операции, и, как правило, маленьким детям и взрослым, не способным к взаимодействию, требуется проведение общей анестезии.

Поверхностная седация во время таких процедур может быть достигнута осторожным введением болюсных доз мидазолама, титрованием или инфузией пропофола либо с помощью последней методики осторожного титрования инфузии ремифентанила. Местная анестезия может выполняться в виде инфильтрации лидокаина с эпинефрином, закапывания лидокаина на барабанную перепонку. Самой последней методикой является местное наложение крема EMLA на барабанную перепонку.

Блокада нервов

Чувствительная иннервация уха осуществляется ушно-височным нервом, большим ушным нервом, ушной ветвью блуждающего нерва и барабанным нервом. Местная анестезия путем инфильтрации передней и задней стенки наружного слухового отверстия обеспечивает блокаду ушно-височного и большого ушного нервов. Инфильтрация через ушное зеркало обеспечивает блокаду ушной ветви блуждающего нерва, а локальное нанесение анестетика на барабанную перепонку блокирует барабанный нерв.

Общая анестезия

Практически все хирургические вмешательства на наружном, среднем и внутреннем ухе требуют применения операционного микроскопа, который сильно «увеличивает» движения, кашель и напряжение. Доступ к дыхательным путям во время вмешательства ограничен, поэтому крайне важно обеспечение безопасности и проходимости дыхательных путей. Как и при любой общей анестезии, необходимо проводить тщательную предоперационную оценку, уделяя особое внимание гипертонии и другим заболеваниям сердечно-сосудистой системы, которые являются противопоказанием либо ограничивают попытки контроля артериального давления в интраоперационном периоде.

Для большинства вмешательств на ухе предоперационное применение специфических препаратов обычно не требуется. У тревожных пациентов полезны анксиолитики, такие как темазепам. Ранее в премедикации применялись β-адреноблокаторы и клонидин, но в настоящее время они обычно не используются. Если β-адреноблокаторы или клонидин все же необходимы, они могут быть введены внутривенно с последующим проведением интраоперационного мониторинга. Специальные издания, посвященные общей анестезии при операциях на ухе, отражают вопросы поддержания проходимости дыхательных путей, применения закиси азота, положения головы и тела, мониторинга проводимости лицевого нерва, адекватного операционного поля, тошноты и рвоты, продолжительности, профилактики тромбоза и контроля температуры, которые будут рассмотрены далее.

Устройства для поддержания проходимости дыхательных путей (воздуховоды) – лицевая маска, эндотрахеальная трубка или ларингеальная маска (см. также Гл. 50)

Выбор лицевой маски, эндотрахеальной трубки и ларингеальной маски (ЛМ) зависит от длительности операции, опыта анестезиолога и особенностей пациента (Рис. 75-7).

Лицевая маска

Исторически лицевая маска применялась при простых, кратковременных вмешательствах на ухе, таких как миринготомия и установка вентиляционной трубки. Спонтанное дыхание пациента сохранялось, но это требовало удержания маски анестезиологом, а лицевая маска и руки анестезиолога препятствовали работе хирурга. В настоящее время большинство этих кратковременных вмешательств выполняется с использованием ларингеальной маски (ЛМ). Качество обеспечения проходимости дыхательных путей при использовании ЛМ выше, чем при использовании лицевой маски, в сочетании с лучшей оксигенацией,[18,19] большей герметичностью и меньшей утечкой воздуха из ротоглотки[20,21], лучшим мониторингом концентрации выдыхаемых газов, в частности при низкопоточной анестезии,[22] и меньшим загрязнением операционной.[23-25] Пациентам с особенностями, затрудняющими вентиляцию лицевой маской, такими как наличие бороды, отсутствие зубов и ожоги лица [26-28], также лучше осуществлять вентиляцию с помощью ЛМ.

Эндотрахеальная трубка

В большинстве случаев продолжительных хирургических вмешательств применяются усиленные или армированные эндотрахеальные трубки для предупреждения их перегибания или частичного сдавления при поворотах

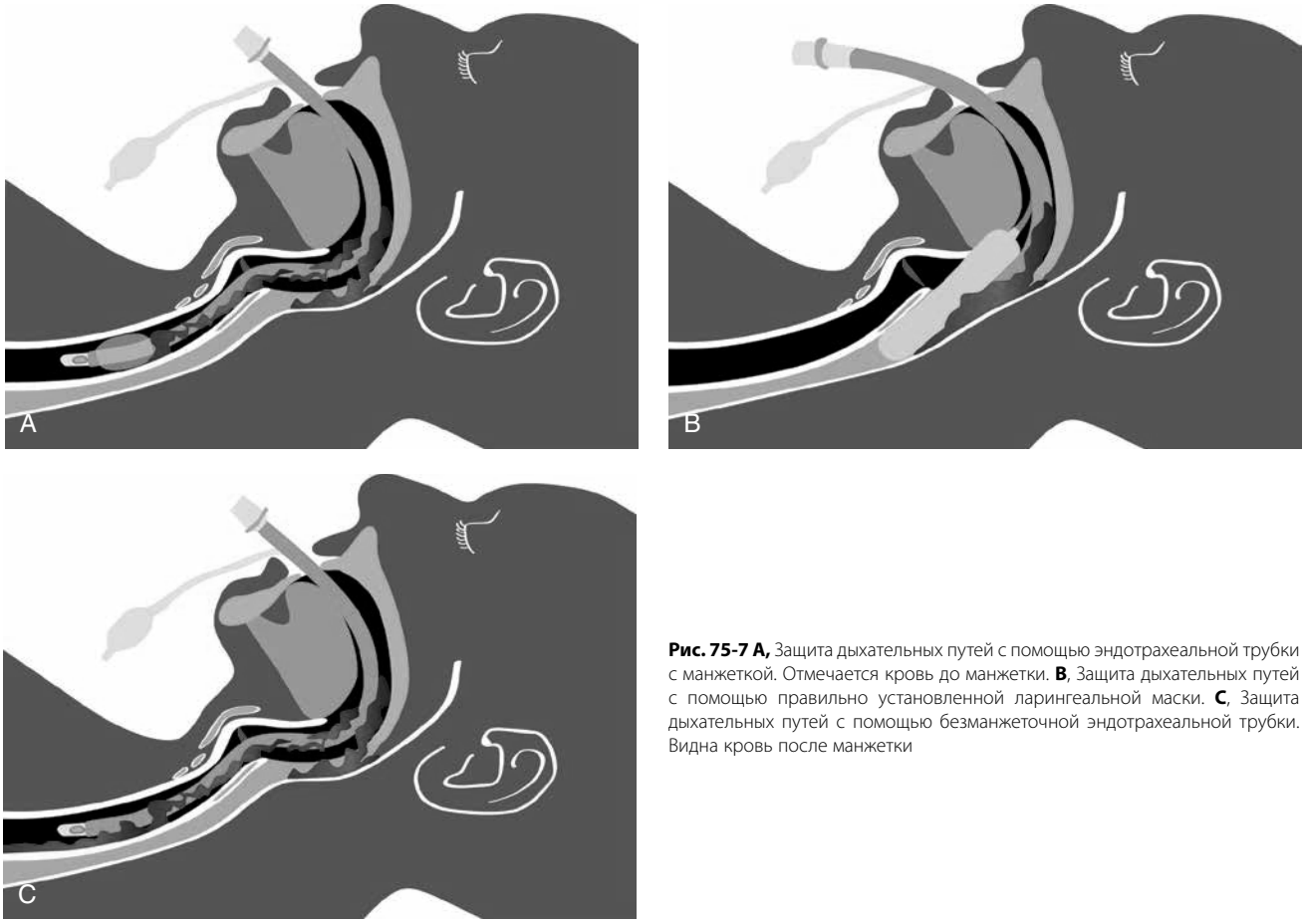


Рис. 75-7 A, Защита дыхательных путей с помощью эндотрахеальной трубки с манжеткой. Отмечается кровь до манжетки. **B**, Защита дыхательных путей с помощью правильно установленной ларингеальной маски. **C**, Защита дыхательных путей с помощью безманжеточной эндотрахеальной трубки. Видна кровь после манжетки

головы. Альтернативой является применение полярной эндотрахеальной трубки типа «Юг». Преимущества применения эндотрахельной трубки включают привычность ее использования, способность обеспечивать проходимость дыхательных путей и их защиту как сверху (фрагменты мягких тканей, кровь), так и снизу (регургитация желудочного содержимого) во время спонтанного дыхания и возможность вентиляции с положительным давлением.

Ларингеальная маска

Ларингеальные маски также применяются при операциях на ухе. Гибкая ларингеальная маска (Laryngeal Mask Airway Company, США) разработана для ЛОР-вмешательств. При малых хирургических вмешательствах на ухе вентиляция через ЛМ обладает специфическими преимуществами над вентиляцией через лицевую маску, как уже обсуждалось ранее. Гибкая ЛМ имеет гибкий воздуховод, который больше подходит и устойчив к поворотам, сгибаниям и разгибаниям головы во время хирургического вмешательства. Что касается более длительных вмешательств, то ларингеальная маска типа Proseal (Proseal LMA, США) с дренажной трубкой для эвакуации желудочного содержимого и повышенной герметизацией дыхательных путей позволяет выполнять обширные вмешательства на ухе продолжительностью до 5 *ч*.[29]

Закись азота

Закись азота диффундирует из крови в воздушные полости организма; количество диффундирующего газа зависит от концентрации закиси азота и продолжительности анестезии. По мере диффузии закиси азота в полость среднего уха давление возрастает, его снижение происходит только за счет реабсорбции после прекращения подачи закиси азота в конце вмешательства, либо через просвет евстахиевой трубы, что позволяет газу выходить в полость носоглотки. В конце хирургического вмешательства прекращается подача закиси азота, и быстрая реабсорбция может приводить к отрицательному давлению в среднем ухе, в частности при дисфункции евстахиевой трубы, что приводит к смещению импланта. Закись азота может вызывать смещение импланта за счет создания слишком высокого или слишком низкого давления в среднем ухе.

Прежние виды операций по восстановлению барабанной перепонки заключались в наложении импланта на дефект перепонки («верхним слоем»), при этом высокое давление в среднем ухе смещало имплант кверху. В настоящее время большинство ЛОР-хирургов помещают имплант под дефект перепонки («нижним слоем»), при этом повышенное давление в среднем ухе может способствовать удержанию импланта на месте. По этим причинам большинство анестезиологов не применяют закись азота во время хирургических вмешательств на ухе, а вместо этого используют смесь воздуха и кислорода либо ограничивают концентрацию закиси до 50%.

Положение пациента

Для выполнения большинства хирургических вмешательств на ухе необходимы повороты головы и разгибание шеи, поэтому следует предпринимать меры по предупреждению выраженной компрессии наружной и внутренней яремной вены и сонной артерии у предрасположенных к этому пациентов. Боковой наклон операционного стола может облегчить хирургический доступ без необходимо-

сти чрезмерного поворота головы и шеи, что может уменьшить сдавливание вен и улучшить приток артериальной крови. Руки пациента следует укладывать в нейтральном положении с применением валиков. Поднятие головного конца операционного стола обычно в пределах 15° способствует снижению венозного давления и улучшает доступ к операционному полю.

Мониторинг проводимости лицевого нерва

Мониторинг проводимости лицевого нерва применяется при операциях на среднем и внутреннем ухе и сосцевидном отростке для идентификации лицевого нерва и снижения частоты его ятрогенных повреждений. Применяются различные мониторы, общий принцип работы которых заключается в подаче звукового или визуального сигнала на мониторе, когда хирургические манипуляции выполняются вблизи или непосредственно на лицевом нерве. При стимуляции нерва электроды, наложенные на лицо, выявляют активность лицевого нерва, и монитор издает сигнал. Частичная или полная нервно-мышечная блокада, вызванная миорелаксантами, снижает или полностью устраняет активность лицевого нерва, и случайное его пересечение не вызовет генерации сигнала. До начала хирургических манипуляций в непосредственной близости от лицевого нерва необходимо прекратить нервно-мышечный блок или добиться его реверсии и оценить функцию периферического нерва, чтобы убедиться в адекватной нервно-мышечной проводимости. Применение ремифентанила позволяет легче обеспечивать поддержание адекватной глубины анестезии с установленной эндотрахеальной трубкой без нейромышечной блокады.

Операционное поле

Во время хирургических вмешательств на ухе выраженное кровотечение ухудшает видимость и затрудняет выполнение вмешательств с применением микроскопа. В первую очередь необходимо использовать простые меры по ограничению кровотечения и улучшению состояния операционного поля. Часто для снижения венозного давления и уменьшения кровотечения эффективно поднятие головного конца. Гладкая сбалансированная анестезия с адекватной аналгезией (инфузия ремифентанила) позволяет избежать тахикардии и гипертензии, а оптимальная вентиляция предотвращает гиперкапнию. У большинства пациентов данные меры достаточны для улучшения состояния операционного поля; однако могут понадобиться дополнительные мероприятия. Индуцированная гипотензия требует тщательной оценки всех рисков и преимуществ, ее не следует проводить у пациентов, имеющих сердечно-сосудистые заболевания.

У пациентов, относящихся к I классу по классификации ASA, адекватное состояние операционного поля обеспечивается путем поддержания среднего артериального давления выше 50-60 *мм рт. ст.*, интраоперационного систолического давления на уровне, превышающем предоперационное диастолическое давление, и частоты сердечных сокращений около 60 *мин*$^{-1}$. К применяемым препаратам относятся β-блокаторы (метопролол, лабетолол), α_2-агонисты (клонидин) и опиоиды (ремифентанил).

Противорвотные средства

При вмешательствах на среднем и внутреннем ухе выше частота послеоперационной тошноты и рвоты по сравнению с общехирургическими операциями. В частности тошнота и рвота часто встречаются после операций на внутреннем ухе, затрагивающих лабиринт и вестибулярный нерв. В дополнение к неприятным ощущениям пациента тошнота и рвота повышают венозное давление, внутричерепное давление, кровоточивость и приводят к смещению или разрыву хрупких имплантов или протезов. По возможности следует избегать применения опиоидов, обеспечивать гидратацию пациента внутривенным введением жидкости и профилактически назначать противорвотные средства. Препараты применяются изолированно или в комбинации: существуют различные схемы, включающие антагонисты серотонина,[30,31] такие как ондасетрон и гранисетрон, бутирофеноны, такие как дроперидол, холинолитики, такие как скополамин,[32] дексаметазон, и гастрокинетики, такие как метоклопрамид.

Продолжительность вмешательства, профилактика венозных тромбозов и контроль температуры тела

Продолжительность хирургических вмешательств варьирует от 10-20 *мин* для простых манипуляций на ухе, таких как миринготомия и установка дренажной трубки, до 4 *ч* и более при сложных вмешательствах на среднем и внутреннем ухе. При не слишком коротких по продолжительности хирургических вмешательствах следует осуществлять стандартную профилактику тромбозов глубоких вен. Необходимо мониторировать температуру тела, не допуская гипотермии и гипертермии. При длительных вмешательствах следует рассмотреть вопрос о катетеризации мочевого пузыря.

Восстановление после анестезии

Спокойное пробуждение и восстановление после анестезии имеют большое значение. Для создания лучших условий при пробуждении некоторые анестезиологи рекомендуют замену трахеальной трубки на ЛМ. Это известно как маневр Бейли.[33]

Хирургия носа

Виды хирургических вмешательств в области носа

Операции в области носа можно подразделить на (1) вмешательства на наружных структурах носа, (2) вмешательства в пределах носовой полости, (3) вмешательства на носовых синусах и (4) вмешательства, затрагивающие костные структуры. Коррекция переломов костей носа обычно осуществляется в течение 10 дней после разреше-

ния первоначального отека. В случае более поздней коррекции перелома сопоставление фрагментов может быть затруднено и сопровождаться выраженным повторным кровотечением. Операции на носовой перегородке проводятся для улучшения прохождения воздуха через носовые ходы и вентиляции синусов. У пациента может быть субтотальная обструкция носовых дыхательных путей в результате выраженной девиации перегородки, блокирующей пассаж воздуха по одному носовому ходу, и контралатеральной гипертрофии нижней носовой раковины, блокирующей пассаж воздуха с другой стороны.[34] Носовые полипы могут быть одиночными или множественными и вызывать значимую обструкцию дыхательных путей в пределах носовой полости или синусов и даже приводить к полной обструкции носа.

В настоящее время большинство операций на синусах выполняется с использованием эндоскопического оборудования и определяется как функциональная эндоскопическая хирургия околоносовых пазух. Интраназальная антростомия и операция Caldwell – Luc, которые обеспечивали доступ к верхнечелюстным синусам, в большинстве своем замещены функциональными эндоскопическими вмешательствами на околоносовых пазухах.

Местная или общая анестезия

Некоторые операции в области носа могут быть выполнены под местной анестезией с седацией или без,[35-37] другие же обычно требуют общей анестезии. Выбор в пользу общей или местной анестезии зависит от факторов, связанных с пациентом, продолжительности, локализации доступа и сложности вмешательства. Обычно местная анестезия подходит для операций на передних отделах носовой перегородки, септопластики, турбинэктомии, каутеризации, простой полипэктомии и коррекции простых переломов костей носа. При более сложных и длительных вмешательствах, включая операции на пазухах носа, ринопластику, септоринопластику, назолакримальную хирургию, вмешательства на лобной пазухе, передних отделах основания черепа и краниофациальную резекцию, предпочтительна общая анестезия. Во время этих вмешательств движения пациента под местной анестезией на решающих стадиях операции могут повлечь серьезные последствия, приводя к слепоте, повреждению сонной артерии и проникновению внутрь черепа.[38]

Маленькие дети склонны помещать инородные тела в носовую полость. Некоторые предметы, такие как маленькие батарейки, могут разъедать слизистую оболочку носа и носовой перегородки и требуют немедленного извлечения. У детей, не способных к сотрудничеству, попытки удаления инородного тела несут риск его вдыхания, поэтому может потребоваться общая анестезия. В идеале для снижения риска попадания инородного тела в нижние дыхательные пути следует поддерживать самостоятельное дыхание.

Предоперационная оценка (см. также Гл. 34)

Предоперационная и анестезиологическая оценка должна быть одинакова для местной и общей анестезии. Следует проводить специальные исследования на предмет синдрома обструктивного сонного апноэ (ОСА), возможность создания постоянного положительного давления в дыхательных путях через носовую полость, оценку состояния сердечно-сосудистой системы и возможности применения местных назальных вазоконстрикторов. Необходимо уточнить анамнез применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Следует помнить о триаде Samter – сочетании непереносимости НПВС с астмой и носовыми полипами, которое может привести к угрожающему жизни бронхоспазму.

Назальные вазоконстрикторы

Назальные вазоконстрикторы обычно используются для уменьшения кровотечения из слизистой оболочки носа, для обеспечения вазоконстрикции и местной анестезии применяются многие препараты изолированно или в комбинации. Некоторые препараты, такие как кокаин, обладают свойствами местного анестетика и вазоконстриктора, а другие, такие как лидокаин, обладают только свойствами местного анестетика. Наиболее часто применяемыми вазоконстрикторами являются кокаин, эпинефрин и фенилэфрин. Кокаин применяется изолированно и в сочетании с эпинефрином (адреналином). Фенилэфрин применяется в комбинации с лидокаином, а лидокаин применяется в сочетании с эпинефрином.

Кокаин обладает быстрым началом действия и выраженными вазоконстрикторными свойствами. Малые дозы обладают ваготоническим эффектом, приводя к снижению частоты сердечных сокращений, тогда как повышение концентрации препарата в крови вызывает тахикардию, гипертензию, желудочковые тахикардии и прямую депрессию миокарда. Любое из этих проявлений может стать причиной внезапной смерти,[39] инфаркта миокарда[40] и фибрилляции желудочков.[41] Сердечно-сосудистые эффекты кокаина обусловлены его способностью блокировать обратный захват норэпинефрина в симпатических нервных окончаниях и потенцировать симпатическую активность.[39] Не следует применять кокаин у пациентов, имеющих в анамнезе инфаркт миокарда, ишемическую болезнь сердца, застойную сердечную недостаточность, аритмии и гипертензию, а также принимающих ингибиторы моноаминоксидазы.

Кокаин применяется как назальный вазоконстриктор местно в виде раствора, пасты, геля или спрея. Максимальная рекомендуемая безопасная доза кокаина составляет 1,5[34]-3 *мг/кг*[39,42-44] с максимальной дозой 200 *мг*. Сложно определить дозу при использовании пасты или геля, поэтому их применение не рекомендуется.

Доступны растворы кокаина различных концентраций, от 0,5% до 20%, но применение растворов с концентрацией выше 4% не требуется.[39] Добавление эпинефрина к раствору кокаина, 1 *мг* (1 *мл* 1:1000), применяется для обеспечения дополнительной вазоконстрикции и для уменьшения абсорбции кокаина. В одном из исследований проводилось сравнение концентраций кокаина в плазме у 30 взрослых людей в двух группах, в одной из которых применялся эпинефрин, во второй – нет. В группе эпинефрина уровни кокаина в плазме были значимо ниже.[45] Однако также было отмечено, что у двух пациентов в группе кокаина и эпинефрина наблюдались необычно высокие концентрации в плазме, хотя их значения были ниже уровня, ассоциированного с токсическими проявлениями. Причины такой уникально быстрой абсорбции неизвестны, хотя существует предположение, что у некоторых пациентов возникает ослабление адреналин-обусловленной вазоконстрикции, чем и объясняется данное явление.[34]

Фенилэфрин является мощным α-адреномиметиком и применяется в качестве местного вазоконстриктора изо-

лированно либо в комбинации с лидокаином. В руководствах по местному применению фенилэфрина в операционной рекомендуется следующее:[46]

1. Начальная доза фенилэфрина не должна превышать 0,5 *мг*, у детей весом меньше 25 *кг* она не должна быть больше 20 *мкг/кг*.
2. Следует осуществлять тщательный мониторинг артериального давления и пульса.
3. Доза должна вводиться градуированным шприцем под контролем врача.
4. Анестезиолог должен быть осведомлен обо всех получаемых пациентом препаратах.
5. Следует незамедлительно проводить лечение выраженной гипертензии прямыми вазодиляторами или антагонистами α-адренорецепторов.
6. Следует избегать применения β-адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов. Они могут снижать сердечный выброс и вызывать отек легких.
7. При использовании β-адреноблокаторов для лечения гипертензии следует оценить необходимость назначения глюкагона для нейтрализации снижения сократимости миокарда.

Дыхательные пути (см. также Гл. 50)

Практически при всех хирургических вмешательствах в области носа имеется потенциальная угроза попадания крови или секретов в нижние дыхательные пути, поэтому для анестезиолога важно своевременно выявлять и предпринимать меры по предупреждению данных состояний. Значимая блокада носовых ходов может затруднять вентиляцию лицевой маской, поэтому может потребоваться ротовой воздуховод. Заслуживает особого внимания поддержание проходимости дыхательных путей у пациентов с ожирением в сочетании с синдромом обструктивного сонного апноэ и блокадой носовых ходов.

Эндотрахеальная трубка или гибкая ларингеальная маска

Выбор между эндотрахеальной трубкой и гибкой ЛМ при операциях в области носа зависит от опыта анестезиолога, продолжительности вмешательства и факторов, связанных с пациентом. Применение гибкой ЛМ в хирургии носа является передовым направлением ее использования. Однако при неправильно выбранном размере, некорректных установке или расположении маски, при ее смещении либо неполном пробуждении пациента существует потенциальный риск обструкции дыхательных путей и попадания крови в нижние дыхательные пути.

Для уменьшения риска попадания крови в нижние дыхательные пути часто применяется эндотрахеальная трубка типа «Юг» или армированная трубка в сочетании с глоточным тампоном. Преимущества применения эндотрахеальной трубки заключаются в простоте использования и возможности защиты дыхательных путей при вентиляции с положительным давлением и при спонтанной вентиляции.

На первый взгляд кажется, что эндотрахеальная трубка более эффективна для защиты дыхательных путей, чем гибкая ЛМ, за счет лучшего контакта манжеты трахеальной трубки со стенками трахеи; это, однако, может быть не так. Манжетка трахеальной трубки располагается ниже голосовой щели и подскладочного пространства, поэтому кровь может затекать вниз по носоглотке, минуя глоточный тампон, по наружной поверхности эндотрахеальной трубки до уровня голосовых связок и подскладочного пространства. Наоборот, правильно установленная гибкая ЛМ закрывает и защищает надскладочное и подскладочное пространство, и кровь распределяется латерально в грушевидные карманы и пространство за перстневидным хрящом.

Непосредственное сравнение загрязнения нижних дыхательных путей посредством фиброоптического исследования в конце хирургического вмешательства показывает, что применение ларингеальной маски опытным анестезиологом значительно реже приводит к попаданию крови в дыхательные пути (голосовая щель и трахея), чем при применении эндотрахеальной трубки[47]. Гибкая ЛМ эффективно защищает голосовую щель и трахеобронхиальное дерево от попадания крови при операциях в области носа и синусов и может обеспечивать во многих отношениях лучшую защиту трахеи и бронхов по сравнению с эндотрахеальной трубкой.[47,48]

Экстубация

Извлечение эндотрахеальной трубки обычно осуществляется при полном пробуждении пациента либо на фоне глубокой анестезии, а извлечение гибкой ЛМ выполняется, когда пациент может открывать рот по команде. При интраназальных хирургических вмешательствах экстубация пациента в сознании подразумевает удаление эндотрахеальной трубки в случае, если пациент выполняет команды и делает целенаправленные попытки удалить трубку. Преимуществом экстубации пациента в сознании при хирургических вмешательствах на структурах носа является возможность пробудившегося пациента самостоятельно контролировать дыхательные пути на фоне восстановления глоточных рефлексов и обеспечивать их защиту от дальнейшего попадания крови и секрета. Недостатками являются высокая частота развития ларингоспазма, кашель, двигательные реакции на трубку, десатурация оксигемоглобина и повышенный риск кровотечений.

Экстубация на фоне глубокой анестезии применяется в качестве попытки улучшить условия пробуждения пациента, однако в хирургии носа это оставляет дыхательные пути незащищенными. После операции носовые ходы часто тампонируются, и пациент становится зависим от потока воздуха через ротоглотку. На практике может быть крайне затруднительно поддержание проходимости дыхательных путей после экстубации на фоне глубокой анестезии у пациентов с синдромом обструктивного сонного апноэ в положении на боку.

Пробуждение пациента с ЛМ обеспечивает защиту нижних дыхательных путей от попадания крови из глотки[47,49] и лучшие условия для пробуждения в сравнении с экстубацией пациента в сознании или на фоне глубокой анестезии.[47-50] Экстубация пациента в сознании, в сравнении с пробуждением при использовании гибкой ЛМ, сопровождалась чрезмерным кашлем с большим риском кровотечения, повышением частоты десатурации оксигемоглобина сразу после экстубации, задержкой перевода пациента из операционной и повышенным риском десатурации оксигемоглобина после поступления пациента в палату посленаркозного наблюдения.[48] В сравнении с удалением гибкой ЛМ экстубация на фоне глубокой анестезии сопровождалась повышенной

частотой кашля, ларингоспазма и десатурации оксигемоглобина сразу после экстубации[48]. Гибкая ЛМ оказалась лучше в отношении создания оптимальных условий для пробуждения и полной защиты дыхательных путей после интраназальных хирургических вмешательств по сравнению с эндотрахеальной трубкой.[47-50]

Сгусток коронера (coroner's clot)*

Глоточный тампон часто устанавливается вокруг эндотрахеальной трубки для абсорбции крови, ограничения попадания крови из носоглотки в ротоглотку и предупреждения накопления хирургического «мусора» (фрагментов тканей, сгустков крови и т.п.) в гортаноглотке. В конце хирургического вмешательства тампон необходимо осторожно извлечь, а его извлечение – запротоколировать. Каждому пациенту следует проводить ларингоскопию и фарингоскопию, а также тщательный осмотр ротовой полости и задних отделов носа. Осмотр включает стандартную ларингоскопию с последующим сгибанием шеи, что способствует перемещению любого сгустка за пределы мягкого неба, и прямое визуальное наблюдение продвижения аспирационного катетера за мягким небом. Любой сгусток, оставленный в задних отделах, может быть аспирирован после удаления эндотрахеальной трубки и привести к полной обструкции дыхательных путей и смерти – поэтому был назван «сгустком коронера».

Послеоперационное ведение

После операции у всех пациентов с носовыми тампонами имеется частичная или полная обструкция носовых дыхательных путей, но это наиболее значимо для пациентов с синдромом обструктивного сонного апноэ. Пациенты с синдромом обструктивного сонного апноэ требуют повышенного внимания к проходимости дыхательных путей, поэтому в носовые тампоны можно установить назофарингеальные воздуховоды.

Для большинства интраназальных вмешательств не характерна выраженная послеоперационная боль, и аналгезия обычно достигается пероральным приемом ацетоминофена и НПВС. Внутривенный катетер не следует извлекать до удаления носового тампона из-за риска непредвиденного кровотечения.

Хирургические вмешательства на гортани, голове и шее

Вмешательства на гортани, голове и шее можно подразделить на следующие группы:

1. Операции в ротовой полости – тонзиллэктомия, аденоидэктомия и хирургические вмешательства на небе
2. Операции на гортани – по поводу доброкачественных, злокачественных новообразований и стенотических поражений гортани; эндоскопические вмешательства в дыхательных путях; лазерная хирургия
3. Операции на голове и шее – вмешательства на околоушных слюнных железах, щитовидной железе, при опухолях стенок носоглотки, рассечение шеи, ларингэктомия и фаринголарингэктомия.

* Coroner – *англ.* следователь, проводящий дознание по делам об убийствах *(Прим. пер.)*

Операции в ротовой полости

Тонзиллэктомия

Миндалины и аденоиды являются частью лимфатического глоточного кольца Вальдейера и часто очагом хронического воспаления. Тонзилэктомия и аденоидэктомия не являются малыми вмешательствами: при выполнении отмечается совместное использование дыхательных путей, часто выполняются у маленьких детей и сопряжены с трудным доступом, симптомами обструкции и риском попадания крови в нижние дыхательные пути. Смертность, связанная с тонзилэктомией, варьирует от 1:40 000[51] до 1:12 000.[52]

Тонзилэктомия является одной из наиболее часто проводимых операций, основным показанием является тяжелый рецидивирующий тонзиллит. Другие показания включают хронический тонзиллит, перитонзиллярный абсцесс (острый гнойный тонзиллит), синдром обструктивного сонного апноэ и биопсия миндалин или резекция опухоли. Аденоидэктомия часто выполняется у детей при увеличенных аденоидах, вызывающих такие симптомы, как блокада носового дыхания, дыхание через рот или синдром обструктивного сонного апноэ. По мере роста ребенка постназальное пространство пропорционально увеличивается относительно других глоточных структур, и проведение аденоидэктомии требуется редко.[34]

В крупном проспективном анализе тонзиллэктомий[51] на основе данных из 277 госпиталей и более 40 000 тонзиллэктомий или аденотонзиллэктомий были описаны показания и осложнения данных вмешательств. На детей в возрасте младше 5 лет приходилось 23% вмешательств, в возрасте от 6 до 16 лет – 49%, а лица в возрасте от 16 лет и старше составили 28%. Изолированная тонзиллэктомия была выполнена у 71%, а аденотонзиллэктомия – у 27% пациентов. У детей младше 5 лет в 61% случаев тонзиллэктомии осуществлялись по поводу рецидивирующего острого тонзиллита; а 33% тонзиллэктомий проводились по поводу симптомов обструкции глотки. По мере увеличения возраста показания к операции менялись в сторону возрастания острого рецидивируещего тонзиллита, хронического тонзиллита и острого гнойного тонзиллита, тогда как частота обструкции глотки снижалась. Обычно выделить и удалить миндалины у детей проще, чем у взрослых, у которых часто имеются рубцовые и фиброзные изменения в результате повторных инфекций. Это может сопровождаться бóльшей частотой послеоперационных кровотечений, наблюдаемой в старшей возрастной группе.

Обструктивное сонное апноэ (ОСА)

Увеличенные миндалины и аденоиды у детей могут вызывать обструкцию глотки, проявления которой варьируют от простого храпа до синдрома повышенного сопротивления верхних дыхательных путей, при котором имеется частичная их обструкция. При очень больших размерах миндалин или аденоидов возможно ОСА с постоянным громким храпом, перемежающимся затруднениями дыхания и эпизодами удушья, и периодами тишины в виде апноэ. У детей и взрослых с ОСА повышен риск послео-

перационных респираторных осложнений.[53] При тяжелых формах ОСА возможны гипоксия, гиперкапния, легочная гипертензия и легочное сердце. Такие дети должны наблюдаться в специализированных педиатрических центрах с надлежащим послеоперационным мониторингом и тщательным уходом.

Предоперационная оценка

Целью предоперационной оценки является выявление пациентов с ОСА, отсутствием зубов, с легко повреждаемыми зубными протезами, нарушениями свертываемости крови, анемией, активной инфекцией и серповидноклеточной анемией. Острые инфекции дыхательных путей повышают риск кровотечений, поэтому операцию следует отложить. Некоторым не способным к сотрудничеству детям могут потребоваться седативные средства, но их не стоит назначать пациентам с ОСА при отсутствии возможности надлежащего наблюдения и ухода.

Общая анестезия

Основными правилами анестезии при тонзиллэктомии являются обеспечение достаточной глубины для введения роторасширителя, предупреждение рефлекторной гипертензионной реакции, тахикардии и гипертензии. Во время операции возможно применение вентиляции с перемежающим положительным давлением или спонтанной вентиляции. В конце вмешательства необходим тщательный осмотр на предмет наличия сгустков крови. Время и способ экстубации имеют решающее значение для уменьшения частоты ларингоспазма, а высококачественное восстановление в послеоперационном периоде играет важную роль в выявлении осложнений раннего послеоперационного периода.

Индукция анестезии может осуществляться ингаляционным или внутривенным способом. Внутривенная индукция пропофолом и фентанилом с короткодействующими миорелаксантами или без обеспечивает гладкое и быстрое начало анестезии со сниженной раздражимостью дыхательных путей. Индукция ингаляционными анестетиками применяется главным образом у не способных к сотрудничеству детей с плохим венозным доступом, а также у взрослых, которые боятся уколов.

Индукция ингаляционными анестетиками при выраженной обструкции дыхательных путей может быть затруднена и растянута по времени. Пациенты с ОСА могут иметь сниженные дыхательные реакции на гипоксию и гиперкапнию и переносить гипоксию и гиперкапнию с незначительным повышением частоты дыханий и минутного объема. Ранняя утрата тонуса мускулатуры верхних дыхательных путей еще больше увеличивает риски индукции ингаляционными анестетиками. При спонтанной вентиляции требуется постоянное наблюдение за дыхательным мешком, особенно для выявления обструкции во время постановки роторасширителя.

Обычно тонзиллэктомия у взрослых является более болезненной процедурой и требует достаточной аналгезии во время операции и в послеоперационном периоде. Обычно необходимо интраоперационное применение опиоидов, включая морфин.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)

НПВС являются аналгетиками, регулярно применяемыми после тонзиллэктомии. Несмотря на этот факт, вопрос об их применении остается спорным из-за повышенной кровоточивости в послеоперационном периоде в связи с угнетением агрегационной способности тромбоцитов. Moiniche и колл.[54] в мета-анализе данных 25 исследований рассмотрели четыре аспекта кровотечений (интраоперационная кровопотеря, послеоперационное кровотечение, при поступлении в стационар и повторное хирургическое вмешательство по поводу кровотечения) и пришли к заключению, что риск кровотечения после тонзилэктомии допускает двоякое толкование, но имелись определенные доказательства повышения вероятности повторной операции по поводу кровотечения. Другие исследователи также не выявили значимого повышения риска кровотечения на фоне приема НПВС,[55,56] однако было установлено, что аспирин повышает риск кровотечения[56], и его не следует применять при тонзиллэктомии. Как оказалось, НПВС не приводят к значимому увеличению частоты послеоперационных кровотечений,[54-56] имеют меньший риск развития тошноты и рвоты в сравнении с другими аналгетиками[55] и обычно хорошо переносятся.

Стероиды

Изучена роль стероидов в виде однократного внутривенного введения дексаметазона в дозе 0,05-0,15 *мг/кг* в улучшении восстановления после тонзиллэктомии.[57-59] Стероиды снижали частоту послеоперационной рвоты,[57,58] повышали переносимость регулярного приема пищи[57,58] и уменьшали болевые ощущения.[59]

Послеоперационные тошнота и рвота

Имеются сообщения о различных способах профилактики рвоты после тонзиллэктомии. Bolton и его колл.[60] обнаружили очевидный противорвотный эффект дексаметазона и антагонистов серотониновых рецепторов – ондасетрона, гранисетрона, трописетрона и доласетрона. Установлена эффективность метоклопрамида,[60] но ондасетрон в дозе 0,15 *мг/кг* превосходил метоклопрамид в дозе 0,25 *мг/кг*.[61,62] Пациентам следует поддерживать нормальный уровень гидратации, осуществлять регулярную аналгезию ненаркотическими аналгетиками и внутривенное введение растворов до возобновления нормального приема пищи.

Антибиотики

Хотя антибиотики обычно назначаются, вопрос об их применении остается спорным. Не отмечено уменьшения боли и снижения потребности в аналгезии; однако было выявлено уменьшение неприятного запаха изо рта, лихорадки и более раннее (на 1 *сут*) возобновление приема пищи через рот.[63,64]

Постэкстубационный ларингоспазм и стридор

При тонзиллэктомии частота развития ларингоспазма и стридора после извлечения эндотрахеальной трубки выше, чем после пробуждения при использовании гибкой ларингеальной маски.[65-69] Частота ларингоспазма при обычной экстубации после тонзиллэктомии в контрольных группах составила от 12 до 25%.[5-7,70-72] Мероприятия по снижению частоты ларингоспазма включают либо местную анестезию верхних дыхательных путей,[6,71] угнетающую чрезмерно выраженный надгортанный рефлекс с последующим ларингоспазмом, либо внутривенное введение препаратов, увеличивающих глубину анестезии и ограничивающих проявления надгортанного рефлекса с ларингоспазмом, непосредственно перед экстубацией.[5,7,70,72] Возможно местное применение лидокаина (4 *мг/кг*) в концентрации 2-4%, которое так же эффективно, как внутривенное его введение (1 *мг/кг*)[6], но без седативного эффекта. В качестве мер, снижающих частоту постэк-

стубационного ларингоспазма были предложены внутривенное введение магнезии,[7] субгипнотические дозы пропофола[72] и лидокаин.[5,6,70,71]

Воздуховоды – эндотрахеальная трубка или гибкая ларингеальная маска

Выбор между эндотрахеальной трубкой и гибкой ларингеальной маской зависит от опыта анестезиолога, хирурга и медицинского персонала палаты пробуждения. Применение гибкой ЛМ при тонзиллэктомии является прогрессивным: гибкая ЛМ должна применяться только опытным анестезиологом, который знаком с методикой постановки и использования устройства, и хирургом, знающим, как работать вокруг гибкой ЛМ. Применение гибкой ЛМ у маленьких детей анестезиологом, не имеющим опыта, не рекомендуется.

Эндотрахеальная трубка. Наиболее часто для обеспечения проходимости дыхательных путей при тонзиллэктомии применяется эндотрахеальная трубка типа «Юг».[73] Для неопытного анестезиолога эндотрахеальная трубка проще при постановке в сравнении с гибкой ЛМ, более устойчива к давлению со стороны роторасширителя, имеет меньший риск обструкции во время хирургического вмешательства и занимает меньше места в ротоглотке, чем гибкая ЛМ.

В конце операции экстубация выполняется после тщательного осмотра и ларингоскопии, для того чтобы убедиться в отсутствии сгустков крови. Ребенок укладывается на левый бок или в промежуточное положение между положением на боку и на животе («тонзиллярное положение») со слегка опущенной головой, часто под грудь подкладывается подушка, что способствует дренажу крови и секрета вниз и наружу. Экстубация может проводиться в сознании или на фоне глубокой анестезии. Экстубация на фоне глубокой анестезии реже сопровождается осложнениями со стороны дыхательных путей,[8] но оставляет незащищенными нижние дыхательные пути.

Гибкая ларингеальная маска. При использовании гибкой ларингеальной маски при тонзиллэктомии необходимо тесное взаимодействие и повышенное внимание к деталям со стороны анестезиолога и хирурга.[74] Особое внимание требуется со стороны хирурга при постановке и раздвижении роторасширителя, а также при использовании его во время операции. Механическая обструкция при применении тонзиллярного расширителя возникает в 2-20% случаев,[65,67] и в большинстве этих случаев обструкция поддается коррекции. Также документально подтверждено, что доступ к нижнему полюсу миндалин более сложен.[75] Преимущества применения гибкой ЛМ при тонзиллэктомии включают (1) отсутствие необходимости в использовании миорелаксантов; (2) лучшие условия пробуждения с меньшей частотой развития бронхоспазма, ларингоспазма, кровотечения и десатурации; (3) меньший риск аспирации крови в сравнении с эндотрахеальной трубкой без манжетки; и (4) лучшую защиту нижних дыхательных путей от попадания крови и секрета до пробуждения пациента.[65-69]

Гибкая ЛМ извлекается, когда пациент начинает по команде открывать глаза. Манжетка должна оставаться раздутой, что позволяет удалять кровь и секрет, находящиеся на задней поверхности, когда ЛМ извлекается из ротовой полости.

Тонзиллярное кровотечение

Частота послеоперационных кровотечений увеличивается с возрастом.[51] При общенациональном анализе более 33 000 тонзиллэктомий было установлено, что частота кровотечений у детей младше 5 лет составляла 1,9%, 3% у детей в возрасте от 5 до 15 лет и 4,9% у пациентов старше 16 лет. Частота возврата в операционную у детей младше 5 лет составила 0,8%, в возрастной группе 5-15 лет также 0,8% и у пациентов старше 16 лет – 1,2%. Частота кровотечений выше у взрослых, пациентов с острым гнойным тонзиллитом и у мужчин.[51]

Первоначально кровотечения обычно возникают в течение 6 *ч* после хирургического вмешательства[53] и могут быть не замечены в раннем послеоперационном периоде, так как кровь проглатывается пациентом. Венозное или капиллярное кровотечение встречается чаще, чем артериальное, и основные проблемы возникают из-за гиповолемии, риска аспирации и сложностей при ларингоскопии. Симптомы, позволяющие предположить кровотечение, включают необъяснимую тахикардию, частое глотание, удлинение времени наполнения капилляров, бледность, беспокойство, потливость и обструкцию дыхательных путей. Гипотензия является поздним симптомом.

Проведение анестезии у таких пациентов является сложной задачей, и необходимо обратиться за помощью к более опытному анестезиологу. Пациенту следует обеспечить подачу кислорода, провести адекватные реанимационные мероприятия, определить уровень гемоглобина, гематокрита, показатели коагулограммы, группу крови и выполнить пробы на совместимость. Необходимо обеспечить венозный доступ с помощью канюль с большим просветом. Ларингоскопия может оказаться сложной из-за сгустков крови, продолжающегося кровотечения, ухудшения венозного и лимфатического дренажа, приводящего к отеку ротовой полости. Даже при отсутствии трудностей на первичных этапах ларингоскопии возможно их очень быстрое появление.

После проведения реанимационных мероприятий варианты обеспечения анестезии включают быструю последовательную индукцию, которая является предпочтительной методикой, либо индукцию ингаляционными анестетиками. При быстрой последовательной индукции следует слегка опускать голову пациента, что защищает дыхательные пути от аспирации крови. Некоторые пациенты не могут переносить положение на спине, в этом случае преоксигенацию, индукцию и давление на перстневидный хрящ следует выполнять в полувертикальном положении. Преимуществами быстрой последовательной индукции являются быстрая индукция и контроль проходимости дыхательных путей с меньшим риском регургитации во время индукции. Недостатки методики включают возможность аспирации крови и сердечно-сосудистой депрессии в результате индукции. Следует ожидать и быть готовым к сложной ларингоскопии, при выраженном отеке трахеи и дыхательных путей могут потребоваться эндотрахеальные трубки меньшего размера. После интубации трахеи следует установить широкопросветный желудочный зонд для декомпрессии желудка и эвакуации проглоченной крови в начале и в конце вмешательства.

Индукция ингаляционными анестетиками может являться альтернативой для анестезиологов, владеющих данной методикой, но ее проведение может быть затруднено положением на боку или с опущенным головным концом. Такая методика индукции может быть более продолжительной по времени и приводить к аспирации крови и ларингоспазму. Для неопытного анестезиолога интуба-

ция трахеи в положении пациента на боку более трудна для выполнения.

В конце вмешательства следует выполнять экстубацию после полного пробуждения пациента. Необходимо обеспечивать тщательный послеоперационный мониторинг с внимательным наблюдением и высококачественным лечением во время восстановления; следует повторно определить уровень гемоглобина.

Хирургические вмешательства на гортани

Операции на дыхательных путях уникальны в том отношении, что анестезиолог и хирург работают на одной анатомической области. Спектр пациентов варьирует от молодых и здоровых лиц с минимальными поражениями голосовых складок до больных пожилого возраста с карциномой гортани и стридором. Во время таких вмешательств анестезиологу необходимо обеспечивать оксигенацию, удаление углекислого газа, защиту дыхательных путей и поддерживать анестезию, в то время как хирург оперирует на этой же области. Для достижения успеха необходимы тесные сотрудничество и общение хирурга и анестезиолога.

Патология голосовых складок

Патология голосовых связок может быть подразделена на следующие группы:

1. Узелки являются доброкачественными новообразованиями голосовых складок, которые могут быть двухсторонними и обычно возникают при чрезмерной голосовой нагрузке.
2. Полипы также представляют собой доброкачественные поражения голосовых складок и часто встречаются у взрослых. Они обычно бывают односторонними.
3. Кисты являются доброкачественными образованиями, обычно наблюдаемыми у людей, профессионально использующих свой голос. Они образуются в результате обструкции железистых протоков, приводящей к формированию слизистой ретенционной кисты.
4. Гранулемы являются доброкачественными поражениями, вызванными гранулематозным заживлением тканей, которое развивается после микротравм. Обычно они обнаруживаются на задней трети голосового отростка черпаловидного хряща гортани после травмы при интубации или экстубации.
5. Папилломы являются доброкачественными образованиями, вызванными вирусом папилломы человека, и могут претерпеть злокачественную трансформацию. Обычно основным симптомом у взрослых является осиплость голоса, тогда как у детей может развиться обструкция дыхательных путей. После лазерной резекции возможен рецидив папиллом, и некоторым пациентам требуются повторные лазерные операции с интервалом от 3 до12 *мес*.
6. Злокачественные опухоли обычно бывают односторонними и могут формироваться в средней трети голосовой складки. 80% всех опухолей гортани обнаруживаются у мужчин в возрасте от 45 до 65 лет. Больше 97% пациентов являются курильщиками, злоупотребляющими алкоголем. Лечение зависит от стадии опухолевого процесса и включает локальную резекцию, лучевую терапию, лазерную резекцию через ротовую полость, гемиларингэктомию или ларингоэктомию.
7. Другие повреждения вызваны гемангиомами, подслизистыми кровоизлияниями, отеком Рейнке, хроническим ларингитом, амилоидозом, саркоидозом, туберкулезом и ревматоидным артритом.

Предоперационная оценка

В конце предоперационного осмотра анестезиолог должен представлять размер, подвижность и локализацию поражения (Табл. 75-1). Необходимо провести стандартную оценку дыхательных путей, чтобы предсказать возможные сложности в вентиляции, визуализации входа в гортань и интубации трахеи. Следует оценить патологию дыхательных путей и ее влияние на поддержание проходимости. Тяжесть и размер поражения на уровне голосовой щели оцениваются посредством прямой или непрямой ларингоскопии, проводимой в амбулаторных условиях хирургом. Медицинские записи часто содержат снимки обнаруженных поражений. Информация о подскладочных и трахеальных поражениях основывается на данных рентгенографии грудной клетки, компьютерной томографии (КТ) и магнито-резонансной томографии (МРТ).

Размер поражения указывает на потенциальную возможность обструкции дыхательных путей. Стридор свидетельствует о выраженном сужении дыхательных путей. У взрослых стридор указывает на сужение диаметра дыхательных путей менее 4-5 *мм*, в то же время отсутствие стридора не исключает значительного сужения дыхательных путей.

После индукции анестезии очень подвижные образования, такие как множественные полипы или папилломы дыхательных путей, могут вызвать частичную обструкцию дыхательных путей, однако тотальная обструкция встречается редко. При спонтанном дыхании пациента в результате утраты поддерживающего тонуса ротовой и гортанной частей глотки обструкция усугубляется.

Надскладочные поражения, в случае их подвижности, могут вызывать обструкцию дыхательных путей либо препятствовать визуализации входа в гортань. Подскладочные поражения обычно обеспечивают хорошую визуализацию входа в гортань, но могут создавать трудности при введении эндотрахеальной трубки.

Методы анестезии при эндоскопических вмешательствах

Не существует идеальной анестезиологической методики для всех эндоскопических процедур. Выбор методики зависит от общего состояния пациента, размера, подвижности и локализации поражения, применения лазера и требований хирурга. Идеальная методика должна (1) быть простой в применении; (2) обеспечивать полный контроль состояния дыхательных путей без риска аспирации; (3) обеспечивать контроль вентиляции с адекватной оксигенацией и удалением углекислого газа; (4) обеспечивать гладкую индукцию и поддержание анестезии; (5) поддерживать полную неподвижность операционного поля, защищать его от попадания секрета; (6) не ограничивать хирурга временными рамками; (7) не нести риск воспламенения (возгора-

Табл. 75-1 Предоперационная оценка

Оценка	Последствия
Эндоскопические манипуляции в анамнезе	Наличие любых предшествующих сложностей имеет важное значение; следует изучить анестезиологические записи для оценки тяжести и локализации обструкции, степени васкуляризации образования и предшествующих анестезиологических методик
Осиплость голоса	Неспецифический симптом; наличие осиплости голоса возможно у пациента и при небольших поражениях голосовых связок, и при значимой патологии с нарушением проходимости дыхательных путей
Изменения голоса	Неспецифический симптом; незначительные поражения могут приводить к значимым изменениям голоса
Дисфагия	Значимый симптом, позволяет предположить наличие обструкции на уровне надсвязочного пространства; при развитии на фоне карциномы свидетельствует о растяжении верхних отделов пищевода
Изменение положения тела при дыхании	Значимый симптом; пациенты с поражениями, вызывающими частичную обструкцию, компенсируют это состояние путем изменения положения тела, что ограничивает обструкцию
Неспособность пациента лежать в горизонтальном положении	Значимый симптом; позволяет предположить тяжелую обструкцию дыхательных путей, пациент может спать в вертикальном положении
Характер дыхания во время сна	Значимый симптом; затруднения в дыхании в ночное время либо пробуждение ночью в приступе паники позволяет предположить тяжелую обструкцию
Стридор	Значимый симптом; свидетельствует о критической обструкции дыхательных путей со снижением их диаметра более чем на 50% от исходного, у взрослых диаметр дыхательных путей снижается до 4-5 ***мм***
Стридор при физической нагрузке	Значимый симптом; свидетельствует о том, что обструкция становится критической; стридор в покое может отсутствовать
Стридор в покое	Значимый симптом; имеет место критическая обструкция дыхательных путей
Инспираторный стридор	Значимый симптом; свидетельствует об обструкции дыхательных путей выше внутригрудного уровня
Экспираторный стридор	Значимый симптом; свидетельствует о внутригрудном уровне обструкции
Отсутствие стридора	Как правило, обнадеживающий факт; но у истощенных взрослых и детей движения грудной клетки ограничены и поток воздуха не достаточен для создания турбулентного тока, необходимого для развития стридора; данные обстоятельства позволяют предположить жизнеугрожающее нарушение функций
Фиброоптическая ларингоскопия гибким фиброскопом у пациента, пребывающего в сознании	Необходима всем взрослым пациентам для визуализации голосовых связок; у пациентов с симптомами тяжелой обструкции дыхательных путей требуется крайняя осторожность во избежание контакта местного анестетика и фиброскопа с голосовыми связками, что способствует развитию полной обструкции
Ренгенограмма грудной клетки/ КТ/ МРТ	Позволяет определить тяжесть и глубину связочных, подсвязочных, трахеальных и внутригрудных образований

ния) дыхательных путей или сердечно-сосудистой нестабильности; (8) создавать условия для безопасного пробуждения без кашля, икоты, задержки дыхания или ларингоспазма; (9) обеспечить аналгезию, комфорт и пробуждение пациента к концу вмешательства.

Между некоторыми из этих требований существуют противоречия. Наличие эндотрахеальной трубки с манжетой обеспечивает контроль проходимости дыхательных путей и предотвращает аспирацию, но может затруднять осмотр поражений голосовой щели и не обеспечивает безопасность при использовании лазера. Адаптированная к лазеру эндотрахеальная трубка с манжетой обеспечивает некоторую защиту от вызванных лазером возгораний в дыхательных путях, но имеет большую разницу между внешним и внутренним диаметром и может ухудшать визуализацию поражений гортани. Методика струйной вентиляции требует специального оборудования, знаний и понимания ограничений к ее применению. Анестезиологические методики в общих чертах можно подразделить на две группы: первая – с применением «закрытой» системы, при которой для защиты нижних дыхательных путей используется эндотрахеальная трубка с манжетой, а вторая – с применением «открытой» системы, при которой вместо эндотрахеальной трубки применяется либо спонтанное дыхание с инсуффляционными методиками, либо миорелаксация со струйной вентиляцией.

Закрытая система

Преимуществами закрытой системы являются (1) установившаяся практика использования данного метода всеми анестезиологами, (2) защита нижних дыхательных путей, (3) контроль проходимости дыхательных путей, (4) контроль вентиляции и (5) минимальное загрязнение воздуха летучими анестетиками. Недостатки закрытой системы включают (1) вероятность ограничения визуализации и хирургического доступа к пораженному участку, (2) необходимость создания высокого давления на вдохе при использовании эндотрахеальных трубок малого диаметра, (3) повреждения голосовых связок эндотрахельной трубкой во время интубации и (4) риск лазерных возгораний в дыхательных путях.

Открытая система

Преимущества открытой системы включают (1) лазерную безопасность, (2) сниженный риск связанной с интубацией травмы и (3) полную визуализацию гортани. Недостатками являются (1) незащищенность нижних дыхательных путей и (2) необходимость специальных знаний, соответствующего оборудования и опыта. Выбор в пользу открытой или закрытой методики зависит от опыта анестезиолога, от опыта хирурга, наличия оборудования, потребностей хирургического доступа, а также размера, подвижности, васкуляризации или локализации поражения.

Методика, выбранная для любой из приведенных процедур, не является абсолютной и может меняться при изменении хирургических и анестезиологических потребностей. При поражениях гортани, считающихся неваскуляризованными, может потребоваться замена открытой системы с применением струйной вентиляции на закрытую с использованием эндротрахеальной трубки с манжетой в случае выраженного кровотечения и при высоком риске загрязнения трахеобронхиального дерева. Напротив, во время хирургического вмешательства возможна замена системы с применением эндотрахеальной трубки с манжетой на открытую систему, если трубка ухудшает визуализацию поражения и делает выполнение вмешательства затруднительным или невозможным.

Для большинства доброкачественных и злокачественных образований голосовых складок на ранних стадиях развития (T1 и бóльшая часть T2) обструкция дыхательных путей не характерна, и большая часть описанных методик вполне подходит. Внутривенная индукция анестезии применима для тех случаев, когда обструкции дыхательных путей не предвидится. После преоксигенации и внутривенной индукции анестезии выполняется ларингоскопия с целью визуализации поражения, определяется степень сложности ларингоскопии и локально применяются местные анестетики (лидокаин). Очень важно подтверждение наличия патологии, так как возможно прогрессирование заболевания с момента последнего амбулаторного визита, и план ведения анестезии может поменяться. Локальное применение местных анестетиков снижает рефлексы со стороны дыхательных путей и улучшает условия пробуждения.

Закрытая система – методики интубации

Микроларингоскопические трубки

Микроларингоскопические трубки достаточно длинные, имеют малый наружный и внутренний диаметр и разработаны специально для выполнения эндоскопических вмешательств. Обычно применяются трубки с внутренним диаметром 4-5 *мм*, манжетами большого объема и низкого давления, в вариантах для назотрахеальной и оротрахеальной интубации. Такие трубки не подходят для лазерной хирургии.

Лазерные эндотрахеальные трубки (см. также Гл. 77)
Лазерная микрохирургия дыхательных путей обеспечивает точные хирургические разрезы, коагуляцию и уплотнение тканей без выраженного послеоперационного отека. Лазеры применяются для резекции папиллом, сосудистых повреждений голосовых связок, гранулем и карциномы гортани. Углекислотные лазеры являются наиболее часто применяемыми в хирургии дыхательных путей, их нацеливание на голосовую щель осуществляется с помощью направляющих зеркал, интегрированных в операционный хирургический микроскоп. Существуют две основных опасности при использовании лазера: во-первых, опасность лазер-индуцированного воспламенения в дыхательных путях пациента и, во-вторых, опасность для медицинского персонала и пациента, связанная с отражением лазерных лучей. Медицинский персонал операционной должен знать об этом риске и предпринимать специальные меры предосторожности для предупреждения этого. До начала эксплуатации углекислого лазера следует проверить траекторию луча с помощью видимого лучевого индикатора. Незащищенные участки лица пациента должны быть накрыты влажными марлевыми салфетками.

Возгорание в дыхательных путях происходит только при наличии всех трех компонентов «треугольника горения» – горючего материала, окислителя и источника возгорания. Кратковременные вспыхивания жировых включений, периодически наблюдаемые при лазерных хирургических вмешательствах в просвете дыхательных путей, прекращаются самостоятельно и не приводят к формированию пламени, как у паяльной лампы, вне зависимости от концентрации кислорода в окружающем пространстве. Для формирования пламени, как у паяльной лампы, необходимо наличие неметаллического инородного материала, такого как, например эндотрахеальная трубка.

Для уменьшения этого риска концентрация кислорода во вдыхаемой смеси должна иметь наименьшие значения, достаточные для поддержания адекватной сатурации гемоглобина, а вместо закиси азота предпочтительно использование воздуха. Потенциальный источник возгорания либо должен быть устойчивым к воздействию лазера (эндотрахеальные трубки, адаптированные к лазеру), либо должен быть удален (методика струйной вентиляции выше голосовой щели). Единственной невоспламеняемой эндотрахеальной трубкой, *устойчивой к воздействию лазера*, является полностью металлическая трубка Нортона, не имеющая манжеты. Большинство эндотрахеальных трубок, устойчивых к воздействию лазера, обладают свойствами устойчивости по всей своей длине, но могут воспламеняться под действием непрерывных лазерных импульсов, в частности в области манжетки, которая не защищена. Доступные для применения коммерческие марки эндотрахеальных трубок, устойчивых к воздействию лазера, имеют информационные брошюры, в которых описаны их резистентные свойства для различных режимов мощности и разных типов лазера. Анестезиологи, принимающие участие во вмешательствах на дыхательных путях с применением лазера, должны быть осведомлены о причинах возгорания в дыхательных путях, об ограничениях в применении устойчивых к воздействию лазера эндотрахеальных трубок и о действиях, которые необходимо предпринимать при возгорании.

Открытые системы – безынтубационные методики

Спонтанная вентиляция и инсуффляционная методика

Спонтанная вентиляция и инсуффляционные методики применимы при удалении инородных тел, оценке динамических свойств дыхательных путей (трахеомаляция) и удалении неосложненных поражений на уровне голосовой щели и в подскладочном пространстве. Эта техника сохраняет у пациента спонтанное дыхание и обеспечивает хороший обзор свободной голосовой щели.

Ингаляционная индукция начинается севофлураном на 100% кислороде. После достижения соответствующей глубины анестезии, что определяется на основании клинического наблюдения за частотой и глубиной дыхания, размером зрачков, глазными рефлексами, артериальным давлением и изменениями частоты сердечных сокращений, проводится ларингоскопия и местное нанесение лидокаина над, под и на уровне голосовых складок. Проводится вентиляция 100% кислородом через лицевую маску на спонтанном дыхании, а анестезия поддерживается посредством ингаляции (инсуффляции) или внутривенно (инфузия пропофола). На необходимом уровне глубины анестезии, который повторно оценивается по клиническим признакам, хирург

проводит жесткую ларингоскопию или бронхоскопию. Инсуффляция газообразных и ингаляционных анестетиков может осуществляться различными способами: (1) через небольшой катетер, который вводится в носоглотку и устанавливается непосредственно над входом в гортань, (2) через укороченную эндотрахеальную трубку, установленную через носоглотку непосредственно за мягким небом, (3) через назофарингеальный воздуховод и (4) через дополнительный боковой шланг или канал ларинго- или бронхоскопа.

Обычно движения голосовых складок при использовании техники спонтанного дыхания минимальны, при этом обеспечивается адекватный уровень анестезии. При слишком поверхностном уровне анестезии возможны движения голосовых складок, кашель или ларингоспазм. При достаточно глубоком уровне анестезии возможно развитие апноэ с сердечно-сосудистой нестабильностью. В течение всей процедуры жизненно необходимы тщательное наблюдение за движениями, частотой и глубиной дыханий, стабильностью сердечно-сосудистой системы и отсутствием обструкции дыхания, а также соответствующая коррекция концентрации ингаляционного анестетика.

Ограничения к применению спонтанной вентиляции или инсуффляционных методик включают недостаточный контроль вентиляции и вероятность загрязнения дыхательных путей. Другой проблемой также является загрязнение воздуха операционной в результате инсуффляции ингаляционных анестетиков, что требует наличия отсасывающего катетера большой мощности около ротовой полости. Инсуффляционные методики могут оказаться непригодными при крупных, мягких, легко смещаемых образованиях, в частности при расположении над складками и на уровне голосовой щели они могут привести к обструкции дыхательных путей после индукции общей анестезии на фоне спонтанной вентиляции.

Методики струйной вентиляции

В 1967 г. Sanders описал методику струйной вентиляции через катетер диаметром 16G, установленный в боковом канале жесткого бронхоскопа. Методика основывалась на эффекте подсасывания воздуха, что обеспечивало вентиляцию через открытую систему бронхоскопа.[75a] Sanders использовал периодическую подачу струй кислорода (частота 8 *мин*$^{-1}$, рабочее давление 3,5 *атм*) для вовлечения потока воздуха и продемонстрировал, что методика поддерживает парциальное давление кислорода выше нормального уровня без повышения парциального давления углекислого газа. После 1967 г. для эндоскопической хирургии дыхательных путей были разработаны модификации оригинальной методики струйной вентиляции Сандерса. Модификации относились к уровню, на котором производилось введение газа, и к частоте струйной вентиляции.

Надскладочная струйная вентиляция является методикой, при которой струя газа выпускается над голосовыми складками с помощью инжекционной иглы, установленной в подвесном ларингоскопе. Подскладочная струйная вентиляция заключается в установке небольшого (2-3 *мм* в диаметре) катетера или специально разработанной трубки (Benjet, Baldwin Medical, Австралия) через голосовую щель в трахею. Транстрахеальная струйная вентиляция предполагает постановку специально разработанного чрескожного транстрахеального катетера через перстнещитовидную мембрану или стенку трахеи.

В дополнение к модификациям на уровне введения газовой струи были описаны изменения в частоте струйной вентиляции. Высокочастотная вентиляция (>1 *Гц*, 60 *дыханий/мин*) обычно применяется с частотой дыханий 100-150 *мин*$^{-1}$. Это обеспечивает (1) постоянный экспираторный поток воздуха, облегчающий удаление крови и фрагментов тканей из дыхательных путей; (2) снижение пикового и среднего давления в дыхательных путях с улучшением стабильности сердечно-сосудистой системы; и (3) улучшение диффузии и межрегионального смешивания газов в легких, обеспечивающее более эффективную вентиляцию. Эти преимущества особенно значимы для пациентов с тяжелыми заболеваниями легких и ожирением. Высокие частоты достигаются путем применения автоматизированных аппаратов высокочастотной струйной вентиляции, которые имеют настройки тревог и автоматически прекращают струйное введение газа, когда достигаются заранее установленные пределы давления (например, при прекращении подсасывания воздуха или выдоха).

Методики струйной вентиляции применимы для большинства доброкачественных образований голосовой щели и ранних стадий злокачественных опухолей, когда не предвидится обструкции дыхательных путей. Обычная методика струйной вентиляции включает преоксигенацию с последующей внутривенной индукцией и введением мышечных релаксантов. Проводятся ларингоскопия и местное нанесение анестетика (лидокаина). Устанавливается ЛМ, и вентиляция 100% кислородом продолжается до тех пор, пока хирург не будет готов к постановке жесткого ларингоскопа (для подвесной ларингоскопии), в котором установлена инжекционная игла для подготовки к надскладочной струйной вентиляции.[76] В качестве альтернативы продолжается вентиляция лицевой маской до тех пор, пока хирург не будет готов установить ларингоскоп. Анестезия поддерживается инфузией пропофола с управлением по целевой концентрации в дополнении с болюсным введением либо инфузией альфентанила или ремифентанила. В конце хирургического вмешательства снова устанавливается ЛМ до устранения остаточной нервно-мышечной блокады и прекращения действия внутривенной анестезии, что способствует мягкому пробуждению.[76]

Во время процедуры необходимо непрерывно оценивать адекватность струйной вентиляции посредством наблюдения за движениями грудной клетки, показателями сатурации гемоглобина и выслушивания дыхательных шумов во время вдоха и выдоха. Проходимость дыхательных путей и любая хирургическая обструкция также могут быть выявлены путем наблюдения за эндоскопической картиной на экране телевизора.

Надскладочная струйная вентиляция. Надскладочная струйная вентиляция представляет собой методику, при которой поток газа подается в надскладочное пространство с помощью инжекционной иглы, установленной в жестком хирургическом подвесном ларингоскопе. Возможно применение высокочастотной и низкочастотной струйной вентиляции. Методика надскладочной струйной вентиляции обеспечивает четкий, свободный обзор хирургу без риска лазерного воспламенения в дыхательных путях. Существует риск, однако, возгорания в дыхательных путях при размещении в операционном поле хирургических тампонов, в случае, если они сухие. В этом случае тампоны служат горючим материалом. Ограничениями к применению надскладочных методик являются (1) нарушение ориентации (несоосность) подвесного ларингоскопа и входа в гортань,

что приводит к недостаточной вентиляции и риску перерастяжения желудка подсасываемым воздухом; (2) попадание с потоком воздуха крови, дыма и фрагментов тканей в дистальные отделы трахеи; (3) значимые вибрации и движения голосовых складок, что может потребовать прекращения вентиляции во время оперативного вмешательства; (4) невозможность контроля концентрации углекислого газа в конце выдоха и (5) риск баротравмы с формированием пневмомедиастинума, пневмоторакса и подкожной эмфиземы.

Подскладочная струйная вентиляция. Подскладочная струйная вентиляция обеспечивает доставку струи газа непосредственно в трахею путем установки катетера малого диметра через голосовую щель в трахею. Методика является более эффективной в сравнении с надскладочной струйной вентиляцией и характеризуется меньшим рабочим давлением, минимальными движениями голосовых связок, хорошим обзором хирургического поля и отсутствием временных ограничений для хирурга при постановке жесткого ларингоскопа. Основные недостатки включают наличие потенциальной угрозы воспламенения дыхательных путей из-за наличия потенциального источника возгорания и более высокого, чем при надскладочной вентиляции, риска баротравмы.

Транстрахеальная струйная вентиляция. Описана плановая постановка транстрахеального катетера под местной анестезией у пациентов с выраженной патологией дыхательных путей либо под общей анестезией при плановых вмешательствах на гортани. Методика транстрахеальной струйной вентиляции предполагает самый высокий риск баротравмы. Другие возможные проблемы включают блокаду, перегиб катетера, инфицирование, кровотечение и невозможность постановки катетера. Применение транстрахеальной струйной вентиляции при эндоскопических вмешательствах на гортани требует тщательной оценки всех потенциальных рисков и преимуществ.

Пробуждение после анестезии

Мягкое пробуждение и восстановление после анестезии чрезвычайно важно для пациентов, которые подверглись вмешательству на дыхательных путях, при этом частота осложнений восстановительного периода и реинтубаций значимо выше, чем в общей хирургической популяции. Условия восстановления при использовании ЛМ обеспечивают мягкое пробуждение после анестезии, и большое количество сообществ рекомендуют в периоде пробуждения замену микроларингоскопических трубок, эндотрахеальных трубок и трубок, адаптированных к лазеру, на ЛМ.[33]

Ингаляция инородных тел

Аспирация инородных тел является наиболее распространенным показанием к бронхоскопии у детей в возрасте 1-4 лет. Аспирированные инородные тела могут застрять на уровне гортани, трахеи, главных бронхов либо более мелких дыхательных путей, и их эффекты зависят от продолжительности их пребывания в дыхательных путях, уровня и места расположения. Орехи арахиса являются наиболее распространенными инородными телами дыхательных путей, они абсорбируют воду, набухают, становятся ломкими, вызывают химическое раздражение дыхательных путей и требуют немедленного удаления. У пациентов с инородными телами гортани и трахеи развиваются острое диспноэ, стридор, кашель и цианоз. Для устранения обструкции может потребоваться проведение приема Хеймлиха. При обструкции на уровне бронхов у ребенка наиболее вероятно появление хрипов, кашля, диспноэ с очевидным снижением вентиляции на стороне обструкции. Рентгенограмма грудной клетки может не выявить повреждений, так как большинство инородных тел рентгенопрозрачны, поэтому единственными ориентирами в постановке диагноза могут быть данные анамнеза и клинические симптомы. Клиническая картина у ребенка может развиться гораздо позже в случае, если обструкция не привела к функциональным нарушениям с раздражением слизистой оболочки, отеком и пневмонитом дистальнее места обструкции.

Смещение инородного тела может привести к переходу частичной обструкции в более тяжелую или полную. Основной принцип удаления инородных тел во время ларингоскопии и трахеобронхоскопии заключается в поддержании спонтанной вентиляции и уменьшении вероятности дистального продвижения инородного тела по дыхательным путям. Однако на практике поддержание спонтанной вентиляции у пациента с критической обструкцией дыхательных путей может оказаться чрезвычайно сложной задачей, и может потребоваться вентиляция с перемежающимся положительным давлением. В некоторых медицинских центрах обычно применяется контролируемая вентиляция с миорелаксацией.[77]

Следует избегать применения седативных средств в премедикации, так как это может способствовать тотальной обструкции дыхательных путей. Индукция обычно осуществляется ингаляционными методиками с применением севофлурана или галотана с кислородом. При достижении уровня глубокой анестезии проводятся ларингоскопия и местное нанесение анестетика (лидокаин). Внутривенное введение антихолинергических препаратов (атропин 20 *мкг/кг* или гликопирролат 10 *мкг/кг*) может помочь уменьшить секрецию и рефлекторную брадикардию, обусловленную инструментальным вмешательством в дыхательных путях. На протяжении всей процедуры требуются тщательное наблюдение и мониторинг для подтверждения достаточной глубины анестезии, необходимой для предупреждения движений, кашля и ларингоспазма. Из-за меньшей продолжительности действия севофлуран часто заменяется на изофлуран после достижения требуемого уровня анестезии. Поддержание анестезии может осуществляться инфузией пропофола.

У ряда бронхоскопов возможно присоединение к боковому отверстию Т-образного коннектора, через который осуществляется доставка кислорода и ингаляционного анестетика непосредственно в дистальные отделы трахеи. В этом случае бронхоскоп действует наподобие безманжетной эндотрахеальной трубки. Однако у ряда бронхоскопов присоединение Т-образного коннектора невозможно, и требуется проведение инсуффляционных методик. Послеоперационный уход включает наблюдение за пациентом на предмет развития отека дыхательных путей и внутривенное назначение стероидов (дексаметазон 0,1 *мг/кг*), антибиотиков, и подачу увлажненного кислорода. Может потребоваться осуществление послеоперационного наблюдения и лечения в условиях, приближенных к ОИТ.

Эпиглоттит

Острый эпиглоттит является острым воспалительным заболеванием надгортанника, черпаловидных хрящей и черпаловидно-надгортанных складок. Начало и прогрессирование симптомов могут быть быстрыми и приводить к полной обструкции дыхательных путей, гипоксии и смерти. У взрослых встречаемость заболевания составляет 1 случай на 100 000 человек в год,[78] хотя отмечается тенденция к ее увеличению из-за частого применения антибиотиков в детском возрасте и связанной с этим неспособностью формирования иммунитета к *Haemophilus influenzae*. У детей и взрослых заболевание проявляется болью в горле, лихорадкой, дисфагией, слюнотечением, дыханием через рот, приглушенным голосом, стридором и респираторным дистрессом. Пациенты часто принимают положение треноги, т.е. сидят с отставленными в стороны руками. У детей в первую очередь следует проводить дифференциальную диагностику с ларинготрахеобронхитом (круп). Постановка диагноза основывается на анамнезе и физикальном обследовании. Следует обеспечить присутствие опытного анестезиолога и ЛОР-хирурга. У детей не следует проводить непрямую ларингоскопию, постановку внутривенного катетера, осмотр ротоглотки, внутримышечные инъекции и боковую рентгенографию шеи, так как дальнейшее развитие дистресса может способствовать полной обструкции дыхательных путей. У взрослых, способных к взаимодействию, могут быть полезны крайне осторожная фиброоптическая ларингоскопия, постановка внутривенного катетера и аккуратное обследование ротоглотки опытным специалистом.

В случае заболевания и детей и взрослых необходима подготовка к сложной интубации и экстренной трахеотомии. Обычно у детей ингаляционная индукция севофлураном или галотаном и кислородом начинается в положении сидя либо в положении, предпочитаемом пациентом. Закись азота не применяется. После ингаляционной индукции по мере углубления анестезии продолжается дальнейший мониторинг и обеспечивается внутривенный доступ. Для снижения риска развития брадикардии, вызванной интубацией, могут быть назначены внутривенные введения жидкости и атропина. При ларингоскопии выявляется отек надгортанника и черпаловидно-надгортанных связок, и может визуализироваться классический «вишнево-красный» надгортанник. Часто не наблюдается открытие надгортанника, и единственным признаком дыхания может быть появление маленького слизистого пузырька во время спонтанного дыхания либо при мягком надавливании на грудную клетку ребенка. Обычно устанавливают эндотрахеальную трубку без манжеты на 1-3 *мм* меньше в диаметре, чем в норме. Первоначально устанавливают оротрахеальную трубку, но при стабилизации состояния ребенка ее заменяют на назотрахеальную, которая имеет меньшую тенденцию к смещению в течение последующих 24-72 *ч* вентиляции в педиатрическом ОИТ. Берутся посевы крови и содержимого зева, начинается терапия антибиотиками, и ребенок переводится в педиатрическое отделение интенсивной терапии.

Ведение взрослых пациентов осуществляется по тем же принципам[78,79]; однако ингаляционная анестезия при нарушенной проходимости дыхательных путей часто бывает непривычной, трудной и медленной, а ее глубину бывает сложно оценить. У больного возможно усугубление гипоксии и гиперкапнии с длительными периодами нестабильности гемодинамики и аритмиями. Традиционная точка зрения заключается в том, что данная методика безопасна, так как в случае обструкции дыхательных путей пациента ингаляционный анестетик больше не вдыхается, уровень анестезии становится более поверхностным и пациент пробуждается. Это утверждение не всегда верно, и в некоторых медицинских центрах у взрослых с эпиглоттитом применяется методика внутривенной индукции.

Хирургические вмешательства на голове и шее

Большую долю хирургических вмешательств на голове и шее составляет лечение пациентов с заболеваниями верхних дыхательных путей, гортани и глотки. Если нарушение проходимости дыхательных путей отсутствует, то большинство вмешательств осуществляются рутинно без каких-либо осложнений. При нарушении проходимости дыхательных путей план анестезиологического ведения должен быть изменен с учетом тяжести и места обструкции. У всех пациентов с нарушением проходимости дыхательных путей должна рассматриваться возможность трудной интубации, тогда как не у всех пациентов со сложной интубацией имеются нарушения проходимости дыхательных путей.

Обширные операции на голове и шее включают ларингэктомию, фаринголарингэктомию, радикальные операции на шее и резекции крупных образований щитовидной железы. Ларингэктомия заключается в резекции гортани и формировании трахеостомы. При фаринголарингэктомии также осуществляется резекция структур глотки, включающая частичную или полную резекцию языка и пищевода. Радикальная операция на шее представляет собой резекцию грудинно-ключично-сосцевидной мышцы, внутренней и наружной яремных вен и шейных лимфатических узлов. Лечение опухолей верхних дыхательных путей зависит от стадии процесса (TNM – первичная опухоль, регионарные лимфоузлы, отдаленные метастазы) и его локализации. Основными методами лечения являются химиотерапия, лучевая терапия, эндоскопическая лазерная резекция, трансоральная лазерная хирургия, обширное иссечение тканей и органов, радикальная операция на шее, реконструктивная хирургия кожными лоскутами изолированно либо в комбинации.

Первостепенное значение в предоперационной оценке пациента имеет выявление нарушений проходимости верхних дыхательных путей или их анатомических деформаций. При плановых вмешательствах следует провести детальный сбор анамнеза, тщательный осмотр и обследование, но при более срочных процедурах при выраженном нарушении проходимости дыхательных путей обследование пациента может оказаться невозможным.

Обсуждение общих вопросов

Более 80% раков гортани и ротоглотки встречаются у мужчин в возрасте 45-70 лет, и более 97% пациентов являются курильщиками, злоупотребляющими алкоголем. У пациентов возможно наличие в анамнезе предшествующей лучевой терапии и хирургического вмешательства, приводящих к изменению анатомии дыхательных путей, отеку, уплотнению и неэластичности тканей. Предоперационная оценка включает выявление злоупотребления алко-

голем и курением табака, определение статуса питания и выявление электролитных нарушений. Пациентам, злоупотребляющим алкоголем, требуется его отмена и оптимизация статуса питания, электролитного баланса и гематологических показателей. Следует обследовать пациента на предмет заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной системы, включая хроническую обструктивную болезнь легких, артериальную гипертензию и ишемическую болезнь сердца.

Обширные операции на голове и на шее длятся много часов и могут сопровождаться значительной кровопотерей. Следует учесть необходимость проведения мониторинга, включающего измерение АД (внутриартериальное) и ЦВД. После радикальной операции на шее и иссечения яремных вен венозный отток от головы и шеи зависит от яремных вен на неоперированной стороне. Центральные венозные катетеры обычно устанавливают в бедренную вену или локтевую ямку, избегая области шеи.

Хирургические манипуляции на каротидных синусах могут запускать вагусные рефлексы, приводящие к тяжелой брадикардии, гипотензии и даже асистолии. При возникновении такой ситуации хирургу следует незамедлительно прекратить манипуляцию на каротидном синусе, что приводит к устранению брадикардии, а также ввести внутривенно атропин. В ряде случаев при манипуляции на каротидных синусах запускаются стойкие (персистирующие) вагусные рефлексы и требуется местная инфильтрация лидокаином. В редких случаях при хирургических вмешательствах на голове и шее во время рассечения открытых вен шеи возможна воздушная эмболия.

Кровопотеря при хирургических вмешательствах на голове и шее может быть значительной, что обычно требует поддержания некоторого уровня гипотензии. Это может быть достигнуто ингаляционными анестетиками и поднятием головного конца на 10-15° с целью поддержания систолического давления на уровне 85-90 *мм рт. ст.* В осуществлении контроля над стрессовым ответом во время хирургического вмешательства и обеспечении умеренной гипотензии также очень эффективна инфузия ремифентанила[80,81]. В конце хирургического вмешательства, когда инфузия ремифентанила прекращается, для предупреждения гипертензивных реакций необходима дополнительная аналгезия, обычно осуществляемая морфином.

После ларингэктомии в дистальный отдел трахеи устанавливается J-образная ларингэктомическая трубка (Montadon), позволяющая подсоединить дыхательный контур в некотором удалении от стомы, что облегчает хирургу подшить конец трахеальной стомы к передней поверхности шеи. Манжета ларингэктомической трубки расположена на ее конце, также трубка не имеет дистального скоса для предупреждения эндобронхиальной интубации. В конце вмешательства следует провести тщательное отсасывание содержимого в надманжеточном пространстве с целью предотвращения попадания секрета и крови в трахею после сдувания манжеты и замены ларингоэктомической трубки на трахеостомическую трубку с манжетой.

Присутствие новой трахеостомической трубки часто вызывает кашель и раздражение, проявления которых могут быть уменьшены локальным нанесением местного анестетика (лидокаина) вокруг стомы. У пациентов с ларингэктомией в анамнезе возможно наличие стеноза стомы и рецидива заболевания. Возможны нанесение спрея местного анестетика (лидокаина) на стому и трахею и установка трахеостомической трубки пациенту, находящемуся в сознании. Осуществление вентиляции через стому возможно с помощью ларингеальной маски с частично раздутой манжетой, установленной над стомой. Послеоперационный уход за пациентами после ларингэктомии включает увлажнение вдыхаемого воздуха, регулярное отсасывание крови и секрета и возвышенное положение головы с целью уменьшения отека.

Трудные дыхательные пути на уровне головы и шеи

Трудные дыхательные пути на уровне головы и шеи могут являться следствием ряда патологических состояний на различных уровнях. Не существует унифицированной анестезиологической методики, которая может безопасно применяться у всех пациентов. Многие исследователи предложили рекомендации по ведению пациентов с трудными дыхательными путями, обзор которых также приведен в Гл. 50.[82-86]

Уровень обструкции

В целом трудные дыхательные пути могут быть подразделены в соответствии с уровнем, на котором существует проблема, и включают (1) ротовую полость, (2) ротоглотку, (3) корень языка и надгортанник, (4) голосовую щель, (5) подскладочное пространство и верхнюю часть трахеи, (6) среднюю часть трахеи и (7) нижнюю часть трахеи и бронхи. Патологические состояния не ограничиваются этими анатомическими областями и могут задействовать многие уровни.

Варианты ведения пациента

Анестезиологическое обеспечение зависит от экстренности вмешательства, уровня поражения, его размера, уровня обструкции, распространенности поражения и степени нарушения проходимости дыхательных путей. Симптомы и проявления нарушений проходимости дыхательных путей включают респираторный дистресс, тахипноэ, вовлечение вспомогательной дыхательной мускулатуры, втягивание грудины, рывкообразные движения трахеи, стридор, гипоксию, тахикардию и истощение пациента.

Варианты анестезиологического ведения включают (1) региональную блокаду гортани при сохраненном сознании пациента, (2) внутривенную индукцию общей анестезии, (3) ингаляционную индукцию анестезии с поддержанием спонтанного дыхания, (4) ингаляционную индукцию с принудительной вентиляцией, (5) фиброоптическую интубацию трахеи при сохраненном сознании пациента, (6) фиброоптическую интубацию при угнетенном сознании пациента, (7) постановку трахеального катетера и струйную вентиляцию при сохраненном сознании, (8) трахеостомию под местной анестезией при сохраненном сознании и (9) трахеостомию под общей анестезией. Какая бы анестезиологическая методика ни была выбрана в качестве основной, следует продумать резервный план, который должен быть согласован с хирургом и осуществлен при возникновении трудностей.

Образования (поражения) ротовой полости и ротоглотки

Небольшие образования ротовой полости, такие как тонзиллярная карцинома ранней стадии, часто не имеют проявлений, позволяющих предположить нарушение

проходимости дыхательных путей, и верхние дыхательные пути, по существу, соответствуют норме. У таких пациентов с ранней стадией заболевания без выраженных поражений дыхательных путей можно успешно использовать большинство методик поддержания проходимости дыхательных путей. При более крупных образованиях ротовой полости отличительной чертой может быть частичная или практически полная обструкция дыхательных путей. Внутривенная индукция у таких пациентов может привести к вторичной обструкции дыхательных путей на уровне ротовой полости в результате утраты поддерживающего тонуса ее структур и невозможности поддержания вентиляции или оксигенации пациента. Обычные методики предупреждения такой обструкции, такие как вентиляция лицевой маской через ротовой или носовой воздуховод, могут оказаться неэффективными. Продвижение ротового или носового воздуховода через крупные, закрывающие просвет, васкуляризованные, некротизированные опухоли ротовой полости вызывает травму и кровотечение. Часто состояние голосовой щели и нижних дыхательных путей у таких пациентов соответствует норме, и основной проблемой, связанной с интубацией, является прохождение крупного, обструктирующего объемного образования без его травматизации и поддержание на этом фоне проходимости дыхательных путей. Зачастую у этой группы пациентов применяется методика фиброоптической интубации при сохраненном сознании.

Крупные, обструктирующие образования ротовой полости обычно визуализируются анестезиологом, работающим с ЛОР-врачами и челюстно-лицевыми хирургами, в такой группе пациентов возможно проведение фиброоптических методик. Другие анестезиологические методики включают постановку трахеального катетера при сохраненном сознании со струйной вентиляцией и наложение трахеостомы при сохраненном сознании.

Абсцесс и ангина Людвига

Любой абсцесс вызывает боль и отек, но абсцессы вокруг перитонзиллярной области могут также приводить к нарушению проходимости дыхательных путей с обструкцией, апноэ, тризму, дисфагии, сопровождаться сильной болью. Возможно выполнение аспирации под местной анестезией, но может потребоваться и обширное хирургическое вмешательство под общей анестезией. У пациентов, не имеющих симптомов нарушения проходимости дыхательных путей, возможно проведение внутривенной индукции с осторожной, во избежание разрыва абсцесса, ларингоскопией и интубацией трахеи. При нарушении проходимости дыхательных путей или деформации анатомических структур показано проведение фиброоптической интубации при сохраненном сознании или трахеостомия под местной анестезией.

Ангина Людвига представляет собой двухсторонний, быстро распространяющийся целлюлит в области под нижней челюстью, обычно берущий начало от второго или третьего моляра. Первоначально она была описана Ludwig в 1836 г., а термин «ангина» означает ощущение удушья. Язык приподнят и смещен твердым фиксированным уплотнением дна ротовой полости, имеется периоральный отек.

Распространение инфекции может вызвать тризм и медиастинит. Обеспечение проходимости дыхательных путей включает постановку назотрахеальной трубки обычно фиброоптическим способом при сохраненном сознании пациента. В некоторых случаях при тяжелом течении заболевания показана трахеостомия под местной анестезией.

Образования (поражения) корня языка и надскладочного пространства

Даже небольшие образования корня языка и надскладочного пространства могут существенно ухудшать проходимость дыхательных путей, так как они расположены над входом в голосовую щель и оказывают влияние на надгортанник. По мере увеличения объемного образования корня языка оно заполняет ямки надгортанника и смещает надгортанник вниз, усугубляя обструкцию дыхательных путей на уровне входа в голосовую щель. Большая киста надгортанника или ямки надгортанника приводит к обструкции дыхательных путей, сходной с таковой при эпиглоттите. Опасность внутривенной индукции у таких пациентов заключается в обструкции дыхательных путей после утраты поддерживающего тонуса мягких тканей. Применение оральных и назальных воздуховодов может оказаться не эффективным в устранении обструкции. Может потребоваться выполнение маневра выдвижения челюсти, обеспечивающего смещение нижней челюсти и основания языка вперед, что создает воздушное пространство в надскладочном пространстве.

Стандартная ларингоскопия изогнутым клинком может приводить к травматизации любого образования корня языка и ямок надгортанника, вызывая кровотечение и отек с потенциальной угрозой полной обструкции дыхательных путей. Несмотря на то, что ларингоскопия прямым клинком направлена на то, чтобы миновать верхушку надгортанника и сместить надгортанник вверх, ее осуществление может быть затруднено деформированным надгортанником. Повторные попытки ларингоскопии при таких поражениях требуют особой осторожности и повышенного внимания.

У любых пациентов с образованиями корня языка и надскладочного пространства либо у тех, у кого имеется значимая обструкция дыхательных путей, следует рассматривать возможность выполнения фиброоптической интубации, постановки трахеального катетера при сохраненном сознании, ларингеального блока с прямой ларингоскопией на фоне сохраненного сознания или трахеостомии под местной анестезией при сохраненном сознании.

Образования голосовой щели

Анестезиологическое ведение ларингеальной патологии без симптомов нарушения проходимости дыхательных путей, такой как ранние T1 и T2 стадии некоторых опухолей, может осуществляться при помощи различных методик, включая внутривенную индукцию общей анестезии и постановку эндотрахеальной трубки с манжетой или трубки, устойчивой к воздействию лазера. Альтернативным способом при взятии биопсии и лазерной резекции является надскладочная или подскладочная струйная вентиляция. Когда присутствуют симптомы, позволяющие предположить нарушение проходимости дыхательных путей со значительной обструкцией, или имеется стридор, варианты анестезиологического ведения ограничены.

Фиброоптические методики на фоне сохраненного сознания подходят при образованиях ротовой полости, ротоглотки и корня языка, так как они позволяют *обойти* опухолевые массы, но они могут оказаться непригодными при значительных обструктивных поражениях гортани, при которых фиброскопу необходимо пройти через опухоль, что приводит к полной окклюзии дыхательных путей.[87] Обеспечить необходимый уровень местной анестезии достаточно трудно, а выполнить фиброоптическую интубацию через анатомически деформированную крупную васкуляризированную рыхлую некротизированную опухоль технически сложно. Фиброоптическая интубация при сохраненном сознании сопровождается определенной частотой заболеваемости и смертности.[88]

Некоторые исследователи при обструкции дыхательных путей в течение всего вмешательства применяли ингаляционную анестезию с поддержанием спонтанной вентиляции.[87] Ингаляционная индукция при обширных опухолях гортани с обструкцией дыхательных путей представляет собой сложную задачу. Физиологические проблемы включают снижение воздушного потока при спонтанной вентиляции, повышенную склонность к спадению дыхательных путей, повышенную работу дыхания, критическую нестабильность в точках сужения, приводящую к дальнейшему коллапсу дыхательных путей, и снижение функциональной остаточной емкости.[89] Индукция происходит медленно, как правило, с периодами апноэ и эпизодами обструкции.

Существуют споры в отношении допустимости поддержания спонтанного дыхания пациента масочной вентиляцией. Сохранение спонтанной вентиляции теоретически является неоспоримым преимуществом данной методики. Поддерживающая вентиляция позволяет быстрее достичь необходимой для проведения ларингоскопии глубины анестезии, так как позволяет избежать длительных периодов спонтанной вентиляции, необходимых для достижения адекватного уровня анестезии, во время которых состояние пациента может стать нестабильным.

Использование миорелаксантов обеспечивает оптимальную вентиляцию и условия интубации. Calder и Yentis[90] прокомментировали «безопасную практику» невведения миорелаксантов до подтверждения адекватности вентиляции лицевой маской и оспорили этот факт, показав, что теоретические преимущества не достижимы на практике. Они обсудили два исследования[91,92] в отношении частоты встречаемости и прогноза сложной или невозможной масочной вентиляции, в которых ни один пациент не пробуждался, и настаивают, что при обструкции дыхательных путей ожидание пробуждения пациента неприемлемо, а должны предприниматься меры для вентиляции легких до возникновения катастрофической десатурации.[90]

При достижении достаточного уровня анестезии проводится ларингоскопия, наибольший шанс успешной интубации приходится на первую попытку, когда кровотечение, травматизация и отек минимальны. Полезным может оказаться применение эластичного резинового бужа или стилета. Неудачная попытка интубации требует экстренного наложения трахеостомы, хирург должен быть помыт, одет и готов к экстренному вмешательству.

Установка транстрахеального катетера[93,94] под местной анестезией на уровне ниже дистального края опухоли является признанной методикой при нарушении проходимости дыхательных путей. Обычно катетер устанавливается на уровне второго-третьего трахеального кольца, что позволяет не задеть опухоль, предупредить кровотечение и диссеминацию опухоли. Когда положение катетера подтверждается у пациента в сознании капнографическим тестом, начинается внутривенная индукция. После индукции начинается струйная вентиляция через транстрахеальный катетер, в идеале аппаратом высокочастотной вентиляции с функцией автоматического прекращения вентиляции при превышении заранее установленного предела давления паузы для снижения риска баротравмы. Опытный анестезиолог должен находиться в изголовье пациента, обеспечивая проходимость и адекватность вентиляции через верхние дыхательные пути посредством поднятия подбородка, выдвижения нижней челюсти или с помощью орального или назального воздуховода.

Образования подскладочного пространства и верхнего отдела трахеи

Образования подскладочного пространства обычно являются продолжением образований голосовой щели, и проблемы, связанные с анестезией, и принципы ее обеспечения аналогичны. Приобретенный ларинготрахеальный стеноз на уровне голосовой щели, подскладочного пространства и верхних отделов трахеи встречается с частотой 1 случай на 200 000 взрослого населения.[95] После интубации происходят неспецифические изменения в области голосовых складок и в подскладочном пространстве, что приводит к отеку и поверхностным изъязвлениям, вызывающим формирование грануляционной ткани, которая разрастается, усугубляя рубцовые изменения. Хирургическое лечение таких пациентов включает (1) лазерную резекцию, (2) серийную дилатацию, (3) постановку стента, (4) местную химиотерапию (митомицин), (5) резекцию стенозированных участков с формированием анастомоза «конец в конец» и (6) трахеальные аллотрансплантаты. У пациентов с выраженным ларинготрахеальным стенозом диаметр дыхательных путей может составлять 2-4 *мм*, и обеспечение проходимости дыхательных путей обычно включает надскладочную струйную вентиляцию.

Образования среднего и нижнего отдела трахеи

Обструкция трахеи может развиться вследствие объемных образований самой трахеи или в результате ее сдавления окружающими структурами и опухолями. Верхние дыхательные пути при ларингоскопии соответствуют норме, а проблемы носят вторичный характер и обусловлены невозможностью введения эндотрахеальной трубки и сложностями хирургического обеспечения проходимости дыхательных путей ниже места обструкции. Следует подумать о выполнении фиброоптической интубации, но ее осуществление может оказаться невозможным. Для обеспечения проходимости дыхательных путей может потребоваться жесткий бронхоскоп. Ведение пациентов с опухолями нижнего отдела трахеи и объемными образованиями средостения следует осуществлять в специализированных торакальных центрах.

Трахеостомия

При тяжелом жизнеугрожающем нарушении проходимости дыхательных путей может потребоваться трахеосто-

мия. В идеале трахеостомию следует выполнять под общей анестезией, что обеспечивает оптимальные условия работы для хирурга. Однако общая анестезия может оказаться небезопасной и нести риск полной окклюзии дыхательных путей, требующей экстренного хирургического обеспечения проходимости в субоптимальных условиях. Принятие решения о выполнении трахеостомии под местной анестезией осуществляется совместно с хирургом и зависит от многих факторов, включая опыт анестезиолога, тяжесть поражения дыхательных путей и хирургические потребности после резекции. Трахеостомия под местной анестезией у пациента в сознании с тяжелым нарушением проходимости дыхательных путей трудна технически. Идеальное положение пациента с запрокинутой головой и в положении на спине часто плохо переносится самим пациентом, и процедуру приходится выполнять в полувертикальном сидячем положении. Хирургическая инфильтрация, манипуляции и рассечение тканей часто плохо переносятся пациентом с нарастающим нарушением проходимости дыхательных путей. На протяжении этого периода следует избегать седации из-за риска полной обструкции дыхательных путей.

Замена трахеостомической трубки у пациента с длительно существующей трахеостомой, при которой респираторный тракт был стабильным на протяжении многих месяцев, обычно не сопровождается осложнениями и может осуществляться у постели пациента. Замена недавно установленной трахеотомической трубки в течение первой недели может оказаться опасной, так как состояние респираторного тракта нестабильно и мягкие ткани могут легко смыкаться после удаления трахеостомической трубки. Попытки введения трахеостомической трубки с приложением силы могут привести к формированию ложного хода, подкожной эмфиземе, невозможности оксигенации пациента и к развитию критической ситуации. Следует избегать ранней замены трубок, хотя она может быть необходима для оптимизации размера и устранения утечки воздуха. Такие ранние замены трубок по специальному катетеру должны выполняться после преоксигенации опытным врачом, способным восстановить проходимость дыхательных путей.

Анестезия в хирургии глаза

Анатомия глаза

Глазное яблоко представляет собой сферу диаметром 24 *мм*. Оно расположено в костной орбите, имеющей пирамидальную форму. Стенка глазного яблока имеет три слоя – склеру, увеальный тракт и сетчатку.

Склера является наружным слоем. Она является плотной фиброзной «белой» оболочкой глаза. Прозрачная роговица является самой передней частью склеры. Бóльшая часть фокусной силы глаза обусловлена кривизной роговицы.

Средний слой, так называемый увеальный тракт, имеет три структуры – собственно сосудистую оболочку (хориоидея), радужку и ресничное (цилиарное) тело. Собственно сосудистая оболочка представляет собой слой кровеносных сосудов, расположенных в задней части глазного яблока. Этот слой является одним из источников интраоперационных фонтанирующих кровотечений. Пигментированная радужка контролирует попадание в глаз света посредством мышечных волокон, которые меняют размер зрачка. Симпатическая стимуляция расширяет зрачок, вызывая сокращение мышц, расширяющих зрачок, тогда как парасимпатическая стимуляция приводит к миозу, или сужению зрачка, заставляя сокращаться сфинктер радужки. Ресничное тело расположено непосредственно за радужкой, оно продуцирует водянистую влагу. Ресничные мышечные волокна регулируют фокус путем ослабления напряжения удерживающих хрусталик волокон, или зонул. Помутнение хрусталика приводит к катаракте. Увеит является воспалительным заболеванием этих структур (радужки, собственно сосудистой оболочки и ресничного тела).

Внутренним слоем глазного яблока является сетчатка. Свет стимулирует фоторецепторы сетчатки, формируя нервные импульсы, которые по зрительному нерву поступают в головной мозг. В сетчатке нет капилляров: снабжение сетчатки кислородом обеспечивается сосудистым слоем. Отслойка сетчатки от сосудистого слоя ухудшает ее кровоснабжение и является основной причиной утраты зрения. Сетчатка заканчивается за 4 *мм* до радужки. Зона между краем роговицы и сетчаткой именуется плоской частью (pars plana). Так как эта зона не имеет сетчатки, то она безопасна для доступа при витрэктомии.

Центр глазного яблока заполнен стекловидным гелем. Эта вязкая жидкость имеет соединения с кровеносными сосудами и зрительным нервом. Тракция стекловидного тела приводит к отслойке сетчатки. Рубцы, кровотечение и помутнение стекловидного тела лечатся посредством витрэктомии.

Наружные мышцы глаза двигают глазное яблоко в пределах орбиты. Они берут начало от фиброзного кольца около верхушки орбиты и вплетаются в склеру. Шесть наружных глазных мышц расположены за глазным яблоком в форме конуса и окружают зрительный нерв, глазную артерию и вену и ресничный ганглий.

Веки имеют наружный слой, представленный кожей, мышечный слой, тарзальную пластинку хряща и конъюнктивальный слой. Конъюнктива является слизистой оболочкой, выстилающей внутреннюю поверхность века и покрывающей глазное яблоко до границы роговицы и склеры.

Слезная железа располагается в верхне-височной части орбиты. Она выделяет слезную жидкость на поверхность глазного яблока. Отток слезной жидкости происходит через слезную точку, расположенную на веках у медиального угла глазной щели. Слезная жидкость попадает через слезный каналец в слезный мешок и проток и дренируется в носоглотку.

Глазная артерия обеспечивает бóльшую часть кровоснабжения структур орбиты. Она является ветвью внутренней сонной артерии и расположена в непосредственной близости от артерий вилизиева круга. Верхняя и нижняя глазные вены впадают непосредственно в кавернозный синус.

Структуры глаза иннервируют черепные нервы (ЧН). Зрительный нерв (II пара ЧН) передает нервные импульсы от сетчатки. Глазодвигательный нерв (III пара ЧН), блоковый нерв (IV пара ЧН) и отводящий нерв (VI пара ЧМН) иннервируют наружные мышцы глаза. Тактильная и болевая чувствительность обеспечивается тройничным нервом (V пара ЧН). Чувствительная иннервация нижнего века обеспечивается верхнечелюстным нервом. Чувствительная иннервация верхнего века обеспечивается лобной ветвью глазного нерва. От назоцилиарной ветви глазного

нерва отходят чувствительные волокна к внутреннему углу глаза, слезному мешку и ресничному ганглию.

Ресничный ганглий обеспечивает чувствительную иннервацию роговицы, радужки, ресничного тела. Парасимпатические волокна берут начало от глазодвигательного нерва (III пара ЧН) и образуют синапсы в ресничном ганглии до перехода в сфинктер радужки. Симпатические волокна берут начало из каротидного сплетения и, проходя через ресничный ганглий, иннервируют мышцу, расширяющую радужку. Блокада ресничного ганглия местным анестетиком приводит к фиксации зрачка в умеренно расширенном состоянии.

Лицевой нерв (VII пара ЧН) выходит из основания черепа через шилососцевидное отверстие. Он обеспечивает двигательную иннервацию орбитальной мышцы через скуловую ветвь. Блокада лицевого нерва местным анестетиком может предупредить закрывание века.

Окулокардиальный рефлекс

Впервые окулокардиальный рефлекс был описан Aschner и Dangini в 1908 г.[95a,95b] Тракция наружных мышц глаза или давление на глазное яблоко вызывают брадикардию, атриовентрикулярную блокаду, желудочковую эктопию или асистолию. В частности, эти проявления наблюдаются при тракции медиальной прямой мышцы, но также могут возникать при стимуляции любого содержимого орбиты, включая надкостницу.

Рефлекс обусловлен связями тройничного и блуждающего нервов. Афферентная ветвь исходит от анатомических структур орбиты к ресничному ганглию и далее через глазные ветви тройничного нерва в чувствительные ядра тройничного нерва, расположенные рядом с четвертым желудочком. Эфферентные волокна идут по блуждающему нерву к сердцу.[96]

Рефлекс чаще наблюдается при проведении вмешательств под местной анестезией. Однако ретробульбарный блок не всегда является эффективным в предотвращении данного рефлекса. Триггером рефлекса могут послужить инъекции в область орбиты. Рефлекторный ответ усиливается при гиперкапнии и гипоксемии.

В случае возникновения аритмии анестезиолог прежде всего должен попросить хирурга прекратить манипуляцию. Оценивается адекватность вентиляции пациента. При выраженной, продолжающейся или рецидивирующей брадикардии внутривенно вводится атропин в дозах, возрастающих на 7 *мкг/кг*. В редких случаях развивается тяжелая брадикардия или асистолия. Хотя для попадания атропина в циркуляцию могут потребоваться компрессии грудной клетки, обычно сердечный ритм возвращается к норме уже после прекращения манипуляции. Рефлекторный ответ ослабевает при повторной стимуляции.

Эффективным может оказаться превентивное введение атропина или гликопирролата. Предварительное введение может быть показано пациентам с анамнезом блокад проводящей системы, вазовагальных реакций или принимающим β-блокаторы.

Внутриглазное давление

Кровоснабжение сетчатки и зрительного нерва зависит от внутриглазного перфузионного давления.[97] Перфузионное давление представляет собой разность между средним артериальным давлением и внутриглазным давлением (ВГД). Высокое ВГД ухудшает кровоснабжение, приводя к утрате функции зрительного нерва. После разреза глазного яблока факторы, способствующие повышению ВГД, могут вызвать пролапс и потерю внутриглазного содержимого, что может привести к стойкой утрате зрения.

Глазное яблоко является относительно неподатливой структурой. Объем внутренних структур фиксирован, за исключением объема водянистой влаги и крови сосудистой оболочки. Объем этих двух составляющих регулирует ВГД.

Две трети водянистой влаги активно секретируются ресничным телом посредством механизма натриевой помпы. Одна треть образуется в результате пассивной фильтрации через сосуды радужки. Водянистая влага продуцируется со скоростью 2 *мкл/мин*. Водянистая влага минует хрусталик, проходит через отверстие зрачка и омывает внутренний эндотелий роговицы. Затем она попадает в угол передней камеры и проходит через трабекулярную сеть в шлеммов канал. Шлеммов канал соединяется с каналами эписклеральных вен. ВГД в основном регулируется сопротивлением трабекулярной сети. Нормальная величина давления составляет 10-20 *мм рт. ст.*

Нарушение дренажа водянистой влаги на любом уровне может привести к повышению ВГД. Склероз трабекулярной сети считается причиной хронического повышения давления при открытоугольной глаукоме. Закрытоугольная глаукома возникает при обструкции дренажа водянистой влаги в результате закрытия угла передней камеры глаза. Это происходит в результате периферического отека радужки или ее смещения кпереди. Пациенты с имеющимся сужением угла имеют предрасположенность к данному состоянию. Острое повышение внутриглазного давления вызывает сильную боль. Это является неотложным состоянием в офтальмологии.

Изменения объема крови сосудистой оболочки могут привести к быстрому повышению ВГД. Гиперкапния вызывает полнокровие сосудистой оболочки.[98] Кашель, натуживание или рвота могут повышать ВГД до 30-40 *мм рт. ст.* Интубация трахеи может вызывать аналогичные повышения. Такое повышение давления носит кратковременный характер и безвредно для целостного глазного яблока. При «открытом» глазном яблоке, например, при травматическом его повреждении или при хирургическом вмешательстве по поводу катаракты это повышение может привести к потере внутриглазного содержимого, кровотечению и стойкой утрате зрения.[99]

Наружная компрессия глазного яблока также повышает ВГД. Обычное моргание повышает ВГД на 10 *мм рт. ст.* Сильное смыкание век может повышать ВГД до 50 *мм рт. ст.* и более.[100] Неправильное расположение лицевой маски может оказывать давление, достаточное для снижения кровотока в глазном яблоке до нуля.

Глубокая ингаляционная или тиопенталовая анестезия приводит к дозозависимому снижению ВГД на 30-40%.[101] Опиоиды обладают незначительным эффектом на ВГД. Атропин в обычных дозах не вызывает значимого повышения ВГД даже у пациентов с открытоугольной глаукомой. Кетамин может вызывать умеренное повышение ВГД.

Внутривенное введение сукцинилхолина повышает ВГД на 6-12 *мм рт. ст.*[102] Этот эффект продолжается 10 *мин*. Применение сукцинилхолина для индукции анестезии при открытых повреждениях глазного яблока у пациентов с полным желудком противопоказано. Отсутствуют сообщения о потере стекловидного тела при использовании сукцинилхолина.

Офтальмологические препараты

Офтальмологические препараты являются системными медикаментозными средствами. Глазные капли могут оказывать системный эффект и иметь значимые взаимодействия с анестетиками. Ацетазоламид является ингибитором карбоангидразы. Он применяется для лечения глаукомы с целью снижения хронически повышенного ВГД. Он вызывает щелочной диурез, который может привести к дефициту натрия. Пациентам, принимающим ацетазоламид, в предоперационном периоде следует определить уровень электролитов. Атропиновые глазные капли могут вызывать тахикардию, сухость кожных покровов, лихорадку и возбуждение.[103] Лечение передозировки может осуществляться нарастающими дозами физостигмина.

Эхотиофат является антихолинэстеразным препаратом для местного применения, применяемым для поддержания миоза при лечении глаукомы. Абсорбция в системный кровоток приводит к тотальному угнетению холинэстеразы плазмы. Последующее назначение сукцинилхолина может приводить к длительной мышечной релаксации.[104] Угнетение метаболизма местных анестетиков эфирного типа может предрасполагать к развитию у пациента токсических реакций. Эхотиофат является препаратом очень длительного действия. Нормализация активности фермента может занять 4-6 недель после прекращения приема препарата.

Маннитол является осмотическим диуретиком. Он вызывает снижение ВГД, продолжающееся от 5 до 6 *ч.* Пациентам, получающим препарат во время анестезии, может потребоваться установка мочевого катетера для исключения перерастяжения мочевого пузыря. Маннитол вызывает повышение объема циркулирующей крови, что может привести к застойной сердечной недостаточности у пациентов со сниженной функцией желудочков.

Фенилэфрин является α-адреномиметиком, применяемым местно для расширения зрачка. Абсорбция в системный кровоток 10% раствора сопровождается тяжелыми гипертензивными реакциями.[105] 2,5% концентрация более безопасна, но может усугублять гипертензию у некоторых пациентов.

Пилокарпин и ацетилхолин являются холинергическими препаратами, применяемыми для сужения зрачка. Имеются сообщения о развитии брадикардии и тяжелого бронхоспазма.

Тимолола малеат является местным β-блокатором. Он применяется для лечения глаукомы. Системная абсорбция вызывает блокаду β-адренорецепторов с возможным развитием брадикардии, бронхоспазма и усилением застойной сердечной недостаточности.[106] Особое внимание следует обращать на пациентов с тяжелыми обструктивными заболеваниями легких.

Тамсулозина гидрохлорид (Фломакс) обладает свойствами селективного антагониста α-адренорецепторов и на длительный период блокирует нервные волокна мышцы-расширителя радужки, вызывая ее дилатацию и приводя к осложнениям при хирургических вмешательствах по поводу катаракты. Радужка остается в расслабленном состоянии даже спустя 7-28 дней после отмены тамсулозина.[107]

Предоперационная оценка

(см. также Гл. 34 и 71)

Офтальмологические операции являются наиболее распространенным видом хирургических вмешательств у пожилых людей. В 2005 г. в рамках государственной программы бесплатной медицинской помощи было оплачено около 3 *млн* случаев хирургического лечения катаракты. Это краткосрочные амбулаторные процедуры, не вызывающие кровопотери или выраженнуой послеоперационной боли. Однако они не являются малыми хирургическими вмешательствами; офтальмологическое хирургическое вмешательство может являться значимым жизненным событием. Установление профессиональных взаимоотношений позволяет уменьшить тревогу и помогает пациенту подготовиться к операции. Предоставление информации пациенту так же важно, как и получение информации от него. Информированный пациент более спокоен, расслаблен и готов к сотрудничеству. Пациенту необходимо знать, чего ожидать от процедуры.

Пациенты, которым выполняются офтальмологические операции, относятся к группе высокого риска. Обычно это пациенты пожилого возраста. У многих из них имеются другие факторы риска, такие как диабет, гипертензия и атеросклероз.[108] В исследовании здоровья медсестер (Nurses Health Study) было установлено, что катаракта является маркером повышенной смертности.[108a] Однако глазные операции не сопровождаются повышенным риском. Смертность после офтальмологических вмешательств гораздо ниже, чем в группе общехирургических операций. Backer и колл.[109] установили, что глазные операции не влекут за собой риск повторного инфаркта миокарда, что наблюдается при общехирургических вмешательствах. Хронические заболевания пациента оказывают меньшее влияние на исход при офтальмологических операциях. В исследовании непредвиденных госпитализаций после амбулаторных офтальмологических вмешательств показано, что возраст и физический статус по версии ASA не являлись значимыми факторами.[110]

В отношении оптимального предоперационного ведения пациента существуют различные подходы. Ряд клиницистов считает, что, поскольку экстракция катаракты является низкострессовой процедурой без кровопотери, то предоперационная оценка не требуется. В публикации крупного многоцентрового исследования показано, что предоперационный анализ состава крови и электрокардиограмма не оказывают влияния на послеоперационный исход.[111] Согласно другому мнению, каждый пациент должен проходить полное обследование с любыми необходимыми тестами для выявления любого возможного отклонения и назначения любой возможной терапии. При необходимости вмешательство следует отложить на более поздние сроки для достижения наилучшего возможного состояния пациента и наименьшего вероятного риска. Большое значение имеет надлежащее медицинское консультирование. Изучение судебных разбирательств по поводу некачественной медицинской помощи при хирургическом лечении катаракты выявило, что в 16% случаев ответственность связана с медицинским консультированием, что сравнимо с 17%, обусловленными местной или общей анестезией.[112]

Мы не хотим игнорировать риски. Не следует также сводить все риски до самого низкого допустимого уровня. Целью анестезиолога является подготовка пациента к имеющимся на текущий момент и ожидаемым рискам хирургического вмешательства. Ожидаемый риск определяется медицинским персоналом с получением информированного согласия от пациента. Если по состоянию пациента ему показана госпитализация для проведения лечения, или если это обратимое состояние может приве-

сти к периоперационным осложнениям, риск проведения хирургического вмешательства является неприемлемым.

Целью является разработка рекомендаций, которые способствовали бы улучшению согласованности лечения и сводили к минимуму нарушения в отношении пациента и работы в операционной. Данные рекомендации представлены после обзора литературы и опубликованных рекомендаций.

Анамнез пациента

Уточняются предыдущие госпитализации и хирургические вмешательства. Отмечаются аллергические реакции и непереносимость лекарственных средств. Особое внимание следует уделить аллергии на латекс. Отмечается список принимаемых в настоящее время препаратов. Факторы, связанные с пациентом, которые могут повлиять на анестезиологическое обеспечение, включают деменцию, глухоту, языковой барьер, синдром беспокойных ног, синдром обструктивного сонного апноэ, тремор, головокружение и клаустрофобию. Очень полезным может оказаться предоперационный опросник пациента. Тщательная оценка анамнеза пациента облегчает планирование периоперационного периода и установление взаимоотношений «пациент-врач».

Физикальное обследование

Проверьте пациента на предмет симптомов выраженной сердечной или легочной недостаточности. Особое внимание следует уделить факторам, влияющим на положение пациента, таким как выраженный сколиоз или ортопноэ.

Лабораторные исследования

Было установлено, что рутинные лабораторные тесты не улучшают исход. Необходимые лабораторные исследования должны быть установлены на основании анамнеза и результатов физикального исследования. Обычно лабораторные тесты, необходимые пациенту перед офтальмологическим вмешательством, совпадают с таковыми при рутинном обследовании больного, когда вмешательство не планируется. Выбираются те лабораторные тесты, показатели которых могут повлиять на выбор тактики ведения. При критических значениях лабораторных тестов осуществляется неотложная медицинская помощь. Показания к лабораторным исследованиям и критические значения показателей следующие:

Электрокардиограмма: вновь возникшие боли в грудной клетке, снижение переносимости физической нагрузки, сердцебиение, пресинкопальные состояния, утомляемость или диспноэ. Выявление при обследовании тахикардии, брадикардии или неритмичого пульса. *Критические показатели*: признаки острой ишемии или повреждения, угрожающие аритмии, полная поперечная блокада сердца, свежая фибрилляция предсердий или частота сердечных сокращений выше 100 *мин*$^{-1}$.

Электролиты сыворотки: изнуряющая рвота или диарея, нарушения приема пищи через рот, изменения в схеме приема диуретиков или аритмии в анамнезе. *Критические показатели*: Концентрация натрия менее 120 *ммоль/л* или более 158 *ммоль/л*. Концентрация калия ниже 2,8 *ммоль/л* или более 6,2 *ммоль/л*.

Азот мочевины: признаки или симптомы декомпенсации функции почек. *Критические значения*: выше 17,3 *ммоль/л*.

Глюкоза сыворотки: полидипсия, полиурия или потеря массы тела. *Критические значения*: ниже 2,6 *ммоль/л* или более 26,9 *ммоль/л*.

Гематокрит/гемоглобин: кровотечение в анамнезе, пониженное питание, утомляемость, снижение толерантности к физической нагрузке или тахикардия. *Критические показатели*: гематокрит менее 18% или более 61%. Гемоглобин менее 66 *г/л* или более 199 *г/л*.

Офтальмологическое обследование

Следует проверить остроту зрения на оба глаза. Пациенты с плохим зрением на глаз, не подвергающийся хирургическому вмешательству, сталкиваются с гораздо более высоким потенциальным риском утраты зрительной функции. У таких пациентов повышенный уровень тревожности. При необходимости наложения пациенту повязок на ночное время врачу следует предусмотреть повышенную потребность в послеоперационном уходе за временно не видящим пациентом.

Следует оценить аксиальную длину глазного яблока. В случае, если доступно ультразвуковое исследование, необходимо документировать аксиальную длину. При невозможности ультразвукового исследования следует предполагать, что аксиальная длина у пациентов с миопией повышена. При наличии задней стафиломы риск осложнений инъекционной анестезии может быть крайне высоким. Наличие глаукомы в анамнезе, повышенное ВГД и увеличение аксиальной длины являются важными факторами риска супрахороидального кровоизлияния. Риск может быть снижен путем тщательного интраоперационного контроля частоты сердечных сокращений и артериального давления. Также риск может уменьшить использование до операции компрессионного устройства.

Оценка сердечно-сосудистой системы

Американская ассоциация сердца и Американская коллегия кардиологов опубликовали рекомендации по предоперационной оценке сердечно-сосудистой системы при некардиохирургических вмешательствах.[113] Офтальмологические операции, такие как экстракция катаракты, отнесены к вмешательствам с низким риском. При таких процедурах оценка фокусируется на пациентах со значимыми клиническими прогностическими признаками риска. Эти основные показатели и оценка пациента рассмотрены в Гл. 34 и 35.

Гипертензия

Артериальная гипертензия является частой проблемой у офтальмологических пациентов. Тяжелая гипертензия может приводить к периоперационным осложнениям. Определяется степень гипертонии. Третья степень гипертонии определяется как повышение систолического артериального давления до 180 *мм рт. ст.* и выше и диастолического давления до 110 *мм рт. ст.* и выше. У пациентов со стойкой гипертензией III степени благоразумно отложить плановое вмешательство на 2 недели для проведения антигипертензивной терапии.

Обсуждение легочной патологии

При офтальмологических вмешательствах обычно требуется, чтобы пациент комфортно и неподвижно лежал на спине. Если пациент не может лежать на спине, или возникает упорный кашель, вероятность периоперационных осложнений повышена. Стратегия снижения периоперационного риска включает прекращение курения, лечение обструкции дыхательных путей бронходилаторами и стеро-

идами и назначение антибиотиков при респираторных инфекциях.

Следует обследовать пациента на предмет ночного апноэ. Таким пациентам часто противопоказана внутривенная седация. У некоторых пациентов для поддержания их в бодрствующем состоянии и обеспечения взаимодействия во время операции может быть полезно применение слабых стимуляторов, таких как кофеин.

Обсуждение эндокринной патологии

Сахарный диабет очень часто встречается у пациентов, которые подвергаются офтальмологическим вмешательствам.[112] Лучше, если выполнение процедуры осуществляется ранним утром, по возможности, с минимальным вмешательством в обычный для пациента распорядок дня. Следует избегать тяжелой гипергликемии и гипогликемии. До операции необходимо определить уровень глюкозы натощак. При необходимости следует прибегать к инсулинотерапии для поддержания уровня глюкозы в пределах 8,3-13,9 *ммоль/л*. Необходимо учитывать возможность наличия автономной нейропатии, в частности при подъеме больного из положения лежа на спине.

Обычно пациенты, длительно получающие стероиды, не требуют «стресс-дозы» стероидной терапии при офтальмологических операциях. Пациенту необходимо получить свою обычную дозу стероидов в день хирургического вмешательства. Врач должен быть готов к редким случаям, когда в периоперационном периоде пациенту потребуется дополнительное введение глюкокортикоида. Непредвиденная слабость, утомляемость и тошнота могут свидетельствовать о том, что пациенту требуется дополнительная доза стероидов.

Антикоагулянты

Многие пациенты, подвергающиеся офтальмологическим хирургическим вмешательствам, принимают антикоагулянты. Периоперационное ведение пациентов, получающих антикоагулянты, включает соизмерение относительных рисков тромботических осложнений и вероятности геморрагических осложнений. При исследовании более чем 19 000 случаев хирургических вмешательств по поводу катаракты было выявлено, что частота геморрагических и тромботических осложнений была очень низкой.[114]

Риск тромботических осложнений определяется следующими факторами:

1. Показания к приему антикоагулянтов. Серьезные осложнения на фоне тромбоэмболии артерий, например при фибрилляции предсердий или поражении клапанов сердца, встречаются гораздо чаще, чем осложнения в результате заболеваний вен, такие как тромбоз глубоких вен.
2. Факторы риска тромбоэмболии, в частности, если у пациента был эпизод тромбоэмболии в анамнезе.

Риск геморрагических осложнений зависит от следующих факторов:

1. Степень гипокоагуляции.
2. Вероятность кровотечения во время хирургического вмешательства. Тяжелые геморрагические осложнения наиболее вероятны при вмешательствах на орбите и окулопластике. Промежуточная вероятность существует при вмешательствах на стекловидном теле и сетчатке, при глаукоме, трансплантации роговицы. Кровотечение наименее вероятно при хирургическом лечении катаракты.

Складывается единое мнение, что хирургическое лечение катаракты может безопасно выполняться у пациентов, продолжающих принимать варфарин. При процедурах со средним риском, таких как некоторые виды операций при глаукоме, показано прекращение приема варфарина за 4 дня до вмешательства. При высоком риске кровотечения или тромбоза может потребоваться переход с варфарина на гепарин.

Методы анестезии

Региональная анестезия

Глазные операции обычно требуют неподвижности (или акинезии) глаза и глубокой анестезии операционного поля. Любой дискомфорт во время процедуры может быть преувеличенно воспринят за счет повышенной тревожности пациента и страха возможной потери зрения.[115] Разработано множество методик региональной анестезии, которые удовлетворяют требованиям офтальмохирургии и в целом являются надежными и безопасными. Со многими из этих блокад связаны дискомфорт и тревожность, а также редкие, но тяжелые осложнения. Часто предпочтительной является поддерживающая внутривенная седация с непрерывным мониторингом пациента.[116,117] Внутривенная седация также может сопровождаться повышенным риском осложнений.[118]

Региональная анестезия имеет ряд преимуществ по сравнению с общей анестезией. Местный блок обеспечивает значимую послеоперационную аналгезию. Тошнота и рвота встречаются редко. Пациент быстрее обретает способность передвигаться после операции. Многие пациенты соответствуют критериям выписки уже к концу хирургического вмешательства и могут миновать пребывание в палате посленаркозного наблюдения.

Начинается внутривенная инфузия. Устанавливаются датчики артериального давления, ЭКГ и сатурации. Осуществляется кислородная поддержка через носовые канюли. Для удержания ног согнутыми в коленных суставах применяется поролоновый клиновидный валик, что предупреждает возникновение болей в спине. Часто применяется нагнетатель воздуха, выходное отверстие которого устанавливается на грудной клетке, что способствует элиминации углекислого газа и поступлению кислорода в пространство под операционным бельем и предупреждает приступы клаустрофобии.

Комбинация мидазолама (0,5-1 *мг*), фентанила (12,5-50 *мкг*) и пропофола (30-50 *мг*) обеспечивает отличную амнезию и седацию во время выполнения блока. Мы не применяем мидазолам и фентанил у пациентов с ограниченными когнитивными резервами на фоне инсульта или умеренной деменции. Для местной анестезии мы используем смесь 0,75% раствора бупивакаина и 2% лидокаина в соотношении 1:1 без эпинефрина.[119] Для ускорения проникновения в ткани добавляется гиалорунидаза.

Блокада лицевого нерва

Блокада лицевого нерва осуществляется в случаях, когда необходима полная акинезия век.[120] Существуют три метода блокады век:

1. *Модифицированный блок van Lint (ван Линта)*: игла располагается на 1 *см* латеральнее края глазницы, 2-4 *мл* анестетика вводятся глубоко в надкостницу верхнелатерального и нижнелатерального края орбиты. Недостатки этого блока включают дискомфорт, близость глазного яблока и частые послеоперационные экхимозы.
2. *Блокада O'Brien (О'Брайена)*: нижнечелюстной мыщелок пальпируется ниже заднего скулового отростка и кпереди от козелка уха при открывании и закрывании рта. Игла направляется перпендикулярно коже и продвигается на 1 *см* вглубь до надкостницы, по мере извлечения иглы вводятся 3 *мл* анестетика.
3. *Блокада Nabath–Rehman** *(Набата–Рехмана)*: 12-миллиметровая игла калибра 25G устанавливается перпендикулярно коже между сосцевидным отростком и задним краем нижней челюсти. Игла продвигается на всю длину, и после осторожной аспирации по мере извлечения иглы вводятся 3 *мл* анестетика. Это приводит к полной блокаде лицевого нерва. Следует предупредить пациента о провисании нижней части лица в течение нескольких часов после операции. Основным недостатком этого блока является близость иглы к важным анатомическим структурам, таким как сонная артерия и языкоглоточный нерв.

Ретробульбарный блок

Ретробульбарный блок обеспечивает превосходную акинезию и анестезию глаза.[121]

Для предупреждения перфорации глазного яблока рекомендуется использовать 3-сантиметровую тупую иглу Аткинсона калибра 23-25 G. Игла располагается в точке соединения нижней и латеральной стенок орбиты непосредственно над нижним краем глазницы.[122] Игла продвигается на 15 *мм* вдоль стенки глазницы, пока не пересечет экватор глазного яблока. Игла направляется вверх по направлению к верхней стенке орбиты. Игла продвигается до тех пор, пока не пройдет между наружными мышцами глаза. Далее вводятся 2-3 *мл* раствора анестетика. Следует ожидать некоторого смещения взора книзу, так как верхняя косая мышца находится за пределами мышечного конуса и может не попасть под действие блока.

Ретробульбарное кровотечение является наиболее частым осложнением данного блока. Также встречаются проптоз** и субконъюнктивальные кровоизлияния. Необходимо проводить мониторинг ВГД. При повышении давления для декомпрессии орбиты осуществляется латеральная кантотомия***. Кровотечение за пределами мышечного конуса проявляется как субконъюнктивальное кровоизлияние без проптоза. Если на протяжении некоторого времени мониторинг не выявляет повышения ВГД, возможно безопасное проведение хирургического вмешательства.

Существует вероятность внутрисосудистой инъекции, несмотря на отрицательную аспирационную пробу. Общая доза применяемого местного анестетика мала, и даже при внутрисосудистом введении полной дозы развитие системных эффектов маловероятно. Случайные внутриартериальные инъекции могут привести к попаданию анестетика в головной мозг посредством ретроградного тока во внутреннюю сонную артерию. Могут наблюдаться возбуждение центральной нервной системы и судороги, но, как правило, они носят кратковременный характер в результате перераспределения местного анестетика за пределы головного мозга. Имеются сообщения о развитии оглушения и остановке дыхания. Считается, что эти продолжительные эффекты связаны с инъекцией местного анестетика под оболочку зрительного нерва, которая сообщается с субарахноидальным пространством.

Также имеются сообщения о повреждении зрительного нерва и перфорациях глазного яблока с отслойкой сетчатки и кровотечением в стекловидное тело. При выполнении инъекции пациентам с миопией высокой степени необходимо соблюдать особую осторожность. Если аксиальная длина глазного яблока превышает 25 *мм*, глаз имеет большие размеры и склера его тоньше, повышается риск пенетрации в глазное яблоко. В таких случаях могут быть рекомендованы другие методики анестезии.

Задний перибульбарный блок

Для предупреждения ретробульбарного кровотечения наиболее популярной стала задняя перибульбарная анестезия.[123] Тупая игла Аткинсона длиной 7/8 *дюйма* и калибром 23G располагается на границе средней и латеральной трети нижнего века непосредственно над нижним краем глазницы. Далее непосредственно под глазничную перегородку вводятся 1 *мл* местного анестетика, 3 *мл* в районе экватора глазного яблока и 2 *мл* в задние отделы глазницы за пределами мышечного конуса. При отсутствии выбухания в области медиальной части верхнего века осуществляется инъекция 2-3 *мл* анестетика в нижнемедиальном направлении. Недостатками данной методики являются более длительное начало действия (9-12 *мин*) и меньшая частота развития полной акинезии. Имеются сообщения о перфорации глазного яблока на фоне перибульбарной инъекции.[124]

Субтенонова блокада

Во избежание осложнений применения острых игл была разработана методика введения канюли с тупым концом под тенонову фасцию (Tenon's fascia).[125] Применялись канюли различной длины. Под местной анестезией с седацией устанавливается расширитель век. На 5 *мм* ниже лимба в нижнемедиальном либо в нижнелатеральном квадранте электрокоагулятором наносится точка диаметром 2-3 *мм*. Далее вращательными движениями осуществляется формирование в конъюнктиве канала длиной 2 *мм* с тупым отслоением теноновой фасции. Тупая канюля продвигается под теноновой фасцией кзади, но не дальше экватора глазного яблока, с последующим введением 1-3 *мл* местного анестетика. Часто наблюдается некоторый отек конъюнктивы. Обычно достигается отличная аналгезия.

Местная аппликационная анестезия

Операции по поводу катаракты могут выполняться под местной анестезией.[126] Возобновление интереса к этой методике обусловлено ростом популярности малоинвазивных хирургических вмешательств и факоэмульсификации. Местная анестезия позволяет избежать потенциальных осложнений, связанных с ретробульбарными и перибульбарными инъекциями. К тому же отмечается наиболее быстрое восстановление зрения с его

---

* В оригинале ошибка в написании фамилии – Nadbath; исправлено нами по первоисточнику – Nabath RP, Rehman I. Facial nerve block. Am J Ophthalmol. 1963;53:143 *(Прим. пер.)*

** Патологическое смещение глазного яблока вперед *(Прим. ред. пер.)*

*** Продольный разрез угла глазной щели *(Прим. ред. пер.)*

улучшением практически сразу после вмешательства. Недостатки методики включают вероятность движения глаза во время хирургического вмешательства, повышенную тревожность пациентов и дискомфорт от света микроскопа.[127] Успешно применяются 0,5% раствор тетракаина и 4% раствор лидокаина. Первоначально закапывают две капли тетракаина. Затем непосредственно перед началом хирургического вмешательства каждые 5 *мин* закапывают еще три дозы тетракаина или лидокаина.

Важен правильный отбор пациентов. Обычно для такой методики подходят уравновешенные и способные к сотрудничеству пациенты. Тревожным, гиперчувствительным пациентам, возможно, больше подходят другие методы анестезии. Другие проблемы могут возникать у пациентов с фотофобией, маленькими зрачками или в случаях необходимости осуществления большого разреза.

Общая анестезия

Выбор в пользу общей или региональной анестезии делается с учетом длительности хирургического вмешательства, относительных рисков и преимуществ каждой методики и предпочтений пациента. Не выявлено бóльшей безопасности той или иной методики.

В прошлом региональная анестезия имела преимущество в связи с крайне низкой частотой послеоперационной тошноты и рвоты. С началом применения короткодействующих общих анестетиков и неопиоидной аналгезии частота тошноты и рвоты резко снизилась. В качестве противорвотного средства часто применяется дроперидол, однако у некоторых лиц его использование сопровождается отсроченной послеоперационной тревожностью. Ондасетрон может быть также эффективен с редкими побочными эффектами. Сравнение функции памяти у пациентов после общей и местной анестезии с седацией не выявило преимуществ ни одной из методик.[128]

Целями общей анестезии являются гладкая интубация, стабильное ВГД, предупреждение тяжелых проявлений окулокардиального рефлекса, неподвижность операционного поля и спокойное пробуждение. Эти цели могут быть достигнуты ингаляционной анестезией, сбалансированной опиоидной анестезией или внутривенными анестетиками с использованием или без миорелаксантов. Ларингеальная маска может применяться в офтальмохирургии, и ее использование сопровождается меньшей кашлевой реакцией во время пробуждения. Ввиду недоступности дыхательных путей во время операции и риска ларингоспазма или аспирации ЛМ должны использовать только анестезиологи, имеющие большой опыт ее применения. Она больше подходит для экстраокулярных вмешательств. Закись азота представляет собой особую проблему при некоторых витреоретинальных вмешательствах.[129] При проведении так называемого газово-жидкостного обмена для тампонады сетчатки к стенке глазного яблока хирург вводит в стекловидное тело пузырек воздуха. Гексахлорид серы является плохо растворимым газом, применяемым для замедления резорбции внутриглазных пузырьков воздуха. Закись азота диффундирует и вызывает увеличение объема пузырьков, неся потенциальную угрозу повышения ВГД. Подачу закиси азота следует прекратить за 15 *мин* до введения гексафторида серы, и избегать ее применения в течение 7-10 дней после манипуляции.

Данная проблема усугубилась с появлением нового агента, перфторпропана (C_3F_8), так как этот газ может сохраняться в течение нескольких недель. В этом случае применение закиси азота следует исключить как минимум в течение месяца, либо до резорбции пузырька. В случае неофтальмологического хирургического вмешательства у пациента, имеющего в анамнезе вмешательство на сетчатке, до применения закиси азота крайне важно выяснить, осуществлялось ли введение пузырьков газа в стекловидное тело. В противном случае возможно развитие слепоты.

Анестезия при офтальмологических вмешательствах у детей (см. также Гл. 82)

Анестезию при офтальмологических хирургических вмешательствах у детей можно считать отдельной узкой специализацией.[130] Маленьким детям анестезия может требоваться для проведения обследования. В некоторых случаях внутримышечное введение кетамина может быть методом выбора. Он может применяться при сложном венозном доступе. Некоторые офтальмологи предпочитают кетамин, так как он не снижает ВГД, как барбитураты или глубокая ингаляционная анестезия.

У детей наиболее часто глазные операции выполняются по поводу косоглазия или несовпадения оптических осей глаза. Обычно для послеоперационного периода не характерны выраженные боли, но без лечения тошнота или рвота встречаются в 50-80% случаев. Дроперидол в дозе 5-75 *мкг/кг* значительно уменьшает частоту тошноты и рвоты, не оказывая значительного влияния на сроки выписки из стационара. Ондасетрон обладает схожими эффектами, за исключением седации. При проведении теста форсированного движения для оценки тонуса мышц хирург должен быть осведомлен о применении сукцинилхолина. Сукцинилхолин вызывает повышение тонуса глазодвигательных мышц, которое разрешается в течение 20 *мин*.

Косоглазие является очень распространенным состоянием, но большинство детей в других отношениях вполне здоровы. Очень высока частота косоглазия при трисомии по 21 паре хромосом (синдроме Дауна), церебральных параличах и гидроцефалии. Также косоглазие встречается при злокачественной гипертермии* и миотонической дистрофии. Миотоническая дистрофия также отмечается у пациентов с птозом и катарактой.

Катаракта может встречаться у детей с синдромом Пьера–Робена и фенилкетонурией. Среди пациентов с синдромом Марфана высока встречаемость подвывиха и дислокации хрусталика. Аниридия, врожденное отсутствие радужной оболочки, ассоциирована с опухолью Вильмса и гипертензией. Врожденная глаукома также может встречаться при синдроме Штурге–Вебера, проявляющемся судорогами и ангиомами ротовой полости и гортани. Офтальмологические заболевания у детей, ассоциированные с врожденными синдромами, суммированы в Табл. 75-2.

Офтальмологические операции

Основные вмешательства

Большинство основных офтальмологических операций выполняется с использованием местной аппликации ане-

* Точнее – при предрасположенности к злокачественной гипертермии *(Прим. гл. ред. пер.)*

стетика или инъекционных методик. Энуклеация может осуществляться на фоне блока, но обычно проводится под общей анестезией.

Вскрытие и дренирование халязиона

Халязион представляет собой объемное образование века, возникающее на фоне хронического воспаления мейбомиевой железы. Хирургическое лечение показано при неэффективности консервативных методик.

Тарзоррафия

Частичное или полное ушивание краев век проводится для защиты глаза и способствует заживлению изъязвлений или при проблемах внешнего воздействия.

Биопсия височной артерии

Биопсия височной артерии проводится для диагностики височного артериита.

Парацентез передней камеры

Откачивание жидкости из передней камеры глаза осуществляется с диагностическими целями и для быстрого снижения ВГД.

Энуклеация

Энуклеация представляет собой удаление глазного яблока после пересечения мышц и зрительного нерва. Показаниями к операции являются болезненный слепой глаз и внутриглазные опухоли.

Экстракция катаракты

Катаракты вызывают помутнение прозрачного хрусталика глаза. Экстракция катаракты осуществляется на фоне аппликационной анестезии или регионального блока. Общая анестезия применяется редко.

Интракапсулярная экстракция катаракты. Интракапсулярная экстракция катаракты представляет собой тотальное удаление мутного хрусталика с капсулой. Это может быть выполнено с помощью криозонда. Интракапсулярная экстракция катаракты выполняется в избранных случаях подвывиха хрусталика, его дислокации или инородного тела хрусталика.

Экстракапсулярная экстракция катаракты. Экстракапсулярная экстракция катаракты представляет собой удаление хрусталика без затрагивания задней капсулы и интактных зон. Ободок передней капсулы также сохраняется. Это обеспечивает создание наилучшего места постановки внутриглазного импланта хрусталика.

Факоэмульсификация

Факоэмульсификация представляет собой применение ультразвуковых колебаний для фрагментации хрусталика с одновременной ирригацией и аспирацией. Данная методика позволяет выполнять очень маленькие разрезы.

Вмешательства по поводу глаукомы

Глаукома является обобщающим термином заболеваний глаза, характеризующихся повышением ВГД.

Фильтрационные вмешательства. Трабекулотомия представляет собой хирургическое рассечение трабекулярной сети глаза с целью улучшения дренажа водянистой влаги. Устройства Baerveldt и Ahmed представляют собой дренирующие импланты, которые

Табл. 75-2 Офтальмологические проявления при педиатрических синдромах

Косоглазие	Трисомия по 21 хромосоме Церебральный паралич Менингомиелоцеле Недоношенность Ретинобластома Краниофарингиома Злокачественная гипертермия Миотоническая дистрофия Сидром Элерса–Данлоса
Птоз	Злокачественная гипертермия Миотоническая дистрофия
Катаракта	Трисомия по 21 хромосоме Миотоническая дистрофия Синдром Пьера–Робина Фенилкетонурия Гомоцистеинурия Синдром Лоу Краснуха Саркоидоз Галактоземия Гиперпаратиреоз Сахарный диабет Дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы
Подвывих хрусталика	Синдром Марфана Гомоцистеинурия Сидром Элерса–Данлоса
Глаукома	Гомоцистеинурия Синдром Лоу Краснуха Аниридия Синдром Штурге–Вебера Нейрофиброматоз Сидром Элерса–Данлоса
Кровотечения сетчатки	СПИД Множественная миелома
Кровоизлияние в стекловидное тело	Серповидноклеточная анемия
Опухоли глазницы	Множественная миелома
Глиома зрительного нерва	Нейрофиброматоз
Ретинопатия	Сахарный диабет Гипертония
Офтальмопатия	Ювенильный диабет Болезнь Грейвса
Слабость глазных мышц	Миастения gravis
Глазные эрозии	Синдром Стивенса–Джонсона (мультиформная эритема)
Конъюнктивиты и ириты	Синдром Рейтера Инфекционный мононуклеоз Ревматоидный артрит
Сухой кератоконъюнктивит	Синдром Шегрена Саркоидоз Системная красная волчанка
Увеит	Анкилозирующий спондилит Ювенильный артрит Саркоидоз
Неврит зрительного нерва	Рассеянный склероз

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

обеспечивают шунтирование водянистой влаги из глаза под орбитальную конъюнктиву.

Операции на роговице

Проникающая кератопластика. Трансплантация роговицы выполняется для замены непрозрачной, инфицированной или травмированной роговицы. Контроль ВГД и предупреждение движений пациента являются крайне важными при открытых операциях на глазном яблоке.

Радиальная кератотомия. На роговице делается серия клиновидных надрезов для изменения формы роговицы с целью коррекции миопии.

Удаление птеригиума. Птеригиум представляет собой аномальную складку конъюнктивы в межпальпебральной щели. Обычно удаление производится в случаях, когда аномальное разрастание ткани переходит на роговицу, ухудшая зрение, или в косметических целях.

Витреоретинальная хирургия

Криотерапия сетчатки. Криозонд применяется для профилактики некоторых видов нарушений целостности и разрывов сетчатки. Он также применяется у некоторых пациентов с опухолями сетчатки и сосудистыми мальформациями.

Лечение отслойки сетчатки. Устранение отслойки сетчатки включает выявление всех разрывов и отверстий сетчатки, создание хориоретинальной адгезии и подшивание к склере силиконовой пломбы по периметру глазного яблока для смещения склеры с целью прижатия сетчатки.

Витрэктомия. Витрэктомия представляет собой хирургическое удаление содержимого камеры стекловидного тела и его замещение физиологическим раствором. Задняя витрэктомия показана для удаления инородных тел, лечения отслойки сетчатки, для устранения мембран и помутнений и для облегчения тракции стекловидного тела к сетчатке. Проведение данной процедуры может занимать много времени. Многие пациенты имеют сахарный диабет или тяжелую хроническую гипертензию и представляют сложную задачу для анестезиолога.

Окулопластическая хирургия

Большая часть окулопластических операций выполняется под местной инфильтрационной анестезией. Некоторые продолжительные и более инвазивные вмешательства требуют общей анестезии.

Коррекция эктропиона. Обычно эктропион развивается на веке в результате эффекта старения. Другими причинами являются механическая или врожденная патология. При эктропионе веко выворачивается наружу.

Коррекция энтропиона. Инволюционный энтропион обычно развивается в результате старения. При энтропионе веко заворачивается внутрь.

Коррекция птоза. Птоз, или опущение верхнего века, может быть врожденным (дистрофия мышцы-леватора) и приобретенным в результате старения или травмы.

Блефаропластика. Блефаропластика представляет собой пластическую операцию век с целью удаления избыточных тканей, создающих препятствие взору, или коррекции внешности.

Дакриоцисториностомия

Дакриоцисториностомия представляет собой формирование канала, сообщающего слезный мешок с полостью носа. Она осуществляется при врожденной или приобретенной обструкции носослезного канала. Обычно эта процедура требует общей анестезии.

Операции на глазнице

Большинство хирургических вмешательств на глазнице выполняется под общей анестезией. При операциях на передних отделах глазницы можно использовать местную анестезию. Примерами хирургических вмешательств на глазнице могут быть следующие операции:

- Репозиция перелома стенок глазницы («взрывного» перелома)
- Дренирование абсцесса глазницы
- Декомпрессия зрительного нерва
- Экзентерация (эвисцерация) орбиты при злокачественных опухолях.

Неотложные состояния в офтальмологии

Большинство неотложных офтальмологических вмешательств не требует проведения в экстренном порядке. Это важно, так как в плане анестезиологического ведения следует учитывать полный желудок и общее состояние пациента. Это не относится к истинным неотложным состояниям. В этих редких случаях лечение следует начинать в течение минут. Лечение других неотложных офтальмологических состояний без влияния на исход можно начинать в течение от одного до нескольких часов.

Истинные неотложные состояния. При химических ожогах роговицы и при окклюзии центральной артерии сетчатки лечение необходимо начать в течение минут.

Ургентные ситуации. Лечение следует начать в период от часа до нескольких часов. Ургентные ситуации включают открытые повреждения глазного яблока, эндофтальмит, острую закрытоугольную глаукому, острую отслойку сетчатки, инородное тело роговицы и рваные раны век.

Полуургентные ситуации. Лечение необходимо начать в течение нескольких дней, но в некоторых случаях можно отложить на несколько недель. К полуургентным ситуациям относятся опухоли глазного яблока, «взрывные» переломы глазницы, врожденная катаракта и хроническая отслойка сетчатки.

Открытые травмы глазного яблока у пациентов с полным желудком. Пациенты с травмой глаза представляют сложную задачу для анестезиолога. Дилемма заключается в предупреждении аспирации желудочного содержимого и защите глаза от острых изменений в ВГД, которые могут привести к утрате стекловидного тела, отслойке сетчатки и слепоте. Быстрая последовательная индукция обеспечивает контроль дыхательных путей, но применение сукцинилхолина сопровождается умеренным повышением ВГД. Другие предлагаемые методики включают прекураризацию, большие дозы векурония или панкурония и сукцинилхолин по принципу «прай-

минга»*. Также допустимо применение методов региональной анестезии.[131] Факторы, которые необходимо учесть, включают:

Размер перфорации: небольшие проколы меньше располагают к утрате стекловидного тела при изменениях ВГД.

Состояние дыхательной системы: у пациентов со сниженной функциональной остаточной емкостью легких гипоксия развивается быстрее, что делает предпочтительными быстрые методики.

Полный желудок: какова степень риска аспирации?

Длительность вмешательства: если хирургическое вмешательство непродолжительно и применяются большие дозы недеполяризующих миорелаксантов, потребуется ли пациенту проведение послеоперационной механической вентиляции легких?

* Priming – введение основной дозы после предварительной малой *(Прим. гл. ред. пер.)*

Повреждения глаз, обусловленные анестезией

Анестезиолог должен знать возможные повреждения глаз во время анестезии и хирургического вмешательства. Если при пробуждении после общей анестезии пациент предъявляет жалобы на ухудшение зрения, следует подумать о неотложном состоянии из-за возможной окклюзии центральной артерии сетчатки. При использовании лицевой маски необходимо соблюдать осторожность во избежание чрезмерного давления на глаза. Системная гипотензия и анемия также могут оказаться факторами, способствующими потере зрения.

Вторым потенциальным осложнением является абразия роговицы. Было показано, что общая анестезия снижает базовую продукцию слезной жидкости. Надлежащий уход за глазами включает накрывание век с применением глазной смазки или без таковой. Если при пробуждении после общей анестезии пациент предъявляет жалобы на боли в глазу или ощущение инородного тела, необходимо наблюдение за больным, чтобы убедиться в улучшении состояния. При отсутствии лечения царапина роговицы может прогрессировать с формированием язвы.

Литература

1. Kikura M, Suzuki K, Itagaki T, et al: Age and comorbidity as risk factors for vocal cord paralysis associated with tracheal intubation. Br J Anaesth 98:524-530, 2007.
2. Sasaki CT, Kim YHM: Anatomy of the Human larynx. *In* Rubin JS, Sataloff RT, Korovin GS (eds): Diagnosis and Treatment of Voice Disorders. New York, Thomson Delmar, 2003, pp 27-40.
3. Boerner TF, Ramanathan S: Functional anatomy of the airway. *In* Benumof JL (ed): Airway Management Principles and Practice. St Louis, CV Mosby, 1996, pp 3-21.
4. Ikari T, Sasaki CT: Glottic closure reflex: Control mechanisms. Ann Otol 89:220-224, 1980.
5. Baraka A: Intravenous lidocaine controls extubation laryngospasm in children. Anesth Analg 57:506-507, 1978.
6. Koc K, Kocaman F, Aygenc E, et al: The use of preoperative lidocaine to prevent stridor and laryngospasm after tonsillectomy and adenoidectomy. Otolaryngol Head Neck Surg 118:880-882, 1998.
7. Gulhas N, Durmus M, Demirbilek S, et al: The use of magnesium to prevent laryngospasm after tonsillectomy and adenoidectomy: A preliminary study. Pediatr Anesth 13:43-47, 2003.
8. Pounder DR, Blackstock D, Steward DJ: Tracheal extubation in children: Halothane versus isoflurane, anesthetized versus awake. Anesthesiology 74:653-655, 1991.
9. Gray H: Extubation. *In* Calder I, Pearce A (eds): Core Topics in Airway Management. Cambridge, Cambridge University Press, 2005, pp 87-92.
10. Hwang SY, Yeak SCL: Management dilemmas in laryngeal trauma. J Laryngol Otol 118:325-328, 2004.
11. Baron BJ: Penetrating and blunt neck trauma. *In* Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds): Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 5th ed. New York, McGraw–Hill, 2000.
12. Kim PTW, Van Hees R, Anderson DW, Simons RK: Laryngeal injuries from a full face helmet: A report of two cases. J Trauma 61:998-1000, 2006.
13. Inaba K, Munera F, McKenney M, et al: Prospective evaluation of screening multislice helical computed tomographic angiography in the initial evaluation of penetrating neck injuries. J Trauma 61:144-149, 2006.
14. Domino KB, Posner KL, Caplan RA, Cheney FW: Airway injury during anesthesia—a closed claims analysis. Anesthesiology 91:1703-1711, 1999.
15. Maktabi MA, Smith RB, Todd MM: Is routine endotracheal intubation as safe as we think or wish? Anesthesiology 99:247-248, 2003.
16. Nouraei SA, Reza MA, Singh A, et al: Early endoscopic treatment of acute inflammatory airway lesions improves the outcome of postintubation airway stenosis. Laryngoscope 116:1417-1421, 2006.
17. Derkay CS, Wadsworth JT, Darrow DH, et al: Tube placement: A prospective, randomized double-blind study. Laryngoscope 108:97-101, 1998.
18. Smith I, White PF: Use of the laryngeal mask airway as an alternative to a face mask during outpatient arthroscopy. Anesthesiology 77:850-855, 1992.
19. Watcha MF, Garner FT, White PF, Lusk R: Laryngeal mask airway vs face mask and Guedel airway during paediatric myringotomy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 120:877-880, 1994.
20. Cameron AE, Sievert J, Asbury AJ, Jackson R: Gas leakage and the laryngeal mask airway. Anaesthesia 51:1117-1119, 1996.
21. Jenstrup M, Fruergaard KO, Mortensen CR: Pollution with nitrous oxide using laryngeal mask or face mask. Acta Anaesthesiol Scand 43:663-666, 1999.
22. Mollhoff T, Burgard G, Prien T: Low-flow and minimal flow anaesthesia and the laryngeal mask airway. Anesthesiology 83:A499, 1995.
23. Reinhart DJ, Hansen K, Odesseus K: The laryngeal mask airway and trace gases in the operating room. Anesthesiology 81:A555, 1994.
24. Sarma VJ, Leman J: Laryngeal mask and anaesthetic waste gas concentrations. Anaesthesia 45:791-792, 1990.
25. Lamber–Jensen P, Christensen NE, Brynnum J: Laryngeal mask and anaesthetic waste gas exposure. Anaesthesia 47:697-700, 1992.
26. Russell R, Judkins KC: The laryngeal mask airway and facial burns. Anaesthesia 45:894, 1990.
27. Pothmann W, Fullekrug B, Schulte am Esch J: Fibreoptic determination of the position of the laryngeal mask. Anaesthetist 41:779-784, 1992.
28. Baraka A: Laryngeal mask airway for edentulous patients. Can J Anaesth 41:78-79, 1994.
29. Nicholas M, Patel A: A Proseal laryngeal mask for prolonged middle ear surgery. Br J Anaesth 87:323-324, 2001.
30. Fujii Y, Toyooka H, Tanaka H: Granisetron reduces the incidence of nausea and vomiting after middle ear surgery. Br J Anaesth 79:539-540, 1997.
31. Jellish WS, Thalji Z, Fluter E, Leonetti JP: Ondansetron versus droperidol or placebo when given prophylactically for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing middle ear procedures. J Clin Anesth 9:451-456, 1997.
32. Reinhart DJ, Klein KW, Schroff E: Transdermal scopolamine for the reduction of postoperative nausea in outpatient ear surgery: A double-blind, randomized study. Anesth Analg 79:281-284, 1994.
33. Nair I, Bailey PM: Use of the laryngeal mask for airway maintenance following tracheal extubation. Anaesthesia 50:174-175, 1995.
34. O'Donoghue BO: Ear nose and throat surgery. *In* Morgan M, Hall GM (eds): Short Practice of Anaesthesia. London, Chapman & Hall, 1998, pp 317-335.
35. Srinivasan V, Arasaratham RB, Jankelowitz GA: Day-case septal surgery under general anaesthesia and local anaesthesia with sedation. J Laryngol Otol 109:614-617, 1995.
36. Cook JA, McRae RD, Irving RM, Dowie LN: A randomized comparison of manipulation of the fractured nose under local and general anaesthesia. Clin Otolaryngol 15:343-346, 1990.
37. Waldron J, Mitchell DB, Ford G: Reduction of fractured nasal bones versus general anaesthesia. Clin Otolaryngol 14:357-359, 1989.
38. Maniglia AJ: Fatal and major complications secondary to nasal and sinus surgery. Laryngoscope 99:276-283, 1989.
39. Kara CO, Kaftan A, Atalay H, et al: Cardiovascular safety of cocaine anaesthesia in the presence of adrenaline during septal surgery. Otolaryngology 30:145-148, 2001.
40. Chiu YC, Brecht K, DasGupta DS, et al: Myocardial infarction with topical cocaine anaesthesia for nasal surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 112:988-990, 1986.

41. Ashchi M, Wiedemann HP, James KB: Cardiac complication from use of cocaine and phenylephrine in nasal septoplasty. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 121:681-684, 1995.
42. Smith RB: Cocaine and catecholamine interaction. Arch Otolaryngol 98:139-141, 1973.
43. Verlander JM, Johns ME: The clinical use of cocaine. Otolaryngol Clin North Am 14:521-531, 1981.
44. Liao BS, Hilsinger RL, Rasgon BM, et al: A preliminary study of cocaine absorption from nasal mucosa. Laryngoscope 109:98-102, 1999.
45. Bromley L, Hayward A: Cocaine absorption from the nasal mucosa. Anaesthesia 43:356-358, 1988.
46. Groudine SB, Hollinger I, Jones J, DeBouno BA: New York State guidelines on the topical use of phenylephrine in the operating room. The Phenylephrine Advisory Committee. Anesthesiology 92:859-864, 2000.
47. Ahmed ZM, Vohra A: The reinforced laryngeal mask airway (RLMA) protects the airway in patients undergoing nasal surgery—an observational study of 200 patients. Can J Anaesth 49:863-866, 2002.
48. Webster AC, Morley–Forster PK, Janzen V, et al: Anesthesia for intranasal surgery: A comparison between tracheal intubation and the flexible reinforced laryngeal mask airway. Anesth Analg 88:421-425, 1999.
49. Kaplan A, Crosby GJ, Bhattacharyya N: Airway protection and the laryngeal mask airway in sinus and nasal surgery. Laryngoscope 114:652-655, 2004.
50. Williams PJ, Thompsett C, Bailey PM: Comparison of the reinforced laryngeal mask airway and tracheal intubation for nasal surgery. Anaesthesia 50:987-989, 1995.
51. The Royal College of Surgeons: National Prospective Tonsillectomy Audit. London, 2005.
52. Cohen D, Dor M: Morbidity and mortality of post-tonsillectomy bleeding: Analysis of cases. J Laryngol Otol 122:88-92, 2008.
53. Crysdale WS, Russel D: Complications of tonsillectomy and adenoidectomy in 9409 children observed overnight. Can Med Assoc J 135:1139-1142, 1986.
54. Moiniche S, Romsing J, Dahl JB, Tramer MR: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of operative site bleeding after tonsillectomy: A quantitative systematic review. Anesth Analg 96:68-77, 2003.
55. Cardwell M, Siviter G, Smith A: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and perioperative bleeding in paediatric tonsillectomy. Cochrane Database Syst Rev 2:CD003591, 2005.
56. Krishna S, Hughes LF, Sandra YL: Postoperative hemorrhage with nonsteroidal anti-inflammatory drug after tonsillectomy: A meta-analysis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 129:1086-1089, 2003.
57. Goldman A, Govindaraj S, Rosenfeld R: A meta-analysis of dexamethasone use with tonsillectomy. Otolaryngol Head Neck Surg 123:682-686, 2000.
58. Steward DL, Welge JA, Myer CM: Steroids for improving recovery following tonsillectomy in children. Cochrane Database Syst Rev 1:CD003997, 2003.
59. Afman CE, Welge JA, Steward DL: Steroids for post-tonsillectomy pain reduction: Meta-analysis of randomized controlled trials. Otolaryngol Head Neck Surg 134:181-186, 2006.
60. Bolton CM, Myles PS, Nolan T, Sterne JA: Prophylaxis of postoperative vomiting in children undergoing tonsillectomy: A systematic review and meta analysis. Br J Anaesth 97:593-604, 2006.
61. Stene FN, Seay RE, Young LA, et al: Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of metoclopramide and ondansetron for prevention of posttonsillectomy or adenotonsillectomy emesis. J Clin Anesth 8:540-544, 1996.
62. Bolton CM, Myles PS, Carlin JB, Nolan T: Randomised, double-blind study comparing the efficacy of moderate-dose metoclopramide and ondansetron for the prophylactic control of postoperative vomiting in children after tonsillectomy. Br J Anaesth 99:699-703, 2007.
63. Burkart CM, Steward DL: Antibiotics for reduction of posttonsillectomy morbidity: A meta-analysis. Laryngoscope 115:997-1002, 2005.
64. Dhiwaker M, Eng CY, Selvaraj S, McKerrow WS: Antibiotics to improve recovery following tonsillectomy: A systematic review. Otolaryngol Head Neck Surg 134:357-364, 2006.
65. Williams PJ, Bailey PM: The reinforced laryngeal mask airway for adenotonsillectomy. Br J Anaesth 72:729, 1994.
66. Williams PJ, Bailey PM: Comparison of the reinforced laryngeal mask airway and tracheal intubation for adenotonsillectomy. Br J Anaesth 70:30-33, 1993.
67. Webster AC, Morley–Forster PK, Dain S, et al: Anaesthesia for adenotonsillectomy: A comparison between tracheal intubation and the armoured laryngeal mask airway. Can J Anaesth 40:1171-1177, 1993.
68. Boisson–Bertrand D: Tonsillectomies and the reinforced laryngeal mask. Can J Anaesth 42:857-861, 1995.
69. Fiani N, Scandella C, Giolitto N, et al: Comparison of reinforced laryngeal mask vs endotracheal tube in tonsillectomy. Anesthesiology 81:A49, 1994.
70. Leicht P, Wisborg T, Jorgensen BC: Does intravenous lidocaine prevent laryngospasm after extubation in children? Anesth Analg 64:1193-1196, 1985.
71. Staffel JG, Weissler MC, Tyler EP, Drake AF: The prevention of postoperative stridor and laryngospasm with topical lidocaine. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 117:1123-1128, 1991.
72. Batra YK, Ivanova M, Ali SS, et al: The efficacy of a subhypnotic dose of propofol in preventing laryngospasm following tonsillectomy and adenoidectomy in children. Pediatr Anesth 15:1094-1097, 2005.
73. Clarke MB, Forster P, Cook TM: Airway management for tonsillectomy: A national survey of UK practise. Br J Anaesth 99:425-428, 2007.
74. Brimacombe JR: Flexible LMA for shared airway. *In* Brimacombe JR: Laryngeal Mask Airway Principles and Practice. Philadelphia, WB Saunders, 2005, pp 445-467.
75. Hern JD, Jayaraj SM, Sidhu VS, et al: The laryngeal mask airway in tonsillectomy: The surgeons perspective. Clin Otolaryngol 24:122-125, 1999.

75a. Sanders RD: Two ventilating attachments for bronchoscopes. Delaware Medical Journal 39:170-176, 1967.

76. Rubin JS, Patel A, Lennox P: Subglottic jet ventilation for suspension laryngoscopy. J Voice 19:146-150, 2005.
77. Kosloske AM: Bronchoscopic extraction of aspirated foreign bodies in children. Am J Dis Child 136:924-927, 1982.
78. Baxter FJ, Dunn GL: Acute epiglottitis in adults. Can J Anaesth 35:428-435, 1988.
79. Crosby E, Reid D: Acute epiglottitis in the adult: Is intubation mandatory? Can J Anaesth 38:914-918, 1991.
80. Burkle H, Dunbar S, Van Aken H: Remifentanil: A novel short-acting, mu-opioid. Anesth Analg 83:646-651, 1996.
81. Grant S, Noble S, Woods A, et al: Assessment of intubating conditions in adults after induction with propofol and varying doses of remifentanil. Br J Anaesth 81:540-543, 1998.
82. Benumof JL: Management of the difficult adult airway: With special emphasis on awake tracheal intubation. Anesthesiology 75:1087-1110, 1991.
83. Benumof JL: Laryngeal mask airway and the ASA difficult airway algorithm. Anesthesiology 84:686-699, 1996.
84. Ovassapian A: Management of the difficult airway. *In* Ovassapian A (ed): Fibreoptic Endoscopy and the Difficult Airway, 2nd ed. New York, Lippincott–Raven, 1996.
85. Latto IP, Vaughn RS: Difficulties in Tracheal Intubation, 2nd ed. London, WB Saunders, 1997.
86. Crosby ET, Cooper RM, Douglas MJ, et al: The unanticipated difficult airway with recommendations for management. Can J Anaesth 45:757-776, 1998.
87. Mason RA, Fielder CP: The obstructed airway in head and neck surgery. Anaesthesia 54:625-628, 1999.
88. Peterson GN, Domino KB, Caplan RA, et al: Management of the difficult airway: A closed claims analysis. Anesthesiology 103:33-39, 2005.
89. Farmery AD: Physics and physiology. *In* Calder I, Pearce A (eds): Core Topics in Airway Management. Cambridge, Cambridge University Press, 2005, pp 21-30.
90. Calder I, Yentis SM: Could 'safe practice' be compromising safe practice: Should anaesthetists have to demonstrate that face mask ventilation is possible before giving a neuromuscular blocker. Anaesthesia 63:113-115, 2008.
91. Kheterpal S, Han R, Tremper KK, et al: Incidence and predictors of difficult and impossible mask ventilation. Anesthesiology 105:885-891, 2006.
92. Langeron O, Massa E, Huraux C, et al: Prediction of difficult mask ventilation. Anesthesiology 92:1217-1218, 2000.
93. Benumof JL, Scheller MS: The importance of transtracheal jet ventilation in the management of the difficult airway. Anesthesiology 71:769-778, 1989.
94. Melker RJ, Florete OG: Cricothyrotomy: Review and debate. Anesthesiol Clin North Am 13:565-583, 1995.
95. Nouraei SAR, Ma E, Patel A, et al: Estimating the population incidence of adult post-intubation laryngotracheal stenosis. Clin Otolaryngol 32:411-412, 2007.

95a. Aschner B: Ueber einen bisher noch nicht beschriebenen Reflex von Auge auf Krieslauf und Atmung: Verschwinden des Radialpulses bei Druck auf das Auge. Wien Klin Wschr 21:1529, 1908.

95b. Dagnini G: Intorno ad un riflesso provocato in alcuni emiplegici collo stimolo della cornea e colla pressione sul bulbo oculare. Bull Sci Med 8:380, 1908.

96. Kosaka M, Asamura S, Kamiishi H: Oculocardiac reflex induced by zygomatic fracture: A case report. J Craniomaxillofac Surg 28:106-109, 2000.
97. Lesk MR, Wajszilber M, Deschenes MC: The effects of systemic medications on ocular blood flow. Can J Ophthalmol 43:351-355, 2008.
98. Beulen P, Rotteveel J, de HA, et al: Ultrasonographic assessment of congestion of the choroid plexus in relation to carbon dioxide pressure. Eur J Ultrasound 11:25-29, 2000.
99. Hamid RK, Newfield P: Pediatric eye emergencies. Anesthesiol Clin North Am 19:257-264, 2001.
100. Gouws P, Moss EB, Trope GE, Ethier CR: Continuous intraocular pressure (IOP) measurement during glaucoma drainage device implantation. J Glaucoma 16:329-333, 2007.
101. Kohli R, Ramsingh H, Makkad B: The anesthetic management of ocular trauma. Int Anesthesiol Clin 45:83-98, 2007.
102. Chidiac EJ, Raiskin AO: Succinylcholine and the open eye. Ophthalmol Clin North Am 19:279-285, 2006.
103. Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, et al: Atropine for the treatment of childhood myopia. Ophthalmology 113:2285-2291, 2006.
104. Deroetth A Jr, Dettbarn WD, Rosenberg P, et al: Effect of phospholine iodide on blood cholinesterase levels of normal and glaucoma subjects. Am

J Ophthalmol 59:586-592, 1965.

105. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Jensvold B: Adverse systemic effects from pledgets of topical ocular phenylephrine 10%. Am J Ophthalmol 134:624-625, 2002.
106. Sica DA: Current concepts of pharmacotherapy in hypertension—ophthalmically administered beta blockers and their cardiopulmonary effects. J Clin Hypertens (Greenwich) 3:175-178, 2001.
107. Parssinen O, Leppanen E, Keski–Rahkonen P, et al: Influence of tamsulosin on the iris and its implications for cataract surgery. Invest Ophthalmol Vis Sci 47:3766-3771, 2006.
108. Kubitz JC, Motsch J: Eye surgery in the elderly. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 17:245-257, 2003.

108a. Hu FB, Hankinson SE, Stampfer MJ, et al: Prospective study of cataract extraction and risk of coronary heart disease in women. Am J Epidemiol 153:875-881, 2001.

109. Backer CL, Tinker JH, Robertson DM, Vlietstra RE: Myocardial reinfarction following local anesthesia for ophthalmic surgery. Anesth Analg 59:257-262, 1980.
110. Freeman LN, Schachat AP, Manolio TA, Enger C: Multivariate analysis of factors associated with unplanned admission in 'outpatient' ophthalmic surgery. Ophthalmic Surg 19:719-723, 1988.
111. Schein OD, Katz J, Bass EB, et al: The value of routine preoperative medical testing before cataract surgery. Study of Medical Testing for Cataract Surgery. N Engl J Med 342:168-175, 2000.
112. Kraushar MF, Turner MF: Medical malpractice litigation in cataract surgery. Arch Ophthalmol 105:1339-1343, 1987.
113. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al: ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) Developed in Collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. J Am Coll Cardiol 50:1707-1732, 2007.
114. Katz J, Feldman MA, Bass EB, et al: Risks and benefits of anticoagulant and antiplatelet medication use before cataract surgery. Ophthalmology 110:1784-1788, 2003.
115. Rosenberg EA, Sperazza LC: The visually impaired patient. Am Fam Physician 77:1431-1436, 2008.
116. Ahmad S: Sedation techniques in ophthalmic anesthesia. Ophthalmol Clin North Am 19:193-202, 2006.
117. Greenhalgh DL, Kumar CM: Sedation during ophthalmic surgery. Eur J Anaesthesiol 25:701-707, 2008.
118. Katz J, Feldman MA, Bass EB, et al: Adverse intraoperative medical events and their association with anesthesia management strategies in cataract surgery. Ophthalmology 108:1721-1726, 2001.
119. Lai F, Sutton B, Nicholson G: Comparison of L-bupivacaine 0.75% and lidocaine 2% with bupivacaine 0.75% and lidocaine 2% for peribulbar anaesthesia. Br J Anaesth 90:512-514, 2003.
120. Schimek F, Fahle M: Techniques of facial nerve block. Br J Ophthalmol 79:166-173, 1995.
121. Navaleza JS, Pendse SJ, Blecher MH: Choosing anesthesia for cataract surgery. Ophthalmol Clin North Am 19:233-237, 2006.
122. Hamilton RC: Retrobulbar block revisited and revised. J Cataract Refract Surg 22:1147-1150, 1996.
123. Venkatesan VG, Smith A: What's new in ophthalmic anaesthesia? Curr Opin Anaesthesiol 15:615-620, 2002.
124. Gadkari SS: Evaluation of 19 cases of inadvertent globe perforation due to periocular injections. Indian J Ophthalmol 55:103-107, 2007.
125. Kumar CM, Williamson S, Manickam B: A review of sub-Tenon's block: Current practice and recent development. Eur J Anaesthesiol 22:567-577, 2005.
126. Ezra DG: Topical anesthesia alone versus topical anesthesia with intracameral lidocaine for phacoemulsification. Anesth Analg 106:346, 2008.
127. Katz J, Feldman MA, Bass EB, et al: Injectable versus topical anesthesia for cataract surgery: Patient perceptions of pain and side effects. The Study of Medical Testing for Cataract Surgery study team. Ophthalmology 107:2054-2060, 2000.
128. Karhunen U, Jonn G: A comparison of memory function following local and general anaesthesia for extraction of senile cataract. Acta Anaesthesiol Scand 26:291-296, 1982.
129. Fu AD, McDonald HR, Eliott D, et al: Complications of general anesthesia using nitrous oxide in eyes with preexisting gas bubbles. Retina 22:569-574, 2002.
130. Gayer S, Tutiven J: Anesthesia for pediatric ocular surgery. Ophthalmol Clin North Am 19:269-278, 2006.
131. Scott IU, Gayer S, Voo I, et al: Regional anesthesia with monitored anesthesia care for surgical repair of selected open globe injuries. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 36:122-128, 2005.

Sumeet Goswami, Ervant Nishanian и Berend Mets
Перевод Д.В. Гувакова
Редактор перевода К.М. Балонов

76 Анестезиологическое обеспечение роботизированной хирургии

Ключевые моменты

1. Роботохирургия выполняется автономным перепрограммируемым манипулятором, спроектированным для проведения операций с использованием специальных хирургических инструментов и посредством выполнения заранее запрограммированных движений. Роботу задаются трехмерные координаты с любого сканирующего устройства (например, с компьютерного томографа) для распознавания поверхности органов во время выполнения специфических манипуляций.
2. Хирургические операции при помощи робота выполняются механической моторизованной, частично программируемой системой, которая может быть в любой момент изменена или заменена хирургическим вмешательством.
3. Компьютерно-ассистируемые операции включают системы, позволяющие хирургу вручную контролировать манипуляции, к которым относится трекинговая система с сенсорными датчиками, позволяющая постоянно и непрерывно контролировать движения.
4. В понятие телехирургии входит возможность выполнения хирургических манипуляций на расстоянии, используя компьютерно-ассистируемые инструменты.
5. В понятие телеманипуляций входит возможность проводить высоко точные движения инструментами на расстоянии.
6. Телеприсутствие или виртуальное проектирование отдаленного изображения дает хирургу возможность оценивать движения робота, а также мониторировать и контролировать ход процедуры из отдаленного доступа.
7. Поначалу торакальные процедуры с применением роботов увеличивали длительность общей анестезии. Время однолегочной вентиляции было увеличено до предела, но в то же время дало возможность глубже изучить физиологию продленной однолегочной вентиляции. По мере наработки опыта проведения роботохирургии время на проведение операции должно приблизижаться к продолжительности обычных операций.
8. В связи с непосредственной близостью механических манипуляторов и робота к пациенту необходимо огородить последнего от непреднамеренной травмы от контакта с движущимися частями робота. Это особенно важно после того, как в манипуляторах робота закреплены инструменты и положение пациента должно оставаться постоянным и не изменяться. Изменение положения пациента разрешается только после полного прекращения работы манипуляторов и вывода их из тела пациента.

Роботохирургия является результатом эволюции и трансформации минимально инвазивной хирургии. Роботоприборы внедряются в хирургические специальности, так как они позволяют осуществлять беспрецедентный контроль над работой инструментов во время минимально инвазивных процедур.

С внедрением этой технологии уменьшаются послеоперационная травма и боль, количество койко-дней. Наблюдается более быстрое восстановление и лучшие косметические результаты. Новые анестезиологические подходы разрабатываются по мере развития роботохирургии, в связи с чем анестезиолог обязан быть полностью в курсе изменений в тактике ведения пациента и его безопасности.

Роботы первого поколения сейчас устанавливаются в операционных по всему миру. Они не являются автономными роботами, выполняющими хирургическое вмешательство, скорее, они играют роль механического ассистента в различных хирургических специальностях. Присутствие хирурга необходимо для выполнения операции или для точных рекомендаций. Иными словами, робот помогает хирургам, а не вытесняет их.

История

Впервые слово «робот» было использовано чешским писателем Карелом Чапеком в пьесе «Универсальные роботы Россума» «R.U.R» в 1921 г. «Robota» по-чешски означало «каторга», «вынужденный труд».[1] Первые роботы были разработаны Национальным агентством по аэронавтике и исследованиям космического пространства (NASA) для исследования космоса.[2] Эти устройства, или телеманипуляторы, были способны выполнять работу на борту космического корабля или в открытом космосе. Они контро-

лировались из центра управления на Земле или на борту космического корабля. Телеманипуляторы интенсивно использовались во время миссий кораблей-челноков 1983-1997 гг. Исследования в области траекторий и систем точного наведения ракет привели к разработке точнейшего механизма прицеливания. Высокая точность была необходима для наблюдения за Землей и звездами во время работы телескопа, установленного на станции Spacelab. Такие телеманипуляторы, как Instrument Pointing System, были специально сконструированы для точности наведения до +1,2 (секунды дуги). Ученые исследовательского центра Эймса занимались разработкой виртуальной реальности. Объединение виртуального языка программирования (VPL) и Dataglove* дало возможность взаимодействовать с виртуальными трехмерными объектами. Тем не менее только интеграция роботоинженерии и виртуальной реальности дало возможность создать телеманипулятор, способный накладывать анастомозы на нервы и сосуды во время операций на ладони.

Министерству обороны США стало понятно, что виртуальная реальность и так называемое телеприсутствие могут быть полезны для оказания медицинской помощи раненым на поле боя. Используя виртуальную реальность, хирург может находиться непосредственно около раненого пациента; эта идея была выражена термином «телеприсутствие». Данные о потерях во время войны во Вьетнаме показали, что из всех раненых солдат 1/3 умирала от массивных поражений и ран головы, а другая 1/3 погибала от профузных кровотечений, но потенциально они смогли бы выжить при своевременном оказании медицинской помощи.[2] Министерство обороны постаралось обеспечить более эффективное присутствие медицинской помощи на поле боя, учитывая, что 1/3 погибших можно было бы спасти. Телеприсутствие должно было позволять хирургу, находящемуся на борту авианосца, при помощи телеманипулятора оперировать раненого, находящегося на поле боя. Руководствуясь этой идеей, Министерство обороны финансировало разработки телеманипуляторов для мобильных операционных с возможностью телеприсутствия.

Дополнительный импульс развитию роботохирургии придали ограниченные возможности лапароскопических вмешательств. В 1987 г. Mouret[3] провел первую лапароскопическую холецистэктомию в Лионе (Франция). В 1988 г. Perissat и колл.[4] представили новую технологию на конгрессе Американского общества гастроэнтерологической эндоскопической хирургии, что послужило началом стремительного распространения лапараскопической хирургии. Несмотря на то, что лапароскопическая хирургия принесла большие преимущества для пациентов, эта методика имеет свои ограничения, такие как потеря трехмерного видения, нарушение тактильной чувствительности, неловкость манипуляций в связи с большой длиной инструментов и эффектом рычага. Эффект точки опоры выражен в том, что кончик инструмента, опираясь на точку опоры на уровне кожного разреза, движется в противоположном направлении. В связи с этим хирург должен овладевать новыми навыками. Попытки превозмочь неудобства лапараскопических операций придали импульс развитию роботосистем, позволяющих улучшить хирургические приемы и лучше контролировать движения инструментов.

Первые роботоприборы появились в 1980-х гг. и использовались при стереотаксических операциях на головном мозге. В 1992 г. ROBODOC (Integrated Surgical Systems, США) была использована для обработки кости с целью создания необходимого пространства для протезирования тазобедренного сустава. К середине 1990-х гг. стали применяться позиционные роботы. Совместно с лапароскопической роботосистемой для отведения органов была разработана автоматизированная эндоскопическая система оптимизации положения (AESOP, Computer Motion Inc, США) с контролируемым голосом оптимальным направлением камеры (Университет Джонса Хопкинса, Балтимор, США).[5] В начале 1990-х гг. была разработана концепция телеманипулятора для медицинского использования по типу мастер/помощник. Первый манипулятор такого типа для медицинских целей был разработан Stanford Research Institute в 1991 г., с компьютерным алгоритмом, переводящим движения рук хирурга (мастер) в движения удаленного на расстояние исполнительного инструмента (помощник). В ранних модификациях было заложено только четыре степени свободы (Рис. 76-1),[6] но в 1992 г. специалистами из Германии был разработан прототип с шестью степенями свободы. В 1994 г. компания Intuitive Surgical приобрела технологические права у Stanford Research Institute и в 1997 г. представляла прототип робота Da Vinci.

Для инженеров было понятно, что расстояние между хирургом и пациентом является лимитирующим фактором в возможности точного и аккуратного контроля хирургических инструментов. Запаздывание – это время от отправки сигнала от руки хирурга к инструменту до получения хирургом изображения этого движения на экране. Интервал времени от отправки до получения сигнала обратно с Земли до геосинхронизированного орбитального спутника на расстояние 22 300 *миль* (35 680 *км*) равняется 1,2 *с*. Такая отсрочка в передаче сигнала делает хирургическую операцию невозможной на практике. Человек может компенсировать задержку сигнала до 200 *мс*, удлинение времени нарушает точность хирургического вмешательства. Во время операции ткань отводится хирургом, и он не способен достаточно быстро заметить данное движение (более 200 *мс*), что может привести к хирургическому разрезу в нежелательном месте.

Наиболее оптимистичный результат в хирургической операции на расстоянии был достигнут при применении широкополосного оптоволоконного кабеля. Сокращение интервала запаздывания до 155 *мс* позволило хирургу Maresaux и соавт. (2001)[7,8] успешно выполнить холицистэктомию на расстоянии между Нью–Йорком (США) и Страсбургом (Франция). В 2003 г. в Канаде была установлена телероботизированная хирургическая система между университетским и районным госпиталями на расстоянии 250 *миль* (400 *км*) друг от друга. Целью было создать канал, по которому хирург-эксперт ассистировал бы хирургу, непосредственно выполняющему операцию. Выполнялись такие лапароскопические операции, как фундопликация по Ниссену, правосторонняя гемиколонэктомия, сигмоидэктомия/передняя резекция прямой кишки и устранение паховой грыжи.[9]

В последние годы происходит всплеск роботохирургии. В 2000 г. было проведено 1500 робот-операций, а в 2004 более 20 000, 8000 из которых принадлежат проведенным урологами простатэктомии.

Роботосистемы

Слово «робот» – очень распространенный термин, описывающий автономный аппарат, способный выполнять раз-

* Букв. «Перчатка данных» – система датчиков движения, вмонтированная в перчатку и позволяющая в реальном времени «оцифровывать» движения кисти руки человека *(Прим. гл. ред. пер.)*

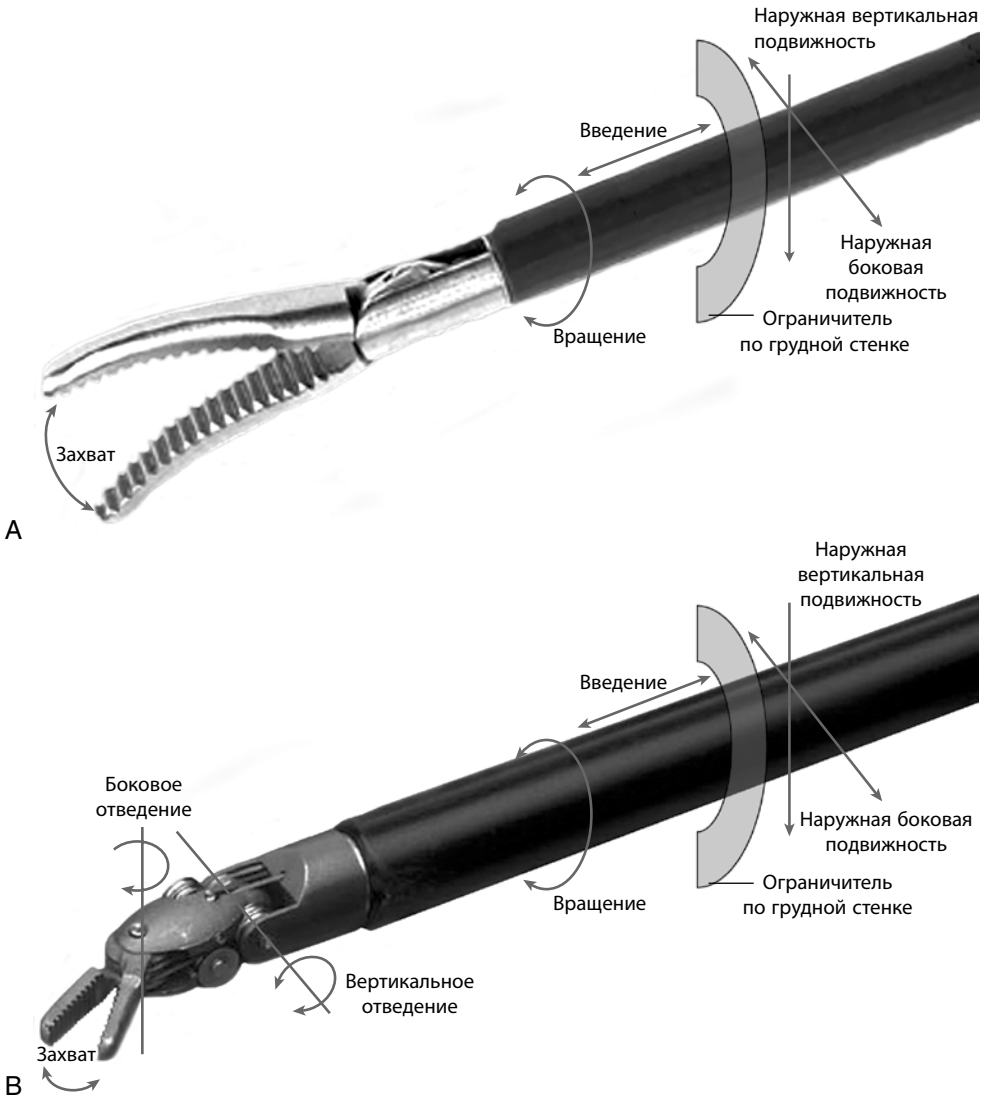


Рис. 76-1 Степени свободы. **A**, обычный лапароскопический инструмент с четырьмя степенями свободы и захватом. Внедрение (движение вдоль оси z), поворот и движение по осям x и y вне тела пациента по отношению к точке опоры создают четыре степени свободы. **B**, схема инструмента EndoWrist с двумя внутренними шарнирами, создающими семь степеней свободы. *(**A** и **B**, copyright 1999 Intuitive Surgical, Inc, США.)*

личные задания (см. выше). Промышленные роботы выполняют высоко точные повторяющиеся задания на сборочных линиях. Роботы перепрограммируются в режиме оффлайн и выполняют задания в ответ на запрос. В ортопедической и нейрохирургии такие задачи,[10] как сверление и установка датчиков, основаны на регистрации. Регистрация – это математический процесс определения и трехмерной анатомической ориентации на основе предварительного КТ- или ЯМР-сканирования.

Вторым типом роботов стали системы AESOP, контролирующие положение и направление инструмента. Третий тип роботов, телеманипулятор, также находится под постоянным контролем оператора. Эти устройства полностью или с максимально возможной точностью повторяют движения рук оператора. На сегодняшний день в мире существует несколько типов таких устройств. Система Da Vinchi (Рис. 76-2) утверждена FDA для лапароскопии, торакоскопии, внутрисердечных клапаносохраняющих операций на митральном клапане. Параллельно разрабатывалась и была одобрена для применения в общей и лапароскопической хирургии система Zeus (Рис. 76-3). Обе системы были очень схожи, с небольшими отличиями. Вскоре Zeus была приобретена их конкурентами – Intuitive Surgical, производящими роботизированную систему Da Vinchi, которая описана в данной главе, как наиболее современная роботизированная хирургическая система.

Система Da Vinchi состоит из трех компонентов: консоли, трехмерного оптического блока и хирургического блока (Рис. 76-2). Четыре манипулятора хирургического блока управляются хирургом в режиме реального времени с помощью компьютерной системы контроля. Первые два манипулятора управляются правой и левой руками хирурга, они держат инструменты. Манипулятор номер 3 определяет позицию эндоскопа. Добавочный 4 манипулятор дает возможность хирургу держать еще один

Рис. 76-2 Хирургическая система-робот Da Vinci (слева направо): консоль управления, блок пациента с четырьмя хирургическими манипуляторами, оптический блок. *(С разрешения Intuitive Surgical, Inc, США.)*

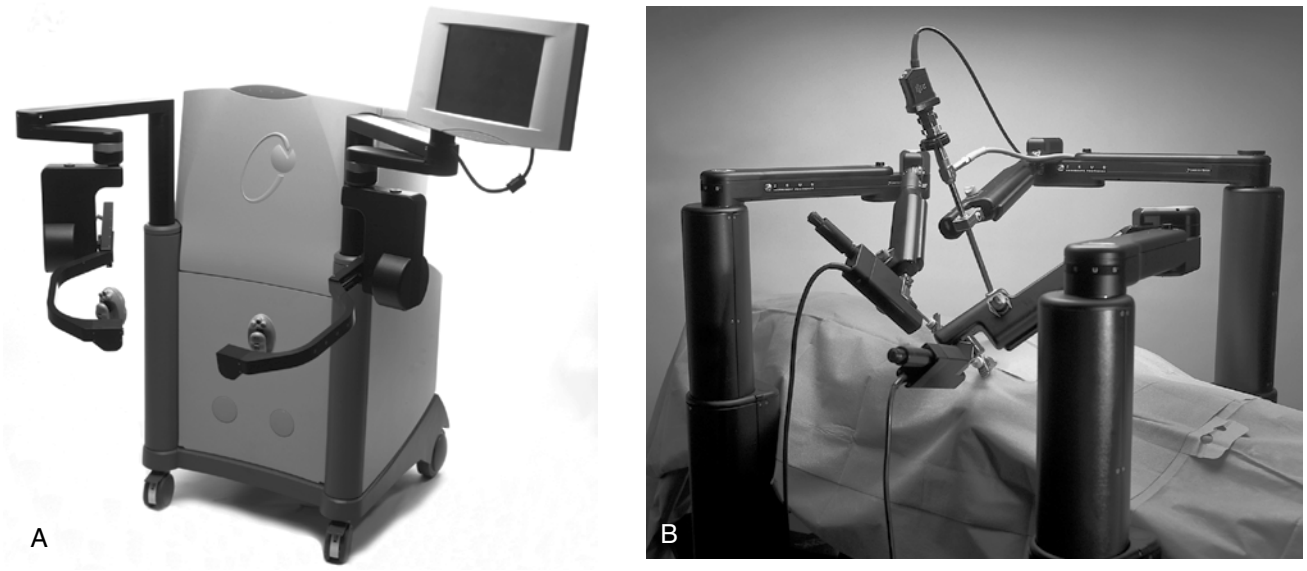


Рис. 76-3 А, Консоль системы робота ZEBC состоит из видеомонитора и двух ручек, переводящих движения рук хирурга в электрический сигнал, двигающий манипуляторы. **В**, Два манипулятора, прикрепленных к столу, и третий, контролирующий камеру. *(С разрешения Computer Motion, Inc, США.)*

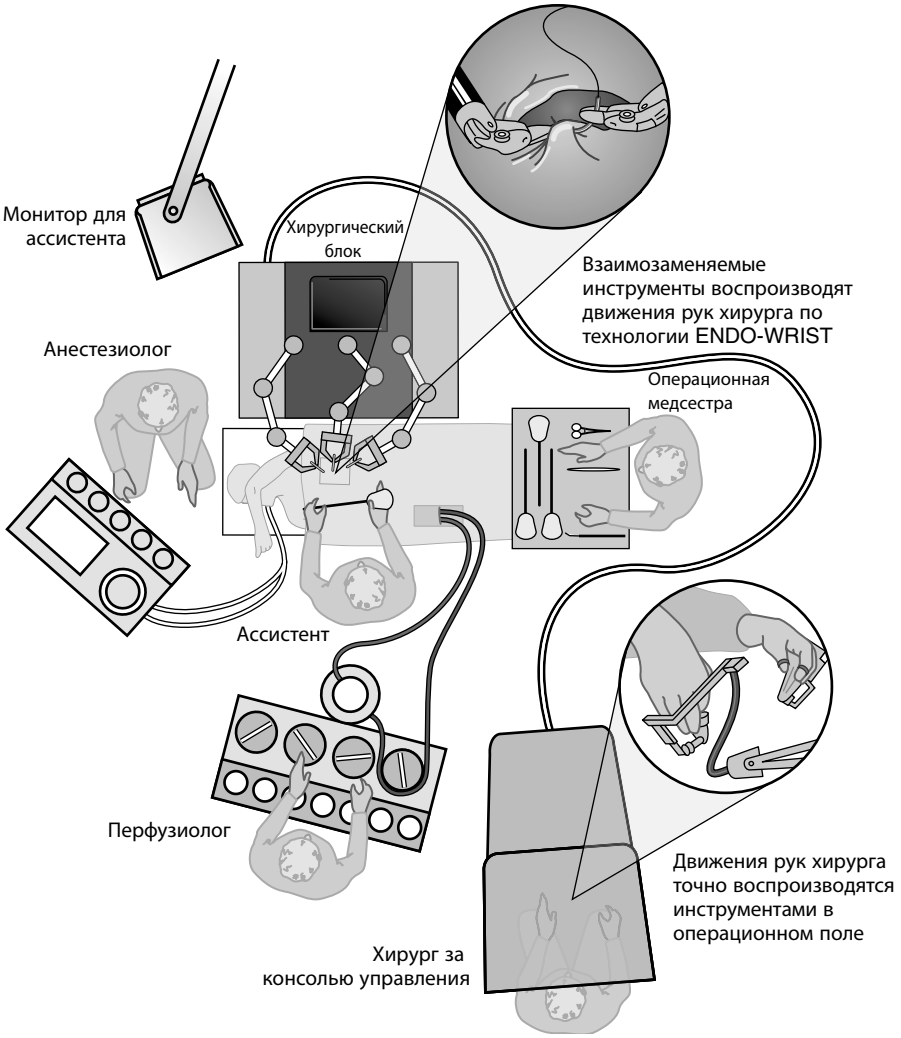


Рис. 76-4 Схема операционной для роботизированной кардиохирургии. *(С разрешения Intuitive Surgical, Inc, США.)*

Рис. 76-5 Хирургическая система-робот Da Vinci: сервоуправление, транслирующее движения ладоней, кистей и пальцев хирурга в движения инструментов в теле пациента в режиме реального времени. *(С разрешения Intuitive Surgical, Inc, США.)*

инструмент или выполнять дополнительные хирургические приемы, такие как отведение органа, накладывание непрерывного шва. Наличие 4 манипуляторов дает возможность оперировать без второго хирурга-ассистента. Описанная система позволяет хирургу физически не находиться у операционного стола с пациентом (Рис. 76-4).

Семь степеней свободы были заложены в дизайн системы для того, чтобы повторить движения человеческой руки (Рис. 76-5). Они включают три вида движения предплечья: внутрь-изнутри, вверх-вниз и из стороны в сторону и три движения кисти: слева направо, подача предмета вверх-вниз и вращение. Седьмая степень свободы – это захват или разрез. В систему включен фильтр частоты колебаний рук с пределом в 6 *Гц*, для исключения дрожи рук хирурга. Также применяется система пропорционального движения в максимальном отношении 5:1 (например, движение хирурга 5 *см*, а движение инструмента роботом 1 *см*), что позволяет работать в миниатюрных масштабах. Оптическая консоль состоит из двух независимых компьютерных оптических систем для каждого глаза хирурга. Каналы виртуально объединены для воссоздания виртуального трехмерного изображения.

Хирург располагается у консоли управления и работает телескопической рукой и тремя манипуляторами-руками робота у экрана-визора, похожего на микроскоп с двумя окулярами (Рис. 76-6). Каждый окуляр зеркально отражает монитор компьютера. Каждый монитор проецирует один канал стереоэндоскопа, в целом создавая трехмерное изображение операционного поля.

Хирург работает манипуляторами с помощью двух рычагов управления, в которые он вдевает указательные

Рис. 76-6 Хирургическая система-робот Da Vinci: стереовизор, создающий виртуальное трехмерное изображение. *(С разрешения Intuitive Surgical, Inc, США.)*

и большие пальцы обеих рук (Рис. 76-7). Движения кистей рук воспроизводят движения рук робота с инструментами. Ножная педаль на консоли выключает движения руки робота (подобно сцеплению), вторая педаль обеспечивает дополнительную настройку камеры эндоскопа, и третья педаль управляет электрокоагулятором.

Сама тележка с руками-манипуляторами, управляемыми сидящим за консолью хирургом, чрезвычайно тяжела и громоздка. Эта конструкция пододвигается к пациенту на колесах и фиксируется в нужном месте тормозами. В связи с непосредственной близостью тележки к пациенту, последний должен быть защищен или огражден от непреднамеренного контакта с движущимися манипуляторами робота. Еще более важно то, что после введения рук манипуляторов в тело пациента положение пациента не должно меняться, пока манипуляторы не будут полностью извлечены из операционного поля (полости) и отключены. Даже небольшое движение пациента в связи с недостаточной миорелаксацией может привести к катастрофе. Кнопки сцепления дают возможность предварительной установки рук манипуляторов без движения в троакарах или портах доступа. Функция сцепления позволяет ассистентам хирурга менять инструменты

Рис. 76-7 Инструмент для кисти руки (EndoWrist Instrument) хирургической системы Da Vinci воспроизводит движения ладоней и кистей хирурга с семью степенями свободы. *(Copyright ©1999 Intuitive Surgical, США.)*

в манипуляторе. В оптическом блоке установлен компьютер, обеспечивающий стереоэффект путем объединения левого и правого оптических каналов, а также пакет программ, обеспечивающих кинематику манипуляторов робота. Движения рук хирурга переводятся компьютером в цифровой код, управляющий движениями рычагов, моторов и кабелей, полностью повторяя движения рук хирурга.

Находящиеся в теле пациента инструменты должны быть стерильны, в то время как их соединения с манипуляторами – нет. Для каждого типа инструментов характерны своя шкала подвижности и приложения усилия, в соответствии с хирургической задачей, что, в свою очередь, требует специального программного обеспечения. Привлечение дополнительного персонала необходимо для смены инструментов на необходимые во время операции. Мониторы установлены так, чтобы каждый присутствующий в операционной мог наблюдать за тем, что происходит в операционном поле.

В дальнейшем более углубленно должен быть рассмотрен вопрос тактильной чувствительности, так как обратная связь от робота до рук хирурга пока оставляет желать лучшего.

Робот в какой-то мере обладает чувствительностью, но приложенная к тканям сила недостаточно хорошо коррелирует с силой, приложенной к роботу. Эта сила варьирует в зависимости от типа инструмента и зависит от приложенных к нему сил натяжения или давления. Хирург-оператор должен уметь оценить давление на орган, основываясь на визуальной оценке изменения формы органа или ткани.

Хирургическая система ZEUS (ЗЕВС) являет собой еще один пример телеманипулятора по принципу мастер/помощник, где для визуализации применяется вспомогательная система AESOP Robotic System. Данная система визуализации представляет собой отдельный механический телеманипулятор с эндоскопической камерой, вводимой в оперируемую область, управляемой педалями или голосовой программой компьютера, что позволяет хирургу устанавливать камеру, не прерывая операции. Система ЗЕВС крепится к столу по типу AESOP Robotic System и снабжена антитреморным фильтром и шкалой манипуляций в разбросе соотношений от 2:1 к 10:1.

Общая хирургия

Робототехнология была изначально предназначена для проведения лапароскопических вмешательств в брюшной полости.[11] Первая операция по удалению желчного пузыря с применением лапароскопического робота-телеманипулятора была проведена в Брюсселе (Бельгия) в 1997 г.[12] Робот-ассистируемые хирургические технологии позволяют хирургам делать минимально возможные разрезы с наименьшим хирургическим стрессом. Данные технологии позволяют хирургам производить тонкие хирургические вмешательства в маленьком оперативном пространстве. Практически все операции в брюшной полости могут быть безопасно выполнены с применением данной технологии. Наиболее часто выполняемые операции включают в себя фундопликацию, кардиомиотомию Геллера, холецистэктомию, колэктомию и бариартрические вмешательства.[13]

По сравнению с обычными лапароскопическими операциями робот-ассистируемая хирургия обладает рядом преимуществ, таких как трехмерное изображение, фильтр тремора и ненужных движений, оценка соотношения движений, обеспечивая при этом комфортное и эргономическое положение хирурга. К другим преимуществам относятся быстрая обучаемость, лучшее качество операций с одновременным упрощением последних на пациентах с высокой степенью ожирения, т.к. жесткость телеманипуляторов и инструментов позволяют противостоять натяжению и давлению массивных тканей.[14,15,16] Хорошие отзывы от пациентов и их удовлетворенность результатами являются характерными чертами роботохирургии.[17] В связи с тем, что отдаленные результаты операций с использованием роботов еще отсутствуют, то высокая цена подобных вмешательств может являться лимитирующим фактором для некоторых центров.

Особенности анестезиологического обеспечения

Во время операции осуществляется следующий мониторинг: ЭКГ, пульсоксиметрия, температура (в подмышечной области), непрямое измерение артериального давления. Вследствие неудобного доступа к левой руке, венозные катетеры устанавливаются на обеих руках. Обычно выполняется ингаляционный наркоз. Мышечная релаксация крайне важна для обездвиживания пациента в то время, когда инструменты находятся внутри брюшной полости. Также производится катетеризация мочевого пузыря и устанавливается желудочный зонд. Конвекционный обогрев пациента обеспечивается принудительным обдувом теплым воздухом.

Пациент укладывается на спину, брюшная стенка стерильно обрабатывается, и через троакар в брюшную полость нагнетается углекислый газ до давления, не превышающего 20 *мм рт. ст.*

Вручную устанавливается троакар для камеры. На Рис. 76-8, 76-9 показаны разрезы для фундопликации Ниссена и холецистэктомии. Тележка с роботом устанавливается у головы пациента, для введения троакаров под контролем камеры. В связи с очень близким расположением к пациенту робот ограничивает доступ

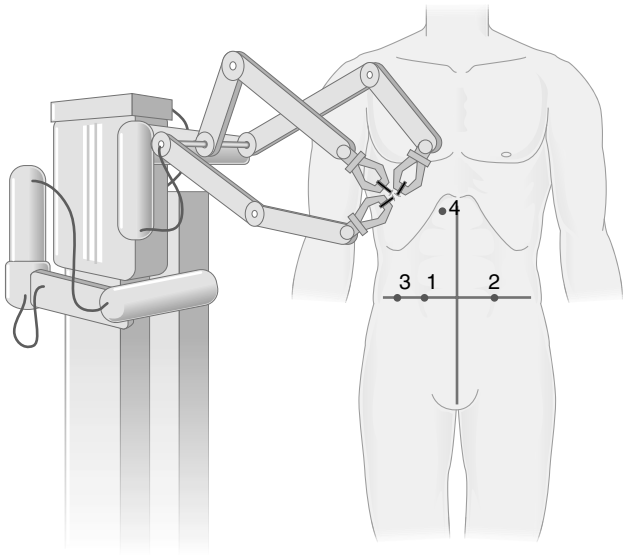


Рис. 76-8 Пронумерованные точки разрезов для инструментов и расположение манипуляторов робота для выполнения фундопликации по Ниссену

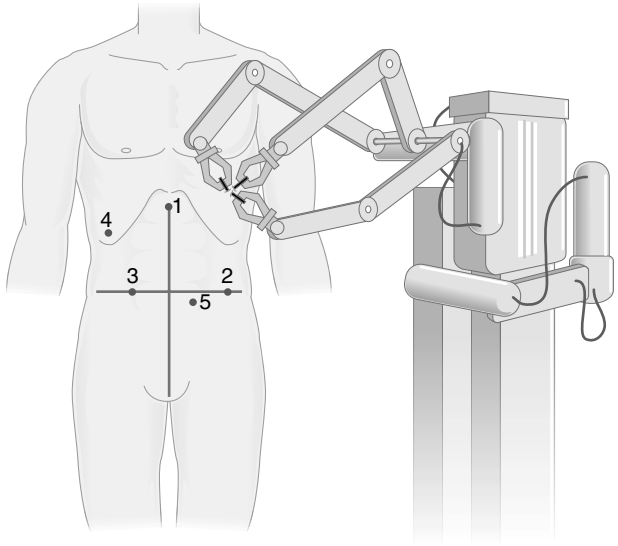


Рис. 76-9 Пронумерованные точки разрезов для инструментов и расположение манипуляторов робота для выполнения холецистэктомии

к воздуховодным путям и шее пациента.[18,19] Голова пациента также должна быть защищена от случайной травмы движущимся манипулятором робота. После введения манипуляторов положение больного на столе не может меняться. Хирургическая бригада должна обладать навыками максимально возможно быстрого удаления манипуляторов из тела пациента в случае неотложной ситуации с воздуховодными путями или другой анестезиологической экстренностью. Как и при любой подобной лапароскопической операции с нагнетанием CO_2 в брюшную полость, должны быть проведены соответствующие изменения в режиме вентиляции для удаления избыточного CO_2.[20]

По мнению хирургов, преимущества постановки катетера прямого артериального давления не всегда превышают риск.[19] Данный вопрос должен обсуждаться для каждого конкретного пациента на основе оценки рисков и преимуществ.

Кардиохирургия

Опыт эндоскопической хирургии позволил применить робот-ассистируемую технологию к кардиохирургии. В 1997 г. Nataf было успешно произведено торакоскопическое выделение маммарной артерии.[21] В 1998 г. Loulmet и колл.[22] было произведено первое успешное эндоскопическое аортокоронарное шунтирование. Применение робот-ассистируемой технологии в кардиохирургии расширилось и включает закрытие межпредсердных дефектов, клапаносохраняющие операции на митральном клапане, перевязку незаращенного артериального протока, минимально инвазивную абляцию при фибрилляции предсердий, имплантацию электродов левожелудочкового электрокардиостимулятора.[23-32]

Несмотря на то, что развитие малоинвазивных хирургических технологий позволяет выполнять операции из минимальных разрезов и существует вероятность того, что стернотомия отойдет в прошлое, хирурги обязаны владеть техникой стернотомии и быть готовыми к ее выполнению в случае необходимости. Известно, что стернотомия сама по себе повышает риск осложнений в связи с воспалительной реакцией, но этот риск значительно ниже, чем при применении искусственного кровообращения.[33-35]

Для обеспечения безопасной кардиоторакальной анестезии обязательно ее доскональное понимание. Необходимо свободно владеть техникой однолегочной вентиляции, а также управлением физиологическими изменениями во время проведения вентиляции данного типа (Табл. 76-1). Предоперационное исследование функции внешнего дыхания (ФВД) показано пациентам со значительной легочной патологией. Плохие результаты исследования ФВД могут являться противопоказанием к робот-ассистируемому вмешательству, в связи с плохой переносимостью однолегочной вентиляции. Роботохирургия может потребовать продленной однолегочной вентиляции на пределе нашего понимания ее физиологии. Чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ) стала стандартным методом мониторинга и завоевала прочное место для безопасного выполнения некоторых робот-ассистируемых процедур.

Операции на митральном клапане и их анестезиологическое обеспечение

В 1997 г. две группы независимо друг от друга впервые опубликовали данные о робот-ассистируемых операциях на митральном клапане.[36,37] В ноябре 2002 г. FDA утвердило данную процедуру для клапаносохраняющих операций на митральном клапане. Восстановительные операции на митральном клапане, изначально проводимые через миниторакотомию, могут быть проведены с полностью закрытой грудной клеткой. Тем не менее при протезировании митрального клапана небольшая торакотомия продолжает оставаться необходимой для имплантации самого протеза.

Робот-ассистируемые операции на митральном клапане выполняются в некоторых центрах Европы и США. Техника анестезии была описана ранее.[38] Первоначально пациентам проводится диагностическая коронарография и вентрикулография для оценки степени стеноза коронарных артерий и функции клапанов сердца. Выраженная митральная недостаточность является механической проблемой, для лечения которой необходимо оперативное вмешательство. Большинству пациентов с гипертонической болезнью проводится медикаментозное снижение постнагрузки такими препаратами, как ингибиторы АПФ. Увеличенные размеры левого предсердия часто приводят к фибрилляции предсердий. Пациенты с хронической фибрилляцией предсердий могут принимать антикоагулянты совместно с препаратами, контролирующими частоту сердечных сокращений. При наличии легочной гипертензии может развиться хронически повышенное давление в левом предсердии, ухудшающееся также при обструктивном заболевании легких. Больные с выраженной легочной гипертензией считаются неподходящими для робот-ассистируемого хирургического вмешательства.[39]

Прежде всего устанавливается периферический венозный катетер большого калибра. Перед установкой двусторонних артериальных катетеров проводится легкая седация мидазоламом в сочетании с местным обезболиванием. Проводится двухканальный ЭКГ-мониторинг во II и V_5 отведениях, пульсоксиметрия, артериальное давление измеряется через катетер в правой лучевой артерии для исключения неправильной позиции эндоартериального баллона. Современные ЭКГ-мониторы могут автоматически проводить анализ интервала ST для определения ишемии миокарда. После адекватной преоксигенации пациент вводится в наркоз комбинацией фентанила, мидазолама, изофлурана и мышечного релаксанта.

Табл. 76-1 Стратегия однолегочной вентиляции

1.	Используйте вентиляцию 100% кислородом (FIO_2 = 100%)
2.	Начинайте однолегочную вентиляцию в режиме управления по давлению давления с плато <30 *см вод. ст.*
3.	Установите частоту дыхания до параметров $PaCO_2$ 40 *мм рт. ст.*
4.	Проверьте данные анализа газов крови
5.	Невентилируемое легкое поддерживайте в режиме постоянного положительного давления
6.	Используйте режим ПДКВ в вентилируемом легком

Трахея интубируется двухпросветной эндотрахеальной трубкой, правильное положение которой верифицируется бронхоскопом. После этого устанавливается датчик чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) для контроля установки центрального венозного катетера и оценки функции сердца и клапанов. Датчик ЧПЭхоКГ устанавливается в средне-пищеводной позиции с углом кристаллов в 90° для выведения двухкамерной проекции при установке канюли в верхнюю полую вену (Рис. 76-10). По технике Сельдингера устанавливается интродьюсер калибра 9 Fr, с последующим проведением катетера Свана–Ганца калибра 8 Fr в легочную артерию. Затем по методу Сельдингера через правую яремную вену устанавливается 17 Fr канюля Biomedicus (Medtronics, США), что подтверждается ТЭЭ. Как показывает опыт, для предотвращения перегиба и случайного передавливания зажимом для окклюзии аорты лучше использовать армированный венозный катетер. Во время введения канюли она промывается 5000 единицами гепарина для обеспечения проходимости. Канюля

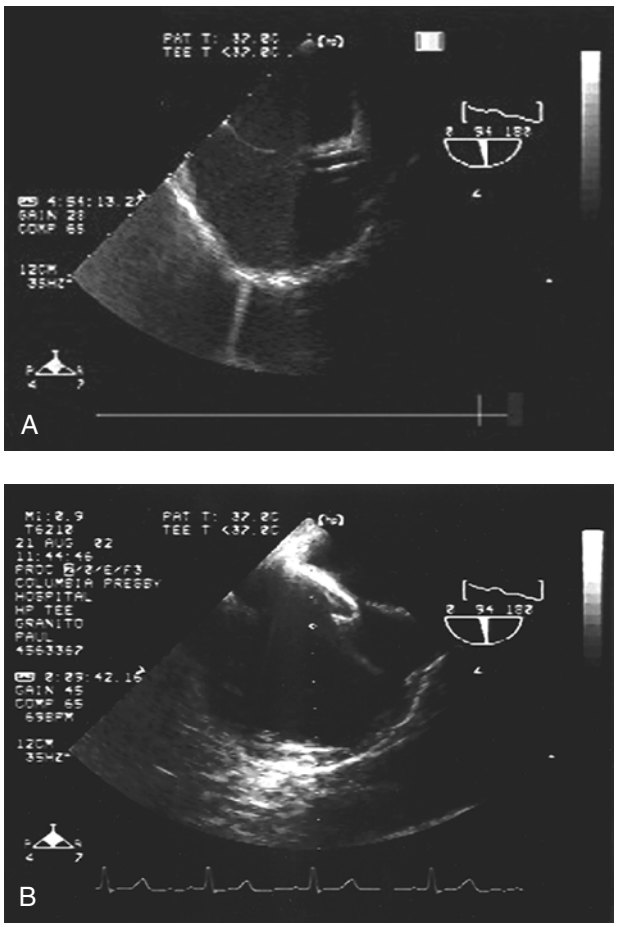


Рис. 76-10 А, Ультразвуковое изображение катетера в верхней полой вене. **В**, Ультразвуковое изображение с проекцией верхней и нижней полых вен, показывающее проводник в форме буквы J в нижней полой вене. Обе проекции применимы для правильной установки канюль искусственного кровообращения

укрепляется кисетным швом на шее с последующим прибинтовыванием бинтом Керликса к голове пациента.

Пациент укладывается в положение на спине с наклоном правого плеча на 30° в левую сторону. Накладываются наружные пластины для электрокардиостимуляции и дефибрилляции. В зависимости от телосложения хирург определяет оптимальное положение для портов.

После выделения правых бедренных сосудов и начала левосторонней однолегочной вентиляции производится правосторонняя миниторакотомия.

Сердце выделяется после вскрытия перикардиальной сумки. Перикард фиксируется к наружной стенке грудной клетки двумя провизорными швами.

После гепаринизации по существующему протоколу ACT канюлируются бедренная вена и артерия для подготовки к феморально-феморальному искусственному кровообращению (ИК). Сначала канюлируется бедренная вена, и под контролем ЧПЭхоКГ венозная канюля калибра 21 Fr устанавливается по проводнику на уровне впадения нижней полой вены в правое предсердие*. Одно торцевое и 12 боковых отверстий препятствуют спадению стенок канюли при высоком отрицательном давлении, создаваемом усиленными венозными роторными насосами. По такому же принципу канюлируется бедренная артерия канюлей 24 Fr, и начинается искусственное кровообращение с венозным дренажом из бедренной и яремной вен. Также устанавливаются канюли для антеградной и ретроградной кардиоплегии. В некоторых центрах предпочитают канюлировать восходящую аорту, используя канюлю Heartport Staright–Shot (Heartport Inc., США).[39] Трансторакальный зажим проводится к восходящей аорте через правую аксиллярную область. Манипуляторы робота проводятся через соответствующие боковые троакары, в то время как камера проводится непосредственно через торакотомный надрез. Левое предсердие доступно для восстановления или замены митрального клапана.

Перед окончанием искусственного кровообращения при помощи ЧПЭхоКГ оценивается функция митрального клапана, степень остаточной митральной регургитации и подтверждается полная эвакуация воздуха из полостей сердца. Также оценивается передняя створка митрального клапана для проверки систолического захлестывания створки в выходной отдел левого желудочка (systolic anterior motion).

Для оптимальных результатов очень важен отбор пациентов. В Табл. 76-2 приведены факторы риска, при которых пациенты не являются кандидатами на выполнение робот-асисстируемой коррекции митрального клапана.

Устранение дефектов межпредсердной перегородки

Операции по устранению дефектов межпредсердной перегородки похожи на операции на митральном клапане, за исключением отсутствия необходимости в миниторакотомии. Операцию возможно выполнить при закрытой грудной клетке. Так же как и при других типах торакальной хирургии с использованием роботов, во время операции необходимо обеспечить однолегочную вентиляцию. Восстановление дефектов межпредсердной перегородки также требует изоляции сердца из кровотока, что достигается канюлированием внутренней яремной и бедренной вен и окклюзией путем перетяжки верхней и нижней полых вен. Искусственное кровообращение с кардиопле-

* В тексте оригинала ошибка – «соединения нижней полой вены с лучевой артерией» *(Прим. пер.)*

Табл. 76-2 Критерии, исключающие робот-ассистируемое восстановление митрального клапана

Выраженный кальциноз кольца митрального клапана
Выраженная легочная гипертензия
Ишемическая болезнь сердца
Необходимость многоклапанной коррекции
Предыдущая операция в правой половине грудной клетки
Выраженный аортальный и периферический атеросклероз

гией через корень аорты используется для работы на сухом сердце. Методы искусственного кровообращения с эндоваскулярным пережатием аорты описаны в разделе про шунтирование коронарных артерий.

Выделение внутренней грудной артерии

У пациентов осуществляется стандартный для кардиохирургии мониторинг. Центральный венозный и артериальный катетеры устанавливаются на стороне выделения маммарной артерии. Необходимо проводить однолегочную вентиляцию с использованием двухпросветной интубационной трубки, трубки Univent или бронхоблокатора с бронхоскопическим подтверждением положения трубки. Пациент находится на спине с наклоном на 20^0 вправо с помощью подкладывания валика под левую лопатку. Пластины наружного дефибриллятора наклеиваются на левую сторону спины и правую сторону грудной клетки. Приподнимание левой руки обеспечивает оптимальный доступ и натяжение кожи на стороне операции. Зеркальное отражение положения пациента используется при выделении правой маммарной артерии.

Для улучшения экспозиции и натяжения необходима инсуффляция CO_2. Нагнетание CO_2 (5-10 *мм рт. ст.*) в левый гемиторакс отодвигает медиастинальную жировую ткань медиально, немного увеличивая пространство между грудиной и сердцем, улучшая видимость. Нагнетание CO_2 в левый гемиторакс достаточно для выделения обеих маммарных артерий, потому что при выделении правой маммарной артерии сердце отклонено влево, улучшая угол доступа.[40] Нагнетание выполняется поэтапно по 2-4 *мм рт. ст.* Поток нагнетания контролируется автоматически для достижения заданного предела давления. Особенно осторожно нагнетание производится у пациентов с гиповолемией (ЦВД < 5 *мм рт. ст.*) или плохой функцией ЛЖ.

Объем циркулирующей крови должен быть восполнен перед полным нагнетанием CO_2, что наряду с однолегочной вентиляцией несколько повышает ЦВД и давление в легочной артерии.[41] Двусторонний пневмоторакс выполняется для выполнения двустороннего выделения маммарных артерий. По данным исследований, большинство пациентов спокойно переносят двусторонний пневмоторакс на протяжении 1 *ч.*[42]

Табл. 76-3 Критерии, исключающие робото-асисстируемое шунтирование коронарных артерий

Противопоказания к однолегочной вентиляции легких
Возраст более 80 лет
Фракция выброса ≤40%
Выраженная внесердечная патология
Выраженное заболевание периферических сосудов
Инфаркт миокарда менее чем 7 дней назад
Предыдущие операции в грудной клетке, плевральные спайки, экстренность операции
Кальцинированная левая нисходящая коронарная артерия или диффузное заболевание коронарных сосудов
Интрамиокардиальное положение левой нисходящей коронарной артерии
Ожирение с индексом масы тела ≥32
Большие размеры сердца в левой части грудной клетки

Аортокоронарное шунтирование

Всем пациентам перед АКШ выполняется ЧПЭхоКГ для исключения незаращенного овального окна или левостороннего расположения верхней полой вены. В Табл. 76-3 приведены исключающие критерии для робот-асистируемого шунтирования коронарных артерий. Также проводится допплер-сонография подвздошных и бедренных артерий.

Подготовка пациентов к наркозу и мониторинг такие же, как и при операциях на митральном клапане (см. раздел про митральный клапан). Обязательна установка артериального катетера в правую лучевую артерию, если планируется использование эндоваскулярного катетера с окклюзионным баллоном. После введения в наркоз мониторируются напряжения кислорода и углекислого газа. ЧПЭхоКГ является общепринятым стандартным методом для определения функции сердца и подтверждения положения катетеров, так называемым «золотым стандартом». Катетер в легочной артерии используется по необходимости, т.к современные данные указывают на его избыточность при наличии данных ЧПЭхоКГ. Пациент укладывается, как для выделения маммарной артерии, и троакары устанавливаются, как показано на Рис. 76-11.

Если ожидается использование искусственного кровообращения, то левая бедренная артерия канюлируется катетерами для периферического подключения ИК (Remote Access Perfusion) калибра 17 Fr или 21 Fr (Рис. 76-12) с баллоном для окклюзии аорты.[43] В Табл. 76-4 приведены критерии, исключающие проведение эндоваскулярного искусственного кровообращения. Катетеры для периферического подключения ИК допускают поток крови около 4-5 *л/мин*. В них существует отдельный просвет для осуществления кардиоплегии в корень аорты за пределы зоны балонной окклюзии. Под контролем ЧПЭхоКГ аортальная канюля устанавливается в восходящую аорту в 2 *см* от аортального клапана (Рис. 76-13). Эндоваскулярный баллон надувается до диаметра, равного диаметру синотубулярного отдела аорты. Давление в баллоне достигает 300 *мм рт. ст.,* и он полностью окклюзирует аорту. Остаточные потоки крови по краям баллона выявляются с помощью ЧПЭхоКГ с применением цветового допплер-эффекта. Применение двусторонней

Табл. 76-4 Противопоказания для применения системы эндоваскулярного искусственного кровообращения

Выраженные изменения крупных артерий: подвздошной, бедренной, брюшной аорты, обнаруженное с помощью сонографического допплера
Выраженный атеросклероз
Диаметр аорты > 4 *см*
Умеренная до выраженной несостоятельность аортального клапана

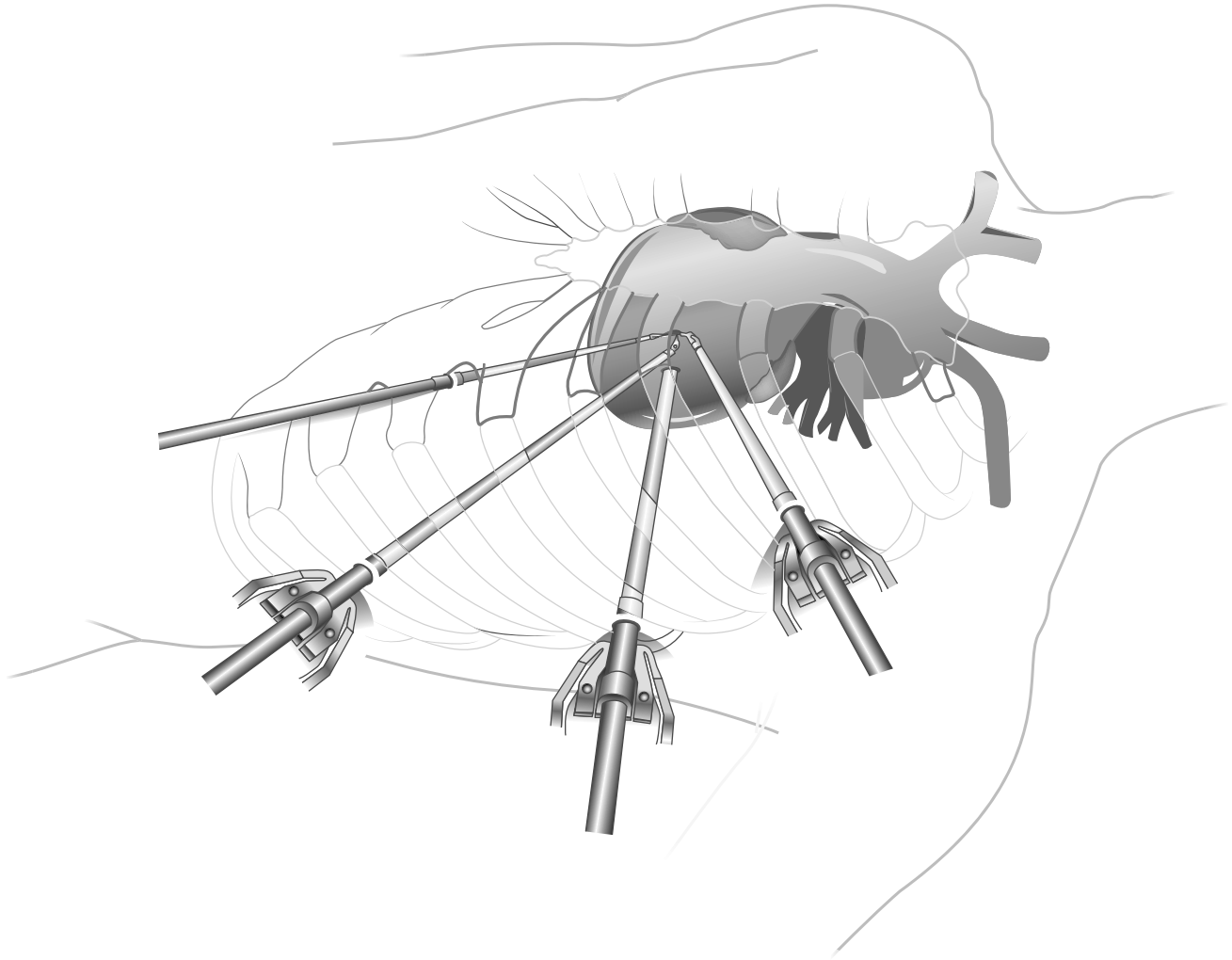


Рис. 76-11 Разрезы для выполнения аортокоронарного шунтирования. Троакары проводятся в третьем, шестом и восьмом межреберных промежутках. Такие же позиции используются для двустороннего выделения маммарных артерий

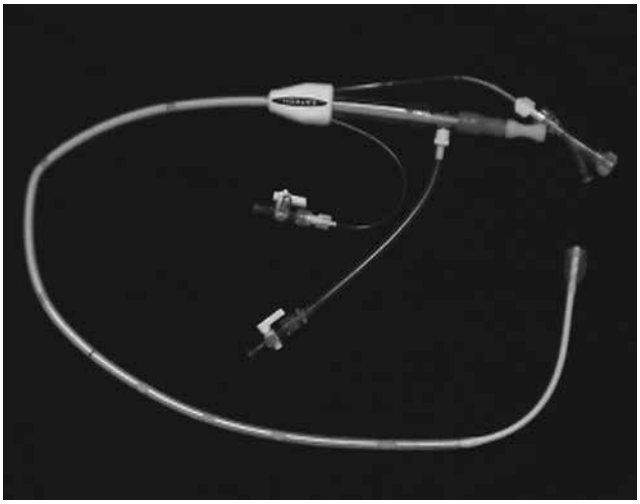


Рис. 76-12 Катетер для периферического подключения ИК (Remote Access Perfusion; Estech System, Inc, США). Эндоваскулярный катетер снабжен цилиндрическим баллоном для эндоваскулярной окклюзии аорты. Катетер обеспечивает антеградную перфузию до 5 *л/мин*, а также подачу кардиоплегического раствора в корень аорты

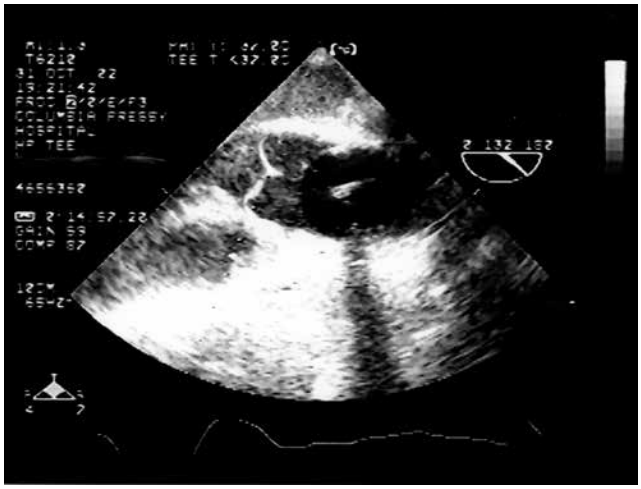


Рис. 76-13 Ультразвуковое изображение катетера Remote Access Perfusion (Estech System, Inc, США) в правильной позиции. ЧПЭхоКГ дает возможность анестезиологу наблюдать за миграцией баллонного катетера. Баллон должен быть расположен в восходящей аорте на 2-4 *см* дистальнее аортального клапана. Уменьшение амплитуды сигнала из правой лучевой артерии указывает на неправильное положение баллона, перекрывающего кровоток по безымянной артерии

канюляции лучевых артерий может быть использовано для определения миграции баллона к безымянной артерии. Проксимальная миграция баллона легко диагностируется ЧПЭхоКГ и предотвращает грыжевое выпячивание баллона через аортальный клапан.

После завершения канюляции и готовности к искусственному кровообращению коллабируется правое легкое и начинается однолегочная вентиляция. Вентилятор настраивается так, чтобы давление CO_2 в конце выдоха находилось в пределах 35-40 *мм рт. ст.* После достижения правостороннего пневмоторакса безопасно вводить порты. CO_2 нагнетается в правый гемиторакс с давлением 5-10 *мм рт. ст.*, что позволяет еще более коллабировать легкое и улучшить обзор. Также это может предотвратить смещение средостения в случаях вентиляции большим дыхательным объемом, как, например, у пациентов с эмфиземой легких. Само по себе нагнетание углекислого газа не достаточно для приподнятия грудины над передней поверхностью сердца, поэтому некоторые хирурги используют грудинные ретракторы для увеличения загрудинного пространства и улучшения экспозиции.[44]

Робот-ассистируемое аортокоронарное шунтирование на бьющемся сердце может выполняться при соответствующем отборе пациентов. Шарнирный стабилизатор, проведенный через порт у мечевидного отростка, стабилизирует переднюю стенку сердца, улучшая наложения коронарных шунтов.[45] Двустороннее выделение маммарных артерий также проводится с применением робот-асисстенции.

Хирургия мерцательной аритмии

В клинической практике мерцательная аритмия (фибрилляция предсердий) встречается довольно часто (см. Гл. 61). Процедура лабиринта по Коксу часто является методом выбора при лечении медикаментозно-устойчивых форм фибрилляции предсердий, что дает отличные отдаленные результаты.[46] При этой процедуре право- и левосторонняя атриотомии сочетаются с криоабляцией для разрыва путей обратного проведения импульса и восстановления синусового ритма. Такая процедура традиционно выполнялась в условиях искусственного кровообращения, но по мере эволюции таких технологий, как криотерапия, микроволновых и радиочастотных технологий новые, умещающиеся в руку приборы стали доступны для применения в минимально инвазивной хирургии.

Для минимально инвазивной абляции при фибрилляции предсердий применялись различные подходы. Наиболее часто используемым является метод с роботом Da Vinci с правосторонней миниторакотомией в условиях искусственного кровообращения.[30] Также был описан полный эндоскопический метод на работающем сердце.[47]

Этот раздел описывает метод полной эндоскопии на работающем сердце. Пациент укладывается на спину, в дополнение к стандартным мониторам устанавливаются катетеры для измерения артериального и центрального венозного давлений. Некоторым пациентам при необходимости устанавливается катетер в легочную артерию. После вводного наркоза трахея интубируется двухпросветной эндотрахеальной трубкой с подтверждением позиции последней фибробронхоскопией. Датчик ЧПЭхоКГ устанавливается для мониторинга функции сердца и исключения наличия тромба в ушке левого предсердия. На грудную клетку накладываются пластины наружного дефибриллятора. Проводится односторонняя (левая) вентиляция легких, исключая правое легкое, после чего в правый гемиторакс инсуффлируется CO_2. Выполняются три разреза по 1 *см* на уровнях 3-го, 4-го и 5-го межреберных промежутков по передне-подмышечной линии для введения портов манипуляторов робота и эндоскопа. После рассечения перикарда выделяется сердце. Микроволновым зондом (Flex 10, Boston Scientific, США) непрерывно обжигается область вокруг легочных вен. Аритмии в раннем послеоперационном периоде купируются амиоадароном и β-блокаторами.[47,48]

Установка электрода в левый желудочек

У многих пациентов с сердечной недостаточностью развивается сердечная десинхронизация вследствие запоздалой активации свободной стенки левого желудочка, что вызывает дальнейшее снижение его функции. Также десинхронизация может ухудшать митральную регургитацию и увеличивать смертность.[49] Показано, что желудочковая ресинхронизация улучшает переносимость нагрузок, функцию желудочков и качество жизни в целом.[50] Стандартная двухжелудочковая кардиостимуляция выполняется путем трансвенозного проведения правого предсердного и желудочкового эндокардиальных электродов. Эпикардиальный левожелудочковый электрод устанавливается путем канюлирования коронарного синуса в правом предсердии и дальнейшего проведения электрода на поверхность левого желудочка через впадающие вены. Сложность канюлирования коронарного синуса ведет к невозможности выполнения данной процедуры в 15-20% случаев. Выпадение электрода из стенки левого желудочка добавляет еще 5-10% к неуспеху процедуры.[32] В таких случаях единственным выходом для пациента является установка эпикардиального электрода через миниторакотомный доступ. Некоторые группы применяют робот-ассистируемый подход.[51-53]

В этом разделе описан полный эндоскопический подход. После установки стандартных мониторов и артериального катетера трахея интубируется двухпросветной интубационной трубкой с верификацией позиции фибробронхоскопом. Устанавливаются датчик ЧПЭхоКГ и катетер в легочную артерию. Пациент укладывается для задне-латеральной торакотомии. Проводится правосторонняя однолегочная вентиляция с выключением левого легкого. CO_2 нагнетается в левый гемиторакс с давлением 8-10 *мм рт. ст.*

Манипуляторы робота вводятся через 5-й и 9-й межреберные промежутки по задне-подмышечной линии, а камера – в 7-м межреберье. Зонд-электрод водителя ритма вводится через рабочий порт и внедряется между первой и второй промежуточными артериями между основанием и верхушкой желудочка. Второй электрод укрепляется около второй промежуточной артерии, затем над электродами закрывается перикард. Оба электрода проводятся в подмышечную зону по тоннелю, и проводится повторное тестирование порога проводимости. Электрод с лучшим порогом проводимости подсоединяется к кардиостимулятору, в то время как второй закрывается колпачком и подшивается под фасцию с целью возможного использования в будущем. Если необходима правосторонняя электрокардистимуляция, то в то же время электрод проводится через вену и подсоединяется к бивентрикулярному водителю ритма. Данный подход обеспечивает надежный доступ в грудную полость для установки левосторонних электродов и доступ к сердцу для выполнения полного картирования.

Торакальная хирургия

Несмотря на то, что видео-ассистируемая торакальная хирургия (ВАТХ) хорошо отлажена, ее использование ограничено простыми вмешательствами. Немногие центры проводят сложные операции – такие, как лобэктомии и тимомэктомии, используя ВАТХ.[54] Есть надежда, что робот-ассистируемая хирургия сможет превзойти ограничения обычной ВАТХ.

По сравнению с минимально инвазивными операциями, проводимыми на других регионах тела, торакальная хирургия имеет свои сложности. Препятствиями являются как ригидность стенки грудной клетки, так и подвижность сердца, легких и средостения. К анестезиологическим сложностям относятся длительная однолегочная вентиляция и нестабильная гемодинамика в связи с нагнетанием в гемиторакс CO_2.

Укладывание пациента в правильную позицию играет основную роль в выведении областей, недоступных по-другому. Так как структуры средостения подвижны и тяжелы, они смещаются под воздействием гравитации. Положение на спине или небольшой боковой уклон 15-30° идеально подходят для патологии переднего средостения. Положение на боку (90°) может подойти для иссечения новообразований корня легкого и лобэктомий. Нагнетание CO_2 также играет большую роль в адекватном хирургическом доступе, сдвигая средостение и легкое в противоположную сторону. Также оно уменьшает запотевание и задымление от электрокоагуляции; недостатком же является нестабильная гемодинамика.

По мере расширения применения робот-ассистируемой хирургии роль последней в торакальной хирургии также увеличилась. С ее помощью выполняются такие вмешательства, как кардиомиотомия Геллера, резекции новообразований пищевода, эзофагоэктомии, а также тимэктомии и резекции опухолей средостения.[54,56,57]

Нейрохирургия

С 1980 по 1993 гг. нейрохирурги исследовали возможность применения роботов для точного установления инструментов в паренхиме мозга, с целью проведения минимально инвазивной операции и защиты окружающих здоровых тканей. Стереотактическая навигация во время нейрохирургических операций предопределила разработку видеонавигационной системы, позволяющей определять местонахождение кончика инструмента в реальном времени.

Система CyberKnife (*букв.* КиберНож; Accuray, Inc, США) является видеонавигационной безрамочной системой для стереотактической радиохирургии опухолей спинного мозга. Основным преимуществом данной системы является возможность радиохирургического лечения на основе дневного стационара с быстрым восстановлением.[59] Безрамочная система – стереотактический робот NeuroMate (Renishaw plc, Великобритания) использует данные ЯМР для лечения расстройств движения.[60]

Медицинские роботы еще ждут своего часа, чтобы быть использованными в нейрохирургии. Объединение нескольких дисциплин, таких как роботехника, нанотехнология и точное компьютерное взаимодействие, может революционизировать нейрохирургию.

Урологическая хирургия

Впервые роботы в урологии были использованы в 1980-х гг., когда была разработана роботорама для трансуретральной резекции простаты (см. Гл. 65). Рама была разработана для поддержания шести осей робота Unimate Puma (изначально разработанного компанией Unimation, Inc, США). Безопасность данной рамы основана на стабильности циркулярной рамы, ограничивающей робота при выполнении точной дуги резекции. Операции с применением роботов выполняются быстрее, а поскольку гемостаз осуществляется только единожды, в конце процедуры, то время на абсорбцию ирригационной жидкости сокращается, в результате чего робот Puma может быть использован для безопасной резекции простаты.[61]

Робот для чрескожного доступа PAKY–RCM (Urobotics, США) был разработан в 1996 г., и в дальнейшем вытеснен системой Tracker в 2003 г. Работа этого робота сочетается с флюороскопией или компьютерной томографией для увеличения точности положения иглы для чрескожной нефролитотомии или биопсии тканей. Система AESOP (см. выше) также успешно применяется в лапароскопической хирургии простаты. Наиболее совершенными системами, используемыми в данное время, являются роботы Da Vinci. С их помощью выполняются такие процедуры, как радикальная простатэктомия, радикальная цистэктомия, радикальная и простая нефрэктомия, нефрэктомия у живого донора, пиелопластика и адреналэктомия.[62-64]

Радикальная простатэктомия

Guillonneau и Vallancein (2000)[65] первыми показали возможности применения и эффективность лапароскопической простатэктомии. С тех пор многие центры успешно применяли робот-ассистированную радикальную простатэктомию (РАРП), что сделало ее наиболее часто используемой операцией с робот-ассистенцией. С 2000 по 2004 гг. было выполнено 5200, а только в 2005 г. – уже более 8000 подобных операций.[66]

Обучение данной технологии, видимо, происходит быстрее, чем обучение стандартному лапароскопическому доступу. Трансперитонеальный антеградный доступ, разработанный Ficarra и колл. в Vatikutti Institute of Urology в Детройте, является наиболее распространенным для РАРП. Такие показатели, как частота переливания крови, пределы здоровых тканей, восстановление удержания мочи, эректильная функция, говорят о преимуществе РАРП по сравнению с лапараскопическим или традиционным ретропубикальным (трансвезикальным) доступами.[67-69] Время операции также сравнимо с традиционным доступом за лонной костью (трансвезикальным) после того, как хирург обучится РАРП.

После вводного наркоза устанавливается артериальный катетер для частого забора крови. Дополнительный большепросветный венозный катетер устанавливается, если потенциально возможна большая кровопотеря. Пациент укладывается на спину в литотомическое положение Тренделенбурга с наклоном 30°. Бедра максимально разводятся для помещения робота. Пациенты с ростом менее 180 *см* не укладываются в литотомное положение, а, напротив, ноги отводятся согнутыми в коленях (положение «лягушки»). Долгое нахождение в положении Тренделенбурга относительно противопоказано пациентам после инсульта или с аневризмой мозговой артерии. Так как опе-

рация достаточно продолжительная, то все области, где тело пациента подвержено сдавлению, прокладываются гелевыми подушечками. Некоторые хирурги предпочитают укладку рук пациента с «пеленанием» до наркоза, для наибольшего комфорта и избегания сдавления нервов.[70] Обработка и накрывание операционного поля проводится после установки мочевого катетера Фолея калибра 14 Fr. Пневмоперитонеум осуществляется через надрез в пупке до максимального давления 15 *мм рт. ст.*[71] Троакары вставляются по стандартному протоколу Heilbronn – пять штук в полулунном порядке и один в надпупочной области. Операция выполняется по модифицированной методике Montsouris.[70]

Радикальная цистэктомия

Уменьшение операционной кровопотери, времени госпитализации, послеоперационной боли являются преимуществами лапароскопического доступа.[63] Недостатками данного метода являются его техническая сложность, требующая от хирурга виртуозности. В то же время данные о долговременных онкологических результатах являются недостаточными. Робот-ассистирумый доступ может стать промежуточным вариантом между открытым и лапароскопическим методами. Первые данные о серии подобных операций были представлены в 2003 г., и с того времени продолжают публиковаться отдельные наблюдения и маленькие серии.[72]

В зависимости от сопутствующих заболеваний решается вопрос о постановке артериального катетера. Трахея интубируется однопросветной трубкой. Венозные катетеры большого диаметра вводятся, если предвидится массивная кровопотеря. Наркоз поддерживается летучими анестетиками. Предельно важно обеспечение полной мышечной релаксации, с целью избежания травмы от внедренных в брюшную полость робото-манипуляторов в случае непроизвольного движения пациента. В дополнение устанавливаются катетер в мочевой пузырь, желудочный зонд, и осуществляется согревание пациента обдуванием теплым воздухом. Пациент укладывается в литотомическое положение с наклоном головного конца стола вниз на 45° (положение Тренделенбурга). Силиконовые гелевые защитные подушки на места сдавления применяются для предотвращения пролежней в связи с длительностью операции.

Система Да Винчи с шестиразрезным доступом применяется для выполнения тазовой лимфаденэктомии и цистопростатэктомии. Удаленный орган извлекается через разрез в 5-6 *см* над лонным сочленением. Через этот же разрез выводится наружу кишка и формируется новый мочевой пузырь, а затем накладывается уретронеовезикальный анастомоз с помощью робота.[73] В целом отмечается уменьшение кровопотери и времени госпитализации при робот-ассистируемом вмешательстве по сравнению с открытым доступом.

Гинекологическая хирургия

Роботохирургические гинекологические операции были впервые выполнены в 1999 г. для анастомозирования фаллопиевых труб после их перевязки с целью стерилизации. Впоследствии описывались небольшие серии робото-операций. Выполнялись робот-ассистируемые крестцовая кольпопексия, миомэктомия, лечение эндометриоза, простая и радикальная гистерэктомии, сальпинго-овариоэктомия, оварио-цистэктомия и восстановление везико-вагинального свища.[76,77] К преимуществам робот-ассистируемых операций относятся визуализация операционного поля в трех измерениях, удобный доступ и точность хирургических манипуляций. К недостаткам относятся увеличение времени пребывания пациентки в операционной в момент настройки робота и увеличение себестоимости операции.

Ортопедическая хирургия

Полная артропластика тазобедренного сустава

Впервые робототехника была применена для ортопедических операций в 1992 г., когда ветеринар Paul,[78] работавший в сотрудничестве с IBM, разработал роботосистему для замены тазобедренных суставов собакам. Это научное сотрудничество привело к созданию первого хирургического робота – ROBODOC (Integrated Surgical Systems, США). Во время этой процедуры бедренный имплант вставляется в проксимальный отдел центрального канала бедренной кости с тугой фиксацией путем вдавливания или приклеивания в канале. Результаты отсроченного рентген-контроля после замены тазобедренного сустава показали растрескивание клея, приводящее к ослаблению крепления с последующим разрушением костной ткани (остеолизиса), что приводило к неудаче операции. Современные импланты обладают пористой структурой, для прорастания костной ткани внутрь, продлевая положительный эффект операции. Именно по этой причине необходима тугая фиксация импланта в канале бедренной кости.

Канал в бедренной кости, формируемый роботом, в 10 раз более точен, чем выполненный вручную под контролем глаза.[78] Робот использует данные ЯМР и КТ для определения визуальных точек координат. Точное трехпространственное позиционирование координат бедренной кости необходимо для фрезерования прецизионного канала для внедрения хирургического протеза. Для этого нога пациента обследуется на КТ, и компьютер создает трехмерные модели самой кости и точек крепления.

В операционной хирург обычно удаляет головку бедренной кости и вставляет суставную чашечку вручную. Бедренная кость жестко укрепляется фиксатором робота. Робот распознает три титановых позиционных датчика и сопоставляет их позицию с позицией, полученной на компьютерном томографе. Таким образом, робот точно определяет, как расположена бедренная кость в трехмерном пространстве для выполнения сверхточного фрезерования канала. Остальные этапы операции заканчиваются вручную.

В данное время существует 4 роботосистемы для ортопедической хирургии, включая Acrobot system (Acrobot Co Ltd, Великобритания), ROBODOC system, P1 Galileo Nav system (Precision Implants AG, Швейцария) и CASPER system (Ortho–Maquet/URS, Германия). Первое рандомизированное многоцентровое исследование сравнивало систему ROBODOC и установку штифта протеза вручную. Результаты показали меньший зазор и отсутствие интраоперационных переломов кости при применении роботосистемы.[79] Кровопотеря и время операции, однако, также были значительно бóльшими в случаях использования ROBODOC. В 2001 г. FDA утвердила еще одно многоцентровое исследование ROBODOC с бесскрепочной системой. Целью данного исследования было доказать эффективность данной системы, уменьшить

время операции и снизить кровопотерю во время ROBODOC-асисстируемых операций. Было продемонстрировано снижение кровопотери и сокращение времени операции по сравнению с первым многоцентровым исследованием.[79,80]

Более позднее исследование[81] показало увеличение частоты дислокации суставов (18% ROBODOC по сравнению с контрольной группой 4%) и необходимости повторного хирургического вмешательства (13% ROBODOC по сравнению с контрольной группой 0%) при использовании ROBODOC-ассистируемой технологии при первичной имплантации тазобедренных суставов по сравнению с ручным методом. Предполагалось, что эти осложнения возникали в связи с повреждением приводящих мышц. Описанные осложнения были отнесены к человеческой ошибке, так как в проходящем сейчас исследовании они не отмечены.[79,80]

Замена коленного сустава

Большинство полных замен коленных суставов зависит от установки позиции пилы, которая устанавливается под визуальным контролем экспозиции кости хирургом. Неточности провоцируют надколенно-феморальную боль и ограничение суставной подвижности у 40% пациентов при обычных операциях.[82] Неточность в 2,5 *мм* может привести к 20% нарушению амплитуды подвижности сустава.

Роботосистемы были разработаны для увеличения точности выравнивания суставного протеза. Роботу необходимо распознать ориентиры, для этого фиксируется положение таза и лодыжки на операционном столе, так как костный материал сохраняет форму и с меньшей вероятностью деформируется под давлением. Небольшие исследования показали улучшение точности операций при использовании роботосистем в хирургии коленного сустава.[83,84]

Офтальмологическая хирургия

Сложность в создании высокоточного и удобного робота была обусловлена точностью лазерной хирургии глаза (см. Гл. 7). Высочайшая точность необходима, поскольку сосуды глаза находятся на расстоянии 25 *мкм* от сетчатки. Сотрудничество лаборатории реактивных двигателей NASA и Charles привели к разработке робот-ассистируемой микрохирургической системы, способной проводить хирургические вмешательства с точностью до 10 *мкм*.[85] Простой человеческий глаз может различать расстояния только до 200 *мкм*. Роботосистемы снабжены стабилизационно-трекинговой системой для отслеживания движения глаз с частотой 200 *Гц*, что позволяет получать неподвижное изображение оперируемого глаза. Также данная система увеличивает изображение в масштабе 100:1 и позволяет различать расстояние в 10 *мкм*. Тремор отфильтровывается в пределах частот от 8 до 14 *Гц*, для удаления неточности движений.

Проводить операции с такой или бóльшей точностью (новые роботы позволяют достигать точности до 5 *мкм*) – явное преимущество роботосистем, без которых подобные операции были бы немыслимы.

Заключение

Использование роботов в хирургии с большой вероятностью будет расширяться, в связи с их высоким уровнем точности и контролируемости. Так как робот-ассистируемые операции являются минимально инвазивными, стресс, общая болезненность, тканевая травма и время госпитализации сокращаются. Также улучшаются послеоперационное восстановление и косметические результаты.[86]

Анестезиологи должны быть в курсе изменений этой быстро развивающейся области и знать, как это влияет на проведение наркоза. Изначально техника торакальных операций с использованием робота увеличила продолжительность требуемой общей анестезии. Длительность однолегочной вентиляции была доведена до предела в связи с глубоким пониманием особенностей ее физиологии. По мере накопления опыта хирургами ожидается, что время операций будет значительно сокращаться до времени обычных открытых операций. Необходимость полной неподвижности пациента во время роботохирургии и невозможность использовать физиологию гравитации для воздействия на внутрисердечное давление принуждает к более частому использованию фармакологических препаратов.

Анестезиологи научились работать на удалении от воздухоносных путей пациента и должны быть готовы к применению роботосистем на верхней половине тела. Системы удаленного мониторинга необходимы для обеспечения практически безопасного наркоза. Вероятно, что «миниинвазивная» революция потребует более быстрого восстановления больного, что усилит роль регионарной анестезии. Уменьшение хирургического стресса приведет к практическому уменьшению воспалительного ответа организма.

Началась новая эра практического применения роботов в хирургии и улучшения качества помощи. В будущем робот станет менее механической и более информационной системой, взаимодействующей с другими системами. Последним достижением в роботосистемах явилась возможность наложения компьютерно-сканированных изображений на хирургическое поле в реальном масштабе времени во время операции. Анатомические структуры выглядят прозрачными, и жизненно-важные структуры могут выделяться для лучшего обзора. Предоперационная имидж-диагностика в комбинации с виртуальной реальностью позволят хирургу отрабатывать сложные операции на тренажерах перед самой операцией с целью избежания повреждения жизненно важных тканей во время самой операции. Сейчас разрабатываются системы, улучшающие визуализацию подвижных органов, таких как сокращающееся сердце, что позволит видеть сердце как неподвижное. Технология использует синхронизированный с сердечным ритмом стробоскоп, что позволяет получить неподвижное или виртуально неподвижное изображение сердца.[2]

Нанотехнология – еще одна область, где применяются медицинские роботы. В наши дни размеры самого маленького автономного робота достигают всего 250x100 *мкм*.[1] В будущем нанороботы будут ипользоваться для доставки агентов для целевой генной или химиотерапии в любые участки тела. Как и всегда, однако, все новшества должны восприниматься с известной долей осторожности.

Литература

1. Murphy D, Challacombe B, Khan MS, et al: Robotic technology in urology. Postgrad Med J 82:743-747, 2006.
2. Satava RM: Surgical robotics: The early chronicles: A personal historical perspective. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 12:6-16, 2002.
3. Dubois F, Icard P, Berthelot G, et al: Coelioscopic cholecystectomy: Preliminary report of 36 cases. Ann Surg 211:60-62, 1990.
4. Perissat J, Collet DR, Belliard R: Gallstones: Laparoscopic treatment, intracorporeal lithotripsy followed by cholecystostomy or cholecystectomy—a personal technique. Endoscopy 21(Suppl 1): 373-374, 1989.
5. Deeba S, Aggarwal R, Sains P, et al: Cardiac robotics: A review and St. Mary's experience. Int J Med Robot 2:16-20, 2006.
6. Schurr MO, Buess G, Neisius B, et al: Robotics and telemanipulation technologies for endoscopic surgery: A review of the ARTEMIS project. Advanced Robotic Telemanipulator for Minimally Invasive Surgery. Surg Endosc 14:375-381, 2000.
7. Marescaux J, Leroy J, Gagner M, et al: Transatlantic robot-assisted telesurgery. Nature 413:379-380, 2001.
8. Marescaux J, Leroy J, Rubino F, et al: Transcontinental robot-assisted remote telesurgery: Feasibility and potential applications. Ann Surg 235:487-492, 2002.
9. Anvari M: Remote telepresence surgery: The Canadian experience. Surg Endosc 21:537-541, 2007.
10. Vannier MW, Haller JW: Navigation in diagnosis and therapy. Eur J Radiol 31:132-140, 1999.
11. Ruurda JP, van Vroonhoven TJ, Broeders IA: Robot-assisted surgical systems: A new era in laparoscopic surgery. Ann R Coll Surg Engl 84:223-226, 2002.
12. Himpens J, Leman G, Cadiere GB: Telesurgical laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc 12:1091, 1998.
13. Ballantyne GH: Telerobotic gastrointestinal surgery: Phase 2—safety and efficacy. Surg Endosc 21:1054-1062, 2007.
14. Giulianotti PC, Coratti A, Angelini M, et al: Robotics in general surgery: Personal experience in a large community hospital. Arch Surg 138:777-784, 2003.
15. Hanly EJ, Talamini MA: Robotic abdominal surgery. Am J Surg 188(4A Suppl):19S-26S, 2004.
16. Moser F, Horgan S: Robotically assisted bariatric surgery. Am J Surg 188(4A Suppl):38S-44S, 2004.
17. Bodner J, Augustin F, Wykypiel H, et al: The da Vinci robotic system for general surgical applications: A critical interim appraisal. Swiss Med Wkly 135(45-46):674-678, 2005.
18. Talamini M, Campbell K, Stanfield C: Robotic gastrointestinal surgery: Early experience and system description. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 12:225-232, 2002.
19. Parr KG, Talamini MA: Anesthetic implications of the addition of an operative robot for endoscopic surgery: A case report. J Clin Anesth 14:228-233, 2002.
20. Cunningham AJ, Brull SJ: Laparoscopic cholecystectomy: Anesthetic implications. Anesth Analg 76:1120-1133, 1993.
21. Nataf P, Al–Attar N, Ramadan R, et al: Thoracoscopic IMA takedown. J Card Surg 15:278-282, 2000.
22. Loulmet D, Carpentier A, d'Attellis N, et al: Endoscopic coronary artery bypass grafting with the aid of robotic assisted instruments. J Thorac Cardiovasc Surg 118:4-10, 1999.
23. Argenziano M, Oz MC, Kohmoto T, et al: Totally endoscopic atrial septal defect repair with robotic assistance. Circulation 108(Suppl 1):II-191-II-194, 2003.
24. Bonaros N, Schachner T, Oehlinger A, et al: Robotically assisted totally endoscopic atrial septal defect repair: Insights from operative times, learning curves, and clinical outcome. Ann Thorac Surg 82:687-693, 2006.
25. Morgan JA, Peacock JC, Kohmoto T, et al: Robotic techniques improve quality of life in patients undergoing atrial septal defect repair. Ann Thorac Surg 77:1328-1333, 2004.
26. Rodriguez E, Kypson AP, Moten SC, et al: Robotic mitral surgery at East Carolina University: A 6 year experience. Int J Med Robot 2:211-215, 2006.
27. Suematsu Y, Mora BN, Mihaljevic T, et al: Totally endoscopic robotic-assisted repair of patent ductus arteriosus and vascular ring in children. Ann Thorac Surg 80:2309-2313, 2005.
28. Katz MR, Van Praet F, de Canniere D, et al: Integrated coronary revascularization: Percutaneous coronary intervention plus robotic totally endoscopic coronary artery bypass. Circulation 114(1 Suppl):I-473-I-476, 2006.
29. Argenziano M, Katz M, Bonatti J, et al: Results of the prospective multicenter trial of robotically assisted totally endoscopic coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 81:1666-1674, 2006.
30. Kypson AP: Recent trends in minimally invasive cardiac surgery. Cardiology 107:147-158, 2007.
31. Gillinov AM: Surgical ablation of atrial fibrillation. J Interv Card Electrophysiol 13:115-124, 2005.
32. DeRose JJ Jr, Kypson AP: Robotic arrhythmia surgery and resynchronization. Am J Surg 188(4A Suppl):104S-111S, 2004.
33. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, et al: Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 69:1198-1204, 2000.
34. Mack MJ: Cardiac surgery: The future is minimal! J Card Surg 15:6-8, 2000.
35. Mack MJ: Minimally invasive and robotic surgery. JAMA 285:568-572, 2001.
36. Carpentier A, Loulmet D, Le Bret E, et al: [Open heart operation under videosurgery and minithoracotomy: First case (mitral valvuloplasty) operated with success]. C R Acad Sci III 319:219-223, 1996.
37. Mohr FW, et al: Computer-enhanced «robotic» cardiac surgery: Experience in 148 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 121:842-853, 2001.
38. Mehta N, Goswami S, Argenziano M, et al: Anesthesia for robotic repair of the mitral valve: A report of two cases. Anesth Analg 96:7-10, 2003.
39. Felger JE, Nifong LW, Chitwood WR Jr: Robotic cardiac valve surgery: Transcending the technologic crevasse! Curr Opin Cardiol 16:146-151, 2001.
40. Vassiliades TA Jr: Technical aids to performing thoracoscopic robotically-assisted internal mammary artery harvesting. Heart Surg Forum 5:119-124, 2002.
41. Vassiliades TA Jr: The cardiopulmonary effects of single-lung ventilation and carbon dioxide insufflation during thoracoscopic internal mammary artery harvesting. Heart Surg Forum 5:22-24, 2002.
42. Vassiliades TA Jr, Rogers EW, Nielsen JL, et al: Minimally invasive direct coronary artery bypass grafting: Intermediate-term results. Ann Thorac Surg 70:1063-1065, 2000.
43. Reichenspurner H, Boehm DH, Gulbins H, et al: Three-dimensional video and robot-assisted port-access mitral valve operation. Ann Thorac Surg 69:1176-1181, 2000.
44. Boyd WD, Rayman R, Desai ND, et al: Closed-chest coronary artery bypass grafting on the beating heart with the use of a computer-enhanced surgical robotic system. J Thorac Cardiovasc Surg 120:807-809, 2000.
45. Falk V, Diegeler A, Walther T, et al: Total endoscopic off-pump coronary artery bypass grafting. Heart Surg Forum 3:29-31, 2000.
46. Bakir I, Gasselman FP, Brugada P, et al: Current strategies in the surgical treatment of atrial fibrillation: Review of the literature and Onze Lieve Vrouw Clinic's strategy. Ann Thorac Surg 83:331-340, 2007.
47. Gerosa G, Bianco R, Buja G, et al: Totally endoscopic robotic-guided pulmonary veins ablation: An alternative method for the treatment of atrial fibrillation. Eur J Cardiothorac Surg 26:450-452, 2004.
48. Loulmet DF, Patel NC, Patel NU, et al: First robotic endoscopic epicardial isolation of the pulmonary veins with microwave energy in a patient in chronic atrial fibrillation. Ann Thorac Surg 78:e24-e25, 2004.
49. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al: Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med 346:1845-1853, 2002.
50. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al: Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med 350:2140-2150, 2004.
51. DeRose JJ, Ashton RC, Belsley S, et al: Robotically assisted left ventricular epicardial lead implantation for biventricular pacing. J Am Coll Cardiol 41:1414-1419, 2003.
52. Mair H, Jansens JL, Lattouf OM, et al: Epicardial lead implantation techniques for biventricular pacing via left lateral mini-thoracotomy, video-assisted thoracoscopy, and robotic approach. Heart Surg Forum 6:412-417, 2003.
53. Morgan JA, Ginsburg ME, Sonett JR, et al: Advanced thoracoscopic procedures are facilitated by computer-aided robotic technology. Eur J Cardiothorac Surg 23:883-887, 2003.
54. Augustin F, Schmid T, Bodner J: The robotic approach for mediastinal lesions. Int J Med Robot 2:262-270, 2006.
55. Kernstine KH: Robotics in thoracic surgery. Am J Surg 188(4A Suppl):89S-97S, 2004.
56. Bodner JC, Zitt M, Ott H, et al: Robotic-assisted thoracoscopic surgery (RATS) for benign and malignant esophageal tumors. Ann Thorac Surg 80:1202-1206, 2005.
57. Kernstine KH, DeArmond DT, Shamoun DM, et al: The first series of completely robotic esophagectomies with three-field lymphadenectomy: Initial experience. Surg Endosc 21:2285-2292, 2007.
58. Park BJ, Flores RM, Rusch VW: Robotic assistance for video-assisted thoracic surgical lobectomy: Technique and initial results. J Thorac Cardiovasc Surg 131:54-59, 2006.
59. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C: CyberKnife radiosurgery for spinal neoplasms. Prog Neurol Surg 20:340-358, 2007.
60. Varma TR, Eldridge PR, Forster A, et al: Use of the NeuroMate stereotactic robot in a frameless mode for movement disorder surgery. Stereotact Funct Neurosurg 80(1-4):132-135, 2003.
61. Davies BL, Hibberd RD, Ng WS, et al: The development of a surgeon robot for prostatectomies. Proc Inst Mech Eng (H) 205:35-38, 1991.
62. Ficarra V, Cavalleri S, Novara G, et al: Evidence from robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: A systematic review. Eur Urol 51:45-55, 2007.
63. Miller NL, Theodorescu D: Status of robotic cystectomy in 2005. World J Urol 24:180-187, 2006.
64. Kumar R, Hemal AK, Menon M: Robotic renal and adrenal surgery: Present and future. BJU Int 96:244-249, 2005.
65. Guillonneau B, Vallancien G: Laparoscopic radical prostatectomy: The Montsouris experience. J Urol 163:418-422, 2000.
66. Descazeaud A, Peyromaure M, Zerbib M: Will robotic surgery become the gold standard for radical prostatectomy? Eur Urol 51:9-11, 2007.

67. Tewari A, Srivasatava A, Menon M: A prospective comparison of radical retropubic and robot-assisted prostatectomy: Experience in one institution. BJU Int 92:205-210, 2003.
68. Ahlering TE, Woo D, Eichel L, et al: Robot-assisted versus open radical prostatectomy: A comparison of one surgeon's outcomes. Urology 63:819-822, 2004.
69. Joseph JV, Vicente I, Madeb R, et al: Robot-assisted vs pure laparoscopic radical prostatectomy: Are there any differences? BJU Int 96:39-42, 2005.
70. Tewari A, Peabody J, Sarle R, et al: Technique of da Vinci robot-assisted anatomic radical prostatectomy. Urology 60:569-572, 2002.
71. Rassweiler J, Sentker L, Seemann O, et al: Heilbronn laparoscopic radical prostatectomy: Technique and results after 100 cases. Eur Urol 40:54-64, 2001.
72. Keim JL, Theodorescu D: Robot-assisted radical cystectomy in the management of bladder cancer. Sci World J 6:2560-2565, 2006.
73. Menon M, Hemal AK, Tewari A, et al: Nerve-sparing robot-assisted radical cystoprostatectomy and urinary diversion. BJU Int 92:232-236, 2003.
74. Falcone T, Goldberg JM, Margossian H, et al: Robotic-assisted laparoscopic microsurgical tubal anastomosis: A human pilot study. Fertil Steril 73:1040-1042, 2000.
75. Degueldre M, Vandromme J, Huong PT, et al: Robotically assisted laparoscopic microsurgical tubal reanastomosis: A feasibility study. Fertil Steril 74:1020-1023, 2000.
76. Nezhat C, Saberi NS, Shahmohamady B, et al: Robotic-assisted laparoscopy in gynecological surgery. Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons 10:317-320, 2006.
77. Field JB, Benoit MF, Dinh TA, et al: Computer-enhanced robotic surgery in gynecologic oncology. Surg Endosc 21:244-246, 2007.
78. Paul HA, Bargar WL, Mittlestadt B, et al: Development of a surgical robot for cementless total hip arthroplasty. Clin Orthop Relat Res 285:57-66, 1992.
79. Bargar WL, Bauer A, Borner M: Primary and revision total hip replacement using the Robodoc system. Clin Orthop 354:82-91, 1998.
80. Bargar WL: Robots in orthopaedic surgery: Past, present, and future. Clin Orthop 463:31-36, 2007.
81. Honl M, Dierk O, Gauck C, et al: Comparison of robotic-assisted and manual implantation of a primary total hip replacement: A prospective study. J Bone Joint Surg Am 85:1470-1478, 2003.
82. Aglietti P, Buzzi R, Gaudenzi A: Patellofemoral functional results and complications with the posterior stabilized total condylar knee prosthesis. J Arthroplasty 3:17-25, 1988.
83. Cobb J, Henckel J, Gomes P, et al: Hands-on robotic unicompartmental knee replacement: A prospective, randomised controlled study of the acrobot system. J Bone Joint Surg Br 88:188-197, 2006.
84.Decking J, Theis C, Achenbach T, et al: Robotic total knee arthroplasty: The accuracy of CT-based component placement. Acta Orthop Scand 75:573-579, 2004.
85. Siemionow M, Ozer K, Siemionow W, et al: Robotic assistance in microsurgery. J Reconstr Microsurg 16:643-649, 2000.
86. D'Attellis N, Loulmet D, Carpentier A, et al: Robotic-assisted cardiac surgery: Anesthetic and postoperative considerations. J Cardiothorac Vasc Anesth 16:397-400, 2002.

Ira J. Rampil
Перевод О.Ю. Сергуниной
Редактор перевода Л.В. Колотилов

77 Анестезия в лазерной хирургии

Ключевые моменты

1. Энергия фотона зависит от частоты излучения. Фотоны высокой частоты излучения (ультрафиолетовый спектр) обладают бóльшей энергией, чем фотоны низкой частоты излучения (инфракрасный спектр).
2. Стимулированное излучение является основой лазерного феномена. Стимулированное излучение создает цепную реакцию, приводящую к образованию множества фотонов одинаковой энергии.
3. Биомедицинское применение лазеров обусловлено их способностью фокусировать высокие энергии на малой площади. Фокус определяется монохромностью, коллимацией (сведение в параллельный пучок) и фазовой синхронизацией, степень которых при лазерном излучении превосходит характеристики обычного света.
4. Углекислотный лазер (CO_2) несет высокий риск воспламенения удаленных участков. Свет углекислотного лазера относится к невидимому инфракрасному спектру и обычно проходит к операционному полю через воздушную среду.
5. Излучение калий-титанил-фосфатного (КТФ) типа лазеров обычно не передается через воздушную среду. Данное лазерное излучение фиброоптически доставляется непосредственно к наконечнику, имеющему прямой контакт с тканью, который преобразует свет в тепловую энергию, вызывая коагуляцию прилегающих тканей.
6. Излучение инфракрасного лазера с длиной волны 10,6 *мкм* интенсивно поглощается молекулами воды. Лазерное излучение данной частоты, генерируемое углекислотными лазерами, вызывает интенсивный переход воды в пар.
7. Различные источники лазерного излучения требуют различных мер по защите глаз. Любая стеклянная или пластиковая линза может блокировать излучение CO_2 лазера, но другие типы лазеров требуют типоспецифических мер защиты.
8. Любые неметаллические эндотрахеальные трубки обладают потенциальным риском воспламенения в дыхательных путях.
9. При оперативных вмешательствах на дыхательных путях не следует применять закись азота для разведения фракции вдыхаемого кислорода (FIO_2). Закись азота поддерживает горение подобно кислороду.
10. При оперативных вмешательствах на дыхательных путях FIO_2 по возможности следует поддерживать на уровне, не превышающем 40%.

Слово «*лазер*» (*laser*) является аббревиатурой, обозначающей усиление световой энергии посредством стимулированного излучения (*l*ight *a*mplification by *s*timulated *e*mission of *r*adiation). Лазерная технология явилась следствием открытия в области квантовой механики, удостоенного Нобелевской премии* и ставшего наиболее значимым для физической науки XX в. По существу лазеры предоставляют возможность передачи большого количества энергии непосредственно к участкам удаленной локализации. Поиск возможностей применения лазера в медицине продолжается с момента его создания. Ожидается, что через 30 лет лазеры станут наиболее предпочтительными составляющими операционного оборудования. Интенсивное развитие данной технологии эпизодически сопровождается тяжелыми осложнениями, однако акцентирование внимания на данной проблеме заставляет анестезиологов учитывать потенциальный риск для пациентов и самих себя и быть готовыми к должному реагированию. В данной главе рассмотрены основные моменты фундаментальной физики лазеров и лазерного излучения, логическое обоснование применения различных типов лазера в клинической практике и важные аспекты анестезиологического ведения во время лазерных хирургических вмешательств.

* Нобелевская премия по физике 1964 г. за создание устройств, основанных на эффекте вынужденного излучения в микроволновом (maser) и оптическом (laser) диапазонах была присуждена C.H. Townes (США), Н.Г. Басову и А.М. Прохорову (СССР) *(Прим. гл. ред. пер.)*

Физика лазерного излучения

Видимый свет является электромагнитным излучением как радиоволны, рентгеновское излучение и γ-лучи. Эти разные классы электромагнитного излучения представляют собой одно и то же явление, возникающее в различном диапазоне длин волн. В 1864 г. Максвелл[1] доказал, что свет является электромагнитной волной с комбинированными электрическими и магнитными колебаниями, которые распространяются со скоростью 299 792 458 *м/с*.

Табл. 77-1 Словарь лазерной терминологии

Абляция	Удаление ткани выпариванием
Абсорбция	Трансформация световой энергии в другие ее формы при взаимодействии с веществом
Активная среда	Вещество, которое действует как излучатель лазера при соответствующей накачке (возбуждении)
Прицельный луч	Лазерный луч очень низкой энергии, который коллимирован (подается в одном пучке) с часто невидимым терапевтическим лазерным лучом высокой энергии, применяется для «прицеливания» лазера в зону интереса
Ангстрем (Å)	10^{-10} *м*
Анод	Положительно заряженная часть газового лазера
Аттенуация (затухание)	Уменьшение энергии луча в результате его абсорбции или рассеивания при прохождении через вещество
Окна Brewster	Прозрачные окна на конце газоразрядной трубки лазера, установленные под углом к оптической оси трубки (угол Брюстера), обеспечивающим максимальную передачу света
Когерентный свет	Световой пучок, в котором все фотоны имеют одинаковую длину волны и поддерживают постоянные внутрифазовые отношения друг с другом
Коллимация	Свойство светового луча, которое характеризует степень движения составляющих фотонов в одном направлении; высококоллимированные световые пучки не расширяются в диаметре по мере удаления от источника
Режим постоянного излучения (CW)	Режим работы, при котором излучение лазера осуществляется непрерывно
Дифракция	Изменение интенсивности излучения и видимое отклонение фотонов при их прохождении через непрозрачное тело
Допант (легирующая добавка)	Химическая добавка в кристаллическую матрицу, представляющая активную составляющую лазера
Плотность энергии	Количество энергии на единицу площади поверхности, обычно выражается в джоулях на квадратный сантиметр
Эксимер	Возбужденный димер (молекула вещества, состоящая из двух простых молекул); тип лазера, принцип работы которого основан на переходных состояниях двухатомной молекулы (напр., ArF, KrF, XeCl); такие лазеры испускают фотоны очень высоких энергий
Длина поглощения	Толщина определенной среды, которая поглощает 98% энергии падающего луча (выражается как количество волн в $см^{-1}$).
Инфракрасный спектр	Электромагнитное излучение, длина волны которого находится в пределах 0,7 *мкм* до 1 *мм* (т.е. длиннее, чем у видимого спектра, но короче, чем у микроволн радиочастотного диапазона)
Интерференция	Явление, при котором фотоны с одинаковой длиной волны, но разными фазами взаимодействуют в конструктивном и деструктивном порядке, модулируя суммарную энергию
Джоуль *(Дж)*	Единица энергии (1 *Дж* = 1 *Ватт-секунда*)
Микрометр *(мкм)*	10^{-6} *м*
Режим	Характеристика мощности поперечного сечения лазерного луча
Монохромотичный свет	Свет определенной длины волны или цвета
Нанометр *(нм)*	10^{-9} *м*
Неодим (Nd)	Редкоземельный металл, часто применяемый как материал в изготовлении лазеров в составе таких субстратов, как стекло или иттрий-алюминиевый гранат (ИАГ)
Выходная мощность	Показатель выделения энергии, обычно измеряется в ваттах или джоулях в секунду
Фотон	Квант электромагнитной энергии, обладающий свойствами как волны, так и частицы; фотон перемещается с постоянной скоростью, равной приблизительно 300 *млн м/с*.
Плотность энергии	Количество мощности (энергии в секунду) на единицу площади поверхности, обычно выражается в ваттах на квадратный сантиметр
Пульсовой режим	Режим работы, при котором лазер испускает дискретные (обычно очень короткие) вспышки фотонов
Накачка	Способы создания инверсии населенности электронов, делающей возможным испускание стимулированного излучения (эмиссии)
Резонатор	Конструкция, включающая источник лазерного излучения и зеркала, которая необходима для поддержания лазерной активности
Спонтанная эмиссия (излучение)	Испускание фотона во время перехода возбужденного электрона с более высокой орбитали обратно в исходное энергетическое состояние
Стимулированная абсорбция	Процесс, при котором орбитальный электрон поглощает энергию столкнувшегося с ним фотона и переходит на более высокую орбиталь
Стимулированная эмиссия	Процесс, при котором электрон, находящийся на высокой орбитали, при соударении с подходящим фотоном испускает новый фотон, схожий с первоначальным атакующим фотоном по длине волны, фазе и направлению движения
Настраиваемый лазер	Лазер, который может быть настроен на выработку света с определенной длиной волны из ряда возможных
Ультрафиолетовый спектр	Электромагнитное излучение с длиной волны меньшей, чем для видимого спектра, от 0,01 до 0,38 *мкм*
Длина волны	Расстояние от пика до пика волны излучения фотонов; обычно единицами измерения длины волны являются нанометры (*нм*) или микрометры (*мкм*)
YAG (ИАГ)	Синтетическая кристаллическая матрица, включающая иттрий, алюминий и гранат с химической формулой $Y_3Al_5O_{12}$

Впоследствии Планк[2] открыл фотоэлектрический эффект: свет определенного цвета (например, синего) вызывает испускание металлом электронов в количестве, пропорциональном яркости света, тогда как интенсивный свет других цветов (например, красный, оранжевый или желтый) – нет. Открытие Планка было первым шагом в направлении физики лазеров, так как объяснение фотоэлектрического эффекта требовало новой концептуальной основы. Эйнштейн[3] развил концепцию квантовой механики в 1905 г., теоретически обосновав принцип действия лазера. Он объяснил, что все виды электромагнитных излучений (например, свет, радиоволны, рентгеновские лучи) представлены фотонами, которые могут быть описаны следующим образом

1. По своим свойствам они соответствуют и частицам, и волнам.
2. Они распространяются в вакууме без замедления с постоянной скоростью, равной 299 792 458 *м/с*.
3. Их энергия пропорциональна частоте их колебаний и выражается следующим образом:

$$E\ (Дж) = h\nu$$

В этом уравнении h – это постоянная Планка, $6{,}63 \times 10^{-34}$ *Дж/с*, и ν – частота колебания фотона, выраженная в *Гц*.

4. Их длина волны (λ) может быть подсчитана следующим образом:

$$(2{,}998 \times 10^{8}\ м/с)/\lambda\ (м) = \nu\ (Гц)$$

То, что мы воспринимаем как цвет, является свойством длины волны видимого света, варьирующей в пределах 385-760 *нм* (нанометр = 10^{-9} *м*). Волны с меньшей длиной относятся к ультрафиолетовому спектру, с бóльшей длиной – к инфракрасному. Эйнштейн также доказал, что фотоэлектрический эффект не зависит от количества имеющихся фотонов и возникает даже при ударе одного фотона о поверхность металла в единицу времени. Ключевое значение имеет частота: только фотоны с достаточной энергией (т.е. с достаточно высокой частотой и достаточно короткой длиной волны) могут обеспечить достаточное количество энергии, необходимой для стимуляции электронной эмиссии. Фотоны с меньшей энергией, даже при их большом потоке в единицу времени (т.е. яркий свет), не способны вызывать данный эффект. Эти открытия способствовали созданию лазера.

Ряд дополнительных аспектов квантовой физики способствует более глубокому пониманию источника происхождения и природы лазерного света. Электроны, вращающиеся вокруг ядра атома, «закреплены» за рядом специфических орбитальных положений (паттернов) и радиусов (Рис. 77-1). Каждая орбиталь связана с определенным уровнем энергии. Единственным способом перемещения электрона с одной орбитали на другую, имеющую бóльшую или меньшую энергию, является поглощение или выделение определенного количества энергии, строго соответствующего разнице энергий между этими орбиталями. Процесс, при котором энергия фотона поглощается электроном, приводя к его перемещению на орбиталь с бóльшей энергией, называется стимулированной абсорбцией (Рис. 77-2). Обратный процесс, при котором электрон перемещается на орбиталь с меньшей энергией, испуская фотон, несущий избыток энергии, называется спонтанной эмиссией. В 1917 г. Эйнштейн предсказал возможность возникновения стимулированной эмиссии, ключевого явления в принципе действия лазера.[4] При данном явлении фотоны определенной длины волны (т.е. энергии) должны сталкиваться с атомами, готовыми к спонтанной эмиссии фотонов с той же длиной волны (т.е. уже имеющие электрон на орбитали высокой энергии), стимулируя следующую эмиссию фотона и переход электрона на более низкую орбиталь. Атакующий фотон покидает электрон вместе с испускаемым фотоном, оба фотона имеют одинаковую длину волны, фазу и направление.

Энергетическая разница между электронными орбиталями специфична для различных атомов и обуславливает неповторимый, как отпечаток пальца, эмиссионный спектр (т.е. спектр поглощения), что применяется в химической идентификации. В нормальных условиях термодинамического равновесия бóльшая часть электронов вещества находится на орбиталях с наименьшим из возможных уровнем энергии (основное состояние). В норме гораздо более вероятно вовлечение электрона в спонтанную, а не стимулированную эмиссию (с вероятностью 1033:1). Ключом к созданию лазера послужило достижение популяционной инверсии, при которой большинство электронов выталкивается на высокие орбитали в ожидании воздействия фотона и начала цепной реакции (т.е. усиления) стимулированной эмиссии. В 1958 г. была открыта технология накачки электронов для достижения стимулированной эмиссии.[4] Метод состоял в размещении активной среды лазера между параллельными зеркалами таким образом, чтобы фотоны с частотой колебаний, соответствующей частоте лазера, могли неоднократно проходить через вещество и увеличивать количество

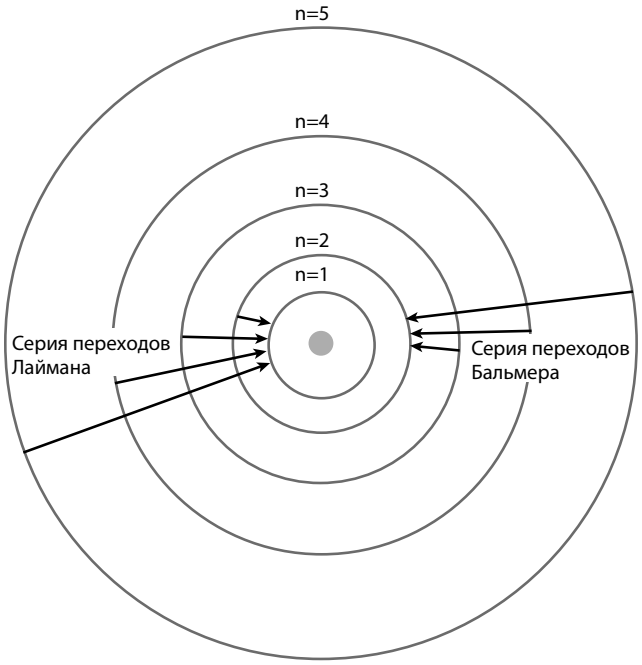


Рис. 77-1 Электронные орбитали и энергетические уровни изображены на созданной Бором схематической диаграмме модели атома водорода. Круговые электронные орбитали являются упрощенной моделью вероятностной структуры электронных облаков. Изображенные на электронных орбиталях энергетические переходы обуславливают две серии линий в эмиссионной спектрограмме водорода. Серия спектральных линий Лаймана возникает при высвобождении электроном фотона в результате его перехода на орбиталь с самой низкой энергией. Серия линий Бальмера возникает при перемещении электрона на орбиталь, расположенную над самой низкой орбиталью. Длина волны образующихся фотонов обратно пропорциональна величине скачка электрона. В серии Бальмера скачок электрона с орбитали n=3 на орбиталь n=2 приводит к высвобождению фотона с длиной волны 656,3 *нм*, тогда как скачок с n=5 на n=2 требует большей энергии, высвобождая фотон с длиной волны 434 *нм*

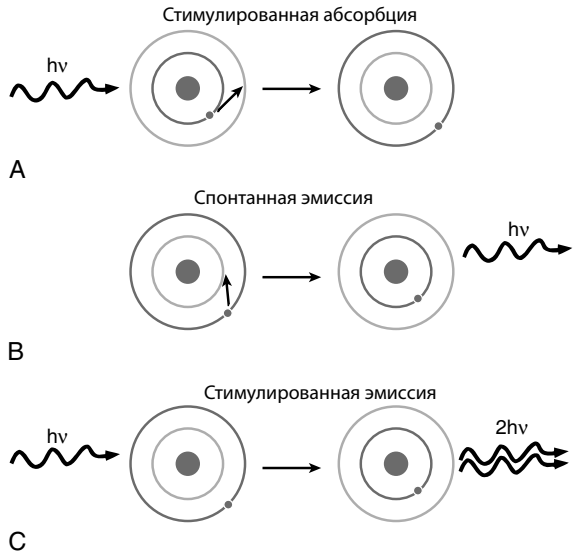


Рис. 77-2 Абсорбция, эмиссия и стимулированная эмиссия. Фотоны могут взаимодействовать с орбитальными электронами тремя способами. **A**, Фотон, атакующий электрон, может трансформировать свою энергию в электрон, выталкивая электрон на более высокую орбиталь. Это взаимодействие известно как абсорбция. **B**, Электрон, находящийся на орбите выше базовой (т.е. минимальная энергия), может спонтанно потерять энергию путем испускания фотона. **C**, Входящий фотон может взаимодействовать с электроном, уже находящимся на орбите с высокой энергией, в результате чего электрон покидают два абсолютно когерентных, коллимированных фотона (явление, известное как стимулированная эмиссия)

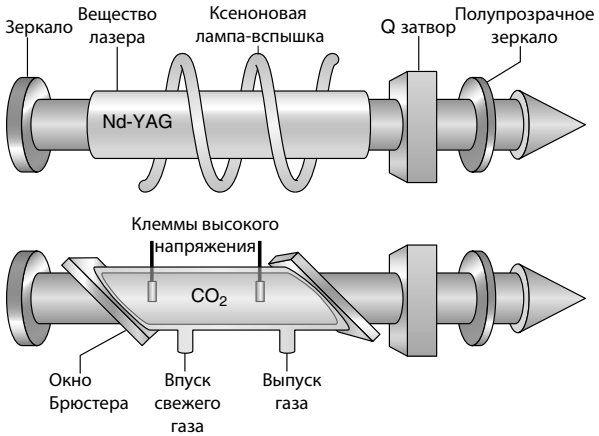


Рис. 77-3 Общее устройство лазера. Лазерная система включает ряд компонентов, вне зависимости от того, является ли лазер твердотельным, жидкостным или газовым. Основным компонентом является собственно вещество лазера, которое может быть представлено твердым кристаллом иттрий-алюминиевого граната (YAG) с небольшим содержанием неодима в качестве допанта, также это может быть трубка, заполненная углекислым газом (CO_2). Генератор энергии обеспечивает достижение инверсии популяции орбитальных электронов. Он может состоять из ксеноновой лампы-вспышки или электроискрового генератора. Пара аксиальных зеркал обеспечивает многократные пассажи коллимированных фотонов через вещество лазера, позволяя достигать максимального увеличения посредством стимулированной эмиссии. Зеркало справа не отражает свет на 100%, что позволяет лучу в итоге выходить за пределы системы. Дополнительный Q-затвор увеличивает эффективность лазера, работающего в пульсовом режиме, позволяя осуществлять небольшую задержку выхода луча для усиления накачки

стимулированных эмиссий. Когда одно из зеркал полупрозрачно, пучок лазерного излучения в конечном счете проходит через зеркало.

Свет лазера отличается от обычного света по трем параметрам. Во-первых, он высоко монохромен. Он состоит из фотонов, имеющих строго определенный, очень узкий диапазон отклонений по длине волны, тогда как обычный свет представлен широким спектром волн различной длины. Во-вторых, лазерный свет когерентен, это свойство подразумевает, что электромагнитные поля всех фотонов в лазерном луче колеблются синхронно (в одинаковой фазе). Фазы электромагнитных полей обычного света случайны даже при одинаковых длинах волн. В-третьих, прямые лучи лазера коллимированы (т.е. имеют минимальную дисперсию). Свет остается в узком коллимированном пучке, тогда как лучи обычного света рассеиваются от источника света во всех направлениях. Эти три характеристики позволяют лазерам генерировать чрезвычайно мощные световые лучи, эффективно и точно направлять такие лучи через линзы и доставлять энергию высокой мощности к малым по площади целям.

Техническое обеспечение лазерной системы

Основные компоненты лазерной системы включают вещество (активную среду) лазера, содержащее атомы, чьи электроны создают лазерный свет, резонирующие зеркала, усиливающие производительность лазера, и источник энергии, необходимый для возбуждения или накачки атомов вещества лазера для выработки лазерного света (Рис. 77-3). В различных типах лазеров, применяемых в клинической практике, используются различные лазерные среды и генератор энергии. В некоторых применяемых в клинической практике лазерах используется газовая среда, такая как углекислый газ (CO_2), аргон, криптон или гелий-неон, а накачка атомов осуществляется электрическим разрядом, проходящим через газ. Газовые лазеры могут продуцировать непрерывное излучение либо периодические пульсовые пучки. В других лазерах применяются твердые стержни из лазер-инертного материала, содержащего небольшое количество ионных включений (примесей), известных как допанты (легирующие добавки), которые являются истинным лазерным веществом. Допанты, обычно применяемые из-за их способности продуцировать лазерное излучение, включают хром (как в рубиновом лазере), неодим (Nd) и гольмий (Ho). Синтетический драгоценный кристалл, известный как иттрий-алюминиевый гранат (YAG), часто применяется в качестве пассивной матрицы, также используется и стекло. Накачка твердотельных лазеров обычно осуществляется фотонами высоких энергий, испускаемыми ксеноновыми лампами-вспышками, такие лазеры продуцируют импульсные пучки. Также изготавливаются лазеры на основе красителей в жидких средах и на основе полупроводников, но данные технологии пока только внедряются в хирургическую практику для их дальнейшего значительного развития. В Табл. 77-2 суммированы лазерные среды, применяемые в медицинской практике, и соответствующие длины волн испускаемого ими света.

Так как лазеры не способны преобразовывать электричество в свет, им необходим мощный источник энергии. Лазеру с мощностью излучения на выходе в 10 *Вт* необходим переменный ток мощностью более 1000 *Вт*, поэтому некоторые лазерные системы могут потребовать специальной электропроводки для высокой нагрузки. Эта электрическая энергия преобразовывается в очень высокое напряжение (5 000-30 000 *В*) для обеспечения газового разряда в ксеноновой лампе-вспышке. Многие лазерные системы также требуют проточной воды для охлаждения. Некоторые энергетические блоки содержат немедицин-

Табл. 77-2 Длины волн различных лазеров

Лазерная среда	Цвет	Длина волны (*нм*)	Типичное применение
Углекислый газ	Дальняя инфракрасная область	10,600	Общее, выполнение разрезов
Эрбий:YAG	Инфракрасный	2930	Стоматология, артроскопия
Гольмий:YAG	Инфракрасный	2060	Ангиопластика
Неодим:YAG	Околоинфракрасный	1064	Общее, коагуляция, фиброоптические методики
Рубин	Красный	694	Удаление татуировок, невусов
Криптон	Красный	647	
Гелий-неон	Красный	632	Прицельный луч
Золото (пары)	Красный	632	
Органические красители (жидкие)	Красный	632	Фототерапия
Органические красители (жидкие)	Желтый	585	Дерматология, офтальмология
Медь (пары)	Желтый	578	
Органические красители (жидкие)	Желтый	577	
Криптон	Желтый	568	Вмешательства на сетчатке
KTP:неодим-YAG	Зеленый	532	Общее, пигментные поражения
Криптон	Зеленый	521	
Аргон	Зеленый	514	Сосудистые, пигментные поражения
Медь (пары)	Зеленый	510	
Органические красители (жидкие)	Зеленый	504	
Аргон	Синий	488	Сосудистые, пигментные поражения
Ксенона фторид	Ультрафиолетовый	351	Вмешательства на роговице, ангиопластика
Ксенона фторид	Ультрафиолетовый	308	Вмешательства на роговице, ангиопластика
Криптона фторид	Ультрафиолетовый	248	Вмешательства на роговице, ангиопластика
Криптона фторид	Ультрафиолетовый	222	Вмешательства на роговице, ангиопластика
Аргона фторид	Ультрафиолетовый	193	Вмешательства на роговице, ангиопластика

KTP – калий-титанил-фосфат; YAG – иттрий-алюминиевый гранат

ские сжатые газы (например, аргон, криптон, CO_2) в качестве лазерной среды или охлаждающего агента.

Удвоители частоты преобразуют длину волны лазерного излучения, расширяя спектр медицинского применения лазеров. Лазерный пучок, прошедший сквозь кристалл калий-титанил-фосфата (KTP), на выходе представляет собой смешение света с исходной длиной волны и света с длиной волны в два раза меньше исходной (удвоение исходной частоты). В медицинских лазерах KTP наиболее часто применяется с Nd:YAG-лазерами. Существуют истинные «настраиваемые» лазеры, или лазеры с регулируемой частотой, но они до сих пор представляют собой низкоэнергетические устройства. Световод направляет лазерный пучок к хирургическому полю, как это показано на Рис. 77-4. Фиброоптические волокна представляют собой удобное, гибкое средство проведения волн видимого и околоинфракрасного спектра. Волны, выходящие за пределы этого спектра, такие как волны дальнего инфракрасного спектра, продуцируемые углекислотным лазером, требуют шарнирного рукава, имеющего зеркала с наружным отражающим покрытием в каждом из сочленений, либо недавно разработанных экзотических материалов, включенных в фиброоптические волокна. После того как лазерный луч подведен близко к хирургическому полю, он фокусируется линзой операционного микроскопа, либо конфигурация луча намеренно изменяется посредством его прохождения через контактный зонд, воздействующий непосредственно на ткань, подвергающуюся абляции.

Операционный микроскоп точно направляет лазерный луч посредством видимого направляющего луча низкой мощности (источником которого обычно является гелий-неоновый лазер низкой мощности, около 1 *мВт*), имеющего такую же оптическую ось, что и хирургический лазерный луч. Некоторые хирургические лазеры могут фокусировать пучок в точку размером около 30 *мкм* (0,030 *мм*), создавая луч очень высокой энергетической плотности.

При хирургических процедурах, не требующих дистанционных методик воздействия, существуют специальные термостойкие (сапфировые) инструменты (зонды) прямого контакта[5] (см. Рис. 77-4). Они могут быть сменными, и их форма может быть разработана с учетом потребностей выполнения тонких разрезов или диффуз-

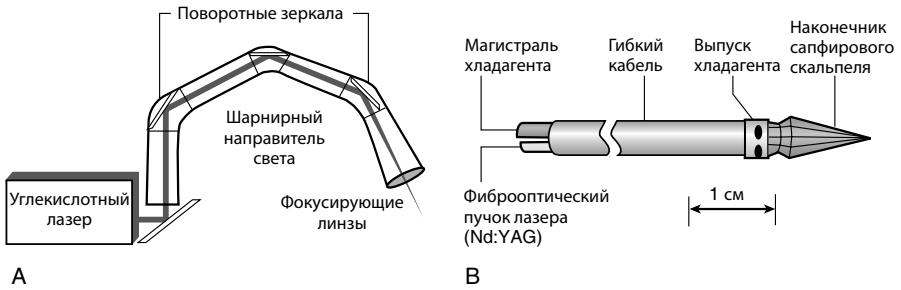


Рис. 77-4 Световоды. **A,** Схематичное изображение световода углекислотного лазера, подобный световод может применяться в операционном микроскопе или ручном манипуляторе. Световод состоит из жестких полых трубок с шарнирно сочлененными, выровненными по оси зеркалами, которые отражают пучок, обеспечивая его передачу от источника до фокусирующей линзы. **B**, Схематичное изображение гибкого фиброоптического световода с сапфировым контактным скальпелем и коаксиальной охлаждающей системой

ной коагуляции. Однако эти зонды требуют активного охлаждения сжатым газом или струей жидкости. Эта особенность вносит значительный вклад в обусловленные использованием лазера заболеваемость и смертность.[6] Механизм действия контактного зонда, вероятно, заключается в сочетании перехода большей части энергии лазера в сапфире в тепловую энергию (нагревание поверхности свыше 800°*C*) и передаче около 20% энергии околоинфракрасного излучения окружающим тканям.[7]

Клиническое применение

Лазеры, применяемые в качестве скальпелей и электрокоагуляторов, обладают рядом уникальных преимуществ. Лазеры позволяют выполнять высокоточные микрохирургические вмешательства даже в ограниченных или труднодоступных участках. Двумя примерами вмешательств с использованием способности лазерной системы эффективно достигать отдаленных участков тела являются чрескожная дискэктомия[8] и эндоваскулярная ангиопластика.[9] Способность фокусировать лазерные пучки на небольшом участке приводит к чрезвычайно высокой концентрации мощности или энергии на единицу площади. Лазерный пучок с исходной мощностью 10 *Вт* и площадью 1 *см*^{2} после фокусировки на участке-мишени площадью 0,001 см^2 обладает плотностью энергии 10000 *Вт/см*^{2}. Эта плотность энергии передает около 2500 *ккал/с* участку-мишени, продуцируя тепловую энергию со скоростью в несколько тысяч градусов в секунду, что зависит от объема поглощения энергии. Такое нагревание обеспечивает точную и быструю вапоризацию тканей и большинства других материалов. Даже металлы и керамика подвержены действию высокоэнергетических лазеров. Лазеры не увеличивают энергию отдельно взятых фотонов, они концентрируют большее количество фотонов в заданном месте и времени в сравнении с другими источниками света. Лазерная хирургия является относительно «сухой», обеспечивая практически мгновенное «заваривание» мелких кровеносных и лимфатических сосудов, даже при наличии нарушений свертываемости крови. Однако ранние утверждения о более быстром, чем в норме, заживлении (см. далее) и меньшей частоте инфицирования убедительно не подтвердились.[10]

Биологические эффекты лазерного света

Живая ткань представляет собой комплекс водных растворов, содержащих различные молекулы, которые поглощают свет. Когда атом взаимодействует с фотоном, чья энергия не соответствует в полной мере энергии, необходимой для перемещения электрона, его энергия может быть трансформирована в энергию атомных колебаний, которую мы определяем как тепло. Степень, с которой свет с определенной длиной волны поглощается и трансформируется в тепло в тканях-мишенях, определяет его воздействие на эту ткань.

Инфракрасные лучи длинного спектра более эффективно абсорбируются водой – основным составляющим компонентом ткани. Длинноволновой лазерный свет, например от CO_2-лазера (длина волны 10 600 *нм*), полностью поглощается водой в первых нескольких клеточных слоях. При фокусировании мощных пучков CO_2-лазера это приводит к взрывной вапоризации поверхностных тканей-мишеней с минимальным повреждением ниже лежащих клеток. Эксимерные лазеры обладают высокоточным эффектом, так как продуцируют ультрафиолетовый свет, который поглощается более интенсивно водой и другими молекулами. Такие лазеры представляют наибольшую ценность для амбулаторной хирургической коррекции зрения. Околоинфракрасный свет Nd:YAG-лазера с длиной волны 1064 *нм* в меньшей степени поглощается водой, и пучок проникает на глубину нескольких миллиметров, рассеиваясь в объеме тканей, в 100-1000 раз превышающем объем, в котором рассеивается пучок CO_2-лазера. Следовательно, энергия пучка Nd:YAG-лазера рассеивается более широко (Рис. 77-5), приводя к меньшей вапоризации и более выраженной термической коагуляции (так называемый «кулинарный» эффект). Некоторые из эффектов такой массивной коагуляции могут быть не заметны в течение нескольких часов и даже дней после воздействия.

Энергия гольмиевых и Nd:YAG-лазеров, доставляемая с помощью фиброоптических волокон, начала замещать традиционные электродиссекторы в трансуретральной резекции простаты. Влияние этой новой технологии на анестезию заключается в снижении частоты развития ТУРП-синдрома, так как в данном случае возможно использование физиологического раствора в качестве промывного.[111] Ряд авторов рекомендует применять местную анестезию в сочетании с контролируемой пальпаторно трансперинеальной блокадой простаты[112] вместо более традиционного субарахноидального блока. Другим бурно развивающимся в последнее время направлением использования фиброоптических Nd:YAG-лазеров является амбулаторная резекция папиллом и дисплазий гортани с применением только местной анестезии.[113] Другим применением лазеров в амбулаторной хирургии дыхательных путей является лазерная увулопалатопластика, которая, по крайней мере, умеренно эффективна в устранении симптомов обструктивного сонного апноэ. Отсутствие эндотрахеальной трубки при проведении таких амбулаторных вмешательств уменьшает вероятность возгорания дыхательных путей,

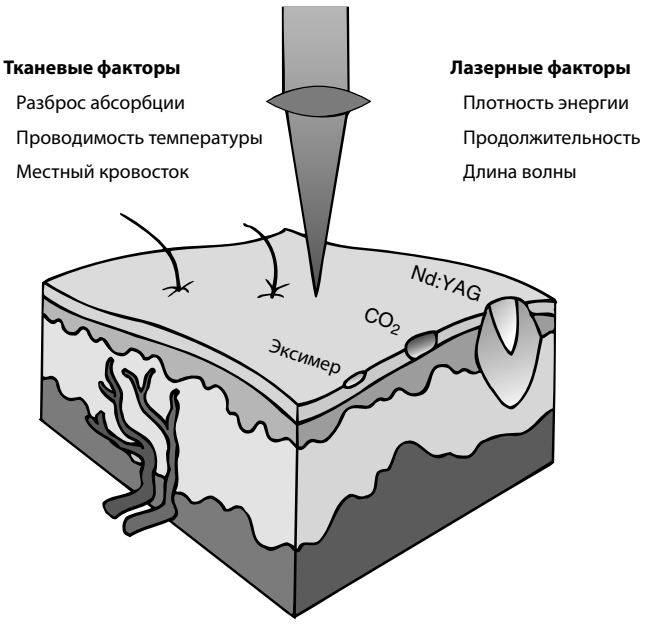


Рис. 77-5 Лазерные лучи с различной длиной волны вызывают разные виды тканевой деструкции. Разрушающий эффект лазерного света на ткани зависит от параметров лазера и тканевых факторов

однако сохраняется риск воспламенения хирургических салфеток (см. Гл. 78).

Красный свет, продуцируемый рубиновым лазером (964 *нм*), слабо абсорбируется тканями за исключением клеток, содержащих темный пигмент. Зеленый и синий свет, вырабатываемый аргоновым (514 *нм* и 488 *нм*) и криптоновым (476 *нм*, 521 *нм* и 568 *нм*) газовыми лазерами, проходит через водную среду, но интенсивно поглощается гемоглобином, что обеспечивает его способность проходить через кожу или структуры глаза и селективно коагулировать сосудистые или пигментные зоны. Хотя лазеры, продуцирующие инфракрасные и видимые лучи, обладают исключительно термическим эффектом на ткани, фотоны, испускаемые ультрафиолетовыми эксимерными лазерами, обладают энергией, достаточной для прямого разрыва химических связей и ионизации, что может приводить к развитию мутаций и канцерогенезу.

Несмотря на высокую энергию фотонов, свет эксимерных лазеров очень интенсивно абсорбируется и поддается предельно точной фокусировке, обеспечивая высоко точную контролируемую вапоризацию и коагуляцию, необходимую при фоторефрактивных хирургических вмешательствах на роговице. Фоторефрактивная кератотомия, а в последнее время и лазерный кератомилез in situ в последнее время широко применяются в амбулаторных центрах с использованием только местной анестезии, например пропаракаином или оксибупрокаином. Иногда лазерная кератопластика требуется также и детям с тяжелой патологией рефракции, что делает необходимым выполнение общей анестезии. В 2001 г. было обнаружено, что закись азота при утечке через лицевую маску поглощает луч аргон-фторидного лазера длиной 193 *нм* в достаточной степени, чтобы сделать неэффективной фоторефракционную коррекцию.[114]

Многие годы утверждалось, что лазерное излучение низких энергий ускоряет заживление ран в результате гипотетической стимуляции иммунной функции и пролиферации фибробластов. Критический анализ соответствующей литературы, проведенный Агентством по здравоохранению и качеству исследований, выявил лишь незначительные доказательства клинической эффективности.[107] Также исследовали лазерное излучение в отношении стимуляции аналгезии кожи либо на болезненных участках кожи, либо в установленных точках акупунктуры. В лучшем случае доказательства эффективности неоднозначны.[108]

Другим способом применения лазерного излучения является использование пучков эбрий: YAG-лазера (2930 нм) для преодоления кожного барьера диффузии и усиления доставки местно нанесенных лекарственных средств.[109] Singer и колл.[110] показали, что одиночный импульс портативного лазера с последующей аппликацией на 5 *мин* 4% крема лидокаина на две трети эффективнее снижал болевые ощущения, связанные с постановкой внутривенного катетера, по сравнению с мнимым воздействием лазера (имитация воздействия) в сочетании с той же экспозицией крема с лидокаином.

Риски применения лазеров: стандарты и нормативы

Так как лазеры являются потенциально опасными техническими устройствами, их клиническое применение является в некоторой степени предметом правительственной регуляции и обобщенных стандартов с целью сведения к минимуму возможных рисков. Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами США (FDA) контролирует производство и продажу лазерного медицинского оборудования. Не существует, однако, обязательных федеральных профилактических мероприятий по безопасности или нормативных документов, контролирующих клиническое применение лазеров. Учреждения, применяющие лазеры в клинической практике, должны быть подписаны на стандарты, публикуемые в Американских национальных стандартах по безопасному использованию лазеров в здравоохранении (Z136.3-1988), изданные Американским институтом национальных стандартов (ANSI). Документация ANSI Z136.3-1988 доступна в самом ANSI (1430 Broadway, New York, NY 10018) либо в Американском институте лазеров (5151 Monroe Street, 102W, Toledo, OH 43623). Эти стандарты отражают согласованное мнение правительства, производителей и профессионалов по поводу методов, применяемых для выявления и контроля рисков использования лазеров, определения и стандартизации проведения инструктажа, а также оценки и обеспечения безопасности. FDA также предлагает установить нормативы, которые были бы адаптированы и модифицированы по некоторым положениям.[11] Предложенные ANSI и FDA рекомендации по безопасности необходимо соблюдать по возможности в максимально полном объеме.

Хотя в результате хирургического применения лазеров наиболее высокий риск повреждений отмечается у пациентов, встречаются и поражения медицинского персонала. Управление охраны труда и защиты здоровья работников уполномочено осуществлять вмешательство в случаях, когда медицинское применение лазеров угрожает здоровью персонала. Сведения об истинной частоте лазерных повреждений ограничены. Производители просят сообщать о необычных инцидентах или случаях повреждений, как только о них стало известно. До недавнего времени клинические сообщения были добровольными, за исключением случаев, когда осложнения применения лазера возникали в процессе предпродажного тестирования. Принятый в 1990 г. Акт Конгресса о безопасности медицинских устройств требует от клиницистов сообщать обо всех серьезных повреждениях и предоставлять более подробные данные о распространенности таких повреждений.

Риски работы с лазером

Риски, связанные с применением лазера, могут быть подразделены на четыре основные категории: загрязнение атмосферы, перфорация сосудов или анатомических структур, эмболии и нарушения передачи энергии. В FDA поступило 21 сообщение о повреждениях – 2 из них малые, 12 серьезные и 7 летальные.[12] Распределение типов повреждений изображено на Рис. 77-6.

Загрязнение атмосферы: лазерный дымовой шлейф

Вапоризация тканей, в результате как электрокоагуляции, так и лазерного излучения, приводит к образованию дымового шлейфа и мелких частиц (средний размер 0,31 *мкм*; диапазон 0,1-0,8 *мкм*),[13] размеры частиц варьируют

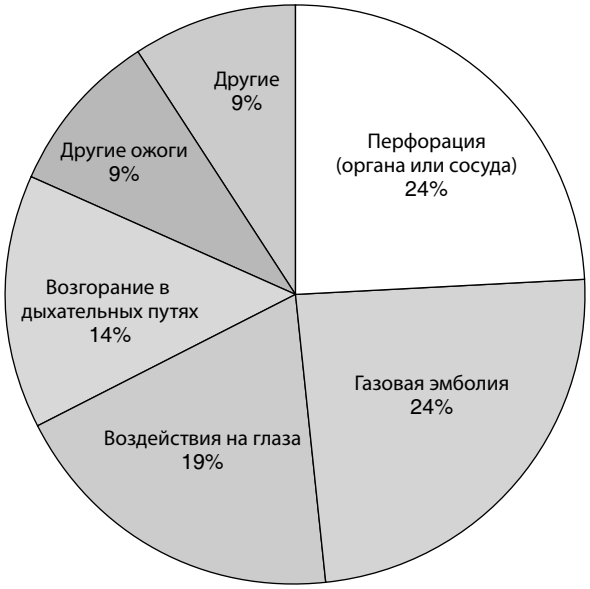


Рис. 77-6 Распределение типов лазерных повреждений, согласно сообщениям в FDA США с января 1989 г. по июнь 1990 г. *(Данные FDA: Специальный доклад: Laser safety. Laser Nurs 4:3, 1990.)*

в пределах, достаточных для их перемещения и накопления в альвеолах. Большинство людей считает запах этого дыма неприятным, а чувствительные индивидуумы описывают развитие головных болей, слезотечения и тошноты в результате его вдыхания. Отложение частиц этого дыма в легких крыс оказалось достаточным для развития интерстициальной пневмонии, бронхиолита, снижения мукоцилиарного клиренса, воспаления и эмфиземы.[14,15]

Дымовой шлейф обладает потенциальным мутагенным[16,17] и тератогенным действием, а также является переносчиком вирусных инфекций. *In vitro* мутагенный потенциал лазерного конденсата составляет половину такового при электрокоагуляции[17], а общий мутагенный потенциал при лазерной коагуляции 1 *г* ткани сравним с мутагенным потенциалом выкуривания 3-6 сигарет. Роль лазерного дыма в переносе вирусов спорна. ДНК вирусов была выявлена в лазерном дыме при удалении кондилом [18,19] и кожных бородавок[20], но не при удалении папиллом гортани.[21] В одном из исследований вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) не выявлялся в дыме после электрокоагуляции[22], но невирулентные фрагменты ДНК обнаруживались в дыме после работы углекислотным лазером на образцах инфицированных тканей.[23] Возможность истинной передачи любой вирусной инфекции через дым от лазерного воздействия пока только предстоит доказать.[24] Вероятно, дым от лазерного воздействия не содержит жизнеспособные эукариотические клетки (например, клетки опухоли)[25,26], но он может содержать жизнеспособные споры бактерий.[27,28] Вероятно, CO_2-лазеры продуцируют больше дыма, так как вызывают вапоризацию тканей, а контактные Nd:YAG-лазеры вырабатывают его в гораздо меньшем объеме.

Наиболее эффективной мерой предупреждения распространения дыма является применение эффективного эвакуатора дыма в области операционного поля.[29,30] Обычные хирургические маски эффективно фильтруют частицы только диаметром свыше 3 *мкм*, и для удержания частиц лазерного дымового шлейфа требуются специальные маски с высоким коэффициентом фильтрации (например, The Protector II; Anago, США). Маски с высоким коэффициентом фильтрации менее эффективны при увлажнении (смачивании) и могут потребовать периодической замены.

Перфорация тканей и сосудов

Неверное направление воздействия лазерной энергии может приводить к перфорации внутренних органов[31-34] или крупных кровеносных сосудов (сосуды более 5 *мм* в диаметре не коагулируются лазером). Имеется сообщение о развитии индуцированного лазером пневмоторакса после вмешательства на гортани.[35] При использовании Nd:YAG-системы невозможно точно оценить глубину поражения непосредственно после воздействия, а перфорация и кровотечение могут развиться после того, как отек и некроз достигают своего максимума через несколько дней после операции.

Эмболия

Применение Nd:YAG-лазерной системы связано с венозной газовой эмболией. Эмболизация является специфической проблемой гистероскопической хирургии с применением контактных Nd:YAG-лазеров, когда газ, охлаждающий сапфировый наконечник, непредумышленно нагнетается в полость матки. В 1989 г. применение данной методики привело к пяти смертельным случаям, получившим широкую огласку.[6] В другом сообщении говорилось о молниеносной массивной и фатальной эмболии после постановки в полость матки защищенного кварцевого волокна (с коаксиальной системой газового охлаждения).[36] Лазеры и их контактные детали не были прямой причиной повреждения, но при проведении гистероскопии крайне целесообразно применение жидкостного охлаждающего агента (физиологического раствора). При необходимости использования в качестве охлаждающего агента газа необходимо учитывать то, что CO_2 менее опасен при развитии эмболии, чем азот или воздух. Если растяжение полости матки обусловлено скорее физиологическим раствором, чем газом, возможно развитие жидкостной перегрузки, схожей с таковой при трансуретральной резекции простаты.[37]

Также имеются сообщения о венозной газовой эмболии во время резекции опухоли трахеи Nd:YAG-лазером,[38,39] а также при различных типах лапароскопических и эндоскопических процедур.[40,41] Неполадки охлаждающей системы лазера во время лапароскопической абляции эндометриоза, проведенной в Калифорнийском университете в Сан–Франциско, привели к развитию обширной подкожной эмфиземы, которая имела благоприятное течение и разрешилась самостоятельно. Во время лапароскопических операций с инсуффляцией CO_2 следует установить и скорректировать режим механической гипервентиляции для компенсации внутрибрюшной абсорбции CO_2 и смещения диафрагмы в краниальном направлении. Настоятельно рекомендуется проведение непрерывного мониторинга концентрации CO_2 в дыхательных путях для выявления эмболии или гиперкапнии.

Некорректная передача лазерной энергии

Все доступные в медицинских целях лазерные лучи любой длины волны беспрепятственно проходят через атмосферу и хорошо отражаются гладкими металлическими поверхностями. Нажатие на кнопку включения лазерного воздействия в неподходящее время может привести к прохождению повреждающего лазерного луча за пределы

хирургической раны в зоны, хирургическая абляция которых не планировалась, или к перемещению луча в пространстве операционной и попаданию в глаза медицинского персонала. Потенциально катастрофическими могут оказаться ситуации, включающие воспламенение хирургического белья,[42,43] и, что требует особого внимания анестезиолога, случайное попадание лазерного луча на эндотрахеальную трубку во время хирургических вмешательств в дыхательных путях.

Защита глаз

Стандарты ANSI и здравый смысл требуют защиты глаз медицинского персонала операционной и пациента во время лазерного хирургического вмешательства (см. Гл. 75). Рассеянная энергия инфракрасного излучения CO_2 лазера может за короткий промежуток времени вызывать серьезные повреждения роговицы,[44] тогда как аргоновые, KTP:Nd:YAG или рубиновые лазеры могут приводить к ожогу сетчатки.[45] Веки глаза, не подвергающегося хирургическому вмешательству, должны быть зафиксированы в сомкнутом состоянии липкой лентой, а затем накрыты непрозрачной смоченной в физиологическом растворе салфеткой или металлической пластинкой.[46-48] Медицинский персонал операционной должен носить защитные очки или линзы, специфичные для длины волны используемого лазера. Применение неподходящих фильтров не обеспечивает защиту. Защитные очки должны быть полусферическими для обеспечения защиты от попадания отраженного света. При использовании CO_2-лазеров подходят любые прозрачные стекла или пластиковые линзы, так как они не пропускают лучи дальнего инфракрасного спектра. Применимы обычные очки, но не контактные линзы. Другие лазеры требуют цветных фильтров, волновую специфичность и оптическую плотность которых можно регулировать. При использовании Nd:YAG-лазеров требуются специальные защитные очки зеленого цвета, что затрудняет оценку цвета кожных покровов пациента, либо бесцветные линзы (Nd:YAG защитные очки; Surgical Laser Technologies, США), которые имеют специальное покрытие, не прозрачное для околоинфракрасного спектра. Аргоновые и криптоновые лазеры требуют применения желто-оранжевых фильтров, а KTP:Nd:YAG-лазеры – красных. Так как все лазеры, кроме CO_2-лазеров дальнего инфракрасного спектра, продуцируют лучи, способные проходить сквозь стекло, все окна операционной во время лазерных манипуляций должны быть занавешены, а также вывешены специальные предупреждающие знаки, как прописано в рекомендациях ANSI Z136.3.

Возгорание эндотрахеальной трубки

Страшным осложнением применения лазера во время хирургических вмешательств на дыхательных путях является возгорание эндотрахеальной трубки. Предполагаемая частота данного осложнения во время таких вмешательств составляет 0,5-1,5%.[49,50] Хотя анкетированный опрос отоларингологов не был направлен на определение частоты возгораний, он показал, что лазер-индуцированное воспламенение эндотрахеальной трубки, ее манжетки или хирургических салфеток явилось причиной большей части (41%) периоперационных осложнений; следующими по распространенности были формирование послеоперационных ларингеальных спаек (19%) и лазер-опосредованные или лазер-индуцированные ожоги лица (11%).[51] В самом крупном опубликованном (ретроспективном) исследовании хирургических вмешательств на дыхательных путях с применением CO_2-лазера документально зафиксировано 6 возгораний в дыхательных путях из 4416 случаев (0,14%),[52] что подтверждает это как наиболее частую причину осложнений среди пациентов, подвергающихся данному виду вмешательств. Учитывая близость эндотрахеальной трубки к зоне хирургического вмешательства в области гортани, возможность возгорания или развития других осложнений в отношении дыхательных путей становится вполне объяснимой. Электрокоагуляторы также могут вызывать возгорание в дыхательных путях, когда утечки в дыхательном контуре повышают концентрацию кислорода в непосредственной близости от коагулятора. Большинство из таких возгораний при надлежащем контроле приводят к минимальным повреждениям у пациента или вовсе не вызывают их,[49,53,54] однако возможны катастрофические последствия.[55,56]

Под воздействием таких энергий, о чем было упомянуто ранее, любой углеводородный материал, включая ткани, пластик или резину, может воспламеняться и гореть, особенно в обогащенной кислородом атмосфере. Возгорание может произойти в результате прямого лазерного облучения, воздействия отраженного лазерного света или попадания раскаленных частиц тканей с хирургического поля.[57] Вначале большинство возгораний локализуется исключительно на наружной поверхности эндотрахеальной трубки, что может приводить к местной термической деструкции. Если возгорание не выявлено вовремя и распространяется на внутреннюю поверхность трубки, то обогащенная кислородом газовая смесь, вовлекаемая во время вентиляции в прямое и обратное движение газа, приводит к формированию направленного пламени, подобного пламени паяльной лампы, что способствует перемещению тепловой энергии и токсических продуктов горения в паренхиму легких (Рис. 77-7). Перфо-

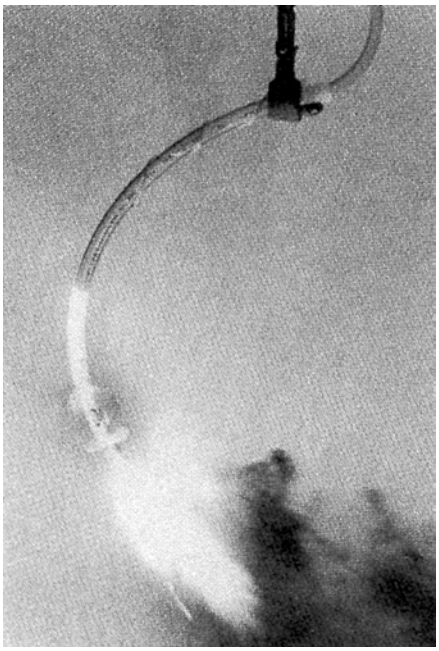


Рис. 77-7 Направленное возгорание эндотрахеальной трубки. *(Источник Emergency Care Research Institute: Airway fires: Reducing the risk during laser surgery. Health Devices 19:109, 1990.)*

рация и невыявленное сдувание манжетки также могут приводить к попаданию обогащенной кислородом газовой смеси в зону оперативного вмешательства и увеличивать риск разрушительного воспламенения после лазерной вспышки.

Для снижения риска возгораний в дыхательных путях применяются три стратегии: снижение воспламеняемости эндотрахеальной трубки, устранение легко воспламеняемых материалов из дыхательных путей путем использования струйной вентиляции металлической канюлей Вентури или периодическая экстубация с (или без) периодами апноэ, а также снижение содержания кислорода до минимально допустимых значений, необходимых для поддержания адекватной сатурации артериальной крови. Каждая из этих стратегий обсуждается далее.

Относительная воспламеняемость: влияние состава трубки

Так как все обычные эндотрахеальные трубки потенциально воспламеняемы, то относительные риски возгорания различных видов составляющих их материалов хорошо изучены. На протяжении многих лет повсеместно применялись многоразовые трубки из красной резины, но они были вытеснены прозрачными поливинилхлоридными (ПВХ) пластиковыми трубками. Современный ПВХ активно поглощает инфракрасное излучение дальнего спектра и очень чувствителен к энергии CO_2-лазеров. Оказалось, что под воздействием CO_2-лазера ПВХ-трубки воспламеняются гораздо легче, чем резиновые[52,58,59], продуцируя гораздо большее количество токсических продуктов горения. In vitro ПВХ прозрачен и невосприимчив к видимому свету Nd:YAG-лазера, однако *in vivo* тонкий слой слизи или крови может поглощать энергию лазера, что восстанавливает уровень риска.[60] Доступные коммерческие трубки из ПВХ без непрозрачных надписей или бариевых полос имеют указания об устойчивости к лазерному излучению на основе тестов *in vitro* – однако caveat emptor (лат. «Будь осторожен, покупатель!»).

Два исследования эффектов энергии Nd:YAG-лазеров на различные типы трубок, включая устойчивые к лазерному облучению трубки, выявили, что эндотрахеальные трубки из любых материалов достаточно восприимчивы к лазерному воздействию.[61,62] Ossoff и колл.[58] сравнили обширность острого повреждения трахеи в результате возникновения направленного пламени по типу паяльной лампы у собак, вентилируемых смесью 1% галотана и 70% закиси азота (сбалансированную кислородом) через ПВХ, резиновые и силиконовые трубки. Быстрее всех происходило возгорание ПВХ с развитием интенсивного пламени, приводя к обширному отложению углеродистых частиц и выраженному изъязвлению и воспалению трахеи, выявляемых на аутопсии. Трубки из красной резины оказались наиболее устойчивы к возгоранию и приводили к меньшему отложению продуктов горения и воспалению. Наиболее устойчивыми к возгоранию были силиконовые трубки, но при их горении образовывалось большое количество кремниевого пепла, что позволяет предположить вероятность развития отсроченного силикоза.

Впоследствии Ossoff[63] измерил время, необходимое для возгорания внутреннего просвета трубки под воздействием энергии CO_2-лазера, для определения устойчивости к горению, вследствие чего силикон и красная резина поменялись местами в ранге, а ПВХ остался наиболее воспламеняемым материалом. Он также обнаружил, что 2% концентрация паров галотана замедляла горение. После возгорания индекс воспламеняемости определяется как минимальная вдыхаемая фракция кислорода (FiO_2) необходимая для поддержания горения. Wolf и Simpson[64] сообщают, что ПВХ менее воспламеняем, чем силикон или красная резина, так как имеет индекс воспламеняемости 0,26, в сравнении с 0,19 у силикона и красной резины. Когда в качестве оксиданта использовалась закись азота, ПВХ имел самый высокий индекс (0,46), за ним следовали силикон (0,41) и красная резина (0,37).

Несмотря на противоречивые данные, многие врачи рекомендуют использовать во время лазерных хирургических вмешательств на респираторном и пищеварительном трактах эндотрахеальные трубки из красной резины и обосновывают это предложение устойчивостью к горению и меньшим количеством токсических продуктов горения. Один из хирургов Калифорнийского университета в Сан–Франциско (H.H. Dedo, 1992, личное сообщение) выполнил более 4000 прямых микроларингоскопий с использованием CO_2-лазера, осложнившихся возгоранием только в двух случаях (0,005%), и отмечает отсутствие значимых осложнений, обусловленных возгоранием, при использовании ПВХ эндотрахеальных трубок, защищенных алюминиевой фольгой, и влажных салфеток (обсуждается далее). Вне зависимости от материла, из которого изготовлена трубка, следует учитывать дополнительные меры предосторожности и тактику, как подчеркивается далее.

Эффект дыхательной газовой смеси

Состав газовой смеси в дыхательных путях имеет большое значение при использовании любого типа потенциально возгораемых эндотрахеальных трубок. Горение наиболее интенсивно при избыточном содержании окислителя, и большинство клиницистов признают необходимость снижения FIO_2 ниже 0,4 либо до минимальной концентрации, обеспечивающей адекватную оксигенацию пациента. Закись азота также является мощным окислителем, чему не придается должного значения, но добавление закиси азота для снижения концентрации кислорода так же опасно, как высокие значения FIO_2.[64] Считается допустимым применение кислородно-воздушной смеси. Некоторые исследователи предпочитают использовать гелий для снижения концентрации азота, так как гелий имеет бóльшую теплопроводность, что может отсрочить воспламенение эндотрахеальной трубки на несколько секунд.[63,65] Гелий также имеет низкую плотность, что позволяет использовать эндотрахеальные трубки малого диаметра без турбулентности и высокого сопротивления потоку.[67-69] Индекс воспламеняемости снижается всего лишь на 1-2%, но только в случае, когда кислородо-гелиевая смесь заменяется на кислородно-азотную.[66]

Ингаляционные анестетики, применяемые в клинической практике, не воспламеняемы и не взрывоопасны в клинически значимых концентрациях.[70,71] Во время горения дыхательных путей они могут подвергаться пиролизу с образованием потенциально токсических соединений.[72] На основании этих теоретических данных в стандартах ANSI Z136.3 рекомендуется не применять ингаляционные анестетики во время хирургических вмешательств на дыхательных путях с применением лазера. Это чрезвычайно консервативное положение, в котором низкие концентрации ингаляционных анестетиков исходно сравниваются

с продуктами горения эндотрахеальной трубки при отсутствии очевидных доказательств их токсичности в результате образования продуктов пиролиза. При проведении струйной вентиляции назначение ингаляционных анестетиков, как правило, не практикуется.

Защита эндотрахеальной трубки

После акцентирования внимания на возгорании эндотрахеальных трубок была предложена их внешняя защита.[73] Patil и колл.[74] предложили обертывать трубки влажной хлопчатобумажной тканью (муслином). Однако при высыхании муслин становился легко воспламеняемым. Kumar и Frost[75] предложили покрывать уязвимые части наружной поверхности трубки зубным акрилом. Однако такой подход делает трубку жесткой, а ее поверхность шероховатой, что может приводить к травматизации слизистых оболочек. Наиболее популярным способом решения этой проблемы стало обертывание трубки лентой из металлической фольги.[50,59,61,63,73,76,77]

Применяются три типа ленты: алюминиевая фольга с клеящейся обратной поверхностью, медная фольга с клеящейся обратной поверхностью и пластиковая лента с тонким напылением металла с одной стороны и клеящейся поверхностью с другой. Эти типы лент широко доступны в магазинах электроники, декоративно-прикладных и строительных материалов. Свинцовая фольга (обычно применяемая в охранной сигнализации окон) схожа по внешнему виду, но является токсичной и никогда не должна использоваться для защиты дыхательных путей.

Была произведена оценка защитных свойств алюминиевой и медной лент на разных видах эндотрахеальных трубок при использовании различных лазеров. Хотя обертывание не обеспечивало защиту раздуваемой манжетки эндотрахеальной трубки, металлическое покрытие действительно являлось средством защиты от непреднамеренного, короткого или несфокусированного воздействия CO_2-лазера на обернутую часть эндотрахеальной трубки. Однако обертывание металлической фольгой не является бесспорным средством защиты от околоинфракрасного излучения Nd:YAG-лазера. Плотные медные (1-*мм* фольга; Venture Tape Corp, США) и алюминиевые (№425 или №433; 3M Corp, Industrial Tape Division, США) ленты были способны выдержать прямое воздействие Nd:YAG-лазера без перфорации или воспламенения как минимум в течение 60 *с*.[77] В исследованиях Научно-исследовательского института скорой помощи (Emergency Care Research Institute, ECRI)[78] было выявлено, что алюминиевая фольга 3M обеспечивала защиту в отношении CO_2- и KTP:Nd:YAG-лазеров, но допускала возгорание ПВХ-трубок при воздействии более высоких энергий Nd:YAG-лазера. Медная лента (№1181; 3M Corp, Electrical Products Division, США) обеспечивала защиту от возгорания при воздействии любых типов лазера. Sosis и Dillon[77] обнаружили, что металлизированная пластиковая лента (Radio Shack №44-1155, США) более легко воспламенялась под воздействием Nd:YAG-лазера, чем необернутая трубка из красной резины, при этом время до воспламенения составляло 6 *с* в сравнении с 13 *с* для необернутой резиновой трубки. Исследования ECRI[78] также выявили, что хотя металлизированная пластиковая лента была наиболее гибкой и несла наименьший риск повреждения слизистой гортани, она обеспечивала защиту только от воздействия CO_2-лазера, но не от Nd:YAG- или KTP:Nd:YAG-лазеров.

Нанесение защитной металлической фольги на эндотрахеальную трубку требует некоторой аккуратности. Чистую трубку следует протереть спиртом для удаления загрязнений, которые могут повлиять на адгезию, затем при необходимости трубку следует слегка обработать мастисолом или раствором бензойной смолы. Конец ленты следует обрезать под углом 60°, а край среза должен быть сопоставлен с проксимальным участком присоединения манжеты (Рис. 77-8). Лента должна наноситься по спирали, перекрывая предыдущий виток приблизительно на 30%, в направлении точки выхода трубочки, раздувающей манжету. Следует устранить складки во избежание повреждения слизистой оболочки трахеи. В результате должны быть прикрыты непокрытые части трубки или не защищенные клеящейся лентой поверхности (которые легко воспламеняемы). Повторное обтирание трубки спиртом обеспечивает ее очистку перед интубацией.

Хотя такое применение фольги широко поддерживается в медицинской литературе, ни один из видов металлической фольги не получил одобрения к использованию со стороны FDA, так как их производители не стремятся к этому. Врачи, разработавшие методику обертывания эндотрахеальных трубок с использованием этих лент, в некоторой мере берут на себя риск ответственности за качество продукта, так как несертифицированная «продукция» может приводить к возникновению повреждений, к тому же имеются заявленные как устойчивые к лазерному воздействию одобренные FDA коммерческие продукты.

Merocel Laser Guard (Medtronic Xomed Merocel Corp, США) является коммерческим, одобренным FDA покрытием для эндотрахеальных трубок, состоящим из клеящейся металлической фольги, покрытой синтетическим пористым веществом. Надлежащим образом нанесенное

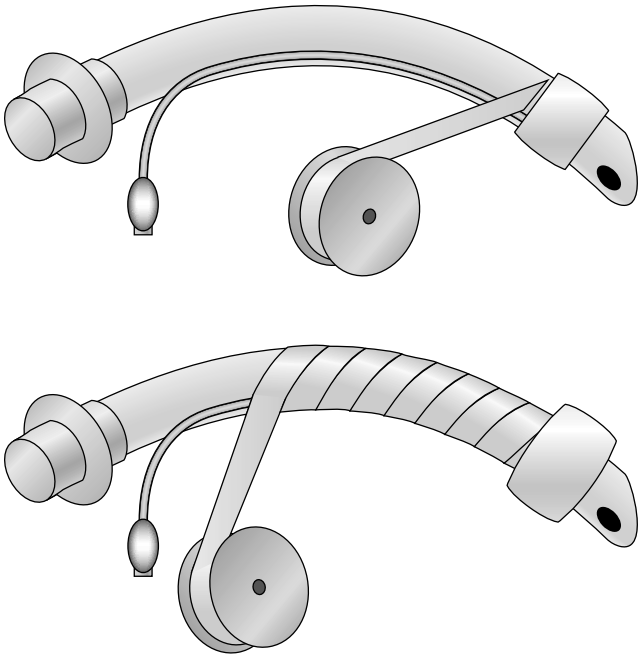


Рис. 77-8 Методика защитного обертывания. Если методом защиты от лазерного воздействия выбрано обертывание эндотрахеальной трубки, то техника обертывания имеет решающее значение в обеспечении защиты от воспламенения и от повреждения слизистых оболочек фольгой. Часто полезным бывает нанесение на трубку незначительного количества медицинского клеящего вещества, например бензойной смолы или мастисола. Конец ленты должен быть обрезан скальпелем под углом приблизительно в 60°. Обертывание начинается с сопоставления края среза с проксимальным участком присоединения манжеты и осуществляется по спирали с перекрытием предыдущего слоя на 30-50%. Обертывание должно включать раздувающую манжету трубочку до уровня контрольного баллона; следует избегать формирования складок на любом уровне

на эндотрахеальную трубку и поддерживаемое в увлажненном состоянии, оно обеспечивает защиту от CO_2-, аргоновых и KTP:Nd:YAG-лазеров, но не от YAG-излучения.[78] Производители рекомендуют использование данного продукта только при работе с CO_2-лазерами. Защитный материал добавляет около 2 *мм* к наружному диаметру эндотрахеальной трубки. Так же как и не одобренные ленты, Laser Guard может наноситься только на тело трубки и не обеспечивает защиту манжеты.

Также FDA одобрило применение целостного лазер-устойчивого покрытия в производстве эндотрахеальных трубок. Доступна коммерческая модель трубки с защитой от лазерного воздействия Xomed Laser shield tube (Medtronic Xomed, США), изготавливаемая из силикона и имеющая наружный слой тонкого напыления алюминиевой пудры с распространением алюминиевого напыления и на манжету. Согласно техническим условиям, эти трубки предназначены для использования только при работе с CO_2-лазерами с плотностью энергии пучка, не превышающей 4900 *Вт/см*^{2} и FIO_2 не более 25%.

Несмотря на то, что трубки с защитой от лазерного воздействия Laser Shield более устойчивы к инфракрасному излучению дальнего спектра, чем трубки из ПВХ или красной резины,[79,80] они легко воспламеняются в опытах *in vitro*,[63] образуя рассыпчатый силикатный пепел. Они также могут воспламеняться в типичных хирургических условиях и не прошли тестирования на устойчивость к возгоранию по версии ECRI.[78] Имел место как минимум один случай возгорания в дыхательных путях при использовании данной трубки,[56] в результате которого возникло серьезное повреждение, обусловленное воспламенением внутреннего просвета трубки при перфорации манжеты лазером. Настройки мощности лазерного излучения были в пределах заданных норм, но газовая смесь в дыхательных путях имела повышенные значения FIO_2 и концентрации закиси азота. Новейшая версия – Laser Shield II – усовершенствована для применения при работе с CO_2- и KTP-лазерами. Конструкция этой версии включает трубку на силиконовой основе, которая равномерно обернута алюминиевой лентой. Манжета сделана из незащищенного силиконового эластомера, предназначена для заполнения физиологическим раствором и содержит метиленовый синий для окрашивания физиологического раствора. Покрытие трубки таково, что выдерживает (*in vitro*) энергии излучения CO_2-лазера 35 000 *Вт/см*^{2} или 1 000 *Вт/см*^{2} энергии излучения KTP-лазера в течение 3 *мин*. Следует ожидать, что загрязнение трубки кровью или слизью снизит толерантность к лазерному облучению приблизительно на 60%.

Защита манжетки эндотрахеальной трубки

Тонкая пластиковая емкость манжетки стандартного высокого объема и низкого давления чрезвычайно уязвима к воздействию некорректно направленной лазерной энергии. Хотя возможно и возгорание, чаще встречается перфорация. Нераспознанная перфорация манжетки приводит к обогащению кислородом газовой среды, окружающей область хирургического вмешательства и эндотрахеальную трубку, и повышает вероятность катастрофического возгорания в просвете дыхательных путей. Не существуют манжетки с выраженной устойчивостью к лазерному воздействию, которая обладает механическими свойствами, необходимыми для сведения к минимуму травматизации трахеи. Большинство врачей рекомендуют заполнять манжеты высокого объема и низкого давления окрашенным физиологическим раствором, что будет более отчетливо указывать на перфорацию и, возможно, погасит небольшое возгорание манжетки. Манжетку следует устанавливать настолько далеко, насколько это возможно, а хирургу необходимо полностью закрыть видимую часть манжеты смоченными хлопчатобумажными тампонами. Прикрепленные к тампонам хлопчатобумажные тесемки должны быть заменены на неизолированные провода, а тампоны при необходимости следует увлажнять повторно. Подтверждена эффективность влажных тампонов в предупреждении или задержке возгорания манжеты при воздействии CO_2-лазера.[81]

Металлические эндотрахеальные трубки

В 1978 г. Norton и De Vos[82] предложили невоспламеняющуюся эндотрахеальную трубку, представляющую собой сомкнутые друг с другом спиральные витки из нержавеющей стали, напоминающую изоляцию электрического кабеля (Baxter Healthcare Corp, США). Производство этой эндотрахеальной трубки было прекращено. Ее стенки не были герметичными для воздуха, и хотя данная особенность допускала контакт охлаждающего газа с наружной поверхностью, она могла затруднять вентиляцию у пациентов с ригидными легкими потому, что трубка не имела манжеты. Для решения этой проблемы была предложена струйная вентиляция через модифицированное объединенное устройство Sanders Venturi[83], как и применение отдельной надевающейся манжетки, но эти устройства были легко воспламеняемыми и несли риск возгорания.

Доступны и одобрены для работы с лазерами два других вида коммерческих металлических эндотрахеальных трубок. Эндотрахеальная трубка Laser Flex tube (Mallinckrodt Inc, США) представляет собой воздухонепроницаемую спираль из нержавеющей стали с двумя дистальными ПВХ-манжетами, наполняемыми физиологическим раствором (дублирование манжеты предусмотрено для случая перфорации проксимальной манжеты). Эта трубка устойчива к воздействию энергии CO_2- и KTP-лазеров,[84] но не к Nd:YAG-лазеров.[78] Эндотрахеальная трубка Bivona Fome–Cuf (Smith's Medical, США) представляет собой алюминиевую спираль с наружным силиконовым покрытием и уникальной саморасширяющейся манжеткой, заполненной губкой для предупреждения ее сдувания после перфорации. Данная особенность позволяет осуществлять продленную вентиляцию с положительным давлением и отделять газовую смесь дыхательных путей от области хирургического вмешательства, однако она может стать причиной повреждений, когда перфорация манжеты или заполняющей трубочки препятствует ее сдуванию перед удалением трубки. Манжетка, заполненная губкой, одобрена для использования только с импульсным CO_2-лазером.

Применение устойчивых к лазеру трубок требует специфического ухода для предупреждения повреждения слизистых оболочек, так как эти трубки достаточно объемны и более жесткие в сравнении с обычными. Хирург должен удостовериться, что луч лазера не отражается от гладкой металлической поверхности и не направлен на чувствительные к его воздействию структуры. Применение металлических эндотрахельных трубок не предполагает абсолютной защиты от возгорания; имеется сообщение о возгорании эндотрахеальной трубки Laser Flex под воздействием пучка Nd:YAG-лазера мощностью 50 *Вт*, сфокусированного до 0,68 *мм*, продолжительностью 6 *с*.[85]

Струйная вентиляция

Некоторые врачи утверждают, что оптимальные условия для хирургического вмешательства и безопасности пациента могут быть достигнуты с помощью струйной вентиляции. Данная методика основана на принципе Бернулли, представляющем собой усиление вентиляции за счет высокоскоростного узкого потока газа, создаваемого трубкой Вентури. На практике при струйной вентиляции используется прерывистая подача кислорода под большим давлением в направлении голосовой щели через небольшую металлическую трубку, например вентиляционный бронхоскоп, или через тупую иглу калибра 12G.[86-91] В ретроспективном обзоре 942 случаев прямых микроларингоскопий с применением эндоларингеальной струйной вентиляции выявлено только 4 случая осложнений.[92] Также струйная вентиляция воздухом через бронхоскоп применялась при резекции опухолей дистальных отделов трахеи и бронхов.[93-96] Существует предположение, что при лазерных резекциях опухолей дыхательных путей на фоне струйной вентиляции возможна абсорбция монооксида углерода (CO) из лазерного дыма в результате его подсасывания из глотки. Монооксид углерода может приводить к переоценке показателей сатурации гемоглобина артериальной крови при пульоксиметрии. Goldhill и колл.[95] не обнаружили ни значимых повышений концентрации карбоксигемоглобина во время бронхоскопии с применением Nd:YAG-лазеров, ни различий в показателях пульсоксиметрии в сравнении с определением сатурации гемоглобина артериальной крови *in vitro* CO-оксиметром.

Хотя в целом струйная вентиляция обеспечивает адекватную вентиляцию без применения легковоспламеняемых материалов и без создания значимых препятствий в области хирургического вмешательства, потенциальными недостатками ее применения являются риск баротравмы, пневмоторакс или крепитация, а также ограничения к применению внутривенных анестетиков, перерастяжение желудка и относительная потребность в адекватном комплайенсе легких. Струйная вентиляция при обычных лазерных операциях по поводу папиллом может вызывать дистальную диссеминацию активной вирусной инфекции по бронхам. Однако Shikowitz и колл.[92] не выявили очевидной связи с этим явлением у 96 пациентов, которым проводились неоднократные подобные процедуры с последующим наблюдением в течение длительного периода времени. Cozine и колл.[97] в опросе 58 организаций (15 701 случай), проводящих хирургические вмешательства с применением CO_2-лазеров, обнаружили более высокую встречаемость осложнений при струйной вентиляции, чем при стандартной вентиляции через эндотрахеальную трубку (Рис. 77-9), но единственный случай с летальным исходом был связан с использованием эндотрахеальной трубки.[97] Исследователи пришли к выводу, что ни один из методов вентиляции не имеет преимуществ при лазерных операциях.

Для устранения обструкции области хирургического вмешательства вентиляционным оборудованием ряд исследователей предложил удалять такое оборудование в сочетании с методикой спонтанного дыхания или с перемежающимися периодами апноэ на фоне общей анестезии, поддерживаемой назальной инсуффляцией[7,72,98,99] или бронхоскопической доставкой мощного ингаляционного анестетика.[100] Cohen и колл.[101], а также Hawkins и Joseph[102] предлагают умеренную гипервентиляцию с последующей осуществляемой хирургом перемежающейся экстубацией продолжительностью 90-120 *с*, во время которых применяется лазер. Пульсоксиметрия дополняет меры безопасности адекватной оксигенацией в периоды апноэ за счет денитрогенизации функциональной остаточной емкости легких.

Другие особенности

Хотя гиперактивность блуждающего нерва не является специфическим осложнением лазерных хирургических вмешательств на дыхательных путях, она часто возникает при инструментальных манипуляциях в трахее. Требуется незамедлительное выявление и лечение таких состояний.

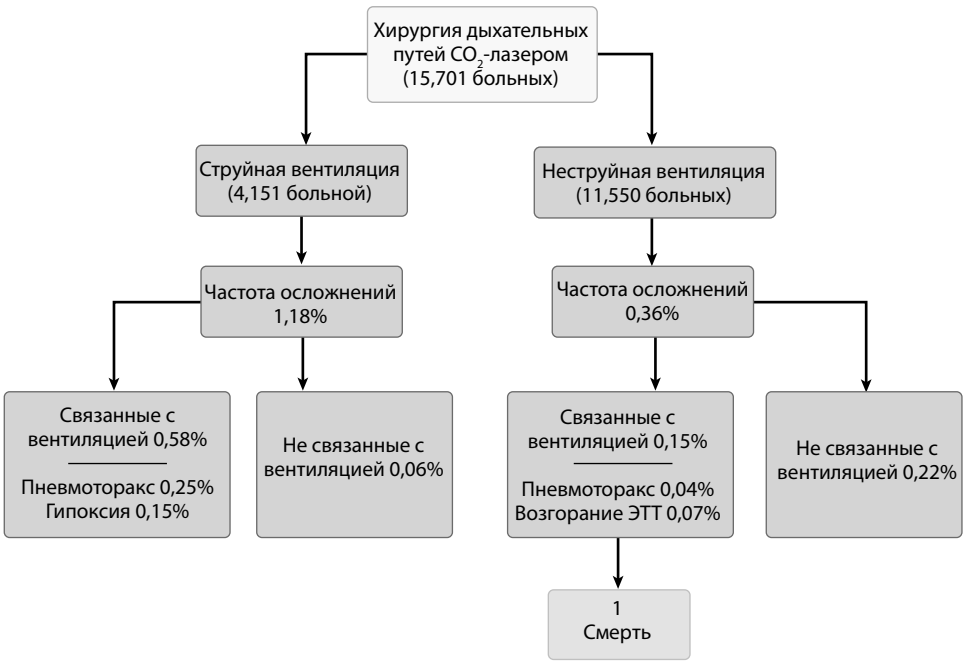


Рис. 77-9 Осложнения лазерных хирургических вмешательств на дыхательных путях. Пневмоторакс являлся частым осложнением струйной вентиляции, но потенциально летальные возгорания дыхательных путей возникали при эндотрахеальной интубации. ЭТТ – эндотрахеальная трубка *(Заимствовано из Cozine K, Stone JG, Shulman S, et al: Ventilatory complications of carbon dioxide laser laryngeal surgery. J Clin Anesth 3:20, 1991.)*

Паранеопластический синдром, иногда наблюдаемый при мелкоклеточных и других типах опухолей бронхов, может приводить к длительной мышечной слабости после применения миорелаксантов.[103]

Протокол ведения при возгорании дыхательных путей

При возникновении воспламенения в дыхательных путях хирург и анестезиолог должны действовать быстро, решительно и слаженно. После возгорания это может оказаться сложной задачей, так как данное явление может быть травматичным настолько, что на время выводит из строя медицинский персонал операционной. Четкое взаимодействие и практическое обучение протоколу критического состояния (по крайней мере, заучивание порядка действий в экстренной ситуации) являются ключевыми моментами действий в такой критической ситуации. Schramm и колл.[104] предоставили полезный обзор последующих патологических проявлений и предложили протокол неотложной терапии.

Хирургу, обнаружившему возгорание эндотрахеальной трубки или другой источник воспламенения, следует удалить этот источник настолько быстро, насколько это возможно, и одновременно информировать анестезиолога, который должен немедленно прекратить вентиляцию вопреки рефлекторным навыкам продолжать ее. Полезным может оказаться временное отсоединение дыхательного контура от наркозного аппарата. Данные действия способствуют устранению пламени и остаточного тепла трубки и прекращают поток обогащенной кислородом смеси. Горящий материал должен быть погашен путем помещения в емкость с водой, которая должна быть всегда доступна при лазерных хирургических вмешательствах. Следует осуществлять вентиляцию 100% кислородом через лицевую маску и продолжить поддержание анестезии.

Для оценки степени повреждений и удаления фрагментов ткани следует осуществить прямую ларингоскопию и бронхоскопию жестким бронхоскопом (с вентиляцией по принципу Вентури). Если имело место возгорание внутреннего просвета трубки по типу пламени паяльной лампы, может быть показано проведение мягкого бронхиального лаважа с последующей фиброоптической оценкой более дистальных дыхательных путей. При наличии видимых повреждений дыхательных путей следует осуществить реинтубацию пациента. Небольшие возгорания, охватывающие только наружную поверхность трубки, могут не вызывать значимых повреждений. В случае тяжелых повреждений может быть показано осуществление нижней трахеотомии.

Особенности повреждений при внутренних возгораниях имеют тенденцию к наибольшей выраженности в верхних дыхательных путях с постепенным уменьшением по направлению к бифуркации трахеи. Следует оценить состояние ротоглотки и лица пациента, а также провести рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Повреждение легких, обусловленное воздействием тепла или ингаляцией дыма, либо тем и другим, может потребовать проведения продленной интубации трахеи и механической вентиляции. Полезными могут оказаться короткие курсы стероидов в высоких дозах.[105,106]

Резюме

Лазер является полезным инструментом в хирургическом арсенале оборудования, к работе с которым анестезиологи все чаще и чаще должны готовить своих пациентов и себя. Хотя некоторые из потенциальных угроз применения лазеров в клинической практике уникальны, большинство из них представляют собой расширенные риски предшествующих поколений хирургических инструментов. Риски применения лазеров могут быть сведены к минимуму с учетом здравого смысла и пересмотренных протоколов действий в непредвиденных обстоятельствах.

Литература

1. Maxwell JC: A Treatise on Electricity and Magnetism. Oxford, Clarendon, 1873, Landmarks of Science Series Microfiche. New York, Readex, 1967.
2. Planck M: On an improvement of Wien's equation for the spectrum. Verh Dtsch Phys Ges 2:202, 1900.
3. Einstein A: Zur Electrodynamik bewegter Körper. Ann Physik 17:132, 1905.
4. Schawlow AL, Townes CH: Infrared and optical masers. Phys Rev 112:1940, 1958.
5. Daikuzono N, Joffe SN: Artificial sapphire probe for contact photocoagulation and tissue vaporization with the Nd:YAG laser. Med Instrum 19:173, 1985.
6. Baggish MS, Daniell JF: Catastrophic injury secondary to the use of coaxial gas-cooled fibers and artificial sapphire tips for intrauterine surgery: A report of five cases. Lasers Surg Med 9:581, 1989.
7. Shirk GJ: Use of the Nd:YAG Laser with Sapphire Scalpels. Philadelphia, JB Lippincott, 1991.
8. Quigley MR, Shih T, Elrifai A, et al: Percutaneous laser discectomy with the Ho:YAG laser. Lasers Surg Med 12:621, 1992.
9. Ahn SS, Eton D, Moore WS: Endovascular surgery for peripheral arterial occlusive disease: A critical review. Ann Surg 216:3, 1992.
10. Allendorf JD, Bessler M, Huang J, et al: Helium-neon laser irradiation at fluences of 1, 2, and 4 J/cm^2 failed to accelerate wound healing as assessed by both wound contracture rate and tensile strength. Lasers Surg Med 20:340, 1997.
11. U.S. Food and Drug Administration: Suggested State Regulations for Control of Radiation: Lasers, vol 2. Washington, DC, U.S. Government Printing Office, 1983.
12. U.S. Food and Drug Administration: Special report: Laser safety. Laser Nurs 4:3, 1990.
13. Nezhat C, Winer WK, Nezhat F, et al: Smoke from laser surgery: Is there a health hazard? Lasers Surg Med 7:376, 1987.
14. Baggish MS, Elbakry M: The effects of laser smoke on the lungs of rats. Am J Obstet Gynecol 156:1260, 1987.
15. Freitag L, Chapman G, Sielczak M, et al: Laser smoke effect on the bronchial system. Lasers Surg Med 7:283, 1987.
16. Kokosa J, Eugene J: Chemical composition of laser-tissue interaction smoke plume. J Laser Appl 2:59, 1989.
17. Tomita Y, Mihashi S, Nagata K, et al: Mutagenicity of smoke condensates induced by CO_2-laser and electrocauterization. Mutat Res 89:145, 1981.
18. Ferenczy A, Bergeron C, Richart RM: Human papillomavirus DNA in CO_2 laser-generated plume of smoke and its consequences to the surgeon. Obstet Gynecol 75:114, 1990.
19. Ferenczy A, Bergeron C, Richart RM: Carbon dioxide laser energy disperses human papillomavirus deoxyribonucleic acid onto treatment fields. Am J Obstet Gynecol 163:1271, 1990.
20. Sawchuk WS, Weber PJ, Lowy DR, et al: Infectious papillomavirus in the vapor of warts treated with carbon dioxide laser or electrocoagulation: Detection and protection. J Am Acad Dermatol 21:41, 1989.
21. Abramson AL, DiLorenzo TP, Steinberg BM: Is papillomavirus detectable in the plume of laser-treated laryngeal papilloma? Arch Otolaryngol Head Neck Surg 116:604, 1990.
22. Johnson GK, Robinson WS: Human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) in the vapors of surgical power instruments. J Med Virol 33:47, 1991.
23. Baggish MS, Poiesz BJ, Joret D, et al: Presence of human immunodeficiency virus DNA in laser smoke. Lasers Surg Med 11:197, 1991.
24. Wisniewski PM, Warhol MJ, Rando RF, et al: Studies on the transmission of viral disease via the

CO_2 laser plume and ejecta. J Reprod Med 35:1117, 1990.
25. Voorhies RM, Lavyne MH, Strait TA, et al: Does the CO_2 laser spread viable brain-tumor cells outside the surgical field? J Neurosurg 60:819, 1984.
26. Oosterhuis JW: Tumor Surgery with the CO_2 Laser: Studies with the Cloudman S91 Mouse Melanoma. Groningen, Netherlands, Veenstra–Visser, 1977.
27. Walker NP, Matthews J, Newsom SW: Possible hazards from irradiation with the carbon dioxide laser. Lasers Surg Med 6:84, 1986.
28. Byrne PO, Sisson PR, Oliver PD, et al: Carbon dioxide laser irradiation of bacterial targets *in vitro*. J Hosp Infect 9:265, 1987.
29. Smith JP, Moss CE, Bryant CJ, et al: Evaluation of a smoke evacuator used for laser surgery. Lasers Surg Med 9:276, 1989.
30. Smith JP, Topmiller JL, Shulman S: Factors affecting emission collection by surgical smoke evacuators. Lasers Surg Med 10:224, 1990.
31. Faintuch JS: Endoscopic laser therapy in colorectal carcinoma. Hematol Oncol Clin North Am 3:155, 1989.
32. D'Hallewin MA, Clays K, Persoons A, et al: Large-bowel perforation: A rare complication of intravesical Nd–YAG laser irradiation of bladder tumors. Urol Int 44:373, 1989.
33. Radford CM, Ahlquist DA, Sarr MG, et al: Endoscopic gastric vagotomy: A feasibility study using laser in dogs. Gastrointest Endosc 35:419, 1989.
34. Dittrich K, Armbruster C, Hoffer F, et al: Nd: YAG laser treatment of colorectal malignancies: An experience of 4½ years. Lasers Surg Med 12:199, 1992.
35. Ganfield RA, Chapin JW: Pneumothorax with upper airway laser surgery. Anesthesiology 56:398, 1982.
36. Challener RC, Kaufman B: Fatal venous air embolism following sequential unsheathed (bare) and sheathed quartz fiber Nd–YAG laser endometrial ablation. Anesthesiology 73:548, 1990.
37. Jamieson WM, Chamberlain JA: Patient response to endometrial ablation with the Nd:YAG laser. Lasers Surg Med 7:37, 1989.
38. Peachey T, Eason J, Moxham J, et al: Systemic air embolism during laser bronchoscopy. Anaesthesia 43:872, 1988.
39. Ross DJ, Mohsenifar Z, Potkin RT, et al: Pathogenesis of cerebral air embolism during neodymium-YAG laser photoresection. Chest 94:660, 1988.
40. Greville AC, Clements EA, Erwin DC, et al: Pulmonary air embolism during laparoscopic laser cholecystectomy. Anaesthesia 46:113, 1991.
41. Golish JA, Pena CM, Mehta AC: Massive air embolism complicating Nd–YAG laser endobronchial photoresection. Lasers Surg Med 12:338, 1992.
42. Bauman N: Laser drape fires: How much of a risk? Laser Med Surg News Adv 7:2, 1989.
43. Berg P: Laser starts fire in operating room. Washington Post Feb 2, WH:5, 1988.
44. Liebowitz HM, Peacock GR: Corneal injury produced by carbon dioxide laser radiation. Arch Ophthalmol 52:993, 1980.
45. Wolbarski M, Fligster KE, Hayes JR: Pathology of neodymium and ruby laser burns. Science 150:1453, 1965.
46. Garry BP, Bivens HE: Anesthetic technique for safe laser use in surgery. Semin Surg Oncol 6:184, 1990.
47. Keon TP: Anesthetic considerations for laser surgery. Int Anesthesiol Clin 26:50, 1988.
48. Spiess BD, Ivankovich AD: Anesthetic management of laser airway surgery. Semin Surg Oncol 6:189, 1990.
49. Snow JC, Norton ML, Salvja TS, et al: Fire hazard during CO_2 laser microsurgery on the larynx and trachea. Anesth Analg 55:146, 1976.
50. Hermens JM, Bennett MJ, Hirschman CA: Anesthesia for laser surgery. Anesth Analg 62:218, 1983.
51. Fried MP: A survey of the complications of laser laryngoscopy. Arch Otolaryngol 110:31, 1984.
52. Healy GB, Strong MS, Shapshay S, et al: Complications of CO_2 laser surgery of the aerodigestive tract: Experience of 4,416 cases. Otolaryngol Head Neck Surg 92:13, 1984.
53. Burgess GEI, Le Juene FEJ: Endotracheal tube ignition during laser surgery of the larynx. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 105:561, 1979.
54. Meyers A: Complications of CO_2 laser surgery of the larynx. Ann Otol Rhinol Laryngol 90:132, 1981.
55. Cozine K, Rosenbaum LM, Askanazi J, et al: Laser-induced endotracheal tube fire. Anesthesiology 55:583, 1981.
56. Sosis MB: Airway fire during CO_2 laser surgery using a Xomed laser endotracheal tube. Anesthesiology 72:747, 1990.
57. Hirschman CA, Smith J: Indirect ignition of the endotracheal tube during carbon dioxide laser surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 106:639, 1980.
58. Ossoff RH, Duncavage JA, Eisenman TS, et al: Comparison of tracheal damage from laser-ignited endotracheal tube fires. Ann Otol Rhinol Laryngol 92:333, 1983.
59. Patel KF, Hicks JN: Prevention of fire hazards associated with the use of carbon dioxide lasers. Anesth Analg 60:885, 1981.
60. Sosis M, Dillon F: Hazards of a new, clear, unmarked polyvinylchloride tracheal tube designed for use with the Nd–YAG laser. J Clin Anesth 3:358-360, 1991.
61. Sosis MB: What is the safest endotracheal tube for Nd–YAG laser surgery? A comparative study. Anesth Analg 69:802, 1989.
62. Geffin B, Shapshay SM, Bellack GS, et al: Flammability of endotracheal tubes during Nd–YAG laser application in the airway. Anesthesiology 65:511, 1986.
63. Ossoff RH: Laser safety in otolaryngology-head and neck surgery: Anesthetic and educational considerations for laryngeal surgery. Laryngoscope 99:1, 1989.
64. Wolf GL, Simpson JI: Flammability of endotracheal tubes in oxygen and nitrous oxide enriched atmosphere. Anesthesiology 67:236, 1987.
65. Pashayan AG, Gravenstein JS: Helium retards endotracheal tube fires from carbon dioxide lasers. Anesthesiology 62:274, 1985.
66. Simpson JI, Schiff GA, Wolf GL: The effect of helium on endotracheal tube flammability. Anesthesiology 73:538, 1990.
67. Lu T, Ohmura A, Wong KC, et al: Helium-oxygen treatment of upper airway obstruction. Anesthesiology 45:678, 1976.
68. Pashayan AG, Gravenstein JS, Cassisi NJ, et al: The helium protocol for laryngotracheal operations with CO_2 laser: A retrospective review of 523 cases. Anesthesiology 68:801, 1988.
69. Rampil IJ: Helium and gas flow (in response). Anesth Analg 76:453, 1993.
70. Brown TA, Morris G: The ignition risk with mixtures of oxygen and nitrous oxide with halothane. Br J Anaesth 38:164, 1966.
71. Leonard PF: The lower limits of flammability of halothane, enflurane, and isoflurane. Anesth Analg 54:238, 1975.
72. Hunton J, Oswal VH: Anaesthetic management for carbon dioxide laser surgery in tracheobronchial lesions. Anaesthesia 42:1222, 1987.
73. Snow JC, Kripke BJ, Strong MS, et al: Anesthesia for carbon dioxide microsurgery on the larynx and trachea. Anesth Analg 53:507, 1974.
74. Patil V, Stehling LC, Zauder HL: A modified endotracheal tube for laser microsurgery [letter]. Anesthesiology 51:571, 1979.
75. Kumar A, Frost E: Prevention of fire hazard during laser microsurgery [letter]. Anesthesiology 54:350, 1981.
76. Sosis MB: Evaluation of five metallic tapes for protection of endotracheal tubes during CO_2 laser surgery. Anesth Analg 68:392, 1989.
77. Sosis M, Dillon F: What is the safest foil tape for endotracheal tube protection during Nd–YAG laser surgery? A comparative study. Anesthesiology 72:553, 1990.
78. Emergency Care Research Institute: Laser-resistant endotracheal tubes and wraps. Health Devices 19:112, 1990.
79. Fontenot RJ, Bailey BJ, Stiernberg CM, et al: Endotracheal tube safety during laser surgery. Laryngoscope 97:919, 1987.
80. Hayes DM, Gaba DM, Goode RL: Incendiary characteristics of a new laser-resistant endotracheal tube. Otolaryngol Head Neck Surg 95:37, 1986.
81. Sosis MB: Saline soaked pledgets prevent carbon dioxide laser-induced endotracheal tube cuff ignition. J Clin Anesth 7:395, 1995.
82. Norton ML, De Vos P: New endotracheal tube for laser surgery of the larynx. Ann Otol Rhinol Laryngol 87:554, 1978.
83. Woo P, Strong MS: Venturi ventilation through the metal endotracheal tube: A nonflammable system. Ann Otol Rhinol Laryngol 92:405, 1983.
84. Fried MP, Mallampati SR, Liu FC, et al: Laser resistant stainless steel endotracheal tube: Experimental and clinical evaluation. Lasers Surg Med 11:301, 1991.
85. Sosis MB: What is the safest endotracheal tube for Nd–YAG laser surgery? A comparative study. Anesth Analg 69:802, 1989.
86. Anand VK, Herbert J, Robbett WF, et al: Safe anesthesia for endoscopic laryngeal laser surgery. Lasers Surg Med 7:275, 1987.
87. Herbert JT, Berlin I, Eberle R: Jet ventilation via a copper endotracheal tube for CO_2 laser surgery of the oropharynx. Laryngoscope 95:1276, 1985.
88. Borland LM, Reilly JS: Jet ventilation for laser laryngeal surgery in children: Modification of the Saunders jet ventilation technique. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 14:65, 1987.
89. Crockett DM, McCabe BF, Shive CJ: Complications of laser surgery for recurrent respiratory papillomatosis. Ann Otol Rhinol Laryngol 96:639, 1987.
90. Gussack GS, Evans RF, Tacchi EJ: Intravenous anesthesia and jet ventilation for laser microlaryngeal surgery. Ann Otol Rhinol Laryngol 96:29, 1987.
91. Paes ML: General anaesthesia for carbon dioxide laser surgery within the airway: A review. Br J Anaesth 59:1610, 1987.
92. Shikowitz MJ, Abramson AL, Liberatore L: Endolaryngeal jet ventilation: A 10-year review. Laryngoscope 101:455, 1991.
93. Blomquist S, Algotsson L, Karlsson SE: Anaesthesia for resection of tumours in the trachea and central bronchi using the Nd–YAG-laser technique. Acta Anaesthesiol Scand 34:506, 1990.
94. George PJ, Garrett CP, Nixon C, et al: Laser treatment for tracheobronchial tumours: Local or general anaesthesia? Thorax 42:656, 1987.
95. Goldhill DR, Hill AJ, Whitburn RH, et al: Carboxyhaemoglobin concentrations, pulse oximetry and arterial blood-gas tensions during jet ventilation for Nd–YAG laser bronchoscopy. Br J Anaesth 65:749, 1990.
96. Jackson KA, Morland MH: Anaesthesia for resection of lesions of the trachea and main bronchi using the neodymium yttrium aluminum garnet (Nd YAG) laser: A report of 75 treatments in 52 patients. Anaesth Intensive Care 18:69, 1990.
97. Cozine K, Stone JG, Shulman S, et al: Ventilatory complications of carbon dioxide laser laryngeal surgery. J Clin Anesth 3:20, 1991.
98. Talmage EA: Safe combined general and topical

anesthesia for laryngoscopy and bronchoscopy. South Med J 66:455, 1973.
99. Johans TG, Reichert TJ: An insufflation device for anesthesia during subglottic carbon dioxide laser microsurgery in children. Anesth Analg 63:368, 1984.
100. Aun CS, Houghton IT, So HY, et al: Tubeless anaesthesia for microlaryngeal surgery. Anaesth Intensive Care 18:497, 1990.
101. Cohen SR, Herbert WI, Thompson JW: Anesthesia management of microlaryngeal laser surgery in children: Apneic technique anesthesia. Laryngoscope 98:347, 1988.
102. Hawkins DB, Joseph MM: Avoiding a wrapped endotracheal tube in laser laryngeal surgery: Experiences with apneic anesthesia and metal laser-flex endotracheal tubes. Laryngoscope 100:1283, 1990.
103. Hanowell LH, Martin WR, Savelle JE, et al: Complications of general anesthesia for Nd:YAG laser resection of endobronchial tumors. Chest 99:72, 1991.
104. Schramm VLJ, Mattox DW, Stool SE: Acute management of laser-ignited intratracheal explosion. Laryngoscope 91:1417, 1981.
105. Demling RH: Smoke inhalation injury. Postgrad Med 82:63, 1987.
106. Dressler DP, Skornik WA, Kupersmith S: Corticosteroid treatment of experimental smoke inhalation. Ann Surg 183:46, 1976.
107. Samson D, Lefevre F, Aronson N: Wound-healing technologies: Low-level laser and vacuum-assisted closure. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: No. 111. AHRQ Publication No. 05-E005-1, December 2004. Rockville, MD, Agency for Healthcare Research and Quality. Available at: http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/woundsum.htm.
108. Fargas–Babjak A: Acupuncture, transcutaneous electrical nerve stimulation, and laser therapy in chronic pain. Clin J Pain 17:S105, 2001.
109. Nelson JS, McCullough JL, Glenn TC, et al: Mid-infrared laser ablation of stratum corneum enhances *in vitro* percutaneous transport of drugs. J Invest Dermatol 97:874, 1991.
110. Singer AJ, Regev R, Weeks R, Tlockowski DS: Laser-assisted anesthesia prior to intravenous cannulation in volunteers: A randomized, controlled trial. Acad Emerg Med 12:804, 2005.
111. Chandrasekera S, Muir G: Potassium titanyl phosphate laser prostatectomy: A review. Curr Opin Urol 17:22, 2007.
112. Kaplan SA: Expanding the role of photoselective vaporization of the prostate. Rev Urol 8(Suppl 3):S3, 2006.
113. Zeitels SM, Akst LM, Burns JA, et al: Office-based 532-nm pulsed KTP laser treatment of glottal papillomatosis and dysplasia. Ann Otol Rhinol Laryngol 115:679, 2006.
114. Cook DR, Dhaliwal DK, Davis PJ, Davis J: Anesthetic interference with laser function during excimer laser procedures in children. Anesth Analg 92:1444, 2001.

Paul F. White и Matthew R. Eng
Перевод Я.И. Васильева
Редактор перевода А.Л. Мельников

78 Амбулаторная анестезия

Ключевые моменты

1. Продолжающееся развитие амбулаторной хирургии связано с ростом минимально инвазивных хирургических методик и процедур, проводящихся в стационаре одного дня.
2. Сопутствующие заболевания редко являются противопоказаниями для амбулаторной хирургии.
3. При подготовке к операции в амбулаторных условиях выполнение рутинных лабораторных исследований не рекомендуется.
4. Выбор методики анестезии оказывает серьезное влияние на развитие побочных эффектов в послеоперационном периоде, а также на время выписки. Использование местной анестезии с седацией, так называемое мониторируемое анестезиологическое обеспечение, приводит к наименьшему количеству побочных реакций и более короткому периоду до выписки домой.
5. Использование пропофола для индукции и/или поддержания анестезии уменьшает частоту развития послеоперационной тошноты и рвоты.
6. Использование десфлурана или закиси азота (или и того и другого) в сочетании с профилактикой тошноты и рвоты способствует быстрому пробуждению и послеоперационной реабилитации (концепция fast-track).
7. Использование мощных опиоидных аналгетиков (например, фентанила, суфентанила) в сочетании с местными анестетиками позволяет ускорить выписку домой после спинальной анестезии.
8. Мультимодальные («сбалансированные») методики аналгезии, а также профилактика тошноты и рвоты обеспечивают быструю выписку домой после амбулаторных операций под общей анестезией.
9. Концепция fast-track после амбулаторных операций достигается переводом пациента из операционной непосредственно в палату (минуя отделение выхода из анестезии) или выпиской пациента домой непосредственно из отделения выхода из анестезии.
10. Результаты амбулаторной хирургии и операций в офисных условиях не отличаются от таковых у госпитализированных пациентов. Последние исследования показывают, что результаты хирургического лечения у пожилых пациентов могут быть даже лучше.

За последние четыре десятилетия количество плановых операций, выполняющихся в амбулаторных условиях, выросло с 10% до более чем 70%.[1] Амбулаторная хирургия развивалась от выполнения простых хирургических вмешательств у здоровых пациентов до широкого спектра обширных операций у пациентов со сложными сопутствующими заболеваниями. Формальное развитие амбулаторной анестезии как признанной узкой субспециализации отсчитывается с образования в 1984 г. Общества амбулаторной анестезии (SAMBA) и последующего развития программ последипломной специализации, утвержденных Американским обществом анестезиологов (ASA).

Растущее количество автономных диагностических и хирургических лечебных центров по всему миру отражает глобальный интерес к уменьшению необходимости в госпитализации после плановых операций.[2] Тем не менее рост амбулаторной хирургии не был бы возможен без совершенствования методик анестезии и хирургии.[3] Доступность быстрых, коротко действующих анестетиков, аналгетиков и миорелаксантов облегчает процесс восстановления после операции, а развитие минимально инвазивных хирургических методик позволяет выполнять более расширенные вмешательства в амбулаторной практике вне зависимости от сопутствующих заболеваний.[4]

Диапазон допустимых амбулаторных хирургических вмешательств продолжает расширяться, как и количество пациентов со все более серьезными сопутствующими заболеваниями. Как результат, анестезиолог вынужден играть все более активную роль в предоперационной оценке и подготовке этих пациентов, чтобы избежать дорогостоящих задержек и отмены операций в последнюю минуту.[5] Роль анестезиолога меняется. Из врача, обеспокоенного, в первую очередь, обеспечением оптимальных условий для хирургического вмешательства и минимизацией послеоперационной боли, анестезиолог трансформируется в «периоперационного» врача, который отвечает за оптимальное ведение пациентов с сопутствующей патологией до, во время и после хирургического вмешательства (Табл. 78-1).[6,7] При современных возможностях сложные операции могут безопасно выполняться без снижения качества лечения; использование при этом госпитальных ресурсов минимизируется.[8] В эру экономии средств экономическая эффективность, присущая амбулаторной хирургии, гарантирует, что количество операций,

выполняемых в условиях стационара одного дня, продолжит свой рост в XXI в.[1]

Обоснование амбулаторной хирургии

Амбулаторная хирургия может предложить значительные преимущества пациентам, врачам, страховым компаниям и даже больницам (Табл. 78-2). Большинство пациентов в действительности предпочитают лечение в стационаре одного дня, поскольку это уменьшает чувство разлуки с близкими и привычным домашним окружением. Послеоперационные когнитивные нарушения у пожилых пациентов после малых хирургических вмешательств в амбулаторных условиях отмечаются реже[9], что подтверждает факт того, что госпитализации следует избегать, когда это только возможно. Опрос удовлетворенности пациентов после амбулаторной хирургии показал, что 97% респондентов предпочли бы этот вариант лечения и при последующих операциях.[1] В отличие от госпитальной, амбулаторная хирургия не зависит от доступности госпитальных коек, и пациенты обладают большей степенью свободы при планировании своей операции.

Амбулаторная хирургия, с ее низким риском больших и малых осложнений, является относительно безопасной.[10] Исследования показывают, что незапланированная госпитализация и повторные обращения отмечаются менее чем у 3% пациентов после амбулаторных хирургических вмешательств.[11-13] Большинство повторных госпитализаций (и посещений отделений экстренной помощи) были связаны с хирургическими осложнениями.[12] Среди хирургических специальностей наибольший уровень незапланированных повторных обращений встречается в отоларингологии, а наименьший – в гинекологии. Низкий риск развития инфекционных осложнений особенно важен у детей, пожилых и иммунокомпрометированных пациентов.[1] Факторами риска, приводящими к увеличению развития хирургических инфекционных осложнений, являются использование антибиотиков в послеоперационном периоде и длительное время операции.[14] И наконец, существуют данные, показывающие, что риск респираторных осложнений (т.е. ТЭЛА и пневмонии) также может быть снижен.[15] Даже у пациентов с синдромом сонного апноэ не было продемонстрировано увеличения числа респираторных осложнений и непредвиденных госпитализаций.[16]

Минимально инвазивная амбулаторная хирургия имеет явные экономические преимущества. Например, при сравнении обычных «открытых» методик использование минимально инвазивной хирургии уменьшает полную стоимость госпитальных затрат приблизительно на 50%.[17] Другой момент в области сокращения расходов связан с большей эффективностью амбулаторных центров, что является результатом более высокой занятости операционной и более высоким оборотом койки.[8] Способность управлять более высоким потоком пациентов приводит к уменьшению листа ожидания. При сравнении с аналогичными вмешательствами, выполняемыми у госпитализированных больных, в амбулаторной хирургии проводится меньшее количество предоперационных лабораторных тестов, а потребность в послеоперационной медикаментозной терапии снижена. Все эти факторы приводят к сокращению стоимости операций, выполняемых амбулаторно (по сравнению с госпитальными), с 75 до 25%. Тем не менее вмешательства, требующие специализированного подхода в послеоперационном периоде (например, физиотерапевтические процедуры или сложные методики обезболивания), могут быть более дорогостоящими при их выполнении в условиях стационара одного дня.[18] Для пациентов, которым в послеоперационном периоде требуется переливание крови, внутривенная антибактериальная терапия и парентеральное введение опиоидных аналгетиков, оптимальным временем пребывания в стационаре является 23-часовая госпитализация. Последние усовершенствования в оказании помощи в домашних условиях позволяют выполнять эти мероприятия у пациента дома. Важно отметить – в исследованиях, сравнивающих минимально инвазивные и открытые хирургические методики, было продемонстрировано, что пациенты могут вернуться к своей нормальной повседневной активности

Табл. 78-1 Ключевые элементы периоперационного анестезиологического обеспечения раннего восстановления (fast-track) после плановой амбулаторной хирургии

Предоперационный период
- Стабилизация сопутствующих заболеваний (гипертензии, диабета и т.д.) и поддержка программ, направленных на увеличение физической нагрузки и отказа от курения.
- Обеспечение комфорта пациента за счет уменьшения тревоги.
- Обеспечение адекватной регидратации путем возмещения водного дефицита.
- Использование соответствующих профилактических средств для предупреждения развития послеоперационных осложнений (тошнота, рвота, боли, паралич кишечника).

Интраоперационный период
- Использование методик анестезии, улучшающих условия для проведения операции и в то же время обеспечивающих быстрое восстановление с минимальным количеством побочных эффектов.
- Использование местной анестезии: периферических блоков, инфильтрации раны и/или инстиляции.
- Применение мультимодальной аналгезии и профилактика тошноты и рвоты (включая использование глюкокортикоидов).
- Минимальное использование назогастральных зондов, хирургических дренажей и ограничение чрезмерного введения жидкости.

Послеоперационный период
- Ранняя выписка из отделения выхода из анестезии пациентов, отвечающих необходимым критериям.
- Обеспечение адекватного обезболивания после выписки неопиоидными аналгетиками с целью уменьшения потребности в опиоидах.
- Ускоренная реабилитация, восстановление способности самостоятельно передвигаться и нормальной жизненной активности.

Выдержка из White PF, Kehlet H, Neal JM, et al: The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: From multimodal analgesia to perioperative medical care. Anesth Analg 104:1380-1396, 2007

Табл. 78-2 Преимущества амбулаторной хирургии

- Предпочтение пациентов, особенно среди детей и пожилых
- Отсутствие зависимости от наличия больничных коек
- Бóльшая гибкость в составлении расписания операций
- Низкие смертность и частота развития осложнений
- Низкая частота развития инфекционных осложнений
- Низкая частота развития респираторных осложнений
- Большее количество пролеченных пациентов (более высокая эффективность)
- Более короткий лист ожидания операций
- Более низкая стоимость лечения
- Меньшее количество предоперационных тестов и послеоперационного медикаментозного лечения

Выдержка из Snyder DS, Pasternak LR: Facility design and procedural safety. In White PF (ed): Ambulatory Anesthesia and Surgery. London, WB Saunders, 1997, p 61

на несколько дней и даже недель раньше.[19] Вероятнее всего, количество доступных госпитальных коек в будущем продолжит уменьшаться, а развитие амбулаторной хирургии приведет к увеличению рентабельности системы здравоохранения.

Проектирование помещений и безопасность

Помещения для амбулаторной хирургии должны быть хорошо спланированы для того, чтобы обеспечить эффективное оказание хирургической помощи при наименьших затратах. Первый самостоятельный амбулаторный хирургический центр был построен и находился под руководством анестезиолога Wallace Reed. В центре оперировались пациенты, размер хирургического вмешательства у которых был слишком велик для выполнения их в кабинете хирурга, однако госпитализация на ночь была бы чрезмерной.[20] С этого времени стационары одного дня стали расти и развиваться.[21] Существуют четыре базовых типа амбулаторных центров[1]:

1. *Интегрированные в больницу:* амбулаторные хирургические пациенты проходят лечение в тех же условиях, что и госпитализированные. Им могут быть предоставлены отдельные помещения для предоперационной подготовки и восстановления.
2. *Базирующиеся в больнице:* отдельные помещения внутри больницы, предназначенные только для лечения амбулаторных пациентов.
3. *Автономные:* хирургические и диагностические службы могут быть связаны с больницей или медицинским центром, однако находятся в отдельных зданиях и не имеют ни общих площадей, ни функциональных обязанностей. Предоперационная оценка, хирургическое вмешательство и восстановление пациентов осуществляются внутри этих автономных отделений.
4. *Офисные:* операционные и диагностические службы соединены с врачебными офисами для удобства пациентов и персонала.

При подготовке проекта должны быть приняты во внимание такие характеристики, как количество пациентов, тип пациентов (т.е. дети, пожилые), виды диагностических и лечебных мероприятий, организационная структура, потребность в радиологических исследованиях и лабораторных тестах. Для максимальной эффективности рекомендуется сосредоточить все амбулаторные подразделения в одном специально предназначенном месте. Ряд преимуществ несут в себе проекты, которые располагают комнату ожидания, палату предоперационной оценки, предоперационную, операционные и палаты пробуждения недалеко друг от друга.[20] Хирурги и анестезиологи могут посещать пациентов и членов их семей до и после операций, не теряя драгоценного времени на переходы. Время транспортировки пациента уменьшается до минимума, что избавляет от необходимости дополнительного персонала, т.к. хирургическая медсестра или анестезиолог могут сами транспортировать пациента (Рис. 78-1). В большинстве центров офисного типа пациенты могут входить и выходить из операционной.

Значимую роль для поддержания высоких стандартов амбулаторной помощи и обеспечения безопасности пациентов имеют гарантия качества и улучшение качества обслуживания. Стандарты качества устанавливаются и проводятся в жизнь путем государственного регулирования, через процесс лицензирования, или за счет аккредитации частными организациями, такими как Accreditation Association for Ambulatory Health Care (AAAHC, Ассоциация аккредитации амбулаторной медицинской помощи). AAAHC является независимой аккредитационной организацией, чьей основной задачей являются разработка стандартов, проведение исследований и аккредитация амбулаторной службы. В США и Канаде амбулаторные хирургические центры, базирующиеся при больнице, получают аккредитацию через The Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (Объединенная комиссия по аккредитации организаций здравоохранения), которая является основным аккредитационным агентством для больниц. В результате возросшего общественного и врачебного интереса к безопасности и качеству хирургических вмешательств, проводимых на базе врачебных офисов, AAAHC установила новые стандарты качества для офисных и так называемых мобильных или передвижных анестезиологических организаций.[22] Для обеспечения гарантии безопасности пациентов было рекомендовано проводить аккредитацию медицинского персонала и всех помещений, где проводится хирургическое лечение.[23]

ASA также предусматривает стандарты для амбулаторных хирургических центров. Обязательным условием является доступность персонала и оборудования на случай возникновения экстренных ситуаций или повторных операций. Обучение навыкам, которые изредка требуются, должно проводиться на регулярной основе и включать в себя расширенный комплекс сердечно-легочной реанимации, обеспечение контроля за дыхательными путями, выполнение экстренной трахеотомии и лечение злокачественной гипертермии.[1] Все помещения, где проводится анестезия, должны быть оснащены набором для экстренного оказания помощи и аспиратором. Также должна быть в наличии возможность проведения рутинных лабораторных тестов, анализа ЭКГ и переливания крови. При проведении общей анестезии необходимо иметь разработанный алгоритм действий и доступ к экстрен-

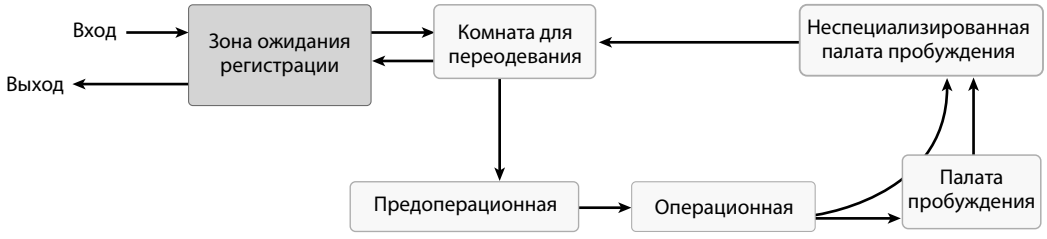


Рис. 78-1 Основные компоненты, необходимые для формирования потока пациентов в центре амбулаторной хирургии. *(Перепечатка с изменениями. Snyder DS, Pasternak LR: Facility design and procedural safety. In White PF [ed]: Ambulatory Anesthesia and Surgery. London, WB Saunders, 1997, p 61.)*

ному набору препаратов для лечения злокачественной гипертермии.

Критерии отбора пациентов

Выбор вмешательства

Хирургические операции, которые могут выполняться в амбулаторных условиях, не должны приводить к значительным физиологическим нарушениям и осложнять восстановление в послеоперационном периоде.[24] Основные предикторы продленного пребывания или непредвиденной госпитализации после амбулаторной хирургии зависят от вида операции и осложнений (кровопотеря, боль в области послеоперационной раны, послеоперационная тошнота и рвота (ПОТР)).[25,26] С развитием технологий и ростом минимально инвазивных хирургических методик еще большее количество операций может быть выполнено в стационаре одного дня (Табл. 78-3). Опубликованные данные показывают, что ряд минимально инвазивных амбулаторных операций, таких как паратиреоидэктомия, тиреоидэктомия, вагинальная гистерэктомия под лапароскопическим контролем, устранение эктопической тубарной беременности, цистэктомия яичника, так же как и лапароскопическая холецистэктомия и фундопликация, имеет ряд преимуществ перед обычным, «открытым» способом.[27-31] Кроме этого, такие операции, как лапароскопическая резекция надпочечников, спленэктомия, нефрэктомия, поясничная микродискэктомия, видеоассистируемая торакальная хирургия, значительно улучшают восстановление и уменьшают стоимость лечения по сравнению с открытыми вмешательствами.[32,33] Для поверхностных операций (например, мастэктомии) уменьшение стоимости и количества осложнений наблюдалось именно в тех случаях, когда операции выполнялись в амбулаторных условиях.[34]

Табл. 78-3 Операции, рекомендованные к выполнению в амбулаторных условиях

Специальность	Тип вмешательства
Стоматология	Удаление и реконструкция зубов, лечение переломов костей лицевого скелета
Дерматология	Иссечение кожных участков
Общая хирургия	Биопсия, эндоскопия, иссечение новообразований, геморроидэктомия, грыжесечение, лапароскопическая холецистэктомия, резекция надпочечников, спленэктомия, флебэктомия
Гинекология	Биопсия шейки матки, дилатация и кюретаж, гистероскопия, диагностическая лапароскопия, лапароскопическое лигирование маточных труб, полипэктомия матки, вагинальная гистерэктомия
Офтальмология	Экстракция катаракты, удаление халязиона, ревизия слезноносового протока, коррекция косоглазия, тонометрия
Ортопедия	Восстановление передней крестообразной связки, артроскопия коленного сустава, реконструкция плеча, бунионэктомия, операции на карпальном канале, закрытая репозиция, удаление металлоконструкций, манипуляции под анестезией, минимально инвазивное эндопротезирование тазобедренного сустава
Отоларингология	Аденоидэктомия, ларингоскопия, мастоидэктомия, миринготомия, полипэктомия, ринопластика, тонзиллэктомия, тимпанопластика
Лечение боли	Химическая симпатэктомия, эпидуральные инъекции, блокада нервов
Пластическая хирургия	Иссечение базалиом, коррекция расщелины верхней губы, липосакция, маммопластика (редукция и аугментация), отопластика, коррекция шрамов, септоринопластика, пересадка кожи
Урология	Хирургия мочевого пузыря, циркумцизия, цистоскопия, литотрипсия, орхэктомия, биопсия простаты, вазэктомия, лапароскопическая нефрэктомия, простатэктомия

Выдержка из White PF (ed): Ambulatory Anesthesia and Surgery. London, WB Saunders, 1997

После вмешательств, которые могут привести к серьезным послеоперационным хирургическим осложнениям (например, кровотечение) или значительным изменениям волемического статуса (после обширной пластической хирургии), пациенты должны наблюдаться в стационаре до следующего дня. Несмотря на то, что трансфузия аутокрови используется при обширных амбулаторных пластических операциях (например, редукционная маммопластика, липосакция), после продолжительных вмешательств, связанных со значительными перемещениями жидкости внутри организма, пациенты должны наблюдаться в течение ночи (23-часовая госпитализация). Точно так же пациенты, требующие длительной иммобилизации и парентерального введения опиоидных аналгетиков, в идеале должны госпитализироваться на 23 *ч*. Тем не менее появление новых методик обезболивания (инфузия местных анестетиков, системы непарентерального введения опиоидных аналгетиков), так же как и новых методик аналгезии под управлением больного (подкожные, интраназальные, транскожные), позволяют большему количеству пациентов, в частности, после болезненных ортопедических операций, выписываться домой в тот же день.[35-37]

Продолжительность операции

Продолжительность операции в амбулаторных условиях изначально ограничивалась 90 *мин*, т.к. в ранних исследованиях было продемонстрировано, что длительность операции и анестезии являются значимыми предикторами развития послеоперационных осложнений (боль, рвота)[38], задержки выписки домой[25] и повторной госпитализации.[11,38-40] Тем не менее в настоящее время операции длительностью 3-4 *ч* рутинно выполняются в стационарах одного дня.

Особенности пациентов

Изначально большинство пациентов амбулаторных центров относилось к группе риска I и II по классификации ASA. Однако совершенствование анестезии и хирургической помощи позволяет все большему количеству стабильных пациентов из группы риска III и даже в некоторых случаях IV оперироваться в амбулаторных центрах.[1] В большом проспективном исследовании Warner и соавт.[10] показали, что 24% амбулаторных хирургических пациентов были из группы риска ASA III, но количество осложнений в этой группе было такое же, как и у пациентов ASA I и ASA II (Табл. 78-4). Другие работы также продемон-

Табл. 78-4 Взаимосвязь между степенью риска по классификации ASA, послеоперационными осложнениями и смертностью

Степень риска (ASA)	Количество пациентов (%)	Серьезные осложнения (кол-во)
I (здоровые пациенты)	14,609 (32)	6
II (умеренное системное нарушение)	19,614 (43)	17*
III (тяжелое системное нарушение с функциональной недостаточностью)	10,867 (24)	8
IV (тяжелое системное нарушение с постоянной угрозой жизни)	0	—
V (критическое состояние, можно ожидать смерти больного в течение 24 ч)	0	—

Выдержка из Warner MA, Shields SE, Chute CG: Major morbidity and mortality within 1 month of ambulatory surgery and anesthesia. JAMA 270:1437, 1993. Copyright 1993, American Medical Association.

*Зафиксировано 4 случая со смертельным исходом в течение 30 дней после операции (два из них были вызваны дорожно-транспортными происшествиями)

стрировали, что у пациентов с сопутствующей патологией не увеличивается риск развития осложнений в периоперационном периоде, равно как и число незапланированных госпитализаций.[41] Сопоставимая частота осложнений у амбулаторных больных различной степени риска по классификации ASA объяснялась тщательным подбором пациентов, внимательной предоперационной оценкой, тесным контактом между хирургами, анестезиологами и врачами первичного звена.

Риск развития осложнений снижается при условии, что сопутствующие заболевания находятся в стабильной фазе как минимум на протяжении 3 месяцев до планируемой операции. Таким образом, степень риска по классификации ASA не должна рассматриваться как изолированный фактор, т.к. вид операции, методика анестезии и другие медицинские и социальные факторы могут влиять на принятие решения о возможности лечения пациента в условиях амбулаторной хирургии.[42] Даже патологическое ожирение (индекс массы тела > 40 $кг/м^2$) в настоящий момент не рассматривается как противопоказание для хирургии одного дня.[43,44] Тем не менее пациенты с патологическим ожирением и сопутствующими сердечно-сосудистыми (гипертензия, застойная сердечная недостаточность, стенокардия) и респираторными заболеваниями (астма, ХОБЛ) имеют более высокий риск развития периоперационных осложнений при оперативном лечении в амбулаторных условиях, в сравнении со здоровыми пациентами.[25] У пожилых пациентов с ожирением более часто наблюдаются десатурация и эпизоды обструкции дыхательных путей после амбулаторных операций.[45] Как и следовало ожидать, злостные курильщики имеют более высокий риск развития респираторных осложнений и послеоперационного инфицирования раны при амбулаторной хирургии.[46] Наличие же синдрома обструктивного сонного апноэ не увеличивает риска повторной госпитализации.[16]

Предрасположенность к злокачественной гипертермии

Пациенты, предрасположенные к злокачественной гипертермии, могут успешно оперироваться в амбулаторных условиях, если для анестезии используются препараты, не провоцирующие развитие данного синдрома (например, местные анестетики) (см. Гл. 37). Решение о госпитализации в послеоперационном периоде должно базироваться на клинических критериях, т.к. предрасположенность к злокачественной гипертермии не является единственным аргументом для принятия решения в настоящее время.[47] Если анестезия и хирургическое вмешательство проходят без осложнений, пациенты с предрасположенностью к злокачественной гипертермии могут свободно выписываться домой в день операции. Помимо обычных послеоперационных инструкций, пациентов с риском злокачественной гипертермии и членов их семьи необходимо дополнительно информировать о возможных симптомах этого заболевания.

Возраст пациентов

Возраст не должен быть сдерживающим фактором при отборе пациентов для амбулаторной хирургии (см. Гл. 71 и 82). Тем не менее существует ряд данных, свидетельствующих о том, что частота госпитализации и риск смертельного исхода в течение 7 дней после амбулаторной операции возрастают с увеличением возраста.[48] Даже очень пожилым пациентам (>100 лет) не стоит отказывать в проведении амбулаторных операций только по причине их возраста.[49] Пожилые пациенты в меньшей степени страдают от послеоперационной боли, головокружения, тошноты, чем молодые пациенты.[50] В одном из исследований было продемонстрировано, что при выполнении операций у пожилых людей в амбулаторных условиях количество случаев послеоперационной когнитивной дисфункции и дезориентации снижается в сравнении с госпитализированными пациентами.[8] Тем не менее с возрастом увеличивается риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и наблюдается замедленное восстановление тонких моторных навыков. Более того, пожилые пациенты могут потребовать большего ухода и опеки после выписки домой, чем молодые пациенты. Некоторые социальные факторы, такие как невозможность транспортировки домой, отсутствие надежного провожатого и недостаточный уход за больным дома, также несут в себе определенные трудности для организации амбулаторного лечения.

С другой стороны возрастной шкалы находятся недоношенные дети с гестационным возрастом менее 37 недель. У этой группы пациентов после минимальных хирургических операций под общей анестезией увеличивается риск развития послеоперационного апноэ. На настоящий момент нет консенсуса об оптимальном возрасте младенцев, после достижения которого не наблюдается увеличение риска развития осложнений.[51] Большинство исследований показывает, что в группе наивысшего риска находятся недоношенные дети в возрасте менее 46 недель с момента зачатия.[51,52] Однако некоторые авторы продемонстрировали, что риск апноэ сохраняется до возраста в 60 недель.[53] Анемия (гематокрит < 30%) также является независимым фактором риска развития послеоперационного апноэ у недоношенных младенцев в возрасте до 60 недель.[54] Внутривенное введение кофеина может предупредить развитие продленного апноэ и десатурации у этой группы пациентов.[55] Корреляции между развитием апноэ и использованием опиоидных аналгетиков и миорелаксантов во время операции не отмечалось.[56]

Противопоказания к амбулаторной хирургии

Пациенты с нижеперечисленной патологией представляют собой группу повышенного риска развития осложнений в послеоперационном периоде, и им может быть показана госпитализация[24]:

1. Потенциально жизнеугрожающие хронические заболевания (декомпенсированный сахарный диабет, нестабильная стенокардия, бронхиальная астма в стадии обострения).
2. Патологическое ожирение, осложненное сердечно-легочными заболеваниями (стенокардия, астма).
3. Политерапия препаратами, действующими на центральную нервную систему (напр. использование ингибиторов МАО, таких как паргилин или транилципромин), и/или злоупотребление кокаином.
4. Недоношенные младенцы в возрасте до 60 недель, которым показана общая эндотрахеальная анестезия.
5. Невозможность обеспечить достаточный домашний уход за больным в день операции.

Предоперационная оценка

Значение предоперационной оценки амбулаторных пациентов постоянно растет, т.к. за хирургической помощью обращаются пациенты со все более тяжелыми сопутствующими заболеваниями и на фоне приема большого количества медикаментов (см. Гл. 34). Необходимо разработать эффективный метод предоперационного скрининга подобных пациентов, во избежание дорогостоящих задержек и отмен операций в последнюю минуту. [5] Скрининг может осуществляться в виде телефонного интервью обученной медсестрой[57] или посещения клиники до операции.[58,59] Использование компьютеризированного опросника также является эффективным методом, позволяющим сократить потери рабочего времени. Опросники являются более точными методами сбора клинической информации, чем опрос врача, и могут быть использованы для определения необходимости выполнения тех или иных лабораторных тестов.[60] Клинические исследования показывают, что применение компьютеризированных опросников позволяет более правильно и экономично проводить предоперационную лабораторную диагностику.

По некоторым данным комбинирование предоперационного опросника и телефонного интервью эффективно снижает количество отсрочек и отмен операций.[61,62] Тем не менее, если предоперационный осмотр выполняется в клинике за 1-2 недели до операции, это дает положительный результат менее чем у 10% всех пациентов.[63] Использование компьютерной программы, позволяющей выявить медицинскую патологию и отклонения лабораторных показателей, обученной медсестрой с последующей оценкой данных анестезиологом позволило уменьшить количество отмен операций с 5% до 2%.[64] Похоже на то, что качество информации, получаемой во время предоперационного осмотра, улучшается при параллельном использовании компьютеризированного стандартизированного опросника.[65]

Предоперационный осмотр

Основной целью предоперационного осмотра является выявление пациентов с сопутствующей патологией, требующей дальнейшей диагностики или активного лечения до плановой операции. Необходимо выявить пациентов со специфическими анестезиологическими проблемами (трудные дыхательные пути, заболевания сердца в активной фазе, предрасположенность к злокачественной гипертермии), а также пациентов с повышенным риском развития анестезиологических и хирургических осложнений, чтобы предпринять меры по их предотвращению. Сопутствующие заболевания, которые могут привести к осложнениям, включают в себя: гипертензию (периоперационные сердечно-сосудистые осложнения), ожирение, астму и курение (периоперационные респираторные осложнения) и гастроэзофагеальный рефлюкс (проблемы, связанные с интубацией).[46,66] Среди трех наиболее важных компонентов предоперационной оценки (данные анамнеза, осмотр и лабораторные тесты) наиболее ценным является сбор анамнеза.[67] Оценка медицинских заключений показывает, что 86% диагнозов было поставлено исключительно на основании данных анамнеза, 6% – с помощью внимательного осмотра и 8% – на основании лабораторных исследований. Рутинное предоперационное лабораторное тестирование перед амбулаторным вмешательством является необоснованным и крайне не экономичной тратой медицинских ресурсов.

При амбулаторных поверхностных операциях (биопсия, дилатация и кюретаж, грыжесечение, артроскопия, флебэктомия) у мужчин не показано выполнение лабораторных тестов, а у женщин детородного возраста необходим только уровень гемоглобина (или гематокрита). Понятно, что у пациентов с хроническими заболеваниями (гипертензия, диабет) потребуются дополнительные лабораторные исследования (электролиты, глюкоза крови). Пациенты с необъяснимым уровнем гемоглобина менее 100 *г/л* перед плановой амбулаторной операцией должны быть обследованы, т.к. низкий уровень гемоглобина может быть вызван заболеваниями, которые могут привести к увеличению смертности и числа осложнений в периоперационном периоде. Отказ от рутинных предоперационных тестов (даже у пожилых пациентов) позволяет экономить средства без нанесения ущерба безопасности пациентов и снижения качества оказываемой помощи.[68-71]

Предоперационный осмотр за 1-2 недели до операции уменьшает чувство тревоги у пациентов в большей степени, чем осмотр накануне операции.[72] Кроме осмотра анестезиолога, предоперационное посещение клиники может быть использовано для оценки, подготовки и информирования пациента средним медицинским персоналом, а также для решения финансовых вопросов и ознакомления пациента и членов его семьи с методикой работы центра. Для того чтобы избежать непредвиденных задержек, вызванных недостаточным обследованием пациента, рекомендуется ознакомиться со всей бумажной документацией (информированное согласие, данные анамнеза, осмотра и лабораторных тестов) до операции. Хорошо спланированная и бесперебойная работа несет в себе немало положительных моментов как для пациентов, так и для членов их семей и медицинского персонала. Соответствующая предоперационная подготовка пациента позволяет избегать ненужных задержек, неявок на операцию, отмен операции и улучшает качество оказываемой помощи.

Предоперационная подготовка

Оптимальная предоперационная подготовка пациентов делает хирургическое вмешательство более безопасным и приемлемым как для пациентов, так и для медицинского персонала (см. Гл. 34). Предоперационная подготовка нацелена на снижение рисков, присущих амбулаторной хирургии, улучшение конечного результата и на то, чтобы сделать процесс операции более приятным для пациента и его семьи. Простые манипуляции, такие как местное согревание конечности до катетеризации вены, уменьшают время постановки катетера и количество попыток.[72] Предоперационная подготовка должны быть направлена на уменьшение тревоги пациентов с помощью как фармакологических (бензодиазепины), так и нефармакологических (релаксационная терапия) методов. Пациентам необходимо продолжать прием всех лекарственных препаратов до момента поступления в центр. Пероральные препараты могут быть приняты с небольшим количеством воды за 30 *мин* до операции. Врачам необходимо помнить о том, что все большее количество людей пользуется пищевыми добавками[73], некоторые из которых могут привести к развитию побочных эффектов в периоперационном периоде.[73]

Нефармакологическая подготовка

Ожидание предстоящей анестезии может вызвать психологический стресс, который часто выражается в чувстве тревоги. Уровень предоперационной тревоги повышается, по меньшей мере, за 1 неделю до операции и возвращается к норме только после того, как восстановление после операции прошло без осложнений. Причины предоперационной тревоги разнообразны, но чаще всего чувство тревоги вызвана страхом проснуться во время или не проснуться после операции или боязнью послеоперационной боли и рвоты. Неудивительно, что предыдущие операции значительно снижают уровень беспокойства.[74] Высокий уровень предоперационного стресса приводит к замедленному восстановлению и более высокой потребности в аналгетиках и антиэметиках, но уровень стресса можно эффективно снизить адекватной предоперационной подготовкой (Рис. 78-2). В целом, хорошо информированный пациент восстанавливается быстрее, испытывает меньше боли и имеет меньшее количество осложнений.

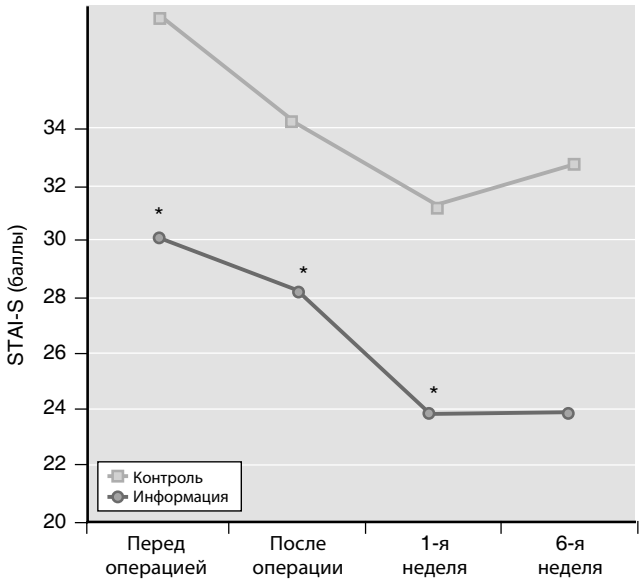


Рис. 78-2 Предоперационная психологическая подготовка снижает уровень стресса до операции и на протяжении 1 недели после операции; по шкале тревоги Spielberger.
* = P < 0,05. *(Перепечатка с изменениями. Wallace LM: Psychological preparation as a method of reducing the stress of surgery. J Hum Stress 10:62, 1984. Reprinted with permission of the Helen Dwight Reid Educational Foundation. Published by Heldref Publications, 1319 Eighteenth St, Washington, DC 20036-1802. Copyright 1984.)*

Нефармакологическая подготовка обладает рядом благоприятных эффектов. Метод экономичен, лишен побочных эффектов и хорошо воспринимается пациентами. Более 40 лет назад Egbert и соавт. продемонстрировали, что осмотр анестезиолога в большей степени уменьшает чувство тревоги, чем включение в премедикацию седативных препаратов. Уровень послеоперационной боли может быть также снижен при помощью образовательных программ. Момент проведения предоперационного интервью также является важным моментом, поскольку тревога значительно уменьшается только в том случае, когда интервью проходит вне операционной и непосредственно перед операцией.[75] Многие центры продемонстрировали обнадеживающие результаты после использования учебных видеофильмов, информирующих о хирургическом вмешательстве и всем, с ним связанном.[76] У амбулаторных пациентов, которые слушали музыку до операции, наблюдался значительно более низкий уровень тревоги.[77] Показали свою эффективность во время инвазивных медицинских процедур и методики аутотренинга.[78] Уменьшение боли и тревоги, а также улучшение показателей гемодинамики в периоперационном периоде наблюдаются при применении гипноза.

В педиатрической практике использование игрового обучения в предоперационном периоде, книг, буклетов, видеопрограмм также оказывает благотворный эффект на пациентов.[79] Беспокойство при отлучении от родителей и послеоперационные поведенческие изменения (выраженные у детей от 1 до 4 лет) могут быть уменьшены при использовании предоперационных программ. В современных амбулаторных хирургических центрах должны быть доступны психологические и фармакологические методы, направленные на уменьшение степени тревоги пациента и послеоперационных осложнений.[80]

Предоперационная подготовка должна также включать в себя письменные и устные инструкции о месте и времени поступления в клинику, о голодании перед операцией, а также информацию о течении послеоперационного периода, влиянии анестетиков на способность водить автомобиль, когнитивных способностях в раннем послеоперационном периоде и необходимости должного ухода за пациентом в раннем периоде после выписки домой (< 24 *ч*).

Фармакологическая подготовка

Использование премедикации у амбулаторных пациентов широко обсуждается на протяжение последних 30 лет. Основные показания для премедикации включают в себя анксиолизис, седацию, аналгезию, амнезию, профилактику послеоперационной тошноты и аспирационной пневмонии.[81] Несмотря на эти показания, во многих амбулаторных центрах США премедикация бензодиазепинами рутинно не используется,[1] в связи с опасениями, что препарат может продлить период восстановления. Но что интересно – проспективные исследования не показали продления периода восстановления амбулаторных пациентов при включении адекватной дозы седативного препарата в премедикацию (например, – мидазолам 1-2 *мг* в/в).[82,83] Van Vlymen и соавт.[84] продемонстрировали, что премедикация с использованием малых доз бензодиазепинов у женщин при проведении игольной биопсии

молочной железы в действительности улучшает конечный результат, не затягивая период восстановления. Премедикация мидазоламом не только уменьшает предоперационную тревогу, но также может способствовать уменьшению послеоперационной боли.[85]

Анксиолизис и седация

Наиболее широко используемыми препаратами для премедикации являются барбитураты и бензодиазепины. Эти препараты вызывают дозозависимый анксиолизис, седацию и, в конечном итоге, бессознательное состояние (см. Гл. 26). Барбитураты не так часто используются для премедикации у амбулаторных пациентов, ввиду того, что они вызывают остаточную седацию, что, с экономической точки зрения, делает их менее привлекательными в сравнении с небарбитуратными препаратами (мидазолам, пропофол).[86] Метогекситал и кетамин используются для ректальной премедикации у детей. Однако побочные эффекты кетамина (неясность сознания, яркие сны) наблюдаются часто, если назначать его не в комбинации с мидазоламом.[87] Было также продемонстрировано, что степень седации и анксиолизиса, вызванная мелатонином, сравнима с таковой после перорального приема мидазолама.[88]

Бензодиазепины

Амнестические и анксиолитические свойства малых доз бензодиазепинов могут быть весьма полезны в стационаре одного дня (Табл. 78-5). Пероральный прием диазепама 0,1 *мг/кг* за 60-90 *мин* до операции снижает уровень гормонов стресса после амбулаторных операций.[89] Диазепам был самым часто используемым бензодиазепином, однако мидазолам стал препаратом выбора благодаря более короткому периоду полувыведения и тому, что он снижает потребности в анестетиках во время анестезии. Отсутствие выраженных побочных эффектов у мидазолама облегчает процесс восстановления после амбулаторных вмешательств.[90-92] Мидазолам не только хорошо известный анксиолитик, но он также эффективно снижает послеоперационную тошноту и повышает степень удовлетворенности пациента.[93] Несмотря на необходимость назначения высоких доз мидазолама при его пероральном применении, что объясняется высоким метаболизмом первого прохождения, этот препарат очень эффективен как у взрослых, так и у детей.[80,94] Назначение мидазолама в дозе 0,5 *мг/кг* per os позволяет отлучать детей от родителей уже через 15 *мин* после приема; при этом время восстановления не увеличивается даже после коротких хирургических вмешательств.[81,94,95] Высокие пероральные дозы мидазолама (1,0 *мг/кг*) замедляют пробуждение, но не влияют на время выписки после амбулаторных операций.[96] У пожилых пациентов премедикация мидазоламом (0,5-1,0 *мг* в/в) не оказывает неблагоприятного влияния на ментальный статус и восстановление даже после коротких амбулаторных вмешательств.[97]

Темазепам и альпрозолам также являются эффективными средствами для премедикации в амбулаторной хирургии.[94,98] Хотя пероральное назначение триазолама обеспечивает эффективную седацию и амнезию, он не так эффективно уменьшает степень тревоги в предоперационном периоде, как диазепам и мидазолам. Лоразепам, вызывающий длительную амнезию, не рекомендуется для использования в амбулаторных условиях. Если во время предоперационного осмотра пациент выражает сильное беспокойство, ему необходимо назначить прием пероральных бензодиазепинов вечером накануне операции или утром, за 1-2 *ч* до начала операции, или и то и другое. В том случае, если сильная тревога развивается после поступления в стационар, наиболее эффективным препаратом является мидазолам (1-3 *мг* в/в).

Агонисты α-адренорецепторов

Включение в премедикацию агонистов α_2-адренорецепторов вызывает седацию и анксиолизис, при этом во время анестезии снижаются ЧСС и артериальное давление, а также уменьшается потребность в опиоидах после операции.[99] Пероральный прием клонидина, прототипного α_2-агониста, успешно применяется в качестве премедикации в стационаре одного дня, что уменьшает интраоперационную кровопотерю[100] и снижает потребность в анестетиках и аналгетиках. Дексмедетомедин – селективный α_2-агонист с более короткой продолжительностью действия, чем клонидин.[101] Благодаря его высокой мощности и более селективному действию на α_2-рецепторы, дексмедетомидин может получить более широкое распространение в амбулаторной практике. Несмотря на то, что гемодинамические эффекты этого внутривенного пре-

Табл. 78-5 Использование анксиолитических и седативных препаратов для премедикации в стационаре одного дня

	Доза	Время начала действия (*мин*)	Ключевые моменты
Бензодиазепины			
Мидазолам	7,5-15 *мг* per os	15-30	Выраженный метаболизм первого прохождения
	5-7 *мг* в/м	15-30	Водорастворимый, нераздражающий
	1-2 *мг* в/в	1-53	Быстрое начало действия, отличная амнезия
Диазепам	5-10 *мг* per os	45-90	Длительно действующие метаболиты
Темазепам	15-30 *мг* per os	15-40	Степень анксиолизиса, сопоставимая с таковой у мидазолама
Триазолам	0,125-0,25 *мг* per os	15-30	Выраженная седация
Лоразепам	1-2 *мг* per os	45-90	Длительная амнезия
Агонисты α_2- адренорецепторов			
Клонидин	0,1-0,3 *мг* per os	45-60	Продленный седативный эффект
Дексмедетомедин	50-70 *мкг* в/м	20-60	Брадикардия и гипотензия
	50 *мкг* в/в	5-30	Уменьшение потребности в анестетиках/ аналгетиках

Выдержка из White PF: Ambulatory anesthesia and surgery: Past, present, and future, In White PF (ed): Ambulatory Anesthesia and Surgery, London, WB Saunders, 1997

парата могут ограничить его использование в качестве компонента премедикации, дексмедетомедин может быть полезен во время анестезии, снижая потребность в аналгетиках и анестетиках, а также уменьшая интенсивность послеоперационной боли.[102]

В сравнении с пероральным мидазоламом клонидин менее эффективно уменьшает чувство тревоги, но в большей степени снижает потребность в аналгетиках и анестетиках у детей.[103,104] Клонидин также эффективно снижает степень возбуждения после анестезии севофлураном.[105] У взрослых внутривенное введение клонидина во время общей анестезии приводит к уменьшению тошноты и рвоты после операций на молочной железе.[106] Клонидин также облегчает гликемический контроль у пациентов с диабетом 2 типа[107] и снижает частоту послеоперационной ишемии миокарда у пациентов с заболеваниями сердца.[108]

β-блокаторы

Роль β-блокаторов в амбулаторной хирургии, по всей видимости, расширяется, благодаря их способности нивелировать реакции со стороны вегетативной нервной системы во время операции и снижать тем самым потребность в опиоидных аналгетиках.[109,110] Последние исследования[110,111] демонстрируют снижение интенсивности послеоперационной боли при использовании эсмолола в качестве адъюванта во время общей анестезии. β-блокаторы (атенолол, эсмолол) подавляют выброс катехоламинов, вызванный операционным стрессом, и предупреждают развитие нежелательных периоперационных сердечно-сосудистых эффектов у пожилых и у пациентов с сопутствующими заболеваниями коронарных артерий при некардиальной хирургии.[112] Хотя лабетолол особо не исследовался, он обладает как α-, так и β-блокирующими свойствами и является высоко эффективным препаратом для предупреждения реакций со стороны вегетативной нервной системы во время операции.

Превентивная аналгезия

Адекватное лечение боли после амбулаторных операций позволяет ускорить возврат к повседневной активности и улучшить функциональное состояние организма.[113-115] Методики мультимодальной аналгезии с использованием комбинаций неопиоидных аналгетиков для снижения потребности в наркотических препаратах оптимизируют процесс восстановления и позволяют пациентам в более короткие сроки вернуться к нормальной жизни после выписки домой.[116] Несмотря на то, что значимость превентивной аналгезии ставится под сомнение, применение методов мультимодальной аналгезии способствует процессу пробуждения после анестезии и ускоряет выписку.

Опиоидные (наркотические) аналгетики

Использование наркотических аналгетиков как компонента премедикации не рекомендуется, за исключением тех случаев, когда пациент испытывает острую боль (см. Гл. 27). Премедикация опиоидами может увеличить риск послеоперационной тошноты и рвоты, задержки мочи, что не способствует ранней выписке после амбулаторной хирургии.[82] Традиционно фентанил и его более новые аналоги вводятся до индукции для предупреждения гемодинамического ответа на стимуляцию дыхательных путей и хирургический разрез.[117] Неясно, обладают ли новые коротко действующие аналоги фентанила (алфентанил, ремифентанил) значительными преимуществами, позволяющими снизить число побочных эффектов, в сравнении с традиционными аналгетиками.[118-120] Тем не менее в ситуациях, когда требуется быстрое восстановление спонтанного дыхания, преимущества ремифентанила весьма весомы.[121]

Неопиоидные аналгетики

Назначение классических нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) до операции остается спорным моментом, по причине развития возможных побочных эффектов (например, антитромботического) и слабой аналгезии.[122] Тем не менее НПВС нового поколения обладают ценными аналгетическими свойствами, что позволяет на протяжении длительного времени снижать потребность в опиоидных аналгетиках, и в то же время, не влияют на функцию тромбоцитов. При назначении в качестве компонента сбалансированной («мультимодальной») аналгезии, в комбинации с местными анестетиками и парацетамолом, НПВС способствуют раннему восстановлению, снижают число побочных эффектов и ускоряют выписку.[4,123] Использование комбинаций НПВС и местных анестетиков в течение 2-3 дней может полностью исключить потребность в опиоидных аналгетиках после большинства амбулаторных операций.[124] Парентеральное введение кеторолака после амбулаторных операций у детей эффективнее купирует боль, чем комбинация парацетамола с кодеином.[125]

Для достижения оптимального результата при использовании НПВС в амбулаторных условиях должен соблюдаться фиксированный режим дозирования, начиная с предоперационного периода и заканчивая периодом после выписки домой.[126] Для минимизации риска возможного раневого кровотечения, а также для предотвращения токсического повреждения слизистой желудка и тубулярного аппарата почек во время периоперационного периода, как альтернативу неселективным НПВС можно использовать селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Периоперационное применение целекоксиба (400 *мг*) снижает боль и потребность в опиоидных аналгетиках в послеоперационном периоде, что способствует повышению качества восстановления и удовлетворенности пациента после амбулаторной хирургии.[127-129] Добавление дексаметазона к ингибиторам ЦОГ-2 еще больше усиливает послеоперационную аналгезию.[130] Также было продемонстрировано, что включение габапентина в премедикацию тоже несет в себе определенные преимущества в плане аналгезии.[131]

Профилактика тошноты и рвоты

ПОТР остается распространенной проблемой после общей анестезии, что снижает удовлетворенность пациента после амбулаторной хирургии (см. Гл. 86).[1,132] При предоперационном опросе пациентов было выявлено, что среди всех других побочных эффектов в послеоперационном периоде, ПОТР вызывает наибольшее (49%) беспокойство.[132] Более 70% всех пациентов считают очень важным момент избежания ПОТР и готовы тратить на это значительные средства из своего кармана.[133] Тошнота и рвота могут привести к задержке выписки и незапланированной госпитализации пациента на ночь.[11,25,134,135] Тип хирургического вмешательства, методика анестезии, использование опиоидных аналгетиков – все эти факторы могут влиять на риск возникновения ПОТР (Табл. 78-6). К дополнительным факторам риска развития ПОТР относятся состояние здоровья (например, укачивание в транспорте), пол, курение, беременность, фаза менструального цикла, степень гидратации организма и послеоперационная гипотония

(вследствие остаточной симпатэктомии или преждевременной активизации больного).[136] У младенцев рвота наблюдается нечасто; риск развития ПОТР постепенно увеличивается к подростковому возрасту, а в пожилом возрасте наблюдается его снижение. Фаза менструального цикла может влиять на частоту развития ПОТР, чаще всего ПОТР развивается во время овуляции и лютеиновой фазы цикла.

В попытке улучшить существующие методики противорвотной терапии было разработано большое количество оценочных шкал.[137] Эти шкалы и методы лечения наиболее полно представлены в Гл. 86; здесь же упоминаются исследования, имеющие отношение к амбулаторной практике. Несмотря на то, что использование пропофола для индукции и поддержания анестезии значительно снижает развитие ПОТР,[138,139] для профилактики ПОТР у амбулаторных пациентов при различных хирургических вмешательствах все чаще используется комбинация дроперидола, дексаметазона и ондансетрона.[140]

Бутирофеноны

Дроперидол является нейролептиком бутирофеноновой группы с противорвотными свойствами, связанными с антагонистическим эффектом на центральные дофаминовые рецепторы. Высокие дозы дроперидола (> 20 *мкг/кг*) усиливают послеоперационную седацию и могут удлинять период восстановления и выписку больного без увеличения при этом противорвотного эффекта. При операции по коррекции косоглазия у детей использование дроперидола в дозе 80 *мкг/кг* было наиболее эффективным методом снижения тошноты без удлинения времени выписки.[141] Тем не менее более высокие дозы дроперидола могут привести к нежелательным эффектам, таким как дискинезия, беспокойство, дисфория. Поскольку дроперидол в дозозависимой манере удлиняет интервал QT, то после вводного наркоза следует использовать наименьшую эффективную дозу препарата.[141,142]

Табл. 78-6 Факторы, связанные с тошнотой и рвотой в периоперационном периоде

Факторы, связанные с пациентом
Возраст
Пол
Сопутствующие заболевания (диабет)
Укачивание в транспорте или послеоперационная тошнота и рвота в анамнезе
Курение
Уровень тревоги
Конкурирующие заболевания (вирусная инфекция, заболевания поджелудочной железы)
Факторы, связанные с анестезией
Премедикация
Опиоидные аналгетики
Анестетики для индукции и поддержания анестезии
Препараты для декураризации
Перерастяжение желудка
Неадекватная жидкостная терапия
Остаточная симпатэктомия
Факторы, связанные с операцией
Тип вмешательства
Продолжительность операции
Наличие крови в желудочно-кишечном тракте
Избыточный пероральный прием жидкости
Опиоидные аналгетики
Преждевременная активизация (постуральная гипотензия)
Боль

Данные из Watcha MF, White PF: Postoperative nausea and vomiting: Its etiology, treatment, and prevention. Anesthesiology 77:162, 1992

Фенотиазины

Противорвотное действие фенотиазинов является результатом их способности блокировать дофаминовые рецепторы хеморецепторной триггерной зоны головного мозга.[143] Прохлорперазин в виде свечей часто используется для терапии ПОТР после выписки домой. Премедикация с использованием прохлорперазина может вызывать интраоперационную гипотензию и выраженную остаточную седацию. Кроме этого, могут наблюдаться экстрапирамидные симптомы – от беспокойства до окулогирного кризиса.[141] Поэтому препараты этого ряда редко используются для профилактики ПОТР в амбулаторных условиях.

Антихолинергические препараты

Антихолинергические препараты, такие как атропин, гликопирролат, скополамин, традиционно используются из-за их ваголитических эффектов и с целью уменьшения слюноотделения. Однако недавно было обнаружено, что трансдермальный пластырь, содержащий скополамин – препарат центрального антихолинергического действия, с мощным эффектом против укачивания, – сравним по эффективности с дроперидолом и ондансетроном при профилактике ПОТР в амбулаторных условиях.[144] Использование пластыря до операции может уменьшить риск развития выраженной ПОТР как в раннем, так и позднем послеоперационном периоде. Однако при его применении до амбулаторных гинекологических лапароскопических операций приводило к большему количеству побочных эффектов (включая сухость во рту, сонливость, мидриаз, головокружение).

Антигистаминные препараты

Дименгидринат и гидроксизин являются антигистаминными препаратами, которые также влияют на центральный рвотный центр и вестибулярные пути, тем самым предупреждая ПОТР. Эти препараты особенно показаны для профилактики тошноты, вызванной движением, – у пациентов после операций на среднем ухе и коррекции косоглазия.[145] Дименгидринат длительного действия эффективно уменьшает рвоту на протяжении 24 *ч* после операции, не задерживает выписку и обладает определенными преимуществами в сравнении с дроперидолом.[146]

Антагонисты серотониновых рецепторов

Понимая роль, которую 5-гидрокситриптамин (5-НТ) играет в патофизиологии тошноты, вызываемой лекарственными препаратами, не стоит удивляться эффективности специфических антагонистов 5-НТ-рецепторов в лечении и профилактике ПОТР. Ондансетрон, гранисетрон, доласетрон и палонсетрон являются высоко селективными антагонистами 5-HT_3-рецепторов и в отличие от других часто используемых противорвотных средств не приводят к развитию седации, дисфории и экстрапирамидных эффектов.[147-150] Однако эти препараты могут вызывать головную боль, и их эффективность при профилактики тошноты может быть ниже, чем у других противорвотных препаратов. Использование палонсетрона, антагониста 5-HT_3-рецепторов, с длительным периодом полувыведения и высоким сродством к рецепторам,[151]

может нести в себе определенные преимущества после выписки.

Антагониты нейрокинина-1

Антагонисты нейрокинина-1 (NK-1) являются эффективными препаратами в лечении[152] и профилактике[153] ПОТР. Исследования говорят о том, что антагонисты NK-1 рецепторов обладают более длительным противорвотным эффектом, чем ондансетрон.[152,153] Кроме этого, они могут действовать синергически с антагонистами 5-HT_3-рецепторов.[153] Пероральная премедикация апрепитантом для профилактики ПОТР в раннем постоперационном периоде сопоставима по эффекту с внутривенным введением ондансетрона, а также дает ряд преимуществ после выписки.[154,155] На данный момент очевидна необходимость исследований для анализа «затраты – выгоды» при использовании антагонистов NK-1-рецепторов как компонентов мультимодальной профилактики тошноты и рвоты.[156]

Нефармакологические методики

Недавние исследования показывают, что методы нетрадиционной медицины могут с успехом дополнять медикаментозное лечение рвоты.[157,159] Акупунктура, акупрессура и транскутанная электронейростимуляция точки P-6 могут быть использованы для профилактики ПОТР.[136,158-161] Корейская методика точечного массажа кисти более эффективно, чем ондансетрон, снижает ПОТР как у детей, так и у взрослых.[158,162-164] При профилактике ПОТР после амбулаторной лапароскопической холецистэктомии эффект акупрессуры был также более выражен, чем при в/в введении 4 *мг* ондансетрона[165]. Транскутанная электростимуляция точки P-6 с помощью устройства ReliefBand приводит к более высокому результату, чем ондансетрон, а комбинация этих методик более эффективна, чем каждая в отдельности. [161] Большинство исследований, сравнивающих медикаментозное лечение и электроакупунктурную стимуляцию, показывают более высокую эффективность последней в профилактике тошноты, а не рвоты.[161,166,167]

Профилактика аспирационного синдрома

Амбулаторные пациенты могут иметь повышенный риск аспирации жедудочного содержимого. Об этом говорит тот факт, что у большого числа пациентов объем остаточного желудочного содержимого со значением pH менее 2,5 превышает 25 *мл*. Тем не менее качественно выполненные контролируемые исследования не показали увеличения риска аспирации у плановых амбулаторных пациентов с пустым желудком в сравнении с госпитализированными. Поэтому в настоящее время рутинная профилактика аспирации более не рекомендуется. Тем не менее у амбулаторных пациентов с заболеваниями, предрасполагающими к аспирации желудочного содержимого (беременность, склеродермия, хиатальная грыжа, наличие желудочного зонда, тяжелый диабет, тяжелое ожирение), в предоперационном периоде может быть показано использование блокаторов H_2-рецепторов или ингибиторов протонной помпы.

Блокаторы H_2-рецепторов и ингибиторы протонной помпы

Блокаторы H_2-рецепторов эффективно повышают значение желудочного pH и снижают объем желудочного содержимого, за счет уменьшения секреции кислоты. Ранитидин более эффективен, чем циметидин, благодаря более длительному действию и меньшему числу побочных эффектов. У пациентов, которые за 2-3 *ч* до начала анестезии натощак принимали жидкость с ранитидином, остаточный объем желудочного содержимого был меньше, а значение pH желудочного сока выше, и они в меньшей степени испытывали жажду, чем пациенты, которым ранитидин не назначался.[168,169]

У хирургических пациентов группы высокого риска (диабет и патологическое ожирение) рекомендуется использование комбинации эффективной дозы метоклопрамида и блокатора H_2-рецепторов, что уменьшает послеоперационную рвоту и потенциальный риск аспирационного пневмонита. Другие исследования не смогли продемонстрировать значительных преимуществ этой комбинации в сравнении с изолированным применением блокаторов H_2-рецепторов. Премедикация с использованием быстро действующего ингибитора протонной помпы пантопразола (40 *мг* в/в) с целью уменьшения остаточного желудочного объема и увеличения pH менее эффективна, чем применение ранитидина (50 *мг* в/в).[170]

Стандарты «ничего через рот» (lat. nil per os)

Длительное воздержание от пищи не гарантирует наличия пустого желудка к началу анестезии. Поэтому некоторые исследователи поднимали вопрос о целесообразности 4-5 часового отказа от пищи до плановой хирургии.[168,171-173] Ввиду того что чистая жидкость всасывается в желудке в течение быстрого времени (10-20 *мин*), остаточный объем желудочного содержимого у пациентов, получивших за два часа до этого небольшое количество жидкости, меньше, чем у тех, которые воздерживались от ее приема.[174] После ночного голодания перед наркозом 50% пациентов в той или иной степени жаловались на чувство голода, а 44% на жажду. Более того, у 14% пациенток молодого возраста после ночного голодания при их поступлении в операционную в первой половине дня показатель глюкозы крови не превышал 45 *мг/дл* (2,5 *ммоль/л*).[175] Потребление 150 мл воды за 2 часа до амбулаторной операции значительно уменьшает чувство жажды и не приводит к увеличению остаточного объема желудочного содержимого.[176] Более того, потребление 150 *мл* кофе или апельсинового сока за 2-3 *ч* до индукции не оказывает значительного эффекта на остаточный объем желудочного содержимого и его pH, даже у пациентов с ожирением.[176,177] Употребление апельсинового сока в объеме 3 *мл/кг* до операции в педиатрической практике также снижает объем желудочного содержимого и уменьшает чувство жажды и голода.[178]

Запрет на употребление жидкости в день операции у амбулаторных больных является полностью необоснованным. Национальный опрос в США показал, что 69% анестезиологов изменили свои стандарты голодания перед наркозом и разрешают детям пить чистую жидкость, а 41% изменил свой подход к взрослых пациентам.[179] За исключением тех случаев, когда имеется задержка эвакуации содержимого желудка (например, у диабетиков), длительное голодание не оправдано. Важно знать, что адекватная гидратация (питье чистой жидкости, кроме последних 2-3 *ч* до операции, и/или внутривенная инфузия) снижает риск возникновения побочных эффектов в послеоперационном периоде, таких как боль, головокружение, сонливость, жажда и тошнота (Рис. 78-3).[38,180] Различные исследования[181-183] подтвердили важность обеспечения адекватного жидкостного баланса. Либеральный подход к жидкостной терапии (против ограничивающего) во время лапароскопической хирургии также улучшает конечный результат. Предоперационная инфузия раствора глюкозы предупреждает

развитие послеоперационной резистентности к инсулину, снижает катаболический ответ на операцию и в то же время восполняет дефицит жидкости.[184,185] Тем не менее эффект инфузии растворов глюкозы на такие клинические критерии, как продолжительность госпитализации, риск развития ПОТР, мышечный тонус и субъективное ощущение собственного благополучия, остается предметом обсуждения.[186,187]

Основные методики анестезии

Качество, безопасность, эффективность, а также стоимость лекарственных препаратов и оборудования являются важнейшими пунктами при выборе методики анестезии в амбулаторной хирургии. Идеальный анестетик для амбулаторных операций должен обладать быстрым и гладким началом действия, вызывать интраоперационную амнезию и аналгезию, обеспечивать оптимальные условия для хирургии и адекватную контролируемую мышечную релаксацию, а также не иметь побочных эффектов, проявляющихся после выписки домой. Для проведения анестезии, мониторинга и реанимации в амбулаторных условиях требуется наличие того же самого оборудования, что и в стационаре. Стандартное оборудование для интраоперационного мониторинга во время амбулаторных операций должно включать в себя электрокардиограф, тонометр, термометр, пульсоксиметр и капнограф. В том случае, если используются недеполяризующие миорелаксанты, должен быть доступен монитор нейромышечной проводимости. Наличие церебрального монитора может потребоваться у пациентов с интраоперационным пробуждением в анамнезе или для титрования анестетиков, что обеспечивает более быстрое пробуждение после анестезии.[188]

Выбор методики анестезии зависит как от состояния пациента, так и от типа вмешательства. Для многих амбулаторных операций, несмотря на все преимущества местной и региональной анестезии, общая анестезия остается наиболее популярной – среди как хирургов, так и пациентов. Хотя спинальная и эпидуральная анестезия (центральная нейроаксиальная блокада) традиционно использовалась для операций на нижних конечностях, абдоминальных операциях и операциях на промежности, ее применение в амбулаторных условиях может замедлять выписку в результате остаточного мышечного или симпатического блока. Местная анестезия и блокады периферических нервов ускоряют процесс восстановления за счет уменьшения послеоперационной боли и снижения потребности в опиоидных аналгетиках. Таким образом, все большее количество операций выполняется под местной и/или проводниковой анестезией в комбинации с внутривенной седацией/аналгезией (так называемое мониторируемое анестезиологическое обеспечение). Хотя не существует определенного идеального анестетика или методики для амбулаторных условий, знание особенностей каждой операции является критически важным для обеспечения желаемых хирургических условий и ускоренного восстановления (Табл. 78-7).

Общая анестезия

Способность обеспечить проведение безопасной и рентабельной общей анестезии с минимальным количеством побочных эффектов и быстрым восстановлением является крайне важной задачей для загруженного отделения амбулаторной хирургии. Несмотря на более высокую частоту побочных эффектов, чем при местной и региональной анестезии, общая анестезия остается наиболее широко используемой методикой в амбулаторной хирур-

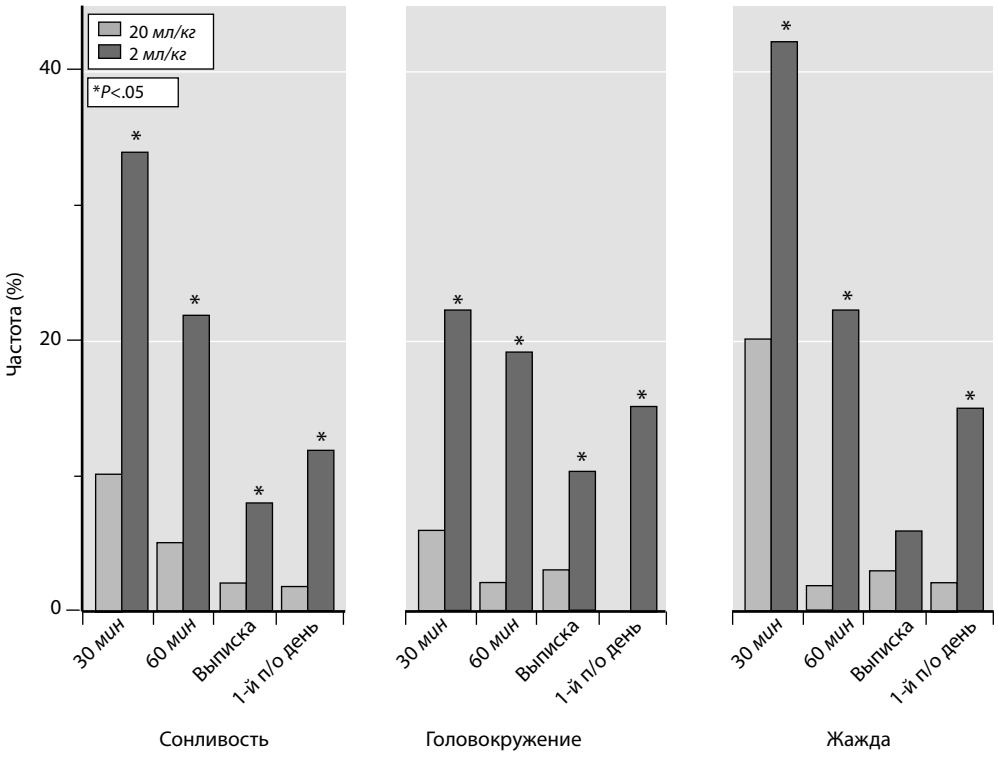


Рис. 78-3 Предоперационная инфузия жидкости (20 *мл/кг* в сравнении с 2 *мл/кг*) снижает частоту послеоперационных осложнений у амбулаторных пациентов. П/о – послеоперационный. *(Перепечатка с изменениями. Yogendran S, Asokumar B, Cheng DC, et al: A prospective randomized double-blinded study of the effect of intravenous fluid therapy on adverse outcomes on outpatient surgery. Anesth Analg 80:682, 1995.)*

гии. Эффективное использование вспомогательного оборудования (гелевых защитных подушек, увлажнителей воздуха с подогревом,[189] одеял, систем конвекционного обогрева пациентов,[190] пассивных тепло- и влагообменников, малоинвазивных устройств поддержания проходимости дыхательных путей) улучшает комфорт пациента после общей анестезии. Например, устройства для обогрева и увлажнения инсуффлируемых газов способствуют поддержанию центральной температуры тела и в то же время уменьшают боль после лапароскопических операций.[191] Было продемонстрировано, что для поддержания температуры тела во время операции применение систем конвекционного обогрева пациентов с использованием стандартных тканевых госпитальных одеял является экономически эффективной альтернативой использованию специальных коммерческих одеял.[192] Тем не менее при операциях продолжительностью менее 90 *мин* использование системы конвекционного обогрева пациентов вряд ли будет экономически выгодным.[190]

Интубация трахеи, в сравнении с использованием лицевой или ларингеальной маски, гораздо чаще становится причиной жалоб пациентов на симптомы со стороны дыхательных путей, включая боли в горле, круп (стеноз гортани) и хрипоту в послеоперационном периоде (см. Гл. 50). Большинству больных при поверхностных операциях под общей анестезией интубация трахеи не требуется, за исключением пациентов с высоким риском аспирации. Ларингеальная маска была введена в практику в 1983 г., как альтернатива интубации трахеи и лицевой маске. При сравнении с лицевой маской и воздуховодом у пациентов с ларингеальной маской реже наблюдается десатурация и требуется меньшее количество манипуляций для обеспечения и поддержания проходимости дыхательных путей.[193] На послеоперационную боль в горле в амбулаторной хирургии после использовании ларингеальной маски жалуются 18% пациентов, после интубации трахеи – 45%, и 3% – после использовании лицевой маски.[194] Ларингеальная маска также освобождает руки анестезиолога для ведения записей, мониторинга, введения лекарственных препаратов и позволяет избежать усталости рук.

Ларингеальная маска может быть легко установлена без прямой визуализации гортани и использования миорелаксантов, и пациент может сохранять спонтанное дыхание на протяжении операции, если нет необходимости в миорелаксантах.[195] Хотя десфлуран обладает более резким запахом, чем севофлуран и изофлуран, ларингеальная маска хорошо переносится при использовании всех ингаляционных анестетиков.[196] Однако кашель во время пробуждения более часто отмечается после применения десфлурана.[197] При применении ларингеальной маски у детей после недавно перенесенной инфекции верхних дыхательных путей увеличивается риск ларингоспазма, десатурации и кашля.[198] В сравнении с интубацией трахеи установка ларингеальной маски вызывает минимальный ответ со стороны сердечно-сосудистой системы и лучше переносится при более поверхностной анестезии. Частота случаев развития боли в горле также снижается, когда ларингеальной маска используется как альтернатива интубации трахеи.[199] В амбулаторных условиях ларингеальные маски могут быть повторно использованы до 200 раз,[200] что увеличивает их экономическую эффективность. Ларингеальная маска не полностью защищает дыхательные пути от инородных материалов и не должна использоваться у пациентов с высоким риском аспирации. Риск аспирации может увеличиваться, если в процессе операции используется положительное давление в дыхательных путях или проводится вспомогательная вентиляция.[201] Как альтернатива ларингеальной маске существует большое количество надгортанных устройств (орофарингеальные воздуховоды с манжеткой). Несмотря на то, что они легко устанавливаются после вводного наркоза без применения миорелаксантов, их способность поддерживать проходимость дыхательных путей ниже, чем у других современных устройств.[202] Хотя надгортанные устройства применялись при лапароскопических операциях, на фоне использования миорелаксантов,[203,204] для снижения риска аспирации у пациентов в положении Тренделенбурга большинство врачей в Северной Америке до сих пор предпочитают интубацию трахеи.

Табл. 78-7 Критерии, определяющие возможность быстрого перевода и выписки (fast track) после амбулаторной анестезии

Критерии	Баллы
Уровень сознания	
Бодрствует, ориентирован	2
Пробуждается при минимальной стимуляции	1
Реагирует только на тактильную стимуляцию	0
Физическая активность	
Способен двигать всеми конечностями по команде	2
Некоторая слабость при движении конечностями	1
Не способен самостоятельно двигать конечностями	0
Стабильность гемодинамики	
Снижение артериального давления не более чем на 15% от исходного значения САД	2
Снижение артериального давление на 15-30% от исходного значения САД	1
Снижение артериального давления превышает 30% от исходного значения САД	0
Стабильность дыхания	
Глубокое дыхание	2
Тахипноэ с хорошим кашлем	1
Диспноэ со слабым кашлем	0
Сатурация крови кислородом	
Выше > 90% при дыхании комнатным воздухом	2
Требуется дача кислорода (назальные канюли)	1
Ниже < 90% при даче кислорода	0
Интенсивность послеоперационной боли	
Отсутствует или испытывается небольшой дискомфорт	2
Умеренная или сильная боль, контролируемая в/в аналгетиками	1
Постоянная сильная боль	0
Послеоперационная тошнота	
Нет, или небольшая тошнота, рвота отсутствует	2
Транзиторная рвота, позывы на рвоту	1
Постоянная умеренная или тяжелая тошнота и рвота	0
Сумма баллов	14

Для раннего перевода пациентов необходима оценка каждого показателя не ниже чем в 1 балл, а также суммарная оценка в 12 баллов и выше

САД – среднее артериальное давление

Выдержка из White PF, Song D: New criteria for fast-tracking after outpatient anesthesia: A comparison with the modified Aldrete's scoring system. Anesth Analg 88:1069, 1999

Анестетики

Индукция в наркоз обычно выполняется с помощью быстро действующих внутривенных анестетиков (см. Гл. 26). Пропофол заменил барбитураты для индукции в амбулаторных условиях, что приводит к более благоприятному пробуждению.[205] Несмотря на это, наиболее попу-

лярной методикой поддержания анестезии является использование ингаляционного анестетика – в одиночку или в комбинации с закисью азота. Крайне низкая растворимость закиси азота и современных ингаляционных анестетиков (севофлуран, десфлуран) способствует более быстрому пробуждению после анестезии. Несмотря на то, что закись азота может вызывать тошноту, ее клиническое применение остается актуальным, поскольку снижение потребности в анестетиках и аналгетиках компенсирует ее эметогенный потенциал.[206-209] Тотальная внутривенная анестезия (ТВА) пропофолом и ремифентанилом (или алфентанилом) получила крайне широкое распространение за пределами Северной Америки, в основном, благодаря доступности компьютерных систем доставки препаратов по целевой концентрации.[210] Было продемонстрировано, что в амбулаторных условиях ТВА так же эффективна, как спинальная анестезия, но ТВА дает возможность более ранней выписки пациентов.[211] Использование десфлурана и севофлурана для поддержания анестезии обеспечивает такое же качество анестезии, как и инфузия пропофола по целевой концентрации, однако время пробуждения после ингаляции газа короче, а стоимость анестезии ниже.[212-215]

Барбитураты

Тиопентал (3-6 *мг/кг*) был прототипным внутривенным анестетиком для вводного наркоза благодаря быстрому началу действия и относительно короткому гипнотическому эффекту (см. Гл. 26). Однако тиопентал в течение нескольких часов после операции может негативно влиять на тонкую моторику и вызывать эффект «похмелья».[216] Метогекситал обладает более коротким периодом пробуждения, однако на восстановление навыков тонкой моторики после вводного наркоза может потребоваться 2-4 *ч*.[217] В сравнении с тиопенталом метогекситал более часто вызывает боль по ходу вены, и чаще наблюдаются непроизвольные мышечные движения и икота. Пропофол, при его использовании для индукции и поддержания анестезии, обеспечивает более быстрое пробуждение и низкий риск развития ПОТР, чем метогекситал.[205] Тем не менее использование барбитуратов для вводного наркоза при операциях продолжительностью более 30 *мин* оправдано.[218]

Бензодиазепины

Несмотря на то, что мидазолам (0,2-0,4 *мг/кг* в/в) применяется для индукции у амбулаторных пациентов, начало его действия и пробуждение после его использования более замедлены, в сравнении с барбитуратами и пропофолом.[219] При комбинировании с закисью азота и мощными опиоидными аналгетиками для вводного наркоза могут использоваться более низкие дозы мидазолама (0,1-0,15 *мг/кг* в/в). Если для индукции используется мидазолам, то назначение в конце операции флумазенила, специфического антагониста бензодиазепиновых рецепторов, способствует быстрому пробуждению после амбулаторной операции.[220] Тем не менее в сравнении с пропофолом использование флумазенила после анестезии мидазоламом не несет в себе значительных клинических преимуществ. Повторная седация, развивающаяся после применения флумазенила для ускорения пробуждения, представляет собой определенную проблему.

Этомидат

Этомидат (0,2-0,3 *мг/кг*) используется для индукции и поддержания (1-3 *мг/мин*) анестезии во время коротких амбулаторных вмешательств.[221] Восстановление обычно происходит быстрее, чем после использования тиопентала, и в сравнении с метогекситалом также имеется ряд преимуществ. К недостаткам этомидата относятся боль по ходу вены, высокий риск тошноты и рвоты, миоклония и транзиторная супрессия стероидогенеза в надпочечниках.[221,222] Учитывая побочные эффекты, использование этомидата для вводного наркоза ограничено ситуациями, когда стабильная гемодинамика ставится во главе угла, например, у пожилых амбулаторных пациентов с выраженной ишемической болезнью сердца и цереброваскулярной патологией.

Кетамин

Кетамин является уникальным препаратом с седативными и аналгетическими свойствами, который может быть использован для индукции и поддержания общей анестезии.[223] Однако при небольших хирургических вмешательствах кетамин уступает барбитуратам и пропофолу по причине его выраженных психомиметических эффектов и более высокого риска развития ПОТР в раннем послеоперационном периоде.[224] Использование в амбулаторных условиях более мощного S(+)-изомера кетамина может снизить частоту развития некоторых побочных эффектов, вызываемых рацемической смесью.[87,225] Премедикация бензодиазепинами (мидазолам 0,05 *мг/кг* в/в) и/или сопутствующее введение пропофола уменьшают риск развития побочных реакций при пробуждении.[223] Меньшие дозы кетамина (10-20 *мг* в/в) во время вводного наркоза пропофолом использовались как альтернатива мощным опиоидным аналгетикам,[226,227] а также для аналгоседации в комбинации с пропофолом.[228] Более того, дополнительное использование кетамина в дозе 75-150 *мкг/кг* в/в во время амбулаторных вмешательств позволило снизить потребность в опиоидных аналгетиках после болезненных ортопедических вмешательств.[229,230]

Пропофол

Пропофол является внутривенным анестетиком с очень высоким метаболическим клиренсом (см. Гл. 26).[231] Восстановление после анестезии пропофолом в амбулаторных

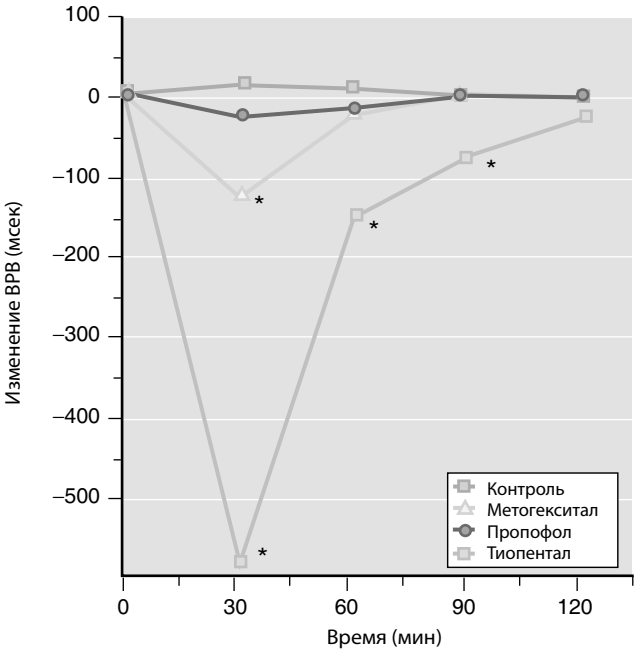


Рис. 78-4 Сравнение среднего изменения значения времени реакции выбора (BPB) в послеоперационном периоде у контрольной группы и у пациентов, получивших для вводного наркоза тиопентал, метогекситал или пропофол. * = P < 0,5. *(Перепечатка с изменениями. Mackenzie N, Grant IS: Comparison of the new emulsion formulation of propofol with methohexitone and thiopentone for induction of anaesthesia in day cases. Br J Anaesth 57:725, 1985.)*

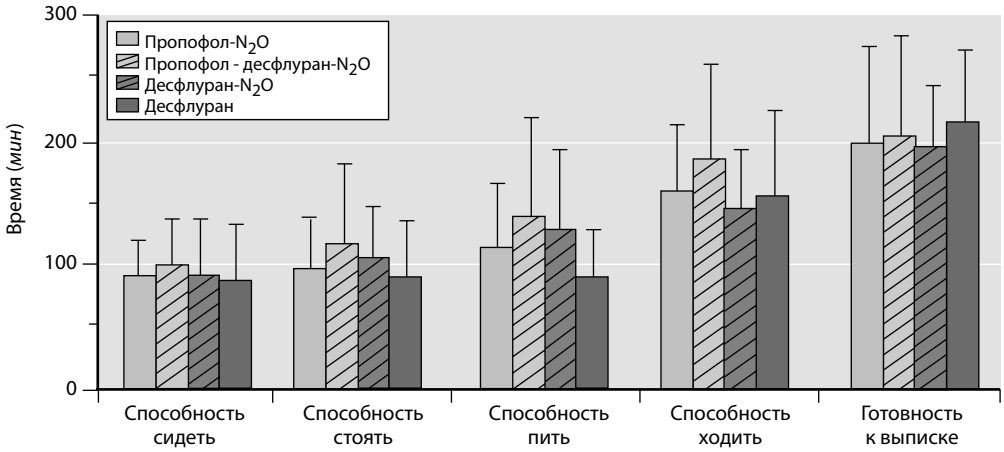


Рис. 78-5 Характеристика периода промежуточного восстановления после анестезии пропофолом, десфлураном и пропофолом и десфлураном. *(Перепечатка из Van Hemelrijck, J, Smith I, White PF: Use of desflurane for outpatient anesthesia: A comparison with propofol and nitrous oxide. Anesthesiology 75: 197, 1991.)*

условиях в сравнении со всеми остальными внутривенными анестетиками протекает наиболее гладко.[232] Хотя пропофол стоит дороже, чем барбитураты, его применение может сэкономить достаточно средств за счет снижения стоимости периода восстановления.[81] После индукции пропофолом восстановление происходит быстрее, чем при использовании барбитуратов, вне зависимости от того, чем проводилось поддержание анестезии (Рис. 78-4).[135,217,233] В сравнении с метогекситалом при использовании пропофола наблюдаются меньшее число побочных эффектов (икота, тошнота, рвота) и более короткий период восстановления.[205] Укорочение периода восстановления после применения пропофола также позволяет экономить средства за счет уменьшения затрат на сестринский персонал (меньшее количество сверхурочных часов).

Использование пропофола снижает риск развития ПОТР и потребность в противорвотных препаратах.[205,234-237] При введении пропофола в субгипнотических дозах (10-20 *мг* в/в) у 81% пациентов наблюдалось улучшение состояния в сравнении с 35% в контрольной группе.[238] К сожалению, у 28% пациентов симптомы ПОТР возвращались в течение 30 *мин*. Введение небольших доз пропофола после применения ингаляционных анестетиков уменьшает тошноту в раннем послеоперационном периоде.[239] Субгипнотические концентрации пропофола могут оказывать и другие центральные эффекты, включая влияние на настроение человека.[240] У пациентов, просыпающихся после анестезии пропофолом, более часто наблюдаются тенденция к поиску острых ощущений (чувство авантюризма, смелости, энергичности) и приподнятое настроение, и даже эйфоричность. Внутривенное введение пропофола часто сопровождается болью по ходу вены и дискомфортом. Введение лидокаина (40 *мг* в/в) непосредственно перед инъекцией пропофола (или в смеси с пропофолом) уменьшает вероятность и выраженность болевых ощущений при его введении в тонкие вены кисти.[241] Использование пропофола с содержанием бисульфита приводит к уменьшению боли при инъекции.[242] С другой стороны, применение пропофола с низким содержанием липидов (Ampofol) сопровождается более выраженными болями при инъекции.[243]

Ингаляционные анестетики

В амбулаторных условиях для поддержания анестезии чаще всего используются ингаляционные анестетики (см. Гл. 20, 21, 24, 25). Благодаря их быстрому поглощению и элиминации достигается быстрое изменение глубины анестезии. Быстрая элиминация анестетиков также обеспечивает быстрое восстановление и раннюю выписку. Несмотря на то, что всем ингаляционным анестетикам свойственен схожий фармакологический профиль, галотан и изофлуран были вытеснены из практики менее растворимыми севофлураном и десфлураном, что обеспечивает более гладкий период восстановления. В исследованиях у педиатрических пациентов было продемонстрировано большее количество послеоперационных осложнений (делирий при пробуждении) после ингаляции севофлурана, чем галотана.[244,245] Однократное введение пропофола 1 *мг/кг* в конце операции является эффективным средством профилактики возбуждения после анестезии севофлураном у детей без задержки выписки из стационара.[244]

Севофлуран широко используется для ингаляционной индукции в амбулаторных условиях, поскольку не обладает едким запахом, как галотан, и обеспечивает более гладкий период восстановления (Табл. 78-8).[1,246] Однако, использование десфлурана для поддержания ане-

Табл. 78-8 Период восстановления и побочные эффекты после применения трех различных препаратов для поддержания анестезии при гинекологических лапароскопических операциях

	Пропофол	Изофлуран	Десфлуран
Возраст (лет)	29 ± 7	30 ± 7	31 ± 8
Масса тела (*кг*)	69 ± 11	70 ± 11	71 ± 13
10 баллов по шкале Aldrete (*мин*)	21 ± 14	13 ± 5*	12 ± 6*
Время пробуждения (*мин*)	8 ± 4	5 ± 3*	5 ± 4*
Время ориентации (*мин*)	13 ± 6	9 ± 4*	9 ± 5*
Соответствие требованиям раннего перевода [n (%)]	7 (41)	13 (77)*	16 (94)*
Осуществленный ранний перевод [n (%)]	6 (35)	9 (53)	8 (47)
Послеоперационные побочные эффекты			
Тошнота/рвота (%)	0/0	6/0	18/6
Боль [n (%)]	13 (77)	11 (65)	7 (41)*
Готовность к выписке (*мин*)	131 ± 48	116 ± 13	114 ± 51
Удовлетворенность пациента (1-100)	94 ± 7	93 ± 10	92 ± 9

*P < 0,05; статистически значимое отличие от анестезии пропофолом

Выдержка из Coloma M, Zhou T, White PF, Forestner JE: Fast-tracking after utpatient laparoscopy: Reasons for failure after propofol, sevoflurane and desflurane nesthesia. Anesth Analg 93:112, 2001

стезии обеспечивает более быстрое пробуждение в сравнении с севофлураном и любыми другими анестетиками (Табл. 78-9).[247-251] Тем не менее восстановление после анестезии севофлураном или пропофолом практически не отличается о такового у десфлурана (Рис. 78-5).[252] В сравнении с ингаляционными анестетиками, к преимуществам анестезии пропофолом относится низкий риск развития ПОТР (Рис. 78-6).[252,253]

Ранние сравнительные исследования пропофола, севофлурана и десфлурана выполнялись до введения в практику концепции *fast-track* (анестезия с быстрым восстановлением больного в послеоперационном периоде и быстрой выпиской), включающей в себя мультимодальную аналгезию и противорвотную терапию. Благодаря своей крайне низкой растворимости в тканях десфлуран характеризуется наиболее быстрым восстановлением, как когнитивных, так и психомоторных функций.[253-257] У пациентов с патологическим ожирением время пробуждения и восстановления существенно короче при использовании десфлурана, чем пропофола.[258] Кроме этого, в раннем послеоперационном периоде пациенты после анестезии десфлураном лучше удерживают баланс в положении стоя, чем после анестезии пропофолом.[259] Десфлуран в высоких концентрациях может вызывать значительную стимуляцию вегетативной нервной системы,[255,256,260] а его резкий запах не позволяет рутинно использовать его для вводного наркоза.[261] Севофлуран же, наоборот, не раздражает дыхательные пути, что делает этот препарат достойной альтернативой пропофолу для вводного наркоза как у взрослых, так и у детей.[262-265] У пожилых пациентов индукция севофлураном обеспечивает более стабильную гемодинамику, в сравнении с пропофолом.[266]

Ингаляционные анестетики в большем числе случаев приводят к развитию рвоты в раннем послеоперационном периоде, в сравнении с методиками анестезии, где используется пропофол.[15,267] Тем не менее в позднем периоде восстановления не отмечается разницы в частоте развития рвоты, поскольку отсроченная (после выписки) ПОТР наиболее часто вызывается пероральными опиоидными аналгетиками. С точки зрения экономии средств поддержание анестезии ингаляционными анестетиками более выгодно в сравнении с применением пропофола и опиоидных аналгетиков (ТВА).[211] Использование закиси азота как адъюванта в амбулаторной анестезии значительно снижает потребность во внутривенных и ингаляционных анестетиках, а также опиоидных аналгетиках во время анестезии. Таким образом, использование закиси азота как адъюванта укорачивает период восстановления и снижает стоимость анестезии.[267,268]

Табл. 78-9 Влияние анестетиков, используемых для поддержания анестезии, на соответствие требованиям концепции fast-track у гериатрических пациентов после коротких хирургических вмешательств

	Пропофол	Изофлуран	Десфлуран
Возраст (лет)	74 ± 5	73 ± 7	75 ± 67
Масса тела *(кг)*	74 ± 14	73 ± 11	74 ± 14
Длительность операции *(мин)*	22 ± 11	29 ± 13	24 ± 10
Длительность анестезии *(мин)*	47 ± 14	53 ± 15	48 ± 13
Время пробуждения *(мин)*	10 ± 4	9 ± 3	7 ± 3
Время восстановления ориентации *(мин)*	11 ± 4	11 ± 3	9 ± 3
Соответствие требованиям раннего перевода (%)	44	43	73*
14 баллов по шкале раннего перевода *(мин)*	33 ± 25	44 ± 36	22 ± 23*
Сестринское вмешательство (n)	11	21	7*

* P < 0,05 в сравнении с анестезией пропофолом

Выдержка из Fredman B, Sheffer O, Zohar E, et al: Fast-track eligibility of geriatric patients undergoing short urologic surgery procedures. Anesth Analg 94:560, 2002

Опиоидные аналгетики

Опиоиды часто назначаются во время анестезии с целью подавления ответа вегетативной нервной системы на интубацию трахеи и хирургическую стимуляцию (см. Гл. 27). Опиоиды также уменьшают потребность в седативных препаратах и ингаляционных анестетиках, снижая таким образом время восстановления. Мощные опиоидные аналгетики уменьшают неконтролируемую двигательную активность и боль по ходу вены при введении метогекситала, этомидата и пропофола. Фентанил уменьшает тахикардию, которая иногда наблюдается при использовании десфлурана, и уменьшает степень возбуждения после анестезии севофлураном.[269]

Небольшие дозы мощных опиоидных аналгетиков (фентанил 1-2 *мкг/кг*, алфентанил 15-30 *мкг/кг*, суфентанил 0,15-0,3 *мг/кг* или ремифентанил 0,5-1 *мкг/кг*) эффективно нивелируют ответ сердечно-сосудистой системы на ларингоскопию и интубацию, и на разрез кожи. Эти препараты являются хорошим дополнением к ингаляционным анестетикам во время поддержания анестезии. В сравнении с ингаляционной анестезией (ингаляционный анестетик с закисью азота) дополнительное использо-

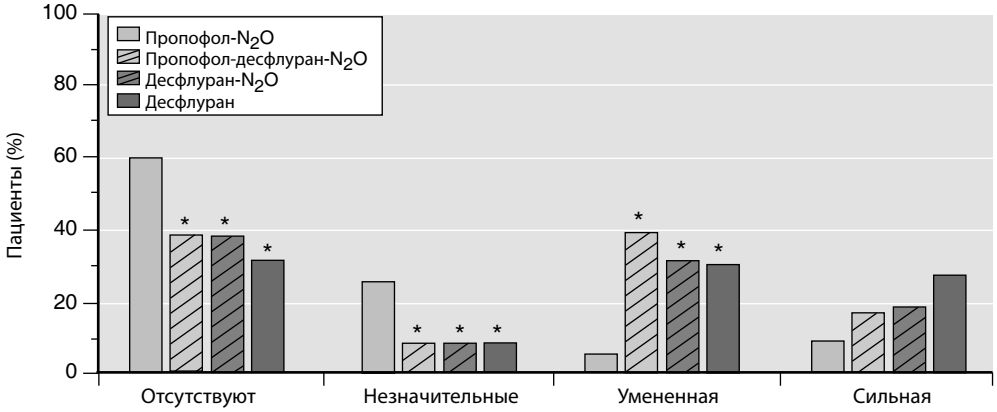


Рис. 78-6 Послеоперационная тошнота после анестезии пропофолом, десфлураном и пропофолом и десфлураном. *(Перепечатка из Van Hemelrijck, J, Smith I, White PF: Use of desflurane for outpatient anesthesia: A comparison with propofol and nitrous oxide. Anesthesiology 75: 197, 1991.)*

вание фентанила или одного из его новых аналогов улучшает интраоперационные условия и обеспечивает более быстрое пробуждение после анестезии.[270,271] При сравнении инфузий суфентанила и фентанила, в комбинации с закисью азота, для поддержании анестезии, использование более мощного препарата привело к снижению тошноты и интенсивности боли в послеоперационном периоде. Поскольку алфентанил обладает более быстрым началом и меньшей продолжительностью действия, чем фентанил, то пробуждение и восстановление психомоторных функций происходит быстрее при использовании алфентанила.[271] Также считается, что риск развития тошноты после применения алфентанила ниже, чем после использования эквипотенциальных доз фентанила и суфентанила.[272]

Ремифентанил является ультракоротким опиоидным аналгетиком с мощностью, сопоставимой с таковой фентанила, но более короткой продолжительностью действия, т.к. он быстро метаболизируется неспецифическими эстеразами тканей. В ходе метаболизма достигается быстрая элиминация препарата, с периодом полувыведения 8-10 *мин* и контекст-чувствительным периодом полувыведения 4 *мин* (время снижения концентрации в месте действия на 50% после завершения инфузии) вне зависимости от длительности инфузии (Рис. 78-7).[273] Для сравнения – контекст-чувствительный период полувыведения алфентанила составляет 58 *мин,* и продолжительность действия в большей степени зависит от его маленького объема распределения, чем от метаболизма.[273] Ремифентанил как компонент ТВА более эффективно, чем алфентанил, подавляет реакцию вегетативной нервной системы и обеспечивает более быстрое пробуждение после анестезии. Тем не менее[274] длительность периода восстановления может увеличиваться, в результате неадекватного послеоперационого обезболивания.[274] Продемонстрировано, что комбинация наименее растворимых ингаляционных анестетиков с инфузией ремифентанила в малых дозах (0,05-0,2 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*) уменьшает потребление анестетика и таким образом способствует более быстрому пробуждения после анестезии.[275,276] Кроме того, при лапароскопических амбулаторных вмешательствах болюсное введение ремифентанила (0,5-1 *мкг/кг*) более эффективно подавляет гемодинамический ответ на ларингоскопию и интубацию трахеи, чем стандартная доза фентанила.[117] Меньшие дозы ремифентанила (0,25 *мкг/кг*) облегчают установку ларингеальной маски.[277] Однако стоимость общей анестезии с ремифентанилом выше, чем при использовании фентанила или алфентанила, если непреднамеренный перерасход препарата не сведен к минимуму.[278,279]

Для амбулаторной анестезии также использовались морфин, гидроморфон, оксиморфон и меперидин. Однако эти классические опиоиды менее популярны, чем более мощные, быстро и коротко действующие опиоидные аналгетики, т.к. применение морфина и препаратов этого ряда в амбулаторных условиях усиливает тошноту. При сравнении морфина и фентанила после амбулаторных операций было продемонстрировано, что у пациентов, получавших фентанил, была более выражена послеоперационная боль, что привело к более частому использованию пероральных аналгетиков.[280] Тем не менее использование морфина сопровождалось увеличением тошноты и рвоты.

Агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов (буторфанол, налбуфин, дезоцин, трамадол) теоретически обладают преимуществом перед мощными опиоидами при их использовании во время общей анестезии, в виду снижения риска развития выраженной депрессии дыхания. К сожалению, существует «потолочный» эффект в отношении их аналгетической активности. Интраоперационное использование дезоцина в сравнении с фентанилом обеспечивает более продолжительную послеоперационную аналгезию, но увеличивает частоту развития постоперационной тошноты и приводит к задержке выписки после амбулаторной анестезии.[281] При сравнении фентанила (1,5 *мкг/кг*) и налбуфина (0,3-0,5 *мг/кг*) во время амбулаторной хирургии было продемонстрировано, что последний вызывает бóльшее количество неприятных сновидений во время операции, более высокий уровень послеоперационной тревоги, сонливости и тошноты.[120]

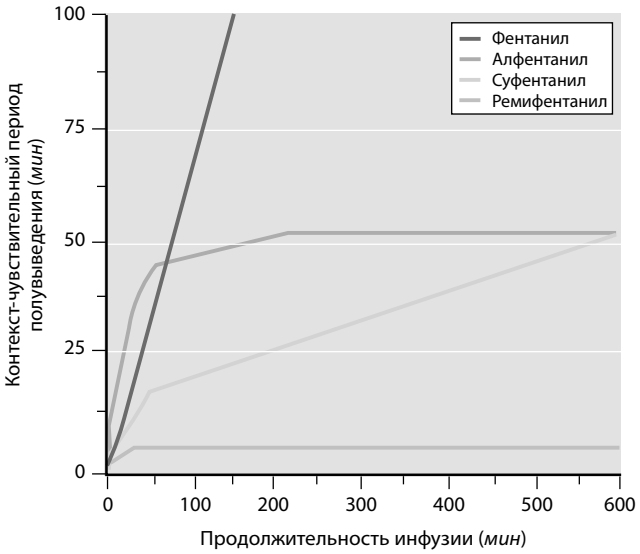


Рис. 78-7 Компьютерная симуляция контекст-чувствительного периода полувыведения (КЧПП) ремифентанила (3,65 *мин*), алфентанила (58,5 *мин*), суфентанила (240 *мин*) и фентанила (262,5 *мин*). Заметьте, что КЧПП ремифентанила не зависит от продолжительности инфузии. *(Перепечатка с изменениями из Egan TD, Lemmens JH, Fiset P, et al: The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers. Anesthesiology 79:881, 1993.)*

Миорелаксанты

Многие поверхностные амбулаторные операции не требуют применения миорелаксантов. Тем не менее они широко применяются во время лапароскопической хирургии, офтальмологических операций (на открытом глазном яблоке), ЛОР-операций и в положении пациента на животе (см. Гл. 29). Когда для вводного наркоза используется комбинация ремифентанила и пропофола, интубация трахеи часто может быть выполнена без применения миорелаксантов.[282] Тем не менее миорелаксанты до сих пор широко применяются для интубации трахеи и для оптимизации хирургических условий, снижая потребность в анестетиках и аналгетиках.

Сукцинилхолин широко используется для интубации трахеи в амбулаторных условиях, т.к. имеет быстрое начало эффекта и короткую продолжительность действия, что позволяет отказаться от применения антагонистов. До введения в практику миорелаксантов короткого и среднего действия[283] инфузия сукцинилхолина была наиболее распространенной методикой миорелаксации при амбулаторной лапароскопической хирургии. Сукцинилхолин может вызвать мышечную боль в послеоперационном периоде, однако использование мивакуриума и векурониума в качестве альтернативы не снизило частоту и выраженность миалгии у пациентов после амбулаторных лапароскопических операций.[283,284] Введение небольших доз

рокурониума перед сукцинилхолином также не смогло уменьшить частоту и выраженность послеоперационной миалгии, и использование этой методики не рекомендуется, в виду того что пациенты, до момента потери сознания, могут испытывать неприятное ощущение мышечной слабости.[285]

Использование «коротких» недеполяризующих миорелаксантов (мивакуриум) сопровождается спонтанным восстановлением нейромышечной проводимости даже после относительно коротких вмешательств.[286] Продолжительность действия интубационной дозы мивакуриума (0,15-0,20 *мг/кг*) приблизительно в два раза больше, чем у сукцинилхолина (20-30 *мин*), но восстановление спонтанной нейромышечной активности происходит значительно быстрее, чем после атракуриума, векурониума или рокурониума.[287,288] Экономически эффективная методика анестезии предполагает использование сукцинилхолина для интубации трахеи и введение малых доз мивакуриума для поддержания нейромышечного блока, что позволяет снизить необходимость в проведении декураризации после коротких лапароскопических операций.[283] Доступность сугаммадекса, нового производного циклодекстрина, позволяет реверсировать даже глубокий блок при использовании стероидных миорелаксантов.[289] Суггамадекс гораздо более быстро и эффективно восстанавливает нейромышечную активность после использования рокурониума, чем стандартные комбинации для декураризации: эдрофоний-атропин и неостигмин-гликопирролат.[290]

Препараты-антагонисты

Фармакологические антагонисты (препараты, конкурирующие с агонистами за специфические рецепторы) могут быть полезны для ускорения процесса восстановления после амбулаторной анестезии. Однако антагонисты часто вызывают нежелательные побочные эффекты (головокружение, головная боль, тошнота, рвота). Если продолжительность действия антагониста короче, чем у агониста (налоксон, флумазенил), то во время восстановительного периода может повторно развиться действие препаратов агонистов. Этот феномен может представлять определенную проблему у амбулаторных пациентов, т.к. они часто выписываются домой в течение 2 *ч* после операции.

Ригидность мускулатуры и депрессия дыхания, вызванные опиоидами, могут быть купированы повторным введением малых доз налоксона. Однако у налоксона есть свои побочные эффекты (тошнота, рвота, гипертензия, отек легких и аритмия), поэтому во время операции для достижения желаемого эффекта рекомендуется тщательно титровать опиоиды, чтобы избежать необходимости применения антагонистов. Малые дозы сукцинилхолина (5-10 *мг* в/в) эффективно устраняют мышечную ригидность, вызванную опиодами, не влияя при этом на качество аналгезии.

Центральный эффект бензодиазепинов (остаточная седация и амнезия) быстро устраняется флумазенилом (0,2-0,5 *мг* в/в). Несмотря на то, что флумазенил является специфическим антагонистом бензодиазепиновых рецепторов, его использование также ведет к развитию побочных эффектов. Так же как и с опиоидами, наиболее эффективным, скорее всего, является тщательное титрование бензодиазепинов, а не использование флумазенила для реверсии центральных эффектов. Ввиду того что период полувыведения флумазенила (90 *мин*) короче, чем у большинства агонистов бензодиазепиновых рецепторов, повторная седация может развиться уже через 1-2 *ч* после его применения.

Декураризация после применения миорелаксантов средней продолжительности действия обычно проводится в конце операции с использованием неостигмина или эдрофониума в комбинации с антихолинергическим препаратом. Различные исследования говорят о том, что доза препаратов для декураризации влияет на частоту развития ПОТР в амбулаторных условиях.[283] По сравнению с пациентами, у которых декураризация не проводилась, введение неостигмина/гликопирролата привело к увеличению ПОТР в раннем постоперационном периоде.[291] Использование мивакуриума для поддержания релаксации может нести в себе определенные преимущества, т.к. при правильном титрировании препарата в декураризации редко возникает необходимость.[283] Суггамадекс[289] позволяет реверсировать действие стероидных недеполяризующих миорелаксантов без развития побочных антихолинергических эффектов.[290] Использование этого препарата позволит выполнить более раннюю экстубацию после лапароскопических операций.

Особенности педиатрических пациентов

Непослушным, испуганным, а также детям с задержкой умственного развития требуется назначение седативных препаратов до их транспортировки в операционную (см. Гл. 82). В связи с тем, что дети боятся игл, большей популярностью пользуется пероральная и ректальная премедикация. Мидазолам остается наиболее распространенным анксиолитиком для премедикации у детей в амбулаторных условиях. После его перорального приема детей можно забрать в операционную уже через 30 *мин,* и доза в 0,25-0,75 *мг/кг* не задерживает выписку после коротких амбулаторных вмешательств.[81] Ректальное введение 20-30 *мг/кг* метогекситала в качестве премедикации перед ингаляционной анестезией может удлинять период восстановления. Ректальное введение 6 *мг/кг* этомидата или 5-10 *мг/кг* кетамина при амбулаторных операциях у детей обеспечивает быстрое наступление сна, без угнетения дыхания и гемодинамики. У беспокойных детей, и детей с задержкой умственного развития в/м введение 2-4 *мг/кг* кетамина является очень эффективной методикой вводного наркоза. Тем не менее использование более высоких доз (более 5 *мг/кг*) перед ингаляционной анестезией может отсрочить выписку.[292]

Присутствие родителей при вводном наркозе становится все более распространенным. Неформальный опрос показал, что 50% педиатрических анестезиологов практикуют такой подход.[293] Если родители спокойны сами и подбадривают ребенка, то количество детей, которые плачут до и во время вводного наркоза, значительно снижается. Родители должны быть тщательно проинформированы о том, что может происходить в операционной и что они должны быть готовы немедленно уйти по просьбе анестезиолога. Присутствие чрезмерно беспокойных и истеричных родителей во время вводного наркоза еще больше может усилить беспокойство ребенка, и таких ситуаций стоит избегать.[294]

Региональная анестезия

Региональная анестезия у амбулаторных пациентов несет в себе ряд преимуществ (см. Гл. 51-53). Кроме того, что обезболивается только хирургическое поле, также снижается частота развития побочных эффектов в послеоперационном периоде (тошнота, рвота, головокружение, вялость).[295] Региональная анестезия в сравнении с общей имеет ряд

преимуществ в отношении скорости раннего периода восстановления,[296] однако, по последним данным, не влияет на отдаленные результаты амбулаторного хирургического лечения.[297] С другой стороны, региональная анестезия снижает потребность в сестринском уходе, если она обеспечивает более эффективную аналгезию в раннем послеоперационном периоде.[298] Благодаря снижению риска развития побочных эффектов и более гладкому периоду восстановления простые методики региональной анестезии (внутривенная региональная анестезия, блокады периферических нервов) могут быть более экономически эффективными в сравнении с общей и спинальной/эпидуральной анестезией. Правильный отбор пациентов, а также заинтересованность и клинические навыки персонала позволят в будущем еще больше расширить спектр операций, выполняемых под региональной анестезией. У больных с ожирением риск неудачного выполнения блокады и осложнений выше, однако использование ультразвуковых методик может улучшить показатели в этой группе пациентов.[299-301] Другим важным фактором успешного применения региональной анестезии в амбулаторной хирургии является наличие предоперационной, где выполняются блокады до транспортировки пациента в операционную.[302]

Спинальная и эпидуральная анестезия

Спинальная анестезия – это, возможно, самый простой и наиболее надежный метод региональной анестезии (см. Гл. 51). К сожалению, когда субарахноидальный блок используется в амбулаторных условиях, частота развития побочных эффектов на удивление высока, и ранний период восстановления удлиняется. Наиболее выраженные побочные эффекты при спинальной анестезии в амбулаторной практике вызваны влиянием остаточного блока на моторную, сенсорную и симпатическую функции. Остаточный блок уменьшает способность пациента самостоятельно передвигаться, вызывает головокружение, задержку мочеиспускания и нарушение координации.[303] Риск развития постпункционной головной боли может быть снижен путем использования игл с карандашной заточкой, размером 25 G, однако при этом возрастает число неудачных блоков.[304] В сравнении с общей анестезией при спинальной блокаде с использованием небольших доз коротко действующих местных анестетиков увеличивается число случаев появления боли в спине (35% против 14%).[303,305]

Для избежания продленного эффекта местного анестетика, что может негативно повлиять на готовность пациента к выписке, при нейроаксиальной анестезии в амбулаторной хирургии очень важно выбрать наиболее приемлемую комбинацию местного анестетика и адъюванта.[306] Использование фентанила, а не адреналина, как адъюванта при субарахноидальной анестезии снижает риск задержки мочеиспускания[307] и ускоряет выписку.[308] Тем не менее применение опиоидов увеличивает частоту развития кожного зуда и ПОТР. В сравнении с обычными дозами местных анестетиков для спинальной анестезии использование так называемых минидоз (лидокаин 10-30 *мг*, бупивакаин 3,5-7 *мг*, ропивакаин 5-10 *мг*) в комбинации с мощным опиоидным аналгетиком (фентанил 10-25 *мкг* или суфентанил 5-10 *мкг*) приводит к более быстрому восстановлению сенсорной и моторной функций.[309-311] Время восстановления после спинальной анестезии минидозами лидокаина и фентанила при артроскопии коленного сустава сопоставимо с таковым после мониторируемого анестезиологического обеспечения.[312] При амбулаторных лапароскопических гинекологических операциях эта комбинированная методика, в сравнении с обычной спинальной и общей анестезией, несет в себе ряд значительных преимуществ, так как обеспечивает стабильную гемодинамику и быстрое восстановление.[310,313,314] Тем не менее при операциях на нижнем отделе живота, хирургические условия могут быть неадекватны, а интратекальное введение опиоидов увеличивает риск развития послеоперационных побочных эффектов (зуд, тошнота).

Для обеспечения быстрого восстановления предпочтение отдается коротко действующим местным анестетикам (лидокаин и прокаин), а не бупивакаину, ропивакаину или тетракаину. Тем не менее использование лидокаина остается спорным моментом, поскольку существует риск развития транзиторных нейропатических симптомов (например, корешковые боли) после его введения.[315,316] Поэтому рекомендуется использование либо изобарического лидокаина в одиночку, либо небольших доз гипобарического лидокаина с фентанилом или суфентанилом. Зуд после интратекального введения фентанила более выражен при совместном использовании прокаина, чем лидокаина или бупивакаина.[317] Тем не менее в/в введение 0,625 *мг* дроперидола или 4 *мг* налбуфина снижает выраженность этих побочных эффектов.[312] По причине длительного восстановления спинальная анестезия с бупивакаином или ропивакаином показана только при амбулаторных вмешательствах с предполагаемой продолжительностью более 2 *ч*.[318] По данным Korhonen[319], при более длительных вмешательствах время восстановления после спинальной анестезии с гипербарическим бупивакаином (5 *мг*) было сопоставимо с таковым после общей эндотрахеальной анестезии. В сравнении с бупивакаином, продолжительность сенсорной блокады после использования ропивакаина укорачивается на треть, а двигательной наполовину.[320] Гипербарический ропивакаин вызывает более быстрое наступление аналгезии в сравнении с изобарическим.[321] У амбулаторных пациентов должна полностью восстановиться моторная функция до выписки домой. При полностью восстановленной моторной функции остаточная симпатическая блокада и ортостатическая гипотензия вряд ли приведут к проблемам при активизации пациента. Тем не менее в течение 150-180 *мин* после спинальной анестезии пациенты могут испытывать проблемы с координацией.[322]

Эпидуральная анестезия технически более сложна и имеет более медленное начало действия. Степень риска внутрисосудистого и спинального введения местного анестетика и развитие неполного сенсорного блока также выше в сравнении со спинальной анестезией. При использовании 3% 2-хлоропрокаина для амбулаторных операциях на колене время выписки после эпидуральной анестезии сопоставимо с таковым после спинальной анестезии с использованием малых доз лидокаина, а постпункционная головная боль и преходящие неврологические симптомы отсутствуют.[323] Другим преимуществом является возможность продлить анестезию за счет установки катетера. Использование местного анестетика короткой продолжительности действия (2-хлоропрокаина) для амбулаторной эпидуральной анестезии сопровождается высоким риском появления болей в спине из-за мышечного спазма, вызываемого консервантом (этилендиаминтетрауксусная кислота, ЭДТА).[1] Тем не менее современные растворы не содержат консерванта, и время выписки после эпидуральной блокады сопоставимо с таковым после общей анестезии.[324] Выписка домой после артроскопии коленного сустава при эпидуральном введении 3% 2-хлоропрокаина ускоряется на 1 *ч* в сравнении

с использованием 1,5% лидокаина.[325] Использование 3% 2-хлоропрокаина без консерванта (50 *мг*) для субарахноидального введения при коротких (менее 60 *мин*) амбулаторных вмешательствах также имеет преимущества перед лидокаином.[326] Применение комбинированной спинально-эпидуральной анестезии позволяет сочетать надежность спинальной и гибкость продленной эпидуральной анестезии.[327,328] Введение небольшой начальной дозы в интратекальное пространство обеспечивает быстрое начало действия, уменьшает побочные эффекты и ускоряет восстановление после сенсорно-моторной блокады. При необходимости после окончания действия спинального анестетика для продления блока можно воспользоваться эпидуральным катетером.

Одинаковый уровень послеоперационной аналгезии может быть достигнут как при установке периневрального катетера (продленный феморальный или подколенный блок), так и при эпидуральной анестезии. Риск осложнений, характерных для эпидуральной блокады (пункция твердой мозговой оболочки, формирование гематомы, нестабильность гемодинамики), говорит в пользу использования продленной блокады периферических нервов при операциях на нижних конечностях в амбулаторных условиях. При работе по традиционной программе лечения (не ускоренной) использование эпидуральной анестезии при больших лапароскопических операциях способствует только более быстрому восстановлению функции кишечника.[329] Последние достижения в области хирургии, связанные с активизацией больных, и доступность антагонистов периферических опиоидных μ-рецепторов, вероятно, уменьшат значимость эпидуральной аналгезии в послеоперационном периоде.[330]

Внутривенная региональная анестезия

Внутривенная региональная анестезия 0,5% раствором лидокаина – простая и надежная методика для коротких и поверхностных операций (менее 60 *мин*) на конечности (см. Гл. 52). Есть сообщения, что в/в региональная анестезия при операциях на кисти экономически более выгодна, чем общая анестезия.[331-333] Ропивакаин обеспечивает более длительную аналгезию после снятия манжетки, чем лидокаин.[334] Добавление различных адъювантов к раствору для в/в региональной анестезии (кеторолак 15 *мг*, клонидин 1 *мкг/кг*, дексмедетомидин 0,5 *мкг/кг*, габапентин 1,2 *мг*, дексаметазон 8 *мг*) улучшает качество аналгезии как во время, так и после операции.[333-339]

Блокада периферических нервов

В том случае, если для операции на верхней или нижней конечности в амбулаторных условиях требуется более глубокая и длительная анестезия, очень полезными могут оказаться блокада плечевого сплетения (аксиллярный, подключичный или межлестничный блок) или блокада бедренного и седалищного/подколенного нервов (см. Гл. 52).[339,340] Как дополнение к общей анестезии, блокада периферических нервов, в отличие от инфильтрационной анестезии, улучшает аналгезию после выписки и уменьшает побочные эффекты, вызванные опиоидами, облегчая тем самым процесс раннего восстановления.[7,341]

Блок три-в-одном (т. е. блокада бедренного, запирательного и латерального кожного нерва бедра), выполненный с помощью периваскулярной методики, может быть полезен при амбулаторной артроскопии коленного сустава и восстановлении передней крестообразной связки, поскольку он обеспечивает превосходную послеоперационную аналгезию. Блокада бедренного нерва 0,25% или 0,5% раствором бупивакаина также улучшает постоперационную аналгезию после артроскопического восстановления передней крестообразной связки.[340] При артроскопических операциях на коленном суставе использование ультразвука позволяет выполнить надежный блок инфрапателлярного нерва, хотя при этом может развиться сопутствующая блокада подкожного нерва ноги.[342]

Блокада нервов лодыжки также является эффективным способом обезболивания при операциях на стопе. Однако для этой блокады требуется несколько инъекций, что дискомфортно для пациента. Напротив, блокада подколенной ямки проста в исполнении и обеспечивает превосходную аналгезию после операций на стопе и лодыжке.[343] Более того, длительность блокады может быть увеличена за счет инфузии местного анестетика.[344,345] Методики с продленным периневральным введением местного анестетика могут использоваться дома после выписки.[344-348] Положительный эффект этих методик был подтвержден последним многоцентровым исследованием где изучалось использование продленной периневральной инфузии местного анестетика под управлением больного, как альтернатива внутривенной аналгезии под управлением больного.[349] Другой мета-анализ также подтвердил преимущества использования периферических паравневральных катетеров над опиоидными аналгетиками при болезненных вмешательствах на конечностях.[350] Блокады периферических нервов как основной метод аналгезии ускоряют выписку, улучшают обезболивание и снижают потребность в опиоидных аналгетиках. Они также повышают удовлетворенность пациентов, увеличивают их подвижность и уменьшают количество побочных эффектов при операциях на руке,[341,351] плече,[352-354] коленном суставе,[358] в аноректальной зоне[355] и грыжесечении.[356,357] Например, в сравнении с общей анестезией блокада срамного нерва при геморроидэктомии улучшает послеоперационную аналгезию, уменьшает время госпитализации и позволяет быстрее вернуться к нормальной бытовой активности.[359] Неудивительно, что продленные блокады периферических нервов становятся все более популярными при болезненных ортопедических операциях.[344-347,360,361] Использование одноразовых неэлектронных (эластомерных) помп может предложить ряд преимуществ перед механическими насосами в амбулаторных условиях.[362] Методики региональной анестезии под управлением больного также эффективно используются для послеоперационного обезболивания в домашних условиях после операций на кисти и увеличения груди.[364]

Другими популярными методиками являются блокада поверхностного и глубокого шейного сплетений, которые уменьшают боль и потребность в опиоидах после операций на щитовидной железе.[365] При сравнении внутривенной региональной и общей анестезии при операциях по поводу карпального туннельного синдрома было продемострировано, что дистальные блоки запястья более экономичны, т.к. обеспечивают более стабильную гемодинамику во время операции, снижают количество послеоперационных побочных эффектов и не препятствуют ранней выписке.[366] Паравертебральная блокада соматических нервов может быть использована как альтернатива илиоингвинальному-подчревному блоку при паховом грыжесечении.[367] Однако выполнение блокады занимает время и требует наличия навыков. Кроме этого, существует риск серьезных осложнений, таких как пневмоторакс. Все это ставит под сомнение использование паравертебральной блокады при данных операциях.[367]

В педиатрической практике блокада периферических нервов может быть выполнена сразу после вводного наркоза, что уменьшает потребность в анестетиках и обеспечивает послеоперационную аналгезию (см. Гл. 81). Исторически каудальная блокада была наиболее популярной методикой послеоперационного обезболивания у детей после операций на нижнем отделе живота, перианальной зоне и нижних конечностях. Однако этот центральноаксиальный блок сопровождается большим количеством побочных эффектов (например, задержка мочеиспускания) и более длительным временем восстановления, чем простые блокады периферических нервов. К часто используемым блокадам в педиатрической практике относятся блокада подвздошно-пахового и подвздошно-подчревного нервов для минимизации боли после грыжесечения,[368] а также дорсальный и подкожный кольцевой блок пениса для обезболивания после обрезания. Использование ультразвука при блокаде подвздошно-пахового и подвздошно-подчревного нервов значительно уменьшает объем вводимого анестетика, что снижает потребность в опиоидных аналгетиках как во время, так и после операции.[369] Интересно, что для обезболивания после пахового грыжесечения инфильтрация (или инстилляция) раны раствором местного анестетика может быть так же эффективна, как каудальная анестезия или илиоингвинальный блок.[370] Другие исследования говорят, что системное введение 1 *мг/кг* кеторолака в комбинации с инфильтрацией раны так же эффективно, как каудальная блокада, но приводит к меньшему количеству побочных эффектов.[371] Нанесение лидокаиновой мази для обезболивания после обрезания является простой и эффективной альтернативой блокаде периферических нервов и опиоидным аналгетикам.

Инфильтрационная местная анестезия

Среди всех методик анестезии, приемлемых для амбулаторных пациентов, инфильтрация операционного поля разведенным раствором местного анестетика является самым простым и безопасным методом снижения послеоперационной боли и потребности в опиоидных аналгетиках[372]. Инфильтрация операционной раны должна быть компонентом обезболивания всех методик анестезии в амбулаторных условиях.[373,374] Амбулаторные урологические вмешательства (вазовазостомия, орхопексия, гидроцеле и сперматоцеле), выполненные с использованием местных анестетиков, значительно снижают общую стоимость хирургического лечения. Местная инфильтрационная анестезия может обеспечить адекватную аналгезию при поверхностных вмешательствах (паховое грыжесечение, хирургия молочной железы и аноректальной зоны, артроскопия плечевого и коленного суставов), однако эта методика чрезвычайно мало используется в клинической практике.[312,375-377] По сравнению со спинальной анестезией использование местной анестезии в комбинации с седацией при аноректальных вмешательствах уменьшает длительность госпитализации, стоимость лечения и количество побочных эффектов.[378] Внутривенная седация/аналгезия, в дополнение к инфильтрационной анестезии, улучшает комфорт пациента, особенно в тех случаях, когда анестезия недостаточно эффективна.[355,376] Тем не менее использование в/в адъювантов может увеличить количество побочных эффектов (депрессия дыхания, ПОТР).[379,380]

Положительные эффекты инфильтрации раны растворами местных анестетиков после больших инвазивных вмешательств до конца не изучены. Несмотря на то, что количество данных о том, что превентивная аналгезия (включая инъекции местного анестетика в область операционной раны) уменьшает риск развития персистирующего болевого синдрома, очень незначительно,[381] данная методика снижает потребность в опиоидах как во время, так и после операции и уменьшает количество побочных эффектов, вызванных опиоидами.[382] Во многих исследованиях, когда проводилась инфильтрация операционной раны растворами местных анестетиков, было продемонстрировано более высокое качество аналгезии, большая удовлетворенность пациента, снижение ПОТР и продолжительности госпитализации.[383] Например, у пациентов, получающих непрерывную инфузию бупивакаина в область операционной раны, не только улучшается качество обезболивания, но и появляется возможность более ранней активизации.[383] Инфильтрация местного анестетика в места стояния портов и ложе желчного пузыря улучшает послеоперационную аналгезию после лапароскопической холецистэктомии.[384] Инфильтрационная анестезия, в сравнении с нейроаксиальной и общей, уменьшает риск послеоперационной задержки мочи после аноректальных операций[355] и пахового грыжесечения.[380,385,386] Комбинация инфильтрационной анестезии и межреберной блокады может использоваться при литотрипсии. При операциях, выполняемых под инфильтрационной анестезией или блокадами, очень важен правильный подбор пациентов. При использовании местной анестезии как основного метода анестезии укорачивается время пребывания пациента в отделении выхода из анестезии, что уменьшает стоимость лечения.[331,355,356,376,380,387] Дополнительное местное введение анестетика во время общей или спинальной анестезии (инфильтрация 0,25% или 0,5% раствором бупивакаина) уменьшает боль в области разреза после выписки.[388]

Мониторируемое анестезиологическое пособие*

Комбинирование местной анестезии и/или блокады периферических нервов с в/в введением седативных либо аналгетических препаратов приобрело большую популярность в амбулаторной хирургии и часто называется мониторируемым анестезиологическим пособием (МАП).[379,389] По сравнению с эндотрахеальной и центральной нейроаксиальной анестезией при поверхностных (не полостных) операциях методика МАП способствует более быстрому восстановлению в амбулаторных условиях.[355,356] Для минимизации риска побочных эффектов и осложнений рекомендуется *самый простой* способ местной анестезии, обеспечивающий адекватную аналгезию.[366] Эти методики с использованием местных анестетиков, также являются и самыми экономичными для амбулаторной хирургии (Табл. 78-10 и 78-11).[355,356]

* Точного аналога английского термина «monitored anesthesia care» в русской терминологии нет, хотя с его реальным содержанием каждый анестезиолог сталкивается достаточно часто: сочетание местной анестезии, часто в исполнении хирурга, седации и мониторинга вполне укладывается в частный случай привычного понятия «анестезиологическое пособие» *(Прим. гл. ред. пер.)*

Табл. 78-10 Сравнение методик анестезии для амбулаторного пахового грыжесечения

	Местная анестезия с седацией	Общая анестезия	Спинальная анестезия
Возраст (лет)	42 ± 18	36 ± 16	29 ± 14
Масса тела (*кг*)	73 ± 9	75 ± 10	73 ± 14
Время операции (*мин*)	109 ± 23	119 ± 29	116 ± 24
Время пробуждения (*мин*)	2 ± 2	5 ± 2*	0
Время восстановления ориентации (*мин*)	4 ± 4	10 ± 5*	0
Время пребывания в ИТ (*мин*)	0	40 ± 13	35 ± 22
Время до выписки (*мин*)	128 ± 68	171 ± 40*	283 ± 80†
Тошнота и рвота (%)	8	61†	13
Максимум боли (0-100)	14 ± 13	27 ± 22	31 ± 30*
Высокая степень удовлетворенности анестезией (%)	77	36*	63

*P < 0,05 в сравнении с местной анестезией и седацией
†P < 0,01 в сравнении с местной анестезией и седацией
Выдержка из Song D, Greilich NB, White PF, et al: Recovery profiles and costs of anesthesia for outpatient unilateral inguinal herniorrhaphy. Anesth Analg 91:876-81, 2000

Основной целью МАП является обеспечение комфорта, безопасности и удовлетворенности пациента во время операции. Термин МАП используется в том случае, если анестезиолог проводит мониторинг пациента, оперируемого под местной анестезией, или назначает вспомогательные препараты во время диагностических или лечебных процедур.[389] По определению ASA, МАП – это *оказание специфической анестезиологической помощи пациенту, у которого проводится плановое вмешательство под местной анестезией, или вообще без анестезии*.[390] В такой ситуации анестезиолог контролирует витальные функции пациента и всегда готов обеспечить анестезию и оказать любую другую необходимую помощь. Стандарт оказания МАП не отличается от такового при операциях под общей или региональной анестезией и включает в себя предоперационную оценку, интраоперационный мониторинг и послеоперационное восстановление. Во время вмешательства необходим бдительный мониторинг, т.к. пациент может быстро перейти от состояния легкой седации к глубокой (с потерей сознания), с возможным риском развития обструкции дыхательных путей, десатурации и даже аспирации.

Во время МАП используются препараты для аналгезии, седации, анксиолизиса и обеспечения быстрого восстановления без побочных эффектов. Системные аналгетики используются для уменьшения дискомфорта, вызываемого инъекцией местного анестетика и длительной иммобилизацией,[391] а также боли, которая не может быть купирована местной анестезией (например, при эндоскопии). Седативные и гипнотические препараты используются для уменьшения чувства тревоги и вызывания интраоперационной амнезии и сна, что позволяет пациентам легче переносить операцию.[392] Длительная иммобилизация при операциях под местной анестезией нередко утомляет пациентов и вызывает чувство беспокойства и дискомфорта. Чувство тревоги в периоперативном периоде может быть уменьшено с помощью бензодиазепинов (например, в/в введение 2 *мг* мидазолама). С пациентами также можно беседовать во время операции, им можно позволить слушать музыку; при этом они должны быть согреты и укрыты.[393]

Во время МАП разнообразные препараты седативного и гипнотического действия (барбитураты, бензодиазепины, кетамин и пропофол) используются различными способами: дробное болюсное введение, инфузия с изменяющейся скоростью, инфузия по целевой концентрации и седация под управлением больного.[394,395] Наиболее распространенной методикой седации является инфузия пропофола со скоростью 50-100 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$.[396-398] Для МАП также применялся метогекситал – либо дробное болюсное введение (10-20), либо инфузия 1-3 *мг/мин*. Остаточная седация более выражена при использовании метогекситала, чем пропофола. Тем не менее время выписки после МАП было одинаковым, после инфузии как 40 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$ метогекситала, так и 50 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$ пропофола.[399] Более того, боль при инъекции наблюдалась реже при использовании метогекситала.[205,218] Следовательно, барбитурат короткого действия может быть экономичной альтернативой пропофолу для седации в условиях МАП.[399]

При использовании методики МАП у женщин при лапароскопической тубарной стерилизации стоимость анестезии была ниже, чем при общей анестезии.[400] Применение МАП характеризуется меньшим временем пребывания в операционной, менее выраженной сонливостью вечером после операции, снижением интенсивности послеоперационной боли и меньшим числом случаев развития боли в горле. По аналогии с ранними работами, где исследовались пациенты при грыжесечении и аноректальной хирургии

Табл. 78-11 Методики анестезии и профиль восстановления после аноректальной хирургии

	Местная анестезия с седацией	Спинальная анестезия	Общая анестезия
Продолжительность анестезии (*мин*)	40 ± 15	72 ± 17	75 ± 19*
Продолжительность операции (*мин*)	26 ± 14	26 ± 13	26 ± 15
Стадия раннего восстановления (*мин*)	0	52 ± 18*	44 ± 27*
Стадия промежуточного восстановления (*мин*)	71 ± 17	136 ± 113*	120 ± 52*
Время до приема пищи (*мин*)	12 ± 5	59 ± 18*	60 ± 29*
Счет по шкале Aldrete (при поступлении в отделение выхода из анестезии)	10 ± 0	9,1 ± 0,4*	8.3 ± 0.7*†
Время до достижения счета 10 по шкале Aldrete (*мин*)	0	19 ± 7*	30 ± 19*†
Время до выписки (*мин*)	76 ± 17	103 ± 112*	171 ± 58*
Продолжительность госпитализации (*мин*)	116 ± 21	266 ± 112*	247 ± 65*

*P < 0,05 в сравнении с местной анестезией с седацией
†P < 0,05 в сравнении со спинальной анестезией
Выдержка из Li S, Coloma M, White PF, et al: Comparison of the costs and recovery profiles of three anesthetic techniques for ambulatory anorectal surgery. Anesthesiology 93:1225, 2000

тальных операциях,[355,356] Patel[401] с соавт. продемонстрировали, что использование МАП, в сравнении с общей анестезией, позволяет переводить больных из операционной на 6-7 *мин* раньше, что увеличивает оборот пациентов и повышает эффективность работы. Это немаловажно для амбулаторной хирургической практики, где придается большое значение стратегии быстрого восстановления.[402]

Avramov и White[403] описали комбинированное использование инфузии алфентанила (0,3-0,4 *мкг×кг*$^{-1}$×*мин*$^{-1}$) и пропофола (25-75 *мкг×кг*$^{-1}$×*мин*$^{-1}$) для МАП. Пропофол вызывает дозозависимое снижение использования опиоидов (от 25% до 50%) и частоты развития ПОТР (от 0% до 17%) в сравнении с изолированным применением алфентанила (33%). Как альтернатива опиоидным аналгетикам, также использовалась инфузия кетамина.[404] Несмотря на то, что инфузия ремифентанила в дозировке 0,05-0,15 *мкг×кг*$^{-1}$×*мин*$^{-1}$ может обеспечить адекватную седацию и аналгезию во время небольших хирургических вмешательств, выполняемых под местной анестезией, побочные эффекты, характерные для опиоидов, ограничивают использование ремифентанила как основного адъюванта во время МАП.[405] Добавление мидазолама (2-4 *мг* в/в) улучшает качество седации и анксиолизиса, вызываемых ремифентанилом.[406] При сравнении дробного введения ремифентанила (25 *мкг*) и продленной инфузии в дозировках 0,025-0,15 *мкг×кг*$^{-1}$×*мин*$^{-1}$ при МАП с использованием 2 *мг* мидазолама и инфузии пропофола (25-50 *мкг×кг*$^{-1}$×*мин*$^{-1}$) Sá Rêgo и колл.[406] зафиксировали более высокий уровень комфорта пациентов, чем когда ремифентанил вводился в виде инфузии. Однако параллельное инфузионное введение пропофола и ремифентанила во время МАП приводило к более частому развитию десатурации (30% против 0%) в сравнении с дробным болюсным введением ремифентанила. При использовании у спонтанно дышащих пациентов ремифентанил в комбинации с пропофолом не дает никаких преимуществ в сравнении с изолированным введением пропофола.[407] При непосредственном сравнении инфузий ремифентанила и пропофола после премедикации мидазоламом (2 *мг* в/в) в группе с ремифентанилом отмечались недостаточная седация и более высокая частота развития депрессии дыхания.[408]

Зная, что риск развития депрессии дыхания увеличивается при совместном использовании мощных опиоидных аналгетиков и седативных/гипнотических препаратов, при проведении МАП было исследовано большое количество неопиоидных аналгетиков.[391] Кеторолак использовался как дополнительный аналгетик во время седации пропофолом в сочетании с местной анестезией. Его применение сопровождалось более низкой частотой развития кожного зуда, тошноты и рвоты по сравнению с фентанилом.[126,409,410] Тем не менее во время операции этим пациентам требовалась более высокая доза пропофола, и была необходимость во вспомогательных опиоидных аналгетиках.[126,391] Низкие дозы кетамина (0,25-0,5 *мг/кг*) в комбинации с мидазоламом или пропофолом использовались у амбулаторных пациентов при косметических операциях, выполняемых под местной анестезией.[226,411,412] Кетамин имеет преимущество перед опиодными аналгетиками и НПВС, т.к. вызывает меньшую депрессию дыхания и ПОТР, чем опиоиды, и в то же время обеспечивает более эффективную интраоперационную аналгезию, чем НПВС.[413] Небольшие дозы мидазолама и пропофола могут уменьшить нежелательные психомиметические реакции, вызываемые кетамином.[229,411,412,414,415]

Агонисты α_2-адренорецепторов клонидин и дексмедетомидин уменьшают симпатический поток импульсов из ЦНС, вызывают анксиолизис и седацию. По данным Kumar и соавт.[416], пероральный прием 300 *мкг* клонидина обеспечивает эффективный анксиолизис у пожилых пациентов при офтальмологических операциях под местной анестезией, а также снижает вероятность возникновения интраоперационной гипертензии и тахикардии. Дексмедетомидин (1 *мкг/кг* в/в) значительно снижает уровень тревоги и потребность в дополнительных аналгетиках при его введении до внутривенной региональной анестезии при операциях на кисти.[417] При сравнении дексмедетомидина и мидазолама для седации Aho и соавт.[418] отметили более быстрое восстановление сознания после седации, когда действие дексмедетомидина реверсировалось специфичным α_2-антагонистом атипамезолом. Тем не менее более медленное наступление действия и восстановления сознания после седации дексмедетомидином, а также случаи брадикардии, ограничивают его использование при МАП в амбулаторных условиях.[417-419]

Ускорение процесса восстановления

Церебральный мониторинг

Значение мониторинга уровня сознания во время общей анестезии в амбулаторных условиях остается противоречивым вопросом (см. Гл. 39).[420] Мониторирование основных показателей жизнедеятельности остается наиболее полезным методом определения глубины анестезии во время операции. Несмотря на то, что значение церебрального мониторинга как вспомогательного метода оценки ответа вегетативной нервной системы на ноцицептивные хирургические стимулы достаточно ограничено, различные исследования говорят о том, что использование церебрального мониторинга может ускорить восстановление после общей анестезии в амбулаторных условиях. Это становится возможным благодаря уменьшению числа случаев «недостаточной» или «избыточной» анестезии при использовании как внутривенных (пропофол), так и ингаляционных (севофлуран, десфлуран) анестетиков для поддержания анестезии.[421-425] Проведенный мета-анализ подтвердил, что более точное дозирование внутривенных и ингаляционных анестетиков во время амбулаторных операций значительно снижает потребность в анестетиках, риск развития ПОТР и время пребывания в отделении выхода из анестезии.[426]

Несколько различных методик, основанных на электроэнцефалографии (ЭЭГ), были исследованы для более полного выявления корреляции между индексами ЭЭГ, концентрацией анестетика и клиническими признаками глубины анестезии.[427] Биспектральный индекс (BIS), индекс физического состояния (PSI), спектральная энтропия и энтропия ответа, индекс вызванных слуховых потенциалов (AEP) и индекс состояния головного мозга (CSI) – все это обработанные данные ЭЭГ, и используются для оценки седативного и гипнотического эффектов анестетиков на ЦНС.[426] Значения BIS, PSI и CSI являют собой абстрактные величины, варьирующие от 0 до 100, где значение менее 60 ассоциируется с «адекватной» глубиной сна во время общей анестезии, а значения выше 75 обычно отмечаются во время пробуждения.[428] В противополож-

ность BIS, PSI и CSI мониторингу, для оценки угнетающего влияния анестетиков на ЦНС AEP-монитор использует ответ на среднелатентные слуховые вызванные потенциалы (MLAEP). Исследования показывают, что индекс AEP изменяется в дозозависимой манере при использовании седативных и ингаляционных анестетиков, но не опиоидных аналгетиков.[428,429]

Несмотря на использование различных методик церебрального мониторинга, до сих пор нет «золотого стандарта» оценки глубины анестезии. Идеальный монитор должен отображать строгую корреляцию между индексом глубины анестезии, уровнем сознания и физиологическими реакциями пациента на ноцицептивную стимуляцию (АД, ЧСС, уровень катехоламинов), вне зависимости от методики анестезии и с минимальной вариабельностью между пациентами. Например, CSI-индекс не смог надежно предсказать ответ автономной и соматической нервной системы на хирургическую стимуляцию.[430] В исследованиях, где изучались пациенты без миорелаксации, было продемонстрировано, что электромиографическая активность представляет собой помехи, которые не позволяют мониторам достоверно оценить индекс глубины анестезии на основе ЭЭГ. В своей редакционной статье, посвященной церебральному мониторингу, Kalkman и Drummond[420] пишут о том, что все доступные в настоящий момент устройства имеют недостатки при мониторировании «глубины» анестезии. Вряд ли это является удивительным, поскольку эти мониторы измеряют только гипнотическую составляющую анестезии.

Значения индексов церебрального мониторинга обычно ниже (что отражает более «глубокий» уровень седации), когда у пациентов используются методы стандартного мониторинга, а не церебрального.[424,428,431] Эти данные свидетельствуют, что у пациентов поддерживается более «высокий (поверхностный)" уровень анестезии (или сна) в тех случаях, когда анестезиолог имеет доступ к церебральному монитору. Данные церебрального мониторинга оказывают влияние на использование не только ингаляционных анестетиков, но также опиоидных аналгетиков и симпатолитиков во время поддержания анестезии. Как результат меньшего использования анестетиков и/или аналгетиков, мониторируемые пациенты быстрее восстанавливаются и раньше соответствуют критериям перевода из отделения выхода из анестезии (10 баллов по шкале Aldrete). Это на 30-90 *мин* сокращает время пребывания в отделении выхода из анестезии и ускоряет выписку домой после амбулаторных операций.[424] При амбулаторных гинекологических операциях, когда церебральный мониторинг использовался для титрирования изофлурана, скорость и качество восстановления после анестезии было сравнимо с таковыми после анестезии севофлураном.[432]

Одной из проблем «минимизации» использования анестетиков является возможность целенаправленных движений пациентов во время операции (менее оптимальные условия для хирургии) и даже сохранение сознания. Более того, существует мнение, что применение церебрального мониторинга с целью снижения дозы анестетиков и аналгетиков может привести к усилению стрессовой реакции со стороны автономной нервной системы и неблагоприятным клиническим исходам (например, ишемии миокарда). Предшествующие исследования показали, что конечный клинический результат остается неизменным, когда для контроля острых автономных реакций во время операции используются общие анестетики, опиоидные аналгетики и симпатолитические препараты.[433,434] В исследовании, проведенном Monk и соавт.,[435] указывается на существование корреляции между продолжительностью периода анестезии, при котором значения BIS находились ниже 45, и частотой развития неблагоприятных клинических исходов у пожилых хирургических больных. Несмотря на акцент на быстрое восстановление после амбулаторных операций, не создается впечатления, что у поликлинических пациентов риск сохранения сознания выше, чем у госпитальных пациентов, получающих общую анестезию.[436] С точки зрения пациента, качество восстановления может быть улучшено при использовании церебрального монитора по сравнению с традиционными методами контроля.[424,431]

Оптимальные методики анестезии

В амбулаторных условиях оптимальная методика анестезии должна обеспечивать отличные операционные условия и быстрое восстановление пациента с возможностью ранней выписки без послеоперационных побочных эффектов или осложнений.[7] Кроме улучшения качества и минимизации стоимости анестезиологического обеспечения, идеальная методика анестезии должна оптимизировать эффективность использования операционной (время оборота пациентов) и обеспечивать более раннюю выписку домой. Для амбулаторных операций могут использоваться местная анестезия с внутривенной седацией (методика МАП), регионарная анестезия (периферические блокады), спинальная анестезия и общая анестезия. Мнения о «лучшей» методике анестезии, даже для поверхностных хирургических вмешательств, сильно разнятся.[309,355,356,437-440] Скорее всего, вместо того, чтобы заниматься поиском идеальной методики анестезии для амбулаторной хирургии, лучше было бы заняться индивидуальным анализом каждого конкретного хирургического вмешательства.[306]

В современных условиях, акцентированных на экономии средств, важно оценивать влияние методики анестезии на весь операционный процесс, т.к. продленное восстановление и снижение эффективности способствуют увеличению стоимости хирургического лечения.[355,356,387] Кроме этого, уровень удовлетворенности пациента оперативным лечением и качеством анестезии выше, если выбранная методика анестезии приводит к меньшему количеству послеоперационных побочных эффектов. Например, рутинное использование противорвотных препаратов во время общей анестезии у пациентов группы риска (некурящие женщины, которых укачивает в транспорте, или с ПОТР в анамнезе) увеличивает их удовлетворенность.[140] Более того, использование местных анестетиков и/или блокад периферических нервов снижает интенсивность послеоперационной боли после амбулаторных операций вне зависимости от вида анестезии.[402,441,442]

На время, необходимое для достижения состояния готовности к выписке домой (готовность к выписке), оказывает влияние большое количество хирургических и анестезиологических факторов.[443,444] Основными причинами задержки выписки домой после амбулаторной хирургии являются тошнота, рвота, головокружение, боль, продленная симпатическая и моторная блокада. Несмотря на то, что риск развития ПОТР может быть снижен за счет профилактического использования противорвотных препаратов,[402] ПОТР остается распространенным побочным эффектом общей анестезии и удлиняет время выписки

после амбулаторной хирургии.[138] Основная причина, из-за которой происходит задержка выписки после спинальной анестезии, – остаточная симпатическая и моторная блокада, которая приводит к задержке самостоятельного мочеиспускания и тормозит активизацию больного. Эти побочные эффекты могут быть минимизированы так называемой спинальной анестезией минидозами лидокаина с фентанилом. [110,440] Другими проблемами при спинальной анестезии являются боль в спине, постпункционная головная боль и транзиторная радикулопатия.[445,446] Применение МАП характеризуется наиболее низким риском развития послеоперационных побочных эффектов, [355,356] однако при выполнении блокады периферического нерва существует риск развития транзиторного паралича (нейропатии).[447-449] Другой проблемой является то, что многие пациенты предпочитают общую анестезию во время операции.

Комбинирование современных анестетиков с неопиоидными аналгетиками, профилактика ПОТР и использование ларингеальной маски для обеспечения проходимости дыхательных путей позволяет обеспечить лучшее время восстановления, чем при МАП.[450,451] Исследования показывают, что амбулаторные пациенты после грыжесечения и операций на молочной железе могут передвигаться через 30 *мин* и быть выписаны через 60 *мин* после общей анестезии. В тех случаях, когда требуется интубация трахеи (лапароскопические операции, наличие факторов риска аспирации (диабет, патологическое ожирение, дисфункция пищевода)), использование минимально эффективных доз опиоидных аналгетиков короткого действия (например, ремифентанила) или симпатолитиков (эсмолол, лабетолол) может облегчить течение процесса раннего восстановления и обеспечить выписку в более ранние сроки после амбулаторных операций.[117,276,452]

Экономия средств, связанная с новыми методиками анестезии, утрачивается, если практика учреждения устанавливает период обязательного минимального пребывания в отделении выхода из анестезии (например, палата послеоперационного пробуждения или отделение уровнем ниже). Заявления об уменьшении общей стоимости лечения за счет ранней выписки часто базируются на предположении, что существует линейная связь между продолжительностью лечения и стоимостью медицинской помощи. В связи с тем, что расходы на персонал скорее полуфиксированы, чем вариабельны, дополнительные 15-30 *мин* пребывания пациента в отделении выхода из анестезии не увеличивают стоимость лечения, если только отделение не работает с полной загрузкой.[453] Тем не менее концепция *fast-track* не уменьшает общую нагрузку на сестринский персонал и связанные с этим расходы после амбулаторной хирургии.[454]

Взаимосвязь между снижением расходов и переводом больных, минуя отделение выхода из анестезии (*fast-track*), вероятно, более тесная, т.к. основной фактор, определяющий стоимость периода восстановления, связан с пиковым количеством пациентов, поступающих в отделение выхода из анестезии.[453] Концепция *fast-track* может позволить нанимать меньшее количество сестер или сочетать менее квалифицированных и, соответственно, менее оплачиваемых сестер с квалифицированным персоналом отделения выхода из анестезии, и, следовательно, уменьшать расходы на «сверхурочные» для персонала в отделениях амбулаторной хирургии. Сокращение времени анестезии, отсутствие необходимости пребывания в отделении выхода из анестезии и сокращение времени пребывания в стационаре одного дня уменьшают общие расходы учреждения.[455] Исследования также показывают, что применение методики *fast-track* у амбулаторных пациентов ускоряет выписку домой.[456,457]

Комбинация низкой стоимости и высокой удовлетворенности пациентов говорит о том, что наиболее качественной методикой анестезии по принципу цена/качество может быть методика МАП, если хирургическое вмешательство может быть выполнено под этим типом анестезии (поверхностные операции и эндоскопические вмешательства). Тем не менее успех этой методики зависит не только от анестезиолога, но и от навыков хирурга, который должен обеспечить эффективную инфильтрацию местного анестетика и бережно обращаться с тканями во время операции. Поверхностные операции могут быть выполнены под местной анестезией без всякого мониторинга и внутривенных адъювантов (так называемая немониторируемая местная анестезия) в тех ситуациях, когда местная анестезия способна обеспечить полную аналгезию, а пациент не возражает находиться в сознании и быть в курсе событий, происходящих в операционной.[458] Тем не менее проспективное рандомизированное сравнение инфильтрационной, спинальной и общей анестезии, проведенное шведскими хирургами, выявило, что технические трудности и наиболее интенсивная боль во время операции наблюдались при использовании местной анестезии.[459]

Табл. 78-12 Эффекты внутривенных анестетиков и сердечно-сосудистых препаратов на продолжительность судорог при электросудорожной терапии.

	Увеличение	Не влияет	Снижение
Анестетики	Этомидат	Метогекситал,* кетамин, алфентанил,† ремифентанил†	Тиопентал, тиамилал, лоразепам, мидазолам, пропофол
Сердечно-сосудистые препараты	Аминофиллин, кофеин	Клонидин, эсмолол, лабетолол, дексмедетомедин, нифедипин, никардипин, нитроглицерин, триметафан, нитропруссид	Дилтиазем, лидокаин

*Метогекситал снижает продолжительность судорог при электросудорожной терапии, в сравнении с физиологическим раствором

†Увеличивает продолжительность судорог, в результате снижения общей дозы анестетика

Выдержка из Ding Z, White PF: Anesthesia for electroconvulsive therapy. Anesth Analg 94:1351, 2002

Концепция fast-track

Амбулаторная анестезия преследует две цели: это быстрое и безопасное создание удовлетворительных условий для проведения диагностических и терапевтических вмешательств и, с другой стороны, обеспечение быстрого восстановления с минимальным количеством послеоперационных последствий. Если тщательное титрование препаратов короткого действия позволяет безопасно переводить пациентов из операционной в палату пробуждения с менее интенсивной нагрузкой, многие пациенты могут быть выписаны домой в течение 1 *ч* после операции, что позволяет экономить средства.[450,460] Отсутствие необходимости перевода пациента в отделение выхода из анестезии (ОВА) после амбулаторных операций получило название концеп-

ции «*fast-track*».[461] Концепция *fast-track* может быть также воплощена непосредственно в пределах отделения выхода из анестезии за счет создания на базе отделения специальной зоны для пациентов, не требующих специализированного/интенсивного лечения.[462] Такая организация работы и являет собой ключевой компонент оказания всесторонней помощи в амбулаторной хирургии.[463]

Критерии отбора пациентов для методики *fast-track* (см. Табл. 78-7) еще более жесткие, чем стандартные критерии выписки из ОВА – все это для снижения потребности в сестринских манипуляциях, в условиях меньшей численности персонала.[464] Использование методов анестезии, обеспечивающих более быстрое восстановление, приводит к тому, что в раннем послеоперационном периоде меньшее количество пациентов остается в состоянии глубокой седации,[457,465] снижается риск развития обструкции верхних дыхательных путей, десатурации и нестабильной гемодинамики, что в конечном итоге уменьшает потребность в сестринских манипуляциях.[457,466] Методики анестезии, обеспечивающие быстрое пробуждение, снижают потребность в «интенсивной» сестринской помощи в раннем послеоперационном периоде.[467] Таким образом, хорошо организованная программа *fast-track* может позволить клинике использовать меньшее количество сестринского персонала в ОВА, что значительно снижает расходы.

Концепция *fast-track* вызывает все большее одобрение среди пациентов всех возрастов.[468,469] При использовании специфических критериев отбора концепция *fast-track* осуществима и выгодна и при амбулаторных операциях у детей.[455] Подобным же образом, при использовании короткодействующих препаратов для общей анестезии данная концепция может быть применена и у пожилых пациентов.[465] Подавляющее большинство амбулаторных пациентов более не нуждаются в наблюдении в отделении выхода из анестезии после операции.[470] Отсутствие необходимости в наблюдении пациентов в ОВА после амбулаторной хирургии коленного сустава снижает количество незапланированных госпитализаций.[471] Основной причиной, приводящей к невозможности осуществления программы *fast-track* у амбулаторных пациентов после лапароскопических операций, является выраженная остаточная седация после пробуждения (пропофол > севофлуран > десфлуран).[457] К другим причинам относятся остаточная мышечная слабость (вследствие применения недеполяризующих миорелаксантов) и хирургические осложнения. Если побочных эффектов не удается избежать, отказ от наблюдения за пациентом в ОВА может привести к увеличению числа сестринских манипуляций в менее специализированном отделении.[471]

Тщательное титрование анестетиков и использование церебрального мониторинга на основе ЭЭГ приводит к более быстрому пробуждению после анестезии,[421,422] и за счет расчета времени, необходимого для достижения критериев *fast-track*,[472] можно, в действительности, ускорить выписку.[424] В то время как применение короткодействующих анестетиков с быстрым началом действия облегчает течение раннего периода восстановления после общей анестезии, «превентивное» введение неопиоидных аналгетиков[126] и антиэметиков[140] уменьшает количество послеоперационных побочных эффектов и ускоряет как раннюю, так и позднюю фазы восстановления после амбулаторной хирургии. В сравнении с обычным процессом восстановления пациенты при применении методики *fast-track* готовы к выписке на 30-90 *мин* раньше (с той же степенью удовлетворенности проведенным лечением и без увеличения степени рисков).[452]

Мультимодальный подход к минимизации побочных эффектов

Поскольку все более сложные вмешательства выполняются с использованием минимально инвазивных хирургических методик (лапароскопическая адреналэктомия, нефрэктомия, артроскопическая реконструкция коленного и плечевого суставов), способность эффективно контролировать такие послеоперационные побочные эффекты, как боль и ПОТР, может определять в каких условиях (амбулаторно или госпитально) можно выполнять ту или иную операцию. Использование мультимодального подхода в периоперативном периоде привело к улучшению результатов хирургического лечения.[473]

Наиболее экономически обоснованной комбинацией для профилактики ПОТР является дроперидол (0,625-1,25 *мг* в/в), дексаметазон (4-8 *мг* в/в)[155,156] и непатентованный ондансетрон (4-8 *мг* в/в).[474] Амбулаторным пациентам с высоким риском развития ПОТР определенную пользу может принести назначение антагонистов 5-HT_3-рецепторов продленного действия (например, палоносетрона 75 *мкг* в/в), NK-1 антагониста (апрепитанта), трансдермального скополаминового пластыря, и браслетов для стимуляции акупунктурных точек (например, SeaBand, ReliefBand).[159,161,166] Использование неопиоидных аналгетиков (НПВС, ингибиторов циклооксигеназы-2, парацетамола, α_2-агонистов, глюкокортикоидов, кетамина и местных анестетиков) как компонентов мультимодальной аналгезии снижает количество побочных эффектов, вызванных опиоидами, и увеличивает удовлетворенность пациентов.[139,382,475] В исследовании, где сравнивалось использование кеторолака и глюкокортикоидов как аналгетических адъювантов при амбулаторных операциях было продемострировано, что парентеральное введение НПВС не только обеспечивает более эффективную послеоперационную аналгезию, но и снижает ПОТР в раннем восстановительном периоде. Тем не менее дополнительное использование дексаметазона пролонгирует аналгетический эффект НПВС.[476] В дополнение к мультимодальной терапии ПОТР и отказу от опиоидных аналгетиков,[382,477] проведение адекватной гидратации уменьшает тошноту и другие побочные эффекты (например, головокружение, сонливость, жажду) в послеоперационном периоде.[180-183]

Мультимодальный (или сбалансированный) подход к обеспечению послеоперационной аналгезии является необходимым условием в амбулаторных условиях.[4,35,478] Неудивительно, что боль является основным фактором, осложняющим восстановление и задерживающим выписку после амбулаторной хирургии.[233] Включение в мультимодальный режим обезболивания небольших доз кетамина (75-150 *мкг/кг*) улучшает послеоперационную аналгезию и функциональный исход после болезненных хирургических вмешательств.[229,414,479] Кроме эффективного мультимодального режима аналгезии, нефармакологические факторы могут также влиять на интенсивность послеоперационной боли. Например, более низкий уровень боли и более быстрая реабилитация отмечались при использовании безгазовой методики в сравнении с обычной методикой инсуффляции CO_2 при минилапароскопической холецистэктомии.[29] В сравнении со стандартной инсуффляционной методикой использование закиси азота для пневмоперитонеума и инсуффляция подогретых газов также снижают интенсивность послеоперационной боли.[191,480]

После амбулаторных операций, когда пациенты выписываются домой из хирургического отделения, боль должна купироваться простыми пероральными аналгетиками (парацетамол, ибупрофен, парацетамол с кодеином). Хотя мощные, быстро действующие опиоидные аналгетики (фентанил, суфентанил, ремифентанил) применяются для лечения умеренной и выраженной боли в раннем восстановительном периоде, эти препараты увеличивают риск развития ПОТР и могут способствовать задержке выписки после амбулаторных операций.[126,233] Ввиду потенциальных побочных эффектов опиоидных препаратов, все большее внимание уделяется парентеральным НПВС (диклофенак, кеторолак, парекоксиб), которые эффективно уменьшают потребность в опиоидсодержащих аналгетиках и способствуют более ранней выписке домой.[481] Тем не менее более дешевые пероральные НПВС (ибупрофен, напроксен)[482,483] также демонстрируют высокую эффективность после выписки. Периоперационное назначение оральных ингибиторов циклооксигеназы-2 становится все более популярным, поскольку они лишены отрицательного влияния на функцию тромбоцитов (Табл. 78-13 и 78-14).[122] Пероральный прием целекоксиба (400 *мг/день*) – это простой и экономичный способ снизить интенсивность боли и уменьшить время выписки после амбулаторных операций.[127,129,484-486] В недавнем исследовании было продемонстрировано, что использование 400 *мг* целекоксиба в день операции и на протяжении последующих трех дней положительно влияет на функцию ЖКТ, возобновление физической активности и удовлетворенность пациента.[485] Более того, при использовании мультимодального режима обезболивания, включающего НПВС и местную анестезию, дополнительное назначение глюкокортикоидов (дексаметазон 4-8 *мг* в/в) удлиняет продолжительность аналгезии.[130] Парацетамол является экономичной альтернативой традиционным НПВС, если его эффективная доза (40-60 *мг/кг* орально или ректально) назначается до окончания операции.[487-489] Также разработан парацетамол для парентерального введения (1 *г* в/в), что быстро стало значимым дополнением к режиму мультимодальной аналгезии.

Табл. 78-13 Послеоперационное использование целекоксиба и восстановление после амбулаторной лапароскопии

	Контроль	Целекоксиб (400 *мг/день*)
Возраст (в годах)	39 ± 11	36 ± 10
Масса тела (*кг*)	80 ± 16	83 ± 16
Длительность операции (*мин*)	100 ± 56	97 ± 51
Интенсивность боли (0-10)	4 (3-6)	2 (2-5)*
Дополнительное использование аналгетиков (n, %)	32 (80)	18 (44)*
Качество восстановления (0-18)	16 (15-18)	18 (17-18)*
Удовлетворенность пациента (0-100)	76 ± 26	92 ± 11*
Параметры периода восстановления		
Возвращение к обычному питанию (дни)	3 (2-4)	2 (1-3)*
Восстановление функции кишечника (дни)	2 (2-4)	1 (1-2)*
Восстановление нормальной активности (дни)	6 (3-7)	4 (1-5)*

*P < 0,05 в сравнении с контрольной группой

Выдержка из White PF, Sacan O, Tufanogullari B, et al: Effect of short-term postoperative celecoxib administration on patient outcome after outpatient laparoscopic surgery. Can J Anaesth 54:342-348, 2007

Табл. 78-14 Аналгетическая эффективность премедикации рофекоксибом в амбулаторных условиях

	Плацебо	Рофекоксиб (50 *мг* per os)
Время операции (*мин*)	63 ± 29	66 ± 36
Время анестезии (*мин*)	87 ± 29	91 ± 36
Доза фентанила (*мкг*) в ОВА	101 ± 133	22 ± 42*
Макс. уровень боли	6 ± 3	3 ± 3*
Боль после выписки	6 ± 3	1 ± 1*
Умеренная и сильная боль (%)	58	16*
Отсутствие боли при выписке (%)	5	42*
Время восстановления (*мин*)		
Фаза I (ОВА)	70 ± 26	64 ± 18
Фаза II (СДХ)	194 ± 263	96 ± 43
Удовлетворенность пациента (1-100)	73 ± 19	98 ± 4*
Полная удовлетворенность обезболиванием (%)	6	69
Качество восстановления (1-100)	77 ± 16	95 ± 7*
Прием пероральных аналгетиков после выписки (no.)	5 ± 3	0.5 ± 1*

*P< 0,05 в сравнении с группой плацебо
СДХ – стационар дневной хирургии; ОВА – отделение выхода из анестезии
Выдержка из Issioui T, Klein KW, White PF, et al: Cost-efficacy of rofecoxib vs. acetaminophen for preventing pain after ambulatory surgery. Anesthesiology 7:931, 2002

Один из ключевых моментов облегчения восстановительного процесса – это рутинное использование местной анестезии как части мультимодального подхода.[126,479] Использование местных анестетиков для обезболивания при МАП, а также в качестве адъюванта во время общей и региональной анестезии, обеспечивает прекрасную аналгезию во время раннего послеоперационного периода и выписки.[441,442] Даже простая инфильтрация послеоперационной раны раствором местного анестетика улучшает обезболивание после операций на нижнем отделе живота, периферических операций на конечностях и даже лапароскопических вмешательств. Блокады периферических нервов также могут быть использованы для уменьшения послеоперационной боли,[340,490] однако их положительный эффект на результаты лечения достаточно ограничен, если только длительность блока не простирается на период после выписки.[491] Применение систем продленной инфузии местных анестетиков после больших ортопедических операций улучшает качество обезболивания за счет продления действия периферического блока после выписки.[344,346,347]

При лапароскопических операциях абдоминальная боль может быть снижена за счет введения местного анестетика в места установки портов и область хирургической раны. Боль в области плеча является распространенной проблемой после лапароскопических операций и может быть уменьшена субдиафрагмальной инстилляцией раствора местного анестетика. Введение местных анестетиков в область хирургической раны (ложе желчного пузыря, фал-

лопиевы трубы) уменьшает послеоперационную боль и риск ПОТР.[492] После лапароскопической хирургии колена инстилляция 30 *мл* 0,5% бупивакаина внутрь сустава снижает потребность в опиоидных аналгетиках и обеспечивает более раннюю активизацию и выписку.[493] Использование адъювантов (морфин 1-2 *мг*, кеторолак 15-30 *мг*, клонидин 0,1-0,2 *мг*, кетамин 10-20 *мг*, триамцинолон 10-20 *мг*) в комбинации с внутрисуставным введением местных анестетиков может еще больше снизить интенсивность боли после артроскопических вмешательств.[494-497] Новые лекарственные средства, такие как капсикам (активный ингредиент перца чили), обеспечивают аналгезию за счет изменения ноцицептивного потока на уровне периферических нервных окончаний.[498] И наконец, простые методики электроаналгезии (чрескожная электрическая стимуляция нервов, ЧЭНС) также могут использоваться в качестве нефармакологического компонента мультимодальной аналгезии.[499] Рост сложности хирургических операций, выполняемых амбулаторно, требует дальнейшего развития методик послеоперационного обезболивания вне хирургического отделения.

Bisgaard[500] считает, что «*опиоиды должны использоваться только в том случае, когда методики неопиоидной аналгезии неэффективны*». Несмотря на утверждения, что так называемая «превентивная» аналгезия, за счет предотвращения развития центральной сенситизации, обеспечивает лучший контроль над болью,[501] данная методика не несет в себе каких-либо значимых преимуществ в сравнении с обычными режимами мультимодальной аналгезии в послеоперационном периоде.[502] Назначение целекоксиба после пластической хирургии было так же эффективно, как и его применение до и после операции.[503] Интересно, что периоперационное внутривенное введение лидокаина улучшает исход у пациентов после лапароскопических операций.[504] Поскольку в будущем все больше обширных операций будет выполняться в амбулаторных условиях, требуется развитие более безопасных, простых и эффективных систем введения аналгетиков для обеспечения адекватного лечения послеоперационной боли.[473,505]

Частные вопросы

Анестезия в условиях врачебного офиса

Анестезия в условиях врачебного офиса представляет собой вариант амбулаторной анестезии, который привлекает к себе все больше внимания.[506] Ralph Waters, практически 100 лет назад, первым начал практиковать анестезию в условиях врачебного офиса (Downtown Anesthesia Clinic) в Су–Сити, штат Айова. В ответ на периодические просьбы дантиста о проведении анестезии доктор Waters устроил «*скромный офис с комнатой ожидания, маленькой операционной и примыкающей к ней комнатой, в которой находилась кушетка, на которой пациент мог полежать после анестезии до того, как пойти домой*».[20] У более чем 30000 пациентов, 72% которых проводилась «глубокая седация» или общая анестезия для ЛОР-операций в условиях офиса, уровень осложнений составил 1,3%, и только двум пациентам потребовалась госпитализация.[507] В обзоре, включающем в себя более 4000 пациентов, которым проводились операции в условиях офиса с МАП, уровень послеоперационных осложнений составил менее 0,1%, и только два пациента были госпитализированы.[508]

На протяжении многих лет простые, минимально инвазивные операции проводились в офисе врача. В работе принимают участие сертифицированные сестры-анестезисты, стоматологи-анестезиологи и, все в большей степени, анестезиологи общей практики. Установлено, что на настоящий момент только 5-10% амбулаторных вмешательств выполняется в условиях врачебного офиса, и ожидается, что это число к 2010 г. увеличится до 20%. Количество и разнообразие хирургических вмешательств неуклонно растут. В условиях растущего давления со стороны страховых компаний по поводу снижения стоимости хирургических операций, хирурги и анестезиологи переводят лечение в учреждения, где они имеют более прямой контроль над затратами. Например, сравнение затрат на лапароскопическое паховое грыжесечение, выполненное Shultz, показывает, что общая стоимость этого вмешательства в больнице составила $5494 против $1534 в условиях офиса.[509] Аналогично «открытое» грыжесечение в условиях госпиталя стоило $2237 против $895 в условиях офиса.

Офисные учреждения имеют меньший уровень накладных расходов, чем госпитали и автономные хирургические центры, и часто более комфортабельны и удобны для пациентов. Важны правильный подбор пациентов и следование обычным стандартам оказания безопасной анестезиологической помощи. Предоперационная оценка должна основываться на том же «клиническом чутье» и здравом смысле, что и в автономных хирургических центрах (например, сопутствующие заболевания должны быть в стадии компенсации). Пациенты с потенциально трудными дыхательными путями вряд ли являются хорошими кандидатами для анестезии в условиях офиса. Критерии отбора больных также должны учитывать инвазивность хирургического вмешательства.

Оптимальная методика анестезии в условиях врачебного офиса такая же, как и в госпитальных условиях и в автономных хирургических центрах. В большинстве случаев это – использование местной анестезии с внутривенной седацией (инфузия пропофола или «легкая» общая анестезия с поддержанием проходимости дыхательных путей с помощью ларингеальной или лицевой маски).[450,451,510] Пропофол используется как для седации, так и для индукции и поддержания анестезии, вкупе с севофлураном и десфлураном. Было продемонстрировно, что закись азота уменьшает потребность в пропофоле и позволяет выписывать пациентов в течение 60 *мин* после окончания операции в офисных условиях, не увеличивая риска развития ПОТР. Использование больших доз опиоидных аналгетиков усиливает кардиореспираторную депрессию без обеспечения большей комфортности пациента.[511] Большинство офисов не имеет кушеток или кроватей для пробуждения, и пациенты должны быть в состоянии встать с операционного стола и переместиться (с помощью) в больничное кресло или самостоятельно перейти в зону отдыха и дожидаться момента, когда они будут готовы одеться и поехать домой.

Несмотря на то, что современная практика анестезии в условиях офиса относительно нова в США, офисная стоматологическая анестезия в Великобритании существует уже на протяжении нескольких десятилетий. После обзора смертельных исходов, связанных с анестезией в условиях стоматологического офиса, в Великобритании было рекомендовано, чтобы все наркозы проводились аккредитованными анестезиологами, в обучении которых был период работы в стоматологической анестезиологии.[510] Также были созданы рекомендации по наличию реанимационного оборудования и доступности препара-

тов для экстренных ситуаций. В течение нескольких лет после публикации доклада Poswillo, количество офисов, предлагающих общую анестезию при стоматологическом лечении, значительно сократилось.[512] Высокая стоимость оборудования и поддержания деятельности оказалась основной причиной для изменения существующей практики. Исходя из опыта Великобритании, становится ясно, что для успешного развития офисной анестезии в Соединенных Штатах необходимо рассматривать вопросы, которые касаются не только стоимости.[23]

Стандарты оказания помощи в офисных условиях, установленные Американским обществом анестезиологов, Американской ассоциацией медсестер-анестезистов и Объединенным комитетом по аккредитации лечебных учреждений (ASA, the American Association of Nurse Anesthetists, Joint Commission on the Accreditation of Healthcare Organizations) включают следующее:

1. Прием на работу соответствующим образом обученного и сертифицированного анестезиологического персонала.
2. Наличие должным образом обслуживаемого анестезиологического оборудования.
3. Ведение документации, как и во всех других хирургических клиниках.
4. Использование оборудования для мониторинга в соответствии со стандартами ASA.
5. Наличие ОВА или палат для восстановления, укомплектованных соответствующим образом обученным средним медперсоналом, и наличие конкретных инструкций по выписке пациентов.
6. Наличие оборудования для оказания помощи в экстренных ситуациях (обеспечение проходимости дыхательных путей, сердечно-легочная реанимация).
7. Заключение письменных договоров об экстренной транспортировке пациентов с учреждением, в котором может быть оказана более полная помощь (при развитии осложнений, требующих более комплексного наблюдения или госпитализации пациента).
8. Осуществление и документация программы обеспечения качества медицинской помощи.
9. Организация программ повышения квалификации для врачей и другого персонала.
10. Наличие стандартов безопасности, которые не могут быть нарушены ради удобства пациента или экономии средств.

Помимо обеспечения безопасной анестезии, у современного анестезиолога, работающего в условиях врачебного офиса, есть возможность расширить свою роль до уровня врача периоперационного периода. Эта деятельность может повысить информированность населения о важности роли анестезиолога при амбулаторных операциях и улучшить профессиональный имидж нашей специальности.[512] Пациенты и медицинские работники должны быть уверены, что в офисе следуют тем же самым стандартам оказания помощи, которыми руководствуются в стационарах или автономных амбулаторных хирургических клиниках.

Анестезия вне операционной

Анестезиолога могут вызвать для проведения анестезиологического пособия на все большее количество манипуляций, которые проводятся вне операционных (см. Гл. 79). Наиболее распространенными из этих процедур являются электросудорожная терапия, дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДУВЛ) и нейрорадиологические процедуры, включая магнитно-резонансную томографию (МРТ) и компьютерную томографию (КТ). Наркозно-дыхательные аппараты в этих отделениях могут быть устаревших моделей, а уровень мониторинга и обеспечение препаратами может быть более ограниченным в сравнении с операционной. Коллегиальная помощь, как правило, недоступна, а медсестры этих отделений часто не знакомы с анестезиологическими препаратами, аппаратурой и действиями анестезиолога. Следовательно, анестезиолог должен быть бдителен при проверке наркозного аппарата и знать, где находятся оборудование и препараты для проведения реанимационных мероприятий.

Как и при вмешательствах, выполняемых в амбулаторных или офисных условиях, пациенты должны внимательно отбираться и оцениваться перед любой процедурой, требующей введения анестетиков. Методики анестезии, использующиеся для этих вмешательств, должны обеспечивать быстрое восстановление с минимальным количеством побочных эффектов, а пациенты – соответствовать всем требованиям, предъявляемым при выписке после вмешательств в условиях операционной. Многие из этих процедур имеют специфические анестезиологические особенности и хорошо известные осложнения. Методики анестезии, используемые для ДУВЛ, сильно изменились за последние несколько лет. С разработкой новых литотрипторов необходимость в ваннах с водой отпала, прицеливание производится более точно, соответственно, требуется меньшее количество ударов. Эти улучшения существенно уменьшили необходимость в общей или эпидуральной анестезии, и большинство этих вмешательств могут быть выполнены под внутривенной седацией/аналгезией.[482,512,513] Эти МАП-методики уменьшают время анестезии и восстановления, без ущерба безопасности и удовлетворенности пациентов.[514] Методики МАП с использованием мидазолама и алфентанила, мидазолама и кетамина, фентанила и пропофола применяются при ДУВЛ с очень высоким уровнем удовлетворенности пациента.[514,515] Также для литотрипсии камней желчного пузыря и мочевыводящих путей описана методика аналгезии под управлением больного на основе алфентанила или ремифентанила.[516,517] Кроме того, существует методика с использованием мидазолама (2 *мг*), инфузии пропофола (25-50 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$) и продленной инфузии ремифентанила (0,025-0,15 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$).[406] Блокада межреберных нервов также может улучшить комфорт пациента во время экстракорпоральной литотрипсии. Для седации и аналгезии во время ДУВЛ использовалась даже электроакупунктура.[518]

В целом, дополнительно к работе на базе офиса врача, от анестезиолога требуется обеспечение седации и анестезии в большом количестве разнообразных мест (включая рентген-кабинеты, ангиографические лаборатории и отделения диагностики).[519] Иски, связанные с анестезией вне операционной, расследуются более тщательно, и случаи некачественного лечения встречаются чаще, чем при работе в операционной.[520] Неадекватная оксигенация или невозможность проведения адекватной вентиляции легких были наиболее частыми причинами развития осложнений. Следовательно, проведение минимального мониторинга и умение обеспечить проходимость дыхательных путей требуется от всего персонала, задейство-

ванного в проведении седации и аналгезии. При должном управлении хирургия на базе врачебного офиса является безопасной и экономически эффективной.[521]

Магнитно-резонансная томография

МРТ стала высоко популярной неинвазивной радиологической диагностической процедурой благодаря высокому качеству получаемых изображений. При МРТ пациенты на протяжении 30-60 *мин* находятся в шумном закрытом пространстве. Некоторые пациенты по причине возраста, нарушения ментального статуса или боли не могут сотрудничать с персоналом на протяжении всей процедуры диагностики и для получения качественных снимков требуют либо общей анестезии, либо внутривенной седации-аналгезии. Движение пациента во время любой части исследования может ухудшить качество изображения. Следовательно, анестезиолог все чаще оказывается вовлечен в оказание помощи пациентам при проведении МРТ и спектроскопии. Сильное магнитное поле и необходимость в специальных помещениях для томографов создают ряд проблем при проведении анестезии.[522-524] Особенности мониторирования пациентов во время МРТ включают следующее:

1. Оборудование с содержанием ферромагнитных материалов, включая мониторы, а также кредитные карты, ключи, скрепки для бумаг, булавки, ручки должны находиться за пределами магнитного поля.
2. При нахождении пациента в томографе доступ к нему и обзор ограничены.
3. Могут возникать помехи и нарушения работы медицинского оборудования (например, шприцевых дозаторов), вызванные изменяющимся магнитным полем.
4. Токи утечки, генерируемые оборудованием для мониторинга, могут снизить качество изображения.

Эти особенности создают диссонанс между требованиями к мониторингу во время анестезии, в соответствии со стандартами ASA, и качеством получаемого изображения.[522] В настоящее время стали доступными новые наркозные аппараты и помпы, которые не содержат железа. В виду того, что мониторы старого образца должны находиться на расстоянии от пациента (например, за пределами помещения), возрастает опасность разъединения и перегиба внутривенных систем, дыхательного контура и отведений монитора. В идеале необходимо два члена анестезиологической бригады: один находится у пациента, а другой снаружи – рядом с монитором. К сожалению, расходы на персонал в данном случае возрастают, и не все учреждения могут себе это позволить.

Эндоскопическое отделение

На протяжении многих лет эндоскописты использовали седацию с сохранением сознания при гастроэнтерологических процедурах. Седация не только улучшает комфорт пациента во время эндоскопии, но и влияет на согласие больного на повторные обследования. Существуют определенные стандарты мониторинга и методики седации в помощь эндоскописту.[525-527] Тем не менее возникают ситуации, когда необходима помощь со стороны анестезиолога. Например, эндоскопические вмешательства у неуправляемых пациентов со сложной сопутствующей патологией или в ситуациях, когда предыдущие попытки проведения исследования под седацией под управлением эндоскописта были безуспешны.

Важной особенностью при планировании анестезиологического пособия является положение пациента. Пациент для облегчения исследования часто ложится на бок или живот, и эта позиция может создавать определенные трудности при проведении реанимационных мероприятий в случае кардиореспираторной депрессии. При эндоскопии верхних отделов ЖКТ или эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии эндоскоп вводится через рот, что приводит к необходимости «делить» дыхательные пути с эндоскопистом. Для безопасного и быстрого выполнения этих вмешательств необходим командный подход и совместная работа эндоскопистов, радиологов и анестезиологов.

Электросудорожная терапия

Использование ЭСТ для вызывания большого судорожного припадка было впервые описано в 1938 г., и данная методика выполнялось без анестезии практически на протяжении 30 лет. В настоящее время в США количество этих процедур, выполняемых под общей анестезией, превышает количество коронарных реваскуляризаций, аппендэктомий и грыжесечений. Значительно выросла роль ЭСТ в лечении острой и медикаментозно резистентной хронической депрессии и маниакальных состояний, а также шизофрении с аффективными расстройствами, суицидальными наклонностями, симптомами бреда, вегетативными нарушениями, апатией и кататоническими симптомами.[528] ЭСТ – это высоко эффективная и безопасная методика, которая применяется у большого количества пациентов высокого риска. Обычно в начальной фазе ЭСТ выполняется три раза в неделю, общим числом 8-12 процедур. При поддерживающей терапии процедура может выполняться с прогрессивно увеличивающимися интервалами – от одного раза в неделю до одного раза в месяц.

Анестезия при ЭСТ обычно ограничивается введением индукционной дозы внутривенного анестетика (метогекситал, тиопентал, этомидат, пропофол) с последующим использованием коротко действующего миорелаксанта (сукцинилхолин или мивакуриум).[529] Несмотря на то, что восстановление после использования внутривенных анестетиков протекает примерно одинаково, метогекситал остается препаратом выбора, поскольку он характеризуется более продолжительным временем судорог (в сравнении с пропофолом), более быстрым пробуждением (в сравнении в тиопенталом) и меньшим количеством побочных эффектов (в сравнении с этомидатом). Что интересно – пациентам, у которых использовался пропофол, требовалась более длительная начальная фаза ЭСТ.[530] Тем не менее, если у пациентов наблюдались очень продолжительные судороги (> 100 *с*), то пропофол мог использоваться, как альтернатива метогекситалу.[531] В том случае, если внутривенные анестетики сокращают длительность судорожного периода (< 30 *с*), дополнительное в/в введение 50-100 *мкг* ремифентанила может увеличить продолжительность судорог, за счет снижения общей дозы анестетика.[532,533] Большое количество разнообразных сердечно-сосудистых препаратов (эсмолол, лабетолол, никардипин) широко используется для подавления острых ответов со стороны гемодинамической системы, вызываемых электрическими стимулами и судорожной активностью (Табл. 78-12).

Во время процедуры используется стандартный неинвазивный мониторинг, а вентиляция легких осуществляется через лицевую маску и дыхательный контур многократного использования. Кроме того, используются препараты, уменьшающие гиперсаливацию (гликопирроат). В ситуациях, когда может возникнуть обструкция верхних дыхательных путей (пациенты с синдромом сонного апноэ, морбидным ожирением), также могут использоваться воздуховоды типа *Guedel*. Ларингеальная маска является прекрасным средством поддержания проходимости дыхательных путей в ситуациях, когда трудно подобрать лицевую маску.[534] Интубация трахеи выполняется редко (например, при поздних сроках беременности или у диабетиков с ожирением). Наличие церебрального мониторинга позволяет более точно титровать анестетики и в рефрактерных случаях синхронизировать судорожный разряд ЭСТ.[535,536]

Дозирование анестетиков, миорелаксантов и симпатолитиков должно основываться на индивидуальных потребностях каждого пациента, и применение этих препаратов при всех последующих процедурах зависит от течения предыдущих анестезий. Несмотря на то, что Kellner[537] рекомендует простой, «модальный» подход к анестезии при ЭСТ, чувствительность к препаратам сильно варьирует и также зависит от возраста, конституции тела, медикаментозного лечения и сопутствующей патологии пациентов. Учитывая, что у большого числа пациентов есть сопутствующая сердечно-сосудистая патология (гипертензия, ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических сосудов), для поддержания гемодинамической стабильности и достижения наилучшего результата после ЭСТ необходимо тщательное титрование широко используемых симпатолитиков (лабетолол, эсмолол, никардипин, клонидин). Поскольку клиническая эффективность ЭСТ основана на достижении адекватного судорожного припадка при каждой процедуре, анестезиолог должен обладать знаниями о факторах, которые оказывают влияние на продолжительность судорожной активности.

Критерии выписки

Выписка после общей анестезии и МАП

После амбулаторных операций выделяют три стадии восстановления: раннюю, промежуточную и позднюю (см. Гл. 85). Раннюю и промежуточную стадии мы видим в амбулаторных или офисных условиях, в то время как поздняя стадия – это восстановление нормальной повседневной активности, и происходит в периоде после выписки домой. Раннее восстановление – это временной интервал, в течение которого пациент пробуждается после анестезии, восстанавливает контроль над защитными рефлексами и восстанавливает двигательную активность. В это время пациенты находятся под наблюдением в ОВА или отделении стационара одного дня, где тщательно мониторируются их жизненно важные функции и сатурация кислорода и при необходимости могут быть назначены кислород, аналгетики и противорвотные препараты. Модифицированная шкала Aldrete или White часто используется для оценки готовности пациента к переводу в палату восстановления стационара одного дня.[464,538] В идеальном варианте большинство амбулаторных пациентов уже в операционной соответствуют критериям раннего восстановления и удовлетворяют критериям концепции *fast-track* по White.[539]

Во время промежуточного периода восстановления пациенты обычно находятся в больничном кресле и постепенно начинают самостоятельно передвигаться, пить жидкость, мочиться и готовится к выписке (см. Рис. 78-1). Выбор методики анестезии, равно как и надлежащее использование послеоперационных аналгетиков и антиэметиков влияют на продолжительность этого периода. По аналогии с использованием кофеина в прошлом предварительные исследования показывают, что модафинил – препарат, способствующий пробуждению, – снижает послеоперационную слабость и улучшает активность у пациентов после общей анестезии.[540] Медленное пробуждение и удлинение периода промежуточного восстановления может значительно увеличить стоимость лечения. К факторам, которые указывают на необходимость более длительного пребывания в стационаре одного дня, относятся женский пол, пожилой возраст, длительные операции, большая кровопотеря, использование опиоидов и недеполяризующих миорелаксантов, эпизоды десатурации, послеоперационная боль, ПОТР и спинальная анестезия.[25,541,542]

Период позднего восстановления начинается после выписки домой и продолжается до полного функционального восстановления и возобновления нормальной активности в повседневной жизни. Несмотря на то, что анестетики, аналгетики и антиэметики могут повлиять на течение раннего и промежуточного периодов восстановления, наибольшее влияние на позднее восстановление оказывает сама операция (т.е. способность пациента возобновить нормальную активность в повседневной жизни). Стандарты выписки из отделения амбулаторной хирургии включают наличие стабильных показателей жизненно важных функций, восстановление ориентации в пространстве, способность передвигаться без головокружения, минимальные боль и ПОТР и минимальное кровотечение в области послеоперационной раны.[47] Основные органы по аккредитации клиник в США и Канаде требуют, чтобы все пациенты, получавшие седативные препараты и анестетики в связи с амбулаторными операциями, транспортировались домой в сопровождении. Им также должны быть предоставлены письменные инструкции о течении послеоперационного периода, включая информацию о контактных лицах, к которым можно обратиться в случае возникновения проблем после выписки.

Для оценки и документального подтверждения готовности пациента к выписке была разработана более объективная балльная система.[541,543] Так называемая шкала выписки после анестезии является простым суммарным индексом, который оценивает готовность пациента к выписке и основывается на пяти основных критериях: (1) параметры жизненно важных функций, включая артериальное давление, частоту сердечных сокращений, частоту дыхания и температуру тела; (2) способность передвигаться самостоятельно и ментальный статус; (3) боль и ПОТР; (4) кровотечение в области операционной раны; (5) потребление и выделение жидкости.[538] Пациенты, которые набрали 9 баллов и более и имеют взрослых сопровождающих, считаются готовыми к выписке. Способность потреблять жидкость и мочиться до выписки не является более обязательным требованием. В модифицированной шкале выписки после анестезии потребление/выделение жидкости не используется как критерий, что позволяет ускорить выписку еще у 20% амбулаторных пациентов (Табл. 78-15).[47]

Задержка выписки, как правило, связана со стойкими симптомами, такими как боль, ПОТР, гипотензия,

Табл. 78-15 Модифицированная шкала выписки после анестезии

Параметры жизненно важных функций	
2	В пределах 20% от предоперационного значения
1	20-40% от предоперационного значения
0	40% от предоперационного значения
Способность передвигаться самостоятельно	
2	Устойчивая походка/отсутствие головокружения
1	С помощью
0	Невозможность передвигаться самостоятельно/головокружение
Тошнота и рвота	
2	Минимальная
1	Умеренная
0	Выраженная
Боль	
2	Минимальная
1	Умеренная
0	Выраженная
Кровотечение в области раны	
2	Минимальное
1	Умеренное
0	Выраженное

Выдержка из из Chung F, Chan VW, Ong D: A postanesthetic discharge scoring system for home readiness after ambulatory surgery. J Clin Anesth 7:500, 1995

головокружение, неустойчивая походка или отсутствие сопровождающих.[543] Чрезмерная послеоперационная боль и тошнота и рвота являются наиболее частыми причинами задержки выписки из хирургического амбулаторного отделения и могут привести к незапланированной госпитализации.[233] Наибольший риск развития умеренной и выраженной боли отмечается после ортопедических, общехирургических и пластических операций.[373]

Выписка после регионарной анестезии

Пациенты, которые восстанавливаются после региональной анестезии, должны соответствовать тем же критериям выписки, что и пациенты после общей анестезии. У этих пациентов, если им проводилась нейроаксиальная блокада или блокада крупного нерва нижней конечности, кроме того, должна восстановиться способность к самостоятельному передвижению. Общепризнано, что после спинальной и эпидуральной анестезии моторная и сенсорная функции восстанавливаются быстрее симпатической. Остаточная блокада симпатической иннервации мочевого пузыря и уретры может вызвать задержку мочи. Амбулаторных пациентов после спинальной и эпидуральной анестезии рекомендуется выписывать после восстановления способности к мочеиспусканию. Таким образом, в амбулаторных условиях следует избегать длительно действующих местных анестетиков (бупивакаин, ропивакаин, тетракаин). Использование коротко действующих местных анестетиков (лидокаин, прокаин) с добавлением мощного опиоидного аналгетика может обеспечить спинальную анестезию без существенного удлинения времени выписки.[310,313] Перед возобновлением самостоятельного передвижения у пациентов, которым проводилась центральноаксиальная блокада, должны восстановиться чувствительность в перианальной зоне (S4-5), способность выполнять подошвенное сгибание стопы и проприоцептивное восприятие большого пальца ноги. К критериям выписки после спинальной и эпидуральной анестезии также относятся восстановление нормальной чувствительности, силы мышц, проприоцепции и нормальное функционирование симпатической нервной системы.

Спорные моменты при выписке

В настоящий момент нет единства мнений о предъявляемом к пациентам требовании перед их выпиской из амбулаторной клиники, а именно – обязательном восстановлении способности поглощать жидкость и мочиться. Совершенно неприемлемо выписывать пациентов с непрекращающейся рвотой или тех, кто не в состоянии удерживать выпитую жидкость. Что интересно, Schreiner и Nicolson[174] продемонстрировали, что способность поглощать жидкость как необходимое условие выписки в педиатрической практике на самом деле только увеличивает риск рвоты (> 50%) и задерживает выписку. С другой стороны, детей чаще тошнит после выписки домой, а не во время нахождения в хирургическом отделении. Следовательно, способность удерживать жидкость до выписки может предотвратить развитие дегидратации дома. В Детском госпитале в Филадельфии, не дожидаясь обязательного восстановления способности поглощать жидкость, было выписано более 20 000 амбулаторных пациентов. При этом не было зарегистрировано ни одного случая повторной госпитализации по причине дегидратации.[174] Все эти дети (за исключением операций миринготомии с шунтированием барабанной полости) во время пребывания в госпитале получили эквивалент 8-часовой в/в инфузионной терапии. Пациентов, получивших адекватную инфузионную нагрузку, можно безопасно выписывать домой, не дожидаясь восстановления способности удерживать выпитую жидкость.

Требование к способности самостоятельного мочеиспускания как критерию выписки также было поставлено под сомнение.[544] Неспособность мочиться может быть вызвана болью, которая угнетает нормальную функцию детрузора мочевого пузыря, опиодными аналгетиками, спинальной и эпидуральной аналгезией и антихолинергическими препаратами.[47] Пациентов можно выписывать раньше, если только способность к самостоятельному мочеиспусканию не является критерием выписки. Задержка выписки по причине отсутствия мочеиспускания после эпидуральной и спинальной анестезии с использованием коротко действующих местных анестетиков не является обязательной у пациентов группы низкого риска (возраст менее 70 лет, не ректальные/урологические операции, не грыжесечение, отсутствие проблем с мочеиспусканием в анамнезе).[544] Тем не менее должны быть приняты соответствующие меры на предмет возможной катетеризации мочевого пузыря при невозможности мочиться после выписки. Ультразвуковое сканирование

мочевого пузыря перед выпиской может уменьшить проблемы с мочеиспусканием дома.[544]

Перед выпиской из стационара одного дня проверяются повязки и даются устные и письменные инструкции в отношении послеоперационного ухода. Большинство послеоперационных симптомов (боль, ПОТР, головокружение, головная боль и миалгии) проходят в течении 24 *ч*. Тем не менее при сохранении этих симптомов необходимо обратиться в клинику для оказания соответствующей помощи. При выписке пациента должен сопровождать ответственный за него взрослый; также пациенты должны быть проинформированы об уровне физической активности после выписки. Пациенты должны быть предупреждены о возможных опасностях при работе со сложными механизмами, управлении транспортными средствами и принятии важных решений в течение 24 *ч* после анестезии.[545] Тем не менее при использовании коротко действующих анестетиков для 1-2-часовых вмешательств, тонкая моторика восстанавливается в течение 4 *ч*.

Важно иметь отработанный механизм повторной госпитализации амбулаторных пациентов, если в ней возникает необходимость. В большинстве хорошо организованных амбулаторных клиник частота непредвиденных госпитализаций не превышает 1%.[11,12] Тем не менее это число увеличивается в амбулаторных центрах, где оперируется большее число новорожденных, пожилых (старше 80 лет) и пациентов из группы риска III по классификации ASA. Мультицентровый опрос, проведенный Ассоциацией амбулаторной хирургии выявил, что 70% всех периоперационных осложнений развиваются после выписки из амбулаторного хирургического центра.[1] Эти данные подчеркивают важность наличия понятных письменных инструкций по действиям после выписки и доступности ответственного взрослого для наблюдения за пациентом. Пациентам, живущим за городом, свою первую ночь после операции большинство врачей рекомендуют проводить на разумном расстоянии от клиники. Все амбулаторные клиники должны иметь механизм сбора информации о состоянии пациента после выписки домой (телефонный опрос, письменное анкетирование).

Критерии оценки результатов

В связи с развитием амбулаторной хирургии и увеличением сложности хирургических вмешательств появляется необходимость в разработке методов оценки результатов лечения во время раннего и позднего восстановительного периода (см. Гл. 33).[546] Риск развития серьезных осложнений и смертность после амбулаторных операций очень низки. Большое ретроспективное исследование на основе более 45000 амбулаторных пациентов (группы риска I-III по классификации ASA) продемострировало, что только у 31 (1:1455) пациента развились серьезные осложнения.[10] Четыре пациента скончались: двое в результате дорожно-транспортных происшествий в течение первых 48 *ч* после операции, и двое в результате инфаркта миокарда спустя 48 *ч* после операции. Мультицентровый опрос, выполненный в 80-х гг. и включивший более 50 автономных амбулаторных центров в США, выявил, что повышенный риск периоперационных осложнений отмечался у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.[1] Проспективное исследование, включившее 4 канадских центра и 6914 амбулаторных пациентов, выявило, что у пациентов с сопутствующей патологией (гипертензия, сахарный диабет, заболевания желудочно-кишечного тракта) увеличивается риск развития осложнений в периоперационном периоде.[547] Не было зафиксировано случаев со смертельным исходом, и серьезные осложнения отмечались крайне редко. В недавнем исследовании амбулаторных хирургических пациентов из группы риска ASA III не было зафиксировано увеличение числа незапланированных госпитализаций и осложнений в первые 24 *ч* после выписки в сравнении с пациентами из групп риска ASA I и II.[548]

Несмотря на то, что риск развития серьезных осложнений очень невысок, малые осложнения после амбулаторных вмешательств представляют собой проблему, особенно после выписки. При опросе анестезиологов[549] было выявлено, что в амбулаторных условиях надо больше всего стараться избегать таких клинических моментов, как боль в области операционной раны, тошнота, рвота, предоперационное беспокойство и дискомфорт при установке в/в катетера. В другом исследовании было продемонстрировано, что у 35% амбулаторных хирургических пациентов развилась настолько выраженная ПОТР, что это препятствовало возврату к нормальной деятельности повседневной жизни.[550] Половина из этих пациентов не испытывала симптомов ПОТР в отделении выхода из анестезии, и тошнота появилась только после выписки домой. Боль в области операционной раны, ПОТР, сонливость, головокружение и подъем температуры тела были основными малыми симптомами, которые отмечались у хирургических амбулаторных пациентов после выписки домой.[551] Вид хирургии, несомненно, имеет влияние на риск развития нежелательных симптомов после выписки – лапароскопические, общехирургические и ортопедические вмешательства несут в себе наибольший риск, а малоинвазивные гинекологические и офтальмологические операции – наименьший. У пациентов, которые испытывали другие симптомы после выписки, отмечалась задержка возврата к нормальной деятельности повседневной жизни. Несмотря на высокую частоту развития малых осложнений после амбулаторных операций, удовлетворенность лечением остается достаточно высокой, и большинство пациентов, при необходимости оперироваться в будущем, снова выбрали бы амбулаторные условия.[1]

Задержка выписки и частота незапланированных госпитализаций являются наиболее часто используемыми критериями оценки результатов лечения после амбулаторных операций (Табл. 78-16). Госпитализация не только увеличивает стоимость лечения, но и негативно влияет на жизнь пациента и работу клиники. Частота госпитализации в амбулаторных хирургических клиниках не должна превышать 1%.[11-13] Наиболее часто незапланированные госпитализации встречаются после ортопедических (3,2%), общехирургических (3,1%), отоларингологических (3,1%) и урологических (29%) вмешательств.[15] Тем не менее наименьшая частота незапланированных госпитализаций (< 0,1%) встречается в автономных и офисных центрах, ввиду различных категорий пациентов и типов выполняемых операций.[12] Наиболее частыми причинами незапланированной госпитализации являются боль, кровотечение, неукротимая рвота, хирургические осложнения (перфорация кишки или матки), увеличение объема операции, задержка мочеиспускания и отсутствие сопровождения после выписки.[11]

Вероятность незапланированной госпитализации в большей степени зависит от типа операции, чем от специфических особенностей пациента или выбора методики анестезии. Частота повторных визитов в клинику после

выписки из амбулаторного учреждения является другим удобным критерием оценки результатов лечения. В одном из ранних исследований было продемонстрировано, что 3% пациентов после амбулаторной операции вернулись в больницу;[13] среди тех, кому понадобилась экстренная помощь, 42% обратилось по поводу кровотечения из операционной раны. Что интересно, у пациентов, оперирующихся по поводу варикоцеле и гидроцеле, риск повторного визита в больницу в восемь раз выше. Тем не менее 77% амбулаторных пациентов, обратившихся за экстренной медицинской помощью, было оказано лечение и они были отпущены домой. Эти говорит о том, что более хорошее предоперационное и послеоперационное образование пациентов могло бы предотвратить повторные визиты в больницу во многих из этих случаев.

Дальнейшие перспективы

Развитие анестезиологии и хирургической практики способствовало быстрому росту амбулаторной хирургии по всему миру.[505] Наличие быстро и коротко действующих анестетиков, аналгетиков, симпатолитиков и миорелаксантов, а также улучшение методик церебрального мониторинга позволили максимально снизить неблагоприятное влияние анестезии на течение процесса восстановления. Более квалифицированный периоперационный уход позволяет хирургам выполнять возрастающее количество все более инвазивных операций у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями на амбулаторной основе.

Обширные хирургические вмешательства (расширенная реконструкция коленного или плечевого суставов, лапароскопически ассистируемая влагалищная гистерэктомия, фундопликация желудка, нефрэктомия, спленэктомия и адреналэктомия) рутинно выполняются в амбулаторных центрах. Даже те пациенты, которые перенесли каротидную эндартерэктомию, лобэктомию, простатэктомию и малые краниотомические вмешательства, выписываются в течение 23 *ч*. Несмотря на то, что причиной продолжающегося роста амбулаторной хирургии принято считать давление со стороны страховых компаний и правительственных ведомств для снижения затрат на здравоохранение, существуют и другие, менее очевидные преимущества для пациентов и их семей. Более агрессивная реабилитация ведет к более быстрому восстановлению органных функций, меньшему количеству анестезиологических и хирургических осложнений, снижению физической и ментальной недееспособности, и, что более важно, более раннему восстановлению нормальной повседневной активности (выход на работу). Для пациентов с риском заражения внутрибольничной инфекцией (например, пациенты с иммуносупрессией) амбулаторная хирургия может снизить количество послеоперационных инфекционных осложнений.

Анестезиолог, выступающий в роли периоперационного врача, способствует прогрессу амбулаторной хирургии за счет активного оказания помощи этой растущей категории пациентов на протяжении всего периоперационного периода. Для достижения поставленной цели необходимо тщательно рассмотреть каждый этап амбулаторного хирургического процесса. Во-первых, важно убедиться, что все пациенты находятся в «оптимальном» состоянии здоровья перед плановой операцией. Изменение правила NPO (nil per os)[552] позволяет пациентам не прекращать

Табл. 78-16 Факторы, которые могут привести к задержке выписки и незапланированной госпитализации после амбулаторных операций.

Задержка выписки

Предоперационные

- Женский пол
- Пожилой возраст
- Застойная сердечная недостаточность

Интраоперационные

- Длительные операции
- Общая анестезия
- Спинальная анестезия

Полеоперационные

- Послеоперационная тошнота и рвота
- Умеренная и сильная боль
- Избыточная сонливость
- Отсутствие сопровождения

Незапланированная госпитализация

Хирургические

- Боль
- Кровотечение
- Обширная операция
- Хирургические осложнения
- Абдоминальные операции
- Отоларингологические и урологические операции

Анестезиологические

- Тошнота и рвота
- Сонливость
- Аспирация

Социальные

- Отсутствие сопровождения

Медицинские

- Сахарный диабет
- Ишемическая болезнь сердца
- Синдром сонного апноэ

Выдержка с изменениями из Awad IT, Chung F: Factors affecting recovery and discharge following ambulatory surgery. Can J Anaesth 53:858-72, 2006

постоянного приема препаратов и избежать развития дегидратации, гипогликемии и синдрома отмены кофеина. Кроме этого, включение в состав премедикации превентивных аналгетиков (НПВС, ингибиторы ЦОГ-2) может улучшить качество обезболивания в послеоперационном периоде. Использование в качестве премедикации небольших доз препаратов седативного ряда (мидазолам) может улучшить восприятие пациентами периоперационного периода без отрицательного влияния на ранний восстановительный процесс.

Во-вторых, использование методик анестезии, которые улучшают условия для операции и обеспечивают быстрое раннее восстановление, имеет все возрастающее значение в современной медицине.[464] Введение в практику коротко действующих ингаляционных анестетиков и опиоидных аналгетиков позволяет анестезиологу более точно титровать препараты и обеспечивать восстановление в соответствиями с критериями концепции *fast-track*. Использование церебрального мониторинга может еще больше улучшить титрование анестетиков при поддержании анестезии. Тем не менее у спонтанно дышаших пациентов (когда не используются миорелаксанты) значимость церебрального мониторинга в улучшении процесса восстановления невелика.[553] Важно отметить, что последние

исследования подтверждают то, что современная общая анестезия приводит к минимальным отсроченным когнитивным нарушениям.[554] Интересно, что практические врачи все чаще используют МАП как альтернативу общей и спинальной анестезии. Наличие таких препаратов, как пропофол, ремифентанил и дексмедетомидин, без сомнений, улучшает условия для операции у пациентов, подвергающихся все более обширным хирургическим вмешательствами под местной анестезией.

В-третьих, профилактика послеоперационной боли и других нежелательных эффектов (в особенности ПОТР) крайне важна для успешного воплощения концепции *fast-track* в амбулаторных условиях и возвращения к нормальной повседневной активности.[555] Использование режима мультимодальной аналгезии в профилактике послеоперационной боли снижает зависимость от опиоидных аналгетиков. Важно отметить, что НПВС (кеторолак, диклофенак, ингибиторы ЦОГ-2) и другие неопиоидные аналгетики (местные анестетики, габапентин, парацетамол, кетамин, клонидин) играют все более важную роль в обезболивании в амбулаторных условиях. Рутинное профилактическое использование противорвотных препаратов также чрезвычайно важно в облегчении процесса восстановления и повышения удовлетворенности пациента. В связи с увеличением спектра хирургических вмешательств, выполняемых в амбулаторных условиях, мультимодальные стратегии для минимизации побочных эффектов имеют все возрастающее значение.[424]

И наконец, повышение эффективности процесса восстановления и обеспечение пациентов и членов их семей информацией о том, как избежать проблем после выписки, также улучшает процесс реабилитации.[462,505] Обсуждение последствий амбулаторного хирургического лечения с пациентом и его семьей до операции увеличивает удовлетворенность пациента и готовность к ранней выписке. Как периоперационный врач, анестезиолог играет важную роль в минимизации послеоперационных патофизиологических изменений и облегчении реабилитационного процесса. Для достижения оптимального результата лечения необходим командный подход, задействующий пациента, членов его семьи, сестринский штат, хирурга и анестезиолога.[556] Недавние исследования показали, что бригада под управлением анестезиолога увеличивает эффективность работы операционной (приводит к снижению времени простоя между операциями на 48%), когда планирование работы операционного блока поддерживается хирургами, сестрами и администраторами.[557] Более того, внедрение мультидисциплинарного подхода для снижения числа послеоперационных побочных эффектов сокращает время пребывания в отделении выхода из анестезии и увеличивает удовлетворенность пациентов.[558] Ввиду того, что более обширные операции выполняются в амбулаторных условиях, растет необходимость в развитии более инновационных, «мультимодальных» подходов для обеспечения процесса восстановления после выписки.[7,556]

Суммируя все вышесказанное, следует отметить, что амбулаторная хирургия стала преобладающей моделью оказания хирургической помощи в Северной Америке и Европе. Тем не менее преимущества амбулаторной анестезии и хирургии еще не оценены по достоинству в развивающихся странах по всему миру. Распространение амбулаторной анестезии несет в себе следующий потенциал: (1) увеличение доступности хирургической помощи в местах, удаленных от больших хирургических центров; (2) сокращение хирургического «листа ожидания» в публичных учреждениях; (3) снижение стоимости оказания хирургической помощи для пациентов, страховых компаний и правительственных ведомств; (4) улучшение восприятия пациентами периоперационного периода и повышение их удовлетворенности; (5) увеличение участия членов семьи в послеоперационном уходе; (6) облегчение возврата к нормальной повседневной активности, включая выход на работу.

Таким образом, задачей практикующих врачей в будущем является способствование распространению амбулаторной хирургии во всем мире для улучшения медицинского обслуживания и оптимизации все более ограниченных ресурсов здравоохранения.

Литература

1. White PF (ed): Textbook of Ambulatory Anesthesia and Surgery. London, WB Saunders, 1997.
2. Stephenson P: In a day's work: The government is opening 10 more diagnosis and treatment centers to reduce length of hospital stay, largely through day surgery. Health Serv 112:9, 2002.
3. Liem MS, van der Graaf Y, van Steensel CJ, et al: Comparison of conventional anterior surgery and laparoscopic surgery for inguinal-hernia repair. N Engl J Med 336:1541, 1997.
4. Michaloliakou C, Chung F, Sharma S: Preoperative multimodal analgesia facilitates recovery after ambulatory laparoscopic cholecystectomy. Anesth Analg 82:44, 1996.
5. Pollard JB, Zboray AL, Mazze RI: Economic benefits attributed to opening a preoperative evaluation clinic for outpatients. Anesth Analg 83:407, 1996.
6. Halaszynski TM, Juda R, Silverman DG: Optimizing postoperative outcomes with efficient preoperative assessment and management. Crit Care Med 32:S76-S86, 2004.
7. White PF, Kehlet H, Neal JM, et al: The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: From multimodal analgesia to perioperative medical care. Anesth Analg 104:1380-1396, 2007.
8. Kitz DS, Slusarz–Ladden C, Lecky JH: Hospital resources used for inpatient and ambulatory surgery. Anesthesiology 69:383, 1988.
9. Canet J, Raeder J, Rasmussen LS, et al: Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. Acta Anaesthesiol Scand 47:1204, 2003.
10. Warner MA, Shields SE, Chute CG: Major morbidity and mortality within 1 month of ambulatory surgery and anesthesia. JAMA 270:1437, 1993.
11. Gold BS, Kitz DS, Lecky JH, et al: Unanticipated admission to the hospital following ambulatory surgery. JAMA 262:3008, 1989.
12. Fortier J, Chung F, Su J: Unanticipated admission after ambulatory surgery—a prospective study. Can J Anaesth 45:612, 1998.
13. Twersky R, Fishman D, Homel P: What happens after discharge? Return hospital visits after ambulatory surgery. Anesth Analg 84:319, 1997.
14. Vilar–Comte D, Roldan R: Surgical site infections in ambulatory surgery: A 5-year experience. Am J Infect Control 29:99, 2001.
15. Wu CL, Berenholtz SM, Pronovost PJ, Fleisher LA: Systematic review and analysis of postdischarge symptoms after outpatient surgery. Anesthesiology 96:994, 2002.
16. Sabers C, Plevak DJ, Schroeder DR, Warner DO: The diagnosis of obstructive sleep apnea as a risk factor for unanticipated admissions in outpatient surgery. Anesth Analg 96:1328, 2003.
17. Lotan Y, Gettman MT, Roehrborn CG, et al: Cost comparison for laparoscopic nephrectomy and open nephrectomy: Analysis of individual parameters. Urology 59:821, 2002.
18. Pineault R, Contandriopoulos AP, Valois M, et al: Randomized clinical trial of one-day surgery: Patient satisfaction, clinical outcomes, and costs. Med Care 23:171, 1985.
19. Kercher KW, Heniford BT, Matthews BD, et al: Laparoscopic versus open nephrectomy in 210 consecutive patients: Outcomes, cost, and changes in practice patterns. Surg Endosc 17:1889-1895, 2003.
20. Reed WA, Ford JL: Development of an independent outpatient surgical center. Int Anesthesiol Clin 14:113, 1976.
21. Calcinai CJ, Barrett JC: Five years' experience in a free-standing outpatient surgical clinic. Aust N Z J Surg 56:55, 1986.
22. Frezza EE, Girnys RP, Silich RJ, Coppa GF: Commentary: Quality of care and cost containment are the hospital-based ambulatory surgery challenges for the future. Am J Med Qual 15:114, 2000.
23. Rohrich RJ, White PF: Safety of outpatient surgery: Is mandatory accreditation of outpatient surgery center enough? Plast Reconstr Surg 107:189, 2001.

24. Duncan PG: Day surgical anaesthesia: Which patients? Which procedures? Can J Anaesth 38:881, 1991.
25. Junger A, Klasen J, Benson M, et al: Factors determining length of stay of surgical day-case patients. Eur J Anaesthesiol 18:314, 2001.
26. Edler AA, Mariano ER, Golianu B, et al: An analysis of factors influencing postanesthesia recovery after pediatric ambulatory tonsillectomy and adenoidectomy. Anesth Analg 104:784-789, 2007.
27. Trondsen E, Mjaland O, Raeder J, et al: Day-case laparoscopic fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease. Br J Surg 87:1708, 2000.
28. Sarli L, Costi R, Sansebastiano G: Mini-laparoscopic cholecystectomy vs. laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc 15:614, 2001.
29. Larsen JF, Ejstrud P, Kristensen JU, et al: Randomized comparison of conventional and gasless laparoscopic cholecystectomy: Operative technique, postoperative course, and recovery. J Gastrointest Surg 5:220, 2001.
30. Chen H, Sokoll LJ, Udelsman R: Outpatient minimally invasive parathyroidectomy: A combination of sestamibi-SPECT localization, cervical block anesthesia, and intraoperative parathyroid hormone assay. Surgery 126:1016, 1999.
31. Testini M, Nacchiero M, Miniello S: One-day vs standard thyroidectomy: A perspective study of feasibility. Minerva Endocrinol 27:225, 2002.
32. Preventza O, Hui HZ, Hramiec J: Fast track video-assisted thoracic surgery. Am Surg 59:821, 2002.
33. Gill IS, Hobart MG, Schweizer D, Bravo EL: Outpatient adrenalectomy. J Urol 163:717, 2000.
34. Dooley WC: Ambulatory mastectomy. Am J Surg 184:545, 2002.
35. Eriksson H, Tenhunen A, Korttila K: Balanced analgesia improves recovery and outcome after outpatient tubal ligation. Acta Anaesthesiol Scand 40:151, 1996.
36. Benedetti F, Amanzio M, Casadio C, et al: Control of postoperative pain by transcutaneous electrical nerve stimulation after thoracic operations. Ann Thorac Surg 63:773, 1997.
37. Lehmann KA, Einnolf C, Eberlein HJ, et al: Transdermal fentanyl for the treatment of pain after major urological operations: A randomized double-blind comparison with placebo using intravenous patient-controlled analgesia. Eur J Clin Pharmacol 41:17, 1991
38. Mingus ML, Bodian CA, Bradford CN, et al: Prolonged surgery increases the likelihood of admission of scheduled ambulatory surgery patients. J Clin Anesth 9:446, 1997.
39. Lau H, Brooks DC: Predictive factors for unanticipated admissions after ambulatory laparoscopic cholecystectomy. Arch Surg 136:1150, 2001.
40. Coley KC, Williams BA, DaPos SV, et al: Retrospective evaluation of unanticipated admissions and readmissions after same day surgery and associated costs. J Clin Anesth 14:349, 2002.
41. Ansell GL, Montgomery JE. Outcome of ASA III patients undergoing day case surgery. Br J Anaesth 92:71-74, 2004.
42. Rudkin GE, Osborne GA, Doyle CE: Assessment and selection of patients for day surgery in a public hospital. Med J Aust 158:308, 1993.
43. Myles PS, Iacona GA, Hunt JO, et al: Day surgery and mass index: Results of a national survey. Anesthesiology 97:842, 2002.
44. Kadar AG, Ing CH, White PF, et al: Anesthesia for electroconvulsive therapy in obese patients. Anesth Analg 94:360, 2002.
45. Bowdle TA: Nocturnal arterial oxygen desaturation and episodic airway obstruction after ambulatory surgery. Anesth Analg 99:70-76, 2004.
46. Chung F, Mezei G, Tong D: Pre-existing medical conditions as predictors of adverse events in day-case surgery. Br J Anaesth 83:262, 1999.
47. Chung F, Chan VW, Ong D: A post-anesthetic discharge scoring system for home readiness after ambulatory surgery. J Clin Anesth 7:500, 1995.
48. Fleisher LA, Pasternak LR, Herbert R, Anderson GF: Inpatient hospital admission and death after outpatient surgery in elderly patients: Importance of patient and system characteristics and location of care. Arch Surg 139:67-72, 2004.
49. Warner MA, Saletel RA, Schroeder DR, et al: Outcomes of anesthesia and surgery in people 100 years of age and older. J Am Geriatr Soc 46:988, 1998.
50. Chung F, Mezei G, Tong D: Adverse events in ambulatory surgery. A comparison between elderly and younger patients. Can J Anaesth 46:309, 1999.
51. Fisher DM: When is the ex-premature infant no longer at risk for apnea? Anesthesiology 82:807, 1995.
52. Malviya S, Swartz J, Lerman J: Are all preterm infants younger than 60 weeks postconceptual age at risk for postanesthetic apnea? Anesthesiology 78:1076, 1993.
53. Kurth CD, LeBard SE: Association of postoperative apnea, airway obstruction, and hypoxemia in former premature infants. Anesthesiology 75:22, 1991.
54. Welborn LG, Hannallah RS, Luban NL, et al: Anemia and postoperative apnea in former preterm infants. Anesthesiology 74:1003, 1991.
55. Welborn LG, Hannallah RS, Fink R, et al: High-dose caffeine suppresses postoperative apnea in former preterm infants. Anesthesiology 71:347, 1989.
56. Cote CJ, Zaslavsky A, Downes JJ, et al: Postoperative apnea in former preterm infants after inguinal herniorrhaphy: A combined analysis. Anesthesiology 82:809, 1995.
57. Patel RI, Hannallah RS: Preoperative screening for pediatric ambulatory surgery: Evaluation of a telephone questionnaire method. Anesth Analg 75:258, 1992.
58. Fischer SP: Development and effectiveness of an anesthesia preoperative evaluation clinic in a teaching hospital. Anesthesiology 85:196, 1996.
59. Conway JB, Goldberg J, Chung F: Preadmission anaesthesia consultation clinic. Can J Anaesth 39:1051, 1992.
60. Tompkins BM, Tompkins WJ, Loder E, et al: A computer-assisted preanesthesia interview: Value of a computer-generated summary of patient's historical information in the preanesthesia visit. Anesth Analg 59:3, 1980.
61. Basu S, Babajee P, Selvachandran SN, Cade D: Impact of questionnaires and telephone screening on attendance for ambulatory surgery. Ann R Coll Surg Engl 83:329, 2001.
62. Pollard JB, Olson L: Early outpatient preoperative anesthesia assessment: Does it help to reduce operating room cancellations? Anesth Analg 89:502, 1999.
63. Badner NH, Craen RA, Paul TL, Doyle JA: Anaesthesia preadmissions assessment: A new approach through use of a screening questionnaire. Can J Anaesth 45:87, 1998.
64. Barnes PK, Emerson PA, Hajnal S, et al: Influence of an anaesthetist on nurse-led, computer-based, preoperative assessment. Anaesthesia 55:576, 2000.
65. Ausset S, Bouaziz H, Brosseau M, et al: Improvement of information gained from the pre-anaesthetic visit through a quality-assurance programme. Br J Anaesth 88:280, 2002.
66. Stierer T, Fleisher LA: Challenging patients in an ambulatory setting. Anesthesiol Clin North Am 17:694, 2003.
67. Arvidsson S: Preparation of adult patients for anaesthesia and surgery. Acta Anaesthesiol Scand 40:962, 1996.
68. Roizen MF: Cost-effective preoperative laboratory testing. JAMA 271:319, 1994.
69. Johnson RK, Mortimer AJ: Routine pre-operative blood testing? Is it necessary? Anaesthesia 57:914, 2002.
70. Imasogie N, Wong DT, Luk K, Chung F: Elimination of routine testing in patients undergoing cataract surgery allows substantial savings in laboratory costs: A brief report. Can J Anaesth 50:246, 2003.
71. Dzankic S, Pastor D, Gonzalez C, Leung JM: The prevalence and predictive value of abnormal preoperative laboratory tests in elderly surgical patients. Anesth Analg 93:301, 2001.
72. Lenhardt R, Seybold T, Kimberger O, et al: Local warming and insertion of peripheral venous cannulas: Single blinded prospective randomized controlled trial and single blinded randomized crossover trial. BMJ 325:409, 2002.
73. Skinner CM, Rangasami J: Preoperative use of herbal medicines: A patient survey. Br J Anaesth 89:792, 2002.
74. Caumo W, Schmidt AP, Schneider CN, et al: Risk factors for preoperative anxiety in adults. Acta Anaesthesiol Scand 45:298, 2001.
75. Arellano R, Cruise C, Chung F: Timing of the anesthetist's preoperative outpatient interview. Anesth Analg 68:645, 1989.
76. Klafta JM, Roizen MF: Current understanding of patients' attitudes toward and preparation for anesthesia: A review. Anesth Analg 83:1314, 1996.
77. Wang SM, Kulkarni L, Dolev J, Kain ZN: Music and preoperative anxiety: A randomized, controlled study. Anesth Analg 94:1489, 2002.
78. Lang EV, Benotsch EG, Fick LJ, et al: Adjunctive non-pharmacological analgesia for invasive medical procedures: A randomized trial. Lancet 355:1486, 2000.
79. Hain WR: Peer modelling and paediatric anaesthesia. Anaesthesia 38:158, 1983.
80. Feld LH, Negus JB, White PF: Oral midazolam preanesthetic medication in pediatric outpatients. Anesthesiology 73:831, 1990.
81. Weldon BC, Watcha MF, White PF: Oral midazolam in children: Effect of time and adjunctive therapy. Anesth Analg 75:51, 1992.
82. Shafer A, White PF, Urquhart ML, et al: Outpatient premedication: Use of midazolam and opioid analgesics. Anesthesiology 71:495, 1989.
83. Jakobsen H, Hertz JB, Johansen JR, et al: Premedication before day surgery: A double-blind comparison of diazepam and placebo. Br J Anaesth 57:300, 1985.
84. van Vlymen JM, SaRego MM, White PF: Benzodiazepine premedication: Can it improve outcome in patients undergoing breast biopsy procedures? Anesthesiology 90:740, 1999.
85. Kain ZN, Sevarino F, Pincus S, et al: Attenuation of the preoperative stress response with midazolam: Effects on postoperative outcomes. Anesthesiology 93:141, 2000.
86. Kain ZN, Gaal DJ, Kain TS, et al: A first-pass cost analysis of propofol vs barbiturates for children undergoing magnetic resonance imaging. Anesth Analg 79:1102, 1994.
87. Marhofer P, Freitag H, Hochtl A, et al: S(+)ketamine for rectal premedication in children. Anesth Analg 92:62, 2001.
88. Naguib M, Samarkandi AH: The comparative dose-response effects of melatonin and midazolam for premedication of adult patients: A double-blinded, placebo-controlled study. Anesth Analg 91:473, 2000.
89. Duggan M, Dowd N, O'Mara D, et al: Benzodiazepine premedication may attenuate the stress response in day-case anesthesia: A pilot study. Can J Anaesth 49:932-935, 2002.
90. Richardson MG, Wu CL, Hussain A: Midazolam premedication increases sedation but does not prolong discharge times after brief outpatient general anesthesia for laparoscopic tubal sterilization. Anesth Analg 85:301, 1997.
91. Miller DR, Blew PG, Martineau RJ, et al: Mida-

zolam and awareness with recall during total intravenous anaesthesia. Can J Anaesth 43:946, 1996.
92. Wilder–Smith OH, Ravussin PA, Decosterd LA, et al: Midazolam premedication reduces propofol dose requirements for multiple anesthetic endpoints. Can J Anaesth 48:439, 2001.
93. Bauer KP, Dom PM, Ramirez AM, O'Flaherty JE. Preoperative intravenous midazolam: Benefits beyond anxiolysis. J Clin Anesth 16:177-183, 2004.
94. Hargreaves J: Benzodiazepine premedication in minor day-case surgery: Comparison of oral midazolam and temazepam with placebo. Br J Anaesth 61:611, 1988.
95. Brosius KK, Bannister CF: Oral midazolam premedication in preadolescents and adolescents. Anesth Analg 94:31, 2002.
96. Viitanen H, Annila P, Viitanen M, Yli–Hankala A: Midazolam premedication delays recovery from propofol-induced sevoflurane anesthesia in children 1-3 yr. Can J Anaesth 46:766, 1999.
97. Fredman B, Lahav M, Zohar E, et al: The effect of midazolam premedication on mental and psychomotor recovery in geriatric patients undergoing brief surgical procedures. Anesth Analg 89:1161, 1999.
98. De Witte JL, Algret C, Sessler DI, Cammu G: Preoperative alprazolam reduces anxiety in ambulatory surgery patients: A comparison with oral midazolam. Anesth Analg 95:1601, 2002.
99. Segal IS, Jarvis DJ, Duncan SR, et al: Clinical efficacy of oral-transdermal clonidine combinations during the perioperative period. Anesthesiology 74:220-225, 1991.
100. Okuyama K, Inomata S, Toyooka H: The effects of prostaglandin E_1 or oral clonidine premedication on blood loss during paranasal sinus surgery. Can J Anesth 52:546-547, 2005.
101. Aantaa R, Kanto J, Scheinin M, et al: Dexmedetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist, reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor gynecologic surgery. Anesthesiology 73:230, 1990.
102. Aho MS, Erkola OA, Scheinin H: Effect of intravenously administered dexmedetomidine on pain after laparoscopic tubal ligation. Anesth Analg 73:112-118, 1991.
103. Faxi L, Jantzen EC, Rose JB, et al: A comparison of oral clonidine and oral midazolam as preanesthetic medications in the pediatric tonsillectomy patient. Anesth Analg 92:56, 2001.
104. Inomata S, Kihara S, Miyabe M, et al: The hypnotic and analgesic effects of oral clonidine during sevoflurane anesthesia in children. A dose-response study. Anesth Analg 94:1479, 2002.
105. Bock M, Kunz P, Schreckenberger R, et al: Comparison of caudal and intravenous clonidine in the prevention of agitation after sevoflurane in children. Br J Anaesth 88:790, 2002.
106. Oddby–Muhrbeck E, Eksborg S, Bergendahl HT, et al: Effects of clonidine on postoperative nausea and vomiting in breast cancer surgery. Anesthesiology 96:1109, 2002.
107. Belhoula M, Ciebiera JP, De La Chapelle A, et al: Clonidine premedication improves metabolic control in type 2 diabetic patients during ophthalmic surgery. Br J Anaesth 90:434-439, 2003.
108. Wallace AW, Galindez D, Salahieh A, et al: Effect of clonidine on cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Anesthesiology 101:284-293, 2004.
109. Coloma M, Chiu JW, White PF, Armbruster SC: The use of esmolol as an alternative to remifentanil during desflurane anesthesia for fast-track outpatient gynecologic laparoscopic surgery. Anesth Analg 92:352-357, 2001.
110. White PF, Wang B, Tang J, et al: The effect of intraoperative use of esmolol and nicardipine on recovery after ambulatory surgery. Anesth Analg 97:1633-1638, 2003.
111. Collard V, Mistraletti G, Taqi A, et al: Intraoperative esmolol infusion in the absence of opioids spares postoperative fentanyl in patients undergoing ambulatory laparoscopic cholecystectomy. Anesth Analg 105:1255-1262, 2007.
112. Zaugg M, Tagliente T, Lucchinetti E, et al: Beneficial effects from beta-adrenergic blockade in elderly patients undergoing noncardiac surgery. Anesthesiology 91:1674-1686, 1999.
113. Strassels SA, McNicol E, Wagner AK, et al: Persistent postoperative pain, health-related quality of life, and functioning 1 month after hospital discharge. Acute Pain 6:95-104, 2004.
114. Mattila K, Toivonen J, Janhunen L, et al: Postdischarge symptoms after ambulatory surgery: First-week incidence, intensity, and risk factors. Anesth Analg 101:1643-1650, 2005.
115. Wu CL, Rowlingson AJ, Partin AW, et al: Correlation of postoperative pain to quality of recovery in the immediate postoperative period. Reg Anesth Pain Med 30:516-522, 2005.
116. White PF: Multimodal pain management—the future is now! Curr Opin Investig Drugs 8:517-518, 2007.
117. Song D, Whitten CW, White PF: Use of remifentanil during anesthetic induction: A comparison with fentanyl in the ambulatory setting. Anesth Analg 88:734, 1999.
118. White PF, Coe V, Shafer A, Sung ML: Comparison of alfentanil with fentanyl for outpatient anesthesia. Anesthesiology 64:99, 1986.
119. Langevin S, Lessard MR, Trepanier CA, Baribault JP: Alfentanil causes less postoperative nausea and vomiting than equipotent doses of fentanyl or sufentanil in outpatients. Anesthesiology 91:1666, 1999.
120. Gesztesi Z, Sa Rego MM, White PF: The comparative effectiveness of fentanyl and its newer analogs during extracorporeal shock wave lithotripsy under monitored anesthesia care. Anesth Analg 90:567, 2000.
121. Lee MP, Kua JS, Chiu WK: The use of remifentanil to facilitate the insertion of the laryngeal mask airway. Anesth Analg 93:359-362, 2001.
122. Souter AJ, Fredman B, White PF: Controversies in the perioperative use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Anesth Analg 79:1178, 1994.
123. Liu J, Ding Y, White PF, et al: Effects of ketorolac on postoperative analgesia and ventilatory function after laparoscopic cholecystectomy. Anesth Analg 76:1061, 1993.
124. Watcha MF, Ramirez–Ruiz M, White PF, et al: Perioperative effects of oral ketorolac and acetaminophen in children undergoing bilateral myringotomy. Can J Anaesth 39:649, 1992.
125. Pappas AL, Fluder EM, Creech S, et al: Postoperative analgesia in children undergoing myringotomy and placement equalization tubes in ambulatory surgery. Anesth Analg 96:1621, 2003.
126. White PF: The role of non-opioid analgesic techniques in the management of pain after ambulatory surgery. Anesth Analg 94:577, 2002.
127. Issioui T, Klein KW, White PF, et al: The efficacy of premedication with celecoxib and acetaminophen in preventing pain after otolaryngologic surgery. Anesth Analg 94:1188, 2002.
128. Recart A, Issioui T, White PF, et al: Efficacy of celecoxib premedication on postoperative pain and recovery times after ambulatory surgery: A dose-ranging study. Anesth Analg 96:1631, 2003.
129. Watcha MF, Issioui T, Klein KW, White PF: Costs and effectiveness of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen for preventing pain after ambulatory otolaryngologic surgery. Anesth Analg 96:987, 2003.
130. Kjetil H, Sem TK, Ellen S, Johan R: The prolonged postoperative analgesic effect when dexamethasone is added to a nonsteroidal antiinflammatory drug (rofecoxib) before breast surgery. Anesth Analg 105:481-486, 2007.
131. Turan A, Memis D, Karamanlioglu B, et al: The analgesic effects of gabapentin in monitored anesthesia care for ear-nose-throat surgery. Anesth Analg 99:375-378, 2004.
132. Eberhart LH, Morin AM, Wulf H, Geldner G: Patient preferences for immediate postoperative recovery. Br J Anaesth 89:760, 2002.
133. Gan T, Sloan F, Dear G de L, et al: How much are patients willing to pay to avoid postoperative nausea and vomiting? Anesth Analg 92:393, 2001.
134. Abramowitz MD, Oh TH, Epstein BS, et al: The antiemetic effect of droperidol following outpatient strabismus surgery in children. Anesthesiology 59:579, 1983.
135. Korttila K, Ostman P, Faure E, et al: Randomized comparison of recovery after propofol-nitrous oxide vs thiopentone-isoflurane-nitrous oxide anaesthesia in patients undergoing ambulatory surgery. Acta Anaesthesiol Scand 34:400, 1990.
136. Watcha MF, White PF: Postoperative nausea and vomiting: Its etiology, treatment, and prevention. Anesthesiology 77:162, 1992.
137. Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, et al: A Simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: Conclusions from cross-validations between centers. Anesthesiology 91:693-700, 1999.
138. Doze VA, Shafer A, White PF: Nausea and vomiting after outpatient anesthesia: Effectiveness of droperidol alone and in combination with metoclopramide. Anesth Analg 66:S41, 1987.
139. Scuderi PE, James RL, Harris L, Mims GR: Multimodal antiemetic management prevents early postoperative vomiting after outpatient laparoscopy. Anesth Analg 91:1408, 2000.
140. White PF, Watcha MF: Postoperative nausea and vomiting: Prophylaxis versus treatment [editorial]. Anesth Analg 89:1337-1339, 1999.
141. White PF, Song D, Abrao J, et al: Effect of low-dose droperidol on the QT interval during and after general anesthesia: A placebo-controlled study. Anesthesiology 102:1011-1105, 2005.
142. White PF: Droperidol: A cost-effective antiemetic for over thirty years. Anesth Analg 95:789-790, 2002.
143. Watcha MF, White PF: New antiemetic drugs. Int Anesthesiol Clin 33:1, 1995.
144. White PF, Tang J, Song D, et al: Transdermal scopolamine: An alternative to ondansetron and droperidol for the prevention of postoperative and postdischarge emetic symptoms. Anesth Analg 104:92-96, 2007.
145. Vener DF, Carr AS, Sikich N, et al: Dimenhydrinate decreases vomiting after strabismus surgery in children. Anesth Analg 82:728, 1996.
146. Turner KE, Parlow JL, Avery ND, et al: Prophylaxis of postoperative nausea and vomiting with oral long-acting dimenhydrinate in gynecologic outpatient laparoscopy. Anesth Analg 98:1666-1669, 2004.
147. Khalil SN, Kataria B, Pearson K, et al: Ondansetron prevents postoperative nausea and vomiting in women outpatients. Anesth Analg 79:845, 1994.
148. Bodner M, White PF: Antiemetic efficacy of ondansetron after outpatient laparoscopy. Anesth Analg 73:250, 1991.
149. Figueredo E, Canosa L: Prophylactic ondansetron for postoperative emesis. Meta-analysis of its effectiveness in patients with previous history of postoperative nausea and vomiting. Acta Anaesthesiol Scand 43:637, 1999.
150. Gan TJ, Franiak R, Reeves J: Ondansetron orally disintegrating tablet versus placebo for the prevention of postdischarge nausea and vomiting after ambulatory surgery. Anesth Analg 95:1199, 2002.
151. Tang J, D'Angelo R, White PF, Scuderi PE: The efficacy of RS-25259, a long-acting selective 5-HT3 receptor antagonist, for preventing postoperative nausea and vomiting after hysterectomy

procedures. Anesth Analg 87:462-467, 1998.
152. Diemunsch P, Schoeffler P, Bryssine B, et al: Antiemetic activity of the NK-1 receptor antagonist GR 205171 in the treatment of established PONV following major gynaecological surgery. Br J Anaesth 82:274, 1999.
153. Gestesi Z, Scuderi PE, White PF, et al: Substance P (neurokinin-1) antagonist prevents postoperative vomiting after abdominal hysterectomy procedures. Anesthesiology 93:931, 2000.
154. Diemunsch P, Apfel C, Gan TJ, et al: Preventing postoperative nausea and vomiting: Post hoc analysis of pooled data from two randomized active-controlled trials of aprepitant. Curr Med Res Opin 23:2559-2565, 2007.
155. Gan TJ, Apfel CC, Kovac A, et al: A randomized, double-blind comparison of the NK1 antagonist, aprepitant, versus ondasentron for the prevention of postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg 104:1082-1089, 2007.
156. Tang J, Chen X, White PF, et al: Antiemetic prophylaxis for office-based surgery: Are the 5-HT_3 receptor antagonists beneficial? Anesthesiology 98:293, 2003.
157. Kim KS, Koo MS, Jeon JW, et al: Capsicum plaster at the Korean hand acupuncture point reduces postoperative nausea and vomiting after abdominal hysterectomy. Anesth Analg 95:1103, 2002.
158. Allen DL, Kitching AJ, Nagle C: P6 acupressure and nausea and vomiting after gynaecological surgery. Anaesth Intensive Care 22:691, 1994.
159. White PF: Use of alternative medical therapies in the perioperative period: Is it time to get on board? Anesth Analg 104:251-254, 2007.
160. White PF: Are nonpharmacologic techniques useful alternatives to antiemetic drugs for the prevention of nausea and vomiting? Anesth Analg 84:712, 1997.
161. White PF, Issioui T, Hu J, et al: Comparative efficacy of acustimulation (ReliefBand) versus ondansetron (Zofran) in combination with droperidol for preventing nausea and vomiting. Anesthesiology 97:1075, 2002.
162. Schlager A, Boehler M, Puhringer F: Korean hand acupressure reduces postoperative vomiting in children after strabismus surgery. Br J Anaesth 85:267, 2000.
163. Boehler M, Mitterschiffthaler G, Schlager A: Korean hand acupressure reduces postoperative nausea and vomiting after gynecological laparoscopic surgery. Anesth Analg 94:872, 2002.
164. Cummings M: Hand acupressure reduces postoperative vomiting after strabismus surgery. Acupunct Med 19:53, 2001.
165. Agarwal A, Bose N, Gaur A, et al: Acupressure and ondansetron for postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. Can J Anaesth 49:554, 2002.
166. Zarate E, Mingus M, White PF, et al: The use of transcutaneous acupoint electrical stimulation for preventing nausea and vomiting after laparoscopic surgery. Anesth Analg 92:629, 2001.
167. Rusy LM, Hoffman LM, Weissman J, et al: Electroacupuncture prophylaxis of postoperative nausea and vomiting following pediatric tonsillectomy with or without adenoidectomy. Anesthesiology 96:300, 2002.
168. Maltby JR, Reid CR, Hutchinson A: Gastric fluid volume and pH in elective inpatients: II. Coffee or orange juice with ranitidine. Can J Anaesth 35:16, 1988.
169. Sandhar BK, Goresky GV, Maltby JR, et al: Effect of oral liquids and ranitidine on gastric fluid volume and pH in children undergoing outpatient surgery. Anesthesiology 71:327, 1989.
170. Memis D, Turan A, Karamanlioglu B, et al: The effect of intravenous pantoprazole and ranitidine for improving preoperative gastric fluid properties in adults undergoing elective surgery. Anesth Analg 97:1360, 2003.
171. Eriksson LI, Sandin R: Fasting guidelines in different countries. Acta Anaesthesiol Scand 40:971, 1996.
172. Cote CJ: NPO after midnight for children: A reappraisal. Anesthesiology 72:589, 1990.
173. Goresky GV, Maltby JR: Fasting guidelines for elective surgical patients. Can J Anaesth 37:493, 1990.
174. Schreiner MS, Nicolson SC: Pediatric ambulatory anesthesia: NPO—before or after surgery? J Clin Anesth 7:589, 1995.
175. Doze VA, White PF: Effects of fluid therapy on serum glucose levels in fasted outpatients. Anesthesiology 66:223, 1987.
176. Hutchinson A, Maltby JR, Reid CR: Gastric fluid volume and pH in elective inpatients: I. Coffee or orange juice vs. overnight fast. Can J Anaesth 35:12, 1988.
177. Maltby JR, Pytka S, Watson NC, et al: Drinking 300 mL of clear fluid two h before surgery has no effect on gastric fluid volume and pH in fasting and non-fasting obese patients. Can J Anaesth 51:111-115, 2004.
178. Splinter WM, Stewart JA, Muir JG: The effect of preoperative apple juice on gastric contents, thirst, and hunger in children. Can J Anaesth 36:55, 1989.
179. Green CR, Pandit SK, Schork MA: Preoperative fasting time: Is the traditional policy changing? Results of a national survey. Anesth Analg 83:123, 1996.
180. Yogendran S, Asokumar B, Cheng DC, et al: A prospective randomized double-blinded study of the effect of intravenous fluid therapy on adverse outcomes on outpatient surgery. Anesth Analg 80:682, 1995.
181. Maharaj CH, Kallam SR, Malik A, et al: Preoperative intravenous fluid therapy decreases postoperative nausea and pain in high risk patients. Anesth Analg 100:675-682, 2005.
182. Magner JJ, McCaul C, Carton E, et al: Effect of intraoperative intravenous crystalloid infusion on postoperative nausea and vomiting after gynaecological laparoscopy: Comparison of 30 and 10 $ml \times kg^{-1}$. Br J Anaesth 93:381-385, 2004.
183. Holte K, Klarskov B, Christensen DS, et al: Liberal versus restrictive fluid administration to improve recovery after laparoscopic cholecystectomy: A randomized, double-blind study. Ann Surg 240:892-899, 2004.
184. Ljungqvist O, Nygren J, Thorell A: Insulin resistance and elective surgery. Surgery 128:757-760, 2000.
185. Hausel J, Nygren J, Thorell A, et al: Randomized clinical trial of the effects of oral preoperative carbohydrates on postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. Br J Surg 92:415-421, 2005.
186. Bisgaard T, Kristiansen VB, Hjortsø NC, et al: Randomized clinical trial comparing an oral carbohydrate beverage with placebo before laparoscopic cholecystectomy. Br J Surg 91:151-158, 2004.
187. Grocott MP, Mythen MG, Gan TJ: Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults. Anesth Analg 100:1093-1106, 2005.
188. White PF: Use of cerebral monitoring during anaesthesia: Effect on recovery profile. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 20:181-189, 2006.
189. Conahan TJ, Williams GD, Apfelbaum JL, et al: Airway heating reduces recovery time (cost) in outpatients. Anesthesiology 67:128, 1987.
190. Smith I, Newson C, White PF: Use of forced-air warming during and after outpatient arthroscopic surgery. Anesth Analg 78:836-841, 1994.
191. Hamza MA, Schneider BE, White PF, et al: Heated and humidified insufflation during laparoscopic gastric bypass surgery: Effect on temperature, postoperative pain and recovery outcomes. J Laparoendosc Adv Surg 15:6-12, 2005.
192. Kabbara A, Goldlust SA, Smith CE, et al: Randomized prospective comparison of forced air warming using hospital blankets vs. commercial blankets in surgical patients. Anesthesiology 97:338, 2002.
193. Smith I, White PF: Use of the laryngeal mask airway as an alternative to a face mask during outpatient arthroscopy. Anesthesiology 77:850, 1992.
194. Higgins PP, Chung F, Mezei G: Postoperative sore throat after ambulatory surgery. Br J Anaesth 88:582, 2002.
195. Pennant JH, White PF: The laryngeal mask airway: Its uses in anesthesiology. Anesthesiology 79:144, 1993.
196. Eshima RW, Maurer A, King T, et al: A comparison of airway responses during desflurane and sevoflurane administration via a laryngeal mask airway for maintenance of anesthesia. Anesth Analg 97:1206, 2003.
197. Saros GB, Doolke A, Anderson RE, Jakobsson JG: Desflurane vs. sevoflurane as the main inhaled anaesthetic for spontaneous breathing via a laryngeal mask for varicose vein day surgery: A prospective randomized study. Acta Anaesthesiol Scand 50:549-552, 2006.
198. von Ungern–Sternberg BS, Boda K, Schwab C, et al: Laryngeal mask airway is associated with an increased incidence of adverse respiratory events in children with recent upper respiratory tract infections. Anesthesiology 107:714-719, 2007.
199. Joshi GP, Inagaki Y, White PF, et al: Use of the laryngeal mask airway as an alternative to the tracheal tube during ambulatory anesthesia. Anesth Analg 85:573, 1997.
200. Wat LI, Brimacombe JR, White PF, et al: Use of the laryngeal mask airway in the ambulatory setting. J Clin Anesth 10:386-388, 1998.
201. Wittmann PH, Wittmann FW: Laryngeal mask and gastric dilatation. Anaesthesia 46:1083, 1991.
202. Van Vlymen JM, Fu W, White PF, et al: Use of the cuffed oropharyngeal airway as an alternative to the laryngeal mask airway with positive-pressure ventilation. Anesthesiology 90:1306-1310, 1999.
203. Maltby JR, Beriault MT, Watson NC, Fick GH: Gastro-distension and ventilation during laparoscopic cholecystectomy: LMA–Classic vs tracheal intubation. Can J Anaesth 47:622, 2000.
204. Sidaras G, Hunter JM: Is it safe to artificially ventilate a paralyzed patient through the laryngeal mask? The jury is still out. Br J Anaesth 86:749, 2001.
205. Doze VA, Westphal LM, White PF: Comparison of propofol with methohexital for outpatient anesthesia. Anesth Analg 65:1189, 1986.
206. Hovorka J, Korttila K, Erkola O: Nitrous oxide does not increase nausea and vomiting following gynaecological laparoscopy. Can J Anaesth 36:145, 1989.
207. Fisher DM: Does nitrous oxide cause vomiting? Anesth Analg 83:4, 1996.
208. Sukhani R, Lurie J, Jabamoni R: Propofol for ambulatory gynecologic laparoscopy: Does omission of nitrous oxide alter postoperative emetic sequelae and recovery? Anesth Analg 78:831, 1994.
209. Splinter WM, Roberts DJ, Rhine EJ, et al: Nitrous oxide does not increase vomiting in children after myringotomy. Can J Anaesth 42:274, 1995.
210. Tesniere A, Servin F: Intravenous techniques in ambulatory anesthesia. Anesthesiol Clin North Am 21:273-288, 2003.
211. Erhan E, Ugur G, Anadolu O, et al: General anaesthesia or spinal anaesthesia for outpatient urological surgery. Eur J Anaesthesiol 20:647-652, 2003.
212. Watson KR, Shah MV: Clinical comparison of «single agent» anaesthesia with sevoflurane versus target controlled infusion of propofol. Br J Anaesth 85:541, 2000.
213. Elliott RA, Payne K, Moore JK: Clinical and economic choices in anaesthesia for day surgery: A

prospective randomized controlled trial. Anaesthesia 58:412, 2003.

214. Visser K, Hassink EA, Bonsel GJ, et al: Randomized controlled trial of total intravenous anesthesia with propofol vs. inhalation anesthesia with isoflurane-nitrous oxide: Postoperative nausea and vomiting and economic analysis. Anesthesiology 95:616, 2001.
215. Montes FR, Trillos JE, Rincon IE, et al: Comparison of total intravenous anesthesia and sevoflurane-fentanyl anesthesia for outpatient otorhinolaryngeal surgery. J Clin Anesth 14:324-328, 2002.
216. Korttila K, Linnoila M, Ertama P, et al: Recovery and simulated driving after intravenous anesthesia with thiopental, methohexital, propanidid, or alphadione. Anesthesiology 43:291, 1975.
217. Johns FR, Sandler NA, Buckley MJ, Herlich A: Comparison of propofol and methohexital continuous infusion techniques for conscious sedation. J Oral Maxillofac Surg 56:1124, 1998.
218. Sun R, Watcha MF, White PF: A cost comparison of methohexital and propofol for ambulatory anesthesia. Anesth Analg 89:311, 1999.
219. Berggren L, Eriksson I: Midazolam for induction of anaesthesia in outpatients: A comparison with thiopentone. Acta Anaesthesiol Scand 25:492, 1981.
220. Forrest P, Galletly DC: Comparison of propofol and antagonized midazolam anaesthesia for day-case surgery. Anaesth Intensive Care 15:394, 1987.
221. Wagner RL, White PF: Etomidate inhibits adrenocortical function in surgical patients. Anesthesiology 61:647, 1984.
222. Wagner RL, White PF, Kan PB, et al: Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. N Engl J Med 310:1415-1421, 1984.
223. White PF, Way WL, Trevor AJ: Ketamine—its pharmacology and therapeutic uses. Anesthesiology 56:119, 1982.
224. White PF: Use of continuous infusion versus intermittent bolus administration of fentanyl or ketamine during outpatient anesthesia. Anesthesiology 59:294, 1983.
225. White PF, Ham J, Way WL, Trevor AJ: Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. Anesthesiology 52:231, 1980.
226. Suzuki M, Tsueda K, Lansing PS, et al: Small-dose ketamine enhances morphine-induced analgesia after outpatient surgery. Anesth Analg 89:98, 1999.
227. Aydin ON, Ugur B, Ozgun S, et al: Pain prevention with intraoperative ketamine in outpatient children undergoing tonsillectomy or tonsillectomy and adenotomy. J Clin Anesth 19:115-119, 2007.
228. Badrinath S, Avramov MN, Shadrick M, et al: The use of a ketamine-propofol combination during monitored anesthesia care. Anesth Analg 90:858-862, 2000.
229. Menigaux C, Fletcher D, Dupont X, et al: The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. Anesth Analg 90:129, 2000.
230. Guignard B, Coste C, Costes H, et al: Supplementing desflurane-remifentanil anesthesia with small-dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. Anesth Analg 95:103, 2002.
231. Smith I, White PF, Nathanson M, et al: Propofol: An update on its clinical use. Anesthesiology 81:1005, 1994.
232. Doze VA, Shafer A, White PF: Propofol-nitrous oxide vs. thiopental-isoflurane-nitrous oxide for general anesthesia. Anesthesiology 69:63, 1988.
233. Pavlin DJ, Rapp SE, Polissar NL, et al: Factors affecting discharge time in adult outpatients. Anesth Analg 87:816, 1998.
234. Hannallah RS, Britton JT, Schafer PG, et al: Propofol anaesthesia in paediatric ambulatory patients: A comparison with thiopentone and halothane. Can J Anaesth 41:12, 1994.
235. Weir PM, Munro HM, Reynolds PI, et al: Propofol infusion and the incidence of emesis in pediatric outpatient strabismus surgery. Anesth Analg 76:760, 1993.
236. Ved SA, Walden TL, Montana J, et al: Vomiting and recovery after outpatient tonsillectomy and adenoidectomy in children: Comparison of four anesthetic techniques using nitrous oxide with halothane or propofol. Anesthesiology 85:4, 1996.
237. Reimer EJ, Montgomery CJ, Bevan JC, et al: Propofol anaesthesia reduces early postoperative emesis after paediatric strabismus surgery. Can J Anaesth 40:927, 1993.
238. Borgeat A, Wilder–Smith OH, Saiah M, et al: Subhypnotic doses of propofol possess direct antiemetic properties. Anesth Analg 74:539, 1992.
239. Song D, Whitten CW, White PF, et al: Antiemetic activity of propofol after sevoflurane and desflurane anesthesia for outpatient laparoscopic cholecystectomy. Anesthesiology 89:838-843, 1998.
240. Oxorn D, Orser B, Ferris LE, et al: Propofol and thiopental anesthesia: A comparison of the incidence of dreams and perioperative mood alterations. Anesth Analg 79:553, 1994.
241. Picard P, Tramer MR: Prevention of pain on injection with propofol: A quantitative systematic review. Anesth Analg 90:963, 2000.
242. Shao X, Li H, White PF, et al: Bisulfite-containing propofol: Is it a cost-effective alternative to Diprivan for induction of anesthesia? Anesth Analg 91:871, 2000.
243. Song D, Hamza M, White PF, et al: The pharmacodynamic effects of a lower-lipid emulsion of propofol: A comparison with the standard propofol emulsion. Anesth Analg 98:687-691, 2004.
244. Aouad MT, Yazbeck–Karam VG, Nasr VG, et al: A single dose of propofol at the end of surgery for the prevention of emergence agitation in children undergoing strabismus surgery during sevoflurane anesthesia. Anesthesiology 107:733-738, 2007.
245. Moore JK, Moore EW, Elliott RA, et al: Propofol and halothane versus sevoflurane in paediatric day-case surgery: Induction and recovery characteristics. Br J Anaesth 90:461-466, 2003.
246. Smith I, Nathanson M, White PF: Sevoflurane: A long-awaited volatile anaesthetic. Br J Anaesth 76:435, 1996.
247. Ghouri AF, Bodner M, White PF: Recovery profile after desflurane-nitrous oxide vs isoflurane-nitrous oxide in outpatients. Anesthesiology 74:419, 1991.
248. Chen X, Zhao M, White PF, et al: The recovery of cognitive function after general anesthesia in elderly patients: A comparison of desflurane and sevoflurane. Anesth Analg 93:1489-1494, 2001.
249. Cohen IT, Finkel JC, Hannallah RS, et al: The effect of fentanyl on the emergence characteristics after desflurane or sevoflurane anesthesia in children. Anesth Analg 94:1178, 2002.
250. Eshima RW, Maurer A, King T: A comparison of airway responses during desflurane and sevoflurane administration via a laryngeal mask airway for maintenance of anesthesia. Anesth Analg 96:701, 2003.
251. Gupta A, Stierer T, Zuckerman R, et al: Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: A systematic review. Anesth Analg 98:632-641, 2004.
252. Van Hemelrijck J, Smith I, White PF: Use of desflurane for outpatient anesthesia: A comparison with propofol and nitrous oxide. Anesthesiology 75:197, 1991.
253. Nathanson MH, Fredman B, Smith I, et al: Sevoflurane vs. desflurane for outpatient anesthesia: A comparison of maintenance and recovery profiles. Anesth Analg 81:1186, 1995.
254. Lebenbom–Mansour MH, Pandit SK, Kothary SP, et al: Desflurane vs. propofol anesthesia: A comparative analysis in outpatients. Anesth Analg 76:936, 1993.
255. Welborn LG, Hannallah RS, Norden JM, et al: Comparison of emergence and recovery characteristics of sevoflurane, desflurane, and halothane in pediatric ambulatory patients. Anesth Analg 83:917, 1996.
256. Davis PJ, Cohen IT, McGowan FXJ, et al: Recovery characteristics of desflurane vs. halothane for maintenance of anesthesia in pediatric ambulatory patients. Anesthesiology 80:298, 1994.
257. Apfelbaum JL, Lichtor JL, Lane BS, et al: Awakening, clinical recovery, and psychomotor effects after desflurane and propofol anesthesia. Anesth Analg 83:721, 1996.
258. Juvin P, Vadam C, Malek L, et al: Postoperative recovery after desflurane, propofol, or isoflurane anesthesia among morbidly obese patients: A prospective, randomized study. Anesth Analg 91:714, 2000.
259. Song D, Chung F, Wong J, Yogendran S: The assessment of postural stability after ambulatory anesthesia: A comparison of desflurane with propofol. Anesth Analg 94:60, 2002.
260. Weiskopf RB, Eger EI, Daniel M, et al: Cardiovascular stimulation induced by rapid increases in desflurane concentration in humans results from activation of tracheopulmonary and systemic receptors. Anesthesiology 83:1173, 1995.
261. TerRiet MF, DeSouza GJ, Jacobs JS, et al: Which is most pungent: Isoflurane, sevoflurane or desflurane? Br J Anaesth 85:305, 2000.
262. Piat V, Dubois MC, Johanet S, et al: Induction and recovery characteristics and hemodynamic responses to sevoflurane and halothane in children. Anesth Analg 79:840, 1994.
263. Sloan MH, Conard PF, Karsunky PK, et al: Sevoflurane vs isoflurane: Induction and recovery characteristics with single-breath inhaled inductions of anesthesia. Anesth Analg 82:528, 1996.
264. Greenspun JC, Hannallah RS, Welborn LG, et al: Comparison of sevoflurane and halothane anesthesia in children undergoing outpatient ear, nose, and throat surgery. J Clin Anesth 7:398, 1995.
265. Sigston PE, Jenkins AM, Jackson EA, et al: Rapid inhalation induction in children: 8% sevoflurane compared with 5% halothane. Br J Anaesth 78:362, 1997.
266. Kirkbride DA, Parker JL, Williams GD, Buggy DJ: Induction of anesthesia in the elderly ambulatory patient: A double-blinded comparison of propofol and sevoflurane. Anesth Analg 93:1185, 2001.
267. Apfel CC, Kranke P, Katz MH, et al: Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: A randomized controlled trial of factorial design. Br J Anaesth 88:659, 2002.
268. Eger EI, White PF, Bogetz MS: Clinical and economic factors important to anesthetic choice for day-case surgery. Pharmacoeconomics 17:245, 2000.
269. Cohen IT, Finkel JC, Hannallah RS, et al: The effect of fentanyl on the emergence characteristics after desflurane or sevoflurane anesthesia in children. Anesth Analg 96:628, 2003.
270. Ghouri AF, White PF: Effect of fentanyl and nitrous oxide on the desflurane anesthetic requirement. Anesth Analg 72:377, 1991.
271. White PF, Coe V, Shafer A, et al: Comparison of alfentanil with fentanyl for outpatient anesthesia. Anesthesiology 64:99, 1986.
272. Langevin S, Lessard MR, Trepanier CA, Baribault JP: Alfentanil causes less postoperative nausea and vomiting than equipotent doses of fentanyl or sufentanil in outpatients. Anesthesiology 91:1666, 1999.
273. Burkle H, Dunbar S, Van AH: Remifentanil: A novel, short-acting, mu-opioid. Anesth Analg

83:646, 1996.
274. Alper I, Erhan E, Ugur G, Ozyar B: Remifentanil versus alfentanil in total intravenous anaesthesia for day case surgery. Eur J Anaesthesiol 20:61-64, 2003.
275. Song D, White PF: Remifentanil as an adjuvant during desflurane anesthesia facilitates early recovery after ambulatory surgery. J Clin Anesth 11:364, 1999.
276. Song D, Whitten CW, White PF: Remifentanil infusion facilitates early recovery for obese outpatients undergoing laparoscopic cholecystectomy. Anesth Analg 90:1111, 2000.
277. Lee MP, Kua JS, Chiu WK: The use of remifentanil to facilitate the insertion of the laryngeal mask airway. Anesth Analg 93:359, 2001.
278. Loop T, Priebe HJ: Prospective, randomized cost analysis of anesthesia with remifentanil combined with propofol, desflurane or sevoflurane for otorhinolaryngeal surgery. Acta Anaesthesiol Scand 46:1251, 2002.
279. Beers RA, Calimlim JR, Uddoh E, et al: A comparison of the cost-effectiveness of remifentanil versus fentanyl as an adjuvant to general anesthesia for outpatient gynecologic surgery. Anesth Analg 91:1420, 2000.
280. Claxton AR, McGuire G, Chung F, et al: Evaluation of morphine vs fentanyl for postoperative analgesia after ambulatory surgical procedures. Anesth Analg 84:509, 1997.
281. Ding Y, White PF: Comparative effects of ketorolac, dezocine, and fentanyl as adjuvants during outpatient anesthesia. Anesth Analg 75:566, 1992.
282. Stevens JB, Wheatley L: Tracheal intubation in ambulatory surgery patients: Using remifentanil and propofol without muscle relaxants. Anesth Analg 86:45, 1998.
283. Ding Y, Fredman B, White PF: Use of mivacurium during laparoscopic surgery: Effect of reversal drugs on postoperative recovery. Anesth Analg 78:450, 1994.
284. Zahl K, Apfelbaum JL: Muscle pain occurs after outpatient laparoscopy despite the substitution of vecuronium for succinylcholine. Anesthesiology 70:408, 1989.
285. Mencke T, Schreiber JU, Becker C: Pretreatment before succinylcholine for outpatient anesthesia? Anesth Analg 94:573, 2002.
286. Pearce AC, Williams JP, Jones RM: Atracurium for short surgical procedures in day patients. Br J Anaesth 56:973, 1984.
287. Tang J, Joshi GP, White PF: Comparison of rocuronium and mivacurium to succinylcholine during outpatient laparoscopic surgery. Anesth Analg 82:994, 1996.
288. Goldberg ME, Larijani GE, Azad SS, et al: Comparison of tracheal intubating conditions and neuromuscular blocking profiles after intubating doses of mivacurium chloride or succinylcholine in surgical outpatients. Anesth Analg 69:93, 1989.
289. Hunter JM, Flockton EA: The doughnut and the hole: A new pharmacological concept for anaesthetists. Br J Anaesth 97:123-126, 2006.
290. Sacan O, White PF, Tufanogullari B, Klein K: Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: A comparison with neostigmine-glycopyrrolate and edrophonium-atrophine. Anesth Analg 104:569-574, 2007.
291. Watcha MF, Safavi FZ, McCulloch DA, et al: Effect of antagonism of mivacurium-induced neuromuscular block on postoperative emesis in children. Anesth Analg 80:713, 1995.
292. Hannallah RS, Patel RI: Low-dose intramuscular ketamine for anesthesia pre-induction in young children undergoing brief outpatient procedures. Anesthesiology 70:598, 1989.
293. Hannallah RS: Who benefits when parents are present during anaesthesia induction in their children? Can J Anaesth 41:271, 1994.
294. Hannallah RS: Pediatric ambulatory anesthesia: Role of parents. J Clin Anesth 7:597, 1995.
295. Korhonen AM, Valanne JV, Jokela RM, et al: A comparison of selective spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine and general anesthesia with desflurane for outpatient knee arthroscopy. Anesth Analg 99:1668-1673, 2004.
296. Hadzic A: Is regional anesthesia really better than general anesthesia? [Editorial] Anesth Analg 101:1631-1633, 2005.
297. Liu SS, Strodtbeck WM, Richman JM, Wu CL: A comparison of regional versus general anesthesia for ambulatory anesthesia: A meta-analysis of randomized controlled trials. Anesth Analg 101:1634-1642, 2005.
298. Mingus ML: Recovery advantages of regional anesthesia compared with general anesthesia: Adult patients. J Clin Anesth 7:628, 1995.
299. Cotter JT, Nielsen KC, Guller U, et al: Increased body mass index and ASA physical status IV are risk factors for block failure in ambulatory surgery—an analysis of 9,342 blocks. Can J Anaesth 51:810-816, 2004.
300. Nielsen KC, Guller U, Steele SM, et al: Influence of obesity on surgical regional anesthesia in the ambulatory setting: An analysis of 9,038 blocks. Anesthesiology 102:181-187, 2005.
301. Sinha SK, Abrams JH, Weller RS: Ultrasound-guided interscalene needle placement produces successful anesthesia regardless of motor stimulation above or below 0.5 mA. Anesth Analg 105:848-852, 2007.
302. Williams BA, Kentor ML, Williams JP, et al: Process analysis in outpatient knee surgery: Effects of regional and general anesthesia on anesthesia-controlled time. Anesthesiology 93:529, 2000.
303. Vloka JD, Hadzic A, Mulcare R, et al: Femoral and genitofemoral nerve blocks vs. spinal anesthesia for outpatients undergoing long saphenous vein stripping surgery. Anesth Analg 84:749, 1997.
304. Pittoni G, Toffoletto F, Calcarella G, et al: Spinal anesthesia in outpatient knee surgery: 22-gauge vs 25-gauge Sprotte needle. Anesth Analg 81:73, 1995.
305. Wong J, Marshall S, Chung F, et al: Spinal anesthesia improves the early recovery profile of patients undergoing ambulatory knee arthroscopy. Can J Anaesth 48:369, 2001.
306. Kehlet H, White PF: Optimizing anesthesia for inguinal herniorrhaphy—general, regional or local anesthesia [editorial]? Anesth Analg 93:1367, 2001.
307. Liu S, Chiu A, Carpenter R, et al: Fentanyl prolongs lidocaine spinal anesthesia without prolonging recovery. Anesth Analg 80:730-734, 1995.
308. Ben–David B, Solomon E, Levin H, et al: Intrathecal fentanyl with small-dose dilute bupivacaine: Better anesthesia without prolonging recovery. Anesth Analg 85:560-565, 1997.
309. Ben–David B, Maryanovsky M, Gurevitch A: A comparison of minidose lidocaine-fentanyl and conventional-dose lidocaine spinal anesthesia. Anesth Analg 91:865, 2000.
310. Vaghadia H, McLeod DH, Mitchell GW, et al: Small-dose hypobaric lidocaine-fentanyl spinal anesthesia for short duration outpatient laparoscopy. Part I. A randomized comparison with conventional dose hyperbaric lidocaine. Anesth Analg 84:59, 1997.
311. Waxler B, Mondragon SA, Patel SN, Nedumgottil K: Intrathecal lidocaine and sufentanil shorten postoperative recovery after outpatient rectal surgery. Can J Anaesth 51:680-684, 2004.
312. Ben–David B, DeMeo PJ, Kucyk C, Solosko D: Minidose lidocaine-fentanyl spinal anesthesia in ambulatory surgery: Prophylactic nalbuphine versus nalbuphine plus droperidol. Anesth Analg 95:1596, 2002.
313. Chilvers CR, Vaghadia H, Mitchell GW, et al: Small-dose hypobaric lidocaine-fentanyl spinal anesthesia for short duration outpatient laparoscopy. Part II. Optimal fentanyl dose. Anesth Analg 84:65, 1997.
314. Lennox PH, Vaghadia H, Henderson C, et al: Small-dose selective spinal anesthesia for short-duration outpatient laparoscopy: Recovery characteristics compared with desflurane anesthesia. Anesth Analg 94:346-350, 2002.
315. Pollock JE, Neal JM, Stephenson CA, et al: Prospective study of the incidence of transient radicular irritation in patients undergoing spinal anesthesia. Anesthesiology 84:1361, 1996.
316. Pinczower GR, Chadwick HS, Woodland R, et al: Bilateral leg pain following lidocaine spinal anaesthesia. Can J Anaesth 42:217, 1995.
317. Mulroy MF, Larkin KL, Siddiqui A: Intrathecal fentanyl-induced pruritus is more severe in combination with procaine than with lidocaine or bupivacaine. Reg Anesth Pain Med 26:252, 2001.
318. Ben–David B, Levin H, Solomon E, et al: Spinal bupivacaine in ambulatory surgery: The effect of saline dilution. Anesth Analg 83:716, 1996.
319. Korhonen AM, Valanne JV, Jokela RM, et al: A comparison of selective spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine and general anesthesia with desflurane for outpatient knee arthroscopy. Anesth Analg 99:1668-1673, 2004.
320. Kallio H, Snall EV, Kero MP, Rosenberg PH: A comparison of intrathecal plain solutions containing ropivacaine 20 or 15 mg versus bupivacaine 10 mg. Anesth Analg 99:713-717, 2004.
321. Kallio H, Snall EV, Tuomas CA, Rosenberg PH: Comparison of hyperbaric and plain ropivacaine 15 mg in spinal anaesthesia for lower limb surgery. Br J Anaesth 93:664-669, 2004.
322. Imarengiaye CO, Song D, Prabhu AJ, Chung F: Spinal anesthesia: Functional balance is impaired after clinical recovery. Anesthesiology 98:511, 2003.
323. Pollock JE, Mulroy MF, Bent E, Polissar NL: A comparison of two regional anesthetic techniques for outpatient knee arthroscopy. Anesth Analg 97:397, 2003.
324. Mulroy MF, Larkin KL, Hodgson PS, et al: A comparison of spinal, epidural, and general anesthesia for outpatient knee arthroscopy. Anesth Analg 91:860, 2000.
325. Neal JM, Deck JJ, Kopacz, DJ, Lewis MA: Hospital discharge after ambulatory knee arthroscopy: A comparison of epidural 2-chloroprocaine versus lidocaine. Reg Anesth Pain Med 26:35, 2001.
326. Casati A, Fanelli G, Danelli G, et al: Spinal anesthesia with lidocaine or preservative-free 2-chloroprocaine for outpatient knee arthroscopy: A prospective, randomized, double-blind comparison. Anesth Analg 104:959-964, 2007.
327. Urmey WF, Stanton J, Peterson M, et al: Combined spinal-epidural anesthesia for outpatient surgery: Dose-response characteristics of intrathecal isobaric lidocaine using a 27-gauge Whitacre spinal needle. Anesthesiology 83:528, 1995.
328. Joshi GP: Combined spinal/epidural anesthesia for outpatient surgery. Anesthesiology 84:481, 1996.
329. Taqi A, Hong X, Mistraletti G, et al: Thoracic epidural analgesia facilitates the restoration of bowel function and dietary intake in patients undergoing laparoscopic colon resection using a traditional, nonaccelerated, perioperative care program. Surg Endosc 20:1-7, 2006.
330. Wolff BG, Michelassi F, Gerkin TM, et al: Alvimopan Postoperative Ileus Study Group: Alvimopan, a novel, peripherally acting mu opioid antagonist: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of major abdominal surgery and postoperative ileus. Ann Surg 240:728-734, 2004.
331. Chan VW, Peng PW, Kaszas Z, et al: A comparative study of general anesthesia, intravenous regional anesthesia and axillary block for outpatient hand surgery: Clinical outcome and cost analysis. Anesth Analg 93:1181, 2001.
332. Estebe JP, Gentili ME, Langlois G: Lidocaine

priming reduces tourniquet pain during intravenous regional anesthesia: A preliminary study. Reg Anesth Pain Med 28:120, 2003.

333. Viscomi CM, Friend A, Parker C, et al: Ketamine as an adjuvant in lidocaine intravenous regional anesthesia: A randomized, double-blind, systemic control trial. Reg Anesth Pain Med 34:130-133, 2009.
334. Atanassoff PG, Ocampo CA, Bande MC, et al: Ropivacaine 0.2% and lidocaine 0.5% for intravenous regional anesthesia in outpatient surgery. Anesthesiology 95:627-631, 2001.
335. Tryba M, Gehling M: Clonidine: A potent analgesic adjuvant. Curr Opin Anaesthesiol 15:511-517, 2002.
336. Choyce A, Peng P: A systematic review of adjuncts for intravenous regional anesthesia for surgical procedures. Can J Anaesth 49:32, 2002.
337. Bigat Z, Boztug N, Hadimioglu N, et al: Does dexamethasone improve the quality of intravenous regional anesthesia and analgesia? A randomized, controlled clinical study. Anesth Analg 102:605-609, 2006.
338. Turan A, White PF, Karamanlioglu B, Pamukcu Z: Premedication with gabapentin: The effect on tourniquet pain and quality of intravenous regional anesthesia. Anesth Analg 104:97-101, 2007.
339. D'Alessio JG, Rosenblum M, Shea KP, et al: A retrospective comparison of interscalene block and general anesthesia for ambulatory surgery shoulder arthroscopy. Reg Anesth 20:62, 1995.
340. Mulroy MF, Larkin KL, Batra MS, et al: Femoral nerve block with 0.25% or 0.5% bupivacaine improves postoperative analgesia following outpatient arthroscopic anterior cruciate ligament repair. Reg Anesth Pain Med 26:24, 2001.
341. Hadzic A, Arliss J, Kerimoglu B, et al: A comparison of infraclavicular nerve block versus general anesthesia for hand and wrist day-case surgeries. Anesthesiology 101:127-132, 2004.
342. Lundblad M, Kapral S, Marhofer P, Lonnqvist PA: Ultrasound-guided infrapatellar nerve block in human volunteers: Description of a novel technique. Br J Anaesth 97:710-714, 2006.
343. Singelyn FJ, Aye F, Gouverneur JM: Continuous popliteal sciatic nerve block: An original technique to provide postoperative analgesia after foot surgery. Anesth Analg 84:383, 1997.
344. Ilfeld BM, Morey TE, Wang RD, Enneking FK: Continuous popliteal sciatic nerve block for postoperative pain control at home: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. Anesthesiology 97:959, 2002.
345. White PF, Issioui T, Skrivanek GD, et al: The use of a continuous popliteal nerve block after involving the foot and ankle: Does it improve the quality of recovery? Anesth Analg 97:1303, 2003.
346. Grant SA, Nielsen KC, Greengrass RA: Continuous peripheral nerve block for ambulatory surgery. Reg Anesth Pain Med 26:209, 2001.
347. Klein SM, Greengrass RA, Gleason DH, et al: Major ambulatory surgery with continuous regional anesthesia and a disposable infusion pump. Anesthesiology 91:563, 1999.
348. Ilfeld BM, Enneking FK: Continuous peripheral nerve blocks at home: A review. Anesth Analg 100;1822-1833, 2005.
349. Capdevilla X, Dadure C, Bringuier S, et al: Effect of patient-controlled perineural analgesia on rehabilitation and pain after ambulatory orthopaedic surgery: A multicenter randomized trial. Anesthesiology 105:566-573, 2006.
350. Richman JM, Liu SS, Courpas G, et al: Does continuous peripheral nerve block provide superior pain control to opioids? A meta-analysis. Anesth Analg 102:248-257, 2006.
351. McCartney CJ, Brull R, Chan VW, et al: Early but no long-term benefit of regional compared with general anesthesia for ambulatory hand surgery. Anesthesiology 101:461-467, 2004.
352. Hadzic A, Williams BA, Karaca PE, et al: For outpatient rotator cuff surgery, nerve block anesthesia provides superior same-day recovery after general anesthesia. Anesthesiology 102:1001-1007, 2005.
353. Ilfeld BM, Vandenborne K, Duncan PW, et al: Ambulatory continuous interscalene nerve blocks decrease the time to discharge readiness after total shoulder arthroplasty: A randomized, triple-masked, placebo-controlled study. Anesthesiology 105:999-1007, 2006.
354. Ilfeld BM, Morey TE, Wright TW, et al: Continuous interscalene brachial plexus block for postoperative pain control at home: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. Anesth Analg 96:1089-1095, 2003.
355. Li S, Coloma M, White PF, et al: Comparison of the costs and recovery profiles of three anesthetic techniques for ambulatory anorectal surgery. Anesthesiology 93:1225, 2000.
356. Song D, Greilich NB, White PF, et al: Recovery profiles and costs of anesthesia for outpatient unilateral inguinal herniorrhaphy. Anesth Analg 91:876-881, 2000.
357. Hadzic A, Kerimoglu B, Loreio D, et al: Paravertebral blocks provides superior same-day recovery over general anesthesia in patients undergoing inguinal hernia repair. Anesth Analg 102:1076-1081, 2006.
358. Hadzic A, Karaca PE, Hobeika P, et al: Peripheral nerve blocks result in superior recovery profile compared with general anesthesia in outpatient knee arthroscopy. Anesth Analg 100:976-981, 2005.
359. Naja Z, El–Rajab M, Al–Tannir M, et al: Nerve stimulator guided pudendal nerve block versus general anesthesia for hemorrhoidectomy. Can J Anaesth 53:579-585, 2006.
360. Ilfeld BM, Morey TE, Enneking FK: Continuous infraclavicular brachial plexus block for postoperative pain control at home: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. Anesthesiology 96:1283, 2002.
361. Dauri M, Polzoni M, Fabbi E, et al: Comparison of epidural, continuous femoral block and intraarticular analgesia after anterior cruciate ligament reconstruction. Acta Anaesthesiol Scand 47:20, 2003.
362. Capdevila X, Macaire P, Aknin P, et al: Patient-controlled perineural analgesia after ambulatory orthopedic surgery: A comparison of electronic versus elastomeric pumps. Anesth Analg 96:414, 2003.
363. Rawal N, Allvin R, Axelsson K, et al: Patient-controlled regional analgesia (PCRA) at home: Controlled comparison between bupivacaine and ropivacaine brachial plexus analgesia. Anesthesiology 96:1283, 2003.
364. Rawal N, Gupta A, Helsing M, et al: Pain relief following breast augmentation surgery: A comparison between incisional patient-controlled regional analgesia and traditional oral analgesia. Eur J Anaesthesiol 23:1010-1017, 2006.
365. Aunac S, Carlier M, Singelyn F, De Kock M: The analgesic efficacy of bilateral combined superficial and deep cervical plexus block administered before thyroid surgery under general anesthesia. Anesth Analg 95:746, 2002.
366. Gebhard RE, Al–Samsam T, Greger J, et al: Distal nerve blocks at the wrist for outpatient carpal tunnel surgery offer intraoperative cardiovascular stability and reduce discharge time. Anesth Analg 95:351, 2002.
367. White PF: Choice of peripheral nerve block for inguinal herniorrhaphy: Is better the enemy of good? Anesth Analg 102:1073-1075, 2006.
368. Tsuchiya N, Ichizawa M, Yoshikawa Y, Shinomura T: Comparison of ropivacaine with bupivacaine and lidocaine for ilioinguinal block after ambulatory inguinal hernia repair in children. Paediatr Anaesth 14:468-470, 2004.
369. Willschke H, Marhofer P, Bosenberg A, et al: Ultrasonography for ilioinguinal/iliohypogastric nerve blocks in children. Br J Anaesth 95:226-230, 2005.
370. Casey WF, Rice LJ, Hannallah RS, et al: A comparison between bupivacaine instillation vs ilioinguinal/iliohypogastric nerve block for postoperative analgesia following inguinal herniorrhaphy in children. Anesthesiology 72:637, 1990.
371. Splinter WM, Reid CW, Roberts DJ, et al: Reducing pain after inguinal hernia repair in children: Caudal anesthesia vs ketorolac tromethamine. Anesthesiology 87:542, 1997.
372. George EN, Simpson D, Thornton DJ, et al: Re-evaluating selection criteria for local anaesthesia in day surgery. Br J Plast Surg 57:446-449, 2004.
373. Chung F, Ritchie E, Su J: Postoperative pain in ambulatory surgery. Anesth Analg 85:808, 1997.
374. Andersen FH, Nielsen K, Kehlet H: Combined ilioinguinal blockade and local infiltration anaesthesia for groin hernia repair—a double-blind randomized study. Br J Anaesth 94:520-523, 2005.
375. Trieshmann HWJ: Knee arthroscopy: A cost analysis of general and local anesthesia. Arthroscopy 12:60, 1996.
376. Callesen T, Bech K, Kehlet H: One-thousand inguinal hernia repairs under unmonitored local anesthesia. Anesth Analg 93:1373-1376, 2001.
377. Kehlet H, White PF: Optimizing anesthesia for inguinal herniorraphy: General, regional, or local anesthesia? (Editorial). Anesth Analg 93:1367-1369, 2001.
378. Sungurtekin H, Sungurtekin U, Erdem E: Local anesthesia and midazolam versus spinal anesthesia in ambulatory pilonidal surgery. J Clin Anesth 15:201-205, 2003.
379. Sa Régo M, Watcha MF, White PF: The changing role of monitored anesthesia care in the ambulatory setting. Anesth Analg 85:1020-1036, 1997.
380. Bhananker SM, Posner KL, Cheney FW, et al: Injury and liability associated with monitored anesthesia care: A closed claims analysis. Anesthesiology 104:228-234, 2006.
381. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ: Persistent postsurgical pain: Risk factors and prevention. Lancet 367:1618-1625, 2006.
382. White PF: The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. Anesth Analg 01:S5-S22, 2005.
383. Liu SS, Richman JM, Thirlby R, Wu CL: Efficacy of continuous wound catheters delivering local anesthetic for postoperative analgesia: A quantitative and qualitative systematic review of randomized controlled trials. J Am Coll Surg 203:914-932, 2006.
384. Gupta A, Thörn SE, Axelsson K, et al: Postoperative pain relief using intermittent injections of 0.5% ropivacaine through a catheter after laparoscopic cholecystectomy. Anesth Analg 95:450-456, 2002.
385. Ben–David B, Baune–Goldstein U, Goldik Z, et al: Is preoperative ketorolac a useful adjunct to regional anesthesia for inguinal herniorrhaphy? Acta Anaesthesiol Scand 40:358, 1996.
386. Jensen P, Mikkelsen T, Kehlet H: Postherniorrhaphy urinary retention—effect of local, regional and general anesthesia: A review. Reg Anesth Pain Med 27:612, 2002.
387. Williams BA, Kentor ML, Vogt MT, et al: Economics of nerve block pain management after anterior cruciate ligament reconstruction: Potential hospital cost savings via associated postanesthesia care unit bypass and same-day discharge. Anesthesiology 100:697-706, 2004.
388. Toivonen J, Pitko VM, Rosenberg PH: Comparison between intra-articular bupivacaine with epinephrine and epinephrine alone on short-term and long-term pain after knee arthroscopic surgery under general anesthesia in day-surgery patients. Acta Anaesthesiol Scand 46:435, 2002.

389. Sa Rego MM, Watcha MF, White PF: The changing role of monitored anesthesia care in the ambulatory setting. Anesth Analg 85:1020, 1997.
390. American Society of Anesthesiologists: Position on Monitored Anesthesia Care. Park Ridge, IL, American Society of Anesthesiologists, 1997, p 413.
391. Ramirez–Ruiz M, Smith I, White PF: Use of analgesics during propofol sedation: A comparison of ketorolac, dezocine, and fentanyl. J Clin Anesth 7:481, 1995.
392. Smith I: Monitored anesthesia care: How much sedation, how much analgesia? J Clin Anesth 8:76S, 1996.
393. Cruise CJ, Chung F, Yogendran S, et al: Music increases satisfaction in elderly outpatients undergoing cataract surgery. Can J Anaesth 44:43, 1997.
394. Newson C, Joshi GP, Victory R, et al: Comparison of propofol administration techniques for sedation during monitored anesthesia care. Anesth Analg 81:486, 1995.
395. Ghouri AF, Taylor E, White PF: Patient-controlled drug administration during local anesthesia: A comparison of midazolam, propofol and alfentanil. J Clin Anesth 4:476-479, 1992.
396. White PF, Negus JB: Sedative infusions during local and regional anesthesia: A comparison of midazolam and propofol. J Clin Anesth 3:32, 1991.
397. Pratila MG, Fischer ME, Alagesan R, et al: Propofol vs. midazolam for monitored sedation: A comparison of intraoperative and recovery parameters. J Clin Anesth 5:268, 1993.
398. Taylor E, Ghouri AF, White PF: Midazolam in combination with propofol for sedation during local anesthesia. J Clin Anesth 4:213, 1992.
399. Sá Rêgo MM, Inagaki Y, White PF: The cost-effectiveness of methohexital versus propofol for sedation during monitored anesthesia care. Anesth Analg 88:723-728, 1999.
400. Bordahl PE, Raeder JC, Nordentoft J, et al: Laparoscopic sterilization under local or general anesthesia? A randomized study. Obstet Gynecol 81:137, 1993.
401. Patel N, Smith CE, Pinchak AC, et al: Desflurane is not associated with faster operating room exit times in outpatients. J Clin Anesth 8:130, 1996.
402. White PF, Eng M: Fast-track anesthetic techniques for ambulatory surgery. Curr Opin Anaesthesiol 20:545-557, 2007.
403. Avramov MN, White PF: Use of alfentanil and propofol for outpatient monitored anesthesia care: Determining the optimal dosing regimen. Anesth Analg 85:566, 1997.
404. Monk TG, Boure B, White PF, et al: Comparison of intravenous sedative-analgesic techniques for outpatient immersion lithotripsy. Anesth Analg 72:616, 1991.
405. Avramov MN, Smith I, White PF: Interactions between midazolam and remifentanil during monitored anesthesia care. Anesthesiology 85:1283, 1996.
406. Sá Rêgo MM, Inagaki Y, White PF: Remifentanil administration during monitored anesthesia care: Are intermittent boluses an effective alternative to a continuous infusion? Anesth Analg 85:518, 1999.
407. Moerman AT, Struys MM, Vereecke HE, et al: Remifentanil used to supplement propofol does not improve quality of sedation during spontaneous respiration. J Clin Anesth 16:237-243, 2004.
408. Smith I, Avramov MN, White PF: A comparison of propofol and remifentanil during monitored anesthesia care. J Clin Anesth 9:148, 1997.
409. Higgins MS, Givogre JL, Marco AP, et al: Recovery from outpatient laparoscopic tubal ligation is not improved by preoperative administration of ketorolac or ibuprofen. Anesth Analg 79:274, 1994.
410. Jin F, Chung F: Multimodal analgesia for postoperative pain control. J Clin Anesth 13:524, 2001.
411. White PF, Vasconez LO, Mathes SA, et al: Comparison of midazolam and diazepam for sedation during plastic surgery. Plast Reconstr Surg 81:703, 1988.
412. White PF: Use of ketamine for sedation and analgesia during injection of local anesthetics. Ann Plast Surg 15:53, 1985.
413. Blakeley KR, Klein KW, White PF, et al: A total intravenous anesthetic technique for outpatient facial laser resurfacing. Anesth Analg 87:827, 1998.
414. Badrinath S, Avramov MN, Shadrick M, et al: The use of a ketamine-propofol combination during monitored anesthesia care. Anesth Analg 90:858, 2000.
415. Mortero RF, Clark LD, Tolan MM, et al: The effects of small-dose ketamine on propofol sedation: Respiration, postoperative mood, perception, cognition, and pain. Anesth Analg 92:1465, 2001.
416. Kumar A, Bose S, Bhattacharya A, et al: Oral clonidine premedication for elderly patients undergoing intraocular surgery. Acta Anaesthesiol Scand 36:159, 1992.
417. Jaakola ML: Dexmedetomidine premedication before intravenous regional anesthesia in minor outpatient hand surgery. J Clin Anesth 6:204, 1994.
418. Aho M, Erkola O, Kallio A, et al: Comparison of dexmedetomidine and midazolam sedation and antagonism of dexmedetomidine with atipamezole. J Clin Anesth 5:194, 1993.
419. Aho MS, Erkola OA, Scheinin H, et al: Effect of intravenously administered dexmedetomidine on pain after laparoscopic tubal ligation. Anesth Analg 73:112, 1991.
420. Kalkman CJ, Drummond JC: Monitors of depth of anesthesia: Quo vadis? Anesthesiology 96:784, 2002.
421. Gan TJ, Glass PS, Windsor A, et al: Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. Anesthesiology 87:808, 1997.
422. Song D, Joshi GP, White PF: Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. Anesthesiology 87:842, 1997.
423. Assareh H, Anderson RE, Uusijarvi J, Jakobsson J: Sevoflurane requirements during ambulatory surgery: A clinical study with and without AEP-index guidance. Acta Anaesthesiol Scand 46:495, 2002.
424. White PF, Ma H, Tang J, et al: Does the use of electroencephalographic bispectral index or auditory evoked potential index monitoring facilitate recovery after desflurane anesthesia in the ambulatory setting? Anesthesiology 100:811-817, 2004.
425. Messieha ZS, Ananda RC, Hoffman WE, et al: Bispectral Index System (BIS) monitoring reduces time to discharge in children requiring intramuscular sedation and general anesthesia for outpatient dental rehabilitation. Pediatr Dent 26:256-260, 2004.
426. Liu SS. Effects of Bispectral Index monitoring on ambulatory anesthesia: A meta-analysis of randomized controlled trials and a cost analysis. Anesthesiology 101:311-315, 2004.
427. Drover DR, Lemmens HJ, Pierce ET, et al: Patient state index: Titration of delivery and recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. Anesthesiology 97:82, 2002.
428. Recart A, White PF, Wang A, et al: Effect of AEP-index monitoring on anesthetic drug requirements and recovery profile after laparoscopic surgery: A clinical utility study. Anesthesiology 99:813, 2003.
429. Maattanen H, Anderson R, Uusijarvi J, Jakobsson J: Auditory evoked potential monitoring with the AAI™-index during spinal surgery: Decreased desflurane consumption. Acta Anaesthesiol Scand 46:882, 2002.
430. Anderson RE, Jakobsson JG: Cerebral state index response to incision: A clinical study in day-surgical patients. Acta Anaesthesiol Scand 50:749-753, 2006.
431. Recart A, Gasanova I, White PF, et al: Effect of cerebral monitoring on recovery after general anesthesia: Comparison of the auditory evoked potential and bispectral devices with standard clinical practice. Anesth Analg 97:1667, 2003.
432. Seitsonen ER, Yli–Hankala AM, Korttila KT. Similar recovery from bispectral index-titrated isoflurane and sevoflurane anesthesia after outpatient gynecological surgery. J Clin Anesth 18:272-279, 2006.
433. Monk TG, Mueller M, White PF: Treatment of stress response during balanced anesthesia: Comparative effects of isoflurane, alfentanil, and trimethaphan. Anesthesiology 76:39, 1992.
434. Monk TG, Ding Y, White PF: Total intravenous anesthesia: Effects of opioid vs hypnotic supplementation on autonomic responses and recovery. Anesth Analg 75:789, 1992.
435. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, et al: Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. Anesthesiology 108:18-30, 2008.
436. Wennervirta J, Ranta SO, Hynynen M: Awareness and recall in outpatient anesthesia. Anesth Analg 95:72, 2002.
437. Williams CR, Thomas NP: A prospective trial of local vs. general anaesthesia for arthroscopic surgery of the knee. Ann R Coll Surg Engl 79:345, 1997.
438. Coloma M, Chiu JW, White PF, et al: Fast-tracking after immersion lithotripsy: General anesthesia vs monitored anesthesia care. Anesth Analg 91:92, 2000.
439. Horlocker TT, Hebl JR: Anesthesia for outpatient knee arthroscopy: Is there an optimal technique? Reg Anesth Pain Med 28:58, 2003.
440. Jankowski CJ, Hebl JR, Stuart MJ, et al: A comparison of psoas compartment block and spinal and general anesthesia for outpatient knee arthroscopy. Anesth Analg 97:1003, 2003.
441. Harrison CA, Morris S, Harvey JS: Effect of ilioinguinal and iliohypogastric nerve block and wound infiltration with 0.5% bupivacaine on postoperative pain after hernia repair. Br J Anaesth 72:691, 1994.
442. Ding Y, White PF: Post-herniorrhaphy pain in outpatients after pre-incision ilioinguinal-hypogastric nerve block during monitored anaesthesia care. Can J Anaesth 42:12, 1995.
443. Tong D, Chung F, Wong D: Predictive factors in global and anesthesia satisfaction in ambulatory surgical patients. Anesthesiology 87:856, 1999.
444. Marshall SI, Chung F: Discharge criteria and complications after ambulatory surgery. Anesth Analg 88:508, 1999.
445. Pollock JE, Neal JM, Stephenson CA, Wiley CE: Prospective study of the incidence of transient radicular irritation in patients undergoing spinal anesthesia. Anesthesiology 84:1361, 1996.
446. Halpern S, Preston R: Postdural puncture headache and spinal needle design: Meta-analyses. Anesthesiology 81:1376, 1994.
447. Price R: Transient femoral nerve palsy complicating preoperative ilioinguinal nerve blockade for inguinal herniorrhaphy. Br J Surg 82:137, 1995.
448. Rosario DJ, Skinner PP, Raftery AT: Transient femoral nerve palsy complicating preoperative ilioinguinal nerve blockade for inguinal herniorrhaphy. Br J Surg 81:897, 1994.
449. Kuczkowski KM, Benumof JL: Repeat cesarean section in a morbidly obese parturient: A new anesthetic option. Acta Anaesthesiol Scand 46:753, 2002.
450. Tang J, Chen L, White PF, et al: Recovery profile, costs, and patient satisfaction with propofol and sevoflurane for fast-track office-based anesthesia.

Anesthesiology 91:253, 1999.
451. Tang J, White PF, Wender RH, et al: Fast-track office-based anesthesia: A comparison of propofol vs. desflurane with antiemetic prophylaxis in spontaneously breathing patients. Anesth Analg 92:95, 2001.
452. Coloma M, Chiu JW, White PF, Armbruster SC: The use of esmolol as an alternative to remifentanil during desflurane anesthesia for fast-track outpatient gynecologic laparoscopic surgery. Anesth Analg 92:352, 2001.
453. Dexter F, Tinker JH: Analysis of strategies to decrease postanesthesia care unit costs. Anesthesiology 82:94, 1995.
454. Song D, Chung F, Ronayne M, et al: Fast-tracking (bypassing the PACU) does not reduce nursing workload after ambulatory surgery. Br J Anaesth 93:768-774, 2004.
455. Watcha MF, White PF: Economics of anesthetic practice. Anesthesiology 86:1170, 1997.
456. Patel RI, Verghese ST, Hannallah RS, et al: Fast-tracking children after ambulatory surgery. Anesth Analg 92:918, 2001.
457. Coloma M, Zhou T, White PF, Forestner JE: Fast-tracking after outpatient laparoscopy: Reasons for failure after propofol, sevoflurane and desflurane anesthesia. Anesth Analg 93:112, 2001.
458. Calleson, Bech T, Kehlet H: One-thousand consecutive inguinal hernia repairs under unmonitored local anesthesia. Anesth Analg 93:1373, 2001.
459. Jacobson E, Forssblad M, Rosenberg J, et al: Can local anesthesia be recommended for routine use in elective knee arthroscopy? A comparison between local, spinal, and general anesthesia. Arthroscopy 16:183, 2000.
460. Dexter F, Marcario A, Manberg PJ, Lubarsky DA: Computer simulation to determine how rapid anesthetic recovery protocols to decrease the time for emergence or increase the phase I postoperative care unit bypass rate affect staffing of an ambulatory surgery center. Anesth Analg 88:1053, 1999.
461. Watkins AC, White PF: Fast-tracking after ambulatory surgery. J Perianesth Nurs 16:379, 2001.
462. White PF, Rawal S, Nguyen J, Watkins A: PACU fast-tracking: An alternative to «bypassing» the PACU for facilitating the recovery process after ambulatory surgery. J Perianesth Nurs 18:247, 2003.
463. Pasero C, Belden J: Evidence-based perianesthesia care; accelerated postoperative recovery programs. J Perianesth Nurs 21:168-176, 2006.
464. White PF, Song D: New criteria for fast-tracking after outpatient anesthesia: A comparison with the modified Aldrete's scoring system. Anesth Analg 88:1069, 1999.
465. Song D, Joshi GP, White PF: Fast-track eligibility after ambulatory anesthesia: A comparison of desflurane, sevoflurane, and propofol. Anesth Analg 86:267, 1998.
466. Fredman B, Sheffer O, Zohar E, et al: Fast-track eligibility of geriatric patients undergoing short urologic surgery procedures. Anesth Analg 94:560, 2002.
467. Apfelbaum JL, Walawander CA, Grasela TH, et al: Eliminating intensive postoperative care in same-day surgery patients using short-acting anesthetics. Anesthesiology 97:66, 2002.
468. Duncan PG, Shandro J, Bachand R, Ainsworth L: A pilot study of recovery room bypass («fast-track protocol») in a community hospital. Can J Anaesth 48:630, 2001.
469. Song D, Chung F: Fast-tracking in ambulatory anesthesia. Can J Anaesth 48:622, 2001.
470. White PF: Fast-tracking in ambulatory anesthesia: A new concept? Not! Can J Anaesth 18:247, 2003.
471. Williams BA, Kentor ML, Williams JP, et al: PACU bypass after outpatient surgery is associated with fewer unplanned hospital admissions but more phase II nursing interventions. Anesthesiology 97:981, 2002.
472. Song D, Van Vlymen J, White PF: Is the bispectral index useful in predicting fast-track eligibility after ambulatory anesthesia with propofol and desflurane? Anesth Analg 87:1245, 1998.
473. Kehlet H, Wilmore DW: Multimodal strategies to improve surgical outcome. Am J Surg 183:630, 2002.
474. Glass PS, White PF: Practice guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting: past, present, and future. Anesth Analg 105:1528-1529, 2007.
475. Kehlet H: Postoperative opioid sparing to hasten recovery: What are the issues? Anesthesiology 102:1983-1985, 2005.
476. Kjetil H, Sem TK, Ellen S, Johan R: The prolonged postoperative analgesic effect when dexamethasone is added to a nonsteroidal antiinflammatory drug (rofecoxib) before breast surgery. Anesth Analg 105:481-486, 2007.
477. Romundstad L, Breivik H, Roald H, et al: Methylprednisolone reduces pain, emesis, and fatigue after breast augmentation surgery: A single-dose, randomised, parallel-group study with methylprednisolone 125 mg, parecoxib 40 mg, and placebo. Anesth Analg 102:418-425, 2006.
478. Pavlin J, Chen C, Penaloza DA, et al: Pain as a factor complicating recovery and discharge after ambulatory surgery. Anesth Analg 95:627, 2002.
479. Pavlin DJ, Horvath KD, Pavlin EG, Sima K: Preincisional treatment to prevent pain after ambulatory hernia surgery. Anesth Analg 97:1627, 2003.
480. Weenig CS: Nitrous oxide usage in laparoscopic cases. Anesth Analg 91:1306, 2000.
481. Coloma M, White PF, Huber PJ, et al: Effect of ketorolac on recovery after anorectal surgery: Intravenous vs local administration. Anesth Analg 90:1107, 2000.
482. Rosenblum M, Weller RS, Conrad PL, et al: Ibuprofen provides longer lasting analgesia than fentanyl after laparoscopic surgery. Anesth Analg 73:255, 1991.
483. Raeder JC, Steine S, Vatsgar TT: Oral ibuprofen vs. paracetamol plus codeine for analgesia after ambulatory surgery. Anesth Analg 92:1470, 2001.
484. Ma H, Tang J, White PF, et al: Perioperative rofecoxib improves early recovery after outpatient herniorrhaphy. Anesth Analg 98:970-975, 2004.
485. White PF, Sacan O, Tufanogullari B, et al: Effect of short-term postoperative celecoxib administration on patient outcome after outpatient laparoscopic surgery. Can J Anaesth 54:342-348, 2007.
486. Recart A, Issioui T, White PF, et al: The efficacy of celecoxib premedication on postoperative pain and recovery times after ambulatory surgery: A dose-ranging study. Anesth Analg 96:1631-1635, 2003.
487. Rusy LM, Houck CS, Sullivan LJ, et al: A double-blind evaluation of ketorolac vs. acetaminophen in pediatric tonsillectomy: Analgesia and bleeding. Anesth Analg 80:226, 1995.
488. Hahn TW, Mogensen T, Lund C: Analgesic effect of I.V. paracetamol: Possible ceiling effect of paracetamol in postoperative pain. Acta Anaesthesiol Scand 47:138-145, 2003.
489. Korpela R, Konvenoja P, Meretoja OA: Morphine-sparing effect of acetaminophen in pediatric day-care surgery. Anesthesiology 91:442, 1999.
490. Ritchie ED, Tong D, Chung F, et al: Suprascapular nerve block for postoperative pain relief in arthroscopic shoulder surgery: A new modality? Anesth Analg 84:1306, 1997.
491. Neal JM, McDonald SB, Larkin KL, Polissar NL: Suprascapular nerve block prolongs analgesia after nonarthroscopic shoulder surgery but does not improve outcome. Anesth Analg 96:982-986, 2003.
492. Pasqualucci A, de Angelis V, Contardo R, et al: Preemptive analgesia: Intraperitoneal local anesthetic in laparoscopic cholecystectomy: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Anesthesiology 85:11, 1996.
493. Smith I, Van Hemelrijck J, White PF, Shively R: Effects of local anesthesia on recovery after outpatient arthroscopy. Anesth Analg 73:536, 1991.
494. Smith I, Shively RA, White PF: Effects of ketorolac and bupivacaine on recovery after outpatient arthroscopy. Anesth Analg 75:208, 1992.
495. Stein C, Comisel K, Haimerl E, et al: Analgesic effect of intraarticular morphine after arthroscopic knee surgery. N Engl J Med 325:1123, 1991.
496. Brill S, Plaza M: Non-narcotic adjuvants may improve the duration and quality of analgesia after knee arthroscopy: A brief review. Can J Anaesth 51:975-978, 2004.
497. Wang JJ, Ho ST, Lee SC, et al: Intraarticular triamcinolone acetonide for pain control after arthroscopic knee surgery. Anesth Analg 87:1113, 1998.
498. Kim KS, Nam YM: The analgesic effects of capsicum plaster at the Zusanli point after abdominal hysterectomy. Anesth Analg 103:709-713, 2006.
499. White PF, Li S, Chiu JW: Electroanalgesia: Its role in acute and chronic pain management. Anesth Analg 92:505, 2001.
500. Bisgaard T: Analgesic treatment after laparoscopic cholecystectomy: A critical assessment of the evidence. Anesthesiology 104:835-846, 2006.
501. Woolf CJ, Chong MS: Preemptive analgesia—treating post-operative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesth Analg 77:362-379, 1993.
502. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB: A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief. Anesthesiology 96:725-741, 2002.
503. Sun T, Sacan O, White PF, et al: Perioperative vs. postoperative celecoxib on patient outcome after major plastic surgery procedures. Anesth Analg 106:950-958, 2008.
504. Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ, et al: Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. Anesthesiology 106:11-18, 2007.
505. White PF: Ambulatory anesthesia advances into the new millennium. Anesth Analg 90:1234, 2000.
506. Ross AK, Eck JB: Office-based anesthesia for children. Anesthesiol Clin North Am 20:195, 2002.
507. Perrott DH, Yuen JP, Andresen RV, Dodson TB: Office-based ambulatory anesthesia: Outcomes of clinical practice of oral and maxillofacial surgeons. J Oral Maxillofac Surg 61:981, 2003.
508. Bitar G, Mullis W, Jacobs W: Safety and efficacy of office-based surgery with monitored anesthesia care/sedation in 4778 consecutive plastic surgery procedures. Plast Reconstr Surg 111:150-156, 2003.
509. Schultz LS: Cost analysis of office surgery clinic with comparison to hospital outpatient facilities for laparoscopic procedures. Int Surg 79:273, 1994.
510. James DW: General anaesthesia, sedation and resuscitation in dentistry. Br Dent J 171:345, 1991.
511. Cinnella G, Meola S, Portincasa A, et al: Sedation analgesia during office-based plastic surgery procedures: Comparison of two opioid regimens. Plast Reconstr Surg 119:2263-2270, 2007.
512. Macpherson LM, Binnie VI: A survey of general anaesthesia, sedation and resuscitation in general dental practice. Br Dent J 181:199, 1996.
513. Koch ME, Dayan S, Barinholtz D: Office-based anesthesia: An overview. Anesthesiol Clin North Am 21:417, 2003.
514. Joo HS, Perks WJ, Kataoka MT: A comparison of patient-controlled sedation using either remifentanil or remifentanil-propofol for shock wave lithotripsy. Anesth Analg 93:1227, 2001.
515. Knudsen F, Jorgensen S, Bonde J, et al: Anesthesia

and complications of extracorporeal shock wave lithotripsy of urinary calculi. J Urol 148:1030, 1992.
516. Schelling G, Mendl G, Weber W, et al: Patient controlled analgesia for extracorporeal shock wave lithotripsy of gallstones. Pain 48:355, 1992.
517. Kortis HI, Amory DW, Wagner BK, et al: Use of patient-controlled analgesia with alfentanil for extracorporeal shock wave lithotripsy. J Clin Anesth 7:205, 1995.
518. Resim S, Gumusalan Y, Ekerbicer HC, et al: Effectiveness of electro-acupuncture compared to sedo-analgesics in relieving pain during shock-wave lithotripsy. Urol Res 33:285-290, 2005.
519. Lalwani K: Demographics and trends in nonoperating-room anesthesia. Curr Opin Anaesthesiol 19:430-435, 2006.
520. Robbertze R, Posner KL, Domino KB: Closed claims review of anesthesia for procedures outside the operating room. Curr Opin Anaesthesiol 19:436-442, 2006.
521. Hancox JG, Venkat AP, Coldiron B, et al: The safety of office-based surgery: Review of recent literature from several disciplines. Arch Dermatol 140:1379-1382, 2004.
522. Jorgensen NH, Messick JM Jr, Gray J, et al: ASA monitoring standards and magnetic resonance imaging. Anesth Analg 79:1141, 1994.
523. Menon DK, Peden CJ, Hall AS, et al: Magnetic resonance for the anaesthetist. Part I. Physical principles, applications, safety aspects. Anaesthesia 47:240, 1992.
524. Peden CJ, Menon DK, Hall AS, et al: Magnetic resonance for the anaesthetist. Part II. Anaesthesia and monitoring in MR units. Anaesthesia 47:508, 1992.
525. Sedation and monitoring of patients undergoing gastrointestinal endoscopic procedures. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Gastrointest Endosc 42:626, 1995.
526. Quine MA, Colin–Jones DG: Gastrointestinal endoscopy: To sedate or not to sedate? Endoscopy 28:306, 1996.
527. Rey JF: Sedation for upper gastrointestinal endoscopy: As much as possible, or without? Endoscopy 28:308, 1996.
528. Glass RM: Electroconvulsive therapy: Time to bring it out of the shadows. JAMA 285:1346, 2001.
529. Ding Z, White PF: Anesthesia for electroconvulsive therapy. Anesth Analg 94:1351, 2002.
530. Patel AS, Gorst–Unsworth C, Venn RM, et al: Anesthesia and electroconvulsive therapy: A retrospective study comparing etomidate and propofol. J ECT 22:179-183, 2006.
531. Bailine SH, Petrides G, Doft M, Lui G: Indications for the use of propofol in electroconvulsive therapy. J ECT 19:129-132, 2003.
532. Andersen FA, Arsland D, Holst–Larsen H: Effects of combined methohexitone-remifentanil anaesthesia in electroconvulsive therapy. Acta Anaesthesiol Scand 45:830, 2001.
533. Recart A, Rawal S, White PF, et al: The effect of remifentanil on seizure duration and acute hemodynamic responses to electroconvulsive therapy. Anesth Analg 96:1047, 2003.
534. Nishihara F, Ohkawa M, Hiraoka H, et al: Benefits of the laryngeal mask for airway management during electroconvulsive therapy. J ECT 19:211-216, 2003.
535. White PF, Rawal S, Recart A, et al: Can the bispectral index be used to predict seizure time and awakening after electroconvulsive therapy? Anesth Analg 96:1636, 2003.
536. Nishihara F, Saito S: Adjustment of anaesthesia depth using bispectral index prolongs seizure duration in electroconvulsive therapy. Anaesth Intensive Care 32:661-665, 2004.
537. Kellner CH: Towards the modal ECT treatment. J ECT 17:1, 2001.
538. Aldrete JA: The post-anesthesia recovery score revisited. J Clin Anesth 7:89, 1995.
539. White PF: Criteria for fast-tracking outpatients after ambulatory surgery. J Clin Anesth 11:78-79, 1999.
540. Larijani GE, Goldberg ME, Hojat M, et al: Modafinil improves recovery after general anesthesia. Anesth Analg 98:976-981, 2004.
541. Chung F, Mezei G: Factors contributing to a prolonged stay after ambulatory surgery. Anesth Analg 89:1352, 1999.
542. Edler AA, Mariano ER, Golianu B, et al: An analysis of factors influencing postanesthesia recovery after pediatric ambulatory tonsillectomy and adenoidectomy. Anesth Analg 104:784-789, 2007.
543. Chung F: Recovery pattern and home-readiness after ambulatory surgery. Anesth Analg 80:896, 1995.
544. Mulroy MF, Salinas FV, Larkin KL: Ambulatory surgery patients may be discharged before voiding after short-acting spinal and epidural anesthesia. Anesthesiology 97:315, 2002.
545. Korttila K: Recovery and driving after brief anaesthesia. Anaesthesist 30:377, 1981.
546. Orkin FK, Cohen MM, Duncan PG: The quest for meaningful outcomes. Anesthesiology 78:417, 1993.
547. Duncan PG, Cohen MM, Tweed WA, et al: The Canadian four-centre study of anaesthetic outcomes. Part III. Are anaesthetic complications predictable in day surgical practice? Can J Anaesth 39:440, 1992.
548. Ansell GL, Montgomery JE: Outcome of ASA III patients undergoing day case surgery. Br J Anaesth 92:71-74, 2004.
549. Macario A, Weinger M, Carney S: Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. Anesth Analg 89:652, 1999.
550. Carroll NV, Miederhoff P, Cox FM, et al: Postoperative nausea and vomiting after discharge from outpatient surgery centers. Anesth Analg 80:903, 1995.
551. Chung F, Un V, Su J: Postoperative symptoms 24 h after ambulatory anaesthesia. Can J Anaesth 43:1121, 1996.
552. Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preoperative Fasting. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: Application to healthy patients undergoing elective procedures. Anesthesiology 90:896-905, 1999.
553. Zohar E, Luban I, White PF, et al: Bispectral index monitoring does not improve early recovery of geriatric outpatients undergoing brief surgical procedures. Can J Anaesth 53:20-25, 2006.
554. Ward B, Imarengiaye C, Peirovy J, Chung F: Cognitive function is minimally impaired after ambulatory surgery. Can J Anaesth 52:1017-1021, 2005.
555. White PF, O'Hara JF, Roberson CR, et al: The impact of current antiemetic practices on patient outcomes: A prospective study in high-risk patients. Anesth Analg 107:452-458, 2008.
556. Kehlet, H: Surgical stress and outcome—from here to where? Reg Anest Pain Med 31:47-52, 2006.
557. Hudson ME, Handley L, Dunworth B, et al: Implementation of a multidisciplinary OR management team improves overall operating room efficiency. Anesth Analg 102:A1300, 2006.
558. Awad IT, Chung F: Factors affecting recovery and discharge following ambulatory surgery. Can J Anaesth 53:858-872, 2006.

Paul E. Stensrud
Перевод Р.Е. Ржеутской
Редактор перевода А.Н. Лодягин

79 Анестезия в примитивных условиях

Ключевые моменты

1. Стандарты оказания анестезиологической помощи и мониторинга пациента не зависят от места проведения анестезии.
2. Открытое взаимодействие между анестезиологами и врачами, работающими в кабинетах, не являющихся операционными, но в которых проводится анестезия, является залогом эффективного и своевременного оказания анестезиологической помощи пациентам в таких условиях.
3. Анестезиологи, работающие в кабинетах, оснащенных рентгенологическим оборудованием, должны знать технику радиационной безопасности и принять необходимые меры предосторожности для обеспечения собственной безопасности.
4. Йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества, применяющиеся в рентгенологических и нейрорентгенологических отделениях, а также в лаборатории катетеризации сердца, могут вызывать выраженные побочные реакции, поэтому пациенты, получающие контрастное вещество, нуждаются в тщательном наблюдении.
5. Уникальность отделения магнитно-резонансной томографии с его мощными магнитными полями требует особого внимания и подготовки, чтобы избежать катастрофических неблагоприятных последствий.
6. Проведение качественного анестезиологического пособия в лаборатории катетеризации сердца требует понимания патологического состояния пациента и характера проводимого вмешательства.
7. Электросудорожная терапия обладает выраженными физиологическими эффектами, поэтому анестезиологи, оказывающие помощь пациентам, получающим такой вид лечения, должны эти эффекты знать и принимать необходимые меры.
8. Оказание анестезиологической помощи в отделениях лучевой терапии требует знания радиационной техники безопасности, которой способствует использование оборудования, обеспечивающего удаленное наблюдение за пациентами под общей анестезией.

Анестезиологи стационаров все чаще проводят анестезию пациентам в местах, расположенных вне операционной. Такими местами являются рентгенологические отделения, лаборатории катетеризации сердца и психиатрические отделения. Помощь в этих условиях должна оказываться потому, что в ней нуждается пациент, и из-за технических особенностей специализированного оборудования, такого как компьютерный томограф и магнитно-резонансный томограф, которое находится только в специально оборудованных кабинетах стационара. Проводя анестезию в таких условиях, анестезиологи должны обеспечить такой же высокий уровень анестезиологического пособия, как и в условиях операционной.[1] Место проведения анестезии должно быть осмотрено анестезиологом до проведения анестезии, чтобы определить, является ли оказание анестезиологической помощи безопасным в этих условиях.[2] Требования к проведению анестезии и патологическое состояние пациента не зависят от места проведения анестезии, но условия, в которых проводится анестезия, могут значительно отличаться в зависимости от рабочего пространства и оборудования, доступного в этих условиях. Большие, подвижные части рентгенологического оборудования, опасность лучевого поражения, сильные магнитные поля, вспомогательный медицинский персонал, не взаимодействующий с анестезиологической бригадой, и другие факторы могут препятствовать оказанию квалифицированной анестезиологической помощи. Несмотря на публикацию подробных руководств, недавний анализ удовлетворенных судебных исков по поводу проведения анестезии продемонстрировал бóльшую степень тяжести травм и больше случаев ненадлежащего оказания помощи в сравнении с тем, что было отмечено в удовлетворенных исках при оказании помощи в условиях операционной.[3]

Руководства по анестезиологическому обеспечению вне операционной были разработаны Американским обществом анестезиологов (ASA).[4] Руководство 1994 г. по анестезиологическому обеспечению вне операционной содержит следующие рекомендации касательно оснащения: (1) бесперебойный источник кислорода с аварийной подачей кислорода; (2) отсос; (3) система отвода отработанных газов; (4) надлежащее оборудование для проведения мониторинга, соответствующее стандартам базового анестезиологического мониторинга, а также самонаполня-

ющийся дыхательный мешок для ручной вентиляции легких; (5) безопасные электрические розетки; (6) надлежащее освещение пациента и наркозный аппарат с резервным питанием от аккумуляторной батареи; (7) достаточное рабочее пространство для анестезиологической бригады; (8) экстренная тележка с дефибриллятором, лекарственные препараты и другое оборудование для экстренных случаев; (9) устройство надежной двусторонней связи для вызова помощи; и (10) соответствие оборудования всем необходимым нормам безопасности и строительным нормам и правилам. Соблюдение этих условий входит в обязанности анестезиолога, обеспечивающего проведение анестезии. Место проведения анестезии должно соответствовать всем необходимым стандартам.

Мониторинг

Адекватный мониторинг является стандартным требованием для обеспечения безопасности пациента при проведении анестезиологического пособия (см. Гл. 38). Американское общество анестезиологов разработало и опубликовало стандарты базового мониторинга при проведении анестезии, в соответствии с которыми квалифицированный анестезиологический персонал должен находиться с пациентом в течение всего времени проведения анестезии и постоянно оценивать оксигенацию, вентиляцию, кровообращение и температуру пациента.[5] Допускается отсутствие анестезиологического персонала непосредственно рядом с пациентом, если это необходимо для обеспечения безопасности (например, при опасности лучевого поражения), при этом необходимый мониторинг должен быть обеспечен непрерывно, даже если анестезиолог находится в отдалении от пациента. Мониторинг концентрации кислорода во вдыхаемом газе следует проводить с установкой тревоги на низкую концентрацию, оксигенацию крови следует мониторировать с помощью пульсоксиметрии, а вентиляцию – наблюдением за пациентом. После интубации правильность положения эндотрахеальной трубки должна быть подтверждена при осмотре и путем определения концентрации углекислого газа в выдыхаемой дыхательной смеси. Следует проводить непрерывный мониторинг концентрации углекислого газа в конце выдоха. При проведении искусственной вентиляции легких необходима установка тревожной сигнализации со звуковым сигналом на случай разъединения дыхательного контура. Мониторинг кровообращения осуществляется при помощи непрерывного отображения на дисплее электрокардиограммы, измерения артериального давления с минимальным интервалом 5 *мин*, а также другими методами оценки, такими как аускультация, пальпация пульса, инвазивный мониторинг артериального давления или оксиметрия. Когда выявлены или ожидаются изменения температуры тела, следует проводить мониторинг температуры.

Условия работы и оборудование

Всевозможные особенности места проведения анестезии вне операционной могут затруднять оказание квалифицированной анестезиологической помощи (см. Гл. 100). К ним относятся: неудобное расположение для анестезиолога, незнакомое анестезиологическое оборудование, анестезиологические проблемы, связанные с проводимым вмешательством, удаленность доступной помощи, персонал в меньшей степени, чем персонал операционной, осведомлен об анестезиологических аспектах оказания помощи.

Места проведения анестезии за пределами операционной часто предназначены для выполнения их основной функции, а обеспечение условий для проведения анестезии представляется второстепенным. При проведении анестезии доступу к пациенту препятствует диагностическое и лечебное оборудование, такое как рентгеновский аппарат типа С-дуга, другое ангиографическое оборудование, аппараты для ультразвуковой диагностики и прочие устройства. Рабочее пространство для анестезиологического оборудования и медикаментов может быть ограничено и расположено неудобно. Предварительное планирование и взаимодействие с персоналом, привлеченным к оказанию помощи, является залогом обеспечения безопасности при проведении анестезии в таких условиях.

Система подачи газов, отсос и изолированный источник электропитания не всегда доступны в местах проведения анестезии вне операционной. Анестезиологический персонал должен быть ознакомлен с системой подачи медицинских газов для наркозных аппаратов. Сами наркозные аппараты могут быть представлены более старыми моделями, переданными из операционных в те места, где они реже используются. ASA разработало и опубликовало «Рекомендации по оценке износа наркозного аппарата».[6] Эти рекомендации не пересматривались и не утверждены как руководства, но они являются практическими, наглядными и заслуживают внимания. Вкратце, у наркозного аппарата должны быть такие необходимые технические элементы безопасности, как устройство ограничения соотношения потоков газов и сигнализатор прекращения подачи кислорода, он не должен иметь неприемлемых элементов, таких как испарители, калиброванные под постоянный поток, его необходимо поддерживать в рабочем состоянии и обеспечивать техническое обслуживание и ремонт. Наркозные аппараты, которые не удовлетворяют этим требованиям, не должны использоваться нигде. Анестезиологический персонал должен проводить стандартную проверку наркозного аппарата перед проведением анестезии и должен быть ознакомлен с работой наркозного аппарата, который может значительно отличаться от знакомого наркозного аппарата в операционной. В идеале ознакомление с наркозным аппаратом и его проверка должны выполняться до проведения анестезии. Наличие заземленных розеток является минимальным требованием для электрооборудования.

Персонал и кадровое обеспечение

Не анестезиологический персонал, участвующий в оказании помощи в местах проведения анестезии вне операционной, включая приходящих медицинских сестер и рентгенлаборантов (см. Гл. 2), часто в меньшей степени знаком с ведением пациента во время анестезии, чем его коллеги, которые оказывают помощь пациенту в операционной. Следовательно, они могут быть не в состоянии оказать квалифицированную помощь, на которую анестезиологический персонал может рассчитывать

в другом месте. Открытое взаимодействие между бригадами, оказывающими помощь, необходимо, потому что квалифицированная помощь, необходимая для анестезиологической бригады, может находиться на достаточном расстоянии. Таким образом, присутствие необходимого количества анестезиологического персонала в непосредственной близости от места оказания помощи является жизненно важным. В связи с этим образовательные программы для персонала, работающего в местах проведения анестезии вне операционной, могут быть полезными.

Многие вмешательства в местах проведения анестезии вне операционной могут выполняться под поверхностной седацией, проводимой врачами, не имеющими специализации по анестезиологии. Американское общество анестезиологов опубликовало «Практическое руководство по проведению седации и анестезии не-анестезиологами».[7] В нем представлены многочисленные рекомендации. Перед операцией пациент должен быть осмотрен квалифицированным персоналом для того, чтобы убедиться в том, что он не имеет сопутствующих заболеваний, должен воздерживаться от приема пищи соответствующий период времени, а также дать информированное согласие. Во время вмешательства нужно проводить мониторинг уровня сознания, вентиляции, оксигенации, гемодинамики. Следует использовать стандартный мониторинг, обсуждавшийся ранее. Специально выделенный человек, не участвующий в выполнении вмешательства, должен проводить мониторинг и обеспечить адекватный уровень седации и аналгезии. Этот специально назначенный человек должен пройти обучение и владеть навыками распознавания осложнений аналгезии и седации, а также должен присутствовать хотя бы один человек, прошедший обучение и владеющий навыками проведения базовых реанимационных мероприятий в случаях, когда проводится умеренная или глубокая седация. Следует использовать дополнительно кислород при проведении умеренной и глубокой седации. Оборудование для оказания неотложной помощи, включая фармакологические антагонисты, должно быть доступным. Дефибрилляторы должны быть под рукой при проведении умеренной седации у пациентов, находящихся в группе риска и при проведении глубокой седации у всех пациентов. Должно быть обеспечено адекватное пробуждение пациента, который должен находиться под наблюдением в соответствующим образом оборудованной и укомплектованной персоналом палате пробуждения. Пациента следует переводить только после того, как его состояние будет соответствовать критериям для перевода.

Эффективное распределение анестезиологического персонала по многочисленным рабочим местам стационара является сложной задачей. Множество факторов играют роль, в т.ч. потребности пациента, требования необходимой предоперационной оценки персоналом, работающим в различных отделениях, сокращение «времени простоя» во время уборки кабинетов или ожидания следующего пациента. Организация работы отделения анестезиологии, направленная на обеспечение анестезиологического пособия как в операционной, так и за ее пределами, является основой оказания квалифицированной помощи. Конкретные рекомендации в отношении такой организации зависят от рассматриваемой системы здравоохранения. Места проведения анестезии вне операционной, где ожидается высокоинтенсивная нагрузка, могут потребовать участия анестезиологического персонала полный рабочий день. Места с меньшей нагрузкой могут требовать частичной занятости по обеспечению анестезиологического пособия и централизованного составления рабочего графика с анестезиологической бригадой для обеспечения своевременной помощи и рационального использования рабочего времени. Преимущества заключаются в оптимальном использовании штатного анестезиологического персонала и освобождении персонала, который будет мало загружен, для работы в местах, которые, наоборот, недоукомплектованы.[8] Кроме того, обеспечение достаточным количеством анестезиологического персонала для оказания требуемой помощи способствует развитию анестезиологической службы и создает дополнительные возможности, чтобы приносить пользу пациентам.[9]

Лекарственные препараты

Анестезиологические методики, используемые при проведении анестезии вне операционной, варьируют от методик без анестезии, минимальной, умеренной или глубокой седации/аналгезии и до общей анестезии. Выбор метода анестезии персоналом зависит от желаемого уровня анестезии, тяжести исходного состояния пациента и характера проводимого вмешательства. Лекарственные препараты, используемые для проведения седации/аналгезии, вызывают седацию различной глубины от анксиолизиса до общей анестезии.[7] Седация/аналгезия определяется как уровень анестезии, при котором пациенты способны переносить неприятные процедуры за счет устранения беспокойства, дискомфорта или боли и при котором неконтактные пациенты в состоянии переносить процедуры, требующие их неподвижности. Умеренная седация/аналгезия определена как уровень анестезии, при котором пациент сохраняет способность целенаправленно реагировать на раздражитель, не нуждается в поддержании проходимости дыхательных путей и способен сохранять адекватными функции дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Не анестезиологический персонал может оказывать помощь пациентам, подвергающимся вмешательствам, требующим проведения минимальной или умеренной седации/аналгезии, при условии, если он прошел обучение и владеет навыками оказания реанимационной помощи пациентам при глубокой седации/аналгезии. При проведении более глубокой седации, общей анестезии или при наличии нескольких фоновых заболеваний требуется присутствие квалифицированного анестезиологического персонала. Большинство вмешательств, выполняемых вне операционной, может проводиться под минимальной или умеренной седацией/аналгезией.

Применение комбинации седативных препаратов и аналгетиков, таких как бензодиазепины и опиоиды, обеспечивает эффективную умеренную седацию (также см. Гл. 78).[7] Рекомендуется индивидуальный подход в назначении препаратов и тщательное титрование дозы для достижения желаемого эффекта у каждого пациента в отдельности, вместе с тем следует учитывать, что комбинация седативных препаратов и аналгетиков может вызвать более глубокое угнетение дыхания. Пациентам, которым проводят внутривенную седацию/аналгезию, следует сохранять внутривенный доступ в течение всего вмешательства. В остальных случаях необходимость в обеспечении венозного доступа должна решаться индивидуально с учетом состояния пациента и характера пла-

нируемого вмешательства. Когда используются пероральные формы (например, бензодиазепины, хлоралгидрат), должно быть отведено необходимое время, чтобы завершилось всасывание препарата до того, как будет принято решение о его дополнительном применении. Повторное применение седативных/аналгетиков с использованием других путей введения, кроме внутривенного, не рекомендуется в связи с вариабельностью всасывания препарата. Комбинации бензодиазепинов (например, мидазолам, диазепам) и опиатов (например, альфентанил или ремифентанил) являются основой внутривенной седации/аналгезии. Эти препараты титруются, и доступны их антагонисты: флумазенил как антагонист при седации, индуцированной бензодиазепинами, и налоксон для антагонизма эффекта опиатов. Эти антагонисты должны использоваться исключительно в экстренных случаях, так как их применение может привести к дискомфорту пациента и развитию неблагоприятных побочных эффектов. ASA отмечает, что использование барбитуратов или пропофола для седации/аналгезии может привести к быстрому наступлению общей анестезии и эти препараты должны использоваться только обученным анестезиологическим персоналом. Вследствие того, что кетамин может видоизменять клинические признаки глубины анестезии, а также вызывать обструкцию дыхательных путей и легочную аспирацию, этот препарат также следует оставить для применения анестезиологическому персоналу.

Палата пробуждения

Часто при проведении анестезии в примитивных условиях необходимо транспортировать пациента на более дальние расстояния в палату пробуждения, в отличие от случаев оказания такой же помощи в операционной (см. также Гл. 85). Состояние пациента должно быть стабилизировано перед транспортировкой. Анестезиолог, проводивший анестезию или седацию/аналгезию, должен сопровождать пациента в палату пробуждения, и соответствующий состоянию пациента мониторинг должен продолжаться.

Может потребоваться обеспечение подачи кислорода и мониторинг во время нахождения пациента на транспортной каталке. В палате пробуждения должны быть предусмотрены необходимое оборудование и персонал.[7,10] В послеоперационной палате состояние пациента должно быть документально зафиксировано и непрерывно оцениваться. Должна быть обеспечена доступность персонала, обученного проведению расширенной сердечно-легочной реанимации. Пациент не должен переводиться до тех пор, пока его состояние не будет соответствовать специальным критериям для перевода.

Рентгенологическое отделение

Методы лучевой диагностики, которые могут потребовать проведения седации/аналгезии, включают ряд методов визуализации, таких как рентгенологическое исследование, ультразвуковое исследование, КТ и МРТ. Кроме того, различные вмешательства могут выполняться под контролем методов визуализации. Такие вмешательства включают чрескожное дренирование, установку нефростомы, чрескожную установку зондов для питания, установку внутривенных катетеров, проведение тромболизиса, дилатацию стенозированных сосудов, эмболизацию опухолей или артериовенозных мальформаций (АВМ) и многие другие вмешательства. Биопсийные образцы тканей могут быть получены под рентгенологическим контролем с использованием вышеупомянутых методов. Например, лечение некоторых солидных опухолей может осуществляться при помощи тканевой абляции под контролем.[11] Лечение болезненных метастазов возможно при помощи радиочастотной (РЧ) абляции под контролем.[12] Возможно эндоваскулярное лечение цереброваскулярных повреждений под контролем цифровой субтракционной ангиографии.[13] Совершенствование возможностей визуализации, а также доступность современного эндоваскулярного оборудования и РЧ датчиков способствовали увеличению объема работы рентгенологических отделений и потребности в анестезиологическом обеспечении в этой области.

Общие положения

Во время проведения диагностических и особенно лечебных процедур пациент часто должен сохранять неподвижность длительное время. Большинство процедур может быть выполнено с использованием седации/аналгезии от минимальной до умеренной.[14] Контактные пациенты способны перенести процедуры без или с использованием минимальной седации, но для того, чтобы успокоить чувствительных пациентов или детей, необходима, как минимум, седация/аналгезия. В некоторых случаях, однако, контактные пациенты не могут переносить процедуру из-за беспокойства или клаустрофобии. Пациенты рентгенологического отделения могут иметь тяжелые фоновые заболевания, например сердечно-сосудистые, легочные или неврологические заболевания. Более того, они могут оказаться в рентгенологическом отделении вместо операционной именно из-за тяжести основного заболевания, исключающей возможность выполнения оперативного вмешательства. Наконец, анестезиологи могут быть вызваны относительно поздно во время вмешательства после неудачной седации/аналгезии, проводимой рентгенологом или другим не анестезиологическим персоналом. Очевидно, что эта ситуация нежелательна, и открытое взаимодействие между отделениями рентгенологии и анестезиологии необходимо.

Рабочая обстановка рентгенологического отделения часто мало приспособлена для обеспечения безопасности пациента во время проведения анестезии. Помещения могут быть тесными, особенно в старых рентгенологических отделениях или в тех, которые не согласовывались с анестезиологами на этапе проектирования. Для улучшения визуализации пациенты и оборудование часто перемещаются во время вмешательств и, если эти передвижения не согласованы с анестезиологической бригадой, приспособления для поддержания проходимости дыхательных путей и внутрисосудистый доступ могут сместиться и причинить вред пациенту или даже самому анестезиологу. Высоковольтное оборудование или присутствие сильных магнитных полей может привести к утечке электрического тока к пациенту через электропроводящие электроды монитора. Отсутствие системы отвода отработанных газов может ограничить возможности анестезиолога в отношении проведения общей анестезии, действительно необходимой при выполнении вмешательства. Хорошая осведомленность анестезиологического персонала об окружающей обстановке в месте проведения

анестезии имеет важное значение для обеспечения безопасности пациента во время проведения анестезии.

Радиационная безопасность

Особую опасность в рентгенологическом отделении представляет радиационное излучение (см. Гл. 101). Радиационное излучение является потенциально вредным с точки зрения его соматического эффекта, которому подвержен человек во время облучения (например, развитие лейкемии), и с точки зрения генетического повреждения, приводящего к аномалиям развития плода в результате повреждения половых клеток или развивающегося эмбриона. При работе в условиях рентгенологического кабинета анестезиологический персонал должен помнить о радиационной безопасности и соблюдать меры предосторожности, чтобы избежать радиационного облучения, когда это возможно. Следует носить дозиметры, чтобы контролировать лучевую нагрузку. В Соединенных Штатах максимально допустимая доза излучения для сотрудников, подвергающихся профессиональному воздействию, составляет 50 *миллизивертов (мЗв)* в год, суммарная доза в течение жизни 10 *мЗв* × возраст, ежемесячная нагрузка для беременных женщин составляет 0,5 *мЗв*.[15] Лучевая нагрузка может быть снижена при ношении соответствующих рентгенозащитных фартуков, накладок на область щитовидной железы, использовании передвижных освинцованных стеклянных экранов, применении инновационных технологий, таких как видеомониторинг и удаленное отображение данных мониторинга, чтобы предоставить возможность проведения адекватной анестезии на расстоянии, соответствующей требованиям безопасности для анестезиологического персонала. Открытое взаимодействие и своевременное предупреждение о начале исследования рентгенологической бригадой позволяет анестезиологическому персоналу своевременно предпринять необходимые меры предосторожности.

Йодсодержащие рентгенконтрастные вещества

Йодсодержащие рентгенконтрастные вещества часто используются при проведении диагностических и лечебных рентгенологических процедур для улучшения визуализации. Растворимые контрастные вещества содержат йод (атомный номер 53) для поглощения рентгеновских лучей. Используемые прежде ионизированные рентгенконтрастные вещества были гиперосмолярными и довольно токсичными.[16] Неионные контрастные вещества обладают низкой осмолярностью, улучшенным профилем побочного действия и используются все чаще.[17] Побочные реакции на контрастные вещества варьируют от легких до мгновенно развивающихся жизнеугрожающих состояний, и причины включают прямую токсичность, реакции идиосинкразии, аллергические реакции, анафилактические или анафилактоидные (Табл. 79-1). Предрасполагающие факторы включают анамнестические данные о бронхоспазме, аллергии, фоновом заболевании сердца, гиповолемии, гематологическом заболевании, почечной дисфункции, пограничный возраст, состояние тревоги, прием таких лекарственных препаратов как β-блокаторы, аспирин, нестероидные противовоспалительные средства.[18] Быстрое распознавание и лечение реакций на введение контрастных веществ является важным для предотвращения прогрессирования менее тяжелых и уменьшения последствий тяжелых реакций. Лечение симптоматическое, например, применение кислорода и бронходилататоров для лечения бронхоспазма. Для лечения тяжелого или резистентного к терапии бронхоспазма может потребоваться эпинефрин. Обычно кортикостероиды и антигистаминные препараты назначаются пациентам с развившимися клиническими проявлениями, исходя из предположения об иммунологической причине.

Табл. 79-1 Реакции на йодсодержащие рентгенконтрастные вещества

Легкие	Тяжелые	Жизнеугрожающие
Тошнота, позывы на рвоту	Рвота	Отек гортани/ бронхоспазм
Ощущение жара	Озноб	Отек легких
Головная боль	Чувство слабости	Жизнеугрожающие аритмии
Зудящая сыпь	Боль в грудной клетке	Остановка сердца
Легкая крапивница	Тяжелая крапивница	Судороги/кома
	Бронхоспазм, диспноэ	
	Боль в грудной клетке	
	Боль в животе/диарея	
	Аритмии	
	Почечная недостаточность	

У пациентов, имевших ранее реакции на контрастные вещества, может наблюдаться положительный эффект от предварительного назначения 50 *мг* преднизолона за 12 и 2 *ч* до процедуры, требующей введения контрастного вещества, и 50 *мг* дифенгидрамина непосредственно перед процедурой.[17,19] Протоколы для лечения острых реакций на введение контрастного вещества и для их профилактики у пациентов с такими реакциями в анамнезе должны находиться на рабочем месте.

Контраст-индуцированная нефропатия является серьезным осложнением рентгенологических процедур и ведущей причиной внутригоспитальной острой почечной недостаточности.[18,20] Высокоосмолярные контрастные препараты ассоциируются с большей нефротоксичностью, чем низкоосмолярные. Большинство случаев впервые возникших изменений или ухудшения функции почек, связанных с применением контрастного вещества, не нуждаются в лечении и разрешаются в течение 2 недель. Однако некоторым пациентам может потребоваться проведение диализа. Профилактика почечной недостаточности, связанной с применением контрастного вещества, заключается в проведении гидратации до, во время и после процедуры и использовании низкоосмолярного контрастного вещества. Недавние исследования продемонстрировали снижение нефротоксичности, связанной с введением контрастного вещества при назначении ацетилцистеина[21-23] или аскорбиновой кислоты.[24] У пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом, получающих метформин и имеющих предшествующую почечную дисфункцию, может развиваться жизнеугрожающий лактат-ацидоз при ухудшении почечной функции в дальнейшем.[18,25] В случаях, когда пациентам, принимающим метформин, вводят рентгенконтрастное вещество, требуется особая осторожность.

Анестезия в рентгенологическом отделении

Как видно из вышеизложенного, проведение анестезии в рентгенологическом отделении не является легкой задачей. В идеале при планировании оказания помощи

в таких условиях анестезиолог должен быть задействован, по возможности, на самой ранней стадии. Тщательный обмен информацией с рентгенологами и предварительная консультация с анестезиологом будет способствовать максимально эффективной совместной работе, благодаря выполнению своевременного высококвалифицированного анестезиологического пособия и сводя к минимуму задержки или отмену необходимых вмешательств. Разработка рекомендаций по проведению седации/аналгезии, так же как и обучение всего задействованного персонала, является важным шагом в обеспечении качественной анестезиологической помощи.[7] Врач, не имеющий специализации по анестезиологии, проводящий седацию/аналгезию, который знает и понимает рекомендации по седации/аналгезии, становится знатоком в выявлении пациентов с высоким риском неудачной седации или осложнений, и поэтому способен более своевременно обратиться за необходимой помощью к соответствующему анестезиологическому персоналу.

В прошлом были выявлены значительные отклонения в следовании современным рекомендациям, касающимся проведения анестезии, включая отсутствие предоперационной оценки, информированного согласия и персонала, специально выделенного для наблюдения за состоянием детей и взрослых пациентов во время проведения седации/аналгезии.[26,27] Есть надежда, что возросшее участие анестезиологов в этой сфере улучшит качество оказываемой помощи.

Разнообразные методики проведения анестезии используются в рентгенологическом отделении. Минимальная и умеренная седация/аналгезия являются методиками, применяющимися у большинства пациентов, которым выполняются эти вмешательства.[14,27] Для большинства взрослых пациентов сочетание внутривенных форм бензодиазепинов и опиоидов (например, титрование мидазолама и фентанила) является достаточным для достижения состояния комфорта во время проведения процедуры. Как было отмечено ранее, использование более сильных анестетиков, таких как пропофол, барбитураты и кетамин, лучше оставить анестезиологам.[7] Состояние пациента, предполагаемая интенсивность воздействия и положение пациента во время выполнения процедуры являются важными факторами, которые необходимо учитывать. Например, пациент, которому выполняется биопсия печени под контролем ультразвукового исследования, может иметь асцит, что может привести к развитию аспирации у этого пациента в состоянии седации в положении лежа на животе, и предполагается, что прокол печеночной капсулы биопсийной иглой будет довольно болезненным. У такого пациента общая анестезия более предпочтительна, нежели седация/аналгезия. Вмешательства, которые, как предполагается, могут продлиться несколько часов, лучше проводить под общей анестезией с самого начала, чем впоследствии переходить на нее после неудавшейся седации/аналгезии, когда доступ к пациенту может быть затруднен из-за положения катетера или рентгенологического оборудования. Некоторые вмешательства, проводимые в рентгенологическом отделении, могут потребовать выполнения специальных методик анестезии с целью достижения максимально благоприятного эффекта для пациента. Было установлено, что пациенты, перенесшие РЧ абляцию болезненных очагов остеолиза, чувствуют себя лучше под продленной регионарной анестезией после вмешательства, которое обычно проводится под общей анестезией.[12] Значение методов регионарной анестезии, возможно, будет возрастать в местах проведения анестезии вне операционной при дальнейшем совершенствовании методов лечения (также см. Гл. 51 и 52).

Пациенты детского возраста заслуживают особого внимания (см. Гл. 82).[28] Для выполнения некоторых рентгенологических процедур необходимо, чтобы пациент оставался неподвижным длительное время, что может быть невозможным для детей младшего и старшего возраста даже при проведении седации/аналгезии. В тех случаях, когда планируется проведение процедуры под седацией/аналгезией, здоровые дети младшего и старшего возраста получают хлоралгидрат при проведении рентгенологических вмешательств (25-50 *мг/кг* для детей младше 4 месяцев, 50 *мг/кг* для более старших детей) (также см. Гл. 82). Более длительные инвазивные вмешательства, или те из них, которые требуют большего количества пункций кожи, чем это требуется для постановки одного внутривенного катетера, могут потребовать более интенсивных схем введения анестетиков, варьирующих от более глубокой седации/аналгезии до общей анестезии с интубацией трахеи или без нее. Кроме того, фоновое заболевание пациента может требовать более интенсивного участия анестезиолога, чем само вмешательство. В детской клинике Бостона разработаны критерии, которые помогают медицинским сестрам рентгенологического отделения проводить оценку пациента перед вмешательством для определения необходимости обращения за анестезиологической помощью перед плановым вмешательством. Особенности пациента, при наличии которых необходимо обращение за анестезиологической помощью в этом учреждении, включают апноэ в анамнезе, возраст менее 1 месяца, дыхательную недостаточность, синдром Пьера–Робена, синдром Апера или Крузона, тяжелый гастроэзофагеальный рефлюкс, плохое развитие жевательной мускулатуры, аллергию на седативные препараты и аналгетики, впервые выявленное заболевание, болезнь сердца в анамнезе, болезнь митохондрий или метаболическое заболевание.[29] Разработка подобных критериев обращения за анестезиологической помощью в других учреждениях является целесообразной для обеспечения своевременной квалифицированной анестезиологической помощи и позволяет избежать лишней отмены или переноса потенциально необходимых вмешательств. Наличие анестезиологического персонала, хорошо знающего особенности педиатрического пациента, а также оборудования для проведения анестезии у детей во всех отделениях, где она может проводиться, является необходимым.

Ведение пациента с трудными дыхательными путями, ожидаемыми или нет, может быть проблематичным вне операционной (также см. Гл. 50). Рекомендуется, чтобы предполагаемая трудная интубация трахеи выполнялась в условиях операционной ввиду большей доступности квалифицированных помощников и специального оборудования. Как только проходимость дыхательных путей становится контролируемой, пациент может быть транспортирован в отделение, в котором планируется выполнение вмешательства, в случае необходимости выполнения его за пределами операционной. Непредвиденные трудности обеспечения проходимости дыхательных путей за пределами операционной могут поставить анестезиолога в затруднительное положение.

Компьютерная томография

КТ широко используется для диагностических целей, например, чтобы оценить состояние неопластического

процесса в грудной или брюшной полости. Этот метод доказал свою значимость при исследованиях сосудистых мальформаций и опухолей. Специалисты, принимающие участие в диагностических исследованиях с визуализацией, подвергая этому исследованию пациентов, должны помнить, что некоторые пациенты имеют ограниченные резервные возможности вследствие заболевания (например, из-за сдавления верхних дыхательных путей или полой вены неопластическим процессом). КТ также иногда используется для инвазивных лечебных методик вместо рентгеноскопии, например для визуализации дренирования абсцесса печени. Рентгеноконтрастные вещества часто используются совместно с проведением КТ, чтобы улучшить качество изображения. Если контрастное вещество должно быть введено в желудочно-кишечный тракт пациента, находящегося в состоянии седации или анестезии, то обычно это осуществляется при помощи назогастрального зонда. Если дыхательные пути не защищены в этой ситуации, существует опасность аспирации. Кроме того, было выдвинуто предположение, что частота случаев неблагоприятных последствий, связанных с применением контрастных веществ, выше у пациентов, подвергшихся КТ, чем у тех пациентов, у которых применялись другие рентгенологические исследования. Причинами являлись ограниченный доступ к пациенту и, как результат, неадекватные мониторинг и лечение при возникновении побочных реакций.[17]

Проблемы, с которыми сталкиваются анестезиологи при обеспечении анестезии у пациента, которому проводится КТ, включают недоступность пациента во время процедуры и необходимость контроля двигательных артефактов. Помехи, возникающие при мониторинге, не являются такой проблемой при проведении КТ, каковой они являются при проведении МРТ, как обсуждается далее. Во время анестезиологического пособия необходимо следить за тем, чтобы борта сканирующего туннеля не пережали или не сместили дыхательный контур или провода электродов во время процедуры. Как и при других рентгенологических процедурах, воздействие ионизирующего излучения происходит во время КТ-сканирования. За пациентом можно наблюдать через освинцованное стеклянное окно, и дополнительно, если необходимо, при помощи системы видеонаблюдения. Если состояние пациента заслуживает непосредственного наблюдения анестезиолога, следует иметь дозиметр, измеряющий лучевую нагрузку, надеть защитный свинцовый фартук и накладку на область щитовидной железы.

Для проведения предполагаемого вмешательства могут потребоваться специальные методы анестезии. Абляция костных метастазов может проводиться под контролем КТ, и продленная регионарная блокада может быть предпочтительной, как было отмечено ранее. Выбор регионарного метода анестезии и время постановки катетера (если выбрана методика катетеризации) зависит от состояния пациента, а также от доступного пространства и оборудования. Например, кабинет КТ обычно не является подходящим местом для постановки эпидурального катетера. Если в рентгенологическом отделении есть палата пробуждения или предоперационная – это является подходящим безопасным местом для постановки катетера для регионарной анестезии. Если такие помещения расположены неудобно или не оборудованы должным образом, эти методики должны выполняться в операционной до или после проведения КТ.

Некоторые новообразования легких, обычно метастазы, которые невозможно удалить хирургическим путем, подлежат РЧ абляции под контролем КТ.[30,31] Эти вмешательства выполняются под седацией/аналгезией или общей анестезией. Описанные осложнения РЧ абляции новообразований легких включают плевральный выпот, пневмоторакс, пневмонию, острую дыхательную недостаточность и кровохарканье.[32,33] Желательно, чтобы эти вмешательства проводились под общей анестезией. Некоторые вмешательства, в зависимости от ожидаемого риска, должны проводиться посредством однолегочной вентиляции с использованием двухпросветных эндотрахеальных трубок. Независимо от метода анестезии анестезиологический персонал, оказывающий помощь этому пациенту, должен быть бдительным на случай возникновения осложнений, которые нередко имеют место.

Магнитно-резонансная томография

МРТ может выявлять тонкие различия между участками с отличающимся строением, физиологией и патологией, что невозможно осуществить при помощи других методов визуализации. Другие преимущества включают следующее:

1. В отличие от традиционных рентгенограмм и КТ, при выполнении МРТ можно получить изображение в любой проекции (поперечной, сагиттальной, фронтальной или косой).
2. МРТ обеспечивает отличный контраст мягких тканей.
3. Она может обеспечить внутрисосудистое контрастирование без необходимости введения внутривенных рентгеноконтрастных веществ.
4. Требуется небольшая подготовка пациента.
5. МРТ не продуцирует ионизирующее излучение, не инвазивна и сама по себе не оказывает вредных биологических воздействий.

Принципы МРТ

Опубликовано большое количество подробных описаний технических аспектов МРТ.[34-37] Вкратце, атомные ядра с нечетным числом протонов или нейтронов имеют потенциал действия как магнитные диполи. Этим свойством обладают все парамагнитные элементы (^{1}H, ^{13}C, ^{19}F, ^{23}Na, и ^{31}P).

Биологические ткани имеют высокое содержание воды. Таким образом, ^{1}H присутствует в высоких концентрациях и его определение лежит в основе МРТ. Единичный протон ^{1}H ведет себя как очень маленький стержневой магнит с северным и южным полюсами. В отсутствие сильного магнитного поля водородные протоны ориентированы беспорядочно и не проявляют свойств магнитного поля. Если их поместить в сильное внешнее магнитное поле, протоны водорода располагаются сонаправленно или противоположно направленно прилагаемому магнитному полю и сама ткань проявляет легкие магнитные свойства с магнитным вектором, направленным в соответствии с полем МРТ. Эти магнитные свойства ткани обусловлены ядрами, противоположно направленными внешнему магнитному полю; они находятся в несколько более высоком энергетическом состоянии, чем те, которые сонаправлены магнитному полю.

Эта энергетическая разница возрастает с усилением прилагаемого магнитного поля. Во время МРТ ткань, намагничивающаяся сильным статическим магнитным полем, внезапно подвергается воздействию второго преходящего магнитного поля, которое располагается перпендикулярно постоянному полю. Это второе магнитное поле генерируется импульсом РЧ энергии. РЧ импульс отклоняет магнитный вектор ^{1}H, изменяя расположение протонов. Когда преходящий РЧ импульс завершается, ядра возвращаются к их исходному расположению в постоянном магнитном поле, что вызывает слабый преходящий РЧ сигнал, когда протоны возвращаются к их прежнему энергетическому состоянию. РЧ сигнал, излучаемый тканями, регистрируется при помощи РЧ катушки, помещенной в непосредственной близости от пациента. Интенсивность полученных сигналов наносится на шкалу серого цвета, и при помощи современных компьютеров создается изображение. Характеристики затухания излучаемого сигнала, называемые «релаксация», обеспечивают основную информацию для генерации изображения. Время релаксации измеряется двумя способами: Т1 релаксация – это время, необходимое для возврата в состояние покоя магнитного вектора, в то время как Т2 – это время, необходимое для возврата в состояние покоя осевого вращения. Различные ткани демонстрируют разные характеристики релаксации. Многократные последовательные РЧ импульсы в статическом поле могут быть использованы для того, чтобы выделить определенные ткани или аномалии, используя разницу в релаксации между тканями.

Сила магнитного поля, применяемого в МРТ-сканерах, измеряется в единицах тесла. Одна тесла (Т) равна 10,000 *гаусс*, сила магнитного поля земли у ее поверхности составляет от 0,5 до 1,0 *гаусс*. Сила поля, используемого при большинстве клинических МРТ исследований, варьирует от 0,05 до 2,0 *Т*, но использование 3-*Т* установок возрастает, и исследовательские установки с 8 *Т* и более также используются.[38] Преимущество МРТ сканеров с более слабым полем заключается в возможности использования более открытых конструкций, а преимущество сканеров с более сильными полями заключается в том, что они обеспечивают лучшее качество изображения. В МРТ сканерах с более сильными магнитными полями обычно используются криогенные магниты со сверхпроводящими катушками, работающими в жидком гелии (4°*К*).

Плотность протонов водорода и изменение релаксации, определяемое при МРТ, варьирует в различных тканях в соответствии с физическими и химическими свойствами тканей. Поскольку различия в содержании воды и в состоянии протонов в сером и белом веществе более существенны, чем различия в плотности электронов, измеряемой при помощи КТ, МРТ может обеспечить лучшее разграничение между серым и белым веществом, и то же самое применимо при исследовании мягких тканей. МРТ позволяет оценивать кровоток, движение цереброспинальной жидкости, сокращение и расслабление органов и вследствие того, что кальций не излучает сигнал при МРТ, обеспечивает визуализацию тканей, окружающих кость. Отсутствие сигнала от кальция, однако, препятствует обнаружению патологической кальцификации в опухолях мягких тканей и патологических изменений в кортикальном слое кости при проведении МРТ.[39]

РЧ сигнал, используемый во время МРТ, низкоинтенсивный, и по отношению к нему могут возникать помехи со стороны рассеянного высокочастотного электронного излучения, такого как FM радиосигналы и электромагнитные излучения от электронных приборов или мониторного оборудования.[34] По этой причине область сканирования закрыта РЧ экраном, встроенным в структуру кабинета МРТ. Предупреждение интерференции от мониторного оборудования, расположенного внутри РЧ поля, может вызывать сложности. Были сделаны попытки преодолеть эту проблему путем использования изолированных источников энергии или аккумуляторных батарей, применения фильтров, окружающих мониторное оборудование в их собственном небольшом РЧ экране, или любых комбинаций этих мер. Причастность анестезиолога к этой проблеме очевидна.

Ограничения и вредности МРТ

МРТ имеет ряд ограничений. Визуализация требует много времени, и отдельные сканы могут занимать до 20 *мин*, а полное время исследования составляет более часа. Любое движение пациента, даже в результате физиологического процесса (например, пульсация сердца и сосудов, движение и пульсация цереброспинальной жидкости, дыхательные движения, перистальтика желудочно-кишечного тракта) может вызывать артефакты в изображении. Чтобы оптимизировать информацию при проведении визуализации сердечно-сосудистой системы, формирование сигнала синхронизируется или «совпадает» с фазами сердечного цикла (электрокардиографический [ЭКГ] зубец R), фактически «замораживая» движения сердца. Магнит, генерирующий большое статическое магнитное поле, имеет туннель небольшого диаметра, обычно от 50 до 65 *см* в диаметре. Страдающие ожирением пациенты не могут быть обследованы в этом небольшом магнитном туннеле, и наоборот, пациенты, подходящие для обследования, могут не перенести длительного периода нахождения внутри ограниченного пространства магнита. Включение и выключение РЧ генераторов производит громкие шумы (>90 *дБ*). Защита органа слуха обязательна как для пациента, так и для персонала, который должен присутствовать в помещении, где проводится сканирование. Тепло, вырабатываемое в результате выхода РЧ энергии неферромагнитных протезных устройств, не должно вызывать беспокойство.[40] Поверхности тела поглощают эту РЧ энергию, но маловероятно, что температура тела повысится более чем на 1°*С*.

Существование прямого вредного биологического эффекта МРТ не подтверждено. Тем не менее ряд серьезных опасных факторов обусловлен интенсивностью магнитных полей, необходимых для МРТ.[41] Хотя повышение температуры тела пациента обычно не представляет большой проблемы, существует вероятность выработки тепла внутри кабелей монитора как результат электромагнитной индукции, кругового резонанса или «антенного эффекта». Есть сообщения о термическом повреждении в месте наложения ЭКГ электродов и датчика пульсоксиметра.[42] Во избежание термического повреждения следует кабели от монитора проводить по прямой, не допуская петель и соприкосновения их с пациентом более чем в одном месте, проверять провода монитора перед каждым использованием, чтобы не допустить применения изношенных или потертых проводов.

Воздействие магнита на железосодержащие объекты, находящиеся в МРТ кабинете, представляет наибольший риск для человека.[34,39-42] Смещение и неисправность имплантированных биологических устройств или других объектов, содержащих ферромагнитный материал, вполне

возможны. К таким предметам относятся осколки (шрапнель), сосудистые клипсы и шунты, проволочная спираль эндотрахеальных трубок, кардиостимуляторы, автоматические имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД), механические протезы клапанов сердца, имплантированные биологические помпы. Возможные проблемы, связанные с кардиостимуляторами и ИКД, включают нагрев проводов наведенным током, уменьшение выходного тока при частой стимуляции, нарушение работы герконового переключателя, нарушение работы ИКД или смещение корпуса кардиостимулятора.[43,44] Не рекомендуется проводить МРТ исследование пациентам с такими устройствами. Чернила для татуировок могут содержать высокую концентрацию окиси железа. Описаны случаи возникновения ожогов на месте татуировок после воздействия магнитных полей МРТ, но такие случаи очень редки, и наличие, например, перманентного макияжа глаз не исключает возможности проведения МРТ исследования.[45,46] Внутриглазные ферромагнитные инородные тела могут перемещаться внутри поля МРТ, поэтому не следует проводить МРТ исследование у пациентов с подозрением на наличие внутриглазных ферромагнитных инородных тел.[47]

Известны летальные случаи в результате закручивания сосудистой клипсы внутри поля МРТ.[48] На сегодняшний день для изготовления некоторых имплантируемых устройств, использующихся в сосудистой хирургии и нейрохирургии, таких как, например, клипсы, производители пытаются использовать сплавы, обладающие слабыми ферромагнитными свойствами для безопасного использования в кабинете МРТ. Клипсы со слабыми ферромагнитными свойствами безопасны для систем МРТ с магнитными полями 1,5 *T* и менее. Использование популярных в настоящее время систем МРТ до 3 *T* требует, чтобы клипсы не содержали железо (например, титан), что позволяет избежать перемещения клипсы внутри сканирующего магнита.[49] Перед проведением МРТ-исследования, рентгенолог и хирург, который устанавливал сосудистую клипсу, должны обсудить и принять положительное решение в отношении безопасности каждой конкретной имплантированной клипсы. При отсутствии полной информации о точном составе клипсы МРТ исследование проводить не следует.

Кроме того, что существует вероятность относительно небольшого смещения имплантированных ферромагнитных устройств и местного повреждения, связанного с выделением тепла внутри электродов, в популярной и медицинской литературе появляется все больше сообщений о быстрых перемещениях железосодержащих предметов, таких как ножницы, ручки, ключи и газовые баллоны, проносимых в непосредственной близости от магнитного поля аппарата МРТ. Когда такие предметы проносятся в непосредственной близости от МРТ сканнера, интенсивное магнитное поле может притянуть их в отверстие сканера с высокой скоростью. Результат может быть фатальным, когда пациент находится внутри сканера.[50,51] Даже в отсутствии пациента как медицинский и технический персонал, так и посетители кабинета МРТ могут быть травмированы предметами, притягиваемыми к сканеру с большой скоростью.[51] По этой причине ни при каких условиях нельзя допускать попадания ферромагнитных предметов в поле МРТ магнита.

Вследствие многочисленных серьезных опасностей, связанных с проведением МРТ, Американским колледжем радиологии разработаны рекомендации относительно безопасности проведения МРТ.[41] Суммируя, рекомендации включают разработку официальных документов и мероприятий касательно проведения МРТ, которые должны присутствовать в каждом кабинете МРТ. Эти требования должны выполняться под руководством официально назначенного квалифицированного персонала, должна быть обеспечена регулярная проверка работы аппарата для оказания качественной помощи. Важно, чтобы нормативные документы включали ограничение доступа в кабинет МРТ. МРТ кабинет следует разделить на 4 зоны. Зона I является общей зоной со свободным доступом. Зона II является пространством между общей зоной и кабинетом МРТ, где все передвижения другого персонала осуществляются под наблюдением персонала МРТ. Зона III является областью, внутри которой присутствие ферромагнитных предметов может представлять опасность. Зона II должна быть отделена от зоны III физическим ограничением (запертые двери). Персонал МРТ несет ответственность за доступ в зону III любого персонала, пациентов, посетителей, медицинских работников, обслуживающего персонала, администрации клиники, охраны, персонала противопожарной службы. Обратите внимание, что это ограничение в основном касается врачей, не специализирующихся в МРТ. Зона IV является собственно комнатой со сканером, которую следует отделить от зоны III и четко обозначить трафаретом с подсветом. Официальные обучающие программы должны быть введены на рабочем месте для персонала МРТ. Ни один специалист не считается «персоналом МРТ», пока не закончит официальную обучающую программу. МРТ-персонал будет следить за всеми сотрудниками, не имеющими отношения к МРТ, которые получат доступ в зону III, и строго контролировать их действия. Важно, чтобы анестезиологи, оказывающие помощь пациентам, относились с пониманием к ограничению доступа в кабинет МРТ и причинам этих ограничений. Анестезиологический персонал, который может быть вызван для оказания помощи в кабинет МРТ, должен пройти официальную обучающую программу, чтобы стать правомочным персоналом МРТ.

Интраоперационная МРТ

Рекомендации по безопасности разработаны для «самостоятельных» МРТ кабинетов. Все более широкое использование МРТ интраоперационно еще больше усложняет эту ситуацию. Анестезиологической бригаде необходимо не только проводить анестезию при предполагаемом сложном хирургическом вмешательстве, но и периодически обеспечивать совместимую с МРТ анестезию во время интраоперационной визуализации. Интраоперационное использование МРТ означает, что, кроме рентгенологического и анестезиологического персонала, хирургическая бригада в полном составе также будет находиться в зоне действия МРТ аппарата. Весь персонал этих бригад должен знать технику безопасности работы в МРТ кабинете и пройти курс подготовки по МРТ.

Рентгенологический персонал должен продолжать контролировать весь задействованный персонал для обеспечения выполнения правил техники безопасности в связи с тем, что анестезиологический и операционный персонал может быть занят проведением хирургического вмешательства и не в полной степени владеть техникой безопасности работы в МРТ кабинете. Кроме того, анестезиологический персонал должен проводить анестезию у пациента, перемещаемого, иногда многократно, в туннель

МРТ аппарата. Анестезиологи должны быть привлечены с самого начала при проектировании МРТ операционной, чтобы удостовериться в том, что проведение анестезии будет соответствовать требованиям безопасности в отношении пациента.[28]

Анестезиологическое обеспечение при МРТ

Процедуру МРТ обследования пациенты переносят, как правило, хорошо. Как младенцы, если их предварительно покормили и хорошо спеленали, так и взрослые, переносят процедуру без седации/аналгезии. Седация/аналгезия показана неконтактным пациентам. Седация/аналгезия обычно проводится рентгенологами и медицинскими сестрами, работающими в кабинете МРТ. Эта практика в большинстве случаев хорошо работает до тех пор, пока соответствует рекомендациям ASA по проведению седации специалистами, не являющимися анестезиологами.[7] Вероятность того, что ребенок успешно перенесет исследование под седацией/аналгезией, увеличивается, если ребенок не спал несколько часов накануне ночью. Все пациенты, получающие седацию/аналгезию, дополнительно нуждаются в подаче кислорода и проведении стандартного мониторинга. Анестезиологический персонал должен быть привлечен к работе в кабинете МРТ для оказания помощи в случаях неудачной седации, невозможности контролировать движения пациента без проведения общей анестезии, при необходимости поддержания проходимости дыхательных путей и проведения искусственной вентиляции легких.

В ряде статей обсуждается анестезиологическое обеспечение пациентов при проведении МРТ.[52-56] Из предыдущей дискуссии можно сделать заключение, что проведение анестезии в кабинете МРТ имеет следующие особенности:

1. Ограниченный доступ и обзор, особенно когда голова пациента находится внутри магнита (Рис. 79-1).
2. Категорический запрет на использование ферромагнитных компонентов.
3. Помехи/неисправности, мониторного оборудования, вызванные переменным магнитным полем и РЧ токами.
4. Возможное ухудшение изображения, вызванное помехами РЧ токов, создаваемых мониторным оборудованием и электродами.
5. Во избежание ухудшения гомогенности магнитного поля запрещается передвигать анестезиологическое и МРТ оборудование во время проведения обследования.
6. Ограниченный доступ в кабинет МРТ для персонала неотложной помощи в соответствии с требованиями нормативных документов, описанными выше.

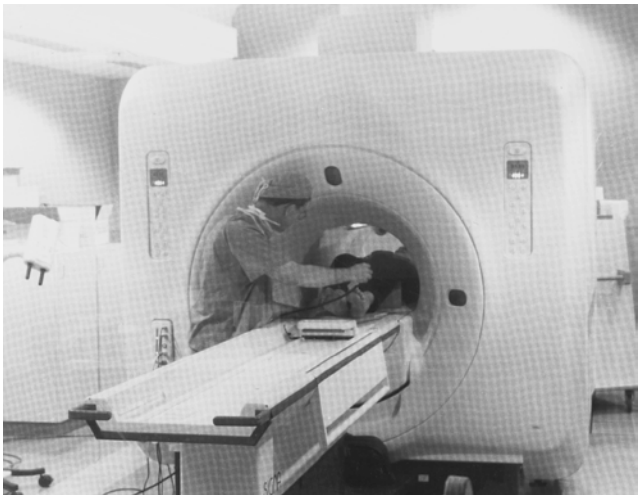


Рис. 79-1 Вид магнитно-резонансного томографа через окно комнаты с пультом управления. Обратите внимание на ограниченный доступ к пациенту. Фотография шероховатая из-за радиочастотного экрана, встроенного в окно. *(Из Mackenzie RA, Southorn PA, Stensrud PE: Anesthesia at remote locations. In Miller RD [ed]: Anesthesiology, 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, p 2248.)*

Мнение анестезиологов должно учитываться при проектировании и строительстве кабинетов МРТ, так же как и при проведении операции в них, чтобы свести к минимуму вышеупомянутые проблемы. Наличие необходимого анестезиологического и мониторного оборудования и уверенность в том, что оно не создает помех сканированию, должны быть подтверждены до клинического использования. В настоящее время общим подходом является проведение индукции анестезии в предоперационной, примыкающей к кабинету МРТ, за пределами магнитного поля, используя обычное оборудование, при этом пациент находится на специально предназначенной для МРТ транспортной каталке, не являющейся ферромагнитной. Эта транспортная каталка затем используется, чтобы транспортировать пациента в кабинет МРТ, где проведение анестезии и мониторинга продолжается с использованием совместимого с МРТ оборудования. Транспортная каталка МРТ также используется для быстрого извлечения пациента из сканера в случае экстренной необходимости. Это важно, так как ферромагнитное оборудование, используемое для проведения реанимационных мероприятий бригадой реаниматологов и другими, никогда не должно вноситься внутрь помещения, где находится МРТ сканнер.[41]

Некоторые производители изготавливают МРТ-совместимые наркозные аппараты.[56] Разнообразные дыхательные контуры успешно используются в кабинете МРТ. Они могут использоваться для обеспечения механической вентиляции аппаратами искусственной вентиляции легких, совместимыми с МРТ, или обеспечения дыхания вручную при помощи дыхательного мешка. Глубокая седация/аналгезия нецелесообразна из-за того, что во время проведения МРТ сканирования дыхательные пути пациента труднодоступны и оценка состояния пациента и контакт с ним ограничены из-за того, что пациент находится в туннеле магнита, и громкого шума, издаваемого при МРТ-сканировании. У пациентов, которым требуется проведение более глубокой седации/аналгезии, вероятно, наиболее безопасным является применение общего анестетика с обеспечением проходимости дыхательных путей при помощи эндотрахеальной интубации или использования ларингеальной маски (LMA). Эндотрахеальные трубки и ларингеальные маски и их соединения с дыхательным контуром не должны содержать ферромагнитный материал. Поскольку обычные цинковые батареи обладают сильными ферромагнитными свойствами, если ларингоскоп необходим в кабинете МРТ, он должен иметь пластиковую конструкцию и быть оснащен литиевыми батареями и алюминиевыми шайбами. Как уже было отмечено, при большинстве неотложных ситуаций в кабинете МРТ помощь должна оказываться с использованием методик базовых реанимационных мероприятий, пока

пациент быстро удаляется из помещения, где расположен томограф, для проведения полного комплекса мероприятий.

Из-за недоступности пациента в МРТ сканере наблюдение за ним анестезиологом ограничено (см. Рис. 79-1). За экскурсией грудной клетки возможно наблюдение, но это не гарантировано. Периферический пульс, возможно, будет доступен пальпации, но, опять же, это не гарантировано. Конкретные проблемы и их решения в отношении мониторинга каждого физиологического параметра в условиях МРТ можно резюмировать следующим образом[52]:

1. Электрокардиография: разность потенциалов, индуцированная потоком крови в аорте, у пациента, находящегося в постоянном магнитном поле, вызывает аномалии зубца Т и интервала ST. В дополнение к этому быстрое изменение магнитных полей может вызывать артефакты при регистрации ЭКГ. Более того, как отмечалось ранее, пациент может являться объектом нагрева и термического повреждения. Провода ЭКГ должны располагаться по прямой линии, и соприкосновение проводов с пациентом должно быть сведено к минимуму.
2. Пульсоксиметрия: «эффект антенны» в обычных пульсоксиметрических проводах приводит к термическому повреждению.[42] Как правило, в совместимых с МРТ пульсоксиметрах используется фиброоптическая линия связи между датчиком и монитором.
3. Неинвазивный мониторинг артериального давления: такой мониторинг может успешно осуществляться при условии, что соединения манжеты для измерения давления и трубки изготовлены из пластика.
4. Прекордиальный и пищеводный стетоскопы: работу этих устройств нарушают помехи, создаваемые шумом томографа во время работы.
5. Капнография: этот монитор обычно функционирует удовлетворительно, но за счет длины магистрали забора газов может возникать существенное отставание по времени передачи сигнала.
6. Температура: температурный мониторинг обычно не является проблемой, если используются температурные датчики с РЧ фильтрами.

Таким образом, выполнение всех рекомендаций ASA для стандартных мониторов в кабинете МРТ в полном объеме проблематично. Пульсоксиметрию следует использовать у всех пациентов в состоянии седации/аналгезии или анестезии, располагая датчик как можно дальше от области сканирования, чтобы уменьшить вероятность термического повреждения, которая все еще существует, несмотря на использование неферромагнитных соединений.[56] Неинвазивный мониторинг артериального давления следует также использовать у всех анестезируемых пациентов. Капнография проводится во всех необходимых случаях. Проводить мониторинг ЭКГ при МРТ следует только в случае крайней необходимости. При его проведении необходимо соблюдать технику безопасности во избежание термического повреждения.[41]

Никаких специальных анестезиологических методик не требуется при проведении МРТ. Большинство контактных пациентов, как было отмечено ранее, переносят МРТ либо без седации, либо под минимальной и умеренной седацией/аналгезией. МРТ не причиняет боли, и применение лекарственных препаратов может в данном случае ограничиваться седацией за исключением ситуаций, когда основное заболевание пациента или продолжительный период нахождения в томографе в положении лежа на спине требуют обезболивания. У пациентов с критическими неврологическими и кардиологическими проблемами, включая врожденные пороки сердца, часто и вполне благополучно применяется анестезия при МРТ. Если пациент находится под седацией/аналгезией, специалисту, проводящему ее, следует присутствовать в кабинете томографии. Защита органов слуха является обязательной для специалистов, проводящих анестезию, если они должны оставаться в кабинете томографии. Пациентам в критическом состоянии, неконтактным взрослым и детям старше 3 лет, которые не реагируют должным образом на хлоралгидрат, лучше проводить общую анестезию. Так как доступ к пациенту во время томографии ограничен, рекомендуется, чтобы проходимость дыхательных путей была обеспечена при помощи эндотрахеальной интубации или использования ларингеальной маски и осуществлялась управляемая вентиляция. Проведение общей анестезии начинается в предоперационной, примыкающей к кабинету МРТ, после обеспечения стандартного мониторинга и контроля проходимости дыхательных путей. Необходимо удостовериться в том, что ЭКГ электроды, так же как и другие устройства, не сочетающиеся с МРТ, удалены перед транспортировкой пациента в помещение, где размещен сканнер. Затем пациент транспортируется в примыкающий кабинет со сканнером, возобновляется управляемая вентиляция, и проверка устройств для поддержания проходимости дыхательных путей проводится повторно. Размыкание дыхательного контура обычно длится от 15 до 30 *с*. Поддержание анестезии может осуществляться ингаляционными анестетиками или пропофолом. После подключения МРТ-совместимых мониторов проводится исследование. Нет необходимости в том, чтобы анестезиолог оставался в кабинете томографии во время проведения общей анестезии, учитывая, что непосредственное наблюдение за наркозным аппаратом и отображением информации с мониторов, передаваемым на расстоянии, осуществляется из непосредственно примыкающего помещения с пультом управления. Если подобное наблюдение не обеспечивается, анестезиолог должен оставаться с пациентом в кабинете томографии. После окончания исследования пациент транспортируется обратно в предоперационную для пробуждения, где обычный мониторинг может быть продолжен и традиционное лечение любого осложнения может быть обеспечено. На любом этапе исследования пациент может быть в срочном порядке транспортирован в предоперационную для оказания помощи в экстренной ситуации. После проведения неотложных мероприятий пациент транспортируется в палату пробуждения и находится под наблюдением. Пациенты переводятся из палаты пробуждения, когда их состояние, отраженное в документации, соответствует стандартным критериям перевода.

Анестезия при интервенционной нейрорадиологии

Достижения в области интервенционной нейрорадиологии за последние 25 лет значительны (см. Гл. 63).[57] Вмешательства, которые когда-то были исключительно

экспериментальными, сейчас рутинно выполняются во многих центрах. Относительно часто проводимые интервенционные нейрорадиологические вмешательства включают эмболизацию церебральных и дуральных АВМ, эмболизацию церебральных аневризм спиралями, ангиопластику атеросклеротических повреждений и проведение тромболизиса при остром тромбоэмболическом инсульте.[58] Интервенционные нейрорадиологические вмешательства – это современные диагностические и лечебные мероприятия, включающие целый комплекс манипуляций при различных патологических состояниях пациента, направленный на достижение оптимальных исходов операции. При этих вмешательствах может потребоваться использование управляемой гипотензии, контролируемой гиперкапнии или контролируемой церебральной ишемии в ходе вмешательства; может возникнуть необходимость быстрого перехода от глубокой седации/аналгезии к бодрствованию и способности пациента к контакту; также могут возникнуть тяжелые осложнения в результате вмешательства.[58] Соответственно, привлечение опытных анестезиологов является чрезвычайно важным для обеспечения оптимального результата.

Интервенционная нейрорадиология (или эндоваскулярная нейрохирургия) представляет собой эндоваскулярный доступ под рентгенологическим контролем к повреждениям центральной нервной системы или связанным с ними кровеносным структурам для доставки лечебных приспособлений или лекарственных препаратов.[58] Развитие цифровой субтракционной ангиографии стало основой для роста в этой области.[57] С 1990-х гг. стали доступны микрокатетеры, пригодные для использования в интракраниальных сосудах, а также инвазивные приспособления, такие как разделяемые баллоны и спирали, и горизонты интервенционной нейрорадиологии начали стремительно расширяться.[57]

Методы

Рентгеноскопия с высоким разрешением и цифровая субтракционная ангиография используются для получения изображения в режиме реального времени анатомии сосудов пациента, через которые проводятся катетеры. Сосудистым доступом для нейрорадиолога обычно является бедренная артерия, но сонная и плечевая артерии также могут быть использованы. Место установки интродьюсера обычно инфильтрируется местным анестетиком для того, чтобы свести к минимуму дискомфорт пациента. Используются рентгеноконтрастные вещества, применение которых может вызывать осложнения. Следует заметить, что излучение при цифровой субтракционной ангиографии выше, чем при рентгеноскопии; поэтому особое внимание необходимо уделять технике радиационной безопасности.[58] Артериальное давление необходимо повышать или снижать на различных этапах вмешательства, чтобы облегчить его проведение. После того, как один или несколько катетеров помещены в область повреждения, начинается выполнение определенного вмешательства.

Многие церебральные аневризмы подлежат эндоваскулярному лечению. Современной практикой является эмболизация аневризм при помощи разделяемых металлических спиралей Guglielmi.[59] Аневризмы средней мозговой артерии с трудом поддаются эндоваскулярному лечению. Наоборот, аневризмы вертебробазилярного бассейна или кавернозного отдела внутренней сонной артерии являются более пригодными для эмболизации. Аневризмы с широкой шейкой или с большим соотношением размера шейки к размеру аневризмы целесообразно лечить хирургическим путем. При аневризмах, сопровождающихся массивными паренхиматозными гематомами, может использоваться хирургический доступ, позволяющий одновременно выполнить декомпрессию.[59] Пациенты с неразорвавшимися аневризмами могут подвергаться вмешательствам планово или в экстренном порядке для выключения аневризмы после разрыва с субарахноидальным кровоизлиянием. У пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием в последующем может развиться разрыв, гидроцефалия или церебральный вазоспазм.[59-61] Анестезиологи, проводящие анестезиологическое обеспечение при таких вмешательствах, должны быть готовы к разрыву аневризмы на любом этапе, и тщательный контроль артериального давления после вмешательства необходим для уменьшения вероятности разрыва или повторного разрыва после вмешательства.[58,59] Разорвавшаяся аневризма может подвергаться в дальнейшем эмболизации.

АВМ головного мозга являются еще одним видом патологии, поддающимся эндоваскулярному лечению.[62] Методики, используемые для облитерации АВМ, включают эмболизацию спиралями, разделяемыми баллонами, материалами из микрочастиц и клеем. Часто эндоваскулярный доступ к интракраниальным АВМ комбинируют с хирургическим доступом, когда вслед за первоначальной эмболизацией следует хирургическая резекция.[63,64] Многократные эмболизации часто необходимы для предупреждения возникновения геморрагических осложнений. Осложнения эмболизации АВМ включают эмболизацию нежелательных участков инородным материалом, отек головного мозга и интракраниальное кровоизлияние.[58] Как и в случае разрыва церебральных аневризм, при кровоизлиянии также возможна последующая эмболизация.

Интракраниальные и экстракраниальные сосуды со стенозирующими атеросклеротическими поражениями лечат при помощи баллонной ангиопластики.[58,65,66] Все чаще пациенты с экстракраниальным стенозом сонной артерии подвергаются каротидной ангиопластике/стентированию, являющейся более предпочтительной, чем стандартная каротидная эндартериэктомия. Однако в настоящее время рекомендации по выбору каротидной ангиопластики/стентирования вместо каротидной эндартериэктомии не четкие, и окончательные результаты сравнительных исследований исходов появятся через несколько лет. Примечательной особенностью каротидной ангиопластики/стентирования является частое возникновение выраженных брадиаритмий во время раздувания баллона.

Установка электродов кардиостимулятора через вены или катетера с возможностью воспринимать импульсы кардиостимулятора в легочную артерию перед вмешательством может быть обоснованной у некоторых пациентов.[58] Движения, связанные с наружной временной кардиостимуляцией, являются нежелательными при проведении эндоваскулярного вмешательства. Интракраниальная артериальная ангиопластика/стентирование выполняется, но в настоящее время эта процедура остается рискованной, с частотой осложнений по литературным данным от 12% до 28%.[67,68]

При своевременно выполненном лечении острого окклюзионного инсульта возможен полный регресс неврологического дефицита. Единичное контролируемое исследование продемонстрировало улучшение неврологического исхода после тромболитической терапии

острого инсульта (тромболизис в течение 3 *ч* от момента возникновения инсульта).[69] Мета-анализ других исследований подтверждает улучшение неврологического исхода после незамедлительной тромболитической терапии острого инсульта.[70] Осложнения тромболитической терапии инсульта включают низкий процент реканализации при массивной окклюзии и повышенный риск симптоматического внутримозгового кровоизлияния.[70] Факторы риска развития осложнений после тромболизиса при остром инсульте включают тяжелый полушарный инсульт, наличие признаков ранних распространенных зон ишемии на КТ перед вмешательством, отсрочку в лечении более 3 *ч*, неконтролируемую гипертензию, прием аспирина, сахарный диабет и пожилой возраст.[71] Современные подходы к эндоваскулярному лечению ишемического инсульта включают интра-артериальную тромболитическую терапию тканевым активатором плазминогена, по возможности в сочетании с его внутривенным введением. Все чаще тромболитическая терапия сочетается с механическим разрушением или удалением тромботического эмбола.[70]

Анестезиологическое обеспечение

Предоперационная анестезиологическая оценка не отличается от той, которая проводится перед нейрохирургическим вмешательством. Оценка состояния дыхательных путей является важной, поскольку манипуляции на дыхательных путях во время вмешательства невозможны из-за возникновения помех при позиционировании, необходимом для визуализации головы. Пациенты, у которых выявлен риск возникновения трудностей в поддержании проходимости дыхательных путей, нуждаются в ранней защите дыхательных путей и проведении общей анестезии. Особенно важным является анамнез предшествующих рентгенологических вмешательств и любых реакций на контрастные вещества. Поскольку контроль артериального давления имеет ключевое значение для этих процедур, очень важна предоперационная оценка гипертонии, поскольку возможно предоперационное лечение существующей гипертензии с положительным эффектом.

Как и в других отделениях за пределами операционной, взаимодействие между анестезиологами и интервенционными нейрорадиологами является необходимым условием для обеспечения оптимального ведения пациента. Некоторые вмешательства могут потребовать оценки неврологического статуса в сознании непосредственно во время этого вмешательства. Суперселективное введение амобарбитала натрия в ограниченный участок церебрального кровообращения может использоваться для оценки функционального резерва у бодрствующего пациента.[72-74] Как вариант, временная баллонная окклюзия сосудов, которые могут быть эмболизированы, может использоваться для оценки функциональных возможностей у бодрствующего пациента. Безусловно, ведение пациентов во время вмешательств с использованием интраоперационной неврологической оценки может быть особенно сложным потому, что пациент должен оставаться полностью неподвижным во время всех критических этапов этих длительных вмешательств, еще и быть при этом в сознании и быть доступным контакту во время оценки неврологического статуса. Предоперационная подготовка помогает в ведении пациента. У пациентов, которым не требуется неврологическая оценка во время вмешательства, возможно проведение седации/аналгезии или общей анестезии. Общая анестезия может обеспечивать лучшее качество изображения (меньше двигательных артефактов), обеспечивает лучший контроль проходимости дыхательных путей, требуемое нейтральное положение головы и помогает контролировать артериальное давление.[58,65]

Какой бы метод проведения анестезии ни был выбран, проводится стандартный анестезиологический мониторинг. Устанавливаются два внутривенных катетера, один для постоянной инфузии лекарственных препаратов, другой для введения растворов и болюсного введения препаратов. Инвазивный мониторинг артериального давления можно проводить через боковой порт интродьюсера, установленного нейрорадиологом, но, если необходим контроль инвазивного артериального давления после вмешательства, для продолжения мониторинга целесообразна постановка катетера в лучевую артерию. Мочевой катетер устанавливается в связи с частым использованием большого количества рентгеноконтрастного вещества и назначением осмодиуретиков. Пристальное внимание уделяется положению тела в точках, подвергающихся наибольшему давлению, для обеспечения комфорта пациента и во избежание позиционных повреждений во время предполагаемых длительных вмешательств. Седация может проводиться с использованием множества лекарственных препаратов, одного из них или в комбинации: бензодиазепинов, опиатов, дексмедетомидина или пропофола. Общая анестезия может также проводиться при помощи множества методик, от ингаляционной до тотальной внутривенной анестезии, принимая во внимание желательную продолжительность, плавное пробуждение для обеспечения неврологической оценки и во избежание осложнений.[58]

Гепарин обычно назначается во время этих вмешательств с целевыми значениями активированного времени свертывания (АВС), превышающими исходное в 2-2,5 раза. Управляемая гипотензия часто используется во время эмболизации АВМ, чтобы уменьшить приток крови к питающим сосудам, а также во время некоторых пробных окклюзий балонным катетером. Используются такие препараты, как эсмолол, лабеталол или нитропруссид натрия. Управляемая гипертензия требуется во время церебральной ишемии в попытке увеличить коллатеральный кровоток. Фенилэфрин обычно используется как болюсно, так и инфузионно, доза титруется для повышения систолического артериального давления на 30-40% выше исходного уровня. Вазопрессин может являться лучшей альтернативой фенилэфрину в таких случаях. Тщательный мониторинг параметров ЭКГ в отношении миокардиальной ишемии является важным во время управляемой гипертензии, особенно у пациентов с подозрением на сопутствующее заболевание коронарных артерий (см. Гл. 42). Плавный выход из анестезии важен вследствие того, что у этих пациентов имеет место вероятность смещения устройства или развития внутричерепного кровоизлияния. Несомненно, использование антиэметиков перед экстренным вмешательством обосновано, и следует предпринять меры по предупреждению кашля и реакции на эндотрахеальную трубку.[58]

Анестезиологическое обеспечение пациентов, подвергающихся интервенционным нейрорадиологическим вмешательствам, вызывает определенные сложности. Анестезиологическая бригада должна оставаться бдительной на случай возникновения осложнений и действовать решительно и согласованно с бригадой, выполняющей вмешательство, в случае возникновения осложнений.

Интервенционная кардиология

Как и интервенционная нейрорадиология, интервенционная кардиология продолжает стремительно развиваться. Интервенционные кардиологические процедуры включают коронарную ангиографию и катетеризацию сердца, ангиопластику/стентирование коронарной артерии, вальвулотомию, эндоваскулярное закрытие интракардиальных дефектов, эндоваскулярную замену клапанов сердца, электрофизиологические исследования с абляцией патологических проводящих путей и кардиоверсию. При этих вмешательствах, одновременно диагностических и лечебных, участие анестезиологического персонала может быть целесообразным в отношении как результата вмешательства, так и комфорта пациента. Анестезиологи, оказывающие помощь таким пациентам, должны быть осведомлены о состоянии пациента, также как и о планируемом вмешательстве, чтобы разработать четкий план анестезиологического пособия. Несмотря на то, что большинство вмешательств, проводимых в лаборатории катетеризации сердца, осуществляются под минимальной или умеренной седацией, некоторые могут потребовать более сложного анестезиологического обеспечения, и у седированных пациентов может потребоваться срочный переход к общей анестезии из-за развития осложнений. Следовательно, штатное расписание группы или отделения анестезиологии должно учитывать возможные резкие изменения кадровых потребностей.

Рабочее место в лаборатории катетеризации сердца не приспособлено для проведения анестезиологического пособия. Эти помещения, как и другие рентгенологические кабинеты, часто затемнены, чтобы лучше визуализировать рентгеноскопическое изображение, заполнены оборудованием и персоналом. Соблюдение техники радиационной безопасности так же важно в лаборатории катетеризации сердца, как и в других отделениях, где используется рентгенологическое оборудование. Как и другие рентгенологические отделения, лаборатория катетеризации сердца часто находится далеко от операционной. Важно, чтобы требования к анестезиологическому оборудованию и мониторингу, обсуждавшиеся ранее, соблюдались, и чтобы анестезиолог был готов к быстрым изменениям в состоянии пациента, которые часто возникают в таких условиях.

Коронарная ангиография и чрескожное коронарное вмешательство

Коронарные сосуды могут визуализироваться при помощи рентгеноконтрастного вещества для определения их строения, наличия и локализации стенозов коронарных артерий и обнаружения коронарного вазоспазма.[75] Американский колледж кардиологии и Американская ассоциация сердца разработали рекомендации по выполнению коронарной ангиографии.[76] Несмотря на то, что другие методы, такие как КТ и МРТ, могут помочь определить наличие заболевания коронарных артерий (как было отмечено, также, возможно, требующие анестезиологического обеспечения за пределами операционной), коронарная ангиография остается «золотым стандартом» этой диагностики. К тому же, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), направленное на улучшение коронарного кровотока, может быть выполнено как этап этого диагностического вмешательства.[77] Некоторые пациенты, подвергающиеся диагностическим вмешательствам, могут быть стационарными, но многие являются амбулаторными, и это должно учитываться в плане анестезиологического пособия. В настоящее время является спорным проведение ЧКВ в амбулаторных условиях.

Риск серьезных осложнений при коронарной ангиографии и катетеризации сердца составляет менее чем 2%.[76] Риски включают осложнения, связанные с сосудистым доступом, такие как кровотечение, инфекция или ишемия; ишемию миокарда у пациентов с заболеванием коронарных артерий; осложнения, связанные с катетеризацией, такие как диссекция коронарной артерии и тромбоэмболические осложнения (включая инсульт); и реакции на введение контрастных веществ. Риск серьезных осложнений возрастает у пациентов с кардиогенным шоком, острым инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией, почечной недостаточностью, кардиомиопатией, клапанной патологией сердца, хронической сердечной недостаточностью, гипертензией или у госпитализированного пациента.[76,78] Очень тяжелые, нестабильные пациенты должны рассматриваться как пациенты, имеющие высокую вероятность необходимости проведения кардиохирургического вмешательства, и должны быть транспортированы в учреждения с доступной экстренной кардиохирургической помощью.[76]

Коронарная ангиография выполняется путем введения катетера ретроградно через артериальную сеть в корне аорты для селективного введения контрастного вещества в устье коронарных артерий. Обычно катетер вводится через бедренную артерию, но при облитерирующих заболеваниях артерий или в соответствии с предпочтениями кардиохирурга и пациента может быть использован доступ через плечевую, лучевую или локтевую артерии. Все чаще выбирается доступ через лучевую артерию, что более комфортно для пациента и снижает стоимость.[79,80] Дополнительный кислород обычно подается через носовые канюли, и используется стандартный ASA мониторинг. Артериальное давление может измеряться напрямую через артериальный интродьюсер, и неинвазивное артериальное давление также может мониторироваться. Необходимо внимательно следить за изменениями на ЭКГ и состоянием пациента для выявления стенокардии или сердечной недостаточности. Местная анестезия используется в области постановки катетера для уменьшения дискомфорта пациента, связанного с сосудистым доступом. Периферический внутривенный доступ необходим для введения лекарственных препаратов и седативных средств/аналгетиков. Обычно анестезиологическое обеспечение осуществляется с использованием седации/аналгезии, общую анестезию используют в случаях неудачной седации, у неконтактных пациентов или тех, которые нуждаются в контроле проходимости дыхательных путей для лечения дыхательной недостаточности или других серьезных осложнений. Обычно использующиеся анестезиологические препараты включают фентанил и мидазолам, иногда дополнительно применяются пропофол или дексмедетомидин. Седация и аналгезия используются для уменьшения дискомфорта, связанного с введением контрастного вещества и сохранения неподвижности пациента в положении на спине во время длительных вмешательств. Сублингвальный и внутривенный нитроглицерин должен быть всегда в наличии на случай возникновения миокардиальной ишемии, также как лекарственные препараты и оборудование для проведения реанимации. Гепарин назначается часто, даже при диагностической катетеризации, и его эффекты часто нивелируются прота-

мином. Обычные дозы гепарина варьируют от 2500 до 5000 *ME* внутривенно. Для инвазивных процедур назначаются более высокие дозы гепарина (например, 10 000 *ME* внутривенно) для целевого значения АВС более 300 *с*. Необходимо внимательно следить за состоянием пациента после назначения протамина для выявления предполагаемой периферической вазодилятации, так же как и менее предсказуемых анафилактических и анафилактоидных реакций или редкого катастрофического легочного вазоконстрикторного криза, связанного с назначением протамина. Необходимо также тщательное наблюдение за пациентом для выявления реакций на контрастные вещества. Наконец, пациент должен тщательно наблюдаться после вмешательства на предмет выявления кровотечения или гематомы в месте стояния катетера, а также ишемии конечности дистальнее места нахождения катетера. Выведение из анестезии должно осуществляться в полностью оборудованной и обеспеченной персоналом палате пробуждения, и перевод пациента выполняется только после соответствия состояния пациента стандартным критериям перевода.

Ингибиторы агрегации тромбоцитов и низкомолекулярные гепарины часто назначаются во время интервенционной катетеризации сердца, что приводит к улучшению исходов, несмотря на применение низких доз гепарина.[81] Используемые ингибиторы агрегации тромбоцитов включают абциксимаб, тиклопидин и клопидогрель. Многочисленные исследования демонстрируют преимущества антитромбоцитарной терапии при остром и хроническом коронарном синдроме.[82-85] Выраженный побочный эффект абциксимаба – это увеличение АВС независимо от гепарина.[86]

Заболевание коронарных артерий выявляется при обнаружении стенозов после введения контрастного вещества селективно в каждую главную коронарную артерию. Стенозы, составляющие более чем 50-70% от нормального диаметра артерии, считаются гемодинамически значимыми, хотя менее выраженные стенозы могут быть клинически значимы. Заболевание коронарных артерий классифицируется как одно-, двух- или трехсосудистое поражение или поражение левой основной коронарной артерии. Еще одной из причин миокардиальной ишемии является спазм коронарной артерии. Когда у пациента имеются типичные симптомы без значительных признаков атеросклеротической болезни при катетеризации сердца, необходимо провести исследование с целью обнаружения коронарного вазоспазма. Провокационные агенты, включая эргоновина малеат, метилергоновина малеат или интракоронарное введение ацетилхолина, могут использоваться для провокации спазма, в то время как контрастное вещество вводится в коронарную артерию. Коронарные вазодилятаторы, такие как нитроглицерин, могут потребоваться при использовании провокационных препаратов. Интракоронарное введение дилтиазема может использоваться для лечения резистентного вазоспазма.[87,88]

Когда наличие и локализация стенозов коронарных артерий подтверждена, кардиохирурги могут использовать разнообразные методики для улучшения коронарного кровотока. Гепарин назначается перед вмешательством, как отмечалось ранее. Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) предполагает прохождение места стеноза баллонным катетером и сдавливание стеноза баллоном, тем самым открывая коронарную артерию.[89] Во время раздувания баллона возникает транзиторная окклюзия коронарной артерии, поэтому должен проводиться тщательный мониторинг гемодинамического статуса пациента. В дальнейшем может потребоваться аналгезия, поскольку в это время возможно развитие приступа стенокардии. Существующая ишемия, изначально ограниченная зонами стеноза, лечится при помощи этой методики для обеспечения кровоснабжения коронарного русла дистальнее обычно при одно- или двухсосудистом поражении коронарных артерий. Эти ограничения претерпели изменения, так как методики ангиопластики, коронарных стентов и экстракорпорального кровообращения позволили лечить более тяжелых пациентов в лаборатории катетеризации, как описывается далее. В последнее время ЧТКА дополнилась различными методиками, при которых атероматозные бляшки, вызывающие коронарный стеноз, удаляются, а не сдавливаются, а также устанавливаются коронарные стенты для обеспечения длительной проходимости сосудов. Коронарная атерэктомия может выполняться как при помощи атерэктомических катетеров, которые «сбривают» бляшки, так и при помощи лазера.[90]

Во время ишемии и часто во время реперфузии после дилятации стенозированной коронарной артерии могут развиваться желудочковые аритмии, которые требуют лечения. Гемодинамически значимая желудочковая экстрасистолия и неустойчивая желудочковая тахикардия требуют с самого начала лечения амиодароном. При более тяжелых аритмиях может потребоваться кардиоверсия под общей анестезией. Разрыв коронарной артерии может привести к развитию гемоперикарда и тампонады перикарда. При тампонаде перикарда требуется срочное проведение перикардиоцентеза, как правило, выполняемого под контролем трансторакальной эхокардиографии, и может потребоваться экстренное оперативное вмешательство. Другим редким осложнением ЧТКА является окклюзия коронарной артерии, которая может развиться в результате диссекции коронарной артерии, тромба в коронарной артерии или сосудистого спазма, вызванного дисфункцией эндотелия коронарной артерии. Сосудистый спазм может быть купирован инъекцией 200 *мкг* нитроглицерина в коронарную артерию. При тромбозе коронарной артерии может потребоваться несколько лечебных методик.[91] Тромбообразование замедляется при предварительном введении гепарина. Когда тромб сформирован, введение тромболитиков, например, урокиназы, в коронарную артерию может растворить тромб. В результате применения тромболитической терапии могут развиться осложнения в виде кровотечения, это особенно важно, если пациенту необходимо экстренное хирургическое вмешательство. Ингибиторы агрегации тромбоцитов, возможно, будут использоваться во время стентирования, как описано ранее. Опять же, нарушения свертываемости могут осложнить оказание помощи во время экстренной операции и течения послеоперационного периода. Этим пациентам могут потребоваться массивные переливания совместимых аутологичных тромбоцитов при проведении экстренного кардиохирургического вмешательства.[92] Предполагается, что исследования в области регуляции системы гемостаза продолжатся для уменьшения острой окклюзии и хронической повторной реокклюзии. При острой коронарной окклюзии транслюминальная терапия в лаборатории катетеризации может быть не эффективной, и может потребоваться проведение экстренного аортокоронарного шунтирования (АКШ). Анестезиолог должен быть готов к оказанию помощи крайне нестабильному пациенту при возникновении такой ситуации. У пациента может развиться приступ стенокардии, гипотензия и аритмии, что потребует постановки внутриаортального баллонного

контрпульсатора. Кроме того, пациенту может потребоваться инотропная поддержка и эндотрахеальная интубация. Нитроглицерин назначается с целью улучшения коллатерального коронарного кровообращения и уменьшения преднагрузки. Должна быть обеспечена адекватная преднагрузка, в связи с чем мониторинг центрального венозного давления может быть полезен. Если участок стеноза или диссекции может быть пройден проводником, кардиолог может оставить катетер, обеспечивающий перфузию, на месте, чтобы обеспечить какой-то коронарный кровоток и ограничить зону миокардиальной ишемии в ожидании хирургической реваскуляризации.[93] Особое внимание должно уделяться транспортировке пациента, чтобы этот катетер не сместился. Время является решающим фактором, когда пациент нуждается в проведении экстренного АКШ в такой ситуации. Пациент должен быть осторожно транспортирован в операционную для подключения аппарата искусственного кровообращения как можно быстрее для максимального сохранения жизнеспособности миокарда. Мультидисциплинарный анализ со стороны администрации учреждения может способствовать упрощению мероприятия быстрой транспортировки пациента в операционную, тем самым улучшая результаты лечения.[94] Из-за высокой вероятности выраженной гемодинамической нестабильности гемодинамический и респираторный мониторинг у этих пациентов должен проводиться постоянно.

Результаты после ЧТКА и атерэктомии первоначально отличные. Однако рестенозы дилатированных артерий возникают у 30-40% пациентов и обусловлены утолщением неоинтимы и ремоделированием сосуда.[95] Раскрывающиеся металлические стенты используются для поддержания проходимости коронарных артерий с улучшением показателей проходимости. Стенты устанавливаются по всей зоне стеноза после ЧТКА или атерэктомии и оставляются на месте после вмешательства.[96] Современные исследования ориентированы на снижении в будущем частоты повторных стенозов за счет использования новых технических методов, новых системных лекарственных препаратов, способных ингибировать пролиферацию неоинтимы, и покрытых или пропитанных лекарственными препаратами стентов.[97] Анестезиологи, оказывающие помощь пациентам, подвергающимся вмешательствам в лаборатории катетеризации сердца, должны быть осведомлены о современных протоколах по фармакологической регуляции гемостаза и пролиферации интимы при различных вмешательствах, проводимых в этом учреждении, так как они постоянно в них участвуют.

Использование интракоронарной лучевой терапии для профилактики повторного стеноза в стенте требует анестезиологической помощи. Предполагается, что ионизирующее излучение предотвращает неоинтимальную пролиферацию путем повреждения участков ДНК и в результате блокирует митоз.[98] Многочисленные исследования продемонстрировали эффективность и осложнения коронарной брахитерапии.[99] С перспективой анестезиологического обеспечения эта терапия имеет важное значение. Вследствие особенностей радиационной безопасности во время размещения радиационного датчика, который в других случаях защищен освинцованным контейнером, персоналу может потребоваться покинуть рентгенологический кабинет коронарографии. Необходимо обеспечить проведение дистанционного мониторинга по аналогии с таковым при МРТ, описанным ранее, и схожим с удаленным мониторингом при проведении интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ), обсуждаемым далее.

Пациентам с острыми коронарными синдромами показана тромболитическая терапия, антитромбоцитарная терапия и, возможно, ЧКВ для восстановления коронарного кровотока.[97] Такое лечение должно назначаться немедленно для максимального увеличения жизнеспособности миокарда и снижения заболеваемости и смертности. Отсрочки в ЧКВ-реперфузии у пациентов с острыми коронарными синдромами мониторируются Объединенной комиссией по аккредитации учреждений здравоохранения (JCAHO) и Центром служб Medicare и Medicaid (CMS) как составляющая оценки качества в учреждении. Эти пациенты могут иметь полный желудок и могут быть гемодинамически нестабильными. Общая анестезия может успешно проводиться у пациентов, которые не могут перенести вмешательство из-за боли, беспокойства или диспноэ.[100]

Разработки в области перфузионных технологий увеличили мобильность временных устройств для поддержания работы желудочков. Использование таких устройств поддерживает гемодинамическую стабильность во время вмешательств, которые, наоборот, приводят к выраженной гемодинамической нестабильности, например, ЧКВ на стволе левой коронарной артерии или интервенционные вмешательства, проводимые у пациентов с кардиогенным шоком. В настоящее время эти вмешательства наиболее часто выполняются пациентам, которые не являются кандидатами для АКШ, например, пациенты с очень слабой функцией желудочков или заболеванием дистальных отделов коронарных артерий, что исключает возможность выполнения АКШ.[101,102] Однако область использования этих устройств расширяется в отношении других вмешательств, таких как комплексная эндокардиальная и эпикардиальная РЧ абляция.[103] Экстракорпоральное кровообращение осуществляется через бедренную артерию или вену (или обе, в зависимости от используемой аппаратом технологии) после индукции общей анестезии и системной гепаринизации. Мониторинг такой же, как при АКШ в операционной, и обычно включает постановку артериального и центрального венозного катетера или катетера в легочную артерию. Как чреспищеводная эхокардиография, так и установка катетеров используются для мониторинга функции желудочков. Принимая во внимание часто имеющееся нестабильное состояние пациента, должна быть предпринята попытка установки этих инвазивных приспособлений для мониторинга у бодрствующего пациента. Методики индукции и поддержания анестезии следует использовать с учетом тяжести состояния пациента. После вмешательства экстубация выполняется, как только состояние пациента позволяет ее произвести. Выбранная методика проведения анестезии должна обеспечивать гемодинамическую стабильность и возможность ранней экстубации. Сбалансированная анестезия с использованием фентанила и ингаляционного анестетика в сочетании с миорелаксацией обеспечивает эти условия. Необходимо тщательное наблюдение за состоянием пациента на предмет возникновения геморрагических осложнений, так как гепаринизация часто продолжается после вмешательства. Часто назначаются ингибиторы агрегации тромбоцитов. Если такие осложнения возникают у пациентов, у которых используется экстракорпоральное кровообращение, но не предполагается хирургическое лечение, могут возникать этические вопросы. Вероятность развития осложнений

и потенциальные возможности лечения или их отсутствие должны быть четко разъяснены пациенту и всему медицинскому персоналу, оказывающему помощь, перед выполнением таких методик. Открытое взаимодействие необходимо в такой ситуации.

Катетеризация сердца

Установка трансвенозных и трансартериальных катетеров в сердце и крупные сосуды (катетеризация сердца) позволяет определять анатомию сердца, функцию желудочков, строение клапанов и анатомию легочных сосудов. При помощи этих катетеров может осуществляться измерение давлений в камерах сердца и сосудистых структурах. Введение контрастных веществ обеспечивает рентгенологическую визуализацию различных структур, а введение индикатора в периферические отделы позволяет определять кровоток в соответствии с законом Фика. Кроме того, образцы крови могут быть взяты из различных областей для определения насыщения кислородом с целью обнаружения и определения локализации шунтов. Хотя значительную часть этой информации (но все-таки не всю) можно получить при помощи эхокардиографии, катетеризация сердца остается «золотым стандартом» точной диагностики сложных анатомических аномалий сердца. Важно отметить, что поскольку необходимы многократные измерения и взятия проб при сложной методике катетеризации сердца, измерения не могут выполняться одновременно. Для того чтобы расчеты гемодинамики и шунта были достоверными, необходимо, чтобы сердечно-сосудистая и дыхательная системы находились в относительно стабильном состоянии.[104,105] Артериальное напряжение кислорода (PaO_2) и CO_2 ($PaCO_2$) должно быть «нормальным» у исследуемого пациента и должно оставаться таковым во время измерений. Методики анестезии, использующиеся в данном учреждении, должны быть стандартными для того, чтобы кардиолог не принимал во внимание различие методик анестезии во время интерпретации диагностических данных. Эти ограничения делают анестезиологическое обеспечение у таких пациентов крайне сложным.

Катетеризация сердца у взрослых часто проводится в сочетании с коронарной ангиографией. Доступ к правым отделам сердца (легочное кровообращение) осуществляется через венозную систему и обычно включает постановку катетера в бедренную вену. Левые отделы сердца (системная циркуляция) исследуются, как и коронарные артерии, через плечевые, лучевые или чаще бедренные артерии. Осложнения, связанные с сосудистым доступом, аналогичны тем, что описаны при коронарографии. Вследствие того, что катетеры проводятся внутрь камер сердца, обычно возникают суправентрикулярные и вентрикулярные аритмии во время вмешательства. Это вмешательство обычно проводится под местной анестезией, но для пациентов предпочтительна системная аналгезия и седация. Лекарственные препараты, часто используемые для этих целей, включают фентанил и мидазолам, иногда с добавлением пропофола или дексмедетомидина. Следует назначать кислород по мере необходимости, но необходимо обеспечить поддержание «нормальных» (для пациента) значений газового состава артериальной крови, если во время вмешательства проводится измерение легочной гемодинамики. Как и при коронарной ангиографии, анестезиолог должен быть готов оказывать помощь при возникновении острой гемодинамической или дыхательной нестабильности у пациентов, возможно, имеющих тяжелую клапанную или миокардиальную дисфункцию.

Катетеризация сердца у детей

Анестезиологическое обеспечение катетеризации сердца у пациентов педиатрического профиля может быть весьма затруднительным (см. Гл. 83). В эту группу входят пациенты, начиная от недоношенных новорожденных и заканчивая верхней границей возраста педиатрической группы. Пороки сердца варьируют от относительно простых дефектов межпредсердной перегородки до сложных врожденных пороков сердца, таких как синдром гипоплазии левых отделов сердца. Шунты могут присутствовать на нескольких уровнях, и пациенты могут иметь выраженный цианоз. Дисфункция желудочков может быть тяжелой. Пациенты также могут иметь сопутствующие экстракардиальные врожденные аномалии. В дополнение к этому, эти маленькие пациенты могут быть неконтактны, и их родители могут сильно нервничать и в связи с этим быть неспособными помочь. Новорожденным исследования часто проводятся по экстренным показаниям, эти пациенты часто имеют выраженный цианоз и находятся в критическом состоянии. Диагностика порока сердца обычно осуществляется при помощи эхокардиографии перед катетеризацией сердца, но определение хирургической тактики или возможного вмешательства на основе катетеризации зависит от результатов катетеризации сердца.

Анестезиологические методики, используемые в этих случаях, варьируют от седации и аналгезии до общей анестезии. Следует помнить, что сохранение «стабильного состояния» обеспечивает получение точных диагностических данных. У контактных пациентов старшего возраста можно обойтись применением внутривенной седации и аналгезии. Даже у цианотичных пациентов подача дополнительного кислорода не показана до тех пор, пока насыщение кислородом не падает ниже исходных уровней. Необходимо направить усилия на поддержание вентиляции и $PaCO_2$ в пределах нормальных физиологических значений, чтобы избежать изменений легочного сосудистого сопротивления.[106] Препараты, назначаемые для седации, включают фентанил, мидазолам, пропофол и кетамин. Премедикация мидазоламом в дозе 0,5 *мг/кг* перорально, может быть особенно целесообразной. Есть некоторые данные, что кетамин может увеличивать потребление кислорода, поэтому необходимо убедиться, что он не влияет на точность диагностики.[107] Даже дети младшего возраста могут быть седированы таким образом для этих вмешательств.

Тем не менее новорожденные и дети младшего возраста часто не могут переносить вмешательство под внутривенной седацией и проще переносят вмешательство под общей анестезией. Как и при внутривенной седации для этих вмешательств, премедикация мидазоламом в дозе 0,5 *мг/кг* перорально может быть достаточно эффективной. Если нет венозного доступа, проводится индукция закисью азота с кислородом и ингаляционным анестетиком, таким как севофлуран, и обеспечение венозного доступа проводится после того, как пациент будет анестезирован. В качестве альтернативы внутривенная индукция может проводиться тиопенталом, кетамином, этомидатом или пропофолом. Вводится недеполяризующий мышечный релаксант, и, когда пациент полностью расслаблен, проводится эндотрахеальная интубация. Правильное положение эндотрахеаль-

ной трубки подтверждается при помощи измерения CO_2 в конце выдоха, и ее положение над кариной легко подтверждается при рентгеноскопии. Поддержание анестезии осуществляется при помощи ингаляционных анестетиков и управляемой вентиляции воздухом до тех пор, пока сатурация не снижается ниже исходных значений. Управляемая вентиляция позволяет избежать повышения $PaCO_2$, часто наблюдаемого при соответствующих уровнях седации, обеспечивая возможность проведения этих инвазивных вмешательств у пациентов педиатрического профиля. Не обнаружено влияния управляемой вентиляции на диагностическую точность катетеризации сердца.[104] Устанавливается соответствующая минутная вентиляция и частота дыхания для поддержания нормальных значений $PaCO_2$, определяемого при анализе газового состава артериальной крови, взятой кардиологом из артериального катетера. Определение концентрации CO_2 в конце выдоха может использоваться при проведении последующей вентиляции, но необходимо помнить о том, что объем физиологического мертвого пространства весьма изменчив у этих пациентов. Инфильтрация сосудистого доступа местным анестетиком уменьшает послеоперационный дискомфорт. Небольшие дозы опиоида, такого как фентанил (например, 1-2 *мкг/кг* внутривенно), или мидазолама могут использоваться для проведения послеоперационной седации, что позволяет пациенту оставаться неподвижным и избежать геморрагических осложнений в местах сосудистого доступа в области бедра. В качестве альтернативы методике на основе ингаляционной анестезии может проводиться тотальная внутривенная анестезия с использованием различных комбинаций опиоидов, бензодиазепинов, пропофола и кетамина.[108-113] Следует еще раз отметить, что сохранение «стабильного состояния» является очень важным, и план проведения анестезии в любом медицинском учреждении должен быть стандартным для каждого пациента, чтобы обеспечить воспроизводимые условия исследования, необходимые для кардиологов и кардиохирургов, которые должны интерпретировать диагностические данные.

Тщательный мониторинг необходим у этих пациентов. Ухудшение состояния может быть внезапным, особенно у новорожденных. Эти пациенты могут быть очень восприимчивы к анестетикам, следствием чего является гемодинамическая нестабильность. Повторные анализы газового состава крови необходимы, так как метаболический ацидоз может быть ранним признаком низкого сердечного выброса. Следует корригировать метаболический ацидоз даже умеренной степени у больных в критическом состоянии, для чего может потребоваться инотропная поддержка. Гипокальциемия и гипогликемия может развиться у новорожденных и требовать коррекции. Гипотермия может представлять проблему у пациентов младшего возраста, особенно в состоянии общей анестезии. Может потребоваться обогрев помещения. Дополнительно может требоваться согревание и увлажнение вдыхаемой смеси, и согревающее одеяло или конвекционная система обогрева должны быть доступны. Может потребоваться измерение ректальной температуры у пациентов младшего возраста из-за того, что пищеводные или аксиллярные датчики могут попадать в область визуализации. Кровопотеря во время вмешательства переносится хуже у младших пациентов, чем у более старших, вследствие того, что она может составлять значительную часть меньшего объема циркулирующей крови. Необходим тщательный контроль гематокрита, и анемия должна корригироваться соответствующим образом. Пациенты с выраженным цианозом склонны к полицитемии в этом возрасте, и соответствующие растворы должны быть назначены для компенсации осмотических эффектов контрастного вещества, которые могут привести к гемоконцентрации и микроэмболическим осложнениям.

Осложнения катетеризации сердца включают аритмии, кровотечение в местах сосудистого доступа, перфорацию камер сердца или крупных сосудов катетерами, диссекцию сосуда или образование гематомы, случаи возникновения эмболии. Аритмии являются наиболее частым осложнением.[88] Суправентрикулярные тахикардии являются наиболее распространенными и часто связаны с расположением кончика катетера, в таком случае они обычно разрешаются самопроизвольно при извлечении катетера. Иногда для купирования аритмии может понадобиться воздействие на блуждающий нерв, внутривенное введение лекарственных препаратов или кардиоверсия. Блокады второй или третьей степени также могут наблюдаться. При синусовой брадикардии может потребоваться лечение атропином. Выраженная брадикардия может потребовать временной желудочковой стимуляции, если она гемодинамически значима.

Тампонада перикарда может быть выявлена по характерным гемодинамическим нарушениям, а также по таким признакам, как расширение средостения и ограничение движений сердца при рентгеноскопии. Окончательную диагностику тампонады лучше проводить при помощи эхокардиографии, которая легкодоступна и может использоваться для контроля при выполнении экстренного перикардиоцентеза. Катетер для перикардиоцентеза может вызвать аритмии за счет механического раздражения. Эти аритмии могут быть суправентрикулярными или вентрикулярными и плохо переносятся пациентами в критическом состоянии. Как и при коронарной ангиографии, могут понадобиться экстренные хирургические вмешательства, поэтому условия стационара должны обеспечивать быструю и безопасную транспортировку этих пациентов в операционную.

Вмешательства во время катетеризации сердца

Баллонная атриосептостомия (процедура Рашкинда) выполняется у новорожденных, которым требуется обеспечить сообщение между легочным и системным кругом кровообращения в качестве жизнеспасающей процедуры (например, при транспозиции магистральных сосудов). Катетер-баллон проводят через межпредсердную перегородку. Баллон раздувается, чтобы разорвать перегородку, создавая дефект межпредсердной перегородки и обеспечивая шунтирование на уровне предсердий. В случае транспозиции магистральных сосудов оксигенированная кровь, оттекающая от легких, течет в левое предсердие, затем в правом предсердии будет смешиваться с кровью венозного возврата и следовать в системный кровоток через правый желудочек. Новорожденные, которым планируется выполнение этого вмешательства, обычно получают простагландин E_1 внутривенно для сохранения открытого артериального протока. Очень важно продолжать введение этого препарата для сохранения открытого протока до выполнения атриосептостомии и подтверждения ее соответ-

ствия необходимому размеру для поддержания системной оксигенации. Анестезия для этого вмешательства в остальном такая же, как описано ранее.

Катетер-баллон используется для расширения стенозированных клапанов сердца и крупных сосудов. Вмешательства проводятся для расширения врожденных стенозов клапана легочной артерии,[114] стенозированных легочных артерий и при коарктации аорты.[115] Баллонная вальвулопластика также выполняется для коррекции приобретенных стенозов трикуспидального, легочного, митрального и аортального клапанов.[88] Вмешательство обычно проводится у пациентов, относящихся к группе крайне высокого операционного риска.[116] Во время раздувания баллона кровообращение прекращается, в результате чего может развиваться выраженная гипотензия из-за тяжести состояния пациента, которая может разрешиться не сразу после сдувания баллона. Может потребоваться проведение инотропной и антиаритмической терапии, оптимизация преднагрузки путем назначения внутривенной инфузии. Осложнения при данном вмешательстве такие же, как и при катетеризации сердца. Кроме того, может развиваться недостаточность клапана.

Пациенты старшего возраста обычно хорошо переносят это вмешательство при проведении инфильтрации места постановки катетера местными анестетиками. Внутривенная седация фентанилом, мидазоламом и пропофолом устраняет дискомфорт, связанный с окружающей обстановкой и раздуванием баллона. При выполнении дилятации аортального клапана устанавливают два венозных катетера. Вальвулопластика других клапанов требует установки только одного венозного катетера. Если у пациента отмечаются нарушения гемодинамики, необходимо немедленно сдуть баллон. Стимуляция блуждающего нерва может возникать при раздувании баллона, и в этом случае может потребоваться лечение атропином. В случае развития серьезных осложнений может потребоваться неотложное хирургическое вмешательство.

Разработки последнего времени позволили закрывать дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки при помощи приспособлений, которые подводятся через катетеры, проведенные через дефекты, в условиях лаборатории катетеризации сердца.[97,117] Большое количество разнообразных приспособлений либо уже используется или находятся на стадии исследования. Бригады, выполняющие такого рода вмешательства, должны иметь инструкции на рабочем месте на случай возникновения неудач или осложнений в результате вмешательства.[118] Эти и подобные устройства используются для окклюзии параклапанных фистул имплантированных протезов клапанов, а приспособления для закрытия других аномальных соединений, таких как дефекты межжелудочковой перегородки, возникающие после инфаркта миокарда, находятся в стадии разработки.[119,120]

Абляция перегородки при гипертрофической кардиомиопатии может проводиться в лаборатории катетеризации сердца. Эта методика может быть выполнена при помощи инъекции этанола в перегородку или путем окклюзии первой перегородочной артерии, являющейся ветвью левой передней нисходящей коронарной артерии.[121-124] Критерии отбора пациентов, которым предпочтительнее проведение чрескатетерной абляции перегородки, нежели хирургическая резекция, пока еще не достаточно четкие. Пациенты обычно переносят эти вмешательства под седацией/аналгезией.

Пластика или протезирование поврежденных клапанов сердца в лаборатории катетеризации сердца является недавним впечатляющим достижением. Протезирование аортального клапана уже проводится чрескожно.[125] Новые методики чрескожной пластики клапанов также находятся в стадии разработки.[126] Квалификация анестезиологов, проводящих анестезию у пациентов в лаборатории катетеризации сердца, должна соответствовать уровню этих достижений, и они должны понимать суть проводимого интраоперационного мониторинга, такого как инвазивные системы и чреспищеводная эхокардиография, так же как и особенности анестезиологического обеспечения этих новых видов вмешательств. Заблаговременное предоперационное взаимодействие с участвующими в проведении вмешательства кардиологами необходимо.

Электрофизиологические исследования и катетерная абляция аномальных проводящих путей

Проведение электрофизиологических исследований подразумевает установку специальных мультиполярных катетеров внутрь камер сердца для определения механизма, этиологии и патогенеза аритмий и выбора оптимальных лечебных мероприятий (см. Гл. 34 и 61).[127] Сосудистый доступ обычно обеспечивается через бедренную артерию или вену, и часто устанавливаются дополнительные катетеры через внутреннюю яремную вену, с последующим обеспечением проходимости дыхательных путей. Программируемая электрическая стимуляция выполняется в различных отделениях с использованием стандартных методик катетеризации сосудов. При использовании заданных по времени электрических импульсов аритмия воспроизводится в контролируемых условиях, мониторируется посредством катетеров и электродов поверхностной ЭКГ. Электрическая энергия, подаваемая через соответствующим образом установленные катетеры, может затем использоваться для абляции аритмогенных зон или дополнительных проводящих путей. Другое вмешательство, которое также может выполняться в лаборатории, – это установка электродов для последующего соединения с имплантируемым дефибриллятором.

Прием антиаритмических препаратов прекращается перед такими исследованиями, и они не назначаются во время вмешательства, так как могут препятствовать выявлению дополнительных проводящих путей и аритмогенных очагов. Ранее эти вмешательства проводились под седацией из-за того, что методика с использованием электродов была слишком чувствительна даже к незначительным влияниям анестетиков на проводящие пути. Однако улучшение технологии сделало эту проблему менее значимой, и мы обычно под общей анестезией проводим более сложные электрофизиологические вмешательства. Важно избегать, если возможно, применения препаратов, которые оказывают влияние на симпатическую нервную систему, так как они влияют на возможность картирования электрофизиологических проводящих путей. Может потребоваться инотропная поддержка, но этот вопрос должен обсуждаться с электрофизиологами, и это вмешательство предпочтительнее выполнять с использованием временного устройства для поддержания работы желудочков, как обсуждалось ранее.

Имплантация кардиостимулятора и кардиовертера-дефибриллятора

Постоянные кардиостимуляторы и ИКД часто имплантируются в условиях лаборатории катетеризации сердца (см. также Гл. 43). Имплантация этих устройств предполагает установку электродов через вену в камеры сердца (обычно правое предсердие или желудочек или и то и другое) с формированием канала для электродов к подкожному карману, в который помещается устройство. Многие из этих вмешательств выполняются под седацией/аналгезией. Общая анестезия необходима во время тестирования ИКД. Когда ИКД протестирован, индуцируется желудочковая тахикардия или фибрилляция и подтверждается способность устройства воспринимать аритмию и обеспечивать соответствующую энергию кардиоверсии-дефибрилляции. У многих пациентов, подвергшихся имплантации ИКД, снижена вентрикулярная функция. Необходимо тщательно наблюдать за возвращением гемодинамических параметров к исходным значениям после проведения кардиоверсии-дефибрилляции. Кроме имплантации устройств, может понадобиться удаление устаревших, неисправных или инфицированных водителей ритма или ИКД (или и тех и других). Удаление электродов водителя ритма или ИКД не считается легким вмешательством.[128] Серьезные осложнения редки, но такие осложнения, как разрыв верхней полой вены, правого предсердия или правого желудочка, безусловно, требуют немедленного вмешательства. Кроме того, тяжелая трикуспидальная регургитация может развиться в результате удаления электродов из правого желудочка, приросших к клапану или подклапанному аппарату, но это обычно требует менее срочного вмешательства. В месте нахождения электродов, установленных более года назад, может сформироваться обширный фиброз, который может затруднять извлечение. Установка дополнительных электродов может привести к дополнительному фиброзу и впоследствии к окклюзии сосудов. По этой причине извлечение старых электродов перед постановкой новых может быть целесообразным. Несомненно, инфицированные электроды необходимо удалить. Механические телескопические системы, которые отделяют электроды от фиброзных наложений при помощи лазеров или механических средств, улучшают возможность удаления трудноизвлекаемых электродов.

Плановая кардиоверсия

Кардиоверсия используется для того, чтобы перевести наджелудочковые и желудочковые аритмии в синусовый ритм при помощи синхронизированного электрического разряда постоянным током. Согласно последним данным, бифазный разряд превосходит ранее использовавшийся затухающий синусоидальный импульс.[129] Если эти аритмии не являются гемодинамически значимыми или в случаях, когда аритмия существует длительное время и нет эффекта от проводимой лекарственной терапии, кардиоверсия может быть проведена в плановом порядке и, по возможности, амбулаторно. Перед плановой кардиоверсией состояние сердечно-сосудистой системы пациента и медикаментозная терапия оптимизируются. Напротив, экстренная кардиоверсия часто требуется, когда аритмия вызывает нарушения гемодинамики, а дефицит времени и состояние пациента не позволяют провести полную оценку или обеспечить анестезию.

Плановая кардиоверсия вызывает дискомфорт и требует проведения общей анестезии. Ряд препаратов может использоваться, включая барбитураты, пропофол, этомидат, опиоиды и бензодиазепины.[130-133] В случае хронической фибрилляции предсердий перед кардиоверсией выполняется эхокардиография для исключения наличия тромбов в левом предсердии, которые могут привести к развитию инсульта. Используется стандартный мониторинг и соблюдаются общие требования к готовности самого оборудования. Когда все готово для проведения кардиоверсии, проводится преоксигенация пациента и вводятся небольшие, постепенно нарастающие дозы анестетика до исчезновения роговичного рефлекса. Непосредственно перед проведением кардиоверсии маска удаляется. Необходимо удостовериться, что никто не касается пациента или каталки. Более одного разряда может потребоваться для восстановления синусового ритма. Важно поддерживать пациента в состоянии анестезии до тех пор, пока вмешательство не завершится успешно или попытка восстановления ритма не будет завершена. После кардиоверсии проводится вентиляция легких пациента 100% кислородом до тех пор, пока не восстановится сознание и пациент не будет способен самостоятельно поддерживать проходимость дыхательных путей. Важно отметить, что для этого вмешательства миорелаксанты обычно не требуются. При экстренной кардиоверсии необходимо помнить, что пациент может быть с полным желудком перед проведением данной процедуры. Для профилактики аспирации во время анестезии необходимо произвести интубацию трахеи при помощи методики быстрой последовательной индукции с использованием давления на перстневидный хрящ.

Электросудорожная терапия

Электросудорожная терапия (ЭСТ) была впервые введена в практику в 1930-х гг. как метод лечения шизофрении. Несмотря на то, что от использования этого метода отказывались на протяжении 1970-х гг. вследствие негативного освещения в средствах массовой информации, признание и использование ЭСТ снова возрастает. Современное признание этого метода отчасти связано с использованием общей анестезии для уменьшения физического и физиологического повреждения, связанного с использованием ЭСТ. Показаниями для проведения ЭСТ являются депрессия, мания, определенные виды шизофрении и, возможно, синдром Паркинсона.[134] Феохромоцитома является противопоказанием для проведения ЭСТ. Относительными противопоказаниями являются повышенное внутричерепное давление, недавнее нарушение мозгового кровообращения, нарушения проводимости сердца, беременность высокого риска, аортальные и церебральные аневризмы.[135,136] При этих состояниях риск прогрессирования психического заболевания пациента и побочные эффекты антидепрессантов должны быть сопоставлены с риском ЭСТ и анестезии.

ЭСТ заключается в проведении запрограммированной электрической стимуляции центральной нервной системы для инициации судорожной активности. Точный механизм терапевтического действия ЭСТ остается неизвестным, несмотря на возрастающее количество исследований в этой области.[137] После индукции общей анестезии

и мышечной релаксации для предотвращения травматического повреждения во время генерализованной судорожной активности, два стимулирующих электрода помещаются на кожу головы. Затем подаются серии запрограммированных электрических импульсов тока определенного уровня для того, чтобы вызвать генерализованные судороги. Уровень тока, выбираемый для конкретного пациента, основывается на предварительном подборе стимулирующей дозы. Мониторинг судорог осуществляется путем наблюдения за пациентом и при помощи электроэнцефалограммы на аппарате ЭСТ. Продолжительность судорог записывается. Ранее терапевтический эффект связывали с минимальной продолжительностью судорог 25 *с* и общей продолжительностью судорог в процессе всего лечения, но на сегодняшний день требования иные.[138] Однако эффективность лечения зависит от возникающих судорог. Поэтому подача энергии доводится до минимума и осуществляется индивидуально в соответствии с состоянием каждого пациента. Лечение продолжается два или три раза в неделю до тех пор, пока не наблюдается улучшение либо лечение не признается неэффективным. Положительный эффект лечения может поддерживаться при длительном использовании ЭСТ с интервалами от недели или месяца до 6 месяцев и таким же продлением ЭСТ, продолжающимся более 6 месяцев от начала лечения.[134]

Физиологические эффекты

Прямое влияние разрядов и судорог на мозг заключается в значительном увеличении мозгового кровотока и внутричерепного давления.[139] Судорожная активность вызывает первоначальное возбуждение парасимпатической нервной системы, проявляющееся брадикардией, редко асистолией, предсердной и желудочковой экстрасистолией или сочетанием этих нарушений. Могут отмечаться гипотензия и саливация. После возбуждения парасимпатической нервной системы немедленно следует возбуждение симпатической, проявляющееся тахикардией, гипертензией, желудочковой экстрасистолией и, реже, желудочковой тахикардией. Тахикардия достигает максимума через 2 *мин* после разрядов и обычно не требует лечения.[140] Изменения на ЭКГ, включая депрессию сегмента ST и инверсию зубца T, могут также наблюдаться после ЭСТ при отсутствии каких-либо изменений в уровне кардиоспецифических ферментов, характерных для инфаркта миокарда. Предполагается, что эти изменения на ЭКГ являются вторичными в результате возбуждения симпатической нервной системы.[141,142] Аритмии, возникающие при проведении ЭСТ, даже у пациентов с предшествующими аритмиями не нуждаются в лечении и сами по себе не являются противопоказанием к лечению. ЭСТ является относительно безопасной даже у кардиологических пациентов высокого риска, если осуществляется тщательное наблюдение за пациентом.[143,144]

Уровень норэпинефрина и эпинефрина возрастает сразу после ЭСТ, причем уровень эпинефрина снижается быстрее. Проведение ЭСТ оказывает разнообразное влияние на гомеостаз глюкозы. Улучшение контроля инсулиннезависимого диабета отмечается в большинстве случаев, в то время как гипергликемия может наблюдаться при инсулинозависимом сахарном диабете. В одном сообщении отмечена гипергликемия у пациента, не имеющего в анамнезе сахарного диабета.[145]

Лечение антидепрессантами

Большинство пациентов, которым планируется проведение ЭСТ, получают трициклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминооксидазы (МАО), ингибиторы обратного захвата серотонина, карбонат лития или комбинацию этих препаратов. Трициклические антидепрессанты блокируют обратный захват норэпинефрина, сератонина и допамина в пресинаптических нервных окончаниях, тем самым повышая тонус симпатической нервной системы.[146] Трициклические антидепрессанты обладают антигистаминными, антихолинергическими и седативными свойствами, а также замедляют проводимость сердца. Такие побочные эффекты менее характерны для новых видов антидепрессантов, таких как тразодон, бупропион и флуоксетин.[147] Комбинация антихолинергических препаратов центрального действия, таких как атропин, с трициклическими антидепрессантами может усугубить делирий после вмешательства.[148]

Ингибиторы МАО ингибируют моноаминооксидазу путем необратимого связывания с ней с формированием стабильного комплекса, таким образом блокируя метаболизм норэпинефрина, серотонина и допамина. Использование симпатомиметиков непрямого действия у пациентов, получающих ингибиторы МАО, может привести к развитию гипертонического криза.[146] Чрезмерный ответ на симпатомиметик прямого действия может также наблюдаться. Гипотензию у таких пациентов следует лечить сниженными дозами симпатомиметиков прямого действия. Ингибиторы МАО могут ингибировать микросомальные ферменты печени. Они могут взаимодействовать с опиоидными аналгетиками и вызывать выраженную депрессию. Использование ингибиторов МАО в сочетании с меперидином может привести к тяжелому, возможно фатальному синдрому возбуждения.[149]

Карбонат лития пролонгирует действие мышечных релаксантов (см. Гл. 29).[150] Повышенный уровень препаратов лития, превышающий терапевтические значения, может пролонгировать действие бензодиазепинов и барбитуратов. У пациентов, получающих препараты лития, может наблюдаться больше когнитивных побочных эффектов после ЭСТ. Американская психиатрическая ассоциация рекомендует исключить лечение препаратами лития перед проведением ЭСТ.[151]

Анестезиологическое обеспечение при проведении электросудорожной терапии

Анестезия при проведении ЭСТ стала предметом недавних обзоров.[140,151,152]

Анестезия и нейромышечная блокада необходимы во время ЭСТ для предупреждения физиологического и физического повреждения. Желательно быстрое пробуждение. Необходима тщательная предоперационная оценка, особое внимание уделяется сопутствующим неврологическим и кардиологическим заболеваниям, остеопорозу и другим причинам хрупкости костей, а также лекарственным препаратам, которые может получать пациент. Сбор анамнеза может быть проблематичен из-за психического состояния пациента, и персоналу потребуется провести сбор необходимого анамнеза и обеспечить предоперационное голодание пациента. Используются стандартные мониторы. Предварительная терапия

гликопирролатом (0,2 *мг* внутривенно), который не проникает через гематоэнцефалический барьер, может снизить вероятность возникновения брадикардии и количество секрета в полости рта при проведении ЭСТ, как обсуждалось ранее. После преоксигенации анестетики вводятся через периферический внутривенный катетер, и индуцируется нейромышечная блокада. После того, как достигнута адекватная мышечная релаксация и удовлетворительная масочная вентиляция кислородом, размещается раздражающий электрод, и подаются импульсы для индуцирования судорог. Если у пациента есть грыжа пищеводного отверстия диафрагмы и гастроэзофагеальный рефлюкс, или в случае проведения ЭСТ у беременной пациентки, быстрая последовательная индукция и эндотрахеальная интубация с давлением на перстневидный хрящ может быть целесообразной. Во время вмешательства обеспечивается адекватная вентиляция. Мониторинг периферического компонента судорог осуществляется при наблюдении за пациентом, а также при помощи электромиографии, а центральный компонент судорог мониторируется при помощи электроэнцефалографии. Необходимо помнить, что продолжительность центрального компонента судорог может превышать продолжительность периферических клонических проявлений, что отслеживается при помощи электроэнцефалографии. Раздувание манжетки для измерения давления, чтобы изолировать конечность до введения мышечных релаксантов, может помочь в мониторинге периферического компонента судорог. Пациентам, подвергающимся ЭСТ впервые, может потребоваться нанесение более одного разряда вследствие необходимости подбора стимулирующего воздействия, и может потребоваться дополнительное введение анестетика или миорелаксанта (или того и другого). После выполнения процедуры продолжается вентиляция кислородом маской до пробуждения и восстановления адекватного дыхания. Сохраняющаяся в течение этого времени или достигающая опасных значений тахикардия или гипертензия может потребовать лечения. После вмешательства следует проводить мониторинг пациента в хорошо оборудованной и обеспеченной персоналом палате пробуждения до тех пор, пока состояние пациента не будет соответствовать критериям перевода, таким же, как и для всех пациентов после общей анестезии. У некоторых пациентов наблюдается выраженное снижение сатурации после ЭСТ, и следует подавать кислород через носовые канюли вплоть до полного пробуждения пациента.[153]

Многие внутривенные анестетики используются для проведения анестезии при ЭСТ, включая метогекситал, тиопентал, пропофол и кетамин. Метогекситал (от 0,75 до 1,0 *мг/кг*) является наиболее часто используемым препаратом для проведения анестезии при ЭСТ и считается «золотым стандартом».[152] Было обнаружено, что пропофол (0,75 *мг/кг*) уменьшает продолжительность судорог, что предположительно снижает эффективность ЭСТ. Однако более поздние исследования не продемонстрировали различий в результатах при использовании пропофола в сравнении с метогекситалом.[154-156] Введение метогекситала, так же как и пропофола, сопровождается болью во время инъекции, что может плохо переноситься пациентами с расстройствами психики. Использование тиопентала (от 1,5 до 2,5 *мг/кг*) позволяет избежать болезненного введения, но связано с более выраженной гипертензией и тахикардией, чем при использовании пропофола.[157] Этомидат может пролонгировать судороги и пробуждение, но удлинение судорог может быть полезным у тех пациентов, у которых сложно вызвать судороги или предполагается слишком короткая продолжительность судорог при использовании других препаратов.[158] Бензодиазепины обладают противосудорожным действием, и следует избегать их назначения перед проведением ЭСТ.[152] Кетамин не вызывает увеличения продолжительности судорог и развития выраженного возбуждения после вмешательства.[159] Принимая во внимание гемодинамическую реакцию, ожидаемую после ЭСТ, кетамин считается менее желательным препаратом.[140,152]

Ингаляционные анестетики могут использоваться при проведении ЭСТ и могут быть полезны при лечении пациентов, у которых установка венозного доступа затруднена вследствие сопротивления пациента или плохо выраженных периферических вен. Изучалось действие севофлурана, и хотя его использование требует больше времени в период вводной анестезии и пробуждения, результаты применения сходны с теми, которые наблюдаются у пациентов, получавших тиопентал.[140,160] Использование севофлурана, безусловно, требует наличия наркозного аппарата и системы отвода отработанных газов.[152] Различные опиоиды, используемые как дополнение вводной анестезии, оценивались у пациентов, получавших ЭСТ. Новый опиоид короткого действия ремифентанил представляет наибольший интерес в настоящее время. В сравнительном исследовании ремифентанила 1 *мкг/кг* в сочетании с метогекситалом с чистым метогекситалом, не выявлено различий, за исключением большей продолжительности судорог в группе метогекситала.[161] Ремифентанил может быть полезным дополнением у пациентов, у которых сложно вызвать судороги или предполагается слишком короткая их продолжительность.[140] Таким образом, использование ремифентанила в сочетании с барбитуратом может быть альтернативой использованию этомидата у таких пациентов.

Полная нейромышечная блокада не требуется при ЭСТ и может быть нежелательной вследствие затруднения мониторинга продолжительности периферических судорог. Однако частичная нейромышечная блокада необходима для уменьшения периферических проявлений судорог и для профилактики мышечной и скелетной травмы у пациента. Более полная нейромышечная блокада может быть целесообразна у пациентов высокого риска, которые наиболее подвержены возникновению переломов, если степень нейромышечного блока завышена. Сукцинилхолин наиболее часто используется для нейромышечной блокады во время проведения ЭСТ вследствие его короткой продолжительности действия и низкой частоты побочных эффектов. Начальная доза составляет 0,5 *мг/кг* и в дальнейшем корректируется при последующем назначении в соответствии с ответом пациента. Использование стимулятора периферических нервов для оценки степени нейромышечного блока перед стимуляцией судорог может быть целесообразным. Мивакурий предлагается в качестве альтернативы сукцинилхолину, но не может быть столь же эффективным, как сукцинилхолин, для профилактики тонико-клонических мышечных сокращений, которые могут привести к травматическому повреждению у пациента.[162,163] Применение мивакурия также влечет за собой продленную респираторную поддержку после вмешательства, тем самым увеличивая потребность в анестезии и затраты.[164] И сукцинилхолин, и мивакурий метаболизируются при помощи сывороточной холинэстеразы, и альтернативные недеполяризующие мышечные релаксанты, такие как атракуриум или цисатракуриум, могут потребоваться у пациентов с дефицитом

псевдохолинэстеразы. Относительно более длительная нейромышечная блокада может быть использована у таких пациентов, чтобы избежать травмирования при судорогах. При использовании таких недеполяризующих препаратов в плановом порядке осуществляется реверсия нейромышечного блока после вмешательства.[140]

Профилактические лекарственные препараты применяются для того, чтобы избежать различных побочных эффектов ЭСТ. Преходящая асистолия, вторичная по отношению к стимуляции парасимпатической нервной системы во время подачи разрядов, встречается редко при ЭСТ, но может быть предупреждена при помощи предшествующей антихолинэстеразной терапии. Гликопиррулат предпочтительнее атропина вследствие того, что он вызывает менее выраженную тахикардию после ЭСТ.[140] Кроме того, гликопиррулат является эффективным средством, уменьшающим слюноотделение. Эсмолол и лабеталол успешно применяются для лечения гипертензии и тахикардии после ЭСТ.[165] Приведены некоторые доказательства того, что эсмолол уменьшает продолжительность судорог.[166,167] Рутинное лечение эсмололом или лабеталолом не рекомендуется, так как гипертензия и тахикардия обычно купируются самостоятельно, как и желудочковая экстрасистолия. Если лечение необходимо, эти препараты вводятся немедленно после нанесения разрядов.[152] При применении лабеталола не выявлено увеличения частоты возникновения ортостатической гипотензии в период пробуждения.[168]

Необходимо тщательно протоколировать введение всех анестетиков и миорелаксантов у каждого пациента, как и при других вмешательствах под анестезией. Такая запись особенно важна при ЭСТ вследствие того, что лечение повторяется от нескольких недель до нескольких месяцев и стабильное состояние пациента наряду с предсказуемым ответом на разряды ЭСТ должно быть обеспечено. Более того, ответ пациента на предшествующее лечение, как, например, развитие аритмий или возбуждение, и потребовавшееся применение дополнительных препаратов, таких как β-блокаторы или бензодиазепины, должны быть зафиксирован для того, чтобы предпринять дополнительные меры предосторожности во время последующих вмешательств. Надлежащее анестезиологическое обеспечение позволяет проводить безопасную ЭСТ у пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями, даже у очень пожилых пациентов.[169]

Лучевая терапия

Интраоперационная лучевая терапия

ИОЛТ – это подведение источника радиоактивного излучения и облучение опухоли или ложа опухоли при выполнении оперативного вмешательства. В широком смысле, ИОЛТ включает брахитерапию с имплантацией временных или постоянных радиоактивных микроисточников.[170]Лучевая терапия играет ведущую роль в лечении многих злокачественных новообразований. Обычным методом, с помощью которого проводится облучение, является дистанционная лучевая терапия фотонами высокой энергии. Дозы дистанционной лучевой терапии, требуемые для достижения локального подавления опухоли, могут превышать допустимую дозу излучения для некоторых нормальных органов и других структур организма.[171] ИОЛТ может эффективно использоваться для дополнительного усиления дистанционной лучевой терапии. При проведении лучевой терапии во время операции можно удалить нормальные структуры от пучка излучения или защитить их при помощи свинца.[172]

Этот метод лечения представляет интерес, прежде всего, для локальных злокачественных новообразований на поздней стадии, когда маловероятно обычными методами достичь локального подавления роста опухоли. Теоретическими преимуществами над обычной дистанционной лучевой терапией являются возможность увеличения дозы облучения опухоли с меньшим повреждением прилежащих здоровых тканей и более точная локализация поля облучения. Недостатками этой методики являются необходимость операции, сложность расчета суммарных доз комбинации дистанционной лучевой терапии и ИОЛТ,[170] а также высокая

Рис. 79-2 Кабинет интраоперационной лучевой терапии. Стерильный люцитовый цилиндр применяется для изоляции опухолевого образования и смещения нормальных тканей для уменьшения дозы облучения. *(Из Mackenzie RA, Southorn PA, Stensrud PE: Anesthesia at remote locations. In Miller RD [ed]: Anesthesiology, 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, p 2261.)*

Рис. 79-3 За пациентом и анестезиологическими мониторами ведется наблюдение при помощи системы видеонаблюдения во время интраоперационной лучевой терапии. *(Из Mackenzie RA, Southorn PA, Stensrud PE: Anesthesia at remote locations. In Miller RD [ed]: Anesthesiology, 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, p 2262.)*

вероятность осложнений. Осложнения включают боль, тошноту и рвоту, кишечную дисфункцию, обструкцию мочеточников, нейропатию, абсцессы и медленное заживление ран.[173] Методом ИОЛТ лечатся следующие опухоли: колоректальный рак, забрюшинные саркомы, саркомы конечностей, гинекологические новообразования и злокачественные новообразования у детей.[173-177]

Большинство преимуществ использования лучевой терапии достигнуто благодаря улучшению распределения дозы и лучшей дифференцировке доз, подаваемых к опухоли, относительно здоровой ткани. Подведение излучения во время хирургического вмешательства позволяет осуществлять непосредственное определение размера и плотности опухоли и тканей, подверженных риску микроскопического распространения опухоли. Отбор пациентов для ИОЛТ должен включать отсутствие противопоказаний для операции и уверенность в том, что одно только хирургическое вмешательство не приведет к локальному подавлению роста опухоли. Опухоль должна быть локализованным очагом, и не должно быть выявлено отдаленных метастазов.[170] ИОЛТ считается условно радикальным методом.[178]

В идеале анестезия, разрез, подача излучения и закрытие раны происходит в одном, предназначенном для проведения ИОЛТ помещении. В качестве альтернативы вводная анестезия, хирургический разрез и изоляция опухоли могут осуществляться в модифицированной операционной в отделении лучевой терапии.[179] Такая альтернатива позволяет использовать помещение с линейным ускорителем, не прерывая лечение других пациентов, пока идет подготовка пациента, которому будет проводиться ИОЛТ. После подготовки пациента в состоянии анестезии и с подготовленным операционным полем транспортируют на небольшое расстояние в помещение с линейным ускорителем для лучевой терапии. Как только лучевая терапия заканчивается, пациент возвращается в модифицированную операционную для ушивания раны. Это обстоятельство является причиной ограничений, которые характерны для всех вмешательств, требующих проведения анестезии вне операционной.

У пациентов обычно применяется традиционная общая анестезия с эндотрахеальной интубацией. Особое внимание должно уделяться предоперационной оценке онкологических пациентов, у которых может наблюдаться анемия, кахексия, депрессия, побочные эффекты химиотерапии и дистанционной лучевой терапии.[180] Используются как стандартные мониторы, так и дополнительные мониторы, применение которых обусловлено состоянием пациента и планируемым хирургическим вмешательством. Необходим адекватный венозный доступ для потенциально обширного вмешательства. После хирургического разреза и обследования опухоль подвергается облучению и изолируется. Стерильным люцитовым цилиндром затем покрывают опухолевое образование, намечают пучок излучения, и нормальные структуры смещаются кнаружи по окружности по всему периметру (Рис. 79-2). Лучевая терапия может быть сфокусирована непосредственно на изолированной опухоли.

На протяжении всего фактического периода проведения лучевой терапии весь персонал должен покинуть помещение для лучевой терапии, чтобы избежать интенсивного радиоактивного облучения, а за пациентом, анестезиологическим оборудованием и мониторами непрерывно ведется наблюдение при помощи системы видеонаблюдения (Рис. 79-3). После проведения лечения пациент транспортируется в палату пробуждения.

Дистанционная лучевая терапия злокачественных новообразований у детей

Оптимальная терапия у детей со злокачественными новообразованиями часто требует комплексного подхода, включающего химиотерапию, хирургическое лечение и лучевую терапию (см. Гл. 82). Одна только химиотерапия не всегда является достаточным методом лечения солидных опухолей детского возраста; также может потребоваться резекция или лучевая терапия для достижения локального подавления роста опухоли.[181] Детям с чувствительными к облучению злокачественными новообразованиями обычно требуется множество сеансов лучевой терапии в течение нескольких недель. Хотя лечение безбо-

лезненно, нельзя полагаться на то, что дети младшего возраста будут сохранять абсолютную неподвижность в необычной и пугающей обстановке кабинетов лучевой терапии. Вследствие того, что сохранение неподвижности пациента во время лечения является обязательным требованием, обычно необходимо проведение седации/аналгезии или общей анестезии.[182]

Методики анестезии при дистанционной лучевой терапии у детей должны предусматривать непродолжительные периоды глубокой анестезии, обеспечивающие неподвижность, и быстрое пробуждение.[182] Поддержание проходимости дыхательных путей должно быть адекватным независимо от положения тела пациента, необходимого для проведения лучевой терапии. Вследствие того, что весь персонал вынужден покинуть помещение непосредственно во время облучения, анестезиологическое оборудование должно обеспечивать дистанционный мониторинг для непрерывной оценки состояния пациента. Во время облучения ведется постоянное наблюдение за пациентом и анестезиологическим оборудованием при помощи системы видеонаблюдения, а показания мониторов отображаются на дистанционном посту наблюдения за пределами помещения, где проводится лучевая терапия.

Как правило, пациентам требуется несколько сеансов терапии и, следовательно, проведение нескольких анестезий. Поэтому целесообразно по возможности избегать повторных инвазивных манипуляций и использовать наиболее простые методики анестезии. Доказано, что ларингеальная маска является простым и безопасным приспособлением для поддержания проходимости дыхательных путей у детей, которым проводится общая анестезия при дистанционной лучевой терапии.[183,184] Внутривенная инфузия пропофола благополучно используется у таких детей.[182,185,186] У пациентов, не имеющих внутричерепных повреждений, внутримышечное введение кетамина обеспечивает удовлетворительные условия для проведения лечения.[187] Однако избыточная саливация и послеоперационная тошнота и рвота делают кетамин менее желательной альтернативой. Часто возникает необходимость проведения повторных сеансов терапии в течение нескольких дней или недель, в связи с этим обеспечение венозного доступа может стать затруднительным. Установка центрального катетера, введенного через периферическую вену, может обеспечить постоянный венозный доступ.[188,189] Многократный доступ к центральной вене может быть выполнен без высокого риска катетерного сепсиса при обеспечении тщательного соблюдения протоколов по уходу за венозным доступом.[182]

Стереотаксическая радиохирургия

Стереотаксическая хирургия – это облучение высокой дозой ионизирующего излучения для абляции ткани, локализованной стереотаксически.[190] Источники ионизирующего излучения включают пучки фотонов, излучаемые как гамма-лучами ^{60}Co, так и линейными ускорителями и пучками частиц тяжелых ионов. Излучение испускается в виде множественных пучков, которые могут быть сфокусированы в желаемом месте. Доза излучения из каждого пучка небольшая с целью ограничения воздействия излучения на нормальные ткани. Однако доза излучения в центре пучка достаточно высока для достижения разрушения тканей в желаемой области.[191] Эта методика используется для лечения АВМ, артериовенозных фистул твердой мозговой оболочки, аденом гипофиза, неврином слухового нерва, невралгии тройничного нерва и злокачественных опухолей.[192-196]

Вмешательство заключается в первоначальной установке стереотаксической рамки на голову обычно под местной анестезией, сопровождающейся нейрорадиологической визуализацией, наиболее часто МРТ. Другие методы визуализации, проводимые в сочетании с стереотаксической радиохирургией, включают ангиографию и КТ. После тщательной стереотаксической локализации объекта проводится радиохирургическое вмешательство. Большинство контактных пациентов требует только проведения легкой седации/аналгезии для вмешательства. Вследствие необходимости абсолютной неподвижности головы, неконтактным взрослым с двигательными расстройствами и детям может потребоваться проведение общей анестезии для одного или всех этапов вмешательства. Общая продолжительность анестезии может составлять несколько часов.[188] Особенно важно обращать внимание на волемический статус пациента, поддержание температуры тела и профилактику пролежней в течение таких предположительно длительных вмешательств. Если требуется проведение общей анестезии, внутривенная анестезия пропофолом может быть предпочтительной для поддержания анестезии во время многочисленных перемещений пациента, вызванных вмешательством.[188] Оборудование для проведения постоянного стандартного мониторинга во время вмешательства и транспортировки должно быть готово к использованию. После вмешательства пациента транспортируют в полностью оборудованную и обеспеченную персоналом палату пробуждения и затем переводят, если его состояние соответствует стандартным критериям перевода.

Литература

1. Eichorn JH, Cooper JB, Cullen DJ, et al: Standards for patient monitoring during anesthesia at Harvard Medical School. JAMA 256:1017-1020, 1986.
2. Kotob F, Twersky RS: Anesthesia outside the operating room: General overview and monitoring standards. Int Anesthesiol Clin 41(2):1-15, 2003.
3. Robbertze R, Posner KL, Domino KB: Closed claims review of anesthesia procedures outside the operating room. Curr Opin Anaesthesiol 19:436-442, 2006.
4. Guidelines of the American Society of Anesthesiologists: Directory of Members, American Society of Anesthesiologists. Park Ridge, IL, American Society of Anesthesiologists, 1997, p 404.
5. Guidelines of the American Society of Anesthesiologists: Directory of Members, American Society of Anesthesiologists. Park Ridge, IL, American Society of Anesthesiologists, 1997, p 394.
6. American Society of Anesthesiologists: Guidelines for Determining Anesthesia Machine Obsolescence. Available at http://www.asahq.org/publicationsAndServices/ machineobsolescencse.pdf, 2003.
7. American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non–Anesthesiologists: Practice guidelines for sedation and anesthesia by non-anesthesiologists. Anesthesiology 96:1004-1017, 2002.
8. Shaughnessy TE: Sedation services for the anesthesiologist. Anesthiol Clin North Am 17:355-363, 1999.
9. Dexter F, Macario A, Cowen DS: Staffing and case scheduling for anesthesia in geographically dispersed locations outside of operating rooms. Curr Opin Anaesthesiol 19:453-458, 2006.
10. Standards for Postanesthesia Care: Directory of Members, American Society of Anesthesiologists. American Society of Anesthesiologists Park Ridge, IL, 2001, pp 494-495.
11. Reading CC: Ultrasound-guided ethanol ablation of solid and cystic masses of the liver, kidney, thyroid, and parathyroid. Ultrasound Q 12:67-88, 1994.
12. Callstrom MR, Charboneau JW, Goetz MP, et al: Painful metastases involving bone: Feasibility of percutaneous CT- and US-guided radio-frequency ablation. Radiology 224:87-97, 2002.

13. Nichols DA, Meyer FB, Piepgras DG, Smith PL: Endovascular treatment of intracranial aneurysms. Mayo Clin Proc 69:272-285, 1994.
14. Haslam PJ, Yap B, Mueller PR, Lee MJ: Anesthesia practice and clinical trends in interventional radiology: A European survey. Cardiovasc Intervent Radiol 23:256-261, 2000.
15. National Council on Radiation Protection and Measurements: Limitations of Exposure to Ionizing Radiation, Report 116. Washington, DC, National Council on Radiation Protection and Measurements, 1993.
16. Goldberg M: Systemic reactions to intravascular contrast media. A guide for the anesthesiologist. Anesthesiology 60:46-56, 1984.
17. Dukes MNG: Radiological contrast media and radiopharmaceuticals. In Dukes MNG (ed): Meyler's Side Effects of Drugs, vol 13. New York, Elsevier, 1996, p 1382.
18. Morcos SK, Thomsen HS: Adverse reactions to iodinated contrast media. Eur Radiol 11:1267-1275, 2001.
19. Marshall GD Jr, Lieberman PL: Comparison of three pretreatment protocols to prevent anaphylactoid reactions to radiocontrast media. Ann Allergy 67:70-74, 1991.
20. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M, et al: Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. JAMA 295:2765-2779, 2006.
21. Tepel M, Giet MVD, Schwarzfeld C, et al: Prevention of radiographic contrast agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. N Engl J Med 343:180-184, 2000.
22. Kay J, Chow WH, Chan TM, et al: Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: A randomized controlled trial. JAMA 289:553-558, 2003.
23. Diaz–Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW: Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial). Am J Cardiol 89:356-358, 2002.
24. Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, et al: Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. Circulation 110:2837-2842, 2004.
25. Sirtori CR, Pasik C: Re-evaluation of a biguanide, metformin: Mechanism of action and tolerability. Pharmacol Res 30:187-228, 1994.
26. Keeter S, Benator RM, Weinberg SM, et al: Sedation in pediatric CT: National survey of current practice. Radiology 175:745-752, 1990.
27. Mueller PR, Wittenberg KH, Kaufman JA, et al: Patterns of anesthesia and nursing care for interventional radiology procedures: A national survey of physician practices and preferences. Radiology 202:339-343, 1997.
28. Taghon T, Bryan Y, Kurth CD: Pediatric radiology sedation and analgesia. Int Anesthesiol Clin 44:65-79, 2006.
29. Mason KP, Koka BV: Anesthesia for pediatric radiology. Anesthesiol Clin North Am 17:479-502, 1999.
30. Goldberg SN, Gazelle GS, Compton SS, McCloud TC: Radiofrequency tissue ablation in the rabbit lung: Efficacy and complications. Acad Radiol 2:776-784, 1995.
31. Dupuy DE, Zagoria RJ, Akerley W, et al: Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung. AJR Am J Roentgenol 174:57-59, 2000.
32. Herrera LJ, Fernando HC, Perry Y, et al: Radiofrequency ablation of pulmonary malignant tumors in nonsurgical candidates. J Thorac Cardiovasc Surg 125:929-937, 2003.
33. Vaughn C, Mychaskiw G, Sewell P: Massive hemorrhage during radiofrequency ablation of a pulmonary neoplasm. Anesth Analg 94:1149-1151, 2002.
34. Menon DK, Peden CJ, Hall AS, et al: Magnetic resonance for the anaesthetist. Part I: Physical principles, applications, safety aspects. Anaesthesia 47:240-255, 1992.
35. Gadian DG: Nuclear magnetic resonance theory. In Nuclear Magnetic Resonance and Its Applications to Living Systems. Oxford, Clarendon, 1982, p 143.
36. Fundamentals of magnetic resonance imaging. Council on Scientific Affairs. JAMA 258:3417-3423, 1987.
37. Berger A: Magnetic resonance imaging. BMJ 324:35, 2002.
38. Barth MM, Smith MP, Pedrosa I, et al: Body MRI imaging at 3.0 T: Understanding the opportunities and challenges. Radiographics 27:1445-1462, 2007.
39. Consensus Conference: Magnetic resonance imaging. JAMA 14:2132-2138, 1988.
40. Kanal E, Shellock FG, Talagala L: Safety considerations in MR imaging. Radiology 76:593-606, 1990.
41. Kanal E, Borgstede JP, Barkovich AJ, et al: American College of Radiology White Paper on MRI Safety. AJR Am J Roentgenol 178:1335-1347, 2002.
42. Dempsey MF, Condon B: Thermal injuries associated with MRI. Clin Radiol 56:457-465, 2001.
43. Achenbach S, Moshage W, Diem B, et al: Effects of magnetic resonance imaging on cardiac pacemakers and electrodes. Am Heart J 134:467-473, 1997.
44. Goldschlager N, Epstein A, Friedman P, et al: Environmental and drug effects on patients with pacemakers and implantable cardioverter/defibrillators: A practical guide to patient treatment. Arch Intern Med 161:649-655, 2001.
45. Wagle WA, Smith M: Tattoo-induced skin burn during MR imaging. AJR Am J Roentgenol 174:1795, 2000.
46. Tope WD, Shellock FG: Magnetic resonance imaging and permanent cosmetics (tattoos): Survey of complications and adverse events. J Magn Reson Imaging 15:180-184, 2002.
47. Kremmer S, Schiefer U, Wilhelm H, Zrenner E: Mobilization of intraocular foreign bodies by magnetic resonance tomography. Klin Monatsbl Augenheilkd 208:201-202, 1996.
48. Klucznik RP, Carrier DA, Pyka R, Haid RW: Placement of a ferromagnetic intracerebral aneurysm clip in a magnetic field with a fatal outcome. Radiology 187:855-856, 1993.
49. Shellock FG, Tkach JA, Ruggieri PM, et al: Aneurysm clips: Evaluation of magnetic field interactions and translational attraction by use of «long-bore» and «short-bore» 3.0-T MR imaging systems. AJNR Am J Neuroradiol 24:463-471, 2003.
50. ECRI hazard report: Patient death illustrates the importance of adhering to safety precautions in magnetic resonance environments. Health Devices 30:311-314, 2001.
51. Chaljub G, Kramer LA, Johnson RF, et al: Projectile cylinder accidents resulting from the presence of ferromagnetic nitrous oxide or oxygen tanks in the MR suite. AJR Am J Roentgenol 177:27-30, 2001.
52. Peden CJ, Menon DK, Hall AS, et al: Magnetic resonance for the anaesthetist. Part II: Anaesthesia and monitoring in MR units. Anaesthesia 47:508-517, 1992.
53. Holshouser BA, Hinshaw DB Jr, Shellock FG: Sedation, anesthesia, and physiologic monitoring during MR imaging: Evaluation of procedures and equipment. J Magn Reson Imaging 3:553-558, 1993.
54. Zorab JSM: A general anaesthesia service for magnetic resonance imaging. Eur J Anaesthesiol 12:387-395, 1995.
55. McBrien ME, Winer J, Smyth L: Anaesthesia for magnetic resonance imaging: A survey of current practice in the UK and Ireland. Anaesthesia 55:737-743, 2000.
56. Gooden CK, Dilos B: Anesthesia for magnetic resonance imaging. Int Anesthesiol Clin 41(2):29-37, 2003.
57. Strother CM: Interventional neuroradiology. AJNR Am J Neuroradiol 21:19-24, 2000.
58. Young WL: Anesthesia for endovascular neurosurgery and interventional neuroradiology. Anesthesiol Clin 25:391-412, 2007.
59. Johnston S, Claiborne MD, Higashida RT, et al: Recommendations for the endovascular treatment of intracranial aneurysms: A statement for healthcare professionals from the Committee on Cerebrovascular Imaging of the American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology. Stroke 33:2536-2544, 2002.
60. Vinuela F, Duckwiler G, Mawad M: Guglielmi detachable coil embolization of acute intracranial aneurysm: Perioperative anatomical and clinical outcome in 403 patients. J Neurosurg 86:475-482, 1997.
61. Higashida RT, Halbach VV, Dowd CF, et al: Intracranial aneurysms: Interventional neurovascular treatment with detachable balloons—results in 215 cases. Radiology 178:663-670, 1991.
62. Deveikis JP: Endovascular therapy of intracranial arteriovenous malformations. Materials and techniques. Neuroimaging Clin N Am 8:401-424, 1998.
63. Vinuela F, Dion JE, Duckwiler G, et al: Combined endovascular embolization and surgery in the management of cerebral arteriovenous malformations: Experience with 101 cases. J Neurosurg 75:856-864, 1991.
64. Chang SD, Marcellus ML, Marks MP, et al: Multimodality treatment of giant intracranial arteriovenous malformations. Neurosurgery 53:1-11, 2003.
65. Osborn IP: Anesthetic considerations for interventional neuroradiology. Int Anesthesiol Clin 41(2):69-77, 2003.
66. Pelz DM: Advances in interventional neuroradiology. Stroke 34:357-358, 2003.
67. Gress DR, Smith WS, Dowd CF, et al: Angioplasty for intracranial symptomatic vertebrobasilar ischemia. Neurosurgery 51:23-29, 2002.
68. Lylyk P, Cohen JE, Cerratto R, et al: Angioplasty and stent placement in intracranial atherosclerotic stenoses and dissections. AJNR Am J Neuroradiol 23:430-436, 2002.
69. The National Institute of Neurologic Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 333:1581-1587, 1995.
70. Thomassen L, Bakke, SJ: Endovascular reperfusion therapy in acute ischaemic stroke. Acta Neurol Scand 115(S187):22-29, 2007.
71. Vahedi K, Bousser MG: Thrombolysis in stroke. Curr Opin Hematol 9:443-447, 2002.
72. Wada J, Rasmussen T: Intracarotid injection of sodium Amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. J Neurosurg 17:266-282, 1960.
73. Rauch RA, Viñuela F, Dion J, et al: Preembolization functional evaluation in brain arteriovenous malformations: The ability of superselective Amytal test to predict neurologic dysfunction before embolization. AJNR Am J Neuroradiol 13:309-314, 1992.
74. Deveikis JP: Sequential injections of amobarbital sodium and lidocaine for provocative neurologic testing in the external carotid circulation. AJNR Am J Neuroradiol 17:1143-1147, 1996.
75. Judkins MP: Selective coronary arteriography. Part 1. A percutaneous transfemoral technic. Radiology 89:815-824, 1967.
76. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, et al: ACC/AHA guidelines for coronary angiography: Executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography)

developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. Circulation 99:2345-2357, 1999.
77. Kimmel SE, Berlin JA, Hennessy S, et al: Risk of major complications from coronary angioplasty performed immediately after diagnostic coronary angiography: Results from the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. J Am Coll Cardiol 30:193-200, 1997.
78. Laskey W, Boyle J, Johnson LW: Multivariable model for the prediction of significant complication during diagnostic cardiac catheterization. The Registry Committee of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. Cathet Cardiovasc Diagn 30:185-190, 1993.
79. Rihal CS, Holmes DR: Transradial cardiac catheterization: Is femoral access obsolete? Am Heart J 138:392-393, 1999.
80. Cooper CJ, El–Shiekh RA, Cohen DJ, et al: Effect of transradial access on quality of life and cost of cardiac catheterization: A randomized comparison. Am Heart J 138:430-436, 1999.
81. Deutsch E: The emerging role of low-molecular weight heparin and antiplatelet therapies in the cardiac catheterization laboratory. Am Heart J 138:S577-S585, 1999.
82. The EPIC Investigators: Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. N Engl J Med 330:956-961, 1994.
83. Topol EJ, Califf RM, Weisman H, et al: Randomised trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis: Results at six months. Lancet 343:881-890, 1994.
84. The EPILOG Investigators: Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. N Engl J Med 336:1689-1696, 1997.
85. The CAPTURE Investigators:Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: The CAPTURE study. Lancet 349:1429-1435, 1997.
86. Ferguson JJ, Kereiakes DJ, Adgey AA, et al: Safe use of platelet GP IIb/IIIa inhibitors. Eur Heart J 19(Suppl D):D40-D51, 1998.
87. McIvor ME, Undemir C, Lawson J, Reddinger J: Clinical effects and utility of intracoronary diltiazem. Cathet Cardiovasc Diagn 35:287-291, 1995.
88. Barnes RD, Abel MD, Rihal CS: Anesthesia and interventional cardiology. In Thys DM, Hillel Z, Schwartz AJ (eds): Cardiothoracic Anesthesiology. New York, McGraw–Hill, 2001.
89. Vlietstra RE, Holmes DR Jr, Smith HC, et al: Percutaneous transluminal coronary angioplasty: Initial Mayo Clinic experience. Mayo Clin Proc 56:287-293, 1981.
90. Holmes DR Jr, Garratt KN, Isner JM, et al: Effect of subintimal resection on initial outcome and restenosis for native coronary lesions and saphenous vein graft disease treated by directional coronary atherectomy: A report from the CAVEAT I and II investigators. Coronary Angioplasty Versus Excisional Atherectomy Trial. J Am Coll Cardiol 28:645-651, 1996.
91. Neuhaus KL, Zeymer U: Prevention and management of thrombotic complications during coronary interventions. Combination therapy with antithrombins, antiplatelets, and/or thrombolytics: Risks and benefits. Eur Heart J 16(Suppl L):63-67, 1995.
92. Adgey AA: Bleeding complications with new antithrombotics used in ischaemic heart disease. Haemostasis 26:237-246, 1996.
93. Heikkinen L, Virtanen K, Heikkila J, et al: Surgical treatment of acute myocardial ischaemia related to coronary angioplasty with special reference to use of perfusion balloon catheter and long-term outcome. J Cardiovasc Surg (Torino) 38:101-106, 1997.
94. Berger PB, Stensrud PE, Daly RC, et al: Time to reperfusion and other procedural characteristics of emergency coronary artery bypass surgery after unsuccessful coronary angioplasty. Am J Cardiol 76:565-569, 1995.
95. Schwartz RS, Topol EJ, Serruys PW, et al: Artery size, neointima, and remodeling: Time for some standards. J Am Coll Cardiol 32:2087-2094, 1998.
96. Umans VA, Melkert R, Foley DP, Serruys PW: Clinical and angiographic comparison of matched patients with successful directional coronary atherectomy or stent implantation for primary coronary artery lesions. J Am Coll Cardiol 28:637-644, 1996.
97. Dixon SR, Grines CL, O'Neill WW: The year in interventional cardiology. J Am Coll Cardiol 50:270-285, 2007.
98. Rubin P, Soni A, Williams JP: The molecular and cellular biologic basis for the radiation treatment of benign proliferative diseases. Semin Radiat Oncol 9:203-214, 1999.
99. Park, KW: Intracoronary brachytherapy and drug-eluting coronary stents. Int Anesthesiol Clin 43(2):91-100, 2005.
100. de-Bruijn NP, Hlatky MA, Jacobs JR et al: General anesthesia during percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction: Results of a randomized controlled clinical trial. Anesth Analg 68:201-207, 1989.
101. Shawl FA, Baxley WA: Role of percutaneous cardiopulmonary bypass and other support devices in interventional cardiology. Cardiol Clin 12:543-557, 1994.
102. Suarez de Lezo J, Pan M, Medina A, et al: Percutaneous cardiopulmonary support in critical patients needing coronary interventions with stents. Cathet Cardiovasc Interv 57:467-475, 2002.
103. Friedman PA, Munger TM, Torres N, Rihal C: Percutaneous endocardial and epicardial ablation of hypotensive ventricular tachycardia with percutaneous left ventricular assist in the electrophysiology laboratory. J Cardiovasc Electrophysiol 18:106-109, 2007.
104. Manners JM, Codman VA: General anesthesia for cardiac catheterization in children: The effect of spontaneous or controlled ventilation on the evaluation of congenital abnormalities. Anaesthesia 24:541-553, 1969.
105. Korten K: Anesthesia for diagnostic procedures. Am Fam Physician 15:103-107, 1977.
106. Manners JM: Anaesthesia for diagnostic procedures in cardiac disease. Br J Anaesth 43:276-287, 1971.
107. Berman W Jr, Fripp RR, Rubler M, Alderete L: Hemodynamic effects of ketamine in children undergoing cardiac catheterization. Pediatr Cardiol 11:72-76, 1990.
108. Reich DL, Silvay G: Ketamine: An update on the first twenty-five years of clinical experience. Can J Anaesth 36:186-197, 1989.
109. Coppel DL, Dundee JW: Ketamine anaesthesia for cardiac catheterization. Anaesthesia 27:25-31, 1972.
110. Faithfull NS, Haider R: Ketamine for cardiac catheterization: An evaluation of its use in children. Anaesthesia 26:318-323, 1971.
111. Lebovic S, Reich DL, Steinberg LG, et al: Comparison of propofol versus ketamine in pediatric patients undergoing cardiac catheterization. Anesth Analg 74:490-494, 1992.
112. Rautiainen P: Alfentanil infusion for sedation in infants and small children during cardiac catheterization. Can J Anaesth 38:980-984, 1991.
113. Meretoja OA, Rautiainen P: Alfentanil and fentanyl sedation in infants and small children during cardiac catheterization. Can J Anaesth 37:624-628, 1990.
114. Kan JS, White RI Jr, Mitchell SE, et al: Percutaneous balloon valvuloplasty: A new method for treating congenital pulmonary-valve stenosis. N Engl J Med 307:540-542, 1982.
115. Allen HD, Beekman RH III, Gason A Jr, et al: Pediatric therapeutic cardiac catheterization: A statement for healthcare professionals from the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Circulation 97:609-625, 1998.
116. Cribier A, Savin T, Saoudi N, et al: Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: An alternative to valve replacement? Lancet 1:63-67, 1986.
117. Magee AG, Qureshi SA: Closure of atrial septal defects by transcatheter devices. Pediatr Cardiol 18:326-327, 1997.
118. Hekmat K, Mehlhorn U, Rainer de Vivie E: Surgical repair of a large residual atrial septal defect after transcatheter closure. Ann Thorac Surg 63:1456-1458, 1997.
119. Hein R, Lang K, Wunderlich N, et al: Percutaneous closure of paravalvular leaks. J Interv Cardiol 19:S73-S77, 2006.
120. Shook DC, Gross W: Offsite anesthesiology in the cardiac catheterization lab. Curr Opin Anesthesiol 20:352-358, 2007.
121. Sigwart U: Non surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Lancet 346:211-213, 1995.
122. Lakkis N: New treatment methods for patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Curr Opin Cardiol 15:172-177, 2000.
123. Singh M, Edwards WD, Holmes DR Jr, et al: Anatomy of the first septal perforating artery: A study with implications for ablation therapy for hypertrophic cardiomyopathy. Mayo Clin Proc 76:799-802, 2001.
124. Vanderheyden M, Willaert W, Claessens P: Nonalcoholic percutaneous transluminal septal ablation for hypertrophic cardiomyopathy with obstruction. Am J Cardiol 89:361-362, 2002.
125. Cribier A, Elthaninoff H, Tron C, et al: Percutaneous implantation of aortic valve prosthesis in patients with calcific aortic stenosis: Technical advances, clinical results and future strategies. J Interv Cardiol 19:S87-S96, 2007.
126. Block PC: Percutaneous transcatheter repair for mitral regurgitation. J Interv Cardiol 19:547-551, 2006.
127. Hammill SC, Sugrue DD, Gersh BJ, et al: Clinical intracardiac electrophysiologic testing: Technique, diagnostic indications, and therapeutic uses. Mayo Clin Proc 61:478-503, 1986.
128. Kutalek SP: Pacemaker and defibrillator lead extraction. Curr Opin Cardiol 19:19-22, 2004.
129. Kerber RE: Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation and flutter: Standard techniques and new advances. Am J Cardiol 78(8A):22-26, 1996.
130. Sternlo JE, Hagerdal M: Anaesthesia for cardioversion— clinical experiences with propofol and thiopentone. Acta Anaesthesiol Scand 35:606-608, 1991.
131. Canessa R, Lema G, Urzua J, et al: Anesthesia for elective cardioversion: A comparison of four anesthetic agents. J Cardiothorac Vasc Anesth 5:566-568, 1991.
132. Ford SR, Maze M, Gaba DM: A comparison of etomidate and thiopental anesthesia for cardioversion. J Cardiothorac Vasc Anesth 5:563-565, 1991.
133. Fennelly ME, Powell H, Galletly DC, Whitwam JG: Midazolam sedation reversed with flumazenil for cardioversion. Br J Anaesth 68:303-305, 1992.
134. Rasmussen KG, Sampson SM, Rummans TA: Electroconvulsive therapy and newer modalities for the treatment of medication-refractory mental illness. Mayo Clin Proc 77:552-556, 2002.
135. Selvin BL: Electroconvulsive therapy—1987. Anesthesiology 67:367-385, 1987.
136. Walker R, Swartz CM: Electroconvulsive therapy during high-risk pregnancy. Gen Hosp Psychiatry 16:348-353, 1994.

137. Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, et al: Increased cortical GABA concentrations in depressed patients receiving ECT. Am J Psychiatry 160:577-579, 2003.
138. Rasmussen KG, Laurila DR, Brady BM, et al: Seizure length with sevoflurane and thiopental for induction of general anesthesia in electroconvulsive therapy: A randomized double-blind trial. J ECT 22:240-242, 2006.
139. Saito S, Miyoshi S, Yoshikawa D, et al: Regional cerebral oxygen saturation during electroconvulsive therapy: Monitoring by near-infrared spectrophotometry. Anesth Analg 83:726-730, 1996.
140. Wagner KJ, Mollenberg O, Rentrop M, et al: Guide to anaesthetic selection for electroconvulsive therapy. CNS Drugs 19:745-758, 2005.
141. Dec GW Jr, Stern TA, Welch C: The effects of electroconvulsive therapy on serial electrocardiograms and serum cardiac enzyme values. A prospective study of depressed hospitalized inpatients. JAMA 253:2525-2529, 1985.
142. Cockey GH, Conti CR: Electroconvulsive therapy-induced transient T-wave inversions on ECG. Clin Cardiol 18:418-420, 1995.
143. Rice EH, Sombrotto LB, Markowitz JC, Leon AC: Cardiovascular morbidity in high-risk patients during ECT. Am J Psychiatry 151:1637-1641, 1994.
144. Nuttall GA, Bowersox MR, Douglass SB, et al: Morbidity and mortality in the use of electroconvulsive therapy. J ECT 20:237-241, 2004.
145. Reddy S, Nobler MS: Dangerous hyperglycemia associated with electroconvulsive therapy. Convuls Ther 12:99-103, 1996.
146. Janowsky EC, Risch C, Janowsky DS: Effects of anesthesia on patients taking psychotropic drugs. J Clin Psychopharmacol 1:14-20, 1981.
147. Potter WZ, Rudorfer MV, Manji H: The pharmacologic treatment of depression. N Engl J Med 325:633-642, 1991.
148. Pritchett JT, Bernstein HJ, Kellner CH: Combined ECT and antidepressant drug therapy. Convuls Ther 9:256-261, 1993.
149. Naguib M, Koorn R: Interactions between psychotropics, anaesthetics and electroconvulsive therapy: Implications for drug choice and patient management. CNS Drugs 16:229-247, 2002.
150. Mukherjee S: Combined ECT and lithium therapy. Convuls Ther 9:274-284, 1993.
151. Folk JW, Kellner CH, Beale MD, et al: Anesthesia for electroconvulsive therapy: A review. J ECT 16:157-170, 2000.
152. Saito S: Anesthesia management for electroconvulsive therapy: Hemodynamic and respiratory management. J Anesth 19:142-149, 2005.
153. McCormick ASM, Saunders DA: Oxygen saturation of patients recovering from electroconvulsive therapy. Anaesthesia 51:702-704, 1996.
154. Malsch E, Gratz I, Mani S, et al: Efficacy of electroconvulsive therapy after propofol and methohexital anesthesia. Convuls Ther 10:212-219, 1994.
155. Martensson B, Bartfai A, Hallen B, et al: A comparison of propofol and methohexital as anesthetic agents for ECT: Effects on seizure duration, therapeutic outcome, and memory. Biol Psychiatry 35:179-189, 1994.
156. Fear CF, Littlejohns CS, Rouse E, McQuail P: Propofol anesthesia in electroconvulsive therapy. Reduced seizure duration may not be relevant. Br J Psychiatry 165:506-509, 1994.
157. Boey WK, Lai FO: Comparison of propofol and thiopentone as anaesthetic agents for electroconvulsive therapy. Anaesthesia 45:623-628, 1990.
158. Trzepacz PT, Weniger FC, Greenhouse J: Etomidate anesthesia increases seizure duration during ECT: A retrospective study. Gen Hosp Psychiatry 15:115-120, 1993.
159. Rasmussen KG, Jarvis MR, Zorumski CF: Ketamine anesthesia in electroconvulsive therapy. Convuls Ther 12:217-223, 1996.
160. Rasmussen KG, Laurila DR, Brady BM, et al: Anesthesia outcomes in a randomized double-blind trial of sevoflurane and thiopental for induction of general anesthesia in electroconvulsive therapy. J ECT 23:236-238, 2007.
161. Andersen FA, Arsland D, Holt–Larsen H: Effects of combined methohexitone-remifentanil anaesthesia in electroconvulsive therapy. Acta Anaesthesiol Scand 45:830-833, 2001.
162. Kelly D, Brull SJ: Neuroleptic malignant syndrome and mivacurium: A safe alternative to succinylcholine? Can J Anaesth 41:845-849, 1994.
163. Fredman B, Smith I, d'Etienne J, et al: Use of muscle relaxants for electroconvulsive therapy: How much is enough [letter]? Anesth Analg 78:190, 1994.
164. Janis K, Hess J, Fabian JA, Gillis M: Substitution of mivacurium for succinylcholine for ECT in elderly patients. Can J Anaesth 42:612-613, 1995.
165. Castelli I, Steiner LA, Kaufmann MA, et al: Comparative effects of esmolol and labetalol to attenuate hyperdynamic states after electroconvulsive therapy. Anesth Analg 80:557-561, 1995.
166. Howie MB, Black HA, Zvara D, et al: Esmolol reduces autonomic hypersensitivity and length of seizures induced by electroconvulsive therapy. Anesth Analg 71:384-388, 1990.
167. Kovac AL, Goto H, Pardo MP, Arakawa K: Comparison of two esmolol bolus doses on the haemodynamic response and seizure duration during electroconvulsive therapy. Can J Anaesth 38:204-208, 1991.
168. Rasmussen KG, Leise AD, Stevens SR: Orthostatic hemodynamic changes after electroconvulsive therapy treatments. J ECT 24:134-136, 2008.
169. Tomac TA, Rummans TA, Pileggi TS, Li H: Safety and efficacy of electroconvulsive therapy in patients over age 85. Am J Geriatr Psychiatry 5:126-130, 1997.
170. Gunderson LL: Rationale for and results of intraoperative radiation therapy. Cancer 74:537-541, 1994.
171. Ritchey ML, Gunderson LL, Smithson WA, et al: Pediatric urological complications with intraoperative radiation therapy. J Urol 143:89-91, 1990.
172. Tepper JE, Gunderson LL, Orlow E, et al: Complications of intraoperative radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 10:1831-1839, 1984.
173. Petersen IA, Haddock MG, Donahue JH, et al: Use of intraoperative electron beam radiotherapy in the management of retroperitoneal soft tissue sarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52:469-475, 2002.
174. Taylor WE, Donohue JH, Gunderson LL, et al: The Mayo Clinic experience with multimodality treatment of locally advanced or recurrent colorectal cancer. Ann Surg Oncol 9:177-185, 2002.
175. Haddock MG, Petersen IA, Webb MJ, et al: IORT for locally advanced gynecologic malignancies. Front Radiat Ther Oncol 31:256-259, 1997.
176. Haddock MG, Petersen IA, Pritchard D, Gunderson LL: IORT in the management of extremity and limb girdle soft tissue sarcomas. Front Radiat Ther Oncol 31:151-152, 1997.
177. Schomberg PJ, Gunderson LL, Moir CR, et al: Intraoperative electron irradiation in the management of pediatric malignancies. Cancer 79:2251-2256, 1997.
178. Wolff BG, Gunderson LL: Intraoperative radiation therapy for rectal carcinoma. Semin Colon Rectal Surg 1:44-47, 1990.
179. Gunderson LL, Martin JK Jr, Earle JD, et al: Intraoperative and external beam irradiation with or without resection: Mayo pilot experience. Mayo Clin Proc 59:691-699, 1984.
180. Arain MR, Buggy DJ: Anaesthesia for cancer patients. Curr Opin Anaesth 20:247-253, 2007.
181. Donaldson SS: Lessons from our children. Int J Radiat Biol Phys 26:739-749, 1993.
182. Anghelescu DL, Burgoyne LL, Liu W, et al: Safe anesthesia for radiotherapy in pediatric oncology: St. Jude Children's Research Hospital experience, 2004-2006. Int J Radiat Oncol Biol Phys 71:491-497, 2008.
183. Grebenik CR, Ferguson C, White A: The laryngeal mask airway in pediatric radiotherapy. Anesthesiology 72:474-477, 1990.
184. Schulman SR: Anesthesia for external-beam radiotherapy. In Halperin EC, Constine LS, Tarbell NJ, et al (eds): Pediatric Radiation Oncology, 2nd ed. New York, Raven Press, 1994, p 576.
185. Martin LD, Pasternak LR, Pudimat MA: Total intravenous anesthesia with propofol in pediatric patients outside the operating room. Anesth Analg 74:609-612, 1992.
186. Setlock MA, Palmisano BW: Propofol for radiation therapy in small children. Anesth Analg 75:860-861, 1992.
187. Edge WG, Morgan M: Ketamine and paediatric radiotherapy. Anaesth Intensive Care 5:153-156, 1977.
188. Lam S, Scannell R, Roessler D, Smith MA: Peripherally inserted central catheters in an acute-care hospital. Arch Intern Med 154:1833-1837, 1994.
189. Chait PG, Ingram J, Phillips–Gordon C, et al: Peripherally inserted central catheters in children. Radiology 197:775-778, 1995.
190. Baker KC, Isert PR: Anaesthetic considerations for children undergoing stereotactic radiosurgery. Anaesth Intensive Care 25:691-695, 1997.
191. Johnson JO: Anesthesia for minimally invasive neurosurgery. Anesthesiol Clin North Am 20:361-375, 2002.
192. Lunsford LD: Stereotactic radiosurgical procedures for arteriovenous malformations of the brain. Mayo Clin Proc 70:305-307, 1995.
193. Ogunrinde OK, Lunsford LD, Flickinger JC, et al: Cranial nerve preservation after stereotactic radiosurgery for small acoustic tumors. Arch Neurol 52:73-79, 1995.
194. Kondziolka D, Perez B, Flickinger JC, et al: Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: Results and expectations. Arch Neurol 55:1524-1529, 1998.
195. Coffey RJ, Lunsford LD, Flickinger JC: The role of radiosurgery in the treatment of malignant brain tumors. Neurosurg Clin N Am 3:231-244, 1992.
196. Pollock BE, Gorman DA, Schomberg PJ, Kline RW: The Mayo Clinic gamma knife experience: Indications and initial results. Mayo Clin Proc 74:5-13, 1999.

Richard E. Moon и Enrico M. Camporesi
Перевод А.Н. Лодягина
Редактор перевода М.Ю. Киров

80 Лечебная работа в экстремальных условиях: при высоком и низком давлении и в космосе

Ключевые моменты

1. Воздействие гипербарическим кислородом (гипербарическая оксигенация, ГБО) (дыхание кислородом под высоким давлением окружающей среды, обычно 2-3 АТА) вызывает повышение PO_2 в артерии и тканях и незначительные изменения pH или PCO_2 в артерии.
2. При проведении ГБО-терапии снижается сердечный выброс, повышается общее периферическое сосудистое сопротивление и снижается легочное сосудистое сопротивление.
3. Острые заболевания, при которых показана ГБО: отравление оксидом углерода (CO) (на основе результатов рандомизированных контролируемых исследований), эмболия (газовая эмболия, декомпрессионная болезнь) и некротизирующие инфекции мягких тканей (применение основано на клинических исследованиях и мета-анализе).
4. Решение о назначении ГБО при лечении пациентов с артериальной газовой эмболией или декомпрессионной болезнью должно быть основано на клинических данных, включающих имеющиеся симптомы и результаты объективного обследования, или на данных анамнеза о наличии воздушной эмболии в течение нескольких часов, даже при отсутствии симптоматики. Нейрофизиологические методы исследования и методы лучевой диагностики не дают результата, за исключением редких случаев, когда необходимо исключить другие патологические процессы.
5. Решение о назначении ГБО при лечении пациентов с отравлением CO должно основываться на клинических данных, включающих анамнестические сведения о нарушении сознания или других неврологических проявлениях, беременности или тяжелом отравлении (например, пиковые значения карбоксигемоглобина [HbCO] > 25%). Уровень HbCO плохо коррелирует с тяжестью заболевания и обычно используется только для диагностики.
6. Судороги на фоне назначения кислорода возникают редко и проходят самостоятельно без лечения. Необходимые мероприятия заключаются в прекращении ингаляции кислорода. Во время судорог давление в камере не должно меняться. Декомпрессия может привести к баротравме легких.
7. Принципы терапии при острой высотной болезни включают спуск вниз и использование дополнительного кислорода. Если это невозможно, то при острой горной болезни (ОГБ) или высокогорном отеке головного мозга (ВГОМ) рекомендованы дексаметазон и ацетазоламид, при высокогорном отеке легких (ВГОЛ) рекомендованы лекарственные препараты, снижающие давление в легочной артерии, такие как нифедипин.
8. При проведении анестезии у здорового акклиматизированного пациента на высоте дополнительный кислород должен быть использован только для поддержания сатурации артериальной крови на исходном уровне (не на нормальном уровне). Либеральное назначение кислорода может нивелировать эффекты достигнутой акклиматизации.
9. Как только окружающее атмосферное давление изменяется, испарители анестетиков подают вариабельную концентрацию, но при фиксированном парциальном давлении. В связи с этим нет необходимости корректировать установки испарителя при проведении анестезии в гипербарической камере или на высоте.
10. У приматов после космического полета наблюдались неожиданные осложнения после применения анестетиков при малых хирургических вмешательствах. Физиологические и фармакологические эффекты нейроаксиальной или общей анестезии во время или после космического полета в большинстве своем неизвестны, но могут включать гипотензию, устойчивость к недеполяризующим мышечным релаксантам и выраженную гиперкалиемию, связанную с сукцинилхолином.

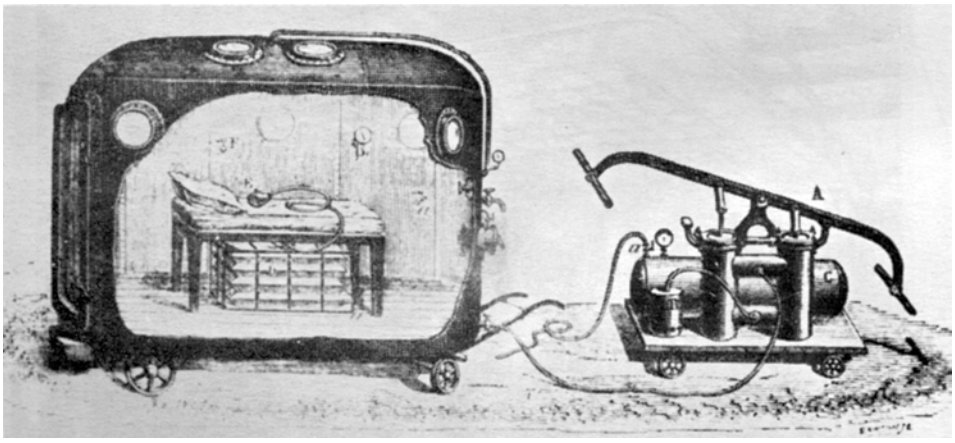


Рис. 80-1 Мобильная гипербарическая операционая, описанная Фонтейном в 1879.[1] Под операционным столом – емкости для закиси азота. Больному подавалась смесь закиси азота и кислорода под компрессией воздухом с давлением 1,25-1,33 абсолютных атмосфер (АТА). Воздух для дыхания в этой камере должен был обеспечивать на вдохе PO_2, эквивалентную 26-28% O_2 при 1 АТА

Гипербарическая медицина берет свое начало с XIX в., когда было отмечено клиническое улучшение после рекомпрессии дайверов и рабочих с декомпрессионной болезнью после работы в сжатом воздухе. Лечение гипербарическим воздухом было впоследствии использовано без какого-либо научного обоснования при различных заболеваниях, включая туберкулез, сердечную недостаточность, эмфизему, бронхит, астму, круп, коклюш, анемию, анорексию, диспепсию, бели, меноррагии, невралгические боли и депрессию. Исключением было использование Фонтейном в 1879 г. мобильной гипербарической камеры для анестезии и хирургии.[1] При этом была использована компрессия от 1,25 до 1,33 абсолютной атмосферы (АТА) смесью закиси азота и кислорода (Рис. 80-1). Дыхание воздухом в камере Фонтейна обеспечивало вдыхаемое PO_2, эквивалентное 26-28% O_2 при 1 АТА. Вероятно, это было первое использование высокого PO_2 во время анестезии и, несомненно, первое назначение гипербарической закиси азота.

Применение O_2 под высоким давлением было предложено для лечения декомпрессионной болезни,[2,3] но оставалось делом случая до начала 1960-х гг. При некоторых состояниях, таких как поддержание оксигенации при болезни гиалиновых мембран у новорожденных,[4] а также при операциях на открытом сердце[5,6] методика показала свою бесполезность. При других показаниях, таких как отравление угарным газом (CO), артериальная газовая эмболия и декомпрессионная болезнь, гипербарическая оксигенация (ГБО), напротив, доказала свою эффективность, о чем свидетельствуют значительный клинический опыт и рандомизированные клинические исследования. Показания к ГБО регулярно публикуются Обществом подводной и гипербарической медицины (Дархам, Северная Каролина). Эта медицинская организация имеет обширную библиографию со списком показаний для гипербарической оксигенации, которая обновляется каждые 2-3 года.[7] Лабораторные и клинические данные подтверждают необходимость использования ГБО при определенных острых и хронических заболеваниях (Табл. 80-1), и анестезиологам зачастую необходимо обеспечивать уход за больными в этой необычной среде.

Интерес к физиологическим и медицинским аспектам, связанным с пребыванием на высоте, вызван развитием альпинизма и появлением высотных воздушных шаров в XIX в.[8] Понимание физиологического ответа на высотную гипоксию имело широкое практическое применение, так как все больше людей летали на самолетах, поднимались с равнины на высокогорье, жили и работали на больших высотах (Табл. 80-2). В последние годы на совершенствование методов профилактики и лечения этих заболеваний были направлены значительные усилия.

Влияние полетов в космос в основном связано с невесомостью, радиацией и ограниченным пространством. Понимание этих эффектов и разработка инструментов, необходимых для лечения больных или травмированных астронавтов, имеет первостепенное значение для медицинского обеспечения дальних космических миссий, таких как полет на Марс.

Табл. 80-1 Перечень состояний, при которых использовалась гипербарическая оксигенация

Эмболия
*Воздушная эмболия[7,83]
*Декомпрессионная болезнь[83,291]
Отравления
*Оксид углерода[7,41,48-50,55]
Цианиды[41]
Четыреххлористый углерод[292,293]
Сероводород[41]
Инфекции
*Клостридиальный мионекроз (газовая гангрена)[7,99-101]
*Другие некротические инфекции мягких тканей[7,97,98,101]
*Рефрактерный хронический миелит[7,90,294]
*Внутричерепные абсцессы[7,295]
Мукормикоз[296,297]
Острая ишемия
*Размозжение[7,298]
*Ишемизированные кожные лоскуты[7,299]
Окклюзия центральной артерии сетчатки, окклюзия центральной вены сетчатки[300]
Хроническая ишемия
*Радиационный некроз (мягких тканей, радиационный цистит, остеорадионекроз)[7]
*Ишемические язвы, включая диабетические язвы[7,11,301,302]
Острая гипоксия
*Анемия при кровопотере (когда трансфузия задерживается или невозможна)[7]
Поддержание оксигенации во время терапевтического лаважа легких[103,104]
Термические повреждения
*Ожоги[7,303-306]
Отравление ядами животного происхождения
Укус коричневого паука-отшельника[307,308]

*Одобрено Обществом подводной и гипербарической медицины в качестве показаний для ГБО терапии[7]

Табл. 80-2 Диапазон земных высот

Высота*		Атмосферное давление		
фут *(ft)*	*м*	Абсолютные атмосферы *(ATA)*	*мм рт. ст.*	Комментарии
		0,32	246†	Самое низкое давление, воздействию которого длительное время подвергались добровольцы (исследование в гипобарической камере: операция Эверест I)[309,310]
29028	8848	0,35	263†	Гора Эверест, Непал: самая высокая точка на Земле
20320	6194	0,45	345	Гора Мак-Кинли (Денали): самая высокая точка в Северной Америке
19521	5950	0,49	372†	Шахта Ауканкильча, Чили: максимально известная высота, постоянно населенная людьми[311] Ночевали шахтеры в деревне на более низкой высоте (Квилча, 5334 *м*).
17716	5400	0,51	384	Эверест, базовый лагерь
17060	5200	0,54	409	Горнолыжный курорт Чакалтайя, Боливия (высота над уровнем моря на вершине горнолыжного холма: 5422 *м*)
16733	5100	0,55	414	Ла-Ринконада, Перу: самый высокий постоянно населенный город
	5050			Телескоп Атакамская Большая Миллиметровая Решетка, Чили. Объект обогащается кислородом до 27%.[312]
14110	4301	0,58	458	Пайкс-Пик, Колорадо[194]
13796	4205	0,60 (0,57-0,63)	460† (433-479)†	Мауна-Кеа, Гавайи (Обсерватория Кека)[313]
11910	3630	0,65	497	Ла-Пас, Боливия
10500	3200	0,69	524	Горнолыжный курорт Алта, штат Юта
10430	3179	0,69	525	Лидвиль, штат Колорадо, США (самый высокорасположенный город в Северной Америке; население 3000 человек)[314]
9321	2841	0,67-0,68	507-516†	Станция на Южном Полюсе, Антарктика[315]
9249	2819	0,72	549	Кито, Эквадор
7546	2300	0,77	583	Мехико, Мексика
5280	1609	0,83	633	Денвер, штат Колорадо; Церматт, Швейцария
4500	1372	0,86	650	Национальный парк Банф, провинция Альберта, Канада; Катманду, Непал
0	0	1,00	760	Уровень моря

*Высотное и барометрическое давление указано для горы Эверест и некоторых участков Земли, населенных, по крайней мере, какую-то часть времени. Барометрическое давление рассчитано с использованием алгоритма разработанного Вестом,[316] за исключением значений помеченных †, которые были получены путем прямого измерения[310]

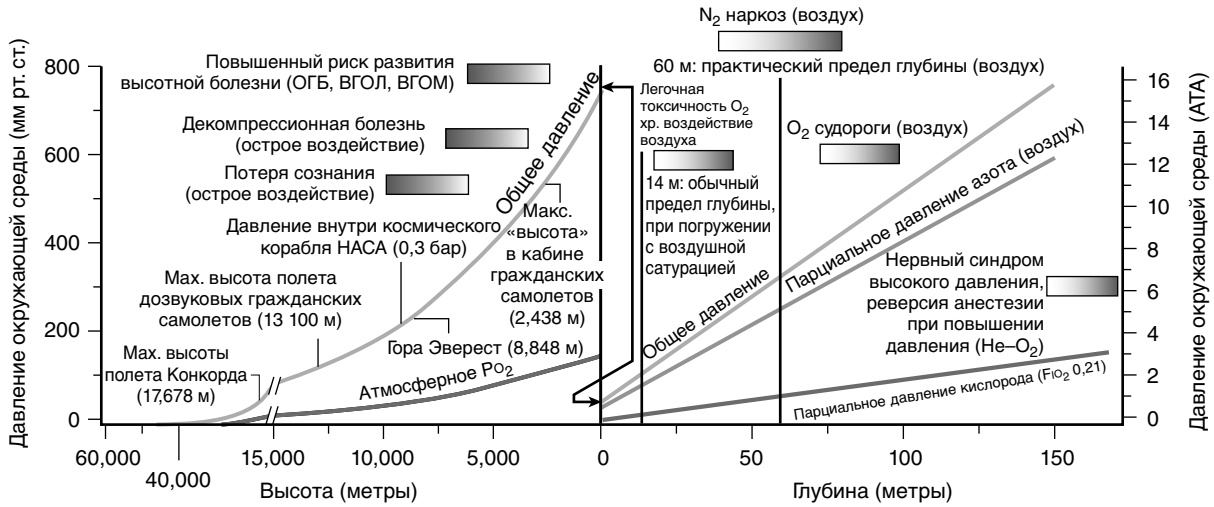


Рис. 80-2 Давление окружающей среды как функция высоты и глубины воды. В то время как давление окружающей среды линейно повышается с глубиной, давление и высота связаны нелинейно. Поскольку при поступлении воздуха в дыхательные пути он увлажняется, происходит небольшое и обычно незначительное снижение PO_2 от атмосферного до вдыхаемого. На высоте это падение составляет большую часть атмосферного давления. Линия парциального напряжения O_2 в воде показана при постоянной FiO_2 21%. С увеличением глубины PO_2 во вдыхаемом воздухе начинает превышать предел токсичности для легких (примерно на глубине 14 *м*) и для центральной нервной системы (примерно на глубине 70 *м*). Критический уровень для нервного синдрома высокого давления и реверсии анестезии при повышении давления (наблюдаемое в ненаркотической атмосфере) расположен на глубине 150-200 *м*. *Красные полоски* обозначают пределы глубины или высоты, за которыми риск прогрессирует от низкого (*светлая окраска*) к высокому (*темная окраска*). ОГБ – острая горная болезнь; ВГОМ – высокогорный отек головного мозга; ВГОЛ – высокогорный отек легких

Физиологические эффекты повышенного давления газа

Повышенное барометрическое давление

Некоторые эффекты давления окружающей среды, отличающегося от нормального, представлены на Рис. 80-2.

Повышение давления окружающей среды сопровождается значительной адиабатической продукцией тепла, а декомпрессия вызывает охлаждение. Это приводит к увеличению температуры в камере во время компрессии и охлаждению и быстрому выпадению капелек воды при декомпрессии. Эти явления могут ограничить темп компрессии в пилотируемых камерах для поддержания температуры в комфортном диапазоне.

Кроме того газовые пространства внутри человеческого тела будут сжиматься и расширяться при компрессии и декомпрессии. Подобные пространства включают газ в среднем ухе, придаточных пазухах, кишечнике, пневмоторакс и газовые пространства в системах мониторинга и жизнеобеспечения. Изменения объема газа будут происходить в соответствии с законом Бойля:

$$PV = \text{const},$$

таким образом, что повышение в 2 раза давления окружающей среды (P) вызовет 2-кратное уменьшение объема (V) газосодержащей полости. Это явление также лежит в основе одного из основных благоприятных эффектов гипербарической терапии патологического газа при артериальной газовой эмболии или декомпрессионной болезни (см. ниже).

Сравнение единиц давления, применяемых в гипербарической среде и используемых в клинике, приведено в Табл. 80-3.

Повышенное парциальное давление кислорода

Дыхание O_2 при повышенном давлении окружающей среды ведет к повышению напряжения альвеолярного O_2 (P_{AO_2}), которое может быть рассчитано согласно уравнению альвеолярного газа для O_2:

$$P_{AO_2} = F_{IO_2} \cdot (Pb - P_{H_2O}) - P_{ACO_2} \cdot \left(F_{IO_2} + \left[(1 - F_{IO_2})/R\right]\right)$$

где FiO_2 – фракционная концентрация вдыхаемого O_2; P_{H_2O} – давление насыщенного водяного пара при температуре тела (обычно 47 *мм рт. ст.*); P_{ACO_2} – альвеолярное P_{CO_2}, с допущением его эквивалентности артериальному P_{CO_2} (P_{aCO_2}); и R – дыхательный коэффициент (обычно ≈ 0,8 в покое). Из значений P_{AO_2} рассчитывали артериальное P_{O_2} (P_{aO_2}), допуская, что отношение артериальное/альвеолярное P_{O_2} остается постоянным.[9] В то время как при 1 абсолютной атмосфере *(ATA)* доля O_2 в артериальной крови, доставляемого плазмой в растворенном виде, минимальна, можно видеть, что при повышении PaO_2 в диапазоне от 1000 до 2000 *мм рт. ст.* значительные количества O_2 могут находиться в растворенной форме (Табл. 80-4).

Повышение P_{aO_2} имеет, по меньшей мере, четыре фармакологических эффекта:

1. Увеличение содержания O_2 в крови
2. Вазоконстрикция
3. Антибактериальное действие, особенно в отношении анаэробных бактерий
4. Ингибирование адгезии нейтрофилов к эндотелию в поврежденной ткани.

Увеличение содержания O_2 в артериальной крови является основной предпосылкой для назначения ГБО при лечении ишемических состояний, например, при ишемизированных незаживающих ранах. Повышение P_{aO_2} приводит к увеличению P_{O_2} в тканях, которое можно оценивать используя транскутанные электроды для определения P_{O_2} даже в ишемизированной ткани.[10,11]

Вазоконстрикция объясняет эффективность ГБО в лечении травматического отека (например, при размозжении). Механизм вазоконстрикции, вызванной ГБО, обусловлен инактивацией оксида азота (NO) вследствие повышения продукции супероксида[12] и, возможно, снижения высвобождения NO из циркулирующего S-нитрозогемоглобина.[12-14]

Эти два эффекта – повышенное содержание O_2 и вазоконстрикция – приводят к гемодинамическим изменениям,[14,15] указанным в Табл. 80-4. Кроме того, отмечается небольшое повышение среднего артериального давления. Исследование влияния ГБО на сократимость миокарда с использованием денервированных сердец[16] или экспериментальных моделей с блокадой автономной нервной системы[17] не показало значимых эффектов.[14,15,18] При этом и у анестезированных собак, и у бодрствующих людей легочное сосудистое сопротивление уменьшалось.[14,19] При 2 *ATA* и 100% O_2 у находящихся в сознании собак не отмечалось эффектов на коронарный кровоток, тогда как при 3 *ATA* и коронарный кровоток[18], и потребление кислорода миокардом снижались.[17] Мозговой кровоток снижался при назначении O_2 свыше предельных давлений,[12,18] тогда как при 2 *ATA* печеночный, почечный и мезентериальный кровоток оставались неизменными.[18]

Кроме того, при ряде состояний ГБО обладает эффектами на микроциркуляцию и функцию клеток (см. ниже).

Табл. 80-3 Единицы давления

Абсолютные атмосферы *(ATA)*	Абсолютное давление *(мм рт. ст.)*	Манометрическое давление *(мм рт. ст.)*	Футы морской воды *(fsw)*	Метры морской воды *(msw)*
1	760	0	0	0
2	1520	760	33	10
3	2280	1520	66	20
6	4560	3800	165	50

Табл. 80-4 Ответ кислотно-основного состояния крови и сердечно-сосудистой системы на пребывание на высоте и гипербарическую оксигенацию у 14 здоровых субъектов

	Артериальная кровь							Смешанная венозная кровь								
Атмосферное давление (*ATA*)	**Вдыхаемый газ**	**Po2 (*мм рт. ст.*)**	**pH**	**Pco_2 (*мм рт. ст.*)**	**Сатурация O_2 (%)**	**Растворенный O_2 (*мл/дл*)**	**Общий O_2* (*мл/дл*)**	**Po_2 (*мм рт. ст.*)**	**pH**	**Pco_2 (*мм рт. ст.*)**	**Сатурация O_2 (%)**	**Сердечный выброс (*л/мин$^{-1}$*)**	**Среднее артериальное давление (*мм рт. ст.*)**	**Среднее давление в легочной артерии (*мм рт. ст.*)**	**Давление заклинивания легочной артерии (*мм рт. ст.*)**	**Общее периферическое сопротивление сосудов (*дин×с×см$^{-5}$*)**	**Легочное сосудистое сопротивление (*дин×с×см$^{-5}$*)**
0,56 (4572 м высота)	Воздух	38	7,46	32	73,4	0,1	13,4	30	7,44	36	57,1	9,1	87	18	10	762	83
1	Воздух	94	7,40	37	95,7	0,3	17,6	43	7,39	42	75,5	6,5	86	13	9	1061	64
3	100% O_2	1542	7,42	36	99,1	4,6	22,5	399	7,37	43	97,7	5,8	95	12	9	1286	41

*При условии, что Hb = 130 г/л

По данным McMahon TJ, Moon RE, Luschinger BP, et al: Nitric oxide in the human respiratory cycle. Nature Med 8:711-717, 2002

Повышенное парциальное давление инертного газа

Повышение парциального давления инертного газа (обычно азота), присутствующего в дыхательной смеси, связано с наркотическим действием, объясняемым гипотезой Мейера-Овертона. Основываясь на его растворимости в оливковом масле, N_2 обладает силой наркотического действия, составляющей 0,03-0,05 от силы наркотического действия закиси азота. При 3 *ATA* (дыхание воздухом) большинство людей испытывают легкую эйфорию. При 6 *ATA* возможна потеря памяти и снижение интеллекта. При 10 *ATA* некоторые теряют сознание. Азотный наркоз сравним с алкогольной интоксикацией, при повышении давления окружающей среды до 1,5 *ATA* возникает эффект, который, как говорят, по действию напоминает употребление одной порции мартини. Аргон и в меньшей степени водород являются наркотиками, гелий же обладает минимальным наркотическим эффектом. У животных, подвергавшихся воздействию высокого парциального давления азота, имеет место активация $ГАМК_A$-рецепторов дофаминергических нейронов нигростриального пути, что приводит к снижению выброса допамина.[20]

Повышение абсолютного давления

Нервный синдром высокого давления

Высокое давление вызывает определенное сочетание неврологических симптомов, включая тремор, атаксию, тошноту и рвоту, известное как нервный синдром высокого давления (НСВД).[21] Он развивается при давлении окружающей среды свыше 15-20 *ATA* и впервые был описан во время компрессионной фазы глубоководного погружения в гелиокислородной атмосфере. Проявления НСВД можно уменьшить за счет медленной компрессии и путем добавления наркотического газа (например, азота) в дыхательную смесь.[22] Его патогенез, возможно, связан с повышением дофамина в полосатом теле.[23]

Реверсия анестезии при повышении давления

Исследования на животных продемонстрировали, что высокое давление уменьшает глубину общей анестезии. Повышение давления окружающей среды в отсутствие наркотических инертных дыхательных газов будет приводить к снижению эффективности как ингаляционных, так и внутривенных анестетиков. При 50 *ATA* у мышей наблюдалось увеличение 50%-ной эффективной дозы (ED_{50}) для различных ингаляционных анестетиков на 20%. При 50 и 100 *ATA* эффективная доза барбитуратов повышается на 30-60%.[24] В то же время при 90 *ATA* в гелиокислородной атмосфере ED_{50} для диазепама у крыс заметно снижалась.[25] При 31 *ATA* эффективная концентрация для полумаксимального эффекта (EC_{50}) пропофола с потерей установочного рефлекса у головастиков увеличивалась на 19%, и при 61 *ATA* – на 38%.[26] При использовании той же методики EC_{50} для дексмедетомидина при 31 *ATA* была почти в 2 раза выше, а при 61 *ATA* – в 2,5 раза выше, чем при давлении 1 *ATA*.[27] При 80 *ATA* MAC десфлурана, оцениваемая по ответу на болевые раздражители, увеличивалась на 19%.[28] Механизмы уменьшения глубины анестезии при повышении давления до конца неясны, но, возможно, они возникают вторично по отношению к физико-химическим эффектам давления на мембраны клеток[29] или обусловлены нарушениями нейротрансмиссии.[23] Тем не менее, в пределах величин давления, используемых для ГБО терапии (до 3-6 *ATA*), его влияние на седативные препараты или анестетики клинически не значимо.

Эффекты гипербарического воздействия на распределение лекарственных препаратов

В нескольких исследованиях было изучено распределение лекарственных средств и действие лекарственных препаратов при повышенном давлении окружающей среды. Исследования на бодрствующих собаках при давлении до 6 *ATA* и Po_2 окружающей среды до 2,8 *ATA* показали снижение печеночного плазмотока при увеличении давления или Po_2. Отмечалось явное увеличение объема плазмы при 1,3 *ATA* и возврат этого показателя к значениям, соответствующим 1 *ATA* при более высоких значениях давления. В тех же исследованиях объем плазмы не был связан с повышением давления окружающей среды, но снижался при увеличении Po_2.[30]

Не отмечено значительных фармакокинетических или фармакологических эффектов гипербарии до 6 *ATA* для большинства лекарственных средств. При давлении до 6 *ATA* и Po_2 до 2,8 *ATA*, фармакокинетика меперидина,[31] фенобарбитала,[32] теофиллина[33] и салицилата[34] не изменялась.

Есть публикации, что для лечения возбуждения, слуховых и зрительных галлюцинаций, паранойи у ранее здоровых субъектов, участвующих в экспериментальном погружении на глубину до 650 *м* (66 *ATA*), использовались бензодиазепины, хлорпромазин и карбонат лития.[35] Симптомы, плохо контролируемые диазепамом 120 *мг/сут* и темазепамом 60 *мг/сут*, в конечном счете, купировались хлорпромазином в дозе 300 *мг/сут*. Фармакокинетика карбоната лития при назначении в обычных дозировках не менялась. Несмотря на то, что действие хлорпромазина (аминазина) клинически соответствовало его дозам, у авторов не было уверенности в том, что недостаточный эффект бензодиазепинов обусловлен состоянием пациента или феноменом уменьшения их действия при повышении давления.

Таким образом, клинические данные и данные литературы показывают, что в гипербарических условиях при давлениях, используемых для ГБО-терапии, могут безопасно применяться различные препараты и обычные схемы их дозирования.

Обоснование терапии отдельных специфических синдромов

Отравление угарным газом

Гемоглобин образует с CO высокоаффинное соединение (сродство Hb к CO примерно в 200 раз больше, чем к O_2). Связывание CO с Hb приводит к образованию карбоксигемоглобина (HbCO), который обладает двумя важными свойствами. Во-первых, часть Hb, занятого молекулами CO, недоступна для транспорта O_2, что ведет к формированию функциональной анемии. Во-вторых, сила, с которой оставшийся гемоглобин связывает O_2, повышается (кривая диссоциации $Hb\text{-}O_2$ сдвигается влево). В результате уменьшается способность отдачи O_2 из крови

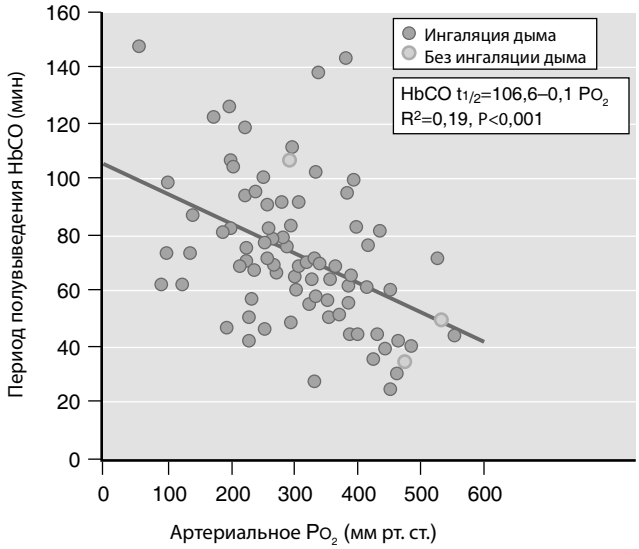


Рис. 80-3 Период полувыведения карбоксигемоглобина у 93 пациентов с отравлением CO. Несмотря на разброс данных, очевидно, что CO отделяется от гемоглобина быстрее при более высоком Po_2. (*Перерисовано с Weaver LK, Howe S, Hopkins R, Chan KJ: Carboxyhemoglobin half-life in carbon monoxide–poisoned patients treated with 100% oxygen at atmospheric pressure. Chest 117:801-808, 2000.)*

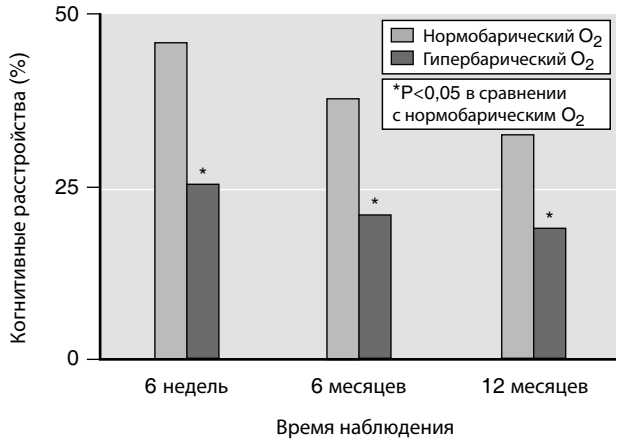


Рис. 80-4 Когнитивные нарушения в рандомизированном проспективном исследовании гипербарического O_2 при отравлении CO. Критерием наличия когнитивных нарушений было выявление снижения величины нейрофизиологического субтеста. (*По данным Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, et al: Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. N Engl J Med 347:1057-1067, 2002.)*

в ткани и, как следствие, снижается тканевое Po_2. Ранее считалось, что эти эффекты целиком отвечают за токсичность CO. Однако позже было доказано, что связывание CO с внутриклеточными пигментами (например, с цитохромом aa_3, миоглобином) и окислительный стресс также могут внести значительный вклад в токсичность CO.[36-44] Кроме того, CO запускает внутрисосудистую агрегацию и активацию тромбоцитов и нейтрофилов.[44] Эти механизмы обусловливают токсичность CO для многих органов, включая головной мозг и сердце.[41,45] Более того, для CO были описаны иммуноопосредованные эффекты.[46]

Клинические проявления отравления CO включают головную боль, тошноту, рвоту, головокружение, ишемию миокарда, потерю сознания и при беременности – дистресс плода. После восстановления сознания могут возникать стойкие или отсроченные неврологические нарушения.[47-49] К факторам риска для стойких неврологических нарушений относятся возраст (≥ 36 лет) и длительная экспозиция CO.[50]

Диагноз отравления CO ставится, если в анамнезе имело место воздействие CO (выхлопные газы двигателя внутреннего сгорания, пожар, неправильно отрегулированное газовое или масляное отопление, угольный или газовый гриль, средства для снятия краски, содержащие метиленхлорид, который метаболизируется в печени и образует CO). Диагноз подтверждается при выявлении высокого уровня HbCO в артериальной или венозной крови. Концентрация HbCO в пробах крови с антикоагулянтами стабильна в течение нескольких дней, поэтому, если определение HbCO имеющимися средствами невозможно, диагноз может быть подтвержден при последующем анализе образцов крови, полученных при первичном обследовании и доставленных с пациентом. На некоторых четырехволновых лабораторных CO-оксиметрах фетальный гемоглобин (HbF) может давать ложно завышенные показатели HbCO.[51] В связи с этим в первые несколько недель жизни кровь от здоровых новорожденных может демонстрировать ложное повышение HbCO до 7-8%.

Фактический уровень HbCO, измеренный при поступлении в приемное отделение, слабо коррелирует с клиническим состоянием и не может быть использован в качестве исключительного критерия для решения вопроса о необходимости лечения. Из-за более низкого внутриклеточного Po_2 элиминация CO из внутриклеточных участков связывания происходит более медленно. Оглушение значительной степени, рвота и головная боль могут сохраняться даже при нормальном уровне HbCO.

Визуализация головного мозга может выявить различные нарушения у пациентов с отравлениями CO, в том числе снижение плотности в globus pallidus и в подкорковом белом веществе, повреждения коры головного мозга, отек головного мозга, поражение гиппокампа, нарушение дифференциации серого и белого вещества головного мозга, гиперинтенсивность белого вещества головного мозга.[52-54] В ряде ситуаций визуализация головного мозга может быть необходима для исключения других патологических процессов. В целом, эта методика не является обязательной при отравлении CO, но она может обеспечить дополнительной прогностической информацией.[52]

Основным методом лечения отравления CO служит кислород. Высокое Pao_2 ускоряет выведение CO из крови, что сопровождается снижением периода полувыведения HbCO. На Рис. 80-3 показан период полувыведения HbCO у ряда пациентов с отравлением угарным газом при назначении нормобарического O_2; ГБО еще сильнее уменьшает период полувыведения CO, примерно до 20 *мин* при 2,5 *ATA* (Табл. 80-5).[55] Кроме того, пока происходит удаление CO из связи с гемоглобином и другими белками, необходимыми для транспорта O_2, повышенное содержание растворенного в плазме O_2 может поддерживать оксигенацию тканей. Несмотря на то, что вопрос о лечении отравления CO с помощью ГБО остается в некоторой степени

Табл. 80-5 Период полувыведения оксида углерода при дыхании воздухом или 100% кислородом при 1 *ATA* и при 2,5 *ATA*

Вдыхаемый газ	Средний период полувыведения *(мин)**	Кол-во субъектов
Воздух, 1 *ATA*	214	10
Кислород, 1 *ATA*	43	15
Кислород, 2,5 *ATA*	19	10

*Средние значения по данным Pace N, Strajman E, Walker E: Acceleration of carbon monoxide elimination in man by high pressure oxygen. Science 111:652-654, 1950

спорным, появляется все больше доказательств того, что при отравлениях с развившимися неврологическими симптомами, ГБО-терапия помогает уменьшить число как ранних, так и поздних осложнений. Результаты одного рандомизированного проспективного исследования, где сравнивалась гипербарическая и нормобарическая оксигенация, не показали очевидных преимуществ ГБО[56]; однако в четырех исследованиях ГБО-терапия приводила к улучшению исходов (Рис. 80-4).[48,49,57,58]

Таким образом, ниже приведены общие показания для применения ГБО-терапии при отравлениях CO:

- Неврологические нарушения в анамнезе (включая головокружение, потерю сознания)
- Признаки нарушения сердечной деятельности (ишемия, аритмия, сердечная недостаточность)
- HbCO ≥ 25%.

Плод особенно чувствителен к токсическому действию CO. Беременным женщинам, которые соответствуют перечисленным критериям, или тем, у которых имеет место дистресс-синдром плода, следует проводить лечение с использованием ГБО. Клинические случаи,[59-61] опубликованные статьи[62,63] и обзоры[64] подтверждают концепцию, что неадекватное лечение отравлений CO является серьезным риском для матери и плода, и преимущество ГБО перевешивает теоретические риски для плода при ГБО-терапии. При этом потенциально неблагоприятные эффекты, в настоящее время приведенные в протоколах ГБО-терапии, не были подтверждены в клинической практике.

Газовая эмболия и декомпрессионная болезнь

Поступление газа в систему артериальной циркуляции (артериальная газовая эмболия) традиционно ассоциируется с аквалангистами и объясняется баротравмой легких во время всплытия при дыхании сжатым газом. Однако это может быть связано с ятрогенией при различных клинических ситуациях, например, во время искусственного кровообращения или в результате случайного попадания воздуха в просвет сосуда при выполнении диагностической артериографии или при гемодиализе. Кроме того, большое количество газа может поступать в венозную систему, например, во время нейрохирургических процедур у пациента в положении сидя, при гемодиализе, обширных операциях на спине, тотальном протезировании тазобедренного сустава, кесаревом сечении, лапароскопии, внутриматочной лазерной хирургии, артроскопии (воздух от неисправной пневматической дрели), при орошении раневой поверхности перекисью водорода или при оральном приеме перекиси водорода (вследствие попадания газообразного кислорода из тканей или в результате воздействия каталазы крови). Венозная газовая эмболия может возникать при попадании воздуха в катетер, расположенный в центральной вене. Описан казуистический случай газовой эмболии во время орогенитального секса после вдувания воздуха интравагинально.[65] Венозная газовая эмболия была описана у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) во время искусственной вентиляции с положительным давлением в конце выдоха.[66] Массивная газовая эмболия может подавлять возможность легочных сосудов фильтровать газ, позволяя пузырькам воздуха попадать в большой круг кровообращения. При наличии открытого овального окна даже небольшое количество газа (эмболия вследствие декомпрессии при дайвинге), попадая в системную циркуляцию, может вести к появлению неврологической симптоматики.[67,68]

Последствия газовой эмболии связаны не только с обструкцией сосудов пузырьками воздуха. Взаимодействие пузырьков газа с эндотелием приводит к повышенной проницаемости капилляров и экстравазиции жидкости[69,70], а также к нарушению эндотелиальной функции.[71] Еще один эффект был продемонстрирован на модели газовой эмболии у анестезированных кроликов[72,73]: небольшие дозы воздуха, введенного в сонную артерию, могут проходить через церебральную микроциркуляцию, вызывая вазоплегию, снижение мозгового кровотока и неврологические нарушения. Это снижение кровотока нивелируется, когда имеется нейтропения; таким образом, был сделан вывод, что для этого эффекта требуется наличие достаточного количества лейкоцитов.[74] Данный феномен отсроченного снижения церебрального кровотока после эмболии может объяснять возникновение отсроченного неврологического дефицита после периода относительного клинического благополучия.[75]

Синдром, обусловленный патологическими изменениями в тканях на фоне газовой эмболии, является проявлением декомпрессионной болезни (ДКБ), отмечаемой у авиаторов и дайверов, использующих сжатый газ. Газовые пузырьки в этих ситуациях возникают из-за снижения давления окружающей среды со скоростью, достаточной для того, чтобы вызвать местное перенасыщение инертного газа, приводящее к образованию пузырьков in situ и из тканевых запасов. Симптомы артериальной газовой эмболии классически состоят из нарушения сознания, гемипарезов или судорог, но могут носить и менее серьезный характер. ДКБ чаще всего проявляется как любая комбинация следующих симптомов: боли в суставах, парестезии, мышечная слабость, дисфункция сфинктеров мочевого пузыря и кишечника, головокружение, шум в ушах или потеря слуха.[76,77]

Принципы лечения этих форм эмболии, получившей название «болезни газовых пузырьков», а именно артериальной газовой эмболии и ДКБ, в большинстве случаев схожи. Первая помощь заключается в терапии кислородом.[78] Высокое P_{O_2} приводит к повышенной скорости исчезновения пузырьков газа из-за увеличения градиента парциального давления, приводящего к диффузии инертного газа из внутренней части пузырьков в окружающие ткани или кровь. Внутрисосудистые пузырьки вызывают эндотелиальную утечку, экстравазацию плазмы и гемоконцентрацию.[69,79] Инфузионная терапия направлена на восполнение внутрисосудистого объема, снижение гемоконцентрации, улучшение микроциркуляции [80] – это те компоненты, которые были подтверждены исследованиями на животных[81] и человеке.[69] Однако назначение избыточного количества жидкости может ухудшить легочный газообмен при ДКБ (отек легких вследствие венозной газовой эмболии), агрессивная инфузионная терапия не показана и при изолированной артериальной газовой эмболии.[80]

ГБО-терапия имеет решающее значение при лечении артериальной газовой эмболии и ДКБ. Повышенное давление будет вызывать уменьшение газового объема и соответственно способствовать дальнейшему разрешению эмболии. Эффективность ГБО-терапии при газовой эмболии, связанной с занятием дайвингом или аэрокосми-

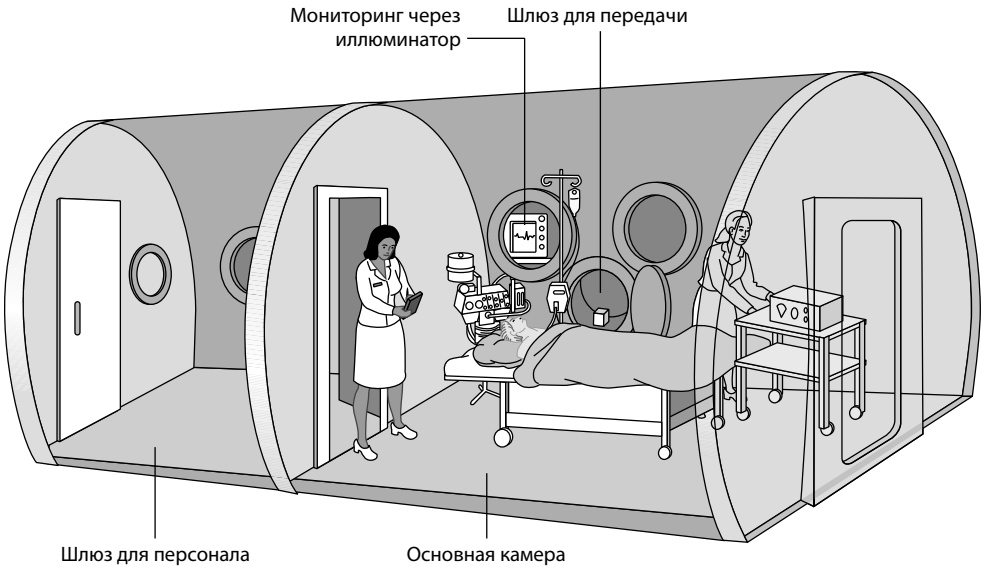


Рис. 80-5 Многоместная гипербарическая камера позволяет разместить как пациентов, так и медицинский персонал. Газообразной средой камеры является сжатый воздух. Пациент получает 100% O_2 с помощью маски, головного тента или эндотрахеальной трубки. Мониторы обычно располагаются вне камеры из соображений электрической безопасности. Мониторинг возможен через иллюминатор. Шлюз для персонала и шлюз для передачи позволяет врачам, медсестрам или другому персоналу в дополнение к лекарствам, пищевым продуктам, анализам крови, перемещаться внутрь камеры и из нее без повторной компрессии и декомпрессии пациента

ческой деятельностью и обусловленной быстрой декомпрессией, убедительно доказана в целом ряде работ.[82,83] ГБО может способствовать улучшению неврологического статуса, даже по прошествии многих часов, а иногда и дней между возникшей эмболией и лечением,[84-86] однако вряд ли устранит тяжелые нарушения, если их не лечить своевременно. Лечение артериальной газовой эмболии, как правило, проводят под давлением окружающей среды от 2,8 до 6 *ATA* (см. раздел «Схемы лечения»).

Показания для назначения рекомпрессионной терапии должны базироваться на клинической оценке. Визуализирующие методы исследования головного и спинного мозга (например, компьютерная томография [КТ], магнитно-резонансная томография [МРТ]) применяют лишь для исключения других патологических процессов, таких как кровоизлияние в ткань головного мозга, если существует подозрение, что причина неврологических нарушений – не только воздушная эмболия. Некоторые авторы предлагают использовать ГБО у пациентов с артериальной газовой эмболией только в случае, если при КТ головного мозга выявлен воздух[87]; однако сканирование головного мозга у пациентов с артериальной газовой эмболией или ДКБ диагностирует патологию в минимальном количестве случаев, и отклонения, выявляемые на КТ или МРТ, как правило, не специфичны. Внутрисосудистый газ наблюдается в небольшой части случаев,[86] и ни его отсутствие, ни его наличие не прогнозируют ответ на гипербарическую терапию. Ни однофотонная эмиссионная томография (ОФЭКТ), ни позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)[88] не продемонстрировали свою значимость в обеспечении клинически полезной информацией для ведения пациентов с воздушной эмболией.

Острые инфекции

Анаэробные бактерии особенно чувствительны к повышенному P_{O_2} тканей. Высокое напряжение O_2 ингибирует продукцию клостридиального α-токсина.[89] Другие механизмы лечебного действия ГБО включают реверсию функций нейтрофилов, индуцированных гипоксией,[90-92] повышенную экспрессию макрофагального интерлейкина (*ИЛ*)-10,[93] и противовоспалительные эффекты.[94-96] В пользу использования ГБО при клостридиальной и неклостридиальной инфекции свидетельствуют подборка клинических исследований и мета-анализ.[97-102]

Поддержание артериальной оксигенации

ГБО является безопасным и эффективным методом поддержания артериальной оксигенации при терапевтическом бронхоальвеолярном лаваже, во время которого должна быть сохранена оксигенация в контрлатеральном (нелаважируемом) легком.[103,104] Наш опыт проведения более 100 таких процедур показал, что использование этой методики поддержания артериальной оксигенации было всегда успешным и не приводило к осложнениям. Обратимое моделирование легочного газообмена при процедуре лаважа может быть обеспечено временной вентиляцией легкого, где предполагается проведение лаважа, с использованием 5-6% O_2 в равновесии с N_2, что снижает P_{AO_2} в этом легком примерно до уровня P_{O_2} в смешанной венозной крови и ограничивает газообмен в контрлатеральном легком. Гипоксемия в течение 5 *мин* при проведении этой пробы предсказывает гипоксемию во время фактического лаважа.

Поддержание транспорта кислорода при тяжелой анемии

Способность ГБО увеличивать содержание O_2 в плазме артериальной крови позволяет поддерживать доставку O_2 тканям даже в отсутствие гемоглобина. Поэтому ГБО может быть использована для временного обеспечения транспорта кислорода у пациентов с тяжелой анемией в ожидании гемотрансфузии.

Терапевтические системы

Традиционный способ проведения гипербарической терапии в многоместной камере, которая вмещает двух или более лиц, представлен на Рис. 80-5. Размер камеры может варьировать от небольшого, как у передвижной камеры на 2 человека, используемой для транспортировки больных в полевых условиях, до 20 *футов* и более в диаметре, в которой могут комфортно размещаться до 12 пациентов и дополнительно медицинский персонал. В многоместной камере компрессия производится воздухом, в то время как пациент дышит O_2 с использованием головного тента (Рис. 80-6), лицевой маски или эндотрахеальной трубки. Ввиду того, что сопровождающий медицинский персонал – врачи и медсестры – имеет непосредственный доступ к пациенту, мониторинг и интенсивная терапия могут проводиться в обычном объеме. Однако многоместные камеры занимают много места и требуют больших капиталовложений.

Одноместные камеры обладают размером для 1 пациента (Рис. 80-7) или для сопровождающего с маленьким ребенком. Стенка большинства типов камер изготовлена из плексигласа, что облегчает закрытое визуальное наблюдение за пациентом. В камере обычно используется сжатый 100% O_2. Преимуществом одноместных камер является их относительно низкая стоимость и простота установки. Работа камеры может быть обеспечена путем подключения к O_2 входу больничного снабжения. Процедура относительно проста, но к пациенту, находящемуся внутри, нет прямого доступа. Мониторинг в некоторой степени более удален, методы терапии ограничены; в частности, невозможно экстренное обеспечение проходимости дыхательных путей. Особенно опасно развитие напряженного пневмоторакса во время ГБО. Это осложнение встречается крайне редко, но может оказаться фатальным, так как до декомпрессии нельзя выполнить пункцию и дренирование плевры. Незначительным недостатком этих камер является то, что предел создаваемого давления составляет 3 *ATA*. Кроме того, в ряде ситуаций

Рис. 80-7 Одноместная камера. Этот тип камеры вмещает одного пациента или сопровождающего с маленьким ребенком. Пациент перемещается в камеру и из нее на каталке. Среда камеры – обычно 100% O_2. Камера выполнена из прозрачного плексигласа, что обеспечивает наблюдение за больным. Можно видеть сквозные отверстия на двери слева, которые позволяют проводить мониторинг, внутривенное введение инфузионных растворов и управлять вентилятором, находящимся внутри камеры. *(Фотография любезно предоставлена доктором Lindell Weaver.)*

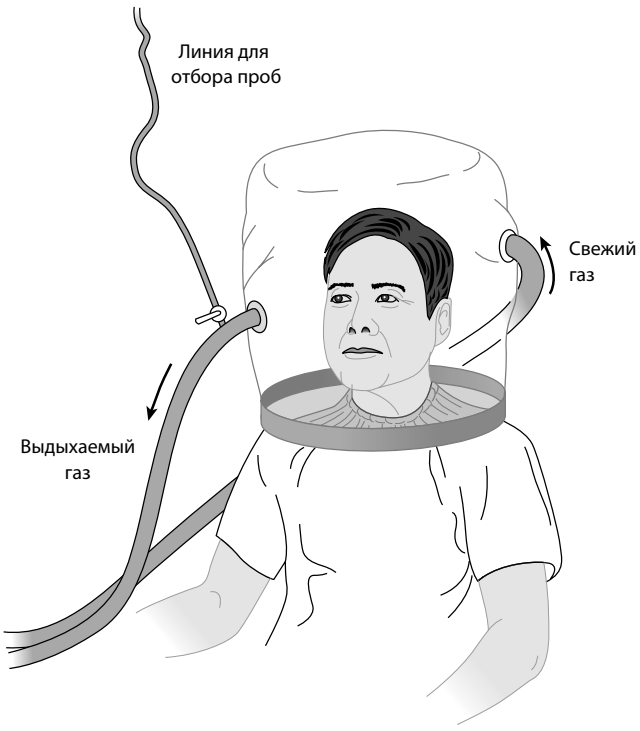


Рис. 80-6 Контур головного тента, используемый в многоместной камере. Свежий газ (100% O_2) поступает с постоянной скоростью (>30 *л/мин*) в головной тент. Выдыхаемый газ может либо удаляться наружу из камеры либо рециркулировать через CO_2 адсорбер. Линия для отбора проб, соединенная со шлангом для выдоха, позволяет осуществлять мониторинг дыхательного газа пациента

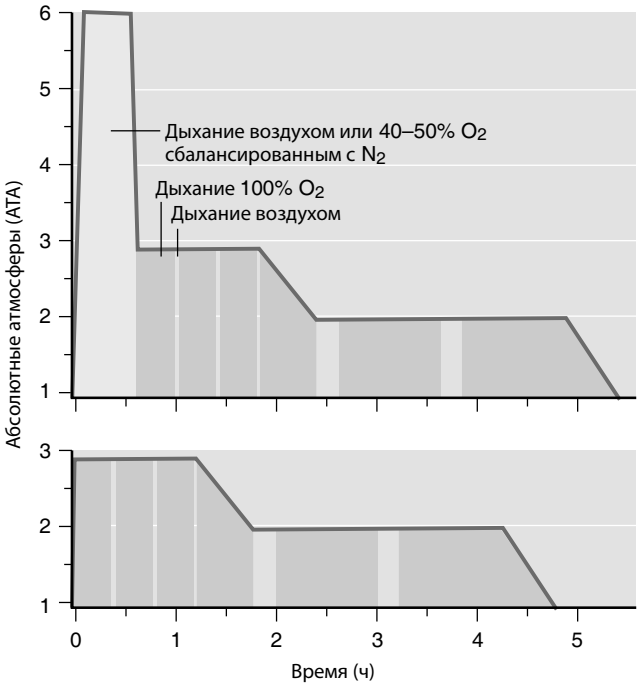


Рис. 80-8 Схемы ГБО-терапии, предложенные ВМС США 6 (*вверху*) и 6а (*внизу*). Схема 6а используется для лечения артериальной газовой эмболии; в настоящее время применяется достаточно редко. По этой схеме ГБО проводится в течение 30 *мин* при 6 АТА, на фоне ГБО больной дышит воздухом или O_2 в концентрации 40-50%. Схема 6 первоначально была разработана для лечения декомпрессионной болезни, но в настоящее время является наиболее часто используемой схемой ГБО-терапии как при ДКБ, так и при газовой эмболии. *Синие* участки обозначают дыхание 100% O_2; *серые* участки – периоды дыхания воздухом (см. Рис. 80-10). *(Более подробную информацию можно найти в следующем источнике: US Navy Diving Manual. Revision 6. Vol 5: Diving Medicine and Recompression Chamber Operations. NAVSEA 0910-LP-106-0957. Washington, DC, Naval Sea Systems Command, 2008.)*

Табл. 80-6 Правила декомпрессии обслуживающего персонала в модификации Дюка

Стандартная декомпрессия воздухом
В пределах 2 *футов* стандартной глубины подразделений ВМС США, использовать следующую наибольшую глубину.
В течение 2 *мин* стандартного времени подразделений ВМС США, использовать следующее наибольшее время.
Во время декомпрессии в камере после погружения с помощью сжатого воздуха, дышать 100% O_2 с глубины, эквивалентной 50 *fsw* (2,5 *ATA*), до поверхности или в течение 15 *мин*, в зависимости от того, что короче.
Время декомпрессии:
68-30 *fsw* (3,06-1,9 *ATA*): 3 *мин*
30-20 *fsw* (1,9-1,6 *ATA*): 1 *мин*
20-10 *fsw* (1,6-1,3 *ATA*): 1 *мин*
10 *fsw* (или последняя остановка) – «поверхность» (1,3-1,0 *ATA*): 5 *мин*
При длительности пребывания под водой, превышающей время схем 6 или 6а ВМС США, необходимо дыхание 100% O_2 в течение последних 30-90 *мин* при 30 *fsw* (1,9 *ATA*). 100% O_2 необходимо дышать весь период декомпрессии с 30 *fsw* (1,9 *ATA*) до «поверхности» (1 *ATA*).

Fsw – футов морской воды

(психологическая непереносимость замкнутого пространства) время лечения ограничено. Перемежающиеся периоды дыхания воздухом, для того чтобы уменьшить риск токсичности O_2 при некоторых схемах лечения (см. ниже), требуют установки дополнительной системы подачи газа. Тем не менее, одноместные камеры в настоящее время позволяют проводить внутривенное введение инфузионных растворов, инвазивный мониторинг гемодинамики, искусственную вентиляцию легких, а также использовать плевральную дренажную систему, в том числе с активной аспирацией.[105,106]

Схемы лечения ГБО

В идеале пациент, который имеет показания для гипербарической оксигенации, должен получать этот метод терапии до клинического улучшения. К сожалению, дозу и продолжительность ГБО ограничивают несколько факторов:

- Токсичность O_2
- Обязательная декомпрессия для среднего медицинского персонала (или другого обслуживающего персонала), сопровождающего пациента
- Адекватность мониторинга
- Изоляция пациента и синдром замкнутого пространства.

Схемы лечения были разработаны таким образом, чтобы достичь компромисса между парциальным давлением O_2 и временем экспозиции с одной стороны, и токсичностью O_2 и другими ограничивающими факторами с другой. В военно-морской медицине для лечения ДКБ и газовой эмболии у водолазов были разработаны оригинальные схемы (или «таблицы») (Рис. 80-8).

Схема 6 ВМС США (см. Рис. 80-8) предписывает первоначальную экспозицию в 2,8 *ATA* (эквивалентно 60 *футам морской воды [fsw]* или 18 *метрам морской воды [msw]*) с последующей медленной декомпрессией до 1,9 *ATA* (30 *fsw*). Периоды дыхания O_2 перемежаются 5- или 15-минутными периодами дыхания воздухом для снижения токсичности O_2 (см. ниже). Эта схема используется во всем мире и остается основной в лечении ДКБ в многоместных камерах. При неполном купировании симптомов можно повторно использовать методы, описанные в схеме 6, или ежедневно применять более короткие схемы лечения.

Интенсивная схема лечения состоит из продленной экспозиции повышенным давлением (например, 2,8 *ATA*) в течение неопределенного периода времени (как правило 1-2 *дн*) до того момента, пока проявления болезни не стабилизируются. Ингаляция O_2 назначается в соответствии с рекомендованной схемой в зависимости от переносимости больным. Поскольку при этом виде терапии поглощение азота происходит более активно, декомпрессию необходимо проводить гораздо медленнее, как правило, в течение 24-36 *ч*.[107-109] Хотя продленная терапия позволяет избежать теоретических недостатков кратковременных сеансов ГБО (неэффективное растворение газовых пузырьков), она является более трудоемкой. Поскольку гипербарические камеры, используемые для продленного лечения, требуют дополнительного оборудования (например, для элиминации CO_2) и персонала, их применение за пределами военного и коммерческого дайвинга является ограниченным.

Схема, используемая для лечения пациентов с клостридиальным некрозом мышц или другими жизнеугрожающими анаэробными инфекциями, показана на Рис. 80-9. Эта схема включает ГБО в течение 85 *мин* при 3 *ATA* с последующей 33-минутной декомпрессией для персонала при 1,3 *ATA*. Данная схема лечения была разработана, чтобы обеспечить максимальную величину Pao_2 (и следовательно, тканевую бактерицидную активность за счет O_2) без чрезмерного риска развития гипероксических судорог.

Схемы лечения отравления CO разнообразны. Однако доказательства эффективности схемы, представленной Weaver (60 *мин* при 3 *ATA*, 60 *мин* при 2 *ATA* в дополнение к перерывам на дыхание воздухом и времени компрессии/декомпрессии), обосновывают использование 3 *ATA*, по крайней мере, в качестве первой помощи.[49]

Применение ГБО пациентам с хроническими заболеваниями (например, радионекрозы) обычно осуществляется, используя сокращенные таблицы при более

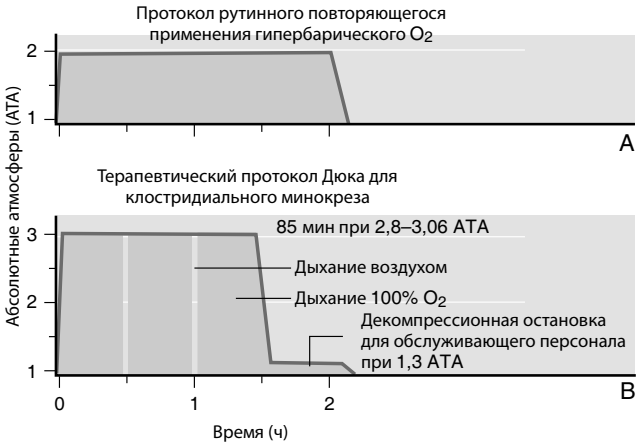


Рис. 80-9 Примеры схем лечения гипербарической оксигенацией. **A**, Пациент дышит 100% O_2 в течение 2 ч при давлении окружающей среды 2 *ATA*. Как правило, эта схема используется для лечения хронических состояний (например, остеорадионекрозов). **B**, Терапевтическая схема, часто используемая для лечения клостридиальных некрозов мышц. Пациент и обслуживающий персонал находятся 85 *мин* при 2,8-3,06 *ATA* (отмечено 3 *ATA*). Пациент дышит 100% O_2, за исключением двух пятиминутных перерывов на дыхание воздухом, чтобы уменьшить токсическое влияние O_2 на легкие и ЦНС. Декомпрессионная остановка осуществляется при 1,3 *ATA* в соответствие со схемой воздушной декомпрессии стандартов ВМС США. Остановка предназначена для безопасной декомпрессии обслуживающего персонала, который дышит воздухом при 3 *ATA*

низком давлении окружающей среды, обычно 1-2 *ч* при 2,5 *ATA* (см. Рис. 80-9) один или два раза в день. При более низком давлении окружающей среды риск токсичности O_2 минимален, и лечение хорошо переносится большинством пациентов.

Побочные эффекты ГБО терапии

Токсичность кислорода

Большой объем данных подтверждает мнение, что токсичность O_2 вызвана избыточной продукцией свободных кислородных радикалов (например, супероксида, гидроксильных радикалов, синглетного кислорода). При высоких значениях парциального давления O_2 механизмы связывания свободных радикалов могут быть истощены за счет их повышенной продукции.[110] При использовании дополнительного O_2 при 1 *ATA* проявления токсичности O_2 ограничены только легкими, однако во время экспозиции гипербарическим кислородом может быть нарушена и функция других органов.

Токсичность O_2 при ГБО терапии проявляется главным образом в отношении легких, центральной нервной системы (ЦНС) и глаз. Легочная токсичность у пациентов в сознании проявляется симптомами раздражения трахеобронхиального дерева, а именно кашлем и чувством жжения в груди. Длительная экспозиция может привести к снижению жизненной емкости легких и, если продолжать использование O_2, к ОРДС. В тех редких случаях, когда показана длительная ГБО, темпы развития легочной токсичности O_2 могут быть замедлены за счет перемежающихся периодов дыхания воздухом («воздушные перерывы») (Рис. 80-10).

Токсичность O_2 связана с Po_2 вдыхаемого газа. При 1 *ATA* 100% O_2 обладает такой же токсичностью как 16,7% O_2 при 6 *ATA* или 2% O_2 при 50 *ATA*. Одним из методов количественной оценки экспозиции O_2 служит единица легочной токсической дозы (UPTD, ЕЛТД).[111] В этой системе количество единиц ЕЛТД (U) рассчитывается по следующей формуле:

$$U = t \cdot \sqrt[m]{0{,}5/(P - 0{,}5)}$$

где t – время экспозиции в минутах; P – вдыхаемое Po_2 в *ATA* и m – наклонная константа, которая имеет эмпирическое значение 1,2. После 1425 ЕЛТД единиц экспозиции O_2 отмечают снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) на 10%; после 2190 ЕЛТД единиц – на 20%. Уменьшение ЖЕЛ до 40% по сравнению с контрольной группой наблюдалось после длительной экспозиции O_2 при 2 *ATA*.[111]

Повторный анализ большей выборки данных, чем те, которые использовались для ЕЛТД модели, привел к различным уравнениям прогноза:

$$\%\Delta\,\text{ЖЕЛ} = -0{,}009 \cdot (P - 0{,}38) \cdot t$$

где P и t такие же, как в предыдущем уравнении.[112]

Используя ранее опубликованные данные, Ариели и сотрудники[113] предложили следующее уравнение:

$$\%\Delta\,\text{ЖЕЛ} = 0{,}0082 \cdot t^2 \left(Po_2/101{,}3\right)^{4{,}57}$$

где t – время в часах, и Po_2 измерено в килопаскалях (*кПа*).

Хотя эти алгоритмы могут быть полезны как приблизительное руководство для безопасной экспозиции O_2, индивидуальная вариабельность такова, что они не могут достоверно точно предсказать развитие легочной токсичности O_2 для конкретного пациента.[114] Кроме того, токсичность O_2 может изменяться из-за влажности,[115] уровня циркулирующих катехоламинов и кортикостероидов, скопления лейкоцитов в легких (например, при пневмонии) и циркулирующих эндотоксинов. Более полезным методом по диагностике легочной токсичности является оценка клинических симптомов, включая кашель и боли в груди при вдохе. Эти симптомы не возникают во время рутинной ГБО-терапии, но могут стать

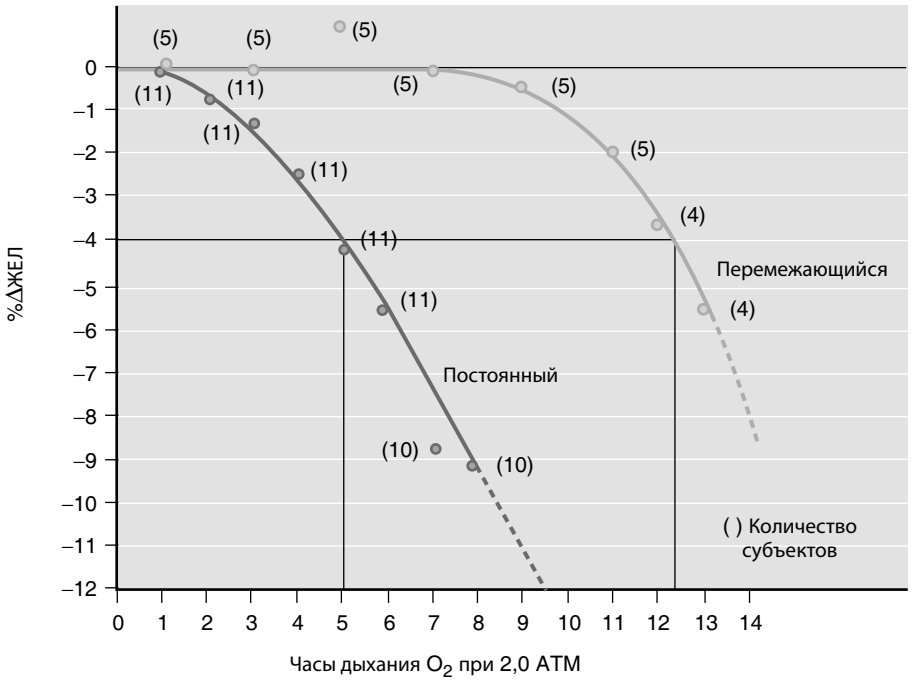


Рис. 80-10 Снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) как функция времени дыхания 100% O_2 при 2 *ATA* у людей. Рисунок иллюстрирует значение для профилактики легочной токсичности O_2 перемежающегося дыхания O_2 и воздухом (20 *мин* O_2, 5 *мин* воздух) по сравнению с постоянным применением O_2. Цифры в скобках показывают число обследованных. *(Clark JM: Oxygen toxicity. In Bennett PB, Elliott DH [eds]: The Physiology and Medicine of Diving. Philadelphia, WB Saunders, 1993, pp 121-169, с разрешения.)*

Табл. 80-7 Показатели газов крови и частоты сердечных сокращений в покое в группе здоровых добровольцев, подвергшихся пребыванию на различных высотах в гипобарической камере (среднее ± SD)

Высота *(футы)*	Барометрическое давление *(мм рт. ст.)*	Pa_{O_2} *(мм рт. ст.)*	Sa_{O_2} (%)	Pa_{CO_2} *(мм рт. ст.)*	pH	HR *(уд/мин)*
0	750	103 ± 11	99 ± 1	34 ± 5	7,44 ± 0,04	78 ± 15
5,000	632	78 ± 8	94 ± 4	33 ± 3	7,42 ± 0,04	92 ± 16
10,000	523	58 ± 8	88 ± 4	33 ± 4	7,42 ± 0,03	98 ± 16
15,000	429	42 ± 7	76 ± 8	28 ± 4	7,48 ± 0,03	107 ± 17

Sa_{O_2} – сатурация кислорода. Данные представлены Torre-Bueno JR, Wagner PD, Saltzman HA, et al: Diffusion limitation in normal humans during exercise at sea level and simulated altitude. J Appl Physiol 58:989-995, 1985

очевидными в ходе продолжительных периодов терапии при 2,8 *ATA*, например, при лечении неврологических симптомов декомпрессии. В отсутствие симптомов, как правило, не наблюдается изменений жизненной емкости легких. Небольшие изменения объема форсированного выдоха за 1 *с* ($ОФВ_1$) во время повторных сеансов ГБО-терапии, как сообщалось,[116] имеют ограниченное клиническое значение.

Некоторые противоопухолевые препараты, такие как блеомицин[117] и митмицин С,[118,119] по-видимому, предрасполагают к жизнеугрожающим проявлениям легочной токсичности O_2 (ОРДС, ДН). Риск легочной токсичности O_2 в результате ГБО-терапии у пациентов с предшествующим применением этих препаратов неизвестен. Авторы проводили ГБО нескольким пациентам с лечением блеомицином в анамнезе с повторным применением ГБО при 2 *ATA* в течение 2 *ч* (первоначально один раз в день, затем увеличивали до двух раз в день). Иногда у больных возникали незначительные симптомы легочной токсичности O_2 (тяжесть за грудиной), но никто не отмечал проявлений тяжелой токсичности O_2. Склонность к легочной токсичности O_2 на фоне блеомицина и митмицина С снижается через несколько недель после их отмены.

Токсичность O_2 в отношении ЦНС проявляется тошнотой, рвотой, онемением, головокружением, обонятельными, акустическими или вкусовыми ощущениями и, в наиболее тяжелой форме, нелокализованными тонико-клоническими судорогами.[120,121] Вероятность судорог возрастает с увеличением Po_2 и времени экспозиции. В работе, изучавшей 36 дайверов с дыханием 100% O_2 при 3,7 *ATA*, у всех исследуемых отмечались один или более из этих симптомов в течение 100 *мин* или менее.[120,121] В клинической практике судороги у пациентов, перенесших ГБО-терапию, довольно редки при Po_2 окружающей среды до 2,5 *ATA* (обычно от 0,008% до 0,035% от пролеченных[122]) и часто имеют другой предрасполагающий фактор. Вероятность возникновения судорог больше, когда ГБО назначают по экстренным показаниям, таким как отравление угарным газом.[123] Судорожный порог может снизить ряд метаболических факторов: назначение высоких доз пенициллина (например, при клостридиальной инфекции), сепсис, гипогликемия.

Лечение гипероксических судорог заключается в немедленном снижении вдыхаемого Po_2 до прекращения судорог. В последующем некоторые рутинно назначают антиконвульсанты, такие как фенобарбитал, фенитоин или бензодиазепины. Как правило, рекомендуется не проводить декомпрессию в камере во время судорог, поскольку из-за закрытия дыхательных путей и неспособности сделать вдох в этот период может возникнуть баротравма легких. Гипероксические судороги не имеют других осложнений и редко повторяются, даже если ГБО продолжается. Таким образом, возникновение токсичности O_2 в отношении ЦНС не должно препятствовать дальнейшей ГБО. Нет никаких доказательств того, что гипероксические судороги чаще встречаются у пациентов с предшествующей судорожной готовностью.

Негативное действие ГБО на глаза в остром периоде заключается в сужении полей зрения,[124] что наблюдается только при Po_2 выше 3 *ATA*; во время рутинной ГБО таких проблем, как правило, не возникает. Подострый и хронический эффекты ГБО на зрение заключаются в изменении индекса преломления хрусталика, что приводит к миопии.[125,126] Такие изменения индекса преломления возникают при ГБО-терапии в течение нескольких недель и обычно проходят в течение такого же времени. Тем не менее у некоторых пациентов может сохраняться остаточная миопия, особенно у пожилых.[127]

Вызывает интерес вопрос о риске ретролентальной фиброплазии у будущего ребенка женщины, которой может потребоваться ГБО-терапия во время беременности. Несмотря на то, что многие беременные получали лечение с применением однократной экспозиции ГБО (например, при отравлении угарным газом), случаев последующего возникновения ретролентальной фиброплазии у ребенка зафиксировано не было. Беременность не является противопоказанием к ГБО при соответствующих экстренных показаниях (например, отравлении CO[60,62,64,128,129]), так как риск для плода со стороны основного заболевания превышает риск от лечения.

Поглощение инертного газа

Дыхание воздухом под высоким давлением окружающей среды может привести к азотному наркозу и дозозависимому снижению мозговой деятельности вследствие анестезирующих свойств азота. Это происходит только при значительном повышении давления окружающей среды, превышающем величину 4 *ATA* – лечебное давление, которое используется только при тяжелой артериальной газовой эмболии или ДКБ. Поглощение азота может также привести к ДКБ во время и после декомпрессии (см. ранее). Тем не менее, режимы камерной декомпрессии настолько консервативны, что это случается редко (для большинства гипербарического оборудования используются таблицы декомпрессии ВМС США для сжатого воздуха[109]). Дополнительная безопасность для обслуживающего персонала может быть обеспечена требованием к обслуживающему персоналу дышать 100% O_2 в период непосредственно перед и во время декомпрессии (Табл. 80-7). Редкие эпизоды ДКБ у обслуживающего персонала гипербарических камер обычно сопровождаются незначительной сим-

птоматикой – как правило, умеренной болезненностью в суставах. Азотный наркоз и ДКБ могут развиться только у обслуживающего персонала в многоместной камере; пациенты дышат 100% O_2, следовательно, такие осложнения у них не возникают.

Баротравма

Поскольку окружающее давление изменяется, давление внутри газосодержащих пространств в организме должно уравновешиваться с давлением окружающей среды или претерпевать изменения в объеме. Изменение объема может легко произойти в эластичных компартментах, таких как желудочно-кишечный тракт, но если есть препятствие для свободного газотока внутрь и наружу из ограниченных ригидной оболочкой пространств, таких как легкие, придаточные пазухи носа, среднее ухо, может произойти разрыв ткани и кровотечение. Действительно, наиболее распространенной проблемой у пациента, находящегося в гипербарической камере, является затруднение с выравниванием давления в среднем ухе.[130] У бодрствующих пациентов равновесие может быть достигнуто с использованием различных методик, таких как выполнение перемежающейся пробы Вальсальвы, глотание с зажатым носом, выведение челюсти вперед или просто периодическое сглатывание во время компрессии. Пациенты с предшествующим облучением головы и шеи и острыми инфекциями дыхательных путей подвергаются особому риску. Равновесие может быть обеспечено путем применения местных назальных вазоконстрикторов (например, оксиметазолин, 0,05% [африн]). Для пациентов, которые не могут выровнять давление, несмотря на эти меры, а также для тех, у кого снижена чувствительность, или у интубированных пациентов, может потребоваться миринготомия или тимпаностомическая трубка. Теоретически экспозиция ГБО у пациентов с обструкцией евстахиевых труб может вызвать разрыв окна лабиринта, но об этом не было сообщений в литературе.

Во время декомпрессии может возникнуть баротравма легких. Участки региональной гиповентиляции могут привести к перераздуванию легких и разрыву альвеол, что является причиной пневмоторакса, пневмомедиастинума или артериальной газовой эмболии.[131,132] Легочная баротравма во время ГБО-терапии крайне редка, вероятно, из-за медленной скорости декомпрессии.

Хотя можно было бы ожидать, что после компрессии пневмоторакс будет уменьшаться в размерах и подвергаться резорбции, постоянная утечка воздуха из легкого может привести к напряженному пневмотораксу во время декомпрессии.[131] Пневмоторакс, обнаруженный до лечения, обычно купируют путем введения в плевральную полость дренажной трубки с водяным замком или клапаном Хеймлиха. Следует соблюдать осторожность при использовании ряда коммерчески доступных систем дренирования, некоторые из них могут создавать слишком высокое отрицательное давление в плевральной полости во время компрессии в камере.[133] Вероятность возникновения этого эффекта можно уменьшить, если обслуживающий персонал внутри многоместной камеры приведет в действие ручной клапан сброса давления на дренажной системе.

Несмотря на эти возможные неблагоприятные эффекты ГБО-терапии, серьезные осложнения при ее проведении встречаются крайне редко.[130]

Практические аспекты гипербарической терапии

Мониторинг пациента

Несмотря на изменения акустических свойств сжатого воздуха, измерение артериального давления может быть выполнено стандартным сфигмоманометром и стетоскопом (см. Гл. 38). Анероидные манометры предпочтительнее ртутных, поскольку позволяют избежать контаминации закрытой окружающей среды. Мониторинг электрокардиограммы (ЭКГ) и внутрисосудистого давления требует, чтобы кабели датчиков были пропущены через стенку камеры до предусилителей, находящихся снаружи камеры. Для обеспечения одновременного измерения артериального давления, давления в легочной артерии и периодического измерения сердечного выброса посредством термодилюции могут быть использованы стандартные мониторы. Надувные манжеты, используемые для приведения в действие прямоточных систем, должны повторно раздуваться во время компрессии и сдуваться перед декомпрессией или во время декомпрессии. Воздушный баллон катетера в легочной артерии во время компрессии и декомпрессии должен быть спущен.

Дефибрилляция может вызвать пожар, если есть искрообразование и горючие материалы в непосредственной близости от пластин. Искрообразование и выделение тепла можно минимизировать, используя проводящий гель с низким удельным сопротивлением между электродами и кожей[134] или предварительно наложенные одноразовые салфетки.[135] Чтобы избежать неисправностей аппаратуры, дефибриллятор может оставаться за пределами камеры и присоединяться к пациенту через стенку кабелями высокого напряжения. Несмотря на потенциальную пожароопасность, дефибрилляция проводилась в многоместных камерах много раз без искрообразования, возгорания или взрыва.[136,137] Дефибрилляция не может быть безопасно выполнена внутри одноместной камеры со сжатым O_2.

Внутривенное введение инфузионных растворов

В многоместных камерах объем воздуха в капельной камере будет сжиматься во время компрессионной фазы ГБО-терапии и расширяться во время декомпрессии (которая может заставить воздух поступать по внутривенной линии). Большинство внутривенных инфузионных насосов хорошо работают внутри барокамеры под давлением (однако есть проблемы электрической безопасности [см. ниже]). Стеклянные бутылки в камере лучше не использовать из-за возможности взрывного разрушения во время декомпрессии.

Назначение жидкостей пациентам внутри одноместной камеры, находящейся под давлением, требует использования инфузионного насоса, способного работать при перепаде давления (градиент давления через стенку камеры до 3ATA или 1500 *мм рт. ст.*). Обратные клапаны могут предотвратить непреднамеренный обратный ток крови от пациента в случае отключения насоса. Жесткие магистрали датчиков измерения артериального давления помогают предотвратить перегибы, когда пациент находится внутри камеры.

Оценка газового состава крови и управление вентилятором

Результаты измерения газов крови в образцах артериальной крови, полученной у пациентов внутри барокамеры, могут быть ошибочными. На это есть две причины. При 1 *ATA* напряжение кислорода, которое превышает давление окружающей среды, будет перенасыщенным и, таким образом, O_2 будет быстро диффундировать из крови, тем самым снижая его напряжение. Дополнительная погрешность (экстраполяционная ошибка) связана с невозможностью точной калибровки Po_2 электрода при значениях Po_2, превышающих 700 *мм рт. ст.* В связи с этим измерение напряжения газов крови внутри барокамеры в идеале должно проводиться, используя соответствующую калибровку анализатора. Если такой возможности нет, быстрый анализ при 1 *ATA* образцов после декомпрессии дает приемлемо точные значения.[138]

Другой подход заключается в оценке гипербарического Pao_2 на основе измерений, полученных при 1 *ATA*. Используя измеренное Pao_2 и расчетное альвеолярное Po_2 (PAo_2), мы можем получить отношение этих двух значений (Pao_2/PAo_2, или отношение a/A).[9,139] Исходя из этого, для прогнозирования Pao_2 под давлением могут быть использованы значения газов артериальной крови при 1 *ATA* и ряд формул.

Уравнение альвеолярного газа, необходимое для расчета PAo_2:

$$PAO_2 = FIO_2 \cdot (Pb - PH_2O) - PACO_2 \cdot \left(FIO_2 + \left[(1 - FIO_2)/R\right]\right)$$

где Pb и PH_2O (соответственно) – давление окружающей среды и насыщенного водяного пара и R – дыхательный коэффициент. Если FIO_2 = 0,2, R = 0,8, температура тела = 37°C, это уравнение может быть упрощено:

$$PAO_2 = (Pb - 47) \times 0{,}2 - 1{,}2 \times PCO_2$$

Рассчитав PAo_2 и измерив Pao_2, может быть получено отношение a/A при 1 *ATA*. Прогнозируемое Pao_2 при повышенном давлении окружающей среды и при дыхании 100% O_2 может быть получено из следующего уравнения:

$$Pao_{2(pred)} = a/A \times [(760 \times ATA - 47) - PaCO_2]$$

где *ATA* – давление в камере в абсолютных атмосферах. Хотя до сих пор не существует кривых доза-ответ для ГБО, разумной целью является достижение величины Pao_2 более 1000 *мм рт. ст.* для рутинной ГБО терапии и до максимально возможных значений для лечения острой некротической инфекции (Рис. 80-11).

Оптимальный контроль за оксигенацией тканей возможен по Po_2 смешанной венозной крови (Pvo_2), которое в отсутствие шунта слева направо, может давать достаточно точную оценку среднего Po_2 тканей; таким образом, его низкие значения могут свидетельствовать о неадекватной оксигенации тканей, несмотря на ГБО, вследствие недостаточно высокого сердечного выброса.[140]

Нормальные значения pH и Pco_2 в покое при клинических гипербарических условиях находятся в тех же пределах, как и при 1 *ATA*.[14,15,141] Показатель Pco_2 (и, следовательно, pH) в анализах крови при декомпрессии существенно не меняется.

Искусственная вентиляция легких в гипербарической среде также поднимает ряд проблем. Идеальные требования к вентилятору включают небольшие размеры, отсутствие потребности в электроэнергии, отсутствие горюче-смазочных материалов, возможность управления на объемно-циклической основе в широком диапазоне дыхательных объемов и частоты дыхания, минимальные требования к модификации при монтаже оборудования

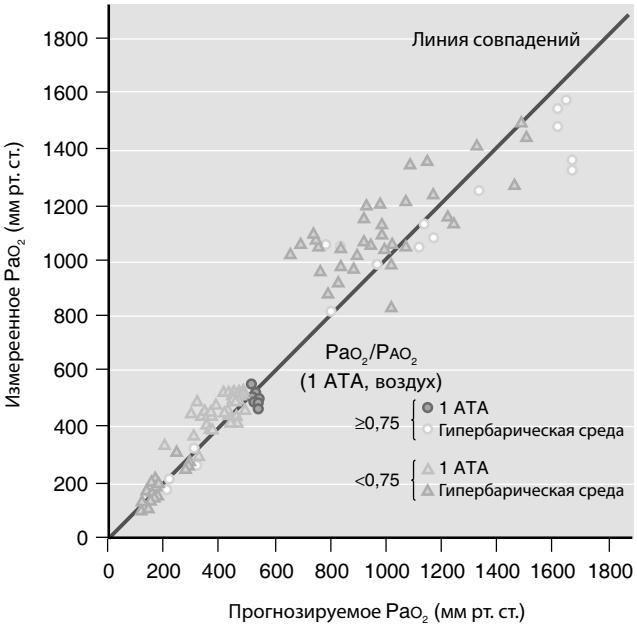


Рис. 80-11 Сравнение измеренного и прогнозируемого Pao_2 при повышенном давлении окружающей среды. Прогнозируемое Pao_2 рассчитывается из газов артериальной крови в помещении с воздухом, предполагая, что артериально-альвеолярное отношение Po_2 (Pao_2/PAo_2, или отношение a/A) постоянно. Данные представлены как для лиц с нормальными легкими (отношение a/A ≥ 0,75), так и для пациентов с нарушениями газообмена (отношение a/A < 0,75). Очевидно, что Pao_2, прогнозируемое в этом случае, близко к измеренному Pao_2. *(Moon RE, Camporesi EM, Shelton DL: Prediction of arterial Po_2 during hyperbaric treatment. In Bove AA, Bachrach AJ, Greenbaum LJ Jr [eds]: Underwater and Hyperbaric Physiology IX. Proceedings of the Ninth International Symposium on Underwater and Hyperbaric Physiology. Bethesda, MD, Undersea and Hyperbaric Medical Society, 1987, p 1127.)*

и способность обеспечить положительное давление в конце выдоха, а также вентиляцию в режиме прерывистой принудительной вентиляции и в режиме вспомогательно-принудительной вентиляции.[142] Кроме того, идеальный источник газа, приводящий в действие вентилятор, должен сводить к минимуму риск возгорания, вызванный накоплением статического электричества.

При повышении давления окружающей среды, плотность газа пропорционально увеличивается, при этом происходят сравнительно небольшие изменения вязкости газа. Таким образом, в областях турбулентного потока (т.е. в крупных дыхательных путях) сопротивление дыхательных путей возрастает. Измерения респираторной проходимости (величина обратная сопротивлению) во время вдоха[143] указывают на то, что она зависит от плотности газа в соответствии со следующей формулой:

$$G = G_0\rho(\kappa),$$

где G-проходимость легких при плотности газа ρ; G_0 – проходимость при плотности газа 1,1 *г/л* (1 *ATA*); и к – константа, для которой было установлено среднее значение – 0,39. При 6 *ATA* это уравнение демонстрирует, что проходимость легких уменьшается на 50%, что соответствует увеличению в 2 раза легочного сопротивления. Кроме того, более высокая плотность газа ведет к менее эффективному распределению вентиляции, проявляющемуся в увеличении физиологического мертвого пространства.[144] В результате во время искусственной вентиляции возникает более высокое давление в дыхательных путях, что предъявляет повышенные требования к вентилятору. Если настройки вентилятора не будут скорректированы на компенсацию повышенного мертвого пространства, произойдет подъем $Paco_2$.

В барокамерах прошли испытания несколько типов вентиляторов. Аппараты, управляемые по давлению, обладают определенными преимуществами в силу своей компактности. Однако при проведении вентиляции необходима постоянная регуляция частоты и давления, что связано с изменениями давления окружающей среды. Вентиляторы, управляемые по объему, обладают хорошими эксплуатационными характеристиками[142,145], хотя при повышенном давлении могут произойти изменения в частоте дыхания.

Есть два специфических соображения по безопасности вентиляции. Во-первых, любой вентилятор обеспечивает доставку смеси, обогащенной O_2, поэтому может возникнуть опасность пожара вследствие накопления O_2 в корпусе вентилятора или утечки O_2 в камеру. Это может быть компенсировано незначительными изменениями, например, для пневматического вентилятора используют воздух вместо кислорода для приведения в действие меха.[142] Риск воспламенения может быть существенно снижен путем продувки устройства инертным газом, таким как 100% азот (см. ниже). Заполненные воздухом манжеты эндотрахеальной трубки будут иметь тенденцию терять объем во время компрессии и повторно увеличиваться в объеме во время декомпрессии. Надлежащий объем надувания манжеты может поддерживаться либо ручной регулировкой давления воздуха в манжете во время компрессии и декомпрессии, либо заполнением манжеты водой.

Контроль атмосферы

Безопасность среды камеры заключается в управлении уровнями O_2, CO_2 и следовых газов. В многоместной камере весьма важно, что пациент дышит настолько высокой концентрацией O_2, насколько это возможно (обычно 98% и более), при этом в самой камере сохраняют концентрацию O_2, близкую к 21%, чтобы минимизировать опасность пожара. В некоторых гипербарических устройствах концентрация O_2 в головном тенте мониторируется на рутинной основе. В других камерах концентрация считается высокой из-за высокой скорости потока O_2 через головной тент. Утечка O_2 из головных тентов, масок и вентиляторов приводит к повышению O_2 в камере. Как правило, в качестве критерия для продувания камеры воздухом или небольшими объемами азота используется верхний предел фракции кислорода около 23%; камеру продувают до тех пор, пока не снизится концентрация O_2.

Значительное повышение концентрации вдыхаемого CO_2 увеличивает риск токсичности O_2 для ЦНС. Таким образом, типичный стандарт верхнего предела для CO_2 головного тента составляет 1% «поверхностного эквивалента» CO_2, равный парциальному давлению – 7,6 *мм рт. ст.* Использование системы без адсорбера (открытый контур) и скорость потока O_2 головного тента от 40 до 60 *л/мин* (измеренная в камере под давлением), как правило, позволяют поддерживать CO_2 на таком уровне. Содержание CO_2 в самой камере обычно ограничивается менее чем 0,5% «поверхностного эквивалента» (3,8 *мм рт. ст.*).

Следовые газы, которые могут попасть в атмосферу, включают угарный газ, а также углеводороды, поступающие от неправильно функционирующего компрессора или с выхлопными газами автомобилей, которые могут находиться рядом с воздухозаборником воздушного компрессора. Летучие газы, такие как пары алкоголя от растворов кожных дезинфицирующих средств или пары ртути при утечке сфигмоманометрических трубок, могут также загрязнять атмосферу. Концентрации следового газа, которые могут быть безопасны при атмосферном давлении, становятся токсичными при гипербарических условиях, так как их фармакологические или токсические свойства зависят от парциального давления. Ртуть в любой форме должна быть исключена из барокамеры, потому что ее утечка может оказать токсическое воздействие на людей, находящихся в камере.

Использование батареи может иметь последствия для среды камеры, а также пожаробезопасности. Все батареи выделяют небольшое количество водорода, хотя обычно не в том количестве, которое создает опасность. Батареи системы литий/диоксид серы несут в себе теоретический риск выделения диоксида серы. Ограничено и использование ртутных батарей (в настоящее время запрещены в Соединенных Штатах). Алкалиновые батареи считаются относительно безопасными, однако они дают временные сбои при очень высоких значениях окружающего давления (от 40 до 60 *ATA*).

Пожаробезопасность

Несмотря на то, что пожары в барокамерах редки, они, как правило, смертельны. Воздействие огня при повышенном давлении окружающей среды настолько разрушительно и стремительно, что системы пожаротушения становятся неэффективными (см. Гл. 77). Реальный риск пожара подтверждается недавними несчастными случаями, когда пожар в камере начинался из-за грелки, искрящей игрушки и других источников возгорания, которые попадали в камеру в одежде пациента. Минимизация этих рисков включает в себя следующее:

- Контроль концентрации O_2 в камере (не относится к одноместной камере)
- Минимизация использования горючих материалов в камере
- Контроль источников тепла и искры
- Система пожаротушения в камере

Повышение частоты возгорания, связанное в геометрической прогрессии с повышением концентрации O_2, как уже отмечалось, заставляет тщательно мониторировать O_2 в камере. При повышенном давлении окружающей среды возгорание происходит быстрее, даже если концентрация O_2 составляет 21%. Рекомендуется одежда из хлопка из-за пониженного риска статического электричества. Удаление волосяного жира и увлажнение O_2 в головном тенте может снизить риск воспламенения волос. Углеводородные любриканты (например, для колес у каталок) могут спонтанно воспламениться при контакте с алюминием в присутствии высокого напряжения O_2, поэтому они должны быть заменены на негорючие фторуглеродные любриканты.

Источники искр от электрического силового оборудования должны быть сведены к минимуму. Должно быть исключено попадание в камеру зажигалок, спичек и других источников огня. Включение и выключение электрических кабелей во время ГБО также является источником искрения, который может быть устранен заклеиванием отверстий в электрических розетках перед компрессией. В многоместных камерах возможность возгорания от электрических силовых устройств (например, внутривенных контроллеров) может быть уменьшена путем продувки 100% азотом через отверстия, просверленные в обшивке, со скоростью, достаточной, чтобы поддерживать концен-

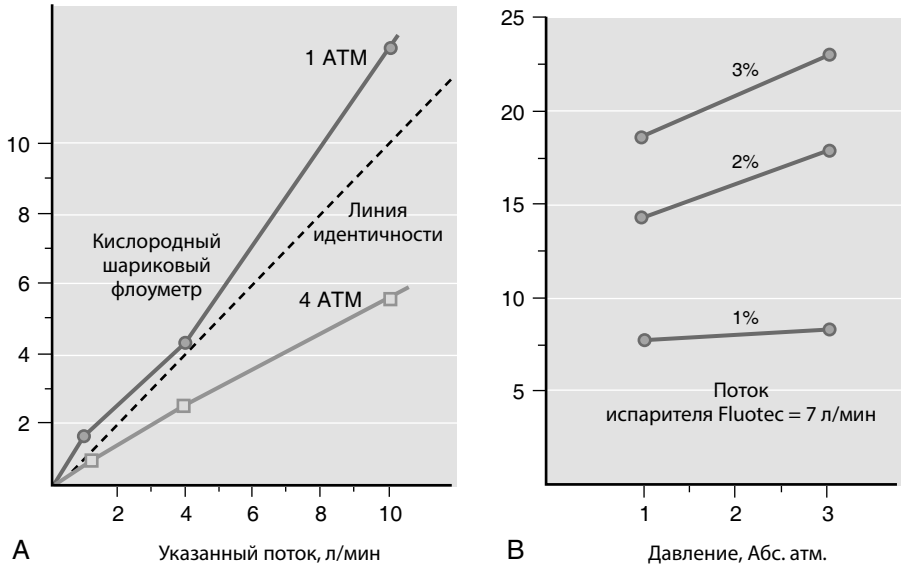


Рис. 80-12 Функционирование системы испарителя анестетика при повышенном давлении окружающей среды. **A**, Показаны характеристики потока системы ротаметра. При 4 *ATA* фактически подаваемый поток составляет менее 60% от потока указанного ротаметром. **B**, Парциальное давление галотана на выходе из испарителя Флуотек зависит от давления окружающей среды. При 3 *ATA* отмечается лишь небольшое повышение подаваемого парциального давления (на 2-3% от установленных параметров). *(Из Committee on Hyperbaric Oxygenation: Fundamentals of Hyperbaric Medicine [Publication No. 1298]. Washington, DC, National Academy Press, 1966.)*

трацию O_2 на уровне, который не поддерживает горение (как правило, минутная скорость потока должна быть больше внутреннего объема в 2-3 раза). Электрические системы, используемые в одноместных камерах, должны соответствовать специфическим правилам, которые предписывают используемые типы коммутаторов, заземления и изоляции.[105]

Фторсодержащие анестетики в высокой концентрации могут быть пожароопасными даже при 1 *ATA*. Тем не менее, испарители Dräger для изофлурана и севофлурана были протестированы при давлении до 3 *ATA* с использованием 100% O_2, без признаков самовозгорания при комнатной температуре. Учитывая опыт использования галотана в гипербарических условиях без каких-либо сообщений о пожарах и устойчивость к возгоранию при 100% O_2 и 1 *ATA*, маловероятно, чтобы в отсутствие источника огня любой из современных фторсодержащих анестетиков был пожароопасным в гипербарической среде.

Оценка пациента на предмет безопасности ГБО терапии

Кроме решения вопроса, показана ли ГБО при данном заболевании, важна оценка пациента с точки зрения общей эффективности и безопасности ГБО. В связи с этим, актуальны следующие вопросы:

- Достаточное ли повышение Pao2 может быть достигнуто
- Может ли пациент уравновешивать давление в среднем ухе
- Есть ли у больного обструктивные заболевания легких, буллы или кисты
- Подвержен ли пациент клаустрофобии

Расчет прогнозируемого Pa_{O_2} в барокамере был описан ранее. Больные, у которых расчетное Pa_{O_2} во время лечения не превысит 1000 *мм рт. ст.*, получат от ГБО лишь ограниченные преимущества (за исключением случаев эмболии, где ГБО нужно использовать независимо от расчетного Pa_{O_2}).

Возможность вентилировать среднее ухо может быть оценена до начала лечения путем наблюдения за барабанной перепонкой с помощью отоскопа, в то время как пациент зажимает свой нос или выполняет пробу Вальсальвы. Движение перепонки указывает на проходимость евстахиевой трубы и способность уравновешивать давление в среднем ухе. Если баротравмы уха сложно избежать (например, при угнетении сознания больного или при наличии эндотрахеальной трубки) или возникла ситуация, которая может привести к повреждению внутреннего уха (например, состояние после стапедэктомии), перед ГБО-терапией может быть выполнена миринготомия или дренирование. Наличие легочной буллы или кист является относительным противопоказанием для ГБО из-за возможности баротравмы, хотя большой клинический опыт показывает, что этот риск является крайне низким.

Для пациентов, нуждающихся в более чем 20-30 сеансах ГБО-терапии, для оценки выраженности ГБО-индуцированной миопии может оказаться полезной проверка остроты зрения.

Поскольку гипербарические камеры обладают небольшими размерами, пациентам, которые не переносят закрытых помещениях, может потребоваться анксиолитическая терапия для облегчения переносимости ГБО-терапии.

Проведение анестезии в условиях повышенного давления окружающей среды

Обзор проблем анестезии при ГБО был опубликован в отчете Комитета Американского Общества Анестезиологов.[146] Этот отчет рассматривает различные проблемы, включая потенциальные возможности закиси азота, которая будет использоваться в качестве анестетика.

Первая работа по анестезии при спонтанном дыхании в атмосфере 100% O_2 при 3 *ATA* на фоне лучевой терапии была опубликована в 1950-х гг.[147] Пациенты были интубированы после введения пентобарбитала –

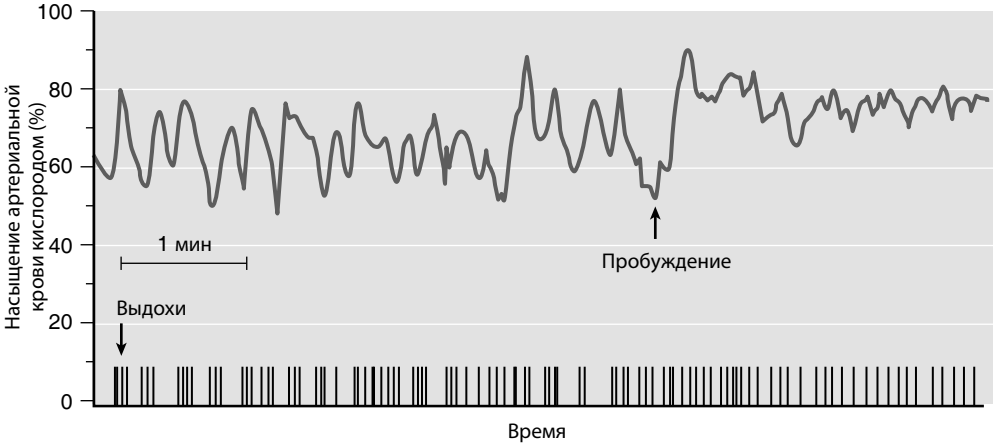


Рис. 80-13 Пульсоксиметрия и дыхательный паттерн (спайки на основании изображают выдохи) в гипобарической камере при моделируемой высоте 4572 *м*. Во время сна присутствуют периодичность дыхания и осцилляторные изменения Spo_2; после пробуждения появляется более регулярный дыхательный паттерн и более постоянные значения Spo_2

250-750 *мг*, и мепередина – 100 *мг*; некоторые пациенты получали хлорпромазин 50 *мг*. Интубация трахеи проводилась после введения сукцинилхолина и местной анестезии дыхательных путей. После интубации больные находились на спонтанном дыхании.

Анестезия может потребоваться и в ходе проведения ГБО. Так, Ross и соавт.[148] обсуждали проблемы анестезии при ГБО до 35 *ATA*, чтобы обеспечить медицинской помощью пострадавших дайверов (на нефтяных месторождениях в Северном море). Авторы предложили использовать внутривенные средства для общей анестезии, так как они более предпочтительны, чем газообразные анестетики из-за проблем с загрязнением окружающей среды. В тех ситуациях, где возможно, рекомендована региональная анестезия. Миорелаксанты следует титровать по эффекту.

Начиная с 1960-х гг., анестезия с использованием различных препаратов на фоне повышенного давления окружающей среды проводилась при каротидной эндартерэктомии,[149] кесаревом сечении,[150] терапевтическом лаваже легких у пациентов с альвеолярным протеинозом[103,104], в экстренной хирургии,[151] при операциях на открытом сердце[152] и для повышения эффективности лучевой терапии карциномы.[153]

Ингаляционная анестезия

Ингаляционная анестезия любого типа может загрязнять среду закрытой камеры газовыми анестетиками, которые могут оказать фармакологическое воздействие на медицинский персонал внутри камеры, особенно при высоком давлении окружающей среды. Russell и соавт.[154] сообщали о концентрации закиси азота в воздухе камеры 2500 *ppm*; чтобы снизить концентрацию до 25-75 *ppm* требовалась продувка камеры воздухом с высокой скоростью газотока.

Закись азота

Повышенное давление окружающей среды в барокамере позволяет использовать закись азота при парциальном давлении, превышающем ее минимальную альвеолярную концентрацию (МАК).[154-156] Несмотря на то, что в обоих исследованиях индукция анестезии закисью азота была быстрой (<60 *с*), она сопровождалась тахипноэ, тахикардией, гипертензией, диафорезом, мышечной ригидностью, кататоническим подергиванием конечностей, открыванием глаз и опистотонусом. После 2-4 *ч* анестезии быстро наступало пробуждение, однако вслед за этим многие больные испытывали тошноту и рвоту, часто достаточно выраженные.

Возможная проблема, связанная с анестезией закисью азота при высоком давлении окружающей среды, состоит в том, что ткани во время декомпрессии могут перенасыщаться этим газом, позволяя формироваться пузырькам N_2O во время декомпрессии. Этой проблемы удалось избежать Russell и соавт.,[154] которые использовали схему эмпирической пошаговой декомпрессии с 30-минутной декомпрессионной остановкой при 1,3 *ATA*, во время которой пациенты дышали 100% O_2. Формирование пузырьков может произойти без декомпрессии, если пациент дышит одним газом, пребывая в атмосфере другого газа, который обладает большей способностью диффундировать. Например, дыхание воздухом во время пребывания в гелиокислородной среде при 5-7 *ATA* может привести к возникновению крапивницы и вестибулярной дисфункции[157] вследствие быстрой диффузии гелия в ткани, которая является причиной того, что местное давление инертного газа начинает превышать давление окружающей среды (изобарическая противодиффузия газов). Это явление может возникать даже при нормальном атмосферном давлении, если человек дышит смесью закись азота/O_2, пребывая в среде гелия.[158] В связи с этим важно, чтобы закись азота никогда не применялась в гелиокислородной среде.

Другим фактором риска гипербарической N_2O является дилюционный эффект, вызывающий дилюционную гипоксию, когда в легкие во время декомпрессии поступает большой объем растворенного газа. Это может быть предотвращено подачей обогащенной кислородом дыхательной смеси в течение нескольких минут перед декомпрессией.

У пациентов, которые недавно занимались подводным плаванием с аквалангом или перенесли декомпрессионную болезнь, использования закиси азота следует избегать даже при 1 *ATA*, поскольку это может привести к появлению пузырьков в тканях или крови или к возобновлению болей или неврологических симптомов. Так, неврологические симптомы были отмечены после применения закиси азота в качестве анестетика после спонтанного разрешения декомпрессионной болезни.[159]

Эффект летучих анестетиков на пациента пропорционален не альвеолярной концентрации, а парциальному давлению анестетика. Например, эффект 1% галотана при 1 *ATA* (с парциальным давлением 7,6 *мм рт. ст.*) будет эквивалентен 0,5% концентрации при 2 *ATA* (с тем же самым парциальным давлением). Концентрация анесте-

тика изменяется с изменением давления окружающей среды, но таким образом, что подаваемое парциальное давление остается постоянным (Рис. 80-12). Из-за влияния повышенной плотности газа на отношение потоков, на практике подаваемое парциальное давление в какой-то степени зависит от давления окружающей среды. В частности, было отмечено повышенное парциальное давление галотана, подаваемого испарителем Флюотек при 3 *ATA* (см. Рис. 80-12[146]). Тестирование севофлуранового испарителя выявило подачу анестетика с постоянным парциальным давлением, вплоть до максимально испытанного давления окружающей среды: 3 *ATA*.

Ротаметр, откалиброванный при 1 *ATA*, будет показывать ошибочно высокие значения при повышенном давлении окружающей среды из-за увеличенной плотности газа. Ma[160] в своем сообщении показал следующее соотношение для потока ротаметра:

$$Flow_{actual} = Flow_{read} \cdot \sqrt{\rho_1/\rho_P}$$

где $Flow_{actual}$ и $Flow_{read}$ – потоки фактический и по шкале, ρ_1 и ρ_P – плотность газа при 1 *ATA* и P *ATA*, соответственно. Эта погрешность в показателях ротаметра, отмечаемая до 4 *ATA*, была подтверждена и другими авторами (см. Рис. 80-12).[146]

Внутривенная анестезия

Внутривенные анестетики ведут себя схожим образом, вряд ли в обычном клиническом диапазоне давлений окружающей среды их действие будет отличаться (см. Гл. 26). При давлении окружающей среды до 6 *ATA* ни у мепередина,[31] ни у пентобарбитала[32] не отмечается явных изменений в фармакокинетике. Для терапевтического лаважа легких мы применяли общую анестезию при давлении окружающей среды до 3 *ATA*, используя обычные дозы кетамина и бензодиазепинов или пропофола и наркотиков с недеполяризующими мышечными релаксантами.

Региональная анестезия

Вероятно, региональная анестезия безопасна и достаточно эффективна в гипербарической среде, поскольку ее применение не требует использования искусственной вентиляции (см. Гл. 51 и 52). В частности, показана возможность резекции кишечника при давлении 6,75 *ATA* в гелиокислородной среде, используя местное введение лидокаина, дополненное парентеральным назначением мепередина.[151] Из-за склонности к повышенному бактериальному росту в теплой влажной среде гипербарической камеры, особенно во время экспозиции насыщения в камере, необходимо уделять особое внимание обеспечению стерильности.

Воздействие высоты

Примерно около 140 *млн* человек в мире постоянно проживают на высотах свыше 2500 *м*[161] и, возможно, такое же количество поднимается на большие высоты каждый год, многим из них требуется медицинская помощь. Поэтому очевидно, что существует необходимость в анестезиологах и врачах интенсивной терапии, знающих и понимающих физиологию в этой среде.

В отличие от соотношения между давлением окружающей среды и подводной глубиной, соотношение между давлением и высотой является нелинейным (см. Рис. 80-2). Физиологические последствия пребывания на высоте обусловлены в основном понижением следующих трех величин: вдыхаемого Po_2, давления окружающей среды и плотности газа. Экстремальные высоты или длительное пребывание на больших высотах могут сопровождаться дополнительными факторами, которые модулируют физиологические ответные реакции, такие как гипотермия, перенапряжение, дегидратация, солнечные ожоги, полицитемия. Беременные и люди с гипоксическими состояниями, такими как цереброваскулярные заболевания, врожденные пороки сердца, ишемическая болезнь сердца, гипоксические заболевания легких, имеют дополнительные риски, что требует соответствующего медицинского обследования.[162]

Гипоксия

Физиологические изменения

Основной причиной гипоксемии на высоте является снижение Po_2 во вдыхаемом воздухе, которое усугубляется недостаточно полным равновесием эритроцитов в малом круге кровообращения с альвеолярным газом (диффузионное неравновесие)[163] и повышенным вентиляционно-перфузионным (V_A/Q) несоответствием.[164]

Изменения показателей газов крови и частоты сердечных сокращений в ответ на острую гипоксию показаны в Табл. 80-4 и 80-7. Частота сердечных сокращений и сердечный выброс увеличиваются.[165] Общее периферическое сосудистое сопротивление уменьшается, легочное сосудистое сопротивление повышается.[166] Соответственно, увеличивается органный кровоток, в том числе церебральный. Гипоксия также вызывает гиперпноэ (за счет повышения частоты дыхания), эта реакция сильно варьирует у разных людей. Pco_2 в конце выдоха, измеренное у одного субъекта, который дышал воздухом на вершине горы Эверест (барометрическое давление 263 *мм рт. ст.*), было 7,5 *мм рт. ст.*, в то время как величина Pao_2 составила 37,6 *мм рт. ст.*[167] Гипокапния сопровождается несколькими эффектами. В частности, она приводит к увеличению сродства гемоглобина к O_2 (сдвиг кривой диссоциации $Hb\text{-}O_2$ влево), что улучшает оксигенацию крови в легких, одновременно препятствуя транспорту O_2 из капилляров тканей в митохондрии. Общее воздействие гипокапнии на транспорт O_2 достаточно благоприятно.[168]

Особенно гипоксия может усугубляться во время сна. Рис. 80-13 показывает непрерывную пульсоксиметрию при переходе от сна к бодрствованию при моделировании высоты в 4572 *м* в гипобарической камере, демонстрируя периодичность дыхания и цикличность осцилляций Spo_2. Люди с умеренным обструктивным сонным апноэ при 1 *ATA* подвержены риску развития тяжелого центрального сонного апноэ на высоте.[169]

Резкий подъем на высоту в диапазоне от 4000 до 5000 *м* вызывает снижение артериального Po_2 приблизительно до 40 *мм рт. ст.* и сатурации HbO_2 в артерии приблизительно до 75%. Острая гипоксия средней степени тяжести оказывает незначительное воздействие на функцию ЦНС. Krow и Kekman[170] не обнаружили снижения функций воспроизведения информации и визуального сканирования у здоровых людей при моделируемой высоте в 3658 *м* (Po_2 вдыхаемого воздуха 92 *мм рт. ст.*). Тяжелая гипоксия может привести к энцефалопатии и потере сознания. Важным показателем является период эффективной работоспособности, определяемый как

количество времени, при котором человек способен полноценно выполнять летные обязанности.[171] На высоте 5500 *м* время эффективной работоспособности составляет от 20 до 30 *мин*, оно снижается до 2,5-3 *мин* на высоте 8500 *м* и до 1-2 *мин* на высоте 9100 *м*.

Постепенное восхождение или длительное пребывание на высоте приводят к развитию серии адаптивных изменений, позволяя тренированным людям выполнять тяжелую физическую работу на тех высотах, где не могут работать новички. Так, на Эверест поднимались специально подготовленные альпинисты без использования дополнительного O_2, в то время как быстрый подъем на такую высоту может привести к потере сознания. Испытуемые, подвергшиеся постепенному снижению барометрического давления, достигнув моделируемой высоты в 8848 *м* в гипобарической камере, были способны выполнять работу на велоэргометре в 120 W, при этом среднее Pa_{O_2} было всего 30 *мм рт. ст.* (сатурация HbO_2 в артериальной крови составляла 58%).[172] В том же исследовании концентрация Hb в крови испытуемых увеличилась с 135 до 170 *г/л* (гематокрит с 40,4% до 51,9%). Развитие полицитемии может быть одним из многочисленных механизмов, связанным с развитием толерантности к гипоксии. Тем не менее механизмы адаптации все еще до конца не раскрыты.

Одним из адаптивных механизмов является постепенное снижение бикарбоната в плазме,[172] предшествующее снижению бикарбоната в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ),[173] чтобы компенсировать развивающийся респираторный алкалоз. После 40-дневного моделируемого «подъема» на Эверест в гипобарической камере в покое бикарбонат сыворотки снижался с 22,2 до 9,9 *ммоль/л*, тогда как pH увеличивался с 7,43 до 7,56.[172] Прочие адаптивные изменения включают повышение гематокрита и плотности капилляров, а также другие пока не раскрытые механизмы.

Несмотря на адаптивные механизмы, тщательное нейропсихологическое тестирование альпинистов до и после экспедиций на экстремальные высоты 7000 *м* и выше показало наличие умеренных стойких нарушений работоспособности.[174,175] Такие нейропсихологические нарушения после длительного пребывания на экстремальной высоте коррелируют с быстрым гипоксическим дыхательным ответом,[174] возможно благодаря развитию церебральной вазоконстрикции и снижению доставки O_2 к мозгу.

Влияние гипоксии матери на плод

Данные о влиянии на плод гипоксии матери немногочисленны (см. Гл. 69). Однако, используя изменения частоты сердечных сокращений плода в качестве конечной точки, плод представляется относительно устойчивым к умеренной степени гипоксии матери. Подача 15% O_2 (Po_2 вдыхаемого воздуха = 108 *мм рт. ст.*, что эквивалентно 2500 *м* над уровнем моря) в течение 4 *мин* пяти женщинам на сроке 36-38 недель гестации при первой беременности приводила к повышению частоты сердечных сокращений плода всего на 2-3 *уд/мин*.[176] Те же исследователи не наблюдали никаких изменений частоты сердечных сокращений плода после подачи смеси уже с 10% содержанием O_2 (Po_2 вдыхаемой смеси = 71 *мм рт. ст.*, что эквивалентно 5300 *м* над уровнем моря) в течение 20 *мин* у 8 из 28 беременных женщин. Подача 10% O_2 в течение 10 *мин* беременным женщинам на сроке гестации 35-41 недель не оказывала существенного влияния на частоту сердечных сокращений плода, вариабельность сердечного ритма или скорость потока, измеренную при допплерометрии в пупочной и средней мозговой артерии плода.[177] Такая степень гипоксии, по-видимому, не оказывает никакого влияния на здоровье плода из-за увеличения маточного кровотока; таким образом, маловероятно, что острое пребывание на высотах от 2500 до 3000 *м* будет иметь какое- либо неблагоприятное воздействие на плод.

Дополнительные приспособительные возможности при хроническом пребывании на высоте, специфичные для беременных женщин, включают увеличение количества плацентарных капилляров и уменьшение толщины ворсинчатой оболочки.[178] Дети, рожденные на высоте, даже большей, чем 4329 *м*, имеют такие же значения напряжения O_2 в вене волосистой части головы, как и младенцы, рожденные на уровне моря.[179] Следовательно, значительное снижение доставки O_2 у матери не оказывает никакого влияния на потребление O_2 плода.

Новорожденные, рожденные на высоте

Как и у взрослых, показатель SpO_2 снижается с увеличением высоты, но он также зависит от физической активности (наименьшее значение во время сна), постнатального возраста (Рис. 80-14) и расы.[180] Перинатальная гипоксия способствует угнетению гипоксического вентиляторного драйва во взрослом возрасте.[181]

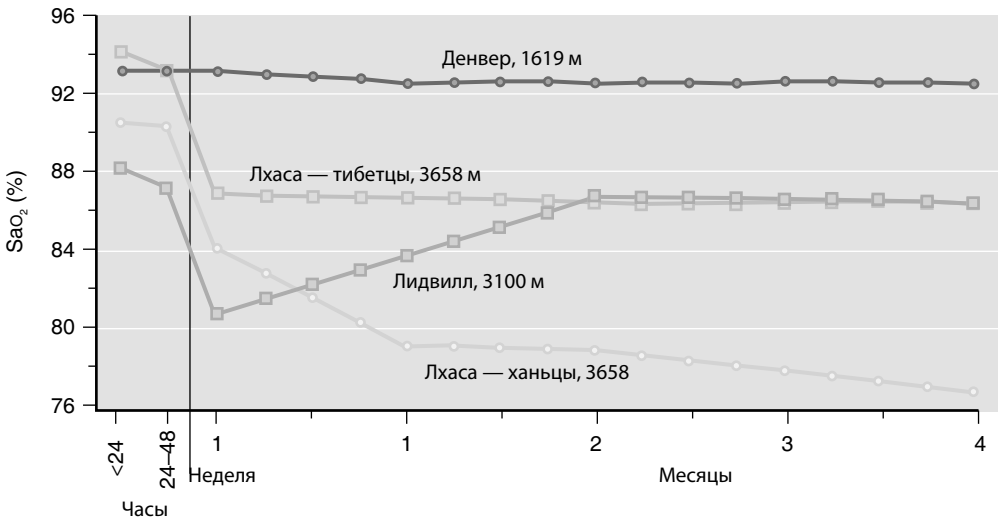


Рис. 80-14 Пульсоксиметрия детей, рожденных на различных высотах. Среди детей, рожденных в Лхасе (высота 3658 *м*), китайские дети – ханьцы демонстрируют прогрессирующую артериальную десатурацию, тогда как тибетские новорожденные после небольшого снижения сатурации сразу после рождения показывают стабильный уровень Spo_2. *(Рисунок скопирован из Niermeyer S: Cardiopulmonary transition in the high altitude infant. High Alt Med Biol 4:225, 2003.)*

На уровне моря давление в легочной артерии снижается до нормальных значений в течение 24 *ч* после рождения, в то время как на высоте оно часто остается повышенным в течение нескольких недель или на весь период младенчества.[180] Из 35 новорожденных, рожденных в срок в Лидвилле, штат Колорадо (высота 3179 *м*), в течение 3 месяцев жизни у 17% отмечались повышенное давление в легочной артерии или респираторный дистресс-синдром, требующий дополнительного O_2 или искусственной вентиляции легких.[180] У детей, рожденных на высоте, переход к кровообращению, свойственному организму взрослого человека, происходит более медленно, часто открыты овальное окно и артериальный проток.[182] Так, после рождения в Ла-Пасе, Боливия (высота от 3700 до 4000 *м*) открытое овальное окно присутствовало в возрасте 6 месяцев у 7 из 16 детей.[183] Острая гипоксия после рождения (подача 15% O_2) у недоношенных младенцев вызывает гиповентиляцию, периодическое дыхание и апноэ.[184] Дети с трисомией 21 (синдром Дауна) подвержены повышенному риску ВОЛ (см. ниже).[182] Перинатальная легочная гипертензия, по-видимому, предрасполагает к повышенной выраженности механизма гипоксической легочной вазоконстрикции в зрелом возрасте.[185]

Влияние высоты на детей

Показатель Spo_2 снижается при увеличении высоты над уровнем моря, тем не менее, у детей, которые проживают на высотах до 3000 *м* сатурация артериальной крови сохраняется свыше 90%.[186] При нарастании гипоксемии на высоте можно предположить о недиагностированной аномалии со стороны дыхания или кровообращения (например, синдром Пьера-Робена или трахеомаляция-ларингомаляция).[182]

Высотная болезнь

Высотная болезнь включает в себя группу подострых и хронических синдромов, в основе патофизиологии которых лежит постоянное воздействие гипоксии. Дополнительная информация может быть получена из подробных обзоров.[187,188]

Острая горная болезнь

Наиболее частыми симптомами ОГБ являются головная боль, снижение аппетита, тошнота и рвота, бессонница, атаксия, и периферические отеки.[189] ОГБ может начаться через несколько часов после восхождения на высоту 2500-3000 *м*, однако некоторые люди более чувствительны и могут начать испытывать ее на более низких высотах. Примерно у 25% посетителей горнолыжных курортов американских Скалистых Гор (высота 1920-2960 *м*) развивается острая горная болезнь.[190]

Эффективные профилактические меры против ОГБ у альпинистов включают медленный подъем (около 300 *м/день*) или пребывание на стоянке, где они проводят несколько дней на промежуточной высоте около 2000 *м*.[189] Фармакологические профилактические меры включают назначение ацетазоламида,[191] который, как полагают, увеличивает дыхательный ответ на гипоксию после повышения диуреза.[192] Другие предполагаемые механизмы действия препарата включают тканевой респираторный ацидоз, улучшенное качество сна из-за уменьшения периодического дыхания (вследствие угнетения каротидной реакции на CO_2) и диурез.[193] Эффективная доза составляет от 125 до 250 *мг* перорально дважды в день, начиная за день до восхождения.[187]

Рис. 80-15 Портативная барокамера в базовом лагере на Эвересте. Давление внутри мешка может повышаться до 2 *psi* (около 100 *мм рт. ст.*) при помощи ножного насоса. Это эффективно снижает «высоту» для находящегося в камере, повышая тем самым Po_2. Эти мешки могут быть использованы для лечения горной болезни, когда ни назначение кислорода, ни спуск с высоты не возможны. *(Фотографии представлены Caudwell Xtreme Everest.)*

Хотя большинство людей выздоравливают от ОГБ спонтанно в течение нескольких дней пребывания на высоте, ее можно эффективно лечить с помощью кислорода или спустившись с высоты. Так, спуск даже на 500-1000 *м* обычно приводит к разрешению ОГБ. Может оказаться эффективной имитация спуска с использованием портативной надувной барокамеры (мешок Гамова или аналогичная модель) с помощью ножного насоса (Рис. 80-15). В зависимости от высоты раздувание такой камеры только на 2 *psi* (100 *мм рт. ст.*) имитирует снижение на 1500-2000 *м*.[187] ОГБ можно лечить дексаметазоном в дозе 4 *мг* каждые 6 *ч*, однако симптомы болезни могут снова возникать, как только прекращается прием препарата.[194,195] С переменным успехом также может быть использован Гинко билоба.[196,197] Бессонница, связанная с ОГБ, отвечает на лечение ацетазоламидом. Седативные/снотворные средства могут вызывать депрессию дыхания и усугублять гипоксию, поэтому их следует назначать с осторожностью. Такие препараты как золпидем (10 *мг* внутрь) и залеплон (10 *мг* внутрь) улучшают качество сна на высоте и не вызывают депрессии дыхания у молодых здоровых людей.[198,199]

Симптомы ОГБ, вероятно, могут возникать вследствие гипоксемии на уровне моря. Было высказано предположение, что головные боли, связанные с обструктивным сонным апноэ, и головные боли на фоне приема опиоидов могут быть вызваны теми же механизмами, что при ОГБ, – гипоксемией и депрессией дыхания.

Высокогорный отек легких

Высокогорный отек легких (ВГОЛ) встречается намного реже, чем ОГБ, но представляет более серьезное осложнение. Он развивается в небольшом проценте случаев у неакклиматизированных людей в течение нескольких дней при достижении определенной высоты.[166] Патофизиологические изменения со стороны кровообращения при ВГОЛ включают повышение давления или скорости кровотока в легочных сосудах (например, при аплазии легочной артерии – в контрлатеральном легком).[200] Исследования у пациентов с ВГОЛ выявили легочную гипертензию, нормальное давление заклинивания в легочной артерии и повышенное давление в легочных капиллярах (оценивается с помощью метода окклюзии).[201] При анализе жидкости, получаемой при бронхоальвеолярном лаваже,

у пациентов с ВГОЛ повышено содержание белка, что связано с повышением проницаемости или нарушениями альвеолярно-капиллярного барьера.[202-204]

Профилактика ВГОЛ заключается в медленном восхождении. Людям с известными предрасполагающими факторами, такими как одностороннее отсутствие легочной артерии, следует избегать больших высот. У альпинистов с известной предрасположенностью к ВГОЛ профилактические меры могут включать нифедипин (20 *мг* в лекарственной форме медленного высвобождения каждые 8 *ч*),[205] тадалафил (10 *мг* два раза в день), или дексаметазон (8 *мг* дважды в день).[206] Эффективным профилактическим средством является также сальметерол в виде ингаляций.[207] Возможно, ацетазоламид предотвращает развитие ВГОЛ, но это не было подтверждено при проведении рандомизированных исследований. Данное утверждение, по крайней мере, частично основано на исследованиях, проведенных на животных, а также на том, что препарат повышает Pa_{O_2} при гипоксии.[208]

Лечение ВГОЛ заключается в следующем: спуск с высоты, или дополнительный кислород, или то и другое.[187] Если спуск невозможен или недоступен кислород, должно быть начато фармакологическое снижение давления в легочной артерии: нифедипин 10 *мг* сублингвально с последующим назначением 20 *мг* пролонгированной формы препарата перорально каждые 6 *ч*.[209] Давление в легочной артерии у больных с ВГОЛ может быть снижено при использовании гидралазина, фентоламина или ингаляции оксида азота.[209-212] Другие рекомендуемые способы терапии включают средства, которые вызывают снижение давление в легочной артерии, такие как простагландины[213] и донаторы оксида азота, такие как силденафил;[213] а также средства, способствующие клиренсу альвеолярной жидкости, такие как β_2-адренергические агонисты;[207] рекомпрессию в мешке Гамова,[187] положительное давление в дыхательных путях во время выдоха.[214]

Высокогорный отек мозга

Высокогорный отек мозга (ВГОМ) является весьма редкой, но наиболее опасной формой высокогорной болезни. Клинический диагноз выставляется при наличии атаксии или нарушения сознания, или и того и другого, у пациента с ОГБ или ВГОЛ.[215] Физикальные данные у пациентов с ВГОМ могут включать отек диска зрительного нерва, кровоизлияния в сетчатку, а иногда паралич черепно-мозговых нервов.[216] Были описаны обнаруженные на МРТ фокальные нарушения в мозолистом теле.[217] Патофизиология ВГОМ неизвестна. Была выдвинута гипотеза, что у людей с развитием высокогорной болезни и ВГОМ ограничена возможность для размещения увеличенного объема мозга на фоне увеличения мозгового кровотока вследствие гипоксемии.[187,218]

Терапия ВГОМ требует неотложной медицинской помощи и в идеале должна включать эвакуацию или спуск с горы и назначение дополнительного O_2. Хотя снижение до высоты 500-1000 *м*, как правило, эффективно при ОГБ, лечение ВГОМ может потребовать спуск на более низкую высоту. Также эффективно использование мешка Гамова. Дополнительное лечение включает дексаметазон 8 *мг* незамедлительно, затем 4 *мг* каждые 6 *ч*. Если спуск не представляется возможным, может быть эффективен ацетазоламид 250 *мг* дважды в день.[187]

Хроническая горная болезнь (синдром Монхе)

Хроническая горная болезнь была определена как клинический синдром, который возникает у коренных жителей высокогорья или у людей, длительно живущих на высоте свыше 2500 *м*. Она характеризуется выраженным эритроцитозом (у женщин Hb – 190 *г/л*, у мужчин Hb – 210 *г/л*), тяжелой гипоксией и в некоторых случаях умеренной или тяжелой легочной гипертензией, которая может усугубиться развитием легочного сердца, что приводит к застойной сердечной недостаточности.[219] Другие проявления включают головную боль, головокружение, одышку и/или учащенное сердцебиение, нарушение сна, усталость, локальный цианоз, жжение в ладонях рук и подошвах стоп и расширение вен, мышечные и суставные боли, потерю аппетита, нарушения внимания и памяти.[219] Диагностика требует исключения других состояний, которые вызывают гипоксемию, таких как цианотические пороки сердца и хронические заболевания легких. Клинического улучшения и повышения работоспособности, по крайней мере, временно, можно достичь путем кровопускания, а спуск на более низкие высоты снимает симптомы полностью. Прочие методы лечения хронической горной болезни включают ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, агонист D_2-дофаминергических рецепторов домперидон, ацетазоламид и стимуляторы дыхания.[220] Для снижения давления в легочной артерии могут оказаться эффективными нифедипин и силденафил.[220]

Снижение давления окружающей среды

Быстрый набор высоты на самолете может привести к возникновению декомпрессионной болезни (ДКБ) в связи со снижением барометрического давления и перенасыщением азотом. Хотя симптомы могут появляться после быстрого взлета самолета уже на высоте до 2437 *м*,[221] как правило, ДКБ возникает в тех ситуациях, когда «высота» в салоне соответствует уровню 5000-6000 *м*[222], что бывает чаще всего в военных самолетах. Пребывание на низких высотах, в том числе в кабине коммерческих самолетов (2400 *м* или менее), в течение 12-24 *ч* после подводного погружения с аквалангом также может вызвать ДКБ.[223] Для снижения риска этого осложнения существует практика индивидуального планирования быстрой декомпрессии до низкого давления (например, у военных летчиков, космонавтов) чтобы денитрогенизировать собственные ткани предварительным дыханием 100% O_2 от нескольких минут до нескольких часов в зависимости от запланированной экспозиции.

Снижение плотности газа

Снижение плотности газа приводит к снижению сопротивления дыхания. Varene и соавт.[224] изучали влияние давления окружающей среды от 0,5 до 5 *ATA* на сопротивление дыхательных путей у здоровых людей. Их данные могут быть сведены к одному из следующих уравнений:

$$R_P/R_0 = 0.057 + 0.44 \cdot P_{ATA}$$

или

$$R_P/R_0 = P_{ATA}^{0.59}$$

где P_{ATA} – давление окружающей среды в *ATA*, R_P – сопротивление дыхательных путей при давлении окружающей среды и R_0 – сопротивление дыхательных путей при 1 *ATA*. Например, при давлении окружающей среды 0,5 *ATA* (5486 *м*) сопротивление дыхательных путей снижается приблизительно на 20%. В состоянии покоя различия в дыхательном паттерне во время пребывания на высоте

по сравнению с аналогичной степенью гипоксии на уровне моря незначительны.[225]

Другие воздействия окружающей среды на высоте

Люди на высоте подвержены воздействию низкой температуры, ветра и ультрафиолетового излучения. В связи с этим последствия гипоксии могут усугубляться гипотермией, дегидратацией, обморожением и солнечными ожогами. На основании того, что на большой высоте имеет место повышение количества инсультов,[226] тромбофлебитов и тромбоэмболий легочной артерии[227], предполагается, что длительное гипоксическое воздействие может вызвать гиперкоагуляционное состояние.[228] Действительно, быстрый подъем на высоту в гипобарической камере ассоциируется со снижением частичного тромбопластинового времени[229] и повышением протромбиновых фрагментов 1 и 2, тромбин-антитромбинового комплекса и активности фактора VIIa.[230]

Анестезия на высоте

Общие принципы

Из-за сниженного Po_2 на больших высотах повышается риск периоперационной гипоксии, особенно у вновь поднявшихся на высоту. Опиаты уменьшают тахикардию и гипервентиляцию, возникающие в ответ на гипоксемию. Есть сообщения о медленном восстановлении сознания и головной боли после анестезии с использованием тиопентала с воздухом или закисью азота.[231] Когда вентиляция в ходе анестезии была вспомогательной или принудительной и когда после операции назначался дополнительный кислород, эти осложнения не возникали, что свидетельствует о том, что интраоперационная и послеоперационная гипоксемия может быть одним из основных патофизиологических механизмов дисфункции нервной системы. С другой стороны, люди, длительное время проживающие на высоте, могут быть более устойчивы к гипоксемии. Компенсаторные механизмы включают высокий уровень гематокрита, легочную гипертензию и более низкую концентрацию $Paco_2$ и бикарбоната.[172] Для предотвращения почечной задержки бикарбоната, который будет снижать вентиляторный драйв, пациентам требуется принудительная вентиляция, чтобы поддерживать их $Paco_2$ на исходных значениях, что предпочтительнее традиционно нормального диапазона. Подобным образом поддержание Pao_2 на уровне моря в пределах нормального диапазона приведет к потере адаптации и трудностям в реадаптации пациента к дыханию комнатным воздухом.

Кроме того, в литературе есть сообщения о повышенной кровоточивости хирургических ран при операциях на высоте[232] , что связано с более высоким венозным давлением, объемом крови, вазодилатацией и увеличенной плотностью капилляров.

Оборудование для анестезии

Производительность галотановых испарителей Fluotec Mark II и Drager Vapor сравнима на уровне моря и на высотах 5000 *футов* (1524 *м*) и 10000 *футов* (3048 *м*).[234] При любых заданных установках подаваемое процентное содержание галотана увеличивалось с высотой, однако его парциальное давление оставалось неизменным. В связи с этим, если эти устройства используются при заданных установках испарителя, анестетик будет подаваться с неизменной эффективностью независимо от высоты (см. Гл. 25).

Кроме того, обсуждалось влияние высоты на работу флоуметров.[234] На моделируемой высоте 10000 *футов* (3048 *м*) флоуметры для закиси азота и для O_2 дают заниженные показатели от своего фактического расхода. Процент ошибки постепенно увеличивался параллельно с ростом газотока до 4 *л/мин*, после чего оба флоуметра давали ошибку приблизительно на уровне 20%. В связи с этим, опасность может возникнуть, если низкий поток O_2 смешивается с более высоким потоком закиси азота. Если анализатор O_2 недоступен, процент доставленного O_2 может быть значительно ниже, чем тот, что рассчитан на основе показаний флоуметра.

Устройства для смеси газов типа Вентури, как правило, на высоте подают более высокую концентрацию O_2, чем на уровне моря;[234] так, на высоте 10000 *футов* (3048 *м*) маски, предназначенные для доставки 35% O_2 на уровне моря, фактически доставляли 41% O_2.

Седация

Стандартные дозы седативных/гипнотиков, используемые на уровне моря, могут усугубить угнетение дыхания на высоте у неакклиматизированных людей (см. Гл. 78 и 79). Небольшая доза этанола перорально (50 *г*, соответствующая концентрации алкоголя в крови 650 *мг/л* и не оказывающая эффекта на дыхание на уровне земли) после быстрого восхождения на высоту 3000 *м* повышала Pco_2 крови в среднем на 1,5 *мм рт. ст.*[235] На этой высоте диазепам (5 *мг* перорально) и темазепам (10 *мг* перорально)[236] также оказывают заметное воздействие на вентиляцию. С другой стороны, темазепам, 10 *мг* перорально, улучшал качество сна и сокращал количество эпизодов десатурации во время сна у частично акклиматизированных альпинистов на 5300 *м.*[237] Различия в исследованиях, вероятно, объясняются различной степенью акклиматизации к высоте. Во время быстрого подъема и пребывания на высоте у здоровых лиц молодого возраста ни золпидем (10 *мг* внутрь), ни залеплон (10 *мг* внутрь) не оказывали неблагоприятного влияния на Spo_2 во время сна.[198,199]

Общая анестезия

Сила газовых анестетиков пропорциональна их парциальному давлению. В связи с этим, как только атмосферное давление снижается, уменьшается и эффективность ингаляционных анестетиков. На высоте 3300 *м* снижение эффективности 50% закиси азота проявлялось в уменьшении болевого порога у здоровых добровольцев (Табл. 80-8).[238] В то же время есть сообщения об успешной индукции общей анестезии галотаном в гипобарической камере при атмосферном давлении 375 *мм рт. ст.* (эквивалентно высоте 5490 *м*).[239] Восстановление сознания было быстрым и неосложненным.

Поскольку в некоторых горных местностях дополнительный O_2 может оказаться недоступным, его наличие является определяющим фактором в выборе анестезии. При отсутствии кислорода должны использоваться препараты, в наименьшей степени вызывающие депрессию дыхания. В литературе есть сообщение об анестезии кетамином у 23 пациентов, нуждавшихся в общей анестезии на высоте 1830 *м*[240]. У двух пациентов развилась значительная, хотя и кратковременная десатурация, которая быстро

Табл. 80-8 Влияние 50% закиси азота на болевой порог у здоровых добровольцев на высоте*

Высота *(м)*	Атмосферное давление *(мм рт. ст.)*	Повышение болевого порога (%)	Побочные эффекты
0	760	71,5	У 3 человек – тошнота; у 2 человек – полукоматозное состояние
1460	636	40,0	Нет
3300	517	19,0	Нет

*Болевой порог измерялся у 20 человек на высоте путем компрессии передней поверхности голени с помощью пружинного динамометра. Имитация пребывания на высоте проводилась в гипобарической камере. При увеличении высоты эффективность N_2O снижалась

Данные James MFM, Manson EDM, Dennett JE: Nitrous oxide analgesia and altitude. Anaesthesia 37:285-288, 1982

разрешилась. Авторы пришли к выводу, что этот вид анестезии может быть методикой выбора на высокогорье в сельской больнице при отсутствии дополнительного O^2.

Об использовании кетамина (общая доза 1-6 *мг/кг*) после внутривенной премедикации атропином 0,02 *мг/кг* и мидазоламом 0,05 *мг/кг* сообщалось в исследовании из 11 пациентов ASA 1-2, требовавших общей анестезии при кратковременных процедурах в госпитале Kunde (Рис. 80-16) в Непале (высота над уровнем моря 3840 *м*).[241] Девять пациентов требовали вправления вывихов или переломов, один (9 лет) – ушивания рваной раны лица и один – дренирования абсцесса. Доза кетамина для индукции в анестезию была 1 *мг/кг*, в ходе индукции кетамин назначался внутривенно за период 1-2 *мин* с последующим дробным введением, титруемым по эффекту. Исходные значения SpO_2 при дыхании комнатным воздухом были от 86% до 91%. Кислород назначался через концентратор в 3 из 11 случаев, если SpO_2 была ниже 80% в течение 1 *мин* и не подвергалась коррекции выдвижением нижней челюсти вперед, а также голосовой или тактильной стимуляцией. Оба пациента, ранее проживавших на равнине, требовали во время пробуждения дополнительного назначения O_2 в течение 20 *мин*, в то время как из девяти горных жителей в оксигенотерапии нуждался лишь один пациент. Об использовании кетамина сообщалось и на еще большей высоте (4243 *м*) для борьбы с послеродовым кровотечением у 22-летней женщины.[242] Примечательно, что глубокого уровня анестезии удалось достичь с помощью внутривенного назначения всего лишь 25 *мг* кетамина (приблизительно 0,5 *мг/кг*), при этом через 5 *мин* у пациентки возникло апноэ, что потребовало восстановления проходимости дыхательных путей и дополнительного кислорода. Общая доза кетамина для 20-25-минутной процедуры составила 50 *мг*. Авторы объясняют выраженность реакции на низкую дозу кетамина комбинацией гипоксемии и гемодинамической нестабильности.

Коренные жители высокогорных районов, которым проводилась анестезия на высоте 3500 *м* над уровня моря (средняя предоперационная SpO_2 88,5%), как представляется, требуют значительно большего количества пропофола, когда он назначается вместе с фентанилом, по сравнению с пациентами, проживающими на равнине (300 *м* от уровня моря).[243] По сравнению с жителями равнин горцы имели более низкую частоту сердечных сокращений в покое, и ответ ЧСС на хирургический стресс был значительно меньше.

Региональная анестезия

Спинальная анестезия может приводить к увеличению количества случаев головной боли, связанной с пункцией твердой мозговой оболочки[231], возможно вследствие хронического повышения давления спинномозговой жидкости, дегидратации и измененной чувствительности ЦНС жителей высокогорья к изменениям внутричерепного давления.[231] В данной работе головные боли у 20 молодых жителей высокогорья возникали после спинальной анестезии, осуществляемой с помощью иглы размера 25G.[231]

Дополнительный кислород в периоперационном периоде

На большой высоте PAO_2 обычно увеличивается за счет гипервентиляции, вызванной гипоксическим вентиляторным драйвом. Назначение анестетиков или наркотических анальгетиков ослабляет гипоксический вентиляторный драйв и может ускорить развитие гипоксии. В результате возникают симптомы гипоксии: раздражительность, спутанность сознания и беспокойство. Данные симптомы могут быть неверно истолкованы; при этом ошибочное назначение наркотических анальгетиков только усугубляет проблему и усиливает депрессию дыхания. Так, в литературе есть сообщения о летальных исходах после назначения наркотических анальгетиков в условиях высокогорья, в частности, у шерпа, который подвергался хирургической обработке отмороженных пальцев на высоте 4300 *м*.[239] В связи с этим при необходимости введения опиоидов может потребоваться дополнительный O_2.

Мониторинг

Анализаторы кислорода, как электрохимические, так и парамагнитные, измеряют скорее PO_2, а не процентное содержание O_2. Таким образом, если дисплей показывает в качестве единицы измерения проценты и анализатор не калибруется на высоте, фактическое содержание O_2 будет ложно заниженным. Тем не менее показатель PO_2 важен с физиологической точки зрения. Анализаторы CO_2 также измеряют парциальное давление. Так, PCO_2 в конце выдоха на высоте определяется в нормальных пределах (или несколько ниже), то есть его значения на высоте не будут меняться.

Эвакуация воздуха из негерметичных или частично герметичных самолетов будет приводить к расширению объема газа в закрытых пространствах, таких как манжетка эндотрахеальной трубки и баллон катетера легочной артерии.

Коммерческие авиаперевозки

Клинический эффект полета на самолете

Во время коммерческого полета на самолете давление внутри кабины должно быть не меньше, чем барометрическое давление на высоте 8000 *футов* (обычно «высота» в кабине 1500-2438 *м*). Во время полета PO_2 окружающего воздуха снижается с показателя 159 *мм рт. ст.* (на уровне моря) до 118 *мм рт. ст.* Возникающая вслед за этим умеренная (SaO_2 обычно выше 90%) гипоксемия, как правило, хорошо переносится здоровыми людьми, хотя могут возникать симптомы, обусловленные высотой, такие как дискомфорт и усталость.[244] Изменения окружающего давления могут вызвать баротравму уха и синусов, а также боли, связанные с расширением кишечных газов. Укачивание в самолете стало уже редкостью. Более серьезные проявления, связанные с ограниченной подвижностью и, возможно, с гипоксемией, включают флеботромбоз.[245,246] Кроме того, при полете могут распространяться инфекционные заболевания, передаваемые воздушным путем.[246]

Рис. 80-16 Госпиталь Kunde, Непал (высота 3840 *м*), где проводились анестезии, описанные в тексте.[241] Фото изображает доктора Дэвида Мердока, ассистирует Ками Темба Шерпа. *(Фото демонстрируется с любезного разрешения доктора Линли Кука.)*

Медицинские рекомендации для авиаперевозок приведены в обзорных статьях.[246,247]

Прогнозирование оксигенации во время коммерческого рейса

У пациентов с нарушенным газообменом вследствие хронического обструктивного заболевания легких или рестриктивного заболевания во время полета могут возникнуть тяжелая гипоксемия[248,249] и симптомы диспноэ, отека, цианоза и боли в груди.[250]

Для прогнозирования влияния высоты на артериальную оксигенацию пациента можно подвергнуть воздействию моделируемой высоты в гипобарической камере с оценкой Spo_2 и/или газов артериальной крови. Альтернативные приемы включают подачу перед полетом предварительно подготовленной гипоксической смеси газов для того, чтобы смоделировать такой же показатель Po_2 во вдыхаемом воздухе, как в воздухе при полете на заданной высоте (как правило, 15% O_2),[251] или использование маски Вентури, предназначенной для доставки 35-40% O_2 со 100% азотом.[252,253] Алгоритмы прогнозирования, основанные на значениях газов крови на уровне моря, были опубликованы ранее.[254] Прогнозируемое Pao_2 на высоте ($Pao_{2alt(predicted)}$) может быть рассчитано с помощью газов крови на уровне земли (Pao_{2GL}, $Paco_{2GL}$), альвеолярного Po_2 на уровне земли (PAO_{2GL}) и высотного альвеолярного Po_2 (Pao_{2alt}), используя следующее уравнение:

$$Pao_{2alt(predicted)} = PAO_{2alt} \times \left(Pao_{2GL}/PAO_{2GL}\right),$$

Могут быть использованы и другие расчетные формулы.[253,255]

Пациентам с исходной гипоксемией вследствие легочных заболеваний или заболеваний сердца в полете может потребоваться назначение O_2.[256] Методические рекомендации по этому вопросу даны Stoller.[254]

Чрезвычайные ситуации в полете

На коммерческих авиарейсах возникает от 1 до 75 медицинских происшествий на 1 *млн* пассажиров.[257] Наиболее распространенные из них связаны с обмороками, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, а также проблемами с кровообращением, дыханием или нервной системой. При оказании неотложной помощи больным пассажирам можно использовать медицинские комплекты, которые находятся в распоряжении персонала на борту всех американских коммерческих авиалайнеров. Кроме того, на борту всех американских коммерческих самолетов с полезной нагрузкой свыше 7500 *фунтов* есть автоматические наружные дефибрилляторы (АНД). Смерть во время полета встречается крайне редко (0,01-0,8 случаев на 1 *млн* пассажиров). В исследовании, проведенном за 1 год (1999-2000 гг.) работы американских авиалиний, было подсчитано, что врач на борту был доступен приблизительно в половине всех авиарейсов.[257] Кроме того, для консультации и оказания помощи при решении медицинских проблем во время полета доступна система наземных врачей.

Медицинская помощь в космосе

Физиологические и медицинские проблемы во время космического полета

В течение нескольких минут во время запуска космического аппарата происходит увеличение силы тяжести, так как аппарат разгоняется до космической скорости (обычно 3 G для шаттла NASA, 4 G для российского «Союза»). В ходе пребывания в космосе основной физиологической проблемой для астронавтов является отсутствие гравитационного стресса (микрогравитация). Это приводит к увеличению конечно-диастолического давления левого желудочка, что парадоксальным образом сопровождается снижением центрального венозного давления.[258] Центральное перераспределение крови вызывает отек лица и усиливает диурез, поэтому на 20% и более уменьшается объем циркулирующей плазмы; эти изменения сохраняются вплоть до момента после приземления.[259] Вскоре после достижения орбиты большинство астронавтов испытывают преходящие головокружение, сонливость,

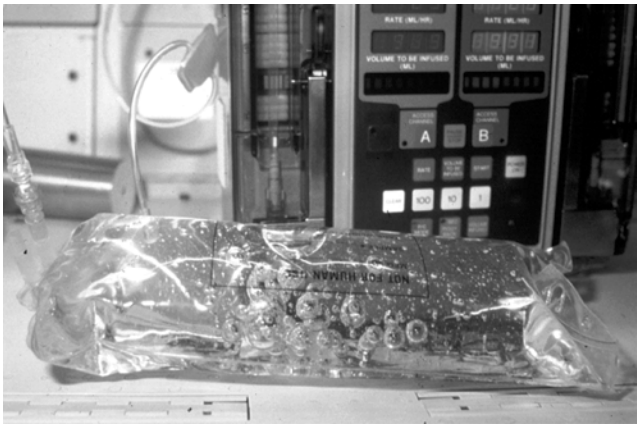


Рис. 80-17 Воздух в пакете с инфузионным раствором в условиях микрогравитации и инфузионный насос. Отсутствие гравитационного поля делает затруднительным удаление газа. *(С любезного разрешения NASA.)*

тошноту и рвоту.[260] При входе в плотные слои атмосферы астронавты повторно испытывают увеличение силы тяжести, обычно 1,5 G для шаттла и 3-4 для корабля «Союз». После посадки у астронавтов могут возникать ортостатические реакции[261], тошнота и рвота.[260] Постуральная гипотензия является проявлением гиповолемии, повышенной экспрессии eNOS и нарушенной регуляции α-адренергических рецепторов.[262] После нескольких дней пребывания на орбите наблюдается снижение массы желудочков сердца,[263] что может быть связано с сердечной атрофией[264] или дегидратацией.[265] Атрофия скелетных мышц может возникать даже после коротких космических полетов.[266]

Давление в кабине шаттла и Международной космической станции составляет 760 *мм рт. ст.* Однако во время выхода в открытый космос давление в скафандре составляет 4,3 psi (222 *мм рт. ст.*). Профилактика гипоксии при выходе в открытый космос осуществляется путем ингаляции 100% O_2, однако пониженное давление несет в себе потенциальный риск декомпрессионной болезни.[267] Если во время выхода в открытое космическое пространство скафандр становится негерметичным, давление окружающей среды астронавта быстро падает до нуля, вызывая гипоксию и генерализованное формирование пузырьков, называемое *эбулизмом* (закипание жидкостей тела из-за более низкого давления окружающей среды, чем давление насыщенных водяных паров).

Рис. 80-18 Эндотрахеальная интубация манекена, свободно плавающего в условиях невесомости. Интубирующий стабилизирует голову манекена, фиксируя ее между колен. *(Из Groemer GE, Brimacombe J, Haas T, et al: The feasibility of laryngoscope-guided tracheal intubation in microgravity during parabolic flight: A comparison of two techniques. Anesth Analg 101:1533-1535, 2005, с разрешения.)*

Отсутствие гравитации приводит к потере кальция из костей, что может вызывать остеопороз во время длительных космических полетов. Эта проблема вместе с развивающейся в результате гиперкальциурией и высокой вероятностью нефролитиаза является основным препятствием для межпланетных полетов человека.

Неотложная помощь во время пребывания в космосе включает в себя многочисленные проблемы.[267-272] Так, в космосе может быть затруднено лечение гиповолемии в результате кровотечения; это обусловлено снижением компенсаторных возможностей организма и гипотензией, усугубляющейся из-за потери крови и увеличения силы тяжести при входе в плотные слои атмосферы. Поверхность раздела воздух-жидкость в инфузионных растворах способствует образованию пузырьков (Рис. 80-17). Таким образом, мешки с инфузионными растворами должны быть дегазированы перед полетом, или пузырьки должны быть удалены фильтрацией внутри инфузионной линии. Физиологические эффекты общей или местной анестезии в условиях микрогравитации неизвестны. Обычные испарители для анестезии требуют гравитации для того, чтобы удерживать жидкость на дне резервуара; таким образом, для использования ингаляционной анестезии в космосе потребуется особая конструкция испарителей. Дополнительные практические рекомендации включают в себя необходимость предотвратить загрязнение окружающей среды закрытого пространства космического корабля летучими анестетиками и кислородом (опасность пожара).

Интубация трахеи может быть затруднена из-за отека лица. В связи с этим в условиях микрогравитации, смоделированной с помощью емкости с нейтральной плавучестью, было апробировано применение ларингеальной маски, орофарингеального воздуховода с манжетой и интубационной ларингеальной маски.[273] Исследования с использованием манекенов в течение коротких периодов невесомости на борту самолета продемонстрировали успешную интубацию трахеи с применением ларингоскопа и стандартной эндотрахеальной трубки (Рис. 80-18), комбитьюба (Nellcor, Pleasanton, CA) и интубационной ларингеальной маски.[274,275] Тем не менее интубация трахеи в условиях невесомости неврачебным персоналом с использованием обычного ларингоскопа часто бывает неудачной.[274] Все методы интубации требуют обеспечения безопасности как пациента, так и интубирующего.[274] В условиях невесомости распространенной проблемой является гастроэзофагеальный рефлюкс, поэтому во время общей анестезии велика опасность аспирации.

В настоящее время разработано бортовое диагностическое оборудование, позволяющее, например, управлять ультразвуковым исследованием с помощью удаленного доступа (Рис. 80-19).

В качестве альтернативы бортовому хирургу может быть предложена удаленная роботизированная операция. Так, у пациента в Страсбурге (Франция) хирургами, оперирующими в Нью-Йорке, была успешно выполнена роботизированная лапароскопическая холецистэктомия. Общее время задержки между движением хирурга и появлением манипуляции на мониторе составило приблизительно 155 *мсек.*[276] Предел приемлемого времени задержки, как полагают, находится на уровне, близком к 330 *мс.* Остается неясным, насколько эффективно роботизированная хирургия может быть использована для проведения операции во время межпланетных полетов (с гораздо более длительным временем задержки).

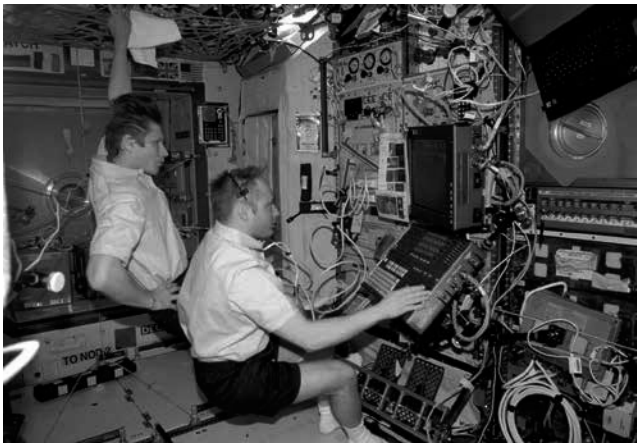


Рис. 80-19 Тестирование диагностического ультразвука на космическом шаттле. Астронавт Майк Финке проводит ультразвуковое исследование, сопровождаемое наземным врачом. *(С любезного разрешения NASA.)*

Физиологические и медицинские проблемы после возвращения на Землю

Медицинские проблемы могут сохраняться и в период после приземления. После 14 дней пребывания в космосе, в течение 24 *ч* после приземления в целях получения биопсии квалифицированным ветеринарным анестезиологом была проведена анестезия двум макакам (кетамин, 10 *мг/кг* внутримышечно, затем 1-1,5% изофлуран, длительность анестезии до 3,5-4 *ч*). У одного животного возникла аспирация на выходе из наркоза, реанимационные мероприятия оказались безуспешными. У другого животного через три часа после пробуждения появились депрессия сознания и отек лица.[277] Таким образом, после космического полета общепринятые стандарты проведения анестезии и оказания медицинской помощи могут не соответствовать патофизиологическим изменениям у астронавтов.

Особенности медицинских проблем в космосе подробно изложены в 2 обзорах.[278,279] Проблемы, связанные с анестезией, рассмотрены ниже.

Гиповолемия и адренергическая гипореактивность

После полета многие астронавты испытывают ортостатическую неустойчивость. Это происходит отчасти из-за гиповолемии, но может быть обусловлено и неадекватным адренергическим ответом.[280] У астронавтов с ортостатической неустойчивостью после полета прессорный ответ на фенилэфрин не отличается от предполетного, однако он ослаблен в сравнении с астронавтами без ортостатических реакций.[281] Определенное значение в нестабильности гемодинамики у астронавтов принадлежит атрофии желудочков сердца и изменениям артериального тонуса.[264,265,282,283] При проведении сразу после космического полета общей или нейроаксиальной анестезии у пациента может развиться выраженная гипотензия, на сегодняшний день причина этой реакции неясна.

Электролитные расстройства

После ряда космических полетов было зарегистрировано снижение калия и магния в сыворотке крови.[284,285] Возможно, это обусловлено снижением их потребления с пищей. Так, гипокалиемия была причиной сердечных аритмий, наблюдаемых во время полета «Аполлона-15».[286]

Гиперкалиемический ответ на сукцинилхолин

Атрофия скелетных мышц вследствие иммобилизации и гипоактивного образа жизни вызывает пролиферацию ацетилхолиновых рецепторов, повышенную чувствительность к сукцинилхолину (см. Гл. 29) и снижение активности холинэстеразы.[287] Опираясь на результаты, полученные от пациентов с нейромышечными заболеваниями и иммобилизированными конечностями, сделан вывод, что на фоне атрофии мышц может иметь место резистентность к недеполяризующим релаксантам.[288] Использование сукцинилхолина у иммобилизированных пациентов отделений интенсивной терапии может вести к гиперкалиемии и остановке сердца.[289,290] Было высказано предположение, что атрофия скелетных мышц у астронавтов может сопровождаться схожими факторами риска.[279]

Резюме

Все более широкое использование ГБО для лечения больных отделений интенсивной терапии делает актуальным подготовку персонала, специализирующегося на этой технологии. Планирование возможностей мониторинга позволит оптимально контролировать гемодинамику и оксигенацию в ходе ГБО. Для обеспечения максимальной безопасности пациентов в этой среде необходимо тщательно подходить к мельчайшим деталям процедуры. При дальнейшем исследовании механизмов действия ГБО будут появляться новые, оптимальные схемы лечения. Достижения в области профилактики и лечения токсического действия O_2 позволят проводить более длительную ГБО-терапию и, следовательно, смогут предложить более агрессивный подход к лечению ишемических и инфекционных синдромов.

Уменьшение давления окружающей среды и последующая гипоксия, связанная с острым пребыванием на высоте, приводят к хорошо описанным физиологическим изменениям, которые часто ассоциируются с определенными клиническими симптомами, требующими профилактики и лечения. Безопасная анестезия на высоте требует модификации методов, применяемых на уровне моря, не только из-за гипоксии и снижения давления окружающей среды, но и в результате ограниченного материально-технического обеспечения в горных условиях.

Во время анестезия в космосе возникают специфические проблемы, которые могут сохраняться даже по возвращении на Землю.

Литература

1. Fontaine J-A: Emploi chirurgical de l'air comprimé. Un Méd Paris 28(Sér 3):445-448, 1879.
2. Zuntz N: Zur Pathogenese und Therapie der durch rasche Luftdruckänderungen erzeugten Krankheiten. Fortschr Med 15:632-639, 1897.
3. Yarbrough OD, Behnke AR: The treatment of compressed air illness using oxygen. J Ind Hyg Toxicol 21:213-218, 1939.
4. Cochran WD, Levison H, Muirhead DM Jr, et al: A clinical trial of high oxygen pressure for the respiratory-distress syndrome. N Engl J Med 272:347, 1965.
5. Boerema I, Meijne NG, Vermeulen-Cranch DME: Observations during operation on deeply cyanotic young children breathing oxygen at three atmospheres absolute. Surgery 52:796-799, 1962.
6. Bernhard WF, Frittelli G, Tank ES, Carr JG: Surgery under hyperbaric oxygenation in infants with congenital cardiac disease. Circulation 29(Suppl):91-94, 1964.
7. Gesell LB (ed): Hyperbaric Oxygen Therapy: Indications. Durham, NC, Undersea and Hyperbaric Medical Society, 2008.
8. Bert P: Barometric Pressure (La Pression Barométrique). Bethesda, MD, Undersea Medical Society, 1978.
9. Gilbert R, Keighley JF: The arterial-alveolar oxygen tension ratio: An index of gas exchange applicable to varying inspired oxygen concentrations. Am Rev Respir Dis 109:142-145, 1974.
10. Mathieu D, Neviere R, Pellerin P, et al: Pedicle musculocutaneous flap transplantation: Prediction of final outcome by transcutaneous oxygen measurements in hyperbaric oxygen. Plast Reconstr Surg 91:329-334, 1993.
11. Fife CE, Buyukcakir C, Otto GH, et al: The predictive value of transcutaneous oxygen tension measurement in diabetic lower extremity ulcers treated with hyperbaric oxygen therapy: A retrospective analysis of 1,144 patients. Wound Repair Regen 10:198-207, 2002.
12. Demchenko IT, Oury TD, Crapo JD, Piantadosi CA: Regulation of the brain's vascular responses to oxygen. Circ Res 91:1031-1037, 2002.
13. Stamler JS, Jia L, Eu JP, et al: Blood flow regulation by S-nitrosohemoglobin in the physiological oxygen gradient. Science 276:2034-2037, 1997.
14. McMahon TJ, Moon RE, Luschinger BP, et al: Nitric oxide in the human respiratory cycle. Nature Med 8:711-717, 2002.
15. Whalen R, Saltzman H, Holloway D, et al: Cardiovascular and blood gas responses to hyperbaric oxygenation. Am J Cardiol 15:638-646, 1965.
16. Ishikawa K, Kanamasa K, Yamakado T, et al: The failure of oxygen breathing to decrease the myocardial contractile force in denervated dogs. Jpn Circ J 47:824-829, 1983.
17. Savitt MA, Rankin JS, Elberry JR, et al: Influence of hyperbaric oxygen on left ventricular contractility, total coronary blood flow, and myocardial oxygen consumption in the conscious dog. Undersea Hyperb Med 21:169-183, 1994.
18. Berry JM, Doursout MF, Butler BD: Effects of hyperbaric hyperoxia on cardiac and regional hemodynamics in conscious dogs. Aviat Space Environ Med 69:761-765, 1998.
19. Abel FL, McNamee JE, Cone DL, et al: Effects of hyperbaric oxygen on ventricular performance, pulmonary blood volume, and systemic and pulmonary vascular resistance. Undersea Hyperb Med 27:67-73, 2000.
20. Lavoute C, Weiss M, Rostain JC: The role of NMDA and GABA(A) receptors in the inhibiting effect of 3 MPa nitrogen on striatal dopamine level. Brain Res 1176:37-44, 2007.
21. Bennett PB, Towse EJ: The high pressure nervous syndrome during a simulated oxygen-helium dive to 1500 ft. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 31:383-393, 1971.
22. Bennett PB, Coggin R, Roby J: Control of HPNS in humans during rapid compression with trimix to 650 m (2132 ft). Undersea Biomed Res 8:85-100, 1981.
23. Rostain JC, Balon N: Recent neurochemical basis of inert gas narcosis and pressure effects. Undersea Hyperb Med 33:197-204, 2006.
24. Winter PM, Smith RA, Smith M, Eger EI II: Pressure antagonism of barbiturate anesthesia. Anesthesiology 44:416-419, 1976.
25. Gran L, Coggin R, Bennett PB: Diazepam under hyperbaric conditions in rats. Acta Anaesth Scand 24:407-411, 1980.
26. Tonner PH, Poppers DM, Miller KW: The general anesthetic potency of propofol and its dependence on hydrostatic pressure. Anesthesiology 77:926-931, 1992.
27. Tonner PH, Scholz J, Koch C, Schulte am Esch J: The anesthetic effect of dexmedetomidine does not adhere to the Meyer-Overton rule but is reversed by hydrostatic pressure. Anesth Analg 84:618-622, 1997.
28. Koblin DD, Fang Z, Eger EI 2nd, et al: Minimum alveolar concentrations of noble gases, nitrogen, and sulfur hexafluoride in rats: Helium and neon as nonimmobilizers (nonanesthetics). Anesth Analg 87:419-424, 1998.
29. Heimburg T, Jackson AD: The thermodynamics of general anesthesia. Biophys J 92:3159-3165, 2007.
30. Gross DR, Kramer WG, Gentile BJ, et al: Plasma volume and estimated liver plasma flow during hyperbaric and hyperoxic exposures in awake dogs. Aviat Space Environ Med 56:1203-1208, 1985.
31. Kramer WG, Gross DR, Moreau PM, Fife WP: Drug disposition under hyperbaric and hyperbaric-hyperoxic conditions: Meperidine in the dog. Aviat Space Environ Med 54:410-412, 1983.
32. Kramer WG, Welch DW, Fife WP, et al: Pharmacokinetics of pentobarbital under hyperbaric and hyperbaric hyperoxic conditions in the dog. Aviat Space Environ Med 54:1005-1008, 1983.
33. Kramer WG, Gross DR, Fife WP, Chaikin BN: Theophylline pharmacokinetics during hyperbaria and hyperbaric hyperoxia in the dog. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 34:381-388, 1981.
34. Kramer WG, Welch DW, Fife WP, et al: Salicylate pharmacokinetics in the dog at 6 ATA in air and at 2.8 ATA in 100% oxygen. Aviat Space Environ Med 54:682-684, 1983.
35. Stoudemire A, Miller J, Schmitt F, et al: Development of an organic affective syndrome during a hyperbaric diving experiment. Am J Psychiatry 141:1251-1254, 1984.
36. Piantadosi CA, Lee PA, Sylvia AL: Direct effects of CO on cerebral energy metabolism in bloodless rats. J Appl Physiol 65:878-887, 1988.
37. Thom S: Antagonism of carbon monoxide-mediated brain lipid peroxidation by hyperbaric oxygen. Toxicol Appl Pharmacol 105:340-344, 1990.
38. Thom SR: Dehydrogenase conversion to oxidase and lipid peroxidation in brain after carbon monoxide poisoning. J Appl Physiol 73:1584-1589, 1992.
39. Thom SR: Functional inhibition of leukocyte β2 integrins by hyperbaric oxygen in carbon monoxide-mediated brain injury in rats. Toxicol Appl Pharmacol 123:248-256, 1993.
40. Thom SR: Leukocytes in carbon monoxide-mediated brain oxidative injury. Toxicol Appl Pharmacol 123:234-247, 1993.
41. Piantadosi CA: Diagnosis and treatment of carbon monoxide poisoning. Respir Care Clin North Am 5:183-202, 1999.
42. Thom SR, Fisher D, Manevich Y: Roles for platelet-activating factor and *NO-derived oxidants causing neutrophil adherence after CO poisoning. Am J Physiol Heart Circ Physiol 281:H923-H930, 2001.
43. Thom SR, Bhopale VM, Fisher D: Hyperbaric oxygen reduces delayed immune-mediated neuropathology in experimental carbon monoxide toxicity. Toxicol Appl Pharmacol 213:152-159, 2006.
44. Thom SR, Bhopale VM, Han ST, et al: Intravascular neutrophil activation due to carbon monoxide poisoning. Am J Respir Crit Care Med 174:1239-1248, 2006.
45. Kao LW, Nanagas KA: Toxicity associated with carbon monoxide. Clin Lab Med 26:99-125, 2006.
46. Thom SR, Bhopale VM, Fisher D, et al: Delayed neuropathology after carbon monoxide poisoning is immune-mediated. Proc Natl Acad Sci U S A 101:13660-13665, 2004.
47. Shillito FH, Drinker CK, Shaughnessy TJ: The problem of nervous and mental sequelae in carbon monoxide poisoning. JAMA 106:669-674, 1936.
48. Thom S, Taber R, Mendiguren I, et al: Delayed neuropsychologic sequelae after carbon monoxide poisoning: Prevention by treatment with hyperbaric oxygen. Ann Emerg Med 25:474-480, 1995.
49. Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, et al: Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. N Engl J Med 347:1057-1067, 2002.
50. Weaver LK, Valentine KJ, Hopkins RO: Carbon monoxide poisoning: Risk factors for cognitive sequelae and the role of hyperbaric oxygen. Am J Respir Crit Care Med 176:491-497, 2007.
51. Shepherd Ali G, Ashoka Ali A, Steinke JM, Shepherd AP: A simple method for measuring fetal hemoglobin by co-oximetry. Clin Chim Acta 307:249-252, 2001.
52. Pracyk JB, Stolp BW, Fife CE, et al: Brain computerized tomography after hyperbaric oxygen therapy for carbon monoxide poisoning. Undersea Hyperb Med 22:1-7, 1995.
53. Gale SD, Hopkins RO, Weaver LK, et al: MRI, quantitative MRI, SPECT, and neuropsychological findings following carbon monoxide poisoning. Brain Inj 13:229-243, 1999.
54. Parkinson RB, Hopkins RO, Cleavinger HB, et al: White matter hyperintensities and neuropsychological outcome following carbon monoxide poisoning. Neurology 58:1525-1532, 2002.
55. Pace N, Strajman E, Walker E: Acceleration of carbon monoxide elimination in man by high pressure oxygen. Science 111:652-654, 1950.
56. Scheinkestel CD, Bailey M, Myles PS, et al: Hyperbaric or normobaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning: A randomised controlled clinical trial. Med J Aust 170:203-210, 1999.
57. Ducassé JL, Celsis P, Marc-Vergnes JP: Non-comatose patients with acute carbon monoxide poisoning: Hyperbaric or normobaric oxygenation? Undersea Hyperb Med 22:9-15, 1995.
58. Mathieu D, Wattel F, Mathieu-Nolf M, et al: Randomized prospective study comparing the effect of HBO versus 12 hours NBO in non-comatose CO poisoned patients: Results of the interim analysis. Undersea Hyperb Med 23(Suppl):7-8, 1996.
59. Hollander DI, Nagey DA, Welch R, Pupkin M: Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of acute carbon monoxide poisoning in pregnancy:

A case report. J Reprod Med 32:615-617, 1987.
60. Van Hoesen KB, Camporesi EM, Moon RE, et al: Should hyperbaric oxygen be used to treat the pregnant patient for acute carbon monoxide poisoning? A case report and literature review [published erratum appears in JAMA 273:2750, 1990]. JAMA 261:1039-1043, 1989.
61. Brown DB, Mueller GL, Golich FC: Hyperbaric oxygen treatment for carbon monoxide poisoning in pregnancy: A case report. Aviat Space Environ Med 63:1011-1014, 1992.
62. Elkharrat D, Raphael JC, Korach JM, et al: Acute carbon monoxide intoxication and hyperbaric oxygen in pregnancy. Intensive Care Med 17:289-292, 1991.
63. Mathieu D, Wattel F, Nevière R, Mathieu-Nolf M: Carbon monoxide poisoning: Mechanism, clinical presentation and management. In Oriani G, Marroni A, Wattel F (eds): Handbook on Hyperbaric Medicine. New York, Springer, 1996, pp 281-296.
64. Camporesi EM: Hyperbaric oxygen therapy for CO intoxication during pregnancy. In Oriani G, Marroni A, Wattel F (eds): Handbook on Hyperbaric Medicine. New York, Springer, 1996, pp 305-311.
65. Kaufman BS, Kaminsky SJ, Rackow EC, Weil MH: Adult respiratory distress syndrome following orogenital sex during pregnancy. Crit Care Med 15:703-704, 1987.
66. Morris WP, Butler BD, Tonnesen AS, Allen SJ: Continuous venous air embolism in patients receiving positive end-expiratory pressure. Am Rev Respir Dis 147:1034-1037, 1993.
67. Moon RE, Camporesi EM, Kisslo JA: Patent foramen ovale and decompression sickness in divers. Lancet 1:513-514, 1989.
68. Wilmshurst PT, Byrne JC, Webb-Peploe MM: Relation between interatrial shunts and decompression sickness in divers. Lancet 2:1302-1306, 1989.
69. Brunner F, Frick P, Bühlmann A: Post-decompression shock due to extravasation of plasma. Lancet 1:1071-1073, 1964.
70. Boussuges A, Blanc P, Molenat F, et al: Haemoconcentration in neurological decompression illness. Int J Sports Med 17:351-355, 1996.
71. Nossum V, Hjelde A, Brubakk AO: Small amounts of venous gas embolism cause delayed impairment of endothelial function and increase polymorphonuclear neutrophil infiltration. Eur J Appl Physiol 86:209-214, 2002.
72. Helps SC, Parsons DW, Reilly PL, Gorman DF: The effect of gas emboli on rabbit cerebral blood flow. Stroke 21:94-99, 1990.
73. Helps SC, Meyer-Witting M, Rilley PL, Gorman DF: Increasing doses of intracarotid air and cerebral blood flow in rabbits. Stroke 21:1340-1345, 1990.
74. Helps SC, Gorman DF: Air embolism of the brain in rabbits pre-treated with mechlorethamine. Stroke 22:351-354, 1991.
75. Pearson RR, Goad RF: Delayed cerebral edema complicating cerebral arterial gas embolism: Case histories. Undersea Biomed Res 9:283-296, 1982.
76. Elliott DH, Moon RE: Manifestations of the decompression disorders. In Bennett PB, Elliott DH (eds): The Physiology and Medicine of Diving. Philadelphia, WB Saunders, 1993, pp 481-505.
77. Divers Alert Network: Annual Diving Report: 2007 edition. Durham, NC, Divers Alert Network, 2007.
78. Longphre JM, Denoble PJ, Moon RE, et al: First aid normobaric oxygen for the treatment of recreational diving injuries. Undersea Hyperb Med 34:43-49, 2007.
79. Cockett AT, Nakamura RM, Franks JJ: Delayed shock in experimental dysbarism. Surg Forum 14:7-8, 1963.
80. Moon RE: Adjunctive Therapy for Decompression Illness. Kensington, MD, Undersea and Hyperbaric Medical Society, 2003.
81. Merton DA, Fife WP, Gross DR: An evaluation of plasma volume expanders in the treatment of decompression sickness. Aviat Space Environ Med 54:218-222, 1983.
82. Moon RE, Gorman DF: Treatment of the decompression disorders. In Bennett PB, Elliott DH (eds): The Physiology and Medicine of Diving. Philadelphia, WB Saunders, 1993, pp 506-541.
83. Moon RE, Sheffield PJ: Guidelines for treatment of decompression illness. Aviat Space Environ Med 68:234-243, 1997.
84. Ziser A, Adir Y, Lavon H, Shupak A: Hyperbaric oxygen therapy for massive arterial air embolism during cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 117:818-821, 1999.
85. Wherrett CG, Mehran RJ, Beaulieu MA: Cerebral arterial gas embolism following diagnostic bronchoscopy: Delayed treatment with hyperbaric oxygen. Can J Anaesth 49:96-99, 2002.
86. Benson J, Adkinson C, Collier R: Hyperbaric oxygen therapy of iatrogenic cerebral arterial gas embolism. Undersea Hyperb Med 30:117-126, 2003.
87. Dexter F, Hindman BJ: Recommendations for hyperbaric oxygen therapy of cerebral air embolism based on a mathematical model of bubble absorption. Anesth Analg 84:1203-1207, 1997.
88. Lowe VJ, Hoffman JM, Hanson MW, et al: Cerebral imaging of decompression injury patients with 18F-2-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography. Undersea Hyperb Med 21:103-113, 1994.
89. Van Unnik AJM: Inhibition of toxin production in Clostridium perfringens in vitro by hyperbaric oxygen. Antonie van Leeuwenhoek 31:181-186, 1965.
90. Mader JT, Brown GL, Guckian JC, et al: A mechanism for the amelioration by hyperbaric oxygen of experimental staphylococcal osteomyelitis in rabbits. J Infect Dis 142:915-922, 1980.
91. Allen DB, Maguire JJ, Mahdavian M, et al: Wound hypoxia and acidosis limit neutrophil bacterial killing mechanisms. Arch Surg 132:991-996, 1997.
92. Greif R, Akca O, Horn EP, et al: Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. Outcomes Research Group. N Engl J Med 342:161-167, 2000.
93. Buras JA, Holt D, Orlow D, et al: Hyperbaric oxygen protects from sepsis mortality via an interleukin-10-dependent mechanism. Crit Care Med 34:2624-2629, 2006.
94. Luongo C, Imperatore F, Cuzzocrea S, et al: Effects of hyperbaric oxygen exposure on a zymosan-induced shock model. Crit Care Med 26:1972-1976, 1998.
95. Rachmilewitz D, Karmeli F, Okon E, et al: Hyperbaric oxygen: A novel modality to ameliorate experimental colitis. Gut 43:512-518, 1998.
96. Cuzzocrea S, Imperatore F, Costantino G, et al: Role of hyperbaric oxygen exposure in reduction of lipid peroxidation and in multiple organ failure induced by zymosan administration in the rat. Shock 13:197-203, 2000.
97. Riseman JA, Zamboni WA, Curtis A, et al: Hyperbaric oxygen therapy for necrotizing fasciitis reduces mortality and the need for debridements. Surgery 108:847-850, 1990.
98. Zamboni WA, Kindwall EP: Author's reply to: Still unproved in necrotising fasciitis. BMJ 307:936, 1993.
99. Bakker DJ, van der Kleij AJ: Soft tissue infections including clostridial myonecrosis: Diagnosis and treatment. In Oriani G, Marroni A, Wattel F (eds): Handbook on Hyperbaric Medicine. New York, Springer-Verlag, 1996, pp 343-361.
100. Bakker DJ, van der Kleij AJ: Clostridial myonecrosis. In Oriani G, Marroni A, Wattel F (eds): Handbook on Hyperbaric Medicine. New York, Springer-Verlag, 1996, pp 362-385.
101. Clarke LA, Moon RE: Hyperbaric oxygen in the treatment of life threatening soft tissue infections. Respir Care Clin North Am 5:203-219, 1999.
102. Dahm P, Roland FH, Vaslef SN, et al: Outcome analysis in patients with primary necrotizing fasciitis of the male genitalia. Urology 56:31-35; discussion 35-36, 2000.
103. Camporesi EM, Moon RE: Hyperbaric oxygen as an adjunct to therapeutic lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. In Bove AA, Bachrach AJ, Greenbaum LJ Jr (eds): Underwater and Hyperbaric Physiology IX. Proceedings of the Ninth International Symposium on Underwater and Hyperbaric Physiology. Bethesda, MD, Undersea and Hyperbaric Medical Society, 1987, pp 955-960.
104. Jansen HM, Zuurmond WW, Roos CM, et al: Whole-lung lavage under hyperbaric oxygen conditions for alveolar proteinosis with respiratory failure. Chest 91:829-832, 1987.
105. Weaver LK, Strauss MB: Monoplace Hyperbaric Chamber Safety Guidelines. Kensington, MD, Undersea and Hyperbaric Medical Society, 1997.
106. Weaver LK: Operational use and patient care in the monoplace hyperbaric chamber. Respir Care Clin North Am 5:51-92, 1999.
107. Miller JN, Fagraeus L, Bennett PB, et al: Nitrogen-oxygen saturation therapy in serious cases of compressed air decompression sickness. Lancet 2:169-171, 1978.
108. Davis P, Piantadosi CA, Moon RE: Saturation treatment of decompression illness in a hospital based hyperbaric facility. In Moon RE, Sheffield PJ (eds): Treatment of Decompression Illness. Kensington, MD, Undersea and Hyperbaric Medical Society, 1996, pp 294-307.
109. Navy Department: US Navy Diving Manual. Revision 6. Vol 5. Diving Medicine and Recompression Chamber Operations. NAVSEA 0910-LP-106-0957. Washington, DC, Naval Sea Systems Command, 2008.
110. Yusa T, Beckman JS, Crapo JD, Freeman BA: Hyperoxia increases H_2O_2 production by brain in vivo. J Appl Physiol 63:353-358, 1987.
111. Clark JM, Lambertsen CJ: Rate of development of pulmonary O_2 toxicity in man during O_2 breathing at 2.0 Ata. J Appl Physiol 30:739-752, 1971.
112. Harabin AL, Homer LD, Weathersby PK, Flynn ET: An analysis of decrements in vital capacity as an index of pulmonary oxygen toxicity. J Appl Physiol 63:1130-1135, 1987.
113. Arieli R, Yalov A, Goldenshluger A: Modeling pulmonary and CNS O2 toxicity and estimation of parameters for humans. J Appl Physiol 92:248-256, 2002.
114. Eckenhoff RG, Dougherty JH Jr, Messier AA, et al: Progression and recovery of pulmonary oxygen toxicity in humans exposed to 5 ATA air. Aviat Space Environ Med 58:658-667, 1987.
115. Miller JN, Camporesi EM, McLeod M, Feezor M: Studies of early pulmonary oxygen toxicity in man. Anesthesiology 55(Suppl):A369, 1981.
116. Thorsen E, Aanderud L, Aasen TB: Effects of a standard hyperbaric oxygen treatment protocol on pulmonary function. Eur Respir J 12:1442-1445, 1998.
117. Mathes DD: Bleomycin and hyperoxia exposure in the operating room. Anesth Analg 81:624-629, 1995.
118. Bilfinger TV, Hartman AR: Acute pulmonary failure with neoadjuvant protocol including mitomycin C and surgical therapy. J Thorac Cardiovasc Surg 102:935, 1991.
119. Thompson CC, Bailey MK, Conroy JM, Bromley HR: Postoperative pulmonary toxicity associated with mitomycin C therapy. South Med J 85:1257-1259, 1992.
120. Donald KW: Oxygen poisoning in man. I. BMJ 1:667-672, 1947.
121. Donald KW: Oxygen poisoning in man. II. BMJ

1:712-717, 1947.
122. Hampson N, Atik D: Central nervous system oxygen toxicity during routine hyperbaric oxygen therapy. Undersea Hyperb Med 30:147-153, 2003.
123. Hampson NB, Simonson SG, Kramer CC, Piantadosi CA: Central nervous system oxygen toxicity during hyperbaric treatment of patients with carbon monoxide poisoning. Undersea Hyperb Med 23:215-219, 1996.
124. Behnke AR, Forbes HS, Motley EP: Circulatory and visual effects of oxygen at 3 atmospheres pressure. Am J Physiol 114:436-442, 1936.
125. Anderson B Jr, Farmer JC Jr: Hyperoxic myopia. Trans Am Ophthalmol Soc 76:116-124, 1978.
126. Evanger K, Haugen OH, Irgens A, et al: Ocular refractive changes in patients receiving hyperbaric oxygen administered by oronasal mask or hood. Acta Ophthalmol Scand 82:449-453, 2004.
127. Anderson B Jr, Shelton DL: Axial length in hyperoxic myopia. In Bove AA, Bachrach AJ, Greenbaum LJ Jr (eds): Underwater and Hyperbaric Physiology IX. Proceedings of the Ninth International Symposium on Underwater and Hyperbaric Physiology. Bethesda, MD, Undersea and Hyperbaric Medical Society, 1987, pp 607-611.
128. Koren C, Sharav T, Pastuszak A, et al: A multicenter, prospective study of fetal outcome following accidental carbon monoxide poisoning in pregnancy. Reprod Toxicol 5:397-403, 1991.
129. Wattel F, Mathieu D, Neviere R, et al: [Carbon monoxide poisoning]. Presse Med 25:1425-1429, 1996.
130. Plafki C, Peters P, Almeling M, et al: Complications and side effects of hyperbaric oxygen therapy. Aviat Space Environ Med 71:119-124, 2000.
131. Unsworth IP: Case report: Pulmonary barotrauma in a hyperbaric chamber. Anaesthesia 28:675-678, 1973.
132. Wolf HK, Moon RE, Mitchell PR, Burger PC: Barotrauma and air embolism in hyperbaric oxygen therapy. Am J Forensic Med Pathol 11:149-153, 1990.
133. Simonson SG, Pritchard RJ, Moon RE, Stolp BW: Evaluation of two chest tube drainage systems at 2 ATA and 3 ATA. Undersea Hyperb Med 23(Suppl):124, 1996.
134. Hummel RS III, Ornato JP, Weinberg SM, Clarke AM: Spark-generating properties of electrode gels used during defibrillation: A potential fire hazard. JAMA 260:3021-3024, 1988.
135. Martindale LG, Milligan M, Friese P: Test of an R-2 defibrillator adaptor in a hyperbaric chamber. J Hyperbaric Med 2:15-25, 1987.
136. Moon RE, Hart BB: Operational use and patient monitoring in a multiplace hyperbaric chamber. Respir Care Clin North Am 5:21-49, 1999.
137. Van Meter K: Medical field management of the injured diver. Respir Care Clin North Am 5:137-177, 1999.
138. Weaver LK, Howe S: Normobaric measurement of arterial oxygen tension in subjects exposed to hyperbaric oxygen. Chest 102:1175-1181, 1992.
139. Moon RE, Camporesi EM, Shelton DL: Prediction of arterial Po2 during hyperbaric treatment. In Bove AA, Bachrach AJ, Greenbaum LJ Jr (eds): Underwater and Hyperbaric Physiology IX. Proceedings of the Ninth International Symposium on Underwater and Hyperbaric Physiology. Bethesda, MD, Undersea and Hyperbaric Medical Society, 1987, pp 1127-1131.
140. Tenney SM: A theoretical analysis of the relationship between venous blood and mean tissue oxygen pressures. Respir Physiol 20:283-296, 1974.
141. McDowall DG, Ledingham IM, Tindal S: Alveolar-arterial gradients for oxygen at 1, 2, and 3 atmospheres absolute. J Appl Physiol 24:324-329, 1968.
142. Moon RE, Bergquist LV, Conklin B, Miller JN: Monaghan 225 ventilator use under hyperbaric conditions. Chest 89:846-851, 1986.
143. Anthonisen NR, Bradley ME, Vorosmarti J, Linaweaver PG: Mechanics of breathing with helium-oxygen and neon-oxygen breathing mixtures in deep saturation diving. In Lambertsen CJ (ed): Underwater Physiology IV: Proceedings of the Fourth Symposium on Underwater Physiology. New York, Academic Press, 1971, pp 339-345.
144. Mummery HJ, Stolp BW, del Dear G, et al: Effects of age and exercise on physiological dead space during simulated dives at 2.8 ATA. J Appl Physiol 94:507-517, 2003.
145. Holcomb JR, Matos-Navarro AY, Goldmann RW: Critical care in the hyperbaric chamber. In Davis JC, Hunt TK (eds): Problem Wounds: The Role of Oxygen. New York, Elsevier, 1988, pp 187-209.
146. Severinghaus JW: Hyperbaric oxygenation: Anesthesia and drug effects. Anesthesiology 26:812-824, 1965.
147. Churchill-Davidson I, Foster CA, Thomlinson RH: High-pressure oxygen and radiotherapy. Med World 88:125-128, 1958.
148. Ross JAS, Manson HJ, Shearer A, Dundas CR: Some aspects of anaesthesia in high pressure environments. In Smith G (ed): Proceedings of the Sixth International Congress on Hyperbaric Medicine. Aberdeen, Scotland, Aberdeen University Press, 1977, pp 449-452.
149. Jacobson I, Bloor K, McDowall DG, Norman JN: Internal carotid endarterectomy at two atmospheres of pressure. Lancet 2:546-549, 1963.
150. Ledingham IM, McBride TI, Jennett WB, et al: Fatal brain damage associated with cardiomyopathy of pregnancy, with notes on Caesarean section in a hyperbaric chamber. BMJ 4:285-287, 1968.
151. Carter LH, Goldsmith GA: The ordeal of Donald Boone. Nutr Today (Autumn):2-9, 1970.
152. Smith RM: Anesthesia during hyperbaric oxygenation. Ann N Y Acad Sci 117:768-773, 1965.
153. Holt JAG: The principles of hyperbaric and anoxic radiotherapy. Br J Radiol 48:819-826, 1975.
154. Russell JB, Snider MT, Richard RB, Loomis JL: Hyperbaric nitrous oxide as a sole anesthetic agent in humans. Anesth Analg 70:289-295, 1990.
155. Smith WDA, Mapleson WW, Siebold K, et al: Nitrous oxide anaesthesia induced at atmospheric and hyperbaric pressures. I. Measured pharmacokinetic and EEG data. Br J Anaesth 46:3-12, 1974.
156. Hornbein TF, Eger EI II, Winter PM, et al: The minimum alveolar concentration of nitrous oxide in man. Anesth Analg 61:553-556, 1982.
157. Blenkarn GD, Aquadro C, Hills BA, Saltzman HA: Urticaria following the sequential breathing of various inert gases at a constant ambient pressure of 7 ATA: A possible manifestation of gas-induced osmosis. Aerosp Med 42:141-146, 1971.
158. Lambertsen CJ, Idicula J: A new gas lesion syndrome in man, induced by «isobaric gas counter-diffusion.» J Appl Physiol 39:434-443, 1975.
159. Acott CJ, Gorman DF: Decompression illness and nitrous oxide anaesthesia in a sports diver. Anaesth Intensive Care 20:249-250, 1992.
160. McDowell DG: Anaesthesia in a pressure chamber. Anaesthesia 19:321-336, 1964.
161. Niermeyer S, Zamudio S, Moore LG: The people. In Hornbein TF, Schoene RB (eds): High Altitude: An Exploration of Human Adaptation. New York, Marcel Dekker, 2001, pp 43-100.
162. Hackett PH: High altitude and common medical conditions. In Hornbein TF, Schoene RB (eds): High Altitude: An Exploration of Human Adaptation. New York, Marcel Dekker, 2001, pp 839-885.
163. Wagner PD, Gale GE, Moon RE, et al: Pulmonary gas exchange in humans exercising at sea level and simulated altitude. J Appl Physiol 61:260-270, 1986.
164. Gale GE, Torre-Bueno JR, Moon RE, et al: Ventilation-perfusion inequality in normal humans during exercise at sea level and simulated altitude. J Appl Physiol 58:978-988, 1985.
165. Hornbein TF, Schoene RB: High altitude. In Lenfant C (ed): An Exploration of Human Adaptation, Lung Biology in Health and Disease. New York, Marcel Dekker, 2001.
166. Bärtsch P, Gibbs JS: Effect of altitude on the heart and the lungs. Circulation 116:2191-2202, 2007.
167. West JB, Hackett PH, Maret KH, et al: Pulmonary gas exchange on the summit of Mount Everest. J Appl Physiol 55:678-687, 1983.
168. Bencowitz HZ, Wagner PD, West JB: Effect of change in P50 on exercise tolerance at high altitude: A theoretical study. J Appl Physiol 53:1487-1495, 1982.
169. Burgess KR, Johnson PL, Edwards N: Central and obstructive sleep apnoea during ascent to high altitude. Respirology 9:222-229, 2004.
170. Crow TJ, Kelman GR: Psychological effects of mild acute hypoxia. Br J Anaesth 45:335-337, 1973.
171. Sheffield PJ, Heimbach RD: Respiratory physiology. In DeHart RL (ed): Fundamentals of Aerospace Medicine. Baltimore, Williams & Wilkins, 1996, pp 69-108.
172. Sutton JR, Reeves JT, Wagner PD, et al: Operation Everest II: Oxygen transport during exercise at extreme simulated altitude. J Appl Physiol 64:1309-1321, 1988.
173. Severinghaus JW, Mitchell RA, Richardson BW, Singer MM: Respiratory control at high altitude suggesting active transport regulation of CSF pH. J Appl Physiol 18:1155-1166, 1963.
174. Hornbein TF, Townes BD, Schoene RB, et al: The cost to the central nervous system of climbing to extremely high altitude. N Engl J Med 321:1714-1719, 1989.
175. Cavaletti G, Tredici G: Effects of exposure to low oxygen pressure on the central nervous system. Sports Med 13:1-7, 1992.
176. John AH: The effect of maternal hypoxia on the heart rate of the foetus in utero. Br J Anaesth 37:515-519, 1965.
177. Polvi HJ, Pirhonen JP, Erkkola RU: The hemodynamic effects of maternal hypo- and hyperoxygenation in healthy term pregnancies. Obstet Gynecol 86:795-799, 1995.
178. Reshetnikova OS, Burton GJ, Milovanov AP: Effects of hypobaric hypoxia on the fetoplacental unit: The morphometric diffusing capacity of the villous membrane at high altitude. Am J Obstet Gynecol 171:1560-1565, 1994.
179. Sobrevilla LA, Cassinelli MT, Carcelen A, Malaga JM: Human fetal and maternal oxygen tension and acid-base status during delivery at high altitude. Am J Obstet Gynecol 111:1111-1118, 1971.
180. Niermeyer S: Cardiopulmonary transition in the high altitude infant. High Alt Med Biol 4:225-239, 2003.
181. Lahiri S, DeLaney RG, Brody JS, et al: Relative role of environmental and genetic factors in respiratory adaptation to high altitude. Nature 261:133-135, 1976.
182. Niermeyer S: Going to high altitude with a newborn infant. High Alt Med Biol 8:117-123, 2007.
183. Niermeyer S, Andrade P, Vargas E, Moore LG: Prolonged postnatal cardiopulmonary transition at 3700-4000 m. High Alt Med Biol 3:439, 2002.
184. Rigatto H, Brady JP: Periodic breathing and apnea in preterm infants. II. Hypoxia as a primary event. Pediatrics 50:219-228, 1972.
185. Sartori C, Allemann Y, Trueb L, et al: Augmented vasoreactivity in adult life associated with perinatal vascular insult. Lancet 353:2205-2207, 1999.
186. Samuels MP: The effects of flight and altitude. Arch Dis Child 89:448-455, 2004.
187. Hackett PH, Roach RC: High-altitude illness. N Engl J Med 345:107-114, 2001.
188. Basnyat B, Murdoch DR: High-altitude illness. Lancet 361:1967-1974, 2003.
189. Johnson TS, Rock PB: Acute mountain sickness.

N Engl J Med 319:841-845, 1988.
190. Honigman B, Theis MK, Koziol-McLain J, et al: Acute mountain sickness in a general tourist population at moderate altitude. Ann Intern Med 118:587-592, 1993.
191. Larson EB, Roach RC, Schoene RB, Hornbein TF: Acute mountain sickness and acetazolamide: Clinical efficacy and effect on ventilation. JAMA 248:328-332, 1982.
192. Swenson ER, Hughes JM: Effects of acute and chronic acetazolamide on resting ventilation and ventilatory responses in men. J Appl Physiol 74:230-237, 1993.
193. Leaf DE, Goldfarb DS: Mechanisms of action of acetazolamide in the prophylaxis and treatment of acute mountain sickness. J Appl Physiol 102:1313-1322, 2007.
194. Rock PB, Johnson TS, Cymerman A, et al: Effect of dexamethasone on symptoms of acute mountain sickness at Pikes Peak, Colorado (4,300 m). Aviat Space Environ Med 58:668-672, 1987.
195. Johnson JS, Rock PB, Fulco CS, et al: Prevention of acute mountain sickness by dexamethasone. N Engl J Med 310:683-686, 1984.
196. Gertsch JH, Seto TB, Mor J, Onopa J: Ginkgo biloba for the prevention of severe acute mountain sickness (AMS) starting one day before rapid ascent. High Alt Med Biol 3:29-37, 2002.
197. Kenrick PA: Altitude sickness: Gingko biloba does not prevent altitude sickness. BMJ 327:106, 2003.
198. Beaumont M, Batejat D, Coste O, et al: Effects of zolpidem and zaleplon on sleep, respiratory patterns and performance at a simulated altitude of 4,000 m. Neuropsychobiology 49:154-162, 2004.
199. Beaumont M, Batejat D, Pierard C, et al: Zaleplon and zolpidem objectively alleviate sleep disturbances in mountaineers at a 3,613 meter altitude. Sleep 30:1527-1533, 2007.
200. Rios B, Driscoll DJ, McNamara DG: High altitude pulmonary edema with absent right pulmonary artery. Pediatrics 75:314-317, 1985.
201. Maggiorini M, Melot C, Pierre S, et al: High-altitude pulmonary edema is initially caused by an increase in capillary pressure. Circulation 103:2078-2083, 2001.
202. Schoene RB, Hackett PH, Henderson WR, et al: High altitude pulmonary edema: Characteristics of lung lavage fluid. JAMA 256:63-69, 1986.
203. West JB, Mathieu-Costello O: Stress failure of pulmonary capillaries: Role in lung and heart disease. Lancet 340:762-767, 1992.
204. Dehnert C, Berger MM, Mairbaurl H, Bartsch P: High altitude pulmonary edema: A pressure-induced leak. Respir Physiol Neurobiol 158:266-273, 2007.
205. Bärtsch P, Maggiorini M, Ritter M, et al: Prevention of high-altitude pulmonary edema by nifedipine. N Engl J Med 325:1284-1289, 1991.
206. Maggiorini M, Brunner-La Rocca HP, Peth S, et al: Both tadalafil and dexamethasone may reduce the incidence of high-altitude pulmonary edema: A randomized trial. Ann Intern Med 145:497-506, 2006.
207. Sartori C, Allemann Y, Duplain H, et al: Salmeterol for the prevention of high-altitude pulmonary edema. N Engl J Med 346:1631-1636, 2002.
208. Jonk AM, van den Berg IP, Olfert IM, et al: Effect of acetazolamide on pulmonary and muscle gas exchange during normoxic and hypoxic exercise. J Physiol 579:909-921, 2007.
209. Oelz O, Maggiorini M, Ritter M, et al: Nifedipine for high altitude pulmonary oedema. Lancet 2:1241-1244, 1989.
210. Hackett PH, Roach RC, Hartig GS, et al: The effect of vasodilators on pulmonary hemodynamics in high altitude pulmonary edema: A comparison. Int J Sports Med 13(Suppl 1):S68-S71, 1992.
211. Scherrer U, Vollenweider L, Delabays A, et al: Inhaled nitric oxide for high-altitude pulmonary edema. N Engl J Med 334:624-629, 1996.
212. Anand IS, Prasad BA, Chugh SS, et al: Effects of inhaled nitric oxide and oxygen in high-altitude pulmonary edema. Circulation 98:2441-2445, 1998.
213. Hackett P, Rennie D: High-altitude pulmonary edema. JAMA 287:2275-2278, 2002.
214. Larson EB: Positive airway pressure for high-altitude pulmonary oedema. Lancet 1:371-373, 1985.
215. Yarnell PR, Heit J, Hackett PH: High-altitude cerebral edema (HACE): The Denver/Front Range experience. Semin Neurol 20:209-217, 2000.
216. Basnyat B: Isolated facial and hypoglossal nerve palsies at high altitude. High Alt Med Biol 2:301-303, 2001.
217. Hackett PH, Yarnell PR, Hill R, et al: High-altitude cerebral edema evaluated with magnetic resonance imaging: Clinical correlation and pathophysiology. JAMA 280:1920-1925, 1998.
218. Kallenberg K, Bailey DM, Christ S, et al: Magnetic resonance imaging evidence of cytotoxic cerebral edema in acute mountain sickness. J Cereb Blood Flow Metab 27:1064-1071, 2007.
219. Leon-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, et al: Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. High Alt Med Biol 6:147-157, 2005.
220. Rivera-Ch M, Leon-Velarde F, Huicho L: Treatment of chronic mountain sickness: Critical reappraisal of an old problem. Respir Physiol Neurobiol 158:251-265, 2007.
221. Rudge FW: A case of decompression sickness at 2,437 m (8,000 feet). Aviat Space Environ Med 61:1026-1027, 1990.
222. Kumar KV, Waligora JM, Calkins DS: Threshold altitude resulting in decompression sickness. Aviat Space Environ Med 61:685-689, 1990.
223. Vann RD, Denoble P, Emmerman MN, Corson KS: Flying after diving and decompression sickness. Aviat Space Environ Med 64:801-807, 1993.
224. Varene P, Timbal J, Jacquemin C: Effect of different ambient pressures on airway resistance. J Appl Physiol 22:699-706, 1967.
225. Borel C, Simonds D, Guy J, et al: Effect of hypobaricity on hypoxic ventilatory response in humans. Anesthesiology 85(Suppl):A1121, 1996.
226. Jha SK, Anand AC, Sharma V, et al: Stroke at high altitude: Indian experience. High Alt Med Biol 3:21-27, 2002.
227. Cucinell SA, Pitts CM: Thrombosis at mountain altitudes. Aviat Space Environ Med 58:1109-1111, 1987.
228. Basnyat B, Wu T, Gertsch JH: Neurological conditions at altitude that fall outside the usual definition of altitude sickness. High Alt Med Biol 5:171-179, 2004.
229. Maher JT, Levine PH, Cymerman A: Human coagulation abnormalities during acute exposure to hypobaric hypoxia. J Appl Physiol 41:702-707, 1976.
230. Bendz B, Rostrup M, Sevre K, et al: Association between acute hypobaric hypoxia and activation of coagulation in human beings. Lancet 356:1657-1658, 2000.
231. Safar P, Tenicela R: High altitude physiology in relation to anesthesia and inhalation therapy. Anesthesiology 25:515-529, 1964.
232. Dickinson JG: Severe acute mountain sickness. Postgrad Med J 55:454-460, 1979.
233. Camporesi EM: Anesthesia at different environmental pressures. In Ehrenwerth J, Eisenkraft JB (ed): Anesthesia Equipment. St. Louis, Mosby-Year Book, 1993, pp 588-598.
234. James MFM, White JF: Anesthetic considerations at moderate altitude. Anesth Analg 63:1097-1105, 1984.
235. Röggla G, Röggla H, Röggla M, et al: Effect of alcohol on acute ventilatory adaptation to mild hypoxia at moderate altitude. Ann Intern Med 122: 925-927, 1995.
236. Röggla G, Moser B, Röggla M: Effect of temazepam on ventilatory response at moderate altitude. BMJ 320:56, 2000.
237. Dubowitz G: Effect of temazepam on oxygen saturation and sleep quality at high altitude: Randomised placebo controlled crossover trial. BMJ 316:587-589, 1998.
238. James MFM, Manson EDM, Dennett JE: Nitrous oxide analgesia and altitude. Anaesthesia 37:285-288, 1982.
239. Nunn JF: Anaesthesia at altitude. In Ward MP, Milledge JS, West JB (eds): High Altitude Medicine and Physiology. London, Chapman and Hall Medical, 1989, pp 481-486.
240. Pederson L, Benumof J: Incidence and magnitude of hypoxaemia with ketamine in a rural African hospital. Anaesthesia 48:67-69, 1993.
241. Bishop RA, Litch JA, Stanton JM: Ketamine anesthesia at high altitude. High Alt Med Biol 1:111-114, 2000.
242. Grocott MP, Johannson L: Ketamine for emergency anaesthesia at very high altitude (4243 m above sea-level). Anaesthesia 62:959-962, 2007.
243. Puri GD, Jayant A, Dorje M, Tashi M: Propofol-fentanyl anaesthesia at high altitude: Anaesthetic requirements and haemodynamic variations when compared with anaesthesia at low altitude. Acta Anaesthesiol Scand 52:427-431, 2008.
244. Muhm JM, Rock PB, McMullin DL, et al: Effect of aircraft-cabin altitude on passenger discomfort. N Engl J Med 357:18-27, 2007.
245. Jacobson BF, Munster M, Smith A, et al: The BEST study—a prospective study to compare business class versus economy class air travel as a cause of thrombosis. S Afr Med J 93:522-528, 2003.
246. Board of Science and Education: The Impact of Flying on Passenger Health: A Guide for Healthcare Professionals. London, British Medical Association, 2004.
247. Medical Guidelines for Airline Travel, 2nd ed. Aviat Space Environ Med 74:A1-19, 2003.
248. Christensen CC, Ryg M, Refvem OK, Skjonsberg OH: Development of severe hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients at 2,438 m (8,000 ft) altitude. Eur Respir J 15:635-639, 2000.
249. Christensen CC, Ryg MS, Refvem OK, Skjonsberg OH: Effect of hypobaric hypoxia on blood gases in patients with restrictive lung disease. Eur Respir J 20:300-305, 2002.
250. Dillard TA, Beninati WA, Berg BW: Air travel in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med 151:1793-1795, 1991.
251. Gong H Jr, Tashkin DP, Lee EY, Simmons MS: Hypoxia-altitude simulation test: Evaluation of patients with chronic airway obstruction. Am Rev Respir Dis 130:980-986, 1984.
252. Vohra KP, Klocke RA: Detection and correction of hypoxemia associated with air travel. Am Rev Respir Dis 148:1215-1219, 1993.
253. Martin SE, Bradley JM, Buick JB, et al: Flight assessment in patients with respiratory disease: Hypoxic challenge testing vs. predictive equations. QJM 100:361-367, 2007.
254. Stoller JK: Oxygen and air travel. Respir Care 45:214-221; discussion 221-222, 2000.
255. Muhm JM: Predicted arterial oxygenation at commercial aircraft cabin altitudes. Aviat Space Environ Med 75:905-912, 2004.
256. Aerospace Medical Association ATMC: Medical guidelines for air travel. Aviat Space Environ Med 67:B1-16, 2006.
257. Delaune EF 3rd, Lucas RH, Illig P: In-flight medical events and aircraft diversions: one airline's experience. Aviat Space Environ Med 74:62-68, 2003.
258. Buckey JC Jr, Gaffney FA, Lane LD, et al: Central venous pressure in space. J Appl Physiol 81:19-25, 1996.
259. Leach CS, Alfrey CP, Suki WN, et al: Regulation of body fluid compartments during short-term spaceflight. J Appl Physiol 81:105-116, 1996.

260. Reschke MF, Bloomberg JJ, Harm DL, et al: Posture, locomotion, spatial orientation, and motion sickness as a function of space flight. Brain Res Brain Res Rev 28:102-117, 1998.
261. Buckey JC Jr, Lane LD, Levine BD, et al: Orthostatic intolerance after spaceflight. J Appl Physiol 81:7-18, 1996.
262. Nyhan D, Kim S, Dunbar S, et al: Impaired pulmonary artery contractile responses in a rat model of microgravity: Role of nitric oxide. J Appl Physiol 92:33-40, 2002.
263. Perhonen MA, Franco F, Lane LD, et al: Cardiac atrophy after bed rest and spaceflight. J Appl Physiol 91:645-653, 2001.
264. Tuday EC, Berkowitz DE: Microgravity and cardiac atrophy: no sex discrimination. J Appl Physiol 103:1-2, 2007.
265. Summers RL, Martin DS, Meck JV, Coleman TG: Mechanism of spaceflight-induced changes in left ventricular mass. Am J Cardiol 95:1128-1130, 2005.
266. Edgerton VR, Zhou MY, Ohira Y, et al: Human fiber size and enzymatic properties after 5 and 11 days of spaceflight. J Appl Physiol 78:1733-1739, 1995.
267. Williams DR: The biomedical challenges of space flight. Annu Rev Med 54:245-256, 2003.
268. Kirkpatrick AW, Dulchavsky SA, Boulanger BR, et al: Extraterrestrial resuscitation of hemorrhagic shock: Fluids. J Trauma 50:162-168, 2001.
269. Campbell MR: A review of surgical care in space. J Am Coll Surg 194:802-812, 2002.
270. Campbell MR, Billica RD, Johnston SL 3rd, Muller MS: Performance of advanced trauma life support procedures in microgravity. Aviat Space Environ Med 73:907-912, 2002.
271. Kirkpatrick AW, Nicolaou S, Campbell MR, et al: Percutaneous aspiration of fluid for management of peritonitis in space. Aviat Space Environ Med 73:925-930, 2002.
272. Kirkpatrick AW, Hamilton DR, Nicolaou S, et al: Focused assessment with sonography for trauma in weightlessness: A feasibility study. J Am Coll Surg 196:833-844, 2003.
273. Keller C, Brimacombe J, A FR, et al: Airway management during spaceflight: A comparison of four airway devices in simulated microgravity. Anesthesiology 92:1237-1241. 2000.
274. Beck G: Emergency airway management in orbit: An evidence-based review of possibilities. Respir Care Clin North Am 10:401-421, vii, 2004.
275. Rabitsch W, Moser D, Inzunza MR, et al: Airway management with endotracheal tube versus Combitube during parabolic flights. Anesthesiology 105:696-702, 2006.
276. Marescaux J, Leroy J, Gagner M, et al: Transatlantic robot-assisted telesurgery. Nature 413:379-380, 2001.
277. Ilyin EA, Korolkov VI, Skidmore MG, et al: Bion 11 mission: Primate experiments. J Gravit Physiol 7:S9-S17, 2000.
278. Norfleet WT: Anesthetic concerns of spaceflight. Anesthesiology 92:1219-1222, 2000.
279. Agnew JW, Fibuch EE, Hubbard JD: Anesthesia during and after exposure to microgravity. Aviat Space Environ Med 75:571-580, 2004.
280. Zhang LF: Vascular adaptation to microgravity: What have we learned? J Appl Physiol 91:2415-2430, 2001.
281. Meck JV, Waters WW, Ziegler MG, et al: Mechanisms of post–spaceflight orthostatic hypotension: Low alpha1-adrenergic receptor responses before flight and central autonomic dysregulation postflight. Am J Physiol Heart Circ Physiol 286:H1486-H1495, 2004.
282. Martin DS, South DA, Wood ML, et al: Comparison of echocardiographic changes after short- and long-duration spaceflight. Aviat Space Environ Med 73:532-536, 2002.
283. Tuday EC, Meck JV, Nyhan D, et al: Microgravity-induced changes in aortic stiffness and their role in orthostatic intolerance. J Appl Physiol 102:853-858, 2007.
284. Hawkins WR, Zieglschmid JF: Clinical aspects of crew health. In Johnston RS, Dietlein LF, Berry CA (eds): Biomedical Results of Apollo. Washington, DC, BioTechnology, 1975, pp 43-81.
285. Leach CS, Alexander WC, Johnson PC: Endocrine, electrolyte, and fluid volume changes associated with Apollo missions. In Johnston RS, Dietlein LF, Berry CA (eds): Biomedical Results of Apollo. Washington, DC, BioTechnology, 1975, pp 163-184.
286. Berry CA: Perspectives on Apollo. In Johnston RS, Dietlein LF, Berry CA (eds): Biomedical Results of Apollo. Washington, DC, BioTechnology, 1975, pp 581-592.
287. Martyn JA, White DA, Gronert GA, et al: Up-and-down regulation of skeletal muscle acetylcholine receptors: Effects on neuromuscular blockers. Anesthesiology 76:822-843, 1992.
288. Gronert GA: Disuse atrophy with resistance to pancuronium. Anesthesiology 55:547-549, 1981.
289. Horton WA, Fergusson NV: Hyperkalaemia and cardiac arrest after the use of suxamethonium in intensive care. Anaesthesia 43:890-891, 1988.
290. Hansen D: Suxamethonium-induced cardiac arrest and death following 5 days of immobilization. Eur J Anaesthesiol 15:240-241, 1998.
291. Moon RE, Gorman DF: Decompression sickness. In Neuman TS, Thom SR (eds): The Physiology and Medicine of Hyperbaric Oxygen Therapy. Philadelphia, Elsevier, 2008.
292. Truss CD, Killenberg PG: Treatment of carbon tetrachloride with hyperbaric oxygen. Gastroenterology 82:767-769, 1982.
293. Berk RF, Lane JM, Patel K: Relationship of oxygen and glutathione in protection against carbon tetrachloride-induced hepatic microsomal lipid peroxidation and covalent binding in the rat: Rationale for the use of hyperbaric oxygen to treat carbon tetrachloride ingestion. J Clin Invest 74:1996-2001, 1984.
294. Davis JC, Heckman JD, DeLee JC, Buckwold FJ: Chronic non-hematogeneous osteomyelitis treated with adjuvant hyperbaric oxygen. J Bone Joint Surg Am 68:1210-1217, 1986.
295. Feldmeier JJ: Hyperbaric Oxygen 2003. The Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report. Kensington, MD, Undersea and Hyperbaric Medical Society, 2003.
296. Price JC, Stevens DL: Hyperbaric oxygen in the treatment of rhinocerebral mucormycosis. Laryngoscope 90:737-747, 1980.
297. Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA, Markert RJ: Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. Surv Ophthalmol 39:3-22, 1994.
298. Bouachour G, Cronier P, Gouello JP, et al: Hyperbaric oxygen therapy in the management of crush injuries: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. J Trauma 41:333-339, 1996.
299. Zamboni WA, Wong HP, Stephenson LL: Effect of hyperbaric oxygen on neutrophil concentration and pulmonary sequestration in reperfusion injury. Arch Surg 131:756-760, 1996.
300. Butler FK, Hagan C, Murphy-Lavoie H: Hyperbaric oxygen therapy and the eye. Undersea Hyperb Med 35:333-387, 2008.
301. Hammarlund C, Sundberg T: Hyperbaric oxygen reduced size of chronic leg ulcers: A randomized double-blind study. Plast Reconstr Surg 93:829-833, 1994.
302. Zamboni WA, Wong HP, Stephenson LL, Pfeifer MA: Evaluation of hyperbaric oxygen for diabetic wounds—a prospective study. Undersea Hyperb Med 24:175-179, 1997.
303. Hart GB, O'Reilly RR, Broussard ND, et al: Treatment of burns with hyperbaric oxygen. Surg Gynecol Obstet 139:693-696, 1974.
304. Niu AKC, Yang C, Lee HC, et al: Burns treated with adjunctive hyperbaric oxygen therapy—a comparative study in humans. J Hyperbaric Med 2:75-85, 1987.
305. Cianci P, Lueders HW, Lee H, et al: Adjunctive hyperbaric oxygen therapy reduces length of hospitalization in thermal burns. J Burn Care Rehabil 10:432-435, 1989.
306. Niezgoda JA, Cianci P, Folden BW, et al: The effect of hyperbaric oxygen therapy on a burn wound model in human volunteers. Plast Reconstr Surg 99:1620-1625, 1997.
307. Broughton G 2nd: Management of the brown recluse spider bite to the glans penis. Mil Med 161:627-629, 1996.
308. Maynor ML, Moon RE, Klitzman B, et al: Brown recluse spider envenomation: A prospective trial of hyperbaric oxygen therapy. Acad Emerg Med 4:184-192, 1997.
309. Riley RL, Houston CS: Composition of alveolar air and volume of pulmonary ventilation during long exposure to high altitude. Am J Physiol 3:526-534, 1951.
310. West JB: Tolerable limits to hypoxia: On high mountains. In Sutton JR, Houston CS, Coates G (eds): Hypoxia: The Tolerable Limits. Indianapolis, Benchmark Press, 1988, pp 353-362.
311. West JB: Highest inhabitants in the world. Nature 324:517, 1986.
312. West JB: Commuting to high altitude: Value of oxygen enrichment of room air. High Alt Med Biol 3:223-235, 2002.
313. Forster PJG: Health and work at high altitude: A study at the Mauna Kea observatories. Publ Astronom Soc Pacific 96:478, 1984.
314. Scoggin CH, Hyers TM, Reeves JT, Grover RF: High-altitude pulmonary edema in the children and young adults of Leadville, Colorado. N Engl J Med 297:1269-1272, 1977.
315. West JB: Acute mountain sickness at the South Pole? High Alt Med Biol 2:559, 2001.
316. West JB: Prediction of barometric pressures at high altitude with the use of model atmospheres. J Appl Physiol 81:1850-1854, 1996.

Педиатрическая анестезия

Раздел VI

Bernard J. Dalens
Перевод М.Ю. Хлопина
Редактор перевода Д.В. Заболотский

81 Регионарная анестезия в педиатрии

За последние 30 лет регионарная анестезия сделала большой шаг вперед и стала основной методикой обезболивания при проведении хирургических вмешательств и ряда других процедур у детей. С появлением игл и катетеров, разработанных специально для педиатрии, выполнение блокад стало проще и безопаснее. Многочисленные исследования последних лет, проведенные у большого количества детей от периода новорожденности до подросткового возраста, определили четкие показания, противопоказания и побочные эффекты при всех методиках регионарных блокад. Сегодня, благодаря применению нейростимуляторов, безопасное проведение периферических блокад стало возможным и у пациентов под общей анестезией, которым не использовались мышечные релаксанты.

Метод ультразвуковой навигации представляет собой второй революционный этап регионарной анестезии (см. Гл. 53). Преимуществом ультрасонографии перед нейростимуляцией является визуализация распространения местного анестетика. Благодаря контролируемому введению препарата максимально близко к необходимому нервному стволу или сплетению, методика позволяет изменять позиционирование иглы в случае неправильного распространения препарата и сокращать объемы местного анестетика.

Различия между детьми и взрослыми

Анатомические различия

Изменения размеров тела в процессе роста

Размеры тела – наиболее очевидные отличия ребенка от взрослого: доношенный новорожденный ребенок весит от 3 до 3,5 *кг*, при росте около 50 *см,* и через 10-15 лет его масса увеличивается более чем в 12 раз (>1200%), а рост более чем в три раза (>300%). На ранних стадиях развития спинной мозг полностью занимает позвоночный канал, но с возрастом рост позвоночника опережает рост спинного мозга,[1] в результате чего спинной мозг вместе с оболочками и спинномозговыми нервами «подтягивается» внутри спинального канала. К моменту рождения твердая мозговая оболочка оканчивается на уровне III–IV крестцового позвонка, а мозговой конус (conus medullaris) на уровне L3-L4. Только к концу первого года жизни они достигают уровня взрослых, что соответствует L1 для мозгового конуса и S2 для твердой мозговой оболочки.

На протяжении всего периода младенчества и детства анатомические соотношения и ориентиры постоянно изменяются. Это усложняет выполнение регионарных блокад и требует хорошего знания анатомии определенных возрастных периодов и использования точных методов для нахождения анатомических пространств и нервных стволов.

В педиатрии могут встречаться врожденные пороки развития, генетические нарушения и, как следствие перенесенной асфиксии плода/новорожденного, церебральный паралич. Все это приводит к неправильному развитию и деформации костей, суставов и неврологических структур с тенденцией к прогрессированию с возрастом.

В Табл. 81-1 перечислены основные анатомические и физиологические факторы детского возраста, которые могут повлиять на выполнение регионального блока.

Медленная оссификация костей и слияния крестцовых позвонков

Структура костей у новорожденных, в т.ч. и позвонков, в основном хрящевая. Так как хрящи оказывают меньшее сопротивление к пенетрации, их можно легко проткнуть острой иглой и серьезно повредить ядра окостенения, что ставит под угрозу дальнейшее развитие костей/суставов. Следовательно, при выполнении блокады необходимо избегать контакта с костью, особенно у новорожденных детей. Такая хрящевая структура позволяет легко проникать рентгеновским лучам и ультразвуку (Рис. 81-1).

Медленная миелинизация нервных волокон

Миелинизация начинается в период внутриутробного развития в шейных нейромерах, распространяется краниально и каудально[2,3] и заканчивается к 12 годам жизни. Особенно слабо миелинизация выражена у младенцев, поэтому отсутствие полностью развитых нервных волокон является основной причиной, из-за которой они не способны ходить. Основным фармакологическим следствием данного состояния является более легкое проникновение местных анестетиков и блокирование ими нервных волокон. Разбавленные растворы местных анестетиков обеспечивают такое же качество нервной блокады у детей, как и более концентрированные растворы у взрослых. Хотя время до начала действия местных анестетиков у них короче, продолжительность блокады сокращается в связи с тем, что, во-первых, накопление местных анестетиков миелином с последующим их постепенным освобождением снижено, а во-вторых, местная циркуляция и, соответственно, сосудистая абсорбция у младенцев значительно выше.

Табл. 81-1 Основные анатомо-физиологические факторы педиатрического периода, которые могут повлиять на выполнение регионального блока

Педиатрические факторы (преимущественно периода новорожденности)	Возможная угроза	Выводы, учитываемые при проведении регионарной анестезии
Низкое окончание спинного мозга	Повышенный риск прямой травмы спинного мозга	При любой необходимости избегать эпидурального подхода выше уровня L3.
Низкая проекция твердой мозговой оболочки	Повышенный риск случайной пункции твердой мозговой оболочки	Проверять на предмет истечения спинномозговой жидкости, включая каудальный подход Отдавать предпочтение низким подходам к эпидуральному пространству
Замедленная миелинизация нервных волокон	Большая вероятность интраневрального проникновения местных анестетиков	Ввиду быстрого начала действия разведенный местный анестетик так же эффективен, как и более концентрированный препарат у взрослых
Хрящевая структура костей и позвоночника	Сниженное сопротивление при пункции острыми иглами Опасность прямой травмы и бактериального заражения ядер окостенения, что в дальнейшем может отразиться на росте костно-суставной структуры	Избегать применения тонких и острых игл. Вместо них использовать короткие иглы с коротким срезом Не прилагать чрезмерных усилий к игле; если чувствуется сопротивление, не пытаться продвигать иглу дальше
Отсутствие слияния крестцовых позвонков	Сохранение крестцовых межпозвоночных пространств	В детском возрасте могут выполняться межпозвоночные крестцовые эпидуральные подходы
Медленное формирование изгибов позвоночника	Лордоз шейного отдела (3-6 месяцев) Лордоз поясничного отдела (8-9 месяцев)	Подобная ориентация эпидуральной иглы подходит для любого спинального уровня до 6 месяцев, позднее направление иглы необходимо адаптировать применительно к изгибам позвоночника
Изменение оси копчика и отсутствие роста крестцовой щели	С возрастом крестцовая щель уменьшается	Определение сакральной щели у детей после 6-8 лет значительно затрудняется (повышается кол-во неудач выполнения каудальной анестезии)
Замедленная оссификация и рост подвздошных гребней	Линия Tuffier, соединяющая верхние гребни подвздошных костей, у младенцев пересекает позвоночник в проекции L5 или ниже	Эта линия проходит через пространство L5-S1, вместо пространства на уровне L4-L5
Рыхлая эпидуральная жировая ткань	До 6-7 летнего возраста – повышенная диффузия местного анестетика	До 6-7 летнего возраста после каудальной анестезии возникают отличные блокады
Свободное расположение оболочек и апоневрозов по отношению к подлежащим структурам	Увеличение распространения местного анестетика по нервным путям с опасностью проникновения в отдаленные анатомические пространства и блокирование дистальных нервов	Для эпидуральных блокад ввиду утечки вдоль корешков спинномозговых нервов требуется больший объем местного анестетика Для проведения периферических блокад необходим меньший объем местного анестетика
Незрелость ферментов	Замедленый метаболизм местных анестетиков (обычно компенсируется другими ферментными механизмами)	Характерны увеличение времени полураспада и аккумуляция местного анестетика (особенно после повторной инъекции или постоянной инфузии)
Повышенное количество внеклеточной жидкости	Увеличение объема распределения и среднего времени действия местных анестетиков (как и большинства медикаментов)	Снижение Cmax после однократной инъекции и аккумуляция препарата после повторной или продленной инъекции
Низкое содержание плазменных белков (HSA и AAG)	Конкуренция за неспецефические связующие участки человеческого альбумина (HAS) Ограниченная способность AAG плазмы к специфическому связыванию местного анестетика, что приводит к повышению концентрации свободной фракции в плазме	Большая опасность системной токсичности в результате повышения несвязанных свободных фракций всех местных анестетиков
Увеличенный сердечный выброс и ЧСС	Повышенный региональный кровоток и, как следствие, увеличение абсорбции местного анестетика	Увеличение системной абсорбции местного анестетика (снижение Tmax и укорочение продолжительности блокады) Повышенная эффективность адреналина: вазоконстрикция снижает абсорбцию (в то же время и токсичность) и продлевает продолжительность блокады
Незрелость симпатической системы, малая автономная адаптационная функция сердца, менее развитое сосудистое русло нижних конечностей	Гемодинамическая стабильность при проведении нейроаксиллярных блокад	Необязательна жидкостная преднагрузка и применение вазоактивных препаратов
Медленное обретение схемы тела взрослого человека и концептуализации, беспокойное поведение	Невозможность точной локализации областей тела пациента. Концепция парестезии не является определяющей. Затруднено общение с пациентом	Идентификация нерва/невралного пространства нуждается в применении методик локализации и зависит от кооперации с пациентом У большинства пациентов необходима глубокая седация или общая анестезия (особенно в случаях планирования применения «опасных» техник для избежания пагубных последствий панических припадков во время выполнении процедуры блока)

AAG – альфа1-кислый гликопротеин; Cmax – максимальная концентрация в плазме; HSA – человеческий сывороточный белок; Tmax – время до достижения Cmax

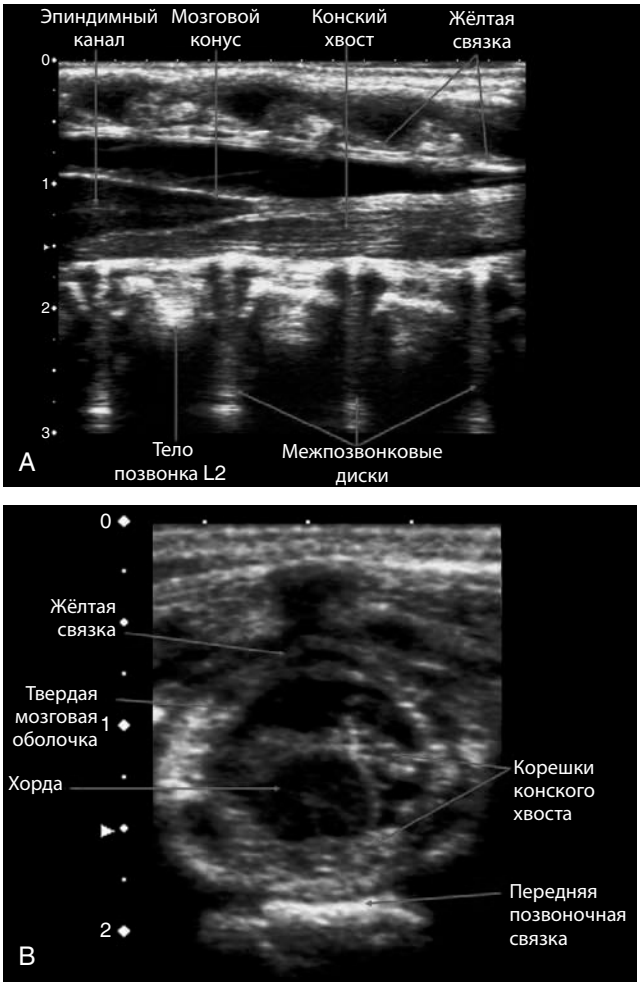


Рис. 81-1 Ультразвуковое исследование каудального отдела позвоночника у младенца в возрасте 3 недель. **A,** Вид в проекции длинной оси. **B,** Вид в проекции короткой оси (поперечная эхотомография)

Развитие изгибов позвоночника

К рождению ребенка существует только единственный изгиб позвоночника, и ориентацией для эпидуральной иглы является одинаковое для всех межпозвонковое пространство. Однако изгибы не являются фиксированными и могут легко изменяться при принудительном сгибании на протяжении всего периода роста, благодаря существующей гибкости позвоночника, что в детском возрасте является большим преимуществом (в дополнение к отсутствию остеофитов).

Свободное крепление фасций и рыхлость жировой ткани эпидурального пространства

Фасции и перинейроваскулярные оболочки свободно прикреплены к близлежащим структурам (в т.ч. к нервам, мышцам, сухожилиям, сосудам). Это способствует увеличению распространения местных анестетиков и, как следствие, получению высококачественной нервной блокады, независимо от техники исполнения, а также и возможности нежелательного распространения к дистальным нервам или анатомическим пространствам.

У младенцев и детей раннего возраста (до 6-7 лет) жировая ткань эпидурального пространства очень рыхлая. Такая структура в сочетании со свободным креплением оболочек, окружающих спинномозговые корешки, способствует утечке местных анестетиков, введенных в эпидуральное пространство, в связи с чем для достижения желаемого уровня анестезии требуются сравнительно большие объемы местных анестетиков (до 1,25 *мл/кг*).

Восприятие боли

Соматическая боль является самостоятельным восприятием, возникающим в результате слияния трех основных компонентов[4,5]: мотивационно-директивного, сенсорно-различимого и познавательно-оценивающего. Мотивационно-директивный компонент передается по С-немиелизированным волокнам («медленная», или «настоящая» боль). Это является ведущим фактором в защитных рефлексах, таких как вегетативные реакции, мышечное сокращение и ригидность. С-волокна, начиная с раннего внутриутробного периода, полностью функциональны.

Соединения между С-волокнами и нейронами заднего рога созревают ко второй неделе постнатального развития. Однако ноцицептивное раздражение, передающееся к задним рогам спинного мозга посредством С-волокон, вызывает продолжительную реакцию[6,7], вероятно возникающую вследствие обширной деполяризации окружающих нейронов в ответ на выработку большого количества субстанции Р. С уменьшением числа рецепторов к субстанции Р заднего рога спинного мозга в течение двух первых недель жизни эта преувеличенная реакция новорожденных на ноцицептивное раздражение постепенно пропадает. Ингибиторные пути регулирования, незрелые к рождению, в дальнейшем развиваются одновременно.

Болезненные процедуры в периоде новорожденности изменяют ответы на боль в младенчестве и детстве[8], зависят от степени развития младенца (доношенный/недоношенный) и его совокупного опыта с болью. Вследствие болезненных процедур, доношенные новорожденные реагируют повышенным поведенческим ответом, тогда как недоношенные новорожденные реагируют затухающим ответом. В случае введения аналгетиков (местных анестетиков или опиоидов) перед болезненными процедурами младенцы демонстрируют менее выраженную реакцию на болевые процедуры, и снижается величина отдаленных изменений болевого поведения.[8]

Из-за неспособности маленьких пациентов к общению с их попечителями и точному выражению своего страдания и дискомфорта основным затруднением является оценка и порой даже установление боли у детей. На протяжении двух последних десятилетий детской боли уделялось значительное внимание и были разработаны надежные возрастные болевые шкалы для оценок как интенсивности боли, так и эффективности ее лечения.

Фармакология местных анестетиков и адъювантов

На фармакологические свойства препаратов, используемых у детей, оказывают влияние два основных фактора: (1) незрелость некоторых ферментных систем и их замещение другими биохимическими механизмами, а также (2) постепенное увеличение поверхности тела с ростом всего организма. Расчет дозы препаратов, как и для взрослых пациентов, осуществляется исходя из площади поверхности тела.[9] Тем не менее, площадь поверхности тела не так легко вычислить, и на практике дозы рассчитываются в соответствии

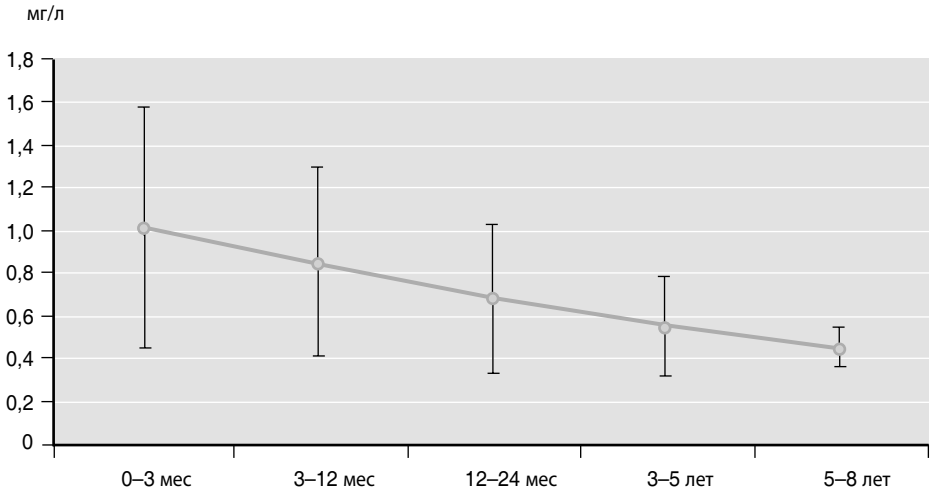


Рис. 81-2 Значения Cmax ропивакаина в различных возрастных группах после каудальной инъекции 2 *мг/кг* препарата

с массой тела, учитывая константу роста ребенка; ошибки дозировки при этом – не редкость.

Местные анестетики

Химические свойства и механизм действия местных анестетиков детально описаны в другой главе (см. Гл. 30); в периоде детства они, в основном, неизменны и только фармакокинетические свойства могут иметь значимые различия, особенно у новорожденных и младенцев.[10]

Локальная фиксация

У младенцев, по сравнению с взрослыми, снижена локальная фиксация и повышено распространение препаратов, особенно в эпидуральном пространстве в связи с большей текучестью эпидуральной жировой ткани и ее рыхлой структурой. Основными следствиями этого являются (1) сокращение времени начала действия; (2) более протяженное дистальное и периферийное распространение местных анестетиков и (3) уменьшение продолжительности действия в связи со сниженным вторичным высвобождением из локальных связующих мест.

Регионарное распространение к месту действия

Целью действия местных анестетиков являются зависимые от напряжения Na^+-каналы, которые расположены внутри нервных волокон. Проникновение через клеточные мембраны осуществляется только неионизированными молекулами, и скорость процесса зависит от количества и толщины (с возрастом увеличивается) оболочек.

Системная абсорбция и распределение

Связывание плазменными белками. Неионизированные местные анестетики относительно свободно проникают через капиллярную стенку в месте инъекции. В связи с тем, что у младенцев сердечный выброс и местный кровоток в 2-3 раза выше по сравнению со взрослыми, соответственно увеличивается и системная абсорбция местных анестетиков, при этом для снижения скорости абсорбции из места введения высокоэффективны вазоактивные препараты, такие как адреналин.

При попадании в сосудистое русло анестетики подвергаются связыванию плазменными белками, главным образом это человеческий сывороточный альбумин (HSA) и α_1-кислый гликопротеин (AAG), или орозомукоид. HSA обладает низким сродством к местным анестетикам, и многие фармакологические препараты могут конкурировать за доступ к местам связывания. Кроме того, на протяжении первых месяцев жизни уровень сывороточного HSA остается низким, особенно у недоношенных и маловесных младенцев; таким образом, защита от системной токсичности местных анестетиков, обеспечиваемая человеческим сывороточным альбумином, незначительная и в послеоперационном периоде снижается. Сродство AAG к местным анестетикам от 5,000 до 10,000 раз больше, чем у HSA, что делает AAG очень эффективным для защиты пациента от системной токсичности (которая зависит от несвязанной свободной фракции местных анестетиков). Однако к рождению плазменная концентрация AAG очень низкая (0,2-0,3 *г/л*) и в течение первого года жизни так и не достигает уровня взрослого человека (0,7-1,0 *г/л*).[11-13]

Поскольку к рождению концентрация в плазме двух белков, способных связывать местные анестетики, низкая, у младенцев наблюдается увеличение свободной фракции всех местных анестетиков; таким образом, в этой возрастной группе максимальные дозы всех аминоамидов должны быть значительно снижены, даже если в послеоперационном периоде наблюдается повышение плазменной концентрации AAG (за исключением случаев печеночной недостаточности).[13]

Сохранение в эритроцитах. При попадании в кровоток местные анестетики перераспределяются в красные кровяные клетки, которые, в зависимости от вида анестетика и уровня гематокрита, удерживают от 20% до 30% общей дозы. Обычно подобное сохранение в эритроцитах имеет незначительное влияние на фармакокинетические процессы местных анестетиков, за исключением:

- периода новорожденности: высокие величины гематокрита (которые могут превышать 70%) и увеличение эритроцитов (физиологический макроцитоз) приводят к последовательному «захвату» местных анестетиков, тем самым снижая значения Cmax после однократной инъекции и увеличивая вторичное высвобождение, таким образом, удлиняя период полураспада всех местных анестетиков.
- периода младенчества: физиологическая анемия снижает способность эритроцитов к сохранению в них местных анестетиков, тем самым уменьшая их защитный эффект против системной токсичности (только после однократной инъекции), когда связывающие участки сывороточного белка полностью насыщенны, что может привести к состоянию токсической концентрации в крови.

Абсорбция из эпидурального пространства. Абсорбция в эпидуральном пространстве изучена достаточно

хорошо. Существуют сообщения о схожей кинетике абсорбции в периоде детства и младенчества, хотя в более раннем возрасте наблюдается менее выраженная форма двухфазной кривой плазменной концентрации. Пик концентрации в плазме и уклон кривой снижения концентрации увеличены,[14,15] тогда как время (Tmax) для достижения пиковой плазменной концентрации (Cmax) в основном остается неизменным; например, Tmax для бупивакаина составляет около 30 *мин* независимо от возраста пациента.

Заметным исключением является ропивакаин. После каудальной или люмбальной инъекции у младенцев Tmax продлевается до 2 *ч* с соответствующим повышением Cmax (Рис. 81-2).[16] Такой необычный фармакокинетический профиль трудно понять; существуют некоторые предположения, что это связано с незрелостью ферментов, замедленным системным усвоением и сниженным объемом распределения.[17,18] Присущие ропивакаину вазоконстриктивные свойства могут выполнять такую же роль, как и при добавлении адреналина. Во всяком случае, такое повышение значений Cmax и Tmax не может быть проигнорировано, так как большинство хирургических вмешательств у младенцев кратковременные и маленькие пациенты менее чем через 2 *ч* после выполнения каудальной/эпидуральной анестезии могут покинуть не только операционный зал, но и посленаркозное отделение, т.е. до момента достижения пиковой концентрации препарата в плазме.

Похожий фармакокинетичеслий профиль демонстрирует и левобупивакаин. После каудальной инъекции 2 *мг/кг* левобупивакаина младенцам в возрасте до 2 лет, значения Cmax находятся в пределах от 0,41 до 2,42 *мкг/мл* (0,91 ± 0,40 *мкг/мл*), что выше, чем значения Cmax для сравнительного бупивакаина, представленные после каудальной инъекции в подобной дозировке.[19] У младенцев моложе 3 месяцев вследствие сниженного клиренса плазмы также наблюдаются задержки значений Tmax (50 *мин* versus 30 *мин*)[20].

При расчетах в случае повторных инъекций доза препарата, вводимая в эпидуральное пространство, должна быть снижена для поддержания значений Cmax в том же диапазоне, что и возникающие в результате выполнения первой инъекции. Для повторной инъекции необходимо либо:

- уменьшить дозу до одной трети от начальной и не вводить ранее, чем через 30 *мин* (лидокаин, мепивакаин, прилокаин) или через 45 *мин* (бупивакаин, левобупивакаин, ропивакаин) после первой инъекции; либо
- ввести половину от начальной дозы, но через 60 *мин* (лидокаин, мепивакаин, прилокаин) или через 90 *мин* (бупивакаин, левобупивакаин, ропивакаин) после первой инъекции.

При последующих инъекциях дозировку следует дополнительно сократить до половины второй дозы (т.е. одну шестую часть от начальной дозы) с временным промежутком, подобным задержке второй инъекции.

Продленная инфузия направлена на получение постоянной концентрации препарата в 24-часовом послеоперационном периоде. В подростковом возрасте эта цель легко достигается инфузией бупивакаина или левобупивакаина со скоростью около 0,3 *мг/кг/ч* или ропивакаина 0,4 *мг/кг/ч*. В периоде младенчества скорость инфузии должна быть снижена[21-23]; и в возрасте до 4 месяцев при инфузии бупивакаина (или других местных анестетиков в эквипотентных дозах) она не должна превышать 0,2 *мг/кг/ч* и для более старшего возраста 0,25 *мг/кг/ч*.

У младенцев в возрасте до 4 месяцев (иногда до 9 месяцев) ввиду отсутствия достижения устойчивой плазменной концентрации даже через 48 *ч* от начала инфузии бупивакаина в «безопасном» скоростном режиме, может развиться системная токсичность. В этой возрастной группе применение левобупивакаина[24] или ропивакаина[25], ввиду получения в течение 24 *ч* стабильного плато концентрации препаратов, предпочтительнее бупивакаина.

Абсорбция из других мест инъекций. У младенцев увеличена абсорбция местных анестетиков в зоне слизистых мембран. В этой возрастной группе выполнение аппликационной (топикальной) анестезии слизистых оболочек уже давно считается противопоказанием. Однако с определенной осторожностью этот метод можно безопасно применять, подобрав специфический трансмукозный пластырь[26] или спрей с разведенным лидокаином[27,28], принимая во внимание, что при топикальном использовании лидокаин способствует ларингомаляции.[29]

После накожной аппликации крема EMLA даже у младенцев в возрасте до 6 месяцев пиковая концентрация в плазме отмечается через 4 *ч*, оставаясь на низком уровне[30]: менее чем 200 *нг/мл* для лидокаина и менее чем 131 *нг/мл* для прилокаина. После выполнения блокад пространств (в т.ч. подвздошной фасции, пупочной, подвздошно-паховой, пениальной блокад) абсорбция

Табл. 81-2 Возрастные различия в фармакокинетических показателях аминоамидов

Местный анестетик	Связывание белками (%)	Vd_{ss} *(л/кг)*	Клиренс *(мл/кг/мин)*	Период полувыведения *(ч)*
Лидокаин				
Новорожденные	25	1,4-4,9	5-19	2,9-3,3
Взрослые	55-65	0,2-1,0	11-15	1,0-2,2
Мепивакаин				
Новорожденные	36	1,2-2,8	1,6-3	5,3-11,3
Взрослые	75-80	0,6-1,5	10-13	1,7-6,9
Бупивакаин				
Новорожденные	50-70	3,9 (± 2,01)	7,1 (± 3,2)	6,0-22,0
Взрослые	95	0,8-1,6	7-9	1,2-2,9
Левобупивакаин				
Младенцы	50-70	2,7	13,8	4
Взрослые	95	0,7-1,4	28-39	1,27 ± 0,37
Ропивакаин				
Младенцы	94	2,4	6,5	3,9
Взрослые	94	1,1 ± 0,25	4-6	1,15 ± 0,41

Табл. 81-3 Изменение распределения жидкости в организме по возрастным группам

Распределение жидкости	Недоношенные новорожденные	Доношенные новорожденные	Младенцы	Дети	Взрослые
Общая жидкость в организме	80-85%	70-75%	65%	55-60%	50-55%
Внутриклеточная	20-25%	30-35%	35%	35-40%	40-45%
Внеклеточная	55-60%	45%	30%	20-25%	20%

местных анестетиков следует такой же двухфазной кривой, как и после блокады эпидурального пространства.[31-35] В связи с увеличенной поверхностью всасывания инъекции высококонцентрированных растворов местных анестетиков часто приводят к высоким, иногда потенциально токсичным пиковым концентрациям в плазме, особенно при использовании 0,5% ропивакаина[35], тогда как в результате применения более разведенных растворов наблюдаются достаточно низкие плазменные концентрации.

После проведения периферических проводниковых блокад, абсорбция так же следует подобной двухфазной кривой с различными значениями Cmax и Tmax, в зависимости от вида местных анестетиков, добавления адреналина и места выполнения инъекции: чем дистальнее проведена инъекция, тем медленнее происходит процесс абсорбции (как и у взрослых).

Легочная экстракция. Попадая в венозный кровоток, аминоамиды связываются с белками плазмы и сохраняются в эритроцитах. Достигая правых полостей сердца и малого круга кровообращения, где происходит их экстракция легкими, плазменная концентрация аминоамидов в легочных венах, а затем и в артериальном системном кровообращении (особенно в коронарных и церебральных артериях) постоянно снижается. Таким образом, легочная экстракция представляется временной защитной системой от системной токсичности. Однако определенные медицинские обстоятельства подавляют этот защитный эффект. Некоторые медикаменты, такие как пропранолол, снижают легочную экстракцию до клинически значимого уровня. Кроме того, вследствие обхода малого круга кровообращения, дети с право-левыми шунтами подвергаются угрозе значительного повышения концентрации местных анестетиков в артериальной плазме: даже при малых дозах местных анестетиков у них возможно развитие системной токсичности.[36]

Объем распределения. После внутривенной (IV) инъекции объем распределения для всех аминоамидов при их устойчивом состоянии (Vd_{ss}) составляет от 1 до 2 *л/кг* (Табл. 81-2). После инъекции в другие места, в связи с «flip-flop» эффектом, расчетное распределение увеличивается, зачастую значительно, особенно при применении длительно действующих местных анестетиков. У новорожденных и младенцев из-за повышенного содержания внеклеточной жидкости (Табл. 81-3) объем распределения для всех местных анестетиков больше, чем у взрослых, следствием чего являются (1) значительное снижение пиковой концентрации в плазме для всех местных анестетиков, что уменьшает опасность развития системной токсичности после однократной дозы, и (2) накопление (аккумуляция) при выполнении повторных инъекций, что повышает концентрацию препарата в плазме и период полувыведения с сопутствующим снижением клиренса.

Печеночная экстракция и клиренс аминоамидов. Местные анестетики короткого действия подвергаются высокой печеночной экстракции (0,65-0,75 в пропорциональном отношении для лидокаина), которая в большей степени зависит от печеночного кровотока, чем от концентрации анестетиков в плазме. В педиатрической практике несколько иные данные представлены для левобупивакаина. После однократной инъекции левобупивакаина у детей первых месяцев жизни наблюдается повышение его клиренса, но при продленной инфузии (даже применяя 0,0625% раствор левобупивакаина) он имеет тенденцию к снижению почти в той же степени, что и у рацемического бупивакаина, и плазменная концентрация не достигает плато.[20]

Перенос через плаценту. У беременных женщин плацентарная экстракция может влиять на распределение местных анестетиков в тканях. Связывание препаратов белками влияет на процесс перемещения через плаценту: соотношение концентрации между пупочной венозной кровью и материнской артериальной кровью составляет около 0,73 для лидокаина, 0,85 для прилокаина и только 0,32 для бупивакаина.[37] По крайней мере для бупивакаина, определенную роль также может играть хиральность молекул препарата, так как плацентарная передача декстрабупивакаина превышает передачу левобупивакаина, но только с растворами, содержащими адреналин.[38]

Для большинства аминоэфиров происходящий при переносе через плаценту подобный быстрый плазменный гидролиз не представляет проблемы. Тетракаин и кокаин, гидролиз которых замедлен, используются только для топикальных аппликаций или (только тетракаин) для спинальной анестезии: ввиду медленного системного поглощения, концентрация в плазме остается крайне низкой, являясь незначительной для плацентарного перемещения.

Метаболизм

Аминоэфиры быстро гидролизируются плазменными холинэстеразами. При рождении данная ферментная активность низкая (но не следует опасаться неблагоприятных клинических последствий) и к первому году жизни постепенно достигает уровня взрослых.[39] Хлоропрокаин элиминируется с наибольшей скоростью (4,7 *моль/мл/ч*), прокаин медленнее (1,1 *моль/мл/ч*), а кокаин только 0,3 *моль/мл/ч*. Кроме того, прокаин и хлоропрокаин частично метаболизируются печеночными холинэстеразами.

Аминоамиды метаболизируются в печени, где они подвергаются двум типам энзимных реакций: в I фазе реакций в печеночных микросомах происходит оксидация амидного звена ферментной системой цитохрома P450, затем во II фазе глюкуроновая кислота или аминокислотные остатки прибавляются к метаболитам I фазы, образуя нетоксичные и водорастворимые основания, которые таким образом легче выводятся из организма.

В течение первых месяцев жизни энзимная активность цитохрома P450 снижена. У взрослых бупивакаин в основном метаболизируется CYP_{3A4}, но в периоде младенчества этого фермента недостаточно. Однако в этом периоде остается очень активным фетальный CYP3A7, обеспечивая такой же эффективный метаболизм бупива-

каина, как и с CYP3A4. Ропивакаин и левобупивакаин[20] метаболизируются CYP1A2, который не полностью функционирует до третьего года жизни, и, в меньшей степени, CYP3A4. Такая ферментная незрелость, являясь клинически значимой, имеет определенные последствия (более низкий клиренс, задержка Tmax и, только для ропивакаина, повышение Cmax, но в пределах клинически приемлемых уровней): не исключая применения этих местных анестетиков у новорожденных и младенцев.

II фаза реакций, особенно глюкуронконъюгация, являясь к рождению незрелой, остается таковой до третьего года жизни. Однако на протяжении первых месяцев жизни у них активны и довольно эффективны другие пути конъюгации, такие как сульфоконъюгация.

Период полувыведения

Период полувыведения $t_{1/2}\beta$ основывается на факторах распределения и метаболизма. Его можно рассчитать, применив формулу, представленную ниже (Cp – это клиренс плазмы, и Vd_{ss} – объем распределения при устойчивом состоянии):

$$t_{1/2}\beta = (0.693 \times Vd_{ss})/Cp$$

В основном, $t_{1/2}\beta$ одинаков как у детей старше одного года, так и у взрослых, главным образом потому, что повышение в Vd_{ss} компенсируется сопутствующим повышением в Cp (что соответствует более высокому печеночному кровотоку у детей, чья печень составляет 4% от массы тела против 2% у взрослых). До первого года жизни, ввиду низких значений Cp, период полувыведения для всех местных анестетиков удлинен (см. Табл. 81-2), способствуя аккумуляции препаратов при повторных инъекциях. Тем не менее, на основании расчетов, проведенных Bricker с колл.,[40] не установлено различий в фармакокинетических параметрах между младенцами и взрослыми.

Системная токсичность

Существуют сообщения о проявлении клинических симптомов неврологической токсичности при уровне концентрации в плазме от 7 до 10 *мкг/мл* для лидокаина или мепивакаина и от 1,5 до 2 *мкг/мл* (во время операции) и от 2 до 2,5 *мкг/мл* (послеоперационно) для бупивакаина. Однако, также сообщается об отсутствии клинических признаков токсичности при плазменной концентрации бупивакаина выше чем 4 *мкг/мл*. При исследовании у взрослых волонтеров были установлены следующие пороговые величины токсичности свободных форм местных анестетиков:

- 0,3 *мкг/мл* для свободного бупивакаина
- 0,6 *мкг/мл* для свободного левобупивакаина или ропивакаина.

В связи с низкой способностью плазменных белков в младенческом периоде к связыванию риск системной токсичности может быть повышен, более того, кардиальная токсичность обычно сочетается с токсичностью центральной нервной системы.

Опиоиды

У новорожденных и младенцев период полувыведения опиоидов, используемых при нейроаксиальных блокадах, значительно увеличен.[41] После эпидуральной инъекции морфин достигает своей пиковой концентрации в плазме через 10 *мин*, но эта концентрация очень низкая и неспособна обеспечить клинически выраженную аналгезию.[42,43] Период полувыведения из спинномозговой жидкости (СМЖ) такой же, как из плазмы, но после эпидуральной инъекции концентрация препарата в СМЖ очень высокая, поэтому для снижения до минимально эффективной концентрации (около 10 *нг/мл*) требуется от 12 до 24 *ч*. Следовательно, мониторинг жизненно важных параметров у детей, получивших нейроаксиальные опиоиды, должен осуществляться на протяжении 24 *ч* и они не подходят для использования в амбулаторной хирургии. Стандартные дозы наркотических препаратов при нейроаксиальных блокадах представлены в Табл. 81-4.

Табл. 81-4 Обычно применяемые добавки и рекомендуемые дозы в педиатрической регионарной анестезии

Добавки	Рекомендуемые дозы	Максимальные дозы
Морфин		
Морфин	30 *мкг/кг*	50 *мкг/кг*
Интратекально	10 *мкг/кг*	20 *мкг/кг*
Фентанил (эпидурально)	1-1,5 *мкг/кг*	2,5 *мкг/кг*
Суфентанил (эпидурально)	0,25-0,5 *мкг/кг*	0,75 *мкг/кг*
Клонидин (эпидурально или вдоль периферических нервов)	1-1,5 *мкг/кг*	2 *мкг/кг*
Кетамин* (эпидурально или иногда вдоль периферических нервов)	0,5 *мг/кг*	1 *мг/кг*

*Кетамин без консервантов (предпочительно бесконсервантный S-кетамин)

Так же могут применяться и жирорастворимые опиоиды короткого действия (фентанил, суфентанил), но, как и у взрослых, без повторных инъекций или продленной инфузии они незначительно удлиняют послеоперационное купирование боли. В основном, их аналгетический эффект осуществляется системно, и пациент может испытывать острую респираторную депрессию (внезапное апноэ). При больших дозах морфина, введенного эпидурально или интратекально, это состояние проявляется в различной степени – от прогрессирующей до отсроченной респираторной депрессии, чему предшествуют генерализованный зуд, седация и брадипноэ.

Другие адъюванты

Для снижения пиковой концентрации в плазме[31] и продления действия блокад, особенно у детей в возрасте до 4 лет, вместе с местными анестетиками часто назначают адреналин (5 *мг/л* или 1/200,000 концентрации).[44,45] Поскольку маленькие дети очень чувствительны к аритмогенным свойствам препарата, использование адреналина позволяет своевременно диагносцировать внутривенную инъекцию (тест-доза). Нейроаксиальное применение адреналина связывали с развитием спинальной ишемии, и несмотря на то, что доказана необоснованность этого[46], большинство анестезиологов рекомендуют в растворах местных анестетиков, назначаемых новорожденным и младенцам, использовать сниженные концентрации адреналина (2,5 *мг/л* или 1/400,000); при таких концентрациях скорость абсорбции бупивакаина при каудальной инъекции снижается на 25%.[45]

Клонитидин, как и адреналин, является α_2-адренергическим агонистом, чем обусловлены некоторые его преимущества у детей при добавлении

к местным анестетикам, используя его либо нейроаксилярно[47-49], либо при периферических блокадах (см. Табл. 81-4)[50]: он увеличивает (приблизительно в 2 раза) длительность нервной блокады, не вызывая нарушения гемодинамики, снижает пик концентрации в плазме местных анестетиков и обеспечивает легкую послеоперационную седацию длительностью от 1 до 3 *ч* (что не препятствует выписке из стационара). Добавление клонитидина часто избавляет от необходимости использования катетеризационных техник для продленной послеоперационной аналгезии, тем самым уменьшая возможность осложнений и затраты на процедуру. Однако у новорожденных из-за незрелости механизмов элиминации клиренс клонитидина составляет примерно одну третью часть от взрослых[51], и имеются сообщения о респираторной депрессии после применения препарата у новорожденных и младенцев[52,53]; на протяжении первых 6 месяцев жизни применение этого адъюванта следует избегать.

Кетамин, особенно *S*-кетамин, довольно интересный адъювант, благодаря проявлению его блокирующего эффекта на *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) рецепторы и взаимодействию с Na^+ каналами, наподобие действия местного анестетика (вместе с ними он разделяет места связывания). При совместном назначении в дозе от 0,25 до 0,5 *мг/кг*, при отсутствии значительных побочных эффектов, кетамин продлевает действие аналгезии на многие часы.[48,54]

В качестве адъювантов для местных анестетиков возможно использование и множества других препаратов.[55] И хотя некоторые из них обладают аналгетическими свойствами (кортикостероиды, бупренорфин, неостигмин, трамадол, мидазолам и биодеградирующие бупивакаин/полиэфирные микросферы), все они обладают значительными побочными свойствами, что исключает их применение у большинства пациентов. Кроме того, их назначение педиатрическим больным вызывает определенные этические вопросы, и они не имеют разрешения на применение у детей.

Физиологические факторы

У новорожденных, младенцев и детей хирургические вмешательства вызывают образование нейроэндокринного стрессового ответа[5,56], результатом чего являются нежелательные изменения метаболического статуса и функционирования иммунной системы.[57,58] Эпидуральная анестезия уменьшает или даже подавляет этот стрессовый ответ.[59-61]

По крайней мере до 8-летнего возраста центральные блокады не влияют на функцию левого желудочка и фактически не вызывают значимых гемодинамических изменений.[62-64] Эпидуральная анестезия не вызывает системных или легочных гемодинамических изменений, что проверено посредством измерения среднего кровяного давления, диаметром левого желудочка в конце диастолы, фракцией выброса левого желудочка и средней скоростью сокращения окружности волокна.[65] Однако во время эпидуральной анестезии наблюдается снижение скорости легочного допплеровского потока, что, вероятно, происходит благодаря увеличению легочного артериального сопротивления. У детей и даже подростков не рекомендуется применять предварительную нагрузку солевыми растворами, а инфузионная терапия или инъекция вазоактивных препаратов требуется довольно редко.

Психологические факторы

Детей пугает новая окружающая обстановка в операционном зале, и большинство из них не могут справиться со своим беспокойством.[66,67] Они ощущают себя покинутыми своими родителями и подвергнутыми опасности со стороны чужаков, которые угрожают им иглами. К тому же, в возрасте до 10 лет дети не имеют полного представления об образе тела и не могут отчетливо определить соседние участки своего тела – такие как предплечье и рука. Маленькие пациенты не могут понять концепций парестезии и различных блокад («прикосновение» не является «болью»). Поэтому локализация нервных стволов и анатомических пространств требует применения физических методов, независимых от сотрудничества с пациентом (потеря поискового сопротивления, нейростимуляция, ультразвуковые техники) (см. Гл. 82).

Младенцы и большинство детей не могут справиться со своим беспокойством и страхом перед иглами; следовательно, для предотвращения приступов паники и опасных движений, во избежание неправильного выполнения процедуры, седация или общая анестезия являются обязательными перед выполнением блокады.

Регионарная анестезия оказывает значительное психологическое влияние. Безболезненное течение послеоперационного периода улучшает моральное состояние больного, его семьи и персонала по уходу. Хирурги с удовольствием осматривают спокойных, предупредительных и управляемых пациентов. Иногда могут наблюдаться и негативные психологические проявления: продолжающиеся двигательные (даже сенсорные) блокады в послеоперационном периоде могут напугать некоторых детей (особенно в возрасте 4-5 лет) и их родителей, хотя перед операцией они были предупреждены о развитии событий. Такое послеоперационное беспокойство можно уменьшить, создав приветливую окружающую обстановку, сопереживая и дополнительно объясняя фармакологию местного анестетика. В любом случае следует иметь в виду, что при отсутствии абсолютной необходимости двигательных блокад при хирургических вмешательствах следует избегать.

Показания, противопоказания к применению и осложнения

Показания

Показания для регионарной анестезии у детей не совсем такие, как у взрослых, и не столько из-за различий хирургической патологии, сколько в связи с предпочтительным применением регионального блока как метода обезболивания у анестезированных пациентов, чем у пациентов в сознании или легко седатированных.

Анестезиологические показания

Дети старшего возраста и подростки иногда соглашаются к проведению операции под местной анестезией в сознании. И если адекватная аналгезия может быть обеспечена регионарной блокадой, нет никаких причин отказываться от такой методики, особенно при кратковременных операциях.

Иногда такой подход к анестезии может рассматриваться у детей с риском развития тяжелых осложнений во время проведения общей анестезии[68]:

- У детей с полным желудком при перекруте яичка или ущемленной грыже, из-за непосредственного риска развития некроза тканей
- Герниопластика паховой грыжи у младенцев в возрасте до 60 недель от момента зачатия, родившихся преждевременно, так как у них существует серьезный риск развития послеоперационного апноэ
- Тяжелая степень острой или хронической дыхательной недостаточности
- Неотложные состояния у детей с тяжелыми метаболическими или эндокринными нарушениями
- Нейромышечные расстройства, myasthenia gravis или некоторые типы порфирии
- Некоторые типы полимальформативных синдромов и скелетных деформаций.

Нестабильность шейного отдела (что при выполнении эндотрахеальной интубации может привести к развитию тетраплегии) постоянно присутствует при синдроме Киари и распространена у пациентов с ахондроплазией и синдромом Дауна. У больных с деформацией лицевых костей, микростомией и аномалией нижней челюсти возможна затрудненная интубация, в результате чего проведение общей анестезии становится довольно опасной процедурой. Также чрезвычайно трудно проводить общую анестезию у младенцев, страдающих буллезным эпидермолизом; возможно, регионарные блокады могут выступать в качестве альтернативной методики с меньшими негативными последствиями.[69,70]

Травматологическим пациентам с повреждениями конечностей периферические нервные блокады для облегчения боли могут принести большую пользу без необходимости проведения импедансного мониторинга в случаях травмы головы или гемодинамических нарушений, позволяя осуществлять как перевязку ран, так и временную фиксацию переломов, при обеспечении необходимых мер для предотвращения развития синдрома сдавливания (compartment syndromes) (см. ниже).

Интраоперационное/послеоперационное обезболивание и процедурная боль

В настоящее время при проведении большинства амбулаторных и стационарных операций у детей, основным показанием для регионарных блокад из-за лучшего соотношения пользы/риска во время ортопедических (включая хирургию сколиозов), торакальных, урологических вмешательств и операций на верхней и нижней части живота является обезболивание.[71-74] Более спорным показанием является применение в кардиологической хирургии,[75,76] и многие анестезиологи неохотно выполняют нейроаксиальные блокады у детей, которым планируется назначение антикоагулянтов.

Боль во время процедур легче предупредить, и, в основном, это решается применением топикальной (аппликационной) анестезии или инфильтрационными методами.[77-79] Сравнительная оценка большинства региональных методов приведена в Табл. 81-5.

Устранение нехирургической боли

Использование регионарных блокад позволяет обеспечить обезболивание при таких заболеваниях, как опоясывающий герпес, СПИД, слизисто-кожные поражения и рак.[80-82] Эпидуральная аналгезия способна помочь детям с серповидно-клеточной анемией в период вазоокклюзивного кризиса или грудных синдромов, по различным причинам сопровождающихся устойчивой болью, при условии, что она локализована на ограниченных участках и сопутствующая ей лихорадка не является следствием бактеремии.[83,84]

Купирование хронической боли и паллиативный уход

Хроническая боль у детей встречается значительно чаще, чем принято считать, и такие регионарные методы, как эпидуральная анестезия, блокада звездчатых ганглиев или продленные блокады периферических нервов, могут помочь при лечении этих состояний, особенно в случае фантомной боли или при синдроме комплексной регионарной боли (complex regional pain syndrome (CRPS)).[85] Продленная эпидуральная анестезия довольно успешно помогает детям, страдающим эритромелалгией – редким, но крайне болезненным состоянием.[86] Также регионарные методики способны контролировать онкологическую боль, возникшую либо в результате первичной опухоли, либо метастазов, особенно в ситуации, когда действий других лекарств не хватает или они вызывают слишком много побочных эффектов. В последнем руководстве по управлению болью у детей представлены фактически все методики регионарной анестезии, от эпидуральной аналгезии до интратекальной инфузии, при проведении целиакальной блокады или блокады плечевого сплетения.[87-89]

Неаналгетические показания

При определенных медицинских состояниях преимущество регионарной блокады выражается не только аналгетическим эффектом. В контексте тяжелой травмы, симпатическая блокада является существенным компонентом для защиты/улучшения кровоснабжения верхних или нижних конечностей. Кроме того, продленная эпидуральная блокада оказывается эффективным средством в лечении сосудистой недостаточности, возникающей при болезни Кавасаки,[90] непреднамеренной внутриартериальной инъекции анестетика,[91] пениальной блокады, выполненной местным анестетиком с добавлением адреналина,[92] и при тяжелых обморожениях.[93] Проведением аксиллярной (подмышечной) блокады и блокадой звездчатого ганглия можно успешно лечить острую сосудистую недостаточность верхней конечности.[94,95]

Противопоказания и ограничения

Абсолютные противопоказания к проведению нейроаксиальных блокад

В детском возрасте семь медицинских состояний служат противопоказанием для выполнения нейроаксиальных блокад: (1) тяжелые расстройства коагуляции, которые могут быть либо конституциональными (гемофилия), приобретенными (диссеменированное внутрисосудистое свертывание), либо терапевтическими; (2) тяжелые инфекционные заболевания, такие как септицемия или менингит; (3) гидроцефалия и интракраниальный опухолевый процесс; (4) установленная аллергия к местным анестетикам и даже, в очень редких случаях, к аминоэфирам; (5) некоторые химиотерапии (например с цисплатином) склонны вызывать субклинические неврологические повреждения, которые могут усугубить проведение процедуры блокады; (6) некорригируемая гиповолемия и (7)

Табл. 81-5 Оценка соответствия и преимуществ большинства методик регионарной анестезии у детей

Методика	Легкость выполнения*	Соотношение польза/риск	Соответствует возможности постановки катетера
Нейроаксиальная блокада			
Спинальная анестезия	+ до +++	+++	Нет
Каудальная анестезия	+++	++++	Иногда
Сакральная эпидуральная анестезия	+++	+++	Да
Люмбальная эпидуральная анестезия	+++	+++	Да
Торакальная эпидуральная анестезия	++	++	Да
Цервикальная эпидуральная анестезия	Избегать	Очень низкое	Избегать
Проводниковые блокады периферических нервов и сплетений			
Межлестничные блокады	++	++	Иногда
Окололестничные блокады	+++	++++	Да
Нижнеключичная блокада	+++	+++	Да
Подмышечная блокада	++++	++++	Иногда
Блокада поясничного пространства	+++	++	Иногда
Блокада бедренного нерва	+++	++++	Да
Проксимальная блокада седалищного нерва	++ до +++	+++	Да
Блокада седалищного нерва в подколенной ямке	+++	++++	Да
Дистальные блокады	++ до +++	+++	Нет (кроме большеберцового нерва в лодыжке)
Блокады пространств			
Межреберная блокада	++	+	Иногда
Интраплевральная блокада	++++	0 до +	Да
Грудная околопозвоночная блокада	++	+ до +++†	Да
Блокада подвздошно-пахового, подвздошно-подчревного, бедренно-полового нервов	++++	+++	Иногда
Пениальная блокада	++++	++++	Нет
Другие методики			
Bier блокада	++ до ++++	+	Нет
Топикальная анестезия	++++	++++ (кожа) + (фарингеальная/ трахеальная слизистая)	Нет

0 – ноль; + – низкая; ++ – средняя; +++ – хорошая; ++++ – очень хорошая

*В зависимости от метода определения

†Постановка катетера под зрительным контролем (выполняется хирургом)

кожные или подкожные поражения, несмотря на их происхождение (инфекция, ангиома, дистрофии или татуировка), в месте планируемой пункции. Абсолютным немедицинским противопоказанием также является отказ родителей на проведение процедуры.

Выполнение регионарной анестезии возможно у пациентов при наличии противопоказаний, после клинической оценки состояния пациента при необходимости лечения. Центральные блокады могут быть проведены после коррекции гиповолемии, инъекции VIII фактора ребенку с гемофилией или эффективного лечения антибиотиками пациентов с септицемией,[96-98] при условии, что ожидаемая польза от процедуры перевешивает риски в сравнении с другими методами обезболивания. Также некоторые авторы считают приемлемым выполнение каудальной блокады у детей с шунтирующим устройством с применением антибиотикопрофилактики.[99]

Абсолютные противопоказания к проведению блокад периферических нервов

Абсолютным медицинским противопоказанием для периферических нервных блокад является установленная аллергия к местным анестетикам. Коагуляционные расстройства менее опасны, чем при выполнении нейроаксиальных блокад, но следует избегать процедур с риском повреждения артерий, особенно в тех областях, где компрессия затруднена или невозможна (надключичная блокада плечевого сплетения, блокада поясничного пространства). Септицемия не обязательно является противопоказанием к проведению периферической нервной блокады, особенно если ожидаемые преимущества от ее применения значительны. Ввиду минимальных гемодинамических изменений, гиповолемия, которую предпочтительно следует скоррегировать, не исключает проведения периферических блокад.

Пациенты с риском развития синдрома сдавления (compartment syndrome)

Поскольку боль является основным симптомом проявления компартмент-синдрома, любое его лечение, включая регионарную анестезию, считается противопоказанием, из-за возможной супрессии данного симптома, что способствует задержке спасительной операции. Такой отказ от обезболивания является неприемлемым как с медицинской точки зрения, так и по этическим соображениям.[100] Хотя у детей переломы случаются достаточно часто, в то же время компартмент-синдром наблюдается лишь иногда; во всяком случае, сильная боль постоянно сопровождает травму, даже при отсутствии синдрома сдавления. Адекватное управление болью, включая продленную эпидуральную аналгезию,[101] не исключает возможность ранней диагностики, и этот факт был подтвержден национальным педиатрическим эпидуральным аудитом в Великобритании.[102]

Мучительная боль не является «презентационным» симптомом, являясь поздним, возможно, очень поздним симптомом развития компартмент-синдрома. Больные с риском развития компартмент-синдрома должны иметь соответствующий мониторинг, который даже в университетских клиниках не осуществляется. Кроме того, должны быть приняты меры предосторожности: следует избегать закрытых гипсовых повязок и иммобилизации локтя с углом более, чем 90°,[103] закрытой репозиции надмыщелковых переломов плечевой кости, проводя при этом повторные клинические оценки дистальной перфузии и тканевой оксигенации конечности; проводить неинвазивный мониторинг давления в поврежденной области, хотя этот мониторинг и не обладает 100% достоверностью. Если риск считается высоким (например, перелом плечевой кости со смещением, интрамедулярный металлоостеосинтез большеберцовой или лучевой кости, у больных с измененным психическим состоянием), давление в поврежденных тканях, расположенных вблизи места перелома, следует мониторировать инвазивным методом: сама процедура простая и недорогая, при этом для ее выполнения требуются только венозная канюля, внутривенная линия и манометр (как для измерения центрального венозного давления).[104,105]

Гемоглобинопатии

У детей с серповидно-клеточной анемией, в случае десатурации, существует склонность к развитию массивного гемолиза. При этом, в результате замедления местного кровотока из-за обширных микротромбозов, больные подвергаются повторным болевым приступам (например, при гемоконцентрации, шоке, хирургическом турникете).[106,107] При опасности развития гипоксемии (респираторные заболевания) или гемодинамических расстройств (значительные кровопотери во время операций, наложение турникетов), выполнения регионарных (особенно нейроаксиальных) блокад следует лучше избегать.[108]

Деформации костей и суставов

Малые или локализованные пороки развития позвоночника (врожденное недоразвитие половины позвонка, расщелина позвоночника, болезнь Шейермана) не исключают применения нейроаксиальных блокад, тогда как обширные пороки развития позвоночника (артродез позвонков, миеломенингоцеле, открытая расщелина позвоночника и обширный спондилолистез) являются противопоказанием к их проведению. Нередко встречается и зачастую неверно диагностируется синдром фиксированного (натянутого) спинного мозга (tethered cord syndrome); проводимая при этом нейроаксиальная блокада, из-за существующего при ее выполнении чрезмерного сгибания или растяжения позвоночника, может усугубить течение заболевания пациента и способна привести к необратимому повреждению спинного мозга. Присутствие скопления волос или дистрофическое повреждение кожи в проекции линии остистых отростков, усиливающееся в каудальном направлении, а также небольшие неврологические расстройства при участии тазового нерва (минимальные сфинктерные нарушения, дизестезия промежности) позволяют заподозрить этот диагноз. И хотя, как считают некоторые авторы, это не является противопоказанием,[109] предпочтительнее было бы выбрать другой метод обезболивания, а не эпидуральную блокаду.

Многие педиатрические синдромы – церебральный паралич и кифосколиозы, связаны с деформацией костей и суставов и представляют больше техническую трудность, чем противопоказание для выполнения регионарной блокады.

Ранее существовавшие неврологические расстройства или заболевания

Для проведения регионарной анестезии, включая нейроаксиальную блокаду, контролируемая эпилепсия не является противопоказанием. Наличие существующих расстройств центральной нервной системы и дегенеративных аксональных заболеваний считается относительным противопоказанием для проведения регионарной блокады, хотя имеющиеся сведения не подтверждают гипотезу об ухудшении течения заболевания после ее выполнения.[110] Недавнее педиатрическое исследование с участием 139 пациентов показало, что наличие неврологических расстройств не имело связи с неблагоприятным неврологическим исходом (иногда даже наблюдалось обратное) после процедур центральных блокад.[111]

Осложнения

Осложнения регионарной анестезии, в основном, такие же, как и у взрослых. Их можно разделить на местные, регионарные и общие (или системные).

Местные осложнения

Существует 4 основных вида местных осложнений:

1. Непреднамеренное повреждение нерва и окружающих анатомических структур при введении иглы
2. Срезание ткани и перенос эпителиальных клеток в ткани, которым они не принадлежат и где они могут образовывать компрессионные опухоли (особенно в спинальном канале)[112]
3. Инъекция нейротоксичных растворов (несоответствующий шприц, введение адреналина близко к терминальной артерии)
4. Подтекание вокруг места прокола, особенно в случае постановки катетера, что может стать причиной частичной неудачи блока и благоприятствовать бактериальной контаминации (очень редко).

Всех этих местных осложнений можно довольно легко избежать, используя адекватные устройства и соблюдая стандартные меры предосторожности (соответствующий перевязочный материал и инфекционный контроль). Подтекание вокруг катетера можно уменьшить путем тунелирования катетера и наложения слегка сдавливающей повязки.

Системные осложнения

Системные осложнения обычно возникают либо в результате случайного внутривенного введения местных анестетиков или, что реже, при передозировке препаратов.[10,113] Они могут представлять серьезную опасность для жизни, и их лечение должно проводиться таким же образом, как и у взрослых. Основным различием между взрослыми и детьми является отсутствие предшествующей сердечно-сосудистому осложнению неврологической симптоматики при сопутствующей церебральной токсичности.[114]

Эпидемиология

Информация по детскому возрасту довольно ограничена.[113,115] В первом закрытом докладе ASA о халатности было представлено 238 случаев в педиатрии (10% от всех исков), при этом сообщалось только о 7 случаях у детей,

с проведенной регионарной блокадой[116]; однако в то время регионарная анестезия не имела широкого применения у американских детей, таким образом, нет смысла рассматривать подобную низкую частоту осложнений. Годовое проспективное исследование Франкоязычного общества детских анестезиологов (ADARPEF) 1996 г. рассмотрело 85,412 детских анестезиологических процедур, в т.ч. 24,409 с применением регионарной анестезии.[117] Были представлены 23 осложнения (без последствий, без летального исхода и без юридического заключения), последовавших после выполнения нейроаксиальных блокад. В представленный в 2000 г., доклад Австралийского мониторинга инцидентов (the Australian Incident Monitoring Study)[118] включено 2000 исков, в т.ч. 160 случаев в педиатрии, с применением процедур регионарных блокад (83 эпидуральных, 42 спинальных, 14 плечевого сплетения, 4 Bier блоков, 3 офтальмических блокады и 14 местных инфильтраций); самой частой причиной осложнений были циркуляторные нарушения, среди них 24 случая – результат лекарственных ошибок (включая 10 «неправильных препаратов» и 14 «несоответствующих применений»). В 2007 г. Британский национальный педиатрический эпидуральный аудит (The British national pediatric epidural audit)[102] сообщил о 96 инцидентах при выполнении 10,633 эпидуральных блокад:

- 56 (0,53%) было связано с пункцией эпидурального пространства или поддержанием эпидуральной анестезии и большинство было незначительно тяжелыми; только один ребенок имел остаточные явления от синдрома конского хвоста (следствие ошибки програмирования инфузионной помпы)
- 40 (0,38%), в основном пролежни (33), как считается, связаны с техникой эпидуральной инфузии.

Значительно более высокое количество инцидентов представлено в неонатальной возрастной группе, в основном из-за лекарственных ошибок (13) и токсичности местных анестетиков (1); эти инциденты не были связаны с постановкой катетера. Представлено 28 случаев, связанных с инфицированием, из которых 85% соотносились с незначительным кожным инфицированием; применение каудальных катетеров не отразилось на увеличении инцидентов с инфицированием. У 6 детей в возрасте старше восьми лет наблюдались жалобы на легкую постпункционную головную боль. У 4 пациентов развился синдром сдавления, но он не был замаскирован эпидуральной инфузией.

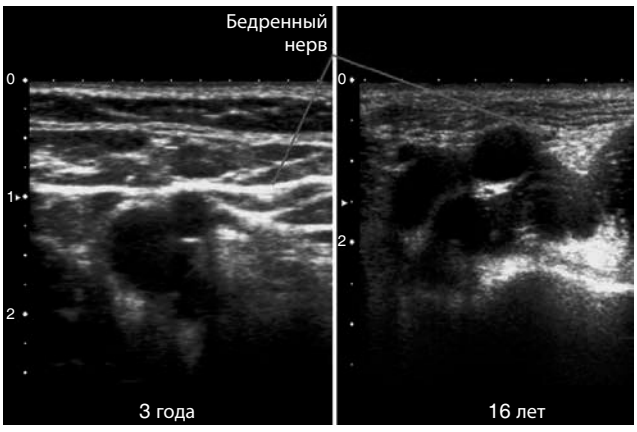


Рис. 81-3 Ультразвуковое изображение паховой области, произведенное в различном возрастном периоде, для определения бедренного нерва. Бедренный нерв отчетливо визуализируется у 16-летнего подростка и с трудом идентифицируется у ребенка в возрасте 3-х лет. Обратите внимание на высококонтрастное изображение апоневрозов у маленьких пациентов

В завершение следует заметить, что риск развития побочных эффектов при проведении регионарных блокад низкий (около 0,5%), хотя возможны и более серьезные нарушения. Большинство этих осложнений происходит в результате недостаточных мер предосторожности во время выполнения блокады (неправильный выбор препарата) и послеоперационного ухода (пролежни). Кроме того, во избежание маскировки регионарной процедурой развития синдрома сдавливания большое значение имеет гарантированное обеспечение пациентов достаточным мониторингом.

Выбор материалов, методик и препаратов

Выбор соответствующей процедуры блокады

Правильный выбор процедуры блокады основывается, в первую очередь, на анатомическом аспекте: сенсорная блокада должна перекрывать все области, из которых возможно генерирование вредной стимуляции (например, операционное поле, участки для трансплантации кожной или костной ткани, наложенный турникет или дренажи). После этого необходимо оценить потенциальные осложнения методики, связанные либо с медицинским состоянием пациента, либо со «свойственным» осложнением самой методики. Третьим принимаемым во внимание и наиболее важным фактором, ввиду необходимости обеспечения адекватной аналгезии регионарной методикой в случае недостаточного действия малых аналгетиков, является ожидаемая продолжительность послеоперационной боли. Анестезиологу следует выбирать один из следующих доступов:

- Однократную методику выполнения с применением либо короткодействующего, либо длительно действующего местного анестетика
- Однократную методику выполнения с применением местного анестетика и адъюванта
- Катетерную методику с повторяющейся/продленной инфузией местного анестетика.

Оборудование и методики, используемые для идентификации анатомических пространств и нервных стволов

Качество блокады зависит от положения иглы или катетера в непосредственной близости к нерву.

Применительно к младенческому возрасту, методика определения локализации требует некоторого изменения. Возможность пропустить появление ликвора в павильоне спинальной иглы из-за низкого гидростатического давления цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) требует медленного ее продвижения. У младенцев и детей раннего возраста, ввиду более выраженной гидратации связок и их меньшей плотности, менее надежным является метод потери сопротивления, выполняемый с физиологическим раствором, по сравнению с воздухом (предпочтительнее с CO_2). При нервной стимуляции низким током, даже при нахождении кончика иглы вне эпидермального слоя, возможно

Табл. 81-6 Стандартные и максимальные рекомендуемые дозы местных анестетиков для проведения проводниковых нервных блокад (включая блокаду Бира и спинальную анестезию)

Местные анестетики	Используемые концентрации	Максимальные дозы простых растворов *(мг/кг)*	Максимальные дозы растворов с адреналином *(мг/кг)*
Аминоэфиры			
Прокаин	1-2	7	10
Хлоропрокаин	2-3	7	10
Аминоамиды			
Лидокаин	0,25-2	5 (или 400 *мг*)	10 (или 700 *мг*)
Мепивакаин	0,25-2	5-7 (или 400 *мг*)	Нет в наличии
Бупивакаин	0,125-0,5	2 (или 150 *мг*)	3 (или 200 *мг*)
Левобупивакаин	0,125-0,5	3 (или 250 *мг*)	4 (или 250 *мг*)
Ропивакаин	0,1-10	3 (или 300 *мг*)	Нет в наличии (и не рекомендуется)

наблюдать мышечные фасцикуляции, что у младенцев происходит из-за поверхностного расположения нервных структур и истонченной кожи. Это свойство может быть применено для локализации соответствующих нервов («поверхностное отображение» или «перкутанный проводник»)[119-121] и определения участка кожи, на котором фасцикуляции могут вызываться самым малым током, что соответствует ближайшему расположению к нерву и будет являться точкой вкола. У педиатрических пациентов применение ультразвуковой методики также нуждается в некоторой адаптации. По очевидным причинам в наличии должны находиться датчики малых размеров («jockey stick»). Из-за бедной минерализации костей, особенно позвоночных, у новорожденных и детей раннего возраста ультразвуковые методы позволяют прекрасно визуализировать спинной мозг (см. Рис 81-1), что помогает руководить продвижением эпидуральной иглы или катетера. В то же время нервные структуры менее эхоскопичны, чем у старших пациентов, что, в свою очередь, требует применения хорошего ультразвукового аппарата и отличных знаний анатомии для правильного определения соответствующего нерва (Рис. 81-3).

Другие методы локализации иногда используются, для образовательных целей. При помощи эхо-контроля также возможно определить пенетрацию в эпидуральное пространство. Для определения положения кончика иглы или катетера в эпидуральном или субарахноидальном пространстве может быть использована методика электростимуляции.[122-124] Надо стараться, чтобы «свистящий тест» (инъекция воздуха в эпидуральное пространство через крестцовую щель) и парестезии стали методиками прошлого времени и больше не повторялись.

Выбор анестетических растворов

Так как регионарные методики у детей применяются значительно чаще в аналгетических целях, чем анестетических, предпосылки для выбора местных анестетиков у них отличаются от взрослых. Принимаемыми для внимания факторами являются (1) локализация и тяжесть оперативного вмешательства, (2) ожидаемая продолжительность сильной послеоперационной боли и (3) пребывание в стационаре в сравнении с ранней выпиской. Стандартные дозы представлены в Табл. 81-6.

Для применения в амбулаторной хирургии предпочтительными являются лидокаин и мепивакаин. Левобупивакаин и ропивакаин используются для продленной инфузии и, вследствие безопасности своего фармакокинетического контура, имеют преимущество перед рацемическим бупивакаином. У младенцев в возрасте до 3 месяцев эпидуральная инфузия ропивакаина не должна продолжаться более, чем 36 *ч*.[125]

Добавление клонидина или кетамина улучшает качество блокады и ее продолжительность без ущерба возможности ранней выписки из стационара. Во многих случаях применение этих препаратов позволяет обеспечивать адекватное лечение послеоперационной боли без постановки катетера и проведения продленной инфузии.

На протяжении многих лет метод продленной эпидуральной анестезии являлся единственной подходящей методикой купирования продолжительной боли. В последние годы процедуры катетеризации периферических нервов доказали свою эффективность,[72] с меньшим количеством осложнений и ограничений, чем при выполнении продленной эпидуральной блокады, даже с возможностью выписки из стационара[85] и лечения боли в домашних условиях у некоторых педиатрических пациентов. Для этих методов продленная инфузия (от 2 до 5 *мл/ч*) или инъекция по просьбе пациента (от 2 до 5 *мл*) низкоконцентрированных растворов левобупивакаина или ропивакаина (0,1-0,2%) представляется лучшим и наиболее безопасным выбором.

Выбор игл и катетеров для проведения блокады

Эпидуральная анестезия (крестцового, поясничного или грудного отделов) выполняется с применением игл Туохи размером от 22 до 17 G и длиной от 50 до 90 *см*; более короткие иглы Туохи (25 *см*) больше подходят для применения у новорожденных и младенцев, и их не так легко найти. В прошлом каудальная анестезия выполнялась почти всеми видами игл. В настоящее время это неприемлемо, и для проведения подобной процедуры используют только иглы с коротким срезом (иглы Кроуфорда) с мандреном для пункции каудального пространства или с катетером поверх иглы и пластиковой канюлей.

У недоношенных младенцев спинальная анестезия выполняется либо с применением игл для люмбальной пункции новорожденных (22G), либо, что предпочтительнее, тончайших спинальных игл (короче, чем 50 *мм*). В связи с тем, что в детском возрасте случаи постпункционной головной боли наблюдаются очень редко и не зависят от конструкции кончика иглы, дистальный конец иглы не имеет такого важного значения, как у взрослых.[126,127] Более значимым является расстояние от кончика иглы до ее дистального просвета: в случае, если игла не была

введена достаточно далеко через твердую мозговую оболочку, для предотвращения экстрадуральной утечки это расстояние должно быть как можно короче. Спинальные иглы с карандашной заточкой при использовании у младенцев и детей раннего возраста не имеют особых преимуществ; они не улучшают результаты и, как полагают, даже снижают степень успешно выполненных процедур, способствуя субдуральному распространению местного анестетика.

Резюме рекомендованных игл для выполнения большинства процедур регионарного блока у педиатрических пациентов представлено в Табл. 81-7.

Табл. 81-7 Рекомендуемые устройства для проведения большинства процедур регионарных блокад у детей

Процедура блокады	Рекомендуемое устройство	Альтернативное устройство
Внутрикожные желваки и пястные блокады	Внутрикожные иглы (25G)	Нет
Подкожные инфильтративные и веерные блокады	Стандартные внутримышечные иглы (21-23G)	Внутрикожные иглы (25G)
Блокады пространств (грудные околопозвоночные, влагалища прямой мышцы, подвздошно-паховой, подвздошно-подчревной, половой, пениальной)	Короткие иглы (25-50 *мм*) и с коротким срезом (45-55°)	Эпидуральные иглы (межреберные блокады) Неонатальные спинальные иглы
Блокады периферических смешанных нервов и блокады сплетений	Изолированные 21-23 G иглы с коротким срезом и соответствующей длины, подсоединенные к нейростимулятору (0,5-1 *мА*) Специальный катетер (для продленной методики)	Оболочечные иглы с карандашной заточкой Безоболочечные иглы только при использовании УЗИ Эпидуральный катетер (для продленной методики)
Спинальная анестезия	Изолированные 21-23 G иглы с коротким срезом и соответствующей длины, подсоединенные к нейростимулятору (0,5-1 *мА*) Специальный катетер (для продленной методики)	Иглы для люмбальной пункции у новорожденных (22 G, с длиной 30-50 *мм*) Спинальные иглы с карандашной заточкой Whitacre
Каудальная анестезия	Короткие (25-30 *мм*) и с коротким срезом (45°) иглы со стилетом	Специальная в/в канюля (22-18G), для постановки эпидурального катетера Педиатрические эпидуральные (возможно спинальные) иглы
Эпидуральная анестезия	Короткие (25-30 *мм*) и с коротким срезом (45°) иглы со стилетом	Эпидуральные иглы Кроуфорда, Whitacre, или Шпротте соответствующих размеров; LOR шприц и средний эпидуральный катетер

LOR syringe (loss of resistance) – шприц «потери сопротивления»

Техника безопасности и критерии выписки пациента

Условия для проведения регионарной блокады

Необходимо принимать во внимание тот факт, что регионарные методики являются анестезиологическими; следовательно, они должны проводиться только в местах, оснащенных анестезиологическим и реанимационным оборудованием (включая анестезиологические препараты и лекарства для оказания экстренной помощи). Дополнительно к этому, для содействия анестезиологу и обеспечения адекватного наблюдения за пациентом, должны быть обучены все члены команды, что помогает при развитии экстренных состояний. Лучшим местом для гарантированно безопасного выполнения любого вида регионарной анестезии представляется операционный зал.

Седация и общая анестезия

Взрослым пациентам регионарные блокады выполняются в сознании, с седацией или без нее, но, как правило, без общей анестезии. Применение подобного подхода возможно и у некоторых педиатрических больных и иногда выполняется по просьбе самого ребенка.[128] Однако для большинства детей во время проведения процедуры блокады требуется выключение сознания. Широко распространено, что в отсутствии медицинских противопоказаний для общей анестезии регионарные блокады маленьким пациентам проводятся под поверхностной анестезией.[74,93,129]

Мониторинг пациента и техника безопасности во время проведения процедуры блокады

Мониторинг и анестезиологическая карта

Даже при проведении регионарной анестезии без общей анестезии регионарные методики должны выполняться опытным анестезиологом в операционном зале, оборудованном штатным мониторингом, рекомендованным для проведения наркоза у детей, т.е. электрокардиографическим (ЭКГ) наблюдением, мониторингом артериального давления, температуры, частоты дыхания и измерения кислородной сатурации. Перед инъекцией местного анестетика должна быть установлена внутривенная линия,[130] кроме того, в анестезиологической карте необходимо детально отражать как жизненные параметры пациента, так и методику выполнения блокады, а также дозы местных анестетиков.

Техника инъекции

У взрослых и детей техника проведения процедуры схожая. Первостепенно важным является оценка влияния на ЭКГ тест-дозы, содержащей адреналин (от 0,1 *мл/кг* до 3 *мл*, с содержанием 0,5-1 *мкг/кг* адреналина) на протяжении от 30 до 60 *с*. Любой подъем сегмента ST или увеличение амплитуды Т-волны[131-135] с последующим повышением артериального давления[136] и иногда тахикардией предполагает под собой непреднамеренное внутривенное введение и требует прекращения процедуры; в случае противопоказаний к адреналину, вместо него можно использовать изопротеренол (от 0,05 до 0,1 *мкг/кг*).[137]

Оценка блокады

После проведения каждой блокады перед хирургическим разрезом необходимо оценить качество и уровень аналгезии. Однако даже у детей, находящихся в сознании, эту оценку провести достаточно сложно. Наиболее надежным методом сенсорного тестирования, особенно у детей под поверхностной анестезией, является легкое пощипывание кожи. В послеоперационном периоде эта оценка должна носить сравнительный характер (блокированные области versus неблокированные), кроме того, требуется, чтобы ребенок доверял доктору и не имел возможности видеть, что он/она делает. Нейростимуляция при различных порогах интенсивности сигнала оказалась возможной у здоровых волонтеров, но имеющиеся данные относительно детей весьма ограничены. Температура кожи для оценки качества блокады не подходит, а рефлекс расширения зрачка около 0,2 *мм*, чувствительный к прекращению аналгезии, клинической пользы не имеет.[138]

Превенция необоснованных медико-правовых исков

Всякий раз, когда после проведения блокады что-то случается с пациентом, в первую очередь это инкриминируется методике выполнения блокады, несмотря на наличие данных о возможных осложнениях и последствиях при данном варианте регионарной анестезии. Для того чтобы свести к минимуму возможность возникновения необоснованных медико-правовых исков при любой возможности необходимо следовать рекомендациям, представленным в Табл. 81-8.

Табл. 81-8 Основные рекомендации по безопасности при проведении любого вида регионарной или местной анестезии, направленные на предотвращение необоснованных медико-правовых исков

1. Внимательно оценить физическое состояние пациента и при необходимости дополнительно запросить лабораторные, радиографические или другие обследования.
2. Выбрать наименее опасную методику для проведения данной блокады.
3. Подготовить подробное объяснение касательно запланированного анестезиологического обеспечения, включая как полезное, так и потенциально вредное воздействие, даже в экстренных ситуациях.
4. Обсудить возможность несостоятельности блокады и объяснить, что в таком случае будет проведена альтернативная процедура.
5. Получить письменное согласие на анестезию.
6. Проводить пациенту обеспечение анестезии таким же путем и с таким же мониторингом процедур, как рекомендовано для подобных хирургических вмешательств под общей анестезией.
7. В анестезиологической карте подробно заполнять процедуры мониторинга, жизненные параметры, применяемые методики и дозировки и, в случае наличия, побочные эффекты.
8. Отмечать все осложнения и предоставить полную информацию с указанием точного времени.
9. Переводить всех педиатрических пациентов в послеоперационное отделение с требованием проведения соответственного мониторинга и с повторной оценкой распространения и качества блокады; данные подробно отмечать в посленаркозной карте и выписывать из отделения только в случае наличия объективных признаков восстановления.
10. Всех больных, которым эпидурально или интратекально назначалось введение морфина, оставлять в отделении до утра, с регулярным или продленным мониторингом дыхательной функции (ежечасно первые 6 *ч*, затем каждые 2).

Мониторинг в послеоперационной палате

После проведения комбинированной регионарной и общей анестезии все дети должны переводиться в послеоперационное отделение, где стабильность дыхательной системы и гемодинамического статуса контролируется так же, как и после общей анестезии. Дополнительно к стандартному наблюдению после наркоза пациенты требуют повторных оценок зоны анестезии. В случае моторной блокады, которую следует избегать, очень важно убедиться, что ее распространение соответствует области, относящейся к блокированному нерву. Наличие моторной блокады является стрессовым состоянием: дети (и их родители) должны получить поддержку и быть повторно проинформированы, что это только кратковременное состояние. Во избежание сдавливания нечувствительных участков тела следует внимательно и регулярно проверять положение пациента. Анестезированные участки должны быть защищены от неадекватного поведения пациента, неосторожности или попыток удаления повязок. Всегда нужно иметь в виду возможность развития синдрома сдавления, и оба фактора – гемодинамический статус анестезированной конечности и качество обезболивания – должны оцениваться неоднократно.

После проведения нейроаксиальных блокад беспокойство ребенка может вызвать задержка мочеиспускания. Однако во многих учреждениях опорожнение мочевого пузыря не является обязательным требованием перед выпиской. Возможно будет целесообразным, особенно после операций по поводу гипоспадии, младенцев и детей-инвалидов не переводить из послеоперационного отделения, пока они не начнут мочиться, или проверить их мочевой пузырь ультразвуковым исследованием, так как в подобных случаях задержки мочеиспускания наблюдаются чаще, чем обычно.[139]

Взрослые пациенты, прооперированные под регионарной анестезией, зачастую минуют послеоперационную палату. У детей, даже не получавших седации, этого делать не стоит: адекватный мониторинг и квалифицированная помощь, оказанная в послеоперационном периоде при возникновении осложнений, улучшили статистику восстановлений.[140] Устранение внешних раздражающих факторов, особенно после коротких процедур, позволяет выявить незначительные компенсированные побочные эффекты (в частности, гемодинамические и респираторные), которые при ранней диагностике безопасны. Кроме того, как было указано ранее, продленный Tmax (до 2 *ч*) и Cmax у младенцев, при использовании ропивакаина и в меньшей степени левобупивакаина, способствуют опасности, что эти больные, после кратковременных вмешательств, могут покинуть операционную до того как будет достигнут пик концентрации местного анестетика в плазме. Поэтому в течение 2 *ч* после проведения выполнения процедуры блокады более безопасным является наблюдение за ними в послеоперационном отделении.

Критерии выписки после однократных процедур

Выписка из послеоперационного отделения основывается на тех же критериях, что и после общей анестезии (адаптированная для педиатрии шкала Aldrete или, для определенных учреждений, специфичный оценочный метод); при отсутствии двигательной блокады ребенок обычно может быть выписан через 30 *мин*. В других случаях выписка зависит от поведения ребенка. Частичное восстановление моторной функции является обязательным условием даже у спокойных детей с заботливыми родителями. Беспокойных детей до полного восстановления двигательных функций выписывать нельзя; более того, для предотвращения нанесения вреда оперированной конечности, весьма полезным будет применение защитных повязок (включая гипсовые).

Если ребенку действительно не хватает окружающей его семейной обстановки, продленная сенсорная блокада не является противопоказанием для ранней выписки. У себя дома, когда сенсорная блокада перестает быть эффективной, в целях профилактики возврата сильной боли, должны быть предписаны аналгетики с их введением на регулярной основе.[141]

Применение большинства адъювантов не исключает возможности ранней выписки, за исключением опиоидов, особенно морфина, назначенных эпидурально или интратекально, при которых требуется наблюдение за ребенком до утра.

Обеспечение и поддержание продленных методик

В целях обеспечения эпидурального введения препаратов повторно по требованию или продленной эпидуральной инфузии, для обеспечения адекватного мониторинга дети должны оставаться в условиях стационара. Некоторым пациентам в редких случаях может быть разрешено вернуться домой с эпидуральным катетером, в основном, это относится к детям с хронической болью или онкологической болью в терминальной стадии заболевания.

При отсутствии необходимости нахождения в стационаре для проведения хирургического ухода, взрослые пациенты с продленными периферическими нервными блокадами могут быть выписаны домой. Подобные продленные методы в педиатрии стали применять недавно,[73] и они не имеют широкого распространения. В одном учреждении детям, страдающим от синдрома комплексной регионарной боли, проводилось лечение на дому, с использованием периферических нервных катетеров.[85] Вероятно, такое обеспечение получит широкое признание в ближайшем будущем, но в настоящее время оно должно быть рассмотрено в рамках исследования.

Нейроаксиальные блокады

Каудальная анестезия

Каудальная анестезия – давно зарекомендовавший себя метод в педиатрии, является разновидностью эпидуральной блокады. Она выполняется посредством пункции крестцовой щели и крестцово-копчиковой мембраны. Применение каудальной анестезии значительно снижает стресс-гормональный ответ на хирургическое вмешательство,[142-144] поэтому у некормленых младенцев, при отсутствии интраоперационной инфузии глюкозосодержащих растворов, существует склонность к развитию гипогликемии.

Анатомия крестцовой щели

Крестцовая щель представляет собой V-образное отверстие, образованное в результате отсутствия сращения дуги пятого и зачастую четвертого крестцовых позвонков. С латеральных сторон она ограничена двумя пальпирующимися костными структурами – крестцовыми рожками, и покрыта крестцово-копчиковой мембраной (крестцового продолжения ligamenta flava). Расстояние, отделяющее вершину крестцовой щели от окончания мешка твердой мозговой оболочки, у детей в возрасте от 10 месяцев до 18 лет составляет 30 ± 10,4 *мм* (с диапазоном от 13,6 до 54,7 *мм*).[145] В возрасте от 2 месяцев до 7 лет среднее расстояние от поверхности кожи до передней крестцовой стенки составляет 21 *мм* (в редких случаях от 10 до 39 *мм*).[146] Расстояние от поверхности кожи до эпидурального пространства находится в жесткой зависимости от возраста и веса больного (Рис. 81-4); у большинства пациентов 25-миллиметровые иглы достаточно длинные для достижения сакрального эпидурального пространства и достаточно короткие для непреднамеренной пункции твердой мозговой оболочки.

По мере роста происходит изменение оси крестца: определение крестцовой щели становится более трудным, и она может закрыться.[147] Процесс уплотнения эпидуральной жировой ткани сокращает распространение местных анестетиков. Все эти изменения делают каудальную анестезию менее подходящей и более трудной при выполнении у детей старше 6-7-летнего возраста.

Показания и противопоказания

Проведение каудальной анестезии рекомендуется при большинстве хирургических вмешательств на нижней части тела (преимущественно ниже пупка), включая паховую герниопластику, хирургию мочевого и пищеварительного трактов и ортопедические процедуры в области тазового пояса и нижних конечностей.[148,149] Обычно она проводится у поверхностно анестезированных пациентов,

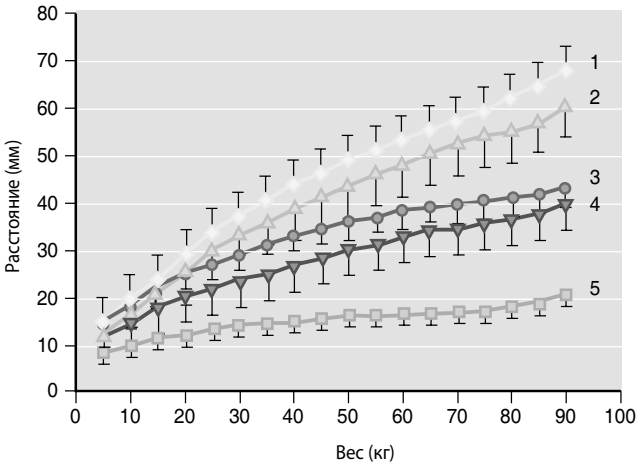


Рис. 81-4 Расстояние от поверхности кожи до эпидурального и субарахноидального пространств на различных межпозвоночных уровнях, проходящее через крестцовую щель. 1, Спинальная анестезия; 2, люмбальный эпидуральный подход (срединный); 3, торакальный эпидуральный подход (срединный); 4, сакральный эпидуральный подход; 5, каудальный подход

но может выполняться и в режиме моноанестезии у бодрствующих недоношенных младенцев до 50-60 недель постконцептуального возраста под местной анестезией кожи, покрывающей крестцовую щель, либо для однократной методики,[150,151] либо после постановки эпидурального катетера путем повторных инъекций или продленной инфузии местных анестетиков.[152,153]

Существуют конкретные противопоказания, к которым относятся основные пороки развития крестца (миеломенингоцеле, открытое расщепление позвоночника), менингиты и внутричерепная гипертензия.

Методика

Для проведения пункции обычно пациента укладывают в положение лежа на боку, либо, особенно недоношенных бодрствующих младенцев, на живот (ничком) с валиком, подложенным под таз, или с согнутыми в положение «лягушки» нижними конечностями. При проведении пальпации вдоль линии остистых отростков к уровню крестцово-копчикового сочленения определяются два крестцовых рога, которыми окружена V-образная крестцовая щель (sacral hiatus) (Рис. 81-5). Щель вместе с линией, проведенной через два задних верхних подвздошных гребня (crista iliaca posterior superior), образуют равносторонний треугольник, хотя в клинической практике при неинформативной пальпации это предположение при определении щели не особо помогает.

Как правило, каудальная анестезия является однократной методикой. В редких случаях, для проведения повторных инъекций или продленной инфузии, рассматривается возможность постановки эпидурального катетера. «Нормальная» длина катетера, введенного в эпидуральное пространство, как и для любой другой эпидуральной блокады, составляет 2-3 *см*. У младенцев, в связи с рыхлой структурой эпидуральной жировой ткани, для достижения люмбального или даже торакального уровня катетер может быть введен на большее расстояние. Эта методика должна проводиться с осторожностью, только опытными специалистами, с обязательным контролем конечного положения кончика катетера, так как в 28% случаев возможна его дислокация.[154] Обычно для этого применяют контрастную рентгенографию, хотя можно использовать и другие методики:

- нейростимуляция с высокими параметрами силы тока (однако безопасность этой методики до сих пор не установлена)[122,155]
- запись ЭКГ потенциалов с металлизированного отведения катетера и их сравнение с потенциалами, полученными от электрода, размещенного на уровне позиционирования кончика эпидурального катетера, по линии остистых отростков. В случае идентичности двух кривых ЭКГ, положение считается правильным.[156] Эта неинвазивная методика является очень изысканной, но у некоторых пациентов ЭКГ кривая, записанная со второго отведения, не четкая (особенно когда они находятся в сознании и двигаются).
- ультразвуковое исследование[157] считается наиболее многообещающей неинвазивной методикой, но все еще находится на стадии рассмотрения.

Для снижения риска присоединения бактериальной инфекции рекомендовано проводить туннелирование катетера.[158] Дозировки, предписанные в схеме Armitage, были опубликованы много лет назад и по-прежнему остаются самыми надежными[159]:

- при 0,5 *мл/кг* блокируются все крестцовые дерматомы.
- при 1,0 *мл/кг* блокируются все крестцовые и поясничные дерматомы.
- при 1,25 *мл/кг* верхняя граница анестезии, по крайней мере, достигает средне-грудного уровня (midthoracic).

Однако при инъекции 1,25 *мл/кг* существует опасность рострального распространения препарата (выше T4)[160], поэтому предпочтительно не вводить более чем 1,0 *мл/кг* местного анестетика.

При постановке катетера, для предотвращения системной токсичности, как уже было указано (см. «Фармакокинетика»), следует снизить частоту повторных инъекций. Вторая инъекция должна быть сделана не ранее, чем через 60 *мин* (в случае применения короткодействующего местного анестетика) или 90 *мин* (в случае применения длительнодействующего местного анестетика) после первого введения препарата и составлять половину от начальной дозы. Дальнейшие инъекции должны быть снижены до половины от второй дозы (т.е. одна шестая часть от начальной дозы), при соблюдении таких же интервалов введения.

Специфические осложнения

При использовании современного оборудования осложнения от каудальной анестезии обычно минимальны и случаются редко.[102,117] За последние годы из-за чрезмерно растянутого по времени предоперационного голодания, наблюдалась послеоперационная задержка опорожнения мочевого пузыря, но в настоящее время это не должно быть проблемой, и истинная задержка опорожнения происходит редко. Неудачи при проведении блокады, особенно у детей старше 7 лет, – явление не редкое (от 3% до 5%), но даже у более младших детей процент неудачных процедур может быть довольно высоким.[136]

Эпидуральная анестезия

Анатомия и физиология эпидурального пространства

Эпидуральное пространство окружает спинной мозг и мозговые оболочки на протяжении от большого затылочного отверстия (foramen magnum) до крестцовой щели (sacral hiatus). Ограничиваясь снаружи позвоночной пла-

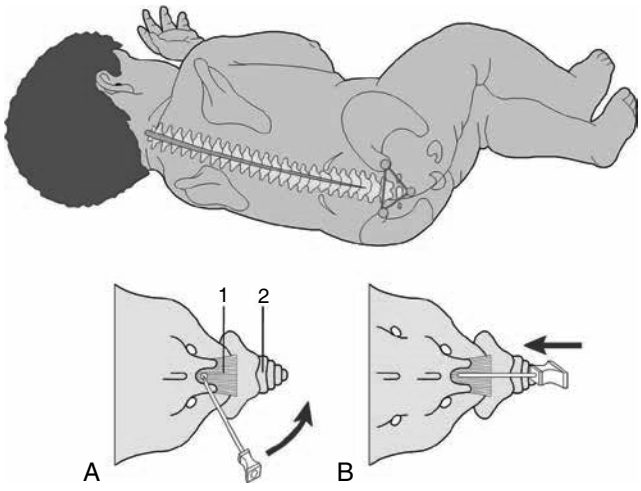


Рис. 81-5 Процедура каудальной блокады. **A**, Прокалывание кожи иглой под углом 90°. 1, Копчик; 2, Крестцово-копчиковая мембрана. **B,** Краниальное изменение направления иглы после прокалывания крестцово-копчиковой мембраны

стиной (vertebral laminae) и желтой связкой (ligamenta flava), оно совершенно свободно сообщается с обоими паравертебральными пространствами и оболочками спинномозговых корешков. В области дуральных манжет, рядом со спинальными ганглиями оно тесно связано с субарахноидальным пространством, чему способствуют выступы арахноидальных грануляций, через которые легко проникают местные анестетики. Эпидуральное пространство содержит кровеносные и лимфатические сосуды, при этом у младенцев и детей в возрасте до 6-8 лет оно заполнено рыхлой жировой тканью.

Важно учитывать, что до 1 года жизни линия, соединяющая верхние края гребней подвздошных костей (линия Тюфье), в месте пересечения с линией остистых отростков, соответствует уровню L5-S1, а не L4-L5, как у старших детей и взрослых.[161] Кроме того, при сгибании позвоночника (что необходимо для выполнения процедуры эпидуральной блокады) у 58,3% пациентов наблюдается изменение уровня пересечения позвоночника линией Тюфье. В результате эпидуральных инъекций происходят значительные изменения давления. Vas и колл. отметили следующие изменения у 30 новорожденных после установки эпидурального катетера 20 G[162]:

- изменение давления в ответ на пенетрацию эпидурального пространства: 1 ± 10 *мм рт. ст.* (в крайних случаях: от −17 до +16 *мм рт. ст.*)
- пиковое изменение давления при введении местного анестетика со скоростью 1 *мл/мин*: 27,8 ± 18,6 *мм рт. ст.* с остаточным давлением 12 ± 5,5 *мм рт. ст.* на протяжении 1 *мин* после окончания инъекции
- пиковое изменение давления при введении местного анестетика со скоростью 0,5 *мл/мин*: 15,2 ± 9,5 *мм рт. ст.* с остаточным давлением 14,8 ± 5,4 *мм рт. ст.* на протяжении 1 *мин* после окончания инъекции

Как ранее упоминалось, маленькие дети хорошо переносят эпидуральную анестезию, без каких-либо значительных изменений артериального давления или брадикардии.[62,64]

Показания и противопоказания

Эпидуральная анестезия рекомендована при проведении всех больших оперативных вмешательствах на органах брюшной полости, забрюшинного пространства, таза и грудной клетки,[163,164] включая реконструктивную операцию при воронкообразной деформации грудной клетки[165] и хирургию сколиозов,[166] предпочтительно с применением двухкатетерного способа.[167] В некоторых учреждениях эта методика используется при проведении операций на сердце,[76,168] но такое показание является весьма спорным, и большинство авторов из-за антикоагулянтной терапии, сопутствующей данному хирургическому вмешательству, считают ее противопоказанной.

Межпозвонковый уровень подхода к эпидуральному пространству является предметом дискуссий и зависит как от возраста больного, так и от опыта анестезиолога. При планировании однократной техники исполнения для проведения операции ниже пупочной области у младенцев и маленьких детей наиболее часто выбирают каудальный подход, а у более старших пациентов используют поясничный (люмбальный) подход. Рассматривая процедуру постановки катетера, для всех больных, с целью снижения риска развития бактериального заражения из-за близости анального отверстия, предпочтительнее выбирать люмбальный доступ, хотя это случается редко.[102]

Для обеспечения сенсорной блокады высоких грудных дерматомов самым надежным подходом является торакальная эпидуральная блокада, при выполнении которой, из-за существующего риска повреждения спинного мозга, требуется опыт у оператора. Если же анестезиолог не применяет у младенцев торакальную эпидуральную блокаду, некоторые авторы рекомендуют использовать каудальный подход с введением катетера на большое расстояние в краниальном направлении до достижения торакальных уровней.[169] Однако этот метод так же требует навыков; даже при выполнении опытным специалистом почти в 30% случаев отмечается неправильное положение катетера.[154,170] Кроме того, существует риск развития серьезных осложнений (в т.ч. травма спинного мозга/сосудов во время продвижения иглы, бактериальное заражение, повреждение или перекручивание катетера вокруг нервного корешка при попытках удаления).[171-173]

Специфические противопоказания для выполнения эпидуральной анестезии включают в себя тяжелые пороки развития позвоночника и спинного мозга (за исключением расщелины позвоночника без спинномозговой грыжи spina bifida occulta), интраспинальные поражения или опухоли и, по мнению большинства авторов, спинальный дизрафизм (tethered cord syndrome). В большинстве случаев проведение эпидуральной анестезии следует избегать детям с диагнозом гидроцефалия, повышенным внутричерепным давлением или нестабильной эпилепсией, но эти расстройства не являются абсолютными противопоказаниями.[174] Кроме того, наличие предыдущих операций на позвоночнике обычно делает проведение эпидуральной (и спинальной) анестезии технически трудным или невозможным, хотя при отсутствии основных поражений спинного мозга, это не служит противопоказанием.

Методики

Люмбальная эпидуральная анестезия

Пункцию поясничного эпидурального пространства обычно выполняют у анестезированных пациентов по средней линии ниже уровня промежутка L2-L3, в проекции нижней границы мозгового конуса спинного мозга (conus medullaris). При имеющейся аномалии остистых отростков или деформации позвоночника может быть использован парамедианный (боковой) доступ. Ребенка укладывают в положение, промежуточное между положением лежа на животе и положением на боку, при этом оперируемая сторона должна находиться снизу, затем для увеличения межостистых пространств сгибают позвоночник (Рис. 81-6). У пациентов, находящихся в сознании, процедуру можно выполнять в положении сидя.

Выбор способа для определения признаков потери сопротивления (the loss of resistance (LOR)) был предметом значительных дискуссий. У младенцев наибольшее доверие вызывает использование газа (воздуха или, предпочтительнее, CO_2), тогда как у детей старше 8-10-летнего возраста, как и у взрослых, возможно применение физиологического раствора.

Расстояние от поверхности кожи до эпидурального пространства коррелирует с возрастом и размерами (см. Рис. 81-4), но в возрасте между 6 месяцами и 10 годами приблизительный расчет составляет 1 *мм/кг*. Использование ультразвука позволяет точно измерить расстояние от поверхности кожи до желтой связки (ligamenta flava) (см. Рис. 81-1).

После проникновения кончика иглы в эпидуральное пространство, шприц «утраты сопротивления» (LOR) отсоединяют: при этом в центре павильона иглы не должно

Табл. 81-9 Стандартные дозы и режимы инфузии для проведения эпидуральной анестезии у педиатрических пациентов

Препарат	Начальная доза	Продленная инфузия (макс. дозы)	Повторные инъекции
Бупивакаин, левобупивакаин	*Раствор*: 0,25% с 5 *мкг/мл* (1/200,000) адреналина Доза: <20 *кг*: 0,75 *мл/кг* 20-40 *кг*: 8-10 *мл* (или 0,1 *мл/год/* количество метамеров) >4 *кг*: такая же, как для взрослых	<4 мес: 0,2 *мг/кг/ч* (0,15 *мл/кг/ч* 0,125% раствора или 0,3 *мл/кг/ч* 0,0625% раствора) 4-18 мес: 0,25 *мг/кг/ч* (0,2 *мл/кг/ч* 0,125% раствора или 0,4 *мл/кг/ч* 0,0625% раствора) >18 мес: 0,3-0,375 *мг/кг/ч* (0,3 *мл/кг/ч* 0,125% раствора или 0,6 *мл/кг/ч* 0,0625% раствора)	От 0,1 до 0,3 *мл/кг* каждые 6-12 *ч* 0,25% или 0,125% раствора (в соответствии со шкалой боли)
Ропивакаин	*Раствор*: 0,2% Доза: Такой же режим в *мл/кг*, как и для бупивакаина (см. выше)	Такая же возраст-зависимая скорость инфузии в *мг/кг/ч* как для бупивакаина (обычная концентрация ропивакаина: 0,1%, 0,15% или 0,2%) У младенцев < 3 мес инфузия не более, чем 36 *ч*	От 0,1 до 0,3 *мл/кг* каждые 6-12 *ч* 0,15% или 0,2% раствора (в соответствии со шкалой боли)
Адъюванты	Избегать у младенцев < 6 мес Фентанил (1-2 *мкг/кг*) или суфентанил (0,1-0,6 *мкг/кг*) или клонидин (1-2 *мкг/кг*)	Выбирать только один адъювант: Фентанил: 1-2 *мкг/мл* Суфентанил: 0,25-0,5 *мкг/мл* Морфин: 10 *мкг/мл* Гидроморфон: 1-3 *мкг/мл* Клонидин: от 0,3 до 1 *мкг/мл* раствора	Морфин (без консервантов): 25-30 *мкг/кг* каждые 8 *ч*

наблюдаться рефлюкса биологической жидкости (крови или ЦСЖ). Следующий шаг процедуры заключается в медленной инъекции местного анестетика либо через эпидуральную иглу, либо через катетер. У младенцев в возрасте до 2 лет прогрессирующее смещение твердой мозговой оболочки во время введения препарата можно увидеть на ультразвуковой картинке, если разместить ультразвуковой датчик рядом с линией остистых отростков.[175] При установке катетера для предотвращения перегиба, завязывания в узел и латерализации блокады или неустойчивой миграции, не рекомендуется продвигать его более, чем на 3 *см*. Туннелирование катетера уменьшает количество инцидентов, связанных с непреднамеренным удалением или бактериальным заражением.[176] Контроль за расположением катетеров, введенных на значительно большую длину, должен осуществляться таким же образом, как и за каудальными катетерами.

Объем вводимого раствора анестетика зависит от обеспечения максимального уровня аналгезии, необходимого до окончания хирургического вмешательства; около 0,1 *мл* на год жизни, при необходимости блокады 1 нейромера.[177] Обычно объемы вводимых препаратов составляют от 0,5 до 1 *мл/кг* (макс. до 20 *мл*), что обеспечивает верхнюю границу сенсорной блокады между Th9 и Th6 более чем у 80% пациентов.

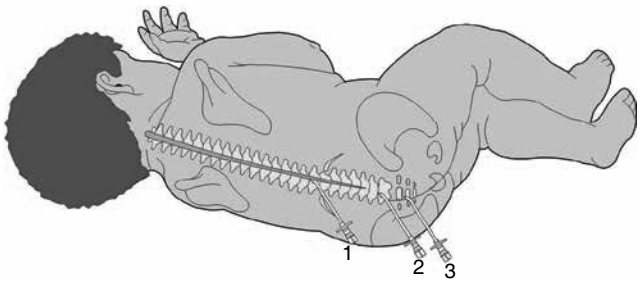


Рис. 81-6 Процедуры эпидуральных блокад. 1, Торакальный подход (срединный доступ); 2, Люмбальный подход (срединный доступ); 3, Сакральный межпозвонковый подход

Для большинства педиатрических операций возможно проведение однократной эпидуральной блокады, особенно при комбинации с такими адъювантами, как клонидин (1-2 *мкг/кг*), кетамин, не содержащий консервантов (0,25-0,5 *мг/кг*), и, при соответствующих показаниях, морфин (30 *мкг/кг*). С целью купирования длительной послеоперационной боли после больших хирургических вмешательств требуется постановка эпидурального катетера и послеоперационная инфузия местных анестетиков (Табл. 81-9).

У детей старшего возраста при возможности проведения пациент-контролируемой аналгезии и желание ее использовать интересным выбором может явиться пациент-контролируемая эпидуральная анестезия (ПКЭА). Результаты проспективного исследования с привлечением 128 детей в возрасте старше 5 лет в 90,1% случаев показали успешный результат. Из-за развития побочных эффектов у 6,1% детей ПКЭА была остановлена, и только у 3,8% пациентов наблюдалась недостаточная аналгезия.[178] В роли местного анестетика выступал бупивакаин (0,0625% или 0,125%) с фентанилом (от 2 до 10 *мкг/мл*); фоновая инфузия проводилась со скоростью 0,2 *мл/кг/ч* или меньше, при этом от 1 до 3 *мл* болюсных доз были разрешены каждые 15-30 *мин* с максимум 0,4 *мг/кг/ч* дозой бупивакаина.

В другом проспективном исследовании с привлечением 58 детей (в возрасте от 7 до 12 лет), перенесших ортопедические операции на нижних конечностях, сравнивалась продленная эпидуральная инфузия 0,2% ропивакаина (0,2 *мл/кг/ч*) и ПКЭА с фоновой инфузией 1,6 *мл/ч* и 2 *мл* болюс-дозами (lock-out интервал: 10 *мин*) подобного раствора. В обеих группах применялись идентичные болевые шкалы, по результатам которых определилось, что детям из группы с ПКЭА требовалась половина почасовой дозы ропивакаина по сравнению с группой продленной инфузии.[179]

Сакральная эпидуральная анестезия

В связи с тем, что вплоть до юношеского периода крестцовые промежутки не срастаются, сакральная эпидуральная

анестезия у детей может быть выполнена доступом кзади от пространства S2-S3, которое определяется при пальпации уровня от 0,5 до 1 *см* ниже линии, соединяющей два задних верхних подвздошных гребня[180], но может быть выбран и любой другой крестцовый промежуток.[181] Процедура осуществляется так же, как и при люмбальном подходе. Из-за атрофии крестцовых остистых отростков игла Туохи может быть ориентирована краниально или, предпочтительнее, каудально, для контактирования твердой мозговой оболочки с наружным изгибом кончика иглы, что снижает опасность случайной пенетрации. Также должно быть уделено внимание большей близости от поверхности кожи до эпидурального пространства, по сравнению с поясничным подходом (см. Рис. 81-4). При необходимости для обеспечения длительного послеоперационного обезболивания может быть введен эпидуральный катетер (используя такую же методику, как и при постановке люмбального эпидурального катетера).

Сакральная эпидуральная анестезия выступает в роли альтернативной методики либо у младенцев с наличием противопоказаний к выполнению каудального подхода из-за поражений кожи, либо у детей в возрасте старше 6-7 лет, у которых проведение каудальной анестезии становится более трудным и менее надежным. При этом назначаются такие же объемы и дозы местных анестетиков, как и для каудальной анестезии. Методика ультразвуковой визуализации может быть использована для точной оценки расстояния от кожи до эпидурального пространства и, в основном у младенцев, для контроля как за продвижением иглы или катетера, так и за распространением местного анестетика.

Торакальная эпидуральная анестезия

Торакальные эпидуральные блокады показаны для обеспечения пролонгированного купирования боли при проведении массивных хирургических вмешательств, при этом для выполнения повторных инъекций или продленной инфузии местного анестетика требуется постановка эпидурального катетера. У детей эта методика не имеет широкого распространения в связи с тем, что показания к ее применению ограничены торакальной хирургией и вмешательствами на верхнем отделе живота, а также из-за опасности повреждения спинного мозга. Проведение процедуры детям до 1 года такое же, как и при люмбальном доступе, с введением иглы перпендикулярно линии остистых отростков в связи с присутствием единственного изгиба позвоночника, особенно выраженного при сгибании. С возрастом этот изгиб увеличивается, и техника выполнения постепенно становится такой же, как при торакальном подходе у взрослых, с краниальной ориентацией иглы Туохи под углом 45° к поверхности кожи. Вместо этого может быть выполнен парамедианный подход, но в педиатрической практике он применяется редко.

У младенцев ультразвук позволяет визуализировать твердую мозговую оболочку, продвижение иглы Туохи и, во многих случаях, продвижение и конечное положение кончика эпидурального катетера.[182]

Эпидуральная анестезия шейного отдела

У детей хирургических показаний для выполнения эпидуральной блокады шейного отдела не существует. В редких случаях эта методика может быть выполнена у больных с хронической болью или перед проведением операции по поводу ампутации плеча на уровне лопатки (при остеосаркоме плечевой кости), которая осуществляется исключительно в подростковом возрасте. Процедура блокады такая же, как и у взрослых.

Специфические побочные эффекты и осложнения

Специфические осложнения такие же, как и у взрослых пациентов, но при этом реже случаются и менее тяжелые.[102,117]

Спинальная анестезия

Анатомия и физиология

Спинной мозг и дуральный мешок у младенцев в возрасте до 1 г. жизни оканчивается на более низком уровне, чем у пациентов старшего возраста (см. ранее «Каудальная анестезия»). Кроме того, в зависимости от возраста объем цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) значительно варьирует – более чем 10 *мл/кг* у новорожденных, до 4 *мл/кг* у младенцев с весом менее 15 *кг*, до 3 *мл/кг* в периоде детства и от 1,5 до 2,0 *мл/кг* у подростков и взрослых пациентов. Спинальное/церебральное распределение ЦСЖ также изменяется с возрастом: половина объема ЦСЖ находится в спинальном субарахноидальном пространстве, у взрослых только 25%. Это имеет значительные фармакокинетические последствия и объясняет, почему для проведения спинальной анестезии у младенцев и в раннем детском периоде требуются большие дозы местных анестетиков.

У младенцев в положении лежа на спине гидростатическое давление ЦСЖ ниже[183] и во время общей анестезии имеет тенденцию к снижению. При выполнении спинальной блокады необходимо медленно продвигать иглу, чтобы своевременно определить рефлюкс ЦСЖ до того момента, пока игла не прошла дальше.

Дети старше 5-летнего возраста после выполнения спинальной анестезии ведут себя подобно взрослым, в то время как более маленькие пациенты остаются гемодинамически стабильными, без существенных проявлений признаков гипотензии или брадикардии,[184] даже при наличии пороков развития сердца.[185] Однако существуют сообщения о понижении среднего артериального давления в течение первых 10 *мин* после введения 0,8 *мг/кг* 0,5% раствора бупивакаина у младенцев в возрасте от 1,5 до 5 месяцев.[186] Это снижение было кратковременным, хорошо переносимым и быстро корригируемым внутривенной инфузией растворов. Подобные результаты с сопутствующим снижением мозгового кровотока были получены у родившихся недоношенными детей в возрасте 41 недели постконцептуального развития.[187]

Показания и противопоказания

В педиатрической практике спинальная анестезия имеет ограниченные показания. Одним из них является пластика паховой грыжи у недоношенных младенцев до 60 недели

Табл. 81-10 Стандартные дозы местных анестетиков для выполнения спинальной анестезии у новорожденных и недоношенных младенцев в возрасте до 60 недель постконцептуального развития (с весом до 5 *кг*)

Местный анестетик	Доза *(мг/кг)*	Объем *(мл/кг)*	Длительность действия *(мин)*
Тетракаин 1%	0,4-1,0	0,04-0,1	60-75
Тетракаин 1% с адреналином	0,4-1,0	0,04-0,1	90-120
Бупивакаин 0,5% изобарический или гипербарический	0,5-1,0	0,1-0,2	65-75
Левобупивакаин 0,5%	1,0	0,2	75-88
Ропивакаин 0,5%	1,08	0,22	51-68

постконцептуального возраста,[188,189] склонных после общей анестезии или даже легкой седации к развитию послеоперационного апноэ.[190] Однако при спинальной анестезии в послеоперационном периоде (как и до операции) возможно развитие апноэ, что делает необходимым наблюдение в стационаре младенцев из этой группы риска. Остальные показания встречаются редко, в основном при элективной хирургии в нижнем отделе живота, операциях на нижней конечности[191-193] и иногда при хирургических вмешательствах на сердце или катетеризации сердца,[194,195] но эти показания являются спорными.

Методика

Методика спинальной анестезии такая же, как при проведении люмбальной пункции. Она может быть выполнена в положении пациента на боку или сидя.

В настоящее время из местных анестетиков наиболее широко применяются гипербарический тетракаин и бупивакаин.[196] Как альтернативу можно использовать изобарический бупивакаин.[191] Возможно, в дальнейшем ропивакаин[197] и левобупивакаин[198] смогут стать препаратами выбора, но на данный момент у педиатрических больных они не имеют одобрения к интратекальному введению. Стандартные дозы для младенцев приведены в Табл. 81-10 и для детей старшего возраста в Табл. 81-11.

Побочные эффекты и осложнения

У новорожденных детей и младенцев выполнение спинальной анестезии технически более сложно. Общий процент неудач при проведении процедуры колеблется от 10% до 25%.[190,199] Важнейшими факторами, ограничивающими ее использование, являются небольшая продолжительность блокад и отсутствие остаточной аналгезии: зачастую рассматриваются альтернативные методы (каудальная анестезия, проводимая бодрствующему ребенку) или дополнительные методики (подвздошно-паховый/подвздошно-подчревный блок). У детей младше 8 лет постпункционная головная боль встречается довольно редко, хотя и не является исключением, и ее появление может быть снижено применением спинальных игл с карандашной заточкой.[200] Все осложнения, о которых сообщалось после проведения люмбальной эпидуральной блокады, могут присутствовать и после спинальной анестезии.

Проводниковые блокады верхней конечности

Анатомия

Верхняя конечность иннервируется нервами плечевого сплетения, образованного соединением передних ветвей спинномозговых нервов от C5 до Th1 в межлестничном промежутке. Как и у взрослых, волокна плечевого сплетения сначала перераспределяются на три ствола (в межлестничном промежутке), после чего, проходя под ключицей, делятся и образуют три главных нервных пучка, которые в подмышечной области перед делением на длинные нервы к верхней конечности окружают подмышечную артерию. Из-за такого сложного перераспределения нервных волокон распространение анестезии значительно варьирует в зависимости от уровня, на котором вводится местный анестетик.

Наиболее важные анатомические различия между младенцами и взрослыми относятся к верхней части легкого и купола плевры, который располагается выше проекции, образованной ключицей и первым ребром (superior thoracic aperture). Подключичные сосуды и нижняя часть сплетения расположены в непосредственной близости к куполу плевры, что обуславливает большой риск пункции плевры при любом пери-подключичном подходе. Понятие пери-нейроваскулярной оболочки, несмотря на присутствие сильных эмбриологических и анатомических доказательств, подвергалось сомнению, но, на основании недавнего радиологического исследования, оно получило дополнительное подтверждение, и даже объем «подмышечного туннеля» («axillary tunnel») может быть измерен довольно точно (от 5,1 до 9,5 *мл* у взрослых).[201]

Ультрасонография позволяет точно локализовать париетальную плевру и подключичные/подмышечные сосуды, повышая, таким образом, безопасность выполнения процедуры как с надключичным, так и с подключичным доступом, обеспечивая постоянный контроль за кончиком иглы при проведении блокады.

Табл. 81-11 Стандартные дозы местных анестетиков для выполнения спинальной анестезии у детей и подростков

Местный анестетик	Стандартные дозы
Бупивакаин 0,5% изобарический или гипербарический	От 5 до 15 *кг*: 0,4 *мг/кг* (0,08 *мл/кг*) >15 *кг*: 0,3 *мг/кг* (0,06 *мл/кг*)
Тетракаин 0,5% изобарический или гипербарический	От 5 до 15 *кг*: 0,4 *мг/кг* (0,08 *мл/кг*) >15 *кг*: 0,3 *мг/кг* (0,06 *мл/кг*)
Левобупивакаин 0,5% изобарический	От 5 до 15 *кг*: 0,4 *мг/кг* (0,08 *мл/кг*) От 15 до 40 *кг*: 0,3 *мг/кг* (0,06 *мл/кг*) > 40 *кг*: 0,25 *мг/кг* (0,05 *мл/кг*)
Ропивакаин 0,5% изобарический	0,5 *мг/кг* (макс. 20 *мг*)

Показания и противопоказания

В педиатрической практике показаниями для блокад плечевого сплетения являются как экстренные, так и плановые хирургические вмешательства на верхней конечности у пациентов при сохраненном сознании или находящихся под наркозом.[202-205] Такие блокады особенно подходят для амбулаторной хирургии и вызывают высокую степень удовлетворенности больного. Подмышечные (аксиллярные) блокады из-за, практически, отсутствия осложнений, считаются методом выбора, особенно при повреждениях предплечья и кисти. С расширением возможности УЗ-контроля все чаще стал применяться нижнеключичный окололюювидный доступ (Infraclavicular paracoracoid): эта методика, являясь простой в исполнении, обеспечивает полную блокаду верхней конечности; кроме того, легче и удобнее, чем в подмышечной области, выполняется постановка катетера, фиксация и защита его от случайного удаления.

При повреждениях (или наложении жгута) проксимальной части руки, включая локоть, рекомендуется проводить надключичные блокады. У младенцев, ввиду непосредственно близкого расположения купола плевры, даже при наличии ультрасонографического обеспечения следует исключить применение пери-подключичных доступов. Наконец, самыми безопасными методиками являются окололестничная и модифицированная межлестничная блокада (в обоих случаях кончик иглы для проведения блокады расположен практически в одном и том же месте межлестничного пространства).

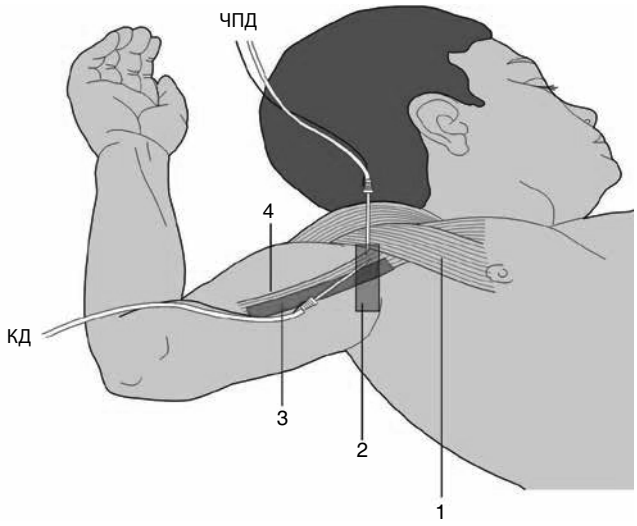


Рис. 81-7 Аксиллярный доступ к плечевому сплетению. К.Д. – классический доступ; ЧКД – чрезключовидно-плечевой доступ; 1, большая грудная мышца; 2, подмышечная артерия; 3, ключовидно-плечевая мышца

Дистальные нервные блокады используют либо в качестве дополнительных блоков при недостаточном распространении анестезии после проведения более проксимальной блокады, либо при повреждениях дистальных участков конечности (операция только на одном пальце).

Блокады плечевого сплетения ниже ключицы

Подмышечная (аксиллярная) блокада

Это наиболее популярный доступ к плечевому сплетению у детей любого возраста, с целью доступа к нервным стволам и терминальным нервам сплетения в подмышечной впадине. Ребенок находится в положении лежа на спине[202] с отведенной на 90° и ротированной кнаружи верхней конечностью. В зависимости от используемого метода, для идентификации расположения нервов ориентируются либо по характеру движения пальцев кисти или предплечья, обусловленных мышечными сокращениями (вызванными нейростимуляцией), либо по визуализации кончика иглы вдоль аксиллярной артерии, рядом с одним из трех основных пучков (желательно с задним) и недалеко от клювовидного отростка лопатки.

Более подходящим вариантом этого метода является чрезключовидно-плечевой (transcoracobrachialis) доступ.[202] Игла для выполнения блокады вводится сзади к месту пересечения клювовидно-плечевой (coracobrachialis) мышцы с нижней границей большой грудной (pectoralis major) мышцы (Рис. 81-7). Игла продвигается сзади вперед, по направлению к медиальному краю плечевой кости через верхнюю и латеральную часть клювовидно-плечевой (coracobrachialis) мышцы, через которую проходит мышечно-кожный (musculocutaneous) нерв.

При нейростимуляции первым обычно встречается мышечно-кожный нерв (предпочтительно блокировать его при извлечении иглы). Иглу продвигают глубже до достижения перинейроваскулярной оболочки[201] и ответных мышечных сокращений кисти и предплечья. На этом уровне нервные пучки разделяются на терминальные ветви и чаще всего первым с иглой контактирует срединный нерв, после чего инъецируют местный анестетик и иглу извлекают, с введением небольшого объема

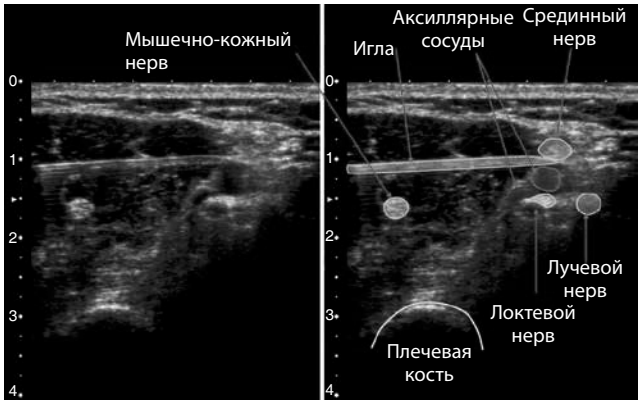


Рис. 81-8 Выполнение подмышечной блокады под УЗИ-контролем (чрезключовидно-плечевой доступ)

(от 0,1 *мл/кг* до 5 *мл*) рядом с мышечно-кожным нервом. Нет необходимости в локализации каждого нерва и выполнении множественных инъекций.[206]

При УЗ-контроле высокочастотный датчик устанавливается перпендикулярно к главной оси руки («короткая ось» [КО]). Во время процедуры продвижение иглы визуализируется в плоскости ультразвукового луча (КО–ПЛ, «короткая ось-плоскость») (Рис. 81-8); ее кончик может быть точно размещен рядом с каждым из трех основных нервов, а при извлечении иглы – близко к мышечно-кожному нерву. Для продленной инфузии к подмышечной нейроваскулярной оболочке может быть подведен катетер, но из-за трудности его фиксации обычно предпочитают другой доступ.

Местные анестетики выбирают в соответствии с необходимой продолжительностью и интенсивностью сенсорной блокады (см. выше). Объем вводимого вещества является критическим и зависит от методики, применяемой для локализации нервов. При методах с нейростимуляцией отсутствует информация относительно циркумферентного распространения вокруг нервных стволов. Таким образом, рекомендуемые объемы инъекции основываются на вероятности получения полной блокады. Эти объемы приведены в Табл. 81-12 для однократных методик и в Табл. 81-13 для продленной инфузии. При методиках с УЗ-контролем можно хорошо наблюдать циркумферентное распространение местных анестетиков, и в случае образования «кольца», окружающего соответствующий нервный ствол, нет необходимости введения дополнительных объемов местного анестетика.

Подмышечные блокады считаются самыми безопасными. Наиболее нежелательным инцидентом является случайная пункция артерии, которая иногда может стать причиной транзиторной сосудистой недостаточности или компрессионной гематомы.

Наиболее опасное осложнение – интраневральное введение препарата. Оно, как правило, считается основной причиной стойкого повреждения нерва, и у пациентов, находящихся под общей анестезией, в основном остается незамеченным. Biegeleisen в проспективном исследовании с привлечением 26 волонтеров (что удивительно, получив разрешение комиссии по этике), преднамеренно пытался под УЗИ контролем пенетрировать аксиллярные нервные стволы. Всего было выполнено 72 преднамеренных интраневральных введения с оценкой пациентов после инъекции спустя 6 месяцев. Двигатель-

Табл. 81-12 Рекомендуемые объемы местного анестетика для однократных блокад верхней конечности с нейростимуляцией в соответствии с весом больного*

	Вес пациента			
Проводниковая блокада	**≤10 *кг***	**11-30 *кг***	**31-60 *кг***	**>60 *кг***
Плечевое сплетение надключичным доступом	1 *мл/кг*	10 *мл*+ 0,5 *мл/кг* свыше 10 *кг*	20 *мл* + 0,25 *мл/кг* свыше 30 *кг*	30 *мл*
Плечевое сплетение подключичным доступом	0,5 *мл/кг*	5 *мл* + 0,25 *мл/кг* свыше 10 *кг*	10 *мл* + 0,15 *мл/кг* свыше 30 *кг*	15 *мл*
Любой нервный ствол к локтю	0,2 *мл/кг*	0,15 *мл/кг*	0,15 *мл*	10 *мл*
Любой нервный ствол к запястью	0,05 *мл/кг*	0,05 *мл/кг*	0,05 *мл/кг*	3-5 *мл*

*При ультразвуковой визуализации объемы обычно могут быть уменьшены

ного или чувствительного дефицитов не наблюдалось. Во всяком случае, хотя замысел этого исследования является спорным, результаты интересно показали, что интраневральное введение может быть не таким вредным, как общепринято считалось, и возможно без последствий выполнить неинтрафасцикулярную инъекцию (которая вызывает сильное сопротивление при инъекции и мучительную боль). Однако таких интраневральных введений следует избегать, особенно при использовании УЗ (кончик иглы на пути нерва и увеличение диаметра нерва при введении местного анестетика).

Грудные нижнеключичные блокады

В последнее время, в связи с использованием ультразвукового оборудования, нижнеключичные блокады приобрели значительный интерес. Существует два основных доступа: (1) срединноключичный (midclavicular) и (2) рядом с клювовидным отростком (paracoracoid). Оба выполняются в положении пациента лежа на спине.[207] Катетер может быть довольно легко поставлен и надежно зафиксирован, в отличие от подмышечной области. Используются те же местные анестетики, что и для любых других проводниковых периферических блоков. Стандартные объемы местных анестетиков для однократных процедур приведены в Табл. 81-12 и для инфузионных режимов в Табл. 81-13.

Срединноключичные доступы

Описываются два срединноключичных доступа: вертикальный и передне-боковой. Вертикальный срединноключичный доступ выполняется введением иглы под прямым углом к поверхности кожи, непосредственно под серединой нижнего края ключицы, пока в ответ на нейростимуляцию не появятся фасцикуляции мышц верхней конечности. Несмотря на сообщения, что применение этой методики у педиатрических пациентов проходит без видимых осложнений,[208,209] траектория следования иглы угрожает куполу плевры и легкому, тем самым делая этот доступ у детей противопоказанным.

У детей может быть безопасно выполнен передне-боковой срединноключичный доступ; в положении лежа на спине, с вытянутой вдоль грудной клетки рукой. Ориентирами являются клювовидный отросток лопатки, нижний край ключицы и дельтопекторальная борозда (Рис. 81-9). Иглу вводят на 1 *см* книзу от середины нижнего края ключицы, под углом 30-45° в дорсальном направлении и под углом 30° латеральнее, по линии дельто-пекторальной борозды в направлении к подмышечной впадине. Цель состоит в том, чтобы подойти к нейроваскулярной оболочке, находящейся примерно от 1,0 до 1,5 *см* медиальнее клювовидного отростка лопатки, о чем будут свидетельствовать фасцикуляции мышц руки, предплечья и кисти. Рядом с нервными стволами может быть установлен и надежно зафиксирован катетер. В поиске аксиллярных сосудов и париетальной плевры помогает УЗ; для достижения хорошего циркумферентного распространения местного анестетика кончик иглы предпочтительно должен располагаться за артерией.

Доступы рядом с клювовидным отростком

Паракоракоидные доступы в настоящее время являются наиболее популярными методами нижнеключичных блокад у детей. Медиальный подход рекомендуется выполнять с нейростимуляцией, при этом он наименее болезнен. Точка введения иглы располагается на каудальном конце

Табл. 81-13 Стандартные скорости инфузии местных анестетиков с болюс-дозами или без них 0,2% ропивакаина, 0,125% бупивакаина, 0,15% и 0,2% левобупивакаина для продленных периферических нервных блокад

Методики	**Проводниковые блокады сплетений и проксимальных нервов***	**Подмышечные и подколенные блокады**
Скорость инфузии	0,2 *мл/кг/ч* до 10 *мл/ч*	0,1 *мл/кг/ч* до 5 *мл/ч*
Болюс-дозы	0,2 *мл/кг* до 5 *мл*	0,1 *мл/кг/ч* до 3 *мл/ч*
Макс. болюс-дозы в час	3	3

*Включая надключичный и клювовидный доступы к плечевому сплетению, блокаду бедренного нерва, компартмент-блокаду подвздошной фасции и проксимальные доступы к седалищному нерву

По данным автора

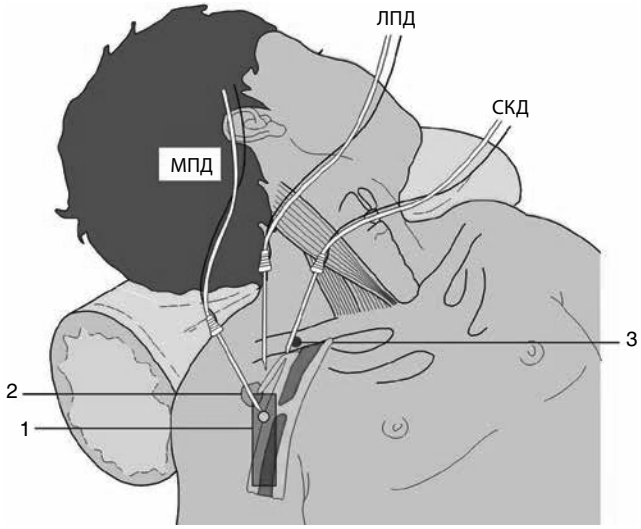


Рис. 81-9 Нижнеключичный доступ к плечевому сплетению. МПД – медиальный паракоракоидный доступ; ЛПД – латеральный паракоракоидный доступ; СКД – срединно-ключичный доступ; 1, УЗ-датчик; 2, клювовидный отросток лопатки; 3, срединная точка ключицы

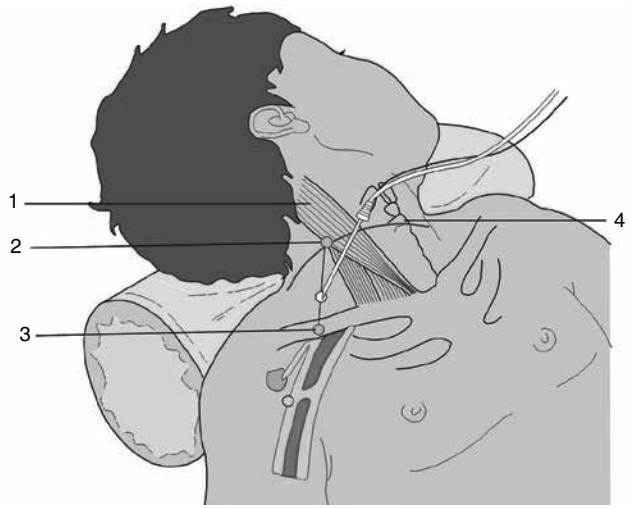


Рис. 81-10 Окололестничный подход к плечевому сплетению. 1, Грудино-ключично-сосцевидная мышца; 2, Проекция на коже бугорка Шассеньяка; 3, Срединная точка ключицы; 4, Перстневидный хрящ

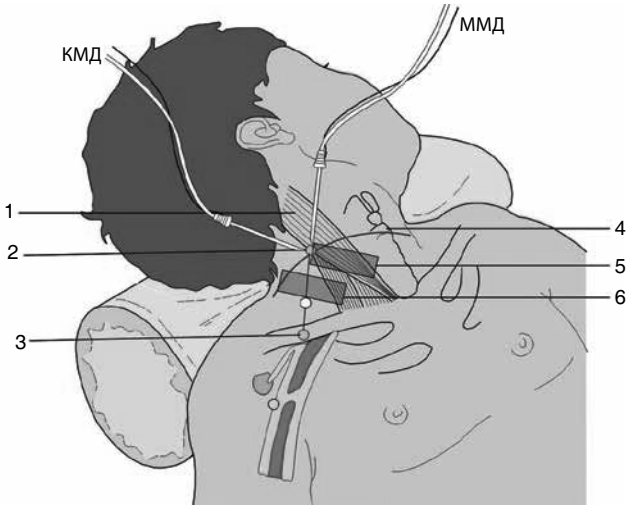


Рис. 81-11 Межлестничный доступ к плечевому сплетению. КМД – Классический межлестничный доступ (по Winnie); ММД – модифицированный межлестничный доступ (по Borgeat); 1, Грудино-ключично-сосцевидная мышца; 2, Проекция на коже бугорка Шассеньяка; 3, Срединная точка ключицы; 4, Перстневидный хрящ; 5, Расположение датчика (классический доступ); 6, Расположение датчика (доступ по Borgeat)

дельто-пекторальной борозды, 1-2 *см* (в зависимости от возраста пациента) каудальнее и медиальнее клювовидного отростка (см. Рис. 81-9). Отведение верхней конечности на 90° локтем, вместо расположения вдоль грудной клетки, приближает сплетение к поверхности кожи и благоприятствует циркумферентному распространению местного анестетика.[210] Иглу вводят перпендикулярно к поверхности кожи, до момента появления подергивания мышц верхней конечности.

При наличии УЗИ значительный интерес вызывает боковой паракораидальный доступ (см. Рис. 81-9). Для выполнения методики рука может быть или вытянута вдоль тела, или отведена на 110 градусов с согнутым под прямым углом локтем[207] для отделения нейрососудистого пучка от париетальной плевры и высвобождения его, с целью лучшего циркумферентного распространения местного анестетика. Точка прокола кожи находится на 1-2 *см* ниже края ключицы на линии, проведенной от медиального края клювовидного отростка к грудине.[211] Для достижения циркумферентного распространения может потребоваться репозиционирование иглы, после чего инъекция прекращается. Выполнение этой методики с нейростимуляцией технически возможно, но, если не сопровождается ультразвуковой визуализацией, небезопасно из-за угрозы пенетрации плевры.

Блокады шейного и плечевого сплетений

Окололестничный доступ

Окололестничный доступ[212] нацелен на проникновение в межлестничное пространство на некотором расстоянии от купола плевры и магистральных сосудов шеи. Положение ребенка – лежа на спине с вытянутой вдоль тела рукой и подложенным под шею валиком для растяжения и приближения к поверхности кожи основных стволов плечевого сплетения. Ориентирами являются срединная точка верхнего края ключицы и поперечные отростки С6, определяющиеся при пальпации межлестничной борозды, сразу за грудино-ключично-сосцевидной мышцей на уровне перстневидного хряща. Место пункции определяется соединением верхней 2/3 с нижней 1/3 линией, проведенной от точки проекции на коже отростка С6 до середины ключицы (Рис. 81-10).

В межлестничное пространство может быть введен катетер и надежно зафиксирован на этом уровне; стандартные режимы инфузии представлены в Табл. 81-13.

Степень успешно выполненных подходов очень высокая, с хорошим показателем безопасности. Иногда, при использовании только нейростимуляции, блокада нижней ветви (локтевого нерва и/или медиальной ветви срединного нерва) может быть неполной. Болезненность этой методики фактически равна нулю.[213]

Задний доступ

Данный метод первоначально был описан у взрослых пациентов (в сознании) в сидящем положении. Даже при отсутствии публикаций о его доступности в педиатрии он может быть выполнен на анестезированных детях в положении полупронации и головой в нейтральном положении, для свободного доступа к пальпации передней поверхности шеи.

Межлестничный доступ

Этот доступ направлен в межлестничное пространство, рядом с поперечным отростком С6. Положение ребенка на спине с руками, вытянутыми вдоль тела, и головой, слегка повернутой в противоположную от места инъекции сторону. Ориентирами являются перстневидный хрящ, передняя ветвь поперечного отростка С6 (бугорка Шассеньяка) и межлестничная борозда. Место пункции соответствует точке проекции на коже бугорка Шассеньяка в межлестничной борозде, сразу за латеральным краем грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Иглу вводят под углом 80^0 (не перпендикулярно) к коже, т.е. кзади и слегка каудально в направлении к поперечному отростку С6, до возникновения мышечных подергиваний в верхней конечности (Рис. 81-11). Этот метод не очень популярен у детей из-за его побочных эффектов: ипсилатеральной блокады диафрагмального нерва, опасности повреждения сосудов (позвоночной артерии

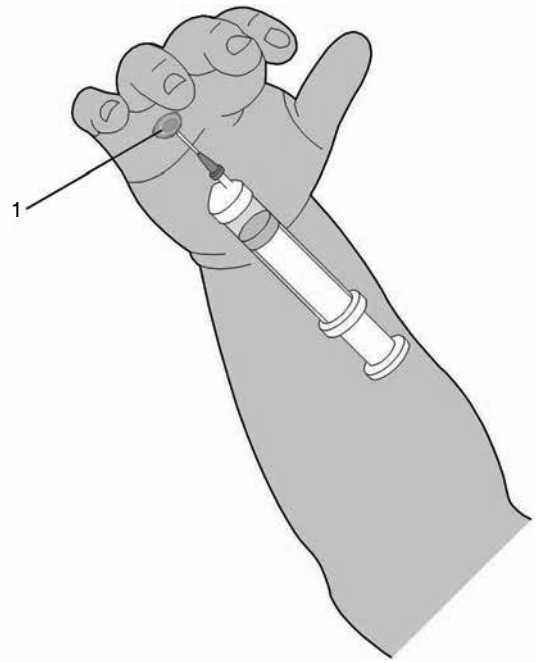


Рис. 81-12 Пястная (или транстекальная) блокада нерва. 1, Головка пястной кости определяется пальпацией

и вены) и случайной эпидуральной/интратекальной пункции шейного отдела.

УЗ повышает безопасность этого доступа, визуализируя магистральные сосуды шеи, апоневрозы лестничных мышц и C5-C7 корешки плечевого сплетения.[214,215] Borgeat и колл.[216] описали модифицированный метод у взрослых, который может быть применен и у детей. Игла вводится в том же месте пункции, но с латеральной ориентацией, продвигается по направлению к середине ключицы до определения основных стволов (вместо корней) плечевого сплетения, что выражается фасцикуляциями мышц верхней конечности. При необходимости может быть поставлен катетер. Стандартный подбор местных анестетиков и объемов вводимого вещества представлены в Табл. 81-12 и 81-13.

Доступы рядом с подключичной артерией

Стволы плечевого сплетения собираются в нижнем отделе межлестничного пространства, где они окружают подключичную артерию. К ним можно подойти несколькими путями, но все они начинаются с пенетрации межлестничного пространства чуть выше первого ребра. Эти методы очень эффективны практически на всех ветвях плечевого сплетения, но их опасно применять в педиатрии из-за возвышения купола диафрагмы в шее над ключицей, особенно у младенцев. С помощью УЗ возможна точная идентификация плевры, подключичных сосудов и нервных стволов, что делает эту процедуру менее опасной, в отличие от применения только нейростимуляции. Однако существуют столь же эффективные и более безопасные альтернативы данному доступу, поэтому он по-прежнему должен считаться противопоказанным, даже при наличии УЗ.

Дистальные проводниковые блокады

Блокады лучевого, локтевого и срединного нервов в педиатрии применяются нечасто. Эти доступы достаточно сложные и выполняются только с нейростимуляцией, при слепых подкожных инъекциях отмечается сравнительно высокая степень неудач. Уже давно их показания ограничиваются дополнением к частично неудавшимся плечевым блокадам. В настоящее время область применения УЗ для этих методик расширяется, чему способствует легкость идентификации и доступа к поверхностным нервам при УЗ-контроле, тем более что при этом достаточно очень малых объемов местного анестетика (обычно 1-3 *мл*, а для младенцев еще меньше) для полной блокады нерва.

Пястные/транстекальные блокады

Эти две методики следует рассматривать для профилактики и лечения боли в пальцах, независимо от причины возникновения, обходясь без циркулярных блокад, которые у детей почти никогда не используются, по крайней мере, анестезиологами.

Транстекальные блокады

Чрезкапсульные блокады[217] состоят из инъекции местного анестетика в небольшое пространство между синовиальной оболочкой каждого сухожилия сгибателя пальца и фиброзной оболочкой, которая ее окружает и прикрепляется проксимальнее к головке пястной кости трех средних пальцев (эта оболочка одинаково более вытянута у большого и указательного пальца). Даже несмотря на умеренную болезненность процедуры, она достаточно хорошо переносится детьми в сознании. Ориентиром служит головка соответствующей пястной кости, определяемая пальпацией ладони при супинированной кисти. После чего внутрикожная игла диаметром 25-27-G вводится перпендикулярно ладони, прямо в центре проекции на коже этой пястной головки (Рис. 81-12), до контакта с костью. После чего иглу слегка подтягивают (во избежание поднадкостничной инъекции) и вводят местный анестетик (1% или 2% лидокаин без адреналина) до появления сопротивления, которое возникает после инъекции объема:

- от 0,5 до 1,0 *мл*: указательный, средний и четвертый пальцы
- от 3 до 5 *мл*: мизинец
- от 5 до 10 *мл*: большой палец.

При этом глубоко анестезируются последние две фаланги и только вентральная сторона проксимальной фаланги.

Пястные блокады

Процедура состоит в введении под прямым углом к поверхности кожи иглы 25 G как латерально, так и медиально у соответствующей головки пястной кости, при этом кисть пациента находится в положении пронации.[218] Анестезиолог размещает свой палец на том же уровне со стороны ладони, для ощущения деформации ткани, вызываемой кончиком иглы. Затем игла останавливается и слегка подтягивается, при этом вводится 1 *мл* раствора местного анестетика без адреналина. При этой процедуре блокируются два ипсилатеральных дигитальных нерва. Затем процедура повторяется с другой стороны пальца. Эта двухинъекционная методика обеспечивает быструю и качественную аналгезию. Болезненность ее практически нулевая, но, к сожалению, ощущения боли такие же, как при выполнении классической четырехинъекционной блокады дигитального нерва.

Проводниковые блокады нижней конечности

Блокады нервов поясничного сплетения

Анатомия

Поясничное сплетение формируется путем объединения спинальных нервов от L1 до L5. Оно располагается в толще большой поясничной мышцы (m. psoas major) в пределах фасциальной плоскости поясничного пространства, где к нему можно подойти задним доступом через квадратную мышцу поясницы (m. quadratus lumborum). От него к нижней конечности отходит четыре нерва: бедренный, латеральный кожный, запирательный и бедренно-половой. В месте выхода из поясничной мышцы эти нервы следуют различными направлениями под подвздошной фасцией, покрывающей поясничную и подвздошную мышцы, являясь для них общей. Достаточный объем местного анестетика, введенный во внутреннее пространство этой фасции, распространившись по ней, достигает этих нервов, таким образом формируется блокада пространства подвздошной фасции.

Основное анатомическое различие между детьми и взрослыми относится к меньшим размерам нервных стволов и обширному распространению местного анестетика вдоль фасциальных плоскостей и перенервальных оболочек. И хотя некоторые нервы достаточно крупные, особенно бедренный, они не обладают достаточной эхогенностью (чем моложе пациент, тем меньше эхогенность структур) (см. Рис. 81-3), тогда как к апоневрозам (и кровеносным сосудам) это не относится. Следовательно, чтобы избежать неверной идентификации, необходимы прекрасные знания анатомии, особенно касательно связей между мышечными фасциями и нервами.

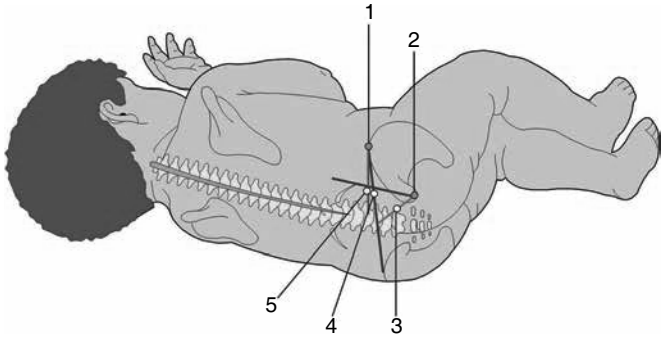


Рис. 81-13 Прямая блокада поясничного сплетения. 1, передняя верхняя подвздошная ость; 2, задняя верхняя подвздошная ость; 3, доступ по Chayen (модифицированный); 4, доступ по Winnie (слегка модифицированный); 5, доступ по Shuepfer

Показания, противопоказания и осложнения

Показания

Блокады бедренного нерва и пространства подвздошной фасции в основном применяются при неотложных состояниях (перелом бедренной кости) и плановых хирургических вмешательствах на бедре.[219,220] Дети, находясь в сознании и с легкой седацией, довольно хорошо переносят процедуру биопсии мышцы в условиях блокады бедренного и латерального кожного нерва.[221] Постановка катетера обеспечивает длительное купирование боли после операции на бедре.[222,223] Из-за бактериальной контаминации (но не инфекции), установленной в 57% случаев после

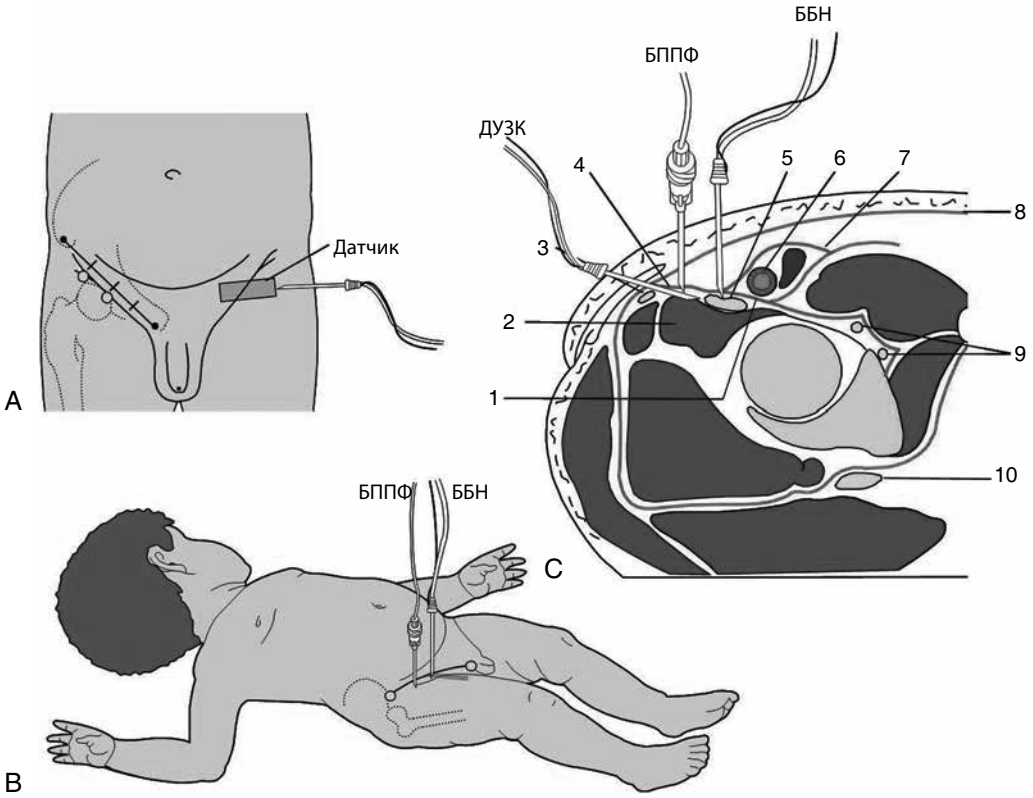


Рис. 81-14 Блокады бедренного нерва и пространства подвздошной фасции. **A**, Ориентиры и положения датчика. **B**, Положение больного. **C**, Поперечное сечение бедра. ДУЗК, доступ под УЗ-контролем; БППФ, блокада пространства подвздошной фасции; ББН, блокада бедренного нерва; 1, подвздошно-гребешковая связка; 2, поясничная мышца; 3, латеральный кожный нерв бедра; 4, подвздошная фасция; 5, бедренный нерв; 6, бедренная артерия; 7, оболочка сосудов бедра; 8, широкая фасция; 9, разветвления запирательного нерва; 10, седалищный нерв

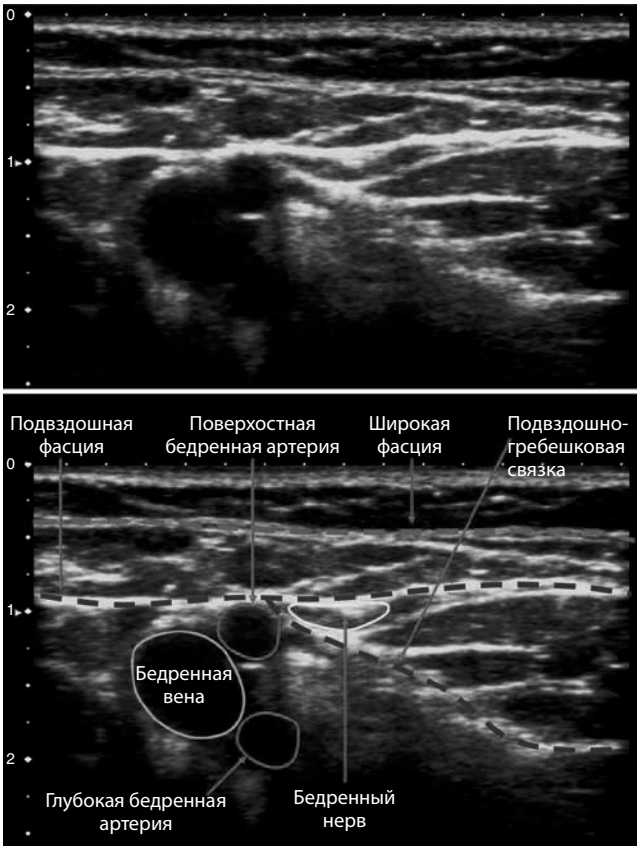


Рис. 81-15 Блокада бедренного нерва: ультразвуковая томография паховой области (датчик расположен параллельно паховой связки)

48 *ч* их применения, катетеры не должны оставаться на более длительный период, при этом крайне важно соблюдать методы асептики при введении катетера и перевязках.

Противопоказания

Для блокады бедренного нерва специальных противопоказаний не существует.

Осложнения

В связи с неправильным введением иглы (слишком краниально, с угрозой травмы почки, и слишком медиально, с угрозой повреждения абдоминальных сосудов), блокады пространства поясничной мышцы могут стать причиной прямой травмы живота как ретроперитонеально (преимущественно правой почки), так и органов брюшной полости. Кроме того, при отсутствии адекватного мониторинга и ухода за больным, случайное распространение препарата по нейроаксиальным пространствам, особенно субарахноидальному, может привести к развитию серьезных осложнений, включая фатальные.

При проведении любой процедуры нервной блокады возможен прокол нерва,[224] что может привести (на самом деле редко) к необратимому повреждению. Падения дома в основном являются проблемой у взрослых,[225,226] но также могут случаться и иметь пагубные последствия в детском возрасте. Должны быть сделаны настоятельные рекомендации относительно постельного режима для ребенка.

Блокада пространства поясничной мышцы

Блокада пространства поясничной мышцы выполняется в положении ребенка лежа на боку, на стороне, противоположной проведению процедуры. Ориентирами являются подвздошные гребни, ипсилатеральная задняя верхняя подвздошная ость и остистый отросток L5. Могут быть использованы три варианта подходов (Рис. 81-13)[227]:

- Срединная точка на линии, соединяющей заднюю подвздошную ость с остистым отростком L5 (модифицированный доступ по Chayen)[228]
- Точка, расположенная на межгребневой линии (линия Tuffier), на 1-2 *см* медиальнее ее пересечения с перпендикулярной линией,[229] проведенной от задней подвздошной ости (модифицированный доступ по Winnie)
- Точка, расположенная в месте соединения одной трети латеральной с двумя третями медиальной линий, проходящих от остистого отростка L4 до ипсилатеральной передней верхней подвздошной ости.

Независимо от места пункции иглу вводят перпендикулярно поверхности кожи, до возникновения подергиваний в ипсилатеральной четырехглавой мышце. Для предотвращения травмы живота и ретроперитонеальных органов (особенно правой почки) следует избегать медиального направления иглы и ее чрезмерного проникновения.

Блокады бедренного нерва и пространства подвздошной фасции

Блокада бедренного нерва

Блокады бедренного нерва выполняются в положении ребенка лежа на спине, желательно с небольшим отведением ипсилатеральной конечности. Ориентирами являются паховая связка и бедренная артерия. Место пункции расположено на 0,5-1,0 *см* ниже паховой связки (а не паховой складки) и латеральнее бедренной артерии (Рис. 81-14). Игла продвигается кзади либо перпендикулярно передней поверхности бедра, либо, особенно в случае постановки катетера, под углом 45° к коже краниально, в направлении пупка, до возникновения подергиваний четырехглавой мышцы при применении нейростимуляции (Рис. 81-15).

УЗ-визуализация облегчает выполнение этой методики.[230] Датчик размещается параллельно паховой связке.

В Табл. 81-14 отображены стандартные дозы местного анестетика. При постановке катетера его положение желательно проконтролировать либо нервной стимуляцией (стимулирующий катетер), либо УЗ. Стандартные режимы повторных инъекций/продленных инфузий представлены в Табл. 81-13.

Блокада пространства подвздошной фасции

Методика заключается в инъекции местного анестетика под подвздошную фасцию.[231] Препарат будет распространяться по внутреннему пространству фасции и, в зависимости от введенного объема, омывать нервы, выходящие из поясничного сплетения и иннервирующие нижнюю конечность. Процедура выполняется в положении ребенка лежа на спине (см. Рис. 81-14).

Постановка катетера облегчается применением УЗ-контроля.

С помощью этой методики почти всегда блокируются бедренный и латеральный кожный нервы. Местный анестетик обычно достигает верхнего отдела ветви запирательного нерва, от которой идет ответвление к тазобедренному суставу. В более чем 70% случаев процедур анестезированная площадь также включает в себя области, иннервируе-

Табл. 81-14 Рекомендуемые объемы местного анестетика для проведения однократных блокад нижней конечности с нейростимуляцией*

Проводниковая блокада	≤10 *кг*	11-30 *кг*	31-60 *кг*	>60 *кг*
Поясничного сплетения (пространства поясничной мышцы)	1 *мл/кг*	10 *мл* + 0,5 *мл/кг* свыше 10 *кг*	20 *мл*	20 *мл*
Бедренная	0,5 *мл/кг*	5 *мл* + 0,35 *мл/кг* свыше 10 *кг*	12 *мл* + 0,3 *мл/кг* свыше 30 *кг*	25 *мл*
Подвздошной фасции	1 *мл/кг*	10 *мл* + 0,5 *мл/кг* свыше 10 *кг*	20 *мл* + 0,25 *мл/кг* свыше 30 *кг*	30 *мл*
Проксимальная седалищная	1 *мл/кг*	10 *мл* + 0,5 *мл/кг* свыше 10 *кг*	20 *мл* + 0,3 *мл/кг* свыше 30 *кг*	30 *мл*
Проксимальная седалищная	0,3 *мл/кг*	3 *мл* + 0,2 *мл/кг* свыше 10 *кг*	6 *мл* + 0,15 *мл/кг*	12,5 *мл*

*Обычно при УЗ-визуализации объемы могут быть уменьшены

мые верхними ветвями поясничного сплетения, такими как бедренно-половой нерв. В Табл. 81-14 приведены стандартные дозы местного анестетика. Применение местных анестетиков с адреналином приводит к значительно более низким плазменным концентрациям, и при любой возможности им следует отдать предпочтение. Добавление клонидина (1-2 *мкг/кг*) значительно увеличивает продолжительность аналгезии.[50] Постановка катетера выполняется довольно легко и позволяет проводить обезболивание в течение длительного периода (см. Табл. 81-13).

Другие блокады нервов поясничного сплетения

Блокада подкожного нерва

Блокады подкожного нерва (n.saphenus) используются как дополнение к седалищным блокадам, проведенные с небольшими количествами местного анестетика. Поскольку подкожный нерв является чисто сенсорным нервом, нейростимуляцией он не определяется. Во многих публикациях, относящихся к процедурам блокад, указано на высокий процент отсутствия действия (30% или более). В настоящее время проводится оценка ультразвуковой визуализации, которая применительно к этому показанию является перспективным методом.

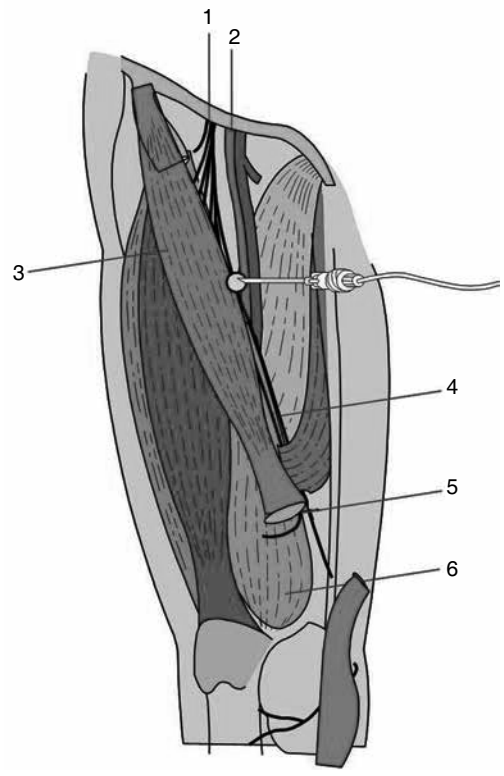


Рис. 81-16 Блокада подкожного нерва и нерва медиальной широкой мышцы. 1, Бедренный нерв; 2, бедренная артерия; 3, портняжная мышца (m.sartorius); 4, подкожный нерв; 5, двигательный нерв портняжной мышцы; 6, медиальная широкая мышца (m.vastus medialis)

Классический доступ осуществляется на уровне колена в положении лежа на спине. Пальпацией определяются передний край медиальной головки икроножной мышцы и бугристость большеберцовой кости. Под углом 45° к межмыщелковой линии от бугристости большеберцовой кости к переднему краю икроножной мышцы рисуется линия. Методика заключается в подкожном введении местного анестетика вдоль этой линии. Это очень простая техника, практически не дающая осложнений, но с довольно высоким уровнем отсутствия действия.

Блокада подкожного нерва и нерва медиальной широкой мышцы выполняется благодаря близкому расположению внутри приводного канала в верхней части бедра подкожного нерва и нерва медиальной широкой мышцы. Будучи смешанным нервом, нерв медиальной широкой мышцы может быть легко определен нейростимуляцией и после введения местного анестетика возможна сопутствующая блокада двух нервов. Ориентирами являются бедренная артерия, паховая связка и верхний край портняжной мышцы (Рис. 81-16). Короткую иглу с коротким срезом вводят перпендикулярно к коже на 0,5 *см* латеральнее бедренной артерии, чуть выше верхнего края портняжной мышцы до появления подергиваний в медиальной широкой мышце. Введение от 0,1 до 0,2 *мл/кг* раствора местного анестетика достаточно для блокады двух нервов и полноценной аналгезии медиальной стороны голени и стопы.

Чрезпортняжный доступ направлен на инфильтрацию жирового слоя, расположенного между внутренней стороной портняжной мышцы и сухожилия большой приводящей мышцы. Точка вкола находится на уровне верхнего края коленной чашечки, на медиальной стороне портняжной мышцы, определяемой пальпацией. Иглу вводят медиально и слегка кзади, под углом 45° к коже, каудально, в направлении медиального мыщелка бедра, до ощущения потери сопротивления, возникающего при проникновении в подпортняжный жировой слой (где проходит подкожный нерв). Выполнение околовенозного доступа, первоначально описанного как методика «слепой» инфильтрации по обеим сторонам подкожной вены в верхней части медиальной поверхности голени, значительно улучшается применением УЗ-контроля, облегчающего поиск подкожной вены. Введение иглы вдоль основной оси датчика (SAX–IP) обеспечивает четкую визуализацию как ее продвижения в направлении к вене, так и циркумферентного распространения местного анестетика.

Блокада латерального кожного нерва бедра

Изолированную блокаду латерального кожного нерва бедра у детей применяют редко; в основном она назнача-

ется как дополнительная методика при блокаде бедра. Возможно использование УЗ-контроля.

Блокада запирательного нерва

Эта процедура выполняется в положении ребенка лежа на спине и (если возможно) с небольшим отведением и внешней ротацией блокируемой конечности. Ориентиром является бороздка между сухожилием длинной приводящей мышцы и срединным краем гребенчатой мышцы. Точка введения иглы в этой бороздке находится на уровне большого вертела бедренной кости.

Нейростимуляционную иглу вводят строго в передне-заднем направлении до появления сокращений в длинной и короткой приводящих мышцах (стимуляция переднего отдела ветви запирательного нерва). Затем иглу продвигают на 1-2 *см* дорсально, до появления подергиваний в большой приводящей мышце (задняя ветвь). Вводят половину дозы раствора местного анестетика (общая доза от 0,1 *мл/кг* до максимум 5 *мл* на один нерв), после чего иглу несколько подтягивают, до получения стимуляции передней ветви, и вводят вторую половину анестетика.

Подобная методика может быть применена с УЗ-визуализацией. Датчик размещается ниже лобкового бугорка так, чтобы его основная ось располагалась параллельно паховой связке. При этом легко определяются апоневрозы портняжной, длинной и короткой приводящих мышц. Переднюю ветвь можно довольно просто обнаружить между длинной и короткой приводящей мышцами, в то время как задняя ветвь пролегает между короткой и большой приводящей мышцами (Рис. 81-17).

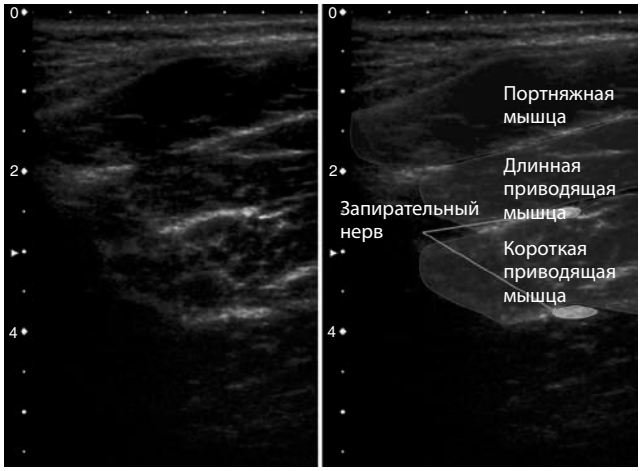


Рис. 81-17 Блокада запирательного нерва: ультразвуковая визуализация передней и срединной стороны бедра

Блокады седалищного нерва

Анатомия

Крестцовое сплетение иннервирует мышцы задней поверхности конечности. Оно расположено на передней поверхности грушевидной мышцы (m.piriformis), за задней стенкой полости таза, и к нему невозможно непосредственно подвести иглу для проведения блокады. Крестцовое сплетение образует два нерва, иннервирующих нижнюю конечность – задний кожный нерв бедра (n. cutaneus femoris posterior) и седалищный нерв (n. ischiadicus). Седалищный нерв является самым большим смешанным нервом организма. Он формируется двумя различными нервами – общим малоберцовым нервом (n.peroneus communis) и большеберцовым нервом (n. tibialis), заключенными в общую периневральную оболочку.

Показания и противопоказания

Блокады седалищного нерва рекомендуются при оперативных вмешательствах на ступне и нижней конечности (при этом зачастую дополнительно требуется проведение блокады подкожного нерва, т.к. он иннервирует кожу медиальной поверхности ноги). В зависимости от операции доступ к седалищному нерву возможен либо в подколенной ямке, либо более проксимально. Блокада седалищного нерва не имеет специфических противопоказаний. Как и при проведении других блокад нервов конечности, у больных присутствует риск развития синдрома сдавления, в связи с чем необходимо проводить тщательный мониторинг и использовать разведенный раствор во избежание двигательной блокады (см. выше).

Проксимальные блокады седалищного нерва

Существует описание множества методик, при которых сопутствующие проведению процедуры болевые ощущения значительно различаются. В случае успешного выполнения они обеспечивают схожее распространение анестезии. Когда предполагается проведение блокады седалищного нерва, анестезиолог должен учитывать следующие моменты: (1) болезненные ощущения при выполнении процедуры; (2) состояние пациента; (3) методику, применяемую для локализации нерва; (4) необходимость постановки катетера; и (5) опыт анестезиолога относительно данной методики. В Табл. 81-14 приведены стандартные дозы местных анестетиков, в Табл. 81-13 – стандартные режимы повторных инъекций/продленной инфузии после постановки катетера.

Задний доступ

Это самый классический доступ. Ребенка укладывают в положение полупронации, на сторону, противоположную планируемой операции. Точка введения иглы расположена на середине линии, проведенной от большого вертела бедренной кости до каудального края копчика (Рис. 81-18). Иглу вводят перпендикулярно к коже, продвигая ее одновременно медиально и вентрально, в направлении седалищного бугра, до появления раздельных или сочетанных подергиваний мышц голени и стопы. Из-за расстояния от поверхности кожи до уровня расположения седалищного нерва УЗ-контроль процедуры затруднен.

Передний доступ через бедренный треугольник

Этот доступ был разработан для проведения блокады седалищного нерва у больных, которые должны оставаться в положении лежа на спине.[232] Ориентирами являются паховая связка и большой вертел бедренной кости. Определение места вкола довольно затруднено и требует проведения двух линий. Точка введения иглы находится в месте пересечения этих двух линий (Рис. 81-19). Это наиболее трудный и опасный подход к седалищному нерву; он угрожает разветвлениям бедренного нерва, бедренной вене и артериям. При принятии решения о проведении проксимальной блокады седалищного нерва этот доступ должен рассматриваться в последнюю очередь.

Подъягодичный доступ

Ребенка укладывают в положение полупронации, оперируемой конечностью кверху, находящееся внизу бедро

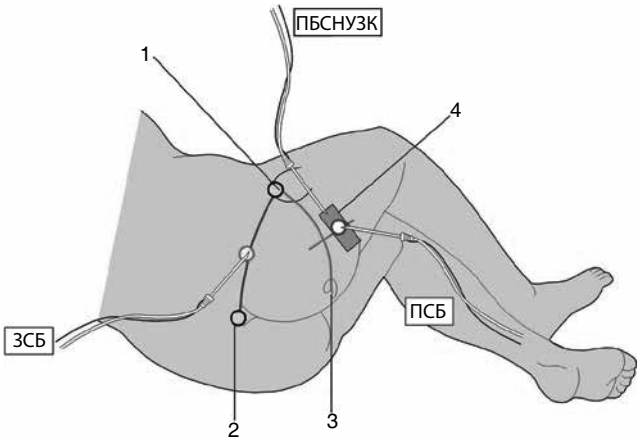


Рис. 81-18 Проксимальная блокада седалищного нерва: задний и подъягодичный доступы. ЗСБСН – задний доступ блокады седалищного нерва; ПСБСН – подъягодичный доступ блокады седалищного нерва; ПБСНУЗК – подъягодичная блокада седалищного нерва с УЗ-контролем; 1, большой вертел бедренной кости; 2, копчик; 3, седалищный бугор; 4, датчик

и голень согнуты под углом 90º, верхнее бедро и голень вытянуты. Ориентирами являются седалищный бугор и большой вертел бедренной кости. С каудальной стороны к середине линии, соединяющей эти два ориентира, проводят перпендикуляр длиной 2-4 *см*. Место вкола расположено на конце линии, образующей перпендикуляр (см. Рис. 81-18). Иглу вводят под прямым углом к коже, в направлении к бедренной кости до появления сокращений мышц стопы. Вместо (или в сочетании) нейростимуляции может быть применен УЗ-контроль.[233]

Латеральный доступ

Латеральный доступ к седалищному нерву используется у больных, лежащих на спине,[234] с небольшой медиальной ротацией анестезируемой нижней конечности. Игла вводится горизонтально в направлении нижнего края бедренной кости (Рис. 81-20). При контакте с костью иглу оттягивают назад и продвигают немного дорсальнее, до появления фасцикуляций в голени или стопе. Расстояние, на котором обнаруживают седалищный нерв, может коррелировать с возрастом пациента (Рис. 81-21).[234]

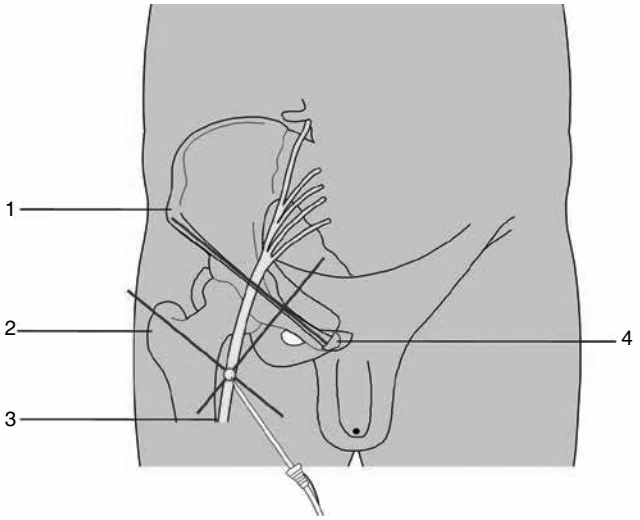


Рис. 81-19 Проксимальная блокада седалищного нерва: передний доступ. 1, передняя верхняя ость; 2, большой вертел бедренной кости; 3, седалищный нерв; 4, лобковый бугорок

Блокада седалищного нерва в подколенной ямке

Этот доступ является наиболее простым подходом к седалищному нерву. Ребенка укладывают либо в положение лежа на животе, либо, что предпочтительнее, полупронации (положение Sims), с упором на сторону, противоположную планируемой блокаде (Рис. 81-22).[235]

На этом уровне легко осуществлять УЗ-контроль. В Табл. 81-14 приведены стандартные дозы местного анестетика, в Табл. 81-13 указаны режимы повторных инъекций/продленных инфузий после постановки катетера.

Метатарзальные и чрезкапсульные блокады

Для обеспечения качественного обезболивания хирургических процедур на пальцах стопы довольно простой методикой является проведение метатарзальной (мидтарзальной) блокады. Ребенка укладывают в положение лежа на спине, с подошвенной стороны стопы пальпируют головку соответствующей плюсневой кости. Методика состоит в введении стандартной внутримышечной иглы с тыльной поверхности стопы в дорсальном направлении, при тесном контакте с медиальным краем основания плюсневой кости до появления ощущения давления кончика иглы на кожу подошвы стопы. Затем, медленно извлекая иглу, производят инъекцию 1-3 *мл* 0,25-0,5% раствора простого бупивакаина или 0,2-0,5% раствора ропивакаина. Для полной анестезии соответствующего пальца стопы подобную процедуру повторяют и по латеральной стороне той же плюсневой кости.

При проведении вмешательств на пальцах существует описание чрезкапсульной методики, которая может выполняться с подошвенной стороны стопы после пальпации головки соответствующей плюсневой кости и инъекции небольшого количества местного анестетика в фиброзную оболочку вокруг влагалища сухожилий сгибателей. Однако, за исключением большого пальца, из-за более трудного определения ориентиров и утолщенного кожного слоя подошвенной поверхности стопы выполнение введения иглы технически сложнее, и оно менее точное.

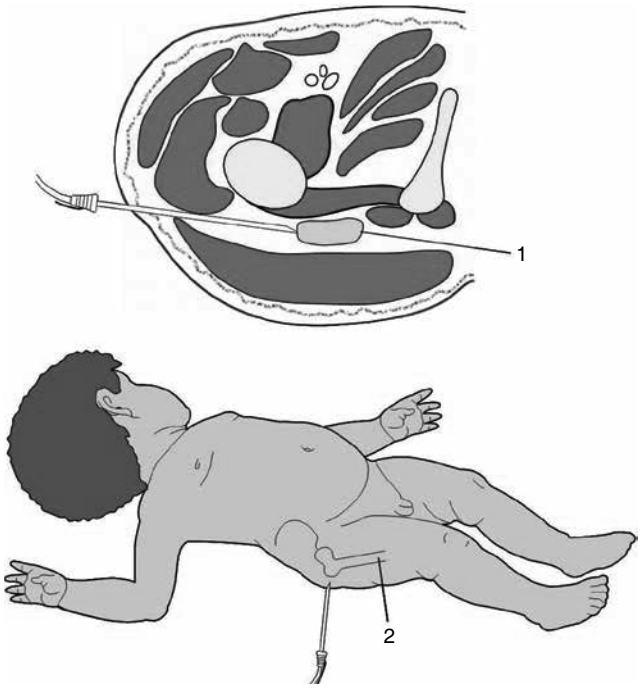


Рис. 81-20 Проксимальная блокада седалищного нерва: латеральный доступ. 1, седалищный нерв; 2, бедренная кость

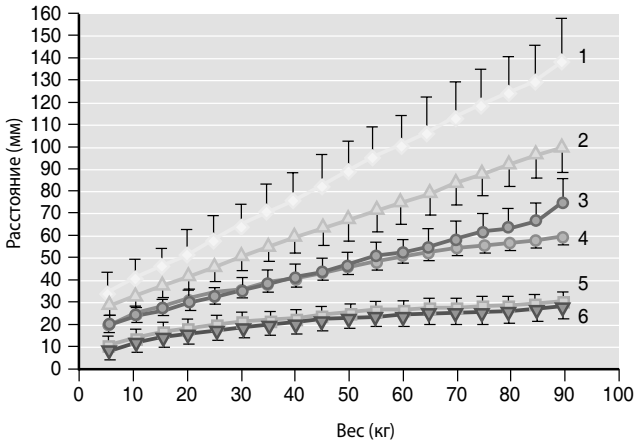


Рис. 81-21 Расстояние от кожи до сплетения/нерва при проведении наиболее распространенных методик блокад периферических нервов. 1, Проксимальный передний и латеральный доступ к седалищному нерву, 2, поясничный доступ к поясничному сплетению. 3, проксимальный задний доступ к седалищному нерву, 4, грудная паравертебральная блокада, 5, блокада подмышечного, бедренного нерва и пространства подвздошной фасции. 6, окопопестничный доступ к плечевому сплетению

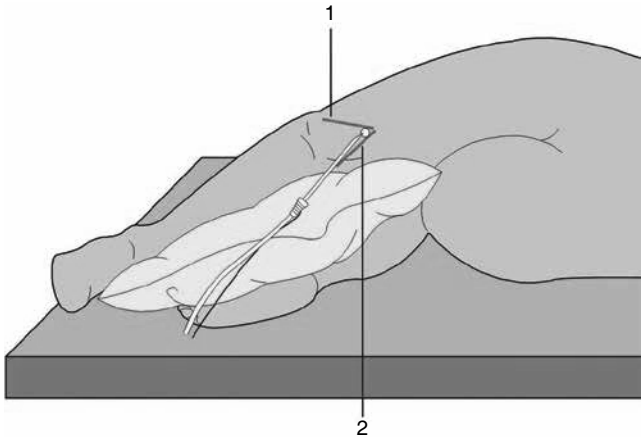


Рис. 81-22 Блокада седалищного нерва в подколенной ямке. 1, Сухожилие двуглавой мышцы бедра. 2, сухожилия полуперепончатой и полусухожильных мышц

Блокады нервов, иннервирующих туловище

Блокада межреберных нервов

Межреберные нервы проходят вдоль нижнего края каждого ребра, в пределах межреберного треугольного пространства с (1) медиальным краем, образованным задними и глубочайшими межреберными мышцами, внутригрудной фасцией и париетальной плеврой; (2) латеральным краем, образованным внутренними и наружными межреберными мышцами и межреберной мембраной (утолщенной внутренней фасцией наружных межреберных мышц); и (3) основанием, образованным нижележащим ребром. Блокада межреберных нервов достигается введением местного анестетика в межреберное пространство и, в случае инфильтрации нескольких смежных межреберных пространств, обеспечивает адекватное обезболивание как во время операции, так, в послеоперационном периоде при торакотомии,[236] трансплантации печени, дренировании плевры и при переломах ребер.

При нарушении гемодинамики или газообмена проведения этой блокады следует избегать. Кроме того, из-за опасности развития клинически отсроченного пневмоторакса все пациенты должны находиться под интенсивным медицинским наблюдением. Эта методика не подходит для амбулаторной хирургии.

Наиболее безопасный доступ к межреберному пространству выполняется по средней подмышечной линии в положении полупронации и с применением короткой иглы Туохи 22G или 20G (внутрикожные иглы для этого не подходят) (Рис. 81-23).

Для выполнения повторных инъекций в межреберное пространство можно использовать катетеризационную технику, когда катетер устанавливается во время операции, под визуальным контролем хирурга.[237,238] Однако из-за высокой резорбции местного анестетика в данной области безопасность продленной методики весьма сомнительна.[239] Большой объем раствора анестетика может распространяться до отдаленных межреберных пространств (даже противоположной стороны), возможно, это происходит через паравертебральное пространство, обеспечивая таким образом достаточное для некоторых пациентов по продолжительности обезболивание после однократной инъекции препарата. Возможно распространение анестетика в эпидуральное пространство. Поэтому больной должен быть переведен в отделение интенсивной терапии для тщательного мониторинга респираторной функции и диагностики отсроченного пневмоторакса.

Блокада торакального паравертебрального пространства

Целью этой методики является введение локального анестетика в торакальное паравертебральное пространство для обеспечения односторонней торакальной анестезии с вовлечением нескольких дерматомов. Техника выполнения такая же, как и у взрослых пациентов (см. Гл. 52) (Рис. 81-24).

Блокада влагалища прямой мышцы живота/околопупочной зоны

Методика заключается в инъекции местного анестетика в прямую мышцу живота, в направлении прохождения терминальной ветви десятого межреберного нерва, отвечающего за сенсорную иннервацию околопупочной зоны (Рис. 81-25).[240] Она показана при различных хирургических вмешательствах, затрагивающих область пупка (особенно при пупочной герниопластике), и может быть модифицирована в торакоабдоминальную блокаду межреберных нервов, при герниопластике белой линии живота.

Весьма показательна ультразвуковая визуализация.[241] Оба апоневроза прямой мышцы и париетальная брюшина являются гиперэхогенными. Датчик размещается горизонтально над пупком, иглу вводят в медиальном направлении, визуализируя по длинной оси. Иглой проходят поверхностную фасцию и продвигают далее до контакта с глубокой фасцией (способствуя продольному

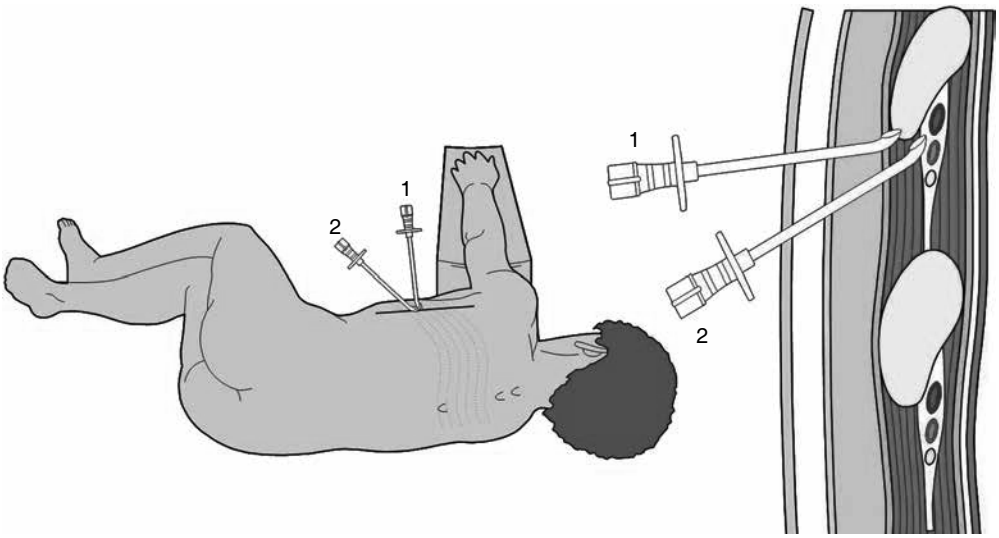


Рис. 81-23 Блокада межреберных нервов. 1, введение иглы под углом 80° к коже; 2, каудальное и дорсальное изменение направления иглы

распространению анестетика): введенный после этого анестетик выглядит в виде двояковыпуклой анэхогенной тени (Рис. 81-26).

Некоторые специалисты рекомендуют введение половины дозы на верхней границе пупочного кольца, а оставшейся дозы на нижней границе пупочного кольца, с последующей подкожной инъекцией небольшого количества (1,0 *мл*) препарата при извлечении иглы.[240] После чего методика повторяется с другой стороны. При попытках введения препарата в пространство между брюшиной и фасцией глубокой прямой мышцы повышается вероятность успеха процедуры и снижаются ее болевые ощущения.

Блокада подвздошно-пахового, подздошно-подчревного и наружного семенного нервов

Паховая область иннервируется тремя нервами: подвздошно-паховым, подвздошно-подчревным и бедренно-половым. У 50% пациентов сенсорная иннервация пахового канала зависит исключительно от половой ветви бедренно-полового нерва (у мужчин также называется наружным семенным нервом). В появившихся за последние годы публикациях при использовании УЗ-навигации основное внимание уделяется только подвздошно-паховому и подвздошно-подчревному нервам.[242,243] Неудивительно, что качество обезболивания зачастую оказывается неудовлетворительным, так как основной участник чувствительной иннервации остается незатронутым.

В связи с тем, что эти нервы находятся на одной и той же фасциальной поверхности, недалеко от подкожного пахового кольца, образованного апоневрозом наружной косой мышцы, метод однократной инъекции может безопасно и надежно заблокировать сразу три соответствующих нерва. Ориентирами являются пупок, ипсилатеральная передняя верхняя подвздошная ость (ПВПО) и середина паховой связки. Линия, проведенная от ПВПО до пупка, разделяется на четыре равные части; точка вкола расположена в месте соединения латеральной одной четвертой части с медиальными тремя четвертыми (Рис. 81-27). При этом методе отмечается довольно высокий уровень успешно выполненных процедур и очень мало осложнений. Существуют сообщения о нескольких осложнениях, возникших при попытке обнаружения подвздошно-пахового нерва рядом с ПВПО. На этом уровне париетальные мышцы живота истончаются и становятся волокнистыми. Ощущение отчетливой утраты сопротивления затруднено и может быть неправильно расценено, даже при УЗ-контроле, вследствие чего возможно проникновение в брюшную полость и повреждение петель кишечника.[244-246] Кроме того, поперечная фасция непрерывно связана с подвздошной, таким образом возможно распространение анестетика по внутренней поверхности подвздошной фасции и развитие блокады бедренного нерва.[247-249] При выполнении методики, описанной в этом разделе, такие побочные явления и осложнения не наблюдались.

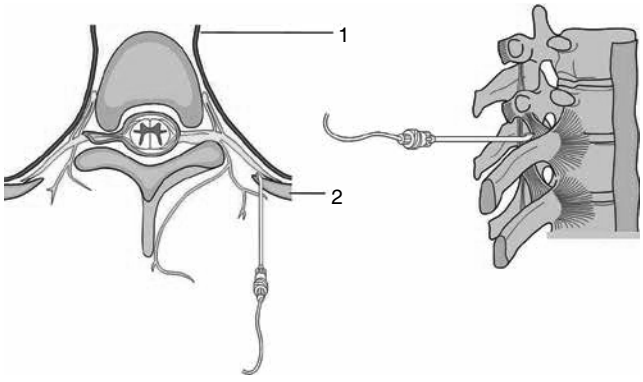


Рис. 81-24 Блокада торакального паравертебрального пространства. 1, париетальная плевра; 2, ребро

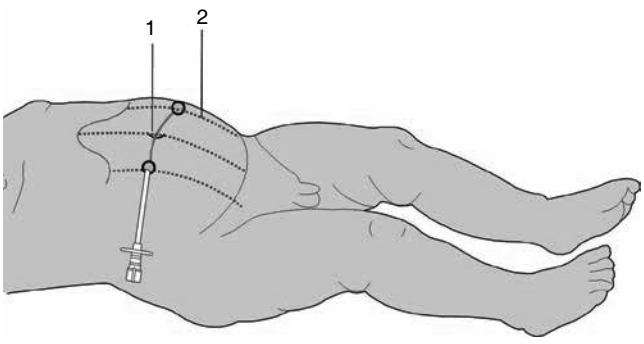


Рис. 81-25 Блокада влагалища прямой мышцы/околопупочной зоны. 1, пупок; 2, латеральный край левой прямой мышцы живота

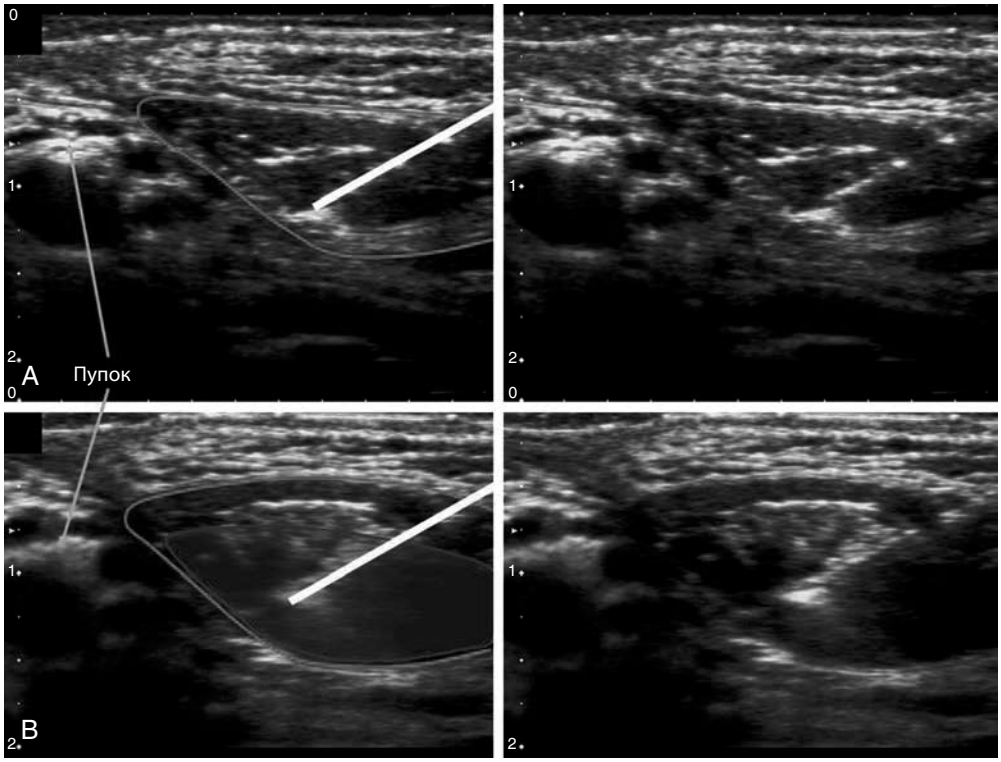


Рис. 81-26 Инсерция во влагалище прямой мышцы живота около пупка под УЗ-контролем. **A**, Введение иглы рядом с задней фасцией прямой мышцы живота. **B**, Инъекция местного анестетика, образующая двояковыпуклое черное облако. *Красная линия* – фасция влагалища прямой мышцы живота; *синий участок* – распространение анестетика; *диагональная белая линия* – тень, создаваемая иглой

Блокада полового нерва

Половой (срамной) нерв иннервирует органы малого таза и наружные половые органы. Полноценное обезболивание, в результате полной блокады этого нерва, позволяет проводить все хирургические вмешательства в этой области (операции на половом члене, мочеполовую хирургию ниже мочевого пузыря, аноректальную хирургию). Блокада легко достигаться введением местного анестетика в седалищно-анальное (седалищно-ректальную ямку) пространство. Пациентов укладывают либо в положение лежа на спине, с согнутыми в коленях ногами и соединенными подошвенными поверхностями стоп, как при катетеризации мочевого пузыря у девочек (младенцы и дети раннего возраста), либо в положение для литотомии (подростки). Ориентирами являются седалищные бугры и анальное отверстие (Рис. 81-28). Распространение анестезии зависит от объема вводимого препарата. При 0,1 *мл/кг* (до 5 *мл*) процедура обычно ограничивается блокадой промежностного нерва, иннервирующего заднюю часть мошонки (этого достаточно для дополнения блокады подвздошно-пахового, подвздошно-подчревного и бедренно-полового нервов в случае необходимости разреза мошонки). При введении от 0,3 до 0,4 *мл/кг* с каждой стороны (до 15 *мл*) блокируются все отделы ветвей полового нерва, тем самым обеспечивая полную аналгезию промежности, включая блокаду тыльного нерва полового члена.

Поскольку половой нерв является смешанным, для более точной его локализации, если будет сочтено нужным можно использовать нейростимулятор.[250] У взрослых пациентов применяли УЗ-контроль, но идентификация полового нерва была возможной лишь в половине случаев. Так как этот нерв сопровождает терминальная артерия (срамная артерия), вводиться должны только простые растворы местных анестетиков.

Пениальная блокада

Иннервация полового члена осуществляется тыльным нервом полового члена, являющимся терминальной ветвью срамного (полового) нерва. Подвздошно-паховый нерв и половая ветвь бедренно-полового нерва (1) иннервируют проксимальную часть полового члена, а промежностный нерв (2), другая терминальная ветвь срамного нерва, иннервирует срединную часть тыльной стороны, иногда с вовлечением уздечки (Рис. 81-29).

Прохождение иглой глубокой пластинки поверхностной фасции живота (фасция Скарпы) можно контролировать УЗ-навигацией.[251]

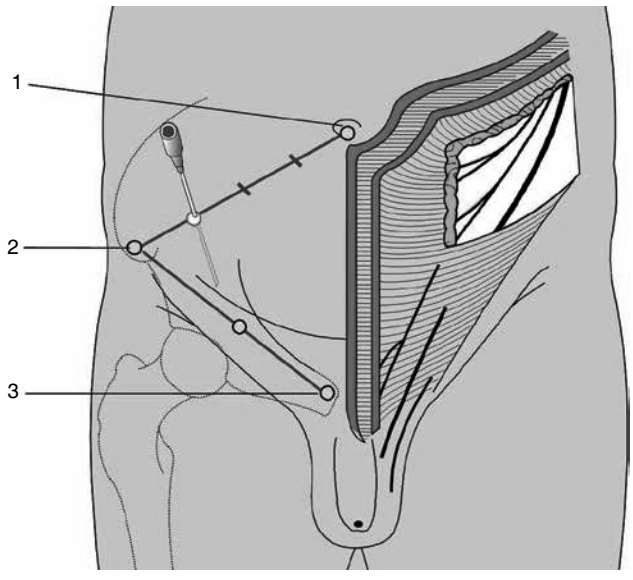


Рис. 81-27 Блокады подвздошно-пахового и подвздошно-подчревного нервов. 1, пупок; 2, передний подвздошный гребень; 3, лобковый бугорок

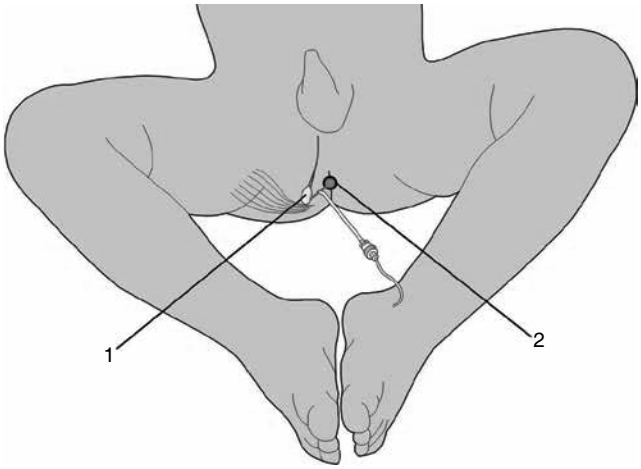


Рис. 81-28 Блокада промежности/полового нерва. 1, седалищный бугор; 2, анальное отверстие

Процедура блокады является довольно простой, и обучение – несложным.[252] Количество осложнений крайне мало (при использовании местного анестетика без адреналина почти нулевое), в то время как сообщалось об осложнениях, возникших после попыток блокады нервов инфильтрацией местного анестетика ниже глубокой фасции (фасция Бука) на тыльной части полового члена.[253,254]

Подкожное кольцо местного анестетика у основания полового члена предусматривает достаточную аналгезию, но требуются относительно большие количества препарата (2 *мг/кг* бупивакаина), и при этом у 20% больных не обеспечивается адекватное обезболивание.[255] При уретральной меатотомии и даже циркумцизии у новорожденных рекомендовалась топикальная анестезия,[256] но качество обезболивания при этом ниже, чем в случае проведения «настоящей» пениальной блокады.[255,257,258]

Другие блокады нервов туловища

Интраплевральные блокады, заключающиеся в инъекции местного анестетика в плевральную полость, без создания пневмоторакса, вызывали некоторый энтузиазм 15 лет назад, но они не нашли основательного места в педиатрической анестезии и вышли из употребления. Другие блокады нервов туловища, включая паравертебральные ганглии, бедренно-половые, парацервикальные (маточно-крестцовые) и чрезкрестцовые нервные блокады, у педиатрических пациентов не используются.

Блокада периферических нервов головы и шеи

Блокады шейного сплетения

В детской хирургии блокады шейного сплетения показаны в определенных случаях: при биопсии шейного лимфатического узла, удалении узлов щитовидной железы[259,260] и хирургии голосовых связок.[261] После выполнения подкожной инфильтрации вдоль латерального края грудино-ключично-сосцевидной мышцы блокируются только поверхностные ветви.

Блокада гортанного нерва

Блокады гортанного нерва могут применяться при кратковременных ларингоскопических исследованиях у бодрствующих больных или при подозрении трудной интубации трахеи, для проведения интубации пациентов в сознании. Также их можно использовать для профилактики или лечения ларингоспазма.[262] Хотя существует описание нескольких методик, самая простая заключается в подкожной инъекции местного анестетика, латеральнее дорсального окончания рогов подъязычной кости (с каждой стороны) (Рис. 81-30). Внутрикожная игла вводится рядом с окончанием рога подъязычной кости до контакта с хрящом. Затем слегка подтягивают иглу и подкожно вводят 0,1-0,2 *мл/кг* (максимально до 8 *мл*) 1% раствора лидокаина. При этом обеспечивается эффективная блокада гортанного нерва.

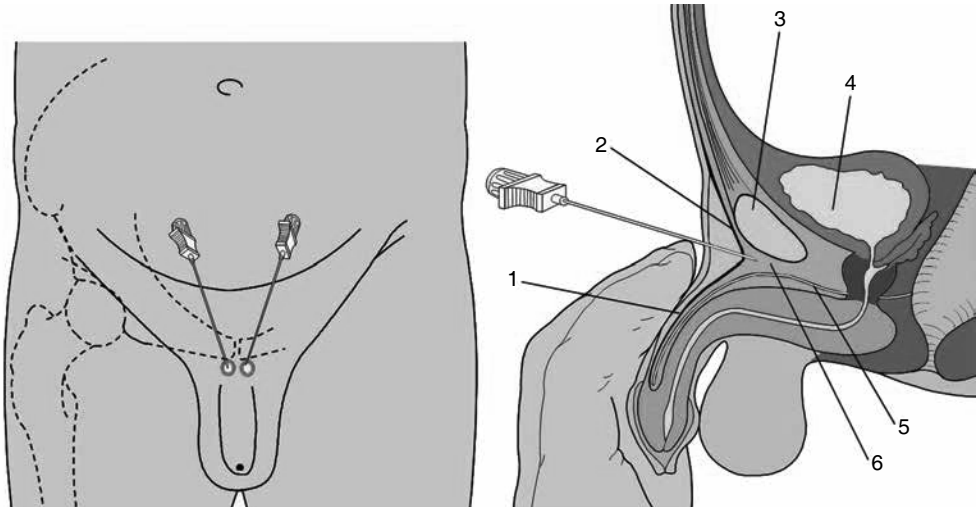


Рис. 81-29 Пениальная блокада через подлобковое пространство. 1, фасция Бука; 2, фасция Скарпы; 3, лобковая кость; 4, мочевой пузырь; 5, тыльный нерв полового члена; 6, подлобковое пространство

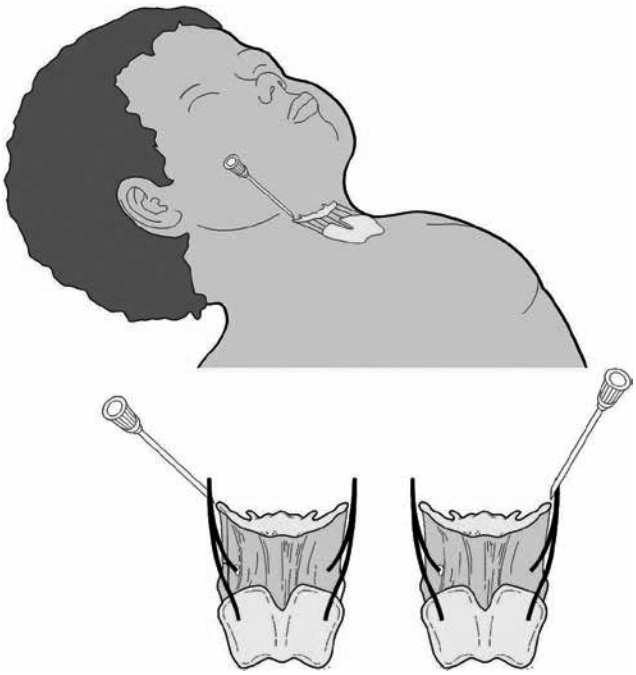


Рис. 81-30 Блокада гортанного нерва

Блокада шейно-грудного (звездчатого) ганглия

Блокада звездчатого ганглия является довольно опасной процедурой и у детей показана в очень редких случаях: (1) при желудочковой тахиаритмии, вследствие врожденного синдрома удлиненного интервала QT[263,264] (рекомендуется левосторонняя блокада звездчатого ганглия) и (2) при тяжелых ипсилатеральных циркуляторных расстройствах верхней конечности. Выполнение данной методики может принести облегчение больным, страдающим некоторыми острыми болевыми синдромами, такими как при поражении глазной ветви V пары черепно-мозговых нервов вирусом герпеса (herpes zoster ophthalmicus)[265] или с таким редким хроническим болевым синдромом, как симпатико-зависимый болевой синдром[266,267].

Блокада нервов, обеспечивающих сенсорную иннервацию лица

Сенсорная иннервация лица в основном осуществляется V парой черепно-мозговых нервов (тройничным). В педиатрической практике анестезиологи обычно выполняют блокады только трех терминальных ветвей этого нерва: либо при неотложных (рваные раны кожи), либо при выборочных процедурах (реконструктивные вмешательства по поводу заячьей губы/неба, иссечения поражений кожи). Пока нет сообщений об использовании УЗ-контроля, но у некоторых пациентов этот метод может быть весьма полезным. При проведении этих блокад отмечается малое количество неудачных исполнений процедур, и они в значительной степени безопасны, при условии отсутствия попыток пенетрации отверстий – мест выхода соответствующих нервов (опасность повреждения нерва). Очень редко могут наблюдаться два осложнения: гематома в месте пункции и внутрисосудистая инъекция (но ввиду очень малого объема вводимого препарата развитие системной токсичности маловероятно).

Блокада надглазничного и надблокового нервов (n.supraorbitalis, n.supratrochlearis)

Эти нервы являются конечными ветвями лобного нерва (V_1) и иннервируют верхнее веко, кожу лба и волосистую часть головы. Показания для проведения блокады этих нервов включают в себя лобную краниотомию, пересадку поврежденной кожи бровей и медиальной части лба и постановку фронтальных вентроперитонеальных шунтов или резервуара Оммайя (Ommaya).[268,269] Процедура заключается в подкожной инфильтрации местного анестетика ниже уровня брови. Ориентирами служат бровь, надглазничная вырезка, определяемая при пальпации верхнего глазничного края, и их пересечение с вертикальной линией, проходящей через ипсилатеральный центр зрачка. Место вкола иглы находится на середине глазничного края (Рис. 81-31). Внутрикожная игла (25, 27, или 30 G) вводится в медиальном направлении в надглазничную вырезку, где инъецируют от 1,0 до 1,5 *мл* местного анестетика (1% лидокаин или 0,25% бупивакаин, с или без адреналина). После чего извлекают иглу и для улучшения распространения препарата и предупреждения развития гематомы сильно надавливают на кожу в зоне надглазничной вырезки.

Блокада подглазничного нерва

Подглазничный нерв является конечной частью верхнечелюстного нерва (V_2). Он выходит из одноименного отверстия и разделяется на четыре терминальные подкожные ветви (внутренние и наружные носовые нервы, нерв нижнего века и нерв верхней губы), иннервирующие нос, нижнее веко и верхнюю губу.

Показаниями для проведения блокад подглазничного нерва являются операции по поводу заячьей губы,[270,271] рваная рана верхней губы,[272] эндоскопическая хирургия пазух, операции на носовой перегородке и транссфеноидальная гипофизэктомия. В случае лицевой травмы с переломом и смещением основания орбиты, что препятствует нахождению подглазничного отверстия и увеличивает риск (дополнительный) повреждения нерва, процедура данной блокады противопоказана.

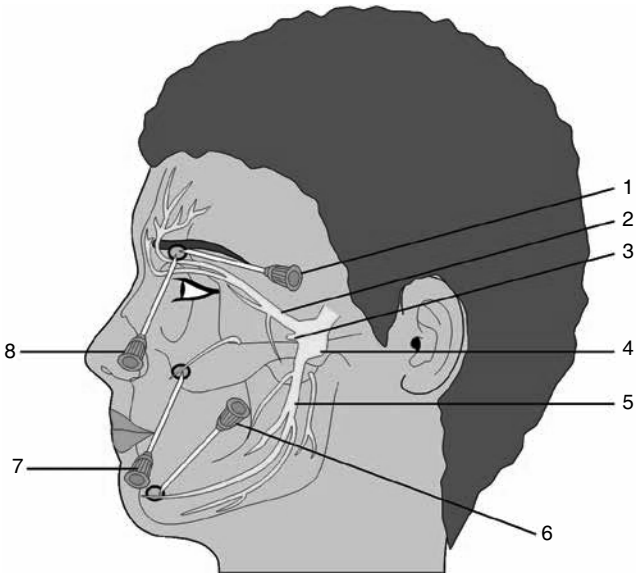


Рис. 81-31 Блокады нервов иннервирующих лицо: блокады надглазничного, подглазничного и подбородочного нервов. 1, Блокада надблокового нерва; 2, глазной нерв; 3, верхнечелюстной нерв; 4, ганглий тройничного нерва (так же Гассеров узел или полулунный узел); 5, нижнечелюстной нерв; 6, блокада подбородочного нерва; 7, блокада подглазничного нерва; 8, блокада надглазничного нерва

Чрескожная методика заключается в введении внутрикожной иглы в точке пересечения вертикальной линии, проходящей через ипсилатеральный центр зрачка с перпендикулярной линией, проходящей чуть ниже ноздрей.[270] Иглу продвигают краниально в направлении нижней границы подглазничного отверстия (избегая проникновения в само отверстие) до контакта с костью (см. Рис. 81-31). Затем, соблюдая стандартные правила безопасности, инъецируют анестетик. После чего кожу над подглазничным отверстием нежно массируют, способствуя гомогенной диффузии препарата.

Оба доступа обеспечивают отличную аналгезию нижнего века, челюсти, неба и ипсилатеральной ноздри. При реконструктивных операциях по поводу расщелины губы для отличного обезболивания как во время операции, так и в послеоперационном периоде, процедура должна быть выполнена с обеих сторон.

Блокада подбородочного нерва

Этот нерв является конечной ветвью нижнечелюстного нерва (V_3) и принимает участие в иннервации нижней губы и подбородка. Основными показаниями для применения блокад подбородочного нерва служат вмешательства с вовлечением нижнего резца и клыка; двусторонние блокады позволяют безболезненно выполнять процедуры на нижней губе. Ориентиром является подбородочное отверстие, определяемое при пальпации на линии, проходящей через ипсилатеральный центр зрачка. Опять же, возможно использование двух доступов.

При внутриротовом доступе, после отворачивания нижней губы наружу, определяют положение нижнего резца и первого премоляра. Внутрикожную иглу вводят в десневую борозду в направлении подбородочного отверстия, над которым анестезиолог располагает свой палец. Как только кончик иглы оказывается рядом с отверстием, после получения отрицательного аспирационного теста, медленно инъецируют 1-2 *мл* анестетика. После чего нежно массируют кожу над подбородочным отверстием, способствуя гомогенной диффузии препарата.

При чрезкожном подходе внутрикожная игла вводится немного ниже проекции на коже подбородочного отверстия, в направлении к его нижнему краю (см. Рис. 81-31). Затем, как описано выше, инъецируют анестетик и инфильтрированную область слегка массируют.

Другие блокады

Обычно используемые у взрослых некоторые другие проводниковые блокады нервов, иннервирующих голову, у детей применяют лишь иногда, например, при обширной рваной ране волосистой части головы (блокады скальпа), глазной хирургии, вмешательствах с вовлечением лицевых костей или стоматологических процедурах. Эти блокады анестезиологами не выполняются и здесь не описаны.

Другие процедуры

Внутривенная регионарная анестезия

В педиатрической анестезиологии внутривенная регионарная анестезия (блокады по Биру) никогда не была особо популярной. В настоящее время эта методика устарела, хотя в некоторых учреждениях она до сих пор применяется, в основном при репозиции переломов (часто в отделениях неотложной помощи).[273-275] Техника выполнения такая же, как и у взрослых. Конечность обескровливается либо бандажом Эсмарха, либо простым поднимание конечности вверх. На проксимальную часть руки накладывают турникет и затем накачивают воздух с давлением в 2-3 раза больше систолического, которое сохраняется до снятия бандажа Эсмарха и введения 1 *мл/кг* 0,5% лидокаина (не более 3 *мг/кг*). У подростков вместо этого можно использовать прилокаин. Дети очень плохо переносят боль, вызванную применением надутого турникета, и в прошлом эта методика явилась причиной нескольких летальных исходов.

Местная инфильтрация и аппликационная анестезия

Терминальная анестезия

В течении последних 15 лет, благодаря появлению новых препаратов на мазевой основе, содержащих смеси местных анестетиков, таких как EMLA крем, TAC крем, или лидокаин-эпинефрин-тетракаиновый гель, аппликационная анестезия упрочила свое место. При нанесении на кожу и сохранении на месте при помощи стерильной повязки, по крайней мере в течение 1 *ч*, эти кремы могут обеспечить полное обезболивание кожи и подкожных структур. У различных кремовых составов продолжительность аппликации может варьировать. Они позволяют безболезненно выполнять катетеризацию вен и большинство других методик, требующих вкола иглы, таких как люмбальные пункции и ушивание рваных ран.[276-278] Для сокращения времени, необходимого для достижения эффективной аналгезии, недавно были разработаны новые методики и устройства: ионофорез,[279,280] термо-активированные системы, безигольные инъекторы высокого давления[281,282] и две методики, находящиеся в стадии разработки, – электропорации кожи путем приложения высокочастотных токов и сонофорез с использованием ультразвуковых волн.

Аппликационная анестезия гортани, выполняемая распрыскиванием местного анестетика, долгое время считавшаяся противопоказанной у детей, сейчас признана эффективной и безопасной методикой,[28] при условии назначения малых доз 5% лидокаина (в т.ч. 8 *мг* у младенцев <10 *кг* и 16 *мг* у младенцев >10 *кг*). Аппликационную анестезию можно выполнить путем закапывания глазных капель, содержащих местный анестетик (оксибупрокаин), а также при использовании ушных капель/мази или вязких растворов на слизистой оболочке рта и десен. Во избежание назначения избыточных доз и предотвращения случайного проглатывания концентрированных растворов местных анестетиков необходимо соблюдать осторожность, особенно у детей раннего возраста.

Внутрикожные желваки (инфильтрация по типу «апельсиновой корочки»)

Такое обезболивание у взрослых пациентов обычно применяют при анестезии кожи для доступа к более глубоким структурам. У детей эта методика используется реже, исключительно для анестезии места вкола при выполнении регионарной блокады в бодрствующем состоянии. Она заключается в введении 25-, 27- или 30-G внутрикожной иглы почти по касательному к коже направлению, с концевым срезом иглы, обращенным вниз, без проник-

новения в подкожные слои. После чего инъецируется небольшое количество (<0,5 *мл*) местного анестетика (0,5-1% лидокаин или прилокаин с эпинефрином или без него). Кожа над желваком начинает выглядеть как апельсиновая корочка, и практически сразу наступает анестезия соответствующей области. Единственным недостатком этого метода является умеренная болезненность инъекции.

Местные инфильтрации и поверхностная анестезия

Веерообразные инфильтрации местных анестетиков (лидокаина, прилокаина, бупивакаина, левобупивакаина с эпинефрином или без него, а также простого ропивакаина) в подкожно-жировой слой и мышцы, окружающие место оперативного вмешательства (или по краям раны), обеспечивают достаточное обезболивание при хирургии мягких тканей и зашивании раны. Во избежание бактериальной контаминации и передозировки препарата должны быть приняты меры предосторожности, особенно при обширных ранах или повторных инъекциях. В последнем случае важно учитывать, что после подкожного введения концентрация в плазме лидокаина имеет линейную зависимость от дозы препарата на килограмм массы тела.[283]

Другие инъекции

Инстилляция местных анестетиков в трахею у взрослых пациентов регулярно применяется при интубации трахеи в сознании и предупреждении ларингоспазма, но из-за опасности развития системной токсичности и потенциального риска повреждения голосовых связок не практикуется у детей.

Широкое применение лапароскопической хирургии породило новые виды абдоминальной боли. Внутрибрюшинное введение местных анестетиков при исследованиях у взрослых привело к противоречивым результатам. У детей оценка методики в отношении как безопасности, так и эффективности не проводилась, и его потенциальное использование рекомендуется рассматривать очень осторожно.

Внутрисуставные введения местных анестетиков обеспечивают стойкую аналгезию суставных капсул. Эта методика может использоваться при проведении диагностических или терапевтических процедур (инъекции болезненных суставов), но анестезиологами они почти никогда не выполняются, и их эффективность непостоянна.

Заключение

В течение последних трех десятилетий важность регионарной анестезии значительно возросла. Процедуры блокад представляют собой важную лечебную опцию для предупреждения и лечения боли как во время операции, так и в послеоперационном периоде, особенно в условиях амбулаторной хирургии (кратковременные процедуры) и при продленном послеоперационном обезболивании (после постановки катетера). На протяжении многих лет, в целях снижения эпизодов неблагоприятных последствий и возможности ранней выписки из стационара, произошел сдвиг от проведения нейроаксиальных к периферическим блокадам нервов. Применение методики постановки катетеров для продленной аналгезии становится обычной практикой, и некоторые больные могут ее использовать дома. Экспансия регионарной анестезии благоприятствовала разработке устройств, предназначенных специально для педиатрического применения, и методик, позволяющих точно локализовать нервные стволы, не требующих участия больного. В настоящее время золотым стандартом при определении нервов и сплетений является метод нервной стимуляции, но появившаяся недавно техника УЗ контроля оспаривает у него пальму первенства. Растущее количество публикаций, посвященных преимуществам процедур регионарной анестезии как у взрослых, так и у детей, наглядно свидетельствует об эффективности и безопасности регионарных методик при их надлежащем выполнении. Создавая условия для детального обучения резидентов-анестезиологов, возможно, эти методики продолжат свою экспансию в качестве основных рекомендованных процедур для устранения процедурной, травматической и хирургической боли.

Литература

1. Nolting D, Hansen BF, Keeling J, et al: Prenatal development of the normal human vertebral corpora in different segments of the spine. Spine 23:2265-2271, 1998.
2. Weidenheim KM, Kress Y, Epshteyn I, et al: Early myelination in the human fetal lumbosacral spinal cord: Characterization by light and electron microscopy. J Neuropathol Exp Neurol 51:142-149, 1992.
3. Tanaka S, Mito T, Takashima S: Progress of myelination in the human fetal spinal nerve roots, spinal cord and brainstem with myelin basic protein immunohistochemistry. Early Hum Dev 41:49-59, 1995.
4. Dalens B: Nociception and pain. In Dalens B (ed): Regional Anesthesia in Infants, Children and Adolescents. London, Williams & Wilkins, 1995, p 35.
5. Wolf AR: Development and evaluation of pain and the stress response. In Bissonnette B, Dalens B (eds): Pediatric Anesthesia: Principles and Practice. New York, McGraw–Hill, 2002, p 187.
6. Anand KJ: Pain, plasticity, and premature birth: A prescription for permanent suffering? Nat Med 6:971-973, 2000.
7. Grunau R: Early pain in preterm infants: A model of long-term effects. Clin Perinatol 29:373-394, 2002.
8. Taddio A, Katz J: The effects of early pain experience in neonates on pain responses in infancy and childhood. Paediatr Drugs 7:245-257, 2005.
9. Lack JA, Stuart–Taylor ME: Calculation of drug dosage and body surface area of children. Br J Anaesth 78:601-605, 1997.
10. Mazoit JX, Dalens BJ: Pharmacokinetics of local anaesthetics in infants and children. Clin Pharmacokinet 43:17-32, 2004.
11. Mazoit JX, Denson DD, Samii K: Pharmacokinetics of bupivacaine following caudal anesthesia in infants. Anesthesiology 68:387-391, 1988.
12. Booker PD, Taylor C, Saba G: Perioperative changes in alpha 1-acid glycoprotein concentrations in infants undergoing major surgery. Br J Anaesth 76:365-368, 1996.
13. Meunier JF, Goujard E, Dubousset AM, et al: Pharmacokinetics of bupivacaine after continuous epidural infusion in infants with and without biliary atresia. Anesthesiology 95:87-95, 2001.
14. Eyres RL, Bishop W, Oppenheim RC, Brown TCK: Plasma bupivacaine concentrations in children during caudal epidural analgesia. Anaesth Intens Care 11:20-22, 1983.
15. Eyres RL, Hastings C, Brown TCK, Oppenheim RC: Plasma bupivacaine concentrations following lumbar epidural anaesthesia in children. Anaesth Intens Care 14:131-134, 1986.
16. Lonnqvist PA, Westrin P, Larsson BA, et al: Ropivacaine pharmacokinetics after caudal block in 1-8 year old children. Br J Anaesth 85:506-511, 2000.
17. Ala–Kokko TI, Partanen A, Karinen J, et al: Pharmacokinetics of 0.2% ropivacaine and 0.2% bupivacaine following caudal blocks in children. Acta Anaesthesiol Scand 44:1099-1102, 2000.
18. Karmakar MK, Aun CST, Wong ELY, et al: Ropivacaine undergoes slower systemic absorption from the caudal epidural space than bupivacaine. Anesth Analg 94:259-265, 2002.
19. Chalkiadis GA, Eyres RL, Cranswick N, et al:

Pharmacokinetics of 0.25% levobupivacaine following caudal administration in children under 2 years of age. Br J Anaesth 92:218-222, 2004.
20. Chalkiadis GA, Anderson BJ, Tay M, et al: Pharmacokinetics of levobupivacaine after caudal epidural administration in infants less than 3 months of age. Br J Anaesth 95:524-529, 2005.
21. Peutrell JM, Holder K, Gregory M: Plasma bupivacaine concentrations associated with continuous extradural infusions in babies. Br J Anaesth 78:160-162, 1997.
22. Luz G, Innerhofer P, Bachmann B, et al: Bupivacaine plasma concentrations during continuous epidural anesthesia in infants and children. Anesth Analg 82:231-234, 1996.
23. Luz G, Wieser C, Innerhofer P, et al: Free and total bupivacaine plasma concentrations after continuous epidural anaesthesia in infants and children. Paediatr Anaesth 8:473-478, 1998.
24. Lerman J, Nolan J, Eyres R, et al: Efficacy, safety, and pharmacokinetics of levobupivacaine with and without fentanyl after continuous epidural infusion in children: A multicenter trial. Anesthesiology 99:1166-1174, 2003.
25. Bosenberg AT, Thomas J, Cronje L, et al: Pharmacokinetics and efficacy of ropivacaine for continuous epidural infusion in neonates and infants. Paediatr Anaesth 15:739-749, 2005.
26. Leopold A, Wilson S, Weaver JS, et al: Pharmacokinetics of lidocaine delivered from a transmucosal patch in children. Anesth Prog 49:82-87, 2002.
27. Gjonaj ST, Lowenthal DB, Dozor AJ: Nebulized lidocaine administered to infants and children undergoing flexible bronchoscopy. Chest 112:1665, 1997.
28. Sitbon P, Laffon M, Lesage V, et al: Lidocaine plasma concentrations in pediatric patients after providing airway topical anesthesia from a calibrated device. Anesth Analg 82:1003, 1996.
29. Nielson DW, Ku PL, Egger M: Topical lidocaine exaggerates laryngomalacia during flexible bronchoscopy. Am J Respir Crit Care Med 161:147-151, 2000.
30. Engberg G, Danielson K, Henneberg S, Nilsson K: Plasma concentrations of prilocaine and lidocaine and methaemoglobin formation in infants after epicutaneous application of a 5% lidocaine-prilocaine cream (EMLA). Acta Anaesthesiol Scand 31:624-628, 1987.
31. Doyle E, Morton NS, McNicol LR: Plasma bupivacaine levels after fascia iliaca compartment block with and without adrenaline. Paediatr Anaesth 7:121-124, 1997.
32. Weston PJ, Bourchier D: The pharmacokinetics of bupivacaine following interpleural nerve block in infants of very low birthweight. Paediatr Anaesth 5:219-222, 1995.
33. Smith T, Moratin P, Wulf H: Smaller children have greater bupivacaine plasma concentrations after ilioinguinal block. Br J Anaesth 76:452-455, 1996.
34. Dalens B, Ecoffey C, Joly A, et al: Pharmacokinetics and analgesic effect of ropivacaine following ilioinguinal/iliohypogastric nerve block in children. Paediatr Anaesth 11:415-420, 2001.
35. Paut O, Schreiber E, Lacroix F, et al: High plasma ropivacaine concentrations after fascia iliaca compartment block in children. Br J Anaesth 92:416-418, 2004.
36. Bokesch PM, Castaneda AR, Ziemer G, Wilson JM: The influence of a right-to-left cardiac shunt on lidocaine pharmacokinetics. Anesthesiology 67:739-744, 1987.
37. Thomas J, Long G, Moore G, Morgan D: Plasma protein binding and placental transfer of bupivacaine. Clin Pharmacol Ther 19:426-434, 1976.
38. Papini O, Mathes AC, Cunha SP, Lanchote VL: Stereoselectivity in the placental transfer and kinetic disposition of racemic bupivacaine administered to parturients with or without a vasoconstrictor. Chirality 16:65-71, 2004.
39. Zsigmond EK, Downs JR: Plasma cholinesterase activity in newborns and infants. Can Anaesth Soc J 18:278-285, 1971.
40. Bricker SR, Telford RJ, Booker PD: Pharmacokinetics of bupivacaine following intraoperative intercostal nerve block in neonates and in infants aged less than 6 months. Anesthesiology 70:942-947, 1989.
41. Bouwmeester NJ, Anderson BJ, Tibboel D, Holford NH: Developmental pharmacokinetics of morphine and its metabolites in neonates, infants and young children. Br J Anaesth 92:208-217, 2004.
42. Attia J, Ecoffey C, Sandouk P, et al: Epidural morphine in children: Pharmacokinetics and CO2 sensitivity. Anesthesiology 65:590-594, 1986.
43. Wolf AR, Hughes D, Hobbs AJ, et al: Combined morphine-bupivacaine caudals for reconstructive penile surgery in children: Systemic absorption of morphine and postoperative analgesia. Anaesth Intensive Care 19:17-21, 1991.
44. Warner MA, Kunkel SE, Offord KO, et al: The effects of age, epinephrine, and operative site on duration of caudal analgesia in pediatric patients. Anesth Analg 66:995-998, 1987.
45. Hansen TG, Morton NS, Cullen PM, et al: Plasma concentrations and pharmacokinetics of bupivacaine with and without adrenaline following caudal anaesthesia in infants. Acta Anaesthesiol Scand 45:42-47, 2001.
46. Bouaziz H, Okubo N, Malinovsky JM, et al: The age-related effects of epidural lidocaine, with and without epinephrine, on spinal cord blood flow in anesthetized rabbits. Anesth Analg 88:1302-1307, 1999.
47. Jamali S, Monin S, Begon C, et al: Clonidine in pediatric caudal anesthesia. Anesth Analg 78:663-666, 1994.
48. De Negri P, Ivani G, Visconti C, et al: The dose-response relationship for clonidine added to a postoperative continuous epidural infusion of ropivacaine in children. Anesth Analg 93:71-76, 2001.
49. Kaabachi O, Zarghouni A, Ouezini R, et al: Clonidine 1 microg/kg is a safe and effective adjuvant to plain bupivacaine in spinal anesthesia in adolescents. Anesth Analg 105:516-519, 2007.
50. Cucchiaro G, Ganesh A: The effects of clonidine on postoperative analgesia after peripheral nerve blockade in children. Anesth Analg 104:532-537, 2007.
51. Bouchut JC, Dubois R, Godard J: Clonidine in preterm-infant caudal anesthesia may be responsible for postoperative apnea. Reg Anesth Pain Med 26:83-85, 2001.
52. Galante D: Preoperative apnea in a preterm infant after caudal block with ropivacaine and clonidine. Paediatr Anaesth 15:708-709, 2005.
53. Potts AL, Larsson P, Eksborg S, et al: Clonidine disposition in children; a population analysis. Paediatr Anaesth 17:924-933, 2007.
54. Nafiu OO, Kolawole IK, Salam RA, Elegbe EO: Comparison of caudal ketamine with or without bupivacaine in pediatric subumbilical surgery. J Natl Med Assoc 99:670-673, 2007.
55. Dalens B: Some controversies in paediatric regional anaesthesia. Curr Opin Anaesthesiol 19:301-308, 2006.
56. Bouwmeester NJ, Anand KJ, van Dijk M, et al: Hormonal and metabolic stress responses after major surgery in children aged 0-3 years: A double-blind, randomized trial comparing the effects of continuous versus intermittent morphine. Br J Anaesth 87:390, 2001.
57. Mattila–Vuori A, Salo M, Iisalo E, et al: Local and systemic immune response to surgery under balanced anaesthesia in children. Paediatr Anaesth 10:381-388, 2000.
58. Siebert JN, Posfay–Barbe KM, Habre W, Siegrist CA: Influence of anesthesia on immune responses and its effect on vaccination in children: review of evidence. Paediatr Anaesth 17:410-420, 2007.
59. Wolf AR, Eyres RL, Laussen PC, et al: Effect of extradural analgesia on stress response to abdominal surgery in infants. Br J Anaesth 70:654-660, 1993.
60. Tuncer S, Yosunkaya A, Reisli R, et al: Effect of caudal block on stress responses in children. Pediatr Int 46:53-57, 2004.
61. Khalil SN, Hanna E, Farag A, et al: Presurgical caudal block attenuates stress response in children. Middle East J Anesthesiol 18:391-400, 2005.
62. Tsuji MH, Horigome H, Yamashita M: Left ventricular functions are not impaired after lumbar epidural anesthesia in young children. Paediatr Anaesth 6:405-409, 1996.
63. Larousse E, Asehoune K, Dartayet B, et al: The hemodynamic effects of pediatric caudal anesthesia assessed by esophageal Doppler. Anesth Analg 94:1165-1168, 2002.
64. Raux O, Rochette A, Morau E, et al: The effects of spread of block and adrenaline on cardiac output after epidural anesthesia in young children: A randomized, double-blind, prospective study. Anesth Analg 98:948-955, 2004.
65. Ozasa H, Hashimoto K, Saito Y: Pulmonary Doppler flow velocity during caudal epidural anaesthesia in children. Paediatr Anaesth 12:317-321, 2002.
66. Kain ZN, Caldwell–Andrews A, Wang SM: Psychological preparation of the parent and pediatric surgical patient. Anesthesiol Clin North Am 20:29-44, 2002.
67. Wright KD, Stewart SH, Finley GA, Buffett–Jerrott SE: Prevention and intervention strategies to alleviate preoperative anxiety in children: A critical review. Behav Modif 31:52-79, 2007.
68. Ion T, Cook–Sather SD, Finkel RS, Cucchiaro G: Fascia iliaca block for an infant with arthrogryposis multiplex congenita undergoing muscle biopsy. Anesth Analg 100:82-84, 2005.
69. Doi S, Horimoto Y: Subcutaneous tunnelling of an epidural catheter in a child with epidermolysis bullosa. Acta Anaesthesiol Scand 50:394-395, 2006.
70. Diwan R, Vas L, Shah T, et al: Continuous axillary block for upper limb surgery in a patient with epidermolysis bullosa simplex. Paediatr Anaesth 11:603-606, 2001.
71. Johr M, Berger TM: Regional anaesthetic techniques for neonatal surgery: Indications and selection of techniques. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 18:357-375, 2004.
72. Dadure C, Pirat P, Raux O, et al: Perioperative continuous peripheral nerve blocks with disposable infusion pumps in children: A prospective descriptive study. Anesth Analg 97:687-690, 2003.
73. Dadure C, Capdevila X: Continuous peripheral nerve blocks in children. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 19:309-321, 2005.
74. DeVera HV, Furukawa KT, Matson MD, et al: Regional techniques as an adjunct to general anesthesia for pediatric extremity and spine surgery. J Pediatr Orthop 26:801-804, 2006.
75. Hammer GB: Regional anesthesia for pediatric cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 13:210-213, 1999.
76. Peterson KL, DeCampli WM, Pike NA, et al: A report of two hundred twenty cases of regional anesthesia in pediatric cardiac surgery. Anesth Analg 90:1014-1019, 2000.
77. Young KD: Pediatric procedural pain. Ann Emerg Med 45:160-171, 2005.
78. Blount RL, Piira T, Cohen LL, Cheng PS: Pediatric procedural pain. Behav Modif 30:24-49, 2006.
79. Anand KJ, Johnston CC, Oberlander TF, et al: Analgesia and local anesthesia during invasive procedures in the neonate. Clin Ther 27:844-876, 2005.
80. Tobias JD: Therapeutic applications of regional anaesthesia techniques in paediatric-aged

patients. Paediatr Anaesth 12:272-277, 2002.
81. Petursson G, Helgason S, Gudmundsson S, Sigurdsson JA: Herpes zoster in children and adolescents. Pediatr Infect Dis J 17:905-908, 1998.
82. Elias M, Chakerian MU: Repeated stellate ganglion blockade using a catheter for pediatric herpes zoster ophtalmicus. Anesthesiology 80:950-952, 1994.
83. Yaster M, Tobin JR, Billett Casella JF, Dover G: Epidural analgesia in the management of severe vaso-occlusive sickle cell crisis. Pediatrics 93:310-315, 1994.
84. Labat F, Dubousset AM, Baujard C, et al: Epidural analgesia in a child with sickle cell disease complicated by acute abdominal pain and priapism. Br J Anaesth 87:935-936, 2001.
85. Dadure C, Motais F, Ricard C, et al: Continuous peripheral nerve blocks at home for treatment of recurrent complex regional pain syndrome I in children. Anesthesiology 102:387-391, 2005.
86. Rauck RL, Naveira F, Speight KL, et al: Refractory idiopathic erythromelalgia. Anesth Analg 82:1097-1101, 1996.
87. Collins JJ, Grier HE, Sethna NF, et al: Regional anesthesia for pain associated with terminal pediatric malignancy. Pain 65:63-69, 1996.
88. Berde CB, Sethna NF, Fisher DE, et al: Celiac plexus blockade for a 3-year-old boy with hepatoblastoma and refractory pain. Pediatrics 86:779-781, 1990.
89. Cooper MG, Keneally JP, Kinchington D: Continuous brachial plexus neural blockade in a child with intractable cancer pain. J Pain Symptom Manage 9:277-281, 1994.
90. Edwards WT, Burney RG: Use of repeated nerve blocks in management of an infant with Kawasaki's disease. Anesth Analg 67:1008-1010, 1988.
91. Kessel G, Barker I: Leg ischaemia in an infant following accidental intra-arterial administration of atracurium treated with caudal anaesthesia. Anaesthesia 51:1154-1156, 1996.
92. Berens R, Pontus SP: A complication associated with dorsal penile nerve block. Reg Anesth 15:309-310, 1990.
93. Kelly KJ, Glaeser P, Rice TB, Wendelberger KJ: Profound accidental hypothermia and freeze injury of the extremities in a child. Crit Care Med 18:679-680, 1990.
94. Audenaert SM, Vickers H, Burgess RC: Axillary block for vascular insufficiency after repair of radial club hands in an infant. Anesthesiology 74:368-370, 1991.
95. Elias M: Continuous cervico-thoracic sympathetic ganglion block: Therapeutic modality for arterial insufficiency of the arm of a neonate. Middle East J Anesthesiol 16:359-363, 2001.
96. Anderson CT, Berde CB, Sethna NF, Pribaz JJ: Meningococcal purpura fulminans: Treatment of vascular insufficiency in a 2-yr-old child with lumbar epidural sympathetic blockade. Anesthesiology 71:463-464, 1989.
97. Wedel DJ, Horlocker TT: Regional anesthesia in the febrile or infected patient. Reg Anesth Pain Med 31:324-333, 2006.
98. Kotzé A, Hinton W, Crabbe DCG, Carrigan BJ: Audit of epidural analgesia in children undergoing thoracotomy for decortication of empyema. Br J Anaesth 98:662-666, 2007.
99. Platis CM, Kachko L, Livni G, et al: Caudal anesthesia in children with shunt devices. Pediatr Anesth 16:1198-1199, 2006.
100. Lejus C: What does analgesia mask? (Editorial). Paediatr Anaesth 14:622-624, 2004.
101. Dunwoody JM, Reichert CC, Brown KL: Compartment syndrome associated with bupivacaine and fentanyl epidural analgesia in pediatric orthopaedics. J Pediatr Orthop 17:285-288, 1997.
102. Llewellyn N, Moriarty A: The national pediatric epidural audit. Pediatr Anesth 17:520-533, 2007.
103. Battaglia TC, Armstrong DG, Schwend RM: Factors affecting forearm compartment pressures in children with supracondylar fractures of the humerus. J Pediatr Orthop 22:431-439, 2002.
104. Bibbo C, Lin SS, Cunningham FJ: Acute traumatic compartment syndrome of the foot in children. Pediatr Emerg Care 16:244-248, 2000.
105. Carbonell PG, Prats FL, Fernandez PD, et al: Monitoring antebrachial compartmental pressure in displaced supracondylar elbow fractures in children. J Pediatr Orthop B 13:412-416, 2004.
106. Firth PG, Head CA: Sickle cell disease and anesthesia. Anesthesiology 101:766-785, 2004.
107. Frietsch T, Ewen I, Waschke KF: Anaesthetic care for sickle cell disease. Eur J Anaesthesiol 18:137-150, 2001.
108. Koshy M, Weiner SJ, Miller ST, et al: Surgery and anesthesia in sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Diseases. Blood 86:3676-3684, 1995.
109. Ali L, Stocks GM: Spina bifida, tethered cord and regional anaesthesia. Anaesthesia 60:1149-1150, 2005.
110. Hernandez–Palazon J: Anaesthetic management in children with metachromatic leukodystrophy. Paediatr Anaesth 13:733-734, 2003.
111. Hebl JR, Kopp SL, Schroeder DR, Horlocker TT: Neurologic complications after neuraxial anesthesia or analgesia in patients with preexisting peripheral sensorimotor neuropathy or diabetic polyneuropathy. Anesth Analg 103:1294-1299, 2006.
112. Krane EJ: Spinal epidermoid tumors: Will a forgotten complication rise again? Reg Anesth Pain Med 24:494-496, 1999.
113. Dalens BJ, Mazoit JX: Adverse effects of regional anaesthesia in children. Drug Saf 19:251-268, 1998.
114. Maxwell LG, Martin LD, Yaster M: Bupivacaine-induced cardiac toxicity in neonates: Successful treatment with intravenous phenytoin. Anesthesiology 80:682-686, 1994.
115. Dalens BJ: Pediatric regional anesthesia: Complications and their management. Tech Reg Anesth Pain Manage 3:138-145, 1999.
116. Morray JP, Geiduschek JM, Caplan RA, et al: A comparison of pediatric and adult anesthesia closed malpractice claims. Anesthesiology 78:461-467, 1993.
117. Giaufré E, Dalens B, Gombert A: Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children—a one-year prospective survey of the French-Language Society of Pediatric Anesthesiologists (ADARPEF). Anesth Analg 83:904-912, 1996.
118. Fox MA, Webb RK, Singleton R, et al: The Australian Incident Monitoring Study. Problems with regional anaesthesia: An analysis of 2000 incident reports. Anaesth Intensive Care 21:646-649, 1993.
119. Bosenberg AT, Raw R, Boezaart AP: Surface mapping of peripheral nerves in children with a nerve stimulator. Paediatr Anaesth 12:398-403, 2002.
120. Urmey WF, Grossi P: Percutaneous electrode guidance: A noninvasive technique for prelocation of peripheral nerves to facilitate peripheral plexus or nerve block. Reg Anesth Pain Med 27:261-267, 2002.
121. Capdevila X, Lopez S, Bernard N, et al: Percutaneous electrode guidance using the insulated needle for prelocation of peripheral nerves during axillary plexus blocks. Reg Anesth Pain Med 29:206-211, 2004.
122. Tsui BC, Wagner A, Cave D, Seal R: Threshold current for an insulated epidural needle in pediatric patients. Anesth Analg 99:694-696, 2004.
123. Tsui BC, Wagner AM, Cunningham K, et al: Can continuous low current electrical stimulation distinguish insulated needle position in the epidural and intrathecal spaces in pediatric patients? Paediatr Anaesth 15:959-963, 2005.
124. Goobie SM, Montgomery CJ, Basu R, et al: Confirmation of direct epidural catheter placement using nerve stimulation in pediatric anesthesia. Anesth Analg 97:984-988, 2003.
125. Hansen TH, Ilett KF, Lim SI, et al: Pharmacokinetics and clinical efficacy of long-term epidural ropivacaine infusion in children. Br J Anaesth 85:347-353, 2000.
126. Kokki H, Heikkinen M, Turunen M, et al: Needle design does not affect the success rate of spinal anaesthesia or the incidence of postpuncture complications in children. Acta Anaesthesiol Scand 44:210-213, 2000.
127. Kokki H, Turunen M, Heikkinen M, et al: High success rate and low incidence of headache and neurological symptoms with two spinal needle designs in children. Acta Anaesthesiol Scand 49:1367-1372, 2005.
128. Uguralp S, Mutus M, Koroglu A, et al: Regional anesthesia is a good alternative to general anesthesia in pediatric surgery: Experience in 1,554 children. J Pediatr Surg 37:610-613, 2002.
129. Krane EJ, Dalens BJ, Murat I, Murreld D: The safety of epidurals placed during general anesthesia [editorial]. Reg Anesth Pain Med 23:433-438, 1998.
130. Eyres RL: Local anaesthetic agents in infancy. Paediatr Anaesth 5:213-218, 1995.
131. Freid EB, Bailey AG, Valley RD: Electrocardiographic and hemodynamic changes associated with unintentional intravascular injection of bupivacaine with epinephrine in infants. Anesthesiology 79:394-398, 1993.
132. Fisher QA, Shaffner DH, Yaster M: Detection of intravascular injection of regional anaesthetics in children. Can J Anaesth 44:592-596, 1997.
133. Tanaka M, Nishikawa T: The efficacy of a simulated intravascular test dose in sevoflurane-anesthetized children: A dose-response study. Anesth Analg 89:632-637, 1999.
134. Kozek–Langenecker SA, Marhofer P, Jonas K, et al: Cardiovascular criteria for epidural test dosing in sevoflurane- and halothane-anesthetized children. Anesth Analg 90:579-583, 2000.
135. Tobias JD: Caudal epidural block: A review of test dosing and recognition of systemic injection in children. Anesth Analg 93:1156-1161, 2001.
136. Veyckemans F, Van Obbergh LJ, Gouverneur JM: Lessons from 1100 pediatric caudal blocks in a teaching hospital. Regional Anesth 17:119-125, 1992.
137. Perillo M, Sethna NF, Berde CB: Intravenous isoproterenol as a marker for epidural test-dosing in children. Anesth Analg 76:178-181, 1993.
138. Emery J, Ho D, MacKeen L, et al: Pupillary reflex dilation and skin temperature to assess sensory level during combined general and caudal anesthesia in children. Paediatr Anaesth 14:768-773, 2004.
139. Koomen E, Janssen S, Anderson BJ: Use of ultrasound bladder monitoring in children after caudal anaesthesia. Paediatr Anaesth 12:738-741, 2002.
140. Kluger MT, Bullock MF: Recovery room incidents: A review of 419 reports from the Anaesthetic Incident Monitoring Study (AIMS). Anaesthesia 57:1060-1066, 2002.
141. Kokinsky E, Thornberg E, Ostlund AL, Larsson LE: Postoperative comfort in paediatric outpatient surgery. Paediatr Anaesth 9:243-251, 1999.
142. Nakamura T, Takasaki M: Metabolic and endocrine responses to surgery during caudal analgesia in children. Can J Anaesth 38:969-973, 1991.
143. Gaitini LA, Somri M, Vaida SJ, et al: Does the addition of fentanyl to bupivacaine in caudal epidural block have an effect on the plasma level of catecholamines in children? Anesth Analg 90:1029-1033, 2000.
144. Teyin E, Derbent A, Balcioglu T, Cokmez B: The efficacy of caudal morphine or bupivacaine combined with general anesthesia on postoperative pain and neuroendocrine stress response in children. Pediatr Anesth 16:290-296, 2006.
145. Adewale L, Dearlove O, Wilson B, et al: The

caudal canal in children: A study using magnetic resonance imaging. Paediatr Anaesth 10:137-141, 2000.
146. Park JH, Koo BN, Kim JY, et al: Determination of the optimal angle for needle insertion during caudal block in children using ultrasound imaging. Anaesthesia 61:946-949, 2006.
147. Crighton IM, Barry BP, Hobbs GJ: A study of the anatomy of the caudal space using magnetic resonance imaging. Br J Anaesth 78:391-395, 1997.
148. Cucchiaro G, De Lagausie P, El–Ghonemi A, Nivoche Y: Single-dose caudal anesthesia for major intraabdominal operations in high-risk infants. Anesth Analg 92:1439-1441, 2001.
149. Dalens BJ: Regional anesthetic techniques. In Bissonnette B, Dalens B (eds): Pediatric Anesthesia: Principles and Practice. New York, McGraw–Hill, 2002, 528-575.
150. Gunter JB, Watcha MF, Forestner JE, et al: Caudal epidural anesthesia in conscious premature and high-risk infants. J Pediatr Surg 26:9-14, 1991.
151. Bouchut JC, Dubois R, Foussat C, et al: Evaluation of caudal anaesthesia performed in conscious ex-premature infants for inguinal herniotomies. Paediatr Anaesth 11:55-58, 2001.
152. Henderson K, Sethna NF, Berde CB: Continuous caudal anesthesia for inguinal hernia repair in former preterm infants. J Clin Anesth 5:129-133, 1993.
153. Peutrell JM, Hughes DG: Epidural anaesthesia through caudal catheters for inguinal herniotomies in awake ex-premature babies. Anaesthesia 48:128-131, 1993.
154. Valairucha S, Seefelder C, Houck CS: Thoracic epidural catheters placed by the caudal route in infants: The importance of radiographic confirmation. Paediatr Anaesth 12:424-428, 2002.
155. Tsui BC, Tarkkila P, Gupta S, et al: Confirmation of caudal needle placement using nerve stimulation. Anesthesiology 91:374-378, 1999.
156. Tsui BC, Seal R, Koller J: Thoracic epidural catheter placement via the caudal approach in infants by using electrocardiographic guidance. Anesth Analg 95:326-330, 2002.
157. Roberts SA, Galvez I: Ultrasound assessment of caudal catheter position in infants. Paediatr Anaesth 15:429-432, 2005.
158. Vas L, Naik V, Patil B, Sanzgiri S: Tunnelling of caudal epidural catheters in infants. Paediatr Anaesth 10:149-154, 2000.
159. Armitage EN: Regional anaesthesia in paediatrics. Clin Anesthesiol 3:553-558, 1985.
160. Dalens B, Hasnaoui A: Caudal anesthesia in pediatric surgery: Success rate and adverse effects in 750 consecutive patients. Anesth Analg 68:83-89, 1989.
161. Tames SJ, Burstal R: Investigation of the radiological relationship between iliac crests, conus medullaris and vertebral level in children. Paediatr Anaesth 13:676-680, 2003.
162. Vas L, Raghavendram S, Hosalkar H, Patil B: A study of epidural pressures in infants. Paediatr Anaesth 11:575-583, 2001.
163. Hammer GB: Pediatric thoracic anesthesia. Anesthesiol Clin North Am 20:153-180, 2002.
164. Soliman LM, Mossad EB: Thoracic epidural catheter in the management of a child with an anterior mediastinal mass: A case report and literature review. Paediatr Anaesth 16:200-205, 2006.
165. Futagawa K, Suwa I, Okuda T, et al: Anesthetic management for the minimally invasive Nuss procedure in 21 patients with pectus excavatum. J Anesth 20:48-50, 2006.
166. Arms DM, Smith JT, Osteyee J, Gartrell A: Postoperative epidural analgesia for pediatric spine surgery. Orthopedics 21:539-544, 1998.
167. Blumenthal S, Min K, Nadig M, Borgeat A: Double epidural catheter with ropivacaine versus intravenous morphine: A comparison for postoperative analgesia after scoliosis correction surgery. Anesthesiology 102:175-180, 2005.
168. Hammer GH, Wellis V, Boltz G: The use of regional anesthesia in combination with general anesthesia for cardiac surgery in children. Semin Cardiothor Vascul Anesth 5:105-112, 2001.
169. Bosenberg AT: Caudothoracic epidural block. Tech Reg Anesth Pain Manage 3:157-162, 1999.
170. Berkowitz D, Kaye RD, Markowitz SD, Cook–Sather SD: Inadvertent extra-epidural catheter placement in an infant. Anesth Analg 100:365-366, 2005.
171. Lenox WC, Kost–Byerly S, Shipley R, Yaster M: Pediatric caudal epidural catheter sequestration: An unusual complication. Anesthesiology 83:1112-1114, 1995.
172. Kost–Byerly S, Tobin JR, Greenberg RS, et al: Bacterial colonization and infection rate of continuous epidural catheters in children. Anesth Analg 86:712-716, 1998.
173. Taenzer AH: Inadvertent spinal anesthesia during continuous epidural anesthesia in an infant. Anesthesiology 98:1014-1015, 2003.
174. Cooper MG, Sethna NF: Epidural analgesia in patients with congenital lumbosacral spinal abnormalities. Anesthesiology 75:370-374, 1991.
175. Marhofer P, Bösenberg A, Sitzwohl C, et al: Pilot study of neuraxial imaging by ultrasound in infants and children. Pediatr Anesth 15:671-676, 2005.
176. Aram L, Krane EJ, Kozloski LJ, Yaster M: Tunneled epidural catheters for prolonged analgesia in pediatric patients. Anesth Analg 92:1432-1438, 2001.
177. Schulte–Steinberg O: Regional anaesthesia for children. Ann Chir Gynaecol 73:158-165, 1984.
178. Birmingham PK, Wheeler M, Suresh S, et al: Patient-controled epidural analgesia in children: Can they do it? Anesth Analg 96:686-691, 2003.
179. Antok E, Bordet F, Duflo F, et al: Patient-controlled epidral analgesia versus continuous epidural infusion with ropivacaine for postoperative analgesia in children. Anesth Analg 97:1608-1611, 2003.
180. Soliman MG, Ansara S, Laberge R: Caudal anaesthesia in paediatric patients. Can Anaesth Soc J 25:226-230, 1978.
181. Busoni P, Messeri A, Sarti A: The lumbosacral epidural block: A modified Taylor approach for abdominal urologic surgery in children. Anaesth Intens Care 19:325-328, 1991.
182. Willschke H, Marhofer P, Bosenberg A, et al: Epidural catheter placement in children: comparing a novel approach using ultrasound guidance and a standard loss-of-resistance technique. Br J Anaesth 97:200-207, 2006.
183. Kaiser AM, Whitelaw AG: Normal cerebrospinal fluid pressure in the newborn. Neuropediatrics 17:100-102, 1986.
184. Dohi S, Naito H, Takahashi T: Age-related changes in blood pressure and duration of motor block in spinal anesthesia. Anesthesiology 50:319-323, 1979.
185. Sacrista S, Kern D, Fourcade O, et al: Spinal anaesthesia in a child with hypoplastic left heart syndrome. Paediatr Anaesth 13:253-256, 2003.
186. Mahé V, Ecoffey C: Spinal anesthesia with isobaric bupivacaine in infants. Anesthesiology 68:601-603, 1988.
187. Bonnet MP, Larousse E, Asehnoune K, Benhamou D: Spinal anesthesia with bupivacaine decreases cerebral blood flow in former preterm infants. Anesth Analg 98:1280-1283, 2004.
188. Frumiento C, Abajian JC, Vane DW: Spinal anesthesia for preterm infants undergoing inguinal hernia repair. Arch Surg 135:445-451, 2000.
189. Nickel US, Meyer RR, Brambrink AM: Spinal anesthesia in an extremely low birth weight infant. Paediatr Anaesth 15:58-62, 2005.
190. William JM, Stoddart PA, Williams SA, Wolf AR: Post-operative recovery after inguinal herniotomy in ex-premature infants: Comparison between sevoflurane and spinal anaesthesia. Br J Anaesth 86:366-371, 2001.
191. Imbelloni LE, Vieira EM, Sperni F, et al: Spinal anesthesia in children with isobaric local anesthetics: Report on 307 patients under 13 years of age. Paediatr Anaesth 16:43-48, 2006.
192. Puncuh F, Lampugnani E, Kokki H: Use of spinal anaesthesia in paediatric patients: A single centre experience with 1132 cases. Paediatr Anaesth 14:564-567, 2004.
193. Kokki H, Ylönen P, Laisalmi M, et al: Isobaric ropivacaine 5 mg/ml for spinal anesthesia in children. Anesth Analg 100:66-70, 2005.
194. Hammer GB, Ramamoorthy C, Cao H, et al: Postoperative analgesia after spinal blockade in infants and children undergoing cardiac surgery. Anesth Analg 100:1283-1288, 2005.
195. Katznelson R, Mishaly D, Hegesh T, et al: Spinal anesthesia for diagnostic cardiac catheterization in high-risk infants. Paediatr Anaesth 15:50-53, 2005.
196. Rice LJ, DeMars PD, Whalen TV, et al: Duration of spinal anesthesia in infants less than one year of age: Comparison of three hyperbaric techniques. Reg Anesth 19:325-329, 1994.
197. Frawley G, Skinner A, Thomas J, Smith S: Ropivacaine spinal anesthesia in neonates: A dose range finding study. Pediatr Anesth 17:126-132, 2007.
198. Frawley GP, Farrell T, Smith S: Levobupivacaine spinal anesthesia in neonates: A dose range finding study. Pediatr Anesth 14:838-844, 2004.
199. Shenkman Z, Hoppenstein D, Litmanowitz I, et al: Spinal anesthesia in 62 premature, former-premature or young infants—technical aspects and pitfalls. Can J Anaesth 49:262-269, 2002.
200. Kokki H, Hendolin H, Turunen M: Postdural puncture headache and transient neurologic symptoms in children after spinal anesthesia using cutting and pencil point paediatric spinal needles. Acta Anaesthesiol Scand 42:1076-1082, 1998.
201. Cornish PB, Leaper CJ, Hahn JL: The «axillary tunnel»: An anatomic reappraisal of the limits and dynamics of spread during brachial plexus blockade. Anesth Analg 104:1288-1291, 2007.
202. Dalens B: Peripheral blocks of the upper extremity. In Dalens B (ed): Regional Anesthesia in Infants, Children and Adolescents. London, Williams & Wilkins, 1995, pp 275-312.
203. Brown TC, Eyres RL, McDougall RJ: Local and regional anaesthesia in children. Br J Anaesth 83:65-77, 1999.
204. Pande R, Pande M, Bhadani U, et al: Supraclavicular brachial plexus block as a sole anaesthetic technique in children: An analysis of 200 cases. Anaesthesia 55:798-802, 2000.
205. Tobias JD: Brachial plexus anaesthesia in children. Paediatr Anaesth 11:265-275, 2001.
206. Carre P, Joly A, Cluzel Field B, et al: Axillary block in children: Single or multiple injection? Paediatr Anaesth 10:35, 2000.
207. Bigeleisen P, Wilson M: A comparison of two techniques for ultrasound guided infraclavicular block. Br J Anaesth 96:502-507, 2006.
208. Zimmermann P, Papenfuss T, Schwemmer U, Greim CA: Vertical infraclavicular brachial plexus block in a child with cystic fibrosis. Anesth Analg 95:1825-1826, 2002.
209. de Jose Maria B, Tielens LK: Vertical infraclavicular brachial plexus block in children: A preliminary study. Paediatr Anaesth 14:931-935, 2004.
210. Wang FY, Wu SH, Lu IC, et al: Ultrasonographic examination to search out the optimal upper arm position for coracoid approach to infraclavicular brachial plexus block—a volunteer study: Neurostimulation in ultrasound-guided infraclavicular block: a prospective randomized trial. Anesth Analg 104:1275-1280, 2007.
211. Fleischmann E, Marhofer P, Greher M, et al: Brachial plexus anaesthesia in children: Lateral infraclavicular vs axillary approach. Paediatr Anaesth 2003;13:103-108.

212. Dalens B, Vanneuville G, Tanguy A. A new parascalene approach to the brachial plexus in children: Comparison with the supraclavicular approach. Anesth Analg 66:1264-1271, 1987.
213. McNeely JK, Hoffman GM, Eckert JE: Postoperative pain relief in children from the parascalene injection technique. Reg Anesth 16:20-22, 1991.
214. Marhofer P, Sitzwohl C, Greher M, et al: Ultrasound guidance for infraclavicular brachial plexus anaesthesia in children. Anaesthesia 59:642-646, 2004.
215. Soeding PE, Sha S, Royse CE, et al: A randomized trial of ultrasound-guided brachial plexus anaesthesia in upper limb surgery. Anaesth Intensive Care 33:719-725, 2005.
216. Borgeat A, Ekatodramis G, Kalberer F, et al: Acute and nonacute complications associated with interscalene block and shoulder surgery: A prospective study. Anesthesiology 95:875-980, 2001.
217. Chiu DT: Transthecal digital block: Flexor tendon sheath used for anesthetic infusion. J Hand Surg [Am] 15:471-477, 1990.
218. Knoop K, Trott A, Syverud S: Comparison of digital versus metacarpal blocks for repair of finger injuries. Ann Emerg Med 23:1296-1300, 1994.
219. Stewart B, Tudur Smith C, Teebay L, et al: Emergency department use of a continuous femoral nerve block for pain relief for fractured femur in children. Emerg Med J 24:113-114, 2007.
220. Foss NB, Kristensen BB, Bundgaard M, et al: Fascia iliaca compartment blockade for acute pain control in hip fracture patients: A randomized, placebo-controlled trial. Anesthesiology 106:773-778, 2007.
221. Maccani RM, Wedel DJ, Melton A, Gronert GA: Femoral and lateral cutaneous nerve block for muscle biopsy in children. Paediatr Anaesth 5:223-227, 1995.
222. Johnson CM: Continuous femoral nerve blockade for analgesia in children with femoral fractures. Anaesth Intensive Care 22:281-283, 1994.
223. Tobias JD: Continuous femoral nerve block to provide analgesia following femur fracture in a paediatric ICU population. Anaesth Intensive Care 22:616-618, 1994.
224. Ganesh A, Cucchiaro G: Evidence of nerve puncture during ultrasound-guided peripheral nerve blocks. Anesthesiology 106:1246-1247, 2007.
225. Williams BA, Kentor ML, Bottegal MT: The incidence of falls at home in patients with perineural femoral catheters: A retrospective summary of a randomized clinical trial. Anesth Analg 104:1002, 2007.
226. Muraskin SI, Conrad B, Zheng N, et al: Falls associated with lower-extremity-nerve blocks: A pilot investigation of mechanisms. Reg Anesth Pain Med 32:67-72, 2007.
227. Schuepfer G, Johr M: Psoas compartment block in children. Part I. Description of the technique. Paediatr Anaesth 15:461-464, 2005.
228. Dalens B, Tanguy A, Vanneuville G: Lumbar plexus block in children: A comparison of two procedures in 50 patients. Anesth Analg 67:750-758, 1988.
229. Winnie AP: Regional anesthesia. Surg Clin Norh Am 55: 861-892, 1975.
230. Oberndorfer U, Marhofer P, Bösenberg A, et al: Ultrasonographic guidance for sciatic and femoral nerve blocks in children. Br J Anaesth 98:797-801, 2007.
231. Dalens B, Vanneuville G, Tanguy A: Comparison of the fascia iliaca compartment block with the 3-in-1 block in children. Anesth Analg 69:705-713, 1989.
232. McNicol LR: Sciatic nerve block for children—Sciatic nerve block by the anterior approach for postoperative pain relief. Anaesthesia 40:410-414, 1985.
233. Gray AT, Collins AB, Schafhalter–Zoppoth I: Sciatic nerve block in a child: A sonographic approach. Anesth Analg 97:1300-1302, 2003.
234. Dalens B, Tanguy A, Vanneuville G: Sciatic nerve blocks in children: Comparison of the posterior, anterior, and lateral approaches in 180 pediatric patients. Anesth Analg 70:131-137, 1990.
235. Konrad C, Johr M: Blockade of the sciatic nerve in the popliteal fossa: A system for standardization in children. Anesth Analg 87:1256-1258, 1998.
236. Matsota P, Livanios S, Marinopoulou E: Intercostal nerve block with bupivacaine for post-thoracotomy pain relief in children. Eur J Pediatr Surg 11:21-22, 2001.
237. Downs CS, Cooper MG: Continuous extrapleural intercostal nerve block for post thoracotomy analgesia in children. Anaesth Intensive Care 25:390-397, 1997.
238. Karmakar MM, Critchley L: Continuous extrapleural intercostal nerve block for post thoracotomy analgesia in children. Anaesth Intensive Care 26:115-116, 1998.
239. Maurer K, Rentsch KM, Dullenkopf A, et al: Continuous extrapleural infusion of ropivacaine in children: Is it safe? Can J Anaesth 52:112-113, 2005.
240. Courrèges P, Poddevin F, Lecoutre D: Paraumbilical block: A new concept for regional anaesthesia in children. Paediatr Anaesth 7:211-214, 1997.
241. Willschke H, Bosenberg A, Marhofer P, et al: Ultrasonography-guided rectus sheath block in paediatric anesthesia—a new approach to an old technique. Br J Anaesth 97:244-249, 2006.
242. Naja ZM, Raf M, El rajab M, et al: A comparison of nerve stimulator guided paravertebral block and ilioinguinal nerve block for analgesia after inguinal herniorrhaphy in children. Anaesthesia 61:1064-1068, 2006.
243. Willschke H, Marhofer P, Bosenberg A, et al: Ultrasonography for ilioinguinal/iliohypogastric nerve blocks in children. Br J Anaesth 95:226-230, 2005.
244. Johr M, Sossai R: Colonic puncture during ilioinguinal nerve block in a child. Anesth Analg 88:1051-1052, 1999.
245. Amory C, Mariscal A, Guyot E, et al: Is ilioinguinal/iliohypogastric nerve block always totally safe in children? Paediatr Anaesth 13:164-166, 2003.
246. Frigon C, Mai R, Valois–Gomez T, Desparmet J: Bowel hematoma following an iliohypogastric-ilioinguinal nerve block. Paediatr Anaesth 16:993-996, 2006.
247. Rosario DJ, Skinner PP, Raftery AT: Transient femoral nerve palsy complicating preoperative ilioinguinal nerve blockade for inguinal herniorrhaphy. Br J Surg 81:897, 1994.
248. Lipp AK, Woodcock J, Hensman B, Wilkinson K: Leg weakness is a complication of ilio-inguinal nerve block in children. Br J Anaesth 92:273-274, 2004.
249. Shivashanmugam T, Kundra P, Sudhakar S: Iliac compartment block following ilioinguinal iliohypogastric nerve block. Paediatr Anaesth 16:1084-1086, 2006.
250. Naja MZ, Al–Tannir MA, Maaliki H, et al: Nerve-stimulator-guided repeated pudendal nerve block for treatment of pudendal neuralgia. Eur J Anaesthesiol 23:442-444, 2006.
251. Sandeman DJ, Dilley AV: Ultrasound guided dorsal penile nerve block in children. Anaesth Intensive Care 35:266-269, 2007.
252. Schuepfer G, Johr M: Generating a learning curve for penile block in neonates, infants and children: An empirical evaluation of technical skills in novice and experienced anaesthetists. Paediatr Anaesth 14:574-578, 2004.
253. Sara CA, Lowry CJ: A complication of circumcision and dorsal nerve block of the penis. Anaesth Intensive Care 13:79-85, 1984.
254. Aslan A, Karaguzel G, Melikoglu M: Severe ischemia of the glans penis following circumcision: A successful treatment via pentoxifylline. Int J Urol 12:705-707, 2005.
255. Holder KJ, Peutrell JM, Weir PM: Regional anaesthesia for circumcision: Subcutaneous ring block of the penis and subpubic penile block compared. Eur J Anaesthesiol 14:495-498, 1997.
256. Choi WY, Irwin MG, Hui TW, et al: EMLA cream versus dorsal penile nerve block for postcircumcision analgesia in children. Anesth Analg 96:396-399, 2003.
257. Butler-O'Hara M, LeMoine C, Guillet R: Analgesia for neonatal circumcision: A randomized controlled trial of EMLA cream versus dorsal penile nerve block. Pediatrics 101:E5, 1998.
258. Garry DJ, Swoboda E, Elimian A, Figueroa R: A video study of pain relief during newborn male circumcision. J Perinatol 26:106-110, 2006.
259. Dieudonne N, Gomola A, Bonnichon P, Ozier YM: Prevention of postoperative pain after thyroid surgery: A double-blind randomized study of bilateral superficial cervical plexus blocks. Anesth Analg 92:1538-1542, 2001.
260. Tobias JD: Cervical plexus block in adlosecents. J Clin Anesth 11:606-608, 1999.
261. Suresh S, Templeton L: Superficial cervical plexus block for vocal cord surgery in an awake pediatric patient. Anesth Analg 98:1556-1557, 2004.
262. Monso A, Riudeubas J, Palanques F, et al: A new application for superior laryngeal nerve block: Treatment or prevention of laryngospasm and stridor. Reg Anesth Pain Med 24:186-187, 1999.
263. Parris WCV, Reddy BC, White HW, et al: Stellate ganglion blocks in pediatric patients. Anesth Analg 72:552-556, 1991.
264. Mesa A, Kaplan RF: Dysrhythmias controlled with stellate ganglion block in a child with diabetes and a variant of long QT syndrome. Reg Anesth 18:60-62, 1993.
265. Elias M, Chakerian MU: Repeated stellate ganglion blockade using a catheter for pediatric herpes zoster ophthalmicus. Anesthesiology 80:950-952, 1994.
266. Tong HC, Nelson VS: Recurrent and migratory reflex sympathetic dystrophy in children. Pediatr Rehabil 4:87-89, 2000.
267. Agarwal V, Joseph B: Recurrent migratory sympathetically maintained pain syndrome in a child: A case report. J Pediatr Orthop B 15:73-74, 2006.
268. Suresh S, Bellig G: Regional anesthesia in a very low-birth-weight neonate for a neurosurgical procedure. Reg Anesth Pain Med 29:58-59, 2004.
269. Suresh S, Wagner AM: Scalp excisions: Getting «ahead» of pain. Pediatr Dermatol 18:74-76, 2001.
270. Bosenberg AT, Kimble FW: Infraorbital nerve block in neonates for cleft lip repair: Anatomical study and clinical application. Br J Anaesth 74:506-508, 1995.
271. Prabhu KP, Wig J, Grewal S: Bilateral infraorbital nerve block is superior to peri-incisional infiltration for analgesia after repair of cleft lip. Scand J Plastic Reconst Surg Hand Surg 33:83-87, 1999.
272. Budac S: Emergent facial lacerations repair in children: nerve blocks to the rescue! [Letter]. Anesth Analg 102:1901, 2006.
273. Bratt HD, Eyres RL, Cole WG: Randomized double-blind trial of low and moderate-dose lidocaine regional anesthesia for forearm fractures in childhood. J Pediatr Orthop 16:660-663, 1996.
274. Blasier RD, White R: Intravenous regional anesthesia for management of children's extremity fractures in the emergency department. Pediatr Emerg Care 12:404-406, 1996.
275. Davidson AJ, Eyres RL, Cole WG: A comparison of prilocaine and lidocaine for intravenous regional anaesthesia for forearm fracture reduction in children. Paediatr Anaesth 12:146-150, 2002.
276. Zempsky WT, Karasic RB: EMLA versus TAC for topical anesthesia of extremity wounds in children. Ann Emerg Med 30:163-166, 1997.

277. Gourrier E, Karoubi P, El Hanache A, et al: Use of Emla cream in a department of neonatology. Pain 68:431-434, 1996.
278. Lander JA, Weltman BJ, So SS: EMLA and amethocaine for reduction of children's pain associated with needle insertion. Cochrane Database Syst Rev 3:CD004236, 2006.
279. Zempsky WT, Sullivan J, Paulson DM, Hoath SB: Evaluation of a low-dose lidocaine iontophoresis system for topical anesthesia in adults and children: A randomized, controlled trial. Clin Ther 26:1110-1119, 2004.
280. Galinkin JL, Rose JB, Harris K, Watcha MF: Lidocaine iontophoresis versus eutectic mixture of local anesthetics (EMLA) for IV placement in children. Anesth Analg 94:1484-1488, 2002.
281. Migdal M, Chudzynska–Pomianowska E, Vause E, et al: Rapid, needle-free delivery of lidocaine for reducing the pain of venipuncture among pediatric subjects. Pediatrics 115:e393-e398, 2005.
282. Jimenez N, Bradford H, Seidel KD, et al: A comparison of a needle-free injection system for local anesthesia versus EMLA for intravenous catheter insertion in the pediatric patient. Anesth Analg 102:411-414, 2006.
283. Chen BK, Cunningham BB: Topical anesthetics in children: Agents and techniques that equally comfort patients, parents, and clinicians. Curr Opin Pediatr 13:324, 2001.

Charles J. Coté
Перевод Ю.В. Суханова
Редактор перевода Ю.С. Александрович

82 Анестезия у детей

Ключевые моменты

1. В течение первых нескольких недель жизни под воздействием так называемых триггеров циркуляции у новорожденных может происходить переход от взрослого типа кровообращения к фетальному. Такие факторы, как гипоксия, гиперкапния, ацидоз, инфекции, переохлаждение, недоношенность, увеличивают риск резкого повышения давления в легочной артерии с последующим шунтированием крови, минуя легкие, через открытое овальное окно или артериальный проток, который может повторно открыться, особенно в первые 10 дней жизни.
2. Меньшее количество сократительных кардиомиоцитов у новорожденных является причиной сниженной податливости желудочков. Это вызывает повышенную чувствительность к объемной нагрузке, плохую переносимость постнагрузки (т.е. развитие бивентрикулярной недостаточности) и зависимость сердечного выброса от частоты сердечных сокращений. Кроме того, меньшее депонирование кальция в сердце приводит к повышенной восприимчивости к депрессии миокарда мощными анестетиками. Это также делает новорожденных зависимыми от количества экзогенного кальция (ионизированного кальция крови) и подверженными отрицательному инотропному эффекту гипокальциемии, в частности, при инфузии препаратов крови, консервированных цитратом, таких как свежезамороженная плазма.
3. Дыхательные пути новорожденных отличаются от дыхательных путей взрослых пятью особенностями: язык больше, гортань расположена выше, голосовая щель отличается по форме и располагается под углом над входом в гортань, голосовые связки расположены под углом, а узкой частью является подскладочное пространство, расположенное на уровне перстневидного хряща. Соответственно, прямые клинки ларингоскопа более удобны у новорожденных, чем изогнутые; также обычно используются эндотрахеальные трубки без манжеты.
4. Клубочковая фильтрация и функции канальцев являются незрелыми, но быстро развиваются в период новорожденности; взрослого уровня достигают примерно в возрасте 2-х лет. Скорость выведения препаратов почками (например, антибиотиков) в течение первых месяцев жизни меняется очень быстро. В этот период требуется особая осторожность, чтобы избежать развития медикаментозной токсичности (например, ототоксичность), вызванной чрезмерной концентрацией лекарственного средства в плазме.
5. При рождении метаболические функции печени незрелые. Некоторые ферменты цитохрома P450 (реакции I фазы) развиты полностью, в то время как другие соответствуют уровню взрослых лишь на 50%. Реакции II фазы, т.е. реакции, которые делают препарат более водорастворимым, у новорожденных, как правило, нарушены. Некоторые из этих реакций не достигают зрелости до годовалого возраста. Эта незрелость ферментных систем печени может иметь важное клиническое значение относительно способности новорожденных справиться с выведением некоторых лекарственных препаратов, таких как бензодиазепины.
6. Дисфункция сердца от передозировки анестетиком особенно опасна для новорожденных и младенцев из-за целого ряда факторов. К ним относятся: незрелость миокарда, снижение запаса кальция в миокарде новорожденных и особенности «систем подачи» анестетика в испарителях галотана и севофлурана, имеющие различные способности максимального превышения минимальной альвеолярной концентрации (МАК). Т.е. испаритель галотана допускает почти 6-кратное увеличение МАК у новорожденного, тогда как испаритель севофлурана позволит превысить МАК только в 2,5 раза. Таким образом, остановка кровообращения, индуцированная ингаляционным анестетиком, является отражением конструкции испарителя и чувствительности миокарда новорожденного к анестетику, особенно при переходе от спонтанного дыхания к ИВЛ.
7. Ремифентанил является уникальным сильнодействующим опиоидом у новорожденных. В отличие от практически любого другого препарата, используемого у новорожденных, его период полураспада короче, а не длиннее по сравнению с детьми старшего возраста. Таким образом, быстрое начало или прекращение интенсивного опиоидного эффекта легче достигается у новорожденных, нежели у детей старшего возраста. Несомненно, необходимо обращать пристальное внимание на опиоид-

индуцированную брадикардию и ригидность грудной клетки.

8. Недоношенные дети младше 60 недель постконцептуального возраста подвергаются риску послеоперационного апноэ, а те, кто страдают анемией, имеют особый риск (т.е. < гемоглобин 100 *г/л*). И гестационный, и постконцептуальный возраст на момент операции являются независимыми факторами риска. Использование местной анестезии у этих детей может уменьшить частоту, но не исключает развитие постнаркозного апноэ. Эпизоды послеоперационного апноэ были связаны с применением всех ингаляционных анестетиков, включая десфлуран и севофлуран.
9. Перечень лабораторных предоперационных обследований для большинства педиатрических больных минимален. Единственная группа, в которой требуется рутинное измерение гемоглобина, – это дети в возрасте до 6 месяцев для оценки тяжести физиологической анемии (особенно для недоношенных детей с потенциальным риском апноэ) и дети старшего возраста, у которых ожидается значительная кровопотеря. Предоперационная рентгенография, как правило, не требуется. Детям, которые подверглись химиотерапии антрациклинами, детям с врожденными пороками сердца и новорожденным из группы риска по наличию ассоциированных аномалий сердца может потребоваться предоперационная эхокардиография. Детям, получающим химиотерапию, обычно требуется проведение полного спектра гематологических тестов, включая количество тромбоцитов. Детям, принимающим противосудорожные препараты, целесообразно определить их концентрацию и убедиться, что она находится в терапевтическом диапазоне.
10. Терморегуляция является важным моментом для новорожденных и младенцев. Из-за большого соотношения поверхности тела к массе они особенно склонны к интраоперационной гипотермии. Стремление поддержания температуры в операционной, использование приспособлений для обогрева, таких как теплые надувные матрасы, теплые антисептические растворы для обработки кожи предоперационного поля, транспортировка пациента в соответствующих устройствах, а также укрывание пациента во время транспортировки – все это помогает предотвратить опасное переохлаждение.

Обеспечение безопасной анестезии в педиатрии зависит от четкого понимания физиологических, фармакологических и психологических различий между детьми и взрослыми. Особое внимание должно быть уделено недоношенным детям, а также тем, у кого есть врожденные пороки развития. В этой главе описывается, как специфические особенности детей влияют на безопасное проведение анестезии.

Вопросы развития

Органогенез происходит в течение 8 недель от зачатия; функции органов развиваются во втором триместре, а увеличение веса происходит, в первую очередь, за счет мышц и жира, в течение третьего триместра. Любые физиологические или фармакологические травмы или стрессы во время первого триместра беременности могут вызвать отклонения в органогенезе; во втором триместре – нарушение функционального развития органов, и в течение третьего триместра – уменьшение размера органов или снижение мышечной и жировой массы. Повреждения и стрессы являются следствием врожденных вирусных инфекций, воздействия лекарственных средств, употребляемых матерью (с терапевтической целью или для получения удовольствия), нутритивной недостаточности (калорийной или сосудистого генеза) или других заболеваний матери. Генетическая предрасположенность к порокам развития также вносит существенный вклад в нарушение органогенеза. Такие негативные влияния на нормальное развитие и рост плода могут вызвать различные физиологические отклонения, от простого преждевременного рождения до комбинированных врожденных пороков развития.

Недоношенным считается ребенок, рожденный до 37 недель гестации; переношенным – родившийся после 42 недель гестации. Любой ребенок, родившийся с весом менее 2500 *г*, считается маловесным. Соотношение веса и гестационного возраста позволяет классифицировать детей на три основные категории: малый для гестационного возраста, соответствует гестационному возрасту, или большой для гестационного возраста (Рис. 82-1). Дети, которые являются малыми или большими для гестационного возраста, часто имеют особенности развития или проблемы, связанные с болезнью матери во время беременности (Табл. 82-1). Тщательное физикальное и неврологическое обследование при рождении позволяет довольно точно оценить гестационный возраст. Анестезиолог должен владеть этими мето-

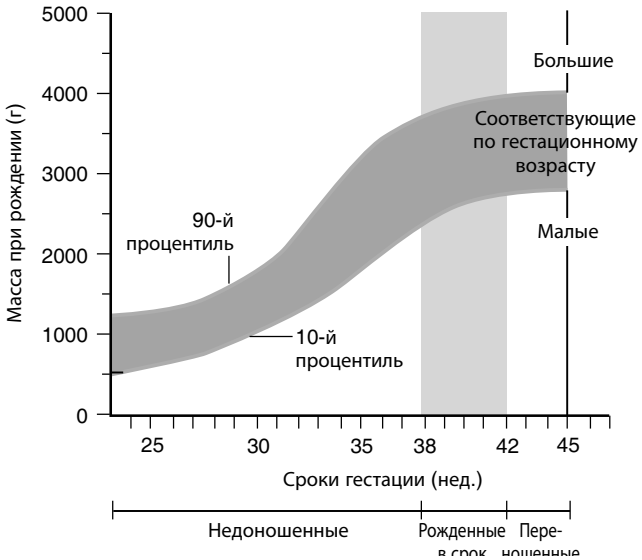


Рис. 82-1 График определяет соответствие веса новорожденного гестационному возрасту (маленький, соответствующий или большой). Как большие, так и маленькие к гестационному возрасту дети особенно подвержены различным проблемам, таким как метаболические, инфекционные, задержки развития или структурные аномалии, в том числе наркотическая зависимость и синдром отмены. *(С изменениями из Battaglia FC: Intrauterine growth retardation. Am J Obstet Gynecol 106:1103-1114, 1970, с разрешения.)*

Табл. 82-1 Типичные проблемы новорожденных, связанные с размером тела и гестационным возрастом

Возраст гестации	Размер тела	Наиболее часто встречающиеся проблемы в неонатологии
Недоношенный	Маленький	Респираторный дистресс синдром Апноэ Гипоксемия Гипомагнезиемия Гипокальциемия Алкогольный синдром плода Вирусные инфекции Тромбоцитопения Врожденные аномалии Лекарственная зависимость матери Асфиксия новорожденных Аспирационная пневмония
Доношенный	Маленький	Врожденные аномалии Вирусные инфекции Тромбоцитопения Лекарственная зависимость матери Асфиксия новорожденных Гипогликемия Алкогольный синдром плода
Переношенный	Маленький	Врожденные аномалии Вирусные инфекции Тромбоцитопения Лекарственная зависимость матери Асфиксия новорожденных Аспирационная пневмония Гипогликемия Алкогольный синдром плода
Любой гестационный возраст	Большой	Родовая травма Гипербилирубинемия Гипогликемия: ребенок от матери, больной диабетом Транспозиция магистральных сосудов

Из Coté CJ, Lerman J, Todres ID (eds): A Practice of Anesthesia for Infants and Children, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2008

диками оценки, чтобы предвидеть проблемы, которые могут возникнуть у ребенка. Сбор анамнеза о течении беременности (например, наркомания у матери, инфекция, эклампсия, сахарный диабет), родов и раннего неонатального периода (например, патологические состояния плода, аспирация мекония, незрелость, потребность в интубации и ИВЛ после рождения), также важен для прогнозирования возможных особенностей течения анестезии, которые могут потребовать особого подхода во время и после анестезиологического обеспечения. В течение нескольких недель после рождения значения веса, роста, окружности головы наносят на номограммы (стандартные кривые развития); отклонения от нормальных показателей (т.е. пересечения линий развития) обычно указывают на тяжелые физиологические нарушения. Анестезиологу следует изучить диаграмму роста для того, чтобы оценить, как ребенок развивается.

Сердечно-сосудистая система

В течение первого года жизни сердечно-сосудистая система претерпевает значительные физиологические изменения. В утробе матери больший объем сердечного выброса направляется из плаценты через овальное окно в восходящую часть аорты (оксигенированная кровь), тогда как кровь из верхней полой вены (деоксигенированная) направляется к легочной артерии и артериальному протоку. Такая модель внутриутробной циркуляции приводит к минимальному кровотоку в легких плода. При рождении происходит множество гемодинамических изменений, что приводит к переходу от фетального к взрослому типу кровообращения. В частности, плацента исключается из циркуляции; портальное давление падает, что приводит к закрытию венозного протока, и кровь начинает обогащаться кислородом при прохождении через легкие. Воздействие артериальной (оксигенированной) крови на артериальный проток приводит к его закрытию. В результате сочетанного влияния расправления легкого, воздействия кислорода на кровь и потери низкого сопротивления при прохождении крови через плаценту происходит снижение легочного сосудистого сопротивления, в то время как периферическое сосудистое сопротивление быстро повышается. Падение легочного сосудистого сопротивления происходит в первый день жизни и продолжает постепенно снижаться на протяжении нескольких лет по мере изменения архитектоники легочных сосудов.

Увеличение давления в левых отделах сердца (вызванное повышением периферического сосудистого сопротивления) приводит к механическому закрытию овального окна. Таким образом, все три сообщения (АП, ООО, Аранциев проток) между правой и левой сторонами кровообращения закрываются. Несмотря на то, что закрытие артериального протока, вероятно, происходит прежде всего в ответ на повышение концентрации кислорода в артериальной крови, успешное завершение закрытия происходит благодаря гладкомышечным волокнам в стенке сосуда. Тот факт, что такая ткань менее развита у недоношенных новорожденных, может частично объяснять большую распространенность открытого артериального протока в этой группе детей. Настоящее механическое закрытие протока фиброзированием не происходит до 2-3-недельного возраста.

В этот критический период кровообращение у новорожденного может легко переходить от взрослого типа к фетальному – это состояние называется переходным кровообращением. Многие факторы (гипоксия, гиперкапния, индуцированные анестезией изменения периферического или легочного сосудистого тонуса) могут повлиять на это шаткое равновесие и привести к внезапному возвращению к фетальному типу кровообращения. Под действием таких триггеров давление в легочной артерии возрастает до системного уровня, кровь шунтируется через овальное отверстие, минуя легкие, и артериальный проток может снова открыться, приводя к шунтированию крови на дуктальном уровне. Такая ситуация может возникнуть быстро и привести к тяжелой гипоксемии, это объясняет тот факт, что эпизоды гипоксемии у новорожденных обычно длительны, несмотря на адекватную вентиляцию легких 100% кислородом.

Факторы риска, повышающие вероятность продленного переходного кровообращения, включают в себя: незрелость, инфекции, легочные заболевания, приводящие к гиперкапнии или гипоксемии (аспирация мекония), ацидоз, гипотермию и врожденные пороки сердца. Уход должен быть направлен на поддержание нормальной температуры, напряжения кислорода и углекислого газа в артериальной крови и минимизации депрессии миокарда, индуцированной анестетиками.

Мышечная стенка сердца у новорожденных детей развита значительно слабее, чем у взрослых, особенно за счет количества сократительных кардиомиоцитов. Эти различия, а также особенности развития белков саркоплазматического ретикулума являются причиной смещения кривой функции сердца влево и сниженной растяжимости желудочков. Эта незрелость миокарда обуславливает тенденцию к развитию бивентрикулярной недостаточности, высокую чувствительность к объемной нагрузке, плохую переносимость повышенной постнагрузки и зависимость сердечного выброса от частоты сердечных сокращений.[1,2] У новорожденных запасы кальция в сердце снижены из-за незрелости саркоплазматического ретикулума, следовательно, они имеют бóльшую зависимость от экзогенного (ионизированного) кальция и, вероятно, повышенную восприимчивость к депрессии миокарда ингаляционными анестетиками, вызывающими блокаду кальциевых каналов.

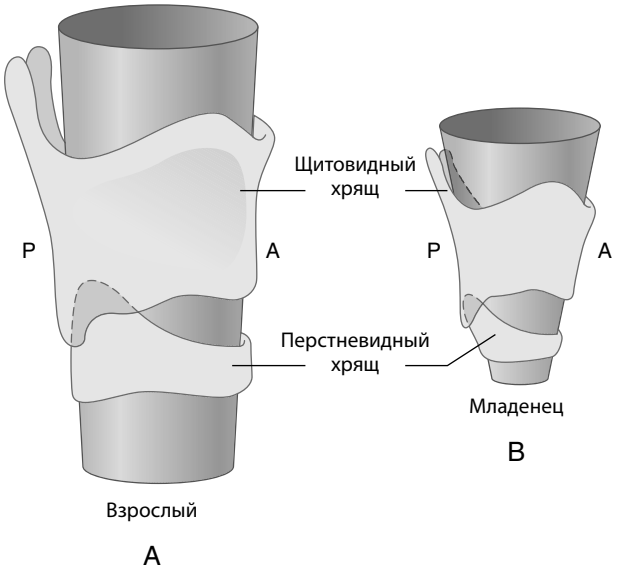


Рис. 82-3 Наиболее узким местом гортани взрослого и ребенка является уровень перстневидного хряща. Традиционно представляли, что гортань взрослого имеет форму цилиндра, но данные аутопсии предположили, что сужение у взрослых (**A**) не так явно выражено, как у ребенка (**B**). Самое узкое место гортани ребенка расположено на уровне перстневидного хряща; нормальная взрослая конфигурация гортани достигается к подростковому возрасту. Это анатомическое различие является одной из причин, по которой у детей до 6 лет традиционно предпочитали использовать эндотрахеальные трубки без манжеты. A – передняя поверхность; P – задняя поверхность. *(Из Cotй CJ, Lerman J, Todres ID [eds] : A Practice of Anesthesia for Infants and Children, 4th ed. Philadelphia,WB Saunders, 2008.)*

Дыхательная система

Дыхательная система не способна поддерживать жизнь, пока дыхательные пути и сосудистая система не созреют достаточно для того, чтобы осуществлять газообмен между кислородом воздуха и кровью через альвеолярно-капиллярный барьер. В целом самостоятельная жизнь невозможна до гестационного возраста 24-26 недель. Количество альвеол и их размер увеличивается, пока ребенку не исполнится приблизительно 8 лет. Дальнейший рост происходит за счет увеличения размера альвеол и дыхательных путей. У доношенных завершенное развитие поверхностно-активных белков способствует поддержанию дыхательных путей в раскрытом состоянии. Если ребенок рождается недоношенным и синтез сурфактанта недостаточен, может развиться дыхательная недостаточность (респираторный дистресс-синдром).

Некоторые анатомические отличия делают дыхание детей менее эффективным. Малый диаметр дыхательных путей увеличивает сопротивление потоку воздуха; сопротивление обратно пропорционально радиусу в четвертой степени для ламинарного потока и в пятой степени для турбулентного. Дыхательные пути младенцев очень податливы и слабо поддерживаются окружающими структурами. Грудная клетка также весьма податлива, так как ребра не обеспечивают достаточной поддержки легких, т.е. отрицательное внутригрудное давление плохо поддерживается. Таким образом, каждый вдох сопровождается функциональным закрытием дыхательных путей. Вентиляция мертвого пространства пропорционально подобна таковой у взрослых, однако потребление кислорода у детей в два-три раза выше. У недоношенных детей работа дыхания примерно в три раза выше, чем у взрослых, и эта работа может значительно возрасти из–за холодового стресса (повышенная метаболическая потребность в кислороде) или обструкции дыхательных путей любой степени. Другим важным фактором является состав диафрагмы и межреберных мышц. Эти мышцы не достигают взрослой дифференцировки волокон 1 типа примерно до 2-х летнего возраста (Рис. 82-2)[3]. Так как мышечные волокна 1 типа обеспечивают возможность выполнения повторяемых упражнений, любой фактор, который увеличивает работу дыхания, будет способствовать раннему истощению дыхательной мускулатуры у грудных детей. Эти отличия отчасти объясняют высокую частоту дыхания грудных детей, скорость десатурации гемоглобина и их склонность к истощению и апноэ.

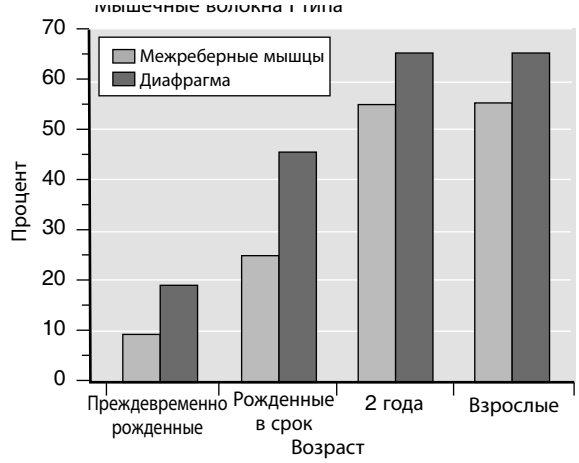


Рис. 82-2 Состав диафрагмы и межреберных мышц заметно меняется в первые 2 года жизни. Количество мышечных волокон 1 типа обратно пропорционально возрасту и возрастанию дыхательной нагрузки. *(Данные из Keens TG, Bryan AC, Levison H, Ianuzzo CD: Developmental pattern of muscle fi ber types in human ventilatory muscles. J Appl Physiol 44:909-913, 1978.)*

Различия в анатомии создают потенциальные технические трудности обеспечения проходимости дыхательных путей. У грудных детей имеется пять основных отличий дыхательных путей[4]: (1) относительно большой размер языка по отношению к ротоглотке увеличивает вероятность обструкции дыхательных путей и технические трудности во время ларингоскопии, (2) гортань расположена выше (более краниально), что делает прямые клинки более удобными, чем изогнутые, (3) надгортанник Ω-образной формы, короткий, и расположен под углом к входу в гортань; поэтому ларингоскопия является более трудной, (4) голосовые связки расположены под углом так,

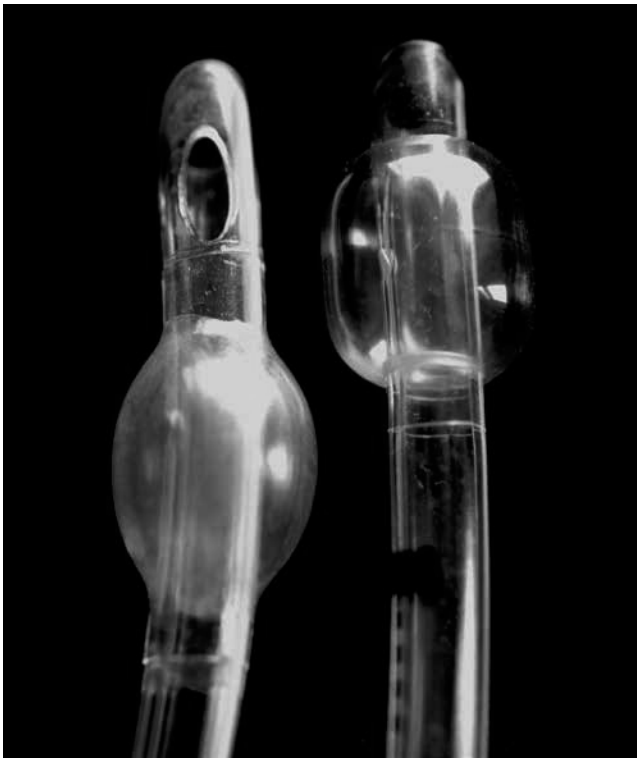


Рис. 82-4 Эндотрахеальная трубка Microcuff ((Microcuff; PET; I-MPEDC, Microcuff GmbH, Weinheim, Germany, Kimberly–Clark USA) (*справа*) имеет мягкую полиуретановую манжету, раздувающуюся симметрично и более дистально, чем у стандартных эндотрахеальных трубок (*слева*). Такая конфигурация приводит к более равномерному давлению, оказываемому на слизистую оболочку трахеи и, возможно, уменьшает формирование отека подсвязочного пространства, т.к. манжета расположена ниже перстневидного хряща

что при проведении эндотрахеальной трубки «вслепую», можно легко упереться в переднюю комиссуру и не попасть в трахею, и (5) гортань ребенка имеет форму воронки, с узкой частью, расположенной на уровне перстневидного хряща (Рис. 82-3). Классические представления гласят, что гортань взрослого имеет цилиндрическую форму, а у детей – форму воронки. Однако последние данные аутопсии показали, что в 70% наблюдений наиболее узкой частью дыхательных путей у взрослых также является подсвязочное пространство на уровне перстневидного хряща, но открытие связок настолько велико, что обычно используемая эндотрахеальная трубка почти всегда легко продвигается в глубь гортани[5]. У младенцев или маленьких детей эндотрахеальная трубка, которая легко проходит голосовые связки, может встретить препятствие в подсвязочной области из-за относительно большего сужения на уровне перстневидного хряща. Именно по этой причине у детей в возрасте до 6 лет предпочитали использовать эндотрахеальные трубки без манжеты. Тем не менее, улучшение дизайна эндотрахеальных трубок и результаты некоторых проспективных исследований допускают более широкое использование эндотрахеальных трубок с манжетой, даже у грудных детей.[6] Очень важно быть уверенным, что есть небольшая утечка вокруг манжеты (с или без учета раздувания), так как имеется риск повреждения слизистой оболочки трахеи. Недавно введенная в практику эндотрахеальная трубка с манжетой Microcuff может повысить безопасность интубации, т.к. материал, из которого она изготовлена, очень мягкий, манжета более пластичная (что обеспечивает более равномерное распределение давления на стенки трахеи), а сама манжета расположена дистальнее и, следовательно, за пределами перстневидного хряща (Рис. 82-4)[7]. К сожалению, в настоящее время они слишком дороги (в три-четыре раза дороже, чем стандартная эндотрахеальная трубка) для повседневного использования. Вполне вероятно, что в настоящее время более дорогие эндотрахеальные трубки будут использоваться у детей с прогнозируемой длительной интубацией, а более дешевые – для краткосрочной интубации во время операции.

Часто говорится о том, что дети могут дышать только носом, однако около 8% недоношенных новорожденных (от 31 до 32 недель постконцептуального возраста [ПКВ]) и 40% доношенных детей могут переходить на ротовое дыхание при затруднении носового. Почти все грудные дети могут легко перейти на ротовое дыхание к 5-месячному возрасту. Большинство младенцев могут перейти на дыхание ртом, если обструкция носовых путей длится более 15 *с*.

Почки

Функция почек у новорожденных заметно снижена, и еще больше – у недоношенных детей из-за низкого перфузионного давления и незрелости клубочкового и тубулярного аппарата (Рис. 82-5). Почти полное созревание клубочковой фильтрации и канальцевой экскреции происходит примерно на 20 неделе после рождения, хотя этот процесс несколько запаздывает у недоношенных детей. Полное созревание функции почек происходит примерно в возрасте 2-х лет. Таким образом, способность фильтрации свободной воды и растворенных в ней веществ у новорожденных может быть нарушена, а период полураспада лекарственных препаратов при их выведении из организма посредством клубочковой фильтрации будет увеличен (например, антибиотики, следовательно, у новорожденных требуются более продолжительные интервалы между введениями).

Печень

При рождении печень является функционально незрелой. Большинство ферментных систем метаболизма лекарств

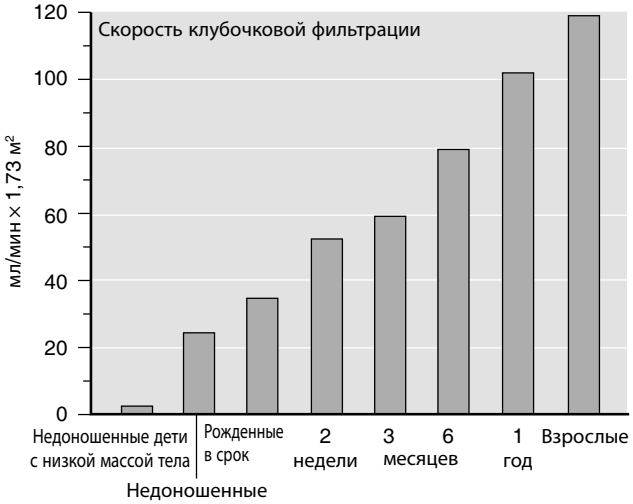


Рис. 82-5 Клубочковая фильтрация при рождении существенно снижена, однако быстро увеличивается в течение первого года. Способность почек воспринимать большой объем воды и растворенных в ней веществ также ограничена в первые несколько месяцев жизни. Эти изменения развития значительно влияют на экскрецию препаратов и жидкостную терапию, особенно в первые 4 недели жизни. Созревание функции почек может задерживаться у больных новорожденных.
(Данные из McCrory WW: Developmental Nephrology. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1972.)

у новорожденного уже есть, но они еще не индуцированы (стимулированы) веществами, которые они метаболизируют. С ростом младенца способность метаболизировать лекарства быстро возрастает по двум причинам: (1) печеночный кровоток увеличивается, и большее количество препарата поступает в печень, и (2) ферментные системы развиваются и их активность индуцируется.[8] Цитохром P450 отвечает за I фазу метаболизма липофильных соединений. Активность этой системы к моменту рождения достигает 50% от таковой у взрослых, что предполагает сниженную способность метаболизма лекарственных препаратов (например, кофеина). Однако это обобщение справедливо не для всех липофильных лекарств, и способность новорожденных к метаболизму некоторых препаратов зависит от специфичных цитохромов. Активность CYP3A при рождении соответствует уровню взрослого[9], тогда как другие цитохромы отсутствуют или их активность снижена.[10] Реакции II фазы включают конъюгацию, благодаря которой препарат становится более водорастворимым, что способствует почечной экскреции.[11] Эти реакции часто нарушены у новорожденных и проявляются желтухой (снижение уровня метаболизма билирубина) и увеличением периода полураспада лекарств (например, морфина и бензодиазепинов). Некоторые из этих реакций не достигают взрослого уровня до годовалого возраста.

Печень у недоношенного ребенка имеет минимальные запасы гликогена и не в состоянии обрабатывать большие объемы белка. Это отличие объясняет тенденцию новорожденных к гипогликемии и ацидозу, а также к снижению темпа увеличения веса при слишком большой белковой нагрузке в рационе. Кроме того, плазменные уровни альбумина и других белков, необходимых для связывания препаратов, ниже у доношенных новорожденных (и еще ниже у недоношенных), чем у детей старшего возраста (Рис. 82-6). Это состояние имеет клиническую значимость в развитии неонатальной коагулопатии (например, необходимость назначения витамина К при рождении), а также в отношении связывания лекарственных препаратов и их фармакодинамики. Таким образом, чем меньше уровень альбумина, тем ниже протеинсвязывающая способность плазмы крови, что приводит к возрастанию уровня свободной фракции лекарственного средства, которая имеет способность легко проникать через биологические мембраны. Кроме того, связывание некоторых препаратов альбумином может быть снижено при гипербилирубинемии в неонатальном периоде.

Желудочно-кишечный тракт

При рождении pH желудка является щелочной, а ко второму дню жизни pH находится в нормальном физиологическом диапазоне, характерном для детей старшего возраста. Способность координировать глотание с дыханием не развита полностью до 4-5-ти месячного возраста, что приводит к высокой частоте гастроэзофагеального рефлюкса у новорожденных. Эта проблема особенно часто встречается у недоношенных детей. В общем, если у ребенка имеется порок развития желудочно-кишечного тракта, его симптомы манифестируют на 24-36 *ч* жизни; поражение верхних отделов ЖКТ будет проявляться в виде рвоты и срыгивания, тогда как при аномалиях развития нижних отделов кишечника характерно вздутие живота и нарушение отхождения мекония.

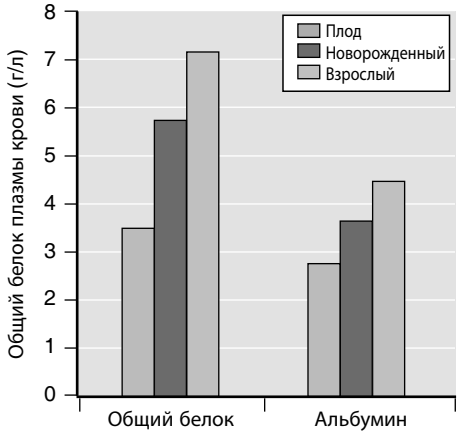


Рис. 82-6 Изменение уровня общего белка плазмы и альбумина при созревании. Обратите внимание, что общий белок и альбумин у недоношенных ниже, чем у доношенных и взрослых. В результате может происходить изменение фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов с высокой степенью связи с белками плазмы, ввиду меньшего количества связанного препарата и большего количества свободной фракции, оказывающей клинический эффект.
(Из Ehrnebo M, Agurell S, Jalling B, et al: Age differences in drug binding by plasma proteins: Studies on human fetuses, neonates and adults. Eur J Clin Pharmacol 3:189-193, 1971. From Cote CJ, Lerman J, Todres ID [eds] : A Practice of Anesthesia for Infants and Children, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2008.)

Терморегуляция

Дети особенно чувствительны к гипотермии (см. также Гл. 48), в связи с большим соотношением площади поверхности тела к весу, тонкостью кожи и ограниченной способностью справляться с холодовым стрессом. Холодовой стресс приводит к увеличению потребления кислорода и может вызвать метаболический ацидоз. Недоношенный ребенок еще более подвержен гипотермии из-за тонкой кожи и ограниченных запасов жира. Младенец может поддерживать температуру посредством сократительного и несократительного (клеточного) термогенеза. Минимальная способность дрожать в течение первых 3 месяцев жизни делает клеточный термогенез (метаболизм бурого жира) основным способом термопродукции. Очень важно учитывать все возможные потери тепла во время анестезии и транспортировки. Поддержание температуры в опе-

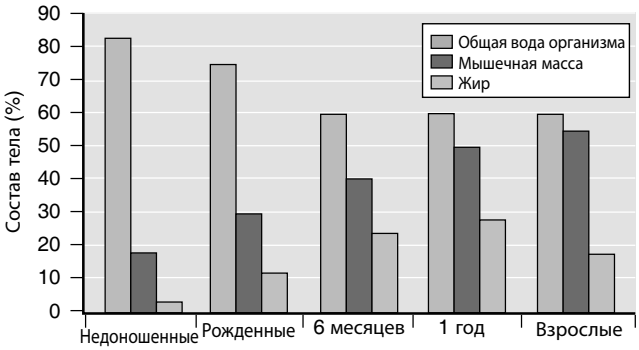


Рис. 82-7 Изменение состава тела у недоношенных и доношенных детей в течение 12 месяцев жизни происходит быстро. Большее содержание воды в организме приводит к большему объему распределения водорастворимых препаратов, в то время как низкое содержание жира и мышц обеспечивает небольшой резервуар для лекарственных средств, окончание действия которых зависит от перераспределения в эти ткани. Таким образом, состав тела может существенно влиять на фармакокинетику и фармакодинамику. *(Данные из Friis–Hansen B: Body composition during growth. In vivo measurements and biochemical data correlated to differential anatomical growth. Pediatrics 47:169-181, 1971. From Coté CJ, Lerman J, Todres ID [eds]: A Practice of Anesthesia for Infants and Children, 4th ed. Philadelphia, WBSaunders, 2008.)*

рационной (26-27°C или более) и размещение ребенка на подогреваемом матрасе уменьшает потери тепла за счет кондукции. Помещение ребенка в кувез и укрывание одеялами сводит к минимуму потери тепла путем конвекции. Голова также должна быть укрыта. Потери тепла путем излучения уменьшаются при использовании во время транспортировки кувеза «Isolette» с двойными стенками. Потери тепла за счет испарения уменьшаются увлажнением дыхательной смеси, использованием полиэтиленовой пленки для уменьшения потерь воды через кожу и подогреванием дезинфицирующих растворов для обработки кожных покровов. Одеяла с подогревом являются наиболее эффективным средством для согревания детей. Анестетики также могут изменять многие механизмы терморегуляции, особенно несократительный термогенез у новорожденных.

Фармакология и фармакодинамика

Возрастная фармакология

Ответная реакция организма ребенка, особенно новорожденного, на лекарственные средства зависит от многих факторов: состава тела, степени связывания с белками, температуры тела, распределения сердечного выброса, функциональной зрелости сердца и гематоэнцефалического барьера, относительного размера (а также функциональной зрелости) печени и почек и наличия или отсутствия врожденных пороков развития.[8]

Соотношение компартментов организма (жир, мышцы, вода) меняется с возрастом (Рис. 82-7). Общее содержание воды в организме недоношенного значительно выше, чем у доношенного, а у доношенного выше, чем у 2-хлетнего ребенка. С возрастом увеличивается содержание жира и мышц. Эти особенности состава организма новорожденных имеют клиническое значение: (1) водорастворимые препараты имеют больший объем распределения, и обычно требуется более высокая начальная доза (*мг/кг*) для достижения желаемой плазменной концентрации (например, большинство антибиотиков, сукцинилхолин); (2) из-за меньшего содержания жира препараты, окончание действия которых зависит от перераспределения в жировую ткань, будут иметь более длительный клинический эффект (например, тиопентал); и (3) препараты, перераспределяющиеся в мышечной ткани, могут проявлять более длительный клинический эффект (например, фентанил, для которого, однако, уровень насыщения мышечной ткани не выявлен).

В дополнение к этим основным концепциям, другие важные факторы играют роль в реакции новорожденного на лекарственные средства: (1) замедленное выведение из-за большого объема распределения, (2) незрелость функции почек и печени и (3) измененная скорость выведения препарата, обусловленная низким уровнем связывания с белком. Еще большие отклонения фармакодинамики и фармакокинетики имеют место у экстремально недоношенных, а также при сепсисе, застойной сердечной недостаточности, повышенном внутрибрюшном давлении, ИВЛ и недостаточном нутритивном статусе[8]. Все эти факторы приводят к клинически значимой вариабельности фармакокинетики и фармакодинамики у конкретного новорожденного ребенка.

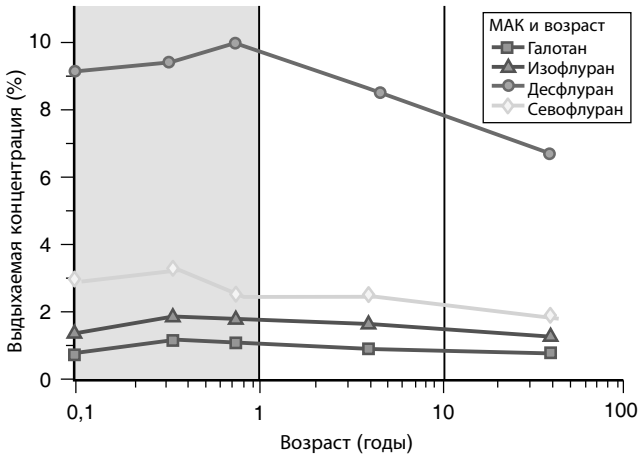


Рис. 82-8 Минимальные альвеолярные концентрации (МАК) четырех наиболее часто используемых ингаляционных анестетиков в зависимости от возраста. Обратите внимание, что МАК наиболее высока у детей 3-6 месяцев. Причина этого неясна. *(По данным источников 12-19.)*

Старшие дети имеют зрелую функцию печени и почек с нормальным характерным для взрослого содержанием уровня белка, жира и мышечной массы. У старших детей бóльшая часть сердечного выброса идет на кровоснабжение почек и печени, чем у грудных детей. Это означает, что период полураспада большинства лекарственных средств у детей старше 2 лет короче или равен таковому у взрослых. По мере того, как ребенок взрослеет, период полураспада многих препаратов удлиняется. Таким образом, большинство лекарств будут иметь удлиненный период полувыведения у недоношенных и доношенных детей, более короткий период полураспада у детей от 2 лет до раннего подросткового возраста и его постепенное удлинение по мере взросления.

Ингаляционные анестетики

Конечная концентрация ингаляционного анестетика на выдохе или минимальная альвеолярная концентрация (МАК) меняется в зависимости от возраста (Рис. 82-8) (также см. Гл. 20 и 21). Согласно данным контролируемых исследований, потребность в анестетике у недоношенных детей меньше, чем у доношенных, а у доношенных – меньше, чем у детей 3-х месячного возраста. Грудные дети, как было отмечено, имеют более высокую МАК, чем старшие дети и взрослые, но точного объяснения этой особенности нет. Этот факт, наряду с необходимостью более глубокого уровня анестезии для достижения удовлетворительных условий выполнения эндотрахеальной интубации, ставит ребенка в шаткое положение недостаточной безопасности между передозировкой анестетика (с точки зрения сердечно-сосудистых осложнений) и недостаточной глубиной анестезии (для выполнения интубации). Современная практика повышения безопасности пациента включает: воздержание от контролируемой вентиляции до постановки венозного катетера, быстрое уменьшение объема подаваемого ингаляционного анестетика, особенно при переходе на контролируемую вентиляцию после введения миорелаксантов, и в некоторых случаях замена опиоидов ингаляционным анестетиком.

Насыщение сильнодействующими анестетиками у детей происходит намного быстрее ввиду более высокой частоты дыхания, сердечного индекса и большего пропор-

Табл. 82-2 Кратность превышения МАК у новорожденных при использовании современных испарителей

Анестетик	Максимальная градация на испарителе (%)	МАК (%)	Максимально возможное кратное превышение МАК
Галотан	5	0,87	5,75
Изофлуран	5	1,20	4,2
Севофлуран	8	3,3	2,42
Десфлуран	18	9,16	1,96

МАК – минимальная альвеолярная концентрация

From Coté CJ, Lerman J, Todres ID (eds): A Practice of Anesthesia for Infants and Children, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2008

ционального распределения сердечного выброса к хорошо кровоснабжаемым органам. Быстрое повышение уровня анестетика в крови наряду с функциональной незрелостью миокарда, возможно, отчасти объясняет, почему детям грудного и младшего возраста так легко передозировать ингаляционный анестетик. Возрастные различия в коэффициенте распределения кровь-газ также могут способствовать более быстрому увеличению альвеолярной концентрации у детей. К другим факторам относятся степень гидратации (например, длительное предоперационное голодание у маленьких детей может привести к дегидратации) и тип используемого дыхательного контура. Например, контур Mapleson D имеет меньший объем, чем закрытый контур, поэтому требуется подача меньшего объема ингаляционного анестетика из испарителя для достижения желаемой концентрации в контуре. В контуре Mapleson D свежий газ подается в систему и затем прямо в легкие пациента. Возможно, наиболее важным фактором, влияющим на склонность к передозировке ингаляционного анестетика у новорожденных, является потенциальная кратность превышения МАК испарителем (например, испаритель галотана может превысить МАК до 5,75 раз по сравнению с испарителем севофлурана, который может дать превышение МАК в 2,42 раза) (Табл. 82-2).

Севофлуран

Севофлуран имеет коэффициент распределения, подобный закиси азота (также см. Гл. 20 и 21). Большой клинический опыт показал, что он меньше раздражает дыхательные пути, чем изофлуран и десфлуран; некоторые авторы уверены, что он превосходит или эквивалентен галотану при использовании для ингаляционной индукции. Как у всех сильнодействующих ингаляционных анестетиков, МАК севорана выше в младших возрастных группах пациентов: 3,3об% для новорожденных, 3,2об% для детей 1-6 месяцев, и 2,5об% для детей старше 6 месяцев.[12,13] При получении данных множества исследований стало понятно, что галотан и севофлуран примерно одинаковы по частоте развития респираторных осложнений в ходе индукции в анестезию (ларингоспазм, бронхоспазм, задержка дыхания), но скорость индукции намного выше у севофлурана. Частота развития кашля при индукции севофлураном достоверно ниже (~6% против ~10%), а частота возбуждения при пробуждении на 33% выше при применении севофлурана (~21% против ~15%) (Табл. 82-3). И севофлуран, и галотан вызывают дозозависимое угнетение дыхания; однако галотан вызывает снижение дыхательного объема и увеличение частоты дыхания, в то время как севофлуран снижает и тот, и другой показатель. Я часто замечаю необходимость проведения вспомогательной вентиляции на ранней стадии индукции севофлураном. Если в это время не происходит значительного уменьшения концентрации анестетика на вдохе (обычно до ~3об%), такая вспомогательная вентиляция повышает вероятность передозировки, пока выполняются попытки обеспечения сосудистого доступа.[20]

Севоран и галотан также отличаются воздействием на сердечно-сосудистую систему. У детей старше 3 лет при индукции севофлураном обычно увеличивается ЧСС без изменения систолического АД, в то время как при анестезии галотаном происходит снижение АД без изменения ЧСС. Следует заметить, что при проведении исследования с тщательным контролем МАК[13] наиболее подверженной передозировке анестетиком оказалась возрастная группа, имевшая наименьшее увеличение ЧСС и наибольшее снижение систолического АД (34% ± 16% и 26% ± 20%, соответственно, для новорожденных и детей <6 *мес* жизни). Эти изменения систолического АД сравнимы с таковыми при использовании МАК-эквивалентной концентрации галотана.[14] Согласно регистру Pediatric Perioperative Cardiac Arrest (POCA), существует связь между проведением контролируемой вентиляции и остановкой кровообращения; как правило, остановка происходит до установки венозного катетера.[20] Очень важно понимать, что даже севофлуран может приводить к катастрофическим осложнениям со стороны ССС у детей. Нельзя успокаивать себя мыслью, будто севофлуран вызывает меньшую депрессию миокарда, что он намного безопаснее, чем галотан. Поэтому использование мышечных релаксантов для интубации трахеи и предотвращение использования высоких концентраций севофлурана представляется самым безопасным подходом в этой возрастной группе.

Безопасность всех сильнодействующих анестетиков зависит от того, как они используются, от опыта врача, проводящего анестезию, и других менее очевидных факторов. Обычно я провожу индукцию севофлураном, и если ребенок перестает дышать, я быстро уменьшаю концентрацию севофлурана и начинаю вспомогательную вентиляцию. После

Табл. 82-3 Суммарная статистика 17 сравнительных исследований характеристик севофлурана и галотана

	Севофлуран			Галотан			Распределение
Проблемы (Осложнения)	Да	Нет	%	Да	Нет	%	Хи-квадрат
Ларингоспазм	22	773	2,8	22	601	3,5	0,503
Задержка дыхания	33	635	4,9	34	439	7,2	0,143
Кашель	42	662	6,0	52	454	10,3	0,008
Возбуждение во время индукции	92	556	14,2	58	423	12,0	0,338
Бронхоспазм	2	604	0,33	2	436	0,46	0,856
Возбуждение при пробуждении	169	645	20,8	102	573	15,1	0,006

Рис. 82-9 Взаимодействие севофлурана с баралаймом, вызвавшее возгорание в наркозном аппарате. *(Из Coté CJ, Lerman J, Todres ID [eds]: A Practice of Anesthesia for Infants and Children, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2008. Reproduced with permission from Mr. A. Rich.)*

обеспечения сосудистого доступа должно быть принято решение в отношении дальнейшего ведения анестезии: только на лицевой маске, с применением надгортанных устройств обеспечения проходимости дыхательных путей (например, ларингеальная маска [LMA], ларингеальная трубка, Cobra) или интубационной трубки. Если я собираюсь поставить надгортанное устройство, то обычно использую пропофол (1,5-2 *мг/кг*) и спустя 30-45 *с* осуществляю постановку. У большинства детей наступит апноэ, что потребует проведения кратковременной вспомогательной вентиляции. Если я собираюсь установить эндотрахеальную трубку, то наиболее безопасными представляются два варианта: (1) Если требуется интубация и операция относительно короткая или будет использоваться нейростимулятор, я увеличиваю подачу севофлурана до 8об% и провожу кратковременную гипервентиляцию (1-2 *мин*) для быстрого углубления анестезии и прекращения спонтанного дыхания, назначаю пропофол в дозе примерно 1 *мг/кг*, закрываю испаритель (чтобы избежать случайной подачи анестетика в прежней концентрации 8об%) и после этого устанавливаю эндотрахеальную трубку; (2) если не требуется выполнения нейростимуляции или необходима миорелаксация, я просто поддерживаю севофлуран на уровне 3,5-4об% (у новорожденных меньше), ввожу необходимый мышечный релаксант (основываясь на желаемом побочном эффекте или необходимости избежания нежелательных побочных реакций, а также на продолжительности оперативного вмешательства) и затем устанавливаю эндотрахеальную трубку. После этого я уменьшаю подачу севофлурана или меняю его на соответствующую концентрацию галотана или изофлурана для поддержания анестезии с целью уменьшения ее стоимости. Так как большое количество исследований подтвердило отсутствие разницы во времени пробуждения, использование севофлурана в течение всей процедуры является необоснованным, за исключением очень кратковременных вмешательств.

Еще несколько публикаций о севофлуране достойны упоминания. Наиболее важная – это риск экзотермических реакций с твердым адсорбентом,[21-24] которые привели к пожару или взрыву (севофлуран и баралайм) (баралайм – влагопоглощающая смесь гидроокисей кальция и бария).

Несколько таких случаев произошли в детских больницах (см. также Гл. 100) (Рис. 82-9).[25-27] Эти случаи чаще возникали при использовании высокого потока кислорода через контур в течение длительного времени, а затем резкого повышения концентрации севофлурана (например, первая процедура в понедельник утром). Другой вопрос – это продукция токсических метаболитов в результате взаимодействия с сорбентом углекислого газа.[28,29] Вещество А представляется нефротоксичным на животной модели; однако были представлены противоречивые данные относительно клинической важности этого исследования. Исследования с использованием длительной низкопоточной (2 *л/мин*) анестезии не продемонстрировали значительного изменения маркеров функции почек. Это создает впечатление, что севофлуран является безопасным анестетиком даже при проведении длительных хирургических вмешательств. Подача свежего газа менее 1 *л/мин* не рекомендуется. Применение новых, но более дорогих сорбентов углекислого газа, не содержащих сильного основания, кажется, исключает все описанные ситуации.

Еще один момент, требующий внимания, – более выраженные ажитации при использовании севофлурана по сравнению с галотаном (см. Табл. 82-3). К сожалению, очень много определений и объяснений термина беспокойство/делириум/ажитации, что вызывает трудности при сравнении этих исследований. Эта реакция в ходе пробуждения не обусловлена появлением болевого синдрома, а также имеет обратную зависимость от возраста и наиболее часто встречается у детей 5 лет и младше. Некоторые исследователи сообщают о низкой частоте возбуждения при использовании в премедикации мидазолама и при назначении клофелина (эпидурально или перорально), кеторолака, фентанила или дексмедетомидина. Интересно, что при объединении всех исследований реальные различия степени беспокойства при пробуждении совсем небольшие (21% при севофлуране и 15% при галотане). На мой взгляд, основной причиной, почему эта реакция воспринимается такой большой проблемой, является поступление пациента в палату пробуждения уже в состоянии ажитации. При галотановой анестезии дети поступают в палату пробуждения еще сонные (не проснувшиеся после наркоза), и у сестер есть возможность зарегистрировать витальные показатели пациента, и только после этого дети начинают беспокоиться, но это меньше волнует медсестер, так как они сталкиваются с меньшими проблемами. В обоих случаях это состояние продолжается недолго (до 5-10 *мин*) и хорошо корригируется применением небольших доз фентанила или пропофола. Другим интересным фактом являются сообщения о судорожно-подобной активности во время индукции севофлураном. По крайней мере, одно тщательно проведенное исследование ЭЭГ не зарегистрировало судорожной активности, сделав вывод, что эти аномальные движения не имеют центрального происхождения.[30]

Собственный опыт демонстрирует неадекватное подавление рефлексов дыхательных путей при выполнении бронхоскопии на фоне спонтанного дыхания; обычно требуется комбинирование севофлурана с пропофолом, низкими дозами ремифентанила или миорелаксантами. По-видимому, галотан остается предпочтительным ингаляционным анестетиком для этой процедуры, т.к. превышение МАК может быть использовано для поддержания концентрации ингаляционного анестетика даже при условии больших утечек, когда лицевая маска удаляется для заведения бронхоскопа. Длительный период полувыведения и поддержание самостоятельного дыхания при использовании галотана также вносит определенные преимущества для проведения таких процедур, при которых лицевая маска будет периодически удаляться, например, бронхоскопия или удаление швов с губы после хейлоринопластики.

Галотан

Использование галотана в США существенно сократилось; однако он продолжает широко применяться во многих странах мира (также см. Гл. 21 и 24). Галотан

имеет не раздражающий запах и по-прежнему широко используется для ингаляционной индукции в больницах, где денежные проблемы ограничивают доступность севофлурана. Почти всегда отмечается статистически достоверное, но клинически абсолютно не значимое различие в скорости пробуждения при сравнении галотана с десфлураном или севофлураном (обычно 3-5 *мин*). Я часто провожу индукцию севофлураном, а затем перехожу на галотан или изофлуран для поддержания и уменьшения стоимости анестезии. Наиболее серьезные проблемы со стороны дыхательных путей при индукции анестезии галотаном и севофлураном встречаются реже, чем при использовании энфлурана, изофлурана или дезфлурана. Галотан и севофлуран являются препаратами выбора для ингаляционного вводного наркоза у детей.

По данным публикованной в 1987 г. статьи, описавшей семь случаев (один летальный) «галотанового гепатита» у детей, были сделаны выводы, что дети не должны подвергаться повторному воздействию галотана (также см. Гл. 24).[31] Эта информация должна быть рассмотрена в правильном ракурсе. В настоящее время миллионы детей подверглись анестезии галотаном. Вполне возможно, имеется информация о дюжине случаев галотанового гепатита и одном-двух случаях летальных исходов у детей. Это исключительный показатель безопасности любого препарата. Поскольку «галотановый гепатит» – проблема прежде всего взрослых пациентов, может быть, следует использовать другие анестетики и техники анестезии у подростков. Галотан, возможно, останется наиболее часто используемым ингаляционным анестетиком в неразвитых странах из-за небольшой стоимости. Следует заметить, что дисфункция печени описана у детей после использования всех сильнодействующих анестетиков, в том числе севофлурана и десфлурана.

Другой важной особенностью галотана является сенсибилизация миокарда к эндогенным и экзогенным катехоламинам с развитием аритмии. Большинство аритмий, сопровождающих анестезию галотаном у детей, вызваны гиперкапнией или неадекватным уровнем анестезии.[32] У детей можно использовать адреналин в дозе до 10 *мкг/кг* с минимальным риском развития аритмий. Собственно говоря, я люблю аритмогенный эффект галотана, так как он свидетельствует о неадекватной анестезии или гиперкапнии. Вместе с тем, частота сердечных сокращений при анестезии галотаном обычно не изменяется или становится реже. Если у пациента развивается тахикардия, наиболее частой причиной тому может быть неадекватный уровень анестезии или гиповолемия. Это определенно отличает галотан от изофлурана, десфлурана и севофлурана, которые могут вызывать тахикардию.

Галотан – сильный кардиодепрессант, оказывающий более выраженный эффект на новорожденных и детей с врожденными пороками сердца. Такая депрессия не позволяет использовать необходимые концентрации фторотана для достижения адекватной анестезии у детей в критическом состоянии ввиду развития тяжелой гипотензии. В этой ситуации либеральное использование короткодействующих наркотиков и небольшой концентрации фторотана обычно обеспечивает желаемый эффект. Исследование POCA (периоперационная остановка кровообращения у детей) сообщает о большом количестве случаев остановки кровообращения, индуцированной фторотаном; наиболее часто выявлялось использование контролируемой вентиляции (возможно, без снижения концентрации анестетика)[14]. Интересно, что и галотан, и севофлуран обладают кардиодепрессивным действием, но считается, что данные эффекты проявляются у севорана в меньшей степени.[33,34] Тем не менее, значимая разница среднего АД при использовании 1 и 1,5 МАК у детей старшего возраста не выявлена[33]; у грудных детей при использовании 1 МАК отличий не было, а 1,5 МАК приводило к некоторым различиям. Далее следует отметить, что простое назначение атропина нивелирует эти различия.

Изофлуран

Как утверждают, у изофлурана есть ряд преимуществ перед галотаном: меньшая депрессия миокарда, отсутствие влияния на частоту сердечных сокращений, большее снижение потребностей головного мозга в кислороде и метаболитах (также см. Гл. 21, 22, 24). Эти свойства очень выгодны у определенной категории детей. Большим недостатком изофлурана является его неприятный раздражающий запах, который не переносится многими детьми и является причиной различных респираторных осложнений (ларингоспазм, кашель). Так же иногда наблюдается артериальная гипертензия, особенно у подростков, при быстром повышении концентрации или при резкой смене севофлурана на изофлуран. Возможный механизм подобен таковому при использовании десфлурана – стимуляция легочных ирритантных рецепторов, что приводит к повышению симпатической активности и стимуляции ренин-ангиотензиновой системы. У таких детей я иногда наблюдаю диффузную сыпь на туловище. Все симптомы и проявления регрессируют с уменьшением концентрации изофлурана.

Десфлуран

Десфлуран имеет коэффициент распределения, подобный закиси азота (см. также Гл. 21). К сожалению, имеются данные о неприемлемо высокой частоте развития ларингоспазма (50%) в ходе ингаляционной индукции у детей.[35] Более обоснована ингаляционная индукция галотаном или севофлураном с последующим переходом для поддержания и пробуждения на десфлуран. Такой переход, в отличие от смены анестетика на галотан или изофлуран, может быть клинически выгодным с учетом того, что коэффициент распределения газа способствует более быстрому выведению. Однако более значима смена ингаляционного анестетика на десфлуран при длительных вмешательствах, при которых происходит перераспределение и накопление сильнодействующих анестетиков в жировой ткани, чем при коротких процедурах, при которых накопление маловероятно. Скорейшее пробуждение может быть преимуществом при нейрохирургических вмешательствах и спондилодезе, для которых важна ранняя оценка уровня сознания и неврологического статуса. Одно исследование аденоидэктомии у детей продемонстрировало более раннее пробуждение при использовании десфлурана в сравнении с севофлураном или галотаном, однако его применение также сопровождалось высокой частотой посленаркозного беспокойства (ажитации).[36] Интраназальное применение фентанила (2 *мкг/кг*) уменьшает частоту беспокойства при пробуждении, но, судя по моему опыту, это приводит к возрастанию частоты послеоперационной рвоты.[37]

МАК десфлурана зависит от возраста: 9,2об% для новорожденных, 9,4об% для грудных детей 1-6 месяцев, 9,9об% для детей 6-12 месяцев, 8,7об% для 1-3-летних и 8об% для 5-12-летних детей.[15] Интересно, что закись азота не влияет на МАК десфлурана в той степени, как это происходит при комбинации с другими

сильнодействующими ингаляционными анестетиками.[38] У этого препарата нет печеночного метаболизма, что четко выделяет его на фоне всех современных сильнодействующих анестетиков. Потенциального отравления угарным газом при использовании десфлурана на сухом сорбенте (что также характерно для изофлурана) можно избежать, обеспечивая достаточную гидратацию перед применением. Новые сорбенты углекислого газа, которые не содержат сильной основы, могут быть более безопасными.

Препараты для индукции в анестезию

Пропофол

Пропофол является высоко липофильным веществом, что позволяет ему быстро распределяться и выводиться из богато васкуляризированных органов; его быстрое перераспределение, печеночная глюкуронизация и высокий почечный клиренс определяют его короткую продолжительность действия (также см. Гл. 26). Как и для барбитуратов, его индукционная доза у маленьких детей выше (2,9 *мг/кг* для детей младше 2 лет), чем у старших (2,2 *мг/кг* для детей 6-12 лет). Это может быть обусловлено отчасти большим объемом распределения и высоким клиренсом препарата у маленьких детей.[39] Главным недостатком пропофола является его болезненность при внутривенном введении, особенно в вены малого диаметра. Лидокаин в небольшой дозе 0,2 *мг/кг* (в смеси с пропофолом) эффективно уменьшает, но полностью не устраняет этот дискомфорт. Я часто накладываю жгут ребенку и ввожу лидокаин в дозе 1 *мг/кг* за 15-20 *с* до введения пропофола. Затем я ввожу пропофол в ту магистраль, которая была заполнена лидокаином, и после того, как большая часть препарата попадает в вену, снимаю жгут. Такая техника «mini-Bier block» представляется достаточно эффективной в купировании боли. Другой метод уменьшения боли – применение тонких игл (22-24 gauge) и введение препарата через крупную переднюю кубитальную вену. Пропофол, в частности, удобен при краткосрочных и повторных седациях, необходимых для проведения радиотерапии у детей с центральным венозным доступом. Титрование пропофола удобно использовать у детей, которым выполняются радиологические процедуры, и в качестве поддержания анестезии во время транспортировки, например, из радиологического отделения в операционную. Болюсное введение пропофола часто сопровождает умеренное снижение систолического артериального давления. При применении пропофола послеоперационная рвота встречается редко. Стоит с осторожностью применять пропофол у детей с аллергией на яичный белок и соевые продукты, так как он содержит их в своем составе.[40,41]

Наибольшую опасность представляет «синдром инфузии пропофола» (лактат ацидоз, рабдомиолиз, сердечная и почечная недостаточность), который развивается на фоне использования больших доз препарата в течение продолжительного времени (обычно несколько дней в условиях ОАРИТ).[42] Хотя такие случаи не описаны при обычных анестезиологических пособиях у здоровых детей, имеется сообщение о развитии такого состояния при применении пропофола в дозе 150 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$* (9 *мг/кг/ч*) у ребенка с генетическим дефектом метаболизма липидов на протяжении 6,5-часовой операции на позвоночнике. Авторы описанного случая предлагают соблюдать осторожность при применении пропофола у детей с дефектами метаболизма липидов, включая некоторые формы митохондриальных заболеваний. Тем не менее, следует отметить, что пропофол безопасно применялся у многих детей с митохондриальными заболеваниями, и эта осторожность требуется только у имеющих дефект метаболизма липидов.[43]

Метогекситал

Метогекситал обычно назначается внутривенно в виде 1% раствора в дозе 1-2 *мг/кг* (также см. Гл. 26). Проблемы, сопровождающие внутривенное введение метогекситала, включают жар (покраснение), икоту и экстрапирамидно-подобные движения. Метогекситал имеет более короткий, чем тиопентал, период полувыведения. Он также удобен для обеспечения седации в ходе радиологических процедур путем ректального введения 10% раствора. Обычно доза 25-30 *мг/кг* через 8-10 *мин* приводит к поверхностному сну продолжительностью от 20 до 40 *мин*. Периодически возникает обструктивное или центральное апноэ. Поэтому важно иметь соответствующий мониторинг, включая пульсоксиметрию и необходимые средства для обеспечения проходимости дыхательных путей и проведения ИВЛ. Из-за способности вызывать судороги метогекситал противопоказан детям с височной эпилепсией. Дети, принимающие противосудорожные препараты, обычно требуют более высоких доз.

Тиопентал

Внутривенное болюсное введение 2,5% раствора тиопентала (5-6 *мг/кг*) достаточно для индукции анестезии у большинства здоровых, не получавших премедикацию, детей (также см. Гл. 26). Прекращение эффекта происходит при перераспределении препарата в мышцах и жире; у детей, имеющих малый запас жира, например, у новорожденных и детей с гипотрофией следует использовать тиопентал в уменьшенных дозах (2-4 *мг/кг*). Ограничение общей дозы до 10 *мг/кг* или меньше у старших детей минимизирует возможность пролонгированной анестезии, вызванной остаточной барбитуровой седацией. Тиопентал может быть использован ректально в виде 10% раствора в дозе 30 *мг/кг* в случаях, когда метогекситал противопоказан.

Кетамин

Кетамин вызывает центральное разобщение коры головного мозга, обеспечивая аналгезию и амнезию (также см. Гл. 26). Кроме внутривенного и внутримышечного пути, кетамин можно вводить ректально (10 *мг/кг*), перорально (6-10 *мг/кг*), или интраназально (3-6 *мг/кг*). Комбинация перорального кетамина (4-6 *мг/кг*), перорального мидазолама (0,5 *мг/кг*), и перорального атропина (0,02 *мг/кг*) обеспечивает хорошую седацию у ребенка. Внутривенное введение в небольшой дозе 0,25-0,5 *мг/кг* может быть успешно применено для обеспечения седации/аналгезии при выполнении болезненных процедур, в то время как доза 1-2 *мг/кг* вызывает седацию, достаточную для мягкой индукции в общую анестезию. Высокие дозы (до 10 *мг/кг* внутримышечно) обеспечивают достаточную аналгезию для установки устройств инвазивного мониторинга до индукции в анестезию (кардиохирургия) или у детей с проблемным венозным доступом. Кетамин удобен для индукции в анестезию у пациентов с гиповолемией. Однако среди пациентов имеется достаточно большая вариабельность реакции на препарат. Наибольший побочный эффект – увеличение секреции желез, что обычно

требует применения препаратов, подавляющих ее. Другие нежелательные побочные эффекты включают рвоту и послеоперационные «видения» или галлюцинации; частота видений может быть уменьшена сопутствующим назначением бензодиазепинов. Несмотря на сохранение спонтанного дыхания и проходимости дыхательных путей, могут иметь место апноэ и ларингоспазм.

Противопоказаниями к назначению кетамина у детей являются наличие острого респираторного заболевания верхних дыхательных путей, повышенное внутричерепное давление, открытые повреждения глаза, психиатрические расстройства и судороги. Кетамин не сохраняет глотательный рефлекс, и поэтому его не следует использовать в качестве основного анестетика у больных с полным желудком и грыжей пищеводного отверстия диафрагмы. Кетамин также может быть использован в качестве адъюванта для эпидуральной аналгезии.[44] Однако поскольку консервант, используемый в обычном кетамине, нейротоксичен, для эпидурального введения следует использовать только кетамин без консервантов.

Этомидат

Этомидат – это стероидный гипнотик для индукции анестезии (также см. Гл. 26). Как и для пропофола, для него характерно появление болевой реакции при внутривенном введении. Случаи развития анафилактоидных реакций и адреналовой супрессии привели к отказу большинства анестезиологов от использования этого препарата. Этомидат целесообразен у детей с ЧМТ и у пациентов с нестабильной гемодинамикой, например, у детей с кардиомиопатией, ввиду отсутствия побочных эффектов на сердечно-сосудистую систему.[45,46] Применение этого препарата у больных, требующих обеспечения проходимости дыхательных путей в экстренной ситуации, набирает популярность.[47-49] Доза препарата обычно составляет 0,2-0,3 *мг/кг* и вводится до небольших дозировок опиоидных аналгетиков и миорелаксантов. Этомидат часто используется для эндотрахеальной интубации у критически больных детей. В данной категории больных, особенно у резистентных к вазопрессорам, наблюдается высокая частота относительной адреналовой недостаточности. Таким образом, тем детям, для которых применение этомидата целесообразно для безопасного обеспечения проходимости дыхательных путей, может быть показано назначение стероидов.[50,51]

Седативные препараты и анксиолитики (транквилизаторы)

Диазепам

Оральная абсорбция диазепама намного быстрее у детей, нежели у взрослых; в дозе 0,1-0,3 *мг/кг* он обычно обеспечивает замечательную седацию с пиком в пределах 1 *ч* после применения (также см. Гл. 26). Внутривенное введение болезненно и плохо переносится; также диазепам может быть введен ректально. Так как печень является основным местом деградации диазепама, препарат должен очень осторожно применяться у детей с заболеваниями печени. Период полувыведения диазепама у новорожденных очень длинный (80 *ч*), и он не показан к применению у детей до 6 месяцев или до полного созревания метаболических функций печени.

Мидазолам

Мидазолам водорастворим, поэтому он обычно не вызывает болезненных проявлений при внутривенном введении (также см. Гл. 26). Следует помнить, что ввиду водорастворимости для достижения ЭЭГ эффекта мидазоламу требуется в три раза больше времени, чем жирорастворимому диазепаму. Клиническая важность этих знаний состоит в необходимости, по крайней мере, 3-минутного интервала между внутривенным введением препаратов для того, чтобы избежать эффекта суммирования.[52] Преимуществом мидазолама является его короткий период полувыведения (~2 *ч*), чем у диазепама (~18 *ч*), что позволяет использовать его для премедикации у детей. Мидазолам единственный бензодиазепин, разрешенный FDA к применению у новорожденных; у этой категории пациентов период его полувыведения значительно больше (6-12 *ч*).[53,54] Кроме того, описаны случаи тяжелой гипотензии у новорожденных после болюсного введения мидазолама, риск которой значительно возрастает при одновременном применении фентанила. Мидазолам быстро всасывается при внутримышечном (0,1-0,15 *мг/кг*, максимум до 7,5 *мг*), оральном (0,25-1,0 *мг/кг*, максимум до 20 *мг*), ректальном (0,75-1,0 *мг/кг*, максимум до 20 *мг*), назальном (0,2 *мг/кг*), или сублингвальном (0,2 *мг/кг*) введении.[55] Интраназальное введение доставляет определенный дискомфорт большинству детей. Ввиду потенциальной возможности угнетения дыхания мидазолам следует аккуратно комбинировать с наркотическими препаратами. Совместное применение мидазолама с ингибиторами цитохрома P450, такими как эритромицин, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы протеаз и даже грейпфрутовый сок, приводит к клинически значимому замедлению его метаболизма.[56] В таких случаях следует либо избегать применения мидазолама, либо снижать его дозу на 50%.[56] Еще одну опасность представляет теоретическая возможность развития нейротоксичности при интраназальном применении мидазолама, вследствие проникновения в ЦНС через обонятельный нерв.[57] Так как нейротоксичность никогда не изучалась и большинство детей отрицательно реагируют на закапывание капель в нос, я убежден, что этого пути назначения препаратов стоит избегать.

Дексмедетомидин

Дексмедетомидин является селективным α_2-адренергическим агонистом с анксиолитическими, седативными и аналгетическими свойствами (также см. Гл. 26). Роль этого нового агента в лечении детей требует дальнейших исследований для уточнения его преимуществ и недостатков. На момент издания книги этот препарат проходит II и раннюю III фазу исследований; количество педиатрических исследований с хорошим дизайном весьма ограничено. Исследование фармакокинетики, включающее 36 детей 2-12 лет, определило период полувыведения препарата, равный примерно 110 *мин*, со снижением как ЧСС (≤15%), так и систолического АД (≤25%) на протяжении периода времени с момента увеличения дозировки; эти наблюдения подобны таковым у взрослых.[58] Инфузия со скоростью 2, 4 или 6 *мкг/кг/ч* (0,33-1,0 *мкг/кг*) проводилась за 10-минутный период, после чего в течение 1 *ч* до индукции в анестезию не наблюдалось значительных изменений в частоте дыхания или сатурации кислорода. Только у одного ребенка зарегистрировано повышение АД, но неясно, было ли это связано с введенным препаратом. Кратковременная седация отмечена у всех детей, авторы рекомендуют медленную внутривенную инфузию для уменьшения любых возможных побочных гемодинами-

ческих эффектов, которые могут возникать при болюсном введении препарата. Использование дексмедетомидина в качестве основного седативного средства или в комбинации с другим седативным препаратом описано у детей, подвергавшихся катетеризации сердца и различным радиологическим процедурам.[59-64] Дексмедетомидин также использовался при фиброоптической интубации,[65] для седации детей, которым выполняется краниотомия в сознании,[66] для уменьшения частоты беспокойства при пробуждении[67,68] и для облегчения синдрома отмены при использовании опиоидов.[69] Кроме того, этот препарат использовался для продленной инфузии у критически больных детей.[70] Таким образом, показания к применению дексмедетомидина у детей не отличаются от таковых у взрослых.

Опиоиды

Морфин

Морфин – самый старый широко используемый наркотический аналгетик длительного действия (также см. Гл. 27). Его использование у новорожденных (младше 10 дней) остается весьма противоречивым ввиду того, что ранние исследования показали, что морфин вызывает более выраженную, чем меперидин, депрессию дыхания. Более высокий уровень морфина в головном мозге был обнаружен у новорожденных крыс, а не у взрослых особей, что привело к предположению, что проницаемость гематоэнцефалического барьера может частично обуславливать выраженную чувствительность новорожденных к морфину.[71] Это объяснение привело к распространенному убеждению, что дети чувствительнее к эффектам наркотических аналгетиков, чем взрослые. Более поздние исследования выявили зависимость фармакокинетики от возраста. Клиренс морфина у новорожденных замедленный, поэтому низкие дозы будут приводить к высокому плазменному уровню из-за длительного периода полувыведения.[72] У доношенных детей старше 10 дней клиренс морфина может происходить быстрее, соответствуя уровню взрослого.

Проблему повышенной чувствительности дыхательной системы и возраста, в котором происходит ее снижение, еще предстоит решить; исследования на животных предположили, что различия между морфином и фентанилом не связаны с транспортом препарата в головной мозг.[73] Некоторые из этих эффектов могут, тем не менее, объясняться изменениями фармакодинамики, а не просто созреванием гемато-энцефалического барьера. Морфин следует с осторожностью применять у доношенных и недоношенных новорожденных без адекватного мониторинга. Для грудных детей старше 6 месяцев, по всей вероятности, характерна нормальная реакция на введение морфина, подобная взрослой.

Меперидин

Меперидину стало уделяться большое внимание, когда было установлено, что он в меньшей степени угнетает дыхательную систему новорожденных, чем морфин (также см. Гл. 27).[74] Это различие может быть отчасти обусловлено большей липофильностью меперидина. В отличие от морфина, фракция препарата, проникающего в головной мозг новорожденного, схожа с фракцией препарата, попадающего в мозг старших детей. Как и при назначении других препаратов, новорожденным свойственна индивидуальная вариабельность метаболизма и ответной реакции. Меперидин не предназначен для длительного введения из-за накопления токсического метаболита норменеридина; этот препарат был изъят из формуляров многих детских больниц.

Фентанил

Фентанил – самый часто используемый наркотический аналгетик у детей разного возраста (также см. Гл. 27). Его основным преимуществом является быстрое начало и короткая продолжительность действия. Фентанил обладает большей липофильностью, чем меперидин, и свободно проникает через гематоэнцефаличекий барьер. Окончание действия низких доз фентанила является результатом, в первую очередь, перераспределения, в то время как окончание действия больших доз зависит от элиминации. Высокие дозы фентанила приобретают свойства опиодов продолжительного действия.

Обеспечивая необходимый уровень аналгезии, фентанил не оказывает выраженного влияния на гемодинамику. Дозы фентанила, необходимые для обеспечения анестезии, очень сильно варьируют в зависимости от возраста ребенка, характера хирургического вмешательства, состояния здоровья и использования адьювантов.[75] У новорожденных, подвергающихся абдоминальным операциях, период полувыведения препарата дольше, чем при других процедурах; печеночный кровоток и факторы, которые значительно повышают или снижают печеночный кровоток, такие как положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) или использование вазопрессоров, могут изменять фармакокинетику фентанила. Нарушение функции печени при увеличенном внутрибрюшном давлении может также играть роль в изменении кинетики.[76] Следовательно, фармакокинетический и фармакодинамический профиль фентанила может быть разным и более вариабелен у новорожденных, чем у старших детей. Для абдоминальных хирургических вмешательств доношенным новорожденным обычно достаточно дозы 12,5 *мкг/кг*, в то время как в кардиохирургии используются более высокие дозы (30-100 *мкг/кг*). Эти дозы безопасны у детей при условии поддержания адекватной вентиляции в послеоперационном периоде; более низкие дозы (2-10 *мкг/кг*) следует использовать с другими анестетиками, если нет необходимости проведения вентиляции после операции. Так как сердечный выброс у новорожденных детей определяется ЧСС, фентанил-индуцированная брадикардия может быть купирована назначением ваголитиков, таких как атропин или панкуроний.

Альфентанил

Альфентанил элиминируется намного быстрее, чем фентанил; его фармакокинетика зависит от дозы препарата (также см. Гл. 27). Это обеспечивает большую широту терапевтического диапазона, так как чем больше введенная доза, тем быстрее происходит элиминация. Клиренс альфентанила у детей более высокий, чем у взрослых. Для альфентанила, как и для любого другого наркотического аналгетика, характерна вариабельность фармакокинетики и фармакодинамики у новорожденных и детей старшего возраста с нарушенным печеночным кровотоком.

Суфентанил

Суфентанил применяется в первую очередь в кардиоанестезиологии; также доказано изменение кинетики препарата в зависимости от возраста, особенно в первые месяцы жизни (также см. Гл. 27). Дети способны элиминировать

суфентанил быстрее, чем взрослые. Этот препарат следует вводить осторожно из-за высокой вероятности развития брадикардии и асистолии, если совместно не назначается ваголитический препарат.[77] Суфентанил может применяться интраназально в качестве премедикации или аналгетика (2 *мкг/кг*); однако следует помнить о возможности развития десатурации.

Ремифентанил

Ремифентанил совсем недавно стал доступен для использования в детской анестезиологической практике (также см. Гл. 27).[78] Основное преимущество этого опиоида – очень короткий период полувыведения. Исследования у взрослых обнаружили, что даже после продолжительной инфузии за 4 *мин* концентрация препарата снижается на 50%. Одно исследование, изучавшее фармакокинетику ремифентанила у детей, выявило зависимость объема распределения и клиренса препарата от возраста, однако период полувыведения оставался неизменным (Рис. 82-10).[79] Вопреки фармакокинетике большинства препаратов, новорожденные способны выводить данное лекарственное средство быстрее, чем дети старшего возраста! Это отличие может быть отчасти обусловлено большим объемом распределения с эквивалентным периодом полувыведения. Еще одним интересным моментом является незначительная вариабельность фармакокинетики ремифентанила по сравнению с другими опиоидами, особенно у детей и новорожденных. Это обусловлено участием неспецифических плазменных и тканевых холинэстераз в разрушении ремифентанила, поэтому зрелость функции почек и печени для метаболизма ремифентанила неактуальна. Это также объясняет наличие минимальных различий в периоде полувыведения ремифентанила у взрослых и детей. Этот препарат имеет очень большую практическую значимость у детей с печеночной и почечной недостаточностью. Особенно благоприятная фармакокинетика у новорожденных позволяет обеспечить глубокую опиоидную аналгезию и в то же время избежать гемодинамических проблем и необходимость послеоперационной вентиляции. Одно мультицентровое исследование у детей, которым выполнялась пилоромиотомия, не выявило различий в интраоперационных показателях гемодинамики, времени экстубации, перевода из палаты пробуждения, необходимости в дополнительных аналгетиках или других побочных реакций при сравнении с галотановой анестезией.[80,81] У старших детей ремифентанил очень удобен при анестезиологическом обеспечении, требующем быстрой оценки неврологического статуса. Он также полезен в детской кардиохирургии, так как создает адекватную опиоидную аналгезию, обеспечивает стабильность гемодинамики и создает условия для ранней экстубации.

В нескольких исследованиях изучали болюсные дозы ремифентанила в качестве альтернативы сукцинилхолину[82,83] Одно исследование показало, что 1,25 *мкг/кг* ремифентанила в сочетании с 4 *мг/кг* пропофола позволяет всем детям (2-16 лет) проводить успешную интубацию, однако отмечалось более частое развития кашля и более продолжительный период апноэ в группе детей, получавших ремифентанил, по сравнению с применением эквивалентных доз пропофола и сукцинилхолина (1 *мг/кг*); ни у одного ребенка из группы ремифентанила не зарегистрировано развитие ригидности грудной клетки.[82] Другое исследование грудных детей в возрасте от 2 до 12 месяцев определило 98% эффективную дозу (ED_{98}) для успешной интубации в обеих группах (~2,9 *мкг/кг*).[83] Во второй половине данного исследования сравнивали ремифентанил 3 *мкг/кг* в комбинации с пропофолом 4 *мг/кг* и сукцинилхолин в той же возрастной группе и выявили одинаковые условия для интубации; продолжительность апноэ была одинакова в обеих группах. С моей точки зрения, на данный момент недостаточно данных, чтобы поддерживать рутинное назначение ремифентанила вместо сукцинилхолина, и необходимы дальнейшие исследования с моделированием схемы быстрой последовательной интубации. Так как болюсные дозы ремифентанила сопровождаются развитием гипотензии и брадикардии, показано назначение ваголитических препаратов.

У новорожденных и грудных детей необходимо использовать более разведенный препарат и вводить непосредственно в иглу, минуя мертвое пространство удлинителей во избежание отложенного начала действия препарата.[84,85] У старших детей используется стандартное разведение препарата 50 *мкг/мл*. В большинстве случаев вслед за болюсной дозой 0,1-0,25 *мкг/кг* продолжают титровать препарат со скоростью 0,25 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*. Увеличение или уменьшение скорости инфузии происходит с темпом 0,05-0,1 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$* в зависимости от потребностей во время анестезии. Два исследования сравнили соматический и вегетативный ответ на кожный разрез при титровании ремифентанила у детей и взрослых пациентов.[86,87] Для блокирования соматической и вегетативной

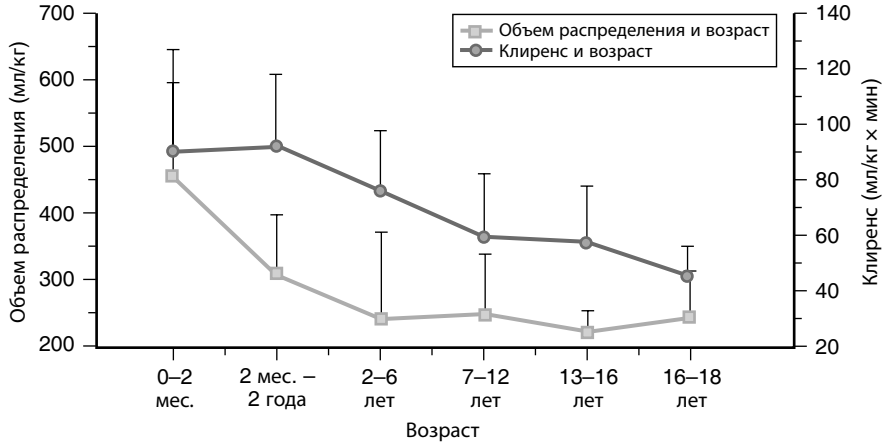


Рис. 82-10 Ремифентанил новейший сильный опиоид, доступный к применению у новорожденных. Заметьте, что он отличается от других препаратов более коротким периодом полувыведения у новорожденных, чем у старших детей, возможно, из-за разрушения ремифентанила плазменными и тканевыми эстеразами, а так же большим объемом распределения у новорожденных. Важность этого исследования состоит в том, что незрелая функция печени и почек не влияет на фармакокинентику ремифентанила. Так как это было исследование разового введения ремифентанила, непонятно, останется ли фармакокинетика неизменной при продленной инфузии. *(Данные из Ross AK, Davis PJ, Dear Gd GL, et al: Pharmacokinetics of remifentanil in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures. Anesth Analg 93:1393-1401, 2001.)*

реакции у 50% детей требовалась значительно более высокая доза (примерно в два раза больше), чем у взрослых. Причина такого различия потребности в препарате у детей и взрослых не совсем понятна. Тем не менее, это, безусловно, важное клиническое наблюдение, так как оно предполагает необходимость (1) начала титрования с более высокой скоростью, (2) быстрого повышения скорости титрования после первичной оценки реакции, (3) добавления закиси азота или другого сильного анестетика или (4) добавления другого аналгетика. Я использовал фиксированную комбинацию 100 *мкг* ремифентанила с 18 *мл* пропофола (конечная концентрация ремифентанила 5 *мкг/мл*) со стартовой скоростью, эквивалентной 150 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$ пропофола для обеспечения замечательных условий для проведения эндоскопических манипуляций. Одно исследование продемонстрировало достаточную стабильность этой смеси в течение 6 *ч*.[88]

Для практических целей и для безопасности жизненно важно, что бы препарат назначался в виде титрования, причем в отдельный венозный доступ, так как изменение скорости внутривенной инфузии других препаратов может отразиться на увеличении скорости введения опиоидного аналгетика.[84,85] Для новорожденных и маленьких детей я обычно использую помпу для титрования жидкости поддержания, подключаю титрование ремифентанила, по возможности, максимально близко к венозному катетеру. В сложных случаях я использую отдельные венозные линии для разных анестетиков. Еще один важный момент – необходимость обезболивания после прекращения инфузии ремифентанила. Я обычно завершаю операцию назначением морфина (0,05-0,2 *мг/кг*, в зависимости от интенсивности предполагаемой боли) или выполнением регионарного блока до прекращения инфузии ремифентанила. Я также использовал ремифентанил для обеспечения глубокой аналгезии и достижения ваготонического эффекта с целью снижения артериального давления у детей при хирургии позвоночника. Эта стратегия позволяет избежать влияния вызванных моторных и сенсорных потенциалов, так как для обеспечения анксиолизиса и амнезии могут быть использованы низкие дозы ингаляционных анестетиков или инфузия пропофола.

Мышечные релаксанты

Деполяризующие мышечные релаксанты

Сукцинилхолин

Сукцинилхолин хорошо растворяется в воде и быстро перераспределяется во внеклеточное пространство (также см. Гл. 29). По этой причине дозировка для внутривенного введения у грудных детей (2,0 *мг/кг*) примерно в два раза выше, чем у старших (1,0 *мг/кг*). Сукцинилхолин единственный короткодействующий релаксант, который эффективен при внутримышечном введении; достаточная мышечная релаксация развивается через 3-4 *мин* после введения дозы 5 *мг/кг* у грудных детей и 4 *мг/кг* у детей старше 6 месяцев. Релаксация скелетных мышц после внутримышечного назначения сукцинилхолина продолжается до 20 *мин*; раздельное введение препарата в два места или изменение концентрации не приводит к ускорению начала действия релаксанта. В экстренной ситуации сукцинилхолин может быть введен внутриязычно (поднижнечелюстной доступ), что увеличит скорость развития релаксации ввиду более быстрой абсорбции препарата из языка, чем из периферической скелетной мускулатуры.

При внутривенном назначении часто развиваются аритмии, особенно в ходе анестезии галотаном. Предшествующее внутривенное введение атропина (а не внутримышечное введение в премедикации) уменьшает частоту развития аритмий. Остановка сердца может развиваться после однократного введения сукцинилхолина, но чаще встречается при повторном введении; такая остановка может развиваться у детей любого возраста. Несмотря на то, что случаи брадикардии очень редки среди старших детей, я наблюдал одного 13-летнего ребенка, у которого асистолия развилась через 30-45 *с* после однократного введения сукцинилхолина с тиопенталом, но без атропина; асистолия развилась до интубации на фоне 100% сатурации и немедленно разрешилась после введения атропина и нескольких компрессий грудной клетки. Более того, возможно, необходимо внутривенно вводить атропин непосредственно перед первой дозой сукцинилхолина у всех детей, включая подростков, за исключением случаев, когда противопоказано развитие тахикардии.

Сукцинилхолину уделяется много внимания ввиду его серьезных осложнений. Возможность развития рабдомиолиза и гиперкалиемии (особенно у мальчиков младше 8 лет, с недиагностированной мышечной дистрофией), а также риск спазма жевательной мускулатуры и развития злокачественной гипертермии способствуют ограничению рутинного использования сукцинилхолина у детей.[89,90] Выявлено повышение тонуса мышц нижней челюсти (спазм жевательной мускулатуры), но это может быть вариантом нормальной реакции на релаксант. Однако тетания жевательной мускулатуры («стальные челюсти»), приводящая к невозможности даже приоткрыть рот, имеет место при крайнем варианте повышения тонуса жевательной мускулатуры и может сопровождать развитие злокачественной гипертермии. Я наблюдал такую реакцию два раза; ни у одного ребенка злокачественная гипертермия не развивалась, но у одного из них на утро следующего дня был высокий уровень креатинкиназы, превышающий 20000 IU.

Помня об описанных выше предостережениях, нам не следует полностью отказываться от сукцинилхолина, так как это единственный, коммерчески доступный ультракороткий мышечный релаксант, который обеспечивает достаточное, быстрое начало действия. Показания для внутривенного использования этого препарата у детей следует ограничить: полный желудок и лечение ларингоспазма; внутримышечное или поднижнечелюстное (подъязычное) введение показано детям с трудностями обеспечения сосудистого доступа, когда необходим быстрый контроль над дыхательными путями.

Есть надежда на появление безопасной альтернативы сукцинилхолину для быстрой последовательной интубации и лечения ларингоспазма (например, высокие дозы рокуронима 1,2 *мг/кг*).[91] Если новый антагонист миорелаксантов сугаммадекс продемонстрирует безопасность и эффективность у детей, и предварительная способность обеспечивать реверсию глубокого нейромышечного блока будет подтверждена, подавляющее большинство жизнеугрожающих побочных эффектов, сопровождающих сукцинилхолин, исчезнет (при условии, что стоимость сугаммадекса не превысит все потенциальные преимущества отказа от сукцинилхолина).

Недеполяризующие мышечные релаксанты

Сравнение грудных детей со старшими и взрослыми в отношении их ответа на недеполяризующие миорелак-

санты показало, что для них характерна более высокая вариабельность и чувствительность к данной группе препаратов (также см. Гл. 29). Несмотря на то, что начальная доза для обеспечения нейромышечной блокады в пересчете на кг одинакова у всех возрастов, больший объем распределения и сниженная функция почек и печени у новорожденных сопровождаются низкой скоростью экскреции и, следовательно, пролонгированием нейроплегии. Нейромышечная блокада развивается при более низкой плазменной концентрации препарата.

Выбор недеполяризующего мышечного релаксанта зависит от побочных эффектов и желаемой продолжительности миоплегии. Если необходимо устранить брадикардию (например, при анестезии фентанилом), препаратом выбора будет панкуроний. Векуроний, атракуриум, рокуроний и цисатракуриум удобны при коротких процедурах у детей; они также могут быть использованы для продленной инфузии. Путь экскреции атракуриума и цисатракуриума (элиминация Хоффмана и гидролиз эфиров) делает эти релаксанты особенно удобными в применении у новорожденных и детей с дисфункцией печени или почек. Векуроний особенно ценен, так как не вызывает высвобождения гистамина; однако у новорожденных эффект миоплегии пролонгирован, что делает его похожим на панкуроний.

Клинический профиль рокурония подобен векуронию, цисатракуриуму и атракуриуму, но его преимуществом является возможность внутримышечного введения. В одном исследовании продемонстрировано, что необходимые условия для интубации создавались через 3-4 *мин* после внутримышечного введения рокурония в дозе 1 *мг/кг* у грудных детей и 1,8 *мг/кг* у детей старше 1 г.; эти эффекты быстрее развивались при введении в дельтовидную мышцу, чем в квадрицепц.[92] Начало действия этих препаратов подобно скорости развития эффекта при внутримышечном введении сукцинилхолина; однако продолжительность действия составляет примерно 1 *ч*, что является явным недостатком при проведении кратковременных процедур. Скорость развития нейромышечного блока и создание оптимальных условий для интубации при внутривенном введении рокурония (1,2 *мг/кг*) сравнимы с таковыми при использовании сукцинилхолина (1,5 *мг/кг*).[91] Я использовал эту внутривенную дозу рокурония в комбинации с тиопенталом (5-6 *мг/кг*) для быстрой последовательной индукции после преоксигенации у детей, у которых сукцинилхолин мог представлять дополнительный риск. Еще более оптимальные условия для интубации трахеи были достигнуты при назначении лидокаина (1 *мг/кг*) и пропофола (3,0 *мг/кг*) вместо тиопентала, непосредственно перед введением рокурония. Большинство детей могут быть интубированы на 45 секунде. Недостаток состоит в том, что продолжительность миоплегии составляет 60-90 *мин*, что ограничивает их применение длительными вмешательствами или стоит принять тот факт, что пролонгированная нейромышечная блокада более обоснована, чем потенциальный риск краткосрочного действия сукцинилхолина. В свою очередь низкие дозы рокурония (0,3 *мг/кг*) в комбинации с ингаляционными анестетиками обеспечивают оптимальные условия для интубации трахеи через 3 *мин*, а успешная реверсия блока обычно происходит в пределах 15-20 *мин*.

Табл. 82-4 представляет руководство по рекомендуемым дозировкам мышечных релаксантов. Ввиду крайней вариабельности реакции у детей дозы миорелаксантов длительного действия следует аккуратно титровать, начиная с одной трети или половины обычно используемой дозы у старших детей. Я рекомендую использовать антагонисты нейромышечной блокады у всех новорожденных и маленьких детей, даже если они клинически пробудились, потому что любое увеличение работы дыхания может приводить к слабости дыхательной мускулатуры и дыхательной недостаточности. Полезными симптомами восстановления являются способность поднять ноги и руки, а также восстановление TOF-ответа при проведении периферической нейростимуляции.

Сугаммадекс

Сугаммадекс – это циклодекстрин, эндоскелет которого формирует водорастворимый комплекс с экзоскелетом рокурония; он был специально разработан для устранения эффекта рокурония (также см. Гл. 29).[93-95] Главное преимущество этого препарата состоит в том, что антагонизм возникает в результате ковалентного захвата рецептора, а так как сугаммадекс изготовлен из сахаров, потенциальные побочные эффекты будут минимальны.[94,96,97] Этот препарат будет также устранять, но в меньшей степени, эффект других стероидных миорелаксантов, векурония и панкурония. Механизм реверсии заключается в снижении плазменной концентрации релаксанта и, таким образом, изменении градиентной концентрации с последующим выталкиванием рокурония из нейромышечного синапса.[94,98,99] Полученные данные предполагают более быстрый антагонизм, нежели при использовании неостигмина/атропина.[100] Важность этого нового подхода к реверсии нейромышечного блока заключается в возможности избежать побочных эффектов неостигмина и антихолинергических препаратов, а также в возможности управлять глубоким нейромышечным блоком. Это очень многообещающее развитие может фактически ликвидировать необходимость использования сукцинилхолина в педиатрической практике, за исключением внутримышечного введения у детей без венозного доступа. Даже в этой ситуации внутримышечно введенный рокуроний может инактивироваться сугаммадексом, при условии введения адекватной дозы. Конечно, данные исследований, полученные на взрослых, очень многообещающие, и если у него будет минимальный профиль побочных эффектов, сугаммадекс может полностью изменить наш подход к анестезии у детей.

Анестезиологическое обеспечение

Предоперационная подготовка

Предоперационный визит и подготовка ребенка к операции являются более важными, чем выбор премедикации.[101] В это время анестезиолог оценивает состояние ребенка, необходимость плановой хирургической операции и психологический настрой ребенка и семьи. Анестезиолог также формулирует подход к индукции анестезии, объясняет возможные варианты индукции и помогает успокоить родителей. Беспокойство, испытываемое родителями, может передаваться ребенку, все приемы, уменьшающие беспокойство родителей, положительно отражаются и на ребенке. По этой причине анестезиологу следует объяснять в мельчайших деталях, с чем ребенок и его семья могут столкнуться

и что будет сделано для обеспечения предельной безопасности. Чем большим объемом информации будут владеть ребенок и родители, тем легче им будет справиться с операционным стрессом и госпитализацией. Также помогают различные предоперационные программы, такие как видео, литература и экскурсия по больнице.

После беседы, физикального осмотра и предоставления информации относительно времени и продолжительности оперативного вмешательства анестезиологу следует объяснить ребенку, что такое анестезия и что будет сделано, чтобы все было хорошо. И ребенку, и родителям следует объяснить цель использования всех устройств мониторинга. Дети должны понимать, что ни одно из этих устройств не причинит им боли и что они могут наблюдать за тем, как эти устройства будут присоединяться к ним. Если уже установлена венозная линия, ребенку необходимо сказать, что сейчас будет вводиться «замораживающее» лекарство. Также следует описать родителям все необходимые приспособления мониторинга, такие как артериальная линия, центральная венозная линия, назогастральный зонд, мочевой катетер и удостоверить их, что они будут установлены после вводного наркоза. Получение информированного согласия родителей на анестезиологическое обеспечение составляет часть работы анестезиолога. Очень важно объяснить семье, что анестезиологические назначения будут соответствовать медицинским и хирургическим потребностями ребенка. Мне нравится фраза «анестезиологические назначения», потому что мы врачи, такие же, как хирург или педиатр, и важно, чтобы родители это правильно понимали.

Дети думают очень конкретными образами, поэтому следует быть очень осторожным в высказываниях, чтобы избежать недоразумений. Очень важно объяснить детям, что сон, вызываемый препаратами для анестезии, отличается от обычного сна. Они должны знать, что препараты для анестезии не позволят им проснуться во время операции и запомнить ее. Также им следует знать, что к концу операции препараты для анестезии прекратят свое действие, а они проснутся и вернутся к родителям. Такое объяснение не занимает много времени и имеет большое значение для создания уверенности ребенка и его семьи в качестве оказываемого лечения.

Не следует избегать вопроса о послеоперационной боли. Ребенок должен быть уверен, что все возможное будет сделано для минимизации боли после пробуждения. Следовательно, должно быть подчеркнуто, что будут назначены аналгетики и будут использованы инфильтрационное обезболивание, продленная эпидуральная или каудальная анестезия, эпидуральная анестезия, контролируемая ребенком или родителями и медсестрой (также см. Гл. 87). Также нужно описать палату пробуждения или отделение реанимации, чтобы потом это не было сюрпризом для ребенка.

Обеспокоенный ребенок

Некоторые дети, которые в прошлом имели негативный опыт или им не было предоставлено достаточно информации, боятся попадания в операционную. Когда я вижу, что ребенок начинает рыдать, и если ребенок достаточно взрослый, чтобы с ним можно было поговорить, я останавливаюсь, что бы ни происходило в этот момент, сажусь напротив него на кровать и спрашиваю, что его так расстроило. Иногда я не получаю ответа. В этой ситуации я спрашиваю ребенка, чего он боится: заснуть, почувствовать операцию или боли после операции? В основном они способны объяснить свои переживания, но даже если ответа нет, я повторяю, что «сон при анестезии отличается от сна дома. Дома, если мама или папа потрясут тебя, ты можешь проснуться. В операционной, независимо от того, что мы будем делать, ты не будешь чувствовать, не будешь помнить, а в конце операции я уберу лекарства, ты их все выдохнешь обратно, потом проснешься и вернешься к своей семье».

Это объяснение обычно прекращает плач. В некоторых случаях дети продолжают плакать, потому что хотят, чтобы родители присутствовали во время индукции, это относится и к некоторым детям постарше. Эту просьбу легко выполнить, после чего слезы прекращаются. С другой стороны, к беспокойству могут приводить негативные события, происшедшие в прошлом. Поэтому очень важно понять, было ли какое-то недопонимание, или что-то можно изменить, чтобы избежать повтора этой ситуации. Некоторым детям, имеющим определенный опыт анестезии, разрешается удерживать маску, что позволяет им контролировать ситуацию и прекращать плакать. Однажды у меня был 7-летний

Табл. 82-4 Часто используемые мышечные релаксанты и препараты для реверсии нейромышечного блока в педиатрии

Препарат	Средняя доза на интубацию (*мг/кг*)	Категория	Средняя продолжительность
Мышечный релаксант*			
Панкуроний	0,1	Продолжительного действия	~45-60 *мин*
Цисатракуриум	0,1	Средней продолжительности	~30 *мин*
Векуроний	0,1	Средней продолжительности	~30 *мин*
Рокуроний		Дозозависимый:	
	0,3	Короткого действия	~15-20 *мин*
	0,6	Средней продолжительности	~30-45 *мин*
	1,2	Продолжительного действия	~45-75 *мин*
Препараты реверсии мышечного блока†			
Эдрофониум	0,3-1,0 *мг/кг* + атропин, 0,02 *мг/кг*		
Неостигмин	0,02-0,06 *мг/кг* + атропин, 0,02 *мг/кг*		

*Реакция недоношенных и доношенных новорожденных (которые более чувствительны к препаратам) на мышечные релаксанты широко варьирует между пациентами. Поэтому все дозы следует титровать до получения эффекта. Рекомендуемая доза, необходимая для интубации, может быть уменьшена на 30-50% в присутствии сильнодействующего ингаляционного анестетика

†Дозу препаратов реверсии нейромышечного блока, вызванного недеполяризующими миорелаксантами, следует определять по степени остаточного нейромышечного блока (т.е. доза должна титроваться до появления клинического эффекта)

ребенок, который написал завещание: «Оставляю мою куклу тому- то… Оставляю мое одеяло тому-то…». Когда я спросил ее, что это, она ответила: «Я собираюсь заснуть сегодня, а некоторые уснувшие люди иногда не просыпаются». Так как она страдала ожоговой травмой, и имелась потребность в проведении множества процедур, я объяснил ей, что люди могут уснуть и не проснуться, но это обычно происходит со старенькими, имеющими проблемы с сердцем или мозгом, и что я не нахожу этих проблем в ее возрасте. Я поинтересовался, будет ли ей легче, если она сама сможет держать маску во время индукции, и она действительно сама держала ее во время индукции анестезии. Позже, пробудившись, она поблагодарила меня, сказав: «Вы первый доктор, который вообще что-то объяснил мне!» Этот короткий сюжет подчеркивает важность непосредственного общения с ребенком вне зависимости от его возраста. И наконец, встречаются дети, которые не могут утешиться, и невозможно выявить причину их беспокойства. Этим детям необходимо обеспечить хорошую премедикацию, такую, как описанная ранее комбинация орального мидазолама, кетамина и атропина.

Голодание

Множество исследований выявили отсутствие различий остаточного объема желудка и уровня pH у детей, которым не ограничивали потребление жидкости (вода, яблочный сок) за 2-3 *ч* до индукции анестезии по сравнению с детьми, которые придерживались стандартного голодания. Эта практика обеспечивает человеческий подход как для ребенка, так и для родителей, без повышения риска аспирации желудочного содержимого. Грудные и маленькие дети имеют высокий уровень метаболизма и большее, чем у взрослых, соотношение площади поверхности тела к весу, что приводит к более быстрому развитию дегидратации. Основное преимущество либерального подхода к голоданию – уменьшение случаев гиповолемии на момент начала индукции анестезии. Мой подход предполагает ограничение молока и твердой пищи после полуночи, но неограниченный прием жидкости до 3 *ч* до индукции; если происходит изменение операционного графика, то меня устроят и 2 *ч* голодания (Табл. 82-5). Дети, находящиеся на грудном вскармливании, могут кормиться за 4 *ч* до индукции анестезии. Я рассматриваю грудное молоко как эквивалент молочной смеси, так как содержание жира варьирует в зависимости от диеты матери и от этого зависит скорость опорожнения желудка. Рекомендации американской ассоциации анестезиологов (ASA) также допускают прием «легкой пищи» (например, тост) и жидкости за 6 *ч* до индукции, но я обнаружил, что родители часто путают это понятие с любой пищей, включая яйца и бекон![102]

Табл. 82-5 Рекомендации по голоданию у детей

	Время голодания (ч)*	
Возраст	**Молоко и твердая пища**	**Прозрачная жидкость**
<6 месяцев	4	2
6-36 месяцев	6	3
>36 месяцев	8	3

*Обратите внимание, что рекомендации американской ассоциации анестезиологов разрешают прием «легкого завтрака» (чай или тосты) за 6 ч до индукции анестезии; однако трудно определить, что означает «легкий завтрак» для ребенка

Премедикация

Многие опубликованные сообщения, посвященные премедикации, демонстрируют примерно одинаковые результаты: почти все седативные препараты эффективны. Важным вопросом является эффективность препарата для конкретного анестезиолога в своей больнице. К необходимости премедикации должен быть индивидуальный подход в соответствие с исходным состоянием здоровья, продолжительностью вмешательства, предпочитаемой индукцией анестезии и психологическим состоянием ребенка и семьи. Обычно в рутинной практике премедикация не нужна до 6-месячного возраста, но необходима детям в возрасте 10-12 месяцев, которые боятся расставаться с родителями. Наиболее часто вариантом премедикации в США является пероральное назначение мидазолама. Оральная доза, составляющая 0,25-0,33 *мг/кг* (максимально 20 *мг*), обычно делает ребенка сговорчивым, и его легко забрать у родителей без лишних слез.[51] Изучение предыдущих анестезиологических осмотров особенно помогает оценить эффективность использованных препаратов для премедикации у конкретного ребенка.

Препараты для премедикации могут быть назначены перорально, внутримышечно, внутривенно, ректально, сублингвально (под язык) или интраназально. Несмотря на эффективность и надежность, каждый способ имеет недостатки. Пероральная или сублингвальная премедикация не доставляет ребенку беспокойства, однако эффект развивается очень медленно, или ребенок может ее выплюнуть; вкус препарата и контакт с ребенком являются основными определяющими успеха. Внутримышечная премедикация болезненна и может привести к формированию абсцесса. Внутривенное введение препаратов может быть болезненным в момент инъекции и в начале инфузии. Ректальное введение препаратов иногда доставляет беспокойство ребенку, провоцирует дефекацию и иногда жжение. Закапывание препаратов в нос может раздражать слизистую, несмотря на то, что абсорбция происходит быстро. Средние дозы внутримышечного кетамина (2-4 *мг/кг*) в комбинации с атропином (0,02 *мг/кг*) и мидазоламом (0,05 *мг/кг*) или орального кетамина (4-6 *мг/кг*) в комбинации с атропином (0,02 *мг/кг*) и мидазоламом (0,5 *мг/кг*, максимум 20 *мг*) будут приводить к глубокой седации ребенка.[103] Эта комбинация, как правило, предназначена детям, отказывающимся от пероральной премедикации, или тем, у кого легкая премедикация в прошлом не имела успеха. Большие дозы внутримышечного кетамина (до 10 *мг/кг*) в комбинации с атропином и мидазоламом могут быть назначены детям с проблемами венозного доступа или нуждающимся в установке венозной линии для индукции (например, у детей с ВПС) с целью создания лучших условий для установки венозной линии.

Антихолинергические препараты внутримышечно детям рутинно не назначают, так как они болезненны и не приводят к значительному снижению ларингеального рефлекса в ходе индукции анестезии. С другой стороны, атропин (0,02 *мг/кг*), введенный перорально или внутримышечно менее чем за 45 *мин* до индукции, уменьшает частоту гипотензии во время индукции, вызванную сильнодействующими ингаляционными анестетиками, но только у грудных детей младше 6 месяцев.[104]

Ребенок с инфекцией верхних дыхательных путей

Наиболее сложной проблемой для анестезиолога являются дети с инфекцией верхних дыхательных путей, так как осложнения анестезии могут быть достаточно серьезными. К сожалению, данные относительно осложнений анестезии при инфекции верхних дыхательных путей трудно найти, так как осложнения встречаются нечасто, а критерии инфекции ВДП варьируют от исследования к исследованию. Решение о проведении операции и анестезии зависит от множества факторов. Под маской инфекции ВДП может протекать продрома большого количества более серьезных заболеваний или это может быть просто вирусная инфекция, часто встречающаяся у детей, особенно в зимнее время. Наверняка, дыхательные пути у детей с инфекцией раздражены, что повышает риск ларингоспазма, бронхоспазма, постинтубационного стеноза гортани, ателектазов, пневмонии и эпизодов десатурации. Различные исследования обнаружили увеличение частоты осложнений со стороны дыхательных путей у детей, пассивно подверженных воздействию табачным дымом.[105-107] Частоту этих осложнений можно сократить, избегая эндотрахеальной интубации или используя надгортанные устройства, такие как ларингеальная маска. Однако частота осложнений со стороны ВДП не уменьшается при назначении антихолинергических препаратов и бронходилататоров.[108,109] Учитывая, что гиперреактивность бронхов может сохраняться до 6 недель после перенесенной инфекции ВДП, отмена операции будет целесообразна только, если ее переносить на соответствующее количество времени или даже больше.[110,111] Также известно, что частота осложнений со стороны ВДП у выздоровевших и детей, находящихся в острой фазе заболевания, практически одинакова.[105,111,112] Подход, которого я придерживаюсь, имеет достаточно здравый смысл. Если ребенок в острой фазе заболевания и его состояние объективно ухудшается, операция отменяется. Если у ребенка есть сухие хрипы и продуктивный кашель, операция отменяется. Если ребенок стабилен, не температурит и имел инфекцию ВДП несколько дней назад, я обычно беру его на операцию. Большее беспокойство у меня вызывают дети, у которых планируется очень продолжительная процедура, или те, которые будут поступать в стационар после операции. В свою очередь, они могут заразить госпитализированных детей, которые могут быть иммуннокомпрометированными. Когда сталкиваешься с этой дилеммой у ребенка, который в послеоперационном периоде собирается идти домой, я информирую семью и хирурга о повышенном риске, и мы совместно принимаем решение. Мне представляется, что у нас есть необходимые инструменты для успешного обоснованного лечения распространенных осложнений. У нас есть кислород для лечения гипоксии, есть альбутерол и ингаляционные анестетики для лечения бронхоспазма, есть мышечные релаксанты для борьбы с ларингоспазмом, и мы всегда можем избежать интубации при простых процедурах. Отмена процедуры (операции) в последнюю минуту крайне неприятна для семьи и сбивает график работы операционной. С другой стороны, нельзя подвергать ребенка опасности из-за экономических и социальных проблем. Лучшее решение для предотвращения отмены манипуляции в последний момент – звонок медсестры за день до операции для того, чтобы уточнить состояние здоровья ребенка. Если у ребенка есть инфекция ВДП, анестезиолог может позвонить родителям, собрать анамнез и определиться с правильным решением проблемы. В этой ситуации можно будет избежать напрасного посещения больницы, а родителям не нужно будет пропускать рабочий день. Врачи действительно могут отходить от правил для оптимального выбора времени проведения процедуры конкретному ребенку. Если решение принято в пользу проведения манипуляции, целесообразно сделать запись в истории болезни о проведенном обсуждении.

Индукция анестезии

Метод индукции анестезии определяется рядом факторов: состоянием ребенка, хирургическим вмешательством, степенью беспокойства ребенка, способностью ребенка к кооперации и общению (ввиду возраста, задержки развития, языкового барьера), наличия полного желудка и других факторов.

Грудные дети

У грудных детей до 10-12 месяцев обычно используется масочная индукция без премедикации, так как в этой возрастной группе не возникает проблем при расставании с родителями. Масочная индукция легче всего выполняется удержанием конца наркозного контура рукой, сложенной чашей, или маски на лице ребенка, в то время как вторая рука регулирует подачу ингаляционного анестетика. Сосание соски или пальца резиновой перчатки предупреждает плач во время индукции в анестезию. Как только ребенок потеряет сознание, маска прижимается плотнее, чтобы улучшить поступление дыхательной смеси и уменьшить загрязнение воздуха операционной. Эта фаза наиболее опасна, так как в это время легко передозировать анестетик, что приведет к углублению анестезии и депрессии миокарда. После индукции очень важно быстро уменьшить концентрацию вдыхаемого галотана (до 1,0-1,5%) или севофлурана (до 2-4%) и придерживаться этого уровня, пока не будет установлена венозная линия. После постановки венозной линии можно углубить анестезию или добавить мышечные релаксанты. Опасно продолжать углубление анестезии, не имея сосудистого доступа; если не следовать этому предостережению, будет сложно проводить реанимационные мероприятия при необходимости.

Вторая серьезная опасность поджидает непосредственно после интубации. Если испаритель не был закрыт перед ларингоскопией, легко забыть, что подается относительно высокая концентрация анестетика, и во время аускультации грудной клетки может произойти передозировка ингаляционного анестетика. По этой причине внимательный врач прекратит подачу анестетика до того, пока не будет проведена ларингоскопия и интубация. При использовании контура Mapleson D высокая концентрация анестетика может быть доставлена очень легко, так как анестетик напрямую попадает в дыхательные пути. Напротив, изменения конструкции испарителя в круговом контуре привели к удлинению времени достижения равновесной концентрации; следовательно, концентрация вдыхаемого ингаляционного анестетика растет (или снижается) более равномерно, не считая ситуации использования форсированной подачи свежего газа. Особенно внимательно следует относиться к переходу от севофлурана на галотан или изофлуран, так как кардиодепрессивный эффект этих препаратов суммируется.

Старшие дети

Успешная, психологически атравматичная масочная индукция в анестезию у старших детей требует, чтобы ребенок понимал и взаимодействовал с врачом. Премедикация особенно полезна у детей 1-4 лет. Могут быть использованы различные способы. Один из них – игра. Например, маленьких детей можно попросить «надуть шарик». Старшие дети (4 года и больше) могут быть чувствительны к гипнотическому воздействию в ходе вводного наркоза. Маленькие дети могут поверить, что лицевая маска – это «маска пилота самолета», а запах севофлурана или галотана – это «кислород» или запах «авиатоплива». Убеждение в том, что «чем быстрее и выше летит самолет, тем сильнее запах авиатоплива» – один из путей отвлечения ребенка. Во время такого варианта индукции в операционной не должно быть отвлекающих раздражителей, чтобы у анестезиолога была возможность общаться с ребенком. Постоянный словесный контакт и пошаговое увеличение концентрации вдыхаемого анестетика каждые 3-4 вдоха обычно обеспечивает медленный спокойный вводный наркоз. Часто ребенок задерживает дыхание. В такой ситуации не следует предпринимать попытки проведения вспомогательной вентиляции, так как это может вызывать кашель и ларингоспазм. Анестезиолог должен отличать обструкцию дыхательных путей и ларингоспазм от задержки дыхания. Наблюдение за движениями грудной клетки и живота помогает идентифицировать обструкцию дыхательных путей, которая выглядит как раскачивающие движения диафрагмы и живота (когда диафрагма опускается, живот увеличивается в объеме, а грудная клетка втягивается). Как только ребенок теряет сознание, концентрация вдыхаемого анестетика может быть уменьшена и обеспечен венозный доступ. Если возникает частичный ларингоспазм или обструкция дыхательных путей, закрытие клапана сброса для создания положительного давления около 10-15 *см вод. ст.* позволяет улучшить газообмен при сохранении спонтанного дыхания. Если эта манипуляция неэффективна, проведение быстрых вдохов с положительным давлением, избегая перерастяжения желудка, часто решает проблему ларингоспазма. Очевидно, применение миорелаксантов также купирует ларингоспазм; сукцинилхолин остается препаратом выбора в этой неотложной ситуации.

Третий метод индукции включает использование ароматизированных лицевых масок. Доступны различные ароматические запахи (отдушки) (Loran Oils, Inc., Lansing, MI) для уменьшения раздражающего запаха анестетика; ребенок может выбрать понравившийся аромат.

Четвертый метод – техника одного вдоха, требует хорошего взаимодействия с ребенком, который должен следовать инструкциям врача. Используя неприкрепленную маску, анестезиолог демонстрирует процедуру ребенку, который должен имитировать следующие шаги: (1) сделать глубокий вдох и задержать дыхание; (2) сделать полный выдох и поднести маску к лицу сразу после окончания выдоха; (3) снова сделать полный вдох и как можно больше удерживать его; (4) затем начать дышать спокойно. До начала индукции дыхательный контур заполняется 5об% галотана либо 8об% севофлурана в 60% закиси азота. Мешок контура должен быть опустошен и заполнен несколько раз, чтобы весь контур был заполнен 5об% галотана или 8об% севофлурана. Шаги с 1 по 4 повторяются несколько раз с маской, соединенной Y-образным коннектором с дыхательным контуром. Когда маску кладут на лицо, следует обращать внимание, чтобы поток газа не был направлен прямо в глаза, поскольку это пугает ребенка. Если ребенок полностью сотрудничает, это обычно приводит к потере ресничного рефлекса меньше, чем за 1 *мин*. Иногда дети не делают глубокого вдоха или пугаются, или прилегание лицевой маски негерметично. Если ребенок частично анестезирован, индукция продолжается несколько дольше, но обычно ребенок ее не помнит. Если ребенок очень беспокоится до ингаляции анестетика, вводный наркоз не следует форсировать, а лучше использовать альтернативный план анестезии.

Присутствие родителей в операционной

Желание родителей присутствовать во время вводного наркоза общеизвестно. Я приветствую их участие в этом процессе (обычно ограничиваясь одним родителем), поскольку иногда присутствие родителя и возможность избежать расставания позволяет нам пренебречь премедикацией. Не следует заменять премедикацию присутствием родителей, если она необходима ребенку. В других ситуациях присутствие родителей уменьшает беспокойство настолько эффективно, что ребенку достаточно легкой премедикации. Принятие решения об участии родителя в индукции должно учитывать уровень развития ребенка и повод его присутствия. Нет никакого смысла в участии родителя во время вводной анестезии у 6-месячного ребенка, который полностью доверяет незнакомому человеку (анестезиологу). Аналогичным образом, вряд ли есть какие-то преимущества у ребенка, получившего мощную премедикацию. Конечно, родители не должны присутствовать при проведении быстрой индукции при наличии полного желудка. Присутствие родителей должно быть на пользу ребенку, и если у него нет потребности в родителях или они смущают врача, они не должны присутствовать. Приоритетным моментом являются безопасность и забота о ребенке. Иногда я даже объясняю родителям, что их участие в этом процессе – привилегия, а не право. Каждый врач и каждое учреждение вправе определять, какая тактика наиболее приемлема для них. Если я принимаю решение разрешить родителям присутствовать, обязательно следует объяснить им, что они могут увидеть, чтобы для них это не было сюрпризом. Я объясняю, что «когда кто-то засыпает, его глаза закатываются». Это нормальная реакция, и они могут неоднократно наблюдать такую реакцию у своего ребенка. Я уверяю, что если они заметят это, не стоит беспокоиться, что что-то не так. Затем я обращаю внимание на то, что когда дети засыпают, «они часто издают шум из ротоглотки» (например, храп), и что это нормально, и они могут услышать подобное от своих детей, пока они будут засыпать (я не объясняю, что это может быть признаком развития обструкции дыхательных путей или ларингоспазма). В-третьих, я акцентирую внимание родителей на том, что «перед сном мозг обычно возбуждается, таким образом, после вдыхания ингаляционного анестетика в течение 15-30 *с*, зачастую ребенок внезапно становится беспокойным и двигает руками и ногами». Эта двигательная реакция ожидаема, и быстро проходит после того, как ребенок полностью погрузится в наркоз. Далее я объясняю, что, несмотря на кажущееся ясное сознание, ребенок ничего не запомнит. Таким образом, закатывание глаз, возможная обструкция дыхательных путей и возбуждение объяснены, и родителя не испугает ничего из происходящего в операционной. Я также обращаю внимание на то, что родитель должен сидеть в кресле, и объясняю, что как только мы просим его покинуть операци-

онную, он должен это сделать, так как в этом момент мы должны будем сконцентрировать все внимание на его ребенке.

Что касается маленьких детей, то мне нравится начинать им анестезию на руках у родителей. Я усаживаю ребенка лицом вперед, родители обхватывают ребенка руками и помогают удерживать его руки для того, чтобы он не поднимал их и не хватал маску. Я объясняю родителям, что они должны быть готовы крепко обнять своего ребенка, когда он засыпает. Я также объясняю им, что ребенок станет вялым, обмякшим и может упасть, если они не будут его крепко держать. В дальнейшем, когда их ребенок потеряет сознание, мы возьмем его и переложим на операционный стол. Затем они смогут поцеловать своего малыша и пройти в комнату для ожидания. Если есть языковой барьер, я попрошу переводчика помочь объяснить этот процесс и разрешить ему присутствовать в операционной для общения с ребенком и обеспечения гладкой вводной анестезии.

Ректальная вводная анестезия

Множество препаратов могут быть назначены ректально для индукции и премедикации (метогекситал, тиопентал, кетамин, мидазолам). Главное преимущество этого подхода в том, что ребенок засыпает у родителей на руках или, в случае мидазолама, может быть безболезненно разлучен с ними. Эта методика не более устрашающая, чем установка ректального термометра, но зачастую применяется у детей, использующих памперсы. Манипуляция должна быть выполнена так, чтобы ребенок не видел катетер и шприц, которые могут показаться ребенку очень большими. Ректальное введение 10% метогекситала (20-30 *мг/кг*) обеспечивает оптимальную индукцию в течение 8-10 минут у 85% детей и дошкольников. Десатурация обычно не происходит, если не допускать сгибания головы ребенка вперед, приводящего к обструкции дыхательных путей. Основной недостаток этого метода в том, что может быть как отсроченная, так и очень быстрая абсорбция препарата. Другие препараты, назначаемые ректально, включают 10% тиопентал (20-30 *мг/кг*), мидазолам (1 *мг/кг*, до 20 *мг*) и кетамин (6 *мг/кг*).

Внутримышечная вводная анестезия

Многие препараты, такие как метогекситал (10 *мг/кг*), кетамин (2-10 *мг/кг* в комбинации с атропином 0,02 *мг/кг* и мидазоламом 0,5 *мг/кг*) или один мидазолам (0,15-0,2 *мг/кг*) назначаются внутримышечно для премедикации или индукции анестезии. Основное преимущество этого пути назначения препаратов – надежность; а главный недостаток – болезненность.

Внутривенная вводная анестезия

Внутривенная индукция в анестезию – наиболее надежная и быстрая методика. Главными недостатками этой техники является болезненность и страх ребенка в момент постановки катетера. Внутривенная индукция предпочтительна в случаях, когда масочный вводный наркоз противопоказан (например, у пациентов с полным желудком). Техника двух игл подразумевает использование катетеров типа «бабочка» размером 25G для индукции в анестезию с последующей постановкой венозного катетера необходимого диаметра, когда ребенок находится уже без сознания. Старшие дети часто позволяют установить внутривенный катетер после ингаляции 50% закиси азота и аппликации местного анестетика; также эффективно применяются кремы для местного обезболивания (например, EMLA, ELA–Max). Важно сделать акцент на том, что эта процедура не будет сильно болезненной. Иногда дети начинают плакать при инфильтрации местного анестетика и при виде внутривенного катетера. Два приема помогут минимизировать эту реакцию: (1) не допускать, чтобы ребенок увидел катетер, и (2) попросить ребенка смотреть на иглу во время пункции анестезированной области и спросить, испытывает ли он какие-либо ощущения. Зачастую дети поражаются отсутствию боли и перестают кричать.

Обеспечение проходимости дыхательных путей у детей

Эндотрахеальные трубки

Для большинства детей подходящий размер интубационной трубки и глубина постановки относительно альвеолярного отростка верхней или нижней челюсти относительно постоянны (также см. Гл. 50). Имеющиеся формулы расчетные, что требует некоторой модификации с учетом данных осмотра или необычного размера ребенка. Табл. 82-6 представляет собой пособие по выбору подходящего размера эндотрахеальной трубки и рекомендуемой глубины установки (от альвеолярного отростка). Ранее у детей до 6 лет традиционно использовались эндотрахеальные трубки без манжеты (см. обсуждение выше). На Рис. 82-4 изображены новые эндотрахеальные трубки с манжетой, которые могут иметь определенные преимущества перед традиционными трубками. Если вы используете эндотрахеальную трубку с манжетой, следует выбрать трубку на полразмера меньше и давление в манжете подобрать таким образом, чтобы при пиковом давлении 20-30 *см вод. ст.* была небольшая утечка мимо манжетки. В ходе анестезии следует периодически проверять давление в манжете, особенно при использовании закиси азота. При использовании трубок без манжеты оптимальный размер допускает небольшую утечку газа при пиковом давлении 20-30 *см вод. ст.* Если при использовании трубки без манжеты (или трубки с не надутой манжетой) нет утечки при давлении 40 *см вод. ст.,* я переставлю трубку на полразмера меньше и повторно проверю утечку. Очень важно проводить такую проверку на утечку для определения размера гортани. В среднем за год проходит несколько детей с не диагностированным подсвязочным стенозом гортани, выявляемым анестезиологом во время интубации (Рис. 82-11).

Клинки ларингоскопа

Любая клиника, оказывающая помощь детям, должна иметь полный набор клинков ларингоскопа, чтобы всегда был доступен размер, наиболее подходящий ребенку. В большинстве случаев у детей грудного и дошкольного возраста используется прямой клинок, ввиду анатомических отличий от более старших детей (см. ранее); клинок Wis–Hippel 1,5 является универсальным, так как его поверхность плоская. Старших детей можно интубировать как прямым, так и изогнутым клинком. У некоторых детей с гипоплазией средней зоны лица или другими анатомическими деформациями использование прямого клинка имеет ряд преимуществ перед изогнутым (Табл. 82-6). Клинок ларингоскопа со встроенным каналом для подачи кислорода доступен только 0 и 1 размера и обладает преимуществами для интубации новорожденных детей в сознании или седированных (Рис. 82-12).

Табл. 82-6 Рекомендуемые размеры, глубина установки эндотрахеальной трубки и размеры клинков ларингоскопа для использования у детей.

Возраст пациента	Внутренний диаметр эндотрахеальной трубки (*мм*)	Рекомендуемый размер прямого клинка ларингоскопа	Глубина постановки* (*см*)
Недоношенный (<1250 *г*)	2,5 без манжеты	0	6-7
Доношенный	3,0 без манжеты	0-1	8-10
1 год	3,5-4,0 с манжетой	1	11
2 года	4,5-5,0 с манжетой	1-1,5	12
6 лет	5,0-5,5 с манжетой	1,5-2	15
10 лет	6,0-6,5 с манжетой	2-3	17
18 лет	7-8 с манжетой	3	19

*При постановке эндотрахеальной трубки на это расстояние от альвеолярного отростка верхней или нижней челюсти, дистальный конец трубы располагается в средней трети трахеи

Ребенок с полным желудком

Подход к обеспечению анестезиологического пособия у ребенка с полным желудком подобен таковому у взрослого; т.е. обоим показано выполнение быстрой последовательной индукции анестезии с давлением на перстневидный хрящ (прием Селлика) (см. также Гл. 29 и 50). Ввиду большей потребности в кислороде, десатурация гемоглобина развивается более быстро у грудных детей, нежели у детей старшего возраста и взрослых. Кроме того, ребенок может быть неконтактным и отказаться от преоксигенации до индукции анестезии. В этом случае лучшее, что можно сделать, это обогатить атмосферу кислородом с использованием высокого потока, поскольку расстраивать ребенка не желательно. Дополнительное оборудование, которое должно быть доступно, включает два санационных катетера (на случай, если один перестанет функционировать) и два подходящих клинка ларингоскопа (например, Макинтош 2 и Миллер 2) с двумя ручками (если лампочка, контакт или батарейка откажут, второй должен быть доступен немедленно). Пока ребенок дышит кислородом, внутривенно вводится атропин (0,02 *мг/кг*) для предупреждения рефлекторной, сукцинилхолин-индуцированной или спровоцированной гипоксемией брадикардии. Ввиду быстрого начала своего действия, сукцинилхолин остается миорелаксантом выбора в этом ситуации и назначается в дозе 1-2 *мг/кг* сразу же после введения тиопентала (5-6 *мг/кг*) или пропофола (3 *мг/кг*). Давление на перстневидный хрящ осуществляют очень аккуратно, после того, как ребенок потерял сознание. Детям следует сказать, что они «могут чувствовать, что кто-то трогает их за шею», когда они уснут, и что это «нормально». У детей позиция с приподнятой головой не приводит к значительному увеличению защиты от аспирации кислого желудочного содержимого. Если сукцинилхолин противопоказан, рокуроний (1,2 *мг/кг*) обеспечит такие же условия для интубации, как и сукцинилхолин через 30 *с* после введения.[91] Однако продолжительность нейромышечной блокады составит 60-90 *мин* (см. ранее и Гл. 29). У пациентов с гиповолемией для индукции может быть использован кетамин (2 *мг/кг*), между тем как у детей с нестабильной гемодинамикой (например, кардиомиопатия) препаратом выбора может быть этомидат (0,2-0,3 *мг/кг*).

Трудные дыхательные пути

Подход к трудным дыхательным путям зависит отчасти от того, известно ли об этих проблемах заранее и доступны ли записи в предшествующих медицинских документах, или данная ситуация обнаруживается внезапно. В первом случае в операционную заранее привозят столик для трудной интубации, с подходящим по размеру и возрасту оборудованием, для обеспечения проходимости дыхательных путей (Табл. 82-7), а также в качестве помощника приглашают коллегу, имеющего опыт обеспечения проходимости дыхательных путей у детей. Во втором случае может потребоваться наличие подобного столика и квалифицированной помощи. Наиболее частые ошибки, которые я наблюдал в большом количестве халатных случаев, это недостаток оборудования, отсутствие необходимых размеров специальных приспособлений, недоста-

Рис. 82-11 Метод определения степени обструкции дыхательных путей. После беспрепятственной установки эндотрахеальной трубки без манжеты к наркозному контуру в месте его стыковки с эндотрахеальной трубкой подключается манометр. На область гортани кладется стетоскоп, и давление в контуре медленно повышается. Давление, при котором начинает определяться утечка, соотносится с возрастом ребенка и размером интубационной трубки для оценки степени сужения гортани. Следует обратить внимание, что эта таблица базируется на опыте одного института без учета производителя эндотрахеальных трубок, поэтому актуальный наружный диаметр интубационной трубки неизвестен. *(Воспроизведено и модифицировано с разрешения из Myer CM 3rd, O'Connor DM, Cotton RT: Proposed grading system for subglottic stenosis based on endotracheal tube sizes. Ann Otol Rhinol Laryngol 103:319-323, 1994.)*

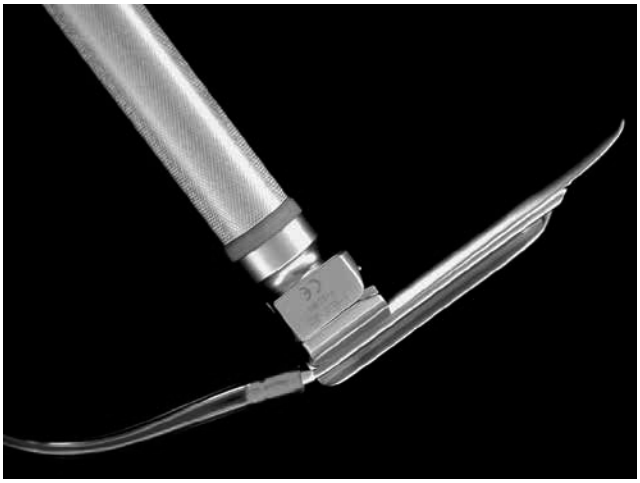


Рис. 82-12 Оксископ (Heine Optotechnik, D-82211 Herrsching, DE) – это клинок ларингоскопа Miller 1 с продольным каналом по всей длине клинка, который может быть подключен к источнику подачи кислорода. Оксископ обеспечивает повышенную фракцию кислорода на вдохе и особенно удобен для интубации в сознании новорожденных, у которых потребность в кислороде выше и десатурация развивается очень быстро

точно квалифицированная помощь, невозможность и задержка вызова помощи неудачные попытки выполнить своевременную крикотиреотомию. Соответственно, трудно переоценить важность наличия столика для трудной интубации у детей, необходимость ознакомления с его содержимым и умение пользоваться этим оборудованием.

Ребенку, которому предстоит выполнение потенциально сложных ларингоскопических манипуляций, лучше всего до индукции анестезии провести легкую масочную седацию с сохранением спонтанного дыхания. Важно сохранить возможность спонтанных вдохов до «сжигания мостов» путем назначения миорелаксантов. Также проведение спонтанных вдохов по легочным полям может служить ориентиром удачной интубации трахеи. Когда анатомия дыхательных путей не позволяет визуализировать голосовые связки, можно провести эндотрахеальную трубку по средней линии сразу за надгортанник, предварительно установив в нее стилет и изогнув конец под углом около 90°. В это время помощник выполняет аускультацию, и, когда дыхательные шумы хорошо проводятся по всем полям, эндотрахеальную трубку проводят глубже по стилету (стилет глубже не проводится) (Рис. 82-13). Такая техника позволяет продвигать эндотрахеальную трубку под острым углом, не травмируя анатомические структуры. При отсутствии спонтанного дыхания выполнение такой техники может быть невозможно. Другим вариантом является фиброоптическая интубация через лицевую маску. Опытный ассистент также может улучшить визуалиацию голосовой щели путем вытягивания языка вперед с помощью сухой салфетки или пластикового ретрактора. Фиброоптическая интубация через ларингеальную маску требует использования двух интубационных трубок, надетых на фиброскоп (вторая удерживает первую при удалении ларингеальной маски). Ларингеальная маска, возможно, наиболее важное вспомогательное устройство для обеспечения проходимости дыхательных путей, так как оно может быть установлено еще до того, как проходимость будет окончательно восстановлена при помощи эндотрахеальной трубки или крикотиреотомии (Табл. 82-8). У новорожденных с трудными дыхательными путями, как, например, при синдромах Goldenhar, Treacher–Collins или Пьера-Робена, аппликационная анестезия в сознании 1% спреем лидокаина (во избежание передозировки) с последующей установкой ларингеальной маски весьма практична при проведении фиброоптической интубации в сознании или с легкой седацией. Опытный ассистент, который может удерживать голову в нужном положении и помогать работе, является залогом успеха при работе с трудными дыхательными путями. Следует заметить, что у детей ларингеальная маска LMA ProSeal позволит проводить вентиляцию со значительно более высоким пиковым давлением (~25 *см вод. ст.*), чем это возможно при использовании классической ларингеальной маски LMA (~15 *см вод. ст.*). Таким образом, это устройство может быть предпочтительным в ситуации с трудными дыхательными путями, особенно до тех пор, пока не проведена декомпрессия желудка.[113]

Табл. 82-7 Рекомендуемое оборудование столика для трудной интубации у детей

Категория оборудования	Рекомендуемое оборудование
Воздуховоды	Оральные и назофарингеальные (трубки) воздуховоды всех размеров от новорожденных до взрослых
ЭТТ	ЭТТ с манжетами и без манжет разных размеров (без манжет ø менее 2,0 *мм*)
Стилеты	Стилеты разных размеров
Ларингоскопы	Ларингоскопы разных размеров и конфигураций. Несколько рукояток, дополнительные батарейки. Oxyscope (Heine Optotechnik, D-82211 Herrsching)
Ларингеальные маски	Все размеры от 1.0 до 6.0 ProSeal LMA для пациентов с полным желудком или для требующих создания высокого пикового давления для успешной вентиляции Шприцы большого объема для больших масок
Фиброоптическая интубация	Фиброскопы различных размеров, включая те, которые войдут в ЭТТ ø 2,5 *мм* Источник света Защита для зубов Оральные воздуховоды, разработанные для фиброоптической интубации Силиконовая смазка
Ретроградное оборудование	Оборудование для ретроградной интубации (игла с проводником))
Оптический стилет	Доступность различных размеров, включая проходящие через ЭТТ ø 2,5 *мм* (Storz, Karl Storz GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Germany) или ЭТТ ø 3,0 *мм* (Shikani, Clarus Medical, Minneapolis, MN)
Обменные катетеры (Заменители эндотрахеальных трубок)	Разные размеры для всех категорий детей
Оборудование для крикотиреотомии	Набор для чрезкожной крикотиреотомии для старших детей и взрослых (иглы, проводники-расширители) Устройство для струйной вентиляции, которые соответствуют венозным катетерам (18, 14, 13 G)
Оборудование для крикотиреотомии	Стилеты для струйной вентиляции и инжекторы с подходящим соединением для подключения кислорода
Капнограф	Для использования вне операционной

ø – внутренний диаметр

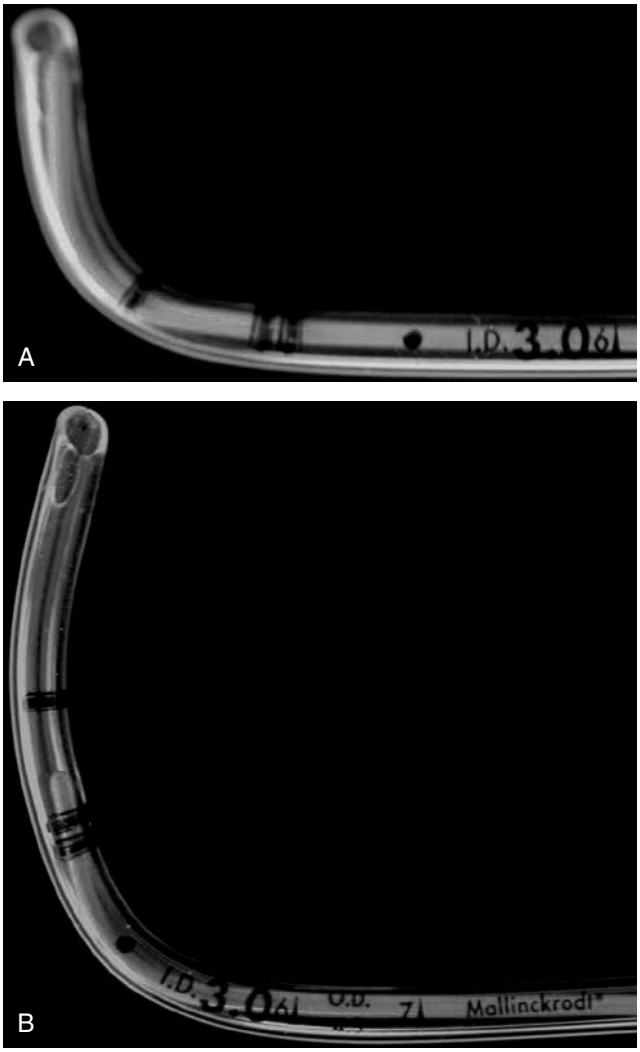


Рис. 82-13 У пациентов с гипоплазией средних отделов лица или с шейным воротником необходимо проводить трубку под углом 90° в области основания языка для того, чтобы войти в гортань. Если вы вставляете проводник в эндотрахеальную трубку с изгибом 90° **(A),** слушайте дыхательные шумы, исходящие из проксимального конца трубки, и затем, при отчетливом выслушивании дыхательных шумов, проведите эндотрахеальную трубку по проводнику глубже (не заводя проводник); трубка пойдет по основанию языка и проникнет в гортань **(B)**

Если развивается ситуация, когда невозможно ни вентилировать, ни выполнить интубацию трахеи, необходимо немедленно обеспечить проходимость дыхательных путей хирургическим путем. Жизненно важно правильно уложить ребенка в правильную позицию с валиком под плечами для выведения вперед гортани, что обеспечит наилучший доступ к ней. Также важно иметь в арсенале различные инструменты для крикотиреотомии, так как некоторые из них подходят только грудным детям, в то время как другие – детям старшего возраста и взрослым. Устройства, подходящие старшим детям, включают наборы, использующие технику Сельдингера (пункция крикотиреоидной мембраны, введение проводника, разрез кожи, введение дилятатора/катетера по проводнику) (например, наборы Arndt и Melker, Cook Critical Care, Inc., Bloomington IN) или армированный транстрахеальный катетер (Cook Critical Care). Простейшее устройство для крикотиреотомии, которое можно использовать у детей любого возраста, включая грудных детей, – внутривенный катетер, соединенный посредством 15 *мм* коннектора с эндотрахеальной трубкой с внутренним диаметром 3 *мм*.[114] В качестве альтернативы доступны устройства, очень похожие на внутривенные катетеры, но со встроенным 15 мм коннектором. Эти приспособления доступны в трех размерах (18, 14 и 13G) и также имеют соединение Luer–Lock, позволяющее проводить транстрахеальную струйную вентиляцию (Рис. 82-14) (Ventilation–Catheter, VBMMedical, Noblesville, IN). Также для экстренного обеспечения проходимости дыхательных путей используются обменные катетеры (заменители эндотрахеальных трубок) со стилетом (используемые в качестве бужа), имеющие два разъема (15 *мм* и соединение Luer–Lok) (Cook, Inc., Bloomington, IN) (Рис. 82-15). Простым способом подачи кислорода через соединение Luer–Lock без высокого давления струйного вентилятора является использование стандартной кислородной трубки с вырезанным боковым отверстием; открытие и закрытие этого отверстия будет приводить к подаче кислорода (1-5 *л/мин*) через катетер. Следует заметить, что какая бы техника ни использовалась, важно удостовериться, что катетер находится в правильном положении в трахее для предупреждения баротравмы и что грудная клетка опускается во время выдоха.

Табл. 82-8 Соответствие размера ларингеальной маски весу пациента*

Размер ларингеальной маски	Вес пациента
1	≤5 *кг*
1,5	5-10 *кг*
2	10-20 *кг*
2,5	20-30 *кг*
3	30-50 *кг*
4	50-70 *кг*
5	70-100 *кг*
6	>100 *кг*

*Рекомендации производителя (LMA North America)

Ребенок со стридором

Для ребенка с обструкцией внутригрудных дыхательных путей характерны экспираторный стридор и удлиненный выдох (бронхиолит, астма, инородное тело). Напротив, ребенок с обструкцией внегрудных дыхательных путей имеет инспираторный стридор (эпиглоттит, ларинготрахеобронхит, инородное тело гортани или подсвязочного пространства). Во время беспокойства или плача у таких детей происходит динамическое закрытие дыхательных путей (Рис. 82-16), которое может значительно ухудшать обструкцию дыхательных путей и приводить к дыхательной недостаточности и гипоксемии. Поэтому события, которые могут расстроить ребенка (забор крови, разлучение с родителями), должны быть минимизированы. Также в наличии должен быть столик для трудной интубации. Хирургической команде следует мобилизоваться и быть готовой к выполнению экстренной трахеостомии при возникновении полной обструкции дыхательных путей и невозможности проведения масочной вентиляции или интубации трахеи.

Я нахожу следующую процедуру весьма эффективной для индукции анестезии у детей со стридором. Ребенок приходит в операционную с папой или мамой, которые держат его на руках в ходе индукции, что существенно уменьшает беспокойство. Предпочтение отдается вводному масочному наркозу дыхательной смесью галотана или севофлурана с кислородом, так как важно сохранять

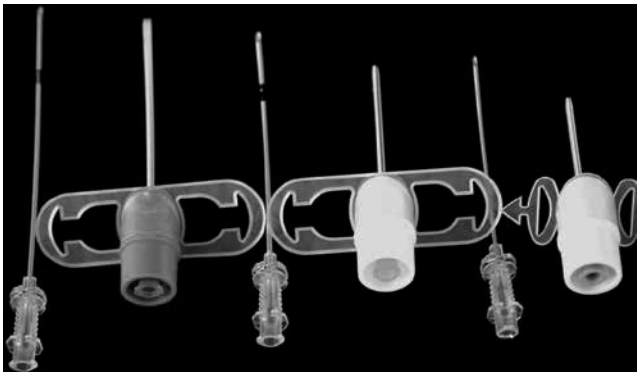


Рис. 82-14 Это устройство, разработанное для транстрахеальной вентиляции, является одной из лучших систем для экстренного обеспечения проходимости дыхательных путей у ребенка в ситуации, когда невозможны ни вентиляция, ни выполнение интубации трахеи (Ventilation–Catheter, VBMMedical, Noblesville, IN). Обратите внимание, что дизайн напоминает внутривенный катетер, что означает, что принцип установки знаком всем анестезиологам, а устройство настолько маленькое, что его возможно применять даже у новорожденных детей. В дополнение к 15 *мм* адаптеру, который может быть соединен с любым дыхательным мешком, имеется соединение Luer–Lok, позволяющее проводить струйную вентиляцию. В настоящее время доступно три размера: 16 G (младенцы), 14 G (дети), 13 G (взрослые)

спонтанное дыхание. Как только ребенок теряет сознание, родители покидают операционную. В условиях легкой седации после инфильтрации местным анестетиком ребенку выполняется постановка венозного катетера. При необходимости можно выполнить забор крови. Инфузионная терапия начинается с введения раствора Рингера лактата (15-30 *мл/кг*) и атропина (0,02 *мг/кг*). С этого момента углубление анестезии можно проводить с более высокой долей безопасности. При усилении стридора или развитии ларингоспазма производится закрытие клапана выдоха для создания ПДКВ 10-15 *см. вод. ст.* В большинстве случаев эта процедура смягчает проявления обструкции дыхательных путей, вызванной динамическим коллапсом и потерей мышечного тонуса глотки, при попытке ребенка выполнить вдох через обтурированные дыхательные пути (Рис. 82-17). При углублении уровня анестезии порой необходимо проводить аккуратную вспомогательную вентиляцию; однако по возможности лучше сохранять попытки спонтанного дыхания.

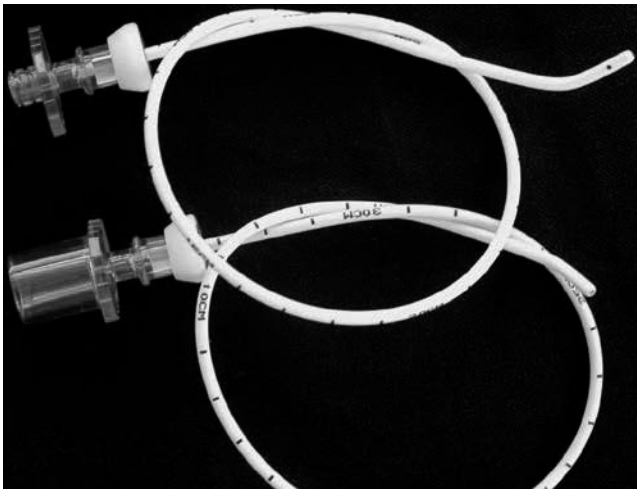


Рис. 82-15 Обменные катетеры (заменители эндотрахеальных трубок), внутренний просвет которых подходит к 3 *мм* коннектору эндотрахеальной трубки. Боковые отверстия на конце трубки позволяют проводить как простую подачу кислорода, так и струйную вентиляцию через стандартный адаптер с наружным диаметром 22 *мм*. Это устройство также доступно с тонким зондом и небольшим изгибом, который используется в качестве бужа. *(С любезного разрешения Cook, Inc., BloomingtonIN.)*

У любого ребенка с обструкцией дыхательных путей индукция анестезии будет медленной и продолжительной до момента, когда можно будет провести ларингоскопию и эндотрахеальную интубацию. Я выбираю галотан в этой ситуации, поскольку галотановый испаритель позволяет обеспечить более высокую концентрацию анестетика (до 5-6 МАК), в то время как севофлурановый всего 2,5-3 МАК. Более того, медленная элиминация галотана также обеспечивает лучшие условия для манипуляций на дыхательных путях в течение более продолжительного периода времени. Проблема полного желудка вторична по отношению к дыхательным путям; быстрая индукция противопоказана таким детям. Ребенку с ларинготрахеобронхитом или эпиглоттитом обычно требуется эндотрахеальная трубка без манжеты на 0,5-1 размера меньше; использование стилета улучшает условия ее постановки. Ведение пациента с трудными дыхательными путями также обсуждается в Гл. 50.

Инфузионная и трансфузионная терапия

Инфузионная терапия

Подход к инфузионной терапии у детей должен рассматриваться с учетом их высоких метаболических потребностей и высокого отношения площади поверхности тела к весу (также см. Гл. 54 и 55). Расчет жидкости поддержания берет свое начало от рекомендаций Holliday и Segar,[115]

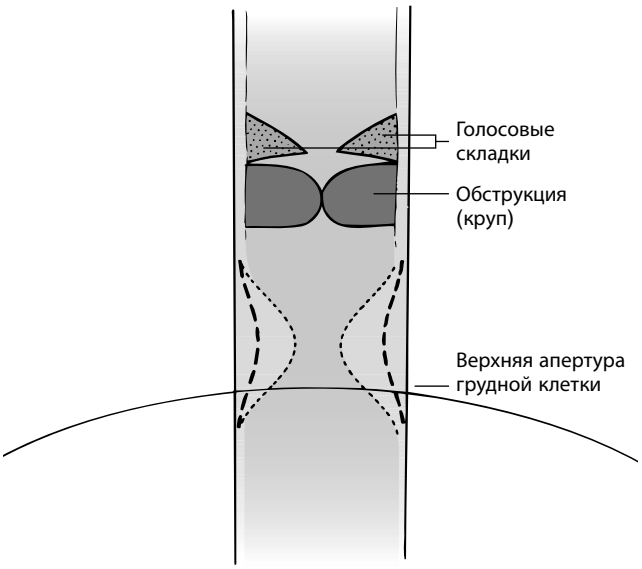


Рис. 82-16 Растяжимость дыхательных путей у младенцев и маленьких детей достаточно высокая. При спокойном дыхании возникает некоторый динамический коллапс внегрудных дыхательных путей (*прерывистая линия*). Если у ребенка имеется обструкция верхних дыхательных путей (эпиглоттит, ларинготрахеобронхит или экстраторакальное инородное тело) (*темно-оранжевое поле*) и он борется за дыхание через эту обструкцию, возрастает динамический коллапс трахеи. Это увеличение динамического коллапса (*точечная линия*) приводит к увеличению обструкции дыхательных путей. Поэтому, пока дыхательные пути не защищены, следует избегать процедур, которые будут расстраивать ребенка. *(С изменениями из Coté CJ, Lerman J, Todres ID [eds]: A Practice of Anesthesia for Infants and Children, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2008.)*

которые выявили прямую зависимость суточной потребности в жидкости от метаболических потребностей, – проще говоря, на каждые потраченные 100 *ккал* энергии требуется 100 *мл* воды. Связывая это соотношение с весом, можно рассчитать часовую потребность в жидкости, которая составляет 4 *мл/кг* для детей до 10 *кг*, дополнительно 2 *мл/кг* на каждый *кг* свыше 10 *кг* и до 20 *кг*, и дополнительно 1 *мл/кг* на каждый *кг* свыше 20 *кг* (Табл. 82-9). Таким образом, 25 *кг* ребенок будет получать 65 *мл/ч* – иначе говоря, (10 × 4) + (10 × 2) + (5 × 1) = 65 *мл*. Это количество не включает дефицит жидкости, потери в третье пространство, изменения за счет гипо- или гипертермии или требования в зависимости от метаболических потребностей. В большинстве случаев дефицит, вызванный недостаточным потреблением пищи или жидкости, подсчитывается умножением часовой потребности на продолжительность (в часах) голодания; 50% от полученного объема возмещается в первый час и по 25% в последующие два часа. Потери в третье пространство восполняются в соответствии с травматичностью хирургического вмешательства и могут варьировать от 1 *мл/кг/ч* при малых вмешательствах до 15 *мл/кг/ч* при больших абдоминальных процедурах (например, хирургическая коррекция гастрошизиса).

Состав инфузионной терапии также является предметом споров. Ввиду более тяжелого гипоксического повреждения мозга, которое обнаружено у животных на фоне повышенного содержания глюкозы в крови, мы более не можем рекомендовать рутинное использование глюкозосодержащих растворов, особенно при кратковременных оперативных вмешательствах. Однако беспокойства, касающиеся нераспознанной гипогликемии, были основным движущим фактором рутинного использования глюкозосодержащих растворов у детей, особенно у имеющих недостаточные запасы гликогена и тех, кто не получал питания и жидкости более продолжительное время, чем обычно. Данные о полном исключении глюкозы можно считать некорректными, так как результаты исследований на животных неуместно проецировать на детей, а реальная частота гипогликемии во всех популяциях детей, не получающих пищи, неизвестна. Этот момент также тяжело оценивать, так как для каждого возраста используются разные уровни глюкозы для определения гипогликемии.

Несмотря на ограниченное количество данных для восполнения любого дефицита и потерь в третье пространство следует использовать сбалансированные солевые растворы (например, раствор Рингера лактата). Если ребенок имеет риск гипогликемии, для поддержания жидкостного баланса следует использовать инфузию 5% глюкозы в 0,45% растворе NaCl титрованием отдельной линией со скоростью жидкости поддержания. Это минимизирует вероятность болюса глюкозы и удовлетворяет потребность в глюкозе, предупреждая развитие нераспознанной гипо- или гипергликемии. В настоящее время не рекомендуется рутинное применение 5% глюкозы или 5% глюкозы в 0,45% растворе натрия хлорида как стартового раствора для возмещения дефицита жидкости, потерь в третье пространство и кровопотери. Для большинства детей требуется только лишь раствор лактата Рингера.

Особую проблему представляют дети, получающие парентеральное питание. Во избежание интраоперационной гипергликемии у таких детей рекомендуется переход на инфузию 10% глюкозы с продолжением введения текущего парентерального питания во избежание гипогликемии, при резком прекращении ее титрования. Тем не менее, этот переход на 10% глюкозу не изучен достаточно. В своей практике я сокращаю темп введения парентерального питания до 33-40% (учитывая снижение темпа метаболизма на фоне общей анестезии) и периодически контролирую уровень глюкозы. Такие дети не остаются полностью без питательных растворов за исключением небольших изменений в скорости инфузии. Дети с митохондриальными заболеваниями составляют особую группу пациентов, требующую специфической инфузионной терапии. В большинстве случаев в качестве жидкости поддержания назначаются глюкозо-содержащие растворы и исключаются растворы, содержащие лактат. У некоторых детей с митохондриальными заболеваниями имеется повышенная потребность в глюкозе, что порой требует назначения 10% раствора глюкозы. Ведение таких пациентов должно быть индивидуальным.

Инфузионная терапия у доношенных и недоношенных детей должна проводиться с учетом других факторов. Количество неощутимых потерь жидкости обратно пропорционально гестационному возрасту. Чем меньше гестационный возраст ребенка, тем больше проницае-

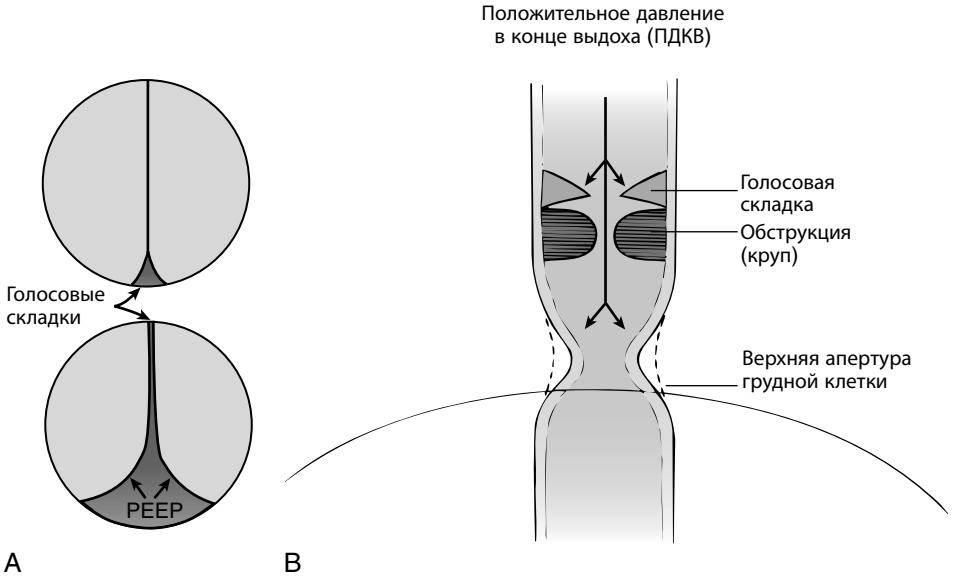


Рис. 82-17 Если у ребенка имеется обструкция верхних дыхательных путей, вызванная ларингоспазмом (**A**) или механической обструкцией (**B**), создание положительного давления в дыхательных путях на выдохе (ПДКВ) 10-15 *см вод. ст.* (стрелки) при спонтанном дыхании часто приводит к купированию обструкции. Другими словами, ПДКВ помогает поддерживать голосовые связки (**A**) и дыхательные пути открытыми (**B**, *прерывистая линия*). Если этот простой маневр не приводит к купированию обструкции, может потребоваться более высокое ПДКВ. Обструкция дыхательных путей языком требует постановки орального воздуховода соответствующего размера

Табл. 82-9 Подсчет жидкости поддержания у детей.

Вес (*кг*)	Часовая потребность в жидкости (*мл*)
<10	4 *мл/кг*
11-20	40 *мл* + 2 ***мл/кг*** на каждый *кг* свыше 10
>20	60 *мл* + 1 ***мл/кг*** на каждый *кг* свыше 20

мость кожи, отношение площади поверхности тела к весу и метаболические потребности. Кроме того, использование источников лучистого тепла и проведение фототерапии увеличивает неощутимые потери жидкости. С другой стороны, поддержание температуры тела устройствами для обогрева уменьшает эти потери.

Следует учитывать тот факт, что почки новорожденного ребенка неспособны экскретировать большое количество избыточной воды или электролитов. Как описывалось ранее, объем экстрацеллюлярной жидкости у новорожденного ребенка достаточно большой. В течение первых дней этот избыток отчасти экскретируется. Поэтому доношенный ребенок получает ограниченное количество жидкости в первую неделю жизни. Суточная потребность в жидкости для доношенного новорожденного ребенка составляет 70 *мл/кг* в первый день, 80 *мл/кг* на третий день, 90 *мл/кг* на 5 день и 120 *мл/кг* на 7 день. Для недоношенных детей суточная потребность в жидкости несколько выше. Концентрация натрия и калия обычно поддерживается на уровне 2-3 *ммоль*/100 *мл* раствора. Инфузионная терапия у новорожденных обычно начинается с 10% глюкозы для предупреждения гипогликемии. Этот базовый раствор на протяжении нескольких первых дней до стабилизации уровня гликемии. Дети, рожденные от матерей с сахарным диабетом или получающие большие количества глюкозы сразу после рождения, могут потребовать более высоких концентраций глюкозы для предотвращения развития рикошетной гипогликемии. Грудные дети с несостоятельным энтеральным питанием могут продолжать получать 10% раствор глюкозы и даже требовать проведения частичного или полного парентерального питания. Большое количество детей было транспортировано в наш госпиталь с тяжелой или потенциально жизнеугрожающей гипергликемией (плазменная глюкоза 38,8-49,9 *ммоль/л*) в результате злоупотребления данным видом терапии. Эти растворы следует титровать специальными устройствами с контролем скорости введения и осторожно использовать у детей, требующих хирургического вмешательства; не следует делать болюсов глюкозы. Периодически необходимо контролировать плазменный уровень глюкозы, а инфузионный раствор должен вводиться только со скоростью жидкости поддержания.

Эритроцитарная масса

Использование препаратов крови у хирургических пациентов значительно сократилось ввиду опасности передачи заболеваний, особенно вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Так как ВИЧ, гепатит В (ВГВ), гепатит С (ВГС) и множество других заболеваний могут быть переданы при трансфузии всего лишь 10 *мл* эритроцитарной массы, назначение любого препарата крови требует четких медицинских клинически обоснованных показаний, которые по возможности должны быть записаны в протоколе наркоза (также см. Гл. 55). В настоящее время риск передачи ВИЧ, ВГВ или ВГС составляет от 1/81,000 до 1/1,600,000 единиц (смотри www.aabb.org/All_About_Blood/FAQs/aabb_faqs.htm). По этой причине многим семьям свойственно сдавать кровь для своих детей или родственников; в этих случаях препарат крови следует облучить для предупреждения развития реакции «трансплантат против хозяина».

При лечении детей очень важно думать об объеме крове и проценте кровопотери, а не о единицах переливаемой крови, так как единица крови может включать в себя несколько объемов циркулирующей крови для недоношенного и только часть ОЦК подростка. Эти особенности диктуют необходимость проводить расчет максимально допустимого объема кровопотери (МДОК), приводящего к приемлемому уровню гематокрита. При расчете МДОК учитывается возраст пациента, вес, изначальный уровень гематокрита. В большинстве случаев объем циркулирующей крови у недоношенных детей составляет 120 *мл/кг*, у доношенных – 90 *мл/кг*, у детей 3-12 месяцев – 80 *мл/кг* и 70 *мл/кг* у детей старше года. Это простая оценка объема циркулирующей крови. Расчет ОЦК у конкретного ребенка происходит путем простого умножения веса ребенка на расчетный объем крови (РОК) на килограмм. Несмотря на доступность разных формул, легче запомнить простую зависимость:

$$\text{МДОК} = \frac{\text{ОЦК} \times (\text{Ht исходный} - \text{Ht целевой})}{\text{Ht исходный}}$$

Так, например, если 3-х летний ребенок весит 15 *кг* и имеет исходный гематокрит 38% и если клиническая ситуация допускает послеоперационное снижение гематокрита до 25% (желаемый гематокрит), то расчет будет выглядеть следующим образом:

$$\text{МДОК} = (15 \text{ x } 70) \times (38 - 25)/38 \text{ } мл = 360 \text{ } мл$$

Максимально допустимый объем кровопотери возмещается раствором Рингера лактата в объеме 3 *мл* на каждый миллилитр потерянной крови; таким образом, при потере 360 *мл* крови объем замещения раствором Рингера лактата составил бы примерно 1080 *мл*. Если кровопотеря меньше МДОК или равна ему, кровотечение не продолжается или оно ожидается в послеоперационном периоде, необходимость в проведении трансфузии эритроцитарной массы отсутствует. Если, тем не менее, развивается значительное послеоперационное кровотечение или оно ожидается, очень важно обсудить необходимость предстоящей трансфузии с хирургом. Обычно дети, которым адекватно возмещен внутрисосудистый дефицит, хорошо переносят анемию. Для принятия решения о необходимости проведении трансфузии обычно имеется достаточное количество времени для наблюдения за послеоперационным диурезом, ЧСС, ЧД и стабильностью сердечно-сосудистой системы. К сожалению, ни одна формула не дает возможности принять окончательное решение. Развитие лактатацидоза является поздним признаком неадекватной кислородно-транспортной емкости крови.

Если ребенок достиг МДОК и в ходе оперативного вмешательства продолжается кровопотеря, ребенку следует провести гемотрансфузию для поддержания гематокрита в пределах 20-25%. Не следует возмещать весь объем кровопотери при отсутствии клинических показаний. Уровень гематокрита, на крайней границе нормы равный 20%, обычно хорошо переносится большинством детей, за исключением недоношенных, доношенных новорожденных и детей с синими врожденными пороками сердца и страдающих дыхательной недостаточностью с высокой потребностью в кислороде. Так как частота апноэ у доношенных и недоношенных новорожденных

детей с уровнем гематокрита менеее 30% значительно выше, следует очень внимательно обсудить с хирургом и неонатологом минимально допустимый для этого ребенка уровень гематокрита и задокументировать обсуждение записью в истории болезни.[116] Старшие дети с серповидно-клеточной анемией в анамнезе могут потребовать предоперационной трансфузии, и их следует вести совместно с лечащим гематологом. Простая формула расчета интра- или послеоперационного объема эритроцитарной массы, необходимой 15 *кг* ребенку с гематокритом 20%, выглядит примерно так:

$$\text{Объем Er массы для трансфузии} = \frac{[\text{Желаемый Ht (20) - Имеющийся Ht (20) x ОЦК}]}{\text{Ht Er массы (-60\%)}}$$

$$\text{Объем Er массы для трансфузии} = \frac{(35-20)\times(70\times15)}{60} = 262 \text{ мл}$$

Свежезамороженная плазма

Свежезамороженная плазма (СЗП) назначается для восстановления дефицита факторов свертывания, потерянных при массивном кровотечении (обычно определяется как потеря, превышающая ОЦК), при диссеминированном внутрисосудистом свертывании или при врожденном дефиците факторов свертывания. Анестезиолог проводит трансфузию СЗП при массивной кровопотере, в то время как за советом гематолога обращаются при развитии двух других состояний.

Дети с известным дефицитом факторов свертывания, как, например, с массивной ожоговой травмой или коагулопатией, могут потребовать трансфузии СЗП до того, как кровопотеря превысит один ОЦК. Напротив, здоровые дети, не имеющие дефицита факторов свертывания на момент начала операции, не нуждаются в трансфузии СЗП, пока объем кровопотери не превысит 1, а иногда и 1,5 ОЦК.[117,118] Это обобщение относится к детям, получающим эритромассу; дети, получившие цельную кровь, не нуждаются в трансфузии СЗП, даже когда объем кровопотери превышает несколько ОЦК. Несмотря на кровопотерю в объеме ОЦК, удлинение протромбинового времени (ПВ) и частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) будет совсем небольшим.[119,120]

Кровопотеря, превышающая 1-1,5 ОЦК (возмещенная эритроцитарной массой и кристаллоидами, альбумином или другими растворами, не относящимся к препаратам крови), часто требует трансфузии СЗП. Впрочем, принимать решение о назначении СЗП следует на основании выявления коагулопатии и подтвержденного документально удлинения ПВ и АЧТВ. Получение результатов этих тестов от лаборатории занимает времени больше, чем хотелось бы. В этой связи обратите внимание, что следует сделать запись в истории болезни о том, что объем кровопотери превышал ОЦК и имела место диффузная кровоточивость из операционной раны. Никогда не следует назначать ребенку СЗП для коррекции кровотечения, причиной которого является хирургическая проблема.

До сих пор нет исследований у детей, которые четко бы определили, какой уровень ПВ и АЧТВ сопровождается патологическим кровотечением, требующим трансфузии СЗП для возмещения факторов свертывания. Однако если диффузная кровоточивость сопровождается увеличением ПВ свыше 15 *с* (МНО>1,4) или АЧТВ более 60 *с* (более 1,5 раз от нормы), то требуется коррекция. Если при таких лабораторных нарушениях отсутствует кровоточивость и возможное формирование гематомы в операционной ране относительно безопасно (например, ортопедическая операция, а не нейрохирургическая), в такой ситуации следует наблюдать за ребенком без проведения трансфузии СЗП.

Объем СЗП, требуемый для коррекции удлиненного ПВ и АЧТВ, зависит от степени дефицита факторов свертывания и наличия или отсутствия коагулопатии потребления. Обычно трансфузия СЗП может потребовать возмещения 30% или более ОЦК. Трансфузия СЗП со скоростью, превышающей 1 *мл/кг/мин*, иногда может привести к тяжелой гипокальциемии и кардиодепрессии с гипотензией, особенно если трансфузия проводится во время анестезии сильнодействующими ингаляционными анестетиками (Рис. 82-18).[121,122] Поэтому при быстрой трансфузии СЗП следует назначать экзогенный хлорид кальция (2,5-5 *мг/кг*) или глюконат кальция (7,5-15 *мг/кг*).[123] Очень часто гипокальциемия развивается у новорожденных детей, получающих СЗП, возможно, ввиду их сниженной способности мобилизировать кальций и метаболизировать цитрат; дети, перенесшие трансплантацию печени или имеющие компрометированную функцию или перфузию печени, могут также иметь повышенный риск из-за сниженной способности метаболизировать цитрат.

Тромбоциты

Тромбоцитопения может возникать в результате заболевания (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, химиотерапия, инфекция, диссеминированное внутрисосудистое свертывания) или разведения в ходе массивной кровопотери. Дети, у которых уровень тромбоцитов снизился в результате идиопатической тромбоцитопенической пурпуры или химиотерапии, обычно переносят тромбоцитопению до 15 *тыс/мм*^{3} без трансфузии тромбоцитов. Напротив, дети, у которых количество тромбоцитов снизилось в результате разведения (массивная кровопотеря) обычно требуют трансфузии тромбоцитов при снижении до 50 *тыс/мм*^{3} или меньше (также см. Гл. 55). Причина такого несоответствия непонятна. Тем не менее, по моему опыту, предоперационный уровень тромбоцитов является фактором, предсказывающим необходимость интраоперационной трансфузии тромбоцитов.[124] Дети, у которых операция начинается на фоне повышенного уровня тромбоцитов, могут не потребовать трансфузии, несмотря на кровопотерю четырех и более ОЦК. Напротив, дети, у которых операция начинается на фоне низкого уровня тромбоцитов (около 100 *тыс/мм*^{3}), могут нуждаться в трансфузии тромбоцитов при кровопотере 1-2 ОЦК. У детей с нормальным уровнем тромбоцитов (120-300 *тыс/мм*^{3}) обычно не требуется трансфузии тромбоцитов при кровопотери до двух и более ОЦК (Рис. 82-19).

Во всех случаях назначения тромбоконцентрата в анестезиологических документах следует указывать показания к трансфузии и по возможности необходимо определить уровень тромбоцитов перед трансфузией. Диффузное кровотечение является типичным показанием для трансфузии тромбоцитов, не считая тех случаев, когда потенциальное кровотечение будет жизнеугрожающим, как, например, в нейрохирургии, кардиохирургии и трансплантологии. Начальный объем трансфузии тромбоконцентрата составляет примерно 0,1-0,3 *Ед/кг*; увеличение количества тромбоцитов при трансфузии такого объема значительно варьирует в зависимости от наличия

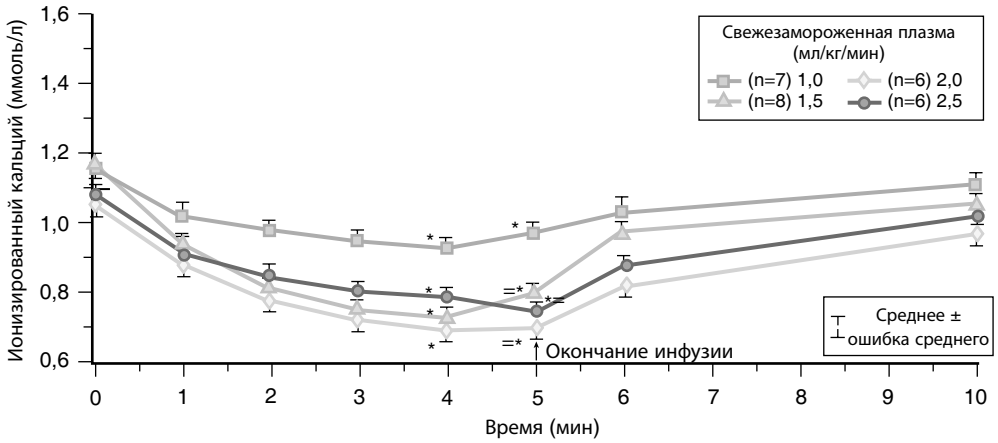


Рис. 82-18 Ионизированная гипокальциемия всегда сопровождает назначение цитратсодержащих продуктов крови (СЗП, цитрат-содержащая кровь). Свежезамороженная плазма содержит более высокую концентрацию цитрата в единице объема среди всех препаратов крови и наиболее часто вызывает гипокальциемию при быстрой инфузии. Исследование детей с тяжелой термической травмой предположили, что скорость инфузии, превышающая 1 *мл/кг/мин,* приводит к тяжелой гипокальциемии. Если в дальнейшем более не требуется проводить трансфузию цитрат-содержащих препаратов крови, это нарушение корректируется организмом в результате метаболизма цитрата. Однако дети с нарушенной перфузией печени (грудные дети, трансплантация печени, травма) могут потребовать дотации экзогенного кальция. *P < 0,001; †P < 0,0021 по сравнению с исходным уровнем. *(Из Coté CJ, Drop LJ, Hoaglin DC, et al: Ionized hypocalcemia after fresh frozen plasma administration to thermally injured children: Effects of infusion rate, duration, and treatment with calcium chloride. Anesth Analg 67:152-160, 1988, с разрешения.)*

или отсутствия антител против тромбоцитов и скорости разрушения тромбоцитов.

Подогреватели трансфузионных сред

Подогреватели растворов/крови крайне важны для любого ребенка, требующего быстрой коррекции внутрисосудистого объема. Нет никаких преимуществ использования такого оборудования при проведении поддерживающей инфузионной терапии, так как темп введения раствора очень низкий и вводимая жидкость успевает остыть до комнатной температуры при прохождении по магистрали от подогревателя до ребенка. Современные подогреватели, которые используют противоточную систему или подогрев микроволнами, превосходят более старые устройства, работающие по принципу водяной бани. Пассивный ток жидкости при прохождении через устройства низкой мощности, такие как Hot Line (Level 1 Technologies, Inc., Rockland, MA), полезен, но недостаточен для оптимального согревания инфузии, проводимой со скоростью жидкости поддержания. Исключением может быть нагреватель жидкости Belmont Buddy (Belmont Instrument Corp., Billerica, MA). Производитель заявляет мощность согревания от «холодной жидкости до 38°C со скоростью от минимальной, позволяющей предупреждать окклюзию вены, до максимальной 100 *мл/мин*». Системы высокой мощности, такие как Level 1 System 1000 (Level 1 Technologies, Inc.), которые используют противоточную технологию, способны нагревать кровь от 5-6°C до 33°C со скоростью до 250 *мл/мин*. Другие высокомощные нагреватели крови, Belmont FMS (Belmont Instrument Corp.), использующие технологию микроволнового нагрева, способны доставлять жидкость со скоростью от 10 до 750 *мл/мин*. Эти устройства очень просты в эксплуатации. Сравнение нескольких устройств, использующихся с детскими венозными катетерами, выявило, что технология Belmont FMS превосходила Level 1 System в плане поддержания температуры и высокообъемных трансфузий через внутривенные катетеры размером более 18G.[125] Таким образом, Hot Line или Belmont Buddy можно считать подходящими для новорожденных и грудных детей, Level 1 пригоден для быстрой массивной трансфузии у детей более 30 *кг*, но Belmont FMS больше подходит для использования у старших детей.

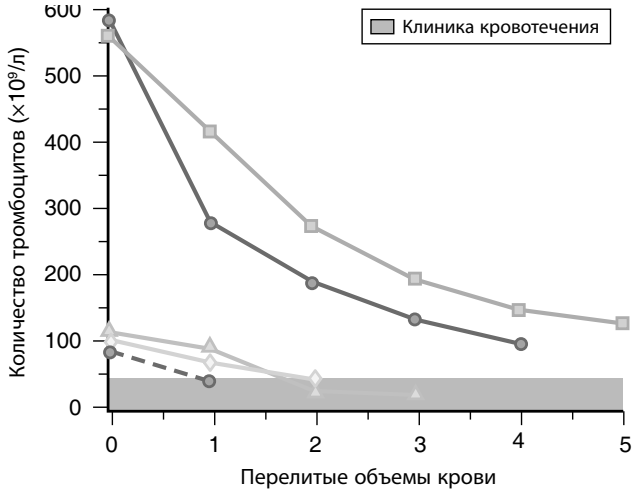


Рис. 82-19 Тромбоцитопения на фоне разведения возникает при массивной кровопотере. Однако необходимость в проведении трансфузии тромбоцитов зависит от их стартового уровня. У детей с низким стартовым уровнем тромбоцитов, тромбоцитопения разведения развивается после кровопотери в объеме 1-2 ОЦК, в то время как у детей с высоким уровнем тромбоцитов необходимость трансфузии тромбоконцентрата обычно отсутствует. *Синяя прерывистая, сплошная желтая и сплошная зеленая линии* представляют трех детей с низким изначальным уровнем тромбоцитов; синяя и оранжевая линии представляют двух детей с изначальным высоким уровнем тромбоцитов. *(Данные из Coté CJ, Liu LM, Szyfelbein SK, et al: Changes in serial platelet counts following massive blood transfusion in pediatric patients. Anesthesiology 62:197-201, 1985.)*

Мониторинг и вопросы безопасности для детей

Объем мониторинга, используемого у детей, должен соответствовать тяжести основного заболевания и планируемой хирургической операции. Мое мнение заключается в том, что, если бы я поставил артериальную линию

или центральный венозный катетер взрослому, подвергающемуся сложной операции, то же должно быть выполнено и у ребенка.

Рутинный мониторинг и вопросы безопасности

Минимальный мониторинг в течение анестезии должен включать грудной или пищеводный стетоскоп, манжету для измерения АД, электрокардиограмму, датчик температуры, пульсоксиметр, капнограф и, если возможно, анализатор анестетика. Важно использовать манжету для неинвазивного измерения АД (нАД), потому что частые измерения уровня артериального давления могут быть выполнены, даже когда анестезиолог занят выполнением других задач. Контроль выдыхаемого углекислого газа, нАД и пульсоксиметрия часто позволяют обратить внимание на ранние проявления предстоящих проблем, которые могут быть не обнаружены до появления поздних клинических симптомов, таких как цианоз, брадикардия, тяжелая гипотензия или отсутствие дыхательных шумов. Одновременная потеря сигнала пульсоксиметра и невозможность измерить АД обычно указывают на снижение или отсутствие сердечного выброса. Если пульсоксиметр продолжает работать, но АД перестало измеряться, то, возможно, имеет место гиповолемия или передозировка анестетиками, которую нужно решить немедленно, но есть вероятность того, что перфузия по-прежнему сохранена.

Пульсоксиметр дает высокий процент ложных тревог от движения датчика, интерференции света и других факторов. Современное программное обеспечение пульсоксиметра минимизирует эти артефакты, но так как эти устройства функционируют в условиях очень низкого потока, а программное обеспечение спроектировано, чтобы фиксировать показания в движущемся потоке, в настоящее время становится невозможным использовать пульсоксиметр для быстрого определения перфузии, т.к. некоторые приборы могут продолжать показывать пульс в течение нескольких секунд, даже когда пульсация отсутствует. Вследствие этого важно знать и понимать плюсы и минусы моделей устройств, используемых в конкретном учреждении.

Капнография является золотым стандартом для подтверждения успешной интубации трахеи. Однако капнограф также полезен и в других случаях. Изменение капнограммы может свидетельствовать о бронхоспазме, эндобронхиальной интубации, перегибе эндотрахеальной трубки или низком легочном кровотоке. Одним из основных недостатков капнографии у маленьких детей является неточность записи при использовании нереверсивного дыхательного контура. Лучшим способом избежать артефактов является забор выдыхаемых газов для анализа в каком-нибудь месте в пределах эндотрахеальной трубки или использование кругового контура даже у новорожденных, но при более низкой скорости подачи свежего газа. В общем, концентрация CO_2 в выдыхаемом воздухе отличается от артериальной крови на 2-3 *мм рт. ст.* Однако тяжелые легочные заболевания или наличие ателектазов могут приводить к большей разнице между этими двумя показателями. У таких детей разницу между артериальным и выдыхаемым уровнем CO_2 можно использовать для оценки степени шунтирования крови. Когда происходит это шунтирование, измерение уровня CO_2 в выдыхаемом воздухе может быть использовано только для контроля тенденции. В конечном счете, самыми важными мониторами являются глаза, уши и руки анестезиолога, который должен собрать всю информацию с мониторов, подключенных к ребенку, соотнести полученные данные с клинической картиной и действовать по обстоятельствам.

Проспективные исследования показали, что у детей в возрасте младше 6 месяцев частота критических состояний более высокая.[20,126-129] Частота критических состояний выше у детей с физическим статусом по ASA 3 и 4, чем у детей с ASA 1 и 2. Множество факторов может объяснять эту ситуацию: высокий метаболический обмен у маленьких детей, технические трудности при выполнении манипуляций у новорожденных, сложности в оценке проводимой вентиляции в условиях наличия большого количества контуров различной конфигурации, незнание подходов лечения маленьких детей. По оценке реестром POCA (добровольная система отчетности) частота остановок кровообращения в педиатрии была 1,4 ±0,45 на 10 тыс. случаев. Из 289 случаев 83 имели место у детей младше 12 месяцев. Предикторами летального исхода были неотложные вмешательства и ASA 3 и больше. Среди остановок кровообращения, обусловленных анестезией, 55 из них имели связь с медикаментами, 37 этих случаев были связаны с применением моноанестезии фторотаном или в комбинации с другими лекарствами. Следует отметить, что два случая были связаны с севофлураном, хотя в то время он широко не использовался в США. Использование высокой концентрации фторотана во вдыхаемой смеси (3 об% и более) стало причиной 14 случаев остановки кровообращения. Другие ассоциированные факторы включали контролируемую вентиляцию (n=18) и сложность обеспечения внутривенного доступа (n=4). Наиболее частыми предшествующими остановке кровообращения событиями были брадикардия и гипотензия (n=25). У трех младенцев имели место нераспознанная кардиомиопатия и один ВПС. Дыхательные нарушения регистрировались в 20% случаев, и большинство из них включали обструкцию дыхательных путей и ларингоспазм. Из этих данных можно извлечь несколько уроков: 1) дети младше одного года особенно уязвимы к неблагоприятным факторам в периоперационном периоде; 2) сочетание высоких концентраций вдыхаемых анестетиков и контролируемой вентиляции способствовали развитию критических состояний; 3) следует избегать использования высоких концентраций ингаляционных анестетиков до установки венозного доступа; 4) важным фактором остановки кровообращения являются не сами вдыхаемые анестетики, но то, как они используются; 5) особое внимание должно быть уделено частому измерению АД и ЧСС во время процедуры; 6) использование пульсоксиметрии и капнографии позволило уменьшить частоту респираторных нарушений, которых можно избежать, по сравнению с более ранними проведенными исследованиями; 7) дети с ВПС особенно чувствительны к сильнодействующим ингаляционным анестетикам, обладающим кардиодепрессивным действием. Одно мультицентровое исследование, в котором сравнивали две методики анестезии при пилоромиотомии, на основе ремифентанила и фторотана, подтверждает эти выводы.[80,81] Исследование включало 60 новорожденных (38, получавших ремифентанил, и 22, получавших фторотан), случаев значительной брадикардии и серьезных гемодинамических сдвигов зарегистрировано не было, также не было выявлено разницы во времени экстубации, продолжительности нахождения в палате пробуждения и частоте побочных эффектов. В основном не было выявлено никаких различий между фторотаном (сильнодействующий анестетик с медленным началом и большой продолжительностью действия) и ремифентанилом (очень мощный опиоид с быстрым началом

и быстрым окончанием действия). Это исследование подтвердило, что когда анестезиолог внимателен к деталям, неблагоприятных исходов и тяжелых побочных исходов можно избежать. Наличие венозного доступа перед процедурой также является дополнительной мерой безопасности.

Инвазивный мониторинг

Для обеспечения инвазивного мониторинга у детей следует использовать артериальные и центральные венозные катетеры, в любом случае такой мониторинг способствуют безопасному проведению анестезии. От установки таких систем мониторинга не следует отказываться только потому, что ребенок маленький или анестезиологу не привычно использовать данную технику. В настоящее время доступно большое количество различных наборов для венозного доступа, наиболее часто используют тонкостенные иглы и проволочные проводники. Если эти методы мониторинга показаны, то анестезиологу, хирургу, кардиологу или неонатологу следует их наладить. Установка центрального катетера через периферический доступ (PICC) является малоинвазивной процедурой, которая может обеспечить точное измерение центрального венозного давления.

Катетеры с несколькими просветами очень ценны в лечении детей, находящихся в критическом состоянии. Они облегчают одновременное внутривенное введение различных жидкостей, вазопрессоров и антибиотиков. Однако эти катетеры могут также вести к ошибочному чувству безопасности, обусловленному наличием трех венозных доступов. Если необходимо быстрое введение коллоидов или даже кристаллоидов, длинный и узкий просвет катетера будет серьезно ограничивать скорость инфузии, мешая адекватной скорости возмещения объема. Если необходимо быстрое введение жидкости, следует установить дополнительный внутривенный катетер большого диаметра. Резонной и спасительной может быть краткосрочная катетеризация бедренной или плечеголовной вены.

Детское оборудование

Специальная детская укладка

Анестезиологи, работающие с детьми, должны быть готовы к неожиданному, обычно недиагностированному врожденному пороку развития или трудной интубации. Наличие специальных педиатрических укладок, содержащих педиатрическое оборудование, является подходящим способом обеспечения оптимального лечения в различных местах оказания помощи, как в операционной, так и за ее пределами. Эти укладки включают: педиатрические наборы для внутривенного доступа, внутривенные катетеры различного размера, иглы-бабочки (для вен головы), электроды для кардиомонитора, манжеты для измерения давления детских и взрослых размеров, прекардиальные стетоскопы, взрослые и детские пищеводные стетоскопы, фиксаторы для рук, инфузионные растворы, клинки и ручки ларингоскопов для разных пациентов от недоношенных детей до взрослых, воздуховоды всех размеров, эндотрахеальные трубки (ø от 2,5 до 6 *мм* без манжеты, ø от 3 до 7 *мм* с манжетой), стилеты, лицевые маски всех размеров, ларингеальные маски от 1 до 5 размера, пластыри, лекарства, необходимые как для реанимации, так и для общих назначений, шприцы, особенно

Рис. 82-20 Адаптер, который позволяет вводить альбутерол через эндотрахеальную трубку и выбирать дозу для вдоха, обеспечивает максимум доставки. Заметьте, что использован длинный венозный катетер, который подтянут прямо к кончику эндотрахеальной трубки, может улучшить доставку препарата. *(Из Coté CJ, Lerman J, Todres ID [eds]: A Practice of Anesthesia for Infants and Children, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2008.)*

инсулиновые, для более точного введения препаратов. Внутрикостная игла, которая может играть спасительную роль для экстренного обеспечения сосудистого доступа и введения препаратов или кристаллоидов, также должна присутствовать в педиатрической укладке. В дополнение адаптер, который позволяет вводить альбутерол эндотрахеально, должен быть легкодоступен и желательно находиться в ящике с лекарствами (Рис. 82-20).

Анестезиологические контуры

Много написано о достоинствах и недостатках различных анестезиологических контуров, используемых в педиатрической практике (см. также Гл. 25).[130] Большое внимания было уделено новорожденным детям, способам уменьшения работы дыхания и предотвращения рециркуляции в контуре. Нереверсивные контуры обеспечивают преимущества при минимальной работе дыхания, так как они не имеют клапанов, открывающихся за счет дыхательных усилий ребенка. Ввиду небольшого объема нереверсивного контура, отсутствия необходимости проведения калибровки с резервуаром углекислого газа скорость индукции может быть увеличена, так как дыхательная смесь попадает напрямую в дыхательные пути. Кроме того, так как объем нереверсивного контура по сравнению с таковым кругового контура намного меньше, то и объем сжатия и растяжения будет значительно меньше.[130] Это улучшает возможность наблюдения за дыхательными попытками пациента по движению анестезиологического мешка, а также позволяет оценить комплайнс легких. Таким образом, если у вентилятора отсутствуют настройки дыхательного объема, более удобным в использовании может быть контур Mapleson D, а не круговой (Рис. 82-21). Контур Mapleson D будет особо чувствителен к изменениям притока свежего газа (т.е. уменьшение или увеличение минутной вентиляции) или дополнительному увлажнению (уменьшение минутной вентиляции из-за добавления сжатого объема) во время механической вентиляции. Самые последние поколения вентиляторов менее восприимчивы к этим изменениям, так как они автоматически компенсируют приток свежего газа.

Педиатрический закрытый контур может быть безопасно использован в неонатологии настолько долго,

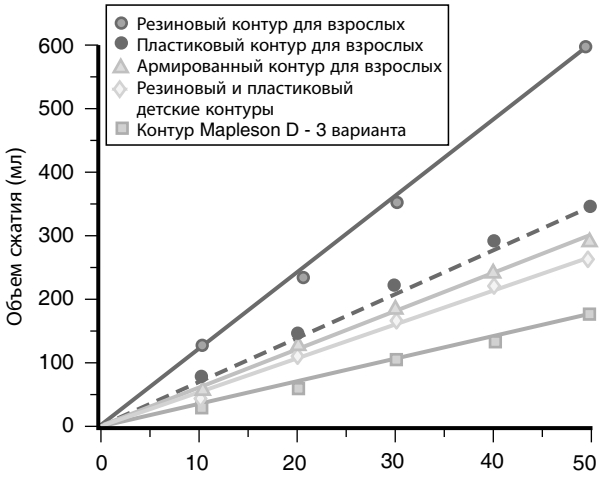


Рис. 82-21 Восемь типов контуров были сравнены в отношении утечек (эффективность контура) как результата сжатия анестезиологических газов (объем сжатия) и растяжения контура (объем растяжения). Утечки объема сжатия и объема растяжения зависят от объема контура и материала, из которого он сконструирован. Низкообъемные, низкорастяжимые контуры (контуры Mapleson D) являются самыми эффективными и позволяют анестезиологу самую лучшую ручную вспомогательную вентиляцию у маленьких детей. Хотя высокообъемные и высокорастяжимые контуры (круговые взрослые контуры) могут быть использованы у маленьких детей, очень трудно оценить дыхательный объем и растяжение легких, так как потери объема сжатия и объема растяжения слишком большие. *(Из Coté CJ, Petkau AJ, Ryan JF, Welch JP: Wasted ventilation measured **in vitro** with eight anesthetic circuits with and without inline humidification. Anesthesiology 59:442-446, 1983, с разрешения.)*

насколько это позволяет клиническая ситуация: потеря большого объема сжатия, длительный период уравновешивания и, вполне возможно, уменьшение возможности оценки изменений комплайнса. В течение последних 14 лет я использую исключительно педиатрический закрытый контур, а так как проводится вентиляция по давлению, с каждым вдохом доставляется одинаковый дыхательный объем, такой же, как и при использовании нереверсивного дыхательного контура.[131-133]

Рассмотрение анестезии для новорожденных

Новорожденный предъявляет специфические требования к оборудованию, внутривенному доступу, инфузионной и медикаментозной терапии, дозировкам анестетиков и условиям окружающей среды. Процедур, которые выполняются в неонатологии, слишком много, чтобы описать их в этом ограниченном обзоре. Однако основы анестезиологического пособия одинаковы для всех новорожденных. Понимание отличий физиологии, особенностей фармакокинетики и фармакодинамики, основ патогенеза хирургической патологии необходимо для гладкого течения анестезии. Большинство возникающих осложнений связаны с недостаточным осознанием этих особенностей до индукции анестезии. Лечение новорожденных чревато опасностью внезапных изменений состояния, непредсказуемостью реакций и наличием неизвестных врожденных проблем. Когда анестезиологи обеспечивают оптимальную педиатрическую анестезиологическую помощь, они всегда должны быть готовы к неожиданностям, иметь в доступности соответствующий ассортимент необходимого оборудования разного размера, а также возможность получать максимальный уровень консультативной помощи, как в операционной, так и в отделениях интенсивной терапии. Если анестезиолог лишь иногда сталкивается с грудными детьми, то вероятность возникновения трудностей резко возрастает.

Дети в возрасте до 1 г. имеют более высокую частоту осложнений, чем дети старшего возраста.[20,126-129,134,135] Эти осложнения связаны с оксигенацией, вентиляцией, дыхательными путями и реакцией на анестетики и другие лекарственные средства; они чаще возникают у детей с физическим состоянием 3-4 класса по ASA. Новорожденные, особенно недоношенные дети, функционируют на грани своих возможностей, таким образом, любой стресс обычно плохо переносится ребенком. Эта уязвимость может быть обусловлена незрелостью их органов и систем (особенно сердечно-сосудистой, дыхательной и нервной системы, а также почек и печени), высокой скоростью метаболизма, большим отношением площади поверхности тела к массе, легкостью ошибки расчета дозы препарата, а также техническими трудностями лечения маленьких детей.

При работе с грудными детьми и новорожденными особое внимание должно быть уделено всем аспектам анестезиологического обеспечения и хирургического лечения. Анестезиологи должны особенно тщательно рассчитывать дозировки и необходимое разведение препаратов. Предупреждение парадоксальных воздушных эмболий требует, чтобы весь воздух был выпущен из внутривенных систем и шприцов перед использованием. Объем воздуха, который клинически неопасен у взрослого, может оказаться катастрофическим для ребенка. Нагревание внутривенных и ирригационных растворов до температуры тела минимизирует потери тепла. Растворы для внутривенного введения должны вводиться устройствами для титрования; инфузионные помпы особенно полезны в предотвращении введения большего объема жидкости. В общий суточный объем жидкости следует также включать объем растворов, которые применяются для промывания венозных линий.

Необходимо приложить все усилия для поддержания температуры младенца, чтобы температурный стресс был минимальный. Воздух операционной должен быть прогрет, чтобы вся операционная представляла гигантский инкубатор. Подогреваемые воздухом матрацы особенно эффективны в поддержании температуры.

Мониторинг выдыхаемого углекислого газа у маленьких детей может быть менее точным, но остается очень полезным параметром при оценке в динамике для диагностики таких состояний, как бронхоспазм, перегиб эндотрахеальной трубки или эндобронхиальная интубация. Пульсоксиметрия информативна не только из-за обычных данных, которые она представляет, но также для предупреждения экстремальной гипероксии. Поддержание сатурации кислорода на уровне 93-95% у недоношенных детей соответствует оптимальному сродству гемоглобина к кислороду согласно кривой диссоциации оксигемоглобина. Это следует учитывать при анестезии у новорожденных, склонных к ретинопатии недоношенных, т.е. у тех, кто младше 44 недель постконцептуального возраста, хотя многоцентровое исследование жесткого контроля дотации кислорода не выявило каких-либо изменений риска развития ретинопатии недоношенных.[136] Однако, так как эти дети имеют самую высокую потреб-

ность в кислороде, сатурация в диапазоне 93-95% может измениться до тяжелой гипоксемии в течение нескольких секунд. При поддержании такого тонкого баланса и с учетом незначительных погрешностей мониторов анестезиолог должен быть крайне бдительным и готовым быстро реагировать на изменения сатурации кислорода. Поддержание нормокапнии артериальной крови (35-45 *мм рт. ст.*) также может быть важно для предотвращения ретинопатии недоношенных. Много других факторов, не зависящих от анестезиолога, способствуют развитию этого состояния.

Апоптоз

Одной очень важной проблемой, которую следует упомянуть, является боязнь развития апоптоза, индуцированного применением препаратов для обеспечения седации, обезболивания и анестезии у грудных и детей младшего возраста (2-3 лет), для которых характерен быстрый рост головного мозга. Анестезиологи должны быть в курсе этого вопроса, потому что в современных условиях в связи с широким использованием интернета все больше и больше родителей интересуются: «Насколько безопасно для моего ребенка проведение анестезии?» и конкретно упоминают апоптоз! Применение всех мощных анестетиков – закиси азота, кетамина, пропофола, этомидата, барбитуратов, бензодиазепинов, хлоралгидрата, этанола – и других препаратов сопровождалось повышением уровня апоптоза у лабораторных животных.[137-140] Большинство исследований на животных проводилось с дозами препаратов, намного превышавшими допустимые терапевтические. В других исследованиях не проводился контроль кровяного давления, вентиляции или оксигенации. В продолжение этой дискуссии хочется добавить, что период быстрого роста головного мозга отличается у разных видов животных, а время экспозиции в некоторых случаях было больше, чем это может иметь место в клинической практике. На сегодняшний день имеются ограниченные данные по приматам (обезьяны), и никто убедительно не продемонстрировал, что эти наблюдения могут быть спроецированы на людей. На самом деле предварительные данные, основанные на изучении влияния кетамина, «предполагают, что может быть определенный диапазон безопасности при его использовании *in vivo*, и что подобные диапазоны безопасности могут быть характерны для других анестетиков, использующихся в клинической практике в настоящее время».[138] Учитывая тот факт, что ежегодно тысячи детей подвергаются анестезии для диагностических и терапевтических процедур, если бы это было серьезной проблемой для людей, то сейчас, на примере наиболее уязвимых групп – новорожденных, детей грудного и дошкольного возраста – мы имели бы неоспоримые доказательства развития подобных неблагоприятных исходов, сопоставимых с животными моделями. Кроме того, многие недоношенные и доношенные новорожденные получают эти же препараты в течение нескольких дней и часто недель в неонатальном отделении интенсивной терапии без очевидных неблагоприятных результатов.[139]

В настоящее время я считаю, что проблема лекарственно-индуцированного апоптоза является достаточно серьезной и интересной областью исследований, которые должны активно проводиться. Однако совершенно непонятно, в каком возрасте или на каком этапе развития эта проблема теряет свою актуальность. Разве она представляет опасность только у недоношенных, доношенных детей, дошкольников и подростков, или у взрослых тоже? Способна ли пластичность человеческого мозга преодолеть (потенциальное) кратковременное повреждение? Если мы уберем этот список препаратов из нашего арсенала, как мы сможем обеспечить адекватную амнезию, обезболивание и анксиолизис? Пока отсутствуют убедительные данные, благоразумно продолжить использовать доступные в настоящее время для нас препараты.[141,142] Такие резкие изменения существующей педиатрической практики без достаточной научной поддержки не имели бы никакого смысла и явились бы безответственным шагом.

Реакция на стресс

Существует мало сомнений, что новорожденные, даже экстремально недоношенные дети, способны чувствовать боль и реагировать на болевые стимулы; однако еще предстоит доказать, что фактически представляет собой состояние «анестезия». Ни один ребенок не должен быть лишен обезболивания или наркоза из-за размера или возраста. Очевидно, сердечно-сосудистая система у недоношенного ребенка редко безболезненно переносит мощный депрессивный эффект ингаляционных анестетиков. Однако синтетические наркотики (например, фентанил, суфентанил, альфентанил, ремифентанил) обычно хорошо переносятся даже тяжелобольными детьми. Эти мощные наркотики должны аккуратно титроваться до эффекта, а анестезиолог должен всегда опасаться опиоид-индуцированной брадикардии и ее влияния на сердечный выброс. Низкие концентрации мощных ингаляционных анестетиков могут быть использованы в комбинации с опиоидами без значительного угнетения миокарда. Очевидных достоинств одной техники анестезии перед другой нет, а немногочисленные исследования, посвященные этому вопросу, недостаточно убедительны. Наркотики и ингаляционные анестетики подавляют гормональные реакции на боль. Важным результатом провокационных исследований, проведенных для доказательства данного утверждения, является то, что они повысили понимание каждого в необходимости обеспечения адекватной анестезии и обезболивания новорожденных. Как было описано ранее, используется не так много препаратов, но от того, как они используются, зависит разница в исходных результатах. После проведения пилоромиотомии под общей анестезией, выполненной опытными детскими анестезиологами галотаном или ремифентанилом, не было выявлено различий в частоте побочных эффектов или времени пробуждения после анестезии.[80]

Специфические неонатальные и хирургические процедуры

Менингомиелоцеле

Менингомиелоцеле (грыжевое выпячивание части мозговых оболочек и спинного мозга через дефект позвоноч-

ного столба) – относительно распространенный врожденный порок развития. В дополнение к общей тактике ведения новорожденного ребенка следует учесть следующие моменты: (1) специальную позицию при интубации трахеи (грыжевое выпячивание помещается на «бублике» и укрывается салфетками), (2) вероятность недооценки потери жидкости и крови через дефект, (3) высокую частоту гидроцефалии, (4) возможность паралича ЧМН с развитием дыхательного стридора и (5) угрозу вклинения ствола. Анестезиолог должен обеспечить адекватный венозный доступ и, если необходимо, инвазивный мониторинг; возместить дефицит жидкости, включая продолжающиеся потери с поверхности дефекта (обычно изотоническим раствором натрия хлорида); провести пробы на совместимость для проведения потенциальной гемотрансфузии. У этих детей следует учитывать возможность наличия аллергии на латекс при первом контакте с пациентом и во время проведения последующих манипуляций.

Омфалоцеле и гастрошизис

Омфалоцеле и гастрошизис – это большие дефекты передней брюшной стенки, приводящие к эвентрации внутренних органов, покрытых брюшиной в случае омфалоцеле и не покрытых при гастрошизисе (Рис. 82-22A и B; Табл. 82-10). Основные проблемы при данных ВПР включают: (1) тяжелую дегидратацию и массивную потерю жидкости, как с поверхности эвентрированных внутренних органов (гастрошизис – химический перитонит), так и в третье пространство, вызванные частичной кишечной непроходимостью; (2) потерю тепла; (3) трудности хирургического закрытия дефекта и (4) частое сочетание этого состояния с недоношенностью и другими врожденными дефектами, включая аномалии сердца (с омфалоцеле ~20%). Этих детей не следует срочно оперировать без предварительно проведенного эхокардиографического исследования.

Рис. 82-22 **A**, Гастрошизис. Обратите внимание, что эвентрированные внутренние органы не покрыты брюшиной. **B**, Омфалоцеле. Обратите внимание, что органы брюшной полости покрыты брюшиной

Хирургическое лечение детей с омфалоцеле или гастрошизисом должно быть выполнено как можно быстрее, чтобы сократить возможность потенциального инфицирования и нарушения функции кишечника, минимизировать потерю жидкости и тепла, до оперативного вмешательства рекомендуется оптимизировать водный и электролитный баланс. Должен быть обеспечен адекватный сосудистый доступ, а при сопутствующей патологии сердца налажен инвазивный гемодинамический мониторинг. Либеральное использование миорелаксантов обеспечивает оптимальные условия для хирургического закрытия дефекта; часто встречается артериальная гипотензия, развивающаяся в результате сдавления больших органов (печень) или компрессии нижней полой вены. Если хирург не способен закрыть дефект за одну операцию, планируется поэтапное лечение, обычно проводимое в неонатальной реанимации. В любой ситуации после операции требуется проведение ИВЛ, пока передняя брюшная стенка не растянется под размер внутренних органов. Парентеральное питание играет важную роль в скорейшем выздоровлении таких детей.

В небольшом проценте случаев омфалоцеле сочетается с синдромом Beckwith–Wiedemann, проявляющимся тяжелой гипогликемией, повышенной вязкостью крови и висцеромегалией. Следует заметить, что повышение внутрибрюшного давления после пластики передней брюшной стенки может скомпрометировать печеночный кровоток и значительно изменить метаболизм препаратов. В настоящее время все чаще используется поэтапное закрытие дефекта с применением сетки Silastic, что минимизирует необходимость повторных вмешательств и послеоперационной вентиляции.

Трахеопищеводный свищ

Трахеопищеводный свищ может быть представлен пятью различными вариантами, большинство из которых проявляется невозможностью глотания из-за атрезии пищевода (конец пищевода слепо заканчивается). Характерный диагностический тест – невозможность провести зонд в желудок. У новорожденных детей может развиться аспирационная пневмония при наличии дистального свища, соединяющего желудок с трахеей через пищевод, или проксимального соединения пищевода и трахеи. Кроме того, этот порок может быть частью большой совокупности аномалий, известной как VATER ассоциация (V – позвоночник; A – аноректальные аномалии; TE – трахеоэзофагеальные; R – почечные) или VACTERL ассоциация (VATER + C-кардиальные; и L-конечности). Любой ребенок с трахеопищеводным свищом или атрезией пищевода должен быть обследован на предмет наличия других пороков развития. До оперативного лечения следует выполнить эхокардиографию для выявления право-расположенной дуги аорты и ВПС.[143]

Главные проблемы периоперационного периода: (1) оценка тяжести аспирационной пневмонии; (2) перерастяжение желудка из-за попадания воздуха через свищ; (3) невозможность проведения вентиляции из-за свища большого диаметра; (4) проблемы, связанные с другими аномалиями, особенно функционирующий артериальный проток (шунтирование) и другие формы ВПС и (5) необходимость проведения интенсивной терапии в послеоперационном периоде.

При подготовке к операции ребенок не кормится, в пищевод устанавливают катетер для аспирации слюны, младенец кладется на спину с приподнятым головным концом. При наличии пневмонии следует начать лечение; операция может быть отложена до тех пор, пока пневмония не разрешится или состояние не улучшится. Ребенок может быть кандидатом на гастростомию для обеспечения питания при разрешении пневмонии. При оценке состояния обращают внимание на дыхательную и сердечно-сосудистую систему. Как правило, предпочтительнее выполнять интубацию в легкой седации. Обычно я использую фентанил 0,5-1 *мкг/кг*, мидозалам 25-50 *мкг/кг* и выполняю аппликационную анестезию языка, гортани, голосовых связок 1% раствором лидокаина в общей дозе не более 5 *мг/кг*. Эндотрахеальная трубка намеренно продвигается в правый главный бронх, а затем медленно подтягивается до момента появления дыхательных шумов над левым легким. Зачастую эта техника позволяет установить конец эндотрахеальной трубки за пределами области свища и таким образом предупредить растяжение желудка. Необходимо избегать разрыва желудка, таким образом, до перевязки свища или наложения гастростомы следует использовать режим поддержки спонтанного дыхания или вспомогательную вентиляцию. Изменение глубины установки эндотрахеальной трубки в пределах 1-2 *мм* может привести к вентиляции двух легких, одного или же свища. В связи с тем, что изменение сатурации может быть первым признаком того, что не все хорошо, пульсоксиметрия крайне необходима при ведении такого ребенка. Предуктальная и постдуктальная установка (два пульсоксиметра) будут определять внутрисердечный шунт. Фиксация стетоскопа в левой подмышечной области также снижает вероятность нераспознанной эндобронхиальной интубации. Некоторые хирурги предпочитают, чтобы ребенок находился на ИВЛ после операции, в то время как другие одобряют попытки экстубации. Однако следует напомнить, что примерно 30% детей требуют повторной интубации с целью санации.

Послеоперационное обезболивание может быть обеспечено установкой эпидурального катетера на торакальном уровне через каудальный доступ. Режим эпидуральной аналгезии предусматривает либо фракционное введение бупивакаина (1-2 *мл* 0,125% раствора с адреналином 1/20000) каждые 6-8 *ч*, либо титрование хлоропрокаина (1,5%) с фентанилом (0,4 *мкг/мл*) со скоростью 0,4-0,8 *мл/кг/ч*. Обратите внимание, что такой подход может быть обеспечен только при полной поддержке педиатрической службы боли.

Диафрагмальная грыжа

Диафрагмальная грыжа обычно проявляется в первый день жизни дыхательными расстройствами и ладьевидным животом. Порок представляет собой грыжевое выпячивание органов брюшной полости через дефект в диафрагме, чаще всего с левой стороны через отверстие Бохдалека. Едва ли не все внутренние органы брюшной полости, включая печень и селезенку, могут располагаться над диафрагмой. Гестационный возраст, при котором формируется грыжа, можно определить по степени гипоплазии легких.

Особенности анестезии включают: (1) гипоксемию и гипотензию, обусловленную перерастяжением желудка, и смещение грыжи относительно срединной линии; (2) гипоксемию за счет первичной гипоплазии легких; (3) гипоксемию за счет легочной гипертензии; (4) пневмоторакс противоположного легкого в результате попыток проведения вентиляции с высоким давлением и (5) системную гипотензию за счет извитости крупных кровеносных сосудов, большей частью печеночных. В общем, возможность анестезиолога контролировать уровень углекислого газа в крови отражает степень поражения легких и, как следствие, последующую выживаемость. Невозможность снизить уровень углекислого газа ассоциируется с плохим прогнозом. Экстракорпоральная мембранная оксигенация и использование оксида азота снижает летальность, обусловленную этим состоянием, откладывает необходимость срочного оперативного лечения, дает возможность стабилизировать новорожденного и минимизировать стресс. Рутинной практикой является отсрочка хирургического лечения новорожденных с диафрагмальной грыжей на несколько дней до стабилизации их состояния. В некоторых центрах закрытие дефекта производится на месте в отделении интенсивной терапии

Табл. 82-10 Сравнение гастрошизиса и омфалоцеле

	Гастрошизис	Омфалоцеле
Патофизиология	Окклюзия омфаломезентериальной артерии	Недостаточность миграции кишечника из желточного мешка в брюшную полость
Частота	~1 на 15000 родов	~1 на 6000 родов
Частота ассоциированных аномалий	~10% – 15%	~40% – 60%
Локализация дефекта	Периумбиликально	В пупочном канатике
Проблемы, ассоциированные с дефектом	Воспаление поврежденного кишечника Отек Растяжение и последующее развитие укорочения кишечника (химический перитонит)	Врожденные пороки сердца (~20%) Экстрофия мочевого пузыря Синдром Beckwith–Wiedemann (макроглоссия, гигантизм, гипогликемия, повышенная вязкость крови)

Из Coté CJ, Lerman J, Todres ID (eds): A Practice of Anesthesia for Infants and Children, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2008

новорожденных. Анестезиологическое обеспечение у детей с диафрагмальными грыжами включает следующие важные моменты: (1) интубация в сознании без масочной вентиляции предотвращает перерастяжение желудка и смещение грыжи за срединную линию (сейчас редко из-за того, что пациент первые несколько дней не оперируется); (2) инвазивный мониторинг артериального давления и тщательное наблюдение за операционным полем позволяют определить ухудшения венозного возврата и сердечного выброса; (3) подавление стрессового ответа достигается применением наркотических аналгетиков (обычно высоких доз фентанила, 25 *мкг/кг* и более) и проведением вентиляции с применением миорелаксантов (обычно панкуроний); (4) тщательный контроль вентиляции и оксигенации предотвращает резкое снижение давления в легочной артерии ($PaCO_2$ менее 40 *мм рт. ст.* и PaO_2 выше 100 *мм рт. ст.*); пульсоксиметрия позволяет диагностировать субклинические эпизоды гипоксемии; (5) избегать гипотермии для уменьшения расхода кислорода, необходимого для термогенеза; (6) до полной декомпрессии грудной клетки избегать применения препаратов, которые могут вызывать депрессию миокарда; (7) избегать применения закиси азота для предупреждения перерастяжение кишки; (8) повышенная возможность развития пневмоторакса контрлатерального легкого, индуцированного баротравмой; (9) адекватный венозный доступ для поддержания ОЦК и (10) необходимость проведения послеоперационной интенсивной терапии.

В большинстве центров подход к таким детям изменился в сторону применения вспомогательной респираторной поддержки с пермиссивной гиперкапнией, ЭКМО, высокочастотной вентиляции и ингаляции оксида азота.[144,145] После рождения такой ребенок не оперируется как можно дольше, и этот подход снижает летальность.[145,146] Обзор отдаленных результатов с применением описанных методов лечения показал незначительное снижение летальности.[147]

Пилоростеноз

Пилоростеноз обычно манифестирует в первые 3-6 недель жизни. Для анестезиолога наиболее важными моментами являются: (1) полный желудок, иногда заполненный контрастом; (2) метаболический алкалоз с гипохлоремией и гипокалиемией; (3) тяжелая дегидратация.

Эта операция никогда не является экстренной. Ребенок должен быть внимательно оценен, а тяжелый метаболический дисбаланс должен быть скорректирован до хирургического вмешательства. Даже если ребенок поступает с установленным назогастральным зондом, и, несмотря на использование УЗИ для постановки диагноза, а не контрастного исследования желудка с барием, до индукции анестезии желудок следует обязательно максимально опорожнить через зонд с большими боковыми отверстиями в положениях ребенка на спине, на правом и левом боку.[148] Такая техника аспирации позволит удалить 98% содержимого желудка![149] Ребенок с пилоростенозом может быть интубирован в сознании после введения низкой дозы рокурониума (0,3 *мг/кг*) или путем быстрой последовательной индукции с давлением на перстневидный хрящ после введения атропина (0,02 *мг/кг*), пропофола (3 *мг/кг*) и сукцинилхолина (2 *мг/кг*). Можно привести аргументы в пользу обеих методик, и выбор будет зависеть от навыков и приверженности анестезиолога. Однако одно исследование демонстрирует меньшее число попыток и сокращение времени интубации вдвое при использовании релаксантов.[150] Послеоперационная аналгезия обычно обеспечивается инфильтрацией кожного разреза бупивакаином (максимальная доза 1 *мл/кг* 0,25% бупивакаина) и назначением парацетамола (40-*мг/кг* начальная доза, с последующим переходом на 20 *мг/кг* каждые 6 *ч* ректально или 10 или 15 *мг/кг* через рот каждые 4-6 *ч* до общей суточной дозы 100 *мг/кг*). Имеются противоречивые сообщения об эпизодах апноэ после пилоромиотомии.[151,152] Одно контролируемое клиническое исследование описало впервые возникшее апноэ после анестезии галотаном у 3 из 12 детей.[81] Пока не проведено крупных исследований, в послеоперационном периоде целесообразно наблюдать за этими детьми с помощью пульсоксиметра и монитора апноэ.

Недоношенные дети

С момента опубликования ранних ретроспективных сообщений, отмечающих высокую частоту послеоперационного апноэ у бывших недоношенных младенцев (гестационный возраст менее 37 недель), большое количество исследований пыталось определить группы риска. Многие из них обнаружили, что подавляющее большинство детей, у которых развилось апноэ в послеоперационном периоде, были младше 46 недель постконцептуального возраста; более того, апноэ описывается до 60 недель постконцептуального возраста.[153] Выводы, сделанные в результате этих исследований, были очень сомнительны, ввиду относительно небольшого количества детей. У меня была возможность получить и проанализировать оригинальные данные восьми проспективных исследований. Комбинированный анализ исследования риска апноэ включал только детей, подвергшихся паховому грыжесечению и не получавших специального лечения, например, кофеина или регионарных методов обезболивания.[116] Среди всех выделились только два фактора риска: гестационный и постконцептуальный возраст. При этом частота апноэ была обратно пропорциональна как постконцептуальному, так и гестационному возрасту. Например, если на настоящий момент постконцептуальный возраст двух детей 42 недели, но один родился в 28 недель, а другой в 36 недель, то риск апноэ у ребенка с гестационным возрастом 28 недель будет в два раза выше (Рис. 82-23). Кроме того, чем младше ребенок к моменту операции (недели постконцептуального возраста), тем выше риск апноэ. Частота апноэ намного выше в клиниках, где ведется непрерывная автоматическая запись, чем в стационарах, в которых проводится импедансная пневмография или визуальное наблюдение медсестры. Анемия у бывших недоношенных (гематокрит <30%) является независимым фактором риска, ассоциированным с апноэ (см. Рис. 82-23). Риск апноэ у бывших недоношенных младенцев с анемией не зависит от постконцептуального или гестационного возраста, что делает этот фактор риска уникальным; т.е. при анемии риск апноэ одинаков как для ребенка с постконцептуальным возрастом 60 недель, так и для 45-недельного. Даже после исключения детей с очевидным апноэ и детей с анемией риск апноэ не уменьшается ниже 1% (со статистической достоверностью 95%), пока ребенок не достигнет 56 недель постконцептуального возраста при 32 неделях гестационного или 54 недель постконцептуального при 35 неделях гестационного возраста. В общем, самым простым является обязательное мониторирование всех недоношенных детей младше 60

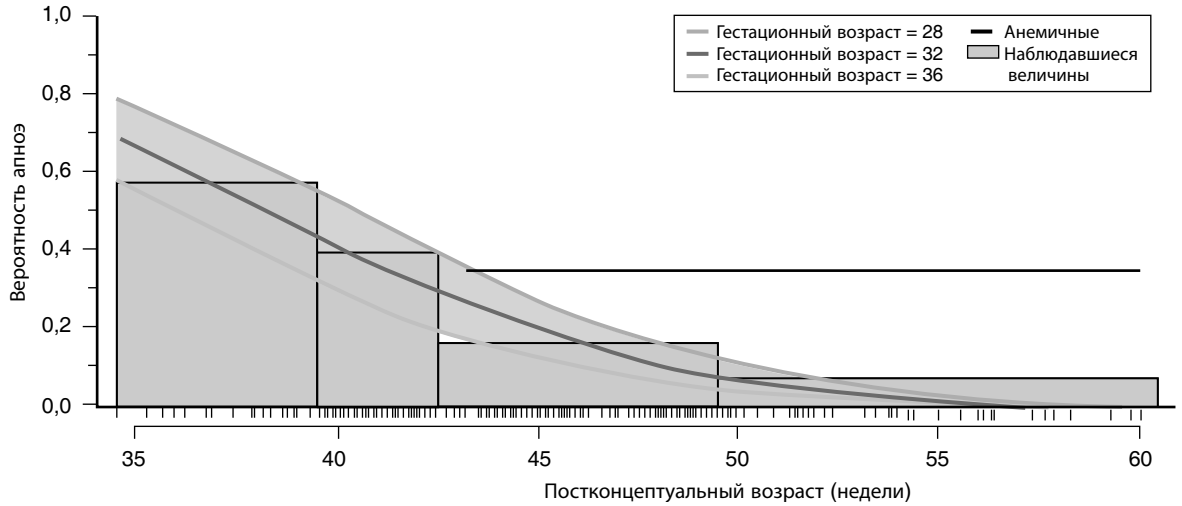


Рис. 82-23 Прогнозируемая вероятность апноэ для всех детей в зависимости от гестационного и постконцептуального возраста. Дети с анемией представлены в виде *заштрихованной горизонтальной линии*. Значки внизу обозначают количество случаев конкретного постконцептуального возраста. Риск апноэ уменьшается с возрастанием гестационного возраста. *Заштрихованные блоки* представляют общую частоту апноэ у детей с этим диапазоном гестационного возраста. Вероятность апноэ у детей с анемией была одинаковой независимо от постконцептуального и гестационного возраста (*горизонтальная прерывистая линия*). *(Опубликовано с разрешения Coté CJ, Zaslavsky A, Downes JJ, et al: Postoperative apnea in former preterm infants after inguinal herniorrhaphy. A combined analysis. Anesthesiology 82:809-802, 1995.)*

недель постконцептуального возраста, и особенно внимательно следует относиться к недоношенным с анемией, которые относятся к группе риска.

Несмотря на меньший риск апноэ при использовании регионарной анестезии, оно все же может развиваться, а частота его может возрастать при комбинации регионарной анестезии с седацией (кетамин, мидазолам).[154-161] Проведено незначительное количество контролируемых сравнительных исследований регионарной и общей анестезии для выяснения степени снижения риска. Также ясно, что апноэ возникает даже при анестезии севофлураном и десфлураном, таким образом, современные ингаляционные анестетики не решили эту проблему.[162]

Отчасти проблема лечения этих детей состоит в том, что мы не знаем клинической важности кратковременных эпизодов апноэ/брадикардии, которые не требуют вмешательства. Так как при развитии брадикардии менее 80 *уд/мин* происходит существенное снижение мозгового кровотока, даже короткий эпизод апноэ, сопровождаемый брадикардией, может приводить к серьезным негативным последствиям.[163] Также практический врач сталкивается с проблемой ведения бывших недоношенных детей в условиях амбулаторной хирургии. Требуется проведение проспективных исследований для решения вопроса, действительно ли регионарные методы анестезии безопаснее, чем общая анестезия. Пульсоксиметрия помогает определить тяжесть десатурации, а ЭКГ мониторинг позволяет регистрировать эпизоды брадикардии, при которой снижается мозговой кровоток. Кажется вполне резонным, что сочетание десатурации и брадикардии является физиологически более важным, чем документированные остановки дыхания.

Если нет возможности обеспечить ребенка постконцептуального возраста менее 60 недель адекватным послеоперационным мониторингом, следует перевести ребенка в стационар (отделение), в котором такой мониторинг доступен. Рекомендуется применение высоких доз кофеина (10 *мг/кг*).[164] Это может быть эффективной терапией, однако период полураспада кофеина у бывших недоношенных всего лишь 6 *ч*, а первый эпизод апноэ после анестезии может возникнуть спустя 12 *ч* после операции.[116] Поэтому нельзя назначить кофеин, выписать ребенка домой и думать, что проблема решена.

Вероятность развития апноэ у доношенных детей усложняет проблему еще больше. Я однажды наблюдал такой случай после общей анестезии. Дыхание этого ребенка было периодическим, весьма нехарактерным для доношенного ребенка.[165] Мы до сих пор не можем сказать с уверенностью, какие дети и с каким гестационным и постконцептуальным возрастом могут быть безопасно оперированы в стационаре одного дня. Поскольку большинство систем продолжают развиваться в течение первого месяца жизни (44 неделя постконцептуального возраста), резонно не выполнять плановое хирургическое вмешательство в этот период и госпитализировать даже доношенных детей младше 1 месяца для респираторного мониторинга в послеоперационном периоде. В качестве альтернативы возможно оперировать ребенка в первую очередь, чтобы затем была возможность наблюдать за ним длительное время, что позволит безопасно выписать его днем или вечером.

Дети с оперированными пороками сердца

Зачастую анестезиологи предполагают, что после кардиохирургической коррекции дети имеют нормальную функцию сердца. Несмотря на то, что циркуляция может быть нормальной, мы не можем быть уверенными, что функция сердца не нарушена. У любого ребенка после вентрикулотомии можно предполагать наличие миокардиальной дисфункции; потенциальное формирование дисфункции менее вероятно при хирургическом доступе путем атриотомии.[166] Кроме того, даже такие относительно малоинвазивные процедуры, как закрытие межжелудочкового или межпредсердного дефекта, могут сопровождаться развитием нарушений ритма.[166] Некоторые дети, особенно оперированные по поводу единственного желудочка, имеют выраженную предрасположенность к внезапной смерти в результате развития патологических аритмий; у таких детей следует особенно тщательно собирать анамнез. В случае развития аритмии во время операции необходима консультация кардиолога, так как это

может быть первым признаком формирования серьезного аритмогенного участка. Спасающей процедурой в этой ситуации может послужить радиочастотная аблация. Дети после трансплантации сердца нуждаются в особом внимании для того, чтобы исключить заболевание мелких коронарных артерий.[167,168]

Дети с обструктивным сонным апноэ

Обструктивное сонное апноэ (ОСА) определяется как «нарушение дыхания во время сна, характеризующееся длительной обструкцией верхних дыхательных путей и/или периодической полной обструкцией (обструктивное апноэ), что нарушает нормальную вентиляцию во время сна». Особенному риску подвергаются дети с челюстно-лицевыми аномалиями, нейромышечными заболеваниями, ожирением и аденотонзиллярной гипертрофией.[169-176] Основная трудность – это выявление детей, подвергающихся риску, так как не каждый ребенок может быть обследован путем проведения полисомнографии, которая рассматривается как золотой стандарт диагностики.[169] Ненормальные показатели оксиметрии во сне (серии эпизодов десатурации до 80%) также коррелируют с тяжестью ОСА.[171,177] Оперированные днем дети подвергаются большему риску десатурации, чем оперированные утром.[178] Индекс апноэ (ИА) и индекс респираторных нарушений определяет наличие и тяжесть синдрома ОСА. Эти индексы отражают частоту эпизодов полной и частичной обструкции дыхательных путей во сне за час. О наличии синдрома ОСА говорят, если индекс апноэ (ИА) 1 или больше (например, один или более эпизодов апноэ во сне за 1 час) и может быть классифицирован как легкий, если ИА 1-1,5, умеренно тяжелый, если ИА 5-10, и тяжелый при ИА больше 10 эпизодов за час. Особого внимания заслуживают дети с развившейся кардиальной дисфункцией (cor pulmonale) и постобструктивным отеком легких. Эти дети требуют проведения вентиляции в условиях ОРИТ. В общем, факторы риска послеоперационных осложнений включают: (1) возраст до 3 лет; (2) нарушения коагуляции; (3) доказанный ОСА; (4) системные нарушения, которые переводят ребенка в группу повышенного периоперационного риска (например, метаболические заболевания, cor pulmonale); (5) наличие краниофациальных или других аномалий воздухоносных путей; (6) вмешательство по поводу перитонзиллярного абсцесса и (7) проживание вдалеке от места оказания квалифицированной медицинской помощи, плохие погодные условия, отсутствие родительского внимания, возможности быстрого возвращения в стационар (например, наркотическая зависимость у родителей, молодая мать).[179] Главная проблема, с которой сталкиваются анестезиологи, – это определение сроков, когда можно безопасно отпустить ребенка домой, и как обеспечить послеоперационную аналгезию. Некоторые центры амбулаторной хирургии отпускают детей сразу же после тонзилэктомии, в других за ребенком наблюдают, по крайней мере, 4 *ч* (интервал, в течение которого наиболее часто возникают респираторные нарушения и кровотечения). Больницы склонны госпитализировать детей в отделение 23-часового пребывания (избегая 24-часовой госпитализации), таким образом, наблюдая за ребенком более продолжительное время (обычно не более 23 *ч*) и минимизируя страховые издержки. Несмотря на убыточность стоимости койки, такой подход обеспечивает лучшую безопасность для детей. Аналгезия обычно представляет комбинацию орального или ректального ацетаминофена, назначенного предоперационно или после индукции анестезии и малых доз морфина (50 *мкг/кг*). Некоторые анестезиологи предпочитают короткодействующие опиоиды, такие как фентанил, для минимизации респираторной депрессии, и затем дополняют аналгезию пролонгированными формами опиоидов в палате пробуждения. Кеторолак обеспечивает аналгезию без побочных респираторных нарушений, но его применение сопровождается возрастанием частоты послеоперационного кровотечения, если он назначается до достижения гемостаза.[180] Послеоперационная тошнота и рвота обычно лечатся назначением антагонистов 5-HT_3 рецепторов серотонина, в то время как послеоперационный отек (и рвота) хорошо купируется назначением дексаметазона (0,0625-0,15 *мг/кг*).[181] Наиболее часто используемый в домашних условиях аналгетик – парацетамол и кодеин. Одной проблемой, которая требует дальнейшего изучения, является способность изменения опиоидных рецепторов (дисрегуляция μ-рецепторов) в ответ на повторные эпизоды гипоксемии и изменения концентрации углекислоты.[182-185] Такие изменения функционирования рецепторов повышают риск развития депрессии дыхания при применении опиоидов.[186] В дополнение к этим факторам показано, что дети с ОСА имеют структурное сужение дыхательных путей ввиду повышенной склонности верхних дыхательных путей к коллабированию.[187] Эти факторы отчасти объясняют, почему у детей с ОСА значительно повышен риск респираторных осложнений.[170,177,188,189]

Региональная анестезия и аналгезия

Большинство регионарных методов анестезии, используемых у взрослых, можно безопасно применять у детей при условии, что пристальное внимание уделяется дозе местного анестетика, дозе эпинефрина, пути введения и использованию соответствующего оборудования. Может быть, самым большим достижением в педиатрической анестезии была разработка методов послеоперационного обезболивания (также см. Гл. 81 и 87). Каудальная анестезии, каудальные наркотики, регионарные блоки и аналгезия, контролируемая пациентом, родителями или медсестрой, были признаны и анестезиологами, и детьми. Последние достижения в области ультразвукового оборудования еще больше повысили точность выполнения нервных блоков. Даже контролируемая пациентом эпидуральная аналгезия может успешно применяться у детей в возрасте от 5 лет.[190] Каждое учреждение и практикующий врач должны решить, какой метод работает лучше в конкретных условиях. Очевидно, до тех пор, пока не утвердятся хорошие руководства по дозировкам и стандартам безопасности мониторинга, распространенность некоторых из этих методов должна быть ограничена медицинскими учреждениями, хорошо знакомыми с их применением у детей.[191]

В своей практике в дополнение к обезболиванию опиоидами или региональными методами я использую 40 *мг/кг* ацетаминофена ректально в начале процедуры. Несколько исследований показали, что 40 *мг/кг* ацетаминофена ректально создает у большинства детей терапевтический диапазон антипиретического эффекта (мы

не знаем плазменную концентрацию, обеспечивающую обезболивание) в пределах от 60 до 180 *мин*, следовательно, необходимо ввести суппозиторий в начале процедуры, а не в конце.[192] Следует отметить, что суппозитории не следует разрезать, потому что препарат не может быть равномерно распределен по матриксу; лучше использовать комбинацию суппозиториев разных дозировок для достижения суммирующей, равной около 40 *мг/кг*. Повторное ректальное введение должно быть примерно 20 *мг/кг* каждые 6 *ч* до перехода на пероральный прием (суммарная 24-часового доза, 100 *мг/кг* перорально или ректально).[192]

Региональные нервные блоки и локальная инфильтрация послеоперационной раны длительно действующими местными анестетиками являются простыми, но очень эффективными методами облегчения боли для всех детей. В настоящее время в большинстве детских хирургических учреждений послеоперационное пробуждение без какого-либо регионарного блока является крайне редкой ситуацией. Эта практика особенно полезна у амбулаторных пациентов; родителям настоятельно рекомендуют начинать прием аналгетиков, когда они заметят, что их ребенок станет раздражительным, но обязательно до полного исчезновения блока. Такой подход обычно обеспечивает плавное пробуждение от общей анестезии и обезболивание ребенка. Гл. с 51 до 53 подробнее описывают регионарную анестезию и аналгезию, а в Гл. 81 особый акцент сделан на педиатрии.

Литература

1. Romero T, Covell J, Friedman WF: A comparison of pressure-volume relations of the fetal, newborn, and adult heart. Am J Physiol 222:1285-1290, 1972.
2. Kirkpatrick SE, Pitlick PT, Naliboff J, Friedman WF: Frank–Starling relationship as an important determinant of fetal cardiac output. Am J Physiol 231:495-500, 1976.
3. Keens TG, Bryan AC, Levison H, Ianuzzo CD: Developmental pattern of muscle fiber types in human ventilatory muscles. J Appl Physiol 44:909-913, 1978.
4. Eckenhoff JE: Some anatomic considerations of the infant larynx influencing endotracheal anesthesia. Anesthesiology 12:401-410, 1951.
5. Seymour AH, Prakash N: A cadaver study to measure the adult glottis and subglottis: Defining a problem associated with the use of double-lumen tubes. J Cardiothorac Vasc Anesth 16:196-198, 2002.
6. Bernet V, Dullenkopf A, Maino P, Weiss M: Outer diameter and shape of paediatric tracheal tube cuffs at higher inflation pressures. Anaesthesia 60:1123-1128, 2005.
7. Ho AM, Aun CS, Karmakar MK: The margin of safety associated with the use of cuffed paediatric tracheal tubes. Anaesthesia 57:173-175, 2002.
8. Alcorn J, McNamara PJ: Ontogeny of hepatic and renal systemic clearance pathways in infants: Part I. Clin Pharmacokinet 41:959-998, 2002.
9. Jacqz–Aigrain E, Cresteil T: Cytochrome P450–dependent metabolism of dextromethorphan: Fetal and adult studies. Dev Pharmacol Ther 18:161-168, 1992.
10. Ward RM, Mirkin BL: Perinatal/neonatal pharmacology. In Brody TM, Larner J, Minneman KP (eds): Human Pharmacology: Molecular-to-Clinical, 3rd ed. St Louis, Mosby–Year Book, 1998, pp 873-883.
11. Gow PJ, Ghabrial H, Smallwood RA, et al: Neonatal hepatic drug elimination. Pharmacol Toxicol 88:3-15, 2001.
12. Katoh T, Ikeda K: Minimum alveolar concentration of sevoflurane in children. Br J Anaesth 68:139-141, 1992.
13. Lerman J, Sikich N, Kleinman S, Yentis S: The pharmacology of sevoflurane in infants and children. Anesthesiology 80:814-824, 1994.
14. Lerman J, Robinson S, Willis MM, et al: Anesthetic requirements for halothane in young children 0-1 month and 1-6 months of age. Anesthesiology 59:421-424, 1983.
15. Taylor RH, Lerman J: Minimum alveolar concentration of desflurane and hemodynamic responses in neonates, infants, and children. Anesthesiology 75:975-979, 1991.
16. LeDez KM, Lerman J: The minimum alveolar concentration (MAC) of isoflurane in preterm neonates. Anesthesiology 67:301-307, 1987.
17. Gregory GA, Eger EI II, Munson ES: The relationship between age and halothane requirements in man. Anesthesiology 30:488-491, 1969.
18. Katoh T, Ikeda K: The minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in humans. Anesthesiology 66:301-303, 1987.
19. Nicodemus HF, Nassiri–Rahimi C, Bachman L, et al: Median effective doses (ED50) of halothane in adults and children. Anesthesiology 31:344-348, 1969.
20. Morray JP, Geiduschek JM, Ramamoorthy C, et al: Anesthesia-related cardiac arrest in children: Initial findings of the Pediatric Perioperative Cardiac Arrest (POCA) Registry. Anesthesiology 93:6-14, 2000.
21. Kharasch ED, Powers KM, Artru AA: Comparison of Amsorb, soda lime, and Baralyme degradation of volatile anesthetics and formation of carbon monoxide and compound A in swine *in vivo*. Anesthesiology 96:173-182, 2002.
22. Gentz BA, Malan TP Jr: Renal toxicity with sevoflurane: A storm in a teacup? Drugs 61:2155-2162, 2001.
23. Bouche MP, Versichelen LF, Struys MM, et al: No compound A formation with Superia during minimal-flow sevoflurane anesthesia: A comparison with Sofnolime. Anesth Analg 95:1680-1685, 2002.
24. Knolle E, Heinze G, Gilly H: Small carbon monoxide formation in absorbents does not correlate with small carbon dioxide absorption. Anesth Analg 95:650-655, 2002.
25. Fatheree RS, Leighton BL: Acute respiratory distress syndrome after an exothermic Baralyme-sevoflurane reaction. Anesthesiology 101:531-533, 2004.
26. Wu J, Previte JP, Adler E, et al: Spontaneous ignition, explosion, and fire with sevoflurane and barium hydroxide lime. Anesthesiology 101:534-537, 2004.
27. Castro BA, Freedman LA, Craig WL, Lynch C III: Explosion within an anesthesia machine: Baralyme, high fresh gas flows and sevoflurane concentration. Anesthesiology 101:537-539, 2004.
28. Fang ZX, Kandel L, Laster MJ, et al: Factors affecting production of compound A from the interaction of sevoflurane with Baralyme and soda lime. Anesth Analg 82:775-781, 1996.
29. Frink EJ Jr, Green WB Jr, Brown EA, et al: Compound A concentrations during sevoflurane anesthesia in children. Anesthesiology 84:566-571, 1996.
30. Constant I, Dubois MC, Piat V, et al: Changes in electoencephalogram and autonomic cardiovascular activity during induction of anesthesia with sevoflurane compared with halothane in children. Anesthesiology 91:1604-1615, 1999.
31. Kenna JG, Neuberger J, Mieli–Vergani G, et al: Halothane hepatitis in children. Br Med J (Clin Res Ed) 294:1209-1211, 1987.
32. Rolf N, Coté CJ: Persistent cardiac arrhythmias in pediatric patients: Effects of age, expired carbon dioxide values, depth of anesthesia, and airway management. Anesth Analg 73:720-724, 1991.
33. Wodey E, Pladys P, Copin C, et al: Comparative hemodynamic depression of sevoflurane versus halothane in infants: An echocardiographic study. Anesthesiology 87:795-800, 1997.
34. Holzman RS, van der Velde ME, Kaus SJ, et al: Sevoflurane depresses myocardial contractility less than halothane during induction of anesthesia in children. Anesthesiology 85:1260-1267, 1996.
35. Zwass MS, Fisher DM, Welborn LG, et al: Induction and maintenance characteristics of anesthesia with desflurane and nitrous oxide in infants and children. Anesthesiology 76:373-378, 1992.
36. Welborn LG, Hannallah RS, Norden JM, et al: Comparison of emergence and recovery characteristics of sevoflurane, desflurane, and halothane in pediatric ambulatory patients. Anesth Analg 83:917-920, 1996.
37. Finkel JC, Cohen IT, Hannallah RS, et al: The effect of intranasal fentanyl on the emergence characteristics after sevoflurane anesthesia in children undergoing surgery for bilateral myringotomy tube placement. Anesth Analg 92:1164-1168, 2001.
38. Fisher DM, Zwass MS: MAC of desflurane in 60% nitrous oxide in infants and children. Anesthesiology 76:354-356, 1992.
39. Murat I, Billard V, Vernois J, et al: Pharmacokinetics of propofol after a single dose in children aged 1-3 years with minor burns. Comparison of three data analysis approaches. Anesthesiology 84:526-532, 1996.
40. Marik PE: Propofol: Therapeutic indications and side-effects. Curr Pharm Des 10:3639-3649, 2004.
41. Hofer KN, McCarthy MW, Buck ML, Hendrick AE: Possible anaphylaxis after propofol in a child with food allergy. Ann Pharmacother 37:398-401, 2003.
42. Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, et al: Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: Five case reports. BMJ 305:613-616, 1992.
43. Shipton EA, Prosser DO: Mitochondrial myopathies and anaesthesia. Eur J Anaesthesiol 21:173-178, 2004.
44. De Negri P, Ivani G, Visconti C, De Vivo P: How to prolong postoperative analgesia after caudal anaesthesia with ropivacaine in children: S-ketamine versus clonidine. Paediatr Anaesth 11:679-683, 2001.
45. Bramwell KJ, Haizlip J, Pribble C, et al: The effect

of etomidate on intracranial pressure and systemic blood pressure in pediatric patients with severe traumatic brain injury. Pediatr Emerg Care 22:90-93, 2006.
46. Sarkar M, Laussen PC, Zurakowski D, et al: Hemodynamic responses to etomidate on induction of anesthesia in pediatric patients. Anesth Analg 101:645-650, 2005.
47. Zuckerbraun NS, Pitetti RD, Herr SM, et al: Use of etomidate as an induction agent for rapid sequence intubation in a pediatric emergency department. Acad Emerg Med 13:602-609, 2006.
48. Guldner G, Schultz J, Sexton P, et al: Etomidate for rapid-sequence intubation in young children: Hemodynamic effects and adverse events. Acad Emerg Med 10:134-139, 2003.
49. Sokolove PE, Price DD, Okada P: The safety of etomidate for emergency rapid sequence intubation of pediatric patients. Pediatr Emerg Care 16:18-21, 2000.
50. Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D, Carcillo JA: Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. Crit Care Med 33:855-859, 2005.
51. Jackson WL Jr: Should we use etomidate as an induction agent for endotracheal intubation in patients with septic shock? A critical appraisal. Chest 127:1031-1038, 2005.
52. Buhrer M, Maitre PO, Crevoisier C, Stanski DR: Electroencephalographic effects of benzodiazepines. II. Pharmacodynamic modeling of the electroencephalographic effects of midazolam and diazepam. Clin Pharmacol Ther 48:555-567, 1990.
53. Jacqz–Aigrain E, Wood E, Robieux I: Pharmacokinetics of midazolam in critically ill neonates. Eur J Clin Pharmacol 36:191-192, 1990.
54. Burtin P, Jacqz–Aigrain E, Girard P, et al: Population pharmacokinetics of midazolam in neonates. Clin Pharmacol Ther 56:615-625, 1994.
55. Coté CJ, Cohen IT, Suresh S, et al: A comparison of three doses of a commercially prepared oral midazolam syrup in children. Anesth Analg 94:37-43, 2002.
56. Olkkola KT, Aranko K, Luurila H, et al: A potentially hazardous interaction between erythromycin and midazolam. Clin Pharmacol Ther 53:298-305, 1993.
57. Malinovsky JM, Cozian A, Lepage JY, et al: Ketamine and midazolam neurotoxicity in the rabbit. Anesthesiology 75:91-97, 1991.
58. Petroz GC, Sikich N, James M, et al: A phase I, two-center study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine in children. Anesthesiology 105:1098-1110, 2006.
59. Tosun Z, Akin A, Guler G, et al: Dexmedetomidine-ketamine and propofol-ketamine combinations for anesthesia in spontaneously breathing pediatric patients undergoing cardiac catheterization. J Cardiothorac Vasc Anesth 20:515-519, 2006.
60. Munro HM, Tirotta CF, Felix DE, et al: Initial experience with dexmedetomidine for diagnostic and interventional cardiac catheterization in children. Paediatr Anaesth 17:109-112, 2007.
61. Luscri N, Tobias JD: Monitored anesthesia care with a combination of ketamine and dexmedetomidine during magnetic resonance imaging in three children with trisomy 21 and obstructive sleep apnea. Paediatr Anaesth 16:782-786, 2006.
62. Koroglu A, Teksan H, Sagir O, et al: A comparison of the sedative, hemodynamic, and respiratory effects of dexmedetomidine and propofol in children undergoing magnetic resonance imaging. Anesth Analg 103:63-67, 2006.
63. Mason KP, Zgleszewski SE, Dearden JL, et al: Dexmedetomidine for pediatric sedation for computed tomography imaging studies. Anesth Analg 103:57-62, 2006.
64. Zub D, Berkenbosch JW, Tobias JD: Preliminary experience with oral dexmedetomidine for procedural and anesthetic premedication. Paediatr Anaesth 15:932-938, 2005.
65. Jooste EH, Ohkawa S, Sun LS: Fiberoptic intubation with dexmedetomidine in two children with spinal cord impingements. Anesth Analg 101:1248, 2005.
66. Everett LL, van Rooyen IF, Warner MH, et al: Use of dexmedetomidine in awake craniotomy in adolescents: Report of two cases. Paediatr Anaesth 16:338-342, 2006.
67. Shukry M, Clyde MC, Kalarickal PL, Ramadhyani U: Does dexmedetomidine prevent emergence delirium in children after sevoflurane-based general anesthesia? Paediatr Anaesth 15:1098-1104, 2005.
68. Isik B, Arslan M, Tunga AD, Kurtipek O: Dexmedetomidine decreases emergence agitation in pediatric patients after sevoflurane anesthesia without surgery. Paediatr Anaesth 16:748-753, 2006.
69. Finkel JC, Johnson YJ, Quezado ZM: The use of dexmedetomidine to facilitate acute discontinuation of opioids after cardiac transplantation in children. Crit Care Med 33:2110-2112, 2005.
70. Hammer GB, Philip BM, Schroeder AR, et al: Prolonged infusion of dexmedetomidine for sedation following tracheal resection. Paediatr Anaesth 15:616-620, 2005.
71. Kupferberg HJ, Way HJ: Pharmacologic basis for the increased sensitivity of the newborn to morphine. J Pharmacol Exp Ther 141:105-109, 1963.
72. Lynn AM, Slattery JT: Morphine pharmacokinetics in early infancy. Anesthesiology 66:136-139, 1987.
73. Bragg P, Zwass MS, Lau M, Fisher DM: Opioid pharmacodynamics in neonatal dogs: Differences between morphine and fentanyl. J Appl Physiol 79:1519-1524, 1995.
74. Way WL, Costley EC, Way EI: Respiratory sensitivity of the newborn infant to meperidine and morphine. Clin Pharmacol Ther 6:454-461, 1965.
75. Yaster M: The dose response of fentanyl in neonatal anesthesia. Anesthesiology 66:433-435, 1987.
76. Kuhls E, Gauntlett IS, Lau M, et al: Effect of increased intra-abdominal pressure on hepatic extraction and clearance of fentanyl in neonatal lambs. J Pharmacol Exp Ther 274:115-119, 1995.
77. Starr NJ, Sethna DH, Estafanous FG: Bradycardia and asystole following the rapid administration of sufentanil with vecuronium. Anesthesiology 64:521-523, 1986.
78. Davis PJ, Lerman J, Suresh S, et al: A randomized multicenter study of remifentanil compared with alfentanil, isoflurane, or propofol in anesthetized pediatric patients undergoing elective strabismus surgery. Anesth Analg 84:982-989, 1997.
79. Ross AK, Davis PJ, Dear Gd GL, et al: Pharmacokinetics of remifentanil in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures. Anesth Analg 93:1393-1401, 2001.
80. Davis PJ, Galinkin J, McGowan FX, et al: A randomized multicenter study of remifentanil compared with halothane in neonates and infants undergoing pyloromyotomy. I. Emergence and recovery profiles. Anesth Analg 93:1380-1386, 2001.
81. Galinkin JL, Davis PJ, McGowan FX, et al: A randomized multicenter study of remifentanil compared with halothane in neonates and infants undergoing pyloromyotomy. II. Perioperative breathing patterns in neonates and infants with pyloric stenosis. Anesth Analg 93:1387-1392, 2001.
82. Morgan JM, Barker I, Peacock JE, Eissa A: A comparison of intubating conditions in children following induction of anaesthesia with propofol and suxamethonium or propofol and remifentanil. Anaesthesia 62:135-139, 2007.
83. Crawford MW, Hayes J, Tan JM: Dose-response of remifentanil for tracheal intubation in infants. Anesth Analg 100:1599-1604, 2005.
84. Lovich MA, Kinnealley ME, Sims NM, Peterfreund RA: The delivery of drugs to patients by continuous intravenous infusion: Modeling predicts potential dose fluctuations depending on flow rates and infusion system dead volume. Anesth Analg 102:1147-1153, 2006.
85. Lovich MA, Doles J, Peterfreund RA: The impact of carrier flow rate and infusion set dead-volume on the dynamics of intravenous drug delivery. Anesth Analg 100:1048-1055, 2005.
86. Munoz HR, Cortinez LI, Altermatt FR, Dagnino JA: Remifentanil requirements during sevoflurane administration to block somatic and cardiovascular responses to skin incision in children and adults. Anesthesiology 97:1142-1145, 2002.
87. Munoz HR, Cortinez LI, Ibacache ME, Altermatt FR: Remifentanil requirements during propofol administration to block the somatic response to skin incision in children and adults. Anesth Analg 104:77-80, 2007.
88. Stewart JT, Warren FW, Maddox FC, et al: The stability of remifentanil hydrochloride and propofol mixtures in polypropylene syringes and polyvinylchloride bags at 22 degrees-24 degrees C. Anesth Analg 90:1450-1451, 2000.
89. Rosenberg H, Gronert GA: Intractable cardiac arrest in children given succinylcholine. Anesthesiology 77:1054, 1992.
90. Larach MG, Rosenberg H, Gronert GA, Allen GC: Hyperkalemic cardiac arrest during anesthesia in infants and children with occult myopathies. Clin Pediatr (Phila) 36:9-16, 1997.
91. Mazurek AJ, Rae B, Hann S, et al: Rocuronium versus succinylcholine: Are they equally effective during rapid-sequence induction of anesthesia? Anesth Analg 87:1259-1262, 1998.
92. Reynolds LM, Lau M, Brown R, et al: Intramuscular rocuronium in infants and children. Dose-ranging and tracheal intubating conditions. Anesthesiology 85:231-239, 1996.
93. Adam JM, Bennett DJ, Bom A, et al: Cyclodextrin-derived host molecules as reversal agents for the neuromuscular blocker rocuronium bromide: Synthesis and structure-activity relationships. J Med Chem 45:1806-1816, 2002.
94. Naguib M: Sugammadex: Another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. Anesth Analg 104:575-581, 2007.
95. Gijsenbergh F, Ramael S, Houwing N, van Iersel T: First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. Anesthesiology 103:695-703, 2005.
96. Hunter JM, Flockton EA: The doughnut and the hole: A new pharmacological concept for anaesthetists. Br J Anaesth 97:123-126, 2006.
97. de Boer HD, van Egmond J, van de Pol F, et al: Time course of action of sugammadex (Org 25969) on rocuronium-induced block in the Rhesus monkey, using a simple model of equilibration of complex formation. Br J Anaesth 97:681-686, 2006.
98. Epemolu O, Bom A, Hope F, Mason R: Reversal of neuromuscular blockade and simultaneous increase in plasma rocuronium concentration after the intravenous infusion of the novel reversal agent Org 25969. Anesthesiology 99:632-637, 2003.
99. Shields M, Giovannelli M, Mirakhur RK, et al: Org 25969 (sugammadex), a selective relaxant binding agent for antagonism of prolonged rocuronium-induced neuromuscular block. Br J Anaesth 96:36-43, 2006.
100. Sacan O, White PF, Tufanogullari B, Klein K: Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: A comparison with neostigmine-glycopyrrolate and edrophonium-atropine. Anesth Analg 104:569-574, 2007.
101. Coté CJ: Preoperative preparation and premedication. Br J Anaesth 83:16-28, 1999.

102. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: Application to healthy patients undergoing elective procedures: A report by the American Society of Anesthesiologist Task Force on Preoperative Fasting. Anesthesiology 90:896-905, 1999.
103. Gutstein HB, Johnson KL, Heard MB, Gregory GA: Oral ketamine preanesthetic medication in children. Anesthesiology 76:28-33, 1992.
104. Miller BR, Friesen RH: Oral atropine premedication in infants attenuates cardiovascular depression during halothane anesthesia. Anesth Analg 67:180-185, 1988.
105. Tait AR, Malviya S, Voepel–Lewis T, et al: Risk factors for perioperative adverse respiratory events in children with upper respiratory tract infections. Anesthesiology 95:299-306, 2001.
106. Parnis SJ, Barker DS, van der Walt JH: Clinical predictors of anaesthetic complications in children with respiratory tract infections. Paediatr Anaesth 11:29-40, 2001.
107. Skolnick ET, Vomvolakis MA, Buck KA, et al: Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of adverse respiratory events in children receiving general anesthesia. Anesthesiology 88:1144-1153, 1998.
108. Elwood T, Morris W, Martin LD, et al: Bronchodilator premedication does not decrease respiratory adverse events in pediatric general anesthesia. Can J Anaesth 50:277-284, 2003.
109. Tait AR, Burke C, Voepel–Lewis T, et al: Glycopyrrolate does not reduce the incidence of perioperative adverse events in children with upper respiratory tract infections. Anesth Analg 104:265-270, 2007.
110. Empey DW: Effect of airway infections on bronchial reactivity. Eur J Respir Dis Suppl 128:366-368, 1983.
111. Rachel HJ, Elwood T, Peterson D, Rampersad S: Risk factors for adverse events in children with colds emerging from anesthesia: A logistic regression. Paediatr Anaesth 17:154-161, 2007.
112. Cohen MM, Cameron CB: Should you cancel the operation when a child has an upper respiratory tract infection? Anesth Analg 72:282-288, 1991.
113. Wheeler M: ProSeal laryngeal mask airway in 120 pediatric surgical patients: A prospective evaluation of characteristics and performance. Paediatr Anaesth 16:297-301, 2006.
114. Coté CJ, Eavey RD, Todres ID, Jones DE: Cricothyroid membrane puncture: Oxygenation and ventilation in a dog model using an intravenous catheter. Crit Care Med 16:615-619, 1988.
115. Holliday MA, Segar WE: The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. Pediatrics 19:823-832, 1957.
116. Coté CJ, Zaslavsky A, Downes JJ, et al: Postoperative apnea in former preterm infants after inguinal herniorrhaphy. A combined analysis. Anesthesiology 82:809-822, 1995.
117. Barcelona SL, Thompson AA, Coté CJ: Intraoperative pediatric blood transfusion therapy: A review of common issues. Part I: Hematologic and physiologic differences from adults; metabolic and infectious risks. Paediatr Anaesth 15:716-726, 2005.
118. Barcelona SL, Thompson AA, Coté CJ: Intraoperative pediatric blood transfusion therapy: A review of common issues. Part II: Transfusion therapy, special considerations, and reduction of allogenic blood transfusions. Paediatr Anaesth 15:814-830, 2005.
119. Coté CJ: Blood, colloid, and crystalloid therapy. Anesthesiol Clin North Am 9:865-884, 1991.
120. Barcelona SL, Coté CJ: Pediatric resuscitation in the operating room. Anesthesiol Clin North Am 19:339-365, 2001.
121. Coté CJ, Drop LJ, Hoaglin DC, et al: Ionized hypocalcemia after fresh frozen plasma administration to thermally injured children: Effects of infusion rate, duration, and treatment with calcium chloride. Anesth Analg 67:152-160, 1988.
122. Coté CJ: Depth of halothane anesthesia potentiates citrate-induced ionized hypocalcemia and adverse cardiovascular events in dogs. Anesthesiology 67:676-680, 1987.
123. Coté CJ, Drop LJ, Daniels AL, Hoaglin DC: Calcium chloride versus calcium gluconate: Comparison of ionization and cardiovascular effects in children and dogs. Anesthesiology 66:465-470, 1987.
124. Coté CJ, Liu LM, Szyfelbein SK, et al: Changes in serial platelet counts following massive blood transfusion in pediatric patients. Anesthesiology 62:197-201, 1985.
125. Barcelona SL, Vilich F, Coté CJ: A comparison of flow rates and warming capabilities of the Level 1 and Rapid Infusion System with various-size intravenous catheters. Anesth Analg 97:358-363, 2003.
126. Coté CJ, Liu LM, Szyfelbein SK, et al: Intraoperative events diagnosed by expired carbon dioxide monitoring in children. Can Anaesth Soc J 33:315-320, 1986.
127. Coté CJ, Goldstein EA, Coté MA, et al: A single-blind study of pulse oximetry in children. Anesthesiology 68:184-188, 1988.
128. Keenan RL, Shapiro JH, Kane FR, Simpson PM: Bradycardia during anesthesia in infants. An epidemiologic study. Anesthesiology 80:976-982, 1994.
129. Keenan RL, Shapiro JH, Dawson K: Frequency of anesthetic cardiac arrests in infants: Effect of pediatric anesthesiologists. J Clin Anesth 3:433-437, 1991.
130. Coté CJ: Pediatric breathing circuits and anesthesia machines. Int Anesthesiol Clin 30:51-61, 1992.
131. Stevenson GW, Tobin M, Horn B, et al: An adult system versus a Bain system: Comparative ability to deliver minute ventilation to an infant lung model with pressure-limited ventilation. Anesth Analg 88:527-530, 1999.
132. Stevenson GW, Horn B, Tobin M, et al: Pressure-limited ventilation of infants with low-compliance lungs: The efficacy of an adult circle system versus two free-standing intensive care unit ventilator systems using an *in vitro* model. Anesth Analg 89:638-641, 1999.
133. Tobin MJ, Stevenson GW, Horn BJ, et al: A comparison of three modes of ventilation with the use of an adult circle system in an infant lung model. Anesth Analg 87:766-771, 1998.
134. Keenan RL, Boyan CP: Cardiac arrest due to anesthesia: A study of incidence and causes. JAMA 253:2373-2377, 1985.
135. Keenan RL, Boyan CP: Decreasing frequency of anesthetic cardiac arrests. J Clin Anesth 3:354-357, 1991.
136. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity (STOP–ROP), a randomized, controlled trial. I: Primary outcomes. Pediatrics 105:295-310, 2000.
137. Olney JW: New insights and new issues in developmental neurotoxicology. Neurotoxicology 23:659-668, 2002.
138. Mellon RD, Simone AF, Rappaport BA: Use of anesthetic agents in neonates and young children. Anesth Analg 104:509-520, 2007.
139. Anand KJ, Aranda JV, Berde CB, et al: Summary proceedings from the Neonatal Pain–Control Group. Pediatrics 117:S9-S22, 2006.
140. Soriano SG, Anand KJ: Anesthetics and brain toxicity. Curr Opin Anaesthesiol 18:293-297, 2005.
141. Soriano SG, Loepke AW: Let's not throw the baby out with the bath water: Potential neurotoxicity of anesthetic drugs in infants and children. J Neurosurg Anesthesiol 17:207-209, 2005.
142. Soriano SG, Anand KJ, Rovnaghi CR, Hickey PR: Of mice and men: Should we extrapolate rodent experimental data to the care of human neonates? Anesthesiology 102:866-868, 2005.
143. Diaz LK, Akpek EA, Dinavahi R, Andropoulos DB: Tracheoesophageal fistula and associated congenital heart disease: Implications for anesthetic management and survival. Paediatr Anaesth 15:862-869, 2005.
144. Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). Pediatrics 99:838-845, 1997.
145. Boloker J, Bateman DA, Wung JT, Stolar CJ: Congenital diaphragmatic hernia in 120 infants treated consecutively with permissive hypercapnia/spontaneous respiration/elective repair. J Pediatr Surg 37:357-366, 2002.
146. Okuyama H, Kubota A, Oue T, et al: Inhaled nitric oxide with early surgery improves the outcome of antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 37:1188-1190, 2002.
147. Stege G, Fenton A, Jaffray B: Nihilism in the 1990s: The true mortality of congenital diaphragmatic hernia. Pediatrics 112:532-535, 2003.
148. Cook–Sather SD, Tulloch HV, Liacouras CA, Schreiner MS: Gastric fluid volume in infants for pyloromyotomy. Can J Anaesth 44:278-283, 1997.
149. Cook–Sather SD, Liacouras CA, Previte JP, et al: Gastric fluid measurement by blind aspiration in paediatric patients: A gastroscopic evaluation. Can J Anaesth 44:168-172, 1997.
150. Cook–Sather SD, Tulloch HV, Cnaan A, et al: A comparison of awake versus paralyzed tracheal intubation for infants with pyloric stenosis. Anesth Analg 86:945-951, 1998.
151. Andropoulos DB, Heard MB, Johnson KL, et al: Postanesthetic apnea in full-term infants after pyloromyotomy. Anesthesiology 80:216-219, 1994.
152. Chipps BE, Moynihan R, Schieble T, et al: Infants undergoing pyloromyotomy are not at risk for postoperative apnea. Staff of Sutter Community Hospitals Sleep Disorders Center. Pediatr Pulmonol 27:278-281, 1999.
153. Kurth CD, Spitzer AR, Broennle AM, Downes JJ: Postoperative apnea in preterm infants. Anesthesiology 66:483-488, 1987.
154. Welborn LG, Rice LJ, Hannallah RS, et al: Postoperative apnea in former preterm infants: Prospective comparison of spinal and general anesthesia. Anesthesiology 72:838-842, 1990.
155. Harnik EV, Hoy GR, Potolicchio S, et al: Spinal anesthesia in premature infants recovering from respiratory distress syndrome. Anesthesiology 64:95-99, 1986.
156. Webster AC, McKishnie JD, Kenyon CF, Marshall DG: Spinal anaesthesia for inguinal hernia repair in high-risk neonates. Can J Anaesth 38:281-286, 1991.
157. Krane EJ, Haberkern CM, Jacobson LE: Postoperative apnea, bradycardia, and oxygen desaturation in formerly premature infants: Prospective comparison of spinal and general anesthesia. Anesth Analg 80:7-13, 1995.
158. Shenkman Z, Hoppenstein D, Litmanowitz I, et al: Spinal anesthesia in 62 premature, former-premature or young infants—technical aspects and pitfalls. Can J Anaesth 49:262-269, 2002.
159. Fellmann C, Gerber AC, Weiss M: Apnoea in a former preterm infant after caudal bupivacaine with clonidine for inguinal herniorrhaphy. Paediatr Anaesth 12:637-640, 2002.
160. William JM, Stoddart PA, Williams SA, Wolf AR: Post-operative recovery after inguinal herniotomy in ex-premature infants: Comparison between sevoflurane and spinal anaesthesia. Br J Anaesth 86:366-371, 2001.
161. Tobias JD, Burd RS, Helikson MA: Apnea following spinal anaesthesia in two former pre-term infants. Can J Anaesth 45:985-989, 1998.
162. O'Brien K, Robinson DN, Morton NS: Induction and emergence in infants less than 60 weeks post-

conceptual age: Comparison of thiopental, halothane, sevoflurane and desflurane. Br J Anaesth 80:456-459, 1998.
163. Perlman JM, Volpe JJ: Episodes of apnea and bradycardia in the preterm newborn: Impact on cerebral circulation. Pediatrics 76:333-338, 1985.
164. Welborn LG, Hannallah RS, Fink R, et al: High-dose caffeine suppresses postoperative apnea in former preterm infants. Anesthesiology 71:347-349, 1989.
165. Coté CJ, Kelly DH: Postoperative apnea in a full-term infant with a demonstrable respiratory pattern abnormality. Anesthesiology 72:559-561, 1990.
166. Kanter RJ, Garson A Jr: Arrhythmia in congenital heart disease. In Podrid PJ, Kowey PR (eds): Cardiac Arrhythmia: Mechanisms, Diagnosis, and Management. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995, pp 1131-1160.
167. Boucek RJ Jr, Boucek MM: Pediatric heart transplantation. Curr Opin Pediatr 14:611-619, 2002.
168. Bauer J, Thul J, Kramer U, et al: Heart transplantation in children and infants: Short-term outcome and long-term follow-up. Pediatr Transplant 5:457-462, 2001.
169. Clinical practice guideline: Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. Pediatrics 109:704-712, 2002.
170. Schechter MS: Technical report: Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. Pediatrics 109:e69, 2002.
171. Wilson K, Lakheeram I, Morielli A, et al: Can assessment for obstructive sleep apnea help predict postadenotonsillectomy respiratory complications? Anesthesiology 96:313-322, 2002.
172. Richmond KH, Wetmore RF, Baranak CC: Postoperative complications following tonsillectomy and adenoidectomy—who is at risk? Int J Pediatr Otorhinolaryngol 13:117-124, 1987.
173. Berkowitz RG: Tonsillectomy in children under 3 years of age. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 116:685-686, 1990.
174. Kendrick D, Gibbin K: An audit of the complications of paediatric tonsillectomy, adenoidectomy and adenotonsillectomy. Clin Otolaryngol 18:115-117, 1993.
175. McColley SA, April MM, Carroll JL, et al: Respiratory compromise after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 118:940-943, 1992.
176. Helfaer MA, McColley SA, Pyzik PL, et al: Polysomnography after adenotonsillectomy in mild pediatric obstructive sleep apnea. Crit Care Med 24:1323-1327, 1996.
177. Brown KA, Morin I, Hickey C, et al: Urgent adenotonsillectomy: An analysis of risk factors associated with postoperative respiratory morbidity. Anesthesiology 99:586-595, 2003.
178. Koomson A, Morin I, Brouillette R, Brown KA: Children with severe OSAS who have adenotonsillectomy in the morning are less likely to have postoperative desaturation than those operated in the afternoon. [Les enfants atteints d'un SAOS severe, operes pour amygdalectomie le matin, sont moins susceptibles de desaturation postoperatoire que les operes d'apres-midi.] Can J Anaesth 51:62-67, 2004.
179. Brown OE, Cunningham MJ: Tonsillectomy and adenoidectomy inpatient guidelines: Recommendations of the AAO–HNS Pediatric Otolaryngology Committee. Am Acad Otolaryngol Head Neck Surg Bull 15:13-15, 1996.
180. Gunter JB, Varughese AM, Harrington JF, et al: Recovery and complications after tonsillectomy in children: A comparison of ketorolac and morphine. Anesth Analg 81:1136-1141, 1995.
181. Kim MS, Coté CJ, Cristoloveanu C, et al: There is no dose-escalation response to dexamethasone (0.0625-1.0 mg/kg) in pediatric tonsillectomy or adenotonsillectomy patients for preventing vomiting, reducing pain, shortening time to first liquid intake, or the incidence of voice change. Anesth Analg 104:1052-1058, 2007.
182. Strauss SG, Lynn AM, Bratton SL, Nespeca MK: Ventilatory response to CO2 in children with obstructive sleep apnea from adenotonsillar hypertrophy. Anesth Analg 89:328-332, 1999.
183. Waters KA, Tinworth KD: Depression of ventilatory responses after daily, cyclic hypercapnic hypoxia in piglets. J Appl Physiol 90:1065-1073, 2001.
184. Moss IR: Maturation of respiratory control in the behaving mammal. Respir Physiol Neurobiol 132:131-144, 2002.
185. Moss IR: Respiratory responses to single and episodic hypoxia during development: Mechanisms of adaptation. Respir Physiol 121:185-197, 2000.
186. Waters KA, McBrien F, Stewart P, et al: Effects of OSA, inhalational anesthesia, and fentanyl on the airway and ventilation of children. J Appl Physiol 92:1987-1994, 2002.
187. Gozal D, Burnside MM: Increased upper airway collapsibility in children with obstructive sleep apnea during wakefulness. Am J Respir Crit Care Med 169:163-167, 2004.
188. Biavati MJ, Manning SC, Phillips DL: Predictive factors for respiratory complications after tonsillectomy and adenoidectomy in children. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 123:517-521, 1997.
189. Price SD, Hawkins DB, Kahlstrom EJ: Tonsil and adenoid surgery for airway obstruction: Perioperative respiratory morbidity. Ear Nose Throat J 72:526-531, 1993.
190. Birmingham PK, Wheeler M, Suresh S, et al: Patient-controlled epidural analgesia in children: Can they do it? Anesth Analg 96:686-691, 2003.
191. Berde CB: Convulsions associated with pediatric regional anesthesia. Anesth Analg 75:164-166, 1992.
192. Birmingham PK, Tobin MJ, Henthorn TK, et al: 24 hour pharmacokinetics of rectal acetaminophen in children: An old drug with new recommendations. Anesthesiology 87:244-252, 1997.

William J. Greeley, Darryl H. Berkowitz и Aruna T. Nathan
Перевод И.Н. Меньшугина и А.А. Морозова
Редактор перевода В.В. Лазарев

83 Анестезия в детской кардиохирургии

Ключевые моменты

1. Процесс созревания организма, от момента рождения до пубертатного возраста (например, сердечно-сосудистой, центральной нервной, дыхательной, выделительной систем, системы крови), оказывает воздействие на состояние их физиологических функций и, следовательно, на анестезиологическое и хирургическое пособие и их результаты.

2. Понимание физиологии врожденных пороков сердца и выбор соответствующего анестезиологического пособия основываются на патофизиологии четырех категорий пороков: шунты, патологическое смешивание, стенозы и регургитации.

3. Наличие хронических осложнений врожденного порока сердца, оперированного радикально, паллиативно или неоперированного, оказывает влияние на анестезиологическое пособие. Такими осложнениями могут быть: сердечная недостаточность, резидуальные гемодинамические проблемы (например, клапанный стеноз), нарушения ритма и изменения легочного кровотока (например, легочная гипертензия).

4. Основой успешного проведения анестезиологического пособия являются предоперационная оценка состояния сердца (например, анамнез и данные клинического обследования, эхокардиография, катетеризация сердца, заключение лечащего кардиолога) и соответствующее ей планирование анестезии.

5. Интраоперационная чреспищеводная эхокардиография и мониторинг центральной нервной системы улучшают хирургические результаты и уменьшают осложнения.

6. Выбор метода индукции зависит от степени кардиальной дисфункции, вида порока сердца, глубины седации, содержащейся в премедикации, а также наличия или отсутствия постоянного венозного доступа. Способ поддержания анестезии зависит от возраста и соматического статуса пациента, от характера выполняемого хирургического вмешательства, длительности искусственного кровообращения и необходимости послеоперационной искусственной вентиляции легких.

7. Физиологические эффекты искусственного кровообращения у новорожденных, детей грудного и более старшего возраста существенно отличаются от таковых у взрослых. В ходе искусственного кровообращения педиатрические пациенты подвергаются таким биологическим воздействиям, которые не встречаются во взрослой практике. К таким воздействиям относится глубокая гипотермия (18°C), гемодилюция (в 3-5 раз превышающая объем циркулирующей крови), низкое перфузионное давление (20-30 *мм рт. ст.*) и широкий спектр объемной скорости перфузии (от 200 *мл/кг/мин* до полного прекращения кровообращения).

8. После коррекции сложных врожденных пороков сердца анестезиолог и хирург могут встретиться с трудностями при отлучении пациента от искусственного кровообращения. В подобных случаях необходимо выявить главную причину, которая может заключаться: (а) в неадекватной хирургической коррекции в виде резидуального дефекта, требующего устранения, (б) в легочной гипертензии или (в) в дисфункции правого или левого желудочка.

9. Использование модифицированной ультрафильтрации (МУФ) нивелирует вредные эффекты гемодилюции и ответной воспалительной реакции, связанные с искусственным кровообращением у детей. При использовании МУФ значительно снижаются интраоперационная кровопотеря и расход крови. Кроме того, МУФ улучшает функцию левого желудочка, систолическое артериальное давление и доставку кислорода. Также улучшаются растяжимость легких и мозговая функция, нарушенные искусственным кровообращением.

10. Новорожденные, дети грудного и более старшего возраста, оперированные в условиях искусственного кровообращения, имеют более высокую частоту послеоперационных кровотечений, чем взрослые. Это обусловлено несколькими факторами: (а) наличием непропорционально большого по площади контакта крови пациента с неэндотелизированным экстракорпоральным контуром, который вызывает ответ подобный воспалению. Этот воспалительный ответ на искусственное кровообращение обратно пропорционален возрасту пациента: чем моложе пациент, тем более выражен ответ; (б) хирургическая коррекция, выполняемая у новорожденных и детей грудного возраста, обычно представляет собой более объемную реконструкцию с большей протяженностью линий швов, что является предрасполагающим

фактором для развития хирургического кровотечения по сравнению с взрослыми кардиохирургическими пациентами; (в) у новорожденных детей операции часто выполняются в условиях глубокой гипотермии или остановки кровообращения, которые, кроме того, могут ухудшать гемостаз; (г) незрелость системы коагуляции у новорожденных также может вносить свой вклад в ухудшение гемостаза; (д) пациенты с цианотическими пороками сердца проявляют повышенную склонность к кровоточивости до и после искусственного кровообращения.

11. Руководящий принцип послеоперационного ведения пациентов – это понимание как нормального, так и патологического сценариев восстановления после анестезии и операции. Ближайший послеоперационный период даже при нормальном восстановлении является периодом непрерывных физиологических изменений из-за остаточных фармакологических эффектов анестетиков и продолжающихся физиологических изменений, обусловленных резкими нарушениями в состоянии гемодинамической нагрузки, а также из-за хирургической травмы и экстракорпорального кровообращения.

12. У пациентов с врожденными пороками сердца, которые подвергаются трансплантации, закрытым операциям на сердце без искусственного кровообращения, интервенционным процедурам и не кардиальным хирургическим вмешательствам, существуют свои анестезиологические особенности.

Кардиохирургическая коррекция является общепризнанным и эффективным методом лечения детей с врожденными пороками сердца. Ранние успехи хирургического лечения дали толчок к возникновению новой эры в лечении врожденной кардиальной патологии, стимулировали развитие узкоспециализированной детской кардиологии и кардиохирургии и их взаимодействие. Благодаря совместным усилиям в диагностике и хирургическом лечении был достигнут огромный прогресс. В свою очередь, эти достижения дали импульс появлению детских кардиоанестезиологов, специалистов, которые понимали патофизиологию врожденных пороков сердца, суть диагностических и хирургических методов, применяемых для их коррекции, и принципы педиатрической и кардиологической анестезии, равно как и послеоперационное ведение в реанимационном отделении. Детская кардиоанестезиология продолжает развиваться как увлекательная и технически сложная специальность, в которой анестезиологическое пособие основано на физиологических принципах.

Хирургическая коррекция врожденной патологии сердца и ее анестезиологическое обеспечение часто проводились в экстремальных физиологических условиях. Нечасто в клинической медицине пациенты подвергаются таким биологическим крайностям, как при кардиохирургических вмешательствах. Нередко пациенты подвергаются охлаждению до 18°C, более чем 50%-й гемодилюции внеклеточного объема жидкости и периодам полного прекращения кровообращения с длительностью до 1 *ч*. Ведение пациентов в подобных физиологических крайностях является жизненно важной функцией детского кардиоанестезиолога. Как и в других областях медицины, владению и применению методики предшествовало исчерпывающее понимание этих физиологических эффектов.

Несомненно, что интраоперационное ведение этих сложных случаев требует усилий группы врачей (хирурга, анестезиолога, кардиолога, реаниматолога), медицинских сестер и перфузиолога, работающих как единая команда. Командный подход является важнейшим для достижения оптимального результата. Несмотря на то, что качество хирургической коррекции, искусственного кровообращения (ИК) и послеоперационного ведения являются главными факторами в достижении результата, тщательное ведение наркоза также крайне важно. В идеале, несмотря на сложность случаев и значимость физиологических изменений, сопряженных с искусственным кровообращением и хирургическим вмешательством, анестезиологическое пособие никогда не должно вносить существенный вклад в развитие осложнений или летальность.[1] Проблемой является понимание принципов, лежащих в основе ведения пациентов с врожденными пороками сердца, и их применение в клинической практике. Мы полагаем, что читатель уже понимает фундаментальные принципы взрослой кардиоанестезиологии (см. Гл. 60) и общей анестезии в педиатрии (см. Гл. 82).

Табл. 83-1 Отличительные особенности детской кардиоанестезии

Пациент
Нормальное развитие и созревание систем организма у детей грудного возраста
Сердечно-сосудистая система: вариабельность моделей кровообращения к моменту рождения, состояние растяжимости миокарда, состояние развитости системной и легочной сосудистой сети, состояние зрелости β-адренергических рецепторов
Дыхательная система: респираторный коэффициент, объем закрытия, податливость грудной клетки
Центральная нервная система: рост и развитие головного мозга, состояние церебрального кровотока и автономной регуляции
Выделительная система: скорость клубочковой фильтрации, клиренс креатинина
Печеночная: печеночный кровоток, активность микросомальных ферментов
Взаимоотношение заболевание/рост
Воздействие системного заболевания изменяет соматический рост и развитие органов
Наличие компенсаторной способности у развивающихся органов восстанавливаться после повреждения
Иммунологическая незрелость детей грудного возраста
Обязывающая миниатюрность (т.е. малый размер пациента и площадь поверхности тела)
Врожденный порок сердца
Разнообразие анатомических дефектов и физиологических изменений
Ремоделирование желудочков вследствие гипертрофии миокарда и ишемии
Хронические последствия врожденного порока сердца
Хирургические вмешательства
Многообразие операций
Повторные внутрисердечные и правожелудочковые вмешательства
Использование глубокой гипотермии и остановки кровообращения в ходе операции
Тенденция к выполнению коррекции в раннем грудном возрасте
Развитие хирургических методик, предупреждающих возникновение резидуальных явлений и осложнений
Тенденция к более широкому применению зарекомендовавших себя операций

Особенности детской кардиоанестезии

Управление сердечно-сосудистой системой у детей уникально. Важные отличия от взрослой кардиохирургии действительно существуют (Табл. 83-1). Эти различия касаются либо естественного процесса созревания систем органов у новорожденных и грудных детей, либо особенностей врожденных пороков сердца, либо разнообразия хирургических вмешательств и использования особых методик искусственного кровообращения, таких как глубокая гипотермия и полное прекращение кровообращения.

Физиологические аспекты и признаки зрелости у педиатрических пациентов

К моменту рождения в результате резкой перестройки кровотока сердечно-сосудистая система претерпевает существенные изменения (Рис. 83-1). В течение фетального периода кровь возвращается в правое предсердие, минуя невентилируемые легкие, заполненные жидкостью. Затем кровь преимущественно шунтируется через открытое овальное окно в левое предсердие или течет через правый желудочек (ПЖ) и далее через открытый артериальный проток (ОАП) в русло системной циркуляции. При рождении физиологическое закрытие ОАП и овального окна приводит к формированию нормальной «взрослой» модели кровообращения. Наличие некоторых врожденных пороков сердца или заболеваний легких способно нарушить этот нормальный процесс адаптации, вызывая возникновение переходного типа кровообращения, при котором сохраняется право-левое шунтирование крови через овальное окно или ОАП. В подобных обстоятельствах продолжительное существование переходного кровообращения может приводить к выраженной гипоксемии, ацидозу, гемодинамической нестабильности, что плохо переносится новорожденными. Напротив, пролонгация переходного кровообращения является в действительности выгодной на начальной стадии лечения некоторых врожденных пороков сердца, т.к. поддерживает системную или легочную циркуляцию и жизнеспособность после рождения. Примером является атрезия легоч-

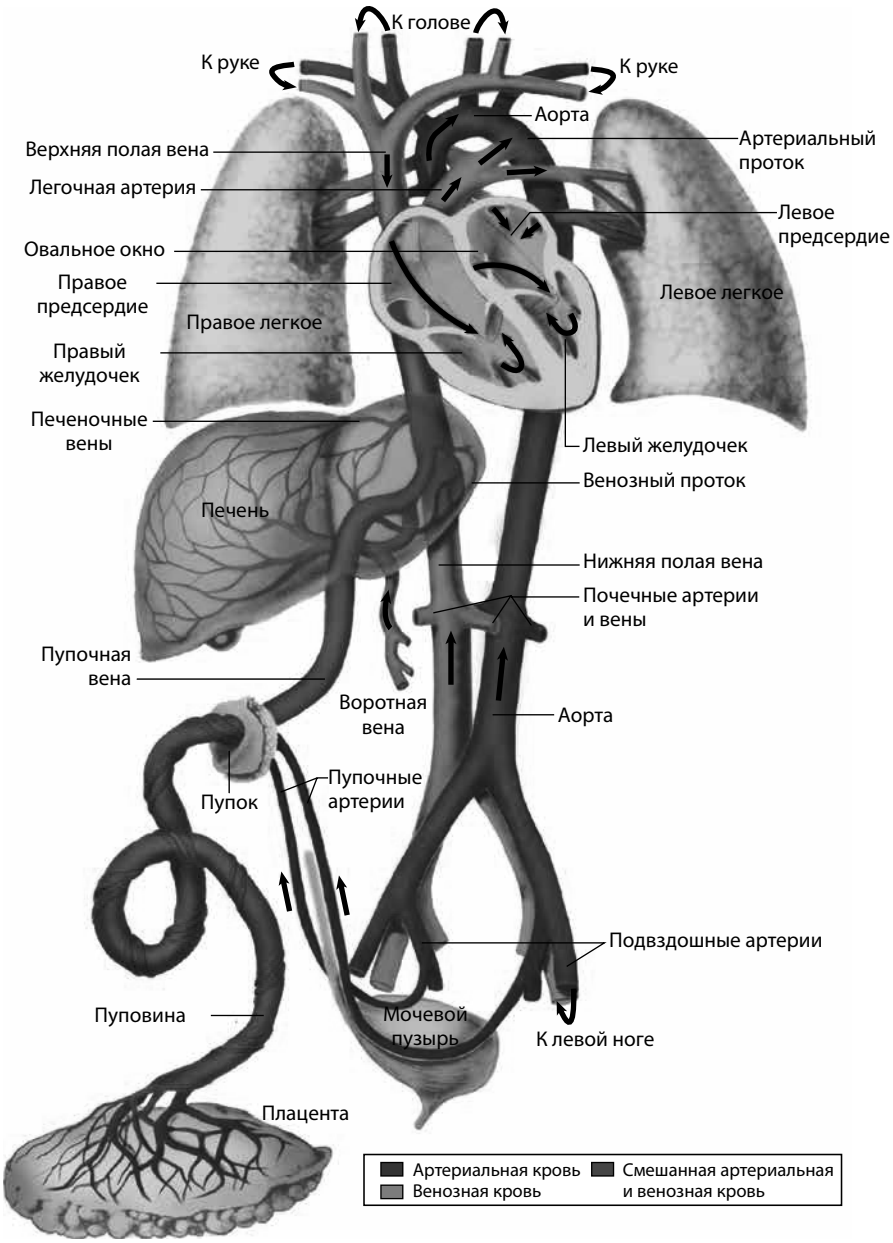


Рис. 83-1 Фетальная циркуляция на поздних сроках гестации. Обратите внимание на селективный кровоток через овальное окно и артериальный проток

ной артерии, при которой легочный кровоток обеспечивается через ОАП. При отсутствии коллатеральных сосудов закрытие ОАП ликвидирует основной источник легочного кровотока, приводя к гипоксемии и смерти. Функционирование артериального протока может поддерживаться назначением простагландина E_1. Также важно отметить, что переходное кровообращение может регулироваться фармакологическими и вентиляционными методами, обеспечивая, таким образом, гемодинамическую стабильность маленьких пациентов.

Другой характерной чертой нормальной сердечно-сосудистой системы новорожденных и детей грудного возраста является уменьшенный, по сравнению со здоровыми взрослыми, резерв миокарда. Функция левого желудочка новорожденного ограничивается сниженным числом α-адренорецепторов, высоким уровнем циркулирующих катехоламинов в покое, ограниченной способностью по мобилизации ударного объема, незрелостью системы транспортировки кальция и сниженной растяжимостью желудочка.[2] Эти особенности ограничивают резерв контрактильности и приводят к высокому уровню тонуса левого желудочка в покое. Несмотря на то, что работа неонатального миокарда в покое может быть выше, чем у взрослых и детей старшего возраста, он имеет более высокую чувствительность к β-блокаторам на фоне которых назначения β-агонистов добутамина и изопротеренола дает лишь умеренное увеличение кардиальной производительности[3].

На ультраструктурном уровне, в незрелых миофибриллах, которых больше всего в сердце новорожденного, проходит множество клеточных синтетических функций. Миофибриллы в основном представлены крупными ядрами, митохондриями и поверхностными мембранами. У новорожденных до 50% миофибрилл редуцировано, а сами миофибриллы располагаются в нелинейном неорганизованном порядке. Вследствие этого общее количество контрактильных элементов сердца значительно снижено, и желудочек имеет низкую растяжимость.[4] Прирост преднагрузки результативен при низком давлении наполнения (от 1 до 7 *мм рт. ст.*). Однако когда давление в левых камерах сердца превышает 7-10 *мм рт. ст.*, дальнейший прирост ударного объема левого желудочка становится минимальным.[2] Поэтому для поддержания сердечного выброса при давлении наполнения 7-10 *мм рт. ст.* или более новорожденные в большей степени зависимы от частоты сердечных сокращений и в меньшей от преднагрузки[5].

Помимо сниженной доли контрактильного миокарда, недоразвитой является и кальциевая транспортная система неонатального миокарда. Поперечная трубчатая система отсутствует, а саркоплазматический ретикулум, который должен хранить и высвобождать кальций, небольшой и неэффективный. По этой причине неонатальное сердце является более зависимым от внеклеточного уровня кальция, чем миокард взрослого.[6-9] Так как внутриклеточная концентрация кальция играет ведущую роль в сократимости миокарда, для усиления или поддержания эффективного ударного объема может быть необходим нормальный или даже повышенный уровень ионизированного кальция в плазме.[10] Это отличает детей от взрослых пациентов, у которых использование кальция в ходе операции на сердце впало в некоторую немилость из-за беспокойства по поводу возникновения ишемии миокарда и реперфузионного повреждения.

Другая особенность связана с легочным кровообращением. Легочное кровообращение подвергается существенным изменениям в течение первых месяцев жизни. Эти изменения в значительной степени характеризуются обратным развитием гипертрофированного среднего гладкомышечного слоя, существовавшего внутриутробно, что приводит к сопутствующему снижению легочного сосудистого сопротивления (PVR). Непосредственно в период новорожденности значимое снижение PVR происходит в результате расправления легких и вазодилатирующего эффекта более высокого уровня PaO_2, чем он был внутриутробно. Дальнейшее понижение PVR в течение последующих 2-х месяцев жизни относится к регрессии гладкомышечного слоя легочных артериол. Соответствующее уменьшение давления в легочной артерии происходит по мере снижения PVR. Острый физиологический стресс в периоде новорожденности, такой как гипоксемия или ацидоз, может повышать давление в легочной артерии и, следовательно, PVR. Если возникающая правожелудочковая гипертензия приводит к понижению растяжимости правого желудочка, возможно возникновение право-левого шунта на уровне овального окна. Как только PVR превысит системное сосудистое сопротивление(SVR), развивается право-левый шунт на уровне ОАП. Любой из описанных симптомов будет усугублять гипоксемию и в конечном итоге ограничивать доставку кислорода тканям вплоть до развития лактатного ацидоза. Напротив, лево-правое шунтирование, как например, при дефекте межжелудочковой перегородки (ДМЖП), способствует изменениям интимы легочных сосудов, замедляя обратное развитие мышечной гипертрофии среднего слоя, что приводит к стойкому повышению PVR.

Разница в размерах между взрослыми и педиатрическими пациентами требует миниатюризации и различной анестезиологической техники. Анатомически педиатрические пациенты имеют маленькие верхние и нижние дыхательные пути, вены и артерии, уменьшенную площадь поверхности тела по сравнению с взрослыми пациентами. Имеется несколько анестезиологических осложнений, связанных с размером пациента. Ряд центров полагает, что секционная постановка артериальных катетеров у новорожденных и детей грудного возраста представляется наиболее целесообразным подходом, особенно при ограничении оптимальных мест катетеризации. Катетеризация легочной артерии используется редко, как по причине технических трудностей при позиционировании кончика катетера в легочной артерии, так и в связи с базовым представлением о том, что у детей с наличием внутрисердечных или внесердечных коммуникаций объем легочного кровотока не имеет обязательной взаимосвязи с системным выбросом. Трансторакальная постановка катетеров для мониторирования давления и доставки вазоактивных веществ обычно проводится интраоперационно вместо чрескожного шейного доступа*. Адекватность коррекции и функция могут оцениваться при помощи чреспищеводной эхокардиографии с цветным допплеровским изображением с использованием миниатюризированных датчиков.[11,12] Искусственное кровообращение является другим примером, когда имеет значение размер пациента. У маленьких детей соотношение первичного объема заполнения к объему крови пациента значительно выше, чем у взрослых, что приводит к большей степени гемодилюции. Ряд исследований продемонстрировал более выраженный воспалительный ответ на искусствен-

* Данная методика постановки линий измерения давления не является преобладающей в детских кардиохирургических клиниках США, но часто используется в детской клинике Бостона *(Прим. пер.)*

ное кровообращение у детей по сравнению со взрослыми.[13] Данный эффект связан с непропорционально большим по площади контактом неэндотелизированных поверхностей перфузионного контура по отношению к площади поверхности тела ребенка. Форменные элементы крови и белки плазмы подвергаются большей степени повреждения, что приводит к активации медиаторов воспаления.

У детей с врожденными пороками сердца патология сердечно-сосудистой системы часто является единственной медицинской проблемой. Это отличает их от взрослых пациентов с приобретенными сердечно-сосудистыми заболеваниями, у которых выявляется множество диагнозов и вовлеченность многих систем организма. Кроме того, существует особое взаимоотношение «болезнь/рост», характерное для растущих детей грудного и более старшего возраста, которого нет у взрослых. Данное взаимоотношение позволяет развивающимся органам возмещать повреждение и смягчать существующие патологические процессы. В результате компенсаторных возможностей развивающихся систем репаративные и рекуперативные процессы у детей более активны. К сожалению, взрослые пациенты не демонстрируют подобных рекуперативных возможностей. Несмотря на то, что дети хорошо адаптируются к сердечно-сосудистой патологии, имеется ряд негативных сторон длительно существующего порока сердца. Врожденные пороки сердца оказывают пагубное влияние на рост тела, а также на рост и развитие головного мозга, миокарда и легких.

Ряд других особенностей касается недоношенных детей (см. Гл. 84). Недоношенные дети подразделяются на детей с низким весом при рождении (31-34 недели, 1-1,5 *кг*), детей с крайне низким весом при рождении (26-30 недель, 600 *г* – 1 *кг*) и детей с экстремально низкой массой тела (менее 26 недель, 400-600 *г*). Данная категория пациентов представляет особенно сложную задачу при проведении анестезии. Сердечно-легочная недостаточность у недоношенных детей является весьма распространенной и имеет многофакторную природу. Узкие дыхательные пути склонны к обструкции, что приводит к увеличенному дыхательному сопротивлению и повышенной работе дыхания с быстрой утомляемостью. Патология верхних дыхательных путей, такая как подсвязочный стеноз, трахеомаляция и стеноз трахеи, плохо переносится, и для поддержания проходимости дыхательных путей у них часто требуется использование положительного давления в конце выдоха (PEEP) или постоянное положительное давление в дыхательных путях (CPAP). Растяжимость легких у недоношенных детей понижена из-за дефицита сурфактанта, что приводит к вентиляционно-перфузионным нарушениям и внутрилегочному шунтированию. Искусственная вентиляция легких предотвращает альвеолярный коллапс, поддерживает проходимость дыхательных путей и легочный объем, препятствуя развитию гипоксии. Незрелые легкие чувствительны к баротравме и оксидантному повреждению. При механической вентиляции необходимо использовать меры, направленные на снижение пикового давления на вдохе и опасности возникновения баротравмы, а вдыхаемая концентрация кислорода должна быть минимизирована во избежание образования свободных радикалов. Недоношенные дети имеют склонность к послеоперационным периодам апноэ. Подобные эпизоды могут иметь центральное происхождение или обструктивную природу, при этом обе причины могут усугубляться анестетиками. Апноэ может провоцироваться резкими изменениями оксигенации, изменениями легочной механики, кровоизлиянием в мозг и гипотермией. Стойкое апноэ может быть следствием десатурации, которая обычно начинается после пробуждения от анестезии и продолжается до 48 *ч*. Динамический контроль апноэ и мониторинг сатурации, коррекция анемии (гематокрит >30) и внутривенное назначение кофеина являются терапией выбора. Частота развития послеоперационного апноэ связана с постконцептуальным и гестационным возрастом, наличием анемии и типом оперативного вмешательства. Сердце недоношенного ребенка имеет недостаточную контрактильность, чувствительную к изменениям уровня внутриклеточного кальция со слабой диастолической функцией. Сердечный выброс зависит от частоты сердечных сокращений с ограниченным резервом. Недоношенный младенец также имеет относительно низкий абсолютный объем крови и плохо переносит кровопотерю. Процессы ауторегуляции развиты недостаточно, вследствие чего кровопотеря компрометирует мозговой и коронарный кровоток до появления иных проявлений гиповолемии. У таких пациентов крайне важно избегать перегрузки объемом. Раскрытое состояние артериального протока приводит к легочной сверхциркуляции, сердечной недостаточности и значимому лево-правому шунту. Без коррекции это состояние может вызывать легочную гипертензию из-за развития обструктивного поражения легочных сосудов. При недоношенности терморегуляция за счет недрожательного термогенеза также является слабой вследствие недостаточных запасов бурого жира. Поэтому чрезвычайно важно поддерживать нормотермию за счет повышения температуры в операционной, использования кувезов при транспортировке, согревания и увлажнения дыхательных смесей и подогрева всех внутривенных растворов. Гликемический контроль слабый с тенденцией к гипо- и гипергликемии. Важным фактором является контроль и поддержание нормогликемического статуса. Обычно такие пациенты парентерально получают более высокие концентрации глюкозосодержащих растворов, что необходимо продолжать и в послеоперационном периоде. Недоношенные дети имеют склонность к ретинопатии недоношенных при вдыхании высокой концентрации кислорода и к внутрижелудочковым кровоизлияниям.

У недоношенных детей необходимо делать все, чтобы избежать гемодинамической нестабильности и колебаний сатурации. В целом, незрелость органных систем ведет к повышению активности лекарств и длительности их действия, диктуя необходимость тщательного титрования доз медикаментов.

Недоношенность сопряжена с двукратным увеличением частоты сердечно-сосудистой патологии по сравнению с детьми, рожденными в срок.[14] Один из 6 детей с врожденным пороком сердца, не считая пациентов с ОАП или ДМПП, рождается преждевременно. Такие пороки, как тетрада Фалло, стеноз легочной артерии, атрезия легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки, полная форма атриовентрикулярного канала, большой межжелудочковый дефект (изолированный или в сочетании с коарктацией аорты) и стеноз аорты чаще других встречаются в данной популяции.[15] Среди детей с тетрадой Фалло, полной формой атриовентрикулярного канала, синдромом гипоплазии левых отделов сердца, стенозом легочной артерии или большим межжелудочковым дефектом вероятность малого гестационного возраста существенно выше.[16]

Диагностическое зондирование сердца, интервенционные процедуры и хирургические вмешательства у детей с крайне низкой массой тела при рождении (< 1,5 *кг*) могут быть успешно выполнены с низким риском, хотя в отдаленном периоде остается необходимость контролировать

Табл. 83-2 Классификация врожденных пороков сердца

Физиологическая классификация	Легочный кровоток	Комментарии
Лево-правые шунты: ДМЖП ДМПП ОАП АВК	↑	Объемная перегрузка желудочка Развитие ЗСН
Право-левые шунты: Тетрада Фалло Атрезия легочной артерии/ДМЖП Болезнь Эйзенменгера	↓	Перегрузка желудочка давлением Цианоз Гипоксемия
Смешанная патология: Транспозиция/ДМЖП	Преимущественно ↓ но зависит от соотношения $\dot{Q}p/\dot{Q}s$	Вариабельное давление в зависимости от нагрузки объемом
Атрезия трикуспидального клапана Аномалии венозного возврата Одножелудочковое сердце		Обычно цианоз
Обструктивная патология: Перерыв дуги аорты Критический аортальный стеноз Критический стеноз легочной артерии Синдром гипоплазии левых отделов сердца Коарктация аорты Стеноз митрального клапана		Желудочковая дисфункция Перегрузка желудочка давлением Зависимость от функционирования ОАП
Патология обусловленная регургитацией: Аномалия Эбштейна		Объемная перегрузка желудочка
Другие вторичные причины		Развитие ЗСН

ДМПП – дефект межпредсердной перегородки; АВК – атриовентрикулярный канал; ЗСН – застойная сердечная недостаточность; ОАП – открытый артериальный проток; $\dot{Q}p$ – объем легочного кровотока; $\dot{Q}s$ – объем системного кровотока; ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки

адекватность роста и развития. Однако из-за сложности несозревших систем организма, накладывающих отпечаток на кардио-респираторную патофизиологию, заболеваемость и летальность у новорожденных детей увеличена.[17-19] Хирургическая коррекция ВПС у детей с низкой массой тела была описана с появлением возможности использования у них искусственного кровообращения. Однако при хирургической коррекции сложных пороков с единственным желудочком в неонатальном периоде эти пациенты по летальности остаются в группе высокого риска.[20,21] Интервенционные вмешательства у них ассоциированы с более высоким риском возникновения осложнений, особенно связанных с сосудистыми доступами, аритмиями и дыхательными нарушениями.[18] Недоношенные дети выборочно подвергаются интубации и искусственной вентиляции легких как при интервенционных, так и при хирургических вмешательствах*. Адекватный внутривенный доступ и инвазивный мониторинг может оказаться проблематичным, но является необходимым в большинстве случаев. Поддержание нормогликемии, нормотермии и внимание к водному и электролитному балансу является важным фактором. Доставка кислорода должна быть оптимизирована посредством поддержания давления крови, соответствующего возрасту, адекватного внутрисосудистого объема и гематокрита. Любой ацидоз должен быть выявлен и активно устранен. Как правило, эта категория детей должна наблюдаться в специализированном детском кардиологическом отделении интенсивной терапии.

* При выполнении катетеризаций и операций у недоношенных детей общепринятой практикой является обязательная интубация и искусственная вентиляция легких *(Прим. пер.)*

Врожденные пороки сердца

Специфическая совокупность анатомических и физиологических состояний, наблюдаемых при врожденной патологии сердца, отличает течение их заболевания от приобретенной кардиальной патологии. Спектр внутрисердечных шунтов, наличие клапанной патологии (стеноз, недостаточность или атрезия), нарушение соединения магистральных артерий, отсутствие одной или более камер сердца препятствуют утверждению унифицированного анестезиологического подхода для пациентов с врожденными пороками сердца. Кроме того, необходимо учитывать изменения в миокарде как результат гемодинамического влияния и увеличенной работы сердца вследствие этих пороков. С функциональной точки зрения, указанные изменения в миокарде подвергают желудочки большому риску развития интраоперационной ишемии и недостаточности. Поэтому понимание специфики каждого порока, сопряженных с ним миокардиальных изменений и гемодинамических последствий является фундаментальным принципом в планировании соответствующего анестезиологического пособия.[4] Весьма часто, из-за сложности и многообразия пороков, анестезиолог, кардиолог и хирург фокусируются на специфических анатомических факторах, тогда как физиологический смысл упускается из поля зрения. Выделение врожденных пороков сердца в ограниченное число физиологических категорий дает возможность анестезиологу строить такую стратегию, которая использует качественно прогнозируемое воздействие фармакологических средств, искусственной вентиляции легких и инфузионной терапии

по оптимизации работы сердечно-сосудистой системы. Несмотря на то, что возможна идентификация конкретного порока сердца, вовлеченной обычно является вся кардио-респираторная система.

Физиологический подход к врожденным порокам сердца

Хотя структурные вариации, встречающиеся при врожденных пороках сердца, составляют энциклопедический список, для достижения требуемых физиологических параметров анестезиологическое обеспечение планируется в большей степени логически. Основная физиологическая классификация ВПС приведена в Табл. 83-2. К счастью, несмотря на структурную сложность, эти пороки могут быть осмыслены в пределах более узкого физиологического спектра. Распознавание и классификация врожденных пороков сердца на основе физиологии обеспечивает стройную систему взглядов, пригодную для интраоперационного анестезиологического обеспечения и послеоперационного ведения пациентов со сложными пороками сердца. В общем, врожденные пороки сердца соответствуют одной из четырех категорий: шунты, патологическое смешивание, препятствие потоку и клапанная недостаточность (см. Табл. 83-2). Каждая категория ВПС принадлежит, как минимум, к одному из трех патофизиологических состояний: перегрузке желудочка объемом, перегрузке желудочка давлением или к гипоксемии. В конечном итоге эти патофизиологические состояния способны привести к миокардиальной недостаточности или поражению легочных сосудов. Медикаментозная и хирургическая составляющие послеоперационного ведения больных должны быть сфокусированы на минимизации патофизиологических последствий этих повреждений.

Шунты

Шунты – это внутрисердечные коммуникации между камерами сердца или внекардиальные коммуникации между аортой и легочной артерией; примерами могут быть: межпредсердный дефект (ДМПП), ДМЖП и ОАП. Направление и объем кровотока через шунт зависят от отношения сопротивления с обеих сторон шунта и размера его отверстия.[22] При нерестриктивном ДМЖП или ОАП, которые не препятствуют свободному току крови через дефект в оба направления, основной детерминантой направления потока крови является разница сопротивлений между легочным и системным сосудистым руслом. Направление и значимость шунта на уровне предсердий определяется относительной разницей в податливости желудочков и функции соответствующих атриовентрикулярных клапанов. Эффект, который шунт оказывает на сердечно-сосудистую систему, зависит от его размера и направления, либо право-левого, либо лево-правого. Лево-правый шунт имеет место в том случае, когда легочное сосудистое сопротивление (PVR) ниже, чем системное сосудистое сопротивление (SVR), вследствие чего кровоток предпочтительно будет направлен в легкие, приводя к увеличению легочной циркуляции.

У пациентов с большими лево-правыми шунтами и низким PVR возможно существенное увеличение легочной циркуляции. Это состояние приводит к трем патофизиологическим проблемам: (1) к застою в легочном русле; (2) к объемной перегрузке с увеличенной работой левого желудочка (ЛЖ), которая необходима для того, чтобы увеличить ударный объем и частоту сердечных сокращений для обеспечения адекватной системной перфузии; (3) к избыточной легочной циркуляции, приводя к прогрессивному увеличению PVR. Объемная перегрузка вызывает дилатацию желудочка, что ставит сердце в механические и физиологические неблагоприятные условия, приводя к ухудшению диастолического расслабления. Такие изменения диастолы ведут к застою в соответствующих венозных бассейнах, вызывая признаки и симптомы ранней застойной сердечной недостаточности, характерные для состояния объемной перегрузки. У детей грудного возраста потребность в увеличенном сердечном выбросе левым желудочком ограничивается в силу незрелости его структур, так что значимый лево-правый шунт может превышать емкость левых камер сердца, необходимую для поддержания адекватной системной перфузии, что и приводит к развитию застойной сердечной недостаточности. Хирургическое закрытие гемодинамически значимого ДМЖП, как правило, дает немедленный результат за счет значительного снижения потребности в повышенном объеме выброса левым желудочком.

Иногда внезапное повышение напряжения стенки, навязанное дилатированному желудочку, который теперь должен нагнетать кровь только против SVR, может быть причиной усугубления желудочковой недостаточности в течение раннего послеоперационного периода после устранения низкорезистивного сброса в легочную циркуляцию. Если лево-правый шунт не устранять, длительное существование повышенного легочного кровотока приведет к прогрессивному повышению PVR. В легочных артериолах возможно возникновение необратимых изменений, которые приведут к обструктивному поражению легочных сосудов. В Табл. 83-2 приведены распространенные пороки с лево-правым шунтом.

Право-левое шунтирование происходит в тех случаях, когда легочное сосудистое сопротивление или сопротивление выходного отдела правого желудочка превышает системное сосудистое сопротивление, уменьшая, таким образом, легочный кровоток. Через шунт системная циркуляция получает примесь деоксигенированной крови, которая клинически проявляется цианозом и гипоксемией. В чистом виде право-левый шунт вследствие повышенного PVR наблюдается при синдроме Эйзенменгера и при персистирующей легочной гипертензии новорожденных с шунтами на уровне предсердий и артериального протока. При пороках сердца с право-левым шунтированием более часто PVR бывает низким, а причиной возникновения право-левого шунта являются более сложные пороки с препятствием оттоку крови в легкие проксимальнее легочных сосудов. Такие пороки, как тетрада Фалло дают классический право-левый шунт. При этом пороке шунтирование крови через ДМЖП происходит из-за препятствия оттоку крови из правого желудочка в легочное русло. В большинстве случаев при пороках с право-левым шунтированием системная перфузия находится в пределах нормы до тех пор, пока гипоксемия не становится столь выраженной, что ухудшает доставку кислорода к тканям. Следовательно, существуют две патофизиологические проблемы: (1) пониженный легочный кровоток, приводящий к системной гипоксемии и цианозу и (2) повышенное сопротивление выбросу правого желудочка, ведущее к перегрузке его давлением, что может, в конечном итоге, вызывать его дисфункцию и недостаточность. Однако на ранних этапах естественного течения заболевания физиологические механизмы, предназначенные для компенсации перегрузки давлением, редко приводят к нарушениям систолической и диастолической функции. При изолированной перегрузке давле-

нием, в отличие от повреждений, вызываемых объемной перегрузкой желудочка, на развитие дисфункции и недостаточности желудочка обычно уходят годы.

Патологическое смешивание

Патологическое смешивание составляет наибольшую группу цианотических врожденных пороков сердца (см. Табл. 83-2). При этих пороках смешивание крови между легочным и системным руслом настолько велико $\left(\dot{Q}p/\dot{Q}s\right)$, что величины насыщения крови кислородом в легочном и системном русле приближаются друг к другу. При этом типе ВПС соотношение системного и легочного кровотока не зависит от размеров шунта, но полностью зависимо от сосудистого сопротивления или обструкции оттоку. Легочная и системная циркуляция при этом типе ВПС в большей степени имеют тенденцию быть параллельными друг к другу, чем последовательными (см. Табл. 83-2). У пациентов без обструкции оттока поток крови в системное или легочное русло зависит от соотношения сопротивлений в обоих кругах кровообращения, как, например, при одножелудочковых сердцах или при правом желудочке с двумя выводными трактами. Если SVR превышает PVR, как это имеет место в типичных случаях, имеется склонность к избыточной легочной циркуляции, а превалирующим патофизиологическим процессом является лево-правый шунт. Такие пациенты имеют повышенный легочный кровоток, желудочковую перегрузку объемом и, с течением времени, постепенное повышение PVR. Если PVR превышает SVR, что эпизодически может происходить при пороках, зависимых от функционирования ОАП, таких как синдром гипоплазии левых отделов сердца, доминирующим будет системный кровоток, тогда как легочная циркуляция будет резко понижаться, вызывая прогрессирующую гипоксемию (Табл. 83-3).

У пациентов с патологией смешивания и препятствием оттока из левого желудочка легочный кровоток может быть достаточно большим, чтобы ухудшить системную перфузию. У пациентов с патологическим смешиванием и обструкцией оттока из правого желудочка, как это бывает при единственном желудочке с подлегочным стенозом, системно-легочный кровоток может варьировать от сбалансированности до выраженного дефицита легочного кровотока, при котором тяжесть гипоксемии зависит от степени обструкции. Типичными примерами пороков с патологическим смешиванием являются: общий артериальный ствол, пороки с единым желудочком, тотальный аномальный дренаж легочных вен, атрезия легочной артерии с большим ДМЖП и единое предсердие.

Обструктивные аномалии

Степень обструкции может варьировать от умеренной до очень тяжелой. В периоде новорожденности тяжелая обструкция проявляется клиникой перегрузки давлением проксимальнее уровня обструкции, маленьким желудочком, либо желудочком с выраженной дисфункцией. Эта категория пороков включает: критический стеноз аорты, критический стеноз легочной артерии, коарктацию аорты и перерыв дуги аорты. Хотя атрезии аорты и легочной артерии сами представляют собой наиболее крайние варианты обструкции оттока, они ассоциируются с такой выраженной степенью гипоплазии желудочка (синдром гипоплазии левых отделов сердца и атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой, соответственно), что функция такого желудочка не вносит своего вклада в циркуляцию. Как и при других критических обструктивных аномалиях, эти крайние варианты имеют кровообращение, зависимое от функционирования артериального протока. Возможно, они лучше воспринимаются, если рассматриваются как состояния с единым желудочком, где более важно понимание характеристик патологического смешивания. У новорожденных с критической обструкцией левых отделов сердца системная перфузия зависит от потока десатурированной крови из ПЖ через ОАП, а коронарная перфузия обеспечивается ретроградным током крови из нисходящей аорты (см. Табл. 83-3). При обструкции правых отделов сердца легочная перфузия осуществляется из аорты через ОАП, а функция правого желудочка является ослабленной.

Табл. 83-3 Пороки сердца, зависимые от функционирования артериального протока

ОАП обеспечивает системную циркуляцию	ОАП обеспечивает легочную циркуляцию
Коарктация аорты	Атрезия легочной артерии
Перерыв дуги аорты	Критический стеноз ствола легочной артерии
Синдром гипоплазии левых отделов сердца	Тяжелый подлегочный стеноз с ДМЖП
Критический стеноз аорты	Атрезия трехстворчатого клапана со стенозом легочной артерии

ОАП – открытый артериальный проток; ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки

Патофизиологические проблемы у новорожденных с критическим обструктивным поражением левых отделов сердца включают: (1) выраженную левожелудочковую недостаточность, (2) ухудшенную коронарную перфузию с частыми эпизодами желудочковой эктопии, (3) системную гипотензию, (4) ОАП-зависимую системную циркуляцию, и (5) системную гипоксемию. Патофизиологические проблемы у новорожденных с критическим обструктивным поражением правых отделов сердца включают: (1) правожелудочковую дисфункцию, (2) сниженный легочный кровоток, (3) системную гипоксемию, (4) ОАП-зависимую легочную циркуляцию. Исключая крайние варианты, которые проявляются в неонатальном периоде, дети с обструкцией путей оттока (например, легкий или умеренно выраженный стеноз аорты или легочной артерии, коарктация аорты) демонстрируют эффективные компенсаторные механизмы в ответ на перегрузку давлением, часто оставаясь клинически бессимптомными в течение многих лет.

Клапанная недостаточность

Клапанная недостаточность нечасто является основным пороком сердца. Единственным примером порока с «чистой» клапанной недостаточностью, проявляющейся в периоде новорожденности, является недостаточность трикуспидального клапана при аномалии Эбштейна. Однако недостаточность клапанного аппарата часто ассоциируется с аномалиями структуры клапана, такими как неполная форма атрио-вентрикулярного канала, с общим артериальным стволом, тетрадой Фалло с агенезией клапана легочной артерии. Патофизиологические проблемы пороков с клапанной недостаточностью включают: (1) циркуляцию с перегрузкой объемом и, следовательно, (2) прогрессирование желудочковой дилатации и недостаточности.

Таким образом, принимая во внимание частоту всех врожденных пороков сердца, три неосложненных лево-правых шунта (ДМЖП, ДМПП, ОАП) и два обструктивных поражения (стеноз легочной артерии, коарктация) составляют 60% всех врожденных пороков сердца. Пороки

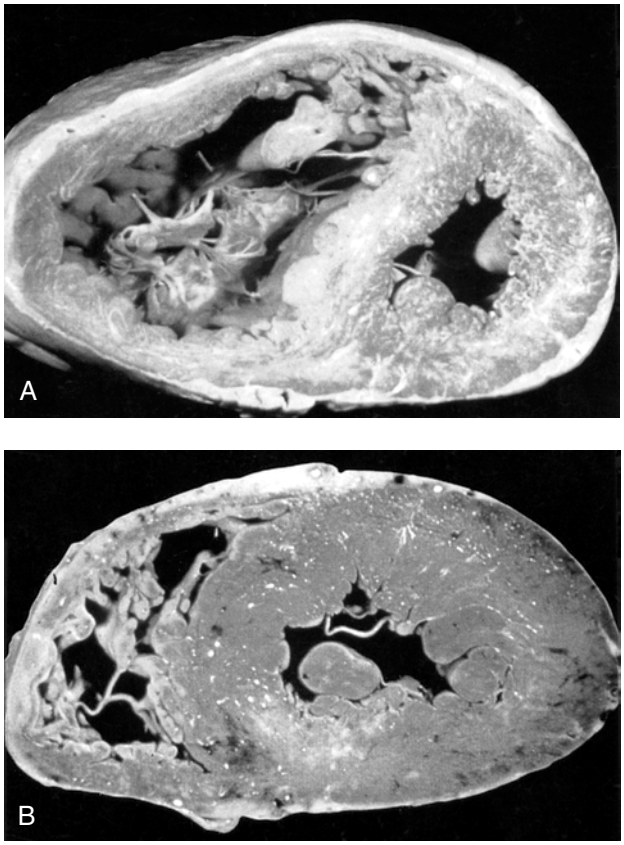


Рис. 83-2 Сравнение желудочковой гипертрофии, показывающее нарушенное ремоделирование желудочков на примерах двух врожденных пороков сердца. **A**, Обратите внимание на правожелудочковую гипертрофию и маленький левый желудочек при тетраде Фалло. **B**, Обратите внимание на выраженную гипертрофию левого желудочка и выбухание перегородки в полость правого желудочка при аортальном стенозе

сердца с патологией смешивания, с осложненными обструктивными поражениями и право-левыми шунтами представляют собой большую часть из оставшихся 40%. Последняя группа пороков является наиболее сложной в ведении, более трудоемкой и имеет значимо более высокий уровень патологичности и летальности. Данное наблюдение напрямую относится к сложности сердечно-сосудистой патологии, встречающейся в этой группе, когда отсутствует камера сердца или магистральное вентрикуло-артериальное соединение.

Хронические последствия врожденной патологии сердца

Результатом длительного существования врожденного порока сердца являются принудительная гемодинамическая перегрузка или же резидуальные явления и осложнения после кардиохирургических операций. Эти влияния на протяжении жизни продолжают нарушать нормальный рост и развитие сердечно-сосудистой системы, а также других систем. Полное хирургическое излечение достигается редко, а некоторые вмешательства носят в большей степени паллиативный характер. По этой причине пороки до и после коррекции являются причиной отдаленных проблем у пациентов с врожденными пороками сердца.[23] Хотя общие перспективы у этих больных в большинстве случаев благоприятны, каждый порок сопряжен с миокардиальными изменениями и любая коррекция оставляет после себя определенные обязательные нарушения. Многие из этих нарушений тривиальны и не имеют большого значения. Иные из них оказывают значительное влияние на органные процессы, такие как желудочковая функция, рост центральной нервной системы, проводящую систему сердца или легочный кровоток. Под влиянием этих обстоятельств в долговременной перспективе снижается качество жизни. Получают ли эти пациенты наркоз при первичных или последующих вмешательствах на сердце, или других видах хирургии, эти хронические изменения должны быть выявлены и отражены в плане анестезии.

Миокард непрерывно подвергается ремоделированию посредством гемодинамических нагрузок внутриутробно и в течение жизни. Так, на рост и развитие правого желудочка оказывает влияние постнагрузка с низким сопротивлением в малом круге кровообращения. Левый желудочек работает против высокого сопротивления в русле системной циркуляции, которая ускоряет его рост и развитие. Данная ситуация вызывает формирование взрослого типа кровообращения, при котором мышечная масса миокарда левого желудочка доминирует. Весь данный процесс развития называют динамическим моделированием желудочка.[4] Состояние аномальной гемодинамической нагрузки на фоне врожденного порока сердца нарушает процесс нормального моделирования желудочков (Рис. 83-2).[24] Аномальное ремоделирование желудочков обычно начинается внутриутробно и стимулирует увеличение массы желудочка. Увеличение массы желудочка происходит как за счет гиперплазии, так и за счет гипертрофии миоцитов в ответ на меняющееся напряжение стенок развивающегося желудочка. Результирующая биомеханическая деформация желудочка меняет его геометрию, затрагивая нормальную систолическую и диастолическую функцию.

Нарушения производительности желудочка в покое и при нагрузке могут быть выявлены у пациентов с хронической гемодинамической перегрузкой и сложными цианотическими пороками сердца. Эти нарушения желудочковой функции являются результатом их хронической перегрузки, повторных эпизодов ишемии миокарда, резидуальных проблем и хирургических осложнений (вентрикулотомия, нарушенный коронарный кровоток, неадекватная защита миокарда). Первичные стимулы являются физиологически адаптивными ответами на хроническую гипоксию и перегрузку желудочка давлением или объемом, но в отдаленной перспективе они вызывают дисфункцию желудочка. Хотя и хроническая объемная перегрузка ЛЖ, наблюдаемая при лево-правых шунтах, и хроническая нагрузка ЛЖ давлением, возникающая при обструктивных поражениях левых отделов сердца, ведут к развитию застойной сердечной недостаточности, компенсаторные механизмы перегрузки давлением вызывают меньшее физиологическое повреждение, особенно диастолической функции. Следовательно, застойная сердечная недостаточность при естественном течении изолированных обструктивных поражений возникает в более поздние сроки, что не требует лечения в неонатальном периоде. Подобным образом хроническая объемная перегрузка правого желудочка, наблюдающаяся при недостаточности легочного клапана после коррекции тетрады Фалло, с большей вероятностью связана с развитием хронической дисфункции и недостаточностью желудочка, чем с перегрузкой ПЖ давлением, что наблюдается при резидуальном стенозе легочной артерии. Фактически, наиболее сильной комбинацией для появления дисфункции и недостаточности желудочка является возникновение перегрузки давлением на дилатированный и перегруженный объемом желудочек (например, корригированная тетрада Фалло с недостаточностью легочного клапана и стенозом

ветвей легочной артерии). Механизм дисфункции и недостаточности является мультифакторным.

Начальные проявления застойной сердечной недостаточности отражаются на изменении растяжимости желудочков, возникающем в связи с различными биофизическими ответами на аномальную нагрузку. Дилатация желудочка и компенсаторная гипертрофия, которые сопровождают объемную перегрузку, обеспечивают эффективную компенсацию по сохранению нормального систолического напряжения стенок, однако нарушения диастолического напряжения стенок становятся очевидными (Рис. 83-3). В итоге, хроническая или резко возникшая нагрузка давлением проявляется схожими изменениями, поскольку гипертрофия миокарда опережает в развитии кровоснабжение, что приводит к ишемии и пролиферации фибробластов. Конечным результатом являются необратимые изменения в структуре сердечной мышцы и ее функции.

У пациентов с цианотическими пороками сердца механизмы длительной компенсации хронической гипоксемии демонстрируют значительное перераспределение перфузии в органах с преимущественным потоком крови к сердцу, головному мозгу, почкам и сниженным кровотоком к внутренним органам, коже, мышцам и костям. Хроническая гипоксемия сопровождается усиленной работой дыхания в попытке повысить доставку и потребление кислорода. Наиболее существенными осложнениями гипоксемии являются сниженный темп роста тела, ускоренный метаболизм, повышенная концентрация гемоглобина, наблюдаемая после паллиативных вмешательств и у не оперированных детей.

Существуют врожденные синдромы, сопряженные с врожденными пороками сердца, которые будут оказывать влияние на отдаленный исход (Табл. 83-4).

	В норме	Перегрузка давлением	Перегрузка объемом
LVp	117±7 / 10±1	220*±6 / 23*±3	139±7 / 24*±2
h	0,8±0,1	1,5*±0,1	1,1*±0,1
r	2,4±0,1	2,8±0,2	3,3*±0,1
h/r	0,34±0,02	0,58*±0,05	0,34±0,02
σ_s	151±14	161±24	175±7
σ_D	17±2	23±3	41*±3

Рис. 83-3 Изменения физиологии, сопровождающие аномальную нагрузку давлением и объемом у подростков и взрослых. Схематическая диаграмма представляет изменения в геометрии поперечных срезов желудочка, сопутствующие аномальной нагрузке давлением и объемом. Представленные данные измерены и получены при катетеризации и эхокардиографии у 30 подростков и взрослых. Перегрузка давлением инициирует существенное увеличение толщины стенки и отношения толщины стенки к радиусу (*h/r*), но эти компенсаторные механизмы сохраняют значение σ в нормальных пределах. Несмотря на то, что объемная перегрузка вызывает дилатацию и достаточную гипертрофию, чтобы сохранить нормальное σ_S, диастолическая функция существенно ухудшается. LVp – давление в левом желудочке, r – радиус левого желудочка; σ_D – конечно-диастолическое напряжение стенок; σ_S – пиковое систолическое напряжение стенок; *P = 0,01. *(Из Grossman W, Jones D, McLaurin LP: Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. J Clin Invest 56:56, 1975.)*

Хирургические вмешательства и специальные методики

Основными целями хирургии врожденных пороков сердца являются (1) физиологическое разделение кругов кровообращения, (2) облегчение отточной обструкции, (3) сохранение или восстановление желудочковой массы и функции, (4) нормализация средней продолжительности жизни и (5) поддержание качества жизни. Доступные хирургические вмешательства для достижения этих целей разнообразны и сложны (Табл. 83-5). По сравнению с вмешательствами у взрослых пациентов, хирургия врожденных пороков сердца включает больше внутрисердечных вмешательств, с преобладанием доступа через правое предсердие и ПЖ. В общем плане, операции, выполняемые при ВПС, могут быть разделены на паллиативные и радикальные вмешательства. Тип и сроки коррекции зависят от возраста пациента, анатомических особенностей и опыта хирургической бригады (см. Табл. 83-5).

Паллиативные вмешательства выполняются, как правило, у детей раннего возраста, когда отсутствуют какие-либо анатомические компоненты при таких пороках, как атрезия легочной артерии (нет ПЖ и легочной артерии), атрезия трикуспидального клапана (нет ПЖ и трикуспидального клапана), синдром гипоплазии левых отделов сердца (атрезия аорты и гипоплазия ЛЖ), одножелудочковое сердце (нет ПЖ или ЛЖ) и митральная атрезия (нет ЛЖ). Эти паллиативные вмешательства могут быть дополнительно разделены на процедуры, которые имеют целью увеличивать легочный кровоток, уменьшать легочный кровоток или повышать смешивание крови (см. Табл. 83-5). Паллиативные вмешательства, направленные на увеличение легочного кровотока, включают: наложение шунтов (Блелока–Тауссиг, центрального шунта и шунта Гленна), пластику выходного отдела правого желудочка заплатой и расширение ДМЖП. Вмешательства, направленные на снижение легочного кровотока, включают: суживание легочной артерии и лигирование ОАП. Процедуры, улучшающие смешивание крови, включают: атриосептостомию (баллонную, лезвийную* и открытую по Blalock-Hanlon**).

Совершенствование хирургической техники, в сочетании с развитием анестезиологической и технологической поддержки, делает хирургическую коррекцию в раннем детском возрасте не только выполнимой, но и предпочтительной во многих случаях.[25] В настоящее время хирургическая коррекция в раннем детском возрасте может быть предложена для ряда ВПС, как показано в Табл. 83-5. Сроки хирургического лечения обусловлены медицинскими показаниями, физиологической и технической выполнимостью, а также оптимальным результатом. Пороки сердца, требующие функционирования ОАП для поддержания достаточного системного или легочного кровотока (например, легочная атрезия, синдром гипоплазии левых отделов сердца, перерыв дуги аорты, критический аортальный стеноз, критический легочный стеноз), требуют вмешательства в неонатальном периоде. Различные пороки сердца лучше устранять в раннем детстве. Пациенты с транспозицией магистральных артерий способны демонстрировать

* В данном случае речь идет об эндоваскулярной процедуре Park(a), при выполнении которой увеличение дефекта в жесткой межпредсердной перегородке достигается лезвием, выдвигающимся из эндоваскулярного катетера *(Прим. пер.)*

** Процедура Blalock-Hanlon представляет собой операцию по расширению межпредсердного дефекта путем открытой атриосептостомии *(Прим. пер.)*

Табл. 83-4 Синдромы, ассоциированные с врожденными пороками сердца (ВПС)

Синдром	Нарушение	Кардиальная патология	Комментарий
Синдромы с проблемными дыхательными путями и ВПС			
Комплекс CHARGE		ДМЖП, ДМПП, ОАП, ТФ	Микрогнатия, возможные трудности с дыхательными путями
Синдром Edwards	Трисомия 18	ДМЖП, ДМПП, ОАП	Микрогнатия, небольшой рот, сложная интубация
Синдром Di George	Микроделеция 22q11,2	Пороки дуги аорты и конотрункуса	Короткая трахея – тенденция к эндобронхиальной интубации
Синдром Goldenhar		ДМЖП, ОАП, ТФ, КоАо	Гипоплазия верхней и нижней челюсти, аномалии шейного отдела позвоночника, сложная интубация
Синдром Hurler	MPS 1, болезнь накопления	Многоклапанное поражение, болезни	Макроглосия, короткая шея, крайне трудная экстубация
Синдром Noonan		Стеноз легочной артерии, ДМПП, кардиомиопатия	Короткая перепончатая шея, макрогнатия, сложная интубация
Синдром Turner	Моносомия X	Обструкция выводного тракта ЛЖ, АС, СГЛОС, КоАо	Короткая перепончатая шея, микрогнатия, сложная интубация
VATER синдром		ДМЖП, ТФ, ДМПП, ОАП	Вероятность сложной интубации
Синдромы с риском возникновения аритмии			
Синдром удлиненного QT (LQTS)		Torsades de pointes, внезапная смерть, обусловленная патологией сердца	
Синдром Brugada		ЖТ/ФЖ/внезапная смерть, обусловленная патологией сердца	
Аритмогенная дисплазия ПЖ		ЖТ/внезапная смерть, обусловленная патологией сердца	
Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия		Полиморфная желудочковая тахикардия/внезапная смерть, обусловленная патологией сердца	
Синдром Wolff–Parkinson-White (WPW)		ЖТ/ФЖ/внезапная смерть, обусловленная патологией сердца	
Материнская волчанка		Полная врожденная атриовентрикулярная блокада сердца у новорожденного	
Хромосомные нарушения, ассоциированные с ВПС			
Down синдром	Трисомия 21	ДМЖП, ДМПП, АВК	
Синдром Edwards	Трисомия 18	ДМЖП, ДМПП, ОАП	
Синдром Patau	Трисомия 13	ДМЖП, ОАП, ДМПП	
Синдром Turner	Моносомия X	Обструкция выводного тракта ЛЖ, АС, СГЛОС, КоАо	
3p-синдром	Делеция 3p	АВК	
Синдром кошачьего крика	Делеция 4p	Вариабельны	
8p-синдром	Делеция 8p	АВК	
9p-синдром	Делеция 9p	ДМЖП, ОАП, ЛС	
Синдром Williams	Микроделеция 7q11	Надклапанный АС, надклапанный ЛС, стеноз ветвей ЛА	
Синдром Smith–Magenis	Микроделеция 17p11,2	ДМПП, ДМЖП, ЛС, порок развития атриовентрикулярных клапанов	
Синдром Miller–Dieker	Микроделеция 17p13,3	ТФ, ДМЖП, ЛС	
Комплекс CHARGE		ДМЖП, ДМПП, ОАП, ТФ	Колобома, сердце, атрезия хоан, задержка умственного развития, аномалии развития гениталий и ушей

CHARGE синдром – каждая заглавная буква английского алфавита обозначает поражение какого-либо органа или системы (C – зрения в виде колобомы; H – сердечные аномалии; A – атрезия хоан; R – отставание в росте и развитии; G – недоразвитие половых органов; E – дефекты ушей и слуха); Torsades de pointes («веретенообразный ритм») – вариант желудочковой тахикардии при синдроме удлиненного; QT VATER синдром. Каждая заглавная буква английского алфавита обозначает поражение какого-либо органа или системы (V – поражение позвоночника; A – анальная атрезия; TE – трахео-эзофагеальная патология; R – патология лучевых костей и почек) АВК – атрио-вентрикулярный канал; АС – аортальный стеноз; ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки; ДМПП – дефект межпредсердной перегородки; ЖТ – желудочковая тахикардия; КоАо – коарктация аорты; ЛА – легочная артерия; ЛЖ – левый желудочек; ЛС – легочный стеноз; СГЛОС – синдром гипоплазии левых отделов сердца; ОАП – открытый артериальный проток; ТФ – тетрада Фалло; ФЖ – фибрилляция желудочков

Табл. 83-5 Врожденные пороки сердца и их хирургическая коррекция

Анатомия порока	Паллиативное вмешательство	Радикальная коррекция
Тетрада Фалло		Закрытие ДМЖП и пластика выводного тракта правого желудочка
Тетрада Фалло с атрезией ЛА	Шунт	
Тетрада Фалло с аномальным отхождением правой коронарной артерии	Операция Растелли	
Синдром гипоплазии левых отделов сердца	Операция Норвуда или трансплантация	
Транспозиция магистральных артерий (ТМА)		Артериальное переключение
Аномальное отхождение коронарных артерий от ЛА	Предсердное переключение (операция Сенинга)	
Трикуспидальная атрезия	Шунт с последующей операцией Фонтена	
Легочная атрезия с ДМЖП	Шунт с последующей операцией Фонтена	
Легочная атрезия с интактной межжелудочковой перегородкой	Шунт с последующей операцией Фонтена	
Критический аортальный стеноз		Аортальная вальвулотомия
Перерыв дуги аорты		Анастомоз конец-в-конец / пластика реверсивным лоскутом из подключичной артерии / кондуит
ТАДЛВ – тотальный аномальный дренаж легочных вен		Анастомоз легочных вен с левым предсердием и закрытие ДМПП
Единственный желудочек с нормальной ЛА	Суживание ЛА с последующей операцией Фонтена	
Единственный желудочек с нормальной ЛА С гипоплазией ЛА	Шунт с последующей операцией Фонтена	
Общий артериальный ствол		Кондуит из ПЖ в ЛА и закрытие ДМЖП
Атрио-вентрикулярный канал		Устранение клапанных расщеплений / закрытие ДМЖП / фиксация клапанов к заплате

ДМПП – дефект межпредсердной перегородки, ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки, ЛА – легочная артерия, ПЖ – правый желудочек, ТАДЛВ – тотальный аномальный дренаж легочных вен, ТМА – транспозиция магистральных артерий

лучшую функцию левого желудочка в тех случаях, когда операция артериального переключения выполняется в течение первых недель жизни*, когда легочное сосудистое сопротивление еще достаточно высокое для того, чтобы поддерживать высокое систолическое давление в левом желудочке, тогда как другие вмешательства могут иметь менее изменчивую послеоперационную физиологию, если будут отложены на несколько недель или месяцев, пока легочное сосудистое сопротивление последовательно не снизится (например, тетрада Фалло, АВ канал). Каждый порок может иметь «смягчающие» факторы, при которых отсроченная радикальная коррекция будет обеспечивать оптимальный хирургический результат (например, тетрада Фалло с абберантными ветвями коронарных артерий или множественными ДМЖП; транспозиция магистральных артерий с ДМЖП и выраженной обструкцией выводного тракта ЛЖ).

Хотя некоторые пороки подлежат хирургической коррекции, как только они диагностируются (например, тотальный аномальный дренаж легочных вен, коарктация аорты), другие ВПС проявляются настолько широким спектром физиологических нарушений, что сроки вмешательств у них должны определяться индивидуально (например, ДМЖП, аортальный стеноз, легочный стеноз). Ряд пороков сердца вызывает достаточно умеренные патофизиологические изменения, так что хирургическая коррекция, как правило, откладывается до позднего младенческого или детского возраста (например, изолированный ДМПП). Паллиативная коррекция рассматривается в тех случаях, когда физиологическое нарушение требует вмешательства, но какие-либо обстоятельства делают невозможным выполнение радикальной операции.

В целом, современной тенденцией в детской сердечно-сосудистой хирургии предпочтительней является радикальная коррекция пороков в раннем детстве, нежели паллиативные вмешательства.[24] Эта тенденция связана с появлением усовершенствованных технических возможностей в сочетании с желанием сократить тяжесть заболевания и летальность, связанную с длительным медикаментозным лечением и с последствиями множественных паллиативных операций. Ожидается, что ранняя реконструктивная хирургия снизит частоту хронических осложнений ВПС, которые связаны с желудочковой перегрузкой, цианозом и обструктивным поражением легочных сосудов.[26] Кроме того, коррекция в раннем детском возрасте может иметь особое преимущество по повышению защиты систем организма в ходе коррекции за счет недостаточно изученных факторов, которые обеспечивают устойчивость к повреждению и повышенный восстановительный потенциал (например, повышенная пластичность). С дальнейшим улучшением хирургической техники и ранним лечением ВПС такие специфические органы, как головной мозг, сердце и легкие, будут ограждены от пагубных эффектов хронических нарушений гемодинамики и дефицита доставки кислорода.

Операции, применяющиеся для коррекции врожденных пороков сердца, продолжают развиваться с тем, чтобы уменьшить заболеваемость в отдаленные сроки и увели-

* Если речь идет о простой транспозиции (без межжелудочкового дефекта) с хорошим смешиванием на уровне предсердий и ОАП, радикальную коррекцию лучше выполнять на первой неделе жизни, т.е. до развития значимого физиологического снижения легочного сосудистого сопротивления, на фоне которого происходит детренирование ЛЖ *(Прим. пер.)*

чить выживаемость. Так, например, проблемы правожелудочковой дисфункции и недостаточности в отдаленном периоде после операций Мастарда при коррекции транспозиции магистральных артерий способствовали развитию многими хирургическими группами операции артериального переключения в неонатальном периоде.[27] Ранние данные наводили на мысль о том, что данное вмешательство обеспечивает анатомическую коррекцию с лучшими отдаленными результатами. Вторым примером продолжающейся эволюции хирургической техники является коррекция тетрады Фалло. Так, после вмешательства на выходном отделе правого желудочка при тетраде Фалло длительно существующая недостаточность легочного клапана связана с развитием правожелудочковой дисфункции и недостаточностью. Сохранение легочного клапана во время исходной операции за счет использования чреспредсердного и чрезлегочного доступа в ходе коррекции, а также ранняя имплантация легочного гомографта при недостаточности легочного клапана, являются методиками, использование которых является попыткой избежать появления отдаленных проблем в виде правожелудочковой дисфункции и недостаточности*,[28].

Хирургическая коррекция синдрома гипоплазии левых отделов сердца, считавшегося прежде фатальным пороком, после серий этапных реконструктивных вмешательств достигла значимой отдаленной выживаемости во все более растущем количестве центров.[29,30] Использование кондуита между правым желудочком и легочной артерией (ПЖ–ЛА) как альтернативы традиционному системно-легочному шунту показало, что эта техника дает некоторое преимущество в выживаемости после первого этапа благодаря устранению эффекта диастолического обкрадывания системной перфузии** в пользу легочного кровотока с одновременной разгрузкой системного ПЖ. При этом, вероятно, имеется улучшение миокардиальной перфузии за счет более высокого диастолического давления с более низкой аортальной сатурацией и меньшей миокардиальной работой. Отдаленные последствие правосторонней вентрикулотомии при одножелудочковой анатомии сердца остаются неизвестными.[31-33] Для стабильного послеоперационного течения у этих пациентов рекомендуется использование во время искусственного кровообращения стратегии с использованием вазодилататоров, таких как феноксибензамин, и оптимальное снижение легочного сосудистого сопротивления ингаляцией оксида азота и 100% кислорода после окончания искусственного кровообращения.[34,35]

Считается, что с повышенным риском паллиативного лечения единственного желудочка ассоциируется ряд факторов, которые включают такие анатомические варианты, как атрезия аортального и митрального клапанов, диаметр восходящей аорты менее 2-2,5 *мм*, рестриктивное межпредсердное сообщение, обструктивный легочный венозный возврат, наличие других врожденных аномалий, недоношенность, вес при рождении менее 2,5 *кг*, возраст к моменту операции более 14 дней, отсутствие хирургического опыта, длительное искусственное кровообращение и остановка кровообращения. Послеоперационные факторы так же способны неблагоприятно влиять на исход. К таким факторам относятся дооперационный метаболический ацидоз, необходимость инотропной поддержки, морфологический ПЖ в качестве системного, правожелудочковая дисфункция, наличие выраженной трикуспидальной недостаточности, недостаточность легочного клапана (выше легкой степени) и низкая $S\bar{v}O_2$ (менее 30%) после процедуры Норвуда.[36-42] Неврологический исход после этого оперативного вмешательства вызывает непрекращающуюся обеспокоенность. Было показано, что у пациентов с различными врожденными пороками сердца дооперационный церебральный кровоток (CBF) снижен, а низкие значения CBF сопряжены с перивентрикулярной лейкомаляцией.[43] Некоторые центры пропагандируют рутинное использование низкопоточной региональной мозговой перфузии, измерение регионарного индекса насыщения крови кислородом в мозге и скорости CBF с использованием транскраниального допплера. Снижение регионарного индекса насыщения крови кислородом в мозге или снижение CBF более чем на 20% от базового уровня должно стимулировать настойчивое стремление увеличить доставку кислорода в мозг повышением среднего перфузионного давления, трансфузией эритроцитарной массы и поддержанием уровня $PaCO_2$ на верхней границе нормы для достижения церебральной вазодилатации.

Хирургическое лечение эволюционировало в широком применении определенных оперативных вмешательств, первоначально разработанных для конкретных пороков. Например, модификации операции Фонтена, которая первоначально была разработана для пациентов с трикуспидальной атрезией, в настоящее время широко применяются для коррекции различных типов пороков с физиологией единственного желудочка, включая синдром гипоплазии левых отделов сердца.[44,45] Первоначально такое широкое применение операции Фонтена при коррекции пороков, включая считавшиеся ранее неоперабельными, было сопряжено с ростом осложнений и смертности. Однако в последние годы эта тенденция была изменена на прямо противоположную несколькими хирургическими группами, которые продемонстрировали улучшенные результаты за счет соблюдения этапности вмешательств (сначала создание верхнего кавопульмонального анастомоза с последующим завершением этапных коррекций выполнением операции Фонтена) и за счет создания фенестрации между правым и левым предсердиями во время операции Фонтена***, а также использования модифицированной ультрафильтрации (МУФ) (см. ниже).[46] Такая фенестрация позволяет осуществлять право-левое шунтирование, сохраняя тем самым сердечный выброс в раннем послеопе-

* В настоящее время достаточно широко используется трансанулярная пластика в модификации Nunn с использованием в качестве искусственного клапана моностворки из политетрафторэтилена, помещаемой на границе выходного тракта ПЖ и ствола легочной артерии. (*Brown JW, Ruzmetov M, Vijay P, Rodefeld MD, Turrentine MW. Right ventricular outflow tract reconstruction with a polytetrafluoroethylene monocusp valve: a twelve-year experience. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007 May;133(5):1336-43. Epub 2007 Mar 19*) *(Прим. пер.)*

** Системной перфузии. В данном контексте идет речь о преимуществах, которые имеет шунт, предложенный Sano при выполнении 1 этапа коррекции при синдроме гипоплазии левых отделов сердца. (*Sano S, Ishino K, Kawada M, Arai S, Kashara S, Asai T, et al. Right ventriclepulmonary shunt in first-stage palliation of hypoplastic left heart syndrome. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003; 126: 504-10*) *(Прим. пер.)*

*** Фенестрация непосредственно предсердий использовалась хирургами в период, когда методом выбора считалась классическая операция Фонтена, при которой поток крови из нижней полой вены направлялся в правую ветвь легочной артерии через изолированный тоннель в правом предсердии. В настоящее время повсеместно используется модификация операции Фонтена с созданием экстракардиального кондуита, соединяющего нижнюю полую вену с правой ветвью легочной артерии в обход полости правого (общего) предсердия. Однако при выполнении этой модификации создание фенестрации не потеряло своей актуальности и физиологического смысла, но в этом случае она создается между экстракардиальным кондуитом и общим предсердием *(Прим. пер.)*

рационном периоде при более низком системном венозном давлении. Когда это необходимо, после восстановления пациента от острых послеоперационных изменений, фенестрация может быть закрыта непосредственно у постели больного с помощью хирургического кисета, помещенного во время операции, или с использованием специальных устройств в лаборатории катетеризации. В значительной части случаев фенестрация закрывается спонтанно без дальнейшего вмешательства.

Изобретательность и новшества, которые были продемонстрированы при выполнении сложной операции Фонтена*, позволили улучшить выживаемость для всех пациентов с врожденными пороками сердца. По мере того, как разрезы на миокарде становятся меньше и более точно накладываются швы, а также с совершенствованием хирургической техники, которая продолжает развиваться, частота осложнений в виде дисфункции желудочков, аритмий и резидуальных обструкций должна идти на убыль, способствуя улучшению качества жизни пациентов.

Еще одно заключительное различие, уникальное для хирургии врожденных пороков сердца, которое оказывает сильное влияние на анестезиологическое обеспечение, касается типа экстракорпоральной поддержки. По причине сложности коррекции у маленьких детей хирургия часто требует внесения существенных изменений в режимы искусственного кровообращения, таких как глубокая гипотермия (18°C) и полная остановка кровообращения. Многие операции у детей выполняются при экстремальных биологических состояниях температуры и перфузии. Применяемые в настоящее время методы искусственного кровообращения у новорожденных, детей грудного и старшего возраста включают в себя изменения в широком диапазоне температуры, степени гемодилюции, величины системного перфузионного давления и объемной скорости потока. Несмотря на широкое применение данных методик в ходе искусственного кровообращения, их физиологическое влияние на функцию основных систем только начинает пониматься. Данные эффекты обсуждаются в соответствующих разделах.

В заключение следует отметить, что имеющиеся уникальные особенности необходимо учитывать при оперативном лечении детей с врожденными пороками сердца. Эти особенности связаны с ростом и развитием пациентов, с продолжающимся формированием сердечно-сосудистой системы детей, с особенностями патофизиологии самих врожденных пороков сердца, с особенностями хирургических вмешательств и перфузионных методик. Базовое понимание этих различий в сочетании с фундаментальными знаниями принципов взрослой и детской кардиоанестезии лежит в основе подхода к послеоперационному ведению этих пациентов.

Анестезиологическое обеспечение

Дооперационное ведение

Анестезиологическая оценка

Лечение детей с врожденными пороками сердца представляет анестезиологу широкий спектр анатомических и физиологических аномалий. По тяжести пациенты ранжируются от здоровых и не имеющих симптомов патологии детей младшего возраста с небольшим ДМПП, который требует закрытия, до новорожденных с синдромом гипоплазии левых отделов сердца, требующих агрессивной послеоперационной гемодинамической и респираторной поддержки. Психологические факторы в переплетении с медицинским разнообразием данных о пациентах оказывают влияние как на самих пациентов, так и на их родителей. Подготовка пациента и его семьи отнимает много времени, но исключение или компромисс в этом вопросе является главным препятствием к успешному исходу и удовлетворенности пациента и родителей. Кроме того, такой командно-ориентированный подход является гарантией для предотвращения ошибок и упущений в придирчивом послеоперационном наблюдении, столь необходимом в комплексной хирургии врожденных пороков сердца. Дооперационный визит дает возможность семье пациента встретиться с хирургом и анестезиологом.

Родители должны быть опрошены об общем состоянии здоровья и активности их ребенка. По существу, общее состояние здоровья и активность будут отражать его кардиореспираторный резерв. Дефицит резерва может указывать на сердечно-сосудистую или другие системы, которые могут влиять на анестезиологический и хирургический риск. Важно определить, имеет ли ребенок сниженную переносимость физических нагрузок. Набирает ли он (или она) вес надлежащим образом или демонстрирует признаки плохой прибавки в весе по причине кахексии на фоне патологии сердца? Имеет ли ребенок признаки застойной сердечной недостаточности (повышенное потоотделение, тахипное, плохое питание, повторные респираторные инфекции)? Имеется ли прогрессирующий цианоз или появление цианотических приступов? Должны быть выявлены любые интеркуррентные заболевания, такие как недавние инфекции верхних дыхательных путей или пневмония. Инфекции нижних дыхательных путей могут потребовать отсрочки проведения предполагаемого вмешательства, исходя из негативного влияния, которое оказывают реактивность дыхательных путей и повышение легочного сосудистого сопротивления на хирургический результат. Повторная пневмония часто ассоциируется с избыточной легочной циркуляцией и изменяет податливость легких у пациентов с повышенным легочным кровотоком.

Хороший анамнез должен описывать предшествующие оперативные и интервенционные вмешательства. Они могут иметь значение как для хирургического, так и для анестезиологического планирования предстоящей операции. У пациентов, которым выполнялось устранение коарктации аорты с помощью подключичной артерии или накладывался шунт по Блелоку–Тауссиг, измерение системного артериального давления или даже пульсоксиметрические данные не будут корректными, если их мониторирование выполняется на левой руке**. Подобным образом, дети с окклюзией бедренной вены после ее катетеризации не могут рассматриваться кандидатами на использование бедренного венозного доступа, особенно для подключения аппарата искусственного кровообращения через бедренную вену, если стернотомия оказывается невозможной. В равной степени важно уточ-

* С технической точки зрения операция Фонтена не представляет больших сложностей. Проблемой являются экстремальные условия гемодинамики, складывающиеся после этой операции! *(Прим. пер.)*

** Замечание справедливо только для тех случаев, когда пациент имеет левую дугу аорты и когда системно-легочный шунт создавался или создается с левой ветвью легочной артерии *(Прим. пер.)*

Табл. 83-6 Сердечно-сосудистые препараты, часто используемые в периоперационном периоде, и обсуждение

Класс сердечных препаратов	Взаимодействия	Обсуждения
Ингибиторы АПФ	Гипотензия при индукции общей анестезии	Отказ от утренней дозы или снижение дозировки у пациентов с гипотензией, избегать режимов индукции фиксированными дозами препаратов с выраженным вагомиметическим эффектом
β-блокаторы	Острая отмена может форсировать тахикардию и аритмии; может усиливать гипотензию при ингаляционной анестезии, снижает ответ на инотропные препараты	Продолжение в периоперационном периоде
Блокаторы кальциевых каналов	Способны усиливать негативный инотропный и хронотропный эффект при ингаляционной анестезии	Продолжение в периоперационном периоде
Диуретики	Гиповолемия/гипокалиемия; могут усиливать эффект препаратов, блокирующих нейромышечную передачу	Прекратить до операции
Антиаритмики	Могут быть проаритмиками в сочетании с инотропами, при электролитном дисбалансе; при высоком катехоламинергическом статусе; могут взаимодействовать с другими антиаритмиками и форсировать брадикардию	Избегать электролитного дисбаланса Избегать препаратов-проаритмиков Тщательный мониторинг
α_2-агонисты	Снижают периоперационное дрожание, ишемию, потребность в анестетиках и аналгетиках	Продолжение в периоперационном периоде с соответствующим мониторингом

нить прием лекарств в настоящее время, предшествующие анестезиологические проблемы и семейный анамнез, касающийся анестезиологических осложнений.

В современную эпоху эхокардиографии и катетеризации камер сердца физикальное обследование редко позволяет получить дополнительную анатомическую информацию о соответствующем пороке сердца. Однако оно чрезвычайно полезно для оценки общего клинического состояния ребенка. Например, болезненный по внешнему виду, кахектичный ребенок с дыхательной недостаточностью имеет ограниченный кардиореспираторный резерв, поэтому применение избыточной премедикации или длительной ингаляционной индукции может привести к выраженной гемодинамической нестабильности.

Медикаменты и лекарственные взаимодействия

Лекарственные взаимодействия существуют как среди сердечно-сосудистых медикаментов, так и между сердечно-сосудистыми и анестезиологическими препаратами. Понимание механизмов воздействия и взаимодействия между лекарствами весьма полезно для детского кардиоанестезиолога. Некоторые часто применяемые сердечно-сосудистые препараты и анестезиологические соображения приведены в Табл. 83-6.

Дети с онкологическими заболеваниями, которым предстоит операция на сердце или некардиальные вмешательства, могут иметь более высокий сердечно-сосудистый риск, обусловленный кардиотоксической химиотерапией.[47] К часто встречающимся кардиотоксичным веществам относятся: антиметаболит 5-флуроурацил, антрациклиновые антибиотики доксорубицин и даунорубицин и алкилирующий препарат циклофосфамид. Острый период токсических проявлений характеризуется острыми изменениями сегмента ST и зубца T на электрокардиограмме (ЭКГ), выраженными дизритмиями, застойной сердечной недостаточностью, обусловленной перикардиальным выпотом. Хроническая кардиотоксическая сердечная недостаточность является кумулятивной, зависимой от дозы и невосприимчивой к терапии дигоксином. Возможно возникновение тяжелой кардиомиопатии, которая связана с дозой препарата, облучением и использованием антрациклина. Летальность при этом может превышать 50%. Такие пациенты должны подвергаться доскональному дооперационному обследованию, включая полный анализ крови, оценку почечной и печеночной функции, коагуляционных параметров и эхокардиограммы. У таких пациентов базовая анестезия изофлураном с N_2O дает лучшую гемодинамическую стабильность, чем базовая опиоидная анестезия.[48]

Анестезиологические препараты способны вызывать желудочковую тахикардию типа «torsades de pointes» и злокачественную аритмию. Факторами риска для возникновения желудочковой тахикардии типа «torsades de pointes» являются: женский пол, электролитный дисбаланс (как, например, гипокалиемия и гипомагниемия), генетический полиморфизм ионных каналов при врожденном синдроме удлиненного интервала QT (congenital long QT syndrome – LQTS), субклинический LQTS, базовое удлинение интервала QT и применение лекарств, увеличивающих интервал QT, особенно в высоких концентрациях или при их быстром внутривенном введении. Состояния с редуцированным резервом реполяризации, такие как застойная сердечная недостаточность или интоксикация дигоксином, также могут способствовать возникновению torsades de pointes. Препараты, которые могут провоцировать желудочковую тахикардию у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT, приведены в Табл. 83-7.

Лабораторная оценка должна включать анализ уровня гемоглобина, гематокрита, пульсовую оксиметрию и у отдельных пациентов (например, принимающих диуретики или имеющих поврежденную почечную функцию) электролитов сыворотки. Повышенный гематокрит у ребенка с нормоволемическим статусом дает представление о значимости и длительности существования гипоксемии. Уровень гематокрита выше 60% предрасполагает к капиллярному сладжу и вторичному повреждению органов, включая паралич. Несмотря на эти риски, либе-

рализация правила «ничего через рот», которая допускает потребление детьми чистой воды за 2 *ч* до индукции в анестезию, фактически устраняет необходимость назначения пациентам дооперационной внутривенной гидратации.[49,50]

Эхокардиография с отображением потока цветным допплером (эхо-допплером) является неоценимым инструментом, который обеспечивает неинвазивное средство оценки внутрисердечной анатомии, вариантов кровотока и оценок физиологических данных.[51] Для большинства пороков сердца при доступности качественной эхокардиографической оценки более инвазивные исследования, как правило, не требуются. Эхо-допплер особенно эффективен для определения внутрисердечных аномалий. Внесердечные аномалии, такие как стенозы легочных артерий или вен, более сложны для распознавания посредством эхо-допплера и часто требуют катетеризации камер сердца*. Возможность точной интерпретации анатомии и физиологии требует наличия высококвалифицированного эхокардиографиста, вновь подтверждая необходимость наличия хорошо взаимодействующей интерактивной команды. Несмотря на то, что сложность экстремальных анатомических вариаций и меняющихся условий нагрузки при интерпретации интраоперационной эхо-допплер кардиограммы бросает вызов даже опытному эхокардиографисту, детский кардиоанестезиолог должен развивать определенную осведомленность в возможностях и ограничениях этого метода, чтобы принимать участие в принятии решений по лечению критических интраоперационных ситуаций.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца и магистральных сосудов стала весьма полезным методом неинвазивной визуализации у детей с пороками сердца. Обычно МРТ используется для сегментарного описания сердечных аномалий; оценки грудной аорты; неинвазивного выявления и качественной оценки шунтов, стенозов и регургитаций; для оценки конотрункальных мальформаций и сложных пороков; для выявления аномалий легочных и системных вен, а также для периоперационного изучения и оценки врожденной патологии сердца у взрослых.[52] МРТ особенно полезна для количественной оценки функции желудочков, региональной сократимости, состоятельности клапанного аппарата и картирования скоростных показателей потоков крови. МРТ является крайне полезной для визуализации дуги аорты, легочных артерий и сосудов средостения у детей со сложными пороками сердца. В перечень заболеваний, при которых МРТ обеспечивает точную и нужную информацию входят: коарктация аорты, аномалии легочных артерий, аномалии соединения легочных вен и персистирующая левая верхняя полая вена, а также внутрисердечные туннели, кондуиты и шунты. Выполнение МРТ также целесообразно у пациентов старшего возраста с плохими акустическими окнами и у пациентов с деформациями грудной стенки.[52] У некоторых пациентов МРТ может использоваться как альтернатива катетеризации камер сердца. Однако при использовании этого метода будет невозможно получить такие физиологические данные, как кислородная сатурация. Стресс–МРТ с аденозином используется для выявления зон индуцируемой ишемии.

Катетеризация камер сердца остается золотым стандартом для оценки анатомии и функции у пациентов с врожденной патологией сердца. Несмотря на то, что на многие вопросы, касающиеся анатомии порока, сейчас можно достоверно ответить с помощью неинвазивных методов, при решении комплексных анатомических задач или необходимости получения физиологических данных катетеризация остается важным диагностическим инструментом. Для анестезиолога при катетеризации важными являются следующие данные:

1. Ответная реакция ребенка на седативные препараты
2. Давление и сатурация во всех камерах и магистральных сосудах
3. Локализация и величина всех внутри- и внесердечных шунтов
4. Легочное и системное сосудистое сопротивление
5. Размеры камер и функция сердца
6. Анатомия и функция клапанного аппарата
7. Деформация системных или легочных артерий, связанная с предшествующей операцией
8. Анатомия коронарных артерий
9. Анатомия, локализация и функция шунтов, наложенных прежде
10. Приобретенные или врожденные анатомические варианты, которые могли бы оказать влияние на планируемый сосудистый или хирургический доступ.

Внимательное изучение данных катетеризации и понимание их потенциального влияния на хирургический и анестезиологический план являются жизненно необходимым. Не все медицинские проблемы могут быть оценены и исправлены на дооперационном этапе; хирург, кардиолог и анестезиолог должны обсудить потенциальные проблемы лечения и необходимость дополнительного обследования до поступления больного в операционную. Соответствующий обмен информацией и сотрудничество между специалистами оптимизирует лечение пациента и будет способствовать периоперационному ведению. Как правило, в центрах проводятся регулярные плановые совместные конференции кардиологов и кардиохирургов

Табл. 83-7 Препараты, которые могут вызывать torsades de pointes* у пациентов с врожденным синдромом удлиненного QT

Класс препарата	Название препарата
Антиаритмики	Амиодарон Прокаинамид Дизопирамид Ибутилид Хинидин Соталол
Нейролептики	Хлорпромазин Галоперидол Тиоридазин Мезоридазин
Антибиотики	Эритромицин Кларитромицин
Другие	Цисаприд Мышьяк Метадон Дроперидол Домперидон Долазетрон Ондансетрон Гликопирролат

* В подавляющем большинстве случаев для этих целей исчерпывающим диагностическим средством является компьютерная томография с контрастом *(Прим. пер.)*

* Torsades de pointes («веретенообразный ритм») – вариант желудочковой тахикардии при синдроме удлиненного QT

по обсуждению кандидатов на проведение оперативных вмешательств, в ходе которых вся необходимая информация показывается и обсуждается. Подобные конференции дают неоценимую возможность изучения особенностей пациентов, планируемых для оперативного лечения, а также являются постоянным образовательным форумом, который обеспечивает междисциплинарный обмен, направленный на использование современных представлений как в медикаментозном, так и в хирургическом лечении врожденной патологии сердца.

Премедикация
См. Гл. 82.

Интраоперационное обеспечение

Подготовка операционной

Передовые достижения и тщательная подготовка операционной являются базовым принципом. Наркозный аппарат должен иметь возможность подачи воздуха, кислорода, углекислого газа, закиси азота и оксида азота для обеспечения баланса легочного и системного кровотока. Линии для внутривенных инфузий не должны содержать пузырьков воздуха для профилактики парадоксальных воздушных эмболий. Препараты экстренной помощи, промаркированные и готовые к применению, должны включать: сукцинилхолин, хлорид или глюконат кальция, соду, атропин, фенилэфрин (мезатон), лидокаин и адреналин. Для пациентов высокого риска препараты инотропной поддержки, обычно допамин, должны быть разведены в соответствующих концентрациях и быть готовыми к применению, тогда как дополнительные медикаменты подготавливаются в случае, если вероятность их применения высока. Во всех случаях должны быть доступны определенные анестетики (тиопентал, пропофол, кетамин). В детской кардиоанестезии у многих пациентов имеется ограниченный функциональный резерв, а также высокий эндогенный уровень катехоламинов как адаптационный ответ на имеющуюся патологию сердца. В связи с этим, препараты экстренной помощи должны быть подготовлены и доступны к немедленному применению до индукции в наркоз.

Возможность быстрого изменения температуры тела, как охлаждения, так и согревания, является необходимой в хирургии врожденных пороков сердца. В ходе искусственного кровообращения в условиях глубокой гипотермии пациенты охлаждаются до 18°C. Важными факторами оперативного обеспечения таких пациентов являются наружное охлаждение с помощью водяных согревающих/охлаждающих матрасов и эффективная система контроля температуры в операционной.

Физиологический мониторинг

Мониторинг, используемый у любого пациента, должен зависеть от состояния ребенка и объема планируемого оперативного вмешательства. Методы периоперационного мониторинга приведены в Табл. 83-8. Неинвазивный мониторинг устанавливается до индукции в наркоз. У беспокойных детей анестезиолог может выбрать отсроченное применение средств мониторинга непосредственно перед индукцией в наркоз. Стандартный мониторинг включает электрокардиографию, пульсоксиметрию, капнографию, прекардиальную аускультацию и измерение артериального давления манжетой соответствующего размера (осцилометрическим или допплеровским методом). Дополнительный мониторинг включает наличие артериального катетера, температурных датчиков и пищеводного стетоскопа. Катетер Фолея, как правило, используется в тех случаях, когда хирургическое вмешательство предполагает использование искусственного кровообращения или само вмешательство может вызывать ишемию почек, или когда анестезиологический план включает местную анестезию, сопряженную с задержкой мочи. В некоторых центрах при выполнении большинства кардиохирургических операций рутинно осуществляется мониторинг центрального венозного давления (ЦВД). Альтернативно, мы обычно используем предсердные линии, установленные трансторакально, чтобы получить эту информацию на этапе отключения искусственного кровообращения и в послеоперационном периоде. В этих условиях польза от этой информации или доступа, обеспечиваемого транскутанными катетерами ЦВД в доперфузионном периоде, должна соизмеряться с рисками их постановки.

Непрерывный мониторинг артериального давления возможен только посредством установленного внутриартериального катетера. У детей младшего возраста канюляция лучевой артерии катетерами 22G или 24G размера является предпочтительной. У детей старшего возраста и подростков катетер может быть заменен на размер 20G. Внимательный осмотр, пальпация и определение неинвазивного кровяного давления крови на всех конечностях помогает удостовериться в том, что предыдущие или планируемые в настоящее время оперативные вмешательства (например, предшествующая секция лучевой артерии, подключичный лоскут при

Табл. 83-8 Мониторинг систем организма

Кардиореспираторная система
Пищеводный стетоскоп
Электрокардиография
стандартные семь отведений, анализ ST, пищеводное электрокардиографическое отведение
Пульсовая оксиметрия
Неинвазивное артериальное давление
Капнография
Параметры вентиляции
Катетер для измерения инвазивного артериального давления
Катетер для измерения центрального венозного давления
Катетер в легочной артерии
Трансторакальный катетер для измерения давления в левом или правом предсердии, легочной артерии
Эхокардиография с цветным допплеровским картированием эпикардиальная или чреспищеводная
Центральная нервная система
Стимулятор периферических нервов
Процессорная (обрабатываемая) электроэнцефалография
Специализированные
Церебральный кровоток – метод определения клиренса ксенона
Церебральный метаболизм – метод параинфракрасной спектроскопии, измерение потребления кислорода
Транскраниальное допплеровское исследование
Измерение сатурации в области луковицы яремной вены
Температура
Назофарингеальная, ректальная, пищеводная, температура барабанной перепонки
Функция почек
Катетер Фолея

коррекции коарктации аорты, шунт Блелока–Таусинг) не повлияют на мониторинг артериального давления в выбранной области. Другие доступные области для канюляции включают локтевую, бедренную, подмышечную и пупочную (у новорожденных) артерии. Канюляции задней большеберцовой (a. tibial posterior) или тыльной артерии стопы (a.dorsalis pedis) обычно недостаточно для сложных оперативных вмешательств. Периферические артериальные катетеры, преимущественно установленные в дистальные отделы нижних конечностей, плохо функционируют после искусственного кровообращения и не отражают центральное давление в аорте, когда температура в дистальных отделах конечностей остается низкой.[53]

Защита миокарда и головного мозга поддерживается, главным образом, за счет гипотермии; поэтому точное и непрерывное измерение температуры тела является чрезвычайно важным. Для этого проводится мониторирование ректальной и назофарингеальной температуры, т.к. они отражают температуру ядра тела и головного мозга, соответственно. Мониторинг пищеводной температуры хорошо отражает температуру сердца и грудной клетки. Тимпанические пробы, хотя и хорошо показывают церебральную температуру, могут привести к разрыву барабанной перепонки.

Пульсоксиметрия и капнография обеспечивают мгновенную обратную связь, касающуюся адекватности вентиляции и оксигенации. Эти показатели весьма полезны для корректировки параметров вентиляции и гемодинамики с целью оптимизации $\dot{Q}p/\dot{Q}s$ до и после хирургического наложения шунтов и суживания легочной артерии. Периферический спазм сосудов у пациентов в условиях глубокой гипотермии и остановки кровообращения делает показатели сатурации менее надежными. У новорожденных рекомендуется использование датчика с поверхности языка для обеспечения более «центрального» измерения сатурации с меньшей погрешностью в зависимости от температуры.[54]

Использование трансторакальных (в правом или левом предсердии, легочной артерии) или трансвенозных катетеров в легочной артерии определяется с учетом патогенеза заболевания, физиологического статуса и хирургического вмешательства. Например, у детей, переносящих операцию Фонтена по поводу атрезии трикуспидального клапана или одножелудочкового сердца, крайне полезно наличие катетеров в тракте Фонтена (Fontan pathway) и в легочном венозном предсердии. После операции Фонтена легочная циркуляция должна обеспечиваться уже без непосредственного участия насосной камеры сердца. Едва различимые изменения в преднагрузке, легочном сосудистом сопротивлении и давлении в легочных венах будут оказывать влияние на легочный кровоток и, следовательно, на сердечный выброс. Данные, полученные при измерении системного венозного давления и давления в левом предсердии (left atrial pressure – LAP), помогают оценить относительную значимость внутрисосудистого объема (central venous pressure – CVP), легочного сосудистого сопротивления (CVP–LAP градиент), а также податливость желудочка (LAP), при этом каждый из параметров требует дифференцированного терапевтического подхода.

В качестве общей рекомендации, трансвенозный катетер в легочную артерию у детей массой тела более 7 *кг* может быть установлен через внутреннюю яремную вену. Катетер 5 Fr используется у детей с массой тела от 7 до 25 *кг*, и 7 Fr – у детей более 25 *кг*. Для пациентов весом менее 7 *кг* чрескожная постановка катетера в легочную артерию может быть выполнена через бедренную вену. Иногда последняя методика требует проведения рентгеноскопии. В большинстве случаев использование интраоперационных трансторакальных линий и допплер-эхокардиографии ограничивает необходимость постановки трансвенозных катетеров в легочную артерию.

Специальный мониторинг

Интраоперационная эхокардиография

Среди новейших технологий, доступных для мониторинга пациентов в процессе кардиохирургических вмешательств, наиболее многообещающей является допплер-эхокардиография. В ряде сообщений описывается целесообразность интраоперационной допплер-эхокардиографии при хирургии врожденных пороков.[55-57] В большинстве операционных ситуаций двухмерная эхокардиография в сочетании с пульсовой допплеровской ультрасонографией и цветным картированием, способна предоставить детальную морфологическую, а также и физиологическую информацию. При помощи допплер-эхокардиографии в операционной могут быть получены анатомические и физиологические данные до начала искусственного кровообращения, помогая, таким образом, уточнению плана операции. Доперфузионная допплер-эхокардиография точно определяет анестезиологическое и хирургическое ведение.[12,56] По причине отсутствия ограничений доступа при выполнении эпикардиальной и чрезпищеводной эхокардиографии (transesophageal echocardiography – TEE) у пациентов, находящихся под наркозом, нередко выявляются новые данные, изменяющие соответственно и план лечения (Рис. 83-4).

Постперфузионная эхокардиография позволяет дать немедленную оценку результатов хирургической коррекции, а также оценить функцию сердца посредством исследования движения стенок желудочка и систолического утолщения.[12,56] После завершения искусственного кровообращения эта методика может показать резидуальные структурные дефекты, которые могут быть немедленно устранены в ходе того же оперативного вмешательства, что позволит избежать оставления значимых резидуальных структурных дефектов, которые будут требовать повторной операции в будущем (Рис. 83-5). Выявление пациентов с вновь возникшими нарушениями сократимости правого и левого желудочка после искусственного кровообращения по изменению движения стенок или систолическому утолщению методом допплер-эхокардиографии является руководством к немедленному фармакологическому вмешательству. Важно отметить, что постперфузионная желудочковая дисфункция и резидуальные структурные дефекты, выявленные при допплер-эхокардиографии, сопряжены с повышенной частотой повторных операций и с более неблагоприятным течением болезни, высокой летальностью.[58] Улучшится ли раннее выявление этих нарушений, которые побуждают к соответствующему медикаментозному и хирургическому лечению, еще предстоит установить.

Описаны две методики интраоперационной допплер-эхокардиографии: эпикардиальная и чреспищеводная эхокардиография (TEE). При использовании TEE датчик устанавливается после индукции в наркоз и интубации, после чего готов к обследованию пациента. Преимуществом данного метода является его полезность для непрерывного мониторинга структур сердца и его

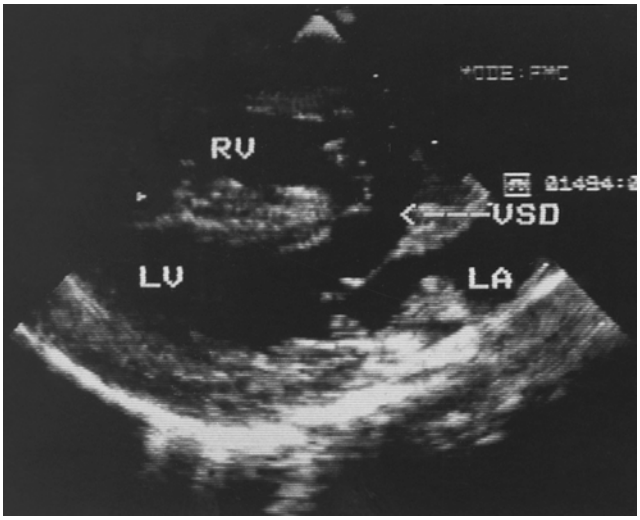


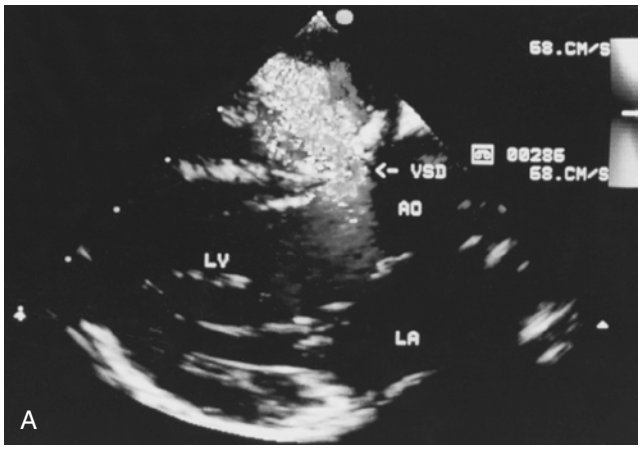
Рис. 83-4 Интраоперационная эпикардиальная эхокардиограмма перед началом экстракорпорального кровообращения с видом по длинной оси сердца. Обратите внимание на место прикрепления сосочковой мышцы трикуспидального клапана на межжелудочковой перегородке. На основании этих данных хирург решил, что дефект межжелудочковой перегородки у ребенка можно будет закрыть, думая до операции только как о кандидате на паллиативную операцию. VSD – дефект межжелудочковой перегородки; LA – левое предсердие; LV – левый желудочек; RV – правый желудочек

функции без остановки оперативного вмешательства.[12,59] При оптимальном расположении датчика TEE крайне полезна для оценки легочного венозного возврата, состоятельности левого атриовентрикулярного клапана после митральной вальвулопластики, для оценки коррекции полного атриовентрикулярного канала и других сложных врожденных пороков сердца. Ранее существовавшие ограничения в визуализации были практически устранены за счет накопления клинического опыта и улучшения двухмерных изображений. В настоящее время детские двухпроекционные чреспищеводные датчики расширили весовые ограничения пациентов до новорожденных 2,5-3 *кг*.[60] Возможные риски TEE, которые заслуживают особого внимания, включают компрессию нисходящей аорты и дыхательных путей из-за размера или изгиба датчика. В случае необходимости проведения TEE до оперативного вмешательства датчик после этого нужно удалить во время операции из-за опасности повреждения пищевода при гипотермии, редуцированном или остановленном искусственном кровообращении.

Вторым методом интраоперационного эхокардиографического исследования является эпикардиальный доступ.[56,60] Для этого метода необходим короткофокусный 5,0 или 7,0-MHz датчик, помещенный в стерильный чехол, перекинутый от анестезиолога к хирургу через стерильную преграду, который может быть позиционирован на эпикардиальной поверхности сердца. Такая технология способствует наилучшему манипулированию датчиком, которое необходимо для всесторонней оценки основных структур и динамической функции сердца. Преимуществом этого метода является возможность получения всех изображений у пациентов любого размера. Среди недостатков метода выделяют необходимость достаточных навыков и опыта для проведения исследования,[58] необходимость остановки хода операции для выполнения манипуляций с датчиком, возможное негативное влияние прямого механического воздействия датчика на миокард. С учетом современных возможностей TEE эпикардиальный доступ применяется редко.

Специализированный мониторинг центральной нервной системы

Основной задачей мониторинга головного мозга является улучшение нашего понимания мозговой функции и дисфункции в ходе кардиохирургического вмешательства с целью выработки эффективной стратегии защиты головного мозга. С учетом того, что многие факторы, такие как скорость потока (сердечный выброс), перфузионное давление, температура, гематокрит и $PaCO_2$, определяющие нормальную мозговую перфузию в ходе искусственного кровообращения, становятся управляемыми командой медиков извне, понимание влияния их на головной мозг новорожденных, младенцев и детей является очень важным. Кроме того, исследование головного мозга в необычных биологических условиях, таких как состояние после остановки кровообращения в условиях глубокой гипотермии (deep hypothermic circulatory arrest – DHCA) или в течение непрерывающегося экстракорпорального кровообращения в условиях глубокой гипотермии (18°*C*), дает уникальную возможность описать цереброваскулярную физиологию и патофизиологию. Многочисленные способы интраоперационного мониторинга головного мозга были использованы для предотвращения вторичного повреждения головного



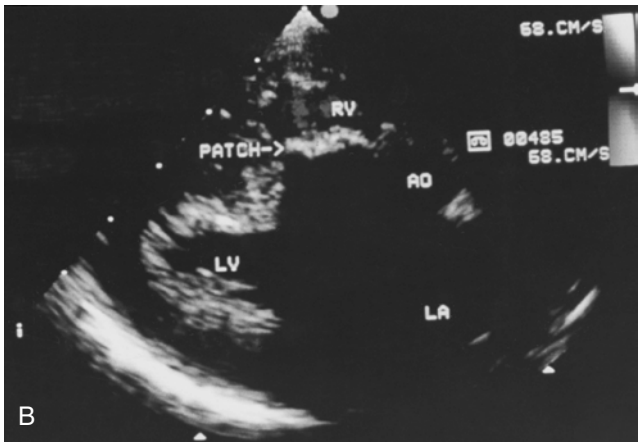


Рис. 83-5 А, Эхокардиограмма по длинной оси сердца с допплеровским картированием потока, иллюстрирующая резидуальный дефект межжелудочковой перегородки (VSD), возникший из-за прорезывания заплаты после первичной коррекции. Турбулентный поток через VSD проявляется как мозаика из белых частиц (*стрелка*). Эта находка потребовала немедленного возобновления искусственного кровообращения и повторной коррекции. **B**, Повторное допплеровское картирование потока по длинной оси иллюстрирует закрытие заплатой (*стрелка*) VSD после повторной коррекции. Обратите внимание на отсутствие турбулентного потока с потерей мозаики из белых частиц. AO – аорта; LA – левое предсердие; LV – левый желудочек; RV – правый желудочек

мозга вследствие гипоксии, ишемии, эмболизации и электрофизиологических нарушений (см. Гл. 46). Главным образом, они включали следующие три методики, изолированно или в комбинации: (1) параинфракрасную спектроскопию (near-infrared spectroscopy – NIRS) для обеспечения измерения венозной составляющей в тканевом насыщении оксигемоглобина; (2) транскраниальный допплер для измерения артериального кровотока и сосудистого сопротивления и (3) электроэнцефалографию (EEG) для определения изменений кортикальной активности, сопряженных с перфузией.[61] Кроме того, измерение мозгового кровотока и метаболизма в рамках специализированных клинических исследований было крайне важным для нашего дальнейшего понимания функции головного мозга в ходе и после операции. Мультимодальный неврологический мониторинг также используется для того, чтобы обеспечивать проведение искусственного кровообращения, глубокую гипотермию с остановкой кровообращения (DHCA) и регионарную низкопоточную мозговую перфузию (regional low flow cerebral perfusion – RLFP) у новорожденных при реконструкции дуги аорты.[62-64]

Электроэнцефалографический мониторинг позволяет выявить ишемию или распознать соответствующее снижение мозговой метаболической активности в ходе гипотермии перед DHCA. Электроэнцефалография является полезной для мониторирования физиологических функций центральной нервной системы в течение сердечно-легочного обхода с глубокой гипотермией и полной остановкой кровообращения. Например, в ходе глубокой гипотермии перед полной остановкой кровообращения электроэнцефалограмма (EEG) может выявить остаточную церебральную электрическую активность.[65] Изоэлектрическое безмолвие может быть индуцировано дальнейшим охлаждением, а последующая мозговая активность обнаружена при помощи электроэнцефалографии. Так как резидуальная электрическая активность в течение DHCA сопряжена с продолжающимся церебральным метаболизмом, стремление поддержать состояние изоэлектрического статуса может предотвратить повреждение мозга в течение остановки кровообращения. Электроэнцефалограмма также помогает в определении уровня и глубины анестезии. Послеоперационный электроэнцефалографический анализ показал наличие субклинической судорожной активности у ряда пациентов высокого риска, потенциально связывая данные отклонения с более негативным нейрофизиологическим исходом. Значение интраоперационного электроэнцефалографического мониторинга после искусственного кровообращения и важность полученных данных еще требуют уточнения.

Транскраниальный допплер (TCD) использовался у младенцев в основном с научными целями и позволял выявить аномалии венозного или артериального кровотока, а также микроэмболы.[66] Данная технология использует принцип допплера для определения смещения в частоте отраженных сигналов от крови в средней мозговой артерии с тем, чтобы рассчитать скорость кровотока.[67] Так как диаметр этой крупной мозговой артерии сравнительно постоянный, скорость потока в ней должна приблизительно соответствовать скорости мозгового кровотока (CBF). Транскраниальный допплер имеет несколько преимуществ: (1) неинвазивность, (2) не требует использования рентгеновского излучения и (3) является средством непрерывного мониторинга. Дополнительным преимуществом этого метода является его способность оценивать быстрые изменения скорости кровотока, вызванные температурными или перфузионными изменениями, которые часто имеют место в ходе кардиохирургического вмешательства. К недостаткам транскраниального допплеровского мониторинга относятся: (1) нестабильность данных, особенно при низких скоростях потока, когда малейшие изменения положения головы пациента способны значительно изменять интенсивность сигнала и базовые измерения; (2) недостаток достоверных исследований в течение гипотермического искусственного кровообращения, когда температура наряду с редуцированной скоростью потока и ламинарными характеристиками потока при непульсирующей перфузии способны ограничить точность измерений скорости мозгового кровотока. Измерения скорости мозгового кровотока при помощи TCD имеют приемлемую корреляцию с большим количеством стандартных измерений мозгового кровотока при нормотермии, а некоторые исследования были посвящены его достоверности и при гипотермическом искусственном кровообращении.[68]

Метод транскраниального допплера использовался для исследования эффектов искусственного кровообращения и остановки кровообращения в условиях глубокой гипотермии на церебральную гемодинамику у детей, а также для оценки частоты мозговой эмболии. Недавние исследования, изучавшие головной мозг с помощью TCD, позволили нескольким исследовательским группам предоставить важную информацию относительно вопросов нормальной и патологической мозговой перфузии при кардиохирургических операциях у детей. Вопросы, касающиеся мозгового перфузионного давления, ауторегуляции, эффекта $PaCO_2$ и температуры были исследованы у детей с помощью транскраниального допплера и обсуждаются позднее.[68-70] Этот метод также позволяет получить качественные данные о наличии газовых эмболов в средней мозговой артерии в ходе вмешательства.[71,72] Количественное определение этого важного механизма мозгового повреждения при проведении кардиохирургических операций было бы поучительным. Будущие исследования с использованием транскраниального допплера также должны обратить внимание на данный механизм повреждения.

Центры с превосходными результатами могут сообщать об использовании NIRS в послеоперационном периоде у новорожденных с врожденными пороками сердца «всегда» или «никогда». Учитывая тот факт, что была показана корреляция значений церебральной NIRS с венозной сатурацией в луковице яремной вены, интерес к использованию NIRS как способа неинвазивной оценки доставки кислорода к головному мозгу является целесообразным.[73] Austin и соавт. сообщили о значении интраоперационного мониторинга церебральной NIRS. Ими было отмечено, что десатурация мозгового оксигемоглобина являлась причиной большинства нейрофизиологических нарушений в ходе мультимодального мониторирования с использованием NIRS, транскраниального допплера и электроэнцефалографии.[74] Более двух третей пациентов в этом исследовании имели выявляемые при нейромониторировании изменения, а аналогичный процент этих изменений потребовал вмешательств со стороны перфузиолога, хирурга или анестезиолога. Вмешательство хирурга, такое как изменение положения канюли, было выполнено в одной четверти случаев, а вмешательство перфузиолога – более чем в половине случаев. Частота послеоперационных неврологических осложнений также была выше у тех пациентов, у которых данные

изменения не корригировались. Мониторирование NIRS в течение некоторых специальных хирургических техник, таких как регионарная мозговая перфузия, продемонстрировало полезность ее использования при интраоперационном ведении.[75,76] Однако пока еще нет исследований, которые показали бы, что использование NIRS в послеоперационном периоде сопряжено с лучшими результатами неврологического исхода. Изучение церебрального кровотока с помощью технологии клиренса ксенона улучшило понимание цереброваскулярной динамики у младенцев в ходе искусственного кровообращения и особенно при глубокой гипотермии и после периода остановки кровообращения.[77-80] В целом, с помощью этого исследовательского инструмента были описаны эффекты искусственного кровообращения, влияние температуры, различных перфузионных техник на мозговой кровоток, а также, косвенно, на метаболизм головного мозга (Рис. 83-6). Исследования, использующие эту методику, показали, что некоторые механизмы ауторегуляции мозгового кровотока, такие как регуляция «давление – объемный кровоток», утрачиваются при глубокой гипотермии и что церебральная реперфузия ухудшается после периода полнй остановки кровообращения.

Индукция и поддержание анестезии

Принципы интраоперационного обеспечения после кардиоторакальных хирургических вмешательств основываются на понимании патофизиологии каждого патологического процесса и практическом знании эффектов различных анестетиков и других фармакологических воздействий на индивидуальное состояние пациента. Выбор техники индукции зависит от степени кардиальной дисфункции, вида порока сердца, глубины седации после премедикации, а также наличия или отсутствия сосудистого доступа. У детей с хорошим кардиальным резервом индукционная

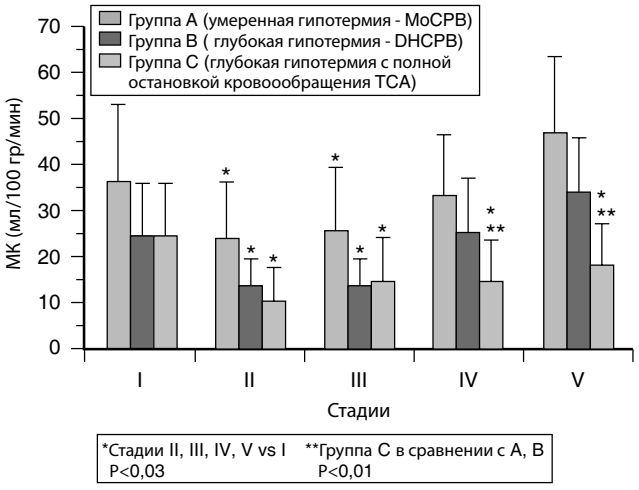


Рис. 83-6 Диаграмма изменений в мозговом кровотоке (CBF) перед ИК, в течение и после экстракорпорального кровообращения (CPB) у 67 младенцев и детей (±SD). Группа «А» переносила коррекцию в условиях экстракорпорального кровообращения с умеренной гипотермией (moderate hypothermic bypass – MoCPB) при 28°-32°C; группа «Б» с глубокой гипотермией (deep hypothermic bypass – DHCPB) при 18°-22°C; и группа «С» с полной остановкой кровообращения при температуре 18°C. Обратите внимание на сниженную мозговую реперфузию после полной остановки кровообращения (группа «С»). Стадия I – перед началом перфузии; стадии II и III – в течение гипотермической фазы перфузии; стадия IV – фаза согревания; стадия V – после окончания перфузии. *(Из Greeley WJ, Brusino FG, Ungerleider RM, et al: The effects of cardiopulmonary bypass on cerebral blood flow in neonates, infants, and children. Circulation 80:I209, 1989.)*

техника может быть весьма разнообразной при условии аккуратной и хорошо мониторируемой индукции. У пациентов с умеренным кардиальным резервом титрование анестетиков в период вводного наркоза является более важным, чем конкретная анестезиологическая техника. Широкий спектр техник анестезиологической индукции использовался успешно и безопасно, например севофлуран, изофлуран и закись азота; внутривенный и внутримышечный кетамин; внутривенный пропофол, фентанил, мидазолам и тиопентал.[81] Для новорожденных, подвергаемых операциям на открытом сердце, наиболее распространена индукция опиоидами и миорелаксантами, тогда как дети более старшего возраста с достаточным кардиальным резервом обычно получают ингаляционную индукцию севофлураном или галотаном. Кетамин часто используется для индукции у пациентов с цианотическими пороками, потому что он повышает системное сосудистое сопротивление (systemic vascular resistance – SVR) и сердечный выброс, тем самым снижая выраженность право-левого шунтирования. Введение кетамина возможно как внутривенно, так и внутримышечно. Внутримышечное введение может вызывать боль, возбуждение и последующую артериальную десатурацию.

Ингаляционная индукция обычно хорошо воспринимается и переносится большинством детей. Ингаляционная индукция севофлураном может быть легко и безопасно проведена даже у цианотических пациентов, таких как с тетрадой Фалло (Рис. 83-7). У пациентов с риском развития право-левого шунтирования и системной десатурации оксигенация хорошо поддерживается адекватной проходимостью дыхательных путей и вентиляцией, несмотря на индуцированное галотаном снижение системного артериального давления.[82] Квалифицированное обеспечение проходимости дыхательных путей и эффективность искусственной вентиляции легких являются одинаково важными компонентами индукции. Хотя понимание сложности шунтов и изменений сосудистого сопротивления является базовым принципом, поддержание проходимости дыхательных путей и влияние вентиляции легких на сердечно-сосудистую систему имеют первостепенно важное значение в ходе вводного наркоза.

После индукции в наркоз обеспечивается или расширяется внутривенный доступ. Для поддержания анестезии, обычно назначают недеполяризующие миорелаксанты с внутривенным опиоидом или ингаляционным анестетиком, либо их сочетание. После проведения преоксигенации 100% FiO_2 ребенок осторожно интубируется смазанной эндотрахеальной трубкой. Обычно выбирается назальная трубка, так как у большинства пациентов, требующих интраоперационной TEE или послеоперационной искусственной вентиляции легких, или и того и другого, назотрахеальная трубка обеспечивает большую стабильность и комфорт пациенту по сравнению с оральным доступом.* Некоторая степень альвеолярной преоксигенации рекомендуется даже у детей младшего возраста, у которых системная перфузия может быть скомпрометирована снижающимся легочным сосудистым сопротивлением, приводя к увеличению легочного кровотока. Данный маневр позволяет замедлить десатурацию в ходе интубации. Если ребенок доставляется в операционную уже интубированным, в нашей практике мы переинтубируем пациента. Сгущенный секрет в трубке с маленьким

* Рекомендуемый метод интубации успешно используется в детских клиниках Бостона, однако большинство детских кардиохирургических клиник США продолжают также успешно использовать оротрахеальную интубацию *(Прим. пер.)*

внутренним диаметром может стать причиной выраженной обструкции газовому потоку. В течение периода искусственного кровообращения, когда увлажненная вентиляция прекращена, может происходить выраженная обструкция эндотрахеальной трубки. Это может быть минимизировано постановкой новой эндотрахеальной трубки в начале вмешательства.

Из-за разнообразия сочетаний врожденных пороков сердца и хирургических вмешательств индивидуализированный план ведения анестезии является базовым принципом. Поддержание анестезии у таких пациентов зависит от возраста и состояния пациента, вида хирургической коррекции, длительности искусственного кровообращения и необходимости послеоперационной вентиляции легких. Оценка гемодинамических задач для уменьшения патофизиологических состояний нагрузки должна быть разработана для каждого пациента, используя преимущества известных качественных эффектов отдельных анестетиков и методик искусственной вентиляции легких. Эти индивидуализированные планы также должны быть объединены с общими периоперационными задачами, чтобы выбрать оптимальный анестетик. Так, у пациентов со сложными врожденными пороками сердца, которые требуют дооперационной инотропной поддержки и искусственной вентиляции легких, индукция с тщательно контролируемой гемодинамикой и поддержанием анестезии сильнодействующими опиоидами, обычно является методом выбора. У пациентов с простым ДМПП и ДМЖП предпочтительным является сильнодействующий ингаляционный анестетик в качестве основного анестезиологического агента. Это позволяет осуществить раннюю послеоперационную экстубацию и сократить период пребывания пациента в отделении интенсивной терапии. Более важным, чем конкретные анестезиологические техники и препараты, является квалифицированное выполнение анестезиологического плана, который учитывает реакцию пациента на препараты и изменения, связанные с хирургическим вмешательством, а так же раннее распознавание интраоперационных осложнений.

Изменения артериального давления и частоты сердечных сокращений при ингаляционной анестезии у обычных детей, о которых имеются сообщения, также наблюдаются у педиатрических пациентов кардиохирургического профиля. Хотя и галотан, и изофлуран снижают артериальное давление у новорожденных, младенцев и детей, вазодилатирующие свойства изофлурана могут улучшить общую миокардиальную сократимость по сравнению с галотаном.[83] Несмотря на улучшенный кардиальный резерв на фоне изофлурана, частота возникновения ларингоспазма, кашля и десатурации в ходе индукции в наркоз ограничивает его применение в качестве индукционного агента у пациентов с врожденными пороками сердца.[84] Сильнодействующие ингаляционные препараты в качестве основных анестетиков должны резервироваться для детей с адекватным сердечно-сосудистым резервом, которые являются кандидатами на раннюю послеоперационную экстубацию. Миокардиальная депрессия и гипотензия, связанные с применением ингаляционных анестетиков, хорошо переносятся такими пациентами. Примерами являются закрытие ДМПП и ДМЖП, резекция дискретной субаортальной мембраны, стеноз легочной артерии или аорты, тетрада Фалло, шунты, лигирование ОАП и устранение коарктации аорты.

Десфлуран обладает кардиореспираторными свойствами, схожими с изофлураном.[85] Основным его преимуществом является низкая растворимость в газах крови и тканях. Это предполагает наступление быстрого равновесия между вдыхаемой и альвеолярной концентрацией и быстрое снижение альвеолярной концентрации в течение элиминации.[86] Эти свойства, в свою очередь, обеспечивают большую точность в дозировании препарата в течение операции и способны сделать десфлуран более титруемым дополнительным препаратом в детской кардиоанестезии. Десфлуран имеет три основных недостатка: мощность*, резкий запах и наличие отрицательного инотропного эффекта.[87,88] Исследования в здоровой детской популяции говорят о том, что 1 единица минимальной альвеолярной концентрации (МАК) десфлурана требует концентрации от 8 до 10%.[89,90] Десфлуран по запаху является довольно едким, и несмотря на его быстрое поглощение, ранний опыт его применения для ингаляционной индукции у детей свидетельствовал о достаточно высокой частоте возникновения реактивности дыхательных путей и ларингоспазма.[89,91,92] Хотя отрицательный инотропный эффект десфлурана менее выражен, чем у галотана, десфлуран не должен применяться в качестве единственного анестетика у пациентов с выраженной сердечной дисфункцией.[92]

Севофлуран обладает более приемлемым запахом без значимой миокардиальной депрессии, какой обладает галотан.[93] Кроме того, его растворимость в газах крови почти такая же низкая, как у десфлурана. С точки зрения влияния на гемодинамику, севофлуран имеет тенденцию вызывать тахикардию, особенно у детей старшего возраста и сохранять системное артериальное давление.[94] Снижение частоты сердечных сокращений и системного артериального давления является более умеренным у детей младшего возраста, обезболенных севофлураном, чем в контрольной группе анестезированных галотаном, показывая эхокардиографические признаки нормальной сократимости и сердечного индекса.[95,96] Продолжаются дискуссии вокруг возможной токсичности продуктов севофлурановой анестезии, связанной как с метаболизмом у пациента,

* Авторы, по-видимому, желали подчеркнуть тот факт, что по мощности десфлуран уступает другим газообразным анестетикам *(Прим. пер.)*

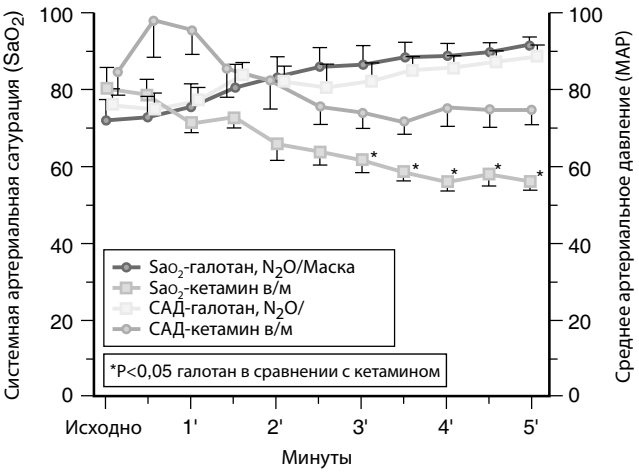


Рис. 83-7 Сравнительные изменения артериальной сатурации (SaO_2) и среднего артериального давления (MAP) в течение масочного галотанового наркоза в сочетании с N_2O (n = 7) и внутримышечной индукцией кетамином (n = 7) у детей с тетрадой Фалло с риском право-левого шунтирования. Обратите внимание на поддержание SaO_2 в группе галотана, несмотря на значимый перепад среднего артериального давления. *(Из Greeley WJ, Bushman GA, Davis DP, Reves JG: Comparative effects of halothane and ketamine on systemic arterial oxygen saturation in children with cyanotic heart disease. Anesthesiology 65:666, 1986.)*

так и с продукцией компаунда «А» в дыхательном контуре. Хотя значимость компаунда «А» во взрослой практике остается неясной, опыт показывает, что продукция этого токсина у детей значительно уменьшена.[97]

Дети со сложными пороками сердца и ограниченным кардиальным резервом требуют анестезиологической техники, которая обеспечивает гемодинамическую стабильность. Пациенты с ограниченным кардиальным резервом хуже переносят ингаляционные анестетики в качестве базовых, особенно после искусственного кровообращения. Фентанил является прекрасным препаратом для индукции и поддержания анестезии в этой группе пациентов. Низкие или умеренные дозы этого опиоида могут быть дополнены ингаляционными анестетиками. Добавление низких концентраций ингаляционных агентов к меньшим дозам опиоидов сокращают или устраняют необходимость послеоперационной искусственной вентиляции легких, сохраняя преимущество интраоперационной гемодинамической стабильности. Послеоперационная искусственная вентиляция потребуется при использовании техники высоких доз опиоида. Гемодинамические эффекты фентанила в дозе 25 *мкг/кг** в сочетании с панкурониумом, назначенного детям младшего возраста, в послеоперационном периоде после оперативного лечения врожденного порока сердца не затрагивают изменений давления в левом предсердии (LAP), давления в легочной артерии, легочного сосудистого сопротивления (PVR) и сердечного индекса, вызывая небольшое снижение SVR и среднего артериального давления.[98] Более высокие дозы фентанила от 50 до 75 *мкг/кг* в сочетании с панкурониумом приводят к несколько более выраженному снижению артериального давления и частоты сердечных сокращений у младенцев при коррекции врожденных пороков сердца.[99] Несмотря на широкие границы безопасного применения этого опиоида, у определенной популяции младенцев и детей с пограничко компенсированной гемодинамикой, поддерживаемой эндогенными катехоламинами, при указанных дозировках могут проявляться более выраженные сердечно-сосудистые изменения. Было показано, что фентанил блокирует легочную вазоконстрикцию, индуцированную стимуляцией, и способствует стабильности легочного кровотока у новорожденных после коррекции врожденной диафрагмальной грыжи.[100] Следовательно, использование фентанила может быть экстраполировано на операцию, где стабилизация чувствительности легочных сосудов у новорожденных и младенцев с реактивным легочным сосудистым руслом является решающим фактором при отлучении пациента от искусственного кровообращения и стабилизации шунтирующего потока.

Суфентанил и панкуроний обеспечивают аналогичную гемодинамическую стабильность, как и при использовании фентанила с панкурониумом у педиатрических пациентов кардиохирургичкого профиля. Дети, получающие индукцию суфентанилом в одномоментной дозе от 5 до 20 *мкг/кг,* имеют стабильный прединтубационный период.[101,102] Интубация и другие воздействия, такие как стернотомия, не вызывают клинически значимых нарушений гемодинамики, несмотря на то, что эти изменения более выражены, чем при равнозначных дозах фентанила. Использование фентанила в виде постоянной инфузии (0,1 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$) обеспечивает меньшие изменения частоты сердечных сокращений и кровяного давления. Это особенно важно для детей младшего возраста, которые плохо переносят значимые гемодинамические изменения. Было показано, что у новорожденных с критическими врожденными пороками сердца анестезия суфентанилом и его послеоперационная инфузия сокращают заболеваемость после операций на сердце по сравнению с анестезией галотаном и рутинным использованием морфина в послеоперационном периоде.[103] Ослабление стрессорного ответа, наблюдаемое в данном исследовании, вероятно, вычислено разницей в осложнениях; там отсутствует сравнение с группой, представляющей более типичные дозы фенилпиперидинового опиоида (например, фентанила 0,75 *мкг/кг***), чтобы сделать выводы, являются ли такие большие дозы опиоида оптимальными.

По сравнению с другими препаратами своего класса, ремифентанил является новым опиоидом ультракороткого действия, имеющим уникальное преимущество в метаболизме за счет неспецифических и тканевых эстераз, которые таким способом ограничивают возможность для его накопления, связанную с продолжительной элиминацией.[104] Ремифентанил может дать преимущества для некоторых групп пациентов, у которых ослабление эндогенного ответа является желательным в процессе операции, но потенциально вредно при ее окончании. Рандомизированное исследование, сравнивающее эквивалентные дозы ремифентанила и алфентанила в амбулаторной детской хирургии, выявило отсроченное пробуждение, требовавшее введения налоксона только в группе алфентанила.[105] Как у взрослых, так и у детей ремифентанил ассоциируется с качественными гемодинамическими изменениями, схожими с другими опиоидами: непостоянной склонностью к брадикардии и небольшим понижением систолического кровяного давления.[105-107]

Из-за широкого распространения опиоидов в детской кардиохирургии и доступности инвазивного мониторинга, фармакокинетика и фармакодинамика этих препаратов изучена хорошо.[102,108] В целом, клиническая фармакология фентанила и суфентанила имеет одинаковые зависимые от возраста фармакокинетические и фармакодинамические особенности. Например, суфентанил имеет повышенный клиренс у пациентов от 1 месяца до 12 лет, по сравнению с подростками (12-16 лет) и сниженный клиренс в течение неонатального периода (до 1 месяца) (Табл. 83-9).[91,96] Более того, последующие наркозы суфентанилом у новорожденных с врожденными пороками сердца показали явное снижение его клиренса и элиминации между первой и третьей или четвертой неделями жизни (Рис. 83-8).[97] Вероятнее всего, последнее наблюдение можно объяснить изменениями микросомальной активности печени и улучшением печеночного кровотока при закрытии венозного протока. Изменчивость клиренса и элиминации в сочетании с ограниченным сердечно-сосудистым резервом у новорожденных в течение первого месяца жизни делает дозирование опиоида достаточно трудной задачей в данной возрастной группе. Осторожное титрование по 5-10 *мкг/кг* фентанила, 1-2 *мкг/кг* суфентанила или их непрерывная инфузия обеспечивают наиболее надежный метод достижения гемодинамической стабильности и точного эффекта в зависимости от дозы. Искусственное кровообращение, различные анестезиологические схемы и индивидуальные отличия пациентов влияют на фармакокинетическое и фармакодинамическое поведение опиоидов непредсказуемым образом. Даже такие известные заболевания, как тетрада Фалло,[98] или такие патофизиологические состояния, как повышенное внутрибрюшное давление,[99] меняют фармакокинетические процессы.

* Здесь автор приводит дозы насыщения фентанила, в качестве базового опиоидного анестетика *(Прим. пер.)*

** В оригинале опечатка: 0-75 *мкг/кг* (*Прим. глав. ред. пер.*)

Искусственное кровообращение

Различия искусственного кровообращения у детей и взрослых

Физиологические эффекты искусственного кровообращения у новорожденных, младенцев и детей старшего возраста отличаются от таковых у взрослых (Табл. 83-10). В ходе искусственного кровообращения дети подвергаются воздействию биологических крайностей, которые не встречаются у взрослых, включая глубокую гипотермию (18°C), гемодилюцию (от 3 до 4 раз превышающую объем циркулирующей крови), низкое перфузионное давление (20-30 *мм. рт. ст.*), широкий разброс объемной скорости потока (от 200 *мл/кг/мин* до полной остановки кровообращения) и различные техники поддержания pH крови (α-stat или pH-stat, либо оба последовательно). Данные параметры существенно отличаются от физиологически нормальных условий и оказывают влияние на способность сохранять нормальную функцию органов в течение и после искусственного кровообращения. Кроме этих заметных изменений, важными факторами могут быть трудно уловимые колебания в пополнении глюкозы, положения канюли, наличие аорто-легочных коллатералей и возраст пациента, влияющие на функцию органов в ходе искусственного кровообращения.

Взрослые пациенты нечасто подвергаются подобным биологическим воздействиям. Так, у взрослых кардиохирургических пациентов температура редко опускается ниже 25°C, гемодилюция является более умеренной, перфузионное давление, как правило, поддерживается на уровне 50-80 *мм. рт. ст.*, объемная скорость потока поддерживается в пределах 50-65 *мл/кг/мин*, а pH-стратегия имеет меньшее значение из-за использования умеренно низких температур и редкого использования остановки кровообращения. Такие показатели, как пополнение глюкозы, редко представляют собой проблему у взрослых пациентов, вследствие больших запасов гликогена в печени. Венозные и артериальные канюли имеют у них больший размер, но меньше деформируют предсердие и аорту, а их положение более предсказуемо. Несмотря на внешнее сходство, проведение искусственного кровообращения у детей имеет существенные отличия от такового у взрослых. Вследствие этого, у детей предполагаются явные физиологические различия в ответе на искусственное кровообращение. Кроме того, имеются некоторые видоизменяемые интраоперационные факторы, которые могут влиять на нейрофизиологические нарушения (Табл. 83-11).

Табл. 83-9 Фармакокинетика суфентанила у педиатрических пациентов с сердечно-сосудистой патологией*

Возрастная группа	t ½α (*мин*)	t ½β (*мин*)	Клиренс (*мл/мин*)	Vd_{ss} (*л/кг*)
1-30 дней	23 ± 17	737 ± 346	6,7 ± 6,1	4,2 ± 1,0
1-24 мес.	16 ± 5	214 ± 41	18,1 ± 2,7	3,1 ± 1,0
2-12 лет	20 ± 6	140 ± 30	16,9 ± 2,2	2,7 ± 0,5
12-18 лет	20 ± 6	209 ± 23	13,1 ± 0,4	2,7 ± 0,5

t ½α – slow distribution half-life – медленное распределение периода полувыведения
t ½β– период полувыведения
Vdss – volume of distribution at steady state – объем распределения при динамическом равновесии
* Все значения: среднее ± стандартное отклонение (см. ссылку 39)

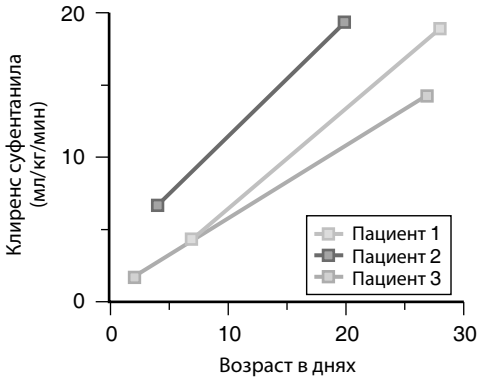


Рис. 83-8 Динамика клиренса суфентанила в течение первого месяца жизни у трех новорожденный с врожденным пороком сердца. В течение неонатального периода клиренс суфентанила увеличивается, превышая скорость очищения у взрослых. *(Данные из Greeley WJ, de Bruijn NP: Changes in sufentanil pharmacokinetics within the neonatal period. Anesth Analg 67:86, 1988.)*

Первичный объем заполнения*

Растворы для первичного заполнения, используемые для искусственного кровообращения у детей, имеют огромное значение ввиду непропорционально большого соотношения первичного объема заполнения с объемом циркулирующей крови. У взрослых первичный объем заполнения эквивалентен 25-33% объема циркулирующей крови пациента, тогда как у новорожденных и младенцев первичный объем заполнения может превышать объем циркулирующей крови на 200%. С использованием современных низкообъемных перфузионных контуров (например, оксигенатор малого объема, магистральные трубки меньшего диаметра) первичный объем заполнения у новорожденных не превышает одного объема циркулирующей крови. Поэтому необходимо заботиться о том, чтобы достигнуть физиологически сбалансированного заправочного раствора и ограничить его объем настолько, насколько это возможно. Большинство педиатрических заправочных растворов, однако, имеют довольно вариабельные уровни электролитов, кальция, глюкозы и лактата. Уровни электролитов, глюкозы и лактата могут быть достаточно высокими, если раствор включает большое количество донорской крови, или низкими, если донорская кровь добавляется в минимальном количестве. Уровень кальция в заправочном растворе обычно очень низкий, это может способствовать быстрому замедлению работы сердца с началом искусственного кровообращения.

Основные компоненты заправочного раствора включают: кристаллоиды, донорскую кровь (чтобы поддержать гематокрит, соответственный температуре) и коллоиды. Другими компонентами, которые могут быть добавлены в заправочный раствор, являются: маннитол, буферные растворы (бикарбонат натрия или тригидрооксиметиламинометан – THAM) и стероиды. Во многих центрах в первичный объем экстракорпорального контура у новорожденных и младенцев добавляют коллоиды или свежезамороженную плазму или используют цельную кровь в заправочном растворе. В эксперименте было показано, что низкая концентрация белков плазмы ухудшает лимфатический отток

* Лингвистические эквиваленты термину «первичный объем заполнения» в среде российских перфузиологов: «прайм», «первичный объем», «заправочный объем», «заправочный раствор», «экстракорпоральный объем». Лингвистические эквиваленты термину «Priming Volume» в среде англоязычных перфузионистов: «priming solutions», «prime», «pump prime» *(Прим. пер.)*

Табл. 83-10 Различия искусственного кровообращения у детей и взрослых

Параметр	Взрослые	Дети
Гипотермический режим	Редко менее 25-30°C	Часто 15-20°
Использование остановки кровообращения	Редко	Распространено
Первичный объем заполнения		
Эффект дилюции объема крови	25-33%	150-300%
Дополнительные компоненты прайма		Кровь, альбумин
Перфузионное давление	50-80 *мм рт. ст.*	20-50 *мм рт. ст.*
Влияние выбора α- или pH-stat стратегии	Минимальное при умеренной гипотермии	Значимое при глубокой гипотермии
Измеряемая разница $PaCO_2$	30-45 *мм рт. ст.*	20-80 *мм рт. ст.*
Регуляция глюкозы		
Гипогликемия	Редко – необходимо значительное повреждение	Часто – сниженные запасы гликогена в печени
Гипергликемия	Часто – обычно легко контролируется инсулином	Редко – возможен рикошет гипогликемии

и изменяет легочную функцию за счет увеличенной капиллярной утечки.[109] Несмотря на то, что у взрослых пациентов добавление альбумина в заправочный объем не продемонстрировало изменений в течение искусственного кровообращения, в одном из исследований высказано предположение о том, что поддержание нормального коллоидного осмотического давления может улучшить выживаемость у детей младшего возраста, подвергающихся искусственному кровообращению.[110,111]

Добавление свежезамороженной плазмы или цельной крови (см. Гл. 55) является попыткой восстановить уровень прокоагулянтов, которые подвергаются значительной дилюции при искусственном кровообращении у детей младшего возраста. У новорожденных и младенцев кровь должна добавляться в заправочный раствор. Большинство центров использует донорскую эритроцитарную взвесь, однако в некоторых применяется и цельная кровь. Использование цельной крови пополняет как уровень эритроцитов, так и факторы свертывания крови от одного донора. Фактически, низкообъемные перфузионные контуры дают возможность перфузиологам и анестезиологам совместно использовать единственную дозу цельной крови, ограничивая, таким образом, контакт пациента с донорской кровью только до одного донора на протяжении всего периоперационного периода.

Добавление любых компонентов крови будет вызывать гораздо большую нагрузку глюкозой в заправочном растворе. Гипергликемия может повышать риск неврологического повреждения, если в процессе перфузии возникает ишемия головного мозга. Добавление маннитола обеспечивает осмотический диурез и удаление из циркуляции свободных кислородных радикалов. Стероиды добавляются для стабилизации мембран, чтобы обеспечить теоретическое преимущество в снижении ионного смещения в течение периода ишемии. Однако стероиды могут повышать уровень глюкозы, что может оказаться пагубным, если случается период мозговой ишемии. Стероиды остаются одним из наиболее дискуссионных дополнений к заправочному раствору.

Температура

Искусственное кровообращение в гипотермическом режиме используется для сохранения функции органов в ходе кардиохирургических вмешательств. Применяются три температурных режима экстракорпорального кровообращения: умеренная гипотермия (25-32°C), глубокая гипотермия (18°C) и глубокая гипотермия с остановкой кровообращения (deep hypothermic circulatory arrest – DHCA). Выбор температурного режима искусственного кровообращения принимается на основании требующихся хирургических условий, учета габаритов пациента, на основании типа вмешательства и потенциального физиологического влияния на организм.

Искусственное кровообращение в условиях умеренной гипотермии является основным методом перфузии, применяемым у детей старшего возраста и подростков. У пациентов данной возрастной группы венозные канюли являются менее выпячивающимися, поэтому сердце способно легко приспособиться к канюляции верхней и нижней полых вен. Бикавальная канюляция сокращает возврат крови в правое предсердие и улучшает хирургическую визуализацию внутрисердечной анатомии. Умеренная гипотермия может быть выбрана и у детей раннего возраста при менее трудоемких вмешательствах, таких как ДМПП или неосложненный ДМЖП. Большинство хирургов охотно канюлируют нижнюю и верхнюю полые вены у новорожденных и младенцев. Однако у этих пациентов подобный подход является технически более сложным и с большей вероятностью способствует возникновению короткого периода гемодинамической нестабильности. Кроме того, эластичность полых вен в сочетании с ригидностью канюль может вызывать обструкцию полых вен, ухудшая венозный возврат и повышая венозное давление в мезентериальном и церебральном сосудистом бассейне.

Искусственное кровообращение в условиях глубокой гипотермии, как правило, резервируется за новорожденными и младенцами, требующими сложных хирургических коррекций. Однако и некоторые дети

Табл. 83-11 Повреждение центральной нервной системы и интраоперационные факторы, потенциально поддающиеся изменению

Эмболия воздухом или частицей
Скорость и глубина охлаждения ядра (если используется)
Глубокая гипотермия с остановкой кровообращения (если используется)
Реперфузионное повреждение и воспаление
Скорость согревания ядра/гипертермия
Гипергликемия
Гипероксия
pH стратегия в ходе искусственного кровообращения
Управление гематокритом в ходе искусственного кровообращения

старшего возраста со сложными пороками сердца или тяжелыми поражениями дуги аорты имеют преимущество при использовании низких температур. В целом, глубокая гипотермия выбирается для того, чтобы позволить хирургу проводить оперативное вмешательство в условиях искусственного кровообращения с редуцированным потоком или при полной остановке кровообращения. Перфузия в условиях низкого потока (50 *мл/кг/мин*) улучшает операционные условия для хирурга за счет обеспечения практически «сухого» поля. Глубокая гипотермия с полной остановкой кровообращения позволяет хирургу удалить предсердную и аортальную канюли. При использовании этой методики достигается более точная хирургическая коррекция вследствие «сухого» операционного поля с отсутствием перфузионных канюль. Остановка кровообращения, даже в условиях глубокой гипотермии, привносит обеспокоенность относительно того, насколько хорошо глубокая гипотермия защищает функцию органов и головной мозг, подвергающийся наибольшему риску.[112]

Гемодилюция

Считается, что применение гемодилюции в ходе экстракорпорального кровообращения снижает использование гомологичной крови и улучшает микроциркуляцию за счет уменьшения вязкости крови. Хотя концентрированная кровь обладает улучшенной кислородно-транспортной емкостью, ее вязкость снижает эффективный кровоток через микроциркуляторное русло. При низких температурах вязкость крови существенно повышается и снижается кровоток. Гипотермия в сочетании с непульсирующим потоком при искусственном кровообращении ухудшает текучесть крови через микроциркуляторное русло. При этом возможно возникновение сладжа эритроцитов, развитие окклюзии мелких сосудов и множественных зон тканевой гипоперфузии. Следовательно, гемодилюция является важным аспектом при гипотермическом искусственном кровообращении. Однако необходимый уровень гемодилюции для конкретных температур не вполне определен. Кроме того, гемодилюция снижает перфузионное давление, увеличивает церебральный кровоток, потенциально повышая тем самым микроэмболию головного мозга, и снижает кислородно-транспортную емкость крови.[113] Одна группа исследователей в эксперименте на животных моделях обнаружила, что чрезмерная гемодилюция до уровня гематокрита менее 10% приводит к недостаточной доставке кислорода, а при уровне гематокрита более 30% имело место лучшее церебральное восстановление после DHCA.[114] Jonas с соавт.[115] подтвердили эти данные в рандомизированном исследовании, в котором использовались два гемодилюционных протокола у детей младше 9 месяцев (гематокрит 20% против 30%). Результаты развития детей были оценены при дальнейшем наблюдении за ними в возрасте 1 года с использованием шкалы Bayley (Bayley Scales of Infant Development). В краткосрочном плане в группе пациентов с более низким уровнем гематокрита имелись самые низкие показатели сердечного индекса, более высокий уровень лактата в сыворотке через 1 *ч* после искусственного кровообращения и более выраженное увеличение общего содержания воды в тканях в первый послеоперационный день. В возрасте одного года индекс умственного развития был сопоставим, однако, индекс психомоторного развития был существенно ниже в группе пациентов с более низким уровнем гематокрита. Кроме того, дети раннего возраста в группе с более низким уровнем гематокрита имели уровень психомоторного развития в 2 стандартных отклонения ниже среднего. Так как при остановке кровообращения эритроциты служат основным резервуаром кислорода, значение гематокрита близкое к 30%, особенно в ходе согревания, является предпочтительным, когда предполагается использование глубокой гипотермии. В настоящее время большинство центров в ходе искусственого кровообращения поддерживает уровень гематокрита около 25-30%, улучшая доставку кислорода к жизненно важным органам, таким как головной мозг. Доставка кислорода к мозгу является особенно важной, так как мозговая ауторегуляция при глубокой гипотермии и после DHCA ухудшается.

Чтобы у новорожденных и младенцев достигнуть уровня гематокрита 25-30%, необходимо добавление донорской крови в заправочный раствор. Уровень смешанного гематокрита при экстракорпоральном кровообращении (уровень гематокрита в общем заправочном объеме плюс гематокрит в объеме крови пациента) может быть вычислен по следующей формуле:

$$HCT_{cpb} = \frac{BV_{pt} \times HCT_{pt}}{BV_{pt} + TPV},$$

где HCT_{CBP} – смешанный гематокрит (TPV+BV_{pt}); BVpt – объем крови пациента (вес пациента в *кг* х расчетный объем крови в *мл/кг*); TPV – общий заправочный объем экстракорпорального контура; HCTpt – стартовый уровень гематокрита пациента перед началом перфузии. Этот расчет позволяет оценить уровень гематокрита пациента при использовании бескровного заправочного объема, который пригоден для детей старшего возраста и подростков. У новорожденных и младенцев перфузиологу необходимо добавить кровь в заправочный объем, чтобы достигнуть желаемого уровня гематокрита в ходе гипотермического искусственного кровообращения. Приведенная ниже формула оценивает количество донорских эритроцитов (RBCs) в миллилитрах, которое необходимо добавить в заправочный объем для достижения желаемого уровня гематокрита:

Добавляемый объем донорских эритроцитов RBCs (мл) = (BV_{pt} + TPV) ($Hct_{desired}$) – (BV_{pt}) (Hct_{pt})*, где BV_{pt} – объем крови пациента, TPV – общий заправочный объем экстракорпорального контура, $Hct_{desired}$ – желаемый уровень гематокрита при экстракорпоральном кровообращении, Hct_{pt} – стартовый уровень гематокрита пациента.

В настоящее время нет данных, определяющих оптимальный уровень гематокрита у пациента после отключения искусственного кровообращения. Решения относительно постперфузионного уровня гематокрита у пациента принимаются на основании функции сердца и анатомии порока после его коррекции. Для пациентов с резидуальной гипоксемией, с умеренной или выраженной миокардиальной дисфункцией целесообразна улучшенная кислородо-транспортная емкость с уровнем гематокрита 40% и выше**. Пациенты с физиологической коррекцией и хорошей миокардиальной функцией могут переносить уровень гематокрита 25-30%.[116] Для пациентов с незначительной или умеренной миокардиальной дис-

* Поскольку гематокрит эритроцитарной массы все-таки не равен 1, эта формула становится пригодной для практического использования только после того, как итоговое числовое значение правой части уравнения будет разделено на значение Hct донорской эритроцитарной массы *(Прим. пер.)*

** Указано значение гематокрита пациента к моменту окончания перфузии, но не в процессе гипотермической перфузии *(Прим. пер.)*

функцией допустимые значения гематокрита, находящиеся между вышеуказанными значениями, представляются вполне разумными. Следовательно, у пациентов с физиологической коррекцией, с умеренно хорошей функцией желудочков и гемодинамически стабильных, риски, сопряженные с трансфузией крови и ее компонентов, должны быть обоснованы непосредственно в течение постперфузионного периода.

Методы поддержания газового состава крови

Теоретическое преимущество метода α-stat перед pH-stat режимом в поддержании газового состава крови во время гипотермического искусственного кровообращения является предметом широкой дискуссии (см. Гл. 49). Несмотря на то, что метод pH-stat, вероятно, не является оптимальным для взрослых пациентов, для которых основным риском повреждения головного мозга является микроэмболия, считается, что у младенцев данные риски ниже из-за отсутствия атеросклеротического поражения. При pH-stat методе добавление CO_2 во вдыхаемую газовую смесь при охлаждении в ходе экстракорпорального кровообращения увеличивает церебральный кровоток и может улучшать оксигенацию тканей мозга и конечные результаты.

Спорные вопросы, касающиеся коррекции pH в ходе искусственного кровообращения, были рассмотрены в большом исследовании Бостонского детского госпиталя. В их исследовании дети младше 9 месяцев были рандомизированы на группы с α-stat и pH-stat методиками в ходе искусственного кровообращения и глубокой гипотермии с последующим длительным наблюдением.[117,118] У детей младше 9 месяцев после бивентрикулярной коррекции различных пороков сердца были оценены результаты неврологического развития. Краткосрочные преимущества, выявленные при pH-stat методе, включают тенденцию к меньшим послеоперационным нарушениям и более короткому периоду восстановления до появления первой электроэнцефалографической активности. У пациентов с транспозицией магистральных артерий была выявлена меньшая длительность интубации и нахождения в отделении ИТ.[118] Однако использование α-stat или pH-stat методики не имело соответствующей связи с лучшими или худшими результатами неврологического развития при наблюдении этих же детей через 2 и 4 года.[117]

Начало искусственного кровообращения

Артериальная и венозная канюли, установленные до начала искусственного кровообращения, могут вызывать серьезные проблемы в периперфузионном периоде. Неправильно расположенная венозная канюля может вызвать обструкцию полой вены. Проблемы венозной обструкции особенно возрастают при искусственном кровообращении у новорожденных, так как артериальное давление у них обычно низкое (20-40 *мм рт. ст.*), а крупные и относительно жесткие канюли легко деформируют крайне податливые венозные сосуды*.[109,110] Канюля в нижней полой вене может вызывать обструкцию венозного возврата из бассейна внутренних органов, приводя к асциту из-за повышенного гидростатического давления или прямого понижения перфузионного давления в мезентериальных, почечных и печеночных сосудистых ложах. У детей раннего возраста с необъяснимым асцитом может последовать и должна предполагаться значимая почечная, печеночная и гастроинтестинальная дисфункция. Аналогичные проблемы с канюляцией могут привести и к обструкции верхней полой вены. Такое состояние может быть более угрожающим уже в ходе искусственного кровообращения. Следствием подобных обстоятельств могут быть три проблемы: (1) отек головного мозга; (2) ограничение локального или глобального мозгового кровотока; (3) уменьшение доли перфузионного потока, достигающего мозговой циркуляции, и, как следствие, неэффективное охлаждение головного мозга.

В операционной давление в верхней полой вене должно мониторироваться через катетер во внутренней яремной вене, при этом необходимо наблюдать за головой пациента для выявления признаков гиперемии после начала экстракорпорального кровообращения. Обсуждение с перфузиологом вопроса неадекватности венозного возврата и значимого градиента температур во время охлаждения, возникающего между верхней и нижней частями тела, должно насторожить анестезиолога и хирурга относительно наличия потенциальных проблем с венозными канюлями. Пациенты с аномалиями крупных системных вен (дополнительная левая верхняя полая вена или azygos-соединение с прерванной нижней полой веной) представляют собой особенный риск возникновения проблем с венозной канюляцией и дренажом.

Также возможно возникновение проблем с положением аортальной канюли. Аортальная канюля может «соскользнуть» в просвет брахиоцефального ствола и, следовательно, селективно направлять поток крови к правой стороне циркуляции в мозге. Кроме того, положение кончика канюли может вызвать преимущественный поток крови вниз по аорте или вызывать эффект Venturi, обкрадывая мозговую циркуляцию. Наличие такой проблемы было подтверждено в ходе мониторирования церебрального кровотока обнаружением значительной разницы в величинах потоков между правой и левой гемисферами после начала искусственного кровообращения. Наличие крупных коллатералей от аорты к легочной артерии, таких как широкий ОАП, может вызывать сброс крови из русла системной циркуляции в легочное русло, уменьшая, таким образом, церебральный кровоток и эффективность охлаждения головного мозга в ходе искусственного кровообращения. Хирург должен контролировать проток до или непосредственно после начала искусственного кровообращения с тем, чтобы устранить данную проблему, а крупные аорто-легочные коллатерали, если это возможно, должны быть эмболизированы в катетеризационной лаборатории до оперативного вмешательства. Новорожденным с выраженными аномалиями дуги аорты (например, атрезия аорты, перерыв дуги аорты) может потребоваться радикальное изменение техник канюляции, таких как помещение артериальной канюли в ствол легочной артерии с временной окклюзией ее ветвей для обеспечения перфузии тела через ОАП или даже выполнения двойной артериальной канюляции как восходящей аорты, так и ствола легочной артерии. Подобные приспособления требуют особой бдительности для того, чтобы обеспечить эффективную, полную перфузию и равномерное охлаждение жизненно важных органов.

* В данном случае авторы указывают на негативное для гемодинамики сочетание двух проблем: пониженного среднего перфузионного давления и низкого венозного возврата *(Прим. пер.)*

Как только аортальная и венозные канюли установлены и соединены с артериальной и венозной магистралями экстракорпорального контура, начинается искусственное кровообращение. Работа артериального насоса увеличивается медленно, и, как только обеспечивается беспрепятственный поток, венозная кровь дренируется в кардиотомический резервуар*. Скорость потока постепенно увеличивается до тех пор, пока не будет достигнута полная поддержка циркуляции. Если венозный возврат уменьшается, давление в артериальной магистрали высокое или наблюдается чрезмерное среднее артериальное давление, скорость потока должна быть понижена. Высокое давление в артериальной магистрали и неадекватный венозный возврат обычно вызываются неправильным положением или перегибом артериальной или венозной канюль, соответственно. Скорость, с которой венозная кровь дренируется из пациента, определяется разницей высот между пациентом и входным отверстием венозного порта кардиотомического резервуара**, диаметром венозной канюли и просвета венозной магистрали. При некоторых обстоятельствах венозный дренаж может быть увеличен за счет использования системы вакуумного ассистирующего дренирования***.

У новорожденных и детей младшего возраста часто используется глубокая гипотермия. По этой причине заправочный раствор сохраняется холодным (от 18° до 22°C). Когда с началом искусственного кровообращения холодный перфузат контактирует с миокардом, частота сердечных сокращений немедленно урежается и сокращение сердца ослабляется. Вклад в общий объем потока крови, нагнетаемый сердцем ребенка, быстро уменьшается. Следовательно, чтобы поддерживать адекватную системную перфузию при нормотермических температурах или близких к ним, артериальный насос должен быстро достигать полной производительности потока.

У новорожденных и младенцев искусственное кровообращение начинается с включения артериального насоса. Как только безопасность аортального потока гарантирована, венозная магистраль разжимается и кровь начинает перетекать из правого предсердия в экстракорпоральный контур. Поток крови в аорту до раскрытия венозной магистрали имеет целью предотвратить возможные проблемы с кровопотерей, если имеет место диссекция аорты или неправильное положение аортальной канюли. Новорожденные и дети раннего возраста имеют низкое соотношение объема крови к первичному объему заполнения, поэтому, если венозный дренаж будет опережать аортальный поток крови, то внутрисосудистый объем будет стремительно снижаться. После того, как положение аортальной канюли проверено, скорость потока быстро увеличивают с тем, чтобы поддерживать эффективную системную перфузию. Так как у детей патология коронарных артерий встречается редко, миокард должен охлаждаться равномерно, если не происходит деформации коронарных артерий канюлями. При использовании холодного прайма необходимо соблюдать осторожность при использовании артериального насоса до начала искусственного кровообращения. Инфузия холодного перфузата может привести к брадикардии и ослаблению сердечной сократимости еще до того, как хирург подготовится к началу искусственного кровообращения.

С началом искусственного кровообращения тщательное наблюдение должно быть сфокусировано на моментах, гарантирующих правильную сборку контура, адекватную перфузию миокарда и оптимальную декомпрессию сердца. Неэффективный венозный дренаж может быстро привести к перерастяжению желудочка. Это особенно важно для новорожденных и младенцев, у которых имеется низкий комплайнс желудочков, а сердце относительно плохо переносит избыточный прирост преднагрузки. Если все-таки перерастяжение желудочка происходит, скорость потока должна быть быстро снижена, а венозная канюля переустановлена. Альтернативно, сердце может быть разгружено постановкой кардиотомического отсосного катетера или небольшого дренажа в соответствующую камеру сердца.

Скорость перфузионного потока

Исторически рекомендации по расчету оптимальной скорости перфузионного потока для детей основывались на массе тела пациента и на признаках эффективности органной перфузии, определяемой по артериальным газам крови, кислотно-основному балансу и общему потреблению кислорода в ходе искусственного кровообращения.[65,119] При гипотермических значениях температур метаболизм снижается, и, следовательно, скорость перфузионного потока может быть снижена и при этом все еще соответствовать или превышать потребности тканевого метаболизма (см. обсуждение низкопоточного искусственного кровообращения в соответствующем разделе).

Специальные методики

Глубокая гипотермия с остановкой кровообращения (deep hypothermic circulatory arrest – DHCA)

Существует определенная подгруппа новорожденных, младенцев и детей с такими врожденными пороками сердца, которые требуют обширной коррекции сложных ВПС с использованием глубокой гипотермии и циркуляторного ареста. Такая методика способствует выполнению точной хирургической коррекции при оптимальных условиях в операционном поле без крови или канюль, обеспечивая максимальную защиту органов и часто способствуя сокращению общего времени искусственного кровообращения. Научное обоснование для использования глубокой гипотермии опирается в основном на температурно-опосредованное снижение метаболизма. Общее и мозговое потребление кислорода в ходе индуцированной гипотермии снижает скорость метаболизма кислорода в 2-2,5 раза на каждые 10°C понижения температуры.[120] Эти результаты соответствуют модельным результатам, полученным *in vitro*, которые соотносят снижение температуры с понижением константы скорости химических реакций, как первоначально было описано Arrhenius с использованием уравнения $k = Ae^{-RT}$. В условиях глубокой гипотермии

* В оригинальном тексте: «в оксигенатор». Это верно только для оксигенаторов пузырькового типа, которые не используются как минимум уже десять лет *(Прим. пер.)*

** В оригинале: «и входным отверстием оксигенатора», см. выше *(Прим. пер.)*

*** С расширением практики миниинвазивной хирургии, требующей использования более узких венозных канюль, для достижения адекватного венозного возврата все чаще используется метод кинетического венозного дренажа с использованием центрифужного насоса в венозной магистрали *(Прим. пер.)*

снижение доставки кислорода в ходе низкопоточного искусственного кровообращения сопряжено с преимущественным повышением перфузии жизненно важных органов (например, головного мозга) и усиленной экстракцией кислорода.[121] Поэтому, в определенной степени, низкопоточное искусственное кровообращение в условиях глубокой гипотермии оказывает защитный эффект за счет снижения скорости аэробного метаболизма, обеспечивая преимущественно органную перфузию и повышая тканевую экстракцию кислорода. Длительность безопасного периода DHCA не была четко очерчена.[122] Несмотря на то, что все системы органов находятся в зоне риска развития ишемического и реперфузионного повреждения, проявляющегося продукцией лактата и пирувата в ходе DHCA, головной мозг, по-видимому, является наиболее чувствительным и наименее устойчивым к данным воздействиям. Стволовые и корковые вызванные потенциалы, так же как обработанные электроэнцефалограммы, изменяются после DHCA.[122-124] По-видимому, отклонения в вызванных потенциалах связаны с длительностью DHCA и объясняются измененным метаболизмом. У новорожденных и младенцев в ходе реперфузии после периода остановки кровообращения мозговой кровоток и метаболизм остаются угнетенными (Рис. 83-9; также см. Рис. 83-6).[77] Важно отметить, что в ходе использования такой экстремально низкой температуры утрачивается ауторегуляция, а мозговая перфузия становится очень зависимой от параметров экстракорпоральной перфузии и, вероятно, от постперфузионной гемодинамической производительности.

Потенциально вредоносные эффекты длительной DHCA у новорожденных и младенцев хорошо описаны. В целом, принято считать, что очень длительные периоды беспрерывной DHCA могут иметь неблагоприятные неврологические исходы. Однако имеется существенное расхождение во мнении о том, существует ли «безопасный» период у DHCA и могут ли какие-либо особенности со стороны пациента или конкретные методы, или послеоперационные стратегии ведения ослаблять или стимулировать повреждение ЦНС от DHCA. Имеются некоторые сообщения о неблагоприятных эффектах DHCA с разнообразными исходами относительно центральной нервной системы и других систем, о противоречивых эффектах или отсутствии таковых.[118,125-128] Со временем определились три аспекта: (1) эффекты кратковременной DHCA противоречиво связаны с неблагоприятными исходами, (2) эффекты DHCA не являются линейными явлениями и (3) ее эффекты, наиболее вероятно, трансформируются другими дооперационными и послеоперационными факторами, зависящими от пациента.[128-130]

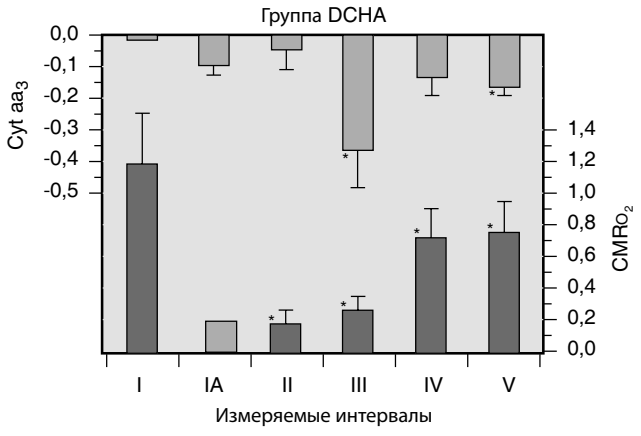


Рис. 83-9 График колебаний цитохромоксидазы (cyt aa_3) по данным праинфракрасной спектроскопии и скорости потребления кислорода мозгом ($CMRO_2$) у субъектов с глубокой гипотермией и остановкой кровообращения (DHCA). Каждая точка cyt aa_3 представляет собой среднюю+стандартную ошибку (±SE) у шести субъектов; значения $CMRO_2$ представлены средним+стандартным отклонением (±SD). Отрицательные значения в cyt aa_3 представляют относительное понижение в количестве цитохромоксидазы. *$CMRO_2$ и cyt aa_3 достоверно отличаются от контрольного значения, P ± 0,05.
SE (standard error) – стандартная ошибка
SD (standard deviation) – стандартное отклонение
$CMRO_2$ (cerebral metabolic rate for O_2) – потребление кислорода мозгом в *мл/100г/мин*

Регионарная мозговая перфузия

Поскольку многие исследования говорят о негативном эффекте, ряд хирургов разработал новаторские и многообещающие методики для обеспечения постоянной мозговой перфузии в ходе сложных реконструкций дуги аорты или внутрисердечных коррекций с тем, чтобы избежать, или минимизировать использование DHCA. Однако при отказе от DHCA длительность искусственного кровообращения неизбежно увеличивается, а большая продолжительность искусственного кровообращения показала ее неблагоприятное влияние как на краткосрочные, так и на отдаленные результаты.[59,60] Относительные риски и преимущества более продолжительного искусственного кровообращения в сравнении с коротким (или без) DHCA остаются предметом дискуссии*.

В попытке изучить новейшую стратегию техника региональной мозговой перфузии была оценена в двух современных исследованиях. В одном нерандомизированном исследовании из Бостона Wypij и соавт. наблюдали 29 пациентов раннего возраста, перенесших первый этап паллиативной коррекции**, 9 из которых подверглись региональной мозговой перфузии с объемной скоростью от 30 до 40 *мл/кг/мин*.[131] Авторами отмечено отсутствие разницы в индексах умственного и психомоторного развития к годовалому возрасту между группой пациентов с региональной церебральной перфузией и пациентами, перенесшими DHCA в качестве основной стратегии. Группа авторов из Мичиганского университета опубликовала крупное рандомизированное исследование с DHCA ± региональная мозговая перфузия с объемной скоростью 20 *мл/кг/мин* у пациентов с функционально единственным желудочком, с отдаленными исследованиями на запланированных этапах.[132] В исследование было включено всего 77 пациентов со схожими параметрами выживаемости к моменту выписки из стационара (88%) и к годовалому возрасту (75%). Было отмечено отсутствие существенной разницы в индексах психомоторного и умственного развития между двумя группами во всех временных интервалах, хотя в группе региональной церебральной перфузии показатели имели тенденцию к меньшим значениям.

Коррекция глюкозы

Достаточно много клинических и экспериментальных данных, которые продемонстрировали убедительные доказательства неблагоприятных эффектов гипергликемии в ходе полной, неполной или фокальной мозговой

* В оригинальном тексте данный абзац полностью повторен дважды – в конце предыдущего раздела и в начале этого; мы посчитали более логичным пометить его здесь *(Прим. пер.)*

** В русскоязычной литературе эта операция чаще называется по имени автора, предложившего эту операцию – операция Norwood *(Прим. пер.)*

ишемии.[133,134] Роль глюкозы в потенцирующем повреждении мозга опирается на два фактора: на утилизацию аденозинтрифосфата (АТФ) и лактатный ацидоз.[135,136] Анаэробный метаболизм глюкозы требует фосфорилирования и расходования двух молекул АТФ, прежде чем может произойти продукция АТФ. Это первоначальное расходование АТФ может привести к быстрому ее истощению и может объяснить, почему гипергликемия ухудшает неврологическое повреждение. Лактатный ацидоз также является важным фактором в механизме повреждения мозга, вызванным высоким уровнем глюкозы. Однако его важная роль может быть связана с его способностью ингибировать гликолитический фермент. Ингибированием гликолиза лактат замедляет анаэробную продукцию АТФ непосредственно после того, как АТФ расходуется на фосфорилирование глюкозы.[137]

По поводу вредных эффектов гипергликемии у детей в ходе ишемии может быть приведен убедительный научный довод, однако имеется очень мало указаний на взаимосвязь между ухудшающимися неврологическими исходами и гипергликемией в ходе искусственного кровообращения или DHCA. Хотя ретроспективное наблюдение 34 детей, перенесших DHCA наводит на мысль о худших неврологических результатах у детей с гипергликемией, результаты были представлены как несущественная статистическая тенденция.[138] Обзор приобретенных неврологических поражений у пациентов после операции Норвуда по поводу синдрома гипоплазии левых отделов сердца говорит о гипергликемии, как о значимом ассоциированном показателе у пациентов с обширным церебральным некрозом или внутрижелудочковым кровоизлиянием. Множество других потенциально повреждающих факторов (например, период гипоксии, низкое диастолическое и систолическое давление, тромбоцитопения) были статистически связаны с наблюдаемой нейропатологией.[139] Поскольку гипергликемия сопровождает системный стрессовый ответ, эти данные литературы не дали возможности определить, вносит ли глюкоза непосредственно свой вклад в неврологическое повреждение или просто служит маркером для популяции риска, у которой в конечном счете возникает неврологический ущерб в результате других факторов.

У новорожденных в течение периоперационного периода гипогликемия является частой проблемой. Сниженный печеночный гликонеогенез в совокупности с уменьшенными запасами гликогена ставит новорожденных в зону повышенного риска по возникновению гипогликемических эпизодов. У новорожденных с врожденными пороками сердца пониженная системная перфузия (как например, критическая коарктация, синдром гипоплазии левых отделов сердца, критический аортальный стеноз) может приводить к ухудшению печеночного биосинтеза и способствовать сниженной продукции глюкозы. Эти пациенты могут быть полностью зависимы от экзогенной глюкозы; следовательно, для них не является редкой необходимость инфузии 20-30% глюкозы для поддержания нормогликемии в дооперационном периоде. Дети старшего возраста также не защищены от гипогликемических состояний и, следовательно, являются восприимчивыми к неврологическому повреждению, вызванному гипогликемией. Пациенты с низким сердечным выбросом (кардиомиопатии, пациенты перед трансплантацией, пациенты в критическом состоянии послеоперационного периода), требующие повторной операции и получающие существенную инотропную поддержку, подвергаются риску снижения запасов гликогена и развитию интраоперационной гипогликемии.[140]

Влияние гипогликемии во время искусственного кровообращения, кроме того, осложняется последствиями гипотермии, динамикой CO_2 и другими факторами, которые могут изменять нормальные цереброваскулярные реакции. При изучении на собаках гипогликемия, индуцированная инсулином до уровня 1,7 *ммоль/л*[*], не изменила электроэнцефалографические данные. Однако после 10 *мин* гипогликемии в условиях гипокапнии электроэнцефалограмма стала уплощенной.[141] При изучении регионарного кровотока у этих же животных кортикальный и гиппокампальный кровоток оставался нормальным, тогда как в других областях мозга имелось снижение кровотока. Потеря электроэнцефалографической активности только из-за одной гипогликемии обычно не происходит при уровне глюкозы выше 0,44 *ммоль/л*.[142]

В ходе искусственного кровообращения в условиях глубокой гипотермии и DHCA мозговой кровоток и метаболизм изменяются. Дополнительный эффект гипогликемии, даже легкой, может вызвать изменения в мозговой ауторегуляции и завершиться увеличением кортикального повреждения.[139] Распространенная практика использования гипервентиляции для снижения легочного сосудистого сопротивления у новорожденных и младенцев в процессе отлучения от искусственного кровообращения и в раннем постперфузионном периоде может усугубить гипогликемическое повреждение. Мониторинг глюкозы и строгое поддержание нормогликемии является важной частью управления искусственным кровообращением у пациентов с врожденными пороками сердца.

Влияние искусственного кровообращения на почки

После искусственного кровообращения комбинированные эффекты гипотермии, непульсирующего потока и редуцированного среднего артериального давления могут быть причинами высвобождения ангиотензина, ренина, катехоламинов и антидиуретического гормона.[143-145] Эти циркулирующие гормоны способствуют ренальной вазоконстрикции и снижению почечного кровотока. Однако, несмотря на негативное влияние искусственного кровообращения на почечную функцию, в исследованиях не удалось определить связь между низкопоточной перфузией, пониженным давлением и непульсирующим потоком с послеоперационной почечной дисфункцией (Табл. 83-12).[143] Факторами, которые наилучшим образом коррелируют с послеоперационной почечной дисфункцией, являются дооперационная почечная дисфункция и критическое снижение сердечного выброса в постперфузионном периоде. Дооперационные факторы включают исходное заболевание почек, низкий сердечный выброс, индуцированное контрастом повреждение почек после катетеризации сердца.[145]

Частота острой почечной недостаточности после кардиохирургических вмешательств у детей составляет примерно 8%. Множественные причинные факторы являются вовлеченными в этот процесс, но частым финальным результатом являются олигурия и повышенный уровень креатинина в плазме. Диуретики являются основой активации мочевыделения после искусственного кровообращения у детей. Фуросемид в дозе 1-2 *мг/кг* или этакриновая кислота в дозе 1 *мг/кг* каждые 4-6 *ч,* или их комбинация стимулируют диурез и могут предотвратить развитие кортикальной почечной ишемии, связанной с искусственным кровообращением. После DHCA нередко возникает ситуация, когда в течение 24 *ч* наблюдается олигоурия

* Коэффициент пересчета: *ммоль/л = мг/дл* × 0,555 *(Прим. пер.)*

или анурия, которая разрешается по прошествии следующих 12-24 *ч*. Использование диуретиков является эффективным только после того, как у таких пациентов появился спонтанный диурез.

Скорость клубочковой фильтрации, клиренс креатинина и медуллярная концентрационная способность существенно снижаются у новорожденных и младенцев. Следовательно, использование искусственного кровообращения у этих пациентов ассоциируется с большей задержкой жидкости, чем это обычно наблюдается у детей старшего возраста и взрослых. Конечный результат может проявляться большими общими отеками, увеличением массы органов (например, легких, сердца) и большими сложностями с послеоперационным отлучением от искусственной вентиляции легких. Использование ультрафильтрации в течение согревания или после окончания искусственного кровообращения является эффективным средством для уменьшения общих отеков, с ограничением повреждающих эффектов искусственного кровообращения и сокращением послеоперационного периода искусственной вентиляции легких.[146,147]

Легочные эффекты искусственного кровообращения

Кардиоплегия защищает сердце, но не предоставляет параллельную защиту легким в течение перфузии. Легочная дисфункция является часто встречающейся проблемой после искусственного кровообращения, а ее патогенез является мало изученным (см. Табл. 83-12). В широком смысле, легочное повреждение опосредовано одним из двух путей: во-первых, за счет воспалительного ответа вследствие активации лейкоцитов и комплемента, а, во-вторых, за счет механического воздействия, приводящего к потере сурфактанта, к ателектазам с вентиляционно-перфузионными нарушениями, к сокращению легочного объема и изменению механики дыхания.

Табл. 83-12 Осложнения искусственного кровообращения у детей

Повреждение внутренних органов	Этиология/Признаки
Повреждение почек	Органная незрелость, фоновая почечная патология Низкий сердечный выброс после искусственного кровообращения, использование остановки кровообращения с глубокой гипотермией Почечная дисфункция, характеризующаяся сниженной скоростью клубочковой фильтрации и острым тубулярным некрозом
Повреждение легких	Эндотелиальное повреждение, повышенная капиллярная утечка, активация комплемента и дегрануляция лейкоцитов Легочная дисфункция, характеризующаяся сниженным комплайнсом, функциональной остаточной емкостью и повышенным альвеоло-артериальным градиентом
Повреждение мозга после остановки кровообращения с глубокой гипотермией	Потеря ауторегуляции, угнетенный метаболизм и мозговой кровоток, клеточный ацидоз, церебральный вазомоторный парез Дисфункция ЦНС, характеризующаяся судорогами, сниженным коэффициентом развития, хореоатетозом, неспособностью к обучению, аномалиями поведения

Легочная функция после искусственного кровообращения характеризуется редуцированным статическим и динамическим комплайнсом, редуцированной функциональной остаточной емкостью, дефицитом сурфактанта и повышенным альвеолярно-артериальным градиентом.[148,149] Наиболее вероятными причинами этих изменений являются ателектазы и повышенная капиллярная утечка из-за гемодилюции и гипотермического искусственного кровообращения. Гемодилюция снижает уровень циркулирующих белков плазмы, уменьшая внутрисосудистое онкотическое давление, способствуя транссудации жидкости во внесосудистое пространство. Гипотермическое искусственное кровообращение вызывает активацию комплемента и дегрануляцию лейкоцитов.[150] Лейкоциты и комплемент являются важными факторами в повреждении альвеолярно-капиллярной мембраны и развитии микрососудистой дисфункции вследствие закупорки тромбоцитами и высвобождения медиаторов, которые повышают легочное сосудистое сопротивление. Модифицированная ультрафильтрация (МУФ) является высокоэффективным методом для уменьшения содержания воды в легочной ткани и легочных осложнений в течение послеоперационного периода.

Стрессовый ответ и искусственное кровообращение

Высвобождение большого числа метаболических и гормональных веществ, включая катехоламины, кортизол, гормон роста, простагландины, комплемент, глюкозу, инсулин, эндорфины и другие вещества, характеризует стрессовый ответ в ходе гипотермического искусственного кровообращения (ИК).[13,151] Вероятными причинами выработки этих веществ является контакт крови с неэндотелизированными поверхностями экстракорпорального контура и оксигенатора, непульсирующий поток, низкое перфузионное давление, гемодилюция, гипотермия и поверхностная глубина анестезии. Другие факторы, которые могут способствовать повышению уровня стрессовых гормонов, включают замедленный почечный и печеночный клиренс в ходе гипотермического искусственного кровообращения, миокардиальное повреждение и исключение легочной циркуляции из кровотока во время ИК. Легкие ответственны за метаболизм и элиминацию многих из этих стрессовых гормонов. Стрессовый ответ обычно достигает максимума на стадии согревания. Имеются убедительные доказательства того, что стрессовый ответ может быть ослаблен углублением анестезии.[13,151]

Остается неясным, какой уровень повышенных циркулирующих стрессовых гормонов, естественных для адаптивного ответа новорожденного, становится вредным. Нет сомнений в том, что данные вещества могут обусловливать нежелательные эффекты, такие как миокардиальное повреждение (катехоламины), системную и легочную гипертензию (катехоламины, простагландины), повреждение эндотелия легких (комплемент, простагландины) и реактивность легочных сосудов (тромбоксан). Были продемонстрированы преимущества контролирования стрессового ответа фентанилом у недоношенных детей при лигировании ОАП и суфентанилом у новорожденных со сложными врожденными пороками сердца.[103,152] Несмотря на то, что притупление стрессового ответа представляется обоснованным, имеются дополнительные доказательства, предполагающие, что стрессовый ответ

новорожденного, особенно эндогенное высвобождение катехоламинов, может являться адаптивным метаболическим ответом, необходимым для выживания при рождении.[153] Следовательно, полное устранение адаптивного стрессового ответа может быть нежелательным. В настоящее время неизвестно, насколько тяжелобольные новорожденные с врожденными пороками сердца зависят от стрессового ответа для поддержания гемодинамической стабильности.

Поэтому логично утверждать, что глубина анестезии должна быть адекватной тому, чтобы уменьшить стрессовый ответ, но не пытаться заблокировать ответ в целом. Достаточный уровень анестезии в ходе искусственного кровообращения может быть наилучшим образом достигнут постоянным назначением ингаляционного анестетика с помощью испарителя, соединенного с оксигенатором, осторожным титрованием возрастающих доз опиоидов или назначением определенной разовой дозы опиоида, или сочетанием опиоида с бензодиазепином путем постоянной инфузии. По сравнению с базовой анестезией галотаном, использование опиоидов в качестве базового метода анестезии снижает высвобождение стрессовых гормонов, уменьшает послеоперационный метаболический ацидоз и продукцию лактата и поэтому может быть предпочтительным у пациентов со сложными врожденными пороками сердца.[103] Если адекватная глубина анестезии достигается назначением очень больших доз опиоидов (например, фентанила или суфентанила), будет необходима послеоперационная искусственная вентиляция легких. В отличие от опиоидной техники при использовании в качестве базовых ингаляционных анестетиков, их остаточные уровни (например, галотана или изофлурана) могут вызывать транзиторное угнетение миокарда к концу искусственного кровообращения, осложняя процесс отлучения от него. С усовершенствованием хирургической техники и уменьшением травматичности искусственного кровообращения высокие дозы опиоидных аналгетиков теперь редко используются в нашей практике.

Прекращение искусственного кровообращения

При отлучении пациента от искусственного кровообращения объем циркулирующей крови оценивается прямой визуализацией сердца и контролем правопредсердного и левопредсердного давления наполнения. Когда давление наполнения становится адекватным, пациент полностью согрет, когда нормализован кислотно-основной статус, достаточна частота сердечных сокращений и когда достигнут синусовый ритм, венозный дренаж прекращается и пациент может быть отлучен от искусственного кровообращения. Артериальная канюля оставляется на месте с тем, чтобы для оптимизации давления наполнения можно было использовать медленную инфузию крови, оставшейся в аппарате искусственного кровообращения. Для оценки функции миокарда используется прямое визуальное наблюдение, мониторинг давления с помощью трансторакального правопредсердного или левопредсердного катетера, чрезкожного катетера во внутренней яремной вене или интраоперационная эхокардиография. Пульсооксиметрия также может использоваться для оценки адекватности сердечного выброса.[154] Низкая системная артериальная сатурация или неспособность пульсоксиметра регистрировать пульс может быть признаком крайне низкого выброса и высокого системного сосудистого сопротивления.[155]

После коррекции сложных врожденных пороков сердца анестезиолог и хирург могут столкнуться с трудностью отключения пациента от аппарата искусственного кровообращения. В этих обстоятельствах необходимо поставить диагноз, принимая к рассмотрению (1) неадекватный результат операции с наличием остаточного дефекта или стеноза*, требующего коррекции; (2) наличие легочной гипертензии и (3) наличие дисфункции правого или левого желудочка.

Для уточнения диагноза обычно используются два основных подхода раздельно или в сочетании. Возможно выполнение интраоперационной «катетеризации сердца» с тем, чтобы оценить данные показателей давления в различных магистральных сосудах и камерах сердца (например, измерение давлений в различных отделах путем подтягивания катетера или прямая пункция иглой для оценки остаточного градиента давления на восстановленных клапанах, в местах стенозов и кондуитах, а также уровень насыщения крови кислородом для определения остаточных шунтов).[156] В качестве альтернативы, может быть использована допплер-эхокардиография для отображения интраоперационных структурных и функциональных нарушений, помогая оценке качества послеоперационной коррекции.[12,157] Если в процессе обследования выявляются структурные нарушения, искусственное кровообращение может быть вновь возобновлено и остаточные дефекты устранены до того, как пациент покинет операционную. Сохранение значимых остаточных структурных дефектов неблагоприятно влияет на выживаемость и увеличивает тяжесть послеоперационного течения у пациента (см. Рис. 83-5).[12,157] допплер-эхокардиография может быстро выявить дисфункцию правого и левого желудочка и предположить наличие легочной гипертензии. В дополнение ко всему, допплер-эхокардиография может выявить локальные нарушения сократимости, вызванные ишемией или воздухом внутри миокарда, что будет помогать выбору специфической фармакологической терапии и обеспечивать возможность оценки результатов этих вмешательств (Рис. 83-10).[158]

Ультрафильтрация

Применение искусственного кровообращения у новорожденных и младенцев вызывает тяжелую воспалительную реакцию и выраженную гемодилюцию. Это может привести к развитию постперфузионных осложнений и летальности в результате ухудшения органных функций. Наиболее подверженными этому влиянию являются сердце, легкие и головной мозг. Несмотря на то, что контакт между кровью пациента и чужеродной поверхностью перфузионного контура является мощным триггером, запускающим воспалительный каскад, другие факторы также играют важную роль в его возникновении, включая ишемию, глубокую гипотермию, согревание и хирургическую травму. Такие воспалительные медиаторы, как комплементарные анафилотоксины, вазоактивные амины и цитокины (например, фактор некроза опухоли-α, TNF-α), ведут к увеличению сосудистой проницаемости.[159] Гемодилюция возникает с началом искусственного кровообращения, несмотря на использование физиологически сбалансированного заправочного раствора, который включает кровь, кристаллоидный раствор, альбумин

* Или стеноза *(Прим. пер.)*

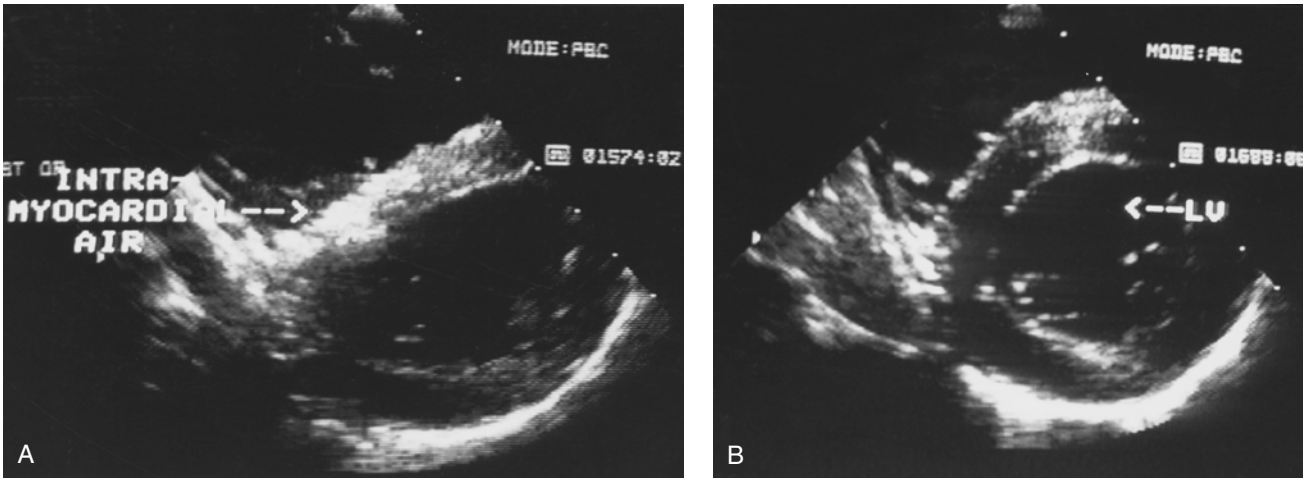


Рис. 83-10 A, Двухмерная эхокардиограмма по короткой оси через желудочки, демонстрирующая наличие воздуха интрамиокардиально (*стрелка*) в желудочковой перегородке и стенке правого желудочка. Воздух внутри миокарда проявляется как плотная, «снежная» эхогенная область. Обратите внимание на ассоциированную аномалию в движении стенки, проявляющуюся как сглаживание желудочковой перегородки. **B,** Пациент лечился фенилэфрином*, увеличивающим системное коронарное и перфузионное давление, приводя к очищению от воздуха, нормализации эхогенной плотности и восстановлению нормальных движений стенки левого желудочка (LV) и его конфигурации

* Фенилэфрин = мезатон *(Прим. пер.)*

и буфер в максимально уменьшенном объеме экстракорпорального контура. Гемодилюция, однако, может оказаться полезной для тех пациентов, которые оперируются в диапазоне от умеренных гипотермических температур до глубокой гипотермии с остановкой кровообращения. Начало искусственного кровообращения будет изменять вязкостно-эластические свойства крови, и, как было показано, эти изменения сохраняются и в постперфузионном периоде.[160] Хотя режим перфузии, работа кардиотомических отсосов, использование артериального насоса роликового типа* и силы сдвига в перфузионном контуре являются важными факторами, наибольшую роль в изменении вязкостно-эластических свойств крови играют температура и гематокрит. Показано, что низкая температура и высокий гематокрит ведут к более высокой вязкости.[161] Повышенная вязкость может приводить к изменению органной перфузии, особенно головного мозга. Таким образом, с учетом данных, касающихся изменения вязкости крови, гемодилюция допустима при искусственном кровообращении на этапе охлаждения. Несмотря на ее преимущество в начале перфузии, гемодилюция в сочетании с воспалительным ответом приведет к транссудации жидкости во внесосудистое пространство, что в свою очередь потенциально может стать причиной дисфункции органов, которой избежали ранее. Профилактика дисфункции органов и улучшение оксигенации за счет удаления избыточной жидкости и медиаторов воспаления являются по этой причине обоснованием для использования ультрафильтрации. Конечным результатом является удаление из плазмы воды и низкомолекулярных веществ через полупроницаемую мембрану.

В современной перфузионной практике используются пять видов ультрафильтрации, три из которых применяются в ходе искусственного кровообращения. Ультрафильтрация прайма (prime ultrafiltration – PUF) используется при добавлении донорской эритроцитарной массы к первичному раствору и выполняется на доперфузионном этапе. Целью PUF является замещение кристаллоидного прайма на прайм с эритроцитами, регуляция pH, изменение концентрации электролитов до безопасного уровня и устранение медиаторов воспаления, которые могут присутствовать в донорской крови**.[162] Традиционная ультрафильтрация (conventional ultrafiltration – CUF) заключается в удалении жидкости в любое время, пока пациент находится на перфузионной поддержке. При использовании этого метода обычно удаляется объем жидкости, равный объему использованной кардиоплегии. Традиционная ультрафильтрация может выполняться в ходе всех этапов искусственного кровообращения. Методика предполагает расположение фильтра в перфузионном контуре, который соединяется*** либо с венозной магистралью, либо с венозным резервуаром. Избыточное удаление ультрафильтрата может создать проблемы, вызванные понижением уровня в венозном резервуаре за счет создавшегося дефицита объема. При ультрафильтрации с нулевым балансом (zero balance ultrafiltration – ZBUF), удаленная жидкость замещается кристаллоидом с тем, чтобы избежать проблем с дефицитом объема в венозном резервуаре, и, таким образом, не происходит никакого удаления объема. Третьим методом ультрафильтрации в течение перфузии является дилюционная ультрафильтрация (dilutional ultrafiltration – DUF), которая применяется в тех случаях, когда концентрация исходных электролитов (например, калия) считается повышенной. Этот метод предполагает удаление ультрафильтрата с замещением его разведенным наполовину физиологическим раствором и, следовательно, разбавлением его исходной концентрации до безопасного уровня. Описывая методы ультрафильтрации, используемые в ходе искусственного кровообращения, следует отметить, что несмотря на то, что эти методы имеют различные названия, у них похожая конечная цель, которая состоит в удалении избытка жидкости (clear fluid), приводящем к гемоконцентрации, в удалении медиаторов воспаления и возможность управления концентрациями электролитов на безопасном уровне.

* Считается, что насосы центрифужного типа наносят меньшую травму форменным элементам крови *(Прим. пер.)*

** Во многих американских кардиохирургических клиниках экстракорпоральный контур стандартно заполняется кристаллоидным раствором, а нередко стоит заполненным сутки и более как резерв для использования в экстренной ситуации. Непосредственно перед началом ИК кристаллоидный раствор заменяется нужными компонентами для конкретного пациента с использованием PUF *(Прим. пер.)*

*** Осуществляет забор крови *(Прим. пер.)*

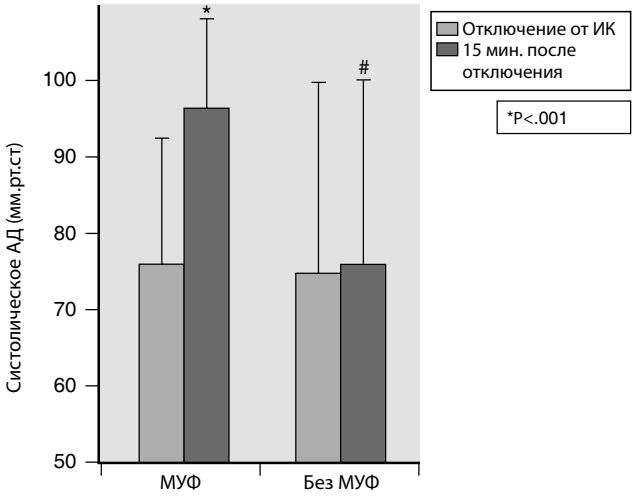


Рис. 83-11 Систолическое артериальное давление (АДс) после отключения от искусственного кровообращения (ИК) и спустя 15 *мин* после отключения от ИК с модифицированной ультрафильтрацией (МУФ) и без нее. Обратите внимание на значимое улучшение АДс при использованиии МУФ. *(Из Ungerleider RM: Effects of cardiopulmonary bypass and use of modified ultrafiltration. Ann Thorac Surg 65:S35, 1998; перепечатано с разрешения the Society of Thoracic Surgeons.)*

Техника MUF, изначально описанная Nakik и соавт.[146] в 1991 г., заключалась в фильтрации крови непосредственно после отключения пациента от искусственного кровообращения. Это может быть реализовано с использованием вено-венозной техники, при использовании которой кровь забирается и возвращается концентрированной в предсердие, либо артерио-венозной, когда кровь забирается из аортальной канюли, а возвращается через венозную магистраль.[147,163-165] Детально, при использовании этой техники, кровь забирается ретроградно из аортальной канюли, далее проходит через фильтр, не затрагивая объема экстракорпорального контура в венозном резервуаре и оксигенаторе, и возвращается в правое предсердие*. Перекачивание крови через фильтр поддерживается роликовым насосом со скоростью потока 10-30 *мл/кг/мин*. При более медленной скорости, которая обеспечивает более плавное изменение во внутрисосудистом секторе, эта процедура потенциально лучше переносится пациентами. В течение всей процедуры поддерживается постоянное давление в предсердии добавлением кристаллоида в венозный резервуар по мере необходимости. Подключение вакуума к фильтрационному порту позволяет добиться максимального трансмембранного давления, достигая скорости ультрафильтрации от 100 до 150 *мл/мин*.[166] Конечными ориентирами для процедуры MUF является время (15-20 *мин*) и достижение целевого гематокрита (обычно 40%) по мере того, как объем экстракорпорального контура будет замещен кристаллоидом, или в случае гемодинамической непереносимости процедуры пациентом.

* И возвращается в правое предсердие *(Прим. пер.)*

** Такая скорость «добычи» ультрафильтрата может быть опасной не только для ребенка, но и для взрослого пациента. Такая скорость практически не достижима у детей при использовании возрастных размеров гемоконцентраторов. Здесь следует указать, что такие скорости не должны использоваться у детей. Возможно, это ошибка, состоящая в том, что приведенная здесь цифра 100-150 относится не к объему получения ультрафильтата в минуту, а к разряжению в фильтрационной секции гемоконцентратора (фильтра, как они его называют), которая обычно действительно поддерживается в диапазоне 100-150 *мм рт. ст.* Если следовать точно смыслу авторского текста, то вместо «от 100 до 150 *мл/мин*» следовало бы поставить «от 20 до 100 *мл/мин*» *(Прим. пер.)*

Кардиохирургические вмешательства в младенческом возрасте могут быть очень сложными с потенциально длительным временем искусственного кровообращения и пережатия аорты. Поэтому неудивительно, что после отлучения от искусственного кровообращения производительность миокарда оказывается пониженной. Несмотря на то, что ультрафильтрация используется в течение искусственного кровообращения с целью удаления избытка жидкости из организма, из исследований явствует, что использование MUF существенно улучшает производительность миокарда (Рис. 83-11).[166-168] Используя эхокардиографические измерения при обследовании младенцев, подвергающихся оперативному лечению без использования гипотермии с остановкой кровообращения, Davies и соавт. обнаружили улучшение систолической и диастолической функции у детей***.[169] Они нашли, что мобилизуемая преднагрузкой ударная работа, которая независима от нагрузки, улучшалась после MUF и была хорошим индикатором улучшения систолической функции. То же исследование показало, что после MUF отмечается уменьшение толщины стенки миокарда и площади его поперечного сечения, которое отсутствовало в контрольной группе пациентов без ультрафильтрации. Эти изменения приводят к увеличению конечно-диастолической длины и падению конечно-диастолического давления, что является индикаторами улучшения диастолической функции. Хотя причиной данных улучшений, по-видимому, было снижение отека миокарда, а также наблюдаемое повышение гематокрита, что тоже вносило свой вклад в совместное улучшение кислородно-транспортной емкости. Представляет интерес тот факт, что по данным Davies эти положительные эффекты не наблюдались по прошествии 24 *ч*, когда диурез и инотропная поддержка были одинаковыми в обеих группах. Это подвигло ряд комментаторов подвергнуть сомнению абсолютность преимущества MUF.[169]

Легочная дисфункция является одним из наиболее частых негативных эффектов искусственного кровообращения.[170] Использование ультрафильтрации и MUF улучшает оксигенацию и снижает негативные эффекты медиаторов воспаления на альвеолярно-капиллярную мембрану и реактивность легочных сосудов. Исследования показали, что пациенты, у которых были использованы традиционная ультрафильтрация и MUF, имели улучшение легочного комплайнса, снижение сопротивления дыхательных путей, понижение реактивности легочных артерий и улучшение оксигенации.[171-175] Из этого очевидно, почему эти методы нашли такое широкое признание в детской кардиохирургии, особенно у тех пациентов, для которых нормальный комплайнс с низким легочным сосудистым сопротивлением является жизненно важным (например, дети с физиологией единственного желудочка). Хотя исследования обычно находят, что имеется улучшение легочной функции непосредственно после отлучения от искусственного кровообращения и окончания MUF, существует разногласие в отношении того, приводят ли эти эффекты к улучшению функции в полной мере по прошествии 6 *ч* и имеется ли какая-нибудь выгода на протяжении 24 *ч*. Однако заключение по этим исследованиям состоит в том, что комбинация ультрафильтрации с MUF в ходе искусственного кровообращения дает наилучшие результаты в раннем постперфузионном периоде.

*** Так в оригинале; с арестом и без гипотермии, однако, никто и нигде не оперирует. В цитируемой работе, как явствует уже из ее названия, речь идет об операциях с искусственным кровообращением *(Прим. пер.)*

Исследования отдаленных эффектов искусственного кровообращения и, конечно, влияния DHCA на головной мозг детей продолжаются. Как было указано выше, начало искусственного кровообращения будет затрагивать жизненно важные органы. В исследовании, выполненном на свиной модели с DHCA, использование MUF после искусственного кровообращения улучшило гематокрит, церебральную доставку кислорода и потребление мозгом кислорода, таким образом создавая возможность потенциального уменьшения повреждения мозга.[27] В дальнейших исследованиях были сделаны похожие выводы. В этом исследовании было показано, что для улучшения мозговой оксигенации представляют важность четыре показателя: PCO_2, среднее артериальное давление, гематокрит и скорость потока MUF.[176,177] Повышение всех параметров, за исключением скорости потока MUF, улучшает доставку кислорода. Увеличение скорости потока, по-видимому, вызывает феномен обкрадывания, при котором имелся очевидный диастолический отток крови в контур MUF из аортальной канюли. Таким образом, несмотря на то, что MUF является важным методом для восстановления нормальной мозговой функции, необходима осторожность в его использовании, чтобы не свести на нет преимущества снижения времени MUF за счет повышения скорости потока (Рис. 83-12).

Улучшению сердечной и легочной функции обычно сопутствует снижение медиаторов воспаления, наблюдаемое после ультрафильтрации. Исследования показали, что ультрафильтрат содержит широкий спектр низкомолекулярных медиаторов воспаления, включая C3a, C5a, интерлейкин (IL)-6, IL-8, фактор некроза опухоли, фактор, подавляющий миокардиальную функцию, и эндотелин.[172,174,178] Удаление эндотелина-1 после MUF приводит к улучшению легочной сосудистой реактивности, которая имеет огромное значение, особенно у детей младше 4-6 месяцев, когда имеется высокая легочная сосудистая реактивность, а также у пациентов с этапными кава-пульмональными реконструкциями. Фактор некроза опухоли является мощным медиатором воспаления, который участвует в развитии синдрома капиллярной утечки, наблюдаемой после искусственного кровообращения, и, как оказалось, лучше всего удаляется MUF. Несмотря на эти положительные эффекты MUF, источники литературы не дают однозначного преимущества одному виду ультрафильтрации перед другими, и, возможно, комбинация этих методов еще раз выявит лучший потенциальный результат.

Другой важной постперфузионной проблемой является продолжающееся кровотечение. Не приходится сомневаться в том, что использование MUF приведет к увеличению гематокрита пациента за счет удаления избытка общей воды, как это уже обсуждалось. Кроме того, MUF ведет к сокращению использования донорской крови и, как отмечено, к меньшему послеоперационному кровотечению.[179] Даже более того, у детей старшего возраста могут предприниматься попытки совсем избежать использования донорской крови.

Следует иметь в виду и недостатки этих методов. Добавление фильтра к экстракорпоральному контуру добавляет к схеме уровень сложности, и, таким образом, появляется другая потенциальная область, в которой могут произойти связанные с контуром осложнения. Противники MUF отмечают также следующие потенциальные проблемы: возможность засасывания воздуха в артериальную канюлю; дополнительное время пребывания пациента в состоянии гепаринизации; возможность

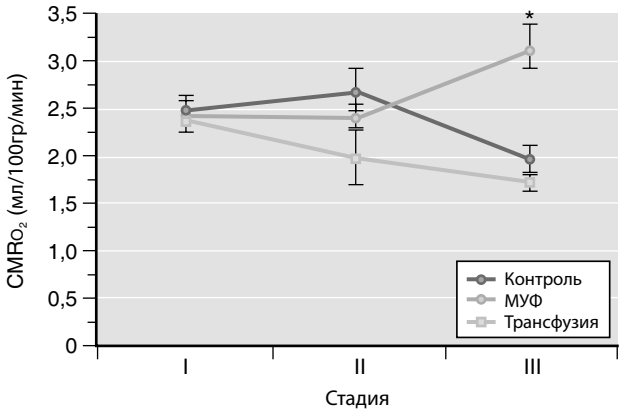


Рис. 83-12 Потребление мозгом кислорода ($CMRO_2$) до и после глубокой гипотермии с остановкой кровообращения. Обратите внимание на значимое увеличение в $CMRO_2$ у животных с МУФ по сравнению с контрольной группой и трансфузионной группами в стадии 3. МУФ – модифицированная ультрафильтрация. *(Из Skaryak LA, Kirshbom PM, DiBernardo LR, et al: Modified ultrafiltration improves cerebral metabolic recovery after circulatory arrest. J Thorac Cardiovasc Surg 109:744, 1995.)*

возникновения гиповолемии, поскольку из пациента удаляется жидкость; гипотермия, так как фильтрующийся объем не проходит через теплообменник оксигенатора; возможность повышения плазменной концентрации медикаментов (например, фентанила).[180] Другим интересным осложнением, потенциально связанным с ультрафильтрацией, является снижение тиреоидного гормона. Острый гипотиреоз может привести к снижению сократимости миокарда, частоты сердечных сокращений, сердечного выброса и повышению системного сосудистого сопротивления, которые, несомненно, будут прямо влиять на течение постперфузионного периода.[181] Как и у других методов в медицине, преимущества и недостатки этого метода должны быть рассмотрены со всей серьезностью, однако на основании представленных данных использование ультрафильтрации в процессе искусственного кровообращения, как и после его окончания, является чрезвычайно полезным, а сами методы часто используются в современной детской кардиохирургической практике с хорошим результатом и небольшим количеством осложнений. [165,168,182,183]

В предыдущих параграфах обсуждение привело к заключению о том, что нет никакого отчетливого преимущества у одного метода ультрафильтрации по отношению к другому. К сожалению, сравнение широкого спектра пациентов с разными оперативными вмешательствами в различных условиях затруднительно, поэтому из упоминаемых статей можно сделать выводы о том, что для достижения задач по снижению общего содержания воды, удалению медиаторов воспаления, улучшению гематокрита, соответственно, кислородно-транспортной емкости крови и сохранению функции жизненно важных органов лучшей стратегией будет использование как ультрафильтрации в процессе перфузии, так и MUF, сразу, как только пациент будет отключен от искусственного кровообращения.

Специфические проблемы, встречающиеся при прекращении искусственного кровообращения

Дисфункция левого желудочка

Сократимость левого желудочка после операции может быть снижена. Это состояние обусловлено хирургически

индуцированной ишемией в ходе коррекции, дооперационным состоянием миокарда, влияниями глубокой гипотермии и остановки кровообращения на комплайнс миокарда, а также новыми, измененными условиями нагрузки на ЛЖ, вызванными коррекцией.[184,185] Дисфункция левого желудочка может быть устранена оптимизацией преднагрузки, повышением частоты сердечных сокращений, увеличением коронарного перфузионного давления, коррекцией уровня ионизированного кальция и добавлением инотропной поддержки. Зависимый от частоты сердечного ритма сердечный выброс новорожденного, пониженная способность миокарда к расслаблению, слабый ответ на кальций и катехоламины – факторы, указывающие на потребность в инотропной поддержке. Инотропная поддержка, как правило, начинается с допамина (3-10 *мкг×кг*$^{-1}$×*мин*$^{-1}$). Ряд исследований полагает, что эффект допамина у детей является зависимым от возраста. У маленьких детей после операций на сердце допамин повышает сердечный выброс, который в большей степени коррелирует с повышением частоты сердечных сокращений, чем с приростом ударного объема, тогда как у взрослых допамин отчетливо увеличивает ударный объем.[10] Тем не менее, новорожденные и дети младшего возраста благоприятно отвечают на инфузию допамина с повышением системного артериального давления, сердечного выброса и улучшением системной перфузии.

Важным фактором усиления сердечной сократимости является кальций. Хотя кальций попал в некоторую немилость из-за обеспокоенности реперфузионным повреждением, в педиатрии он остается важным компонентом терапии после кардиохирургических вмешательств. У детей колебание уровня ионизированного кальция часто наблюдается в ближайшем постперфузионном периоде. Наиболее часто это происходит из-за относительно большой трансфузии продуктов крови, обогащенных цитратом и альбумином, которые связывают кальций. Такими продуктами являются цельная кровь, свежезамороженная плазма, тромбоциты и криопреципитат, которые необходимы для достижения гемостаза.[186] Рутинное использование кальция в ходе раннего постперфузионного периода особенно полезно у пациентов со сниженной функцией левого желудочка. У пациентов с замедленным синусовым или узловым ритмом, кальций должен назначаться с осторожностью из-за возможности возникновения значимого замедления атриовентрикулярного проведения.

Адреналин в дозе (0,02-0,2 *мкг×кг*$^{-1}$×*мин*$^{-1}$) используется у пациентов со значимой дисфункцией левого желудочка, у которых сохраняется гипотензия с высоким давлением наполнения левого предсердия или с признаками сниженной сократимости, или с наличием регионарной ишемии по данным допплер-эхокардиографии. [187]

Милринон, мощный ингибитор фосфодиэстеразы III, также является эффективным инотропом и вазодилататором у детей. Исследования у новорожденных после операций на открытом сердце выявили значительное снижение системного и легочного сосудистого сопротивления и повышение сердечного индекса, главным образом за счет большего ударного объема.[188] Дети демонстрируют больший объем распределения и клиренс милринона по сравнению с взрослыми; так, нагрузочная доза, необходимая для достижения терапевтического уровня, может достигать 100 *мкг/кг*.[189] У новорожденных нагрузочная доза милринона во время искусственного кровообращения составляет 100 *мкг/кг* с последующей постоянной инфузией препарата. Для поддержания терапевтического уровня через 90 *мин* после введения нагрузочной дозы начинается постоянная инфузия милринона со скоростью 0,2 *мкг×кг*$^{-1}$×*мин*$^{-1}$. У более старших детей скорость постоянной инфузии выше и обычно составляет 0,5-1,0 *мкг×кг*$^{-1}$×*мин*$^{-1}$.

Добутамин для детей является эффективным, хотя и более слабым инотропом. Несмотря на то, что сообщается о меньшем хронотропном эффекте у новорожденных, чем у допамина, на его фоне возможно возникновение значимых тахиаритмий. Это может быть связано со структурным сходством между добутамином и изопротеренолом.[187] У детей после кардиохирургических вмешательств добутамин повышает сердечный выброс, в основном, за счет увеличения частоты сердечных сокращений. Эффективность добутамина представляется редуцированной у незрелых животных. Это согласуется с редуцированным состоянием α-рецепторов и более высоким уровнем циркулирующих катехоламинов у новорожденных.

Дисфункция правого желудочка

У новорожденных и детей разного возраста первичная дисфункция правого желудочка часто наблюдается после искусственного кровообращения. Например, после коррекции тетрады Фалло исходно существующая гипертрофия правого желудочка, правосторонняя вентрикулотомия и создание трансанулярной заплаты в выходном отделе правого желудочка, приводящее к острой легочной регургитации и объемной перегрузке правого желудочка, являются частыми причинами послеоперационной дисфункции правого желудочка.[23] Лечение правожелудочковой дисфункции состоит из мероприятий, направленных на понижение легочного сосудистого сопротивления и сохранение коронарной перфузии без расширения ПЖ. Метаболический ацидоз должен быть купирован, а инотропные препараты выбраны с учетом их вазодилатирующих свойств (например, допамин, амринон или милринон). В случаях крайне выраженной желудочковой дисфункции низкие дозы адреналина (0,01-0,03 *мкг×кг*$^{-1}$×*мин*$^{-1}$) могут обеспечить инотропный эффект без вазоконстрикции.[184,190] Искусственная вентиляция легких должна быть настроена таким образом, чтобы помогать работе правого желудочка и минимизировать легочное сосудистое сопротивление.

В отличие от ЛЖ нормальный ПЖ за счет низкого внутриполостного давления в ходе систолы получает две трети объема крови коронарных сосудов.[191] У пациентов с правожелудочковой дисфункцией поддержание нормального или слегка повышенного систолического артериального давления обеспечивает максимум коронарной перфузии ПЖ и усиливает его сократимость. Если необходимость инотропной поддержки сохраняется после окончания раннего постперфузионного периода, должна активно предприниматься критическая оценка других возможных структурных и функциональных нарушений. Преднагрузка должна поддерживаться на нормальном или слегка повышенном уровне. Поскольку сократимость правого желудочка уменьшается, важно максимально увеличить преднагрузку в самой высокой части кривой Старлинга. Однако перерастяжение плохо переносится правым желудочком при наличии сниженного комплайнса и диастолической дисфункции желудочка. Избыточная нагрузка объемом может привести к выраженной диастолической дисфункции, трикуспидальной недостаточности и ухудшению антеградного кровотока. Как правило, центральное венозное давление выше 12-14 *мм рт. ст.* плохо переносится новорожденными и младенцами, имеющими дисфункцию ПЖ.[192] При выраженной правожелудочковой

дисфункции грудина должна быть оставлена открытой.[193] Это устраняет сопротивление грудной клетки и воздействие искусственной вентиляции легких, позволяя ПЖ максимально увеличить конечно-диастолический объем. Дополнительной стратегией, используемой у новорожденных, младенцев и детей с тяжелой постперфузионной дисфункцией правого желудочка, является сохранение (или создание*) право-левого шунта на уровне предсердий. Типичными кандидатами, которые имеют преимущество от использования этой методики, являются новорожденные, переносящие коррекцию тетрады Фалло и общего артериального ствола. Оставление межпредсердного сообщения открытым позволяет крови шунтироваться справа налево, поддерживая сердечный выброс левым желудочком и доставку кислорода в системную циркуляцию. Несмотря на то, что у этих пациентов происходит некоторое снижение артериальной сатурации, системное перфузионное давление у них улучшается и поддерживается адекватная коронарная перфузия ПЖ за счет эффективного сердечного выброса и увеличивающейся доставки кислорода к тканям. После того, как функция правого желудочка улучшается, а давление в правом предсердии снижается, право-левое шунтирование уменьшается, а системная артериальная сатурация повышается.

Если правожелудочковая дисфункция сохраняется и прогрессирует до такой степени, что системный сердечный выброс ставится под угрозу, необходимо рассмотреть использование экстракорпоральных методов поддержки жизнеобеспечения (использование экстракорпоральной мембранной оксигенации – ЭКМО). Когда ЭКМО используется для поддержки циркуляции, предпочтительной является вено-артериальная канюляция. Венозный и артериальный доступ может быть обеспечен через крупную центральную артерию и вену, для чего обычно используют сонную артерию и внутреннюю яремную вену, либо прямую канюляцию через грудную клетку. Считается, что при тяжелой дисфункции желудочка миокард, перенесший транзиторное повреждение (например, «оглушенный миокард»), со временем будет способен к восстановлению.[194,195] ЭКМО используется для снижения напряжения стенки желудочка, для увеличения коронарного перфузионного давления и поддержания системной перфузии оксигенированной кровью. Также ЭКМО может применяться и при левожелудочковой недостаточности, хотя успех при данном состоянии встречается реже, чем при правожелудочковой дисфункции или легочной артериальной гипертензии. Пациенты, помещенные на ЭКМО в связи с невозможностью отлучения от искусственного кровообращения, демонстрируют значительно большую летальность, чем те пациенты, у которых ЭКМО была начата позднее в послеоперационном периоде.[196] Пациенты, которые требуют ЭКМО после операции Фонтена, имеют наименьший процент выживаемости.[197] Роль ЭКМО у пациентов с миокардиальным повреждением или легочной гипертензией состоит в обеспечении адекватного транспорта кислорода и системной перфузии, предоставляя желудочкам отдых и условия для восстановления. В послеоперационном периоде ECMO может быть даже эффективным методом реанимационного пособия, особенно, когда устанавливается быстро.[198] У крупных младенцев с преимущественно правожелудочковой дисфункцией и удовлетворительной легочной функцией селективное правожелудочковое ассистирующее устройство может быть предпочтительнее ЭКМО.[199]

* Или создание (*Прим пер.*)

Легочная артериальная гипертензия

Легочная гипертензия является разрушительным заболеванием. Прогрессирование и устойчивое повышение легочного сосудистого сопротивления ведет к правожелудочковой сердечной недостаточности и смерти.[200,201] Легочная артериальная гипертензия (pulmonary arterial hypertension – PAH) определяется по наличию среднего давления в легочной артерии более 25 *мм рт. ст.* в покое или 30 *мм рт. ст.* при нагрузке.[202] Два последних исследования показали, что наличие PAH является важным предиктором крупных периоперационных сердечно-сосудистых осложнений, включая кризы легочной гипертензии, остановку сердца и смерть у пациентов, переносящих катетеризации сердца или некардиохирургические вмешательства под общей анестезией.[203,204] Супрасистемное давление в легочной артерии являлось предиктивным для возникновения больших осложнений. Осложнения, однако, не были связаны с возрастом, этиологией, типом анестетика или дыхательной поддержкой. Оценка состояния перед наркозом должна выявлять тяжесть заболевания. Анамнестическое указание на боли в грудной клетке, синкопальные состояния, головокружение с признаками затрудненного дыхания в покое, эпизоды низкого сердечного выброса, метаболический ацидоз, эпизоды гипоксемии и симптомы правожелудочковой недостаточности должны служить предостережением. Острое повышение легочного сосудистого сопротивления, приводящее к кризу легочной гипертензии, вызывает повышение постнагрузки для правого желудочка, его дисфункцию и гемодинамическую декомпенсацию. Супрасистемное давление в легочной артерии ведет к неадекватному легочному кровотоку, неадекватной преднагрузке левого желудочка, низкому сердечному выбросу и бивентрикулярной недостаточности. Ассоциированная гипотензия ведет к коронарной ишемии, которая усугубляет этот порочный круг. Периоперационные факторы, которые, как считают, провоцируют развитие криза легочной гипертензии у пациентов с легочной гипертензией, включают: гипоксию, гиперкарбию, ацидоз, гипотермию, боль, манипуляции с дыхательными путями. Таким пациентам проводят установку катетеров для оценки гемодинамики, медикаментозное тестирование, некардиологические и кардиологические хирургические вмешательства. Несмотря на то, что каждый анестетик должен быть подобран с учетом к физиологии пациента и хирургического вмешательства, некоторые общие принципы все же остаются. Введение легочных вазодилататоров и инотропов должно продолжаться в периоперационном периоде. Обследование должно включать подробную эхокардиографию и иногда КТ-ангиографию для исключения легочной тромбоэмболии. В нашем центре премедикация у детей с такой патологией не используется, а проводится внутривенная индукция с аккуратным титрованием доз кетамина. Процедуры, имеющие потенциальную вероятность кровопотери, нестабильности гемодинамики и изменений вентиляции, проводятся в условиях инвазивного артериального мониторинга. Необходима особая осторожность для предупреждения системной гипотензии в процессе достижения общей анестезии. В процессе анестезии проводятся контроль вентиляции, оксигенации и активная коррекция ацидоза. Гипотензия при наличии нормоволемии может потребовать лечения инотропами и при необходимости α1-агонистами[205,206].

Терапия высокого давления в легочной артерии должна быть направлена на понижение легочного сосудистого сопротивления и разгрузку ПЖ. Снижение легочного сосудистого сопротивления достигается изменением параметров вентиляции, концентрации вдыхаемого кис-

лорода и pH крови. В частности, управление легочным сосудистым руслом у новорожденных и младенцев является предметом регулирования $PaCO_2$, pH, PaO_2, PAO_2 и механики вентиляции.[207,208] $PaCO_2$ является мощным посредником в регуляции легочного сосудистого сопротивления, особенно у новорожденных и младенцев. Снижение $PaCO_2$ до 20 *мм рт. ст.* и повышение pH до 7,6 вызывает стойкое и контролируемое снижение легочного сосудистого сопротивления у младенцев с легочной артериальной гипертензией. Управление уровнями бикарбоната сыворотки для достижения pH 7,5-7,6, в то время как $PaCO_2$ поддерживается на уровне 40 *мм рт. ст.*, имеет одинаково благоприятные эффекты на легочное сосудистое сопротивление.[209] Как PaO_2, так и PAO_2 снижают легочное сосудистое сопротивление одинаково хорошо. При наличии внутрисердечных шунтов изменения FiO_2 имеют небольшой эффект на PaO_2. Следовательно, на этом основании снижение легочного сосудистого сопротивления, вызванное увеличением концентрации вдыхаемого кислорода, является, скорее, следствием прямого вазодилатирующего эффекта PAO_2, чем PaO_2.

Механика вентиляции также играет важную роль в снижении легочного сосудистого сопротивления. Новорожденные и младенцы имеют объем закрытия (closing volume) выше остаточной функциональной емкости. Поэтому в конце нормального вдоха происходит некоторое спадание воздухоносных путей. Данный процесс ведет к формированию областей легких, которые перфузируются, но все же не вентилируются. Поскольку такие легочные сегменты становятся все более и более гипоксическими, развивается вторичная гипоксическая вазоконстрикция. Результатом является повышение легочного сосудистого сопротивления. Поэтому осторожное раздувание легких для поддержания остаточной функциональной емкости будет избирательно снижать легочное сосудистое сопротивление. На практике это достигается относительно большим дыхательным объемом и низкой частотой дыхания, которая вызывает избыточные экскурсии грудной клетки. Как правило, для этого требуются дыхательные объемы от 15 до 25 *мл/кг*. У новорожденных и детей раннего возраста используется частота дыхания от 15 до 25 дыханий в минуту. Пониженная частота дыханий с большим дыхательным объемом уменьшает среднее давление в дыхательных путях и обеспечивает более длительную фазу выдоха.

Так как легочный кровоток преимущественно происходит в фазу выдоха дыхательного цикла, характер вентиляции должен быть настроен таким образом, чтобы позволить газу адекватно распределяться во всех отделах легких в течение вдоха и более пролонгированно в фазу выдоха с тем, чтобы обеспечить поток крови через легкие. В постперфузионном периоде давление в конце выдоха должно применяться с осторожностью. Низкое положительное давление в конце выдоха (3-5 *мм рт. ст.*) предупреждает сужение капилляров и прекапилярных сосудов, снижая таким образом легочное сосудистое сопротивление. Более высокое давление в конце выдоха или избыточное среднее давление в дыхательных путях приводит к перерастяжению альвеол и компрессии капиллярной сети в альвеолярной стенке и интерстициальной ткани. Это состояние повышает легочное сосудистое сопротивление и снижает легочный кровоток.[148]

Последний и, пожалуй, наименее известный эффект применения механической вентиляции заключается в оказании помощи в разгрузке ПЖ. Во время вдоха внутригрудное давление увеличивается и создает повышенный градиент давления между легкими и левым предсердием, содействуя сердечному выбросу. Такая вентиляционная поддержка часто используется у пациентов с легочной гипертензией или правожелудочковой дисфункцией. В течение вдоха отмечается прирост на кривой артериального давления. Применение искусственной вентиляции легких для увеличения системного кровотока является очень похожим на эффект присасывающего действия грудной клетки, используемого для объяснения движения крови в ходе сердечно-легочной реанимации.[210] Инспираторная поддержка должна сбалансировать потенциально негативные эффекты повышенного среднего давления в дыхательных путях на легочное сосудистое сопротивление и постнагрузку на правый желудочек. Чтобы сделать эти сердечно-легочные взаимодействия максимальными, необходимо использовать высокий дыхательный объем и низкую частоту дыхания.

Попытки управлять легочным сосудистым сопротивлением с помощью медикаментозных воздействий в целом оказались неудачными. Препаратами, которые показали наибольшую перспективность в снижении легочного сосудистого сопротивления клинически и экспериментально, являются ингибиторы фосфодиэстеразы. Амринон и милринон в настоящее время являются единственными препаратами этого класса, доступными в США. Оба препарата снижают как легочное, так и системное сосудистое сопротивление и увеличивают сократимость ПЖ.[211,212] При нормальной легочной циркуляции изопротеренол обладает умеренными вазодилатирующими свойствами на легочную артерию.[213] Препарат снижает легочное сосудистое сопротивление у взрослых пациентов после трансплантации сердца, однако имеется ограниченное количество данных, подтверждающих снижение легочного сосудистого сопротивления у детей после кардиохирургических вмешательств. У незрелых животных миокард менее чувствителен к изопротеренолу, он вызывает тахикардию и повышенное потребление кислорода миокардом. Последние эффекты способны снизить коронарную перфузию и привести к относительной миокардиальной ишемии. Как простагландин E_1, так и простациклин обладают легочным вазодилатирующим эффектом[214,215]; однако оба препарата вызывают системную гипотензию, которая значимо ограничивает их использование.

Из-за недостатка специфичности в воздействии вазодилататоров на легочное русло идет поиск новых методов контроля легочной артериальной гипертензии и повышенного легочного сосудистого сопротивления. Две новые концепции включают внутривенные вазодилататоры ультракороткого действия и ингаляционные вазодилатирующие агенты, такие как оксид азота. Внутривенные вазодилататоры ультракороткого действия являются неспецифичными мощными вазодилататорами, с временем полураспада, исчисляемым секундами. Инфузия этих препаратов в легочную циркуляцию вызывает мощное кратковременное расслабление гладких мышц легочных артерий.[216] Как только препарат достигает системной циркуляции, он перестает функционировать. Аденозин и соединения, подобные АТФ, обладают такими качествами и в будущем могут иметь клиническое применение при легочной артериальной гипертензии.[217]

Начиная с прошлого десятилетия, появилось несколько мощных методов лечения легочной гипертензии.[207,208] Непрерывная внутривенная инфузия простациклина улучшает легочную сосудистую гемодинамику, переносимость физических нагрузок и выживаемость при легочной гипертензии.[218] Силденафил является селективным ингибитором фосфодиэстеразы 5-го типа. Фосфодиэ-

стераза 5-го типа отщепляет циклический гуанозин монофосфат. Силденафил вызывает сильную и относительно селективную легочную вазодилатацию, действуя синергично с оксидом азота.[219-221] Бозентан является двойным блокатором эндотелиновых рецепторов. Предварительные сообщения показывают, что бозентан положительно влияет на симптомы легочной гипертензии, на переносимость физических нагрузок и гемодинамику у пациентов с легочной артериальной гипертензией. Препарат хорошо переносится и не имеет побочных эффектов, кроме дозозависимого повышения печеночных ферментов.[222] Единственно возможным вариантом хирургического лечения первичной легочной гипертензии является трансплантация легких; однако 5-летняя выживаемость остается на уровне менее 50%, а облитерирующий бронхиолит является единственной и наиболее частой причиной смерти.[223,224] До постановки в лист ожидания на трансплантацию все пациенты подвергаются гемодинамической катетеризации сердца и тесту с лекарственными препаратами, во время которых определяется обратимость легочной гипертензии при дыхании оксидом азота и повышенными концентрациями кислорода.[225] Ингаляционный илопрост*, хотя и применяется во взрослых центрах, не стал рутинной процедурой в педиатрической практике.

Искусственное кровообращение, вызывающее эндотелиальное повреждение, предрасполагает к развитию послеоперационной легочной гипертензии у пациентов с врожденными пороками сердца. Анатомические факторы, которые создают препятствие легочному кровотоку или резидуальное лево-правое шунтирование, должны устраняться хирургическим путем. Повышенное левопредсердное давление, как результат патологии митрального клапана, или дисфункция левого желудочка, обструкция легочных вен, стенозы ветвей легочной артерии или вызванное хирургически сокращение площади поперечного сечения легочных сосудов повышают давление в правом желудочке и перегружают правые отделы сердца.

Оксид азота, вазодилататор, вырабатываемый эндотелием, который назначается в виде ингалируемого газа, представляется наиболее перспективной разработкой в терапии повышенного легочного сосудистого сопротивления у пациентов с врожденными пороками сердца (см. Гл. 31). Несмотря на то, что оксид азота является неселективным препаратом, он быстро инактивируется гемоглобином и при вдыхании не вызывает системной вазодилатации.[226] Оксид азота снижает давление в легочной артерии у взрослых пациентов со стенозом митрального клапана и в определенных группах педиатрических кардиологических пациентов с легочной артериальной гипертензией.[227-229] Пациенты с врожденными пороками сердца, у которых оксид азота представляется эффективным, – это больные с острым повышением легочного сосудистого сопротивления после операций на открытом сердце, а также дети с дооперационной легочной гипертензией, сопровождающей особые анатомические состояния (например, тотальный аномальный дренаж легочных вен, врожденный стеноз митрального клапана).[228,229] Так как оксид азота действует непосредственно на гладкую мускулатуру сосудов, он остается эффективным, несмотря на постперфузионное эндотелиальное повреждение, часто встречающееся у детей.[230] После операции Фонтена ряд центров рутинно использует низкие дозы оксида азота (1-5 *ppm*), когда градиент между центральным венозным и левопредсердным давлением превышает 10 *мм рт. ст.*[231] Наконец, оксид азота может обеспечить диагностическую информацию, которая помогает отличать реактивную легочную вазоконстрикцию от постоянного анатомического обструктивного поражения у послеоперационных пациентов, либо у пациентов в рамках предтрансплантационного обследования.[232,233] В последнем случае разграничение между легочной вазоконстрикцией и тяжелым легочным сосудистым окклюзионным поражением будет влиять на прогноз в отношении того, перенесет ли ребенок трансплантацию сердца, имея легочную гипертензию, ассоциированную с врожденным пороком сердца или с кардиомиопатией, или ему потребуется пересадка и сердца, и легких.

Стратегия ведения послеоперационной легочной гипертензии и лечение кризов легочной гипертензии включают: седацию, умеренную гипервентиляцию (поддерживаемый PCO_2 между 30 и 35 *мм рт. ст.*), умеренный алкалоз (pH более 7,5), повышенную концентрацию вдыхаемого кислорода, оптимизацию положительного давления в конце выдоха (для увеличения функциональной остаточной емкости легких), легочные вазодилататоры (например, оксид азота) и создание или поддержание внутрисердечного право-левого шунта, в стремлении поддержать сердечный выброс.[234-236] Оксид азота также полезен при управлении легочным сосудистым сопротивлением после операции Фонтена.[237] Требуется соблюдать осторожность при отлучении пациентов от оксида азота, так как резкое прекращение его подачи может ускорить возобновление симптомов легочной гипертензии и кризов.[237,238]

Гепаринизация, гемостаз и сбережение крови

Современная педиатрическая кардиоанестезия должна включать принципы и практику эффективной антикоагуляции, гемостаза и сбережения крови. Кровотечение после искусственного кровообращения остается значительной проблемой в детской кардиохирургии.[239] Продолжающаяся потеря крови после искусственного кровообращения, требующая восполнения компонентами крови, сопряжена с негативным воздействием на гемодинамику, а также с заболеваемостью из-за контактов с большим количеством доноров. У педиатрических пациентов восстановление гемостаза оказалось трудным делом, а диагностика самой проблемы и лечение – малоэффективными.

Новорожденные, младенцы и более старшие дети, переносящие операции в условиях искусственного кровообращения, имеют более высокую частоту послеоперационных кровотечений, чем взрослые пациенты.[239] Такое положение обусловлено несколькими факторами. Во-первых, имеет место диспропорциональный контакт с поверхностью не эндотелизированного экстракорпорального контура, который вызывает ответ воспалительного типа. Этот воспалительный ответ на искусственное кровообращение обратно пропорционален возрасту пациента. Так, чем младше пациент, тем более выражен ответ.[13] Поскольку комплемент и активация тромбоцитов связаны с активацией других белковых систем крови (т.н. фибринолитической), вероятно, что эта гемостатическая активация,

* Илопрост – стабильный аналог эндогенного простациклина (ПЦ). Это первый простаноид, доступный к применению в ингаляционной форме *(Прим. пер.)*

результатом которой является ослабление гемостаза и увеличивающаяся тенденция к кровотечению, играет главную роль во время операции на сердце у детей. Во-вторых, операции, выполняемые у новорожденных и младенцев, обычно включают более объемную реконструкцию с большой протяженностью линий швов, что создает больше возможностей для хирургического кровотечения, чем у взрослых пациентов. К тому же, вмешательства часто выполняются в условиях глубокой гипотермии или остановки кровообращения, которые в дальнейшем способны ухудшать гемостаз.[240] В третьих, незрелость системы коагуляции у новорожденных также вносит свой вклад в ослабление гемостаза.[241] Несмотря на то, что у маленьких пациентов с врожденными пороками сердца уровни прокоагулянтов и факторов свертывания крови могут быть снижены вследствие незрелого или ухудшенного синтеза в печени,[242] функциональные тенденции к кровоточивости до хирургического вмешательства у них обычно отсутствуют. Наконец, пациенты с цианотическими пороками сердца проявляют повышенную склонность к кровоточивости до и после искусственного кровообращения*.

Искусственное кровообращение является значительным фактором тромбообразования, требующим применения гепарина до его начала. Гепарин, как правило, назначается эмпирически на основе веса пациента, а его эффект отслеживается мониторированием активированного времени свертывания крови. Поскольку эффект гепарина в основном обусловлен соединением в комплексе с антитромбином III и поскольку имеется возрастное и количественное различие в прокоагулянтах и ингибиторах, вариабельность доз гепарина и его эффекта должна быть предметом постоянного внимания. Высокая чувствительность к гепарину наблюдается на первой неделе жизни, а затем она прогрессивно снижается к 3-х летнему возрасту и приближается к таковой у взрослых.[243] Эти результаты соответствуют данным у младенцев о вариабельности количества прокоагулянтов и ингибиторов, в особенности протромбина и антитромбина III.[244] При назначении гепарина нужно принимать во внимание количество и состав первичного объема заполнения в экстракорпоральном контуре, особенно при добавлении свежезамороженной плазмы. Для гепаринизации пациента авторы рекомендуют дозу гепарина 200 *ЕД/кг* плюс дополнительную дозу 1-3 *ЕД/мл* в первичный раствор экстракорпорального контура с поддержанием активированного времени свертывания в процессе перфузии больше 480 *с*.

Гепарин нейтрализуют протамином в дозе, соответствующей количеству назначенного гепарина, или дозой, основанной на массе тела пациента. Избыток протамина может, как ни удивительно, способствовать послеоперационному кровотечению.[245] Оказывается, что у новорожденных требуемая доза протамина является высокой и снижается с увеличением возраста пациента. Относительно повышенная потребность в протамине у младенцев по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми служит признаком более высокого уровня циркулирующего гепарина после искусственного кровообращения.[246] Отсроченный печеночный клиренс гепарина, обусловленный незрелостью органов и преимущественным использованием гипотермической остановки кровообращения у младенцев, будет снижать метаболизм и выведение гепарина. Новорожденным мы обычно назначаем 4 *мг/кг* протамина, в то время как подросткам и взрослым 2 *мг/кг*, которые обычно восстанавливают активированное время свертывания до базовых значений. Изменчивость коагуляционного статуса среди пациентов требует индивидуальной оценки при регулировании дозы препарата, для того чтобы предотвратить избыток протамина.[245]

Новорожденные и младенцы с врожденными пороками сердца будут иметь низкий уровень циркулирующих прокоагулянтов и ингибиторов. Кроме того, тромбогенный и дилюционный эффекты искусственного кровообращения вносят свой вклад в нарушение гемостаза в постперфузионном периоде. При искусственном кровообращении форменные элементы крови, такие как лейкоциты и тромбоциты, могут быть активированы, а прокоагулянты – быть разведенными. Кроме того, глубокая гипотермия с остановкой кровообращения вызывает повышенную коагуляционную и фибринолитическую активность. Чем ниже температура, тем выше степень активации гемостаза. Вследствие этого существует множество причин для кровотечения после искусственного кровообращения. Необдуманное использование препаратов крови для коррекции индивидуальных нарушений коагуляции в дальнейшем само может углублять дилюцию существующих прокоагулянтов, а также привносить риски, связанные с контактом большого количества доноров. Поскольку трансфузия препаратов крови сопряжена с множественными осложнениями, их следует по возможности избегать, кроме специфических показаний при ухудшении тканевой оксигенации или документированной коагулопатии с клинически значимым кровотечением. В ходе кардиохирургического вмешательства всеми членами операционной бригады рутинно должны прилагаться все возможные усилия по сбережению крови, как интраоперационно, так и в послеоперационном периоде.

Кровотечение после искусственного кровообращения не является редким случаем. Хирург должен прежде всего попытаться выявить явные источники хирургического кровотечения в местах коррекции. Затем оценивается адекватность нейтрализации гепарина протамином путем измерения активированного времени свертывания. У многих педиатрических пациентов с кровотечением или без него стандартные коагуляционные тесты обычно показывают удлинение парциального тромбопластинового времени, протромбинового времени, наличие гипофибриногенемии и дилюции других прокоагулянтов, а также удлиненное время кровотечения (Рис. 83-13). Наиболее частой причиной стойкой кровоточивости является дисфункция тромбоцитов.[247,248] В таких обстоятельствах назначение тромбоцитов оправдано при наличии кровотечения. Рутинное назначение препаратов крови для коррекции лабораторных коагуляционных нарушений при отсутствии клинических проявлений кровоточивости не показано никогда**. Если кровотечение все еще имеет место и после назначения тромбоцитов, выполняется повторная оценка гемостаза, и может быть полезным назначение инфузии тромбоцитов, криопреципитата или свежезамороженной плазмы. В большинстве обстоятельств тщательная хирургическая техника, соответствующее назначение

* Цианотические пациенты часто имеют дефицит антитромбина III *(Прим. пер.)*

** Возможно, единственным исключением из этого правила могут быть новорожденные и младенцы с очень длительным временем искусственного кровообращения (более 3-4 *ч*), у которых всегда имеется полиэтиологичная гипокоагуляция, лечение которой следует начинать еще при планировании перфузии и в ходе ее проведения, т.к. после завершения перфузии анестезиолог будет ограничен в использовании объема для коррекции гемостаза! *(Прим. пер.)*

протамина, адекватная температура пациента и инфузия тромбоцитов устраняют чрезмерное кровотечение. У новорожденных чрезмерное кровотечение, так же как и возрастающий дилюционный эффект на оставшиеся прокоагулянты, вызванный терапией отдельными компонентами, делают лечение кровотечений трудной задачей. В таких обстоятельствах может быть оправдано использование свежей цельной крови. Назначение свежей цельной крови (менее 48 *ч* заготовки) после искусственного кровообращения может соответствовать всем гематологическим требованиям с минимальным донорским контактом. Эффективность использования цельной крови в восстановлении гемостаза и снижении потери крови после искусственного кровообращения была показана у пациентов младше 2 лет после сложных хирургических коррекций.[239]

Для уменьшения кровоточивости после искусственного кровообращения предпринимались множественные попытки фармакологических интервенций. Ацетат десмопрессина[249,250] и антифибринолитики (аминокапроновая и транексамическая кислота)[251] были апробованы с переменным успехом в целях существенного уменьшения прослеоперационной кровопотери после операций на сердце. Royston и соавт. исследовали этот аспект и при использовании апротинина.[252] Являясь ингибитором протеиназы, апротинин в низких концентрациях обладает антифибринолитическими свойствами, а в высоких дозах действует как ингибитор калликреина. Искусственное кровообращение является причиной повышенного калликреина за счет контактной активации, способствуя образованию тромбов и генераций фибрина, которые стимулируют фибринолиз. Ингибиция калликреина приводит к подавлению контактной фазы коагуляции, а ингибирование фибринолиза уменьшает кровотечение. Редуцированное образование тромбина ведет к меньшей стимуляции тромбоцитов. Лучшее сохранение функции тромбоцитов описано у пациентов, которые получали апротинин.[252] Было показано, что апротинин снижает интраоперационную и послеоперационную кровопотерю в кардиохирургии.[253-256] Использование апротинина в детской кардиохирургии ослабляет фибринолитическую активацию в дозозависимом режиме, снижая образование продуктов расщепления фибрина.[240,257] Более высокие дозы апротинина редуцируют комплекс тромбин/антитромбин III и F1/F2 фрагменты фибрина, поддерживая гипотезу о подавлении активации свертывания более высокими дозами апротинина и концентрацией плазмы. На данный момент применение апротинина в хирургии врожденных пороков сердца ограничено отдельными пациентами, которые требуют повторных вмешательств (пациенты, переносящие операцию Росса, подвергающиеся сердечно-легочной трансплантации). Поскольку теперешнее представление об апротинине ассоциируется с учащением тромбозов и повышением осложнений, мы более не используем этот препарат в нашей практике.

Методики сбережения крови должны быть продолжены и в послеоперационном периоде. Изолированные нарушения коагуляции часто наблюдаются у пациентов с неосложненным послеоперационным периодом (см. Рис. 83-13). Как правило, эти нарушения коагуляции самостоятельно устраняются в течение первого послеоперационного дня и не сопряжены с избыточной кровопотерей. Следовательно, рутинная коррекция этих нарушений инфузией препаратов крови не оправдана. Назначение препаратов крови не должно происходить в отсутствие клинических признаков кровотечения и без выявления специфических дефектов, требующих целенаправленной компонентной терапии. Рутинное использование препаратов крови для замещения объема также необходимо предотвращать; раствор Рингера или физиологический раствор могут быть назначены с пониженными затратами и без рисков, связанных с трансфузией.

Послеоперационное ведение

Лечение педиатрического пациента в ближайшем послеоперационном периоде, который перенес кардиоторакальную операцию, является важным этапом в общей последовательности анестезиологического и хирургического обеспечения. Несмотря на то, что основное влияние на результат определяется ходом операции, послеоперационное обеспечение также является важным фактором. Как члену операционной бригады, анестезиологу необходимо понимать и быть вовлеченным в ведение ближайшего послеоперационного периода. Детальное изложение принципов послеоперационного ведения педиатрических пациентов после кардиохирургических вмешательств находится за пределами этой главы. Однако чтобы предоставить анестезиологу фундаментальную осведомленность, мы даем несколько общих руководящих принципов и подходов.

Послеоперационный период может быть охарактеризован серией физиологических и фармакологических изменений, поскольку организм восстанавливается после аномальных биологических состояний, вызванных искусственным кровообращением и кардиохирургическим вмешательством. В течение этого периода последствия операции, любые базовые нарушения, эффекты гипотермического искусственного кровообращения и специальных техник, таких как DHCA, могут создавать специфические проблемы. В ближайшем послеоперацион-

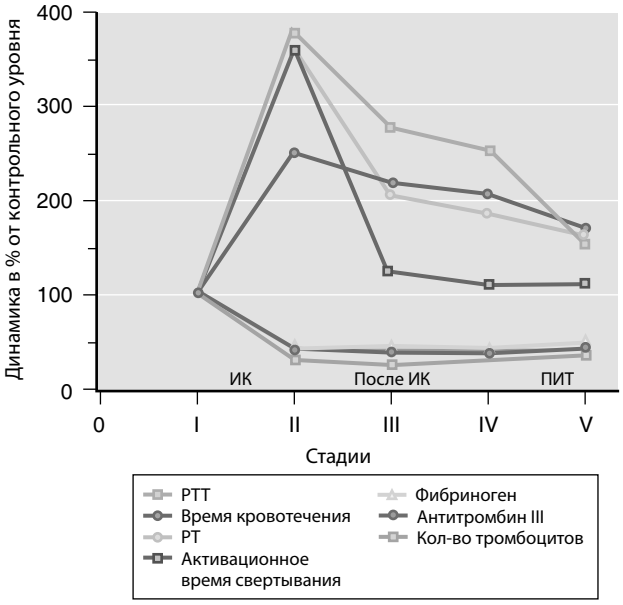


Рис. 83-13 Фрагмент представляет изменения коагуляционного профиля крови до, в течение и после искусственного кровообращения (ИК) у 25 детей. Время свертывания крови и факторы коагуляции показываются как изменение их процентного отношения к контрольному уровню. Стадия I – исходные данные перед ИК; стадия II – после ИК, но перед нейтрализацией протамина гепарином; стадия III – после протамина; стадия IV – непосредственно перед отъездом из операционной; стадия V – по-прошествии 3 *ч* пребывания в палате интенсивной терапии (ПИТ). PTT – парциальное тромбопластиновое время; PT – протромбиновое время

ном периоде ненормальное восстановление и специфические проблемы должны своевременно распознаваться и вестись соответствующим образом. К счастью, большинство пациентов, обуславливая низкую заболеваемость и смертность, сами в состоянии компенсировать изменения, вызванные нарушениями физиологии из-за хирургической коррекции и последствий искусственного кровообращения, касающиеся состояний редуцированной патофизиологической нагрузки.

По этой причине руководящим принципом ведения послеоперационного пациента является понимание как нормального, так и патологического процесса восстановления после анестезии и кардиохирургического вмешательства. Ближайший послеоперационный период даже при нормальном восстановлении является периодом постоянного физиологического сдвига из-за остаточных фармакологических эффектов анестетиков и продолжающихся физиологических изменений, вторичных по отношению к резкой перестройке гемодинамических условий нагрузки, хирургической травме и экстракорпоральному кровообращению. Анестезия и операция оказывают влияние не только на состояние сознания пациента, но также на сердечно-сосудистую, дыхательную, почечную и печеночную функции, жидкостный и электролитный баланс и иммунологические защитные механизмы. Несмотря на все эти изменения, послеоперационное ведение должно быть предсказуемым и стандартизированным для большинства пациентов, переносящих вмешательства на сердце.

В целом, можно выделить четыре временных фазы послеоперационного ведения кардиологического пациента: (1) транспортировка в отделение интенсивной терапии (ИТ); (2) стабилизация в отделении ИТ; (3) отлучение от инотропной и вентиляционной поддержки и (4) мобилизация отеков. Пациенты проходят через эти фазы с разной скоростью, которая зависит от таких факторов, как основной патологический процесс, дооперационное состояние здоровья, последствия хирургического вмешательства, длительность искусственного кровообращения, наличие или отсутствие интраоперационных осложнений. Одной из важнейших функций команды ИТ является выявление у пациентов послеоперационных осложнений, которые восстанавливаются ненормально, и обеспечение им активного лечения. Поскольку физиологический сдвиг после кардиохирургического вмешательства является весьма существенным, но самостоятельно купирующимся в ходе нормального восстановления, распознавание патологических процессов может оказаться затруднительным. В данных обстоятельствах унифицированный, мультидисциплинарный подход с участием опытных врачей и сестер способствует выявлению любых отклонений в ходе восстановительного процесса. Такие нарушения часто являются показанием для более тщательного наблюдения, использования расширенного инвазивного мониторинга, фармакологической интервенции и усиленной сердечно-легочной технической поддержки. Осложнения послеоперационного периода включают: гиповолемию, остаточный структурный кардиальный дефект, право- и левожелудочковую недостаточность, гипердинамическое состояние циркуляции, легочную артериальную гипертензию, тампонаду сердца, нарушения ритма, остановку сердца, дыхательную недостаточность, олигурию, судороги и дисфункцию головного мозга. Выявление этих отклонений от нормального течения восстановительного периода и их настойчивое лечение является чрезвычайно важным.

Важным разделом, где анестезиолог может помочь выздоровлению кардиохирургического пациента, является контроль над болью. Боль и седация находятся среди наиболее часто встречающихся проблем, требующих интенсивной терапии. Многие факторы оказывают влияние на начало, распространенность и тяжесть послеоперационных болей. Ослабление стрессового ответа в ближайшем послеоперационном периоде с использованием инфузии мощных опиоидов снижает заболеваемость у тяжелобольных детей раннего возраста.[103] Ослабление послеоперационной боли может обеспечиваться препаратами, вводимыми дооперационно, а также интраоперационно в процессе ведения анестезии с использованием сильнодействующих опиоидов. Пациентам, не получавшим опиоиды на дооперационном этапе или в ходе операции, будут требоваться аналгетики в ближайшем послеоперационном периоде, как только элиминируется ингаляционный анестетик. Большинство случаев послеоперационных болей могут контролироваться назначением небольших внутривенных доз опиоидов, обычно морфина. Это важно у пациента, отлучаемого от вентиляционной поддержки в ходе раннего послеоперационного периода. Пациенты, которые интубированы и находятся на искусственной вентиляции всю ночь, должны получать адекватную седацию и обезболивание до начала отлучения от вентиляционной поддержки. Обычно это осуществляется постоянной инфузией бензодиазепина и опиоида. В послеоперационном периоде постоянная инфузия седативных препаратов и аналгетиков приводит к более стойкому и надежному контролю боли. После отлучения от искусственной вентиляции пациент одновременно отлучается от седации и аналгетиков. В этих обстоятельствах внимательное титрование опиоидов часто приводит к быстрому обезболиванию. Показано, что у пациентов с реактивной легочной артериальной гипертензией опиоиды предупреждают развитие ее кризов.[100]

У детей после торакотомии для послеоперационного обезболивания может использоваться регионарная анестезия (см. Гл. 81). Этот метод позволяет избежать опиоид-индуцированного угнетения дыхания при внутривенном введении этих препаратов. Назначение опиоидов в эпидуральное пространство является очень эффективным подходом для лечения боли. Эта методика используется у детей для послеоперационного контроля боли посредством доставки препарата в эпидуральное пространство через каудальный доступ в виде однократного введения или в небольшой каудальный катетер. Морфин или гидроморфон обеспечивают эффективную аналгезию длительностью от 6 до 12 *ч*, без значимого угнетения дыхания. Морфин для каудального введения в дозе от 0,05 до 0,075 *мг/кг*, разведенный стерильным физиологическим раствором до общего объема 1,25 *мл/кг*, использовался в нашей практике с хорошим эффектом. Для детей, которые экстубируются в раннем послеоперационном периоде, для послеоперационного обезболивания, по-видимому, наилучшим образом подходит использование регионарной анестезии. Относительными противопоказаниями для использования этой методики являются гемодинамическая нестабильность и наличие патологического коагуляционного профиля с продолжающимся активным кровотечением. При использовании регионарной техники можно ожидать лучшей артериальной оксигенации, более быстрого отлучения от искусственной вентиляции и уменьшения частоты послеоперационных дыхательных осложнений. У пациентов, не имеющих катетера в мочевом пузыре, часто происходит задержка мочи. Как правило, это не требует лечения.

Дети, требующие расширенной торакотомии или билатеральной торакостернотомии (т.н. «раковина моллюска» – clamshell), заслуживают рассмотрения

вопроса об использовании у них грудной эпидуральной аналгезии. Данная методика значительно уменьшает угнетение дыхания и нарушения легочной механики, которые связаны с введением большого количества опиоидов, которые потребуются для обеспечения адекватной аналгезии при крайне болезненных доступах. При необходимости системной гепаринизации в послеоперационном периоде мы, как правило, будем откладывать установку этих катетеров до нейтрализации эффектов гепарина. У пациентов после коррекции коарктации аорты из левосторонней торакотомии мы устанавливаем каудальный или эпидуральный катетер после появления двигательной функции в нижних конечностях. Пациентам после сердечно-легочной трансплантации грудной эпидуральный катетер устанавливается сразу в послеоперационном периоде, когда пациенту прекращается введение внутривенных препаратов, которые будут неблагоприятно влиять на его способность дышать в ближайшее время от планируемой экстубации. Обычно такие пациенты нуждаются в грудном эпидуральном катетере в течение нескольких дней.

Послеоперационные нейрофизиологические нарушения

Поскольку показатели хирургической летальности улучшились, неврологические нарушения у новорожденных и младенцев с врожденными пороками сердца представляются все более и более значимыми. Хотя ранние послеоперационные осложнения со стороны ЦНС, такие как инсульт или судороги, встречаются у небольшого процента новорожденных с врожденными пороками сердца, важность более тонких неврологических нарушений при длительном наблюдении становится все более очевидной.[223,258-266]

Эти показатели могут включать небольшие и значимые двигательные нарушения, задержки развития речи, нарушения визуально-двигательных и визуальных пространственных функций, нарушения, связанные с дефицитом внимания, расстройством обучения, недееспособность. Наличие «врожденного заболевания головного мозга» у пациентов с врожденными пороками сердца представляет сложную задачу в отношении улучшения отдаленных неврологических исходов. Многие новорожденные с ВПС имеют врожденные структурные отклонения головного мозга, хромосомные нарушения или и то, и другое, а также физиологические нарушения, которые могут ухудшать развитие головного мозга. На ультрасонографии аномалии головного мозга были выявлены у одной пятой доношенных младенцев, подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам, а половина аномалий имелась на дооперационном этапе.[266]

В послеоперационном периоде вторичное неврологическое повреждение может быть связано с постперфузионными изменениями мозговой ауторегуляции и дополнительным гипоксически-ишемическим инсультом, судорогами и другими проблемами, связанными с длительным нахождением в интенсивной терапии. В дополнение к пренатальным и модифицируемым факторам наследственные факторы и факторы внешней среды, как известно, также важны. К сожалению, модифицируемые периоперационные факторы могут меньше объяснять изменчивость в отдаленных результатах, чем специфические показатели пациента. Новое послеоперационное неврологическое повреждение может быть выявлено клинически более чем у 10% детей раннего возраста[7] и более чем у 50% при использовании более чувствительных визуализирующих методов диагностики, таких как МРТ.[267,268] Поскольку новое неврологическое повреждение может произойти в различные моменты времени в течение госпитализации новорожденного, периоперационное внимание является чрезвычайно важным для снижения известных факторов риска. Механизмы повреждения ЦНС у младенцев, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам, включают гипоксию и ишемию, эмболию, воздействие активных форм кислородных радикалов и воспалительную микроваскулопатию. На дооперационном этапе основное внимание должно быть направлено на предотвращение гипоксическо-ишемического повреждения и тромбоэмболических инсультов. Модифицируемые интраоперационные факторы, связанные с повреждением ЦНС, включают изменения pH и гематокрита в ходе искусственного кровообращения, региональную мозговую перфузию и использование DHCA, но не ограничиваются ими. Неблагоприятные эффекты искусственного кровообращения могут быть более выраженными у детей раннего возраста по сравнению с детьми старшего возраста или взрослыми из-за незрелости у них органных функций и тканей, а также из-за размеров контура искусственного кровообращения относительно размера их тела.[269] В области интраоперационной профилактики неврологического повреждения было проведено значительное число исследований. В продолжающихся изменениях технологий и в новых методах лечения, активно исследовалось искусственное кровообращение и другие методы поддержки.

Механические вспомогательные устройства

За последние десятилетия выживаемость детей с врожденными пороками сердца, а также с легочными заболеваниями, улучшилась благодаря усовершенствованному дооперационному ведению, хирургической технике, анестезиологическому пособию, лекарственной терапии и послеоперационному ведению. Несмотря на эти достижения, пациенты все еще могут требовать лечения как острой, так и хронической сердечной недостаточности, устойчивой к лекарственной терапии. Механическая поддержка в виде ЭКМО или желудочковых ассистирующих устройств (ventricular assist devices – VADs) может оказаться необходимой. Примеры состояний, которые могут потребовать поддержки, включают: невозможность отлучения от искусственного кровообращения, внезапную остановку сердца, злокачественную аритмию, ухудшение функции миокарда, которая вторична по отношению к основному врожденному пороку или связана с приобретенной кардиомиопатией. Однако, к счастью, количество таких случаев невелико. Так, менее 2% пациентов после перфузии требуют подобного вмешательства.[270] Механическая поддержка может быть использована как метод лечения по восстановлению функции желудочка, в качестве моста к трансплантации или для поддержки сердца с ограниченным функциональным резервом, требующим инвазивных методов диагностики или лечения (например, синдром Вильямса с тяжелым надклапанным стенозом легочной артерии или аорты). Как при любом методе лечения, противопоказания должны быть исключены до того, как приступают к использованию механического ассистирующего устройства. Такими противопоказаниями являются: крайняя степень недоношенности, тяжелая и необратимая полиорганная недостаточность, инкура-

бельная опухоль, исходная неврологическая девастация*.[270] Анестезиологическое пособие при использовании ЭКМО является поддерживающим и имеет ограниченные возможности для оказания помощи в случаях возникновении реанимационных мероприятий и при кровотечении, которое связано с кардиохирургическим вмешательством и продолжалось во время перехода на ЭКМО. Как только при помощи ЭКМО достигается полная поддержка, искусственная вентиляция продолжается, но с более редкой частотой, порядка 10 дыханий в *мин*, с пиковым давлением 20 *см вод. ст.*, с PEEP от 5 до 10 *см вод. ст.* и с FiO_2, сниженным примерно до 40%. Такие настройки вентилятора будут способствовать предупреждению ателектазов с управлением CO_2 и O_2 за счет потока крови через мембрану оксигенатора. Этот принцип поддержки имеет существенные отличия от пациентов, которым устанавливается желудочковое ассистирующее устройство (VAD – ventricular assist device). Здесь анестезиолог продолжает вести пациента как при обычной процедуре отлучения от искусственного кровообращения. Очевидно, что в этой методике существуют и отличия. Если установлено системное желудочковое ассистирующее устройство, особое внимание должно уделяться желудочку, прокачивающему кровь в легочный сосудистый бассейн, так как недостаточность этого желудочка будет иметь катастрофические последствия. Следовательно, лечение, направленное на разгрузку этого легочного желудочка, является жизненно важным и будет включать инодилаторы в виде ингибиторов фосфодиэстеразы, инотропную поддержку и, возможно, даже ингаляцию оксида азота для снижения легочного сосудистого сопротивления и содействия антеградному току крови. Для эффективного функционирования VAD совместно с перфузиологом должна оцениваться и поддерживаться внутрисосудистая нагрузка объемом и, таким образом, адекватная разгрузка ассистируемого желудочка. Пристальное внимание к состоянию легочной функции также является жизненно важным. Необходимо использовать адекватную легочную санацию, маневр мобилизации дыхательного объема (recruitment maneuver) и соответствующие вентиляционные параметры. Как будет упомянуто позднее, кровотечение является потенциально возможным при имплантации VAD, и, следовательно, должна быть спланирована четкая стратегия лечения в виде антифибринолитиков, достаточного количества крови и препаратов крови, и даже возможность использования активированных факторов свертывания (например, фактор VII).[271]

Как видно из Табл. 83-13, имеется ряд отличий, которые могут быть отмечены между упомянутыми вспомогательными устройствами. Возможность кровотечения существует во время установки обоих устройств; однако, из клинической практики кажется, что в связи с протяженной диссекцией и необходимостью достаточно большой вентрикулотомии имплантация VAD (и особенно бивентрикулярного VAD) является более трудной. Однако требования антикоагуляции в поддержании активированного времени свертывания в пределах 180-200 *с* для ЭКМО также могут приводить к продолжающемуся и значительному кровотечению, особенно если она применяется у тех пациентов, которые требуют поддержки в ближайшем послеоперационном периоде. Использование контура ЭКМО с мембранным оксигенатором требует постоянной внутривенной антикоагуляции с поддержанием активированного времени свертывания крови (activated clotting time – ACT) в вышеупомянутых пределах. Исключая ближайший послеоперационный период, пациенты с системой VAD могут быть переведены на оральные препараты. Для таких пациентов рекомендуется терапия, состоящая из двух частей. Антитромбоцитарная терапия, включающая аспирин или клопидогрель. Вторая часть терапии включает использование антикоагулянтов варфарина (кумадин) или подкожное введение низкомолекулярного гепарина.[270]

Как упоминалось ранее, эти методы используются в качестве промежуточного этапа к трансплантации, в связи с чем большое значение имеет влияние антигенов донора. В исследовании Stiller и соавт., сравнивавших объем использованных препаратов крови, было показано, что пациенты, у которых устанавливался VAD, он был меньше в течение 8 дней после его установки. Существенно указанное авторами то, что эта разница сохранялась даже тогда, когда поддержка была начата одновременно с окончанием операции.[272]

Существуют три потенциальных недостатка при использовании системы VAD. При его использовании отсутствует возможность легочной поддержки, а это ограничивает его применение рамками пациентов, у которых легочная функция не нарушена. Из Табл. 83-13 видно, что при необходимости бивентрикулярной поддержки пациенту потребуются два отдельных устройства VAD, требующие установки четырех канюль, что у новорожденных детей может быть технически трудно выполнимым. Третьим недостатком является то, что установка VAD не может быть выполнена в экстренной ситуации или у постели больного, как это возможно при использовании ЭКМО.

Важными преимуществами VAD систем является возможность пациентов передвигаться, пока они находятся на поддержке, а также то, что VAD поддержка может продолжаться в течение нескольких месяцев в сравнении лишь с неделями при ЭКМО. Другим важным преимуществом перед ЭКМО является то, что этим пациентам в дальнейшем не потребуется дренирование левого предсердия. У пациентов с ЭКМО это достигается установкой дренажа в левое предсердие во время стернотомии или баллонной предсердной септостомии, для выполнения которой может требоваться перевод ребенка в катетеризационную лабораторию с вероятностью развития

Табл. 83-13 Сравнение ECMO и VAD

	ECMO	VAD
Кровотечение при установке	++	++
Стернотомия	Не требуется	Требуется
Дренирование левого предсердия	±	–
Использование продуктов крови	+++	+
Число канюль для бивентрикулярной поддержки	2	4
Легочная поддержка	+	–
Внутривенные антикоагулянты	+	±
Длительность поддержки	Недели	Месяцы
Метод экстренной поддержки	Да	Нет
Мобильность пациента	–	+

ECMO – экстракорпоральная мембранная оксигенация

VAD – желудочковое ассистирующее устройство

* Девастация – полное отсутствие чего-либо (в данном контексте – отсутствие какой-либо неврологической функции) *(Прим. пер.)*

осложнений, связанных с транспортировкой пациента на системе ЭКМО.

Несмотря на успешные реанимационные мероприятия и помещение пациентов на механические вспомогательные устройства, осложнения и летальность у них остаются высокими, с худшими результатами при ЭКМО. Летальность при ЭКМО в 1990-е гг. составляла порядка 47%, не имея значимого улучшения выживаемости в сериях, которые были опубликованны в ранние 2000-е гг.[274-277] Напротив, выживаемость пациентов на VAD оказывается выше, достигая 80% в пределах цитируемых изданий среди доживших до трансплантации или успешно отлученных от поддержки.[274,278] По данным Blume и соавторов[275], было, однако, отмечено, что пациенты с ассоциированными врожденными пороками сердца, которые младше по возрасту и меньше по весу, имеют более высокую летальность в сравнении с пациентами, болеющими молниеносными формами миокардитов и кардиомиопатиями. Параллельно с данными выживаемости, следующим наиболее важным показателем является неврологический исход, который представляется лучшим в группе VAD.[279,280] Факторами риска для неблагоприятного неврологического исхода в очередной раз отмечены низкая масса тела и длительность DHCA, оба из которых ставят пациентов на ЭКМО в неблагоприятные условия выживания, поскольку пациенты с ЭКМО по возрасту и весу будут меньше и многим из тех, кто переносит DHCA при коррекции врожденных пороков, будет требоваться экстренная поддержка ЭКМО для отлучения от искусственного кровообращения или в ближайшем послеоперационном периоде.[281]

У себя при лечении пациентов мы считали важным обращать внимание на предикторы выживаемости. Оказалось, что одной общей переменной, которая может прогнозировать выживаемость, является восстановление желудочковой функции между 3 и 5 днями после начала экстракорпоральной поддержки; и если требуется поддержка в течение более длительного времени, осложнения и летальность возрастают.[276,281] Как отмечено ранее, обе методики были успешно использованы в качестве моста для трансплантации, при этом пациенты с системой VAD к моменту трансплантации имеют выживаемость более 80%, тогда как пациенты с ЭКМО демонстрируют выживаемость менее 60%. Эти данные, однако, могут быть искаженными, поскольку ЭКМО чаще используется у детей раннего возраста и у пациентов с более сложными врожденными пороками сердца, при этом известно, что оба этих фактора увеличивают летальность среди пациентов с VAD.[278] При использовании обеих методик важными причинами осложнений и летальности у пациентов являются цереброваскулярные проблемы, вызванные геморрагическими или эмболическими причинами; проблемы, связанные с экстракорпоральным контуром (например, тромбоз контура); почечная недостаточность, требующая гемофильтрации; сепсис; продолжающееся кровотечение и полиорганная недостаточность.

Хотя эти методики часто сравниваются параллельно друг с другом, обе они занимают исключительное место в оказании помощи детям с сердечной недостаточностью. ЭКМО обладает большим преимуществом в том, что может быть применена быстро в экстренных случаях у пациентов любого возраста и комплекции. В прошлом вес являлся лимитирующим фактором для имплантации систем VAD у педиатрических пациентов. Система «the Berlin Heart VAD» (Berlin Heart AG, Берлин, Германия) доступна для использования даже у новорожденных. Система применялась в Европе в течение более 10 лет и имеет объем насоса от 10 до 80 *мл*. В настоящее время в США устройство доступно только для экстренного благотворительного использования. Однако очевидно, что эти две методики, несомненно, могут дополнять друг друга, используя ЭКМО в острых ситуациях, и как только пациент физиологически стабилизирован, но все еще требует поддержки, может использоваться система VAD, котороя должна обеспечить ее в течение длительного периода.

Анестезия при трансплантации сердца и легких

Несмотря на то, что периоперативное ведение пациентов при трансплантации органов грудной полости рассматривается в других разделах данного руководства, применение этих вмешательств у детей требует некоторой специфической модификации. Различия включают особенности кандидатов, их подготовку, ведение наркоза, хирургические факторы, постперфузионное наблюдение и результаты. Хотя некоторые из ранних трансплантаций сердца были выполнены по поводу врожденных пороков сердца, данный критерий был редкостью в ранние 1980-е гг. В 1984 г. более 60% немногочисленных педиатрических трансплантаций сердца были выполнены пациентам с кардиомиопатиями и, как правило, подросткам. В следующем десятилетии резкое увеличение числа детей раннего возраста с врожденными пороками сердца, подвергшихся трансплантации сердца, привело к значимому демографическому сдвигу (Рис. 83-14).[282] К 1995 г. более 70% детей, получивших донорское сердце, были младше 5 лет, половина из которых – младше 1 года. Подавляющее большинство этих детей подверглось трансплантации по поводу врожденных пороков сердца, при которых реконструктивные возможности окончились неудачей или были невыполнимы (Рис. 83-15).[282] Значение этого изменения касается каждого компонента периоперативного ведения.

Дети, рассматриваемые в качестве кандидатов для трансплантации, с большей вероятностью имеют легочную гипертензию, чем взрослые. Большинство трансплантационных программ для взрослых не будут предлагать пересадку сердца пациентам с легочным сосудистым сопротивлением более 6 *ЕД/м*^{2} по Wood(у).[283] Порог исключения для детей пока остается спорным. Ряд программ допускает пациентов с легочным сосудистым сопротивлением до 12 *ЕД/м*^{2} по Wood(у), особенно, если легочные сосуды отвечают на такие вазодилататоры, как кислород, оксид азота, блокаторы кальциевых каналов или простациклин.[284] Новорожденные, предполагается, как правило, имеют повышенное легочное сосудистое сопротивление (PVR). Однако итоговые данные некоторых программ указывают на то, что значение этого фактора для послеоперационного исхода значительно меньше в первый год жизни, возможно потому, что донорское сердце младенца, недавно подвергшееся трансформации кровообращения, лучше подготовлено для того, чтобы справиться с нагрузкой давлением на правый желудочек при повышенном PVR.[285]

Анестезиологический план детской пересадки сердца должен учитывать широкий патофизиологический спектр обстоятельств. Реципиенты с врожденными пороками сердца извлекают выгоду из анализа условий нагрузки и оптимизации гемодинамики, как обсуждено

выше. Хотя некоторые из этих пациентов подвергаются трансплантации сердца по причине того, что проведение реконструктивного хирургического вмешательства представляет больший риск, но имеют при этом приемлемую желудочковую функцию, большинство кандидатов демонстрирует ухудшенную производительность желудочков. Соответственно, они требуют тщательного титрования анестетиков, которые обладают минимальными эффектами миокардиальной депрессии с тем, чтобы избежать сердечно-сосудистого коллапса. В этой «хрупкой» популяции даже умеренные дозы опиоидов могут быть сопряжены с выраженным ухудшением системной гемодинамики, по-видимому, связанным с редуцированием высвобождения эндогенных катехоламинов. Как и у большинства пациентов с врожденными пороками сердца, квалифицированное управление дыхательными путями и искусственной вентиляцией представляется ключевым элементом адекватной индукции, особенно при наличии повышенного легочного сосудистого сопротивления. Независимо от того, насколько изящен анестезиологический план в концепции и реализации, у определенной части этих детей во время индукции будет декомпенсация, требующая реанимационных мероприятий.

Хотя у новорожденных и детей раннего возраста выполнение ортотопической трансплантации сердца представляет собой некоторые трудности, замена анатомически обычного сердца менее сложна, чем некоторые реконструктивные вмешательства на сердце, которые обычно выполняются пациентам в этом возрасте. Однако необходимость адаптировать эту процедуру для включения одновременной коррекции наиболее важных конкурирующих сердечно-сосудистых аномалий требует от оператора совершенного опыта и творческого подхода, которые остаются областью немногих выдающихся детских кардиохирургов.[286,287]

Выдержав длительный период ишемии, сердечный трансплантат чрезвычайно плохо переносит дополнительные резидуальные гемодинамические нагрузки, которые могут сопровождать дефектную сосудистую реконструкцию. Обширность сосудистого вмешательства, особенно у детей старшего возраста с длительно существующей гипоксемией, в сочетании со склонностью к коагулопатии, увеличивают кровоточивость, делая ее главной причиной заболеваемости и даже летальности в детской трансплантации сердца. Тем не менее, успешно пересаженные трансплантаты будут отвечать на физиологические факторы, которые стимулируют их рост и адаптацию у развивающихся детей.[288]

Аспекты ведения пациента в ходе отлучения от искусственного кровообращения и в раннем послеоперационном периоде в основном фокусируются на трех патофизиологических состояниях: на защите миокарда, на состоянии денервации сердца и на легочном сосудистом сопротивлении. Даже быстрая трансплантация сердца обычно заставляет его выдержать периоды ишемии, которые превышают таковые при реконструктивных вмешательствах. Несмотря на то, что некоторые исследователи считают, что сердце пациента раннего возраста лучше переносит длительную ишемию,[285] эти сердца будут иметь период реперфузионного повреждения и практически всегда будут требовать фармакологической и в ряде случаев механической поддержки. Кроме того, эндогенные адаптивные реакции и экзогенные фармакологические препараты, которые реализуют свой эффект посредством миокардиальной симпатической активации, оказываются неэффективными в денервированном трансплантате. Поскольку большинство детей, идущих на трансплантацию сердца, имеют некоторый элемент повышенного легочного сосудистого сопротивления, ПЖ вновь имплантированного сердца будет особенно уязвимым для декомпенсации даже у детей с изолированной кардиомиопатией в терминальной стадии.

Вентиляционные и фармакологические вмешательства обычно компонуются таким образом, чтобы оказывать благоприятное влияние на легочное сосудистое сопротивление и обеспечивать инотропную и хронотропную поддержку. Как только легкие полностью расправлены, мы настраиваем вентиляцию до значений $PaCO_2$ ниже 30 *мм рт. ст.*, используя FiO_2, равное 1. Практически, все реципиенты получают низкие дозы допамина (3-5 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*) и изопротеренола (0,02-0,05 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*) для обеспечения инотропного и хронотропного эффектов и соблюдения более низкого легочного сосудистого сопротивления. Когда при наличии более значимой постишемической дисфункции эти медикаменты не обеспечивают достаточного инотропного эффекта, добавляются дополнительные препараты (например, милринон, адреналин). Большинство трансплантационных центров имеет свой режим иммуносупрессии, инициируемый в послеоперационном периоде. Как и у взрослых, детские трансплантационные программы обычно используют тройную иммуносупрессию путем назначения кальциневринового ингибитора (например, циклоспорин, такролимус), антиметаболита (например, азатиоприн) и стероида. Через определенное время при отсутствии отторжения некоторые детские программы постепенно уменьшают и прекращают введение одного или двух из этих препаратов, в особенности у новорожден-

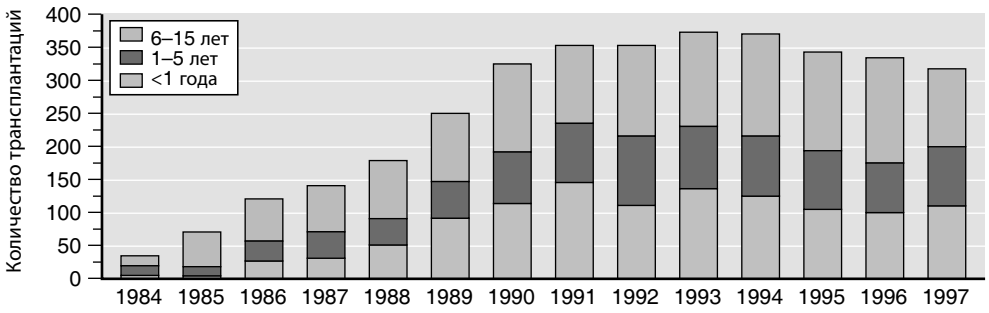


Рис. 83-14 Возрастные демографические данные педиатрической трансплантации сердца. Наслоенный график иллюстрирует общее количество трансплантаций сердца и распределение их по возрасту у пациентов моложе 16-летнего возраста. Обратите внимание, что быстрое увеличение трансплантаций, выполненных в течение последних 1980-ых гг., произошло со специфическим ростом в популяции детей старше 5 лет и более молодых. Достигнув максимума в середине 1990-х гг., общее количество трансплантаций (взрослых и педиатрических) снизилось немного, но возрастные пропорции в пределах педиатрической популяции остаются относительно постоянными. *(Данные из the Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. [282])*

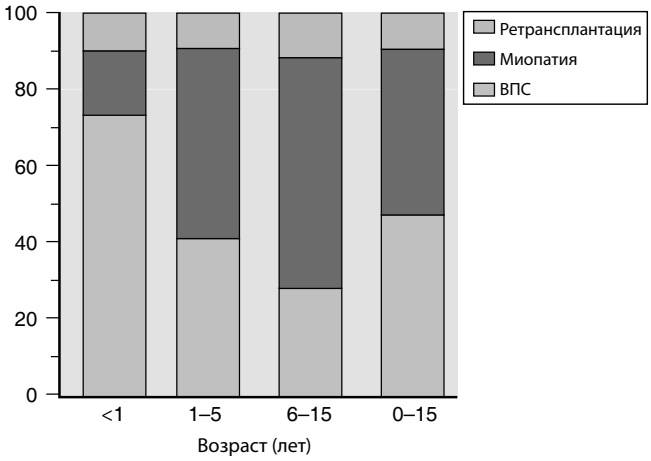


Рис. 83-15 Показания для трансплантации сердца у детей. За прошлые 2 десятилетия главные показания к педиатрической трансплантации сердца были почти одинаково разделены между врожденными пороками сердца (ВПС) и кардиомиопатией. В отдаленные годы педиатрические реципиенты с ВПС брали на себя небольшое количество трансплантаций благодаря возрастным сдвигам, обусловленным демографическими факторами. Как проиллюстрировано на графике, дети более раннего возраста с большей вероятностью перенесут трансплантацию сердца по поводу ВПС. *(Данные из the Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. [282])*

ных, у которых, как считается, развивается некоторый элемент толерантности.[289,290]

Национальная статистика показывает, что результаты детской трансплантации сердца несколько менее благоприятны по сравнению с таковыми у взрослых.[282] Ведущими факторами риска являются возраст менее 1 года и врожденные пороки сердца. Поскольку эти факторы близко связаны (т.е. подавляющее большинство детей младше 1 года подвергается трансплантации по поводу врожденных пороков сердца), определить независимое влияние возраста затруднительно. Параллельная с трансплантацией коррекция структурных сердечно-сосудистых аномалий существенно повышает периоперационный риск кровотечения, резидуальных состояний гемодинамической перегрузки и недостаточности правых отделов сердца из-за повышенного легочного сосудистого сопротивления. При сочетании этих двух факторов, операционная летальность у детей младше 1 года составляет 24%, что вдвое больше, чем у детей старшего возраста.[282] За рамками раннего послеоперационного периода летальность вполне сопоставима во всех возрастных группах. Тем не менее, последствия отторжения и необходимость иммуносупрессии ведут к значимому количеству осложнений и летальности. Поскольку даже оптимальные для трансплантации реципиенты достигают 14-летней выживаемости только в 28%, такие вмешательства у детей необходимо рассматривать как паллиативные.[282]

У детей трансплантация легких и комплекса сердце-легкие достигла приемлемой послеоперационной выживаемости.[291,292] Трансплантация остается единственным жизнеспасающим методом хирургического лечения у детей с тяжелыми легочными сосудистыми заболеваниями и некоторыми прогрессирующими легочными заболеваниями. В педиатрической практике эти вмешательства остаются нечастыми процедурами. Трансплантация легких привносит дополнительную заболеваемость в виде облитерирующего бронхиолита, заболевания, поражающего мелкие дыхательные пути, которое со временем приводит к постепенному повреждению функций, связанных с кровотоком. Несмотря на цифру послеоперационной летальности, которая в настоящее время составляет менее 20%, 3-х летняя выживаемость составляет лишь 50-60%.[282,292]

Пациенты с пересаженным сердцем должны проходить контрольные катетеризации сердца, биопсии и иные процедуры.[270,293-295] Анестезиологический план у этих пациентов должен учитывать влияние физиологических и фармакологических проблем трансплантационной денервации, побочных эффектов иммуносупрессии, риск инфекции и возможность отторжения.[293-295] Васкулопатия пересаженного сердца является ведущей причиной заболеваемости и летальности после трансплантации, приводя к прогрессивной дисфункции трансплантата и сердечной недостаточности, к повышенному риску возникновения аритмии и внезапной аритмогенной смерти. Традиционные процедуры реваскуляризации в этих случаях неэффективны, поскольку васкулопатия пересаженного сердца вызывается пролиферацией интимы; следовательно, единственным методом лечения является повторная трансплантация. Гиперлипидемия после трансплантации сердца часто встречается как у взрослых, так и у детей и усугубляется хронической стероидной терапией и другими иммуносупрессивными агентами. Для контроля гиперлипидемии после трансплантации с хорошими результатами применяются статины, вероятно, за счет присущих им иммуносупрессивных эффектов. Факторами риска для посттрансплантационной почечной дисфункции является использование ингибиторов кальциневрина, механическая циркуляторная поддержка, длительная инотропная поддержка и предсуществующая почечная дисфункция. Новые, более мощные иммуносупрессивные препараты (например, такролимус) дали возможность использовать щадящие режимы стероидной терапии в отдаленные сроки после трансплантации, устраняя их вредные эффекты при длительном применении. Такие препараты, как сиролимус, теперь могут использоваться в комбинации с более низкими уровнями ингибиторов кальциневрина, следовательно, минимизируя их нефротоксичность в долгосрочной перспективе. Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания представляют собой патологический спектр аномалий лимфоидной пролиферации в пределах от ограниченных повреждений на ранних стадиях до полиморфного заболевания или, в ряде случаев, мономорфного лимфоматозного заболевания. Клинически наиболее частыми областями поражения и симптоматики были желудочно-кишечный тракт и дыхательная система. Пациенты с полиморфным заболеванием лечились главным образом снижением доз или временным прекращением иммуносупрессии параллельно с добавочным хирургическим лечением в виде тканевой диагностики или диагностики обструктивных поражений.

Большинство центров оставляет в резерве традиционное химиотерапевтическое лечение для пациентов с нечувствительными полиморфными заболеваниями и мономорфным поражением. В результате сердечной денервации автономные регуляторные механизмы оказываются недоступными для того, чтобы предупредить широкие колебания гемодинамического статуса пациента, а стрессовый ответ является более медленным, чем обычно. Сердечные параметры значительно изменяются, из-за чего пациенты могут испытывать снижение системного артериального давления и давления наполнения сердца. Компенсаторные механизмы растягиваются во времени, а снижение сердечного выброса ведет к сниженной коронарной и церебральной перфузии, особенно на фоне

гипертензии. Препараты с прямым миокардиальным и сосудистым эффектом являются основой терапии. Большинство иммуносупрессивных препаратов оказывают влияние на печеночную и почечную функцию и взаимодействуют с анестетиками.

Анестезия при закрытых кардиохирургических операциях

Ранняя радикальная коррекция у детей грудного возраста значительно уменьшила количество закрытых паллиативных кардиохирургических вмешательств. Радикальные закрытые кардиохирургические вмешательства включают лигирование ОАП и устранение коарктации аорты. Паллиативные закрытые кардиохирургические вмешательства включают суживание легочной артерии и внесердечные шунты, такие как шунт Блелока–Тауссиг. Эти процедуры выполняются без искусственного кровообращения. По этой причине венозный доступ и внутриартериальный мониторинг являются важными для оценки состояния и поддержки этих пациентов. Пульсоксиметр остается неоценимым инструментом мониторирования в течение интраоперационного периода.

Лигирование ОАП, как правило, выполняется из левосторонней торакотомии, хотя методика видео-ассистированного тораскопического вмешательства является все более и более распространенной.[296,297] Физиологическое управление у этих пациентов сводится к управлению лево-правым шунтом, вызывающим объемную перегрузку. Пациенты с большим ОАП и низким легочным сосудистым сопротивлением обычно демонстрируют избыточный легочный кровоток и застойную сердечную недостаточность. Новорожденные и недоношенные дети грудного возраста подвергаются риску значимого диастолического сброса крови из аорты в легочную артерию, потенциально ухудшающего коронарную перфузию. Таким образом, состояние пациентов может варьировать от здоровых детей без симптомов до зависимых от ИВЛ недоношенных детей на инотропной поддержке. Состояние пациента первого типа позволяет делать широкий выбор анестезиологических методик, завершающихся экстубацией в операционной. Последний тип пациента требует тщательного контроля над анестетиком и режимом обеспечения жидкостью. Как правило, до хирургической коррекции у недоношенных детей предпринимается попытка назначения индометацина и ограничения жидкости. Перевод недоношенных детей грудного возраста в операционную может быть особенно затруднительным и потенциально опасным, требующим особой осторожности, чтобы избежать экстубации, чрезмерного охлаждения пациента и утраты венозного доступа. По этим причинам во многих центрах в настоящее время лигирование ОАП проводится непосредственно в отделении ИТ новорожденных.

Существует подгруппа недоношенных младенцев с ОАП в стационарах, которые не имеют кардиохирургической службы. Лигирование ОАП у этих пациентов требует или перевода такого новорожденного с высокой степенью риска в центры, где рутинно выполняются подобные вмешательства, или наличия хирургической бригады, способной выполнить вмешательство, которая готова прибыть для выполнения вмешательства в отделение интенсивной терапии недоношенных (neonatal intensive care unit – NICU). Gould и соавт.[298] проанализировали опыт лигирования ОАП на месте выездной бригадой, состоящей из опытного детского кардиоанестезиолога, сертифицированной анестезистки, опытного детского кардиохирурга и ассистента, а также операционной сестры, и лигирования ОАП в специализированном центре. Осложнений, связанных с анестезиологическим пособием, в группе детей, оперированных на месте, не было. Не было выявлено различий и в частоте возникновения периоперационных осложнений при выполнении вмешательств в обоих местах. Исследование показало, что лигирование ОАП может быть безопасно выполнено в NICU стационаров, лишенных детского кардиохирургического подразделения, без того чтобы подвергать новорожденных риску, связанному с транспортировкой тяжелобольных детей. Кроме того, при выполнении операции на месте контроль за пациентом продолжается командой неонатологов, которые лучше всего знают анамнез заболевания и жизни ребенка и что причиняет наименьшее беспокойство для родственников.

Осложнения лигирования ОАП включают: случайное лигирование левой легочной артерии или нисходящей аорты, повреждение возвратной ветви гортанного нерва, массивное кровотечение вследствие непреднамеренного разрыва ОАП. После лигирования протока у недоношенных детей ухудшившийся легочный комплайнс может ускорить необходимость увеличения вентиляционной поддержки; должны быть ожидаемы проявления острого повышения постнагрузки на левый желудочек, в особенности, если его дисфункция развилась еще до операции. Лигирование ОАП у детей выполняется и с применением торакоскопической техники. Данный подход имеет преимущества за счет небольших разрезов для торакоскопических портов, обеспечивая меньшую болезненность в послеоперационном периоде и возможность выписки из стационара в день после операции.

Коарктация аорты – это сужение нисходящей аорты вблизи места впадения в нее артериального протока. В результате этого порока создается обструкция кровотоку по аорте, которая может варьироваться от выраженного препятствия с нарушением дистальной системной перфузии до умеренной с гипертензией на верхних конечностях в качестве единственного проявления. Могут встречаться ассоциированные аномалии митрального и аортального клапанов. У новорожденных с выраженной коарктацией системная перфузия зависит от объема право-левого шунтирования через ОАП в нисходящую аорту. В данных обстоятельствах дисфункция левого желудочка является весьма распространенной, а для сохранения достаточной системной перфузии необходимо назначение простагландина E_1. Как правило, для интра- и послеоперационного ведения рекомендуется периферическая венозная линия и артериальный катетер в правой верхней конечности. У пациентов с дисфункцией левого желудочка желательно наличие центрального венозного катетера для мониторирования ЦВД и инотропной поддержки.

Из левосторонней торакотомии выполняется пережатие аорты и устранение коарктации посредством наложения анастомоза конец-в-конец, либо посредством аортопластики заплатой или лоскутом из подключичной артерии. В течение пережатия мы обычно допускаем значимую гипертензию (20-25% выше базового уровня), основываясь на данных, что терапия вазодилалаторами может подвергать опасности периферическую перфузию и способствовать ишемии спинного мозга. Непосредственно перед снятием зажима с аорты назначается вну-

тривенная нагрузка кристаллоидом в объеме 10-20 *мл/кг*. Снижается концентрация анестетика и дается дополнительная поддержка объемом крови до тех пор, пока не поднимется артериальное давление. Послеоперационный рикошет гипертензии, развивающийся из-за усиленной барорецепторной активности, – обычное явление, которое часто требует проведения медикаментозной терапии. После устранения пережатия аорты напряжение аортальной стенки из-за системной гипертензии наиболее эффективно уменьшается блокадой β-рецепторов (эсмолол) или α,β-рецепторов (лабеталол).[299] Недавняя работа показывает, что пациенты младше 6 лет должны получать нагрузочную дозу эсмолола 250-500 *мкг/кг* с последующей инфузией 250-750 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$ в зависимости от артериального давления. Несмотря на инфузию эсмолола, 25-50% пациентов продолжают иметь артериальное давление выше целевого диапазона, требуя назначения второго препарата. Нитропруссид натрия, который в отсутствие β-блокады повышает расчетное напряжение аортальной стенки, как правило, выбирается в качестве второго препарата. Другие препараты, которые могут иметь более значительную вероятность достижения целевого давления, включают нитроглицерин и никардипин. Пропранолол целесообразно использовать у старших пациентов, т.к. у младенцев и детей младшего возраста он может вызывать выраженную брадикардию. Несмотря на то, что в отсутствие β-блокады нитропруссид натрия фактически повышает расчетное напряжение аортальной стенки посредством ускорения dP/dT* (сократительная способность), добавление его может быть необходимым для контроля рефрактерной гипертензии. У пациентов с персистирующей гипертензией применение каптоприла или альтернативной антигипертензивной коррекции начинается в восстановительной стадии послеоперационного периода.

При наблюдении за детьми раннего возраста, которым выполнялось наложение внесердечных шунтов без искусственного кровообращения, акцентируются на задачах, схожих с другими шунтирующими пороками: поддержании баланса легочного и системного кровотока путем изменения $PaCO_2$, PaO_2 и динамики вентиляции. Центральные шунты обычно накладываются из срединной стернотомии, тогда как шунты по Блелоку–Тауссиг могут быть выполнены как из срединной стернотомии, так и из бокового торакотомического доступа. У пациентов с критически низким легочным кровотоком частичное пережатие легочной артерии, необходимое для наложения дистального анастомоза, вызывает дополнительное его снижение и десатурацию, делая необходимым тщательное мониторирование SpO_2 методом пульсоксиметрии**. Осторожное использование зажимов во избежание деформации легочной артерии будет способствовать поддержанию легочного кровотока. В случаях возникновения выраженной десатурации и брадикардии во время пережатия ветви легочной артерии при выполнении коррекции необходимо использовать искусственное кровообращение.

Интраоперационные осложнения включают кровотечение и тяжелую системную десатурацию в ходе закрытия грудной клетки, которые обычно указывают на изменения во взаимоотношении органов грудной клетки, которые вызывают деформацию легочных артерий или перегиб шунта. В раннем послеоперационном периоде возможно развитие отека легких в ответ на острую объемную перегрузку, которая сопровождает создание большого хирургического шунта. Мероприятия, направленные на повышение легочного сосудистого сопротивления, такие как снижение фракции вдыхаемого кислорода до 21%, повышение $PaCO_2$, увеличение положительного давления в конце выдоха, являются полезными приемами для уменьшения легочного кровотока так долго, пока легочная циркуляция не сможет приспособиться. Противоотечная терапия, такая как диуретики и дигоксин, может уменьшить проявления застойной сердечной недостаточности. В данных обстоятельствах ранняя экстубация нецелесообразна.

Суживание легочной артерии используется для ограничения легочного кровотока у детей раннего возраста, у которых пороки считаются некоррегируемыми по анатомическим или физиологическим причинам. Такие пациенты, как правило, имеют застойную сердечную недостаточность со сниженной системной перфузией и избыточным легочным кровотоком. Хирург накладывает ограничительную тесьму вокруг ствола легочной артерии для снижения легочного кровотока. Маневр степени суживания легочной артерии тесьмой является весьма приблизительным и требует тщательного содействия со стороны анестезиолога для его успешного выполнения. Были предложены различные подходы. Во время подбора степени суживания легочной артерии мы даем пациенту 21% концентрацию кислорода во вдыхаемой смеси и поддерживаем $PaCO_2$ на уровне 40 *мм рт. ст.* с тем, чтобы моделировать послеоперационные условия. В зависимости от порока тесьма на легочной артерии затягивается таким образом, чтобы достигнуть определенных гемодинамических целей (например, дистального давления в легочной артерии 50-25% от системного давления) или физиологических параметров (например, соотношения $\dot{Q}p:\dot{Q}s$, приближающегося к 1). Достижение этих целей ценой неприемлемой гипоксемии требует ослабления тесьмы.

Анестезия при проведении интервенционных и диагностических процедур на сердце

Успехи в интервенционной и диагностической катетеризации сердца значительно изменяют оперативный и консервативный подход у пациентов с врожденными пороками сердца. Распространенные кардиальные вмешательства, выполняемые в катетеризационной лаборатории, показаны в Табл. 83-14. Консервативные интервенционные процедуры используются вместо вмешательств, требующих хирургии и искусственного кровообращения, для безопасного закрытия вторичных ДМПП, ДМЖП и ОАП. Стеноз аортального и легочного клапана, рецидив коарктации аорты, стенозы ветвей легочных артерий могут быть дилатированы в катетеризационной лаборатории, предотвращая хирургическое вмешательство.[300,301] Эти методики сокращают время пребывания ребенка в стаци-

* dP/dT – показатель сократимости миокарда, оценивающий прирост давления в единицу времени в фазе изометрического сокращения желудочка *(Прим. пер.)*

** Надежность пульсоксиметрического мониторинга достигается измерением SpO_2 с помощью двух пульсоксиметров и датчиков, один из которых накладывается на палец стопы, а другой на ушную раковину или кисть со стороны, противоположной от операции *(Прим. пер.)*

онаре и являются особенно выгодными для пациентов с рецидивом коарктации аорты, а также для детей с мышечными или апикальными ДМЖП, которые имеют более высокие риски оперативного вмешательства. Многие пациенты со сложными пороками сердца имеют плохой оперативный прогноз. Инновационные интервенционные технологии улучшают сосудистую анатомию, уменьшают нагрузку давлением на желудочки и уменьшают операционный риск у этих больных. Например, при тетраде Фалло с гипоплазированными легочными артериями баллонная ангиопластика и стентирование создают благоприятную анатомию легочных артерий, снижают давление в легочной артерии и конечно-диастолическое давление в правом желудочке. Осложнения достаточно часто встречаются в ходе интервенционной катетеризации и включают: артериальный тромбоз, аритмии (в особенности сердечные блокады), гемодинамическую нестабильность, эмболизацию устройствами или спиралями, кровотечение и перфорацию магистральных сосудов или сердца.[302] Осложнения являются более частыми у детей младше 6 месяцев и у небольших по весу младенцев. Постоянная бдительность, коррекция электролитного дисбаланса, поддержание кислотно-основного статуса и соответствующая гепаринизация будут способствовать некоторому снижению осложнений. При проведении реанимационных мероприятий в случае остановки сердечной деятельности у детей раннего возраста адекватная и ранняя трансфузия с быстрым развертыванием ЭКМО улучшает результаты. Пациенты высокого риска, подвергающиеся диагностической оценке легочной артериальной гипертензии в ожидании сердечно-легочной трансплантации, также требуют анестезиологического обеспечения. Несмотря на сопутствующий высокий риск процедуры, пациентам с супрасистемным давлением в правом желудочке лучше выполнять общую анестезию с управляемой искусственной вентиляцией легких.

Анестезиологическое обеспечение интервенционных или диагностических процедур в катетеризационной лаборатории должно включать те же уровни подготовки, что и у пациентов в операционной. Эти пациенты имеют ту же сложность кардиальной физиологии, а в некоторых случаях даже большую физиологическую сложность и меньшие сердечно-сосудистые резервы. Интервенционные катетеризационные вмешательства могут вызывать острую нагрузку давлением на сердце при раздувании баллона. Большие катетеры, расположенные в просвете митрального или трикуспидального клапана, создают острую клапанную регургитацию или, в случае небольшого клапанного отверстия, транзиторный клапанный стеноз. При расположении катетера в просвете шунта могут происходить выраженное снижение легочного кровотока и существенная гипоксемия. Анестезиологическое обеспечение должно предусматривать специфические цели кардиологического вмешательства и влияние на них анестезиологического пособия, которое может облегчать или затруднять выполнение самой интервенционной процедуры. В целом, есть три периода, связанных с интервенционной катетеризацией: период сбора данных, собственно интервенционный период и период оценки данных после процедуры.

В ходе периода сбора данных кардиолог выполняет гемодинамическую катетеризацию с тем, чтобы оценить необходимость и объем запланированного вмешательства. Данные катетеризации получают при нормальных физиологических условиях, когда предпочтительным является: дыхание атмосферным воздухом, физиологический уровень $PaCO_2$, спонтанная вентиляция легких. Повышенный FiO_2 или изменения уровня $PaCO_2$ могут искажать физиологические данные. В течение процедурного периода пациент, как правило, интубирован и находится на искусственной вентиляции легких. Гарантированная проходимость дыхательных путей позволяет анестезиологу сконцентрироваться на гемодинамических аспектах. Вентиляция с положительным давлением, кроме того, уменьшает риск воздушной эмболизации. В ходе спонтанной вентиляции значительное снижение внутригрудного давления может затягивать воздух в просвет сосудов и приводить к умеренной или выраженной легочной или системной воздушной эмболии. Точная установка устройства также облегчается за счет использования мышечных релаксантов, которые устраняют движения пациента и обеспечивают контролируемую вентиляцию легких, уменьшая, таким образом, смещение кардиальных структур, связанное с дыханием. В ходе вмешательства, как правило, происходят значимая потеря крови и изменения желудочковой функции. Поэтому в течение или непосредственно после интервенционного вмешательства может понадобиться возмещение объема крови и инотропная поддержка.

В период после завершения процедуры оценивается успех и физиологическое воздействие вмешательства. Кровяное давление, сатурация смешанной венозной крови, конечно-диастолическое давление в желудочках и сердечный выброс, если они определяются, то используются для оценки влияния вмешательства. Сохраняющаяся тяжелая гемодинамическая дисфункция указывает на необходимость мониторинга, респираторной или сердечно-сосудистой поддержки в условиях отделения ИТ. Из-за гемодинамической вариабельности многих из этих пациентов, а также меняющихся анестезиологических условий, будет уместна постоянная внутривенная инфузия кетамина с мидазоламом или пропофола. Сильнодействующие ингаляционные анестетики, как правило, не используются в качестве основного анестетика, а резервируются для дополнительной анестезии.

Краткое описание некоторых интервенционных процедур и связанных с ними анестезиологических осложнений приведено ниже. Успех этих вмешательств, несомненно, приведет к более распространенной доступности этих процедур и использованию в ближайшие годы.

Транскатетерное закрытие* дефектов межпредсердной перегородки

При транскатетерном закрытии ДМПП сжатое двухзонтичное складное устройство с помощью средства доставки проводится через бедренную вену, продвигается в правое предсердие и проводится через ДМПП в левое предсердие. Каждая сторона устройства состоит из дакроновой сетчатой заплаты, подвешенной на шести пружинящих плечах, которые открывают его подобно автоматическому зонту. Под контролем двухпроекционной рентгеноскопии и чреспищеводной эхокардиографии катетер позиционируется в левом предсердии вдали от митрального клапана.[303] Средство доставки отводится назад с тем, чтобы открыть шесть дистальных плеч и его дакроновую сеть в левом предсердии. Затем средство доставки и устройство отводятся назад таким образом, чтобы дистальные плечи соприкоснулись с перегородкой левого предсердия. Рентгеноскопия и чре-

* В России чаще используется термин «эндоваскулярное закрытие» *(Прим. пер.)*

Табл. 83-14 Наиболее частые вмешательства, выполняемые в катетеризационной лаборатории

Простые вмешательства	
Закрытие устройствами	**Эмболизация спиралями**
Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП)	Декомпрессия вен
Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП)	Аорто-легочные коллатерали
Открытый артериальный проток (ОАП)	Хирургически наложенные шунты
Открытое овальное окно (ООО)	Хирургически наложенные шунты
Баллонная вальвулопластика	Баллонная ангиопластика
Стеноз аорты (СА)	Стеноз ветвей легочной артерии
Стеноз легочной артерии (СЛА)	Коарктация аорты
Сложные вмешательства	
Синдром гипоплазилевых отделов сердца (HLHS)	
После операции Норвуда	
Стеноз легочной артерии	Ангиопластика
Тромбоз шунта	Дилатация/тромбэктомия
Рестриктивный ДМПП	Баллонная септостомия
Обструкция дуги аорты	Ангиопластика
Коллатерали ЛА	Эмболизация спиралями
После операции Глена/Фонтена	
Декомпрессия вен	Эмболизация спиралями
Негерметичность перегородок	Устройство/эмболизация спиралями
Стеноз/тромбоз системных вен	Ангиопластика/тромбэктомия
Недостаточность правого желудочка	Создание фенестрации
Непереносимость физических нагрузок	Закрытие фенестрации
Аорто-легочные коллатерали	Эмболизация спиралями
Обструкция пути Фонтена	Ангиопластика ЛА, баллонная септостомия
Транспозиция магистральных артерий	Баллонная атрио-септостомия
Тетрада Фалло	
Тромбоз шунта	Тромбэктомия
Стеноз легочной артерии	Ангиопластика
Аорто-легочные коллатерали	Эмболизация спиралями
Разные вмешательства	
Тяжелая легочная гипертензия	Атрио-септостомия
Декомпрессия левых камер сердца при ЭКМО	Атрио-септостомия
Стеноз легочных вен	Баллонная ангиопластика со стентированием
Стеноз/тромбоз системных вен	Баллонная ангиопластика/ тромбэктомия

спищеводная эхокардиография используются для подтверждения того, что плечи устройства расположены в левом предсердии и не препятствуют работе митрального клапана. После адекватной фиксации средство доставки еще более отводится назад так, чтобы теперь высвободить проксимальную сторону устройства и проксимальные плечи, которые раскрываются, чтобы соприкоснуться с правой стороной предсердной перегородки. После достижения соответствующего положения зонтичное устройство освобождается от средства доставки.[303] В обзоре данных 122 детей, подвергшихся транскатетерному закрытию ДМПП, частота осложнений при выполнении процедуры, которые привели к гемодинамическим нарушениям и потребовали лечения, составила 9%.[304]

Закрытие вторичного ДМПП с помощью зонтичного устройства является предпочтительным терапевтическим подходом. Имеющиеся данные продолжают рекомендовать закрытие дефектов небольших и умеренных размеров (от 8 до 20 *мм*) у пациентов соответствующих весоростовых параметров и имеющих должное соотношение длины перегородки* и диаметра устройства.[305-307] Вмешательство хорошо переносится с минимальными отдаленными осложнениями. Такие осложнения, как кардиальные эрозии и блокада сердца, могут происходить у пациентов, которым имплантируются большие устройства по отношению к весоростовым параметрам пациента, в особенности при дефиците передне-верхнего края перегородки.[308,309] Образование тромбов является редкой проблемой и, как правило, лечится медикаментозно, а частота их возникновения, вероятно, зависит от самого устройства.[310] Несмотря на почти десятилетний опыт, установка этих устройств остается в рамках исследовательских протоколов и по этой причине доступна ограниченному числу исследовательских центров.

Транскатетерное закрытие дефектов межжелудочковой перегородки

Большинство ДМЖП, которые выборочно закрывают в катетеризационной лаборатории, по локализации являются среднемышечными или апикальными, которые из-за своей анатомии представляют трудности для хирургического закрытия в операционной, либо те, которым для закрытия дефекта потребовалась бы левосторонняя вентрикулотомия. Левосторонняя вентрикулотомия ассоциируется с высокой частотой дисфункции левого желудочка, и была отнесена к наименее желаемому хирургическому варианту. Для закрытия ДМЖП методом выбора является хирургический способ. Закрытие мышечных ДМЖП может безопасно выполняться транскатетерным методом. Однако существует значимый процент осложнений, включая блокаду сердца, кровопотерю и гемодинамическую нестабильность.[311,312] Закрытие мембранозных ДМЖП при помощи устройств находится на начальной стадии исследования, а частоту осложнений еще предстоит определить.[313,314] Транскатетерный подход при закрытии ДМЖП требует лезвийной предсердной септостомии, при которой катетер ретроградно проводится через бедренную артерию в левое предсердие. Этот катетер проводится через межпредсердную перегородку в правое предсердие и используется для того, чтобы завести второй катетер, находящийся в верхней полой вене (установленный через внутреннюю яремную вену), через ДМПП в левое предсердие и далее через митральный клапан в ЛЖ. К дефекту в межжелудочковой перегородке приближаются со стороны левого желудочка. Широкое по диаметру средство доставки, содержащее сжатое двухзонтичное складное устройство, препятствует полному закрытию митрального клапана, вызывая острую митральную недостаточность или выраженный острый митральный стеноз, когда ДМЖП большой или когда кольцо митрального клапана маленькое. В последнем случае системный выброс снижается, и период тяжелой гипотензии неизбежен. При установке такого катетера может потребоваться грамотное использование вазоконстрикторов для поддержания коронарной перфузии с интенсивной терапией объемом и инотропами после развертывания зонтичного устройства, которое окклюдирует ДМЖП. Данное узкоспециализированное применение складного устройства ограничивается лишь несколькими детскими центрами в США.

* Здесь в длину перегородки следует включать понятие длины ее краев, за которые, собственно, и крепится само зонтичное устройство *(Прим. пер.)*

Ангиопластика стенозов ветвей легочной артерии

Одной из наиболее важных областей интервенционной катетеризации является дилатация и стентирование гипоплазированных или стенозированных ветвей легочной артерии. У пациентов с тетрадой Фалло и гипоплазированными ветвями легочных артерий, с гипоплазией легочного ствола или единственным желудочком с хирургически индуцированным периферическим стенозом использование баллонной ангиопластики и стентирования создает благоприятную анатомию легочных артерий и снижает риск последующих хирургических коррекций (Рис. 83-16). Периферические стенозы легочных артерий являются заболеванием, плохо поддающимся хирургической коррекции, и поэтому особенно подходят для катетеризации и ангиопластики. Баллонная ангиопластика выполняется путем надрыва интимы и среднего слоя сосуда, позволяя ему в дальнейшем ремоделироваться и заживляться с большим диаметром. Баллон располагают в области сужения таким образом, чтобы середина баллона находилась в области стеноза. Баллон раздувается до тех пор, пока на баллоне не исчезнет талия. В идеале большинство стенотических поражений в череде различных процедур дилатируется первыми для минимизации влияния на легочный кровоток и сердечный выброс. Когда баллон раздувается, снижается легочный кровоток, повышается постнагрузка на правый желудочек, ухудшается сердечный выброс. У пациентов с легочными стенозами, ассоциированными с ДМПП или ДМЖП, при раздувании баллона происходит право-левое шунтирование крови и десатурация. У пациентов без шунта острое повышение постнагрузки на правый желудочек может вызвать системную гипотензию и правожелудочковую недостаточность. Большое по диаметру средство доставки, необходимое для этой процедуры, может вызывать трикуспидальную недостаточность, которая плохо переносится пациентами с выраженной правожелудочковой гипертензией. Иногда баллонный катетер должен позиционироваться в просвете аорто-легочного шунта, значительно снижая легочный кровоток.

Процедура баллонирования стенозов является успешной приблизительно у 60% пациентов. В ранние годы ее выполнения осложнения включали гипотензию (40%), разрыв легочной артерии (3%), односторонний реперфузионный отек легкого (4%), аневризматическое расширение дилатированного легочного сосуда (8%), летальный исход (1,5%) и транзиторную дисфункцию правого желудочка после проведения процедуры.[315] Усовершенствованные методики и отбор пациентов благоприятно повлияли на результаты, а использование более совершенных баллонных катетеров и стентов значительно уменьшило количество тяжелых осложнений. Анестезиологическая поддержка минимизирует гемодинамическую компроментацию ожидаемых изменений в характере кровотока, устраняя транзиторную гипотензию и обеспечивая дыхательную поддержку для минимизации рисков, связанных с разрывом легочной артерии и острым односторонним отеком легкого.[315]

Особой группой пациентов являются больные с синдромом Вильямса, имеющие надклапанный стеноз аорты и легочной артерии. Такие пациенты могут иметь множественные участки выраженных стенозов ветвей легочной артерии с результирующим системным или супрасистемным давлением в правом желудочке и правожелудочковой дисфункцией. Эти пациенты также могут иметь стенозы коронарных артерий и субэндокардиальную ишемию при гемодинамических нарушениях в условиях бивентрикулярной гипертрофии. Наличие надклапанного стеноза аорты, обструкции выходных отделов обоих желудочков и коронарных стенозов ассоциируется у них с повышенным периоперационным риском. Обычно такие пациенты подвергаются общей анестезии с вентиляцией с положительным давлением и восстанавливаются после ангиопластики стенозов легочных артерий в кардиальном отделении ИТ.[316] У этих пациентов необходимо следить за поддержанием системного сосудистого сопротивления, оксигенацией миокарда и контрактильностью. При наличии желудочковой гипертрофии необходимо избегать тахикардии и субэндокардиальной ишемии.

Баллонные вальвулотомии

Баллонные вальвулотомии, проводимые у хорошо компенсированных детей, зачастую могут выполняться без анестезиологической поддержки. Исключение составляют новорожденные дети с критическим аортальным или легочным стенозом и пациенты с выраженной желудочковой дисфункцией и нестабильной гемодинамикой. Баллонная вальвулопластика показана при клапанном аортальном или легочном стенозе с градиентом на клапане более 50 *мм рт. ст.* Баллонная дилатация эффективна у большинства пациентов, за исключением детей с дисплазией клапана (например, при синдроме Noonan); постдилатационная недостаточность легочного клапана является ожидаемой и не представляет проблемы в непосредственном и промежуточном периодах после выполнения процедуры. После этой манипуляции необходима долговременная профилактика подострого бактериального эндокардита. Лишь 8% пациентов требуют повторных вмешательств. Обычно такие пациенты поступают в отделении ИТ и им могут потребоваться переливания крови в зависимости от гемодинамической стабильности. Клапанный стеноз аорты имеет плохие хирургические результаты в неонатальном периоде. Вся терапия носит паллиативный характер с высокой частотой необходимости выполнения повторных вмешательств, а баллонная вальвулопластика часто является начальным этапом лечения. Резидуальная обструкция или регургитация часто встречаются после баллонной дилатации и могут потребовать повторного вмешательства. Имеется реальный риск повреждения аортального клапана и субаортальной перегородки с последствиями в виде острой аортальной недостаточности и коронарной ишемии. Гипотензия и брадикардия, как правило, происходят в течение вальвулопластики, поэтому многие центры используют политику готовности ЭКМО в катетеризационной лаборатории при выполнении процедур высокого риска. Для обеспечения хорошего конечного результата доступность хирургической и перфузионной помощи является критически важной. Новорожденные с критическим аортальным стенозом часто требуют стабилизации с использованием инотропов и простагландинов для поддержания системной перфузии еще до начала процедуры. У детей старшего возраста с рекоарктацией после предшествующего оперативного лечения баллонная дилатация рецидивирующих коарктаций зачастую является методом выбора. Такие пациенты часто имеют артериальную гипертензию. Процедура может выполняться под глубокой седацией или общей анестезией. У младенцев после операции

Норвуда при синдроме гипоплазии левых отделов сердца коарктация может возникать в области дистального анастомоза дуги. Катетеры, установленные антеградно через правые отделы сердца в неоаорту, могут вызывать гемодинамически значимую трикуспидальную регургитацию и регургитацию на клапане неоаорты, вызывая гемодинамическую нестабильность. Тщательный мониторинг и агрессивная гемодинамическая интервенция приводят к хорошему результату.

Эмболизация спиралями

Транскатетерные методы могут использоваться и для окклюзии нежелательных сосудистых структур. Так, внутрисосудистые спирали используются для закрытия ОАП, аорто-легочных коллатералей, хирургических системно-легочных шунтов, венозных коллатералей при единственном желудочке, коронарных фистул и ряда других артериовенозных мальформаций (например, аномалия вены Галена). В особых случаях, чтобы минимизировать риск соскальзывания спирали с угрозой нарушения перфузии в жизненно важных органах, кардиологи предписывают использование при выполнении таких процедур общей анестезии и мышечных релаксантов.

В зависимости от вида порока пациенты могут проявлять выраженный цианоз, низкую или высокую степень сердечной недостаточности или коронарную ишемию. Необходимо соблюдать дополнительную осторожность у пациентов с коронарными фистулами для поддержания доставки кислорода к миокарду и снижения потребности в нем. Материалы, используемые для эмболизации, могут включать хирургический гель (Gelfoam), алкоголь и спирали. Некоторые из этих веществ могут вызывать тяжелые аллергические реакции с гемодинамическим коллапсом. Назначение антибиотиков является обязательным для профилактики бактериального эндокардита. Ангиография используется для визуализации успешной окклюзии сосуда и подтверждения соответствующего положения спирали.

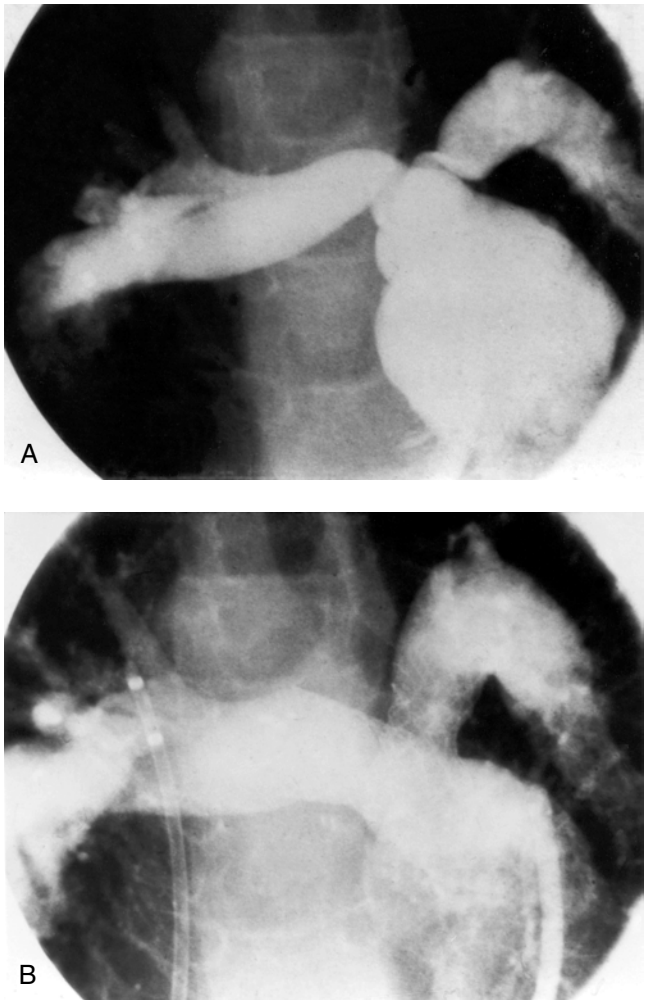


Рис. 83-16 A, Тяжелый двусторонний стеноз ветвей легочной артерии в дистальном конце кондуита у пациента с атрезией ствола легочной артерии и дефектом межжелудочковой перегородки. Стенты были помещены в правую и левую ветви легочной артерии. **B,** Следующая ангиограмма в той же проекции и с тем же увеличением показала заметное улучшение в местах обоих стенозов

Клапанные протезы

В настоящее время проводится транскатетерное биопротезирование легочного и аортального клапанов. Клапан легочной артерии представляет собой клапан яремной вены быка, насаженный на расширяющийся баллонный платиновый стент «Cheatham». Методика ограничивается максимальным размером клапана яремной вены быка в 22 *мм*. Чрескожная установка биологического клапанного протеза в легочную позицию является реальностью, а дальнейшее усовершенствование техники и миниатюризация приведет к ее использованию при аневризматически измененном выходном тракте правого желудочка. Развитие транскатетерного помещения клапана в аортальной позиции все еще находится на весьма ранних стадиях, однако исследования на животных и первые исследования у взрослых пациентов показывают, что это выполнимо.[317,318]

Экстренные вмешательства

Такие экстренные вмешательства, как баллонная атриосептостомия, выполняемая для обеспечения адекватного смешивания крови у пациентов с транспозиционной физиологией и у пациентов с рестриктивным межпредсердным сообщением при одножелудочковой физиологии, являются реально спасительными и дают возможность планирования хирургического вмешательства в подходящее время. Процедура может выполняться как у постели больного под эхокардиографическим контролем, так и в катетеризационной лаборатории с рентгеноскопическим подтверждением позиции баллона. Доступом через бедренную или пупочную вену баллонный катетер продвигается через овальное окно в левое предсердие. Там баллон раздувается контрастным веществом и рывком оттягивается назад через перегородку несколько раз, пока не образуется удовлетворительное межпредсердное сообщение. Если процедура успешна, давление в правом и левом предсердии должно уравниваться и должно происходить адекватное смешивание крови. Оксигенация и дренирование легочных вен должны улучшаться. Осложнения этой процедуры включают перфорацию предсердия, разрыв митрального или трикуспидального клапана и низкий сердечный выброс*. Баллонная атриосептостомия также выполняется

* При длинной тракции баллона он может войти в устье нижней полой вены и вызвать ее разрыв с развитием очень тяжелых последствий *(Прим. пер.)*

в экстренном порядке для декомпрессии левых отделов сердца у пациентов, находящихся на ЭКМО.

Эндомиокардиальная биопсия

Как правило, эндомиокардиальная биопсия выполняется с регулярными интервалами как часть посттрансплантационного наблюдения для установления отсутствия отторжения у пациентов после ортотопической трансплантации сердца. Катетеризация правых отделов сердца обычно выполняется доступом через внутреннюю яремную вену справа, через которую вводится интродюсер и биотом. Обычно делается забор от 5 до 8 фрагментов. Эндомиокардиальная биопсия также используется для подтверждения диагноза миокардита или кардиомиопатии; для маленьких детей требуется седация или общая анестезия, в то время как дети старшего возраста могут подвергаться данной процедуре только под местной анестезией. Дети, которые подвергаются катетеризации в течение периода острого отторжения, имеют высокий риск возникновения злокачественных аритмий при выполнении эндомиокардиальной биопсии и могут потребовать реанимационных мероприятий. Клиническая картина, наводящая на мысль об отторжении, включает лихорадку, желудочно-кишечные нарушения и аритмии. Осложнения процедуры включают перфорацию, повреждение трикуспидального клапана и формирование коронаро-правожелудочковых фистул.

Катетеризация сердца у пациентов на ЭКМО

Booth и соавт. представили бостонский опыт катетеризации сердца у педиатрических пациентов на ЭКМО. Показания для выполнения катетеризации включали оценку хиургической коррекции, необходимость декомпрессии левых отделов сердца, наличие миокардита или кардиомиопатии, необходимость гемодинамической оценки, проведение эндоваскулярных вмешательств и аблации при аритмиях.[319] Наиболее частыми вмешательствами были декомпрессии левых отделов сердца у пациентов с левопредсердной гипертензией, баллонная ангиопластика легочных артерий и эндомиокардиальная биопсия. Безопасную транспортировку пациента, находящегося на механической поддержке, координирует анестезиолог с командой перфузиологов и сестер. Вопросы логистики транспортировки, готовности хирургов и крови должны быть решены до ее начала. Анестезия у таких пациентов обеспечивается использованием изофлурана или седативных препаратов в контур ЭКМО, миоплегия должна быть достигнута до транспортировки. Вентиляция легких продолжается в режиме отдыха (rest ventilation). Роль анестезиолога заключается в управлении безопасной транспортировкой и сопровождении экстренных механических, кардиореспираторных и гематологических проблем.

В настоящее время гибридные технологии находят свою нишу в той области пороков, где кардиохирургия является проблематичной: апикальные мышечные или передние мышечные ДМЖП, у пациентов высокого риска с более сложными пороками, у которых немедленное проведение хирургического вмешательства противопоказано или сопряжено со значительными осложнениями и летальностью. Необходимо тесное сотрудничество членов бригады для того, чтобы хирургический подход мог меняться в целях облегчения выполнения последующего интервенционного подхода. Гибридный подход был использован при лечении пациентов с синдромом гипоплазии левых отделов сердца (HLHS). Первый этап паллиативной процедуры состоит в создании межпредсердного сообщения и установки стента в артериальный проток во время катетеризации для поддержания его проходимости и в хирургическом суживании правой и левой ветвей легочной артерии или их суживании с помощью внутренних манжет, установленных транскатетерно.[320,321] На втором этапе в условиях искусственного кровообращения выполняется модифицированная операция Норвуда с созданием двунаправленного кава-пульмонального анастомоза Гленна.[322] Третий этап (операция Фонтена) полностью выполняется транскатетерным методом.[323] В современной хирургической практике кажется затруднительным продвигать стентирование артериального протока в качестве метода выбора, однако для пациентов с противопоказаниями к немедленному хирургическому вмешательству это обеспечивает обнадеживающую перспективу.[324]

Детская электрофизиология сердца

Диагностическая оценка

Мониторирование сердечных событий

У большинства пациентов с сердечными аритмиями присутствуют нерегулярные или эпизодические симптомы. Эти симптомы могут быть представлены болями в грудной клетке, сердцебиением, синкопальными и пресинкопальными состояниями. Мониторы, передающие электрокардиографические данные по телефону (transtelephonic electrocardiographic event monitors – TTMs), могут получать документальную информацию по аритмии, поскольку являются портативными и активируются самим пациентом.[325]

Имплантируемые сердечные регистраторы

Имплантируемый регистратор циклической записи, установленный подкожно, позволяет проводить длительное мониторирование ритма сердца, сохраняя данные либо при мануальной активации пациентом/родителем, либо автоматически при достижении высоких или низких частот[326]. Данные устройства представляют ценность для выявления корреляции аритмий с симптомами их проявлений, когда неинвазивные методы не позволяют поставить диагноз. Как правило, такое устройство имплантируется под общей анестезией в амбулаторных условиях с минимальными болевыми ощущениями.

Радиочастотная абляция дополнительных путей проведения

Радиочастотная абляция является нехирургическим подходом, предназначенным для устранения предсердных или желудочковых возвратных тахиаритмий. Эта методика требует картирования и точной абляции аберрантных путей с использованием радиочастотных абляционных катетеров. Катетерная абляция предлагается пациентам с рефрактер-

ными аритмиями, которые их сильно беспокоят, а сам очаг или путь доступен для абляции. В педиатрии электрофизиологические катетеры вводятся через бедренную вену и их кончики позиционируются в ушке правого предсердия, в области пучка Гиса, у верхушки правого желудочка или в коронарном синусе. Иногда для установки катетера в коронарный синус пользуются доступом через правую внутреннюю яремную вену. При проведении картирования требуется частая предсердная стимуляция и иногда инфузия изопротеренола. Абляционный катетер используется для отображения субстрата, и затем дополнительный путь подвергается абляции. В ходе абляции неожиданные движения пациента могут привести к смещению катетера и повреждению нормальной проводящей ткани; поэтому для детей, как правило, требуется общая анестезия. Анестетики и методики должны выбираться таким образом, чтобы поддержать уровень циркулирующих катехоламинов и избежать подавления аритмогенеза при идентификации аберрантных путей. Нашим современным предпочтением является постоянная внутривенная анестезия пропофолом, хотя низкие дозы ингаляционных анестетиков в равной степени являются удовлетворительными.

Имеется описание тяжелой кардиомиопатии после процедуры, однако это встречается крайне редко. Подразумеваемая кардиомиопатия из-за частых эпизодов суправентрикулярной тахикардии и кислородного дисбаланса миокарда, которые вызваны длительными периодами частой предсердной стимуляции и инфузией изопротеренола, являются предположительными причинными факторами. При таких длительных процедурах наличие артериальной линии является полезным для постоянного мониторинга артериального давления и газов крови. Осложнения процедуры включают облучение, тампонаду, перикардит, гематому паховой области, артериальный тромбоз, атриовентрикулярный блок, системную эмболию, диссекцию коронарной артерии, травму митрального и трикуспидального клапана и эндокардит.

Внутрипредсердная возвратная тахикардия

Внутрипредсердная возвратная тахикардия (Intra-atrial reentrant tachycardia – IART) ассоциируется со значительной заболеваемостью и летальностью для многих пациентов с оперированными врожденными пороками сердца, в особенности после объемных вмешательств на предсердиях, таких как операция Фонтена и операция предсердного переключения. Возможности лечения IART включают использование антиаритмических препаратов, катетерную абляцию, оперативное вмешательство и электрокардиостимуляцию. Аритмия появляется параллельно с продолжительной дисфункцией миокарда и резидуальными поражениями. У пациентов с этой патологией важным фактором является тщательный подбор анестетика, мониторинг и раннее распознавание низкого сердечного выброса, особенно у пациентов с физиологией единственного желудочка. Длительные периоды провоцирования аритмии в ходе картирования могут привести к развитию низкого сердечного выброса, требующего инотропной поддержки. Такие пациенты могут потребовать наблюдения в отделении интенсивной терапии. Несмотря на сообщения о высоких показателях непосредственных благоприятных исходов катетерной абляции, рецидив аритмии остается проблемой в данной популяции.[327] У 93% пациентов отмечен непосредственный благоприятный исход, определяемый как не индуцируемая, длительная IART. Рецидивы наблюдаются у 34% пациентов, 88% из которых – в течение первого года. Пациенты с физиологией Фонтена имеют наивысший риск рецидива аритмии. Ведущими причинами рецидивов являются неадекватный объем и глубина воздействия традиционной катетерной радиочастотной абляции. Интраоперационная криоабляция с применением дооперационного и интраоперационного картирования с успехом может быть использована в пределах правого предсердия у пациентов с внутрипредсердной возвратной тахикардией и/или левого предсердия при фибрилляции предсердий. Для лечения IART используется новое поколение антитахикардических стимуляторов (AT500). Таким устройством смогли успешно прервать 54% тахикардий, поддающихся лечению посредством стимуляции, без инцидентов желудочковой проаритмии.[328] У пациентов, которые являются неподходящими кандидатами для катетерной абляции или у которых абляция не увенчалась успехом, хирургическая абляция может быть успешно совмещена с коррекцией врожденного порока сердца. Это особенно показано пациентам со сложной физиологией (например, ревизия после операции Фонтена с процедурой «лабиринта»*).[329-331]

Аритмии и внезапная смерть при патологии сердца

Некоторые кардиомиопатии и канальцевые кардиопатии ассоциируются с повышенным риском внезапной смерти вследствие фатальной аритмии. Как правило, имеется анамнез синкопальных и парасинкопальных состояний, а также предотвращенного эпизода внезапной смерти. Такие пациенты подходят для имплантации автоматических внутренних кардиовертеров-дефибрилляторов (automated internal cardioverter-defibrillators – AICDs) для первичной либо вторичной профилактики.

Имплантация кардиостимуляторов и дефибрилляторов

Имплантация кардиостимулятора показана при полной блокаде сердца или дисфункции синусового узла с симптомной брадикардией и гемодинамической декомпенсацией. Детям обычно требуется общая анестезия с эндотрахеальной интубацией. Необходимо отметить, что анестезия может быть сопряжена с усугублением брадикардии. До индукции в анестезию наклеиваются трансторакальные электроды для наружной стимуляции, а для хронотропного эффекта может потребоваться инфузия изопротеренола (изупрела). Пока не установлен постоянный электрокардиостимулятор, может потребоваться наружная трансторакальная, пищеводная или неотложная трансвенозная стимуляция. У маленьких детей кардиостимулятор, как правило, помещается в верхнем отделе живота, а у детей старшего возраста и подростков – в подключичной области. В связи с недостаточными размерами вен у маленьких детей, а также при невозможности трансвенозного доступа к сердцу у более старших детей (например, после операции Фонтена), используются эпикардиальные электроды. Установка кардиостимулятора с эпикардиальными электродами обычно выполняется кардиохирургом при участии электрофизиолога для программирования устройства. Адекватный периферический венозный доступ и доступность крови являются обязательными условиями на случай значимого кровотечения.

* Процедура «лабиринта» – операция создания на предсердиях разрезов в форме лабиринта, по которому импульс будет достигать цели, будучи ограничен коридором рубцовой ткани *(Прим. пер.)*

Табл. 83-15 Профилактика инфекционного эндокардита

		Разовая доза за 30-60 *мин* до стоматологического вмешательства	
Ситуация	**Препарат**	**Взрослые**	**Дети**
Per os	Амоксициллин	2 *г*	50 *мг/кг*
Невозможность приема per os	Ампициллин или	2 *г в/м, в/в*	50 *мг/кг в/м, в/в*
	Цефазолин/цефтриаксон	1 *г в/м, в/в*	50 *мг/кг в/м, в/в*
Аллергия на пенициллины/per os	Цефалексин	2 *г*	50 *мг/кг в/м, в/в*
	Клиндамицин или	600 *мг*	20 *мг/кг в/м, в/в*
	Азитромицин/кларитромицин	500 *мг*	15 *мг/кг*
Аллергия на пенициллины/невозможность приема per os	Цефазолин/цефтриаксон	1 *г в/м, в/в*	50 *мг/кг в/м, в/в*
	Клиндамицин	600 *мг*	20 *мг/кг*

Ванкомицин является альтернативой для пациентов, которые не переносят β-лактамные препараты или когда инфекционным агентом является резистентный к метициллину золотистый стафилококк

Также необходим метод контроля механического захвата электрически навязанной активности, который может включать инвазивный мониторинг артериального давления или пульсовую плетизмографию. Трансвенозная стимуляция может успешно выполняться в условиях операционной с хирургической подстраховкой или в катетеризационной лаборатории кардиологами. В последнем случае при планировании вмешательства важно обратить внимание на необходимость хирургической подстраховки.

Автоматические внутренние кардиовертеры-дефибрилляторы (AICDs) имплантируются при жизнеугрожающих аритмиях, включая синдром удлиненного QT (LQTS), гипертрофическую кардиомиопатию и аритмогенную дисплазию правого желудочка. После установки устройство тестируется с индукцией фибрилляции желудочков. Абсолютно необходимым является наличие доступных наружных методов дефибрилляции на случай отказа устройства, так же как и антиаритмиков, таких как амиодарон, магний и лидокаин. Такие устройства имплантируются под общей анестезией с эндотрахеальной интубацией и контролируемой вентиляцией. Как правило, используется инвазивный мониторинг артериального давления. Адекватная аналгезия может быть достигнута путем локальной инфильтрации местных анестетиков и внутривенным введением опиоидов короткого действия. В течение ночи пациенты наблюдаются телеметрически. В течение 24 *ч* предусматривается соответствующая антибактериальная терапия.

Достижения в ресинхронизирующей терапии

Блокада ножки или задержка внутрижелудочкового проведения часто сопровождают сердечную недостаточность, так же как и некоторые врожденные пороки сердца на дооперационном или на послеоперационном этапе, и могут приводить к желудочковой дисфункции, вызванной асинхронным сокращением миокарда. Бивентрикулярная стимуляция является попыткой ресинхронизировать желудочковую сократимость посредством одновременной стимуляции обоих желудочков, тем самым улучшая общую функцию желудочков. У пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса сердечная ресинхронизирующая терапия препятствует лежащей в основе электрической и механической диссинхронии, приводя к улучшенной сократимости, улучшению функции, переносимости физических нагрузок и лучшему качеству жизни. Многозонная стимуляция используется у педиатрических пациентов.[332] Два предсердных и три желудочковых эпикардиальных электрода устанавливались во время операции, с расположением желудочковых электродов настолько далеко друг от друга, насколько это возможно. Желудочковая стимуляция, синхронизированная с предсердиями, устанавливалась в послеоперационном периоде, AB интервал настраивался для достижения наиболее узкого комплекса QRS, одновременно осуществляя желудочковую стимуляцию в двух точках. Многозонная стимуляция приводит к значительному сужению комплекса QRS, улучшению сердечного индекса и повышению систолического артериального давления. Многозонная стимуляция после хирургической коррекции врожденных пороков сердца у детей может способствовать отлучению от инотропных препаратов, уменьшая такие побочные эффекты, как повышенное потребление кислорода миокардом. Появились сообщения о бивентрикулярной стимуляции с улучшенными результатами у детей грудного возраста с дилатационной кардиомиопатией и полным AB блоком.[333,334] Отдаленные результаты улучшения нуждаются в дальнейшем изучении. Блокада правой ножки пучка Гиса является частым явлением после хирургической коррекции врожденных пороков сердца. Также возможно состояние с нагрузкой правого желудочка давлением и/или объемом, с сопутствующим расширением и дискинезом правого желудочка. У всех пациентов в ходе двухкамерной стимуляции уменьшилась длительность комплекса QRS. При двухкамерной стимуляции с ресинхронизацией также увеличился сердечный индекс. Место стимуляции, которое обеспечивало самую короткую продолжительность интервала QRS, также больше всего улучшало сердечный индекс.[335,336]

Анестезия при не кардиохирургических вмешательствах

Здесь даются только основные направления. В настоящее время практикой авторов является проведение консульта-

ций с кардиологом ребенка и принятие решения, которое основывается на состоянии ребенка, характере оперативного вмешательства, риске бактериемии и мнении кардиолога.

Профилактика инфекционного эндокардита: рекомендации американской ассоциации сердца (American Heart Association Guidelines)

Рекомендации, посвященные профилактике инфекционного эндокардита, были обновлены Американской коллегией кардиологов (American College of Cardiology) и Американской ассоциацией сердца в 2008 г. Подробное обсуждение изменений находится за пределами темы этой главы.

Вмешательства, при которых рекомендована профилактика инфекционного эндокардита, включает:[337]

- Стоматологические процедуры, включая манипуляции с тканями десен, периапикальной областью зуба или процедуры, сопряженные с перфорацией слизистой оболочки полости рта
- Вмешательства на дыхательных путях, которые включают рассечение слизистой оболочки дыхательных путей
- Инфицированные кожные покровы, структуры кожи или костно-мышечная ткань.

Рутинная профилактика более не рекомендована при процедурах на желудочно-кишечном тракте и мочеполовой системе. При плановых вмешательствах сосуществующая энтерококковая инфекция мочевыводящих путей должна быть пролечена до выполнения процедур на желудочно-кишечном тракте и мочеполовой системе; при экстренных вмешательствах у пациентов, имеющих наивысший риск по инфекционному эндокардиту, профилактика может быть рассмотрена.

Состояния, для которых рекомендуется профилактика при проведении стоматологических процедур, включают следующие (Табл. 83-15):

- Протез клапана сердца
- Предшествующий инфекционный эндокардит
- Не коррегированный врожденный порок сердца, включая паллиативный шунт/кондуит
- Врожденный порок сердца, корригированный радикально с применением синтетических материалов или устройств в первые 6 месяцев после операции
- Корригированный врожденный порок сердца с резидуальным дефектом в области или вблизи заплаты или устройства
- Реципиенты сердца при трансплантации, у которых развивается клапанная патология.

Магнитно-резонансная томография сердца

Помимо обычных принципов обеспечения общей анестезии в удаленном помещении, когда работа в условиях магнитного поля требует использования магнитно-безопасного оборудования, анестезиолог должен быть готов у таких больных обеспечить проведение реанимационных мероприятий. Пациенты с имплантированными устройствами и металлическими конструкциями нуждаются в оценке обеспечения магнитной совместимости и безопасности. Как правило, кардиостимуляторы, имплантированные дефибрилляторы и клипсы аневризм являются противопоказанием для проведения МРТ. Другие спирали, стенты и хирургические клипсы вызывают помехи и артефакты при изображении, но не являются угрозой для безопасности пациента. Обычно МРТ является частью оценки и требует обсуждения с технологом-радиологом отделения МРТ. У большинства пациентов сканирование может выполняться амбулаторно. Пациенты младшего возраста, неконтактные или больные с клаустрофобией требуют седации или общей анестезии. Общая внутривенная анестезия может обеспечиваться инфузией пропофола на спонтанном дыхании с отсутствием необходимости ожидания его длительной элиминации и возможностью для пациента быстро восстанавливаться.[338] Анестезия обеспечивается рядом неингаляционных* препаратов, таких как дексмедетомидин, кетамин и мидазолам.[339] Для пациентов, которым необходима задержка дыхания или имеющим вероятность компрометации дыхательных путей, может потребоваться общая эндотрахеальная анестезия с вентиляцией положительным давлением. В независимости от выбранной методики, обязательным является постоянный мониторинг частоты сердечных сокращений, пульсовой оксиметрии, капнографии, неинвазивного артериального давления и температуры. Дополнительная подача кислорода должна использоваться до тех пор, пока пациент не восстановится полностью после анестезии. В случае гемодинамической компрометации пациента следует переместить его из магнитно-резонансного сканера в условия, в которых возможно безопасное использование оборудования для реанимации. С разработкой совместимых с МРТ катетеров и устройств МРТ станет безопасным инструментом в минимизации рентгеновского облучения, особенно у пациентов с врожденными пороками сердца, которым необходимы многократные процедуры катетеризации. Razavi и соавт. представили свой собственный опыт использования МРТ в сочетании с рентгеноскопией для снижения рентгеновского облучения и улучшения визуализации мягких тканей в течение катетеризации сердца у пациентов с врожденными пороками.[340]

Анестезия у кардиохирургических пациентов вне операционной

Пациенты с сердечной патологией не отличаются от других пациентов, которые требуют вмешательств или исследований вне операционной. По существу, анестезиолог всегда должен быть готов к любому возможному случаю и следовать рекомендациям, которые опубликованы Американским обществом анестезиологов.[341] Из этого обсуждения будут исключены те вмешательства, которые выполняются в катетеризационной лаборатории, так как они уже были обсуждены в других местах. Особенности операций врожденных пороков сердца у некоторых пациентов могут иногда приводить к экстренной ревизии грудной клетки при продолжающемся кровотечении, как части реанимационных мероприятий для разрешения тампонады или для установки ЭКМО в условиях реанимации. Оче-

* В оригинальном тексте – ингаляционных *(Прим. пер.)*

видно, что мы не можем с абсолютной достоверностью предсказать, какие пациенты будут иметь осложненное послеоперационное течение, но специалисты, которые принимали участие во время операции, будут иметь точное понимание того, какие пациенты могут потребовать возможного обследования или хирургического вмешательства. Соответственно, целесообразнее планировать заранее, и это лучший вариант, даже если мы как практикующая команда являемся суперспециалистами. Как уже было сказано, крайне важно, чтобы для пациента было достаточное количество крови и ее продуктов, доступных при проведении вмешательства в любой момент времени. Успешное лечение таких пациентов зависит от командного подхода при их ведении, и поэтому хирурги, анестезиологи, реаниматологи, перфузиологи и операционные сестры должны быть готовы к оказанию помощи в кратчайшие сроки. При принятии решения о выполнении вмешательства в реанимационном отделении скорость подготовки имеет исключительное значение. К счастью, в нашей работе мы можем получить набор готовых лекарственных препаратов, электролитов и инфузионных сред в пределах 15 *мин*. Во всех случаях, если пациент находится в пределах нескольких часов от момента перевода из операционной, тот же самый набор лекарственных препаратов будет сопровождать его из операционной в реанимацию и соответственно может быть доступен. Дополнительная подготовка включает обеспечение проверки крови и готовности прибора для ее подогрева, как упоминалось, наличия и готовности к использованию лекарственных препаратов для экстренной помощи и набора для оказания реанимационных мероприятий (с внутренними электродами для дефибрилляции). Кровь, которая будет использована при вмешательствах, включает цельную кровь (менее 48 *ч* или оставшуюся в операционной), донорскую эритроцитарную массу менее 7 суток заготовки. Для крови более поздних сроков заготовки, чем те, что указаны, мы предпочитаем отмытые эритроциты, во избежание возникновения острой гиперкалиемии при трансфузии. Роль анестезиолога заключается в его содействии в течение всей процедуры от седации пациента, в укладке и подготовке, в приготовлении крови и в продолжении текущего объема реанимационной помощи, в использовании лекарственных препаратов для реанимации и в обеспечении вентиляции.

Недоношенные дети с открытым артериальным протоком представляют особую проблему для кардиохирургической бригады, поскольку часто эти больные находятся в стационарах, удаленных от крупных медицинских центров, в которых есть такая укомплектованная группа. Как указано в статье Gould и соавт., наша команда выполняет лигирование артериального протока с хорошими результатами в стационарах, находящихся на удалении от нашего центра.[298] Соответственно, принципом является доставка кардиохирургической бригады к новорожденному вместо того, чтобы транспортировать ослабленного ребенка к нам. В этой статье новорожденные, оперированные в нашем отделении интенсивной терапии для новорожденных, были контрольной группой, и было выявлено, что частота успеха и осложнений сопоставимы в обеих группах. Таким образом, с точки зрения анестезии, мы ездим с полным комплектом дыхательного оборудования и медикаментов, как указано ранее, с донорской эритроцитарной массой, доступной в принимающем стационаре. Анестезиологическое пособие при этом вмешательстве включает наркотический препарат в высокой дозе, мышечный релаксант, антибиотик и продолжение любой дооперационной инфузии вазоактивных средств. Мы выяснили, что это стабильный и хорошо переносимый вариант анестезии.

Необходимость в анестезиологическом пособии постоянно расширяется и у педиатрических пациентов с патологией сердца в т.ч. Поэтому пациентам будут требоваться радиологические исследования, включая компьютерную томографию, МРТ и ядерное медицинское сканирование; интервенционные радиологические процедуры; вмешательства на желудочно-кишечном тракте и другие. Перед обсуждением пациента и плана анестезии для практикующих специалистов важно иметь исчерпывающую информацию об условиях, в которых будет находиться пациент в отношении магнитных полей, места нахождения ближайшего реанимационного набора и при необходимости возможности быстрого получения помощи. Не вдаваясь в детали каждого возможного клинического сценария, обсуждаются некоторые основные пункты.

Как и в любой анестезиологической процедуре, тщательная дооперационная оценка является жизненно важной. Большинство пациентов с детскими заболеваниями сердца имеют длинный и сложный анамнез, поэтому оценка должна включать подробное описание их кардиального статуса, включая предшествующие оперативные вмешательства, данные, полученные при катетеризации, и сопутствующие состояния (например, нейрокогнитивная функция, респираторный статус, функция почек). В зависимости от основного заболевания недавно выполненная эхокардиограмма предоставит очень важные клинические детали относительно общей функции сердца, клапанной патологии, наличия или отсутствия внутрисердечного шунта, проходимости хирургически наложенных шунтов и наличия жидкости в полости перикарда. Хотя это и является идеальным, часто эхокардиографическое исследование может быть отдалено от первого анестезиологического знакомства, и поэтому так важны анамнез и клиническое обследование. Однако пациентам с трансплантацией сердца эхокардиография требуется в пределах короткого времени в плановом порядке, поскольку дает жизненно важную информацию, которая может выявить ухудшение функции у пациентов с отсутствием симптомов. Последним пунктом является период «ничего через рот». У многих пациентов данной группы имеется физиология, при которой дегидратация может быть весьма пагубной (например, пациенты с единым желудочком, с хирургически наложенными шунтами, не коррегированной тетрадой Фалло). Для таких пациентов важным является сохранение оральной гидратации вплоть до 2 *ч* перед плановым вмешательством, а если это невозможно, необходимо использовать внутривенные растворы. Течение анестезии будет зависеть от длительности планового вмешательства, физиологии пациента (т.е. спонтанная или контролируемая вентиляция), от управления проходимостью дыхательных путей (естественная вентиляция, ларингеальная маска, эндотрахеальная трубка), от поддержания анестезии, от транспортировки в операционную и из операционной и от сохранения температуры пациента. Прежде чем покинуть помещение, где проводилась анестезия, анестезиологическая бригада должна подготовиться к незапланированным ситуациям с дыханием и даже к реанимации; таким образом, бригада должна перемещаться со вспомогательным дыхательным оборудованием и медикаментами для реанимации. Большое количество различных мест, где может потребоваться проведение анестезии

может сделать затруднительным наличие наркозного аппарата в каждом из них; тем не менее, анестезиологическая тележка с дополнительным дыхательным оборудованием, внутривенными материалами и препаратами для реанимации необходима. Используемый анестетик может меняться среди практикующих специалистов и учреждений, но общими важными деталями является досконалое знание пациента, способность быстро решать любое затруднение, последовавшее в любом отдаленном месте.

Литература

1. Hickey PR, Hansen DD, Norwood WI: Anesthetic complications in surgery for congenital heart disease. Anesth Analg 63:657, 1984.
2. Teitel DF, Sidi D, Chin T, et al: Developmental changes in myocardial contractile reserve in the lamb. Pediatr Res 19:948, 1985.
3. Teitel DF, Klautz R, Steendijk P, et al: The end-systolic pressure-volume relationship in the newborn lamb: Effects of loading and inotropic interventions. Pediatr Res 29:473, 1991.
4. Becker AE, Caruso G: Congenital heart disease—a morphologist's view on myocardial dysfunction. *In* Becker AE, Losekoot G, Marcelletti C, Anderson RH (eds): Paediatric Cardiology. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1981, p 307.
5. Thornburg KL, Morton MJ: Filling and arterial pressure as determinants of RV stroke volume in the sheep fetus. Am J Physiol 244:H656, 1983.
6. Jarmakani JM, Nakanishi T, George BL, Bers D: Effect of extracellular calcium on myocardial mechanical function in neonatal rabbit. Dev Pharmacol Ther 5:1, 1982.
7. Humphreys JE, Cummings P: Atrial and ventricular tropomyosin and troponin-I in the developing bovine and human heart. J Mol Cell Cardiol 16:643, 1984.
8. Nasser R, Reedy MC, Anderson PAW: Developmental changes in the ultrastructure and sarcomere shortening of the isolated rabbit myocardium. Circ Res 61:465, 1987.
9. Vetter R, Will H, Kuttner I, et al: Developmental changes of Ca++ transport systems in chick heart. Biomed Biochim Acta 45:219, 1986.
10. Nakanishi T, Seguchi M, Takao A: Intracellular calcium concentrations in the newborn myocardium. Circulation 76(Suppl IV):455, 1987.
11. Ungerleider RM, Greeley WJ, Kisslo J: Intraoperative echocardiography in congenital heart disease surgery: Preliminary report on a current study. Am J Cardiol 63:3F, 1989.
12. Muhiudeen IA, Roberson DA, Silverman NH, et al: Intraoperative echocardiography for evaluation of congenital heart defects in infants and children. Anesthesiology 76:165, 1992.
13. Greeley WJ, Bushman GA, Kong DL, et al: Effects of cardiopulmonary bypass on eicosanoid metabolism during pediatric cardiovascular surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 95:842, 1988.
14. Spaeth HP, O'Hara IB, Kurth DC: Anesthesia for the micropremie. Semin Perinatol 22:390-401, 1998.
15. Tanner K, Sabrine N, Wren C: Cardiovascular malformations among premature infants. Pediatrics 116:e833-e838, 2005.
16. Rosenthal GL, Wilson PD, Permutt T, et al: Birth weight and cardiovascular malformations: A population-based study. Am J Epidemiol 133:1273-1281, 1991.
17. Kramer HH, Trampisch HJ, Rammos S, Giese A: Birth weight of children with congenital heart disease. Eur J Pediatr 149:752-757, 1990.
18. Simpson JM, Moore P, Teitel DF: Cardiac catheterization of low birth weight infants. Am J Cardiol 87:1372-1377, 2001.
19. Reddy V, McElhinney D, Sagrado T, et al: Results of 102 cases of complete repair of congenital heart defects in patients weighing 700 to 2500 grams. J Thorac Cardiovasc Surg 117:324-330, 1999.
20. Reddy VM, Hanley FL: Cardiac surgery in infants with very low birth weight. Semin Pediatr Surg 9:91-95, 2000.
21. Weinstein S, Gaynor JW, Bridges ND, et al: Early survival of infants weighing 2.5 kilograms or less undergoing first-stage reconstruction for hypoplastic left heart syndrome. Circulation 100(Suppl):67-70, 1999.
22. Berman W Jr: The hemodynamics of shunts in congenital heart disease. *In* Johansen KM, Burggren WW (eds): Cardiovascular Shunts: Phylogenetic, Ontogenetic, and Clinical Aspects. New York, Raven Press, 1985, p 399.
23. Stark J: Do we really correct congenital heart defects? J Thorac Cardiovasc Surg 97:1, 1989.
24. Perloff J: Development and regression of increased ventricular mass. Am J Cardiol 50:605, 1982.
25. Castaneda AR, Mayer JEJ, Jonas RA, et al: The neonate with critical congenital heart disease: Repair—a surgical challenge. J Thorac Cardiovasc Surg 98:869, 1989.
26. Turley K, Tucker WY, Ebert PA: The changing role of palliative procedures in the treatment of congenital heart disease. J Thorac Cardiovasc Surg 79:194, 1980.
27. Castaneda AR, Trusler GA, Paul MA, et al: The early results of treatment of simple transposition in the current era. J Thorac Cardiovasc Surg 95:14, 1988.
28. Pacifico AD, Sand ME, Bargeron LM, Colvin EC: Transatrial-transpulmonary repair of tetralogy of Fallot. J Thorac Cardiovasc Surg 93:919, 1987.
29. Norwood WI Jr: Hypoplastic left heart syndrome. Ann Thorac Surg 52:688, 1991.
30. Norwood WI, Jacobs ML, Murphy JD: Fontan procedure for hypoplastic left heart syndrome. Ann Thorac Surg 54:1025, 1992.
31. Sano S, Ishino K, Kado H, et al. Outcome of right ventricle-to-pulmonary artery shunt in first-stage palliation of hypoplastic left heart syndrome: A multi-institutional study. Ann Thorac Surg 78:1951-1958, 2004.
32. Azakie A, Martinez D, Sapru A, et al: Impact of right ventricle to pulmonary artery conduit on outcome of the modified Norwood procedure. Ann Thorac Surg 77:1727-1733, 2004.
33. Pizarro C, Mroczek T, Malec E, Norwood WI: Right ventricle to pulmonary artery conduit reduces interim mortality after stage 1 Norwood for hypoplastic left heart syndrome. Ann Thorac Surg 78:1959-1964, 2004.
34. Tweddell JS, Hoffman GM, Fedderly RT, et al: Phenoxybenzamine improves systemic oxygen delivery after the Norwood procedure. Ann Thorac Surg 67:161-168, 1999.
35. Nakano T, Kado H, Shiokawa Y, et al: The low resistance strategy for the perioperative management of the Norwood procedure. Ann Thorac Surg 77:908-912, 2004.
36. Tchervenkov CI, Jacobs ML, Tahta SA: Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: Hypoplastic left heart syndrome. Ann Thorac Surg 69(Suppl):170-179, 2000.
37. Kumar RK, Newburger JW, Gauvreau K, et al: Comparison of outcomewhen hypoplastic left heart syndrome and transposition of the great arteries are diagnosed prenatally versus when diagnosis of these two conditions is made only postnatally. Am J Cardiol 83:1649-1653, 1999.
38. Clancy RR, McGaurn S, Wernovsky G, et al: Preoperative risk-of-death prediction model in heart surgery with deep hypothermic circulatory arrest in the neonate. J Thorac Cardiovasc Surg 119:347-357, 2000.
39. Forbess JM, Cook N, Roth SJ, et al: Ten-year institutional experience with palliative surgery for hypoplastic left heart syndrome: Risk factors related to stage I mortality. Circulation 92(Suppl):262-266, 1995.
40. Mahle WT, Spray TL, Wernovsky G, et al: Survival after reconstructive surgery for hypoplastic left heart syndrome: A fifteen year experience from a single institution. Circulation 102:136-141, 2000.
41. Poirier NC, Drummond Webb JJ, Hisamochi K, et al: Modified Norwood procedure with high flow cardiopulmonary bypass strategy results in low mortality without late arch obstruction. J Thorac Cardiovasc Surg 120:875-884, 2000.
42. Malec E, Januszewska K, Kolz J, et al: Factors influencing early outcome of Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome. Eur J Cardiothorac Surg 18:202-206, 2000.
43. Licht DJ, Wang J, Silvestre DW, et al: Preoperative cerebral blood flow is diminished in neonates with severe congenital heart defects. J Thorac Cardiovasc Surg 128:841-849, 2004.
44. Gildein HP, Ahmadi A, Fontan F, Mocellin R: Special problems in Fontan-type operations for complex cardiac lesions. Int J Cardiol 29:21, 1990.
45. Kopf GS, Kleinman CS, Hijazi ZM, et al: Fenestrated Fontan operation with delayed transcatheter closure of atrial septal defect: Improved results in high-risk patients. J Thorac Cardiovasc Surg 103:1039, 1992.
46. Mayer JEJ, Bridges ND, Lock JE, et al: Factors associated with marked reduction in mortality for Fontan operations in patients with single ventricle. J Thorac Cardiovasc Surg 103:444, 1992.
47. Fukumi D, Uchikoba Y, Maeda M, Ogawa S: Longitudinal evaluation of anthracycline cardiotoxicity by signal averaged electrocardiography in children with cancer. Pediatr Int 44:134-140, 2002.
48. ThorneAC, Orazem JP, Shah NK, et al: Isoflurane versus fentanyl: Hemodynamic effects in cancer patients treated with anthracyclines. J Cardiothorac Vasc Anesth 7: 307-311, 1993.
49. Schreiner MS, Triebwasser A, Keon TP: Ingestion of liquids compared with preoperative fasting in pediatric outpatients. Anesthesiology 72:593, 1990.
50. Nicolson SC, Dorsey AT, Schreiner MS: Shortened preanesthetic fasting interval in pediatric cardiac surgical patients. Anesth Analg 74:694, 1992.
51. Sahn DJ: Real-time two-dimensional Doppler echocardiographic flow mapping. Circulation 71:849, 1985.
52. Didier D, Ratib O, Beghetti M, et al: Morphologic and functional evaluation of congenital heart disease by magnetic resonance imaging. J Magn Res Imag 10:639-655, 1999.
53. Stern DH, Gerson J, Allen FB, et al: Can we trust the direct radial artery pressure immediately following cardiopulmonary bypass? Anesthesiology 62:557, 1985.
54. Reynolds LM, Nicolson SC, Steven JM, et al: Influence of sensor site location on pulse oximetry kinetics in children. Anesth Analg 76:751, 1993.
55. Hagler DJ, Tajik AJ, Seward JB, et al: Intraoperative two-dimensional Doppler echocardiography: A preliminary study for congenital heart disease. J Thorac Cardiovasc Surg 95:516, 1988.
56. Ungerleider RM, Kisslo JA, Greeley WJ, et al: Intraoperative prebypass and postbypass epicardial color flow imaging in the repair of atrioventricular septal defects. J Thorac Cardiovasc Surg 98:90, 1989.
57. Muhiudeen IA, Roberson DA, Silverman NH, et al: Intraoperative echocardiography in infants and

children with congenital cardiac shunt lesions: Transesophageal versus epicardial echocardiography. J Am Coll Cardiol 16:1687, 1990.
58. Ungerleider RM, Greeley WJ, Kanter RJ, Kisslo JA: The learning curve for intraoperative echocardiography during congenital heart surgery. Ann Thorac Surg 54:691, 1992.
59. Cyran SE, Myers JL, Gleason MM, et al: Application of intraoperative transesophageal echocardiography in infants and small children. J Cardiovasc Surg (Torino) 32:318, 1991.
60. Shah PM, Stewart DA, Calalang CC, Alexson C: Transesophageal echocardiography and the intraoperative management of pediatric congenital heart disease: Initial experience with a pediatric esophageal 2D color flow echocardiographic probe. J Cardiothorac Vasc Anesth 6:8, 1992.
61. Ungerleider RM: Effects of cardiopulmonary bypass and use of modified ultrafiltration. Ann Thorac Surg 65:S35, 1998.
62. Boothroyd A: Magnetic resonance: Its current and future role in paediatric cardiac radiology. Eur J Radiol 26:154-162, 1998.
63. Andropoulos DB, Stayer SA, Diaz LK, et al: Neurological monitoring for congenital heart surgery. Anesth Analg 99:1365-1375, 2004.
64. Andropoulos DB, Diaz LK, Fraser CD, et al: Is bilateral monitoring of cerebral oxygen saturation necessary during neonatal aortic arch reconstruction? Anesth Analg 98:1267-1272, 2004.
65. Hickey PR, Wessel DL: Anesthesia for treatment of congenital heart disease. *In* Kaplan JA (ed): Cardiac Anesthesia, 2nd ed. Orlando, FL, Grune & Stratton, 1987, p 635.
66. Rodriguez RA, Belway D, Rodriguez RA, Belway D: Comparison of two different extracorporeal circuits on cerebral embolization during cardiopulmonary bypass in children. Perfusion 21:247-253, 2006.
67. Bishop CCR, Powell S, Rutt D, Browse NL: Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: A validation study. Stroke 17:913, 1986.
68. Zimmerman AA, Burrows FA, Jonas RA, Hickey PR: The limits of detectable cerebral perfusion by transcranial Doppler sonography in neonates undergoing deep hypothermic low-flow cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 114:594, 1997.
69. Lundar T, Lindberg H, Lindegaard KF, et al: Cerebral perfusion during major cardiac surgery in children. Pediatr Cardiol 8:161, 1987.
70. Hillier SC, Burrows FA, Bissonnette B, Taylor RH: Cerebral hemodynamics in neonates and infants undergoing cardiopulmonary bypass and profound hypothermic circulatory arrest: Assessment by transcranial Doppler sonography. Anesth Analg 72:723, 1991.
71. Padayachee TS, Parsons S, Theobold R, et al: The detection of microemboli in the middle cerebral artery during cardiopulmonary bypass: A transcranial Doppler ultrasound investigation using membrane and bubble oxygenators. Ann Thorac Surg 44:298, 1987.
72. Van der Linden J, Casimir AH: When do cerebral emboli appear during open heart operations? A transcranial Doppler study. Ann Thorac Surg 51:237, 1991.
73. Abdul–Khaliq H, Troitzsch D, Schubert S, et al: Cerebral oxygen monitoring during neonatal cardiopulmonary bypass and deep hypothermic circulatory arrest [see comment]. Thorac Cardiovasc Surg 50:77-81, 2002.
74. Greeley W, Ungerleider R, Smith LR, Reves J: Cardiopulmonary bypass alters cerebral blood flow in infants and children during and after cardiovascular surgery. Circulation 78II:356, 1988.
75. Goldberg CS, Bove EL, Devaney EJ, et al. A randomized clinical trial of regional cerebral perfusion versus deep hypothermic circulatory arrest: Outcomes for infants with functional single ventricle. J Thorac Cardiovasc Surg 133:880-887, 2007.
76. Hoffman GM, Stuth EA, Jaquiss RD, et al: Changes in cerebral and somatic oxygenation during stage 1 palliation of hypoplastic left heart syndrome using continuous regional cerebral perfusion. J Thorac Cardiovasc Surg 127:223-233, 2004.
77. Greeley WJ, Ungerleider RM, Smith LR, Reves JG: The effects of deep hypothermic cardiopulmonary bypass and total circulatory arrest on cerebral blood flow in infants and children. J Thorac Cardiovasc Surg 97:737, 1989.
78. Greeley WJ, Kern FH, Ungerleider RM, et al: The effect of hypothermic cardiopulmonary bypass and total circulatory arrest on cerebral metabolism in neonates, infants, and children. J Thorac Cardiovasc Surg 101:783, 1991.
79. Kern FH, Ungerleider RM, Quill TJ, et al: Cerebral blood flow response to changes in arterial carbon dioxide tension during hypothermic cardiopulmonary bypass in children. J Thorac Cardiovasc Surg 101:618, 1991.
80. Kern FH, Jonas RA, Mayer JE, et al: Temperature monitoring during infant CPB: Does it predict efficient brain cooling? Ann Thorac Surg 54:749, 1992.
81. Laishley RS, Burrows FA, Lerman J, et al: Effects of anesthetic induction on oxygen saturation in cyanotic congenital heart disease. Anesthesiology 65:673, 1986.
82. Greeley WJ, Bushman GA, Davis DP, Reves JG: Comparative effects of halothane and ketamine on systemic arterial oxygen saturation in children with cyanotic heart disease. Anesthesiology 65:666, 1986.
83. Murray D, Vandewalker G, Matherne P, Mahoney LT: Pulsed Doppler and two dimensional echocardiography: Comparison of halothane and isoflurane on cardiac function in infants and small children. Anesthesiology 67:211, 1987.
84. Friesen RH, Lichtor JL: Cardiovascular effects of inhalational induction with isoflurane in infants. Anesth Analg 62:411, 1983.
85. Eger EI II: Desflurane animal and human pharmacology: Aspects of kinetics, safety, and MAC. Anesth Analg 75:53, 1992.
86. Davis PJ, Cohen IT, McGowan FX Jr, Latta K: Recovery characteristics of desflurane versus halothane for maintenance of anesthesia in pediatric ambulatory patients. Anesthesiology 80:298, 1994.
87. Warltier DC, Pagel PS: Cardiovascular and respiratory actions of desflurane: Is desflurane different from isoflurane? Anesth Analg 75:517, 1992.
88. Taylor RH, Lerman J: Induction, maintenance and recovery characteristics of desflurane in infants and children. Can J Anaesth 39:6, 1992.
89. Smiley RM: An overview of induction and emergence characteristics of desflurane in pediatric, adult, and geriatric patients. Anesth Analg 75:538, 1992.
90. Taylor RH, Lerman J: Minimum alveolar concentration of desflurane and hemodynamic responses in neonates, infants, and children. Anesthesiology 75:975, 1991.
91. White PF: Studies of desflurane in outpatient anesthesia. Anesth Analg 75:547, 1992.
92. Zwass MS, Fisher DM, Welborn LG, et al: Induction and maintenance characteristics of anesthesia with desflurane and nitrous oxide in infants and children. Anesthesiology 76:373, 1992.
93. Sarner JB, Levine M, Davis PJ, et al: Clinical characteristics of sevoflurane in children: A comparison with halothane. Anesthesiology 82:38, 1995.
94. Kern C, Erb T, Frei FJ: Haemodynamic responses to sevoflurane compared with halothane during inhalational induction in children. Paediatr Anaesth 7:439, 1997.
95. Woodey E, Pladys P, Copin C, et al: Comparative hemodynamic depression of sevoflurane versus halothane in infants: An echocardiographic study. Anesthesiology 87:795, 1997.
96. Holzman RS, van der Velde ME, Kaus SJ, et al: Sevoflurane depresses myocardial contractility less than halothane during induction of anesthesia in children. Anesthesiology 85:1260, 1996.
97. Frink EJ Jr, Green WB Jr, Brown EA, et al: Compound A concentrations during sevoflurane anesthesia in children. Anesthesiology 85:684, 1996.
98. Hickey PR, Hansen DD, Wessel DL, et al: Pulmonary and systemic hemodynamic responses to fentanyl in infants. Anesth Analg 64:483, 1985.
99. Hickey PR, Hansen DD: Fentanyl- and sufentanil-oxygen-pancuronium anesthesia for cardiac surgery in infants. Anesth Analg 63:117, 1984.
100. Hickey PR, Hansen DD, Wessel DL, et al: Blunting of stress responses in the pulmonary circulation of infants by fentanyl. Anesth Analg 64:1137, 1985.
101. Moore RA, Yang SS, McNicholas KW, et al: Hemodynamic and anesthetic effects of sufentanil as the sole anesthetic for pediatric cardiovascular surgery. Anesthesiology 63:725, 1985.
102. Greeley WJ, deBruijn NP, Davis DP: Sufentanil pharmacokinetics in pediatric cardiovascular patients. Anesth Analg 66:1067, 1987.
103. Anand KJS, Hickey PR: Halothane-morphine compared with high-dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. N Engl J Med 326:1, 1992.
104. Guy J, Hindman BJ, Baker KZ, et al: Comparison of remifentanil and fentanyl in patients undergoing craniotomy for supratentorial space-occupying lesions. Anesthesiology 86:514, 1997.
105. Davis PJ, Lerman J, Suresh S, et al: A randomized multicenter study of remifentanil compared with alfentanil, isoflurane, or propofol in anesthetized pediatric patients undergoing elective strabismus surgery. Anesth Analg 84:982, 1997.
106. Thompson JR, Hall AP, Russell J, et al: Effect of remifentanil on the haemodynamic response to orotracheal intubation. Br J Anaesth 80:467, 1998.
107. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, et al: Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanil. Anesth Analg 80: 990, 1995.
108. Davis, PJ, Cook DR, Stiller RL, Davin–Robinson KA: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of high-dose sufentanil in infants and children undergoing cardiac surgery. Anesth Analg 66:203, 1987.
109. Schupbach P, Pappova E, Schilt W, et al: Perfusate oncotic pressure during cardiopulmonary bypass: Optimum level as determined by metabolic acidosis, tissue edema, and renal function. Vox Sang 35:332, 1978.
110. Haneda K, Thomas R, Breazeale DG, Dillard DH: The significance of colloid osmotic pressure during induced hypothermia. J Cardiovasc Surg (Torino) 28:614, 1987.
111. Marelli D, Paul A, Samson CP, et al: Does the addition of albumin to the prime solution in cardiopulmonary bypass affect clinical outcome? J Thorac Cardiovasc Surg 98:751, 1989.
112. Kirklin JW, Barratt–Boyes BG (eds): Cardiac Surgery, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 1993.
113. Sakamoto T, Nollert GD, Zurakowski D, et al: Hemodilution elevates cerebral blood flow and oxygen metabolism during cardiopulmonary bypass in piglets. Ann Thorac Surg 77:1656-1663, 2004.
114. Shin'oka T, Shum–Tim D, Jonas RA, et al: Higher hematocrit improves cerebral outcome after deep hypothermic circulatory arrest. J Thorac Cardiovasc Surg 112:1610-1620, 1996.
115. Jonas RA, Wypij D, Roth SJ, et al: The influence of hemodilution on outcome after hypothermic cardiopulmonary bypass: Results of a randomized trial in infants. J Thorac Cardiovasc Surg 126:1765-1774, 2003.
116. Leone BJ, Spahn DR, Smith LR, et al: Acute isovolemic hemodilution and blood transfusion: Effects on regional function and metabolism in myocardium with compromised coronary blood flow. J Thorac Cardiovasc Surg 105:694, 1993.
117. Andropoulos DB, Stayer SA, McKenzie DE, et al: Novel cerebral physiologic monitoring to guide

low-flow cerebral perfusion during neonatal aortic arch reconstruction. J Thorac Cardiovasc Surg 125:491-499, 2003.
118. Bellinger DC, Wypij D, du Plessis AJ, et al: Developmental and neurologic effects of alpha-stat versus pH-stat strategies for deep hypothermic cardiopulmonary bypass in infants [see comment] [erratum appears in J Thorac Cardiovasc Surg 121:893, 2001]. J Thorac Cardiovasc Surg 121:374-383, 2001.
119. Fox LS, Blackstone EH, Kirklin JW, et al: Relationship of whole body oxygen consumption to perfusion flow rate during hypothermic cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 83:239, 1982.
120. Michenfelder JD, Theye RA: Hypothermia: Effect of canine brain and whole-body metabolism. Anesthesiology 29:1107, 1968.
121. Fox L, Blackstone E, Kirklin J, et al: Relationship of brain blood flow and oxygen consumption to perfusion flow rate during profoundly hypothermic cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 87:658, 1984.
122. Rebeyka IM, Coles JG, Wilson GJ, et al: The effect of low-flow cardiopulmonary bypass on cerebral function: An experimental and clinical study. Ann Thorac Surg 43:391, 1987.
123. Henriksen L: Cerebral blood flow during early cardiopulmonary bypass in man. Thorac Cardiovasc Surg 34:116, 1986.
124. Burrows FA, Hillier SC, McLeod ME, et al: Anterior fontanel pressure and visual evoked potentials in neonates and infants undergoing profound hypothermic circulatory arrest. Anesthesiology 73:632, 1990.
125. du Plessis AJ, Jonas RA, Wypij D, et al: Perioperative effects of alpha-stat versus pH-stat strategies for deep hypothermic cardiopulmonary bypass in infants. J Thorac Cardiovasc Surg 114:991-1000, 1997.
126. Wernovsky G, Stiles KM, Gauvreau K, et al: Cognitive development after the Fontan operation. Circulation 102:883-889, 2000.
127. Uzark K, Lincoln A, Lamberti JJ, et al: Neurodevelopmental outcomes in children with Fontan repair of functional single ventricle. Pediatrics 101:630-633, 1998.
128. Kern JH, Hinton VJ, Nereo NE, et al: Early developmental outcome after the Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome. Pediatrics 102:1148-1152, 1998.
129. Oates RK, Simpson JM, Turnbull JA, et al: The relationship between intelligence and duration of circulatory arrest with deep hypothermia [see comment]. J Thorac Cardiovasc Surg 110:786-792, 1995.
130. Wells FC, Coghill S, Caplan HL, et al: Duration of circulatory arrest does influence the psychological development of children after cardiac operation in early life. J Thorac Cardiovasc Surg 86:823-831, 1983.
131. Wypij D, Newburger JW, Rappaport LA, et al: The effect of duration of deep hypothermic circulatory arrest in infant heart surgery on late neurodevelopment: The Boston Circulatory Arrest Trial [see comment]. J Thorac Cardiovasc Surg 126:1397-1403, 2003.
132. Visconti KJ, Rimmer D, Gauvreau K, et al: Regional low-flow perfusion versus circulatory arrest in neonates: One-year neurodevelopmental outcome. Ann Thorac Surg 82:2207-2211, 2006.
133. Lanier WL, Stangland KJ, Scheithauer BW, et al: The effects of dextrose infusion and head position on neurologic outcome after complete cerebral ischemia in primates: Examination of a model. Anesthesiology 66:39, 1987.
134. Nakakimura K, Fleischer JE, Drummond JC: Glucose administration before cardiac arrest worsens neurologic outcome in cats. Anesthesiology 72:1005, 1990.
135. Plum F: What causes infarction in ischemic brain? Neurology 33:222, 1983.
136. Farias LA, Willis BS, Gregory GA: Effects of fructose-1, 6-diphosphate, glucose, and saline on cardiac resuscitation. Anesthesiology 65:595, 1986.
137. Kubler W, Katz AM: Mechanism of early «pump» failure of the ischemic heart: Possible role of adenosine triphosphate depletion and inorganic phosphate accumulation [editorial]. Am J Cardiol 40:467, 1977.
138. Steward DJ, Da Silva CA, Flegel T: Elevated glucose levels may increase the danger of neurologic deficit following profound hypothermic cardiac arrest. Anesthesiology 68:653, 1988.
139. Glauser TA, Rorke LB, Weinberg PM, Clancy RR: Acquired neuropathologic lesions associated with the hypoplastic left heart syndrome. Pediatrics 85:991, 1990.
140. Auer RN: Progress review: Hypoglycemic brain damage. Stroke 17:699, 1986.
141. Sieber FE, Derrer SA, Saudek CD, Traystman RJ: Effect of hypoglycemia on cerebral metabolism and carbon dioxide responsivity. Am J Physiol 256:H697, 1989.
142. Rappaport LA, Wypij D, Bellinger DC, et al: Relation of seizures after cardiac surgery in early infancy to neurodevelopmental outcome. Boston Circulatory Arrest Study Group. Circulation 97:773, 1998.
143. Hilberman M, Myers BD, Carrie G, et al: Acute renal failure following cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 77:880, 1979.
144. Kron IL, Joob AW, Van Meter C: Acute renal failure in the cardiovascular surgical patient. Ann Thorac Surg 39:590, 1985.
145. Gomez–Campdera FJ, Maroto–Alvaro E, Galinanes M, et al: Acute renal failure associated with cardiac surgery. Child Nephrol Urol 9:138, 1988.
146. Nakik SK, Knight A, Elliott MA: A successful modification of ultrafiltration for cardiopulmonary bypass in children. Perfusion 6:41, 1991.
147. Nakik SK, Knight A, Elliott MA: A prospective randomized study of a modified technique of ultrafiltration during pediatric open heart surgery. Circulation 84(Suppl III):422, 1992.
148. Jenkins J, Lynn A, Edmonds J, Barker GA: Effects of mechanical ventilation on cardiopulmonary function in children after open-heart surgery. Crit Care Med 13:77, 1985.
149. McGowan FX, Ikegami M, Del Nido PJ, et al: Cardiopulmonary bypass significantly reduces surfactant activity in children. J Thorac Cardiovasc Surg 106:968, 1993.
150. Howard RJ, Crain C, Franzini DA, et al: Effects of cardiopulmonary bypass on pulmonary leukostasis and complement activation. Arch Surg 123:1496, 1988.
151. Anand KJS, Hansen DD, Hickey PR: Hormonal-metabolic stress response in neonates undergoing cardiac surgery. Anesthesiology 73:661, 1990.
152. Anand KJS, Sippell WG, Aynsley–Green A: Randomized trial of fentanyl anesthesia in preterm neonates undergoing surgery: Effects on the stress response. Lancet 1:243, 1987.
153. Langercrantz H, Slotkin TA: The «stress» of being born. Sci Am 1:100, 1986.
154. Oshita S, Uchimoto R, Oka H, et al: Correlation between arterial blood pressure and oxygenation in tetralogy of Fallot. J Cardiovasc Anesth 3:597, 1989.
155. Severinghaus JW, Spellman BA: Pulse oximeter failure thresholds in hypotension and vasoconstriction. Anesthesiology 73:532, 1990.
156. Gold JP, Jonas RA, Lang P, Castaneda A: Transthoracic intracardiac monitoring lines in pediatric surgical patients: A ten-year experience. Ann Thorac Surg 42:185, 1986.
157. Ungerleider R: Decision making in pediatric cardiac surgery using intraoperative echo. Int J Cardiol Imaging 4:33, 1989.
158. Greeley WJ, Kern FH, Ungerleider RM, Kisslo JA: Intramyocardial air causes right ventricular dysfunction after repair of a congenital heart defect. Anesthesiology 73:1042, 1990.
159. Goldberg CS, Bove EL, Devaney EJ, et al: A randomized clinical trial of regional cerebral perfusion versus deep hypothermic circulatory arrest: Outcomes for infants with functional single ventricle. J Thorac Cardiovasc Surg 133:880-887, 2007.
160. Seghaye M-C, Grabitz RG, et al: Inflammatory reaction and capillary leak syndrome related to cardiopulmonary bypass in neonates undergoing cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 112:687-689, 1996.
161. Undar A: Effect of hypothermic cardiopulmonary bypass on blood viscoelasticity in pediatric cardiac patients. ASAIO J 51:522-534, 2005.
162. Eckmann DM, Bowers S, Stecker M, Cheung A: Hematocrit, volume expander, temperature, and shear effects on blood viscosity. Anesth Analg 91:539-545, 2000.
163. Williams GD, Ramamoorthy C, Chu L, et al: Modified and conventional ultrafiltration during pediatric cardiac surgery: Clinical outcomes compared. J Thorac Cardiovasc Surg 132:1291-1298, 2006.
164. Naik SK, Knight A, Elliott MJ: A prospective randomized study of a modified technique of ultrafiltration during pediatric open-heart surgery. Circulation 84(5 Suppl 3):422-431, 1991.
165. Bando K, Turrentine MW, Vijay P, et al: Effect of modified ultrafiltration in high-risk patients undergoing operations for congenital heart disease. Ann Thorac Surg 66:821-828, 1998.
166. Ungerleider RM: Effects of cardiopulmonary bypass and use of modified ultrafiltration. Ann Thorac Surg 65:S35-S39, 1998.
167. Draaisma AM, Hazekamp MG, Frank M, et al: Modified ultrafiltration after cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. Ann Thorac Surg 64:521-525, 1997.
168. Maluf MA: Modified ultrafiltration in surgical correction of congenital heart disease with cardiopulmonary bypass. Perfusion 18:61-68, 2003.
169. Davies MJ, Nguyen K, Gaynor JW, Elliott MJ: Modified ultrafiltration improves left ventricular systolic function in infants after cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 2:361-370, 115.
170. Sever K, Tansel T, Basaran M, et al: The benefits of continuous ultrafiltration in pediatric cardiac surgery. Scand Cardiovasc J 38:307-311, 2004.
171. Gaynor JW, Kuypers M, van Rossem M, et al: Hemodynamic changes during modified ultrafiltration immediately following the first stage on the Norwood reconstruction. Cardiol Young 15:4-7, 2005.
172. Ramamoorthy C, Lynn AM: Con: The use of modified ultrafiltration during pediatric cardiovascular surgery is not a benefit. J Cardiothorac Vasc Anesth 12:483-485, 1998.
173. Mahmoud A-BS, Burhani MS, Hannef AA, et al: Effect of modified ultrafiltration on pulmonary function after cardiopulmonary bypass. Chest 128:3447-3453, 2005.
174. Huang H, Yao T, Wang W, et al: Combination of balanced ultrafiltration with modified ultrafiltration attenuates injury in patients undergoing open heart surgery. Chin Med J 116:1504-1507, 2003.
175. Sever K, Tansel T, Basaran M, et al: The benefits of continuous ultrafiltration in pediatric cardiac surgery. Scand Cardiovasc J 38:307-311, 2004.
176. Hiramatsu T, Imai Y, Kurosawa H, et al: Effects of dilutional and modified ultrafiltration in plasma endothelin-1 and pulmonary vascular resistance after the Fontan procedure. Ann Thorac Surg 73:862-865, 2002.
177. Keenan HT, Thiagarajan R, Stephens KE, et al: Pulmonary function after modified venovenous ultrafiltration in infants: A prospective randomized trial. J Thorac Cardiovasc Surg 119:501-507, 2000.
178. Bando K, Vijay P, Turrentine MW, et al: Dilutional and modified ultrafiltration reduces pulmonary hypertension after operations for congenital heart disease: A prospective randomized study. J Thorac Cardiovasc Surg 115:517-527, 1998.
179. Skaryak LA, Kirshbom PM, DiBernardo LR, et al:

Modified ultrafiltration improves cerebral metabolic recovery after circulatory arrest. J Thorac Cardiovasc Surg 109:744-752, 1995.
180. Rodriguez AR, Ruel M, Broecker L, Cornel G: High flow rates during modified ultrafiltration decrease cerebral blood flow velocity and venous oxygen saturation in infants. Ann Thorac Surg 80:22-28, 2005.
181. Medlin WM, Sistino JJ: Cerebral oxygen saturation changes during modified ultrafiltration. Perfusion 21:325-328, 2006.
182. Jounois D, Pouard P, Greeley WJ, et al: Hemofiltration during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery: Effects on hemostasis, cytokines, and compliment components. Anesthesiology 81:1181-1189, 1994.
183. Taenzer AH, Groom R, Quinn RD: Fentanyl plasma levels after modified ultrafiltration in infant heart surgery. J Extra Corpor Technol 37:369-372, 2005.
184. Berner M, Oberhansli I, Rouge JC, Jaccard C: Chronotropic and inotropic supports are both required to increase cardiac output early after corrective operations for tetralogy of Fallot. J Thorac Cardiovasc Surg 97:297, 1989.
185. Graham TP, Franklin RCG, Wyse RKH, et al: Left ventricular wall stress and contractile function in childhood: Normal values and comparison of Fontan repair versus palliation only in patients with tricuspid atresia. Circulation 74:61, 1986.
186. Rebeyka IM, Hanan SA, Borges MR, et al: Rapid cooling contracture of the myocardium: The adverse effect of prearrest cardiac hypothermia. J Thorac Cardiovasc Surg 100:240, 1990.
187. Bohn DJ, Poirer CS, Edmonds JF: Efficacy of dopamine, dobutamine, and epinephrine during emergence from cardiopulmonary bypass in children. Crit Care Med 8:367, 1980.
188. Chang AC, Atz AM, Wernovsky G, et al: Milrinone: Systemic and pulmonary hemodynamic effects in neonates after cardiac surgery. Crit Care Med 23:1907, 1995.
189. Ramamoorthy C, Anderson GD, Williams GD, Lynn AM: Pharmacokinetics and side effects of milrinone in infants and children after open-heart surgery. Anesth Analg 86:283, 1998.
190. Hines R, Barash PG: Right ventricular failure. *In* Kaplan JA (ed): Cardiac Anesthesia, vol 2. Orlando, FL, Grune & Stratton, 1987, p 995.
191. Berne RM, Levy MN: Coronary circulation and cardiac metabolism. *In* Berne RM, Levy MN (eds): Cardiovascular Physiology. St. Louis, Mosby, 1981, p 211.
192. Rudolph AM: Distribution and regulation of blood flow in the fetal and newborn lamb. Circ Res 57:811, 1985.
193. Pearl JM, Laks H, Drinkwater DC, et al: Repair of truncus arteriosus in infancy. Ann Thorac Surg 52:780, 1991.
194. Klein MD, Shaheen KW, Whittlesey GC, et al: Extracorporeal membrane oxygenation for the circulatory support of children after repair of congenital heart disease. J Thorac Cardiovasc Surg 100:498, 1990.
195. Golding LAR: Postcardiotomy mechanical support. Semin Thorac Cardiovasc Surg 3:29, 1991.
196. Walters HL 3rd, Hakimi M, Rice MD, et al: Pediatric cardiac surgical ECMO: Multivariate analysis of risk factors for hospital death. Ann Thorac Surg 60:329, discussion 336, 1995.
197. Meliones JN, Custer JR, Snedecor S, et al: Extracorporeal life support for cardiac assist in pediatric patients: Review of ELSO Registry data. Circulation 84(5 Suppl):III-168, 1991.
198. Duncan BW, Ibrahim AE, Hraska V, et al: Use of rapid-deployment extracorporeal membrane oxygenation for the resuscitation of pediatric patients with heart disease after cardiac arrest. J Thorac Cardiovasc Surg 116:305, 1998.
199. Karl TR: Extracorporeal circulatory support in infants and children. Semin Thorac Cardiovasc Surg 6:54, 1994.
200. Atz AM, Wessel DL: Sildenafil ameliorates effects of inhaled nitric oxide withdrawal. Anesthesiology 91:307-310, 1999.
201. Runo JR, Loyd JE: Primary pulmonary hypertension. Lancet 361:1533-1544, 2003.
202. Clabby ML, Canter CE, Mollen JH, et al: Hemodynamic data and survival in children with pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 30:554-560, 1997.
203. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al: Primary pulmonary hypertension: A national prospective study. Ann Intern Med 107:216-223, 1987.
204. Cormosino MJ, Friesen RH, Doran A, Ivy DD: Perioperative complications in children with pulmonary hypertension undergoing noncardiac surgery or cardiac catheterization. Anesth Analg 104:521-527, 2007.
205. Taylor CJ, Derrick G, McEwan A, et al: Risk of cardiac catheterization under anaesthesia in children with pulmonary hypertension. Br J Anaesth 98:657-661, 2007.
206. Blaise G, Langleben D, Hubert B: Pulmonary arterial hypertension—pathophysiology and anesthetic approach. Anesthesiology 99:1415-1432, 2003.
207. Fischer LG, Van Aken H, Burkle H: Management of pulmonary hypertension: Physiological and pharmacological considerations for anesthesiologoists. Anesth Analg 96:1603-1616, 2003.
208. Adatia I: Recent advances in pulmonary vascular disease. Curr Opin Pediatr 14:292-297, 2002.
209. Lyrene RK, Welch KA, Godoy G, Philips JB: Alkalosis attenuates hypoxic pulmonary vasoconstriction in neonatal lambs. Pediatr Res 19:1268, 1985.
210. Rudolph AM, Yuan S: Response of the pulmonary vasculature to hypoxia and H^+ ion concentration changes. J Clin Invest 45:399, 1966.
211. Weisfeldt ML, Halperin HR: Cardiopulmonary resuscitation: Beyond cardiac massage. Circulation 74:443, 1986.
212. Wessel DL, Triedman JK, Wernovsky G: Pulmonary and systemic hemodynamics of amrinone in neonates following cardiopulmonary bypass. Circulation 80(Suppl II):488, 1989.
213. Lawless S, Burckart G, Diven W: Amrinone pharmacokinetics in neonates and infants. J Clin Pharmacol 28:283, 1988.
214. Molloy DW: Effects of noradrenaline and isoproterenol on cardiopulmonary function in a canine model of acute pulmonary hypertension. Chest 88:432, 1985.
215. Heymann MA, Hoffman JIE: Persistent pulmonary hypertension syndromes in the newborn. *In* Weir EK, Reeves JT (eds): Pulmonary Hypertension. Mt. Kisko, NY, Futura, 1984, p 45.
216. Bush A, Busset C, Knight WB, et al: Modification of pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease. Am Rev Respir Dis 136:767, 1987.
217. Zall S, Milocco I, Rickstein S-E: Effects of adenosine on myocardial blood flow and metabolism after coronary artery bypass surgery. Anesth Analg 73:689, 1991.
218. Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, et al: Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. Ann Intern Med 121:409-415, 1994.
219. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al: A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 334:296-302, 1996.
220. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA: Sildenafil in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 343:1342-1343, 2000.
221. Abrams D, Schulze–Nieck I, Magee AG: Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. Heart 84:e4-e5, 2000.
222. Zhao L, Mason NA, Morrell NW: Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. Circulation 104:424-428, 2001.
223. Barst RJ, Ivy D, Dingemanse J, et al: Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. Clin Pharmacol Ther 73:372-373, 2003.
224. Boucek MM, Edward LB, Berkeley MK, et al: The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Sixth official pediatric report—2003. J Heart Lung Transplant 22:636-652, 2003.
225. Gaynor JW, Bridges ND, Clark BJ, et al: Update on lung transplantation in children. Curr Opin Pediatr 10:256-261, 1998.
226. Pepke–Zaba J, Higenbottam TW, Dinh–Xuan AT, et al: Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. Lancet 338:1173, 1991.
227. Girard C, Lehot JJ, Clerc J, French P: Inhaled nitric oxide (NO) in pulmonary hypertension following mitral valve replacement. Anesthesiology 75:A984, 1991.
228. Russell IA, Zwass MS, Fineman JR, et al: The effects of inhaled nitric oxide on postoperative pulmonary hypertension in infants and children undergoing surgical repair of congenital heart disease. Anesth Analg 87:46, 1998.
229. Curran RD, Mavroudis C, Backer CL, et al: Inhaled nitric oxide for children with congenital heart disease and pulmonary hypertension. Ann Thorac Surg 60:1765, 1995.
230. Wessel DL, Adatia I, Giglia TM, et al: Use of inhaled nitric oxide and acetylcholine in the evaluation of pulmonary hypertension and endothelial function after cardiopulmonary bypass. Circulation 88(5 Pt 1):2128, 1993.
231. Zobel G, Gamillscheg A, Schwinger W, et al: Inhaled nitric oxide in infants and children after open-heart surgery. J Cardiovasc Surg 39:79, 1998.
232. Adatia I, Perry S, Landzberg M, et al: Inhaled nitric oxide and hemodynamic evaluation of patients with pulmonary hypertension before transplantation. J Am Coll Cardiol 25:1656, 1995.
233. Adatia I, Atz AM, Jonas RA, Wessel DL: Diagnostic use of inhaled nitric oxide after neonatal cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 112:1403, 1996.
234. Bartkowski R, Wojtalik M, Korman E, et al: Thyroid hormone levels in infants during and after cardiopulmonary bypass with ultrafiltration. Eur J Cardiothorac Surg 22:879-884, 2002.
235. Hickey PR, Hansen DD: Pulmonary hypertension in infants: Postoperative management. *In* Yacoub M (ed): Annual of Cardiac Surgery. London, Current Science, 1989, pp 16-22.
236. Wheller J, George BL, Mulder DG, et al: Diagnosis and management of postoperative pulmonary hypertensive crisis. Circulation 70:1640-1644, 1979.
237. Journois D, Pouard P, Mauriat P, et al: Inhaled nitric oxide as a therapy for pulmonary hypertension after operations for congenital heart defects. J Thorac Cardiovasc Surg 107:1129-1135, 1994.
238. Yahagi N, Kumon K, Tanigami H, et al: Inhaled nitric oxide for the postoperative management of Fontan-type operations. Ann Thorac Surg 57:1371-1372, 1994.
239. Manno CS, Hedberg KW, Kim HC, et al: Comparison of the hemostatic effects of fresh whole blood, stored whole blood, and components after open heart surgery in children. Blood 77:930, 1991.
240. Dietrich W, Mossinger H, Spannagl M, et al: Hemostatic activation during cardiopulmonary bypass with different aprotinin dosages in pediatric patients having cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 105:712, 1993.
241. Andrew M, Paes B, Milner R, et al: Development of the human coagulation system in the full-term infant. Blood 70:165, 1987.
242. Colon–Otero G, Gilchrist GS, Holcomb GR, et al: Preoperative evaluation of hemostasis in patients with heart disease. Mayo Clin Proc 62:379, 1987.
243. Vieira A, Berry L, Ofoso F, Andrew M: Heparin sensitivity and resistance in the neonate: An

explanation. Thromb Res 63:85, 1991.
244. Kern FH, Morana NJ, Sears J, Hickey PR: Coagulation defects in neonates during CPB. Ann Thorac Surg 54:541, 1992.
245. Horkay F, Martin P, Rajah SM, Walker DR: Response to heparinization in adults and children undergoing cardiac operations. Ann Thorac Surg 53:822, 1992.
246. Jobes DR, Shaffer GW, Aitken GL: Increased accuracy and precision of heparin and protamine dosing reduces blood loss and transfusion in patients undergoing primary cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 110:36, 1995.
247. Harker LA: Bleeding after cardiopulmonary bypass. N Engl J Med 314:446, 1986.
248. Woodman RC, Harker LA: Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. Blood 76:1680, 1990.
249. Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraub RM, et al: Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery. N Engl J Med 314:1402, 1986.
250. Reynolds LM, Nicolson SC, Jobes DR, et al: Desmopressin does not decrease bleeding after cardiac operation in young children. J Thorac Cardiovasc Surg 106:954, 1993.
251. Horrow JC, Hlavacek J, Strong MD, et al: Prophylactic tranexamic acid decreases bleeding after cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 99:70, 1990.
252. Royston D, Taylor KM, Bidstrup BP, Sapsford RN: Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open-heart surgery. Lancet 2:1289, 1987.
253. Dietrich W, Henze R, Barankay A, et al: High-dose aprotinin application reduces homologous blood requirement in cardiac surgery. J Cardiothorac Anesth 3:79, 1989.
254. Dietrich W, Spannagl M, Jochum M, et al: Influence of high-dose aprotinin treatment on blood loss and coagulation patterns in patients undergoing myocardial revascularization. Anesthesiology 73:1119, 1990.
255. Dietrich W, Spannagl M, Schramm W, et al: The influence of preoperative anticoagulation on heparin response during cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 102:505, 1991.
256. Dietrich W, Barankay A, Hahnel C, Richter JA: High-dose aprotinin in cardiac surgery: Three years' experience in 1,784 patients. J Cardiothorac Vasc Anesth 6:324, 1992.
257. Davies MJ, Allen A, Kort H, et al: Prospective, randomized, double-blind study of high-dose aprotinin in pediatric cardiac operations. Ann Thorac Surg 63:497, 1997.
258. Adatia I, Perry S, Moore P, et al: Inhaled nitric oxide and hemodynamic evaluation of patients with pulmonary hypertension before transplantation. J Am Coll Cardiol 25:1652-1664, 1995.
259. Bellinger DC, Wypij D, du Plessis AJ, et al: Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition of the great arteries: The Boston Circulatory Arrest Trial [see comment]. J Thorac Cardiovasc Surg 126:1385-1396, 2003.
260. Bellinger DC, Wypij D, Kuban KC, et al: Developmental and neurological status of children at 4 years of age after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass. Circulation 100:526-532, 1999.
261. Bellinger DC, Rappaport LA, Wypij D, et al: Patterns of developmental dysfunction after surgery during infancy to correct transposition of the great arteries. J Dev Behav Pediatr 18:75-83, 1997.
262. Bellinger DC, Jonas RA, Rappaport LA et al. Developmental and neurologic status of children after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass [see comment]. N Engl J Med 332:549-555, 1995.
263. Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, et al: Predictors of developmental disabilities after open heart surgery in young children with congenital heart defects. J Pediatr 141:51-58, 2002.
264. Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, et al: Functional limitations in young children with congenital heart defects after cardiac surgery. Pediatrics 108:1325-1331, 2001.
265. Limperopoulos C, Majnemer A, Rosenblatt B, et al: Association between electroencephalographic findings and neurologic status in infants with congenital heart defects. J Child Neurol 16:471-476, 2001.
266. Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, et al: Neurodevelopmental status of newborns and infants with congenital heart defects before and after open heart surgery [see comment]. J Pediatr 137:638-645, 2000.
267. Mahle WT, Tavani F, Zimmerman RA, et al: An MRI study of neurological injury before and after congenital heart surgery. Circulation 106:I109-I114, 2002.
268. Galli KK, Zimmerman RA, Jarvik GP, et al: Periventricular leukomalacia is common after neonatal cardiac surgery [erratum appears in J Thorac Cardiovasc Surg 128:498, 2004]. J Thorac Cardiovasc Surg 127:692-704, 2004.
269. Balasubramanian SK, Tiruvoipati R, Amin M, et al: Factors influencing the outcome of paediatric cardiac surgical patients during extracorporeal circulatory support. J Cardiothorac Surg 2:4, 2007.
270. Jaggers JJ, Forbess JM, Shah AS, et al: Extracorporeal membrane oxygenation for infant postcardiotomy support: Significance of shunt management. Ann Thorac Surg 69:1476-1483, 2000.
271. Shah SA, Shankar V, Churchwell KB, et al: Clinical outcomes of 84 children with congenital heart disease managed with extracorporeal membrane oxygenation after cardiac surgery. ASAIO J 51:504-507, 2005.
272. Stiller B, Lemmer J, Merkle F, et al: Consumption of blood products during mechanical circulatory support in children: Comparison between ECMO and a pulsatile ventricular assist device. Intensive Care Med 30:1814-1820, 2004.
273. Alsoufi B, Shen I, Karamlou T, et al: Extracorporeal life support in neonates, infants, and children after repair of congenital heart disease: Modern era results in a single institution. Ann Thorac Surg 80:15-21, 2005.
274. Ibrahim AE, Duncan BW, Blume ED, Jonas RA: Long-term follow-up of pediatric cardiac patients requiring mechanical circulatory support. Ann Thorac Surg 69:186-192, 2000.
275. Blume ED, Naftel DC, Bastardi HJ, et al: Outcomes of children bridged to heart transplantation with ventricular assist devices: A multi-institutional study. Circulation 113:2313-2319, 2006.
276. Carberry KE, Gunter KS, Gemmato CJ, Morales DLS: Mechanical circulatory support for the pediatric patient. Crit Care Nurs Q 30:121-142, 2007.
277. Kolovos NS, Bratton SL, Moler FW, et al: Outcome of pediatric patients treated with extracorporeal life support after cardiac surgery. Ann Thorac Surg 76:1435-1442, 2003.
278. Duncan B, Hraska V, Jonas RA, et al: Mechanical circulatory support in children with cardiac disease. J Thorac Cardiovasc Surg 117:529-542, 1999.
279. Shen I, Giacomuzzi C, Ungerleider RM, et al: Current strategies for optimizing the use of cardiopulmonary bypass in neonates and infants. Ann Thorac Surg 75:S729-S734, 2003.
280. Heise D, Bräuer A, Quintel M: Recombinant activated facor VII (Novo 7) in patients with ventricular assist devices: Case report and review of the current literature. J Cardiothorac Surg 2:47, 2007.
281. Duncan B: Mechanical circulatory support for infants and children with cardiac disease. Ann Thorac Surg 73:1670-1677, 2002.
282. Hosenpud JD, Bennett LE, Berkeley M, et al: The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Fifteenth official report 1998. J Heart Lung Transplant 17:656, 1998.
283. Kirklin JK, Naftel DC, McGiffin DC, et al: Analysis of morbid events and risk factors for death after cardiac transplantation. J Am Coll Cardiol 11:917, 1998.
284. Gajarski RJ, Towbin JA, Bricker JT, et al: Intermediate follow-up of pediatric heart transplant recipients with elevated pulmonary vascular resistance index. J Am Coll Cardiol 23:1682, 1994.
285. Fukushima N, Gundry SR, Razzouk AJ, Bailey LL: Risk factors for graft failure associated with pulmonary hypertension after pediatric heart transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 107:985, 1994.
286. Bailey LL: Heart transplantation techniques in complex congenital heart disease. J Heart Lung Transplant 12(6 Pt 2):S168, 1993.
287. Chartrand C, Guerin R, Kangah M, Stanley P: Pediatric heart transplantation: Surgical considerations for congenital heart diseases. J Heart Transplant 9:608, discussion 616, 1990.
288. Zales VR, Wright KL, Pahl E, et al: Normal left ventricular muscle mass and mass/volume ratio after pediatric cardiac transplantation. Circulation 90(5 Pt 2):II61, 1994.
289. Canter CE, Moorhead S, Saffitz JE, et al: Steroid withdrawal in the pediatric heart transplant recipient initially treated with triple immunosuppression. J Heart Lung Transplant 12(1 Pt 1):74, discussion, 79, 1994.
290. Boucek MM, Kanakriyeh MS, Mathis CM, et al: Cardiac transplantation in infancy: Donors and recipients. Loma Linda University Pediatric Heart Transplant Group. J Pediatr 116:171, 1990.
291. Bridges ND, Malory GB Jr, Huddleston CB, et al: Lung transplantation in children and young adults with cardiovascular disease. Ann Thorac Surg 59:813, discussion 820, 1995.
292. Conte JV, Robbins RC, Reichenspurner H, et al: Pediatric heart-lung transplantation: Intermediate-term results. J Heart Lung Transplant 15:692, 1996.
293. Drews T, Stiller B, Hubler M, et al: Coagulation management in pediatric mechanical circulatory support. ASAIO J 53:640-645, 2007.
294. Wessel D: Managing low cardiac output syndrome after congenital heart surgery. Crit Care Med 29:220-230, 2001.
295. Boucek MM, Edwards LB, Keck BM, et al: Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 8th official pediatric report—2005. J Heart Lung Transplant 24:968-982, 2005.
296. Burke RP, Wernovsky G, van der Velde M, et al: Video-assisted thoracoscopic surgery for congenital heart disease. J Thorac Cardiovasc Surg 109:499, discussion 508, 1995.
297. Laborde F, Folliguet T, Batisse A, et al: Video-assisted thoracoscopic surgical interruption: The technique of choice for patent ductus arteriosus: Routine experience in 230 pediatric cases. J Thorac Cardiovasc Surg 110:1681, discussion 1684, 1995.
298. Gould DS, Montenegro LM, Gaynor JW, et al: A comparison of on-site and off-site patent ductus arteriosus ligation in premature infants. Pediatrics 112:1298-1301, 2003.
299. DeSanctis RW, Doroghazi RM, Austen WG, Buckley JJ: Aortic dissection. N Engl J Med 317:1060, 1987.
300. Mullins CE: Pediatric and congenital therapeutic cardiac catheterization. Circulation 79:1153, 1989.
301. Malviya S, Burrows FA, Johnston AE, Benson LN: Anaesthetic experience with paediatric interventional cardiology. Can J Anaesth 36:320, 1989.
302. Lock JE, Rome JJ, Davis R, et al: Transatrial closure of atrial septal defects: Experimental studies. Circulation 79:1091, 1989.
303. Hellenbrand WE, Fahey JT, McGowan FX, et al: Transesophageal echocardiographic guidance for transcatheter closure of atrial septal defects. Am J Cardiol 66:207, 1990.

304. Hickey PR, Wessel DL, Streitz SL, et al: Transcatheter closure of atrial septal defects: Hemodynamic complications and anesthetic management. Anesth Analg 74:44, 1992.
305. Masura J, Gavora P, Podnar T: Long-term outcome of transcatheter secundum-type atrial septal defect closure using Amplatzer septal occluders. J Am Coll Cardiol 45:505-507, 2005.
306. Yew G, Wilson NJ: Transcatheter atrial septal defect closure with the Amplatzer septal occluder: Five-year follow-up. Cathet Cardiovasc Interv 64:193-196, 2005.
307. Butera G, Carminati M, Chessa M, et al: CardioSEAL/STARflex versus Amplatzer devices for percutaneous closure of small to moderate (up to 18 mm) atrial septal defects. Am Heart J 148:507-510, 2004.
308. Amin Z, Hijazi ZM, Bass JL, et al: Erosion of Amplatzer septal occluder device after closure of secundum atrial septal defects: Review of registry of complications and recommendations to minimize future risk. Cathet Cardiovasc Interv 63:496-502, 2004.
309. Suda K, Raboisson MJ, Piette E, et al: Reversible atrioventricular block associated with closure of atrial septal defects using the Amplatzer device. J Am Coll Cardiol 43:1677-1682, 2004.
310. Krumsdorf U, Ostermayer S, Billinger K, et al: Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patent foramen ovale closure devices in 1000 consecutive patients. J Am Coll Cardiol 43:302-309, 2004.
311. Knauth AL, Lock JE, Perry SB, et al: Transcatheter device closure of congenital and postoperative residual ventricular septal defects. Circulation 110:501-507, 2004.
312. Holzer R, Blazer D, Cao QL, et al: Device closure of muscular ventricular septal defects using the Amplatzer muscular ventricular septal defect occluder: Immediate and mid-term results of a U.S. registry. J Am Coll Cardiol 43:1257-1263, 2004.
313. Hijazi ZM, Hakim F, Haweleh AA, et al: Catheter closure of perimembranous ventricular septal defects using the new Amplatzer membranous VSD occluder: Initial clinical experience. Cathet Cardiovasc Interv 56:508-515, 2002.
314. Bass JL, Kalra GS, Arora R, et al: Initial human experience with the Amplatzer perimembranous ventricular septal occluder device. Cathet Cardiovasc Interv 58:238-245, 2003.
315. Rothman A, Perry SB, Keane JF, Lock JE: Early results and follow-up of balloon angioplasty for branch pulmonary artery stenoses. J Am Coll Cardiol 15:1109, 1990.
316. Geggel RL, Gauvreau K, Lock JE: Balloon dilation angioplasty of peripheral pulmonary stenosis associated with Williams syndrome. Circulation 103:2165-2170, 2001.
317. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Qureshi SA, et al: Percutaneous insertion of the pulmonary valve. J Am Coll Cardiol 39:1664-1669, 2002.
318. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, et al: Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of endstage inoperable patients with calcific aortic stenosis. J Am Coll Cardiol 43:698-703, 2004.
319. Booth KL, Roth SJ, Perry SB, et al: Cardiac catheterization of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation. J Am Coll Cardiol 40:1681-1686, 2004.
320. Vitiello R, McCrindle BW, Nykanen D, et al: Complications associated with pediatric cardiac catheterization. J Am Coll Cardiol 32:1433-1440, 1998.
321. Akintuerk H, Michel–Behnke I, Valeske K, et al: Stenting of the arterial duct and banding of the pulmonary arteries: Basis for combined Norwood stage I and II repair in hypoplastic left heart. Circulation 105:1099-1103, 2002.
322. Boucek MM, Mashburn C, Chan KC: Catheter-based interventional palliation for hypoplastic left heart syndrome. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu 8:72-77, 2005.
323. Galantowicz M, Cheatham JP: Fontan completion without surgery. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu 7:48-55, 2004.
324. Michel–Behnke I, Akintuerk H, Thul J, et al: Stent implantation in the ductus arteriosus for pulmonary blood supply in congenital heart disease. Cathet Cardiovasc Interv 61:242-252, 2004.
325. Saarel EV, Stefanelli CB, Fischbach PS, et al: Transtelephonic electrocardiographic monitors for evaluation of children and adolescents with suspected arrhythmias. Pediatrics 113:248-251, 2004.
326. Rossano J, Bloemers B, Sreeram N, et al: Efficacy of implantable loop recorders in establishing symptom-rhythm correlation in young patients with syncope and palpitations. Pediatrics 112:e228-e233, 2003.
327. Kannankeril PJ, Anderson ME, Rottman JN, et al: Frequency of late recurrence of intra-atrial reentry tachycardia after radiofrequency catheter ablation in patients with congenital heart disease. Am J Cardiol 92:879-881, 2003.
328. Stephenson EA, Casavant D, Tuzi J, et al: ATTEST investigators: Efficacy of atrial antitachycardia pacing using the Medtronic AT500 pacemaker in patients with congenital heart disease. Am J Cardiol 92:871-876, 2003.
329. Deal BJ, Mavroudis C, Backer CL: Beyond Fontan conversion: Surgical therapy of arrhythmias including patients with associated complex congenital heart disease. Ann Thorac Surg 76:542-553; discussion 553-554, 2003.
330. Petko M, Myung RJ, Wernovsky G, et al: Surgical reinterventions following the Fontan procedure. Eur J Cardiothorac Surg 42:185-196, 2003.
331. Collins KK, Rhee EK, Delucca JM, et al: Modification to the Fontan procedure for the prophylaxis of intra-atrial reentrant tachycardia: Short-term results of a prospective randomized blinded trial. J Thorac Cardiovasc Surg 7:721-729, 2004.
332. Zimmerman FJ, Starr JP, Koenig PR, et al: Acute hemodynamic benefit of multisite ventricular pacing after congenital heart surgery. Ann Thorac Surg 75:1775-1780, 2003.
333. Turner MS, Bleasdale RA, Mumford CE, et al: Left ventricular pacing improves haemodynamic variables in patients with heart failure with a normal QRS duration. Heart 90:502-505, 2004.
334. Janousek J, Tomek V, Chaloupecky V, et al: Dilated cardiomyopathy associated with dual-chamber pacing in infants: Improvement through either left ventricular cardiac resynchronization or programming the pacemaker off allowing intrinsic normal conduction. J Cardiovasc Electrophysiol 15:470-474, 2004.
335. Roofthooft MT, Blom NA, Rijilaarsdam ME, et al: Resynchronization therapy after congenital heart surgery to improve left ventricular function. Pacing Clin Electrophysiol 26:2042-2044, 2003.
336. Dubin AM, Feinstein JA, Reddy VM, et al: Electrical resynchronization: A novel therapy for the failing right ventricle. Circulation 107:2287-2289, 2003.
337. Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, et al: ACC/AHA 2008 Guideline Update on Valvular Heart Disease: Focused Update on Infective Endocarditis: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Amer Coll Cardiol 52:676-685, 2008.
338. Usher A, Kearney R: Anesthesia for magnetic resonance imaging in children: A survey of Canadian pediatric centres. Can J Anaesth 50:425-428, 2003.
339. Young AE, Brown PN, Zorab JS: Anesthesia for children and infants undergoing magnetic resonance imaging: A prospective study. Eur J Anaesthesiol 13:400-403, 1996.
340. Razavi R, Hill DL, Keevil SF, et al: Cardiac catheterization guided by MRI in children and adults with congenital heart disease. Lancet 372:1877-1882, 2003.
341. House of Delegates of the American Society of Anesthesiologists: Guidelines for Nonoperating Room Anesthetizing Locations. Last updated October 15, 2003.

Maurice S. Zwass и George A. Gregory
Перевод Ю.С. Александровича
Редактор перевода В.В. Лазарев

84 Интенсивная терапия в педиатрии и неонаталогии

Ключевые моменты

1. Результаты выхаживания тяжелобольных детей, находящихся на лечении в педиатрических отделениях интенсивной терапии, оказались значимо лучше по сравнению с итогами лечения детей в отделениях интенсивной терапии, которые не специализируются на лечении детей.
2. При рождении у ребенка преобладает парасимпатическая составляющая вегетативной нервной системы, но с ростом ребенка постепенно возрастает влияние симпатической нервной системы.
3. Большая, но не исключительная зависимость в поддержании сердечного выброса от частоты сердечных сокращений, поскольку механизм Франка–Старлинга у новорожденных менее эффективен.
4. Улучшение стратегии искусственной вентиляции у детей с острым поражением легких привело к снижению смертности.
5. Новая микропроцессорная технология аппаратов искусственной вентиляции легких позволила применять режим предустановленного объема у новорожденных и грудных детей.
6. Междисциплинарная группа специалистов разработала набор гайдлайнов (рекомендаций) по лечению острого поражения головного мозга у новорожденных, детей и подростков.
7. Основными причинами смерти детей в возрасте от 1 до 14 лет являются несчастные случаи и травмы.
8. Служба транспортировки реанимационных детей не только обеспечивает перевоз больного пациента в более оснащенную клинику, но также проводит лечение и наблюдение пациента, пока он находится в первичном стационаре.
9. Смертность от синдрома внезапной детской смерти снизилась, достигнув допороговой величины благодаря проекту «Обратно ко сну» («Back to Sleep»).
10. У детей в основном вначале происходит остановка дыхания, а уже затем перестает работать сердце.

От педиатрического отделения интенсивной терапии требуется обеспечивать наблюдение, оценку и поддержку работы жизненно необходимых систем у новорожденных и детей, которые имеют острые, часто обратимые, жизнеугрожающие заболевания. В отличие от работы ОРИТ для взрослых, у детей, находящихся в критических состояниях, реже встречаются хронические заболевания и дегенеративные изменения органов и систем. Большинство детей находятся в потенциально обратимых жизнеугрожающих состояниях, при успешном лечении которых возможно полное восстановление ребенка с последующей полноценной нормальной и продуктивной жизнью[1].

Принципы интенсивной терапии для детей аналогичны таковым для взрослых. Тем не менее спектр возрастов (от младенчества и до подросткового возраста) требует, чтобы сотрудники имели дополнительные знания по физиологии и психологии. Все дети в критическом состоянии, независимо от диагноза и локализации патологии, должны получать лечение в отделениях, специально приспособленных для детей. Были опубликованы специальные рекомендации (гайдлайны), описывающие минимальные требования к педиатрическим отделениям интенсивной терапии (ПОИТ)[2].

Если дети находятся в ПОИТ, смертность меньше, чем когда они получают лечение в не педиатрическом отделении интенсивной терапии (ОИТ)[3]. Больницы, не приспособленные для оказания специализированной помощи детям, должны серьезно рассматривать вопрос о передаче тяжелобольных детей в ближайшее учреждение, имеющее ПОИТ. Региональные ПОИТ должны располагать транспортной службой, которая сможет обеспечить безопасную и своевременную транспортировку тяжелобольных детей в специализированный центр, а также им необходимо развивать образовательные программы для врачей и медсестер по оказанию первой медицинской помощи и работе с тяжелобольными детьми[4].

Организация педиатрического отделения интенсивной терапии

Заведующие отделениями, старшие медсестры, администрация больницы, а также представители общих и специализированных педиатрических, хирургических и реанимационных отделений должны нести ответственность за соблюдение требований и выполнение манипуляций, относящихся к ПОИТ, должны давать свои рекомендации относительно кадрового персонала,

закупки оборудования, а также структурных и конструктивных изменений отделения.

Главврач должен контролировать качество ухода за пациентами, сортировку пациентов, внедрение новых рекомендаций и процедур, повышение квалификации, а также координацию работы консультантов. В отделении 24 *ч* в сутки должен находиться дежурный врач-резидент, врач-стажер, средний и младший медицинский персонал. В ночное время лечащий врач может быть вызван из дома.

Старшая медсестра должна иметь специальные навыки в интенсивной терапии у детей, обучении и управлении персоналом. Средний медицинский персонал обязан быть обучен всем аспектам педиатрической интенсивной терапии и реанимации. Кадровое обеспечение должно быть достаточным и гибким для того, чтобы при необходимости обеспечить индивидуальный уход для каждого пациента. Для поддержания должного уровня профессионализма необходимо постоянно осуществлять междисциплинарное обучение.

Также необходимо наличие специалистов по дыханию, физиотерапевтов, диетологов, социальных работников, лаборантов, фармацевтов и психиатров, психологов как для пациентов, так и для сотрудников. Необходимо поощрять участие медицинского и обслуживающего персонала в конференциях, клинических разборах, образовательных семинарах по мере возможности.

Вокруг каждой койки должно быть достаточно места для работы, а также для хранения приборов, необходимых для жизнеобеспечения, в пределах досягаемости. Для персонала должно быть оборудовано место для чтения, собраний, сна и душа. Должно быть выделено место для родителей, где они могли бы оставаться со своими детьми в течение дня, а также для сна в ночное время. Необходимо поощрять родителей принимать как можно большее участие в уходе за своим ребенком.

Каждое койко-место должно быть оснащено в соответствии с общим стандартом для того, чтобы каждое место могло быть использовано для проведения лечения любого уровня. Идеально иметь отдельные палаты на каждое место, но если имеется необходимость в общей палате, то расстояние между кроватями должно быть достаточным для обеспечения конфиденциальности и минимизации распространения внутрибольничной инфекции. В отделении должен быть отдельный бокс для изоляции.

Необходимо иметь средства для отвлечения и развлечения детей, находящихся в сознании. Телевизор и компьютерные игры подчас помогают лучше, чем глубокая седация[5,6]. Адекватные медсестры и их нахождение непосредственно у постели снижают риск развития опасных для жизни происшествий. Так как больные дети требуют непосредственно личного наблюдения, централизованные медсестринские посты занимают мало места в детских отделениях интенсивной терапии.

Сердечно-сосудистая система

Кровообращение

Организм грудных и более старших детей постоянно претерпевает структурные и функциональные изменения, связанные с созреванием систем (см. Гл. 82). Понимание этих возрастных изменений необходимо для правильной диагностики и лечения недостаточности кровообращения у детей раннего возраста.

Структурно-функциональное развитие

Форма сердца вполне сформирована уже к 6 неделе гестации, однако уплотнение миофибрилльных волокон и созревание тканей происходит в течение первого года постнатальной жизни. В это время миоциты участвуют в быстром синтезе белка и быстром росте клеток, который требует высокой внутриклеточной концентрации митохондрий, ядерных структур и эндоплазматического ретикулума. Большее количество неэластичных и неспособных к сокращению структур, имеющихся в сердце новорожденного, делает сокращение миокарда ребенка менее эффективным и компенсаторно лабильным, чем у взрослых. Маленькая растяжимость желудочков у плода и новорожденного приводит к тому, что даже небольшое изменение конечно-диастолического объема вызывает большое изменение конечного диастолического давления. Кроме того, увеличение ударного объема по механизму Франка–Старлинга у маленьких детей не столь значительное. Поддержание сердечного выброса у новорожденного сильно зависит от частоты сердечных сокращений[7,8]. Увеличение объема жидкости повышает сердечный выброс лишь на 15%, но он повышается значительно больше при увеличении частоты сердечных сокращений[9].

Развитие кровообращения

Кровообращение у взрослого и плода отличается во многих аспектах. Кровообращение у плода отличается следующим: (1) органом дыхания является плацента, (2) сопротивление легочных сосудов (СЛС) очень высокое, (3) системное сосудистое сопротивление (ССС) низкое и (4) доминирует правый желудочек. В то время как плод находится в среде с низким содержанием кислорода, содержание кислорода в крови плода схоже с таковым у взрослого (20 *мл* кислорода в 100 *мл* крови), что достигается благодаря более высокой концентрации гемоглобина, обладающего высоким сродством к кислороду. У новорожденных имеется несколько шунтов: артериальный проток, венозный проток и овальное окно, которые направляют оксигенированную кровь к мозгу и сердцу, минуя легкие. Затем происходят изменения, позволяющие постепенно перевести кровообращение плода в кровообращение по взрослому типу:

1. С первым вдохом, расправлением легких и увеличением кислорода в альвеолах поднимается уровень pH, выделяется множество нейрогуморальных медиаторов и окись азота (NO), которые ослабляют констрикцию легочных сосудов[10,11].
2. Когда плацента отделяется от стенки матки, кровеносные сосуды плаценты сужаются. Следовательно, увеличивается системное сосудистое сопротивление, увеличивая постнагрузку левого желудочка. Снижение сопротивления легочных сосудов и увеличение сопротивления сосудов большого круга кровообращения повышают давление в левом предсердии относительно давления в правом предсердии, что приводит к функциональному прижатию замыкающего клапана овального отверстия. Овальное окно анатомически закрывается в течение от нескольких месяцев до нескольких лет. Либо не закрывается никогда. Открытое овальное окно наблюдается, по крайней мере, у 15% взрослого населения[12,13].
3. Уменьшение сопротивления в легочных сосудах приводит к тому, что кровоток через артериальный проток поворачивается вспять. Из-за этого в проток поступает оксигенированная артериаль-

Табл. 84-1 Возрастные изменения ССС

Возраст	ЧСС (*уд/мин*)	САД (*мм рт. ст.*)	ДАД (*мм рт. ст.*)	Ударный объем (*мл/сокращение*)	Сердечный индекс (*л/мин/м²*)	Потребление кислорода (*мл/кг/мин*)	Концентрация гемоглобина (*г/л*)	P^{50} (*мм рт. ст.*)
Новорожденный в срок	133 ± 18	80 ± 16	46 ± 16	4,5 ± 5,0	2,5 ± 0,6	6,0 ± 1,0	165 ± 15	18
6 месяцев	120 ± 20	89 ± 29	60 ± 10	7,4 ± 2,0	2,0 ± 0,5	5,0 ± 0,9	115 ± 10	24
12 месяцев	120 ± 20	96 ± 30	66 ± 25	11,5 ± 3,0	2,5 ± 0,6	5,2 ± 0,9	120 ± 7,5	—
2 года	105 ± 25	99 ± 25	64 ± 25	16,9 ± 4,5	3,1 ± 0,7	6,4 ± 1,2	125 ± 5	27
5 лет	90 ± 10	94 ± 14	55 ± 9	27,8 ± 7,5	3,7 ± 0,9	6,0 ± 1,1	125 ± 5	—
12 лет	70 ± 17	113 ± 18	59 ± 10	53,5 ± 14,5	4,3 ± 1,1	3,3 ± 0,6	135 ± 10	—
Взрослый	75 ± 5	—	—	85,5 ± 6,0	3,7 ± 0,3	3,4 ± 0,6	140 ± 10	27

P^{50} – значение парциального давления кислорода, при котором наблюдается полунасыщение гемоглобина кислородом

Из Crone R.K.: Pediatric Intensive Care. ASA Refresher Courses in Anesthesiology, vol 9. Philadelphia, JB Lippincott, 1981

ная кровь, что наряду с быстрым снижением простагландина E^2 (PGE^2) после рождения приводит к закрытию протока. Анатомическое закрытие протока происходит через несколько недель[14].

4. Венозный проток закрывается пассивно при исчезновении плацентарного кровообращения и изменении соотношения давления в воротной вене и в полой вене.
5. С течением жизни происходит также последующее постепенное снижение давления в сосудах легких. Это происходит благодаря тому, что идет структурное ремоделирование мышечного слоя легочных кровеносных сосудов. Во время внутриутробного развития центральные сосуды легких имеют относительно толстый мышечный слой. После родов мышечный слой становится тоньше, утолщаясь только в сосудах, располагающихся на периферии легких. Этот процесс занимает от нескольких месяцев до нескольких лет[15].

Развитие автономного контроля кровообращения

Функциональная интеграция вегетативной нервной системы в работу сердца плода и новорожденного все еще является предметом серьезных исследований. В сердце новорожденного имеется меньший запас катехоламинов и повышена чувствительность к экзогенному норадреналину.

Адренергическая иннервация миокарда человека полностью развивается к 18-28 неделям гестации. У новорожденных в сердце имеется низкий запас норадреналина и снижено количество симпатических нервных окончаний. У грудных детей адренергические реакции присутствуют, однако они слабо выражены.

Холинергическая система сердца к моменту рождения уже полностью сформирована. Сердце детей чувствительно к стимуляции блуждающего нерва. Вероятным ответом на увеличение вегетативного тонуса является брадикардия.

Присутствует барорецепторный ответ, однако полностью развит он только у доношенных детей. У недоношенных детей изменение положения тела не вызывает никаких изменений частоты сердечных сокращений, что дает основания полагать, что у них имеется ослабленный барорецепторный ответ или он отсутствует полностью[16]. Хеморецепторный ответ хорошо развит уже в период внутриутробного развития. Брадикардия плода, которая развивается в ответ на гипоксию, как полагают, опосредована через хеморецепторы и может быть схожа по механизму с рефлексом, присущим водоплавающим животным, для уменьшения потребления кислорода под водой[17].

Метаболизм миокарда

Метаболизм миокарда у плода отличается от такового у взрослых. Относительная «гипоксия» – это норма для матки, поэтому сердце новорожденных лучше приспособлено к гипоксии, чем сердце взрослого человека. Возможно, это различие обусловлено высокой концентрацией гликогена в эмбриональной ткани миокарда, а также способностью плода более эффективно использовать анаэробный метаболизм[18]. Благодаря этим двум фактам сердце плода или новорожденного относительно устойчиво к гипоксии и может быть легче реанимировано, если оксигенирование и перфузия были восстановлены достаточно быстро.

Потребление кислорода стремительно увеличивается после рождения, предположительно потому, что рожденному ребенку становится необходимо поддерживать собственную температуру тела. У доношенных детей потребление кислорода в нейтральной тепловой среде составляет примерно 6 *мл/кг/мин*; оно возрастает до 7 и 8 *мл/кг/мин* к 10 дню и 4 неделе, соответственно.

Возрастные изменения сердечно-сосудистой системы

Распространенные сердечно-сосудистые заболевания

Врожденные пороки сердца

Врожденный порок сердца приводит к значительным отклонениям в оксигенации, перфузии и функционировании миокарда после рождения (см. Табл. 84-1, а также Гл. 83). Все пороки могут быть разделены на гипоксические и нормоксические. К последним относят обструктивные поражения левой стороны сердца (стеноз митрального клапана, стеноз аортального клапана, аортальный стеноз, аномальное впадение легочных вен, дефект межжелудочковой перегородки и открытый артериальный проток со сбросом справа-налево). Гипоксические пороки включают в себя стеноз трехстворчатого клапана, стеноз легочного клапана, стеноз и аплазию легочной артерии и тетраду Фалло. Поражения правой стороны сердца вызывают гипоксию в том случае, если сброс слева-направо настолько велик, что вызывает застойную сердечную недостаточность (ЗСН) и отек легких.

У новорожденных со значимым врожденным пороком сердца обычно имеются либо цианоз, либо ЗСН. Степень компенсации обычно изменяется в течение первых нескольких месяцев жизни, так как сопротивление легочных сосудов снижается до взрослого уровня. С уменьшением СЛС обычно увеличивается сброс слева-направо, что усугубляет ЗСН. У многих новорожденных со значительным дефектом межжелудочковой перегородки в течение нескольких недель после рождения отсутствует значимый сброс крови; однако провоцируемый во время операции алкалоз может увеличить сброс. У новорожденных основные симптомы ЗСН следующие: плохой аппетит, раздражительность, потливость, тахикардия, учащенное дыхание, снижение периферического пульса, плохая перфузия кожи и гепатомегалия. У многих пациентов с легочным отеком можно наблюдать тахипноэ, но без ретракции. При структурных заболеваниях сердца появляется цианоз, однако для этого могут быть и другие причины, о которых не следует забывать, такие как заболевания легких, повышенное СЛС (персистирующая легочная гипертензия) и метгемоглобинемия (Блок 84-1).

Врожденный порок сердца диагностируется на основании физикального обследования, электрокардиограммы (ЭКГ), рентгенограммы грудной клетки и данных эхокардиографии. Иногда выполняется катетеризация сердца в качестве интервенционной терапии или диагностического метода. Магнитно-резонансная томография (МРТ) используется для уточнения анатомии врожденного порока сердца до операции на сердце.

Первоначальное лечение врожденного порока сердца направлено на облегчение ЗСН, улучшение системной перфузии и улучшение или поддержание легочного кровотока. Открытый артериальный проток должен быть поддерживаем в открытом состоянии при наличии у пациента гипоплазии левых отделов сердца, аортального стеноза или атрезии аортального клапана, прерванной дуги аорты и симптоматической коарктации аорты. Часто назначение простагландина Е поддерживает жизнеспособность ребенка до тех пор, пока не сможет быть произведена окончательная хирургическая коррекция[19].

Острая недостаточность кровообращения у детей

Острая недостаточность кровообращения – это невозможность системного кровотока удовлетворить метаболические потребности организма[20]. Клинический синдром шока включает в себя признаки и симптомы как недостаточности кровообращения, так и компенсаторных реакций организма пациента для компенсации недостаточности кровообращения. У детей компенсация недостаточности кровообращения происходит за счет высвобождения катехоламинов и увеличения вегетативного тонуса периферических сосудов. Самыми ранними признаками шока являются беспокойство или раздражительность, холодные и бледные конечности и необъяснимая тахикардия. Тахипноэ, умеренный метаболический ацидоз, олигурия и сонливость являются признаками недостаточной перфузии тканей. Оглушение, прерывистое дыхание и апноэ могут являться признаками приближающейся остановки сердца. Артериальное давление редко бывает адекватным показателем качества перфузии у детей, поскольку давление снижается только на поздней стадии заболевания. Способность детей к вазоконстрикции настолько высока, что центральное давление крови может очень долго оставаться нормальным, даже при приближающемся коллапсе кровообращения. Недостаточность кровообращения может быть вызвана нарушениями в работе сердца, внутрисосудистой гиповолемией, гипогликемией и гипокальциемией. Гиповолемия является результатом либо потери объема жидкости (крови, плазмы, воды), либо изменений в ССС (Табл. 84-2).

Блок 84-1 Общие врожденные пороки сердца у новорожденных

Синие врожденные пороки сердца
- Тетрада Фалло
- Транспозиция магистральных артерий
- Синдром гипоплазии левых отделов сердца
- Атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой
- Единый желудочек
- Полное аномальное впадение легочных вен
- Атрезия трехстворчатого клапана

Врожденные пороки сердца, манифестирующие как застойная сердечная недостаточность
- Дефект межжелудочковой перегородки
- Открытый артериальный проток
- Синдром гипоплазии левых отделов сердца
- Критический аортальный стеноз
- Коарктация аорты

Гиповолемия является наиболее частой причиной недостаточности кровообращения у детей. У таких детей снижается преднагрузка желудочков, снижается ударный объем, а также происходит снижение сердечного выброса. Острая гиповолемия обусловлена потерей крови (травма, кровотечение из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)), потерей плазмы (синдром повышенной проницаемости капилляров, гипопротеинемия, ожоги, перитонит) и потерей воды (рвота, понос, глюкозурический диурез при диабетическом кетоацидозе (ДКА)). У детей с острой гиповолемией отмечаются сужение периферических сосудов и холодные, плохо кровоснабжаемые конечности. Периферический пульс может быть нитевидный, а время капиллярного наполнения увеличивается в случае, если у ребенка нет лихорадки.

Недостаточный объем жидкости внутри сосудистого русла также может быть обусловлен анафилактическим, септическим или эндотоксическим шоком, повреждением спинного мозга или приемом сосудорасширяющих препаратов. В случае расширения кровеносных сосудов перфузия периферических сосудов обычно достаточна (несмотря на наличие гипотензии), при этом конечности обычно остаются теплыми[20,21].

Кардиогенный шок в педиатрической практике встречается сравнительно редко. Чаще всего это происходит по причине наличия у ребенка врожденного порока сердца с обструкцией или системно-легочным шунтом, хотя это может быть также обусловлено вирусным или бактериальным сепсисом. В каждом конкретном случае необходимо исключить наличие внутренней или внешней обструкции (напряженный пневмоторакс, гемоперикард, пневмоперикард, перикардиальный выпот). Наконец, нужно не забывать, что вирусные или инфильтративные кардиомиопатии, коллагеноз сосудов, болезнь Кавасаки и метаболические нарушения, такие как гипогликемия, сепсис или уремия, могут приводить к недостаточности кровообращения и нарушать работу сердца[22-24]. Аритмии, такие как пароксизмальная наджелудочковая тахикардия или атриовентрикулярная (AV) блокада, также могут провоцировать у детей недостаточность кровообращения.

Лечение. Причину шока зачастую сложно определить, исходя лишь из анамнеза и физикального обследова-

Табл. 84-2 Недостаточность кровообращения: гипотония

Низкое центральное венозное давление: внутрисосудистая гиповолемия		
Вазоконстрикция: снижение объема	**Вазоконстрикция: снижение сопротивления**	**Нормальное или высокое центральное венозное давление: сердечный генез**
Кровопотеря	Анафилаксия	Нарушение работы сердца
Потеря плазмы	Сепсис	Сброс крови через шунты
Потеря внеклеточной жидкости	Отравление препаратами	Нарушение оттока, нарушение притока, аритмии

Модифицировано из Crone R.K. Acute circulatory failure in children. Pediatr Clin North Am 27:525, 1980

ния. К незамедлительным действиям относят оценку проходимости дыхательных путей, назначение кислорода, обеспечение поступления кислорода (при необходимости) и адекватную вентиляцию. Сосудистый доступ должен быть получен как можно раньше и быть достаточно емким, чтобы была возможность в случае необходимости быстро назначать вливание жидкостей. Чрескожная катетеризация периферических вен может быть затруднена из-за сужения периферических сосудов. Если невозможно быстро осуществить внутривенный доступ, то в этом случае используется внутрикостный (ВК) доступ[25]. Для постановки ВК-линии в проксимальной трети большеберцовой кости или в дистальном отделе бедренной кости после соответствующей обработки кожи используется короткий скошенный троакар (Рис. 84-1). Для этой процедуры хорошо подходят ВК-иглы №18, спинальные иглы, иглы для аспирации костного мозга. Игла не должна быть установлена в эпифизе. Если ВК-игла установлена правильно, то ее стержень находится в кортикальном слое кости, а кончик проходит в полость кости. Кортикальный слой кости удерживает иглу. Мелкие кусочки кости и костного мозга, попавшие в иглу, могут быть удалены при помощи отсоса, чтобы жидкость при инфузиях проходила легко. Изменения мягких тканей ноги при введении жидкости не происходит. ВК-линии удобно использовать для получения образцов крови, обеспечения инфузий и введения лекарств, которые при традиционных реанимационных мероприятиях вводятся внутривенно. Стандартный внутривенный доступ должен быть получен как можно раньше, так как может развиться остеомиелит. Чрескожная катетеризация яремной[26,27] или подключичной вены относительно легка, но имеется

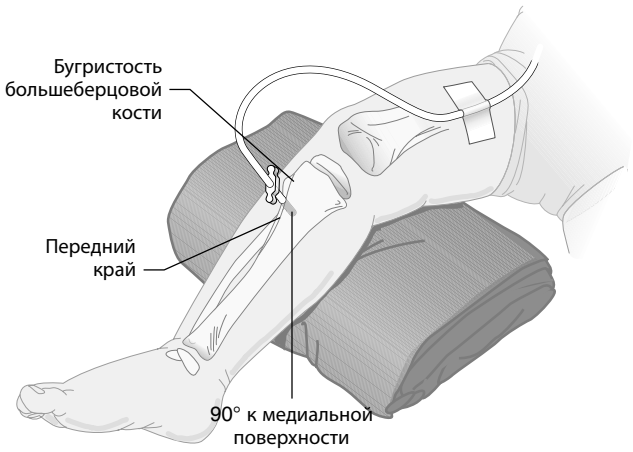


Рис. 84-1 Техника внутрикостной канюляции

некоторый риск повреждения сонной артерии, гемоторакса, пневмоторакса и перфорации верхней полой вены или правого предсердия. Чем младше ребенок, тем выше риск, связанный с канюляцией любого сосуда.

Лечение недостаточности кровообращения включает в себя улучшение сердечного выброса и нормализацию перфузии периферических органов. Сердечный выброс зависит от частоты сердечных сокращений и ударного объема, поэтому увеличение любого из них обычно приводит к подъему сердечного выброса. Если нет тахикардии, то частота сердечных сокращений может быть увеличена путем ваголизиса или α-адренергической стимуляции (положительная хронотропная реакция). С этой целью наиболее часто используются атропин (0,02 *мг/кг*, не более 1 *мг*), изопротеренол и эпинефрин. У детей увеличение частоты сердечных сокращений от 30 до 50% от изначального уровня обычно переносится относительно хорошо и существенно увеличивает сердечный выброс[8]. Ударный объем может быть увеличен путем роста преднагрузки, уменьшения постнагрузки, улучшения сократительной способности миокарда или сочетанием этих методов лечения.

Так как у большинства детей, находящихся в шоке, имеется гиповолемия, как правило, эффективной мерой является волемическая нагрузка изотоническими кристаллоидами или коллоидными растворами. Хорошим началом может быть нагрузка из расчета 20 *мл/кг* за 2-10 *мин*. Болюс должен повторяться до тех пор, пока не улучшится перфузия или не будет введено 60 *мл/кг*. Если к этому моменту не произошло улучшения, необходимо искать другие причины шока, такие как продолжающаяся кровопотеря, дисфункция миокарда, сепсис, анафилаксия и другие[20,21]. Внутрисосудистый объем оценивается при помощи физикального обследования, рентгенографии грудной клетки, эхокардиографии, измерения центрального венозного давления (ЦВД) и инвазивного артериального давления.

Эхокардиография является очень быстрым и неинвазивным методом, но требует постоянной доступности сложного оборудования и квалифицированного персонала для грамотной интерпретации детской эхокардиограммы. Благодаря ЭхоКГ может быть исключена структурная патология сердца и довольно точно оценена функция миокарда[28]. Кроме того, также может быть диагностирована гиповолемия[29]. В дальнейшем большинству новорожденных и детей производится постановка центрального венозного катетера для дальнейшего постоянного наблюдения за ЦВД и непосредственно введения жидкости. Несмотря на то, что 5 *см вод. ст.* представляют собой разумный желаемый показатель ЦВД в среднем, однозначного оптимального значения ЦВД нет. Поскольку определенное количество экстракардиальных факторов (например, растяжимость легких, уровень положительного давления в конце выдоха (PEEP), пиковое давление на вдохе и повышение внутрибрюшного давления) оказывает влияние на ЦВД и давление в правом желудочке, то оптимальные значения ЦВД у разных пациентов могут значительно различаться. Если при нормализации ЦВД нет улучшения показателей артериального давления, кожной перфузии и диуреза, то следует рассматривать кардиогенные причины недостаточности кровообращения. Должны быть определены показатели газов артериальной крови (ГАК), гематокрита, электролитов сыворотки, глюкозы и концентрации кальция. Необходима коррекция ацидоза, гипоксии и других нарушений обмена веществ. Необходимо произвести посев крови и других биологических материалов. В случае подозрения на сепсис должен

быть назначен антибиотик широкого спектра действия. Диурез более 1 *мл/кг/ч* обычно указывает на адекватность почечного кровотока и сердечного выброса. Пациенты с диурезом менее 0,5 *мл/кг/ч* должны быть обследованы на предмет недостаточности кровообращения, почечной недостаточности и обструкции в мочевыводящей системе.

Сократимость миокарда может быть улучшена путем коррекции гипоксии, ацидоза и гипогликемии, а также путем введения препаратов, обладающих положительным инотропным эффектом, таких как симпатомиметики (β-адреномиметики), ксантины и сердечные гликозиды.

Легочные артериальные катетеры у детей используются реже, чем у взрослых, так как эти катетеры часто слишком велики для постановки в легочную артерию, особенно у новорожденных. Большинство причин, вызывающих недостаточность кровообращения у детей, связаны с бивентрикулярной недостаточностью, а не с левожелудочковой недостаточностью, как это чаще происходит у взрослых. Таким образом, по давлению наполнения левого желудочка можно оценить давление в правом предсердии, а ЦВД отражает давление наполнения и правых, и левых отделов сердца. Катетер в легочной артерии, если таковой используется, позволяет реанимационной бригаде непрерывно мониторировать в ней давление и периодически измерять сердечный выброс[30,31].

Снижение постнагрузки часто происходит при одновременном нарушении насосной функции сердца и повышении ССС[32]. Снижение ССС способствует улучшению работы желудочка, увеличивает ударный объем и улучшает тканевую перфузию. Снижение постнагрузки достигается путем введения прямого вазодилататора (нитропруссида натрия), β-адреномиметика (изопротеренола), ингибитора фосфодиэстеразы III (милринона) или α-адреноблокатора (фентоламина или толазолина). Последствия уменьшения постнагрузки зачастую непредсказуемы. Если сопутствующая гипотензия существенно снижает коронарную перфузию, то эффективность сердечных сокращений может оказаться сниженной, а не улучшиться. Для немедленного лечения тяжелой гипотензии под рукой всегда должны находиться сосудосуживающие препараты (фенилэфрин или норадреналин).

В случае, когда анафилаксия и теплый септический шок вызывают чрезмерную вазодилатацию, назначаются вазоконстрикторы[20]. Сосудосуживающие препараты увеличивают работу сердца и потребление кислорода, что может ухудшить существующую декомпенсацию миокарда.

Сердечно-сосудистые препараты в педиатрии

Препараты, используемые на данный момент в педиатрии для поддержки кровообращения, включают в себя препараты с положительным инотропным и хронотропным эффектом, сосудосуживающие и сосудорасширяющие средства (уменьшающие постнагрузку) и антиаритмические средства (см. Гл. 12 и 82). Большинство используемых в настоящее время препаратов не были должным образом исследованы у детей, поэтому дозировка, рекомендации и ожидаемый эффект должны быть сопоставимы со взрослой дозой, исходя из клинического опыта.

Инотропные препараты используются для увеличения сердечного выброса у пациентов с недостаточностью кровообращения. Большинство инотропов также влияют и на частоту сердечных сокращений, и на сосудистый тонус. Тахикардия у ребенка, как правило, хорошо переносится и часто оказывает положительное действие на состояние в целом[20]. Для новорожденных тахикардия играет большую роль в увеличении сердечного выброса, так как их желудочки обладают относительно небольшим комплайенсом (растяжимостью), а их ударный объем изменяется незначительно. Так как препараты, которые увеличивают частоту сердечных сокращений и сократимость, увеличивают и потребление кислорода миокардом, при их назначении требуется обеспечить адекватную артериальную оксигенацию и достаточное поступление метаболических субстратов. Сердечно-сосудистые реакции на введение симпатомиметиков ослабляются при наличии тяжелого ацидоза и сепсиса; поэтому при ацидозе необходимо введение более высоких доз этих препаратов с последующей коррекцией по мере выравнивания кислотно-щелочного баланса. Наиболее часто используемые инотропные препараты представлены в Табл. 84-3. Краткие комментарии к их использованию в интенсивной терапии у детей представлены в нижеследующих параграфах.

Эпинефрин

Эпинефрин (адреналин) стал препаратом выбора для лечения гипотонии различного генеза из-за его кардиостимулирующего эффекта.

Дофамин

Дофамин является наиболее часто вводимым инотропом в педиатрической практике. Эффект от дофамина сильно зависит от дозы: при низких дозах в основном проявляется дофаминергическая активность; при средних дозах заметен

Табл. 84-3 Вазоактивные и инотропные препараты в педиатрии

Препарат	Эффект	Доза*	Инотропный	Хронотропный	Сосудорасширяющий	Сосудосуживающий
Эпинефрин (адреналин)	α, β	0,05-2,0	++	++		++
Изопротеренол (изопрел)	β_1, β_2	0,05-2,0	++	++	+	
Допамин (инотропин)	δ	1-3			+ почечный, висцеральный	
	β > α	5-15	+	+		+/–
	β, α	>15	+	+		+
Милринон		Болюс: 50 *мкг/кг* за 10-*мин* период Инфузии: 0,375-0,75	+		+	
Норэпинефрин	α >> β	0,05-1,0	sl+	+		++
Нитропруссид		0,5-10			++ Артерии>вены	
Нитроглицерин		1-20			++	

*Все дозы даны в *мкг×кг*$^{-1}$×*мин*$^{-1}$

β-адренергический эффект, а при высоких дозах наблюдается α-адренергический ответ. Маленьким детям требуются более высокие дозы дофамина, чем взрослым, для получения того же эффекта. В одном из исследований было показано, что после операции на сердце для увеличения сердечного выброса выше контрольных значений требовалось введение препарата в дозе 15 *мкг/кг/мин*[33]. Это может отражать пониженное количество депонированного норадреналина в незрелом миокарде желудочков.

Изопротеренол

Изопротеренол – это селективный агонист β-рецепторов с сильным хронотропным эффектом. Изопротеренол, как правило, хорошо переносится детьми, но, тем не менее, высокие дозы могут вызвать ишемию миокарда[34]. Изопротеренол вызывает также расширение кровеносных сосудов, чувствительное к введению больших объемов.

Добутамин

Добутамин оказывает положительный инотропный эффект и уменьшает постнагрузку. У детей, в отличие от взрослых, он вызывает тахикардию[35,36].

Норадреналин

Норадреналин, агонист α- и β-рецепторов, стал широко применяться у новорожденных и более старших детей[37]. Хороший ответ на этот препарат показывают пациенты с почти не нарушенной сердечной функцией при значительной периферической вазодилатации. Этот препарат особенно хорошо использовать при «теплом» септическом шоке, анафилактическом шоке, печеночной недостаточности и симпатической блокаде с региональной анестезией.

Милринон

Милринон является ингибитором фосфодиэстеразы III типа, что приводит к увеличению цАМФ. Милринон обладает как инотропным, так и сосудорасширяющим эффектом. Этот препарат улучшает исход у детей с низким сердечным выбросом после кардиологической операции[38]. Нагрузочная доза милринона, вводимая в течение первых 10 *мин*, составляет от 25 до 75 *мкг/кг*; скорость поддерживающей инфузии составляет от 0,25 до 0,75 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$. При введении первой дозы часто возникают гипотензия и тахикардия, которые, в свою очередь, хорошо купируются инфузией определенного объема жидкости. Почечная недостаточность существенно увеличивает период полувыведения этого препарата[39-41].

Дигиталис

Дигиталис используется для длительного лечения сердечной недостаточности у детей, однако может быть не эффективен у новорожденных[42]. Из-за длительного периода полураспада и непредсказуемости эффекта дигиталис должен применяться с осторожностью у детей с лабильным уровнем сывороточного калия, кальция и pH. В таких случаях более целесообразно использовать быстродействующие, титруемые инотропные препараты.

Кальций

Когда уровень сывороточного ионизированного кальция ниже нормы, введение препаратов кальция оказывает положительный инотропный эффект. Если уровень ионизированного кальция пациента в норме, то инотропный эффект слабее. Низкий уровень ионизированного кальция наиболее часто встречается у пациентов с синдромом Ди Джорджи, при частом назначении больших объемов цитратсодержащих препаратов крови, у новорожденных с нарушениями метаболизма кальция. Кальций также оказывает влияние на проводящую систему сердца. Быстрое введение кальция может привести к тяжелой брадикардии или асистолии. Этот эффект может быть более выраженным при гипокалиемии и у пациентов, получающих препараты наперстянки. Вазомоторные эффекты кальция являются спорными, но в большинстве исследований показывается увеличение как ССС, так и СЛС при назначении препаратов кальция[43].

Терапия бикарбонатом

Тяжелый ацидоз снижает работу миокарда и тканевую перфузию. Коррекция ацидоза показана при pH ниже 7,20 при условии достаточной вентиляции (PCO_2 < 40 *мм рт. ст.*, если возможно) растворами бикарбоната натрия из расчета от 1 до 2 *мЭкв/кг*. Проводить коррекцию ацидоза необходимо потому, что сердечно-сосудистая система не отвечает на симпатомиметики при значениях pH меньше 7,00. После первоначальной коррекции pH продолжающийся или вновь возникший после недлительного восстановления метаболический ацидоз предполагает продолжение вливаний и необходимость в дальнейшей терапии. Введение бикарбоната натрия является лишь временной мерой для улучшения ответа на лекарства. Повторное введение бикарбоната натрия может вызвать гипернатриемию и гиперосмолярность. Каждые 50 *мЭкв* вводимого бикарбоната при полном реагировании с кислотой дают 1250 *мл* CO_2. Следовательно, во время введения препарата необходимо обеспечить адекватную вентиляцию для того, чтобы избежать усугубления ацидоза. Трис(гидроксиметил)аминометан (Трис) является альтернативой бикарбонату натрия, но для обеспечения такого же уровня коррекции кислотно-щелочного баланса требуются большие объемы Трис. Это может стать проблемой для пациентов, имеющих застойную сердечную недостаточность. Трис не увеличивает $PaCO_2$.

Вазодилататоры

Вазодилататоры используются для коррекции системной гипертензии, увеличения сердечного выброса за счет уменьшения постнагрузки, снижения легочной гипертензии и снижения внутрисердечных сбросов через патологические шунты. Вазодилататоры эффективны при лечении артериальной гипертензии и для увеличения сердечного выброса у детей с ХСН. Лечение легочной гипертензии и внутрисердечных сбросов при помощи вазодилататоров ограничено, поскольку они уменьшают как ССС, так и СЛС, что может привести к увеличению внелегочного сброса справа-налево и тем самым еще больше снизить легочный кровоток.

Нитропруссид натрия. Нитропруссид натрия расслабляет гладкую мускулатуру в артериолах и венах, что снижает постнагрузку и преднагрузку. Период полураспада нитропруссида натрия составляет всего несколько минут, что делает его легким и безопасным для титрования до получения желаемого эффекта. Нитропруссид обычно используется для лечения тяжелой системной гипертензии, чтобы создать контролируемую гипотонию для уменьшения кровопотери, а также для увеличения сердечного выброса у детей с синдромом низкого сердечного выброса (миокардит, состояние после операции на сердце)[44]. Нитропруссид натрия обычно можно использовать в течение нескольких дней без возникновения каких-либо осложнений, однако иногда развивается отравление цианидом или тиоциана-

том, особенно у детей, страдающих почечной недостаточностью или с пониженной почечной перфузией. При сывороточном уровне тиоцианата в 100 *мг/л* появляются слабость, гипоксия, тошнота, мышечные спазмы и дезориентация. При возникновении этих симптомов введение нитропруссида натрия должно быть немедленно прекращено.

Нитроглицерин. Внутривенное введение нитроглицерина оказывает схожий эффект с действием нитропруссида натрия, за исключением того, что нитроглицерин имеет большее влияние на венозные сосуды, чем на артериальное русло.

Гидралазин. Гидралазин используется для коррекции системной гипертензии, так как он оказывает большее дилатирующее действие на гладкую мускулатуру артерий, чем вен. Введение препарата может вызвать головную боль, тошноту, головокружение, потливость и тремор. Наиболее важным резким побочным эффектом является тахикардия, которая может послужить причиной увеличения сердечного выброса. Предотвратить этот эффект можно при помощи лабеталола (β-адреноблокатор)[45].

Толазолин и фентоламин. Эти конкурентные α-адреноблокаторы с переменным успехом использовались в лечении легочной гипертензии[46]. Тем не менее они являются эффективными в лечении симптомов феохромоцитомы в дооперационном периоде. Серьезными побочными эффектами этих препаратов являются тахикардия, желудочковая аритмия, гипотония и отеки.

Простагландин E_1. $ПГЕ_1$ действует напрямую на гладкие мышцы. Его использование значительно улучшает исход лечения новорожденных с кардиологической патологией. При скорости инфузии 0,1 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$ сохраняется открытый артериальный проток, а у некоторых новорожденных может даже произойти повторное его открытие, если он уже был закрыт. Препарат является незаменимым при лечении больных с пороками сердца, которые зависят от артериального протока, так как через него происходит поступление крови в большой круг кровообращения. Он применяется при таких пороках, как перерыв дуги аорты, критический стеноз аорты и синдром гипоплазии левых отделов сердца. Он одинаково важен как для больных с атрезией клапана легочного ствола, так и для детей с критическим стенозом этого клапана[19]. $ПГЕ_1$ с переменным успехом использовался для лечения легочной гипертензии. Основными побочными эффектами этого препарата являются апноэ, лихорадка и гипотония.

Окись азота. NO азота является эндотелий-расслабляющим фактором, который селективно дилатирует легочные сосуды[47]. При введении путем ингаляции пациентам с легочной гипертензией NO снижает СЛС. Введение препарата увеличивает показатель выживаемости новорожденных с реактивной легочной гипертензией[48-50]. Это соединение инактивируется гемоглобином прежде, чем оно достигает большого круга кровообращения. Однако в редких случаях NO может вызвать системную вазодилатацию или клинически значимую метгемоглобинемию при введении в дозе от 5 до 80 *мг/л*[49].

Силденафил. Силденафил расширяет легочные сосуды путем увеличения внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата. Препарат можно вводить амбулаторно перорально или внутривенно. Поскольку, по имеющимся на данный момент данным, препарат оказывает положительное действие на легочную гипертензию любой этиологии, вероятно, что в будущем он станет препаратом выбора при данной патологии.

Аритмии

Аритмии у детей возникают реже, чем у взрослых, вероятно, потому, что у детей нет атеросклероза. Однако некоторые виды аритмий часто встречаются у новорожденных и детей и потому должны быть рассмотрены.

Синусовая брадикардия является наиболее распространенной аритмией у детей и зачастую является следствием гипоксии. Поэтому основные методы лечения – это обеспечение поступления воздуха в легкие, назначение кислорода и проведение корректной вентиляции. Если такое лечение не приводит к увеличению частоты сердечных сокращений, необходимо назначить атропин из расчета 20-30 *мкг/кг* (до 1 *мг*). Часто распространенной формой брадикардии у детей, перенесших хирургическую коррекцию врожденного порока сердца, является какая-либо блокада электропроводящей системы сердца. Если блокада сохраняется в течение более 2 недель после операции, это является показанием для постановки кардиостимулятора. Заболевания соединительной ткани, такие как системная красная волчанка, стимулируют развитие блокад сердца во время внутриутробного развития.

Синдром слабости синусового узла возникает, как правило, на фоне операций, миокардита или кардиомиопатии. Синдром удлиненного QT, аномалии в реполяризации желудочков, является наследственным заболеванием, которое может привести к внезапной сердечной смерти. Суправентрикулярная тахикардия (СВТ), узкий комплекс QRS с постоянным интервалом RR, также является распространенной аритмией детского возраста. У грудных детей и новорожденных частота сердечных сокращений может быть от 200 до 300 *уд/мин*, а у детей старшего возраста ЧСС может быть от 150 до 250 *уд/мин*. Пожилые пациенты с СВТ часто жалуются на усиленное или учащенное сердцебиение и обращаются за медицинской помощью до возникновения ХСН. В отличие от них, маленькие, не умеющие еще говорить дети чаще изначально поступают с ХСН. Лечение СВТ включает в себя использование вагусных приемов купирования тахикардии, быстрый внутривенный болюс аденозина (от 0,1 до 0,2 *мг/кг*, максимальная разовая доза – 12 *мг*) и кардиоверсию (от 0,25 до 1 *Дж/кг*)[51,52].

Гипертония

Гипертоническая болезнь редко встречается у детей, но когда это случается, то зачастую гипертония сильно связана с другим заболеванием (Блок 84-2) и часто с трудом поддается коррекции. Острое начало тяжелой системной артериальной гипертензии требует неотложной медицинской помощи, так как потенциально может вызывать сердечно-сосудистую декомпенсацию, энцефалопатию, судороги и внутричерепное кровоизлияние. У детей старшего возраста зачастую сердечно-сосудистой декомпенсации предшествуют неврологические проявления гипертонии. Часто у новорожденных с тяжелой гипертензией обнаруживается ХСН. Лечение гипертензии производится с обязательным учетом течения основного заболевания, абсолютной степени артериальной гипертензии, а также наличия сердечно-сосудистых или неврологических симптомов[53,54].

Классы антигипертензивных препаратов приведены в Блоке 84-3. Если диагнозом при поступлении является злокачественная гипертония, то необходимо обеспечить постоянный мониторинг сердца и постановку артериального катетера (для диагностики инвазивного АД) в отделении интенсивной терапии. В чрезвычайных ситуациях диазоксид часто является препаратом выбора. Это мощное сосудорасширяющее средство быстро снижает артериаль-

Блок 84-2 Причины тяжелой гипертензии у детей

Почечные
Острый гломерулонефрит (например, постстрептококковый, пурпура Шенлейна–Геноха)
Гемолитико-уремический синдром
Хронический гломерулонефрит (все типы)
Острый и хронический пиелонефрит
Врожденные пороки развития (дисплазия, гипоплазии, кистозные заболевания)
Опухоли (например, опухоль Вильмса, лейкозный инфильтрат)
Состояние после трансплантации почки; в т.ч. при отторжении
Олигурическая почечная недостаточность
Травма
Обструктивная уропатия
Состояние после операции на органах мочеполовой системы
Переливание крови у детей с азотемией

Сердечно-сосудистые
Сужение аорты
Нарушения со стороны почечной артерии (например, стеноз, тромбоз)
Болезнь Такаясу

Эндокринные
Феохромоцитома
Нейробластома
Адреногенитальные заболевания
Синдром Кушинга
Гипертиреоз
Гиперальдостеронизм
Гиперпаратиреоз

Ятрогенные
Перегрузка объемом вводимой жидкости
Назначение симпатомиметиков (например, адреналин, эфедрин)
Назначение кортикостероидов
Быстрое внутривенное введение метилдопы

Смешанные
Иммобилизация (например, переломы, ожоги, синдром Гийена–Барре)
Гиперкальциемия (например, гипервитаминоз D, метастазирование, саркоидоз, некоторые иммобилизованные больные)
Гипернатриемия
Синдром Стивенса–Джонсона
Повышенное внутричерепное давление (по любой причине)
Вегетативная дистония
Состояние после реанимации

ное давление, но его короткий период полураспада требует последующего введения другого препарата с более длительным действием. При острой гипертонии назначение нитропруссида натрия также может быть полезно.

Специфические заболевания у детей

Болезнь Кавасаки

Болезнь Кавасаки (синдром поражения кожи, лимфоузлов, суставов и сердца) поражает в основном детей 4 лет и старше. Болезнь делится на три стадии: стадия острой лихорадки (от 1 до 2 недель), подострый период и, наконец, стадия выздоровления (обычно через 6 недель после начала заболевания). Причина неизвестна, но предполагается инфекционный генез.

Несмотря на то, что при болезни поражаются многие органы и системы, нарушения именно в работе сердечно-сосудистой системы служит причиной поступления в ОИТ. У сорока процентов пациентов с болезнью Кавасаки выявляются миокардит, выпот в перикард, аритмии или различные комбинации из этих нарушений. Аневризмы коронарных артерий (с тромбозом или без) развиваются в 20% случаев. В 3-4% смерть наступает из-за острого инфаркта миокарда.

В лабораторных анализах выявляется лейкоцитоз со сдвигом влево, повышение белков острой фазы воспаления и тромбоцитоз, который часто ярко выражен через несколько недель болезни. Эхокардиография является обязательным исследованием у любого ребенка, у которого заподозрена болезнь Кавасаки.

Лечение включает в себя высокие дозы аспирина (от 20 до 25 *мг/кг* каждые 6 *ч*) и внутривенное введение гамма-глобулина, вводимые инфузией из расчета 2 *г/кг* за 10-12 *ч*. Некоторые пациенты нуждаются в инотропной поддержке. Существуют серьезные разногласия по поводу того, должны ли дети с тромбозом коронарных артерий получать антикоагулянты. У выживших детей аневризмы часто разрешаются

Блок 84-3 Антигипертензивные препараты

Ингибиторы фермента, преобразующего ангиотензин, для снижения ангиотензина II
Назначать с осторожностью при заболеваниях почечных сосудов
- Каптоприл
- Эналаприл

Блокаторы кальциевых каналов, как правило, блокаторы II типа
Назначать с осторожностью при сердечной декомпенсации
- Нифедипин
- Нимодипин

Мочегонные средства, как правило, в качестве дополнения
β-адреноблокаторы
Назначать с осторожностью при гиперреактивности дыхательных путей!
- Пропранолол
- Эсмолол

α_1-адреноблокатор
- Празозин

α-адреноагонист центрального действия
- Клонидин

α- и β-адреноблокаторы
- Лабеталол

Вазодилататоры
- Гидралазин
- Диазоксид

самостоятельно, однако некоторым пациентам требуется проведение коронарного шунтирования для обеспечения адекватного коронарного кровотока[55,56].

Аномальное развитие коронарных артериальных сосудов

Сосудистые причины ишемии миокарда являются редкостью в педиатрии. Аномальное развитие левой коронарной артерии, при котором она отходит от легочной артерии, встречается с частотой 1 на 300 000 новорожденных. В течение первых недель или месяцев жизни коронарная перфузия может быть адекватной, потому что ЛСС (легочное сосудистое сопротивление) повышено. Когда ЛСС уменьшается, снижается и коронарная перфузия миокарда. После 6 недель жизни у этих детей, как правило, возникает сердечная недостаточность. Пациенты с крупными сосудистыми коллатералями могут дожить до совершеннолетия. Лечение заболевания – хирургическая операция[57].

Дыхательная система

Возрастные изменения дыхательной системы: структурное и функциональное развитие

Дыхательные пути и альвеолы

Формирование легких происходит на 4-8 неделе беременности. В это время зачатки легких делятся на главные бронхи; на 6 неделе уже присутствуют все субсегментарные бронхи; и к 16 неделе строение бронхиального дерева аналогично таковому у взрослых. Когда развитие дыхательных путей завершено, конечные отделы бронхов реконструируются и делятся с формированием больших мешочков, или предшественников альвеол, которые могут поддерживать газообмен. Настоящие альвеолы образуются непосредственно до и после рождения; во время постнатального роста альвеолы тонкие и септированные.

У новорожденных детей имеется около 24 *млн* альвеол; к 8 годам их число увеличивается до 300 *млн* (Табл. 84-4). После этого дальнейший рост легких, прежде всего, является результатом увеличения размеров альвеол.

Ткани легких новорожденных менее эластичны, чем у взрослых; эластин имеется только на альвеолярном канале. К 18-летнему возрасту эластин распространяется на альвеолы и его содержание становится максимальным. Затем он медленно уменьшается в течение следующих 50 лет. Растяжимость легких неразрывно связана с количеством эластина, поэтому пик растяжимости отмечается в пубертатном возрасте. Она снижена у маленьких детей и очень старых людей. Примерно до 5 лет происходят колебания дыхательных объемов.

Кровоснабжение легких

На 14 неделе гестации уже присутствуют главные артерии в легких. К 20 неделе картина ветвления аналогична таковой у взрослых, и также имеются дополнительные коллатеральные сосуды. Во время внутриутробной жизни дополнительные артерии развиваются одновременно с дыхательными путями и мешочками. Бронхиальные артерии появляются между 9-й и 12-й неделями беременности. Артериальная стенка развивается в виде тонкой

Табл. 84-4 Возрастная респираторная изменчивость: нормальные значения*

	Новорожденные	6 мес	12 мес	3 года	5 лет	12 лет	Взрослые
Частота дыхания *(вдох/мин)*	50 ± 10	30 ± 5	24 ± 6	24 ± 6	23 ± 5	18 ± 5	12 ± 3
Дыхательный объем *(мл)*	21	45	78	112	270	480	575
Минутная вентиляция *(л/мин)*	1,05	1,35	1,78	2,46	5,5	6,2	6,4
Альвеолярная вентиляция *(мл/мин)*	385	—	1245	1760	1800	3000	3100
Соотношение мертвого пространства с дыхательным объемом	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Потребление кислорода *(мл/кг/мин)*	6 ± 1,0	5 ± 0,9	5,2 ± 0,9	±	6,0 ± 1,1	3,3 ± 0,6	3,4 ± 0,6
Жизненная емкость легких *(мл)*	120	—	—	870	1160	3100	4000
Функциональная остаточная емкость *(мл)*	80	—	—	490	680	1970	3000
Общая емкость легких *(мл)*	160	—	—	1100	1500	4000	6000
Закрытый объем в процентах (от жизненной емкости легких)	—	—	—	—	20	8	4
Количество альвеол (мешочков) $x10^6$	30	112	129	257	280	—	300
Удельная растяжимость: РЛ/ФОЕ *(мл/см вод. ст/л)*	0,04	0,038	—	—	0,06	—	0,05
Удельная электропроводность малых дыхательных путей *(мл/с/см вод. ст./г)*	0,02	—	3,1	1,7	0,12	8,2	13,4
Гематокрит	55 ± 7	37 ± 3	35 ± 2,5	40 ± 3	40 ± 2	42 ± 2	43-48
pH артериальной крови	7,30 ± 7,40	—	7,35-7,45	—	—	—	7,35-7,45
$PaCO_2$ *(мм рт. ст.)*	30-35	—	30-40	—	—	—	30-40
PaO_2 *(мм рт. ст.)*	60-90	—	80-100	—	—	—	80-100

*Также см. Гл. 82

РЛ – растяжимость легких; ФОЕ – функциональная остаточная емкость

O'Rourke F.F., Crone R.K.: The respiratory system, in Gregory G (ed): Pediatric Anesthesia, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 1989, p 63

эластичной пластинки на 12 неделе гестации, и мышечные клетки присутствуют уже на 14 неделе беременности. К 19 неделе эластичная ткань достигает седьмого порядка артериального ветвления, и мышечная ткань распространяется дистальнее. У плода мышечный слой артерий заканчивается на более проксимальном уровне, чем у детей и у взрослых. Мышечный слой артерий более толстый, чем у артерий аналогичного размера у взрослых. Легочные артерии сильно сужены до второй половины беременности. У плода ягненка легочный кровоток составляет всего 3,5% от общего объема желудочков во втором триместре и составляет всего 7% перед рождением. Сразу после рождения легочный кровоток увеличивается почти до уровней взрослого человека. Развитие легочной венозной системы является зеркальным отражением развития артериальной.

Легочные артерии продолжают развиваться после рождения; образование артерий сопутствует ветвлению дыхательных путей вплоть до 19-месячного возраста, а коллатеральные артерии продолжают развиваться до 8 лет. При увеличении альвеолярного размера картина ветвления ацинусов становится более обширной и сложной. Артериальная структура также претерпевает изменения, такие как увеличение размеров имеющихся артерий; толщина мышечного слоя артерий снижается до уровней взрослого человека в течение первого года жизни.

Биохимическое развитие

На 24 неделе беременности кубический альвеолярный эпителий увеличивается в объеме и пневмоциты I типа становятся выстилающими и опорными клетками альвеол. В это время также развиваются большие клетки II типа, производящие и накапливающие сурфактант. У человека сурфактант появляется на 23-24 неделе гестации, и его концентрация увеличивается в течение последних 10 недель внутриутробной жизни[58]. Сурфактант высвобождается в альвеолы приблизительно на 36 неделе гестации, что делает возможной нормальную внеутробную жизнь.

Переход дыхания: от плацентарного к легочному

Примерно на 24 неделе гестации легкие способны на газообмен вне матки. Тем не менее, сразу после рождения должен произойти ряд важных циркуляторных и механических изменений для обеспечения адекватного газообмена в легких.

Вентиляция начинает соответствовать перфузии в первые часы жизни. Вначале появляется внутрилегочное шунтирование справа налево через ателектатические участки легкого, а также шунтирование слева направо через артериальный проток и, незначительно, справа налево через овальное окно. PaO_2 в пределах 50-70 *мм рт. ст.*, что в три раза больше нормы взрослых, указывает на шунт справа налево.

Переход от фетального к неонатальному дыханию и циркуляции является динамичным. Постнатально легочное сосудистое русло остается суженным при воздействии ацидоза, холода или гипоксии. При сужении легочной артерии увеличивается шунтирование не насыщенной кислородом крови справа налево через открытое овальное окно и артериальный проток, и, следовательно, снижается легочный кровоток. Наличие такой активной легочной вазоконстрикции называется персистирующей легочной гипертензией новорожденных или персистирующим фетальным кровообращением. Она также встречается у пациентов с врожденной диафрагмальной грыжей, аспирацией мекония и сепсисом[59].

Биомеханика дыхания

Для вентиляции легких дыхательные мышцы должны преодолеть статико-эластические и динамические силы сопротивления. Изменения в этих противостоящих силах во время постнатального развития влияют на объем легких, характер и работу дыхания.

Растяжимость легких в зависимости от возраста

Растяжимость легких с возрастом меняется из-за изменений альвеолярной структуры, количества эластина и сурфактанта. При рождении растяжимость является низкой, поскольку предшественники альвеол имеют толстые стенки и сниженное количество эластина. Дефицит сурфактанта (например, при болезни гиалиновых мембран) еще больше снижает растяжимость легких. В результате дальнейшего развития альвеол и эластина растяжимость легких улучшается в течение первых лет жизни.

Грудная стенка

У младенцев очень податливая грудная стенка, потому что их ребра представлены хрящевой тканью. Из-за коробчатой конфигурации грудной клетки младенцев ее эластическая тяга меньше, чем эластическая тяга уплощенной в дорсовентральном направлении грудной клетки взрослых. Взрослые имеют значительную долю медленно сокращающихся, устойчивых к утомлению волокон, характеризующихся высоким уровнем аэробного метаболизма, как в диафрагме, так и межреберных мышцах. В то время как у взрослых имеются 65% этих волокон в межреберных мышцах и 60% в диафрагме, новорожденные имеют только от 19% до 46% этих волокон в межреберных мышцах и от 10% до 25% – в диафрагме[60]. Следовательно, дети более склонны к переутомлению мышц и снижению устойчивости грудной стенки. Результатом растяжимости грудной стенки и плохо растяжимых легких является альвеолярный коллапс и снижение дыхательного объема в покое (функциональная остаточная емкость). Несмотря на эту склонность к коллапсу легкого, ребенок сохраняет большую динамическую функциональную остаточную емкость с помощью быстрого темпа дыхания, размыкания гортани и стабилизации грудной стенки с увеличением тонуса межреберных мышц во время выдоха[61].

Верхние дыхательные пути

Существуют несколько анатомических различий между верхними дыхательными путями у детей и взрослых, которые влияют на способность поддерживать их проходимость. Более переднее и краниальное расположение гортани у детей делает «положение принюхивания» идеально подходящим для масочной вентиляции и интубации трахеи. Чрезмерное разгибание шеи в действительности может привести к обструкции дыхательных путей. Узкая часть дыхательных путей взрослого человека – это область голосовых связок. В возрасте до 5 лет самой узкой частью дыхательных путей ребенка является область перстневидного хряща, так как сзади гортань расположена более краниально, чем спереди, что приводит к тому, что перстневидный хрящ имеет форму эллипса, а не круга. К 5-летнему возрасту задняя часть гортани спускается на уровень взрослого[62,63]. Эндотрахеальная трубка, которая легко проходит через голосовые связки маленького ребенка, может стать причиной ишемического повреждения дистального отдела гортани. Перстневидное сужение и очень податливый хрящ трахеи обеспечивают

адекватную герметизацию вокруг эндотрахеальной трубки без манжетки. Детям в возрасте до 5 лет обычно не требуется эндотрахеальная трубка с манжеткой, однако некоторые практикующие врачи регулярно используют такие трубки у этой возрастной группы пациентов[64,65].

Экспираторное закрытие дыхательных путей

Эластические свойства легких тесно коррелируют с экспираторным закрытием дыхательных путей. Экспираторное закрытие дыхательных путей (или объем закрытия легких) – это объем легких, при котором терминальные отделы дыхательных путей закрываются и газ попадает в «ловушку» (за закрытыми дыхательными путями)[66]. Большой объем закрытия легких увеличивает вентиляцию мертвого пространства, что приводит к ателектазам и шунтированию крови справа налево. Эластичные ткани помогают поддерживать дыхательные пути открытыми, так что чем больше эластичной стромы в мелких дыхательных путях, тем меньший объем легких приходится на закрытие мелких бесхрящевых дыхательных путей. Объем закрытия легких мал в позднем подростковом возрасте и относительно велик у пожилых и детей. Дети преодолевают осложнения, обусловленные большим объемом закрытия легких и вторичных ателектазов, с помощью учащения дыхания, постоянной активности и плача. Экспираторное закрытие дыхательных путей становится серьезной проблемой у неактивных, седатированных и анестезированных младенцев.

Силы сопротивления

У новорожденных дыхательные пути мелкие с большим сопротивлением или низкой проводимостью (проводимость=1/сопротивление). Диаметр мелких дыхательных путей существенно не увеличивается примерно до 5 лет, а значит, маленькие дети имеют повышенное сопротивление дыхательных путей в состоянии покоя и особенно уязвимы для болезней, которые вызывают дальнейшее сужение дыхательных путей (спазм гладкой мускулатуры, отек/воспаление дыхательных путей). Нормальное высокое сопротивление дыхательных путей у новорожденных и детей раннего возраста помогает поддерживать функциональную остаточную емкость.

Регуляция дыхания

У новорожденных – уникальная регуляция дыхания. На начальном этапе гипоксия увеличивает вентиляцию на короткое время. За этим увеличением следует устойчивое снижение вентиляции[67]. У недоношенных детей ответ более выраженный. У доношенных новорожденных он исчезает через несколько недель. Периодическое дыхание также часто встречается у младенцев, особенно у недоношенных, что, вероятно, обусловлено недостаточным развитием мозговых дыхательных центров.

Транспорт кислорода: присоединение и отдача кислорода

Фетальный гемоглобин содержит более низкие уровни 2,3-ДФГ, и давление полунасыщения гемоглобина кислородом (P_{50}) составляет от 18 *мм рт. ст.*, что значительно ниже, чем у взрослых (27 *мм рт. ст.*). Такое низкое давление полунасыщения у плода позволяет хорошо оксигенировать гемоглобин при низком плацентарном напряжении кислорода, но усложняет высвобождение кислорода в тканях. От 3 до 6 месяцев после рождения фетальный гемоглобин заменяется гемоглобином взрослого типа. Повышенная концентрация фетального гемоглобина и увеличенное содержание кислорода в нем для плода являются выгодными, потому что это позволяет 20 *мл* кислорода, содержащимся в 100 *мл* крови, быть доставленными к мозгу и к сердцу. Такое содержание кислорода аналогично таковому у взрослых, дышащих комнатным воздухом. Потребность в кислороде у новорожденных при рождении составляет от 6 до 8 *мл/кг/мин*. Она снижается до 5-6 *мл/кг/мин* на первом году жизни. Сниженное вентиляционно-перфузионное соотношение, сниженное давление кислорода в фетальном гемоглобине и признаки прогрессирующей анемии новорожденных могут вызывать трудности в доставке достаточного количества кислорода в первые месяцы жизни. Младенцы компенсируют это сердечным выбросом, равным приблизительно 250 *мл/кг/мин* в течение первых 4-5 месяцев жизни.

Дыхательная недостаточность

Дыхательная недостаточность проявляется неспособностью легких адекватно оксигенировать кровь и удалять углекислый газ из артериальной крови легких. Существует много причин дыхательной недостаточности, в том числе низкая концентрация кислорода в окружающей среде, паренхиматозные и сосудистые заболевания легких.

Подробный анамнез тяжести и частоты дыхательных расстройств помогает провести дифференциальную диагностику и выбрать правильный подход к лечению. Должны быть конкретные данные, включающие историю недоношенности, использование дыхательной аппаратуры, проведение искусственной вентиляции легких, внелегочную органную патологию, а также семейный анамнез заболеваний дыхательных путей. Подробная информация о кормлении и уточненная диаграмма роста могут дать ценную информацию, потому что задержка роста может увеличить потребность в кислороде. Как правило, 1-2% от общего объема потребляемого кислорода используются для дыхания. При дыхательной патологии для дыхания может быть использовано до 50% от общего потребления кислорода. У младенцев и детей с дыхательной недостаточностью часто возникают межреберные и супрастернальные втяжения (признаки увеличения дыхательной работы и потребления кислорода). Большинство младенцев и детей имеют тахипноэ, которое также помогает поддерживать функциональную остаточную емкость легких при помощи сокращения времени выдоха. При частом и неглубоком дыхании требуется меньше энергии, чем при глубоких вдохах. У младенцев с дыхательной недостаточностью часто имеется цианоз губ, кожи и слизистых оболочек. Тем не менее, зачастую бывает трудно распознать изменения цвета кожи, если PO_2 не ниже 70 *мм рт. ст.* Следует отмечать симметричность грудной клетки в акте дыхания. Неравномерное участие грудной клетки в дыхании может указывать на пневмоторакс или обструкцию бронха. Небольшой грудной объем способствует легкой передаче звуков дыхания с одной стороны на другую. Дыхательные шумы могут оставаться нормальными, даже при пневмотораксе. У младенцев и маленьких детей вздутие живота может значительно затруднять дыхание.

Радиологическое исследование носоглотки, шеи и грудной клетки может предоставить значимую информацию относительно причин и тяжести дыхательной дисфункции. Для оценки дыхательных путей и движения диафрагмы у неконтактного ребенка может быть использована рентгеноскопия. Однако для таких обследований ребенка должен сопровождать кто-то, кто способен обеспечить ИВЛ, если он может покинуть отделение интенсивной терапии.

Исследование функции легких помогает оценить дыхательную функцию, но из-за невозможности взаимодействия эти тесты сложно проводить у детей младше 5 лет без седации, которая может быть опасна для неинтубированного ребенка с дыхательной недостаточностью. Большинство исследований легочной функции требуют использования облегающей маски, а это само по себе может быть проблематично[68]. При интубированной трахее можно легко измерить легочные объемы, скорость выдоха, податливость и силу вдоха; в самом деле, большинство механических аппаратов ИВЛ теперь оснащены мониторами, которые позволяют регулярно измерять эти показатели.

Для определения эффективности газообмена используется анализ газов артериальной крови. Измерения PaO_2 позволяют определить альвеолярно-артериальный градиент кислорода и шунтирование крови через легкие справа налево.

Еще одним показателем функции легких является элиминация CO_2 из артериальной крови. Нарушение удаления CO_2 из легочной артериальной крови указывает на неравномерное распределение кровотока в легких и, в частности, говорит об увеличенном мертвом пространстве.

У новорожденных распространена катетеризация пупочной артерии, соответственно, те, кто работают с такими детьми, могут получать артериальную кровь и непрерывно измерять артериальное кровяное давление. Такие катетеры относительно просты в установке и в обслуживании[69]. Кончик катетера в идеале должен быть установлен на уровне или немного выше уровня бифуркации аорты и ниже уровня почечных артерий (L2). При стабилизации состояния ребенка нужно устанавливать периферический катетер и извлекать катетер из пупочной артерии. Все внутриартериальные катетеры потенциально способны приводить к тромбоэмболическим заболеваниям. Необходимо соблюдать осторожность при использовании артериальных катетеров, чтобы предотвратить эмболию сосудов мозга или сердца. При правильной установке и техническом обслуживании серьезные артериальные осложнения редки. Несмотря на то, что артерии, которые катетеризированы в течение длительного периода, могут закупориваться, они имеют способность к реканализации в течение короткого промежутка времени[70].

Разработаны малоинвазивные методы мониторинга газообмена. Чрескожные электроды точно измеряют уровень кислорода и углекислого газа у младенцев и маленьких детей, но теряют точность при гипоперфузии. Электроды требуют некоторого времени для разогревания, что делает трудным проведение выборочных проверок. Такие мониторы лучше всего использовать у детей старшего возраста и у взрослых[71,72]. Для ухода за тяжелобольными младенцами и детьми обычно используются пульсоксиметры, потому что они являются точными, не требуют времени для разогрева и требуют небольших умений для их применения. Датчик легко обхватывает всю руку или стопу маленького ребенка[73]. Мониторинг содержания CO_2 в конце выдоха позволяет непрерывно измерять элиминацию углекислого газа. Однако эта технология имеет ограниченное применение у маленьких детей, из-за наличия у них увеличенного мертвого пространства и большого веса устройства на конце эндотрахеальной трубки для взятия проб, которое может перегибать эндотрахеальную трубку и привести к случайной экстубации[74].

Причины дыхательной недостаточности

Причины дыхательной недостаточности в некоторой степени зависят от возраста пациента. Дыхательная недостаточность у новорожденных часто является результатом врожденных аномалий, незрелости легких и легочных кровеносных сосудов. Врожденные аномалии могут включать в себя пороки развития дыхательных путей, дисгенез или нарушение функции легких или других органов и аномалии легочных сосудов. Проявления незрелости могут включать в себя апноэ недоношенных, болезнь гиалиновых мембран, аномальный синтез и секрецию сурфактанта. В перинатальном периоде новорожденные подвержены инфекциям и стрессу. Персистирующая легочная гипертензия может осложнить неонатальную легочную и внелегочную патологию. Эти и другие важные причины дыхательной недостаточности у новорожденных перечислены в Табл. 84-5. У детей старшего возраста к дыхательной недостаточности приводит широкий спектр расстройств (Блок 84-4). Вне зависимости от причины дыхательная недостаточность может быть классифицирована как гиповентиляционный синдром у пациентов с нормальными легкими, с внутренней альвеолярной и межинтестинальной патологией и с обструктивными заболеваниями дыхательных путей.

Гиповентиляционные синдромы у детей с нормальными легкими

Причинами гиповентиляции являются нервно-мышечные заболевания, центральная гиповентиляция и структурные/анатомические нарушения расправления легких (обструкция верхних дыхательных путей, массивное вздутие живота). Эти состояния характеризуются недостаточным расправлением легких, наличием вторичных ателектазов, внутрилегочным шунтированием справа налево и системной гипоксией. Ателектаз и вторичное сокращение ФОЕ увеличивает работу дыхательных мышц. Это заключается в увеличении ЧДД со сниженным ДО. Характер дыхания в конечном счете увеличивает количество ателектазов и шунтирование. В результате дети с нормальными, по сути, легкими и гиповентиляционным синдромом имеют тахипноэ, сниженный дыхательный объем, повышение работы дыхательных мышц и цианоз. Рентгенограммы грудной клетки выявляют небольшие объемы легких и милиарный или долевой ателектаз. Патологические процессы быстро ликвидируются с помощью вентиляции с положительным давлением и с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ).

Первично-легочная альвеолярная или интерстициальная патология

Внутренние болезни легких с вовлечением альвеол или легочного интерстиция снижают эластичность легких и уменьшают просвет дыхательных путей, что приводит к ателектазам и увеличению работы дыхания. Эластичность легких снижается вследствие отека или воспаления альвеол, или фиброза интерстиция. Чем «жестче» легкие, тем большее отрицательное внутриплевральное давление требуется для прохождения воздуха, тем самым увеличиваются работа дыхания и риск возникновения пневмоторакса.

Обструктивная болезнь дыхательных путей

Обструкция дыхательных путей может быть наружной или внутренней. Внутренняя обструкция мелких дыхательных путей обычно происходит при бронхиолите, бронхопневмонии, бронхиальной астме и бронхолегочной дисплазии (БЛД). Обструкция дыхательных путей уменьшает проходимость дыхательных путей, увеличивает их сопротивление и работу дыхания. Частичная обструкция

препятствует больше выдоху, чем вдоху, и приводит к образованию «ловушки» для газа или очаговой эмфиземе. Полная обструкция дыхательных путей приводит к возникновению ателектазов и шунтированию крови справа налево в легких. У пациентов с заболеваниями мелких дыхательных путей обычно имеется сочетание полной и частичной обструкции, неоднородного коллапса и перераздувания легкого. Коллабированные области вызывают внутрилегочное шунтирование крови справа налево, а перераздуваемые – увеличивают количество мертвого пространства. Если легкое перераздувается, уменьшается его растяжимость и увеличивается работа дыхания. Клиническая и рентгенологическая картина варьируют в связи с различной степенью коллапса и перерастяжения легкого.

Таким образом, все причины дыхательной недостаточности имеют сходную патофизиологию: ателектазы и снижение функциональной остаточной емкости, с внутрилегочным шунтированием крови справа налево, или перерастяжение альвеол, с повышением мертвого пространства и снижением элиминации CO_2 (или и тем, и другим). Повышенная работа дыхания, связанная со всеми формами дыхательной патологии, может привести к усталости и такой картине дыхания, которая еще более усложнит начальный процесс. Если повышенная работа дыхания своевременно не обнаружена и не проводится лечение, то это может привести к апноэ, гипоксии и остановке сердца у маленьких детей.

Лечение дыхательной недостаточности

Лечение дыхательной недостаточности включает в себя обеспечение проходимости дыхательных путей, увеличение концентрации кислорода на вдохе, устранение обструкции дыхательных путей, лечение инфекций, коррекцию перегрузки жидкостью, исправление всех внелегочных аномалий и назначение искусственной вентиляции легких. В некоторых случаях может оказаться эффективным использование экзогенного сурфактанта, высокочастотной вентиляции легких, тактики механической вентиляции с защитой легких[75], ингаляций NO, наклонного положения, увлажненной вентиляции[76] и экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО).

Младенцы и маленькие дети часто нуждаются в помощи в поддержании проходимости дыхательных путей. Для предотвращения возникновения аспирации или желудочно-пищеводного рефлюкса и сведения к минимуму последствий вздутия живота необходимо проведение специфических манипуляций, таких как создание полувертикального положения. Как правило, уместно держать голову по средней линии и минимизировать чрезмерное ее сгибание.

Вдыхаемая концентрация кислорода может быть увеличена с помощью облегающей маски. Часто помогают носовые канюли, но они могут вызывать возбуждение у некоторых детей и сводить на нет все полезное действие высоких значений FiO_2. Направленный поток кислорода, лицевые маски, кислородные палатки менее агрессивны и, в целом, лучше переносятся детьми.

Обструкция верхних дыхательных путей может быть устранена при помощи постановки ларингеальной маски, эндотрахеальной трубки, ротоглоточного или носоглоточного воздуховода или трахеостомии. Часто ингаляционный рацемический адреналин и внутривенные стероиды умень-

Табл. 84-5 Классификация причин неонатальной дыхательной недостаточности

	Врожденные аномалии	**Незрелость развития**	**Специфический «стресс» новорожденного**
Нарушение регуляции вентиляции	Дисгенезия ЦНС Синдром «проклятие Ундины»	Апноэ недоношенных Внутричерепные кровоизлияния	Лекарственная интоксикация (с указанием материнских лекарств) Сепсис Инфекции ЦНС Судороги
Нервно-мышечные нарушения	Врожденные миопатии		Высокие травмы шейного отдела позвоночника
Структурные нарушения	Деформации грудной клетки Легочная гипоплазия Диафрагмальная грыжа Синдром Поттера Абдоминальная дисфункция Гастрошизис Омфалоцеле		Сильное вздутие живота Пневмоторакс или другие патологии с утечкой воздуха
Обструкция: верхних дыхательных путей	Атрезия хоан Синдром Пьера–Робена Перепонка/расщелина гортани Врожденный стеноз трахеи/гортани Паралич возвратного гортанного нерва Гемангиома Лимфангиома		Массивная аспирация мекония Паралич голосовых связок (вторичен по отношению к миелодисплазии)
нижних дыхательных путей	Трахеопищеводный свищ Лобарная эмфизема		Аспирация мекония/крови
Поражение альвеол		Респираторный дистресс-синдром	Бронхолегочная дисплазия
Сердечно-сосудистая патология	Врожденные пороки развития сердца Застойная сердечная недостаточность (значительная коарктация или стеноз аорты) Тотальный аномальный легочный венозный возврат		Стойкая легочная гипертензия

Блок 84-4 Причины дыхательной недостаточности у детей

Нарушенная регуляция вентиляции:
- травма головы
- внутричерепное кровоизлияние
- повышенное внутричерепное давление (вторичное по отношению к опухоли, отеку, гидроцефалии, синдрому Рейе и т.д.)
- инфекции центральной нервной системы
- синдром «проклятие Ундины»
- лекарственная интоксикация
- эпилептический статус

Нервно-мышечные расстройства:
- высокая травма шейного отдела позвоночника
- полиомиелит
- синдром Гийена–Барре
- нейродегенеративные заболевания (например, синдром Верднига–Гоффмана)
- мышечные дистрофии и миопатии
- миастения
- ботулизм
- столбняк
- повреждения диафрагмального нерва

Структурные нарушения:
- тяжелые кифосколиозы
- килевидная грудная клетка
- пневмоторакс или пневмомедиастинум
- значительный плеврит, гемоторакс, эмпиема
- сильное вздутие живота
- ожирение (синдром Пиквика)

Обструкция дыхательных путей:

Верхние дыхательные пути
- врожденные аномалии
- опухоли внутренние или внешние
- эпиглоттит
- круп (ларинготрахеобронхит)
- инородное тело
- постинтубационный отек, грануляции или рубцы
- паралич голосовых связок
- ожоги
- сосудистое кольцо

Нижние дыхательные пути
- бронхиальная астма
- бронхиолит
- инородное тело
- лобарная эмфизема
- муковисцидоз

Патология альвеол:

Пневмония
- Инфекционная – бактериальная, вирусная, грибковая
- Химическая – аспирации, вдыхание углеводорода, дыма

Отек легких – кардиогенный, после утопления, синдром капиллярной утечки

Обширные ателектазы

Токсичность кислорода

Ушиб легких

Легочное кровотечение

шают отек подсвязочного пространства[77,78], антибиотики снижают инфекционный отек, агонисты бета-рецепторов и ингаляционные антихолинергические препараты расслабляют гладкую мускулатуру бронхов[79]. Больные с пневмонией должны сдать анализы на бактериальные, вирусные или грибковые патогены и лечиться соответствующими антибиотиками. Отек легких лечится путем ограничения потребления жидкости и назначения диуретиков и кардиотонических или вазоактивных препаратов. Хорошее энтеральное или парентеральное питание, жидкостный и электролитный баланс и адекватное функционирование сердечно-сосудистой системы и почек являются частью респираторной поддержки. Искусственная вентиляция легких является основным методом лечения дыхательной недостаточности. Вот несколько внелегочных показаний к искусственной вентиляции легких:

1. Реанимация при сосудистой недостаточности. В ситуациях, когда сердечно-сосудистая система нестабильна, самым безопасным методом является механическая вентиляция легких. При остановке сердца респираторная поддержка является обязательной, хотя вначале может быть эффективным проведение масочной вентиляции с помощью мешка AMBU. Пациенты редко умирают от отсутствия эндотрахеальной трубки. Смерть пациента обычно происходит вследствие недостатка кислорода, который иногда, в спешке, забывают подсоединить к эндотрахеальной трубке. Искусственная вентиляция легких используется после кардиохирургических вмешательств (для обеспечения адекватного газообмена) до стабилизации кровообращения. Искусственная вентиляция легких также снижает риск развития нежелательной сердечно-сосудистой декомпенсации.
2. Респираторная поддержка. Иногда для увеличения сосудистого русла у некоторых новорожденных используется проведение преднамеренной гипероксии с целью расширения легких для инициализации других методов лечения[46]. Искусственная вентиляция легких используется также для снижения внутричерепного давления (ВЧД), что происходит благодаря возникновению небольшого дыхательного алкалоза и снижения церебрального объема крови[80]. После этого среднее артериальное давление должно поддерживаться на уровне, предшествовавшем гипервентиляции, или выше, чтобы предотвратить развитие дальнейшей церебральной ишемии. Механическая вентиляция также может потребоваться детям с патологическими состояниями, которые предрасполагают к дыхательной недостаточности (патологическое ожирение, сепсис, истощение и кифосколиоз).
3. Сниженная работа дыхания. Снижение кислородной емкости при дыхании у искусственно вентилируемых пациентов может улучшить способность некоторых из них переживать основные физиологические ответы. Для сохранения энергии, затрачиваемой на дыхание, и использования этой энергии для роста детям с БЛД может потребоваться долгосрочная ИВЛ[81].

Вентиляционная терапия

Респираторная поддержка обеспечивается благодаря постоянному положительному давлению в дыхательных путях, вентиляции с прерывистым положительным давлением и вентиляции с отрицательным давлением. Вен-

тиляция с положительным давлением, как правило, применяется через эндотрахеальную трубку или трахеостомию. Вентиляция у некоторых младенцев и детей может быть поддержана с помощью постоянного положительного давления в дыхательных путях через маску, неинвазивной вентиляцией или с помощью носовых канюль с высоким потоком. Оротрахеальные интубации выполнимы легче назотрахеальных, особенно в чрезвычайных ситуациях. Следует тщательно подбирать необходимый размер эндотрахеальной трубки. Существует формула, с помощью которой можно рассчитать необходимый размер трубки детям старше 2 лет: (возраст+16)/4.

Эта формула определяет внутренний диаметр эндотрахеальной трубки подходящего размера. При использовании правильного размера должна происходить небольшая утечка воздуха при применении положительного давления (от 20 до 30 *см вод. ст.*)[82]. При использовании несоразмерно большой эндотрахеальной трубки (ЭТТ), особенно у детей с воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей, такими как ларинготрахеобронхит, могут возникнуть серьезные повреждения гортани и подсвязочной области. Из-за более гибкого хряща трахеи и относительно узкого подсвязочного пространства у детей младше 5 лет ЭТТ без манжетки, как правило, обеспечивает адекватную герметичность. Тем не менее, если у пациента имеется заболевание легких, которое требует высокого давления при вентиляции, целесообразней использовать трубки с манжетками. В отделении интенсивной терапии маленьких детей часто используется ЭТТ небольшого диаметра с манжетой[65], но в таких случаях следует позаботиться об обеспечении небольшой утечки воздуха от 25 до 30 *см вод. ст.* Как правило, трубка с манжеткой устраняет утечку воздуха вокруг ЭТТ, а перераздувание манжеты может остановить венозный кровоток и травмировать дыхательные пути. В настоящее время нет данных о долгосрочной безопасности использования у маленьких детей ЭТТ с манжетками.

При интубации трахеи важно правильно расположить эндотрахеальную трубку. Если она установлена правильно, то движения грудной клетки симметричны и дыхательные шумы одинаково проводятся с обеих сторон, при выслушивании в подмышечных впадинах. Электронная или колориметрическая система обнаружения CO_2 помогает подтвердить то, что ЭТТ находится действительно в трахее, а не в пищеводе[83]. Если двойные линии на ЭТТ находятся на уровне голосовых связок, то это, как правило, указывает на правильное положение ЭТТ. Еще одним способом правильно расположить трубку является продвижение ее в правый главный бронх с последующим выслушиванием дыхательных шумов в левой подмышечной впадине (дыхательные шумы будут уменьшаться). Необходимо медленно выводить ЭТТ. Когда при дыхании слышны звуки слева, нужно дополнительно подтянуть трубку на 1-2 *см*, в зависимости от размера ребенка. Если дыхательные шумы одинаковые, следует зафиксировать трубку на месте. На рентгенограмме грудной клетки кончик ЭТТ должен располагаться на половине расстояния между голосовыми связками и килем. У маленьких детей расстояние между килем и голосовыми связками очень короткое. Следовательно, можно случайно разместить ЭТТ в главном бронхе. ЭТТ перемещается в дыхательных путях при сгибании головы. Разгибание перемещает ее к голосовым связкам. Поворот головы в сторону может вызвать обструкцию кончика ЭТТ, если он вступает в контакт со стенкой трахеи, что может привести к гиперкапнии и/или гипоксемии (неопубликованные данные).

Обычно эндотрахеальная трубка используется более чем 2 недели до проведения трахеостомии. Это возможно при использовании надлежащего увлажнителя вдыхаемых газов, при проведении улучшенной эндотрахеальной санации, мониторинга (SaO_2) и при обеспечении отличного ухода.

Каждый ухаживающий за ребенком должен быть постоянно готов к тому, что ЭЭТ может обтурироваться выделениями, случайно произойдет экстубация или интубация главного бронха. У новорожденных обычно чаще обтурируются выделениями эндотрахеальные трубки с глазком Мерфи, чем без него (неопубликованные данные). Глазок Мерфи расположен очень близко к концу ЭТТ. Как только ЭТТ входит в главный бронх, эффективное дыхание младенца через «глазок» становится невозможным. Поскольку ЭТТ почти такого же размера, что и трахея, для младенца практически невозможно дыхание вокруг трубки. Таким образом, ЭТТ с глазком Мерфи опасны и, вероятно, не должны использоваться у детей раннего возраста. Когда детям на большой промежуток времени требуется создание искусственных дыхательных путей с целью механической вентиляции легких, эндотрахеальной санации или для обхода места обструкции верхних дыхательных путей, проводится трахеостомия. Случайное смещение трахеостомической трубки и ее выход из дыхательных путей могут быть опасны для жизни. Извлечение трахеостомической трубки в течение первых 72 *ч* после введения может быть очень затруднительным и создать ложные ходы, которые способны сделать невозможной вентиляцию легких или вызвать пневмоторакс.

Постоянное положительное давление в дыхательных путях и положительное давление в конце выдоха (ПДКВ). При создании постоянного положительного давления (СДППД или CPAP) в дыхательных путях ребенок дышит самостоятельно через систему, которая поддерживает постоянное ПДКВ. При ПДКВ (или PEEP) легкие механически вентилируются при сохранении постоянного давления в конце выдоха.

Постоянное положительное давление в дыхательных путях применяется с эндотрахеальной трубкой, носовыми канюлями или маской. Поскольку большинство новорожденных дышат через нос, часто является эффективным применение постоянного положительного давления в дыхательных путях через нос, даже у недоношенных. Успешность его применения зависит от размера, состояния ребенка и от наличия у последнего дыхания через рот. Плач и дыхание через рот могут уменьшить эффективность использования носового постоянного положительного давления в дыхательных путях, потому что эти действия уменьшают давление в глотке. При использовании постоянного положительного давления в дыхательных путях через носовые канюли или маску возможно вздутие живота. В таком случае требуется постановка желудочного зонда для декомпрессии[84]. В течение коротких периодов эффективно использование лицевой маски у детей и взрослых. Длительное использование маски для постоянного положительного давления в дыхательных путях может привести к некрозу лица и/или глаз вследствие их сдавления. Уровень ПДКВ от низкого до умеренного может сохраняться у детей с ЭТТ без манжеты, но большая утечка газа вокруг трубки приводит к неустойчивости уровня ПДКВ. Эту проблему решает применение трубки большего диаметра или ЭТТ с манжетой.

Трудно определить оптимальный уровень постоянного положительного давления в дыхательных путях или ПДКВ, но, как правило, им является самый низкий

уровень давления, который поддерживает нормальное PaO_2 без чрезмерного повышения $PaCO_2$. Слишком малое давление неэффективно повышает PaO_2, в то время как слишком высокое давление перераздувает легкие и увеличивает вентиляцию мертвого пространства. Для всех детей с искусственными дыхательными путями рекомендуется применять низкий уровень постоянного положительного давления в дыхательных путях или ПДКВ (от 2 до 5 *см вод. ст.*)[85].

Целью является использование самого низкого уровня постоянного положительного давления в дыхательных путях или ПДКВ, который адекватно улучшает оксигенацию при минимальном воздействии на вентиляцию. Первый подход заключается в использовании такого уровня постоянного положительного давления в дыхательных путях или ПДКВ, который улучшает оксигенацию и позволяет быть уменьшенным уровню FiO_2 (до 0,6 или менее). Второй подход заключается в увеличении давления в конце выдоха до максимального улучшения ситуации[86].

Suter и колл.[87] предположили, что лучшим для ПДКВ (или для постоянного положительного давления в дыхательных путях) является такой уровень конечного экспираторного давления, который необходим для максимального транспорта кислорода, являющегося результатом сердечного выброса и артериального содержания кислорода. Для этого требуются повторные измерения сердечного выброса и использование термодилюционного катетера Свана–Ганца, который редко применяется у маленьких детей. Большинство клиницистов приближаются к лучшим уровням постоянного положительного давления в дыхательных путях или ПДКВ с помощью уровней, которые дают адекватные PaO_2 и $PaCO_2$, и позволяют снижать FiO_2.

Вентиляция с положительным давлением. Механические респираторы с положительным давлением классифицируются в соответствии с методом их регуляции, как (1) с заданным объемом, (2) с заданным давлением и (3) с заданным временем[88]. Как правило, предварительная установка аппаратов по времени или давлению более удобна для использования у младенцев и маленьких детей (<10 *кг*), тогда как респиратор с заданным объемом обычно используются у детей старшего возраста (> 10 *кг*) и взрослых. Установка респираторов с заданным временем и давлением имеет ряд преимуществ у младенцев и маленьких детей. Большинство из этих пациентов интубированы ЭТТ без манжетки, что приводит к утечке газов в разной степени вокруг трубки. Эта утечка, наряду с относительно большим сжатием объема дыхательного контура по сравнению с дыхательным объемом младенцев, делает заданную по объему вентиляцию ненадежной. Основная проблема аппаратов с заданным давлением или временем состоит в том, что поставляемый объем зависит от растяжимости грудной клетки и легких ребенка и от сопротивления дыхательных путей. Высокая растяжимость легких и грудной стенки может привести к чрезмерному раздуванию альвеол и к их разрыву. Однако сниженная растяжимость может привести к гиповентиляции и ателектазам.

Перемежающаяся принудительная вентиляция позволяет ребенку дышать самостоятельно из источника газа при малом сопротивлении, периодически получая дыхательный объем с помощью механического респиратора через заданные временные интервалы[89]. Перемежающаяся принудительная вентиляция производится с помощью непрерывной цепи или с помощью систем клапанов. Непрерывные цепи просты и не требуют дополнительных усилий со стороны пациента при спонтанном дыхании. Системы клапанов могут быть не эффективны у детей, которые имеют относительно высокую частоту дыхания, потому что чувствительность и время отклика клапана не позволяют аппарату ИВЛ работать синхронно с вдохами пациента. При вентиляции с повышенным давлением каждое спонтанное дыхание дополнено поставкой газа в заданном давлении. Пациент определяет темп дыхания и время вдоха, аппарат определяет давление на вдохе. Вентиляция с поддержанием давления увеличивает дыхательный объем, может уменьшить работу дыхания и улучшить комфорт пациента. Такой режим вентиляции обычно используется, чтобы отучить пациента от ИВЛ. Режим поддержания давлением не будет работать, если у пациента имеется аномальный дыхательный водитель ритма[90-92].

Блок 84-5 описывает характерные патофизиологические особенности острого респираторного дистресс-синдрома. Лучшее понимание этой патологии привело к таким режимам вентиляции, в которых используют довольно длительные вдохи, высокое положительное давление в конце выдоха и маленький дыхательный объем. Эти режимы вентиляции с защитой легкого приводят к снижению минутной вентиляции и повышению $PaCO_2$. Они также уменьшают поперечные силы, действующие на терминальные отделы дыхательных путей, и возвращают в процесс дыхания участки легкого из мертвого пространства[93]. Кислотно-основное состояние может быть относительно нормальным, благодаря метаболическому алкалозу, вызванному задержкой бикарбоната в почках и назначением бикарбоната натрия или трисбуфера (трисаминометан).

Оптимальным образцом вентиляции для больных с обструктивным заболеванием дыхательных путей является более высокая скорость и меньшая продолжительность вдоха, и более длительный выдох, для улучшения вентиляции относительно нормального легкого и выведения газа из обструктированной части легких. Фармакологическая бронходилатация является основой лечения болезни мелких дыхательных путей. При проведении ИВЛ таким пациентам обычно происходят баротравма и альвеолярный разрыв.

Начало искусственной вентиляции. Соотношение вдоха к выдоху 1-1,5:1 и относительно медленный темп вентиляции (<24 *циклов/мин* у младенцев и <16 *циклов/мин* у детей) являются отправной точкой для многих пациентов. Параметры вентиляции изменяются на основании показателей газов крови, pH и сатурации.

Важными критериями для определения адекватности вентиляции являются расширение грудной клетки, аускультация легких и достаточность альвеолярной вентиляции (определяется по $PaCO_2$) . Нужно измерять максимальное давление в дыхательных путях, по возможности часто и как можно ближе к ЭТТ.

Следует начинать использование ПДКВ от уровня 3-4 *см вод. ст.* и увеличивать его постепенно на 2 *см*, пока не станет адекватной SaO_2. Некоторые дети нуждаются в давлении в конце выдоха более 20 *см вод. ст.*

Инициирование вентиляции с положительным давлением может привести к системной артериальной гипотензии, которая обычно купируется инфузией 10-20 *мл/кг* кристаллоидов, коллоидов или препаратов крови. Необходимо измерять ЦВД при значении ПДКВ более 10 *см вод. ст.* Измерение внутрисосудистого артериального давления и ЦВД позволяет обнаруживать вредное действие ИВЛ и положительного давления в дыхательных путях на сердечно-сосудистую систему.

Вспомогательная фармакологическая терапия: аналгетики и седативные препараты. Для того, чтобы помочь детям в сознании синхронизировать с механической вентиляцией, часто требуется седация. Количество необходимой седации зависит от возраста ребенка, его размера, основного заболевания и от количества необходимой дыхательной поддержки. Некоторые младенцы достаточно спокойны и не требуют применения седативных препаратов. Седация позволяет пациентам дышать синхронно с респиратором, который снижает пиковое давление в дыхательных путях, устраняет кашель и напряжение, которые могут привести к утечке газа из легких. Непрерывная инфузия фентанила (1-2 *мкг/кг/ч*) обеспечивает обезболивающий и седативный эффекты. Однако это может привести к необходимости увеличить объем введения фентанила в последующие дни, для сохранения того же уровня седации[94]. Другие препараты, такие как лоразепам (0,1-0,2 *мг/кг* внутривенно каждые 4-6 *ч*) или мидазолам (0,05-0,2 *мг/кг/ч*), могут быть полезным дополнением к опиоидам. Обычно у этих препаратов отмечается минимальный сердечно-сосудистый эффект при достаточном объеме сосудистого русла[95]. Однако назначение лоразепама недоношенным новорожденным в течение нескольких дней может привести к гипотензии, чувствительной к стероидам, в результате накопления препарата в организме. У недоношенных новорожденных период полувыведения лоразепама составляет около 72 *ч*. Введение препарата каждые 4-6 *ч* приводит к его накоплению в крови и тканях.

Миорелаксанты увеличивают растяжимость грудной стенки, снижают потребление кислорода[96] и облегчают искусственную вентиляцию легких. При их использовании терапию нужно дополнять препаратами, вызывающими амнезию, седацию и обезболивание.

Панкуроний и векуроний являются наиболее часто используемыми миорелаксантами в ПОИТ (см. также Гл. 29). Стандартная доза панкурония – 0,1 *мг/кг* внутривенно каждые 1-1,5 *ч* или 40-100 *мкг/кг/ч* в виде инфузии. Тахикардия, связанная с панкуронием, является нежелательным побочным эффектом у взрослых, но, как правило, желательным у младенцев и детей, потому что она помогает поддерживать сердечный выброс на нормальном уровне. Векуроний (0,08-0,2 *мг/кг*, с последующей инфузией 60-150 *мкг/кг/ч*) меньше вызывает тахикардию, чем панкуроний; часто целесообразно использование цисатракурия (0,1-0,2 *мг/кг*, с последующей инфузией 60-120 *мкг/кг*/ч), потому что его элиминация не зависит от функционального состояния почек или печени. Если эти препараты назначаются более одного дня, следует рассматривать способ избегания их накопления в плазме и длительного паралича, в виде проведения регулярных «выходных дней» от них.

Отмена ИВЛ. Критерии для отмены ИВЛ плохо определены. В общем, отмена респираторной поддержки начинается, когда сердечно-сосудистая система стабильна, ребенок бодрый и внимательный. Не следует отменять механическую вентиляцию, если имеется значительный риск острой сердечной декомпенсации. До начала отмены лучше откорректировать тяжелую анемию, гипогликемию или гипергликемию, гипернатриемию, гипохлоремию или истощение, поскольку эти метаболические расстройства у ребенка нарушают его способность отвыкания от ИВЛ. До рассмотрения отмены ребенок должен быть способен производить давление в дыхательных путях (сила вдоха) как минимум -20 *см вод. ст.* и вдыхать не менее 10 *мл/кг* газа с максимальным усилием (жизненная емкость легких).

При использовании респираторов с заданным давлением или временем пиковое давление вдоха должно

Блок 84-5 Патофизиология острого респираторного дистресс-синдрома

Нарушение эндотелиального барьера с последующим поступлением белок-содержащей жидкости и воспалительных клеток в альвеолы

Инактивация сурфактанта приводит к увеличению поверхностного натяжения альвеолярного поддерживающего слоя

Ателектазы и снижение объема легких

Шунтирование крови через невентилируемые области легких, приводящее к гипоксемии и тканевой гипоксии

Снижение легочной растяжимости

быть уменьшено при улучшении растяжимости легких, потому что в противном случае может произойти пневмоторакс и/или пневмомедиастинум.

Режим работы аппарата ИВЛ обычно не снижают до стабилизации показателей газов артериальной крови, вдыхаемой концентрации кислорода меньше 0,6, ПДКВ меньше 10 *см вод. ст.* и пикового давления в дыхательных путях ниже 30-35 *см вод. ст.*

Не должно быть никаких остаточных явлений от миорелаксантов, а уровень седации должен быть минимальным. Нервно-мышечная блокада может быть ликвидирована внутривенным введением неостигмина (0,05-0,07 *пг/кг*) и гликопирролата (0,01 *мг/кг*); приемлемая нервно-мышечная функция должна быть подтверждена с помощью стимулятора периферических нервов. Когда все эти показатели в порядке, в течение нескольких часов или дней постепенно уменьшают режим работы респиратора.

Отмена должна продолжаться до тех пор, пока газы артериальной крови не будут оставаться в допустимых пределах и пока клиническое состояние ребенка не стабилизируется. При усилении произвольной вентиляции увеличенная работа дыхания может ухудшить состояние ребенка. Признаками опасности являются тахикардия, гипертония или гипотония, тахипноэ, повышение работы дыхания и тревога. При появлении этих симптомов необходимо прекратить отмену и усилить респираторную поддержку. На протяжении отмены необходима частая оценка газов артериальной крови и клинического состояния ребенка. Если у ребенка имеется остаточное заболевание легких и снижение растяжимости легких, дальнейшее снижение функциональной остаточной емкости и увеличение гипоксемии могут отсрочить отмену. Риск возникновения этих потенциальных проблем можно свести к минимуму с помощью умеренных уровней постоянного положительного давления в дыхательных путях или ПДКВ (от 5 до 10 *см вод. ст.*) в течение отмены. Функциональная остаточная емкость аналогична таковой у новорожденных на искусственной вентиляции легких с ПДКВ 2 *см вод. ст.*, как после экстубации трахеи[97].

Экстубация трахеи должна выполняться специалистом, так как может потребоваться повторная интубация. После экстубации трахеи FiO2 обычно увеличивается на 20%. Взрослым пациентам рекомендуется глубоко дышать, кашлять, освобождаться от секрета из дыхательных путей как можно чаще. Принудительная спирометрия, ранняя мобилизация и физиотерапия на грудную клетку являются важными составляющими при восстановлении после дыхательной недостаточности[98].

Перед экстубацией необходимо оценить качество и объем выделений из трахеи; пациенту будет трудно

санировать большие объемы густого секрета после экстубации. Как правило, экстубацию трахеи лучше проводить, когда доступны весь медперсонал для внимательного наблюдения за ребенком и проведение рентгенографии грудной клетки. Если отмена ИВЛ и экстубация трахеи были тщательно продуманы и выполнены, то реинтубация бывает сравнительно редко.

Высокочастотная вентиляция. Высокочастотная вентиляция обеспечивает меньший дыхательный объем, чем анатомическое мертвое пространство при высокой интенсивности дыхания (от 150 до 3000 *вдохов/мин*). Эффективным является применение нескольких различных типов аппаратов ИВЛ, таких как высокочастотный струйный респиратор, высокочастотный осциллирующий респиратор и прерыватели потока[99]. Каждый из них отличается техническим дизайном и областью клинического применения; они могут дифференцироваться по механизму газообмена[100].

Высокочастотный осциллирующий респиратор обычно используется для новорожденных и детей с тяжелыми заболеваниями легких и дыхательной недостаточностью. Его использование сократило число младенцев, требующих проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО)[101,102]. Высокочастотная осциллирующая вентиляция также успешно применяется при лечении детей с острыми гомогенными интерстициальными и альвеолярными заболеваниями[103]. Из-за физических ограничений оборудования эта форма вентиляции менее результативна в лечении старших детей и взрослых. Струйная вентиляция используется для лечения дыхательной недостаточности от многих причин, хотя основным показанием к ее использованию является лечение баротравмы или бронхоплеврального свища.

Экзогенный сурфактант

Терапия экзогенным сурфактантом стала в настоящее время стандартным лечением недостатка собственного сурфактанта у недоношенных детей с увеличением их выживаемости при снижении потребности в механической вентиляции и ЭКМО[104]. Применение экзогенного сурфактанта у детей более старшего возраста и взрослых не эффективно, потому что причины заболевания разные. Пожилые пациенты чаще имеют нарушения функции сурфактанта, чем его количества.

Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО)

ЭКМО является стандартом лечения детей старше 34 недель жизни с острой дыхательной недостаточностью, которая не отвечает на стандартную терапию. Более 24000 младенцев, с прогнозируемой смертностью от 80% до 85% при обычном ведении, были пролечены с помощью ЭКМО, и более 80% этих пациентов выжили[105]. Около 30% детей с поражением сердца (особенно миокарда) спасены благодаря ЭКМО. Большинство ЭКМО были вено-артериальными, где кровь забирается из венозной системы и возвращается в восходящую аорту. Веноартериальная ЭКМО поддерживает дыхательную и сердечную функции. Вено-венозная ЭКМО менее эффективна, но она сохраняет легочный кровоток и позволяет избежать катетеризации крупных артерий. Веновенозная ЭКМО менее эффективна у пациентов с дисфункцией миокарда. Однако она стремительно набирает популярность и используется так же или чаще, чем вено-артериальная ЭКМО[106]. Популяция новорожденных с показаниями для ЭКМО также меняется. Экзогенный сурфактант, ингаляционный NO и применение высокочастотного осциллирующего респиратора значительно сократили необходимость в экстракорпоральной мембранной оксигенации и перевели ее использование, в большей степени, для пациентов с сепсисом и полиорганной недостаточностью. Сегодняшние кандидаты для ЭКМО – это больные в более тяжелом состоянии, и, в основном, имеют сепсис и полиорганную недостаточность. ЭКМО для старших детей и взрослых с ОДН продолжает исследоваться. Было зарегистрировано примерно 7000 педиатрических пациентов с проведенной ЭКМО во всем мире. Это были пациенты, которым в 80% прогнозировался летальный исход. Около 50% пациентов с ЭКМО выжили. Причина этого различия в исходах двух возрастных групп связана с выраженной неоднородностью по возрасту, диагнозам, особенностям ведения, а также критериями для проведения ЭКМО. Кроме того, у новорожденных имеется немного причин ОДН, и большинство из них обратимы. Более взрослые пациенты имеют больше причин ОДН, которые не всегда обратимы[107,108].

Общие респираторные заболевания

Ларинготрахеобронхит (круп)

Круп является наиболее частой причиной острой обструкции верхних дыхательных путей у здоровых детей (см. Гл. 82). Он чаще всего встречается в возрастной группе от 3-х месяцев до 3-х лет жизни. Круп возникает при вирусной инфекции (парагрипп, грипп, аденовирус), вызывающей отек тканей верхних дыхательных путей, в частности подсвязочной области. Как правило, он возникает после нескольких дней инфекции верхних дыхательных путей вслед за такими симптомами, как охриплость, крупозный кашель и, возможно, стридор. Степень дыхательной недостаточности и способность ребенка компенсировать увеличенную работу дыхания лучше всего оцениваются клинически.

Эти пациенты изначально лечатся ингаляциями и аэрозолем рацемического адреналина, чтобы уменьшить отек слизистой верхних дыхательных путей[109]. Назначение стероидов еще является спорным вопросом[77]. Если ребенок не может больше поддерживать увеличенную работу дыхания и уровень CO_2 повышается, то требуется интубация трахеи. При интубации трахеи должна использоваться ЭТТ на 0,5-1,0 *мм* меньше возрастной нормы. ЭТТ должна быть достаточного размера, чтобы пациент мог свободно дышать во время произвольного дыхания и чтобы медсестры могли эффективно санировать выделения из дыхательных путей. Обычно круп разрешается самостоятельно в течение 3-7 дней. Средняя продолжительность интубации трахеи составляет около 5 дней. У детей старше 4 лет ларинготрахеобронхит встречается редко.

Эпиглоттит

Эпиглоттит – это воспаление слизистой оболочки надгортанника, вызываемое ранее гемофильной палочкой типа B, но теперь, как правило, золотистым стафилококком и стрептококком, поскольку вакцинация против гемофильной инфекции оказалась эффективной. В прошлом эпиглоттит был болезнью 4-6-летних детей. Теперь он чаще встречается в старшем возрасте (даже у взрослых)[110]. У маленьких детей эпиглоттит является «тревогой», поскольку он может быстро прогрессировать до полной и фатальной обструкции дыхательных путей. Приоритетным является обеспечение защиты дыхательных путей. У детей с эпиглоттитом появляются интоксикация, молни-

еносное начало лихорадки и дыхательная недостаточность. Обычно требуется интубация трахеи с анестезией, пока не началась антибактериальная терапия (ампициллин и хлорамфеникол или цефтриаксон) и не стали спадать признаки интоксикации. Вакцинация против H. influenzae резко снижает частоту гемофильной инфекции, так же как и других гемофильных процессов[111].

Бронхиолит

Бронхиолит является острой вирусной инфекцией нижних дыхательных путей и возникает, главным образом, в течение первых 2 лет жизни. Признаками этой болезни являются крепитация, одышка, системная гипоксемия (от легкой до умеренной), повышенная работа дыхания и сопротивления дыхательных путей. Причиной этой инфекции, как правило, является респираторно-синцитиальный вирус (РС)[112].

Пациентами с высоким риском развития дыхательной недостаточности от этого заболевания являются младенцы и дети младшего возраста, у которых в анамнезе имеются недоношенность, хронические заболевания легких или врожденный порок сердца. Часто первым признаком декомпенсации у новорожденных является апноэ, которое часто сопровождается значительной гиперкапнией. Слабость зачастую является показанием к искусственной вентиляции легких. Лечение, прежде всего, включает в себя поддерживающую терапию с интубацией трахеи и искусственной вентиляцией легких при дыхательной недостаточности[113].

РС-иммуноглобулин (RespiGam) является профилактическим внутривенным препаратом, который назначается пациентам с риском развития сезонной заболеваемости респираторно-синцитиальным вирусом (бывшим недоношенным детям, детям с врожденными пороками сердца, пациентам с ослабленным иммунитетом или с несколькими врожденными аномалиями), что резко уменьшает число случаев заболевания в этой группе населения. Рибавирин является виростатическим препаратом для лечения детей с РС-инфекцией и врожденными заболеваниями сердца, иммуносупрессивными заболеваниями или множественными врожденными аномалиями.

Астматический статус

Астма – заболевание гиперреактивности дыхательных путей; является наиболее распространенным хроническим респираторным заболеванием детского возраста и частой причиной поступления в отделения скорой помощи и больницы. Острые приступы, главным образом, связаны с интеркуррентными вирусными инфекциями, воздействием аллергенов, стрессом или несоблюдением терапии[114].

Поэтапный подход к лечению астмы включает вдыхание аэрозоля бета-агонистов, кромолина/недокромила, модификаторов лейкотриенов и ингаляционных глюкокортикоидов[115]. Число больных бронхиальной астмой и уровень смертности, связанной с астмой, увеличиваются. Это увеличение связано с рядом факторов риска, в том числе с подростковым возрастом, негроидной расой, предыдущими угрожающими жизни эпизодами в анамнезе, госпитализацией в течение года, длительным плохим медицинским уходом, а также психологическими и социальными проблемами.

Большинство эпизодов астматического статуса купируются на фоне неотложных мероприятий с оксигенотерапией, ингаляциями бета-агонистов, антихолинергических средств и внутривенным введением стероидов[116].

У некоторых детей даже при такой терапии состояние не улучшается или даже ухудшается. К признакам дыхательной недостаточности относятся: тахипноэ и тахикардия; удлиненный выдох; выраженное втяжение межреберных промежутков, надреберной и подреберной областей; раздувание крыльев носа; парадоксальный пульс; беспокойство или угнетенность. Несмотря на увеличение минутной вентиляции, $PaCO_2$ остается нормальным или повышенным, и имеется гипоксия, от умеренной до тяжелой. Лечение надвигающейся дыхательной недостаточности требует максимализации консервативной терапии, начиная с внутривенного введения тербуталина в дозировке 0,1 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$ (с последующим увеличением дозы) до клинического улучшения или до развития значительной тахикардии. Когда используется эуфиллин, необходимо внимательно следить за показателями крови. Адренергические агонисты и ингибиторы фосфодиэстеразы увеличивают потребление кислорода миокардом и могут привести к ишемии последнего и желудочковой аритмии; следовательно, необходимо предотвратить развитие гипоксии и тщательно мониторировать ЭКГ. Дети лучше переносят препараты, используемые для лечения астмы, чем взрослые, вероятно, потому что у детей относительно нормальные коронарные артерии и лучше резерв миокарда. Heliox (70:30 гелий-кислородной смеси) примерно на одну треть плотнее комнатного воздуха и снижает работу дыхания у некоторых астматиков. Он не может применяться при потребности пациента в высокой концентрации кислорода. Сульфат магния внутривенно расслабляет гладкую мускулатуру и раньше использовался для лечения астмы. Легочная функция часто улучшается при инфузии 25-40 *мг/кг* (не более 2 *г*) в течение 20 *мин.* Может отмечаться гипотония, гипорефлексия и сонливость[117,118].

Большинство клиницистов допускают значения $PaCO_2$ в пределах 70-80 *мм рт. ст.*, пока отсутствуют признаки сердечно-сосудистых и неврологических проблем[119]. Редко возникает необходимость в интубации трахеи у детей с астмой, и, по возможности, ее нужно стараться избегать, потому что ЭТТ может раздражать дыхательные пути и усилить бронхоконстрикцию. Кроме того, впоследствии экстубация может оказаться трудоемкой. Механическая вентиляция часто оказывается неэффективной у пациентов с заболеваниями малых дыхательных путей и может вызвать баротравму. Галотан и изофлуран использовались при искусственной вентиляции легких больных астмой, имеющих дыхательную недостаточность и не реагирующих на традиционную терапию[120]. Как правило, тяжелый бронхоспазм возобновляется при отмене ингаляционного анестетика. Когда газообмен не может нормализоваться с помощью традиционных аппаратов ИВЛ, у некоторых пациентов с астмой используется ЭКМО[121].

Муковисцидоз

Муковисцидоз является тяжелым аутосомно-рецессивным заболеванием, с мутацией гена, расположенного на 7 хромосоме. Несмотря на то, что поражаются поджелудочная железа, печень, легкие, ЖКТ и репродуктивная система, в 90% случаев зафиксировано поражение легких, в том числе со смертельным исходом[122]. Легочная патология складывается из тяжелой обструкции дыхательных путей, бронхоэктазов, эмфиземы легких и поражения терминального отдела дыхательных путей.

За последние 30 лет значительно улучшилась выживаемость пациентов с муковисцидозом. Больше трети пациентов живут более 30 лет[123]. Эти изменения являются результатом улучшения антибиотикотерапии, питательной поддержки и активного лечения осложнений. С перемен-

ным успехом проводилась трансплантация легких у пациентов с хронической дыхательной недостаточностью[124,125].

Бронхолегочная дисплазия

БЛД является формой хронического заболевания легких, которое происходит у пациентов, переживших тяжелое заболевание легких в периоде новорожденности. Причина этого заболевания неизвестна, но обычно это недоношенные пациенты с болезнью гиалиновых мембран, требующие длительной и активной респираторной поддержки с высоким давлением и высокой концентрацией кислорода. Воспаление является важным компонентом этого заболевания[126]. У детей с БЛД снижена динамическая растяжимость, повышено сопротивление дыхательных путей, физиологическое мертвое пространство и заметно увеличена работа дыхания. Легкие чрезмерно увеличены, имеются втяжения межреберных промежутков, раздувание крыльев носа и свистящее дыхание. На рентгенограммах грудной клетки видны большие объемы легких и фиброз, так же хорошо, как кистозные и ателектатические области. В разной степени присутствуют гиперкапния и гипоксия[127,128].

Терапия БЛД включает в себя предоставление достаточного количества калорий для удовлетворения повышенных энергетических затрат, необходимых для увеличенной работы дыхания. Некоторым пациентам требуется респираторная поддержка (вентиляция легких, постоянное положительное давление в дыхательных путях). Часто применяются диуретики и бронхолитики; с их приемом могут быть связаны электролитные отклонения. Большинство «долгожителей» субъективно имеют нормальную легочную функцию. Тем не менее, у некоторых выживших возникают тяжелые хронические физиологические изменения[129,130]. В первые годы жизни частая вирусная или бактериальная респираторная инфекция увеличивает потребность в респираторной поддержке, и эти инфекции могут оказаться фатальными.

Большие усилия направлены на профилактику БЛД. Искусственная вентиляция травмирует незрелые легкие и считается основной причиной возникновения БЛД; в настоящее время анализируются альтернативы респираторной поддержке, в том числе применение экзогенного сурфактанта, высокочастотной вентиляции (особенно высокочастотной осциллирующей вентиляции)[101], ЭКМО и жидкостной вентиляции[127,131].

Ночное апноэ

Для адекватной вентиляции во время сна необходима нормальная анатомия верхних дыхательных путей и здоровые рефлексы. К последним относятся ответ ЦНС на гиперкапнию и гипоксию, реакция на раздражение дыхательных путей и динамическое фазовое сокращение мышц глотки. Если хотя бы одна из этих защитных реакций аномальна, то обычно происходит апноэ во сне.

В младенчестве ночное апноэ является относительно распространенным явлением. Были предположены многочисленные причины его возникновения, самой вероятной из которых является незрелость мозговых хеморецепторов. Пациенты с «проклятием Ундины» страдают наиболее тяжелой формой центрального апноэ с полной остановкой дыхания во сне. Малые дыхательные расстройства во время сна могут отмечаться у пациентов с синдромом внезапной детской смерти (СВДС). Терапия ночного апноэ включает в себя стимуляторы дыхания (теофиллин), кардиореспираторный мониторинг во время сна, а в некоторых тяжелых случаях трахеотомию и ночную искусственную вентиляцию легких[132].

Обструктивное апноэ во сне встречается во всех педиатрических возрастных группах. Это может быть связано с конкретными анатомическими аномалиями, такими как увеличенные миндалины и аденоиды, синдром Пьера–Робена и размягчение трахеи и гортани. Признаки обструктивного ночного апноэ включают в себя громкий храп, обструктивные эпизоды, часто с возбуждением, поведенческие расстройства вследствие лишения сна и легочное сердце. Диагноз ставится на основании анамнеза, ЭКГ и формальных исследований сна. В определении проблемы также может оказаться полезной бронхоскопия. У детей младшего возраста с гепатомегалией можно предположить наличие легочной гипертензии.

Лечение ночного апноэ включает в себя удаление или обход препятствия. Несмотря на то, что удаление миндалин и аденоидов может улучшить проходимость дыхательных путей, обструкция последних может оставаться значительной в течение первых нескольких дней после операции. В крайне редких случаях может потребоваться трахеостомия.

Аспирация инородного тела

Аспирации инородного тела является относительно распространенным и часто катастрофическим событием у детей. Она может произойти в любом возрасте, однако наиболее часто происходит в период от 6 месяцев до 3 лет. Чаще всего аспирируемым материалом являются продукты питания (арахис, хот-доги), монеты и мелкие игрушки. Многие из этих объектов рентгенонегативны. Симптоматика аспирации связана с расположением инородного тела и временем его нахождения в дыхательных путях. Острые симптомы могут включать в себя тотальную обструкцию дыхательных путей, стридор, свистящее дыхание или острый приступ кашля; тогда как более хронические симптомы включают в себя отхождение кровавой мокроты, хронический кашель или одышку. Диагноз инородного тела в дыхательных путях ставится на основании анамнеза, физикального обследования и, в некоторых случаях, рентгенологического исследования.

С помощью опросов была оценена эффективность и безопасность «брюшных толчков». При острой обструкции верхних дыхательных путей с отсутствием движения воздуха рекомендовано использование приемов Геймлиха и похлопывание по спине. При менее острой обструкции или при нахождении инородного тела в нижних дыхательных путях для лечения применяются бронхоскопия, постуральный дренаж, физиотерапия грудной клетки, бронходилататоры и хирургическое удаление объекта[133].

Обструкция верхних дыхательных путей и менингомиелоцеле

Паралич голосовых связок возникает в результате ряда заболеваний, в том числе поражения ствола мозга и миелодисплазии. У детей с менингомиелоцеле обычно имеется мальформация Арнольда–Киари и может отмечаться стридор. В результате этого поражения возникают каудальное смещение мозга, растяжение черепных нервов и аномальная артериальная архитектоника ствола мозга.

Паралич голосовых связок может возникнуть вследствие давления на ствол мозга (гидроцефалия) или фокальных инфарктов ствола. Лечение этих нарушений включает в себя борьбу с гидроцефалией и декомпрессию шеи при мальформации Арнольда–Киари (при сохранении паралича). Несмотря на эти хирургические процедуры, некоторые дети нуждаются в трахеостомии и длительном проведении искусственной вентиляции легких.

Центральная нервная система

Системные заболевания являются частой причиной дисфункции центральной нервной системы (ЦНС) у младенцев и детей. Судороги, травма головы, инфекции ЦНС, гипоксическая или метаболическая энцефалопатия обычно вызывают острую неврологическую дисфункцию в ПОИТ. Оценка неврологической функции зависит от понимания особенностей развития двигательных и познавательных навыков. В Табл. 84-6 перечислены основные этапы развития.

Функциональное постнатальное неврологическое развитие

Двигательная функция у новорожденного зависит от гестационного, а не от послеродового возраста[134]. Т.е. ребенок, который родился на 28 неделе беременности, имеет двигательные реакции, аналогичные доношенному новорожденному, когда достигает 3-месячного возраста. Хотя неонатальные двигательные реакции потенциально формируются под влиянием коры головного мозга, большинство из них контролируется подкорковыми структурами, что обеспечивает нормальное двигательное поведение у новорожденных, которые имеют серьезное разрушение коры. У новорожденного трудно оценить интеллектуальное развитие; на начальном этапе оценка основана на отсутствии рефлексов и приобретении новых двигательных навыков. Адаптивное или взаимодействующее поведение прежде всего просматривается в приспособлении к повторяющимся раздражителям и в зрительном контакте. Умственное развитие младенца зависит от наличия внешней стимуляции и социального взаимодействия, предпочтительно с одним или несколькими людьми. Поэтому к младенцам и детям, нуждающимся в длительной интенсивной терапии, должны быть вхожи родители и ограниченное число воспитателей.

Мониторинг неврологических функций

Клиническое обследование является наиболее важным инструментом, который используется для оценки неврологических функций у детей. У активного ребенка взаимодействие с исследователем и опекунами является чувствительным индикатором высшей или комплексной функции коры. Когда когнитивная функция ребенка угнетена лекарственными препаратами или заболеванием, становится важным изучение общего уровня активности, периферических рефлексов и рефлексов ствола мозга, несмотря на то, что это грубое измерение функции ЦНС. Шкала комы Глазго является инструментом для оценки функционального состояния ЦНС у пациентов с неврологическими нарушениями (Табл. 84-7)[135]. В Табл. 84-8 представлена шкала Глазго для детей без языковых навыков.

Лабораторная оценка неврологической функции

Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) используется для диагностики судорожных припадков и изоэлектрической смерти мозга, а также для контролирования эффектов барбитуратов, назначенных для индукции комы. В других случаях данные ЭЭГ неспецифичны и, следовательно, неинформа-

Табл. 84-6 Основные этапы развития ЦНС для различных возрастных групп в норме

Возраст	Моторные навыки	Речь	Адаптивное поведение
4-6 нед	Поднимает голову в лежачем положении и поворачивается с боку на бок	Плачет	Улыбается
4 мес	Держит голову при переходе в сидячее положение из лежачего; пытается схватить крупные предметы	Издает звуки радости	Улыбается, громко смеется и показывает радость при виде знакомых предметов или лиц
5 мес	Добровольно захватывает предметы обеими руками; играет с пальцами ног	Издает примитивные звуки	Улыбается себе, глядя в зеркало (агу)
6 мес	Захватывает предметы одной рукой; склонность к переворачиванию из положения лежа на спине; сидит с поддержкой	Имеет увеличенный набор звуков	Выражает недовольство и предпочтения в еде
8 мес	Сидит без поддержки; перемещает предметы из руки в руку; склонность к переворачиванию из положения лежа на спине	Объединяет слоги (мама, папа, баба)	Реагирует на «нет»
10 мес	Хорошо сидит; ползает; стоит с поддержкой; противопоставляет большой палец при захвате мелких предметов		Показывает «пока-пока», играет в «ладушки» и «гляделки»
12 мес	Стоит с поддержкой; ходит с поддержкой	Произносит два или три слова со значением	Понимает названия предметов; проявляет интерес к картинкам
15 мес	Ходит самостоятельно	Произносит несколько слов разборчиво	Просит, указывая или показывая
18 мес	Поднимается и спускается с поддержкой; снимает одежду	Произносит много слов разборчиво	Выполняет простые команды
2 года	Самостоятельно поднимается и спускается по лестнице; бегает	Составляет фразы из 2-3 слов	Участвует в организованной игре; указывает на некоторые части тела

Модификация Crone RK: Pediatric critical care: Supporting the developing organ system. Источник: Shoemaker WC (ed): Critical Care: State of the Art, vol 5. Fullerton, CA, Society of Critical Care Medicine, 1984, p D1

тивны. Потенциалы мозга (слуховые, зрительные и соматосенсорные) позволяют провести неврологическую оценку пациентов в коме или под наркозом. Вызванные потенциалы показывают незначительно функционирующие нейроны, которые не обнаруживаются клинически. Асимметрия, аномалия или отсутствие проводимости от слуховых, зрительных или тактильных анализаторов через ствол мозга в кору предоставляют полезную информацию о прогрессе или восстановлении после неврологической травмы. Несмотря на то, что барбитураты не сильно влияют на вызванные потенциалы, уплощенная ЭЭГ при барбитуровой коме не может служить диагностическим критерием смерти мозга.

Компьютерная томография обеспечивает быстрое обнаружение поражения ЦНС, помогает определить степень структурных повреждений и позволяет неинвазивно оценить внутричерепное давление (ВЧД). УЗИ головы является прикроватным методом, используемым для оценки размеров желудочков и у детей с несросшимися черепными швами. МРТ позволяет визуализировать внутриорбитальные и глазные травмы, травмы ствола мозга и повреждения спинного мозга, также она хорошо определяет аномалии мягких тканей[136]. Основными недостатками МРТ являются время, необходимое для каждого обследования, и относительная недосягаемость пациента во время сканирования. У маленьких детей может быть проблематичным поддерживание нормальной температуры тела во время проведения МРТ, потому что комната с томографом должна быть холодной. У пациентов, которые имеют значительную кардиореспираторную патологию, проведение МРТ может быть небезопасным, поскольку поддерживающая аппаратура (многие насосы и респираторы) не может войти в сканер.

Ультразвуковая допплерография обеспечивает прикроватную оценку скорости мозгового кровотока в отделении интенсивной терапии. Несмотря на отсутствие непосредственного измерения мозгового кровотока, ультразвуковая допплерография является полезным прикроватным помощником для терапии. Сканирование мозгового кровотока является «золотым стандартом» и, как правило, требуется для диагностики смерти мозга во время барбитуровой комы.

ВЧД может контролироваться введением катетера в боковой желудочек, вставкой субарахноидального электрода или датчика в эпидуральное пространство или паренхиму мозга. Желудочковый катетер обеспечивает точный сигнал и позволяет вывести спинномозговую жидкость (для снижения ВЧД). Другие устройства, используемые для измерения ВЧД, обеспечивают менее точные данные о давлении и не позволяют удалять ликвор.

Табл. 84-7 Шкала комы Глазго*

Признак	Оценка	Балл
Открывание глаз	Спонтанное	4
	На обращение	3
	На боль	2
	Отсутствует	1
Лучший словесный ответ	Ориентированный	5
	Спутанный	4
	Несоответствующий	3
	Непонятный	2
	Отсутствует	1
Лучший двигательный ответ	Выполняет команды	6
	Локализует боль	5
	Отрицательно реагирует на боль	4
	Сгибание в ответ на боль	3
	Разгибание в ответ на боль	2
	Отсутствует	1

*Также см. Гл. 46 и 63

Модификация Teasdale G, Jennett B: Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale. Lancet 2:81, 1974

Табл. 84-8 Модифицированная шкала комы для младенцев

Деятельность	Лучший ответ	Балл
Открывание глаз	Спонтанное	4
	На обращение	3
	На боль	2
	Отсутствует	1
Вербальная	Лепетание и гуление	5
	Раздраженный плач	4
	Плач в ответ на боль	3
	Стон в ответ на боль	2
	Отсутствует	1
Моторная	Нормальные спонтанные движения	6
	Отрицательная реакция на прикосновения	5
	Отрицательная реакция на боль	4
	Аномальное сгибание	3
	Аномальное разгибание	2
	Отсутствует	1

Источник: Ramondi AJ: Head injury in the infant and toddler. Childs Brain 11:12, 1984

Патофизиология неврологических заболеваний

Патофизиология критических неврологических заболеваний включает в себя повышенное внутричерепное давление, аномальный импульс (эпилептический статус) и фокальную потерю функционирующих нейронов (см. Гл. 63).

Увеличение внутричерепного давления

Повышенное внутричерепное давление при тяжелых неврологических заболеваниях увеличивает заболеваемость и смертность. К таким заболеваниям относятся травмы головы, синдром Рейе, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, метаболическая энцефалопатия, объемные внутричерепные образования и гидроцефалия. Внутричерепное давление повышается, когда увеличивается объем одного из четырех отделов (ликвор, кровь, мозг и поддерживающие ткани) в полости черепа. Увеличение одного отдела может происходить без повышения ВЧД, если равный ему объем вытесняется из другого. Когда перераспределение становится невозможным, ВЧД повышается пропорционально добавочному объему[137]. У детей старшего возраста и взрослых, имеющих жесткий череп, полость черепа не расширяется, а его содержимое – не сжимаемо.

Характеристика интракраниального комплайенса

Внутричерепная гипертензия вызывает неврологические повреждения двумя механизмами: (1) достаточно высокое ВЧД снижает церебральное перфузионное давление и вызывает ишемию головного мозга и (2) достаточно высокое ВЧД вызывает компрессию и перемещение ствола мозга и других жизненно важных структур. Мониторинг ВЧД и предупреждающее лечение внутричерепной гипертензии могут улучшить результат лечения, особенно у пациентов с травмой головы[138].

Зачастую бывает трудно определить риск развития внутричерепной гипертензии. Нормальная КТ черепа

не всегда исключает возникновение внутричерепной гипертензии, так же как открытые роднички/швы. В одном исследовании было выявлено повышение ВЧД более чем на 20 *мм рт. ст.* выше нормы у 86% детей с 3-8 баллами по шкале Глазго[139]. Несмотря на то, что мониторинг ВЧД не заменяет тщательного неврологического обследования, с его помощью можно предположить необходимость дальнейшего вмешательства. У пациентов с черепно-мозговой травмой внутричерепная гипертензия может произойти с хирургическим вмешательством или без, или после эвакуации гематомы.

Хотя результаты лечения у детей лучше, чем у взрослых с аналогичными травмами головы, у них может оставаться значительное долгосрочное повреждение ЦНС[140]. Быстрое распознавание и лечение повышенного внутричерепного давления увеличивают выживаемость и улучшают неврологические исходы[141].

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия

Существует мало доказательств того, что повышенное внутричерепное давление или его коррекция меняют исход у пациентов с гипоксически-ишемической энцефалопатией. Остается клиническое впечатление, что исход оказывается менее благоприятным у пациентов с травмой или метаболической энцефалопатией и что активное ведение ВЧД в лучшем случае предотвращает дальнейшее повреждение центральной нервной системы, что важно. Шкала комы Глазго обеспечивает приемлемую оценку неврологических функций у таких больных.

Гидроцефалия

Другой причиной внутричерепной гипертензии является увеличение объема цереброспинальной жидкости (т.е. гидроцефалия). Обычные причины гидроцефалии включают в себя: обструкцию желудочковых шунтов, стеноз/компрессию сильвиева водопровода (в результате врожденных пороков развития, инфекции, опухоли в задней черепной ямке или внутричерепного кровотечения). Для уменьшения объема ликвора может оказаться спасительной постановка внешнего или внутреннего шунта.

Опухоли

Опухоли головного мозга у детей встречаются часто, многие из которых располагаются в задней черепной ямке. Начальными проявлениями могут быть очаговая симптоматика, атаксия или симптомы повышенного внутричерепного давления.

Рекомендации по мониторингу ВЧД

Пациенты с травмой головы, синдромом Рейе или метаболической энцефалопатией являются кандидатами для мониторинга ВЧД, если они имеют: оценку по шкале Глазго в 8 и менее баллов, клинические признаки повышенного внутричерепного давления или доказательства его наличия на КТ. До имплантации монитора ВЧД необходимо скорректировать коагулопатии.

Лечение повышенного внутричерепного давления

При наличии внутричерепной гипертензии необходимо быстро начать лечение. Несмотря на то, что удаление ликвора резко уменьшает ВЧД, необходимо искать и лечить основную причину повышенного ВЧД (т.е. следует эвакуировать гематомы, при необходимости назначить антибиотики, а также нужно спланировать операцию по удалению опухоли или других новообразований). Лечение повышенного внутричерепного давления включает в себя лечение положением, оксигенацию и назначение гипертонических растворов.

Положение. Подъем головного конца кровати на 15-30 градусов и срединное положение головы улучшают венозный отток от головного мозга. Даже легкое движение головы на несколько градусов от срединной линии может удвоить внутричерепное давление.

Адекватная оксигенация. Дети с повышенным внутричерепным давлением должны быть интубированы после соответствующей премедикации, для смягчения дальнейшего увеличения ВЧД. При искусственной вентиляции легких следует поддерживать PaO_2 на уровне 100 *мм рт. ст.* или выше и $PaCO_2$ в пределах 30-35 *мм рт. ст.* (по возможности). Для этих целей следует использовать самое низкое давление в дыхательных путях, во избежание его влияния на венозный отток от головы. Среднее артериальное давление следует поддерживать на преинтубационном уровне.

Маннитол и гипертонический раствор Маннитол снижает внутричерепное давление за счет уменьшения вязкости крови, транзиторного увеличения церебрального кровотока и повышения транспорта кислорода. Концентрация аденозина уменьшается, и в областях с неизмененной ауторегуляцией сохраняется церебральный кровоток[142]. Церебральный кровоток остается постоянным, несмотря на снижение церебрального объема крови и ВЧД. Маннитол также снижает ВЧД путем элиминации воды из паренхимы головного мозга и ее выделения с мочой[143]. Развитие этого осмотического эффекта препарата занимает от 20 до 30 *мин*. Прерывистое внутривенное болюсное введение маннитола в дозировке 0,25-1 *г/кг* проводят под контролем ВЧД. Со временем препарат попадает в ликвор и может увеличить внутричерепное давление.

Становится популярным использование 3% солевого раствора для лечения повышенного внутричерепного давления[144], потому что натрий медленно проникает через гематоэнцефалический барьер и имеет осмотический градиент, как у маннитола. Трехпроцентный солевой раствор теоретически имеет дополнительные полезные свойства, такие как повышение сердечного выброса, уменьшение воспаления, восстановление нормального мембранного потенциала покоя клеток и объема клеток и стимуляция выработки предсердного натрийуретического пептида.

Миорелаксанты

Расслабление поперечно-полосатой мускулатуры может уменьшить ВЧД за счет снижения повышенного внутригрудного и венозного давления, вызванного кашлем, напряжением или сопротивлением аппарату ИВЛ.

Седация

Страх, тревога и реакция на болевое раздражение могут увеличить церебральный кровоток и ВЧД. Седация у пациентов в бессознательном состоянии может затушевать неврологическую картину, но во многих случаях снижение ВЧД оказывается важнее. Большинство внутривенных седативных препаратов, таких как бензодиазепины, бутирофеноны и барбитураты, снижают церебральный кровоток и внутричерепное давление. Кетамин повышает внутричерепное давление и в большинстве случаев следует

избегать его применения. Если дыхание пациента находится под контролем, то можно применять опиаты.

Стероиды

Стероиды уменьшают вазогенный отек вокруг опухолей головного мозга, снижают отек восьмого нерва (при бактериальном менингите) и связанную с этим потерю слуха[145]. Стероиды не играют роли в лечении черепно-мозговой травмы или тотального церебрального отека[146]. При назначении стероидов следует проявлять осторожность (предотвращение развития язвы желудка).

Контроль температуры

Гипертермия может быть вредна для пациентов с черепно-мозговой травмой. Увеличение температуры тела даже на несколько градусов значительно увеличивает повреждение ЦНС у пациентов с черепно-мозговой травмой и повреждениями мозга от других причин. При повышении температуры на каждый градус скорость церебрального метаболизма увеличивается на 5-7%. Для уменьшения температуры мозга используются жаропонижающие средства (ацетаминофен) и охлаждающие устройства. Гипотермия снижает скорость метаболизма мозга. Например, при 30°*C* церебральный метаболизм примерно на 50% ниже контрольных значений[147]. Индукция гипотермии до возникновения церебрального ишемического инсульта позволяет увеличить периоды неполноценного церебрального кровотока перед повреждением ЦНС, но есть некоторые свидетельства о том, что вызванная гипотермия после инсульта улучшает неврологические исходы[148]. Снижение температуры тела до 35°*C* уменьшает длительность повреждения ЦНС[149]. Температура ниже 33°*C* увеличивает повреждения и смертность, связанные с повышением уровня метаболизма, повышенной кровоточивостью и более частыми инфекциями. Только если пациент парализован и находится под наркозом, следует применять гипотермию для предотвращения дрожи.

Контроль глюкозы

Гипергликемия может ухудшить неврологический исход после травмы головы у детей и взрослых[150,151]. У животных гипергликемия усиливает повреждение ЦНС, вероятно, оттого, что вызывает лактатацидоз[152-154]. Назначение достаточного количества инсулина, для поддержания концентрации глюкозы ближе к нормальным значениям, связано с меньшим неврологическим дефицитом, чем у животных с гипергликемией[155]. Гипогликемии также следует избегать. Растворы, содержащие декстрозу должны назначаться пациентам с черепно-мозговой травмой в случае, если имеются явные доказательства гипогликемии, и только в таком количестве, которого достаточно для поддержания нормогликемии.

Контроль над судорогами

Судороги увеличивают метаболические потребности головного мозга и повышают церебральный кровоток, церебральный объем крови и ВЧД[156]. Для определения наличия или отсутствия судорог у парализованных пациентов необходимо провести ЭЭГ. Нужно обязательно проводить активное лечение судорог, используя для этой цели противосудорожные препараты.

Барбитураты

Барбитураты снижают церебральный кровоток и метаболизм в мозге. Тиопентал (внутривенно болюсно 1-5 *мг/кг*) снижает ВЧД от 5 до 10 *мин*. Болюс фенобарбитала (Нембутала) (3 *мг/кг* или более, внутривенно), а также его непрерывная инфузия (1-2 *мг/кг/ч*) эффективно снижают ВЧД. Их уровень в крови от 20 до 40 *мг/л*, как правило, приводит к значительному снижению ВЧД. Для ликвидации «вспышек» припадков могут быть необходимы более высокие концентрации барбитуратов. В этих дозах их метаболизм и экскреция могут измениться, так что необходимо тщательно контролировать их уровни в крови. Как правило, осложнениями приема барбитуратов являются угнетение миокарда и гипотония. Следовательно, нужно внимательно мониторировать сердечно-сосудистую систему, и должны быть предприняты меры для улучшения сердечной функции и артериального давления[157.] Несмотря на то, что назначенные барбитураты снижают ВЧД, они не могут улучшить выживаемость или неврологические исходы[158-160].

Лидокаин

Лидокаин (1 *мг/кг* болюсно внутривенно) может свести к минимуму повышение ВЧД, связанное с вредной стимуляцией дыхательных путей (например, эндотрахеальная санация).

Эпилептический статус у детей

Эпилептический статус представляет собой возникновение непрерывного двигательного припадка, который длится более 20 *мин*, или серии припадков без случайного пробуждения. Несмотря на то, что врачам никогда не найти истинную причину судорог, чаще всего они развиваются при инфекциях (менингит или энцефалит) и метаболических нарушениях (токсины, травмы головы, гипоксические и ишемические повреждения). В связи с увеличением судорожной активности при эпилептическом статусе, усиливается метаболизм мозга и скелетных мышц и повышается потребление кислорода, что приводит к риску возникновения у ребенка клеточной гипоксии. Обструкция дыхательных путей, неэффективная экскурсия грудной клетки и диафрагмы могут ограничить вентиляцию, а также усугубить артериальную гипоксемию и гиперкапнию во время судорожного припадка.

Лечение припадка начинается с обеспечения проходимости дыхательных путей, подачи кислорода и проведения адекватной вентиляции. Для прекращения судорог назначаются внутривенные противосудорожные препараты. К часто используемым противосудорожным препаратам относятся лоразепам, фенобарбитал, паральдегид и фенитоин.

Лоразепам – быстродействующий и надежный препарат, который используется для устранения судорог. Он назначается болюсно (0,1 *мг/кг*) внутривенно или ректально, когда нет внутривенного доступа. Также судороги останавливает фенобарбитал (5-10 *мг/кг* болюсно) (максимальная доза 20 *мг/кг*). Главное осложнение от применения лоразепама – угнетение дыхания при введении в высоких дозах. Совместное назначение фенобарбитала и лоразепама увеличивает угнетение дыхания. Фосфенитоин также вводится внутривенно (до 20 *мг/кг*); его следует вводить медленно, чтобы избежать угнетения сердечно-сосудистой деятельности. Паральдегид (0,3 *мл/кг*) можно назначать ректально. Наконец, внутривенная инъекция 1-4 *мг/кг* тиопентала натрия ликвидирует наиболее трудно разрешимые судорожные припадки; большие дозы препарата могут привести к апноэ, и становится реальным риск рвоты с аспирацией желудочного содержимого. Когда судороги устранены, нужно определить причину их возникновения.

Смерть мозга

Необратимое прекращение кардиореспираторной функции является наиболее распространенным определением смерти (см. также Гл. 98). Однако появление трансплантологии и потребность в органах сделали определение смерти менее ясным. Проблемой является то, что кардиореспираторную функцию можно поддерживать в течение неопределенного срока, даже после прекращения функционирования мозга. Следовательно, смерть мозга («постоянное прекращение функции мозга») является клиническим и юридическим определением смерти.

К критериям смерти мозга относится необратимое отсутствие корковой и стволовой функции. Отсутствие корковой функции определяется как отсутствие кортикально-опосредованного ответа на внешние раздражители[161]. Отсутствие стволовой функции мозга – как отсутствие рефлексов ствола мозга (реакция зрачков на свет, роговичный, окулоцефальный, окуловестибулярный, глоточный и дыхательный рефлексы).

Смерть мозга становится необратимой, когда причина комы достаточна, чтобы объяснить потерю функции мозга, и когда возможность восстановления исключается клиническими наблюдениями, лабораторными исследованиями или их совокупностью. Лабораторные исследования включают в себя анализ крови и мочи на токсичные вещества, ЭЭГ, радионуклидное сканирование мозга, церебральную ангиографию и вызванные потенциалы мозга. Эти тесты являются дополнением к анамнезу заболевания и физикальному обследованию. Нужно исключать факторы, которые могут имитировать клинические или лабораторные критерии отсутствия функции мозга (центральная температура (ядра тела) <30°C и высокая концентрация барбитуратов в крови). Как гипотермия, так и барбитураты способны существенно снижать электрическую активность мозга, что делает бессмысленной ЭЭГ. В таких случаях радионуклидная ангиография с изомером технеция $^{99}Tc^{m}$ будет демонстрировать наличие или отсутствие церебрального кровотока. У пациентов со смертью мозга отсутствуют артериальный кровоток в передней и средней мозговых артериях и венозный кровоток в сагиттальном синусе, но, как правило, в экстракраниальных тканях кровоток сохраняется. Это исследование не зависит от базальной температуры пациента или действия барбитуратов. До прекращения ухода за пациентом необходимо, чтобы у двух или более врачей совпал клинический и/или лабораторный диагноз смерти мозга. Все доказательства гибели мозга и все связанные с этим обсуждения должны быть четко описаны в истории болезни пациента.

Всякий раз, когда у пациента констатирована смерть мозга, его семье предлагается рассмотреть вопрос о донорстве органов. После смерти также возможно донорство тканей (например, глаза и клапанов сердца). Региональные закупочные учреждения могут обеспечить протоколами и поддержкой сотрудников ОИТ и семьи.

Мочевая система

Структурно-функциональное развитие выделительной системы

Эмбриональное развитие почек начинается на середине третьей недели гестации с развития пронефроса. На 10 неделе беременности существуют функционирующая почка и системы сбора; моча плода экскретируется в мочевой пузырь. На сроке 32-36 недель каждая почка имеет полный набор нефронов. В Табл. 84-9 представлены нормальные показатели функционирования почек у детей.

Функциональное развитие почек

Рост почек не зависит от функциональных требований, поскольку основным экскреторным органом плода является плацента. Почечный рост увеличивается линейно с массой и площадью поверхности тела во время третьего триместра беременности. На 28-35 неделях беременности быстро увеличивается скорость клубочковой фильтрации (СКФ). К 2-недельному возрасту СКФ от 10 *мл/мин/м*^{2} увеличивается до 20 *мл/мин/м*^{2}. Несмотря на то, что скорость клубочковой фильтрации у недоношенных ниже, темпы роста аналогичны таковым у доношенных[162]. Тубулярная функция у доношенных новорожденных окончательно не сформирована. Почки новорожденных чувствительны к антидиуретическому гормону (АДГ) и вазопрессину; осмолярность мочи может варьировать от 50 до 780 *мОсм/л*[163]. Тубулярная функция у недоношенных детей является еще менее зрелой.

У новорожденного почечный порог для бикарбоната около 20 *мЭкв/л*, и это означает, что стандартная номограмма кислотно-щелочного состояния не может использоваться у младенцев, потому что у них 20 *мЭкв/л* бикарбоната в сыворотке не являются показателем метаболического ацидоза. Порог почечных канальцев для глюкозы у доношенных новорожденных похож на таковой у взрослых, но у недоношенных он составляет всего 6,9-8,3 *ммоль/л*. У доношенного младенца на третий день жизни фракционная экскреция натрия составляет менее 1%. Фракционная экскреция натрия может быть значительно выше (5%) у недоношенных новорожденных[164]. Концентрации ренина, ангиотензина и альдостерона высоки у новорожденных и снижаются в течение первых недель жизни. Нормальные значения функции почек у детей представлены в Табл. 84-9[165].

Почечная недостаточность

Острая почечная недостаточность определяется как резкая, часто временная, потеря почечной функции (см. Гл. 65 и 67).Чаще всего проявляется олигурией, как исключение – полиурия; анурия встречается редко. При этой патологии изменяются объем и состав мочи; часто отмечаются расстройства жидкостного, электролитного и кислотно-основного состояния. Терапия определяется обеспечением нормального метаболического и жидкостного гомеостаза, нутритивной поддержкой и проявлением терпения. Острая почечная недостаточность обусловлена преренальными, постренальными (обструктивные) причинами или заболеваниями почек. Преренальные причины связаны с сокращением почечного кровотока. Снижение сердечного выброса и почечного кровотока является частой причиной снижения выделения мочи и приводит к азотемии и ишемическому повреждению почек. Адекватность объема циркулирующей крови оценивается измерением ЦВД и сердечного выброса, оценкой почечного кровотока с помощью допплерографии или радиологическими методами визуализации. Эти исследования помогают дифференцировать преренальные причины от ренальных азотемии, но они могут оказаться трудоемкими у новорожденных.

Постренальная обструкция (препятствие оттоку мочи) может возникнуть в любом месте системы коллекторов, но чаще всего она происходит в виде частичной обструкции шейки мочевого пузыря, мочеточниково-пузырного или мочеточникового перехода. Все эти пороки развития вызывают обструктивную нефропатию, повреждение почек или почечную недостаточность. Признаки обструкции могут быть незаметными, для их обнаружения требуется радиологическая, ультразвуковая или эндоскопическая оценка. Частыми клиническими проявлениями обструктивного поражения являются рецидивирующие инфекции мочевых путей[166].

Ренальными причинами почечной недостаточности являются поражения почечных клубочков, канальцев или кровеносных сосудов. К заболеваниям клубочков относятся: гемолитико-уремический синдром, постстрептококковый гломерулонефрит, пурпура Шенлейн–Геноха и другие воспалительные и иммунные заболевания. Острое повреждение канальцев чаще всего вызвано гипоксией и ишемией; другими причинами являются: рабдомиолиз, сепсис, гипертермия, гемолиз и воздействие различных нефротоксинов (например, ртуть, четыреххлористый углерод и этиленгликоль). Сосудистые заболевания, в том числе артериальная эмболия, тромбоз вен и врожденные пороки развития, также являются причинами острой почечной недостаточности.

Гемолитико-уремический синдром (ГУС)

ГУС является одной из наиболее распространенных причин острой почечной недостаточности у детей. Этот синдром характеризуется острым повреждением почек с наличием микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении. В Северной Америке ГУС чаще всего связан с инфицированием цитотоксической E.coli 0157, но было замечено, что другие серотипы кишечной палочки и другие шигаподобные токсин-продуцирующие бактерии бывают причастны к возникновению ГУС[167].

E.coli 0157 находится в желудочно-кишечном тракте крупного рогатого скота и может загрязнить мясо во время обработки[168]. Микроорганизмы погибают при кулинарной обработке. Инфекция может передаваться от человека к человеку в детских садах, различных учреждениях и в военных гарнизонах. Существует также семейная форма заболевания, которая составляет небольшой процент от общего числа случаев[169].

ГУС встречается преимущественно в возрасте 0,5-4 лет, но может обнаруживаться во всех возрастных группах[170]. Он имеет много сходных лабораторных и клинических черт с болезнью взрослых – тромбоцитопенической пурпурой. На самом деле, некоторые исследователи считают эти два расстройства непрерывным продолжением одной и той же болезни. Нарушения, развивающиеся при ГУС, как полагают, вызваны цитотоксинами и липополисахаридом бактериальных эндотоксинов. Индуцированные токсинами повреждения почечного эндотелия, сосудистой сети и других органов прямо или косвенно связаны с активацией лейкоцитов[171]. В патогенезе этого заболевания, вероятно, играют роль цитокины, такие как интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли, простагландин I2, тромбоксан A_2 и мультимеры фактора фон Виллебранда[172].

Инкубационный период длится от 3 до 12 дней. Симптомы присутствуют около недели. Пациенты, как правило, имеют спастические боли в животе, кровавый понос, тенезмы, рвоту[173]. В среднем ГУС развивается приблизительно у 10% детей с E.coli 0157-индуцированной кровавой диареей. У умеренно пораженных больных отмечаются анемия, тромбоцитопения, азотемия и снижение диуреза, и они имеют неосложненное течение. При тяжелой степени обычно имеется анурия, могут возникнуть гипертония и судороги; продолжительность болезни длительная. У некоторых детей отмечается постоянная и прогрессирующая почечная недостаточность, тяжелый и рецидивирующий гемолиз, тромбоцитопения и неврологические нарушения.

Табл. 84-9 Нормальные значения показателей почечной функции у детей

	Возраст	Значение
Креатинин (*мкмоль/л*)	1 год 10 лет 18 лет	36,2 ± 8,8 53,9 ± 19,4 80,4 ± 15,0
Скорость клубочковой фильтрации (*мл/мин/1,72м²*)	2-8 дней 6-12 месяцев 2-12 лет	39 (в диапазоне 17-60) 103 (в диапазоне 49-157) 127 (в диапазоне 89-165)
Осмолярность мочи (*мОсм/л*)	1 месяц 2-16 лет	600-1100 1089 (в диапазоне 870-1309)

Модификация Goldsmith DI: Clinical and laboratory evaluation of renal function. Источник: Edelman CM Jr (ed): Pediatric Kidney Disease. Boston, Little, Brown, 1978, p 213

К гематологическим нарушениям относятся гемолиз и тромбоцитопения. Гемолиз часто вызывает гипербилирубинемию, и, несмотря на ретикулоцитоз, возникает тяжелая анемия с концентрацией гемоглобина от 40 до 50 *г/л*. Тромбоцитопения является результатом разрушения и поглощения тромбоцитов в печени и селезенке[174]. У оставшихся тромбоцитов имеются нарушения агрегации[175]. Относительно распространено диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС). Наиболее постоянной находкой при ГУС являются повреждения эндотелия капилляров клубочков. Острая почечная недостаточность с олигурией или анурией обычно длится менее недели, но может сохраняться более 10 недель[176]. Преобладание гломерулярного и/или артериального повреждения зависит от наличия и степени почечной недостаточности (повреждение клубочков), гемолиза и гипертензии (артериальное повреждение). Нарушение деятельности ЦНС проявляется снижением уровня сознания, судорогами, раздражительностью, атаксией, гипотонией, гемипарезом, гиперрефлексией и галлюцинациями; эти проблемы могут быть вызваны тяжелой артериальной гипертензией, нарушением электролитного баланса, микротромбами или отеком мозга и повышением внутричерепного давления[177]. Обычно имеются брюшные спазмы, которые трудно отличить от кишечной непроходимости, стриктуры или перфорации кишечника, гангрены толстой кишки или другой экстренной хирургической патологии[178]. У пациентов с ГУС часто встречается панкреатит. ЗСН (застойная сердечная недостаточность) может возникнуть при перегрузке жидкостью, гипертонии, анемии или при угнетении миокарда циркулирующими эндотоксинами.

Терапия ГУС, в первую очередь, поддерживающая. Должно быть уделено тщательное внимание объему жидкости, электролитному и кислотно-щелочному балансу, питанию, борьбе с сепсисом, лечению артериальной гипертензии и коагулопатии. Изоляция кишечного содержимого является обязательной мерой для предотвращения вторичного распространения заболевания. Для ведения этих пациентов важно измерять точное количество имеющейся

и выделенной жидкости, часто оценивать массу и объем. Для измерения ЦВД, забора крови и внутривенного введения лекарственных препаратов и питания используется центральный венозный катетер. По возможности, следует избегать применения нефротоксических препаратов. Если есть необходимость в назначении такого лекарственного средства, то следует скорректировать дозу препарата и внимательно контролировать его концентрацию в сыворотке. Суточный объем жидкости должен быть ограничен количеством, необходимым для восполнения физиологических потерь. Введенные жидкости должны восполнять запас электролитов, вследствие их потерь с выделенной жидкостью. Необходима энергетическая поддержка. Предпочтительней применять энтеральное питание, но при возникновении кишечной непроходимости может потребоваться парентеральное питание. Антидиарейные препараты увеличивают продолжительность колита; антибиотики могут увеличить риск для гемолитико-уремического синдрома[179,180]. На сегодняшний день не существует эффективного специфического лечения. Гепарин, фибринолитические препараты, аспирин, дипиридамол, кортикостероиды, витамин Е и фуросемид не влияют на исход ГУС[181]. Использование иммуноглобулинов, плазмафереза и инфузий свежезамороженной плазмы показали смешанные результаты, но не продемонстрировали никакого долгосрочного терапевтического эффекта.

В результате диализа, улучшения питания и поддерживающей терапии смертность снизилась от 100% (в первом сообщении) до менее 10% (в течение последних 30 лет). В развивающихся странах и у детей с генетической предрасположенностью к ГУС остается высокий уровень смертности от этой патологии.

Перитонеальный диализ требует постановки мягкого перфорированного катетера в брюшную полость. При подтверждении проходимости катетера вводится раствор диализата, который приходит в равновесие с плазмой и внеклеточной жидкостью. Париетальная и висцеральная брюшина функционирует как полупроницаемая мембрана диализа. Диализат аналогичен плазме и состоит приблизительно из 130 *ммоль/л* натрия, 100 *ммоль/л* хлора, 35 *мЭкв/л* ацетата или лактата (в качестве буфера), 1,75 *ммоль/л* кальция и 0,75 *ммоль/л* магния. Концентрация глюкозы в растворе может быть изоосмотической или гиперосмотической. Гиперосмотические растворы уводят за собой жидкость и электролиты. Может произойти респираторный диссонанс с перитонеальным диализом, поскольку повышение внутрибрюшного давления, вызванного наличием диализата в брюшной полости, может препятствовать эффективной произвольной вентиляции. В этом случае нужно будет использовать механическую вентиляцию. Распространенным осложнением перитонеального диализа является бактериальный или грибковый перитонит. Другими его осложнениями являются сильное обезвоживание, сосудистый коллапс и нарушение обмена веществ. Принципы гемодиализа являются, по сути, такими же, как при перитонеальном диализе, но при гемодиализе кровь взаимодействует с полупроницаемой мембраной, а не с брюшиной. Гемодиализ эффективнее перитонеального диализа и является более целесообразным в острых ситуациях. Гемофильтрация и ультрафильтрация являются процессами, при которых кровь очищается с помощью конвективного транспорта растворенного вещества. Во время этой процедуры гидростатическим давлением, воздействующим на высокопроницаемую мембрану, создается ультрафильтрат плазмы. Требуется одновременное восполнение объема крови модифицированным лактатным раствором Рингера[182].

Исход

При острой почечной недостаточности прогноз зависит от возраста пациента, сопутствующих заболеваний, а также степени вызванной ишемии (см. также Гл. 18). Как правило, у детей прогноз благоприятней, чем у взрослых – дети обычно полностью восстанавливаются после инфаркта почек при непродолжительной гипоксии или ишемии, если другие органы и системы остались интактны[183]. Дети с хронической почечной недостаточностью нуждаются в длительном амбулаторном перитонеальном диализе или гемодиализе, пока им не будет проведена трансплантация почки[184].

Эндокринная система

Подробное обсуждение хронических эндокринологических заболеваний выходит за рамки этой главы, но в нижеследующих разделах рассматриваются наиболее часто встречающиеся острые патологии в ПОИТ.

Надпочечник

Патология надпочечников проявляется дефицитом или избыточной продукцией глюкокортикоидов и/или минералокортикоидов. Многие из этих расстройств диагностируются и лечатся, как у взрослых. В данных разделах вкратце будут обсуждаться врожденная дисфункция коры надпочечников, феохромоцитома и ятрогенная хроническая надпочечниковая недостаточность.

Врожденная дисфункция коры надпочечников

Врожденная дисфункция коры надпочечников является аутосомно-рецессивным заболеванием, которое связано с дефицитом 21-, 11- или 17-гидроксилазы. У детей дефицит 21-гидроксилазы может быть частичным (простая вирилизирующая форма) или более полным (сольтеряющая форма); при рождении у пораженных детей отмечается маскулинизация половых органов, а дети с более полным дефицитом демонстрируют состояние с прогрессивной потерей соли (потеря натрия и повышение уровня калия). Это состояние, как правило, проявляется в первые недели жизни, в виде затруднения кормления, рвоты и задержки развития. Клинические и анамнестические данные наводят на мысль о стенозе привратника. Если дефицит не диагностируется и не лечится в раннем возрасте, у больных детей может возникнуть сердечно-сосудистая недостаточность. В крови необходимо определить содержание электролитов, глюкозы и, в случае неустановленного диагноза, адренокортикотропный гормон (АКТГ), кортизол, альдостерон и активность ренина плазмы.

При лечении требуется активно поддерживать внутрисосудистый объем, функцию миокарда, уровень глюкозы и замещать дефицит гормонов. Уровень кортизола может быть восполнен пероральным назначением гидрокортизона в дозировке 25 *мг/м^2/сут* в три приема, если ребенок не может переносить пероральных препаратов, можно вводить внутримышечно кортизона ацетат (37,5 *мг/м^2/сут* раз в 3 дня). Для экстренной терапии, когда невозможен прием пероральных препаратов и имеется плохое кровоснабжение мышц, гидрокортизона ацетат вводят внутривенно струйно (1,5-2 *мг/кг*), а затем 25-250 *мг/сут* в несколько введений. Для восполнения

минералокортикоидов используется кортизона ацетат внутрь в дозе от 0,05 до 0,2 *мг/сут;* этим пациентам обычно требуется добавление соли к питанию. Дефицит 11- и 17-гидроксилазы не приводит к потери соли; обычно его начальными признаками являются маскулинизация и гипертония[185].

Феохромоцитома

В детстве диагностируются менее 5% феохромоцитом. Как правило, эта опухоль ограничена мозговым веществом надпочечников, но она может возникнуть в любом месте симпатической нервной системы. Клинические признаки избытка катехоламинов являются такими же, как у взрослых.

Ятрогенная хроническая надпочечниковая недостаточность

Для лечения астмы, нефротического синдрома и злокачественных опухолей, как правило, используется длительное ежедневное применение кортикостероидов. Такое использование может привести к недостаточности надпочечников и повышает риск развития сердечно-сосудистой недостаточности во время тяжелой болезни или стресса. У детей при местном использовании стероидов также может подавляться продукция АКТГ. Требуется восполнение стресс-уровня стероидов (троекратная замещающая суточная доза).

Передняя доля гипофиза

Пангипопитуитаризм, как правило, вторичен по отношению к опухоли или к агрессивному рассечению опухоли[186]. К острым проблемам ОРИТ, связанным с этой патологией, относятся поддержка надпочечников и нарушения выработки АДГ.

Несахарный диабет

Несахарный диабет может быть центрального, ренального или психогенного происхождения. Центральный механизм является наиболее распространенной формой у пациентов в ОИТ. Отсутствие действия АДГ проявляется в виде полиурии и полидипсии; пациенты с тяжелой формой этого заболевания могут быть не способны пить достаточное количество жидкости для удовлетворения своих потребностей, и у них может развиться выраженная гиповолемия. Развитие несахарного диабета провоцируют опухоли головного мозга, травмы головы, нейрохирургические вмешательства и клиническая смерть мозга[187,188]. Терапия, в условиях отделения интенсивной терапии, включает в себя восполнение жидкости или, при тяжелых формах, гормональное замещение назначением водного вазопрессина (Pitressin) в дозировке 0,1-1 *мл* внутримышечно (длительность от 4 до 6 *ч*); масляный раствор питрессина танната 0,25-1 *мл* внутримышечно (длительность от 24 до 72 *ч*); или десмопрессина ацетата интраназально 2,5-10 *мг* два раза в день (длительность от 10 до 11 *ч*). Данный клинический синдром может быть транзиторным или хроническим. В любом случае, важное значение имеет строгий контроль количества введенной и выделенной жидкости.

Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона

Синдром неадекватной секреции АДГ связан с гипонатриемией и снижением осмотического давления, которые вызваны неуместной потерей с мочой натрия и свободной воды (у пациентов с нормальными почками). Осмоляльность (осмотическое давление) мочи больше осмоляльности сыворотки. Ряд механизмов провоцирует возникновение этого синдрома, в том числе травма головы, нейрохирургические вмешательства, менингит, гипоксия и любая хирургическая процедура, при которой происходят сдвиги больших объемов и замещение жидкости[189,190].

Это заболевание обычно разрешается самостоятельно, единственная реальная проблема возникает в случае, если диагноз не установлен, а уровень гипонатриемии достаточен для возникновения дисфункции ЦНС. Судороги возникают редко, за исключением случаев, когда уровень натрия в сыворотке ниже 120 *ммоль/л*. Следует позаботиться о медленном повышении концентрации сывороточного натрия. Этот синдром лечится ограничением жидкости, а в тяжелых случаях – путем инфузии гипертонического или изотонического солевого раствора.

Поджелудочная железа/инсулин

Гипогликемия

Обычной проблемой у пациентов в ОИТ является гипогликемия. Что именно считать гипогликемией у детей остается спорным вопросом. Однако обнаружить уровень глюкозы в крови ниже 2,2 *ммоль/л* у нормального, полноценно питающегося недоношенного или доношенного новорожденного является редкостью.

Как правило, к симптомам гипогликемии относятся тахикардия, потливость, слабость, нарушение сознания, судороги и кома. Причины гипогликемии можно разделить на нарушения вследствие повышенной утилизации и сниженной продукции глюкозы. Переходная гипогликемия новорожденных обусловлена снижением или незрелостью глюконеогенеза в печени, она самостоятельно проходит в течение нескольких часов или дней. Если гипогликемия сохраняется, необходимо исключить дефицит печеночных ферментов, эндокринологические проблемы или гиперинсулинизм (т.е. аномалии клеток поджелудочной железы у детей от матерей с сахарным диабетом). К другим причинам возникновения гипогликемии в неонатальном периоде относятся сепсис, гипотермия, гипоксия и трансплацентарное воздействие материнских сахароснижающих препаратов.

У детей старшего возраста гипогликемия связана с кетоновой гипогликемией[191], аномалиями печеночных ферментов, гиперинсулинизмом, печеночной недостаточностью, синдромом Рейе и отмечается как побочный эффект некоторых препаратов. Независимо от причины стартовым лечением гипогликемии является назначение глюкозы. Начальная доза последней составляет 0,5 *г/кг* в виде 50% водного раствора декстрозы. За введением этой дозы должна последовать инфузия декстрозы, которая будет являться достаточной для удовлетворения метаболических потребностей ребенка (см. раздел по пищеварительной системе).

Диабетический кетоацидоз (ДКА)

Наиболее серьезным острым осложнением сахарного диабета является ДКА (синдром избыточной продукции и недостаточной утилизации глюкозы и кетоновых тел, который вызывает гипергликемический кетоацидоз). Этот клинический синдром включает в себя обезвоживание и гиповолемический шок вследствие гипергликемического осмотического диуреза, компенсаторную гипервентиляцию (дыхание Куссмауля), опасное для жизни истощение

электролитов и, в случаях тяжелого нарушения обмена веществ, сопор и кому. Лабораторное исследование выявляет повышенную концентрацию глюкозы в крови[192], тяжелый метаболический ацидоз и компенсаторную гипокапнию, повышенное осмотическое давление, гиперлипидемию и нормальный или низкий уровень натрия (обычно ложно низкий вследствие гиперлипидемии). Происходит тотальное истощение уровней калия и, возможно, фосфата. Оба уровня могут быть ложно нормальными из-за метаболического ацидоза.

Лечение диабетического кетоацидоза требует тщательной коррекции метаболического состояния с внимательным мониторингом как системных осложнений, так и осложнений терапии диабетического кетоацидоза. Адекватный внутрисосудистый объем восстанавливается изотоническим раствором без глюкозы. Регулярно внутривенно вводится инсулин в дозировке 0,1 *ЕД/кг/ч* с целью уменьшения уровня глюкозы в крови от 4 до 5,5 *ммоль/л/ч*. Инфузия продолжается, пока уровень глюкозы в крови не достигнет 14-17 *ммоль/л*, после чего в инфузомат добавляется 5% раствор декстрозы в физиологическом растворе. Этот режим одновременного введения глюкозы и инсулина может быть продолжен до тех пор, пока пациент не сможет усваивать энтеральное питание и стандартное подкожное введение инсулина. Большинство врачей продолжают инфузии инсулина почти до полной ликвидации ацидоза. Нужно тщательно контролировать концентрацию калия. У этих детей имеется тотальное истощение запасов калия, но, пока диурез отсутствует, не следует добавлять калий ни к каким инфузиям. Потребность в фосфате может быть больше теоретической, чем реальной, но в большинстве случаев половина калия вводится в виде фосфатной соли. Тяжелый метаболический ацидоз обычно ликвидируется объемом инфузий и введением инсулина.

Как правило, для коррекции ацидоза следует избегать использования бикарбоната, поскольку последний может вызвать или ухудшить неврологическую дисфункцию у ребенка. При тяжелом ДКА, внутриклеточный объем клеток мозга снижается при гиперосмолярной дегидратации. Чтобы попытаться сохранить свой нормальный размер, клетки мозга генерируют осмотически активные идиогенные осмоли (например, инозитол), которые привлекают больше воды во внутриклеточное пространство. Когда начинается системная регидратация и коррекция гиперосмолярного состояния, клетки мозга могут отекать до тех пор, пока идиогенные осмоли* не метаболизируются или не элиминируются. Следовательно, быстрая коррекция осмолярности может вызвать значительный отек мозга[193], а также может усилить неврологическую дисфункцию. pH головного мозга определяется уровнем бикарбоната и содержанием CO_2 в ликворе; содержание CO_2 гораздо быстрее уравновешивается с сосудистым пространством, чем бикарбонат. Следовательно, коррекция системного ацидоза снижает уровень гипервентиляции и вызывает подъем $PaCO_2$; если этот подъем крутой, ацидоз цереброспинальной жидкости может усилиться до того, как в ликворе уравновесится бикарбонат. Поскольку быстрая коррекция pH проблематична, при ДКА не рекомендуется назначать бикарбонат, пока нет сердечно-сосудистой нестабильности. Даже тогда назначаемые дозы малы. К сожалению, несмотря на очень осторожную и медленную коррекцию гиперосмолярного и ацидотического состояния, может развиться гиперосмолярная кома и молниеносный отек мозга[194]. Патофизиология отека мозга при ДКА в настоящее время остается плохо изученной. У детей с диабетическим кетоацидозом относительно часто встречается субклинический отек мозга[195]. При значительном отеке мозга следует незамедлительно ввести маннитол и начать терапию внутричерепной гипертензии, с целью предотвращения вторичного повреждения мозга.

* Так называют органические вещества, накапливающиеся в клетках мозга для компенсации их обезвоживания при гиперосмолярности внеклеточной жидкости *(Прим. гл. ред. пер.)*

Пищеварительная система

К расстройствам ЖКТ в отделении интенсивной терапии относится органная дисфункция и недостаточность вследствие приобретенных заболеваний и врожденных пороков развития и дисфункций. Необходимо обеспечить адекватным питанием тяжелобольных пациентов.

Структурно-функциональное развитие кишечника

Знание внутриутробного развития кишечника облегчает понимание ряда тяжелых врожденных аномалий. Несмотря на то, что кишечник начинается в виде полой трубки, он возникает на 7-10 неделе беременности в результате быстрого развития эпителиальных клеток. Позднее, в результате слияния вакуолей внутри эпителиальных клеток формируется просвет трубки. Некоторые из неонатальных кишечных атрезий являются результатом аномального процесса реканализации. На 3-10 неделе гестации кишечник лежит вне брюшной полости, кроме задней кишки, которая фиксирована в левой части брюшной полости. Кишка поворачивается на 270° против часовой стрелки и снова попадает в брюшную полость на 10-недельном сроке. Если средняя кишка не в состоянии мигрировать обратно в брюшную полость, возникает пупочная грыжа. Нарушение ротации кишки приводит к аномальным внутрибрюшным взаимоотношениям, наиболее важные из которых – мальротация и заворот кишечника.

Развитие печени

Печень закладывается в результате развития передней кишки на сроке около 3 недель гестации. Во время внутриутробной жизни она имеет относительно большие размеры по сравнению с печенью взрослого человека. Печень плода необходима как для эмбрионального, так и для послеродового выживания, несмотря на то, что плод зависит от материнской печени и плаценты, выполняющих детоксикационную и выделительную функцию в матке. Еще на 10-12 неделе беременности печень плода участвует в регуляции уровня глюкозы, синтезе белков и липидов и способна на метаболизм некоторых лекарств.

Печень плода содержит примерно в три раза больше гликогена, чем печень взрослого, но гликоген почти полностью высвобождается через несколько часов после рождения, чтобы компенсировать прекращение плацентарной поставки питательных веществ[196]. Восстановление запасов гликогена в печени у новорожденных занимает несколько недель, что приводит к риску возникновения гипогликемии в этот уязвимый период.

Врожденные пороки развития

Большие анатомические пороки развития, как правило, диагностируются во время первых нескольких дней жизни. Некоторые, такие как пупочная грыжа, гастрошизис, диафрагмальная грыжа и атрезия ануса, очевидны на первичном медицинском осмотре. Другие проявляются в первые дни жизни неспособностью энтерального кормления (атрезия кишечника, микроколон, трахеопищеводный свищ и меконеальная непроходимость). Другие пороки развития представляют собой сложные диагностические и терапевтические дилеммы после неонатального периода. В следующих разделах обсуждаются специфические клинические проблемы.

Мальротация кишечника и заворот средней кишки

Мальротация кишечника возникает в результате неполного вращения средней кишки плода, когда кишечник мигрирует в брюшную полость. Аномальное вращение может привести к частичной или полной дуоденальной обструкции эмбриональными тяжами брюшины (синдром Ледда) или, что более важно, к завороту средней кишки. Средняя кишка (от двенадцатиперстной до поперечно-ободочной кишки) и ее сосуды расположены на одной ножке, если ножка перекрутится, то может возникнуть инфаркт всей кишки. Дети с омфалоцеле почти всегда имеют мальротацию кишечника. Клинически у младенцев и детей имеются признаки высокой кишечной непроходимости (рвота желчью) или острого живота, перфорации кишечника и сепсиса. Лечение является хирургическим: устранение заворота и фиксация кишки, резекция нежизнеспособной кишки. У младенцев с жизнеугрожающим состоянием перед операцией имеется необходимость в послеоперационной дыхательной поддержке и парентеральном питании.

Дивертикул Меккеля

Дивертикул Меккеля представляет собой сохраненный пупочно-мезентериальный или желточный проток и привлекает внимание врача из-за безболезненного кровотечения из нижних отделов ЖКТ. Кровотечение связано с изъязвлением слизистой оболочки кишечника, возникшим в результате секреции соляной кислоты. Хотя обычно оно является проходящим, были зарегистрированы случаи массивных и опасных для жизни кровотечений[197]. Может быть трудно поставить диагноз, потому что это часто является одним из исключений. Сканирование слизистой оболочки желудка с изотопом пертехнетата технеция выявляет дивертикул. Терапия является поддерживающей, но особое внимание должно быть уделено переливанию крови. Хирургическая резекция дивертикула является кардинальным методом лечения.

Болезнь Гиршпрунга

Болезнь Гиршпрунга (врожденный аганглиоз толстой кишки) характеризуется отсутствием парасимпатических ганглиозных клеток в прямой и толстой кишке, а иногда и в тонкой кишке[198]. Отсутствие ганглиев приводит к сужению дистального отдела кишечника и вздутию нормального проксимального отдела. Клиническая картина может быть невыраженной и проявляться вздутием живота и задержкой стула, или выраженной, с токсическим мегаколоном, перитонитом и перфорацией кишечника. Токсический мегаколон обычно проявляется у детей младшего возраста; зарегистрированные показатели смертности при нем достигают 75%.

Диагноз болезни Гиршпрунга иногда ставится по данным анамнеза и физикального обследования. С помощью клизмы с барием выявляется суженный сегмент с расширенной проксимальной частью кишки. Окончательный диагноз ставится на основании отсутствия ганглиозных клеток в биоптате прямой и/или толстой кишки. Лечение токсического мегаколона является поддерживающим (объемное повторное расширение и назначение антибиотиков) и кардинальным (хирургическая декомпрессия через колостому).

Другие кишечные расстройства

Кишечные расстройства могут вызвать кровотечение, обструкцию или воспаление, а также вторичную патологию, такую как нарушение всасывания и перфорация кишечника. Желудочно-кишечное кровотечение у детей возникает в результате воспалительных заболеваний (гастрит), язвы, варикозного расширения вен или пороков развития сосудов. У тяжелобольных детей возникает стресс-гастрит или стрессовые язвы, несмотря на то, что язвенная болезнь является редкой первичной патологией у педиатрических больных. Нужно рассмотреть необходимость профилактического назначения антацидов или антагонистов H_2-гистаминовых рецепторов. Инвагинация, скручивание кишечника вокруг врожденных или постхирургических спаек и закручивание кишечника на себя (заворот) могут привести к кишечной непроходимости. Инвагинация является относительно распространенным явлением в детской возрастной группе и обычно происходит в дистальной части подвздошной кишки. В некоторых случаях бывают обнаружены ведущие точки, такие как полип или локализованный отек (что встречается при пурпуре Шенлейн–Геноха). Лечение инвагинации может быть хирургическим или консервативным (у пациентов без признаков некроза кишечника) при помощи клизм с барием, воздухом или физиологическим раствором[199]. К воспалительным заболеваниям кишечника относится болезнь Крона и региональный энтерит[200]. К инфекционным агентам, вызывающим воспаление, относятся сальмонеллы, шигеллы и иерсинии. Часто у этих пациентов отмечаются диарея, мальабсорбция (особенно непереносимость лактозы) и кровавый стул. Также у них может быть токсический острый живот.

Некротический энтероколит

Некротический энтероколит (НЭК) является распространенным молниеносным заболеванием новорожденных, которое характеризуется изъязвлением и некрозом тонкой кишки. Его причина неизвестна, но, вероятно, это заболевание является мультифакториальным. Самым значительным фактором риска является недоношенность. Это, вероятно, происходит вследствие сочетания ишемии кишечника, перорального кормления и патогенных микроорганизмов. В возникновении НЭК также играют роль катетеризация пупочной артерии, перинатальная асфиксия, респираторный дистресс-синдром и открытый артериальный проток[201]. Частота случаев НЭК находится на подъеме, в неонатальном ОИТ данную патологию имеют от 1% до 5% новорожденных. Наиболее распространенными начальными признаками являются непереносимость пищи, вздутие живота и кровавый стул. После чего могут возникнуть кишечная непроходимость, перфорация кишечника и сепсис. Лечение включает в себя отмену энтерального питания, назогастральную декомпрессию, внутривенное введение жидкостей, гемодинамическую поддержку, назна-

чение соответствующих антибиотиков и хирургическое вмешательство, если имеются признаки острого живота со свободным воздухом в брюшной полости. Детям с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении может быть полезен перитонеальный дренаж[202]. Парентеральное питание часто требуется лишь в течение нескольких недель, а кишечная непроходимость может произойти через недели-месяцы при относительно доброкачественном течении[203].

Печеночная недостаточность

Печеночная недостаточность возникает при хронических или острых заболеваниях печени. Хроническая печеночная недостаточность может быть вызвана атрезией желчных путей, врожденными нарушениями метаболизма (тирозиноз, болезнь Вильсона, галактоземия, муковисцидоз); или хроническим гепатитом. Часто у детей с хроническими заболеваниями имеются признаки синтетической дисфункции (недоедание, гипоальбуминемия, нарушение свертывания), деградационной дисфункции (желтуха и гипераммониемия) и портальной гипертензии (варикозное расширение вен и гиперспленизм). Острая печеночная недостаточность чаще всего возникает при инфекционных гепатитах А и В.

На медицинском осмотре обнаруживаются признаки кровотечения, отек и другие органные поражения, в том числе увеличение размеров печени и селезенки. Лабораторные исследования должны включать в себя обследование на синтетическую функцию (альбумин, протромбиновое время, частичное тромбопластиновое время), продукты метаболизма (билирубин, аммиак) и определение концентрации ферментов печени. Индивидуально назначаются УЗИ, рентгенологические исследования с контрастированием и биопсия печени.

К жизнеугрожающим осложнениям печеночной недостаточности относятся острые кровотечения и сердечно-сосудистые нарушения (из-за массивной внутрисосудистой гиповолемии в результате перемещения жидкости), внутричерепная гипертензия из-за токсической энцефалопатии. Лечебная тактика является выжидательной и поддерживающей. Инфузии 10% раствора декстрозы обеспечивают адекватное потребление углеводов. Диета с низким содержанием белка минимизирует синтез аммиака. Коагуляция поддерживается витамином К, свежезамороженной плазмой и тромбоцитами, по мере необходимости. Плазмаферез со свежезамороженной плазмой и тромбоцитами улучшает коагуляцию и поддерживает нормоволемию. Лактулоза внутрь и клизмы с неомицином снижают энтерогепатический цикл синтеза и абсорбции аммиака. Кроме того, следует тщательно мониторировать и поддерживать по мере необходимости функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Следует быть готовым к развитию внутричерепной гипертензии. Для мониторинга неврологических дисфункций используется определение уровня аммиака в сыворотке крови[204]. Однако неизвестно, является ли аммиак основным токсином для ЦНС или же он является лишь одним из многих химических маркеров. Для лечения некоторых форм гепатитов применялись стероиды. Для уменьшения токсической нагрузки использовалось обменное переливание крови и плазмаферез[205], но нет убедительных доказательств того, что такие меры снижают заболеваемость и смертность[206]. Пациенты с определенными формами острой печеночной недостаточности, в том числе возникшей от токсических и инфекционных причин, могут считаться кандидатами на трансплантацию печени[207,208].

Внепеченочная атрезия желчных путей

Атрезия внепеченочных желчных протоков происходит с частотой 1 на 8000-10000 живых новорожденных[209]. От пациента к пациенту отличаются протяженность атрезии и различной степени обструкция или разрыв желчевыводящих путей между двенадцатиперстной кишкой и проксимальными ветвями печеночных протоков. Лечение проводится с учетом настоящего количества внепеченочных желчных протоков и является хирургическим (гепатикоеюностомия по Ру и портоэнтеростомия). Операция Касаи является наиболее успешной у больных, прооперированных до 6-9 месяцев жизни. Однако после нее может возникать много острых и хронических осложнений, в число которых входят печеночная недостаточность, восходящий холангит и цирроз печени с портальной гипертензией и варикозным расширением вен. Несмотря на эти осложнения, операция Касаи продолжает проводиться, поскольку не существует достаточного количества подходящих донорских органов[210].

Пересадка печени

Усовершенствование иммуносупрессивных препаратов и хирургических методов лечения увеличило успешность трансплантации печени (см. Гл. 67). Для успешной трансплантации требуется совместная работа хирургов, гастроэнтерологов, анестезиологов, иммунологов и штата ОИТ в периоперационном и послеоперационном периодах. Большинство возникающих клинических проблем являются ожидаемыми. Так как происходят большие потери крови, требуется массивная терапия в операционной. Соответственно, необходимо тщательно контролировать состояние ОЦК, почек и крови/коагуляции. Требуемая иммуносупрессия приводит к риску инфицирования как «нормальными», так и оппортунистическими микроорганизмами. Показан посев культур и ранняя активная антибиотикотерапия. Артериальная гипертензия, которая проявляется, не будучи связанной с повышенным ЦВД или легочным капиллярным давлением, обусловлена приемом препаратов против отторжения трансплантата. Многим пациентам необходима активная антигипертензивная терапия (гидралазин, диазоксид, каптоприл)[211,212].

Нутритивная поддержка тяжело больных детей

Для уменьшения заболеваемости и смертности первостепенное значение имеет адекватная нутритивная поддержка тяжело больного ребенка (см. Гл. 95). По возможности необходимо удовлетворять потребности в калориях и минералах у этих пациентов. Были определены питательные потребности здоровых детей, но они являются не совсем понятными у тяжело больных детей; у постели больного трудно проводить измерения потребления кислорода и азотистого баланса.

Обеспечение адекватного питания может быть затруднительно вследствие кишечных расстройств, тяжелых ограничений жидкости при заболеваниях почек или поражениях ЦНС, или нарушения толерантности к глюкозе. Все способы питания (энтеральное и парентеральное) должны быть направлены на предотвращение катаболического состояния в растущем организме.

Самым безопасным и наиболее эффективным подходом является использование, по возможности, энте-

рального питания. Доступно много коммерческих смесей с различными источниками и количествами белков, жиров и углеводов. Белковые потребности могут быть удовлетворены с помощью общего белка, белковых гидролизатов или отдельных аминокислот. Общий белок, имеющий наименьший осмотический эффект, имеет бóльшую питательную ценность. Тем не менее он может быть использован только у детей с нормальной функцией поджелудочной железы и без аллергии. У детей с аллергией на белок, панкреатической недостаточностью или тяжелым заболеванием слизистой оболочки кишечника может благоприятно сказаться прием гидролизата белка. Однако эти смеси имеют высокую осмолярность. Смеси со свободными аминокислотами используются в установленной химической диете, ограниченной специфическими требованиями или непереносимостью.

Высокая калорийность жира делает его важным компонентом в питательной поддержке. Триглицериды с длинной цепью дают примерно 9 *ккал/г*, а триглицериды со средней цепью – 8,3 *ккал/г*. Несмотря на большую калорийность, триглицериды с длинной цепью трудно усваиваются. Триглицериды со средней цепью гидролизуются более быстро и преобразуются почти до свободных жирных кислот и глицерина. К тому же они адсорбируются даже при отсутствии липазы, благодаря их относительной растворимости в воде и эмульгационным свойствам. Однако триглицериды со средней цепью не содержат незаменимых жирных кислот. Следовательно, диету необходимо дополнять линолевой кислотой[213].

Парентеральное питание

Парентеральное питание используется для детей, которые не могут переносить энтеральное питание из-за острых респираторных заболеваний или патологии ЖКТ, оно также используется в качестве первичного лечения хронического синдрома короткой кишки, болезни Крона и почечной недостаточности.

Методика реализации парентерального питания у детей

При внутривенном питании назначается 10% водный раствор декстрозы ($D_{10}W$) из расчета от 1 до 1,5 поддерживающей дозы в течение 24 *ч* (см. также Гл. 95). Пациент находится под пристальным наблюдением для контроля глюкозурии, гипергликемии и отеков. В случае, если нагрузка сахаром переносится нормально, то можно назначить раствор $D_{10}W$ с аминокислотами (PN-10). Введение раствора $D_{10}W$ (с аминокислот или без) осуществляется через центральный или периферический катетер. Концентрированные растворы нужно вводить через центральные катетеры, так как они вызывают склерозирование периферических вен. Если центральный катетер находится на месте и пациент перенес введение растворов в объеме 1,5 дозы поддержки с PN-10 или $D_{10}W$, доза глюкозы может быть увеличена до 20%, а скорость ее введения может быть уменьшена до поддерживающей. Пациент должен набрать небольшой вес, пока не будет достигнут объем в 1,5 раза поддержки с PN-20. В общем, если у пациента имеется недостаточность питания (<0,80 веса к росту), объемы жидкости должны быть скорректированы в сторону понижения, чтобы составлять примерно 80% для нормальных детей того же веса. После первой недели пищевой реабилитации может использоваться регулярная жидкостная поддержка (Табл. 84-10).

Парентеральное жировое питание

Липиды при питании через центральный венозный доступ

В центральном внутривенном питании должны присутствовать липиды, которые необходимы для предотвращения развития дефицита незаменимых жирных кислот и должны составлять не менее 5-10% от общего числа калорий (см. Гл. 95). Следующие объемы жировой эмульсии позволяют приблизительно определить количество липидов, необходимых для предотвращения дефицита незаменимых жирных кислот во время центрального парентерального питания: 5-10 *мл/кг* на первые 10 *кг*, 2,5-5 *мл/кг* на вторые 10 *кг* и 1,25-2,5 *мл/кг* на массу свыше 20 *кг*[*]. Липиды обычно вводятся через несколько дней после начала парентерального питания[**]. Переносимость липидов повышается, если у пациента был период питания с адекватной калорийностью. Жирные кислоты могут ухудшить способность пациента переносить большие дозы декстрозы. После инфузии липидов всегда нужно контролировать их концентрацию в плазме.

Липиды при питании через периферический венозный доступ

В периферическом внутривенном питании (используют жировые эмульсии 10% концентрации) основную часть калорий часто составляют липиды, потому что это единственный изоосмолярный продукт с достаточной калорийной плотностью для обеспечения значительного потребления калорий через периферическую вену. Следовательно, как только пациент, получающий периферическое питание, достигает максимального объема PN-10, добавляются липиды (жировые эмульсии) в объеме 10 *мл/кг/сут*, который доводится до максимальной дозировки 40 *мл/кг/сут*. Калорийность липидов не должна превышать 60% от общего количества потребленных калорий[214]. Клиренс липидов облегчается путем непрерывного их введения в течение 24 *ч*. Для расчета можно использовать калорийность, показанную в Табл. 84-11.

Преимущества и недостатки периферического и центрального парентерального питания: энерговозмещение

Периферическое парентеральное питание является временной мерой, которая редко позволяет калорийности рациона превысить поддерживающие потребности. Поэтому для роста будет доступно всего лишь несколько лишних калорий. Продолжительность периферического парентерального питания должна быть ограничена 2 неделями. Центральное питание, напротив, может в достаточной мере удовлетворить калорийную и азотистую потребность для роста и поддержания организма. Тем не менее центральные катетеры приводят к риску возникновения инфекции.

Энергетическая потребность представляет собой количество энергии, которое необходимо для поддержания, роста и активности. Вся чистая энергия, которая остается от энергии, использованной для поддержания и активности, доступна для роста. Доля калорий, расходуемых на рост (увеличение массы тела[***]) составляет не менее

---

* По-видимому, имеются в виду жировые эмульсии концентрации не менее 20%, исходя из рекомендуемых объемов *(Прим. ред. пер.)*

** Современные рекомендации ESPEN – использовать жиры с первых суток начала полного ПП питания с соблюдением периода адаптации к ПП *(Прим. ред. пер.)*

*** Увеличение массы тела *(Прим. ред. пер.)*

Табл. 84-10 Потребность в жидкости у детей, получающих парентеральное питание

Нормальная потребность на массу	Истощенный организм *(мл/кг/сут)*	Потребность (*мл/кг*)
Первые 10 *кг*	100	80-90
Вторые 10 *кг*	50	40
Масса более 20 *кг*	20	20

5 *кал/г* веса. Нормальный рост составляет примерно 25-30 *г/день* в первые 6 месяцев жизни, 10-15 *г/день* в течение следующих 6 месяцев и затем примерно 7-10 *г/день*. Показатели поддерживающей потребности в энергии в спокойном состоянии перечислены в Табл. 84-12. Используя эти данные, можно регулировать парентеральное питание для получения нормального роста или умеренного восполнения имеющегося его дефицита. Прибавка в весе при недостаточном потреблении калорий (менее поддерживающей потребности) всегда означает, что ребенок отечен. Если лечебное питание преследует лишь цель поддержания в течение 1-2 недель, то не стоит беспокоиться о росте; периферическое питание будет адекватным. Если требуется значительное восполнения дефицита мышечной массы или длительная нутритивная поддержка, то следует обеспечивать реальные потребности в питании для роста и активности.

Мониторинг детей, получающих полное парентеральное питание

Ежедневно необходимо оценивать количество потребленных и выделенных веществ и массу тела. Следует регулярно оценивать признаки обструкции или окклюзии и кровоподтеки на местоположении катетера (периферического или центрального). Кожа и слизистые оболочки обследуются на предмет признаков дефицита металлов. Необходимо контролировать размеры и функцию печени; у пациентов, получающих парентеральное питание, отмечались внутрипеченочный холестаз, накопление избыточного жира и гликогена и усиленное функционирование печени. Другие метаболические исследования должны включать рутинный скрининг электролитов, глюкозы, азота мочевины крови, креатинина, а также аммиака. Регулярно, но не часто, нужно проверять количество общего белка, альбумина, гемоглобина и триглицеридов[214].

Исход

Выживание детей зависит от адекватного потребления питания. Дети с не функционирующим желудочно-кишечным трактом могут выжить на полном парентеральном питании в течение многих лет, но, очевидно, это временная мера[215]. С течением времени увеличивается риск осложнений от катетеризации центральных вен, и сосудистый доступ становится ограниченным при использовании мест для катетеризации.

Гематология

Экстренные гематологические случаи в интенсивной терапии включают отклонения в системе свертывания, иммунитете и эритроцитарной массе. Они могут быть первично изолированными или вызванными системной полиорганной недостаточностью. Иммунная система обсуждается в разделе инфекционных заболеваний.

Система свертывания

Нормальное свертывание включает первичную агрегацию тромбоцитов с образованием кровяного тромба и продукцию фибрина (внутренним и внешним путем) (Рис. 84-2). Для того, чтобы произошло и то и другое, необходимо наличие тромбоцитов, коагуляционных факторов и интактного кровеносного сосуда[216,217]. У новорожденных есть определенное количество умеренных коагуляционных отклонений, которые изредка проявляются клинически. У доношенных и большинства недоношенных младенцев – нормальное тромбоцитарно-сосудистое взаимодействие, но тромбоцитарная агрегация временно замедлена. Кроме того, у плода и новорожденного многие коагуляционные факторы имеют сниженную активность или концентрацию. Огромное значение имеют витамин-К-зависимые факторы: II, VII, IX и X. Эти факторы низки при рождении и снижаются еще больше в течение первой недели жизни, если не назначен витамин К. Уровни факторов V и VIII близки к показателям взрослых у всех, кроме самых недоношенных. Несмотря на то, что рутинные скрининговые тесты на коагуляционную активность применяются у детей, кровь новорожденных сворачивается быстрее *in vitro*, потому что у новорожденных наблюдается нехватка обычно присутствующих ингибиторов протеазы, в частности антитромбина III[216].

Диагностика гемостатических расстройств

Коагуляционные расстройства диагностируются по анамнезу, физикальному обследованию и лабораторным данным. Важно выявить анамнез склонности к кровоточивости, образованию синяков, приема лекарств и сопутствующих заболеваний или семейный анамнез по кровотечениям. Пациент должен быть внимательно обследован на признаки петехий или синяков, кровоточивости десен или гепатоспленомегалии. Места кровотечений или венепункций должны быть обследованы на наличие свежего тромба или выделений. Лабораторная оценка частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени, тромбинового времени, числа тромбоцитов и времени кровотечения дает ценную информацию о природе гемостатического дефекта.

Виды коагуляционных расстройств

Врожденные нарушения

Описаны наследственные дефициты большинства коагуляционных факторов, но большинство дефицитов приходится на классическую гемофилию (фактор VIII) и болезнь Кристмаса (фактор IX) (см. Гл. 35). В связи с появлением современной заместительной терапии факторами свертывания крови, эти нарушения редко вызывают жизнеугрожающие состояния, требующие интенсивной терапии[218].

Дефицит фактора VIII, или гемофилия А. Дефицит фактора VIII или гемофилия А, наследуется рецессивно, связан с полом и встречается у 1 на 10000 мальчиков[219]. Тяжесть клинической формы болезни определяется количеством циркулирующих факторов: тяжелая форма ассоциируется с менее чем 1% от нормального уровня; форма средней тяжести – от 1 до 5%; очень легкая форма от 5 до 30% от нормального уровня. Самые распространенные места кровотечений – это суставные щели, но кровотечение может также возникнуть в брюшной полости, кишечнике, мышцах, коже или ЦНС. Тяжелая травма или хирургическое вмешательство могут вызвать обширное кровотечение. Диагностика гемофилии проводится

по выявлению повышенного частичного тромбопластинового времени и пониженному фактору VIII. Необходимо лечение фактором VIII, полученным из плазмы, или рекомбинантными белками.

Болезнь фон Виллебрандта. Болезнь фон Виллебрандта встречается почти также часто, как гемофилия А, и наследуется обоими полами аутосомно-доминантно. Фактор фон Виллебрандта – это мультимерный гликопротеид, который продуцируется мегакариоцитами и эндотелиальными клетками. Фактор фон Виллебрандта адгезируется к субэндотелиальной матрице после повреждения сосуда. Изменения в его структуре заставляют, адгезироваться и активироваться. Выделяют три типа болезни фон Виллебрандта. Тип I характеризуется количественным снижением нормального фактора фон Виллебрандта, и обуславливает 85% случаев заболевания. Тип II характеризуется качественными изменениями фактора фон Виллебрандта и тип III – его отсутствием. Наиболее частыми клиническими проявлениями являются кровоточивость кожи и слизистых оболочек, в частности носовые кровотечения и меноррагия. Частичное тромбопластиновое время и время кровотечения удлинены, так же как и некоторые тесты функциональности тромбоцитов. Десмопрессин повышает фактор фон Виллебрандта в плазме у пациентов с I типом и некоторых пациентов со II типом. В случае, когда пациенты невосприимчивы к десмопрессину, и при обширных кровотечениях может быть применен криопреципитат или другие производные плазмы фактора фон Виллебрандта[220].

Наследственная тромбоцитопения. Наследственная тромбоцитопения – это редкий врожденный дефект. Большинство случаев ассоциированы с семейными, сцепленными с полом иммунодефицитными болезнями, такими как синдром Вискотта-Олдрича[221]. Трансфузия тромбоцитов помогает контролировать кровотечения. Спленэктомия часто корректирует тромбоцитопению, а успешная пересадка костного мозга излечивает синдром Вискотта–Олдрича.

Приобретенные нарушения

Выработку коагуляционных факторов может нарушить множество обстоятельств. Чаще всего страдают витамин-К-зависимые факторы. Эти факторы снижаются из-за заболеваний печени, лечения варфарином и синдрома мальабсорбции, вторичного по отношению к заболеваниям кишечника или изменениям кишечной микрофлоры, вызванным длительным лечением антибиотиками. Кроме того, невосполненный неонатальный дефицит витамина К приводит к геморрагической болезни у новорожденных. При этих нарушениях протромбиновое время удлинено, и наблюдается пониженный уровень факторов II, VII, IX и X. Назначение витамина К, как правило, устраняет эти дефициты, если явно не страдает синтетическая функция печени.

Табл. 84-11 Рассчитанная калорийность аминокислот, липидных продуктов и углеводов, используемых для детского периферического внутривенного питания

Липидный продукт	Калорийность
Аминокислоты	3,33 *кал/г*
10% декстроза	0,34 *кал/мл*
20% декстроза	0,68 *кал/мл*
PN-10	0,39 *кал/мл*
PN-20	0,73 *кал/мл*
10% липид	1,1 *кал/мл*
20% липид	2,0 *кал/мл*

Табл. 84-12 Энергетическая потребность у пациента в покое

Возраст (лет)	Потребность в энергии (*ккал/кг/сут*)
Менее 2	75-80
2-5	70-75
5-10	55-70
10-17	40-55
Взрослые	40

Приобретенные нарушения тромбоцитов включают пониженную продукцию, повышенную деструкцию и подавленную функцию. Пониженная продукция или гипопролиферативные состояния включают заболевания костного мозга, такие как лейкемия и апластическая анемия, и побочные эффекты химиотерапевтических препаратов. Повышенная деструкция может быть иммуноопосредована (например, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура[222]), либо быть результатом истощения (микроангиопатические состояния, ГУС или тромботическая тромбоцитопеническая пурпура[223]). Наконец, дисфункция тромбоцитов была обнаружена вместе с уремией и хронической полицитемией у пациентов с синими пороками сердца[224].

Лечение приобретенной тромбоцитопении включает трансфузию тромбоцитов и, по возможности, коррекцию основного нарушения. Терапевтическая спленэктомия повысит выживаемость тромбоцитов у некоторых пациентов с тяжелыми иммуноопосредованными заболеваниями.

ДВС характеризуется как коагулопатия потребления со снижением тромбоцитов и фибриногена повышенным протромбиновым временем частичным тромбопластиновым временем и тромбиновым временем; и повышением продуктов распада фибрина. ДВС осложняет целый ряд неспецифических состояний: сепсис, анафилаксия, шок, ацидоз, массивная травма тканей, серповидноклеточная анемия и некоторые злокачественные новообразования,

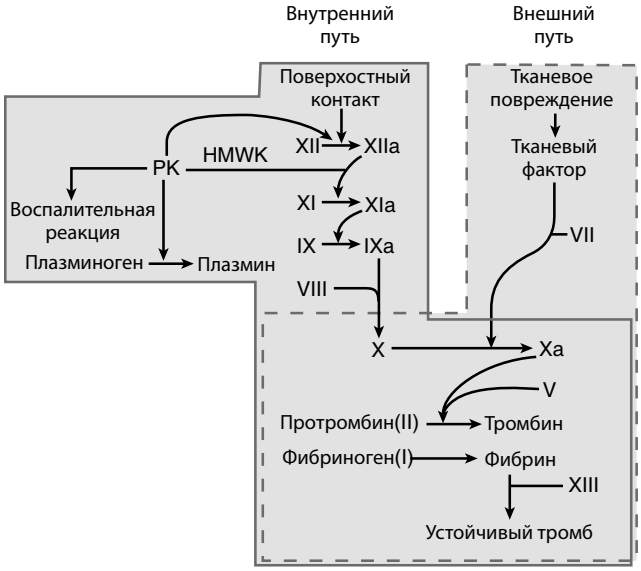


Рис. 84-2 Схема свертывания крови. Суффикс «а» обозначает активированный фактор с ферментативной активностью. ВМК – высокомалекулярный кининоген; ПК – прекалликреин

в частности острый миелоидный лейкоз у детей[225]. Молниеносная пурпура – это частная тяжелая форма ДВС, проявляющаяся экхимозами, тромбозами кожи, подкожной ткани и дистальной части конечностей. Это состояние наблюдается при острой менингококцемии и других бактериальных, вирусных и грибковых септицемиях. Молниеносная пурпура характеризуется высокой заболеваемостью и смертностью; основной угрозой является ишемия в дистальных частях конечностей.

Лечение ДВС требует как можно более раннего устранения пусковых факторов. Основным является поддержание сосудистого объема и транспорта кислорода. При активном кровотечении трансфузия тромбоцитов (0,2 *Ед/кг*) и свежей замороженной плазмы (10 *мл/кг*) каждые 4-6 *ч* пополняет тромбоцитарные и свертывающие факторы. Также могут быть необходимы антагонисты свертывания, такие как антитромбин III. Некоторые клиницисты отстаивают назначение гепарина; но, как бы то ни было, он не улучшает результат и может усилить кровотечение. В случаях, когда количество назначаемой свежезамороженной плазмы ограничено интраваскулярной гиперволемией, может помочь трансфузия концентратов факторов. В некоторых случаях для лечения тяжелого ДВС может потребоваться заменная трансфузия свежей цельной крови или замена плазмы – плазмаферез со свежезамороженной плазмой и тромбоцитами[226].

Патологии эритроцитов

Патологии эритроцитов включают как уменьшение эритроцитарной массы, так и аномальную функцию эритроцитов. Эритроцитарная масса уменьшается при сниженной продукции или увеличенной их потере. Сниженная эритроцитарная продукция связана с дефицитом факторов (железо, фолаты, витамин B_{12}), заболеваниями костного мозга (апластическая анемия, лейкемия), хроническими заболеваниями (инфекции, новообразования, болезни почек) и, редко, врожденным дефицитом предшественников эритроцитов (синдром Даймонда–Блекфена). Потеря эритроцитов обусловлена экстракорпоральной кровопотерей (геморрагией) или деструкцией клеток (гемолиз). Гемолиз может быть обусловлен внутренним поражением эритроцитов или внешними факторами. Внутренние аномалии включают мембранные дефекты (сфероцитоз, эллиптоцитоз), ферментные дефекты (дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, пируваткиназы) и гемоглобинопатии (гемоглобин S, C, D, E и талассемия). Внешние расстройства могут быть иммуноопосредованы или инфекционно- и токсикоопосредованы, или они могут возникнуть вторично вследствие микроангиопатических деструкций[227].

Независимо от того, что вызывает уменьшение эритроцитарной массы, признаки, симптомы и терапия зависят от остроты и тяжести кровопотери. Острая потеря большого количества крови (геморрагия) может вызвать гиповолемический шок. Лечение состоит из оксигенотерапии, восполнения интраваскулярного объема и замены эритроцитов. При отсутствии гиповолемии острая и хроническая потеря эритроцитов вполне переносима до момента, когда падение объемов переносимого кислорода становится критическим, что выливается в возникновение мощной сердечной недостаточности.

Лечение тяжелой анемии включает в себя оксигенотерапию и замену эритроцитарной массы, которая должна быть выполнена осторожно и медленно, чтобы избежать осложнений перегрузки жидкостью. Для замены эритроцитов без перегрузки объемом иногда необходима частичная заменная трансфузия.

Пациенты с гемоглобинопатией имеют эритроциты, которые не могут правильно переносить кислород; сульфгемоглобинемия и метгемоглобинемия являются наиболее частыми из этих нарушений. Они могут быть врожденными или приобретенными. Врожденные формы обычно бессимптомные и не требуют лечения; приобретенные или токсические формы могут быть смертельными. Лечение включает в себя оксигенотерапию, внутривенное назначение метиленового синего и, в некоторых случаях, заместительную трансфузию.

Осложнения трансфузионной терапии

Несмотря на то, что назначение продуктов крови может быть спасительным, следует ожидать большого количества возможных осложнений (см. также Гл. 55). Когда бы ни была применена трансфузионная терапия, следует помнить о риске отравления цитратами, возникновения трансфузионных реакций и сенсибилизации лейкоцитов и тромбоцитов, особенно когда необходимо немедленно перелить большое количество крови и ее продуктов маленьким детям. Кроме того, в зависимости от возраста и назначенного компонента крови могут возникнуть электролитные нарушения, такие как гипокальциемия, гиперкалиемия и гипернатриемия. В сомнительных случаях образец инфузата должен быть отправлен на электролитный анализ. В процессе лечения должны мониторироваться такие элементы, как сера и ионизированный кальций. Случаи приобретенных с трансфузией инфекций (гепатиты, цитомегаловирус и синдром приобретенного иммунодефицита) стали более редкими в связи с совершенствованием скрининга доноров крови и обширного тестирования забираемых у них доз крови[228].

Наконец, гемохроматоз осложняет лечение пациентов, требующих длительной трасфузионной терапии при эритроцитарных расстройствах. Попытки уменьшения этого, часто летального, осложнения включают активную железо-хелатную терапию и трансфузию молодых эритроцитов с целью увеличения временного интервала между трансфузиями[229].

В дополнение к потере эритроцитов и ненормальному связыванию кислорода, грубо деформированные эритроциты могут вызывать окклюзионное заболевание сосудов. Серповидноклеточная анемия является лучшим примером этой патологии. Серповидноклеточная анемия – гемоглобинопатия. Большим осложнением интенсивной терапии является вазоокклюзионный синдром, который может быть описан как болезненный криз; если вазоокклюзия возникает в церебральных сосудах или других жизненноважных органах, она проявляется в виде паралича или инфаркта[230]. Вазоокклюзионное заболевание легкого называется синдромом острой груди и клинически проявляется как острый респираторный дистресс-синдром. Лечение состоит из гидратации, оксигенотерапии и, в тяжелых случаях, заменной трансфузии и механической вентиляции легких[231]. Другим возможным смертельным проявлением серповидноклеточной анемии является секвестрация селезенки, которая возникает у новорожденных и маленьких детей, у которых не произошла аутоспленэктомия. Секвестрация селезенки проявляется в виде тяжелой анемии и гиповолемического шока. Лечение состоит из активной паллиативной терапии со срочной хирургической спленэктомией. У других детей с серповидно-клеточной анемией происходит функциональ-

ная аутоспленэктомия как результат множественных инфарктов селезенки. «Спленэктомированные» дети относятся к группе риска по возникновению тяжелых оппортунистических инфекций. Таким детям назначается пневмококковая вакцина.

Онкология

Неопластические процессы у детей обычно затрагивают систему кроветворения, центральную и симпатическую нервную систему, мягкие ткани, кости и почки. Большая часть ухода за онкологическими больными выполняется в амбулаторных условиях, но по-прежнему некоторые пациенты нуждаются в госпитализации и интенсивной терапии.

Бластный криз при лейкемии

Дети с изначальным количеством лейкоцитов (WBC) больше 100,000 имеют высокий риск возникновения лейкостаза и метаболического кризиса (синдром лизиса опухоли).

Лейкостаз

Лейкостаз (обструкция сосудов) является результатом высокой вязкости крови, вызванной повышенным количеством клеток или самих лейкоцитов. Этот синдром является ожидаемым у пациентов с острым лимфобластным лейкозом, когда количество лейкоцитов превышает 500,000, и у больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) с количеством лейкоцитов свыше 200,000/*мм*^{3}. Лейкозные клетки при ОМЛ менее деформируемые, чем лимфобласты, так что этот синдром возникает при меньшем количестве лейкоцитов.

Основными органами-мишенями для лейкостаза являются мозг и легкие; вовлечение в процесс сосудов и ишемия органов являются обычными проявлениями этого процесса. К первоначальным симптомам относятся тахипноэ, цианоз, увеличение работы дыхания, изменения психического состояния и очаговая симптоматика.

Основной целью терапии, кроме поддержания, является снижение циркулирующих опухолевых клеток и вязкости крови. На время эти цели достигаются при помощи лейкофереза и обменного переливания крови. Облучение головы может уменьшить опухоль в ЦНС, химиотерапия останавливает деление клеток и, возможно, уничтожает циркулирующие клетки. Первоначальной целью химиотерапии является прекращение деления клеток, не вызывая их массовый лизис; это останавливает рост опухоли, не вызывая тяжелого метаболического кризиса до восстановления адекватной перфузии[232,233].

Синдром лизиса опухоли

Синдром лизиса опухоли представляет собой метаболический кризис, вызванный острым лизисом большого количества опухолевых клеток. Повышаются концентрации мочевой кислоты, калия и фосфатов сыворотки; повышение концентрации фосфатов приводит к гипокальциемии. Гиперкалиемия и гипокальциемия могут быть опасными для жизни; повышение мочевой кислоты может привести к острой почечной недостаточности[234].

Терапия синдрома лизиса опухоли включает в себя подщелачивание мочи, назначение жидкости и форсированный диурез. Перед началом проведения химиотерапии необходимо оценить функциональное состояние почек пациента. При нормальном функционировании почек начинают терапию аллопуринолом или расбуриказой. В большинстве случаев этот консервативный подход форсированного диуреза и аллопуринол или расбуриказа предотвращают развитие почечной недостаточности, но иногда требуется проведение диализа. Показаниями для инициации диализа являются:

1. Калий > 6 *ммоль/л* и увеличение, несмотря на применение ионообменной смолы
2. Мочевая кислота >1,12 *ммоль/л*
3. Креатинин > 8,84 *ммоль/л*
4. Фосфор > 3,25 *ммоль/л* или быстро нарастающий
5. Перегрузка объемом
6. Симптоматическая гипокальциемия

Если диализ необходим, то, как правило, он требуется всего лишь на несколько дней.

Респираторный дистресс-синдром и новообразования средостения

Дети с новообразованиями средостения и дыхательной недостаточностью часто жалуются на кашель, затрудненное дыхание, стридор и одышку. Они предпочитают сидеть прямо и не могут лежать. Рентгенограмма грудной клетки обычно выявляет большое новообразование средостения, часто с облитерацией или перекрыванием столба воздуха трахеи. Это новообразование также может вызвать позиционную обструкцию сосудистых структур, таких как верхняя полая вена или легочная артерия. Эти опухоли могут быть как злокачественными (87% лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы), так и доброкачественными; прогноз и терапия зависит от правильности диагноза, который лучше всего ставить на основании полученного образца ткани до начала лечения[235]. Тем не менее получение пробы медиастинального образования может потребовать анестезии и хирургического вмешательства, а также манипуляций с использованием инструментов на дыхательных путях. Все эти действия могут привести к смерти пациента. Местная анестезия при тонкоигольчатой биопсии под рентгенологическим контролем позволяет избежать наркоза при получении материала у некоторых пациентов. Облучение опухоли до получения образца ткани может уменьшить ее размер и сделать биопсию под наркозом легче и безопасней.

Обструкция трахеи является основным анестезиологическим риском для таких пациентов; часто невозможно поддерживать проходимость дыхательных путей, если такой пациент лежит на спине, находится в глубоком наркозе или под действием миорелаксантов[236,237]. Уход за этими пациентами требует индивидуального творческого подхода. Легочные функциональные тесты с петлей поток-объем помогают выявить пациентов с повышенным риском и сориентироваться в возможном ответе на лечение до анестезии. Тем не менее пациенты должны принимать достаточное участие для выполнения теста, что для этих пациентов часто является трудным вследствие респираторного дистресса. Вводный наркоз и интубация трахеи, как правило, проводятся в сидячем положении и при самостоятельном дыхании пациента. При тяжелом расстройстве дыхательных путей, перед гистоло-

гической диагностикой необходимо облучить опухоль и дать ребенку стероиды. Иногда можно провести биопсию периферического узла или новообразования под местной анестезией или если опухолевые массы очень велики, можно оставить некоторые опухоли вне поля облучения. Таким образом, несмотря на то, что диагностика является решающей для лечения опухолевых заболеваний, риск, связанный с биопсией, может значительно перевешивать полезность тканевой диагностики.

Лихорадка и нейтропения

Лихорадка и нейтропения являются наиболее распространенными синдромами у детей с неопластическими процессами. Нейтропения повышает риск возникновения у ребенка опасных для жизни инфекций.

Инфекционные заболевания: опасные для жизни инфекции у детей

Инфекции у новорожденных

Новорожденные с врожденным иммунодефицитом имеют повышенную восприимчивость к инфекциям. Подавленный клеточно-опосредованный иммунный ответ делает плод и новорожденного более восприимчивыми к вирусной и грибковой инфекции. Кроме того, у новорожденного имеется подавленная функция В-клеток и сниженный синтез иммуноглобулинов. Последнее частично компенсируется повышенным материнским иммуноглобулином G (IgG). Уровень материнских антител достигает минимума к 2-3 месяцам жизни, перед тем как у младенцев появляется способность адекватного синтеза собственных антител в достаточном количестве[238]. Время, когда концентрация циркулирующих антител низкая, является периодом повышенного риска возникновения инфекций.

Перинатальные инфекции могут быть врожденными или приобретенными. Врожденные инфекции происходят в результате пренатального воздействия вирусных, протозойных или, реже, бактериальных патогенов. К общим заболеваниям относятся TORCH-инфекции: токсоплазма (T); «прочее» (O), в том числе ВИЧ, сифилис и туберкулез; краснуха (R); цитомегаловирус (C) и вирус простого герпеса 2 типа (H). Эти инфекции редко приводят к сепсису, но они могут быть спутаны с бактериальной инфекцией при глубоком угнетении центральной нервной системы, сосудистом коллапсе или тромбоцитопении. Если TORCH-инфекции развиваются в первом триместре беременности, происходят аборт или большие пороки развития[239].

Недоношенные дети имеют высокую заболеваемость острыми инфекциями в период новорожденности. Независимо от срока беременности признаки инфекции часто являются незаметными. Таким образом, необходимы очень высокая степень настороженности и низкий порог для диагностики и лечения инфекции[240]. В Блоке 84-6 перечислены общие признаки и симптомы сепсиса новорожденных.

Наиболее распространенными приобретенными патогенами являются те, которые колонизировали половые пути матери: стрептококки группы В, кишечная палочка, листерии и вирус герпеса. Герпес является настолько молниеносной инфекцией у новорожденных, что наличие активных очагов герпеса в родовых путях является показанием для кесарева сечения, хотя это предотвращает развитие герпеса у всех детей. Стрептококк группы В является наиболее распространенным бактериальным патогеном, который вызывает неонатальный сепсис. Заражение стрептококком группы В проявляется в виде тяжелой кардиореспираторной нестабильности и, в 30% случаев, менингитом. К 2-3-недельному возрасту организм чаще связан с менингитом и реже с заболеванием легких.

Всякий раз при подозрении на сепсис необходимо высеивать культуры из крови, мочи и ликвора. Часто требуется повторное полное клиническое обследование на сепсис, потому что врачу трудно определить локализацию инфекции у ребенка. Когда необходимые культуры получены, обычно до того, как будет известна конкретная бактериологическая информация о них, начинается терапия ампициллином и аминогликозидами, такими как гентамицин. Приблизительно лишь 50% новорожденных с подозрением на сепсис имели высев культур.

Ребенок старшего возраста: сепсис и септический шок

К инфекционным заболеваниям, требующим интенсивной терапии, относятся сепсис с дисфункцией органов и септический шок. У исходно здоровых детей возникновение сепсиса часто связано с явным первичным очагом или источником инфекции. В то время как у детей старшего возраста локализация инфекции определяется так же, как у взрослых, у детей младшего возраста этого нет. Инфекции ЦНС могут быть трудны для диагностики у детей младше 2 лет, потому что они не могут предоставить адекватный анамнез головной боли, а менингизм или другие признаки раздражения мозговых оболочек у них не являются надежными критериями.

К частым проявлениям сепсиса у новорожденных относятся лихорадка или гипотермия, тахипноэ и тахикардия, плохая перфузия кожи, изменение неврологических функций (возбуждение и раздражительность с последующим апноэ или комой), петехии, пурпура или другие высыпания, ДВС-синдром и нарушения метаболизма, связанные с метаболическим ацидозом, гипогликемией и гипокальциемией. Сепсис также может привести к развитию септического шока. При септическом шоке эндотоксин, экзотоксин или другие эндогенные вазоактивные вещества вызывают повреждения эндотелия, что приводит к повышенной проницаемости сосудов, острому респираторному дистресс-синдрому, повышенному использованию метаболического субстрата, подавлению функции миокарда и глубокому ДВС[241].

Основной целью терапии для любой инфекции является эрадикация микроорганизма. Нужно немедленно назначить рационально выбранные парентеральные антибиотики широкого спектра действия, а любой септический очаг или абсцесс необходимо ликвидировать хирургическим путем. Часто при лечении септического шока требуется ранняя кардиореспираторная поддержка. Для лечения острого респираторного дистресс-синдрома, который часто сопровождает септический шок, могут потребоваться интубация трахеи и вентиляция с положительным давлением в конце выдоха. Для поддержания адекватного сердечного выброса и тканевой перфузии могут использо-

ваться инотропные препараты. Оценка сердечно-сосудистой системы с помощью эхокардиографии, мониторинга ЦВД, а иногда и катетеризации легочной артерии предоставляет полезную информацию, которая помогает терапии. Больным часто требуется переливание свежезамороженной плазмы и тромбоцитов, потому что при септическом шоке широко распространены коагулопатии, включая тромбоцитопению и генерализованный дефицит факторов свертывания крови. Стероиды имеют мало положительных и даже, возможно, вредные эффекты при септическом шоке[242]. Следовательно, применение этих препаратов не оправдано, за исключением стероидного замещения при молниеносной пурпуре и синдроме Уотерхауза–Фридериксена.

Дети с иммунодефицитом могут не иметь определенного первичного очага инфекции и могут переносить повторные инфекции с различными патогенами. У детей с иммунодефицитом также может быть полимикробный сепсис, который является результатом бактериальной транслокации в желудочно-кишечном тракте. До развития шока имеются несколько предостерегающих признаков или симптомов. У детей с ослабленным иммунитетом наиболее распространенным и часто ранним признаком оппортунистических инфекций является лихорадка. Необходимо получить бактериальные, грибковые и вирусные культуры и немедленно начать антибиотикотерапию препаратами широкого спектра действия. Также нужно рассматривать назначение противогрибковых препаратов. Пациентам с сепсисом и нейтропенией может принести пользу переливание гранулоцитов[243]. В Табл. 84-13 приведен список наиболее распространенных предрасполагающих факторов иммуносупрессии, а также наиболее часто связанных с ней оппортунистических микроорганизмов[244].

Вирус иммунодефицита человека

Значительные усовершенствования лечения и ведения ВИЧ-инфекции снизили инфицированность детей в Северной Америке и Западной Европе. У маленьких детей, ВИЧ-инфекция является результатом вертикального пути передачи вируса от серопозитивной матери. ВИЧ-инфицированные подростки заражаются по большей части так же как взрослые; поэтому этот раздел ограничивается обсуждением ВИЧ-инфекции у детей младшего возраста.

Вероятность заражения ребенка у матери с нелеченной ВИЧ-инфекцией составляет 12-30%. Перинатальное лечение инфицированных матерей с помощью антиретровирусных препаратов резко снижает эти показатели. Вертикальная передача вируса иммунодефицита человека может произойти внутриутробно (от 30 до 40%), в родах в результате контакта с зараженной кровью или цервиковагинальными выделениями (от 60 до 70%), или в послеродовом периоде при грудном вскармливании. Диагностика перинатального инфицирования может быть затруднительной, поскольку у большинства младенцев имеются пассивно приобретенные иммуноглобулины G матери, которые препятствуют серодиагностике. В развитых странах методы, основанные на обнаружении нуклеиновых кислот, являются более предпочтительными, чем вирусологический анализ. Тестирование проводится в течение первых 2 дней жизни и в случае необходимости назначается антиретровирусная терапия. Могут произойти ложные отрицательные результаты, поэтому рекомендуется повторить тестирование через 4-6 месяцев. К обычным клиническим проявлениям ВИЧ-инфекции у очень маленьких детей относятся задержка развития, гепатоспленомегалия и хронический интерстициальный пневмонит. У малышей отмечаются более частые случаи лимфаденопатии, рецидивирующих бактериальных инфекций, задержки неврологического развития и прогрессирующей энцефалопатии. Течение заболевания у некоторых детей годами может оставаться бессимптомным.

Блок 84-6 Частые признаки неонатального сепсиса

- Нестабильность температуры (гипотермия и гипертермия)
- Вялость и плохой аппетит
- Респираторный дистресс-синдром и апноэ
- Гипогликемия и метаболический ацидоз
- Плохая перфузия кожи, гипотония
- Сыпь или петехии
- Судороги

Пневмоцистная пневмония случается во всех возрастных группах, но у детей до 1 года она встречается наиболее часто и связана с более высоким уровнем смертности. Основой лечения остаются триметоприм/сульфаметоксазол и поддерживающая терапия.

Лимфоцитарный интерстициальный пневмонит является медленно прогрессирующим заболеванием, которое характеризуется хроническим кашлем и гипоксемией от небольшой до умеренной. Он чаще всего встречается у детей в возрасте до 1 года. К ее рентгенологическим признакам относятся маленькие узелки и тонкие ретикулярные уплотнения. Назначается поддерживающее лечение. Эффективность стероидов является недоказанной.

Дети с ВИЧ-инфекцией чаще всего поступают в ОИТ, потому что у них имеются заболевания легких, как правило, пневмоцистная пневмония. За ними обеспечивается активный уход. Профилактическое применение антибиотиков резко снизило уровень заболеваемости и улучшило выживаемость детей после дыхательной недостаточности при пневмоцистной пневмонии[245].

Детская травма

Пренатальная и перинатальная травма

Перинатальная травма возникает до или непосредственно после рождения. Чаще всего перинатальные повреждения возникают вследствие материнских огнестрельных ранений или тупой травмы. Смертность плода в обоих случаях как минимум в два раза превышает материнскую[246], что обусловлено в большей степени состоянием шока у матери и кислородной депривацией плода, нежели самим повреждением. Родовая травма возникает обычно у крупных доношенных детей или при ягодичном предлежании. Повреждения головы включают в себя линейные и вдавленные переломы черепа, кефалогематомы, субдуральные или субарахноидальные гематомы, внутримозговые или внутрижелудочковые кровоизлияния. Внутричерепные повреждения могут вызывать повышение ВЧД и церебральную ишемию, повреждение ЦНС и смерть. Повреждение грудино-ключично-сосцевидной мышцы может вызывать кривошею, тракции за шею могут привести к разрыву спинного мозга. Менее значимым повреждением нервов при тракциях за шею могут быть паралич диафрагмального нерва и параличи Эрба

и Клюмпке, которые вызываются растяжением или разрывом плечевого сплетения (либо их сочетанием).

Выведение плечика часто связано с переломами плечевой кости и ключицы, осевые переломы бедренной кости встречаются при ягодичном предлежании. Повреждения печени, селезенки, надпочечников и почек могут вызывать жизнеугрожающие кровотечения и тромбозы. Васкулярный тромбоз может вызывать повреждение в бассейне церебральных, коронарных и почечных сосудов. Экстренная интубация в родзале в редких случаях приводит к перфорации трахеи или пищевода, особенно у недоношенных детей.

Детская травма

Ведущей причиной смертности у детей в возрасте 1-14 лет являются несчастные случаи и травмы[247]. Дети часто становятся жертвами падения, утопления, автомобильных аварий (в качестве пешеходов), отравления и ожогов. Черепно-мозговые травмы встречаются часто, особенно у детей младшего возраста, у которых имеется непропорционально большая голова и относительно слабые мышцы шеи[248]. Маленькие дети имеют меньше шансов стать жертвами огнестрельных или ножевых ранений; чаще встречается тупая травма. Тупые травмы живота чаще вызывают повреждения паренхиматозных органов (печени и селезенки), нежели перфорацию полых органов. Гипотермия является частым осложнением травмы, дети быстро теряют тепло, потому что они имеют относительно большее соотношение поверхности тела к его объему. Утопление является прототипом гипотермической травмы.

Работа с травматологическими пациентами всех возрастов требует организованного подхода, который обеспечивает быструю диагностику и начало лечения. Большинство предотвратимых смертей у больных

Табл. 84-13 Оппортунистические инфекции при наследственных и приобретенных патологиях

Предрасполагающие факторы: врожденные и приобретенные воспалительные или иммунологические нарушения	Наиболее часто выделенные микроорганизмы	Предполагаемый механизм
Хроническая гранулематозная болезнь	*Staphylococcus*, грамотрицательные кишечные микроорганизмы, *Serratia, Nocardia*	Нарушение продукции H_2O_2 с патологичной бактерицидной функцией
Синдром Джобса	Золотистый стафилококк	Неизвестен
Дефицит миелопероксидаз	*Candida*	Неспособность уничтожать *Candida*
Дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы	*Staphylococcus, Serratia*	Дефектные клеточные НАДН и НАДФН, недостаточная активность ГМФШ, снижение производства H_2O_2, дефект лизиса бактерий
Синдром Чедиака–Хигаси	Пиогенная инфекция	Дефектная бактерицидная активность, нарушение хемотаксиса, нейтропения
Врожденная нейтропения	*Herellea, Serratia, Pseudomonas, Staphylococcus epidermidis*	Недостаточное количество нейтрофилов
Дефицит системы комплемента (С3, С3 инактиватор)	Патогены (например, *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Neisseria meningitidis*)	Дефектный хемотаксис, нарушение опсонизации
Недостаточность селезенки	Пневмококк, *Salmonella*	Ретикулоэндотелиальная блокада, нарушение опсонизации
Гуморальный иммунодефицит (дефект преимущественно В-клеток)	*Streptococcus pneumoniae, Salmonella, Edwardsiella*	Ретикулоэндотелиальная блокада, нарушение опсонизации
Гуморальный иммунодефицит (дефект преимущественно В-клеток)	Бактериальные патогены, *Pseudomonas*	Снижение фагоцитарной эффективности, недостаточность лизиса и агглютинации бактерий, неадекватная нейтрализация бактериальных токсинов
Клеточный иммунодефицит (дефект преимущественно Т-клеток)	*Mycobacterium, Listeria, Nocardia,* цитомегаловирус, вирус ветряной оспы, *Cryptococcus, Candida, Pneumocystis*	Отсутствие или нарушение замедленной реакция гиперчувствительности, отсутствие Т-клеточного участия в синтезе антител В-клетками на Т-клеточные антигены
Тяжелый комбинированный иммунодефицит	Многие бактерии, грибы, вирусы и *Pneumocystis*	Отсутствие Т- и В-клеточного ответа
Рак	*Pseudomonas, Klebsiella*, кишечная палочка, *Listeria, Cryptococcus,* вирус ветряной оспы, вирус простого герпеса, *Pneumocystis, Mycobacterium*; при нейтропении увеличивается заболеваемость грамотрицательными микроорганизмами	Гранулоцитопения, снижение хемотаксиса и уменьшение бактерицидной активности нейтрофилов, лимфопения, дефектный клеточно-опосредованный иммунитет, нарушение антигенного ответа на провокацию
Иммуносупрессия	*Pseudomonas, Klebsiella*, кишечная палочка, *Herellea, Serratia,* вирус простого герпеса, ветряной оспы, цитомегаловирус, вирус Эпштейн–Барр, паповавирус, вирус гепатита, *Candida, Aspergillus, Mucor, Cryptococcus*	Зависит от агента

Табл. 84-13 Оппортунистические инфекции при наследственных и приобретенных патологиях

Предрасполагающие факторы: врожденные и приобретенные воспалительные или иммунологические нарушения	**Наиболее часто выделенные микроорганизмы**	**Предполагаемый механизм**
Трансплантация	*Staphylococcus, Pseudomonas, Klebsiella, Candida, Aspergillus, Nocardia, Pneumocystis,* цитомегаловирус, вирус гепатита, простого герпеса, ветряной оспы	Вероятно, связан с применением иммунодепрессантов
Гипотрофия	Вирус кори, простого герпеса, ветряной оспы, *Mycobacterium*	Нарушение функции Т-клеток, снижение активности комплемента, нарушение миграции фагоцитов, сниженная бактериальная активность
Муковисцидоз	*Staphylococcus, Pseudomonas*	Наличие фактора цилиарной дискинезии, нарушение фагоцитоза псевдомонад
Сахарный диабет	*Staphylococcus*, кишечная палочка, *Proteus, Clostridium, Actinomyces, Candida, Mucor, Torulopsis*	Нарушение фагоцитарной активности, сниженная сывороточная опсонизирующая способность, сниженный хемотаксис нейтрофилов
Полиэндокринопатия	*Candida*	Неизвестен
Нефротический синдром	Пневмококк, энтеробактерии	Неизвестен
Уремия	*Bacteroides, Serratia, Enterobacter, Staphylococcus, Candida, Mucor,* вирус герпеса, ветряной оспы	Дефекты в ранних фазах воспалительной реакции, лимфопения, нарушение функции Т-клеток
Экссудативная энтеропатия	Пневмококк, энтеробактерии, лямблии *Giardia*	Низкий уровень IgG, подавленная функция Т-клеток в лимфатической системе кишечника
Воспалительные заболевания кишечника	*Candida, Mucor,* вирус герпеса, ветряной оспы	Вероятно, связан не с основным заболеванием, а с приемом кортикостероидов
Коллагенозы	*Candida, Mucor, Aspergillus, Pneumocystis,* дифтероиды, *Listeria, Pseudomonas, Serratia, Staphylococcus, Nocardia, Aspergillus,* цитомегаловирус, вирус герпеса, ветряной оспы	Вероятно, связан с использованием иммуносупрессивных препаратов, может быть связан с вовлечением ретикулоэндотелиальной системы

ГМФШ – гексозо-монофосфатный шунт; H_2O_2 – перекись водорода; НАДН – редуцированный никотинамидадениндинуклеотид; НАДФН – редуцированный НАДН фосфат

Источник: Feigin R.D., Matson D.O.: Opportunistic infections: The compromised host. In Feigin RD, Cherry JD (eds): Textbook of Pediatric Infectious Diseases, vol 1, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1987, p 1013

в детской травматологии вызваны обструкцией дыхательных путей, пневмотораксом и шоком; шок часто является результатом неадекватного лечения кровотечения или вторичного повреждения мозга вследствие нарастания внутричерепных гематом[249]. Американская коллегия хирургов рекомендует четырехэтапный подход для педиатрических больных с травмами: (1) первичный осмотр, (2) реанимация, (3) вторичное обследование и (4) окончательное лечение[250]. Первичный осмотр требует быстрой оценки проходимости дыхательных путей, дыхания и кровообращения (ABC). Непропорционально большой язык по отношению к узкой ротоглотке легко блокирует дыхательные пути у ребенка без сознания. Правильное выведение челюсти позволяет проводить масочную вентиляцию мешком AMBU до тех пор, пока не произведена интубация трахеи. Недостаточная вентиляция через заблокированные дыхательные пути может привести к газовому переполнению желудка, рвоте и аспирации желудочного содержимого. Травмы шейного отдела позвоночника реже встречаются у детей, чем у взрослых, но шея ребенка должна быть иммобилизирована до тех пор, пока не исключена травма позвоночника. После обеспечения проходимости дыхательных путей адекватность дыхания должна быть проверена путем оценки симметричности движений грудной клетки, аускультации нормального и равномерного дыхания и ранней рентгенографией грудной клетки. Напряженный гемопневмоторакс может быть диагностирован клинически и лечится пункцией. Пункция снимает напряжение и стабилизирует состояние пациента до тех пор, пока не установлен плевральный дренаж. Быструю оценку гемодинамики можно провести по наличию тахикардии, плохой периферической микроциркуляции, слабому пульсу на периферических артериях и гипотонии (которых может не быть до тех пор, пока потеря крови не превысит 25% от объема циркулирующей крови)[251]. Ребенок со значимой гиповолемией требует быстрой постановки центрального венозного катетера. Если не удается быстро обеспечить периферический венозный доступ, необходимо установить внутрикостную канюлю[252]. Объем инфузионной терапии зависит от клинического состояния ребенка и предполагаемого объема кровопотери или плазмопотери.

Во время вторичного обследования выполняется тщательное обследование с головы до ног и разрабатывается план терапии. Диагностические мероприятия у детей с травмой аналогичны таковым у взрослых пациентов, но необходимо помнить о специфических проблемах, которые могут возникать у детей. Большинство внутрибрюшных повреждений, требующих лапаротомии, распоз-

наются клинически, т.к. вызывают перитонеальные симптомы и увеличение размеров живота[253]. Диагностический перитонеальный лаваж может быть полезным у детей, у которых гемодинамика остается нестабильной, несмотря на введение более 40 *мл/кг* крови. Перитонеальный лаваж помогает определить источник кровотечений у детей, у которых невозможно провести КТ из-за нестабильности состояния, или он может быть использован для оценки травмы брюшной полости у ребенка, которому предстоит крупная операция вне брюшной полости. Многие врачи отказываются от этой процедуры, если необходима операция. Показания к хирургическому вмешательству при травме живота включают свободный воздух в брюшной полости вследствие разрыва внутренних органов и острое неконтролируемое кровотечение. Разрыв селезенки или повреждение печени не являются показанием к операции сами по себе; предпочтительнее консервативная терапия, возмещение кровопотери и повторная оценка[254].

Тщательное неврологическое обследование необходимо для быстрого обнаружения черепно-мозговой травмы. Наиболее важным показателем ЧМТ является снижение уровня сознания. Быстрая диагностика и лечение внутричерепных гематом снижает ВЧД и может предотвратить вторичное повреждение мозга.

Жестокое обращение с ребенком

Диагноз жестокого обращения с детьми ставится при наличии острой травмы, которая может иметь правдоподобное объяснение, и признаков старой травмы, в том числе заживающие синяки, ушибы и переломы. Жестокое обращение с детьми может также принимать форму психологического или сексуального насилия или неспособность удовлетворить потребность ребенка в пище, одежде, жилье, гигиене, медицинском обслуживании, образовании или присмотре.

Подозрение на жестокое обращение с детьми начинается с неправдоподобного или неадекватного объяснения травмы ребенка или когда степень травмы не соответствует указанной причине. Повторные госпитализации, посещения отделений скорой помощи, вызовы врача, предыдущие травмы в анамнезе должны вызывать настороженность. Часто история о получении травмы изменяется с течением времени. Некоторые клинические признаки являются общими для жестокого обращения с детьми, но они ни в коем случае не патогномоничны. У большинства пострадавших детей старше 3-х лет могут быть признаки плохой гигиены и задержки соматического или психического развития. Травмы чаще всего включают ушибы, рубцы, рваные раны, ожоги от сигарет, печи, отопительных приборов или утюгов. Переломы трубчатых костей, часто различной давности, абдоминальные травмы, признаки удушения, множественные ушибы мягких тканей или половых органов также распространены. Черепно-мозговые травмы также могут присутствовать. Встряхивания младенца могут привести к травмам шеи, внутричерепным кровоизлияниям и повреждениям от противоудара без обязательных внешних признаков травмы. Подход к предполагаемым жертвам жестокого обращения включает в себя тщательный и беспристрастный сбор анамнеза, подробно изложенный в карте. Все утверждения должны быть записаны, и изменения анамнеза документируются. Физическое обследование включает в себя параметры роста, описания синяков и ожогов мягких тканей, а также схемы или, желательно, фотографии всех телесных повреждений. Цвет, форма, локализация и оценка давности всех травм должны быть перечислены. Лабораторные исследования должны включать следующее: исследование целостности всех длинных костей, ребер и черепа, коагулограмму, уровень гематокрита, тромбоцитов, мазки на венерические заболевания из половых органов и горла в тех случаях, когда подозревается сексуальное насилие. О подозрении на жестокое обращение с детьми следует сообщать властям.

Отравления

Несмотря на успех различных профилактических программ общественного здравоохранения, отравления продолжают часто встречаться у детей. К счастью, с подавляющим большинством предполагаемых отравлений у детей раннего возраста можно справиться с помощью телефонных консультаций с региональным токсикологическим центром. В одном из исследований на острые отравления приходилось приблизительно 5% всех госпитализаций в ОИТ[255]. Примерно половина из этих отравлений были случайными, а остальные – попытками самоубийства. Средний возраст группы случайных отравлений был 2 года. Для суицидальной группы – это было 15 лет. Хотя много различных токсичных веществ попадает в организм детей и подростков, лечение отравления преследует три основные цели: (1) выявление, обезвреживание и выведение токсина[256], (2) сведение к минимуму токсического воздействия на ребенка и (3) обеспечение постоянного наблюдения и поддержки систем организма до тех пор, пока не будет завершена детоксикация. Процедуры выведения наркотиков включают рвоту, промывание желудка, активированный уголь и цитрат магния. Токсические эффекты могут быть минимизированы при помощи специфических антидотов (при их наличии), с помощью гемодиализа или гемосорбции. Примером специфических антидотов является дефероксамин при отравлении железом, этанол при отравлении метанолом, налоксон при передозировке наркотиками и N-ацетилцистеин при отравлении парацетамолом. Поскольку многие отравления, особенно с целью самоубийства, включают несколько препаратов, антидотная терапия лишь изредка бывает успешной. Поддержание систем организма обычно включает в себя обеспечение проходимости дыхательных путей и искусственную вентиляцию легких, внутривенные вливания, мониторинг сердечно-сосудистой системы на случай возникновения аритмий и инфаркта и противосудорожную терапию для пациентов, которым она требуется. Консультации с клиническими фармакологами или с региональным токсикологическим центром, контакты с социальным работником или психиатром являются важными аспектами ухода за ребенком с острым отравлением. Общие осложнения отравлений и их терапии включают аспирационную пневмонию или потерю функции гортани, сепсис, угнетение дыхания, депрессию миокарда, аритмии, судороги и кому. Рекомендуется подвергать анализу психосоциальную среду, в которой произошло или которая спровоцировала отравление. В семьях, в которых происходит отравление, должны быть проведены беседы относительно надлежащего надзора за детьми, и они подлежат проверкам органами социальной защиты. Психиатрическая помощь должна оказываться на ранних стадиях, т.к. неудачные попытки самоубийства часто повторяются.

Транспортировка младенцев и детей в критическом состоянии

По мере формирования региональных служб интенсивной терапии новорожденных были разработаны экстренные межгоспитальные транспортные службы для обеспечения быстрой, безопасной и эффективной передачи тяжелобольных детей из общих больниц в региональные отделения реанимации. Транспортные службы не только перевозят пациента в учреждение, где он сможет получить необходимую медицинскую помощь, но и начинают соответствующий мониторинг и лечение пациента, прежде чем покинуть больницу. Оказание помощи должно начинаться, как только лечащий врач обращается в больницу, куда планируется перевести пациента. Врач ОИТ дает советы относительно немедленного лечения, а затем направляет бригаду транспортировки и предупреждает соответствующих консультантов и службы больницы, которые потребуются для поступающего пациента. Бригада транспортировки обычно состоит из врача и медсестры, специально обученных в отделении неонатологии или реанимации. Также бригада может включать в себя специалистов по респираторной поддержке, анестезиологов (в частности в случае проблем с верхними дыхательными путями), реаниматологов, дополнительных медсестер или врачей-стажеров. Портативное оборудование для интенсивной терапии должно включать монитор сердечно-сосудистой системы, кювез для поддержания оптимальной температурной среды во время транспортировки, реанимационное оборудование (в том числе аппарат ИВЛ и дефибриллятор) и дополнительное оборудование для начала интенсивной терапии по прибытии в больницу.

Проблемы, которые могут возникнуть во время транспортировки, должны быть предусмотрены и разрешены до ее начала, что обычно требует тщательной оценки проходимости дыхательных путей, дыхания, адекватности газообмена, а также мониторинга адекватности и стабильности гемодинамики. Поскольку процедуры трудно выполнить в пути, интубация трахеи и постановка венозных или артериальных катетеров должны быть выполнены в больнице, если бригада транспортировки считает, что эти манипуляции могут потребоваться во время перемещения. Лекарства, которые могут потребоваться во время транспортировки, должны быть доступны. Транспортировку можно осуществлять на машине скорой помощи, вертолете или самолете, в зависимости от местных условий. Транспортировка на вертолете является сложной, поскольку трудно обеспечить наблюдение и лечение из-за низкой температуры и борьбы с шумом и ограниченного рабочего пространства. Связь между бригадой транспортировки и региональным центром имеет важное значение. Консультации с более опытными сотрудниками помогают ОИТ предположить характер и степень выраженности заболевания. Наиболее серьезные недостатки в службе транспортировки, как правило, связаны с длительностью ожидания бригады транспортировки после вызова и отсутствием должным образом подготовленных ее членов. Государственное выделение финансов, персонала и оборудования, наряду с отличной организацией гарантирует, что неонатальные и педиатрические службы имеют существенное влияние на оказание помощи пациентам, обучение врачебного сообщества и обеспечение специализированной помощи в региональных больницах[257,258].

Синдром внезапной детской смерти

СВДС определяется как необъяснимая, внезапная смерть младенца в возрасте до 1 года. Она является третьей ведущей причиной детской смертности в Соединенных Штатах, и встречаемость была стабильной на уровне 2-3 смерти на 1000 живорожденных в год до появления проекта «Back to Sleep» в 1994 г. Сейчас составляет 0,7 смертей на 1 000 живорожденных. Пик проявления этого синдрома приходится на 3-4-месячный возраст и иногда (но это не является причиной) может быть связан с инфекцией верхних дыхательных путей, последней иммунизацией и редко, с наркозом и операцией. Возможные причины СВДС включают в себя отклонения в проводящей системе сердца, такие как удлинение интервала QT и синдром Вольфа–Паркинсона-Уайта, и нарушения дыхательной системы, такие как центральные или периферийные аномалии хеморецепторов, обструкция верхних дыхательных путей и центральная гиповентиляция, связанные со сном[259]. В большинстве случаев СВДС возникает как «тихая» смерть вследствие остановки дыхания без признаков возбуждения или борьбы. Иногда у ребенка замечают апноэ и цианоз, и он реагирует на тактильную стимуляцию или более энергичные реанимационные мероприятия. Такие дети нередко поступают в отделение интенсивной терапии для интенсивного мониторинга и наблюдения и могут потребовать лечения гипоксически-ишемического повреждения нескольких систем организма.

Последующее лечение и мониторинг людей, выживших после необъяснимых, явно угрожающих жизни состояний, остается спорным; домашний кардиореспираторный мониторинг не уменьшает частоты СВДС. Родители должны быть тщательно проинструктированы насчет методов сердечно-легочной реанимации у детей. Профильные объединения родителей и Национальный фонд внезапной смерти младенцев могут быть полезными для некоторых семей.

Асфиксия у ребенка

Асфиксия пациента, будь то ребенок старшего возраста или младенец с СВДС или асфиксией при рождении, является важной задачей для реаниматолога. Асфиксия повреждает ряд органов-мишеней.

Асфиктическое повреждение органов и систем

Сердечно-сосудистая система

Гипоксия и смешанный метаболический и дыхательный ацидоз, связанные с асфиксией, уменьшают сердечный выброс, угнетая центр сердечной регуляции в ЦНС и вызывая брадикардию и снижение сократительной способности миокарда. В качестве компенсаторной реакции на снижение сердечного выброса происходит перераспределение кровотока в пользу мозгового и коронарного русла за счет почек и желудочно-кишечного тракта. Кожные покровы у детей с асфиксией холодные и мрамор-

ные, что является признаком шока с низким сердечным выбросом. Конкретные лечебные мероприятия дисфункции сердечно-сосудистой системы, индуцированной асфиксией, включают коррекцию дыхательных расстройств, коррекцию ацидоза и введение хронотропных и инотропных агентов по мере необходимости. (Соответствующий мониторинг и общее лечение недостаточности кровообращения обсуждаются в разделе, посвященном острой недостаточности кровообращения у детей).

Дыхательная система

Декомпенсация дыхательной системы вследствие асфиксии обычно проявляется в виде отека легких, повышенного давления в капиллярах, гипоксической сердечной недостаточности, повреждения эндотелия капилляров и их проницаемости. Лечение включает в себя поддержку сердечно-сосудистой системы, ИВЛ с положительным давлением, ПДКВ.

Центральная нервная система

Осложнения асфиксии со стороны ЦНС включают внутрижелудочковые кровоизлияния, инсульт и отек мозга. Внутрижелудочковое кровоизлияние у недоношенных детей является следствием гипоксически-ишемического некроза паравентрикулярного герминального матрикса, который подвергается разжижению. Разрыв сосудов с кровоизлиянием в желудочки возникает от нескольких часов до нескольких дней после первоначально перенесенного гипоксического повреждения[260].

Кортикальный инфаркт встречается у детей всех возрастов. Он обычно возникает в области ликворсобирающей системы и влияет на двигательные участки коры, отвечающие за верхние конечности и зрительную зону коры.

Отек мозга является относительно поздним следствием асфиксии, которое возникает через 8-72 *ч* после травмы. Поскольку окончательный неврологический исход зависит главным образом от степени повреждения коры вследствие асфиксии, агрессивное лечение церебрального отека может предотвратить или уменьшить вторичное повреждение. Должны быть приняты меры, обеспечивающие адекватную оксигенацию и стабильность гемодинамики. Пациенты, которые имеют целенаправленные движения и нормальные результаты обследования мозга через 24 *ч* после гипоксического инсульта, как правило, имеют хороший неврологический исход. Дети, не имеющие таких показателей через 24 *ч* после травмы, чаще всего, выходят с серьезным неврологическим дефицитом или умирают[261]. (Лечение отека мозга обсуждается в разделе ЦНС).

Почечные и метаболические эффекты

Асфиксия может привести к почечной ишемии, канальцевому или клубочковому некрозу, тромбозу клубочковых капилляров и почечных вен. Метаболические осложнения асфиксии младенцев и детей включают гипогликемию, гипокальциемию, гипомагниемию, а также метаболический ацидоз. Эти осложнения асфиксии часто вызывают глубокую депрессию миокарда и системную гипотонию. Гиперволемия, гипоосмолярность и синдром неадекватной секреции АДГ могут возникнуть вследствие инфузионной терапии. Насколько это возможно, следует избегать перегрузки жидкостью.

Гематологическая система

Основным гематологическим осложнением асфиксии является ДВС. У новорожденных, а также у детей старшего возраста, уровни витамин-зависимых факторов (II, VII, IX, X) могут быть низкими из-за дисфункции печени вследствие асфиксии; эти состояния можно корригировать витамином К.

Желудочно-кишечный тракт

Висцеральная ишемия может вызвать некроз, изъязвление или перфорацию ЖКТ[262]. Мониторинг включает в себя исследование желудочного содержимого, крови в кале, измерение окружности живота и оценку рентгенограммы брюшной полости для выявления газа внутри просвета ЖКТ, интрамурально, интрапортально или вне просвета ЖКТ (свободный газ в брюшной полости). Некротический энтероколит является частой проблемой после асфиксии у недоношенных новорожденных. В тяжелых случаях перфорация кишечника, перитонит и сепсис могут привести к смерти. Лечение НЭК состоит, в основном, из антибиотикотерапии, поддержания внутрисосудистого объема, а также минимизации осмотической нагрузки при кормлении на желудочно-кишечный тракт до его полного восстановления. Энтерального питания следует избегать в течение от нескольких дней до нескольких недель после повреждения. Начинать кормление нужно с низкоосмолярных смесей. Пока кишечник восстанавливается, нужно продолжать парентеральное питание через ЦВК. pH желудочного сока следует контролировать, и отклонения следует лечить антацидами или H_2-гистаминоблокаторами. Гипоксия и гипоперфузия печени могут привести к гепатоцеллюлярному повреждению, выраженность которого непосредственно связана с продолжительностью и тяжестью поражения. Повышенные уровни трансаминаз, нарушения коагуляции, повышение билирубина и нестабильность углеводного обмена встречаются часто. Все функциональные и лабораторные отклонения должны быть по возможности скорригированы[263].

Подход к смерти от удушья

Поскольку ЦНС очень чувствительна к асфиксии, достаточно часто можно наблюдать полное восстановление сердечно-сосудистой системы и глубокое поражение ЦНС или смерть мозга. В ситуациях, в которых значимое неврологическое восстановление безнадежно, или в случае смерти мозга, системы жизнеобеспечения могут быть остановлены. Родители, братья и сестры умерших детей нуждаются в поддержке, консультировании и понимании. Они часто проявляют чувство вины, отрешенность или враждебность из-за того, что не были более бдительными. Эти вопросы должны быть адресованы непосредственно к квалифицированным специалистам.

Сердечно-легочная реанимация

Реанимация новорожденных

Глубокие изменения происходят в сердечно-сосудистой и дыхательной системах при рождении. Нарушение этих изменений может привести к смерти или повреждению ЦНС (см. также Гл. 97). Соответственно, при всех родах должен присутствовать врач, умеющий проводить реанимацию новорожденных. Трата времени на поиск кого-то, кто может реанимировать новорожденного, может иметь катастрофические последствия для ребенка. В этом разделе обсуждаются причины и последствия кардиореспиратор-

ной недостаточности при рождении и методы реанимации. По возможности, рекомендации Американской академии педиатрии были соблюдены.

Рекомендации по реанимации новорожденных были выпущены многими организациями, в том числе Американской ассоциацией сердца и Американской академией педиатрии. Рекомендации являются полезными для запоминания последовательности реанимационных мероприятий. Несоблюдение принципов приводит к плохим результатам[264]. Однако бездумное следование рекомендациям может также привести к плохим результатам. Понимание физиологии родов и рождения является залогом успеха.

Для реанимации новорожденных требуются обучение и практический опыт. К сожалению, у большинства анестезиологов существует мало возможностей, чтобы получить и поддерживать навыки реанимации новорожденных, поскольку немногие из их пациентов требуют реанимации. Симуляторы могут решить эту проблему. В ближайшем будущем те, кто проводят реанимацию новорожденных, должны будут тренироваться на симуляторе и повторять это обучение несколько раз в год для подтверждения сертификата[265].

Обнаружение потенциальных проблем и подготовка к их устранению до рождения повышают вероятность успешной реанимации пациентов. Фетальный мониторинг сердечного ритма является вполне надежным и широко используемым методом раннего обнаружения серьезных проблем плода. Анализ газов крови и pH плода может быть использован для выявления гипоксии и решения вопроса о необходимости срочного преждевременного извлечения плода.

Асфиксия (т.е. снижение PaO_2 и pH_a и увеличение P_aCO_2) происходит, когда газообмен посредством плаценты (плод) и легких (новорожденный) является неадекватным или когда имеется справо-налево шунтирование крови в сердце или легких после рождения. Это также происходит при миокардиальной дисфункции.

При асфиксии плода, PaO_2 уменьшается с нормального 25-40 *мм рт. ст.* до менее чем 5 *мм рт. ст.* в течение примерно 2 *мин* (Рис. 84-3), после чего следует анаэробный метаболизм. Через пять минут асфиксии pH снижается до 6,90 или менее, увеличивается $PaCO_2$ до более чем 100 *мм Hg*, а также снижается PaO_2 до уровня, при котором он не определяется[266,267]. Кровоток в печени, почках, кишечнике, коже и мышцах уменьшается, а кровоток в сердце, мозге, надпочечниках и плаценте не изменяется или повышается. Потребление кислорода из крови значительно увеличивается[268]. Функция миокарда поддерживается гликогеном миокарда и метаболизмом молочной кислоты[269]. ЧСС менее 100 *уд/мин* значительно снижает сердечный выброс. Для выживания после асфиксии также важны катехоламины. Асфиксия в родах может привести к гиперволемии или гиповолемии.

Оценка плода при рождении

Оценка по шкале Апгар, выполненная должным образом, является простым, полезным руководством по состоянию и необходимости реанимации новорожденного (Табл. 84-14), но это только руководство. Оценка на 1 минуте хорошо коррелирует с ацидозом и выживанием. Оценка на 5 минуте позволяет прогнозировать неврологический исход, но не всегда[270,271]. Чтобы получить общую оценку, каждый параметр должен быть оценен на 1 и 5 минуте. Однако новорожденные с выраженным ацидозом, могут иметь относительно нормальные показатели по Апгар на 1 и 5 минуте за счет периферической вазоконстрикции, что проявляется бледностью кожи при нормальном сердечном ритме и артериальном давлении.

ЧСС

У здоровых плодов и новорожденных ЧСС колеблется от 120 до 160 *уд/мин*. Когда ЧСС составляет менее 100 *уд/мин*, сердечный выброс и тканевая перфузия снижены.

Дыхание

Дыхание обычно начинается на 30 секунде после рождения и поддерживается в период 90 *с*. Спустя несколько минут после рождения частота дыханий здоровых новорожденных составляет 30-60 *в мин*.

Отсутствие паузы между вдохом и выдохом помогает развивать и поддерживать ФОЕ. Апноэ и брадипноэ продлевают выдох, снижают ФОЕ и вызывают гипоксию. Причинами апноэ и брадипноэ могут быть тяжелый ацидоз, асфиксия, препараты, употребляемые матерью, инфекции и поражение ЦНС. Тахипноэ (>60 *дыханий/мин*) возникает в связи с гипоксемией, гиповолемией, метаболическим и дыхательным ацидозом, кровоизлиянием ЦНС, синдромом утечки воздуха, заболеванием легких (например, болезнь гиалиновых мембран, аспирационные синдромы, инфекции), отеком легких и препаратами, употребляемыми матерью (например, наркотики, алкоголь, магний, барбитураты). Реанимация 100% кислородом может иметь пагубные последствия[272]. Реанимация новорожденных комнатным воздухом так же успешна, как и реанимация кислородом[273]. У животных, реанимированных воздухом, было меньше перекиси водорода в мозговой ткани, чем у тех, которых реанимировали кислородом[274]. Полиморфно-ядерные клетки были менее активированы комнатным воздухом[275]. Подача кислорода сверх его содержания в комнатном воздухе увеличивает вероятность воспалительной реакции. Когда это возможно, для реанимации новорожденных должен использоваться комнатный воздух, а не кислород.

Мышечный тонус

Большинство новорожденных, в том числе рожденных преждевременно, сразу после рождения ведут себя активно и осуществляют движения конечностями в ответ на стимуляцию. Перенесенная асфиксия, поражение ЦНС, врожденная амиотония и миастения, а также назначение лекарственных препаратов матери могут способствовать снижению мышечного тонуса у новорожденного. Сгибательные контрактуры и отсутствие кожных складок в области суставов являются признаками внутриутробного поражения ЦНС.

Рефлекторная деятельность

Новорожденный ребенок в нормальном состоянии реагирует двигательной активностью в ответ на стимуляцию, а при введении катетера в носовой ход плачет или демонстрирует гримасу плача на лице. Новорожденный может не двигаться в случае перенесенной гипоксии и ацидоза, а также при наличии поражения ЦНС, врожденных мышечных заболеваний и при назначении матери седативных средств.

Цвет кожи

В первые минуты после рождения все новорожденные имеют голубоватый цвет кожи. Через 60 *с* у большинства детей кожа приобретает розовый цвет, за исключением кистей рук и ступней, которые все еще остаются

цианотичными. Если центральный цианоз сохраняется в течение более 90 *с*, особенно на фоне проводимой оксигенотерапии и контролируемой вентиляции, то следует заподозрить асфиксию, синдром малого сердечного выброса, отек легких, метгемоглобинемию, полицитемию, врожденные заболевании сердечно-сосудистой системы, аритмию и заболевания легких (например, респираторный дистресс-синдром, обструкция дыхательных путей, гипоплазия легких, диафрагмальная грыжа).

Бледная кожа при рождении часто наблюдается у детей в случае асфиксии, гиповолемии, ацидоза или при наличии врожденного порока развития сердечно-сосудистой системы. Если у новорожденного бледный цвет кожи сохраняется в течение более 2 *мин*, у него следует заподозрить алкогольную интоксикацию, гипермагниемию или алкалоз (pH>7,50). Рубеоз кожи наблюдается при полицитемии.

Оборудование для реанимации

Реанимационная кровать должна быть установлена таким образом, чтобы голова ребенка находилась ниже уровня легких. Это необходимо для обеспечения дренирования легочной жидкости и предотвращения аспирации желудочного содержимого. При отсутствии асфиксии необходимо поддерживать температуру тела новорожденного на уровне 36-37°*C*. Для этого следует использовать инфракрасный обогреватель с сервоконтролем. В случае перенесенной асфиксии для обеспечения защиты головного мозга температуру тела ребенка необходимо снизить до 34-35°*C*. Реанимационное место должно быть оборудовано устройством для аспирации с регулируемым аспирационным давлением; недопустимо использование давления менее -100 *мм рт. ст.*

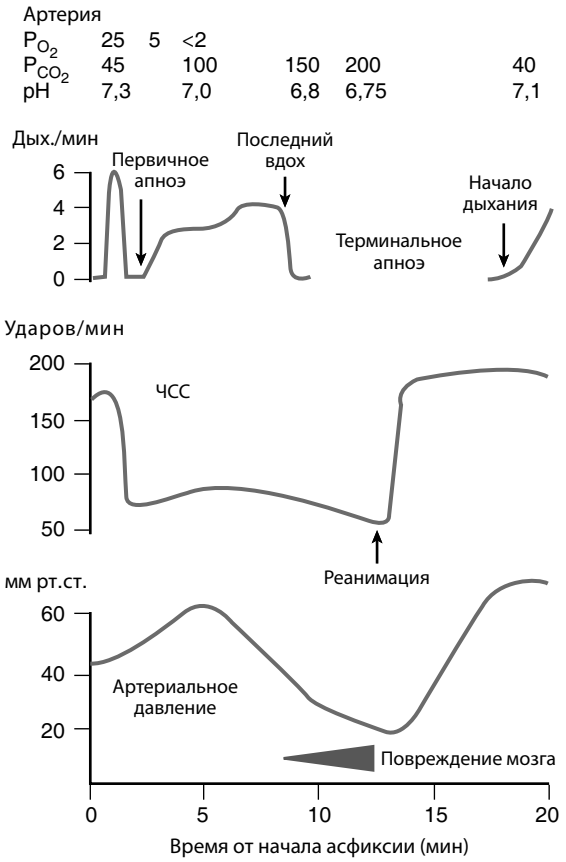


Рис. 84-3 Реакция новорожденных обезьян на асфиксию. *(Из Dawes G.S.: Foetal and Neonatal Physiology. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1968.)*

Для проведения интубации трахеи требуются прямые клинки для ларингоскопа размером 00 и 0; ларингоскоп карандашного типа; интубационные трубки с внутренним диаметром 2,5, 3,0 и 3,5 *мм*; аспирационные катетеры соответствующего диаметра.

Аппарат искусственной вентиляции легких должен обеспечивать проведение вентиляции легких с частотой до 150 *дыханий/мин* и поддержание PEEP. Необходимо помнить о потенциальной возможности «залипания» клапанов дыхательного контура, особенно при проведении вентиляции с высокой частотой и большим газовым потоком. При наличии у специалиста соответствующей подготовки для проведения вентиляции могут использоваться модифицированные контуры Джекона–Риса или Эйра. Перераздувание легких при проведении вентиляции с большим дыхательным объемом вызывает повреждение легких и активацию системного воспалительного ответа, что может послужить причиной развития хронического заболевания легких[276]. Бережная вентиляция легких обладает меньшим повреждающим действием. При проведении вспомогательной или контролируемой вентиляции в условиях родильного зала необходимо постоянно контролировать пиковое давление вдоха и не допускать вентиляцию с избыточным давлением и высоким дыхательным объемом.

Как в любой критической ситуации, принятие решений должно строиться на основании полученной информации. В этой связи обязательным является контроль газового состава крови и уровня pH, при этом результаты тестов должны быть получены в течение 10 *мин* с момента взятия крови. Для проведения контроля артериального давления и забора крови для исследования удобно использовать артериальный пупочный катетер. В случае экстренной необходимости через него возможно проведение инфузии.

Сатурацию артериальной крови (SaO_2) в первые минуты после рождения можно определить, прикрепив датчик пульсоксиметра к ладони или стопе новорожденного[277]. Пульсоксиметр позволяет быстро детектировать изменения оксигенации или FiO_2. В норме у новорожденных SaO_2 составляет 87-95%, что соответствует PaO_2 55-70 *мм рт. ст.*[278]

Легочная реанимация

Если частота сердечных сокращений составляет менее 80 *уд/мин* и SaO_2 менее 85%, следует обдумать необходимость проведения интубации трахеи и приступить к искусственной вентиляции легких с частотой 30-60 *дыханий/мин*. В течение первых минут продолжительность каждого пятого вдоха должна составлять 2 *с*. Такое увеличение времени вдоха позволяет раскрыть ателектазированные легкие и удалить легочную жидкость. PEEP поддерживают на уровне 3-5 *см* H_2O. Следует избегать избыточного пикового давления на вдохе. В эксперименте на недоношенных ягнятах было показано, что проведение всего шести искусственных вдохов с избыточным давлением значительно усиливает повреждение легочной ткани и препятствует ответу на сурфактант[279]. Избыточный дыхательный объем также ассоциируется с воспалением и хроническим заболеванием легких[276]. Определение давления в дыхательных путях позволяет предотвратить вентиляцию с избыточным давлением и дыхательным объемом.

Табл. 84-14 Оценка по шкале Апгар

	Оценка*		
Показатели	**0 баллов**	**1 балл**	**2 балла**
Частота сердечных сокращений	отсутствует	< 100	> 100
Дыхание	отсутствует	Нерегулярное, крик слабый (гиповентиляция)	Нормальное, крик громкий
Окраска кожного покрова	Генерализованная бледность или генерализованный цианоз	Розовая окраска тела и синюшная окраска конечностей (акроцианоз)	Розовая окраска всего тела и конечностей
Рефлекторная возбудимость	Не реагирует	Реакция слабо выражена (гримаса, движение)	Реакция в виде движения, кашля, чиханья, громкого крика
Мышечный тонус	Отсутствует, конечности свисают	Снижен, некоторое сгибание конечностей	Выражены активные движения

*Каждая переменная оценивается индивидуально от 0 до 2 у каждого младенца на 1 и 5 минуте жизни. Общий балл в каждый момент времени равен сумме баллов отдельных переменных. Общая оценка 10 баллов является наилучшей

Интубация трахеи

При проведении масочной вентиляции и интубации трахеи голова ребенка должна находиться в положении «принюхивания». После визуализации голосовой щели в трахею вводится интубационная трубка на глубину 1-2 *см* ниже уровня голосовой щели, в зависимости от размера ребенка. Обычно это соответствует глубине 7, 8, 9, 10 *см* от переднего края десен у новорожденного с массой тела 1, 2, 3 и 4 *кг,* соответственно. При проведении вентиляции с пиковым давлением 15-25 *см* H_2O должна выслушиваться небольшая утечка воздуха при аускультации у рта ребенка. Обычно это наблюдается при использовании трубок с внутренним диаметром 2,5 *мм* у детей с массой тела менее 1,5 *кг*, трубок с диаметром 3,0 *мм* у детей с массой тела 1,5-2,5 *кг* и трубок с диаметром 3,5 *мм* у детей с массой тела более 2,5 *кг*. Подтверждением успешной интубации трахеи является визуализация прохождения интубационной трубки за голосовые связки, движение обеих половин грудной клетки при каждом искусственном вдохе, появление испарины на внутренней поверхности трубки во время каждого выдоха. Дыхательные шумы должны быть более громкими при аускультации легких, чем при аускультации брюшной полости. После начала вентиляции легких с положительным давлением должен улучшиться цвет кожи, а также частота сердечных сокращений и SaO_2. В момент выдоха должен определяться углекислый газ (капнометрия).

Однако маленький дыхательный объем и низкая скорость легочного кровотока, характерная для некоторых детей при рождении, может затруднить эффективное использование капнографии.

Адекватность вентиляции

Во время вдоха обе половины грудной клетки должны двигаться одновременно и симметрично, однако экскурсия грудной клетки при искусственной вентиляции не должна превышать экскурсию при нормальном спонтанном дыхании новорожденного. Наличие дыхательных шумов при аускультации не является достоверным признаком адекватности вентиляции в связи с возможностью проведения дыхательных шумов из другого легкого у новорожденных с маленькой грудной клеткой. Ассиметрия дыхательных шумов при аускультации легких с двух сторон может указывать на эндобронхиальную интубацию, пневмоторакс, ателектаз или врожденную аномалию легких. Наличие громких дыхательных шумов при аускультации в эпигастральной области позволяет заподозрить интубацию пищевода или трахеопищеводный свищ. В случае адекватной вентиляции ребенок розовеет, у него появляется спонтанное дыхание и нормализуется частота сердечных сокращений.

Поскольку большинство перенесших асфиксию новорожденных не имеют заболеваний легких, у них возможно проведение эффективной вентиляции с пиковым давлением мене 25 *мм рт. ст.*, в том числе и при первых вдохах. Новорожденным с «жесткими» легкими (например, при фетальном эритробластозе, врожденных аномалиях легких, отеке легких, тяжелой мекониальной аспирации, диафрагмальной грыже) может потребоваться проведение вентиляции с высоким пиковым давлением на вдохе, что повышает вероятность возникновения синдрома утечки воздуха. Его можно предотвратить, проводя вентиляцию с пиковым давлением 15-20 *см* H_2O и частотой 150-200 *дыханий/мин*. Если вентиляция с низким давлением (низким объемом) и высокой частотой не позволяет улучшить оксигенацию, может потребоваться проведение вентиляции с высоким давлением и высоким дыхательным объемом. Неэффективность вентиляции легких при рождении может усилить гипоксемию и привести к повреждению ЦНС и даже к смерти. При повышении PaO_2 более 70-80 *мм рт. ст.* или SaO_2 более 94% следует концентрацию вдыхаемого кислорода (если до этого использовалась дыхательная смесь с высоким содержанием кислорода) довести до такого уровня, при котором SaO_2 и PaO_2 будут поддерживаться на нормальном возрастном уровне. У детей в возрасте менее 34 недель гестации оксигенацию поддерживают на нижней границе нормы для предотвращения развития ретинопатии новорожденных[280,281]. Во время проведения интубации трахеи у новорожденного в состоянии гипоксии существует риск возникновения аритмии, в связи с чем следует постоянно мониторировать частоту сердечных сокращений.

Рутинная санация трахеи

При наличии примеси плотного мекония в амниотической жидкости, а также в случае массивного вагинального кровотечения к вентиляции легких приступают только после аспирации содержимого трахеи. Описание мекониального аспиратора широко представлено в литературе[282-285].

Макрочастицы мекония должны быть удалены из легких до начала вентиляции. Рот и глотку необходимо санировать сразу же после рождения головки ребенка. После интубации трахеи эндотрахеальная трубка соединяется со специальным аспирационным устройством и в момент проведения аспирации извлекается из трахеи[286]. Ларингоскоп при этом не извлекают. После аспирации мекония интубационная трубка вводится в трахею, после чего осуществляют повторную аспирацию. Затем проводится бережная вентиляция легких. В момент проведения ларингоскопии и аспирации необходимо постоянно мониторировать сердечный ритм и осуществлять инсуффляцию 100% кислорода около лица новорожденного. Следует также провести аспирацию мекония из желудка во избежание регургитации и его аспирации. Новорожденные с оценкой 9-10 баллов по шкале Апгар не требуют проведения санации трахеи. Удаление жидкого мекония из трахеи новорожденного в момент рождения не имеет положительного эффекта, тогда как удаление плотных частиц мекония эффективно[287].

Другие причины дыхательной недостаточности

Пневмоторакс

Пневмоторакс возникает в 1% случаев при родах через естественные родовые пути, в 10% случаев при наличии мекониальной примеси в околоплодных водах и у 2-3% новорожденных, потребовавших проведения искусственной вентиляции легких в родильном зале. При наличии одностороннего пневмоторакса наблюдается перераздувание одной половины грудной клетки и ограничение ее дыхательной экскурсии. Сердечный толчок смещен в здоровую сторону. Сердечные тоны могут быть приглушены.

При наличии пневмоторакса наблюдается свечение пораженной части грудной клетки при освещении ее узким пучком высоко интенсивного холодного света[288]. Устранение пневмоторакса осуществляется путем проведения пункции или дренирования плевральной полости.

Назначение сурфактанта

Назначение сурфактанта привело к значительному снижению частоты синдрома утечки воздуха, в том числе интерстициальной эмфиземы, а также болезни гиалиновых мембран, бронхолегочной дисплазии (БЛД) и снижению летальности[289-292]. Сурфактант вводят интратрахеально в дозе 5 *мл* раствора на один килограмм массы тела сразу же при рождении или в течение короткого промежутка времени после него. Введение сурфактанта сопровождается коротким эпизодом десатурации. В большинстве случаев в дальнейшем SaO_2 быстро повышается в связи с повышением легочного комплайенса, что, в свою очередь, может вести к гиперинфляции легких с последующим повреждением легочной ткани или возникновением синдрома утечки воздуха, если не произвести своевременное снижение инспираторного давления.

Недоношенные дети после рождения часто требуют проведения назального CPAP, что позволяет уменьшить вероятность интубации трахеи и искусственной вентиляции легких[265]. Однако это не уменьшает частоту возникновения кровоизлияния в ЦНС и хронического заболевания легких[293]. Продолжительность кислородной зависимости и хронического заболевания легких не изменяется.

Сосудистая реанимация

Сосудистая реанимация не является основным аспектом неонатальной реанимации. Если состояние новорожденного не улучшается при проведении вентиляции, оксигенации (при необходимости) и тактильной стимуляции, необходимо катетеризировать пупочную артерию с целью забора крови на исследование газового состава и уровня pH, а также с целью проведения в случае необходимости инфузионной терапии.

Коррекция ацидоза

Коррекция респираторного ацидоза проводится с помощью искусственной вентиляции легких. Для коррекции метаболического ацидоза вводится раствор натрия гидрокарбоната. Его осмолярность составляет 1800 *мосмоль/л*, поэтому быстрое введение данного раствора (>1 *ммоль/кг/мин*) у недоношенных детей может привести к возникновению внутричерепного кровотечения. Взаимодействие ионов водорода с 50 *ммоль* бикарбоната приводит к образованию 1250 *мл* CO_2. Если легочная вентиляция адекватная, это не приводит к повышению $PaCO_2$; при неадекватной вентиляции происходит значительное увеличение $PaCO_2$, что может вызвать остановку сердца и/или внутричерепное кровоизлияние. *Поэтому раствор бикарбоната натрия можно назначать только новорожденным с метаболическим ацидозом при условии адекватной легочной вентиляции.* У новорожденных с гиповолемией назначение бикарбоната натрия может вызвать гипотензию (Рис. 84-4) в результате устранения периферической вазоконстрикции, вызванной ацидозом. Трисамин (THAM) является альтернативным препаратом. Его назначение приводит к снижению уровня $PaCO_2$.

Если, несмотря на проведение тактильной стимуляции и вентиляции легких, оценка по шкале Апгар составляет 2 и менее баллов на 2 минуте или 5 и менее баллов на 5 минуте, может потребоваться введение бикарбоната натрия в дозе 2 *ммоль/кг* на фоне проводимой вентиляции легких. Если pH менее 7,0, $PaCO_2$ менее 35 *мм рт. ст.*, и при этом объем крови адекватный, следует провести коррекцию одной четвертой дефицита оснований. Если pH более 7,1, бикарбонат натрия не вводят, а продолжают проведение легочной вентиляции. Если pH более 7,15, то проводится только вентиляция легких. Если на этом фоне pH снижается или находится на прежнем уровне, продолжают вентиляцию легких и корректируют одну четвертую дефицита буферных оснований путем введения бикарбоната натрия или трисамина. На Рис. 84-5 отражено влияние бикарбоната натрия на уровень PO_2 в группе новорожденных с асфиксией, которым проводили непрерывную вентиляцию легких. Значительного повышения PaO_2 не наблюдалось до тех пор, пока pH не увеличился с 7,1 до 7,2, когда Rudolph и Yuen[294] обнаружили наиболее значимое снижение PVR.

Обычно метаболический ацидоз развивается в результате снижения тканевой перфузии как следствие гиповолемии или сердечной недостаточности. Индуцированная ацидозом сердечная недостаточность обычно наблюдается при снижении pH менее 7,0. При повышении pH более 7,15 сердечный выброс улучшается. При сердечной недостаточности на фоне врожденной брадикардии назначается изопротеренол (в первоначальной дозе 0,05 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$ с дальнейшим увеличением в случае необходимости) или производится установка трансвенозного пейсмекера. Причиной сердечной недостаточности может быть гипогликемия. Поэтому при проведении реанимации новорожденного необходимо контролировать уровень глюкозы в крови.

Экспансия внутрисосудистого объема

В случае раннего пережатия пуповины или при тугом обвитии пуповины вокруг шеи плода, когда пуповина

должна быть пересечена для рождения ребенка, у него может возникать гиповолемия. Она также наблюдается при асфиксии в родах, отслойке и предлежании плаценты.

Диагностика гиповолемии

Гиповолемия определяется путем измерения артериального давления и физического осмотра (т.е. цвет кожи, перфузия, время заполнения капилляров, наполнение пульса и температура конечностей) (Табл. 84-15). В Табл. 84-16 представлено систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление в течение первых 12 *ч* после рождения. Измерения ЦВД полезны в диагностике гиповолемии и в определении адекватности восполнения жидкости. Венозное давление у здоровых новорожденных составляет 2-8 *см* H_2O. Если ЦВД составляет менее 2 *см* H_2O, необходимо заподозрить гиповолемию.

Терапия гиповолемии

Для лечения гиповолемии требуется восполнить внутрисосудистый объем кровью и кристаллоидами. Можно также использовать и альбумин, однако доказательства его эффективности ограничены. Если есть подозрение, что новорожденный будет гиповолемичен при рождении, то необходимо, чтобы пакет резус-отрицательной крови группы 0 был доступен в родильном зале до того, как ребенок родится.

Иногда, для того чтобы поднять артериальное давление до нормы, требуются огромные количества крови и растворов. Временами нужно возместить более 50% объема крови (85 *мл/кг* у доношенных новорожденных и 100 *мл/кг* у недоношенных) (Рис. 84-6), особенно если возникла отслойка или травмирование плаценты в родах. В большинстве же случаев требуется до 10-20 *мл/кг* растворов, чтобы восстановить среднее артериальное давление до нормы.

Нужно избегать избыточного увеличения внутрисосудистого объема, потому что из-за внезапной системной гипертензии могут порваться сосуды мозга, что приведет

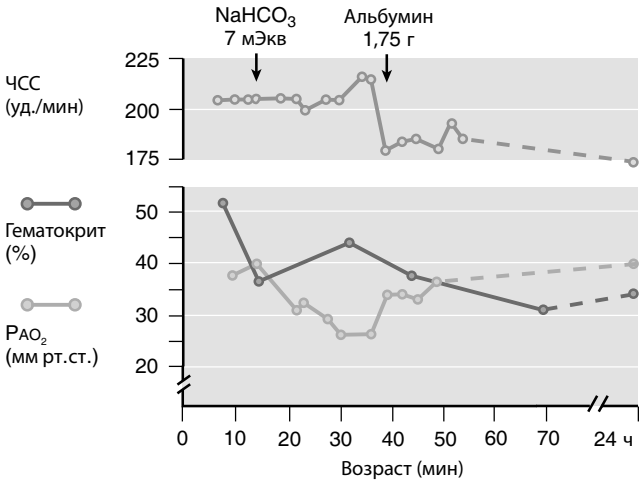


Рис. 84-4 Эффект бикарбоната натрия на давление в аорте (Рао), сердечный выброс и уровень гематокрита. После введения бикарбоната отмечается гипотензия. Уровень гематокрита снижается, поскольку жидкость заполняет сосудистое русло для компенсации гиповолемии, наблюдавшейся с рождения. Повышение pH уменьшает периферическую вазоконстрикцию за счет предотвращения ацидоза. Введение альбумина повышает давление в аорте до нормального. На основании конечного уровня гематокрита изначальный объем крови был как минимум на 30% меньше необходимого. *(Адаптировано из Phibbs F.N.: Problems of neonatal intensive care units. In Lucey J.F. [ed: Report on the 59th Ross Conference on Pediatric Research. Columbus, OH, Ross Laboratories, 1969.)*

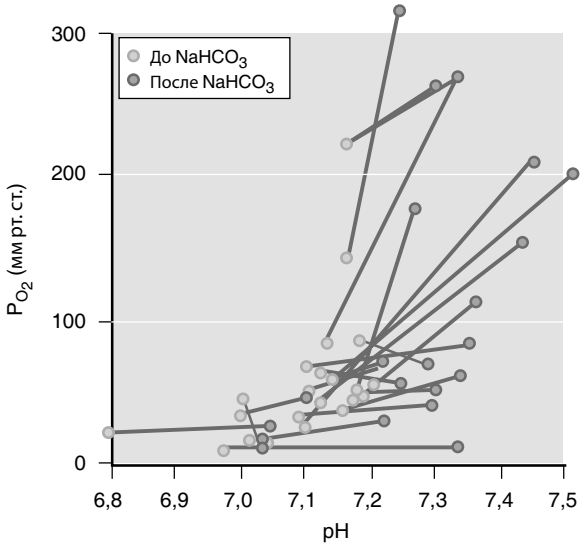


Рис. 84-5 Эффект быстрой инфузии бикарбоната натрия на PaO_2 и pH при постоянной вентиляции. PaO_2 возрастает при повышении pH с 7,10 до 7,20. *(Адаптировано из Gregory GA: Resuscitation of the newborn. Anesthesiology 43:225, 1975.)*

к внутричерепному кровоизлиянию, особенно у недоношенных детей[295].

Другие причины гипотензии

Гипогликемия, гипокальциемия и гипермагниемия вызывают гипотензию у новорожденных. Гипотензия, вызванная интоксикацией алкоголем или магнием, обычно хорошо поддается лечению восполнением объема крови или дофамином, или обоими методами. Гипермагниемия у новорожденных обычно лечится назначением 100-200 *мг/кг* глюконата кальция, который необходимо вводить в течение 5 *мин*.

Массаж сердца

Если, несмотря на стимуляцию и вентиляцию, частота сердечных сокращений на 1-ой минуте жизни или раньше менее 80 *уд/мин*, необходимо интубировать трахею, осуществлять ИВЛ кислородом и начать закрытый массаж сердца. Поместите оба больших пальца на грудину, остальными пальцами поддерживайте спинку ребенка (Рис. 84-7). Сдавливайте грудину на 2-2,5 *см* с частотой 100-120 в минуту. Нет необходимости прерывать вентиляцию легких во время массажа сердца. Эффективность массажа сердца оценивается измерением газов крови и pH, создаваемым артериальным давлением и осмотром зрачков, которые должны быть в среднем положении или суженными. Если зрачки расширены, а атропин не использовался, то это значит, что мозговой кровоток и оксигенация неадекватны.

Препараты для реанимации

В Табл. 84-17 перечислены препараты и их обычные стартовые дозировки, которые используются при реанимации новорожденных. При тяжелом ацидозе (pH < 7,0) эффективность этих лекарств уменьшается. Т.е. необходимо как можно быстрее поднять pH выше 7,2. Все препараты необходимо вводить в минимальном объеме растворителя, чтобы снизить риск возникновения гиперволемии.

Когда прекращать реанимацию

Решение об остановке реанимации обычно основывается на опыте врача, состоянии пациента и желании родителей. Если шансы на продуктивную, успешную жизнь очень

низки, необходимо подумать о прекращении всех усилий по оживлению. Реанимировать ли глубоко недоношенных, это большой вопрос[296,297], так как исходы выхаживания новорожденных, рожденных до 26 недели гестации, весьма плачевны[298,299]. Если это возможно, то необходимо откровенно обсудить ситуацию с семьей до того, как ребенок родится. Если этого не сделано, то нужно начать реанимацию и остановить ее после беседы с родителями.

Реанимация детей

Остановка кровообращения у детей имеет много отличий от остановки у взрослых. Остановка сердца у взрослых, как правило, возникает из-за тяжелой ишемии сердца или злокачественных аритмий. Дети редко исходно страдают злокачественными аритмиями. Наиболее частой причиной остановки сердца у детей является дыхательная недостаточность или остановка дыхания. Другое отличие – это тип наблюдаемой при остановке сердца аритмии. У взрослых это обычно желудочковые аритмии, а у детей обычно появляется брадиаритмия, которая переходит в асистолию.

Определить, угрожаем ли пациент по развитию остановки кровообращения, так же важно, как уметь правильно проводить хорошую сердечно-легочную реанимацию. Для этого требуется постоянная клиническая оценка и идентификация факторов риска. У пациентов в критическом состоянии – высокий риск развития остановки сердца во время манипуляций с дыхательными путями, при любом изменении в их терапии, манипуляциях с самим пациентом или его кроватью, а также когда доктора и сестры меняют смену.

С основами ABC реанимации нужно быть знакомым настолько хорошо, чтобы не задумываясь начать первые реанимационные мероприятия. Хотя и появляются статьи, освещающие новые подходы в сердечно-легочной реанимации, стандарт, предложенный Американской ассоциацией кардиологов, все еще остается подходящим методом[300]. Если у пациента нет пульса, несмотря на вентиляцию, то незамедлительно начинают наружный массаж сердца и продолжают вентиляцию легких. Частота нажатий должна быть 80-100 в минуту и у детей, и у взрослых. Одной рукой поддерживают спину ребенка сзади, а двумя пальцами второй надавливают на грудину. У старших детей предпочтительнее использовать «взрослый» способ – массаж двумя руками. Между сильными нажатиями обязательно нужно полностью ослаблять давление, чтобы дать заполниться камерам сердца, адекватность массажа оценивают по пульсу, который должен появиться при правильной технике.

Как можно быстрее нужно наладить сосудистый доступ. Хотя ряд препаратов (атропин, адреналин, лидокаин) можно ввести через эндотрахеальную трубку, сода, кальций, растворы и прессоры вводятся внутривенно. Данные о том, что эндотрахеальное введение препаратов лучше, неубедительны. Для сердечно-легочной реанимации обычно используются следующие препараты:

1. Атропин (0,02-30 *мг/кг*, минимальная доза 0,1 *мг*, максимальная доза 1 *мг**) используется для купирования брадикардии.
2. Сода корректирует метаболический компонент ацидоза. Рекомендованная начальная доза – 1 *мЭкв/кг* вместе с адекватной вентиляцией. Так как ацидоз первоначально имеет респираторный генез, неадекватная вентиляция вкупе с назначением соды лишь повысит $PaCO_2$ и снизит pH. Чрезмерное увлечение содой снизит порог для развития фибрилляции желудочков и сместит кривую диссоциации оксигемоглобина влево. Современные руководства по сердечно-легочной реанимации рекомендуют при назначении соды руководствоваться данными КОС.
3. Кальций – это положительный инотроп и периферический вазоконстриктор. Но он может снизить порог для фибрилляции желудочков. У детей желудочковые аритмии редко являются причиной остановки сердца. Поэтому использовать кальций у них безопаснее. 10-20 *мг/кг* кальция – достаточная доза для пациентов с гипокальциемией, гиперкалиемией или передозировкой блокаторов кальциевых каналов.
4. Глюкоза (0,5-1 *г/кг*) назначается для коррекции гипогликемии, которая может вызвать остановку сердца. Существуют 50% (1-2 *мл/кг*) и 25% (2-4 *мл/кг*) растворы глюкозы. 50% и 25% растворы глюкозы также являются осмотическими диуретиками. Кроме того, глюкоза (0,5 *г/кг*) вместе с инсулином (0,1 *ЕД/кг*) назначается для лечения гиперкалиемии. Нужно избегать развития гипергликемии во время реанимации из-за опасности усиления повреждения ЦНС.
5. Адреналин обычно назначается внутривенно или внутрикостно, кроме того, его также можно вводить в эндотрахеальную трубку (0,1 *мл/кг* 1:1000 раствора). Адреналин применяется в виде раствора 1:10000 (0,1 *мг/мл*). Доза – 0,1 *мл/кг*, ее можно повторять при необходимости каждые 3-5 *мин*. Максимально рекомендованная доза 1 *мг* внутри-

* Рекомендуемые в оригинале дозы экстремальны, следует руководствоваться дозами 10-30 *мкг/кг (Прим. ред. пер.)*

Табл. 84-15 Соотношение между цветом кожи, симптомом белого пятна, наполнением пульса и температурой конечностей и степенью гиповолемии

Дефицит жидкости (%)	Цвет кожи	Симптом белого пятна *(сек)*	Наполнение пульса на задней большеберцовой артерии	Температура кожи
Нет	Розовая	<2	Наполненный	Теплая
5	Бледная	3-4	Средней полноты	Холодная от середины голеней и предплечий
10	Серая	4-5	Заметно ослаблен или отсутствует	Холодная от середины бедер и плечей
15	Пятнистая	>5	Заметно ослаблен или отсутствует	Конечности полностью холодные

Табл. 84-16 Усредненное систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление в первые 12 ч жизни здорового ребенка

Вес при рождении и измеряемое АД	Артериальное давление (*мм рт. ст.*) в первые 12 *ч* жизни											
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**
Вес при рождении 1001-2000 *г*												
Систолическое	49	49	51	52	53	52	52	52	51	51	49	50
Диастолическое	26	27	28	29	31	31	31	31	31	30	29	30
Среднее	35	36	37	39	40	40	39	39	38	37	37	38
Вес при рождении 2001-3000 *г*												
Систолическое	59	57	60	60	61	58	64	60	63	61	60	59
Диастолическое	32	32	32	32	33	34	37	34	38	35	35	35
Среднее	43	41	43	43	44	43	45	43	44	44	43	42
Вес при рождении >3000 *г*												
Систолическое	70	67	65	65	66	66	67	67	68	70	66	66
Диастолическое	44	41	39	41	40	41	41	41	44	43	41	41
Среднее	53	51	50	50	51	50	50	51	53	54	51	50

венно/внутрикостно и 10 *мг* эндотрахеально.

6. Лидокаин применяется для снижения возбудимости желудочков и для того, чтобы помочь поддержать нормальный ритм после дефибрилляции. Он уменьшает сократимость миокарда, поэтому его можно назначать только по абсолютным показаниям, если, например, другими средствами не удается поддерживать стабильный ритм. Доза 1 *мг/кг* (однократно), эту дозу можно повторять несколько раз или назначить в виде инфузии со скоростью 20-50 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$.
7. Амиодарон, 5 *мг/кг* внутривенно/внутрикостно, применяется для терапии желудочковых тахиаритмий. Он замедляет AV-проведение, удлиняет AV-рефрактерный период и QT-интервал, а также замедляет проведение по желудочкам. Препарат можно вводить быстро только пациентам с остановкой сердца; если у пациента есть пульс, то он вводится медленно под контролем артериального давления. Также нужно мониторировать ЭКГ на предмет возможной брадикардии.
8. Аденозин вводится быстро, используется для диагностики и лечения тахикардии с узкими комплексами в дозе 0,1 *мг/кг* (максимальная доза 6 *мг*), его можно повторить в дозе 0,2 *мг/кг* (максимум 12 *мг*). Запись ЭКГ во время введения аденозина очень помогает оценить, эффективно ли лекарство, не нужно ли увеличить дозу.
9. Вазопрессин очень часто применяют при реанимации взрослых, но у детей опыт его использования ограничен (режим дозирования не установлен, но препарат можно назначать в дозе 1 *ЕД/кг* внутривенно/внутрикостно[301]. Американская ассоциация кардиологов считает, что пока еще нет достаточного количества доказательств, которые позволили бы включить или исключить вазопрессин из перечня препаратов, использующихся при остановке сердца.
10. Распространенной практикой является назначение инфузии инотропов или хронотропов во время реанимации. Кардиоверсия показана, если имеется или появляется фибрилляция желудочков или желудочковая тахикардия. У детей используется доза 1-3 *Дж/кг* или 10-15 *Дж/год* жизни. Синхронизированный режим применяется при желудочковой тахикардии, а не синхронизированный, при фибрилляции желудочков. Если детские электроды недоступны, то у маленьких детей можно использовать и взрослые, в таком случае один помещается на грудь, второй на спину. Если все усилия по реанимации безуспешны, необходимо переоценить исходную причину остановки сердца, чтобы определиться – есть ли устранимая механическая или метаболическая проблема (или обе). Возможными причинами безуспешной реанимации являются напряженный пневмоторакс/гемоторакс, повреждение крупных сосудов, тампонада перикарда, глубокий метаболический

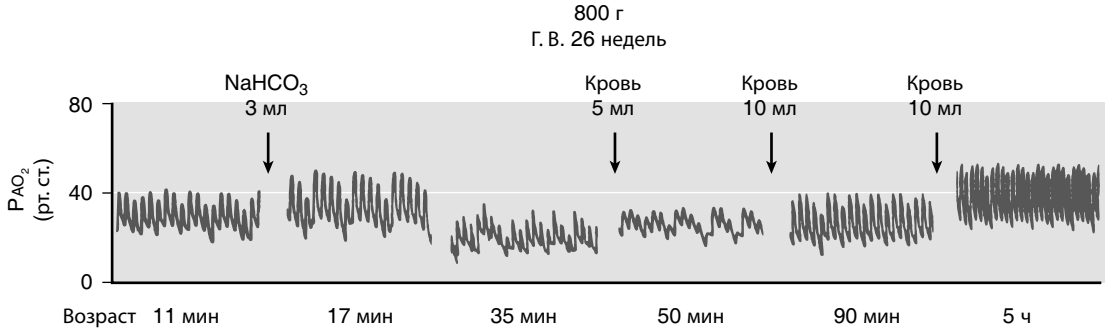


Рис. 84-6 Давление крови в аорте в течение первых 5 ч жизни недоношенных новорожденных с гиповолемией. Г.В. – гестационный возраст. *(Из Gregory G.A.: Resuscitation of the newborn. Anesthesiology 43:225, 1975.)*

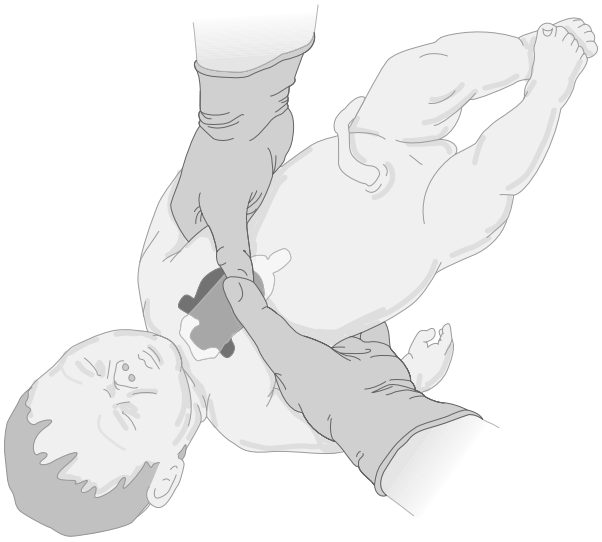


Рис. 84-7 Закрытый массаж сердца. Для удобства ИВЛ не показана. *(Из Gregory G.A.: Resuscitation of the newborn. Anesthesiology 43:225, 1975.)*

дисбаланс, прием токсинов и гипотермия. Пациенты с температурой ядра ниже 30°*C* могут казаться мертвыми и не отвечать на лекарственную терапию. Согревание такого пациента должно быть частью реанимации. Иногда, для того чтобы поднять температуру до цифр, при которых действуют препараты, может быть необходимо даже выполнение торакотомии и омывание сердца теплой водой. Гипотермичного пациента можно признать мертвым, только если у него нет активности по ЭЭГ и температура ядра у него по меньшей мере 30°*C*, или если согреть пациента до 30°*C* невозможно даже агрессивными методами, включая перитонеальный диализ.

Ятрогенные осложнения, включая пневмоторакс после неудачной пункции вены, тампонаду перикарда из-за внутрисердечной инъекции, разрыв селезенки или печени из-за закрытого массажа сердца, пневмоторакс вследствие слишком энергичной ИВЛ, интубацию пищевода вместо трахеи, тоже могут сделать реанимацию безуспешной. Пациент с сердечно-легочной недостаточностью или остановкой кровообращения имеет прекрасные шансы полностью восстановиться при адекватной реанимации, ключ к успеху – это быстрые, направляемые опытным руководителем, координированные действия всего персонала и постоянная оценка эффективности реанимации. Сохранить мозг живым – вот цель каждого реанимационного мероприятия, а быстрое начало и поддержание вентиляции и закрытый массаж сердца повышают шансы на это.

Поддержка пациентов/семьи

В условиях палаты интенсивной терапии возникает множество непреодолимых причин для стресса. В ОИТ сложности в лечении или смерть ребенка часто повышают стресс. Чтобы адекватно поддерживать персонал, детей и семьи, необходимо обсуждать и объяснять возможные проблемы. Персонал палаты интенсивной терапии переживает спектр эмоций от полного бессилия до успеха, это серьезно действует на психику любого человека. Необходимы структуры поддержки персонала, пациентов и семей.

Педиатрические пациенты представлены всеми возрастами от недоношенных до взрослых, поэтому к каждому пациенту необходимо относиться согласно его возрасту. Если это возможно, с пациентом необходимо обсудить болезнь, процедуры и терапию, дети должны участвовать в своем лечении сообразно их возрасту, уровню седации и состоянию здоровья. Родители детей, находящихся в критическом состоянии, часто проходят через стадии горестных реакций, описанные Kübler–Ross.[302] Их взаимодействие с персоналом и их собственным ребенком очень сильно зависит от того, в какой стадии они находятся. Кроме того, обстановка в палате интенсивной терапии

Табл. 84-17 Препараты, используемые при реанимации

Препарат	Показания	Доза*	Путь	Эффект	Осложнения
Атропин	Брадикардия	0,03 *мг/кг*	В/в	Повышение ЧСС	Значимая тахикардия, снижение сердечного выброса
Значимая тахикардия, снижение сердечного выброса	Низкий сердечный выброс	100 *мг/кг* за 5-10 *мин* (под контролем ЭКГ)	В/в	Купирование аритмии сердца	Брадикардия
Адреналин	Изолиния на ЭКГ	0,1 *мл/кг* 1:10000 раствора	В/в	Изолиния превращается в какой-нибудь ритм	Гипертензия, фибрилляция желудочков
Изопротеренол	Брадикардия, гипотензия, низкий сердечный выброс	4 *мг*/250 *мл* 5% глюкозы; начать с 0,01 *мкг*×*кг*$^{-1}$×*мин*$^{-1}$ и повышать до подъема ЧСС	В/в	Повышение ЧСС, улучшение сердечного выброса	Аритмии, снижение сердечного выброса, если ЧСС поднимется выше 180-200/*мин*
Допамин	Гипотензия	40*мг*/100 *мл*; начать с 5 *мкг*×*кг*$^{-1}$×*мин*$^{-1}$ и повышать до получения желаемого эффекта	В/в	Повышение артериального давления, улучшение сердечного выброса, перфузии и диуреза	Аритмии (нечасто)

* В целом, даны стартовые дозы, которые могут быть увеличены. Большинство препаратов более эффективны при pH выше 7,15

часто запутывает. Интенсивный ритм, множество врачей и сестер часто вызывают у родителей чувство, что они потеряли контроль над ситуацией. Кроме того, палата реанимации часто очень пугающая и изолированная. Она часто географически изолирована и имеет отдельный специализированный персонал, уровень технологий, который не наблюдается в других частях больницы, терминологию, состоящую из цифр и аббревиатур, которая делает разговоры непонятными. Все эти факторы мешают родителям выполнять свои родительские обязанности. Слишком часто родители видят свою роль как отсутствующих или пассивных родителей, разъяренных родителей, родителей, которые хотят взять на себя задачи врача. Некоторых родителей невозможно направить в более продуктивное русло, но частые, осторожные объяснения процедур и интенсивное использование социальных и церковных служб может помочь семье выполнять свои родительские обязанности. Также должны быть привлечены и другие члены семьи, особенно братья и сестры пациента. Многие родители нуждаются в помощи и поддержке, прежде чем они смогут привлечь своих детей дома к событиям, происходящим в больнице. Персонал палат интенсивной терапии должен поддерживать и поощрять посещение больных детей их братьями и сестрами.

Благодарность

Части этой главы заимствованы из прекрасной трактовки этой темы последнего издания W. Daniel Kovarik.

Литература

1. Butt W, Shann F, Tibballs J, et al: Long-term outcome of children after intensive care. Crit Care Med 18:961, 1990.
2. American Academy of Pediatrics, Committee on Hospital Care and Section of Critical Care, Society of Critical Care Medicine, Pediatric Section Admission Criteria Task Force: Guidelines for developing admission and discharge policies for the pediatric intensive care unit. Pediatrics 103:840, 1999.
3. Pollack MM, Alexander SR, Clarke N, et al: Improved outcomes from tertiary center pediatric intensive care: A statewide comparison of tertiary and nontertiary care facilities. Crit Care Med 19:150, 1991.
4. American Academy of Pediatrics, Committee on Pediatric Emergency Medicine, American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine: Consensus report for regionalization of services for critically ill or injured children. Pediatrics 105:152, 2000.
5. Denman WT, Tauson PM, Ahmed MI, et al: The PediSedate device, a novel approach to pediatric sedation that provides distraction and inhaled nitrous oxide: Clinical evaluation in a large case series. Paediatr Anaesth 17:162, 2007.
6. Patel N, Scheibl T, Davidson M, et al: Distraction with a hand-held video game reduces pediatric preoperative anxiety. Paediatr Anaesth 16:1019, 2006.
7. McAuliffe G, Bissonnette B, Cavalle–Garrido T, Boutin C: Heart rate and cardiac output after atropine in anaesthetized infants and children. Can J Anaesth 44:154, 1997.
8. Crone RK: The cardiovascular effects of isoproterenol in the preterm newborn lamb. Crit Care Med 12:33, 1984.
9. Klopfenstein HS, Rudolph AM: Postnatal changes in the circulation and response to volume loading in sheep. Circ Res 42:839, 1978.
10. Luscher TF: Endothelium-derived nitric oxide: The endogenous nitrovasodilator in the human cardiovascular system. Eur Heart J 12(Suppl E):2, 1991.
11. Ziegler JW, Ivy DD, Kinsella JP, et al: The role of nitric oxide, endothelin, and prostaglandins in the transition of the pulmonary circulation. Clin Perinatol 22:387, 1995.
12. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD: Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: An autopsy study of 965 normal hearts. Mayo Clin Proc 59:17, 1984.
13. Fisher DC, Fisher EA, Budd JH, et al: The incidence of patent foramen ovale in 1,000 consecutive patients. A contrast transesophageal echocardiographic study. Chest 107:1504, 1995.
14. Gentile R, Stevenson G, Dooley T, et al: Noninvasive determination of time of ductal closure in normal newborn infants. Pediatr Cardiol 1:177, 1979.
15. Hislop A, Beid L: Pulmonary arterial development during childhood: Branching pattern and structure. Thorax 28:129, 1973.
16. Waldman S, Krauss AN, Auld PAM: Baroreceptors in preterm infants: Their relationship to maturity and disease. Dev Med Child Neurol 21:714, 1979.
17. Daly MD, Angell–James JE, Elsner R: Role of carotid-body chemoreceptors and their reflex interactions in bradycardia and cardiac arrest. Lancet 1:764, 1979.
18. Penefsky ZJ: Perinatal development of cardiac contractile mechanisms. *In* Gootman N, Gootman P (eds): Perinatal Cardiovascular Function. New York, Marcel Dekker, 1983, p 188.
19. Freed MA, Heymann MA, Lewis AB, et al: Prostaglandin E_1 in infants with ductus arteriosus-dependent congenital heart disease. Circulation 64:899, 1981.
20. Crone RK: Acute circulatory failure in children. Pediatr Clin North Am 27:525, 1980.
21. Carcillo JA, Fields AI, American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members: Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. Crit Care Med 30:1365, 2002.
22. Leung DY: New developments in Kawasaki disease. Curr Opin Rheumatol 3:46, 1991.
23. Gersony WM: Diagnosis and management of Kawasaki disease. JAMA 265:2699, 1991.
24. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, et al: Myocarditis: A histopathologic definition and classification. Am J Cardiovasc Pathol 1:3, 1986.
25. Wagner MB, McCabe JB: A comparison of four techniques to establish interosseous infusion. Pediatr Emerg Care 4:87, 1988.
26. Cote C, Schwartz A, Jobes D, et al: Two approaches to cannulation of the child's internal jugular vein. Anesthesiology 50:371, 1979.
27. Prince SR, Sullivan RL. Hackel A: Percutaneous catheterization of the internal jugular vein in infants and children. Anesthesiology 44:170, 1976.
28. Feltes TF, Pignatelli R, Kleinert S, Mariscalco MM: Quantitated left ventricular systolic mechanics in children with septic shock utilizing noninvasive wall stress analysis. Crit Care Med 22:1647, 1994.
29. Cicek S, Demirkilic U, Kuralay E, et al: Transesophageal echocardiography in cardiac surgical emergencies. J Card Surg 10:236, 2007.
30. Thompson AE: Pulmonary artery catheterization in children. New Horizons 5:244, 1997.
31. Pollack MM, Reed TD, Holbrook PR, et al: Bedside pulmonary artery catheterization in pediatrics. J Pediatr 96:274, 1980.
32. Dillon TR, Janos CC, Meyer RA, et al: Vasodilator therapy for congestive heart failure. J Pediatr 96:623, 1980.
33. Outwater K, Treves ST, Lang P, et al: Renal and hemodynamic effects of dopamine in infants following cardiac surgery. J Clin Anesth 2:253, 1990.
34. Bhimji S, Godin DV, McNeill JH: Isoproterenol-induced myocardial ischemia in the rabbit: Functional and ultrastructureal alterations. Acta Anat 127:205, 1986.
35. Martinez AM, Padbury JF, Thio S: Dobutamine pharmacokinetics and cardiovascular responses in critically ill neonates. Pediatrics 89:47, 1992.
36. Perkin RM, Levin DL, Webb R, et al: Dobutamine: A hemodynamic evaluation in children with shock. J Pediatr 100:977, 1982.
37. Beloeil D, Mazoit JX, Benhamou D, et al: Norepinephrine kinetics and dynamics in septic shock and trauma patients. Br J Anaesth 95:782, 2005.
38. Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, et al: Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. Circulation 107:996, 2003.
39. Barton P, Garcia J, Kovatli A, et al: Hemodynamic effects of IV milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. Chest 109:1302, 1996.
40. Bailey JM, Miller BE, Lu W, et al: The pharmacokinetics of milrinone in pediatric patients after cardiac surgery. Anesthesiology 90:1012, 1999.
41. Ramamoorthy C, Williams GD, Bratton SL, et al: Pharmacodynamics of milrinone in children following open heart surgery. Anesth Analg 82:SCA19, 1996.
42. Singh S: Digitalis toxicity in infancy and childhood. Indian J Pediatr 55:27, 1988.
43. Drop LJ, Geffen GA, O'Keffe DD, et al: Relation between ionized calcium concentration and ventricular pump performance in the dog under hemodynamically controlled conditions. Am J Cardiol 47:1041, 1981.
44. Beekman RN, Rocchini AP, Rosenthal A: Hemodynamic effects of nitroprusside in infants with a large ventricular septal defect. Circulation 64:553, 1981.
45. Rubin LJ, Peter RN: Oral hydralazine for primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 302:69, 1980.
46. Drummond WH, Gregory GA, Neymann MA, et al: The independent effects of hyperventilation, tolazoline and dopamine on infants with persistent pulmonary hypertension. J Pediatr 98:603, 1981.

47. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived releasing factors. Nature 325:524, 1987.
48. Roberts JD, Fineman JR, Morin FC, Shaul PW: Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. N Engl J Med 336:605, 1997.
49. Zapol WM, Hurford WE: Inhaled nitric oxide in the adult respiratory distress syndrome and other lung diseases. New Horizons 4:638, 1993.
50. Kinsella JP, Abman SH: Recent developments in the pathophysiology and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. J Pediatr 126:853, 1995.
51. Camm AJ, Garratt CJ: Adenosine and supraventricular tachycardia. N Engl J Med 326:1621, 1991.
52. Flynn PA, Engle MA, Ehlers KH: Cardiac issues in the pediatric emergency room. Pediatr Clin North Am 39:955, 1992.
53. Stapleton FB, Jones DP, Green RS: Acute renal failure in neonates: Incidence, etiology and outcome. Pediatr Nephrol 1:314, 1987.
54. Sinaiko AR: Pharmacologic management of childhood hypertension. Pediatr Clin North Am 409:195, 1993.
55. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, et al: A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. N Engl J Med 324:1633, 1991.
56. American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease: Diagnostic guidelines for Kawasaki disease. Am J Dis Child 144:1218, 1990.
57. Menahem S, Venables AW: Anomalous left coronary artery from the pulmonary artery: A 15 year sample. Br Heart J 58:378, 1987.
58. Clements IA, Nellenbogen J, Trahan H: Pulmonary surfactant and evolution of the lungs. Science 69:603, 1970.
59. O'Rourke PP: Pulmonary hypertension of the newborn: Medical treatment and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *In* Weir EK, Archer SL, Reeves JT (eds): The Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. Mount Kisco, NY, Futura, 1992, p 139.
60. Keens TG, Bryan AC, Levison H, et al: Developmental patterns of muscle fiber types in human ventilatory muscles. J Appl Physiol 44:909, 1978.
61. Fisher JT, Mortola JP, Smith JB, et al: Respiration in newborns: Development of the control of breathing. Am Rev Respir Dis 56:650, 1985.
62. Echenhoff J: Some anatomic considerations of the infant larynx influencing endotracheal anesthesia. Anesthesiology 12:401, 1951.
63. McNiece WL, Dierdorf SF: The pediatric airway. Semin Pediatr Surg 13:152, 2004.
64. Wheeler M, Cote CJ, Todres DI: Pediatric airway. *In* Cote CJ, Todres ID, Goudsonzian, et al (eds): A Practice of Anesthesia for Infants and Children. Philadelphia, WB Saunders, 2001, p 92.
65. Fine GF, Borland LN: The future of cuffed endotarcheal tubes. Paediatr Anaesth 14:38, 2004.
66. Dolfuss R, Milic–Emili J, Bates D: Regional ventilation of the lung studied with boluses of (133) xenon. Respir Physiol 2:234, 1967.
67. Rigatto H, Brady J, de la Torre Verduzco R: Chemoreceptor reflexes in preterm infants: The effect of gestational age and postnatal age on ventilatory response to inhalation of 100% and 15% oxygen. Pediatrics 55:604, 1975.
68. O'Rourke PP: Assessment and monitoring of respiratory function. *In* Fuhrman BP, Zimmerman JJ (eds): Pediatric Critical Care. St Louis, CV Mosby, 1992, p 411.
69. Kitterman JA, Phibbs PH, Tooley WH: Catheterization of umbilical vessels in newborn infants. Pediatr Clin North Am 17:895, 1970.
70. Gardner RU, Schwartz R, Wong HC, et al: Percutaneous indwelling radial artery catheters for monitoring cardiovascular function: Prospective study of the risk of thrombosis and infection. N Engl J Med 290:1227, 1974.
71. Stock MC: Non-invasive carbon dioxide monitoring. Crit Care Clin 4:522, 1988.
72. Brown M, Vender JS: Non-invasive oxygen monitoring. Crit Care Clin 4:499, 1988.
73. Barker SJ, Tremper KK: Advances in oxygen monitoring; pulse oximetry: Applications and limitations. Int Anesthesiol Clin 15:3, 1987.
74. Hoffman RA, Krieger BP, Kramer MR, et al: End-tidal carbon dioxide in critically ill patients during changes in mechanical ventilation. Am Rev Respir Dis 140:1265, 1989.
75. Manaro GA: Protective lung strategies during artificial ventilation. Eur J Anaesth 15:630, 2005.
76. Leach CL, Greenspan DS, Rubinstein SD, et al: Partial liquid ventilation with Perflubron in premature infants with severe respiratory distress syndrome. J Pediatr 1117:106, 1997.
77. Westly CR, Cotton EK, Brooks JG: Nebulized racemic epinephrine by IPPB for the treatment of croup. Am Dis Child 132:484, 1978.
78. Leipzig B, Oski FA, Cummings CW, et al: A prospective randomized study to determine the efficacy of steroids in treatment of croup. J Pediatr 94:194, 1979.
79. Fuglksang G, Pedersen S, Borgstrom L: Dose-response relationships of intravenously administered terbutaline in children with asthma. J Pediatr 114:315, 1989.
80. Shapiro NM: Intracranial hypertension: Therapeutic and anesthetic considerations. Anesthesiology 43:445, 1975.
81. Kazzi NJ, Brans YW, Poland RL: Dexamethasone effects on the hospital course of infants with bronchopulmonary dysplasia who are dependent on artificial ventilation. Pediatrics 86:722, 1990.
82. Pascucci RC: Pediatric intensive care. *In* Gregory GA (ed): Pediatric Anesthesia. New York, Churchill Livingstone, 1989, p 1316.
83. Bhende BS, LaLovey DC: End-tidal carbon dioxide monitoring in the prehospital setting. Prehosp Emerg Care 5:208, 2001.
84. Johnson B, Ahlstrom H, Lindroth M, et al: Continuous positive airway pressure: Modes in relation to clinical application. Pediatr Clin North Am 27:687, 1980.
85. Venus B, Copiozo GB, Jacobs K: Continuous positive airway pressure: The use of low levels in adult patients with artificial airways. Arch Surg 115:824, 1980.
86. Chatburn RL: Evaluation of pediatric pulmonary function: Theory and application. Respir Care 34:597, 1989.
87. Suter PM, Fairley HB, Isenberg MD: Optimal end expiratory pressure in patients with acute pulmonary failure. N Engl J Med 292:248, 1975.
88. Downes JJ, Goldberg AI: Airway management, mechanical ventilation and cardiopulmonary resuscitation. *In* Scarpelli EM, Auld PAM, Goldman HS (eds): Pulmonary Disease of the Fetus, Newborn and Child. Philadelphia, Lea & Febiger, 1978, p 99.
89. Downs JB, Klein EF, Desautels DA: Intermittent mandatory ventilation: A new approach to weaning patients from mechanical ventilation. Chest 64:331, 1973.
90. MacIntyre NR: Respiratory function during pressure support ventilation. Chest 89:677, 1986.
91. Fiastro JF, Habib MP, Quan SF: Pressure support compensation for inspiratory work due to endotracheal tubes and demand continuous positive airway pressure. Chest 93:499, 1988.
92. Greenough A, Dimitriou G, Prendergast M, et al: Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. Cochrane Database Syst Rev 4:CD000456, 2008.
93. Ring JC, Stidham GL: Novel therapies for acute respiratory failure. Pediatr Clin North Am 41:1325, 1994.
94. Palmisano BW, Fisher DM, Willis M, et al: The effect of paralysis on oxygen consumption on normoxic children after cardiac surgery. Anesthesiology 61:518, 1984.
95. Marx CM, Rosenberg DJ, Ambuel B, et al: Pediatric intensive care sedation: Survey of fellowship training programs. Pediatrics 91:369, 1993.
96. Crone RK, Favoritol J: The effects of pancuronium bromide on infants with hyaline membrane disease. J Pediatr 97:991, 1980.
97. Berman LS, Fox WW, Rafaely RC, Downes JJ Jr: Optimum levels of CPAP for tracheal extubation in newborn infants. J Pediatr 89:109, 1976.
98. Mellins RB: Pulmonary physiotherapy in the pediatric age group. Am Rev Respir Dis 110:137, 1974.
99. Greenough A: An update on modalities of mechanical ventilators. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 87:F3, 2002.
100. O'Rourke PP, Crone RK: High frequency ventilation. JAMA 250:2845, 1983.
101. Abbasi S, Bhutani VK, Spitzer AR, et al: Pulmonary mechanics in preterm neonates with respiratory failure treated with high-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation. Pediatrics 87:487, 1991.
102. Clark RH, Gertsmann DR, Null DM, et al: Prospective randomized comparison of high-frequency oscillatory and conventional ventilation in respiratory distress syndrome. Pediatrics 89:5, 1992.
103. Arnold JH, Hanson JH, Toro–Figuero LO, et al: Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional mechanical ventilation in pediatric respiratory failure. Crit Care Med 22:1530, 1994.
104. Merritt TA, Soll RF, Hallman M: Overview of exogenous surfactant replacement therapy. J Intensive Care Med 8:205, 1993.
105. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Registry, Ann Arbor, MI, 1997.
106. Keszler M, Kolobow T: Venovenous ECMO. *In* Arensman RM, Cornish JD (eds): Extracorporeal Life Support. Boston, Blackwell Scientific, 1993, p 2623.
107. Rivera RA, Butt W, Shann F: Predictors of mortality in children with respiratory failure: Possible indications for ECMO. Anaesth Intensive Care 18:385, 1990.
108. Timmons OD, Dean JM, Vernon DD: Mortality rates and prognostic variables in children with adult respiratory distress syndrome. J Pediatr 119:896, 1991.
109. Taussig LM, Castro O, Beaudry PH, et al: Treatment of laryngotracheobronchitis (croup). Am J Dis Child 129:790, 1975.
110. Sheikh KH, Mostow SR: Epiglottis—an increasing problem for adults. West J Med 15:520, 1989.
111. American Academy of Pediatrics: *Haemophilus influenzae* infections. *In* Peter G (ed): 2006 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 25th ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2001, p 310.
112. Wohl MEB, Chernick V: Bronchiolitis. Am Rev Respir Dis 118:759, 1978.
113. Nicolai T, Pohl A: Acute viral bronchiolitis in infancy: Epidemiology and management. Lung 168(Suppl):396, 1990.
114. Larsen LG: Asthma in children: Review article. N Engl J Med 326:1540, 1992.
115. National Institutes of Health, National Heart, Lung & Blood Institute: National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Washington, DC, 1997.
116. Volovitz B, Nussinovitch M: Management of children with severe asthma exacerbation in the emergency department. Paediatr Drugs 4:141, 2002.

117. DeNicola LK, Gayle MO, Blake KV: Drug therapy approaches in the treatment of acute severe asthma in hospitalised children. Paediatr Drugs 3:509, 2001.
118. Phillips C, McDonald T: Trends in medication use for asthma among children. Curr Opin Allergy Clin Immunol 8:232, 2008.
119. Darioli R, Perret C: Mechanical controlled hypoventilation in status asthmaticus. Am Rev Respir Dis 129:385, 1984.
120. O'Rourke PP, Crone RK: Halothane in status asthmaticus. Crit Care Med 10:341, 1982.
121. Zanconato S, Pettenazzo A, Piovan V, et al: When mild asthma requires extracorporeal membrane oxygenation in a young child. Allergy 62:1215, 2007.
122. Shwachman H: Cystic fibrosis. *In* Kendig E, Chernick V (eds): Disorders of the Respiratory Tract in Children, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1984, p 640.
123. David TS: Cystic fibrosis. Arch Dis Child 65:152, 1990.
124. Smyth RL: Cystic fibrosis: The current state of lung transplantation for cystic fibrosis. Thorax 46:213, 1991.
125. Meachery G, Soyza A, Nicholson A, et al: Outcomes of lung transplantation for cystic fibrosis in a large UK cohort. Thorax 63:725, 2008.
126. Pierce MR, Bangalore E: The role of inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Pulmonol 19:371, 1995.
127. Truog WE, Jackson JC: Alternative modes of ventilation in the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. Clin Perinatol 19:621, 1992.
128. Parker RA, Lindstrom DP, Cotton RB: Improved survival accounts for most, but not all, of the increase in bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics 90:663, 1992.
129. Bader D, Ramos AD, Lew CD, et al: Childhood sequelae of infant lung disease: Exercise and pulmonary function abnormalities after bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 110:693, 1987.
130. Gerhardt T, Hehre D, Feller R, et al: Serial determination of pulmonary function in infants with chronic lung disease. J Pediatr 110:448, 1987.
131. Greenspan JS, Wolfson MR, Rubenstein D, et al: Liquid ventilation of human preterm neonates. J Pediatr 117:106, 1990.
132. American Academy of Pediatrics Task Force on Prolonged Apnea: Prolonged infantile apnea: 1985. Pediatrics 76:129, 1985.
133. Weissberg D, Schwartz J: Foreign bodies in the tracheobronchial tree. Chest 91:730, 1987.
134. Hui H, Na L, Zhijun CJ, et al: Therapeutic experience from 1438 patients with pediatric tracheobronchial foreign body. J Pediatr Surg 43:718, 2008.
135. Teasdale G, Jennett B: Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale. Lancet 2:81, 1974.
136. Gentry LR: Facial trauma and associated brain damage. Radiol Clin North Am 27:435, 1989.
137. Shapiro HM: Intracranial hypertension: Therapeutic and anesthetic considerations. Anesthesiology 43:445, 1975.
138. Adelson DP, Bratton SL, Carney NA, et al: Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. Crit Care Med 31:S41, 2003.
139. Shapiro K, Marmarou A: Clinical applications of the pressure-volume index in treatment of pediatric head injuries. J Neurosurg 56:819, 1982.
140. Levin HS, Aldrich EF, Saydjari C, et al: Severe head injury in children: Experience of the traumatic coma data bank. Neurosurgery 31:435, 1992.
141. Mahoney WJ, D'Souza BJ, Haller JA, et al: Long term outcome of children with head trauma and prolonged coma. Pediatrics 71:756, 1983.
142. Muizelaar JP, Lutz HA, Becker DP: Effect of mannitol on ICP and CBF and correlation with pressure autoregulation in severely head injured patients. J Neurosurg 61:700, 1984.
143. Pollay M, Fullenwider C, Roberts PA, et al: Effect of mannitol and furosemide on blood-brain osmotic gradient and intracranial pressure. J Neurosurg 59:945, 1983.
144. Qureshi AI, Suarez JI: Use of hypertonic saline solutions in treatment of cerebral edema and intracranial hypertension. Crit Care Med 28:3301, 2000.
145. American Academy of Pediatrics: Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in infants and children. *In* Peter G (ed): 1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 24th ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 1997, p 6.
146. Raslan A, Bhardwai A: Medical management of cerebral edema. J Neurosurg Focus 22(5):E12, 2007.
147. Lafferty JJ, Kekhah MM, Shapiro HM, et al: Cerebral hypometabolism obtained with deep pentobarbital anesthesia and hypothermia (30°C). Anesthesiology 49:159, 1978.
148. Battin MR, Dezoete JA, Gluckman PD, Gunn AJ: Neurodevelopmental outcome of infants treated with head cooling and mild hypothermia after perinatal asphyxia. Pediatrics 107:480, 2001.
149. Gunn AJ, Whitelaw A, Barks J, et al: Therapeutic hypothermia changes prognostic value of clinical evaluation of neonatal encephalopathy. J Pediatr 152:55, 2007.
150. Lam AM: Hyperglycemia and neurological outcome in patients with head injury. J Neurosurg 75:545, 1991.
151. Michaud LJ: Elevated initial blood glucose levels and poor outcome following severe brain injuries in children. J Trauma 31:1356, 1991.
152. Marsh RW: Effect of hyperglycemia on brain pH levels in areas of focal incomplete cerebral ischemia in monkeys. J Neurosurg 65:693, 1986.
153. deCourten-Myers G: Hyperglycemia enlarges infarct size in cerebrovascular occlusion in cats. Stroke 19:623, 1988.
154. Chopp M: Global cerebral ischemia and intracellular pH during hyperglycemia and hypoglycemia in cats. Stroke 19:1383, 1988.
155. LeMay DR: Insulin administration protects neurologic function in cerebral ischemia in rats. Stroke 19:1411, 1988.
156. Ingvar M, Siesjo BK: Cerebral oxygen consumption and glucose consumption during status epilepticus. Eur Neurol 20:219, 1981.
157. Swedlow DB, Raphaelly RC, Kettrick RG, et al: Cardiovascular performance with hypothermia and deep pentobarbital coma in children. Crit Care Med 8:236, 1980.
158. Miller JD, Becker DP, Ward JD, et al: Significance of intracranial hypertension in severe head injury. J Neurosurg 47:503, 1977.
159. Miller JD: Barbiturates and raised intracranial pressure. Ann Neurol 6:189, 1979.
160. Rockoff M, Marshall L, Shapiro L: High dose barbiturate therapy in humans: A clinical review of 60 patients. Ann Neurol 6:194, 1979.
161. Guidelines for the Determination of Death: Report of the Medical Consultants on the Diagnosis of Death to the President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. JAMA 246:2184, 1981.
162. Guignard JP: Renal function in the newborn infant. Pediatr Clin North Am 29:777, 1982.
163. Aviles DH, Fildes RD, Jose PA: Evaluation of renal function. Clin Perinatol 19:69, 1992.
164. Oh W: Renal function and clinical disorders in the neonate. Clin Perinatol 8:215, 1981.
165. Goldsmith DI: Clinical and laboratory evaluation of renal function. *In* Edelman CM Jr (ed): Pediatric Kidney Disease. Boston, Little, Brown, 1978, p 213.
166. Warshaw BL, Edelbrock HH, Ettenger RB, et al: Progression to end stage renal disease in children with obstructive uropathy. J Pediatr 100:183, 1982.
167. Karmali MA: Infection by verocytotoxin-producing *Escherichia coli*. Clin Microbiol Rev 2:15, 1989.
168. Riley LW: The epidemiologic, clinical, and microbiologic features of hemorrhagic colitis. Annu Rev Microbiol 41:383, 1987.
169. Kaplan BS: Hemolytic uremic syndrome in families. *In* Kaplan BS (ed): Hemolytic Uremic Syndrome/Thrombotic Thrombocytic Purpura. New York, Marcel Dekker, 1992, p 213.
170. Kaplan BS: The hemolytic uremic syndrome: The most important cause of acute renal failure in infants and children. *In* Strauss J (ed): Acute Renal Disorders and Renal Emergencies. Boston, Martinus Nijhoff, 1984, p 3.
171. Kaplan BS: Recent advances in understanding the pathogenesis of the hemolytic uremic syndromes. Pediatr Nephrol 4:276, 1990.
172. Forsyth KD: Neutrophil-mediated endothelial injury in haemolytic uremic syndrome. Lancet 2:411, 1989.
173. Riley LW, Remis RS, Helgerson SD, et al: Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. N Engl J Med 308:681, 1983.
174. Fong JSC: Hemolytic uremic syndrome: Current concepts and management. Pediatr Clin North Am 29:835, 1982.
175. Fong JSC: Impairment of platelet aggregation in hemolytic uremic syndrome: Evidence for platelet «exhaustion." Blood 60:564, 1982.
176. Sieniawska M: Prognostic significance of certain factors in the haemolytic-uraemic syndrome. Pediatr Nephrol 4:213, 1990.
177. Hahn JS: Neurological complications of hemolytic-uremic syndrome. J Child Neurol 4:108, 1989.
178. Robson WLM: Gastrointestinal complications of hemolytic uremic syndrome. J R Soc Med 84:383, 1991.
179. Banatvala N, Griffin PM, Greene KD, et al: The United States National Prospective Hemolytic–Uremic Syndrome Study: Microbiologic, serologic, clinical, and epidemiologic findings. J Infect Dis 183:1063, 2001.
180. Safdar N, Sard A, Gagnon RE, et al: Risk of hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 enteritis. A meta-analysis. JAMA 288:996, 2002.
181. Frishberg Y, Obrig TG, Kaplan BS: Hemolytic uremic syndrome. *In* Holliday MA, Barratt TM, Avner ED (eds): Pediatric Nephrology. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994, p 885.
182. Pascual JF, Lopez JD, Molina M: Hemofiltration in children with renal failure. Pediatr Clin North Am 34:803, 1987.
183. Adams AJ: Renal Disease in Childhood, 3rd ed. St Louis, CV Mosby, 1976, p 274.
184. Salusky IB, Lucullo L, Nelson P, et al: Continuous ambulatory peritoneal dialysis in children. Pediatr Clin North Am 29:1005, 1982.
185. Kaplan SA: Diseases of the adrenal cortex. II. Congenital adrenal hyperplasia. Pediatr Clin North Am 26:77, 1979.
186. Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP, et al: Management of craniopharyngioma in children. J Neurosurg 47:218, 1977.
187. Perkin RM, Levin DL: Common fluid and electrolyte problems in the pediatric intensive care unit. Pediatr Clin North Am 27:567, 1980.
188. Outwater KM, Rockoff MA: Diabetes insipidus accompanying brain death in children. Neurology 34:1243, 1984.
189. Robertson GL, Aycinena P, Zerbe RL: Neurogenic disorders of osmoregulation. Am J Med 72:339, 1982.
190. Burrows FA, Shutack JG, Crone RK: Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in a post-

surgical pediatric population. Crit Care Med 11:527, 1983.
191. Dahlquist G, Gentz J, Hagenfeldt L, et al: Ketotic hypoglycemia of childhood: A clinical trial of several unifying etiological hypotheses. Acta Paediatr Scand 68:649, 1979.
192. Hochman HI, Grodin MA, Crone RK: Dehydration, diabetic ketoacidosis, and shock in the pediatric patient. Pediatr Clin North Am 26:803, 1979.
193. Marcin JP, Glaser N, Barnett P, et al: Factors associated with adverse outcomes in children with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema. J Pediatr 141:793, 2002.
194. Rosenbloom AL, Riley WI, Weber FT, et al: Cerebral edema complicating diabetic ketoacidosis in childhood. J Pediatr 96:357, 1980.
195. Krane EJ, Rockoff MA, Wallman JK, et al: Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis. N Engl J Med 312:1147, 1985.
196. Delaiglesia FA, Sturgess M, McGuire EI, et al: Quantitative microscopic evaluation of endoplasmic reticulum in developing human liver. Am J Pathol 82:62, 1976.
197. Mackey WC, Dineen P: A fifty year experience with Meckel's diverticulum. Surg Gynecol Obstet 156:56, 1983.
198. Silverman A, Roy CC (eds): Congenital aganglionic megacolon (Hirschsprung's disease). *In* Pediatric Clinical Gastroenterology, 3rd ed. St Louis, CV Mosby, 1983, p 399.
199. Hadidi AT, El Shal N: Childhood intussusception: A comparative study of nonsurgical management. J Pediatr Surg 34:304, 1999.
200. Poley JR: Chronic inflammatory bowel disease in children and adolescents. South Med J 171:935, 1978.
201. Stoll BJ: Epidemiology of necrotizing enterocolitis. Clin Perinatol 21:205, 1994.
202. Cass DL, Brandt ML, Patel DL, et al: Peritoneal drainage as definitive treatment for neonates with isolated intestinal perforation. J Pediatr Surg 35:1531, 2000.
203. Schwartz MZ, Richardson CJ, Hayden CK, et al: Intestinal stenosis following successful medical management of necrotizing enterocolitis. J Pediatr Surg 15:890, 1980.
204. Rogers EL, Rogers MC: Fulminant hepatic failure and hepatic encephalopathy. Pediatr Clin North Am 27:701, 1980.
205. Singer AL, Olthoff KM, Kim H, et al: Role of plasmapheresis in the management of acute hepatic failure in children. Ann Surg 234:418, 2001.
206. Gow PJ, Mutimer D: Treatment of chronic hepatitis. BMJ 323:1164, 2001.
207. Paradis KJ, Freese DK, Sharp HL: A pediatric perspective on liver transplantation. Pediatr Clin North Am 35:409, 1988.
208. Mazariegos GV, Machaidze Z: Pediatric liver transplantation: Review of literature 2005-2006. Pediatr Transplant 11:835, 2007.
209. Weber TR, Grosfeld JL: Contemporary management of biliary atresia. Surg Clin North Am 61:1079, 1981.
210. Chardot C, Carton M, Spire–Bendelac N, et al: Is the Kasai operation still indicated in children older than 3 months diagnosed with biliary atresia? J Pediatr 138:224, 2001.
211. Cienfuegos JA, Dominguez RM, Tamelchaff LW, et al: Surgical complications in the postoperative period of liver transplants in children. Transplant Proc 16:1230, 1984.
212. McDiarmid SV: Liver transplantation: The pediatric challenge. Clin Liver Dis 4:1, 2000.
213. LeLeiko NS, Murray C, Munro HN: Enteral support of the hospitalized child. *In* Suskind RM (ed): Textbook of Pediatric Nutrition. New York, Raven Press, 1981, p 357.
214. Reimer SL, Michener WM, Steiger E: Nutritional support of the critically ill child. Pediatr Clin North Am 27:647, 1980.
215. Jeejeebhoy KN, Langer B, Tsallas G, et al: Total parenteral nutrition at home: Studies in patients surviving 4 months to 5 years. Gastroenterology 71:943, 1976.
216. Hathaway WE: Hemostasis. *In* Rudolph AM (ed): Pediatrics, 17th ed. East Norwalk, CT, Appleton–Century-Crofts, 1982, p 1110.
217. Chalmers EA: Neonatal coagulation problems. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 89:F475-B, 2004.
218. Briggs R: Recent advances in the management of haemophilia and Christmas disease. Clin Haematol 8:95, 1979.
219. DiMichele D: Hemophilia 1996. Pediatr Clin North Am 43:709, 1996.
220. Werner EJ: von Willebrand disease in children and adolescents. Pediatr Clin North Am 43:683, 1996.
221. Brickell PM, Katz DR, Thrasher AJ: Wiskott–Aldrich syndrome: Current research concepts. Br J Haematol 101:603, 1998.
222. Medeiros O, Buchanan GR: Current controversies in the management of idiopathic thrombocytopenic purpura during childhood. Pediatr Clin North Am 43:757, 1996.
223. Ridulfi RL, Bell WR: Thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of 25 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 60:413, 1981.
224. Maurer HM, McCue CM, Caul J, et al: Impairment in platelet aggregation in congenital heart disease. Blood 40:207, 1972.
225. Preston FE: Disseminated intravascular coagulation. Br J Hosp Med 28:129, 1982.
226. Haak HL, Stolk JC, Gratama JW: Use of antithrombin concentrate in stable diffuse intravascular coagulation. Acta Haematol 68:28, 1982.
227. Miller DR: Hemolytic anemia: Metabolic defects. *In* Miller DR, Pearson HA (eds): Smith's Blood Diseases of Infancy and Childhood, 4th ed. St Louis, CV Mosby, 1978, p 1948.
228. Manno CS: What's new in transfusion medicine? Pediatr Clin North Am 43:793, 1996.
229. Nienhuis AW: Safety of intensive chelation therapy. N Engl J Med 296:114, 1977.
230. Leikin SL, Gallagher D, Kinney TR, et al: Mortality in children and adolescents with sickle cell disease. Pediatrics 84:500, 1989.
231. Castro O, Brambilla DJ, Thorington B, et al: The acute chest syndrome in sickle cell disease: Incidence and risk factors. Blood 84:643, 1994.
232. Dearth J, Salter M, Wilson E, et al: Early deaths in acute leukemia in children. Med Pediatr Oncol 11:225, 1983.
233. Wald BR, Heisel MA, Ortega JA: Frequency of early death in children with acute leukemia with hyperleukocytosis. Cancer 50:150, 1982.
234. Cohen LF, Balow JE, Magrath IT, et al: Acute tumor lysis syndrome: A review of 37 patients with Burkitt's lymphoma. Am J Med 68:486, 1980.
235. King RM, Telander RL, Smithson WA: Primary mediastinal tumors in children. J Pediatr Surg 17:512, 1982.
236. Halpern S, Chatten J, Meadows AT: Anterior mediastinal masses: Anesthetic hazards and other problems. J Pediatr 102:407, 1983.
237. Hammer GB: Anaesthetic management for the child with a mediastinal mass. Paediatr Anaesth 14:95, 2004.
238. Wilson CB: Immunologic basis of increased susceptibility of the neonate to infection. J Pediatr 108:1, 1986.
239. Pass RF: Viral infections in the fetus and neonate. *In* Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds): Pediatric Infectious Diseases. New York, Churchill Livingstone, 1997, p 614.
240. Harris MC, Polio RA: Neonatal septicemia. Pediatr Clin North Am 30:243, 1983.
241. Bone RC: Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: What we do and do not know about cytokine regulation. Crit Care Med 24:163, 1996.
242. Slotman GJ, Fisher CJ, Bone RC, et al: Detrimental effects of high-dose methylprednisolone sodium succinate on serum concentrations of hepatic and renal function indicators in severe sepsis and septic shock: The methylprednisolone study group. Crit Care Med 21:191, 1993.
243. Herzig RH, Herzig GP, Graw KG, et al: Successful granulocyte transfusion therapy for gram negative septicemia. N Engl J Med 296:70, 1977.
244. Feigin RD, Matson DO: Opportunistic infections: The compromised host. *In* Feigin RD, Cherry JD (eds): Textbook of Pediatric Infectious Diseases, vol 1, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1987, p 1013.
245. Perez Mato S, Van Dyke RB: Pulmonary infections in children with HIV infection. Semin Respir Infect 17:33, 2002.
246. Rothenberger D, Quattleebaum FW, Perry JF, et al: Blunt maternal trauma: A review of 103 cases. J Trauma 18:173, 1978.
247. Eichelberger MR, Randolph JG: Pediatric trauma: An algorithm for diagnosis and therapy. J Trauma 23:91, 1983.
248. Rivara FP: Epidemiology of childhood injuries. Am J Dis Child 136:399, 1982.
249. Dykes EH, Spence LJ, Bohn DJ, et al: Evaluation of pediatric trauma care in Ontario. J Trauma 29:724, 1989.
250. Subcommittee of Advanced Trauma Life Support of the American College of Surgeons Committee on Trauma: Advanced Trauma Life Support Student Manual. Chicago, American College of Surgeons, 1989.
251. Kissoon N, Dreyer J, Walia M: Pediatric trauma: Differences in pathophysiology, injury patterns, and treatment compared with adult trauma. Can Med Assoc J 142:27, 1990.
252. Fiser DH: Intraosseous infusion. N Engl J Med 322:1579, 1990.
253. Breaux CW Jr, Smith G, Georgeson KE: The first two years' experience with major trauma at a pediatric trauma center. J Trauma 30:37, 1990.
254. Hoelzer DJ, Brian MB, Balsava VJ, et al: Selection and nonoperative management of pediatric blunt trauma patients: The role of quantitative crystalloid resuscitation and abdominal ultrasonography. J Trauma 26:57, 1986.
255. Fazen LE, Lovejoy FH, Crone RK: Acute poisoning in a general pediatric hospital. Pediatrics 77:144, 1986.
256. Riordan M, Rylance G, Berry K: Poisoning in children 1: General management. Arch Dis Child 87:392, 2002.
257. Black RE, Mayer T, Walker ML, et al: Air transport of pediatric emergency cases. N Engl J Med 307:1465, 1982.
258. Simon JE, Smookler S, Guy B: A regionalized approach to pediatric emergency care. Pediatr Clin North Am 28:677, 1981.
259. Shannon DC, Kelly DH: SIDS and near-SIDS. I. N Engl J Med 306:959, 1982.
260. Tarby TJ, Volpe JJ: Intraventricular hemorrhage in the premature infant. Pediatr Clin North Am 29:1077, 1982.
261. Bratton SL, Jardine DS, Morray JP: Serial neurologic examinations after near drowning and outcome. Arch Pediatr Adolesc Med 148:167, 1994.
262. Bunton G, Durbin GM, McIntosh N, et al: Necrotizing enterocolitis. Arch Dis Child 52:772, 1977.
263. Cowley RA, Hankins JR, Jones RT, et al: Pathology and pathophysiology of the liver. *In* Cowley RA, Trump BF (eds): Pathophysiology of Shock, Anoxia, and Ischemia. Baltimore, Williams & Wilkins, 1982, p 285.
264. Bergland S, Norman M, Grunwald S, et al: Neonatal resuscitation after severe asphyxia—a critical evaluation of 177 Swedish cases. Acta Paediatr 97:714, 2008.

265. Halamek LP: The simulated delivery-room environment as the future modality for acquiring and maintaining skills in fetal and neonatal resuscitation. Semin Fetal Neonatal Med 13:448, 2008.
266. Yarnell R, Biehl DR, Tweed WA, et al: The effect of halothane anesthesia on the asphyxiated foetal lamb in utero. Can J Anaesth 30:24, 1983.
267. Cohn HE, Sacks FJ, Heymann MA, et al: Cardiovascular responses to hypokalemia and acidemia in fetal lambs. Am J Obstet Gynecol 120:817, 1974.
268. Boyle DW, Hosk K, Zerbe GO: Fetal fluid limb oxygen consumption and blood flow during acute hypoxia. Pediatr Res 28:94, 1990.
269. Fisher DJ, Heymann MA, Rudolph AM: Fetal myocardial oxygen and carbohydrate consumption during acutely induced hypoxemia. Am J Physiol 242:H657, 1982.
270. Ruth VJ, Raivio KO: Perinatal brain damage: Predictive value of metabolic acidosis and the Apgar score. BMJ 297:24, 1988.
271. Forsbald K, Kallen K, Marsal K, et al: Apgar score predicts short-term outcome in infants born at 25 gestational weeks. Acta Paediatr 96:166, 2007.
272. Sola A, Rogido MR, Deulofeut R: Oxygen as a neonatal hazard: Call for détente in clinical practice. Acta Paediatr 96:801, 2007.
273.Saustad OD: Resuscitation of newborn infants with room air or oxygen. Semin Neonatol 6:2339, 2001.
274. Kutzsche S, Ilves P, Kirkeby OJ, Saugstad OD: Hydrogen peroxide production in leukocytes during cerebral hypoxia and reoxygenation with 100% or 21% oxygen in newborn piglets. Pediatr Res 49:834, 2001.
275. Hoen T, Felderhoff U, Altstaedt J, et al: Hyperoxia- and hypoxia-mediated activation of polymorphonuclear leukocytes: A comparison of cord and adult venous blood. Resuscitation 51:63, 2001.
276. Wada K, Jobe AH, Ikegame M: Tidal volume effects on surfactant treatment responses with the initiation of breathing. J Appl Physiol 83:1054, 1997.
277. Jennis MS, Peabody JC: Pulse oximetry: An alternative method for the assessment of oxygenation in newborn infants. Pediatrics 79:524, 1987.
278. Wilkinson AR, Phibbs RH, Gregory GA: Continuous measurement of oxygen saturation in sick newborn infants. J Pediatr 93:1016, 1978.
279. Bjorklund LJ, Ingimarsson J, Curstedt T, et al: Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. Pediatr Res 42:348, 1997.
280. Kingman JD: Acute retrolental fibroplasia. Arch Ophthalmol 95:39, 1977.
281. Rubatelli DM, Hirose T: Retinopathy of prematurity update. Int Opthalmol Clin 48:225, 2008.
282. Katz VL, Bowes WA Jr: Meconium aspiration syndrome: Reflections on a murky subject. Am J Obstet Gynecol 166:171, 1992.
283. Wiswell TE: Handling the meconium-stained infant. Semin Neonatol 6:225, 2001.
284. Wiswell TE: Advances in the treatment of the meconium aspiration syndrome. Acta Paediatr 90(Suppl):28, 2001.
285. Walsh MC, Fanaroff JM: Meconium stained fluid: Approach to the mother and the baby. Clin Perinatol 34:653, 2007.
286. Pretlow RA: Hand-powered apparatus for aspiration of meconium from the airway. Pediatrics 79:642, 1987.
287. Wiswell TE, Knight GR, Finer NN, et al: A multicenter, randomized, controlled trial comparing Surfaxin (Lucinactant) lavage with standard care for treatment of meconium aspiration syndrome. Pediatrics 109:1081, 2002.
288. Kuhns LR, Bednarek FJ, Wyman ML, et al: Diagnosis of pneumothorax or pneumomediastinum in the neonate by transillumination. Pediatrics 56:355, 1975.
289. Jobe A, Ikegami M: Surfactant for the treatment of respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 136:1256, 1987.
290. Phibbs RH, Ballard RA, Clements JA: Initial clinical trial on EXOSURF, a protein free synthetic surfactant for the prophylaxis and early treatment of hyaline membrane disease. Pediatrics 88:1, 1991.
291. Hoekstra RE, Jackson JC, Myers TF, et al: Improved neonatal survival following multiple doses of bovine surfactant in very premature neonates at risk for respiratory distress syndrome. Pediatrics 88:10, 1991.
292. Jobe AH, Ikegami M: Lung development and function in preterm infants in the surfactant treatment era. Annu Rev Physiol 62:825, 2000.
293. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, et al: Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. Pediatrics 103:E24, 1999.
294. Rudolph AM, Yuen S: Response of the pulmonary vasculature to hypoxia and H^+ ion concentration changes. J Clin Invest 45:399, 1966.
295. Lou HC, Lassen NA, Friis–Hansen B: Is arterial hypertension crucial for the development of cerebral hemorrhage in premature infants? Lancet 1:1215, 1979.
296. Oei J, Askie LM, Lui K: Attitudes of neonatal clinicians towards resuscitation of the extremely premature infant: An exploratory survey. J Pediatr Child Health 36:357, 2000.
297. Van Reempts PJ, Van Acker KJ: Ethical aspects of cardiopulmonary resuscitation in premature neonates: Where do we stand? Resuscitation 51:225, 2001.
298. Piecuch RE, Leonard CH, Cooper BA, et al: Outcome of infants born at 24-26 weeks' gestation. II. Neurodevelopmental outcome. Obstet Gynecol 90:809, 1997.
299. Kilpatrick SJ, Schlueter MA, Piecuch R, et al: Outcome of infants born at 24-26 weeks' gestation. I. Survival and cost. Obstet Gynecol 90:803, 1997.
300. American Heart Association Guidelines: 2005 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Circulation 112(24 Suppl):IV1, 2005.
301. Choong K, Kissoon N: Vasopressin in pediatric shock and cardiac arrest. Pediatr Crit Care Med 9:372, 2008.
302. Kübler–Ross E: On Death and Dying. New York, Macmillan, 1969.

Послеоперационное ведение

Раздел VII

Dorre Nicholau
Перевод И.М. Кветного
Редактор перевода А.П. Спасова

85 Отделение постанестетической терапии

Ключевые моменты

1. Выход из общей анестезии и операции может сопровождаться рядом физиологических расстройств, которые влияют на различные системы организма. Наиболее распространенными являются послеоперационная тошнота и рвота (ПОТР), гипоксия, гипотермия и дрожь, нестабильность гемодинамики.
2. В проспективном исследовании более чем 18 000 последовательно оперированных больных в отделении постанестетической терапии (ОПАТ) число осложнений достигало 24%. Тошнота и рвота (9,8%), необходимость поддержания проходимости верхних дыхательных путей (6,8%) и гипотония (2,7%) были наиболее частыми проблемами.
3. Самой частой причиной обструкции дыхательных путей в ближайший послеоперационный период является потеря тонуса мышц глотки пациента после операции, выполненной под общей анестезией. Остаточное действие ингаляционных и внутривенных анестетиков, миорелаксантов и опиоидов способствуют потере мышечного тонуса глотки у пациента в ОПАТ.
4. Функция глотки не нормализована, пока TOF-тест m.abductor pollicis (ответ на четырехимпульсную стимуляцию) не превысит 0,90.
5. Сильное сжатие шпателя между зубами является надежным индикатором тонуса мышц глотки. Этот маневр обычно коррелирует с TOF-тестом, равным 0,85, в отличие от TOF-теста = 0,60, необходимого для удержания головы приподнятой.
6. Около 8-10% пациентов, перенесших операцию на брюшной полости, требуют интубации и ИВЛ в ОПАТ. Дыхательная недостаточность в ближайшем послеоперационном периоде часто вызывается такими временными и быстро обратимыми состояниями, как болевой спазм мышц, дисфункция диафрагмы, мышечная слабость и фармакологическая депрессия дыхательного центра.
7. Несмотря на то, что сочетание отведений II и V_5 отражает 80% ишемических эпизодов, обнаруженных на стандартной ЭКГ в 12 отведениях, визуальная интерпретация данных кардиомонитора часто неточна. Чтобы избежать ошибок, Американский колледж кардиологов рекомендует использование компьютерного анализа ST-сегмента (если это возможно) для мониторинга пациентов с высокой степенью риска в ближайшем послеоперационном периоде.
8. В ходе одного из исследований задержка мочи определялась как объем мочевого пузыря более 600 *мл* в сочетании с неспособностью к мочеиспусканию в течение 30 *мин*. Частота послеоперационной задержки мочи в ОПАТ была равной 16%. Наиболее важными прогностическими факторами являлись возраст старше 50 лет, интраоперационная инфузия жидкости больше 750 *мл* и объем мочевого пузыря при поступлении в ОПАТ больше 270 *мл*.
9. Адекватная инфузионная терапия показана всем пациентам, получившим внутривенное контрастное вещество. Агрессивная инфузия физиологического раствора обеспечивает наиболее эффективную защиту против нефропатии, вызванной контрастным веществом.
10. Рабдомиолиз был описан у 22,7% из 66 последовательно оперированных пациентов, перенесших лапароскопичесую бариатрическую операцию. Факторы риска включают повышение индекса массы тела и продолжительность операции.
11. Частота послеоперационной дрожи может достигать 65% (диапазон – от 5 до 65%) после общей анестезии и 33% после эпидуральной анестезии. Установленными факторами риска являются мужской пол и выбор препарата для введения в наркоз; пропофол чаще ассоциируется с дрожью, чем тиопентал.
12. Около 10% взрослых пациентов старше 50 лет, перенесших плановую операцию, будут переносить послеоперационный делирий различной степени тяжести в течение пяти первых послеоперационных дней. Частота осложнения значительно выше после определенных операций, таких как остеосинтез бедренной кости (>35%) и двустороннее эндопротезирование коленных суставов (41%).
13. Стандарты лечения для ОПАТ требуют, чтобы ответственным за выписку пациента из отделения был врач (Стандарт V).Ответственность ложится на врача, даже если решение о выписке принято медсестрой ОПАТ у постели больного в соответствии с утвержденными критериями выписки или системой подсчета очков.

Отделение постанестетической терапии (ОПАТ) оборудовано и укомплектовано персоналом для наблюдения и ухода за пациентами, которые восстанавливаются от воздействия анестезии и операции. Лечение в ОПАТ охватывает период перехода от мониторинга «один к одному» в операционной к менее интенсивному наблюдению в больничной палате или, в некоторых случаях, к независимому пребыванию пациента дома. Для обеспечения этого уникального переходного периода ОПАТ оборудовано для реанимации нестабильных пациентов, в то же время обеспечивая спокойную обстановку для «восстановления» и комфорта стабильных пациентов. Его расположение в непосредственной близости от операционных обеспечивает быстрый доступ к врачебной консультации и помощи.

Прием в ОПАТ

ОПАТ укомплектовано специально подготовленными медсестрами, обученными немедленному **распознаванию** послеоперационных осложнений**. По прибытии в ОПАТ анестезиолог докладывает медсестре отделения важные детали анамнеза пациента, сопутствующих заболеваний, наркоза и операции**. Особое внимание уделяется мониторингу оксигенации (пульсоксиметрия), вентиляции (частота дыхания, проходимость ВДП, капнография) и кровообращения (артериальное давление, частота сердечных сокращений, ЭКГ). Основные показатели жизнедеятельности записываются так часто, как это необходимо, но не реже, чем через каждые 15 *мин*, пока пациент находится в отделении. Основные параметры жизнедеятельности и другая необходимая информация записываются в историю болезни пациента. Конкретные требования и рекомендации по мониторингу и лечебным действиям могут быть найдены в Стандартах практики и Практических рекомендациях, разработанных ASA.[1,2]

Стандарты посленаркозной терапии

Стандарты лечебных действий определяют обязательный минимум терапии в клинических условиях. Это пороговый уровень, который может быть превышен врачом, если для этого имеются клинические показания. Стандарты посленаркозной терапии обновляются на регулярной основе в связи с изменением клинической практики и усовершенствованием технологии. Последняя исправленная версия, опубликованная в 2004 г., кратко изложена ниже.

I. Всем пациентам после общей, регионарной или местной анестезии необходимо обеспечить соответствующие наблюдение и лечение.
II. Пациент, который транспортируется в ОПАТ, должен сопровождаться одним из членов анестезиологической бригады, информированным о его состоянии. Во время транспортировки следует осуществлять постоянный контроль и проводить необходимое лечение пациента, соответствующее его состоянию.
III. После транспортировки пациента в ОПАТ необходимо повторно провести оценку его состояния, а сопровождающий его член анестезиологической бригады должен устно сообщить ответственной сестре ОПАТ информацию, касающуюся больного.
IV. Состояние пациента в ОПАТ должно оцениваться постоянно. Пациент должен наблюдаться с помощью методов, соответствующих его состоянию. Особое внимание следует обратить на мониторинг оксигенации, вентиляции, кровообращения, уровня сознания и температуры.
V. Врач несет ответственность за перевод пациента из ОПАТ.

Табл. 85-1 Резюме рекомендаций по оценке и мониторингу в ОПАТ

Дыхательная система
Частота дыхания
Проходимость верхних дыхательных путей
Насыщение крови кислородом
Сердечно-сосудистая система
Частота пульса
Артериальное давление
Электрокардиограмма*
Нервно-мышечная система
Нервно-мышечная блокада*
Ответ на нейростимуляцию*
Психическое состояние
Температура*
Боль
Тошнота и рвота
Мочевыводящая система*
Мочеиспускание
Диурез
Дренаж и кровотечение*

*По показаниям
ОПАТ – отделение постанестетической терапии
Из Practice guidelines for Post Anesthetic Care. Anesthesiology 96:742, 2002

В отличие от Стандартов лечебных действий, Практические рекомендации не являются обязательными. Это рекомендации, призванные помочь работникам здравоохранения в принятии клинических решений. Практические рекомендации по постанестетической терапии, разработанные ASA, являются результатом многоступенчатого процесса, который включает рекомендации трех групп: 1) назначенная ASA группа, состоящая из представителей частной практики и академических анестезиологов и эпидемиологов, 2) консультанты ОПАТ и 3) члены ASA в целом. Практические рекомендации основаны на обзоре литературы, заключениях экспертов, комментариях в открытом обсуждении и клинической практике. Они рекомендуют соответствующую оценку, мониторинг и лечение основных систем организма во время восстановления после анестезии и операции (Табл. 85-1)[2].

Физиологические сдвиги в раннем послеоперационном периоде

Выход из общей анестезии и операции может сопровождаться рядом физиологических расстройств, воздей-

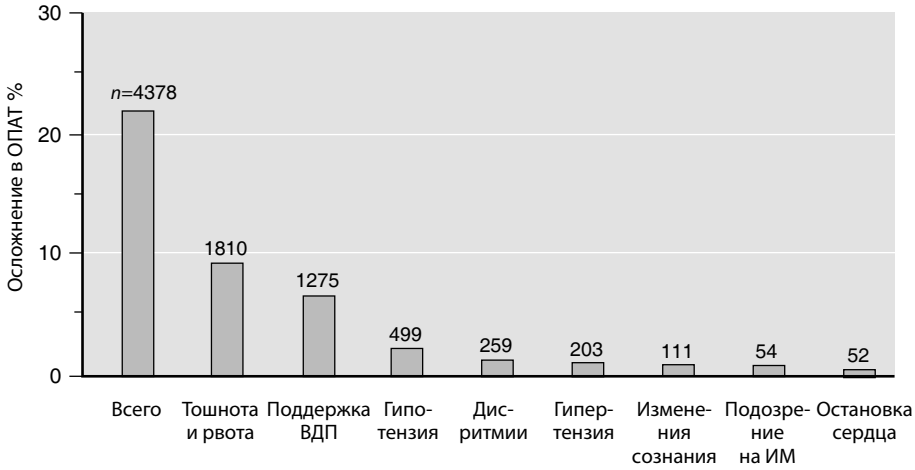


Рис. 85-1 Средняя частота осложнений у 18 473 последовательно оперированных пациентов, госпитализированных в ОПАТ, была 23,7%. Тошнота и рвота, необходимость в поддержке ВДП и гипотония были наиболее частыми индивидуальными осложнениями. *(Из Hines HR, Barash PG, Watrous G, et al: Complications occurring in the postanesthesia care unit: A survey. Anesth Analg 74:503-509, 1992, с разрешения.)*

ствующих на различные системы организма. Наиболее распространенными являются послеоперационная тошнота и рвота (ПОТР), гипоксия, гипотермия, озноб и нестабильность гемодинамики. В проспективном исследовании более чем 18 000 плановых госпитализаций в ОПАТ, частота осложнений достигала 24%. Тошнота и рвота (9,8%), обструкция ВДП (6,8%) и гипотония (2,7%) были наиболее частыми из них (Рис. 85-1)[3].

За 4-летний период (1986-1989) из 1175 связанных с анестезией судебных исков в США 7,1% относились к инцидентам в ОПАТ.[4] Несмотря на значительное число случаев тошноты и рвоты в послеоперационной палате, серьезные неблагоприятные исходы более тесно коррелируют с нарушениями проходимости ВДП и сердечно-сосудистыми расстройствами. В 2002 г. нарушения проходимости ВДП (183 [43%]) и сердечно-сосудистые осложнения (99 [24%]) составляли большинство из 419 инцидентов в ОПАТ, занесенных в базу данных Australian Incident Monitoring Study (AIMS) (Табл. 85-2)[5]. Аналогичные данные были найдены в Базе данных закрытых исков в США в 1989 г. В ней на серьезные респираторные осложнения приходится более половины исков по халатности в ОПАТ.[4]

Транспортировка в ОПАТ

Проходимость верхних дыхательных путей и эффективность дыхания пациента должны контролироваться при транспортировке из операционной в ОПАТ. Адекватная вентиляции может быть подтверждена наблюдением за соответствующими экскурсиями грудной клетки при дыхании, прослушиванием дыхательных шумов или просто ощущением выдоха ладонью руки над носом и ртом пациента.

За редким исключением пациенты после общей анестезии должны получать ингаляцию кислорода во время транспортировки в ОПАТ. В обсервационном исследовании 502 больных, принятых в ОПАТ, дыхание комнатным воздухом во время транспортировки было наиболее важным фактором, коррелирующим с гипоксемией (SaO_2 <90 %) по прибытии. Другими существенными факторами были повышенный индекс массы тела (ИМТ), степень седации и число дыханий.[6]

Несмотря на то, что большинство здоровых пациентов после амбулаторной хирургии можно безопасно транспортировать при дыхании комнатным воздухом, решение об этом принимается в индивидуальном порядке. В амбулаторных условиях пожилой возраст (>60 лет) и вес (>100 *кг*) указывают на то, что пациенты входят в группу повышенного риска для десатурации при дыхании комнатным воздухом во время транспортировки.[7] Гиповентиляция может привести к гипоксемии даже у здоровых пациентов, перенесших небольшие операции.

Обструкция верхних дыхательных путей

Потеря тонуса мышц глотки

Самой частой причиной обструкции дыхательных путей в ближайшем послеоперационном периоде является потеря тонуса мышц глотки у седатированного или ступо-

Табл. 85-2 Первичная проблема в 419 инцидентах в посленаркозной палате, сообщенных AIMS

Первичная проблема	No. (%)
Сердечно-сосудистая	99 (24)
Дыхательная	97 (23)
ВДП	86 (21)
Ошибка с лекарствами	44 (11)
Центральная нервная система	32 (8)
Оборудование	27 (6)
Коммуникационные проблемы	7 (2)
Гипотермия	6 (1)
Проблемы региональной анестезии	4 (1)
Недостаточная документация	4 (1)
Гипертермия	3 (1)
Травма	3 (1)
Стоматологические проблемы	2 (0,5)
Почечная недостаточность	1 (0,2)
Кожа	1 (0,2)
Переливание крови	1 (0.2)
Ограниченные возможности отделения	1 (0,2)
Желудочно- кишечные проблемы	1 (0,2)

Из Kluger M, Bullock M: A review of the Anesthetic Incident Monitoring Study. Anesthesia 57:1060, 2002

розного пациента. Остаточное действие ингаляционных и внутривенных анестетиков, миорелаксантов и опиоидов способствует потере мышечного тонуса глотки у пациента в ОПАТ.

У бодрствующего пациента поддержание проходимости ВДП обеспечивается сокращением мышц глотки в то же время, когда диафрагма создает отрицательное давление на вдохе. В результате язык и мягкое небо подтягиваются вперед, поддерживая ВДП открытыми во время вдоха. Эта активность глоточных мышц снижается во время сна, и в результате снижение мышечного тонуса может способствовать обструкции дыхательных путей. Возникает порочный круг, когда коллапс мягких тканей глотки во время вдоха вызывает рефлекторное компенсаторное усиление дыхательной активности и повышение отрицательного давления на вдохе, что приводит к дальнейшей обструкции ВДП.[8]

Попытки дыхания при закрытых ВДП приводят к возникновению парадоксального дыхания, характеризующегося западением яремной вырезки на вдохе и усиленной активностью мышц живота. Западение грудной клетки и выпячивание живота на вдохе создают т.н. «движение качающейся лодки», которое становится все более выраженным с усилением степени обструкции. Обструкция в результате потери тонуса мышц глотки может быть ликвидирована простым выдвижением вперед нижней челюсти или постоянным положительным давлением в дыхательных путях (CPAP) с помощью лицевой маски (можно применять вместе). Поддержание проходимости дыхательных путей необходимо до тех пор, пока пациент адекватно не восстановится от наркоза. Некоторым пациентам может потребоваться введение орального или назального воздуховода, ларингеальной маски или эндотрахеальной трубки.

Табл. 85-3 Факторы, способствующие пролонгированию недеполяризующей нервно-мышечной блокады

Лекарственные препараты
Ингаляционные анестетики
Местные анестетики (лидокаин)
Противоаритмические (прокаинамид)
Антибиотики (полимиксины, аминогликозиды, линкозамины [клиндамицин], метронидазол [флагил], тетрациклины)
Кортикостероиды
Блокаторы кальциевых каналов
Дантролен
Метаболические и физиологические состояния
Гипермагниемия
Гипокальциемия
Гипотермия
Респираторный ацидоз
Печеночная/почечная недостаточность
Миастенические синдромы
Факторы, способствующие удлинению деполяризующей блокады
Передозировка сукцинилхолина
Сниженная активность плазменной холинэстеразы
Пониженный уровень
Возраст (новорожденные, престарелые)
Болезни (заболевания печени, уремия, расстройства питания, плазмаферез)
Гормональные изменения
Беременность
Противозачаточные средства
Глюкокортикоиды
Снижение активности
Необратимое (экотиофат)
Обратимое (эдрофониум, физостигмин, пиридостигмин)
Генетические варианты (атипичная плазменная холинэстераза)

Остаточная нервно-мышечная блокада

При диагностике обструкции верхних дыхательных путей в ОПАТ возможность остаточной нервно-мышечной блокады должна быть рассмотрена у любого пациента, получившего миорелаксанты во время анестезии (Табл. 85-3) (см. Гл. 29). Остаточная нервно-мышечная блокада может быть не распознана по прибытии в ОПАТ, так как после нервно-мышечной блокады диафрагма восстанавливается быстрее, чем мышцы глотки. У интубированного больного концентрация CO_2 в конце выдоха и дыхательный объем могут указывать на адекватную вентиляцию, в то время как способность поддерживать проходимость верхних дыхательных путей и эвакуация выделений из ВДП остаются нарушенными. Стимуляция во время экстубации трахеи, перекладывание пациента на каталку и последующая масочная вентиляция могут поддерживать проходимость ВДП во время транспортировки в ОПАТ. Только после того, как пациент находится в покое в ОПАТ, обструкция ВДП становится очевидной. Даже пациенты, получившие средне- или короткодействующие миорелаксанты, могут иметь остаточный паралич в ОПАТ, несмотря на клинически адекватную декураризацию в операционной.

Отношение четырехимпульсной стимуляции (индекс TOF) нередко оценивают визуально, что зачастую неточно. Снижение этого индекса может не быть очевидным до уровня менее 0,4-0,5, в то время как выраженные признаки и симптомы клинической слабости сохраняются до соотношения 0,7.[9] Функция глотки не нормализована, пока индекс TOF приводящей мышцы большого пальца не превысит 0,90.[10]

У анестезированного пациента 5 *с* стойкого тетануса в ответ на стимуляцию с частотой 100 *Гц* являются наиболее надежным показателем адекватной декураризации после применения миорелаксантов.[9,11] У пациента в сознании клиническая оценка декураризации после нервно-мышечной блокады предпочтительнее, чем применение болезненных четырехимпульсной или тетанической стимуляции. Клиническая оценка включает силу пожатия руки, высовывание языка, возможность приподнять ноги от кровати и удержание головы приподнятой в течение 5 *с*. Из этих маневров 5-секундное устойчивое поднятие головы считается стандартом, отражающим не только общую мышечную силу, но и, что более важно, способность пациента поддерживать и защищать проходимость дыхательных путей. Тем не менее способность зажать смотровой шпатель между зубами является более надежным показателем тонуса мышц глотки. Этот маневр коррелирует со средним индексом TOF = 0,85, в отличие от 0,60, необходимого для устойчивого подъема головы.[9]

Мышечная слабость у пациента в ОПАТ может проявляться как дыхательная недостаточность и/или возбуждение. При подозрении на присутствие или возврат нейро-мышечной блокады в ОПАТ необходимо срочно рассмотреть возможные этиологические факторы (см. Табл. 85-3). Обычно этиологические факторы включают респираторный ацидоз и гипотермию, отдельно или в соче-

тании. Обструкция ВДП в результате остаточного угнетающего действия ингаляционных анестетиков или опиоидов (или обоих вместе) может привести к прогрессирующему респираторному ацидозу после того, как пациент принят в ОПАТ и внешняя стимуляция сведена к минимуму. Простые меры, такие как согревание пациента, поддержка проходимости ВДП и коррекция электролитов могут способствовать восстановлению при нервно-мышечной блокаде. Ожидается, что использование сугаммадекса вместо неостигмина приведет к сокращению числа случаев остаточной нервно-мышечной блокады.

Ларингоспазм

Ларингоспазм – это внезапный спазм голосовых складок, вызывающий полное закрытие голосовой щели. Это обычно происходит в переходный период, когда экстубированный пациент выходит из общей анестезии. Хотя ларингоспазм наиболее часто наблюдается во время экстубации в операционной, пациенты, принятые в ОПАТ спящими после общей анестезии, также могут дать ларингоспазм при пробуждении.

Выдвижение челюсти с CPAP (до 40 *см вод. ст.*) часто является достаточной стимуляцией для прекращения ларингоспазма. Если выдвижение челюсти и CPAP не помогают, немедленная релаксация скелетных мышц может быть достигнута с помощью сукцинилхолина (от 0,1 до 1,0 *мг/кг* в/в или 4 *мг/кг* в/м). Неприемлемо пытаться насильно провести эндотрахеальную трубку через голосовую щель, сомкнутую из-за ларингоспазма.

Отек или гематома

Отек дыхательных путей является возможным операционным осложнением у пациентов, перенесших длительные операции в положении Тренделенбурга или на животе. Это особенно важно при операциях, связанных с большой кровопотерей и требующих агрессивной инфузионной терапии. Хотя отек лица и склер является важным симптомом, который может предупредить врача о наличии отека ВДП, значительный отек тканей глотки может не сопровождаться видимыми внешними признаками. В дополнение к вышеописанному генерализованному отеку хирургические вмешательства на языке, глотке и шее, включая удаление щитовидной железы,[12,13] эндартерэктомию сонных артерий[14] и операции на шейном отделе позвоночника[15], могут приводить к более локализованному отеку тканей или гематоме. Если экстубация таких пациентов планируется в ОПАТ, то удалению эндотрахеальной трубки должна предшествовать оценка проходимости ВДП. Способность пациента дышать вокруг эндотрахеальной трубки оценивается после отсасывания содержимого глотки и сдувания манжеты трубки. Закрыв проксимальный конец эндотрахеальной трубки, пациента просят дышать вокруг трубки. Свободное движение воздуха свидетельствует о том, что дыхательные пути пациента будут проходимы после экстубации.[16] Альтернативный метод предполагает измерение внутригрудного давления, необходимого для «утечки» вокруг эндотрахеальной трубки со спущенной манжетой. Этот метод первоначально был предложен для оценки детей, страдающих крупом, перед экстубацией.[17] При использовании этого приема у пациентов с генерализованным орофарингеальным отеком, «надежное» пороговое значение давления может быть трудноопределимо. И наконец, при вентиляции пациентов в режиме контролируемого объема можно измерить объем выдоха до и после сдувания манжеты. Пациенты, потребовавшие реинтубации, имели меньшую «утечку» (меньшую процентную разницу между объемом выдоха до и после сдувания манжеты), чем не нуждавшиеся в реинтубации. Разница более 15,5% являлась прогнозом успешной экстубации.[18] Наличие утечки вокруг манжеты показывает вероятность успешной экстубации, но не гарантирует ее, так же как и отсутствие утечки не исключает успешной экстубации. Тест на утечку вокруг манжеты не должен подменять тщательную клиническую оценку.

У пациента со значительной обструкцией ВДП в результате отека или гематомы масочная вентиляция может быть невозможна. В случае гематомы после операции на щитовидной железе или сонной артерии декомпрессия ВДП может быть достигнута снятием клипс или швов с послеоперационной раны и эвакуацией гематомы. Этот маневр рекомендуется как временное пособие, но эффективная декомпрессия ВДП не будет достигнута, если ткани стенки глотки инфильтрированы значительным количеством жидкости или крови. При необходимости экстренной интубации важно иметь немедленный доступ к оборудованию для трудных дыхательных путей и, при возможности, поддержку хирурга для экстренной трахеостомии. При сохранении у пациента спонтанной вентиляции интубация в сознании предпочтительнее, т.к. визуализация голосовых связок при прямой ларингоскопии часто бывает невозможна.

Синдром обструктивного сонного апноэ

Поскольку большинство пациентов с синдромом обструктивного сонного апноэ (ОСА) не страдают ожирением и у подавляющего большинства этот синдром не диагностируется перед операцией, ОСА часто не рассматривается как причина обструкции дыхательных путей в ОПАТ (см. Гл. 64).[19,20]

Пациенты с ОСА особенно подвержены обструкции дыхательных путей и не должны быть экстубированы до стадии полного пробуждения и выполнения команд.[8,21] Любой избыток эластичной фарингеальной ткани у этих пациентов не только увеличивает частоту обструкции ВДП, но и зачастую делает интубацию с помощью прямой ларингоскопии трудной или невозможной.[22,23] Находящийся в ОПАТ экстубированный пациент особенно чувствителен к опиоидам, и поэтому, если возможно, техника продленной регионарной анестезии должна быть использована для послеоперационной аналгезии.[24,25] Интересно, что бензодиазепины могут оказывать еще бóльший эффект на тонус мышц глотки, чем опиоиды, и использование бензодиазепинов в периоперационный период может играть значительную роль в развитии обструкции дыхательных путей в ОПАТ.[8,26]

При лечении пациента с ОСА необходимо до операции запланировать обеспечение пациента аппаратом для создания непрерывного положительного давления в дыхательных путях (НПД) в раннем послеоперационном периоде. Необходимо попросить пациента принести свой аппарат НПД в день операции, чтобы была возможность настроить аппарат до приема пациента в ОПАТ. Пациенты, не применяющие НПД дома регулярно или не принесшие аппарат с собой, могут потребовать дополнительного внимания респираторного терапевта

для обеспечения необходимого размера аппарата для НПД (маски или носового воздуховода) и для определения уровня НПД, необходимого для предотвращения обструкции ВДП.[27,28]

Лечение обструкции верхних дыхательных путей

Непроходимость ВДП требует немедленных действий. Необходимо попытаться восстановить проходимость ВДП неинвазивными методами до реинтубации трахеи. Выдвижения челюсти с применением НПД (от 5 до 15 *см вод. ст.*) зачастую достаточно для восстановления проходимости ВДП у пациентов со сниженным тонусом мышц глотки. Если НПД неэффективно, необходимо ввести ротовой или носовой воздуховод или ларингеальную маску. После успешного открытия ВДП и обеспечения адекватной вентиляции причина обструкции должна быть выявлена и устранена. У взрослых седативные эффекты опиоидов и бензодиазепинов могут быть устранены постоянной стимуляцией или небольшими титрованными дозами налоксона (от 0,3 до 0,5 *мкг/кг* в/в) или флумазенила (0,2 *мг* в/в до максимальной дозы 1 *мг*). Остаточные последствия нервно-мышечной блокады можно уменьшить фармакологически или коррекцией способствующих факторов, например гипотермии.

Дифференциальный диагноз артериальной гипоксемии в ОПАТ

Ателектаз и альвеолярная гиповентиляция являются наиболее распространенными причинами временной артериальной гипоксемии в ближайшем послеоперационном периоде.[29] Подход к послеоперационному больному с устойчивой длительной гипоксией определяется клинической картиной.[30] Анализ истории болезни, течения операции и клинических признаков и симптомов позволяет исключить возможные причины (Табл. 85-4).

Альвеолярная гиповентиляция

Уравнение для альвеолярного газа свидетельствует о том, что гиповентиляции как таковой достаточно, чтобы вызвать артериальную гипоксемию у пациента, дышащего комнатным воздухом (см. также Гл. 15) (Рис. 85-2). На уровне моря у пациента в нормокапнии при дыхании комнатным воздухом альвеолярное парциальное давление кислорода (PAO_2) будет равно 100 *мм рт. ст.* Таким образом, здоровый пациент с нормальным альвеолярно-артериальным градиентом будет иметь PaO_2 около 100 *мм рт. ст.* У этого же пациента увеличение $PaCO_2$ от 40 до 80 *мм рт. ст.* (альвеолярная гиповентиляция) приведет к PAO_2 50 *мм рт. ст.* Поэтому даже пациент с нормальными легкими будет испытывать гипоксию, если допустить значительную гиповентиляцию при дыхании комнатным воздухом.

Как правило, минутная вентиляция линейно возрастает приблизительно на 2 *л/мин* на каждый 1 *мм рт. ст.* увеличения PaCO2. В ближайший послеоперационный период остаточное действие ингаляционных анестетиков, опиоидов и седативных препаратов может существенно угнетать этот вентиляционный ответ на двуокись углерода. В дополнение к угнетению дыхательного центра дифференциальный диагноз послеоперационной

$$P_{AO_2} = Fi_{O_2}\ (PB - PH_2O) - \frac{P_{CO_2}}{RQ}$$

$$P_{aCO_2} = 40 \text{ мм рт. ст.}$$
$$P_{AO_2} = 21(760-47) - \frac{40}{0,8} = 150-50 = 100 \text{ мм рт. ст.}$$

$$P_{aCO_2} = 80 \text{ мм рт. ст.}$$
$$P_{AO_2} = 21(760-47) - \frac{40}{0,8} = 150-100 = 50 \text{ мм рт. ст.}$$

P_{AO_2} = альвеолярное парциальное давление кислорода
Fi_{O_2} = фракция вдыхаемого кислорода
PB = барометрическое давление
PH_2O = давление водяных паров
RQ = респираторный коэффициент

Рис. 85-2 Гиповентиляция в качестве причины артериальной гипоксемии. *(Из Nicholau D: Postanesthesia recovery. In Stoelting RK, Miller RD [eds]: Basics of Anesthesia, 5th ed. Philadelphia,Elsevier, 2002.)*

гиповентиляции включает общую слабость, вызванную остаточной нервно-мышечной блокадой или сопутствующей патологией нервно-мышечной системы. Рестриктивные легочные расстройства, обусловленные сопутствующей деформацией грудной клетки, послеоперационным стягиванием брюшной раны или вздутием живота, тоже могут способствовать неадекватной вентиляции.

Артериальная гипоксемия вследствие гиперкапнии может быть нормализована назначением дополнительного кислорода (Рис. 85-3)[31] или нормализацией PCO_2 внешней стимуляцией пациента до состояния бодрствования, фармакологической реверсией опиоидов или бензодиазепинов, или механической вентиляцией легких пациента.

Снижение PAO_2

Диффузионная гипоксия возникает при быстрой диффузии закиси азота в альвеолы по окончании наркоза с ее применением. Закись азота разбавляет газ в альвеолах и вызывает временное снижение PAO_2 и $PaCO_2$. У пациента, дышащего комнатным воздухом, снижение PAO_2 может привести к артериальной гипоксемии, в то время как снижение парциального давления CO_2 может угнетать респираторный центр. При отсутствии дополнительного кислорода диффузионная гипоксия может сохраняться в течение 5-10 *мин* после прекращения анестезии с закисью азота; таким образом, она может способствовать развитию артериальной гипоксемии в первые минуты пребывания в ОПАТ.

Вентиляционно-перфузионное несоответствие и шунт

Гипоксическая легочная вазоконстрикция – это попытка нормальных легких оптимально соотнести вентиляцию и перфузию ($\dot{V}/\dot{Q}$) (см. также Гл. 15 и 44). Этот механизм сужает сосуды в плохо вентилируемых регионах легких и направляет легочный поток крови в хорошо вентилируемые альвеолы. В ОПАТ остаточное действие ингаляционных анестетиков и вазодилятаторов, таких как нитропруссид, или добутамина, используемых соответственно для лечения системной гипертензии или улучшения гемодинамики, будет уменьшать гипоксическую легочную вазоконстрикцию и способствовать артериальной гипоксемии.

В отличие от несоответствия V/Q, истинный шунт не реагирует на терапию кислородом. Причины послеоперационного легочного шунта включают ателектаз, отек легких, аспирацию, эмболию легочной артерии и пневмонию. Ателектаз является, вероятно, наиболее распростра-

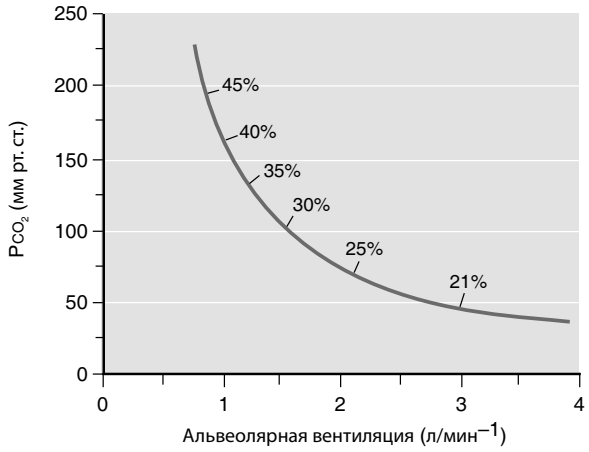


Рис. 85-3 Альвеолярное PCO_2 как функция альвеолярной вентиляции в покое. Проценты показывают вдыхаемую концентрацию кислорода, необходимую для восстановления нормального альвеолярного PO_2. *(Адаптировано из Nunn JF: Nunn's Applied Respiratory Physiology, 6th ed. Philadelphia, Butterworth–Heinemann, 2005, с разрешения.)*

ненной причиной легочного шунтирования в раннем послеоперационном периоде. Перевод пациента в сидячее положение, побудительная спирометрия и создание положительного давления в дыхательных путях через маску могут быть эффективными при лечении ателектаза.

Увеличение венозного примешивания

Увеличение венозного примешивания, как правило, означает состояние низкого сердечного выброса. Оно возникает при смешивании десатурированной венозной крови с оксигенированной артериальной кровью. В норме, только от 2 до 5% сердечного выброса шунтируется через легкие, и эта шунтированная кровь с нормальной смешанной венозной сатурацией минимально воздействует на PaO_2.* В условиях низкого сердечного выброса, возвращающаяся к сердцу кровь глубоко десатурирована. Кроме того, шунтированная фракция значительно увеличивается в условиях, препятствующих альвеолярной оксигенации, таких, как отек легких или ателектаз. В этих условиях смешивание ненасыщенной шунтированной крови с насыщенной артериализованной кровью уменьшает PaO_2.

Снижение диффузионной способности

Снижение диффузионной способности может отражать наличие сопутствующих заболеваний легких, таких как эмфизема, интерстициальные заболевания легких, легочный фиброз или первичная легочная гипертензия. В связи с этим дифференциальная диагностика артериальной гипоксемии в ОПАТ должна включать влияние всех уже имеющихся до операции легочных состояний.

И наконец, следует иметь в виду, что недостаточная подача кислорода может быть результатом нераспознанного отключения источника кислорода или пустого кислородного баллона.

Отек легких

Отек легких в ближайшем послеоперационном периоде часто носит кардиогенный характер и вызван избыточной инфузионной терапией или застойной сердечной недостаточностью. Реже отек легких развивается вследствие обструкции ВДП (постобструктивный отек легких), сепсиса или переливания крови (посттрансфузионное острое повреждение легких, TRALI).

Постобструктивный отек легких

Постобструктивный отек легких и вызванная им артериальная гипоксемия являются редкими, но серьезными осложнениями обструкции ВДП, которые могут развиться после экстубации трахеи в конце анестезии и операции. Постобструктивный отек легких является транссудативным отеком, вызванным увеличением отрицательного внутригрудного давления в результате попыток вдоха при закрытой голосовой щели. В условиях отрицательного внутригрудного давления и увеличения венозного возврата вырастает градиент гидростатического давления, действующий на сосудистую сеть легких и вызывающий пропотевание жидкости. Здоровые пациенты с развитой мускулатурой входят в группу риска для постобструктивного отека легких в связи с их способностью генерировать значительное усилие на вдохе.

Ларингоспазм, вероятно, является наиболее распространенной причиной постобструктивного отека легких в ОПАТ, но постобструктивный отек легких может развиться при любом состоянии, вызывающем закрытие ВДП.[32,33] Итоговая артериальная гипоксемия обычно проявляется в течение 90 *мин* после обструкции верхних дыхательных путей и сопровождается двусторонними диффузными инфильтратами на рентгенограмме грудной клетки. Лечение – поддерживающее, и включает ингаляцию кислорода, стимуляцию диуреза и, в тяжелых случаях, вентиляцию легких с ПДКВ.

Острое посттрансфузионное поражение легких

Дифференциальный диагноз отека легких в ОПАТ должен включать острое посттрансфузионное поражение легких у любого пациента, получившего переливание компонентов крови в течение операции (см. Гл. 55).[34,35] Посттрансфузионное поражение легких обычно проявляется в течение 1-2 *ч* после переливания компонентов крови, содержащих плазму, в том числе эритроцитарной массы, цельной крови, свежезамороженной плазмы или тромбоцитов. Так как реакции могут иметь место в сроки до 6 *ч* после переливания крови, синдром может развиться во время

Табл. 85-4 Факторы, способствующие послеоперационной артериальной гипоксемии

Внутрилегочный шунт справа налево (ателектаз)
Вентиляционно-перфузионные расстройства (снижение функциональной остаточной емкости)
Сердечная недостаточность
Отек легких (перегрузка жидкостью, постобструкционный)
Альвеолярная гиповентиляция (остаточное воздействие анестетиков и/или миорелаксантов)
Диффузионная гипоксия (маловероятна при ингаляции дополнительного кислорода)
Аспирация желудочного содержимого
Эмболия легочной артерии
Пневмоторакс
Увеличение потребления кислорода (дрожь)
Сепсис
Повреждение легких при переливании крови(TRALI)
Острый респираторный дистресс-синдром
Преклонный возраст
Ожирение

* В оригинале – «на PAO_2», очевидно, опечатка *(Прим. ред. пер.)*

пребывания пациента в ОПАТ после трансфузии в операционной. Развившийся некардиогенный отек легких часто ассоциируется с лихорадкой и системной гипотонией. Если полный анализ крови взят при возникновении симптомов, то можно выявить острое снижение числа лейкоцитов (лейкопения), свидетельствующее о секвестрации гранулоцитов в легких и экссудативной жидкости.[36,37] Лечение – поддерживающее, и включает ингаляцию кислорода и форсированный диурез. ИВЛ может быть необходима при гипоксии и дыхательной недостаточности. Вазопрессоры могут применяться для лечения упорной гипотензии.[38]

В прошлые годы отсутствие специфических диагностических критериев приводило к неполному диагностированию и учету синдрома. В настоящее время применение диагностических критериев, разработанных группой экспертов по трансфузиологии Американо-европейской согласительной конференции, увеличило частоту распознования синдрома (Табл. 85-5).[39,40]

Табл. 85-5 Критерии диагностики острого посттрансфузионного поражения легких: рекомендации Американо-европейской согласительной конференции

1. Острое повреждение легких, подтверждаемое:
   a. Острым началом симптомов
   b. Гипоксемией:
      i. PaO_2/FIO_2 < 300 или
      ii. SpO_2 при дыхании воздухом < 90%, или
      iii. другие клинические проявления гипоксемии
   c. Двусторонними инфильтратами на рентгенограмме грудной клетки без кардиомегалии
   d. Отсутствием клинической картины гипертонии левого предсердия
2. Отсутствие острого повреждения легких перед трансфузией
3. Начало легочной дисфункции в течение 6 *ч* после переливания
4. Отсутствие временнóй связи начала реакции и альтернативных причин острого повреждения легких

Адаптировано из Swanson K, Dwyre DM, Krochmal J, Raife TJ: Transfusion-related acute lung injury (TRALI): Current clinical and pathophysiologic considerations. Lung 184:177-185, 2006

Мониторинг и лечение гипоксемии

Оксигенотерапия

В эпоху сдерживания роста расходов было высказано предположение о том, что рутинная подача дополнительного кислорода всем пациентам, восстанавливающимся после общей анестезии, является дорогостоящей и ненужной практикой.[41] Довод против использования рутинной кислородной терапии опирается на тот факт, что постоянная пульсоксиметрия, в настоящее время являющаяся стандартом в ОПАТ, легко идентифицирует тех пациентов, которым понадобится дополнительная ингаляция кислорода.[42] Поддерживает этот аргумент наблюдение, что у большинства пациентов после общей анестезии не развивается гипоксия (у 63% – при пороговой SaO_2 <94% и у 83% – при пороговой SaO_2 <90%)* при дыхании воздухом в ОПАТ.[42] Хотя авторы этого обсервационного исследования предполагают, что отмена рутинной оксигенотерапии в ОПАТ может привести к значительной экономии средств, другие утверждают, что экономические выгоды от ограничения оксигенотерапии, скорее всего, будут сведены на нет стоимостью лечения осложнений.[43,44]

Хотя практика профилактического назначения кислорода всем пациентам после общей анестезии является противоречивой, большинство утверждают, что преимущества перевешивают риски. Даже с ингаляцией кислорода у значительного процента пациентов в какой-то момент во время пребывания в ОПАТ разовьется гипоксия.[45,46] Russell и колл. исследовали 100 пациентов, которые дышали комнатным воздухом во время транспортировки в ОПАТ до получения по меньшей мере 40% кислорода с помощью аэрозольного лицевого тента в отделении. Все пациенты имели SaO_2 более чем 97% перед двухминутной транспортировкой в ОПАТ. У 15% пациентов развилась временная десатурация по прибытии в ОПАТ (сатурация <92% в течение >30 *с*). Эта ранняя десатурация позитивно коррелирует с возрастом пациента, весом тела, классом ASA, общей анестезией и увеличением объема внутривенной инфузии более 1500 *мл*. У еще бóльшего числа пациентов (25%) десатурация развилась через 30-50 *мин* их пребывания в ОПАТ, несмотря на профилактическое назначение кислорода. Эти поздние десатурации были более тяжелыми (71-91%) и длились дольше (5,8 ± 12,6 *мин*), чем те, которые имели место при приеме пациента. Дополнительные коррелирующие факторы включают длительность анестезии и женский пол.

Безопасная практика посленаркозного ухода без дополнительной ингаляции кислорода всегда требует идеальных условий, а именно исправной аппаратуры для доставки кислорода у постели каждого пациента, а также достаточных людских ресурсов для наблюдения и немедленного вмешательства. Gravenstein утверждает, что такая высокая степень бдительности, скорее всего, нереальна и риск осложнений даже у небольшого числа пациентов не оправдан.[47]

Ограничения пульсоксиметрии

Стандарты ASA для посленаркозного ухода требуют «обратить особое внимание» на мониторинг оксигенации и вентиляции. Пульсоксиметр является стандартным монитором ОПАТ для обнаружения гипоксемии, но он не отражает адекватность вентиляции.[69] Хотя несколько исследований продемонстрировали ограниченные возможности оксиметрии для обнаружения гиповентиляции у пациентов при дыхании комнатным воздухом,[70,71] они подтвердили, что пульсоксиметр не может надежно определить гиповентиляцию при дыхании кислородом.[71] При мониторинге вентиляции в ОПАТ пульсоксиметрия не заменяет тщательного наблюдения квалифицированного персонала.

Оптимальная периоперационная оксигенация

Послеоперационная тошнота и рвота

В ряде исследований поднимался вопрос, может ли периоперационное назначение кислорода снизить частоту ПОТР (см. также Гл. 86). В первом исследовании Grief и колл. рандомизировали группу из 231 пациента, перенесших плановую резекцию толстой кишки, ингалированных 30% или 80% смесью кислорода с азотом. В этом исследовании назначение 80% кислорода интраоперационно

* В тексте оригинала главы – наоборот: «у 83% при пороге <94% и у 63% – при пороге <90%», что нереально. Правильная версия проверена по оригиналу цитируемой статьи[42] *(Прим. пер.)*

и в течение двух часов после операции сократило частоту ПОТР почти в два раза (с 30 до 17%).[48] В следующем исследовании этой же группы авторов у 240 пациентов, перенесших лапароскопические гинекологические вмешательства, установлено, что для профилактики ПОТР периоперационное применение 80% кислорода было столь же эффективно, как и ондансетрон (с 30% кислорода). По сравнению с монотерапией 30% кислородом назначение кислорода и ондансетрона вместе снизило число случаев ПОТР на 50% в течение первых 24 *ч* после операции (с 44 до 22%).[49]

Увеличение концентрации кислорода не снижает частоты ПОТР у детей после плановой стоматологической хирургии,[50] у взрослых после операций на щитовидной железе[51] или у пациентов после оперативного лечения косоглазия.[52] У 210 пациентов (в возрасте от 4 до 79 лет) после оперативного лечения косоглазия частота ПОТР была одинакова в трех группах – получивших смеси 30% кислорода/воздух (+ ондансетрон при индукции), 80% кислорода/воздух или 30% кислорода/воздух. Наконец, у пациентов, перенесших лапароскопическую холецистэктомию, отмена закиси азота, а не увеличение кислородной фракции, коррелировала с уменьшением ПОТР. В этом исследовании увеличение концентрации кислорода с 40% в воздухе до 80% в воздухе не привело к дальнейшему снижению ПОТР.[53]

Механизм, с помощью которого отмена закиси азота и увеличение фракции кислорода могут снижать частоту ПОТР, неизвестен. В то время как существуют доказательства того, что периоперационное назначение кислорода может снизить частоту ПОТР у пациентов при колоректальных операциях, имеющиеся данные не поддерживают использования кислорода для хирургических операций, не связанных напрямую с кишечником.[55] Отсутствие эффективности ингалируемого кислорода у пациентов, перенесших внешние операции, говорит о локальном воздействии на желудочно-кишечный тракт, когда элиминация закиси азота и азота в сочетании с гипероксией уменьшает вздутие кишечника и ишемию стенки желудочно-кишечного тракта.

Изучая пациентов преклонного возраста, транспортированных скорой помощью после незначительной травмы, Kober и колл. обнаружили, что гипероксия в четыре раза уменьшает число случаев тошноты и рвоты по сравнению с дыханием воздухом. В этом исследовании, проведенном двойным слепым методом, пациенты были рандомизированы для дыхания комнатным воздухом или 100% O_2 с помощью маски с потоком 10 *л/мин*. Здесь авторы предлагают центральный механизм воздействия кислорода при укачивании.[54]

Раневые инфекции

Ингаляция кислорода, вероятно, снижает частоту инфицирования хирургической раны у пациентов, перенесших колоректальную операцию. Grief и колл. рандомизировали 500 пациентов, перенесших резекцию толстой кишки, для ингаляции 30% или 80% кислорода в смеси с воздухом. В рамках этого исследования более высокая концентрация кислорода сократила частоту инфекции хирургической раны на 6% (с 11,2 до 5,2%).[56] Недавнее рандомизированное контролируемое многоцентровое исследование 300 пациентов в 14 больницах в Испании установило, что у пациентов, получивших дополнительную ингаляцию кислорода, частота инфекции хирургической раны снизилась на 30%.[57] В этом исследовании сравнивалось действие 30% и 80% кислорода во время операции и в течение 6 *ч* после операции. Периоперационная терапия была стандартизирована и раневые инфекции были идентифицированы с помощью критериев, определенных Центрами по контролю заболеваний США.

Эти результаты не согласуются с исследованием больных, перенесших крупные внутрибрюшные операции, где пациенты, получившие 80% кислорода, имели значительно более высокую частоту инфекции (25%), чем те, кто получил 35% кислорода.

Следует отметить, что это исследование было подвергнуто широкой критике за ошибки в рандомизации, т.к. пациенты, получившие 80% кислорода, больше страдали от ожирения, подверглись более длительным операциям и имели бóльшую кровопотерю по сравнению с группой, получившей 35% кислорода. В отличие от испанского исследования, диагноз раневой инфекции ставился на основании истории болезни, а не по стандартным критериям.[58]

Закись азота

Роль закиси азота в развитии раневой инфекции остается спорной. Контролируя концентрацию кислорода (35%) у пациентов, перенесших резекцию толстой кишки, Группа по исследованию результатов (the Outcomes Research Group) установила, что отмена закиси азота не снижает частоты раневой инфекции.[59]

Крупнейшее на сегодняшний день многоцентровое исследование, сравнивающее анестезию с использованием закиси азота и без нее, включает 2050 пациентов, перенесших крупные хирургические вмешательства. Были исключены пациенты, перенесшие торакальные вмешательства и кардиохирургию. Исключение пациентов при хирургии толстой кишки или с предыдущей ПОТР было оставлено на усмотрение анестезиолога. Пациенты были рандомизированы по использованию 30% кислорода и 70% закиси азота или 80% кислорода и 20% азота. В этом исследовании отмена закиси азота существенно снизила частоту ПОТР и тяжелых осложнений в течение 30 дней после операции. Тяжелые осложнения включали пневмонию, пневмоторакс, легочную эмболию, раневую инфекцию, инфаркт миокарда, венозную тромбоэмболию, инсульт и бодрствование при анестезии. Отмена закиси не уменьшает длительности госпитализации, что было первичной целью исследования.[60] Важно отметить, что в этом исследовании концентрация кислорода не контролировалась; таким образом, неясно, являются положительные эффекты результатом отмены закиси азота или увеличения F_IO_2.[61]

Системы подачи кислорода

Ингаляция кислорода

Выбор системы подачи кислорода в ОПАТ определяется степенью гипоксемии, видом операции и согласием пациента. Не всем пациентам, перенесшим операцию на голове и шее, для подачи кислорода можно использовать лицевую маску из-за риска избыточного давления и некроза краев операционных ран и нарушения в них микроциркуляции, и в то же время у некоторых тампоны в носу не позволяют использовать носовые канюли. Лицевые кислородные тенты или обдувание кислородом являются резонной аль-

тернативой в случаях, когда плотно прилегающие маски и крепления противопоказаны.

Подача кислорода через традиционные носовые канюли с пузырьковым увлажнителем, как правило, ограничена до максимального потока 6 *л/мин* для сведения к минимуму дискомфорта и осложнений, возникающих в результате неадекватного увлажнения. Как правило, один литр кислорода в минуту через носовую канюлю увеличивает FIO_2 на 0,04, таким образом, 6 *л/мин* обеспечивают FIO_2 приблизительно 0,44. До недавнего времени максимальная подача кислорода экстубированному пациенту требовала использования лицевой маски с невозвратной системой или небулайзера с высоким потоком газа. Однако эти системы могут быть неэффективными из-за неадекватного прилегания маски и/или необходимости повышенной минутной вентиляции, вызывающей значительное проникновение воздуха в систему. Более современная носовая канюля с высоким потоком может комфортабельно обеспечить поток кислорода до 40 *л/мин* при 37°C и 99,9% относительной влажности.[62] Подача высокого потока кислорода напрямую в носоглотку позволяет достичь такого же FIO_2, как и традиционные масочные устройства. Фактически система Vapotherm обеспечивает более высокое значение FIO_2, чем нерециркуляторная маска в аналогичном диапазоне потока (10-40 *л/мин*). В отличие от нерециркуляторной маски, эти устройства подают высокий поток кислорода непосредственно в носоглотку на протяжении всего дыхательного цикла. Эффективность этих устройств может быть повышена за счет эффекта НПД, возникающего в результате высокого потока газа.[63]

Непрерывное положительное давление в дыхательных путях

Приблизительно от 8 до 10% пациентов, перенесших внутрибрюшные операции, впоследствии требуют интубации и ИВЛ в ОПАТ. Как отмечалось ранее в этой главе, дыхательная недостаточность в ближайшем послеоперационном периоде часто вызывается преходящими и быстро обратимыми состояниями, такими как мышечный болевой спазм, дисфункция диафрагмы, мышечная слабость и лекарственное угнетение дыхательного центра. Легко обратимая гипоксемия может быть вызвана гиповентиляцией, ателектазом и перегрузкой жидкостью. Применение НПД в этой ситуации может потенциально уменьшить вызванную ателектазом гипоксемию, раскрывая альвеолы. Вызванное этим режимом увеличение функциональной остаточной емкости может также способствовать улучшению растяжимости легких и уменьшению работы дыхания. В недавнем контролируемом исследовании 209 пациентов, перенесших крупные плановые внутрибрюшные операции, были рандомизированы для получения ингаляции кислорода отдельно или в сочетании с НПД (с давлением 7,5 *см вод. ст.*) в ОПАТ. В этом исследовании применение НПД в ОПАТ значительно сократило частоту интубации, развития пневмонии, инфекции и сепсиса. Исследование было прекращено ввиду эффективности лечения после подведения итогов обследования 209 пациентов (Табл. 85-6).[64]

Большой процент пациентов с избыточным весом, перенесших резекцию желудка по Ру, страдает обструктивным сонным апноэ и может нуждаться в послеоперационной НПД-терапии (см. Гл. 64). Хирурги первоначально колебались в отношении этого метода из-за опасений, что положительное давление в дыхательных путях может вызвать раздувание желудка и проксимального отдела кишечника и в результате привести к несостоятельности анастомоза. В исследовании 1067 пациентов, перенесших обходной желудочный анастомоз, из них 420 с диагностированным ОСА, НПД не увеличивало риска послеоперационной несостоятельности анастомоза.[65]

Неинвазивная вентиляция с положительным давлением

Даже с применением НПД в ОПАТ всегда будут пациенты, нуждающиеся в дополнительной респираторной поддержке. Неинвазивная искусственная вентиляция легких (НИВЛ) (см. Гл. 93), как было показано, является эффективной альтернативой эндотрахеальной интубации в условиях ОРИТ. Несмотря на то, что использование НИВЛ при хронической и острой дыхательной недостаточности широко распространено, имеется лишь ограниченный опыт ее применения в ОПАТ.

В прошлом применения неинвазивной ИВЛ в ближайшем послеоперационном периоде избегали из-за опасности расширения желудка, аспирации и расхождения раны. Это особенно верно для пациентов, которые перенесли операцию на пищеводе или желудке. При принятии решения о применении неинвазивной ИВЛ в ОПАТ необходимо тщательно учитывать как состояние пациента, так и хирургические факторы. Относительные противопоказания включают нестабильность гемодинамики или угрожающие жизни аритмии, измененное психическое состояние, большой риск аспирации, невозможность использования назальной

Табл. 85-6 НПД в лечении послеоперационной гипоксемии: вторичные результаты

	Контроль (*n* = 104)	**НПД (*n* = 105)**	**Разница средних значений (95% CI) относительного риска**	***P* значение***
Пневмония, число пациентов (%)	10 (10)	2 (2)	0,19 (0,04 до 0,88)	0,02
Инфекции, число пациентов (%)	11 (10)	3 (3)	0,27 (0,07 до 0,94)	0,03
Сепсис, число пациентов (%)	9 (9)	2 (2)	0,22 (0,04 до 0,99)	0,03
Несостоятельность анастомоза, число пациентов.	6	1		
Пневмония, число пациентов	3	1		
Смерть, число пациентов (%)	3 (3)	0 (0)		0,12

*Все P значения являются двухсторонними. Сравнение между контролем и ППДДП НПД с помощью точного теста Фишера для дискретных переменных и двухвыборочный t тест для непрерывных переменных

CI – доверительный интервал; НПД – непрерывное положительное давление в дыхательных путях

Модифицировано из Squadrone V, et al: Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: A randomized controlled trial. JAMA 293:589-595, 2005 г.

или лицевой маски (вмешательства в области головы и шеи) и упорную гипоксемию.[66] Описано несколько случаев успешного применения неинвазивной ИВЛ вместо эндотрахеальной интубации как у взрослых, так и у детей в ОПАТ. В 2000 г. Tobias сообщил об успешном применении неинвазивной ИВЛ у двух пациентов – один после наложения гастростомы и другой после холецистэктомии.[67] Большая серия случаев (8 пациентов), описанных Albala и Ferrigno, не включала пациентов, перенесших операции на брюшной полости.[68] Авторы обоих исследований согласны с тем, что успешное применение неинвазивной ИВЛ зависит от тщательного выбора пациентов и подробного инструктажа.

Неинвазивная ИВЛ может проводиться с помощью лицевой маски в режиме вентиляции с поддержкой давлением. Как альтернатива, использование двухфазной вентиляции (BIPAP) позволяет достичь положительного давления с назальными канюлями или лицевой маской. Примерный протокол для начала неинвазивной ИВЛ у пациентов с острой дыхательной недостаточностью приведен в Табл. 85-7.

Нестабильная гемодинамика

Гемодинамические расстройства в ОПАТ проявляются по-разному: системная гипертония, гипотония, тахикардия или брадикардия – отдельно или в сочетании. Нестабильность гемодинамики в ОПАТ оказывает негативное влияние на долгосрочные результаты. Интересно, что послеоперационная системная гипертония и тахикардия ассоциируются с увеличением риска незапланированной госпитализации в ОРИТ и с более высокой смертностью, чем пониженное давление и брадикардия.[72]

Табл. 85-7 Пример протокола для начала неинвазивной ИВЛ у пациентов с острой дыхательной недостаточностью*

1. Выбор подходящего пациента зависит от вида операции, риска аспирации, возможности пациента защищать свои дыхательные пути и способности переносить плотно прилегающую маску.
2. Поднимите изголовье кровати на 45° или выше.
3. Выберите маску нужного размера и подсоедините ее к аппарату ИВЛ.
4. Объясните процедуру пациенту и успокойте его.
5. Установите начальные параметры вентиляции (НПД = 0 *см вод. ст.*; поддержка давлением = 10 *см вод. ст.*).
6. Аккуратно приложите маску к лицу и убедитесь, что пациенту удобно и его дыхание синхронизировано с ИВЛ.
7. Наложите защитную повязку на переносицу и другие точки давления.
8. Закрепите маску с помощью головных лент.
9. Медленно увеличьте уровень НПД.
10. Отрегулируйте поддерживающее давление до достижения адекватного дыхательного объема и максимального комфорта пациента.
11. Если пациент в гипоксии, увеличивайте НПД с шагом в 2-3 *см вод. ст.*, до достижения $FIO_2 < 0{,}6$.
12. Избегайте пикового давления под маской > 30 *см вод. ст.*
13. Установите параметры сигналов тревоги, касающиеся режима вентиляции.
14. Попросите пациента и медсестру вызывать врача в случае необходимости (изменение положения маски, боль или дискомфорт) или при возникновении осложнений (затрудненное дыхание, вздутие живота, тошнота, рвота).
15. По результатам анализа газов крови и показаниям оксиметра отрегулируйте режим вентиляции

*Протокол из Университета Теннесси в Мемфисе
ППДДП – постоянное положительное давление в дыхательных путях
Адаптировано из Abou–Shala N, Meduri U: Noninvasive mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. Crit Care Med 24:705-715, 1996

Табл. 85-8 Факторы, вызывающие послеоперационную гипертензию

Гипертензия перед операцией
Артериальная гипоксемия
Гиперволемия
Посленаркозное возбуждение
Дрожь
Синдром отмены лекарств
Повышение внутричерепного давления
Усиленная активность симпатической нервной системы
Гиперкапния
Боль
Возбуждение
Вздутие кишечника
Задержка мочеиспускания

Системная гипертензия

Пациенты, страдающие гипертонической болезнью, наиболее подвержены риску развития серьезной системной гипертензии в ОПАТ.[73] Дополнительные факторы включают боль, тошноту и рвоту, гиповентиляцию и связанную с ней гиперкапнию, посленаркозное возбуждение, преклонный возраст, задержку мочеиспускания и сопутствующие болезни почек (Табл. 85-8). Эндартерэктомия сонных артерий и внутричерепные операции чаще всего ассоциируются с послеоперационной гипертензией. Значительное число пациентов, особенно с сопутствующей гипертонией, будет нуждаться в фармакологическом контроле артериального давления в ОПАТ.

Системная гипотензия

Послеоперационная системная гипотензия может быть определена как 1) гиповолемическая (снижение предна-

Табл. 85-9 Дифференциальный диагноз гипотензии в ОПАТ

Пониженный внутрисосудистый объем
Постоянные потери жидкости
Потеря жидкости в третье пространство
Подготовка кишечника
Потери из ЖКТ
Хирургическое кровотечение
Увеличение капиллярной проницаемости
Сепсис
Ожоги
Острое посттрансфузионное поражение легких
Снижение сердечного выброса
Ишемия миокарда/инфаркт
Кардиомиопатии
Пороки сердца
Заболевания перикарда
Тампонада сердца
Нарушения сердечного ритма
Эмболия легочной артерии
Напряженный пневмоторакс
Вызванное лекарствами (β-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов)
Снижение сосудистого тонуса
Сепсис
Аллергические реакции (анафилаксия, анафилактоидные реакции)
Спинальный шок (травма спинного мозга, высокая спинальная анестезия)
Недостаточность надпочечников

грузки), 2) распределительная (снижение постнагрузки) (см. Табл. 85-7), или 3) кардиогенная (нарушение сократительной функции сердца) (Табл. 85-9).

Гиповолемия (снижение преднагрузки)

Системная гипотензия в ОПАТ часто вызвана снижением внутрисосудистого объема жидкости и преднагрузки, и поэтому она хорошо реагирует на внутривенное введение жидкости. Наиболее частые причины сниженного внутрисосудистого объема жидкости в ближайшем послеоперационном периоде включают продолжающийся переход жидкости в третье пространство, неадекватную интраоперационную инфузионную терапию (особенно у пациентов, перенесших крупную внутрибрюшную операцию или предоперационную подготовку кишечника) и потерю симпатического тонуса в результате центральной нейроаксиальной (спинальной или эпидуральной) блокады.

Продолжающееся кровотечение должно быть исключено у пациентов с низким давлением, перенесших операции с риском значительной потери крови. Это необходимо сделать независимо от предполагаемой интраоперационной кровопотери, поскольку измерение кровопотери может быть неточным. У нестабильного пациента гемоглобин может быть измерен прямо у постели больного, чтобы исключить время на пересылку в лабораторию. Важно также помнить, что тахикардия может не являться надежным индикатором гиповолемии или анемии (или обеих вместе), если пациент принимает β-блокаторы или блокаторы кальциевых каналов.

Распределительная гипотензия (снижение постнагрузки)

Распределительный шок в ОПАТ может быть результатом ряда физиологических расстройств, включая ятрогенную симпатэктомию, критические заболевания, аллергические реакции и сепсис. Ятрогенная симпатэктомия как следствие регионарной анестезии является важной причиной пониженного давления в периоперационном периоде. Высокий симпатический блок (до Th4) снижает сосудистый тонус и блокирует ускоряющий нерв сердца. При промедлении с лечением возникающая в результате брадикардия на фоне серьезной гипотензии может привести к остановке кровообращения даже у молодых здоровых пациентов.[74] Вазопрессоры, включая фенилэфрин и эфедрин – надежное средство лечения гипотензии, вызванной остаточной блокадой симпатической нервной системы.

Больные в критическом состоянии могут поддерживать системное АД и ЧСС за счет чрезмерно высокого тонуса симпатической нервной системы. У таких пациентов даже минимальные дозы ингаляционных анестетиков, опиоидов или седативно-гипнотических средств могут снизить тонус симпатической нервной системы и вызвать значительную системную гипотензию.

Аллергические (анафилактические или анафилактоидные) реакции могут быть причиной пониженного давления в ОПАТ. Эпинефрин является лекарством выбора для лечения гипотензии, вызванной аллергической реакцией. Увеличение концентрации сывороточной триптазы подтверждает диагноз аллергической реакции, но не позволяет дифференцировать анафилактическую и анафилактоидную реакции. Кровь для анализа на триптазу должна быть забрана в пределах от 30 до 120 *мин* после начала аллергической реакции, но результаты могут быть получены только через несколько дней. Миорелаксанты являются наиболее распространенной причиной анафилактических реакций в операционной (Табл. 85-10).[75,76]

Табл. 85-10 Препараты, вызывающие периоперационную анафилаксию

Препараты	Случаи периоперационной анафилаксии (%)	Наиболее часто ассоциируются с периоперационной анафилаксией
Мышечные релаксанты	69,2	Сукцинилхолин, рокуроний, атракуриум
Натуральный латекс	12,1	Перчатки из латекса, турникеты, мочевые катетеры Фолея
Антибиотики	8	Пенициллин и другие β-лактамы
Гипнотики	3,7	Пропофол, тиопентал
Коллоиды	2,7	Декстраны, желатин
Опиоиды	1,4	Морфин, меперидин
Другие вещества	2,9	Парацетамол, апротинин, химопапаин, протамин, бупивакаин

Из Hepner DL, Castells MC: Anaphylaxis during the perioperative period. Anesth Analg 97:1381-1395, 2003

При подозрении на сепсис в качестве причины гипотензии в ОПАТ необходимо взять бактериологический посев крови и начать эмпирическую антибактериальную терапию антибиотиками до перевода пациента в хирургическое отделение. Манипуляции на мочевыводящем тракте и операции на желчных путях являются примерами вмешательств, которые могут привести к внезапной выраженной системной гипотензии, вызванной сепсисом. Инфузионная терапия является наиболее важным немедленным лечением. Вместе с тем часто необходимо и назначение сосудосуживающих препаратов, по крайней мере временно. Было показано, что недостаток вазопрессина способствует вазодилатации при септическом шоке,[77] и малые дозы вазопрессина (0,01-0,05 *Ед/мин*) улучшают среднее артериальное давление, уменьшают дозу катехоламиновых вазопрессоров и могут предохранять функцию почек при тяжелом септическом шоке.[78]

Кардиогенная гипотензия (нарушение сократительной функции сердца)

Кардиогенные причины послеоперационной гипотензии часто включают ишемию и инфаркт миокарда, кардиомиопатии, тампонаду сердца и нарушения ритма. Дифференциальный диагноз зависит от вида хирургического вмешательства, предоперационных сердечных факторов риска и общего состояния пациента. Для определения причины гипотензии может понадобиться мониторинг центрального венозного давления, эхокардиография и, реже, мониторинг с помощью катетера в легочной артерии.

Ишемия миокарда: диагностика и лечение

Пациенты с низким риском

Интерпретация изменений на ЭКГ в ОПАТ зависит от сопутствующих заболеваний сердца и индекса риска. У пациентов с низким риском (<45 лет, без сопутствующих заболеваний сердца, только один фактор риска) послеоперационные изменения ST-сегмента на ЭКГ обычно не указывают на ишемию миокарда. Относительно

доброкачественные причины изменения сегмента ST у пациентов с низким риском включают тревогу, гастроэзофагеальный рефлюкс, гипервентиляцию и гипокалиемию. В целом, пациенты с низким риском нуждаются только в рутинном наблюдении в ОПАТ, пока связанные с изменениями признаки и симптомы не потребуют дальнейшей клинической диагностики. Более агрессивный подход показан, если изменения сопровождаются нарушениями сердечного ритма, нестабильностью гемодинамики или тем и другим вместе.

Пациенты с высоким риском

В отличие от пациентов с низким риском, изменения сегмента ST и зубца T на ЭКГ у пациентов с высокой степенью риска могут быть существенными даже при отсутствии типичных признаков или симптомов. У этих пациентов, любые изменения сегмента ST или зубца T, совместимые с ишемией миокарда, требуют дальнейшей диагностики с целью исключения ишемии миокарда. Определение уровня сывороточного тропонина показано при подозрении на ишемию или инфаркт миокарда у больного, находящегося в ОПАТ. После взятия крови для измерения тропонина и анализа ЭКГ в 12 отведениях необходимо обеспечить соответствующий сердечный мониторинг и консультацию кардиолога.

Мониторинг сердечной деятельности

В ближайшем послеоперационном периоде ишемия миокарда редко сопровождается болью в груди, и подтверждение диагноза ишемии миокарда у пациента в ОПАТ зависит от чувствительности кардиомониторинга (см. Гл. 40, 41 и 42). Несмотря на то, что сочетание отведений II и V_5 отражает 80% ишемических эпизодов, обнаруженных на стандартной ЭКГ (в 12 отведениях), визуальная интерпретация данных кардиомонитора часто неточна. Чтобы избежать ошибок, Американский колледж кардиологов рекомендует использовать компьютерный анализ ST-сегмента (если таковой имеется) для мониторинга пациентов с высокой степенью риска в ближайшем послеоперационном периоде.[79,80] На основании недавнего маломасштабного одноцентрового исследования Goldman и соавт. предполагают, что послеоперационная ЭКГ в 12 отведениях в ОПАТ может стать ценным инструментом для определения степени риска у пациентов с низким сердечным риском старше 50 лет.[81] Однако в настоящее время рутинная послеоперационная ЭКГ в 12 отведениях рекомендуется только для пациентов с подозрением или уже известным заболеванием коронарных артерий, перенесших операции с высокой или средней степенью сердечного риска.

Нарушения сердечного ритма

Периоперационные нарушения ритма сердца часто преходящи и вызваны разнообразными причинами (см. Табл. 85-8). Обратимые причины нарушения ритма сердца в периоперационный период включают гипоксемию, гиповентиляцию и связанную с ней гиперкапнию, эндогенные и экзогенные катехоламины, нарушения электролитного баланса, ацидемию, перегрузку жидкостью, анемию и синдром отмены.[82]

Тахикардия

Частыми причинами синусовой тахикардии в ОПАТ являются боль, возбуждение, гиповентиляция и связанная с ней гиперкапния, гиповолемия и дрожь. Менее частые, но серьезные причины включают кровотечение, кардиогенный или септический шок, легочную эмболию, гиперактивность щитовидной железы и злокачественную гипертермию.

Нарушения ритма предсердий

Частота новых предсердных нарушений ритма может достигать 10% после крупных некардиоторакальных операций. Еще выше частота в сердечной и торакальной хирургии, где нарушения ритма нередко обусловлены раздражением предсердий.[83] Риск послеоперационной фибрилляции предсердий повышен при сопутствующих факторах сердечного риска, положительном балансе жидкости, дисбалансе электролитов и кислородной десатурации.[84] Эти возникшие предсердные нарушения ритма небезобидны, поскольку связаны с более длительной госпитализацией и с увеличением смертности.[85]

Нарушения ритма желудочков

В ОПАТ нередко наблюдаются желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) и желудочковая бигеминия. ЖЭ часто отражают рефлекторное усиление стимуляции симпатической нервной системы, которое может сопровождать интубацию трахеи, боль и временную гиперкапнию. Истинная желудочковая тахикардия встречается редко и свидетельствует о сопутствующей сердечной патологии. В случае аритмии типа «пируэт» удлинение QT на электрокардиограмме может быть структурным или связанным с применением лекарств (амиодарон, прокаинамид или дроперидол).

Брадиаритмии

Брадикардия в ОПАТ часто имеет ятрогенные причины. Фармакологические причины включают применение β-блокаторов, антихолинэстеразных средств для реверсии нейромышечной блокады, лечение опиоидами и назначение дексмедетомидина. Причины, относящиеся к операциям или к пациенту, включают вздутие кишечника, повышенное внутричерепное или внутриглазное давление и спинальную анестезию. Высокая спинальная анестезия блокирует сердечные ускоряющие волокна на уровне Th_1–Th_4 и может вызвать выраженную брадикардию. Возникающая симпатэктомия, брадикардия, возможный дефицит ОЦК и связанное с ним снижение венозного возврата могут вызвать внезапную брадикардию и остановку сердца даже у молодых здоровых пациентов.

Фибрилляция предсердий

Контроль частоты сокращений желудочков является первоочередной задачей при лечении возникшей фибрилляции предсердий. Пациентам с нестабильной гемодинамикой может потребоваться немедленная электрическая кардиоверсия, но большинству пациентов может быть назначено

фармакологическое лечение внутривенными β-блокаторами или блокаторами кальциевых каналов.[87] Дилтиазем является предпочтительным блокатором кальциевых каналов, если β-блокаторы противопоказаны. При опасности дестабилизации гемодинамики можно использовать β-блокатор короткого действия эсмолол. Контроль частоты сокращений с помощью этих лекарств часто приводит к химической кардиоверсии у послеоперационного больного, аритмия у которого вызвана повышением выброса катехоламинов. Если целью терапии является химическая кардиоверсия, то начальная доза амиодарона может быть назначена в ОПАТ со знанием того, что внутривенная инфузия этого средства может сопровождаться удлинением QT, брадикардией и снижением давления.

Принципы лечения

Срочность лечения нарушений сердечного ритма зависит от физиологических последствий аритмии, главным образом гипотензии или развития острой ишемии миокарда, или обоих состояний вместе. Тахиаритмии уменьшают время коронарной перфузии и увеличивают потребление кислорода миокардом. Их эффект зависит от состояния сердца пациента, и они наиболее опасны у пациентов с заболеванием коронарных артерий. Брадикардия имеет более тяжелые последствия у пациентов с фиксированным ударным объемом, например у детей и у пациентов с рестриктивными заболеваниями перикарда или тампонадой сердца. Большей частью лечение основывается на выявлении и коррекции основных причин (например, гипоксемии или дисбаланса электролитов).[86] Возможная роль ишемии миокарда или возникновения легочной эмболии должна быть принята во внимание при определении различных вариантов лечения.

Нарушение функции почек

Дифференциальный диагноз послеоперационного нарушения функции почек включает преренальные, ренальные и постренальные причины (Табл. 85-11). Часто причина является многофакторной, и уже имеющаяся почечная недостаточность осложняется эффектом операции. В ОПАТ диагностические усилия следует сосредоточить на выявлении и лечении легко обратимых причин олигурии (количество мочи < 0,5 *мл/кг/ч*). Например, непроходимость или неправильное положение мочевого катетера легко исправляются и часто упускаются из виду (см. Табл. 85-10). При необходимости нужно обсудить детали урологической или гинекологической операции с хирургической бригадой для исключения анатомической непроходимости или повреждения мочеточников, мочевого пузыря или уретры.

Олигурия

Снижение объема циркулирующей крови

В большинстве случаев причиной олигурии в ближайшем послеоперационном периоде является снижение ОЦК. В этой связи болюсное введение жидкости (от 500 до 1000 *мл* кристаллоидов), как правило, эффективно восстанавливает диурез. Определение величины гематокрита

Табл. 85-11 Послеоперационная олигурия

Преренальная
Гиповолемия (кровотечение, сепсис, потери жидкости в третье пространство, недостаточный объем инфузионной терапии)
Гепаторенальный синдром
Низкий сердечный выброс
Непроходимость или повреждение почечных сосудов
Повышение внутрибрюшного давления
Ренальная
Ишемия (острый тубулярный некроз)
Рентгеноконтрастные вещества
Рабдомиолиз
Продукты распада опухолей
Гемолиз
Постренальная
Хирургическая травма мочеточника
Обструкция мочеточников тромбами или камнями
Механическая (обструкция или неправильное положение мочевого катетера)

показано при подозрении на хирургическую кровопотерю, когда для поддержания диуреза необходимы неоднократные вливания болюсов жидкости. Инфузионная терапия, обеспечивающая максимальную перфузию почек, особенно важна для предотвращения продолжающегося ишемического повреждения и развития острого тубулярного некроза.

Перфузия почек может быть нарушена в связи с различными периоперационными процедурами. Ангиография перед или во время операции может привести к ишемическому повреждению в результате сужения почечных сосудов и прямого повреждения почечных канальцев. Потеря жидкости во время операции может вызвать обострение гепаторенального синдрома или острого тубулярного некроза в результате сепсиса. Операция сама по себе может изменить проходимость почечных сосудов и снизить почечную перфузию. И наконец, увеличение внутрибрюшного давления может привести к ухудшению почечной перфузии.

Если болюсное введение жидкости противопоказано или сохраняется олигурия, необходимо оценить состояние ОЦК и функцию сердца, чтобы дифференцировать гиповолемию от сепсиса и состояния низкого сердечного выброса. Определение фракционной экскреции натрия может быть полезным при определении адекватности почечной перфузии (если не использовались диуретики), однако диагноз преренальной азотемии не позволяет дифференцировать между гиповолемией, застойной сердечной недостаточностью или гепаторенальным синдромом. Дальнейшая оценка с помощью мониторинга центрального венозного давления или эхокардиографии, или обоими методами, может облегчить дифференциальную диагностику.

Послеоперационная задержка мочи

Послеоперационная задержка мочи может вызвать перерастяжение и стойкое повреждение детрузора мочевого пузыря. УЗИ позволяет измерять объем мочевого пузыря и идентифицировать задержку мочи в ОПАТ.[88] С помощью этого метода Keita и соавт. попытались выявить пациентов с высокой степенью риска путем измерения объема мочевого пузыря у 313 взрослых госпитализированных пациентов при приеме и выписке из ОПАТ. Они собрали данные о возрасте, поле, предыдущей задержке мочи, интраоперационном применении антихолинергических препаратов, количестве интраоперационной инфузии

жидкости и внутривенном применении морфина. Задержка мочи определялась как объем мочевого пузыря более 600 *мл* в сочетании с задержкой мочеиспускания в течение 30 *мин*. В этом исследовании частота послеоперационной задержки мочи в ОПАТ была 16%. Наиболее важными прогностическими факторами являлись возраст старше 50 лет, интраоперационная инфузия жидкости более 750 *мл* и объем мочевого пузыря при поступлении в ОПАТ больше чем 270 *мл*.[89] Эта работа поддерживает использование ультразвукового исследования у пациентов с высокой степенью риска для выявления возможной задержки мочи.

Контрастная нефропатия

Ангиография с введением внутрисосудистого стента постепенно вытесняет открытые хирургические вмешательства при лечении стеноза сонной артерии, аневризмы аорты и заболеваниях периферических сосудов. В результате контрастная нефропатия будет чаще включаться в дифференциальную диагностику послеоперационной почечной недостаточности. Адекватная периоперационная инфузионная терапия показана всем пациентам, получившим внутривенные контрастные вещества. Массивная инфузия физиологического раствора является единственной наиболее эффективной защитой против контрастной нефропатии. Было показано, что ощелачивание мочи с бикарбонатом натрия обеспечивает дополнительную защиту.[90] При использовании бикарбоната для защиты почек инфузия 154 *мЭкв/л* должна быть начата за 1 *ч* до инъекции контрастного вещества со скоростью 3 *мл/кг/ч* и продолжена со скоростью 1 *мл/кг/ч* в течение 6 *ч*.[90] Мукомист является относительно недорогим и легко применимым препаратом (разовая пероральная доза до и после процедуры), который может оказывать защитный эффект.[91] Несмотря на ряд исследований, поддерживающих эффективность мукомиста, метаанализы не постоянны в подтверждении его эффекта.[92,93]

Внутрибрюшная гипертензия

Внутрибрюшная гипертензия должна быть заподозрена у всех пациентов с олигурией и напряженным животом после внутрибрюшной операции. Внутрибрюшное давление более 30 *см вод. ст.* может нарушать почечную перфузию и приводить к почечной ишемии и послеоперационной дисфункции почек. Проспективное исследование пациентов, перенесших крупные абдоминальные операции, показало, что на внутрибрюшную гипертензию приходится 40% случаев развития почечной недостаточности. В этом исследовании послеоперационная почечная недостаточность независимо ассоциировалась с четырьмя факторами: пониженное АД, сепсис, пожилой возраст и увеличение внутрибрюшного давления.[94] При подозрении на внутрибрюшную гипертензию необходимо измерить давление в мочевом пузыре с тем, чтобы быстро начать мероприятия по снижению внутрибрюшного давления и восстановлению перфузии почек.

Рабдомиолиз

Рабдомиолиз может осложнить послеоперационное течение у пациентов, страдающих от краш-синдрома или ожоговой болезни. Частота рабдомиолиза также существенно возросла у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций. Согласно сообщениям, это осложнение возникает у 22,7% из 66 плановых пациентов, перенесших лапароскопические бариатрические операции.[95-97] Факторы риска включают увеличение ИМТ и продолжительность операции. При решении определить креатинфосфокиназу в ОПАТ необходимо руководствоваться историей болезни пациента и течением операции.[95] Основой терапии является ранняя массивная инфузионная терапия, направленная на поддержание диуреза. Петлевые диуретики могут быть использованы для промывки почечных канальцев и во избежание перегрузки жидкостью.[98] Инфузии маннитола для усиления вывода слепков миоглобина из почечных канальцев и бикарбоната для защиты от миоглобиновой токсичности широко практикуются, но их эффективность не доказана. В исследовании более чем 2000 перенесших травму пациентов с рабдомиолизом инфузия бикарбоната и маннитола не вызвала дальнейшего снижения частоты острой почечной недостаточности.[99] Не доказано также, что почечные (низкие) дозы дофамина обеспечивают защиту почек при рабдомиолизе.[100]

Температура тела и дрожь

Послеоперационная дрожь часто возникает после общей и эпидуральной анестезии (см. Гл. 48). Частота послеоперационной дрожи достигает 65% (диапазон от 5 до 65%) после общей анестезии и 33% после эпидуральной анестезии. Факторы риска включают мужской пол и выбор лекарства для индукции; пропофол чаще ассоциируется с дрожью, чем тиопентал.[101]

Механизм

Послеоперационная дрожь обычно, но не всегда, связана с гипотермией. Хотя терморегуляторные механизмы могут объяснить дрожь у пациента с гипотермией, ряд других механизмов привлекался для объяснения дрожи у пациентов с нормальной температурой. Один из предполагаемых механизмов основан на том, что головной мозг и спинной мозг восстанавливаются после общей анестезии не одновременно. Предполагается, что более быстрое восстановление функции спинного мозга вызывает неуправляемые спинальные рефлексы, проявляющиеся как клонус. Эта теория подтверждается тем фактом, что доксапрам, стимулятор центральной нервной системы, является в некоторой степени эффективным при лечении послеоперационной дрожи. Другие предлагаемые механизмы включают участие k-опиоидных, N-метил-d-аспартатных (NMDA) и 5-гидрокситриптаминовых рецепторов.

Лечение

Терапия включает выявление и лечение гипотермии (при ее наличии). Точно измерить центральную температуру тела наиболее легко можно на барабанной перепонке уха. Измерения подмышечной, прямокишечной и носоглоточной температуры менее точны и могут занижать центральную температуру. Для активного согревания пациента при гипотермии используются обогреватели с форсированной подачей воздуха. Некоторые опиоиды, ондансетрон[102]

и клонидин (клофелин)[103] оказались эффективными при лечении дрожи после ее возникновения. У взрослых наиболее часто используется меперидин 0,35-0,4 *мг/кг* (12,5-25 *мг* в/в). Инфузия малых доз кетамина (0,5 *мг/кг* в/в) перед общей[104] и регионарной анестезией[105], как было показано, является эффективной профилактической мерой.

Клинические последствия

В дополнение к значительному дискомфорту для пациента послеоперационная дрожь также увеличивает потребление кислорода, продукцию CO_2 и симпатический тонус. Это связано с увеличением сердечного выброса, ЧСС, системного АД и внутриглазного давления. Пациенты с гипотермией по прибытии в ОПАТ должны активно согреваться для того, чтобы избежать этих немедленных осложнений, а также отдаленных последствий гипотермии. Легкая или умеренная гипотермия (от 33 до 35°C) блокирует функцию тромбоцитов, активность факторов свертывания и метаболизм лекарств. Это усиливает послеоперационное кровотечение, продлевает нервно-мышечную блокаду и может привести к задержке пробуждения. Эти немедленные последствия влекут за собой продленное наблюдение в ОПАТ.[106] Отсроченные отрицательные последствия включают повышение частоты ишемии миокарда и инфаркта миокарда, замедленное заживление ран и повышение периоперационной смертности.

Послеоперационная тошнота и рвота

Без профилактического вмешательства примерно одна треть от общего числа пациентов, перенесших ингаляционный наркоз, будет страдать от ПОТР (диапазон от 10 до 80%) (см. также Гл. 86).[107] Последствия ПОТР включают в себя продленное пребывание больных в ОПАТ, непредвиденную госпитализацию, увеличение частоты легочной аспирации и значительный послеоперационный дискомфорт. Возможность выявить пациентов с высокой степенью риска этого осложнения для проведения профилактики может значительно улучшить качество лечения пациентов и повысить удовлетворение от нахождения в ОПАТ. На взгляд пациентов, ПОТР может быть более неприятна, чем послеоперационная боль.

Профилактика и лечение

Профилактические меры по предотвращению ПОТР включают модификацию техники анестезии и фармакологическое воздействие. В рандомизированном контролируемом многоцентровом многофакторном исследовании Apfel и соавт. изучили эффективность шести профилактических вмешательств у пациентов с высокой степенью риска ПОТР (>40%).[107] Изучались как фармакологические, так и связанные с техникой анестезии вмешательства. Фармакологические вмешательства включали дроперидол – 1,25 *мг;* дексаметазон – 4 *мг*; или ондансетрон – 4 *мг*. Изменения анестезии включали использование пропофола вместо ингаляционных анестетиков, азота вместо закиси азота или ремифентанила вместо фентанила. Более 4 000 пациентов получили одну из 64 возможных комбинаций. В ходе исследования было установлено, что каждое из трех противорвотных лекарств одинаково снижает относительный риск ПОТР (на 26%). Вместе взятые пропофол (снижает на 19%) и азот вместо закиси (снижает на 12%) уменьшают относительный риск ПОТР в той же степени.

Хотя профилактические меры по предотвращению ПОТР являются более эффективными, чем лечение, ряд пациентов в ОПАТ будет нуждаться в лечении даже после соответствующей профилактики. Нет никаких убедительных доказательств того, что любой из назначаемых в настоящее время антагонистов серотониновых рецепторов эффективнее других. В Табл. 85-12 перечислены различные классы противорвотных препаратов, назначаемых обычно в ОПАТ. Если адекватная доза противорвотного препарата, назначенная в соответствующее время, неэффективна, то дополнительное назначение лекарства из того же класса вряд ли приведет к существенному улучшению.

Делирий

Около 10% взрослых пациентов старше 50 лет, прошедших плановую операцию, будут переносить послеоперационный делирий различной степени тяжести в течение первых пяти послеоперационных дней (см. Гл. 70 и 71).[108] Частота осложнения значительно выше для некоторых операций, таких как остеосинтез бедренной кости (>35%)[109] и двустороннее эндопротезирование коленных суставов (41%).[110] Большинство этих пациентов – пожилые люди, у которых делирий развивается в течение первых дней после операции. Неизвестно, у какой части пациентов делирий развивается во время нахождения в ОПАТ. Эта неизвестность объясняется тем, что развитие послеоперационного делирия и послеоперационной когнитивной дисфункции во время нахождения больных в ОПАТ в большинстве таких исследований не изучается.[111] Американская психиатрическая ассоциация определяет делирий как острые изменения когнитивной способности или нарушения сознания, которые не могут быть отнесены к сопутствующим заболеваниям, интоксикации или назначению лекарств[112]; однако на риск развития делирия влияют

Табл. 85-12 Широко используемые противорвотные препараты (дозы для взрослых)

Антихолинергические препараты
Скополамин (0,3-0,65 *мг* в/в)
Скополамин (1,5 *мг*), трансдермальный пластырь на безволосую кожу позади уха до операции (снять через 24 *ч* после операции)
Антигистаминные препараты
Гидроксизин (12,5-25 *мг* в/м)
Фенотиазины
Прометазин (12,5-25 *мг* в/м)
Бутирофеноны
Дроперидол (0,625-1,25 *мг* в/в); необходим мониторинг ЭКГ за продлением интервала QT в течение 2-3 *ч* после введения; рекомендуется предоперационная регистрация ЭКГ в 12 отведениях
Прокинетики
Метоклопрамид (10-20 *мг* в/в; противопоказан при возможности обструкции ЖКТ)
Антагонисты рецепторов серотонина
Ондансетрон (4 *мг* в/в за 30 *мин* до завершения операции)
Анземет (12,5 *мг* в/в за 15-30 *мин* до окончания операции)
Вазопрессоры
Эфедрин (25 *мг* в/м с гидроксизином, 25 *мг*)
Кортикостероиды
Дексаметазон (4-8 *мг* в/в во время введения в анестезию)

предшествующие состояния, такие как возраст, функциональный статус и наркотическая зависимость.

Факторы риска

Длительный послеоперационный делирий, как правило, развивается у пожилых пациентов.[113] Это дорогостоящее осложнение как в гуманитарном, так и в денежном выражении, так как увеличивает продолжительность госпитализации, стоимость фармакологической терапии и смертность. Взрослые пациенты с повышенным риском послеоперационного делирия могут быть выявлены до операции. Наиболее существенными предоперационными факторами риска являются 1) пожилой возраст (>70 лет), 2) наличие когнитивных нарушений до операции, 3) сниженный функциональный статус, 4) злоупотребление алкоголем и 5) развитие делирия в анамнезе. Интраоперационные прогностические факторы послеоперационного делирия включают хирургическую кровопотерю, уровень гематокрита менее 30% и количество перелитых во время операции доз крови.[108,113] У взрослых интраоперационные нарушения гемодинамики (гипотензия),[114] применение закиси азота[115] и техника анестезии (общая или регионарная)[116] не увеличивают риск послеоперационного делирия или долговременного нарушения когнитивной функции.

Клиническая диагностика пациента, у которого в ОПАТ развился делирий, включает тщательную оценку сопутствующей патологии или метаболических нарушений, например, печеночной и/или почечной энцефалопатии. При лечении послеоперационного делирия необходимо исключить или корректировать ятрогенные факторы, в том числе неадекватную инфузионную терапию, периоперационные лекарства, артериальную гипоксемию, гиперкапнию, боль, сепсис и электролитные нарушения.

Лечение

Желательно выявить пациентов с высоким риском до поступления в ОПАТ.[113,117] Для очень возбужденных пациентов могут потребоваться физические ограничения и/или дополнительный персонал с целью контроля их поведения и во избежание самоповреждения. Раннее выявление пациентов с высокой степенью риска развития делирия помогает также назначению лекарственной терапии в послеоперационном периоде. Пациенты старше 60 лет, которым планируются небольшие вмешательства, должны по возможности оперироваться в амбулаторных центрах, чтобы свести к минимуму риск послеоперационной когнитивной дисфункции.[118]

Посленаркозное возбуждение

Продолжительный послеоперационный делирий не следует путать с посленаркозным «возбуждением», временным состоянием, характеризующимся спутанностью сознания и связанным с пробуждением от наркоза. Посленаркозное возбуждение обычно наблюдается у детей, из них более 30% испытывают возбуждение или делирий во время пребывания в ОПАТ.[119] Оно обычно возникает в течение первых 10 *мин* после пробуждения, но может начаться и позже у детей, которых привезли в ОПАТ спящими. Возрастной пик посленаркозного возбуждения у детей – между двумя и четырьмя годами. В отличие от делирия, посленаркозное возбуждение обычно быстро проходит с последующим неосложненным выходом из наркоза.[120]

У детей посленаркозное возбуждение наиболее часто связано с внезапным «пробуждением» от ингаляционной анестезии. Хотя послеоперационное возбуждение было описано после анестезии изофлураном[121] и, в меньшей степени, галотаном[122], оно наиболее часто обусловлено менее растворимыми анестетиками севофлураном[123] и десфлураном. Ряд исследований свидетельствует, что частота посленаркозного возбуждения зависит больше от вида примененного анестетика, чем от скорости пробуждения.[124] В сравнительных исследованиях севофлурана и пропофола пропофол приводит к более спокойному пробуждению, чем севофлуран, несмотря на быстрое пробуждение. Более того, отсроченное пробуждение с помощью медленного снижения вдыхаемой концентрации севофлурана не уменьшает частоты посленаркозного возбуждения.[125]

В дополнение к быстрому пробуждению, литература поддерживает целый ряд возможных этиологических факторов, в том числе структурные характеристики ингаляционных анестетиков, послеоперационную боль, тип операции, возраст, предоперационное беспокойство, темперамент пациента и употребляемые лекарства. Знание этих факторов позволяет выявлять и лечить детей с повышенным риском.[120]

Для лечения детей с повышенным риском должны быть приняты простые превентивные меры. Они включают снижение уровня беспокойства перед операцией, лечение послеоперационной боли и поддержание свободного от стресса восстановления после операции. В список лекарств, которые используются для предотвращения и лечения посленаркозного возбуждения, включены мидазолам,[126] клонидин (клофелин),[127-129] дексмедетомидин,[130,131] фентанил,[132,133] кеторалак[134] и физостигмин.[135] У детей, получавших наиболее распространенный предоперационный анксиолитик мидазолам, получены противоречивые результаты. Несмотря на то, что мидазолам обычно ассоциируется с уменьшением частоты и продолжительности послеоперационного делирия, не все исследователи согласны с таким выводом. Из результатов исследований с отрицательным результатом не ясно, является ли мидазолам независимым фактором или всего лишь отражает другие предоперационные переменные.[136]

Частота послеоперационного возбуждения у взрослых значительно меньше, чем у детей. Она составляет по разным оценкам от 3 до 4,7%.[137] В одном исследовании показано, что существенные хирургические и анестезиологические факторы риска включают премедикацию с мидазоламом (коэффициент риска, КР – 1,9), операции на молочной железе (КР 5,190), абдоминальную хирургию (КР 3,206) и, в значительно меньшей степени, длительность операции.[137]

Отсроченное пробуждение

Даже после длительной хирургической операции и анестезии через 60-90 *мин* пациент должен отвечать на стимуляцию.[138] В случае отсроченного пробуждения необходимо оценить основные показатели жизнедеятельности (системное АД, артериальную оксигенацию, ЭКГ, температуру тела) и провести неврологическое обследование (в раннем послеоперационном периоде у пациентов возможна гиперрефлексия). Мониторинг пульсоксиметрии и анализ газов крови и pH позволяет обнаружить проблемы оксигенации и вентиляции. Дополнительные исследования крови могут

быть показаны с целью оценки возможных электролитных и метаболических нарушений (уровень глюкозы).

Остаточная седация от лекарственных средств, используемых во время анестезии, является наиболее частой причиной задержки пробуждения в ОПАТ. При подозрении на остаточное действие опиоидов как возможную причину отсроченного пробуждения рекомендуется осторожное введение титрованных доз налоксона (увеличивая их от 20 до 40 *мкг* у взрослых), помня, что это лечение также купирует и аналгезию, вызванную опиоидами. Физостигмин может быть эффективен при лечении седативного эффекта на ЦНС антихолинергических препаратов (особенно скополамина). Флумазенил является специфическим антагонистом для остаточного депрессивного эффекта бензодиазепинов. При отсутствии фармакологических эффектов, объясняющих отсроченное пробуждение, важно рассмотреть другие причины, такие как гипотермия (особенно <33°C), гипогликемия и повышение внутричерепного давления. Компьютерная томография может быть показана пациентам, у которых в качестве причины задержки пробуждения подозреваются нарушения ЦНС. Экстренное измерение уровня глюкозы показано при возможности гипогликемии, например, у пациентов с сопутствующим инсулинозависимым сахарным диабетом. Остаточная нервно-мышечная блокада может проявляться как отсроченное пробуждение. Подтверждение с помощью стимулятора периферических нервов и назначение сугаммадекса должны исправить эту ситуацию.

Критерии перевода из ОПАТ

Несмотря на то, что конкретные критерии перевода из ОПАТ могут варьировать, определенные общие принципы являются универсальными (Табл. 85-13).[2] Обязательное минимальное время нахождения в ОПАТ не требуется. Пациенты должны наблюдаться до тех пор, пока не исчезнет риск депрессии дыхания и их психическое состояние не нормализуется или не вернется к исходному. Гемодинамические критерии основываются на исходных показателях пациента. Специфических значений системного АД и ЧСС не существует. Обследование и письменное документирование функции периферической нервной системы пациента при выписке из ОПАТ может стать полезной информацией при возникновении новой периферической нейропатии в позднем послеоперационном периоде.

Табл. 85-13 Итоговые рекомендации для перевода

1. Пациенты должны быть в ясном сознании и ориентированы, или их психическое состояние вернулось к исходному.
2. Минимальная длительность нахождения в ОПАТ не требуется.
3. Основные параметры жизнедеятельности должны быть стабильными и в приемлемых пределах.
4. Перевод должен производиться после достижения пациентами специфических критериев.
5. Использование системы подсчета очков может помочь в документации готовности к переводу.
6. Требования мочеиспускания до перевода и способности пить при отсутствии рвоты не должны быть частью стандартного протокола перевода, хотя они могут быть уместны для отдельных пациентов.
7. Амбулаторные пациенты могут быть выписаны при наличии ответственного взрослого, который будет сопровождать их домой.
8. Амбулаторным пациентам должны быть предоставлены письменные инструкции в отношении послеоперационной диеты, лекарств, физической нагрузки, а также контактный номер телефона в случае возникновения чрезвычайной ситуации

Адаптировано из Practice Guidelines for Postanesthetic Care. Anesthesiology 96:742-752, 2002

Посленаркозные системы подсчета баллов

В 1970 г. Aldrete и Kroulik разработали посленаркозную балльную систему для наблюдения за восстановлением после анестезии. Оригинальная система Aldrete дает 0, 1 или 2 очка по каждой из пяти переменных: активность, дыхание, кровообращение, сознание и цвет кожи. Оценка 9 из 10 считается достаточной для перевода из ОПАТ.[139] Со временем эта система была изменена в соответствии с достижениями технологии в области теории и практики анестезии и в т.ч. с расширением возможностей амбулаторной хирургии. В 1995 г. пульсоксиметрия заменила визуальную оценку оксигенации, и дополнительные критерии были добавлены для амбулаторных пациентов (Табл. 85-14 и 85-15)[140].

В связи с увеличением числа и сложности амбулаторных хирургических операций различными авторами были внесены поправки, включающие оценку готовности выписки домой. В результате PADSS, или система балльной оценки выписки после анестезии, продолжает развиваться. Первоначально она была основана на пяти критериях: основные показатели жизнедеятельности, передвижение и психическое состояние, боль, тошнота, рвота, хирургическое кровотечение и способность к питью и мочеиспусканию. Текущая версия была изменена, чтобы разделить боль, тошноту, рвоту и устранить необходимость мочеиспускания перед выпиской.[141-145] В амбулаторной хирургии послеоперационная боль является наиболее распространенной причиной задержки выписки и незапланированной госпитализации (см. Гл. 78). Пытаясь улучшить степень удовлетворенности пациентов и своевременной выписки, Chung и соавт. выявили когорту пациентов высокой степени риска, которые, по всей вероятности, будут иметь положительный эффект от интен-

Табл. 85-14 Критерии определения баллов для перевода из ОПАТ

Оцениваемый показатель	Баллы
Активность	
Способность двигать четырьмя конечностями по команде	2
Способность двигать двумя конечностями по команде	1
Неспособность двигать конечностями по команде	0
Дыхание	
Способность дышать глубоко и свободно кашлять	2
Диспноэ	1
Апноэ	0
Кровообращение	
Системное артериальное давление в пределах 20% от уровня до анестезии	2
Системное артериальное давление отличается на 20-49% от уровня до анестезии	1
Системное артериальное давление отличается более чем на 50% от уровня до анестезии	0
Сознание	
Ясное сознание	2
Сонливость	1
Не реагирует	0
Насыщение крови кислородом (пульсоксиметрия)	
Более 92% при дыхании комнатным воздухом	2
Требует ингаляции кислорода для поддержания сатурации более 90%	1
Менее 90% на ингаляции кислорода	0

Адаптировано из Aldrete JA: The post anaesthesia recovery score revisited. J Clin Anesth 7:89-91, 1995

Табл. 85-15 Критерии определения баллов для выписки домой с ответственным взрослым

Оцениваемый показатель	Балл*
Основные параметры жизнедеятельности (стабильные и соответствуют возрасту и уровню до анестезии)	
Системное артериальное давление и частота сердечных сокращений в пределах 20% от уровня до анестезии	2
Системное артериальное давление и частота сердечных сокращений отличаются на 20-40% от уровня до анестезии	1
Системное артериальное давление и частота сердечных сокращений более 40% от уровня до анестезии	0
Уровень активности	
Нормальная походка без головокружения или соответствует походке до анестезии	2
Требуется помощь	1
Хождение невозможно	0
Тошнота и рвота	
Отсутствуют или минимальные	2
Умеренные	1
Выраженные (продолжаются после неоднократного лечения)	0
Боль (Отсутствует или минимальная боль, снимается аналгетиками при приеме через рот)	
Да/есть	2
Нет	1
Хирургическое кровотечение (ожидаемое при данной операции)	
Минимальное (не требует перемены повязки)	2
Умеренное (необходимо до двух перемен повязки)	1
Выраженное (необходимо более трех перемен повязки)	0

*Пациенты, набравшие по крайней мере 9 баллов, могут быть выписаны.
Изменено из Marshall SI, Chang F: Discharge criteria and complications after ambulatory surgery. Anesth Analg 88:508-517, 1999

сивной профилактической обезболивающей терапии. В результате этого исследования 10 008 плановых амбулаторных хирургических пациентов они установили, что частота и интенсивность послеоперационной боли повышались с увеличением ИМТ и длительности анестезии. Ортопедические и урологические процедуры были наиболее существенными хирургическими факторами.[146]

Стандарты лечения для ОПАТ требуют, чтобы ответственным за выписку пациента из отделения был врач (Стандарт V).[1] Ответственность ложится на врача, даже если решение о выписке принято медсестрой ОПАТ у постели больного в соответствии с утвержденными критериями выписки или системой подсчета баллов. При использовании критериев выписки они должны быть сначала одобрены отделением анестезиологии и медицинским персоналом больницы. Имя ответственного врача должно быть указано в истории болезни.

Инфекционный контроль

Ограничения в пространстве[147], персонале[148,149] и времени содействуют передаче инфекционных агентов в ОПАТ. Обычно ОПАТ является открытым блоком без физических барьеров между кроватями пациентов. Медсестры и респираторные техники ухаживают более чем за одним пациентом одновременно. Лечение в отделении кратковременно, и продолжительность пребывания измеряется несколькими часами, а не днями. Мониторинг инфекционного контроля осложняется тем фактом, что инфекция, развившаяся в результате нарушения инфекционного контроля в ОПАТ, будет идентифицирована только значительно позднее при регулярном контроле в хирургическом отделении. В 1999 г. серийная проверка мытья рук в крупной городской больнице привела физический дизайн ОПАТ (открытые отсеки пациентов) в качестве препятствия для следования правилу мытья рук персоналом.[147]

С учетом этих ограничений не вызывает удивления тот факт, что ОПАТ считается «слабым звеном» в цепочке ухода за пациентом, соединяющей стерильные методы, практикуемые в операционной, с протоколами инфекционного контроля, используемыми в хирургическом отделении. Несмотря на понимание факторов, которые повышают риск инфицирования в ОПАТ, до последнего времени не было никаких исследований этой проблемы. В недавнем исследовании мытья рук медсестер в ОПАТ было документировано плохое соблюдение стандартных процедур контроля инфекции.[150,151] В этом исследовании по данным наблюдений за 3 143 процедурами ухода за пациентом мытье рук выполнялось в среднем только в 19,6% при приеме пациента и 12,5% у уже принятых пациентов. В этом исследовании интенсивность ухода за пациентом являлась независимым прогностическим фактором несоблюдения протокола, т.е. чем больше нагрузка, тем менее вероятно, что медицинский персонал будет соблюдать требования инфекционного контроля. Дополнительными независимыми факторами являлись пациенты пожилого возраста (старше 65 лет) и восстановление после чистой (хирургических операции, не затрагивающие дыхательный, пищеварительный и мочевыводящий тракты) и чисто-загрязненной (хирургические операции на дыхательном, пищеварительном, мочевыводящем трактах в контролируемых условиях без необычных загрязнений) операции. Как и ожидалось, соблюдение правил было наилучшим у пациентов с загрязненными или заведомо инфицированными ранами.

Установка прикроватных спиртовых очищающих средств улучшает соблюдение гигиены рук среди медицинских работников в отделении интенсивной терапии (ОРИТ).[152-155] Хотя подобные исследования в ОПАТ не проводились, это отделение подобно ОРИТ по рабочей нагрузке и интенсивности ухода за пациентом. В руководстве по гигиене рук в медицинской практике, выпущенном Центрами по контролю и предупреждению заболеваний США, рекомендуется, чтобы «средства для мытья рук на основе спирта [были] доступны на входе в палату пациента или около кровати, в других удобных местах и в виде индивидуальных карманных контейнеров у медицинского персонала».[156] Несмотря на то, что удобно расположенные контейнеры со спиртосодержащими моющими средствами, как ожидается, улучшат соблюдение гигиены рук, повторные исследования в ОПАТ не публиковались.

Перспективы

Интенсивная терапия

В последние годы потребность в местах в ОРИТ значительно возросла как в США, так и в Европе. Поскольку ОПАТ обладает оборудованием и опытом мониторинга, ИВЛ и реанимации пациентов, восстанавливающихся после общей анестезии, оно стало логичным выбором для обеспечения ухода за тяжело больными пациентами, для которых не находится места в ОРИТ.[157] Несмотря на то, что практика лечения пациентов в критическом состоянии в ОПАТ широко распространена, поддержание качества лечения остается серьезной проблемой для администрации госпиталей и медицинского персонала.[158]

Одним из препятствий на пути эффективной интенсивной терапии в ОПАТ является необходимость

привлечения врачей различных специальностей. В то время как близость к операционной и больные, восстанавливающиеся после анестезии, требуют, чтобы ответственным врачом для большинства пациентов был анестезиолог, нехирургическим пациентам ОРИТ часто требуется консультация специалистов, которые не знакомы с отделением и работают в отдаленных отделениях больницы. В результате медсестры ОПАТ должны обращаться к врачам, с которыми они редко взаимодействуют.

Ответственность врача (кто будет в первую очередь отвечать за лечение пациента – терапевт, анестезиолог или хирург), доступность для посещений членами семьи (из-за отсутствия места в традиционно открытом отделении), инфекционный контроль (близость кроватей и быстрый оборот пациентов) и компетенция медсестер (постоянная учеба персонала ОРИТ) – вот некоторые из проблем, с которыми сталкивается сегодня ОПАТ.[159] В исследовании 400 пациентов ОРИТ, из-за недостатка мест госпитализированных в ОПАТ, в Великобритании, Ziser и соавт. выявили недостаток врачей и медицинских сестер, неадекватность взаимодействия и недостаток помещений для встреч с семьями как наиболее существенные проблемы, с которыми сталкивается отделение. Пациенты ОРИТ в этом исследовании были в среднем возрасте 53 лет при средней продолжительности пребывания 12,9 *ч*. На ИВЛ находились 70%, 77,8% требовался инвазивный мониторинг и 4,5% умерли в послеоперационной палате в ожидании места в ОРИТ. Наибольшая нагрузка по приему больных отмечалась с часу ночи до одиннадцати часов утра.[160]

В рамках усилий по обеспечению качества лечения пациентов в ОПАТ профессиональные общества врачей, отвечающих за оказание помощи в отделениях, пришли к сотрудничеству в разработке стандартов лечения критических пациентов при отсутствии мест в ОРИТ (т.н. дополнительные пациенты). В результате этого сотрудничества в 2000 г. опубликовано «Совместное заявление о дополнительных критических пациентах». В частности, оно требует, чтобы штатное расписание ОПАТ отвечало числу и компетенции медсестер, необходимым в отделении интенсивной терапии.[161]

Совместное заявление, воспроизводимое здесь, рекомендует выполнение следующих критериев:

- Необходимо признать, что основной задачей ОПАТ первого этапа является обеспечение оптимального стандарта лечения послеоперационных пациентов и эффективное соблюдение расписания операций.
- Соответствующие кадровые потребности должны быть обеспечены для поддержания безопасного, компетентного сестринского ухода за послеоперационным пациентом, а также и за дополнительным пациентом ОРИТ. Штатное расписание для дополнительных пациентов ОРИТ должно соответствовать руководствам по интенсивной терапии и базироваться на тяжести состояния и потребностях конкретного пациента.
- ОПАТ первого этапа являются по своей природе отделениями интенсивной терапии и, таким образом, они должны отвечать требованиям, необходимым для лечения критически больных. Эти требования включают, но не ограничиваются следующим: проведение ИВЛ, мониторинг гемодинамики и введение медикаментов согласно состоянию пациентов.
- Руководству следует разработать и осуществлять постоянно контролируемый общий план использования ресурсов, который обеспечивает потребности в персонале как в ОПАТ, так и в ОРИТ при возникновении необходимости в приеме дополнительных больных.
- Руководство должно иметь междисциплинарный план по соответствующему использованию мест в ОРИТ. Критерии приема и выписки должны использоваться для оценки необходимости в интенсивной терапии и для определения приоритета в госпитализации.

В дополнение к росту сложности терапии пациентов в ОПАТ, нехватка мест в ОРИТ привела к снижению уровня ухода за отдельными категориями больных. Послеоперационные пациенты, которые исторически госпитализировались в ОРИТ прямо из операционной для интенсивного или специализированного мониторинга, успешно восстанавливаются в процессе рутинной терапии в ОПАТ. Примеры включают в себя больных после краниотомии,[162] пересадки печени[163,164] и операций на сердце. Нейрохирургическая группа из университета Флориды показала, что пациенты после неосложненной краниотомии могут безопасно наблюдаться в ОПАТ при значительной экономии больничных дней и расходов, без увеличения осложнений или смертности[162] Точно так же тенденция к ранней экстубации в операционной пациентов после пересадки печени привела к успешному неосложненному восстановлению этих пациентов в ОПАТ. И наконец, в целях обеспечения доступности мест в ОРИТ и сокращения числа отмененных операций на сердце, группа из Мельбурна организовала кардиохирургический блок восстановления в рамках ОПАТ.[165] Каждый из этих примеров требует соответствующего помещения и специализированных навыков медсестер для успешной работы.

Амбулаторные операции

В завершение, ОПАТ ответило на экономические ограничения, которые в настоящее время лимитируют больничные ресурсы посредством выполнения простых амбулаторных операций (см. Гл. 78)[166]. ОПАТ обладает уникальными возможностями для ухода за пациентами, перенесшими неинвазивные и минимально инвазивные процедуры, такие как электросудорожная терапия,[167,168] кардиоверсия,[169] эпидуральное пломбирование аутокровью[166] и биопсия печени.[166] Амбулаторные пациенты при таких процедурах могут быть приняты непосредственно в ОПАТ для процедуры и выписаны домой после краткого периода восстановления. Для этого ОПАТ должно быть надлежащим образом укомплектовано персоналом и процедура запланирована таким образом, чтобы не мешать рутинному расписанию операционной и восстановлению после операций. Электроимпульсная терапия уникальна тем, что требует общей анестезии, проводимой анестезиологом. Обычно это короткие процедуры, которые могут быть запланированы до начала стандартных операций. Одна из успешных программ электроимпульсной терапии планирует процедуры в 05:30 утра с соотношением медсестер и пациентов как 2:1 и приблизительной продолжительностью нахождения в ОПАТ до двух часов.[168]

Заключение

ОПАТ – это больше чем просто послеоперационная палата наблюдения. Оно является уникальным по способности оказывать помощь пациентам всех возрастов и на любом этапе болезни. С момента своего создания более 50 лет назад ОПАТ показали себя исключительно гибкими подразделениями, хорошо оборудованными для удовлетворения изменяющихся потребностей системы здравоохранения.

Литература

1. Standards of the American Society of Anesthesiologists; Standards for Postanesthesia Care, Approved by the House of Delegates on Oct. 12, 1988 and last amended on Oct. 27, 2004. Copyright © 1999. American Society of Anesthesiologists.
2. Practice guidelines for postanesthetic care: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Postanesthetic Care. Anesthesiology 96:742-752, 2002.
3. Hines R, Barash PG, Watrous G, O'Connor T: Complications occurring in the postanesthesia care unit: A survey. Anesth Analg 74:503-509, 1992.
4. Zeitlin G: Recovery room mishaps in the ASA closed claims study. ASA Newsletter 53(7), 1989.
5. Kluger MT, Bullock MF: Recovery room incidents: A review of 419 reports from the Anaesthetic Incident Monitoring Study (AIMS). Anaesthesia 57:1060-1066, 2002.
6. Siddiqui N, Teresi J, Arzola C, Fox G: Hypoxemia on arrival to PACU: An observational audit. Can J Anesth 53(Suppl 1), 2006.
7. Mathes DD, Conaway MR, Ross WT: Ambulatory surgery: Room air versus nasal cannula oxygen during transport after general anesthesia. Anesth Analg 93:917-921, 2001.
8. Benumof JL: Obstructive sleep apnea in the adult obese patient: Implications for airway management. J Clin Anesth 13:144-156, 2001.
9. Kopman AF, Yee PS, Neuman GG: Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. Anesthesiology 86:765-771, 1997.
10. Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, et al: Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: Simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers. Anesthesiology 87:1035-1043, 1997.
11. Bevan DR: Neuromuscular blockade: Inadvertent extubation of the partially paralyzed patient. Anesthesiol Clin North Am 19:913-922, 2001.
12. Shaha AR, Jaffe BM: Practical management of post-thyroidectomy hematoma. J Surg Oncol 57:235-238, 1994.
13. Shen WT, Kebebew E, Duh QY, Clark OH: Predictors of airway complications after thyroidectomy for substernal goiter. Arch Surg 139:656-659; discussion 659-660, 2004.
14. Self DD, Bryson GL, Sullivan PJ: Risk factors for post-carotid endarterectomy hematoma formation. Can J Anaesth 46:635-640, 1999.
15. Venna RRJ: A nine-year retrospective review of postoperative airway related problems in patients following multilevel anterior cervical corpectomy. Anesthesiology 95:A1171, 2001.
16. Fisher MM, Raper RF: The «cuff-leak» test for extubation. Anaesthesia 47:10-12, 1992.
17. Adderley RJ, Mullins GC: When to extubate the croup patient: The «leak» test. Can J Anaesth 34:304-306, 1987.
18. De Bast Y, De Backer D, Moraine JJ, et al: The cuff leak test to predict failure of tracheal extubation for laryngeal edema. Intensive Care Med 28:1267-1272, 2002.
19. Vidhani K, Langham BT: Obstructive sleep apnoea syndrome: Is this an overlooked cause of desaturation in the immediate postoperative period? Br J Anaesth 78:442-443, 1997.
20. American Sleep Apnea Association: Sleep apnea and BMI: The majority of OSA patients are not obese. 2007. Available at www.sleepapnea.org.
21. Hillman DR, Platt PR, Eastwood PR: The upper airway during anaesthesia. Br J Anaesth 91:31-39, 2003.
22. Brodsky JB, Lemmens HJ, Brock–Utne JG, et al: Morbid obesity and tracheal intubation. Anesth Analg 94:732-736, 2002.
23. Siyam MA, Benhamou D: Difficult endotracheal intubation in patients with sleep apnea syndrome. Anesth Analg 95:1098-1102, 2002.
24. Loadsman JA, Hillman DR: Anaesthesia and sleep apnoea. Br J Anaesth 86:254-266, 2001.
25. Cullen DJ: Obstructive sleep apnea and postoperative analgesia—a potentially dangerous combination. J Clin Anesth 13:83-85, 2001.
26. Dhonneur G, Combes X, Leroux B, Duvaldestin P: Postoperative obstructive apnea. Anesth Analg 89:762-767, 1999.
27. Gross JB, Bachenberg KL, Benumof JL, et al: Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on perioperative management of patients with obstructive sleep apnea. Anesthesiology 104:1081-1093, 2006.
28. Lickteig C, Grigg P: Risks of OSA and anesthesia. Sleep Rev, January–February, 2003.
29. Daley MD, Norman PH, Colmenares ME, Sandler AN: Hypoxaemia in adults in the post-anaesthesia care unit. Can J Anaesth 38:740-746, 1991.
30. Rock P, Rich PB: Postoperative pulmonary complications. Curr Opin Anaesthesiol 16:123-131, 2003.
31. Lumb A: Nunn's Applied Respiratory Physiology, 6th ed. Philadelphia, Butterworth–Heinemann, 2005.
32. Herrick IA, Mahendran B, Penny FJ: Postobstructive pulmonary edema following anesthesia. J Clin Anesth 2:116-120, 1990.
33. Silva PS, Monteiro Neto H, Andrade MM, Neves CV: Negative-pressure pulmonary edema: A rare complication of upper airway obstruction in children. Pediatr Emerg Care 21:751-754, 2005.
34. Goldsmith WW, Pandharipande PP: Transfusion-related acute lung injury—does the anesthesiologist need to worry about this? J Clin Anesth 17:366-368, 2005.
35. Barrett NA, Kam PC: Transfusion-related acute lung injury: A literature review. Anaesthesia 61:777-785, 2006.
36. Silliman CC, McLaughlin NJ: Transfusion-related acute lung injury. Blood Rev 20:139-159, 2006.
37. Curtis BR, McFarland JG: Mechanisms of transfusion-related acute lung injury (TRALI): Anti-leukocyte antibodies. Crit Care Med 34(5 Suppl): S118-S123, 2006.
38. Moore SB: Transfusion-related acute lung injury (TRALI): Clinical presentation, treatment, and prognosis. Crit Care Med 34(5 Suppl):S114-S117, 2006.
39. Swanson K, Dwyre DM, Krochmal J, Raife TJ: Transfusion-related acute lung injury (TRALI): Current clinical and pathophysiologic considerations. Lung 184:177-185, 2006.
40. Toy P, Popovsky MA, Abraham E, et al: Transfusion-related acute lung injury: Definition and review. Crit Care Med 33:721-726, 2005.
41. DiBenedetto RJ, Gravenstein N: Against routine postoperative oxygen administration in the PACU. J Clin Monit 11:408-410, 1995.
42. DiBenedetto RJ, Graves SA, Gravenstein N, Konicek C: Pulse oximetry monitoring can change routine oxygen supplementation practices in the postanesthesia care unit. Anesth Analg 78:365-368, 1994.
43. Johnstone RE: Studies of cost savings require cost measurements. Anesth Analg 79:816-817, 1994.
44. Hopf H, Sessler DI: Routine postoperative oxygen supplementation. Anesth Analg 79:615-616, 1994.
45. Russell GB, Graybeal JM: Hypoxemic episodes of patients in a postanesthesia care unit. Chest 104:899-903, 1993.
46. Scuderi PE, Mims GR 3rd, Weeks DB, et al: Oxygen administration during transport and recovery after outpatient surgery does not prevent episodic arterial desaturation. J Clin Anesth 8:294-300, 1996.
47. Gravenstein D: For routine postoperative oxygen administration in the PACU. J Clin Monit 11:406-408, 1995.
48. Greif R, Laciny S, Rapf B, et al: Supplemental oxygen reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. Anesthesiology 91:1246-1252, 1999.
49. Goll V, Akca O, Greif R, et al: Ondansetron is no more effective than supplemental intraoperative oxygen for prevention of postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg 92:112-117, 2001.
50. Donaldson AB: The effect of supplemental oxygen on postoperative nausea and vomiting in children undergoing dental work. Anaesth Intensive Care 33:744-748, 2005.
51. Joris JL, Poth NJ, Djamadar AM, et al: Supplemental oxygen does not reduce postoperative nausea and vomiting after thyroidectomy. Br J Anaesth 91:857-861, 2003.
52. Treschan TA, Zimmer C, Nass C, et al: Inspired oxygen fraction of 0.8 does not attenuate postoperative nausea and vomiting after strabismus surgery. Anesthesiology 103:6-10, 2005.
53. Piper SN, Rohm KD, Boldt J, et al: Inspired oxygen fraction of 0.8 compared with 0.4 does not further reduce postoperative nausea and vomiting in dolasetron-treated patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. Br J Anaesth 97:647-653, 2006.
54. Kober A, Fleischackl R, Scheck T, et al: A randomized controlled trial of oxygen for reducing nausea and vomiting during emergency transport of patients older than 60 years with minor trauma. Mayo Clin Proc 77:35-38, 2002.
55. Kabon B, Kurz A: Optimal perioperative oxygen administration. Curr Opin Anaesthesiol Feb 19:11-18, 2006.
56. Greif R, Akca O, Horn EP, et al: Supplemental

perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. Outcomes Research Group. N Engl J Med 342:161-167, 2002.
57. Belda FJ, Aguilera L, Garcia de la Asuncion J, et al: Supplemental perioperative oxygen and the risk of surgical wound infection: A randomized controlled trial. JAMA 294:2035-2042, 2005.
58. Pryor KO, Fahey TJ 3rd, Lien CA, Goldstein PA: Surgical site infection and the routine use of perioperative hyperoxia in a general surgical population: A randomized controlled trial. JAMA 291:79-87, 2004.
59. Fleischmann E, Lenhardt R, Kurz A, et al: Nitrous oxide and risk of surgical wound infection: A randomised trial. Lancet 366:1101-1107, 2005.
60. Myles PS, Leslie K, Chan MT, et al: Avoidance of nitrous oxide for patients undergoing major surgery: A randomized controlled trial. Anesthesiology 107:221-231, 2007.
61. Hopf HW: Is it time to retire high-concentration nitrous oxide? Anesthesiology 107:200-201, 2007.
62. Waugh JB, Granger WM: An evaluation of 2 new devices for nasal high-flow gas therapy. Respir Care 49:902-906, 2004.
63. Tiep BL, Barnett J, Schiffman G, et al: Maintaining oxygenation via demand oxygen delivery during rest and exercise. Respir Care 47:887-892, 2002.
64. Squadrone V, Coha M, Cerutti E, et al: Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: A randomized controlled trial. JAMA 293:589-595, 2005.
65. Huerta S, DeShields S, Shpiner R, et al: Safety and efficacy of postoperative continuous positive airway pressure to prevent pulmonary complications after Roux-en-Y gastric bypass. J Gastrointest Surg 6:354-358, 2002.
66. Hillberg RE, Johnson DC: Noninvasive ventilation. N Engl J Med 337:1746-1752, 1997.
67. Tobias JD: Noninvasive ventilation using bilevel positive airway pressure to treat impending respiratory failure in the postanesthesia care unit. J Clin Anesth 12:409-412, 2000.
68. Albala MZ, Ferrigno M: Short-term noninvasive ventilation in the postanesthesia care unit: A case series. J Clin Anesth 17:636-639, 2005.
69. Davidson JA, Hosie HE: Limitations of pulse oximetry: respiratory insufficiency—a failure of detection. BMJ 307:372-373, 1993.
70. Witting MD, Hsu S, Granja CA: The sensitivity of room-air pulse oximetry in the detection of hypercapnia. Am J Emerg Med 23:497-500, 2005.
71. Fu ES, Downs JB, Schweiger JW, et al: Supplemental oxygen impairs detection of hypoventilation by pulse oximetry. Chest 126:1552-1558, 2004.
72. Rose DK, Cohen MM, DeBoer DP: Cardiovascular events in the postanesthesia care unit: Contribution of risk factors. Anesthesiology 84:772-781, 1996.
73. Gal TJ, Cooperman LH: Hypertension in the immediate postoperative period. Br J Anaesth 47:70-74, 1975.
74. Lovstad RZ, Granhus G, Hetland S: Bradycardia and asystolic cardiac arrest during spinal anaesthesia: A report of five cases. Acta Anaesthesiol Scand 44:48-52, 2000.
75. Hepner DL, Castells MC: Anaphylaxis during the perioperative period. Anesth Analg 97:1381-1395, 2003.
76. Moss J: Allergic to anesthetics. Anesthesiology 99:521-523, 2003.
77. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al: Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. Circulation 95:1122-1125, 1997.
78. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR: Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. Anesthesiology 96:576-582, 2002.
79. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al: ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery—executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). Anesth Analg 94:1052-1064, 2002.
80. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al: ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery—full text: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery), 2002.
81. Rinfret S, Goldman L, Polanczyk CA, et al: Value of immediate postoperative electrocardiogram to update risk stratification after major noncardiac surgery. Am J Cardiol 94:1017-1022, 2004.
82. Hollenberg SM, Dellinger RP: Noncardiac surgery: Postoperative arrhythmias. Crit Care Med 28(10 Suppl):N145-N150, 2000.
83. Vaporciyan AA, Correa AM, Rice DC, et al: Risk factors associated with atrial fibrillation after noncardiac thoracic surgery: Analysis of 2588 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 127:779-786, 2004.
84. Christians KK, Wu B, Quebbeman EJ, Brasel KJ: Postoperative atrial fibrillation in noncardiothoracic surgical patients. Am J Surg 182:713-715, 2001.
85. Brathwaite D, Weissman C: The new onset of atrial arrhythmias following major noncardiothoracic surgery is associated with increased mortality. Chest 114:462-468, 1998.
86. Part 10.1: Life–Threatening Electrolyte Abnormalities. Circulation 112:IV-121-IV-125, 2005.
87. Part 7.3: Management of Symptomatic Bradycardia and Tachycardia. Circulation. 112:IV-67-IV-77, 2005.
88. Rosseland LA, Stubhaug A, Breivik H: Detecting postoperative urinary retention with an ultrasound scanner. Acta Anaesthesiol Scand 46:279-282, 2002.
89. Keita H, Diouf E, Tubach F, et al: Predictive factors of early postoperative urinary retention in the postanesthesia care unit. Anesth Analg 101:592-596, 2005.
90. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al: Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: A randomized controlled trial. JAMA 291:2328-2334, 2004.
91. Birck R, Krzossok S, Markowetz F, et al: Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: Meta-analysis. Lancet 362:598-603, 2003.
92. Nallamothu BK, Shojania KG, Saint S, et al: Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis. Am J Med 117:938-947, 2004.
93. Bagshaw SM, Ghali WA: Acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy after intravascular angiography: A systematic review and meta-analysis. BMC Med 2:38, 2004.
94. Sugrue M, Jones F, Deane SA, et al: Intra-abdominal hypertension is an independent cause of postoperative renal impairment. Arch Surg 134:1082-1085, 1999.
95. Mognol P, Vignes S, Chosidow D, Marmuse JP: Rhabdomyolysis after laparoscopic bariatric surgery. Obes Surg 14:91-94, 2004.
96. Collier B, Goreja MA, Duke BE 3rd: Postoperative rhabdomyolysis with bariatric surgery. Obes Surg 13:941-943, 2003.
97. Bostanjian D, Anthone GJ, Hamoui N, Crookes PF: Rhabdomyolysis of gluteal muscles leading to renal failure: A potentially fatal complication of surgery in the morbidly obese. Obes Surg 13:302-305, 2003.
98. Jois–Bilowich P, LeBlanc H, Paula R: Rhabdomyolysis: Diagnosis and treatment. Resident Staff Physician 53(6), 2007.
99. Brown CV, Rhee P, Chan L, et al: Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: Do bicarbonate and mannitol make a difference? J Trauma 56:1191-1196, 2004.
100. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al: Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: A placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. Lancet 356:2139-2143, 2000.
101. Buggy DJ, Crossley AW: Thermoregulation, mild perioperative hypothermia and postanaesthetic shivering. Br J Anaesth 84:615-628, 2000.
102. Kelsaka E, Baris S, Karakaya D, Sarihasan B: Comparison of ondansetron and meperidine for prevention of shivering in patients undergoing spinal anesthesia. Reg Anesth Pain Med 31:40-45, 2006.
103. Horn EP, Werner C, Sessler DI, et al: Late intraoperative clonidine administration prevents postanesthetic shivering after total intravenous or volatile anesthesia. Anesth Analg 84:613-617, 1997.
104. Dal D, Kose A, Honca M, et al: Efficacy of prophylactic ketamine in preventing postoperative shivering. Br J Anaesth 95:189-192, 2005.
105. Sagir O, Gulhas N, Toprak H, et al: Control of shivering during regional anaesthesia: Prophylactic ketamine and granisetron. Acta Anaesthesiol Scand 51:44-49, 2007.
106. Bock M, Muller J, Bach A, et al: Effects of preinduction and intraoperative warming during major laparotomy. Br J Anaesth 80:159-163, 1998.
107. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, et al: A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. N Engl J Med 350:2441-2451, 2004.
108. Marcantonio ER, Goldman L, Orav EJ, et al: The association of intraoperative factors with the development of postoperative delirium. Am J Med 105:380-384, 1998.
109. Bitsch M, Foss N, Kristensen B, Kehlet H: Pathogenesis of and management strategies for postoperative delirium after hip fracture: A review. Acta Orthop Scand 75:378-389, 2004.
110. Williams–Russo P, Urquhart BL, Sharrock NE, Charlson ME: Post-operative delirium: Predictors and prognosis in elderly orthopedic patients. J Am Geriatr Soc 40:759-767, 1992.
111. Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, et al: Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. Acta Anaesthesiol Scand 47:260-266, 2003.
112. Winawer N: Postoperative delirium. Med Clin North Am 85:1229-1239, 2001.
113. Litaker D, Locala J, Franco K, et al: Preoperative risk factors for postoperative delirium. Gen Hosp Psychiatry 23:84-89, 2001.
114. Williams–Russo P, Sharrock NE, Mattis S, et al: Randomized trial of hypotensive epidural anesthesia in older adults. Anesthesiology 91:926-935, 1999.
115. Leung JM, Sands LP, Vaurio LE, Wang Y: Nitrous oxide does not change the incidence of postoperative delirium or cognitive decline in elderly surgical patients. Br J Anaesth 96:754-760, 2006.
116. Williams–Russo P, Sharrock NE, Mattis S, et al: Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults: A randomized trial. JAMA 274:44-50, 1995.
117. Parikh SS, Chung F: Postoperative delirium in the elderly. Anesth Analg 80:1223-1232, 1995.
118. Canet J, Raeder J, Rasmussen LS, et al: Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. Acta Anaesthesiol Scand 47:1204-1210, 2003.
119. Cole JW, Murray DJ, McAllister JD, Hirshberg GE: Emergence behaviour in children: Defining the incidence of excitement and agitation following anaesthesia. Paediatr Anaesth 12:442-447, 2002.
120. Vlajkovic GP, Sindjelic RP: Emergence delirium

in children: Many questions, few answers. Anesth Analg 104:84-91, 2007.
121. Meyer RR, Munster P, Werner C, Brambrink AM: Isoflurane is associated with a similar incidence of emergence agitation/delirium as sevoflurane in young children—a randomized controlled study. Paediatr Anaesth 17:56-60, 2007.
122. Kain ZN, Caldwell–Andrews AA, Weinberg ME, et al: Sevoflurane versus halothane: Postoperative maladaptive behavioral changes: A randomized, controlled trial. Anesthesiology 102:720-726, 2005.
123. Keaney A, Diviney D, Harte S, Lyons B: Postoperative behavioral changes following anesthesia with sevoflurane. Paediatr Anaesth 14:866-870, 2004.
124. Mayer J, Boldt J, Rohm KD, et al: Desflurane anesthesia after sevoflurane inhaled induction reduces severity of emergence agitation in children undergoing minor ear-nose-throat surgery compared with sevoflurane induction and maintenance. Anesth Analg 102:400-404, 2006.
125. Oh AY, Seo KS, Kim SD, et al: Delayed emergence process does not result in a lower incidence of emergence agitation after sevoflurane anesthesia in children. Acta Anaesthesiol Scand 49:297-299, 2005.
126. Lapin SL, Auden SM, Goldsmith LJ, Reynolds AM: Effects of sevoflurane anaesthesia on recovery in children: A comparison with halothane. Paediatr Anaesth 9:299-304, 1999.
127. Bock M, Kunz P, Schreckenberger R, et al: Comparison of caudal and intravenous clonidine in the prevention of agitation after sevoflurane in children. Br J Anaesth 88:790-796, 2002.
128. Tesoro S, Mezzetti D, Marchesini L, Peduto VA: Clonidine treatment for agitation in children after sevoflurane anesthesia. Anesth Analg 101:1619-1622, 2005.
129. Almenrader N, Passariello M, Coccetti B, et al: Premedication in children: A comparison of oral midazolam and oral clonidine. Pediatr Anesth 17:1143-1149, 2007.
130. Shukry M, Clyde MC, Kalarickal PL, Ramadhyani U: Does dexmedetomidine prevent emergence delirium in children after sevoflurane-based general anesthesia? Paediatr Anaesth 15:1098-1104, 2005.
131. Ibacache ME, Munoz HR, Brandes V, Morales AL: Single-dose dexmedetomidine reduces agitation after sevoflurane anesthesia in children. Anesth Analg 98:60-63, 2004.
132. Demirbilek S, Togal T, Cicek M, et al: Effects of fentanyl on the incidence of emergence agitation in children receiving desflurane or sevoflurane anaesthesia. Eur J Anaesthesiol 21:538-542, 2004.
133. Cohen IT, Hannallah RS, Hummer KA: The incidence of emergence agitation associated with desflurane anesthesia in children is reduced by fentanyl. Anesth Analg 93:88-91, 2001.
134. Davis PJ, Greenberg JA, Gendelman M, Fertal K: Recovery characteristics of sevoflurane and halothane in preschool-aged children undergoing bilateral myringotomy and pressure equalization tube insertion. Anesth Analg 88:34-38, 1999.
135. Funk W, Hollnberger H, Geroldinger J: Physostigmine and anaesthesia emergence delirium in preschool children: A randomized blinded trial. Eur J Anaesthesiol 25:37-42, 2008.
136. Breschan C, Platzer M, Jost R, et al: Midazolam does not reduce emergence delirium after sevoflurane anesthesia in children. Paediatr Anaesth 17:347-352, 2007.
137. Lepouse C, Lautner CA, Liu L, et al: Emergence delirium in adults in the post-anaesthesia care unit. Br J Anaesth 96:747-753, 2006.
138. Pavlin DJ, Rapp SE, Polissar NL, et al: Factors affecting discharge time in adult outpatients. Anesth Analg 87:816-826, 1998.
139. Aldrete JA, Kroulik D: A postanesthetic recovery score. Anesth Analg 49:924-934, 1970.
140. Aldrete JA: The post-anesthesia recovery score revisited. J Clin Anesth 7:89-91, 1995.
141. Chung F: Discharge criteria—a new trend. Can J Anaesth 42:1056-1058, 1995.
142. White PF: Criteria for fast-tracking outpatients after ambulatory surgery. J Clin Anesth 11:78-79, 1999.
143. White PF, Song D: New criteria for fast-tracking after outpatient anesthesia: A comparison with the modified Aldrete's scoring system. Anesth Analg 88:1069-1072, 1999.
144. Chung F: Are discharge criteria changing? J Clin Anesth 5(6 Suppl 1):64S-68S, 1993.
145. Marshall SI, Chung F: Discharge criteria and complications after ambulatory surgery. Anesth Analg 88:508-517, 1999.
146. Chung F, Ritchie E, Su J: Postoperative pain in ambulatory surgery. Anesth Analg 85:808-816, 1997.
147. Kiely P, Bacalis L, Hellinger W: Interventions for improving handwashing compliance. Am J Infect Control 27:208, 1997.
148. Hugonnet S, Chevrolet JC, Pittet D: The effect of workload on infection risk in critically ill patients. Crit Care Med 35:76-81, 2007.
149. Assadian O, Toma CD, Rowley SD: Implications of staffing ratios and workload limitations on healthcare-associated infections and the quality of patient care. Crit Care Med 35:296-298, 2007.
150. Pittet D, Stephan F, Hugonnet S, et al: Hand-cleansing during postanesthesia care. Anesthesiology 99:530-535, 2003.
151. Herwaldt LA: A study of hand hygiene in the postanesthesia care unit—it's about time! Anesthesiology 99:519-520, 2003.
152. Widmer AF: Replace hand washing with use of a waterless alcohol hand rub? Clin Infect Dis 31:136-143, 2000.
153. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, et al: Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. Infection Control Programme. Lancet 356:1307-1312, 2000.
154. Hugonnet S, Perneger TV, Pittet D: Alcohol-based handrub improves compliance with hand hygiene in intensive care units. Arch Intern Med 162:1037-1043, 2002.
155. Picheansathian W: A systematic review on the effectiveness of alcohol-based solutions for hand hygiene. Int J Nurs Pract 10:3-9, 2004.
156. Boyce JM, Pittet D: Guideline for Hand Hygiene in Health–Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep 51(RR-16):1-45, 2002.
157. Schweizer A, Khatchatourian G, Hohn L, et al: Opening of a new postanesthesia care unit: Impact on critical care utilization and complications following major vascular and thoracic surgery. J Clin Anesth 14:486-493, 2002.
158. Weissman C: The enhanced postoperative care system. J Clin Anesth 17:314-322, 2005.
159. Lindsay M: Is the postanesthesia care unit becoming an intensive care unit? J Perianesth Nurs 14:73-77, 1999.
160. Ziser A, Alkobi M, Markovits R, Rozenberg B: The postanaesthesia care unit as a temporary admission location due to intensive care and ward overflow. Br J Anaesth 88:577-579, 2002.
161. A Joint Position Paper on ICU Overflow Patients. Developed by the American Society of PeriAnesthesia Nursing, American Association of Critical Care Nurses, American Society of Anesthesiologists: Anesthesia Care Team Committee and Committee on Critical Care Medicine and Trauma Medicine, 2000.
162. Beauregard CL, Friedman WA: Routine use of postoperative ICU care for elective craniotomy: A cost-benefit analysis. Surg Neurol 60:483-489; discussion 489, 2003.
163. Mandell MS, Lezotte D, Kam I, Zamudio S: Reduced use of intensive care after liver transplantation: Influence of early extubation. Liver Transpl 8:676-681, 2002.
164. Mandell MS, Lezotte D, Kam I, Zamudio S: Reduced use of intensive care after liver transplantation: Patient attributes that determine early transfer to surgical wards. Liver Transpl 8:682-687, 2002.
165. Heland M, Retsas A: Establishing a cardiac surgery recovery unit within the post anaesthesia care unit. Collegian 6:10-13, 1999.
166. Saastamoinen P, Piispa M, Niskanen M: Use of postanesthesia care unit for purposes other than postanesthesia observation. J PeriAnesth Nurs 22:102-107, 2007.
167. Petty DS: ECT in the PACU? It's possible. Nurs Manage 31:42-44, 2000.
168. Irvin SM: Treatment of depression with outpatient electroconvulsive therapy. AORN J 65:573-578, 581-572, 1997.
169. Walker JR: Anesthesia for cardioversion. J Perianesth Nurs 14:35-38, 1999.

Christian C. Apfel
Перевод В.А. Сергеевой
Редактор перевода К.М. Лебединский

86 Послеоперационная тошнота и рвота

Ключевые моменты

1. Послеоперационная тошнота и рвота (ПОТР) могут возникать при раздражении центральных и/или периферических рецепторов, однако точная этиология этого синдрома неизвестна.
2. С высокой частотой ПОТР ассоциированы многочисленные факторы риска, обусловленные состоянием пациента, особенностями проведения анестезии и операции, но эта связь не всегда является причинно-следственной. Например, высокая частота ПОТР у гинекологических пациентов обусловлена не самой операцией, а тем, что операции проводятся у женщин, которые более подвержены ПОТР.
3. Вместо оценки широкого спектра ассоциированных факторов риска риск ПОТР для пациента лучше прогнозируется упрощенной шкалой риска, использующей независимые предикторы.
4. У взрослых пациентов, подвергающихся общей ингаляционной анестезии, упрощенная шкала оценки риска ПОТР Apfel включает в качестве основных независимых предикторов женский пол, отсутствие курения, наличие в анамнезе ПОТР или морской болезни, использование послеоперационных внутривенных опиоидов. Риск ПОТР при наличии 0, 1, 2, 3 или 4 таких факторов составляет примерно 10%, 20%, 40%, 60% или 80%, соответственно.
5. Аналогичная упрощенная шкала риска послеоперационной рвоты (ПОР) у детей включает в себя в качестве основных предикторов продолжительность операции более 30 *мин*, возраст 3 г. и старше, оперативное вмешательство по поводу косоглазия и указание в анамнезе на ПОР или ПОР/ПОТР у родственников.
6. В связи с тем, что основными триггерами ПОТР, по всей вероятности, являются ингаляционные анестетики и опиоиды, риск возникновения ПОТР будет ниже при использовании методов анестезии, позволяющих избежать или ограничить их назначение (например, региональная или тотальная внутривенная анестезия).
7. Стратегия профилактики ПОТР должна базироваться на оценке риска развития ПОТР, который может быть определен с помощью упрощенной шкалы. Пациенты с высоким риском ПОТР демонстрируют наиболее выраженное снижение абсолютного риска на фоне проводимых мероприятий (абсолютное снижение риска = базовый риск x относительное снижение риска).
8. Эффективными антиэметиками для снижения ПОТР являются циклизин, дименгидринат, дроперидол, дексаметазон, метоклопрамид, ондасетрон, доласетрон, трописетрон и гранисетрон. Относительный риск (RR) в отношении предотвращения тошноты и рвоты для этих препаратов по сравнению с плацебо варьирует между 0,6 и 0,8.
9. Антагонисты нейрокинина-1 (НК1) эффективны для предотвращения тошноты в той же степени, как другие антиэметики, но их противорвотный эффект значительно более выражен.
10. Минимально эффективная профилактическая доза ондансетрона составляет 4 *мг*, в то время как для экстренного лечения требуется всего 1 *мг* препарата. На основании этого наблюдения был сделан вывод о том, что лечебная доза ондасетрона в случае его экстренного применения составляет четверть от профилактической дозы.
11. При возникновении ПОТР, несмотря на интраоперационное назначение пациенту профилактической дозы ондасетрона, эффект от его повторного введения в лечебной дозе в палате пробуждения не наблюдается. Это позволяет сделать вывод о том, что лечебное воздействие на ранее блокированные рецепторы неэффективно, в связи с чем антиэмическая терапия в таком случае должна базироваться на других механизмах.

Тошнота и рвота в послеоперационном периоде наблюдается у 20-30% пациентов[1] и представляет собой вторую по распространенности жалобу, предъявляемую в послеоперационном периоде (боль является наиболее частой жалобой)[2-8]. После публикации Watcha и White[9] в 1992 г. обзора, посвященного *послеоперационной тошноте и рвоте* (ПОТР), этот клинический термин стал шире использоваться, а в 1999 г. синдром ПОТР занял лидирующую позицию в ряду медицинских тем National Library of Medicine. Используемый в этой главе, так же как в целом в медицине, термин ПОТР объединяет в себе такие послеоперационные симптомы, как тошнота, рвота и рвотный позыв. Следует помнить о том,

что оперативное вмешательство не является наиболее частой причиной их возникновения, хотя это широко распространенное мнение. Несколько больших проспективных когортных исследований позволяют полагать, что случаи возникновения ПОТР после различных оперативных вмешательств связаны в большей степени с важными факторами риска, обусловленными особенностями состояния пациента и проведением анестезии, чем с оперативным вмешательством как таковым.[4,5,8]

ПОТР может сопровождаться настолько неприятными ощущениями, что пациенты часто переносят их хуже, чем послеоперационную боль.[10] В ходе ряда исследований с хорошим дизайном было установлено, что «желание пациента платить самостоятельно» за эффективную терапию ПОТР антиэметиками составляет 56 долларов в США[11] и 65 евро в Европе.[12] Предупреждение возникновения ПОТР у пациентов высокого риска значительно улучшает послеоперационную оценку самочувствия и степени удовлетворенности.[13] Несмотря на то, что ПОТР носит характер индивидуального переживания, послеоперационная рвота или рвотный позыв (ПОР) в редких случаях ведут к серьезным медицинским осложнениям, таким как аспирация желудочного содержимого, расхождение швов, разрыв пищевода, подкожная эмфизема или пневмоторакс (реальная частота их встречаемости неизвестна).[14,15] ПОТР может обусловить задержку выписки пациента из палаты послеоперационного пробуждения и является лидирующей причиной повторного поступления после амбулаторной анестезии.[16] Только в США ежегодные затраты здравоохранения на лечение ПОТР приближаются к нескольким сотням миллионов долларов.[17,18]

Насущная потребность в улучшении понимания патогенеза, профилактики и лечения ПОТР находит отражение в медицинской литературе: свыше 2000 рандомизированных контролируемых исследований ПОТР опубликовано в рецензируемых журналах, и ежегодно публикуется почти 200 новых исследований. В определенной степени их проведение обусловлено заинтересованностью фармакологической индустрии в разработке новых эффективных средств терапии данного состояния. Цель этой главы состоит в том, чтобы отразить современное представление о ПОТР, основанное на углубленном методологическом понимании, позволяющем разрешить противоречия между традиционными взглядами и наилучшими из доступных сегодня доказательств. Эти знания должны помочь читателю более эффективно справляться с проблемой ПОТР в своей ежедневной клинической практике.

Этиология: патогенез развития тошноты и рвоты

Существуют различные пути возникновения тошноты и рвоты (Рис. 86-1).[19,20]

Токсические вещества в желудочно-кишечном тракте

Поступление токсичных субстанций (например, гипертонического раствора соли или сульфата меди) приводит к высвобождению серотонина (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) из энтерохромаффинных клеток стенки кишечника.[21] Эти энтерохромаффинные клетки содержат свыше 90% общего количества серотонина в организме и высвобождают его под действием различных химических и механических стимулов. Серотонин также может высвобождаться непрямым путем через M_3-рецепторы, β-адренорецепторы и H_3-рецепторы; наоборот, представляется, что стимуляция $GABA_B$-рецепторов, 5-HT_4-рецепторов и α_2-адренорецепторов и присутствие вазоактивного интестинального полипептида и соматостатина ведут к снижению высвобождения серотонина.[19] Серотонин секретируется в стенке кишечника в близком соседстве с афферентными окончаниями блуждающего нерва, сигнал от которых проводится к дорсальным отделам ствола мозга через ядро солитарного тракта. Это было продемонстрировано на модели животных, у которых ваготомия блокирует цисплатин-индуцированную рвоту.[22] Однако высвобождение большого количества серотонина нейроэндокринными карциноидными опухолями сопровождается приливами, диареей, метеоризмом и абдоминальными коликами, но не развитием тошноты и рвоты. Это открытие позволяет предполагать, что серотонинергические эметогенные пути исходно активизируются через автономную нервную систему, а не через кровоток. Поэтому, даже несмотря на то, что в абдоминальной хирургии почечная экскреция 5-гидроксиуксусной кислоты (метаболит серотонина, имеющий гораздо большее время полувыведения) ассоциирована с ПОТР,[23] причинная связь освобождения серотонина с ПОТР остается неясной.

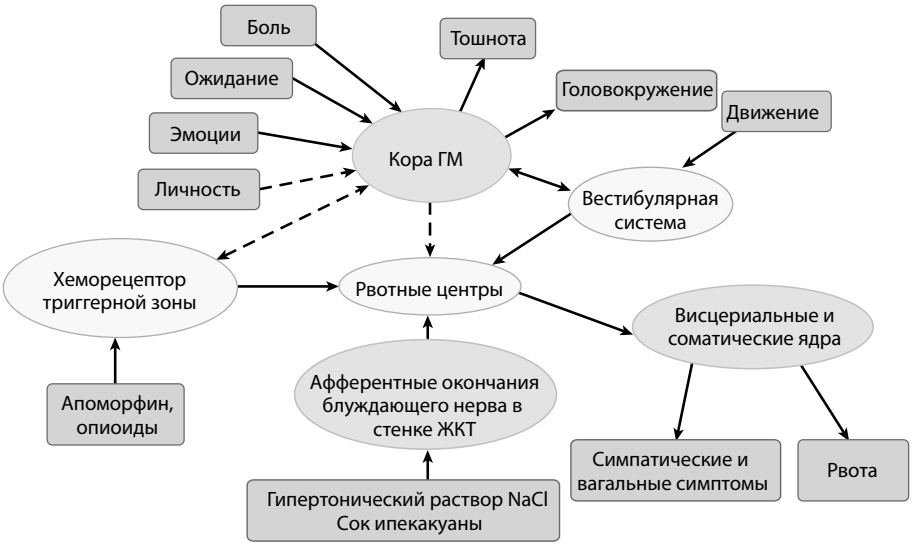


Рис. 86-1 Пути возникновения тошноты и рвоты. Пунктирная линия указывает на опосредованные гипотетические пути. *(Christian Apfel, MD, PhD.)*

Абсорбируемые токсины и лекарства

Абсорбция токсинов или лекарств, циркулирующих в крови, может вызывать тошноту и рвоту посредством стимуляции хеморецепторов триггерной зоны (ХРТЗ).[24] Хеморецепторы триггерной зоны расположены в area postrema, локализующейся в области дна четвертого желудочка. Несмотря на то, что ХРТЗ анатомически располагаются в центральной нервной системе, их эндотелий, отличающийся уникальной проницаемостью (т.е. отсутствием гематоэнцефалического барьера), позволяет им детектировать эметогенные вещества в кровотоке так, как если бы они располагались в периферическом органе[25]. Основываясь на серии данных, Borison и Wang смогли в начале 1950-х гг. продемонстрировать, что ХРТЗ представлены множеством рецепторов и их раздражение может стимулировать рвотный центр ствола мозга, активизируя таким образом рвотный рефлекс (Рис. 86-2).[26-30] Хотя этот механизм и объясняет причину возникновения рвоты при назначении апоморфина (довольно селективного агониста дофаминовых рецепторов D_2) и устранения этого эффекта при введении дроперидола (D_2-антагонист), остается неясным, как ХРТЗ воспринимают и преобразовывают эметогенные стимулы и почему тошнота и рвота не являются типичными побочными реакциями инфузии дофамина. Также остается неясным, почему агонисты определенных рецепторов, циркулирующие в крови, не вызывают тошноты и рвоты, в то время как антагонисты соответствующих рецепторов предупреждают их возникновение.

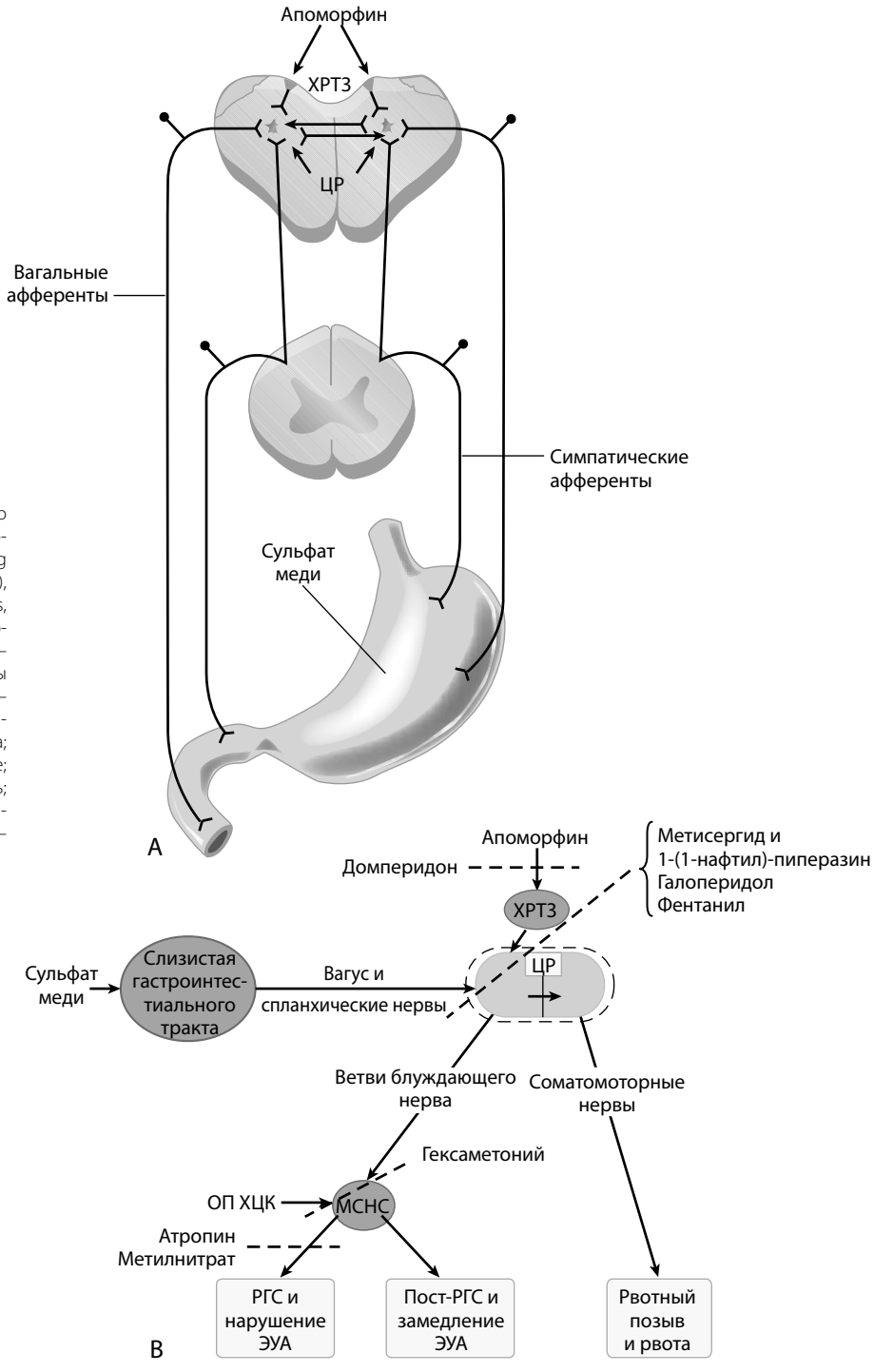


Рис. 86-2 Различные виды схематического представления организации рвотного рефлекса на примере оригинальной модели Wang и Borison (**A**) (1952) и Lang и Marvig (**B**) (1989), Borison и McCarthy (**C**) (1981), и Andrews, Rapeport, Sanger (**D**) (1988). Все модели содержат обязательные ключевые элементы: ГИ – гастроинтестинальный; ХРТЗ – хеморецепторы триггерной зоны; ЦР – центр рвоты; ОП ХЦК – октапептид холецистокинин; МСНС – метасимпатическая нервная система кишечника; РГС – ретроградное гигантское сокращение; ЭУА – электрическая управляющая активность; ЯСТ – ядро солитарного тракта; ПЦРФ – парвицеллюлярная ретикулярная формация; 5-НТ – 5- гидрокситриптамин; СР – субстанция Р

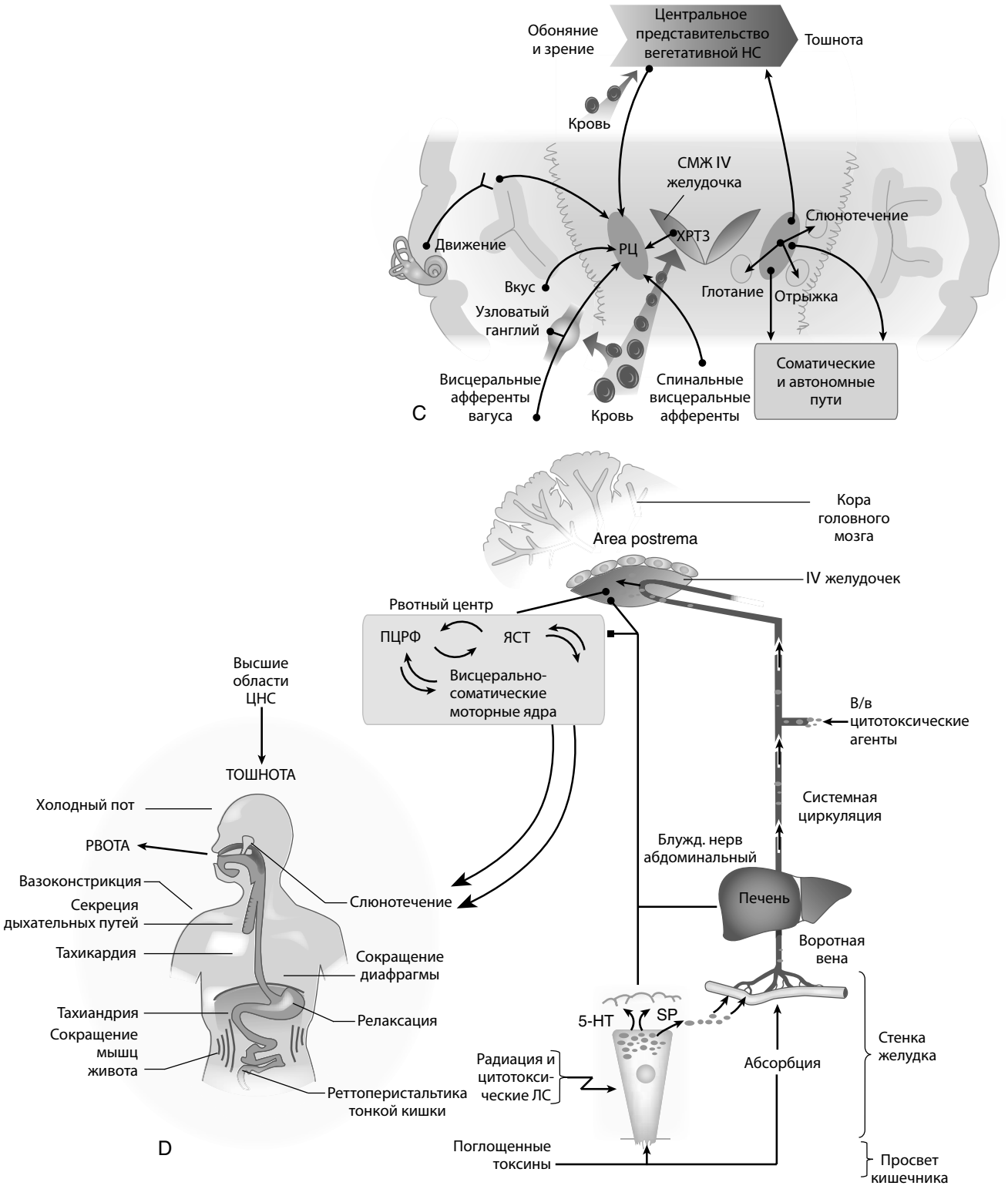


Рис. 86-2 Продолжение

Стимуляция вестибулярной системы

Другим источником эметогенных стимулов, наблюдаемых при морской болезни и синдроме Меньера, является вестибулярная система[31-33]. Болезнь укачивания является фактором риска возникновения ПОТР[2-8]. Остается неясным, зависит ли активация рвотного центра от состояния вестибулярного аппарата, или же на восприимчивость вестибулярного аппарата и преобразование сигнала влияют анестетики и опиоидные аналгетики.

Факторы риска и независимые предикторы

Разграничение связи и причинности

Распознавание факторов риска играет ключевую роль в принятии диагностических и терапевтических решений в медицине. Термин *фактор риска* предположительно впервые был использован в исследовании

Framingham, который возникновение болезней ассоциировал с такими условиями, как гипертензия, высокий уровень холестерола в крови и курение. Знание о том, какой из факторов риска в большей степени *причинный* или просто *зависимый*, может быть существенным для разработки инструментов валидной оценки рисков при принятии клинических решений. Например, известно, что женщины более восприимчивы, чем мужчины, к определенным эметогенным стимулам (движение, химиотерапия, ингаляционные анестетики и опиоиды).[34,35] Если мы считаем, что средняя частота встречаемости ПОТР составляет около 30% в общей популяции, и у женщин примерно в три раза больше вероятность развития ПОТР,[3,5] то средняя частота случаев у мужчин и женщин должна быть на уровне 15% и 45% соответственно (предполагая, что анестезия проводится одинаковому количеству мужчин и женщин)[36]. Таким образом, не удивительно, что примерно одна из двух женщин, подвергшихся гинекологической операции, страдает от ПОТР. Исходя из этого, тип операции может считаться фактором риска развития ПОТР. Однако, проводя политику рутинного назначения антиэметиков для предупреждения ПОТР женщинам при гинекологических, но не каких-либо иных операциях, в расчет не принимается тот факт, что частота встречаемости ПОТР при длительных гинекологических операциях достигает более 50%,[4,5] в то время как краткосрочные вмешательства типа дилятации и кюретажа ассоциированы с ПОТР менее чем в 7% случаев.[37] По этой причине принятая в настоящее время категоризация оперативных вмешательств имеет слишком обобщенный вид, чтобы претендовать на роль надежного предиктора ПОТР.[38] Полезнее относиться к ПОТР как к мультифакториальному по своему происхождению синдрому, возникающему в ответ на действие эметогенных агентов (ингаляционные анестетики, опиоиды) у предрасположенных пациентов (женщины, пациенты, страдающие морской болезнью, некурящие пациенты). Было продемонстрировано, что эти факторы не только ассоциированы с высокой частотой встречаемости ПОТР, но и являются важными независимыми предикторами ПОТР. Лучший эффект в плане предотвращения ПОТР может быть достигнут при фокусировании внимания на этих хорошо обозначенных независимых предикторах ПОТР.[38] Таким образом, далее в тексте проводятся различия между факторами, которые ассоциированы с повышенным риском (факторы риска или ассоциированные факторы риска), и факторами, которые представляются причинно связанными с ПОТР (независимые факторы риска или независимые предикторы). В Табл. 86-1 приведена относительная важность (выраженная с помощью соотношения рисков) независимых предикторов, установленных в больших когортных исследованиях.

Факторы, которые могут не иметь отношения к возникновению ПОТР

В многочисленных обзорах и главах учебников перечислено большое количество факторов риска ПОТР без учета доказательств и значимости их эффекта. Это способствовало возникновению расхождения между общепринятыми клиническими представлениями о факторах риска ПОТР и опубликованными доказательствами. Для примера Eberhart с соавт. сообщили, что свыше 80% немецких анестезиологов считают ожирение фактором риска ПОТР.[39] Еще Kranke с соавт. обнаружили, что увеличенный индекс массы тела не связан с большей встречаемостью ПОТР.[40] Похожие расхождения существуют в отношении масочной вентиляции,[41,42] использования назогастрального или орогастального зондов,[43-45] внутривенного введения неостигмина с целью реверсии нейромышечного блока,[46,47] фазы менструального цикла[48] и даже погоды или фазы луны [49,50]. Таким образом, в последующем обсуждении факторов риска ПОТР мы сосредоточимся на фактах, которые хорошо освещены в литературе. Конечно, в будущем могут быть установлены еще неизвестные или недостаточно изученные факторы риска ПОТР. Например, возможно, что перевод пациента из операционной в палату послеоперационного пробуждения, сопровождающийся быстрыми поворотами или опусканием, может вызвать тошноту и рвоту. Однако этот фактор никогда не был должным образом изучен, и поэтому его важность не может считаться окончательно установленной. Таким образом, последующая дискуссия фокусируется на факторах с наилучшим уровнем доказательности.

Независимые предикторы, связанные с пациентом

Женский пол

В большинстве проспективных когортных исследований с использованием логистического регрессивного анализа было установлено, что женский пол (в отношении взрослых) является наиболее сильным независимым предиктором послеоперационной тошноты,[3,8] рвоты,[8,51,52] необходимости проведения срочного лечения антиэметиками[53] и ПОТР в целом вне зависимости от метода анестезии (см. Табл. 86-1) [2,4-6,37,54-61]. Наряду с этим у женщин ниже порог возникновения морской болезни[62] и рвоты беременных.[63] Неясна причина повышенной встречаемости у женщин тошноты и рвоты, предрасположенность к которым сохраняется после наступления менопаузы и в течение практически всей последующей жизни женщины.[64]

Некурящие пациенты

Люди часто испытывают тошноту и диарею при выкуривании своей первой сигареты.[65] Скорее всего, это острое проявление влияния никотина, так как известно, что тошнота является побочным эффектом никотиновых пластырей.[66] Можно предположить, что курящие имеют бóльший риск возникновения ПОТР, чем некурящие,[39] Cohen с соавт. обнаружили, что риск ПОТР у некурящих в 1,8 раза выше, чем у курящих.[3] Эти выводы были в дальнейшем подтверждены несколькими, хотя и не всеми, крупномасштабными исследованиями.[4-6,37,54-58] Механизм, по которому привычка к курению снижает риск ПОТР, до конца не ясен, но можно предположить, что хронические курильщики теряют чувствительность к тошноте. Никотин стимулирует непрямое ГАМК-опосредованное высвобождение дофамина в головном мозге,[67] поэтому отмена никотина в периоперационном периоде может приводить к снижению уровня дофамина, что уменьшает активацию дофаминергических путей в хеморецепторах триггерной зоны, ассоциированных с тошнотой и рвотой (предположение автора).

Табл. 86-1 Отношение шансов для независимых предикторов, статистическая значимость которых продемонстрирована как минимум в двух многофакторных анализах

	Первый автор и год								
Первый автор и год	**Palazzo 1993**[2]	**Cohen 1994**[3a]	**Koivuranta 1997**[4]		**Apfel 1998**[51]	**Apfel 1998**[52]	**Sinclair 1999**[37]	**Apfel 1999**[5]	**Junger 2001**[53]
Факторы риска	**ПОТР**	**ПОР**	**ПОР**	**ПОР**	**ПОР**	**ПОР**	**ПОТР**	**ПОТР**	**Treat.**
Женский пол	11	2,6	2,4	2,7	3,6	1,7	2,8	3,6	2,4
Анамнез ПОТР[P], болезни укачивания[M] или того и другого[B]	53[P] 2,2[M]		2,3[P] 1,7 [M]	1,9[P] 1,5 [M]	1,9[BB]	4,3[B]	3,1[P]	1,9	
Некурящий		1,8	2,1	1,7	2,1	(1)	1,5	2,1	1,9
Анамнез мигрени			1,6	(1)					
Возраст (каждая декада)	(1)	(0,90)[c]	(1)	1,2[d]	0,75	0,88	0,87	(1)	0,95
ASA		0,66[g]	0,66[h]	0,49[i]					(1)
Индекс массы тела (ИМТ)	(1)[j]	(1)	1,6	1,4	(1)	(1)			(1)
Общая против региональной анестезии		1,5	1,7	(1)			11		(1)
Ингаляционная против внутривенной									2,5
Закись азота									2,2
Опиоиды									
Интраоперационно		1,3	1,7	(1)	(1)	(1)			4,2
Послеоперациионно	9,4				(1)			2,1	(1)
Периоперационно									
Длительность (каждый час)	(1)	1,5	2,0	2,1	1,3	(1)	2,5	(1)[n]	1,4
Длительность операции									
Офтальмология		1,8	(1)	(1)		(0,69-0,78)[t]	5,9	(1)	(1)
ЛОР, хирургия головы и шеи		(1,7)	(1)	(1)	(1)	2,7[v]	4,4	(1)	(1)
Урология									(1)
Пластическая							6,6		
Нейрохирургия									(1)
Гинекология/гистерэктомия		1,3	(1)	(1)		(1)	3,3	(1)	(1)
Хирургия молочной железы (груди)						(2,2)			
Абдоминальная хирургия		(0,9)[y]	(1)	(1)		(0,89)		(1)	(1)
Холецистэктомия									
Лапароскопическая хирургия		2,3	(1)	(1)		0,4		(1)	(1)
Ортопедическая хирургия	(1)		(1)	(1)		(0,9)	2,6-5,9	(1)	(1)
Тревожность	(1)								
Дополнительные факторы	0,04[dd]	0,60[ee] 0,77[ff] 1,15[gg]			(1)[hh]	(1,62)[ii]			(1)[ii]

Числа в скобках не являются статистически значимыми. Отношение рисков для переменных, которые были тестированы на модели. но не продемонстрировали статистическую значимость и поэтому оказались непригодными, показано как "(1)". Поля оставлены пустыми в тех случаях, когда переменные не изучались

[a] Из числа госпитализированных пациентов госпиталя A [b] Данные в скобках основаны на универиантных анализах

[c] Исходные данные: отношение риска 0,74 для пациентов > 50 лет при сравнении с пациентами < 50 лет. Преобразовано, предполагая разницу в 30 лет

[d] Исходные данные: отношение риска 1,51 для пациентов > 50 лет при сравнении с пациентами < 50 лет. Преобразовано, предполагая разницу в 20 лет

[e] Получено при сравнении взрослых и детей, предполагая разницу в 40 лет

[f] Исходные данные: отношение риска 0,57 для пациентов > 50 лет при сравнении с пациентами < 50 лет. Преобразовано, предполагая разницу в 20 лет

[g] Для ASA III+IV в сравнении с ASA I+II

[h] Для ASA II в сравнении с ASA I

[i] Для ASA II в сравнении с ASA I

[j] Вес

[k] Для ИМТ ≥ 25 *кг/м*^{2}

[l] Для ИМТ > 30 *кг/м*^{2}

[m] Для среднего потребления морфина в 11,4 *мг*

[n] Коррелировано с послеоперационными опиоидами

[o] Преобразовано из 1,77^{0,67} (для учета > 90 *мин* против ≤ 90 *мин*)

[p] Преобразовано из -0,075 × 0,5 (предполагая 2-часовую разницу во времени анестезии)

[q] Преобразовано из -0,33 × 0,5 (предполагая 2-часовую разницу во времени анестезии)

[r] Преобразовано из предположения, что время анестезии примерно на 30 *мин* дольше, чем время операции 1,9^{0,67}

[s] Дополнительное время анестезии минус продолжительность операции

[t] Операции по поводу катаракты и косоглазия у взрослых

[u] Операция по поводу косоглазия, также у детей

	Первый автор и год									
Apfel 2002[55]	**Pierre 2002**[54]	**Apfel 2002**[76]	**Stadler 2003**[B]		**Apfel 2004**[38]	**Apfel 2004**[56]	**Bosch 2005**[68,b]	**Choi 2005**[194]	**Wallenborn 2006**[117]	**Wallenborn 2007**[58]
ПОТР	**ПОТР**	**ПОТР**	**ПОТ**	**ПОР**	**ПОТР**	**ПОТР**	**ПОТР**	**ПОТР**	**ПОТР 0-12 ч**	**ПОТР**
2,9	2,44	1,48	2,7	3,78	2,73	3,13	1,58	2,9	2,3	2,51
1,7,[P] 1,7,[M] 1,8[B]	4,46[P]	2,02[B]	(1,75)[P]	(1,95)[P]	1,79[P]	1,70[B]	2,13[B]	2,4	2,0	2,05[B]
1,8	(1,6)	2,29	2,4	3,00	1,76	1,57	1,88	2,0	2,2	1,95
			(2,2)	(1,3)						
(0,96)	0,81	0,84[e]	(0,86)	(0,90)			0,80		0,74[f]	
							(0,89), (0,63)			
(0,8)			(1,0)	(0,94)				0,85[k]	(1,07)[l]	(1,02)
			2,5	3,67					(1,2)-5,9	
		3,1				1,45	2,05	1,96		
						1,23				
(1,9)		(1,47)					(1,01)	1,28		
1,3	4,8	2,32	1,15[m]	1,23[m]	1,50[P]	2,14[P]	(1,07)		1,31[P]	(0,97)[P]
(1,9)										
1,4	(0,98)	1,46[o]	(0,96)p[q]	(0,84)[q]		1,20	(1,82)	1,5[r]		6,33[s]
(1,4)		1,78[u]	(9,5)	(2,14)	(1,45)		(1)			
(1,0-1,6)	(0,51)	(1,04-1,22)	(5,0)	(1,77)	(1,60)	(1,08) (1,22)[v]	1,84[w]		1,38, 2,00[v]	
			8,08	6,17						
	(0,38)		(2,94)	(1,70)						
			(4,8)	(0,99)						
(1,1)	(0,39)		9,30	(0,84)	(1,8)	(0,91) 1,78[x]			1,77[x]	
						(0,74)				
(1,2)			5,8	(1,21)	2,0	(1,04)[z]	(1)		0,89[z]	
2,9[aa]					3,2	1,49			1,45	
(1,6)								1,33		
(0,93-1,4)			(2,7)	(0,98)	(1,3)	(0,91)			(0,85-1,28)	
(1,3)	(1,4)[bb]						1,01[cc]			
						1,97[jj]			0,30[kk]	

[v] Тиреоидэктомия
[w] Вместе с операциями на нижнем этаже брюшной полости
[x] Гистерэктомия
[y] Операции на ЖКТ
[z] Вправление грыжи
[aa] Лапароскопическая холецистэктомия
[bb] Без использования мидазолама
[cc] Оценка степени возбуждения (только компонент напряженного состояния был статистически значим)
[dd] Половая принадлежность × анамнез ПОТР
[ee] Для экстренного оперативного вмешательства по сравнению с плановым
[ff] Для одного предоперационного преморбидного состояния
[gg] С резидентом
[hh] Легкость проведения масочной вентиляции
[ii] Сосудистая хирургия
[jj] Взаимодействие дроперидола и мужского пола (это исключает антиэметический эффект дроперидола у мужчин)
[kk] Больше чем 14 доз алкоголя каждую неделю

Указание в анамнезе на ПОТР, морскую болезнь или мигрень

Восприимчивость пациентов к эметогенным стимулам варьирует в зависимости от наличия в анамнезе ПОТР,[2,4,6,8,37,54,55,57] морской болезни[2,4,6,55,57] и мигрени.[4,8] Хотя и можно ожидать, что ПОТР в анамнезе является сильным предиктором для возникновения ПОТР в последующем, очень важно помнить, что это не факт. В действительности, как показано в большинстве проведенных исследований, женский пол является более значимым предиктором ПОТР, чем наличие в анамнезе ПОТР.

Это было продемонстрировано в исследовании, включавшем в себя 1566 пациентов (Рис. 86-3).[38] Около трети пациентов (569) имели ПОТР в анамнезе, из них каждый второй (280) перенес ПОТР. Две трети пациентов (997) не имели ПОТР в анамнезе, из них одна треть (320) перенесла ПОТР. Очевидно, что пациенты с ПОТР в анамнезе имели больший риск возникновения ПОТР. Однако среди всех 600 пациентов, у которых отмечалась ПОТР, меньше чем у половины (280 из 600) данный синдром мог бы быть корректно идентифицирован, если бы наличие ПОТР в анамнезе использовалось как единственный предиктор. На самом деле использование ПОТР в анамнезе в качестве единственного предиктора было ассоциировано с менее чем 50% чувствительностью в отношении идентификации пациентов с риском ПОТР, что соответствует менее чем половине корректно предварительно идентифицированных пациентов с ПОТР (что меньше, чем в случайной выборке).[38]

Возраст

У взрослых возраст не всегда был значимым фактором риска, хотя встречаемость ПОТР и снижается с возрастом.[3,37, 51-54,57, 64,68]. Однако у детей, как продемонстрировали в своем исследовании Eberhart с соавт., возраст 3 г. и старше ассоциирован с повышенным риском ПОТР.[69]

Тревожность

Тревожность может влиять на ПОТР, хотя это не было подтверждено в исследовании, включавшем в себя небольшую когорту детей.[70] Однако при повторном анализе значительно бóльшего по составу пациентов исследования AIDA у взрослых, выполненного группой под руководством Kalkman[7], тревожность, оцененная с помощью двух стандартизированных психометрических тестов, продемонстрировала статистически значимую, но довольно слабую связь.[68] Хотя тревожность повышает вероятность возникновения ПОТР, предоперационная ее оценка вряд ли ведет к значительному улучшению прогнозирования ПОТР.

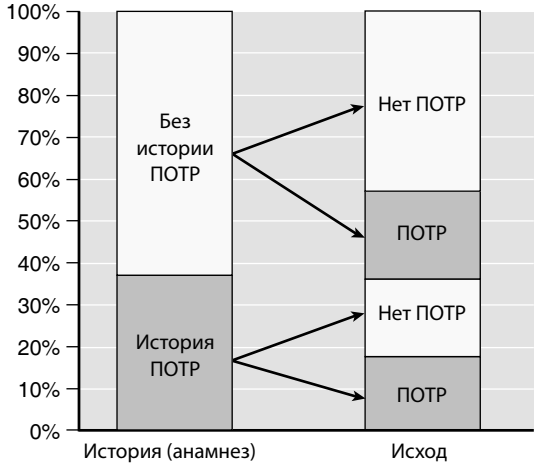


Рис. 86-3 Ограниченная чувствительность единственного предиктора для определения пациентов с риском ПОТР и наличием ПОТР в анамнезе в качестве примера. *(Из Apfel CC, Kranke P, Eberhart LH: Comparison of surgical site and patient's history with a simplified risk score for the prediction of postoperative nausea and vomiting. Anaesthesia 59:1078-1082, 2004.)*

Независимые предикторы, связанные с особенностями проведения анестезии

Предоперационное назначение опиоидов

Существует только несколько исследований, в которых проведено сравнение различных опиоидов, назначаемых в составе премедикации. Eger с соавт. не обнаружили разницы между морфином и меперидином.[71] Заметим, что в этом же исследовании $ГАМК_A$-активирующий препарат пентобарбитал продемонстрировал меньшую частоту ПОТР при сравнении с плацебо.

Интраоперационное назначение опиоидов

Нет ни одного большого проспективного когортного исследования, которое бы продемонстрировало, что тип или доза интраоперационного опиоида влияет на ПОТР у взрослых. У детей либеральное интраоперационное назначение морфина (аналгезирующая доза ED_{50} 0,18 *мг/кг*) ассоциировано с частой встречаемостью ПОР в группе пациентов, переносящих тонзилэктомию (см. Гл. 82)[72].

Вопрос о том, назначение какого из опиоидов наиболее часто приводит к ПОТР, остается противоречивым. В одной из последних публикаций указывается на то, что введение альфентанила сопровождается меньшей частотой ПОТР по сравнению с фентанилом и суфентанилом.[73] Другая группа исследователей предположила, что снижение ПОТР при использовании ремифентанила обусловлено ультракоротким периодом его полувыведения. Однако существенного различия в общей частоте ПОТР при сравнении ремифентанила с фентанилом не обнаружено, возможно, в связи с тем, что в исследование были включены пациенты преимущественно после обширных оперативных вмешательств, после которых с целью послеоперационного обезболивания требовалось назначение больших доз опиоидов, что маскировало потенциальные преимущества.[47] Наконец, установлено, что морфин-6-глюкуронид, активный метаболит морфина, ассоциирован с меньшей частотой ПОТР при сравнении с морфином,[74] хотя статистическая значимость этого различия не была подтверждена в другом исследовании.[75] В заключение отметим, что независимо от того, какой опиоид используется во время или после операции, существующие на сегодня доказательства позволяют полагать, что одним из главных предикторов ПОТР является в бóльшей степени доза, а не вид опиоида.

Послеоперационное назначение опиоидов

Большинство крупных исследований с использованием мультивариабельного анализа демонстрируют удвоение риска ПОТР при назначении опиоидов в послеоперационном периоде.[2,4,5,38,54,56,76] Доза послеоперационного опиоида представляется более важной,[77] чем вид препарата (например, морфин или пиритрамид).[78] Как следствие, ограничение использования опиатов может позволить снизить частоту ПОТР. На самом деле ПОТР имеет тенденцию к снижению при назначении селективных ингибиторов

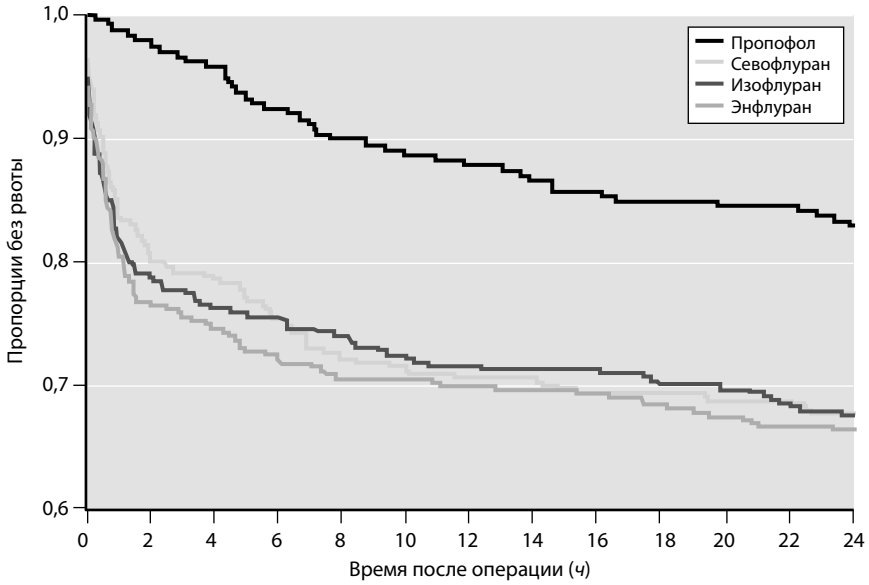


Рис. 86-4 Диаграмма Kaplan–Meier для послеоперационной рвоты после введения изофлурана, энфлурана, севофлурана и пропофола. *(Из Apfel CC, Kranke P, Katz MH, et al: Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: A randomized controlled trial of factorial design. Br J Anaesth 88:659-668, 2002.)*

циклооксигеназы-2, позволяющих уменьшить использование опиодов на 20-40%. Наряду с этим регионарная анестезия заметно снижает частоту ПОТР (см. также Гл. 51 и 52).[79]

Пропофол и ингаляционные анестетики

Противорвотное действие пропофола широко известно. Назначая пропофол пациентам в палате пробуждения в составе пациент-контролируемой аналгезии в качестве «пациент-контролируемого» антиэметика, Gan с соавт. установили, что не вызывающая седации плазменная концентрация пропофола 343 *нг/мл* устраняет тошноту в 50% случаев.[80,81] Используя сходный дизайн исследования, Scuderi с соавт., однако, не смогли продемонстрировать антиэметический эффект пропофола.[82] В другом исследовании здоровые добровольцы были рандомизированы в зависимости от назначения им пропофола, мидазолама или плацебо, после чего им проводилась инфузия апоморфина.[83] При назначении препаратов в неседативных дозах ни пропофол, ни мидазолам не обеспечили защиту. В седативных дозах, однако, и пропофол, и мидозалам повысили порог возникновения тошноты. В результате антиэметическая активность пропофол-индуцированной седации осталась неясной.

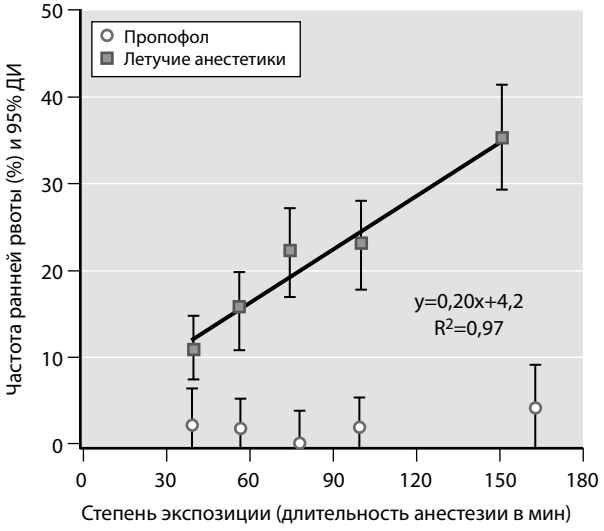


Рис. 86-5 Частота ранней рвоты (0-2 ч) после поддержания анестезии летучими анестетиками или пропофолом *(Из Apfel CC, Kranke P, Katz MH, et al: Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: A randomized controlled trial of factorial design. Br J Anaesth 88:659-668, 2002.)*

При сравнении с регионарной анестезией общая анестезия ассоциирована со значительно бóльшей частотой ПОТР.[37] Это поднимает вопрос об индивидуальной роли каждого из используемых для общей анестезии препаратов, а именно опиоидов, ингаляционных анестетиков и закиси азота. Предыдущие мета-анализы продемонстрировали меньшую частоту тошноты и рвоты при назначении пропофола по сравнению с ингаляционными анестетиками,[84,85] а в исследовании на добровольцах проведение 8-часовой анестезии севофлураном привело к возникновению тошноты и рвоты в 80% случаев, что подтверждает эметогенность летучих анестетиков.[86] В дополнение, крупное клиническое одноцентровое исследование продемонстрировало, что (1) разница в частоте возникновения рвоты между ингаляционными анестетиками и пропофолом наблюдается преимущественно в первые 2-6 *ч* после операции (Рис. 86-4) и, что более важно, (2) разница в частоте возникновения ранней рвоты имеет четкую зависимость от дозы (Рис. 86-5), так что разница определяется не столько пропофолом, сколько дозозависимым эметогенным эффектом летучих анестетиков.[76] Нет различий в частоте ПОТР между летучими анестетиками изофлураном, энфлураном и севофлураном. Эти данные согласуются с мета-анализом Gupta с соавт. (сравнивали пропофол, изофлуран, севофлуран и десфлуран),[87] мета-анализом Macario с соавт. (сравнивали севофлуран и десфлуран)[88] и довольно свежим исследованием Wallenborn с соавт. (сравнивали изофлуран, севофлуран и десфлуран).[58]

Закись азота

Многочисленные исследования, выполненные в 1980-х гг., и мета-анализы, выполненные в 1990-е гг., акцентировали внимание на эметогенном эффекте закиси азота.[89,90] Однако эметогенный эффект закиси азота не может быть таким же сильным, как у летучих анестетиков.[56] Кроме того, эметогенные эффекты закиси азота и летучих анестетиков независимы, а значит, суммируются.[56] Более примечательно то, что эметогенный эффект закиси азота исследовался австралийской группой, возглавляемой Paul Myles, которая, сравнивая группу пациентов, получавших закись азота с кислородом (в соотношении 70% N_2O и 30% O_2), с группой пациентов, получавших обогащенный кис-

лородом воздух (80% O_2, 20% N_2), установила не только бóльшую частоту встречаемости ПОТР, но и значительно бóльшую частоту встречаемости тяжелых побочных эффектов (легочные осложнения, раневая инфекция, лихорадка) в группе больных, получавших закись азота.[91] Во втором крупном многоцентровом исследовании при сравнении группы пациентов, получавших закись азота (70% N_2O, 30% O_2), и группы наблюдений без закиси азота (70% N_2, 30% O_2) получены дополнительные доказательства и обнаружена связь между назначением закиси азота и возникновением серьезных осложнений.

Продолжительность анестезии

Влияние длительности анестезии на ПОТР описано в ряде исследований[4,37,55,56,58,76] Сила этого зависимого от времени ответа значительно варьирует, что отражается в значении отношения риска в час от 1,15[56] до 2,53.[37] Как указывалось ранее, величина эффекта может быть сильнее при назначении ингаляционных анестетиков и меньше при назначении пропофола (см. Рис. 86-5) и зависит от общей дозы опиоидов.[56] В любом случае, правильнее предполагать, что более длительные инвазивные оперативные вмешательства ассоциированы с большей частотой ПОТР. Фактически в результате перекрестной проверки для создания упрощенной шкалы риска выявилась пропорциональность между продолжительностью анестезии и послеоперационным внутривенным введением опиоидов. По причине того, что внутривенное введение опиоида оказалось несколько более сильным предиктором, эта переменная остается независимым предиктором в отличие от продолжительности анестезии.[5]

Независимые предикторы, связанные с операцией

Многие виды оперативных вмешательств ассоциированы с высокой частотой ПОТР.[9] Это привело к возникновению многочисленных гипотетических объяснений ПОТР при тех или иных операциях: вестибулярная стимуляция при тимпанопластике, заглатывание крови при аденотонзиллэктомии, эмоциональное напряжение при операциях на молочной железе, раздражение брюшины при лапароскопических операциях, высвобождение серотонина при абдоминальных вмешательствах, стимуляция вагуса при гистерэктомии[92-94]. Результатом этого явилась тенденция к узкой спецификации типа операции в антиэметических исследованиях. Не вызывает сомнения тот факт, что частота встречаемости ПОТР у пациентов, подвергающихся обширным интраабдоминальным или гинекологическим вмешательствам, составляет не менее 50%. Однако во многих случаях на частоту встречаемости ПОТР могут влиять и другие факторы, такие как длительная экспозиция летучих анестетиков и/или интраоперационное введение больших доз опиоидов. Фактически почти у всех добровольцев, подвергшихся длительному воздействию летучих анестетиков (без проведения оперативного вмешательства), возникала в дальнейшем тошнота и рвота.[86] По этой причине оценка риска должна базироваться на основных независимых предикторах в бóльшей степени, чем на виде оперативного вмешательства. В дополнение ряд исследований подтвердил тот факт, что вид оперативного вмешательства не является независимым предиктором возникновения послеоперационной тошноты,[4] рвоты,[4,8,51] ПОТР [5,54] и необходимости экстренного лечения (см. Табл. 86-1).[53] Тем не менее существует ряд исследований, в которых разные типы операций идентифицированы как независимые предикторы послеоперационной тошноты,[3,8] рвоты[52] или ПОТР.[37,55,56,68] Однако в подавляющем большинстве исследований независимость бóльшей части операций в качестве предикторов ПОТР не оказалась должным образом доказанной; возможными исключениями из этого правила являются лапароскопическая холецистэктомия и гистерэктомия.[3,56] Хотя операция по поводу косоглазия не является фактором риска у взрослых,[95] это хорошо установленный и клинически значимый независимый предиктор ПОТР у детей.[69,96]

Может вызывать возражение то, что для решения вопроса о назначении антиэметической профилактики достаточно знать, представляет ли планируемое оперативное вмешательство риск в плане возникновения ПОТР и является ли оно независимым предиктором. Встречаемость ПОТР при многих так называемых эметогенных вмешательствах (лапароскопии, оперативном лечении косоглазия у взрослых, операциях на среднем ухе, устранении грыжи, тонзилэктомии, аденоидэктомии и увулопалатофарингопластике) не намного выше, чем при других оперативных вмешательствах. Фактически, когда Scuderi с соавт. стратифицировали пациентов на основании выполнения у них «эметогенных процедур», частота возникновения ПОТР в отделении послеанестезиологического пробуждения составила 37% (80/215) по сравнению с 31% (112/360) при выполнении иных оперативных вмешательств, что не имело существенного различия.[97] Эти данные согласуются с исследованием, в котором частота возникновения ПОТР в течение 24 *ч* составила 42% (283/681) для «эметогенных процедур» и 36% (317/885) для других вмешательств.[38] В заключение отметим, что, хотя определенные типы операций ассоциированы с большей частотой ПОТР, причинная связь четко не установлена. За исключением операции по поводу косоглазия у детей, частота ПОТР при большинстве оперативных вмешательств, вероятно, обусловлена факторами, связанными с пациентом и особенностями анестезии.

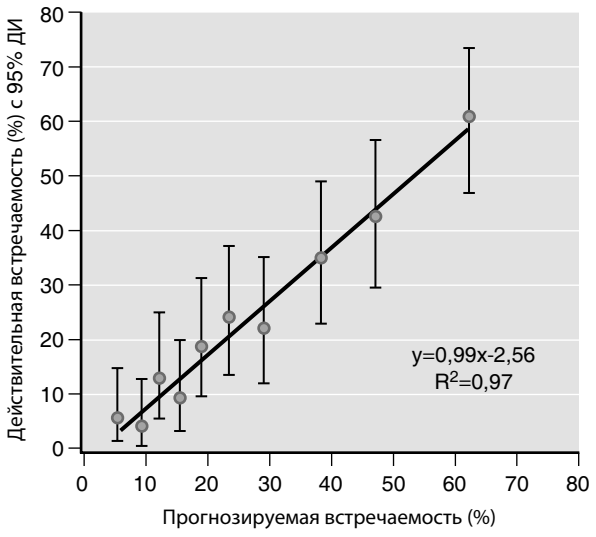


Рис. 86-6 Корреляция между средней прогнозированной и реальной частотой послеоперационной рвоты в 10 персентильных группах. *(Из Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, et al: The discriminating power of a risk score for postoperative vomiting in adults undergoing various types of surgery. Acta Anaesthesiol Scand 42:502-509, 1998.)*

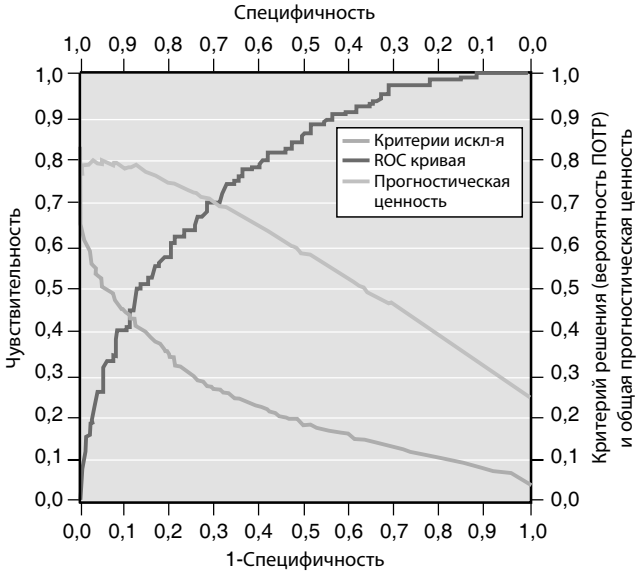


Рис. 86-7 Площадь под кривой ROC, характеризующая взаимосвязь между чувствительностью и специфичностью *(Из Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, et al: The discriminating power of a risk score for postoperative vomiting in adults undergoing various types of surgery. Acta Anaesthesiol Scand 42:502-509, 1998.)*

Оценка риска

Синдром ПОТР мультифакториален по своей природе. Поэтому риск возникновения ПОТР у пациента может быть лучше оценен путем оценки нескольких независимых предикторов одновременно. Palazzo и Evans в Великобритании были первыми, кто применил множественный логистический регрессивный анализ к 148 пациентам, подвергшимся малым ортопедическим вмешательствам, и тем самым предложили предсказательную модель для послеоперационной тошноты.[2] Год спустя логистический регрессионный анализ был применен к данным канадского четырехцентрового анкетирования 16000 госпитализированных пациентов.[3] Отметим, что двойной логистический регрессионный анализ представляет собой мультивариабельный статистический метод, который измеряет относительное влияние *независимых* предикторов (например, женский пол, некурящие пациенты) на дихотомный исход (в данном случае ПОТР) путем определения их коэффициентов согласно формуле

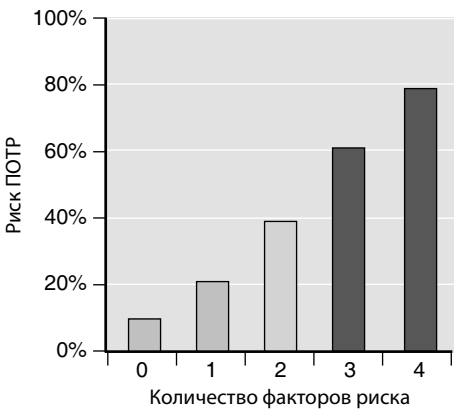
$$p = 1/\left(1+e^{-z}\right)$$

при этом $z = \alpha \times x_1 + \beta \times x_2 + \gamma \times x_3 + \ldots + \omega$ где α, β, γ и т.д. являются коэффициентами для факторов x_1, x_2, x_3 и т.д. Эти коэффициенты напрямую связаны с отношением шансов предиктора – показателем, который аналогичен вышеуказанному относительному риску или отношению рисков (risk ratio), – через формулу: отношение шансов$_{(a)} = e^a$. Это важно помнить при сравнении публикаций, в которых сообщается о коэффициентах, с публикациями, упоминающими отношение шансов.[8] В Табл. 86-1 поэтому представлены отношения шансов, количественно представляющие влияние независимых факторов, причем не только как факторов риска ПОТР.

Впоследствии две группы исследователей независимо друг от друга провели большие опросы и применили логистический регрессионный анализ для создания более обобщенных предиктивных моделей.[4,51,52] Koivuranta с соавт. впервые опубликовали предиктивные модели ПОТР, основанные на логистическом регрессионном анализе, и разработали упрощенную модель, выбрав пять основных предикторов: женский пол, ПОТР в анамнезе, продолжительность операции более 60 *мин*, морская болезнь в анамнезе и некурение.[4] При наличии 0, 1, 2, 3, 4 и 5 из этих независимых предикторов риск ПОТР составляет 17%,18%, 42%, 54%, 74% и 87% соответственно. Год спустя была опубликована и показала тесную связь в валидизирующей когорте между предсказанной и наблюдаемой частотой предиктивная модель для ПОР у пациентов, подвергшихся оториноларингологическим операциям (Рис. 86-6).[51] По причине того, что последняя модель была создана для пациентов, переносящих ЛОР-операции, ее применимость для другого типа оперативных вмешательств оставалась неясной. В дальнейшем исследовании, которое включало широкий диапазон хирургических вмешательств, тип операции стал *независимым* предиктором (за счет продолжительности анестезии), но дискриминирующая способность, описываемая как площадь под кривой ROC, была по крайней мере хорошей при использовании предыдущей шкалы риска (независимой от типа операции). Интересно, что площадь под кривой ROC (ROC–AUC) составила 0,77 (Рис. 86-7), что означает, что в среднем прогноз был корректным примерно в ¾ случаев.[52] В дальнейшем две группы исследователей выполнили перекрестную проверку и обнаружили, что шкала риска, полученная из одного центра, была способна прогнозировать ПОТР для пациентов другого центра (ROC–AUC=0,65-0,75) и что упрощение шкалы не снижает ее дискриминирующей способности (ROC–AUC=0,63-0,73).[5] Окончательная шкала состоит из четырех предикторов: женский пол, морская болезнь или ПОТР в анамнезе, некурение и использование послеоперационных опиоидов; если не было ни одного или один, два, три или четыре из этих факторов риска были в наличии, встречаемость ПОТР составила 10%, 21%, 39%, 61% и 79%, соответственно (Рис. 86-8).[5] В то время как данная шкала была создана для прогнозирования ПОТР в течение 24 *ч* у госпитализированных пациентов, группа Chung разработала довольно сложную прогностическую модель ПОТР у амбулаторных пациентов.[37]

Факторы риска	Баллы
Женский пол	1
Некурильщик	1
История ПОТР	1
Послеоперационные опиоиды	1
Шкала риска =	0...4

Рис. 86-8 Упрощенная шкала риска для взрослых. *(Из Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, et al: A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: Conclusions from cross-validations between two centers. Anesthesiology 91:693-700, 1999.)*



Эта шкала включала тип операции как предиктор, но проявила себя хуже, чем упрощенные шкалы риска;[54,55] это могло произойти частично из-за того, что валидизация осуществлялась в группе госпитализированных пациентов. Недавно проведенная группой Kalkman в Нидерландах валидизация позволила установить, что прогностические характеристики упрощенных шкал риска были весьма ограничены, при этом значения ROC–AUC составили только 0,63-0,66.[57] В их группе пациентов, однако, назначение опиоидов в послеоперационном периоде – неизменный фактор риска ПОТР в предыдущих исследованиях и ключевой независимый предиктор в упрощенных моделях рисков – не было связано с повышенной встречаемостью ПОТР, вероятно, отразив ограниченную прогностическую способность.

Эти модели были разработаны для прогнозирования ПОТР у взрослых и не применимы у педиатрических пациентов.[98] Однако риск ПОТР может быть прогнозирован упрощенной шкалой риска у детей, разработанной Eberhart с соавт., принявшими во внимание следующие четыре показателя: длительность операции 30 *мин* и более, возраст 3 года и старше, операция по поводу косоглазия и наличие ПОР или ПОТР у близких родственников в анамнезе.[69] Наличие 0, 1, 2, 3 и 4 фактора риска ассоциировано с частотой ПОР 9%,10%, 30%, 55% и 70%, соответственно (и значением ROC–AUC 0,72) (см. также Гл. 82).[69]

Стратегии профилактики рвоты

Методологическая база

Оценка тошноты, рвоты и позывов на рвоту

Для критической интерпретации результатов опубликованных исследований существенное значение принадлежит пониманию применяемых в них определений и методов. Например, несмотря на то, что встречаемость тошноты и рвоты коррелирует, эти симптомы могут наблюдаться независимо друг от друга, поэтому должны оцениваться изолированно для того, чтобы опубликованные данные могли быть подвергнуты сравнению при чтении публикации. Это относится как к ингаляционной, так и внутривенной анестезии у госпитализированных и амбулаторных пациентов (Рис. 86-9).[7] Недопонимание этого факта является существенным моментом, определяющим затруднения в оценке результатов значительной части опубликованных исследований. Например, оценка ПОТР с использованием критериев «нет симптомов, умеренная тошнота, тяжелая тошнота или до двух и более эпизодов рвоты» не отражает лежащие в основе физиологические процессы и не позволяет определить долю пациентов, испытывающих тошноту и/или рвоту.[99]

Тошнота (*англ.* nausea происходит от *греч.* nautia – морская болезнь) часто описывается как «ощущение беспокойства/тяжести и дискомфорта в желудке с позывом на рвоту». Тошнота может быть разной по интенсивности и продолжительности и может нарастать или уменьшаться со временем (циклическое изменение интенсивности). Существует три способа оценки интенсивности этих симптомов.

Общепринятым способом оценки интенсивности является визуальная аналоговая шкала (ВАШ). ВАШ представляет собой горизонтальную линию длиной 10 *см*, левый конец которой соответствует отсутствию тошноты, а правый – наихудшему проявлению тошноты, которое можно себе представить. Пациентов просят выбрать точку на линии, соответствующую их ощущениям в данный момент времени. ВАШ расценивается как стандартная шкала, соответствующая необходимым критериям, так как ее надежность и чувствительность

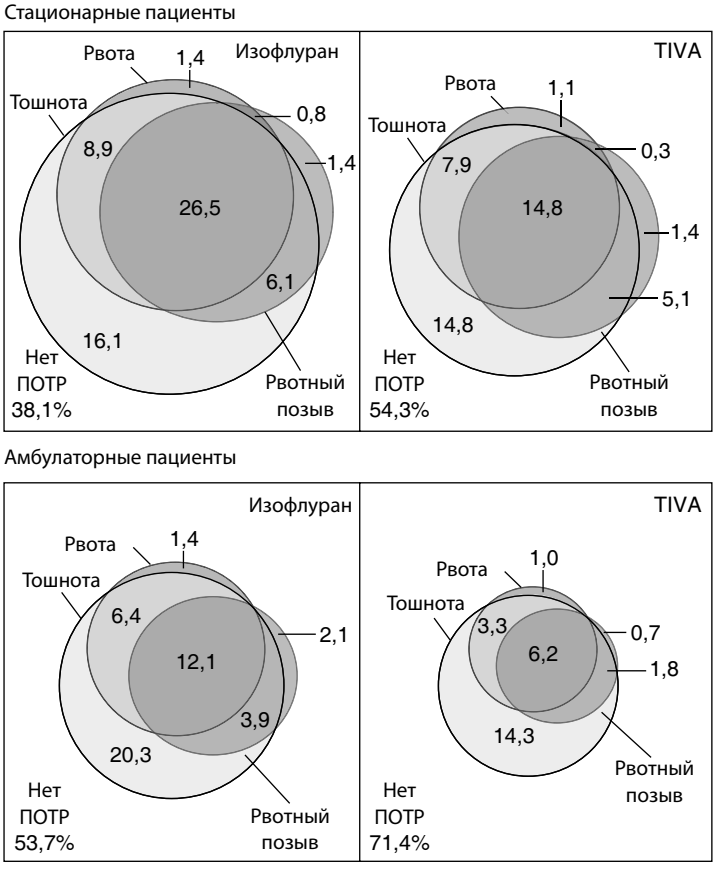


Рис. 86-9 Диаграмма Venn для тошноты, рвоты и позывов к рвоте у пациентов после общей стационарной или амбулаторной анестезии с использованием ингаляционных анестетиков или пропофола. *(Из Visser K, Hassink EA, Bonsel GJ, et al: Randomized controlled trial of total intravenous anesthesia with propofol versus inhalation anesthesia with isoflurane-nitrous oxide: Postoperative nausea with vomiting and economic analysis. Anesthesiology 95:616-626, 2001.)*

хорошо доказаны в исследованиях боли.[100] Другим общепринятым подходом является использование нарисованной или вербальной числовой оценочной шкалы из 11 пунктов (ЧОШ), по которой пациента просят оценить тяжесть тошноты между 0 и 10, при этом 0 соответствует отсутствию симптомов, а 10 – их наибольшей тяжести. Преимуществом ЧОШ является легкость в использовании и чувствительность, сравнимая с являющейся золотым стандартом ВАШ.[101] Наиболее простым подходом к оценке ПОТР является вербальная оценочная шкала (ВОШ), в основу которой положено обозначение пациентом своих симптомов как их отсутствие, умеренные, выраженные и тяжелые симптомы. К сожалению, хотя Boogaerts с соавт. и удалось продемонстрировать хорошую корреляцию между ВОШ и ВАШ для тошноты[102], исследования по изучению боли установили, что ЧОШ не столь чувствительна, как ВАШ[101]. Все авторы отмечают, что в ЧОШ наилучшим образом сбалансированы чувствительность и легкость в использовании.

Обычно интенсивность тошноты варьирует, поэтому для решения вопроса об ее тяжести необходима оценка в динамике. Суждение об интенсивности тошноты не может быть адекватным, если повторная оценка проводится с интервалами, превышающими продолжительность ее эпизодов. Как правило, более предпочтительной оказывается оценка пациентом средней и наибольшей выраженности тошноты, нежели оценка выраженности симптома в определенное опросником время. Таким образом, интенсивность тошноты следует оценивать не в фиксированное время, а за определенный временной интервал.

Рвота, как клинический симптом, представляет собой форсированное изгнание желудочного содержимого через рот или нос. *Позыв на рвоту* подобен рвоте за исключением того, что желудочное содержимое не поступает в ротоглотку («сухой» рвотный рефлекс). Эметический эпизод обычно определяется как один или более случаев рвоты и/или рвотные позывы, разделенные во времени не более чем 1-минутным интервалом. Однако с целью упрощения, а также в связи с тем, что рвота встречается гораздо чаще, чем рвотный позыв, во многих публикациях авторы объединяют эти два симптома под названием рвота. В таких случаях использование термина эметический эпизод предпочтительнее. Оценка рвоты и эметических эпизодов проще, чем оценка тошноты, так как возникновение рвоты сопряжено с формированием хорошо распознаваемого мышечного рефлекса. Таким образом, тяжесть рвоты легче оценить, ориентируясь на количество эпизодов, а фиксация каждого эпизода рвоты позволяет провести вторичный временно́й анализ.

По причине отсутствия универсального общепринятого стандарта оценки выраженности тошноты и рвоты и представления данных результатов в печати, в публикациях необходимо как минимум разделять случаи тошноты и рвоты, даже если исходной целью работы была оценка встречаемости синдрома ПОТР. По возможности, необходимо также сообщать о частоте и эффективности проведенного экстренного лечения ПОТР, что позволит провести сравнительный анализ эффективности лечения в последующих мета-анализах.[99] Следует также иметь в виду, что у некоторых пациентов положительный эффект может выражаться в умеренной тошноте вместо тяжелой, и это не отражается в грубой оценке частоты как дихотомического исхода («есть/нет»). Это также может быть причиной того, что объединенная шкала тяжести тошноты и рвоты может быть ценным дополнением для публикации и анализа с бóльшей статистической значимостью, чем при использовании бинарных переменных.

Измерение эффективности

В эпидемиологии на английском языке термин *efficacy* употребляют для оценки вмешательства, используемого в клиническом исследовании, в то время как термин *effectiveness* в большей степени относится к влиянию в реальном мире. В исследованиях, посвященных проблеме ПОТР, эффективность (*efficacy*) профилактической стратегии лучше всего, вероятно, может быть оценена с помощью относительного риска (RR) или отношения шансов (OR), позволяющих оценить специфичный для антиэмитического препарата потенциал. Наоборот, эффективность (*effectiveness*) профилактических вмешательств может быть в бóльшей степени оценена с помощью различия абсолютного риска (ARD, синоним: снижение абсолютного риска) или количества пациентов, необходимого для выявления пользы лечения (*англ.* number-needed-to-treat, *сокр.* NNT), которое определяет реальную выгоду, полученную от вмешательства у пациентов с несомненным риском возникновения ПОТР. Для полноценного суждения о роли различных методов оценки лечебных эффектов, описанных в литературе, необходимо ясно представлять себе фундаментальное различие между понятиями *efficacy* и *effectiveness*, а именно различие между относительным и абсолютным риском. Понимание различий является ключевым моментом при сравнении эффективности, представленной в научных исследованиях, и результатив-

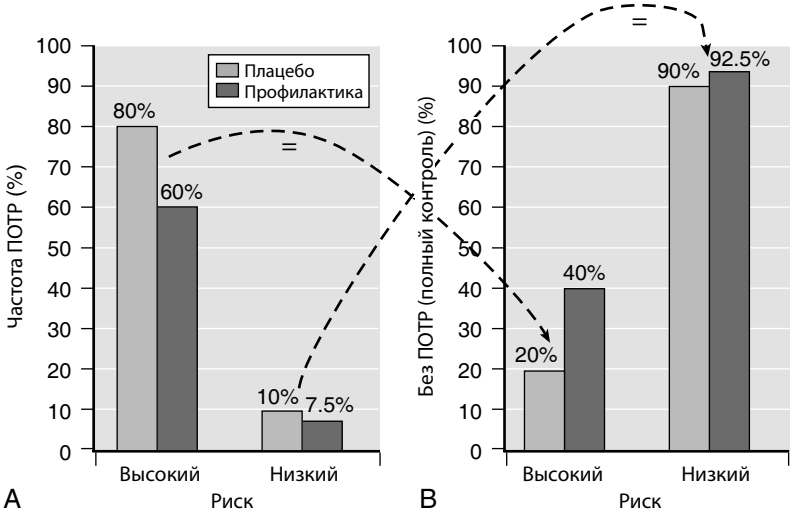


Рис. 86-10 A и **B,** Относительные риски (отношение рисков) или относительное отношение рисков независимы от базового риска пациента. Заметьте, что **A** и **B** представляют одинаковые данные, хотя эффективность препарата может быть оценена только через отношение риска событий (например, ПОТР), но не через отношение риска отсутствия события (например, отсутствие ПОТР)

ности вмешательств в конкретных клинических ситуациях.

Различие абсолютного риска и число пациентов, необходимое для выявления пользы лечения

При использовании в исследованиях бинарных исходов, таких как встречаемость ПОТР, клиническая польза или эффективность профилактического назначения антиэметиков для отдельных пациентов (или в целом в популяции) и лежащий в их основе профиль риска лучше всего описываются разницей абсолютного риска (*англ*. absolute risk difference, *сокр*. ARD). Например, когда пациент имеет очень высокий риск возникновения ПОТР, скажем, 80%, назначение такого антиэметика, как ондасетрон, может снизить риск до 60%, таким образом, значение ARD составит 20% (Рис. 86-10A). Следовательно, ондансетрон, назначенный 100 пациентам с базовым риском 80% предупредит ПОТР в 20% случаев, и, тем самым, для каждого пятого больного вмешательство окажется полезным. Другими словами, пять пациентов с высоким риском должны получить профилактику для предотвращения ПОТР у одного из них: NNT равно 5. Таким образом, формула выглядит следующим образом:

$$NNT = 1/ARD$$

Однако когда ондансетрон назначается для профилактики пациентам с с низким риском ПОТР, например 10%, риск снизится только до 7,5%; следовательно, ARD составит только 2,5, а NNT – 40. Таким образом, ARD и NNT, позволяющие оценить эффективность (*effectiveness*), существенно зависят от базового риска пациента. Как следствие, ARD и NNT, определенные в одном исследовании, не могут быть использованы как мера эффективности (*efficacy*) для популяции в целом, так как пациенты могут иметь различный (высокий или низкий) базовый риск. Это подчеркивает важность объективной оценки риска для обеспечения целевого назначения антиэметического лечения пациентам, которые будут иметь от этого наибольшую пользу.

Снижение относительного риска и отношение рисков

Вышеприведенные примеры имеют одну общую особенность. Использование ондансетрона снижает риск ПОТР примерно на четверть. Таким образом, в обоих примерах относительный риск снижения (RRR) составляет 25%, а отношение рисков (RR) 0,75%:

$$RR = 1 - RRR$$

То, что RR относительно грубо оценивает эффективность разнообразных событий базового уровня, было описано в медицине и ранее,[103] но впервые об этом в отношении ПОТР упоминается в исследовании IMPACT (Международный многоцентровый протокол для оценки комбинаций антиэметических препаратов в контролируемом клиническом исследовании факторного плана).[56,161] Это исследование продемонстрировало, что эффективность каждого из трех испытанных антиэметиков (ондансетрон, дексаметазон и дроперидол) не зависела от других препаратов этой комбинации и других факторов риска.[56] Другими словами, RR и RRR оказались надежными в оценке эффективности профилактики антиэметиками и были не зависимы от базового риска пациента.

Следовательно, эффективность в терминах снижения абсолютного риска (ARD) антиэметика, ожидаемого в клинической практике, может быть оценена, исходя из базового риска, умноженного на RRR:

$$ARD = \text{базовый риск} \cdot RRR$$

В качестве альтернативы оставшийся риск может быть оценен с использованием следующей формулы:

$$\begin{aligned}\text{Оставшийся риск} &= \text{базовый риск} - ARD \\ &= \text{базовый риск} \cdot (1 - RRR) \\ &= \text{базовый риск} \cdot RR\end{aligned}$$

Относительное преимущество отсутствия симптомов

Однако важно отметить, что RRR или RR зависят от базового риска пациента в том случае, если исход оценивается на основании наличия, а не отсутствия ПОТР. В первом случае (т.е. в группе высокого риска) отсутствие ПОТР наблюдается в 20% без профилактики и 40% случаев при проведении профилактики (Рис. 86-10B), при этом в два раза больше пациентов не имеют ПОТР; т.е. относительное преимущество (RB) для «отсутствия ПОТР» равно 2. Однако во втором случае (т. е. в группе низкого риска) частота отсутствия ПОТР составляет 90% без профилактики и 92,5% при проведении профилактики, что означает, что RB для отсутствия ПОТР составляет только 1,03 (92,5/90), несмотря на 25% снижение встречаемости ПОТР. Это демонстрирует, что RB для «отсутствия ПОТР» или «отсутствия симптомов» снова оказывается высоко зависимым от базового риска пациента. Аналогичным образом это относится к полному ответу (рвота не наблюдалась, лечение не потребовалось) и полному контролю (тошноты и рвоты не наблюдалось, лечение не потребовалось). Таким образом, отношение не может расцениваться как мера эффективности препарата, когда опубликованный исход представляет собой оценку отсутствия симптомов, как, например, «отсутствие тошноты», «отсутствие рвоты», «полный ответ» или «полный контроль». По этой причине в дальнейших публикациях следует сообщать о случаях рвоты или тошноты, но не о случаях их отсутствия, а объединенные методы оценки должны описывать случаи ПОТР и потребность в экстренном лечении, а не полный ответ и полный контроль.

Обобщение результатов исследований

Как было описано ранее, количество пациентов, которое необходимо включить в исследование для демонстрации антиэметической эффективности препарата, в большой степени зависит от базового риска (часто описываемого как частота контрольного события). Таблица оценки объема выборки для исследований ПОТР представлена в статье «Как исследовать послеоперационную тошноту и рвоту».[99] Когда частота контрольного события высокая, требуется исследовать небольшое количество пациентов при условии отбора пациентов с высоким риском. При этом пациенты с высоким риском будут в большей степени демонстрировать положительный эффект от профилактики, при условии, что различие абсолютного риска у них будет выше. В связи с этим в большинстве исследований ПОТР определенные оперативные вмешательства выделяются в группу вмешательств высокого риска. Однако, как указано ранее, пациенты, имеющие риск, надежнее идентифицируются при использовании упрощенной шкалы риска.[38]

Другой причиной выбора только одного типа операций является необходимость увеличить надежность исследования путем минимизации разнородности. Хотя это

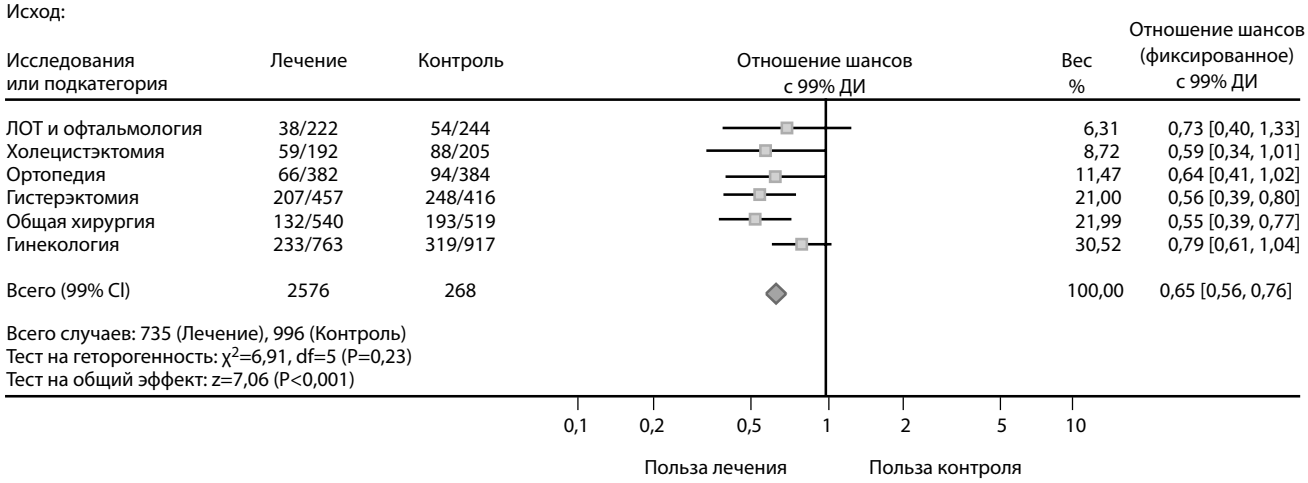


Рис. 86-11 Эффективность ондансетрона не зависит от типа операции. *(Основано на данных Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, et al: A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. N Engl J Med 350:2441-2451, 2004.)*

и общепризнанный подход для любого исследования продленных исходов, он неприменим к бинарным исходам, где доверительный интервал есть исключительно функция количества и соотношения пациентов.

Третьей причиной, почему большинство исследований ограничены определенным типом операций, является то, что вид хирургического вмешательства может в значительной степени определять патофизиологию ПОТР. Если исходить из этого, то результаты исследования для одного вида операции не могут быть применимы для пациентов из другой хирургической группы. Carlisle и Stevenson изучали этот вопрос в подгрупповом анализе мета-анализа, но не смогли найти какое-либо доказательство того, что тип операции влияет на эффективность антиэметика.[104] Одним из теоретических ограничений их субанализа является то, что оно базировалось на «внутриисследовательских» сравнениях. Однако два достаточно крупных рандомизированных контролируемых исследования не смогли обнаружить какую-либо связь между антиэметиками и типом операции (Рис. 86-11).[56,76]

Таким образом, опубликованные на сегодняшний день данные позволяют предполагать, что эффективность антиэметиков не зависит от типа операции. Следовательно, клиницист может предполагать одинаковую антиэметическую эффективность в отношении всех видов оперативных вмешательств, которым подвергались пациенты в рандомизированных исследованиях. Будет лучше, если клинические исследователи займутся изучением новых вопросов ПОТР, чем будут повторять уже проведенные в отношении изучения данного синдрома исследования в других областях хирургии. Наконец, представляется маловероятным, что отдельные мета-анализы ПОТР для специфических типов операций[105,106] существенно улучшат наши знания и понимание этой проблемы.

Периоперационное обезболивание

Местная анестезия

Данные многофакторных исследований позволяют предполагать, что основной причиной ПОТР является воздействие эметогенных триггеров, а именно ингаляционных анестетиков и опиоидов. При исключении этих препаратов из схемы анестезии ожидаемая вероятность ПОТР оказывается очень низкой. Так, пятилетнее исследование 1264 случаев седации пропофолом или кетамином без использования опиоидов у разных пациентов при проведении оперативного вмешательства в амбулаторных условиях под регионарной анестезией позволило выявить, что рвота наблюдалась только у 7 (0,6%) пациентов, а послеоперационное назначение антиэметиков потребовалось 21 (2%) пациенту.[107] Однако недостаточная численность контрольной группы в этом исследовании заставляет осторожно интерпретировать полученные данные. Тем не менее эти результаты согласуются с небольшими высококачественными рандомизированными контролируемыми исследованиями, например, исследованием White и соавт., которые провели сравнение разных техник анестезии.[108] В этом исследовании выполнение блокады n. ilioinguinalis и n. hypogastricus, спинальная анестезия или общая анестезия (летучими анестетиками и опиоидами) сопровождались развитием ПОТР в 7%, 12% или 62% случаев, соответственно.

Регионарная анестезия

Данные о низкой встречаемости ПОТР после регионарной анестезии (с проведением или без проведения седации) (см. также Гл. 51 и 52) согласуются с результатами мета-анализа, проведенного Liu с соавт., которые сравнили региональную анестезию, проводимую методом одного вкола (периферический нервный блок или центральная нейроаксиальная блокада), с общей анестезией у амбулаторных хирургических пациентов.[79] У пациентов, которым проводилась периферическая блокада, тошнота наблюдалась в четыре раза реже, чем у пациентов, получивших общую анестезию (6,8% против 30%). Значение RR составило 0,23, что соответствует RRR, равному 77%, т.е. такой антиэметической эффективности, которая может быть достигнута только четырехкомпонентной антиэметической комбинацией (см. ниже).[56]

Подобным образом и центральная нейроаксиальная блокада сопровождалась значительно более низкой частотой тошноты (5% против 14,7%), RR 0,34 и RRR 66%; однако следует заметить, что различие не достигло статистической значимости, поэтому необходимы дальнейшие исследования для подтверждения полученных данных (p<0,06).

Заметим, что вместе с анестетиками для проведения эпидуральной анестезии часто вводятся опиоиды с целью усиления блока, и это может быть причиной того, что паравертебральная блокада, проводимая без добавления опиоидов, сопровождается меньшей частотой ПОТР по сравнению с эпидуральной анестезией.[109]

В этом отношении интраоперационные тошнота и рвота во время проведения спинальной анестезии имеют определенные отличия. В двух больших когортных исследованиях спинальной анестезии[59,60] были установлены следующие независимые предикторы тошноты и рвоты в периоперационном периоде: женский пол, морская болезнь в анамнезе, предоперационная тахикардия, внутривенное введение опиоидов перед операцией, интратекальное введение прокаина, использование фенилэфрина или эпинефрина и гипотензия или высокий спинальный блок (до уровня Т4 или выше).

Неопиодные аналгетики

Хотя отдельные работы и позволили продемонстрировать снижение боли и/или необходимости введения опиодов в результате назначения НПВС (см. также Гл. 26), большинство исследований не обнаружило снижения частоты ПОТР. Исследовательская группа под руководством Bonnet провела количественный систематический обзор (рандомизированных контролируемых исследований), и, хотя не было получено достаточных доказательств значимого снижения частоты зуда, недержания мочи или угнетения дыхания, было установлено значение RR для ПОТР 0,7, т.е. RRR составил 30%[110]. Хотя эффективность НПВС не так высока по сравнению с использованием региональной анестезии, они соответствуют антиэметическому эффекту 4 *мг* ондансетрона.

Антиэметики

На сегодняшний день опубликовано больше чем 2000 статей, посвященных ПОТР, и свыше 200 статей публикуется ежегодно. Большинство из них представляют собой отчеты о рандомизированных контролируемых исследованиях по предупреждению ПОТР, однако «чаша Грааля», или ответ на вопрос, как предупредить ПОТР, все еще не найден.

Одной из причин могут быть относительно небольшие усилия, затраченные на понимание причин ПОТР. Например, в нескольких исследованиях установлено, что наиболее важной из известных причин ПОТР является проведение ингаляционной анестезии и введение опиодов, при этом проведение регионарной анестезии без добавления опиоидов является предположительно наиболее эффективным способом предотвращения ПОТР. Однако у конкретного пациента в силу определенных причин проведение регионарной анестезии может оказаться невозможным. Поэтому, даже если эффективность антиэметиков и ограничена по сравнению с устранением причин возникновения ПОТР, антиэметики остаются эффективным средством предотвращения ПОТР во многих клинических ситуациях.

Мета-анализы

Учитывая большое количество опубликованных исследований ПОТР, крайне желательно (1) установить все возможные доказательства, по возможности, (2) согласовать противоречивые результаты и (3) определить основанную на наилучших доступных доказательствах эффективность лечения. Этого можно достигнуть с помощью систематических обзоров, например, обзора данных Cochrane, с указанием задачи исследования, критериев включения/исключения и с использованием хорошо проработанных поисковых алгоритмов с тем, чтобы обнаружить все релевантные публикации. Отметим, что термин *систематический обзор* характеризует научную строгость, необходимую для обнаружения и осмысления всех возможных доказательств, тогда как термин *мета-анализ* означает статистический подход, позволяющий объединить результаты различных исследований с целью получения наиболее точных данных об эффективности лечения. Таким образом, систематический обзор с использованием мета-анализа, проводимый с целью оценки эффективности лечения, часто обозначается термином «количественный систематический обзор».

Первым систематическим обзором по ПОТР был обзор работ по изучению эффекта закиси азота, проведенный Tramer с соавт.[89] По причине того, что систематические обзоры преимущественно сфокусированы на четко определенном специфическом вопросе, опубликовано множество других систематических обзоров, требующих проведения, в свою очередь, обзора систематических обзоров.[111,112]

К счастью, Carlisle и Stevenson осуществили исчерпывающий кохрейновский обзор для всех изученных препаратов для предупреждения ПОТР.[104] Первое издание включает 737 исследований с участием 103 237 пациентов – крупнейший на сегодняшний день мета-анализ ПОТР и безусловно наиболее важный инструмент для клиницистов в поиске информации о препаратах, позволяющих предотвратить ПОТР. Добавим, что в противовес многим предыдущим систематическим обзорам, сфокусированным на NNT-показателе, который, как указано выше, не полезен при оценке эффективности, в кохрейновском обзоре Carlisle и Stevenson используется показатель RR.

Антиэметики (Табл. 86-2)

Антагонисты дофамина

Метоклопрамид на протяжении десятилетий использовали для предупреждения ПОТР. Его антиэметические свойства исходно обусловлены антидофаминергическим воздействием, а также прокинетическим эффектом.[113] Ранее метоклопрамид назначали в больших дозах (200 *мг* каждые 6 *ч*) при проведении химиотерапии для предупреждения тошноты и рвоты. В таких дозах препарат, по всей видимости, оказывает антисеротонинергическое воздействие.[114] Однако побочные эффекты метоклопрамида в виде экстрапирамидной симптоматики наблюдаются не менее чем у 10% пациентов, что можно устранить антигистаминными средствами и бензодиазепинами.[115]

В связи с этим в клинической практике получил распространение режим малых доз метоклопрамида (10 *мг*), хотя его клиническая эффективность не была доказана.[116] По этой причине Wallenborn и соавт. провели большое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, сравнив эффективность 8 *мг* дексаметазона без или в сочетании с 10, 25 и 50 *мг* метоклопрамида.[117] Отношение риска в предупреждении ПОТР для комбинации дексаметазона и метоклопрамида в одной из этих доз с изолированным назначением дексаметазона составило 0,89, 0,74 и 0,63, соответственно. Таким образом, эффек-

тивность метоклопромида в дозе 25 или 50 *мг* оказалась сравнимой с большинством антиэметиков с хорошо доказанной эффективностью. Необходимо, чтобы эффективность соотносилась с потенциальными побочными эффектами (из которых наиболее частыми являются гипотензия и тахикардия), с частотой дискинетических и/или экстрапирамидных симптомов, которые наблюдались в представленных четырех группах с частотой 0,1%, 0,4%, 0,8% и 0,8%. Следует отметить, что у детей при проведении тонзиллэктомии средняя доза метоклопрамида, равная 0,5 *мг/кг*, не эквивалентна 0,1 *мг/кг* ондасетрона.[118]

Дроперидол оказывает мощное антагонистическое воздействие на D_2-дофаминовые рецепторы и обладает доказанными антиэметическими свойствами при внутривенном назначении в малых дозах от 0,625 до 1,25 *мг*,[104,119,120] при этом значение RR в отношении тошноты, рвоты и ПОТР составляет 0,65, 0,65 и 0,62 соответственно.[104] Более того, его эффективность сходна с таковой ондансетрона[56,121] с RR в отношении ПОТР 0,99.[104] При сравнении с плацебо назначение дроперидола сопряжено с повышенной седацией (RR 1,32), но более низкой частотой возникновения головной боли (RR 0,79).[104] Хотя дроперидол изучался в более чем 200 работах, его минимальная эффективная доза и оптимальное время назначения до сих пор не были установлены. В связи с его относительно коротким временем полувыведения, составляющим примерно 3 *ч*, для предупреждения побочного седативного эффекта он должен назначаться в конце операции в минимально эффективной дозе, составляющей 0,625 *мг*. По этой же фармакокинетической причине с целью уменьшения опиоид-индуцированной тошноты и рвоты дроперидол может быть добавлен в шприц для продленной инфузии морфина. В исследовании, проведенном Tramer с соавт., RR при добавлении 5, 15, или 50 *мкг* дроперидола к 1 *мг* морфина составило 0,88, 0,63 и 0,44, соответственно.[122] Хотя добавление 50 *мкг* дроперидола на каждый миллиграмм морфина сопровождается наибольшим увеличением эффективности, оно сопряжено с формированием побочного седативного эффекта, поэтому наиболее оптимальной представляется доза 25 *мкг* дроперидола на каждый миллиграмм морфина.

Установлено также, что назначение дроперидола в низких дозах сопровождается тревогой и беспокойством,[123] акатизией[124] и дистонией.[125] Однако эти данные противоречивы.[126] Наряду с этим Администрация по продуктам питания и лекарственным препаратам (FDA) США получила сообщения о том, что назначение дроперидола в низких дозах сопряжено с риском возникновения тяжелых аритмий (по типу *torsades de pointes*) и смерти, что послужило основанием к следующему предупреждению:

> Дроперидол противопоказан при подозрении или наличии удлиненного интервала QT, включая пациентов с врожденным синдромом удлиненного QT. При неэффективности иных адекватных методов антиэметической терапии перед введением дроперидола у пациента следует исключить синдром удлиненного интервала QT (440 *мс* у мужчин, 450 *мс* у женщин) путем проведения 12-канальной ЭКГ, при этом мониторинг ЭКГ должен продолжаться 2-3 *ч* после введения препарата. Дроперидол следует назначать с крайней осторожностью пациентам с высоким риском развития синдрома удлиненного QT, например, пациентам с электролитными нарушениями, а также при проведении ингаляционной анестезии и введении опиоидов.

Указанное выше предостережение FDA относительно использования дроперидола вызвало разногласие между врачами, продолжающими видеть пользу от его назначения в низких дозах для профилактики ПОТР. Согласно исследованию White с соавт., общая анестезия сама по себе ведет к удлинению QT примерно с 400 *мс* до 430 *мс*, а среднее удлинение QT при интраоперационном введении плацебо, 0,625 *мг* или 1,25 *мг* дроперидола составило 12, 15 и 22 *мс,* соответственно.[127] Отметим, что анестетик по сравнению с дроперидолом оказывал гораздо бóльший эффект на продолжительность QTc и ассоциировался со значительно большей индивидуальной вариабельностью. С другой стороны, установлен случай удлинения QT на 133 *мс* после введения 1,25 *мг* дроперидола. Charbit с соавт. изучали влияние 0,75 *мг* дроперидола или 4 *мг* ондансетрона, назначавшихся в качестве экстренного лечения ПОТР у пациентов отделения посленаркозного пробуждения, на продолжительность интервала QT.[128] Установлено удлинение QTc после анестезии у более чем 40% пациентов, при этом среднее значение максимального прироста QTc составило 17 *мс* после дроперидола и 20 *мс* после ондансетрона (Рис. 86-12). Это поднимает вопрос о клинической релевантности пролонгации QT. Комитет патентованных медицинских продуктов в Великобритании считает удлинение QT менее чем на 30 *мс* недостаточно клинически значимым. К тому же, основываясь на данных, полученных у пациентов с врожденным синдромом удлиненного QT, его пролонгация на 10 *мс* соответствует отношению риска 1,056, что означает повышение риска на 18% (RR 1,18) при удлинении на 30 *мс* и удвоение риска (RR 2,06) при удлинении на 133 *мс*.[129] На основании этих данных риск от назначения дроперидола для здоровых пациентов с нормальной электрокардиограммой приближается к пренебрежимо малому. Однако трудно исключить вероятность того, что назначение дроперидола совместно с другими препаратами, удлиняющими интервал QT, не спровоцирует возникновение клинически значимого удлинения QT, приводящего к аритмии по типу *torsades de pointes*.[130]

По причине обозначенных выше предостережений в отношении назначения дроперидола возрос интерес к галоперидолу, эффективность которого, как показали проведенные исследования, сопоставима с эффективностью ондасетрона.[131,132] Однако наблюдения аритмий и ассоциированной с галоперидолом смерти заставили FDA издать предупреждение о том, что галоперидол может быть назначен только внутримышечно, а внутривенное введение должно расцениваться как не соответствующее инструкции.

Ализаприд, перфеназин, (десентан, трилафон) и прохлорперазин (компазин) (последние два препарата являются нейролептиками мощного действия) также являются антагонистами дофамина, но используются реже и обладают дополнительным механизмом действия. Хотя эффективность этих препаратов сравнима с эффективностью других антиэметиков, они не изучены должным образом, так как ограниченное число пациентов, включенных в исследование, не позволило обеспечить необходимую мощность для обнаружения всех эффектов терапии.[104] Основной причиной их редкого использования может быть побочный седативный эффект, задерживающий пробуждение пациента после операции.

Антагонисты гистамина

Дифенгидрамин (бенадрил) и дименгидринат (аминофиллиновая соль дифенгидрамина) относятся к группе

Табл. 86-2 Механизмы действия, дозы и показатели эффективности всех исследованных анитэметиков со статистически значимыми результатами

Антиэметики	Первоначальное (другое) действие, механизмы	Часто исследованные дозы для взрослых, данные в/в, если не указано другое	Отношение рисков (RR) сравнимое с плацебо, при котором встречается статистическая значимость			Комментарий данных
			Тошнота	Рвота	ПОТР	
Метоклопрамид	D_2, прокинетик, (5-HT_3)	10 или 20 *мг*	0,82	0,76	0,76	
		10 *мг*		0,80	0,78	CO[116]
		25 *мг*	0,75	0,71	0,74	Большой РКИ[117]
		50 *мг*	0,57	0,60	0,63	Большой РКИ[117]
Дроперидол	D_2 (α_1)	0,625-1,25 *мг*	0,65	0,65	0,62	Седатационный RR = 1,32, сниженная головная боль RR = 0,79, FDA предупреждение черного ящика
Галоперидол	$D_{2,3,4}$ (D_1), 5-HT_2	0,5 *мг* в/м, 1 *мг*	0,48	0,23, 0,38		[195,196] Предупреждение FDA
Ализаприд	D_2, прокинетик	50-200 *мг*	0,65	0,49		Нет данных доза-ответ
Перфеназин	D_2, (D_1), H_1, 5-HT_2	2,5-5 *мг* в/м или в/в		0,70		
Прохлорперазин	D_2 (M, α_1, H_1)	6,25-12,5 *мг* в/м или в/в или 3-6 *мг* буккально	0,73	0,68	0,68	
Дименгидринат или дифенгидринат	H_1 (M)	31,25-62,5 *мг* в/в, 50-*мг* суппозитории		0,61	0,71	Сонливость RR = 9,0
Циклизин	H_1 (M)	50 *мг* в/в или в/м	0,67	0,55	0,67	
Прометазин	H_1 (M)	12,5-25 *мг* или 12,5- 50 *мг* в/м			0,46	Риск сосудистого некроза
Гиосцин (скополамин)	M	1,5-*мг* пластырь	0,63	0,65	0,71	Сухость во рту RR = 1,25
			0,49	0,43	0,46	CO малых исследований[135]
			0,71	0,68	0,78	CO больших исследований[135]
Ондансетрон	5-HT_3	4 *мг*	0,68	0,54	0,56	Головная боль RR = 1,16, Предпочтительнее в конце операции
Доласетрон	5-HT_3	12,5-50 *мг*	0,82	0,62	0,72	Предупреждение об аритмии (Канада)
Гранисетрон	5-HT_3	1 *мг*	0,67	0,42	0,56	Данные из одного центра исключены[146]
Трописетрон	5-HT_3	Все дозы	0,77	0,60	0,72	Сниженное головокружение RR = 0,37
		2 *мг*	0,75	0,67	0,71	CO[197]
		5 *мг*	0,69	0,56	0,69	CO[197]
Диазепам, лоразепам	$GABA_A$, модуляции	10 *мг* per os 2-2,5 *мг* per os	0,50, 0,55			
Мидазолам	$GABA_A$, модуляции	2-5 *мг* в/в 7,5-15 *мг* per os		0,73		
Дексаметазон	Неизвестен	4-8 *мг*	0,58	0,51	0,48	Медленное начало, предпочтительнее после индукции
Апрепитант	NK_1	Капсула 40 *мг* per os				Активный контроль с ондансетроном: Такой же эффективный против тошноты, но значительнее более эффективен против рвоты: RR = 0,38 (0,13-0,64)[158] 0,55 (0,32-0,79)[159]

CO – систематический обзор, РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

Данные первоначально основаны на кохрановском обзоре от Carlisle и Stevenson[104], пока не указано другое. Исходные данные цитированы, если данные основаны на «< или =» 3 РКИ или если считается, что более специфический мета-анализ обеспечит более детальную информацию. Данные эффективности оставлены пустыми, если данные недоступны или не было найдено статистической значимости

антагонистов H_1-гистаминовых рецепторов, обладают слабой антихолинергической (антимускариновой) активностью и эффективны в плане лечения морской болезни (см. Табл. 86-2).[104,133] Циклизин (марезин) и прометазин (атозил, фенегран) обладают сходными антигистаминными и антихолинергическими свойствами, в связи с чем они противопоказаны при глаукоме и гипертрофии простаты. Все неспецифические антагонисты гистаминовых рецепторов оказывают побочный седативный эффект, замедляющий пробуждение, в случае их назначения незадолго до окончания анестезии. Дифенгидрамин, циклизин и прометазин эффективны для предупреждения ПОТР и характеризуются значениями RR 0,71; 0,67 и 0,46, соответственно.[104] К их побочным эффектам относится сонливость (RR 9,0),[104] а также недержание мочи, сухость во рту, затуманенное зрение и редко наблюдаемые экстрапирамидные симптомы.[104,133] Сообщается также о возможности возникновения на фоне приема прометазина участков некроза сосудистого генеза, требующих проведения кожной пластики и/или ампутации конечности, что дало основание FDA предостеречь от его использования (2006).

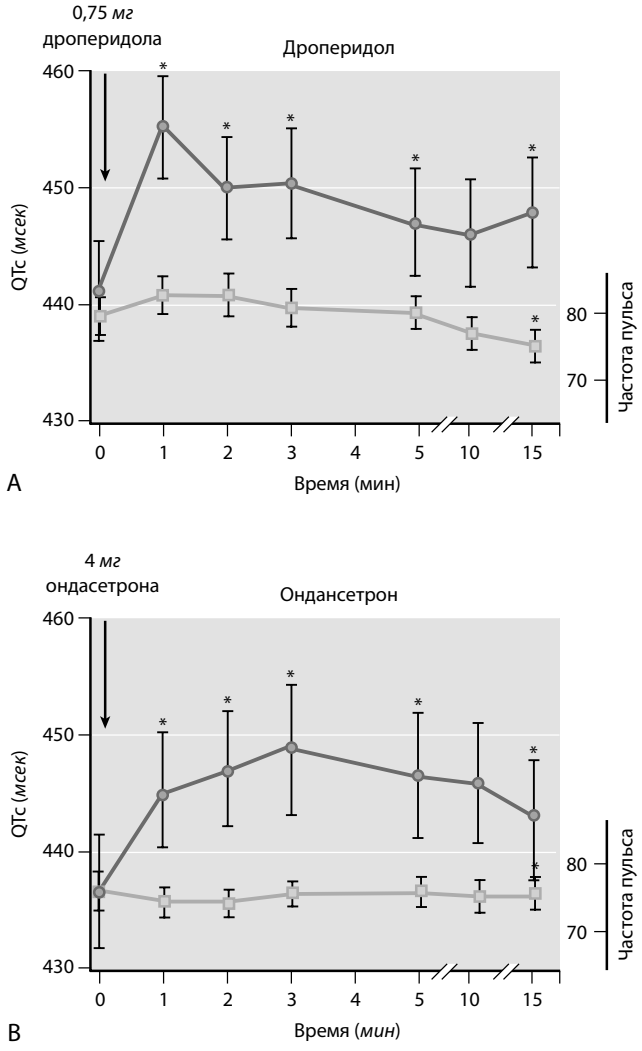


Рис. 86-12 Удлинение интервала QT после лечения послеоперационной тошноты и рвоты дроперидолом и ондансетроном. *(Charbit B., Albaladejo P, Funck–Brentano C, et al: Prolongation of QTc interval after postoperative nausea and vomiting treatment by droperidol or ondasetron. Anesthesiology 102: 1094-1100, 2005.)*

Препараты с антихолинергическим действием

Данные об антиэметических свойствах атропина противоречивы. Например, при устранении нервно-мышечного блока назначение атропина перед введением неостигмина сопровождалось меньшей частотой послеоперационной рвоты в сравнении с гликопирролатом.[47,104] Возможным объяснением этого факта является характерная для атропина (в отличие от гликопирролата) способность проникать через гематоэнцефалический барьер. Однако эффективность атропина не отличалась от эффекта плацебо,[104] что может быть связано с его коротким периодом полувыведения. Скополамин, другой препарат с центральным антихолинергическим (антимускариновым) действием, как и атропин, имеет относительно короткий период полувыведения. Это ограничение можно преодолеть при использовании трансдермальных форм препарата, обеспечивающих более выгодный фармакокинетический профиль с периодом действия до 72 *ч*. Антиэмитическое действие скополамина доказано в отношении предупреждения морской болезни и рвоты,[134] а скополаминовый пластырь эффективен для предупреждения ПОТР, RR 0,63 и 0,65 соответственно.[104] Большая продолжительность его действия особенно полезна для профилактики тошноты и рвоты у амбулаторных пациентов после выписки из стационара. Тем не менее назначение скополамина сопряжено с бóльшей частотой таких побочных эффектов, как затуманенное зрение (18%), сухость слизистых (8%), головокружение (2%) и возбуждение (1%).[135]

Антагонисты серотонина

Ондасетрон был первым антагонистом серотонина, примененным в медицинской практике, и его внедрение было существенным достижением в предупреждении ранней тошноты и рвоты на фоне химиотерапии. Он оказался намного эффективнее и вызывал меньше побочных эффектов (при отсутствии экстрапирамидных симптомов и седации) в сравнении с ранее назначавшимися антиэметиками. Неудивительно, что имея столь выраженный эффект в отношении предупреждения индуцированной химиотерапией тошноты и рвоты, ондасетрон завоевал репутацию антиэметика, наиболее эффективного для предупреждения ПОТР. Это впечатление было в дальнейшем усилено публикацией подтверждающих положительный эффект ондасетрона данных, включение которых в мета-анализ могло бы, согласно Tramer с соавт., на 23% повысить оценку его эффективности.[136] Согласно мета-анализу, выполненному Carlisle с соавт., риск снижения тошноты и рвоты составил 0,68 и 0,54.[104] Это сравнимо с эффективностью других изученных в мета-анализах антиэметиков, например, дексаметазона и дроперидола (отметим, что результаты мета-анализов обычно более позитивны, чем результаты отдельных крупных исследований, что обусловлено погрешностями публикаций). Например, в IMPACT (большом мультицентровом рандомизированном контролируемом исследовании факториального плана) установлено, что отношение риска для 4 *мг* ондансетрона, 4 *мг* дексаметазона и 1,25 *мг* дроперидола составило 0,76, 0,76 и 0,74, соответственно. Таким образом, для каждого препарата значение RRR составило примерно 25%.[56] Напомним, что период полувыведения ондансе-

трона равен 4 *ч* и его метаболизм связан с CYP2D6, таким образом, при селективном генетическом полиморфизме энзима P450 может наблюдаться снижение эффективности препарата в результате повышения его метаболизма.[137] По причине полиморфизма ондасетрон может оказаться более эффективным при назначении в конце операции по сравнению с его введением после индукции анестезии.[138,139]

Другими высоко специфичными антагонистами 5-HT_3 рецепторов являются месилат доласетрона, а также образующийся в печени его активный метаболит гидродоласетрон, период полувыведения которого почти в два раза длиннее, чем у ондасетрона. В целом все высоко селективные антагонисты серотонина обладают сходной активностью при назначении их в эквипотенциальных дозах. Минимально эффективная доза ондасетрона (т. е. такое значение, повышение которого не приводит к увеличению клинических преимуществ) составляет 4 *мг*. В отношении доласетрона Korttila и соавт. установили, что доза 50 *мг* эффективнее 25 *мг* и эквивалентна 4 *мг* ондансетрона.[140] Это, однако, противоречит результатам исследования Phillip и соавт., считающих минимальной эффективной дозу 12,5 *мг*, которая и одобрена FDA для предупреждения ПОТР.[141]

Гранисетрон, также относящийся к группе высоко специфичных антагонистов 5-HT_3 рецепторов, имеет в два раза бóльшую продолжительность полувыведения по сравнению с ондасетроном. Рекомендуемая FDA доза для предупреждения ПОТР составляет 1 *мг*. Это основано на результатах исследования Wilson и соавт., установивших значение отношения риска развития послеоперационной рвоты для доз 0,1, 1,0 и 3,0 *мг* 0,94 (незначимо), 0,56 и 0,66 соответственно.[142] В другом исследовании изучалась эффективность 2, 5, 10 и 20 *мкг/кг* и было установлено, что 5 *мкг/кг* (0,35 *мг* для взрослого пациента с весом 70 *кг*) соответствуют минимально эффективной дозе.[143] Несмотря на результаты этих относительно крупных рандомизированных контролируемых исследований, в последнее время проведен ряд работ, заставляющих признать дозу 0,1 *мг* минимально эффективной для профилактики ПОТР. В одной из них у пациенток с абдоминальной гистерэктомией сравнивали эффективность дозы 0,1, 0,2, 0,3 *мг* и плацебо.[144] Хотя все три дозы были ассоциированы с меньшей частотой рвоты в течение первых 6 *ч* после операции, значимой разницы в течение первых послеоперационных суток не обнаружено. В другом исследовании, включавшем пациентов с лапароскопическими вмешательствами, сравнивалась комбинация 8 *мг* дексаметазона с 0,1 *мг* гранисетрона или 4 *мг* ондансетрона.[145] Однако в это исследование вошло недостаточное для выявления статистически значимого различия число пациентов, и частота рвоты в первые 2 *ч* после операции составила 6% в группе гранисетрона и 3% в группе ондансетрона. Заметим, что большинство исследователей отмечает большую эффективность ондасетрона в предупреждении ПОТР, однако эти исследования исходят из одного центра, что заставляет усомниться в их валидности.[146,147] На сегодняшний день FDA рекомендует назначать гранисетрон для предупреждения ПОТР в дозе 1 *мг* (но не 0,1 *мг*).

Тогда как все антагонисты серотонина обладают одинаковой эффективностью, палоносетрон является исключением не только из-за более длительного периода полувыведения, составляющего около 40 *ч*, но и в связи с его способностью предотвращать отсроченную тошноту и рвоту у больных на фоне химиотерапии, у которых антагонисты серотонина обычно не эффективны. Пока еще нет доказательств того, что данная особенность препарата обусловливает большую его эффективность в плане предупреждения ПОТР, а также тошноты и рвоты, возникающих после выписки у амбулаторных пациентов.

Дексаметазон

Эффективность дексаметазона как антиэметика хорошо доказана,[56,104] а эксперименты на животных позволили выяснить, что его антиэмитический эффект обусловлен угнетением ядер солитарного тракта, но не *area postrema*.[148] В большинстве ранних работ изучалась доза дексаметазона, равная 8-10 *мг*,[120,149] но на сегодняшний день в ряде небольших исследований получены доказательства того, что минимально эффективным является назначение 2,5-5 *мг* дексаметазона.[150-152] Дексаметазон характеризуется медленным началом действия, в связи с чем его лучше назначать в более ранние сроки.[153] Согласно Carlisle и Stevenson, значение RR для дексаметазона составляет 0,58 в отношении тошноты и 0,51 – рвоты,[104] и прямые попарные сравнения установили, что дексаметазон настолько же эффективен, как ондансетрон или дроперидол.[56,104]

Антагонисты нейрокинина

Субстанция P является регуляторным пептидом, который связывается с рецепторами нейрокинина-1 (НК-1), обнаруженным в афферентных окончаниях блуждающего нерва в желудочно-кишечном тракте. В 1950-х гг. субстанция P была обнаружена в тех областях центральной нервной системы, которые, как считают, вовлечены в формирование рвотного рефлекса.[154] Тем не менее прошло более 40 лет, прежде чем после проведения исследований на животных стало понятно, что антагонисты НК-1 рецепторов могут быть высокоэффективными против широкого диапазона эметогенных стимулов.[155] Несколько лет спустя Diemunsh и соавт. в пилотном исследовании антагониста НК-1 GR205171 показали его клиническую эффективность при лечении ПОТР после больших гинекологических операций.[156] Работа в этом направлении была продолжена в мультицентровом исследовании CP-122,721, выполненном White.[157] Было показано,

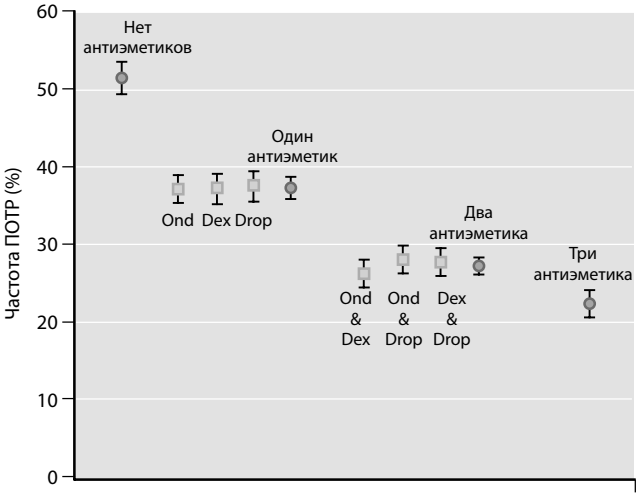


Рис. 86-13 Снижение ПОТР при назначении ондансетрона, дексаметазона и дроперидола изолированно или в комбинации. *(По Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, et al: A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. N Engl J Med 350:2441-2451, 2004.)*

что препарат в дозе 200 *мг* снижает частоту послеоперационной рвоты с 50% до 10%, что соответствует значению RR 0,2 и RRR 80%, и является намного более эффективным противорвотным средством, чем все ранее известные антиэметики. Выраженная антиэметическая способность антагонистов НК-1 рецепторов подтверждена на примере исследования апрепитанта – первого препарата из этого класса, разрешенного FDA для клинического применения. В мультицентровом трехгрупповом исследовании 4 *мг* ондансетрона, вводимого внутривенно, сравнивали с 40 *мг* и 125 *мг* апрепитанта, назначаемого через рот.[158] Хотя тошнота встречалась в сравниваемых группах одинаково часто, частота рвоты составила 26%, 10% и 5% соответственно. Учитывая, что ондансетрон снижает риск рвоты примерно на 26%,[56] включение плацебо-группы в данное исследование могло бы повысить этот показатель до 35%. В этом случае значение RR для 40 и 125 *мг* апрепитанта составило бы 0,3 и 0,15 при сравнении с плацебо, т.е. RRR находилось бы в пределах 70 и 85%, что, опять же, отражает его бóльшую эффективность по сравнению с другими антиэметиками. В аналогичном международном исследовании апрепитанта (вновь без контрольной плацебо-группы) получены похожие (но менее впечатляющие) результаты.[159] В этом исследовании частота рвоты при внутривенном введении 4 *мг* ондансетрона и назначении через рот 40 *мг* и 125 *мг* апрепитанта составила 29%, 16% и 14%, соответственно. В дозе 40 *мг* апрепитант одобрен FDA для предупреждения ПОТР. В будущем на рынке, возможно, появятся и другие антагонисты НК-1 рецепторов, такие как касопитант и ролапитант. Однако следует заметить, что хотя антагонисты НК-1 рецепторов и представляются наиболее эффективными для предупреждения рвоты, их эффективность в отношении профилактики тошноты может быть низкой. В связи с тем, что оригинальные препараты более дороги, чем дженерики, естественно, что они будут назначаться преимущественно пациентам с высоким риском ПОТР. Тем не менее великолепный антиэметический профиль антагонистов НК-1 рецепторов делает их идеальными препаратами для снижения медицинского риска, обусловленного рвотой после определенных процедур (например, фиксация проволокой нижней челюсти, нейрохирургические процедуры и операции на верхнем этаже брюшной полости).

Комбинации и мультимодальная терапия

Ни один из современных доступных антиэметиков не способен полностью устранить вероятность ПОТР. По данным мета-анализа Carlisle и Stevenson значение RR для одобренных FDA «эффективных» антиэметиков составило 0,65%, а RRR – 35%.[104] Учитывая, что малые исследования потенциально чаще публикуются в том случае, если в них получен позитивный результат, «истинное» значение RRR скорее всего оказывается менее 35%. Фактически в крупном мультицентровом исследовании получено значение RR для ондансетрона, дексаметазона и дроперидола в диапазоне 0,75, т.е. значение RRR было с большей вероятностью 25%, чем 35%.[56]

Принимая во внимание ограниченную антиэметическую эффективность профилактического режима назначения антиэметиков, Scuderi с соавт. впервые изучили мультимодальный подход.[160] У пациентов, подвергшихся лапароскопии в амбулаторных условиях, они изучали комбинацию антиэметических препаратов (группа 1, n=60), которая состояла из препаратов, назначаемых перед операцией (аксиолизис мидазоламом в дозе 10-30 *мкг/кг*, инфузия кристаллоидов 10 *мл/кг*) и во время операции (0,625 *мг* дроперидола, 10 *мг* дексаметазона, индукция и поддержание анестезии ремифентанилом/пропофолом, декомпрессия желудка, 30 *мг* кеторолака, 1 *мг* ондансетрона в конце операции и 25 *мкг* фентанила за 10 *мин* до ее окончания). Пациенты II и III групп получили сбалансированную анестезию севофлураном с закисью азота и фентанилом в сочетании с (n=42) или без (n=37) 4 *мг* ондансетрона. В I группе, где был осуществлен мультимодальный режим, ни у одного пациента не было рвоты, и только один из 60 пациентов (1,7%) испытал тошноту перед выпиской из больницы. Наоборот, тошнота наблюдалась у 10 пациентов II группы (24%) и у 15 из III группы (42%). Хотя это исследование продемонстрировало впечатляющее снижение ПОТР, его дизайн не позволяет определить, какой вклад в снижение ПОТР вносит каждое вмешательство. К тому же, не было ясно, насколько взаимосвязаны различные антиэметические интервенции, например, вносят ли вклад в получение положительных результатов определенные синергичные комбинации.

Это послужило основанием к разработке IMPACT – международного мультицентрового протокола для оценки антиэметической комбинации в контролируемом клиническом исследовании факторального плана.[56,161] В этом исследовании 4123 пациентов были случайным образом распределены в одну из 64 возможных комбинаций шести профилактических интервенций: 4 *мг* ондансетрона или нет ондансетрона; 4 *мг* дексаметазона или нет дексаметазона; 1,25 *мг* дроперидола или нет дроперидола; пропофол или летучий анестетик; азот или закись азота; ремифентанил или фентанил. Ондансетрон, дексаметазон и дроперидол каждый в отдельности снизили риск ПОТР примерно на 26% (RR 0,74).[56] Пропофол снизил риск на 19%, закись азота на 12%; комбинированный RRR пропофола без закиси азота (т. е. тотальная внутривенная анестезия) был сходен с RRR каждого из исследованных антиэметиков. Это исследование позволило понять следующее. Во-первых, оно продемонстрировало, что все интервенции оказывали эффект независимо друг от друга; поэтому RR для комбинированных антиэметических интервенций может быть рассчитан путем умножения относительных рисков, характерных для каждой интервенции в отдельности. Например, RR для тройной комбинации ондансетрон + дексаметазон + дроперидол равен 0,74 × 0,74 × 0,74 = 0,41; т.е. назначение трех антиэметиков, каждый из которых снижает риск примерно на четверть, соответсвует RRR 1-0,41=59%. На Рис. 86-13 показано, что все три антиэметика, так же как и все три удвоенные комбинации, одинаково эффективны в связи с отсутствием взаимодействия. Во-вторых, было продемонстрировано, что эффективность препаратов, оцененная на основании OR или RR, не зависит от риска для пациента. Как результат, эффективность (в абсолютной разнице риска или NNT) первоначально определяется базовым риском пациента, а не выбором антиэметика, и добавление другого антиэметика в комбинированный режим дает все меньше и меньше дополнительного преимущества по мере снижения риска пациента. Например, у некурящей женщины без указания на ПОТР или морскую болезнь в анамнезе при ожидаемом назначении опиоидов в послеоперационном периоде риск ПОТР составляет примерно 60%.[5] Если она получит антиэметик (т.е. 4 *мг* дексаметазона), ее риск снизится до 44% (Табл. 86-3; 0,6 x 0,74 = 0,44), это означает, что абсолютный риск разницы будет 16%.

Табл. 86-3 Предполагаемая частота ПОТР как функция базового риска, предполагая, что каждое вмешательство снижает относительный риск на 26% (значения представлены в %)

Количество интервенций				
Ни одного*	**Одно**	**Два**	**Три**	**Четыре**
10	7	5	4	3
20	15	11	8	6
40	29	22	16	12
60	44	33	24	18
80	59	44	32	24

Таблица из Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, et al: A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. N Engl J Med 350:2441-2451, 2004

*Иллюстрированный уровень базового риска 10%, 20%, 40%, 60% и 80% отражает 0, 1, 2, 3 и 4 фактора, рассматриваемых в упрощенной шкале риска[5]

$$RRR = 1 - RR$$

$$\text{Абсолютный риск} = \text{Риск пациента} \times RRR$$

$$\text{Риск пациента} \times (1 - RR)$$

Если она получает тройную антиэметическую терапию, риск будет снижен примерно до 20%, а четвертый антиэметик снизит риск до 18% (см. Табл. 86-3). Добавление четвертого антиэметика проявится, таким образом, в 6% разнице абсолютного риска, т.е. в менее чем двукратном снижении, по сравнению с первым антиэметиком. Очевидно, что первый антиэметик обладает наиболее высокой эффективностью, и дополнительное профилактическое назначение антиэметиков ассоциировано с меньшей *эффективностью* по причине уже сниженного базового риска. Другим примером может быть курящий мужчина, которому предстоит выполнение кратковременного вмешательства, не требующего введения опиоидов в послеоперационном периоде и имеющего риск, равный 10%.[5] Даже первый входящий в комбинацию антиэметик снизит риск в самом лучшем случае не более чем на 3% (см. Табл. 86-3). Определяющим здесь является то, что базовый риск пациента является главным определяющим фактором эффективности противорвотных вмешательств, поэтому проведение профилактики ПОТР редко оправдывает себя у пациентов низкого риска, назначение монотерапии у пациента со средним риском, вероятно, будет иметь значение, а у пациента с высоким риском комбинированная терапия будет приносить наибольшую пользу.[56]

Альтернативные или адъювантные подходы

Имбирю часто приписывают выраженный противорвотный эффект, однако результаты большинства исследований оказались отрицательными, а мета-анализы дали противоречивые выводы.[162-164] Данные всеобъемлющего обзора Carlisle и Stevenson о недостаточной доказательности антиэмитического эффекта имбиря позволяют усомниться в эффективности такого назначения для предупреждения тошноты и рвоты.[104]

Свободный режим восполнения жидкости организма с помощью кристаллоидов с целью снижения тошноты был впервые описан группой во главе с Chung.[165] Однако интересен тот факт, что это мало эффективно в раннем послеоперационном периоде[166,167] и, наоборот, становится более эффективным в позднем периоде.[165,168] Можно предположить, что коррекция предоперационного дефицита жидкости снижает необходимость питья больших объемов в позднем послеоперационном периоде, тем самым снижая вероятность возникновения ПОТР. Будущие исследования, возможно, добавят ясности в этот вопрос.

Опубликованы результаты изучения эффективности стимуляции классической акупунктурной точки P6 (шестая точка перикардиального меридиана на ладонной поверхности кисти) для предупреждения ПОТР.[169-173] Lee с соавт., проводя в 2004 г. кохрейновский обзор, выявили 26 исследований и установили значение RR 0,72 для тошноты и 0,71 для рвоты в сравнении с плацебо.[174] Как показали White и соавт., этот эффект сравним с эффектом традиционных антиэметиков.[175] Эти положительные результаты поднимают вопрос о том, почему стимуляция P6 так редко используется для предупреждения ПОТР. По причине малочисленности большинства исследований Lee с соавт. выполнили вторичный симуляционный анализ, который позволил предположить, что необъективность публикаций в большей мере отражается на данных в отношении тошноты, но не рвоты.[176] На основании опубликованных доказательств представляется, что стимуляция точки P6 на кисти посредством акупунктуры, электроакупунктуры, чрескожной стимуляции нерва, лазерной стимуляции, с помощью аку-стимулирующего прибора и акупрессуры является эффективным способом предупреждения ПОТР.

Специфические условия

Педиатрическая анестезия

(см. также Гл. 82)

В детской популяции проведено небольшое количество исследований, и они в бóльшей степени посвящены послеоперационной рвоте (ПОР), так как оценка тошноты может быть затруднена у детей младшего возраста.[177,178] В ряде работ изучались факторы риска,[179] но только в одном хорошо продуманном мультицентровом проспективном исследовании была разработана предсказательная модель ПОР (см. раздел «Оценка риска»).[69] Заметим, что хотя влияние вида оперативного вмешательства весьма противоречиво у взрослых, операции по поводу косоглазия и особенно миопексия (операция Фадена),[96,180] как это было установлено Eberhart и соавт., являются независимыми предикторами ПОР у детей.[69] В это же время, вопреки широко распространенному мнению, мало доказан тот факт, что абдоминальные вмешательства или аппендэктомия являются независимыми предикторами ПОР.

Что касается антиэметиков, представляется, что они обладают одинаковой эффективностью у детей и взрослых. Выполнено не много тщательных исследований зависимости эффекта от дозы антиэметиков у взрослых и еще меньше – у детей. Поэтому большинство педиатрических доз установлены произвольно из расчета 1/50-1/25 дозы взрослых на килограмм веса.

Тошнота и рвота после выписки

В США в настоящее время более 60% операций выполняются в условиях амбулаторной клиники. В добавление к тому, что рвота является важной причиной задержки выписки из клиники и повторного поступления, ПОТР может представлять серьезную проблему для пациента после возвращения домой (см. также Гл. 78).[181,182] На сегодняшний день встречаемость тошноты и рвоты после выписки не изучена в большом масштабе, но в систематическом обзоре Wu с соавт. установлено, что тошнота наблюдается у 8%, а рвота – у 17% пациентов данной категории,[183] при этом Carrol с соавт. обнаружили, что 35% пациентов при этом испытывали значительный дистресс, который отсрочил возобновление их нормальной деятельности.[184] В большинстве случаев пациенты ожидают спонтанного исчезновения симптомов и не обращаются к врачу за помощью. Таким образом, важность проблемы до конца не осознана, и исследования риска пациента продолжаются в настоящее время.

Интересен тот факт, что значение RRR антиэметиков одинаковое в отношении ПОТР и тошноты и рвоты после выписки. Например, в соответствии с систематическим обзором Gupta с соавт., RR в отношении тошноты после выписки для ондансетрона в дозе 4 *мг* составляет 0,77, дроперидола в дозе более 1 *мг* – 0,68 и дексаметазона – 0,55.[185] Заметим, что короткодействующие препараты не так эффективны, особенно когда назначаются в минимально эффективной дозе, и что антиэметики с большой продолжительностью действия более предпочтительны. Поэтому дексаметазон, скополамин (благодаря продолжительному высвобождению из пластыря), палоносетрон и антагонисты НК-1-рецепторов могут по праву считаться препаратами выборами для предупреждения тошноты и рвоты после выписки. Конечно, для подтверждения этой гипотезы необходимы дальнейшие исследования, особенно с новым составом пациентов.

Экстренное лечение

При том, что существует большое количество исследований роли антиэметиков в предупреждении ПОТР, относительно небольшое количество работ относится к их использованию для экстренного лечения ПОТР. Фактически, когда Tramer и соавт. провели количественный систематический обзор по экстренной терапии тошноты и рвоты, только 18 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований соответствовали критериям включения.[186] Было выявлено снижение абсолютного риска на 20-30%, что соответствовало значению RRR 20-30%, установленного для предупреждения ПОТР в больших исследованиях[56] (заметим, что в исследованиях экстренного лечения снижение абсолютного риска и значение RRR были эквивалентны, потому что у всех пациентов, потребовавших лечения, изначально наблюдались симптомы). Фактически Scuderi и соавт. продемонстрировали, что раннее лечение ПОТР приводит к таким же показателям времени выписки, ожидаемому обращению и времени восстановления нормальной активности, какие характерны для рутинной профилактики.[97] Эти данные, однако, не относятся к степени комфорта пациента, если только возможно измерить степень удовлетворения пациента.

Что касается лечебных доз препаратов, назначение 1 *мг* ондансетрона имеет такую же эффективность (efficacy), но клинически более результативно (effectiveness), чем профилактическое введение 4 *мг* ондасетрона.[187,188] Таким образом, для достижения лечебного эффекта необходимо введение только четверти профилактической дозы. Антагонисты серотонина используются не только для профилактики, но являются и наиболее часто используемыми антиэметиками для лечения ПОТР.[189] Одной из причин может быть то, что на сегодняшний день антагонисты серотонина являются единственной доступной для внутривенного введения группой антиэметиков с быстрым началом действия и отсутствием побочного седативного эффекта. Как было упомянуто ранее, антагонисты серотонина являются высоко селективными и блокируют почти все доступные серотониновые рецепторы. Таким образом, можно предсказать, что если ондансетрон использовался для профилактики, последующее его назначение для лечения в отделении посленаркозного пробуждения будет неэффективным. Это было подтверждено весомым исследованием Kovac и соавт., включавшим 428 пациентов.[190] Тем не менее, несмотря на доказательства и теоретические предпосылки, ондансетрон все еще продолжает назначаться для лечения после проведенной этим же препаратом профилактики. Подобным образом можно предположить, что лечение гранисетроном, другим антагонистом серотонина, будет неэффективным у пациентов, которые ранее получили ондансетрон для профилактики ПОТР, что было показано Candiotti и соавт.[191] По этой причине как непреложное правило на сегодняшний день принято, что при возникновении ПОТР на фоне профилактического введения антиэметика более эффективно проводить лечение антиэметиком другого класса. Это подтверждено вторичным анализом Habib и соавт., которые доказали, что после профилактики ондансетроном или дроперидолом лечение прометазином более эффективно, чем повторение дозы профилактического средства.[192]

Было показано, что дексаметазон так же эффективен, как ондансетрон, для предупреждения ПОТР.[56] Клинически он характеризуется достаточно медленным наступлением действия, поэтому более эффективен при введении в начале вмешательства, чем ближе к моменту его завершения[153]. Тем не менее Rusch с соавт. удалось продемонстрировать, что при проведении лечения добавление дексаметазона к ондансетрону или галоперидолу увеличивает общий RRR за 24-часовой период.[193]

В заключение, препараты для лечения ПОТР имеют одинаковую эффективность (efficacy) и поэтому лучшую результативность (effectiveness) в сравнении с той, что достигается при их профилактическом использовании. В дополнение, для проведения лечения необходимы более низкие дозы антиэметика, чем для профилактики, при этом предпочтителен препарат, которые не назначался ранее.

Рациональное руководство для ведения пациентов с ПОТР

Большой объем опубликованной информации, посвященной проблеме ПОТР, позволяет анестезиологу выработать обоснованную стратегию предупреждения и лечения ПОТР. В этой связи были разработаны определенные рекомендации. Однако соглашение группы людей принять их

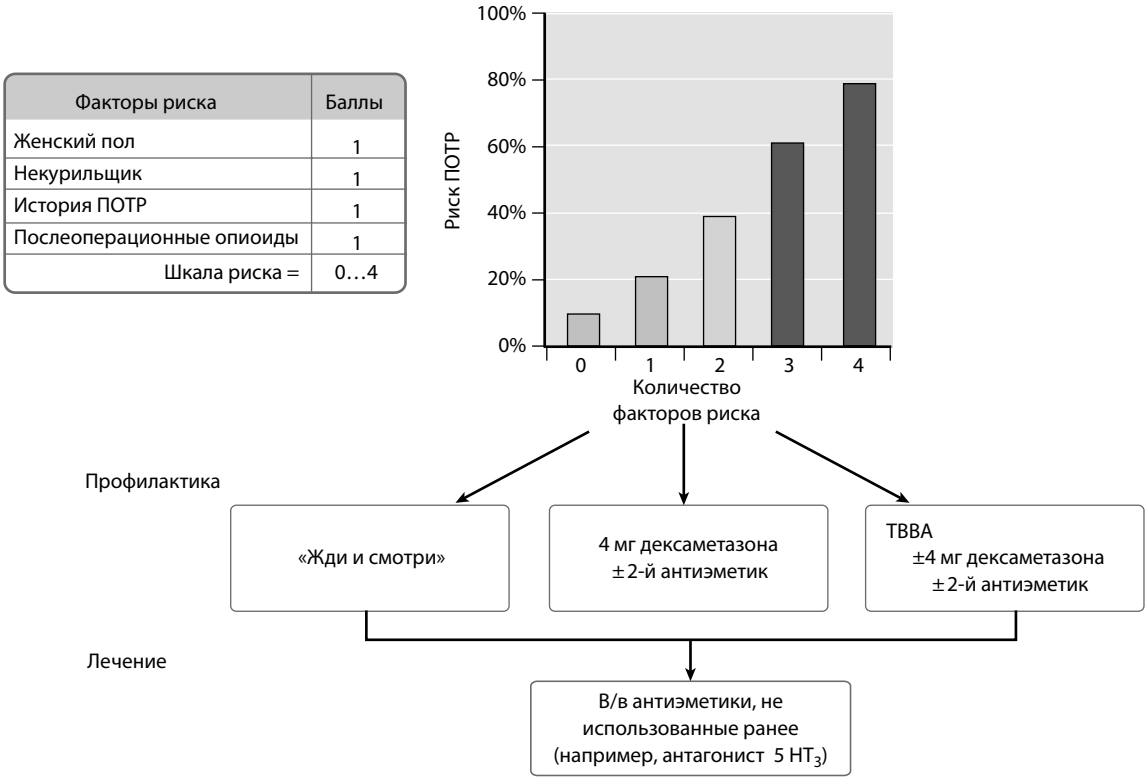


Рис. 86-14 Алгоритм ведения пациента с ПОТР

как руководство к действию не означает того, что они безошибочны. Например, некоторые руководства описывают NNT для различных интервенций как значение, позволяющее сравнить эффективность (efficacy) лекарственных препаратов в разных исследованиях (см. соответствующий раздел, описывающий разницу между efficacy и effectiveness).

Поэтому вместо обобщения рекомендаций различных консенсусов в этом последнем разделе описывается рациональный подход для предотвращения и лечения ПОТР, который базируется на современных знаниях и понимании того, что описано в данной главе. Этот подход должен быть для клиницистов руководством к действию, но не ригидным правилом, так как, безусловно, существует масса других похожих валидных подходов. В этой связи будет полезно помнить правило трех положений: (1) оценить необходимость проведения профилактических мер, (2) проводить превентивные меры в соответствии с нуждами пациента (это включает и модификацию техники анестезии), (3) следить за состоянием пациента и при необходимости начинать немедленное лечение, воздействуя на не задействованные ранее механизмы.

Важность предупреждения ПОТР

Важность этой проблемы определяется степенью риска пациента, потенциальными медицинскими осложнениями, связанными с ПОТР, а также ее значением для пациента и медицинского работника. Рекомендуется оценить риск пациента с использованием шкалы риска, а именно шкалы Apfel и соавт. или Koivuranta и соавт. для взрослых и шкалы Eberhart с соавт. для детей.[4,5,69] Даже несмотря на то, что эти шкалы далеки от совершенства, они обеспечивают лучшую предсказательную ценность в сравнении с наличием ПОТР в анамнезе или видом оперативного вмешательства.[38]

Подбор препарата в зависимости от потребности пациента

Пациенты с ограниченной потребностью в превентивных мерах

В целом профилактическое назначение антиэметиков редко бывает обоснованным, когда риск пациента низкий (т.е. 10-20%).[56] Причина этого в низкой результативности (*effectiveness*) при низком риске, т.е. слишком многие пациенты должны быть пролечены с тем, чтобы только у одного из них был отмечен эффект от лечения. Поэтому нет необходимости в назначении им антиэметических препаратов, которые хотя и редко, но могут вызывать побочные эффекты (седация, головная боль, пролонгация интервала QT, аритмии по типу *torsade de pointes*). Однако, как упоминалось выше, их назначение может быть обоснованным при наличии предпочтений у пациента или в связи с опасными последствиями хирургического плана при возникновении рвоты.

Пациенты, которые нуждаются в некоторых превентивных мерах

При умеренном риске оправдано проведение одной или двух превентивных мер, при этом не обязательно это будет назначение антиэметиков. Это может быть проведение предпочтительно тотальной внутривенной анестезии (TIVA с пропофолом и фентанилом при дыхании воздухом) или назначение 4 *мг* дексаметазона, или проведение мероприятий после индукции анестезии, направленных на минимизацию роли опиоидов в возникновении ПОТР (НПВС, лидокаин, кетамин в низких дозах).

Пациенты, у которых должны быть предприняты серьезные превентивные меры

При высоком или очень высоком риске наиболее эффективным подходом может быть отказ от общей анестезии и мини-

мизация назначения опиоидов в послеоперационном периоде (т.е. проведение периферического нервного блока, спинальная анестезия).[79] Однако если общая анестезия необходима, рекомендуется введение 4 *мг* дексаматезона[56] и дополнительное назначение антиэметика (12,5-25 *мг* прометазина, 31,25-62,5 *мг* дименгидрината или 25-50 *мг* метоклопрамида). Трудно предложить наилучший препарат, так как большинство антиэметиков обладают одинаковой эффективностью[104], и непрямые свидетельства позволяют думать о том, что интервенции с различными механизмами действия лишь дополняют друг друга, т.е. работают независимо.[56] Конечно, вместо TIVA может быть проведена ингаляционная анестезия с дополнительным введением антиэметика, но это приведет к ограничению выбора антиэметика в случае возникновения рвоты в палате пробуждения. Это положение особенно относится к использованию антагонистов серотонина, которые могут эффективно лечить ПОТР и вместе с тем не обладают побочным седативным эффектом.

Помощь без промедления

Вариантами выбора для экстренного лечения ПОТР являются ранее не использовавшиеся вмешательства, если только после их проведения не прошло больше времени, чем период полувыведения препарата.[190] Антагонисты серотонина, в связи с отсутствием у них седативного эффекта, могут быть препаратами выбора в палате послеоперационного пробуждения в том случае, если они не вводились в операционной. Также добавление дексаметазона к доласетрону или галоперидолу может увеличить общее снижение риска проведения лечения (опять же, если он не был назначен ранее).[193] Наконец, стимуляция акупрессурной точки P6 может быть еще одним вариантом, эффективность которого, однако, продемонстрирована в отношении предупреждения ПОТР.

Литература

1. Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM: Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. Br J Anaesth 89:409-423, 2002.
2. Palazzo M, Evans R: Logistic regression analysis of fixed patient factors for postoperative sickness: A model for risk assessment. Br J Anaesth 70:135-140, 1993.
3. Cohen MM, Duncan PG, DeBoer DP, Tweed WA: The postoperative interview: Assessing risk factors for nausea and vomiting. Anesth Analg 78:7-16, 1994.
4. Koivuranta M, Laara E, Snare L, Alahuhta S: A survey of postoperative nausea and vomiting. Anaesthesia 52:443-449, 1997.
5. Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, et al: A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: Conclusions from cross-validations between two centers. Anesthesiology 91:693-700, 1999.
6. Eberhart LHJ, Hogel J, Seeling W, et al: Evaluation of three risk scores to predict postoperative nausea and vomiting. Acta Anaesthesiol Scand 44:480-488, 2000.
7. Visser K, Hassink EA, Bonsel GJ, et al: Randomized controlled trial of total intravenous anesthesia with propofol versus inhalation anesthesia with isoflurane-nitrous oxide: Postoperative nausea with vomiting and economic analysis. Anesthesiology 95:616-626, 2001.
8. Stadler M, Bardiau F, Seidel L, et al: Difference in risk factors for postoperative nausea and vomiting. Anesthesiology 98:46-52, 2003.
9. Watcha MF, White PF: Postoperative nausea and vomiting: Its etiology, treatment, and prevention. Anesthesiology 77:162-184, 1992.
10. Macario A, Weinger M, Carney S, Kim A: Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. Anesth Analg 89:652-658, 1999.
11. Gan T, Sloan F, Dear G, et al: How much are patients willing to pay to avoid postoperative nausea and vomiting? Anesth Analg 92:393-400, 2001.
12. Kerger H, Turan A, Kredel M, et al: Patients' willingness to pay for anti-emetic treatment. Acta Anaesthesiol Scand 51:38-43, 2007.
13. Darkow T, Gora–Harper ML, Goulson DT, Record KE: Impact of antiemetic selection on postoperative nausea and vomiting and patient satisfaction. Pharmacotherapy 21:540-548, 2001.
14. Bremner WG, Kumar CM: Delayed surgical emphysema, pneumomediastinum and bilateral pneumothoraces after postoperative vomiting. Br J Anaesth 71:296-297, 1993.
15. Schumann R, Polaner DM: Massive subcutaneous emphysema and sudden airway compromise after postoperative vomiting. Anesth Analg 89:796-797, 1999.
16. Gold BS, Kitz DS, Kecky JH, Neuhaus JM: Unanticipated admission to the hospital following ambulatory surgery. JAMA 262:3008-3010, 1989.
17. Hill RP, Lubarsky DA, Phillips–Bute B, et al: Cost-effectiveness of prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, droperidol, or placebo. Anesthesiology 92:958-967, 2000.
18. Watcha MF: The cost-effective management of postoperative nausea and vomiting [editorial; comment]. Anesthesiology 92:931-933, 2000.
19. Sanger GJ, Andrews PL: Treatment of nausea and vomiting: Gaps in our knowledge. Auton Neurosci 129:3-16, 2006.
20. Andrews PLR: Physiology of nausea and vomiting. Br J Anaesth 69:2S-19S, 1992.
21. Spiller R: Recent advances in understanding the role of serotonin in gastrointestinal motility in functional bowel disorders: Alterations in 5-HT signalling and metabolism in human disease. Neurogastroenterol Motil 19(Suppl 2):25-31, 2007.
22. Horn CC, Richardson EJ, Andrews PL, Friedman MI: Differential effects on gastrointestinal and hepatic vagal afferent fibers in the rat by the anticancer agent cisplatin. Auton Neurosci 115:74-81, 2004.
23. Laer S, Scholz J, Ritterbach C, et al: Association between increased 5-HIAA plasma concentrations and postoperative nausea and vomiting in patients undergoing general anaesthesia for surgery. Eur J Anaesthesiol 18:833-835, 2001.
24. Lang IM: Noxious stimulation of emesis. Dig Dis Sci 44:58S-63S, 1999.
25. Miller AD, Leslie RA: The area postrema and vomiting. Front Neuroendocrinol 15:301-320, 1994.
26. Wang SC, Borison HL: The vomiting center; a critical experimental analysis. Arch Neurol Psychiatry 63:928-941, 1950.
27. Wang SC, Borison HL: The vomiting center; its destruction by radon implantation in dog medulla oblongata. Am J Physiol 166:712-717, 1951.
28. Wang SC, Borison HL: Copper sulphate emesis; a study of afferent pathways from the gastrointestinal tract. Am J Physiol 164:520-526, 1951.
29. Wang SC, Borison HL: A new concept of organization of the central emetic mechanism: Recent studies on the sites of action of apomorphine, copper sulfate and cardiac glycosides. Gastroenterology 22:1-12, 1952.
30. Borison HL, Wang SC: Physiology and pharmacology of vomiting. Pharmacol Rev 5:193-230, 1953.
31. Shupak A, Gordon CR: Motion sickness: Advances in pathogenesis, prediction, prevention, and treatment. Aviat Space Environ Med 77:1213-1223, 2006.
32. Golding JF, Gresty MA: Motion sickness. Curr Opin Neurol 18:29-34, 2005.
33. Sherman CR: Motion sickness: Review of causes and preventive strategies. J Travel Med 9:251-256, 2002.
34. Bos JE, Damala D, Lewis C, et al: Susceptibility to seasickness. Ergonomics 50:890-901, 2007.
35. Schwartzberg LS: Chemotherapy-induced nausea and vomiting: Clinician and patient perspectives. J Support Oncol 5:5-12, 2007.
36. Apfel CC, Roewer N: Risk assessment of postoperative nausea and vomiting. Int Anesthesiol Clin 41:13-32, 2003.
37. Sinclair DR, Chung F, Mezei G: Can postoperative nausea and vomiting be predicted? Anesthesiology 91:109-118, 1999.
38. Apfel CC, Kranke P, Eberhart LH: Comparison of surgical site and patient's history with a simplified risk score for the prediction of postoperative nausea and vomiting. Anaesthesia 59:1078-1082, 2004.
39. Eberhart LH, Morin AM, Felbinger TW, et al: [Results of a survey of anesthetists on postoperative nausea and vomiting]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 33:545-551, 1998.
40. Kranke P, Apfel CC, Papenfuss T, et al: An increased body mass index is no risk factor for postoperative nausea and vomiting: A systematic review and results of original data. Acta Anaesthesiol Scand 45:160-166, 2001.
41. Hovorka J, Korttila K, Erkola O: The experience of the person ventilating the lungs does influence postoperative nausea and vomiting. Acta Anaesthesiol Scand 34:203-205, 1990.
42. Hechler A, Naujoks F, Ataman K, Hopf HB: [The incidence of postoperative nausea and vomiting is not effected by routinely applied manual preoxygenation during induction of anesthesia]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 34:684-688, 1999.
43. Hovorka J, Korttila K, Erkola O: Gastric aspiration at the end of anaesthesia does not decrease

postoperative nausea and vomiting. Anaesth Intensive Care 18:58-61, 1990.
44. Trepanier CA, Isabel L: Perioperative gastric aspiration increases postoperative nausea and vomiting in outpatients. Can J Anaesth 40:325-328, 1993.
45. Kerger H, Mascha E, Steinbrecher B, et al: Does nasogastric tube use reduce the risk of postoperative nausea and vomiting? Anesth Analg 2009, in press.
46. Tramer MR, Fuchs–Buder T: Omitting antagonism of neuromuscular block: effect on postoperative nausea and vomiting and risk of residual paralysis. A systematic review. Br J Anaesth 82:379-386, 1999.
47. Cheng CR, Sessler DI, Apfel CC: Does neostigmine administration produce a clinically important increase in postoperative nausea and vomiting? Anesth Analg 101:1349-1355, 2005.
48. Eberhart LH, Morin AM, Georgieff M: [The menstruation cycle in the postoperative phase: Its effect of the incidence of nausea and vomiting]. Anaesthesist 49:532-535, 2000.
49. Eberhart LH, Jakobi G, Winterhalter M, Georgieff M: [Impact of environmental factors on the incidence of postoperative nausea and vomiting: Influence of the weather and cycle of the moon]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 35:635-640, 2000.
50. Kredel M, Goepfert C, Bassi D, et al: The influence of the weather and the phase of the moon on postoperative nausea and vomiting. Acta Anaesthesiol Scand 50:488-494, 2006.
51. Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, et al: A risk score to predict the probability of postoperative vomiting in adults. Acta Anaesthesiol Scand 42:495-501, 1998.
52. Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, et al: The discriminating power of a risk score for postoperative vomiting in adults undergoing various types of surgery. Acta Anaesthesiol Scand 42:502-509, 1998.
53. Junger A, Hartmann B, Benson M, et al: The use of an anesthesia information management system for prediction of antiemetic rescue treatment at the postanesthesia care unit. Anesth Analg 92:1203-1209, 2001.
54. Pierre S, Benais H, Pouymayou J: Apfel's simplified score may favourably predict the risk of postoperative nausea and vomiting. Can J Anesth 49:237-242, 2002.
55. Apfel CC, Kranke P, Eberhart LHJ, et al: A comparison of predicting models for postoperative nausea and vomiting. Br J Anaesth 88:234-240, 2002.
56. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, et al: A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. N Engl J Med 350:2441-2451, 2004.
57. van den Bosch JE, Kalkman CJ, Vergouwe Y, et al: Assessing the applicability of scoring systems for predicting postoperative nausea and vomiting. Anaesthesia 60:323-331, 2005.
58. Wallenborn J, Rudolph C, Gelbrich G, et al: The impact of isoflurane, desflurane, or sevoflurane on the frequency and severity of postoperative nausea and vomiting after lumbar disc surgery. J Clin Anesth 19:180-185, 2007.
59. Tarkkila P, Isola J: A regression model for identifying patients at high risk of hypotension, bradycardia and nausea during spinal anesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 36:554-558, 1992.
60. Carpenter RL, Caplan RA, Brown DL, et al: Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. Anesthesiology 76:906-916, 1992.
61. Hesketh P, Navari R, Grote T, et al: Double-blind, randomized comparison of the antiemetic efficacy of intravenous dolasetron mesylate and intravenous ondansetron in the prevention of acute cisplatin-induced emesis in patients with cancer. Dolasetron Comparative Chemotherapy-induced Emesis Prevention Group. J Clin Oncol 14:2242-2249, 1996.
62. Klosterhalfen S, Kellermann S, Pan F, et al: Effects of ethnicity and gender on motion sickness susceptibility. Aviat Space Environ Med 76:1051-1057, 2005.
63. Fell DB, Dodds L, Joseph KS, et al: Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. Obstet Gynecol 107:277-284, 2006.
64. Apfel CC, Greim CA, Goepfert C, et al: Postoperative vomiting: A score for its prediction after inhalational anaesthesia. Der Anaesthesist 47:732-740, 1998.
65. Barr RS, Pizzagalli DA, Culhane MA, et al: A Single dose of nicotine enhances reward responsiveness in nonsmokers: Implications for development of dependence. Biol Psychiatry 63:1061-1065, 2007.
66. Greenland S, Satterfield MH, Lanes SF: A meta-analysis to assess the incidence of adverse effects associated with the transdermal nicotine patch. Drug Saf 18:297-308, 1998.
67. Erhardt S, Schwieler L, Engberg G: Excitatory and inhibitory responses of dopamine neurons in the ventral tegmental area to nicotine. Synapse 43:227-237, 2002.
68. Van den Bosch JE, Moons KG, Bonsel GJ, Kalkman CJ: Does measurement of preoperative anxiety have added value for predicting postoperative nausea and vomiting? Anesth Analg 100:1525-1532, 2005.
69. Eberhart LH, Geldner G, Kranke P, et al: The development and validation of a risk score to predict the probability of postoperative vomiting in pediatric patients. Anesth Analg 99:1630-1637, 2004.
70. Wang SM, Kain ZN: Preoperative anxiety and postoperative nausea and vomiting in children: Is there an association? Anesth Analg 90:571-575, 2000.
71. Eger EI II, Kraft ID, Keasling HH: A comparison of atropine, or scopolamine, plus pentobarbital, meperidine, or morphine as pediatric preanesthetic medication. Anesthesiology 22:962-969, 1961.
72. Anderson BJ, Ralph CJ, Stewart AW, et al: The dose-effect relationship for morphine and vomiting after day-stay tonsillectomy in children. Anaesth Intensive Care 28:155-160, 2000.
73. Langevin S, Lessard MR, Trepanier CA, Baribault JP: Alfentanil causes less postoperative nausea and vomiting than equipotent doses of fentanyl or sufentanil in outpatients. Anesthesiology 91:1666-1673, 1999.
74. Cann C, Curran J, Milner T, Ho B: Unwanted effects of morphine-6-glucoronide and morphine. Anaesthesia 57:1200-1203, 2002.
75. Hanna MH, Elliott KM, Fung M: Randomized, double-blind study of the analgesic efficacy of morphine-6-glucuronide versus morphine sulfate for postoperative pain in major surgery. Anesthesiology 102:815-821, 2005.
76. Apfel CC, Kranke P, Katz MH, et al: Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: A randomized controlled trial of factorial design. Br J Anaesth 88:659-668, 2002.
77. Roberts GW, Bekker TB, Carlsen HH, et al: Postoperative nausea and vomiting are strongly influenced by postoperative opioid use in a dose-related manner. Anesth Analg 101:1343-1348, 2005.
78. Breitfeld C, Peters J, Vockel T, et al: Emetic effects of morphine and piritramide. Br J Anaesth 91:218-223, 2003.
79. Liu SS, Strodtbeck WM, Richman JM, Wu CL: A comparison of regional versus general anesthesia for ambulatory anesthesia: A meta-analysis of randomized controlled trials. Anesth Analg 101:1634-1642, 2005.
80. Gan TJ, Glass PS, Howell ST, et al: Determination of plasma concentrations of propofol associated with 50% reduction in postoperative nausea. Anesthesiology 87:779-784, 1997.
81. Gan TJ, El–Molem H, Ray J, Glass PS: Patient-controlled antiemesis: A randomized, double-blind comparison of two doses of propofol versus placebo. Anesthesiology 90:1564-1570, 1999.
82. Scuderi PE, D'Angelo R, Harris L, et al: Small-dose propofol by continuous infusion does not prevent postoperative vomiting in females undergoing outpatient laparoscopy. Anesth Analg 84:71-75, 1997.
83. Hvarfner A, Hammas B, Thorn SE, Wattwil M: The influence of propofol on vomiting induced by apomorphine. Anesth Analg 80:967-969, 1995.
84. Tramer MR, Moore A, McQuay H: Propofol anaesthesia and postoperative nausea and vomiting: Quantitative systematic review of randomized controlled studies. Br J Anaesth 78:247-255, 1997.
85. Sneyd JR, Carr A, Byrom WD, Bilski AJ: A meta-analysis of nausea and vomiting following maintenance of anaesthesia with propofol or inhalational agents. Eur J Anaesthesiol 15:433-445, 1998.
86. Eger EI 2nd, Bowland T, Ionescu P, et al: Recovery and kinetic characteristics of desflurane and sevoflurane in volunteers after 8-h exposure, including kinetics of degradation products. Anesthesiology 87:517-526, 1997.
87. Gupta A, Stierer T, Zuckerman R, et al: Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: A systematic review. Anesth Analg 98:632-641, 2004.
88. Macario A, Dexter F, Lubarsky D: Meta-analysis of trials comparing postoperative recovery after anesthesia with sevoflurane or desflurane. Am J Health Syst Pharm 62:63-68, 2005.
89. Tramer MR, Moore A, McQuay H: Omitting nitrous oxide in general anaesthesia: Meta-analysis of intraoperative awareness and postoperative emesis in randomized controlled trials. Br J Anaesth 76:186-193, 1996.
90. Divatia JV, Vaidya JS, Badwe RA, Hawaldar RW: Omission of nitrous oxide during anesthesia reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting: A meta-analysis. Anesthesiology 85:1055-1062, 1996.
91. Myles PS, Leslie K, Chan MT, et al: Avoidance of nitrous oxide for patients undergoing major surgery: A randomized controlled trial. Anesthesiology 107:221-231, 2007.
92. Bailey CR: Management of outpatient ear, nose and throat surgery. Curr Opin Anaesthesiol 14:617-621, 2001.
93. Gupta AM, Kawanishi H: Post-laparoscopic peritoneal irritation. Gastrointest Endosc 38:103-104, 1992.
94. Aida S, Baba H, Yamakura T, et al: The effectiveness of preemptive analgesia varies according to the type of surgery: A randomized, double-blind study. Anesth Analg 89:711-716, 1999.
95. Tramer MR, Fuchs–Buder T, Sansonetti A, Rifat K: Low incidence of the oculocardiac reflex and postoperative nausea and vomiting in adults undergoing strabismus surgery. Can J Anaesth 44:830-835, 1997.
96. Welters ID, Graef M, Menges T, et al: Postoperative nausea and vomiting after Faden operation. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 238:59-63, 2000.
97. Scuderi PE, James RL, Harris L, Mims GR: Antiemetic prophylaxis does not improve outcomes after outpatient surgery when compared to symptomatic treatment. Anesthesiology 90:360-371, 1999.
98. Eberhart LH, Morin AM, Guber D, et al: Applicability of risk scores for postoperative nausea and vomiting in adults to paediatric patients. Br

J Anaesth 93:386-392, 2004.
99. Apfel CC, Roewer N, Korttila K: How to study postoperative nausea and vomiting. Acta Anaesthesiol Scand 46:921-928, 2002.
100. Huskisson EC: Measurement of pain. Lancet 2:1127-1131, 1974.
101. Breivik EK, Bjornsson GA, Skovlund E: A comparison of pain rating scales by sampling from clinical trial data. Clin J Pain 16:22-28, 2000.
102. Boogaerts JG, Vanacker E, Seidel L, et al: Assessment of postoperative nausea using a visual analogue scale. Acta Anaesthesiol Scand 44:470-474, 2000.
103. Barratt A, Wyer PC, Hatala R, et al: Tips for learners of evidence-based medicine: 1. Relative risk reduction, absolute risk reduction and number needed to treat. Can Med Assoc J 171:353-358, 2004.
104. Carlisle J, Stevenson C: Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting. Cochrane Database Syst Rev (3):CD004125, 2006.
105. Neufeld SM, Newburn–Cook CV: The efficacy of 5-HT3 receptor antagonists for the prevention of postoperative nausea and vomiting after craniotomy: A meta-analysis. J Neurosurg Anesthesiol 19:10-17, 2007.
106. Bolton CM, Myles PS, Nolan T, Sterne JA: Prophylaxis of postoperative vomiting in children undergoing tonsillectomy: A systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth 97:593-604, 2006.
107. Friedberg BL: Propofol-ketamine technique: Dissociative anesthesia for office surgery (a 5-year review of 1264 cases). J Clin Anesth 23:70-75, 1999.
108. Song D, Greilich N, Tongier K, et al: Recovery profiles of outpatients undergoing unilateral inguinal herniorrhaphy: A comparison of three anesthetic techniques. Anesth Analg 88:S30, 1999.
109. Davies RG, Myles PS, Graham JM: A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy—a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Br J Anaesth 96:418-426, 2006.
110. Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F: Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: Meta-analysis of randomized controlled trials. Anesthesiology 102:1249-1260, 2005.
111. Tramer MR: A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: Evidence from systematic reviews. Part I. Efficacy and harm of antiemetic interventions, and methodological issues. Acta Anaesthesiol Scand 45:4-13, 2001.
112. Tramer MR: A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: Evidence from systematic reviews. Part II. Recommendations for prevention and treatment, and research agenda. Acta Anaesthesiol Scand 45:14-19, 2001.
113. Friedenberg FK, Parkman HP: Advances in the management of gastroparesis. Curr Treat Options Gastroenterol 10:283-293, 2007.
114. Murphy E: Metoclopramide also acts at serotonin receptors. Anaesth Intensive Care 35:447, 2007.
115. Parlak I, Erdur B, Parlak M, et al: Midazolam vs. diphenhydramine for the treatment of metoclopramide-induced akathisia: A randomized controlled trial. Acad Emerg Med 14:715-721, 2007.
116. Henzi I, Walder B, Tramer MR: Metoclopramide in the prevention of postoperative nausea and vomiting: A quantitative systematic review of randomized, placebo-controlled studies. Br J Anaesth 83:761-771, 1999.
117. Wallenborn J, Gelbrich G, Bulst D, et al: Prevention of postoperative nausea and vomiting by metoclopramide combined with dexamethasone: Randomised double blind multicentre trial. BMJ 333:324-328, 2006.
118. Bolton CM, Myles PS, Carlin JB, Nolan T: Randomized, double-blind study comparing the efficacy of moderate-dose metoclopramide and ondansetron for the prophylactic control of postoperative vomiting in children after tonsillectomy. Br J Anaesth 99:699-703, 2007.
119. Henzi I, Sonderegger J, Tramer MR: Efficacy, dose-response, and adverse effects of droperidol for prevention of postoperative nausea and vomiting. Can J Anaesth 47: 537-551, 2000.
120. Eberhart LHJ, Morin AM, Seeling W, et al: Metaanalyse kontrollierter randomisierter Studien zum Einsatz von Droperidol zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. Anaesthesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie 34:528-536, 1999.
121. Fortney JT, Gan TJ, Graczyk S, et al: A comparison of the efficacy, safety, and patient satisfaction of ondansetron versus droperidol as antiemetics for elective outpatient surgical procedures. S3A-409 and S3A-410 Study Groups. Anesth Analg 86:731-738, 1998.
122. Culebras X, Corpataux JB, Gaggero G, Tramer MR: The antiemetic efficacy of droperidol added to morphine patient-controlled analgesia: A randomized, controlled, multicenter dose-finding study. Anesth Analg 97:816-821, 2003.
123. Melnick B, Sawyer R, Karambelkar D, et al: Delayed side effects of droperidol after ambulatory general anesthesia. Anesth Analg 69:748-751, 1989.
124. Foster PN, Stickle BR, Laurence AS: Akathisia following low-dose droperidol for antiemesis in day-case patients. Anaesthesia 51:491-494, 1996.
125. Park CK, Choi HY, Oh IY, Kim MS: Acute dystonia by droperidol during intravenous patient-controlled analgesia in young patients. J Korean Med Sci 17:715-717, 2002.
126. Morin AM, Bezler T, Eberhart LH, et al: [The effect of low droperidol dosages on postoperative anxiety, internal tension, general mood and PONV]. Anaesthesist 48:19-25, 1999.
127. White PF, Song D, Abrao J, et al: Effect of low-dose droperidol on the QT interval during and after general anesthesia: A placebo-controlled study. Anesthesiology 102:1101-1105, 2005.
128. Charbit B, Albaladejo P, Funck–Brentano C, et al: Prolongation of QTc interval after postoperative nausea and vomiting treatment by droperidol or ondansetron. Anesthesiology 102:1094-1100, 2005.
129. Moss A: Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: A review. Am J Cardiol 72:23B-25B, 1993.
130. Scuderi PE: You (still) can't disprove the existence of dragons. Anesthesiology 102:1081-1082, 2005.
131. Lee Y, Wang PK, Lai HY, et al: Haloperidol is as effective as ondansetron for preventing postoperative nausea and vomiting. Can J Anaesth 54:349-354, 2007.
132. Aouad MT, Siddik–Sayyid SM, Taha SK, et al: Haloperidol vs. ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting following gynaecological surgery. Eur J Anaesthesiol 24:171-178, 2007.
133. Kranke P, Morin AM, Roewer N, Eberhart LH: Dimenhydrinate for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting: A meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Anaesthesiol Scand 46:238-244, 2002.
134. Spinks AB, Wasiak J, Villanueva EV, Bernath V: Scopolamine (hyoscine) for preventing and treating motion sickness. Cochrane Database Syst Rev (3):CD002851, 2007.
135. Kranke P, Morin AM, Roewer N, et al: The efficacy and safety of transdermal scopolamine for the prevention of postoperative nausea and vomiting: A quantitative systematic review. Anesth Analg 95:133-143, 2002.
136. Tramer MR, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ: Impact of covert duplicate publication on meta-analysis: A case study. BMJ 315:635-640, 1997.
137. Candiotti KA, Birnbach DJ, Lubarsky DA, et al: The impact of pharmacogenomics on postoperative nausea and vomiting: Do CYP2D6 allele copy number and polymorphisms affect the success or failure of ondansetron prophylaxis? Anesthesiology 102:543-549, 2005.
138. Tang J, Wang B, Wender R, White PF: Effect of the timing of ondansetron administration on PONV after outpatient laparoscopy. Anesthesiology 85:A9, 1996.
139. Tang J, Wang B, White PF, et al: The effect of timing of ondansetron administration on its efficacy, cost-effectiveness, and cost-benefit as a prophylactic antiemetic in the ambulatory setting. Anesth Analg 86:274-282, 1998.
140. Korttila K, Clergue F, Leeser J, et al: Intravenous dolasetron and ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: A multicenter, double-blind, placebo-controlled study. Acta Anaesthesiol Scand 41:914-922, 1997.
141. Philip BK, McLeskey CH, Chelly JE, et al: Pooled analysis of three large clinical trials to determine the optimal dose of dolasetron mesylate needed to prevent postoperative nausea and vomiting. The Dolasetron Prophylaxis Study Group. J Clin Anesth 12:1-8, 2000.
142. Wilson AJ, Diemunsch P, Lindeque BG, et al: Single-dose IV granisetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting. Br J Anaesth 76:515-518, 1996.
143. Mikawa K, Takao Y, Nishina K, et al: Optimal dose of granisetron for prophylaxis against postoperative emesis after gynecological surgery. Anesth Analg 85:652-656, 1997.
144. D'Angelo R, Philip B, Gan TJ, et al: A randomized, double-blind, close-ranging, pilot study of intravenous granisetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients abdominal hysterectomy. Eur J Anaesthesiol 22:774-779, 2005.
145. Gan TJ, Coop A, Philip BK: A randomized, double-blind study of granisetron plus dexamethasone versus ondansetron plus dexamethasone to prevent postoperative nausea and vomiting in patients undergoing abdominal hysterectomy. Anesth Analg 101:1323-1329, 2005.
146. Kranke P, Apfel CC, Eberhart LH, et al: The influence of a dominating centre on a quantitative systematic review of granisetron for preventing postoperative nausea and vomiting. Acta Anaesthesiol Scand 45:659-670, 2001.
147. Kranke P, Apfel CC, Roewer N: Reported data on granisetron and postoperative nausea and vomiting by Fujii et al. are incredibly nice! [letter]. Anesth Analg 90:1004-1007, 2000.
148. Ho CM, Ho ST, Wang JJ, et al: Dexamethasone has a central antiemetic mechanism in decerebrated cats. Anesth Analg 99:734-739, 2004.
149. Henzi I, Walder B, Tramer MR: Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: A quantitative systematic review. Anesth Analg 90:186-194, 2000.
150. Liu K, Hsu CC, Chia YY: The effect of dose of dexamethasone for antiemesis after major gynecological surgery. Anesth Analg 89:1316-1318, 1999.
151. Wang JJ, Ho ST, Lee SC, et al: The use of dexamethasone for preventing postoperative nausea and vomiting in females undergoing thyroidectomy: A dose-ranging study. Anesth Analg 91:1404-1407, 2000.
152. Wang JJ, Ho ST, Wong CS, et al: Dexamethasone prophylaxis of nausea and vomiting after epidural morphine for post-Cesarean analgesia. Can J Anaesth 48:185-190, 2001.
153. Wang JJ, Ho ST, Tzeng JI, Tang CS: The effect of timing of dexamethasone administration on its efficacy as a prophylactic antiemetic for postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg 91:136-139, 2000.

154. Amin AH, Crawford TB, Gaddum JH: The distribution of substance P and 5-hydroxytryptamine in the central nervous system of the dog. J Physiol 126:596-618, 1954.
155. Tattersall FD, Rycroft W, Francis B, et al: Tachykinin NK1 receptor antagonists act centrally to inhibit emesis induced by the chemotherapeutic agent cisplatin in ferrets. Neuropharmacology 35:1121-1129, 1996.
156. Diemunsch P, Schoeffler P, Bryssine B, et al: Antiemetic activity of the NK1 receptor antagonist GR205171 in the treatment of established postoperative nausea and vomiting after major gynaecological surgery. Br J Anaesth 82:274-276, 1999.
157. Gesztesi Z, Scuderi PE, White PF, et al: Substance P (Neurokinin-1) antagonist prevents postoperative vomiting after abdominal hysterectomy procedures. Anesthesiology 93:931-937, 2000.
158. Gan TJ, Apfel CC, Kovac A, et al: A randomized, double-blind comparison of the NK1 antagonist aprepitant versus ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg 104:1082-1089, 2007.
159. Diemunsch P, Gan TJ, Philip BK, et al: Single-dose aprepitant vs ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting: A randomized, double-blind phase III trial in patients undergoing open abdominal surgery. Br J Anaesth 99:202-211, 2007.
160. Scuderi PE, James RL, Harris L, Mims GR III: Multimodal antiemetic management prevents early postoperative vomiting after outpatient laparoscopy. Anesth Analg 91:1408-1414, 2000.
161. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, et al: An international multicenter protocol to assess the single and combined benefits of antiemetic interventions in a controlled clinical trial of a 2×2×2×2×2×2 factorial design (IMPACT). Control Clin Trials 24:736-751, 2003.
162. Visalyaputra S, Petchpaisit N, Somcharoen K, Choavaratana R: The efficacy of ginger root in the prevention of postoperative nausea and vomiting after outpatient gynaecological laparoscopy. Anaesthesia 53:506-510, 1998.
163. Eberhart LHJ, Mayer R, Betz O, et al: Ginger does not prevent postoperative nausea and vomiting after laparoscopic surgery. Anesth Analg 96:995-998, 2003.
164. Chaiyakunapruk N, Kitikannakorn N, Nathisuwan S, et al: The efficacy of ginger for the prevention of postoperative nausea and vomiting: A meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 194:95-99, 2006.
165. Yogendran S, Asokumar B, Cheng DC, Chung F: A prospective randomized double-blinded study of the effect of intravenous fluid therapy on adverse outcomes on outpatient surgery. Anesth Analg 80:682-686, 1995.
166. Cook R, Anderson S, Riseborough M, Blogg CE: Intravenous fluid load and recovery: A double-blind comparison in gynaecological patients who had day-case laparoscopy. Anaesthesia 45:826-830, 1990.
167. Keane PW, Murray PF: Intravenous fluids in minor surgery: Their effect on recovery from anaesthesia. Anaesthesia 41:635-637, 1986.
168. Ali SZ, Taguchi A, Holtmann B, Kurz A: Effect of supplemental pre-operative fluid on postoperative nausea and vomiting. Anaesthesia 58:780-784, 2003.
169. Fassoulaki A, Papilas K, Sarantopoulos C, Zotou M: Transcutaneous electrical nerve stimulation reduces the incidence of vomiting after hysterectomy. Anesth Analg 76:1012-1014, 1993.
170. Agarwal A, Pathak A, Gaur A: Acupressure wristbands do not prevent postoperative nausea and vomiting after urological endoscopic surgery. Can J Anaesth 47:319-324, 2000.
171. Zarate E, Mingus M, White PF, et al: The use of transcutaneous acupoint electrical stimulation for preventing nausea and vomiting after laparoscopic surgery. Anesth Analg 92:629-635, 2001.
172. Alkaissi A, Evertsson K, Johnsson VA, et al: P6 acupressure may relieve nausea and vomiting after gynecological surgery: An effectiveness study in 410 women. Can J Anaesth 49:1034-1039, 2002.
173. Habib AS, Itchon–Ramos N, Phillips–Bute BG, Gan TJ: Transcutaneous acupoint electrical stimulation with the ReliefBand for the prevention of nausea and vomiting during and after cesarean delivery under spinal anesthesia. Anesth Analg 102:581-584, 2006.
174. Lee A, Done ML: Stimulation of the wrist acupuncture point P6 for preventing postoperative nausea and vomiting. Cochrane Database Syst Rev (3):CD003281, 2004.
175. White PF, Issioui T, Hu J, et al: Comparative efficacy of acustimulation (ReliefBand) versus ondansetron (Zofran) in combination with droperidol for preventing nausea and vomiting. Anesthesiology 97:1075-1081, 2002.
176. Lee A, Copas JB, Henmi M, et al: Publication bias affected the estimate of postoperative nausea in an acupoint stimulation systematic review. J Clin Epidemiol 59:980-983, 2006.
177. Rose JB, Watcha MF: Postoperative nausea and vomiting in paediatric patients. Br J Anaesth 83:104-117, 1999.
178. Kovac AL: Management of postoperative nausea and vomiting in children. Paediatr Drugs 9:47-69, 2007.
179. Sossai R, Johr M, Kistler W, et al: Postoperative vomiting in children: A persisting unsolved problem. Eur J Pediatr Surg 3:206-208, 1993.
180. Rusch D, Happe W, Wulf H: [Postoperative nausea and vomiting following strabismus surgery in children: Inhalation anesthesia with sevoflurane-nitrous oxide in comparison with intravenous anesthesia with propofol-remifentanil]. Anaesthesist 48:80-88, 1999.
181. Fortier J, Chung F, Su J: Unanticipated admission after ambulatory surgery—a prospective study. Can J Anaesth 45:612-619, 1998.
182. Chung F, Mezei G: Factors contributing to a prolonged stay after ambulatory surgery. Anesth Analg 89:1352-1359, 1999.
183. Wu CL, Berenholtz SM, Pronovost PJ, Fleisher LA: Systematic review and analysis of postdischarge symptoms after outpatient surgery. Anesthesiology 96:994-1003, 2002.
184. Carroll NV, Miederhoff P, Cox FM, Hirsch JD: Postoperative nausea and vomiting after discharge from outpatient surgery centers. Anesth Analg 80:903-909, 1995.
185. Gupta A, Wu CL, Elkassabany N, et al: Does the routine prophylactic use of antiemetics affect the incidence of postdischarge nausea and vomiting following ambulatory surgery? A systematic review of randomized controlled trials. Anesthesiology 99:488-495, 2003.
186. Kazemi–Kjellberg F, Henzi I, Tramer MR: Treatment of established postoperative nausea and vomiting: A quantitative systematic review. BMC Anesthesiol 1:2, 2001.
187. Du Pen S, Scuderi P, Wetchler B, et al: Ondansetron in the treatment of postoperative nausea and vomiting in ambulatory outpatients: A dose-comparative, stratified, multicentre study. Eur J Anaesthesiol 9(Suppl 6):55-62, 1992.
188. Claybon L: Single dose intravenous ondansetron for the 24-hour treatment of postoperative nausea and vomiting. Anaesthesia 49(Suppl):24-29, 1994.
189. Macario A, Claybon L, Pergolizzi JV: Anesthesiologists' practice patterns for treatment of postoperative nausea and vomiting in the ambulatory Post Anesthesia Care Unit. BMC Anesthesiol 6:6, 2006.
190. Kovac AL, O'Connor TA, Pearman MH, et al: Efficacy of repeat intravenous dosing of ondansetron in controlling postoperative nausea and vomiting: A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. J Clin Anesth 11:453-459, 1999.
191. Candiotti KA, Nhuch F, Kamat A, et al: Granisetron versus ondansetron treatment for breakthrough postoperative nausea and vomiting after prophylactic ondansetron failure: A pilot study. Anesth Analg 104:1370-1373, 2007.
192. Habib AS, Gan TJ: The effectiveness of rescue antiemetics after failure of prophylaxis with ondansetron or droperidol: A preliminary report. J Clin Anesth 17:62-65, 2005.
193. Rusch D, Arndt C, Martin H, Kranke P: The addition of dexamethasone to dolasetron or haloperidol for treatment of established postoperative nausea and vomiting. Anaesthesia 62:810-817, 2007.
194. Choi DH, Ko JS, Ahn HJ, Kim JA: A Korean predictive model for postoperative nausea and vomiting. J Korean Med Sci 20:811-815, 2005.
195. Tornetta FJ: Double-blind evaluation of haloperidol for antiemetic activity. Anesth Analg 51:964-967, 1972.
196. Alon E, Samboni P, Hossli G: Postoperative antiemetic prophylaxis with haloperidol and metoclopramide in different dosages. Schweiz Med Wochenschr 17:460, 1987.
197. Kranke P, Eberhart LH, Apfel CC, et al: [Tropisetron for prevention of postoperative nausea and vomiting: A quantitative systematic review]. Anaesthesist 51:805-814, 2002.

Robert W. Hurley и Christopher L. Wu
Перевод А.Е. Карелова
Редактор перевода А.М. Овечкин

87 Острая послеоперационная боль

Ключевые моменты

1. Ноцицепция не обладает строго очерченными характеристиками, а является пластичным динамическим процессом (т.е. обладает нейропластичностью) со множеством точек активации и модуляции. Стойкая ноцицептивная стимуляция достаточно быстро приводит к нейрональной сенситизации с вероятным формированием хронического болевого синдрома.
2. Послеоперационная боль, особенно когда она плохо контролируется, ведет к острым нежелательным реакциям (т.е. нежелательным физиологическим изменениям) и хроническим последствиям (замедленному восстановлению, формированию хронических болевых синдромов).
3. Предотвращая развитие центральной сенситизации, упреждающая аналгезия может снизить интенсивность острой и хронической боли. Хотя экспериментальные данные большей частью подтверждают эффективность концепции упреждающей аналгезии, результаты клинических исследований не однозначны из-за разницы в методологических подходах.
4. Обеспечивая подбор индивидуальной дозы аналгетика, использование контролируемой пациентом аналгезии (внутривенной или эпидуральной), вероятно, обладает некоторыми преимуществами перед традиционным путем назначения аналгетиков (т.е. внутримышечным введением) при лечении послеоперационной боли.
5. Частота респираторной депрессии вследствие назначения опиоидов незначительно отличается при различных способах их введения (внутривенном, внутримышечном, подкожном, нейроаксиальном). Адекватный мониторинг у пациентов, получающих опиоиды, является основным мероприятием для выявления побочных эффектов этих препаратов, в т.ч. угнетения дыхания. Дискутабельным остается вопрос – нуждаются ли в мониторинге пациенты, которым проводится нейроаксиальная опиоидная аналгезия в отделении интенсивной терапии? В литературе имеется достаточно данных о безпасном применении как разовых доз, так и продленной инфузии опиоидов в эпидуральное пространство в профильных хирургических отделениях при условии соответствующего наблюдения.
6. Разумное использование адъювантов, таких как нестероидные противовоспалительные средства, может повысить качество послеоперационной аналгезии и снизить частоту побочных эффектов, связанных с применением аналгетиков.
7. В сравнении с системным обезболиванием опиоидами периоперационная эпидуральная аналгезия может иметь некоторые преимущества, а именно ускорение восстановления функциональной активности желудочно-кишечного тракта, снижение частоты легочных и кардиоваскулярных осложнений и нарушений в системе гемостаза, особенно у пациентов высокого риска и во время сложных вмешательств. Однако риски и преимущества эпидуральной аналгезии следует оценивать индивидуально для каждого пациента, а также использовать специальный протокол мониторинга во время послеоперационной эпидуральной аналгезии.
8. Эпидуральная аналгезия не является жестко стандартизованной процедурой, поскольку катетер может располагаться на различных уровнях по отношению к кожной ране (зона анестезии может покрывать сегменты кожной раны или не покрывать), могут быть разными продолжительность ее применения, состав аналгетических препаратов (местные анестетики или опиоиды), что по-разному влияет на спектр послеоперационных осложнений.
9. Терапию послеоперационной боли следует подбирать индивидуально, согласно потребностям отдельных категорий больных (амбулаторная хирургия, пожилые пациенты, дети, опиоид-зависимые пациенты, пациенты, страдающие ожирением, пациенты с синдромом сонного апноэ), которые могут иметь анатомические и физиологические особенности, а также фармакологические и психосоциальные проблемы.

Основы проблемы

Революционные изменения в лечении острой послеоперационной боли произошли в последние три десятилетия. Глубокое осознание низкой эффективности терапии острой боли клиницистами, экономистами и экспертами привело к созданию национального практического руководства терапии острой боли Агентства качества и исследований в здравоохранении (изначально Агентства по контролю и исследованиям в здравоохранении) Депар-

тамента здоровья и организации помощи населению США.[1] Этот основополагающий документ включает в себя признание исторических ошибок в лечении периоперационной боли, подтверждение важности контроля за болью, необходимости учета для расчета потребностей периоперационного обезболивания соответствующими службами и указание на необходимость привлечения ведущих специалистов по проблеме в соответствующих случаях. Кроме того, несколько общественных организаций (таких как Американское общество анестезиологов,[2] Объединенная комиссия, аккредитованная Всемирной организацией здравоохранения) разработали практические рекомендации для лечения острой боли или новые стандарты лечения острой боли.

Согласно собственным представлениям и степени осведомленности о фармакологии препаратов, различных методов регионарной анестезии, нейробиологии ноцицепции, анестезиологи непрерывно держатся в авангарде клинических и исследовательских новшеств в области лечения острой боли. Анестезиологи являются лидерами в создании службы лечения острой боли, внедрении в практику результатов исследований, выполненных на принципах доказательной медицины, создании новых подходов к лечению острой боли. Все это вместе является естественной частью функций анестезиолога как врача периоперационного периода, консультанта, терапевта и хорошо вооруженного знаниями эксперта в операционной. Обеспечение эффективной аналгезии для хирургических пациентов и для больных других медицинских направлений является важным компонентом этой мультидисциплинарной работы.

Пути болевой чувствительности и нейробиология ноцицепции

Хирургическое вмешательство сопровождается травмой тканей с последующим высвобождением гистамина и медиаторов воспаления, таких как пептиды (например, брадикинин), липиды (например, простагландины), нейротрансмиттеры (например, серотонин) и нейротрофины (например, фактор роста нервов).[3] Медиаторы воспаления активируют периферические ноцицепторы, которые инициируют трансдукцию и трансмиссию ноцицептивной информации в центральную нервную систему (ЦНС), а также процесс нейрогенного воспаления, когда высвободившиеся нейротрансмиттеры (такие как субстанция Р и кальцитонин-ген-связанный пептид) в периферических тканях ведут к вазодилатации и экстравазации плазмы[3]. Повреждающие стимулы активируют периферические ноцицепторы, формируя потенциалы действия, которые по Аδ- и С-волокнам, входящим в состав соматической и висцеральной иннервационной сети, достигают задних рогов спинного мозга, где интегрируются с периферическими ноцицептивными и центральными нисходящими модулирующим потоками (в т.ч. серотонинергическими, норадреналинергическими, обусловленными действием γ-аминомасляной кислоты, а также энкефалиновыми). Последующая трансмиссия ноцицептивной информации определяется сложным взаимодействием модулирующих влияний в пределах спинного мозга. Некоторые импульсы попадают в передние и боковые рога спинного мозга, инициируя срабатывание спинальных (сегментарных) рефлексов, которые могут быть связаны с повышением мышечного тонуса, ингибированием функции диафрагмального нерва или даже нарушением функций желудочно-кишечного тракта. Другие передаются в высшие центры через спиноталамический и спинноретикулярный тракты, где они запускают супрасегментарные и кортикальные рефлексы, составляющие перцепцию и эмоциональный компонент боли.

Продолжающееся высвобождение медиаторов в периферических тканях сенситизирует функционально активные ноцицепторы, стимулируя их активные зоны.[4] В таких случаях может развиваться сенситизация периферических ноцицепторов, которая проявляется снижением порогов их активации, повышением частоты генерируемых сигналов как после активации, так и в спокойном (базальном, фоновом) состоянии.[4] Интенсивная ноцицептивная импульсация из периферии также может вести к развитию центральной сенситизации («продолжительных посттравматических изменений в ЦНС, которые проявляются болевой гиперчувствительностью») и гипервозбудимости («избыточного по силе и продолжительности ответа нейронов на обычную стимуляцию после повреждения тканей»[5]). Такая ноцицептивная стимуляция может вести к функциональным изменениям в задних рогах спинного мозга и другим пертурбациям, которые впоследствии могут стать причиной более тяжелой послеоперационной боли, чем ожидалось. Межнейронные взаимодействия в задних рогах спинного мозга чрезвычайно сложны, и мы только начинаем осознавать специфическую роль различных нейротрансмиттеров и рецепторов в процессах ноцицепции.[3,6] По-видимому, известные типы рецепторов (например, *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) рецепторы) могут играть особую роль в развитии хронической боли после острого повреждения, хотя другие нейротрансмиттеры и вторичные мессенджеры (такие как субстанция Р, протеинкиназа Cγ) могут также иметь важное значение для развития центральной сенситизации и хронической боли.[7] Наше понимание нейробиологии ноцицепции улучшилось, когда издавна известная система, предложенная Декартом в XVII в., помогла сформулировать современную концепцию нейропластичности, в рамках которой динамическая интеграция и модуляция ноцицептивной трансмиссии лежит на нескольких уровнях. Но все еще много пробелов в наших знаниях о специфической роли различных типов рецепторов, нейротрансмиттеров и молекулярных структур в процессах ноцицепции сегодня имеют место.

Понимание нейробиологии ноцицепции очень важно для понимания трансформации острой боли в хроническую. Традиционное дихотомическое деление на острую и хроническую боль является эмпирическим, поскольку экспериментальные и клинические исследования демонстрируют, что острая боль достаточно часто может приобретать хроническую форму.[4] Экспериментально показано, что повреждающий стимул может провоцировать экспрессию генов (которая является основой для развития центральной сенситизации[7]) в задних рогах спинного мозга в течение 1 *ч* и что эти изменения достаточны для изменения поведенческой реакции в тот же интервал времени.[6] Клинические данные подтверждают, что интенсивность острой послеоперационной боли является значимым прогностическим фактором для развития хронической послеоперационной боли.[8] Контроль за послеоперационной болью (например, использование упреждающей аналгезии) и протокол послеоперационного ведения, который регламентирует действия персонала по контролю (в рамках, например, мультимодального подхода к периоперационному ведению

пациентов), могут быть важным мероприятием для ускорения краткосрочного и долгосрочного функционального восстановления после операции.

Острые и хронические эффекты послеоперационной боли

Неконтролируемая послеоперационная боль может обусловливать развитие целого ряда неблагоприятных острых и хронических эффектов. Противодействие периоперационным патофизиологическим изменениям, которые развиваются во время хирургического вмешательства, посредством снижения интенсивности ноцицептивной стимуляции ЦНС и оптимизации периоперационной аналгезии может снижать частоту осложнений и облегчать восстановление в ближайшем послеоперационном периоде[9], а также после выписки из стационара.

Острые эффекты

Периоперационный период ассоциируется с разнообразными патофизиологическими реакциями, которые могут быть инициированы и поддержаны ноцицептивной стимуляцией. С одной стороны, эти реакции имеют адаптивный защитный характер, однако в условиях современной агрессивной хирургии становятся вредоносными. Неконтролируемая послеоперационная боль может потенцировать некоторые патофизиологические изменения и увеличивать частоту осложнений и летальность. Снижение интенсивности послеоперационной боли, особенно с применением определенных методов аналгезии, позволяет снизить количество таких осложнений и летальность.[10]

Трансмиссия ноцицептивной информации от периферии в ЦНС ведет к развитию нейроэндокринного стрессового ответа в результате сочетанного действия локально образованных медиаторов воспаления (таких как простагландины, лейкотриены, α-фактор некроза опухоли) и веществ-регуляторов нейроэндокринного ответа, находящихся в системной циркуляции. Нейроэндокринный ответ на боль включает взаимодействие гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатоадреналовой систем. Супрасегментарный рефлекторный ответ заключается в повышении симпатической активности, усилении секреции катехоламинов и катаболических гормонов (таких как кортизол, адренокортикотропный гормон, антидиуретический гормон, глюкагон, ренин, ангиотензин II), а также в снижении уровня анаболических гормонов.[11] Ответ также включает в себя задержку ионов натрия и воды, повышение концентрации глюкозы, свободных жирных кислот, кетоновых тел и лактата в плазме. В результате развивается состояние гиперметаболизма и катаболизма, когда повышаются интенсивность метаболизма и потребление кислорода, а субстраты метаболизма мобилизируются из внутренних запасов[11]. На выраженность стрессового ответа влияет множество факторов, включая тип анестезии, объем хирургического повреждения, при этом имеет место прямая зависимость между выраженностью стресса и тяжестью травмы.[12] Отрицательный азотистый баланс и белковый катаболизм могут затягивать восстановление, однако смягчение стрессового ответа и послеоперационной боли может облегчить страдания и ускорить послеоперационное восстановление.

Нейроэндокринный стрессовый ответ может потенцировать нежелательные физиологические эффекты в различных органах и системах. Стрессовая реакция может быть важнейшим фактором развития гиперкоагуляционного состояния.[10] Усиление коагуляционного потенциала (т.е. снижение уровня естественных антикоагулянтов и повышение концентрации прокоагулянтов), ингибирование фибринолитической активности, повышение реактивности тромбоцитов и вязкости плазмы могут быть причастными к учащению послеоперационных осложнений, связанных с гиперкоагуляцией, таких как тромбозы глубоких вен нижних конечностей, тромбозы сосудистых шунтов, ишемия миокарда.[10,13] Стрессовая реакция может также потенцировать послеоперационную иммуносупрессию, выраженность которой коррелирует с тяжестью хирургической травмы.[4] Стрессовая гипергликемия может вызвать замедление репаративных процессов в ране и ингибирование функций иммунной системы.

Неконтролируемая послеоперационная боль может активировать симпатическую нервную систему и таким образом влиять на частоту осложнений и летальность. Симпатическая активация может увеличить потребность миокарда в кислороде, которая может быть важным фактором развития миокардиальной ишемии и инфаркта миокарда,[10,13] а также может снижать доставку кислорода посредством констрикции коронарных артерий и противодействия локальной коронарной вазодилатации, вызываемой продуктами метаболизма миокардиоцитов.[10] Активация симпатического отдела нервной системы может также вызывать задержку восстановления кишечной перистальтики после операции с развитием паралитического илеуса. Хотя послеоперационный илеус является результатом сочетанного действия центральных и локальных ингибирующих моторику факторов,[10,13] повышение симпатической активности, например, из-за неконтролируемой боли, считается мощным самостоятельным фактором ингибирования желудочно-кишечной моторики и может задерживать восстановление функций желудочно-кишечного тракта.

Ноцицепторы, активированные хирургической травмой, могут стимулировать некоторые нежелательные спинальные рефлексы. Респираторные функции после операции могут быть снижены в значительной мере, особенно после абдоминальных и торакальных операций. Ингибирование активности диафрагмального нерва вследствие активации спинального рефлекса является важным компонентом послеоперационной респираторной дисфункции.[10,13] Контроль за послеоперационной болью также очень важен, потому что пациенты с сильной болью не могут глубоко дышать, адекватно откашливаться, что в совокупности создает условия для развития легочных осложнений.[10] Активация ноцицепторов может также инициировать спинальные рефлексы, ингибирующие функции желудочно-кишечного тракта и задерживающие восстановления кишечной моторики.[10,13]

Много неблагоприятных патофизиологических эффектов, связанных с активацией ноцицепторов и стресс-ответом, может наблюдаться в периоперационном периоде. Неконтролируемая боль ведет к активации симпатического отдела нервной системы, которая может стать причиной различных потенциально опасных физиологических реакций, что может неблагоприятно повлиять на частоту осложнений и летальность. Активация ноцицепторов может также вызывать некоторые нежелательные ингбирующие спинальные рефлексы. Контроль за патофизиологическими изменениями, связанными с острой послеоперационной болью, может смягчать стрессовый ответ, симпатическую активацию, ингибирую-

щие спинальные рефлексы и внести значимый вклад в уменьшение частоты осложнений, летальности и в улучшение субъективно контролируемых пациентом показателей (например, качества жизни, удовлетворенности).[13]

Хронические эффекты

Хроническая послеоперационная боль [ХПОБ] является значимой недооцененной проблемой, частота которой варьирует от 10 до 65% (в зависимости от типа перенесенного хирургического вмешательства), при этом от 2 до 10% пациентов испытывают интенсивную ХПОБ. Неадекватное лечение острой послеоперационной боли является важным предиктором формирования ХПОБ.[8,15] Появляется все больше экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих о том, что трансформация острой боли в хроническую развивается очень быстро и что стойкие поведенческие и нейробиологические изменения появляются намного раньше, чем считалось ранее[4]. ХПОБ относительно часто встречается после таких операций, как ампутация конечности (30-83%), торакотомия (22-67%), стернотомия (27%), операции на молочной железе (11-57%) и желчном пузыре (до 56%).[8] Хотя исследования подтверждают, что интенсивность острой послеоперационной боли может быть важным прогностическим фактором развития ХПОБ[8], причинно-следственная связь тяжести острой послеоперационной боли с последующим развитием ХПОБ окончательно не установлена. Другие факторы (например, площадь зоны послеоперационной гипералъгезии) также могут играть роль в прогнозе развития ХПОБ.[16]

Контроль острой послеоперационной боли может сократить восстановительный период и улучшить показатели, субъективно оцениваемые пациентом (например, качество жизни). Те пациенты, у кого боль хорошо контролировалась в раннем послеоперационном периоде (особенно с помощью продленной эпидуральной аналгезии или посредством установки катетера в периферические ткани), могут активно участвовать в послеоперационной реабилитации, которая способна улучшить ранние и отдаленные результаты операции.[17] Оптимизированная терапия острой послеоперационной боли может улучшить качество жизни больных, а ХПОБ[18], которая развивается в результате неадекватного обезболивания, может негативно сказываться на повседневной активности пациентов.

Упреждающая аналгезия

Центральная сенситизация и гипервозбудимость нейронов развиваются после хирургического разреза и ведут к усилению послеоперационной боли. Предотвращение пертурбаций центральных механизмов ноцицепции применением аналгетиков может вести к достижению краткосрочных (например, снижение тяжести послеоперационной боли и ускорению восстановления) и долгосрочных (например, снижению частоты ХПОБ, улучшению качества жизни[18]) эффектов, позитивно влияющих на течение восстановительного периода. Хотя экспериментальные исследования убедительно подтверждают эффективность концепции упреждающей аналгезии для снижения тяжести посттравматической боли, результаты клинических работ неоднозначны.[19,20]

Трактовка понятия «упреждающей аналгезии» несколько размыта, отсюда возникает вопрос возможности и целесообразности применения данной концепции в клинической практике. Под упреждающей аналгезией могут подразумевать назначение каких-то препаратов или методик до кожного разреза, к ней же могут относить мероприятия, направленные на предотвращение центральной сенситизации непосредственно во время хирургической травмы (т.е. только интраоперационный период), в иных случаях полагают, что упреждающая аналгезия должна предотвращать центральную сенситизацию, обусловленную как хирургическим повреждением, так и тканевым воспалением (т.е. объединять интра- и послеоперационный период). В самом широком смысле упреждающая аналгезия должна включать предоперационное профилактическое воздействие, адекватную интраоперационную аналгезию и адекватное послеоперационное обезболивание (т.е. должна быть превентивной аналгезией).[5] Первые два подхода к определению упреждающей аналгезии и ее целей относительно узкие, этим обстоятельством, возможно, объясняется сложность выявления ее позитивных эффектов в клинических исследованиях. Сроки осуществления мероприятий превентивной аналгезии[19], возможно, не столь значимы, как их интенсивность и длительность проведения. Все методики упреждающей аналгезии, выполненные до разреза, следует считать несостоятельными, если в результате не предотвращается формирование центральной сенситизации. Механическая травма и воспалительный ответ тканей играют ключевую роль в инициации и поддержании центральной сенситизации. Ограничение применения принципа упреждающей аналгезии только интраоперационным периодом может быть клинически несостоятельным, поскольку воспалительный ответ тканей существует длительное время в послеоперационном периоде и поддерживает центральную сенситизацию. Существуют и иные методологические проблемы, затрудняющие оценку клинической целесообразности применения принципа упреждающей аналгезии.

Целый ряд препаратов и методик[19] был исследован с точки зрения упреждающей аналгезии. Рассмотрение данной концепции с широких позиций как методики, нивелирующей повреждающее действие хирургической травмы в интраоперационном периоде, а также подавляющей выраженность воспалительного ответа в послеоперационном периоде, в сочетании с данными экспериментальных и клинических исследований с позитивными результатами, позволяет рассматривать упреждающую аналгезию как клинически значимый феномен. Максимальный клинический результат был получен при полной блокаде ноцицептивной стимуляции с пролонгацией блока на послеоперационный период. Таким образом, упреждающая аналгезия в сочетании с интенсивной мультимодальной аналгезией[19] предотвращает формирование центральной сенситизации, что теоретически должно снижать интенсивность острой послеоперационной боли / гипералгезии, а также уменьшить частоту хронической боли после хирургического вмешательства.[8]

Мультимодальный подход к периоперационному восстановлению

Эффективность аналгезии при лечении послеоперационной боли в целом максимальна, когда применяется мультимодальная стратегия реабилитации пациентов.[21] Адекватное послеоперационное обезболивание само по себе не способно оказать значимого влияния на исход хирургического лечения, поскольку одна, пусть даже очень успешная методика не может решить столь сложной ком-

плексной проблемы как оптимизация течения периоперационного периода и улучшение результатов лечения в целом.[9,22] Принципы мультимодальной стратегии реабилитации включают: адекватное обезболивание, позволяющее рано активизировать больных, раннее энтеральное питание, модуляцию стресс-ответа за счет использования методик регионарной анестезии[9], а также назначение комбинации аналгетиков (т.е. мультимодальной аналгезии). Применение эпидуральной анестезии и аналгезии является интегральной частью мультимодальной стратегии, потому что позволяет достичь высококачественной аналгезии и ряда позитивных изменений физиологических функций.

Мультимодальный подход на этапе периоперационного восстановления позволяет контролировать послеоперационные патофизиологические изменения, что облегчает реабилитацию, ускоряет восстановление пациентов и сокращает сроки госпитализации.[23] Применение принципов мультимодальной реабилитации у пациентов, перенесших обширные абдоминальные или торакальные операции ограничивало проявления гормонального и метаболического компонентов стресс-ответа, характеризовалось белково-сберегающим эффектом, сокращало сроки перевода пациентов на самостоятельное дыхание, снижало интенсивность боли, способствовало раннему восстановлению функции желудочно-кишечного тракта, позволяло в более ранние сроки переводить пациентов из отделений интенсивной терапии в профильные хирургические отделения.[23] Вследствие интеграции результатов последних исследований и достижений хирургии, анестезиологии, ноцицептивной нейробиологии, методов лечения боли, мультимодальный подход можно рассматривать как расширение клинических возможностей за счет трансформации традиционных программ реабилитации в эффективный послеоперационный протокол восстановления («fast track» протокол).[23] Такой подход потенциально может снижать частоту периоперационных осложнений, продолжительность госпитализации, повышать удовлетворенность пациентов без ущерба безопасности. Однако широкое распространение этих программ требует междисциплинарного участия, изменения традиционных принципов послеоперационного ведения больных, дополнительных ресурсов, организации новых подразделений лечения острой боли, что может быть трудным в современной экономической ситуации.

Блок 87-1 Мониторинг и документация послеоперационной аналгезии

Аналгетики*

Название, концентрация и доза препарата

Установки аппарата для проведения КПА: требуемая доза, локаут-интервал, скорость постоянной инфузии

Количество назначенных препаратов (включая эффективные и неэффективные дозировки)

Установка пределов (например, максимальная доза за 1 ч или 4 ч)

Поддерживающая аналгезия и терапия прорывной боли

Рутинный мониторинг

Витальные функции: температура, частота сердечных сокращений, артериальное давление, частота дыхания

Обезболивание

Боль в покое и при активных движениях, облегчение боли

Использование препаратов для купирования прорывной боли

Побочные эффекты

Сердечно-сосудистая система: гипотензия, брадикардия или тахикардия

Дыхательная система: частота дыхания

Тошнота и рвота, зуд, нарушение мочеиспускания

Неврологическое обследование, уровень седации

Определение уровня моторного и сенсорного блока

Диагностика эпидуральной гематомы

Инструкции для купирования побочных эффектов

Сопутствующее использование других депрессантов ЦНС

Параметры для побудительного сообщения дежурной смене

Обеспечение контактной информации (24 ч/7 дней в неделю), если появляются проблемы

Экстренное обезболивание, если аппарат для КПА вышел из строя

*Послеоперационная аналгезия включает системное введение опиоидов и методы регионарной аналгезии. Это, список содержит некоторые важные элементы изданных приказов, документов и способов проведения внутривенной КПА и эпидуральной аналгезии, описанные в практическом руководстве лечения острой боли Американской ассоциации анестезиологов.[2]

Методы лечения

Для лечения послеоперационной боли существует множество методик, включая системное введение аналгетиков (опиоидов и неопиоидов), а также методы регионарной аналгезии (нейроаксиальные и периферические). Основываясь на индивидуальных особенностях пациента, а также принимая во внимание риски и преимущества той или иной методики, врач может подобрать оптимальную схему послеоперационного обезболивания для каждого пациента. Основные аспекты послеоперационного мониторинга пациентов при использовании различных методов послеоперационной аналгезии представлены в Табл. 87-1.[2]

Методы системной аналгезии

Опиоиды

Преимущества и характеристики

Применение опиоидных аналгетиков является краеугольным камнем лечения послеоперационной боли. Эти препараты реализуют свое аналгетическое действие через μ-рецепторы, расположенные в ЦНС, хотя имеются доказательства и того, что они могут воздействовать на периферические опиоидные рецепторы.[24] Теоретическое преимущество опиоидных аналгетиков состоит в том, что нет потолка их аналгетического действия. В действительности же аналгетическая эффективность опиоидов обычно лимитирована развитием толерантности или связанных с опиоидами побочных эффектов, таких как тошнота, рвота, седация и респираторная депрессия.

Возможны подкожный, чрескожный, чресслизистый или внутримышечный пути введения опиоидных аналгетиков, но в большинстве случаев системное введение опиоидов после операции осуществляется через рот или внутривенным путем. Опиоиды могут быть также введены в специфические анатомические области, такие как эпидуральное или интратекальное пространства (см. далее секцию «Однократное нейроаксиальное введение опиоидов» и «Продленная эпидуральная аналгезия»).

При лечении послеоперационной боли существует широкая межиндивидуальная и внутрииндивидуальная вариабельность в отношении дозы опиоидного аналгетика, его плазменной концентрации и выраженности аналгетического ответа.[25] Плазменная концентрация препарата может быть подвержена большей вариабельности при одном пути введения (например, внутримышечном), чем при другом (внутривенном). В целом, для лечения боли средней или высокой интенсивности опиоиды чаще назначают парентерально (внутривенно или внутримышечно), поскольку это позволяет обеспечить более быстрое и эффективное развитие аналгетического эффекта в сравнении с назначением per os. Парентеральное назначение опиоидов может быть необходимым у пациентов, не способных принимать препараты через рот. Перевод с парентерального на пероральный путь введения опиоидов обычно происходит после того, как пациенты начинают самостоятельно пить воду и послеоперационная боль стабилизирована парентеральным введением аналгетиков. Таблетированные опиоиды (обычно входят в состав комбинированных препаратов вместе с адъювантом, например, ацетаминофеном) обычно назначаются в качестве базисной схемы послеоперационного обезболивания «по требованию», однако они могут выпускаться и в виде препаратов длительного действия (с постепенным высвобождением активной субстанции), при этом качество аналгезии будет выше, чем при традиционной схеме «по требованию».[26] Несмотря на то, что традиционные (пассивные) формы трансдермального фентанила не показаны для рутинного лечения острой послеоперационной боли, созданы обновленные формы, предусматривающие возможность активированного пациентом дополнительного высвобождения фентанила. Подобные формы могут быть внедрены в клиническую практику у госпитализированных пациентов.[27]

Внутривенная контролируемая пациентом аналгезия

Различные факторы, включая вышеупомянутые широкую межиндивидуальную и внутрииндивидуальную вариабельность потребности в аналгетиках, вариабельность плазменной концентрации препарата (особенно при внутримышечном пути введения), а также замедленная реакция персонала на просьбу об обезболивании, могут являться причиной неадекватности послеоперационной аналгезии. Эти факторы трудно нивелировать при использовании традиционного режима обезболивания «по требованию». Для того чтобы решить некоторые из этих проблем, может быть использовано устройство для контролируемой пациентом аналгезии (КПА), которое оптимизирует введение аналгетика и минимизирует фармакокинетическую и фармакодинамическую вариабельность отдельных пациентов. Метод внутривенной КПА основан на принципе негативной обратной связи, заключающейся в том, что существующая боль инициирует самостоятельное введение аналгетика пациентом, а когда боль затихает, такой потребности нет. Когда эта обратная связь нарушается, могут появиться чрезмерная седация или респираторная депрессия.[28] Хотя некоторые сбои, связанные с работой аппарата, описаны, устройства для КПА редко создают проблемы, а если такие проблемы появляются, они, как правило, связаны с ошибками персонала, настраивающего аппарат.[28]

Аппарат для КПА может программироваться по нескольким параметрам, включая дозу, вводимую по требованию (болюсную), интервал отсутствия ответа на нажатие кнопки (локаут-интервал) и скорость фоновой инфузии (Табл. 87-1). Оптимальная болюсная доза является основным параметром эффективности внутривенной КПА, потому что неадекватная доза может вести к неадекватной аналгезии, в то время как чрезмерная доза может сопровождаться развитием нежелательных побочных эффектов, таких как респираторная депрессия.[29] Хотя оптимальная болюсная доза, вводимая по требованию пациента, не определена, по литературным данным, она составляет 1 *мг* морфина или 40 *мкг* фентанила у обычных пациентов, в клинической практике обычно используется меньшая доза фентанила (10-20 *мкг*).[28,29] Интервал блокировки последующего введения болюса также может влиять на эффективность внутривенной КПА. Слишком длинный локаут-интервал может проявляться неадекватной аналгезией и снижать эффективность КПА. Слишком короткий локаут-интервал позволяет пациентам ввести себе следующую болюсную дозу до развития полного обезболивающего эффекта предыдущей дозы, что может способствовать увеличению частоты опиоид-зависимых побочных эффектов. В итоге локаут-интервал является фактором безопасности внутривенной КПА, и хотя оптимальное его значение не определено, в большинстве случаев он варьирует от 5 до 10 *мин* в зависимости от фармакокинетики препарата, используемого для КПА. При этом вариации интервала в указанных значениях не влияют на эффективность аналгезии и частоту побочных эффектов.[28]

Большинство аппаратов для КПА позволяет использовать постоянную или фоновую инфузию у взрослых пациентов в дополнение к болюсной дозе. Изначально рутинное использование фоновой инфузии рассматривалось как метод, имеющий безусловное преимущество за счет улучшения аналгезии, особенно во время сна, однако, последующие исследования не смогли продемонстрировать значимых преимуществ этого метода.[30] Многими исследованиями показано, что использование фоновой инфузии ведет лишь к завышению дозы аналгетика и увеличению частоты побочных эффектов, таких как респираторная депрессия.[31] Использование такой инфузии в ночное время не улучшает режим сна, аналгезию и течение этапа восстановления после операции.[32] Хотя рутинное применение фоновой инфузии как компонента внутривенной КПА у взрослых опиоид-независимых пациентов не рекомендуется, ее использование, возможно, имеет смысл у толерантных к опиоидам пациентов и детей (см. ниже секции «Толерантные к опиоидам пациенты» и «Пациенты педиатрической клиники»).

В сравнении с традиционным (по требованию) режимом введения аналгетиков внутривенная КПА обеспечивает послеоперационную аналгезию более высокого качества и улучшает удовлетворенность пациентов, при этом не ясно, имеет ли этот метод какие-то экономические преимущества.[33] Проведенный метаанализ (55 исследований, 2023 пациента) выявил, что внутривенная КПА (в сравнении с введением опиоидов «по требованию») обеспечивает значительно более качественную аналгезию и более высокую степень удовлетворенности пациентов.

Табл. 87-1 Режимы внутривенной контролируемой пациентом аналгезии

Концентрация препарата	Место введения болюса*	Интервал блокировки введения повторного болюса (*мин*)	Фоновая инфузия
Агонисты			
Морфин (1 *мг/мл*)			
Взрослые	0,5-2,5 *мг*	5-10	—
Дети	0,01-0,03 *мг/кг* (макс 0,15 *мг/кг/ч*)	5-10	0,01-0,03 *мг/кг/ч*
Фентанил (0,01 *мг/мл*)			
Взрослые	10-20 *мкг*	4-10	—
Дети	0,5-1 *мкг/кг* (макс 4 *мкг/кг/ч*)	5-10	0,5-1 *мкг/кг/ч*
Гидроморфон (0,2 *мг/мл*)			
Взрослые	0,05-0,25 *мг*	5-10	—
Дети	0,003-0,005 *мг/кг* (макс 0,02 *мг/кг/ч*)	5-10	0,003-0,005 *мг/кг/ч*
Альфентанил (0,1 *мг/мл*)	0,1-0,2 *мг*	5-8	—
Метадон (1 *мг/мл*)	0,5-2,5 *мг*	8-20	—
Меперидин (10 *мг/мл*)	5-25 *мг*	5-10	—
Оксиморфин (0,25 *мг/мл*)	0,2-0,4 *мг*	8-10	—
Сульфентанил (0,002 *мг/мл*)	2-5 *мкг*	4-10	—
Агонисты-антагонисты			
Бупренорфин (0,03 *мг/мл*)	0,03-0,1 *мг*	8-20	—
Налбуфин (1 *мг/мл*)	1-5 *мг*	5-15	—
Пентазоцин (10 *мг/мл*)	5-30 *мг*	5-15	—

* Все дозы для взрослых пациентов, если не указано другое. Единицы дозировок препаратов разные для болюсного введения и для постоянной инфузии. Анестезиологу следует титровать внутривенную нагрузочную дозу, если необходимо подобрать оптимальную болюсную дозу. Индивидуальная потребность сильно разнится, поэтому у пожилых и у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией следует начинать с минимальной дозы. Фоновая постоянная инфузия исходно не рекомендуется у обычных пациентов

Однако в группе КПА больные получили бóльшие дозы опиоидов и чаще жаловались на зуд, чем в группе сравнения, хотя по частоте нежелательных эффектов статистически группы не различались.[33] Преимущество внутривенной КПА перед традиционным внутримышечным назначением опиоидов с экономической точки зрения оценить оказалось сложно вследствие необходимости учета целого комплекса факторов. Использование внутривенной КПА не привело к сокращению сроков госпитализации, однако метод экономил время сестринского персонала, в сравнении с внутримышечными инъекциями, а также позволял использовать для работы в палатах менее квалифицированный медицинский персонал.[34]

Преимущества внутривенной КПА проявляются, когда она оценивается с помощью субъективных параметров, например, степени удовлетворенности пациентов. Такие параметры становятся все более важными, поскольку организации здравоохранения используют их для оценки качества помощи, а также в маркетинговых целях. Показано, что пациенты предпочитают внутривенную КПА внутривенному, внутримышечному или подкожному введению опиоидов «по требованию».[35] Бóльшая степень удовлетворенности, достигаемой при использовании внутривенной КПА, может являться результатом более качественной аналгезии и получаемой пациентом возможности самостоятельно контролировать введение аналгетика, избегая зависимости от среднего медперсонала.[36] Однако причины удовлетворенности пациентов имеют комплексный характер, и многие факторы способны влиять на удовлетворенность от применения внутривенной КПА.[35,36] Готовность пациентов платить за обезболивание и сроки прекращения внутривенной КПА могут также влиять на степень удовлетворенности.[37] Хотя применение внутривенной КПА ассоциируется с большей степенью удовлетворенности пациентов, существует ряд методологических проблем, касающихся точности оценки этой удовлетворенности.[38]

Частота опиоид-зависимых побочных эффектов при внутривенной КПА не имеет значимой разницы в сравнении с традиционными способами введения опиоидов в режиме «по требованию»: внутривенным, внутримышечным или подкожным. Частота респираторной депрессии ассоциированной с внутривенной КПА, низка (<0,5%) и встречается не чаще, чем при обезболивании «по требованию» или нейроаксиальном введении опиоидных аналгетиков.[31,39] К факторам, которые могут повышать риск респираторной депрессии при внутривенной КПА, относят использование постоянной фоновой инфузии, пожилой возраст, сопутствующее назначение седативных и гипнотических средств, сопутствующие заболевания, в частности, синдром сонного апноэ.[31,39] Связанная с проведением внутривенной КПА респираторная депрессия также может быть следствием неправильного программирования аппарата КПА или ошибки в режиме назначения обезболивающего препарата.

Неопиоидные аналгетики

Нестероидные противовоспалительные средства

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), в т.ч. аспирин и ацетаминофен, включают в себя различные группы препаратов с разными фармакокинетическими свойствами. Первичный механизм действия НПВС, обладающих аналгетическим эффектом, связан с ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ) и синтеза простагландинов, которые являются важнейшими медиаторами периферической сенситизации и гиперальгезии. Хотя традиционно НПВС рассматриваются как препараты периферического действия, аналгетический эффект частично реализуется за счет подавления активности ЦОГ в спинном мозге.[40] Обнаружение, по крайней мере, двух изоформ циклооксигеназы (ЦОГ-1 – констутиционная, ЦОГ-2 – индуцибельная) с различными функциями (ЦОГ-1 уча-

ствует в процессах агрегации тромбоцитов, гемостазе, защите слизистой оболочки желудка, в то время как ЦОГ-2 ответственна на развитие боли, воспаления и лихорадки) привело к появлению селективных ингибиторов ЦОГ-2, которые отличаются от традиционных НПВС, блокирующих и ЦОГ-1, и ЦОГ-2.[41] Выявление третьего варианта ЦОГ (ЦОГ-3) может объяснить первичный центральный механизм, посредством которого ацетаминофен и другие антипиретики снижают интенсивность боли и гипертермии, однако точных данных о взаимодействии ЦОГ-3 и ацетаминофена еще не получено.[42]

НПВС в качестве монотерапии обеспечивают эффективную аналгезию при слабой и умеренной боли. Традиционно НПВС применяются также в комбинации с опиоидами для лечения боли средней и высокой интенсивности, согласно данным некоторых качественных систематизирующих обзоров, назначение НПВС в монорежиме или в комбинации с опиоидами может быть даже более полезным, чем считалось ранее (Табл. 87-2 и Рис. 87-1). НПВС могут быть назначены перорально или парентерально в качестве компонента мультимодальной аналгезии, которая реализуется через механизмы, отличные от таковых опиоидов или местных анестетиков. Несколько метаанализов изучали аналгетический эффект НПВС (включая селективные ингибиторы ЦОГ-2) и ацетаминофена, когда их сочетали с внутривенной КПА опиоидами. Только НПВС,[44] но не ацетаминофен,[45] показали статистически достоверное (но, вероятно, клинически незначимое) снижение интенсивности боли.[46,47] Хотя все схемы значительно снижали потребление морфина, только НПВС (но не ацетаминофен) снижали риск развития опиоид-связанных побочных эффектов, включая тошноту, рвоту, седацию.

Периоперационное использование НПВС ассоциировано с рядом побочных эффектов, включающих нарушения гемостаза, почечную дисфункцию, гастроинтестинальные кровотечения и неблагоприятное влияние на костную консолидацию и остеогенез. Многие из этих эффектов связаны с ингибированием ЦОГ и нарушением образования простагландинов, которые опосредуют течение многих процессов во всем организме. Нарушения гемостаза вследствие приема НПВС в первую очередь связаны с дисфункцией тромбоцитов и ингибированием тромбоксана A_2 (образующегося под действием ЦОГ-1), являющегося важным медиатором агрегации этих клеток крови и вазоконстрикции.[48] Данные о влиянии НПВС на периоперационную кровопотерю противоречивы, а масштабное исследование безопасности периоперационного назначения кеторолака не продемонстрировало значимого увеличения кровоточивости тканей.[49]

Периоперационная НПВС-индуцированная почечная дисфункция может развиться у пациентов высокого риска, на фоне гиповолемии, исходно нарушенных функций почек, электролитных нарушений, потому что простагландины расширяют почечные сосуды и обеспечивают диуретический и натрийуретический эффекты почек.[50] Маловероятно, что у эуволемичных пациентов с исходно нормальными почечными функциями возникнет подобное осложнение. По данным метаанализа, не было выявлено значимого снижения диуреза или случаев послеоперационной почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа, кроме того, не было отмечено каких-либо преимуществ селективных ингибиторов ЦОГ-2 по сравнению с традиционными неселективными НПВС в отношении снижения частоты почечных осложнений.[51] НПВС также могут оказывать неблагоприятное влияние на процессы консолидации костной ткани, имеются предварительные данные, свидетельствующие о том, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 могут рассматриваться как альтернатива НПВС в отношении снижения риска замедленной консолидации.[52] Периоперационное применение НПВС ассоциируется с повышенной частотой гастроинтестинальных кровотечений,[49] потому что они ингибируют ЦОГ-1, которая требуется для синтеза цито-

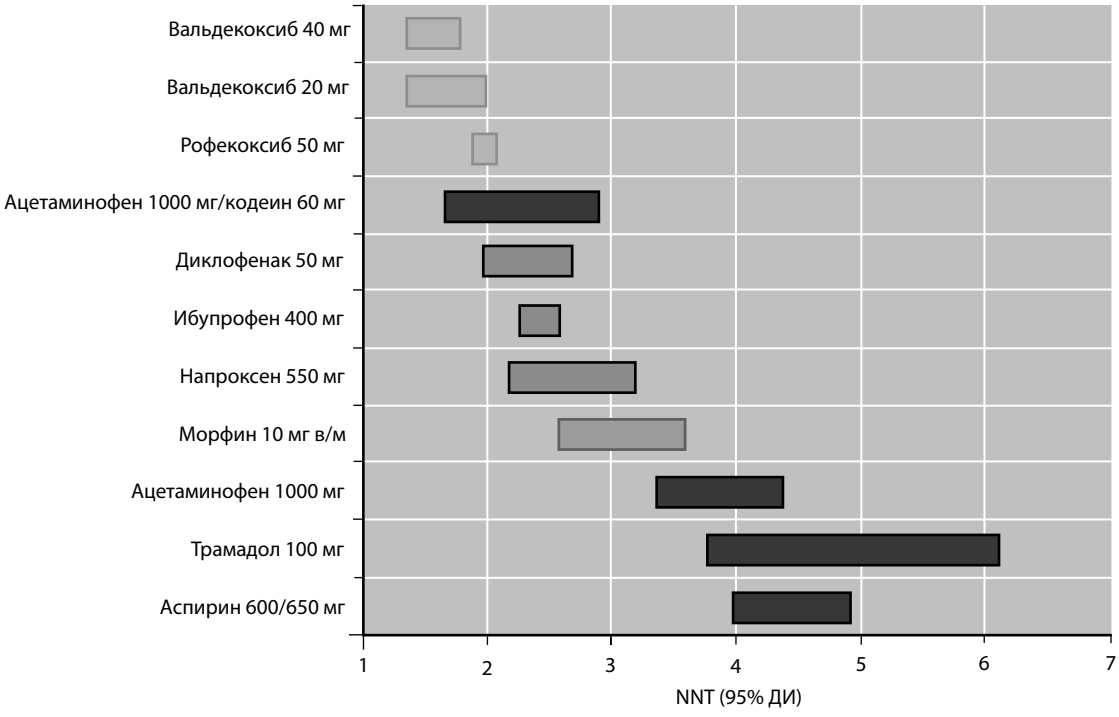


Рис. 87-1 NNT для, по крайней мере, 50% снижения интенсивности болевых ощущений у пациентов с умеренной и тяжелой болью. Среднее значение и 95% доверительный интервал (ДИ) для NNT был показан для нескольких опиоидов и неопиоидных аналгетиков в Табл. 87-2. Большинство препаратов дозировано в *мг. (Из Bandolier. Available at http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/Leagtab.html/ Accessed February 8, 2008.)*
NNT – число больных, которое необходимо пролечить для получения одного благоприятного или предупреждения одного неблагоприятного исхода

протективных простагландинов слизистой оболочки желудка. Бронхоспазм может быть спровоцирован и НПВС (включая аспирин), и ацетаминофеном, поскольку имеет место перекрестная чувствительность к ацетаминофену у пациентов с аспирин-зависимой астмой[52].

Поскольку экспрессия периферической ЦОГ-2 повышается во время воспаления, ее селективная инактивация теоретически могла бы обеспечить аналгезию без побочных эффектов, связанных с ингибированием ЦОГ-1. Применение ингибиторов ЦОГ-2 ассоциировано с более низкой частотой гастроинтестинальных осложнений[53] и вызывает минимальное снижение функций тромбоцитов, даже при назначении в супратерапевтических дозах.[54] Однако длительный прием ингибиторов ЦОГ-2 связан с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений, вплоть до того, что селективный ингибитор ЦОГ-2 рофекоксиб был отозван с фармацевтического рынка.[55] Хотя кардиоваскулярная токсичность свойственна всему классу ингибиторов ЦОГ-2, степень риска развития сердечно-сосудистых осложнений разнится между различными представителями этого класса и подвержена влиянию таких факторов, как особенности самого препарата, доза препарата, индивидуальные особенности пациента.[55] Последствия периоперационного применения ингибиторов ЦОГ-2 несколько отличаются от тех, которые встречаются при длительном их применении.[56] Nussmeier с колл. выполнили рандомизированное исследование безопасности применения селективного ингибитора ЦОГ-2 парекоксиба и его активного метаболита вальдекоксиба в сравнении с плацебо у пациентов, перенесших операции аортокоронарного шунтирования.[57] При сравнении с пациентами, получавшими плацебо, в группе, получавшей парекоксиб и вальдекоксиб, а также в группе, получавшей вальдекоксиб плюс плацебо, было отмечено большее количество пациентов, имевших хотя бы один подтвержденный побочный эффект.[57] Использование парекоксиба и вальдекоксиба после операций АКШ было ассоциировано с повышением частоты сердечно-сосудистых осложнений, что вызвало серьезные сомнения в отношении целесообразности использования этих препаратов в указанных ситуациях.

Кетамин

Кетамин традиционно рассматривался в качестве внутривенного анестетика для индукции и поддержания общей анестезии. Интерес, возросший к нему в последние годы, обусловлен выявленной способностью низких доз кетамина оказывать неконкурентное антагонистическое действие на NMDA-рецепторы, что играет значимую роль в предотвращении формирования центральной сенситизации и толерантности к опиоидам.[58] Систематизированный обзор периоперационного применения кетамина выявил, что субанестетические дозы кетамина, вводимые в периоперационном периоде, снижают интенсивность боли и потребность в аналгетиках.[59] Кроме того, кетамин, назначенный периоперационно, снижал суточную дозу морфина, вводимого посредством КПА, а также частоту тошноты и рвоты, побочные эффекты при этом регистрировались редко.[59] В других работах показано, что инфузия низких дозы кетамина не приводила к появлению галлюцинаций или когнитивных нарушений, а частота побочных эффектов, таких как головокружение, зуд, тошнота, рвота, была сравнима с таковой при применении опиоидов.[60] Кетамин также вводили эпидурально и интратекально,[61,62] но рацемический раствор препарата оказался нейротоксичным, и поэтому его нейроаксиальное использование было прекращено.

Табл. 87-2 Относительная эффективность однократной дозы аналгетика для обеспечения более чем 50% снижения интенсивности умеренной и тяжелой послеоперационной боли

Препарат*	Среднее NNT†	95% ДИ
Диклофенак (100 *мг* по)	1,9	1,6-2,2
Рофекоксиб (50 *мг* по)	1,9	1,8-2,1
Кодеин (60 *мг*) + ацетаминофен (1000 *мг* по)	2,2	1,7-2,9
Диклофенак (50 *мг* по)	2,3	2,0-2,7
Ибупрофен (600 *мг* по)	2,4	1,9-3,3
Оксикодон (15 *мг* по)	2,4	1,5-4,9
Оксикодон (5 *мг*) + ацетаминофен (325 *мг* по)	2,5	2,0-3,2
Кеторолак (10 *мг* по)	2,6	2,3-3,1
Меперидин (100 *мг* вм)	2,9	2,3-3,9
Морфин (10 *мг* вм)	2,9	2,6-3,6
Кеторолак (30 *мг* вм)	3,4	2,5-4,9
Ацетаминофен (1000 *мг* по)	3,8	3,4-4,4
Аспирин (1000 *мг* по)	4,0	3,2-5,4
Кодеин (60 *мг*) + ацетаминофен (600-650 *мг* по)	4,2	3,4-5,3
Аспирин (600-650 *мг* по)	4,4	4,0-4,9
Декспропоксифен (65 *мг*) + ацетаминофен (650 *мг* по)	4,4	3,5-5,6
Ацетаминофен (600-650 *мг* по)	4,6	3,9-5,5
Трамадол (100 *мг* по)	4,8	3,8-6,1
Декспропоксифен (65 *мг* по)	7,7	4,6-22
Дигидрокодеин (30 *мг* по)	8,1	4,1-540
Кодеин (60 *мг* по)	16,7	11,0-48,0

ДИ – доверительный интервал, вм – внутримышечно, по – перорально, NNT – number needed to treat

*Данные получены и модифицированы от Bandolier с разрешения. Интернет-страница: http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/Leagtab.html

†NNT в этих случаях рассматривается как число пациентов, которые должны быть пролечены для получения 50% снижения интенсивности болевых ощущений при умеренной или тяжелой послеоперационной боли.[43] NNT указывает на статистическую и клиническую значимость, полезно для сравнения эффективности различных методов лечения и суммирует клиническую эффективность терапии.[43] Более низкое среднее значение NNT подразумевает более выраженный аналгетический эффект в настоящем примере. См. Рис. 87-1 в виде графического отображения этих результатов

Трамадол

Трамадол является синтетическим опиоидом, который проявляет слабую μ-агонистическую активность и ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина. Хотя трамадол вызывает свое обезболивающее действие посредством центральных механизмов, он может иметь периферические эффекты, аналогичные местным анестетикам.[63] Трамадол эффективен при лечении умеренной послеоперационной боли и сравним по аналгетической активности с комбинацией аспирина (650 *мг*) и кодеина (60 *мг*) или ибупрофена (400 *мг*) (см. Табл. 87-2 и Рис. 87-1).[64] Преимущества трамадола при периопераци-

онном применении заключаются в редкости развития респираторной депрессии, органной токсичности, нарушений кишечной моторики и в низком наркогенном потенциале.[65] Спектр побочных (общая частота 1,6-6,1%) эффектов включает в себя головокружение, сонливость, потливость, тошноту, рвоту, сухость во рту и головную боль.[64] Трамадол следует использовать с осторожностью у пациентов с судорогами в анамнезе или повышенным внутричерепным давлением, а противопоказанием к его назначению является одновременное использование ингибиторов моноаминоксидазы.[64]

Методы регионарной аналгезии

Для эффективного лечения послеоперационной боли могут быть использованы различные варианты нейроаксиальной (главным образом эпидуральной аналгезии) и продленные блокады периферических нервов и сплетений. В целом, центральные и периферические методики региональной аналгезии (особенно когда применяются местные анестетики) превосходят по эффективности обезболивание, обеспечиваемое системным введением опиоидов,[66] кроме того, использование этих методик может даже снизить частоту послеоперационных осложнений и летальности.[10,13] Однако проведение этих методов аналгезии сопряжено с вероятностью определенных осложнений, поэтому клиницистам следует взвешивать их риск и пользу для каждого конкретного пациента, для того чтобы принять решение о целесообразности применения того или иного метода нейроаксиальной или периферической аналгезии, особенно в свете противоречивых сведений о риске использования этих методик на фоне приема антикоагулянтов.

Табл. 83-3 Эффекты опиоидов при нейроаксиальном введении

Эффекты	Липофильные опиоиды	Гидрофильные опиоиды
Представители	Фентанил, суфентанил	Морфин, гидроморфон
Развитие аналгезии	Быстрое (5-10 *мин*)	Отсроченное (30-60 *мин*)
Продолжительность аналгезии*	Короткодействующие (2-4 *ч*)	Длительнодействующие (6-24 *ч*)
Распространение в СМЖ	Минимальное	Обширное
Место действия	Спинальное ± системное	Преимущественно спинальное
Побочные эффекты		
Тошнота и рвота	Реже при введении липофильных, чем гидрофильных опиоидов	
Зуд	Реже при введении липофильных, чем гидрофильных опиоидов	
Депрессия дыхания	Преимущественно ранняя, минимальная задержка	Возможна как ранняя (<6 *ч*), так и отсроченная (>6 *ч*)

СМЖ – спинномозговая жидкость
*Продолжительность аналгезии вариабельна

Однократное нейроаксиальное введение опиоидов

Однократное назначение опиоида в виде основного аналгетика или адъюванта может быть эффективным при его введении в интратекальное или эпидуральное пространство. Одним из наиболее важных факторов, определяющих клиническую фармакологию конкретного опиоида, является степень липофильности (в противоположность гидрофильности) (Табл. 87-3). После прямой интратекальной инъекции или в результате постепенной диффузии из эпидурального пространства гидрофильные опиоиды (например, морфин или гидроморфон) остаются в спинномозговой жидкости и обеспечивают отсроченную, но продолжительную аналгезию, наряду с достаточно высокой частотой побочных эффектов за счет краниального или супраспинального распространения. Нейроаксиальное введение липофильных опиоидов, таких как фентанил или альфентанил, характеризуется быстрым развитием аналгезии, их быстрый клиренс из ЦНС ограничивает краниальное распространение этих препаратов и снижает риск развития таких побочных эффектов, как отсроченная депрессия дыхания.[67] Механизм аналгетического действия гидрофильных опиоидов преимущественно спинальный, хотя до сих пор точно не установлено, преобладает ли при однократном нейроаксиальном введении липофильных опиоидов действие на спинальном уровне или системный аналгетический эффект.[68]

Различия фармакокинетики липофильных и гидрофильных опиоидов могут повлиять на выбор препарата с целью оптимизации аналгезии и снижения частоты побочных эффектов в различных клинических ситуациях. Однократное интратекальное введение липофильного опиоида может быть целесообразным в ситуации (например, у амбулаторных хирургических пациентов), в которой требуется быстрое развитие аналгезии (минуты) в сочетании со средней продолжительностью действия (<4 *ч*) и минимальным риском развития респираторной депрессии.[69] Однократная инъекция гидрофильного опиоида обеспечивает эффективную послеоперационную аналгезию и предпочтительна для пациентов, которые находятся в клинике под постоянным наблюдением и нуждаются в длительном обезболивании.

Однократное эпидуральное введение липофильного или гидрофильного опиоида используется для достижения послеоперационной аналгезии, с учетом тех факторов, которые обсуждались в отношении однократного интратекального введения опиоидов. Однократная инъекция фентанила в эпидуральное пространство обеспечивает быстрое развитие послеоперационной аналгезии, разведение же эпидуральной дозы фентанила (обычно 50-100 *мкг*) 10 *мл* 0,9% раствора хлорида натрия замедляет развитие и увеличивает длительность аналгезии, возможно, за счет увеличения начального распределения и диффузии липофильного опиоида.[70] Введение одной дозы морфина в эпидуральное пространство обеспечивает адекватную послеоперационную аналгезию и может снижать частоту послеоперационных осложнений в определенных группах пациентов.[71,72] Однократное введение гидрофильного опиоида может быть особенно полезным в обеспечении послеоперационной эпидуральной аналгезии, когда катетер установлен вне сегментов, иннервирующих зону операции (эпидуральный катетер на поясничном уровне при торакальной операции). Более низкие дозы морфина при эпидуральном введении могут потребоваться у пожилых пациентов и в тех случаях, когда катетер установлен на грудном уровне. Рекомендуемые дозы для интратекального и эпидурального введения опиоидов указаны в Табл. 87-4.

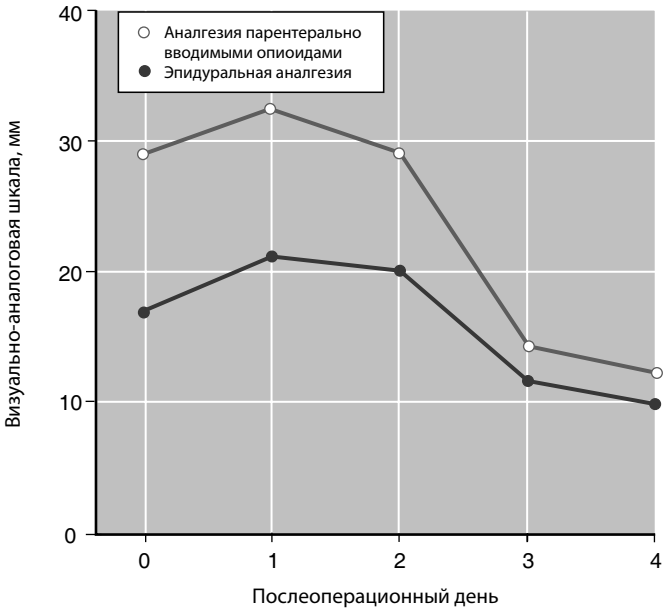
Табл. 87-4 Дозы опиоидов для нейроаксильного введения*

Препарат	Однократная доза для интратекального или субарахноидального введения	Однократная доза для эпидурального введения	Скорость постоянной эпидуральной инфузии
Фентанил	5-25 *мкг*	50-100 *мкг*	25-100 *мкг/ч*
Суфентанил	2-10 *мкг*	10-50 *мкг*	10-20 *мкг/ч*
Альфентанил	—	0,5-1 *мг*	0,2 *мг/ч*
Морфин	0,1-0,3 *мг*	1-5 *мг*	0,1-1 *мг/ч*
Диаморфин	1-2 *мг*	4-6 *мг*	—
Гидроморфон	—	0,5-1 *мг*	0,1-0,2 *мг/ч*
Меперидин	10-30 *мг*	20-60 *мг*	10-60 *мг/ч*
Метадон	—	4-8 *мг*	0,3-0,5 *мг/ч*
Длительно высвобождающийся морфин†	Не рекомендован	5-15 *мг*	Не рекомендован

* Дозы указаны для нейроаксиальной опиоидной аналгезии «в чистом виде». Длительная интратекальная или субарахноидальная инфузия не применяется. Более низкие дозы могут быть эффективными, когда назначаются пожилым пациентам или когда применяются на шейном или грудном уровне. Единицы измерения доз разнятся между разными препаратами для однократного (мг против мкг) или продолжительного введения

† О дозах и путях введения следует смотреть инструкцию для применения, вложенную в упаковку конкретного препарата

Недавно внедрена в практику форма морфина замедленного высвобождения (инкапсулированного в липосомах), которая при однократном эпидуральном введении обеспечивает аналгезию в течение 48 *ч*.[73] Применение такой формы эпидурального морфина требует определенной предосторожности. Для перемешивания частиц непосредственно перед вскрытием ампула должна быть осторожно перевернута без резких движений. При совместном применении липосомальной формы морфина с раствором местного анестетика может повышаться пиковая концентрация морфина. Поэтому производитель рекомендует клиницистам увеличить интервал между инъекциями местного анестетика (включая тест-дозу) и липосомального морфина, по крайней мере, до 15 мин, чтобы минимизировать фармакокинетическое взаимодействие. Кроме того, поскольку липосомальная форма морфина не содержит бактериостатиков, препарат должен быть использован в течение 4 *ч* после вскрытия ампулы. Наконец, так же как и при однократном нейроаксиальном применении опиоидов, клиницистам следует использовать более низкие дозы препарата у пожилых пациентов и у тех, кто имеет низкие функциональные резервы или тяжелую сопутствующую патологию. В настоящее время липосомальный морфин не исследован и не одобрен для применения в педиатрии.



Количество пациентов					
Аналгезия парентерально вводимыми опиоидами	1104	2635	1496	794	536
Эпидуральная аналгезия	1010	2618	1527	822	566

Рис. 87-2 Средняя величина и стандартное отклонение оценки по визуально-аналоговой шкале (ось Y) для эпидуральной аналгезии (*темно-голубые кружки*) и парентерально вводимых опиоидов (*красные кружки*) для первых четырех послеоперационных дней (ось X). *(Из Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, et al: Efficacy of postoperative epidural analgesia: A meta-analysis. JAMA 290:2455-2463, 2003, с разрешения авторов.)*

Продленная эпидуральная аналгезия

Аналгезия, проводимая через эпидуральный катетер, – безопасный и эффективный метод для лечения острой послеоперационной боли.[74] Эпидуральная аналгезия после операции может обеспечить более качественное обезболивание, чем системно вводимые опиоиды (Рис. 87-2).[75,76] Следует отметить, что эпидуральная аналгезия является термином с широким толкованием, подразумевающим различные варианты исполнения, в зависимости от выбора аналгетика и его дозы, места установки катетера, начала и продолжительности периоперационного применения.[74] Хотя в этой главе основное внимание уделяется послеоперационному применению эпидуральной аналгезии, важно понимать, что интраоперационное использование эпидурального катетера в качестве компонента сочетанной с общей анестезии ведет к снижению интенсивности боли и более быстрому восстановлению пациентов непосредственно после операции, чем после общей анестезии «в чистом виде» с последующим системным введением опиоидов.[77] Каждый из указанных вариантов исполнения может влиять на качество послеоперационной аналгезии, пациент-ориентированные оценки и даже на частоту осложнений и летальность.

Аналгетики

Местные анестетики. Для послеоперационного обезболивания может быть использована эпидуральная инфузия только местного анестетика, но при этом эффект аналгезии будет ниже, чем при использование комбинации местного анестетика с опиоидом.[75,76] Место приложения действия местных анестетиков в эпидуральном пространстве до конца не ясно, к возможным относят корешки спинного мозга, ганглии задних корешков, а также спинной мозг сам по себе.[68] Согласно некоторым анатомическим данным, при эпидуральном введении местные анестетики изначально действуют на оболочки корешков спинного мозга и ганглии задних корешков,[78] однако результаты экспериментальных исследований демонстрируют, что зона начального действия местных анестетиков может находиться за пределами оболочек спинномозговых корешков.[79] Эпидуральная инфузия местных анестетиков «в чистом виде» для послеоперационной аналгезии может быть оправдана желанием избежать побочных эффектов опиоидов. Однако изолированное использование местных анестетиков является менее принятой тактикой, чем применение комбинации местный анестетик-опиоид, поскольку в первом случае имеют место значительная частота неудач (за счет регрессии сенсорной блокады и неадекватной аналгезии) и относительно высокая частота моторного блока и артериальной гипотензии.[74]

Эпидуральная инфузия опиоидных аналгетиков. Опиоиды могут быть использованы для послеоперационной эпидуральной инфузии в монорежиме, что позволит избежать моторного блока и гипотензии за счет отсутствия симпатической блокады.[74] Существуют различия между продленной эпидуральной инфузией липофильных (например, фентанила, суфентанила) и гидрофильных (например, морфина, гидроморфона) опиоидов. Механизм аналгетического действия (спинальный или системный) продленной эпидуральной инфузии липофильных опиоидов не совсем ясен, хотя несколько рандомизированных клинических исследований подтверждают преимущественное системное действие,[80] поскольку нет разницы между плазменной концентрацией, частотой побочных эффектов и интенсивностью боли между группами пациентов, получавших внутривенную или эпидуральную инфузию фентанила[80]. Хотя некоторые данные подтверждают целесообразность эпидуральной инфузии (в сравнении с внутривенной) липофильных опиоидов,[81] тем не менее преимущества данной методики при использовании опиоидов в монорежиме минимальны.[74]

Механизм действия гидрофильных опиоидных аналгетиков при продленной эпидуральной инфузии является преимущественно спинальным.[82] Подобный способ введения гидрофильных опиоидов с целью достижения послеоперационной аналгезии целесообразен в тех случаях, когда место установки катетера не соответствует области хирургического вмешательства, а также при необходимости исключения побочных эффектов (артериальная гипотензия, моторный блок), присущих эпидуральной аналгезии местными анестетиками. Продленная эпидуральная инфузия морфина повышает качество обезболивания и снижает риск побочных эффектов в сравнении с болюсным введением препарата.[82] Продленная эпидуральная инфузия гидрофильных опиоидов обеспечивает более высокое качество обезболивания в сравнении с системным введением опиоидов «по требованию».[83]

Комбинация местного анестетика и опиоида. Сочетанное введение местного анестетика и опиоида в эпидуральное пространство может иметь преимущества перед применением каждого из них в отдельности. Использование комбинации препаратов обеспечивает более качественную аналгезию (включая более эффективное воздействие на динамическую боль), меньшую выраженность сенсорного блока и вероятное снижение дозы местного анестетика, хотя этот эффект недостаточно подтвержден, в сравнении с использованием каждого из препаратов по отдельности.[74] Продленная эпидуральная инфузия местного анестетика с опиоидом обеспечивает более высокое качество обезболивания в сравнении с внутривенной КПА опиоидами.[75] Пока не ясно, обладает ли указанное сочетание препартов синергическим или аддитивным эффектом. В экспериментальных исследованиях продемонстрирован синергический эффект местных анестетиков и опиоидов[84], а клинические данные говорят скорее об аддитивном[85].

Разные местные анестетики могут быть выбраны для продленной эпидуральной инфузии. Обычно отдают предпочтение бупивакаину, ропивакаину или левобупивакаину, которые обеспечивают дифференцированную, преимущественно сенсорную блокаду с минимальным воздействием на моторную функцию.[86] Концентрации, используемые для послеоперационного эпидурального обезболивания (≤0,125% раствор бупивакаина или левобупивакаина или ≤0,2% раствор ропивакаина), ниже, чем те, что применяются для анестезии во время операции. Выбор опиоидов также широк, хотя многие клиницисты предпочитают использовать липофильные препараты (фентанил 2-5 *мкг/мл* или суфентанил 0,5-1 *мкг/мл*), что позволяет быстро титровать дозу для адекватной аналгезии.[74,82] Применение гидрофильных опиоидов (морфин 0,05-0,1 *мг/мл* или гидроморфон 0,01-0,05 *мг/мл*) в составе комбинации с местным анестетиком может также обеспечивать эффективную послеоперационную аналгезию.[82]

Хотя оптимальная доза местного анестетика и опиоида, которая обеспечивает наименьшую интенсивность боли с самой низкой частотой побочных эффектов, не определена, исследование различных вариантов эпидуральной аналгезии у пациентов, перенесших обширные абдоминальные операции, выявило две эффективные схемы комбинированной аналгезии: 8 *мг/ч* бупивакаина

плюс 30 *мкг/ч* фентанила и 13 *мг/ч* бупивакаина плюс 25 *мкг/ч* фентанила со скоростью инфузии 9 *мл/ч*[87]. Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальной комбинации этих препаратов при других типах хирургических вмешательств, с различными уровнями катетеризации эпидурального пространства, а также для сравнения эффективности методики постоянной эпидуральной инфузии с методикой контролируемой пациентом эпидуральной аналгезии (КПЭА).

Адъюванты. Целый ряд адъювантов может быть добавлен в качестве компонентов эпидуральной инфузии с целью улучшения качества аналгезии и снижения частоты побочных эффектов, хотя подобная практика не имеет широкого распространения. Наиболее изученными адъювантами являются клонидин и эпинефрин (адреналин). Клонидин реализует свой аналгетический эффект через α_2-адренорецепторы первичных афферентных волокон и интернейронов задних рогов спинного мозга, а также через нисходящие норадренергические нейрональные пути, доза для эпидурального введения варьирует от 5 до 20 *мкг/ч*.[87,88] Его применение ограничивается побочными эффектами: гипотензией, брадикардией и седацией.[88] Эпинефрин может повысить качество эпидуральной аналгезии и усилить сенсорную блокаду при введении в эпидуральное пространство в концентрации от 2 до 5 *мкг/мл*.[89,90] Эпидуральное введение антагонистов NMDA-рецепторов, например, кетамина, теоретически может быть полезным для снижения уровня центральной сенситизации и потенцирования аналгетического эффекта эпидурально вводимых опиоидов, но необходимы дополнительные исследования безопасности и эффективности этой методики.

Место установки катетера

Установка эпидурального катетера в дерматоме, соответствующем хирургическому разрезу (конгруэнтная эпидуральная аналгезия) (Табл. 87-5), обеспечивает оптимальное качество послеоперационной эпидуральной аналгезии за счет инфузии аналгетиков на уровне соответствующих дерматомов, при минимуме побочных эффектов (моторная блокада нижних конечностей и задержка мочеиспускания), а также снижает частоту послеоперационных осложнений.[13,74] Обсервационные и рандомизированные исследования показали, что в сравнении эпидуральной аналгезии, предусматривающей установку катетера в дерматомах, соответствующих разрезу, с вариантами установки катетера на уровне дерматомов, не соответствующих области операции (например, катетеризация эпидурального пространства на поясничном уровне при торакальных вмешательствах), последний подход характеризуется большей интенсивностью послеоперационной боли и, как следствие, ранним удалением катетера из-за неэффективной аналгезии.[91] Благодаря точной доставке аналгетика в соответствующие дерматомы, конгруэнтная эпидуральная аналгезия снижает потребность в аналгетиках и, соответственно, частоту их побочных эффектов. Поясничная эпидуральная аналгезия характеризуется более высокой частотой моторной блокады нижних конечностей, результатом чего часто бывает прекращение проведения эпидуральной аналгезии раньше, чем это необходимо.[92] Грудная эпидуральная аналгезия не блокирует симпатическую активность нервов нижних конечностей, которые получают симпатические волокна от сегментов Th9-L1.[93] Грудная эпидуральная аналгезия при абдоминальных и торакальных операциях характеризуется относительно низкой частотой задержки мочеиспускания и уменьшает необходимость катетеризации мочевого пузыря.[94] Надо также отметить, что эпидуральная катетеризация на грудном уровне относительно безопасна, и на сегодняшний день нет доказательств более высокой частоты неврологических осложнений при ее выполнении в сравнении с катетеризацией на поясничном уровне.[95] Преимущества эпидуральной аналгезии, заключающиеся в снижении частоты послеоперационных осложнений в абдоминальной и торакальной хирургии, подтверждены только при торакальной, но не поясничной эпидуральной аналгезии.[96,97]

Табл. 87-5 Рекомендации по уровню катетеризации эпидурального пространства при хирургических вмешательствах

Область операции	Примеры операций	Расположение катетера для покрытия зоны операции
Грудная клетка	Резекция легких, радикальная мастэктомия, торатомия, тимэктомия	Грудной уровень 4-8
Верхний этаж брюшной полости	Холецистэктомия, эзофагэктомия, гастрэктомия, резекция печени,	Грудной уровень 6-8
Средний этаж брюшной полости	Цистпростатэктомия, нефрэктомия	Грудной уровень 7-10
Нижний этаж брюшной полости	Операции по поводу аневризмы брюшного отдела аорты, гемиколонэктомия, радикальная простатэктомия, тотальная абдоминальная гистерэктомия	Грудной уровень 8-11
Нижние конечности	Бедренно-подколенное шунтирование, эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов	Поясничный уровень 1-4

Побочные эффекты нейроаксиальной аналгезии

Описан ряд побочных эффектов нейроаксиального введения опиоидов и местных анестетиков при проведении послеоперационной эпидуральной аналгезии, но прежде чем установить их причинно-следственную связь с самой методикой, следует исключить другие возможные причины, такие как гиповолемия, кровотечение, низкий сердечный выброс, которые могут являться причиной гипотензии и цереброваскулярных нарушений, отека легких, развития сепсиса с формированием респираторного дистресс-синдрома. Поэтому стандарты и протоколы обезболивания, неврологического мониторинга, терапии побочных эффектов, своевременного информирования врачей средним медперсоналом о появлении критических параметров должны быть едиными для всех пациентов, которым проводится нейроаксиальная аналгезия или при-

меняются другие методики послеоперационного обезболивания (см. Табл. 87-1).

Гипотензия. Местные анестетики при эпидуральном введении могут блокировать симпатические волокна, что является причиной послеоперационной артериальной гипотензии. Максимальная частота послеоперационной гипотензии на фоне эпидуральной аналгезии может достигать 7%, но в среднем артериальное давление снижается у 0,7-3% пациентов.[74,98] Стратегия коррекции некритической гипотензии, обусловленной эпидуральной аналгезией, заключается в снижении общей дозы местного анестетика (снижение скорости инфузии или концентрации) или ограничении методики введением только опиоидного аналгетика в эпидуральное пространство, а также в устранении прочих, фоновых причин снижения артериального давления.[74]

Моторный блок. Послеоперационная эпидуральная аналгезия местными анестетиками сопровождается моторной блокадой нижних конечностей приблизительно у 2-3% пациентов,[74,98] что может привести к образованию пролежней пяточной области.[99] Низкая концентрация местного анестетика и катеризация эпидурального пространства на грудном уровне при абдоминальных и торакальных хирургических вмешательствах могут снизить частоту моторного блока.[100] Моторный блок в большинстве случаев разрешается примерно в течение 2-х *ч* после прекращения эпидуральной инфузии, при длительном сохранении блока или его углублении необходима комплексная клинико-инструментальная диагностическая оценка для исключения эпидуральной гематомы, абсцесса спинного мозга или интратекальной миграции катетера.[74]

Тошнота и рвота. Тошнота и рвота, связанные с однократным нейроаксиальным введением опиоидного аналгетика, наблюдаются примерно у 20-50% пациентов,[101] а суммарная частота этого осложнения у пациентов, получавших непрерывную инфузию опиоидов, может колебаться от 45 до 80%.[102] Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что тошнота и рвота при нейроаксиальном применении опиоидов зависят от назначенной дозы.[103] Причиной этого осложнения может быть краниальное распространение опиоидов в СМЖ, вплоть до ромбовидной ямки, образующей дно четвертого желудочка, где находится рвотный центр.[101] Использование фентанила в моновиде или в сочетании с местными анестетиками для эпидуральной инфузии сопровождается более низкой частотой тошноты и рвоты, чем применение морфина.[102,104] Для лечения тошноты и рвоты, вызванной нейроаксиально введенными опиоидами, успешно используется ряд препаратов, в т.ч. налоксон, дроперидол, метоклопрамид, дексаметазон, ондансетрон и трансдермальная форма скополамина.[105,106]

ЗУД. Кожный зуд является одним из наиболее распространенных побочных эффектов эпидурального или интратекального введения опиоидов и встречается с частотой около 60%, по сравнению с 15-18% при эпидуральной аналгезии местными анестетиками или системном назначении опиоидных аналгетиков.[107] Точный механизм опиоид-индуцированного зуда пока не установлен, он не связан с высвобождением гистамина периферическими тканями, но может быть обусловлен активацией «центра зуда» в продолговатом мозге или активацией опиоидных рецепторов ядра тройничного нерва или спинномозговых корешков[146] при краниальном распространении опиоидных аналгетиков.[101] Не ясно также, является ли частота зуда, связанного с нейроаксиальным введением опиоидов, зависимой от дозы, потому что часть систематических количественных обзоров[107] не предоставила никаких доказательств в этом отношении, в то время как другие клинические и экспериментальные исследования показали значительные корелляционные связи.[108] Эпидуральная инфузия фентанила в моновиде или в сочетании с местным анестетиком характеризуется низкой частотой зуда по сравнению с морфином.[104] Для профилактики и лечения опиоид-индуцированного кожного зуда были опробованы различные препараты. Внутривенное введение налоксона, налтрексона, налбуфина и дроперидола оказалось эффективным для фармакотерапии зуда.[107] Хотя зуд является распространенным побочным эффектом, он относительно легко поддается лечению и не считается серьезной клинической проблемой.[109] Интересно также отметить, что введение морфина в эпидуральное пространство ассоциируется с послеродовой реактивации вируса простого герпеса.[110]

Угнетение дыхания. Нейроаксиальное введение опиоидов в рекомендуемых дозах не связано с большей частотой угнетения дыхания, чем их системное назначение. Частота депрессии дыхания на фоне нейроаксиального введения опиоидных аналгетиков является дозозависимой и обычно находится в пределах от 0,1 до 0,9%.[39,111] Частота этого осложнения при продленной эпидуральной инфузии опиоидов также не будет выше, чем при системном их назначении.[39,111] Хотя некоторые рекомендации требуют, чтобы пациенты, которым проводится продленная эпидуральная инфузия гидрофильных опиоидов, находились под наблюдением в отделениях интенсивной терапии, многие крупномасштабные исследования продемонстрировали относительную безопасность (частота депрессии дыхания < 0,9 %) применения данной методики в палатах хирургических отделений.[112]

Полагают, что нейроаксиальное введение липофильных опиоидов реже вызывает отсроченную депрессию дыхания, чем использование гидрофильных опиоидов, в то же время введение липофильных опиоидов может вызывать клинически значимую раннюю депрессию дыхания.[113] Отсроченная депрессия дыхания, связанная главным образом с краниальным распространением гидрофильных опиоидов, обычно проявляется в течение 12 *ч* после инъекции морфина.[114] К факторам риска депрессии дыхания, обусловленной нейроаксиальной инфузией опиоидных аналгетиков, относят повышенную дозу препарата, пожилой возраст, сопутствующее системное назначение опиоидов или седативных препаратов, вероятно, длительные или обширные хирургические вмешательства, операции на органах грудной клетки, а также наличие сопутствующих заболеваний.[114] Клиническая оценка показателей функции внешнего дыхания, например контроль частоты дыхания, не позволяет в полной степени судить о вентиляционном статусе пациента или развивающейся депрессии дыхания. Введение налоксона с наращиванием суммарной дозы по 0,1-0,4 *мг* (и при необходимости поддержание проходимости дыхательных путей) является эффективным методом лечения. Однако, поскольку длительность его действия относительно коротка по сравнению с депрессивным влиянием на дыхание нейроаксиально вводимых опиоидов, целесообразна продленная инфузия этого препарата (0,5-5 *мкг/кг/ч*).[115]

Задержка мочеиспускания. Задержка мочеиспускания, связанная с нейроаксиальным введением опиоидов, является результатом их взаимодействия с опиоидными рецепторами спинного мозга, результатом чего является снижение силы сокращения детрузора мочевого пузыря.[101] Частота задержки мочи, по-видимому, выше при нейроак-

сиальном применении опиоидов, чем при их системном введении. Истинную частоту нарушений мочеиспускания клинически определить трудно, поскольку рутинной практикой у пациентов, перенесших обширные хирургические вмешательства, является катетеризация мочевого пузыря. Задержка мочеиспускания, очевидно, не зависит от дозы опиоида и может быть купирована низкими дозами налоксона, хотя при этом повышается риск нивелирования обезболивающего эффекта.[115] Эпидуральное введение местных анестетиков также может вызывать задержку мочеиспускания с частотой 10-30%.[116] Высокая скорость эпидуральной инфузии местного анестетика (с большей распространенностью сенсорного блока и более высокой частотой моторного блока) может коррелировать с более высокой частотой нарушений мочеиспускания.[117]

Контролируемая пациентом эпидуральная аналгезия

Эпидуральная аналгезия обычно выполняется в виде продленной эпидуральной инфузии (ПЭИ) с определенной скоростью, однако в последнее время приобрела популярность методика контролируемой пациентом эпидуральной аналгезии (КПЭА), с использованием соответствующего оборудования. Подобно внутривенной КПА, КПЭА позволяет подходить индивидуально к послеоперационному обезболиванию и может иметь несколько преимуществ по сравнению с ПЭИ, включая более низкую потребность в наркотических аналгетиках и большую удовлетворенность пациентов.[43] При этом КПЭА также может обеспечивать обезболивание, превосходящее то, которое может быть достигнуто внутривенной КПА.[75]

КПЭА является безопасным и эффективным методом послеоперационного обезболивания в рутинной практике хирургических отделений. Две серии обсервационных исследований, включивших более чем 1000 пациентов выявили, что более 90% больных получили адекватное обезболивание при использовании КПЭА, при этом медиана интенсивности боли равнялась 1 баллу (из 10 возможных) в состоянии покоя и 4 балла – в движении.[98,118] Частота побочных эффектов составила от 1,8 до 16,7% относительно зуда, частота тошноты и рвоты колебалась от 3,8 до 14,8%, артериальной гипотензии – от 4,3 до 6,8%, моторного блока – от 0,1 до 2%, депрессии дыхания – от 0,2 до 0,3%, а седации – около 13,2%.[98,118] Эти показатели являются более благоприятными и сопоставимыми с таковыми при применении ПЭИ, при которой зуд встречался с частотой от 10,2 до 22%, тошнота и рвота – от 3,1 до 22%, артериальную гипотензию наблюдали в 0,7-6,6% случаев, седацию – в 7,4%, в 3% – двигательные нарушения, а в 0,1-1,6% – дыхательные расстройства.[112,119]

Оптимальный состав растворов для КПЭА и ее параметры пока не определены. Использование непрерывной фоновой инфузии в дополнение к болюсной дозе является более распространенной практикой при проведении КПЭА, чем при внутривенной КПА, и может обеспечить более качественное обезболивание, чем режим исключительно болюсного введения.[120] В целом, большинство специалистов, занимающихся терапией острой боли, предпочитает назначение комбинации местного анестетика низкой концентрации и опиоида (Табл. 87-6) с целью повысить качество обезболивания и минимизировать побочные эффекты, такие как моторная блокада и угнетение дыхания. В отношении применения ПЭИ следует отметить, что добавление к опиоиду местного анестетика позволяет обеспечить аналгезию более высокого качества, чем каждый из препаратов сам по себе.[121] Чаще всего используют липофильные опиоиды, характеризующиеся бытрым развитием аналгетического эффекта и короткой продолжительностью действия, что более удобно при проведении КПЭА.[98] Роль других адъювантов, в т.ч. клонидина, лишь недавно начала изучаться. В одном из исследований клонидин добавляли к смеси бупивакаина и морфина, вводимой в эпидуральное пространство, при этом повышалось качество аналгезии после тотального эндопротезирования коленного сустава с минимумом побочных эффектов.[122]

Табл. 87-6 Схемы применения контролируемой пациентом эпидуральной аналгезии

Раствор аналгетиков*	Скорость постоянной инфузии (*мл/ч*)	Болюсная доза (*мл*)	Локаут-интервал (*мин*)
Основные схемы			
0,05% бупивакаин + 4 *мкг/мл* фентанила	4	2	10
0,0625% бупивакаин + 5 *мкг/мл* фентанила†	4-6	3-4	10-15
0,1% бупивакаин + 5 *мкг/мл* фентанила	6	2	10-15
0,2% ропивакаин + 5 *мкг/мл* фентанила	5	2	20
Торакальная хирургия			
0,0625-0,125% бупивакаин + 5 *мкг/мл* фентанила†	3-4	2-3	10-15
Абдоминальная хирургия			
0,0625% бупивакаин + 5 *мкг/мл* фентанила†	4-6	3-4	10-15
0,125% бупивакаин + 0,5 *мкг/мл* суфентанила	3-5	2-3	12
0,1-0,2% ропивакаин + 2 *мкг/мл* фентанила	3-5	2-5	10-20
Хирургические вмешательства на нижних конечностях			
0,0625-0,125% бупивакаин + 5 *мкг/мл* фентанила†	4-6	3-4	10-15
0,125% левобупивакаин + 4 *мкг/мл* фентанила†	4	2	10

*Представленные схемы являются примерами комбинаций местного анестетика и липофильного опиоида, представленными в литературе

†Схемы КПЭА, в основном используемые в госпитале Джона Хопкинса

Преимущества эпидуральной аналгезии

Использование эпидуральной анестезии и аналгезии в периоперационном периоде, особенно с применением местных анестетиков, способно ослаблять патофизиологический ответ на хирургическую травму и может быть ассоциировано со снижением летальности и частоты послеоперационных осложнений, по сравнению с системной аналгезией опиоидными препаратами.[10,13] Мета-анализ рандомизированных исследований (141 исследование, включившее 9559 пациентов) показал, что использование периоперационной нейроаксиальной анестезии и аналгезии (по сравнению с общей анестезией и системной аналгезией опиоидами) снижало общую летальность (прежде всего у ортопедических больных) примерно на 30%.[123] Применение эпидуральной аналгезии может уменьшить частоту желудочно-кишечных, дыхательных

и, вероятно, сердечно-сосудистых послеоперационных осложнений.[10,13]

За счет подавления активности симпатической нервной системы, снижения суммарной дозы опиоидных аналгетиков, подавления спинальных рефлексов, угнетающих моторику желудочно-кишечного тракта, послеоперационная грудная эпидуральная аналгезия сокращает сроки восстановления перистальтики[10], не повышая риска несостоятельности кишечных анастомозов[124]. Рандомизированные клинические исследования показали, что использование послеоперационной грудной эпидуральной аналгезии на основе эпидуральной инфузии местных анестетиков позволяет добиться более раннего восстановления функций желудочно-кишечного тракта после хирургических вмешательств на органах брюшной полости, что является одним из критериев возможности перевода пациентов из отделений интенсивной терапии, в сравнении с теми пациентами, которым проводилась эпидуральная аналгезия опиоидными аналгетиками[125]

Периоперационная эпидуральная аналгезия местными анестетиками у пациентов, перенесших абдоминальные и торакальные операции, снижает частоту послеоперационных легочных осложнений,[126,127] преимущественно за счет адекватного обезболивания, тем самым снижая ригидность грудной клетки, и подавления спинальных рефлексов, угнетающих функции диафрагмы.[10] Метаанализ 48 рандомизированных клинических исследований[128] и еще одно крупное рандомизированное клиническое исследование[129] показали, что использование грудной эпидуральной аналгезии местными анестетиками снижает частоту легочных осложнений, в т.ч. инфекционных. В то же время послеоперационная эпидуральная аналгезия опиоидными аналгетиками, межреберные блокады, инфильтрация раны местными анестетиками и внутриплевральная аналгезия не оказывают существенного влияния на частоту легочных осложнений[128]

Послеоперационная грудная, но не поясничная эпидуральная аналгезия способна снизить риск послеоперационного инфаркта миокарда,[97] вероятно, за счет подавления стресс-ответа и гиперкоагуляции, повышения качества послеоперационного обезболивания и благоприятного перераспределения коронарного кровотока.[10] Тот факт, что только грудная эпидуральная аналгезия снижает частоту послеоперационного инфаркта миокарда, подтверждается экспериментальными данными о физиологических преимуществах грудной эпидуральной аналгезии, в частности, снижении тяжести ишемии миокарда или размера зоны инфаркта, уменьшении симпатически поддерживаемой констрикции коронарных сосудов и улучшении коронарного кровотока в зонах, подверженных риску ишемии.[10]

Послеоперационная эпидуральная аналгезия снижает частоту послеоперационных желудочно-кишечных, легочных и, вероятно, сердечно-сосудистых осложнений, однако ее преимущества в отношении прочих проблем послеоперационного периода, таких как состояние свертывающей системы, когнитивная дисфункция,[130] иммунный статус, не столь очевидны. Несмотря на то, что многие рандомизированные клинические исследования и метаанализы показали, что *интраоперационное* использование регионарной анестезии снижает частоту тромбо-эмболических осложнений (например, тромбозов глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболии легочной артерии, тромбозов сосудистых трансплантатов),[123,131] доказательства позитивного влияния *послеоперационной* эпидуральной аналгезии на частоту тромбоэмболических осложнений не столь убедительны.

Преимущества послеоперационной эпидуральной аналгезии проявляются максимально в тех случаях, когда эпидуральный катетер установлен в соответствии с зоной дерматомов, в которой находится операционная рана (так называемое конгруэнтное расположение эпидурального катетера). Подобное расположение катетера позволяет снизить дозы лекарственных препаратов, что сопровождается уменьшением частоты таких побочных эффектов, как зуд, тошнота, рвота, задержка мочеиспускания, моторный блок и артериальная гипотензия.[98,132] При сравнении с неконгруэнтным расположением катетера конгруэнтное хирургическому разрезу введение местного анестетика[132] обеспечивает более раннее восстановление функций желудочно-кишечного тракта,[96] снижение частоты инфаркта миокарда[97] и адекватную аналгезию.[91] Способность послеоперационной эпидуральной аналгезии оказывать позитивное влияние на патофизиологические изменения послеоперационного периода и улучшать результаты хирургического лечения зависит также от используемых препаратов (опиоиды в сравнении с местными анестетиками). Максимальное снижение выраженности хирургического стресс-ответа отмечается при эпидуральной аналгезии с применением местных анестетиков, способствующей раннему восстановлению моторики желудочно-кишечного тракта после абдоминальных операций[125] и снижению частоты легочных осложнений.[128] Следует помнить, что влияние эпидуральной аналгезии на частоту периоперационных осложнений зависит от расположения катетера и выбранного режима аналгезии.

Использование послеоперационной эпидуральной аналгезии ассоциируется не только с повышением эффективности послеоперационной аналгезии, но и с улучшением пациент-ориентированных показателей, таких как удовлетворенность обезболиванием[38] и повышение качества жизни пациентов.[18] По сравнению с системным назначением опиоидов эпидуральное введение местных анестетиков в тех же условиях обеспечивает более качественную аналгезию.[75,76] Преимущества послеоперационной эпидуральной аналгезии косвенно отражаются в результатах применения эпидуральной аналгезии с целью обезболивания родов[133]. Несмотря на то, что концепция удовлетворенности является комплексной и трудно поддающейся точной оценке, можно утверждать, что премущества эпидуральной аналгезии как метода послеоперационного обезболивания способствуют повышению удовлетворенности пациентов[38] и улучшению качества их жизни[18].

Риски эпидуральной аналгезии

Преимущества периоперационной эпидуральной анестезии/аналгезии должны быть взвешены относительно рисков, связанных с применением данной методики, для каждого пациента. Часть осложнений, связанных с установкой эпидурального катетера, а также возникающих в процессе эксплуатации катетера (например, эпидуральная гематома и абсцесс), должна обсуждаться в контексте послеоперационной эпидуральной аналгезии. Обзор неврологических осложнений регионарной анестезии выявил, что частота осложнений центральных (нейроаксиальных) блокад – менее 4 случаев на 10 000 (0,04%), а частота нейропатий после периферических блокад нервов – менее 3 на 100 (<3%).[134] Следует подчеркнуть, что стойкие неврологические нарушения, как после ней-

роаксиальных, так и после периферических блокад, редко встречаются в современной анестезиологической практике.[134] Составные элементы рутинного мониторинга пациентов, которым проводится нейроаксиальная аналгезия, представлены в Табл. 87-1.

Одновременное использование антикоагулянтов и нейроаксиальной анестезии/аналгезии всегда вызывало много споров. Эта проблема стала особенно актуальной в последнее десятилетие, в связи с увеличением частоты эпидуральных гематом после внедрения в клиническую практику низкомолекулярного гепарина в Северной Америке в 1993 г. Традиционно частота возникновения эпидуральной гематомы оценивалась примерно как 1 случай на 150 000 эпидуральных блокад, еще ниже этот показатель был для спинальной анестезии (1 случай на 220 000).[135] До начала применения в Северной Америке низкомолекулярные гепарины без особых проблем использовались в Европе, тем не менее, в период между 1993 и 1998 гг. в Соединенных Штатах частота эпидуральных гематом выросла до 1 случая на 40 800 спинальных анестезий и до 1 случая на 6600 эпидуральных анестезий (1 на 3100 для послеоперационной эпидуральной аналгезии).[136] На основании данных FDA частота возникновения эпидуральной гематомы оказалась наибольшей после удаления эпидурального катетера. Это позволило предположить, что момент удаления является достаточно травматичным, хотя этот вопрос остается дискутабельным.[137]

Различные типы и классы антикоагулянтов имеют различные фармакокинетические свойства, которые влияют на выбор времени установки нейроаксиального катетера, выполнения пункции и сроков удаления катетера. Несмотря на целый ряд обсервационных наблюдений и ретроспективных исследований, изучавших частоту развития эпидуральной гематомы при использовании нейроаксиальных методик на фоне применения различных антикоагулянтов, окончательного заключения об абсолютной безопасности сочетанного применения нейроаксиальной анестезии и антикоагулянтов сделано не было. Американское общество регионарной анестезии и лечения боли (ASRA) сформировало ряд рекомендаций, основанных на данных имеющейся литературы, в отношении сроков установки и удаления эпидурального катетера у пациентов, получающих различные антикоагулянты, включая пероральные антикоагулянты (варфарин), антиагреганты, фибринолитики-тромболитики, стандартный нефранционированный гепарин и низкомолекулярные гепарины[138]. Консенсус ASRA основан на том, что оптимальное время пункции и катетеризации эпидурального пространства, а также сроки удаления катетера определяются фармакокинетическими свойствами конкретного антикоагулянта; необходима регулярная оценка неврологическоого статуса пациента; одновременное назначение нескольких антикоагулянтов может увеличить риск геморрагических осложнений; режим аналгезии должен быть адаптирован с учетом возможности постоянного неврологического мониторинга, который в некоторых случаях может осуществляться в течение 24 *ч* после удаления эпидурального катетера. Обновленная версия консенсуса ASRA по проведению нейроаксиальной анестезии на фоне назначения антикоагулянтов[138] представлена на сайте (www.asra.com), некоторые из положений посвящены применению новых антикоагулянтов.

Инфекционные осложнения послеоперационной эпидуральной аналгезии могут иметь как экзогенное, так и эндогенное происхождение.[74] Тяжелые инфекционные осложнения (в частности менингит, эпидуральный абсцесс) эпидуральной аналгезии редки (<1 случая на 10 000),[139] хотя некоторые исследователи сообщают о более высокой их частоте (до 1 случая на 1000-2000).[139] При внимательном изучении работ, свидетельствующих о более высокой частоте возникновения эпидурального абсцесса, были выявлены дополнительные факторы риска, в частности, относительно длительные сроки проведения эпидуральной аналгезии, иммунокомпрометирующие состояния или такие осложняющие факторы, как злокачественные новообразования, тяжелые травмы.[74,140] Использование эпидуральной аналгезии в популяции пациентов общехирургического профиля с обычной продолжительностью катетеризации эпидурального пространства на протяжении от 2 до 4 *сут*, как правило, не ассоциировалось с риском формирования эпидурального абсцесса.[98] Исследование безопасности послеоперационной эпидуральной аналгезии (средняя продолжительность катетеризации 6,3 *сут*) у более чем 4000 хирургических пациентов онкологического профиля не выявило ни одного случая образования абсцесса.[122] Хотя серьезные инфекционные осложнения возникают достаточно редко после кратковременной (<4 *сут*) эпидуральной инфузии, имеют место относительно высокая частота поверхностного воспаления тканей в месте установки катетера или целлюлита (от до 14%), и еще большая частота колонизации катетеров (от 20 до 35%). При этом вероятность высевания бактериальной флоры растет с увеличением продолжительности катетеризации, в то же время колонизация катетеров не является достоверным фактором риска инфекции эпидурального пространства.[141]

Эпидуральная аналгезия, бесспорно, обеспечивает адекватную послеоперационную аналгезию, однако миграция катетера из эпидурального пространства в субарахноидальное пространство, в просвет сосуда или под кожу снижает эффективность этого метода. Частота неудач (т.е. прекращение использования катетера раньше, чем ожидалось, по любой причине, например, в связи с непроходимостью катетера и др.) находится в диапазоне от 6 до 25%. Многие центры указывают еще большую частоту – от 10 до 20%, хотя фактическая частота преждевременного смещения катетера может быть ниже (в среднем 5,7%, при этом 95% доверительный интервал колеблется от 4,0 до 7,4%).[66,98,122] К счастью, частота случаев интратекальной (~0,15%) или внутрисосудистой (от 0,07 до 0,18%) миграции эпидурального катетера значительно ниже, чем частота неудач.[142] Несмотря на низкую частоту внутрисосудистой и интратекальной миграции эпидурального катетера, использование адреналин-содержащей тест-дозы, введение местного анестетика несколькими болюсами и аспирационная проба из катетера перед болюсным введением местных анестетиков может предотвратить развитие осложнений (в частности, высокого или тотального спинального блока, судорог, нейротоксичности) из-за непреднамеренного внутрисосудистого введения местного анестетика или его введения в субарахноидальное пространство.[74] Вопрос о том, может ли эпидуральное введение местных анестетиков замаскировать развитие компартмент-синдрома нижних конечностей, не решен, потому что использование системной опиоидной аналгезии также было связано с задержкой диагностики этого состояния.[143]

Периферическая регионарная аналгезия

Использование методик периферической регионарной аналгезии в виде однократной инъекции или продленной инфузии способно обеспечить более качественное обез-

боливание, чем системное введение опиоидов[144], и по ряду показателей может даже способствовать улучшению результатов лечения.[145] Для повышения качества послеоперационного обезболивания может быть использован целый ряд методик, начиная от инфильтрации краев раны до различных вариантов периферических блокад (в частности, блокады плечевого сплетения, поясничного сплетения, бедренного, седалищно-подколенного, затылочных нервов). Периферические блокады имеют ряд преимуществ по сравнению с системной опиоидной аналгезией (более качественную аналгезию и снижение частоты связанных с опиоидами побочных эффектов) и с нейроаксиальными методами (отсутствие риска эпидуральной гематомы).[146]

Однократная инъекция местного анестетика с целью достижения периферического блока может быть использована, в первую очередь, для интраоперационной анестезии или в качестве дополнения к послеоперационному обезболиванию. При сравнении с плацебо блокада периферических нервов местными анестетиками обеспечивает превосходную аналгезию, уменьшает потребность в опиоидах, снижает частоту связанных с ними побочных эффектов и повышает удовлетворенность пациентов.[146] Продолжительность послеоперационной аналгезии, достигнутой в результате блокады периферических нервов местным анестетиком, варьирует, но может сохраняться до 24 *ч* после инъекции. Местные анестетики могут обеспечивать также эффективное обезболивание после операции посредством инфильтрации ими краев раны при различных хирургических вмешательствах.[147,148]

Продленная инфузия местных анестетиков может осуществляться через катетер, установленный периневрально. При сравнении с системной опиоидной аналгезией, использование продленной инфузии или контролируемой пациентом периферической аналгезии характеризуется более высоким качеством обезболивания, снижением опиоид-ассоциированных побочных эффектов и большей удовлетворенностью пациентов.[144,146] Оптимальные параметры (в частности, выбор местного анестетика и его концентрации, опиодного аналгетика или адъюванта, продленная инфузия, болюсное введение или контролируемая пациентом аналгезия) пока не определены.

Торакальная аналгезия, не включающая эпидуральные блокады

Помимо эпидуральной аналгезии, для обезболивания пациентов, перенесших операции на органах грудной клетки, могут быть использованы такие методики, как паравертебральная блокада, блокады межреберных нервов, внутриплевральная аналгезия и криоаналгезия. Наиболее перспективной техникой, по-видимому, является грудная паравертебральная блокада, которая используется при торакальных операциях и вмешательствах на верхнем этаже брюшной полости, в хирургии молочной железы и для обезболивания при переломах ребер.[149] Аналгетический эффект грудной паравертебральной блокады обеспечивается действием анестетика непосредственно на соматические нервы, симпатические нервы, а также достижением односторонней эпидуральной блокады.[149] Грудной паравертебральный блок может быть выполнен посредством однократной инъекции или продленной инфузии анестетика через катетер. Эта методика способна обеспечить обезболивание, сходное по качеству или даже превышающее эффект грудной эпидуральной аналгезией, поэтому рассматривается в качестве ее альтернативы.[150]

Аналгетическая эффективность внутриплевральной блокады считается спорной, так же как и механизм ее действия (сенсорная или симпатическая блокада, или же и то и другое).[151] Внутриплевральная блокада, очевидно, уступает эпидуральной и паравертебральной аналгезии в отношении адекватности послеоперационного обезболивания, сохранения функций легких после торакотомии и снижения частоты послеоперационных легочных осложнений.[128,151] Блокада межреберных нервов может обеспечить кратковременное послеоперационное обезболивание, она также может быть выполнена повторно в послеоперационном периоде, однако риск возникновения пневмоторакса увеличивается пропорционально количеству процедур (1,4% на каждую блокаду, с общей частотой этого осложнения равной 8,7%).[152] Так же как внутриплевральная аналгезия, межреберный блок не снижает частоту легочных осложнений после операции по сравнению с эпидуральной аналгезией.[128] Криоаналгезия может быть использована для послеоперационного обезболивания после торакотомии но, так же как внутриплевральная блокада и межреберные блокады, не обладает преимуществами перед эпидуральной аналгезией, не эффективна при других типах послеоперационной боли, кроме того, ее действие кратковременно.[153]

Внутрисуставная аналгезия

Местное применение опиоидных аналгетиков (например, внутрисуставная инъекция после операций на коленном суставе) может обеспечить обезболивание длительностью до 24 *ч* после хирургического вмешательства[154] и снизить частоту развития хронической боли.[155] Этот эффект объясняется тем, что на терминалях первичных афферентных нервов были обнаружены периферические опиоидные рецепторы, которые активируются при воспалении периферических тканей.[24] В настоящее время суммированы результаты нескольких рандомизированных клинических исследований, посвященных этой проблеме[154]. Внутрисуставное введение более высоких доз морфина (5 *мг* в сравнении с 1 *мг*) повышает качество обезболивания, однако метод не имеет преимуществ по сравнению с системным назначением опиоидов,[154] поэтому не исключен системный эффект вводимого в полость сустава морфина. Внутрисуставные инъекции местных анестетиков обеспечивают кратковременное послеоперационное обезболивание, их клиническое преимущество пока не определено.[156]

Другие методики

Другие нефармакологические методики, такие как чрескожная электрическая нейростимуляция (ЧЭНС), акупунктура и психологическое воздействие, могут быть использованы с целью снижения интенсивности послеоперационной боли. Механизмы, посредством которых ЧЭНС вызывает аналгезию, неясны, они могут быть связаны с модуляцией ноцицептивных стимулов в спинном мозге, высвобождением эндогенных энкефалинов или комбинацией этих и других механизмов.[157] Хотя аналгетическая эффективность этих методик остается спорной, ЧЭНС и акупунктура могут в определенной степени обеспечить послеоперационное обезболивание, уменьшить потребность в опиоидных аналгетиках после операции, частоту связанных с применением опиоидов побочных эффектов и ограничить активацию симпатоадреналовой системы.[157] В целом, обе эти методики относительно безопасны, неинвазивны и лишены системных побочных

эффектов, в отличие от прочих способов послеоперационного обезболивания.[157,158] Однако имеющиеся исследования вызывают ряд методологических вопросов, поэтому истинная роль ЧЭНС и акупунктуры в комплексе послеоперационного обезболивания остается неясной. Вполне возможно, что обе методики могут быть полезным дополнением к традиционной фармакотерапии боли, но они малоэффективны в качестве самостоятельной методики послеоперационного обезболивания или обезболивания родов.[159]

Эта глава была посвящена нейробиологии ноцицепции и фармакотерапии послеоперационной боли, однако ощущение боли имеет комплексный многофакторный характер и является «неприятным сенсорным и эмоциональным переживанием», согласно определению Международной ассоциации по изучению боли. Различия в поведенческом ответе на хирургическую травму могут быть связаны с глобальными (т.е. личность, пол, возраст, культурологические особенности) и специфическими (т.е. страх, депрессия, гнев и т.д.) психологическими факторами.[160] Когнитивно-поведенческая и поведенческая терапия могут быть эффективными в снижении интенсивности боли и уменьшении значимости психологических факторов, ассоциированных с болью.[161] Выявление и устранение психологических факторов могут снизить интенсивность боли, повысить эффективность фармакотерапии боли и уменьшить выраженность стрессовой реакции пациентов, в частности путем усиления плацебо-эффекта.[160] Хотя плацебо-эффект, как традиционно считается, имеет психологическое происхождение, он может оказывать влияние путем активации эндогенных опиоидов и быть полезным в снижении интенсивности боли.[162]

Послеоперационная аналгезия в особых группах пациентов

Выше был представлен общий подход и основные принципы лечения острой послеоперационной боли, но эта практика требует модификации в отдельных популяциях пациентов, имеющих анатомические, физиологические, фармакологические, аффективные и когнитивные особенности. Лечение острой боли должно быть адаптировано к конкретным потребностям этих пациентов. Хотя каждая подобная тема сама по себе, возможно, заслуживает отдельной главы в некоторых учебниках, общие принципы и суть вопросов, связанных с каждой популяцией, изложены здесь вместе со ссылками на другие, более обширные источники.

Пациенты амбулаторной хирургии

Доля хирургических вмешательств, выполняемых в амбулаторных условиях, продолжает расти. Увеличиваются спектр операций, выполняемых в амбулаторных условиях, их сложность и количество амбулаторных пациентов с сопутствующей патологией (также см. Гл. 78). Оптимизация обезболивания непосредственно после операции, а также после выписки, особенно важна у пациентов, перенесших амбулаторные хирургические вмешательства, потому что неадекватное обезболивание является одной из ведущих причин задержки пребывания или повторной госпитализации этих пациентов.[163] Прилагается много усилий, направленных на минимизацию боли и тошноты в палатах послеоперационного наблюдения, с целью ускорения выписки после амбулаторных операций, однако накапливаются данные, свидетельствующие о том, что боль после выписки является распространенной проблемой, замедляющей восстановление пациентов и повышающей материальные затраты в амбулаторной хирургии.[164] Несмотря на успехи в области хирургической техники, которые минимизируют хирургическую травму и интенсивность послеоперационной боли, частота умеренной и сильной боли после выписки может достигать 25-35%.[165] Боль может быть особенно нежелательной в определенных группах пациентов, которым выполняются минимально травматичные вмешательства, такие как перевязка маточных труб или малые ортопедические процедуры.[166] Тошнота и рвота после выписки могут ограничивать возможность приема пероральных аналгетиков.

В свете таких соображений традиционная ориентация на опиоидную аналгезию может оказаться неприемлемой для пациентов, оперируемых в амбулаторных условиях, из-за связанных с этими препаратами побочных эффектов, которые могут задержать выписку из стационара и обусловить повторную госпитализацию. Мультимодальный или «сбалансированный» подход к обезболиванию, основанный на сочетанном назначении опиоидных и неопиоидных аналгетиков (в частности НПВС или ацетаминофена, местных анестетиков и немедикаментозной терапии), может быть более целесообразным в этой группе хирургических пациентов. Использование неопиоидных аналгетиков с различными механизмами действия снижает частоту побочных эффектов опиоидов, синергично усиливает послеоперационную аналгезию и ускоряет восстановление пациентов. Например, использование местных анестетиков снижает интенсивность послеоперационной боли, эти препараты могут быть применены для блокад периферических нервов, инфильтрации тканей, инстилляции в рану или аппликационной аналгезии. Аналогичные результаты были получены при системном назначении НПВС и ацетаминофена.

Мультимодальная аналгезия особенно эффективна в раннем послеоперационном периоде, однако не все ее опции могут быть доступны после выписки пациента домой. Например, блокады периферических нервов, инфильтрация тканей или инстилляция местных анестетиков в рану эффективны в раннем послеоперационном периоде, однако однократное введение местного анестетика редко обеспечивает обезболивание длительностью более 24 *ч.* В действительности большинство амбулаторных пациентов получает аналгетики короткого действия (например, опиоиды и ацетаминофен) для обезболивания после выписки из клиники. Существует несколько стратегий оптимизации аналгезии после выписки, к которым следует отнести рутинное назначение НПВС (если нет противопоказаний) в сочетании с малыми дозами опиоидов с замедленным высвобождением (для хирургических пациентов отдельных популяций).[26] Рутинное применение ацетаминофена, особенно в сочетании с НПВС, рекомендуется для усиления послеоперационной аналгезии,[167] хотя необходимо помнить, что ацетаминофен в качестве коаналгетика часто входит в состав комбинированных аналгетических препаратов, что может ограничить количество комбинированных таблетированных аналгетиков, которые могут быть назначены пациенту. В перспективе схемы послеоперационного обезболивания в амбулаторной хирургии могут включить в себя применение продленной инфузии местных анестетиков после выписки (на дому) или даже использование местных анестетиков длительного действия, «с замедленным высвобождением».

Пожилые пациенты

На долю пожилого населения, которая, как ожидается, увеличится на 33% в течение последующих двух десятилетий, приходится около 12,5% от общей численности населения США и 38% всех расходов на здравоохранение (около 5% от валового внутреннего продукта США) (см. также Гл. 71).[168] Изменения физиологии, фармакодинамики, фармакокинетики и процессов обработки ноцицептивной информации, которые развиваются с возрастом, могут влиять на эффективность послеоперационного обезболивания у пожилых людей. Эта группа может иметь коммуникационные, аффективные, когнитивные, социальные и идеологические барьеры на пути эффективного лечения послеоперационной боли. Пациенты пожилого возраста имеют ограниченные физиологические резервы и повышенное количество сопутствующих заболеваний по сравнению с более младшими возрастными группами, что может способствовать увеличению частоты послеоперационных осложнений (например, послеоперационного делирия), особенно при наличии интенсивной или неконтролируемой послеоперационной боли.

С увеличением возраста происходит клинически значимое снижение восприятия боли.[169] Например, безболевая ишемия миокарда, характеризующаяся иными симптомами стенокардии, чаще наблюдается у пожилых людей. Экспериментальными исследованиями показано снижение функциональной активности ноцицептивных Aδ- и C-волокон, замедление развития центральной сенситизации, повышение болевых порогов и снижение чувствительности к ноцицептивным стимулам низкой интенсивности.[169,170] В то же время имеют место более выраженный ответ на ноцицептивные стимулы высокой интенсивности, снижение толерантности к боли, снижение активности нисходящих тормозных систем (в частности серотонинергической и норадренергической), что в совокупности может способствовать относительно высокой частоте формирования хронических болевых синдромов у пациентов пожилого возраста.[169,171] Несмотря на методологические трудности оценки возрастных различий восприятия боли, в ряде исследований показано клинически значимое снижение восприятия боли с возрастом, однако когда пациенты пожилого возраста жалуются на боль, это не означает, что интенсивность их боли ниже, чем у пациентов младшей возрастной категории.

Изменения физиологии организма и фармакокинетики препаратов у пациентов пожилого возраста оказывают комплексное влияние на тактику послеоперационного обезболивания. В клинической практике этот подход включает в себя медленное титрование опиоидных аналгетиков, которые дольше выводятся из организма, снижение суммарной дозы этих препаратов вследствие повышенной чувствительности к ним и ожидания бо́льшей продолжительности их действия из-за замедления элиминации. В целом потребность в аналгетиках с возрастом снижается. Как было показано, возраст оказался наилучшим прогностическим фактором послеоперационной потребности в морфине при внутривенном или нейроаксиальном его введении.[172] Так же как и у более молодых пациентов в старшей возрастной группе имеет место большая межиндивидуальная вариабельность потребности в аналгетиках после операции.[172] Использование внутривенной КПА позволяет компенсировать проявления этой вариабельности, в то же время, послеоперационное внутривенное титрование морфина тоже может быть эффективной и безопасной методикой послеоперационного обезболивания у пожилых.[173] Возраст сам по себе не является препятствием для успешного послеоперационного применения внутривенной КПА или КПЭА.[174] Использование послеоперационной эпидуральной аналгезии у пациентов пожилого возраста, особенно у тех, у кого снижены физиологические резервы, способно ограничить патофизиологические изменения послеоперационного периода и улучшить результаты хирургического лечения за счет более быстрого восстановления функции желудочно-кишечного тракта после абдоминальных операций, снижения риска ишемии миокарда, снижения интенсивности боли и частоты легочных осложнений.

Послеоперационное обезболивание у пожилых имеет свои сложности за счет существания ряда аффективных, когнитивных, социальных и идеологических барьеров. Медицинский персонал, работающий с пациентами гериатрического профиля, испытывает необоснованный страх осложнений, связанных с лечением боли в периоперационном периоде, что отражается в неадекватном назначении аналгетиков, даже в группе относительно молодых пациентов.[171] Неадекватное обезболивание у пожилых может также быть связано с их нежеланием сообщать о своих болевых ощущениях или получать опиоидные аналгетики. Пациенты пожилого возраста имеют более высокий уровень аффективных или когнитивных нарушений (например, депрессии, деменции), которые могут препятствовать адекватному обезболиванию.[171]

Одним из самых тяжелых осложнений у пожилых пациентов хирургического профиля является послеоперационный делирий, развитие которого ассоциируется с повышением летальности и удлинением сроков госпитализации.[175] Причины послеоперационного делирия неизвестны, полагают, что он развивается в результате дисбаланса нейромедиаторов (в частности ацетилхолина и серотонина) на фоне сниженного нейрофизиологического резерва и действия медиаторов воспаления.[176] Несмотря на то, что механизмы послеоперационного делирия являются многофакторными, некупированная послеоперационная боль может быть важным фактором его развития.[177] Высокая интенсивность боли является предиктором снижения психического статуса и повышения риска развития делирия.[178] Было показано, что назначение опиоидов, за исключением меперидина,[178] не повышает риска развития послеоперационного делирия.[177,179] Мультимодальная аналгезия может применяться у пациентов пожилого возраста, но с осторожностью, поскольку опасность развития побочных эффектов на препараты у них выше, а количество используемых аналгетиков увеличивается. Хотя преимущества интраоперационной регионарной анестезии с точки зрения минимизации влияния на послеоперационные когнитивные функции не доказаны, использование эпидуральной аналгезии после операции может уменьшить частоту развития делирия за счет улучшения качества аналгезии и уменьшения частоты легочных осложнений.

Пациенты, толератные к действию опиоидных аналгетиков

Послеоперационное обезболивание представляет собой сложности у пациентов, толерантных к действию опиоидных аналгетиков, поскольку в этой ситуации не приемлемы стандартные подходы к лечению боли и способы оценки его адекватности. Толерантные пациенты нужда-

ются в высоких дозах аналгетиков в раннем послеоперационном периоде, при этом медицинский персонал зачастую оказывается неспособным обеспечить адекватное обезболивание, отчасти из-за опасения развития у пациентов привыкания к опиоидам, отчасти из-за опасения возникновения побочных эффектов препаратов. При работе с пациентами, хронически употребляющими опиоиды, медицинские работники часто ошибочно используют некоторые фармакологические термины (толерантность, физическая зависимость, наркомания), что может вносить лепту в непонимание и ошибочные действия при выборе схем обезболивания.

Толерантность является фармакологическим свойством опиоидов, согласно которому для поддержания необходимого уровня аналгезии требуется назначение повышенных доз этих препаратов. *Физическая зависимость* – другое фармакологическое свойство опиоидов, которое характеризуется возникновением синдрома отмены при резком прекращении их введения или в ответ на назначение антагониста. Толерантность и физическая зависимость не являются синонимами аберрантного психологического состояния или поведения, связанных с *зависимостью*, хроническим состоянием, характеризующимся компульсивным использованием тех или иных субстанций, что сопровождается физической, психологической или социальной дезадаптацией зависимых и продолжением их использования, несмотря на приносимый вред. К сожалению, преувеличенная боязнь развития наркозависимости способствует проведению неадекватного послеоперационного обезболивания, хотя имеющиеся данные свидетельствуют о том, что существует минимальный риск ятрогенной наркомании при использовании опиоидов у пациентов, не имеющих зависимости в анамнезе.[180,181]

Несколько принципов оценки и лечения боли могут быть использованы в послеоперационном периоде у толерантных к опиоидам пациентов. Врач должен быть готов к тому, что при субъективной оценке боли пациентом будут получены высокие значения ее интенсивности[182] принимать решения следует, ориентируясь на объективные признаки боли (например, способность глубоко дышать, кашлять, изменять положение тела) для приведения в соответствие интенсивности боли, оцененной пациентом, с реально существующими болевыми ощущениями[182]. Необходимо учитывать наличие двух основных проблем: обеспечения фоновой потребности в опиоидах и купирования боли, вызванной хирургическим вмешательством, а также понимать, что опиоидная детоксикация не является задачей послеоперационного периода. Некоторые общие принципы могут быть использованы для лечения послеоперационной боли и у толерантных к опиоидам пациентов. Врач может составить план лечения заранее и обсудить его с пациентом, хирургической бригадой и сестринским персоналом, изменить базовую схему назначения опиоидов после операции, ожидать увеличения послеоперационной потребности в аналгетиках,[182] максимально использовать адъювантные препараты, рассмотреть вопрос об использовании методов регионарной аналгезии и планировать переход на пероральный прием аналгетиков. Хотя пациенты с хронической болью не являются синонимами толерантных к опиоидам пациентов, многие из них толерантны к опиоидам, поэтому указанные выше принципы и стратегии могут быть применены и к ним. Кроме того, у пациентов с хронической болью распознание и устранение неноцицептивных источников дистресса может быть очень важным.[160]

Не существует определенного порога или срока развития толерантности к опиоидам, однако после того как пациент отнесен к категории толерантных, должна быть сформирована и обсуждена с пациентом индивидуальная стратегия послеоперационного обезболивания. Эта стратегия должна учитывать возможность более длительного, чем обычно, пребывания пациента в клинике, необходимость консультирования анестезиологом или специалистом службы лечения боли, определение суточной потребности пациента в опиоидных аналгетиках, что облегчит расчет фоновой или поддерживающей схемы опиоидной аналгезии в послеоперационном периоде. Применение рутинного режима аналгезии «по требованию пациента» для толерантных больных может быть неэффективным, а вот фоновое назначение опиоидов, с учетом индивидуальной потребности, позволяет оптимизировать обезболивание и, вероятно, избежать синдрома отмены. Фоновое назначение опиоидов может осуществляться системным путем (как правило, внутривенным или трансдермальным), пока пациент не сможет начать прием пероральных форм препаратов.[28] В частности, от 50 до 100% фоновой потребности пациента в опиоидах может быть удовлетворено посредством продленной инфузии как составной части внутривенной КПА, с добавлением болюсов «по требованию» для купирования боли, обусловленной хирургической травмой. Табл. 87-7 позволяет облегчить подбор эквианалгетических доз опиоидов (при смене пути введения одного опиоида или переходе с одного на другой препарат). Эти таблицы дают приблизительное соответствие, однако помогают медперсоналу получить данные о начальной дозе опиоидного аналгетика для титрования.[183]

Пациенты, толерантные к опиоидам, обычно требуют усиленного послеоперационного обезболивания, в т.ч. увеличения болюсных доз «по требованию».[28,182] Пациенты могут нуждаться в частой коррекции (от двух до трех раз в день) программ внутривенной КПА, в частности, изменении болюсной дозы или скорости фоновой инфузии, в зависимости от потребности в аналгетиках. Существует индивидуальная вариабельность ответа на различные опиоиды, и если принято решение о смене опиоидного аналгетика, не столь важен выбор препарата, как подбор его эквианалгетической дозы. У пациентов могут наблюдаться разные побочные явления при приме-

Табл. 87-7 Эквианалгетические дозы опиоидных агонистов

	Эквианалгетические дозы (*мг*)	
Препарат	**Парентерально**	**Перорально**
Морфин	10	30
Кодеин	130	200
Фентанил	0,1	—
Гидроморфон	1,5-2	6-7,5
Леворфанол	2	4
Меперидин	75	300
Метадон	10	20
Оксикодон	15	20-30
Оксиморфин	1	—

Расчет эквианалгетических доз приблизителен и предназначен только для оценки потребности в опиоидах. Реальные дозы могут варьировать вследствие широкой индивидуальной вариабельности ответа на опиоиды. Дозы должны быть индивидуализированы и подбираться до получения необходимого эффекта

нении различных опиоидов, и смена опиоида в таких случаях является обоснованной, если пациент не проявляет толерантности к первому препарату.[184] Адъювантные средства, такие как НПВС, должны назначаться на регулярной основе для оптимизации аналгезии и достижения опиоид-сберегающего эффекта. Использование методов регионарной аналгезии с нейроаксиальным введением опиоидов может обеспечить адекватное обезболивание у толерантных пациентов без развития синдрома отмены.[185]

После того как пациент сможет принимать препараты перорально, следует перейти от внутривенного введения опиоидов к другим формам (т.е. per os, трансдермальные системы или же и то и другое), которые более удобны для использования в домашних условиях после выписки. Толерантные к опиоидам пациенты могут быть переведены на схему, включающую регулярный прием опиоида с контролируемым высвобождением (например, морфин с замедленным высвобождением или трансдермальный фентанил) в качестве базисного препарата и опиоидного препарата короткого действия в режиме «по требованию». Обычно перевод с внутривенного пути введения на пероральные или трансдермальные формы у толерантных пациентов осуществляется в течение 1-2 дней, однако в некоторых тяжелых случаях этот процесс может занять несколько дней. Переход от внутривенной к пероральной или трансдермальныой форме опиоида облегчают переходные таблицы, однако они могут служить лишь приблизительным ориентиром из-за значительной меж- и внутриндивидуальной вариабельности чувствительности к опиоидам, отсутствия полной перекрестной толерантности между опиоидами (что может привести к большей, чем ожидается, эффективности нового опиоида), а также из-за изменения уровня интенсивности боли, который может внезапно снизиться в раннем послеоперационном периоде.[183] Вследствие существования этих факторов примерно от 50 до 75% эквианалгетической дозы препарата следует перевести в форму замедленного высвобождения или трансдермального пластыря для фоновой поддержки, а оставшаяся часть обеспечивается опиоидами короткого действия в режиме «по требованию». Это может служить отправной точкой у пациентов, у которых боль неплохо контролируется, хотя дополнительное титрование доз может потребоваться.

Послеоперационное обезболивание в детской практике

Как и у взрослых, неадекватное послеоперационное обезболивание имеет место у значительной части детей (см. также Гл. 82).[186] Помимо анатомических, физиологических, фармакодинамических и фармакокинетических различий между детьми и взрослыми, существуют факторы, присущие только этой популяции пациентов, влияющие на эффективность обезболивания. Адекватное послеоперационное обезболивание крайне важно в педиатрической практике, потому что некупированная боль приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений и летальных исходов.[181,187]

Одним из наиболее важных препятствий для адекватного обезболивания в детской практике является миф о том, что дети и младенцы не чувствуют боли, что боль не запоминается и ощущение боли у них не влечет за собой никаких неблагоприятных последствий.[186] Этот миф и некоторые другие ложные умозаключения негативно влияют на адекватность обезболивания в педиатрии. Следует отметить, что из-за разницы в развитии, наличия когнитивных и эмоциональных различий, оценка боли у детей может быть затруднена. У больных детей могут возникнуть трудности концептуализации и количественной оценки болевых ощущений из-за недостаточности субъективного опыта, но отсутствие рутинной оценки боли в динамике может влиять на эффективность обезболивания.[186] Для самостоятельной оценки боли маленькими детьми могут быть применены специальные шкалы, в то же время, интерпретация поведенческих изменений и физиологических параметров целесообразна для косвенной оценки интенсивности боли у детей, не способных самостоятельно ее оценить.

План послеоперационного обезболивания следует обсудить с семьей и пациентом до операции, потому что дети могут иметь повышенный уровень тревоги, связанной с ожиданием боли и применением аналгетиков после операции. В целом назначение аналгетиков per os является предпочтительным при легкой и умеренной боли, а внутривенная или регионарная аналгезия более приемлема для купирования послеоперационной боли средней и высокой интенсивности.[186] Использование внутримышечных инъекций не рекомендуется, поскольку имеют место дополнительные болевые ощущения, связанные с самой инъекцией, кроме того, скорость абсорбции из места инъекции весьма вариабельна. Страх перед иглой может влиять на адекватность обезболивания, поскольку дети иногда предпочитают молча страдать, чем получать болезненные внутримышечные инъекции. Внимательно следует относиться к побочным эффектам аналгетиков, исключение которых позволит избежать дополнительных страданий и оптимизировать режим аналгезии.

Использование устройства для КПА позволяет индивидуализировать аналгетические потребности и обеспечивает независимость от медперсонала пациентам педиатрической клиники. Дети старше 4 лет имеют когнитивные и физические возможности правильно использовать устройства для внутривенной КПА.[188] Хотя применение морфина является стандартом, с которым сравниваются другие опиоиды, этот препарат, по-видимому, не имеет преимуществ перед другими опиоидными агонистами (например, гидроморфоном), когда они применяются в эквианалгетических дозах.[189] Из-за токсичности метаболита меперидин не должен использоваться для лечения острой боли у детей.[186] В отличие от взрослых пациентов, в педиатрической практике более приемлемым является изначальное использование фоновой или продленной инфузии в дополнение к внутривенной КПА, предусматривающей введение болюсов «по требованию».[188] Некоторые данные позволяют предположить, что использование внутривенной фоновой инфузии в схеме КПА улучшает качество сна,[190] но другие исследования показывают более высокую частоту развития тошноты, седации и гипоксемии.[191] Ни одно из этих исследований не показало повышения качества аналгезии при использовании фоновой инфузии. Контролирумая медсестрой или родителями аналгезия тоже эффективна в этой группе пациентов и может быть использована в определенных обстоятельствах, но при этом необходим тщательный мониторинг пациентов, поскольку значимая депрессия дыхания наблюдается приблизительно в 1,7% случаев.[192]

У детей, не способных пользоваться устройством для внутривенной КПА, возможно проведение эффективной аналгезии посредством продленной инфузии или болюсного введения опиоидов.[193] Хотя клинически значимое угнетение дыхания возможно при любом способе

введения опиоидов, в детской практике это осложнение является редким.[188] В отличие от взрослых, у детей редко наблюдаются в послеоперационном периоде эпизоды клинически значимой десатурации при нейроаксиальном, внутривенном или внутримышечном введении опиоидных аналгетиков.[194] Использование неопиоидных аналгетиков, таких как ацетаминофен или НПВС, может улучшить качество аналгезии, уменьшить потребность в опиоидах после операции и снизить частоту опиоидных побочных эффектов.[195] Некоторые данные позволяют предположить, что при ректальном введении ацетаминофена после операции в более высокой дозе (вначале 40 *мг/кг*, затем три дозы по 20 *мг/кг* с 6-часовым интервалом) достигается аналгетическая концентрация препарата в плазме.[195,196]

Методы периферической и нейроаксиальной регионарной аналгезии широко и эффективно используются для купирования острой боли в педиатрической практике. Одним из наиболее часто используемых методов является эпидуральная аналгезия, которая может быть выполнена в виде разовой инъекции или с помощью продленной инфузии через катетер. Катетер может быть установлен (как правило в условиях общей анестезии[197]) в любом месте на протяжении эпидурального пространства (на грудном, поясничном, крестцовом уровнях), но каудальный доступ представляется наиболее распространенной практикой, потому что катетер может быть легко продвинут в краниальном направлении до достижения соответствующих дерматомов.[198] Местные анестетики или опиоиды, а также их комбинация могут быть введены через эпидуральную иглу или катетер для обеспечения эффективной послеоперационной аналгезии. Хотя эпидуральная (каудальная) аналгезия может быть безопасно использована у новорожденных, врач должен помнить, что максимальная доза анестетика при непрерывной инфузии должна быть ниже, чем у детей старшего возраста, из-за низкого уровня α_1-кислого гликопротеина (который связывает местные анестетики) и низкой функциональной активности печени, недостаточной, чтобы метаболизировать амидные местные анестетики.[198] Добавление адъювантного препарата, такого как клонидин, к эпидуральной инфузии у детей может повысить качество послеоперационной аналгезии.[199]

Продленная эпидуральная (каудальная) аналгезия является безопасной и может быть использована у детей в послеоперационном периоде,[200] при этом частота инфекционных осложнений, связанных с продолжительной эпидуральной инфузией, крайне низка, несмотря на относительно высокую частоту колонизации катетера.[141] Продленная инфузия местного анестетика в периферический периневральный катетер также может быть эффективно использована в педиатрической практике. Методы регионарной аналгезии могут быть использованы для обезболивания зоны хирургического разреза (например, после грыжесечения или орхопексии), после торакотомии и ортопедических вмешательств.[189] Возможна аппликационная (топическая) аналгезия с использованием местных анестетиков. Несмотря на отсутствие данных, сравнивающих исходы лечения при использовании регионарной аналгезии и системного применения опиоидов в педиатрической популяции, выводы некоторых работ свидетельствуют о том, что применение эпидуральной аналгезии связано с улучшением некоторых клинических параметров, таких как ранняя экстубации, раннее восстановление функции желудочно-кишечного тракта и сокращение продолжительности пребывания в стационаре.[201]

Ожирение, обструктивное сонное апноэ и сон

Пациенты с ожирением и обструктивным сонным апноэ (ОСА) могут иметь более высокий риск послеоперационных осложнений (см. Гл. 64). Ожирение и синдром ОСА – отдельные болезненные состояния, но есть некоторая корреляционная связь между ними, потому что ОСА чаще развивается у пациентов с ожирением, чем без ожирения.[202] Некоторые данные свидетельствуют о том, что эпидуральная аналгезия способна снизить частоту послеоперационных осложнений у пациентов с ожирением,[203] однако оптимальные схемы послеоперационного обезболивания и мониторинга для пациентов с ОСА пока не разработаны. Имеющиеся данные свидетельствуют и о том, что нарушения сна имеют место в раннем послеоперационном периоде и это может влиять на частоту послеоперационных осложнений и результаты лечения в целом.

Критерием ожирения является индекс массы тела (ИМТ), превышающий 30 *кг/м*^{2}, а морбидного и сверхморбидного ожирения – индекс массы тела, превышающий 35 и 55 *кг/м*^{2}, соответственно. Количество страдающих ожирением растет и достигает около 22,5% американской популяции населения.[204] Хотя у пациентов с ожирением ОСА не является обязательной сопутствующей патологией, патологически избыточная масса тела оказалась наиболее важной физической характеристикой, ассоциированной с развитием ОСА. Примерно от 60 до 90% пациентов с ОСА страдают ожирением, и по крайней мере 5% пациентов с ожирением имеют синдром ОСА, который определяется как пять и более эпизодов в час прекращения воздушного потока более чем на 10 *с*, несмотря на продолжающиеся дыхательные движения.[202] Подсчитано, что около 4% мужчин и 2% женщин (18 *млн* американцев в целом) имеют синдром ОСА и что у 95% пациентов с ОСА это состояние остается не диагностированным.[202] Синдром ОСА, как правило, сопровождается повышенным риском развития хронических когнитивных нарушений, легочной гипертензии, кардиомиопатии, артериальной гипертензии, и, возможно, инфаркта миокарда.[205,206] Патогенез обструкции дыхательных путей связывают, прежде всего, с падением тонуса стенок верхних дыхательных путей и глотки во время сна, особенно в фазе быстрого движения глаз.[202] Во время этих эпизодов обструкции у пациентов с ОСА могут наблюдаться гипоксия, брадиаритмии или тахиаритмии, ишемия миокарда, резкое снижение ударного объема левого желудочка и сердечного выброса, а также может появиться легочная и системная гипертензия.[206]

Исходя из нашего понимания патофизиологии ОСА, становятся очевидными трудности послеоперационного обезболивания в этой популяции пациентов. Пациенты с ОСА подвержены более высокому риску остановки дыхания[207]. Использование седативных доз бензодиазепинов и опиоидов может привести к учащению эпизодов гипоксемии и апноэ, особенно опасных у этих пациентов.[207] Избежать назначения препаратов, угнетающих дыхание, помогает использование НПВС и эпидуральной аналгезии местными анестетиками, поскольку как системное, так и эпидуральное введение опиоидов способно вызвать внезапную остановку дыхания в послеоперационном периоде.[207,208]

Рабочая группа Американского общества анестезиологов выпустила рекомендации по периоперационному ведению пациентов с обструктивным сонным апноэ,

которые включают в себя и рекомендации послеоперационного обезболивания больных с синдромом ОСА.[209] Было признано, что выводы относительно оптимальных режимов аналгезии основаны на недостаточном количестве литературных данных, оценивающих роль различных методик обезболивания неоднозначный характер имеют заключения о влиянии на риск депрессии дыхания опиоидов, вводимых в эпидуральное пространство (по сравнению с внутримышечным или внутривенным их введением) недостаточно данных литературы о целесообразности фоновой инфузии опиоидов в схеме КПА. Тем не менее консультанты рабочей группы рекомендуют использование методов регионарной аналгезии (но не системное введение опиоидов) для снижения вероятности неблагоприятного исхода у пациентов с синдромом ОСА, имеющих высокий риск развития послеоперационных осложнений.[209] Кроме того, рекомендуется отказаться от нейроаксиального введения опиоидов с целью послеоперационного обезболивания, что позволит снизить риск периоперационных осложнений, а также использовать НПВС, характеризующиеся опиоид-сберегающим эффектом. Консультанты также выразили сомнения в том, что отказ от базальной инфузии опиоидов у больных с ОСА снижает вероятность неблагоприятных исходов.[209] К сожалению, количества рандомизированных клинических исследований в настоящее время недостаточно, чтобы сформировать окончательные научно обоснованные рекомендации по проведению послеоперационной аналгезии у пациентов с синдромом ОСА.

Служба лечения послеоперационной боли

Несмотря на то, что квалифицированные специалисты системы здравоохранения в ряде ситуаций способны самостоятельно проводить адекватное обезболивание, разработаны глобальные программы периоперационного лечения боли (в т.ч. в рамках службы лечения острой боли), предназначенные для удовлетворения потребностей всех пациентов конкретного лечебного учреждения. Затраты и организационные аспекты такой службы значительны, но необходимы для обеспечения эффективного и безопасного лечения, они включают в себя вопросы образования, управления, ухода за больными, и ведения документации (Блок 87-2; см. также Блок 87-1). Опыт применения методик регионарной анестезии, знание нейробиологии ноцицепции и фармакологии аналгетиков и местных анестетиков позволяют анестезиологам быть лидерами в решении проблем послеоперационного обезболивания и в развитии службы лечения острой боли. Способность проведения периоперационного обезболивания, а также оказания другие видов помощи, таких как интенсивная терапия и предоперационная оценка состояния пациентов, формирует осознанное отношение к анестезиологу как к врачу периоперационного периода и повышает его роль в качестве ценного консультанта вне пределов операционной.

Существует нескольких моделей организации службы лечения острой боли,[210,211] но их ключевые организационные аспекты аналогичны (см. Блок 87-2). Развитие и поддержание услуг лечения острой боли требуют участия и финансовой поддержки на государственном и местном (госпитальном и ведомственном) уровнях.[210,211] В Соединенных Штатах наблюдается разделение на государственный и частный пути финансирования с нечетким разделением зон ответственности, что приводит к диссонансу между призывами к улучшению качества послеоперационного обезболивания с внедрением практических рекомендаций и расширению роли службы лечения острой боли и снижением финансирования таких подразделений. Из-за дороговизны создания и обеспечения служб лечения острой боли, вероятно их будут иметь преимущественно крупные клиники, способные осуществлять высокотехнологичные методики обезболивания, такие как эпидуральная аналгезия.[212,213]

Остается неясным, способна ли служба лечения острой боли реально улучшить результаты лечения. Два систематических обзора изучили влияние такого подразделения на результаты лечения пациентов;[214,215] и хотя оба исследования показали, что внедрение подобной структуры привело к снижению интенсивности боли в целом, влияние этой службы на частоту побочных эффектов аналгетиков (например, тошноты, рвоты), а также на удовлетворенность пациентов и величину финансовых затрат оказалось неотчетливым. Несмотря на то, что прямые затраты (кадровое обеспечение, оборудование, лекарства), связанные с функционированием службы острой боли, могут быть легко подсчитаны, не суще-

Блок 87-2 Организационные аспекты службы лечения острой боли Educational Activity

Образовательная деятельность

Анестезиологи

Представители страховых компаний

Администрация госпиталя

Медицинские сестры

Пациенты и их семьи

Аптеки

Хирурги

Административная деятельность

Экономические вопросы

Необходимое оборудование

Человеческие ресурсы: сотрудники отделения, административная поддержка

Активность вышестоящих ведомственных организаций

Улучшение качества и страхование

Научные исследования (если возможно)

Преподавание резидентам и соискателям (если возможно)

Сестринское дело

Непрерывное образование

Разделение обязанностей в лечении пациентов

Контроль за деятельностью медицинских сестер

Медицинская сестра службы лечения острой боли (если возможно)

Улучшение качества лечения и страхования

Документация

Контроль за лечением

Ежедневные консультативные записи

Повышение квалификации

Контроль за лечением

Подготовка приказов

ствует надлежащим образом организованных фармако-экономических исследований, способных оценить экономическую целесообразность (или ее отсутствие) создания службы острой боли. Использование послеоперационной эпидуральной аналгезии в контексте вышеупомянутой службы способно снизить стоимость лечения пациентов за счет сокращения сроков их пребывания в отделении интенсивной терапии и уменьшения частоты осложнений[13]. Несмотря на все затраты, связанные с внедрением службы острой боли и практических рекомендаций по обезболиванию, эта структура играет важную роль повышения качества медицинской помощи на индивидуальном, учрежденческом и социальном уровнях.

Благодарность

Часть этой главы была перенесена с изменениями из главы «Острая периоперационная боль» L. Brian Ready пятого издания книги «Anesthesia» и из главы «Острая периоперационная боль» Christopher L. Wu шестого издания книги.

Литература

1. Carr DB, Jacox AK, Chapman RC, et al: Clinical Practice Guideline: Acute Pain Management: Operative or Medical Procedures and Trauma. Rockville, MD, Agency for Health Care Policy and Research, U.S. Department of Health and Human Services, 1992.
2. American Society of Anesthesiologists: Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Pain Management, Acute Pain Section. Anesthesiology 82:1071, 1995.
3. Julius D, Basbaum AI: Molecular mechanisms of nociception. Nature 413:203, 2001.
4. Carr DB, Goudas LC: Acute pain. Lancet 353:2051, 1999.
5. Kissin I: Preemptive analgesia. Anesthesiology 93:1138, 2000.
6. Besson JM: The neurobiology of pain. Lancet 353:1610, 1999.
7. Basbaum AI: Spinal mechanisms of acute and persistent pain. Reg Anesth Pain Med 24:59, 1999.
8. Perkins FM, Kehlet H: Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. Anesthesiology 93:1123, 2000.
9. Kehlet H, Holte K: Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. Br J Anaesth 87:62, 2001.
10. Liu S, Carpenter RL, Neal JM: Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. Anesthesiology 82:1474, 1995.
11. Kehlet H: Modification of responses to surgery by neural blockade. *In* Cousins MJ, Bridenbaugh PO (eds): Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott–Raven, 1998.
12. Desborough JP: The stress response to trauma and surgery. Br J Anaesth 85:109, 2000.
13. Wu CL, Fleisher LA: Outcomes research in regional anesthesia and analgesia. Anesth Analg 91:1232, 2000.
14. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ: Persistent postsurgical pain: Risk factors and prevention. Lancet 3367:1618, 2006.
15. Macrae WA: Chronic pain after surgery. Br J Anaesth 87:88, 2001.
16. Eisenach JC: Treating and preventing chronic pain: A view from the spinal cord—Bonica Lecture, ASRA Annual Meeting, 2005. Reg Anesth Pain Med 31:146, 2006.
17. Capdevila X, Barthelet Y, Biboulet P, et al: Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery. Anesthesiology 91:8, 1999.
18. Carli F, Mayo N, Klubien K, et al: Epidural analgesia enhances functional exercise capacity and health-related quality of life after colonic surgery: Results of a randomized trial. Anesthesiology 97:540, 2002.
19. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB: A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain: The role of timing of analgesia. Anesthesiology 96:725, 2002.
20. Ong CK, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ: The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: A meta-analysis. Anesth Analg 100:757, 2005.
21. Kehlet H: Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. Br J Anaesth 78:606, 1997.
22. Boisseau N, Rabary O, Padovani B, et al: Improvement of «dynamic analgesia» does not decrease atelectasis after thoracotomy. Br J Anaesth 87:564, 2001.
23. Kehlet H, Wilmore DW: Multimodal strategies to improve surgical outcome. Am J Surg 183:630, 2002.
24. Stein C: The control of pain in peripheral tissue by opioids. N Engl J Med 332:1685, 1995.
25. Gourlay GK, Kowalski SR, Plummer JL, et al: Fentanyl blood concentration-analgesic response relationship in the treatment of postoperative pain. Anesth Analg 67:329, 1988.
26. Ginsberg B, Sinatra RS, Adler LJ, et al: Conversion to oral controlled-release oxycodone from intravenous opioid analgesic in the postoperative setting. Pain Med 4:31-38, 2003.
27. Viscusi ER, Reynolds L, Chung F, et al: Patient-controlled transdermal fentanyl hydrochloride vs intravenous morphine pump for postoperative pain: A randomized controlled trial. JAMA 291:1333, 2004.
28. Macintyre PE: Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. Br J Anaesth 87:36, 2001.
29. Camu F, Van Aken H, Bovill JG: Postoperative analgesic effects of three demand-dose sizes of fentanyl administered by patient-controlled analgesia. Anesth Analg 87:890, 1998.
30. Dawson PJ, Libreri FC, Jones DJ, et al: The efficacy of adding a continuous intravenous morphine infusion to patient-controlled analgesia (PCA) in abdominal surgery. Anaesth Intensive Care 23:453, 1995.
31. Looi–Lyons LC, Chung FF, Chan VW, et al: Respiratory depression: An adverse outcome during patient-controlled analgesia therapy. J Clin Anesth 8:151, 1996.
32. Parker RK, Holtmann B, White PF: Effects of a nighttime opioid infusion with PCA therapy on patient comfort and analgesic requirements after abdominal hysterectomy. Anesthesiology 76:362, 1992.
33. Hudcova J, McNicol E, Quah C, et al: Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain. Cochrane Database Syst Rev 4:CD003348, 2006.
34. Chan VW, Chung F, McQuestion M, et al: Impact of patient-controlled analgesia on required nursing time and duration of postoperative recovery. Reg Anesth 20:506, 1995.
35. Thomas V, Heath M, Rose D, et al: Psychological characteristics and the effectiveness of patient-controlled analgesia. Br J Anaesth 74:271, 1995.
36. Pellino TA, Ward SE: Perceived control mediates the relationship between pain severity and patient satisfaction. J Pain Symptom Manage 15:110, 1998.
37. Badner NH, Komar WE, Craen RA: Patient attitudes regarding PCA and associated costs. Can J Anaesth 44:255, 1997.
38. Wu CL, Naqibuddin M, Fleisher LA: Measurement of patient satisfaction as an outcome of regional anesthesia and analgesia. Reg Anesth Pain Med 26:196, 2001.
39. Etches RC: Respiratory depression associated with patient-controlled analgesia: A review of eight cases. Can J Anaesth 41:125, 1994.
40. Svensson CI, Yaksh TL: The spinal phospholipase-cyclooxygenase-prostanoid cascade in nociceptive processing. Annu Rev Pharmacol Toxicol 42:553, 2002.
41. Sinatra R: Role of COX-2 inhibitors in the evolution of acute pain management. J Pain Symptom Manage 24(Suppl):S18, 2002.
42. Kis B, Snipes JA, Busija DW: Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: Sorting out facts, fictions, and uncertainties. J Pharmacol Exp Ther 315:1, 2005.
43. Sia AT, Chong JL: Epidural 0.2% ropivacaine for labour analgesia: Parturient-controlled or continuous infusion? Anaesth Intensive Care 27:154, 1999.
44. Elia N, Lysakowski C, Tramer MR: Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. Anesthesiology 103:1296, 2005.
45. Remy C, Marret E, Bonnet F: Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: Meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Anaesth 94:505, 2005.
46. Straube S, Derry S, McQuay HJ, Moore RA: Effect of preoperative Cox–II-selective NSAIDs (coxibs) on postoperative outcomes: A systematic review of randomized studies. Acta Anaesthesiol Scand 49:601, 2005.
47. Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F: Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: Meta-analysis of randomized controlled trials. Anesthesiology 102:1249, 2005.
48. Fitzgerald GA: Cardiovascular pharmacology of nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and coxibs: Clinical considerations. Am J Cardiol 89:26D, 2002.
49. Strom BL, Berlin JA, Kinman JL, et al: Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding. A postmarketing surveillance study. JAMA 275:376, 1996.
50. Whelton A: Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Physiologic foundations and clinical implications. Am J Med 106:13S, 1999.
51. Lee A, Cooper MG, Craig JC, et al: The effects of non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on postoperative renal function: A meta-analysis. Anaesth Intensive Care 27:574, 1999.
52. Settipane RA, Schrank PJ, Simon RA, et al: Preva-

lence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. J Allergy Clin Immunol 96:480, 1995.
53. Laine L: Gastrointestinal safety of coxibs and outcomes studies: What's the verdict? J Pain Symptom Manage 23(Suppl 2):S5, 2002.
54. Leese PT, Hubbard RC, Karim A, et al: Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: A randomized, controlled trial. J Clin Pharmacol 40:124, 2000.
55. Brophy JM: Celecoxib and cardiovascular risks. Expert Opin Drug Saf 4:1005, 2005.
56. Kharasch ED: Perioperative COX-2 inhibitors: Knowledge and challenges. Anesth Analg 98:1, 2004.
57. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, et al: Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. N Engl J Med 352:1081-1091, 2005.
58. Celerier E, Rivat C, Jun Y, et al: Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: Preventive effect of ketamine. Anesthesiology 92:465, 2000.
59. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E: Perioperative ketamine for acute postoperative pain. Cochrane Database Syst Rev 1:CD004603, 2006.
60. Sethna NF, Liu M, Gracely R, et al: Analgesic and cognitive effects of intravenous ketamine-alfentanil combinations versus either drug alone after intradermal capsaicin in normal subjects. Anesth Analg 86:1250, 1998.
61. Wong CS, Liaw WJ, Tung CS, et al: Ketamine potentiates analgesic effect of morphine in postoperative epidural pain control. Reg Anesth 21:534, 1996.
62. Hawksworth C, Serpell M: Intrathecal anesthesia with ketamine. Reg Anesth Pain Med 23:283, 1998.
63. Pang WW, Huang PY, Chang DP, et al: The peripheral analgesic effect of tramadol in reducing propofol injection: A comparison with lidocaine. Reg Anesth Pain Med 24:246, 1999.
64. Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA: Combination analgesic efficacy: Individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. J Pain Symptom Manage 23:121, 2002.
65. Budd K, Langford R: Tramadol revisited. Br J Anaesth 82:493, 1999.
66. Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM: Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. Br J Anaesth 89:409, 2002.
67. Hamber EA, Viscomi CM: Intrathecal lipophilic opioids as adjuncts to surgical spinal anesthesia. Reg Anesth Pain Med 24:255, 1999.
68. Liu SS, Bernards CM: Exploring the epidural trial. Reg Anesth Pain Med 27:122, 2002.
69. Liu SS, MacDonald SB: Current issues in spinal anesthesia. Anesthesiology 94:888, 2001.
70. Birnbach DJ, Johnson MD, Arcario T, et al: Effect of diluent volume on analgesia produced by epidural fentanyl. Anesth Analg 68:808, 1989.
71. Beattie WS, Buckley DN, Forrest JB: Epidural morphine reduces the risk of postoperative myocardial ischaemia in patients with cardiac risk factors. Can J Anaesth 40:532, 1993.
72. Tsui SL, Law S, Fok M, et al: Postoperative analgesia reduces mortality and morbidity after esophagectomy. Am J Surg 173:472, 1997.
73. Viscusi ER, Martin G, Hartrick CT, et al: Forty-eight hours of postoperative pain relief after total hip arthroplasty with a novel, extended-release epidural morphine formulation. Anesthesiology 102:1014, 2005.
74. Wheatley RG, Schug SA, Watson D: Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia. Br J Anaesth 87:47, 2001.
75. Wu CL, Cohen SR, Richman JM, et al: Efficacy of postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia with opioids: A meta-analysis. Anesthesiology 103:1079, 2005.
76. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, et al: Efficacy of postoperative epidural analgesia: A meta-analysis. JAMA 290:2455, 2003.
77. Handley GH, Silbert BS, Mooney PH, et al: Combined general and epidural anesthesia versus general anesthesia for major abdominal surgery: Postanesthesia recovery characteristics. Reg Anesth 22:435, 1997.
78. Hogan Q: Distribution of solution in the epidural space: Examination by cytomicrotome section. Reg Anesth Pain Med 27:150, 2002.
79. Bernards CM, Hill HF: The spinal nerve root sleeve is not a preferred route for redistribution of drugs from the epidural space to the spinal cord. Anesthesiology 75:827, 1991.
80. Loper KA, Ready LB, Downey M, et al: Epidural and intravenous fentanyl infusions are clinically equivalent after knee surgery. Anesth Analg 70:72, 1990.
81. Salomaki TE, Laitinen JO, Nuutinen LS: A randomized double-blind comparison of epidural versus intravenous fentanyl infusion for analgesia after thoracotomy. Anesthesiology 75:790, 1991.
82. de Leon–Casasola OA, Lema MJ: Postoperative epidural opioid analgesia: What are the choices? Anesth Analg 83:867, 1996.
83. Malviya S, Pandit UA, Merkel S, et al: A comparison of continuous epidural infusion and intermittent intravenous bolus doses of morphine in children undergoing selective dorsal rhizotomy. Reg Anesth Pain Med 24:438, 1999.
84. Vercauteren M, Meert TF: Isobolographic analysis of the interaction between epidural sufentanil and bupivacaine in rats. Pharmacol Biochem Behav 58:237, 1997.
85. Camann W, Abouleish A, Eisenach J, et al: Intrathecal sufentanil and epidural bupivacaine for labor analgesia: Dose-response of individual agents and in combination. Reg Anesth Pain Med 23:457, 1998.
86. Zaric D, Nydahl PA, Philipson L, et al: The effect of continuous lumbar epidural infusion of ropivacaine (0.1%, 0.2%, and 0.3%) and 0.25% bupivacaine on sensory and motor block in volunteers: A double-blind study. Reg Anesth 21:14, 1996.
87. Curatolo M, Schnider TW, Petersen–Felix S, et al: A direct search procedure to optimize combinations of epidural bupivacaine, fentanyl, and clonidine for postoperative analgesia. Anesthesiology 92:325, 2000.
88. Paech MJ, Pavy TJ, Orlikowski CE, et al: Postoperative epidural infusion: A randomized, double-blind, dose-finding trial of clonidine in combination with bupivacaine and fentanyl. Anesth Analg 84:1323, 1997.
89. Niemi G, Breivik H: Adrenaline markedly improves thoracic epidural analgesia produced by a low-dose infusion of bupivacaine, fentanyl and adrenaline after major surgery: A randomised, double-blind, cross-over study with and without adrenaline. Acta Anaesthesiol Scand 42:897, 1998.
90. Sakaguchi Y, Sakura S, Shinzawa M, et al: Does adrenaline improve epidural bupivacaine and fentanyl analgesia after abdominal surgery? Anaesth Intensive Care 28:522, 2000.
91. Kahn L, Baxter FJ, Dauphin A, et al: A comparison of thoracic and lumbar epidural techniques for postthoracoabdominal esophagectomy analgesia. Can J Anaesth 46:415, 1999.
92. Brodner G, Mertes N, Buerkle H, et al: Acute pain management: Analysis, implications and consequences after prospective experience with 6349 surgical patients. Eur J Anaesthesiol 17:566, 2000.
93. Magnusdottir H, Kirno K, Ricksten SE, et al: High thoracic epidural analgesia does not inhibit sympathetic nerve activity in the lower extremities. Anesthesiology 91:1299, 1999.
94. Basse L, Werner M, Kehlet H: Is urinary drainage necessary during continuous epidural analgesia after colonic resection. Reg Anesth Pain Med 25:498, 2000.
95. Giebler RM, Scherer RU, Peters J: Incidence of neurologic complications related to thoracic epidural catheterization. Anesthesiology 86:55, 1997.
96. Scott AM, Starling JR, Ruscher AE, et al: Thoracic versus lumbar epidural anesthesia's effect on pain control and ileus resolution after restorative proctocolectomy. Surgery 120:688, 1996.
97. Beattie WS, Badner NH, Choi P: Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: A meta-analysis. Anesth Analg 93:853, 2001.
98. Liu SS, Allen HW, Olsson GL: Patient-controlled epidural analgesia with bupivacaine and fentanyl on hospital wards: Prospective experience with 1,030 surgical patients. Anesthesiology 88:688, 1998.
99. Smet IG, Vercauteren MP, De Jongh RF, et al: Pressure sores as a complication of patient-controlled epidural analgesia after cesarean delivery: Case report. Reg Anesth 21:338, 1996.
100. Liu SS, Moore JM, Luo AM, et al: Comparison of three solutions of ropivacaine/fentanyl for postoperative patient-controlled epidural analgesia. Anesthesiology 90:727, 1999.
101. Chaney MA: Side effects of intrathecal and epidural opioids. Can J Anaesth 42:891, 1995.
102. White MJ, Berghausen EJ, Dumont SW, et al: Side effects during continuous epidural infusion of morphine and fentanyl. Can J Anaesth 39:576, 1992.
103. Kelly MC, Carabine UA, Mirakhur RK: Intrathecal diamorphine for analgesia after caesarean section. A dose finding study and assessment of side-effects. Anaesthesia 53:231, 1998.
104. Ozalp G, Guner F, Kuru N, et al: Postoperative patient-controlled epidural analgesia with opioid bupivacaine mixtures. Can J Anaesth 45:938, 1998.
105. Choi JH, Lee J, Choi JH, et al: Epidural naloxone reduces pruritus and nausea without affecting analgesia by epidural morphine in bupivacaine. Can J Anaesth 47:33, 2000.
106. Moscovici R, Prego G, Schwartz M, et al: Epidural scopolamine administration in preventing nausea after epidural morphine. J Clin Anesth 7:474, 1995.
107. Kjellberg F, Tramer MR: Pharmacological control of opioid-induced pruritus: A quantitative systematic review of randomized trials. Eur J Anaesthesiol 18:346, 2001.
108. Ko MC, Naughton NN: An experimental itch model in monkeys: Characterization of intrathecal morphine-induced scratching and antinociception. Anesthesiology 92:795, 2000.
109. Macario A, Weinger M, Truong P, et al: Which clinical anesthesia outcomes are both common and important to avoid? The perspective of a panel of expert anesthesiologists. Anesth Analg 88:1085, 1999.
110. Boyle RK: A review of anatomical and immunological links between epidural morphine and herpes simplex labialis in obstetric patients. Anaesth Intensive Care 23:425, 1995.
111. de Leon–Casasola OA, Parker BM, Lema MJ, et al: Epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia. Differences in the postoperative course of cancer patients. Reg Anesth 19:307, 1994.
112. Rygnestad T, Borchgrevink PC, Eide E: Postoperative epidural infusion of morphine and bupivacaine is safe on surgical wards, organisation of the treatment, effects and side-effects in 2000 consecutive patients. Acta Anaesthesiol Scand 41:868, 1997.
113. Katsiris S, Williams S, Leighton BL, et al: Respiratory arrest following intrathecal injection of sufentanil and bupivacaine in a parturient. Can J Anaesth 45:880, 1998.

114. Mulroy MF: Monitoring opioids. Reg Anesth 21(Suppl):89, 1996.
115. Wang J, Pennefather S, Russell G: Low-dose naloxone in the treatment of urinary retention during extradural fentanyl causes excessive reversal of analgesia. Br J Anaesth 80:565, 1998.
116. Curatolo M, Petersen–Felix S, Scaramozzino P, et al: Epidural fentanyl, adrenaline and clonidine as adjuvants to local anaesthetics for surgical analgesia: Meta-analyses of analgesia and side-effects. Acta Anaesthesiol Scand 42:910, 1998.
117. Turner G, Blake D, Buckland M, et al: Continuous extradural infusion of ropivacaine for prevention of postoperative pain after major orthopaedic surgery. Br J Anaesth 76:606, 1996.
118. Wigfull J, Welchew E: Survey of 1057 patients receiving postoperative patient-controlled epidural analgesia. Anaesthesia 56:70, 2001.
119. Burstal R, Wegener F, Hayes C, et al: Epidural analgesia: Prospective audit of 1062 patients. Anaesth Intensive Care 26:165, 1998.
120. Komatsu H, Matsumoto S, Mitsuhata H: Comparison of patient-controlled epidural analgesia with and without night-time infusion following gastrectomy. Br J Anaesth 87:633, 2001.
121. Vercauteren MP, Van Den Bergh L, Kartawiadi SL, et al: Addition of bupivacaine to sufentanil in patient-controlled epidural analgesia after lower limb surgery in young adults: Effect on analgesia and micturition. Reg Anesth Pain Med 23:182, 1998.
122. de Leon–Casasola OA, Parker B, Lema MJ, et al: Postoperative epidural bupivacaine-morphine therapy: Experience with 4,227 surgical cancer patients. Anesthesiology 81:368, 1994.
123. Rodgers A, Walker N, Schug S, et al: Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: Results from overview of randomised trials. BMJ 321:1493, 2000.
124. Holte K, Kehlet H: Epidural analgesia and risk of anastomotic leakage. Reg Anesth Pain Med 26:111, 2001.
125. Jorgensen H, Wetterslev J, Moiniche S, et al: Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. Cochrane Database Syst Rev 4:CD001893, 2000.
126. Liu SS, Block BM, Wu CL: Effects of perioperative central neuraxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery: A meta-analysis. Anesthesiology 101:153, 2004.
127. Nishimori M, Ballantnye JC, Low JHS: Epidural pain relief versus systemic opioid based pain relief for abdominal aortic surgery. Cochrane Database Syst Rev 3:CD005059, 2006.
128. Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, et al: The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: Cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. Anesth Analg 86:598, 1998.
129. Rigg JR, Jamrozik K, Myles PS, et al: Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: A randomised trial. Lancet 359:1276, 2002.
130. Wu CL, Hsu W, Richman JM, Raja SN: Postoperative cognitive function as an outcome of regional anesthesia and analgesia. Reg Anesth Pain Med 29:257, 2004.
131. Christopherson R, Beattie C, Frank SM, et al: Perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery. Anesthesiology 79:422, 1993.
132. Hodgson PS, Liu SS: Thoracic epidural anaesthesia and analgesia for abdominal surgery: Effects on gastrointestinal function and perfusion. Baillieres Clin Anesthesiol 13:9, 1999.
133. Halpern SH, Leighton BL, Ohlsson A, et al: Effect of epidural vs parenteral opioid analgesia on the progress of labor: A meta-analysis. JAMA 280:2105, 1998.
134. Brull R, McCartney CJ, Chan VW, El–Beheiry H: Neurological complications after regional anesthesia: Contemporary estimates of risk. Anesth Analg 104:965, 2007.
135. Tryba M: Epidural regional anesthesia and low molecular heparin: Pro. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 28:179, 1993.
136. Schroeder DR: Statistics: Detecting a rare adverse drug reaction using spontaneous reports. Reg Anesth Pain Med 23(Suppl 2):183, 1998.
137. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermylen J: Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. Anesth Analg 79:1165, 1994.
138. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, et al: Regional anesthesia in the anticoagulated patient—defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). Reg Anesth Pain Med 28:172, 2003.
139. Horlocker TT, Wedel DJ: Neurologic complications of spinal and epidural anesthesia. Reg Anesth Pain Med 25:83, 2000.
140. Wang LP, Hauerberg J, Schmidt JF: Incidence of spinal epidural abscess after epidural analgesia: A national 1-year survey. Anesthesiology 91:1928, 1999.
141. Simpson RS, Macintyre PE, Shaw D, et al: Epidural catheter tip cultures: Results of a 4-year audit and implications for clinical practice. Reg Anesth Pain Med 25:360, 2000.
142. Lema MJ: Monitoring epidural local anesthetic action during the postoperative period. Reg Anesth 21(Suppl):94, 1996.
143. Harrington P, Bunola J, Jennings AJ, et al: Acute compartment syndrome masked by intravenous morphine from a patient-controlled analgesia pump. Injury 31:387, 2000.
144. Richman JM, Liu SS, Courpas G, et al: Does continuous peripheral nerve block provide superior pain control to opioids? A meta-analysis. Anesth Analg 102:248, 2006.
145. Wang H, Boctor B, Verner J: The effect of single-injection femoral nerve block on rehabilitation and length of hospital stay after total knee replacement. Reg Anesth Pain Med 27:139, 2002.
146. Liu SS, Salinas FV: Continuous plexus and peripheral nerve blocks for postoperative analgesia. Anesth Analg 96:263, 2003.
147. Liu SS, Richman JM, Thirlby RS, Wu CL: Efficacy of local anesthetic infusions on postoperative pain: A meta-analysis. J Am Coll Surg 203:914, 2006.
148. Dahl V, Raeder JC: Non-opioid postoperative analgesia. Acta Anaesthesiol Scand 44:1191, 2000.
149. Karmakar MK: Thoracic paravertebral block. Anesthesiology 95:771, 2001.
150. Kaiser AM, Zollinger A, De Lorenzi D, et al: Prospective, randomized comparison of extrapleural versus epidural analgesia for postthoracotomy pain. Ann Thorac Surg 66:367, 1998.
151. Pettersson N, Perbeck L, Brismar B, et al: Sensory and sympathetic block during interpleural analgesia. Reg Anesth 22:313, 1997.
152. Shanti CM, Carlin AM, Tyburski JG: Incidence of pneumothorax from intercostal nerve block for analgesia in rib fractures. J Trauma 51:536, 2001.
153. Miguel R, Hubbell D: Pain management and spirometry following thoracotomy: A prospective, randomized study of four techniques. J Cardiothorac Vasc Anesth 7:529, 1993.
154. Kalso E, Smith L, McQuay HJ, et al: No pain, no gain: Clinical excellence and scientific rigour—lessons learned from IA morphine. Pain 98:269, 2002.
155. Oeltjenbruns J, Schäfer M: Peripheral opioid analgesia: Clinical applications. Curr Pain Headache Rep 9:36-44, 2005.
156. Moiniche S, Mikkelsen S, Wetterslev J, et al: A systematic review of intra-articular local anesthesia for postoperative pain relief after arthroscopic knee surgery. Reg Anesth Pain Med 24:430, 1999.
157. Hamza MA, White PF, Ahmed HE, et al: Effect of the frequency of transcutaneous electrical nerve stimulation on the postoperative opioid analgesic requirement and recovery profile. Anesthesiology 91:1232, 1999.
158. Ernst E, White AR: Prospective studies of the safety of acupuncture: A systematic review. Am J Med 110:481, 2001.
159. Carroll D, Tramer M, McQuay H, et al: Transcutaneous electrical nerve stimulation in labour pain: A systematic review. Br J Obstet Gynaecol 104:169, 1997.
160. Eccleston C: Role of psychology in pain management. Br J Anaesth 87:144, 2001.
161. Morley S, Eccleston C, Williams A: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive behaviour therapy and behaviour therapy for chronic pain in adults, excluding headache. Pain 80:1, 1999.
162. Hrobjartsson A, Gotzsche PC: Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. N Engl J Med 344:1594, 2001.
163. Twersky R, Fishman D, Homel P: What happens after discharge? Return hospital visits after ambulatory surgery. Anesth Analg 84:319, 1997.
164. Wu CL, Berenholtz SM, Pronovost PJ, et al: Systematic review and analysis of postdischarge symptoms after outpatient surgery. Anesthesiology 96:994, 2002.
165. Hendolin HI, Paakonen ME, Alhava EM, et al: Laparoscopic or open cholecystectomy: A prospective randomised trial to compare postoperative pain, pulmonary function, and stress response. Eur J Surg 166:394, 2000.
166. Chung F, Mezei G: Adverse outcomes in ambulatory anesthesia. Can J Anaesth 46:R18, 1999.
167. Romsing J, Moiniche S, Dahl JB: Rectal and parenteral paracetamol, and paracetamol combination with NSAIDs, for postoperative analgesia. Br J Anaesth 88:215, 2002.
168. Anderson GF, Hussey PS: Population aging: A comparison among industrialized countries. Health Aff (Millwood) 19:191, 2000.
169. Gibson SJ, Helme RD: Age-related differences in pain perception and report. Clin Geriatr Med 17:433, 2001.
170. Gregoratos G: Clinical manifestations of acute myocardial infarction in older patients. Am J Geriatr Cardiol 10:345, 2001.
171. Gloth FM 3rd: Geriatric pain. Factors that limit pain relief and increase complications. Geriatrics 55:46, 2000.
172. Macintyre PE, Jarvis DA: Age is the best predictor of postoperative morphine requirements. Pain 64:357, 1996.
173. Aubrun F, Monsel S, Langeron O, et al: Postoperative titration of intravenous morphine in the elderly patient. Anesthesiology 96:17, 2002.
174. Gagliese L, Jackson M, Ritvo P, et al: Age is not an impediment to effective use of patient-controlled analgesia by surgical patients. Anesthesiology 93:601, 2000.
175. Marcantonio ER, Flacker JM, Michaels M, et al: Delirium is independently associated with poor functional recovery after hip fracture. J Am Geriatr Soc 48:618, 2000.
176. Flacker JM, Lipsitz LA: Neural mechanisms of delirium: Current hypothesis and evolving concepts. J Gerontol A Biol Sci Med 54:B239, 1999.
177. Schor JD, Levkoff SE, Lipsitz LA, et al: Risk factors for delirium in hospitalized elderly. JAMA 267:827, 1992.
178. Lynch EP, Lazor MA, Gellis JE, et al: The impact of postoperative pain on the development of postoperative delirium. Anesth Analg 86:781, 1998.
179. Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L, et al: The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. JAMA 272:1518, 1994.
180. Aronoff GM: Medical treatment of opiate addic-

tion. JAMA 283:2931, 2000.
181. Savage SR: Long-term opioid therapy: Assessment of consequences and risks. J Pain Symptom Manage 11:274, 1996.
182. Rapp SE, Ready LB, Nessly ML: Acute pain management in patients with prior opioid consumption: A case-controlled retrospective review. Pain 61:195, 1995.
183. Anderson R, Saiers JH, Abram S, et al: Accuracy in equianalgesic dosing: Conversion dilemmas. J Pain Symptom Manage 21:397, 2001.
184. Woodhouse A, Ward ME, Mather LE: Intra-subject variability in post-operative patient-controlled analgesia (PCA): Is the patient equally satisfied with morphine, pethidine and fentanyl? Pain 80:545, 1999.
185. de Leon–Casasola OA, Myers DP, Donaparthi S, et al: A comparison of postoperative epidural analgesia between patients with chronic cancer taking high doses of oral opioids versus opioid-naïve patients. Anesth Analg 76:302, 1993.
186. American Academy of Pediatrics and American Pain Society: The assessment and management of acute pain in infants, children, and adolescents. Pediatrics 108:793, 2001.
187. Anand KJ, Hickey PR: Halothane-morphine compared with high-dose sufentanil for anesthesia and post-operative analgesia in neonatal cardiac surgery. N Engl J Med 326:1, 1992.
188. Kost–Byerly S: New concepts in acute and extended postoperative pain management in children. Anesthesiol Clin North Am 20:115, 2002.
189. Collins JJ, Geake J, Grier HE, et al: Patient-controlled analgesia for mucositis pain in children: Three-period crossover study comparing morphine and hydromorphone. J Pediatr 129:722, 1996.
190. Doyle E, Harper I, Morton NS: Patient-controlled analgesia with low dose background infusions after lower abdominal surgery in children. Br J Anaesth 71:818, 1993.
191. McNeely JK, Trentadue NC: Comparison of patient-controlled analgesia with and without nighttime morphine infusion following lower extremity surgery in children. J Pain Symptom Manage 13:268, 1997.
192. Monitto CL, Greenberg RS, Kost–Byerly S, et al: The safety and efficacy of parent-/nurse-controlled analgesia in patients less than six years of age. Anesth Analg 91:573, 2000.
193. van Dijk M, Bouwmeester NJ, Duivenvoorden HJ, et al: Efficacy of continuous versus intermittent morphine administration after major surgery in 0-3-year-old infants; a double-blind randomized controlled trial. Pain 98:305, 2002.
194. Tyler DC, Woodham M, Stocks J, et al: Oxygen saturation in children in the postoperative period. Anesth Analg 80:14, 1995.
195. Korpela R, Korvenoja P, Meretoja OA: Morphine-sparing effect of acetaminophen in pediatric day-case surgery. Anesthesiology 91:442, 1999.
196. Birmingham PK, Tobin MJ, Fisher DM, et al: Initial and subsequent dosing of rectal acetaminophen in children: A 24-hour pharmacokinetic study of new dose recommendations. Anesthesiology 94:385, 2001.
197. Krane EJ, Dalens BJ, Murat I, et al: The safety of epidurals placed during general anesthesia. Reg Anesth Pain Med 23:433, 1998.
198. Pirotte T, Veyckemans F: Postoperative apnea in a former preterm infant: Clonidine or too much unbound bupivacaine? Reg Anesth Pain Med 27:110, 2002.
199. De Negri P, Ivani G, Visconti C, et al: The dose-response relationship for clonidine added to a postoperative continuous epidural infusion of ropivacaine in children. Anesth Analg 93:71, 2001.
200. Strafford MA, Wilder RT, Berde CB: The risk of infection from epidural analgesia in children: A review of 1620 cases. Anesth Analg 80:234, 1995.
201. Cassady JF Jr, Lederhaas G, Cancel DD, et al: A randomized comparison of the effects of continuous thoracic epidural analgesia and intravenous patient-controlled analgesia after posterior spinal fusion in adolescent. Reg Anesth Pain Med 25:246, 2000.
202. Benumof JL: Obstructive sleep apnea in the adult obese patient: Implications for airway management. J Clin Anesth 13:144, 2001.
203. Rawal N, Sjostrand U, Christoffersson E, et al: Comparison of intramuscular and epidural morphine for postoperative analgesia in the grossly obese: Influence on postoperative ambulation and pulmonary function. Anesth Analg 63:583, 1984.
204. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, et al: Overweight and obesity in the United States: Prevalence and trends, 1960-1994. Int J Obes Relat Metab Disord 22:39, 1998.
205. Findley LJ, Barth JT, Powers DC, et al: Cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea and associated hypoxemia. Chest 90:686, 1986.
206. Roux F, D'Ambrosio C, Mohsenin V: Sleep-related breathing disorders and cardiovascular disease. Am J Med 108:396, 2000.
207. Cullen DJ: Obstructive sleep apnea and postoperative analgesia—a potentially dangerous combination. J Clin Anesth 13:83, 2001.
208. Garpestad E, Katayama H, Parker JA, et al: Stroke volume and cardiac output decrease at termination of obstructive apneas. J Appl Physiol 73:1743, 1992.
209. Gross JB, Bachenberg KL, Benumof JL, et al: Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of Patients with Obstructive Sleep Apnea. Anesthesiology 104:1081, 2006.
210. Rawal N: 10 Years of acute pain services—achievements and challenges. Reg Anesth Pain Med 24:68, 1999.
211. Bardiau FM, Braeckman MM, Seidel L, et al: Effectiveness of an acute pain service inception in a general hospital. J Clin Anesth 11:583, 1999.
212. Merry A, Judge MA, Ready B: Acute pain services in New Zealand hospitals: A survey. N Z Med J 110:233, 1997.
213. Carr DB, Miaskowski C, Dedrick SC, et al: Management of perioperative pain in hospitalized patients: A national survey. J Clin Anesth 10:77, 1998.
214. McDonnell A, Nicholl J, Read SM: Acute pain teams and the management of postoperative pain: A systematic review and meta-analysis. J Adv Nurs 41:261, 2003.
215. Werner MU, Søholm L, Rotbøll–Nielsen P, Kehlet H: Does an acute pain service improve postoperative outcome? Anesth Analg 95:1361, 2002.

Michael T. Ganter, Christoph K. Hofer и Jean–François Pittet
Перевод В.А. Мазурка
Редактор перевода А.Ю. Буланов

88 Послеоперационная инфузионная терапия

Ключевые моменты

1. Вода – наиболее значительный компонент организма: общая вода составляет приблизительно 50% тощей массы тела у женщин и 60% – у мужчин. Нарушения жидкостного гомеостаза в послеоперационном периоде представляют собой обычное явление.
2. Целью инфузионной терапии в послеоперационном периоде является обеспечение пациенту оптимального количества и видов жидкости для поддержания эуволемического состояния и нормального баланса электролитов.
3. Кроме физикального обследования и традиционного наблюдения за пациентом, существуют различные приборы для углубленного гемодинамического мониторинга. В клинике такие приборы используются на основе пошагового эскалационного подхода – от инвазивного измерения артериального давления к канюляции центральной вены, затем к менее инвазивному углубленному гемодинамическому мониторингу и, наконец, к катетеризации легочной артерии и транспищеводной эхокардиографии.
4. Для адекватной оценки жидкостного состояния пациента следует иметь в виду, в качестве «фрагментов мозаики», все доступные показатели (например, наполнения и функционирования сердца или перфузии органов).
5. Инфузионная терапия в послеоперационном периоде преследует сохранение жидкостного и электролитного баланса. Ее задача восполнять текущие потери воды и солей до состояния, близкого к физиологическому.
6. Возмещающая инфузионная терапия в послеоперационном периоде корригирует любые существующие и дополнительно возникающие дефициты воды и электролитов. Такие дефициты развиваются в результате кровотечения, секвестрации жидкости в третьем пространстве, испарения (например, при проведении механической вентиляции легких без увлажнителя, из области оперативного вмешательства, если рана оставлена открытой), профузного потоотделения, а также при наличии дополнительных желудочно-кишечных или иных потерь жидкости.
7. Инфузионная терапия должна носить индивидуализированный и сбалансированный, с учетом известных преимуществ и рисков внутривенного введения жидкости, характер. Следовательно, характеристики пациента и вид выполненного оперативного вмешательства должны определять выбор режима – более свободного или скорее ограниченного – инфузионной терапии.
8. Для оптимизации гидратации и предотвращения жидкостной перегрузки следует выполнять частую повторную оценку состояния пациента, что особенно важно в случае проведения «жидкостной пробы» – внутривенного введения предустановленного количества жидкости за короткий промежуток времени.
9. Существует большое разнообразие жидкостей для инфузионной терапии, отличающихся по двум основным направлениям: компонентные электролитные растворы и жидкости, содержащие вещества, обеспечивающие коллоидное осмотическое (онкотическое) давление.

Внутривенная инфузионная терапия имеет первостепенную важность для поддержания и коррекции различных нарушений жидкостного баланса. В нескольких других главах (см. Гл. 49, 54 и 55) также обсуждаются вопросы инфузионной терапии.

В этой главе акценты поставлены на инфузионной терапии, особенно у пациентов с осложнениями. После краткого обзора фундаментальной физиологии баланса жидкостей обсуждению подвергнутся вопросы оценки и терапии нарушений в послеоперационном периоде.

Фундаментальная физиология жидкостного баланса

Общая вода организма и жидкостные компартменты

Вода – основной компонент тела. Общая вода организма (ОВО) составляет приблизительно 50% тощей массы тела у женщин и 60% – у мужчин. Эти различия обусловлены разными пропорциями жировой (содержание воды 10%) и мышечной (содержание воды 75%) тканей у женщин и мужчин. ОВО распределена между двумя большими компартментами (секторами): внутриклеточным и внеклеточным. Последний, в свою очередь, подразделяется на внутрисосудистое и интерстициальное пространства. Их относительные размеры у мужчин, женщин и детей суммированы в Табл. 88-1. У детей вклад ОВО в общую массу тела варьирует в зависимости от возраста и телосложения: у недоношенных – от 80% и более, у рожденных в срок – 70-75%, у детей от года до 2,5 лет – 65-70%. Бо́льшая доля ОВО отражает увеличенное количество жидкости во внеклеточном (ECF) секторе, что наиболее выражено у недоношенных. ОВО у пожилых снижается по мере старения. Это снижение обусловлено потерями внутриклеточной жидкости (ICF) при сохранении жидкости внеклеточного компартмента.

Состав и распределение жидкостей в организме

Внутри- и внеклеточные компартменты разделены клеточными мембранами. В силу различий в проницаемости, присутствия веществ транспортеров и активных насосов состав растворенных в каждом компартменте веществ существенно отличается. Во внеклеточном секторе больше всего натрия (Na^+) и сопровождающих его анионов хлора (Cl^-) и бикарбоната (HCO_3^-). Незначительный вклад обеспечивается калием (K^+), магнием (Mg^{2+}) и плазменными белками (преимущественно альбумином). Во внутриклеточном секторе, однако, калий – основной катион, и сохранение электронейтральности обеспечивается сложными эфирами органических фосфатов (аденозинтрифосфатом [АТФ], креатин фосфатом и фосфолипидами) (см. Гл. 54).

Осмотические силы – ключевые детерминанты распределения воды в организме. Осмоляльность определяется количеством молей химического вещества, обеспечивающего осмотическое давление раствора, и выражается в милиосмолях на килограмм воды (*мОсм/кг*, *mOsm/kg*).

Табл. 88-1 Распределение воды (%) относительно тощей массы тела

	Мужчины	Женщины	Дети, рожденные в срок
Внутриклеточный сектор	40	33	50
Внеклеточный сектор	20	17	25
Внутрисосудистое пространство	5	4	6
Интерстициальное пространство	15	12	19
Общая вода организма	60	50	70-75

Растворенные вещества, которые не могут свободно проходить через клеточные мембраны и остаются в определенном секторе, определяют *эффективную осмоляльность* (или *тоничность*), т.е. осмотическое давление этого сектора и вызывают перемещение жидкости. С другой стороны, растворенные вещества, концентрации которых пассивно выравниваются по обе стороны клеточной мембраны (например, мочевина с ее высокой жирорастворимостью), называются *неэффективными осмолями* и не влияют на трансмембранное перемещение жидкостей.

Распределение воды между вне- и внутриклеточным секторами в значительной степени определяется содержанием Na^+ и K^+ в каждом секторе. В силу того, что Na^+ и K^+ – ключевые ионы, преимущественно расположенные во вне- и внутриклеточном секторах, соответственно, эффективная осмоляльность каждого сектора определяется, прежде всего, содержанием солей Na^+ и K^+. В силу того, что вода способна свободно проникать через все клеточные мембраны, осмоляльность вне- и внутриклеточного секторов остается в равновесии: изменение осмоляльности в одном компартменте будет генерировать трансмембранное перемещение воды из компартмента с меньшей в компартмент с большей осмоляльностью.

Хотя общее содержание Na^+ в организме отражает состояние внеклеточного сектора, положительные корреляции между плазменной концентрацией Na^+ и объемом внеклеточного сектора существуют не всегда. Эти показатели изменяются параллельно, когда вводятся соли Na^+, но противоположно – когда вводится вода либо случаются ее задержки в организме (низкая концентрация плазменного Na^+, высокий объем внеклеточного сектора). Как бы то ни было, объем внутриклеточного сектора изменяется в противоположном направлении с концентрацией Na^+, снижаясь при гипернатриемии и возрастая с гипонатриемией. Это имеет важное клиническое значение в силу того, что изменения плазменной концентрации Na^+ изменяют объем клеток головного мозга и, таким образом, могут вызывать появление неврологических симптомов.

Распределение воды между внутрисосудистым и интерстициальным пространствами отличается от трансмембранного распределения. Важнейшими местами обмена жидкостью являются капилляры и маленькие посткапиллярные венулы. В силу того, что эти «водообменные сосуды» свободно проницаемы для Na^+, K^+ и глюкозы, ионы Na^+ и K^+ превращаются в неэффективные осмоли и более не вносят вклада в распределение воды между внутрисосудистым и интерстициальным пространствами. Тем не менее в этот обмен вовлечены несколько других механизмов, прежде всего, основной поток и диффузия. Скорость обмена в любом направлении (т.е. чистую фильтрацию) можно рассчитать по закону Старлинга (Starling).[1,2] Чистая фильтрация определяется физическими факторами гидростатического (P) и онкотического

(π) давлений, умноженных на коэффициент отражения протеинов от капиллярной стенки (σ, со значениями, варьирующими от 0, в случае полной проницаемости, до 1, при абсолютной непроницаемости), и физической природой барьера, разделяющего кровь и интерстиций (т.е. проницаемостью капиллярного барьера, $C_{Permeability}$, и доступной площадью поверхности для обмена жидкостью).

$$\text{Чистая фильтрация} = C_{Permeability} \times \text{Площадь поверхности} \times \left[\left(P_C - P_T\right) - \sigma\left(\pi_C - \pi_T\right)\right]$$

Существуют две важные противоположные гидростатические силы: капиллярное (P_C) и тканевое (P_T) гидростатические давления. В силу того, что в нормальных обстоятельствах P_C значительно больше, чем P_T, фактический транскапиллярный градиент гидростатического давления положительный, т.е. гидростатические силы выталкивают жидкость из капилляров. Кроме того, белки (преимущественно альбумин) имеют ограниченные возможности проникать через капиллярную стенку и играют роль эффективных осмолей, усиливающих обмен жидкости. В норме плазменное онкотическое давление в капиллярах (π_C) значительно больше, чем в тканях (интерстициальное) онкотическое давление (π_T), вызывая реабсорбцию жидкости из интерстиция в капилляры, если отсутствует равновесное противодействие гидростатических сил. Итогом всего вместе взятого формируется слабая положительная фильтрация из капиллярного ложа (т.е. фильтрация превышает реабсорбцию), при этом через лимфатическую систему фильтрат возвращается в системную циркуляцию. В случае, когда скорость фильтрации превышает способности лимфатической системы удалять избыток жидкости из интерстиция, развивается отек.

Капилляры разных органов имеют разные гемодинамические и проницаемостные характеристики. Гидростатическое давление в клубочковых капиллярах почек уникально высокое, в том числе благодаря низкому прекапиллярному сопротивлению. Физиологически это очень важно, так как высокий градиент давления *плюс* высокая проницаемость капилляров позволяет клубочку поддерживать очень высокую скорость фильтрации.

Табл. 88-2 Регуляция объема и осморегуляция

	Регуляция объема	Осморегуляция
Параметры	Эффективный циркулирующий объем	Плазменная осмоляльность
Чувствительные элементы	Барорецепторы	Осморецепторы
Расположение	Каротидный синус, дуга аорты Афферентные артериолы клубочков Предсердия, желудочки	Гипоталамус (супраоптические и паравентрикулярные ядра)
Эффекторные механизмы	Симпатическая нервная система Ренин-ангиотензин-альдостерон Натрийуретические гормоны Натрийурез, опосредованный давлением Аргинин вазопрессин	Жажда Аргинин вазопрессин
Результат	Экскреция натрия	Поступление и экскреция воды

Напротив, в скелетных мышцах капиллярное давление значительно меньше системного (высокое прекапиллярное сопротивление), а стенка капилляров относительно непроницаема для белков. С другой стороны, альвеолярные легочные капилляры имеют и низкое капиллярное гидростатическое давление (низкое давление в легочном круге кровообращения), и низкий градиент транскапиллярного онкотического давления (вследствие высокой проницаемости для белков). В результате формируется малый градиент в пользу фильтрации, несколько больший, чем в скелетных мышцах.[2] Малый транскапиллярный онкотический градиент в альвеолярных капиллярах имеет клинически важные последствия, так как скорость фильтрации остается относительно стабильной вне зависимости от изменений плазменного онкотического давления. Например, можно ожидать, что снижение плазменной концентрации альбумина будет способствовать поступлению жидкости в интерстиций по причине снижения онкотического давления. Однако, если развитие гипоальбуминемии подострое или хроническое, интерстициальное онкотическое давление будет подвергаться параллельному снижению, обусловленному частично меньшим движением альбумина из сосудистого пространства в интерстиций. В результате при слабой или умеренной гипоальбуминемии градиент транскапиллярного онкотического давления остается неизменным, и легочный отек не развивается.

Гомеостаз жидкости организма

В нормальных обстоятельствах содержание воды и электролитов в организме поддерживается в узких рамках, что достигается четким соответствием поступления необходимых ингредиентов с пищей текущим потерям при мочеиспускании. Тем не менее важно понимать потенциальные физиологические эффекты нарушений баланса растворенных веществ или воды, так как эти изменения часто случаются в послеоперационном периоде. Гомеостаз жидкостей организма поддерживается двумя различными механизмами: объемной регуляцией и осморегуляцией (Табл. 88-2). Сохранение эффективного объема циркуляции чрезвычайно важно для адекватной перфузии тканей, а поддержание физиологической осмоляльности необходимо для лучшего функционирования клеток.

Регуляция внутрисосудистого объема

Эффективный циркулирующий объем – неизмеряемая величина, означающая ту часть внеклеточной жидкости (ECF), которая принимает участие в перфузии тканей.[3] В физиологических условиях эффективный циркулирующий объем зависит и изменяется параллельно с объемом внеклеточной жидкости, и оба параметра пропорциональны содержанию общего количества Na^+ в организме. Таким образом, поддержание эффективного циркулирующего объема прежде всего зависит от регуляции баланса Na^+.

В организме эффективный циркулирующий объем косвенно оценивается и регулируется тремя группами рецепторов, воспринимающих скорее изменения давления или растяжения, нежели объема. Во-первых, рецепторы каротидных синусов и дуги аорты регулируют симпатическую активность и, в меньшей степени, продукцию аргинина вазопрессина (АВП, антидиуретический гормон). В силу того, что эти рецепторы опосредованно анализируют кровоток к мозгу, их основной задачей является поддержа-

ние церебральной перфузии. Во-вторых, рецепторы юкстагломерулярного аппарата почек (клубочковые афферентные артериолы) и плотного пятна (macula densa) обеспечивают влияние на баланс жидкости посредством усиления активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и образования эндотелина и оксида азота. В-третьих, предсердия и желудочки могут секретировать натрийуретические пептиды в ответ на возросшее давление на их стенки в результате объемной перегрузки. Эти эффекторные системы будут детально обсуждаться позднее (см. «Эффекторные системы регуляции объема и осморегуляции»).

Осморегуляция

Нормальная осмоляльность плазмы (Posm) поддерживается в узких границах (275-295 *мОсм/кг)* посредством функционирования осморецепторов, расположенных в гипоталамусе и способных ощущать 1-2% изменения тоничности. Posm измеряют в лаборатории посредством поиска точки замерзания плазмы (точка замерзания раствора обратно пропорционально коррелирует с количеством осмотически активных частиц). Таким образом, Posm можно рассчитать следующим образом:[4]

$$\text{Осмоляльность плазмы } (mOsm/kg) = \times[\text{Na}]+[\text{Мочевина}]+[\text{Глюкоза}]$$

Na^+ умножается на 2 из расчета на сопровождающие его анионы, обеспечивающие электронейтральность (прежде всего Cl^- и HCO_3^-). Мочевину и глюкозу следует вводить в ммоль/*л* (если эти значения представлены в *мг/дл*, их следует конвертировать в ммоль/*л* [т.е. мочевина/2,8 и глюкоза/18]). Вклад мочевины и глюкозы в Posm мал, за исключением таких состояний, как сахарный диабет и почечная недостаточность. Тем не менее для расчета эффективного Posm формулу можно переписать, пропустив концентрацию мочевины, так как, как было сказано ранее, мочевина является неэффективным осмолем. Осмолярная разница плазмы (т.е. лабораторно измеренная плазменная осмоляльность минус расчетная плазменная осмоляльность; норма: <10 *мОсм/кг*) возрастает в определенных клинических ситуациях, когда появляется большое количество осмотически активных субстанций. Причины повышенной осмолярной разницы можно запомнить посредством мнемонического правила «I AM DEEEP» (Isopropyl alcohol, Acetone, Methanol, Diuretics [например, маннитол], Ethanol, Ethylene glycol, Ethyl ether, Paraldehyde). Увеличенная осмолярная разница может сопровождаться кислотно-основными нарушениями. Принимая во внимание возможность упущения некоторых причин таких нарушений, необходимо проводить дальнейшее изучение кислотно-основного состояния, в том числе расчет анионной разницы (т.е. $Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$; нормальные значения: 8-16 *ммоль/л*). Увеличенная анионная разница в комбинации с метаболическим ацидозом, как правило, становится результатом приема метанола, этанола, этиленгликоля и паральдегида. Другие причины включают лактат-ацидоз, диабетический кетоацидоз, уремию и избыточный прием салицилатов.

Регуляция концентрации плазменного Na^+ и, следовательно, плазменной осмоляльности обеспечивается посредством изменения поступления воды (благодаря жажде) и ее выведения (посредством АВП). Хотя весьма соблазнительно полагать, что поддержание плазменной концентрации Na^+ может быть связано балансом Na^+ в целом, – это не так. Целью изменения баланса натрия является поддержание объема плазмы и тканевой перфузии, а не содержание плазменного натрия как такового.

Эффекторные системы регуляции объема и осморегуляции

Симпатическая нервная система

Тонус симпатической нервной системы и секреция надпочечниками катехоламинов (норадреналина и адреналина) являются ключевыми регуляторами сосудистого тонуса и функции сердца. Симпатическая регуляция объема опосредуется через барорецепторы (чувствительные к растяжению механорецепторы), локализованные в сердце и артериальной системе (каротидные синусы, дуга аорты). Они являются составляющей барорецепторного рефлекса, обеспечивающего обратную связь, когда повышенное давление крови вызывает его снижение. Напротив, пониженное давление крови подавляет барорецепторный рефлекс, вызывая повышение давления. В силу того, что гиповолемия обычно вызывает снижение давления крови, ее появление опосредованно инициирует повышение периферического симпатического тонуса, запускающего серию событий, восстанавливающих нормальную тканевую перфузию: усиление венозного возврата (веноконстрикция), повышение сердечного выброса (рост сократимости миокарда и частоты сердечных сокращений) и увеличение системного сосудистого сопротивления за счет сокращения артериол. Более того, симпатическая активация усиливает секрецию ренина, приводящего к образованию ангиотензина II, который обеспечивает вклад в системную вазоконстрикцию. Наконец, в результате прямого адренергического влияния и повышенной секреции ангиотензина II и альдостерона возрастает канальцевая реабсорбция Na^+.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Мощным физиологическим стимулом секреции ренина является почечная гипоперфузия, инициируемая гипотензией или гиповолемией и воспринимаемая барорецепторами стенки афферентной клубочковой артериолы. Вторым важным механизмом является активность симпатической нервной системы и уровень циркулирующих катехоламинов, усиливающих секрецию ренина посредством β_1-адренорецепторов. Третьим – высвобождение ренина под контролем клеток плотного пятна, расположенных в начале дистального канальца, которые, вероятно, активируются благодаря снижению концентрации Cl^-. Ренин запускает последовательность шагов, которая начинается с отщепления ангиотензина I от ангиотензиногена – α_2-глобулина, синтезируемого в печени (и других органах, включая почки). Ангиотензин I затем конвертируется в ангиотензин II и катализируется ангиотензин-превращающим ферментом (АПФ), первично расположенным в легких. Ангиотензин II обладает двумя выраженными эффектами: 1) увеличивает давление крови посредством развития вазоконстрикции, как прямо, так и за счет усиления высвобождения норадреналина и его последующих влияний, и 2) вызывает задержку Na^+, напрямую либо за счет увеличения секреции альдостерона.

Натрийуретические гормоны

Предсердный натрийуретический пептид (ANP) выделяется прежде всего клетками предсердий (и в некоторых случаях – желудочков) в ответ на гиперволемию, распознаваемую через

увеличение растяжения предсердий. Хотя в высвобождении натрийуретического пептида участвуют, кажется, оба предсердия, существуют предположительные свидетельства, что количественно правое предсердие является более важным. Есть также доказательства, что и каротидные, и почечные барорецепторы участвуют в выделении ANP. Предсердный натрийуретический пептид снижает давление крови и увеличивает почечную экскрецию Na^+ и воды. Кроме ANP, существуют другие ANP-подобные гормоны, такие как B-тип натрийуретического пептида (BNP) и C-тип (CNP). BNP аналогичен ANP, и первично был идентифицирован в мозге, но также обнаружен и в желудочках сердца. У здоровых субъектов концентрация циркулирующего BNP на 20% меньше ANP, но у пациентов с застойной сердечной недостаточностью может быть равной или даже большей. В силу наличия такой взаимосвязи измерение плазменной концентрации BNP, доступного в качестве быстрой прикроватной пробы, все шире используется для дифференциальной диагностики одышки и в качестве оценки эффективности лечения и прогноза сердечной недостаточности.[5] Кроме того, CNP структурно напоминает другие натрийуретические пептиды и продуцируется клетками сосудистого эндотелия и в почках. Начальные исследования предположили, что его значимая функция может касаться регулирования локального кровотока. Тем не менее его точную патофизиологическую роль у людей еще предстоит выяснить. В дополнение к ANP и подобным гормонам существуют свидетельства, что и другие натрийуретические гормоны имеют дигиталисо-подобный эффект (аубаин-подобные гормоны снижают активность Na^+/K^+-АТФазы, снижая, таким образом, реабсорбцию Na^+ в почечных канальцах).[6]

Натрийурез, опосредованный давлением

Феномен прессорного натрийуреза – необходимый элемент обратной связи в системе волемической регуляции, который может компенсировать нарушения гуморального контроля экскреции Na^+. В отличие от прочих медиаторов канальцевого транспорта Na^+, прессорный натрийурез не требует нейрогенных или гуморальных сенсорных и эффекторных механизмов. Точный механизм прессорного натрийуреза, однако, нераспознан. Возможно, что увеличение системного давления передается через ренальные прямые капилляры в интерстиций мозгового вещества почки. Такое повышение интерстициального давления может нарушать транспорт NaCl с чистым эффектом, заключающимся в снижении петлевой реабсорбции NaCl. Кроме того, увеличенный выброс ренальных простагландинов и оксида азота может вносить роль в прессорный натрийурез.[7]

Аргинин вазопрессин – основной физиологический фактор скорости экскреции свободной воды. АВП является полипептидным гормоном, синтезируемым в супраоптических и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса. Секреторные гранулы, содержащие АВП, мигрируют вниз по аксонам клеток в заднюю долю гипофиза, где они хранятся и в последующем выделяются после соответствующих стимулов. Некоторое количество синтезированного паравентрикулярными ядрами АВП попадает в цереброваскулярную жидкость или портальные капилляры медиального возвышения и таким образом достигает системной циркуляции. Этот факт может объяснить, почему повреждение заднего гипофиза ниже медиального возвышения обычно не приводит к развитию устойчивого несахарного диабета. Факторы, нарушающие секрецию АВП, суммированы в Табл. 88-3. Наиболее важными стимулами для высвобождения АВП являются увеличенная плазменная осмоляльность и сниженный эффективный циркулирующий объем. Осмотический порог у людей для выброса АВП находится в пределах 280-290 *мОсм/кг*. Ниже этого уровня количество АВП в циркуляции слишком мало, или гормон совсем отсутствует, а моча максимально разведена до осмоляльности менее 100 *мОсм/кг*. Если плазменная осмоляльность выше осмотического порога, появляется линейное увеличение секреции АВП. Осморецепторы очень чувствительны и реагируют на 1-2% изменения Posm.[8,9] Интересно, что, согласно сообщению, осмотический порог для жажды на 5 *мОсм/кг* выше, нежели для высвобождения АВП.[10] Чувствительность к изменениям эффективного циркулирующего объема отличается от чувствительности к осмоляльности. Незначительное острое снижение объема, которого достаточно для начала повышенной секреции ренина и норадреналина, имеет весьма малое влияние на высвобождение АВП. Тем не менее, если изменения эффективного циркулирующего объема достаточны для значимого снижения давления крови, высвобождение АВП существенно возрастает, приводя к уровню циркулирующего гормона, много большему, чем вызываемому гиперосмоляльностью.

Существует два класса АВП рецепторов, V2 и V1a/b рецепторы (V2R и V1a/bR, соответственно), каждый из которых представляет собой семь трансмембранных G протеин-парных рецепторов. V2R расположены преимущественно в апикальной мембране клеток, выстилающих собирательные трубочки почек (особенно кортикальных и наружных мозговых зон). Стимуляция V2R рецепторов приводит к вставке аквапорина-2 (водных каналов) в мембраны клеток, что обеспечивает реабсорбцию воды по осмотическому градиенту и опосредует антидиуретический эффект в ответ на выброс АВП. Активация V1aR вызывает вазоконстрикцию и усиление почечной продукции простагландина (особенно простагландина E_2 и простациклина), тогда как стимуляция V1bR способствует секреции АКТГ в гипофизе. АВП, выделенный в плазму, быстро метаболизируется в печени и почках (время полужизни в кровотоке составляет 15-20 *мин*).[11]

Жажда – наиболее важный механизм регуляции потребления воды у пациентов, находящихся в сознании. Осмоляльность плазмы и эффективный циркулирующий объем – основные детерминанты регуляции механизма жажды. Кроме того, другие сигналы могут стимулировать (например, ангиотензин II, релаксин) или ингибировать (например, ANP) жажду.[12]

Баланс жидкости в послеоперационном периоде

Поддержание оптимального баланса жидкости в послеоперационном периоде – непростая задача. Пациенты

Табл. 88-3 Факторы, регулирующие секрецию аргинин вазопрессина

Стимулируют высвобождение	Ингибируют высвобождение
Гиперосмоляльность	Гипоосмоляльность
Сниженный эффективный циркулирующий объем	Увеличенный эффективный циркулирующий объем
Ангиотензин II	Кортизол
Стресс, боль, тошнота, рвота	Препараты, например, кофеин, этанол, фенитоин
Гипогликемия	
Беременность	
Препараты, например, морфин, никотин	

Табл. 88-4 Причины нарушений эффективного циркулирующего объема и классификация синдромов шока

Патофизиология	Клинический синдром
Сниженный объем внеклеточной жидкости	**Гиповолемический шок**
Внепочечные потери объема/Na^+	Негеморрагический шок
Через кожу и при дыхании	
Через ЖКТ	
Секвестрация в третьем пространстве	
Кровотечение	Геморрагический шок
Почечные потери объема/Na^+	Негеморрагический шок
Осмотический диурез, диуретики	
Соль-теряющие нефропатии	
Гипоальдостеронизм	
Несахарный диабет	
Нормальный или повышенный объем внеклеточной жидкости	**Кардиогенный, распределительный шок**
Сердечная и несердечная патология	Кардиогенный шок
Сердечная: насосная слабость	
Механическая: клапанные дефекты, дефекты межжелудочковой перегородки, опухоли	
Аритмии	
Внесердечные (обструктивные): заболевания перикарда, массивная ТЭЛА, тяжелая легочная гипертензия, напряженный пневмоторакс	
Перераспределение жидкости	Распределительный шок
ССВР, сепсис	ССВР, септический шок
Бактериальные и другие токсины	Синдром токсического шока
Анафилаксия и анафилактоидные реакции	Анафилактический шок
Повреждение центральной нервной системы или спинного мозга	Нейрогенный шок
Микседематозная кома, адиссоновый кризис	Эндокринный шок
Хроническое заболевание печени	

ССВР – синдром системной воспалительной реакции

поступают в операционную с негативным балансом жидкости после определенного периода голодания. Оперативное вмешательство может вызывать кровотечение, потери жидкости за счет испарения и секвестрации в третьем пространстве. Кроме того, анестезия может нарушать гидробаланс за счет влияния анестетиков на физиологию и распределение жидкости; например, нейроаксиальная блокада может вызывать симпатолизис с вазоплегией в зависимой части тела. В дополнение регуляция водного баланса посредством жажды неэффективна в периоперационном периоде, так как пациенты могут не иметь полностью восстановленного сознания и внимания. Хотя случающийся водный дефицит корригируется посредством введения разных жидкостей (кристаллоидов, коллоидов, продуктов крови), нарушения жидкостного гомеостаза типичны для пациентов, поступающих в места восстановления (например, в палату пробуждения, промежуточной помощи или блок интенсивной терапии).

Целью инфузионной терапии в послеоперационном периоде является обеспечение больному оптимального количества и типа жидкости. Таким образом, пациенты должны сохранять состояние эуволемии с нормальным распределением электролитов. Гиповолемия и гиперволемия – крайние состояния нарушения баланса жидкости – будут далее обсуждаться в этом разделе, так как следует хорошо понимать патофизиологию этих синдромов для построения оптимальной инфузионной терапии. В этой главе акцент ставится на балансе жидкости, а не электролитов. Информация об электролитном балансе приведена в Гл. 54.

Гиповолемия

Абсолютная гиповолемия или истинное снижение объема обычно означает состояние комбинированных потерь Na^+ и воды, превышающих прием или введение жидкости, ведущее к уменьшенному объему внеклеточной жидкости. Дегидратация, напротив, связана изолированной потерей воды, что приводит к подъему плазменного Na^+ и последующему внутриклеточному дефициту воды (за счет осмотического перемещения воды из внутриклеточного во внеклеточный сектор). *Относительная* гиповолемия, с другой стороны, означает состояние со сниженным эффективным циркулирующим объемом, но нормальным или увеличенным объемом внеклеточной жидкости. В зависимости от особенностей пациента (возраст, физический статус, сопутствующая патология), некоторое снижение объема обычно хорошо переносится. Тем не менее с возрастанием степени гиповолемии (абсолютной или относительной) и прогрессированием дегидратации тканевая перфузия начинает уменьшаться, приводя к клиническому синдрому, называемому шоком (Табл. 88-4). Доставка кислорода более не удовлетворяет его потребности и развивается метаболический ацидоз. В ранней стадии ацидоз является следствием сниженного клиренса (не чрезмерной продукции) лактата печенью, почками и скелетными мышцами.[13] Тем не менее по мере прогрессирования шока и развития циркуляторной недостаточности с тканевой гипоксией усиливается анаэробный клеточный метаболизм с повышенной продукцией лактата, усугубляющего ацидемию. Хотя эффекты неадекватной тканевой перфузии изначально обратимы, продленное кислородное голодание ведет к генерализованной гипоксии клеток и нарушениям важнейших биохимических процессов, включая расстройство функций ионных насосов клеточных мембран, внутриклеточный отек и утечку внутриклеточного содержимого во внеклеточное пространство. Такие нарушения быстро становятся необратимыми и поступенчато приводят к гибели клеток, повреждению органов, полиорганным нарушениям и смерти. Таким образом, становится очевидным, что нарушения баланса жидкости следует немедленно распознать и быстро корригировать.

Клинические проявления шока меняются в соответствии как с его типом, так и вызвавшей причиной, хотя все синдромы шока имеют несколько общих факторов. Синдром связан со значительным увеличением симпатической активности, характеризуемой тахикардией. Относительная (в сравнении с исходным состоянием или ранней стадией) или абсолютная (систолическое давление крови <90 *мм рт. ст.*, поздние стадии) гипотензия встречается у большинства пациентов с шоком. В качестве механизма, компенсирующего сниженный эффективный циркулирующий объем, выступает эффективная вазоконстрикция, в результате которой кровоток от периферии перенаправляется к жизненно важным органам, поддерживая, таким образом, церебральную, коронарную и спланхническую перфузию, вызывая похолодание и влажность кожных покровов у шоковых пациентов. Тем не менее, исключением является периферическая вазодилатация в раннем

распределительном шоке и терминальных шоковых состояниях (несостоятельность механизмов, поддерживающих вазоконстрикцию), приводящая к гиперемии и полнокровию кожных покровов. В качестве следствия шунтирования крови в пользу витальных органов снижается темп диуреза, у пациента развивается олигурия и анурия. С продолжающимися потерями внутрисосудистого объема в конечном счете наступает расстройство мозгового кровотока, появляется ажитация, нарушение сознания и собственно кома. Тем не менее, было подчеркнуто, что существует несколько утяжеляющих факторов, которые глубоко изменяют клиническую картину, в т.ч. классическую гемодинамическую реакцию в ответ на острое снижение внутрисосудистого объема. Среди таких факторов возраст больного, используемые для лечения хронических заболеваний препараты, вид и источник потерь жидкости, время от начала потери объема до начала лечения и предыдущая инфузионная терапия.

Гиповолемия в результате сниженного объема внесосудистой жидкости

Непочечные потери объема или Na^+

Незаметные и неизмеряемые потери жидкости через кожные покровы и дыхательные пути (испарение воды) могут составлять при нормальном состоянии 600 и 200 *мл/день*, соответственно. В случае заболеваний с повышенной температурой тела потери воды увеличиваются и ведут к снижению объема жидкости. Потери через кожные покровы за счет потения увеличиваются с каждым градусом, превышающим 37°*C* (дополнительные потери 200-1000 *мл/день*). Концентрация Na^+ в поте обычно составляет 20-50 *ммоль/л* и снижается при профузном потении вследствие действия альдостерона (Табл. 88-5). В силу того, что пот гипотоничен, потери воды превышают потери Na^+. Кроме того, испарение воды через дыхательные пути может возрастать у лихорадящих больных, и особенно при проведении механической вентиляции легких в режиме гипервентиляции. Наконец, ожоги и экссудативные кожные нарушения могут приводить к большим потерям жидкости и падению внутрисосудистого объема (см. Гл. 54 и 72).

Примерно 9 *л* жидкости ежедневно поступает в ЖКТ, 2 *л* за счет приема пищи и 7 *л* посредством секреции соков. Почти 98% этого объема реабсорбируется так, что потери жидкости через фекалии составляют только 100-200 *мл/день*. Наружное дренирование жидкостей ЖКТ, наличие фистул, расстройства реабсорбции в ЖКТ или увеличенная секреция приводят к снижению объема (см. Табл. 88-5). В силу того, что желудочный секрет имеет низкий pH (высокую концентрацию H^+), а желчь, панкреатический и тонкокишечный секрет имеют щелочную среду (высокая концентрация HCO_3^-), рвота и диарея часто сопровождаются метаболическим алкалозом и ацидозом, соответственно.

Гиповолемия может развиваться в результате секвестрации интерстициальной и внутрисосудистой жидкости в третьем пространстве в неравновесном для вне- или внутрисосудистой жидкости количестве. Хотя в течение дней или недель эта жидкость может быть возвращена назад во внеклеточное пространство, острое снижение объема крови при отсутствии коррекции может привести к тяжелой дегидратации. Примеры потерь жидкости в третье пространство включают ее скопление в ретроперитонеальном пространстве при остром панкреатите, просвете кишечника при непроходимости ЖКТ, перитонеальной полости при перитоните, при переломах длинных костей и таза, когда присутствует размозжение и гематомы прилежащих тканей.

Кровотечение из любого источника – частая причина гиповолемии в послеоперационном периоде. Для успешной диагностики скрытого кровотечения нередко требуется тщательное послеоперационное обследование больного с высокой степенью настороженности. Различные классы (степени) кровотечений и геморрагического шока суммированы в Табл. 88-6. Кровотечение I класса – это малая кровопотеря, напоминающая состояние человека после донации одной дозы крови; II класс – неосложненная кровопотеря, когда требуется инфузия кристаллоидов. III класс представляет собой уже осложненное геморрагическое состояние, а IV класс следует рассматривать в качестве претерминальной ситуации, когда должны быть приняты агрессивные меры для восстановления волемического статуса и остановки кровотечения.

Почечные потери объема или Na^+

У здорового взрослого 130-180 *л* плазмы фильтруется через капиллярную мембрану клубочка ежедневно. Более 98% фильтрата реабсорбируется в почечных канальцах, итогом чего становится объем окончательной мочи от 1 до 2 *л/день*. Многие состояния, включая прием диуретиков, связаны с избыточной потерей NaCl и воды. Диуретики ингибируют специфические пути реабсорбции Na^+ в нефроне с последующим увеличением его мочевой экскреции. Увеличенная фильтрация нереабсорбируемых растворенных веществ, таких как глюкоза или мочевина, способна нарушать тубулярную реабсорбцию Na^+ и воды, приводя к осмотическому диурезу – диурезу в результате наличия в канальцах некоего растворенного вещества. Такое часто случается у больных с плохо контролируемым сахарным диабетом и у пациентов, получающих высокобелковое избыточное питание. Маннитол является диуретиком, вызывающим осмотический диурез, так как препарат не может реабсорбироваться

Табл. 88-5 Пот и жидкости ЖКТ: электролитный состав и типичные источники потерь в периоперационном периоде

		Состав (*ммоль/л*)			
Типичные потери	**Жидкость**	**Na^+**	**K^+**	**Cl^-**	**HCO_3^-**
Потение (лихорадка)	Пот	20-50	5-10	45-55	
ЖКТ					
Назогастральный зонд, рвота	Желудочная	40-80	5-15	90-130	
Трахеостомическая трубка, наружный желчный свищ	Желчь	130-150	5-10	80-120	30-40
Панкреатическая фистула	Панкреатическая	120-140	5-10	60-90	90-110
Дуоденальный зонд, фистула	Дуоденальная	130-140	5-10	70-90	0-50
Илеостома, фистула	Тонкокишечная	100-140	5-10	80-110	20-30
Диаррея, колостома	Толстокишечная	50-70	20-40	30-50	20-30

Na^+ – натрий; K^+ – калий; Cl^- – хлориды; HCO_3^- – бикарбонат

из почечного канальца. Здоровые субъекты способны максимально сохранять Na^+ и снижать его экскрецию до уровня менее 5 *мЭкв/день*. Тем не менее в послеоперационном периоде почечная дисфункция может развиваться в результате связанных с анестезией или операцией событий, таких как нарушение перфузии почек вследствие гиповолемии, вазодилатации, вентиляции легких с положительным давлением, хирургических манипуляций, нарушенной ауторегуляции и назначаемых в периоперационном периоде нефротоксических препаратов. Более того, многие исходно существовавшие тубулярные и интерстициальные нарушения почек могут усугубиться в послеоперационном периоде и приводить к потерям Na^+. Пациенты с почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <25 *мл/мин*) могут иметь неизбежные потери Na^+ от 10 до 40 *мЭкв/день*. В редких случаях тубулярных и интерстициальных заболеваний почек может наблюдаться повышенное выделение Na^+ с мочой, а неизбежные потери – превышать 100 *мЭкв* Na^+ и 2 *л* воды в день.[14] Избыточные потери Na^+ и воды могут наблюдаться в полиурическую фазу острого тубулярного некроза и после устранения двухсторонней обструкции мочевых путей. Наконец, дефицит минералокортикоидов (гипоальдостеронизм) вызывает потерю солей при нормальной собственной функции почек. Массивное почечное выведение воды также может приводить к гиповолемии. Связанные с большими почечными потерями воды состояния включают центральный (нарушенная секреция АВП) и нефрогенный (отсутствие почечного ответа на АВП) несахарный диабет. Детальное рассмотрение почечной функции, ее нарушений и возможностей заместительной терапии представлены в Гл. 45 и 96.

Нарушенная почечная регуляция жидкости с гипонатриемией является типичным осложнением транссфеноидальных оперативных вмешательств на гипофизе, развивающимся в 21-35% случаев.[15,16] Хотя относительный дефицит кортизола может вносить свою лепту, основной причиной является неадекватная секреция АВП поврежденной задней долей гипофиза. Снижение плазменной концентрации Na^+ в наибольшей степени выражено на 6-7 день после операции. Такая форма изолированной гипонатриемии (или изолированная вторая фаза) представляется частным вариантом классического трехфазного цикла, где начальная полиурия сопровождается преходящим синдромом неадекватной секреции АВП (SIADH), а затем или выздоровлением, или, в тяжелых случаях, развитием третьей фазы – стойким несахарным диабетом центрального генеза. Редко гипонатриемия после операций на гипофизе развивается вследствие церебральной потери солей (см. Гл. 13).

Гиповолемия в результате нормального или увеличенного объема внеклеточной жидкости

Сердечная и несердечная патология

Эффективный циркулирующий объем может быть сниженным у пациентов с заболеванием сердца, благодаря нарушенным систолической или диастолической (или обеим) функциям со снижением сердечного выброса (относительная гиповолемия).[17] Миокардиальный патогенез включает инфаркты с вовлечением более 40% миокарда левого желудочка, правожелудочковые инфаркты, оглушенный миокард после продленной ишемии или механического кровообращения, дилатационную кардиомиопатию, миокардиты, ушибы сердца и депрессию миокарда в ситуациях тяжелого шока. Кроме того, механические осложнения инфарктов миокарда (острая митральная регургитация вследствие разрыва папиллярных мышц, дефект межжелудочковой перегородки, разрыв свободной стенки, тампонада перикарда), патологические процессы на клапанах (критический аортальный стеноз, острая аортальная недостаточность, вызванная диссекцией восходящей аорты внутри аортального кольца) и опухоли, нарушающие заполнение желудочков (например, предсердная миксома), могут нарушать сердечную функцию. Наконец, аритмии и обструктивные экстракардиальные факторы могут снижать сердечный выброс (см. Табл. 88-4).

В клинических ситуациях пониженного сердечного выброса симпатическая нервная и ренин-ангиотензин-альдостероновая системы активизируются. Эти системы в паре со снижением почечной перфузии способствуют сначала задержке Na^+ и затем воды. Первично, эти изменения могут быть необходимы, так как задержка жидкости увеличивает объем плазмы и таким образом нормализует преднагрузку, сердечный выброс и эффективный циркулирующий объем. Тем не менее по мере прогрессирования хронического заболевания (например, хронической сердечной недостаточности) низкий сердечный выброс более не может компенсироваться, и эффективный циркулирующий объем остается низким, несмотря на увеличенный объем внеклеточной жидкости. В результате продолжающейся стимуляции задержек Na^+ и воды накопленные соли и вода в конечном счете покидают переполненное сосудистое русло и вызывают периферический или легочный отек, или оба одновременно.

Перераспределение жидкостей организма представляет собой иную причину сниженного эффективного циркулирующего объема, несмотря на нормальный или увеличенный объем внеклеточного пространства (см.

Табл. 88-6 Классификация кровотечений/геморрагического шока*

Параметр	Класс I	Класс II	Класс III	Класс IV
Кровопотеря, *мл* (% объема крови)	<750 (<15%)	750-1500 (15-30%)	1500-2000 (30-40%)	>2000 (>40%)
Частота сердечных сокращений	Норма	>100	>120	>140
Давление крови	Норма	Норма	Сниженное	Сниженное
Частота дыханий	Норма	20-30	30-40	>35
Темп диуреза	Норма	20-30 *мл/ч*	5-15 *мл/ч*	Анурия
Психическое состояние	Слабая тревога	Умеренная тревога	Нарушенное, тревога	Нарушенное, апатия (летаргия)
Реакция на инфузионный болюс	Да	Нет	Преходящая	Нет

* Расчет для 70-*кг* мужчины

Адаптировано из American College of Surgeons, Committee on Trauma: Advanced Trauma Life Support for Doctors, 6th ed. 1997, p 98

Табл. 88-4). Распределительная жидкостная патология развивается обычно в результате тяжелого снижения системного сосудистого сопротивления (вазодилатации) или дисфункции эндотелиального барьера, или обоих, и часто связана с увеличенным сердечным выбросом (по крайней мере, на ранних стадиях).

Неинфекционные нарушения (например, острый панкреатит, ожоги, множественные травматические повреждения) могут осложняться вторичным тканевым повреждением в результате активации воспалительной системы. *Синдром системной воспалительной реакции* (ССВР) – термин, используемый для описания последствий неконтролируемого воспалительного ответа при отсутствии инфекции, сопровождаемый выбросом провоспалительных медиаторов, что запускает цепь событий, оканчивающихся распространенным тканевым повреждением. ССВР характеризуется вазодилатацией, повышенной микрососудистой проницаемостью и лейкоцитарной инфильтрацией тканей, удаленных от первичного очага. Например, кардиохирургическая операция с искусственным кровообращением может приводить к очевидной активации воспалительного каскада, благодаря использованию экстракорпоральной циркуляции. Таким образом, ССВР часто наблюдается у кардиохирургических пациентов в послеоперационном периоде.[18] При сепсисе с установленным возбудителем инфекции, как и без него, клиническая картина ССВР также присутствует. Тяжесть сепсиса ранжируется в зависимости от степени гемодинамических нарушений и наличия органной дисфункции.[19,20] Гипотензия – наиболее тяжелое проявление циркуляторной дисфункции при сепсисе (т.е. септический шок) – развивается в результате перераспределения внутрисосудистого объема: сепсис характеризуется сниженным артериолярным тонусом, приводящим к повышенному капиллярному давлению и увеличенной эндотелиальной проницаемости. Другие случающиеся изменения включают венозную дилатацию (посредством которой снижается венозный возврат к сердцу) и продукцию веществ, оказывающих депрессивное влияние на миокард.[21] Когда гипотензия осложняет течение сепсиса, акцентуируются нарушения кровотока на региональном и микрорегиональном уровнях, посредством чего ускоряется тканевое повреждение. Воздействие изолированных бактериальных или иных токсинов (например, синдром токсического шока) может приводить к развитию похожего воспалительного ответа и имеет много особенностей, напоминающих ССВР и сепсис.

Анафилаксия означает аллергическую, IgE-опосредованную реакцию гиперчувствительности в ответ на белковые субстанции. Напротив, анафилактоидные ответы – клинически неразличимые реакции, не опосредованные IgE. В периоперационном периоде оба синдрома чаще всего вызываются применением нейромышечных релаксантов, антибиотиков и латексом. Они характеризуются пониженным периферическим сосудистым сопротивлением, повышенной сосудистой проницаемостью и впоследствии сниженным эффективным циркулирующим объемом. В дополнение сердечный выброс, изначально повышенный, в поздних стадиях может снижаться.

Перераспределение жидкостей может происходить в результате внезапного исчезновения симпатического потока в ответ на тяжелую травму спинного или головного мозга, приводящего к резкому снижению сосудистого сопротивления, гипотензии и, в конечном счете, сниженному сердечному выбросу (т.н. нейрогенный шок). Кроме того, эндокринные нарушения могут приводить к патологии жидкостного распределения: острая надпочечниковая недостаточность (адиссоновый криз) является частым результатом прекращения кортикостероидной терапии без постепенного снижения дозы. Стресс (например, оперативное вмешательство) также может вызывать острую надпочечниковую недостаточность у пациентов, принимающих кортикостероиды, в случае, когда дозы не были соответствующим образом подобраны, чтобы удовлетворить возросшие потребности в периоперационном периоде. В дополнение длительно существующий гипотиреоз может приводить к диастолической гипертензии в силу повышенного системного сосудистого сопротивления и снижения объема крови. Как бы то ни было, микседематозной коме сопутствуют брадикардия, сниженные сократимость миокарда и сердечный выброс, задержка жидкости и генерализованный отек.[22]

Наконец, цирроз печени заслуживает отдельного внимания при обсуждении состояний с перераспределенным волемическим статусом. Спланхническая вазодилатация и портосистемные шунты отвечают за развитие гипердинамии кровообращения и нарушение распределения жидкости. Эффективный циркулирующий объем снижается, в результате чего активируются баро- и волюморецепторы. Пациенты с циррозом печени имеют повышенный периоперационный риск: увеличенная вазодилатация и гипотензия могут ухудшать перфузию жизненно важных органов и приводить в итоге к полиорганной недостаточности.[23]

Гиперволемия

Интраоперационно назначаемые жидкости призваны корригировать дооперационные и операционные дефициты, а также возмещать текущие потери крови. Кроме того, определенные анестезиологические технологии (сами анестетики и нейроаксиальные блокады) могут снижать периферическое сосудистое сопротивление и ухудшать функцию сердца. Для интраоперационного поддержания эффективного циркулирующего объема применяют избыточное введение жидкости или симпатомиметики (вазопрессоры или инотропы). Тем не менее, поскольку определенная часть негативного влияния анестетиков на физиологию сердечно-сосудистой системы является преходящей (неблагоприятные эффекты длятся только во время использования анестетиков), в послеоперационном периоде такие эффекты уже не проявляются – организму приходится справляться с увеличенным циркулирующим объемом. Пациенты с исходной патологией (например, застойной сердечной недостаточностью, заболеваниями клапанов сердца, болезнями почек) или больные крайних возрастных групп (младенцы, старики) представляют собой особую категорию риска развития клинически значимой гиперволемии, с наибольшей вероятностью проявляемой острой сердечной недостаточностью с отеком легких.

Оценка жидкостного баланса

Некорректная инфузионная терапия связана со значительным повышением тяжести течения заболевания и летальности.[24] При разработке рационального подхода к построению инфузионной терапии у пациентов в после-

операционном периоде следует принимать во внимание множество факторов. Следует знать всю имеющуюся информацию относительно исходной патологии больного, дооперационного жидкостного статуса, особенностей оперативного вмешательства и анестезиологического пособия. Для дополнения общей картины необходимо провести глубокое клиническое обследование, осуществлять гемодинамический мониторинг и лабораторное тестирование (Табл. 88-7). За исключением внутрисосудистого объема, в клинических условиях невозможно легко оценить состояние различных жидкостных секторов. Таким образом, посредством анализа наполнения сердца, его функций и состояния органной перфузии складывается суждение о состоянии внутрисосудистого объема (нормо-, гипо- или гиперволемия). В силу того, что каждый из этих параметров не является специфичным, они могут хорошо дополнять друг друга и клиническую оценку. Для адекватного оценивания жидкостного баланса больного следует, по аналогии с собираемой мозаичной картинкой-пазлом, принять во внимание все доступные данные. Кроме того, для оптимизации жидкостного статуса и для предотвращения перегрузки жидкостью необходимо осуществлять частые повторные обследования, особенно при выполнении «водной пробы» – технологии внутривенного введения определенного количества жидкости за короткий промежуток времени.

Физикальное обследование и типовой мониторинг

Для поддержания адекватной тканевой перфузии и органной оксигенации после утраты внутрисосудистой жидкости (т.н. гиповолемии вследствие дегидратации или кровопотери) в организме существуют компенсаторные механизмы. В острой фазе они опосредованы преимущественно увеличенным симпатическим потоком. При потере жидкости в количестве более 15% объема крови снижаются наполнение яремных вен, преднагрузка сердца и ударный объем. Для поддержания оптимального сердечного выброса ЧСС возрастает более 100 в *мин*. Одновременно, за счет периферической вазоконстрикции, возрастает постнагрузка. Таким образом, давление крови остается стабильным при продолжающейся потере объема и снижается только при потере более 30-40% объема крови (см. Табл. 88-6). Слизистые становятся все более сухими, снижается тургор кожи. В качестве проявления сниженной тканевой перфузии и органной оксигенации наблюдаются падение темпа диуреза (<0,5 *мл/кг/ч*) и нарушение ментального статуса (спутанность сознания, сомноленция или, при тяжелой потере жидкости, кома). К сожалению, некоторые из этих типичных патофизиологических признаков не являются надежными индикаторами сниженного внутрисосудистого объема в послеоперационном периоде. Анестетики и стрессорные реакции (в результате боли, послеоперационной тошноты и рвоты, изменения температуры тела или дыхательной недостаточности) меняют частоту пульса, давление крови и церебральную функцию. Тем не менее жажда у находящегося в сознании пациента, сухость и морщинистость слизистых, спавшиеся яремные вены и пониженный темп диуреза остаются значимыми признаками гиповолемии в послеоперационном периоде.

Табл. 88-7 Оценка баланса жидкости в послеоперационном периоде

Анамнез пациента
Дооперационный анамнез
Медицинский анамнез, исходные заболевания
Предоперационный волемический статус
Операция/вмешательство
Вид и продолжительность операции/вмешательства
Кровопотеря
Потеря в третье пространство
Анестезия
Вид и продолжительность анестезии
Жидкостное возмещения, включая трансфузии
Вид мониторинга
Интраоперационное состояние физиологических параметров (тренды)
Текущее клиническое состояние пациента
Физикальное обследование
Физиологические показатели традиционного и углубленного мониторинга
Лабораторные показатели, визуализирующие исследования

В отличие от оценки жидкостного баланса у взрослых, его исследование у детей требует понимания возрастной физиологии (см. Гл. 82 и 84). По причине относительной жесткости миокарда сердечный выброс у детей регулируется преимущественно частотой сердечных сокращений, а не ударным объемом. Более того, эластичность детских сосудов выше, чем у взрослых. При нормальных условиях ЧСС у детей выше, а давление крови ниже, чем у взрослых, что лимитирует надежность этих показателей для оценки гиповолемии у детей. Исследование капиллярного наполнения (т.е. микроциркуляции кожи) – является важным тестом для оценки волемического статуса у детей. Для его выполнения исследуют состояние кожи после прекращения давления на нее, осуществляемого указательным пальцем. Отсроченное восстановление цвета кожи (>3 *с* после прекращения давления) указывает на пролонгированное по времени капиллярное наполнение и, таким образом, сниженную перфузию кожи и органов. Формирование кожной складки на тыльной стороне кисти ребенка между большим и указательным пальцами исследователя и сохранение складки после прекращения давления указывают на сниженный тургор кожи и также являются признаком гиповолемии у ребенка. Тем не менее это редко наблюдается в послеоперационном периоде.

Послеоперационная гиперволемия может манифестировать артериальной гипертензией, повышенным темпом диуреза и отеком легких (особенно у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы). Симптомы легочного отека включают крепитацию при аускультации, одышку и пенистую мокроту. Диагноз подтверждается рентгенологическим исследованием органов грудной клетки, демонстрирующим альвеолярный отек, повышенное сосудистое наполнение и свободные верхние доли. Сниженный легочный газообмен может приводить к гипоксемии с цианозом. Отек лодыжек и анасарка (отек спины у прикованного к постели пациента) являются симптомами хронической гиперволемии и подталкивают к переоценке течения послеоперационного периода.

Углубленный гемодинамический мониторинг

Для углубленного мониторинга гемодинамики существуют различные приборы. В клинике такие приборы могут использоваться на основе пошагового эскалационного подхода – от инвазивного измерения артериального давления к канюляции центральной вены, катетеризации легоч-

ной артерии, затем к менее инвазивному углубленному гемодинамическому мониторингу и, наконец, к транспищеводной эхокардиографии (см. Табл. 88-8). Показания для их применения основываются прежде всего на физическом состоянии больного, наличии сердечно-сосудистых и легочных сопутствующих заболеваний, особенностей запланированного вмешательства. Например, инвазивный мониторинг артериального и центрального венозного давлений обычно используется у пациентов со статусом по ASA I-III, с ожидаемыми серьезными изменениями жидкостного баланса и кровопотерей во время оперативного вмешательства. Дополнительный утонченный мониторинг, включающий оценку сердечного выброса, является очень желательным при проведении аналогичных операций у больных со значительно ограниченной сердечной функцией. В течение последних 30 лет стандартной технологией оценки сердечного выброса является мониторинг с помощью катетера в легочной артерии. Ее рутинное использование, однако, оказалось предметом дебатов, основанных на противоречивых данных выполненных исследований в отношении влияния такого мониторинга на клинические исходы.[25,26] Сегодня стали коммерчески доступны несколько других, менее инвазивных, технологий гемодинамического мониторинга. При определенных обстоятельствах они могут заменить катетеризацию легочной артерии, причем некоторые из них позволяют осуществлять даже более тонкую оценку жидкостного баланса посредством измерения дополнительных жидкостных показателей.[27]

В этом разделе дискутируются традиционные и ставшие доступными лишь недавно технологии гемодинамического мониторинга, преследующие оценку жидкостного статуса пациента. Для углубленного технического обзора, показаний и связанных с мониторингом осложнений мы отсылаем читателя к Гл. 40 и 41.

Инвазивный мониторинг давления

Инвазивное измерение давления крови очень важно для формирования представления о больном с продолжающейся потерей внутрисосудистого объема или с лимитированной функцией сердца, или и с тем, и с другим вместе взятым. Такая технология позволяет осуществлять мониторинг и является более надежной, нежели дискретное неинвазивное измерение при гипотонических состояниях. Кроме того, у больного на механической вентиляции легких наблюдение за увеличенной респираторной вариабельностью кривой артериального давления может помочь оценке жидкостного баланса. Возрастающее в течение вдоха внутригрудное давление снижает венозный возврат – преднагрузку, – снижая таким образом ударный объем. В результате систолическое и диастолическое давления снижаются и повышаются вскоре после, соответственно, вдоха и выдоха (Рис. 88-1A). Этот эффект более заметен по систолическому давлению и обычно увеличивается с прогрессированием гиповолемии. Более того, канюляция артерии позволяет удобно забирать образцы крови для повторных анализов газового состава и дополнительных лабораторных параметров.

Измерение сердечного выброса

Постоянное измерение сердечного выброса может помочь оценке волемического статуса и контролировать инфузионную терапию у больного с нарушенной функцией сердца. Как было отмечено ранее, стандартным методом для этого является катетер в легочной артерии. В качестве альтернативы могут использоваться и менее инвазивные устрой-

Табл. 88-8 Углубленный гемодинамический мониторинг для оценки жидкостного состояния

Измеряемый параметр	Аббревиатура	Стандартное значение
Способ мониторинга		
Инвазивное определение давления крови		
Визуальная оценка вариабельности давления		
Анализ газового состава артериальной крови		
Центральный венозный катетер		
Центральное венозное давление	CVP	2-8 *мм рт. ст.*
Сатурация центральной венозной крови	$Scvo_2$	>70%
Инвазивный углубленный гемодинамический мониторинг («Золотой стандарт»)		
Катетер в легочной артерии		
Давление заклинивания легочных капилляров	PCWP	8-18 *мм рт. ст*
Индексированный сердечный выброс	CI	2-3,5 *л/мин/м²*
Индексированный ударный объем	SVI	35-50 *мл/м²*
Постоянная оценка индексированного конечно-диастолического объема	CEDVI	100-200 *мл/м²*
Сатурация смешанной венозной крови	$S\bar{v}o_2$	>75%
Менее инвазивный углубленный гемодинамический мониторинг		
Транспульмональная термодилюция		
Индекс глобального конечно-диастолического объема	GEDVI	700-800 *мл/м²*
Индекс внутригрудного объема крови	ITBVI	875-1000 *мл/м²*
Внесосудистая вода легких	EVLW	≤10 *мл/кг*
Анализ контура пульсовой волны		
Вариабельность пульсового давления	PPV	<10-13%
Вариабельность ударного объема	SVV	<10-13%
Трансэзофагеальное допплеровское исследование		
Измерение скорости потока в аорте		
Трансэзофагеальная, трансторакальная эхокардиография		
Визуальная оценка		
Конечно-диастолическая площадь	EDA	
Конечно-диастолический объем	EDV	

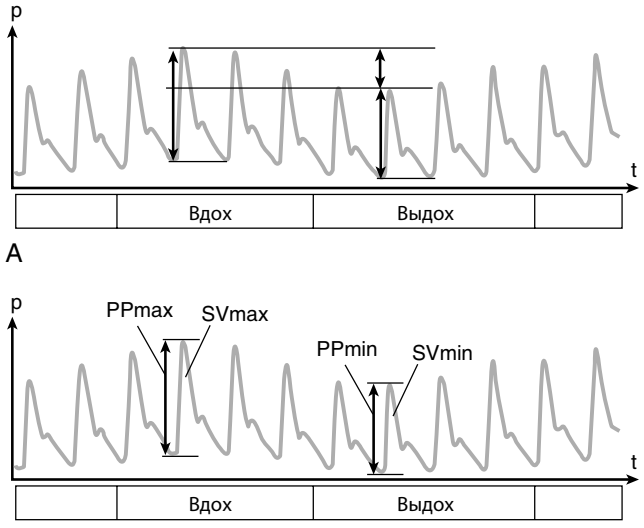


Рис. 88-1 Анализ артериальной кривой. **A,** Визуальная оценка вариабельности пульсового давления. Типичная вариабельность пульсового давления, вызванная гиповолемией, являющейся, в свою очередь, результатом перемежающейся вентиляции легких с положительным давлением. Заметьте изменения и систолического, и диастолического артериальных давлений, с бóльшим снижением систолического давления, нежели диастолического, в результате сниженной преднагрузки, вызванной механическим вдохом – т.е. увеличением внутригрудного давления. p – давление; t – время.

B, Количественная оценка вариабельностей пульсового давления (PPV) и ударного объема (SVV) с использованием аппарата для менее инвазивного гемодинамического мониторинга (анализ пульсовой волны). PPmax – максимальное пульсовое давление; PPmin – минимальное пульсовое давление. PPV оценивается как процент изменений параметра в течение дыхательного цикла согласно следующему уравнению:

$$PPV\ (\%) = (PPmax - PPmin)/PPmean.$$

PPmax/PPmin = оценивается для четырех крайних (самых низких и самых высоких) значений вариабельности пульсового давления; PPmean – среднее значение за этот период времени. SVmax – максимальный ударный объем; SVmin – минимальный ударный объем. SVV как процент изменения ударного объема (SV) может быть определен для этого же интервала времени:

$$SVV\ (\%) = (SVmax - SVmin)/SVmean.$$

SVmax/min оценивается для четырех крайних (самых низких и самых высоких) значений вариабельности ударного объема в течение 30 *с;* SVmean – среднее значение за этот период времени; p – давление; t – время

ства, если принимать во внимание их специфические характеристики и ограничения. Наиболее часто применяемой технологией является оценка контура пульсовой волны и трансэзофагеальное допплеровское измерение скорости потока.[27]

Важнее однократной оценки сердечного выброса является анализ его динамики (тренд), например, в ответ на введение жидкости. Кроме того, сердечный выброс следует оценивать в контексте с результатами клинического обследования и значениями других гемодинамических параметров. Например, в случае низкого сердечного выброса введение жидкости должно осуществляться только когда имеются другие показатели гиповолемии. Тем не менее, если у пациента гиперволемия (сердечная недостаточность), лечение β-симпатомиметиками (катехоламинами) необходимо для улучшения функции сердца.

Давления наполнения сердца: центральное венозное и давление заклинивания легочной артерии

Традиционно центральное венозное давление (ЦВД) и давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) расцениваются в качестве показателей, косвенно отражающих наполнение сердца, т.е. преднагрузку правого и левого предсердий (Рис. 88-2A). Измерение ЦВД широко используется для оценки жидкостного статуса у пациентов без существенной правожелудочковой дисфункции и легочных нарушений, в случаях, когда происходят быстрые и значимые изменения волемического состояния. Недавние исследования, однако, выявили только слабую корреляцию между давлениями наполнения камер сердца и объемами.[28] Такие находки могут быть объяснены, прежде всего, шумовым влиянием как внутригрудного, так и внутрибрюшного давлений. Преднагрузка, в соответствии с законом Франка–Старлинга, определяется как конечно-диастолическое растяжение мышечных волокон миокарда.[29] В силу того, что измерить его в клинических условиях не представляется возможным, определены могут быть только суррогатные маркеры преднагрузки. Хотя давление – это детерминанта растяжимой системы типа сердца, оно подразумевает трансмуральное, а не внутрисосудистое давление. Более того, часто наблюдаемые нарушения клапанов сердца и обструктивные расстройства его камер могут вносить ошибку в измерения.

Несмотря на эти ограничения, ЦВД и ДЗЛА до сих пор повсеместно используются в клинической практике. Важно, чтобы при интерпретации этих показателей принимался во внимание клинический контекст. Более того, в качестве прогностических критериев гиповолемии или гиперволемии важнее тренды показателей, показывающие их снижение или увеличение, нежели абсолютные значения. При этом оценка динамики изменений является необходимой: например, маленькое повышение давления наполнения в течение выполнения водной пробы у пациента с гиповолемией может указывать на необходимость в дополнительном введении жидкости, тогда как драматическое повышение давления наполнения может означать надвигающуюся жидкостную перегрузку и необходимость ограничения во введении жидкости.

Волюметрические параметры преднагрузки

В силу того, что показатели давления наполнения камер сердца не обязательно отражают волемическое состояние больного, весьма желательными представляются легкодоступные параметры конечно-диастолического объема. Две технологии, основанные на методике термодилюции, обеспечивают получение волюметрических показателей преднагрузки, рассчитываемых из вычисленного на основе модифицированного уравнения Стюарта–Гамильтона сердечного выброса и времени прохождения индикатора.[30] Мониторинг индекса конечно-диастолического объема (CEDVI) оценивается с помощью использования модифицированного катетера легочной артерии (CCOmbo CCO/SvO_2/CEDV catheter 774HF75, Edwards Lifescience LLC, Irvine, CA). С учетом места, где проводится измерение, CEDVI отражает конечно-диастолический объем правых камер сердца (см. Рис. 88-2B). Индекс глобального конечно-диастолического объема (GEDVI) и тесно связанный с ним индекс внутригрудного объема крови (ITBVI) рассчитываются посредством транспульмональной термодилюции (см. Рис. 88-2C), используемой для калибровки одной из менее инвазивных систем гемодинамического мониторинга, основной на оценке контура пульсовой волны ($PiCCO_{plus}$, Pulsion Medical Systems, Munich, Germany). Эта технология предполагает, что тепловой индикатор перемещается от места его введения (центральный венозный катетер) через связанные последовательно различные центральные компартменты (т.е. правые предсердие и желудочек, легочные сосуды и легкие, левые предсердие и желудочек) до места его детекции (на термисторе, расположенном на кончике катетера, введенного обычно в бедрен-

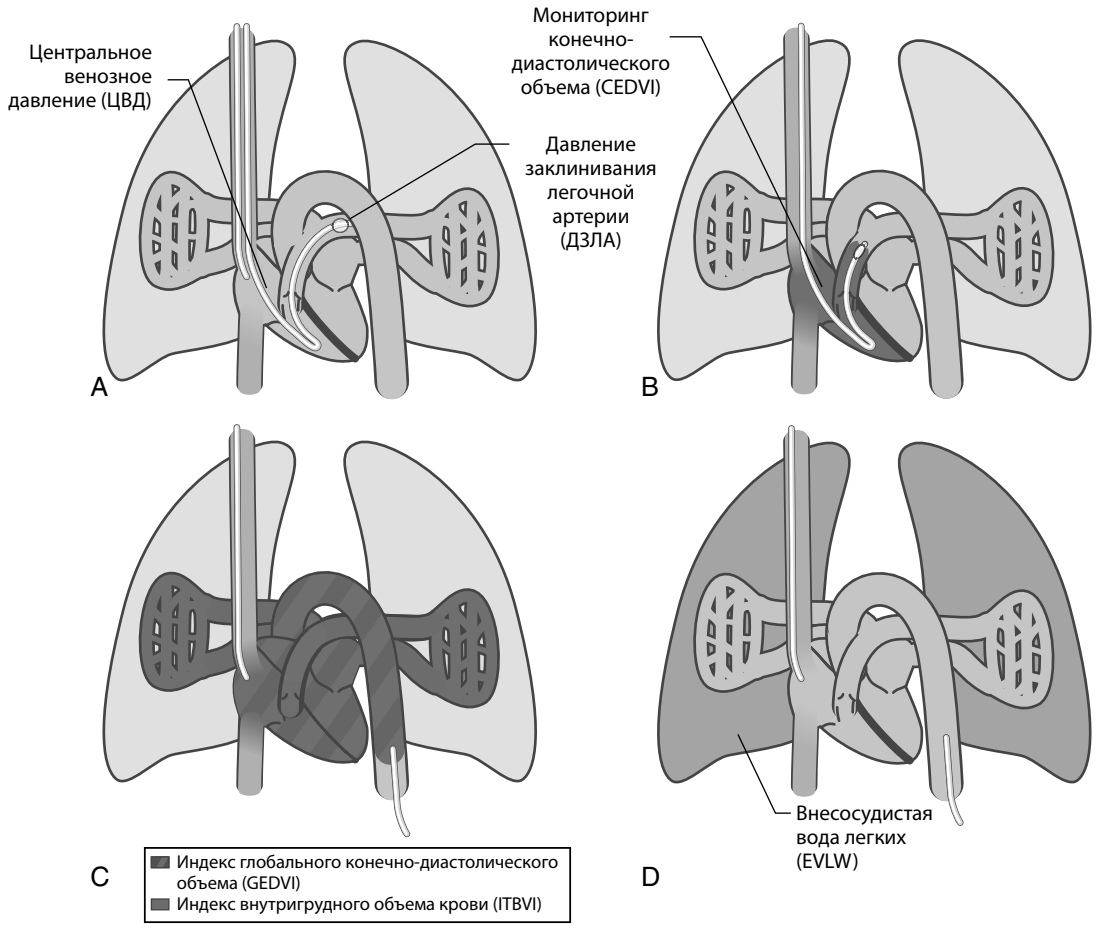


Рис. 88-2 Базовый и углубленный гемодинамический мониторинг. **A**, Давления наполнений правых и левых камер сердца: центральное венозное и давление заклинивания легочной артерии. Центральное венозное давление (ЦВД) измеряется в катетере, введенном в верхнюю полую вену и правое предсердие. Для измерения давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) надутый воздухом баллончик на кончике легочного катетера флотирует с током крови до положения заклинивания. Кровоток прекращается, и формируется гидростатический столб между кончиком катетера и левым предсердием. **B**, Мониторинг индекса конечно-диастолического объема (CEDVI). Мониторинг индекса конечно-диастолического объема вычисляется из мониторинга сердечного выброса и времени прохождения индикатора в правых отделах сердца (индикатор: дискретное генерирование малых порций тепла из термоэлемента катетера). **C**, Индекс глобального конечно-диастолического объема (GEDVI) и индекс внутригрудного объема крови (ITBVI). Глобальный конечно-диастолический объем и внутригрудной объем крови рассчитываются из сердечного выброса и времени прохождения различных индикаторов от момента их введения в центральный венозный катетер до обнаружения термистором, расположенным на кончике установленного в бедренной артерии катетера (см. Рис. 88-3). **D**, Внесосудистая вода легких (EVLW). EVWL рассчитывается из сердечного выброса и времени прохождения различных индикаторов от момента их введения в центральный венозный катетер до обнаружения термистором, расположенным на кончике установленного в бедренной артерии катетера (см. Рис. 88-3)

ную артерию). На основании различного времени прохождения индикатора через эти отделы могут рассчитываться различные объемы (Рис. 88-3). То есть GEDVI включает объем всех полостей сердца и восходящей аорты. ITBVI дополнительно включает объем легочных сосудов. Было показано, что все волюметрическое показатели преднагрузки являются более информативными, нежели прессометрические показатели наполнения сердца.[31-33]

Кроме оценок GEDVI и ITBVI, система PiCCO позволяет рассчитывать внесосудистую воду легких (EVLW) (см. Рис. 88-2D). EVLW может быть полезна для определения отека легких и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), анализа успешности различных респираторных стратегий, а также прогноза исхода ОРДС. Тем не менее при наличии обструкции легочных сосудов (например, эмболической природы), фокальной легочной патологии или резекции легкого необходимо осторожно интерпретировать данные EVLW.[30,34]

Вариабельность пульсового давления и ударного объема

Изменения пульсового давления (PPV) и ударного объема (SVV) случаются в результате вызываемых механической вентиляцией циклических колебаний внутригрудного давления. Основной фактор – это снижение венозного возврата во время вдоха при вентиляции с положительным давлением в грудной клетке. Более 20 лет назад PPV и SVV были признаны параметрами, потенциально пригодными для управления инфузионной терапией. Тем не менее только недавно, с внедрением аппаратов для мониторинга сердечного выброса, основанных на анализе контура пульсовой волны, стала клинически доступной автоматическая оцифровка этого феномена (см. Рис. 88-1B). Этот метод, кажется, позволяет в каждом индивидуальном случае визуализировать реакцию сердца (изменения ударного объема), связанную с сократимостью миокарда в ответ на диастолическую объемную нагрузку в условиях гиповолемии, может наблюдаться значительная вариабельность ударного объема и становится более выраженной зависимость функции левого желудочка от преднагрузки; т.е. желудочек функционирует на восходящей части кривой Франка–Старлинга. В течении объемной нагрузки на кривой Франка–Старлинга будет наблюдаться сдвиг функции левого желудочка вправо, что, предположительно, соответствует наблюдаемому снижению вариабельности ударного объема (Рис. 88-4). PPV

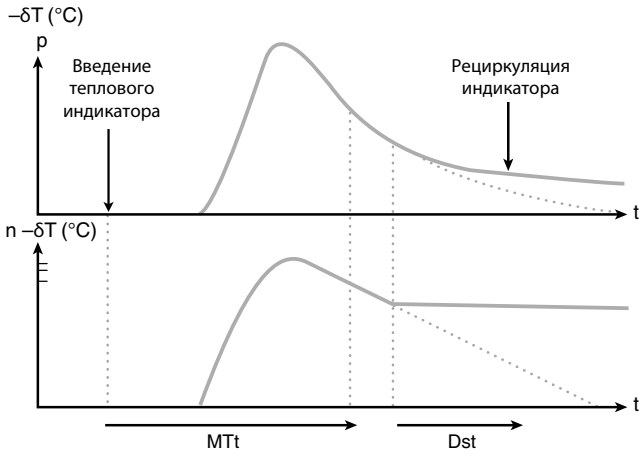


Рис. 88-3 Кривая транспульмональной термодилюции и время прохождения типичного индикатора необходимы для расчета индекса глобального конечно-диастолического объема (GEDVI), индекса внутригрудного объема крови (ITBVI) и внесосудистой воды легких (EVLW). MTt означает время прохождения индикатора; DSt – время экспоненциального убывания кривой; δT – снижение температуры в результате введения теплового индикатора; BSA – площадь поверхности тела. GEDVI, ITBVI и EVLWI рассчитываются в соответствии со следующими формулами:

$$GEDVI = CO \times (MTt - DSt) \times BSA$$

$$ITBVI = 1{,}25 \times GEDVI \quad EVLW = CO \times (MTt - 1{,}25 \times [MTt - DSt])$$

и SVV используются для оценки реакции на объемную нагрузку и, как было показано, являются чувствительными показателями для прогнозирования ответа желудочков на введение жидкости (т.е. чувствительны для выявления пациентов, которые ответят на введение жидкости). Тем не менее изменения сосудистого тонуса могут влиять на PPV в большей степени, чем на SVV. Более того, постоянно подчеркивается факт, что динамическая оценка преднагрузки надежна лишь у глубоко седатированного пациента, находящегося на механической вентиляции легких и имеющего регулярный ритм сердца.[35,36]

Транспищеводная эхокардиография

Различные эхокардиографические подходы позволяют осуществлять количественный анализ преднагрузки посредством измерения и расчета либо конечно-диастолической площади левого желудочка (LVEDA), либо объема (LVEDV). LVEDA определяется на среднепапиллярном уровне при визуализации по короткой оси. Тем не менее для волюметрического расчета LVEDV необходимы различные эхокардиографические позиции и измерения. Такие расчеты обычно основаны на алгоритме Симпсона (Simpson), предполагающем, что желудочек состоит из суммы маленьких цилиндров и усеченных эллипсов.[37] Использование алгоритма Симпсона привело к публикации противоречивых результатов, поэтому LVEDA широко применяется в ежедневной практике в качестве суррогата преднагрузки левого желудочка.[38] Тем не менее, в силу того, что эхокардиографическая технология очень зависит от оператора, ее реальным преимуществом является возможность визуализации функции левого желудочка, нарушений подвижности его стенки и наполнения сердца в режиме реального времени, позволяющих контролировать инфузионную терапию в острых, критических гемодинамических ситуациях. Выявление «целующихся папиллярных мышц», означающее конечно-диастолическое соприкосновение этих структур, является высоко патогномоничным для гиповолемического состояния, тогда как при гиперволемии может наблюдаться расширенный левый желудочек со сниженной функцией и митральной недостаточностью, выражаемой расширенным митральным кольцом. Более того, эхокардиография является очень ценной в качестве диагностического инструмента (например, при выявлении разрыва папиллярных мышц, тампонады перикарда, острой клапанной патологии и диссекции восходящей аорты).[39,40]

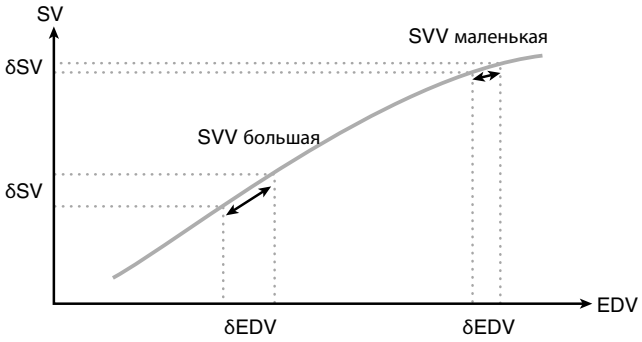


Рис. 88-4 Концепция ответа на жидкостную нагрузку, основанная на оценке вариабельности ударного объема (SVV). EDV – конечно-диастолический объем; δEDV – изменение конечно-диастолического объема, вызванное введением жидкости; SV – ударный объем; δSV – изменение ударного объема, вызванное введением жидкости; SVV большая – вариабельность ударного объема, обычно более 15%; SVV маленькая – вариабельность ударного объема менее 12%. Введение жидкости больному с большой SVV обычно приводит к увеличению EDV и SV (так называемый «жидкостный отвечатель»). Во время введения жидкости SVV снижается и перемещается вверх вдоль воображаемой индивидуальной кривой Франка–Старлинга. Если SVV становится маленькой, дальнейшее введение жидкости будет приводить лишь к незначительным изменениям и EDV и SV (пологая часть кривой Франка–Старлинга) (так называемый «жидкостный неотвечатель»)

Микроциркуляция и региональный кровоток

Поддержание микроциркуляторного кровотока преследует обеспечение тканевой оксигенации. Поэтому в последние годы были разработаны различные методы прямой визуализации микроциркуляции. Первой технологией, доступной для прикроватной оценки, была микровидеоскопия ногтевого валика. К сожалению, местные нарушения сосудистой структуры вследствие температурных изменений и влияния вазоактивных субстанций делали полученные результаты ненадежными. Кроме того, такие результаты могли не отражать состояние микроциркуляции в интересующих исследователя органах, например, кишечнике и головном мозге. Недавно появившиеся ортогональная поляризация спектрального изображения и метод темного поля в проходящем свете используются для микроскопии подъязычной слизистой. Значимость этих технологий также дебатировалась по причинам, аналогичным для микровидеоскопии ногтевого валика. Тем не менее применение таких технологий мониторинга позволило создать представление о гемодинамической патофизиологии макро- и микроциркуляции; например, при сепсисе, когда развитие микроциркуляторных нарушений наиболее вероятно, улучшение микроциркуляции наблюдалось в результате инфузии добутамина вне зависимости от сердечного выброса и давления крови.[41] Более того, при использовании сравнительной модели сепсиса и геморрагического шока изменения микроциркуляции были также выявлены и при геморрагическом шоке, однако они были менее выражены, чем при сепсисе. Инфузионная терапия и нормализация макроциркуляции привели к повышению микроциркуляции при геморрагическом шоке, тогда как при септическом шоке такое лечение не смогло улучшить капиллярный кровоток.[42] Создается впечатление, что использование технологий мониторинга микроциркуляции дает дополнительную

Табл. 88-9 Лабораторные параметры для оценки жидкостного баланса

Анализ газов артериальной крови		
Метаболический ацидоз (pH)	7,36-7,44	
Лактат	<2 *ммоль/л*	
Избыток оснований (BE)	−2 до +2 *ммоль/л*	
Лабораторные параметры функции почек		
Креатинин (Creat)	70-110 *ммоль/л*	
Мочевина (BUN)	2,1-8,9 *ммоль/л*	
	ПРА	**ОТН**
Отношение мочевина/креатинин	≥20:1	10:1-20:1
Фракция экскреции натрия (FENa) $= (Na_U \times Creat^P):(Na_P \times Creat_U) \times 100$	<1%	>2%
Натрий мочи (Na_U)	<10-20 *ммоль/л*	>20-40 *ммоль/л*
Осмоляльность мочи ($Осм_U$)	>450 *мОсм/кг*	<350 *мОсм/кг*
Лабораторные параметры сердечной недостаточности		
Натрийуретический пептид типа B (BNP)	<125 *пг/мл*	

ATN – острый тубулярный некроз; P – плазма; PRA – преренальная азотемия

и необходимую информацию для оптимизации органной перфузии. Тем не менее, в силу того, что их применение требует существенных затрат времени, а также по причине отсутствия четко определенных целевых изменений, которых следует добиваться, такие технологии следует рассматривать в качестве экспериментальных методов.[43]

Лабораторная оценка

Лабораторная оценка способствует определению жидкостного статуса пациента посредством, прежде всего, обеспечения информации в отношении перфузии органов. Оцениваемые анализом газового состава крови параметры отражают глобальную органную гипоперфузию, а также позволяют рассчитывать экстракцию кислорода (в комбинации с измерением сердечного выброса). Более того, функция почек и электролитный состав мочи обеспечивают информацию об общем жидкостном состоянии и почечной перфузии. Наконец, выделяемые клетками миокарда гормоны в ответ на увеличение внутрисосудистого объема и, вероятно, растяжение его стенок (например, BNP (см. более ранний раздел о натрийуретических гормонах) могут предоставлять дополнительную информацию в отношении волемического состояния пациента и помогать дифференцировать некардиогенный и кардиогенный отеки легких (Табл. 88-9).

Анализ газов артериальной крови

Неадекватная тканевая перфузия, т.е. нарушение доставки кислорода и региональная гипоксия, вызывает изменение энергетического обеспечения от аэробного к анаэробному метаболизму: из каждой молекулы глюкозы вместо 36 молекул АТФ образуются только 2, в то время как пируват превращается в лактат. Анаэробный метаболизм приводит к формированию большого количества ионов водорода, и развивается метаболический лактат ацидоз со снижением pH и увеличением уровня лактата (>2 *мЭкв/л*). Вне зависимости от глобальной гипоперфузии и анаэробного метаболизма повышение уровня лактата может также быть обусловлено введением большого количества лактат содержащего раствора Рингера и сниженным печеночным клиренсом лактата. С другой стороны, pH – это функция доступного количества плазменного HCO_3^- и артериального CO_2. Взаимодействие между pH, HCO_3^- и $PaCO_2$ объясняется уравнением Хендерсона–Хассельбальха (Henderson–Hasselbalch):

$$pH = pK + \log HCO_3^- / 0{,}03(PaCO_2)$$

Для клинических целей следующее упрощение может оказаться достаточным:

$$pH \approx HCO_3^- / PaCO_2$$

Обычно уровень бикарбоната и избыток оснований снижаются в течение развития тканевой гипоперфузии и прогрессирующего метаболического лактат ацидоза, так как плазменный HCO_3^- действует как буфер ионов водорода. *Избыток оснований* определяется как количество оснований, необходимое для повышения pH в 1 *л* крови до предсказанного от реального PCO_2 уровня, и является расчетным параметром, получаемым из HCO_3^- и pH:

$$\text{Base Excess} = HCO_3^- - 24{,}8 + \left(16{,}2 \times [pH - 7{,}4]\right)$$

Было показано, что избыток оснований является лучшим индикатором глобальной гипоперфузии и развивающегося метаболического ацидоза, чем pH, прежде всего в силу компенсаторных физиологических механизмов поддержания pH в нормальных границах.[44,45] Тем не менее избыток оснований может изменяться вследствие иных, нежели глобальная гипоперфузия, причин. Например, гиперхлоремический метаболический ацидоз, вызванный инфузией 0,9% раствора NaCl, диабетический кетоацидоз и ацидоз вследствие хронической почечной недостаточности могут приводить к снижению избытка оснований (увеличению дефицита оснований).[46]

Кроме этих ключевых параметров, указывающих на глобальную гипоперфузию, анализ газов артериальной крови вместе с углубленным мониторингом гемодинамики позволяют проводить расчеты количества доставляемого тканям организма кислорода, выражаемого индексом кислородной доставки (Do_2I):

$$Do_2I\left(мл/мин/м^2\right) = CI \times 13{,}4 \times Hb \times Sa_{O_2}$$

где CI – сердечный индекс, Hb – концентрация гемоглобина, Sa_{O_2} – сатурация артериальной крови.

Do_2I может помочь оценке дефицита кислородной доставки. Несколько исследований продемонстрировали улучшение клинических исходов, когда в результате предоперационной инфузионной терапии достигался уровень Do_2I выше нормального (>600 *мл/мин/м*^{2}).[47] Тем не менее использование этой концепции у пациентов с травмами и сепсисом привело к противоречивым результатам.[48,49]

Анализ газов венозной крови

Сатурация кислородом венозной крови измеряется или в легочной вене (сатурация смешанной венозной крови [$S\bar{v}_{O_2}$]) или в верхней полой вене (сатурация центральной венозной крови Scv_{O_2}) с помощью ко-оксиметрии для определения баланса между доставкой кислорода и его потреблением (т.е. тканевой экстракцией кислорода). Например, гипоперфузия вследствие гиповолемии приводит к сниженной кислородной доставке. Определение $S\bar{v}_{O_2}$ требует помещения катетера в легочную артерию, однако, чтобы избежать свойственного его применению риска, рекомендуют использовать Scv_{O_2}, полученную через центральный венозный катетер.[50] $S\bar{v}_{O_2}$ отражает экстракцию кислорода всем организмом, тогда как Scv_{O_2} – только головным мозгом и верхней частью тела. В физиологических условиях Scv_{O_2} ниже, чем $S\bar{v}_{O_2}$ (большая экстракция

кислорода мозгом), тогда как у седатированного пациента после крупной абдоминальной операции значение $S\bar{v}O_2$ может быть значительно ниже (большая экстракция кислорода кишечником). Следовательно, было высказано мнение, что $S\bar{v}O_2$ и $ScvO_2$ взаимозаменяемо использоваться не могут.[51] Тем не менее, так как тренды этих двух параметров демонстрирует хорошую корреляцию,[52] $S\bar{v}O_2$ и $ScvO_2$ являются полезными инструментами в оценке жидкостного состояния и инфузионной терапии в сложных гемодинамических ситуациях. Однако в силу того, что необходимо проводить частые взятия образцов крови для исследования, следует помнить о возможном использовании модифицированных легочного и центрального венозных катетеров (с фиброоптическими датчиками для измерения кислородной сатурации).

Параметры функции почек

У пациента без заболеваний почек, и не получающего диуретики, гиповолемия и почечная гипоперфузия ведут к большей реабсорбции мочевины и пропорционально большему увеличению плазменной мочевины, чем креатинина. Следовательно, соотношение мочевина:креатинин может возрастать от 10:1 до ≥20:1 и таким образом помогать оценке волемического статуса больного. Однако увеличение продукции мочевины (усиленное питание, применение глюкокортикоидов, кровотечение из ЖКТ) также может увеличивать это соотношение.

По причине того, что типичным ответом на дефицит жидкости является усиленная почечная реабсорбция Na^+ и воды, состав мочи обычно отражает жидкостный статус пациента. У пациента с гиповолемией осмоляльность мочи и ее удельный вес, как правило, превышают 450 *мОсм/кг* и 1,015 *г/мл* вследствие максимального концентрирования мочи (за счет усиленной секреции АВП). Более того, концентрация Na^+ в моче обычно меньше 20 *ммоль/л* при гиповолемии. Например, если концентрация Na^+ в моче остается меньше 20 *ммоль/л* после инфузионной нагрузки, это означает, что почки продолжают испытывать снижение внутрисосудистого объема и что необходимо дать еще больше жидкости. Тем не менее концентрация Na^+ в моче не может использоваться у больного с отеками вследствие сердечной недостаточности или цирроза. У такой популяции больных концентрация Na^+ в моче является маркером сниженного эффективного циркулирующего объема, но не обязательно маркером потребности в большем количестве жидкости. В дополнение, концентрация Na^+ в моче не отражает волемический статус в состояниях нарушенной реабсорбции Na^+, например, как при остром канальцевом некрозе. Другим исключением является гиповолемия в результате рвоты, так как связанный метаболический алкалоз и повышенная фильтрация HCO_3^- нарушают проксимальную реабсорбцию Na^+. В этом случае концентрация Cl^- в моче низкая (<20 *ммоль/л*). Наконец, при гиповолемии вследствие несахарного диабета осмоляльность мочи и ее удельный вес свидетельствуют о чрезмерно разведенной моче.

Лечение нарушений баланса жидкости

Поддержание оптимального баланса жидкости – сложная, но очень важная задача в послеоперационном периоде, преследующая адекватную перфузию тканей и органов. Если жидкостный гомеостаз нарушен, требуются терапевтические вмешательства, чтобы вернуть его к оптимальному балансу. Целью инфузионной терапии у пациентов в послеоперационном периоде является поддержание эффективного циркулирующего объема и предотвращение, насколько возможно, перегрузки жидкостью интерстициального пространства. Введение подходящего типа и адекватного количества жидкости и/или проведение кардиальной поддержки следует обеспечить в случае, если эффективный циркулирующий объем снижен (абсолютная или относительная гиповолемия). С другой стороны, следует помнить о необходимости ограничения жидкости или ее удалении (фармакологическом, посредством почечной заместительной терапии), если у пациента отмечается гиперволемия.

Поддерживающая инфузионная терапия

Поддерживающая инфузионная терапия в послеоперационном периоде преследует сохранение водного и электролитного баланса. Она должна восполнять текущие потери воды и электролитов, происходящие при нормальном физиологическом состоянии. Так как такие потери составляют 30-35 *мл/кг/день* (приблизительно 2100-2500 *мл/день* для 70-*кг* взрослого), такое же количество жидкости необходимо вводить для поддержания ее физиологического баланса. Объем поддерживающей инфузии в послеоперационном периоде можно рассчитать в соответствии с правилом 4-2-1 и возмещать внутривенно изотоническими кристаллоидными растворами до тех пор, пока пациент не перейдет на нормальный энтеральный прием жидкости.

Кроме оценки и измерения чистого поступления и выведения жидкости (в соответствии с количеством введенных и потерянных жидкостей), пациента следует ежедневно взвешивать для получения представлений о реальном прибавлении и потере жидкости, так как после выполненного оперативного вмешательства потери через ЖКТ, почки, а также прочие неощутимые потери могут оказаться у больного непредсказуемыми и трудными для отслеживания.

Возмещающая инфузионная терапия

Возмещающая инфузионная терапия в послеоперационном периоде корригирует любые существовавшие исходно или развившиеся дополнительно дефициты воды и электролитов. Такие дефициты появляются в результате кровопотери, секвестрации жидкости в третьем пространстве, испарении (например, при проведении искусственной вентиляции без увлажнителя, из открытой операционной раны), профузном потоотделении, а также в случае дополнительных потерь из ЖКТ или прочих жидкостных потерь (см. Табл. 88-6). Формул, которые могли бы использоваться для точной оценки общего жидкостного дефицита, не существует (как в случае потребности в поддерживающей инфузии). Для суждения о степени уменьшения внутрисосудистого объема следует оценивать и измерять потери жидкости, проводить клиническое обследование и получать необходимые лабораторные параметры. Плазменная концентрация Na^+ обеспечивает лучшую оценку жидкостного баланса в отношении Na^+, однако не дает никакого представления о волемическом статусе. Для поддержания жидкостного гомеостаза вид возмещающей жидкости должен соответствовать характеру потерь

Табл. 88-10 Эмпирическая поддерживающая и возмещающая инфузионная терапия

Поддерживающая инфузионная терапия	
Текущие потери воды и электролитов при нормальном физиологическом состоянии	
Правило 4-2-1*	
≤10 *кг*	4 *мл/кг/ч*
11-20 *кг*	Плюс 2 *мл/кг/ч*
≥21 *кг*	Плюс 1 *мл/кг/ч*
Возмещать сбалансированными изотоническими кристаллоидными растворами (например, раствором лактата Рингера)	
Восполняющая инфузионная терапия	
Кровотечение	Возмещать на 1 *мл* кровопотери 3 *мл* сбалансированного изотонического кристаллоидного раствора или 1 *мл* коллоидного раствора/крови.
Потери в третье пространство	Возмещать сбалансированными изотоническими кристаллоидными растворами (например, раствором лактата Рингера)
Профузное потоотделение	Возмещать D5W ¼ NS с 5 *ммоль KCl/л*
Желудочные и толстокишечные потери	Возмещать D5W ½ NS с 30 *ммоль KCl/л*
Желчные, панкреатические и тонкокишечные потери	Возмещать сбалансированными изотоническими кристаллоидными растворами (например, раствором лактата Рингера).

D5W ¼ NS – 5% раствор декстрозы (глюкозы) в 0,22% растворе хлорида натрия (¼ изотонической концентрации); D5W ½ NS – 5% раствор декстрозы (глюкозы) в 0,45% растворе хлорида натрия (½ изотонической концентрации); KCl – хлорид калия

*Пример: эмпирическая поддерживающая терапия за 1 **ч** для 70-*кг* человека составляет приблизительно 110 *мл/ч*, т.е. 40 *мл/ч* плюс 20 *мл/ч* плюс 50 *мл/ч*

и существующих сопутствующих нарушений баланса воды и электролитов (см. Табл. 88-10). Следовательно, пациент с кровопотерей нуждается в изотонических растворах и/или крови, если кровотечение тяжелое. Другими примерами являются больные с гипернатриемией, когда предпочтительны гипотонические растворы. Выбор возмещающей жидкости при гипернатриемии зависит от источника жидкостных потерь: только D_5W (5% водный раствор глюкозы) может назначаться, когда имеются только потери воды (как при несахарном диабете), тогда как гипотонические растворы соли (такие как D_5W в растворе хлорида натрия концентрации ¼ от изотонической [NS] или D_5W в ½ растворе NS) следует назначать больным, которые имеют потери и воды, и электролитов (как при профузном потоотделении, потерях желудочного содержимого и при поносе). Пациентам с гипонатриемией следует назначать изотонические или гипертонические растворы. Дополнительно может понадобиться возмещение K^+ у больных с истощением его запасов, что видно в случае появления гипокалиемии. Важно подчеркнуть, что K^+ является в равной степени осмотически активным, как и Na^+. То есть добавление 30 *мЭкв* KCl к 1 *л* водного раствора глюкозы в ½ изотоническом растворе хлорида натрия (содержащему по 77 *ммоль/л* Na^+ и Cl^-) превращает его в раствор хлорида натрия концентрации 2/3 от изотонической, который содержит меньшее количество свободной воды. Это обстоятельство может быть важным у пациентов с гипернатриемией.

Оптимальная скорость объемного возмещения при легком или умеренном дефиците жидкости является в известной степени произвольной. Тем не менее тяжелый дефицит объема (например, при гиповолемическом шоке) следует возмещать немедленно для восстановления тканевой перфузии, и высокий темп инфузии следует сохранять до исчезновения клинических признаков гиповолемии. Для оценки эффективности и адекватности возмещающей терапии следует учитывать клинические и лабораторные показатели. Возмещение внутрисосудистого объема у больных с гипо- или гипернатриемией нуждается в особом внимании, так как быстрая коррекция плазменной концентрации Na^+ может приводить к потенциально необратимым неврологическим повреждениям. Предпочтительный темп инфузии у пациента с гипонатриемией, при котором плазменная концентрация Na^+ должна повышаться, изменяется в зависимости от клинической картины. Острая гипонатриемия (например, вследствие массивной реабсорбции свободной воды при выполнении трансуретральной резекции предстательной железы) может и должна корректироваться быстрее, чем хроническая гипонатриемия. Скорость коррекции в течение первых 24 *ч* является более важной, нежели максимальная скорость в какой бы то ни было час. Демиелинизирующие повреждения центральной нервной системы более часты, когда плазменная концентрация Na^+ при тяжелой гипонатриемии повышается со скоростью более 15 *ммоль/л/день*, и редки – при скорости менее 10-12 *ммоль/л/день*.

Дебаты о либеральной, ограниченной и оптимальной внутрисосудистой инфузионной терапии

Периоперационная инфузионная терапия имеет прямое влияние на клинический исход, в связи с чем ее назначение должно соответствовать потребностям больного. Как слишком большое, так и чрезмерно малое количество жидкости способны неблагоприятно влиять на клиническое состояние, приводя к утяжелению течения заболевания и повышению летальности. Целью инфузионной терапии у больных в послеоперационном периоде является поддержание эффективного циркулирующего объема и недопущение, где только возможно, интерстициальной перегрузки жидкостью.[24,53]

Либеральная внутрисосудистая инфузионная терапия

В течение амбулаторных оперативных вмешательств у здоровых пациентов назначение относительно свободного количества кристаллоидов в периоперационном периоде (до 20-40 *мл/кг*), кажется, улучшает качество восстановления больного и снижает время после операции до готовности к выписке.[54,55] Использование таких инфузионных протоколов привело к очевидным устойчивым результатам в разных исследованиях. Таким образом, они могут быть рекомендованы с предупреждением использовать только у здоровых пациентов, подвергающихся малым хирургическим процедурам.

Считается, что периоперационная гиповолемия (абсолютная и относительная), вызванная разными вариантами анестезиологического пособия, а также использованием вазоконстрикторов, является важным триггером периоперационной острой почечной недостаточности у больных с сопутствующими патологическими состояниями и у пациентов, подвергаемых крупным хирургическим операциям. Таким образом, либеральный инфузионный режим был предложен и клинически апробирован в течение многих лет для предотвращения опосредованной анестезией гипотензии и для защиты функции органов, особенно почек.[56] Тем не менее этот режим

не является научно обоснованным, и благодаря его использованию не было продемонстрировано снижения частоты острой почечной недостаточности. Напротив, избыточное введение жидкости может приводить к неблагоприятным клиническим исходам, связанным с отеком тканей и нарушением легочного газообмена, ухудшением микроциркуляторного кровообращения и тканевой оксигенации, коагуляционным расстройствам и нарушениям кислотно-щелочного равновесия. В итоге традиционный свободный периоперационный жидкостный режим был подвергнут сомнениям.[24] Более того, больные с однолегочной вентиляцией после торакальных вмешательств находятся в группе риска развития послеоперационных легочных осложнений (см. Гл. 59). Было показано, что избыточный положительный жидкостный баланс является несомненным фактором риска развития послеоперационных легочных осложнений и повышенной госпитальной летальности у такой популяции больных.[57]

Ограничительная внутрисосудистая инфузионная терапия

По причине развития неблагоприятных эффектов свободной инфузионной терапии у некоторых больных были разработаны и использованы ограничительные инфузионные протоколы с противоречивыми результатами. Было продемонстрировано, что основанная на протоколированном ограничении инфузионная нагрузка снижает частоту периоперационных сердечно-легочных осложнений и нарушений подвижности кишечника, улучшает заживление ран и снижает частоту несостоятельности анастомозов после крупных абдоминальных вмешательств.[58,59] Другие исследования, однако, не подтвердили таких находок.[60] Наиболее вероятной причиной такого рода противоречий является нечеткость стандартизованного определения либеральной и ограничительной инфузионной терапии. До сегодняшнего дня в различных исследованиях применяют различные определения, что делает невозможным любое объединение данных. Тем не менее большинством исследований достигнуто согласие, что жидкостная перегрузка может оказывать неблагоприятное воздействие при выполнении больших хирургических вмешательств.[59]

Оптимальная внутрисосудистая инфузионная терапия

Идея, лежащая в основе целенаправленной инфузионной терапии и ее оптимизации, состоит в достижении нормальных и сверхнормальных значений доставки кислорода к тканям.[61] Согласно этой концепции, экстраполированной на общехирургического пациента, предполагалось, что максимальный ударный объем, достигаемый посредством инфузионных болюсов под контролем допплеровского мониторирования, свидетельствует об оптимальной внутрисосудистой инфузионной нагрузке. Действительно, по сравнению с инфузионной терапией, выполняемой на основе свободного выбора анестезиолога, такой целенаправленный подход привел к значительному снижению длительности госпитализации, меньшей частоте преходящих и серьезных послеоперационных осложнений после плановых колопроктологических оперативных вмешательств.[62] Кроме того, пациенты, интраоперационно получавшие болюсы коллоидных растворов для поддержания предопределенного минимального потока в аорте и оптимизации ударного объема в каждом индивидуальном случае начинали эффективное энтеральное питание значительно раньше.[62] В качестве предикторов эффективности инфузионной терапии были также тестированы и несколько косвенных параметров. Такие показатели менее инвазивного гемодинамического мониторинга, как вариабельность артериального систолического или пульсового давления (основанная на принципе циклических изменений внутригрудного давления во время проведения механической вентиляции легких, снижающих венозный возврат и, соответственно, ударный объем, преимущественно у пациентов с гиповолемией), позволили строго разделять пациентов, отвечающих или не отвечающих на водную пробу.[63] Тем не менее улучшение кровообращения, достигаемое оптимизацией таких легко применяемых суррогатных показателей, не реализовалось в достоверное улучшение клинических исходов, и, по практическим соображениям, пищеводная допплеровская визуализация не может считаться рутинной процедурой[64].

В заключение следует отметить, что инфузионная терапия у каждого пациента должна быть индивидуализированной и сбалансированной в соответствии с учетом преимуществ и рисков внутрисосудистого введения жидкости. Следовательно, выбор более свободной либо ограниченной стратегии инфузионного режима должен быть основан на особенностях больного и оперативного вмешательства. В случае более инвазивных или травматичных операций, связанных с повышенной кровопотерей и большими нарушениями жидкостного баланса, инфузионная терапия должна быть оптимизированной на основе рациональной концепции, т.е. основанной на определенном протоколе, целенаправленной и осуществляемой под пристальным постоянным наблюдением за жидкостным балансом.

Типы жидкостей: кристаллоиды, коллоиды или препараты крови

Для проведения инфузионной терапии существует большое количество промышленных растворов (см. Гл. 49, 54, 55 и 57), отличающихся по двум основным характеристикам: компонентные электролитные растворы, либо препараты, содержащие взвешенные субстанции, обеспечивающие коллоидное осмотическое (онкотическое) давление. Кристаллоиды – это водные растворы неорганических или малых органических молекул, где в качестве основного растворенного вещества выступает нормальная соль (NaCl) или глюкоза. В зависимости от концентрации растворенного вещества производимые кристаллоидные растворы могут быть изо-, гипо- или гипертоническими. Коллоиды, напротив, – однородные некристаллические вещества, содержащие крупные молекулы. В силу того, что коллоиды обладают гораздо большей способностью оставаться внутри сосудистого русла, такие растворы могут восстанавливать объем плазмы более эффективно и, следовательно, могут вести себя в качестве препаратов, увеличивающих ее объем. Используемые в клинической практике коллоиды включают гидроксиэтилкрахмалы (ГЭК), желатин и препараты декстрана, растворенные в кристаллоидных растворах и продукты плазмы человека, такие как альбумин, продукты крови (свежезамороженная плазма) (см. Гл. 55).

Кристаллоиды

Растворы кристаллоидов безопасны, нетоксичны, нереактогенны и недороги. Коммерчески доступными являются многие различные препараты, а наиболее часто

Табл. 88-11 Состав плазмы и традиционно используемых кристаллоидов

Жидкость	Электролиты, буферы (*ммоль/л*)						Глюкоза (*г/л*)	pH	Posm (*мОсм/л*)
	Na^+	K^+	Ca^{2+}	Mg^{2+}	Cl^-	Буферы$^-$			
Плазма	141	4,5	2,5	1	103	Bic 26 Prot 16	0,7-1,1	7,4	290
Изотонические									
Изотонический раствор NaCl*	154				154			6,0	308
Раствор Рингер лактата	130	4	1,5		109	Lac 28		6,5	274
Плазмалит	140	5		1,5	98	Acet 27 Gluc 23		7,4	294
Гипотонические									
D_5W							50	4,5	252
D_5W ½ NS	77				77		50	5,0	406
Гипертонические									
7,5% NaCl	1284				1284			6,0	2568

*Нормальная соль, 0,9% NaCl

D5W ½ NS – 5% раствор декстрозы (глюкозы) в 0,45% растворе хлорида натрия (1/2 изотонической концентрации); Acet – ацетат; Bic – бикарбонат; D5W – 5% водный раствор декстрозы (глюкозы); Gluc – глюконат; Lac – лактат; Prot – белки плазмы; Posm – расчетная осмолярность

используемые представлены в Табл. 88-11. Отталкиваясь от разной тоничности, кристаллоиды могут разделяться на несбалансированные (нефизиологичные электролитные составы, не содержащие буферов) и сбалансированные (физиологичные смеси электролитов, с буферами) растворы. Главным недостатком гипо- и изотонических растворов является ограниченная способность оставаться внутри сосудистого русла. Следовательно, для поддержания эффективного циркулирующего объема необходимо введение больших количеств кристаллоидных растворов. А в качестве типичного побочного эффекта – наблюдается накопление жидкости в интерстициальном пространстве и формирование отеков.

В периоперационном периоде предпочтительнее использовать изотонические кристаллоиды. Так как NaCl является основной солью кристаллоидов и потому что концентрация Na^+ выравнивается во всем внеклеточном пространстве только 25% введенного кристаллоидного раствора остается в сосудистом русле, следовательно, для полного восстановления внутрисосудистого объема необходимо ввести трех-четырехкратно большее состоявшихся потерь количество изотонического раствора. Главными аргументами в выборе раствора является его электролитный состав (в основном Na^+, K^+ и Cl^-) и буферная емкость. Введенный в больших количествах внутривенно изотонический раствор хлорида натрия может вызывать гиперхлоремический ацидоз с нормальной анионной разницей, что может приводить к нарушению перфузии и функции органов.[65] С другой стороны, буферные соединения в лактате Рингера (т.н. лактат) или Плазма–Лите (т.н. ацетат и глюконат) метаболизируются печенью до HCO_3^- и могут приводить к метаболическому алкалозу. Из-за того, что, состав таких сбалансированных растворов включен K^+, их нужно использовать с осторожностью у пациентов с исходной гиперкалиемией. Альтернативами в таких ситуациях следует считать изотонический раствор хлорида натрия или сбалансированные растворы, не содержащие K^+. Кроме того, присутствующий в лактате Рингера кальций препятствует применению раствора одновременно с цитратными продуктами крови, а также может осаждать различные препараты (например, амфотерицин В, тиопентал).

Гипотонические растворы используются для обеспечения свободной водой больных с гипертонической дегидратацией и гипернатриемией. Существует несколько доступных препаратов такого рода: 5% водный раствор глюкозы, ½ или и ¼ изотонический раствор хлорида натрия с глюкозой или без нее. По сравнению с изотоническими растворами внутрисосудистый объемный эффект таких препаратов незначительный. Например, 5% водный раствор глюкозы полностью состоит из свободной воды, так как глюкоза метаболизируется и вода равномерно распределяется между внутри- и внеклеточным секторами. Следовательно, только 8% введенного 5% водного раствора глюкозы остается в сосудистом русле. Общее правило – проявление осторожности при использовании глюкозо-содержащих растворов при отсутствии патологических состояний, нарушающих метаболизм глюкозы, так как известными осложнениями ее применения являются гипергликемическая гиперосмоляльность, осмотический диурез и церебральный ацидоз.

Гипертонические растворы, такие как 7,5% NaCl, используются в послеоперационном периоде для лечения тяжелой гипонатриемии. Кроме того, гипертоническая соль отдельно или в комбинации с коллоидными растворами отражает концепцию «низко-объемной реанимации» больных с тяжелой кровопотерей.[66] Теория быстрого восстановления эффективного циркулирующего объема является убедительной, исследования на животных до сих пор демонстрируют обещающие результаты в виде улучшенной микроциркуляции, сниженного внутримозгового давления и вызванного стрессорными протеинами ответа, усиления клеточной защиты, а также сбалансированной воспалительной реакции. Тем не менее такие эффекты, оказалось, сложно повторить в клинике, и систематические обзоры применения гипертонического раствора при инфузионной терапии у пациентов с травмами, ожогами или подвергаемых оперативным вмешательствам не смогли сформулировать заключения о его пользе или вреде.[67]

Гидроксиэтилкрахмалы

Гидроксиэтилкрахмалы – натуральные модифицированные полисахариды, подобные гликогену (Рис. 88-5). Их получают из амилопектина – высоко разветвленного кукурузного или картофельного крахмала. Крахмалы быстро расщепляются α-амилазой, в результате чего уровень плазменной амилазы после введения крахмалов может значительно возрастать (обычно 2-5-кратно). Для замедления разрушения α-амилазой и последующей элиминации из крови натуральные крахмалы модифицировали, осуществив замещение гидроксиэтильными группами (в C2, C3 и C6 позициях углеродных атомов), что привело к появлению клинически используемых препаратов ГЭК. Их наиболее важными физико-химическими характеристиками являются молярное замещение, отношение C2/C6 и молекулярная масса. Молярное замещение (MS) определяется количеством молей гидроксиэтильных остатков на количество молей субъединиц глюкозы. В соответствии с MS препараты гидроксиэтилированных крахмалов могут быть классифицированы на растворы с высокой (гета-, гексакрахмалы; 0,7 и 0,6, т.е. 7 и 6 гидроксиэтильных групп на каждые 10 глюкозных единиц, соответственно), средней (пентакрахмалы; 0,5) и низкой степенью замещения (тетракрахмалы; 0,4). Высокое молярное замещение продлевает время разрушения. Отношение C2/C6 обозначает характер гидроксиэтилирования атомов углерода в кольцах глюкозы и считается высоким (>8) или низким (<8). Замещенные гидроксиэтилированные группы в позиции C2 разрушаются значительно медленнее, чем в позиции C6. Следовательно, препараты с бо́льшим отношением C2/C6 деградируют медленнее и имеют удлиненное время плазменной полужизни. Низкомолекулярные фракции (<60-70 kD) быстро экскретируются почками, тогда как крупные молекулы прежде должны быть гидролизованы сывороточной α-амилазой. В результате время полужизни в плазме у препаратов ГЭК с повышенной молекулярной массой увеличивается. Недавно, в связи с появлением новых быстро деградируемых препаратов с меньшим количеством побочных эффектов (т.е. ГЭК 130/0,4), ГЭК стали объектом возобновленного к ним интереса как в Европе, так и некоторых неевропейских странах.[68] Кроме того, сегодня клинически доступны препараты ГЭК 670/0,75 и ГЭК 130/0,4, разведенные не на 0,9% NaCl (в т.н. сбалансированных электролитных растворах-носителях, см. далее).

Плазморасширяющий (волемический) эффект прежде всего зависит от концентрации раствора ГЭК. Специфические физико-химические свойства в первую очередь влияют на степень и продолжительность увеличения объема плазмы, реологию крови и систему коагуляции. Реологические свойства препаратов ГЭК обусловлены их высокой способностью вызывать гемодилюцию в комбинации со специфическими фармакологическими эффектами на агрегацию эритроцитов, функцию тромбоцитов, вязкость плазмы и взаимодействие между клетками крови и эндотелия. Со снижением вязкости плазмы снижается сосудистое сопротивление, что усиливает венозный возврат и увеличивает сердечный выброс. Окончательным результатом должна стать улучшенная текучесть крови, вероятно, способствующая тканевой перфузии и оксигенации. Об отрицательных эффектах на свертываемость сообщалось в результате использования ГЭК, особенно препаратов первого поколения с высокой MS (гетакрахмалы).[69] Препараты ГЭК снижают уровень фактора фон Виллебранда (vWF) и связанной с ним активности фактора VIII (приобретенный, I типа Виллебранда-подобный синдром), приводят к нарушению функции тромбоцитов (т.н. силиконизирующий эффект) и могут вызывать их повреждение.[70] Больные с первой (O) группой крови имеют значительно меньшие уровни vWF/VIII, чем пациенты с другими группами крови, и эти уровни могут быть еще более снижены после назначения препаратов ГЭК.[71] Использование растворов ГЭК может быть связано с нарушением функций почек, вероятно, вследствие повышенной вязкости мочи у дегидратированных больных. Клубочковая фильтрация гиперонкотических коллоидов повышает вязкость мочи и приводит к застою канальцевого потока, что заканчивается обструкцией просвета канальцев. В дополнение канальцевый эпителий может набухать, и в клетках появляются признаки вакуолизации («осмотическое нефрозоподобное повреждение»). В случае препаратов ГЭК риск повышения плазменного онкотического давления и, следовательно, риск острой почечной недостаточности, вероятно, возрастают при использовании концентрированных препаратов коллоида (10% ГЭК) или повторного введения ГЭК с высокой MS и молекулярной массой (медленно разрушаемых). Тем не менее критический уровень креатинина, при котором следует избегать применения ГЭК, остается неизвестным. В зависимости от их физико-химических характеристик, молекулы ГЭК способны проходить через эндотелиальный барьер и проникать в интерстициальное пространство. Бо́льшая часть покинувших сосудистое русло ГЭК будет накапливаться в лимфатической системе и повторно поступать в сосудистое русло. Меньшая доля будет захватываться ретикулоэндотелиальной системой, где разрушение крахмалов происходит медленно. Следовательно, следовые количества препаратов могут быть выявлены спустя несколько недель после введения. Степень плазменной и тканевой кумуляции в значительной степени определяется типом ГЭК, используемого для волемического возмещения. Способность к значительной кумуляции, особенно после повторных назначений, имеется у препаратов ГЭК с высоким молярным замещением и молекулярной массой. Описанное в нескольких сообщениях появление зуда после введения ГЭК представляется связанным с внесосудистым отложением препарата, после введения его

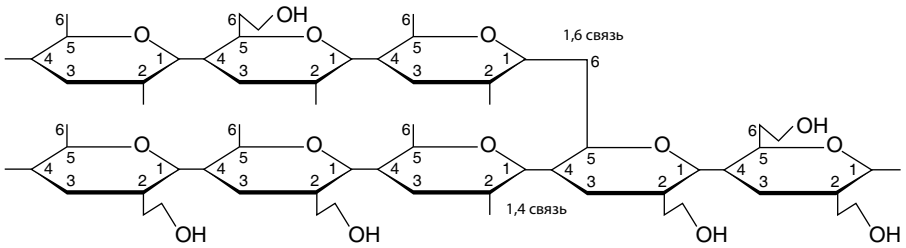


Рис. 88-5 Молекулярная структура молекул гидроксиэтилкрахмала. Гидроксиэтилкрахмалы – натуральные модифицированные полисахариды, подобные гликогену. Глюкозные единицы связаны, прежде всего, в позициях 1,4 и изредка – 1,6. Для замедления разрушения α-амилазой и последующей элиминации из крови атомы водорода в натуральных крахмалах были замещены гидроксиэтильными группами (в C2, C3 и C6 позициях углеродных атомов). Их наиболее важными физико-химическими характеристиками являются молярное замещение, отношение C2/C6 и молекулярная масса

в больших дозах. Зуд может развиваться после латентного периода и продолжаться в течении недель и месяцев. В результате использования ГЭК могут развиваться аллергические реакции; тем не менее, по сравнению с другими коллоидами, их частота минимальная. Относительно максимальных ежедневных доз были приняты следующие рекомендации: 1,5 (медленно деградируемых, например, ГЭК 670, 0,75), 2,0 (средне деградируемых) и 3,0 (быстро деградируемых, например, ГЭК 130/0,4) *г/кг* массы тела, соответственно.

Желатины

Получаемые посредством деградации бычьего коллагена и химической модификации желатины – это полидисперсные коллоидные растворы. Доступны три типа желатинов: оксижелатины, полимеризованные остатками мочевины и сукцинированные. Разные молекулы желатина имеют сравнимую молекулярную массу (в среднем 30-35 kD), а коммерчески доступные препараты – похожую концентрацию (3,5-5,5%) и эффективность по восстановлению объема (волемический эффект 70-100%). В силу малой молекулярной массы желатины быстро покидают кровоток посредством клубочковой фильтрации (более 80% экскретируются почками в неизменном виде) и, в меньшей степени, подвергаются расщеплению протеазами до малых пептидов в ретикулоэндотелиальной системе. Следовательно, для поддержания адекватного объема крови необходимы повторные введения желатинов. Желатины не накапливаются в организме, не имеют ограничения по дозам и, кажется, практически не имеют неблагоприятных эффектов на почки. Хотя длительное время считалось, что влияние желатинов на коагуляцию опосредуется только за счет гемодилюции, позднее такое отношение подверглось сомнению.[72] Представляется, что система гемостаза может нарушаться за счет вмешательства желатина в функционирование факторов свертывания и нарушения полимеризации фибрина. Точный механизм, однако, еще необходимо выяснить.[73]

Негативные стороны желатинов связаны с их бычьим происхождением и гипотетической возможностью передачи заболеваний, вызываемых прионами (например, коровьей губчатой энцефалопатии). Кроме того, среди всех коллоидов они чаще всего становятся причинами аллергических реакций (в шесть раз выше по сравнению с ГЭК; частота 0,35%).[74]

Декстраны

Декстраны – полидисперсные коллоиды, получаемые из сахарозы бактериями *Leuconostoc mesenteroides. Наиболее часто выбираемыми растворами являются декстран 40 и декстран 70 с молекулярной массой 40 и 70 kD*, соответственно. После внутривенного введения малые – менее 50 *kD* – молекулы декстрана быстро элиминируются почками (фильтрация). Все остальные молекулы метаболизируются до диоксида углерода и воды клеточными энзимами почек, печени и селезенки. Растворы декстрана улучшают реологию крови, особенно за счет снижения ее вязкости, что в конечном счете, должно улучшать микроциркуляцию и тканевую перфузию. Реологические эффекты декстрана 40 особенно выражены, так как эти растворы уменьшают вязкость цельной крови в большей степени, чем все другие плазмозаменители при любой гемодилюции. Действительно, декстран 40 часто используется сосудистыми и пластическими хирургами для поддержания микроанастомозов в открытом состоянии.

Инфузия декстрана вызывает дозозависимый гиперфибринолиз и приобретенный синдром Виллебранда со снижением уровня vWF и активности связанного с ним фактора VIII (VIII:c). Следовательно, для предотвращения серьезных геморрагических осложнений максимальная суточная доза декстрана не должна превышать 1,5 *г/кг* массы тела. Другой проблемой использования декстранов может стать нарушение функции почек. Так как собственно нефротоксичные эффекты декстранов неизвестны, наиболее вероятным механизмом вызываемой декстранами почечной дисфункции является канальцевая обструкция, отек и вакуолизация канальцевого эпителия (нефрозоподобные повреждения) вследствие образования мочи с повышенной вязкостью. Декстраны могут вызывать тяжелые аллергические реакции. Высокая частота исходного наличия антител против декстранов была отмечена у больных, ранее получавших высокомолекулярные декстраны с пищей или в результате жизнедеятельности бактерий или их продуктов. Для предотвращения анафилактических реакций за несколько минут до любой инфузии декстрана следует вводить низкомолекулярный гаптен-декстран 1 (Promit). Суммируя вышеизложенное, декстран 70 обычно предпочитают использовать для увеличения объема, тогда как декстран 40, считается, способен улучшать микроциркуляцию, предположительно, посредством снижения вязкости крови. Несмотря на положительные макро- и микрогемодинамические эффекты, применение декстранов снижается в большинстве стран из-за их серьезных побочных эффектов.

Человеческий альбумин

Альбумин – коммерчески доступный 5% (изоонкотический), 20% или 25% (гиперонкотический) очищенный раствор плазмы человека. По причине нагревания и стерилизации, обеспечиваемой ультрафильтрацией, риск бактериального или вирусного заражения при его использовании должен быть устранен.

Альбумин – главный плазменный протеин. Он необходим для поддержания плазменного онкотического давления, необходимого для физиологического распределения жидкостей организма между внутрисосудистым и интерстициальным пространствами. Кроме того, альбумин играет роль транспортного белка, связывающего, например, некоторые гидрофобные стероидные гормоны и жирные кислоты, и является важным плазменным буфером. Концентрация сывороточного альбумина является независимым прогностическим фактором риска летального исхода у больных с острыми и хроническими заболеваниями. Согласно результатам систематических обзоров, снижение сывороточной концентрации альбумина на каждые 2,5 *г/л* приводит к повышению риска летального исхода на 24-56%.[75] Сохранение такой зависимости после стандартизации других известных факторов риска и предшествующих заболеваний дает основание предполагать способность молекулы альбумина оказывать прямое протективное влияние. В целом, в результате таких наблюдений растворы человеческого альбумина используются в терапии различных терапевтических и хирургических нарушений, включая быстрое восполнение эффективного циркулирующего объема в случае кровотечений, терапии ожогов и в клинических ситуациях, связанных с гипопротеинемией.[76] В крупном многоцентровом исследовании инфузионной терапии, проводимой у разнородной популяции больных блоков интенсивной терапии, к 28 дню лечения были выяв-

лены одинаковые результаты (исследование SAFE).[77] Более того, у пациентов с ожогами и гипопротеинемией введение альбумина может даже увеличивать летальность.[76] В результате таких недавних находок и высокой стоимости альбумина его рутинное применение для восполнения волемии следует переоценить и использовать лишь для специально отобранных больных. Связанный с альбумином риск развития аллергических реакций в 3,4 раза меньше такового для желатинов и практически равен риску при использовании препаратов ГЭК.[74]

Кристаллоиды или коллоиды?

Дебаты в отношении преимуществ использования в периоперационном периоде кристаллоидов или коллоидов продолжаются десятилетиями. Сторонники кристаллоидов приводят аргументы, касающиеся меньшей стоимости препаратов, а также редких либо отсутствующих у них побочных эффектов. Кристаллоиды не нарушают функцию почек; кроме эффектов, обусловленных дилюцией, оказывают только минимальное воздействие на систему коагуляции, не накапливаются в тканях и не вызывают аллергических реакций. Сторонники коллоидов, с другой стороны, подчеркивают значительно более выраженные волемические свойства препаратов, меньшее формирование отеков и улучшение микроциркуляции при использовании коллоидов. Например, было показано, что у пациентов, подвергающихся крупным абдоминальным оперативным вмешательствам, возмещение внутрисосудистого объема коллоидами улучшало тканевую оксигенацию. Напротив, введение эквивалентного количества раствора лактата Рингера было связано со значительным ухудшением микроциркуляции и снижением напряжения кислорода в тканях, развивающимися в итоге отека и последующей компрессии капилляров.[78]

Как бы то ни было, недавний обзор рандомизированных контролируемых исследований (Cochrane Collaboration – сотрудничество на принципах научно-доказательной медицины) у критических больных не выявил преимуществ инфузионной терапии коллоидными по сравнению с кристаллоидными растворами в снижении риска смерти у больных с травмами или ожогами, либо после оперативных вмешательств.[79] В силу того, что коллоиды не связаны с улучшением выживаемости, а также по причине их большей по сравнению с кристаллоидами стоимости, рутинное и свободное применение коллоидов в периоперационном периоде следует подвергнуть переоценке.

Сбалансированные или несбалансированные растворы?

Оптимальный электролитный состав внутривенных растворов недавно был подвергнут обсуждению.[80,81] Инфузия больших объемов 0,9% раствора NaCl (несбалансированного, небуферированного раствора поваренной соли) вызывает гиперхлоремический метаболический ацидоз,[82] который, в свою очередь, связан с развитием органной гипоперфузии и утяжелением заболевания, обусловленными прежде всего неврологическими повреждениями, нарушением функции ЖКТ и почек, а также большей кровопотерей.[65,83] Напротив, буферированные сбалансированные электролитные растворы (например, лактат Рингера, Плазма–Лит) сохраняют больший плазменный pH и несут меньшую хлоридную нагрузку, что обеспечивает меньшую частоту развития метаболического ацидоза.[84] Меньшая концентрация электролитов в буферированных растворах (например, Ca^{2+} и K^{+}) также может иметь значение для снижения тяжести течения заболевания в послеоперационном периоде. Таким образом, сбалансированные кристаллоидные растворы часто являются предпочтительными в периоперационном периоде.

Растворителями большинства коллоидов являются несбалансированные кристаллоидные растворы, преимущественно раствор поваренной соли. Тем не менее в настоящее время доступно новейшее поколение препаратов ГЭК, разведенных на сбалансированных кристаллоидных растворах (сбалансированный ГЭК 670/0,7 [Hextend] и сбалансированный ГЭК 130/0,4 [сбалансированный Voluven]).[85] В дополнение к способности сохранять нормальное кислотно-основное состояние сбалансированные коллоиды могут также обладать меньшими неблагоприятными эффектами на коагуляцию и улучшать микроциркуляцию ЖКТ.

Лечение гиперволемии

Перегрузка жидкостью в послеоперационном периоде может становиться результатом избыточного введения жидкости во время операции или после нее, и/или нарушения почечной экскреции жидкости. Кроме ограничения введения жидкости, неспецифическая фармакологическая терапия может улучшать состояние пациентов, устраняя симптомы отека легких (т.е. морфин, нитроглицерин). Кроме того, назначение диуретиков может помогать коррекции положительного жидкостного баланса за счет увеличения диуреза. Однако пациентам с финальными стадиями почечных заболеваний для удаления избытка жидкости может потребоваться проведение диализа. В этом случае следует начинать дискретный или продленный гемодиализ (см. Гл. 96).

Ключевые моменты проведения внутрисосудистой инфузионной терапии

Важнейшей задачей инфузионной терапии является улучшение клинических исходов, что подразумевает снижение летальности и тяжести течения заболевания, особенно уменьшение органной дисфункции и укорочение восстановительного периода. Такие ключевые задачи используются в клинических исследованиях для сравнения различных протоколов инфузионной терапии и для формулирования клинически значимых заключений. Для практического применения, однако, могут использоваться и протоколы, ориентированные на «вторичные» цели, такие как достижение неких гемодинамических и метаболических показателей (см. Табл. 88-8 и 88-9), которые могут помочь клиницистам проводить оптимальную инфузионную терапию; важнейшей задачей является незамедлительное восстановление и поддержание эффективного циркулирующего объема крови с достаточной кислород-транспортной емкостью и нормальным электролитным составом (сохранение жидкостного и электролитного баланса). Оценка функционирования органов (например, темпа диуреза, ментального статуса) косвенно отражает адекватность эффективного циркулирующего

объема. В случае, если эффективный циркулирующий объем вовремя не восполнен и если больной остается в состоянии глобальной гипоперфузии, может развиваться острый канальцевый некроз, который является независимым фактором повышенной летальности критических больных в послеоперационном периоде.[86,87]

В настоящее время не существует единственного унифицированного показателя, который позволял бы диагностировать гиповолемию и гипоперфузию или констатировать факт достижения цели проводимой инфузионной терапии. Ни pH, бикарбонат, избыток оснований, лактат, ни достижение некоего состояния региональной перфузии не смогли продемонстрировать превосходства в диагностике гиповолемии. Было убедительно доказано, что наиболее информативными являются тренды динамики целевых показателей при проведении инфузии с нормализацией значений избранных параметров в течение 24 *ч* после травмы.

Индивидуализация инфузионной терапии, преследующая превращение «не отвечающего» на введение жидкости больного в «отвечающего» на нее, возможна благодаря проведению частой оценки целевых показателей. Сывороточный pH, бикарбонат, дефицит оснований и лактат – все являются индикаторами тяжести гиповолемии и могут способствовать определению адекватности инфузионной терапии. Они более значимы, чем оценка кровопотери, частоты сердечных сокращений и давления крови.[88] Какой целевой показатель используется для контроля проводимой инфузионной терапии, является менее важным, по сравнению с правильной интерпретацией и соответствующей коррекцией лечения, направленных на возвращение пациенту адекватной глобальной тканевой оксигенации.[46]

Литература

1. Starling EH: On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. J Physiol 19: 312-326, 1896.
2. Taylor AE: Capillary fluid filtration: Starling forces and lymph flow. Circ Res 49:557-575, 1981.
3. Schrier RW: An odyssey into the milieu interieur: Pondering the enigmas. J Am Soc Nephrol 2:1549-1559, 1992.
4. Worthley LI, Guerin M, Pain RW: For calculating osmolality, the simplest formula is the best. Anaesth Intensive Care 15:199-202, 1987.
5. Maisel A: B-type natriuretic peptide levels: Diagnostic and prognostic in congestive heart failure: What's next? Circulation 105:2328-2331, 2002.
6. Ferrandi M, Manunta P: Ouabain-like factor: Is this the natriuretic hormone? Curr Opin Nephrol Hypertens 9:165-171, 2000.
7. Evans RG, Majid DS, Eppel GA: Mechanisms mediating pressure natriuresis: What we know and what we need to find out. Clin Exp Pharmacol Physiol 32:400-409, 2005.
8. Robertson GL: Physiology of ADH secretion. Kidney Int Suppl 21:S20-S26, 1987.
9. Baylis PH: Osmoregulation and control of vasopressin secretion in healthy humans. Am J Physiol 253:R671-R678, 1987.
10. Lindheimer MD, Barron WM, Davison JM: Osmoregulation of thirst and vasopressin release in pregnancy. Am J Physiol 257:F159-F169, 1989.
11. Birnbaumer M: Vasopressin receptors. Trends Endocrinol Metab 11:406-410, 2000.
12. McKinley MJ, Johnson AK: The physiological regulation of thirst and fluid intake. News Physiol Sci 19:1-6, 2004.
13. Levraut J, Ciebiera JP, Chave S, et al: Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction. Am J Respir Crit Care Med 157:1021-1026, 1998.
14. Coleman AJ, Arias M, Carter NW, et al: The mechanism of salt wastage in chronic renal disease. J Clin Invest 45:1116-1125, 1966.
15. Sane T, Rantakari K, Poranen A, et al: Hyponatremia after transsphenoidal surgery for pituitary tumors. J Clin Endocrinol Metab 79:1395-1398, 1994.
16. Olson BR, Rubino D, Gumowski J, Oldfield EH: Isolated hyponatremia after transsphenoidal pituitary surgery. J Clin Endocrinol Metab 80:85-91, 1995.
17. Hollenberg SM, Kavinsky CJ, Parrillo JE: Cardiogenic shock. Ann Intern Med 131:47-59, 1999.
18. Sistino JJ, Acsell JR: Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) following emergency cardiopulmonary bypass: A case report and literature review. J Extra Corpor Technol 31:37-43, 1999.
19. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 31:1250-1256, 2003.
20. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM: Septic shock. Lancet 365:63-78, 2005.
21. Hoffmann JN, Werdan K, Hartl WH, et al: Hemofiltrate from patients with severe sepsis and depressed left ventricular contractility contains cardiotoxic compounds. Shock 12:174-180, 1999.
22. Park CW, Shin YS, Ahn SJ, et al: Thyroxine treatment induces upregulation of renin-angiotensin- aldosterone system due to decreasing effective plasma volume in patients with primary myxoedema. Nephrol Dial Transplant 16:1799-1806, 2001.
23. Moller S, Henriksen JH: Cardiopulmonary complications in chronic liver disease. World J Gastroenterol 12:526-538, 2006.
24. Lobo DN, Macafee DA, Allison SP: How perioperative fluid balance influences postoperative outcomes. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 20:439-455, 2006.
25. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, et al: Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: Meta-analysis of randomized clinical trials. JAMA 294:1664-1670, 2005.
26. Harvey S, Young D, Brampton W, et al: Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care. Cochrane Database Syst Rev 3:CD003408, 2006.
27. Hofer CK, Ganter MT, Zollinger A: What technique should I use to measure cardiac output? Curr Opin Crit Care 13:308-317, 2007.
28. Kumar A, Anel R, Bunnell E, et al: Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. Crit Care Med 32:691-699, 2004.
29. Starling EH: On the circulatory changes associated with exercise. J R Army Med Corps 34:258-262, 1920.
30. Isakow W, Schuster DP: Extravascular lung water measurements and hemodynamic monitoring in the critically ill: Bedside alternatives to the pulmonary artery catheter. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 291:L1118-L1131, 2006.
31. Durham R, Neunaber K, Vogler G, et al: Right ventricular end-diastolic volume as a measure of preload. J Trauma 39:218-223, 1995.
32. Della Rocca G, Costa GM, Coccia C, et al: Preload index: Pulmonary artery occlusion pressure versus intrathoracic blood volume monitoring during lung transplantation. Anesth Analg 95:835-843, 2002.
33. Hofer CK, Furrer L, Matter–Ensner S, et al: Volumetric preload measurement by thermodilution: A comparison with transoesophageal echocardiography. Br J Anaesth 94:748-755, 2005.
34. Michard F: Bedside assessment of extravascular lung water by dilution methods: Temptations and pitfalls. Crit Care Med 35:1186-1192, 2007.
35. Hofer CK, Muller SM, Furrer L, et al: Stroke volume and pulse pressure variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. Chest 128:848-854, 2005.
36. Michard F: Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. Anesthesiology 103:419-428, 2005.
37. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al: Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two–Dimensional Echocardiograms. J Am Soc Echocardiogr 2:358-367, 1989.
38. Hofer CK, Ganter MT, Rist A, et al: The accuracy of preload assessment by different transesophageal echocardiographic techniques in patients undergoing cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 22:236-242, 2008.
39. Konstadt SN, Thys D, Mindich BP, et al: Validation of quantitative intraoperative transesophageal echocardiography. Anesthesiology 65:418-421, 1986.
40. Cheung AT, Savino JS, Weiss SJ, et al: Echocardiographic and hemodynamic indexes of left ventricular preload in patients with normal and abnormal ventricular function. Anesthesiology 81:376-387, 1994.
41. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, et al: The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. Crit Care Med 34:403-408, 2006.
42. Fang X, Tang W, Sun S, et al: Comparison of buccal microcirculation between septic and hemorrhagic shock. Crit Care Med 34:S447-S453, 2006.
43. Buchele GL, Ospina–Tascon GA, De BD: How microcirculation data have changed my clinical practice. Curr Opin Crit Care 13:324-331, 2007.
44. Davis JW, Shackford SR, Mackersie RC, Hoyt DB: Base deficit as a guide to volume resuscitation. J Trauma 28:1464-1467, 1988.
45. Davis JW, Kaups KL, Parks SN: Base deficit is superior to pH in evaluating clearance of acidosis after traumatic shock. J Trauma 44:114-118, 1998.
46. Englehart MS, Schreiber MA: Measurement of acid-base resuscitation endpoints: Lactate, base deficit, bicarbonate or what? Curr Opin Crit Care 12:569-574, 2006.
47. Velmahos GC, Demetriades D, Shoemaker WC, et al: Endpoints of resuscitation of critically injured patients: Normal or supranormal? A prospective

randomized trial. Ann Surg 232:409-418, 2000.
48. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al: A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. $S\bar{v}O_2$ Collaborative Group. N Engl J Med 333:1025-1032, 1995.
49. McKinley BA, Kozar RA, Cocanour CS, et al: Normal versus supranormal oxygen delivery goals in shock resuscitation: The response is the same. J Trauma 53:825-832, 2002.
50. Marx G, Reinhart K: Venous oximetry. Curr Opin Crit Care 12:263-268, 2006.
51. Chawla LS, Zia H, Gutierrez G, et al: Lack of equivalence between central and mixed venous oxygen saturation. Chest 126:1891-1896, 2004.
52. Dueck MH, Klimek M, Appenrodt S, et al: Trends but not individual values of central venous oxygen saturation agree with mixed venous oxygen saturation during varying hemodynamic conditions. Anesthesiology 103:249-257, 2005.
53. Yeager MP, Spence BC: Perioperative fluid management: Current consensus and controversies. Semin Dial 19:472-479, 2006.
54. Yogendran S, Asokumar B, Cheng DC, Chung F: A prospective randomized double-blinded study of the effect of intravenous fluid therapy on adverse outcomes on outpatient surgery. Anesth Analg 80:682-686, 1995.
55. Holte K, Klarskov B, Christensen DS, et al: Liberal versus restrictive fluid administration to improve recovery after laparoscopic cholecystectomy: A randomized, double-blind study. Ann Surg 240:892-899, 2004.
56. Sear JW: Kidney dysfunction in the postoperative period. Br J Anaesth 95:20-32, 2005.
57. Moller AM, Pedersen T, Svendsen PE, Engquist A: Perioperative risk factors in elective pneumonectomy: The impact of excess fluid balance. Eur J Anaesthesiol 19:57-62, 2002.
58. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, et al: Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: A randomised controlled trial. Lancet 359:1812-1818, 2002.
59. Holte K, Kehlet H: Fluid therapy and surgical outcomes in elective surgery: A need for reassessment in fast-track surgery. J Am Coll Surg 202:971-989, 2006.
60. MacKay G, Fearon K, McConnachie A, et al: Randomized clinical trial of the effect of postoperative intravenous fluid restriction on recovery after elective colorectal surgery. Br J Surg 93:1469-1474, 2006.
61. Shoemaker WC, Montgomery ES, Kaplan E, Elwyn DH: Physiologic patterns in surviving and nonsurviving shock patients: Use of sequential cardiorespiratory variables in defining criteria for therapeutic goals and early warning of death. Arch Surg 106:630-636, 1973.
62. Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, Horgan AF: Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. Br J Surg 93:1069-1076, 2006.
63. Bendjelid K, Romand JA: Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A review of indices used in intensive care. Intensive Care Med 29:352-360, 2003.
64. Jacob M, Chappell D, Rehm M: Clinical update: Perioperative fluid management. Lancet 369:1984-1986, 2007.
65. Waters JH, Gottlieb A, Schoenwald P, et al: Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: An outcome study. Anesth Analg 93:817-822, 2001.
66. Dubick MA, Bruttig SP, Wade CE: Issues of concern regarding the use of hypertonic/hyperoncotic fluid resuscitation of hemorrhagic hypotension. Shock 25:321-328, 2006.
67. Bunn F, Roberts I, Tasker R, Akpa E: Hypertonic versus near isotonic crystalloid for fluid resuscitation in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev (3):CD002045, 2004.
68. Jungheinrich C, Neff TA: Pharmacokinetics of hydroxyethyl starch. Clin Pharmacokinet 44:681-699, 2005.
69. Madjdpour C, Dettori N, Frascarolo P, et al: Molecular weight of hydroxyethyl starch: Is there an effect on blood coagulation and pharmacokinetics? Br J Anaesth 94:569-576, 2005.
70. Kozek–Langenecker SA: Effects of hydroxyethyl starch solutions on hemostasis. Anesthesiology 103:654-660, 2005.
71. Huraux C, Ankri AA, Eyraud D, et al: Hemostatic changes in patients receiving hydroxyethyl starch: The influence of ABO blood group. Anesth Analg 92:1396-1401, 2001.
72. de Jonge E, Levi M: Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: A comparative review. Crit Care Med 29:1261-1267, 2001.
73. Niemi TT, Suojaranta–Ylinen RT, Kukkonen SI, Kuitunen AH: Gelatin and hydroxyethyl starch, but not albumin, impair hemostasis after cardiac surgery. Anesth Analg 102:998-1006, 2006.
74. Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L: [Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: incidence, risk factors, mechanisms. A French multicenter prospective study]. Ann Fr Anesth Reanim 13:301-310, 1994.
75. Goldwasser P, Feldman J: Association of serum albumin and mortality risk. J Clin Epidemiol 50:693-703, 1997.
76. Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, et al: Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev (4):CD001208, 2004.
77. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med 350:2247-2256, 2004.
78. Lang K, Boldt J, Suttner S, Haisch G: Colloids versus crystalloids and tissue oxygen tension in patients undergoing major abdominal surgery. Anesth Analg 93:405-409, 2001.
79. Roberts I, Alderson P, Bunn F, et al: Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev (4):CD000567, 2004.
80. O'Connor MF, Roizen MF: Lactate versus chloride: Which is better? Anesth Analg 93:809-810, 2001.
81. Boldt J: The balanced concept of fluid resuscitation. Br J Anaesth 99:312-315, 2007.
82. McFarlane C, Lee A: A comparison of Plasma–Lyte 148 and 0.9% saline for intra-operative fluid replacement. Anaesthesia 49:779-781, 1994.
83. Wilkes NJ, Woolf R, Mutch M, et al: The effects of balanced versus saline-based hetastarch and crystalloid solutions on acid-base and electrolyte status and gastric mucosal perfusion in elderly surgical patients. Anesth Analg 93:811-816, 2001.
84. Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U: Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. Anesthesiology 90:1265-1270, 1999.
85. Gan TJ, Bennett–Guerrero E, Phillips–Bute B, et al: Hextend, a physiologically balanced plasma expander for large volume use in major surgery: A randomized phase III clinical trial. Hextend Study Group. Anesth Analg 88:992-998, 1999.
86. Loef BG, Epema AH, Smilde TD, et al: Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. J Am Soc Nephrol 16:195-200, 2005.
87. Bagshaw SM, Mortis G, Doig CJ, et al: One-year mortality in critically ill patients by severity of kidney dysfunction: A population-based assessment. Am J Kidney Dis 48:402-409, 2006.
88. Rixen D, Siegel JH: Bench-to-bedside review: Oxygen debt and its metabolic correlates as quantifiers of the severity of hemorrhagic and posttraumatic shock. Crit Care 9:441-453, 2005.

Lars Rasmussen, Jan Stygall и Stanton P. Newman
Перевод В.А. Мазурка
Редактор перевода В.В. Лихванцев

89 Когнитивные нарушения и прочие долгосрочные осложнения оперативных вмешательств и анестезии

Ключевые моменты

1. Выбор нейропсихологических тестов, особенности выполнения исследований и анализа полученных результатов влияют на частоту выявления послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД).
2. Субъективные оценки пациентов расходятся с результатами нейропсихологических исследований, что может быть обусловлено лабильностью настроения больного в послеоперационном периоде.
3. Достаточно доказательств тому, что ПОКД после кардиохирургических вмешательств имеет многофакторный механизм, включающий микроэмболизацию сосудов головного мозга.
4. Крупные и хорошо спланированные исследования доказали возможность развития ПОКД и после некардиохирургических вмешательств, однако ее механизмы в этом случае не вполне ясны.
5. Пожилой возраст пациента является фактором риска развития ПОКД.

Не вызывает сомнения, что функционирование головного мозга нарушается в ближайшем периоде после проведенной анестезии, что проявляется угнетенным сознанием, нарушением внимания, памяти и удлинением времени реакции. Несмотря на видимое окончательное пробуждение больного, в течение нескольких часов после общей анестезии у него может наблюдаться полная амнезия, в результате которой пациент нередко снова и снова повторяет одни и те же вопросы. В этой связи обычной практикой во многих институтах при выписке больного из госпиталя или хирургической клиники одного дня является обеспечение ему взрослого сопровождающего на период транспортировки и первой послеоперационной ночи.

Простого ответа на вопрос: «Когда после анестезии состояние мозга возвращается к нормальному?» – не существует. Если предположить, что такого рода нарушения обусловлены препаратами, применяемыми для анестезии, можно ожидать восстановления функций мозга до предоперационного уровня к моменту, когда средства, угнетающие когнитивную сферу, будут выведены из организма. В частности, вероятно, более раннее восстановление когнитивных функций при использовании ингаляционных анестетиков и пропофола, нежели в случае применения таких медленно элиминируемых гипнотиков как барбитураты и бензодиазепины. Как бы то ни было, очевидно, что анестетики и их концентрации – одни из многих факторов, ответственных за постнаркозное восстановление. На продолжительность периода восстановления когнитивных функций после анестезии и хирургического вмешательства оказывают влияние многочисленные факторы, среди которых вид анестезиологического пособия, характер выполненной операции и специфические особенности пациента. У некоторых больных восстановление когнитивных функций быстрое (несколько часов), тогда как у других функционирование мозга может оставаться нарушенным в течение значительно большего времени.

Концепция послеоперационных нарушений когнитивных (познавательных) способностей не нова, и часто определяется как послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД). Этот термин, однако, используют по-разному, в связи с чем имеет смысл дать определения трех типов когнитивных расстройств, встречающихся после хирургических вмешательств:

1. Делирий обычно легко диагностируется как острое состояние с изменчивым характером течения, характеризуемое нарушенным сознанием и прежде всего, – расстройством внимания. Продолжительность делирия может быть различной, а тяжесть проявлений – от умеренных до очень выраженных.
2. Краткосрочные когнитивные нарушения могут проявляться в течение дней после операции. Они встречаются относительно часто и могут развиваться в результате комбинации нескольких факторов, включающих особенности хирургического вмешательства и вид используемых анестетиков. Эти когнитивные расстройства продолжаются не более нескольких дней, и лучшим инструментом для их выявления является нейропсихологическое исследование, а скрининговый тест MMSE (the Mini Mental State Examination) является часто используемым. Для оценки ПОКД в течение первых нескольких часов и дней после анестезии выполнялись соответствующие исследования. Результаты некоторых из них представлены в этой главе, хотя следует напомнить, что, несмотря на порой существующие значительные отличия между группами, эти изменения обычно носят преходящий характер и не явля-

ются сколько-нибудь длительно существующим состоянием.

3. То, что мы расцениваем в качестве истинной ПОКД-представляет собой тонкое нарушение познавательной функции, продолжающееся неделями, месяцами или даже дольше, для верификации которого требуется нейропсихологическое тестирование. Такое состояние определяется как малое когнитивное расстройство, характеризуемое нарушением памяти, трудностями в обучении и сниженной способностью к концентрации внимания.

Все эти различные формы когнитивных нарушений, случающихся после оперативных вмешательств, следует отличать от деменции. Деменция – это синдром, который развивается вследствие болезни мозга, обычно хронический или прогрессирующий по природе, при котором развиваются расстройства множества высших корковых функций, включая память, мышление, ориентацию, осознанное восприятие, способность считать и обучаться, говорить и формировать суждение. Сознание не помутнено. Когнитивные расстройства могут сопровождаться, а иногда предваряться эмоциональными, поведенческими или мотивационными нарушениями.

Диагностика послеоперационной когнитивной дисфункции

По данным различных исследований, частота развития ПОКД при однотипных оперативных вмешательствах и анестезиологических пособиях широко варьирует. Кроме индивидуальных различий среди пациентов, такая ситуация может быть следствием, в частности, методологических проблем, таких как выбор используемых тестов, времени послеоперационного обследования и метода анализа нарушений.

Нейропсихологическое тестирование пациентов хирургического профиля

Нейропсихологическая оценка (НП тесты) используется для объективного изучения когнитивной дисфункции. В отличие от методов клинического обследования, тесты, призванные выявлять наличие ПОКД, должны быть чувствительны к происходящим изменениям в этой сфере. А в силу того, что оценочные инструменты должны быть достаточно чувствительны и в случаях, где возможно диффузное поражение мозга, такое исследование проводится с помощью батареи тестов, призванных диагностировать широкий диапазон когнитивных нарушений, в том числе памяти, внимания, концентрации, перцептуально-моторной способности. Вследствие обычно сжатого графика в периоперационном периоде время для проведения таких тестов обычно ограничено. По этой причине набор используемых тестов, по объективной необходимости, часто представляет собой компромисс. Согласно недавнему обзору исследований, посвященных ПОКД у некардиохирургических пациентов,[1] в целом, использовались 70 различных НП тестов, объединенных в 9 батарей, при этом в разных исследованиях применяли от одного до 13 тестов. Наиболее часто оцениваемой сферой была память и способность к обучению. Однако число используемых тестов может создавать самостоятельную проблему; при большем их количестве вероятность выявления дисфункции повышается (хотя здесь оказывают влияние и подходы к трактовке ПОКД). Кроме того, существует проблема усталости пациентов, вызванной особенностями хирургического вмешательства. Таким образом, важно не затягивать исследование, а для снижения нагрузки на больного менять характер тестов, требующих для их выполнения бумаги и карандаша, компьютера, выполнения мануальных или вербальных задач.

В ранних работах по изучению ПОКД часто использовали традиционные тесты на интеллект, такие как шкала интеллекта взрослых Векслера (Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS) или скрининговые тесты типа MMSE. Хотя эти наборы были в общем достаточно надежны, было показано, что они нечувствительны к более тонким нарушениям, которые могут возникать после хирургических вмешательств.[2,3] Позднее эти диагностические инструменты были заменены широким количеством НП тестов, созданных для повторных исследований, многие из которых были компьютерными для облегчения использования и лучшей стандартизации.

В опубликованных исследованиях оценка когнитивных функций проводилась разными медицинскими и немедицинскими специалистами. Исследование функций мозга такого рода не требует опыта в том, как проводить тесты и как отвечать на возможные вопросы пациентов, а главной задачей является обеспечение максимальной работоспособности больного. В идеале эти тесты должны быть использованы одним и тем же обученным нейропсихологом, в одной и той же спокойной обстановке для каждого тестирования.

Время обследования

Очень важным моментом в изучении ПОКД является время проведения обследования. В разных работах оно широко варьирует; в некоторых оценка проводилась в течение недель после оперативных вмешательств, но в большинстве – в момент поступления больного в клинику для оперативного лечения, т.е. накануне или прямо в день операции. Пациенты при этом часто взволнованы по поводу предстоящего оперативного лечения. Хотя существует мало доказательств влияния дооперационной тревоги на результаты НП тестов, используемых для диагностики ПОКД в большинстве исследований, остается важным определить, насколько все же уровень тревоги и депрессии оказывает влияние на результаты применяемых когнитивных тестов. В результате всякий раз, когда проводится оценка нейропсихологического состояния, следует оценивать и тревогу, и депрессию.

Когнитивные нарушения часто наблюдаются у пациентов в течение ближайших дней после операции, и часто они являются преходящими. Такие ранние обследования могут хорошо выявлять краткосрочные когнитивные отклонения, тогда как обследования, проводимые через несколько дней после оперативного вмешательства, скорее всего, будут подвержены общей послеоперационной перестройке, связанной с использованием аналгетиков, болью, усталостью. Обследования, проводимые позднее в восстановительном периоде (около 4 недель после операции), скорее всего, будут выявлять длительные или даже постоянные изменения.

Важный вопрос заключается в том, являются ли ранние когнитивные нарушения надежным предвестником развития долгосрочных познавательных проблем. Есть свидетель-

ства, что ранняя оценка, проводимая перед выпиской больного из клиники, может оказаться значимой для прогнозирования долговременных нарушений,[4-6] но точную взаимозависимость такого рода еще следует установить.

Анализ

В литературе, посвященной ПОКД, используется множество разных методов оценки и определения когнитивной дисфункции. Некоторые исследования основаны на сравнении нормативных показателей НП тестов как таковых, полученных у хирургических пациентов, другие – используют пороговые значения при скрининговом исследовании.[8-11] В третьем случае исследователи сравнивают две различные хирургические/анестезиологические группы,[2,13] наконец, четвертый подход предполагает сравнение между хирургической и контрольной группами.[14,15] В прочих работах используют пятый вариант, когда анализ результатов НП тестов осуществляют на основе множественных сравнений параметров в наборах тестов. Этот подход обеспечивает достаточную чувствительность для выявления даже малых отличий, однако риск ошибки первого типа достаточно велик. К тому же такой анализ недостаточно хорош для выяснения, развились ли в действительности нарушения, так как его выводы основаны на средних показателях в группе, а не на индивидуальных изменениях в каждом конкретном случае, кроме того, он не позволяет рассчитать частоту встречаемости когнитивных расстройств.[11,16]

Многие исследователи выбирают шестой метод – т.н. «индивидуального подхода», где участники выступают в роли контроля для самих себя. Послеоперационные результаты испытуемого сравниваются с таковыми, полученными до операции. В данном случае статистически определенный критерий используется для вынесения суждения о том, имеет пациент ПОКД или нет. Однако такой статистически определенный критерий не является унифицированным во всех исследованиях. Например, Shaw с соавт.[17] определяют ПОКД, как снижение результатов, равное одному или больше стандартному отклонению (SD) от предоперационных показателей в одном или более НП тестах, в то время как Treasure с соавт.[18] считают, что у пациента можно диагностировать ПОКД, только если аналогичное снижение результатов определялось в двух и более тестах. Другие исследователи использовали аналогичное снижение, равное одному SD, но в одном теста из 21, или в 4-х из 21[19], наконец, прочие определяли ПОКД как 20% снижение результатов в 20% тестов.[20] Преимущество такого рода бинарного подхода заключается в определении и категоризации способностей пациента, представляющихся убедительными и легкими для понимания в клиническом окружении. В то же время эти заключения основаны на статистических расчетах и не имеют истинного значения или отношения к повреждению мозга. Другим недостатком является то, что эти методы принимают во внимание только ухудшение и не учитывают улучшения показателей.

Так как НП тесты, применяемые в исследованиях по изучению ПОКД, должны быть чувствительны к происходящим изменениям, они годятся для повторного использования. Однако, если пациент подвергается повторному обследованию, причем часто с коротким интервалом, возможно, что часть вопросов он может запомнить. Это может случиться в результате знакомства с тестами либо различными стратегиями, применяемыми для выполнения заданий. Хотя приложено много усилий, чтобы снизить эффект запоминания, в том числе параллельное использование равнозначных анкет, такие эффекты практически невозможно устранить при повторном тестировании. По-видимому, можно даже полагать, что мерой существования церебрального повреждения является неспособность пациента запомнить задачу или стратегию, представляющие основу исследований такого рода. Наличие такого запоминания является очевидным во многих исследованиях ПОКД.[9,21] Таким образом, важно, чтобы формы используемого анализа принимали во внимание возможность такого запоминания, либо, напротив, неспособность к нему, встречающуюся в послеоперационном периоде. Одним из таких исследований, принимавших во внимание возможность запоминания тестовых заданий, является работа Williams–Russo с соавт.,[22] которые изучали индивидуальную изменчивость после выявления клинически значимых отличий (КЗО) полученных баллов для каждого теста. В данной работе изменение количества сырых баллов конвертировали в баллы приведенные: –1 (хуже, чем КЗО), 0 (в рамках КЗО), +1 (лучше, чем КЗО). Суммарное количество баллов, равное –3 или меньше, оценивалось, как наличие когнитивного дефицита. Тем не менее улучшение показателей не использовали при анализе.

В случае, если в исследовании используется контрольная группа, становится возможным оценить эффект запоминания. В международном многоцентровом исследовании ПОКД (ISPOCD)[23] провели сравнение динамики средних баллов НП тестов, полученных в контрольной группе здоровых при трехкратном обследовании, с аналогичными результатами в группе хирургических пациентов. Среднее значение динамики показателей в контрольной группе использовали в качестве оценки эффекта запоминания. Среднее контрольной группы вычитали из среднего, полученного у хирургических пациентов, и результат делили на стандартное отклонение (SD) соответствующего изменения в контрольной группе, чтобы получить Z показатель для каждого теста. Использование Z значения позволяет комбинировать баллы каждого теста и получать композитные НП баллы. Авторы также использовали граничные баллы для выявления ПОКД, когда Z значение в двух одиночных тестах или композитное Z значение достигали 1,96 или более (чем выше значение, тем большее повреждение).

Использование контрольной группы в значительной степени повышает достоверность результатов исследования и позволяет, в частности, выявлять влияние эффекта запоминания, в то же время важно понимать, что означает надлежащая контрольная группа. В исследованиях, посвященных ПОКД, используют разные варианты контрольных групп, таких как здоровые добровольцы, друзья и родственники участников, подвергаемых изучению, пациенты с другими заболеваниями и пациенты с аналогичной патологией, не планируемые для хирургического лечения. Как бы то ни было, относительно ПОКД не существует «идеальной» контрольной группы. Например, в случае сравнения со здоровыми добровольцами не представляется возможным учитывать те или иные неспецифические эффекты патологического состояния на когнитивную сферу. Использование пациентов с другими заболеваниями в качестве контроля предполагает сравнимость по когнитивному статусу и степени образованности больных контрольной и исследуемой групп. В ситуации, когда в качестве контроля выступают пациенты с аналогичными заболеваниями, но не планируемые для оперативного лечения вследствие заключения хирурга или решения больного, группы могут существенно отличаться по клиническим факторам, так как распределение по группам не носит случайного характера.

Ограничения нейропсихологических исследований

Прежде всего, пациенты по своему когнитивному статусу должны быть способны справиться с НП тестами; следовательно, в такого рода исследования включают больных, не имеющих заболевания мозга до операции. Также не включаются в исследования и больные, подвергаемые оперативным вмешательствам по срочным показаниям, так как в этой ситуации достаточно сложно провести надлежащее предоперационное обследование.

Во всех таких исследованиях, особенно где ставится задача проследить долговременные нарушения, некоторые пациенты умирают или становятся слишком тяжелыми для повторного обследования, в дополнение некоторые предпочитают более не участвовать в обследовании. В ряде ситуаций, выздоровевшие и вернувшиеся к работе пациенты не видят более смысла в продолжении их обследования и также теряются для дальнейшего наблюдения.

Астенизация пациента едва ли является случайной, однако она может оказаться более выраженной, если для продолжения обследования больному пришлось куда-то ехать и испытывать прочие неудобства. В этой связи меньший процент астенизации в краткосрочных исследованиях не является неожиданным.[1] В результате изучения ПОКД у кардиохирургических пациентов в отношении астенизации существуют данные, что соматически более тяжелые больные с большей вероятностью могут оказаться недосягаемыми для дальнейшего наблюдения[24] и астенизация выше среди тех, у кого ниже показатель коэффициента интеллекта (IQ)[5] и ниже уровень образования.[25] Наконец, весьма вероятно, что распространенность ПОКД окажется выше или просто другой, если все пациенты смогут подвергнуться такому обследованию.

Обычно пациенты, имеющие пристрастие к алкоголю, исключаются из исследований ПОКД, однако прием алкоголя редко наблюдается в послеоперационном периоде. С другой стороны, когнитивные показатели больных в период наблюдения могут оказаться подвержены влиянию повышенного потребления алкоголя в послеоперационном периоде. Тем не менее едва ли злоупотребленя алкоголем в первые недели после операции можно считать вероятным. В крупном датском исследовании нормальной популяции, где прием алкоголя либо отсутствовал, либо был весьма умеренным, Jensen с колл.[26] выявили, что примерно 7% опрошенных оказались тяжелыми алкоголиками (>21 дозы (т.н. дринка) алкоголя в неделю для мужчин и >14 – для женщин) во время периода наблюдения после как минимум 5 лет с момента первого интервью. Следовательно, хотя маловероятно, что многие пациенты изменят свое отношение к алкоголю, получение таких данных во время периода наблюдения было бы весьма интересным.

Изменение когнитивного статуса по оценке самого пациента и его доверенных лиц

Несмотря на то, что НП тесты являются наиболее частым средством определения ПОКД, иногда используется и другой способ, заключающийся в выяснении мнения самого пациента в отношении степени изменений его когнитивной сферы.[27-30] В таких исследованиях используют, например, анкету Когнитивных нарушений (Cognitive Failures Questionnaire), шкалу нарушений когнитивного поведения (Cognitive Behavior Rating Scale), шкалу когнитивных трудностей (Cognitive Difficulties Scale), или интервью, что позволяет создавать заключение о субъективном ощущении когнитивных дисфункций, развившихся после оперативных вмешательств. Например, Khatri с соавт.,[28] используя шкалу когнитивных трудностей (Cognitive Difficulties Scale), обнаружили, что 16% пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ), посчитали, что 6 недель спустя после оперативного вмешательства у них сохраняются проблемы в познавательной сфере. Изучая субъективную оценку также с помощью Шкалы Когнитивных Трудностей, Ward с соавт.[30] обнаружили статистически значимое ухудшение познавательных способностей у больных, тремя днями ранее перенесших общую анестезию, в сравнении с теми, кому выполнялось местное обезболивание.

Хотя существуют исследования, предпринятые с целью определения достоверности мнений доверенных лиц в отношении качества жизни пациентов самых разных клинических популяций,[31] выполнено очень мало работ, целенаправленно изучавших эти проблемы применительно к когнитивной сфере. Thornton с соавт.[32] исследовали оценки доверенных лиц в отношении изменений в когнитивной сфере и обнаружили, что с большей вероятностью такого рода девиации могут быть замечены супругом/супругой пациента или его/ее ближайшим родственником. Другое исследование, выполненное Bergh с соавт.,[33] позволило выявить согласованность оценок супруга/супруги и самого пациента, касающихся его памяти и способности к концентрации внимания.

Как бы то ни было, взаимосвязь между субъективной оценкой больного и таковой, полученной в результате формально проведенного обследования когнитивной сферы, остается неясной. Во многих исследованиях была обнаружена более сильная корреляция между настроением больного и его субъективным восприятием познавательных способностей, чем между результатами НП тестов и такой самооценкой,[28,34-37] причем более тревожные и подавленные пациенты сообщали о наличии более выраженных познавательных расстройств. Предполагается, что у эмоционально неустойчивых пациентов возникает ощущение большего нарушения процессов обработки информации, что, в свою очередь, приводит к искаженному восприятию эффективности познавательной сферы.[28,34,36]

Частота ПОКД и факторы риска ее развития у кардиохирургических пациентов

Частота встречаемости ПОКД у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства (АКШ и/или замену или пластику клапанов), соответствует 50-70% в первую неделю после операции, 30-50% – 6 недель спустя и 20-40% – через несколько месяцев/год после оперативного лечения (см. Гл. 60).[38] Такой разброс показателей происходит, как обсуждалось ранее, в результате методологических проблем, например, отличия применяемых НП тестов, времени обследования и подходов к интерпретации когнитивного ухудшения. С целью

уменьшения разночтений была созвана согласительная конференция, в результате работы которой приняли рекомендации, касающиеся проводимых НП тестов для выявления ПОКД у кардиохирургических больных.[39]

Несмотря на различия в частоте встречаемости, времени обследования, типов используемых тестов и подходов к трактовке не вызывает сомнений, что у значимой части больных после перенесенных кардиохирургических операций развивается ПОКД. Среди пусковых факторов, ответственных за появление познавательных расстройств, отмечают несколько, относящихся к разным конкурирующим гипотезам; тем не менее весьма вероятно, что в действительности причина является многофакторной, хотя выполненное АКШ часто считают вовлеченным в этот процесс.

Меры снижения частоты когнитивных расстройств, связанных с операциями на сердце

Стратегии снижения частоты церебральных осложнений после кардиохирургических операций нацелены на элиминацию факторов, вероятно, являющихся ключевыми в их развитии. В раннем исследовании было предположено, что важнейшими факторами риска являются пожилой возраст больного, плохое состояние левого желудочка и длительность операции аортокоронарного шунтирования. Из всего перечисленного повлиять можно только на последний фактор – либо изменив стратегию выполнения АКШ и связанные с ним технологии, либо отказавшись от операции вовсе.

Выполнение АКШ связано с многочисленными нарушениями нормальной физиологии. Длительность искусственного кровообращения, вероятно, имеет отношение к развитию ПОКД, позволяя предполагать, что при ее осуществлении происходит что-то, имеющее повреждающее действие на мозг.[40,41] Важным интраоперационным причинным фактором является микроэмболия сосудов головного мозга, которая может быть обусловлена материальными частицами (например, атеромами, каплями жира, агрегатами тромбоцитов) или воздухом. Микроэмболы, появляющиеся в церебральной циркуляции, могут быть обнаружены неинвазивно посредством выполнения продленного транскраниального допплеровского исследования (ТДИ) средней мозговой артерии (СМА). Использование этой технологии позволило обнаружить, что количество микроэмболов связано с длительностью искусственного кровообращения. Также была выявлена прямая взаимосвязь между микроэмболами в головном мозге пациентов, умерших вскоре после кардиохирургической операции, и продолжительностью искусственного кровообращения.[42] Тем не менее взаимосвязь между ПОКД в кардиохирургии и микроэмболиями не всегда является очевидной: некоторые исследования находят такие зависимости,[43-45] тогда как другие – нет.[46,47] Такая взаимосвязь подвержена влиянию целого ряда факторов, включающих размер микроэмболов и их окончательное расположение в головном мозге. Причем именно последнее обстоятельство является важным, так как микроэмболы могут оказаться либо в таких зонах мозга, что развивающиеся нарушения невозможно выявить с помощью используемых НП тестов, либо в не столь существенных для когнитивного статуса. Характер микроэмболов продолжает оставаться недостаточно изученным: предполагается, что плотные частицы с большей вероятностью вызывают повреждение, нежели газообразные. В настоящее время стали доступными технологии, позволяющие отличить эмболию твердыми частицами от газовой эмболии, поэтому роль воздушной эмболии в развитии ПОКД, по-видимому, вскоре будет определена.

Использование искусственного кровообращения

Контроль pH

Обращение с показателями pH в течение гипотермии может осуществляться на основании pH-stat или α-stat гипотез (см. Гл. 60).[48] Есть свидетельства, что обращение со значениями pH на принципах α-stat гипотезы ведет к лучшим неврологическим и когнитивных результатам. Stephan с соавт.[49] выявили заметную церебральную гиперемию и увеличение частоты неблагоприятных неврологических событий в течение 7 дней после операции в случае, если проводимая терапия была основана на pH-stat гипотезе. Хотя Bashein с колл.[50] не обнаружили различий в результатах НП тестов между этими гипотезами, и Murkin с соавт.[51] и Patel с колл.[48] показали, что терапия на принципах α-stat связана меньшим ухудшением результатов НП тестов по сравнению с таковым, в случае лечения на принципах pH-stat гипотезы.

Температура

Начиная с первых шагов кардиохирургии, когда было показано, что гипотермия может продлевать безопасный период полной остановки кровообращения, гипотермическая перфузия стала применяться рутинно большинством хирургов и для коррекции клапанных дефектов, и для аортокоронарного шунтирования (АКШ) (см. Гл. 48). Недавно нормотермия и нормотермическая кардиоплегия стали рассматриваться, как средства защиты миокарда, однако это привело к опасениям в отношении меньшей нейропротекции. Исследования, предпринятые для изучения этих вопросов, дали противоречивые результаты: некоторые показали, что нормотермическая перфузия потенциально может обладать повреждающим действием,[52-54] тогда как другие не выявили отличий.[55-57] В силу того, что небольшая гипотермия оказывает нейропротективное влияние, невозможность выявить преимущества гипотермии в клинических исследованиях может показаться удивительной. Как бы то ни было, обеспечение церебральной гипотермии не гарантируется у всех пациентов, а процесс согревания до нормотермии может оказывать вредоносные эффекты. Нейроны могут быть повреждены при согревании до 38°*C*, кроме того предполагается, что быстрое согревание может приводить к образованию пузырьков и газовой микроэмболии за счет снижения растворимости анестетиков и прочих газов. Тем не менее Buss с колл.[58] не выявили отличий в результатах НП тестов при согревании до 38°C по сравнению с меньшими температурами. Nathan с соавт.[59] поддерживали температуру больных между 34°C и 36°C в течение 12 *ч* после операции и обнаружили, что предотвращение гипертермии при согревании может быть благотворным с точки зрения когнитивного статуса. По результатам 5-летнего наблюдения Nathan с колл.[60] сообщили, что к пятому году после операции меньшее количество пациентов из гипотермической группы имели когнитивный дефицит, однако отличия оказались незначимы.

Для изучения температуры в послеоперационном периоде выполнено очень мало работ. Grocott с колл.[61] исследовали взаимосвязь ПОКД с температурой в первые 24 *ч* после операции. Хотя взаимосвязи между площадью под кривой температуры более 37°C в течение этого временного периода выявлено не было, они обнаружили прямую связь между ПОКД через 6 недель после вмешательства и максимальной зарегистрированной температурой.

Фильтрация артериальной линии

Артериальные фильтры, являющиеся опциональным дополнением к контуру искусственного кровообращения, созданы для предотвращения попадания инородных тел из контура в кровоток пациента. В результате двух исследований[62,63] было установлено, что количество микроэмболов, определяемых в средней мозговой артерии, значительно снижалось, если использовались артериальные фильтры. Хотя авторы двух более ранних работ[64,65] сообщали об отсутствии влияния артериальных фильтров на когнитивный статус, дальнейшее исследование Pugsley с соавт.[63] выявило меньшую частоту развития ПОКД в группе с использованием таких фильтров (46% с фильтрами против 71% без них; P = 0,05) через 8 дней после операции и (8% с фильтрами против 27% без них, P = 0,03) через 8 недель. В двух вышеупомянутых ранних работах исследование было проведено в «острую» внутригоспитальную фазу, что могло оказать влияние на полученные результаты, тогда как Pugsley с колл.[63] смогли продемонстрировать даже более выраженное отличие через 8 недель после операции.

Поток: пульсирующий против постоянного

Хотя постоянный вариант потока при искусственном кровообращении наиболее распространен в практике искусственного кровообращения, пульсирующий поток рекомендуется как более физиологичный. В исследовании Murkin с колл.[51] изучалось наличие нейропсихологических преимуществ пульсирующего потока над постоянным, и достоверных отличий выявлено не было.

Гематокрит

Недавно было проведено изучение взаимосвязи между гематокритом и результатами АКШ. Habib с соавт.[66] в исследовании 5 000 оперативных вмешательств обнаружили, что наименьший квинтиль гематокрита был связан с дисфункцией жизненно важных органов, тяжестью течения заболевания и 6-летней выживаемостью. Также Karkouti и соавторы[67] выявили положительную взаимосвязь между риском развития инсульта в периоперационном периоде и наименьшим гематокритом во время операции. Тем не менее, в исследовании когнитивной дисфункции, выполненном Harrison с колл.[68], корреляции между гематокритом и познавательными нарушениями обнаружено не было.

Контроль уровня гликемии

Проблема влияния гипергликемии во время АКШ на частоту развития ПОКД представляется малоизученной. Большинство исследований проведено на относительно малой выборке больных и не имели достаточной мощности, чтобы продемонстрировать сколько-нибудь значимые взаимосвязи между ПОКД и гипергликемией после кардиохирургического вмешательства.[69] Тем не менее в работе Puskas с соавт.[70], основанной на наблюдении за 525 пациентами, перенесшими АКШ, обнаружена взаимосвязь между гипергликемией и снижением когнитивных способностей через 6 недель после операции у пациентов, не имевших сахарного диабета в анамнезе, тогда как у больных с сахарным диабетом гипергликемия не оказывала влияния на послеоперационный когнитивный статус.

Тип оксигенатора

Последнее время оксигенаторы претерпели значительное техническое усовершенствование. В ранних исследованиях сравнивали два типа оксигенаторов (пузырьковые против мембранных). Padayachee и соавт.[71] посредством транскраниального допплеровского исследования продемонстрировали, что мембранные оксигенаторы по сравнению с пузырьковыми дают меньшее количество церебральных микроэмболов. Также два других исследования предположили, что ПОКД снижается в случае использования мембранных, а не пузырьковых оксигенаторов.[72,73] Практически повсеместное применение мембранных оксигенаторов в настоящее время, вероятно, благоприятно влияет на результаты НП тестов.

Проведение АКШ без искусственного кровообращения

Возрождение хирургии коронарных артерий без использования искусственного кровообращения (АКШ off-pump) как обычного явления при многососудистой реваскуляризации миокарда вымостило дорогу для исследований, направленных на определение роли искусственного кровообращения в неврологическом и нейропсихологическом ухудшении после АКШ. Несмотря на то, что многие ранние исследования носили ретроспективный характер и, соответственно, могли иметь ошибку, связанную с тем, что пациенты были специально отобраны для операций АКШ off-pump, они смогли представить некоторые свидетельства в пользу снижения микроэмболизма и инсультов при такого рода вмешательствах. Три недавних мета-анализа,[74-76] несмотря на обнаруженную тенденцию в пользу операций АКШ off-pump по сравнению с традиционной технологией АКШ в отношении частоты развития инсультов, достоверных различий все же не выявили.

Исследования продемонстрировали в равной степени противоречивые нейропсихологические исходы. Худшие когнитивные показатели в первую и десятую недели после операций были обнаружены у пациентов, перенесших традиционное АКШ, по сравнению с таковыми после операций АКШ off-pump.[77] В крупном (N = 281) рандомизированном исследовании также было выявлено лучшее состояние когнитивной сферы у больных через 3 месяца после операций АКШ off-pump; тем не менее эти различия исчезали к 12 месяцу[78] и 5 годам после операции.[79] Субъективная оценка когнитивного состояния также была аналогичной через год после операции.[80] В дальнейшем исследовании van Dijk с колл. в 2004 г.[6] показали, что ранняя когнитивная дисфункция у больных, впервые перенесших АКШ, служит прогностическим критерием ухудшения когнитивного статуса через 3 месяца, однако такое раннее когнитивное ухудшение не было существенным образом обусловлено искусственным кровообращением.

Тактика у больных с атеросклерозом восходящей аорты

Эмболия может быть результатом дислокации атероматозных фрагментов во время работы на аорте, например, при осуществлении ее канюляции. В этой связи заблаговре-

менное определение наличия бляшек в аорте желательно с точки зрения выбора места канюляции или принятия решения о выполнении АКШ без искусственного кровообращения. Выявление бляшек часто осуществляют при пальпации аорты, однако ультразвуковое исследование, без сомнения, более чувствительно, и было показано, что использование такого исследования для определения атероматоза связано со снижением частоты ПОКД.[81]

Фармакологические методы защиты мозга в кардиохирургии

С целью поиска новых способов защиты мозга от любых повреждающих факторов было проведено множество исследований, в которых применялись разные предполагаемые нейропротекторы. Эти работы дали разнообразные результаты (Табл. 89-1), но важно отметить, что многие из них были недостаточной мощности, что делает полученные результаты ненадежными.

Частота встречаемости и факторы риска послеоперационной когнитивной дисфункции после некардиохирургических вмешательств

За более чем 50 лет большое количество исследовательских групп пытались выяснить, ухудшается ли когнитивная функция после некардиохирургических операций. Наиболее ранней является работа Bedford, выполненная в 1955 г. Это было примечательное исследование, давшее начало изучению этой области, однако его результаты базировались на субъективном наблюдении и опросах родственников и медицинского персонала. С помощью таких методов было выявлено, что 7% (18/251) пациентов почтенного возраста, старше 65 лет, становились «слабоумными» (в ином смысле, как это определение использовалось ранее) после перенесенной общей анестезии. Очевидно, здесь не было достаточной верификации, которая, в рамках поставленных задач, означает тестирование когнитивной функции посредством нейропсихологического обследования. Далее на основании изучения 620 пожилых пациентов Simpson с соавт.[82] сообщили об отсутствии достоверной связи между анестезией и сниженными ментальными способностями, тогда как Blundell с соавт.[83] выявили достоверное ухудшение в 50% тестов после операций у 51 пациента 70 лет и старше.

Во многих ранних исследованиях ПОКД отмечалась тенденция к набору малого количества обследуемых. Таким образом, многие эти работы не имели достаточной статистической мощности для определения ПОКД. Кроме того, многие участники были подвергнуты ограниченному количеству тестов, а метод анализа полученных данных часто был неясен и различался между исследованиями. Тем не менее свидетельства в пользу развития ПОКД после некардиохирургических операций стали получать подтверждение. Например, Grinchnik с колл.[20] выявили ПОКД у 45% из 29 обследованных пациентов, средний возраст которых составлял 60 лет, через 6 и 12 недель после торакальных и сосудистых оперативных вмешательств. Подходы к определению ПОКД были аналогичными используемым ранее в кардиохирургии – 20% ухудшение в 20% тестов (оценивали 11 тестовых показателей). В более крупном исследовании приняли участие 98 пациентов, средний возраст которых составлял 73 года, Ancelin с колл.[19] выявили ухудшение как минимум в одном из 28 тестов у 71% пациентов через 9 дней после операции и у 56% пациентов – через 3 месяца. После протезирования коленного сустава ПОКД наблюдалась у 41% пациентов через неделю и у 18% – через 3 месяца.[84] В еще более крупном исследовании (228 пациентов), где анализиро-

Табл. 89-1 Рандомизированные исследования фармакологических вмешательств для снижения когнитивной дисфункции после кардиохирургических операций

Авторы	Год	Препарат	Количество больных	Результат
Nussmeier и соавт.[136]	1986	Тиопентал	182 выполнили тесты	Результаты нейропсихологических тестов не выявили отличий через 5 дней после операции
Roach и соавт.[137]	1999	Пропофол	99 выполнили тесты	Нет значимых отличий через 5-7 или 50-70 дней
Legault и соавт.[138]	1996	Нимодипин	149 набрано, выполнили тесты 65-69%	Нет значимых отличий через неделю, месяц или 6 месяцев (исследование остановлено)
Fish и соавт.[139]	1987	Простациклин	74 выполнили тесты	Нет значимых отличий через неделю или 2 месяца
Grieco и соавт.[140]	1996	GM_1 ганглиозид	25 выполнили тесты	Нет значимых отличий через неделю или 6 месяцев
Arrowsmith и соавт.[46]	1998	Ремацемид	159 выполнили тесты	При оценке частоты встречаемости нет значимых отличий; но при оценке баллов Z-динамики значимо реже ПОКД в группе ремацемида
Butterworth и соавт.[141]	1999	Пегорготеин	58 выполнили тесты	Нет значимых отличий через 5-7 дней или 4-6 недель
Mitchell и соавт.[142]	1999	Лидокаин	42 выполнили тесты	Значимо реже ПОКД в группе лидокаина через 10 дней (40% против 75%) и через 10 недель (46% против 75%)
Wang и соавт.[143]	2002	Лидокаин	88 выполнили тесты	Значимо реже ПОКД в группе лидокаина (19% против 40%) через 9 дней
Kong и соавт.[144]	2002	Клометиазол	219 выполнили тесты	Нет значимых отличий через 4-7 недель
Taggart и соавт.[145]	2003	Лексипафант	135 выполнили тесты	Нет значимых отличий при выписке или через 3 месяца
Mathew и соавт.[146]	2004	Пекселизумаб	800 набрано	Нет значимых отличий через 4 дня или через 30 дней
Harmon и соавт.[147]	2004	Апротинин	35 выполнили тесты	Значимо реже ПОКД в группе апротинина: 94% против 58% через 4 дня и через 6 недель 23% против 55%

вали результаты очень раннего обследования больных старше 64 лет, ПОКД была обнаружена в 16,8% случаев через 1 и 2 дня после некардиохирургических операций. Наличие ПОКД констатировали на основании ухудшения в двух из трех тестовых показателях.[85] Дальнейшие свидетельства развития ПОКД после некардиохирургических вмешательства были обеспечены Williams–Russo с колл.,[22] сообщавшими о ПОКД у 5% из 231 пациента старше 65 лет через 6 месяцев после протезирования коленного сустава. В этой работе ПОКД определяли групповым соглашением, когда отмечалось «клинически значимое ухудшение» в каждом используемом тесте, однако отсутствие контрольной группы не позволило провести сравнение. Одним из важных критических замечаний в адрес всех этих исследований является изучение лишь частоты встречаемости посредством использования общепринятых определений и отсутствие любых контрольных групп.

Напротив, в исследовании ISPOCD[23] участвовало 1218 пожилых пациентов и 176 здоровых добровольцев. Пациенты перенесли большие некардиохирургические вмешательства под общей анестезией. ПОКД была выявлена у 25,8% пациентов через неделю и у 9,9% – через 3 месяца. Это оказалось значимо выше, чем в контрольной группе, где диагностическим критериям ПОКД удовлетворяли только 3,4% и 2,8%, соответственно. Такие находки в дальнейшем были подтверждены результатами одноцентрового исследования, использующего аналогичную методологию, где ПОКД была установлена у 41,4% пациентов старше 60 лет при выписке из клиники и у 12,7% – через 3 месяца после операции.[88] Также Iohom с колл.[15] выявили более частую ПОКД у пациентов, нежели в контрольной группе: у 53% пациентов через 6 недель после лапароскопического вмешательства по сравнению с 23% в группе контроля.

Факторы риска ПОКД после некардиальных операций

В подавляющем большинстве работ, предпринятых для изучения ПОКД, средний возраст включенных в исследование составлял 60 лет,[1] тогда как во многих работах были специально отобраны больные «старшей» возрастной категории. Это делалось, в том числе, в связи с результатами более ранних работ, показавших связь когнитивной дисфункции с «бóльшим возрастом» пациентов. Как бы то ни было, установлено, что возраст является значимым и независимым фактором риска развития ПОКД; например, в исследовании ISPOCD[23] через 3 месяца ПОКД была обнаружена у 7% пациентов в возрасте от 60 до 69 лет, в сравнении с 14% больных старше 69 лет. Также Ancelin с соавт.[19] выявили взаимосвязь между увеличением возраста и ПОКД. Тем не менее, некоторые исследования ПОКД включали более молодых пациентов. Крупнейшее исследование было выполнено группой ISPOCD2, где обследованию подвергли 508 больных среднего возраста (40-59 лет) и 185 человек аналогичного возраста в контрольной группе.[35] ПОКД была обнаружена у 89 из 463 (19,2%) пациентов через 7 дней и у 26 из 422 (6,2%) – через 3 месяца; в контрольной группе эти цифры составляли 7 из 176 (4,0%) через неделю и 7 из 169 (4,1%) через 3 месяца. Различия частоты когнитивных нарушений между пациентами и участниками контрольной группы были статистически значимы (P = 0,001) через неделю, но не через 3 месяца (P = 0,33). Интересно, что когда хирургических пациентов сравнили с предыдущей группой старше 60 лет, было обнаружено, что в группе более молодых пациентов частота ПОКД оказалась значимо меньше через 7 дней (P = 0,0064) и через 3 месяца (P = 0,026) после операции.[35] Эти находки аналогичны сделанным в недавней работе Monk с соллегами,[86] изучавшими 1064 пациента после крупных несердечных операций. Авторы сравнивали 331 пациента в возрасте от 18 до 39 лет, 378 – в возрасте от 40 до 59 лет и 355 – в возрасте 60 лет и старше. К моменту выписки из клиники ПОКД обнаружили у 36,6% наиболее молодых больных, у 30,4% пациентов среднего возраста и у 41,4% – в старшей возрастной группе, причем отличия оказались достоверны между всеми группами. Через 3 месяца частота ПОКД стала одинаковой в группе молодых и средневозрастных пациентов (5,7% и 5,6%, соответственно), но осталась значительно выше в старшей группе (12,7%).

Кроме возраста, были установлены и другие факторы риска. Продолжительность анестезии, респираторные и инфекционные осложнения, повторные операции, а также уровень образования, согласно исследованию ISPOCD1,[23] оказались прогностически важными. Несмотря на то, что в качестве предрасполагающих к ПОКД факторов часто упоминают эпизоды гипоксии и гипотензии, в вышеприведенном исследовании не было обнаружено таких корреляций. Важнейшие результаты проведенных работ в отношении выявления факторов риска ПОКД представлены в Табл. 89-2. Другие исследователи также изучали возможные факторы риска ПОКД. Неблагоприятные цереброваскулярные события в анамнезе считаются значимым фактором риска ПОКД через 3 месяца.[86] Ancelin с колл.[19] выявили взаимосвязь между послеоперационными когнитивными нарушения и увеличением возраста, низким образовательным цензом, плохими результатами предоперационного тестирования, депрессией и видом анестезии (общей против регионарной (эпидуральной)). В исследовании Leung с соавт.,[85] однако, не было обнаружено значимых отличий между различными препаратами для общей анестезии, включая закись азота.

Виды оперативных вмешательств

Малая хирургия

Исследования ПОКД после малых оперативных вмешательств сфокусированы прежде всего на ранних проявлениях нарушений такого рода, развивающихся после оперативных вмешательств в амбулаторной хирургии. Heath с колл.[87] рандомизировали 60 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, которым была проведена анестезия тиопенталом либо пропофолом. В дополнение 30 человек сравнимого возраста включили в качестве контрольной группы. Несмотря на то, что значимые отличия в выполнении нейропсихологических тестов были зафиксированы через 1 и 2 *ч* после операции, это различие исчезло через 24 *ч* после вмешательства. В другом малом исследовании пациентов амбулаторной хирургии не было выявлено различий в результатах НП тестов между 20 больными (в возрасте 21-45 лет) и 10 контрольными пациентами, находившимися в листе ожидания аналогичных операций. Обе группы прошли два тестирования с интервалом около 4 *ч*.[88] В исследовании ISPOCD было набрано 372 пациента, перенесших малые хирургические вмешательства в стационарных либо амбулаторных условиях.[89] Через 7 дней после операций ПОКД выявили у 22 из 323 (6,8%) больных; в том числе у 16 из 164 (9,8%) пациентов после вмеша-

тельств, выполненных в стационаре, и у 5 из 141 (3,5%) – после операций в амбулаторных условиях (P = 0,033), однако распределение больных по группам носило неслучайный характер. Через 3 месяца значимых отличий частоты ПОКД между группами уже не определялось (8,8% у стационарных и 4,5% у амбулаторных пациентов).

Позднее в небольшом исследовании 30 пациентов в возрасте от 65 до 86 лет частота ПОКД через 24 часа после операции составила 47% без значимых различий между группами, где использовали пропофол или севофлуран.[90]

Суммируя, частота ПОКД через неделю после малых хирургических вмешательств представляется значительно меньшей, нежели после крупных операций. Объяснением тому могут служить несколько важных факторов, включая очевидное различие в тяжести хирургической травмы, послеоперационного стрессового ответа, выраженности боли и потребности в аналгетиках. Существуют некоторые свидетельства для предположения о наличии взаимосвязи между воспалительным ответом и продолжительностью периода восстановления после операции. Hall с колл.[91] сообщили о существовании связи между воспалительным ответом, измеряемым на основании уровня интерлейкина (ИЛ)-6, и временем функционального восстановления после протезирования тазобедренного сустава. Взаимосвязи между нормализацией когнитивного статуса и воспалительным ответом представляют собой область текущей исследовательской активности.

Каротидная эндартерэктомия

Каротидная эндартерэктомия считается процедурой, требующей особого внимания (см. Гл. 62).

У пациентов с выраженными (>70% или >90%) стенозами внутренней сонной артерии в послеоперационном периоде могут возникать неврологические осложнения в результате ишемии мозга, эмболии или церебральной гиперперфузии. С другой стороны, некоторые авторы предполагают, что улучшение функций мозга может быть результатом нормализации церебральной перфузии и удаления бляшек, если они являлись источником эмболов. Как бы то ни было, нейропсихологические исследования, выполненные у этой популяции больных, дали противоречивые результаты, что нашло отражение в двух систематических обзорах.[92,93] Улучшение состояния когнитивной сферы после каротидной эндартерэктомии было выявлено в более 50% исследований, в 43% изменений обнаружено не было, а в одном – отметили ухудшение.[93]

Местная анестезия против общей

Если общая анестезия является важным фактором развития ПОКД, тогда логично предположить снижение частоты ПОКД после местной анестезии (см. Гл. 51). В одном исследовании было выявлено значительное отличие частоты ПОКД у 60 пациентов (средний возраст 70 лет), перенесших протезирование тазобедренного сустава под общей или регионарной анестезией. Пациенты были случайным образом разделены по группам, где планировалась общая или эпидуральная анестезия. Хотя формальных НП тестов не проводили, сообщается об «умственных изменениях» (например, проблемах с ориентацией и амнезии в отношении собственной личности), не отмечавшихся ни у одного из 29 больных эпидуральной группы, против 7 из 31 – в группе общей анестезии (P = 0,01).[94]

В рандомизированных исследованиях, где после операции применялись НП тесты, не было получено ясной картины в течение первой послеоперационной недели. В то время как результаты НП тестов оказались значимо лучше при их выполнении в период от 6 *ч* до 4 дней после регионарной анестезии,[12,95,96] после окончания первой послеоперационной недели, т.е. в наиболее вероятное время развития ПОКД (см. ранее), значимых благоприятных эффектов регионарной анестезии уже выявлено не было (Табл. 89-3).

Табл. 89-2 Доля пожилых пациентов с когнитивной дисфункцией после крупных операций, проведенных под общей анестезией, через 1 неделю и 3 месяца, распределенных по предрасполагающим к ПОКД факторам, связанным с пациентом, оперативным вмешательством и видом анестезии

	1 неделя		3 месяца	
	Количество пациентов	**Пациенты с ПОКД**	**Количество пациентов**	**Пациенты с ПОКД**
Возраст (годы)				
60-69	586	135 (23%)	532	39 (7%)
≥70	425	125 (29%)	378	52 (14%)
Образование				
< Высшей школы	576	153 (27%)	518	49 (9%)
Высшая школа	290	76 (26%)	260	26 (10%)
> Высшей школы	145	31 (21%)	132	16 (12%)
Бензодиазепины перед операцией	116	32 (28%)	105	5 (5%)
Длительность анестезии (*мин*)				
≤120	196	37 (19%)	179	20 (11%)
121-240	503	121 (24%)	448	40 (9%)
≥241	312	102 (33%)	283	31 (11%)
Осложнения				
Гипоксемия*	115	30 (26%)	98	11 (11%)
Гипотензия†	229	59 (26%	214	20 (9%)
Респираторные осложнения	99	40 (40%)	88	12 (14%)
Инфекционные осложнения	91	30 (33%)	138	13 (9%)
Повторное оперативное вмешательство	24	13 (54%)	50	7 (14%)

*Один или более эпизодов сатурации гемоглобина кислородом ≤ 80% в течение > 2 *мин*
†Один или более эпизодов среднего артериального давления ≤ 60% в течение ≥30 *мин*

Данные исследования ISPOCD1[23]

Методологические ограничения могут быть важным препятствующим фактором в работах такого рода в силу сложности обеспечения условий слепого исследования в отношении и пациентов, и самих исследователей.

Крупнейшее проведенное до настоящего времени исследование не выявило значимых различий в ПОКД между общей и регионарной анестезией через неделю (общая анестезия = 37/188 (19,7%), регионарная анестезия = 22/176 (12,5%), P = 0,06) или 3 месяца (общая анестезия = 25/175 (14,3%), регионарная анестезия = 23/165 (13,9%), P = 0,93) после операции.[97] У 24 пациентов регионарная анестезия оказалась недостаточной и им пришлось выполнить общее обезболивание. В то время как 35 больным из группы общей анестезии в действительности дополнительно выполняли спинальную или эпидуральную анестезию. Не все из этих 59 больных дошли до завершения обследования, и после их исключения из окончательного анализа провели т.н. персонифицированную оценку каждого протокола, где было обнаружено значимое различие частоты ПОКД между общей (у 33 из 156 (21,2%) человек) и местной анестезией (у 20 из 158 (12,7%) человек) через неделю (P = 0,04) после операции, однако не было найдено таких различий через 3 месяца.

Хотя убедительных свидетельств меньшего влияния регионарной анестезии на когнитивный статус получено не было, показано, что иные осложнения после местной анестезии встречаются реже, нежели в случае проведения общего обезболивания.[98-100]

Сегодня выполнять такие рандомизированные исследования сложно в силу того, что многие пациенты, хирурги и анестезиологи убеждены в отношении вида анестезии, который следует использовать. Поводы для таких взглядов могут существенно разниться, но обычно включают меньшую частоту тромбозов глубоких вен и кровотечений при выполнении местной анестезии.

Этиологические соображения

Этиология ПОКД не определена, но, вероятно, является следствием повреждения клеток головного мозга токсическими субстанциями или гипоксией. В качестве токсических агентов могут выступать препараты, например, общие анестетики или аналгетики, кроме того, хирургически-опосредованный выброс гормонов или воспалительных медиаторов также может быть важным. Гипоксия может развиваться в результате артериальной гипоксемии или недостаточной перфузии вследствие малого сердечного выброса, нарушений распределения кровотока, тромбозов или эмболии.

Препараты

Токсичность анестетиков для центральной нервной системы обсуждалась в течение недавних лет в качестве возможного механизма развития ПОКД. В целом предполагается, что общая анестезия – полностью обратимое состояние, однако это невозможно доказать. В экспериментальных исследованиях на животных было выявлено, что анестетики вызывают несколько вариантов изменений в мозге. Jevtovic–Todorovic с соавт. показали гистологические изменения в мозге в результате воздействия изофлурана, закиси азота, кетамина и мидазолама. В развивающемся мозге крыс был выявлен апоптоз в таламических ядрах и париетальной коре после воздействия изофлурана, причем этот эффект был более выражен, когда добавляли мидазолам или закись азота.[101] Исследование памяти с помощью водного лабиринта выявило худшие результаты у анестезированных крыс по сравнению с контрольными особями. Кроме того, новорожденные мышата демонстрировали явления апоптоза в коре мозга после подкожного введения мидазолама или кетамина[102], а также после введения пропофола или комбинации кетамина с пропофолом или тиопенталом.[103] В коре головного мозга взрослых мышей нейрональная вакуолизация и дегенерация с некрозами были обнаружены в результате действия закиси азота. Нейрональная вакуолизация, однако, представляется обратимой, и уже через 3-х часовой период восстановления вакуолизированные нейроны исчезают, при этом добавление диазепама или изофлурана блокировали развитие нейродегенерации.[104] Эти находки представляются интересными, но они не дают убедительных свидетельств способности общей анестезии вызывать стойкие нейрональные изменения у людей, где закись азота не используется в качестве единственного анестетика. Наконец, нейрональные изменения были продемонстрированы только у взрослых животных, подвергнутых анестезии в гипербарических условиях с концентрацией углекислого газа во вдыхаемой смеси, равной от 1% до 3%.

Апоптоз случался в клетках человеческой нейроглиомы после контакта с изофлураном, кроме того, было обнаружено возрастание уровня белка предшественника амилоида.[105] Нарушение метаболизма белка предшественника амилоида с накоплением β-амилоидного протеина является спецификой болезни Альцгеймера, что делает интересным выяснение способности общих анестетиков стимулировать выработку этого белка.

Другой вероятный эффект анестетиков может быть связан с долговременными изменениями функционирования рецепторов мозга. Снижение холинэргической функции было выявлено при болезни Альцгеймера, тогда как ингибиторы холинэстеразы могут быть полезны для такой категории больных. В одном исследовании в результате анестезии, выполненной посредством повторного интраперитонеального введения пентобарбитала, были выявлены изменения холинэргического связывания в мозге крыс.[106]

Также была показана способность анестетиков вызывать изменения экспрессии генов в мозге и нарушать синтез протеинов, что было обнаружено на основании сравнения содержания протеина в мозговой ткани у анестезированных животных и особей из группы контроля.[107-109] Такие находки, полученные у животных, а также на примерах клеточных культур, сложно экстраполировать в клиническую ситуацию ПОКД у людей. Одним важным ограничением экспериментальных исследований токсичности анестетиков у животных является сложность обеспечения необходимой оксигенации, вентиляции, перфузии и температурной регуляции. В дополнение у новорожденных грызунов, подвергаемых анестезии, может развиваться гипогликемия. В этой связи повреждение мозговых клеток во время анестезии может быть обусловлено иными механизмами, нежели действием препаратов.

Последствия токсичности анестетиков для центральной нервной системы людей изучать гораздо сложнее. Хотя крупные эпидемиологические исследования не выявили выраженных долговременных эффектов анестезии на когнитивный статус, такие исследования

Табл. 89-3 Рандомизированные исследования с использованием нейропсихологического тестирования для сравнения общей и регионарной анестезии

Авторы	Количество участников, выполнивших тесты	Возраст	Время после операции	Оперативные вмешательства	Результаты
O'Dwyer и др.[148]	255	Средний 55 лет	6 *ч*, 24 *ч* и 3 *дн.*	Пластика грыжи	Нет значимых различий
Casati и др.[149]	30	Медиана 84 года	1 и 7 *дн.*	Остеосинтез перелома бедра	Нет значимых различий
Rasmussen и др.[97]	340	Медиана 71 год	3 *мес.*	Смешанные	Нет значимых различий через 3 *мес.* в исходно запланированных группах, но значимые различия через неделю: 21% против 13% в пользу регионарной анестезии в результате персонифицированной оценки результатов тестирования
Somprakit и др.[150]	120	1 группа = средний 37 лет 2 группа = средний 67 лет	1 и 3 *дн.*	Смешанные	Нет значимых различий в целой группе, но старшая группа имела достоверно большую частоту ПОКД
Williams–Russo и др.[22]	231	Медиана 69 лет	1 *нед.* и 6 *мес.*	Протезирование коленного сустава	Нет различий между группами
Campbell и др.[151]	157	Средний 77 лет	24 *ч*, 2 *нед.*, 3 *мес.*	По поводу катаракты	Нет различий между группами
Haan и др.[13]	37	Средний 72 года	4 *дн.* и 3 *мес.*	Урологические	Нет значимых различий
Nielson и др.[152]	64	Средний 69 лет	3 *мес.*	Протезирование коленного сустава	Улучшение: нет различий между группами
Jones и др.[153]	129 50 контрольная группа	>60 лет	3 *мес.*	Протезирование коленного или тазобедренного суставов	Значимое улучшение в 2 из 5 показателей в группе общей анестезии, отсутствие изменений в группе регионарной анестезии (P = 0,03 и 0,04 между группами)
Chung и др.[10]	44	Средний 72 года	6 *ч*, 1, 3, 5 *дн.*, и 1 *мес.*	Урологические	Нет различий
Asbjørn и др.[96]	40	Средний 69 лет	4 Ш и 3 *нед.*	Простатэктомия	Нет различий
Ghoneim и др.[154]	105	Средний 61 год	1-7 *дн.* и 3 *мес*	Смешанные	Нет различий
Hughes и др.[12]	30	Средний 68 лет	24 **ч**, 48 *ч* и 1 *нед.*	Пластика тазобедренного сустава	Нет различий после 1 *нед.*
Chung и др.[95]	44	Средний 72 года	6 **ч**, 1, 3, 5 *дн.* и 1 *мес.*	Резекция предстательной железы	Значимо выше в группе регионарной анестезии через 6 *ч*
Bigler и др.[155]	38	79 лет	1 *нед.* и 3 *мес.*	Остеосинтез перелома бедра	Улучшение в обеих группах без значимых различий между ними
Riis и др.[156]	30	>60 лет	1 *нед.* и 3 *мес.*	Протезирование тазобедренного сустава: общая, эпидуральная, или комбинированная анестезии	Первичное ухудшение от исходных показателей через 4 *дн.* и последующее улучшение без различий в группах
Karhunen и Jöhn[157]	47	Средний 73 года	1 *нед.*	Хирургия катаракты	После 1 *нед.* значимо более выраженное ухудшение в группе регионарной анестезии в одном из двух комбинированных показателях

связаны с важными ограничениями. Например, в исследовании 1257 здоровых субъектов 946 участников ранее уже подвергались как минимум одной общей анестезии, и значимой корреляции между перенесенной анестезией и выполнением когнитивных тестов обнаружено не было.[110] Тем не менее, как обычно случается в ретроспективных исследованиях, участники исследования не могли уверенно вспомнить вид и количество перенесенных анестезий или их дату. Следовательно, о возрасте исследуемых на момент анестезии судить сложно.

Кроме собственно анестетиков, выполнение хирургического вмешательства ассоциировано с приемом других препаратов. Например, аналгетики могут оказывать существенное влияние на когнитивный статус, хотя авторы недавнего систематического обзора пришли к заключению, что вид послеоперационного обезболивания не был значимо связан с когнитивным ухудшением у пожилых пациентов хирургического профиля.[111] Это согласуется с результатами работы, выполненной Johnson с колл.,[35] где применение опиоидов в течение 24 *ч* перед тестированием не оказывало значимого влияния на его результаты. Кроме того, в качестве потенциальных факторов, влияющих на данные НП тестирования пациентов в течение недель или месяцев после операции, нельзя исключить использование иных психоактивных препаратов.

Гормоны

Большие хирургические вмешательства вызывают эндокринный ответ с выбросом гипоталамо-гипофизарно-андреналовых (ГГА) гормонов и гормонов симпатической нервной системы. По данным множества экспериментальных и клинических исследований, когнитивные ухудшения связаны с высоким уровнем глюкокортикоидов.[112,113] Было обнаружено, что кортизол является токсичным для клеток гиппокампа, структура которого играет важнейшую роль в консолидации кратковременной и долговременной памяти и осуществлении вышестоящего контроля за функционированием ГГА оси. Это дало основание появлению гипотезы о том, что повторные стрессовые эпизоды за счет подавления ингибирующего влияния гиппокампа на выброс гормонов ГГА оси способствуют пролонгированной гиперактивации.[114] Этот аспект был изучен у 187 пациентов старше 60 лет, перенесших крупные некардиохирургические операции. Уровень кортизола в слюне измеряли перед операцией, через 1 и 7 дней, а также 3 месяца после нее в двух временных точках: в 08.00 (утром, AM) и в 16.00 (после обеда, PM), собирая образцы слюны в специальные контейнеры (Salivettes). После операции концентрация кортизола в слюне значимо увеличивалась. Дооперационное соотношение между утренней и послеобеденной концентрацией кортизола (am/pm) составляло, соответственно, 2,8 и 2,7 у пациентов с ПОКД через неделю после операции против тех, у кого ПОКД обнаружена не была. Соотношение am/pm в послеоперационном периоде значимо снижалось до, соответственно, 1,9 и 1,6 через неделю после вмешательства ($P = 0,02$ в обоих случаях). Оценив все *am/pm* соотношения, авторы пришли к заключению, что устойчивое его выравнивание было значимо связано с ПОКД через неделю.[115]

В клинических исследованиях сложно оценить возможную связь между когнитивной дисфункцией и высоким уровнем глюкокортикоидов, тем не менее представляется, что паттерн секреции кортизола претерпевает глубокие изменения (т.е. выравнивается) после больших оперативных вмешательств, и такое выравнивание значимо связано с частотой ранней когнитивной дисфункции.

Воспалительные медиаторы

Оперативные вмешательства ассоциируются с важной тканевой реакцией, включающей активацию иммунной системы с выбросом лимфоцитами воспалительных медиаторов. Важные медиаторы включают цитокины, способные инициировать активацию других воспалительных медиаторов и таким образом нарушать функцию мозга прямо или опосредованно.[116,117] Чрезвычайно выраженный воспалительный ответ наблюдается в связи с кардиохирургическими вмешательствами, выполняемыми с искусственным кровообращением, при этом у пациентов с ПОКД после таких операций были выявлены значительно более высокие уровни цитокинов IL-1 и IL-10.[118]

Гипоксия

Церебральная гипоксия, в зависимости от ее выраженности, продолжительности и чувствительности нейронов, может приводить к необратимому повреждению мозга. Доставка кислорода к мозгу зависит от кровотока и концентрации кислорода в артериальной крови, а последняя обусловлена концентрацией гемоглобина и степенью его насыщения кислородом. Гипоксия мозга может быть вызвана редукцией кровотока или артериальной гипоксемией. Применительно к анестезии, невозможность обеспечить вентиляцию легких или нераспознанная интубация пищевода могут приводить к глубокой и продолжительной гипоксемии[119] и, соответственно, повреждению мозга. Умеренное периоперационное снижение артериальной сатурации – обычное явление, однако ее значимость, вероятно, переоценивается, если принять во внимание широкие колебания церебрального кровотока и уровня гемоглобина.[120] Одним из возможных тому объяснений является легкость мониторинга артериальной сатурации посредством пульсоксиметрии. До настоящего времени не было продемонстрировано какой-либо связи между умеренной артериальной гипоксемией и послеоперационными осложнениями, включая ПОКД.[23,121]

Гипоперфузия мозга

Временное снижение церебрального кровотока может вызывать неврологические осложнения или когнитивные нарушения даже без окклюзии мозговых сосудов (см. Гл. 63). Церебральный кровоток регулируется в соответствии с метаболическими потребностями мозга и остается практически постоянным в широких пределах колебаний давления крови (ауторегуляция), что опосредуется через изменение диаметра резистивных сосудов. Такая ауторегуляция сохраняется вплоть до достижения нижнего порога среднего артериального давления, приблизительно соответствующего у здоровых взрослых 50 *мм рт. ст.*, но более высокого – у гипертоников.[122] Ниже этого предела дальнейшая дилатация сосудов не может более компенсировать падение кровотока, и церебральная перфузия снижается. Измерение церебрального кровотока или оксигенации ткани мозга сложно. Существующие технологии включают использование ксенона-133, близкой к инфракрасной спектроскопии, транскраниального допплеров-

ского исследования (которое измеряет реальные скорости) и оценку артериальной сатурации в луковице яремной вены. Все эти технологии имеют серьезные ограничения. Поэтому для оценки церебральной перфузии в клинической практике часто применяют мозговое перфузионное давление. В течение анестезии метаболизм мозга снижается, в связи с чем более низкий церебральный кровоток может быть приемлем. В ранних исследованиях, проведенных в кардиохирургии, было выявлено, что протяженные по времени эпизоды низкого давления крови являются фактором риска развития мозговой дисфункции,[40,123] однако последующие исследования не подтвердили этого.

Тромбоз или эмболия

Инфаркт мозга может быть вызван эмболической или тромботической окклюзией мозговой артерии, в результате чего может развиться некроз ткани мозга, включающей нейроны и клетки глии. В итоге теряется тканевая архитектоника, и хорошо очерченная зона инфаркта может быть выявлена на аутопсии или посредством таких визуализирующих технологий, как компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ). В зависимости от размера и расположения инфаркта симптомов может не быть вообще, но типичной клинической картиной является инсульт. В исследованиях, выполненных в общей популяции, а также среди пациентов хирургического профиля, были выявлены несколько факторов риска развития инсульта. Важным фактором является возраст, тогда как в качестве других выступают вид оперативного вмешательства, наличие сердечной патологии, особенно фибрилляции предсердий, болезни периферических сосудов, цереброваскулярные атаки в анамнезе и сахарный диабет.[124,125] Частота серьезных церебральных осложнений, проявляющихся развитием инсульта после операции, колеблется между 0,2% и 0,7%. Большинство периоперационных инфарктов имеют эмболический генез. Крупные, размером более 200 *мкм* в диаметре, эмболы состоят, как правило, из атероматозного материала или тромбов, источником которых могут быть левые предсердие и желудочек, или аорта.

Микроэмболы менее 200 *мкм* в диаметре типичны, как ранее отмечено, для кардиохирургии. В отличие от макроэмболов они часто могут быть представлены воздушными пузырьками, введенными в венозную циркуляцию, например, через используемые при искусственном кровообращении магистрали контура или артериальные линии. В дополнение парадоксальная эмболизация может случаться из венозных отделов через открытое овальное отверстие в случае снижения венозного давления ниже атмосферного или из костного мозга, если область оперативного вмешательства оказывается выше уровня сердца, а венозные структуры остаются неколлабируемыми, как происходит при операциях на спине, краниотомии, выполняемой в положении сидя, и протезировании коленного сустава.

Было установлено, что микроэмболы могут появляться при протезировании суставов. Этот феномен был целенаправленно изучен у 37 пациентов, где когнитивные функции обследовали с помощью батареи из 13 тестов через неделю и 3 месяца после операции; ПОКД была выявлена у 41% и 18% больных, соответственно, однако значимой связи с наличием микроэмболов, оцениваемым с помощью транскраниального допплеровского исследования, выявлено не было.[84]

Генетические аспекты

Недавно стало очевидно, что индивидуальные различия чувствительности к препаратам, воспалению, травме и иным повреждающим факторам могут быть объяснены полиморфизмом генетической вариабельности. Такие генетические факторы важны в развитии деменции, однако унифицированный фенотип они не определяют.

Аполипопротеин Е (ApoE) – белок, важный для восстановления после повреждений центральной нервной системы.[126] Существуют важные различия между тремя его изоформами ApoE – E2, E3, и E4, которые кодируются, соответственно, аллелями Σ2, Σ3, и Σ4 гена ApoE. Аллель Σ3 – не мутантный тип, встречающийся у 75% представителей европейской популяции, тогда как Σ2 и Σ4 являются не столь частыми.[127] Существует предположение, что аллель Σ4 увеличивает риск болезни Альцгеймера, а также связана с плохим прогнозом после повреждений головы.[128-130] Возможные связи между наличием аллели Σ4 и развитием ПОКД после кардиохирургических операций изучались, однако в литературе встречается противоречивая информация.[131,132] Вероятная зависимость между наличием аллели Σ4 и развитием ПОКД после некардиохирургических операций была изучена у 976 пациентов 40 лет и старше: аллель Σ4 не была фактором риска ПОКД через неделю (P = 0,49) или 3 месяца после некардиохирургических вмешательств (P = 0,28).[133] Тем не менее, представляется, что существует значимая зависимость между ПОКД и наличием аллели Σ4 у пациентов, перенесших операции на сонных артериях.[134]

Другие генетические факторы также могут быть важными в общей популяции хирургических больных; например, индивидуальные различия в характере воспалительного ответа и особенностях метаболизма препаратов, связанных с полиморфизмом метаболических систем цитохрома P-450, хорошо описаны. Очень медленный метаболизм определенных препаратов может быть связан с пролонгированным восстановлением, а очень быстрый – приводить к высоким концентрациям промежуточных продуктов деградации.[135] Обе эти ситуации способны вызвать нарушение функций рецепторов, однако их взаимосвязь с ПОКД, если она вообще существует, еще нужно установить.

Клиническая значимость ПОКД

Мы обсудили возможности выявления ПОКД и ее вероятные причины, но какова клиническая значимость ПОКД, коль скоро она развилась и была диагностирована? Наиболее часто обсуждаемая клиническая ситуация касается пожилого больного, чьи когнитивные способности, особенно память, оказались глубоко нарушенными после оперативного вмешательства. По описаниям родственников пациент утратил работоспособность и потерял намерения и интересы в отношении деятельности, которая ранее его очень занимала. У пенсионера это может быть игра в карты и разгадывание головоломок. Такие ухудшения могут оказаться особенно заметными у пациентов при их возвращении на работу, когда рутинные задачи, оказывается, невозможно выполнить прежним образом и с прежней скоростью, как перед операцией. Такие трудности не являются необычными и для людей среднего или молодого

возраста, которые также могут ощущать некоторую утрату в познавательной сфере.

Одним важным вопросом является, действительно ли ПОКД приводит к ухудшению способностей, необходимых в рутинной ежедневной деятельности. В одном исследовании пожилых пациентов, перенесших крупные несердечные операции под общей анестезией, через 3 месяца после оперативных вмешательств были выявлены статистически значимые корреляции между ПОКД и снижением ежедневной активности.[23] Эти результаты не согласуются с выводами другой работы, где ПОКД у пожилых больных после малых операций не была связана с эффективной ежедневной деятельностью (ЭЕД).[89,97] В другом исследовании пациентов среднего возраста, выполненном Johnson с колл.,[35] была обнаружена статистически значимая корреляция между ПОКД через неделю после операции и снижение ЭЕД в это же время; эти результаты были получены на основании изучения мнений родственников через 3 месяца после операций. Также была выявлена статистически значимая корреляция между ПОКД через 3 месяца и результатами анкетирования пациентов и их родственников с помощью опросника субъективного когнитивного функционирования (СГФ, SCF), однако только 7% больных, имевших увеличенное количество SCF баллов, в действительности имели ПОКД. Корреляции между ПОКД и депрессией, оцениваемой шкалой гериатрической депрессии (ШГД, GDS), обнаружено не было. Однако Moller с соавт.[23] совместно с другими исследователями ПОКД в кардиохирургических условиях[36] не выявили корреляции между субъективными оценками наличия познавательных нарушений и ПОКД, а также ПОКД и депрессией, оцениваемой шкалой Занга для самооценки депрессии (Zung depression rating scale).

Благодарность

Подразделы этой главы основаны на работах Rasmussen LS: Postoperative cognitive dysfunction: Incidence and prevention. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 20:315-330, 2006; и Rasmussen LS: Postoperative cognitive dysfunction-incidence, risk factors, and correlation with biochemical markers for brain damage (thesis). Copenhagen, 2007.

Литература

1. Newman S, Stygall J, Hirani S, et al: Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery. Anesthesiology 106:572-590, 2007.
2. Newman S: Analysis and interpretation of neuropsychologic tests in cardiac surgery. Ann Thorac Surg 59:1351-1355, 1995.
3. Burker EJ, Blumenthal JA, Feldman M, et al: The Mini Mental State Exam as a predictor of neuropsychological functioning after cardiac surgery. Int J Psychiatry Med 25:263-276, 1995.
4. Newman MF, Kirchner JL, Phillips–Bute B, et al: Neurological Outcomes Research Group and the Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors Investigators. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary artery bypass surgery. N Engl J Med 344:395-402, 2001.
5. Stygall J, Fitzgerald G, Steed L, et al: Cognitive change five years after coronary artery bypass surgery. Health Psychol 22:579-586, 2003.
6. van Dijk D, Moons KGM, Keizer AMA, et al for the Ocopus Study Group. Association between early and three month cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary bypass surgery. Heart 90:431-434, 2004.
7. Chung F, Seyone C, Dyck B, et al: Age-related cognitive recovery after general anesthesia. Anesth Analg 71:217-224, 1990.
8. Day JJ, Bayer AJ, McMahon M, et al: Thiamine status, vitamin supplements and postoperative confusion. Age Aging 17:29-34, 1988.
9. Billig N, Stockton P, Cohen–Mansfield J: Cognitive and affective changes after cataract surgery in an elderly population. Am J Geriatr Psychiatry 4:29-38, 1996.
10. Chung FF, Chung A, Meier RH, et al: Comparison of perioperative mental function after general anaesthesia and spinal anaesthesia with intravenous sedation. Can J Anaesth 36:382-387, 1989.
11. Goldstein MZ, Fogel BS: Cognitive change after elective surgery in nondemented older adults. Am J Geriatr Psychiatry 1:118-125, 1993.
12. Hughes D, Bowes JB, Brown MW: Changes in memory following general or spinal anaesthesia for hip arthroplasty. Anaesthesia 43:114-117, 1988.
13. Haan J, van Kleef JW, Bloem BR, et al: Cognitive function after spinal or general anesthesia for transurethral prostatectomy in elderly men. J Am Geriatr Soc 39:596-600, 1991.
14. Rasmussen LS, Christiansen M, Rasmussen H, et al: Do blood concentrations of neurone specific enolase and S-100 beta protein reflect cognitive dysfunction after abdominal surgery? Br J Anaesth 84:242-244, 2000.
15. Iohom G, Szarvas S, Larney V, et al: Perioperative plasma concentrations of stable nitric oxide products are predictive of cognitive dysfunction after laparoscopic cholecystectomy. Anesth Analg 99:1245-1252, 2004.
16. Farrag AK, Khadr EM, Abdel–Aleem H, Rageh TA: Effect of surgical menopause on cognitive functions. Dement Geriatr Cogn Disord 13:193-198, 2002.
17. Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NE, et al: Neurologic and neuropsychological morbidity following major surgery: Comparison of coronary artery bypass and peripheral vascular surgery. Stroke 18:700-707, 1987.
18. Treasure T, Smith PL, Newman S, et al: Impairment of cerebral function following cardiac and other major surgery. Eur J Cardiothorac Surg 3:216-221, 1989.
19. Ancelin ML, de Roquefeuil G, Ledesert B, et al: Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning and depressive symptomatology in the elderly. Br J Psychiatry 178:360-366, 2001.
20. Grichnik KP, Ijsselmuiden AJ, D'Amico TA, et al: Cognitive decline after major noncardiac operations: A preliminary prospective study. Ann Thorac Surg 68:1786-1791, 1999.
21. Gilberstadt H, Aberwald R, Crosbie S, et al: Effect of surgery on psychological and social functioning in elderly patients. Arch Intern Med 122:109-115, 1968.
22. Williams–Russo P, Sharrock NE, Mattis S, et al: Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults: A randomized trial. JAMA 274:44-50, 1995.
23. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al for the ISPOCD investigators. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. Lancet 351:857-861, 1998.
24. Borowicz LM, Goldsborough MA, Selnes OA, McKhann GM: Neuropsychologic change after cardiac surgery: A critical review. J Cardiothorac Vasc Anesth 10:105-111, 1996.
25. Selnes OA, Royall RM, Grega MA, et al: Cognitive changes 5 years after bypass grafting. Arch Neurol 58:598-604, 2001.
26. Jensen MK, Sorensen TI, Andersen AT, et al: A prospective study of the association between smoking and later alcohol drinking in the general population. Addiction 98:355-363, 2003.
27. Rodig G, Rak A, Kasprzak P, Hobbhahn J: Evaluation of self-reported failures in cognitive function after cardiac and noncardiac surgery. Anaesthesia 63:516, 1999.
28. Khatri P, Babyak M, Clancy C, et al: Perception of cognitive function in older adults following coronary artery bypass surgery. Health Psychol 18:301-306, 1999.
29. Selnes OA, Grega MA, Borowicz LM Jr, et al: Self-reported memory symptoms with coronary artery disease: A prospective study of CABG patients and nonsurgical controls. Cog Behav Neurol 17:148-156, 2004.
30. Ward B, Imarengiaye C, Peirovy J, Chung F: Cognitive function is minimally impaired after ambulatory surgery. Can J Anesth 52:1017-1021, 2005.
31. Elliott D, Lazarus R, Leeder SR: Proxy respondents reliably assessed the quality of life of elective cardiac surgery patients. J Clin Epidemiol 59:153-159, 2006.
32. Thornton EW, Groom C, Fabri BM, et al: Quality of life outcomes after coronary artery bypass graft surgery: Relationship to neuropsychologic deficit. J Thorac Cardiovasc Surg 130:1022-1027, 2005.
33. Bergh C, Backstrom, Jonsson H, et al: In the eye of both patient and spouse: Memory is poor 1 to 2 years after coronary bypass and angioplasty. Ann Thorac Surg 4:689-694, 2002.
34. Gallo LC, Malek MJ, Gilbertson AD, Moore JL: Perceived cognitive function and emotional distress following coronary artery bypass surgery. J Behav Med 28:433-442, 2005.
35. Johnson T, Monk T, Rasmussen LS, et al for the

ISPOCD2 investigators. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. Anesthesiology 96:1351-1357, 2002.
36. Newman S, Klinger L, Venn G, et al: Subjective reports of cognition in relation to assessed cognitive performance following coronary artery bypass surgery. J Psychosom Res 33:227-233, 1989.
37. Vingerhoets G, De Soete G, Jannes C: Subjective complaints versus neuropsychological test performance after cardiopulmonary bypass. J Psychosom Res 39:843-853, 1995.
38. Newman MF, Mathew JP, Grocott HP, et al: Central nervous system injury associated with cardiac surgery. Lancet 368:694-703, 2006.
39. Murkin JM, Newman SP, Stump DA, Blumenthal JA: Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. Ann Thorac Surg 59:1289-1295, 1995.
40. Smith P, Treasure T, Newman S, et al: Cerebral consequences of cardiopulmonary bypass. Lancet 1:823-825, 1986.
41. Venn G, Sherry K, Treasure T, et al: Cerebral blood flow during cardiopulmonary bypass. Eur J Cardiothorac Surg 2:360-363, 1988.
42. Brown WR, Moody DM, Challa VR, et al: Longer duration or cardiopulmonary bypass is associated with greater numbers of microemboli. Stroke 31: 707-713, 2000.
43. Stump DA, Rogers AT, Hammon JW, Newman SP: Cerebral emboli and cognitive outcome after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 10:113-119, 1996.
44. Clark RE, Brillman J, Davis DA, et al: Microemboli during coronary artery bypass grafting: Genesis and effect on outcome. J Thorac Cardiovasc Surg 109:249-258, 1995.
45. Sylivris S, Levi C, Matalanis G, et al: Pattern and significance of cerebral microemboli during coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 66:1674-1678, 1998.
46. Arrowsmith JE, Harrison MJG, Newman SP, et al: Neuroprotection of the brain during cardiopulmonary bypass: A randomized trial of remacemide during coronary artery bypass in 171 patients. Stroke 29:2357-2362, 1998.
47. Stroobant N, van Nooten G, van Bellegham Y, Vingerhouts G: Relationship between neurocognitive impairment, embolic load, and cerebrovascular reactivity following on- and off-pump coronary artery bypass grafting. Chest 127:1967-1976, 2005.
48. Patel RL, Turtle MR, Chambers DJ, et al: Alpha-stat acid-base regulation during cardiopulmonary bypass improves neuropsychologic outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 111:1267-1279, 1996.
49. Stephan H, Weyland A, , et al: Acid-base management during hypothermic cardiopulmonary bypass does not affect cerebral metabolism but does affect blood flow and neurological outcome. Br J Anaesth 69:51-57, 1992.
50. Bashein G, Townes BD, Nessley MA: A randomised trial of carbon dioxide management during hypothermic cardiopulmonary bypass. Anaesthesiology 72:7-15, 1990.
51. Murkin JM, Martzke JS, Buchan AM, et al: A randomised study of the influence of perfusion technique and pH management strategy in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery. II. Neurologic and cognitive outcomes. J Thorac Cardiovasc Surg 110:346-362, 1995.
52. Martin TD, Craver JM, Gott JP, et al: Prospective, randomised trial of retrograde warm blood cardioplegia: Myocardial benefit and neurologic threat. Ann Thorac Surg 57:298-302, 1994.
53. Mora CT, Henson MB, Weintraub WS, et al: The effect of temperature management during cardiopulmonary bypass on neurologic outcomes in patients undergoing coronary artery revascularisation. J Thorac Cardiovasc Surg 112:514-522, 1996.
54. Regragui I, Birdi I, Izzat MB, et al: The effects of cardiopulmonary bypass temperature on neuropsychological outcome after coronary artery operations: A prospective randomised trial. J Thorac Cardiovasc Surg 112:1036-1045, 1996.
55. Heyer E, Adams D, Delphin E, et al: Cerebral dysfunction after coronary artery bypass grafting done with mild or moderate hypothermia. J Thorac Cardiovasc Surg 114:270-277, 1997.
56. McLean RF, Wong BI, Naylor CD, et al: Cardiopulmonary bypass, temperature, and cerebral nervous system dysfunction. Circulation 90:250-255, 1994.
57. Ploude G, Leduc A, Morin J, et al: Temperature during cardiopulmonary bypass for coronary artery operations does not influence postoperative cognitive function: A prospective randomized trial. J Thorac Cardiovasc Surg 114:123-128, 1997.
58. Buss MI, McLean RF, Wong BI, et al: Cardiopulmonary bypass, rewarming and central nervous system dysfunction. Ann Thorac Surg 61:1423-1427, 1996.
59. Nathan HJ, Wells GA, Munson JL, Wozny D: Neuroprotective effect of mild hypothermia in patients undergoing coronary artery with cardiopulmonary bypass: A randomized trial. Circulation 104(Suppl I):I-85-I-91, 2001.
60. Nathan HJ, Rodriguez R, Wozny D, et al: Neuroprotective effect of mild hypothermia in patients undergoing coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass: Five-year follow-up of a randomized trial. J Thorac Cardiovasc Surg 133: 1206-1211, 2007.
61. Grocott HP, Mackensen GB, Grigore AM, et al, and the Neurologic Outcomes Research Group (NORG) and the Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors (CARE) Investigators: Postoperative hyperthermia is associated with cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery. Stroke 33:537-541, 2002.
62. Padayachee TS, Parsons S, Theobald R, et al: The effect of arterial filtration on reduction of gaseous microemboli in the middle cerebral artery during cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 45:647-649, 1988.
63. Pugsley W, Klinger L, Paschalis C, et al: The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. Stroke 25:1393-1399, 1994.
64. Aris A, Solanes H, Camera ML, et al: Arterial line filtration during cardiopulmonary bypass: Neurologic, neuropsychologic, and haematologic studies. J Thorac Cardiovasc Surg 91:526-533, 1986.
65. Garvey JW, Willner A, Wolpwitz A, et al: The effect of arterial filtration during open heart surgery on cerebral function. Circulation 68(Suppl II):II-125-II-128, 1983.
66. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, et al: Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: Should current practice be changed? J Thorac Cardiovascular Surg 125:1438-1450, 2003.
67. Karkouti K, Djaini G, Borger M, et al: Low hematocrit during cardiopulmonary bypass is associated with increased risk of preoperative stroke in cardiac surgery. Ann Thorac Surg 80:1381-1387, 2005.
68. Harrison MJG, Stygall J, Whitaker DC, et al: Hematocrit during cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 82:1166, 2006.
69. Grocott HP, Yoshitani K: Neuroprotection during cardiac surgery. J Anesth 21:367-377, 2007.
70. Puskas F, Grocott HP, White WD, et al: Intraoperative hyperglycemia and cognitive decline after CABG. Ann Thorac Surg 84:1467-1473, 2007.
71. Padayachee TS, Parsons S, Theobald R, et al: The detection of microemboli in the middle cerebral artery during cardiopulmonary bypass: A transcranial Doppler ultrasound investigation using membrane and bubble oxygenators. Ann Thorac Surg 44:298-302, 1987.
72. Carlson R, Lande A, Landis B, et al: The Lande–Edwards membrane oxygenator during heart surgery: Oxygen transfer, microemboli counts, and Bender–Gestalt Visual Motor Tests scores. J Thorac Cardiovasc Surg 66:894-905, 1973.
73. Smith P, Blauth C, Newman S, et al: Cerebral microembolism and neuropsychological outcome following coronary artery bypass surgery (CABS) with either membrane or bubble oxygenator. In Willner A, Rodewald G (eds): Impact of cardiac surgery on quality of life. New York, Plenum, 1990, pp 337-342.
74. van der Heijden GJMG, Nathoe HM, Jansen EWL, Grobbee DE: Meta-analysis on the effect of off-pump coronary bypass surgery. Eur J Cardiothorac Surg 26:81-84, 2004.
75. Parolari A, Alamanni F, Cannata A, et al: Off-pump versus on-pump coronary artery bypass: Meta-analysis of currently available randomized trials. Ann Thorac Surg 76:37-40, 2003.
76. Cheng DC, Bainbridge D, Martin JE, Novick RJ: Does off-pump coronary artery bypass reduce mortality, morbidity, and resource utilization when compared with conventional coronary artery bypass? A meta-analysis of randomised trials. Anesthesiology 102:188-203, 2005.
77. Zamvar V, Williams D, Hall J, et al: Assessment of neurocognitive impairment after off-pump and on-pump techniques for coronary artery bypass graft surgery: Prospective randomised controlled trial. BMJ 325:1268-1271, 2002.
78. van Dijk D, Jansen EWL, Hijman R, et al: Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass surgery: A randomized trial. JAMA 287:1405-1412, 2002.
79. van Dijk D, Spoor M, Hijman R, et al: Cognitive and cardiac outcomes 5 years after off-pump vs on-pump coronary artery bypass graft surgery. JAMA 297:701-708, 2007.
80. Keizer A, Hijman R, van Dijk D, et al: Cognitive self-assessment one year after on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 75:835-839, 2003.
81. Royse AG, Royse CF, Ajani AE, et al: Reduced neuropsychological dysfunction using epiaortic echocardiography and the exclusive Y graft. Ann Thorac Surg 69:1431-1438, 2000.
82. Simpson BR, Williams M, Scott JF, Smith AC: The effects of anaesthesia and elective surgery on old people. Lancet 2:887-893, 1961.
83. Blundell E: A psychological study of the effects of surgery on eighty-six elderly patients. Br J Soc Clin Psychol 6:297-303, 1967.
84. Rodriguez RA, Tellier A, Grabowski J, et al: Cognitive dysfunction after total knee arthroplasty. J Arthroplasty 20:763-771, 2005.
85. Leung JM, Sands LP, Vaurio, Wang Y: Nitrous oxide does not change the incidence of postoperative delirium or cognitive decline in elderly surgical patients. Br J Anaesth 96:754-760, 2006.
86. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, et al: Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. Anesthesiology 108:18-30, 2008.
87. Heath PJ, Ogg TW, Gilks WR: Recovery after day-case anesthesia: A 24-hour comparison of recovery after thiopentone or propofol anaesthesia. Anaesthesia 45:911-915, 1990.
88. Cohen RL, MacKenzie AI: Anaesthesia and cognitive functioning: Mental function in postoperative day patients at time of their release. Anaesthesia 37:47-52, 1982.
89. Canet J, Raeder J, Rasmussen LS, et al: Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. Acta Anaesthesiol Scand 47:1204-1210, 2003.

90. Rohan D, Buggy DJ, Crowley S, et al: Increased incidence of postoperative cognitive dysfunction 24 hr after minor surgery in the elderly. Can J Anaesth 52:137-142, 2005.
91. Hall GM, Peerbhoy D, Shenkin A, et al: Relationship of the functional recovery after hip arthroplasty to the neuroendocrine and inflammatory responses. Br J Anaesth 87:537-542, 2001.
92. Irvine CD, Gardner FV, Davies AH, Lamont PM: Cognitive testing in patients undergoing carotid endarterectomy. Eur J Vasc Endovasc Surg 15:195-204, 1998.
93. Lunn S, Crawley F, Harrison MJ, et al: Impact of carotid endarterectomy upon cognitive functioning: A systematic review of the literature. Cerebrovasc Dis 9:74-81, 1999.
94. Hole A, Terjesen T, Breivik H: Epidural versus general anaesthesia for total hip arthroplasty in elderly patients. Acta Anaesth Scand 24:279-287, 1980.
95. Chung FF, Meier RH, Lautenschlager E, et al: General or spinal anesthesia: Which is better in the elderly? Anesthesiology 67:422-427, 1987.
96. Asbjorn J, Jakobsen BW, Pilegaard HK, et al: Mental function in elderly men after surgery during epidural analgesia. Acta Anaesthesiol Scand 33:369-373, 1989.
97. Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, et al, for the ISPOCD2 Investigators: Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. Acta Anaesthesiol Scand 47:260-266, 2003.
98. Jorgensen LN, Rasmussen LS, Nielson PT, et al: Antithrombotic efficacy of continuous extradural analgesia after knee replacement. Br J Anaesth 66:8-12, 1991.
99. Modig J, Borg T, Karlstrom G, et al: Thromboembolism after total hip replacement: Role of epidural and general anesthesia. Anesth Analg 62:174-180, 1983.
100. Rodgers A, Walker N, Schug S, et al: Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: Results from overview of randomised trials. BMJ 21:1-12, 2000.
101. Jevtovic–Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, et al: Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. J Neurosci 23:876-882, 2003.
102. Young C, Jevtovic–Todorovic V, Qin YQ, et al: Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to reduce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain. Br J Pharmacol 146:189-197, 2005.
103. Fredriksson A, Pontén E, Gordh T, Eriksson P: Neonatal exposure to a combination of *N*-methyl-D-aspartate and gamma-aminobutyric acid type A receptor anesthetic agents potentiates apoptotic neurodegeneration and persistent behavioral deficits. Anesthesiology 107:427-436, 2007.
104. Jevtovic–Todorovic V, Beals J, Benshoff N, Olney JW: Prolonged exposure to inhalational anesthetic nitrous oxide kills neurons in adult rat brain. Neuroscience 122:609-616, 2003.
105. Xie Z, Dong Y, Maeda U, et al: Isoflurane-induced apoptosis: A potential pathogenic link between delirium and dementia. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 61A:1300-1306, 2006.
106. Hanning CD, Blokland A, Johnson M, Perry EK: Effects of repeated anaesthesia on central cholinergic function in the rat cerebral cortex. Eur J Anaesthesiol 20:93-97, 2003.
107. Marota JJ, Crosby G, Uhl GR: Selective effects of pentobarbital and halothane on c-fos and jun-B gene expression in rat brain. Anesthesiology 77:365-371, 1992.
108. Hamaya Y, Takeda T, Dohi S, et al: The effects of pentobarbital, isoflurane, and propofol on immediate-early gene expression in the vital organs of the rat. Anesth Analg 90:1177-1183, 2000.
109. Culley DJ, Yukhananov RY, Xie Z, et al: Altered hippocampal gene expression 2 days after general anesthesia in rats. Eur J Pharmacol 549:71-78, 2006.
110. Dijkstra JB, Van Boxtel MP, Houx PJ, Jolles J: An operation under general anaesthesia as a risk factor for age-related cognitive decline: results from a large cross-sectional population study. J Am Geriatr Soc 46:1258-1265, 1998.
111. Fong HK, Sands LP, Leung JM: The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients: A systematic review. Anesth Analg 102:1255-1266, 2006.
112. Newcomer JW, Craft S, Hershey T, et al: Glucocorticoid-induced impairment in declarative memory performance in adult humans. J Neurosci 14:2047-2053, 1994.
113. McEwen B, Sapolsky RM: Stress and cognitive function. Curr Opin Neurobiol 5:205-216, 1995.
114. O'Brien JT: The 'glucocorticoid cascade' hypothesis in man. Br J Psychiatry 170:199-201, 1997.
115. Rasmussen LS, O'Brien JT, Silverstein JH, et al, ISPOCD2 Investigators. Is peri-operative cortisol secretion related to post-operative cognitive dysfunction? Acta Anaesthesiol Scand 49:1225-1231, 2005.
116. Kohl BA, Deutschman CS: The inflammatory response to surgery and trauma. Curr Opin Crit Care 12:325-332, 2006.
117. Lucas SM, Rothwell NJ, Gibson RM: The role of inflammation in CNS injury and disease. Br J Pharmacol 147(Suppl 1):S232-S240, 2006.
118. Ramlawi B, Rudolph JL, Mieno S et al.: C-Reactive protein and inflammatory response associated to neurocognitive decline following cardiac surgery. Surgery 140:221-226, 2006.
119. Caplan RA, Posner KL, Ward RJ, Cheney FW: Adverse respiratory events in anesthesia: A closed claims analysis. Anesthesiology 72:828-833, 1990.
120. Rosenberg J, Wildschiodtz G, Pedersen MH, et al: Late postoperative nocturnal episodic hypoxaemia and associated sleep pattern. Br J Anaesth 72:145-150, 1994.
121. Moller JT, Svennild I, Johannessen NW, et al: Perioperative monitoring with pulse oximetry and late postoperative cognitive dysfunction. Br J Anaesth 71:340-347, 1993.
122. Strandgaard S: Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients: The modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, drug induced hypotension. Circulation 53:720-727, 1976.
123. Stockard JJ, Bickford RG, Schauble JF: Pressure-dependent cerebral ischemia during cardiopulmonary bypass. Neurology 23:521-529, 1973.
124. Kam PC, Calcroft RM: Peri-operative stroke in general surgical patients. Anaesthesia 52:879-883, 1997.
125. Selim M: Perioperative stroke. N Engl J Med 356:706-713, 2007.
126. Mahley RW, Rall SC Jr: Apolipoprotein E far more than a lipid transport protein. Annu Rev Genomics Hum Genet 1:507-537, 2000.
127. Gerdes LU, Klausen IC, Sihm I, Faergeman O: Apolipoprotein E polymorphism in a Danish population compared to findings in 45 other study populations around the world. Gent Epidemiol 9:15-67, 1992.
128. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al: Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. Science 261:921-923, 1993.
129. Teasdale GM, Nicoll JA, Murray G, Fiddes M: Association of apolipoprotein E polymorphism with outcome after head injury. Lancet 350:1069-1071, 1997.
130. Laskowitz DT, Horsburgh, Roses AD: Apolipoprotein E and the CNS response to injury. J Cereb Blood Flow Metab 18:465-471, 1998.
131. Tardiff BE, Newman MF, Saunders AM, et al: Preliminary report of a genetic basis for cognitive decline after cardiac operations. Ann Thorac Surg 64:715-720, 1997.
132. Steed L, Kong R, Stygall J, et al: The role of apolipoprotein E in cognitive decline after cardiac operation. Ann Thorac Surg 71:823-826, 2001.
133. Abildstrom H, Christiansen M, Siersma VD, Rasmussen LS, ISPOCD2 investigators: Apolipoprotein E genotype and cognitive dysfunction after noncardiac surgery. Anesthesiology 101:855-861, 2004.
134. Heyer EJ, Wilson DA, Sahlein DH, et al: APOE-epsilon4 predisposes to cognitive dysfunction following uncomplicated carotid endarterectomy. Neurology 65:1759-1763, 2005.
135. Galley HF, Mahdy A, Lowes DA: Pharmacogenetics and anasthesiologists. Pharmacogenomics 6:849-856, 2005.
136. Nussmeier NA, Arlund C, Slogoff S: Neuropsychiatric complications after cardiopulmonary bypass: Cerebral protection by a barbiturate. Anesthesiology 64:165-170, 1986.
137. Roach GW, Newman MF, Murkin JM, et al: Ineffectiveness of burst suppression in therapy in mitigating perioperative cerebrovascular dysfunction. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research group. Anesthesiology 90:1255-1264, 1999.
138. Legault C, Furberg CD, Wagenknecht LE, et al: Nimodipine neuroprotection in cardiac valve replacement: Report of an early terminated trial. Stroke 27:593-598, 1996.
139. Fish KJ, Helms KN, Sarnquist FH, et al: A prospective, randomized study of the effects of prostacyclin on neuropsychologic dysfunction after coronary artery operation. J Thorac Cardiovasc Surg 93:609-615, 1987.
140. Grieco G, d'Hollosy M, Culliford AT, Jonas S: Evaluating neuroprotective agents for clinical anti-ischemic benefit using neurological and neuropsychological changes after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. Methodological strategies and results of a double-blind, placebo-controlled trial of GM1 ganglioside. Stroke 27:858-874, 1996.
141. Butterworth J, Legault C, Stump DA, et al: A randomized blinded trial of antioxidant pegorgotein: No reduction in neuropsychological deficits, inotropic drug support, or myocardial ischemia after coronary artery bypass surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 13:690-694, 1999.
142. Mitchell SJ, Pellett O, Gorman DF: Cerebral protection by lidocaine during cardiac operations. Ann Thorac Surg 67:1117-1124, 1999.
143. Wang D, Wu X, Li J, et al: The effect of lidocaine on early postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery. Anesth Analg 95:1134-1141, 2002.
144. Kong RS, Butterworth J, Aveling W, et al: Clinical trial of the neuroprotectant clomethiazole in coronary artery bypass graft surgery: A randomized controlled trial. Anesthesiology 97:585-591, 2002.
145. Taggart DP, Browne SM, Wade DT, Halligan PW: Neuroprotection during cardiac surgery: A randomised trial of platelet activating factor antagonist. Heart 89:897-900, 2003.
146. Mathew JP, Shernan SK, White WD, et al: Preliminary report of the effects of complement suppression with pexelizumab on neurocognitive decline after coronary artery bypass graft surgery. Stroke 35:2335-2339, 2004.
147. Harmon DC, Ghori KG, Eustace NP et al: Apo-

tinin decreases the incidence of cognitive deficit following CABG and cardiopulmonary bypass: a pilot randomized controlled study. Can J Anaesth 51:1002-1009, 2004.

148. O'Dwyer PJ, Serpell MG, Millar K, et al: Local or general anesthesia for open hernia repair: A randomised trial. Ann Surg 237:574-579, 2003.
149. Casati A, Aldegheri G, Vinciguerra F, et al: Randomized comparison between sevoflurane anaesthesia and unilateral spinal anaesthesia in elderly patients undergoing orthopaedic surgery. Eur J Anaesth 20:640-646, 2003.
150. Somprakit P, Lertakyamanee J, Satraratanamai C, et al: Mental state change after general and regional anesthesia in adults and elderly patients: A randomized clinical trial. J Med Assoc Thai 85(Suppl 3):S875-S883, 2002.
151. Campbell DN, Lim M, Muir MK, et al: A prospective randomised study of local versus general anaesthesia for cataract surgery. Anaesthesia 48:422-428, 1993.
152. Nielson WR, Gelb AW, Casey JE, et al: Long-term cognitive and social sequelae of general versus regional anesthesia during arthroplasty in the elderly. Anesthesiology 73:1103-1109, 1990.
153. Jones MJ, Piggott SE, Vaughan RS, et al: Cognitive and functional competence after anaesthesia in aged over 60: Controlled trial of general and regional anaesthesia for elective hip or knee replacement. BMJ 300:1683-1687, 1990.
154. Ghoneim MM, Hinrichs JV, O'Hara MW, et al: Comparison of psychologic and cognitive functions after general or regional anesthesia. Anesthesiology 69:507-515, 1988.
155. Bigler D, Adelhoj B, Petring OU, Pederson NO: Mental function and morbidity after acute hip surgery during spinal and general anaesthesia. Anaesthesia 40:672-676, 1985.
156. Riis J, Lomholt B, Haxholdt O, et al: Immediate and long-term mental recovery from general versus epidural anesthesia in elderly patients. Acta Anesthesiol Scand 27:44-49, 1983.
157. Karhunen U, Jonn G: A comparison of memory function following local and general anaesthesia for extraction of senile cataract. Acta Anaesthesiol Scand 26:291-296, 1982.

Steven Roth
Перевод А.М. Варвинского
Редактор перевода К.М. Лебединский

90 Послеоперационная потеря зрения

Ключевые моменты

1. Потеря зрения после анестезии – это редкое, но сокрушительное осложнение, которое возникает чаще после операций на сердце, позвоночнике, голове и шее.
2. Причины послеоперационной потери зрения включают окклюзию центральной артерии сетчатки или ее ветвей, переднюю или заднюю ишемическую зрительную нейропатию, кортикальную слепоту и острую глаукому. Временная потеря зрения может возникать после трансуретральной резекции простаты. Окклюзия артерий сетчатки после витректомии с газовой тампонадой стекловидного тела у больных, которым вводились газовые смеси, содержащие закись азота, вызывается острым расширением газового пузырька с увеличением внутриглазного давления.
3. Признаки и симптомы потери зрения в послеоперационном периоде могут быть едва заметны и неправильно отнесены к остаточным эффектам анестетиков. Любой больной, жалующийся на боль в глазах, светобоязнь, невозможность двигать глазом, полную или частичную потерю полей зрения, снижение остроты зрения или потерю реактивности зрачка, должен быть немедленно осмотрен офтальмологом.
4. Наиболее частыми причинами окклюзии центральной артерии сетчатки и ее ветвей являются эмболы из зоны операции и компрессия глаза. Необходимо скрупулезно избегать внешнего давления на глаз.
5. Причины ишемической зрительной нейропатии точно не установлены. Эта патология может быть вызвана гипотонией, кровопотерей, инфузионной терапией, положением больного, эмболами, использованием вазопрессоров, нарушением ауторегуляции кровообращения в зрительном нерве и такими системными факторами, как гипертония и атеросклероз.
6. У больных, подвергающихся длительным операциям в положении лицом вниз с предполагаемой выраженной кровопотерей, имеется повышенный риск развития ишемической зрительной нейропатии. Есть расхождения в подходах к оптимальному уровню артериального давления и гемоглобина, инфузионной терапии и использованию вазопрессоров у этих больных. При составлении плана анестезии анестезиолог должен учитывать потенциальный риск ишемической зрительной нейропатии и взвесить риск и преимущества мероприятий, ведущих к снижению артериального давления и концентрации гемоглобина в периоперационном периоде. Анестезиологи должны информировать больных о риске потери зрения при длительных операциях в положении лицом вниз и с предполагаемой выраженной кровопотерей. Поскольку хирурги могут находиться в лучшем положении для обсуждения этого осложнения, анестезиологам следует попросить хирургов упомянуть риск потери зрения во время предоперационного визита к больному.
7. Периоперационная потеря зрения при наличии очаговых неврологических признаков, потери рефлексов аккомодации или аномальных движений глаза предполагают диагноз кортикальной слепоты. Необходимо получить консультацию невролога.

Потеря зрения после анестезии и операции – это редкое, но неожиданное и катастрофическое осложнение. В последние годы среди клиницистов бытует пока не доказанное мнение, что частота его увеличивается, особенно при операциях на позвоночнике. Поэтому в этой главе основной упор будет сделан на периоперационную потерю зрения при спинальной хирургии. В этой главе фокус направлен на ознакомление анестезиологов с частотой развития этого осложнения, предполагаемыми факторами риска, диагнозом и лечением травм глаза, ведущих к потере зрения в периоперационном периоде. Обсуждение концентрируется на потере зрения после неофтальмохирургических операций, поскольку повреждение глаза после офтальмохирургических операций отлично описано в офтальмологической литературе. Также обсуждаются повреждения сетчатки, зрительного нерва и проводящих путей зрительного анализатора.

Из-за редкости этого осложнения было проведено мало научных работ по этой теме, и большая часть литературы состоит из описаний отдельных клинических случаев или серий наблюдений. Пока не было проведено проспективных научных работ по периоперационной потере зрения. Недостатком клинических случаев является необъективность. Клинические случаи в течение длительного времени и несколько ретроспективных исследований в основном и составляют основу современ-

ных знаний по послеоперационной потере зрения. В двух больших ретроспективных исследованиях было показано, что периоперационная ишемическая зрительная нейропатия (ИЗН) встречается редко, примерно от 1:60 000 до 1:125 000 анестезий в общей хирургической популяции.[1,2]

Повышенная частота периоперационной потери зрения связана со спинальной и кардиохирургией по сравнению с другими видами операций. Точную частоту возникновения определить довольно трудно, потому что в подобных исследованиях гораздо меньше больных, чем в крупных исследованиях общехирургической популяции, и потому, что все работы опубликованы из единичных лечебных учреждений. Stevens с соавт. опубликовали 4 случая ИЗН на 3 450 спинальных операций (0,1%),[3] а наша группа опубликовала 2 случая на 3 300 больных после спинальных вмешательств (0,06%).[4] Chang и Miller провели анализ 14 102 спинальных операций за 20 лет в госпитале Джонса Хопкинса и выявили 4 случая ИЗН с частотой 0,028%.[5] В одном исследовании частота после операций на сердце была 1,3%[6], но в двух последних больших ретроспективных исследованиях она составила 0,06% и 0,113%.[7,8]

Myers с соавт.[9] провели ретроспективное исследование методом случай-контроль на 28 больных с потерей зрения после операций на позвоночнике. Регистр послеоперационной потери зрения ASA (Американского общества анестезиологов) насчитывает 93 случая потери зрения после операций на позвоночнике, переданных анонимно в группу Исследования возмещенных исков ASA (http://depts.washington.edu/asaccp/eye/index.shtml).[10] Nuttall с соавт. выполнил ретроспективное исследование случай-контроль у кардиохирургических больных в клинике Мэйо.[7] Каждое из этих исследований детально описывается в последующих разделах этой главы.

Ишемия сетчатки: окклюзия центральной артерии сетчатки и ее ветвей

Окклюзия центральной артерии сетчатки (ОЦАС) снижает кровоснабжение всей сетчатки, а окклюзия ветвей артерии сетчатки (ОВАС) – это локальное повреждение, влияющее только на часть сетчатки. В большинстве случаев это поражение одностороннее. Можно выделить четыре причины: наружное давление на глаз, снижение артериального кровотока в сетчатке (эмболия артерий сетчатки или снижение кровоснабжения из-за системной причины), нарушение венозного оттока от сетчатки и артериальный тромбоз из-за нарушений коагуляции.

Наиболее частой причиной периоперационной окклюзии артерий сетчатки является наружная компрессия глаза, которая ведет к повышению внутриглазного давления (ВГД), достаточному, чтобы прекратить кровоток в центральной артерии сетчатки. Это типичная причина повреждения во время операций на позвоночнике в положении лицом вниз. Давление внутри орбиты глаза может повыситься изнутри после ретробульбарного кровотечения, которое может быть вызвано сосудистой травмой во время операций на носу и пазухах носа.

Хотя это случается редко, но при большинстве хирургических вмешательств эмболы могут напрямую нарушить кровоток по центральной артерии сетчатки (ЦАС) или ее ветвям. Парадоксальная эмболия из места операции, достигающая артериального кровотока через незаращенное овальное отверстие, изредка описывалась в литературе как причина периоперационной сосудистой окклюзии сетчатки.[11] Микроэмболизация сетчатки происходит довольно часто при операциях на открытом сердце.[12,13] Сама по себе гипотония редко является причиной ишемии сетчатки. По данным многоцентрового опроса частота ишемии сетчатки после гипотензивной анестезии составила всего 3:27 930 гипотензивных анестезий.[14]

Венозный отток может быть нарушен после радикальных операций на шее при перевязке яремной вены.[15] В исследованиях, где измеряли ВГД у здоровых добровольцев или у больных при операциях на позвоночнике в положении лицом вниз, было показано повышенное ВГД, бóльшее повышение при наклоне головного конца и снижение при подъеме головы, хотя степень изменений была различной и в этих работах были некоторые важные технические проблемы.[16,17] Клиническое значение этих изменений остается неизвестным.

Клинические данные

У пациентов наблюдается безболезненная потеря зрения и аномальная реакция зрачков. Обследование глазного дна показывает помутнение или побеление ишемизированной сетчатки, а также может наблюдаться сужение артериол сетчатки.[18,19] ОВАС характеризуется наличием холестериновых эмболов (ярко-желтые, блестящие), кальцифицированных эмболов (белые, неблестящие) или мигрирующими бледными эмболами из склеенных фибрином тромбоцитов (тусклые, грязно-белые). Вишнево-красное слепое пятно (диск зрительного нерва) с отечной, похожей на мутное стекло сетчаткой и истонченными артериолами являются «классическими» диагностическими признаками при ОЦАС (Рис. 90-1). Бледная ишемичная сетчатка позволяет

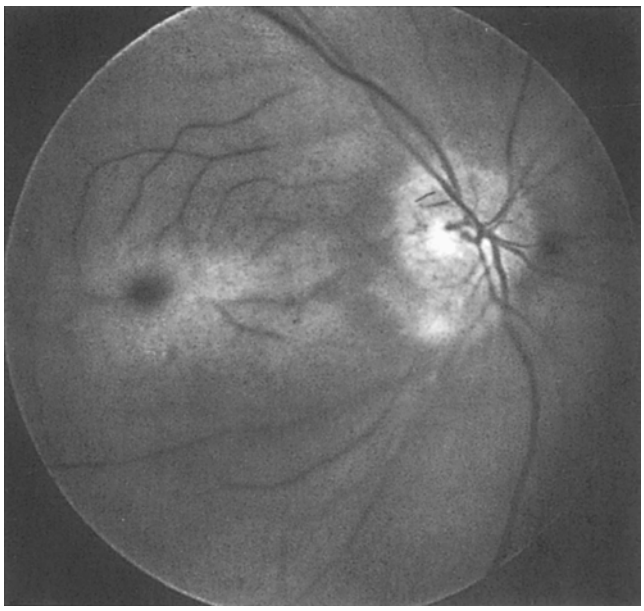


Рис. 90-1 Фундоскопическая картина окклюзии кровообращения в сетчатке. Обратите внимание на вишнево-красное пятно, патогмоничный признак окклюзии артерии сетчатки, видимый в зоне центральной ямки рядом с центром снимка. Ишемичная сетчатка теряет свою прозрачность и поскольку центральная ямка тоньше окружающей ее сетчатки, то подлежащая сетчатая оболочка глаза (chorioidea) становится видимой в виде вишнево-красного пятна. *(Из Ryan SJ: Retina, 2nd ed. St Louis, CV Mosby, 1995.)*

Табл. 90-1 Дифференциальный диагноз: обследование глаза при повреждении сетчатки, зрительного нерва или поражении коры головного мозга*

	ПИЗН	ЗИЗН	Кортикальная слепота	ОЦАС	ОВАС
Диск зрительного нерва	Бледный отек, перипапиллярные кровоизлияния в виде языков пламени, отек головки зрительного нерва. Позднее – атрофия.	Изначально в норме. Позднее – атрофия	В норме	В норме, позднее – атрофия	В норме, позднее – атрофия
Сетчатка	В норме; могут быть видны истонченные артериолы	В норме; могут быть видны истонченные артериолы	В норме	Вишнево-красный диск зрительного нерва†; бледность и отек, суженные артерии сетчатки	Могут быть видны эмболы‡; частичное побеление сетчатки и отек
Световой рефлекс	Отсутствует или ОАЗД[1]	Отсутствует или ОАЗД	В норме	Отсутствует или ОАЗД	В норме или ОАЗД
Фиксация и аккомодация	В норме	В норме	Нарушены	Могут быть нарушены при наружной компрессии	Могут быть нарушены при наружной компрессии
Оптикокинетический нистагм	В норме	В норме	Отсутствует	В норме	В норме
Ответ на визуальную угрозу	Да	Да	Нет	Да	Да
Слежение за объектом	В норме	В норме	Отсутствует	В норме	В норме
Функция глазных мышц	В норме	В норме	В норме	Могут быть нарушены при наружной компрессии	Могут быть нарушены при наружной компрессии
Исследование полей зрения	Продольный дефект; скотома	Продольный дефект, слепота; скотома	Гемианопсия (зависит от локализации очага); обычно задета периферия	Обычно слепота	Скотома; обычно нормальная периферия

Сокращения: ПИЗН, передняя ишемическая зрительная нейропатия; ОВАС – окклюзия ветвей артерии сетчатки; ОЦАС – окклюзия центральной артерии сетчатки; ЗИЗН – задняя ишемическая зрительная нейропатия; ОАЗД – относительный афферентный зрачковый дефект

* Перечислены типичные симптомы и признаки. У некоторых больных наблюдаются другие данные

† Из-за более тонкого слоя внутренних клеток сетчатки, покрывающих центральную ямку, интактное хориоидальное кровообращение выглядит как вишнево-красное пятно

‡ Холестерол, тромбоцито-фибриновые эмболы, кальцифицированный атероматозный материал

увидеть красный цвет подлежащей сосудистой оболочки, обусловленный интактной хориоидальной циркуляцией. Дифференциальный диагноз других причин потери зрения представлен в Табл. 90-1.

Механизмы ишемии сетчатки

Обнаружение повышенной внеклеточной концентрации глютамата во время ишемии сетчатки[20] и уменьшение ишемической травмы *in vitro* и *in vivo* антагонистами глютаминовых рецепторов[21] поддерживают роль эксайтотоксичности*. Считается, что повышенная концентрация внутриклеточного Ca^{21} в результате выброса глютамата в конечном итоге запускает механизмы, ведущие к деструкции клеток.

После периода ишемии наблюдаются два отчетливо различных типа кровотока. У кошек кровоток сетчатки и хориоидеи резко повышается (гиперемия) сразу после исчезновения ишемии.[22] Гиперемия имеет клиническую значимость после периода ишемии и если повышение кровотока происходит на фоне повреждения сосудов или барьера кровь-сетчатка, то это может приводить к отеку диска зрительного нерва.[23] Гипоперфузия – это другой экстремальный тип нарушения кровотока. Отсроченнная гипоперфузия сетчатки через 1-4 *ч* после окончания периода ишемии наблюдалась у взрослых крыс,[24] и эти результаты сходны со снижением кровотока в других моделях после глобальной церебральной ишемии.[25] Механизм этих изменений кровотока еще точно не установлен, хотя в его основе может лежать недостаток таких вазодилятаторов, как аденозин и оксид азота.

Кровоснабжение сетчатки происходит из сосудов сетчатки и хориоидальных сосудов.[26] Поэтому после окклюзии сосудов сетчатки некоторое количество кислорода может поступать путем диффузии через внешние слои сетчатки из хориоидеи. У обезьян с ОЦАС наблюдалось незначительное повреждение сетчатки в макулярной области после 97 *мин* ишемии. После 240 *мин* ишемии повреждение было выраженным и необратимым.[27] Эти исследования проводились путем пережатия центральной артерии сетчатки.[28] Интересно, что эти же исследователи сообщили, что атеросклероз не только не увеличивал чувствительность к ишемии у обезьян, но даже мог «предохранять» животных от ишемического повреждения.[27]

* См. подробнее Гл. 13 *(Прим. гл. ред. пер.)*

Табл. 90-2 Исследования ишемии сетчатки и время, необходимое для развития повреждения у животных

Автор(ы)	Экспериментальное животное	Метод ишемии	Время ишемии
Hayreh и соавт. (1980, 2004)	Обезьяна	Перевязка центральной артерии сетчатки	>100-240 *мин*
Ettaiche и соавт.	Крыса (коричневая, норвежская)	Повышенное внутриглазное давление	20 и 40 *мин*
Roth (1998, 2002)	Крыса (S-D)	Перевязка центральной артерии сетчатки, повышенное внутриглазное давление	45 и 60 *мин*
Zhu и соавт. (2002)	Мышь (ND4)	Повышенное внутриглазное давление	30, 45 и 60 *мин*

Повышение ВГД при наружной компрессии глаза проявляется более тяжелым повреждением, чем перевязка ЦАС, из-за выраженного одновременного снижения ретинального и хориоидального кровотока[22] и отличительной предрасположенности внутренних клеток сетчатки к повреждению от сдавления.[29] Время толерантности к ишемии, возможно, короче при наружной компрессии, что видно из исследований травмы на моделях животных при ишемии сетчатки (Табл. 90-2).

Окклюзия центральной артерии сетчатки

Причиной ОЦАС чаще всего является наружная компрессия, приводящая к достаточному повышению ВГД, чтобы остановить артериальный кровоток в сетчатке. Индивидуальные особенности больного могут повышать риск ОЦАС. Больные с нарушенной анатомией лица могут быть предрасположены к повреждению глаз при внешнем давлении маской или подголовником. При несовершенном остеогенезе (osteogenesis imperfecta) фиброзные оболочки глаза истончены и недоразвиты из-за дефицита коллагеновых волокон, остаточных волокон ретикулина и повышенного содержания основной мукополисахаридной субстанции. Склера и роговица необычно истончены, и часто наблюдается экзофтальм в результате аномалий лицевого скелета. Все эти факторы могут сделать глаз более подверженным повреждению от наружного сдавления. У пациентов азиатского происхождения наблюдается более плоская спинка носа, что также может повысить риск наружной компрессии.[30]

Неправильное положение головы с наружным сдавлением глаз может сдавить содержимое глазниц и привести к прекращению кровотока в сетчатке. Наиболее часто неправильная укладка возникает в положении лицом вниз. В двух публикациях описывается ОЦАС при использовании лицевой маски неправильного размера. ОЦАС была обнаружена после масочной ингаляционной анестезии в комбинации с повреждением роговицы, хемозом и отеком век. У некоторых больных фоновыми состояниями были выраженное снижение артериального давления или шок.[31,32] Подобные случаи, происшедшие более 50 лет назад, сегодня уже не найти в публикациях из-за изменения методик анестезии и применяемого оборудования.

Глаз может сдавливаться напрямую при операционном положении лицом вниз. Подголовник в виде подковы вызывает особые опасения, поскольку при неправильном положении головы или случайном ее движении глаз может войти в контакт с подголовником. В большинстве публикаций об ОЦАС у больных в положении лицом вниз использовался подголовник в виде подковы[30,34,35] или похожее устройство (треугольный подголовник[33]). Kumar и соавт.[36] проанализировали опубликованные случаи ОЦАС после операций на позвоночнике. Симптомы включали одностороннюю потерю зрения, обычно с потерей светочувствительности, афферентный дефект зрачка, периорбитальный отек и/или отек века, хемоз, проптоз, птоз, парестезию супраорбитальной области, помутнение и повреждение роговицы. Также описаны потеря способности двигать глазом, экхимозы или другие повреждения вокруг глаза. При фундоскопическом обследовании обнаруживаются отек макулярной сетчатки, вишнево-красное пятно или плохо перфузируемые* сосуды сетчатки. В двух публикациях описывались четверо больных после наружной компресии с развитием пигментных изменений сетчатки, предполагающих одновременную хориоидальную ишемию.[37,38] Ранняя компьютерная томография (КТ) глаз или магнитно-резонансная томография (МРТ) показывали проптоз и отек наружных глазных мышц, хотя в большинстве публикаций не было выполнено томографических обследований для подтверждения диагноза.[36] Клинические данные были сходны с синдромом «ретинопатии субботней ночи» у пациентов с алкогольной интоксикацией, которые спали с давлением на глаза.[39]

Hollenhorst и соавт., описавшие одностороннюю слепоту у больных в положении лицом вниз при нейрохирургических операциях, подтвердили эти данные на обезьянах, достигая повышения ВГД в течение 60 *мин* приложением к глазу давления в 200 *мм рт. ст.* в условиях гипотензии. В их клиническом исследовании гипотензия отсутствовала у 6 из 8 больных. У обезьян гистологические данные включали отек сетчатки и расширение сосудов с последующим разрушением структур сетчатки и аксонов зрительного нерва в течение 4 месяцев из-за ретроградной дегенерации после гибели ганглионарных клеток сетчатки.[35]

* Истонченные, с перерывистым кровотоком *(Прим. гл. ред. пер.)*

Рис. 90-2 Механизмы повреждения сетчатки после наружной компрессии глаза. НМГ – наружная мышца глаза

Более современные исследования эффектов повышения ВГД были проведены на грызунах. Bui с колл. опубликовали данные, что во время острого повышения ВГД у крыс изменения зрительной функции при оценке с помощью электроретинографии прогрессировали в сетчатке изнутри кнаружи. Другими словами, ганглионарные клетки сетчатки были наиболее чувствительны к повышению ВГД, с появлением аномалий на электроретинографии (ЭРГ) при ВГД от 30 до 50 *мм рт. ст.*, а фоторецепторные клетки не повреждались, пока ВГД не поднималось выше этих цифр.[40] Продолжительность повышения ВГД, повреждающего сетчатку (см. табл. 90-2), варьирует в зависимости от породы крыс или мышей в разных исследованиях от 20 *мин* до 30 или даже 45 *мин*.[41-43] Механизмы повреждения при повышении ВГД от наружной компрессии суммированы в Табл. 90-2.

Правильное использование современных устройств для поддержания головы, например, квадратного или круглого подголовника из губчатого материала с вырезами для глаз и зеркалом для наблюдения за глазами пациента (например, Prone View, Dupaco, Inc.) должно предотвратить компрессию глаз (см. Гл. 36). Однако мы недавно опубликовали случай односторонней окклюзии артерии сетчатки у больного в положении лицом вниз, где его голова была помещена в квадратный пенопластовый подголовник и были надеты защитные очки на глаза. Такой подход может быть опасен из-за ограниченного пространства между подголовником и очками и риска сдавления глаз самими очками. У этого больного наблюдались признаки прямой компрессии глаз очками, которые по иронии были предназначены производителем (Dupaco, Inc., Oceanside, Калифорния, США) для защиты глаз.[44]

Ишемический синдром сдавления глаза, более типично наблюдаемый при ретробульбарном кровотечении после операции на носовых пазухах, был описан у больного при операции на позвоночнике в положении лицом вниз.[45] Голова больного была помещена на силиконовый подголовник для операции, продолжавшейся 8 *ч*, во время которой больному был введен всего 1 *л* кристаллоидов. После операции у больного была боль в левом глазу, он не видел даже света, был отек лица, птоз в 4 *мм* и напряженная глазница. Наблюдался отек роговицы с обширной царапиной, центрально расположенный фиксированный расширенный зрачок, зрелая катаракта, бледный зрительный нерв, гематомы в сетчатке и полная неспособность двигать глазом. ВГД было 45 *мм рт. ст.* МРТ показал проптоз, увеличение экстраокулярных мышц и тяжелое набухание глазного яблока. Несмотря на латеральную кантотомию для снижения давления, зрение не улучшилось. Причиной у этого больного, вероятно, явилось прямое давление на глаз.

Другие авторы сообщают о синдроме сдавления глаза при периоперационном интраорбитальном кровотечении, орбитальной эмфиземе или применении интраорбитально мази бацитрацина в связи с эндоскопической операцией на пазухах носа.[46] Этот синдром отличается от случаев ИЗН после операций на позвоночнике, но может быть схож с ранними описаниями компрессии глаза в публикациях Hollenhorst с соавт.[35] Синдром сдавления глаза – это острая офтальмологическая травма, требующая быстрой декомпрессии для снижения повышенного ВГД.

Операции на голове и шее

ОЦАС возникала после операций на шее и пазухах носа (см. Гл. 75), хотя большинство случаев потери зрения при операциях на шее происходят из-за ИЗН.[47] Частота орбитальных осложнений после эндоскопических вмешательств на пазухах носа составляет 0,12%.[48] Орбитальное кровотечение после тупой травмы во время операции может привести к орбитальному синдрому сдавления с компрессией артериальной и венозной циркуляции, также при ОЦАС и травме зрительного нерва.[49,50] Непрямое повреждение ЦАС при внутриартериальном введении 1% лидокаина с адреналином также было описано, при этом предположительным механизмом является артериальный спазм или эмболия.[51]

Окклюзия ветвей артерии сетчатки

ОВАС обычно приводит к повреждению сетчатки с частичной утратой полей зрения. Симптомы могут быть не сразу замечены пациентом, если потерянное поле зрения находится на периферии или имеется небольшая скотома. ОВАС обычно происходит в результате эмболии, но в некоторых случаях причиной являлся вазоспазм. В большинстве случаев из практики описывается эмболия различными частицами при внутрисосудистых инъекциях и циркулирующим эмболическим материалом из хирургической раны или от аппарата искусственного кровообращения (АИК) при операциях на сердце.

Микроэмболы в сетчатке во время искусственного кровообращения (ИК) были выявлены с помощью флюоресцентной ангиографии сетчатки (см. Гл. 60). Частота и размер перфузионных дефектов сетчатки зависели от типа оксигенатора. При использовании пузырькового оксигенатора у всех больных наблюдались перфузионные дефекты за счет микроэмболов, а при использовании мембранного оксигенатора перфузионные дефекты наблюдались только у половины больных.[13] У больных после аортокоронарного шунтирования (АКШ) нередко наблюдаются множественные кальцифицированные эмболы в ветви ЦАС; эти эмболы могут вызывать дефекты полей зрения различного размера и локализации. У свиней механизмы повреждения при воздушной эмболии во время ИК включали отсутствие перфузии, сосудистый спазм и утечку жидкости, сгустки эритроцитов и кровотечение. Первичное заполнение АИК перфторуглеродными растворами блокирует многие из этих механизмов.[52]

В случаях из практики описана неожиданная необратимая потеря зрения при ОВАС у больных после инъекций различных препаратов в область головы и шеи. Потеря зрения была практически мгновенной при инъекции стероидов в слизистую носа.[53] Примерно в половине случаев кристаллические эмболы могут быть видны при фундоскопии, один из случаев осложнился вазоспазмом. Использование суперселективного введения кармустина во внутреннюю сонную артерию для лечения глиомы или инъекции жира в глазницу при косметических операциях также сопровождались окклюзией артерии сетчатки.[54] Анестезиологи, занимающиеся наркозами при нейрорадиологических, ангиографических процедурах и эмболизации на голове и шее должны знать об этом осложнении.

Местная инфильтрационная анестезия лидокаином или бупивакаином в комбинации с адреналином (1:100 000 или 1:200 000) при операциях на носовой перегородке может вызвать частичную или полную потерю зрения из-за ОВАС (см. Гл. 78).[51] При фундоскопии в этих случаях не было выявлено эмболов. Было предположено, что причиной ОВАС был вазоспазм, вызванный случайной внутриартериальной ретроградной инъекцией адреналина или комбинации лидокаина и адреналина в ветви наружной сонной артерии. Другим возможным способствующим фак-

тором могла быть агрегация тромбоцитов, вызванная адреналином при ретроградной эмболизации.[51]

ОВАС была описана у больного в положении лицом вниз при операции на позвоночнике (см. Гл. 63 и 70). После операции у больного было обнаружено незаращенное овальное отверстие, и, возможно, поэтому произошла парадоксальная воздушная, жировая или эмболия костным мозгом из места операции в поясничном отделе позвоночника.[11]

Прогноз

Периоперационная окклюзия артерий сетчатки в большинстве случаев приводит к окончательной потере зрения. У обезьян Hayreh и Weingeist[28] обнаружили, что критический предел времени необратимого повреждения сетчатки составляет примерно 100 *мин*. ОЦАС, продолжающаяся 105 *мин*, вызывает необратимое повреждение, а восстановление было возможно при времени ишемии до 97 *мин*. Однако в этих исследованиях производилась хирургическая окклюзия ЦАС. Окклюзия артерии сетчатки, вызванная наружным сдавлением и повышением ВГД, может приводить к бóльшей степени ишемии и, соответственно, более короткому времени выживания сетчатки. У грызунов при пережатии артерии сетчатки повышенным ВГД даже короткие периоды ишемии продолжительностью в 20 *мин* вызывали повреждение.

Лечение

Имеющиеся сегодня способы лечения нельзя признать удовлетворительными. Анестезиологом может быть предпринято лечение окулярным массажем для снижения ВГД (противопоказано при наличии глаукомы) и смещения эмбола, если таковой имеется, в периферические артериальные ветви.[19] Возможно введение внутривенно ацетазоламида для увеличения кровотока сетчатки, а также вдыхание 5% CO_2 с кислородом для усиления вазодилятации и увеличения доставки кислорода по сосудам сетчатки и хориоида.[26] Дальнейшее лечение должно быть назначено офтальмологом и может включать тромболизис, хотя он может быть противопоказан после определенных хирургических операций. Предварительное клиническое исследование показало, что фибринолиз через катетер, введенный в глазную артерию в течении 6-8 *ч* после спонтанной ОЦАС, приводил к улучшению зрения. Продолжающееся мультицентровое исследование должно подтвердить эффективность этого метода.[55] Локальное применение гипотермии на поврежденный глаз является простой методикой, снижающей травму в экспериментах на животных после ишемии[56], и ее резонно использовать на пациентах из-за минимального риска.

Профилактика

Из-за того, что окклюзия артерий сетчатки в периоперационном периоде чаще всего вызывается непреднамеренным наружным сдавлением глаза, анестезиолог должен предпринять шаги для предотвращения компрессии глазного яблока. Давления на глаз лицевой маской избежать легко. Если операция производится вблизи лица, то рука хирурга не должна опираться на глаз больного. У больных, помещаемых для операции лицом вниз, должен использоваться подголовник из губчатого материала с положением глаз в отверстии подголовника; положение головы и глаз должно периодически проверяться визуально и путем пальпации. Подголовник в виде подковы должен использоваться с большой осторожностью у больных в положении лицом вниз, в настоящее время имеется гораздо более безопасный выбор подголовников. У больных, помещаемых лицом вниз при операциях на позвоночнике, этот подголовник использоваться не должен из-за большой вероятности смещения головы хирургом, что приведет к компрессии глаза.

Мы советуем периодически осматривать глаза при положении больного лицом вниз. В клинической литературе нет данных, определяющих периодичность осмотра. Исходя из исследований на моделях крыс с повышением ВГД, советуют проверять глаза на наличие изменения положения и отсутствие наружного сдавления каждые 20 *мин*. Если голова больного адекватно не помещается в подголовник (слишком большая), или при операциях на позвоночнике, необходимо рассмотреть вариант фиксации головы металлическими штифтами. Некоторые хирурги рутинно помещают голову больного в штифтовый каркас-подголовник при операциях на поясничном отделе позвоночника, что устраняет возможность сдавления глаз. Использование этого устройства должно быть соотнесено с риском. Для большинства вмешательств, где больной находится в положении лицом вниз, я рекомендую любой из коммерчески доступных подголовников из губчатого материала. Голова помещается вниз в нейтральной позиции. Затем глаза и нос помещаются в открытую часть подголовника, и анестезиолог может периодически легко проинспектировать лицо снизу. Если используется прозрачный подголовник как часть операционного стола, то можно поместить зеркало для непрямого обзора положения глаз на подголовнике. Устройство ProneView сочетает в себе губчатый подголовник с зеркалом, находящимся снизу, что позволяет наблюдать за глазами во время операции. Использование защитных очков не рекомендуется при положении лицом вниз на традиционном квадратном подголовнике.

При операциях на носу и придаточных пазухах и при нейрорентгенологических вмешательствах самое важное – избегать непреднамеренных инъекций в область глаза или нарушения кровообращения в глазу. После эндоскопических операций на пазухах больных нужно обследовать на предмет острого повышения ВГД, что может указывать на кровотечение в глазнице. По возможности необходима немедленная консультация офтальмолога. Эмболизация во время ИК остается причиной окклюзии сосудов сетчатки. Необходимы поиски лучших способов диагностики и профилактики этих осложнений. Некоторые хирургические приемы могут снизить частоту артериальных эмболов.[57,58]

Ишемическая зрительная нейропатия

Ишемическая зрительная нейропатия, которая чаще всего возникает спонтанно, без предупредительных признаков, является ведущей причиной потери зрения у больных старше 50 лет. Расчетная ежегодная частота неартериальной ИЗН в США 2,3:100 000.[59] Два типа ИЗН, передняя (ПИЗН) и задняя (ЗИЗН), могут быть артериитного и неартериитного генеза. Артериитная ПИЗН вызывается

артериитом височной артерии и поддается лечению стероидами. Это системное заболевание, обычно возникающее у больных старше 60 лет, чаще женщин. Спонтанно развивающаяся ИЗН, не связанная с хирургическими вмешательствами, обычно является ПИЗН. Специфический механизм и локализация сосудистого поражения остаются неясными.[60] Модель ПИЗН на грызунах была описана совсем недавно.[61]

Неартериитная ИЗН встречается чаще, чем артериитная, и почти всегда наблюдается периоперативно. Она была описана после широкого спектра хирургических вмешательств, чаще всего после сердечно-сосудистых операций,[62,63] операций на позвоночнике,[9,10,64-66] голове и шее[67,68] и операциях на носу и пазухах носа. [69,70] Также были описаны случаи после сосудистых операций, абдоминальных и урологических операций, кесарева сечения и гинекологических операций, и после липосакции.[1,71-76] Большинство периоперационных случаев ИЗН происходит у взрослых, хотя описано несколько случаев и у детей.[77]

Хотя имеется много клинических работ, посвященных спонтанно возникающей ПИЗН, по ЗИЗН работ совсем мало. Недостаток контролируемых исследований, отсутствие экспериментальной модели на животных и плохо определяемая патология и факторы риска ограничивают наше понимание ИЗН. Большинство наших знаний берется из описаний конкретных клинических случаев и серий наблюдений, из которых наиболее обширным и хорошо описанным является Регистр послеоперационной потери зрения ASA.[10] Было проведено одно контролируемое исследование при операциях на позвоночнике[9] и два при операциях на сердце.[6,7]

Механизм

В опытах in vitro[78] ишемия аксонов зрительного нерва приводит к деструкции аксонов. Когда доставка кислорода снижается, запасы АТФ истощаются, что приводит к деполяризации мембран, току Na^+ и Ca^{2+} внутрь клетки через специфические потенциалозависимые ионные каналы и нарушению работы Na^+–Ca^{2+} обменного насоса.[79] Перегрузка Ca^{2+} повреждает клетки из-за активации протеолитических и других ферментов. ИЗН может вести к повреждению нейронов путем апоптотической гибели клеток, что можно моделировать *in vitro* снижением доставки кислорода.[80]

Нарушение гематоэнцефалического барьера может предшествовать ПИЗН, и в результате при флюоресцентной ангиографии выявляется «протекание» красителя в головку зрительного нерва.[81] Протекание красителя коррелирует с ранним началом отека зрительного нерва, обнаруживаемым даже до появления каких-либо симптомов.[82] Зависимость между разрушением гематоэнцефалического барьера и ишемической травмой неизвестна. В ранних работах показаны классические свойства гематоэнцефалического барьера в головке зрительного нерва[83], однако более поздние иммуногистологические работы на микрососудах головки зрительного нерва обезьяны и человека заставили предполагать отсутствие классических черт гематоэнцефалического барьера в преламинарной области,[84] что может объяснить ранний отек головки зрительного нерва после ишемии.

Очень мало известно о клеточных механизмах *in vivo*, ведущих к ишемической травме зрительного нерва. Guy показал, что 30-минутная окклюзия сонной артерии у крыс вызывает ишемию и отек зрительного нерва в течение 24 *ч*.[85] Положительное нитротирозиновое иммунопрокрашивание, обнаруживаемое в ишемическом зрительном нерве,[85] предполагает возможную роль оксида азота, а также свободных радикалов кислорода, уровень которых повышается при нарушении гематоэнцефалического барьера. Berstein и соавт. описали модель ПИЗН на грызунах.[61] После достижения ПИЗН фототромботическим методом, кровоток в зрительном нерве пропадал в течение 30 *мин*, а отек развивался позднее, через 1-2 дня, и проходил через 5 дней. Был обнаружен бледный сморщенный зрительный нерв, похожий на тот, что был обнаружен в ограниченном числе патологоанатомических работ после ПИЗН.[86] Через 37 дней после ишемического повреждения доля ганглионарных клеток сетчатки снижалась на 40%. После 6 дней в зрительном нерве наблюдались отек и сморщивание. Постоянные изменения включали утолщение перегородок и разрушение аксонов, наиболее выраженное в центре, что сходно с данными, обнаруженными в зрительном нерве человека.

Клинические исследования ПИЗН с флюоресцентной ангиографией показали отсроченное заполнение преламинарного оптического диска при выраженном его отеке. Отсроченное заполнение присутствовало в 76% случаев и не было обнаружено у больных с нормальными глазами. Это предполагает, что отсроченное заполнение является первичным процессом при ПИЗН и не вызывается отеком диска.[60] Hayreh связывает ПИЗН с индивидуальными вариациями кровоснабжения зрительного нерва.[87] Эта теория поддерживается не только анатомическими работами, но также вариабельностью потери зрения у больных с ПИЗН. Концепция «водораздела», заключающаяся в том, что нарушение перфузии и распределения кровотока в бассейне задней цилиарной артерии предрасполагает к инфаркту диска, подвергается сомнению. Arnold и Hepler показали, что отсроченное кровенаполнение зон водораздела встречалось чаще у здоровых субъектов, чем у больных с ПИЗН.[81] На самом деле это снижение перфузии в зоне параоптических ветвей коротких задних цилиарных артерий (ЗЦА) приводит к гипоперфузии диска зрительного нерва, а не проблемы с бассейнами кровоснабжения.[88] Гистология при ПИЗН показала, что инфарцирование наблюдалось в основном в ретроламинарной зоне.[89] Это означает, что причиной сниженного кровотока являются ЗЦА, напрямую снабжающие диск.

Некоторые коллеги считают, что вариабельность артериального давления (АД) или ВГД может предрасполагать к развитию ПИЗН. Ночная гипотензия у больных, принимающих антигипертензивные препараты, может приводить к эпизодам снижения перфузии зрительного нерва.[90] Важность вариабельности ВГД в патогенезе ПИЗН пока не установлена.[91] Анатомические и физиологические вариации кровоснабжения зрительного нерва у некоторых больных могут предрасполагать к развитию ПИЗН,[92] особенно при сниженном системном АД. Эти вариации кровоснабжения могут приводить к плохой перфузии различных зон.[93]

Hayreh опубликовал данные о ночном снижении АД от 25 до 30% у больных с ПИЗН.[94] У него не было контрольной группы, но это снижение было бóльшим, чем у здоровых субъектов того же возраста. Landau с соавт.[95] сравнили снижение АД у здоровых субъектов и больных с ПИЗН и не обнаружили разницы, хотя снижение дневного уровня АД было немного больше у больных с ПИЗН. Поэтому роль хронически низкого АД или эпизодов снижения АД в патогенезе ПИЗН остается противоречивой. Интересно, что в другом исследовании была предположена связь

между ПИЗН и сидромом сонного апноэ,[96] но зависит ли механизм развития первого от гипоксии, повышения ВГД, снижения АД или нарушения ауторегуляции кровотока в зрительном нерве, остается неясным.

Малый размер диска зрительного нерва (с малым соотношением «головки к диску») может играть роль в предрасположенности к ПИЗН[97] из-за того, что аксоны зрительного нерва проходят на выходе из глаза через суженное отверстие и поэтому подвергаются повреждению при отеке или снижении кровотока. Механизмы травмы в таком диске включают механическую обструкцию кровотока в аксоплазме, аксоплазмический стаз, жесткую решетчатую кость и сниженную доступность нейротрофических факторов для ганглионарных клеток сетчатки после ишемии.[60] Tesser и колл. наблюдали, что у больного со спонтанной ПИЗН разрушение аксонов было в верхней части нерва, в основном в окружении ЦАС. Инфаркт был во внутрисклеральной части нерва с продолжением на 1,5 *мм* назад. На основании этого ограниченного гистопатологического свидетельства авторы предположили, что узкий склеральный канал предрасположил к «синдрому сдавления» в передней части зрительного нерва.[86]

Роль таких системных заболеваний, как гипертоническая болезнь и сахарный диабет, была исследована в нескольких работах. Гипертония была обнаружена у 34-47% больных с ПИЗН, но существенные отличия от больных без ПИЗН были только в возрастной группе от 45 до 64 лет. Hayreh обнаружил увеличение встречаемости сосудистых факторов риска во всех возрастных группах. Повышенная встречаемость диабета присутствует в большинстве работ по ПИЗН, но ПИЗН не была прочно связана с инсультом и инфарктом миокарда, курением и повышенным холестерином.[60] Среди больных в Исследовании декомпрессии при ишемической зрительной нейропатии (ИДИЗН) 47% страдали гипертонией, 24% – диабетом, у 11% был инфаркт миокарда в анамнезе и у 3% – инсульт.[98] Однако эти пропорции больных с «сосудистыми факторами риска» могут быть сходными с общей популяцией. По этическим причинам в ИДИЗН нельзя было включить контрольную группу без ИЗН. Курение тоже может быть фактором риска развития ИЗН, но нет публикаций о большом количестве больных.[99] Была предположена ассоциация между ПИЗН и протромботическими факторами, такими как дефицит протеина С, протеина S, или фактора V Лейдена, но все публикации довольно противоречивы.[60,100,101]

Характеристика больных

В большинстве клинических случаев потери зрения после операций на позвоночнике присутствует диагноз ПИЗН.[10,64,102] ПИЗН часто диагностировалась после кардиологических операций (см. Гл. 60). Начало периоперационной потери зрения происходит типично в первые 24-48 *ч* после операции, чаще при пробуждении, хотя описано и более позднее развитие, особенно у седатированных больных на механической вентиляции легких после операции.[10,64,103] Типичное начало характеризуется безболевой слепотой, афферентным дефектом зрачка или нереагирующими зрачками, полной потерей зрения, отсутствием восприятия света или выпадением полей зрения. Цветное зрение снижено или отсутствует. При ПИЗН может наблюдаться выпадение полей зрения выше или ниже горизонтальной линии. Для ПИЗН характерны отек диска или гематомы, а при ЗИЗН диск в норме, несмотря на жалобы больного на потерю зрения. Позднее, через несколько недель или месяцев, развивается зрительная атрофия. Повреждение может быть односторонним или двухсторонним, но в большинстве случаев ИЗН после операций на позвоночнике повреждение двухстороннее. При ИЗН МРТ часто не помогает диагнозу,[104] хотя в некоторых публикациях описываются такие изменения, как увеличение нерва из-за отека или утолщения его периневрия.[105] Зрительные вызванные потенциалы нарушены, но электроретинограмма в норме.[106]

В последнее время в литературе появилось несколько обзоров клинических случаев и серий наблюдений. Стоило бы сделать обзор нескольких отдельных случаев, где имеются конкретные данные пациентов. После представления этой информации я рассмотрю последние серии наблюдений и основные выводы из отдельных описаний. В литературе описан 51 случай периоперационной ПИЗН с 1968 по 2002 гг.[103] В этой группе у 59% больных были выполнены операции на сердце, у 12% – на носу, голове или шее и у 12% – на позвоночнике. Средний возраст был 53 года, 72% составляли мужчины. Во многих случаях представлены неполные данные, и велика вариабельность в их представлении. Эти больные подвергались длительным операциям со средней продолжительностью в 508 *мин*. В случаях, где сообщалось об АД, среднее АД (САД) составляло 92 *мм рт. ст.* перед операцией и 65 *мм рт. ст.* интраоперационно. Средние цифры гемоглобина составляли 137 *г/л* перед операцией, самый низкий уровень во время операции был 87 *г/л*, а после операции – 81 *г/л*. Пациентам во время операции вводилось значительное количество жидкости, в среднем 1,4 *л* крови, 8,2 *л* кристаллоидов и 1 *л* коллоидов. В 20% случаев кровопотеря превысила 2 *л*. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) присутствовала у 61%, гипертония у 27% и сахарный диабет – у 24% больных. Впрочем, эти заболевания могли превалировать в этой группе больных просто из-за преобладания пациентов с АКШ.

У 67% больных симптомы потери зрения не были очевидны, пока не прошло более 24 *ч* после операции – либо из-за отсроченного начала заболевания, либо из-за отсроченного проявления признаков ПИЗН в послеоперационном периоде из-за искусственной вентиляции легких и седации. Практически у всех больных наблюдался отек диска, бледность его или то и другое. Более чем в 60% присутствовали афферентный дефект зрачка или нереагирующие зрачки. В 14% потеря зрения была выше или ниже горизонтальной линии, в 20% была центральная скотома, и в 20% слепота была первоначальным симптомом. Потеря зрения была двухсторонней в 55% и односторонней в 45% наблюдений. Попытка лечения была предпринята у 15 больных и включала стероиды, агрессивное восстановление объема крови, вазопрессоры или комбинацию этих мер. Лечение не всегда приводило к улучшению. В целом из 51 больных у 47% не произошло улучшения или симптомы усугубились, у 29% произошло улучшение, а в 25% случаев исход не был указан.

Между 1968 и 2002 гг. в публикациях о периоперативной ЗИЗН было описано 38 клинических случаев.[103] Операции, которым подвергались эти больные, отличались от операций у тех, у кого развилась ПИЗН. В этой группе у 8% больных была выполнена операция на открытом сердце, у 24% на носу, голове или шее и у 39% на позвоночнике. Средний возраст был 50 лет, 63% были мужчинами. Хотя ПИЗН редко описывалась у детей, опубликовано четыре периоперационных случая ЗИЗН у детей 13 лет и младше. Как и в случаях ПИЗН, операции

продолжались долго, в среднем 448 *мин*. В тех публикациях, где упоминалось АД, САД составляло 90 *мм рт. ст.* перед операцией, а минимум во время операции составил 61 *мм рт. ст.* Предоперационный гемоглобин составлял в среднем 120 *г/л*, самый низкий во время операции был 80 *г/л* и после операции в среднем 100 *г/л*. Эти значения близки к описанным в случаях ПИЗН. Гематокрит снижался с 44 до 27% интраоперационно и повышался до 29% после операции. Больным также вводилось значительное количество жидкости интраоперационно, в среднем 2,3 *л* крови, 8,8 *л* кристаллоидов и 1,6 *л* коллоидов. В 37% случаев интраоперационная кровопотеря превосходила 2 *л*. ИБС присутствовала только в 8%, гипертония – в 32% и сахарный диабет – в 21% случаев. При сравнении с больными с ПИЗН частота ИБС была значительно ниже. Симптомы обычно появлялись в течение 24 *ч* после операции. Слепота наблюдалась в 47%, дефект выше или ниже линии горизонта – в 8% и центральная скотома – в 26% случаев. У двадцати семи (71%) больных был афферентный дефект зрачка или нереагирующие зрачки. Нормальный диск зрительного нерва при первичном фундоскопическом обследовании выявлялся в 92% случаев. Потеря зрения была двухсторонней у 63% и односторонней у 34% больных. У 45% пациентов не отмечалось улучшения, у 29% было улучшение и у 18% исход не описан в публикациях.

Итак, в публикациях клинических случаев описаны сходные интраоперационные характеристики пациентов с ПИЗН и ЗИЗН. Большинству больных с ПИЗН выполнялись операции на открытом сердце. Наибольшая группа больных с ЗИЗН состояла из подвергшихся операциям на позвоночнике. Основными различиями между группами были более низкая частота ИБС у больных с ЗИЗН, встречаемость ЗИЗН у детей, а также большее кровезамещение, более быстрое развитие и распознавание потери зрения и большая вероятность полной слепоты в случаях с ЗИЗН, нежели ПИЗН.

Ретроспективные описания историй болезни

Sadda и колл. ретроспективно собрали серию из 72 клинических случаев ИЗН в двух крупных университетских больницах за 22 года. У 38 больных ЗИЗН развилась спонтанно, а у 28 – послеоперационно.[107] У оставшихся 6 был поставлен диагноз артериитной ЗИЗН. У 38 больных со спонтанной неартериитной ЗИЗН средний возраст был 68 лет, у 39% была гипертония, у 24% диабет, у 18% ИБС и у 32% были цереброваскулярные расстройства. Двухстороннее поражение было в 21% случаев и в 90% наблюдались различные выпадения полей зрения. У 30% произошло улучшение, а у 35% – ухудшение. В отличие от ПИЗН, при которой могут наблюдаться структурные отличия в зрительном нерве, например, малое соотношение головки к диску, эти авторы обнаружили структурную аномалию зрительного нерва только у 4% с ЗИЗН. 14 больных, которым были произведены операции на позвоночнике, были моложе, и у них была ниже частота ИБС и диабета, но не гипертензии по отношению к двум другим группам. К сожалению, данные интраоперационных наблюдений не были включены в описание, но у послеоперационных больных с бóльшей вероятностью развивалось двухстороннее поражение (54%) и более тяжелые исходы при изначальном обследовании в сравнении с ЗИЗН в нехирургических случаях.

Buono и Foroozan[108] опубликовали обзор 83 клинических случаев ЗИЗН. В 36 случаях были представлены клинические данные, а в остальных 47 – суммарные данные. Около 54% случаев произошли после операций на позвоночнике, 13% после радикальных операций на шее и 33% после других операций. Средний возраст был 52 года, и больные после операций на позвоночнике были моложе (средний возраст 44 года), чем в других группах. Около 2/3 больных были мужчинами. В 3/4 случаев потеря зрения была очевидна в течение 24 *ч* после операции. Острота зрения была на уровне «может только считать пальцы» или хуже, в 76% и в 54% больные изначально не видели света. 60% случаев были двухсторонними. У 38% больных зрение улучшилось, но из 14, которые не видели даже света, у 12 (85%) улучшения не произошло. Среди больных с ЗИЗН у 65% имелось одно или более из следующих состояний: гипертония, диабет, гиперхолестеринемия, ИБС, сердечная недостаточность, аритмия, цереброваскулярная патология, ожирение или курение. Средний наиболее низкий уровень гемоглобина был 95 *г/л* (58-142 *г/л*). Среднее наиболее низкое систолическое АД было 77 (48-120 *мм рт. ст.*). Средняя интраоперационная кровопотеря составила 3,7 *л* (0,8-16 *л*), средняя продолжительность операции – 8,7 *ч* (3,5-23 *ч*).

Операции на позвоночнике

Cheng и колл. опросили нейрохирургов в США, проводивших операции на позвоночнике.[65] 22 хирурга сообщили о 24 клинических случаях потери зрения. Средний возраст больных был 47 ± 15 лет. Наиболее частой была операция на поясничном отделе позвоночника и средняя продолжительность операции 4,8 ± 3,5 *ч*. Средний гематокрит снижался с 42 ± 5% до 35 ± 7%. Средняя кровопотеря составляла 793 ± 1142 *мл*. У пяти больных кровопотеря превзошла 1800 *мл*, троим потребовалась гемотрансфузия. Из 24 больных у 21 было нормальное АД во время операции и у 2 – управляемая гипотония, у 4 был сахарный диабет, у 1 – периферическая сосудистая патология, у 1 – диабет и периферическая сосудистая патология.

Но и соавт.[64] опубликовали обзор случаев ПИЗН и ЗИЗН после операций на позвоночнике. В обзор вошли пять случаев ПИЗН и 17 – ЗИЗН со средним возрастом 53 и 43 года, соответственно. В большинстве случаев производилась операция на поясничном отделе позвоночника. Среднее время операции при ПИЗН было 522 *мин*, а при ЗИЗН – 456 *мин*. При ПИЗН разброс минимального САД был от 62 до 78 *мм рт. ст.*, а при ЗИЗН – от 52 до 85 *мм рт. ст.* Самый низкий средний интраоперационный гематокрит был 27% в случаях ЗИЗН. Средняя кровопотеря была 1,7 *л* и 5 *л* при ПИЗН и ЗИЗН соответственно. Объемы кристаллоидов/коллоидов в среднем составляли 6,0/0,8 *л* и 8,0/2,2 *л* для ПИЗН и ЗИЗН соответственно. 60% больных с ПИЗН и 27% с ЗИЗН страдали сахарным диабетом, ИБС была у 20% больных с ПИЗН и отсутствовала при ЗИЗН. Частота гипертензии была схожей – 40% и 53%. Симптомы в течение 24 *ч* появились у 40% больных с ПИЗН, а в 59% случаев ЗИЗН симптомы появились сразу после пробуждения и в 88% – в течении 24 *ч*. Острота зрения улучшилась у 60% больных с ПИЗН и 65% с ЗИЗН.

Данные о больных после операций на позвоночнике в Регистре ASA по послеоперационной потере зрения (РППЗ)[10] показывают существенную разницу между больными с ИЗН (n=83) и ОЦАС (n=10). Средняя кровопотеря в случаях ИЗН была 2 *л* против 0,75 *л* при ОЦАС. Самый низкий гематокрит был 26% при ИЗН и 31% при ОЦАС. При ИЗН снижение АД широко варьировало от предопе-

рационного уровня: в 33% случаев самое низкое систолическое АД было выше 90 *мм рт. ст.*, а в 20% ниже или равно 80 *мм рт. ст.* У 57% больных систолическое или среднее АД было ниже исходного на 20-39% и у 25% на 40-49% ниже исходного. Управляемая гипотония использовалась примерно у четверти больных. Почти во всех случаях операция продолжалась дольше 6 *ч*. В большинстве случаев кровопотеря превышала 1 *л*, средняя кровопотеря была 2 *л* и среднее значение минимального гематокрита – 26%. Большие объемы вводимых жидкостей были типичны у этих больных при среднем объеме кристаллоидов в 10 *л*. Большинство больных подвергались операциям на торакальном, поясничном или пояснично-крестцовом уровне, и часто это были повторные операции на нескольких уровнях. Хирургические устройства для расположения этих больных на операционном столе включали раму Вильсона (30%), спинальный стол Джексона (27%) и мягкие грудные валики (20%). Подкладка из губки для головы использовалась у 57%, у 19% использовался держатель головы Мэйфилд. ЗИЗН составила большую часть случаев по сравнению с ПИЗН. Больные классов ASA 1 или 2 составили 64%. Средний возраст был 50 ± 14 лет. У 41% была гипертония, у 16% – сахарный диабет и у 10% – ИБС. В РППЗ нет контрольной группы больных без нарушений зрения после операций на позвоночнике для сравнения факторов риска.

В ретроспективном контрольном исследовании 28 больных с потерей зрения после операций на позвоночнике Myers и колл. не обнаружили разницы по самому низкому систолическому АД или гематокриту у больных с потерей зрения по сравнению с контрольными; предполагается, что гипотония и анемия не могут полностью объяснить возникновение ИЗН. Примерно у 40% этих больных не было никаких факторов риска по сосудистой патологии перед операцией, и в обеих группах был сходный процент гипертоников и курильщиков.[9]

Кардиохирургия

Были опубликованы два ретроспективных контрольных исследования слепоты после операций на сердце (см. Гл. 60). Shapira и колл. обследовали 602 больных в одной больнице.[6] Операции выполнялись с АИКом под умеренной системной гипотермией (25°C) с пульсирующим потоком и мембранным оксигенатором. Использовался неосинефрин, если не удавалось поддерживать перфузионное давление выше 50 *мм рт. ст.* несмотря на индекс объемной скорости перфузии (ИОСП) 2 *л/м²/мин*, а управление pH шло в режиме альфа-стат. В группе выявилось 8 больных (1,2%) с ИЗН. Между группами больных с потерей зрения и без не было выявлено разницы по факторам риска сосудистых заболеваний. Время ИК было больше у больных с ИЗН (252 против 164 *мин*), а минимальный гематокрит – ниже (18% против 21%) по сравнению с контрольной группой. Не выявлено разницы по ИОСП, перфузионному давлению и уровню PCO_2 интраоперационно. Больные с ИЗН имели бóльшую прибавку массы тела за 24 *ч* после операции (18% против 11%), и им требовалось больше адреналина и амринона после операции для поддержания гемодинамики, чем в контрольной группе. Симптомы нарушения зрения обычно возникали на первый-третий послеоперационный день вскоре после отлучения от ИВЛ.

Nuttall и колл. выполнили более крупное ретроспективное исследование с группой контроля у 28 000 больных после операций на сердце, проведенных в клинике Мэйо с 1976 по 1994 гг.[7] Они обнаружили 17 случаев ИЗН (0,06%). При тщательном анализе значимые факторы риска ИЗН включали низкий минимальный гемоглобин, клинически выраженную патологию сосудов в анамнезе, предоперационную ангиограмму в течение 48 *ч* перед АИК, длительное время ИК, трансфузию эритроцитарной массы и любые неэритроцитарные препараты крови. У пациентов с ИЗН время ИК было дольше и не было разницы в АД до и после ИК. Было выявлено 9 случаев двухсторонней ИЗН, при этом отека диска не было обнаружено у 5 больных (29%), которые могли быть отнесены к ЗИЗН, а не к ПИЗН. Низкое соотношение головки к диску (<0,3) было обнаружено у 5 больных (29%) с ИЗН.

Kalyani и колл. ретроспективно проанализировали случаи ИЗН после 9 701 операций на сердце за 9-летний период в одном лечебном учреждении.[8] В этой серии больных с ИЗН специфические факторы риска не были установлены у 11 больных (0,11%).

Травма (также см. Гл. 72)

Cullinane и соавт. провели ретроспективный обзор 18 000 историй болезни пациентов с травмой в одной больнице с 1991 по 1998 гг.[109] В этой группе 350 больным потребовалась массивная инфузия жидкости – более 20 *л* в первые 24 *ч* после поступления. Объем жидкости варьировал от 21 до 50 *л* (средний 33 ± 8 *л*) в первые 24 *ч*. Частота ИЗН была 2,6% (9 больных). У 4 больных была двухсторонняя слепота. Информации о фундоскопии предоставлено не было. Средний возраст был 34 ± 13 лет. У больных наблюдался ацидоз с уровнем лактата плазмы в пределах от 2,5 до 17,5 *мЭкв/л*. Средний самый низкий гематокрит колебался с 7,5% до 28% (средний 20 ± 8%). Дозы эритроцитарной массы составляли от 9 до 39 единиц (в среднем 22 ±10 единиц). У всех больных наблюдалась коагулопатия, и у всех развился острый респираторный дистресс-синдром, что потребовало высоких концентраций кислорода и положительного давления в конце выдоха (средний уровень 29 ± 9 *см вод. ст.*). У всех больных развился системный воспалительный синдром, а у 66% – синдром сдавления в разных местах тела, удаленных от глаз. Среднее время обнаружения потери зрения было 36 дней потому, что больные находились на продленной ИВЛ и седации.

Кровоснабжение зрительного нерва

ИЗН поражает передний отдел зрительного нерва при ПИЗН и ретроламинарную зону позади глазного яблока при ЗИЗН. Ишемическое повреждение обычно бывает сосудистого генеза, но это не было достоверно подтверждено. Анатомия и кровоснабжение передней и задней части зрительного нерва различаются.[26,87] Патофизиология ЗИЗН изучена еще более недостаточно, чем ПИЗН.

Передний отдел зрительного нерва находится проксимальнее решетчатой пластинки (lamina cribrosa), которая представлена эластической коллагеновой тканью, через которую проходят зрительный нерв, центральная артерия сетчатки и центральная вена сетчатки перед тем, как они входят в диск. Передний отдел зрительного нерва включает поверхностный слой нервных волокон и преламинарную зону. Преламинарная зона – это плотная ткань, составляющая основной объем диска зрительного нерва.[110] Поверхностный слой нервных волокон, состоящий из аксонов, исходящих из ганглионарных клеток сетчатки, находится кпереди от поверхности, проходящей поперек зрительного нерва из перипапиллярной мембраны Bruch.

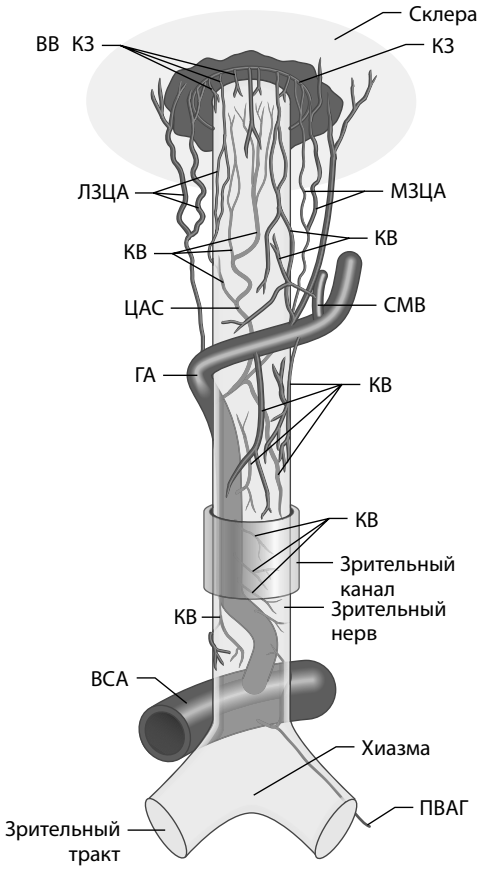


Рис. 90-3 Происхождение, ход и ветви глазной артерии, включая задние цилиарные артерии, вид сверху. ПВАГ – передняя верхняя артерия гипофиза; ЦАС – центральная артерия сетчатки; КВ – коллатеральные ветви; КЗ – круг Zinn и Haller; ВВ – возвратные ветви ВСА – внутренняя сонная артерия; ГА – глазная артерия; ЛЗЦА – латеральная задняя цилиарная артерия; МЗЦА – медиальная задняя цилиарная артерия; СМВ – средние мышечные ветви. *(Из Pillanut LE, Harris A, Anderson DR, Greve EL [eds]: Current Concepts on Ocular Blood Flow in Glaucoma. The Hague, Netherlands, Kugler, 1999.)*

Сразу позади находится преламинарная зона, предлежащая к перипапиллярной хориоидее. Ламинарная зона – это переходная зона между столбами глиальных клеток и плотными пластинами соединительной ткани. В передней части зрительного нерва преобладают астроциты, а олигодентроциты и микроглиальные клетки более распространены в задней или ретробульбарной части зрительного нерва. Нервные волокна проходят сквозь ламинарную зону через фенестрации. Ретроламинарная зона – это задний отдел зрительного нерва, состоящий из менингеальной оболочки и миелинизированных аксонов. В этой области диаметр зрительного нерва увеличен до 3 *мм*.

Поверхностный слой нервных волокон кровоснабжается в основном из артериол сетчатки, хотя в височных областях он может получать кровь из задних цилиарных артерий. Преламинарная область кровоснабжается центрипетальными ветвями перипапиллярной хориоидеи и сосудами из круга Zinn-Haller (Рис. 90-3), которые имеются не в каждом глазу.[87] Кровоснабжается ли эта зона из хориоидеи, остается неясным. Ламинарная зона кровоснабжается центрипетальными ветвями из коротких задних цилиарных артерий или из круга Zinn-Haller, причем первые являются основным источником. Капиллярные анастомозы можно обнаружить в преламинарной и ламинарной зоне; они могут служить дополнительной защитой против ишемии, хотя их функциональная значимость точно не известна.

Ретроламинарная, задняя часть зрительного нерва, поражающаяся при ЗИЗН (Рис. 90-4), кровоснабжается из двух основных источников. Периферическая центрипетальная сосудистая система является основным источником и имеется в глазных нервах всех людей. Она формируется возвратными ветвями перипапиллярного хориоида и кругом Zinn-Haller. Ветви паутинной оболочки из центральной артерии сетчатки, глазная артерия и задние цилиарные артерии также вносят свою лепту. Паутинные ветви проходят в перегородках нерва. Аксиальная центрифугальная сосудистая система формируется малыми ветвями из интранейрональной части центральной артерии сетчатки и имеется не у всех, поэтому различия кровоснабжения задней части зрительного нерва могут подвергать некоторых людей риску развития ЗИЗН.[111]

Контроль кровотока

Исследования ауторегуляции кровотока в головке зрительного нерва показали противоречивые результаты, поскольку методики измерения кровотока ограничены.[87] Кровоток в головке зрительного нерва ауторегулируется в пределах перфузионных давлений, сходных с таковыми для мозга обезьян и овец. Однако в небольшой группе обезьян с атеросклерозом ауторегуляция была нарушена.[112] В этом исследовании кровоток не измерялся напрямую, а измерялось потребление глюкозы, и размер группы был ограничен. Имеется и другое свидетельство ауторегуляции в задней части зрительного нерва. В зрительном нерве кошек кровоток, измеряемый напрямую ауторадиографией, оставался неизменным в преламинар-

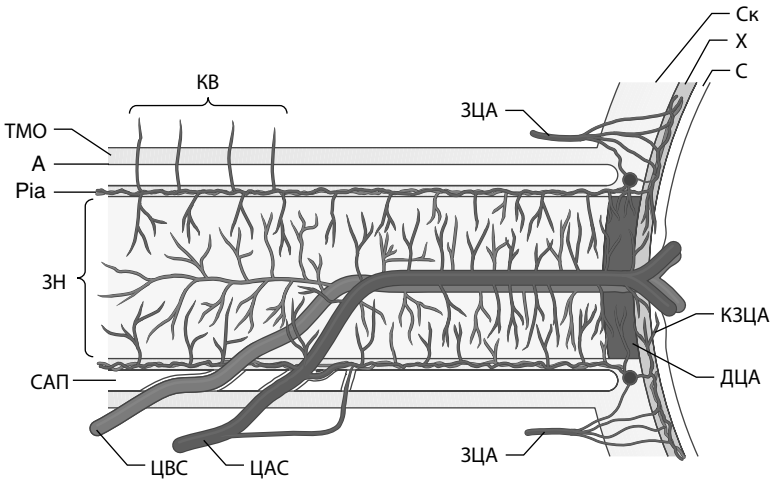


Рис. 90-4 Иллюстрация кровоснабжения зрительного нерва. Передний отдел зрительного нерва находится слева, а задний (ближе к мозгу) – справа. Передний отдел получает кровоток из задних цилиарных артерий (ЗЦА) и хориоидеи (Х), тогда как задняя часть нерва кровоснабжается из пенетрирующих паутинных ветвей (коллатеральные ветви [КВ]) и ветвей центральной артерии сетчатки (ЦАС). А – арахноид; Х – хориоид; ЦВС – центральная вена сетчатки;ТМО, твердая мозговая оболочка; ДЦА – длинная цилиарная артерия; ЗН – зрительний нерв; КЗЦА – короткая задняя цилиарная артерия; С – сетчатка; Ск – склера; САП – субарахноидальное пространство. *(Из Hayreh SS: Ischemic optic neuropathy, University of Iowa, Department of Ophthalmology Internet Site. http://webeye.ophth.uiowa.edu/dept/aion/ion_fg2.jpg.)*

ной, ламинарной и постламинарной части нерва при колебаниях среднего АД от 40 до 200 *мм рт. ст.*[113]

В исследовании, включавшем 13 добровольцев, кровоток в головке зрительного нерва, измеряемый с помощью лазерного допплера, был постоянным при колебаниях глазного перфузионного давления от 56 до 80 *мм рт. ст.*[114], а в другом исследовании кровоток сохранялся в головке зрительного нерва при очень высоком ВГД, которое приводило к минимальному перфузионному давлению в 22 *мм рт. ст.*[115] Другие исследователи установили, что кровоток в головке зрительного нерва сохранялся, пока ВГД не достигало 40 *мм рт. ст.* Однако у 2 из 10 молодых здоровых добровольцев отсутствовала ауторегуляция.[92] Используя цветной допплер на людях, другая группа исследователей обнаружила, что скорость кровотока в задних цилиарных артериях снижалась только при очень высоком ВГД. Эти данные поддерживают теорию, что зоны «водораздела» между задними цилиарными артериями предрасполагают некоторых пациентов, включая абсолютно здоровых без сосудистой патологии, к повреждению передней порции зрительного нерва при снижении перфузионного давления либо по причине снижения системного АД, либо при увеличении ВГД. В настоящее время, однако, не существует надежного способа выявления таких пациентов.

Гистологические данные

Только в нескольких клинических случаях описаны гистопатологические данные зрительного нерва при ИЗН. Из трех случаев после хирургических вмешательств у всех больных были инфаркты в интраорбитальной части зрительного нерва, но эти результаты не были такими же у всех больных. У двоих больных было повреждение центральной части аксонов без периферического повреждения, у другого больного была противоположная картина на одном глазу и полное повреждение аксонов на другом.[108] Несмотря на большое количество данных аутопсии при ПИЗН, локализация инфарктов не была документирована. Tesser и колл. продемонстрировали, что у больного со спонтанной ПИЗН аксональное повреждение было в верхней части нерва, в основном вокруг центральной артерии сетчатки. Инфаркт был в интрасклеральной порции нерва с продолжением на 1,5 *мм* назад.[86]

Возможные патогенетические факторы

Среди возможных факторов развития периоперационной ИЗН фигурируют снижение системного АД, кровопотеря, анемия или гемодилюция, нарушение венозной гемодинамики, ликвороток в зрительном нерве (включая влияние положения больного и периоперативное введение жидкостей), аномальная ауторегуляция в зрительном нерве, анатомические варианты кровоснабжения зрительного нерва, низкое соотношение размера головки нерва к диску, использование вазопрессоров, наличие системных сосудистых факторов риска, включая гипертонию, диабет, атеросклероз, гиперлипидемию и курение, положение лицом вниз, продолжительные операции на позвоночнике и другие предшествующие системные состояния типа сонного апноэ и гиперкоагуляции.[96,101-103,108]

Часто получается так, что один или несколько из этих факторов присутствуют у конкретного больного в непредсказуемой комбинации. В большинстве случаев обнаруживались гипотония или анемия и массивная инфузионная терапия. Многие больные с ИЗН после операций на позвоночнике были относительно здоровы перед операцией. Гипотония, кровопотеря и массивная инфузионная терапия встречаются часто у многих больных, подвергаемых сложным операциям на позвоночнике.[9,64,65,107,108] В результате становится возможным, что комбинация этих факторов, в сочетании с возможной с аномальной ауторегуляцией в задней части зрительного нерва, протромботическими тенденциями и другими факторами у конкретного больного, приводит к снижению доставки кислорода к зрительному нерву, в достаточной мере, чтобы вызывать ишемическое повреждение.

Современные знания и противоречия

Из-за недостатка исследований типа «случай-контроль» и отсутствия проспективных работ факторы риска ИЗН точно не установлены. Однако определенное количество потенциальных факторов заслуживает обсуждения. Myers и колл. показали, что *продолжительность операции и расчетная кровопотеря* были выше у больных с послеоперационной потерей зрения после операций на позвоночнике по сравнению с больными без потери зрения.[9] Поэтому больные с предполагаемой длительной операцией и большой кровопотерей относятся к группе повышенного риска.[116] Возможно, имеет смысл разбивать операции фиксации на позвоночнике на отдельные этапы, особенно на передней и задней сторонах позвоночника. Конечно, это решение не является прерогативой анестезиолога, но имеет смысл обсудить это с хирургом в соответствующих случаях. Повторные операции на позвоночнике выполняются часто, могут длиться дольше и приводить к бóльшей кровопотере.

Интраоперационная гипотония была указана в качестве фактора риска в нескольких описаниях клинических случаев,[71,117] но поскольку она присутствует не всегда, а также потому, что некоторая гипотония всегда имеется у больных под анестезией, гипотония сама по себе может не являться фактором риска.[6,118-120] В работе Cheng и колл. в 24 случаях потери зрения после операций на позвоночнике управляемая гипотония была использована только в 2 случаях.[65] В ретроспективном контрольном исследовании больных с операциями на позвоночнике Myers и колл. показали, что уровни гипотонии и анемии были эквивалентны у больных с развитием ИЗН после операций на позвоночнике и у больных без развития ИЗН.[9] В Регистре послеоперационной потери зрения ASA, который содержит большое количество больных с потерей зрения после операций на позвоночнике, наблюдается широкая вариация интраоперационного снижения АД среди больных с ИЗН: в 33% случаев систолическое АД было ниже 90 *мм рт. ст.*, а в 20% – 80 *мм рт. ст.* и ниже. У примерно 57% больных систолическое или среднее АД было на 20-39% ниже исходного и у 25% – на 40-49% ниже исходного. Управляемая гипотония использовалась у 27% больных.[10]

В исследовании Shapira и колл. были продемонстрированы сходные результаты у 602 больных с операциями на открытом сердце в одном учреждении в течении двух лет, в котором самое низкое интраоперационное перфузионное давление не отличалось между группами.[6] Nutall и соавт. в крупном исследовании «случай-контроль» не сообщили об АД во время АИК, но не продемонстрировали разницы по АД до и после АИК между больными

с ИЗН и без.[7] При операциях на открытом сердце гипотермия во время АИК и другие системные нарушения, такие как системный воспалительный синдром могут играть роль в развитии ИЗН, но эти механизмы пока не изучены.

Гипотония потенциально может приводить к снижению перфузионного давления в зрительном нерве и к ишемическому повреждению из-за анатомических вариаций в кровоснабжении или из-за аномалий ауторегуляции и невозможности адекватной компенсации сниженного перфузионного давления. Степень гипотонии, которая будет потенциально опасной, определить затруднительно из-за недостатка данных в литературе.[116]

В клинических сообщениях о периоперационной ИЗН *кровопотеря* может быть очень выраженной. Очевидно, что в среднем у больных была значительная кровопотеря и сниженная концентрация гемоглобина интраоперационно. Клиническая практика гемотрансфузии у хирургических больных, основанная на рекомендациях ASA,[121] предполагает, что трансфузия не требуется, если уровень гемоглобина выше 80 *г/л* (см. Гл. 55). Общество торакальных хирургов и Общество сердечно-сосудистых анестезиологов, которые проанализировали имеющуюся практику в кардиохирургии, недавно опубликовали сходные рекомендации.[122]

Некоторые авторы предположили, что практика допущения снижения *гемоглобина,* обычная в анестезиологии, может подвергать больных повышенному риску развития ИЗН.[71,102] Однако вопрос о том, нужно ли менять тактику возмещения кровопотери при таких хирургических вмешательствах, как операции на позвоночнике и сердце, или при любой другой операции, остается противоречивым. Два ретроспективных контрольных исследования пытались ответить на вопрос, имеют ли отношение сниженный гемоглобин или гематокрит к частоте развития ИЗН. У больных при операциях на позвоночнике Myers и колл.[9] определили, что самый низкий уровень гемоглобина не отличался между больными с развитием ИЗН и без. У кардиохирургических больных Nuttall и колл.[7] обнаружили несколько отличный результат. Присутствие более низкой минимальной послеоперационной концентрации гемоглобина было слабо, но связано с ИЗН (отношение шансов 1,9; $P < 0{,}047$). У 13 из 17 больных с ИЗН в их исследовании минимальный гемоглобин был менее 85 *г/л* против 14 из 34 в контрольной группе. Разновидность ИЗН не была указана, и в исследовании использовалось много статистических сравнений, но небольшое количество больных. Поскольку пациенты при операциях на позвоночнике и открытом сердце различны, то маловероятно, что результаты могут быть экстраполированы на другие виды операций, кроме операций на сердце. Хотя потеря зрения после операций на сердце является редким и тяжелым осложнением, взаимосвязь между кровопотерей, значением гемоглобина и потерей зрения не принималась во внимание в составлении рекомендаций по гемотрансфузии в кардиохирургии.[122]

При неконтролируемом *кровотечении,* при котором не поддерживается объем крови, снижение доставки кислорода к зрительному нерву может привести к ПИЗН или ЗИЗН.[123] Неизвестно, насколько низко и сколь надолго должна упасть концентрация гемоглобина, чтобы привести к осложнениям. Однако во многих публикациях сообщается о тяжелом и продолжительном кровотечении. Аргумент в пользу того, что кровопотеря при поддержании внутрисосудистого объема (гемодилюция) является повреждающей, кажется менее научно подтвержденным. На экспериментальной модели минипигов было показано, что кровоток в головке зрительного нерва, измеряемый лазерным допплером, поддерживался во время изоволемической гемодилюции даже при 30% снижении гематокрита. Более того, напряжение кислорода на поверхности стекловидного тела повышалось на 15%.[124] Гемодилюция у кошек приводила к незначительному снижению доставки кислорода к хориоидее[125] и увеличению предсетчаточного напряжения кислорода.[126] Здоровые добровольцы переносили очень глубокий уровень гемодилюции (гемоглобин 50 *г/л*) без нарушения системной доставки кислорода.[127] Мультицентровое проспективное рандомизированное исследование, проведенное Hebert и колл., предоставило данные, оправдывающие клиническое использование трансфузионной стратегии (низкий гематокрит) у критических больных.[128] Об эффектах сочетания гипотонии и гемодилюции на гемодинамику и доставку кислорода к зрительному нерву сообщено не было.

О ПИЗН и ЗИЗН сообщалось при *массивной инфузионной терапии* и во многих публикациях при операциях в положении *лицом вниз,* что увеличивает возможность того, что положение на операционном столе само по себе имеет значение при изменении венозной гемодинамики в зрительном нерве. При возможности лучше помещать голову больного на уровне или выше сердца и в нейтральном положении во время операций на позвоночнике в положении лицом вниз. В нескольких работах измерялось ВГД и выяснилось, что оно возрастает в положении лицом вниз на операционном столе. Однако не было корреляции между изменениями ВГД и нарушениями зрения.[16,17] Cheng и колл.[17] обнаружили, что у больных под наркозом ВГД значительно увеличивается сначала в положении лицом вниз по отношению к положению на спине (27 ± 2 против 13 ± 1 *мм рт. ст.*). После 5 *ч* в положении лицом вниз ВГД оставалось повышенным 40 ± 2 *мм рт. ст.* Ни у одного из 20 больных в этом исследовании не было потери зрения. Наиболее значительное повышение ВГД наблюдалось перед пробуждением больных. Хотя эти данные предполагают, что глазное перфузионное давление может снижаться даже при поддержании нормотензии, при интерпретации результатов надо принимать во внимание некоторые особенности дизайна экспериментальных моделей. Основным является то, что наибольшее увеличение ВГД наблюдалось перед пробуждением. Соответственно, ВГД могло повышаться при поверхностной анестезии. Более того, в исследовании не проводилось сравнения между группами в положении лицом вниз и контрольной по эффектам инфузионной терапии на ВГД. Такое сравнение важно, поскольку само по себе положение лицом вниз может не объяснить большого повышения ВГД. Эти результаты важны и вызывают беспокойство, но необходимы дальнейшие исследования для полной оценки их значимости.

Наружное давление на глаз – это потенциальная проблема, когда больной для операции помещается в положение лицом вниз. Было опубликовано, однако, множество случаев ИЗН, при которых давление на глаз было невозможно. Такие случаи включали больных с помещением головы в стержневые держатели[65,120] и тех, у которых голова была повернута поврежденным глазом вверх.[129] Но ИЗН не возникла бы без повреждения сетчатки в ситуации наружного сдавления (см. выше). В то время как мы показали, что высокое ВГД снижало кровоток в сетчатке и хориоидее у кошек,[22] Geijer и Bill[130] напрямую измеряли влияние ступенчатого увеличения ВГД на кровоток в сетчатке и зрительном нерве у обезьян. Когда повышение ВГД снижало перфузионное давление до уровней выше 40 *см вод. ст.*, наблюдалось небольшое влияние на кро-

воток в сетчатке и в преламинарной части зрительного нерва. Когда же перфузионное давление было ниже 40 *см вод. ст.*, кровоток в сетчатке и преламинарный кровоток были пропорциональны перфузионному давлению. При очень высоком ВГД кровоток в сетчатке и преламинарной зоне прекращается, но в ретроламинарной зоне увеличивается. Высокое ВГД приводит к перераспределению кровотока в сторону ретроламинарной порции зрительного нерва. Поэтому увеличение ВГД не вызывает изолированной ИЗН без сопутствующего повреждения сетчатки. Продолжительное повышение ВГД значительно снижает кровоток в сетчатке и в хориоидее, и даже небольшие увеличения ВГД повреждают ганглионарные клетки сетчатки, которые чувствительны к изменениям давления.[22,40]

Теория о том, что *массивная инфузионная терапия* может быть патогенетическим фактором периоперационной ИЗН, остается спорной, но заслуживает внимания. Инфузионная терапия необходима во время длительных, сложных операций на позвоночнике, связанных со значительной потерей крови и жидкости из операционной раны.[118,119] Предположительно, инфузионная терапия может привести к повышению ВГД или накоплению жидкости в зрительном нерве или к тому и другому. Поскольку центральная вена сетчатки существует вне зрительного нерва, в зрительном нерве может возникнуть внутренний «компартмент-синдром». С другой стороны, накопление жидкости вблизи решетчатой пластинки может сдавливать аксоны, проходящие в этой зоне. В сообщении Cullinane и колл.[109] больные с травмой получали массивную гемотрансфузию, у них наблюдался ацидоз и у большинства абдоминальный компартмент-синдром. Анализ этих больных сложен из-за наличия различных системных нарушений. Sullivan и колл. описали ретроспективную серию из 13 больных с ожогами в 25% и больше и массивной инфузионной терапией. Через 48 *ч* после поступления у 4 больных, каждому из которых было перелито более 27 *л* жидкости внутривенно, ВГД было выше 30 *мм рт. ст.* Данные обследования глаз и острота зрения описаны не были.[131] В большинстве случаев ИЗН переливалось большое количество жидкости.[103] Больные, занесенные в Регистр послеоперационной потери зрения ASA, получали в среднем 9,7 *л* жидкости интраоперационно,[10] а увеличение веса после операций в контрольном исследовании по потере зрения после операций на сердце[6] предполагает, хотя и не доказывает, что инфузионная терапия здесь может играть роль.

Дальнейшая поддержка идеи о том, что *увеличение венозного давления* внутри зрительного нерва потенциально вредно, может быть прослежена в сообщениях об ИЗН после операций на голове и шее, при которых производилось лигирование внутренних яремных вен.[15,67,68] Однако при перевязке внутренних яремных вен существует обходной венозный отток от головы и шеи. И хотя связь с инфузионной терапией неясна, Myers и колл. обнаружили, что продолжительность операции связана с ИЗН.[9] Однако случаи ИЗН были описаны при операциях различной продолжительности.[10]

Некоторые авторы сделали предположение, что *отек лица* указывает на риск развития ИЗН после операций на позвоночнике.[132] Однако в клинической практике отек лица часто наблюдается после операций на позвоночнике у больных без развития ИЗН, и поэтому его значение остается неясным, и утверждение, что отек лица является фактором риска, остается недоказанным.

Killer и соавт. брали пробы ликвора из субарахноидального пространства зрительного нерва и поясничной области у больных с идиопатической внутричерепной гипертензией, которым проводилась фенестрация оболочки зрительного нерва.[133] Авторы сравнивали содержание альбумина, IgG, бета-протеина и липокалиноподобной простагландин D-синтазы – белка, синтезируемого в мозге (L-PDGS). Проводились цистернографии с помощью МРТ и КТ. Из разницы соотношений белков в ликворе в зрительном нерве и в поясничном отделе и результатов цистернографии они заключили, что поток ликвора был сегментирован в зрительном нерве при этих патологических условиях. Из этого вывода следует, что относительно высокое давление ликвора в интраорбитальной части зрительного нерва может привести к компрессии. Поскольку давление ликвора может повыситься при инфузионной терапии, это может объяснить сдавление нерва. Эта теория, однако, никогда не была проверена.

Хотя выдвигались различные теории о роли интраоперационной инфузионной терапии в развитии периоперационной ИЗН, включая экстравазацию из центральной вены сетчатки, влияние направления потока ликвора в зрительном нерве и изменения внутричерепного давления, ни одна из них не была проверена в исследованиях на животных или людях. МРТ орбиты у людей с ИЗН не подтвердила эти теории.[104] Ни одно из исследований не подтвердило связи между периорбитальным отеком, ВГД и ИЗН. Инфузионная терапия могла быть патогенетическим фактором в развитии ИЗН, особенно у больных в положении лицом вниз или при операциях на сердце, но механизм травмы, количество и тип жидкости остаются неясными.

Анатомические вариации кровотока в зрительном нерве могут потенциально предрасполагать больных к развитию ИЗН. Локализация потенциальных зон водораздела между передней и задней зонами кровоснабжения и наличие нарушений ауторегуляции даже у здоровых пациентов[92] вызывают беспокойство, но в настоящее время это невозможно предугадать клинически. Существует немного исследований связи между перфузионным давлением и изменениями кровотока в зрительном нерве. Исследования на больных, в основном, выявили сохранение кровотока при клинически используемых или более низких перфузионных давлениях, но эти исследования фокусировались только на передней части зрительного нерва.[92,114] В исследованиях, где использовалось измерение потока с помощью допплера, критическое значение имеет глубина пенетрации измеряющего прибора. Измерение могло быть ближе к сосудам сетчатки, а не к головке зрительного нерва, но там не измеряется кровообращение в зрительном нерве. В настоящее время невозможно измерить кровоток в ретроламинарной части зрительного нерва. В работах на животных кровоток сохранялся в различных слоях зрительного нерва, включая ретроламинарную зону, при значениях среднего артериального давления до 40 *мм рт. ст.*[113]

Hayreh и соавт. выдвинули теорию, что ПИЗН связана с излишним использованием вазоконстрикторов, что, в свою очередь, может снизить кровоток в зрительном нерве до опасно низкого уровня.[134] Однако эта теория базировалась на развитии ПИЗН у больных с массивной кровопотерей. Вазопрессоры используются для поддержания АД с случаях после операций на сердце и при снижении тонуса сосудов. Shapira и соавт. продемонстрировали связь между длительным использованием адреналина или времени АИК и ИЗН у больных при операциях на открытом сердце.[6] Lee и Lam[120] опубликовали клинический случай ИЗН у больного после операции на поясниц-

ном отделе позвоночника, при которой использовалась инфузия фенилэфрина (Neo–Synephrine) для поддержания АД. Позднее они опубликовали серию из четырех реанимационных больных с ИЗН со значительной системной патологией, которым требовалось продленное введение вазопрессоров и инотропных препаратов для поддержания АД и сердечного выброса.[135] Однако нет данных, что в зрительном нерве имеются α-адренергические рецепторы, а гематоэнцефалический барьер предотвращает поступление системно введенных препаратов, за исключением, может быть, преламинарной зоны нерва. Поэтому роль вазопрессоров в развитии ИЗН остается неясной, и в настоящее время не представляется возможным дать четкие рекомендации в плане риска развития ИЗН.

Упоминание в *анамнезе* о высоком давлении, диабете, ИБС или цереброваскулярной патологии встречалось в публикациях, но не присутствовало у всех больных с ИЗН. Более того, гипертония и ИБС почти всегда имеются у больных, подвергающихся АКШ, но ИЗН развивается лишь у немногих из этих пациентов. Нет исследований «случай-контроль», подтверждающих связь этих факторов с развитием ИЗН у больных с операциями на позвоночнике. Публикации серии случаев периоперационной ПИЗН показывают, что у многих из этих больных имеется несколько факторов риска сосудистой патологии.[107] В проспективном исследовании нехирургических больных ИЗН не была связана с наличием ИБС.[136] Хотя основой утверждения, что периоперационная ИЗН связана с атеросклерозом, является предположение, что сосуды зрительного нерва будут реагировать аномально на изменения перфузионного давления (т.е. демонстрировать нарушенную ауторегуляцию), эта связь никогда не была исследована на больных, а данные экспериментов на животных малочисленны и неубедительны.[112]

ПИЗН была описана и у больных, принимающих *препараты для эректильной дисфункции.* Причины и эффект подвергались обсуждению,[137] но из-за возможного риска и неизвестного влияния этих препаратов в периоперационном периоде представляется целесообразным прекратить их использование за 1-2 дня до операции.

Из-за близости сфеноидального синуса и ячеек решетчатой кости к орбите и зрительному нерву и того факта, что эти кости очень хрупкие, *операции на носу и параназальных пазухах* представляют особый риск повреждения глаза. Ретробульбарное кровотечение может последовать за хирургическим повреждением хрупкой латеральной стенки этмоидальных ячеек и орбитальной пластинки (lamina papyracea). После эндоскопических операций на пазухах носа была описана слепота[138] из-за прямого повреждения зрительного нерва, но опосредованное повреждение из-за компрессии ретробульбарной гематомой, ведущее к ИЗН, было описано чаще. Часто встречается парез мышц глаза (в основном медиальной прямой мышцы), включая птоз. Может возникать компартмент-синдром глазницы, требующий немедленной хирургической декомпрессии для спасения зрения.[70] Исходы печальны: только в одном случае слепота была временной,[139] а во всех остальных случаях ретробульбарная гематома приводила к постоянной слепоте. Анестезиолог должен поддерживать высокую степень бдительности по поводу возможного ретробульбарного кровотечения, чтобы можно было произвести быструю хирургическую декомпрессию.

Итак, патогенез периоперационной ИЗН понят пока не до конца. Многочисленные участвующие факторы часто имеются у больных с операциями на открытом сердце, позвоночнике, голове и шее. У больного могут быть анатомические вариации и аномальная ауторегуляция кровотока в зрительном нерве, но эти аномалии в настоящее время невозможно диагносцировать в предоперационном периоде. Предшествующие и интраоперационные факторы могут взаимодействовать в непредсказуемом порядке, приводя к ИЗН. Клиницисты должны знать о высоком риске потери зрения при длительных операциях на позвоночнике в положении лицом вниз, при которых предполагается высокая кровопотеря. Хотя есть озабоченность относительно таких факторов, как АД и массивная инфузионная терапия во время длительных операций, необходимы дальнейшие исследования для лучшего понимания механизмов, приводящих к ИЗН в периоперационном периоде.

Прогноз, лечение и профилактика

К сожалению, эффективного лечения ИЗН не существует. Опубликовано несколько клинических случаев с исходами лечения периоперационной ИЗН. Williams и соавт.[102] сделали обзор различных методов лечения. Ацетазоламид снижает ВГД и может улучшить кровоток в головке зрительного нерва и сетчатке.[140] Такие диуретики, как маннитол и фуросемид, снижают отек. В острой фазе кортикостероиды могут снизить отек аксонов, но в послеоперационном периоде они увеличивают риск раневой инфекции. Поскольку преимущества стероидов не доказаны, их нужно использовать с осторожностью. Увеличение перфузионного давления в глазу или концентрации гемоглобина могут быть подходящими мероприятиями, когда ИЗН развивается на фоне значительного снижения АД и концентрации гемоглобина. Может быть полезным поднятие головного конца, если есть подозрение на повышение внутриглазного давления. Но использование этого приема должно балансироваться со снижением артериального кровоснабжения при поднятии головного конца. Также нужно снижать ВГД при его повышении. Понятно, что если у больного произошла потеря зрения при компартмент-синдроме глазницы, то показана срочная декомпрессия (латеральная кантотомия).

В обзоре литературы по периоперационнной ПИЗН Buono и Foroozan суммировали недостаток доказательств того, что лечение имело влияние на развитие ПИЗН.[108] В нескольких публикациях клинических случаев повышение АД или гемоглобина или использование кислорода в условиях барокамеры улучшали исходы по сохранению зрения.[103] Хотя и ценное теоретически, использование нейропротекторов или препаратов, снижающих ВГД, никогда не приводило к улучшению.[141] Stevens и колл., опубликовавшие работу об ИЗН у больных после операций на позвоночнике, показали очевидное улучшение зрения у двух больных после коррекции анемии и гипотонии. У одного пациента произошло частичное улучшение, впоследствии регрессировавшее, а у другого больного были более четкие признаки улучшения.[3] Однако в сообщении от Buono и Foroozan упомянуто, что трудно отнести улучшение к проводимому лечению, так как у некоторых больных произошло спонтанное восстановление зрения после ИЗН.[108]

Стратегия предотвращения ИЗН зависит от состояния кровоснабжения зрительного нерва у конкретного больного, которое неизвестно предоперационно, а мониторировать его интраоперационно в настоящее время

невозможно. Можно дать некоторые общие рекомендации для операций на позвоночнике, но предотвратят ли они развитие ИЗН, в настоящее время остается неясным.

Голова должна быть в нейтральном положении по отношению к спине, и наклон головного конца вниз не рекомендуется. У больных с плохо контролируемой гипертензией или значительным атеросклерозом имеет смысл поддержание системного АД на уровне исходного. Рекомендация по поддержанию АД должна быть сбалансирована с необходимостью управляемой гипотонии для снижения кровопотери. В кардиохирургии имеются специальные моменты относительно поддержания перфузионного давления во время АИК. В дополнение к этому, очевидно, что поддержание гемодинамики – это только одна из составных частей ведения больного под наркозом, принимая во внимание организм в целом, а не только зрительный нерв. Все чаще анестезиологи сталкиваются с больными, у которых гипертензия контролируется ингибиторами ангиотензин-конвертирующего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина-II, часто в сочетании с β-адреноблокаторами или блокаторами кальциевых каналов. У этих больных часто возникает интраоперационная гипотония и может потребоваться ее коррекция.[142] В ситуациях интраоперационного снижения АД, особенно во время операций на позвоночнике, могут потребоваться вазопрессоры. Больные могут быть нечувствительны к эфедрину или фенилэфрину, и для поддержания АД может потребоваться вазопрессин.[142] Существуют системные риски повышения АД вазоактивными препаратами или массивной инфузионной терапией – снижение перфузии почек, печени и кишечника, сердечная недостаточность и ишемия миокарда. Эти риски являются важными при определении оптимального уровня поддержания АД и объема инфузии.[143]

Вопрос о поддержании гематокрита на исходном уровне остается спорным. Хотя научные данные и недостаточны, чтобы дать практические рекомендации, анестезиологам рекомендуется быть осторожными при одновременной управляемой гипотонии и гемодилюции до уровня гематокрита ниже 25%. В то время как современная практика – это воздержание от гемотрансфузии и изначальное замещение кровопотери жидкостью, эффект такой гемодилюции часто достигается при массивной инфузии, в некоторых случаях усугубляя большие объемы жидкости, вводимые при повторных операциях на позвоночнике, где зачастую требуются большие объемы жидкости и крови. Относительно «сухая» стратегия инфузионной терапии тестировалась при абдоминальных операциях, но ее применение спорно и исходы не были изучены ни при каких других видах операций.[144] Раннее кровезамещение или более широкое использование коллоидов может потенциально снизить объем кристаллоидов, хотя влияние такой тактики на потерю зрения неизвестно. Полное воздержание от введения жидкости не рекомендуется из-за многих факторов риска, включая полиорганную недостаточность.[143]

Другой стратегией, которая напрямую не подконтрольна анестезиологу, могут быть поэтапные операции на позвоночнике. В некоторых случаях, однако, анестезиолог может убедить хирурга составить менее амбициозный план. Это решение требует оценки рисков, связанных с множественными операциями (инфекция, стабильность позвоночника), но может значительно сократить продолжительность каждого вмешательства. И все же, несмотря на разбивку операции на этапы, все равно может возникнуть ИЗН.

Резюме рекомендаций Рабочей группы ASA по периоперационной слепоте для больных с операциями на позвоночнике представлено в Табл. 90-1. Эти рекомендации были одобрены и поддержаны Североамериканским нейроофтальмологическим обществом и Североамериканским спинальным обществом.[116]

Блок 90-1 Рекомендации Рабочей группы ASA по периоперационной слепоте

Консенсус Рабочей группы заключается в том, что зрение у пациентов высокого риска должны быть оценено, когда больной проснется (палата пробуждения, отделение интенсивной терапии или профильное отделение). Если есть подозрение на потенциальную потерю зрения, необходима срочная консультация офтальмолога для установления ее причины. Дополнительные меры могут включать оптимизацию уровня гемоглобина и гематокрита, гемодинамического статуса и артериальной оксигенации. Для исключения внутричерепных причин потери зрения может потребоваться ядерно-магнитно-резонансная томография. Рабочая группа считает, что нет показаний для антитромбоцитарных препаратов, стероидов или препаратов, снижающих внутриглазное давление в лечении периоперационной ишемической зрительной нейропатии.

- Подгруппа больных, подвергающихся операциям на позвоночнике в положении лицом вниз под общей анестезией, подвержена повышенному риску развития периоперационной потери зрения. Эта подгруппа включает длительные операции и операции со значительной кровопотерей, или то и другое вместе (больные высокого риска).
- Предупредите больных из группы высокого риска, что у них имеется небольшой, непредсказуемый риск периоперационной потери зрения.
- Согласно литературе, использование управляемой гипотонии при операциях на позвоночнике не связано с развитием периоперационной потери зрения.
- Наряду с кристаллоидами для поддержания внутрисосудистого объема у больных со значительной кровопотерей должны использоваться коллоиды.
- В настоящее время не существует очевидного порога для гемотрансфузии, который бы устранил риск периоперационной кровопотери, связанный с анемией.
- Больные из группы высокого риска должны укладываться с головным концом на уровне или выше уровня сердца. В дополнение к этому голова должна быть в нейтральном положении (например, без значительного сгибания или разгибания шеи, бокового сгибания или ротации), насколько это возможно.
- У больных группы высокого риска целесообразно обсудить вариант поэтапного выполнения операций.

См.: http://www.asahq.org/publicationsAndServices/BlindnessAdvisoryFinal.pdf.

Остается противоречивым вопрос о том, надо ли предупреждать больных о возможности ИЗН в процессе получения информированного согласия на операцию, особенно при таких операциях высокого риска, как АКШ, или сложных операциях инструментальной фиксации позвоночника. Рабочая группа порекомендовала учесть вопрос об информировании больных высокого риска, например, при операциях на позвоночнике с высокой предполагаемой кровопотерей.[116] Это бывает трудно осуществить за несколько спешных минут предоперационного осмотра в день операции в типичных современных условиях практики в США. Соответственно, анестезиологам следует попросить хирургов обсудить это возможное осложнение заранее, во время менее напряженной предоперационной консультации.

Кортикальная слепота

Полная кортикальная слепота – это двухсторонняя потеря зрения с отсутствием оптокинетического нистагма и рефлекторного ответа век на угрозу повреждения. Реакции зрачка, подвижность глаза, сетчатка и зрительний нерв в норме. Полная слепота предполагает повреждение левой и правой части затылочной коры головного мозга, тогда как более локализованное повреждение вызывает гемианопсию.

Полная слепота из-за двухстроннего инфаркта в затылочных долях встречается редко. Поскольку зрительные пути проходят через височно-теменные доли, то периоперационные цереброваскулярные инциденты, вовлекающие внутреннюю сонную, среднюю, базилярную или заднюю мозговые артерии, являются наиболее частыми причинами кортикальной слепоты. Однако из-за наличия коллатерального кровообращения трудно предсказать степень повреждения зрения.[145] Около 80% случаев послеоперационной кортикальной слепоты возникает после кардиологических или торакальных операций. В зависимости от чувствительности нейропсихологического метода тестирования, у этих больных часто обнаруживаются послеоперационные неврологические последствия.[146]

Изначально кортикальная слепота обычно сопровождается признаками инсульта в теменно-затылочной области. Больные страдают от агнозии, неспособности интерпретировать сенсорные стимулы. Обычно зрение со временем улучшается с частичными выпадениями полей зрения в комбинации со зрительной дезориентацией. Зрачковые рефлексы сохранены, и бóльшая часть поля зрения восстанавливается в течение нескольких дней, но нарушение ориентации в пространстве и соотношения между размерами и дистанцией могут остаться. Зрительная память может быть снижена, а образы, формируемые в разных частях сетчатки, могут не восприниматься одновременно.

Частота кортикальной слепоты после операций на сердце была 10 на 808 АКШ в отдельно взятой больнице, и у 5 больных при сканировании были обнаружены инсульты в затылочной зоне (см. Гл. 60).[147] В ретроспективной серии 700 АКШ и замены клапанов у одного и того же хирурга у двух пациентов был обнаружен односторонний затылочный инсульт.[148] Shaw и колл.[149] проспективно исследовали 312 больных после АКШ и обнаружили частоту возникновения кортикальной слепоты 5%. Как минимум у 50% больных был сопутствующий неврологический дефицит.[150] Среди крупных исследований неврологических нарушений после операций на сердце упомянем работу Roach и соавт.[151] В проспективном исследовании 2108 больных с АКШ в 24 больницах частота неврологических осложнений была 6%. Частота осложнений со стороны глаз в этой цифре не была уточнена. Результаты последующих исследований сходны и были представлены в обзоре Newman и колл. Факторы риска включали возраст, нестабильную стенокардию, диабет, инсульт, преходящее нарушение мозгового кровообращения (ПНМК), АКШ, сосудистую или легочную патологию в анамнезе.[152] Частота зрительных нарушений не была указана ни в одной из этих работ.

В клинических случаях кортикальной слепоты 55% из них было после АКШ и 23% – после других тораковаскулярных операций.[153] Были опубликованы случаи у детей. Гипотония была обнаружена у 45% больных и анемия/гемодилюция – у 23%. Более чем у половины больных была ИБС, но кортикальная слепота встречалась у больных с широким спектром нарушений, включая врожденные пороки сердца, печеночную недостаточность, послеродовую эмболию легочной артерии и гиперхолестеринемию. К сожалению, время начала развития симптомов не было указано в половине случаев. В остальных 50% начало было в первый послеоперационный день. Как и ожидалось, фундоскопия была в норме практически у всех больных, кроме одного, у которого ПИЗН комбинировалась с кортикальной слепотой. Зрительные дефекты были двухсторонними у всех, кроме одного больного, у которого было повреждение вблизи латерального коленчатого ядра. Частота других объективных неврологических нарушений была 38%. Спутанность сознания присутствовала у 25% больных. Зрение улучшилось в 65% случаев.

Механизм и патофизиология

Кортикальная слепота может быть результатом глобальной ишемии, остановки кровообращения, гипоксемии, внутричерепной гипертензии и тяжелой кровопотери, локальной ишемии, сосудистой окклюзии, тромбоза, внутричерепного кровотечения, вазоспазма и эмболов. Если кислородная задолженность продолжается длительное время, то прекращается энергетическое снабжение клеток и запускается каскад биохимических процессов, которые в конечном итоге приводят к гибели клеток. Механизмы, ответственные за нейрональное повреждение в коре головного мозга, подверглись обширному обсуждению.[154]

Операция АКШ – это наиболее частое вмешательство, связанное с кортикальной слепотой, но патофизиология кортикальной слепоты после АКШ остается не до конца понятной. Основным источником повреждения мозга и нарушения зрения считаются эмболы из операционной раны, такие как жир и атероматозный материал или микроэмболы липида и фибрино-тромбоцитарные агрегаты.[155] Была опубликована высокая частота эмболизации в системе кровоснабжения сетчатки у больных с АКШ.[156] В повышенной группе риска находятся больные с аортальным атеросклерозом.[151] Отек головного мозга также может быть причиной кортикальной слепоты, но МРТ мозга вскоре после АКШ показывает отек мозга в течение 20-40 *мин*, который не обнаруживается через 1-3 недели после операции, что ставит под вопрос его патогенетическую роль.[157] Отек может участвовать в незначительных нарушениях зрения у 25% больных после АКШ.[158] Другим предположительным фактором является преходящее снижение кровотока на границе зон перфузии между средней и задней церебральными артериями, особенно у больных с предшествующей цереброваскулярной патологией.[159]

Прогноз, лечение и профилактика

Восстановление зрения после кортикальной слепоты может быть длительным, но у ранее здоровых пациентов оно чаще всего происходит в значительной степени. Поэтому, когда кортикальная слепота сопровождается неврологическими признаками, лечение должно быть направлено на предотвращение прогрессирования инсульта. Оптимальная стратегия предотвращения неврологического повреждения во время операций на сердце остается спорной. Предлагались различные

методы снижения интраоперационных манипуляций в аорте и эмболизации.[57,58] Адекватное удаление воздуха и любых других частиц во время операций на клапанах сердца может снизить риск эмболизации. У больных моложе 70 лет без цереброваскулярной патологии использование артериальных фильтров во время периода ИК значительно снижало количество микроэмболов, регистрируемых транскраниальной допплеровской ультрасонографией. Также снижалась частота небольших нейропсихологических и неврологических изменений (включая нистагм). В группе обследуемых больных не было выявлено дефектов зрения.[160] Поддержание адекватного системного перфузионного давления может предотвратить эпизоды гипоперфузии у больных с цереброваскулярной патологией, но ни одна из научных работ с группой контроля не нашла связи потери зрения с перфузионным давлением при операциях на открытом сердце. Дальнейшее улучшение методов транскраниальной допплерографии может повысить диагностику случаев эмболии. Пока не существует нейропротекторных препаратов с доказанным действием, показанных этой группе больных. Считается, что операции на сердце без ИК уменьшают, но полностью не исключают эмболические осложнения.[161]

Острая глаукома

Острая закрытоугольная глаукома – это известное заболевание, редко встречающееся после общей анестезии. Обычно она возникает спонтанно и чаще встречается у женщин и пожилых. Часто обнаруживаются генетическая предрасположенность, мелкая передняя камера глаза и увеличение толщины хрусталика. Пиковый возраст для острой глаукомы колеблется между 55 и 65 годами.[162] В популяции хирургических больных опубликовано три серии клинических случаев. Gartner и Billet описали закрытоугольную глаукому у 4 из 3437 больных (0,1%) после общей или спинальной анестезии.[163] Позднее Wang и колл. сообщили о 5 случаях в серии 25000 хирургических больных (частота 0,02%).[164] Наиболее высокая частота была обнаружена Fazio и колл.[165] после просмотра историй болезни 913 больных после общей или спинальной анестезии. Было выявлено девять случаев, два из которых были двухсторонними (1%). В этих работах не было выявлено связи между острой глаукомой и методикой анестезии или выбором препаратов.

Острое закрытие угла возникает, когда ток водянистой жидкости из задней камеры в переднюю перекрывается при прилипании радужной оболочки к передней поверхности хрусталика, и приводит к глюкоматозному повреждению зрительного нерва. Зрачок умеренно расширен с сопутствующим блоком зрачка. Диагноз должен быть заподозрен у больного с болезненным красным глазом и помутнением зрения, в сочетании с головной болью, тошнотой и рвотой. Это состояние часто двухстороннее. Оно отличается от повреждения роговицы, при котором тоже возникает боль, но без зрачковых симптомов, повышения ВГД, субъективной потери зрения и головной боли.[2] Симптомы могут возникать через несколько часов или даже дней после операции. Острая глаукома – это неотложное состояние, и консультация офтальмолога должна быть получена безотлагательно. Лечение включает β-адреноблокаторы α-агонисты, ингибиторы карбоангидразы, холинергические агонисты и кортикостероиды. Могут потребоваться системные аналгетики. Позднее должна быть проведена периферическая иридиктомия для создания постоянного протока между передней и задней камерами.[162]

Нарушения зрения после трансуретральной резекции простаты

Нарушения зрения после трансуретральной резекции простаты (ТУРП) были известны в течении почти 40 лет (см. Гл. 65).[166] Эти нарушения возникают изолированно или как часть синдрома после избыточной абсорбции промывной жидкости (обычно 1,5% раствор глицина) с последующей гипонатриемией, отеком мозга, судорогами, комой и остановкой кровообращения от перегрузки жидкостью.[167] Хотя количество ТУРП снижается из-за экономических и регуляторных ограничений и неинвазивных альтернатив,[168] осложнения все еще возникают. Абсорбция промывной жидкости является основным источником нехирургических осложнений. Факторы, определяющие количество промывной жидкости, включают продолжительность операции, степень открытия венозных синусов простаты, гидростатическое давление промывной жидкости и венозное давление на границе «промывающая жидкость-кровь».[169] Hamilton-Stewart и Barlow подвергли сомнению время операции, когда обнаружили, что более продолжительные резекции не увеличивали абсорбцию. Вены и капсула небольшой простаты могут открываться раньше при резекции, поэтому значительная абсорбция может происходить как при быстрой резекции, так и медленно при длительной резекции.[170] Тем не менее значительное количество промывной жидкости может абсорбироваться, даже если хирург уверен, что венозные синусы не открыты, и поэтому не может предсказать или оценить количество всасывающейся жидкости.

Признаки и симптомы

Зрительный дефицит может возникнуть во время резекции, через несколько часов или, реже, на второй послеоперационный день, когда больной выходит из комы, связанной с ТУРП.[171] Спектр признаков и симптомов довольно широк, от полной потери даже восприятия света до более легких дефектов. Первой жалобой могут быть круги в поле зрения или тени голубого отенка.[172] В этих случаях выявляются расширенные зрачки, не реагирующие на свет, нормальное ВГД, нормальная подвижность наружных мышц глаза, нормальное глазное дно без признаков отека соска зрительного нерва.[172] Нарушения зрения могут проходить через несколько часов или сохраняться до 80 *ч*.[171] О полной потере зрения в литературе не сообщается.

Механизмы зрительной дисфункции

Предполагаемые механизмы нарушения зрения включают отек головного мозга,[173] токсичность глицина с повреждением сетчатки и коры головного мозга,[172] токсичность аммиака[174] и повышение ВГД.[175] Глицин – это самая маленькая аминокислота, он проникает в клетку в основном

через посредство носителя, но скорость проникновения очень низка. Она легко проникает через гематоэнцефалический барьер и угнетает спонтанную и вызванную активность нейронов сетчатки, и гиперполяризует клетки путем блокады хлоридных каналов.[176] Самая высокая концентрация глицина находится в амакриновых клетках, внутреннем сплетениевидном и ганглионарном слоях сетчатки.[177] Из-за выраженного эффекта на осцилляторные потенциалы электроретинограммы основным местом действия могут быть амакриновые клетки,[178] хотя могут быть вовлечены и другие внутренние клетки сетчатки. Глицин изменяет вызванные зрительные потенциалы у собак и людей и поэтому, возможно, имеет влияние на зрительный нерв. Порогом для возникновения зрительных нарушений является концентрация глицина свыше 4000 *мкмоль/л*.[179]

Гипонатриемия/гипоосмолярность во время ТУРП вызывает отек затылочной коры головного мозга, но связь между ними не была доказана. Сегментарная сосудистая патология в кровоснабжении затылочной коры может подвергать эту часть мозга риску отека.[167] Внутриглазная гипертензия вызывает большие участки слепоты и парацентральную скотому. При наличии перегрузки жидкостью представляется логичным, что повышение ВГД является частью ТУРП-синдрома. Однако в проспективном исследовании 22 больных с ТУРП-синдромом Peters и колл. не выявили изменения ВГД у больных с нарушениями зрения.[175] Такие изменения после ТУРП преходящи и часто связаны с ТУРП-синдромом. Наиболее важным средством его предотвращения является избежание излишней абсорбции ирригационного раствора.

Потеря зрения после витректомии и тампонады газовым пузырьком в стекловидном теле

Больные, которым проводилась витректомия с тампонадой перфторуглеродами (C_3F_8), подвержены риску расширения пузырька газа и потере зрения от острого повышения ВГД (см. Гл. 75). Больные, подвергающиеся общей анестезии при последующих операциях с использованием N_2O после витректомии, подвергаются риску окклюзии сосудов сетчатки из-за острого расширения пузырька газа. Анестезия с N_2O влияет на размер внутриглазного пузырька газа. Wolf и колл. показали, что N_2O и кислород приводили более чем к троекратному увеличению размера газового пузырька SF_6, в сравнении с 50% увеличением при вентиляции воздухом и 35% увеличением при вентиляции чистым кислородом.[180] Перфтороуглеродный газ остается в глазу не менее 28 дней. Потеря зрения была описана при анестезии с N_2O через 41 день после витректомии с использованием газовой тампонады. Поэтому больные должны носить браслет с предупреждением анестезиологу о наличии газового пузырька в стекловидном теле и N_2O не должна использоваться у больных с витректомией в недавнем прошлом и тампонадой газовым пузырьком.[181,182]

Заключение

Потеря зрения может произойти в периоперационном периоде из-за окклюзии артерии сетчатки, ИЗН, кортикальной слепоты или острой глаукомы. Потеря зрения после ТУРП преходяща, а у больных после общей анестезии с N_2O при витректомии и тампонаде газовым пузырьком может быть постоянной. Наиболее серьезными повреждениями, которые могут привести к слепоте, являются окклюзия артерии сетчатки и ИЗН. Даже при избегании намеренного давления на глаза эти осложнения все равно могут случиться, особенно после операций на позвоночнике, сердце или голове и шее. Факторы риска ИЗН, в частности, остаются не вполне объяснимыми.

Благодарность

Некоторые научные исследования доктора Roth были финансированы с помощью гранта Национального института здравоохранения за номером EY10343. Доктор Roth указывает, что он участвовал в качестве эксперта и давал показания в суде в случаях периоперационной потери зрения на стороне пациентов, больниц и страховых компаний.

Литература

1. Warner ME, Warner MA, Garrity JA, et al: The frequency of perioperative vision loss. Anesth Analg 93:1417-1421, 2001.
2. Roth S, Thisted RA, Erickson JP, et al: Eye injuries after non ocular surgery: A study of 60, 965 anesthetics from 1988 to 1992. Anesthesiology 85:1020-1027, 1996.
3. Stevens WR, Glazer PA, Kelley SD, et al: Ophthalmic complications after spinal surgery. Spine 22:1319-1324, 1997.
4. Roth S, Barach P: Post-operative visual loss: Still no answers yet. Anesthesiology 95:575-576, 2001.
5. Chang SH, Miller NR: The incidence of vision loss due to perioperative ischemic optic neuropathy associated with spine surgery—the Johns Hopkins hospital experience. Spine 30:1299-1302, 2005.
6. Shapira OM, Kimmel WA, Lindsey PS, Shahian DM: Anterior ischemic optic neuropathy after open heart operations. Ann Thorac Surg 61:660-666, 1996.
7. Nuttall GA, Garrity JA, Dearani JA, et al: Risk factors for ischemic optic neuropathy after cardiopulmonary bypass: A matched case/control study. Anesth Analg 93:1410-1416, 2001.
8. Kalyani SD, Miller NR, Dong LM, et al: Incidence of and risk factors for perioperative optic neuropathy after cardiac surgery. Ann Thorac Surg 78:34-37, 2004.
9. Myers MA, Hamilton SR, Bogosian AJ, et al: Visual loss as a complication of spine surgery: A review of 37 cases. Spine 22:1325-1329, 1997.
10. Lee LA, Roth S, Posner KL, et al: The American Society of Anesthesiologists Postoperative Visual Loss Registry: Analysis of 93 spine surgery cases with postoperative visual loss. Anesthesiology 105:652-659, 2006.
11. Katz DA, Karlin LI: Visual field defect after posterior spine fusion. Spine 30:E83-E85, 2005.
12. Blauth CI, Arnold JV, Schulenberg WE, et al: Cerebral microembolism during cardiopulmonary bypass: Retinal microvascular studies *in vivo* with fluorescein angiography. J Thorac Cardiovasc Surg 95:668-676, 1988.
13. Blauth CI, Smith PL, Arnold JV, et al: Influence of oxygenator type on the prevalence and extent of microembolic retinal ischemia during cardiopulmonary bypass: Assessment by digital image analysis. J Thorac Cardiovasc Surg 99:61-69, 1990.
14. Little D: Induced hypotension during anaesthesia and surgery. Anesthesiology 16:320-332, 1955.
15. Marks SC, Jaques DA, Hirata RM, Saunders JR Jr: Blindness following bilateral radical neck dissection. Head Neck 12:342-345, 1990.
16. Ozcan MS, Praetel C, Bhatti T, et al: The effect of body inclination during prone positioning on intraocular pressure in awake volunteers: A comparison of two operating tables. Anesth Analg 99:1152-1158, 2004.
17. Cheng MA, Todorov A, Tempelhoff R, et al: The effect of prone positioning on intraocular pressure in anesthetized patients. Anesthesiology 95:1351-1355, 2001.
18. Hayreh SS, Kolder HE, Weingeist TA: Central retinal artery occlusion and retinal tolerance time. Ophthalmology 87:75-78, 1980.

19. Wray SH: The management of acute visual failure. J Neurol Neurosurg Psychiatry 56:234-240, 1993.
20. Louzada–Junior P, Dias JJ, Santos WF, et al: Glutamate release in experimental ischaemia of the retina: An approach using microdialysis. J Neurochem 59:358-363, 1992.
21. Yoon YH, Marmor MF: Dextromethorphan protects retina against ischemic injury *in vivo*. Arch Ophthalmol 107:409-411, 1989.
22. Roth S, Pietrzyk Z: Blood flow after retinal ischemia in cats. Invest Ophthalmol Vis Sci 35:3209-3217, 1994.
23. Hughes WF: Quantitation of ischemic damage in the rat retina. Exp Eye Res 53:573-582, 1991.
24. Lin J, Roth S: Retinal hypoperfusion after ischemia in rats: Attenuation by ischemic preconditioning. Invest Ophthalmol Vis Sci 40:2925-2931, 1999.
25. Kato H, Araki T, Kogure K, et al: Sequential cerebral blood flow changes in short-term cerebral ischemia in gerbils. Stroke 21:1346-1349, 1990.
26. Alm A, Bill A: Ocular circulation. *In* Moses A, Hart C (eds): Adler's Physiology of the Eye, 8th ed. St. Louis, CV Mosby, 1987, pp 183-203.
27. Hayreh SS, Zimmerman MB, Kimura A, Sanon A: Central retinal artery occlusion: Retinal survival time. Exp Eye Res 78:723-736, 2004.
28. Hayreh SS, Weingast TA: Experimental occlusion of the central artery of the retina. IV. Retinal tolerance time to acute ischaemia. Br J Ophthalmol 64:818-825, 1980.
29. Chen X, Liang Z, Shen W, Shou T: Differential behavior of simple and complex cells in visual cortex during a brief IOP elevation. Invest Ophthalmol Vis Sci 46:2611-2619, 2005.
30. Bradish CF, Flowers M: Central retinal artery occlusion in association with osteogenesis imperfecta. Spine 12:193-194, 1987.
31. Gillan JG: Two cases of unilateral blindness following anesthesia with vascular hypotension. Can Med Assoc J 69:294-296, 1953.
32. Givner I, Jaffe N: Occlusion of the central retinal artery following anesthesia. Arch Ophthalmol 43:197-201, 1950.
33. Sys J, Michielsen J, Mertens E, et al: Central retinal artery occlusion after spinal surgery. Eur Spine J 5:74-75, 1996.
34. Grossman W, Ward WT: Central retinal artery occlusion after scoliosis surgery with a horseshoe headrest: Case report and literature review. Spine 18:1226-1228, 1993.
35. Hollenhorst RW, Svien HJ, Benoit CF: Unilateral blindness occurring during anesthesia for neurosurgical operations. Arch Ophthalmol 52:819-830, 1954.
36. Kumar N, Jivan S, Topping N, Morrell AJ: Blindness and rectus muscle damage following spine surgery. Am J Ophthalmol 138:889-891, 2004.
37. Carr RE, Siegel IM: Unilateral retinitis pigmentosa. Arch Ophthalmol 90:21-26, 1973.
38. Jampol LM, Goldbaum M, Rosenberg M, Bahr R: Ischemia of ciliary arterial circulation from ocular compression. Arch Ophthalmol 93:1311-1317, 1975.
39. Jayam AV, Hass WK, Carr RE, Kumar AJ: Saturday night retinopathy. J Neurol Sci 22:413-418, 1974.
40. Bui BV, Edmunds B, Cioffi GA, Fortune B: The gradient of retinal functional changes during acute intraocular pressure elevation. Invest Ophthalmol Vis Sci 46:202-213, 2005.
41. Ettaiche M, Heurteaux C, Blondeau N, et al: ATP-sensitive potassium channels (KATP) in retina: A key role for delayed ischemic tolerance. Brain Res 890:118-129, 2001.
42. Zhang C, Rosenbaum DM, Shaikh AR, et al: Ischemic preconditioning attenuates apoptosis following retinal ischemia in rats. Invest Ophthalmol Vis Sci 43:3059-3066, 2002.
43. Zhu Y, Ohlemiller KK, McMahan BK, Gidday JM: Mouse models of retinal ischemic tolerance. Invest Ophthalmol Vis Sci 43:1903-1911, 2002.
44. Roth S, Tung A, Ksiazek S: Visual loss in a prone-positioned spine surgery patient with the head on a foam headrest and goggles covering the eyes: An old complication with a new mechanism. Anesth Analg 104:1185-1187, 2007.
45. Leibovitch I, Casson R, Laforest C, Selva D: Ischemic orbital compartment syndrome as a complication of spinal surgery in the prone position. Ophthalmology 113:105-108, 2006.
46. Rubinstein A, Riddell CE, Akram I, et al: Orbital emphysema leading to blindness following routine functional endoscopic sinus surgery. Arch Ophthalmol 123:1452, 2005.
47. Pazos GA, Leonard DW, Blice J, Thompson DH: Blindness after bilateral neck dissection: Case report and review. Am J Otolaryngol 20:340-345, 1999.
48. Bhatti MT, Stankiewicz JA: Ophthalmic complications of endoscopic sinus surgery. Surv Ophthalmol 48:389-402, 2003.
49. Haller D, Gosepath J, Mann WJ: The management of acute visual loss after sinus surgery—two cases of rhinogenic optic neuropathy. Rhinology 44:216-218, 2006.
50. Herzon GD, Zealear DL: Intraoperative monitoring of the visual evoked potential during endoscopic sinus surgery. Otolaryngol Head & Neck Surg 111:575-579, 1994.
51. Savino PJ, Burde RM, Mills RP: Visual loss following intranasal anesthetic injection. J Clin Neuro-ophthalmol 10:140-144, 1990.
52. Herren JI, Kunzelman KS, Vocelka C, et al: Angiographic and histological evaluation of porcine retinal vascular damage and protection with perfluorocarbons after massive air embolism. Stroke 29:2396-2403, 1998.
53. Byers B: Blindness secondary to steroid injections into the nasal turbinates. Arch Ophthalmol 97:79-80, 1979.
54. Watanabe W, Kuwabara R, Nakahara T, et al: Severe ocular and orbital toxicity after intracarotid injection of carboplatin for recurrent glioblastomas. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 240:1033-1035, 2002.
55. Feltgen N, Neubauer A, Jurklies B, et al: Multicenter study of the European Assessment Group for Lysis in the Eye (EAGLE) for the treatment of central retinal artery occlusion: Design issues and implications. EAGLE Study report no. 1. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 244:950-956, 2006.
56. Faberowski N, Stefansson E, Davidson RC: Local hypothermia protects the retina from ischemia: A quantitative study in the rat. Invest Ophthalmol Vis Sci 30:2309-2313, 1989.
57. Kouchoukos NT, Wareing TH, Daily BB, Murphy SF: Management of the severely atherosclerotic aorta during cardiac operations. J Card Surg 9:490-494, 1994.
58. Wareing TH, Davila–Roman VG, Barzilai B, et al: Management of the severely atherosclerotic ascending aorta during cardiac operations: A strategy for detection and treatment. J Thorac Cardiovasc Surg 103:453-462, 1992.
59. Johnson LJ, Arnold AC: Incidence of nonarteritic and arteritic anterior ischemic optic neuropathy: A population-based study in the state of Missouri and Los Angeles County, California. J Clin Neuro-ophthalmol 14:38-44, 1994.
60. Arnold AC: Pathogenesis of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. J Neuro-ophthalmol 23:157-163, 2003.
61. Bernstein SL, Guo Y, Kelman SE, et al: Functional and cellular responses in a novel rodent model of anterior ischemic optic neuropathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 44:4153-4162, 2003.
62. Slavin ML: Ischemic optic neuropathy after cardiac arrest. Am J Ophthalmol 104:435-436, 1987.
63. Tice DA: Ischemic optic neuropathy and cardiac surgery. Ann Thorac Surg 44:677, 1987.
64. Ho VTG, Newman NJ, Song S, et al: Ischemic optic neuropathy following spine surgery. J Neurosurg Anesthesiol 17:38-44, 2005.
65. Cheng MA, Sigurdson W, Tempelhoff R, Lauryssen C: Visual loss after spine surgery: A survey. Neurosurgery 46:625-631, 2000.
66. Murphy MA: Bilateral posterior ischemic optic neuropathy after lumbar spine surgery. Ophthalmology 110:1454-1457, 2003.
67. Kirkali P, Kansu T: A case of unilateral posterior ischemic optic neuropathy after radical neck dissection. Ann Ophthalmol 22:297-298, 1990.
68. Schobel GA, Schmidbauer M, Millesi W, Undt G: Posterior ischemic optic neuropathy following bilateral radical neck dissection. Int J Oral Maxillofac Surg 24:283-287, 1995.
69. Buus DR, Tse DT, Farris BK: Ophthalmic complications of sinus surgery. Ophthalmology 97:612-619, 1990.
70. Maniglia AJ: Fatal and major complications secondary to nasal and sinus surgery. Laryngoscope 99:276-283, 1989.
71. Brown RH, Schauble JF, Miller NR: Anemia and hypotension as contributors to perioperative loss of vision. Anesthesiology 80:222-226, 1994.
72. Chun DB, Levin DK: Ischemic optic neuropathy after hemorrhage from a cornual ectopic gestation. Am J Obstet Gynecol 177:1550-1552, 1997.
73. Gupta M, Puri P, Rennie IG: Anterior ischemic optic neuropathy after emergency caesarean section under epidural anesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 46:751-752, 2002.
74. Minagar A, Schatz NJ, Glaser JS: Liposuction and ischemic optic neuropathy: Case report and review of literature. J Neurol Sci 181:132-136, 2000.
75. Williams GC, Lee AG, Adler HL, et al: Bilateral anterior ischemic optic neuropathy and branch retinal artery occlusion after radical prostatectomy. J Urol 162:1384-1385, 1999.
76. Weber E, Coyler M, Lesser R, Subramanian P: Posterior ischemic optic neuropathy after minimally invasive prostatectomy. J Neuro–Ophthalmol 27:285-287, 2007.
77. Kim JW, Hills WL, Rizzo JF, et al: Ischemic optic neuropathy following spine surgery in a 16-year-old patient and a ten-year-old patient. J Neuro-ophthalmol 26:30-33, 2006.
78. Fern R, Ransom BR: Ischemic injury of optic nerve axons: The nuts and bolts. Clin Neurosci 4:246-250, 1997.
79. Brown AM, Wender R, Ransom BR: Ionic mechanisms of aglycemic axon injury in mammalian central white matter. J Cereb Blood Flow Metab 21:385-395, 2001.
80. Levin LA, Louhab A: Apoptosis of retinal ganglion cells in anterior ischemic optic neuropathy. Arch Ophthalmol 114:488-491, 1996.
81. Arnold AC, Hepler RS: Fluorescein angiography in acute nonarteritic anterior optic neuropathy. Am J Ophthalmol 117:222-230, 1994.
82. Hayreh SS: Anterior ischemic optic neuropathy. V. Optic disc edema as an early sign. Arch Ophthalmol 99:1030-1040, 1981.
83. Grieshaber MC, Flammer J: Does the blood-brain barrier play a role in glaucoma? Surv Ophthalmol 52:S115-S121, 2007.
84. Hofman P, Hoyng P, vanderWerf F, et al: Lack of blood-brain barrier properties in microvessels of the prelaminar optic nerve head. Invest Ophthalmol Vis Sci 42:895-901, 2001.
85. Guy J: New therapies for optic neuropathies: Development in experimental models. Curr Opin Ophthalmol 11:421-429, 2000.
86. Tesser RA, Niendorf ER, Levin LA: The morphology of an infarct in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Ophthalmology 110:2031-2035, 2003.
87. Hayreh SS: Blood supply of the optic nerve head: A «reality check." *In* Pillunat LE, Harris A, Ander-

son DR, Greve EL (eds): Current Concepts in Ocular Blood Flow in Glaucoma. The Hague, Netherlands, Kugler, 1999, pp 3-31.
88. Olver JM, Spalton DJ, McCartney AC: Microvascular study of the retrolaminar optic nerve in man: The possible significance in anterior ischaemic optic neuropathy. Eye 4:7-24, 1990.
89. Knox DL, Kerrison JB, Green WR: Histopathologic studies of ischemic optic neuropathy. Trans Am Ophthalmol Soc 98:203-220, 2000.
90. Hayreh SS: Role of nocturnal arterial hypotension in the development of ocular manifestations of systemic arterial hypertension. Curr Opin Ophthalmol 10:474-482, 1999.
91. Kalenak JW, Kosmorsky GS, Rockwood EJ: Fluorescein angiography in acute nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and intraocular pressure. Arch Ophthalmol 109:660-661, 1991.
92. Pillunat LE, Anderson DR, Knighton RW, et al: Autoregulation of human optic nerve head circulation in response to increased intraocular pressure. Exp Eye Res 64:737-744, 1997.
93. Hayreh SS: In vivo choroidal circulation and its watershed zones. Eye 4:273-289, 1990.
94. Hayreh SS: The 1994 Von Sallman Lecture. The optic nerve head circulation in health and disease. Exp Eye Res 61:259-272, 1995.
95. Landau K, Winterkorn JM, Mailloux LU, et al: 24-Hour blood pressure monitoring in patients with anterior ischemic optic neuropathy. Arch Ophthalmol 114:570-575, 1996.
96. Mojon DS, Hedges TR III, Ehrenberg B, et al: Association between sleep apnea syndrome and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Arch Ophthalmol 120:601-605, 2002.
97. Beck RW, Servais GE, Hayreh SS: Anterior ischemic optic neuropathy. IX. Cup-to-disc ratio and its role in pathogenesis. Ophthalmology 94:1503-1508, 1987.
98. Optic nerve decompression surgery for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy is not effective and may be harmful. The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group.
99. Chung SM, Gay CA, McCrary JA III: Nonarteritic ischemic optic neuropathy: The impact of tobacco use. Ophthalmology 101:779-782, 1994.
100. Rucker JC, Biousse V, Newman NJ: Ischemic optic neuropathies. Curr Opin Neurol 17:27-35, 2004.
101. Glueck CJ, Wang PG, Bell H, et al: Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: Associations with homozygosity for the C677T methylenetetrahydrofolate reductase mutation. J Lab Clin Med 143:184-192, 2004.
102. Williams EL, Hart WMJ, Tempelhoff R: Postoperative ischemic optic neuropathy. Anesth Analg 80:1018-1029, 1995.
103. Roth S: Postoperative blindness. *In* Miller RD (ed): Anesthesia, 6th ed. New York, Elsevier, 2005, pp 2991-3020.
104. Rizzo JF III, Andreoli CM, Rabinov JD: Use of magnetic resonance imaging to differentiate optic neuritis and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Ophthalmology 109:1679-1684, 2002.
105. Vaphiades MS: Optic nerve enhancement in hypotensive ischemic optic neuropathy. J Neuro-Ophthalmol 24:235-236, 2004.
106. Fishman GA, Sokol S: Electrophysiological testing in disorders of the retina, optic nerve, and visual pathway. San Francisco, American Academy of Ophthalmology, 1990.
107. Sadda SR, Nee M, Miller NR, et al: Clinical spectrum of posterior ischemic optic neuropathy. Am J Ophthalmol 132:743-750, 2001.
108. Buono LM, Foroozan R: Perioperative posterior ischemic optic neuropathy: Review of the literature. Surv Ophthalmol 50:15-26, 2005.
109. Cullinane DC, Jenkins JM, Reddy S, et al: Anterior ischemic optic neuropathy: A complication after systemic inflammatory response syndrome. J Trauma 48:381-387, 2000.
110. Hayreh SS, Jonas JB: Optic disc morphology after arteritic anterior ischemic optic neuropathy. Ophthalmology 108:1586-1594, 2001.
111. Isayama Y, Hiramatsu K, Asakura S, Takahashi T: Posterior ischemic optic neuropathy. I. Blood supply of the optic nerve. Ophthalmologica 186:197-203, 1983.
112. Hayreh SS, Bill A, Sperber GO: Effects of high intraocular pressure on the glucose metabolism in the retina and the optic nerve in atherosclerotic monkeys. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 232:745-752, 1994.
113. Weinstein JM, Duckrow RB, Beard D, Brennan RW: Regional optic nerve blood flow and its autoregulation. Invest Ophthalmol Vis Sci 24:1559-1565, 1983.
114. Movaffaghy A, Chamot SR, Petrig BL, Riva CE: Blood flow in the human optic nerve head during isometric exercise. Exp Eye Res 67:561-568, 1998.
115. Riva CE, Hero M, Titze P, Petrig B: Autoregulation of human optic nerve head blood flow in response to acute changes in ocular perfusion pressure. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 235:618-626, 1997.
116. Arens JF, Connis RT, Domino KB, et al: Practice advisory for perioperative visual loss associated with spine surgery. A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blindness. Anesthesiology 104:1319-1328, 2006.
117. Katz DM, Trobe JD, Cornblath WT, Kline LB: Ischemic optic neuropathy after lumbar spine surgery. Arch Ophthalmol 112:925-931, 1994.
118. Dilger JA, Tetzlaff JE, Bell GR, et al: Ischaemic optic neuropathy after spinal fusion. Can J Anaesth 45:63-66, 1998.
119. Alexandrakis G, Lam BL: Bilateral posterior ischemic optic neuropathy after spinal surgery. Am J Ophthalmol 127:354-355, 1999.
120. Lee LA, Lam AM: Unilateral blindness after prone lumbar surgery. Anesthesiology 95:793-795, 2001.
121. Practice Guidelines for blood component therapy: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. Anesthesiology 84:732-747, 1996.
122. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, et al, and Society of Cardiovascular Anesthesiologists Special Task Force on Blood Transfusion, Spiess BD, Shore–Lesserson L, Stafford–Smith M, et al: Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: The Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. Ann Thorac Surg 83:S27-86, 2007.
123. Hayreh SS: Anterior ischemic optic neuropathy. VIII. Clinical features and pathogenesis of posthemorrhagic amaurosis. Ophthalmology 94:1488-1502, 1987.
124. Chamot SR, Petrig BL, Pournaras CJ, Riva CE: Effect of isovolumic hemodilution on oxygen delivery to the optic nerve head. Klin Monatsbl Augenheilkd 219:292-295, 2002.
125. Roth S: The effects of isovolumic hemodilution on ocular blood flow. Exp Eye Res 55:59-63, 1992.
126. Neely KA, Ernest JT, Goldstick TK, et al: Isovolemic hemodilution increases retinal oxygen tension. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 234:688-694, 1996.
127. Weiskopf RB, Viele MV, Feiner J, et al: Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. JAMA 279:217-221, 1998.
128. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med 340:409-417, 1999.
129. Roth S, Nunez R, Schreider BD: Unexplained visual loss after lumbar spinal fusion. J Neurosurg Anesthesiol 9:346-348, 1997.
130. Geijer C, Bill A: Effects of raised intraocular pressure on retinal, prelaminar, laminar, and retrolaminar optic nerve blood flow in monkeys. Invest Ophthalmol Vis Sci 18:1030-1042, 1979.
131. Sullivan SR, Ahmadi AJ, Singh CN, et al: Elevated orbital pressure: Another untoward effect of massive resuscitation after burn injury. J Trauma 60:72-76, 2006.
132. Dunker S, Hsu HY, Sebag J, Sadun AA: Perioperative risk factors for ischemic optic neuropathy. J Am Coll Surg 194:705-710, 2002.
133. Killer HE, Jaggi GP, Flammer J, et al: Cerebrospinal fluid dynamics between the intracranial and the subarachnoid space of the optic nerve: Is it always bidirectional? Brain 130:514-520, 2007.
134. Hayreh SS, Joos KM, Podhajsky PA, Long CR: Systemic diseases associated with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Am J Ophthalmol 118:766-780, 1994.
135. Lee LA, Nathens AB, Sires BS, et al: Blindness in the intensive care unit: Possible role for vasopressors? Anesth Analg 100:192-195, 2005.
136. Fry CL, Carter JE, Kanter MC, et al: Anterior ischemic optic neuropathy is not associated with carotid artery atherosclerosis. Stroke 24:539-542, 1993.
137. Danesh–Meyer HV, Levin LA: Erectile dysfunction drugs and risk of anterior ischaemic optic neuropathy: Casual or causal association? Br J Ophthalmol 91:1551-1555, 2007.
138. Stankiewicz JA: Complications of endoscopic sinus surgery. Otolaryngol Clin North Am 22:749-758, 1989.
139. Stankiewicz JA: Complications of endoscopic intranasal ethmoidectomy. Laryngoscope 97:1270-1273, 1987.
140. Hayreh SS: Anterior ischaemic optic neuropathy: III. Treatment, prophylaxis, and differential diagnosis. Br J Ophthalmol 58:981-989, 1974.
141. Arnold AC, Levin LA: Treatment of ischemic optic neuropathy. Semin Ophthalmol 17:39-46, 2002.
142. Colson P, Ryckwaert F, Coriat P: Renin angiotensin system antagonists and anesthesia. Anesth Analg 89:1143-1155, 1999.
143. Gelman S, Mushlin PS: Catecholamine-induced changes in the splanchnic circulation affecting systemic hemodynamics. Anesthesiology 100:434-439, 2004.
144. Grocott MP, Mythen MG, Gan TJ: Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults Anesth Analg 100:1093-1106, 2005.
145. Heimer L: Visual system. *In* The Human Brain and Spinal Cord. Functional Neuroanatomy and Dissection Guide. New York, Springer Verlag, 1983, pp 271-286.
146. McKhann GM, Grega MA, Borowicz LM Jr, et al: Stroke and encephalopathy after cardiac surgery: An update. Stroke 37:562-571, 2006.
147. Taugher PJ: Visual loss after cardiopulmonary bypass. Am J Ophthalmol 81:280-288, 1976.
148. Shahian DM, Speert PK: Symptomatic visual deficits after open heart operations. Ann Thorac Surg 48:275-279, 1989.
149. Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NEF, et al: Neurologic and neuropsychologic morbidity following major surgery: Comparison of coronary artery bypass and peripheral vascular surgery. Stroke 18:700-707, 1987.
150. Tettenborn B, Caplan LR, Sloan MA, et al: Postoperative brainstem and cerebellar infarcts. Neurology 43:471-477, 1993.
151. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, et al, McSPI Group: Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and Education Foundation Investigators: Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. N Engl J Med

335:1857-1863, 1996.
152. Newman MF, Mathew JP, Grocott HP, et al: Central nervous system injury associated with cardiac surgery. Lancet 368:694-703, 2006.
153. Roth S, Gillesberg I: Injuries to the visual system and other sense organs. *In* Benumof JL, Saidman LJ (eds): Anesthesia and Perioperative Complications, 2nd ed. St. Louis, Mosby, 1999, pp 377-408.
154. Siesjö BK: Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. II: Mechanisms of damage and treatment. J Neurosurg 77:337-354, 1992.
155. Hogue CW Jr, Sundt TM III, Goldberg M, et al: Neurological complications of cardiac surgery: The need for new paradigms in prevention and treatment. Semin Thorac Cardiovasc Surg 11:105-115, 1999.
156. Blauth CI, Cosgrove DM, Webb BW, et al: Atheroembolism from the ascending aorta: An emerging problem in cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 103:1104-1112, 1992.
157. Harris DNF, Bailey SM, Smith PLC, et al: Brain swelling in first hour after coronary artery bypass surgery. Lancet 342:586-587, 1993.
158. Meyendorf R: Psychopatho-ophthalmology, gnostic disorders, and psychosis in cardiac surgery: Visual disturbances after open heart surgery. Arch Psychiatr Nervenkr 232:119-135, 1982.
159. Russell RW, Bharucha N: The recognition and prevention of border zone cerebral ischaemia during cardiac surgery. Q J Med 47:303-323, 1978.
160. Pugsley W, Klinger L, Paschalis C, et al: The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. Stroke 25:1393-1399, 1994.
161. Murkin JM: Neurologic complications in noncardiac surgery. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 10:125-127, 2006.
162. Vaughan DG, Asbury T, Riordan–Eva P: General Ophthalmology. Norwalk, CT, Appleton and Lange, 1995.
163. Gartner S, Billet E: Acute glaucoma: As a complication of general surgery. Am J Ophthalmol 45:668-671, 1958.
164. Wang BC, Tannenbaum CS, Robertazzi RW: Acute glaucoma after general surgery. JAMA 177:108-110, 1961.
165. Fazio DT, Bateman JB, Christensen RE: Acute angle-closure glaucoma associated with surgical anesthesia. Arch Ophthalmol 103:360-362, 1985.
166. Ceccarelli FE, Smith PC: Studies on fluid and electrolyte alterations during transurethral prostatectomy: II. J Urol 86:434-441, 1961.
167. Appelt GL, Benson GS, Corriere JN Jr: Transient blindness: Unusual initial symptom of transurethral prostatic resection reaction. Urology 13:402-404, 1979.
168. Larson TR: Rationale and assessment of minimally invasive approaches to benign prostatic hyperplasia therapy. Urology 59:12-16, 2002.
169. Hatch PD: Surgical and anaesthetic considerations in transurethral resection of the prostate. Anaesth Intensive Care 15:203-211, 1987.
170. Hamilton–Stewart PA, Barlow IM: Metabolic effects of prostatectomy. J R Soc Med 82:725-728, 1989.
171. Agarwal R, Emmett M: The post-transurethral resection of prostate syndrome: Therapeutic proposals. Am J Kidney Dis 24:108-111, 1994.
172. Ovassapian A, Joshi CW, Brunner EA: Visual disturbances: An unusual symptom of transurethral prostatic resection reaction. Anesthesiology 57:332-334, 1982.
173. Defalque RJ, Miller DW: Visual disturbances during transurethral resection of the prostate. Can Anaesth Soc J 22:620-621, 1975.
174. Roesch RP, Stoelting RK, Lingeman JE, et al: Ammonia toxicity resulting from glycine absorption during a transurethral resection of the prostate. Anesthesiology 58:577-579, 1983.
175. Peters KR, Muir J, Wingard DW: Intraocular pressure after transurethral prostatic surgery. Anesthesiology 55:327-329, 1981.
176. Schneider SP, Fyffe REW: Involvement of GABA and glycine in recurrent inhibition of spinal motoneurons. J Neurophysiol 68:397-406, 1992.
177. Renteria RC, Johnson J, Copenhagen DR: Need rods? Get glycine receptors and taurine. Neuron 41:839-841, 2004.
178. Korol S, Leuenberger PM, Englert U, Babel J: In vivo effects of glycine on retinal ultrastructure and averaged electroretinogram. Brain Res 97:235-251, 1975.
179. Wang J, Creel DJ, Wong KC: Transurethral resection of the prostate, serum glycine levels, and ocular evoked potentials. Anesthesiology 70:36-41, 1989.
180. Wolf GL, Capuano C, Hartung J: Nitrous oxide increases intraocular pressure after intravitreal sulfur hexafluoride injection. Anesthesiology 59:547-548, 1983.
181. Vote BJ, Hart RH, Worsley DR, et al: Visual loss after use of nitrous oxide gas with general anesthetic in patients with intraocular gas still persistent up to 30 days after vitrectomy. Anesthesiology 97:1305-1308, 2002.
182. Seaberg RR, Freeman WR, Goldbaum MH, Manecke GR: Permanent postoperative vision loss associated with expansion of intraocular gas in the presence of a nitrous oxide-containing anesthetic. Anesthesiology 97:1309-1310, 2002.

Интенсивная терапия

Раздел VIII

Linda Liu и Michael A. Gropper
Перевод Е.В. Михайловой
Редактор перевода В.И. Потиевская

91 Общее представление об анестезиологии и интенсивной терапии

Ключевые моменты

1. К 2030 г. укомплектованность персоналом для работы в отделениях интенсивной терапии составит только 35% от необходимого.
2. Обязательность консультаций реаниматолога может снизить смертность в отделениях интенсивной терапии на 29%.
3. Использование заместительной терапии кортизолом, строгий контроль уровня гликемии и активированного протеина С активно изучаются в рандомизированных контролируемых исследованиях по лечению сепсиса.
4. Пациенты с острым повреждением легких или острым респираторным дистресс-синдромом должны находиться на искусственной вентиляции легких с уровнем дыхательного объема 6 *мл/кг* идеальной массы тела.
5. Без проведения трансплантации печени смертность от острой печеночной недостаточности выше в основном за счет развития полиорганной дисфункции, сепсиса и отека головного мозга.
6. Раннее проведение диализа и увеличение объемов фильтрации, по-видимому, связано со снижением смертности среди пациентов с острой почечной недостаточностью.
7. Программы по повышению качества лечения могут снизить количество нозокомиальных инфекций, смертность и стоимость лечения.
8. Предложения для предупреждения развития вентилятор-ассоциированной пневмонии включают в себя коррекцию pH желудка с применением сукральфата, положение больного с приподнятым на 30° головным концом кровати и аспирацию секрета из подсвязочного пространства.
9. Комплексный подход к постановке центрального венозного катетера, включающий ультразвуковую навигацию, максимальную стерильность и катетеры с антибактериальным покрытием, может снизить частоту развития катетерного сепсиса.

Отделения интенсивной терапии, которые были впервые открыты в 1940-х гг. в связи с необходимостью лечения больных с полиомиелитом, претерпели значительные изменения. Разработка нового оборудования, препаратов и методик позволила оказывать помощь пациентам, находящимся в критическом состоянии и проводить им более инвазивные процедуры. За последние десятилетие произошла еще одна революция, связанная с внедрением доказательной медицины в отделения интенсивной терапии (ОИТ). В этой главе мы обсудим структуру кадрового состава персонала ОИТ, включая исследования о значении его профессиональной подготовки. Затем рассмотрим, как кадровый состав ОИТ может улучшить результаты лечения, в частности с помощью доказательной медицины. Особое внимание будет уделено внедрению и экономической эффективности новых методик. Наконец, мы рассмотрим лечение наиболее частых заболеваний, встречающихся у больных в критическом состоянии.

Организация отделений интенсивной терапии

В связи с тенденцией к старению населения и повышению доступности высокотехнологичной медицинской помощи ОИТ стали одним из важнейших составляющих современных клиник. Подсчитано, что от 0,5% до 1% ВВП США тратится на оказание реанимационной помощи[1]. Учитывая масштабы этих расходов, обширные исследования были сосредоточены на вопросах достижения наибольшей экономической эффективности при оказании медицинской помощи. Хотя ОИТ изначально представляли из себя открытые палаты, где любой врач мог лечить пациента, сейчас они становятся все более независимыми. Большинство ОИТ имеет своего руководителя, который отвечает за ведение пациентов и тактику их лечения.

Обязанности руководителя ОИТ

В каждом ОИТ должен быть врач, получивший сертификат или имеющий право быть руководителем отделения интенсивной терапии[2]. Основной задачей руководителя является обеспечение качественной медицинской помощи и безопасности пациентов в ОИТ. В его обязанности часто входят принятие решения о сортировке больных, повышение квалификации штатного врачебного персонала, разработка протоколов лечения и улучшение эффективности лечения. Зачастую в качестве руководителей выступают анестезиологи, особенно в хирургических ОИТ. Как врачи стационара, анестезиологи вполне способны решать в полной мере задачи, которые затрагивают лечение больных, и организовывать эффективный поток больных из операционных через ОИТ. В 1994 г. Обществом интенсивной терапии было описано семь организационных обязанностей руководителя ОИТ[3]:

1. Принятие решения о переводе больных в ОИТ и из ОИТ.
2. Разработка протоколов лечения пациентов или практических рекомендаций.
3. Сбор и фиксация данных о пациентах.
4. Участие в утверждении бюджета отделения.
5. Обновление оборудования и аппаратуры.
6. Контроль за эффективностью использования материальных и кадровых ресурсов.
7. Ответственность за организацию и поддержание непрерывности образования персонала ОИТ.

В связи с возрастающей важностью значения должности руководителя ОИТ его заработная плата должна быть адекватна затраченным силам и времени на исполнение своих обязанностей.

Персонал ОИТ

Комитет по кадрам Общества пульмонологов и реаниматологов (COMPACCS) был уполномочен Американским торакальным обществом, Американской коллегией специалистов в области торакальной медицины и Обществом реаниматологов определить структуру оказания помощи больным, находящимся в критическом состоянии. В частности, комитет изучил вопрос о текущей и прогнозируемой потребности в персонале ОИТ на основе имеющихся данных по обеспечению врачами и количеству обучающихся. Данные опроса показали, что в 1997 г. реаниматологи оказывали помощь 37% всех пациентов ОИТ в больницах Америки[4]. Ожидается, что потребность в реаниматологах будет возрастать и к 2030 г. обеспечение врачебными кадрами составит 35% от необходимого количества (Рис. 91-1). Табл. 91-1 отражает долю врачей различных специальностей, участвующих в оказании помощи больным в ОИТ.

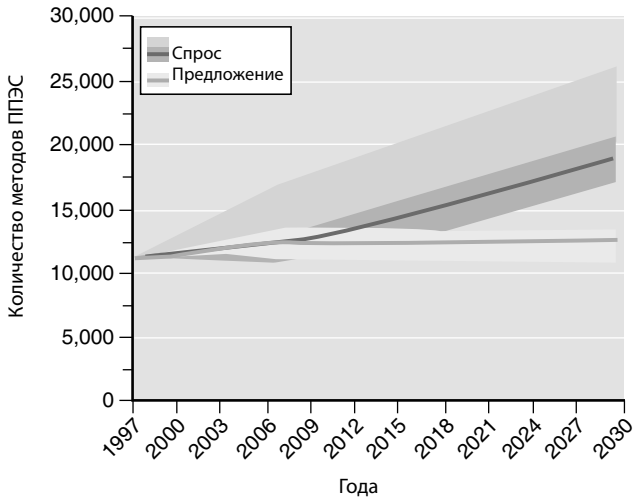


Рис. 91-1 Прогноз спроса и предложения на врачей интенсивной терапии до 2030 г. Одна ставка соответствует одному сотруднику, занятому полный рабочий день. *Линиями* указан исходный показатель, а затененные участки показывают широкие верхнюю и нижнюю границы чувствительности проведенного анализа. *(Angus DC, Kelley MA, Schmitz RJ, и соавт. Current and projected workforce requirements for care of the critically ill and patients with pulmonary disease. Can we meet the requirements of an aging population? JAMA 284:2762-2770, 2000.)*

Анестезиологи в структуре медицины критических состояний

Хотя анестезиологи создали медицину критических состояний, среди врачей интенсивной терапии они представлены в меньшем процентном отношении. Исследование COMPACCS, выполненное в период с 1996 по 1999 гг. показало, что анестезиологи составляют лишь 6,1% всех врачей ОИТ[4], несмотря на то, что они хорошо обучены ведению больных в критических состояниях и регулярно имеют с ними дело в операционной. Однако ряд фактов привели к снижению количества анестезиологов в ОИТ. Эта тенденция появилась в результате растущей потребности во врачах интенсивной терапии. По последним данным Аккредитационного совета по последипломному медицинскому образованию на 53 человека, проходящих обучение по анестезиологии в рамках 52 курсов, приходится 1087 обучающихся пульмонологии и медицине критических состояний на 128 курсах[5].

Причины уменьшения количества анестезиологов в интенсивной терапии многофакторны. Заработная плата в интенсивной терапии, как правило, меньше, чем в анестезиологии. Профессиональная подготовка анестезиологов по интенсивной терапии создает уникальную ситуацию, при которой дополнительная специализация приносит меньший доход. В Европе, где нет такого расхождения в зарплатах, анестезиологи составляют подавляющее большинство врачей ОИТ[6]. Американский совет анестезиологов и Американское общество анестезиологов обратили внимание на снижение роли анестезиологов в медицине критических состояний. Предлагаемые ими изменения включают повышение внимания к медицине критических состояний в структуре ординатуры по анестезиологии. Есть также предложения по «экспериментальной ординатуре», которая будет предлагать обучение параллельно по анестезиологии и критическим состояниям в смешанной ординатуре или аспирантуре.

Группа быстрого реагирования

Группы быстрого реагирования (ГБР) изначально были созданы для выявления и лечения больных с ухудшением состояния в отделениях стационара. Основная идея заключалась в том, что если в достаточно короткие сроки произвести необходимые манипуляции, то можно предотвратить наступление таких жизнеугрожающих состояний, как остановка дыхания или сердечной деятельности. ГБР может состоять из множества специалистов

Табл. 91-1 Характеристики врачей, работающих в интенсивной терапии и пульмонологии

Характеристика	Пульмонология*	Внутренние болезни†	Анестезиология	Хирургия	Всего
Общее количество (%)	8080 (78,9)	1220 (11,9)	620 (6,1)	324 (3,2)	10,244
Средний возраст (г.)	48,9	42,1	44,8	43,3	47,7
Количество женщин (%)	727 (9,0)	144 (11,8)	61 (9,8)	45 (13,8)	977 (9,5)
Первичная специализация (%)	86,1	91,6	99,2	94,9	87,8
Сертификат по интенсивной терапии (%)	50,2	65,6	59,9	80,5	53,2
Место работы (%)					
Университетская клиника	13,4	13,9	35,4	46,0	15,7
Частный врач с одной специальностью	50,8	47,6	50,0	31,7	49,9
Частный врач широкого профиля	21,7	26,0	6,2	3,7	20,8
Больница или другое учреждение здравоохранения	9,4	5,4	8,0	11,5	9,0
Другие‡	4,6	7,2	0,4	6,0	4,7

Angus DC, Kelley MA, Schmitz RJ, и соавт. Caring for the critically ill patient. Current and projected workforce requirements for care of the critically ill and patients with pulmonary disease: Can we meet the requirements of an aging population? JAMA 284:2762-2770, 2000

*Включая врачей, имеющих специальность только пульмонологов и имеющих два сертификата по пульмонологии и интенсивной терапии

†Включая врачей-терапевтов, работающих в реанимации, но не занимающихся лечением заболеваний легких

‡Включая ветеранов

от терапевтов, сестер и врачей респираторной поддержки до фармакологов. По результатам работы ГБР было опубликовано большое количество статей, но большинство из них описательные. Только в некоторых из них проводилось сравнение группы вмешательства с контрольной[7] группой. Среди пяти обсервационных исследований, изучавших внутрибольничную смертность после организации ГБР, два описывают статистически достоверное снижение смертности[8,9], в двух других отмечалось снижение смертности, но без статистической достоверности[10,11], и в одном результаты группы вмешательства не отличались от контрольной группы[12]. Из двух рандомизированных исследований, изучающих внутрибольничную смертность и работу ГБР, одно, проведенное в единственном стационаре, выявило достоверный положительный результат работы ГБР (отношение шансов смертности 0,52; 95% доверительный интервал [ДИ], 0,32-0,85)[13], но большое мультицентровое исследование не смогло показать достоверных преимуществ (отношение шансов смертности 1,03; 95% ДИ, 0,84- 1,28)[14].

Несмотря на незначительный объем имеющихся данных, некоторые организации выступают за реализацию программ ГБР. Так, Институт усовершенствования медицинской помощи включил программу ГБР в один из шести своих проектов в рамках программы спасения 100000 жизней[15], и Объединенная комиссия по аккредитации учреждений здравоохранения определила внедрение программы ГБР как одну из задач повышения безопасности пациентов[16]. Многие больничные организации инвестировали эту программу в связи с вниманием общественности к обеспечению безопасности пациентов. Чаще всего персонал для команд набирают из специалистов по медицине критических состояний, что предоставляет возможность для работы анестезиологов в ГБР.

Хотя внедрение программ ГБР кажется логичным, другие пути достижения тех же целей могут быть настолько же или еще более экономически выгодны. Присутствие врачей стационара, фельдшеров, медсестер, помощников врача или автоматизированных систем мониторинга может быть приемлемой альтернативой[7]. Преимущество ГБР может заключаться не в наличии самих групп, а в обучении персонала распознаванию ухудшения состояния пациентов и выявлению нестабильных пациентов[17]. В конечном счете каждое учреждение должно критически пересмотреть собственную систему по ведению пациентов с ухудшением состояния в терапевтических или хирургических отделениях и определить, какие мероприятия будут для них наиболее эффективны.

Структура ОИТ: открытое отделение против закрытого

ОИТ обычно делятся в зависимости от патологии, имеющейся у пациентов (т.е. терапевтическое или хирургическое), а теперь и в зависимости от организации их работы (т.е. закрытое или открытое). Большинство ОИТ в США считаются открытыми, что означает, что врачи различных специальностей занимаются больными в ОИТ, где их ведет лечащий врач с помощью или без помощи специалиста по критической медицине. Тем не менее возрастающая сложность лечения пациентов в тяжелом состоянии привела к признанию необходимости выделения отдельных специалистов по критической медицине.

COMPACCS разделил ОИТ на четыре категории:

1. ОИТ со штатными реаниматологами, где реаниматолог назначает всю или большую часть лечения и имеет больше полномочий, чем консультанты.
2. Модель реаниматолог-консультант, где реаниматолог выступает в качестве консультанта и не несет полной ответственности за пациента.
3. ОИТ с несколькими консультантами, в которых группа специалистов занимается больным (например, пульмонолог проводит респираторную поддержку), но ни один врач не является реаниматологом
4. Модель с одним врачом, в которой лечащий врач полностью ведет пациента в ОИТ, не прибегая к консультациям реаниматолога или врачей других специальностей.

В крупных стационарах ОИТ чаще всего работают со штатными реаниматологами, в небольших больницах чаще встречается модель с одним врачом[18]. Причины

этого, как правило, экономические, поскольку в небольших ОИТ может быть недостаточно большое количество пациентов для содержания штатного реаниматолога. Можно ли доказать, что конкретная структура ОИТ улучшает результаты лечения? Несколько небольших ретроспективных исследований проанализировали влияние привлечения реаниматолога в структуру уже имеющегося ОИТ. Так, Carson и соавт.[18] провели проспективное когортное исследование одного ОИТ, которое из открытого сделали закрытым. Авторами установлено, что уровень смертности в закрытых ОИТ снизился без привлечения дополнительных ресурсов, несмотря на более тяжелый контингент больных. Ghorra и соавт.[19] в своей ретроспективной работе сравнили два периода времени и показали, что уровень смертности и количество осложнений уменьшились при переводе открытого хирургического ОИТ в закрытое. Эти два исследования говорят о преимуществах закрытой системы ОИТ, но до сих пор большое рандомизированное проспективное исследование, сравнивающее эти два типа отделений, не завершено.

Несмотря на сравнение «открытого» и «закрытого» типов ОИТ, возможно, основным критерием качества медицинской помощи является присутствие реаниматолога как средства для обеспечения безопасности пациентов и качества лечения, что снижает вред, наносимый больному, и в свою очередь повышает эффективность работы. Такая структура отделения облегчает задачу персонала ОИТ добиться улучшения результатов лечения.[20]

Рекомендации The Leapfrog Group

Несмотря на отсутствие точных данных о предпочтительности той или иной структуры ОИТ, есть много доказательств, подтверждающих значимость реаниматолога в лечении больных в критическом состоянии. Большинство исследований показывают, что лечение больных как в общих, так и в узкоспециализированных ОИТ должно осуществляться реаниматологами. Например, в исследование Pronovost и соавт.[21] оценено влияние организации работы ОИТ на исходы у пациентов, перенесших операции по поводу аневризмы брюшной аорты. Авторы проанализировали около 3000 случаев лечения больных в штате Мэриленд и обнаружили, что с учетом степени рисков пациентов отсутствие ежедневных обходов в ОИТ реаниматологом было связано с трехкратным увеличением смертности[21]. Кроме этого, пациенты, которых не наблюдали реаниматологи, также имели повышенный риск развития остановки сердца, почечной недостаточности, сепсиса, необходимости трансфузии тромбоцитов и повторной интубации трахеи.

Табл. 91-2 Влияние наличия реаниматолога на уровень смертности в ОИТ

Источник	Отношение рисков	95% доверительный интервал
Brown и Sullivan[22]	0,48	0,32-0,72
Baldock и соавт.[23]	0,69	0,52-0,91
Kuo и соавт.[24]	0,60	0,49-0,73
Ghorra и соавт.[19]	0,42	0,20-0,90
Manthous и соавт.[25]	0,71	0,54-0,94
Pollack и соавт.[26]	0,53	0,17-1,64
Rosenfeld и соавт.[27]	0,15	0,05-0,50
Goh и соавт.[28]	0,38	0,27-0,53

Pronovost PJ, Angus DC, Dorman T, и соавт. Physician staffing patterns and clinical outcomes in critically ill patients: A systematic review. JAMA 288:2151-2162, 2002

Табл. 91-3 Уровни доказательности

Уровень	Описание
1a	Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (с однородностью)
1b	Отдельные рандомизированные контролируемые исследования с узким доверительным интервалом
1c	Исследование «все или ничего»*
2a	Метаанализ однородных когортных исследований
2b	Отдельные когортные исследования (в том числе рандомизированные контролируемые исследования низкого качества)
2c	Исследование «исходов»
3a	Метаанализ (с однородностью) исследований по типу случай-контроль
3b	Отдельные исследования по типу случай-контроль
4	Серия случаев (в том числе когортные исследования и исследования случай-контроль низкого качества)
5	Экспертные заключения без явной критической оценки или базирующиеся на физиологических, доклинических исследованиях или «основных принципах»

Уровни доказательности были разработаны Центром доказательной медицины, Оксфорд, Великобритания. Доступно на http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp/ на декабрь 25, 2003

* Встречаются ситуации, когда все пациенты умирали до того, как лечение стало доступным, но в настоящее время при использовании этого лечения некоторые больные выживают. Или некоторые пациенты умирали до того, как лечение стало доступным, а сейчас благодаря ему все выживают

В большом мета-анализе, исследовавшем кадровый состав и исходы лечения больных, Pronovost и соавт.[6] сравнили ОИТ с «низкой интенсивностью», в которых нет реаниматолога или он консультирует только периодически, с ОИТ с «высокой интенсивностью», где консультации реаниматолога проводятся в обязательном порядке, или отделения с «закрытой» системой. В результате этой работы было выявлено, что смертность в стационаре уменьшилась на 29%, а относительный риск смертности ОИТ был снижен на 39% при работе ОИТ в режиме «высокой интенсивности». В Табл. 91-2 показано общее влияние кадрового состава на смертность в ОИТ. Это и другие исследования указали на значительную потребность в реаниматологах во всех ОИТ. Аналитическая компания The Leapfrog Group (www.leapfroggroup.org) была создана Круглым столом бизнеса, состоящим из генеральных директоров нескольких крупных корпораций. Эти корпорации владеют полисами медицинского страхования более 34 *млн* потребителей и, следовательно, имеют значительное влияние на политику в области здравоохранения. Круглый стол бизнеса создал The Leapfrog Group, чтобы «работать с медицинскими экспертами на всей территории США, выявлять проблемы и предлагать решения, которые, по их мнению, улучшат систему здравоохранения, которая может быть неадекватной и причинить вред пациентам». Одной из первых рекомендаций этой группы была работа специально под-

готовленных реаниматологов в штате ОИТ. Хотя эта рекомендация имеет сильную доказательную базу, другие рекомендации The Leapfrog Group не были столь хорошо обоснованы[29]. В дополнение к факторам, представленным ранее, мнение The Leapfrog Group будет создавать значительный спрос на специалистов по интенсивной терапии.

Несмотря на данные о необходимости штатных реаниматологов в каждом ОИТ, количества специалистов не хватает для следования этой рекомендации. Признание дефицита кадров привело к появлению таких инноваций, как «эОИТ» (электронное отделение интенсивной терапии), когда небольшое количество реаниматологов может контролировать и консультировать большое количество коек ОИТ на расстоянии. Действительно, эОИТ соответствует требованиям The Leapfrog Group.

Оценка качества в интенсивной терапии

Качество доказательств

Чтобы определить значение клинического вмешательства, важно оценить качество исследования, на котором оно основано. Выделено несколько критериев, по которым можно классифицировать экспериментальные данные. Оксфордский центр доказательной медицины разработал строгие критерии для разделения на уровни доказательности. Эти критерии представлены в Табл. 91-3. После того, как были определены уровни доказательности, стало возможно оценивать конкретные работы. Только скрупулезные клинические исследования могут определить методы, которые помогут улучшить результаты лечения больных в критических состояниях. Не менее важным является анализ экономической эффективности этих вмешательств. Реализация этих проектов может потребовать финансовых и кадровых затрат, и задача руководителей отделений – убедить администрацию клиники в экономической эффективности новых методик. Рис. 91-2 описывает отношение стоимость/эффективность и теоретические расчеты.

Лечение пациентов в критическом состоянии претерпело революционные изменения в связи с развитием медицинского оборудования и препаратов, но не менее важный вклад внесло применение доказательной медицины в интенсивной терапии. Хотя интенсивная терапия изначально ориентирована на попытки восстановить гомеостаз, но все больше растет понимание того, что нормальная физиология не всегда является наиболее желательной терапевтической целью. Важным примером этого принципа является лечение пациентов с респираторным дистресс-синдромом (РДС). Когда больные с РДС находятся на ИВЛ с высоким дыхательным объемом (12 *мл/кг* идеальной массы тела), у них улучшаются вентиляционные соотношения[30]. Тем не менее эти пациенты имели значительно более высокий уровень смертности, чем больные на ИВЛ с низким дыхательным объемом (6 *мл/кг* идеальной массы тела). Этот пример, как и другие, свидетельствует о необходимости рандомизированных проспективных исследований новых и уже существующих методов лечения.

Внедрение доказательной медицины

Выявлено, что применение стандартных протоколов лечения пациентов, основанных на результатах доказательной медицины, приводит к повышению эффективности медицинской помощи и сокращению использования ресурсов[31,32]. Больницы должны адаптировать протоколы, чтобы они соответствовали практическим задачам, но протоколы не должны заменять клиническое мышление. Они должны использоваться в качестве дополнительного инструмента, и врачи должны быть в состоянии обосновать отклонения от протокола. Эти отклонения должны быть использованы для дальнейшего совершенствования протоколов так, чтобы они рассматривались не как данность, а как постоянно совершенствующиеся рекомендации[33]. Администрации больниц должны быть готовы к выделению средств, необходимых для реализации протоколов, таких как обеспечение необходимой укомплектованности кадрами. Например, неадекватное соотношение количества медсестер и количества пациентов связано с более длительным нахождением больных на ИВЛ[34]. Основные специалисты, такие как реаниматологи, врачи респираторной поддержки, сестринский персонал должны набираться так, чтобы весь коллектив, занимающийся лечением пациентов, помогал определять стандарты, на которых базируются протоколы.

Пожалуй, наиболее сложной задачей при внедрении доказательной медицины является определение, поможет ли методика конкретному больному с определенной клинической картиной заболевания. Существуют ли различия в патологических процессах для отдельных пациентов, которые могут влиять на ответ на лечебное воздействие? Существуют ли существенные различия в организации или выполнении методик лечения, которые могут снизить эффективность и безопасность терапии? Есть ли у больного сопутствующие заболевания, которые могут привести к исключению его из клинических исследований? Несмотря на эти ограничения, при применении в больших группах больных эти методики снижают смертность и обычно снижают стоимость лечения.

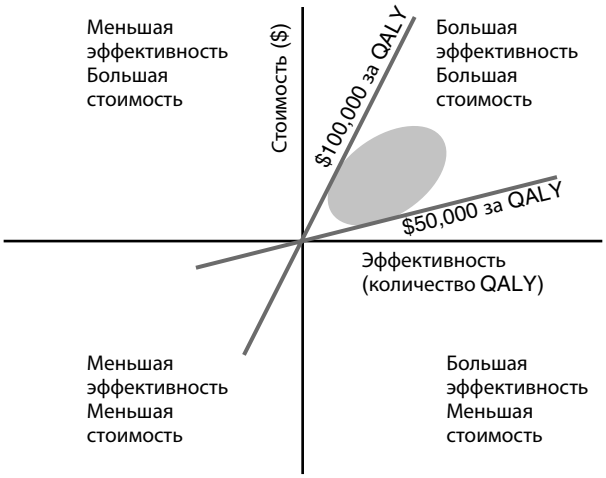


Рис. 91-2 Графическое отображение зависимости отношения стоимость – эффективность и теоретические расчеты, при которых увеличивается стоимость, но повышается качество жизни пациентов. Качество жизни в течение года. (QALY) – это год жизни, при котором качество жизни оценивается как приемлемое. *Линиями* представлена стоимость QALY. Стоимость QALY зависит от заболевания пациента, который получает лечение. Например, стоимость QALY у пациента с низкой тяжестью заболевания, который принимает активированный протеин С, гораздо выше, чем у больного с более высокой тяжестью заболевания

Табл. 91-4 Описание оценочных шкал

Шкала APACHE II = Острые физиологические расстройства + Возраст + Хронические заболевания									
	+4	**+3**	**+2**	**+1**	**0**	**+1**	**+2**	**+3**	**+4**
Ректальная температура (°C)	≥41	39-40,9		38-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	<29,9
СрАД *(мм рт. ст.)*	>160	130-159	110-129		70-109		50-69		<49
ЧСС *(уд/мин)*	>180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	<39
ЧД (в *мин*)	>50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<5
Доставка O_2 *(мл/мин)*	>500	350-499	200-349		<200				
PO_2 *(мм рт. ст.)*					>70	61-70		55-60	<55
pH	>7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,3-7,49		7,25-7,3	7,15-7,2	<7,15
Na	>180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110
K	>7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Креатинин	>0,309	0,177-0,301	0,133-0,168		0,053-0,124		<0,053		
Гематокрит	>60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Количество лейкоцитов	>40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1

Возраст	**Баллы**
<44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
>75	6

Анамнез тяжелой органной недостаточности	**Баллы**
Неоперированные пациенты	5
Пациенты после экстренных операций	5
Пациенты после плановых операций	2

Органная недостаточность или иммунодефицитные состояния (до поступления в стационар)

Ослабление иммунитета:	**Печеночная недостаточность:**	**Сердечно-сосудистая недостаточность:**	**Дыхательная недостаточность:**	**Почечная недостаточность:**
• Получение терапии, снижающей защитные силы организма (иммуносупрессоры, химиотерапия, лучевая терапия, длительное использование стероидов, терапия большими дозами стероидов) • Наличие заболеваний, влияющих на иммунную систему, таких, как злокачественные лимфомы или лейкемия	• Наличие цирроза по данным биопсии • Портальная гипертензия • Случаи кровотечений из верхних отделов ЖКТ, вызванных портальной гипертензией • Случаи печеночной недостаточности, комы, энцефалопатии в анамнезе	• 4 класс по Нью–Йоркской классификации	• Тяжелые рестриктивные нарушения после хронических рестриктивных, обструктивных или сосудистых заболеваний • Задокументированная хроническая гипоксия, гиперкапния, вторичная полицитемия, тяжелая легочная гипертензия • Зависимость от респиратора	• Нахождение на хроническом диализе

Шкала SAPS – при измерении параметров используется наихудший показатель за последние 24 ч

Вид помощи (экстренная, плановая, консервативная)
Хронические заболевания (отсутствуют, рак с метастазами, гемобластоз, СПИД)
Оценка по шкале комы Глазго
Возраст
Систолическое артериальное давление
ЧСС
Температура
Соотношение Pao_2/Fio_2

Шкала SAPS – при измерении параметров используется наихудший показатель за последние 24 *ч*
Диурез
Остаточный азот мочевины
Количество лейкоцитов в крови
Калий
Натрий
Сывороточный бикарбонат
Билирубин
Шкала MPM II – параметры измеряются при поступлении больного (1 балл при ответе «да», 0 баллов при ответе «нет»)
Вид лечения (консервативное или экстренное хирургическое вмешательство)
Опухоль с метастазами
Цирроз
Хроническая почечная недостаточность
СЛР перед поступлением
Оценка по шкале комы Глазго 3-5
ЧСС ≥150 *уд/мин*
Систолическое артериальное давление ≤90 *мм рт. ст.*
Острая почечная недостаточность
Нарушения сердечного ритма
Инсульт
Желудочно-кишечное кровотечение
Внутричерепное образование
Искусственная вентиляция легких
Возраст

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита; APACHE – оценки острых физиологических расстройств и хронических нарушений состояния; СЛР – сердечно-легочная реанимация; Cr – креатинин; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; Hct – гематокрит; ЧСС – частота сердечных сокращений; СрАД – среднее артериальное давление; MPM – шкала оценки вероятности летального исхода; ЧД – частота дыхания; SAPS – упрощенная шкала оценки физиологических расстройств

Оценка тяжести состояния пациента

За последние 20 лет было затрачено много усилий для разработки шкал оценки, которые помогут объективно количественно подсчитать степень физиологических расстройств и сопутствующих заболеваний для прогнозирования смертности, продолжительности пребывания в ОИТ и стационаре. Шкалы позволяют проводить сравнения между группами пациентов с учетом различий между группами в нерандомизированных или обсервационных исследованиях. Большинство шкал оценки риска госпитальной смертности в зависимости от клинических проявлений используются в момент поступления больного в ОИТ. Среди оценочных шкал наиболее распространенными и используемыми в клинических исследованиях являются шкала оценки острых физиологических расстройств и хронических нарушений состояния (APACHE – The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), упрощенная шкала оценки физиологических расстройств (SAPS – The Simplified Acute Physiology Score) и шкала оценки вероятности летального исхода (MPM – The Mortality Prediction Model). Эти шкалы и их переменные перечислены в Табл. 91-4.

Шкала APACHE

Шкала APACHE была первой шкалой для оценки тяжести заболеваний, широко использовавшейся в ОИТ. Она была разработана в начале 1980-х гг. и включала в себя оценку 34 физиологических показателей и хронических заболеваний[35]. Шкала хорошо коррелирует со смертностью, но ее достаточно сложно применять и подсчитывать. APACHE II была разработана как упрощенная версия, в ней отражаются 12 физиологических показателей, возраст пациента и наличие хронических заболеваний[36]. Каждый набранный балл увеличивает смертность на 1%, но он не может быть приравнен к риску смерти от конкретного заболевания, так как не учитывает диагноз при поступлении. Например, риск смерти у пациента с бронхиальной астмой, набравшего 25 баллов, будет отличаться от риска смерти пациента с тяжелым сепсисом, набравшим столько же баллов[37]. APACHE III была разработана в 1991 г. и на данный момент рассматривает повторное поступление в ОИТ, отделение, в котором находился больной, и время пребывания в стационаре до поступления в ОИТ[38]. Шкала также включает оценку 17 физиологических показателей, возраст и хронические заболевания. Эта запатентованная система является более сложной и трудной для применения.

SAPS – упрощенная шкала оценки физиологических расстройств

Эта шкала была впервые предложена в 1984 г. Для оценки по SAPS выбираются наихудшие показатели за первые 24 *ч* нахождения больного в ОИТ. Вторая версия, SAPS II, была опубликована в 1993 г.[39] Шкала состоит из 12 физиологических показателей, возраста пациента, вида медицинской помощи, а также показателей, связанных с конкретными заболеваниями, такими как злокачественные гематологические заболевания, рак с метастазами и СПИД. В отличие от APACHE показатели, используемые в SAPS, легко доступны, а расчеты просты. Однако, как и в APACHE, нет никакой зависимости от диагноза пациента[37].

MPM

MPM – шкала оценки вероятности летального исхода. Шкала MPM II появилась последней, и она в меньшей степени опирается на физиологию по сравнению с APACHE или SAPS. Наличие или отсутствие каждого признака оценивается, соответственно, как «1» или «0» баллов, за исключением возраста, который вводится в годах. Система подсчета баллов была разработана, чтобы оценить риск смертности через 24 и 48 *ч* после поступления в ОИТ, поэтому данная шкала учитывает динамику состояния пациента в ответ на реанимационные мероприятия и проводимое лечение[40].

Табл. 91-5 Шкалы SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) – динамическая оценка органной недостаточности и MODS (Multiple Organ Dysfunction Score) – оценка мультиорганной дисфункции

Шкала SOFA				
Показатель	**1**	**2**	**3**	**4**
PaO_2 *(мм рт. ст.)*	<400, ± ИВЛ	<300, ± ИВЛ	<200, + ИВЛ	<100, + ИВЛ
Количество тромбоцитов (10^3/*мм*^{3})	<150	<100	<50	<20
Сердечно-сосудистая система	СрАД <70 *мм рт.ст.*	Допамин/ добутамин ≤5 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$	Допамин >5 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$, Epi/NE ≤0,1 *мкг/мин*	Допамин >15 *мкг×кг*$^{-1}$*×мин*$^{-1}$, Epi/NE >0,1 *мкг/мин*
Оценка по шкале комы Глазго	13-15	10-12	6-9	<6
Билирубин (*мкмоль/л*)	20,5-32,5	34,2-100,9	102,6-203,5	>205
Креатинин (*мкмоль/л*) или диурез	106-168	177-301	309-433 или <500 *мл/сут*	>442 или <200 *мл/сут*

Шкала MODS					
Показатель	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
PaO_2/FiO_2	>300	226-300	151-225	76-150	≤ 5
Число тромбоцитов (10^3/*мм*^{3})	>120	80-120	50-80	21-50	≤20
Билирубин (*мкмоль/л*)	≤20,5	20,5-59,9	59,9-119,7	119,7-239,5	≥239,5
ЧСС × ЦВД/САД	≤10	10,1-15	15,1-20	20,1-30	>30
Оценка по шкале комы Глазго	15	13-14	10-12	7-9	≤6
Креатинин (*мкмоль/л*)	≤97	97-203	203-354	354-504	>504

Cr – креатинин; ЦВД – центральное венозное давление; Допа – 3,4-дигидроксифенилаланин (допамин); Epi – эпинефрин; ЧСС – частота сердечных сокращений; СрАД – среднее артериальное давление; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; NE – норэпинефрин

Точность оценочных шкал

Есть тонкие различия между APACHE, SAPS и MPM с точки зрения их способности прогнозировать смертность, но нет данных, позволяющих считать одну шкалу значительно лучшей, чем другие[41,42]. Данные сравнения эффективности применения шкал и оценки клинициста противоречивы. Некоторые исследования выступают за клиницистов[43], тогда как другие говорят в пользу систем подсчета баллов[44,45]. В целом ни суждения врачей, ни системы оценки с помощью шкал не являются достаточно точными, чтобы полагаться на их прогнозы при принятии решений во время сортировки больных и при оказании помощи больным в терминальном состоянии. Шкалы помогают сравнивать, описывать и классифицировать больных в ОИТ в научных целях. Их нельзя использовать для принятия решений в конкретных случаях, так как они предназначены для прогнозирования исходов в больших группах пациентов. Если вероятность смертности составляет 0,53, это означает, что 53 из 100 пациентов умрут, но шкалы не помогут определить, будет ли конкретный пациент в числе 53, кто умрет, или 47, которые будут жить.

Оценка органных нарушений

Оценка органных нарушений в отличие от прогностических исследований, которые проводятся сразу после или при переводе больного в ОИТ, должна выполняться ежедневно, что позволяет проследить динамику состояния пациента. Соответствующие шкалы и измеряемые показатели представлены в Табл. 91-5.

Шкала SOFA

Первоначально в 1994 г. шкала была разработана для оценки полиорганной недостаточности у больных с сепсисом и, когда было установлено, что она применима к несептическим больным, ее переименовали в шкалу Динамической оценки органной недостаточности (SOFA)[46]. Шкала включает в себя анализ шести систем (дыхательной, кровеносной, печеночной, сердечно-сосудистой, почечной и центральной нервной системы), при этом ежедневно регистрируются показатели с наибольшим отклонением от нормы и оцениваются от 1 до 4 баллов в зависимости от степени нарушений, где 1 – норма, а 4 – тяжелая патология.

Шкала MODS

Шкала оценки мультиорганной дисфункции (MODS), впервые опубликованная в 1995 г., включает в себя оценку шести органов и систем и регистрацию наиболее выраженных отклонений показателей в течение дня с их оценкой от 0 (норма) до 4 (патология)[47]. В MODS оценивается частота сердечных сокращений в зависимости от давления, в отличие от SOFA, где учитывается применение вазопрессоров. Еще одним различием между шкалами является оценка функции почек: в SOFA для выявления почечной недостаточности анализируется темп диуреза, тогда как в MODS используется оценка уровня креатинина в сыворотке крови.

Точность оценочных шкал

Обе шкалы (SOFA и MODS) дают более полную клиническую картину во время пребывания в ОИТ по сравнению с первыми 24 *ч* после госпитализации. Потенциально

важным моментом применения шкал органной дисфункции является их способность оценивать влияние проведенного лечения. Например, Vincent и соавт.[48] продемонстрировали более быструю коррекцию сердечно-сосудистых нарушений в группе у больных, получавших активированный дротрекогин альфа, чем в группе, получавшей плацебо. Эти системы подсчета баллов также можно использовать для прогнозирования продолжительности течения заболевания, и, возможно, они помогут нам выйти за рамки оценки выживания в качестве единственного показателя эффективности лечения в ОИТ.

Ведение больных в критическом состоянии

Следующие разделы будут посвящены лечению пациентов с некоторыми часто встречающимися в ОИТ диагнозами: сепсис, РДС, почечная и печеночная недостаточность. Практика ведения больных подтверждает эффективность лечения по протоколам. Некоторые из этих протоколов, детально описаны в Гл. 92. Другие представляют из себя концепции, которые в будущем могут стать частью протоколов, а здесь рассматриваются ввиду их особой важности для интенсивной терапии.

Сепсис и полиорганная дисфункция

Сепсис является основной причиной смерти у больных ОИТ в США и развивается у 750000 человек ежегодно[1]. Смертность от тяжелого сепсиса остается на уровне от 30% до 50%, несмотря на все достижения в интенсивной терапии, в том числе обсуждаемые в этой главе[49,50]. Экономический ущерб от сепсиса очень велик и составляет около 17 *млрд* долларов в год[1]. Высокая смертность и экономические издержки привели к значительной заинтересованности в разработке эффективной терапии сепсиса. Как и в других областях медицины, процесс принятия и внедрения новых методов лечения в повседневную клиническую практику является медленным. После многих лет безуспешных клинических испытаний рандомизированные контролируемые исследования наконец начали приносить результат. Далее мы обсудим три вопроса, изучавшиеся наиболее интенсивно: заместительная терапия кортизолом, жесткий контроль уровня глюкозы крови и применение активированного протеина С (АПС).

Заместительная терапия кортизолом

Признание того, что при тяжелом сепсисе подавляется воспаление, послужило основанием для оценки эффективности кортикостероидов в рандомизированных исследованиях. Исследования показали негативный эффект кортикостероидов при назначение больших доз коротким курсом[51,52]. К побочным эффектам больших доз стероидов (как правило, 30 *мг/кг* метилпреднизолона) относятся рост количества случаев желудочно-кишечных кровотечений, развитие вторичных инфекций и стероидных психозов. Annane и соавт. в 2002 г. предложили другую гипотезу[53]. На основании результатов исследований, показавших значительное укорочение времени терапии вазопрессорами у пациентов с сепсисом, получавших малые дозы гидрокортизона в течение более длительного периода (>5 дней)[54,55], они начали назначать низкие дозы стероидов в течение 7 дней. Всем пациентам с септическим шоком провели пробу с кортикотропином, а затем разделили на группы: в одной было назначено 50 *мг* гидрокортизона каждые 6 *ч* плюс 50 *мкг/сут* флудрокортизона, в другой пациенты получали плацебо. Результаты показали, что среди пациентов, которые неадекватно среагировали на пробу с кортикотропином, в группе плацебо умерло 63% и в группе кортикостероидов – 53% (P = 0,02). Лишь у 40% пациентов в группе плацебо, в отличие от 57% пациентов в группе кортикостероидов удалось отменить вазопрессорную поддержку (P = 0,001). Хотя не было никакого различия в развитии неблагоприятных событий между группами, небольшая, статистически недостоверная тенденция к увеличению смертности было отмечена у пациентов, у которых не была надпочечниковой недостаточности по результатам пробы с кортикотропином, но которые получали глюкокортикоиды[56].

Назначение стероидов пациентам с сепсисом остается спорным. Большое рандомизированное исследование Annane и соавт., обобщающее наблюдения назначения стероидов, показало недостаточную эффективность применения даже низких доз стероидов и их связь с увеличением числа инфекционных осложнений[56]. Исследование Кортикостероидной терапии септического шока (CORTICUS) было проведено для оценки выживаемости пациентов с сепсисом и септическим шоком при назначении низких доз кортикостероидов. В общей сложности в исследование было включено 499 пациентов за три года. в 52 отделениях интенсивной терапии Европы[56]. Пациенты получали стероиды с постепенным снижением дозы в течение 11 дней, без применения минералокортикоидов. Результаты были разочаровывающие: 28-дневная летальность у пациентов, получавших низкие дозы стероидов, не была достоверно ниже, чем в группе плацебо (34% против 31%, P = 0,57) [58].

Таким образом, большие дозы кортикостероидов не должны быть использованы у пациентов с тяжелым сепсисом. Хотя вначале казалось, что применение низких доз стероидов в сочетании с минералокортикоидами может иметь смысл, результаты больших многоцентровых рандомизированных исследований это не подтвердили. Одной из проблем, поднятых в исследованиях, была роль этомидата в подавлении функции надпочечников. У пациентов, получавших этомидат при интубации трахеи, исходы были хуже, что привело к предположению, что либо не стоит использовать этомидат, либо при его назначении необходимо рассмотреть вопрос о проведении гормонозаместительной терапии стероидами в течение нескольких дней[57].

Контроль уровня глюкозы у больных в критическом состоянии

У больных в ОИТ с тяжелыми повреждениями или инфекциями, такими как ожоги, травма или сепсис, обычно развивается гиперметаболизм, связанный с повышенным потреблением глюкозы[59], гиперлактатемией[60], снижением гликогенеза[62] и развитием резистентности к инсулину[61]. Нарушение толерантности к глюкозе развивается после насыщения глюкозой скелетных мышц, жировой ткани, печени и сердца[63]. Гипергликемия возникает в результате нарушения подавления глюконеогенеза и устойчивости к действию инсулина. Все эти механизмы направлены на обеспечение гипергликемии с тем, чтобы удовлетворить потребность в глюкозе, как энергетическом субстрате. Пики метаболических ответов наиболее выражены в первые несколько дней заболевания и затем уменьшаются по мере выздоровления пациента[60]. Тем

не менее длительная гипергликемия может возникнуть у пациентов с продолжающейся гипоперфузией тканей или хронической инфекцией, которая затем предрасполагает развитию метаболических нарушений и полиорганной недостаточности.

«Жесткий» контроль гликемии

Традиционно гипергликемия, развивающаяся при сепсисе, рассматривалась как благоприятный ответ, так как она обеспечивает доставку глюкозы, когда клетки лишены энергии. Обычно рекомендовали поддерживать концентрацию на уровне 8,9-11,1 *ммоль/л,* и эта величина считалась уровнем максимальной доставки глюкозы в клетки, не вызывающей гиперосмолярности[64,65]. Однако у пациентов с гипергликемией происходит нарушение функций нейтрофилов вследствие снижения фагоцитоза[66]. Гипергликемия у больных сахарным диабетом связана с повышенной частотой развития послеоперационных инфекций[67]. Гипергликемия также связана с плохим прогнозом после инсульта или черепно-мозговой травмы[68,69]. В ряде исследований показано, что поддержание уровня глюкозы в крови <11,9 *ммоль/л* у больных сахарным диабетом, перенесших инфаркт миокарда, улучшает исходы[70,71].

Van den Berghe и соавт.[72] предположили, что даже легкая гипергликемия (т.е. уровень глюкозы в крови от 6,1 до 11,1 *ммоль/л*) может быть вредна и приводит к увеличению частоты осложнений и смертности у пациентов в критическом состоянии. Авторы провели проспективное контролируемое исследование с участием 1548 пациентов хирургических ОИТ, рандомизированных на группы интенсивной инсулинотерапии (т.е. поддержание глюкозы крови на уровне 4,4-6,1 *ммоль/л*) и обычного лечения (т.е с уровнем глюкозы крови 10-11,1 *ммоль/л*). У пациентов, которые оставались в ОИТ более 5 дней, интенсивная терапия инсулином привела к снижению смертности с 20,2%, наблюдаемых при обычном лечении, до 10% (P = 0,005). В группе, получавшей интенсивную инсулинотерапию, отмечалась более низкая частота инфекций (4,2% против 7,8%, p = 0,003), почечной недостаточности, требующей диализа (4,8% против 8,2%, p = 0,007) и полинейропатий (28,7 % против 51,9%, P < 0,001). У пациентов этой группы отмечено снижение потребности в длительной ИВЛ и интенсивной терапии. Результаты этого исследования убедительно свидетельствуют о необходимости более жесткого контроля уровня глюкозы, по крайней мере, у пациентов хирургических ОИТ.

Противники использования строгого контроля гликемии у пациентов, находящихся в критическом состоянии, утверждают, что необходимо принимать во внимание риск развития гипогликемии и что, возможно, терапевтический эффект инсулина, а не контроль уровня глюкозы, приводит к положительным результатам. Инсулин оказывает различные влияния, в том числе ингибирование фактора некроза опухоли[73], который вызывает прокоагуляционную активность, отложение фибрина и подавляет фактор ингибирования макрофагов, тем самым способствуя развитию эндотоксемии и токсического шока[74]. Чтобы определить, было ли это связано с влиянием инсулина или контроля уровня глюкозы, van den Berghe и соавт.[75] провели анализ множества параметров, чтобы перепроверить прежние результаты. Оказалось, что снижение уровня глюкозы в крови, а не фактическое количество инсулина, наиболее тесно коррелирует с реальным снижениемм смертности, частотой развития полинейропатий и инфекций. Авторы сообщили об отсутствии побочных эффектов гипогликемии в их исследовании. Выяснилось, что кроме уровня глюкозы крови, доза инсулина коррелирует с частотой развития почечной недостаточности. Исследователи посчитали, что это может быть связано с прямым влиянием инсулина на почки или необходимостью в снижении дозы экзогенного инсулина у пациентов с почечной недостаточностью, поскольку инсулин выводится почками. Finney и соавт.[76] в проспективном обсервационном исследовании предоставили дополнительные доказательства того, что контроль гликемии, а не введение инсулина, оказывает благотворное действие. Авторы изучили эффекты контроля уровня глюкозы у 523 пациентов, госпитализированных в одно хирургическое ОИТ. В этом исследовании основным фактором, определяющим ухудшение исходов, в большей степени была гипергликемия, а не гипоинсулинемия, и более низкий уровень смертности был связан со строгим контролем уровня глюкозы, а не с защитными эффектами инсулина. Увеличение дозы инсулина привело к увеличению смертности во всех диапазонах гликемии. С помощью регрессионного анализа было показано, что поддержание уровня глюкозы в крови ниже 8 *ммоль/л* может обеспечить увеличение выживаемости наравне с результатами, достигаемыми при применении «жесткого» контроля гликемии в диапазоне 4,4-6,1 *ммоль/л* используемых van den Berghe и соавт.[75]

Первое исследования van den Berghe подвергалось критике в основном за то, что оно было выполнено на относительно однородной группе хирургических пациентов. Недавно тем же коллективом авторов была опубликована еще одна работа по изучению жесткого контроля глюкозы у 1200 терапевтических пациентов ОИТ.

Результаты показали снижение заболеваемости, что выражалось в снижении количества случаев развития вновь приобретенных повреждений почек, более раннем отлучении от ИВЛ, раннем переводе из ОИТ и более ранней выписке из стационара, но не выявили никакой разницы в смертности. При анализе подгрупп обнаружилась связь снижения смертности с жестким контролем гликемии в случае, если пациент находился в отделение интенсивной терапии в течение 3 дней и более (43% против 52,5%, P = 0,009)[77]. Из дизайна исследования неясно, влияет ли отрицательно проведение интенсивной инсулинотерапии в течение срока менее чем 3 дня, или, возможно, требуется время для развития положительного эффекта интенсивной инсулинотерапии.

Недавнее исследование было прекращено досрочно в связи с увеличением частоты развития гипогликемии при «жестком» контроле глюкозы[78]. Исходя из современных исследований, следует ужесточать контроль за гликемией у пациентов в критическом состоянии, но необходимо помнить о риске гипогликемии. Оптимальная целевая концентрация глюкозы не может быть одинаковой для всех пациентов и во всех клинических ситуациях. Образец формы для титрования дозы инсулина, используемой в Калифорнийском университете Сан–Франциско, представлен на Рис. 91-3.

Активированный протеин С

Системные воспалительные нарушения у пациентов с тяжелым сепсисом проявляются нарушениями коагуляции, которые варьируют от небольшого повышения уровня D-димеров в плазме до развернутого диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС)[79,80]. Признание того, что сепсис может привести к микротромбозам и что у пациентов с сепсисом низкий уровень циркулирующего АПС, стимулировало исследование АПС в качестве специфической терапии сепсиса[81]. АПС является естественным анти-

UC$_{SF}$

Медицинский центр

ПРОТОКОЛ НАЗНАЧЕНИЯ ИНСУЛИНА
ТОЛЬКО ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ В ОИТ
Для больных с гипергликемией

Адресограф

Рост: см или дюймы	**Инструкция: поставьте ✓ в квадрате напротив своего ответа**
Вес: кг или фунты	
Аллергии:	

1. **Отменить все ранее принемаемые препараты:**
   - ☐ прием инсулина
   - ☐ пероральные сахаропонижающие. Название: _____
2. **Введение жидкости внутривенно:** *постоянное в/в введение декстрозы, пока проводится инфузия инсулина (минимальная скорость 10 мл/ч)*
   - ☐ D5 NaCl 0,9% _____ мл/ч
   - ☐ D5 NaCl 0,9% _____ мл/ч
   - ☐ D10 W _____ мл/ч (для пациентов с ограничением приема жидкости или почечной недостаточностью)
   - ☐ Другие _____ мл/ч
   - ☐ Add KCl _____ мЭкв/л (обычно 20 мЭкв/л)
3. **Инсулиновые помпы** Концентрация для ОИТ 1 ед/мл*

   Используйте 100 единиц обычного человеческого инсулина на 100 мл физраствора. **Перед подключением к пациенту пропустите первые 20 мл через систему и повторяйте это каждый раз при замене шприца. Раствор инсулина должен вводиться параллельно с другими для облегчения его доставки.*
4. **Начальная скорость инфузии инсулина.** До начала терапии уровень глюкозы крови (ГК) должен быть ≥120 мг/дл
   - ☐ Если потребность пациента в инсулине составляет 0-30 ед/день (или соблюдает диету, принимает пероральные сахаропонижающие препараты или без диабета в анамнезе) 0,5 ед/ч
   - ☐ Если потребность пациента в инсулине составляет > 30 ед/день 1 ед/ч
   - ☐ Другая (особенно, если ГК > 300 ед/ч) _____ ед/ч
5. **Целевой уровень глюкозы:** 80-120 мг/дл (следуйте параметрам таблицы мониторинга и коррекции дозы)
6. **Если парентеральное или зондовое питание прерывается более чем на 30 минут, начните введение D10 W со скоростью 50 мл/ч и уведомите о произошедшем и дальнейших проведенных действиях врача.**
7. **Переход на терапию инсулином подкожно (ИП):** первая доза должна быть введена за 30 минут до прекращения инфузии инсулина (см. план перехода от внутривенного инсулина к подкожному).

ФИО врача:	ID исполнителя # __ __ __ __ __	Пейджер # __ __ __ - __ __ __ __
Подпись врача:	Дата:	Время:
Подпись медсестры:	Дата:	Время:

Рис. 91-3 Протокол «жесткого» контроля гликемии у пациентов в критическом состоянии, используемый в Калифорнийском Университете Сан–Франциско. Этот протокол предусматривает значительные вмешательства медсестер, так как изменения скорости инфузии требуют регулярного измерения концентрации глюкозы. Изменение скорости инфузии инсулина происходит с учетом скорости изменения концентрации глюкозы в динамике

коагулянтом, инактивирующим факторы Va и VIIIa и предотвращающим образование тромбина[82], которое активируется многими звеньями воспалительного процесса. К дополнительным эффектам АПС относятся пермиссивное влияние на тромболизис, которое способствует лизированию системных микротромбов[80], а также уменьшение экспрессии тканевого фактора, который может связывать селектины, активирующие нейтрофилы на поверхности эндотелия[83]. По последним данным уровень АПС может предсказать исход полиорганной недостаточности, независимо от провоцирующего фактора[84].

Рекомбинантный человеческий АПС (Зигрис, Eli Lilly, Индианаполис, IN) является первым фармакологическим препаратом, который продемонстрировал свою эффективность в лечении тяжелого сепсиса[83]. В исследовании с участием 1690 пациентов с тяжелым сепсисом, рандомизированных для получения АПС, или плацебо, смертность составила 30,8% в группе плацебо и 24,7% в группе АПС (P = 0,005). Внутривенное введение АПС в дозе 24 *мкг/кг×ч* в течение 96 *ч* было связано с абсолютным снижением риска летального исхода на 6,1%. Наиболее значимым побочным эффектом было развитие серьезных кровотечений (3,5% против 2%, P = 0,06), что являлось ожидаемым в связи с антикоагулянтным действием препарата[83].

АПС рекомендуется для применения у пациентов с тяжелым сепсисом, в тяжелом состоянии (оценка по APACHE II ≥25) и с приемлемой продолжительностью жизни в случае, если они переживут эпизод сепсиса[85]. Стоимость QALY при лечении АПС была оценена в сумму порядка $33000 для пациентов с оценкой APACHE II от 25 баллов и выше и более чем в $958 000 для пациентов с оценкой APACHE II менее 25 баллов. Следует с осторож-

ТАБЛИЦА КОРРЕКЦИИ ДОЗЫ ИНСУЛИНА В ОИТ

Целевой уровень глюкозы крови (ГК) в ОИТ: 80-120 мг/дл

A. Если ГК < 60, то

- **ПРЕКРАТИТЬ** инфузию инсулина
- Ввести D50 50 мл в/в болюсно
- Сообщить врачу
- Проверять ГК каждые 15 минут и повторять лечение до достижения ГК > 80 мг/дл, а затем проверять ГК каждые 30 минут, пока она не достигнет 120 мг/дл
- При ГК ≥ 120 мг/дл, снова начните инфузию инсулина в дозе 40% от предыдущей (0,40 х предыдущая доза)

B. Если ГК 60-80, то

- **ПРЕКРАТИТЬ** инфузию инсулина
- Проверять ГК каждые 30 минут, пока она не составит 120 мг/дл
- При ГК ≥ 120 мг/дл снова начните инфузию инсулина в дозе 50% от предыдущей (0,50 х предыдущая доза)
- Если в течение 4 часов произошло 2 эпизода снижения ГК ниже 80, вызовите врача, чтобы пересмотреть скорость инфузии

C. Если ГК 81-120 и предыдущая была	Действие 1	Действие 2 проверить ГК через
81–100	↓скорость на 0,2 ед	1 ч
101–120	Без изменений	1-2 ч
121–160	↓скорость на 0,5 ед	1 ч
161–200	↓скорость на 1 ед	1 ч
201–250	↓скорость на 1,5 ед	1 ч
251–400	↓скорость на 2 ед	1 ч
>400	↓скорость на 3 ед	30 мин
D. Если ГК 121-160 и предыдущая была	**Действие 1**	**Действие 2 проверить ГК через**
120	↑скорость на 0,2 ед	1 ч
121–160	↑скорость на 0,4 ед	1 ч
161–200	Без изменений	1 ч
201–250	↓скорость на 0,5 ед	1 ч
251–400	↓скорость на 1 ед	1 ч
>400	↓скорость на 2 ед	30 мин
E. Если ГК 161-200 и по сравнению с предыдущей	**Действие 1**	**Действие 2 проверить ГК через**
Осталась прежней или увеличилась	↑скорость на 0,5 ед	1 ч
Снизилась на ≥ 1, но <10	↑скорость на 0,4 ед	1 ч
Снизилась на ≥ 10, но <50	Без изменений	1 ч
Снизилась на ≥ 50, но <100	↓скорость на 0,5 ед	1 ч
Снизилась на ≥ 100	↓скорость на 1,5 ед	30 мин
F. Если ГК > 200 и по сравнению с предыдущей	**Действие 1**	**Действие 2 проверить ГК через**
Осталась прежней или увеличилась	↑скорость на 1,2 ед	1 ч
Снизилась на ≥ 1, но <30	↑скорость на 1 ед	1 ч
Снизилась на ≥ 30, но <100	Без изменений	1 ч
Снизилась на ≥ 100	↓скорость на 1 ед	30 мин
НЕ опустилась ниже 200 после 3 изменений скорости	Вызвать врача	1 ч

Индивидуальный подход при выраженной инсулинрезистентности (инфузия инсулина >20 ед/ч или ГК >300 более чем 4 ч)

Рис. 91-3 Продолжение

ностью использовать АПС у пациентов с тромбоцитопенией (количество тромбоцитов <30000) или коагулопатией (международное нормализованное отношение >3) в связи с повышенным риском кровотечения.

Использование АПС остается спорным[86]. В настоящее время ведется новое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование Зигриса (clinicaltri-als.gov, исследование № NCT00279214), и оно может помочь, наконец, определить эффективность этого препарата при лечении тяжелого сепсиса.*

* По итогам исследования PROWESS–SHOCK, не продемонстрировавшего улучшения 28-дневной выживаемости на фоне применения дротрекогина-альфа, производитель – фирма Eli Lilly and Company – 25 октября 2011 г. добровольно отозвала препарат Xigris с мирового фармацевтического рынка *(Прим. гл. ред. пер.)*

Острая дыхательная недостаточность

ОИТ были изначально созданы для лечения пациентов с острой дыхательной недостаточностью, вызванной полиомиелитом. С тех пор ведение пациентов с острой дыхательной недостаточностью радикально изменилось в связи с модернизацией аппаратов ИВЛ. Ashbaugh и соавт. первые сообщили об РДС у взрослых в 1967 г.[87] Авторы описали 12 пациентов с респираторным дистресс-синдромом, цианозом, некорригируемым терапией кислородом, снижением эластичности легких и диффузными двусторонними инфильтративными изменениями легких по данным рентгенографии грудной клетки. Так как этому первоначальному определению не хватало конкретных критериев, которые могли бы быть использованы для идентификации

ARDSnet
NIH NHLBI ARDS Clinical Trials Network
Протокол проведения искусственной вентиляции
Отделение интенсивной терапии Калифорнийского университета
Сан-Франциско

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ. Острое появление:
1. $PaO_2/FIO_2 \leq 300$ (с поправкой на высоту)
2. Двусторонняя (очаговая, диффузная или гомогенная) инфильтрация сопоставимая с отеком легких
3. Отсутствие клинических признаков повышения давления в левом предсердии

ЧАСТЬ I: Настройка вентиляции и ее регулирование
1. Расчет идеальной массы тела (ИМТ)
Мужчина=50+2,3 [рост (дюймы)-60]
Женщина=45,5+2,3 [рост (дюймы)-50]
2. Выбрать режим вспомогательной вентиляции
3. Установите начальный ДО 8 мл/кг ИМТ
4. Уменьшайте ДО на 1 мл/кг с интервалом ≤ 2 ч до ДО=6 мл/кг
5. Установите начальную частоту дыхания на приблизительно исходном уровне (но не >35 в мин)
6. Настройте ДО и ЧД до достижения уровня pH и давления плато, представленного ниже
7. Установите поток газов выше потребности пациента (обычно >80 л/мин)

ЧАСТЬ II: Отлучение

Определение толерантности к отлучению
1. ЧД ≤ 35 (может превышать 35 ≤ 5 мин), а также:
2. $SpO_2 \geq 88\%$ (<88% в течение < 15 мин может быть допустимо) и
3. Отсутствие респираторного дистресс-синдрома (наличие < 2 следующих критериев):
пульс > 120% от обычного > 5 минут; участие вспомогательной мускулатуры в дыхании; абдоминальный парадокс, обильное потоотделение; жалобы на отдышку.

A. Ежедневная попытка перевода на CPAP если:
1. $FIO_2 \leq 0{,}40$ и ПДКВ ≤ 8.
2. ПДКВ и $FIO_2 \leq$ уровня предыдущего дня.
3. У пациента приемлемое количество спонтанных дыхательных попыток. (Можно уменьшить ЧД на 50% на 5 мин для обнаружения попыток).
4. Систолическое АД ≥ 90 мм рт. ст. без вазопрессорной поддержки.

ПРОВЕДЕНИЕ ПОПЫТКИ ПЕРЕВОДА:
Установите CPAP=5 см вод. ст., FIO_2=0,50.
Если ЧД ≤ 35 в течение 5 мин: перейдите к отлучению по схеме поддержки давлением представленной ниже
Если ЧД >35 в течение <5 мин: можно повторить попытку после соответствующего вмешательства. (например: санация, аналгезия, анксиолизис)
Если дыхание на CPAP не адекватно: вернитесь к предыдущему режиму A/C

B. Отлучение при Поддержке давлением (PS)
1. Установите ПДКВ=5 и FIO_2=0,50.
2. Установите начальный уровень PS с ЧД как при попытке с CPAP:
   а. Если CPAP ЧД <25: установите PS=5 см вод. ст. и переходите к пункту 3d
   б. Если CPAP ЧД = 25-35: установите PS=20 см вод. ст. и снижайте на 5 см вод. ст. с интервалом ≤5 мин пока ЧД = 26-35, тогда переходите к пункту 3a
   в. Если дыхание на PS не адекватно: вернитесь к предыдущему режиму A/C
3. СНИЖЕНИЕ PS (снижение не производиться после 1700)
   а. Уменьшайте PS на 5 см вод. ст. в 1-3 ч, затем переходите к пункту 3г
   б. Если PS ≥10 см вод. ст. не адекватно, вернитесь к предыдущему режиму A/C. (верните последний адекватный уровень PS на следующий день и переходите к пункту 3a.)
   в. Если PS = 5 см вод. ст. не адекватно, вернитесь к PS=10 см вод. ст. Если адекватно, 5 или 10 см вод. ст. могут использоваться в течение ночи, с последующими попытками отлучения на следующее утро
   г. Если PS = 5 см вод. ст. адекватно ≥ 2 ч, воспользуйтесь схемой оценки способности поддерживать самостоятельное дыхание представленной ниже

Рис. 91-4 Протокол ИВЛ с низким дыхательным объемом при остром повреждении легких или респираторном дистресс синдроме, применяемый в Калифорнийском Университете Сан–Франциско. Протокол основан на данных исследования ОРДС. A/C – вспомогательная/управляемая; АД – артериальное давление; CPAP – постоянное положительное давление в дыхательных путях; ОИТ – отделение интенсивной терапии; I:E – отношение вдоха к выдоху; ПДКВ – положительное давление в конце выдоха; ЧД – частота дыхания; ДО – дыхательный объем; V_{xE} – минутная вентиляция

пациентов для исследования, Американо–Европейский комитет конференции по достижению консенсуса (the American–European Consensus Conference Committee) в 1994 г. предложил новые критерии[88], к которым относились:

1. Острое начало.
2. Двусторонние инфильтративные изменения легких по данным рентгенографии грудной клетки.
3. Давления заклинивания легочной артерии ≤ 18 *мм рт. ст.* или отсутствие клинических признаков повышения давления в левом предсердии.
4. Отношение $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ для острого повреждения легких (ОПЛ) или ≤ 200 для РДС.

При первом эпидемиологическом исследовании с использованием этих критериев было выявлено, что заболеваемость РДС в Швеции, Дании и Исландии составляет 13,5 на 100000 человек[89].

Лечение ОПЛ или РДС в первую очередь заключается в проведении искусственной и вспомогательной вентиляции легких, которая дает время для лечения основной причины повреждения легких и для естественного выздоровления[90]. До недавнего времени большинство исследований ОПЛ или РДС сообщали об уровне смертности от 40% до 60%, связанной в большей степени с сепсисом или полиорганной недо-

C. Попытка перехода на самостоятельное дыхание
1. Установите Т-образный переходник, трахеостому или CPAP < 5 см вод. ст.
2. Оцените адекватность дыхания по схеме представленной ниже в течение 2 ч
3. Если дыхание адекватно, можно рассмотреть возможность экстубации
4. Если дыхание не адекватно, возобновите PS 5 см вод. ст

Оценка адекватности самостоятельного дыхания:
1. ЧД ≤ 35 и
2. SpO_2 ≥ 90% и/или PaO_2 ≥ 60 мм рт. ст. и
3. Спонтанный ДО ≥ 4 мл/кг ИМТ и
4. Отсутствует респираторный дистресс синдром (наличие < 2 из следующих критериев): пульс > 120% от обычного > 5 мин; участие вспомогательной мускулатуры в дыхании; абдоминальный парадокс, обильное потоотделение; жалобы на одышку.

ЦЕЛЕВОЙ УРОВЕНЬ ОКСИГЕНАЦИИ:
PaO_2 55-80 мм рт. ст. или SpO_2 88-95%
Для достижения целевых значений используйте схему увеличения соотношения FiO_2/PEEP, представленную ниже:

FiO_2	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7
ПДКВ	5	5	8	8	10	10	10	12
FiO_2	0,7	0,8	0,9	0,9	0,9	1,0	1,0	1,0
ПДКВ	14	14	14	16	18	20	22	24

ЦЕЛЕВОЕ ПЛАТО ДАВЛЕНИЯ: ≤ 30 см вод. ст.
Проверяйте Р плато (инспираторная пауза 0,5 с), SpO_2, ЧД, ДО и pH как минимум раз в 4 часа и каждый раз после изменения ПДКВ или ДО
Если Р плато > 30 см вод. ст.: снижайте ДО с шагом 1 мл/кг (мин = 4 мл/кг)
Если Р плато < 25 см вод. ст.: повышайте ДО на 1 мл/кг пока Р плато не увеличится > 25 см вод. ст. или ДО > 25 см вод. ст. или ДО = 6 мл/кг

ЦЕЛЕВОЙ УРОВЕНЬ pH: 7,25-7,45
Коррекция ацидоза:
pH < 7,25, но ≥ 7,20
1. Сообщите врачу ОИТ, что pH < 7,25
2. Увеличивайте ЧД пока не достигнете pH > 7,25 или $PaCO_2$ < 25
3. Если ЧД = 35 и/или $PaCO_2$ < 25, МОЖНО ввести $NaHCO_3$ или оставить как есть, пока pH не станет < 7,20.
pH < 7,20
1. Увеличьте ЧД до 35 (если она еще не 35)
2. Если pH остается < 7,20 и $NaHCO_3$ рассматривается или введено, ДО можно увеличивать с шагом 1 мг/кг пока pH не станет > 7,20
(целевое Р плато может быть превышено)
Коррекция алкалоза (pH > 7,45)
1. Снижайте ЧД на сколько возможно.

ЦЕЛЕВОЕ ОТНОШЕНИЕ I:E: 1:1 – 1:3. Регулируйте скорость потока для достижения целевых значений.
Если FiO_2 = 1,0 и ПДКВ = 24 см вод. ст., можно установить I:E до 1:1.

Рис. 91-4 Продолжение

статочностью, а не первичной дыхательной недостаточностью[91-93].

Несколько клинических исследований касались одного из критериев ОПЛ или РДС – снижения комплайенса легких. Окончательное исследование проведения защитной ИВЛ вентиляции ARDSnet было опубликовано в 2000 г. Национальным институтом здоровья (НИЗ)[30]. В этом проспективном исследовании у пациентов с ОПЛ, смертность была снижена с 40% у пациентов на ИВЛ с дыхательным объемом (ДО) 12 *мл/кг* до 31% у пациентов с ДО 6 *мл/кг*. В группе с низким дыхательным объемом также было больше дней без респираторной поддержки и органной недостаточности, чем в группе с высоким дыхательным объемом[30]. Предполагается несколько причин расхождений между этим исследованием и предшествующими неубедительными данными[94]. Во-первых, исследование НИЗ, возможно, более наглядно показывает разницу, так как использовался более низкий дыхательный объем, чем в других исследованиях. Во-вторых, проведенное исследование НИЗ позволило компенсировать респираторный ацидоз увеличением частоты дыхания или введением натрия бикарбоната. Лечение респираторного ацидоза может предотвратить повреждающие действия. В-третьих, научная работа НИЗ включала в себя обследование 861 пациента, что на сегодняшний день является крупнейшим исследованием и увеличивает статистическую доказательную базу эффективности применения низкого дыхательного объема при вентиляции.

Во втором исследовании с использованием той же базы данных пациентов Eisner и соавт.[95] не нашел никаких доказательств того, что эффективность стратегии применения низкого дыхательного объема варьируется в зависимости от клинических причин РДС. Хотя смертность была самой высокой (43%) у пациентов с сепсисом, средней (36%) у пациентов с пневмонией и аспирационным пневмонитом и самой низкой (11%) у пациентов с травмой, не было никаких доказательств различий эффективности низкообъемной вентиляции в разных

группах с ОПЛ или РДС. Исследователи пришли к выводу, что ИВЛ с низким уровнем дыхательного объема должна применяться для всех пациентов с ОПЛ или РДС, независимо от провоцирующего фактора.

Существенный прогресс в области респираторной поддержки пациентов с ОПЛ или РДС привели к улучшению результатов оказания помощи пациентам в ОИТ. Впечатляющее снижение смертности на 9% продемонстрировало исследование ARDSnet, где показано, что ИВЛ с низким дыхательным объемом следует считать стандартом лечения пациентов с ОПЛ или РДС, если не будут доказаны более эффективные стратегии. На Рис. 91-4 представлен протокол, используемый в Калифорнийском университете Сан–Франциско, для проведения искусственной вентиляции пациентов с ОПЛ или РДС.

Нетрадиционные подходы к вентиляции

В дополнение к низкому дыхательному объему были использованы другие методы для лечения пациентов с ОПЛ. Большинство из них пытались улучшить вентиляционно-перфузионное соотношение (V/Q) и корригировать гипоксемию, развившуюся при ОПЛ. В следующих разделах будут рассмотрены маневр раскрытия альвеол, положение больного на животе, ингаляция оксида азота (iNO) и ранняя трахеостомия.

Маневр раскрытия альвеол

У пациентов с РДС неизменно возникают ателектазы. Ателектазирование легких приводит к внутрилегочному шунтированию, нарушению вентиляционно-перфузионных соотношений и локальному изменению растяжимости. Маневр раскрытия альвеол, который включает в себя периоды поддержания высокого давления в дыхательных путях, был предложен, чтобы раскрыть ателектазированные альвеолы и избежать ателектотравмы.[96] Этот маневр должен выполняться с осторожностью, поскольку во время его проведения может значительно снизиться венозный возврат, развиться артериальная гипотензия и снизится альвеолярная вентиляция, что приведет к гиперкапнии и дыхательному ацидозу. Другими клинически значимыми осложнениями могут быть пневмоторакс, аритмии и бактериальные транслокации. Оптимальное давление, продолжительность и частота проведения маневра не определены. В исследовании ARDSnet ALVEOLI пациентов рандомизировали на группу с применением высокого положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) и группу проведения маневра раскрытия альвеол с давлением от 35 до 40 *см вод. ст.* в течение 30 *с* для оценки его влияния на оксигенацию[97]. После того, как у первых 80 пациентов маневр раскрытия лишь незначительно повлиял на оксигенацию, исследование было прекращено. В настоящее время нельзя рекомендовать рекрутмент легких для рутинного применения, так как он приводит лишь к временному улучшению оксигенации без влияния на смертность.

Прон-позиция

Так как ателектазы и нарушения вентиляционно-перфузионного отношения, судя по всему, связаны с силой гравитации, возникло предположение о том, что поворот пациента со спины на живот может изменить эти отношения и улучшить газообмен (см. Гл. 36). Положение на животе сопряжено с рядом трудностей и может привести к случайной экстубации, смещению катетера или плевральных дренажей, травмированию пациента, но, с другой стороны, может повысить функциональную остаточную емкость (ФОЕ) легких, а также улучшить отхождение мокроты и оксигенацию. Gattinoni и соавт. провели многоцентровое проспективное рандомизированное исследование у больных с РДС и сравнили положение на спине с положением на животе в течение 6 *ч* и более в день на протяжении 10 дней[98]. В исследование было включено триста четыре пациента. Улучшение оксигенации было отмечено в группе прон-позиции, но и в этом случае уровень смертности в двух группах не отличался. Хотя для некоторых конкретных пациентов эта методика может быть полезной, необходимость рутинного использования прон-позиции не нашла подтверждения. Применение специализированных кроватей, которые могут вращаться из стороны в сторону, может быть альтернативой положению на животе, но их эффективность не проверена в проспективных исследованиях.

Ингаляция оксида азота

В организме человека многочисленные клетки синтезируют эндогенный оксид азота (NO), включая макрофаги, тучные клетки и клетки гладкой мускулатуры. NO регулирует тонус сосудов, передачу нервных импульсов, ингибирует агрегацию тромбоцитов и клеточную цитотоксичность и взаимодействует со свободными радикалами (см. Гл. 31)[99,100]. Оксид азота связывается с гемоглобином и затем метаболизируется путем превращения в нитриты и нитраты, которые выводятся с мочой[101]. Этот процесс чрезвычайно быстрый, и время полураспада составляет порядка секунды, так что действие NO ограничено непосредственной близостью к месту его синтеза. Избирательная доставка NO при вдыхании (iNO) в хорошо вентилируемых отделах легких нормализует вентиляционно-перфузионные отношения и улучшает оксигенацию, расширяя легочные капилляры. Этот эффект отличается от действия других легочных вазодилататоров, которые обычно ухудшают газообмен из-за дилатации всех сосудов. В частности, гемоглобин инактивирует iNO в легких, что сводит к минимуму развитие системной вазодилатации.

Первоначально iNO был использован в качестве спасительной терапии для улучшения оксигенации у больных с тяжелой РДС[102]. Дальнейшие исследования, в которых на ранних стадиях РДС использовался iNO, смогли продемонстрировать снижение давления в легочной артерии, снижение венозной примеси и увеличение оксигенации без изменения системного артериального давления, общего периферического сопротивления сосудов и сердечного выброса[103,104]. Средняя величина улучшения соотношения PaO_2/FiO_2 составила 42%[105]. Полезные эффекты, по-видимому, устойчивы при длительной терапии, но были сообщения о развитии синдрома рикошета после резкой отмены iNO[106].

В 1998 г. было опубликовано три рандомизированных контролируемых исследования терапии iNO больных с РДС. Два из них были небольшие (<40 пациентов), и их результаты были сопоставимы с мультицентровым плацебо-контролируемым двойным слепым исследованием[107]. Изначально в этом исследовании у пациентов в группе применения iNO было резкое улучшение оксигенации, но в период от 2 до 7 дней не отмечалось различий в FiO_2 между группами iNO и плацебо. Самое главное, в течение 28 дней не было выявлено различий в смертности или количестве дней, не требующих искусственной вентиляции легких. У пациентов, положительно реагирующих на iNO, уровень PaO_2 увеличивался на 20% или более, но не отмечалось никаких различий в 30-дневной летальности между группой iNO и группой, получающей традиционную

терапию[105]. В недавнем мета-анализе 12 исследований с участием 1237 пациентов также не обнаружено повышения соотношения PaO_2/FiO_2 в группе iNO и снова не отмечалось никакого существенного влияния iNO на госпитальную смертность, продолжительность вентиляции или количество дней без ИВЛ. В то же время отмечался повышенный риск развития почечной недостаточности (относительный риск 1,5, 95% ДИ, 1,11-2,02) у пациентов, получавших iNO[108].

На основании имеющихся данных нельзя рекомендовать рутинное применение iNO у пациентов с РДС. Тем не менее, нет никаких данных, чтобы рассматривать iNO в качестве терапии спасения для пациентов с критически низкой оксигенацией. Дальнейшие рандомизированные исследования у пациентов с определенными заболеваниями (например, быстро прогрессирующая гипоксия, тяжелая легочная гипертензия или правожелудочковая недостаточность) смогут определить показания для применения iNO.

Трахеостомия

Трахеостомия является обычной процедурой в ОИТ, выполняющейся примерно у 10% пациентов в критическом состоянии, которым требуется искусственная вентиляция легких (см. Гл. 50)[109]. Считается, что трахеостомия повышает безопасность и управляемость дыхательными путями, обеспечивает возможность более раннего и безопасного проведения энтерального питания, облегчает уход за ротовой полостью и повышает комфорт пациента, одновременно снижая потребность в седации. К осложнениям трахеостомии относятся инфицирование стомы, пневмоторакс, подкожная эмфизема, трахеомаляция и стеноз трахеи[110]. Основные вопросы, касающиеся трахеостомии, – это каким пациентам с острой дыхательной недостаточностью нужно проводить эту процедуру и когда она должна быть выполнена.

В обзоре, опубликованном в 1998 г., был сделан вывод о том, что нет достаточных доказательств в отношении того, как сроки трахеостомии больных в критическом состоянии могут влиять на продолжительность ИВЛ или предотвращение повреждения дыхательных путей[111]. С тех пор отдельные исследователи при проведении ранней трахеостомии описывают сокращение дней ИВЛ[112], уменьшение сроков пребывания в ОИТ и стационаре[113] и снижение количества повреждений верхних дыхательных путей[112]. В мета-анализе попытались ответить на этот вопрос окончательно. К сожалению, авторы смогли найти только пять исследований с участием 406 пациентов, которые отвечали их критериям включения[114], и сообщили, что сроки трахеостомии не влияли на смертность или риск развития внутрибольничной пневмонии. Тем не менее ранняя трахеостомия снижала длительность ИВЛ и общую продолжительность пребывания в ОИТ (Табл. 91-6). Эти результаты были далеки от окончательных. В мета-анализе отмечалась большая неоднородность из-за большого разнообразия в критериях включения и исключения, в определениях «раннего» и «позднего» срока трахеостомии, в характеристиках включенных пациентов и диагностических критериях внутрибольничной пневмонии.

Табл. 91-6 Данные сравнения «ранней» и «поздней» трахеостомии

	Относительный риск	95% доверительный интервал	*P*
Сроки трахеостомии	0,79	0,45-1,39	0,42
Развитие пневмонии	0,9	0,66-1,21	0,48
Длительность ИВЛ	8,5 дня	–15,3 –1,7 дня	0,03
Время пребывания в ОИТ	15,3 дня	–24,6 –6,1 дня	0,001

По результатам исследования «ранняя» трахеостомия может иметь преимущества по сравнению с «поздней», но основная трудность заключается в выявлении пациентов, которые можно будет легко отлучить от респиратора даже после первой неудачной попытки. Трахеостомия должна быть выполнена у пациентов, с трудным или длительным периодом отлучения. К сожалению, нет специфичных и чувствительных тестов или систем оценки, которые могут предсказать потребность в длительной вентиляции, таким образом, решение о необходимости трахеостомии остается субъективным.

Чрескожная трахеостомия против открытой

Чрескожная трахеостомия является методом защиты дыхательных путей взрослых пациентов в критическом состоянии. Преимущества включают меньшие разрез кожи, травму тканей, частоту инфекционных осложнений, снижение рисков, связанных с транспортировкой больных в операционную, и меньше требований к персоналу. Два мета-анализа показали тенденцию к снижению частоты осложнений и повышение экономической эффективности путем снижения использования ресурсов операционной, и большую применимость, чем при «открытой» трахеостомии с точки зрения возможности выполнения процедуры у постели больного[115,116]. Стоит помнить об одной важной оговорке в этих результатах – критерии исключения из большинства этих исследований (т.е. экстренные трахеостомии, предполагаемые или доказанные «трудные» дыхательные пути, проблемы с дыхательными путями в анамнезе, коагулопатии и предыдущие трахеостомии). Следовательно, хотя процедура является безопасной и эффективной, благоприятные данные касаются лишь определенной группы пациентов в ОИТ.

Инфузионная терапия и ее мониторинг

Целесообразность катетеризации легочной артерии (КЛА) больным в критическом состоянии остается спорной. Большинство исследований не показали ни эффективности, ни вреда (см. Гл. 88 и 96). Самым известным из них было ретроспективное обсервационное исследование с участием 5735 пациентов в критическом состоянии по определению прогноза и преимущества в исходах и рисках лечения (SUPPORT – the Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments)[117]. У этих больных использование КЛА было связано с повышением летальности и стоимости терапии. Richard и соавт.[118] завершили проспективное обсервационное исследование по сравнению использования КЛА и центрального венозного катетера (ЦВК) у пациентов с РДС или шоком. Тактика лечения была оставлена на усмотрение лечащего врача. У 676 пациентов 36 ОИТ во Франции не было никакой разницы ни по одному показателю, характеризующему исход заболевания[118].

Недавно в Исследовании Инфузионной Терапии и Катетеров (FACTT – the Fluids and Catheters Treatment Trial), проведенном Национальным Центром исследования сердца, легких и крови в рамках Клинических испытаний с помощью интернета при остром респираторном дистресс-синдроме (РДС), выполнено сравнение управления гемодинамикой при использовании КЛА и ЦВК у 1000 пациентов с установ-

ленным ОПЛ[119]. Пациентов лечили в специально отобранных университетских ОИТ врачи, которые прошли обучение для анализа показателей гемодинамики с использованием специально разработанного протокола. Хотя серьезные катетер-ассоциированные осложнения были редки, в группе КЛА действительно была более высокая частота нарушений ритма и проводимости. Исследователи не обнаружили предупреждения или реверсии органной дисфункции, уменьшения потребности в поддержке (например, вазопрессорами, вспомогательной вентиляцией или заместительной почечной терапией), уменьшения срока пребывания в ОИТ или снижения 60-дневной летальности в группе КЛА по сравнению с группой ЦВК. Возможно, из-за появления большого количества таких доказательств использование КЛА в Соединенных Штатах за последнее десятилетие снизилось на 65%[120].

КЛА является приспособлением для мониторирования, результаты которого иногда сложно интерпретировать, особенно в условиях критических состояний. Более существенна, чем устройство само по себе, терапия, которая назначается на основании неправильно интерпретированных данных, полученных благодаря КЛА. В недавнем руководстве по мониторингу гемодинамики не рекомендуется рутинная КЛА у пациентов в состоянии шока, не имеющих конкретных показаний для этой манипуляции[121].

Недавно в исследовании FACTT на основании факторного анализа было проведено сравнение эффективности консервативной или либеральной стратегии инфузионной терапии у пациентов с установленным ОПЛ[122]. Хотя 60-дневная летальность была одинаковой в обеих группах, у пациентов в группе консервативной инфузионной терапии улучшились функции легких, центральной нервной системы, а также снизилась потребность в седации, искусственной вентиляции легких, и, кроме того, не отмечалось повышения частоты таких осложнений, как органная недостаточность, не связанная с поражением легких, или шок.

Пожалуй, самым разумным подходом является терапия, основанная на данных обследования и соответствующего титрования количества жидкости в соответствии с фазой заболевания пациента. Есть существенные преимущества целенаправленной, либеральной инфузионной терапии в острую фазу сепсиса. Однако избыток жидкости оказывает неблагоприятное действие, когда в этом нет физиологической необходимости в конкретную фазу ОПЛ[123].

Острая печеночная недостаточность

Эпидемиология

Острая печеночная недостаточность (ОПечН) является редким расстройством, которое приводит к желтухе, коагулопатии, а также полиорганной недостаточности. Синдром характеризуется развитием печеночной энцефалопатии в течение 8 недель после появления желтухи у пациентов без хронических заболеваний печени в анамнезе[124]. В США ОПечН развивается у почти 2000 человек в год[125], причем в 20-39% случаев связана передозировкой ацетаминофена[126]. Смертность от молниеносной печеночной недостаточности (МПечН) в отсутствие возможности проведения трансплантации печени и в зависимости от этиологии может быть высокой (60-80%)[127]. Причинами смерти в основном являются полиорганная недостаточность, сепсис и отек головного мозга. Результат трансплантации печени при ОПечН обычно хуже, чем при пересадке в связи с хроническими заболеваниями печени, в связи с высокой послеоперационной летальностью, обусловленной сепсисом и полиорганной недостаточностью[128].

Табл. 91-7 Причины молниеносной печеночной недостаточности

Этиология	%
Ацетоминофен	39
Специфические реакции на лекарственные препараты	13
Гепатит В	6
Гепатит А	6
Другие	19
Неуточненные причины	17

Прогностические факторы при острой печеночной недостаточности

Решающее значение имеют сроки трансплантации и отбор пациентов, потому что трансплантация является единственным терапевтическим вмешательством с доказанной эффективностью[129]. Несмотря на существование оценочных шкал, их точность ограничена из-за огромного количества причин, вызывающих ОПечН (Табл. 91-7). Большинство вариантов случаев количественно ограничены, и некоторые имеют длительный период течения, во время которого план лечения может быть изменен. Критерии Королевского колледжа для выявления пациентов, которые могут умереть без трансплантации, показали высокую специфичность (92%), но низкую чувствительность (69%), что наводит на мысль о том, что часть пациентов умрет без трансплантации, хотя они не отвечают критериям. Критерии также имеют низкую отрицательную прогностическую ценность, что может привести к трансплантации у пациента, который может вылечиться и без хирургического вмешательства. Другие прогностические шкалы включают модель развития терминальной стадии заболевания печени (MELD – the Model for End–Stage Liver Disease)[130], которая показала себя отличным предиктором исходов у пациентов с ОПечН различной этиологии, за исключением употребления ацетаминофена. Также перспективными методами являются определение уровня лактата в крови[131] и выявление гиперфосфатемии[132].

Лечение молниеносной печеночной недостаточности

Общие рекомендации по лечению

Пациенты с ОПечН требуют пристального внимания и, как правило, находятся в ОИТ. Необходимо сразу определиться с причинами развития ОПечН, и подходящие кандидаты для ортотопической трансплантации печени должны быть сразу госпитализированы в центр трансплантологии. При ухудшении неврологического статуса, приводящего к нарушению дыхания, может потребоваться ранняя интубация трахеи. При необходимости стабилизации артериального давления проводится инфузия кристаллоидов и коллоидов для увеличения объема циркулирующей крови. Для предотвращения отека мозга важно проводить коррекцию кислотно-основного состояния, лечение гипертермии и жесткий контроль уровня глюкозы. Гипонатриемия является отрицательным прогностическим признаком, а значение менее 125 *ммоль/л* может быть противопоказанием к трансплантации[133]. Непрерывная поддержка функционирования почек часто требуется при развернутой ОПечН, чтобы предотвратить

развитие почечной недостаточности, нарушений волемического статуса и отека мозга[134]. Широко используется профилактическое назначение антибиотиков, что снижает частоту развития инфекционных осложнений[135]. В настоящее время при кровотечении или запланированных инвазивных манипуляциях рекомендуется коррекция коагулопатии свежезамороженной плазмой. У пациентов с МПечН описано лечение коагулопатии с применением рекомбинантного фактора VIIa[136].

Лечение высокого внутричерепного давления

Развитие отека мозга и внутричерепной гипертензии является, возможно, самым грозным осложнением ОПечН (см. Гл. 46, 63 и 94). Осмотически активные компоненты, в норме задерживаемые печенью, накапливаются в крови и проникают в паренхиму головного мозга. Перемещение воды в нейроны и глию приводит к набуханию и может вызвать дислокацию мозга. Точно неизвестно, какие соединения ответственны за развитие отека мозга, но, возможно, одним из главных участников является аммиак.

Диагностика отека мозга может быть затруднена. Необходимо проводить неврологический осмотр и компьютерную томографию головного мозга в динамике, чтобы распознать ранние симптомы отека мозга. Многие центры рано начинают проводить мониторинг внутричерепного давления, хотя эта методика и не показала улучшения исходов[137]. Это может осуществляться с помощью либо краниальных, либо люмбальных эпидуральных датчиков, поскольку традиционные внутрижелудочковые датчики связаны с неприемлемым риском развития кровотечений.

К методам снижения внутричерепного давления относятся выведение аммиака с непрерывной заместительной почечной терапией (НЗПТ), гипотермия, барбитуровая кома, назначение маннитола и гипертонического раствора[138].

Заместительная печеночная терапия

Биосинтетическая печень. Биосинтетическая печень использует гепатоциты для замещения синтетической, детоксикационной и выделительной функции погибающей печени. Преимущественно применяются гепатоциты свиньи в связи с тем, что гепатоциты человека трудно вырастить при культивировании[139]. Устройство работает путем пропускания плазмы пациента через полые волокна капилляров, в то время как гепатоциты помещаются в экстракапиллярное пространство. Происходит обмен молекулами через мембрану между гепатоцитами и плазмой, которая предотвращает прохождение иммуноглобулина, комплементов и клеток. Проспективное многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование при поддержке системы HepatAssist было опубликовано в 2004 г.[140] Результаты не показали какого-либо улучшения выживаемости в группе, получавшей лечение. Только во время анализа подгрупп у пациентов с молниеносной/подострой печеночной недостаточностью было получено увеличение выживаемости, но результаты были незначительными.

Искусственные экстракорпоральные устройства. Искусственные экстракорпоральные устройства получили новое развитие в связи с появлением технологий, позволяющих воспроизводить мембраны, которые могут увеличить свою селективность из-за изменения размеров пор. Система может быть адаптирована для веществ, связанных с альбумином, которые включают в себя большую часть токсинов, которые накапливаются при МПечН. Большие молекулы, такие как иммуноглобулины, не проходят через мембрану[139]. Последние исследования показали, что эта система значительно помогает в лечении энцефалопатии у больных с острой печеночной недостаточностью на фоне хронических заболеваний печени[141], но контролируемые клинические исследования у пациентов с МПечН отсутствуют.

В целом системы представляются безопасными, но могут развиваться такие побочные эффекты, как кровотечения, системные инфекции, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания и анафилактический шок. В мета-анализе применения искусственных биосинтетических систем жизнеобеспечения восьми рандомизированных контролируемых исследований с участием всего 139 пациентов показано, что использование этих устройств не оказывает существенного влияния на смертность у пациентов с ОПечН[142]. Проведение рандомизированных клинических исследований ограничено тяжестью состояния пациента. Необходимы более серьезные исследования выживаемости для того, чтобы впоследствии с уверенностью рекомендовать применение этих методик.

Острая почечная недостаточность

Эпидемиология

Частота и исходы острой почечной недостаточности (ОПН) в отделениях интенсивной терапии значительно различаются. Зарегистрированные случаи составляют от 1% до 31%[143,144], а летальность 28-82%[144,145]. Часть этих различий связана с тем, что нет единого мнения о диагностических критериях или клиническом определении ОПН. Недавнее исследование установило, что в литературе встречается по крайней мере 35 различных определений ОПН[146].

Диагностика

Группа экспертов, состоящая из нефрологов и врачей интенсивной терапии, предложила новые критерии для описания нарушения функции почек. Они установили клиническое значение даже легких форм почечной недостаточности и выдвинули положение, что стратификация нарушений функции почек (от легкой до тяжелой) будет более точно отражать суть заболевания. Авторы предложили критерии RIFLE (Табл. 91-8), которые складываются из риска, повреждения, недостаточности и двух видов исходов (полная утрата функций и конечная стадия заболевания почек). Для каждого увеличения класса RIFLE существует ступенчатое увеличение смертности[147] и пропорциональное увеличение количества пациентов, нуждающихся в заместительной почечной терапии.

Табл. 91-8 Критерии RIFLE

	Критерии СКФ	Критерии диуреза
Риск	Повышение Cr x 1,5 или снижение СКФ >25%	Диурез <0,5 *мл/кг/ч* x 6 *ч*
Повреждение	Повышение Crx 2 или снижение СКФ на 50%	Диурез <0,5 *мл/кг/ч* x 12 *ч*
Недостаточность	Повышение Cr x3, снижение СКФ >75%, или Cr > 354 *мкмоль/л*	Диурез <0,3 *мл/кг/ч* x 24 *ч* или анурия x 12 *ч*
Утрата	Полная утрата функции почек >4 недель	
КСЗП	Конечная стадия заболевания почек	

Hoste EAJ, Kellum JA: Acute kidney injury: Epidemiology and diagnostic criteria. Curr Opin Crit Care 12:531-537, 2006

Cr – креатинин; КСЗП – конечная стадия заболевания почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; RIFLE – риск, повреждение, недостаточность и два вида исходов (полная утрата и КСЗП)

Лечение острой почечной недостаточности

Общие рекомендации по лечению

Пациенты с ОПН требуют пристального внимания. Необходимо сразу определиться с видом ОПН: преренальная, ренальная или постренальная. Лабораторные исследования должны включать определение электролитов в сыворотке и моче, анализ мочи и исследование мочевого осадка. Тщательная оценка волемического статуса необходима для определения гиповолемии, связанной с преренальной азотемией или гиперволемией в связи с олигурией. Также может быть необходима коррекция кислотно-основного состояния и электролитных нарушений. Непрерывная поддержка почечной функции часто требуется у пациентов с выраженной почечной недостаточностью, чтобы помочь с перегрузкой объемом и нарушениями электролитного баланса. Антибиотики и другие препараты следует дозировать в зависимости от клиренса креатинина и его уровня в сыворотке крови, который, если есть возможность, следует тщательно мониторировать. Дисфункция тромбоцитов может развиться в результате уремии и требует введения десмопрессина (DDAVP), если вероятно развитие кровотечения.

Заместительная почечная терапия

ОПН в отделении интенсивной терапии часто требует заместительной почечной терапии (см. Гл. 96). Как правило, это достигается путем непрерывного вено-венозного гемодиализа (НВВГ), одной из форм НЗПТ. Время, дозировки и контингент больных, у которых эта методика скорее всего принесет пользу, остаются неясными[148,149]. В последнее время считается, что различия в эффективности связаны не с видом диализа (периодический гемодиализ по сравнению с НВВГ), а с диализной дозой. Недостаточный объем диализа, по-видимому, вреден[150], в то время как ранее начало и более высокие объемы фильтрации, как представляется, связаны со снижением смертности у пациентов с ОПН[151]. Продленный ежедневный диализ обеспечивает стабильность гемодинамики и незначительный контроль растворов, сравнимый с таковым при НЗПТ[152]. Даже при периодическом применении гемодиализа в исследованиях, контролируемых по дозе диализа, видам полимерных мембран и уровню бикарбонатного буфера, 60-дневная летальность не отличалась между группами (НЗПТ по сравнению с периодическим гемодиализом)[153]. Хотя имеет место тенденция к использованию НЗПТ, весьма интересными представляются благоприятные результаты использования периодического гемодиализа, поскольку его применение позволит перебросить ресурсы ОИТ на другие цели.

Осложнения при лечении в отделении интенсивной терапии

Даже при том, что лечение в ОИТ продвинулось вперед и улучшилось, есть некоторые ограничения к способности дальнейшего снижения смертности, которые обусловлены развитием осложнений лечения в ОИТ. Внутрибольничные инфекции встречаются приблизительно у 10% пациентов ОИТ с частотой от 21 до 25 случаев на 1000 койко-дней в ОИТ[154,155]. Наиболее распространенными внутрибольничными инфекциями в терапевтических отделениях интенсивной терапии являются инфекции мочевыводящих путей (31%), далее по частоте следуют пневмонии (27%) и первичные инфекции кровотока (19%)[156]. Несколько исследований показали, что использование качественно новых подходов может уменьшить частоту развития внутрибольничных инфекций, смертности и стоимости лечения[157,158]. В следующем разделе рассматриваются имеющиеся данные по профилактике вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) и катетерного сепсиса.

С 2008 г. Центр по оказанию бесплатной медицинской помощи малоимущим и престарелым, который получает федеральное финансирование, больше не будет компенсировать больницам дополнительные расходы, связанные с частыми осложнениями ОИТ, в том числе инфекциями мочевыводящих путей и инфекциями, ассоциированными с ЦВК. Эта мера оплаты по результатам работы, в дополнение к широкому внедрению публичной отчетности о частоте инфекций, станет катализатором для более пристального контроля за развитием инфекций.

Вентилятор-ассоциированная пневмония

ВАП – это пневмония, развивающаяся во время проведения искусственной вентиляции легких у пациентов в период более чем 48 *ч* после интубации, без клинических свидетельств наличия или возможного развития пневмонии на момент интубации[159]. ВАП является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности у больных в критическом состоянии на искусственной вентиляции легких. Частота развития ВАП оценивается в 10-25%[160], а предполагаемые показатели смертности от ВАП составляют от 5 до 27%[161,162]. ВАП также увеличивает длительность пребывания в стационаре и стоимость лечения[161,163]. Дополнительные затраты за период госпитализации, связанные с эпизодами ВАП, составили около $40000[164,165]. Патогенез ВАП, вероятно, включает в себя микроаспирацию содержимого ротоглотки или желудочного секрета, контаминированного бактериями. Факторы риска включают антибактериальную терапию в анамнезе и использование инвазивных приспособлений[166].

Постановка диагноза ВАП является сложной задачей. Часто, предположительный диагноз «пневмония» ставится на основании наличия лихорадки, лейкоцитоза, гнойной мокроты, появления инфильтративных изменений по данным рентгенографии и при выделении бактерий при неколичественном анализе содержимого эндотрахеальной трубки[167]. Эти неспецифические диагностические критерии могут привести к неоправданному назначению антибиотиков, повышению стоимости лечения, появлению устойчивых к антибиотикам микроорганизмов и возможной задержке диагностики истинной причины лихорадки. Эти проблемы привели ряд исследователей к предложению инвазивной стратегии диагностики ВАП.

Fagon и соавт.[168] использовали фиброоптический бронхоскоп для взятия браш-биопсии или образцов бронхоальвеолярного лаважа для количественного анализа роста культур. Диагноз ВАП ставился при росте по крайней мере 10^3 колониеобразующих единиц (КОЕ)/*мл* бактерий при браш-биопсии или по крайней мере 10^4 КОЕ/*мл* бактерии при анализе бронхоальвеолярного лаважа. У больных в группе с применением инвазивных методик отмечалось снижение смертности на 14 день (16,2% против 25,8%, P = 0,022) и увеличение количества дней назначения антибиотиков (5,0 ± 5,1 против 2,2 ± 3,5 дней, P < 0,001).

Это исследование предоставляет убедительные аргументы о необходимости более точной диагностики ВАП до начала антибиотикотерапии. Исходя из тех же соображений, но с менее инвазивным подходом были проведены другие исследования[169,170], в которых было показано, что методы управляемого размещения катетеров для браш-биопсии или бронхоальвеолярного лаважа без применения бронхоскопа, так же чувствительны, как при прямой бронхоскопии для обнаружения бактерий в легких.

Профилактика развития вентилятор-ассоциированной пневмонии

Уровень pH в желудке

Как и для всех внутрибольничных инфекций, профилактика является наиболее эффективным подходом. Чрезмерное использование препаратов, влияющих на pH в желудке, для профилактики стрессовых язв повышает pH желудочного сока и риск ВАП[171]. Применение сукральфата, препарата, который не приводит к увеличению pH желудочного сока, может быть более предпочтительно, чем антагонистов H_2-рецепторов или ингибиторов протонной помпы. Три исследования обнаружили снижение смертности у пациентов, получавших сукральфат, по сравнению с антагонистами H_2-рецепторов или ингибиторами протонной помпы[171-173].

Положение пациента

Положение больного с приподнятым головным концом на 30° наиболее экономически эффективно для профилактики ВАП. Эта позиция обеспечивает снижение гастроэзофагеального рефлюкса. При применении этого метода Drakulovic и соавт.[174] обнаружили снижение частоты развития ВАП без каких-либо побочных эффектов. Эта методика легко реализуется и контролируется.

Аспирация секрета из подскладочного пространства

Скопление секрета над манжетой эндотрахеальной трубки может увеличить количество бактерий, которые попадают в дыхательные пути. Удаление секрета путем непрерывной аспирации из подскладочного пространства требует использования специальной эндотрахеальной трубки со вторым просветом, который позволяет вводить в него катетер электроотсасывателя и выходит проксимально по отношению к манжете трубки. Три рандомизированных контролируемых исследования изучали эффективность аспирации секрета из подскладочного пространства. Mahul и соавт.[175] сравнили 145 пациентов, рандомизированных по профилактике аспирации с удалением секрета из подскладочного пространства каждый час и профилактике колонизации желудка с применением сукральфата или антацидов. Удаление секрета из подскладочного пространства было связано с более низкой частотой ВАП (13% против 29,1%), удлинением времени до начала развития ВАП (16,2 дня против 8,3 дней) и снижением частоты колонизации секрета подсвязочного пространства (2,1% против 33,4%). Valles и соавт.[176] рандомизировали 153 пациента на группу с аспирацией подскладочного пространства и обычного ухода. В группе вмешательства отмечалось снижение частоты ВАП (19,9 случая на 1000 дней на ИВЛ по сравнению с 39,6 случая на 1000 дней на ИВЛ). Они также обнаружили, что эпизоды ВАП происходили позже (12 ± 7 против 5,9 ± 2,1 дней, P = 0,003) в группе непрерывной аспирации[176]. В третьем исследовании (Kollef и соавт.)[177] приняли участие 340 пациентов, перенесших операцию на сердце, рандомизированных по проведению непрерывной аспирации подскладочного секрета. ВАП развивалась у 5% больных группы вмешательства и в 8,2% в контрольной группе (P = 0,238), но эпизоды ВАП развивались статистически достоверно позже у пациентов, с аспирацией из подскладочного пространства (5,6 ± 2,3 дня), чем без нее (2,9 ± 1,2 дней, P = 0,006)[178]. К сожалению, ни одно из исследований не смогло описать снижения смертности при проведении аспирации. В настоящее время аспирация подскладочного секрета представляется перспективной для профилактики ВАП, но пока не может быть рекомендована в связи с противоречивыми результатами рандомизированных исследований.

Катетерный сепсис

Подсчитано, что каждый год в Соединенных Штатах устанавливаются более 5 *млн* ЦВК[179]. К сожалению, у более, чем у 15% пациентов возникают осложнения, связанные с катетеризацией[180]. Как сообщается, инфекционные осложнения развиваются у 5-26% пациентов с ЦВК[181,182]. Уровень смертности, связанной с катетерным сепсисом, колеблется от 12% до 25%[183,184], и дополнительные затраты оцениваются от $3700 и $29000 за каждый случай[184,185].

Профилактика инфицирования центрального венозного катетера

Центральные венозные катетеры с антибактериальным покрытием

Для изучения эффективности применения катетеров с антибактериальным покрытием с целью снижения частоты развития катетерного сепсиса было проведено несколько исследований. ЦВК с покрытием противомикробными препаратами хлоргексидином и сульфадиазином серебра или антибиотиками миноциклином и рифампицином, доступны по цене. Применение катетеров с хлоргексидином/сульфадиазином снизило частоту развития инфекций кровотока с 7,6 до 1,6 случаев на 1000 дней с катетером (P = 0,03)[186]. Анализ экономической эффективности, проведенный Veenstra и соавт.,[187] показал, что использование таких катетеров снижает стоимость лечения на $196 на каждый установленный катетер, если частота катетерного сепсиса в учреждении была выше 2%.

Более поздние данные свидетельствуют о том, что катетеры с миноциклином/рифампицином еще более эффективны. В рандомизированном исследовании, проведенном в 12 университетских клиниках, в которых сравнивали катетеры с миноциклином/рифампицином и с хлоргексидином/сульфадиазином серебра, колонизация катетеров, покрытых миноциклином/рифампицином, происходила в три раза реже (7,9% vs 22,8%, P < 0,001), и в два раза реже приводила к катетерному сепсису (0,3% vs 3,4%, P < 0,002).[188]

Использование катетеров, покрытых антимикробными препаратами, должно рассматриваться у всех пациентов в критическом состоянии, которые требуют длительного (не менее 3 дней) постоянного доступа к центральной вене. Пациентам с сохраненным иммунитетом, которым катетеризация будет проводиться менее чем на 3 или 4 дня, возможно, не нужны эти катетеры, потому что за этот период редко происходит развитие инфекци-

онных осложнений. Для дальнейшего сравнения эффективности катетеров с миноциклином/рифампицином и с хлоргексидином/сульфадиазином серебра необходимы дополнительные исследования[189]. Ни одно исследование не показало развития значительной устойчивости к антибиотикам при применении этих катетеров, хотя теоретически это возможно. Тем не менее рекомендуется проводить наблюдение за развитием резистентности при более широком применении этих устройств[182,188].

Поддержание стерильности

Проведение манипуляций при оптимальной стерильности является наиболее экономически эффективным средством снижения колонизации центрального венозного катетера и развития катетерного сепсиса. Поддержание максимальной стерильности с использованием маски, шапочки, стерильного халата, стерильных перчаток и больших стерильных салфеток вместо маленьких полотенец снижало частоту развития сепсиса и позволяло экономить $167 на каждый катетер[190,191]. Использование раствора хлоргексидина для обработки кожи снижает риск колонизации катетеров и поэтому более предпочтительно, чем использование раствора повидон-йода[192]. Благодаря широкому внедрению этих методов поддержания стерильности, Pronovost и соавт. смогли заметно снизить частоту развития сепсиса в 108 отделениях интенсивной терапии в штате Мичиган[193].

Ультразвуковая навигация

С появлением портативных недорогих аппаратов УЗИ использование УЗИ-навигации позиционируется как методика, снижающая частоту осложнений, связанных с катетеризацией центральных вен (см. Гл. 40). Было показано, что ультразвуковая навигация снижает количество осложнений, неудачных попыток и время, необходимое для катетеризации внутренней яремной вены[194], но таких данных не было получено для подключичного венозного доступа[195]. Клинические исследования оценки возможности снижения частоты инфицирования центральных венозных катетеров при использовании ультразвука еще не завершены, но эта технология может уменьшить количество попыток, необходимых для нахождения внутренней яремной вены, и должна, по возможности, рутинно использоваться[189]. Все три методики – максимальная стерильность, применение катетеров с антибактериальным покрытием и ультразвуковая навигация – были рекомендованы в числе первых 11 методик для обеспечения безопасности Агентством по исследованиям в здравоохранении и качеству лечения в докладе «Создание более безопасной медицинской помощи: критический анализ техники безопасности пациентов»[196].

Продолжительность

Необходимость ЦВК должна пересматриваться ежедневно и ненужные катетеры должны быть удалены, потому что вероятность развития катетерного сепсиса со временем увеличивается. Риск инфицирования остается относительно низким примерно до пятого-седьмого дня, а затем увеличивается экспоненциально[197,198]. Несколько исследований изучали плановую замену катетеров по проводнику или с новой пункцией сосудов, но ни одна из этих стратегий не смогла продемонстрировать улучшение исходов[199,200]. Оптимальная методика постановки катетера и ухода за ним может свести к минимуму риск инфекционных осложнений, но наиболее эффективным является удаление ЦВК сразу, как только он больше не требуется. Потребность в центральном венозном доступе должна быть пересмотрена еще раз перед переводом пациента из отделения интенсивной терапии, потому что это часто является удобным временем, чтобы удалить все установленные катетеры, в том числе и мочевые.

Заключение

Интенсивная терапия – это специальность, развивающаяся по мере старения населения, появления новых методик и внедрения новых технологий в медицинскую практику. Анестезиологи представляют лишь малую долю врачей интенсивной терапии в Соединенных Штатах, но большинство в Европе и других частях мира. Обучение интенсивной терапии представляет значительные возможности для анестезиологов. Мы рассмотрели принципы лечения ряда часто встречающихся состояний в ОИТ, и читатель должен обратиться к Гл. с 92 по 98 для получения дополнительной информации, относящейся к ведению пациентов в ОИТ. Интенсивная терапия связана не только с подающими надежды методами, но также с развитием осложнений от этого лечения. Чтобы избежать возможности причинения вреда пациенту, все практикующие врачи должны быть осведомлены о передовых методиках, от простейших манипуляций, таких как гигиена рук, до последних достижений техники.

Литература

1. Angus DC, Linde–Zwirble WT, Lidicker J, и соавт. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 29:1303-1310, 2001.
2. Guidelines for the definition of an intensivist and the practice of critical care medicine. Guidelines Committee; Society of Critical Care Medicine. Crit Care Med 20:540-542, 1992.
3. Joint position statement: Essential provisions for critical care in health system reform. Society of Critical Care Medicine. American Association of Critical Care Nurses. Crit Care Med 22:2017-2019, 1994.
4. Angus DC, Kelley MA, Schmitz RJ, и соавт. Caring for the critically ill patient. Current and projected workforce requirements for care of the critically ill and patients with pulmonary disease: Can we meet the requirements of an aging population? JAMA 284:2762-2770, 2000.
5. Brotherton SE, Etzel SI: Graduate medical education, 2006-2007. JAMA 298:1081-1096, 2007.
6. Pronovost PJ, Angus DC, Dorman T, и соавт. Physician staffing patterns and clinical outcomes in critically ill patients: A systematic review. JAMA 288:2151-2162, 2002.
7. Winters BD, Pham J, Pronovost PJ: Rapid response teams—walk, don't run. JAMA 296:1645-1647, 2006.
8. Bellomo R, Goldsmith D, Uchino S, и соавт. A prospective before-and-after trial of a medical emergency team. Med J Aust 179:283-287, 2003.
9. Bellomo R, Goldsmith D, Uchino S, и соавт. Prospective controlled trial of effect of medical emergency team on postoperative morbidity and mortality rates. Crit Care Med 32:916-921, 2004.
10. Kenward G, Castle N, Hodgetts T, Shaikh L: Evaluation of a medical emergency team one year after implementation. Resuscitation 61:257-263, 2004.
11. Buist MD, Moore GE, Bernard SA, и соавт. Effects of a medical emergency team on reduction of incidence of and mortality from unexpected cardiac arrests in hospital: Preliminary study. BMJ 324:387-390, 2002.
12. Bristow PJ, Hillman KM, Chey T, и соавт. Rates of in-hospital arrests, deaths and intensive care admissions: The effect of a medical emergency team. Med J Aust 173:236-240, 2000.
13. Priestley G, Watson W, Rashidian A, и соавт. Introducing Critical Care Outreach: A ward-randomised trial of phased introduction in a general hospital. Intensive Care Med 30:1398-1404, 2004.
14. Hillman K, Chen J, Cretikos M, и соавт. Introduction of the medical emergency team (MET) system: A cluster-randomised controlled trial. Lancet 365:2091-2097, 2005.
15. Berwick DM, Calkins DR, McCannon CJ, Hackbarth AD: The 100,000 Lives campaign: Setting a goal and a deadline for improving health care quality. JAMA 295:324-327, 2006.
16. The Joint Commission announces the 2006 National Patient Safety Goals and requirements. Jt Comm Perspect 25:1-10, 2005.
17. Buist M, Bellomo R: MET: The emergency medical team or the medical education team? Crit Care Resusc 6:88-91, 2004.
18. Carson SS, Stocking C, Podsadecki T, и соавт. Effects of organizational change in the medical intensive care unit of a teaching hospital: A comparison of «open» and «closed» formats. JAMA 276:322-328, 1996.
19. Ghorra S, Reinert SE, Cioffi W, и соавт. Analysis of the effect of conversion from open to closed surgical intensive care unit. Ann Surg 229:163-171, 1999.
20. Pronovost PJ, Holzmueller CG, Clattenburg L, и соавт. Team care: Beyond open and closed intensive care units. Curr Opin Crit Care 12:604-608, 2006.
21. Pronovost PJ, Jenckes MW, Dorman T, и соавт. Organizational characteristics of intensive care units related to outcomes of abdominal aortic surgery. JAMA 281:1310-1317, 1999.
22. Brown JJ, Sullivan G: Effect on ICU mortality of a full-time critical care specialist. Chest 96:127-129, 1989.
23. Baldock G, Foley P, Brett S: The impact of organisational change on outcome in an intensive care unit in the United Kingdom. Intensive Care Med 27:865-872, 2001.
24. Kuo HS, Chuang JH, Tang GJ, и соавт. Development of a new prognostic system and validation of APACHE II for surgical ICU mortality: A multicenter study in Taiwan. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei) 62:673-681, 1999.
25. Manthous CA, Amoateng–Adjepong Y, al-Kharrat T, и соавт. Effects of a medical intensivist on patient care in a community teaching hospital. Mayo Clin Proc 72:391-399, 1997.
26. Pollack MM, Katz RW, Ruttimann UE, Getson PR: Improving the outcome and efficiency of intensive care: The impact of an intensivist. Crit Care Med 16:11-17, 1988.
27. Rosenfeld BA, Dorman T, Breslow MJ, и соавт. Intensive care unit telemedicine: Alternate paradigm for providing continuous intensivist care. Crit Care Med 28:3925-3931, 2000.
28. Goh AY, Lum LC, Abdel–Latif ME: Impact of 24 hour critical care physician staffing on case-mix adjusted mortality in paediatric intensive care. Lancet 357:445-446, 2001.
29. Gropper MA, Matthay MA: Look before you leap: How do intensivists improve care for critically ill patients? Am J Med 116:206-207, 2004.
30. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. N Engl J Med 342:1301-1308, 2000.
31. Kollef MH, Horst HM, Prang L, Brock WA: Reducing the duration of mechanical ventilation: Three examples of change in the intensive care unit. New Horiz 6:52-60, 1998.
32. Holcomb BW, Wheeler AP, Ely EW: New ways to reduce unnecessary variation and improve outcomes in the intensive care unit. Curr Opin Crit Care 7:304-311, 2001.
33. MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW Jr, и соавт. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: A collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. Chest 120:375S-395S, 2001.
34. Thorens JB, Kaelin RM, Jolliet P, Chevrolet JC: Influence of the quality of nursing on the duration of weaning from mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Crit Care Med 23:1807-1815, 1995.
35. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, и соавт. APACHE—acute physiology and chronic health evaluation: A physiologically based classification system. Crit Care Med 9:591-597, 1981.
36. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med 13:818-829, 1985.
37. Herridge MS: Prognostication and intensive care unit outcome: The evolving role of scoring systems. Clin Chest Med 24:751-762, 2003.
38. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, и соавт. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. Chest 100:1619-1636, 1991.
39. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F: A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. JAMA 270:2957-2963, 1993.
40. Lemeshow S, Teres D, Klar J, и соавт. Mortality Probability Models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients. JAMA 270:2478-2486, 1993.
41. Castella X, Artigas A, Bion J, Kari A: A comparison of severity of illness scoring systems for intensive care unit patients: Results of a multicenter, multinational study. The European/North American Severity Study Group. Crit Care Med 23:1327-1335, 1995.
42. Reina A, Vazquez G, Aguayo E, и соавт. Mortality discrimination in acute myocardial infarction: Comparison between APACHE III and SAPS II prognosis systems. PAEEC Group. Intensive Care Med 23:326-330, 1997.
43. Sinuff T, Adhikari NK, Cook DJ, и соавт. Mortality predictions in the intensive care unit: Comparing physicians with scoring systems. Crit Care Med 34:878-885, 2006.
44. Marks RJ, Simons RS, Blizzard RA, Browne DR: Predicting outcome in intensive therapy units—a comparison of APACHE II with subjective assessments. Intensive Care Med 17:159-163, 1991.
45. Lemeshow S, Klar J, Teres D: Outcome prediction for individual intensive care patients: Useful, misused, or abused? Intensive Care Med 21:770-776, 1995.
46. Vincent JL, Moreno R, Takala J, и соавт. The SOFA (Sepsis–Related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis–Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med 22:707-710, 1996.
47. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, и соавт. Multiple Organ Dysfunction Score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. Crit Care Med 23:1638-1652, 1995.
48. Vincent JL, Angus DC, Artigas A, и соавт. Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. Crit Care Med 31:834-840, 2003.
49. Rangel–Frausto MS, Pittet D, Costigan M, и соавт. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. JAMA 273:117-123, 1995.
50. From the Centers for Disease Control. Increase in National Hospital Discharge Survey rates for septicemia—United States, 1979-1987. JAMA 263:937-938, 1990.
51. Lefering R, Neugebauer EA: Steroid controversy in sepsis and septic shock: A meta-analysis. Crit Care Med 23:1294-1303, 1995.
52. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, и соавт. Corticosteroid treatment for sepsis: A critical appraisal and meta-analysis of the literature. Crit Care Med 23:1430-1439, 1995.
53. Annane D, Sebille V, Charpentier C, и соавт. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 288:862-871, 2002.
54. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, и соавт. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. Crit Care Med 26:645-650, 1998.
55. Briegel J, Forst H, Haller M, и соавт. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-

blind, single-center study. Crit Care Med 27:723-732, 1999.
56. Abraham E, Evans T: Corticosteroids and septic shock. JAMA 288:886-887, 2002.
57. Lipiner–Friedman D, Sprung CL, Laterre PF, и соавт. Adrenal function in sepsis: The retrospective Corticus cohort study. Crit Care Med 35:1012-1018, 2007.
58. Sprung CL, Annane D, Keh D, и соавт. Hydrocortisone therapy for patients with sepsis. N Engl J Med 358:111-124, 2008.
59. Meszaros K, Lang CH, Bagby GJ, Spitzer JJ: Contribution of different organs to increased glucose consumption after endotoxin administration. J Biol Chem 262:10965-10970, 1987.
60. Cerra FB: Hypermetabolism, organ failure, and metabolic support. Surgery 101:1-14, 1987.
61. Wolfe RR, Herndon DN, Jahoor F, и соавт. Effect of severe burn injury on substrate cycling by glucose and fatty acids. N Engl J Med 317:403-408, 1987.
62. Wolfe RR, Jahoor F, Herndon DN, Miyoshi H: Isotopic evaluation of the metabolism of pyruvate and related substrates in normal adult volunteers and severely burned children: Effect of dichloroacetate and glucose infusion. Surgery 110:54-67, 1991.
63. Lang CH, Dobrescu C, Meszaros K: Insulin-mediated glucose uptake by individual tissues during sepsis. Metabolism 39:1096-1107, 1990.
64. Mizock BA: Alterations in carbohydrate metabolism during stress: A review of the literature. Am J Med 98:75-84, 1995.
65. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR: Stress-induced hyperglycemia. Crit Care Clin 17:107-124, 2001.
66. Perner A, Nielsen SE, Rask–Madsen J: High glucose impairs superoxide production from isolated blood neutrophils. Intensive Care Med 29:642-645, 2003.
67. Fietsam R Jr, Bassett J, Glover JL: Complications of coronary artery surgery in diabetic patients. Am Surg 57:551-557, 1991.
68. O'Neill PA, Davies I, Fullerton KJ, Bennett D: Stress hormone and blood glucose response following acute stroke in the elderly. Stroke 22:842-847, 1991.
69. Scott JF, Robinson GM, French JM, и соавт. Glucose potassium insulin infusions in the treatment of acute stroke patients with mild to moderate hyperglycemia: The Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST). Stroke 30:793-799, 1999.
70. Malmberg K: Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. BMJ 314:1512-1515, 1997.
71. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, и соавт. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): Effects on mortality at 1 year. J Am Coll Cardiol 26:57-65, 1995.
72. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, и соавт. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med 345:1359-1367, 2001.
73. Satomi N, Sakurai A, Haranaka K: Relationship of hypoglycemia to tumor necrosis factor production and antitumor activity: Role of glucose, insulin, and macrophages. J Natl Cancer Inst 74:1255-1260, 1985.
74. Das UN: Is insulin an antiinflammatory molecule? Nutrition 17:409-413, 2001.
75. van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, и соавт. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. Crit Care Med 31:359-366, 2003.
76. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW: Glucose control and mortality in critically ill patients. JAMA 290:2041-2047, 2003.
77. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, и соавт. Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med 354:449-461, 2006.
78. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, и соавт. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med 358:125-139, 2008.
79. Levi M, Ten Cate H: Disseminated intravascular coagulation. N Engl J Med 341:586-592, 1999.
80. Vervloet MG, Thijs LG, Hack CE: Derangements of coagulation and fibrinolysis in critically ill patients with sepsis and septic shock. Semin Thromb Hemost 24:33-44, 1998.
81. Powars DR, Rogers ZR, Patch MJ, и соавт. Purpura fulminans in meningococcemia: Association with acquired deficiencies of proteins C and S. N Engl J Med 317:571-572, 1987.
82. Esmon CT: The protein C anticoagulant pathway. Arterioscler Thromb 12:135-145, 1992.
83. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, и соавт. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 344:699-709, 2001.
84. Brunkhorst F, Sakr Y, Hagel S, Reinhart K: Protein C concentrations correlate with organ dysfunction and predict outcome independent of the presence of sepsis. Anesthesiology 107:15-23, 2007.
85. Manns BJ, Lee H, Doig CJ, и соавт. An economic evaluation of activated protein C treatment for severe sepsis. N Engl J Med 347:993-1000, 2002.
86. Carlet J: Prescribing indications based on successful clinical trials in sepsis: A difficult exercise. Crit Care Med 34:525-529, 2006.
87. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE: Acute respiratory distress in adults. Lancet 2:319-323, 1967.
88. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, и соавт. The American–European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med 149:818-824, 1994.
89. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, и соавт. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. Am J Respir Crit Care Med 159:1849-1861, 1999.
90. Brower RG, Ware LB, Berthiaume Y, Matthay MA: Treatment of ARDS. Chest 120:1347-1367, 2001.
91. Suchyta MR, Clemmer TP, Elliott CG, и соавт. The adult respiratory distress syndrome. A report of survival and modifying factors. Chest 101:1074-1079, 1992.
92. Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ, Hudson LD: Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 132:485-489, 1985.
93. Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP, Hudson LD: Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993. JAMA 273:306-309, 1995.
94. Ware LB, Matthay MA: The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 342:1334-1349, 2000.
95. Eisner MD, Thompson T, Hudson LD, и соавт. Efficacy of low tidal volume ventilation in patients with different clinical risk factors for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 164:231-236, 2001.
96. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, и соавт. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 354:1775-1786, 2006.
97. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, и соавт. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 351:327-336, 2004.
98. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, и соавт. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. N Engl J Med 345:568-573, 2001.
99. Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, Stamler JS: The biology of nitrogen oxides in the airways. Am J Respir Crit Care Med 149:538-551, 1994.
100. Hart CM: Nitric oxide in adult lung disease. Chest 115:1407-1417, 1999.
101. Doyle MP, Hoekstra JW: Oxidation of nitrogen oxides by bound dioxygen in hemoproteins. J Inorg Biochem 14:351-358, 1981.
102. Rossaint R, Gerlach H, Schmidt–Ruhnke H, и соавт. Efficacy of inhaled nitric oxide in patients with severe ARDS. Chest 107:1107-1115, 1995.
103. McIntyre RC Jr, Moore FA, Moore EE, и соавт. Inhaled nitric oxide variably improves oxygenation and pulmonary hypertension in patients with acute respiratory distress syndrome. J Trauma 39:418-425, 1995.
104. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, и соавт. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. N Engl J Med 328:399-405, 1993.
105. Lundin S, Mang H, Smithies M, и соавт. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: Results of a European multicentre study. The European Study Group of Inhaled Nitric Oxide. Intensive Care Med 25:911-919, 1999.
106. Lavoie A, Hall JB, Olson DM, Wylam ME: Life-threatening effects of discontinuing inhaled nitric oxide in severe respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med 153:1985-1987, 1996.
107. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, и соавт. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: Results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. Crit Care Med 26:15-23, 1998.
108. Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, и соавт. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: Systematic review and meta-analysis. BMJ 334:779, 2007.
109. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, и соавт. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: A 28-day international study. JAMA 287:345-355, 2002.
110. Stauffer JL, Olson DE, Petty TL: Complications and consequences of endotracheal intubation and tracheotomy. A prospective study of 150 critically ill adult patients. Am J Med 70:65-76, 1981.
111. Maziak DE, Meade MO, Todd TR: The timing of tracheotomy: A systematic review. Chest 114:605-609, 1998.
112. Rumbak MJ, Newton M, Truncale T, и соавт. A prospective, randomized, study comparing early percutaneous dilational tracheotomy to prolonged translaryngeal intubation (delayed tracheotomy) in critically ill medical patients. Crit Care Med 32:1689-1694, 2004.
113. Rodriguez JL, Steinberg SM, Luchetti FA, и соавт. Early tracheostomy for primary airway management in the surgical critical care setting. Surgery 108:655-659, 1990.
114. Griffiths J, Barber VS, Morgan L, Young JD: Systematic review and meta-analysis of studies of the timing of tracheostomy in adult patients undergoing artificial ventilation. BMJ 330:1243, 2005.
115. Delaney A, Bagshaw SM, Nalos M: Percutaneous dilatational tracheostomy versus surgical tracheostomy in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. Crit Care 10:R55, 2006.
116. Higgins KM, Punthakee X: Meta-analysis comparison of open versus percutaneous tracheostomy. Laryngoscope 117:447-454, 2007.

117. Connors AF Jr, Speroff T, Dawson NV, и соавт. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. JAMA 276:889-897, 1996.
118. Richard C, Warszawski J, Anguel N, и соавт. Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. JAMA 290:2713-2720, 2003.
119. Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, и соавт. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. N Engl J Med 354:2213-2224, 2006.
120. Wiener RS, Welch HG: Trends in the use of the pulmonary artery catheter in the United States, 1993-2004. JAMA 298:423-429, 2007.
121. Antonelli M, Levy M, Andrews PJ, и соавт. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27-28 April 2006. Intensive Care Med 33:575-590, 2007.
122. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, и соавт. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. N Engl J Med 354:2564-2575, 2006.
123. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, и соавт. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 345:1368-1377, 2001.
124. Trey C, Davidson CS: The management of fulminant hepatic failure. Prog Liver Dis 3:282-298, 1970.
125. Hoofnagle JH, Carithers RL Jr, Shapiro C, Ascher N: Fulminant hepatic failure: Summary of a workshop. Hepatology 21:240-252, 1995.
126. Schiodt FV, Atillasoy E, Shakil AO, и соавт. Etiology and outcome for 295 patients with acute liver failure in the United States. Liver Transpl Surg 5:29-34, 1999.
127. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, и соавт. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. Ann Intern Med 137:947-954, 2002.
128. Farmer DG, Anselmo DM, Ghobrial RM, и соавт. Liver transplantation for fulminant hepatic failure: Experience with more than 200 patients over a 17-year period. Ann Surg 237:666-675, discussion 675-676, 2003.
129. Bernal W, Wendon J: Liver transplantation in adults with acute liver failure. J Hepatol 40:192-197, 2004.
130. Wiesner RH: MELD/PELD and the allocation of deceased donor livers for status 1 recipients with acute fulminant hepatic failure, primary nonfunction, hepatic artery thrombosis, and acute Wilson's disease. Liver Transpl 10:S17-S22, 2004.
131. Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, Wendon J: Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: A cohort study. Lancet 359:558-563, 2002.
132. Schmidt LE, Dalhoff K: Serum phosphate is an early predictor of outcome in severe acetaminophen-induced hepatotoxicity. Hepatology 36:659-665, 2002.
133. Cordoba J, Gottstein J, Blei AT: Chronic hyponatremia exacerbates ammonia-induced brain edema in rats after portacaval anastomosis. J Hepatol 29:589-594, 1998.
134. Davenport A: Haemofiltration in patients with fulminant hepatic failure. Lancet 338:1604, 1991.
135. Rolando N, Gimson A, Wade J, и соавт. Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant liver failure. Hepatology 17:196-201, 1993.
136. Shami VM, Caldwell SH, Hespenheide EE, и соавт. Recombinant activated factor VII for coagulopathy in fulminant hepatic failure compared with conventional therapy. Liver Transpl 9:138-143, 2003.
137. Vaquero J, Fontana RJ, Larson AM, и соавт. Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. Liver Transpl 11:1581-1589, 2005.
138. Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, и соавт. Intensive care of patients with acute liver failure: Recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. Crit Care Med 35:2498-2508, 2007.
139. Sen S, Williams R: New liver support devices in acute liver failure: A critical evaluation. Semin Liver Dis 23:283-294, 2003.
140. Demetriou AA, Brown RS Jr, Busuttil RW, и соавт. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. Ann Surg 239:660-667, discussion 667-670, 2004.
141. Sen S, Davies NA, Mookerjee RP, и соавт. Pathophysiological effects of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: A randomized controlled study. Liver Transpl 10:1109-1119, 2004.
142. Kjaergard LL, Liu J, Als–Nielsen B, Gluud C: Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure: A systematic review. JAMA 289:217-222, 2003.
143. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, и соавт. Preoperative renal risk stratification. Circulation 95:878-884, 1997.
144. Vivino G, Antonelli M, Moro ML, и соавт. Risk factors for acute renal failure in trauma patients. Intensive Care Med 24:808-814, 1998.
145. Schiffl H, Lang SM, Fischer R: Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. N Engl J Med 346:305-310, 2002.
146. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N: Developing a consensus classification system for acute renal failure. Curr Opin Crit Care 8:509-514, 2002.
147. Hoste EA, Kellum JA: Acute kidney injury: Epidemiology and diagnostic criteria. Curr Opin Crit Care 12:531-537, 2006.
148. Ronco C, Bellomo R, Homel P, и соавт. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: A prospective randomised trial. Lancet 356:26-30, 2000.
149. Bouman CS, Oudemans–Van Straaten HM, Tijssen JG, и соавт. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: A prospective, randomized trial. Crit Care Med 30:2205-2211, 2002.
150. Joannidis M: Acute kidney injury in septic shock—do not under-treat! Intensive Care Med 32:18-20, 2006.
151. Piccinni P, Dan M, Barbacini S, и соавт. Early isovolaemic haemofiltration in oliguric patients with septic shock. Intensive Care Med 32:80-86, 2006.
152. Kumar VA, Yeun JY, Depner TA, Don BR: Extended daily dialysis vs. continuous hemodialysis for ICU patients with acute renal failure: A two-year single center report. Int J Artif Organs 27:371-379, 2004.
153. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, и соавт. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: A multicentre randomised trial. Lancet 368:379-385, 2006.
154. Legras A, Malvy D, Quinioux AI, и соавт. Nosocomial infections: Prospective survey of incidence in five French intensive care units. Intensive Care Med 24:1040-1046, 1998.
155. Jarvis WR, Edwards JR, Culver DH, и соавт. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. Am J Med 91:185S-191S, 1991.
156. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP: Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. Crit Care Med 27:887-892, 1999.
157. Misset B, Timsit JF, Dumay MF, и соавт. A continuous quality-improvement program reduces nosocomial infection rates in the ICU. Intensive Care Med 30:395-400, 2004.
158. Zack JE, Garrison T, Trovillion E, и соавт. Effect of an education program aimed at reducing the occurrence of ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med 30:2407-2412, 2002.
159. Pingleton SK, Fagon JY, Leeper KV Jr: Patient selection for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia. Criteria for evaluating diagnostic techniques. Chest 102:553S-556S, 1992.
160. George DL, Falk PS, Wunderink RG, и соавт. Epidemiology of ventilator-acquired pneumonia based on protected bronchoscopic sampling. Am J Respir Crit Care Med 158:1839-1847, 1998.
161. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, и соавт. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: A cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. Am J Med 94:281-288, 1993.
162. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, и соавт. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. Am J Respir Crit Care Med 159:1249-1256, 1999.
163. Ibrahim EH, Tracy L, Hill C, и соавт. The occurrence of ventilator-associated pneumonia in a community hospital: Risk factors and clinical outcomes. Chest 120:555-561, 2001.
164. Chastre J, Fagon JY: Invasive diagnostic testing should be routinely used to manage ventilated patients with suspected pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 150:570-574, 1994.
165. Baker AM, Meredith JW, Haponik EF: Pneumonia in intubated trauma patients. Microbiology and outcomes. Am J Respir Crit Care Med 153:343-349, 1996.
166. Craven DE, Steger KA: Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated adult patients: Epidemiology and prevention in 1996. Semin Respir Infect 11:32-53, 1996.
167. Hospital-acquired pneumonia in adults: Diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. Am J Respir Crit Care Med 153:1711-1725, 1996.
168. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, и соавт. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. Ann Intern Med 132:621-630, 2000.
169. Papazian L, Thomas P, Garbe L, и соавт. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 152:1982-1991, 1995.
170. Bregeon F, Papazian L, Thomas P, и соавт. Diagnostic accuracy of protected catheter sampling in ventilator-associated bacterial pneumonia. Eur Respir J 16:969-975, 2000.
171. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, и соавт. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. JAMA 275:308-314, 1996.
172. Tryba M: Prophylaxis of stress ulcer bleeding. A meta-analysis. J Clin Gastroenterol 13(Suppl 2):S44-S55, 1991.
173. Cook DJ, Laine LA, Guyatt GH, Raffin TA: Nosocomial pneumonia and the role of gastric pH. A meta-analysis. Chest 100:7-13, 1991.

174. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, и соавт. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: A randomised trial. Lancet 354:1851-1858, 1999.
175. Mahul P, Auboyer C, Jospe R, и соавт. Prevention of nosocomial pneumonia in intubated patients: Respective role of mechanical subglottic secretions drainage and stress ulcer prophylaxis. Intensive Care Med 18:20-25, 1992.
176. Valles J, Artigas A, Rello J, и соавт. Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. Ann Intern Med 122:179-186, 1995.
177. Kollef MH, Skubas NJ, Sundt TM: A randomized clinical trial of continuous aspiration of subglottic secretions in cardiac surgery patients. Chest 116:1339-1346, 1999.
178. Collard HR, Saint S, Matthay MA: Prevention of ventilator-associated pneumonia: An evidence-based systematic review. Ann Intern Med 138:494-501, 2003.
179. Raad I: Intravascular-catheter-related infections. Lancet 351:893-898, 1998.
180. Merrer J, De Jonghe B, Golliot F, и соавт. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: A randomized controlled trial. JAMA 286:700-707, 2001.
181. Veenstra DL, Saint S, Saha S, и соавт. Efficacy of antiseptic-impregnated central venous catheters in preventing catheter-related bloodstream infection: A meta-analysis. JAMA 281:261-267, 1999.
182. Raad I, Darouiche R, Dupuis J, и соавт. Central venous catheters coated with minocycline and rifampin for the prevention of catheter-related colonization and bloodstream infections. A randomized, double-blind trial. The Texas Medical Center Catheter Study Group. Ann Intern Med 127:267-274, 1997.
183. Collignon PJ: Intravascular catheter associated sepsis: A common problem. The Australian Study on Intravascular Catheter Associated Sepsis. Med J Aust 161:374-378, 1994.
184. Heiselman D: Nosocomial bloodstream infections in the critically ill. JAMA 272:1819-1820, 1994.
185. Arnow PM, Quimosing EM, Beach M: Consequences of intravascular catheter sepsis. Clin Infect Dis 16:778-784, 1993.
186. Maki DG, Stolz SM, Wheeler S, Mermel LA: Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 127:257-266, 1997.
187. Veenstra DL, Saint S, Sullivan SD: Cost-effectiveness of antiseptic-impregnated central venous catheters for the prevention of catheter-related bloodstream infection. JAMA 282:554-560, 1999.
188. Darouiche RO, Raad II, Heard SO, и соавт. A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. Catheter Study Group. N Engl J Med 340:1-8, 1999.
189. McGee DC, Gould MK: Preventing complications of central venous catheterization. N Engl J Med 348:1123-1133, 2003.
190. Raad II, Hohn DC, Gilbreath BJ, и соавт. Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile barrier precautions during insertion. Infect Control Hosp Epidemiol 15:231-238, 1994.
191. Pearson ML: Guideline for prevention of intravascular device-related infections. Part I. Intravascular device-related infections: An overview. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Am J Infect Control 24:262-277, 1996.
192. Mimoz O, Pieroni L, Lawrence C, и соавт. Prospective, randomized trial of two antiseptic solutions for prevention of central venous or arterial catheter colonization and infection in intensive care unit patients. Crit Care Med 24:1818-1823, 1996.
193. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, и соавт. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. N Engl J Med 355:2725-2732, 2006.
194. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, Pribble CG: Ultrasound guidance for placement of central venous catheters: A meta-analysis of the literature. Crit Care Med 24:2053-2058, 1996.
195. Lefrant JY, Cuvillon P, Benezet JF, и соавт. Pulsed Doppler ultrasonography guidance for catheterization of the subclavian vein: A randomized study. Anesthesiology 88:1195-1201, 1998.
196. Shojania KG, Duncan BW, McDonald KM, и соавт. Making health care safer: A critical analysis of patient safety practices. Evid Rep Technol Assess (Summ) i-x, 1-668, 2001.
197. Maki DG, Stolz SS, Wheeler S, Mermel LA: A prospective, randomized trial of gauze and two polyurethane dressings for site care of pulmonary artery catheters: Implications for catheter management. Crit Care Med 22:1729-1737, 1994.
198. Raad I, Umphrey J, Khan A, и соавт. The duration of placement as a predictor of peripheral and pulmonary arterial catheter infections. J Hosp Infect 23:17-26, 1993.
199. Cook D, Randolph A, Kernerman P, и соавт. Central venous catheter replacement strategies: A systematic review of the literature. Crit Care Med 25:1417-1424, 1997.
200. Cobb DK, High KP, Sawyer RG, и соавт. A controlled trial of scheduled replacement of central venous and pulmonary-artery catheters. N Engl J Med 327:1062-1068, 1992.

Benjamin A. Kohl и C. William Hanson
Перевод О.Ю. Сергуниной
Редактор перевода Л.В. Колотилов

92 Протоколы интенсивной терапии

Ключевые моменты

1. Протоколы позволяют стандартизировать протоколы исследования и минимизировать сомнительные переменные.
2. Для правильного выполнения всех составляющих протокола требуются мультидисциплинарная команда и конкретная образовательная программа.
3. Протоколы должны быть разработаны с учетом не только повышения качества лечения пациентов, но и улучшения его результатов, а также эффективности проводимой терапии. В то же время следует унифицировать применяемые методы и сокращать стоимость лечения.
4. Возможность оценки определенного протокола и его соответствующей адаптации является основой успешного применения протокола.
5. Как было установлено, наиболее ценными мерами качества (основанными на эффективности, выполнимости и силе доказательств) были: (a) процент пациентов с вентилятор-ассоциированной пневмонией, (b) процент пациентов с резистентными инфекциями, (c) процент пациентов с инфицированием центральных венозных катетеров, (d) количество осложнений у одного пациента, (e) средняя продолжительность пребывания на искусственной вентиляции легких, (f) частота желудочно-кишечных кровотечений, (g) средняя продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и (h) удовлетворенность пациента лечением.
6. На основе правильных стандартов, определений, понятных способов действий и четких вмешательств интерпретация результатов как проспективных рандомизированных, так и обсервационных исследований станет клинически более взвешенной.

Предполагается, что в ближайшие годы требования к экстренным медицинским службам США значительно возрастут.[1] Поскольку будущее снабжение едва ли будет соответствовать данным требованиям, задействованные в сфере интенсивной терапии врачи, несомненно, столкнутся с бóльшей популяцией нездоровых людей на фоне меньших ресурсов.[2,3] Хотя мало кто будет спорить, что отделения (блоки) интенсивной терапии (ОИТ) имеют выгоду от снижения показателей заболеваемости и смертности, грядущий дефицит медицинского персонала и рост численности населения сделают необходимым создание принципов лечения для максимального увеличения эффективности, уменьшения возможных вариантов лечения и стандартизации терапии пациентов.[4-6] Все бóльшее количество отделений интенсивной терапии (ОИТ) имеет свои адаптированные пути реализации и клинические протоколы для достижения своих целей. Создание таких протоколов не является банальной процедурой. Протоколы должны разрабатываться не только для улучшения качества лечения пациента, но также для улучшения результатов и эффективности терапии, и в то же время с одновременным сокращением практических вариантов лечения и его стоимости. Lohr и соавт. определили *качество* как «степень, до которой службы здравоохранения увеличивают вероятность желательных исходов на фоне их согласованности с современными медицинскими знаниями».[7] Крайне важно, чтобы работники здравоохранения придерживались данного определения при создании новых или при исполнении уже имеющихся протоколов. Более того, крайне важно, чтобы клиницисты не воспринимали лечение, прописанное в протоколах, как ограничение рамок клинических взглядов. Напротив, следование протоколам требует бóльшего внимания к индивидуальным особенностям пациентов, и только внимательный клиницист понимает необходимость отступления от протокола. Затем цель преобразуется в процесс: процесс обучения, процесс наблюдения и процесс контролируемого ответа. Без постановки такой цели интенсивная терапия уподобляется «поваренной книге», а сами протоколы – рецептам печальных исходов.

В этой главе мы обсудим рациональное обоснование протоколов ведения в контексте достижения пяти основных целей: (1) улучшения качества лечения, (2) повышения эффективности, (3) снижения затрат, (4) уменьшения количества ошибок и (5) возможности проведения строгих доказательных клинических исследований. Основной акцент сделан на технических аспектах разработки протоколов, включая создание команды, выявление подлинных доказательств и/или согласованности, сохранение гибкости исследования и непрерывное повышение его качества. Также обсуждаются факторы, необходимые для осуществления протоколов. Этот процесс начинается с определения приоритетов и установочных целей, и кульминацией является возможность постоянного пересмотра новых доказательств. Мы будем обсуждать три протокола, которые широко применяются в отделениях интенсивной

терапии; все они иллюстрируют важность концепции в разработке протокола. Наконец, мы обсудим будущее «протоколированной» медицины, включая роль компьютерных моделей принятия решений и портативных компьютеров в тех областях, для которых в ближайшее время, вероятно, будет внедрена реализация протоколов. Как неоднократно было показано в литературе, внедрение и развитие протоколов, со всей их сложностью и деталями, потерпело бы неудачу без помощи, понимания и чувства причастности большой мультидисциплинарной команды.

Основные причины необходимости разработки протоколов

Протоколы интенсивной терапии или клинические практические рекомендации (КПР) были рождены необходимостью устранения вариабельности в лечебной практике в сочетании с улучшением качества лечения и результатов с учетом самых лучших из доступных доказательств. Передовая статья в Британском медицинском журнале (*British Journal of Medicine*) предсказывала: «Медицина, основанная на доказательствах, – фраза, которая в настоящее время хорошо известна лишь ограниченному числу врачей, – через тысячелетие будет известна всем.«[8] Этот опубликованный прогноз оказался верным, никто не мог предположить, что он приведет к смене парадигм лечения. В настоящее время специалисты по интенсивной терапии осуществляют лечение не на основании эмпирических данных и отдельных случаев, они скорее сталкиваются с избытком объективных данных, руководствуясь которыми они должны определить, что окажется наилучшим для конкретного пациента или всего населения. Качество этих объективных данных и надежность статистического анализа продолжают расти. В то время как многие существующие протоколы основаны на данных, полученных в результате многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), интересно знать, что основой половины опубликованных до 2000 г. клинических рекомендаций не были данные РКИ.[9]

Было показано, что существует большое количество методов интенсивной терапии, позволяющих снизить заболеваемость и смертность, а также уменьшить стоимость лечения.[10-14] Несмотря на это, сохраняется несоответствие наилучшей доказательности и наилучшей практики.[15,16] Возможно, это обусловлено уважительным отношением со стороны врачей к руководителям или неспособностью включить новые факты в традиционные догмы. Медицина, основанная на доказательствах, и неизбежные последствия, разработка протокола, являются результатами новых типов созданных доказательств. По мере появления новых доказательств они подвергаются критическому анализу практикующими специалистами с учетом данных других подобных исследований на справедливой и равноправной основе. Применяемый унифицированный подход к каждому доказательству имеет свои преимущества и недостатки (Табл. 92-1).[17] При разработке протоколов и руководств должно быть четко указано, какие объективные системы оценок применялись в категоризации и классификации данных.

Основа разработки КПР включает (1) улучшение исходов для пациентов, (2) установление стандартов лечения (как общих, так и в пределах одной специализации) и (3) изменение стандартов в медицинской практике.[18] Несмотря на эти основные пункты логического обоснования КПР, основной целью любого нового протокола является повышение качества лечения. Определения понятия качества является объектом споров; мы будем использовать определение Института медицинской терминологии: «степень улучшения службами здравоохранения вероятности требуемого исхода для здоровья индивидуумов и населения и ее согласованности с текущими профессиональными знаниями».[7,19] Непрерывное повышение качества (НПК) является термином, заимствованным из сферы бизнеса и предложенным W. Edward Deming. Деминг был дипломированным статистиком, более известным за свой положительный вклад в повышении производства в США во время Второй мировой войны. Он обучал управленцев тому, как улучшить дизайн и качество продукта посредством объективной оценки, тестирования и повторной оценки. НПК противоречит традиционному реактивному анализу первопричины, который сфокусирован на выявлении проблемы и последующей идентификации «беспрецедентного события» (или событий), причинно связанного с данной проблемой. При НПК все аспекты терапии неотложных состояний оцениваются и рассматриваются как потенциальные мишени для улучшения.[20,21] После определения инициативы разрабатывается система измерения эффективности или исхода определенного вмешательства.[22] Это изменение впоследствии непрерывно переоценивается и модифицируется посредством внутренней системы оценки.[23] В зависимости от целей определенного отделения интенсивной терапии вмешательства могут быть нацелены соответствующим образом.

Выбор определенной цели в улучшении качества не прост, так как неподходящая цель может привести к неверным выводам и, как следствие, к несоответствующим вмешательствам. К примеру, целью может быть «снижение повторной госпитализации в блок интенсивной терапии». Хотя эта цель, несомненно, достойна поддержки, следует учесть, что пациенты, повторно поступающие

Табл. 92-1 Преимущества и недостатки использования единой системы классификации доказательств для внедрения протоколов в интенсивной терапии

Преимущества	Недостатки
• Наличие различных систем оценки разнообразных вмешательств может сбивать с толку. • Снижает вероятность влияния заинтересованных лиц на результаты путем выбора определенной схемы оценки. • Ограниченность доказательств становится более явной при сравнении двух разрозненных выводов по одной схеме оценки. • Возможность осуществления более качественного исследования за счет выявления расхождений в доказательствах.	• Вмешательства, которые невозможно изучить с помощью рандомизированных исследований, нельзя оценить, или они могут привести к ложноотрицательным выводам. • Единственная система, которая может адекватно оценить доказательство в широком диапазоне вмешательств, может быть чрезмерно сложной.

Адаптировано из Schunemann HJ, et al: Improving the use of research evidence in guideline development: 9. Grading evidence and recommendations. Health Res Policy Syst 4:21, 2006

в блоки интенсивной терапии, имеют значимо более высокие показатели смертности и длительности пребывания. Повторное поступление, более вероятно, отражает качество лечения в постреанимационном периоде, либо может представлять собой осложнение, связанное с тяжестью заболевания.[20,24-27] Качественные цели не должны сводиться к таким исходам, как заболеваемость и смертность. «Изменение цели в процессе» исследования может иметь такое же важное значение, как применение аспирина или β-блокаторов у пациентов с острым коронарным синдромом. Точно так же цели, направленные на оценку «восприятия лечения» (например, удовлетворенность пациентов, купирование боли, тошноты), являются подходящими и требуют подобного же процесса переоценки, как и любой другой результат.[28] Последний обзор определил вмешательства и качественные критерии, которые после системных обзоров в литературе улучшали исход для пациентов.[11] Качественные критерии, которые были определены как наиболее значимые (основанные на эффекте, выполнимости, а также наиболее очевидные), включают следующие:

1. Процент больных с вентилятор-ассоциированной пневмонией
2. Процент больных с резистентными инфекциями
3. Процент пациентов с инфекциями центральных венозных катетеров
4. Количество осложнений на одного пациента
5. Среднее количество дней применения механической вентиляции легких
6. Частота желудочно-кишечных кровотечений
7. Средняя продолжительность пребывания в ОИТ
8. Удовлетворенность пациента

Как только протокол сталкивается со стандартами качества, необходимо оценить влияние этого процесса на эффективность и стоимость. Неэффективные протоколы (либо протоколы, которые приводят к системной неэффективности) являются неподходящими и неперспективными для внедрения в клиническую практику. Эффективность относится не только к легкости осуществления, но и к общему финансированию и срокам вмешательства. К тому же, эффективные протоколы снижают вариабельность лечения и, по крайней мере, теоретически уменьшают количество ошибок и спасают жизни.[4,29] Разработка протокола, которая не наполнена практикой, основанной на доказательствах, представляет собой локальный уровень процесса проб и ошибок. Системная теория обеспечивает нас многими важными аспектами, являющимися неотъемлемой частью разработки протоколов и важным аспектом в максимальном увеличении пользы.[30,31] Тестирование нового процесса и последующая оценка его влияния на целую систему впервые были описаны Walter Shewhart, теоретиком-основоположником области контроля статистических процессов. Шеварт описал форму познания посредством действия, названного циклом «Планируй–Реализуй-Изучай-Действуй» (ПРИД – PSA).[32] Один из лучших примеров использования цикла ПРИД по внедрению изменений в практику берет свое начало из работы, проведенной Группой по изучению сердечно-сосудистых заболеваний Северной Новой Англии (Northern New England Cardiovascular Disease Study Group) около 10 лет назад.[33] Путем постоянной переоценки меняющихся данных, полученных из практической деятельности и крупных баз данных по заболеваемости и смертности, членам данной команды удалось разработать протоколы в таких областях, как анестезия, гемостаз и экстракорпоральное кровообращение, позволившие снизить смертность при аортокоронарном шунтировании на 24%.

Парадоксальным является то, что разработка и реализация протоколов может иметь нежелательные эффекты в случае негативного влияния в отношении других дорогостоящих методов терапии, что приводит к общему неудовлетворительному результату. Подобный пример наблюдается в протоколах интенсивной терапии, которые были разработаны для оптимизации седации и аналгезии. При достижении первоначально поставленных целей анксиолизиса и устранения боли развивались побочные эффекты, такие как продленная искусственная вентиляция, повышенный риск развития нозокомиальной пневмонии и гемодинамическая нестабильность.[34,35] Заключительным заслуживающим упоминания аспектом эффективности протоколов является продолжительность вмешательства. Несвоевременное осуществление основанного на доказательной базе лечения является как минимум бесполезным, а в худшем случае опасным. Примером являются протоколы, разработанные для агрессивного лечения тяжелого сепсиса в отделениях неотложных состояний.[36] Известно, что более позднее выполнение данных рекомендаций (даже с опозданием на 1 день), повышало показатели смертности.[37] Таким образом, протоколы, разработанные для лечения заболевания без идентификации или, как минимум, адресации в группах риска и без постановки диагноза являются бесполезными и потенциально небезопасными.

Наконец, протоколы облегчают проведение точных клинических исследований. Без стандартов, определений, заданных направлений и четких вмешательств интерпретация результатов исследований, как проспективных рандомизированных, так и обсервационных, будет улучшать клиническую взвешенность. Протоколы определяют стандарты, которые направлены на контроль вмешивающихся переменных. По мере их тестирования и повторения формируются новые исследования. Имеется множество РКИ, демонстрирующих улучшение исхода при использовании протоколов.[38-42] Для достижения значимых преимуществ в терапии критических состояний в протоколы должны непрерывно включаться новые открытия, а специалисты по интенсивной терапии должны быть готовы к следованию этим рекомендациям. Способность распознавать применимость открытий в практических руководствах или протоколах, основанная на изучениях популяции, является сложной задачей, с которой сталкиваются все.

Разработка протокола

Для разработки протокола обычно требуется мультидисциплинарная команда[29], однако процесс требует оценки изменяемых переменных, возможности сортировки данных, методов непрерывной переоценки и неотъемлемой гибкости (Табл. 92-2). Вовлеченные переменные являются факторами, которые изменяются опосредованно (позитивно или негативно) при использовании предложенного протокола. В качестве примера можно привести протокол седации/анксиолизиса, в котором не принимается во внимание продолжительность вентиляции, частота развития нозокомиальной пневмонии, тошноты, рвоты и т.д. Другими словами, они являются побочными продуктами целенаправленных изменений в медицинской прак-

тике. Изменяемые переменные могут быть универсальными, как в примере, приведенном выше, либо относиться к определенной сфере. Протокол отлучения от искусственной вентиляции может хорошо выглядеть на бумаге, но оказаться нереальным на практике, что зависит от местных принципов респираторной поддержки в каждом отдельном учреждении. Аналогично протокол контроля гликемии в ОИТ может работать в одном учреждении, но оказаться неэффективным и даже вредным в другом.[43,44]

Оценивание и сортировка литературы включает оценку различных изменяемых переменных, измеряемых в исследовании. К тому же оценка «наилучшего доказательства» должна проводиться с учетом популяции пациентов, имеющей отношение к разработке протокола. Члены комиссии по созданию протокола должны понимать принципы включения и исключения критериев, так же как распространенность и встречаемость заболевания в конкретном исследовании. Только после критического анализа исследований в данном направлении специалисты-практики могут начать оценивать качество доказательств. Качество доказательств традиционно опирается на четыре компонента: план исследования, качество исследования, последовательность и очевидность.[45]

Дизайн исследования опирается на базовый формат и цель исследования. Примерами плана исследования являются «случай-контроль», когортные (групповые) и рандомизированные контролируемые исследования. Целью исследований типа «случай-контроль» и когортных исследований является установление взаимосвязей между некоторыми потенциальными факторами риска (например, гипергликемия) и заболеваемостью (например, инфекции) или смертностью. В то время как когортные исследования могут быть ретроспективными и проспективными, исследования типа «случай-контроль» по своему определению являются ретроспективными. РКИ являются проспективными и направлены скорее на выявление причинных связей, чем ассоциаций. По разным причинам РКИ считаются решающими и часто окончательными.[46] Однако РКИ часто оказываются невыполнимыми, в частности в отношении редких заболеваний или исходов, и могут оказаться неподходящими, так же как и обсервационные обследования. Фактически многие оспаривают традиционные принципы иерархического построения исследований, которые поместили РКИ на вершину, тогда как мнениям экспертов и исследованиям типа «случай-контроль» придается самая низкая значимость.[47,48] Дизайн исследования должен быть оценен и классифицирован на основании его достоинств в отношении конкретной специфической популяции и с учетом определенного результата.

Качество исследования отличается от термина «качество», упомянутого ранее. Качество исследования относится к методологии и выполнению исследования. Адекватность проведения слепых исследований, метод рандомизации, выбор плацебо, статистический анализ и устранение предвзятости являются примерами тех факторов, которые необходимо тщательно проверять при оценке качества исследования. В пересмотренной формулировке CONSORT представлен удобный шаблон, с помощью которого могут быть измерены признаки качества исследования (Табл. 92-3).[49] Определение достаточности качества не имеет четких критериев, также среди авторов обзоров не существует единого мнения относительно этого вопроса.[50] Этот факт приобрел кульминационное значение в совместной попытке предпринять меры

Табл. 92-2 Процесс разработки рекомендаций

Начальный этап
Выделение приоритетных проблем
Выбор области применения
Объявление конфликта интересов
Согласование процедурных вопросов
Подготовительные шаги (мероприятия)
Систематический обзор проблемы
Окончательное определение пользы
Подготовка данных для расчета результатов
Градация качества доказательств и силы рекомендаций
Определение качества доказательств для каждого результата
Определение относительной важности результатов
Оценка общего качества всех доказательств
Подведение баланса между пользой и вредом
Подведение баланса между пользой и стоимостью
Определение силы рекомендации
Последующие шаги (мероприятия)
Выполнение и оценка (экспертиза)

Перепечатано из The GRADE Working Group: Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 328:1490, 2004

по устранению данного недостатка и разработки процесса, посредством которого снижается интраобсервационная (различия между показателями, полученными одним наблюдателем при многократном повторении одного исследования) и интеробсервационная (различия между показаниями, полученными несколькими наблюдателями при проведении одного и того же исследования) вариабельность в оценке и определении качества исследования.[51] Более того, качество исследования необязательно соответствует его иерархической значимости. Например, РКИ не обязательно имеют высокое качество исследования. На самом деле РКИ могут иметь значимую внутреннюю погрешность.[52,53] Хотя погрешность измерения трудно полностью устранить из исследования, для достижения высокого качества ее необходимо максимально снизить. Jadad и колл. определили качество исследования как «вероятность получения результатов без погрешности в результате планирования исследования».[54] Однако, как указывают Verhagen и колл., хотя снижение погрешности увеличивает внутреннюю достоверность исследования, при определении качества исследования необходимо учитывать его внешнюю достоверность.[55] Т.е. при определении качества применимость и последствия результатов исследования для популяции в целом должны рассматриваться с учетом вариабельности. Одним из способов определения внешней достоверности является изучение последовательности и очевидности исследования.

Термин *«устойчивость»* относится к воспроизводимости результатов у разных исследователей. Устойчивость следует рассматривать как важность эффекта, его направленность, а также статистическую и клиническую значимость конкретного эффекта. Большие несоответствия между схожими популяциями по определению снижают качество доказательности и обобщенности для конкретного исхода, их следует учитывать при сортировке доказательств и внедрении протоколов. *Гетерогенность (неоднородность)* является статистическим термином, используемым для оценки устойчивости результатов в рамках нескольких исследований, и часто применяется в мета-анализах. Обычно подсчитывается *Q-критерий Кохрана* путем сложения квадратов отклонений каждого исследования, входящего в состав мета-анализа.[56] Но так как проведение этого теста оказалось недостаточным для выявления значимой гетерогенности, в случаях малого числа исследований Higgins и колл. предло-

жили более широко применимый статистический метод I^2, который описывает *процент* общей вариабельности в исследованиях, обусловленной скорее гетерогенностью, чем только одной случайностью.[57,58] Значения I^2 варьируют от 0% (отсутствие зарегистрированной гетерогенности) до 100%. Данная величина должна приниматься во внимание при разработке протоколов, основанных на доказательной медицине.

В заключение следует отметить, что очевидность исследования в большей степени относится к обобщенности и аспектам применимости внешней достоверности. Это является важным аспектом, который будет рассмотрен ниже в этой главе при обсуждении протоколов, таких как жесткий контроль гликемии. Может ли говорить снижение летальности, наблюдаемое в одноцентровом исследовании, о снижении летальности у всех хирургических пациентов блоков интенсивной терапии, или результаты просто являются следствием более тщательного ведения пациента в конкретном учреждении? То же самое можно сказать об исследованиях высокообъемной гемофильтрации и частоты развития сепсиса. Было сказано, что «большинство пациентов, для которых предполагалось обобщение результатов рандомизированных исследований, по той или иной причине не будут вовлечены в соответствующее исследование».[59] Вопреки этому мнению, *данные являются тем, чем они являются*, и это обязывает врачей при принятии решений применять такие методы, как оценка очевидности.[60] До применения этих принципов или внедрения протоколов, основанных на доказательствах подобного рода, необходимо тщательно изучить оценку популяции пациентов, диагностические критерии и суррогатные исходы.[61]

Разработка протоколов по образу действий должна быть направлена к каждой из вышеупомянутых областей и упорядочивать их по значимости на основании важности результата, тяжести заболевания, рисков и преимуществ внедрения и стоимости. Существует множество систем, разработанных для сортировки литературы, и большинство из них в той или иной мере относятся к предмету обсуждения. Обзор около 100 данных систем показал, что не существует единственной наилучшей схемы, а наибольшее значение имел *процесс* оценки доказательств.[62]

Табл. 92-3 Необходимые элементы для оценки качества исследования

Секция/тема	Описание
Заглавие/краткий обзор	Как участники были вовлечены в исследование
Введение/источники	Научные источники и обоснование
Методы	
Участники	Критерии пригодности для участников, окружающие условия и места сбора данных
Вмешательства	Точные детали вмешательств, предназначенных для каждой группы, как и когда они фактически были осуществлены
Намерения	Специфические цели и гипотезы
Результаты (исходы)	Четко обозначенные способы определения (измерения) первичных и вторичных результатов и, когда это возможно, применение любых методов улучшения качества измерений
Объем выборки	Как определялись размеры выборки, и, когда это применимо, объяснение всех промежуточных анализов и правил прекращения
Рандомизация	
Формирование последовательности	Метод, применяемый для формирования случайной последовательности распределения, включая детали любых ограничений (например, блокировка, стратификация)
Сокрытие распределения	Метод, применяемый для обеспечения случайной последовательности, проясняющий, является ли последовательность скрытой, до начала вмешательства
Реализация	Лица, формирующие случайное распределение, вовлекающие участников и распределяющие участников по группам
Слепой метод (маскировка)	Осведомлены ли участники, лица, назначающие вмешательства, и лица, оценивающие исходы, о распределениях по группам. Если маскировка осуществлена, необходимо указать, каким образом оценивалось ее достижение
Статистические методы	Статистические методы, применяемые для сравнения групп при оценке первичных исходов; методы для дополнительных анализов, таких как анализы подгрупп и скорректированный анализ.
Результаты	
Поток участников	Поток участников на каждой стадии. В частности, для каждой группы представляется отчет о количестве участников, распределенных случайно, получающих назначенное лечение, прошедших протокол исследования и включенных в анализ первичных результатов.
Комплектование состава участников	Даты, определяющие периоды комплектования состава участников и исполнения
Исходные данные	Исходные демографические и клинические характеристики каждой группы
Число проанализированных	Число участников в каждой группе, включенных в каждый анализ. Является ли проводимый анализ анализом «намерения лечить»
Исходы и оценка	Для каждого первичного и вторичного исхода суммарные результаты в каждой группе, предполагаемый размер эффекта и его точность (например, 95% достоверный интервал)
Вспомогательный анализ	Обращение к многообразию посредством сообщения о других проведенных анализах, включая подгрупповые и скорректированные анализы с указанием того, какие из них были заранее заданы, а какие – исследовательские.
Неблагоприятные события	Все значимые неблагоприятные события и побочные эффекты в каждой группе вмешательства
Комментарии	
Интерпретация	Интерпретация результатов, принимающая во внимание гипотезы исследования, источники возможных отклонений и неточностей и риски, связанные с многообразием анализов и исходов
Обобщение	Обобщение (внешняя достоверность) результатов исследования
Общие доказательства	Общая интерпретация результатов в контексте текущих данных

Перепечатано из Moher D, et al: The CONSORT Statement: Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. JAMA 285:1987-1991, 2001

Реализация протоколов

Разработка протоколов интенсивной терапии и *внедрение* изменений в практику очень различаются между собой. Разработка основана на обзоре данных, решении о применимости и определении силы доказательств, как было упомянуто ранее. Однако внедрение протоколов является *реальным процессом* и делает необходимым взаимодействие и сотрудничество всех членов команды ОИТ. Некоторыми из наиболее важных понятий, которые необходимо учесть до внедрения нового протокола, являются обучение, определение целей, сбор данных, анализ противоречий и измерение эффекта.

Нельзя недооценивать важность вдумчивого отбора мультидисциплинарной рабочей группы для оценки стратегии развития и внедрения протоколов интенсивной терапии. Наиболее часто такие группы включают руководителей врачебного и сестринского звена, так же как и профессионалов вспомогательного профиля (в зависимости от протокола), например специалистов по респираторной поддержке, лечебному питанию, фармацевтов и физиотерапевтов. В частности, для ОИТ хирургического профиля руководство врачебного звена должно быть представлено как членами реанимационной бригады, так и хирургами общего профиля.

Пассивные методы обучения, такие как дидактика и распространение протоколов среди сотрудников, в большинстве случаев показали свою неэффективность во внедрении новых стратегий.[63-65] Изменения в поведении врачей требуют внедрения программ поддержки, диалога и обсуждений. Протоколы, интегрируемые в виде компьютеризированных алгоритмов, таких как предупреждения, напоминания и предложения, формируются в случаях, когда их польза доказана.[64] Обучение должно быть нацелено на ключевые моменты, такие как доказательства, обосновывающие изменения во врачебной практике, преимущества новых парадигм лечения и совместимость нового протокола с существующей практикой.

Задачи и цели обычно взаимосвязаны, хотя отличаются по определению. *Задачи часто* представляют собой текущие значения показателей и обычно имеют определенные ограничения, выход за рамки которых позволяет говорить о несоблюдении протокола. *Цели* определяют реальные результаты, предположительно достижимые, когда задачи удовлетворяют требованиям. Примерами *задач* являются поддержание уровня глюкозы на уровне 8,3 *ммоль/л* и ниже, поднятие головного конца кровати на 30° и более, назначение антибиотиков в течение 3 *ч* после появления симптомов и поддержание инспираторного плато при искусственной вентиляции легких на уровне ниже 30 *см вод. ст.* Примерами *целей* являются снижение частоты инфицирования ран грудины, снижение частоты вентилятор-ассоциированной пневмонии, замедление прогрессирования сепсиса в септический шок и снижение вентилятор-ассоциированного повреждения легких. Задачи и цели должны быть определены в самом начале, таким образом, чтобы анализ соответствия протокола и его эффективность могли быть объективно оценены.

Протоколы отделений интенсивной терапии

В этом разделе внимание будет сфокусировано на трех протоколах, применяемых в настоящее время в отделениях интенсивной терапии. Определение частного алгоритма лечения не является конечной целью, а больше иллюстрирует собой процесс, через который прошли разные группы исследователей в разработке наилучших методов лечения. Каждый из представленных разделов демонстрирует различные аспекты развития протокола и его реализации.

Контроль гликемии

С момента выхода исторического «Левенского»* исследования было опубликовано несколько сотен протоколов, внедряющих жесткий гликемический контроль (ЖГК) (см. Гл. 91).[12] Более того, это единственное исследование изменило стандарты лечения в блоках интенсивной терапии хирургического профиля, а ЖГК по настоящее время заимствуется различными профессиональными сообществами.[66,67] Наилучший способ достижения эугликемии является предметом споров, и, учитывая условия собственной инфраструктуры, группа должна определить протокол, который будет работать в данных условиях. Наглядным примером рациональной разработки протокола может быть опыт Стамфордского госпиталя (Рис. 92-1).[68] Хотя действующий, рекомендованный этой группой протокол может отличаться от других, процесс разработки и предпринятые шаги следует рассматривать в качестве модели для желающих осуществить подобную работу. Вначале формулируется проблема (например, «гипергликемия сопровождается повышенной госпитальной смертностью»). Был проведен обзор тематической литературы, а также осуществлено подтверждение проблемы. Система была настроена на точное определение масштаба проблемы в данном учреждении, измерение соответствующих переменных и оценку исходов. Мультидисциплинарная команда выполнила задачу согласно рекомендуемому протоколу для устранения проблемы. В результате было осуществлено успешное внедрение протокола, и проведен статистический анализ для подтверждения его эффективности.

Трансфузия

Установлено, что примерно одной трети пациентов, поступающих в блоки интенсивной терапии в США, осуществляется трансфузия крови (см. Гл. 55).[69,70] Хотя этиология анемий у пациентов в критических состояниях определяется многими факторами и не всегда известна, необходимость внедрения протоколов ее лечения становится очевидной.[71-73] Риск обусловленных трансфузией инфекций снизился, но все же существует. Но что стало более явным, так это количество неинфекционных осложнений, включая острое поражение легких и изменения иммунного статуса.[74,75] Накопление этих негативных данных привело к забвению ранее повсеместно принятого правила «10/30»**, впервые предложенного в 1942 г.[76] Каким образом врачи отделений интенсивной терапии определяют соответствующие трансфузионные «триггеры»?

---

* Левенский университет *(Прим. пер.)*

** Правило, устанавливающее показания к трансфузии эритроцитов как уровень гемоглобина ниже 10 *г/дл* (т.е. 100 *г/л*) и показатель гематокрита ниже 30% *(Прим. гл. ред. пер.)*

Протокол ОИТ для контроля гликемии

Утверждено Комитетом ОРИТ 01/02/2003
Последние изменения внесены Мультидисциплинарным комитетом ОРИТ 26/09/2003

Обоснование

Гипергликемия в значительной степени сопровождается повышением госпитальной смертности, а также системной органной дисфункцией у больных с тяжелыми заболеваниями

Цель

Целью данного протокола является поддержание глюкозы в плазме < 7,8 ммоль/л

Мониторинг

Уровни глюкозы определяются в пробах крови или с помощью тестовых полосок из пальца в следующем порядке работы

Диета	Частота контроля
Голод	каждые 6 ч: 6:00, 12:00, 18:00, 24:00
Обычное питание	час до еды и перед сном (вечером)
Зондовое питание, полное парентеральное питание	через 6 ч

Для большинства пациентов оценка уровня глюкозы в 6:00 может быть получена из утреннего биохимического анализа крови. Если глюкоза < 7,8 в течение двух следующих друг за другом дней без лечения, уровни глюкозы можно контролировать 2 раза/сут (6:00 и 20:00)

Лечение гипергликемии

Уровень глюкозы	Действие (доза инсулина п/к)
<140	Не требуется
140–169	3 Ед простого инсулина, контроль через 3 ч
170–199	4 Ед простого инсулина, контроль через 3 ч
200–249	6 Ед простого инсулина, контроль через 3 ч
250–299	8 Ед простого инсулина, контроль через 3 ч
300+	10 Ед простого инсулина, контроль через 3 ч

*Если уровень глюкозы превышает 11,1 в двух последовательных измерениях, следует начать постоянную инфузию инсулина. Для всех больных, получающих инсулин, требуется возможность контроля глюкозы каждый час по пробам тест полосками или в плазме крови. Руководством к действию является скользящая приведенная ранее шкала: она может быть изменена, если пациенту требуется какая-то интенсивная терапия.

Проведение инфузии инсулина

1. Начальная скорость введения инсулина

Уровень глюкозы	Доза инсулина
200–249	4 Ед/ч
250–299	6 Ед/ч
300–399	8 Ед/ч
400+	10 Ед/ч

Важные моменты

*Все пациенты, получающие постоянную инфузию инсулина, должны постоянно получать растворы глюкозы внутривенно (5% раствор декстрозы или полное парентеральное питание) или энтеральное питание.

*Инфузия инсулина прекращается, если пациент должен покинуть ОРИТ для проведения диагностических исследований, а также перед переводом из ОРИТ

2. Дальнейшее ведение на основе контроля каждый час[1]

Уровень глюкозы	Доза инсулина
<7,8	Прекращение инфузии или введение минимальной дозы для предупреждения «эффекта отдачи»
140–169	2 Ед/ч
170–199	3 Ед/ч
200–249	6 Ед/ч
350–399	8 Ед/ч
400+	10 Ед/ч

Если такое лечение не приводит к снижению уровня глюкозы пациента, вызовите дежурного врача

[1]В этой таблице в оригинале допущена опечатка, исправленная нами по приведенному авторами первоисточнику (Прим. ред. пер.)

Рис. 92-1 Пример рациональной разработки протокола. *(Перепечатано из Krinsley JS: Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. Mayo Clin Proc 79:992-1000, 2004.)*

Наилучшие доказательства в отношении эффективности трансфузии эритроцитов пациентам в критических состояниях получены Канадской группой исследования терапии критических состояний (Canadian Critical Care Trials Group).[38] Пациенты, ведение которых осуществлялось согласно стратегии ограниченной трансфузии (поддержание гемоглобина на уровне 70-90 *г/л* с трансфузионным триггером 70 *г/л*), имели эквивалентные исходы (с тенденцией к улучшению прогноза), сравнимые с либеральной трансфузионной стратегией (поддержание гемоглобина на уровне 100-120 *г/л* с трансфузионным триггером 70 *г/л*). С этого времени было проведено два мультицентровых исследования, направленных на оценку трансфузионной терапии.

Исследование ABC (Anemia and Blood transfusion in Critically ill patients) исследовало риски и преимущества трансфузий в многочисленной европейской популяции.[77] Авторам удалось показать положительную корреляцию между проведением любой гемотрансфузии и 28-дневной летальностью (22,7% против 17,1%, P=0,02). Более того, риск летального исхода повышался с увеличением объема трансфузии. Второе исследование, CRIT, провело подобный анализ в США.[70] И вновь было показано, что трансфузия независимо сопровождалась смертностью, а трансфузия большого количества клеток крови – повышенной смертностью.

Однако внедрение трансфузионных протоколов требует больше, чем поверхностного понимания литературных источников. Как было рассмотрено ранее, внедрение протоколов требует понимания инфраструктуры, организации мультидисциплинарной команды, систематической классификации литературы и способов измерения эффектов и вариабельности на практике. После обзора литературы по данной теме приходит осознание того, что совершенствование трансфузионных «протоколов» не имеет смысла без обращения к стратегии комплексной консервации крови. Этот пункт не рассматривается при разработке протоколов. Конечный результат внедрения протоколов может оказаться нелогичным, если не учитываются вмешивающиеся переменные. Такими переменными, влияющими на риск трансфузии, но не являющимися ограничениями, являются: вклад флеботомии[72,78], неадекватные методики сохранения эритроцитов[79,80] и невнимательное отношение к должным фармакологическим гемостатическим препаратам.[81] Один из наиболее последовательных и логичных планов, направленный на решение этой задачи, был опубликован, и его следует применять в качестве модели надлежащего внедрения протокола.[82]

Отлучение от механической вентиляции

Существует лишь несколько основанных на процессе вмешательств, проводимых в ОИТ, которые изучены более тщательно, чем отлучение от механической вентиляции (см. Гл. 91 и 93). Действительно, протоколы в данной сфере тестируются и утверждаются, кульминацией чего являются основанные на доказательной медицине рекомендации.[83-88] Имеется множество данных, включая три крупных рандомизированных контролируемых исследования, которые продемонстрировали снижение продолжительности механической вентиляции, поэтому специалисты по интенсивной терапии будут недобросовестными, если в настоящее время они не имеют на местах протоколов по данной проблеме.[41,89,90] Однако причина, по которой протоколам отлучения от механической вентиляции отводится главное место, заключается в том, что они иллюстрируют критические пункты, которые следует понимать при разработке протокола: вне зависимости от дизайна и вовлеченности персонала, любой протокол, предназначенный для блоков интенсивной терапии, в конечном счете потерпит неудачу, если не будут учтены и включены в протокол ограничивающие факторы. Что касается механической вентиляции в блоках интенсивной терапии, одним из ограничивающих факторов являются седация и аналгезия. При отсутствии увязки отлучения от механической вентиляции и прекращения седации эффективность и успешность протокола могут оказаться под угрозой.[40,91]

Будущее протоколизированной медицины

Одним из наиболее частых барьеров внедрения и утверждения протоколов является их принятие практикующими врачами. Как было упомянуто ранее в главе, несистемный опыт часто является врагом практики, основанной на доказательной медицине. В настоящее время некоторые группы исследователей начинают рассматривать вариант полного устранения человеческого фактора из процесса принятия решений и возложения функции оценки на компьютеры и портативные устройства.[86,92-95] Однако еще бóльшее значение имеют понимание врачами текущих технологий и последних литературных данных, оценка ограничений и способность слаженно и непрерывно отслеживать эти элементы и исходы в прагматичной манере, а также то, будут ли эти факторы направлены на разработку оптимальных практических руководств.[96] Ряд исследовательских групп уже начали проведение таких обозрений в некоторых областях, таких как травматическое повреждение головного мозга,[97] нутриционная поддержка,[98] контроль гликемии[99] и седация/аналгезия.[100] «Не стала ли интенсивная терапия слишком сложной, чтобы продолжать полагаться на способность врача сортировать и интерпретировать тысячи данных, которые следует учитывать каждый день?» – вот основной вопрос, на который следует дать ответ.

Хотя протоколы неизбежно снижают вариабельность в медицинской практике, они не относятся к многогранному подходу в лечении в ОИТ. Некоторые рекомендуют методическую разработку технологических карт скорее для напоминания членам команды о множестве целей в отношении каждого пациента, а не для увеличения количества протоколов. Примером является мнемоническое сочетание FAST HUG, разработанное Vincent[101]:

F – Питание
A – Аналгезия
S – Седация
T – Тромбопрофилактика
H – Приподнимание головного конца кровати
U – Профилактика стрессовых язв
G – Контроль уровня глюкозы

Каждый компонент мнемонического правила следует применять у каждого пациента каждый день. Тогда как протоколы могут относиться и применяться в любой системе, технологические карты предупреждают недосмотры во врачебной практике.

Заключение

Разработка протокола и его внедрение являются сложным и трудоемким процессом. Для надлежащего внедрения всех аспектов протокола необходимы мультидисциплинарная команда и специальный обучающий план. Хотя во главе процесса стоит доказательная медицина и необходим детальный анализ литературных данных, не следует игнорировать клиническую проницательность и отдельные случаи. Протоколы разрабатываются для широких масс, а для выявления пациентов, у которых

их выполнение не применимо, необходимы внимательные и образованные специалисты. Протоколы также позволяют стандартизировать исследовательские протоколы и свести к минимуму вмешивающиеся переменные. Ключом к успешному применению протоколов является способность оценить эффект конкретного протокола и адаптировать его надлежащим образом. Несомненно, будущее интенсивной терапии связано с увеличением числа протоколов, основанных на доказательной медицине. Вероятно, данные протоколы будут сопряжены с различными компьютерами и портативными устройствами. Это поможет обеспечить полное соответствие и более легкую интерпретацию большого количества ежедневно получаемой информации. Специалистам по интенсивной терапии будет необходимо знать, какие из пациентов подходят для подобного рода вмешательств, а полнота лечения пациента будет оцениваться с помощью контрольных карт.

Литература

1. Angus DC, Kelley MA, Schmitz RJ, et al: Caring for the critically ill patient: Current and projected workforce requirements for care of the critically ill and patients with pulmonary disease: Can we meet the requirements of an aging population? JAMA 284:2762-2770, 2000.
2. Cooper RA, Getzen TE, McKee HJ, Laud P: Economic and demographic trends signal an impending physician shortage. Health Aff (Millwood) 21:140-154, 2002.
3. Kelley MA, Angus D, Chalfin DB, et al: The critical care crisis in the United States: A report from the profession. Chest 125:1514-1517, 2004.
4. Holcomb BW, Wheeler AP, Ely EW: New ways to reduce unnecessary variation and improve outcomes in the intensive care unit. Curr Opin Crit Care 7:304-311, 2001.
5. Gutsche JT, Kohl BA: Who should care for intensive care unit patients? Crit Care Med 35:S18-S23, 2007.
6. Wood KA, Angus DC: Reducing variation and standardizing practice in the intensive care unit. Curr Opin Crit Care 7:281-283, 2001.
7. Lohr KN, Schroeder SA: A strategy for quality assurance in Medicare. N Engl J Med 322:707-712, 1990.
8. Morrison I, Smith R: The future of medicine. BMJ 309:1099-1100, 1994.
9. Giannakakis IA, Haidich AB, Contopoulos-Ioannidis DG, et al: Citation of randomized evidence in support of guidelines of therapeutic and preventive interventions. J Clin Epidemiol 55:545-555, 2002.
10. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 344:699-709, 2001.
11. Berenholtz SM, Dorman T, Ngo K, Pronovost PJ: Qualitative review of intensive care unit quality indicators. J Crit Care 17:1-12, 2002.
12. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med 345:1359-1367, 2001.
13. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al: Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: A randomized controlled trial. JAMA 288:2827-2835, 2002.
14. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 288:862-871, 2002.
15. Cook DJ, Meade MO, Hand LE, McMullin JP: Toward understanding evidence uptake: Semirecumbency for pneumonia prevention. Crit Care Med 30:1472-1477, 2002.
16. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al: Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. JAMA 282:1458-1465, 1999.
17. Schunemann HJ, Fretheim A, Oxman AD: Improving the use of research evidence in guideline development: 9. Grading evidence and recommendations. Health Res Policy Syst 4:21, 2006.
18. Lohr KN, Eleazer K, Mauskopf J: Health policy issues and applications for evidence-based medicine and clinical practice guidelines. Health Policy 46:1-19, 1998.
19. Lohr KN: Medicare: A Strategy for Quality Assurance, Vol. 1. Washington, DC, National Academy Press, 1990.
20. McMillan TR, Hyzy RC: Bringing quality improvement into the intensive care unit. Crit Care Med 35:S59-S65, 2007.
21. Garland A: Improving the ICU: part 2. Chest 127:2165-2179, 2005.
22. Hyde JC: Theoretical foundations of TQM and CQI: or, does quality really have its own theory? Top Health Inf Manage 18:60-67, 1998.
23. Revere L, Black K: Integrating Six Sigma with total quality management: A case example for measuring medication errors. J Healthcare Manag 48:377-391; discussion 392, 2003.
24. Chen LM, Martin CM, Keenan SP, Sibbald WJ: Patients readmitted to the intensive care unit during the same hospitalization: Clinical features and outcomes. Crit Care Med 26:1834-1841, 1998.
25. Cooper GS, Sirio CA, Rotondi AJ, et al: Are readmissions to the intensive care unit a useful measure of hospital performance? Med Care 37:399-408, 1999.
26. Metnitz PG, Fieux F, Jordan B, et al: Critically ill patients readmitted to intensive care units—lessons to learn? Intensive Care Med 29:241-248, 2003.
27. Rosenberg AL, Watts C: Patients readmitted to ICUs*: A systematic review of risk factors and outcomes. Chest 118:492-502, 2000.
28. Pronovost PJ, Nolan T, Zeger S, et al: How can clinicians measure safety and quality in acute care? Lancet 363:1061-1067, 2004.
29. Chan PK, Fischer S, Stewart TE, et al: Practising evidence-based medicine: The design and implementation of a multidisciplinary team-driven extubation protocol. Crit Care 5:349-354, 2001.
30. Nolan TW: Understanding medical systems. Ann Intern Med 128:293-298, 1998.
31. Nelson EC, Splaine ME, Batalden PB, Plume SK: Building measurement and data collection into medical practice. Ann Intern Med 128:460-466, 1998.
32. Berwick DM: Developing and testing changes in delivery of care. Ann Intern Med 128:651-656, 1998.
33. O'Connor GT, Plume SK, Olmstead EM, et al: A regional intervention to improve the hospital mortality associated with coronary artery bypass graft surgery. The Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. JAMA 275:841-846, 1996.
34. Namen AM, Ely EW, Tatter SB, et al: Predictors of successful extubation in neurosurgical patients. Am J Respir Crit Care Med 163:658-664, 2001.
35. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al: Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. Ann Intern Med 129:433-440, 1998.
36. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 345:1368-1377, 2001.
37. Bernard GR, Margolis BD, Shanies HM, et al: Extended evaluation of recombinant human activated protein C United States Trial (ENHANCE US): A single-arm, phase 3B, multicenter study of drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis. Chest 125:2206-2216, 2004.
38. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med 340:409-417, 1999.
39. Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM, et al: Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Crit Care Med 27:2346-2350, 1999.
40. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB: Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. N Engl J Med 342:1471-1477, 2000.
41. Kollef MH, Shapiro SD, Silver P, et al: A randomized, controlled trial of protocol-directed versus physician-directed weaning from mechanical ventilation. Crit Care Med 25:567-574, 1997.
42. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. N Engl J Med 342:1301-1308, 2000.
43. Nazer LH, Chow SL, Moghissi ES: Insulin infusion protocols for critically ill patients: A highlight of differences and similarities. Endocr Pract 13:137-146, 2007.
44. Kelly JL, Hirsch IB, Furnary AP: Implementing an intravenous insulin protocol in your practice: Practical advice to overcome clinical, administrative, and financial barriers. Semin Thorac Cardiovasc Surg 18:346-358, 2006.
45. Atkins D, Best D, Briss PA, et al: Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 328:1490, 2004.
46. The periodic health examination. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. CMAJ 121:1193-1254, 1979.
47. Concato J, Shah N, Horwitz RI: Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. N Engl J Med 342:1887-1892, 2000.
48. McKee M, Britton A, Black N, et al: Methods in health services research: Interpreting the evidence: Choosing between randomised and non-randomised studies. BMJ 319:312-315, 1999.
49. Moher D, Schulz KF, Altman D: The CONSORT statement: Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. JAMA 285:1987-1991, 2001.
50. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, et al: Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations. I. Critical appraisal of existing approaches. The GRADE Working Group. BMC Health Serv Res 4:38, 2004.
51. Schünemann HJ, Best D, Vist G, Oxman AD: Letters, numbers, symbols and words: How to

communicate grades of evidence and recommendations. CMAJ 169:677-680, 2003.
52. Chalmers TC, Celano P, Sacks HS, Smith H Jr: Bias in treatment assignment in controlled clinical trials. N Engl J Med 309:1358-1361, 1983.
53. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG: Empirical evidence of bias: Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. JAMA 273:408-412, 1995.
54. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al: Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Control Clin Trials 17:1-12, 1996.
55. Verhagen AP, de Vet HC, de Bie RA, et al: The Delphi list: A criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. J Clin Epidemiol 51:1235-1241, 1998.
56. Cochrane WG: The combination of estimates from different experiments. Biometrics 10:101-129, 1954.
57. Sterne JA, Gavaghan D, Egger M: Publication and related bias in meta-analysis: Power of statistical tests and prevalence in the literature. J Clin Epidemiol 53:1119-1129, 2000.
58. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG: Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 327:557-560, 2003.
59. Evidence-based medicine: A new approach to teaching the practice of medicine. Evidence–Based Medicine Working Group. JAMA 268:2420-2425, 1992.
60. Rothwell PM: External validity of randomised controlled trials: «to whom do the results of this trial apply?" Lancet 365:82-93, 2005.
61. Cone DC, Lewis RJ: Should this study change my practice? Acad Emerg Med 10:417-422, 2003.
62. Lohr KN: Rating the strength of scientific evidence: Relevance for quality improvement programs. Int J Qual Health Care 16:9-18, 2004.
63. Davis D, O'Brien MA, Freemantle N, et al: Impact of formal continuing medical education: Do conferences, workshops, rounds, and other traditional continuing education activities change physician behavior or health care outcomes? JAMA 282:867-874, 1999.
64. Hunt DL, Haynes RB, Hanna SE, Smith K: Effects of computer-based clinical decision support systems on physician performance and patient outcomes: A systematic review. JAMA 280:1339-1346, 1998.
65. Grimshaw JM, Shirran L, Thomas R, et al: Changing provider behavior: An overview of systematic reviews of interventions. Med Care 39:II2-45, 2001.
66. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 32:858-873, 2004.
67. Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED Jr, et al: American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. Endocr Pract 10(Suppl 2):4-9, 2004.
68. Krinsley JS: Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. Mayo Clin Proc 79:992-1000, 2004.
69. Wallace EL, Churchill WH, Surgenor DM, et al: Collection and transfusion of blood and blood components in the United States, 1992. Transfusion 35:802-812, 1995.
70. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al: The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill—current clinical practice in the United States. Crit Care Med 32:39-52, 2004.
71. Corwin HL, Krantz SB: Anemia of the critically ill: «Acute» anemia of chronic disease. Crit Care Med 28:3098-3099, 2000.
72. Corwin HL, Parsonnet KC, Gettinger A: RBC transfusion in the ICU. Is there a reason? Chest 108:767-771, 1995.
73. Rodriguez RM, Corwin HL, Gettinger A, et al: Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness. J Crit Care 16:36-41, 2001.
74. Eder AF, Chambers LA: Noninfectious complications of blood transfusion. Arch Pathol Lab Med 131:708-718, 2007.
75. Twomley KM, Rao SV, Becker RC: Proinflammatory, immunomodulating, and prothrombotic properties of anemia and red blood cell transfusions. J Thromb Thrombolysis 21:167-174, 2006.
76. Adams RC, Lundy JS: Anesthesia in cases of poor surgical risk: Some suggestions for decreasing the risk. Surg Gynecol Obstet 74:1011-1019, 1942.
77. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al: Anemia and blood transfusion in critically ill patients. JAMA 288:1499-1507, 2002.
78. Smoller BR, Kruskall MS: Phlebotomy for diagnostic laboratory tests in adults: Pattern of use and effect on transfusion requirements. N Engl J Med 314:1233-1235, 1986.
79. Eng J, Kay PH, Murday AJ, et al: Postoperative autologous transfusion in cardiac surgery: A prospective, randomised study. Eur J Cardiothorac Surg 4:595-600, 1990.
80. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP: Transfusion medicine. Second of two parts—blood conservation. N Engl J Med 340:525-533, 1999.
81. Henry DA, Moxey AJ, Carless PA: Antifibrinolytic use for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion. Cochrane Database Syst Rev (1):2003.
82. Rebuck JA: Practical considerations when developing guidelines for managing critical bleeding. Pharmacotherapy 27:103S-109S, 2007.
83. Dojat M, Brochard L, Lemaire F, Harf A: A knowledge-based system for assisted ventilation of patients in intensive care units. Int J Clin Monit Comput 9:239-250, 1992.
84. East TD, Heermann LK, Bradshaw RL, et al: Efficacy of computerized decision support for mechanical ventilation: Results of a prospective multi-center randomized trial. Proc AMIA Symp 251-255, 1999.
85. Ely EW, Meade MO, Haponik EF, et al: Mechanical ventilator weaning protocols driven by no physician health-care professionals: Evidence-based clinical practice guidelines. Chest 120:454S-463S, 2001.
86. Lellouche F, Mancebo J, Jolliet P, et al: A multicenter randomized trial of computer-driven protocolized weaning from mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med 174:894-900, 2006.
87. Burns SM, Earven S, Fisher C, et al: Implementation of an institutional program to improve clinical and financial outcomes of mechanically ventilated patients: One-year outcomes and lessons learned. Crit Care Med 31:2752-2763, 2003.
88. MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW Jr, et al: Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: A collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. Chest 120:375S-395S, 2001.
89. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, et al: Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. N Engl J Med 335:1864-1869, 1996.
90. Marelich GP, Murin S, Battistella F, et al: Protocol weaning of mechanical ventilation in medical and surgical patients by respiratory care practitioners and nurses: Effect on weaning time and incidence of ventilator-associated pneumonia. Chest 118:459-467, 2000.
91. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, et al: Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. Crit Care Med 27:2609-2615, 1999.
92. Morris AH: Rational use of computerized protocols in the intensive care unit. Crit Care 5:249-254, 2001.
93. Vogelzang M, Zijlstra F, Nijsten MW: Design and implementation of GRIP: A computerized glucose control system at a surgical intensive care unit. BMC Med Inform Decis Mak 5:38, 2005.
94. Clemmer TP: Computers in the ICU: Where we started and where we are now. J Crit Care 19:201-207, 2004.
95. Bates DW, Gawande AA: Improving safety with information technology. N Engl J Med 348:2526-2534, 2003.
96. Provencio JJ: Lessons from the medical and surgical ICU. Cleve Clin J Med 71(Suppl 1):S19-S21, 2004.
97. Tisdall MM, Smith M: Multimodal monitoring in traumatic brain injury: Current status and future directions. Br J Anaesth 99:61-67, 2007.
98. Barr J, Hecht M, Flavin KE, et al: Outcomes in critically ill patients before and after the implementation of an evidence-based nutritional management protocol. Chest 125:1446-1457, 2004.
99. McMullin J, Brozek J, Jaeschke R, et al: Glycemic control in the ICU: A multicenter survey. Intensive Care Med 30:798-803, 2004.
100. Payen JF, Chanques G, Mantz J, et al: Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: A prospective multicenter patient-based study. Anesthesiology 106:687-695; quiz 891-892, 2007.
101. Vincent JL: Give your patient a fast hug (at least) once a day. Crit Care Med 33:1225-1229, 2005.

Salvatore Grasso, Luciana Mascia и V. Marco Ranieri
Перевод К.Н. Храпова
Редактор перевода В.А. Мазурок

93 Респираторная поддержка

Ключевые моменты

1. Острая дыхательная недостаточность, требующая вентиляционной поддержки, развивается в том случае, если патологический процесс или фармакологическая терапия (а) нарушают способность дыхательных мышц создавать достаточное давление – Pmus; (б) увеличивают потребность в вентиляции выше возможности дыхательной мускулатуры; (с) увеличивают работу дыхания.
2. Вентилятор-индуцированное повреждение легких (ventilator-induced lung injury [VILI]) служит «двигателем» развития синдрома полиорганной недостаточности (СПОН).
3. У здоровых людей, находящихся в состоянии покоя, конечно-экспираторный объем легких (end-expiratory lung volume [EELV]) приблизительно равен объему легких в точке эластического равновесия дыхательной системы (функциональная остаточная емкость [ФОЕ], functional residual capacity [FRC]). Когда же доступное для выдоха время оказывается меньше времени, необходимого для пассивного выдоха до уровня FRC, развивается воздушная ловушка. В результате альвеолярное давление в конце выдоха остается положительным, что приводит к появлению «динамической гиперинфляции», и это положительное давление в конце выдоха называют внутренним PEEP (positive end-expiratory alveolar pressure [PEEP, PEEPi]), или ауто-PEEP.
4. Острое повреждение легких (ОПЛ)/острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) характеризуется изменением механических свойств системы дыхания, наиболее характерными признаками являются уменьшенная ФОЕ [FRC] и сниженный статический комплайнс системы дыхания. Анализ инспираторной кривой объем-давление системы дыхания применяется у пациентов с ОПЛ/ОРДС как средство оценки их состояния и динамики заболевания, а также – для оптимизации использования PEEP и искусственной вентиляции легких (ИВЛ).
5. В исследование ARDSNet планировали включить 1000 пациентов, но набор больных был остановлен после включения 861 пациента, когда промежуточный анализ показал, что летальность в группе, в которой проводилась протективная ИВЛ, была ниже на 22% по сравнению с контрольной группой. Снижение летальности при использовании ИВЛ с дыхательным объемом 6 *мл/кг* (идеальной массы тела) обнаружили во всех группах пациентов, включая больных с сепсисом или без него, а также в группах с различной степенью легочной дисфункции, оцениваемой с помощью измерения растяжимости системы дыхания.
6. В настоящее время оптимальный уровень PEEP и лучший метод его подбора для больных с ОРДС и ОПЛ окончательно не установлены. Применение прон-позиции, как было продемонстрировано, приводит к улучшению оксигенации у пациентов с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью, но выживаемость при этом не улучшается, поэтому эта терапевтическая опция может рассматриваться только для пациентов с рефрактерной гипоксемией. Аналогично, применение оксида азота приводит к улучшению оксигенации у пациентов с ОРДС, но влияния на летальность выявлено не было. Таким образом, ингаляция оксида азота не может быть рекомендована для рутинного лечения ОПЛ/ОРДС, но как терапия спасения может использоваться у пациентов с рефрактерной гипоксемией.
7. Применение неинвазивной вентиляции в режиме поддержки давлением (PSV) (для уменьшения нагрузки на дыхательную мускулатуру и увеличения дыхательного объема [VT]) и PEEP (для снижения пороговой инспираторной нагрузки на дыхательную мускулатуру, вызванной внутренним PEEP) в ранний период обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) снижает частоту интубаций трахеи, количество осложнений, госпитальную летальность и длительность госпитализации.
8. Было показано, что использование неинвазивных методов, таких как вентиляция с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (CPAP) и неинвазивная вентиляция с перемежающимся положительным давлением (NIPPV), приводит к снижению необходимости интубации трахеи и улучшению исходов лечения у пациентов с острым кардиогенным отеком легких (acute cardiogenic pulmonary edema [ACPE]). Некоторые авторы предполагают, что неинвазивную вентиляцию в режиме CPAP следует рассматривать в качестве лечения «первой линии» у пациентов с кардиогенным отеком легких, поскольку этот режим менее дорогостоящий и проще в использовании, при равной его эффективности по сравнению с NIPPV. Однако у гиперкапнических пациентов с кардиогенным отеком легких может быть более предпочтителен режим NIPPV.

Определения

Целью вентиляции является генерирование потока и объема для обеспечения адекватной альвеолярной вентиляции при минимальной работе дыхания. Сокращение дыхательных мышц обеспечивает «силу», необходимую для обеспечения вентиляции. Диафрагмальный нерв регулирует распределение по времени и интенсивность этой силы, интегрируя входящие сигналы с хеморецепторов, с рецепторов растяжения легочной ткани, изменения метаболических потребностей и т.д. Во время «спонтанного дыхания» дыхательные мышцы создают давление (Pmus), которое генерирует поток, преодолевающий сопротивление системы дыхания, и объем, преодолевающий эластические свойства системы дыхания. С учетом этих обстоятельств акт спонтанного дыхания может быть описан в любой момент времени следующим образом:

$$Pmus = Pres + Pel, \quad (1)$$

где, Pres обозначает резистивное давление, которое является функцией потока (Pres = поток × сопротивление); Pel обозначает давление эластической отдачи, которое является функцией объема (Pel = объем × эластичность). Допуская, что сопротивление и эластичность являются линейными величинами, уравнение 1 становится:

Pmus = (поток × сопротивление) + (объем × эластичность) (2)

Острая дыхательная недостаточность, требующая вентиляционной поддержки, развивается в том случае, если патологический процесс или фармакологическая терапия (1) повреждают способность дыхательных мышц генерировать достаточное Pmus; (2) увеличивают вентиляционную потребность выше возможностей дыхательной мускулатуры или (3) увеличивают работу, связанную с обеспечением вдоха. Создание «положительного» давления (т.е. давления выше атмосферного) в дыхательных путях пациента во время инспираторной фазы является главным методом обеспечения «вспомогательного дыхания» и восстановления адекватной вентиляции. Результирующий градиент давления между открытыми дыхательными путями пациента и альвеолами генерирует «положительный» поток (т.е. направленный от вентилятора к пациенту). Экспираторная фаза, которая является пассивной, зависит от конечно-инспираторного градиента между альвеолярным давлением (которое является положительным, вследствие давления эластической отдачи, накопленного дыхательной системой в течение инспираторной фазы) и давлением в открытых дыхательных путях. Вследствие этих обстоятельств, давление в дыхательных путях пациента (Pao) включает давление, которое генерирует вентилятор (Pappl), плюс давление, которое создается сокращением дыхательной мускулатуры в соответствиие со следующим уравнением:

Pmus + Pappl = (поток × сопротивление) + (объем × эластичность) (3)

На основании относительного вклада Pmus, обеспеченного пациентом, в общее давление, создаваемое в дыхательных путях пациента, режимы вентиляции могут быть описаны как полностью или частично управляемые вентилятором.

- *Респираторная поддержка, полностью управляемая вентил*ятором: собственный дыхательный паттерн пациента замещается вентилятором, а Pmus устраняется седацией и релаксацией дыхательной мускулатуры, вентилятор навязывает поток, объем и/или давление.
- Респираторная поддержка, частично управляемая пациентом: аппарат ИВЛ обеспечивает фиксированный уровень поддержки, а Pmus пациента сохраняется. Аппарат ИВЛ доставляет предустановленные VT/инспираторный поток/Pappl в ответ на инспираторное усилие пациента, а пациент способен устанавливать собственную частоту дыханий и в некоторых случаях также длительность инспираторной и экспираторной фаз, отношение инспираторного времени к общей длительности дыхательного цикла.

Успех в нормализации газообмена, разгрузке дыхательной мускулатуры и устранении диспноэ при использовании режимов с частичной респираторной поддержкой зависит от соответствия установленных параметров вентиляции респираторным потребностям пациента, определяемого термином «взаимодействие пациент – вентилятор».[1]

Режимы искусственной вентиляции легких

Вдохи с положительным давлением, обеспечиваемые аппаратом ИВЛ, могут характеризоваться тремя переменными: (1) триггерная переменная (которая инициирует вдох), (2) лимитирующая переменная (которая управляет доставкой газа) и (3) циклирующая переменная (которая заканчивает вдох). Переменными, которые могут использоваться для инициации вдоха, являются время (при проведении контролируемой механической вентиляции), поток или давление (при проведении вспомогательной механической вентиляции). Доставка газа аппаратом ИВЛ обеспечивается посредством создания потока, объема или давления. Аппарат ИВЛ может переключаться (циклироваться) от вдоха к выдоху посредством достижения предустановленных параметров времени или уровня потока/порогового давления. Эти три переменные, установленные на вентиляторе, воздействуют на три физиологические составляющие, участвующие в дыхании: (1) респираторный драйв, т.е. начало вдоха, (2) вентиляционные потребности (как много потока и объема необходимо, чтобы удовлетворить метаболические потребности) и (3) распределение времени в дыхательном цикле, путем определения длительности вдоха и соотношения времени вдоха к общей продолжительности дыхательного цикла[2].

Респираторная поддержка, полностью управляемая вентилятором (искусственная вентиляция)

Главными характеристиками контролируемой механической вентиляции являются параметры, используемые вентилятором (и установленные медицинским работником) для триггерования и циклирования вдоха во времени. Лимитирующими переменными, управляющими доставкой газа во время искусственной вентиляции, могут быть поток и объем (механическая вентиляция по объему [CMV]) или давление (вентиляция по давлению [PCV]) (Рис. 93-1).

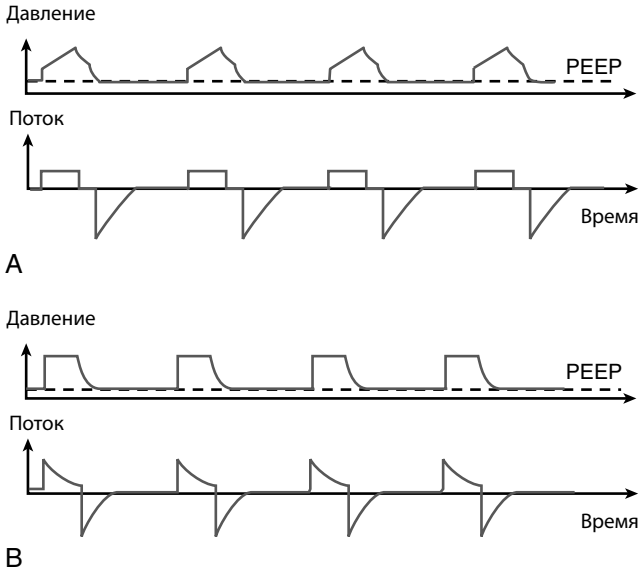


Рис. 93-1 Кривые потока и давления в дыхательных путях при вентиляции в двух основных режимах контролируемой вентиляции с перемежающимся положительным давлением (IPPV). IPPV с управлением по объему (**A**) и по давлению (**B**). PEEP – положительное давление в конце выдоха

В первом случае, вентилятор подает либо постоянный (квадратной формы), либо непостоянный (в большинстве случаев убывающий) поток для доставки предустановленного дыхательного объема (V_T). Поток является независимой переменной (т.е. вентилятор поддерживает предустановленный паттерн потока независимо от импеданса больного), при этом профиль давления в дыхательных путях (Pao) в течение вдувания зависит от механических свойств системы дыхания. Во втором случае вентилятор подает к дыхательным путям пациента предустановленное положительное давление (обычно прямоугольной формы). Следовательно, Pao является независимой переменной, поддерживаемой вентилятором, тогда как доставленный V_T зависит от времени вдоха и механических свойств системы дыхания. Инспираторный поток стартует с максимальных значений, после чего экспоненциально снижается и становится равным нулю, когда заданное на респираторе давление выравнивается с альвеолярным.

Преимущества режимов с управлением по объему или по давлению не обоснованы рандомизированными контролируемыми исследованиями. Режимы вентиляции с управлением по объему более предпочтительны, когда поддержание минутной вентиляции является ключевой задачей, например, у пациентов с черепно-мозговой травмой. Физиологические исследования предполагают более равномерное распределение V_T при использовании вентиляции с управлением по давлению у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) [3].

Недавно в современных вентиляторах предложили контролируемый режим, способный совмещать теоретические преимущества постоянного давления с гарантированной доставкой заданного V_T (вентиляция с целевым объемом и регулируемым давлением, или «volume plus»). Он использует алгоритм закрытой петли, который на основании измерения статической растяжимости системы дыхания изменяет уровень применяемого инспираторного давления от вдоха к вдоху, преследуя равенство доставленного дыхательного объема целевому. Сведения, документирующие преимущества новых режимов вентиляции, отсутствуют.

Респираторная поддержка, частично управляемая пациентом (вспомогательная механическая вентиляция)

Методы частичной респираторной поддержки предназначены для разгрузки дыхательной мускулатуры и устранения диспноэ у пациентов с нарушенным нейро-вентиляторным взаимодействием. Главной особенностью вспомогательной механической вентиляции является то, что вентилятор обеспечивает респираторную поддержку наряду с тем, что Pmus, создаваемое пациентом, сохраняется. Следовательно, пациент способен обеспечивать некоторый вклад в респираторную поддержку. «Степень свободы», которую получает пациент, может включать установку частоты дыханий и выбор дыхательного паттерна (время вдоха, время выдоха, длительность и отношение времени вдоха к длительности дыхательного цикла). Способность нормализовать газообмен, разгрузить дыхательную мускулатуру и устранить диспноэ пациента с помощью режимов с частичной респираторной поддержкой зависит от того, насколько выставленные параметры респираторной поддержки соответствуют вентиляционным потребностям пациента.[1,2,4]

Обоснованием для сохранения активности диафрагмы у критических пациентов, нуждающихся в респираторной поддержке, является уменьшение необходимости седации и релаксации, предотвращение атрофии дыхательной мускулатуры и минимизация побочных кардиоваскулярных эффектов механической вентиляции.[5] Более того, было показано, что по сравнению с полностью контролируемыми режимами частичная респираторная поддержка улучшает вентиляционно-перфузионные (V/Q) отношения за счет восстановления воздушности зависимых областей легких, возможно, благодаря влиянию сокращения диафрагмы. Однако если развивается десинхронизация в паре пациент-вентилятор, это может причинить вред и замедлить отлучение от вентилятора, или то и другое.

Вспомогательная/контролируемая механическая вентиляция

Пациенту разрешено устанавливать его или ее собственную частоту дыханий за счет активации триггера вдоха (как мера безопасности, если нет спонтанных усилий, вентилятор доставляет контролируемые вдохи с предустановленной резервной частотой). Переменной, используемой вентилятором для циклирования вдоха, является время. Лимитирующей переменной, которой управляется доставка газа, может быть поток и объем (вспомогательная/контролируемая механическая вентиляция по объему [A/CMV]) или давление (вспомогательная вентиляция с управлением по давлению [A/PCV]).

Для того чтобы активировать триггер по давлению, пациенту необходимо уменьшить давление в дыхательном контуре до установленного порогового уровня, в то время как при потоковом триггере пациенту необходимо генерировать предустановленную величину инспираторного потока. Инспираторное усилие, необходимое для триггерования вдоха, оценивается приблизительно как 17% и 12% от общего инспираторного усилия, при триггеровании по давлению и потоку, соответственно.

Несколько исследований были посвящены изучению способности A/CMV удовлетворять инспираторным потребностям пациента. Marini и соавт. показали, что во время вдоха, инициированного пациентом, усилие не прекращается с началом доставки газа и общая работа

дыхания при A/CMV может даже превышать работу, выполняемую при спонтанном дыхании.[6] Физиологические исследования продемонстрировали, что синхронность взаимодействия пары пациент-вентилятор при A/CMV существенно зависит от качества триггерного механизма (триггер по давлению или по потоку) и от типа управляемого вдоха (по объему или по давлению): комбинирование триггера по потоку и A/PCV улучшает взаимодействие пациента с вентилятором вследствие создания более высокого пикового инспираторного потока по сравнению с режимом, управляемым по объему.[7]

Однако при применении A/CMV нейро-вентиляционное сопряжение невозможно по определению, и количество работы, выполненной вентилятором, будет уменьшаться за счет инспираторных усилий пациента. В целом этот режим вентиляции плохо переносится бодрствующими пациентами и может приводить к респираторному алкалозу и воздушной ловушке, особенно у пациентов с динамической гиперинфляцией.

Синхронизированная принудительная вентиляция

Синхронизированная принудительная вентиляция (SIMV) позволяет пациенту дышать самостоятельно между предустановленными вспомогательными/управляемыми вдохами. В режиме SIMV контролируемые вдохи могут быть управляемыми по объему или по давлению. Спонтанные вдохи могут в различной степени поддерживаться давлением (см. следующий Раздел). Изменяя частоту принудительных вдохов, можно осуществлять либо практически принудительную вентиляцию, либо полностью самостоятельное дыхание. В отношении взаимодействия пациент-вентилятор SIMV имеет те же ограничения, что и A/CMV.

Вентиляция с поддержкой давлением

В настоящее время вентиляция с поддержкой давлением (PSV) является наиболее популярным методом частичной респираторной поддержки для отлучения пациентов от контролируемых режимов вентиляции либо для вентиляции пациентов, у которых имеется острая дыхательная недостаточность.[8] При использовании PSV спонтанное усилие пациента запускает отклик вентилятора и затем поддерживается постоянным положительным давлением (Pappl; см. уравнение 3). V_T зависит от взаимодействия между Pmus, Pappl и импендансом системы дыхания (см. уравнения 2 и 3). Как следствие, PSV разгружает дыхательную мускулатуру и улучшает взаимодействие между усилиями пациента и V_T, т.е. при инспираторном усилии пациент генерирует больший дыхательный объем, чем при спонтанном дыхании. Способность PSV устранять диспноэ, облегчать мышечное усилие вдоха и улучшать газообмен полностью доказана.[9] Однако в режиме PSV пациент оказывается отчасти неспособным моделировать паттерн дыхания посредством изменения инспираторного усилия.[9]

Переключение от фазы вдоха к фазе выдоха в режиме PSV происходит, когда скорость инспираторного потока уменьшается до предустановленного уровня (который, в зависимости от модели вентилятора, является фиксированным или устанавливается как процент от пикового инспираторного потока). Чувствительность экспираторного триггера может быть фиксирована, а может варьировать от 5 до 90% или от 5 до 25 *л/мин*. Изменение времени нарастания давления в контуре в начале вдоха (инспираторная кривая давления) может оказывать воздействие на экспираторный порог за счет влияния на величину пикового инспираторного потока. Имеются данные, что быстрое нарастание давления, которое наблюдается при PSV, может уменьшать работу дыхания у пациентов.[10] Убывание инспираторного потока – очевидный суррогатный сигнал для нервной системы пациента.[11] Если пациент делает слабые инспираторные усилия или используемое давление является слишком высоким относительно потребностей пациента, или когда имеют место оба этих фактора, вентилятор продлевает время инспираторной поддержки далеко за пределы спонтанного вдоха, создавая серьезное несоответствие между «нейрональным» и «механическим» инспираторным временем.[12] Для клинической оптимизации респираторной поддержки в режиме PSV рекомендуется устанавливать давление поддержки для поддержания частоты дыхания в диапазоне от 20 до 30 *дыханий в минуту* и V_T – в диапазоне между 5-8 *мл/кг*.[13]

Пропорциональная вспомогательная вентиляция

При применении пропорциональной вспомогательной вентиляции (PAV), вентилятор увеличивает усилие пациента, генерируя давление пропорционально создаваемым пациентом потоку и объему. То, что выставляется оператором, является не целевым давлением, – а пропорцией между мышечным инспираторным усилием и давлением, создаваемым вентилятором[9,14].

Для того чтобы реализовать пропорциональную поддержку, вентилятор с помощью внутренних датчиков измеряет генерируемые пациентом мгновенные поток и объем, тогда как от врача требуется оценить, а затем установить значения эластичности и сопротивления. Зная все эти параметры, процессор вентилятора оценивает Pmus (см. уравнение 2) и поддерживает усилие пациента пропорциональным образом. Для того, чтобы это осуществить, респиратор обеспечивает поддержку давлением пропорционально текущему доставляемому объему в сумме с другим давлением поддержки, пропорциональным мгновенному вдыхаемому потоку.

Различием между PAV и PSV является бóльшая степень вариабельности объема при PAV[15]. Внезапное возникновение гиперкапнии при вентиляции в режиме PAV вызывает компенсаторное увеличение минутной вентиляции, главным образом за счет увеличения дыхательного объема, без изменения частоты дыхания. Напротив, пациенты, вентилируемые в режиме PSV, реагируют увеличением частоты дыхания, но не способны значительно увеличить V_T. Таким образом, по сравнению с PSV PAV лучше имитирует физиологический ответ на гиперкапнию.[7] Было показано, что PAV существенно разгружает дыхательную мускулатуру и улучшает дыхательный паттерн у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).[16]

Для корректной установки параметров вентиляции в режиме PAV необходима надежная оценка эластичности и сопротивления системы дыхания (см. уравнение 2). Если эта оценка корректна, то давление, генерируемое вентилятором, будет ниже давления, требуемого для преодоления пассивных свойств дыхательной системы: пациент будет сохранять его/ее спонтанную дыхательную активность, а вентилятор будет продолжать пропорционально усиливать попытки пациента. Как недооценка, так и переоценка эластичности и сопротивления может критически нарушить взаимодействие пациента и вентилятора. Если эластичность и сопротивление недооценены, уровень поддержки в режиме PAV может быть недостаточным для устранения диспноэ пациента, напротив, если эластичность и сопротивление переоценены, срабатывает положительная обратная связь и вентиля-

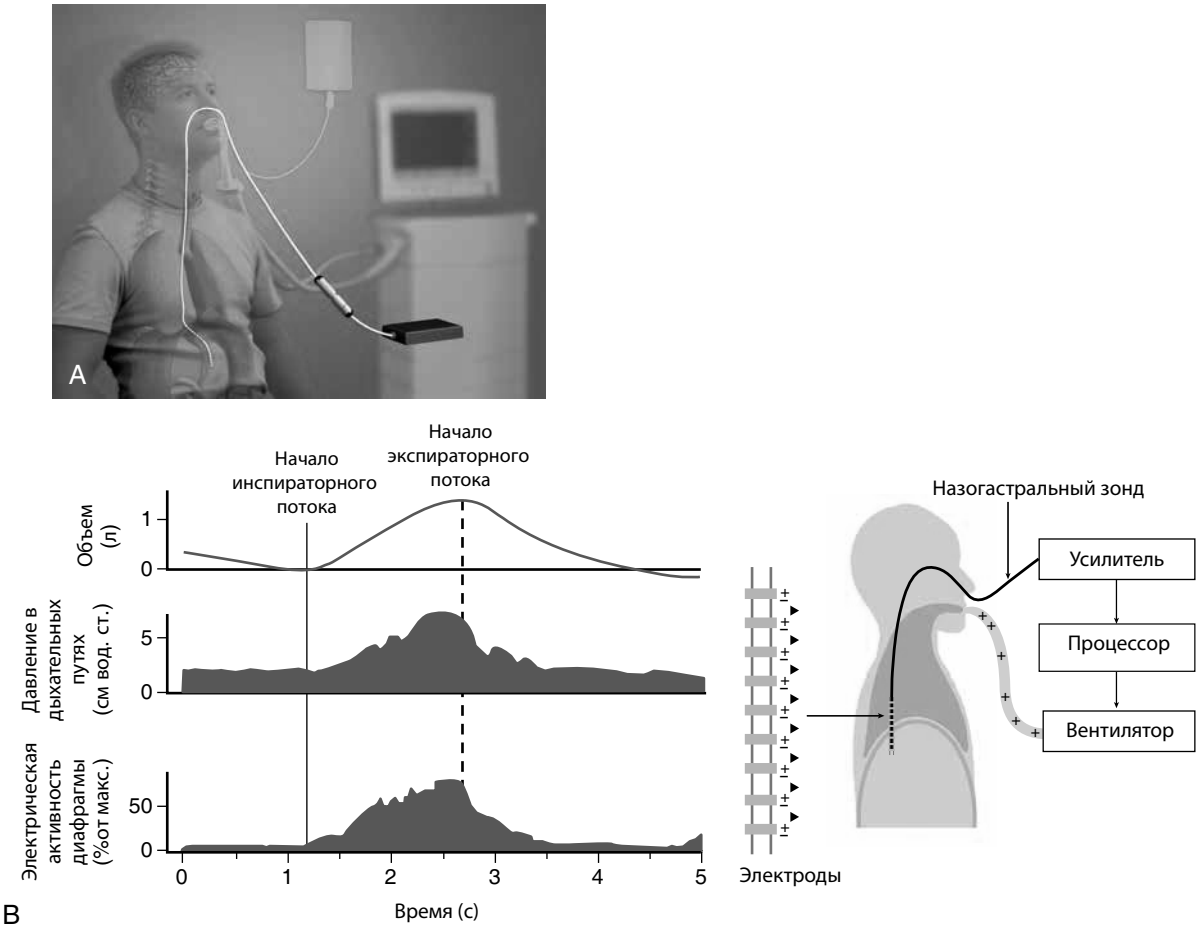


Рис. 93-2 Концепция нейро-контролируемой респираторной поддержки (NAVA). Электрод, вставленный в назогастральный зонд и размещенный в нижней части пищевода, способен улавливать электрическую активность диафрагмы. Этот сигнал используется как для триггерования вентилятора («нейро»-триггерная функция), так и для поддержки инспираторного усилия пациента пропорционально электрической активности диафрагмы

тор продолжает доставлять поток и объем, когда пациент прекращает его/ее инспираторное усилие («run-away» феномен). Полностью получить возможную выгоду от режима PAV можно только с помощью корректной оценки эластических и резистивных свойств системы дыхания и постоянной адаптации уровня поддержки к изменениям механики дыхания во времени. Для решения этих проблем PAV plus (PAV+) позволяет автоматически и неинвазивно измерять эластичность и сопротивление с помощью внутренних датчиков вентилятора, таким образом, вентилятор постоянно адаптирует пропорциональную поддержку в соответствии с этими данными. Неинвазивная оценка механики системы дыхания в режиме PAV основана на применении окклюзии дыхательных путей в конце вдоха в течение короткого периода времени (от 100 до 300 *мс*)[17,18].

Нейро-контролируемая респираторная поддержка

Нейро-контролируемая респираторная поддержка (NAVA) представляет собой инновационную систему, способную измерять электрическую активность диафрагмы посредством электродной матрицы, которая встроена в назогастральный зонд, размещаемый в нижней части пищевода. Этот сигнал с диафрагмы используется как для триггерования вентилятора (нейро-триггерная функция), так и для поддержания инспираторного усилия больного пропорционально электрической активности диафрагмы. С NAVA респираторный драйв пациента управляет вспомогательным вдохом во всех его фазах – от триггерования вдоха до его переключения на выдох (Рис. 93-2). Любые изменения дыхательного паттерна пациента поддерживаются от вдоха к вдоху. Хотя несколько доклинических и экспериментальных исследований подтвердили потенциальные преимущества NAVA для нормализации нейро-вентиляторного взаимодействия,[19,20] эта перспективная технология пока еще недоступна на современных вентиляторах и имеется множество технических проблем, которые необходимо решить до того, как она может быть использовано рутинно.

Положительное давление в конце выдоха/ постоянное положительное давление в дыхательных путях

Положительное давление в конце выдоха (PEEP) – это положительное давление, применяемое в конце выдоха при проведении ИВЛ. Постоянный уровень положительного давления, используемого во время спонтанного дыхательного цикла, называется постоянным положительным давлением в дыхательных путях (CPAP). Физиологические последствия PEEP/CPAP зависят от влияния на газообмен, легочную растяжимость и системную гемодинамику.

Влияние на газообмен

PEEP/CPAP может улучшать артериальную оксигенацию, расправляя функционально коллабированные альвеолы, перераспределяя легочную воду, тем самым уменьшая $\dot{V}/\dot{Q}$ несоответствие.

Альвеолярный рекрутмент определяется как объем не заполненной газом ткани, которая расправляется под воздействием данного уровня PEEP/CPAP, что приводит к более гомогенному распределению $V_т$ и увеличению функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ). Более того, применение PEEP/CPAP приводит к перераспределению легочной воды из альвеолярного пространства в периваскулярное интерстициальное пространство и улучшает $\dot{V}/\dot{Q}$ соответствие, направляя поток крови из регионов, где происходит шунтирование, к регионам с нормальным $\dot{V}/\dot{Q}$.

Все эти эффекты зависят от того, рекрутирует ли используемое PEEP/CPAP ранее коллабированные альвеолы.[21,22] Если применяемый PEEP/CPAP вызывает альвеолярный рекрутмент, будет наблюдаться уменьшение шунта с улучшением оксигенации и уменьшение мертвого пространства. С другой стороны, если превалирует перераздувание альвеол будет наблюдаться повышение PCO_2 вследствие увеличения мертвого пространства, в то время как PO_2 может снижаться, в зависимости от того, снижает ли применяемый PEEP/CPAP сердечный выброс.

Влияние PEEP/CPAP на гемодинамику

Применение PEEP/CPAP может влиять на гемодинамику посредством нескольких различных механизмов: уменьшение венозного возврата в правые отделы сердца, увеличение постнагрузки правого желудочка, снижение комплайнса и контрактильности желудочков.[23-25] В целом гемодинамические последствия применения PEEP/CPAP зависят от предшествующего состояния нагрузки и функции желудочков, а также от влияния PEEP/CPAP на легочную механику.

У пациентов с нормальной сердечной функцией главным следствием повышенного внутригрудного давления является снижение венозного возврата и снижение сердечного выброса. Поскольку преднагрузка правого желудочка снижается, при применении PEEP/CPAP требуется адекватный объем циркулирующей крови для предотвращения снижения выброса правого желудочка. У пациентов с нарушенной функцией левого желудочка или застойной сердечной недостаточностью повышение внутригрудного давления уменьшает трансмуральное давление левого желудочка, что приводит к снижению постнагрузки левого желудочка и улучшению функции левого желудочка. У этих пациентов сердечный выброс сравнительно нечувствителен к снижению венозного возврата, поскольку диастолический объем повышен.[26]

Неинвазивная вентиляция легких

Искусственная вентиляция легких обычно проводится через эндотрахеальную трубку или трахеостому. В большой серии исследований была продемонстрирована эффективность искусственной вентиляции легких, применяемой неинвазивно через рот или нос пациента для восстановления функции дыхания, тем самым минимизирующей побочные эффекты, связанные с проведением инвазивной вентиляции. Неинвазивная вентиляция легких в подавляющем большинстве случаев используется как метод частичной респираторной поддержки. Потенциальными преимуществами отказа от эндотрахеальной интубации являются менее выраженный дискомфорт пациента, уменьшение необходимости в седации, меньшее количество случаев вентилятор-ассоциированной пневмонии и сепсиса[27]. Клинические исследования показали, что в специфических клинических ситуациях, когда удается избежать использования эндотрахеальной трубки, наблюдаются существенно лучшие исходы лечения пациентов.[28] Однако успех применения неинвазивной вентиляции во многом зависит от корректного выбора пациентов и от опыта команды клиницистов, поскольку последние данные предполагают, что пациенты, у которых интубацию трахеи выполняли после неуспешного использования неинвазивной вентиляции, могут потребовать более длительной инвазивной вентиляции и более длительного пребывания в отделении интенсивной терапии.[29]

Показаниями для неинвазивной вентиляции, подтвержденными в больших рандомизированных контролируемых исследованиях, являются острый кардиогенный отек легких, послеоперационная дыхательная недостаточность и дыхательная недостаточность у иммунокомпрометированных пациентов (в т.ч. реципиентов органов или костного мозга; см. ниже).[29]

В других клинических ситуациях неинвазивную вентиляцию следует применять с осторожностью. Есть сообщения о более низкой частоте выполнения интубации трахеи и меньшей длительности госпитализации при применении неинвазивной вентиляции у пациентов с внегоспитальной пневмонией.[30] В центрах, где имеется большой опыт, применение неинвазивной вентиляции у пациентов с ОРДС как терапии первой линии позволяет избежать интубации трахеи приблизительно в 54% случаев,[31] несмотря на то, что CPAP не приводит ни к улучшению выживаемости, ни к уменьшению длительности госпитализации.[32]

Использование неинвазивной вентиляции в качестве средства для ускорения отлучения от инвазивной вентиляции является объектом больших, хотя и не позволяющих сделать окончательный вывод, клинических исследований. В двух клинических исследованиях с использованием неинвазивной вентиляции как метода отлучения при «трудном отлучении» пациентов с ХОБЛ, у которых стандартные критерии не подтверждали возможность перевода на самостоятельное дыхание, были получены противоречивые результаты в отношении влияния неинвазивной вентиляции на длительность проведения ИВЛ и летальность.[33,34]

Недавно было показано, что неинвазивная вентиляция не предотвращает реинтубации у пациентов, у которых острая дыхательная недостаточность развивается после экстубации.[35] Имеется только несколько исследований, способных установить место неинвазивной вентиляции при острой астме, обструкции верхних дыхательных путей и травме. Другие возможные сферы применения – это выполнение фибробронхоскопии у пациентов с гипоксемией или гиперкапнией[36], а также в качестве паллиативной терапии у пациентов, перевод которых на инвазивную вентиляцию не планируется.[37]

В двух недавних публикациях авторы оценили эффективность неинвазивной вентиляции в двух крупных известных госпиталях (Massachusetts General Hospital в Бостоне и Molinette Hospital в итальянском Турине).[38,39] Оба исследования показали, что применение неинвазивной вентиляции легких в виде стандарта медицинской помощи у пациентов с дыхательной недостаточностью вследствие кардиогенного отека легких и обострения ХОБЛ, приводит к интубации трахеи в схожем проценте случаев, показанных в других рандомизированных контролируемых исследованиях. Но у пациентов с гипоксемической дыхательной недостаточностью частота интубаций оказалась выше, по сравне-

нию с теми же исследованиями. Неудачное применение неинвазивной вентиляции среди пациентов с гипоксемической дыхательной недостаточностью было связано с высокой госпитальной летальностью.

Предикторами успешного применения неинвазивной вентиляции являются молодой возраст, меньшая тяжесть заболевания (определяемая с помощью шкал Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II [APACHE II] или SAPS II [Simplified Acute Physiology Score]), способность пациента к взаимодействию с медицинским персоналом, нормальное состояние зубов, техническая возможность минимизировать утечку воздуха, умеренная гиперкапния (т.е. между 45 и 90 *мм рт. ст.*) или умеренный ацидоз (т.е. pH между 7,35 и 7,10).[40] Постепенное снижение частоты дыхания и уменьшение $PaCO_2$ в течение 30-60 *мин* свидетельствуют об успешной попытке использования неинвазивной вентиляции.

Идеальный интерфейс для неинвазивной вентиляции должен обеспечивать комфорт пациента и минимальную утечку воздуха. В настоящее время доступны как маски (ороназальные и назальные), так и шлемы. При использовании ороназальной маски утечка воздуха наблюдается в 80-100% случаев, покраснение кожи лица – в 20-34%, непереносимость маски – в 8-32%, сухость слизистой носа и рта, заложенность носа – в 10-20%, изъязвление спинки носа – в 2-31%, раздражение глаз – в 16%, перераздувание желудка – в 8%, аспирация – в 6% случаев. Все эти побочные эффекты можно минимизировать благодаря использованию шлема, но это устройство может приводить к запаздыванию инициации вдоха в режиме PSV и вызывать значительные акустические шумы.[41]

Мониторинг при проведении неинвазивной вентиляции включает частую проверку устройства соединения пациента с респиратором для выявления повторного вдыхания CO_2, случайного отсоединения от вентилятора, утечки воздуха и способности пациента откашливать мокроту. Мониторинг физиологических параметров (оксиметрия, газовый состав артериальной крови, выдыхаемый V_T, частота дыхания, использование в акте дыхания дополнительной дыхательной мускулатуры, абдоминальный парадокс, растяжение желудка, частота сердечных сокращений, артериальное давление) и субъективных параметров (сознание, комфорт пациента, диспноэ) является важнейшим для безопасности пациента. Было установлено, что в первые 8 *ч* респираторный терапевт тратит больше времени на пациента, которому проводится неинвазивная вентиляция, по сравнению с пациентами, которым выполняли эндотрахеальную интубацию, но это положение меняется в противоположную сторону в последующие 8 *ч*.[42]

Нетрадиционная респираторная поддержка

Методы респираторной поддержки, описанные выше, называют «традиционными», поскольку они основаны на двух принципах: (1) они доставляют V_T больше, чем объем мертвого пространства; (2) они используют положительное давление в дыхательных путях. Дальше мы опишем методы респираторной поддержки, которые называют нетрадиционными, поскольку они основаны на применении V_T меньше, чем объем мертвого пространства (осцилляторная вентиляция), или же используются наружные устройства для газообмена, которые работают в обход легких и сердца, следовательно, они обеспечивают респираторную поддержку без необходимости (или с ограниченной необходимостью) создания положительного давления в дыхательных путях (экстракорпоральная поддержка).

Высокочастотная осцилляторная вентиляция

Высокочастотная осцилляторная вентиляция легких (High-frequency oscillation [HFO]) является открытой дыхательной системой, которая обеспечивает постоянный обмен газов с атмосферой и удаляет вентилируемый газ через открытый порт. Объемный поток обеспечивает движение свежего газа в контур, а малые дыхательные объемы, доставляемые за счет хода движущего механизма, поддерживают альвеолярную вентиляцию. При традиционной механической вентиляции V_T больше альвеолярного мертвого пространства (V_{DS}), и альвеолярная вентиляция может быть описана следующим уравнением:

$$f\,V_A = f\,(V_T - V_{DS}),$$

где V_A является альвеолярным объемом, V_{DS} – объем мертвого пространства и f – частота. Это уравнение предполагает, что минутная вентиляция принимает положительное значение, если V_T больше объема мертвого пространства. При HFO V_T меньше анатомического мертвого пространства (1-3 *мл/кг*) и доставляется с очень высокой частотой (3-15 *Гц*).[43]

Важным принципом HFO является то, что она обеспечивает активный выдох. Иными словами, при проведении HFO вдох и выдох являются независимыми от уровня применяемого давления, и элиминация CO_2 и оксигенация не связаны с надуванием/опорожнением легких. В этой связи альвеолярный газообмен происходит благодаря потоку свежего газа, доставляемого через контур, за счет различных механизмов, включая (1) прямую вентиляцию малым V_T тех альвеол, которые расположены более проксимально; (2) пенделлюфт (перетекание газа), происходящий между смежными легочными единицами с различными постоянными времени; (3) коллатеральную вентиляцию; (4) аксиальную конвекцию и боковое перемешивание.

Экстракорпоральная поддержка

Экстракорпоральная поддержка (ЭКМО) была предложена с целью поддержания легких «в состоянии покоя» и обеспечения при этом адекватного газообмена, но рандомизированные клинические исследования не показали снижения летальности при применении ЭКМО.[44] Позднее была предложена модифицированная методика (низкочастотная вентиляция с положительным давлением и экстракорпоральным удалением CO_2 [LFPPV-ECCO$_2$R]) раздувания легких умеренным давлением для поддержания ФОЕ, а удаление CO_2 гарантировалось с помощью низкопоточного частичного вено-венозного шунта. Хотя первые исследования показали обнадеживающие результаты, в дальнейшем не удалось подтвердить положительный эффект.[45] Следовательно, применение этой технологии следует рассматривать только для пациентов с тяжелой гипоксемией и гиперкапнией, не отвечающих на традиционное оптимальное лечение. Ожидаются результаты продолжающегося рандомизированного клинического исследования, сравнивающего эффекты лечения пациентов на местах с помощью традиционных технологий и тех, кого транспортируют в центры, где используется ЭКМО (www.cesar-trial.org).

Недавние технологические достижения позволили предложить новые устройства экстракорпорального удаления CO_2 при тяжелом ОРДС в качестве терапии спасе-

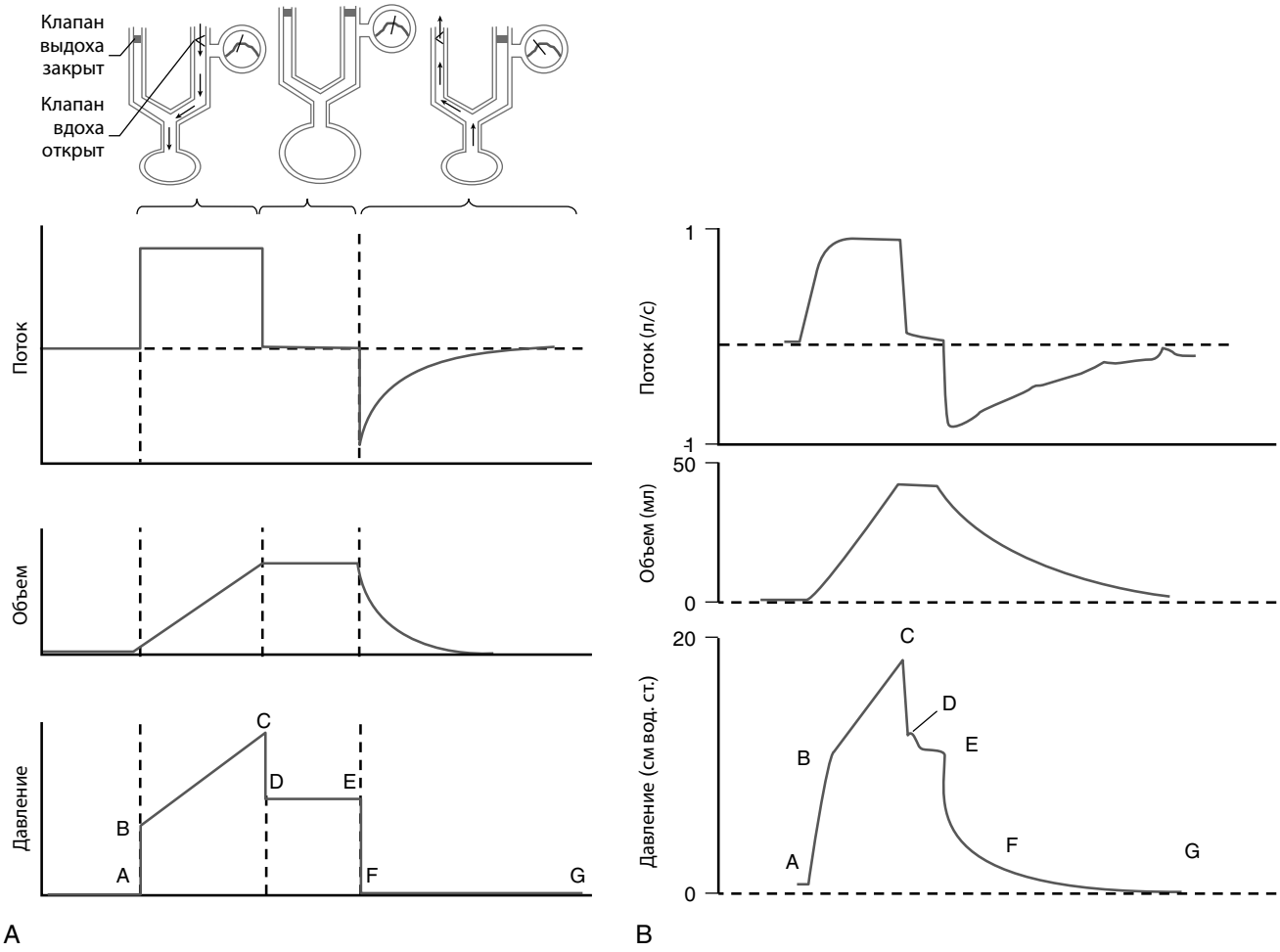


Рис. 93-3 Кривые потока, объема и давления при контролируемой механической вентиляции с постоянным потоком. Кривые, отражающие различные фазы принудительного цикла в теории (**A**), и для однокамерной модели легких (**B**). Механические вентиляторы не способны генерировать абсолютно прямоугольную форму кривой инспираторного потока как в модели, поскольку модель не учитывает вязкоэластические и инерционные свойства системы дыхания и неравномерность различных регионов легких. Соответственно, участок AB («резистивное» увеличение давления) не является совершенно перпендикулярным оси времени и кратковременная фаза наклонного изменения давления заменяет отдельную точку B. Участок BC отражает изменение эластического давления, которое не всегда увеличивается линейно, его профиль может быть изогнутым, поскольку растяжимость и сопротивление системы дыхания могут быть непостоянными в рамках доставляемого объема. В заключении, после точки C (Pao_{peak}) профиль кривой Pao-t от Pao_{peak} до Pao_{plat} (E) может быть разделен на две части: (a) быстрое снижение от Pao_{peak} до $Pao_{occlusion}$ и (b) медленное снижение от $Pao_{occlusion}$ до Pao_{plat}, которое происходит в течение от 2 до 5 *с*. Последнее происходит в основном вследствие альвеолярного перераспределения газа между регионами с различными эластическими и резистивными характеристиками (в которых давление в конце вдоха не выравнивается). Следовательно, разница Paoocclusion – Pao_{plat} пропорциональна степени неравномерности между различными регионами легких

ния с целью оптимизации протективной респираторной поддержки. Артерио-венозные беспомповые устройства используют артериовенозный градиент давления для движения крови через гепаринизированный контур с очень низким сопротивлением.[46]

Главными их преимуществами являются низкая потребность в антикоагулянтах, малый объем заполнения, незначительное механическое повреждение компонентов крови и отсутствие рециркуляции. С другой стороны, этот метод не предполагает прямого контроля потока крови, увеличивает шунт слева направо и может приводить к ишемии нижней конечности вследствие продленной канюляции артерии. Недавно были предложены новые вено-венозные системы и обнаружено, что они эффективно удаляют 20% CO_2 в экспериментальных условиях.[47]

Мониторинг контролируемой механической вентиляции

Анализ кривой давление-время, полученной при применении объемной вентиляции с постоянным потоком и короткой конечно-инспираторной паузой, позволяет мониторировать механические свойства дыхательной системы. Кривая давление-время при постоянном потоке газа заключает следующую информацию (Рис. 93-3):

- *Резистивное увеличение давления* (линия AB на Рис. 93-3) представляет собой участок увеличения Pao, который появляется в начале инспираторного потока. Этот отрезок кривой не является совершенно перпендикулярным к оси времени, но показывает участок кривой, который формируется вследствие неспособности вентилятора генерировать мгновенное увеличение потока, а также вследствие негомогенности различных регионов легких.
- *Эластическое увеличение давления* (линия BC на Рис. 93-3) представляет собой увеличение Pao, генерируемое прогрессивным надуванием дыхательной системы, ее наклон зависит от эластических свойств дыхательной системы. Она не является всегда линейной, поскольку ее профиль может быть изогнутым при изменении растяжимости системы дыхания во время наполнения легких (см. ниже).

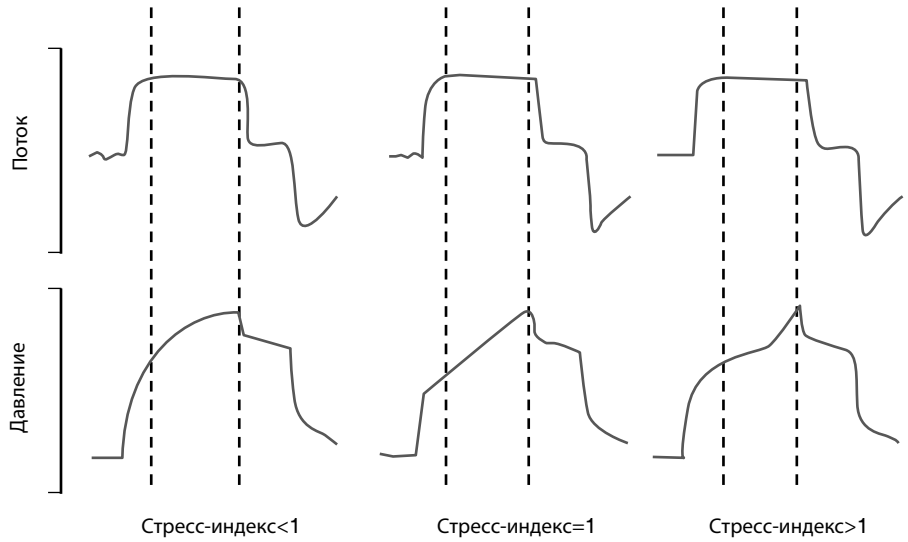


Рис. 93-4 Концепция стресс-индекса. Альвеолярное рекрутирование/дерекрутирование или перерастяжение в ходе доставки дыхательного объема могут быть обнаружены с помощью анализа формы кривой Pao-t в течение периода вдувания постоянным потоком. Кривая Pao-t вогнутостью вниз свидетельствует о прогрессирующем увеличении растяжимости в ходе доставки дыхательного объема, за счет альвеолярного рекрутирования во время вдувания, в то время как кривая Pao-t вогнутостью вверх свидетельствует о прогрессивном уменьшении растяжимости вследствие альвеолярного перерастяжения во время вдувания. Для измерения стресс-индекса используется уравнение силы ($Pao = a \cdot t^b + c$), которое соотносится с формой кривой Pao-t. Где коэффициенты a и c являются константами, а коэффициент b является безразмерной величиной, которая описывает форму кривой Pao-t (стресс-индекс). Для коэффициента $b < 1$ кривая Pao-t имеет изогнутость вниз (растяжимость увеличивается во время вдувания), если коэффициент b больше единицы кривая Pao-t имеет изогнутость вверх (растяжимость уменьшается во время вдувания). И наконец, когда $b = 1$, форма кривой прямая и растяжимость остается постоянной во время вдувания

- Pao_{peak} (точка C на Рис. 93-3) является пиковым Pao, достигаемым в конце вдоха. При данной скорости потока Pao_{peak} выражает увеличение давления в результате как «резистивного», так и «эластического» сопротивлений. После Pao_{peak} до окончания инспираторной паузы (когда инспираторный и экспираторный клапаны закрыты) профиль Pao кривой можно разделить на два участка: (1) быстрое снижение давления от Pao_{peak} до $Pao_{occlusion}$ (точка D на Рис. 93-3) вследствие прекращения потока, что делает резистивное давление равным 0, и (2) более медленное снижение от $Pao_{occlusion}$ до конечно-инспираторного давления (Pao_{plat}) (точка E на Рис. 93-3), которое зависит от процесса распределения газа между областями легких с различными эластическими и резистивными характеристиками, а также от инерционных свойств легочной ткани. Для данного V_T Pao_{plat} отражает эластические свойства системы дыхания. После конечно-инспираторной паузы экспираторный клапан открывается, в то время как инспираторный клапан остается закрытым и система дыхания имеет возможность осуществлять выдох до точки эластического равновесия дыхательной системы (линия EF на Рис. 93-3). Если в экспираторную часть контура добавляется конечно-экспираторный клапан, линия FG отражает уровень давления, равный значению *применяемого PEEP*.

Было показано, что форма кривой давление-время при постоянном инспираторном потоке отражает изменения комплайнса дыхательной системы при доставке объема вдоха: прогрессивное увеличение наклона кривой свидетельствует, что комплайнс увеличивается, в то время как прогрессивное снижение наклона кривой свидетельствует о снижении комплайнса в ходе доставки дыхательного объема; линейное повышение давления свидетельствует, что комплайнс системы дыхания не меняется во время вдоха.[48,49] Прогрессивное увеличение или снижение комплайнса в ходе доставки дыхательного объема связано с открытием альвеол, их коллапсом и перераздуванием, соответственно,[50] которые являются главными механизмами, ответственными за развитие механических повреждений легких, вызванных ИВЛ.[51] Следовательно, анализируя профиль Pao-t в период вдоха с постоянным потоком (ВС; см. Рис. 93-3), можно неинвазивным способом обнаружить появление альвеолярного рекрутирования/дерекрутирования или перераздувания (концепция стресс-индекса; см. Рис. 93-4). Последние данные показывают, что подбор уровня PEEP в соответствие с анализом стресс-индекса может минимизировать вентилятор-индуцированные механические повреждения легких у пациентов с ОРДС, и предполагается, что постоянный мониторинг стресс-индекса может быть полезен для реализации протективной стратегии вентиляции легких.[52]

Респираторное сопротивление – это противодействие потоку газа со стороны дыхательной системы, рассчитываемое на основе оценки величины давления, требуемого для создания единицы потока газа, в соответствие с законом Ома:

Сопротивление = движущее давление/скорость потока,

где, движущее давление является «резистивным» давлением, необходимым для создания заданного постоянного ламинарного потока в дыхательных путях. Общее сопротивление дыхательной системы является суммой легочного сопротивления (сопротивления дыхательных путей плюс сопротивления легочной ткани) и сопротивления грудной клетки (по существу, сопротивления тканей) и выражается в *см H_2O/л/с*. По этой причине общее сопротивление системы дыхания (Rmax,rs) пропорционально убыванию давления $P_{peak} - P_{plat}$, когда постоянный поток внезапно прекращается, в соответствии с уравнением:

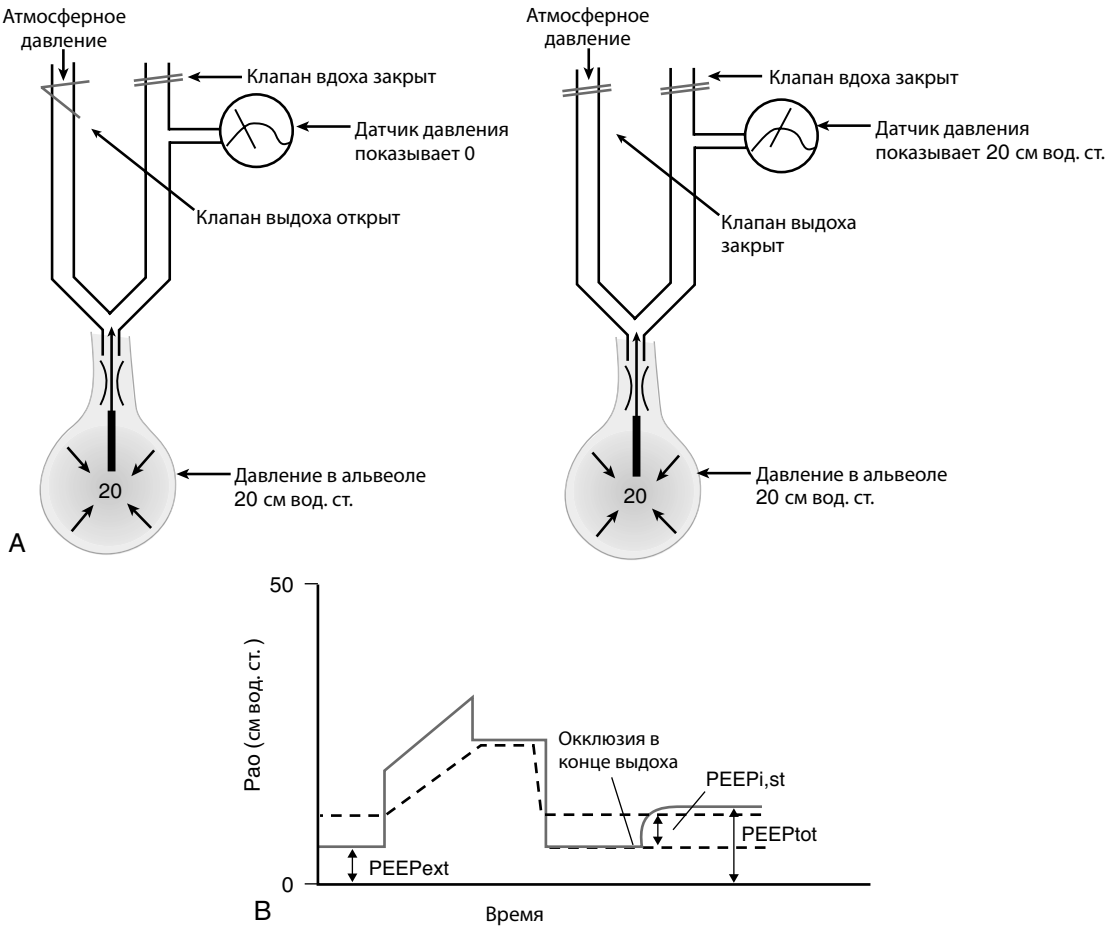


Рис. 93-5 Измерение статического внутреннего PEEP (PEEPi,st): схематичное изображение маневра задержки в конце выдоха. **A,** Схематичное изображение дыхательной системы и дыхательного контура. Во время экспираторной фазы, вентилятор открывает клапан выдоха, в то время как клапан вдоха закрыт. Соответственно датчик давления измеряет атмосферное давление. Когда выполняется маневр задержки в конце выдоха, как инспираторный, так и экспираторный клапан закрываются в конце выдоха. Как следствие, датчик давления измеряет конечно-экспираторное альвеолярное давление. **B,** Запись кривой Pao, полученной в течение дыхательного цикла механической вентиляции с постоянным потоком, за которым следует маневр задержки в конце выдоха. В конце маневра получаем значение PEEPtot. *Пунктирная линия* отражает теоретическое значение альвеолярного давления

$$Rmax,rs = (P_{peak} - P_{plat})/Поток$$

Rmax,rs может быть в дальнейшем разделено на сопротивление дыхательных путей (Rmin) и дополнительное сопротивление (ΔR). Быстрое снижение давления от P_{peak} до $Pao_{occlusion}$ пропорционально сопротивлению дыхательных путей:

$$Rmin = (P_{peak} - Pao_{occlusion})/Поток,$$

в то время как медленное снижение давления от точки D до P_{plat} пропорционально дополнительному сопротивлению:

$$\Delta R = Rmax,rs - Rmin$$

У здоровых пациентов во время общей анестезии при потоке 0,4 *л/с* и V_T в пределах нормального диапазона Rmax,rs составляет от 5 до 6 *см H_2O/л/с*, Rmin составляет от 2 до 3 *см H_2O/л/с*.

Rmin,rs увеличивается при патологических состояниях, характеризующихся увеличением сопротивления дыхательных путей, таких как астма, острый кардиогенный отек легких, ОРДС или ХОБЛ. Однако, поскольку Rmin,rs является суммой сопротивления дыхательных путей и сопротивлений контура вентилятора и эндотрахеальной трубки, при дифференциальной диагностике необходимо всегда рассматривать возможность обструкции эндотрахеальной трубки. Инерционные свойства легких и грудной клетки, а также неравномерность легких (выраженная как ΔR) могут увеличиваться при некоторых патологических состояниях, в частности у пациентов с тяжелым ХОБЛ или с патологическим ожирением.

Измерение внутреннего PEEP у пациентов, находящихся на ИВЛ и не имеющих самостоятельного дыхания (статический внутренний PEEP, PEEPi,st), легко выполняется с помощью 5-10-секундного маневра задержки в конце выдоха (во время одновременного закрытия как инспираторного, так и экспираторного клапанов в конце выдоха), что позволяет датчику давления вентилятора измерять альвеолярное давление в конце выдоха (Рис. 93-5). Это давление является общим конечно-экспираторным давлением дыхательной системы (PEEPtot). У пациентов с динамической гиперинфляцией значение PEEPtot выше, чем значение выставленного PEEP (PEEPext), при этом PEEPi,st является разницей между PEEPtot и PEEPext.

Когда используются режимы частичной респираторной поддержки, PEEPi необходимо измерять в динамических условиях (PEEPi, dyn). Золотым стандартом является метод, основанный на постоянном измерении потока, Pao, пищеводного давления и, наконец, давления в желудке (Рис. 93-6).

Статический комплайнс системы дыхания (Cst,rs) определяется как изменение объема дыхательной системы

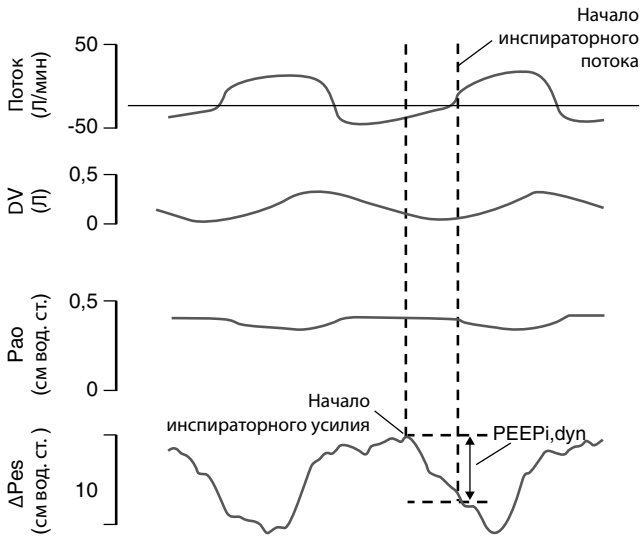


Рис. 93-6 Кривые потока, объема, Pao и Pes зарегистрированные у пациента в режиме вентиляции с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (CPAP). PEEPi,dyn соответствует изменению давления в пищеводе (Pes) от начала инспираторного усилия до точки, в которой начинается положительный инспираторный поток. Определения и сокращения см. в тексте

на единицу прилагаемого давления (выражается в *мл/см H_2O*):

$$Cst,rs=V_T/(Pao_{plat} - PEEPtot),$$

где Pao_{plat} измеряется в конце 2-5-секундной паузы в конце вдоха (точка E). Эластичность является величиной, обратной комплайнсу, и выражается в *см H_2O/мл*:

$$Est,rs= (Pao_{plat} - PEEPtot)/V_T$$

Для корректного вычисления Cst,rs необходимо использовать PEEPtot вместо PEEPext, чтобы различить увеличение Pao_{plat} вследствие динамической гиперинфляции (где PEEPtot выше PEEPext и Cst,rs не изменен) и увеличение Pao_{plat} вследствие уменьшения Cst,rs (где PEEPtot равен PEEPext).

Роль механики грудной клетки

Легкие и грудная клетка соединены «последовательно»: следовательно, Cst,rs является суммой значений растяжимости легких и грудной клетки (соответственно, Cst,L и Cst,cw), тогда как Est,rs – суммой эластичностей легких и грудной клетки (соответственно, Est,L и Est,cw):

$$1/Cst,rs = 1/Cst,L + 1/Cst,cw$$

и, следовательно,

$$Est,rs = Est,L + Est,cw$$

Cst,cw и Est,cw рассчитываются следующим образом:

$$Cst,cw = V_T/(Pes_{end\text{-}inspiratory} - Pes_{end\text{-}expiratory})$$

и

$$Est,cw = (Pes_{end\text{-}inspiratory} - Pes_{end\text{-}expiratory})/V_T$$

С теоретической точки зрения, для измерения давления, окружающего легкие, следует использовать изменения плеврального давления вместо пищеводного давления. Однако измерение плеврального давления фактически недоступно для клинической практики, в то время как запись пищеводного давления повсеместно используется в качестве альтернативы.

Pes регистрируется у пациентов в полусидячей позиции с помощью катетера с баллоном, установленного в нижнюю треть пищевода и подключенного к датчику давления. Разделение эластических свойств легких и грудной клетки может быть полезно для дифференциальной диагностики причины уменьшения комплайнса системы дыхания. Поскольку грудная клетка и живот соединены диафрагмой, увеличение абдоминального давления является одним из важнейших факторов, приводящих к ригидности грудной клетки. Однако пациенты без повышенного абдоминального давления могут еще иметь нарушения механики грудной клетки, связанные с деформациями грудной клетки, перегрузкой жидкостью или плевральным выпотом.

Мониторинг вспомогательной механической вентиляции

Главными параметрами для клинического мониторинга во время вспомогательной механической вентиляции являются оценка взаимодействия и выявление асинхронии в паре пациент-вентилятор.

Асинхрония, связанная с работой инспираторного триггера

«Фазовое отставание» между началом инспираторной мышечной активности пациента и началом механического вдоха присутствует практически всегда, хотя его длительность минимизируется при использовании нейрального триггера NAVA.[53] Присутствие внутреннего PEEP (PEEPi) может усложнять взаимодействие пациент-респиратор во время фазы триггерования.[54] Неэффективное триггерование возникает вследствие неспособности вентилятора обнаружить потребность пациента во вспомогательном вдохе, несмотря на его или ее значительное инспираторное усилие. Этот феномен обычно встречается при высоких уровнях респираторной поддержки и малом времени для выдоха. Механическими характеристиками, которые могут способствовать неэффективному триггерованию, являются низкая эластичность, высокое сопротивление и PEEPi.[55]

Асинхрония, связанная с вентиляционной потребностью/доставкой газа

Этот вид асинхронии возникает, когда доставляемые вентилятором поток, объем или давление являются недостаточными для удовлетворения вентиляционной потребности пациента. Вентиляция с управлением по давлению может лучше удовлетворять респираторной потребности пациента, поскольку быстрое повышение давления в дыхательных путях сопряжено с высоким инспираторным потоком с самого начала механического вдоха, тем самым воспроизводится нормальный физиологический профиль потока.

Асинхрония, связанная с переключением на выдох

Этот вид асинхронии возникает, когда пациент пытается выдохнуть, но вентилятор продолжает доставку газа. Parthasarathy с соавт. продемонстрировали, что продление механического вдоха во время нейронального (т.е. возникающего у пациента) выдоха уменьшает время для беспрепятственного выдоха.[56] Когда режим PSV используется

для неинвазивной вентиляции, утечка воздуха может вызывать непредусмотренную пролонгацию времени вдоха, предотвращая переключение с вдоха на выдох. В этих условиях пациент пытается выдохнуть против вентилятора или вдохнуть, не получая от вентилятора какой-либо поддержки (инспираторное «зависание»).[57]

Работа дыхания

Оценка работы дыхания пациента при использовании режимов частичной респираторной поддержки позволяет устанавливать оптимальный уровень механической поддержки, при котором работа дыхательной мускулатуры поддерживается приблизительно на нормальном уровне, избегая чрезмерной работы мышц или избыточной поддержки. К сожалению, эта оценка требует сложной аппаратуры, постоянного измерения пищеводного и желудочного давлений, и глубокого знания физиологии. Как ранее упоминалось, алгоритм PAV+ позволяет оценивать работу дыхания, а технология NAVA – постоянно измерять электрическую активность диафрагмы.

Хотя работа дыхания может оцениваться для каждого вдоха, с клинической точки зрения более полезно измерять работу дыхания за минуту и рассчитывать на литр минутной вентиляции (*WOB/л = WOB/мин ÷* минутная вентиляция). У нормальных субъектов *WOB/л* в покое составляет от 0,3 до 0,6 *Дж/л*, в то время как при любой частичной респираторной поддержке пациент подвергается дополнительной «ятрогенной» работе для преодоления сопротивления эндотрахеальной трубки и контура вентилятора, а также для триггерования вентилятора.[58]

Клинические проблемы, связанные с механической вентиляцией

Эластические свойства негомогенных легких и вентилятор-индуцированное повреждение легких

Механическая вентиляция используется у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) или острым повреждением легких (ОПЛ) почти без исключений. У большинства таких пациентов с момента начала механической вентиляции улучшаются параметры газообмена и клиническое состояние в целом. К сожалению, с середины 1980-х гг. большое количество исследований показало, что механическая вентиляция может ухудшать существующее повреждение легких (вентилятор-индуцированное повреждение легких, ventilator-induced lung injury [VILI]).[51,59] Главной особенностью ОРДС, предрасполагающей к развитию VILI, является негомогенный характер легочного повреждения. Исследования с помощью спиральной компьютерной томографии отчетливо продемонстрировали, что при ОРДС регионы с нормально аэрированной легочной тканью соседствуют с плохо аэрированными, консолидированными и перераздутыми областями легких (Рис.93-7).[60] Систематический обзор, посвященный изучению особенностей распределения таких регионов, позволяет классифицировать характер распределения ателектазов на фокальный (≈36% пациентов, где консолидированные зависимые области соседствуют с нормально аэрированными независимыми

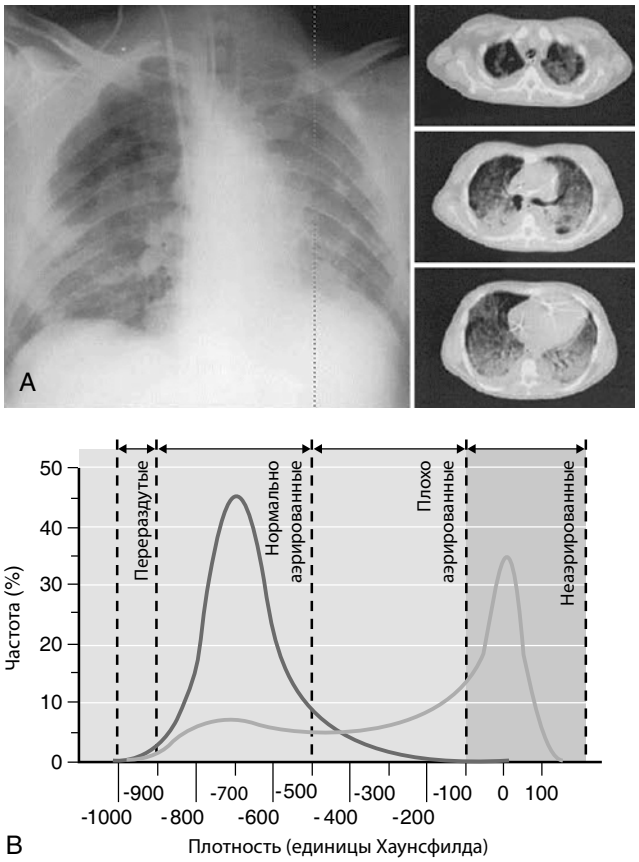


Рис. 93-7 A, Фронтальная рентгенограмма и компьютерная томограмма (верхушка, ворота легких и основание) при остром респираторном дистресс-синдроме легких. Рентгенограмма груди показывает диффузные затемнения по типу матового стекла, обедненный рисунок в проекции верхней части правого легкого. На компьютерной томограмме легкого негомогеные изменения, наличие краниокаудального и стерновертебрального градиентов. **B**, Компартменты легких, определяемые по КТ числу (единицы Хаунсфилда), в нормальных условиях (голубая линия) и при типичном ОПЛ/ОРДС (оранжевая линия)

областями), диффузный (≈23% с генерализованным затемнением легких) и очаговый (≈41%, когда консолидированные области неравномерно распределены по всем легким).[60-62] Эта неравномерность оказывает серьезное влияние на механические характеристики системы дыхания, что подтверждается изгибами статической или квазистатической инспираторной кривой объем-давление дыхательной системы.[63] При дискретном пошаговом или очень медленном заполнении дыхательной системы кривая увеличения давления в дыхательных путях будет отражать изменения ее эластических свойств. Прогрессивное увеличение растяжимости в начале раздувания легких («нижняя точка перегиба» – «lower inflection point» [LIP]) предполагает, что альвеолы, коллабированные в конце выдоха, начинают повторно открываться в ходе заполнения легких (альвеолярный рекрутмент), в то время как прогрессивное уменьшение растяжимости к окончанию вдоха («верхняя точка перегиба» – «upper inflection point» [UIP]) предполагает, что значимое количество альвеол прогрессивно перераздувается (гиперинфляция) к концу вдоха. У здоровых пациентов LIP появляется ниже точки эластического равновесия дыхательной системы, а UIP – при объеме, близком к жизненной емкости легких. У пациентов с ОРДС LIP и UIP появляются в пределах дыхательного объема и показывают давления, при которых начинается соответственно раскрытие коллабированных альвеол и их перерастяжение (Рис. 93-8). Однако недавние

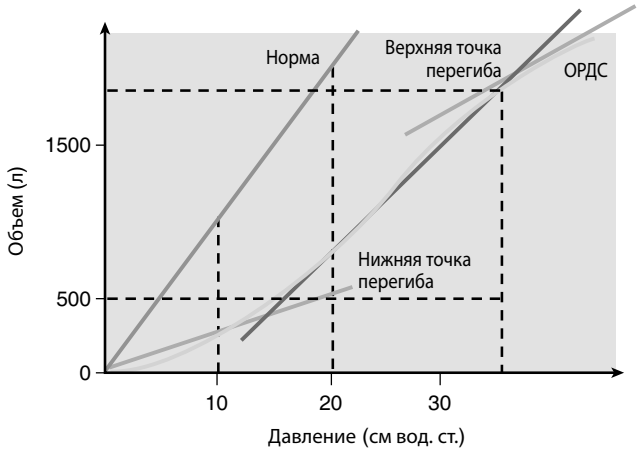


Рис. 93-8 Статические кривые объем-давление, полученные у здорового пациента и у пациента с ОРДС. Нижняя точка перегиба (LIP) и верхняя точка перегиба (UIP) наблюдаются в пределах дыхательного объема и показывают давление, при котором начинают проявляться рекрутирование коллабированных альвеол и альвеолярная гипе-ринфляция, соответственно. См. расшифровку аббревиатур в тексте

исследования позволили предположить, что рекрутирование легких на протяжении восходящей части кривой объем-давление является прогрессивным феноменом, и был обнаружен выраженный гистерезис между инспираторной и экспираторной кривыми объем-давление при построении убывающей (т.е. экспираторной) ветви петли объем-давление. Это означает, что, будучи раскрытыми, ателектазированные области имеют тенденцию к коллабированию при более низком давлении, чем давление, необходимое для открытия альвеол во время вдоха.[64,65]

В соответствии с концепцией «детского легкого» («baby lung»), первоначально предложенной Gattinoni и соавт., механическая вентиляция с использованием «стандартного» дыхательного объема (т.е. V_T, «нормализующего» артериальное PCO_2) у пациентов с ОРДС может вызывать повторяющееся перераздувание нормально аэрированных областей.[66] Дополнительно, спавшиеся в конце выдоха легочные ацинусы повторно раскрываются во время вдоха, если используется низкий уровень PEEP, порождая циклический дыхательный феномен открывания и коллабирования альвеол (рекрутирование вдохом). Было показано, что раскрытие и перераздувание альвеол на вдохе активируют воспалительные внутриклеточные пути передачи сигналов в эпителиальных и эндотелиальных клетках альвеол и альвеолярных макрофагах. Как следствие, происходит активация и торможение генов, ответственных за транскрипцию провоспалительных и противовоспалительных медиаторов, что, соответственно, приводит к альвеолярному воспалению.[67] Вентилятор-опосредованная «биотравма» может возникать даже после относительно короткого периода механической вентиляции, что приводит к локальному воспалительному ответу, в дальнейшем усиливающемуся за счет активации нейтрофилов, макрофагов и фибробластов, наблюдаемой при повреждении легких (Рис. 93-9).[59] Дополнительно, механические воздействия, прилагаемые к альвеолярной стенке, способны приводить к утрате тромбомодулина (поверхностной молекулы, протеолитически активирующей протеин С) с поверхности альвеолярных клеток, что приводит к подавлению активации протеина С на альвеолярном уровне.[68] Следовательно, VILI также может усиливать интраальвеолярный прокоагуляционный и антифибринолитический статус.[68] Другие проявления «биотравмы» включают нарушение механизмов устранения альвеолярного отека, реализуемых за счет инактивации Na^+/K^+-АТФазы альвеолоцитов I и II типа,[69] ингибирование секреции сурфактанта эпителиоцитами II типа[70] и повышение продукции металлопротеиназ.[71] Все эти предполагаемые механизмы поддерживают гипотезу, что VILI может служить «двигателем» синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), первоначально высказанную Slutsky[59] и недавно подтвержденную.[72]

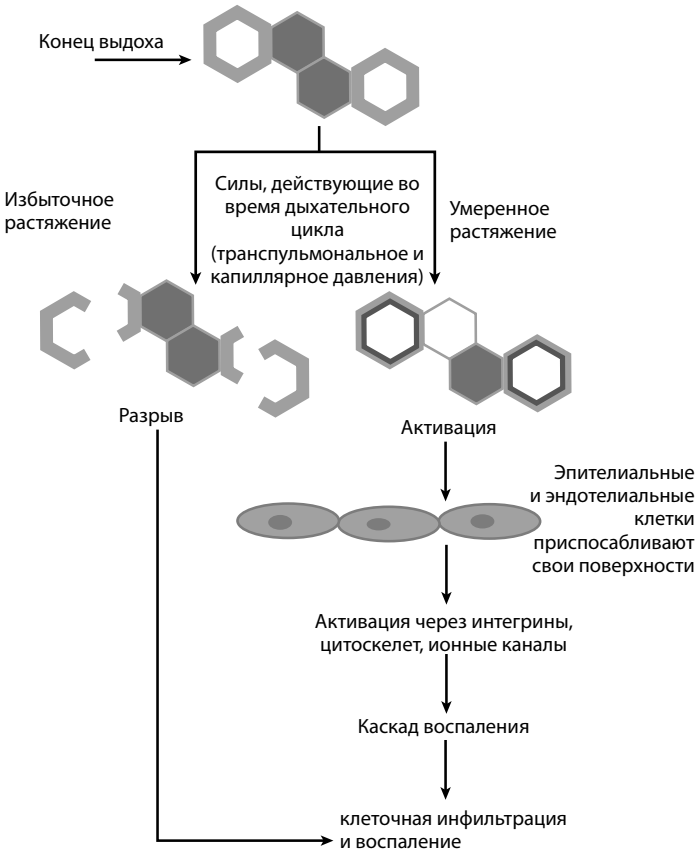


Рис. 93-9 Концепция «биотравмы» в отношении вентилятор-индуцированного повреждения легких. Трансдукция механических стимулов, направленных на альвеолярные стенки (альвеолярное открытие/коллабирование и/или альвеолярное растяжение во время вдоха и выдоха) приводит к биологическим стимулам, которые вызывают легочное воспаление. *(Из Marini JJ, Gattinoni L: Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: A consensus of two. Crit Care Med 33:250, 2004.)*

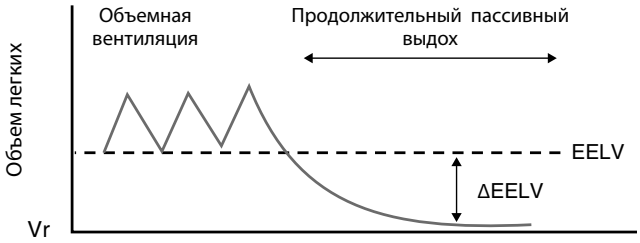


Рис. 93-10 Разность (ΔEELV) между конечно-экспираторным объемом (EELV) и объемом легких, при котором достигается эластическое равновесие дыхательной системы (Vr), у пациентов с динамической гиперинфляцией во время механической вентиляции. Полное опустошение легких достигается при дисконекции пациента от вентилятора в конце экспираторного времени механического вдоха и обеспечении возможности про-лонгированного выдоха (15-20 *с*) до атмосферного давления.

Было предложено несколько стратегий «протективной вентиляции» для минимизации VILI. Первые исследования базировались на оценке инспираторных кривых объем-давление дыхательной системы. Применение PEEP немного выше LIP для предотвращения конечно-экспираторного коллапса, и V_T, при котором конечно-инспираторное давление плато ниже UIP, снизило проявления легочной и системной воспалительных реакций[73] и летальность,[74,75] связанных с VILI. Однако выбор уровня PEEP на основании восходящей части кривой объем-давление может быть ошибочным по причине того, что рекрутирование альвеол наблюдается при давлении выше LIP (т.е. пан-инспираторный феномен).[76] Более того, у большинства пациентов с ОРДС имеется выраженный гистерезис между восходящей и нисходящей частями кривой объем-давление. Поэтому некоторые авторы предложили выбор PEEP, основанный на экспираторной части петли объем-давление. Это может быть осуществлено путем выполнения маневра полного рекрутирования легких до жизненной емкости с последующим постепенным снижением PEEP и определением оптимального его уровня на основании оценки растяжимости системы дыхания.[65]

Прекращение экспираторного потока и внутреннее ПДКВ (PEEPi)-autoPEEP

У здоровых пациентов, находящихся в состоянии покоя, конечно-экспираторный объем легких (EELV) точно соответствует объему в точке эластического равновесия дыхательной системы (ФОЕ, Functional residual capacity [FRC]). В том случае, когда время для выдоха меньше, чем необходимо для пассивного выдоха до уровня ФОЕ, развивается воздушная ловушка. Следовательно, альвеолярное давление остается положительным к концу выдоха, вызывая «динамическую гиперинфляцию», – это положительное альвеолярное давление называется внутренним PEEP (PEEPi) или ауто-ПДКВ.[77,78] Задержанный объем газа может быть оценен посредством измерения количества выдыхаемого объема в течение пассивного выдоха от EELV до ФОЕ (30-60 *с*) (Рис.93-10).

Внутреннее ПДКВ вследствие прекращения экспираторного потока

Вследствие экспираторного коллапса дистальных дыхательных путей экспираторный поток существенно ограничивается.[79] Это состояние является характерным для пациентов с ХОБЛ, в то время как у здоровых пациентов оно возникает только при форсированных максимальных выдохах. Патофизиология экспираторного прекращения потока первоначально объяснялась с помощью модели водопада (Рис. 93-11).[80] Соответственно, увеличение давления ниже по течению водопада применением внешнего PEEP не повлияет ни на экспираторный поток, ни на давление выше по течению в месте закрытия дыхательных путей, пока значение внешнего PEEP не превысит значения внутреннего PEEP (PEEPi).

Действуя как инспираторная пороговая нагрузка, PEEPi создает дополнительную нагрузку на дыхательную мускулатуру, которой необходимо прилагать дополнительные усилия для преодоления противодействующего эластического давления, чтобы вызвать инспираторный поток. Работа дыхания, необходимая для преодоления PEEPi при начале инспираторного потока, может составлять более 40% от общей работы дыхания у пациентов с обострением ХОБЛ[16] и может быть существенно снижена применением соответствующего уровня внешнего PEEP.[81] В соответствии с моделью водопада применение внешнего PEEP в рамках измеренного PEEPi уменьшит инспираторную работу дыхания без дополнительного перераздувания альвеол.[82] Однако модель водопада предполагает единственное значение критического давления закрытия для всех дыхательных путей (Pcrit), в то время как была показана существенная регионарная гетерогенность легких.[83] По этой причине простая модель водопада может быть неточной. Для пациентов с ХОБЛ, которым проводится механическая вентиляция, это означает, что внешнее PEEP, которое может быть выставлено без риска ухудшения динамической гиперинфляции, должно быть несколько ниже внутреннего PEEPi. Экспериментальные данные позволяют предположить, что уровень внешнего PEEP, равный 75% от PEEPi, оказывается ниже Pcrit у большинства пациентов с ХОБЛ.[84]

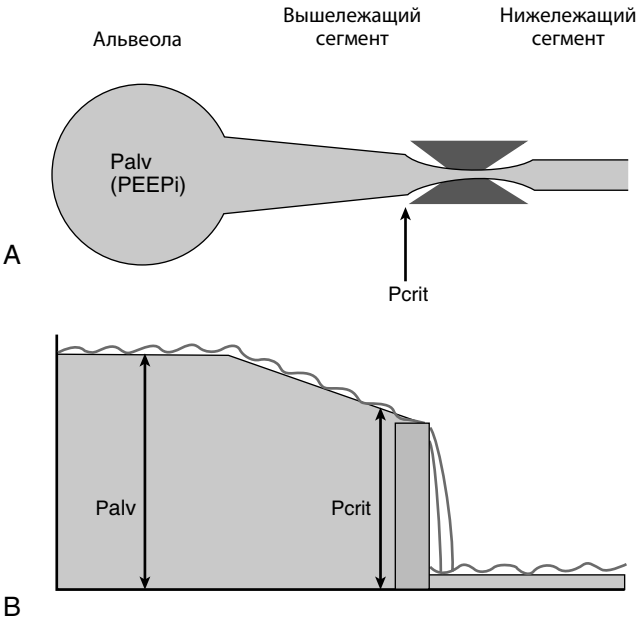


Рис. 93-11 Модель водопада. Вследствие динамического экспираторного коллапса дистальных дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ экспираторный поток существенно ограничен и к концу выдоха альвеолярное давление (Palv) остается положительным, генерируя внутреннее положительное давление в конце выдоха (PEEPi). Из-за динамического коллапса увеличенное давление в нижележащем по потоку сегменте дыхательных путей не будет влиять на давление в сегменте, расположенном выше участка критического закрытия дыхательных путей, пока применяемое давление не будет превы-шать уровень давления в вышележащем сегменте (Pcrit)

Внутреннее ПДКВ без прекращения потока

PEEPi без прекращения потока создается, когда время выдоха меньше времени, требуемого для пассивного выдоха до уровня ФОЕ. Время, необходимое для полного выдоха, зависит от взаимодействия нескольких факторов: V_T, конечно-экспираторного давления эластической отдачи дыхательной системы и экспираторного сопротивления. Более того, у вентилируемых пациентов необходимо принимать во внимание сопротивления эндотрахеальных трубок, клапанов выдоха и устройств, обеспечивающих PEEP. Следовательно, в условиях высокой минутной вентиляции, высокого комплайнса системы дыхания и высокого сопротивления при пассивном выдохе легким может не хватить времени для достижения точки равновесия на уровне ФОЕ. Эта ситуация отличается от проблем, которые возникают при ограничении потока, поскольку применение внешнего PEEP в этих условиях усугубляет динамическую гиперинфляцию, создавая «обратное давление» экспираторному потоку.[85]

При проведении ИВЛ динамическая гиперинфляция может вызывать выраженные гемодинамические нарушения, поскольку она ухудшает венозный возврат и увеличивает постнагрузку правого желудочка, что обусловливает снижение сердечного выброса. Этот феномен, впервые описанный Pepe и Marini,[86] с наибольшей вероятностью проявится при проведении ИВЛ у пациентов с ХОБЛ или астмой. Несколько иной сценарий наблюдается у пациентов с самостоятельным дыханием, у которых развивается выраженная динамическая гиперинфляция.[87] PEEPi влияет на инспираторную пороговую нагрузку таким образом, что пациент должен создавать отрицательное внутригрудное противодавление, чтобы создать инспираторный поток. Теоретически такое уменьшение плеврального давления без изменения объема легких похоже на маневр Muller (Рис. 93-12). При тяжелом обострении ХОБЛ или когда происходит внезапное отсоединение пациента с ХОБЛ от вентилятора, этот механизм приводит к отчетливому увеличению венозного возврата и сердечного выброса. Поскольку при тяжелом обострении ХОБЛ легочная сосудистая сеть относительно нерастяжима, легочное артериальное давление увеличивается и развивается перегрузка правого желудочка. Более того, было показано, что острая правожелудочковая перегрузка вызывает смещение межжелудочковой перегородки влево, приводит к нарушению диастолической релаксации левого желудочка и легочному застою.[88-90] Помимо снижения работы дыхания, применение уровня PEEP/CPAP меньше Pcrit ограничивает гемодинамические последствия PEEPi у спонтанно дышащих пациентов.[87]

Хотя обычно PEEPi и динамическая гиперинфляция рассматриваются как синонимы, PEEPi не обязательно подразумевает динамическую гиперинфляцию или задержку воздуха. Когда дыхательные мышцы участвуют в акте выдоха, альвеолярное давление может быть положительным в конце выдоха без динамической гиперинфляции.[91]

Механическая вентиляция при специфических клинических состояниях

Острый респираторный дистресс-синдром

ОРДС – это воспалительный ответ легких как на прямое, так и непрямое повреждение, определяемый в соответствии со следующими критериями: острое начало, наличие билатеральных инфильтратов на рентгенограмме грудной клетки (рентгенологическая картина отека легких), давление заклинивания в легочной артерии меньше 18 *мм рт. ст.* или отсутствие клинических признаков гипертензии левого предсердия, и гипоксемия с отношением PaO_2/FiO_2 меньше 200.[92] При наличии таких критериев, но с отношением PaO_2/FiO_2 меньше 300 выставляется диагноз ОПЛ. Несмотря на простоту такого определения, недавно были выявлены его ограничения: рентгенологические критерии имеют высокую вариабельность даже при оценке опытными врачами, кроме того специфических рентгенологических признаков нет,[93] в этом определении не рассматривается наличие полиорганной дисфункции, причина повреждения легких также не учитывается. Хотя в прошлом диагноз ОРДС выставлялся нечасто,[94] недавнее популяционное исследование показало стандартизированную по возрасту заболеваемость, равную 86,2 на 100000 человек/год.[95] Сообщалось, что в связи с улучшением качества оказания медицинской помощи летальность от ОРДС за два последних десятилетия снизилась с 60-70% в конце

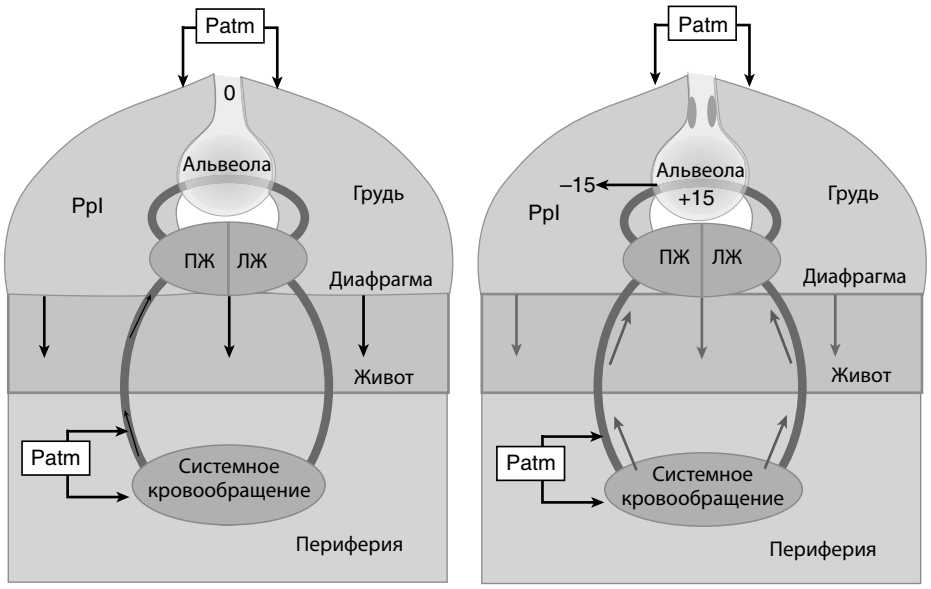


Рис. 93-12 Гемодинамические последствия динамической гиперинфляции и внутреннего PEEP (PEEPi). Физиологическое увеличение венозного возврата во время спонтанного дыхания вследствие генерирования небольшого отрицательного давления в плевральной полости (Ppl) по сравнению с атмосферным давлением (Patm) патологически усиливается при динамической гиперинфляции. Для того, чтобы инициировать инспираторный поток (т.е. генерировать отрицательное альвеолярное давление) пациенту с гипе-ринфляцией необходимо уравновесить PEEPi, создавая отрицательное плевральное противодавление. Это оказывает заметное стимулирующее влияние на венозный возврат

1980-х гг. до 30-40%.[98-98] Факторами риска летального исхода при ОПЛ/ОРДС являются пожилой возраст, низкое отношение PaO_2/FiO_2, септический шок, высокая оценка по шкалам APACHE II и SOFA, низкий балл по шкале Глазго и наличие хронических заболеваний печени.[99] Наиболее частыми отдаленными последствиями являются потеря массы и слабость мускулатуры, когнитивные и эмоциональные расстройства и снижение качества жизни, сохраняющиеся 2 года спустя после выписки. Функция легких в основном восстанавливается через 6 месяцев за исключением стойкого снижения диффузионной способности легких в отношении окиси углерода.[100,101]

Причинные факторы легочного повреждения можно разделить на те, что вызывают прямое повреждение (прямые причины), такие как пневмония и аспирация, и непрямые причины, такие как сепсис или тяжелая травма (См. Рис. 93-13). Такой «первый удар» по легким провоцирует легочный воспалительный ответ, а также может усугублять патологические проявления ОРДС, если он сопряжен с повреждающим влиянием механической вентиляции.[59,67] Клинические исследования показали увеличение летальности среди пациентов, у которых сохранялась повышенная концентрация интерлейкинов (IL)-6, IL-8, IL-1, фактора некроза опухоли (TNF) в бронхоальвеолярном лаваже во время всего курса лечения, препятствующих разрешению легочного и системного воспалительного процессов.[96,102,103] Важным источником этих воспалительных медиаторов являются нейтрофилы, которые играют главную роль в патогенезе и прогрессировании ОПЛ/ОРДС[104], хотя этот синдром может развиваться и у больных с глубокой нейтропенией, что предполагает вовлечение в патогенез несколько параллельных и взаимодействующих процессов.[105]

ОПЛ/ОРДС характеризуется нарушенными механическими свойствами системы дыхания, с характерными особенностями в виде уменьшения ФОЕ и снижения растяжимости.[106] В качестве средства оценки состояния пациентов с ОПЛ/ОРДС и его динамики, а также для оптимизации PEEP и механической вентиляции использовалась инспираторная кривая объем-давление системы дыхания.[63]

В прошлом рекомендовали ИВЛ с большим V_T от 10 до 15 *мл/кг* для гарантирования нормального pH и $PaCO_2$.[107] Как недавно было показано, использование большого V_T приводит к повреждению легких напряжением сдвига от перерастяжения, а также к возникновению локального и системного воспалительных ответов вследствие механического воздействия. В мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование, проведенное ARDSNet, выполненное в 10 академических центрах с 75 отделениями интенсивной терапии, включались пациенты с ОРДС с целью сравнения традиционной стратегии проведения ИВЛ с использованием V_T 12 *мл/кг* (из расчета на идеальную массу тела – ИМТ) с протективной стратегией с использованием V_T 6 *мл/кг* ИМТ.[96] В исследование планировали включить 1000 пациентов, но набор больных был остановлен после включения 861 пациента, когда промежуточный анализ показал, что летальность в группе, в которой проводилось протективная ИВЛ, была ниже на 22%, по сравнению с контрольной группой. Снижение летальности при использовании ИВЛ с дыхательным объемом 6 *мл/кг* ИМТ обнаружили во всех группах пациентов, включая больных с сепсисом или без него, а также в группах с различной степенью легочной дисфункции, оцениваемой с помощью измерения растяжимости системы дыхания.

В исследовании ARDSNet уровень PEEP и фракцию кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) устанавливали в соответствии с традиционными критериями, используя стандартизированную PEEP-FiO_2 таблицу. Более того, в исследовании ARDSNet уровень $PaCO_2$ целенаправленно поддерживали близким к нормальным значениям, что подразумевало более высокую частоту дыхания и широкое использование бикарбоната. Это исследование является очень важным, поскольку оно продемонстрировало, что специфическое воздействие (уменьшение V_T) оказалось способным снизить летальность у пациентов с ОРДС. Последние исследования, оценивающие влияние критериев подбора «более высокого» PEEP на летальность, не показали улучшения выживаемости,[108-110] хотя удалось выявить благоприятный эффект более высокого уровня PEEP на количество дней без ИВЛ, кроме того, снизилась потребность в проведении адъювантной терапии. В настоящее время оптимальный уровень PEEP и лучший метод его подбора окончательно не установлены.[22] Применение прон-позиции, как было продемонстрировано, приводит к улучшению оксигенации, уменьшает частоту вентилятор-ассоциированной пневмонии у пациентов с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью, но не снижает летальности, поэтому применение этой терапевтической опции может рассматриваться только у пациентов с рефрактерной гипоксемией.[111,112]

Было показано, что вдыхаемый оксид азота (iNO) является селективным легочным вазодилататором, не имеющим системных эффектов. Предполагалось, что это вещество может улучшать газообмен и редуцировать легочную гипертензию, оптимизируя V/Q отношение. Тем не менее, несмотря на улучшение оксигенации, не было выявлено благоприятного влияния на леталь-

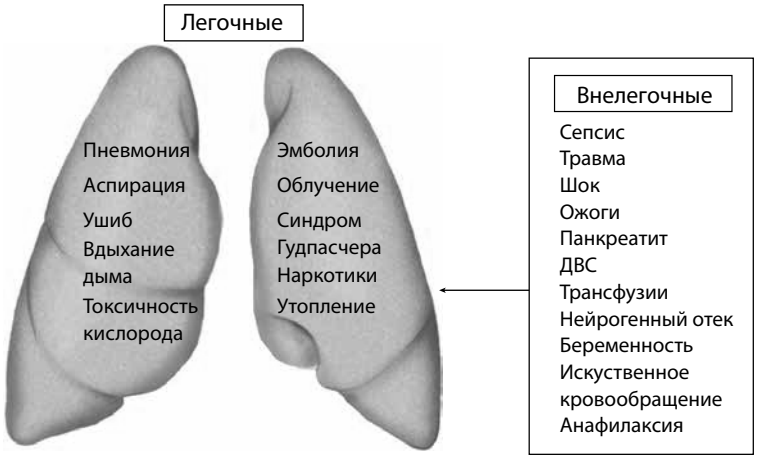


Рис. 93-13 Легочные (первичные) и внелегочные (вторичные) пусковые механизмы развития острого респираторного дистресс-синдрома

ность.[113] Таким образом, iNO не может быть рекомендован для рутинного использования у пациентов с ОПЛ/ОРДС, но его применение может быть полезным в качестве терапии отчаяния у пациентов с рефрактерной гипоксемией.

Хроническая обструктивная болезнь легких

ХОБЛ – синдром хронического легочного воспаления, характеризующийся хроническим, полностью не регрессирующим ограничением потока.[114] Это заболевание занимает четвертое место среди лидирующих причин смерти в мире, и общая распространенность оценивается приблизительно 9/1000 у мужчин и 7/1000 у женщин, хотя последние данные показывают, что распространенность заболевания в развитых странах схожа среди обоих полов.[115,116] Тяжелое V/Q несоответствие в поздней фазе ХОБЛ приводит к хронической задержке CO_2, гипоксемии и компенсаторной полицитемии. Эти нарушения, совместно с распространенной деструкцией и ремоделированием легочных сосудов, приводят к легочной гипертензии и хроническому легочному сердцу.[117] Эмфизема грубо снижает эластическую отдачу легких и нарушает фиксацию связи альвеол с малыми дыхательными путями, нарушая их стабильность. Сниженное альвеолярно-опосредованное давление и склонность к динамическому экспираторному коллапсу обусловливают феномен «ограничения экспираторного потока».[78]

Острое утяжеление ХОБЛ определяется прогрессированием диспноэ и увеличением количества гнойной мокроты.[118] В большинстве случаев обострение ХОБЛ вызывается трахеобронхиальной инфекцией, воздействием загрязненного воздуха или сопутствующими заболеваниями, хотя в некоторых случаях причина остается невыясненной.[119] Обструкция дыхательных путей на фоне обострения ХОБЛ и усугубление динамической гиперинфляции резко ограничивают способность дыхательной мускулатуры поддерживать минутную вентиляцию. Как следствие развиваются острая гиперкапния на фоне хронической, гипоксемия и гемодинамические нарушения. Тяжелые и жизнеугрожающие обострения ХОБЛ характеризуются pH менее 7,3 и PaO_2 менее 60 *мм рт. ст.* (при дыхании комнатным воздухом) и требуют интенсивного использования кислорода, фармакологической терапии и респираторной поддержки. Целью оксигенотерапии является поддержание PaO_2 немного выше уровня 60 *мм рт. ст.,* поскольку умеренные гипоксические стимулы являются полезными для стимуляции вентиляционного драйва на фоне хронической гиперкапнии.

Применение неинвазивной вентиляции в режиме PSV (для разгрузки дыхательной мускулатуры и увеличения V_T) и PEEP (для уравновешивания инспираторной нагрузки дыхательной мускулатуры, обусловленной внутренним PEEP) в ранней фазе обострения ХОБЛ уменьшает частоту интубаций и осложнений, госпитальную летальность и длительность госпитализации.[120,121] Опыт использования других режимов неинвазивной вентиляции (например, PAV), хотя и обнадеживающий, ограничен физиологическими исследованиями[122,123] Такие исследования предполагают, что при остром обострении ХОБЛ эффективен CPAP, но четких клинических показаний его использования нет.[124] При необходимости ИВЛ важно поддерживать целевую минутную вентиляцию

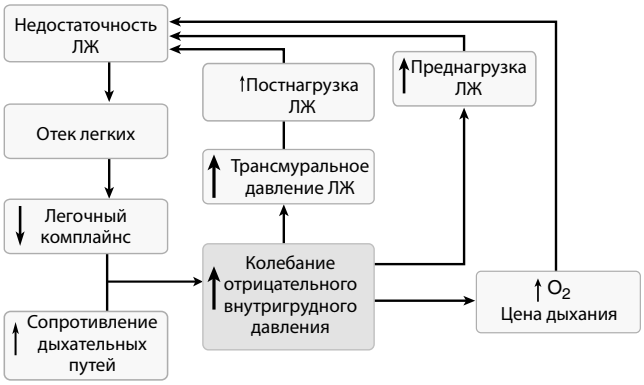


Рис. 93-14 Порочный круг кардиопульмональных взаимодействий при левожелудочковой (ЛЖ) недостаточности, приводящей к острому кардиогенному отеку легких (см. детали в тексте)

с уровнем CO_2, который был до момента обострения ХОБЛ, чтобы минимизировать перераздувание альвеол и избежать рикошетного респираторного ацидоза при восстановлении спонтанного дыхания. В этом контексте измерение внутреннего PEEP и попытки минимизировать его выбором соответствующего паттерна дыхания (низкий Vt, невысокая частота дыхания, большое время выдоха) являются мероприятиями первостепенной важности.[125]

Острый кардиогенный отек легких

Острый кардиогенный отек легких развивается при любых патологических состояниях, приводящих к неспособности левого желудочка справляться с легочным венозным возвратом. Возникающее в связи с этим повышение капиллярного гидростатического давления вызывает утечку жидкости (с характеристиками транудата) в интерстиций и в последующем в альвеолярное пространство. Как интерстициальный, так и альвеолярный отеки приводят к инактивации сурфактанта и утолщению дыхательных путей малого калибра, что вызывает увеличение эластичности легких, сопротивления (кардиальная астма) и гипоксемию.[126] Возникает положительная обратная связь, поскольку гипоксемия и увеличение работы дыхания увеличивают стресс-ответ, который, в свою очередь, увеличивает нагрузку левого желудочка и, возможно, вызывает ишемию левого желудочка, еще более ограничивая способность левого желудочка справляться с венозным возвратом.[126] Кроме того, более жесткие отечные легкие требуют от пациента создания большего отрицательного давления в плевральной полости, увеличивая венозный возврат и усугубляя капиллярную утечку. Наконец, большее отрицательное плевральное давление на вдохе увеличивает трансмуральное давление левого желудочка, приводя к нарастанию его постнагрузки (Рис. 93-14).[26]

Было показано, что неинвазивная вентиляция в режиме как CPAP, так и NIPPV уменьшает необходимость выполнения интубации трахеи и улучшает исходы лечения пациентов с острым кардиогенным отеком легких.[127-130] Известное небольшое клиническое исследование показало повышение риска развития ишемии миокарда при лечении больных с кардиогенным отеком легких в режиме двухуровневого давления в дыхательных путях (BiPAP, вариант PSV) по сравнению с CPAP.[131] Недавно в двух метаанализах было продемонстрировано, что применение как CPAP, так и NIPPV статистически значимо снижает потребность в выполнении интубации трахеи,

но при использовании CPAP было выявлено значимое снижение летальности, в то время использование NIPPV ассоциировалось с сильным, но незначимым улучшением выживаемости.[132,133] Этот же метаанализ не показал достоверных различий в количестве случаев ишемии миокарда между группами пациентов, у которых использовали CPAP или NIPPV. В целом, некоторые авторы предположили, что CPAP должен рассматриваться в качестве метода выбора у пациентов с кардиогенным отеком легких, поскольку он менее дорогой, проще в использовании и так же эффективен, как и NIPPV.[133]

Некоторые вопросы в отношении использования неинвазивной вентиляции у пациентов с кардиогенным отеком легких остаются нерешенными: Влияет ли механизм развития кардиогенного отека легких (систолическая или диастолическая сердечная недостаточность)[134] на эффективность неинвазивной вентиляции? В какой степени использование CPAP и NIPPV целесообразно у пациентов с острой ишемией миокарда? Существуют ли различные показания для CPAP и NIPPV в подгруппах таких пациентов? Как бы то ни было, использование NIPPV может быть предпочтительным у пациентов с кардиогенным отеком легких и гиперкапнией.[130] В конечном счете, необходимы исследования для определения оптимальных параметров CPAP и NIPPV у пациентов с кардиогенным отеком легких.

Литература

1. Tobin MJ, Jubran A, Laghi F: Patient-ventilator interaction. Am J Respir Crit Care Med 163:1059-1063, 2001.
2. Ranieri VM: Optimization of patient-ventilator interactions: Closed-loop technology to turn the century. Intensive Care Med 23:936-939, 1997.
3. Davis K Jr, Branson RD, Campbell RS, Porembka DT: Comparison of volume control and pressure control ventilation: Is flow waveform the difference? J Trauma 41:808-814, 1996.
4. Leung P, Jubran A, Tobin MJ: Comparison of assisted ventilator modes on triggering, patient effort, and dyspnea. Am J Respir Crit Care Med 155:1940-1948, 1997.
5. Putensen C, Muders T, Varelmann D, Wrigge H: The impact of spontaneous breathing during mechanical ventilation. Curr Opin Crit Care 12:13-18, 2006.
6. Marini JJ, Capps JS, Culver BH: The inspiratory work of breathing during assisted mechanical ventilation. Chest 87:612-618, 1985.
7. Ranieri VM, Giuliani R, Mascia L, et al: Patient-ventilator interaction during acute hypercapnia: Pressure-support vs. Proportional-assist ventilation. J Appl Physiol 81:426-436, 1996.
8. Brochard L: Inspiratory pressure support. Eur J Anaesthesiol 11:29-36, 1994.
9. Younes M: Proportional assist ventilation, a new approach to ventilatory support: Theory. Am Rev Respir Dis 145:114-120, 1992.
10. Bonmarchand G, Chevron V, Menard JF, et al: Effects of pressure ramp slope values on the work of breathing during pressure support ventilation in restrictive patients. Crit Care Med 27:715-722, 1999.
11. Parthasarathy S, Jubran A, Tobin MJ: Assessment of neural inspiratory time in ventilator-supported patients. Am J Respir Crit Care Med 162:546-552, 2000.
12. Giannouli E, Webster K, Roberts D, Younes M: Response of ventilator-dependent patients to different levels of pressure support and proportional assist. Am J Respir Crit Care Med 159:1716-1725, 1999.
13. Brochard L: Pressure support level before extubation. Chest 106:1932, 1994.
14. Younes M, Puddy A, Roberts D, et al: Proportional assist ventilation: Results of an initial clinical trial. Am Rev Respir Dis 145:121-129, 1992.
15. Wrigge H, Golisch W, Zinserling J, et al: Proportional assist versus pressure support ventilation: Effects on breathing pattern and respiratory work of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Intensive Care Med 25:790-798, 1999.
16. Ranieri VM, Grasso S, Mascia L, et al: Effects of proportional assist ventilation on inspiratory muscle effort in patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. Anesthesiology 86:79-91, 1997.
17. Younes M, Kun J, Masiowski B, et al: A method for noninvasive determination of inspiratory resistance during proportional assist ventilation. Am J Respir Crit Care Med 163:829-839, 2001.
18. Younes M, Webster K, Kun J, et al: A method for measuring passive elastance during proportional assist ventilation. Am J Respir Crit Care Med 164:50-60, 2001.
19. Sinderby C, Beck J, Spahija J, et al: Inspiratory muscle unloading by neurally adjusted ventilatory assist during maximal inspiratory efforts in healthy subjects. Chest 131:711-717, 2007.
20. Sinderby C, Navalesi P, Beck J, et al: Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. Nat Med 5:1433-1436, 1999.
21. Rouby JJ, Lu Q, Goldstein I: Selecting the right level of positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 165:1182-1186, 2002.
22. Grasso S, Fanelli V, Cafarelli A, et al: Effects of high versus low positive end-expiratory pressures in acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 171:1002-1008, 2005.
23. Shekerdemian L, Bohn D: Cardiovascular effects of mechanical ventilation. Arch Dis Child 80:475-480, 1999.
24. Diebel LN, Myers T, Dulchavsky S: Effects of increasing airway pressure and PEEP on the assessment of cardiac preload. J Trauma 42:585-590; discussion 590-581, 1997.
25. Schmitt JM, Vieillard–Baron A, Augarde R, et al: Positive end-expiratory pressure titration in acute respiratory distress syndrome patients: Impact on right ventricular outflow impedance evaluated by pulmonary artery Doppler flow velocity measurements. Crit Care Med 29:1154-1158, 2001.
26. Naughton MT, Rahman MA, Hara K, et al: Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure. Circulation 91:1725-1731, 1995.
27. Brochard L: Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. JAMA 288:932-935, 2002.
28. Mehta S, Hill NS: Noninvasive ventilation. Am J Respir Crit Care Med 163:540-577, 2001.
29. International consensus conferences in intensive care medicine: Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. Organized jointly by the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the European Society of Intensive Care Medicine, and the Société de Reanimation de Langue Française, and approved by the ATS board of directors, December 2000. 2001, pp 283-291.
30. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, et al: Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia: A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. Am J Respir Crit Care Med 160:1585-1591, 1999.
31. Antonelli M, Conti G, Rocco M, et al: A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. N Engl J Med 339:429-435, 1998.
32. Delclaux C, L'Her E, Alberti C, et al: Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: A randomized controlled trial. JAMA 284:2352-2360, 2000.
33. Girou E, Schortgen F, Delclaux C, et al: Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. JAMA 284:2361-2367, 2000.
34. Nava S, Ambrosino N, Clini E, et al: Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 128:721-728, 1998.
35. Esteban A, Frutos–Vivar F, Ferguson ND, et al: Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. N Engl J Med 350:2452-2460, 2004.
36. Antonelli M, Conti G, Riccioni L, Meduri GU: Noninvasive positive-pressure ventilation via face mask during bronchoscopy with BAL in high-risk hypoxemic patients. Chest 110:724-728, 1996.
37. Shee CD, Green M: Non-invasive ventilation and palliation: Experience in a district general hospital and a review. Palliat Med 17:21-26, 2003.
38. Schettino G, Altobelli N, Kacmarek RM: Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory failure outside clinical trials: Experience at the Massachusetts General Hospital. Crit Care Med 36:441-447, 2008.
39. Antro C, Merico F, Urbino R, Gai V: Non-invasive ventilation as a first-line treatment for acute respiratory failure: «Real life» experience in the emergency department. Emerg Med J 22:772-777, 2005.
40. Antonelli M, Conti G, Moro ML, et al: Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: A multi-center study. Intensive Care Med 27:1718-1728, 2001.
41. Cavaliere F, Conti G, Costa R, et al: Noise exposure during noninvasive ventilation with a helmet, a nasal mask, and a facial mask. Intensive Care Med 30:1755-1760, 2004.
42. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, et al: Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med 151:1799-1806, 1995.
43. Mehta S, Granton J, MacDonald RJ, et al: High-frequency oscillatory ventilation in adults: The Toronto experience. Chest 126:518-527, 2004.
44. Lewandowski K: Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. Crit Care 4:156-168, 2000.
45. Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, et al: Rand-

omized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO2 removal for adult respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 149:295-305, 1994.
46. Dembinski R, Hochhausen N, Terbeck S, et al: Pumpless extracorporeal lung assist for protective mechanical ventilation in experimental lung injury. Crit Care Med 35:2359-2366, 2007.
47. Livigni S, Maio M, Ferretti E, et al: Efficacy and safety of a low-flow veno-venous carbon dioxide removal device: Results of an experimental study in adult sheep. Crit Care 10:R151, 2006.
48. Ranieri VM, Giuliani R, Fiore T, et al: Volume-pressure curve of the respiratory system predicts effects of PEEP in ARDS: «Occlusion» versus «constant flow» technique. Am J Respir Crit Care Med 149:19-27, 1994.
49. Ranieri VM, Zhang H, Mascia L, et al: Pressure-time curve predicts minimally injurious ventilatory strategy in an isolated rat lung model. Anesthesiology 93:1320-1328, 2000.
50. Grasso S, Terragni P, Mascia L, et al: Airway pressure-time curve profile (stress index) detects tidal recruitment/hyperinflation in experimental acute lung injury. Crit Care Med 32:1018-1027, 2004.
51. Slutsky AS: Lung injury caused by mechanical ventilation. Chest 116:9S-15S, 1999.
52. Grasso S, Stripoli T, De Michele M, et al: ARDSnet ventilatory protocol and alveolar hyperinflation: Role of positive end-expiratory pressure. Am J Respir Crit Care Med 176:761-767, 2007.
53. Beck J, Gottfried SB, Navalesi P, et al: Electrical activity of the diaphragm during pressure support ventilation in acute respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med 164:419-424, 2001.
54. Ranieri VM, Mascia L, Petruzzelli V, et al: Inspiratory effort and measurement of dynamic intrinsic peep in COPD patients: Effects of ventilator triggering systems. Intensive Care Med 21:896-903, 1995.
55. Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, et al: Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. Intensive Care Med 32:1515-1522, 2006.
56. Parthasarathy S, Jubran A, Tobin MJ: Cycling of inspiratory and expiratory muscle groups with the ventilator in airflow limitation. Am J Respir Crit Care Med 158:1471-1478, 1998.
57. Calderini E, Confalonieri M, Puccio PG, et al: Patient-ventilator asynchrony during noninvasive ventilation: The role of expiratory trigger. Intensive Care Med 25:662-667, 1999.
58. Cabello B, Mancebo J: Work of breathing. Intensive Care Med 32:1311-1314, 2006.
59. Slutsky AS: Ventilator-induced lung injury: From barotrauma to biotrauma. Respir Care 50:646-659, 2005.
60. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR: What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? Am J Respir Crit Care Med 164:1701-1711, 2001.
61. Puybasset L, Cluzel P, Gusman P, et al: Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. I. Consequences for lung morphology. CT scan ARDS study group. Intensive Care Med 26:857-869, 2000.
62. Puybasset L, Gusman P, Muller JC, et al: Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. III. Consequences for the effects of positive end-expiratory pressure. CT scan ARDS study group. Intensive Care Med 26:1215-1227, 2000.
63. Matamis D, Lemaire F, Harf A, et al: Total respiratory pressure-volume curves in the adult respiratory distress syndrome. Chest 86:58-66, 1984.
64. Hickling KG: The pressure-volume curve is greatly modified by recruitment: A mathematical model of ARDS lungs. Am J Respir Crit Care Med 158:194-202, 1998.
65. Hickling KG: Best compliance during a decremental, but not incremental, positive end-expiratory pressure trial is related to open-lung positive end-expiratory pressure: A mathematical model of acute respiratory distress syndrome lungs. Am J Respir Crit Care Med 163:69-78, 2001.
66. Gattinoni L, Pesenti A: The concept of «baby lung." Intensive Care Med 31:776-784, 2005.
67. Matthay MA, Bhattacharya S, Gaver D, et al: Ventilator-induced lung injury: In vivo and *in vitro* mechanisms. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 283:L678-L682, 2002.
68. Schultz MJ, Haitsma JJ, Zhang H, Slutsky AS: Pulmonary coagulopathy as a new target in therapeutic studies of acute lung injury or pneumonia—a review. Crit Care Med 34:871-877, 2006.
69. Ware LB, Matthay MA: Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 163:1376-1383, 2001.
70. Lewis JF, Jobe AH: Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 147:218-233, 1993.
71. Fligiel SE, Standiford T, Fligiel HM, et al: Matrix metalloproteinases and matrix metalloproteinase inhibitors in acute lung injury. Hum Pathol 37:422-430, 2006.
72. Plotz FB, Slutsky AS, van Vught AJ, Heijnen CJ: Ventilator-induced lung injury and multiple system organ failure: A critical review of facts and hypotheses. Intensive Care Med 30:1865-1872, 2004.
73. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al: Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. JAMA 282:54-61, 1999.
74. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al: Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 338:347-354, 1998.
75. Villar J, Kacmarek RM, Perez–Mendez L, Aguirre–Jaime A: A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: A randomized, controlled trial. Crit Care Med 34:1311-1318, 2006.
76. Pelosi P, Goldner M, McKibben A, et al: Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: An experimental study. Am J Respir Crit Care Med 164:122-130, 2001.
77. Ranieri VM, Grasso S, Fiore T, Giuliani R: Auto-positive end-expiratory pressure and dynamic hyperinflation. Clin Chest Med 17:379-394, 1996.
78. Rossi A, Polese G, Brandi G, Conti G: Intrinsic positive end-expiratory pressure (PEEPi). Intensive Care Med 21:522-536, 1995.
79. Purro A, Appendini L, Patessio A, et al: Static intrinsic PEEP in COPD patients during spontaneous breathing. Am J Respir Crit Care Med 157:1044-1050, 1998.
80. Tobin MJ, Lodato RF: PEEP, auto-PEEP, and waterfalls. Chest 96:449-451, 1989.
81. Petrof BJ, Legare M, Goldberg P, et al: Continuous positive airway pressure reduces work of breathing and dyspnea during weaning from mechanical ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 141:281-289, 1990.
82. Marini JJ: Should PEEP be used in airflow obstruction? Am Rev Respir Dis 140:1-3, 1989.
83. Broseghini C, Brandolese R, Poggi R, et al: Respiratory mechanics during the first day of mechanical ventilation in patients with pulmonary edema and chronic airway obstruction. Am Rev Respir Dis 138:355-361, 1988.
84. Ranieri VM, Giuliani R, Cinnella G, et al: Physiologic effects of positive end-expiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute ventilatory failure and controlled mechanical ventilation. Am Rev Respir Dis 147:5-13, 1993.
85. Tuxen DV: Detrimental effects of positive end-expiratory pressure during controlled mechanical ventilation of patients with severe airflow obstruction. Am Rev Respir Dis 140:5-9, 1989.
86. Pepe PE, Marini JJ: Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction: The auto-PEEP effect. Am Rev Respir Dis 126:166-170, 1982.
87. Ranieri VM, Dambrosio M, Brienza N: Intrinsic PEEP and cardiopulmonary interaction in patients with COPD and acute ventilatory failure. Eur Respir J 9:1283-1292, 1996.
88. Lemaire F, Teboul JL, Cinotti L, et al: Acute left ventricular dysfunction during unsuccessful weaning from mechanical ventilation. Anesthesiology 69:171-179, 1988.
89. Jubran A, Tobin MJ: Pathophysiologic basis of acute respiratory distress in patients who fail a trial of weaning from mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med 155:906-915, 1997.
90. Richard C, Teboul JL, Archambaud F, et al: Left ventricular function during weaning of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Intensive Care Med 20:181-186, 1994.
91. Lessard MR, Lofaso F, Brochard L: Expiratory muscle activity increases intrinsic positive end-expiratory pressure independently of dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients. Am J Respir Crit Care Med 151:562-569, 1995.
92. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al: Report of the American–European consensus conference on acute respiratory distress syndrome: Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Consensus committee. J Crit Care 9:72-81, 1994.
93. Rubenfeld GD, Caldwell E, Granton J, et al: Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS. Chest 116:1347-1353, 1999.
94. Thomsen GE, Morris AH: Incidence of the adult respiratory distress syndrome in the state of Utah. Am J Respir Crit Care Med 152:965-971, 1995.
95. Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP, Hudson LD: Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993. JAMA 273:306-309, 1995.
96. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome network. N Engl J Med 342:1301-1308, 2000.
97. Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J: Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian states. Am J Respir Crit Care Med 165:443-448, 2002.
98. Brun–Buisson C, Minelli C, Bertolini G, et al: Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units: Results from the ALIVE study. Intensive Care Med 2004;30:51-61.
99. Roupie E, Lepage E, Wysocki M, et al: Prevalence, etiologies and outcome of the acute respiratory distress syndrome among hypoxemic ventilated patients. SRLF collaborative group on mechanical ventilation. Société de Réanimation de Langue Française. Intensive Care Med 25:920-929, 1999.
100. Cheung AM, Tansey CM, Tomlinson G, et al: Two-year outcomes, health care use, and costs of survivors of acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 174:538-544, 2006.
101. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, et al: One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 348:683-693, 2003.
102. Meduri GU, Headley S, Kohler G, et al: Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma Il-1 beta and Il-6 levels are consistent and efficient predictors of

outcome over time. Chest 107:1062-1073, 1995.
103. Meduri GU, Kohler G, Headley S, et al: Inflammatory cytokines in the BAL of patients with ARDS: Persistent elevation over time predicts poor outcome. Chest 108:1303-1314, 1995.
104. Abraham E: Neutrophils and acute lung injury. Crit Care Med 31:S195-S199, 2003.
105. Steinberg JM, Schiller HJ, Halter JM, et al: Alveolar instability causes early ventilator-induced lung injury independent of neutrophils. Am J Respir Crit Care Med 169:57-63, 2004.
106. Ware LB, Matthay MA: The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 342:1334-1349, 2000.
107. Marini JJ: Evolving concepts in the ventilatory management of acute respiratory distress syndrome. Clin Chest Med 17:555-575, 1996.
108. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al: Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 351:327-336, 2004.
109. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al: Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. JAMA 299:637-645, 2008.
110. Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al: Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. JAMA 299:646-655, 2008.
111. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al: Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. N Engl J Med 345:568-573, 2001.
112. Mancebo J, Fernandez R, Blanch L, et al: A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 173:1233-1239, 2006.
113. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, et al: Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: Results of a randomized phase II trial: Inhaled nitric oxide in ARDS study group. Crit Care Med 26:15-23, 1998.
114. Pauwels RA, Buist AS, Ma P, et al: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: National Heart, Lung, and Blood Institute and World Health Organization global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD): Executive summary. Respir Care 46:798-825, 2001.
115. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 152:S77-121, 1995.
116. Murray CJ, Lopez AD: Evidence-based health policy—lessons from the global burden of disease study. Science 274:740-743, 1996.
117. MacNee W: Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. II. Am J Respir Crit Care Med 150:1158-1168, 1994.
118. Bach PB, Brown C, Gelfand SE, McCrory DC: Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A summary and appraisal of published evidence. Ann Intern Med 134:600-620, 2001.
119. Wedzicha JA, Seemungal TA: COPD exacerbations: Defining their cause and prevention. Lancet 370:786-796, 2007.
120. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al: Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 333:817-822, 1995.
121. Plant PK, Owen JL, Elliott MW: Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: A multicentre randomised controlled trial. Lancet 355:1931-1935, 2000.
122. Vitacca M, Clini E, Pagani M, et al: Physiologic effects of early administered mask proportional assist ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. Crit Care Medicine 28:1791-1797, 2000.
123. Wysocki M, Richard JC, Meshaka P: Noninvasive proportional assist ventilation compared with noninvasive pressure support ventilation in hypercapnic acute respiratory failure. Crit Care Med 30:323-329, 2002.
124. Lim TK: Treatment of severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with mask-applied continuous positive airway pressure. Respirology 1:189-193, 1996.
125. Gladwin MT, Pierson DJ: Mechanical ventilation of the patient with severe chronic obstructive pulmonary disease. Intensive Care Med 24:898-910, 1998.
126. Ware LB, Matthay MA: Clinical practice: Acute pulmonary edema. N Engl J Med 353:2788-2796, 2005.
127. Bersten AD, Holt AW, Vedig AE, et al: Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. N Engl J Med 325:1825-1830, 1991.
128. Lenique F, Habis M, Lofaso F, et al: Ventilatory and hemodynamic effects of continuous positive airway pressure in left heart failure. Am J Respir Crit Care Med 155:500-505, 1997.
129. Masip J, Betbese AJ, Paez J, et al: Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: A randomised trial. Lancet 356:2126-2132, 2000.
130. Nava S, Carbone G, DiBattista N, et al: Noninvasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema: A multicenter randomized trial. Am J Respir Crit Care Med 168:1432-1437, 2003.
131. Mehta S, Jay GD, Woolard RH, et al: Randomized, prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. Crit Care Med 25:620-628, 1997.
132. Peter JV, Moran JL, Phillips–Hughes J, et al: Effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: A meta-analysis. Lancet 367:1155-1163, 2006.
133. Winck JC, Azevedo LF, Costa–Pereira A, et al: Efficacy and safety of non-invasive ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema—a systematic review and meta-analysis. Crit Care 10:R69, 2006.
134. Aurigemma GP, Gaasch WH: Clinical practice: Diastolic heart failure. N Engl J Med 351:1097-1105, 2004.

Michael J. Souter и Arthur M. Lam
Перевод А.В. Щеголева
Редактор перевода А.Ю. Лубнин

94 Интенсивная терапия в нейрохирургии и неврологии

Ключевые моменты

1. Интенсивная терапия состояний, связанных с патологией нервной системы, основана на поддержании физиологических процессов в головном и спинном мозге, а также предотвращении вторичного ишемического повреждения. Последнее, в свою очередь, зависит от всестороннего поддержания функциональной состоятельности сердечно-сосудистой, дыхательной, выделительной, эндокринной систем и желудочно-кишечного тракта.
2. Функция головного мозга «критично» зависит от перфузии и оксигенации. Увеличение внутричерепного содержимого сверх возможностей компенсаторных механизмов ведет к увеличению внутричерепного давления (ВЧД) и может привести к неблагоприятному снижению перфузии. В этом случае энергетическая недостаточность клетки будет как запускать, так и поддерживать отек и воспаление.
3. Выраженность отека головного мозга определяется гидростатическими и осмотическими силами по обе стороны гематоэнцефалического барьера. Повышенное перфузионное давление или внутрисосудистая гипоосмия (гипотоничность) будут усиливать отек. Этого следует избегать. Нарушения гематоэнцефалического барьера варьируют все время и этим могут заметно влиять на способность гипертонических агентов оказывать осмотический эффект.
4. Лихорадка часто остается не замеченной в отделении «неврологической» интенсивной терапии, но в целом имеет значительное влияние на исход различных патологических процессов.
5. «Неврологический» мониторинг представляет собой использование соответствующих мониторных приборов, а также оперативное наблюдение и коррекцию эффектов проводимой терапии.
6. Частота встречаемости черепно-мозговой травмы снизилась, вместе с тем она остается «заболеванием» молодых со значительными и долговременными социально-экономическими последствиями. Срочная хирургическая оценка обязательна; и хотя показания для гипотермии остаются противоречивыми, декомпрессивная трепанация черепа может быть жизнеспасующей у пациентов с ВЧГ, рефрактерной к медикаментозному лечению. Костикостероиды противопоказаны.
7. После начального субарахноидального кровоизлияния (САК) из аневризмы смертность и частота осложнений обусловлены развитием церебрального вазоспазма. Лечение этого осложнения предполагает повышение перфузионного давления, поддержание объема циркулирующей крови (ОЦК) и оптимизацию доставки кислорода. Эндоваскулярное лечение, включая ангиопластику с фармакологической вазодилятацией или без играет все более важную роль. САК может сопровождаться значительными эффектами на систему дыхания, кровообращения и эндокринную систему.
8. Успех интенсивной терапии ишемического инсульта зависит от временно́го окна «жизнеспособности» мозга. Срочная оценка и быстрое лечение являются критическими для хорошего исхода.
9. При травме спинного мозга необходимо внимательно наблюдать за функцией внешнего дыхания, поскольку нарушения могут нарастать в любом периоде до клинического улучшения и слабость дыхательной мускулатуры имеет место весьма часто.
10. Инфекционные заболевания центральной нервной системы требуют агрессивной тактики интенсивной терапии, постоянного анализа цереброспинальной жидкости и проведения ранней эмпирической антибактериальной терапии, сходной с таковой при септическом шоке.

Интенсивная терапия состояний, обусловленных заболеваниями и травмами центральной нервной системы (ЦНС), предполагает сотрудничество между многими дисциплинами – нейрохирургией, анестезиологией-реаниматологией, неврологией, нейрорадиологией и электрофизиологией. Каждая дисциплина предлагает уникальный взгляд, которые в партнерстве обеспечивают оптимальную помощь не только поврежденному мозгу, но и сердечно-легочной, эндокринной, выделительной и пищеварительной системам – со взаимообразной поддержкой физиологических процессов в головном мозге. Интеграция всего комплекса рекомендаций при оказании этой помощи лежит на специалисте в области интенсивной терапии (ИТ), который все больше признается как наиболее важный специалист.[1]

Работа в нейрореанимации команды в противоположность работе одного специалиста обусловила снижение госпитальной летальности и длительности пребывания в стационаре.[2] Хотя мозг имеет определенный приоритет среди других органов и систем, функция ЦНС, в свою очередь, зависит от функционирования других органов для того, чтобы активировать гомеостатический контроль и механизмы восстановления и репарации. Повреждение мозга связано и сопровождается широким спектром дисфункции в других органах (Табл. 94-1). Хотя и другие специалисты могут пробовать себя в ИТ, анестезиологи-реаниматологи, подготовленные по специальным вопросам невропатологии (нейроанестезия и ИТ в неврологии), особенно хорошо демонстрируют навыки поддержания витальных функций в сочетании с физиологией и фармакологией ЦНС, что закономерно улучшает исход.

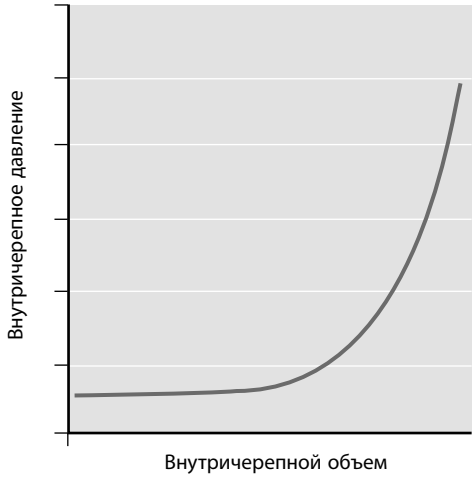


Рис. 94-1 Интракраниальное взаимоотношение «давление-объем»

Физиология ЦНС и ауторегуляция МК

Циркуляция крови по мозговым сосудам (мозговое кровообращение) ограничена жестким объемом костной части черепа. В тех случаях, когда истощаются механизмы, компенсирующие увеличение внутричерепного содержимого, вслед за ростом интракраниального объема происходит повышение внутричерепного давления (ВЧД). График изменения ВЧД при изменении внутричерепного объема часто называют кривой «церебрального комплайнса», но более уместно называть кривой «церебральной эластичности» (эластенс) (Рис. 94-1).

Табл. 94-1 Потенциальные системные осложнения, возникающие при тяжелых поражениях мозга

Общие	Температура Воспаление
Сердечно-сосудистая система	Аритмия – брадикардия, тахикардия, фибрилляция предсердий Гипертензия Гипотензия Дисфункция левого желудочка
Дыхательная система	Апноэ Пневмония – аспирационная, гипостатическая, вентилятор-ассоциированная Отек легких ОРДС
Желудочно-кишечный тракт	Изъязвление желудка Кишечная непроходимость Запор Перфорация Мальабсорбция
Система выделения	Дегидратация Острая почечная недостаточность Инфекция мочевыделительных путей
Система крови	Дегидратация Лейкоцитоз Коагулопатия, ДВС Тромбоз глубоких вен, ТЭЛА
Метаболизм/ эндокринная система	Гипо- и гипернатриемия Гипергликемия Гипо- и гиперкалиемия Гипомагниемия Гипофосфатемия Катаболическая азотемия Рабдомиолиз

Таким образом, повышение эластенса означает низкий комплайнс – даже и небольшое изменение объема может привести к критическому росту ВЧД. Эти изменения в интракраниальном объеме возникают вследствие увеличения объема мозгового вещества или жидкостного компонента, такого как кровь, интерстициальная жидкость или ликвор. Тканевое содержимое в части, относящейся к объемным образованиям, уменьшает внутричерепной комплайнс и усиливает эффект изменений содержания жидкости (масс-эффект).

Небольшое увеличение объема в полости черепа может быть компенсировано оттоком цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) из полости черепа в спинномозговой канал, обусловливая экспоненту во взаимоотношении давление-объем (см. Рис. 94-1).

Интракраниальное пространство разделено серповидным отростком и наметом мозжечка, которые создают условия для дополнительного (внутреннего) сдавления (Рис. 94-2). Это может привести к образованию мозговых грыж (дислокации) через «отверстия», создаваемые этими фасциальными образованиями. Мозговое вещество может быть повреждено как непосредственно, так и посредством деформации или компрессии сосудов, прилегающих к дуральным отросткам.[3] Это хорошо видно при смещении срединных структур, когда нарушение кровотока по передней мозговой артерии (ПМА) может приводить к инфаркту лобной доли.

Градиенты давления изначально находятся в равновесном состоянии, включая перемещение ЦСЖ из полости желудочков в конвекситальное пространство под сводом черепа. Компенсация достигается ограничением объема перемещаемой ЦСЖ, и в конечном итоге изменение внутричерепных объемов приведет к смещению тканей. Подобное смещение может приводить и к повышению импеданса дренирования ЦСЖ за счет закупорки отверстия Монро при латеральной дислокации или к окклюзии третьего желудочка и водопровода при аксиальной дислокации через вырезку намета мозжечка. Наиболее часто это приводит к клиническим проявлениям, обусловленным смещением срединных структур мозга: анизокория, ипси- или контрлатеральный паралич зрачка (феномен щели Kernohan), нарушения спонтанного дыхания у пациентов без респираторной поддержки. Если смещение прогрессирует, то это приведет к дислокации ствола головного мозга в большое затылочное отверстие, сопровождающейся двусторонним мидриазом,

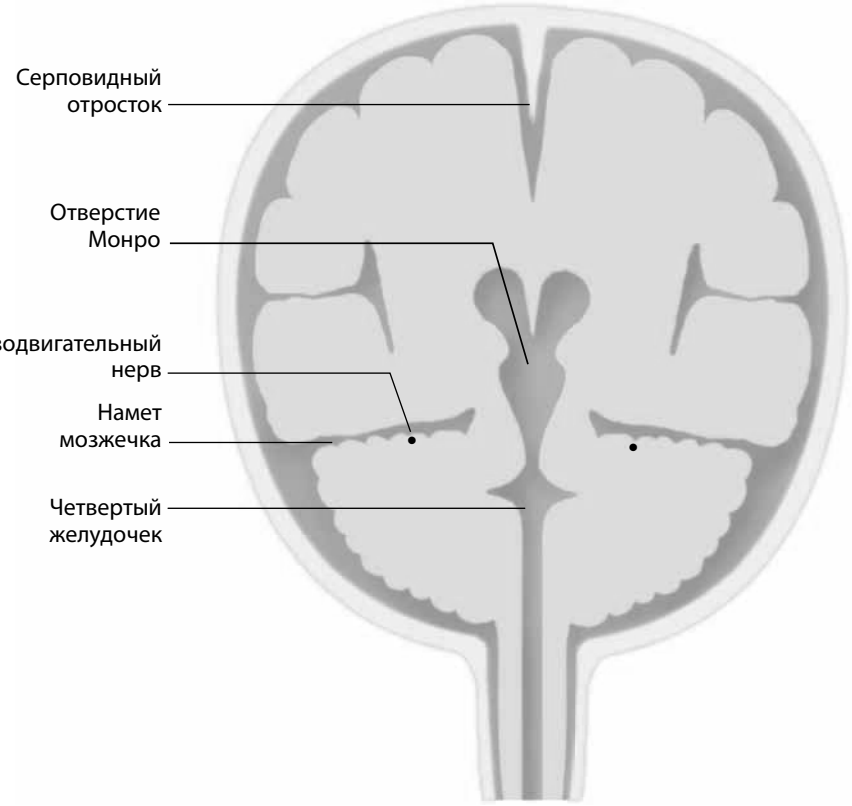


Рис. 94-2 Схема интракраниального компартмента – коронарный разрез

тахикардией или брадикардией, артериальной гипертензией.[4] Вторичное изменение объема мозговой ткани за счет увеличения объема венозной крови в полости черепа может возникать вследствие затруднения венозного оттока из-за компрессии мостиковых вен, дренирующих кровь от коры головного мозга в синусы. Когда превышен индивидуальный порог податливости, изменение объема оказывает масс-эффект на дренажные вены, которые действуют как Старлинговские резисторы. Сокращение дренирования, в свою очередь, усиливает и пролонгирует рост ВЧД. Увеличение объема может иметь место как вследствие экстравазального объема (кровоизлияние), так и интравазального (с преимущественным накоплением крови в венозном русле). Венозная часть внутричерепного объема крови составляет приблизительно 75%, остальные 25% занимают артерии, артериолы и капилляры.

Другой основной масс-эффект, обусловленный жидкостью, реализуется через отек. Он может быть цитотоксическим или вазогенным.[5,6] Цитотоксический отек происходит вследствие гипоксии с увеличением внутриклеточного сектора, в то время как вазогенный отек интерстиция обычно развивается из-за нарушения проницаемости гемато-энцефалического барьера, чаще всего в ответ на повышение артериального давления (АД).[7]

Таким образом, изменения в механизмах контроля внутричерепного объема крови могут существенно влиять на ВЧД. Ауторегуляция мозгового кровотока (МК) является механизмом, отвечающим за поддержание постоянства мозговой перфузии и ее соответствие метаболической потребности при меняющихся показателях АД, $PaCO_2$ или PaO_2, и работающим посредством динамического изменения калибра артериальных сосудов (Рис. 94-3). pH, $PaCO_2$, Na и аденозин следует считать как бы основными медиаторами, регулирующими поток крови.[8]

Контроль объемного МК может быть напрямую нарушен при повреждении мозга, а также при нарушениях дыхания или гемодинамики. В свою очередь, это увеличивает венозный объем вследствие избыточного артериального притока, не сопоставимого с оттоком, увеличивая ВЧД. Следовательно, неблагоприятные события, такие как гипотензия, обструкция дыхательных путей, лихорадка или судороги вызывают так называемые – вторичные физиологические повреждения. Было показано, что эти вторичные механизмы повреждения еще более нарушают чувствительный к этому мозг и ведут к ухудшению исходов.[6,9]

Сокращение доставки субстратов (кислорода и нутриентов) ниже определенного порога, необходимого для поддержания целостности клетки и ее жизнеспособности, вызывает ее повреждение с высвобождением цитокинов и других химических веществ. Эта воспалительная

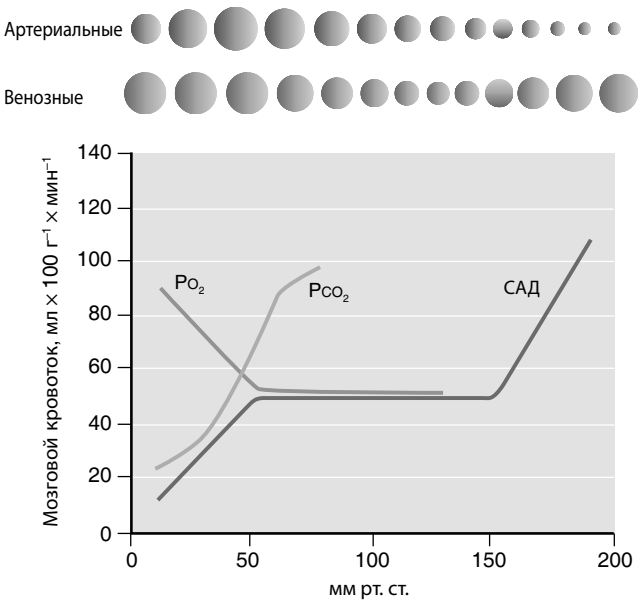


Рис. 94-3 График ауторегуляторного контроля мозгового кровотока (МК) и диаметра сосудов, в ответ на изменения среднего артериального давления (АД ср), напряжения кислорода в артериальной крови (PaO_2) и напряжения углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$)

реакция усиливает повреждение[10], нарушает функцию гематоэнцефалического барьера и может непосредственно вести к апоптозу. Прорыв гематоэнцефалического барьера создает условия для вазогенного отека и позволяет плазменным белкам проникать в мозговую ткань с отсроченными эффектами. Описанные механизмы в большей степени характерны для более метаболически активного серого вещества мозга, нежели для белого.[5] Пик максимальных изменений приходится на первые 48 *ч*, однако одно исследование зафиксировало факт, что в 25% пик повышения ВЧД приходится на 5 *сут*.[11]

Основные положения по сердечной и дыхательной системам

Любые нарушения вентиляции могут негативно сказаться на церебральном комплайнсе (эластичности) посредством CO_2-вызванной вазодилятации. В прошлом имели место опасения, что ПДКВ в подобных ситуациях также может быть негативным фактором, однако уменьшенный легочный комплайнс, требующий использования ПДКВ, будет также ограничивать влияние трансторакального давления на церебральную циркуляцию.[12] Последующая польза от улучшенной при использовании ПДКВ вентиляции превышает его незначительные недостатки непосредственно в момент применения. Вместе с тем следует помнить, что неуместное использование ПДКВ при гиповолемии может ухудшить венозный возврат и, следовательно, снизить сердечный выброс с последующим воздействием на МК.[12]

Снижение сердечного выброса (СВ) может инициировать рефлекс церебральной вазодилятации, который реализуется в целях поддержания церебральной перфузии. Гипотензия является доказанным фактором неблагоприятного исхода,[13,14] вне зависимости, происходит ли она вследствие недостаточных реанимационных мероприятий или обусловлена ятрогенными причинами. Церебральная вазодилятация увеличивает объем венозной крови в полости черепа и в последующем приводит к снижению церебрального перфузионного давления (ЦПД).[15]

Гипоксия может вызвать как прямое, так и непрямое повреждение мозга. Гипоксемия ниже 60 *мм рт. ст.* в дополнение к снижению кислородного транспорта существенно усиливает вторичное повреждение, провоцируя рост ВЧД. В результате этого снижение церебральной перфузии, независимо от основной причины, может приводить к дальнейшему угнетению сознания, способствуя нарушению проходимости верхних дыхательных путей (ВДП), гиповентиляции и ухудшению оксигенации (Рис. 94-4). Следовательно, дыхательные нарушения часто имеют место у неврологических пациентов с нарушением сознания, как результат угнетенных рефлексов с ВДП,и повторяющихся эпизодов аспирации, заканчиваясь существенным процентом пневмоний, независимо от первопричины состояния.[16]

Еще один потенциальный механизм – выделение цитокинов в веществе головного мозга при локальном воспалительном процессе, вызванном повреждением, которого может быть достаточно для развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и синдрома системного воспалительного ответа (ССВО).[17,18] Кроме того, большой дыхательный объем при ИВЛ, используемый при начальной гипервентиляции, может усилить развитие ОРДС.[19] Это порождает лечебную дилемму в существующей патофизиологии ЦНС. Вместе с тем концепция «открытых легких» (небольшой дыхательный объем, высокая частота и высокий ПДКВ), разработанная для снижения перераздувания и повреждения легких, у нейрохирургических пациентов может оказывать негативное воздействие на ВЧД.[20]

Взаимозависимость между $PaCO_2$ и МК может быть использована при изучении ответа вентилируемых пациентов при проведении теста самостоятельного дыхания. Нормализация $PaCO_2$ может увеличить ВЧД, свидетельствуя об ограниченном краниоцеребральном комплайнсе. Такая информация может определять соответствующее лечение и стратегию ИВЛ; также другие методы воздействия на ВЧД должны быть рассмотрены при выборе стратегии отлучения от респиратора.

Жидкость и электролиты

В норме капиллярное перемещение жидкости является *балансом* гидростатического давления, выталкивающего жидкость наружу, и осмотических сил, удерживающих жидкость внутри[21]:

$$Jv = Kf\ ([Pc - Pi] - s\ [pc - pi])$$

где Jv – константа движения жикости между секторами, Pc – капиллярное гидростатическое давление, Pi – интерстициальное гидростатическое давление, pi – интерстициальное осмотическое давление, Kf – коэффициент фильтрации (производное площади поверхности и проницаемости) и s – коэффициент отражения (водонепроницаемость мембраны в отношении осмотически активных частиц).

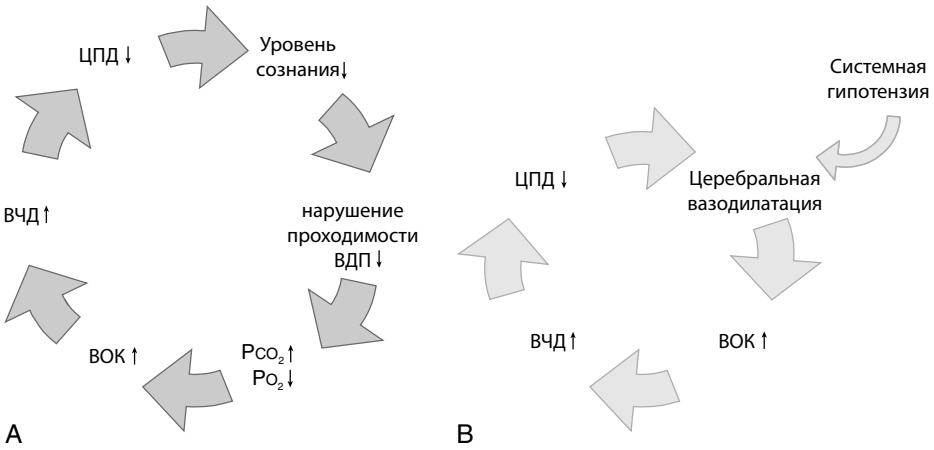


Рис. 94-4 A, Вентиляторно-неврологический цикл дисфункции. Вызванные изменения $PaCO_2$ и PaO_2 приводят к изменению внутричерпепного объема крови (ВОК), внутричерепного давления (ВЧД) и церебрального перфузионного давления (ЦПД). Это, в свою очередь, нарушает контроль вентиляции. **B**, Гемодинамически-неврологический цикл дисфункции. Подобно диаграмме **A**, системная гипотензия индуцирует вазодилятацию церебральных сосудов с увеличением ВОК, ВЧД и снижением ЦПД, что, в свою очередь, увеличивает вазодилятацию

В экстракраниальных капиллярах осмотические силы являются производными онкотического давления, так молекулы меньших размеров могут проходить через капиллярную мембрану по градиенту концентрации и только большие молекулы белка формируют градиент.

Однако в головном мозге, из-за присутствия «плотных соединений» в эндотелии сосудов, интактный ГЭБ отражает даже небольшие молекулы (ионы натрия и хлора), и эта относительная непроницаемость ГЭБ определяет движение жидкости в церебральном капилляре как функцию гидростатической и тотальной осмотических сил, а онкотическое давление играет очень маленькую роль, что обусловливает зависимость обмена жидкостью только от осмотического градиента. При отсутствии вводимых извне осмотически активных веществ (например, маннитола) этот градиент, в большей степени определяемый концентрацией натрия, обусловлен осмоляльностью плазмы.

$$\text{Осмоляльность плазмы} = [Na^+ \text{ плазмы}] \times 2 + [\text{глюкоза}] + [\text{мочевина}].^*$$

Таким образом, в целом, гипотонические растворы не должны использоваться у нейрохирургических пациентов, особенно в случаях выраженного отека мозга. Осмоляльность наиболее широко используемых растворов представлена в Табл. 94-2.

В то же время плотные эндотелиальные соединения и липидный бислой также служат уменьшению проницаемости для воды и, следовательно, снижают коэффициент фильтрации. Это физиологически ограничивает переход воды через сосудистую стенку в ответ на изменение тоничности, поскольку в ином случае объем головного мозга существенно уменьшается уже при изменении на несколько мОсм на кг воды. Скорость перемещения жидкости через ГЭБ зависит от его проницаемости, которая определяется коэффициентом фильтрации и проницаемостью, характеризуемой коэффициентом отражения.

Это позволяет использовать осмотические диуретики, при использовании которых вещества, отражаемые от ГЭБ, могут оказать значительный эффект на содержание жидкости в головном мозге (маннитол и гипертонический раствор).

Неадекватная перфузия и доставка питательных веществ, абсолютная или относительная, индуцирует энергетическую недостаточность. Это передается в реальное воздействие на интеграцию и функцию ГЭБ, который представляет собой энергетически зависимое образование в отличие от чисто анатомической структуры. Ишемия и реперфузия связаны с генерацией металлопротеиназ матрикса, которые непосредственно повреждают белки, отвечающие за герметичность эндотелия, составляющих собственно ГЭБ.[22] Это приводит к потере интегративности и увеличению пористости ГЭБ с нарушением коэффициентов проницаемости и отражения. В острой ситуации нарушения ГЭБ способствуют перемещению жидкости в паренхиму и в итоге приводят к отеку головного мозга, увеличение объема которого зависит от «текучести» ГЭБ, а также размера и концентрации осмотически активных молекул по обе его стороны.

* Эта формула Дорварта и Чалмерса позволяет рассчитать значения осмолярности плазмы крови, измеряемой в *мОсм/л*. Величина же осмоляльности, измеряемой в *мОсм/кг* воды, может быть измерена только с помощью паровых или криоскопических осмометров. Значения этих величин отличаются в норме не более чем на 10 *мОсм* и разница получила название дискримента осмолярности – *ДОсм*. Показатель имеет прогностическое и диагностическое значение *(Прим. ред. пер.)*

Табл. 94-2 Содержание натрия, осмоляльность и онкотическое давление наиболее часто используемых инфузионных растворов

Жидкость/ раствор	Осмоляльность *(мОсм/кг)*	Онкотическое давление *(мм рт. ст.)*	Na^+ *(ммоль/л)*
Плазма крови*	289	21	141
Кристаллоиды			
0,9% NaCl	308	0	154
0,45% NaCl	154	0	77
3% NaCl	1030	0	515
Рингер-лактат	273	0	130
Плазмалит	295	0	140
Маннитол (20%)	1098	0	0
Коллоиды			
ХЭС (гетастарч) (6%)	310	31	154
Альбумин (5%)	290	19	

Следовательно, инфузионно-трансфузионная терапия (ИТТ) заслуживает внимательного рассмотрения в условиях церебральной ишемии и воспаления.

Мозг собственно осуществляет контроль гомеостатических показателей метаболизма и гормональной активности, и неврологическая дисфункция может проявляться в виде изменений водно-электролитного баланса. Несахарный диабет представляет собой типичный пример этого с полиурией и в последующем гиповолемией, которые без лечения приводят к системной гипотензии. Ятрогенные причины также могут иметь место при использовании осмотических диуретиков, седатиков и аналгетиков. Симпатическая денервация, наблюдаемая при повреждении ствола или спинного мозга, может также способствовать уменьшению венозного возврата в результате как усиления вазодилятации, так и депонирования крови на периферии.[23]

Повышение тонуса симпатической нервной системы, часто наблюдаемое при повреждении головного мозга, может проявляться экстракраниальной стрессовой реакцией с увеличением частоты эрозий желудка, гиперкатаболизмом, гипергликемией и нарушением толерантности к глюкозе.[24]

Потребность в нутриентах при повреждении головного мозга часто увеличена, и есть данные, что раннее энтеральное питание способствует улучшению исходов.[25]

Гипергликемия является мощным «усилителем» повреждения мозга.[26] Однако еще нужно доказать, что использование жесткого контроля гипергликемии приведет к улучшению исходов у этой категории пациентов. Есть предположения, что это может быть пагубным.[27]

Температура и инфекция

Более 50% пациентов в ОРИТ неврологического профиля температурят.[28] Этот момент часто упускается, хотя лихорадка при поврежденном мозге усиливает кислородную потребность и метаболический стресс. Пациенты в ОРИТ имеют множественные факторы риска развития инфекции и сепсиса, включая присутствие целого ряда катетеров (венозный, артериальный, люмбальный). Другие потенциальные причины лихорадки включают интракраниальные

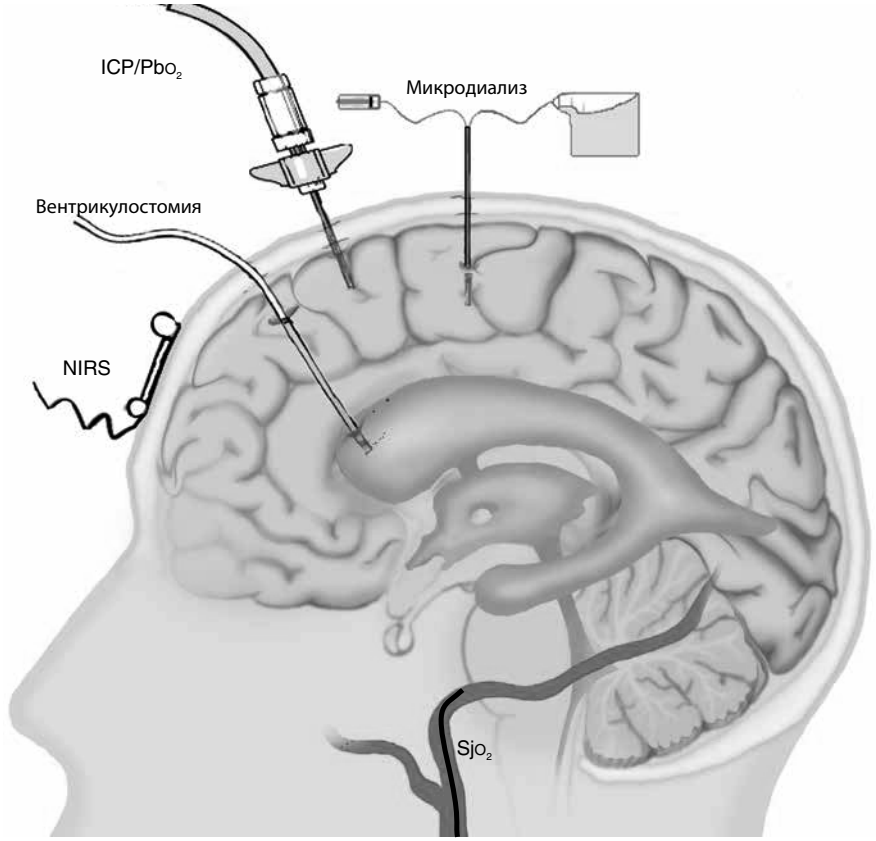


Рис. 94-5 Схема доступного интракраниального мониторинга с околоинфракрасной оксиметрией (NIRS), внутричерепным давлением (ВЧД) – определяемым с помощью или вентрикулостомии, или паренхиматозного датчика, тканевой оксиметрии в веществе мозга (PbO_2), микродиализа и югулярной венозной оксиметрии (SjO_2)

кровоизлияния и идиосинкразию к лекарственным препаратам (например, к антиконвульсанту фенитоину).[28,29] Лихорадка ассоциируется с более худшим прогнозом при интракраниальных кровоизлияниях, САК и инсульте. Мета-анализ доступных исследований продемонстрировал увеличение частоты неврологических осложнений и летальности при лихорадке.[30]

Хотя применение гипотермии не дало положительных результатов у пострадавших с ЧМТ[31] или САК,[32] это не следует приравнивать к положительному эффекту нормотермии в сравнении с гипертермией, и многие клиницисты придерживаются все более агрессивной тактики при профилактике и лечении лихорадки.[33]

Чтобы осуществить эффективное лечение лихорадки необходимо ежедневно оценивать ее причину, включая все возможные и потенциальные. Однако в ряде случаев причина не может быть установлена, тогда требуется эмпирическое лечение, включающее введение ацетаминофена, применение охлаждающего одеяла и использование более агрессивных методов охлаждения.

Мониторинг

Профилактика или лечение вторичных ишемических повреждений требует агрессивного применения мониторинга (см. Гл. 46 и Рис. 94-5). Это не исключает необходимости регулярной оценки неврологического статуса, поскольку мониторы, анализирующие функцию головного мозга (ЭЭГ, церебральный оксиметр или ВЧД), представляют собой суррогаты состояния и не имеют возможности интегрировать информацию в целом. Равным образом внимание следует уделять жидкостному балансу, ЧДД, стабильности сердечно-сосудистой системы (ССС) и метаболической потребности.

Внутричерепное давление (ВЧД)

Мониторинг ВЧД быстро стал стандартом терапии после введения в клиническую практику в 1970-х гг.[34], польза и эффективность которого была однозначно подтверждена в рамках рандомизированного контролируемого исследования. Неинвазивный монитор ВЧД не получил широкого признания и остается предметом дальнейших исследований.[35] Несмотря на повсеместное применение мониторинга ВЧД, некоторые оспаривают его использование, как не влияющее на результат.[36] Тем не менее большинство нейрохирургических центров рутинно включают данный вид мониторинга в лечение ЧМТ и САК, используя определенный предел (ВЧД > 25 *мм рт. ст.*) в качестве триггера для начала лечения осмотическими агентами (маннитол или гипертонический раствор NaCl) или хирургическое вмешательство (декомпрессивная трепанация черепа – ДТЧ или вентрикулярный дренаж).

Датчик ВЧД может показать давление только в том компартменте, где он помещен (см. Рис. 94-2) и не всегда чувствителен к острому повышению давления на другой стороне серповидного отростка или намета мозжечка.[37] Паренхиматозный фиброоптический датчик является менее инвазивным, и его более легко установить, но его калибровка производится только вне тканей, и нет возможности дренировать ликвор с его помощью. Таким образом, при условии доступности боковых желудочков, вентрикулярный дренаж остается «золотым стандартом» измерения ВЧД, но ценой увеличенного риска инфекции до 6%.[38]

Когда желудочковая система компримирована, вентрикулостомия невозможна технически, и при ее проведении повышается риск кровоизлияния и повреждения.

Датчик ВЧД, при наличии опыта, достаточно быстро устанавливается с минимумом осложнений, одновременно

Табл. 94-3 Функциональные пределы объемного МК

Объемный МК *мл*/100 *г/мин*	Результат
50	Норма
20	ЭЭГ-замедление
15	Изоэлектрическая ЭЭГ
6-15	Ишемическая пенумбра
<6	Смерть мозга

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

требуя достаточного внимания к калибровке[39], в итоге предоставляя полезную информацию для лечебных действий.

Наблюдение за трендами выявляет характерные паттерны, которые имеют прогностическое значение (например, волны Лундберга «А» или «волны плато ВЧД», которые свидетельствуют о критическом снижении церебрального комплайнса[40] и угрожаемой дислокации и вклинении).

Мозговой кровоток (МК)

Важные пороговые значения МК для функции нейронов были установлены Symon и соавт. (Табл. 94-3)[41]. Первоначально методы оценки МК были трудоемки, исследование занимало много времени и и не позволяло получить точных регионарных измерений.[42] В последующем эти методы были заменены другими, на основе изотопных индикаторов, которые позволяют исследовать регионарную перфузию (ингаляция или внутривенное введение Ксенона-133), или комбинацией изображения и качественной оценки (однофотонная эмиссионная томография – СПЕКТ). Калиброванные методы изображения, такие как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и КТ со стабильным ксеноном или КТ-перфузия[42] с контрастированием, стали стандартом обследования во многих центрах.

Несмотря на тот факт, что информация о регионарной перфузии потенциально полезна, эти методы чаще всего предполагают транспортировку пациента из ОРИТ, что может быть клинически неуместным при нестабильном состоянии больного.

Недавно были предложены инвазивные методы с использованием лазерной коллимации и принципа Допплера, измеряющие капиллярный приток эритроцитов и обеспечивающие фокальную оценку тканевого МК. Критика этой методики была сконцентрирована на небольшой зоне измерения, что может быть не репрезентативно для общей ситуации.[43]

Термодилюция представляет собой аналогичный метод оценки регионарного МК, при котором термопару помещают кортикально. Мозговая перфузия связана с изменением температуры в пробе.[44] Альтернативный подход по разнице температур был использован и для оценки кровотока в яремной вене. Воспроизводимость измерения МК при этом методе может зависеть от соотношения объема дренирования венозной крови по яремной вене с общим венозным оттоком из полости черепа.[45] Еще предстоит выяснить, могут ли эти устройства быть усовершенствованы до надежного и динамичного метода мониторинга.

Транскраниальная допплерография (ТКДГ)

ТКДГ основана на эффекте Допплера для оценки скорости потока в инсонируемых артериях.[46] Наиболее часто метод используют как суррогатный для исследования потока в доступных сосудах, и в опытных руках ТКДГ помогает оценивать динамику линейной скорости кровотока (ЛСК). Преимуществами метода следует считать возможность его использования у кровати пациента, относительную быстроту исследования и неинвазивность для основных артерий вилизиева круга через офтальмическое, височное и большое затылочное окна. Хорошее разрешение в височном окне и неинвазивность позволяют измерять кровоток в динамике с небольшим риском или совсем без него. У небольшого процента пациентов, преимущественно у пожилых женщин, толщина височной кости может помешать мониторингу.[47] Экстраполяция ЛСК на величину объемного кровотока основывается на допущении, что диаметр крупных сосудов остается относительно постоянным. В других условиях изменение ЛСК может быть использовано для оценки изменения диаметра сосуда (например, сосудистый спазм после САК)[48] или стеноза (Рис. 94-6). Для средней мозговой артерии (СМА) вазоспазм может быть отличен от гиперемии посредством измерения соотношения между ЛСК в интра- и экстракраниальных сегментах внутренней сонной артерии (ВСА) (индекс Линденгарда). Коэффициент более 3 свидетельствует в пользу спазма сосудов, тогда как менее 3 – о гиперемии.[49]

Ауторегуляция и вазомоторная реактивность

Мониторинг МК позволяет оценивать ответ церебральных сосудов на изменяющиеся условия метаболизма и АД (так называемая ауторегуляция).[50,51] Статическая церебральная ауторегуляция может быть оценена с помощью манипуляций с АД, используя или тилт-тест*, или прямые вазопрессоры, если это клинически допустимо, тогда как динамическая ауторегуляция может быть оценена за счет быстрого сдутия предварительно надутых выше систолического АД бедренных манжет. Альтернативно ауторегуляция может быть оценена с помощью мониторинга МК допплерографически в ответ на спонтанные колебания АД с использованием функций анализа, хотя этот метод, вероятно, менее чувствительный, чем парадигма «стимул-ответ».[52] Наличие или отсутствие ауторегуляции может иметь прогностическое значение и влиять на лечебную тактику, поскольку чаще всего утрата ауторегуляции ассоциируется с плохим прогнозом.[53,54] Цереброваскулярный резерв или вазомоторная реактивность, определяемые по реактивности МК в ответ на изменения $PaCO_2$, могут быть оценены при помощи технологии возвратного дыхания** или при добавлении углекислоты в дыхательный контур, или с помощью ацетазоламида.[52]

Венозная югулярная оксиметрия

Реверсируя принцип Фика при исследовании насыщения уровня гемоглобина кислородом в венозной крови, предполагая неизменность гематокрита и метаболизма, мы можем оценить адекватность МК и связанную с ним доставку O_2 относительно его потребления.

$$\text{Если } AVDO_2 = \left(CMRO_2/CBF\right), \text{ и } CaO_2 - CjvO_2 = \left(CMRO_2/CBF\right)$$

* Подъем и опускание головного конца кровати *(Прим. ред. пер.)*

** Англ. rebreathing – полное или частичное повторное вдыхание выдыхаемого воздуха, приводящее к повышению PCO_2 в дыхательной смеси *(Прим. ред. пер.)*

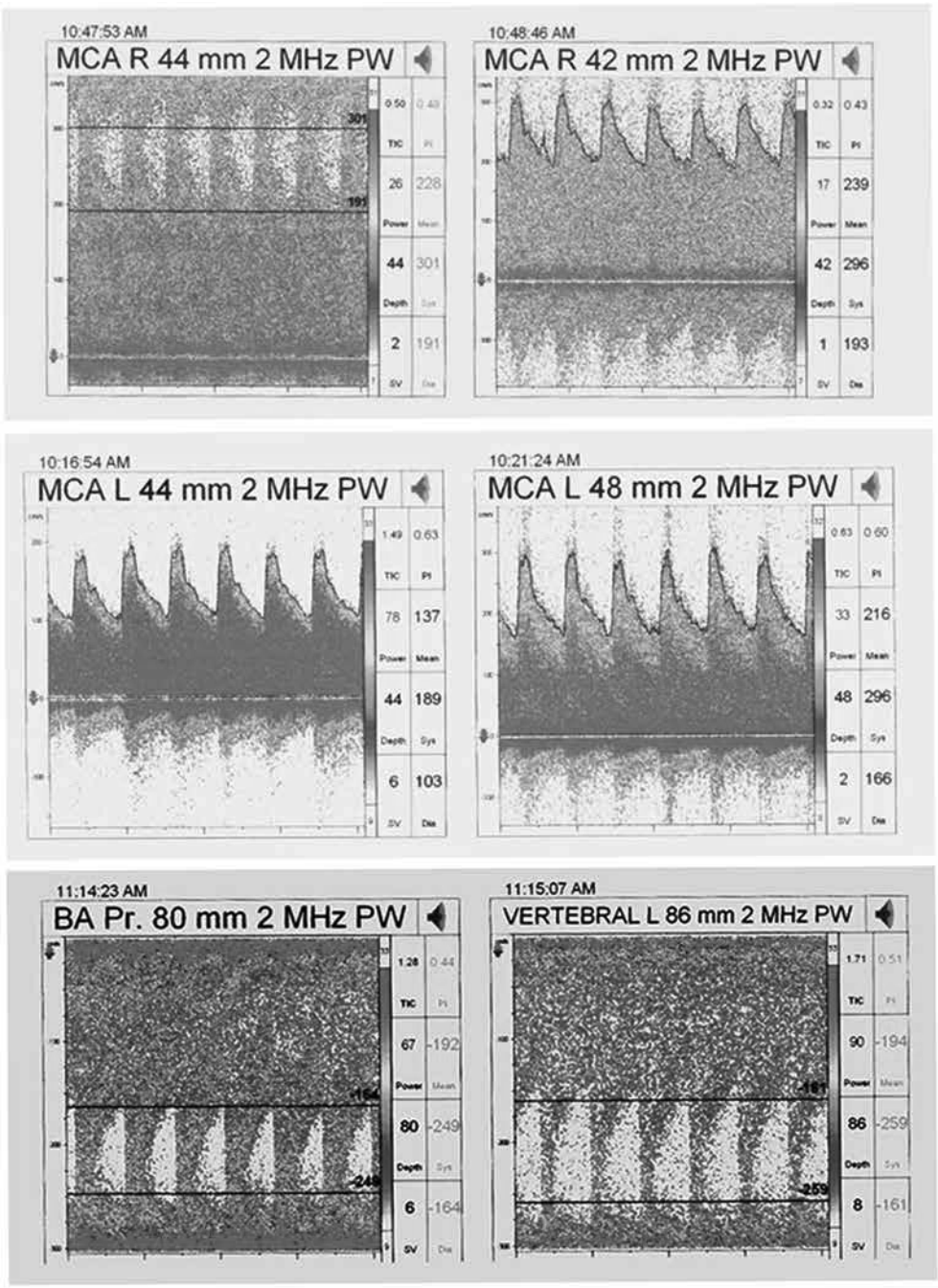


Рис. 94-6 ТКДГ изображения повышенной скорости кровотока в средней мозговой артерии и сосудах вертебро-базилярного бассейна

то игнорируя вклад растворенного кислорода,

$$\left(Sa_{O_2} - Sjv_{O_2}\right) \times Hgb \times 1{,}34 = \left(CMR_{O_2}/CBF\right)$$

где $CMRO_2$ – скорость церебрального метаболизма по кислороду, CBF – мозговой кровоток, CaO_2 и $CjvO_2$ – соответственно артериальное и югулярное венозное содержание, Hb – уровень гемоглобина и 1,34 – константа сродства по кислороду.

В клинических условиях пациенту катетер вводят ретроградно через яремную вену за ее луковицу или даже выше до большого синуса (Рис. 94-7).[55,56]

Этот катетер обеспечивает информацию, которая определяется и перфузией, и потреблением кислорода, с аналогичным подходом для оценки сатурации смешанной венозной крови при интенсивной терапии шока. И десатурация (снижение менее 50%, свидетельствующее о неадекватном соотношении «доставка-потребность»), и ненормально высокая сатурация (выше 75%, свидетельствующая о гиперемии или инсульте) связаны с плохим прогнозом.[57,58] Определение артериовенозной разницы по кислороду является, возможно, более чувствительным методом оценки адекватности МК, более того, было показано ее влияние на исход.[59] Мониторинг венозной сатурации в яремной вене критиковали как не чувствительный при фокальных повреждениях, поскольку он отражает усредненную глобальную венозную сатурацию от полушария головного мозга в целом. Исходя из этого, некоторые авторы предполагали использование потребления кислорода в комбинации с церебральным артериовенозным градиентом по лактату, чтобы иметь возможность оценивать аэробный и анаэробный метаболизм.[60] Была предложена лечебная стратегия, ориентирующаяся на метаболизм, в противоположность стратегии по поддержанию церебральной гемодинамики[61], это такая же целенаправленная терапия, но основанная более на метаболических показателях (насыщение венозной крови в яремной вене), чем на гемодинамических показателях (ВЧД И ЦПД).

Рис. 94-7 Рентгеновский снимок шеи в латеральной позиции, демонстрирующий правильное положение катетера SjO_2 выше нижнего края первого шейного позвонка (*кончик катетера* в югулярном отверстии)

Напряжение кислорода в веществе головного мозга (PbO_2)

В соответствии с концептуально схожим принципом оценки оксигенации *in vivo* были разработаны миниатюрные электроды Кларка, которые были объединены с датчиками измерения ВЧД для одновременной оценки и напряжения кислорода в веществе головного мозга и ВЧД. Патологическим считают уровень PbO_2 ниже 15 *мм рт. ст.*, при нормальных значениях 20-45 *мм рт. ст.*[62] Датчик PbO_2 используют в различных клинических ситуациях, многие авторы находят метод полезным как показатель эффективности проводимой терапии, направленной на оптимизацию церебральной перфузии с позитивным влиянием на исход.[62] Однако недостаточное количество рандомизированных контролируемых исследований и множество ограничений, включая ошибки измерения, отклонения при калибровке и, конечно же, неопределенность для оценки в целом локальных измерений, сохраняются.[63,64] Тем не менее у пациентов без очагового повреждения этот метод может обеспечить физиологическую обратную связь в ответ на лечебные мероприятия в виде изменений АД и оксигенации. Важным компонентом при определении PbO_2 или любого другого мониторинга, описываемого в данном разделе, является осмысленный протокол интенсивной терапии с соответствующей стратегией, основанной на показателях мониторинга.[65]

Церебральный микродиализ

Для изучения биохимических процессов в мозге существенный интерес представляет использование церебрального микродиализа. Пробы забираются через микроотверстия тонкого катетера с помощью небольшого объема диализата в специальную емкость, располагающуюся вне черепа. Далее различные вещества (например, лактат, пируват, глюкоза, глицерол, глутамат)[66] диффундируют через полупроницаемую мембрану, собираются и в последующем анализируются с помощью прикроватного жидкостного хроматографа. Он предоставляет цифровые и графические данные о концентрации веществ за определенные интервалы измерения (обычно 1 *ч*), отражая биохимические процессы в мозге *in vivo*. Хотя метод интуитивно является весьма привлекательным, имеется ряд нерешенных вопросов, которые препятствуют широкому внедрению метода, не последними среди них остаются вопросы об оптимальном месте установки микрокатетера, зависимости показателей от нозологии, а также анатомических ориентирах – белое или серое вещество.[66]

Эти вопросы рассматривались не так давно консенсусом, обсудившим место размещения катетера с целью улучшить точность результатов и позволить обобщить получаемые данные и опыт.[67] Улучшение мембранных технологий в настоящее время позволяет большим молекулам поступать в диализат, создавая возможность исследовать пептиды микрососудов.[66]

Электроэнцефалография (ЭЭГ)

ЭЭГ записывает генерируемую электрическую активность и определяемую расположенными соответствующим образом электродами в аксиальном и радиальном направлении, как определено системой 10/20 – международным стандартом регистрации и записи. Регистрируемые волны выводятся на дисплей и записываются. Спектр компонентных частот вместе с амплитудой и силой могут быть оценены количественно и проанализированы в различных режимах, так называемых системах аппаратной обработки. Этот метод может предоставить важную диагностическую информацию о пациенте в неврологическое ОРИТ, которую нельзя получить никак иначе. ЭЭГ, как правило, используют в режиме диагностических скринингов разовыми измерениями и реже – как длительный мониторинг у пациента в ОРИТ. Сложности при снятии и интерпретации ЭЭГ делают необходимым привлечение специалистов и соответствующей аппаратуры. Суточная запись ЭЭГ, в целом, более плодотворна, чем разовые исследования.

Кроме того, и при ЧМТ и при САК имеет место значительное число пациентов, у которых развивается бессудорожный эпилептический статус,[68,69] и это часто упускают из виду, хотя это представляет собой существенный фактор «заболеваемости» и стресса для мозга. В то время как ЭЭГ труден к применению как монитор, есть определенные показания, как его следует использовать, и врач в неврологическом ОРИТ должен быть знаком с базовыми принципами функционирования и применения ЭЭГ.

Разработан также целый ряд устройств, использующих обработку ЭЭГ-сигнала для мониторинга «глубины анестезии». Хотя раньше их использовали для оценки глубины седации у пациентов в критическом состоянии, они не предназначены и не должны использоваться для мониторинга неврологических расстройств и судорожной активности.

Околоинфракрасная спектроскопия (NIRS)

Идея использования «пульсоксиметра для мозга», концептуально разрабатываемая с начала 1990-х гг., является привлекательной. Метод основан на принципе отражения при спектроскопии, при котором околоинфракрасный свет проходит через кость и далее рассеивается и отражается в степени обратно пропорциональной количеству светопоглощающих субстратов (например, гемоглобина

Табл. 94-4 Шкала Маршала: КТ при ЧМТ

Категория	Признаки
Диффузное повреждение I	Не визуализируются
Диффузное повреждение II	Цистерны видны, смещение срединных структур на 0-5 *мм* и/или гиподенсные участки повреждения, повреждений с измененной плотностью объемом более 25 *мл* нет.
Диффузное повреждение III	Цистерны компримированы или отсутствуют, смещение срединных структур 0-5 *мм*, смешанные или высоко плотностные очаги объемом более 25 *мл*.
Диффузное повреждение IV	Смещение срединных структур более 5 *мм*, отсутствие высоко плотностных и смешанных очагов объемом более 25 *мл*.
Удаленное масс-повреждение	Любое повреждение, удаленное хирургически.
Не удаленное масс-повреждение	Высоко плотностные или смешанные очаги повреждения объемом более 25 *мл*, хирургически не удаленные

и других тканевых хромофоров).* Поверхность детектора устроена и калибрована таким образом, чтобы определять световые волны, которые приникают в кору головного мозга и возвращаются обратно. (В нем есть еще один детектор, который определяет сигнал, отражаемый от поверхностных тканей, и затем оба используются в алгоритме для расчета насыщения гемоглобина кислородом в ткани мозга.) Однако использование этих приборов привнесло обеспокоенность в отношении надежности получаемых данных, их специфичности и перекрестной «загрязненности» от других цитохром-содержащих тканей.[70,71] Больший энтузиазм имеет место при использовании метода для мониторинга кровотока, особенно у детей и у пациентов с экстракраниальным поражением сонных артерий.[72,73]

Радиологические исследования

Радиологические исследования могут быть использованы для контроля как мониторинговый метод, хотя он и растянут во временно́м масштабе.**[74] Основными модальностями являются компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). КТ представляет собой наиболее часто используемый и полезный метод, поскольку он наиболее эффективен. МРТ, хотя и занимает большее время, является более чувствительной

* Принципиальным является различие в спектре поглощения света с различной длиной волн у окисленного и восстановленного гемоглобина. См. Гл. 46. *(Прим. ред. пер.)*

** Строго говоря, эти методы действительно не являются мониторными, так как позволяют получить только дискретную информацию *(Прим. ред. пер.)*

Табл. 94-5 Шкала Фишера (наличие признаков на КТ)

Группа 1	Кровь не обнаруживается.
Группа 2	Кровь диффузно в субарахноидальных пространствах, нет сгустков и прослоек крови толще 1 *мм*.
Группа 3	Локализованные сгустки и вертикальные слои крови толщиной более 1 *мм*.
Группа 4	Наличие или отсутствие диффузной крови субарахноидально, но есть внутримозговые или внутрижелудочковые сгустки крови.

в диагностике повреждения ствола головного мозга, равно как и аксональных повреждений. И КТ, и МРТ могут предоставить информацию о сосудистом русле, хотя «золотым стандартом» остается обычная контрастная ангиография. Оценка объемных внутричерепных повреждений, диффузного поражения мозга и кровоизлияния может быть использована для лечения, сортировки и прогноза.[75]

Для сравнения лечебных модальностей в клинических триалах важно стандартизировать и рандомизировать КТ-изображения. Шкала Маршала была использована для стратификации выраженности интракраниального кровоизлияния при ЧМТ и коррелирует с исходом (Табл. 94-4)[76,77]. Шкала Фишера оценивает объем субарахноидального кровоизлияния после постановки диагноза аневризматического САК.[78] Имеет место строгая корреляция исхода с частотой развития вазоспазма (Табл. 94-5)[79]. Обе шкалы для точности требуют точной экспертной интерпретации. Последнее исследование, проведенное в 18 нейрохирургических центрах Италии, обнаружило некорректное применение шкалы Маршала, что требует срочных усилий по стандартизации.[80]

Клинический осмотр

Всеобъемлющая неврологическая интенсивная терапия включает в себя возможность проведения компетентного неврологического осмотра. Воспроизводимость и объективность оценки неврологического статуса является столь же важным элементом мониторинга, как и современные технологии, о которых упоминалось ранее, с тем лишь преимуществом, что при этом возможно лучше понять глобальные функции ЦНС и интегрировать информацию о сложных процессах в ЦНС в динамике. Одним из самых простых, но важных моментов при осмотре является зрачковый рефлекс, унилатеральное отсутствие которого может свидетельствовать о компрессии среднего мозга вследствие ункальной дислокации и вклинения, что требует проведения неотложных мероприятий. Двустороннее отсутствие зрачковых рефлексов означает развивающееся или состоявшееся вклинение мозжечка, но это состояние может быть устранено при эффективном лечении.

Для оценки основных неврологических параметров были разработаны клинические шкалы. Широко известна Шкала комы Глазго, которая является универсальной, если

Табл. 94-6 Шкала комы Глазго

	6	5	4	3	2	1
Глаза	Нет нарушений	Нет нарушений	Спонтанное открывание глаз	Открывание глаз на голос	Отрывание глаз на болевые стимулы	Не открывает
Речь	Нет нарушений	Ориентирован, отвечает нормально	Спутан, дезориентирован	Неадекватное произношение слов	Произносит непонятные звуки	Молчит
Моторная активность	Выполняет команды	Локализует болевые стимулы	Сгибание на болевые стимулы	Ненормальное сгибание на болевые стимулы	Разгибание на болевые стимулы	Бездвижен

Табл. 94-7 Шкала Ханта-Хесса

Глаза	Клиническая картина	Выживаемость (прибл. %)
1	Симптомов нет, либо головная боль	70
2	Головная боль от умеренной до сильной, ригидность затылочных мышц, отсутствие неврологического дефицита, кроме пареза черепных нервов	60
3	Умеренные нарушения сознания (спутанность, летаргия), умеренный фокальный неврологический дефицит	50
4	Ступор и/или гемипарез	20
5	Кома и/или децеребрация	10

используется правильно (Табл. 94-6). Она построена на анализе спонтанного открытия глаз, речи и наиболее лучших движений в ответ на команды голосом и болевые раздражители.[81] Шкала Ханта-Хесса (Табл. 94-7), используемая для пациентов с аневризматическим САК, дает классификацию и прогнозирует летальность.[82] Шкала WFNS является более предпочтительной, поскольку использует шкалу Глазго, но имеет модифицируемый компонент оценки очагового неврологического дефицита (Табл. 94-8).[83] Знание и использование этих шкал важны для понимания терминологии и конкретной помощи для данной категории пациентов.

Мультимодальный мониторинг

Ни один монитор не дает достоверного и надежного понимания функционирования мозга. Вместо этого предлагаются различные суррогаты из доступных функций. Многие методы подвергаются критике, когда они используются по одиночке, но интересна концепция мультимодальности, когда используется комбинация показателей и параметров для улучшения точности диагностики и ответа на лечение.[84] Хотя эта концепция привлекательна, точное осуществление ее все еще в начальной стадии, с небольшой методологической стандартизацией, и может стремительно развиваться при коммерческом интересе.

Наиболее частые заболевания в неврологическом ОРИТ

Черепно-мозговая травма (ЧМТ)

Лечение пострадавших с ЧМТ является одной из первоочередных задач в отделения «терапии трех Г». Последние изменения в законодательстве дорожного движения и улучшение защиты пассажиров привели к снижению

Табл. 94-8 Шкала Всемирной федерации нейрохирургов

Класс 1	Оценка по ШКГ 15 баллов, моторного дефицита нет
Класс 2	Оценка по ШКГ 13-14 баллов, моторного дефицита нет
Класс 3	Оценка по ШКГ 13-14 баллов, есть моторный дефицит
Класс 4	Оценка по ШКГ 7-12 баллов, моторный дефицит есть или нет
Класс 5	Оценка по ШКГ 3-6 баллов, моторный дефицит есть или нет

числа случаев катастроф с травматическим повреждением головного мозга в США, до такой степени, что ДТП уступили место падению с высоты как ведущей причине ЧМТ.[85] Эти причины, вместе с недорожной и спортивной травмой и нападениями, по-прежнему способствуют ситуации, именуемой «молчаливая эпидемия»,[85] усугубляемой текущими военным конфликтами и недавними «известными» взрывами[86] и превалированием ее преимущественно среди молодого населения. Вне военного времени эти причины обычно составляют структуру травматизма при алкогольном опьянении.[87,88]

Во всех обстоятельствах имеет место деформация структур головного мозга за счет передачи кинетической энергии, повреждения кровеносных сосудов и нервных волокон. Распространенность повреждения весьма разная от локальных контузионных очагов до диффузного повреждения, варьируя в зависимости от обстоятельств травмы и архитектуры пострадавшего мозга. Как правило, очаги контузии располагаются в проекции костных выступов черепа, на височной кости и крыльях клиновидной.[89] Вариабельность рассматриваемой патологии позволяет сделать некоторое допущение, потому что повреждение височной доли клинически сильно отличается от повреждения структур задней черепной ямки.

ЧМТ может классифицироваться и в зависимости от закрытого или проникающего характера повреждения. Проникающие повреждения могут иметь самые различные клинические формы в зависимости от стороны и глубины ранения, кинетической энергии, но, как правило, являются смертельным, если имеет место двустороннее сквозное приникающее повреждение с травмой срединных структур.[90] Первичная летальность при проникающей травме выше, чем при закрытой, но отдаленные исходы приблизительно одинаковы.[91]

Сосудистые повреждения чаще происходят в сети поверхностных артерий, как, например, средняя менингеальная артерия при типичном переломе височной кости с формированием оболочечной (эпидуральной) гематомы.[92] При несвоевременном оказании помощи быстро нарастающее сдавление может привести к смещению срединных структур и неблагоприятным неврологическим последствиям. Летальность колеблется от 15 до 20%.[93] Альтернативное повреждение – разрыв мостиковых корковых вен, впадающих в дуральные синусы, характерное больше для ЧМТ с механизмом по типу «вращение/ускорение» с формированием субдуральной гематомы. Накопление гематомы может происходить медленно без всяких внешних признаков травмы. Неврологические проявления могут быть весьма незначительными, и их часто, к сожалению, не замечают. Медленное увеличение объема гематомы оказывает кумулятивный повреждающий эффект, который проявляется серьезными нарушениями и может привести к столь же серьезным повреждениям, что и быстро развивающаяся патология.[94] Такая травма превалирует у пострадавших пожилого возраста, у которых в результате возрастной атрофии мозга имеет место бóльшее натяжение пиальных вен, более склонных к разрыву.

При всех клинических сценариях первичное повреждение усугубляется вторичным за счет роста ВЧД, уменьшения МК и, соответственно, снижения ЦПД, в последующем приводящих к гипоксии и отеку с гибелью нервных клеток, как уже было указано при описании взаимоотношения давление-объем (см. Рис. 94-1).

Также все это усугубляется утратой ауторегуляции, что также может приводить к росту ВЧД. Чаще всего это

наблюдается при диффузной травме, несмотря на тот факт, что очаги повреждения могут быть не большими, их распространенность достаточна, чтобы привести к воспалительной реакции, подавляющей механизмы ауторегуляции.[95]

Травматический САК (тСАК) имеет место до 60% наблюдений при ЧМТ.[96] Несмотря на сообщаемые различия в частоте встречаемости, тСАК влияет на исход травмы.[97] Была обнаружена интересная зависимость между наличием тСАК и удлинением интервала QT на ЭКГ.[98] Примерно у 20% пациентов с тСАК развивается вазоспазм, который также приводит к вторичной ишемии. Диагностика и лечение вазоспазма облегчаются при использовании ТКДГ.

Важной составляющей ИТ тяжелой ЧМТ в ОРИТ должны быть всестороннее обследование и анализ в соответствии с принципами, изложенными в ATLS[99], поскольку известно, что задержка при первичной диагностике может привести к декомпенсации состояния в ОРИТ или, еще хуже, при выполнении КТ. При подобных травмах повреждение мозга может быть усилено за счет вторичного ишемического повреждения.[14]

В целом, основным («золотым») принципом интенсивной терапии тяжелой ЧМТ является поддержание ЦПД. У пострадавших с массивными повреждениями, приводящими к анатомической дислокации, показано хирургическое лечение. Вместе с тем рандомизированные контролируемые исследования не доказали пока, что ранняя декомпрессивная трепанация у пострадавших с повышенным и рефрактерным к терапевтическим воздействиям ВЧД, с масс-эффектом или без, может улучшить исход.

Лечебные воздействия могут потребоваться как до, так и после хирургического вмешательства, или как альтернатива в условиях диффузного аксонального повреждения. Такие мероприятия ИТ в ОРИТ заключаются в снижении ВЧД и поддержании церебральной перфузии, что может иметь противоречивую направленность. В частности, логичное при ВЧГ назначение осмотических диуретиков может сопровождаться нежелательным снижением ОЦК и угнетением функции миокарда.[100] После позитивного первоначального эффекта по снижению объема мозга, маннитол покидает сосудистое русло через почки. Это также способствует снижению ОЦК, уменьшению СВ и АД – возможно, заменяя одну причину ишемии мозга на другую.

В последние годы «популярность» маннитола снизилась, и он замещается более широким использованием гипертонических солевых растворов (ГСР).[101] Эти растворы показали хороший восстановительный эффект на гемодинамику, без нежелательной отсроченной гипотензии, характерной для маннитола.[102] Некоторые из положений для использования маннитола применимы и к ГСР (например, диффузия осмотически активных молекул в интерстиций мозга при повреждении или при нарушении проницаемости ГЭБ).[103] Это может привести к эффекту «рикошета» при снижении осмолярности плазмы с увеличением содержания воды в мозге после прекращения введения гипертонического раствора. Наблюдаются различные эффекты в поврежденных и неповрежденных областях мозга.[104] В то время как болюсное использование солевого раствора показало эффективность, следует еще оценить, как влияет на исход постоянная инфузия ГСР или тактика «устойчивой» индуцированной гипернатриемии.

Несмотря на тот факт, что в больших исследованиях у пострадавших с травмой не было показано, что какая-либо инфузионная среда имеет преимущества[105], метаанализ демонстрирует увеличение летальности, обусловленной применением при ЧМТ альбумина.[106] Эти результаты несколько расходятся с доказанными позитивными эффектами при инсульте и требуют проведения дополнительных исследований.[107]

Контроль за внутричерепным объемом крови может быть также осуществлен за счет изменения $PaCO_2$, что чаще всего возможно при интубации трахеи и ИВЛ.

Контролируемую гипервентиляцию часто используют для снижения ВОК и, следовательно, ВЧД[108]. Последние исследования продемонстрировали отрицательные последствия агрессивной гипервентиляции, и большинство авторов согласно с необходимостью ограничить снижение $PaCO_2$, чтобы избежать ишемии.[109]

Организация по изучению ЧМТ (Brain Trauma Foundation) публикует основные рекомендации по лечению ЧМТ, которые регулярно обновляются. Они обобщены в принципах, изложенных выше, а именно снижение ВЧД и поддержание ЦПД.[110] Рекомендации также представляют суждения по существу данных стратегий. Рекомендовано поддерживать $PaCO_2$ в пределах 30-35 *мм рт. ст.*[108] и ЦПД более чем 60 *мм рт. ст.* Это отражает «перфузия-ориентированный» подход, популяризованный Rosner и другими, при котором после снижения ВЧД до эффективного предела ср. АД может быть повышено за счет ИТТ и инотропной поддержки, чтобы достигнуть ЦПД выше уровня 70 *мм рт. ст.*[15] Это легло в основу рекомендаций BTF по вопросу поддержания церебральной перфузии[111].

Однако последующие клинические исследования по оптимизации церебральной перфузии не показали улучшения исхода;[112] кроме того, было показано, что избыточно повышенное ЦПД может ухудшить исход[113]. Текущие рекомендации по поддержанию ЦПД – это 60-70 *мм рт. ст.*[110]

Гипертензия выше пределов ауторегуляции может привести к увеличению внутричерепного объема крови (ВОК) и способствовать формированию вазогенного отека из-за нарушенной проницаемости ГЭБ.[7] Эта концепция лежит в основе протокола группы Лунда и предполагает приоритет ограничения эффекта старлинговских сил на капиллярном уровне, чтобы избежать формирования отека[114]. Эти исследователи рекомендуют поддержание ЦПД = 50 *мм рт. ст.*, с использованием β-блокаторов при необходимости, снижение метаболической поребности барбитуратами и внутривенное введение коллоидов.[115]

В настоящее время не существует рандомизированных контролируемых исследований, которые доказали бы преимущество одной стратегии над другой. Вместе с тем, сейчас накапливаются исследования, свидетельствующие о сопоставимых результатах для ЦПД-ориентированной стратегии.[116,117] Существуют различные варианты патологического процесса, которые могут отвечать на различные подходы в терапии, определяемые патофизиологией состояния в зависимости от объема повреждения, периода воспалительного процесса и состояния ГЭБ. Задача заключается в выборе той стратегии, которая больше подходит именно этому пациенту, возможно, за счет использования средств мультимодального мониторинга и нейровизуализации.

В настоящее время мониторинг ВЧД/PbO_2 и вентрикулостомию часто используют у пострадавших с ЧМТ. Однако этот инвазивный мониторинг противопоказан при наличии коагулопатии. Сам факт коагулопатии при ЧМТ связывают с плохим прогнозом, и она требует лечения факторами свертывания, свежезамороженной плазмой и тромбоцитами.

Гипергликемия также ассоциируется с неблагоприятным исходом в многоцентровых исследованиях[26]. До сих

пор не было проведено многоцентрового исследования влияния на исход жесткого гликемического контроля у пострадавших с ЧМТ, однако может быть разумным поддерживать уровень глюкозы ниже 7,8 *ммоль/л.*

Глюкокортикоиды не рекомендованы к применению при травматическом повреждении мозга в течение уже некоторого времени, и любые предположения, что раннее назначение стероидов может уменьшить выраженность воспалительной реакции в веществе мозга, были отклонены исследованием CRASH, в котором при мультицентровом обследовании более чем 10 000 пациентов было продемонстрировано отрицательное влияние стероидов на летальность и частоту осложнений[118].

Гипотермия, несмотря на отсутствие доказанного положительного влияния на исход, все еще играет роль у пострадавших с ЧМТ, у которых ВЧД не удается контролировать другими методами, или когда ДТЧ не возможна. Умеренная гипотермия 33-34^{o}C обычно облегчает контроль ВЧД на необходимом уровне. Согревание пациента до нормальной температуры, однако, связано с риском повторного роста ВЧД.

Представления о сроках начала профилактики тромбоза глубоких вен противоречивы. Существует общее согласие во мнении о необходимости самой профилактики, поскольку у 25% пострадавших с изолированной ЧМТ развивается ТГВ[119] и большинство клиницистов согласны с началом профилактики через 48 *ч* после травмы. Есть данные, которые свидетельствуют, что немедленное применение после операции профилактики гепарином является безопасным и не приводит к кровоизлияниям.[120]

Субарахноидальное кровоизлияние (САК)

В противоположность снижению числа пострадавших с ЧМТ, заболеваемость САК остается фиксированной в пределах от 8 до 10 на 100 000 населения в год[121] и представляет собой «основной вызов» ОРИТ. Сообщается об этнических вариациях в частоте заболеваемости, в Японии и Финляндии частота в три раза выше, чем в США.[121,122] Женщины имеют больший риск САК[116]. Большая часть САК происходит в 4-6 декаде жизни, в среднем в 55 лет[123]. Большинство случаев САК является манифестацией разрыва аневризмы[124], что связано с весьма высоким процентом летальности и частотой осложнений. Около 10% пациентов погибают еще до госпитализации, и еще 25% в первые 48 *ч* от первого кровоизлияния как первичной причины смерти, за которым следует повторное кровоизлияние. В последующем частота осложенений и летальность определяются неврологическим дефицитом вследствие ишемии, вызванной артериальным вазоспазмом[126].

Существенное снижение частоты осложнений и летальности имело место за последние 20 лет[127,128]. Это позволяет предполагать, что в дальнейшем эта тенденция будет продолжаться благодаря изменению хирургической тактики и дальнейшей концентрации опытных специалистов в регионарных центрах. Параллельно продолжается развитие нейровизуализации и эндоваскулярных технологий, которые сыграли большую роль в улучшении исходов[129,130].

Сравнение раннего и позднего лечения

Смертность и заболеваемость при САК в большей степени обусловлены повторным кровоизлиянием из невыключенной аневризмы и отсроченным ишемическим повреждением или инфарктом вследствие артериального вазоспазма. Пик повторного кровоизлияния приходится на первые 24 *ч* от первого кровоизлияния и в последующем прогрессивно уменьшается, достигая 2% через 6 месяцев. В противоположность этому сосудистый спазм имеет тенденцию к развитию на 3 *сут*, с пиком на 5-7 *сут* и обычно разрешается к 14 *сут.* Это привело к определенной дискуссии относительно сроков лечения: повторное кровоизлияние может быть предотвращено ранним вмешательством, но при этом имеет место повышенный риск развития вазоспазма, который может привести к грубому неврологическому дефициту. Ранеее хирургическое лечение также ассоциируется с более оптимальными условиями для релаксации мозга. Несмотря на тот факт, что о разнице в исходах не сообщалось, агрессивная вазопрессорная терапия и эндоваскулярное лечение склонили подходы в пользу раннего клипирования в первые 72 *ч* от момента кровоизлияния[131].

В дополнение к повторному кровоизлиянию и вазоспазму у 25-30% пациентов с САК может развиться острая гидроцефалия; неотложная вентрикулостомия может быть жизнеспасающей, как и предопределяющей более точный прогноз.[132]

Антифибринолитики

Антифибринолитики уменьшают риск повторного кровоизлияния одновременно с повышеним риска развития инсульта,[133] и на сегодняшний день их используют редко. Многие клиницисты, однако, предпочитают контролировать АД с использованием вазоактивных препаратов (например, никадипин) для снижения риска повторного кровоизлияния до момента выключения аневризмы[134].

Вазоспазм

Считается, что спазм сосудов развивается от угнетения вызванной оксидом азота вазодилятации и связан с повышенной выработкой эндотелина с последующей вазоконстрикцией. Экстравазальная молекула гемоглобина является ведущим кандидатом из длинного списка возможных причин[135]. По ангиографическим данным вазоспазм развивается примерно у 70% пациентов с САК, хотя только у 30-40% он является симптоматическим. Риск развития вазоспазма выше у пациентов с массивным САК. Клиницисты часто используют для прогноза риска развития вазоспазма шкалу Фишера[78]. Один из последних метаанализов различных лечебных подходов показал, что принципиальной разницы в частоте развития вазоспазма нет[136].

Denny–Brown первым предложил использовать повышение АД для борьбы с вазоспазмом в 1951 г.[137], но до сих пор прессоры не продемонстрировали обратного развития ишемического дефицита[138], поэтому в последующем данный подход трансформировался в тот, который теперь именуется «терапия трех Г», где индуцированная гипертензия (вплоть до, а иногда и выше 180 *мм рт. ст.* для систАД) и агрессивная инфузионная терапия (4-5 *л/сут*, гиперволемия) могут вызвать регресс неврологических нарушений, развивающихся у пациента с выраженным спазмом[139].

Для гемодилюции при «терапии трех Г» теоретически оптимальным является гематокрит 30% – в основном пассивный результат гиперволемии, которую считают не столь важной, а, возможно, даже вредной[140]. В рандомизированных контролируемых исследованиях и по данным метаанализа доказан незначительный положительный эффект, несмотря на большое количество описаний отдельных наблюдений хорошего действия[141,142]. Применение «терапии трех Г» может ассоциироваться с увеличением частоты осложнений[143], связанных с использованием гиперволемии.[144]

Имеет место больше данных в поддержку изолированного применения гипертензии, эффективность которой может быть сведена к минимуму дополнительным применение гиперволемии[142].* Хотя считается, что гематокрит представляет собой менее важный показатель при «терапии трех Г», в ретроспективном исследовании было показано, что высокий уровень гемоглобина ассоциируется с меньшими церебральными ишемическими повреждениями и лучшим исходом[140], и многие клиницисты будут поддерживать гематокрит 30%. К сожалению, не очевидно, что трансфузия увеличивает доставку кислорода в мозг в этой ситуации.[146] Следует дождаться результатов многоцентрового исследования.

Выполнено всего лишь одно многоцентровое исследование 1 уровня при САК по применению нимодипина. Этот препарат, который назначают на период в 21 день с момента диагностики кровоизлияния, доказал среднее улучшение исходов и уменьшение частоты ишемического дефицита. Интересно, что он не оказывает влияния на частоту развития ангиографически выявляемого церебрального вазоспазма[147].

Другие терапевтические приемы в отношении лечения вазоспазма включают назначение антитромбоцитарных лекарственных препаратов[148], статинов, для которых некоторые небольшие исследования показали улучшение неврологических исходов[149,150], и антагонистов эндотелина[151].

Лечению вазоспазма способствует надлежащее использование методов визуализации, включая ТКДГ, СПЕКТ, церебральную ангиографию. Проведение «терапии трех Г» предполагает использование инвазивного мониторинга, включая мониторинг АД и ЦВД (или других показателей преднагрузки).

Применение механической балонной дилятации – ангиопластики – является одним из основных методов купирования вазоспазма[152,153]. Применение ангиопластики ограничивается диаметром кровеносного сосуда, равно как и его доступностью, а также связано с риском жизнеугрожающего разрыва (кровоизлияния)[152].

Все большую популярность приобретает фармакологическая ангиопластика с интраартериальным введением сосудорасширяющих препаратов. Первым был применен папаверин, увеличивается количество публикаций об использовании блокаторов кальциевых каналов, таких как никардипин и верапамил, с меньшим процентом побочных эффектов. Все фармакологические эффекты этих препаратов ограничены временем их действия – менее 24 *ч*[154]. Вазодилятаторы могут быть использованы в небольших сосудах, с последующей доступностью балонной ангиопластики.

Сердечная дисфункция

Как было указано ранее, при САК могут иметь место существенные вегетативные сдвиги, что приводит к изменениям на ЭКГ и производительности сердечной мышцы. Изменения на ЭКГ встречаются достаточно часто, но, как представляется, не влияют на исход заболевания[155]. Вместе с тем в одном исследовании были выявлены в 32% наблюдений признаки ненормальной перфузии миокарда при сканировании, вне зависимости от анамнеза заболевания, паттерна ЭКГ или неврологического статуса[156].

Отклонения от нормы на ЭКГ были описаны в 8% наблюдений у пациентов с САК, главным образом, при наличии кровоизлияния в базальные цистерны, сопровождавшеюся гипотензией и отеком легких, а также плохим неврологическим исходом. Наиболее типичным паттерном на ЭКГ являются симметричная инверсия зубца Т и существенное расширение комплекса QRS, хотя могут наблюдаться и прочие ЭКГ-паттерны[157].

Феномен нейрогенного оглушения миокарда – определенное клиническое состояние, которое может приводить к серьезному сокращению производительности сердца. Вместе с тем это обратимое состояние, в отличие от инфаркта миокарда, с хорошими шансами на восстановление. Заметные отклонения функции сердца проходят через 72 *ч*, однако тяжелые расстройства системного кровообращения могут обусловить преимущества эндоваскулярного лечения над открытым – прямая или транскраниальная хирургия (если аневризма доступна). Сердечная недостаточность может ограничить и осложнить варианты активного лечения вазоспазма и сделать более приемлемым использование ранней механической ангиопластики[158]. Это состояние имеет морфологические, эпидеомиологические и функциональные аналогии с кардиомиопатией Такотсубо, которая представляет собой острую транзиторную дисфункцию вследствие симпатической гиперактивности у женщин в постменопаузе[159], о которых также сообщали при САК. Тропонины часто повышены при САК. Остается неизвестным, связано это с прямым повреждением миокарда или обусловлено миокардиальной «утечкой», но, в целом, сам этот факт не имеет прогностического значения[160]. Интересно, что полиморфизм адренорецепторов миокарда играет роль в его оглушении: различные генотипы адренорецепторов определяют различия в их чувствительности и в освобождении катехоламинов, что, в свою очередь, связано с увеличением риска повреждения сердца и его недостаточности в 3-4,8 раза[161].

Типичная стратегия лечения сердечной недостаточности приведена в Табл. 94-9.

Респираторная дисфункция

Повреждение легких является частым осложнением клинического течения САК, приблизительно 17% больных имеют серьезную дисфункцию. Это сочетается с плохим неврологическим исходом[162]. Трансфузия также ассоциируется с повышенным риском легочного повреждения, которое увеличивает летальность.[163] Острый отек легких также может иметь место при низких значениях шкалы САК (тяжелые больные) и может быть нейрогенным или кардиогенным.

Эндокринные и метаболические расстройства

Установлено, что гипергликемия представляет собой фактор риска плохого исхода, особенно при САК[164,165]. Вместе с тем агрессивный контроль гипергликемии не доказал своей пользы при данном заболевании, как и при ряде других критических состояний (например, интраоперационный контроль у кардиохирургических пациентов), это было связано, наоборот, с ухудшением исходов[166]. Как и при ЧМТ, нет основания использовать глюкокортикоиды[167].

Гипонатриемия наблюдается у 30-40% пациентов с САК[168]. Наиболее часто имеет место синдром церебральной потери соли, при котором натрий активно выводится из организма в высокой концентрации в моче, несмотря на имеющую место гипонатриемию[169].

Berendes и колл. продемонстрировали увеличение высвобождения мозгового натрийуретического пептида

* В последних клинических рекомендациях по лечению пациентов с аневризматическим САК «терапия трех Г» уже не упоминается. Вместо нее фигурируют артериальная гипертензия и нормоволемия *(Прим. ред. пер.)*

Табл. 94-9 Рекомендуемая стратегия лечения сердечной недостаточности при САК

Общее

1. Контроль гипертензии при неклипированной аневризме (титровать никардипин до 140 *мм рт. ст.* для систолического АД)
2. Поддерживать нормоволемию профилактически; не доказана польза профилактической гиперволемии
3. Нимодипин (возможно, статины)

Нестабильность кровообращения

1. Установочные значения АД и СВ должны быть изменены после выключения аневризмы из кровотока
2. ЭКГ
   Если зафиксированы удлинение QT, изменения ST-сегмента, следует измерить тропонины
   Если тропонины повышены, следует провести ЭхоКГ
3. Провести ЭхоКГ если отмечается артериальная гипотензия или есть подозрение на сердечную недостаточность.
4. Обеспечить мониторинг сердечного выброса (например, LiDCO, PiCCO, Сван-Ганц)
5. Начать в/в инфузию добутамина для поддержания СВ и норадреналина для поддержания АД
6. Рассмотреть возможность выключения аневризмы микроспиралями
7. Иметь в резерве возможность проведения коронарографии, если по ЭхоКГ есть зоны гипо- или дискинезии или повышены значения тропонинов (выключение аневризмы микроспиралями прежде всего)
8. Избегать β-блокаторов, если нет поражения коронарных артерий
9. Вазоспазм: лечение эуволемией/умеренной гиперволемией и вазопрессорами под контролем СВ; установить целевые показатели гемодинамики по результатам перфузионных тестов. Трансфузия: поддерживать Ht более 25%. Избегать, по возможности, крови с длительным сроком хранения

(НУП), предполагая, что он поступает непосредственно из мозговой ткани.[170] Увеличивается количество данных, что основным источником НУП являются желудочки, но не понятно, проникает НУП из желудочков во время кровоизлияния и обусловлен симпатическими нарушениями, или из гомеостатических зон мозга при недостаточной их перфузии. Гипонатриемия также ассоциируется с церебральным инсультом,[171] с учетом того, что сам по себе факт развития гипонатриемии является предиктором начала вазоспазма за 24 *ч*[172].

Синдром неадекватной секреции АДГ (СИАДГ) также имеет место в некоторых клинических наблюдениях в качестве причины гипонатриемии, хотя доминирует мнение, что в большей степени это связано с церебральным сольтеряющим синдромом[173]. Дифференциальная диагностика этих состояний важна с учетом различных лечебных подходов. Церебральный синдром потери соли является показанием для назначения жидкости и соли, тогда как при СИАДГ показано ограничение жидкости, что может усилить вазоспазм. Положение оказывается зависимым от комплексного рассмотрения, так как объемная инфузия сама по себе вызывает натрийурез.[174] Предлагаемый алгоритм дифференциальной диагностики приведен на Рис. 94-8.

Нутритивная поддержка

САК вызывает глубокую стрессовую реакцию, при которой гиперкатаболическое состояние коррелирует с тяжестью неврологических расстройств. Энергетическая потребность покоя может достигать 172% от нормальной к 10 *сут* после кровоизлияния. Это в сочетании с тенденцией к головной боли, тошноте, рвоте и относительной гипоальбуминемии может усугублять состояние гиповолемии[175].

Ишемический инсульт

Инсульт считается третьей причиной, приводящей к смерти в США после заболеваний сердца и рака, а также основной причиной инвалидизации, заболеваемость составляет около 700 000 случаев в год.[176]

Недостаточное поступление кислорода и нутриентов в вещество головного мозга превышением временного порога и степени тяжести вызывает клеточную гибель. При полной окклюзии сосуда эти изменения начнутся уже через несколько минут. Вокруг необратимо поврежденной ткани существует зона, в которой крайняя степень церебральной ишемии не достигнута, и жизнеспособность этих клеток определяется временем ишемии. Это ишемическая пенумбра, которая является теоретически восстановимой при агрессивных лечебных подходах. По аналогии с подходом в кардиологии «время – сердечная мышца» можно сказать «время – нейроны».

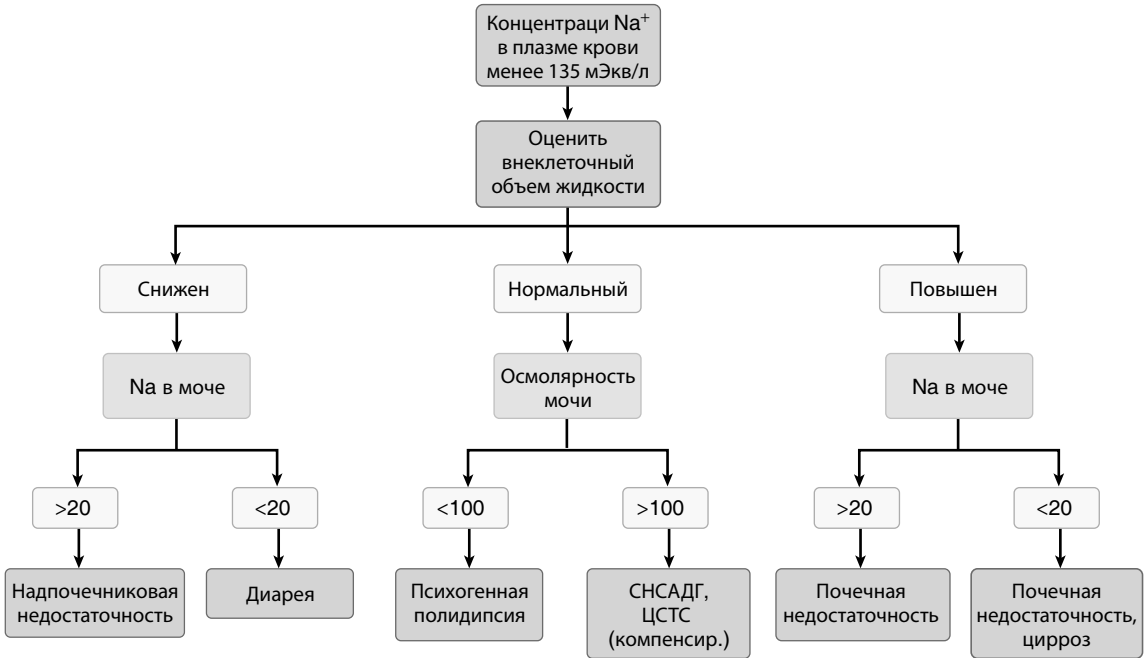


Рис. 94-8 Алгоритм дифференциальной диагностики гипонатриемии у нейрохирургического пациента

Таким образом, цель лечения сместилась от принципа стабилизации состояния и устранения факторов риска к максимально быстрому восстановлению перфузии и устранению угрозы церебральной ишемии.

Это привело к раннему внутривенному применению тромболитической терапии, параллельно с агрессивной поддержкой сердечной функции для лечения инфаркта. Лечение следует начинать уже в отделении неотложной помощи, а продолжать в отделении интенсивной терапии. Установлено, что терапевтическое окно для тромболизиса составляет около 3 *ч*, но может быть увеличено по данным КТ-перфузии или диффузионно-взвешенной МРТ. В специализированном центре возможно выполнение внутриартериального тромболизиса, данные об преимуществах которого еще весьма скромны, хотя и существует мнение, что данный вариант тромболизиса более эффективен и имеет меньше системных осложнений. Вероятно, это может иметь преимущества при окклюзии в вертебро-базилярном бассейне[177].

До момента выполнения тромболизиса чрезвычайно важно поддерживать адекватную перфузию мозга. Следовательно, коррекция артериальной гипертензии показана в случаях сердечной дисфункции или геморрагической трансформации очага ишемии. Последнее является противопоказанием для тромболизиса.

Непосредственно после тромболизиса увеличивается риск кровоизлияния, и артериальная гипертензия должна быть скорректирована[178]. Нежелательные геморрагические осложнения, в основном, относятся к кровоизлиянию, которое связано, как правило, с дозой тромболитического агента и поздним временем лечения[179]. Следует помнить о выполнении контрольной КТ после процедуры и оценке клинической картины системных геморрагических осложнений, в частности, боль в нижнем отделе живота может свидетельствовать о формировании забрюшинной гематомы. Область мозга с завершенным повреждением в стадии отека будет приводить к развитию компрессионной ишемии в прилегающих зонах. По аналогии с ЧМТ и САК течение инсульта зависит от анатомической области повреждения мозга.

В дополнение к мерам контроля объема внутричерепного содержимого в последние годы повышен интерес к раннему применению ДТЧ при «злокачественной» внутричерепной гипертензии. Отек может привести к повышению ВЧД более 30 *мм рт. ст.* с высокой вероятностью неблагоприятного исхода. В завершенных небольших исследованиях есть данные о преимуществах ранней ДТЧ при выполнении в первые 24 *ч* от момента появления симптомов дислокации с формированием широкого трепанационного окна[180]. Неблагоприятный эффект более вероятен при старшем возрасте, но менее важна доминантность полушария[177].

По многим направлениям интенсивная терапия инсульта схожа с лечением тяжелой ЧМТ. В настоящее время проводятся многоцентровые исследования, которые направлены не только на оценку влияния различных методов лечения на летальность, но и на функциональные исходы, с учетом сочетания выживаемости пациентов с высокой степенью инвалидизации.

Послеоперационная интенсивная терапия

Многие нейрохирургические вмешательства длительны и сопровождаются относительно большой зоной повреждения мозга, что является основанием для проведения ИТ в условиях ОРИТ для профилактики вторичных повреждений и постепенного восстановления спонтанного дыхания, хотя объективных доказательств целесообразности этого нет. Начальным является тщательный контроль АД для минимизации послеоперационного отека, с учетом степени нарушения ауторегуляции МК и цереброваскулярного комплайнса. Вместе с тем не следует недооценивать важность неврологического осмотра, в этой связи раннее пробуждение или прекращение седации позволят провести тщательный осмотр и более тщательно наблюдать за такими пациентами.

После удаления сосудистых образований, таких как артериовенозные мальформации или васкуляризированные опухоли, имеется предрасположенность к развитию гиперперфузии, в связи с этим у таких больных полезен контроль АД, как это выполняется после каротидной эндартерэктомии. И при удалении артерио-венозной мальформации (АВМ), и при устранении каротидного стеноза области мозга, непосредственно прилежащие к мальформации или ипсилатеральные, при выраженном стенозе могут иметь отсутствие ауторегуляции или сохранение ауторегуляции только в очень низком диапазоне АД. Давление следует тщательно контролировать до момента восстановления ауторегуляции до нормы, что было названо феноменом «прорыва перфузии нормального давления». Это достигается с помощью внутривенного введения никардипина или эсмолола по отдельности и вместе, с помощью титрования, по величине АД.

Клипирование аневризмы не попадает в эту категорию, за исключением вмешательств с наложением сосудистого шунта, когда особое внимание следует уделять как минимальному, так и максимальному уровню АД, что называют «подходом Златовласки»*. Если давление поддерживается низким, это может привести к тромбированию шунта. Если давление избыточно высокое, это может привести к разрыву шунта. Хотя диапазон поддержания давления является произвольным, чаще всего систолическое АД поддерживают в диапазоне 100-120 *мм рт. ст.*

Хотя и не часто, но у пациентов с люмбальным дренажом может развиваться синдром аксиального вклинения. Этот диагноз не является очевидным, не редко проявляется угнетением сознания у пациента с дренажом в анамнезе, при наличии признаков сдавления ствола мозга на КТ. Лечение данного состояния заключается в гидратации и приданию пациенту положения Тренделенбурга.

Внутримозговое кровоизлияние

Нетравматическое внутримозговое кровоизлияние может иметь место вследствие разрыва аневризмы, артериовенозной мальформации, геморрагического инсульта (амилоидная ангиопатия, гипертензия), конверсии ишемического инсульта, кровоизлияния в опухоль, при наркомании (алкоголь, кокаин, метамфетамины) и при приеме варфарина. Дифференциальный диагноз проводят выполнением КТ, по сопутствующим клиническим признакам, локализации гематомы и патологическим эффектам. Для исключения аневризмы может потребоваться ангиография.

Интенсивную терапию проводят для исключения вторичного ишемического повреждения, устраняя причины для повторного кровоизлияния, гипоксемию, гиперкапнию или отек[181,182]. Начальная помощь направлена на поддержание проходимости дыхательных путей и кровообращения. Если по данным КТ или МРТ есть подозрение на АВМ,

* В оригинале – Goldilocks approach; русским аналогом этой сказки является «Маша и медведи», где размер подходящих вещей определялся по принципу «не слишком много и не слишком мало» *(Прим. гл. ред. пер.)*

следует контролировать верхний уровень АД для снижения риска повторного кровоизлияния. В дополнение мониторинг ВЧД позволяет поддерживать целевое ЦПД и обеспечивает более физиологический подход к управлению системным АД. Если интракраниальная гематома располагается в ЗЧЯ или среднем мозге, для снижения риска гидроцефалии устанавливают вентрикулярный дренаж. Для пациентов с поражением в этих отделах может потребоваться ранняя интубация трахеи для поддержания проходимости дыхательных путей и предотвращения аспирации.

Роль нимодипина при данной патологии не установлена, как и глюкокортикоидов. Если пациент получал варфарин, то его эффект может быть нивелирован *свежез*амороженной плазмой и витамином К.

Большинство внутримозговых гематом увеличиваются в размере в первые 24 *ч*, и объем расширения гематомы определяет исход. В триале по изучению эффективности нарастающей дозы, применение активированного рекомбинантного фактора VII привело к сокращению объема гематомы и улучшению исхода. Тем не менее, предварительные данные III фазы исследования показали, что несмотря на уменьшение объема кровоизлияния, исходы не улучшаются. Таким образом, роль фактора *VIIa* при внутримозговых кровоизлияниях не установлена, хотя он и может быть полезен для быстрого невелирования эффекта варфарина.

Лечение внутримозгового кровоизлияния чаще консервативное, с контролем АД ниже уровня 180 *мм рт. ст.* Хирургическая коррекция показана редко[182]. Вместе с тем у пациентов с кровоизлиянием в мозжечок при компрессии ствола или при резком неврологическом ухудшении, или развитии гидроцефалии хирургическое удаление сгустков может быть показанным.[181,182]

Повреждение мозга после остановки кровообращения

Несмотря на разочарование, полученное при оценке нейропротекторного эффекта терапевтической гипотермии для интенсивной терапии как ЧМТ, так и САК, было продемонстрировано, что этот метод дает улучшение неврологических исходов при глобальной постгипоксической энцефалопатии после фибрилляции желудочков. Неврологические расстройства у данных пациентов связаны с глобальной церебральной ишемией вследствие остановки сердца и связанной с этим реперфузией и генерацией свободных радикалов[185].

В двух исследованиях сообщалось об улучшении неврологических исходов и снижении летальности у пациентов, перенесших фибрилляцию желудочков, с успешным восстановлением сердечной деятельности, но имевших угнетение сознания до комы, при незамедлительном использовании умеренной гипотермии в пределах 32-34^{o}C[183,184]. Эти же данные были подтверждены в более широких исследованиях, что позволило рекомендовать умеренную гипотермию на 12-24 *ч* для лечения постреанимационной болезни с неврологическими последствиями[185].

С момента начального изучения гипотермии, когда использовали охлажденные растворы, стали применять более совершенные методы и приборы. Применяют такие неинвазивные методы, как принудительное воздушное охлаждение с помощью одеял для туловища и конечностей, водяные теплообменные матрасы, или инвазивные, с установкой теплообменных катетеров внутрисосудисто. Наиболее часто используемыми приборами следует считать водяные матрацы с теплообменом.

Некоторые исследователи считают полезной регистрацию соматосенсорных вызванных потенциалов (особенно N_{20} и N_{70}) для прогноза при коме после СЛР[186].

Эпилептический статус

Это состояние определяют как «повторяющиеся судороги, происходящие часто без периода покоя между приступами» и имеющее высокую летальность и заболеваемость: 50 000 смертей в год при ожидаемом количестве статусов от 126 000 до 195 000[187]. Некоторые клиницисты уточняют определение более четко, а именно как непрерывные судороги, продолжающиеся не менее 30 *мин*. Независимо от определения эпилептического статуса, его лечение следует начинать незамедлительно, поскольку маловероятно, что статус, продолжающийся более 5 *мин*, купируется спонтанно. Существуют различные типы судорог, которые все могут присутствовать в статусе, включая бессудорожные варианты, которые возможно диагностировать только конкретными диагностическими приемами[188].

Судорожная активность может возникать после большого инсульта с повреждением корковых образований, при инфекции, механических, метаболических или токсических нарушениях. Даже локальный инсульт может спровоцировать статус, особенно когда судорожный порог снижен сопутствующим заболеванием или повреждением (например, алкогольной абстиненцией). С учетом указанной ранее направленности интенсивной терапии на предотвращение вторичного повреждения, метаболические расстройства, наблюдающиеся при эпилептическом статусе, очевидны. Основное направление лечения заключается в купировании судорог, поддержке физиологических процессов, профилактике рецидива. Все это может включать интубацию трахеи и респираторную поддержку, при этом следует избегать длительно действующих релаксантов, чтобы не маскировать продолжение или рецидив судорожного припадка. Настоятельно рекомендуется использовать ЭЭГ-контроль. Предпочтительными для купирования судорог с учетом благоприятного влияния на ССС считаются лоразепам и мидазолам. Наиболее часто используемым агентом остается фенитоин, но насыщение им требует времени, поскольку он может спровоцировать при быстром введении гипотензию и брадикардию. Гипотензивный эффект может также ограничить применение тиопентала натрия, пентобарбитала и пропофола.[189]

Синдром Гийена-Барре (СГБ)

СГБ встречается в среднем в 1-4 случаях на 100 000 населения в год. Заболеваемость возрастает с возрастом, этот синдром представляет собой наиболее частую причину госпитализации неврологического пациента в ОРИТ.[190,191]

Классическая форма СГБ – это острая воспалительная димиелинизирующая полинейропатия, которая проявляется в виде восходящей мышечной слабости. Синдром мождет проявляться вялыми параличами и дыхательной недостаточностью. Есть определенное количество схожих синдромов, которые связаны с данным, включая острую воспалительную димиелинизирующую полинейропатию (ОВДП), острую моторную аксональную нейропатию (ОМАН), острую моторно-сенсорную нейропатию

(OMCH) синдром Миллера-Фишера (СМФ), при котором первыми страдают краниальные нервы. ОВДП наиболее частый вариант, наблюдаемый в США, и более чем 50% клинических наблюдений в последнее время имеют недавний анамнез бактериальной или вирусной инфекции. Наиболее часто встречаемым патогеном является Campylobacter jejuni, один или в сочетании с цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна–Барр и вирусом простого гриппа. СГБ может проявляться сенсорными или вегетативными нарушениями в зависимости от разновидности, имеются различные вариации в скорости дебюта и окончании заболевания. Наиболее часто симптомы прогрессируют в течение нескольких дней, достигая своего пика ко 2 неделе от момента заболевания, впоследствии достигая некоего плато. Около 5% пациентов будут иметь более быстрое прогрессирование заболевания с потерей функции уже в первые 72 *ч*. Спустя 4 недели у большинства пациентов имеет место максимальная выраженность симптомов с началом регресса неврологических расстройств. Восстановление, однако, может затянуться на срок до 6 месяцев. Продолжается дискуссия, имеет ли скорость начала заболевания прогностическое значение для темпа восстановления (более медленное) и остаточных явлений[190,191].

Основной причиной поступления пациента в ОРИТ является потеря эффективной вентиляции, когда форсированная емкость выдоха менее 20 *мл/кг* массы тела, что уже само по себе требует интенсивного наблюдения, и менее 15 *мл/кг* как показание для интубации трахеи, наряду с клиническими симптомами усталости и нарушения проходимости дыхательных путей. Нарастающая гиперкапния является поздним проявлением, чего следует избегать.

Бульбарные расстройства, несмотря на меньшую распространенность, могут иметь место до дыхательных расстройств, особенно при СМФ.

Вегетативные нарушения встречаются до 20% наблюдений и часто являются причиной неблагоприятного исхода[192]. Тщательному мониторированию подлежат нарушения ритма у пожилых пациентов. Подобные нарушения могут варьировать от задержки мочи до тахикардии в сочетании с выраженной гипотензией или пароксизмальной гипертензией.

В объем диагностики следует включать электрокардиографию, уровень белка в ликворе (для оценки уровня внеклеточного белка), электромиографию (аксональная дегенерация сопровождается плохим восстановлением) и антитела, как возможные скрининг патогена и оценка прогноза, поскольку наличие антител GM_1 ассоциируется с худшим прогнозом для восстановления, в то время как наличие антител GM_2 чаще имеет место при СМФ.[191]

Отдельными проблемами в лечении является диафферентация боли и депрессия. Болевой синдром может быть выраженным, вследствие нарушений в крупных стволовых проводниках более эффективными могут быть противосудорожные препараты по сравнению с опиатами. Это состояние, безусловно, будет способствовать депрессии. Часто такое состояние усугубляется вследствие неподвижности, скуки, ограничения активного взаимодействия с персоналом, который к тому же занят работой, у пациента с сохраненным сознанием (относительно необычное для специализированного неврологического ОРИТ). При таком прогнозируемом пролонгированном состоянии показано раннее наложение трахеостомы.

Купированию симптоматики и восстановлению при СГБ способствуют плазмаферез и введение гамма-глобулина. Не доказаны преимущества одного способа лечения над другим или их сочетания. Тем не менее многие врачи используют их последовательно при отсутствии положительной динамики.

Ни интерферон, ни глюкокортикоиды не показали улучшения исходов, в отдельности или в сочетании с иммунотерапией[190].

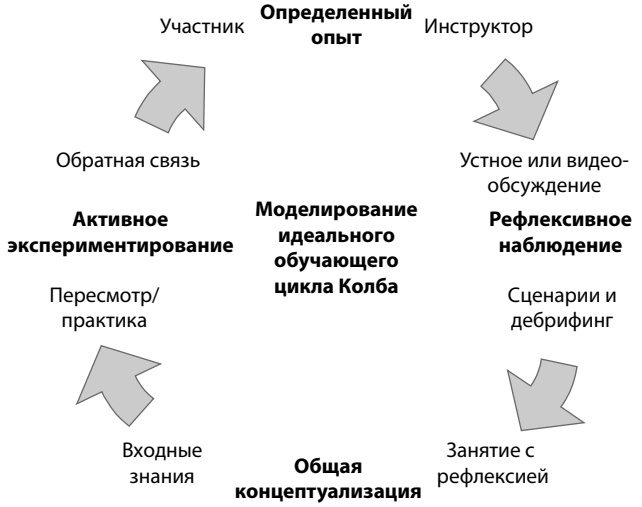


Рис. 7-12 Моделирование командного обучения с прямой видеотрансляцией как «идеальный» вариант учебного круга Колба. Во время сценария стажеры получают практический опыт. Это отражено в подведении итогов. Видеотрансляция текущего сценария для неактивной группы позволяет проводить полезное стороннее наблюдение. Во время дебрифинга все слушатели находятся в состоянии восприятия, а преподаватель использует обобщения факторов и коренных причин, чтобы продемонстрировать, как развивались события в сопоставлении со сценарием (подробное обучение). Во время обратной связи в процессе дебрифинга, а также в последующих активных сценариях участники имеют возможность применить вновь полученные знания и экспериментировать с ними. *(Рис. в модификации П. Дикмана, источник: Colb DA:. Experimental learning: Experience as the source of learning and development. Englewood Cliffs, NJ. Prentice Hall, 1984.)*

Повреждение спинного мозга

По сравнению с СГБ спинномозговая травма (СМТ) более распространена (11 000 случаев в год), имеет

Табл. 7-5 Цели обучения для CRM-ориентированных инструкторских курсов по моделированию*

Понимать каково это – быть участником имитационного сценария и подвергаться групповому опросу, видя свои поступки на видео
Понимать взаимозависимое влияние различных этапов курса (см. Рис. 7-2) и применять эти знания на курсе моделирования
Подвергать сомнению изменения в учебных стилях, прилагаемых к курсам моделирования (обучение-помощь)
Получить базовое представление о человеческом факторе, теории систем и организационной безопасности
Быть в состоянии обнаружить, объяснить и обсудить ключевые моменты CRM в дебрифинге сценария
Корректно использовать видеозапись сценариев, выбирая наиболее соответствующие фрагменты для воспроизведения и обсуждения
Уметь провести дебрифинг в определенных рамках и в неосуждающей атмосфере
Понять, как управлять эмоциями людей и групповой динамикой во время дебрифинга
Быть в состоянии сосредоточить дебрифинг на анализе происшедшего, почему произошло то, что произошло и как применить уроки к реальному лечению пациентов

*Взято с обучающих объектов при прошлых инструкторских курсах авторов главы и П. Дикмана

более неразрешимые проблемы в лечении и почти неизбежно – необратимые последствия. Число пострадавших в США в 2006 г. составило 253 000. Степень неврологической дисфункции, подобно СГБ, зависит от уровня повреждения – чем выше уровень, тем больше повреждения с параличом нижних конечностей, туловища, верхних конечностей и диафрагмы. Дополнительно может иметь место «травматическая симпатэктомия», которая приводит к брадикардии, гипотензии и парезу кишечника. Это часто упускают из вида, хотя вздутие живота на фоне дисфункции диафрагмы может ухудшить вентиляцию. Нарушения кровообращения при симпатэктомии, особенно при повреждении выше уровня Th5, данные нарушения будут проявляться брадикардией и гипотензией.[193] Коррекция заключается в проведении ИТТ и вазопрессорной поддержке, при этом может быть полезен положительный инотропный эффект дофамина. Такой вагусный стимулятор, как гипоксия, может привести к брадикардии.[193] Стратегия ИТ является предметом спора, в последние годы имеет место интерес к поддержанию спинального перфузионного давления, по аналогии с ЦПП при ЧМТ. У пациентов с уровнем повреждения ниже Th5 артериальная гипотензия может развиться, но чаще только при провокации – изменении положения тела, гиповолемии и при сопутствующей патологии.

Необходимость респираторной поддержки определяется уровнем повреждения. Несмотря на тот факт, что диафрагмальное дыхание не страдает при повреждении спинного мозга ниже уровня С5, в острой стадии может иметь место угнетение дыхания из-за паралича межреберных мышц и пареза кишечника, вследствие того, что это существенно снижает функциональную эффективность движения диафрагмы. Имеет место парадоксальное движение грудной клетки в стадии вдоха. Полное повреждение спинного мозга на шейном уровне часто приводит к острому нарушению дыхания, которое вторично по отношению к снижению функциональной остаточной емкости, в том числе на фоне неспособности грудинно-ключично-сосцевидной мышцы стабилизировать грудную клетку. Со временем у ряда пострадавших восстанавливается способность к самостоятельному дыханию, за исключением случаев высокого шейного поражения. Существуют разногласия в проведении респираторной поддержки у этой категории пациентов. Некоторые клиницисты считают, что следует использовать относительно большие дыхательные объемы с целью поддержания открытого состояния альвеол и профилактики ателектазов, хотя это и не было доказано в многоцентровых исследованиях.

Снижение скорости кровотока приводит к застою в артериальном и венозном сегментах сосудистого русла нижних конечностей. Это обусловливает повышение риска тромбоэмболических осложнений, и рекомендовано раннее назначение профилактики низкомолекулярными гепаринами.

Как и при СГБ, пострадавший с повреждением спинного мозга, как правило, находится в сознании, что обусловливает дополнительный психологический стресс. В этой связи, помимо поддержания сердечно-сосудистой системы, функции ЖКТ и почек, следует использовать целостный подход с учетом психологических аспектов. Существенные успехи в проведении ИТ и реабилитации увеличили 2-х летнюю выживаемость за последние 30 лет. К сожалению, это не привело к увеличению сроков жизни в долгосрочной перспективе[194].

Миастения

Хотя миастения – относительно редко встречаемое заболевание (распространенность 1-2 на 100 000 жителей), относительно службы интенсивной терапии эти пациенты могут представлять актуальность вследствие быстрого нарушения мышечной функции, приводящей к дыхательной недостаточности, – «миастенический криз». Собственно миастения имеет прямую связь с аутоимунными состояниями (заболевание щитовидной железы, злокачественная анемия и ревматоидный артрит), а также у женщин заболевание может быть связано с определенным типом HLA.[195,196]

Миастенический криз может быть спровоцирован прогрессированием заболевания или часто ускоряется другим фактором. Это может быть инфекция, перенесенное оперативное вмешательство, отмена иммунодепрессантов. Существует большое число лекарств, которые могут спровоцировать криз, такие как аминогликозиды, фторхинолоны, антиконвульсанты (в том числе фенитоин), глюкокортикоиды, бета-блокаторы, антагонисты кальция, кетамин, лидокаин, мышечные релаксанты и антихолинергические препараты.[196]

При дифференциальном диагнозе следует исключить СГБ, повреждение ствола, отравление фосфорорганическими веществами и ботулизм. Обследование должно включать электрофизиологические исследования, белки ликвора, ответ на введение эдрофониума и определение титра антител к ацетилхолину и рецепторам мышечной тирозинкиназы.

Дебют этого состояния является типичным и проявляется слабостью или дыхательных, или глотательных мышц, нередко вместе. Пациента необходимо наблюдать по симптомам нарастания слабости. Снижение форсированной жизненной емкости легких менее 15 *мл/кг* является показанием для интубации трахеи.[196]

Основой терапии является иммуномодуляция. Как правило, внутривенное введение иммуноглобулина G и плазмаферез предотвращают прогрессирование симптоматики и обрывают криз. Кортикостероиды в действительности применяют для долгосрочного контроля иммуносупрессии, поскольку эффективность иммуноглобулина G и плазмафереза ограничена по времени. Изолированное применение гормонов сопровождается временным ухудшением состояния и последующим улучшением, что обусловливает целесообразность их назначения сразу после плазмафереза и иммуноглобулинов G.[196]

Менингит

Менингит – опасное заболевание, вызываемое воспалением мягкой мозговой оболочки, покрывающей ЦНС. Возбудители инфекции у разных пациентов могут быть также различны. Наиболее часто инфекция при менингите представлена *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Listeria monocytogenes, Neisseria meningitidis* и стрептококками группы В. *N. meningitidis* особенно часто встречается в подростковом возрасте. Вследствие програм вакцинации в детстве, *H. influenzae* наблюдается чаще у взрослых, вместе с тем другие возбудители встречаются во всех возрастных группах. Внутрибольничная инфекция, с другой стороны, преимущественно развивается у нейрохирургических пациентов, особенно часто при использовании вентрикулярных дренажей, и чаще всего

грамотрицательными возбудителями и стафилококками. Клиническая диагностика строится на неизменных признаках – лихорадка, ригидность затылочных мышц и психические расстройства, менее часто наблюдаются светобоязнь, отек диска зрительного нерва и впервые выявленный судорожный припадок. Типичной для менингококковой инфекции является сыпь, значительно реже возникает артрит. Обследование должно включать люмбальную пункцию с анализом ликвора на грам-(+) или -(–) инфекцию и бактериологический посев, но назначение антибиотиков может уменьшить частоту позитивного высева. При определенных обстоятельствах методикой выбора можно считать полимеразно-цепную реакцию (ПЦР), которая вытесняет более часто используемый тест латексной аглютинации. Выполнение КТ до пункции необходимо, чтобы исключить другие причины с масс-эффектом, инсульт или фокальную инфекцию, судорожный статус или иммунодефицит. Аналогично наличие таких признаков, как угнетение сознания, очаговый неврологический дефицит, отек диска зрительного нерва, требует КТ, предваряющей пункцию, чтобы не привести к дислокации. Нередко при менингите развивается отек головного мозга, что может сопровождаться нарушением психического статуса. Мониторинг ВЧД может быть показан.

Лечение должно быть начато незамедлительно, лучше сразу после получения ликвора для микроскопического исследования с окраской по Граму и бактериологического посева. Если такая бактериальная идентификация невозможна, то начинают эмпирическую антибактериальную терапию цефалоспоринами III поколения (к примеру, цефтриаксон или цефотаксим) в сочетании с ванкомицином до получения результатов на чувствительность флоры. Эта схема перекрывает чувствительность внебольничных возбудителей. Нозокомиальная или ассоциированная с травмой инфекция более эффективно подавляется цефепимом и ванкомицином.

Исходы при менингите определяются состоянием пациента, патогенностью возбудителя и временем начала эффективного лечения. Интересны результаты исследования, которое показало, что исход лечения зависел от факта наличия гипотензии, психического дефицита и судорог при поступлении. Было доказано, что при наличии одного признака летальность составляет 9%, при наличии двух – 33% и 57% при трех указанных признаках.[197]

Энцефалит

Клинические признаки энцефалита заключаются в лихорадке, головной боли и нарушении сознания. Также могут иметь место делирий, локальный неврологический дефицит и часто судороги. Ригидность затылочных мышц может быть при менинго-энцефалите, но, как правило, отсутствует при изолированном энцефалите. Сопутствующими симптомами могут быть везикулярная сыпь, связанная с опоясывающим лишаем (хотя отсутствие этого не отрицает энцефалит), двусторонний паралич, типичный для лихорадки Западного Нила, паротит, если есть эпидемические данные, и, конечно, гиперактивность, гидрофобия и глоточный спазм при бешенстве. Заболеваемость лихорадкой Западного Нила стремительно увеличивается от 62 случаев в 1999 г. до 4219 в 2006 и чаще наблюдается в сельских штатах.[198] Существует большое число не вирусных и неинфекционных причин энцефалита, которые могут затруднить диагноз. К таким относятся васкулиты, системная красная волчанка, инсульт, паразитарные и риккеитсиозные инфекции, лекарственные энцефалиты (например, иммуноглобулины G). Необходимо внимательное изучение клинических данных, анамнеза и лабораторных данных. Ликвор следует исследовать на ДНК-полимеразную реакцию, также как и на рутинное исследование биохимии, культуру и количество клеток. Для диагностики отека и димиелинизации целесообразно выполнить МРТ, ибо они не всегда видны на КТ. Серологическая диагностика плазмы полезна для исключения вируса Эпштейна–Барр, эпидемического паротита и лихорадки Западного Нила как причины энцефалита. Парные исследования (одновременный забор двух проб) рекомендуются для более позднего сравнения, когда ПЦР результаты бесполезны. Золотым стандартом диагностики является биопсия головного мозга, но на современном этапе она выполняется только после того, как ПЦР ликвора, культуральное и серологическое исследование отрицательны.

Вирус простого герпеса типа 1 без агрессивного лечения связан с плохими исходами, рекомендуется срочное начало внутривенного курса ацикловира, сразу как только взяты образцы на исследование.

Возбудитель энцефалита нередко остается не установленным, исход обычно зависит от клинических проявлений, некупируемых судорог и отека мозга, сопровождающих плохой прогноз. Самостоятельное прекращение судорог обычно указывает на быстрое выздоровление.

Смерть мозга

Принципиально важно, чтобы врач понимал принципы диагностики смерти мозга и умел их применять бескомпромиссно и четко (см. Гл. 98). Имеет место достаточно много несчастных случаев, вследствие плохого понимания проблемы, приводящего к недостаточному обследованию, неправильной диагностике и тяжелым последствиям для всех заинтересованных сторон.

Декларация смерти мозга первоначально строилась на Гарвардских критериях с последующей модификацией, позволяющей отделить смерть мозга от смерти всей нервной системы, включая спинной мозг.[199] В последующем критерии были расширены для диагностики смерти всего мозга человека на основании диагностики смерти ствола мозга.[200]

Постановка диагноза основана на тщательном клиническом исследовании функции нервной системы, изучении рефлекторного ответа мозга и черепно-мозговых нервов на различные раздражители, такие как гиперкарбия, боль, свет, температурные изменения, раздражение среднего уха и мерцание, на проверке кашлевого рефлекса и глоточных рефлексов. Должны быть четкие представления о причинах неврологических расстройств. Как и при использовании шкалы комы Глазго, осмотр должен проводиться в условиях адекватной системной перфузии и оксигенации. Также следует избегать других факторов, таких как гипотермия, метаболические и гормональные нарушения; эффект седативных препаратов и миорелаксантов должен быть исключен. Обследование должно быть сделано двумя не зависимыми друг от друга врачами, как минимум один из которых должен иметь специализацию в области неврологии, нейрохирургии или «терапии трех Г». Время между тестами менее важно для диагноза, чем возможность начать общение с семьей и подготовку. Одно из обследований обязательно должно включать в себя проведение апноэ теста в присутствии

врача и при подтверждении адекватности изменений $PaCO_2$. Если по какой-то причине любой из тестов не может быть завершен безопасно или не устраивает врача, выполняют исследование мозгового кровотока.

Стационар должен иметь утвержденный протокол диагностики смерти мозга и механизмы для повышения качества диагностики.

Этические аспекты

Этические аспекты часто встречаются в практике работы отделений неврологического ОРИТ (см. Гл. 9). К сожалению, так же как и высокая летальность, описанная ранее, может иметь место высокая вероятность стойких неврологических нарушений, что может привести к тому, что многие пациенты и их родственники будут возражать против проведения агрессивной терапии.[201] Это в какой-то мере может быть сложным для врача, целью которого является исцеление и сохранение жизни. Однако этическим императивом западной культуры является сохранение автономности личности (наряду с принципами медицинской этики, благодеяния и справедливости), что и было распространено на принятие медицинских решений. Это может привести к разногласиям среди членов медицинской команды, которые могут иметь мнения, отличающиеся от принятых коллегами, мнения самого пациента и его родственников, которые также могут думать по-разному.

Существует определенное число принципов, позволяющих избежать или минимизировать эти сложности:

- Прогноз должен быть основан на доказательной базе. Это может включать обсуждение ситуации с членами команды до обсуждения с семьей. Следует избегать личных наблюдений, даже если они представляют интерес.
- Отношения в команде должны быть открытыми и колл.альными, с взаимным уважением принципа открытого обсуждения. Это позволит более последовательно выстраивать отношения с семьями, которые часто чувствуют диссонанс между членами команды.
- Главное преимущество предопределяет наличие заранее сформулированной директивы, в неврологическом ОРИТ должен быть задействован протокол, используемый при поступлении и включающий опрос всех дееспособных пациентов на предмет их отношения или пожеланий.
- Регулярное общение родственников и пациента позволяет взаимодействовать в определении прогноза, насколько это уместно и возможно для исправления неправильных представлений, а также начать постепенную подготовку семьи к ожидаемым проблемам.
- Должны существовать внутренние организационные механизмы в клинике для обсуждения вопросов и проведения обзоров. Этому чаще всего способствует существованию этического комитета, который рассматривает вопросы, поощряет образовательные дискуссии и способствует достижению консенсуса.
- Весь процесс принятия решения должен быть тщательно и полностью задокументирован.
- Все просьбы ограничить или прекратить медицинскую помощь должны быть представлены письменно в соответствии с протоколом лечебного учреждения, используя это всюду, где возможно.

Существуют и другие важные области для возможных конфликтов, которые невозможно осветить в рамках данного раздела, но специалистам следует самообразовываться в следующем:

- Вопросы, связанные с органным донорством пациентов со смертью мозга и доноров после остановки сердца.
- Отказ от лечения пациента с утратой сознания без семьи.
- Устав лечебного учреждения и местное законодательство об установлении смерти по неврологическим или сердечно-сосудистым критериям.

Резюме

Интенсивная терапия пациентов нейрохирургического и неврологического профиля требует понимания физиологии, фармакологии и патологии нервной системы, а также других органов и систем для их поддержки. Лучшие результаты интенсивной терапии достигаются при мультидисциплинарном сотрудничестве и надлежащем внимании к деталям зачастую сложных и значимых патологических процессов и их интеграции под руководством специалиста по интенсивной терапии.

Литература

1. Zygun D: Non-neurological organ dysfunction in neurocritical care: Impact on outcome and etiological considerations. Curr Opin Crit Care 11:139-143, 2005.
2. Suarez JI, Zaidat OO, Suri MF, et al: Length of stay and mortality in neurocritically ill patients: Impact of a specialized neurocritical care team. Crit Care Med 32:2311-2317, 2004.
3. Maramattom BV, Bahn MM, Wijdicks EF: Which patient fares worse after early deterioration due to swelling from hemispheric stroke? Neurology 63: 2142-2145, 2004.
4. Kalmar AF, Van AJ, Caemaert J, et al: Value of Cushing reflex as warning sign for brain ischaemia during neuroendoscopy. Br J Anaesth 94:791-799, 2005.
5. Klatzo I: Pathophysiological aspects of brain edema. Acta Neuropathol (Berl) 72:236-239, 1987.
6. Jones PA, Andrews PJ, Midgley S, et al: Measuring the burden of secondary insults in head-injured patients during intensive care. J Neurosurg Anesthesiol 6:4-14, 1994.
7. Beaumont A, Hayasaki K, Marmarou A, et al: Contrasting effects of dopamine therapy in experimental brain injury. J Neurotrauma 18:1359-1372, 2001.
8. Faraci FM, Heistad DD: Regulation of the cerebral circulation: Role of endothelium and potassium channels. Physiol Rev 78:53-97, 1998.
9. Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, et al: Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. Crit Care Med 34:617-623, 2006.
10. McKeating EG, Andrews PJ, Mascia L: The relationship of soluble adhesion molecule concentrations in systemic and jugular venous serum to injury severity and outcome after traumatic brain injury. Anesth Analg 86:759-765, 1998.
11. Stocchetti N, Colombo A, Ortolano F, et al: Time course of intracranial hypertension after traumatic brain injury. J Neurotrauma 24:1339-1346, 2007.
12. Muench E, Bauhuf C, Roth H, et al: Effects of positive end-expiratory pressure on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation. Crit Care Med 33:2367-2372, 2005.
13. Manley G, Knudson MM, Morabito D, et al: Hypotension, hypoxia, and head injury: Frequency, duration, and consequences. Arch Surg 136:1118-1123, 2001.
14. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, et al: The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. J Trauma 34:216-222, 1993.
15. Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH: Cerebral perfusion pressure: Management protocol and clinical

results. J Neurosurg 83:949-962, 1995.
16. Pelosi P, Severgnini P, Chiaranda M: An integrated approach to prevent and treat respiratory failure in brain-injured patients. Curr Opin Crit Care 11:37-42, 2005.
17. McKeating EG, Andrews PJ, Signorini DF, Mascia L: Transcranial cytokine gradients in patients requiring intensive care after acute brain injury. Br J Anaesth 78:520-523, 1997.
18. Malham GM, Souter MJ: Systemic inflammatory response syndrome and acute neurological disease. Br J Neurosurg 15:381-387, 2001.
19. Mascia L, Zavala E, Bosma K, et al: High tidal volume is associated with the development of acute lung injury after severe brain injury: An international observational study. Crit Care Med 35:1815-1820, 2007.
20. Wolf S, Schurer L, Trost HA, Lumenta CB: The safety of the open lung approach in neurosurgical patients. Acta Neurochir Suppl 81:99-101, 2002.
21. Diringer MN, Zazulia AR: Osmotic therapy: Fact and fiction. Neurocrit Care 1:219-233, 2004.
22. Xiao F: Bench to bedside: Brain edema and cerebral resuscitation: The present and future. Acad Emerg Med 9:933-946, 2002.
23. Claydon VE, Steeves JD, Krassioukov A: Orthostatic hypotension following spinal cord injury: Understanding clinical pathophysiology. Spinal Cord 44:341-351, 2006.
24. Orpello JM, Benjamin E: Critical care of patients with subarachnoid hemorrhage. *In* Bederson JB (ed): Subarachnoid Hemorrhage: Pathophysiology and Management. Park Ridge, IL, American Association of Neurological Surgeons, 1997, pp 173-188.
25. Perel P, Yanagawa T, Bunn F, et al: Nutritional support for head-injured patients. Cochrane Database Syst Rev (4):CD001530, 2006.
26. Rovlias A, Kotsou S: The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury. Neurosurgery 46:335-342, 2000.
27. Vespa P, Boonyaputthikul R, McArthur DL, et al: Intensive insulin therapy reduces microdialysis glucose values without altering glucose utilization or improving the lactate/pyruvate ratio after traumatic brain injury. Crit Care Med 34:850-856, 2006.
28. Kilpatrick MM, Lowry DW, Firlik AD, et al: Hyperthermia in the neurosurgical intensive care unit. Neurosurgery 47:850-855, 2000.
29. Gungor E, Alli N, Comoglu S, Comcuoglu C: Phenytoin hypersensitivity syndrome. Neurol Sci 22:261-265, 2001.
30. Hajat C, Hajat S, Sharma P: Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: A meta-analysis of studies in patients. Stroke 31:410-414, 2000.
31. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, et al: Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. N Engl J Med 344:556-563, 2001.
32. Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC: Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. N Engl J Med 352:135-145, 2005.
33. Mayer SA, Kowalski RG, Presciutti M, et al: Clinical trial of a novel surface cooling system for fever control in neurocritical care patients. Crit Care Med 32:2508-2515, 2004.
34. Becker DP, Miller JD, Ward JD, et al: The outcome from severe head injury with early diagnosis and intensive management. J Neurosurg 47:491-502, 1977.
35. Ragauskas A, Daubaris G, Dziugys A, et al: Innovative non-invasive method for absolute intracranial pressure measurement without calibration. Acta Neurochir Suppl 95:357-361, 2005.
36. Cremer OL, van Dijk GW, van Wensen E, et al: Effect of intracranial pressure monitoring and targeted intensive care on functional outcome after severe head injury. Crit Care Med 33:2207-2213, 2005.
37. Sahuquillo J, Poca MA, Arribas M, et al: Interhemispheric supratentorial intracranial pressure gradients in head-injured patients: Are they clinically important? J Neurosurg 90:16-26, 1999.
38. Lozier AP, Sciacca RR, Romagnoli MF, Connolly ES Jr: Ventriculostomy-related infections: A critical review of the literature. Neurosurgery 51:170-181, 2002.
39. Piper I, Barnes A, Smith D, Dunn L: The Camino intracranial pressure sensor: Is it optimal technology? An internal audit with a review of current intracranial pressure monitoring technologies. Neurosurgery 49:1158-1164, 2001.
40. Lundberg N: Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. Acta Psychiatr Scand Suppl 36:1-193, 1960.
41. Symon L, Lassen NA, Astrup J, Branston NM: Thresholds of ischaemia in brain cortex. Adv Exp Med Biol 94:775-782, 1977.
42. Kety SS: The measurement of cerebral blood flow by means of inert diffusible tracers. Keio J Med 43:9-14, 1994.
43. Burger R, Vince GH, Meixensberger J, et al: Interrelations of laser Doppler flowmetry and brain tissue oxygen pressure during ischemia and reperfusion induced by an experimental mass lesion. J Neurotrauma 16:1149-1164, 1999.
44. Sioutos PJ, Orozco JA, Carter LP, et al: Continuous regional cerebral cortical blood flow monitoring in head-injured patients. Neurosurgery 36:943-949, 1995.
45. Melot C, Berre J, Moraine JJ, Kahn RJ: Estimation of cerebral blood flow at bedside by continuous jugular thermodilution. J Cereb Blood Flow Metab 16:1263-1270, 1996.
46. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H: Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. J Neurosurg 57:769-774, 1982.
47. Stolz E, Kaps M, Kern A, Dorndorf W: Frontal bone windows for transcranial color-coded duplex sonography. Stroke 30:814-820, 1999.
48. Aaslid R, Huber P, Nornes H: Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound. J Neurosurg 60:37-41, 1984.
49. Lindegaard KF, Nornes H, Bakke SJ, et al: Cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage investigated by means of transcranial Doppler ultrasound. Acta Neurochir Suppl (Wien) 42:81-84, 1988.
50. Tiecks FP, Lam AM, Aaslid R, Newell DW: Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements. Stroke 26:1014-1019, 1995.
51. Mascia L, Andrews PJ, McKeating EG, et al: Cerebral blood flow and metabolism in severe brain injury: The role of pressure autoregulation during cerebral perfusion pressure management. Intensive Care Med 26:202-205, 2002.
52. Aaslid R: Cerebral autoregulation and vasomotor reactivity. Front Neurol Neurosci 21:216-228, 2006.
53. Kirkness CJ, Mitchell PH, Burr RL, Newell DW: Cerebral autoregulation and outcome in acute brain injury. Biol Res Nurs 2:175-185, 2001.
54. Vavilala MS, Lee LA, Boddu K, et al: Cerebral autoregulation in pediatric traumatic brain injury. Pediatr Crit Care Med 5:257-263, 2004.
55. Souter MJ, Andrews PJ: Validation of the Edslab dual lumen oximetry catheter for continuous monitoring of jugular bulb oxygen saturation after severe head injury. Br J Anaesth 76:744-746, 1996.
56. Coplin WM, O'Keefe GE, Grady MS, et al: Accuracy of continuous jugular bulb oximetry in the intensive care unit. Neurosurgery 42:533-539, 1998.
57. Gopinath SP, Robertson CS, Contant CF, et al: Jugular venous desaturation and outcome after head injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry 57:717-723, 1994.
58. Macmillan CS, Andrews PJ, Easton VJ: Increased jugular bulb saturation is associated with poor outcome in traumatic brain injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry 70:101-104, 2001.
59. Stocchetti N, Canavesi K, Magnoni S, et al: Arteriojugular difference of oxygen content and outcome after head injury. Anesth Analg 99:230-234, 2004.
60. Robertson CS, Grossman RG, Goodman JC, Narayan RK: The predictive value of cerebral anaerobic metabolism with cerebral infarction after head injury. J Neurosurg 67:361-368, 1987.
61. Artru F, Dailler F, Burel E, et al: Assessment of jugular blood oxygen and lactate indices for detection of cerebral ischemia and prognosis. J Neurosurg Anesthesiol 16:226-231, 2004.
62. Stiefel MF, Udoetuk JD, Spiotta AM, et al: Conventional neurocritical care and cerebral oxygenation after traumatic brain injury. J Neurosurg 105:568-575, 2006.
63. Gupta AK, Hutchinson PJ, Fryer T, et al: Measurement of brain tissue oxygenation performed using positron emission tomography scanning to validate a novel monitoring method. J Neurosurg 96:263-268, 2002.
64. Kett–White R, Hutchinson PJ, Al–Rawi PG, et al: Adverse cerebral events detected after subarachnoid hemorrhage using brain oxygen and microdialysis probes. Neurosurgery 50:1213-1221, 2002.
65. Stiefel MF, Spiotta A, Gracias VH, et al: Reduced mortality rate in patients with severe traumatic brain injury treated with brain tissue oxygen monitoring. J Neurosurg 103:805-811, 2005.
66. Hillered L, Vespa PM, Hovda DA: Translational neurochemical research in acute human brain injury: The current status and potential future for cerebral microdialysis. J Neurotrauma 22:3-41, 2005.
67. Bellander BM, Cantais E, Enblad P, et al: Consensus meeting on microdialysis in neurointensive care. Intensive Care Med 30:2166-2169, 2004.
68. Little AS, Kerrigan JF, McDougall CG, et al: Nonconvulsive status epilepticus in patients suffering spontaneous subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 106:805-811, 2007.
69. Claassen J, Carhuapoma JR, Kreiter KT, et al: Global cerebral edema after subarachnoid hemorrhage: Frequency, predictors, and impact on outcome. Stroke 33:1225-1232, 2002.
70. Al–Rawi PG: Near-infrared spectroscopy in brain injury: Today's perspective. Acta Neurochir Suppl 95:453-457, 2005.
71. Buchner K, Meixensberger J, Dings J, Roosen K: Near-infrared spectroscopy—not useful to monitor cerebral oxygenation after severe brain injury. Zentralbl Neurochir 61:69-73, 2000.
72. McQuillen PS, Barkovich AJ, Hamrick SE, et al: Temporal and anatomic risk profile of brain injury with neonatal repair of congenital heart defects. Stroke 38:736-741, 2007.
73. Moritz S, Kasprzak P, Arlt M, et al: Accuracy of cerebral monitoring in detecting cerebral ischemia during carotid endarterectomy: A comparison of transcranial Doppler sonography, near-infrared spectroscopy, stump pressure, and somatosensory evoked potentials. Anesthesiology 107:563-569, 2007.
74. Lopez JA, Elliot JP: When should follow-up computed tomography scans be obtained? *In* Valadka AB, Andrews BT (eds): Neurotrauma: Evidence–Based Answers to Common Questions. New York, Thieme, 2005, pp 105-108.
75. Servadei F, Murray GD, Penny K, et al: The value of the «worst» computed tomographic scan in clinical studies of moderate and severe head injury. European Brain Injury Consortium. Neurosurgery 46:70-75, 2000.
76. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, et al: The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. J Neurotrauma 9(Suppl 1):S287-S292, 1992.
77. Vos PE, van Voskuilen AC, Beems T, et al: Evaluation of the traumatic coma data bank computed tomography classification for severe head injury. J Neurotrauma 18:649-655, 2001.
78. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. Neurosurgery 6:1-9, 1980.

79. Grosset DG, McDonald I, Cockburn M, et al: Prediction of delayed neurological deficit after subarachnoid haemorrhage: A CT blood load and Doppler velocity approach. Neuroradiology 36:418-421, 1994.
80. Citerio G, Stocchetti N, Cormio M, Beretta L: Neuro–Link, a computer-assisted database for head injury in intensive care. Acta Neurochir (Wien) 142:769-776, 2000.
81. Teasdale G, Jennett B: Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale. Lancet 2:81-84, 1974.
82. Hunt WE, Hess RM: Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. J Neurosurg 28:14-20, 1968.
83. Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, et al: A universal subarachnoid hemorrhage scale: Report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 51:1457, 1988.
84. Tisdall MM, Smith M: Multimodal monitoring in traumatic brain injury: Current status and future directions. Br J Anaesth 99:61-67, 2007.
85. Langlois JA, Rutland–Brown W, Thomas KE: Traumatic brain injury in the United States: Emergency department visits, hospitalizations, and deaths. Atlanta, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control, 2006.
86. Defense and Veterans Brain Injury Center: Defense and Veterans Brain Injury Center fact sheet. US Department of Defense, 2007. http://www.dvbic.org/pdfs/DVBIC_Fact_Sheet_2003.pdf
87. Winqvist S, Jokelainen J, Luukinen H, Hillbom M: Parental alcohol misuse is a powerful predictor for the risk of traumatic brain injury in childhood. Brain Injury 21:1079-1085, 2007.
88. Stuke L, az-Arrastia R, Gentilello LM, Shafi S: Effect of alcohol on Glasgow Coma Scale in head-injured patients. Ann Surg 245:651-655, 2007.
89. Provenzale J: CT and MR imaging of acute cranial trauma. Emerg Radiol 14:1-12, 2007.
90. Williams AJ, Ling GSF, Tortella FC: Severity level and injury track determine outcome following a penetrating ballistic-like brain injury in the rat. Neurosci Lett 408:183-188, 2006.
91. Zafonte RD, Mann NR, Millis SR, et al: Functional outcome after violence related traumatic brain injury. Brain Injury 11:403-407, 1997.
92. Lee EJ, Hung YC, Wang LC, et al: Factors influencing the functional outcome of patients with acute epidural hematomas: Analysis of 200 patients undergoing surgery. J Trauma 45:946-952, 1998.
93. Jones NR, Molloy CJ, Kloeden CN, et al: Extradural haematoma: Trends in outcome over 35 years. Br J Neurosurg 7:465-471, 1993.
94. Woertgen C, Rothoerl RD, Schebesch KM, Albert R: Comparison of craniotomy and craniectomy in patients with acute subdural haematoma. J Clin Neurosci 13:718-721, 2006.
95. Wu HM, Huang SC, Hattori N, et al: Subcortical white matter metabolic changes remote from focal hemorrhagic lesions suggest diffuse injury after human traumatic brain injury. Neurosurgery 55:1306-1315, 2004.
96. Mattioli C, Beretta L, Gerevini S, et al: Traumatic subarachnoid hemorrhage on the computerized tomography scan obtained at admission: A multicenter assessment of the accuracy of diagnosis and the potential impact on patient outcome. J Neurosurg 98:37-42, 2003.
97. Murray GD, Butcher I, McHugh GS, et al: Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: Results from the IMPACT study. J Neurotrauma 24:329-337, 2007.
98. Collier BR, Miller SL, Kramer GS, et al: Traumatic subarachnoid hemorrhage and QTc prolongation. J Neurosurg Anesthesiol 16:196-200, 2004.
99. Collicott PE, Hughes I: Training in advanced trauma life support. JAMA 243:1156-1159, 1980.
100. Ravussin P, Archer DP, Tyler JL, et al: Effects of rapid mannitol infusion on cerebral blood volume: A positron emission tomographic study in dogs and man. J Neurosurg 64:104-113, 1986.
101. Doyle JA, Davis DP, Hoyt DB: The use of hypertonic saline in the treatment of traumatic brain injury. J Trauma 50:367-383, 2001.
102. Battison C, Andrews PJ, Graham C, Petty T: Randomized, controlled trial on the effect of a 20% mannitol solution and a 7.5% saline/6% dextran solution on increased intracranial pressure after brain injury. Crit Care Med 33:196-202, 2005.
103. Himmelseher S: Hypertonic saline solutions for treatment of intracranial hypertension. Curr Opin Anaesthesiol 20:414-426, 2007.
104. Lescot T, Degos V, Zouaoui A, et al: Opposed effects of hypertonic saline on contusions and noncontused brain tissue in patients with severe traumatic brain injury. Crit Care Med 34:3029-3033, 2006.
105. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al, SAFE Study Investigators: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med 350:2247-2256, 2004.
106. Myburgh J, Cooper J, Finfer S, et al: Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. N Engl J Med 357:874-884, 2007.
107. Ginsberg MD, Palesch YY, Hill MD: The ALIAS (ALbumin In Acute Stroke) Phase III randomized multicentre clinical trial: Design and progress report. Biochem Soc Trans 34:1323-1326, 2006.
108. Brain Trauma Foundation: Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XIV. Hyperventilation. J Neurotrauma 24:S87-S90, 2007.
109. Davis DP: Early ventilation in traumatic brain injury. Resuscitation 76:333-340, 2008.
110. Brain Trauma Foundation: Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. IX. Cerebral perfusion thresholds. J Neurotrauma 24: S59-S64, 2007.
111. The Brain Trauma Foundation: The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Guidelines for cerebral perfusion pressure. J Neurotrauma 17:507-511, 2000.
112. Robertson CS, Valadka AB, Hannay HJ, et al: Prevention of secondary ischemic insults after severe head injury. Crit Care Med 27:2086-2095, 1999.
113. Balestreri M, Czosnyka M, Hutchinson P, et al: Impact of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure on severe disability and mortality after head injury. Neurocrit Care 4:8-13, 2006.
114. Nordstrom CH: Physiological and biochemical principles underlying volume-targeted therapy—the «Lund concept." Neurocrit Care 2:83-95, 2005.
115. Grande PO, Asgeirsson B, Nordstrom CH: Physiologic principles for volume regulation of a tissue enclosed in a rigid shell with application to the injured brain. J Trauma 42:S23-S31, 1997.
116. Eker C, Asgeirsson B, Grande PO, et al: Improved outcome after severe head injury with a new therapy based on principles for brain volume regulation and preserved microcirculation. Crit Care Med 26:1881-1886, 1998.
117. Naredi S, Olivecrona M, Lindgren C, et al: An outcome study of severe traumatic head injury using the «Lund therapy» with low-dose prostacyclin. Acta Anaesthesiol Scand 45:402-406, 2001.
118. Edwards P, Arango M, Balica L, et al: Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury—outcomes at 6 months. Lancet 365:1957-1959, 2005.
119. Denson K, Morgan D, Cunningham R, et al: Incidence of venous thromboembolism in patients with traumatic brain injury. Am J Surg 193:380-383, 2007.
120. Macdonald RL, Amidei C, Baron J, et al: Randomized, pilot study of intermittent pneumatic compression devices plus dalteparin versus intermittent pneumatic compression devices plus heparin for prevention of venous thromboembolism in patients undergoing craniotomy. Surg Neurol 59:363-372, 2003.
121. Wijdicks EF, Kallmes DF, Manno EM, et al: Subarachnoid hemorrhage: Neurointensive care and aneurysm repair. Mayo Clinic Proc 80:550-559, 2005.
122. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van GJ: Incidence of subarachnoid hemorrhage: Role of region, year, and rate of computed tomography: A meta-analysis. Stroke 27:625-629, 1996.
123. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, et al: Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke 25:2315-2328, 1994.
124. van GJ, Rinkel GJ: Subarachnoid haemorrhage: Diagnosis, causes and management. Brain 124:249-278, 2001.
125. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, et al: Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. Stroke 25:1342-1347, 1994.
126. Dorsch NW: Therapeutic approaches to vasospasm in subarachnoid hemorrhage. Curr Opin Crit Care 8:128-133, 2002.
127. Cesarini KG, Hardemark HG, Persson L: Improved survival after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Review of case management during a 12-year period. J Neurosurg 90:664-672, 1999.
128. Vermeij FH, Hasan D, Bijvoet HW, Avezaat CJ: Impact of medical treatment on the outcome of patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke 29:924-930, 1998.
129. Berman MF, Solomon RA, Mayer SA, et al: Impact of hospital-related factors on outcome after treatment of cerebral aneurysms. Stroke 34:2200-2207, 2003.
130. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van GJ: Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: A systematic review. Stroke 28:660-664, 1997.
131. Haley EC Jr, Kassell NF, Torner JC: The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. The North American experience. Stroke 23:205-214, 1992.
132. Ransom E, Mocco J, Komotar R, et al: External ventricular drainage response in poor grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Effect on preoperative grading and prognosis. Neurocritical Care 6:174-180, 2007.
133. Roos Y, Rinkel G, Vermeulen M, et al: Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A major update of a Cochrane review. Stroke 34:2308-2309, 2003.
134. Aiyagari V, Powers WJ, Diringer MN: Cerebrovascular disease. *In* Schmidt GA, Hall JB, Wood LDH (eds): Principles of Critical Care, 3rd ed. New York, McGraw–Hill Professional, 2005, pp 985-996.
135. Suhardja A: Mechanisms of disease: Roles of nitric oxide and endothelin-1 in delayed cerebral vasospasm produced by aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 1:110-116, 2004.
136. de Oliveira JG, Beck J, Ulrich C, et al: Comparison between clipping and coiling on the incidence of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. Neurosurg Rev 30:22-30, 2007.
137. Denny–Brown D: The treatment of recurrent cerebrovascular symptoms and the question of «vasospasm." Med Clin North Am 35:1457-1474, 1951.
138. Wise G, Sutter R, Burkholder J: The treatment of brain ischemia with vasopressor drugs. Stroke 3:135-140, 1972.
139. Kassell NF, Peerless SJ, Durward QJ, et al: Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular volume expansion and induced arterial hypertension. Neurosurgery 11:337-343, 1982.
140. Naidech AM, Jovanovic B, Wartenberg KE, et al: Higher hemoglobin is associated with improved outcome after subarachnoid hemorrhage. Crit Care

Med 35:2383-2389, 2007.
141. Treggiari MM, Walder B, Suter PM, Romand JA: Systematic review of the prevention of delayed ischemic neurological deficits with hypertension, hypervolemia, and hemodilution therapy following subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 98:978-984, 2003.
142. Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, van Gijn J: Circulatory volume expansion therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev (4):CD000483, 2004.
143. Egge A, Waterloo K, Sjoholm H, et al: Prophylactic hyperdynamic postoperative fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A clinical, prospective, randomized, controlled study. Neurosurgery 49:593-605, 2001.
144. Muench E, Horn P, Bauhuf C, et al: Effects of hypervolemia and hypertension on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage. Crit Care Med 35:1844-1851, 2007.
145. Smith MJ, Le Roux PD, Elliott JP, Winn HR: Blood transfusion and increased risk for vasospasm and poor outcome after subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 101:1-7, 2004.
146. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al: Anemia and blood transfusion in critically ill patients. JAMA 288:1499-1507, 2002.
147. Dorhout Mees SM, Rinkel G, Feigin V, et al: Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev (3):CD000277, 2007.
148. Dorhout Mees SM, Rinkel GJ, Hop JW, et al: Antiplatelet therapy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review. Stroke 34:2285-2289, 2003.
149. Tseng MY, Czosnyka M, Richards H, et al: Effects of acute treatment with pravastatin on cerebral vasospasm, autoregulation, and delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A phase II randomized placebo-controlled trial. Stroke 36:1627-1632, 2005.
150. Lynch JR, Wang H, McGirt MJ, et al: Simvastatin reduces vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Results of a pilot randomized clinical trial. Stroke 36:2024-2026, 2005.
151. Vajkoczy P, Meyer B, Weidauer S, et al: Clazosentan (AXV-034343), a selective endothelin A receptor antagonist, in the prevention of cerebral vasospasm following severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase IIa study. J Neurosurg 103:9-17, 2005.
152. Eskridge JM, McAuliffe W, Song JK, et al: Balloon angioplasty for the treatment of vasospasm: Results of first 50 cases. Neurosurgery 42:510-516, 1998.
153. Bejjani GK, Bank WO, Olan WJ, Sekhar LN: The efficacy and safety of angioplasty for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery 42:979-986, 1998.
154. Elliott JP, Newell DW, Lam DJ, et al: Comparison of balloon angioplasty and papaverine infusion for the treatment of vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 88:277-284, 1998.
155. Manninen PH, Ayra B, Gelb AW, Pelz D: Association between electrocardiographic abnormalities and intracranial blood in patients following acute subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg Anesthesiol 7:12-16, 1995.
156. Szabo MD, Crosby G, Hurford WE, Strauss HW: Myocardial perfusion following acute subarachnoid hemorrhage in patients with an abnormal electrocardiogram. Anesth Analg 76:253-258, 1993.
157. Mayer SA, Lin J, Homma S, et al: Myocardial injury and left ventricular performance after subarachnoid hemorrhage. Stroke 30:780-786, 1999.
158. Jain R, Deveikis J, Thompson BG: Management of patients with stunned myocardium associated with subarachnoid hemorrhage. AJNR Am J Neuroradiol 25:126-129, 2004.
159. Lee VH, Connolly HM, Fulgham JR, et al: Tako-tsubo cardiomyopathy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: An underappreciated ventricular dysfunction. J Neurosurg 105:264-270, 2006.
160. Schuiling WJ, Dennesen PJW, Tans JT, et al: Troponin I in predicting cardiac or pulmonary complications and outcome in subarachnoid haemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry 76:1565-1569, 2005.
161. Zaroff JG, Pawlikowska L, Miss JC, et al: Adrenoceptor polymorphisms and the risk of cardiac injury and dysfunction after subarachnoid hemorrhage. Stroke 37:1680-1685, 2006.
162. Gruber A, Reinprecht A, Gorzer H, et al: Pulmonary function and radiographic abnormalities related to neurological outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 88:28-37, 1998.
163. Kahn JM, Caldwell EC, Deem S, et al: Acute lung injury in patients with subarachnoid hemorrhage: Incidence, risk factors, and outcome. Crit Care Med 34:196-202, 2006.
164. Frontera JA, Fernandez A, Claassen J, et al: Hyperglycemia after SAH: Predictors, associated complications, and impact on outcome. Stroke 37:199-203, 2006.
165. Charpentier C, Audibert G, Guillemin F, et al: Multivariate analysis of predictors of cerebral vasospasm occurrence after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke 30:1402-1408, 1999.
166. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, et al: Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: A randomized trial. Ann Intern Med 146:233-243, 2007.
167. Feigin VL, Anderson N, Rinkel GJ, et al: Corticosteroids for aneurysmal subarachnoid haemorrhage and primary intracerebral haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev (3):CD004583, 2005.
168. Harrigan MR: Cerebral salt wasting syndrome: A review. Neurosurgery 38:152-160, 1996.
169. Qureshi AI, Suri MF, Sung GY, et al: Prognostic significance of hypernatremia and hyponatremia among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery 50:749-755, 2002.
170. Berendes E, Walter M, Cullen P, et al: Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Lancet 349:245-249, 1997.
171. Wijdicks EF, Vermeulen M, Hijdra A, van Gijn J: Hyponatremia and cerebral infarction in patients with ruptured intracranial aneurysms: Is fluid restriction harmful? Ann Neurol 17:137-140, 1985.
172. Igarashi T, Moro N, Katayama Y, et al: Prediction of symptomatic cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Relationship to cerebral salt wasting syndrome. Neurol Res 29:835-841, 2007.
173. Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A, et al: The incidence and pathophysiology of hyponatraemia after subarachnoid haemorrhage. Clin Endocrinol (Oxf) 64:250-254, 2006.
174. Cowley AW Jr, Roman RJ: Control of blood and extracellular volume. Baillieres Clin Endocrinol Metab 3:331-369, 1989.
175. Kasuya H, Kawashima A, Namiki K, et al: Metabolic profiles of patients with subarachnoid hemorrhage treated by early surgery. Neurosurgery 42:1268-1274, 1998.
176. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al: Heart disease and stroke statistics—2007 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 115:e69-e71, 2007.
177. Kollmar R, Schwab S: Ischaemic stroke: Acute management, intensive care, and future perspectives. Br J Anaesth 99:95-101, 2007.
178. Wityk RJ: The management of blood pressure after stroke. Neurologist 13:171-181, 2007.
179. Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T: Thrombolysis for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev (2):CD000213, 2000.
180. Wagner S, Schnippering H, Aschoff A, et al: Suboptimum hemicraniectomy as a cause of additional cerebral lesions in patients with malignant infarction of the middle cerebral artery. J Neurosurg 94:693-696, 2001.
181. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al: Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Stroke 38:2001-2023, 2007.
182. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, et al: Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): A randomised trial. Lancet 365:387-397, 2005.
183. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al: Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. N Engl J Med 346:557-563, 2002.
184. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. N Engl J Med 346:549-556, 2002.
185. Nolan JP, Morley PT, Hoek TL, Hickey RW: Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: An advisory statement by the Advancement Life support Task Force of the International Liaison committee on Resuscitation. Resuscitation 57:231-235, 2003.
186. Madl C, Kramer L, Domanovits H, et al: Improved outcome prediction in unconscious cardiac arrest survivors with sensory evoked potentials compared with clinical assessment. Crit Care Med 28:721-726, 2000.
187. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, et al: A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. Neurology 46:1029-1035, 1996.
188. Walker MC: Treatment of nonconvulsive status epilepticus. Int Rev Neurobiol 81:287-297, 2007.
189. Treiman DM: Treatment of convulsive status epilepticus. Int Rev Neurobiol 81:273-285, 2007.
190. Cosi V, Versino M: Guillain–Barré syndrome. Neurol Sci 27(Suppl 1): S47-S51, 2006.
191. Hughes RA, Cornblath DR: Guillain–Barré syndrome. Lancet 366:1653-1666, 2005.
192. Hughes RAC, Wijdicks EFM, Benson E, et al: Supportive care for patients with Guillain–Barré syndrome. Arch Neurol 62:1194-1198, 2005.
193. Bilello JF, Davis JW, Cunningham MA, et al: Cervical spinal cord injury and the need for cardiovascular intervention. Arch Surg 138:1127-1129, 2003.
194. Strauss DJ, DeVivo MJ, Paculdo DR, Shavelle RM: Trends in life expectancy after spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 87:1079-1085, 2006.
195. Phillips LH: The epidemiology of myasthenia gravis. Semin Neurol 24:17-20, 2004.
196. Juel VC: Myasthenia gravis: Management of myasthenic crisis and perioperative care. Semin Neurol 24:75-81, 2004.
197. Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ: Community-acquired bacterial meningitis: Risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. Ann Intern Med 129:862-869, 1998.
198. Centers for Disease Control and Prevention: West Nile Virus Activity—United States, 2006. MMWR 56:556-559, 2007.
199. Wijdicks EFM: The neurologist and Harvard criteria for brain death. Neurology 61:970-976, 2003.
200. Mohandas A, Chou SN: Brain death: A clinical and pathological study. J Neurosurg 35:211-218, 1971.
201. Buchanan KM, Elias LJ, Goplen GB: Differing perspectives on outcome after subarachnoid hemorrhage: The patient, the relative, the neurosurgeon. Neurosurgery 46:831-838, 2000.

Charles Weissman
Перевод Е.Ю. Струкова
Редактор перевода И.Е. Хорошилов

95 Питание и регуляция метаболизма

Ключевые моменты

1. Сепсис, травма и хирургическое вмешательство приводят к изменениям метаболизма и воспалительному ответу, который затрагивает все системы организма.
2. Метаболический ответ на стрессовое воздействие характеризуется катаболизмом, гиперметаболизмом, гипергликемией («диабетом травмы») и ускоренным липолизом.
3. Контррегуляторные гормоны (кортизол, глюкагон, катехоламины), наряду с цитокинами (ИЛ-1, ФНО), являются главными медиаторами этого ответа.
4. Определенные виды интра- и послеоперационной анестезии могут стимулировать стрессовый ответ организма.
5. Пациенты, которые в течение острой фазы заболевания не могут самостоятельно принимать пищу, должны получать парентеральную или энтеральную нутриционную поддержку.
6. Нутриционная поддержка в период острой фазы критического заболевания – это дополнительная терапия, предназначенная обеспечить пациентов достаточным количеством нутриентов, чтобы предупредить метаболические расстройства, нарушения биохимических функций и последующие потери массы тела.
7. Потери тощей и жировой массы тела могут быть восполнены только после устранения повреждающего фактора, вызвавшего стрессорный ответ.
8. Необходимо избегать избыточного питания или перекармливания больных после возобновления питания.

Человеческий организм легко адаптируется и имеет много взаимосвязанных механизмов, предназначенных для распознавания, реагирования и нейтрализации как внутренних (инфекция), так и внешних (экстремальная температура) воздействий, которые нарушают гомеостаз (стрессоры). Анестезиологи должны быть хорошо осведомлены об этих механизмах, так как они ежедневно занимаются лечением пациентов с острыми и хроническими нарушениями гомеостаза. Кроме того, анестезия и хирургическое вмешательство включают в себя много манипуляций, нарушающих физиологию, анатомию и биохимические процессы, что приводит к активации ответной реакции организма на стресс.

Стресс-реакция эволюционировала как механизм, помогающий организму немедленно реагировать на какую-либо опасность. Выброс катехоламинов и других гормонов улучшает производительность дыхательной, сердечно-сосудистой и метаболической систем, что увеличивает способность организма убежать от врага и поддерживает перфузию жизненно важных органов после кровопотери. Метаболические изменения, вызванные гормональным сдвигом, повышают содержание определенных субстратов и уменьшают доступность других. Организм, таким образом, пытается улучшить условия для заживления ран, гемокоагуляции и гуморального иммунитета, т.е. реакций, которые необходимы в острых случаях, таких как кровотечение и инфекция. Стресс-реакция, ранее однозначно оцениваемая положительно, как механизм защиты, сегодня рассматривается с физиологических позиций, как повышенная нагрузка на определенные органы и системы, и связанная с этим более высокая заболеваемость и смертность.[1] Например, у пациентов с ишемической болезнью сердца тахикардия и повышенная потребность миокарда в кислороде в результате выброса катехоламинов могут быть причиной ишемии миокарда.

Стрессовая реакция была первоначально описана Hans Selye как «неспецифический ответ организма на любое воздействие»[2]. Однако современные исследования показывают, что характер этой реакции варьирует в зависимости от вида и интенсивности стрессового фактора и неспецифичен только тогда, когда стресс непреодолимый.[3,4] Кроме того, хроническая стресс-реакция создает условия для развития таких состояний, как атеросклероз и депрессия. Хотя хронический стресс зачастую не является причиной расстройств, но он способствует патогенезу, обострениям и длительности заболеваний.[5]

Системы контроля метаболизма и ответа на хирургический стресс

Живые организмы должны постоянно адаптироваться к непрерывно меняющимся внутренним и внешним

условиям. Эти естественные изменения были названы аллостазом. Они включают суточные колебания температуры, продукции кортизола, изменения в обмене веществ вследствие приема пищи и жидкости, а также сердечно-легочные реакции на физическую нагрузку.[6] Стресс-реакция возникает, когда аллостатических механизмов недостаточно для поддержания гомеостаза, таким образом, заставляя организм существенно изменить многие из его функций с целью ослабления и сдерживания стрессовой угрозы.[7]

Ответ на хирургическое и травматическое повреждение был классически описан Cuthbertson, и он имеет три фазы:

1. Фаза «ebb» (отлива) (до 24 *ч*), также называемая реанимационной фазой, во время которой наблюдается тканевая гипоперфузия, требующая коррекции.
2. Фаза «flow» (прилива) (ее продолжительность зависит от тяжести травмы), которая характеризуется катаболизмом, гиперметаболизмом, гипергликемией и воспалительным ответом*.
3. Анаболическая фаза (может длиться несколько месяцев), анаболизм способствует восстановлению после травмы и нормализации метаболизма.

Однако улучшение выживаемости при тяжелых травмах, благодаря современной хирургии и интенсивной терапии, нарушает эту классическую схему. Сегодня критически пострадавшие пациенты часто переносят несколько оперативных вмешательств в течение ближайших дней после травмы и страдают от ятрогенных инфекций во время длительного нахождения в отделении интенсивной терапии. Эти операции и инфекции усиливают течение стрессовой реакции («второй удар») и так уже сильно напряженных систем.[8] Последствия этих вторых ударов проблематичны, потому что они устойчиво сохраняют или активизируют метаболические изменения, которые повышают вероятность развития полиорганной недостаточности.[9,10]

Гипоталамо-гипофизарная система

Многие аллостатические, а также гомеостатические изменения находятся под контролем системы управления с обратной связью, находящейся в гипоталамо-гипофизарной оси. Ответ на хирургический и травматический стрессы инициируется гипоталамической активацией на фоне потока афферентной нейронной импульсации из области травмы или эмоциональной активности, локализованной в лимбической системе, а также гуморальными факторами, такими как провоспалительные цитокины – фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкин 1 (*ИЛ-1*) и интерлейкин 6 (*ИЛ-6*).[11] Гипоталамус повышает активность симпатической нервной системы, что увеличивает сердечный выброс, секрецию адреналина мозговым веществом надпочечников и глюкагона поджелудочной железой (Рис. 95-1). Активация гипоталамуса также стимулирует или снижает секрецию различных гипоталамических рилизинг-факторов (кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ), соматотропин-рилизинг гормона (СТРГ). Гипоталамус, являющийся термостатом организма, также контролирует температуру тела. Стимуляция медиаторами, такими как ИЛ-1 (эндогенный пироген), вызывает повышение температуры через двухфазный механизм; первая фаза опосредуется повышенным внутриклеточным церамидом, а вторая – циклооксигеназой-2 (ЦОГ-2), опосредованной простагландином E_2.[12,13] КРГ также вырабатывается на периферии в мозговом веществе надпочечников, желудочно-кишечном тракте, коже, нервных волокнах и клетках иммунной системы. В воспалительных очагах КРГ действует как паракринный или аутокринный медиатор воспаления (Рис. 95-2) через периферические КРГ-рецепторы.[14]

Во время стресса рилизинг-факторы, наряду с другими раздражителями, стимулируют заднюю долю гипофиза (нейрогипофиз), высвобождая аргинин-вазопрессин (АВП, антидиуретический гормон (АДГ); при стимулировании передней доли гипофиза (аденогипофиз) в кровоток секретируются пролактин (ПРЛ) и гормон роста (соматотропный гормон [СТГ]). КРГ, действуя синергично с АВП, стимулирует секрецию передней долей гипофиза проопиомеланокортина. В стрессовом состоянии ИЛ-6 посредством рецепторов, находящихся на кортикотропных клетках гипофиза, также действует синергично с КРГ. Проопиомеланокортин расщепляется на адренокортикотропный гормон (АКТГ), β-эндорфин и α-меланоцит-стимулирующий гормон (МСГ), связывая, таким образом, эндогенные опиоиды с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой. АКТГ, в свою очередь, стимулирует пучковую зону коры надпочечников, что приводит к секреции глюкокортикоидов. Мета-анализ показал, что кортизоловый ответ увеличивается с возрастом и он более выражен у женщин, чем у мужчин.[15] Глюкокортикоиды, в том числе введенные извне, по механизму отрицательной обратной связи подавляют выработку гипоталамических КРГ и вазопрессина. В отсутствии стрессового состоянии гипоталамо-гипофизарный механизм контроля регулирует секрецию кортизола в циркадном ритме, с пиковой концентрацией, происходящей рано утром, и максимальным снижением около 11 *ч* вечера. В состоянии послеоперационного стресса секреция кортизола увеличивается в два-три раза с нарушением циркадного ритма, в частности, удлиняется продолжительность максимально низкого уровня.[16]

Аргинин-вазопрессин

Аргинин-вазопрессин (АВП) имеет жизненно важное значение для поддержания внутрисосудистого гомеостаза и продуцируется, когда повышается осмолярность, снижается артериальное давление и объем циркулирующей крови.[17] Это вызывает сужение сосудов (V1 рецепторы) и задержку воды почками (V2 рецепторы), стимулируя аквапорин-2. Плазменные концентрации АВП повышаются после различных стрессовых воздействий, в том числе операций, пневмонии, инфаркта миокарда при наличии или без левожелудочковой недостаточности, электросудорожной терапии. Плазменные концентрации АВП увеличиваются после начала операции и часто остаются повышенными в течение нескольких дней после ее завершения. Величина и продолжительность повышенной концентрации вазопрессина в плазме пропорциональна выраженности стресса. При септическом шоке имеет место первоначальное увеличение плазменной концентрации АВП с последующим снижением до очень низких уровней.[18]

* В настоящее время, благодаря эффективным методам анестезии, первая фаза (гипометаболизма) практически не наблюдается или ограничивается часами, что позволяет начинать нутриционную поддержку уже через 6-12 *ч* после операции. Вторая фаза также существенно сокращается, благодаря минимизации катаболических потерь организма с помощью парентерального или энтерального питания *(Прим. ред. пер.)*

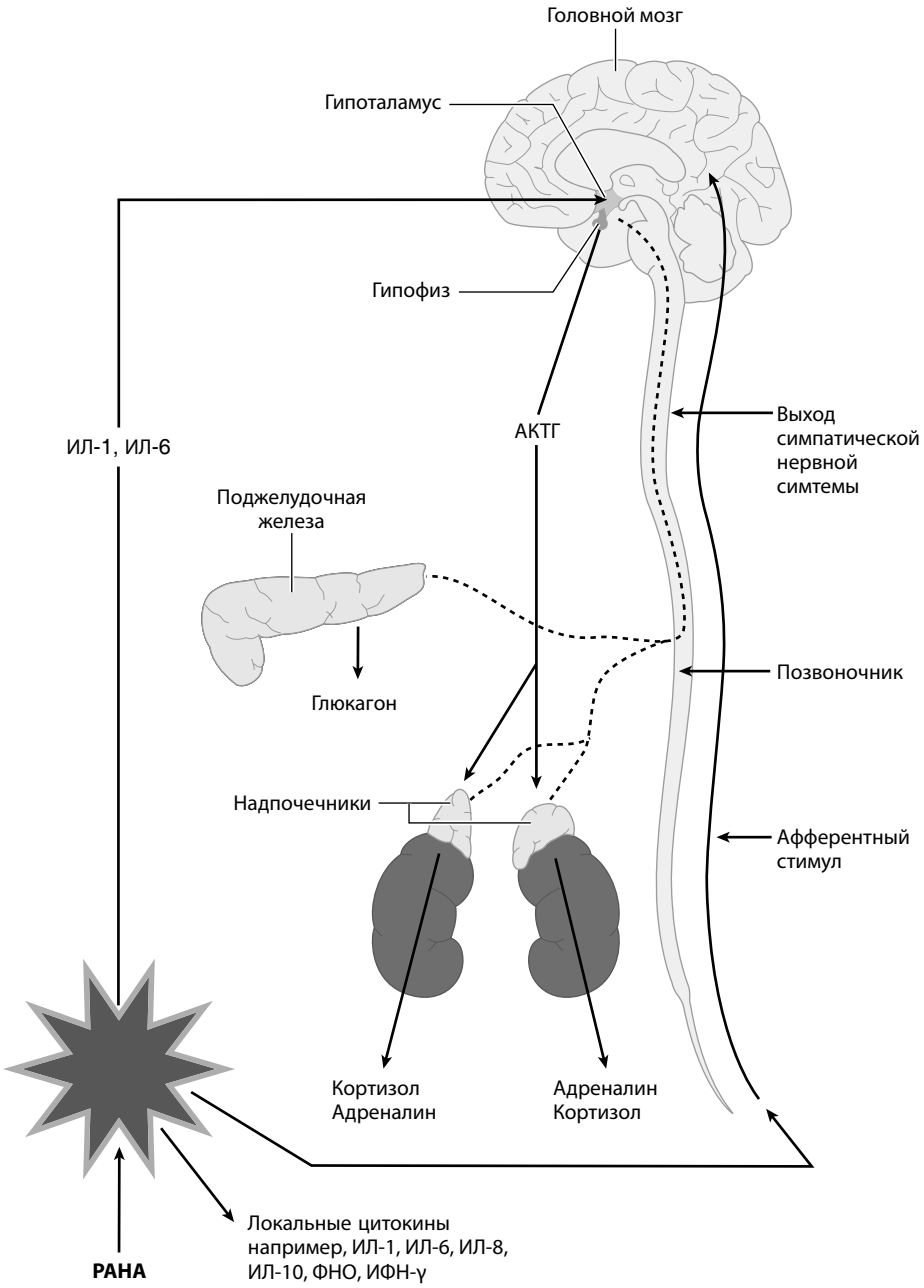


Рис. 95-1 Показаны механизмы, которые инициируют реакции на стресс. Афферентные нервные импульсы в сочетании с цитокинами ИЛ-6 и ИЛ-1 стимулируют гипоталамо-гипофизарную систему, что приводит к секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) (который стимулирует кору надпочечников, высвобождая кортизол) и активации симпатической нервной системы, которая стимулирует секрецию глюкагона панкреатическими альфа-клетками и адреналина мозговым веществом надпочечников. Цитокины и фактор роста действуют локально в области раны, но некоторые из них также имеют эндокринные эффекты. ИЛ – интерлейкин, ФНО – фактор некроза опухоли

Гормон роста

Секрецию гормона роста (ГР) передней долей гипофиза стимулирует гипоталамический ГР-рилизинг-фактор, а соматостатин угнетает. ГР жизненно важен в регуляции роста в течение пренатального периода и детства. Если он выделяется во время стресса, его изменение имеет двухфазный эффект: начальное воздействие (2-3 *ч*) вызывает инсулиноподобный эффект, но более длительная экспозиция становится причиной антиинсулинового и анаболического эффектов. Последнее приводит к увеличению синтеза структурных белков из аминокислот, нарушению толерантности к глюкозе вследствие инсулинорезистентности, а также увеличению липолиза из-за повышенной чувствительности к липолитическим эффектам катехоламинов. ГР стимулирует секрецию печенью и другими периферическими тканями инсулиновых факторов роста 1 и 2 (ИФР-1, ИФР-2). ИФР-1 обладает инсулиноподобным действием, а также опосредует анаболическую и стимулирующую активность скелетного роста эффектами ГР. ИФР-1 способствует анаболизму, уменьшая непосредственно окисление белка и повышая чувствительность тканей к инсулину. Таким образом, инсулин и ГР стимулируют синтез белка.[19] Введение ИФР-1 в течение 5 дней здоровым людям не изменяло скорость окисления глюкозы, но повышало окисление липидов, увеличивая расход энергии в покое и снижая скорость окисления белка. Шесть ИФР-связанных белков определяют доступность действия ИФР-1. Большинство циркулирующего ИФР-1 связано с ИФРВР-3, в то время как ИФРВР-1 играет важную роль в регуляции несвязанного (свободного) ИФР-1.

Непосредственно после тяжелой травмы, ожога и операции концентрация ГР в крови повышается, причем его увеличение пропорционально тяжести травмы. Однако спустя сутки концентрации ГР начинают снижаться до исходных (перед операцией или травмой). У пациентов с тяжелой травмой сохраняется пульсирующий характер секреции ГР, но его подъемы происходят реже. После травм и ожогов ИФР-1, ИФР-2 и ИФРВР-3 уменьшаются от 40 до 60%, в то время как ИФРВР-1 и ИФРВР-4 увеличиваются. Снижение концентраций ГР и ИФР-1 связы-

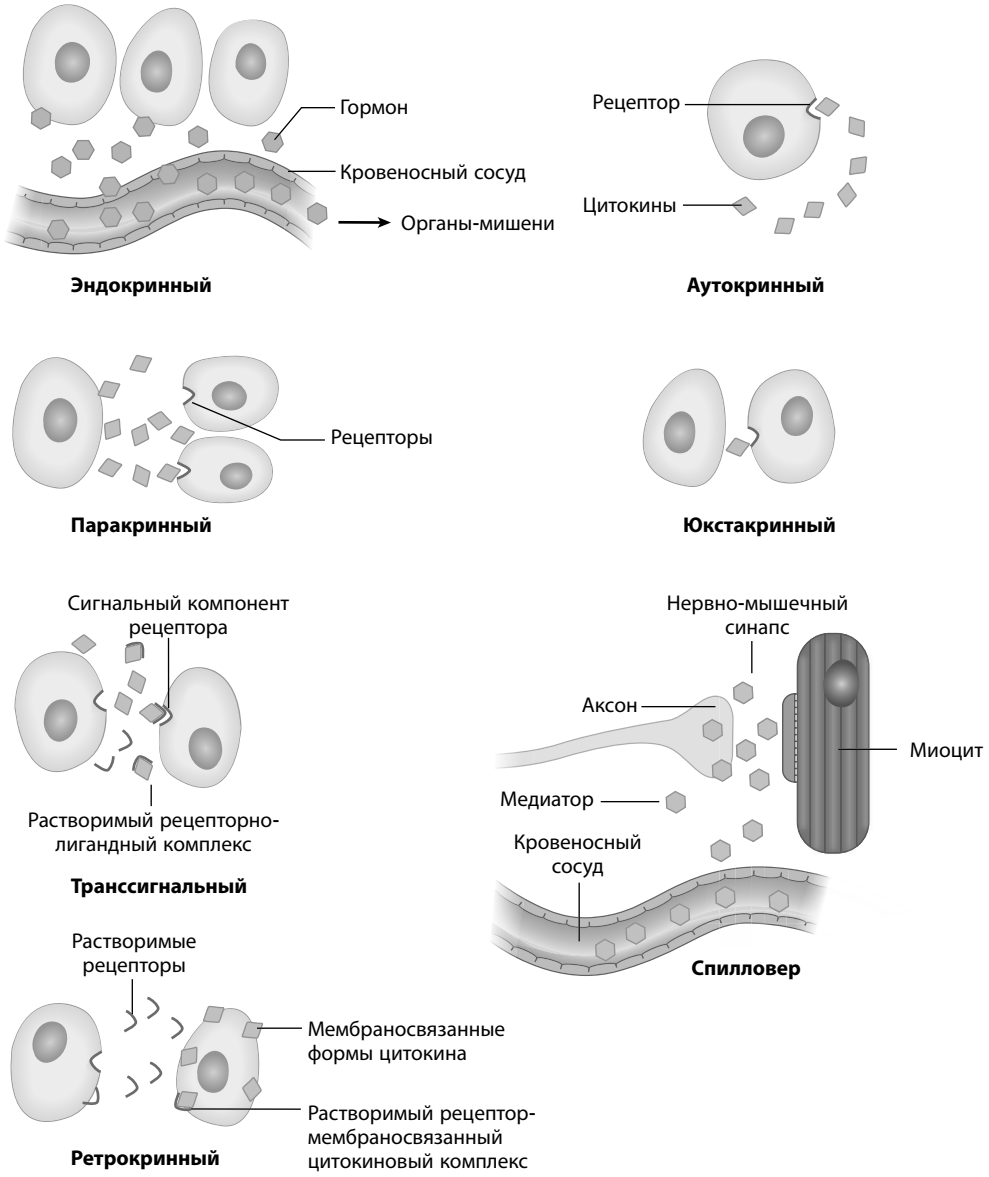


Рис. 95-2 Различные механизмы, используемые гормонами, цитокинами и другими биологически активными веществами, чтобы воздействовать на функции органов-мишеней. *Эндокринный* – транспортировка к органу-мишени гормонов и других веществ с помощью кровотока. *Аутокринный* – секретируемое вещество воздействует на клетку, которая его произвела. *Паракринный* – медиаторы действуют локально в пределах определенной ткани. *Юкстакринный или межклеточная связь* – медиаторы действуют на соседние клетки. *Транс-сигнализация* – растворимый рецептор связывается в присутствии лиганда с его сигнальным компонентом мультимерного рецепторного комплекса. *Спилловер* – нейротрансмиттер, не принятый нервным окончанием, попадает в кровеносный сосуд. *Ретрокринный* – растворимые рецепторы взаимодействуют с мембраносвязанными формами цитокинов и используются для контроля их эффектов

вают с ингибированием интерлейкином-1β.[20] Вследствие этого уменьшается белковый катаболизм.

Эндокринная система

Гипоталамо-гипофизарная ось является основным контролером эндокринной системы, которая, в свою очередь, регулирует большую часть метаболических функций организма (см. Рис. 95-1). Эндокринные гормоны являются основными медиаторами метаболического ответа на стресс. Гормоны – кортизол, глюкагон и катехоламины – противодействуют влиянию инсулина на метаболизм глюкозы и липидов и, таким образом, являются контррегуляторными гормонами.

Симпатоадреналовая система

Симпатоадреналовая система, состоящая из симпатической нервной системы и надпочечников, вырабатывает и секретирует катехоламины: норадреналин, адреналин и дофамин. Концентрация этих гормонов увеличивается после стрессовых воздействий, таких как тревога, гипотензия, гипотермия, операция, ожоги, гиперкапния и обычная травма. У тяжелообожженных концентрация норадреналина увеличивается в 2-10 раз, пропорционально площади ожога.[21] Одновременно с активацией симпатической системы происходит острое подавление парасимпатической активности. Это имеет важное значение, так как парасимпатическая нервная система уменьшает провоспалительный ответ.[22]

Адреналин секретируется в кровоток мозговым веществом надпочечников в ответ на активацию симпатической нервной системы, тогда как норадреналин в основном высвобождается из симпатических нервных окончаний. Таким образом, концентрация адреналина в плазме отражает адреномедулярную секрецию, в то время как уровень норадреналина является показателем активности симпатической нервной системы. Плаз-

менные концентрации адреналина и норадреналина не всегда увеличиваются одномоментно. Большая часть норадреналина, высвобожденная симпатическими ганглиями, удаляется из синапса с помощью обратного захвата нервными окончаниями. Таким образом, возможно проанализировать только норадреналин, который «излился» за пределы синапса в плазму (см. Рис. 95-2). Поэтому плазменная концентрация норадреналина – разница между «излитым» и скоростью плазменного клиренса. Кроме повышенной секреции эндогенных катехоламинов, многие больные в критических состояниях получают вазопрессоры и инотропную поддержку с инфузией экзогенных катехоламинов, которые могут иметь дополнительные метаболические и другие воздействия. Например, инфузии дофамина угнетают секрецию тиреотропного гормона (ТТГ), пролактина (ПРЛ) и ГР.[23]

Дополнительно к их сердечно-сосудистым эффектам, катехоламины оказывают существенное влияние на метаболизм. Глюконеогенез в печени, гликогенолиз и высвобождение глюкагона повышаются β_2-адренергической стимуляцией, в то время как липолиз увеличивается при β_2- и β_3-адренергической стимуляции, но тормозится α_2-стимуляцией.[24] Инфузия адреналина у здоровых людей не влияет на белковый обмен.[25] Роль катехоламинов в нарушении метаболизма глюкозы у пациентов с ожогами меньше, в отличие от глюкагона, что было продемонстрировано на основании неспособности пропранолола снижать темпы образования и обмена глюкозы.

Симпатоадреналовая система также влияет и на иммунную систему. Существуют нейронные пути, которые выделяют нейромедиаторы прямо в лимфоидную паренхиму, так что лимфоциты и макрофаги в этих лимфоидных регионах непосредственно находятся под влиянием симпатического выброса. В основном этот выброс действует, уменьшая провоспалительный ответ за счет снижения секреции провоспалительных цитокинов, возможно, путем β-рецептор-опосредованного механизма.[22] Однако активация β-рецепторов циркулирующими в крови катехоламинами, по-видимому, увеличивает секрецию ФНО-α, особенно во время сепсиса. Таким образом, симпатоадреналовая система является и главным медиатором реакции на стресс, и частью ее отрицательной обратной связи.

Глюкокортикоиды

Кортизол является главным гормоном стресса, плазменный уровень которого значительно повышается после хирургических или травматических воздействий. Это происходит в основном вследствие повышенной секреции коры надпочечников. Тем не менее, в некоторых ситуациях его повышенная концентрация также связана с угнетением почечной функции и снижением печеночного клиренса, что связано с угнетением печеночного кровотока.[26] Кроме того, продукция кортизола незначительно подавляется при экзогенном введении глюкокортикоидов. Это продемонстрировано невозможностью дексаметазона в дозе 24 *мг/сут* в течение 2 дней после трепанации черепа подавить повышенную концентрацию АКТГ либо кортизола. Повышенные концентрации кортизола в плазме стимулируют глюконеогенез, сенсибилизируют жировую ткань к действию липолитических гормонов (ГР и катехоламины) и увеличивают протеолиз путем блокирования антипротеолитических эффектов инсулина.[27] Кортизол, как полагают, вызывает резистентность к инсулину путем уменьшения скорости инсулиновой активации захвата глюкозы (ингибирования транслокации транспортера-4 глюкозы в клеточную мембрану) и увеличением активности 11β-гидроксистероиддегидрогеназы.[23] Кроме того, кортизол оказывает противовоспалительное и иммуносупрессивное действие. Противовоспалительное действие кортизола состоит в подавлении продукции АКТГ и провоспалительных цитокинов, а также стимуляции секреции ИЛ-10, как антивоспалительного цитокина.[28] Как полагают, противовоспалительный и иммуносупрессивный эффекты предупреждают повреждение организма активированными стрессом защитными механизмами. Обычные уровни кортизола, в отличие от повышенных концентраций, обладают антилиполитическим эффектом и, вероятно, обеспечивают нормальный иммунный ответ.

Кортизол является жизненно важным медиатором стресс-реакции, поскольку он способствует секреции и действию катехоламинов и тем самым помогает поддерживать стабильность гемодинамики во время хирургического стресса. Важность глюкокортикоидов демонстрирует высокая смертность при стрессе, наблюдаемая у адреналэктомированных животных и пациентов с синдромом Аддисона. Кроме того, повышенная летальность наблюдалась при использовании этомидата для седации тяжелобольных пациентов. Этомидат блокировал синтез стероидов надпочечниками, подавляя процессы 11β- и 17α-гидроксилирования. Поэтому пациентам, получавшим экзогенные стероиды за 6 месяцев до стрессового события, должна быть назначена заместительная кортикостероидная терапия, чтобы предупредить надпочечниковую недостаточность.

Величина и продолжительность повышения как интра-, так и послеоперационного уровней АКТГ и кортизола хорошо коррелируют со степенью хирургической травмы. Концентрации кортизола могут оставаться повышенными в течение 2 недель после переломов бедра и ожогов. Уровень секреции АКТГ во время операции часто гораздо выше, чем требуется, о чем свидетельствует то, что введение экзогенного АКТГ во время операции не увеличивает концентрацию кортизола в плазме крови. При длительном течении критического заболевания (7-10 дней) концентрация АКТГ в сыворотке крови оставалась низкой, несмотря на повышенный уровень кортизола, что указывает на другие механизмы стимулирования коры надпочечников.[29]

Кортизол на 80% связан с кортизол-связывающим глобулином (КСГ), который имеет высокое сродство, но низкую способность к связыванию кортизола, и на 10% – с сывороточным альбумином, который имеет низкое сродство, но высокую способность для этого. Оставшийся несвязанным свободный кортизол биологически активен.[30] Прямые измерения концентрации свободного кортизола должны учитывать связывающие эффекты альбумина, концентрация которого уменьшается после больших операций и во время сепсиса.[31] После обширных оперативных вмешательств, ожогов, при сепсисе концентрация свободного кортизола повышается как за счет повышения общей концентрации кортизола, так и за счет снижения КСГ. [32] После крупных операций уровень общего кортизола увеличивался на 55%, а КСГ – снижался на 30%.[33] Уменьшение КСГ, скорее всего, было обусловлено торможением его продукции ИЛ-6 и/или увеличением деградации КСГ посредством высвобождаемой нейтрофилами эстеразы.

Глюкагон и инсулин

Глюкагон и инсулин вырабатываются в поджелудочной железе, первый – альфа-клетками, а второй – бета-клет-

ками. Эти гормоны попадают в воротную вену, создавая в печени высокие концентрации обоих. Основное действие глюкагона заключается в стимуляции печеночного гликогенолиза и глюконеогенеза. Глюкагон увеличивает в гепатоцитах содержание циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), способствуя глюконеогенезу; инсулин же имеет прямо противоположный эффект: он уменьшает внутриклеточную концентрацию цАМФ, предотвращая глюконеогенез. Глюкагон увеличивает концентрацию внутриклеточного цАМФ посредством различных рецепторов – вторичного опосредованного механизма, который используется адренергическими медиаторами. Глюкагон также увеличивает гликогенолиз в печени и кетогенез во время голодания и диабетического кетоацидоза. Существует дискуссия, способен ли глюкагон стимулировать липолиз. При отсутствии стресса секреция глюкагона стимулируется гипогликемией, поступлением белка (аминокислот), эндорфинами, физической нагрузкой, ГР, адреналином и глюкокортикоидами. Секреция глюкагона подавляется соматостатином, инсулином, инфузией или приемом внутрь глюкозы.

Инсулин является анаболическим гормоном с множеством эффектов. Кроме увеличения транспорта глюкозы через клеточные мембраны адипоцитов и миоцитов, он стимулирует продукцию гликогена, способствует окислению глюкозы, тормозит липолиз в жировой ткани и скелетных мышцах, ингибирует окисление свободных жирных кислот, угнетает печеночный и мышечный кетогенез, увеличивает скорость транспорта аминокислот и синтез белка в мышечной, жировой тканях и печени.[33] Соотношение глюкагона и инсулина в плазме определяет главным образом уровень глюконеогенеза. Во время голодания это соотношение увеличивается за счет увеличения глюкагона и снижения концентрации инсулина. Это повышенное соотношение способствует глюконеогенезу и облегчает гликогенолиз. После приема пищи происходит обратное, поскольку содержание инсулина увеличивается.

Сывороточная концентрация глюкагона возрастает после большинства операций. Поскольку концентрация инсулина снижается во время операции, соотношение глюкагон/инсулин увеличивается. Снижение содержания инсулина связано с подавлением его секреции катехоламинами или с увеличенной экскрецией его с мочой. Подобное снижение может быть нейтрализовано α-адреноблокаторами. При снижении концентрации инсулина и повышенных уровнях катехоламинов, кортизола и глюкагона стимулируется глюконеогенез. У септических пациентов этот механизм может не работать, что в результате приводит к гипогликемии и может быть связано с низкой выживаемостью. После операции концентрация инсулина увеличивается как вследствие возрастания содержания глюкозы в плазме крови, так и за счет адреналин-индуцированной β-адренергической стимуляции. В отличие от голодания, концентрация инсулина в плазме часто заметно выше базального уровня, хотя она и неоправданно ниже относительно уровня гликемии.

Соматостатин

Соматостатин – гормон, секретируемый D-клетками поджелудочной железы и гипоталамусом; он подавляет секрецию ГР, инсулина и глюкагона. При введении соматостатина послеоперационным больным скорость продукции глюкозы (глюконеогенез) снижалась, так же как и скорость клиренса глюкозы. Если инсулин вводили пациентам, получавшим соматостатин, скорость клиренса глюкозы возвращалась к исходному уровню, обмен глюкозы нормализовался, хотя глюконеогенез оставался все еще повышенным. Очевидно, что глюкагон является главным медиатором глюконеогенеза.

Контррегуляторные гормоны

Гормоны – глюкагон, катехоламины и кортизол – называются контррегуляторными гормонами, потому что они действуют противоположно инсулину и увеличивают продукцию глюкозы в печени. Shamoon и соавт.[34] исследовали у здоровых лиц краткосрочные эффекты комбинированной инфузии гидрокортизона, глюкагона и адреналина, моделирующие их уровни при травмах средней тяжести. Было отмечено увеличение производства глюкозы (глюконеогенез) и снижение ее клиренса. Эффект был более выражен тогда, когда все три гормона вводили вместе, чем когда они были введены отдельно или по два, что указывает на их однонаправленное действие.[34] Катехоламины и глюкагон также действуют синергично. Когда один из них вводят здоровому человеку, глюконеогенез происходит только в период повышения его уровня, в то время как при одновременном их использовании глюконеогенез более длительный. Возможной причиной этого синергизма является то, что глюкагон увеличивает внутриклеточный уровень цАМФ, особенно в печени, путем не–β-рецепторного механизма. Это действие может быть усилено адреналином. Кортизол действует синергично с адреналином и другими β-адренергическими агонистами (действие, используемое при лечении астмы). Предполагаемые механизмы включают кортизол-индуцированное ингибирование катехол-*O*-метилтрансферазы и блокаду обратного захвата катехоламинов. Глюкокортикоиды также предотвращают подавление β_2-адренергических рецепторов, увеличивая как β_2-экспрессию рецепторов, так и повышая β_2-рецепторную транскрипцию генов.[35] Кроме того, глюкокортикоиды снижают концентрации цитокинов, что очень важно, потому что и ИЛ-1, и ФНО могут подавлять активность β-рецепторов. Помимо этого, длительная послеоперационная адренергическая стимуляция подавляет и уменьшает чувствительность β-рецепторов, которая частично восстанавливается посредством глюкокортикоидов.[36] Одновременное введение трех гормонов также вызывало отрицательный азотистый и калиевый баланс, нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемию, инсулинорезистентность, задержку натрия и периферический лейкоцитоз. Потери азота происходили, по-видимому, в основном под влиянием кортизола, поскольку баланс азота во время введения кортизола был таким же, как и во время инфузии всех трех гормонов. Потери азота, наблюдаемые при обычной травме, также были невелики. При введении гормонов происходят значительные изменения в обмене и окислении лейцина, однако невысокий уровень экскреции 3-метилгистидина указывает, что разрушение мышечной массы незначительно. Таким образом, какие-то другие медиаторы должны вызывать протеолиз и приводить к массивным потерям азота после тяжелых травм. Кроме того, у здоровых лиц не наблюдалось повышения температуры тела, увеличения белков острой фазы и снижения сывороточного железа. Однако когда здоровым людям вводили пирогенный (стимулирующий секрецию ИЛ-1) стероидный этиохоланолон, у них также наблюдались лихорадка, лейкоцитоз и понижение содержания железа в крови без повышения контррегулирующих гормонов, гипергликемии или отрицательного азотистого баланса. Введение контррегуляторных гормонов в сочетании с этиохолано-

лоном воспроизводит основные особенности реакции на повреждение лучше, чем когда они используются отдельно. Таким образом, и эндокринные, и воспалительные медиаторы активны во время ответа на острое повреждение и сепсис.

Репродуктивные (половые) гормоны

Ответ на хирургическое и травматическое повреждение характеризуется гипогонадотропным гипогонадизмом. Механизм снижения реакции гипофиза на гонадотропин-рилизинг-гормон (ГРГ), секретируемый гипоталамусом, является результатом торможения высвобождения лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ). Концентрации ФСГ и ЛГ незначительно изменяются во время операции, но они снижаются в первые сутки после операции. Повышенные концентрации КРГ и кортизола могут также способствовать подавлению репродуктивной функции.[37] У мужчин концентрация тестостерона существенно снижается в прямой зависимости от тяжести повреждения. У ожоговых больных это связано со снижением биологической активности ЛГ и подавлением ответа на увеличение секреции ЛГ. У мужчин андрогены надпочечников – дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и его сульфат (ДГЭА-С) – подавляются после операции. У женщин в предменопаузе снижение концентрации эстрогенов во время стресса сочетается с аменореей. Тем не менее, у женщин в постменопаузе ДГЭА и ДГЭА-С были увеличены после холецистэктомии. Это интересная находка, так как после менопаузы выработка андрогенов надпочечниками подавлена.

Гормоны щитовидной железы

Во время выздоровления после операций, травм, обширных ожогов и при сепсисе (т.е. во время острых заболеваний, не связанных со щитовидной железой) происходят глубокие изменения функции щитовидной железы со снижением концентрации T_3 в сыворотке, низким или нормальным T_4, нормальным содержанием свободного T_4, увеличением захвата T_3 и нормальным уровнем ТТГ. Это часто называют «синдромом эутиреоидной слабости». Уменьшается превращение T_3 в T_4 вследствие снижения активности дейодиназы 1-го типа. Хотя концентрации ТТГ в пределах нормальных значений, отмечаются более низкие ночные уровни, которые наблюдаются, например, при центральном гипотиреозе. Кроме того, уменьшается сиалилирование (олигосахаридами) ТТГ, возможно, объясняя изменение биоактивности ТТГ. Механизм развития «синдрома эутиреоидной слабости» до сих пор неясен, особенно при длительных критических заболеваниях, когда T_4 также снижается.[29] Некоторые авторы указывают на отсутствие повышения ТТГ в условиях низкой концентрация T_3 в сыворотке крови и высказывают сомнение, что проблема заключается в недостаточной стимуляции щитовидной железы тиреоидным рилизинг-гормоном (ТРГ). Эта точка зрения была подкреплена посмертным исследованием паравентрикулярных ядер у больных, которым прижизненно был установлен диагноз «синдром эутиреоидной слабости». Была выявлена также положительная корреляция между низкими прижизненными уровнями T_3 и ТТГ и общим посмертным информационным РНК ТРГ в ядрах клеток. Тем не менее, инфузия ТРГ пациентам в стрессовых состояниях увеличивала концентрации ТТГ и гормонов щитовидной железы.[38]

Повышенный сывороточный уровень ИЛ-6 связан с низкой концентрацией T_3 в сыворотке крови больных. Однако введение эндотоксина здоровым людям показало, что ФНО не играет роли в индуцированных эндотоксином изменениях тиреоидных гормонов. Краткосрочные (4 *ч*) и долгосрочные (42 дня) инфузии рекомбинантного ИЛ-6 снижали концентрации T_3, но не T_4. Таким образом, неясно, является ли повышение ИЛ-6 одной из причин «синдрома эутиреоидной слабости», или это не связанные друг с другом явления. Введение дофамина уменьшает базальную концентрацию ТТГ, тормозит ответ ТТГ на ТРГ, снижает уровень T_4 и T_3 и может усугубить «синдром эутиреоидной слабости». Прекращение инфузии дофамина приводит к увеличению ТТГ, T_4 и T_3. Это представляет возможность лечения больных с «синдромом эутиреоидной слабости» с помощью тиреоидных гормонов и ТРГ. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании при назначении T_3 кардиохирургическим пациентам уровень T_3 хотя и оставался ниже во время сердечно-легочного шунтирования, однако введение T_3 не имело каких-либо последствий для гемодинамики.

При «синдроме эутиреоидной слабости» плазменные концентрации свободного T_4 остаются в норме, несмотря на снижение уровня общего T_4 за счет уменьшения концентрации тироксин-связывающего глобулина (ТСГ). Во время стресса печеночный синтез ТСГ уменьшается, а его клиренс может быть ускорен (расщепление протеазами). Наиболее интригующим аспектом метаболизма щитовидной железы у пациентов со стрессом является то, что они находятся в состоянии гиперметаболизма, несмотря на низкие уровни T_3 и T_4.

Цитокины

Ответ на повреждение и сепсис включает в себя как нейроэндокринные, так и иммуновоспалительные реакции. Цитокины – основные медиаторы воспалительной реакции – производятся клетками иммунной системы (например, лимфоцитами и макрофагами) и выполняют многочисленные функции (Табл. 95-1). Система высвобождения цитокинов определяется генетически и внешними условиями (тип и интенсивность стресса). Эта система контролирует тяжесть воспалительной реакции и степень иммунного ответа.[39] Некоторые цитокины (например, ФНО-α, ИЛ-1 α/β, ИФН-γ, ИЛ-6, ИЛ-8) являются провоспалительными (тип I), тогда как другие (например, ИЛ-4, ИЛ-10, TGF-β, ИЛ-13) – антивоспалительными (тип II). Некоторые из них (например, ИЛ-12) индуцируют клеточный иммунитет, направляя нейтральные Т-хелперные клетки к T_H1 фенотипу, тогда как другие (например, ИЛ-10) индуцируют T_H2 фенотип и повышают гуморальный иммунитет. Воспалительный ответ контролируется с помощью баланса между провоспалительными и антивоспалительными цитокинами. Например, выживание при сепсисе коррелирует с секрецией провоспалительных, а не антивоспалительных цитокинов, показывая, что стимуляция воспалительного ответа иммунной системой необходима для преодоления сепсиса*. Более того, супрессия провоспалительных цитокинов ИФН-γ и ИЛ-12 после травмы, а также повышение антивоспалительного цитокина ИЛ-10 были связаны с иммуносупрессией и сепсисом.[39]

* Решающее значение имеет баланс (равновесие) между про- и антивоспалительными цитокинами. Преобладание провоспалительных цитокинов может приводить к катаболизму и кахексии. Чрезмерная продукция антивоспалительных цитокинов может вести к иммуносупрессии и вызвать, например, иммунный паралич и/или инфекционные осложнения *(Прим. ред. пер.)*

Табл. 95-1 Цитокины и их функции

Цитокины	Функции
ФНО-α (фактор некроза опухоли, кахектин) Провоспалительный	• Стимуляция Т и В клеток и макрофагов • Хемотаксический агент для нейтрофилов • Стимулирует дыхательный взрыв нейтрофилов и пролиферацию • Стимулирует высвобождение тканевого фактора из эндотелия и моноцитов • Стимулирует высвобождение других провоспалительных цитокинов моноцитами • Обладает противоопухолевой активностью • Вызывает раковую кахексию при СПИДе • Угнетает синтез липопротеинлипазы; подавляет липогенез в адипоцитах • Стимулирует синтез белков острой фазы • Является частью клеточно-опосредованного иммунитета против облигатных и факультативных бактерий и паразитов • Участвует в развитии инсулинорезистентности • Уменьшает продукцию эритропоэтина, что приводит к анемии при воспалении • Способствует пролиферации фибробластов
ИЛ-1 Провоспалительный	• Стимулирует миелопоэз посредством стимуляции Г-КСФ и ГМ–КСФ • Эндогенный пироген • Стимулирует Т- (натуральные киллеры) и В- лимфоциты и макрофаги • Ослабляет антикоагулянтный механизм и способствует тромбогенезу, стимулирует производство тканевого фактора • Стимулирует моноциты высвобождать различные медиаторы • Стимулирует Т-хелперы, которые вызывают секрецию ИЛ-2 и экспрессию рецепторов ИЛ-2 • Способствует адгезии нейтрофилов, моноцитов, Т- и В-клеток путем усиления экспрессии молекул адгезии, таких как ММА-1 (молекулы межклеточной адгезии-1) и МАЭЛ (молекулы адгезии эндотелиальных лейкоцитов) • Посредник воспалительных реакций. Ускоряет метаболизм арахидоновой кислоты (в частности простациклина и ПГ)
ИЛ-4 Антивоспалительный	• Угнетает активность макрофагов • В-клеточная пролиферация и активация • Усиливает дифференцировку Th2 • Ингибирует клеточную активацию клеток-киллеров, вызванную ИЛ-2
ИЛ-6 Провоспалительный и антивоспалительный	• Стимулирует ответ белков острой фазы • Стимулирует секрецию гипоталамусом КРФ • При «синдроме эутиреоидной слабости» ингибирует 5′-дейодиназу, которая преобразует T_4 в T_3 • Стимулирует В-лимфоциты и участвует в их дифференцировке в плазматические клетки • В присутствии ИЛ-2 индуцирует дифференцировку зрелых и незрелых Т-клеток в цитотоксические Т-клетки • Стимулирует секрецию антител
ИЛ-8 Провоспалительный	• Хемотаксический агент для нейтрофилов • ИЛ-1 и ФНО-α сильно индуцируют его синтез • Активирует нейтрофилы; высвобождает ферменты из гранул • Хемотаксический агент для всех известных типов мигрирующих иммунных клеток; усиливает экспрессию молекул адгезии
ИЛ-10 Антивоспалительный	• Синтезируется и подавляет функцию Th1 и Th2 клеток • Угнетает активность антиген-презентирующих клеток • Подавляет активность макрофагов • Ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов, таких как ИФН-γ, ИЛ-2, ФНО-α в ТН1 субпопуляции Т-хелперов • В макрофагах, стимулируемых бактериальными липополисахаридами, ИЛ-10 ингибирует синтез ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α, способствуя деградации мРНК цитокинов • Предупреждает активацию макрофагов
ИЛ-13 Антивоспалительный	• Подавляет активность макрофагов, снижая выработку провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12) и хемокинов (МИП-1, МХБ) в ответ на ИФН-γ или бактериальные липополисахариды • Ускоряет выработку ИЛ-1rа • Значимо подавляет экспрессию тканевого фактора, индуцированную бактериальными липополисахаридами и уменьшает пирогенные эффекты ИЛ-1 или ФНО-α, тем самым защищая эндотелиальные клетки и моноциты от воспалительных медиатор-опосредованных прокоагулянтных изменений
ИФН-γ Антивоспалительный	• ИФН-γ обладает противовирусной и антипаразитарной активностью • Основная биологическая активность в качестве иммуномодулятора • Главной функцией является активация макрофагов • Влияет на клеточный механизм цитотоксичности • Модулятор роста Т-клеток и функциональной дифференциации • ИФН-γ является отличительным признаком цитокинов Th1-клеток

ИЛ – интерлейкин; ИФН – интерферон

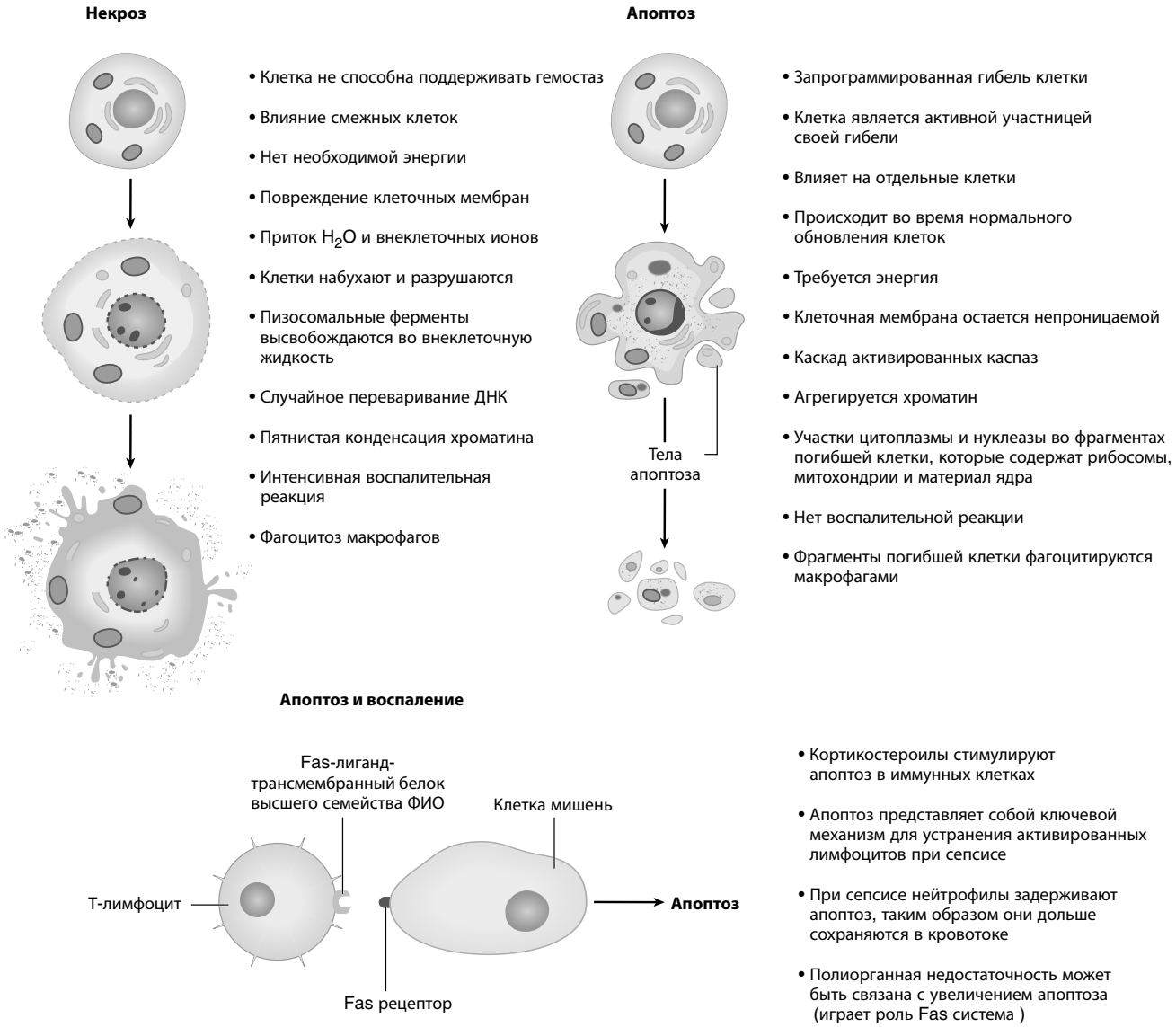


Рис. 95-3 Показаны различия между некрозом и апоптозом. Также схематически представлена важность апоптоза при воспалении

Цитокины тесно взаимодействуют с эндокринной системой, что показывает существенное повышение уровней АКТГ и кортизола после введения ИЛ-6 онкологическим пациентам.[40] С другой стороны, эндокринные гормоны влияют на секрецию цитокинов (например, кортизол подавляет секрецию ИЛ-1 и ФНО-α).

Цитокины работают через местные паракринные, аутокринные и юкстакринные, а также через эндокринные механизмы (см. Рис. 95-2). Таким образом, уровень цитокинов в плазме крови не обязательно отражает степень активности цитокинов. Действие цитокинов опосредует сложный механизм, включающий взаимосвязанную сеть рецепторов, рецепторов-антагонистов и цитоплазматических сигнальных молекул. Например, эффекты ИЛ-1 сдерживаются одновременной секрецией антагонистом рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1ra), который блокирует его действие. Кроме того, растворимые цитокиновые рецепторы порождаются протеолитическим расщеплением мембраносвязанных рецепторов или образуются заново. Эти циркулирующие растворимые цитокиновые рецепторы связывают цитокины и могут либо нейтрализовать их эффекты, либо действовать в качестве белков-носителей, которые защищают цитокины от протеолиза. Таким образом, они могут иметь или провоспалительные, или антивоспалительные функции.

Местное действие цитокинов проявляется в процессе заживления острых ран, который проходит несколько перекрывающихся фаз: гемостаза, воспаления, пролиферации, ангиогенеза и разрешения. Воспалительная фаза включает инфильтрацию нейтрофилами, макрофагами и лимфоцитами, которые секретируют факторы роста и цитокины. Эти медиаторы, действуя локально, активизируют все стадии заживления ран через хемотаксический, митогенный и другие эффекты. В течение первых 24 *ч* в случае послеоперационной грыжи цитокины восстанавливают дренаж раны, увеличивая концентрации как провоспалительных (ИЛ-1α, ИЛ-6 и ИФН-γ), так и антивоспалительных (ИЛ-10, ИЛ-1ra) цитокинов. Их концентрации снижаются в течение ближайших нескольких суток. Похоже, что два типа цитокинов уравновешивают друг друга, при этом провоспалительные цитокины стимулируют иммунные клетки, чтобы предупредить инфекцию в то время как антивоспалительные

цитокины модулируют их действие и способствуют заживлению.[41]

Несмотря на то что цитокины действуют главным образом через аутокринные, паракринные и юкстакринные механизмы, большинство исследователей изучали их концентрации в крови в стрессовых ситуациях. В основном, их концентрация в крови пропорциональна выраженности стресса. При стрессе умеренной степени, вызванном тотальным эндопротезированием тазобедренного сустава, ИЛ-6 был значительно повышен по сравнению с предоперационным уровнем в течение первых 6 *ч* после операции, но начинал возвращаться к исходному уровню в первые сутки после операции. В противоположность этому, уровни ИЛ-1β, ИЛ-12, ИЛ-10 и ИЛ-8 не были повышены.[42]

Многие цитокины выполняют сразу несколько функций (см. Табл. 95-1). Например, ИЛ-1 вызывает лихорадку, индуцирует синтез печенью белков острой фазы, простагландинов, стимулирует созревание В-лимфоцитов, а также активирует лимфоциты-киллеры.[41] ИЛ-6 (также называемый В-клеточно-стимулирующим и гепатоцит-стимулирующим фактором) имеет эндокринные, а также местные функции. Многие клетки продуцируют ИЛ-6, включая моноциты, фибробласты, глиальные клетки и лимфоциты. Его производство стимулируют эндокринные гормоны, такие как катехоламины, и подавляют кортизол и эстрогены. Растворимые рецепторы семейства ИЛ-6 (например, $_{S}$ИЛ-6R, $_{S}$ИЛ-11R) являются агонистами, способными передавать сигналы через взаимодействие с универсальными сигнал-передающими рецепторами семейства ИЛ-6 цитокинов, гликопротеин 130 (см. Рис 95-2).[43]

ФНО-α – многофункциональный провоспалительный цитокин – выделяется, преимущественно, моноцитами-макрофагами, влияет на липидный обмен, иммунитет, кроветворение, гемокоагуляцию и эндотелиальную функцию (см. Табл. 95-1). Вероятно, что ФНО-α обладает разнонаправленными свойствами. Например, он индуцирует пролиферацию нейтрофилов при воспалении, но может также вызывать апоптоз нейтрофилов.[44] Кроме того, ФНО-α усиливает воспалительную реакцию за счет повышения выживаемости воспалительных клеток путем подавления Fas-опосредованного апоптоза (Рис. 95-3). Множественные роли ФНО демонстрируют ФНО-блокаторы – этанерцепт, адалимумаб и инфликсимаб, – которые используются при лечении ревматоидного артрита. Тем не менее, эти препараты повышают риск развития туберкулеза, потому что ФНО играет важную роль в иммунной защите организма против микобактерий, вызывающих это заболевание.[45]

Эндотелиальные клетки

Эндотелиальные клетки, выстилающие кровеносные сосуды, метаболически активны и играют активную роль в реакции на стресс путем синтеза целого ряда важных медиаторов, таких как оксид азота и молекулы адгезии (Рис. 95-4).

Взаимосвязь иммунитета и гемокоагуляции

Хирургический, септический и травматический стрессы вызывают лейкоцитоз, тромбоцитоз и анемию. Гранулоцитоз, связанный с операцией и инфекцией, опосредован цитокин-индуцированным выбросом гемопоэтического фактора роста гранулоцит-колониестимулирующим фактором (Г-КСФ). Г-КСФ повышает выработку нейтрофилов, моноцитов, Т-лимфоцитов по сравнению с предоперационным уровнем, по меньшей мере, в течение недели после крупных операций.[46] Тромбоцитоз индуцирован тромбопоэтином, который повышается совместно с ИЛ-6 и продуктами реакции острой фазы.[47] При острых и некоторых хронических стрессовых состояниях отмечается воспалительная анемия. Процесс эритропоэза подавлен из-за невозможности захвата железа предшественниками эритроцитов, несмотря на достаточные запасы железа в костном мозге. Это происходит на фоне как снижения секреции эритропоэтина, так и ограничения чувствительности к его действию.

Существуют многочисленные взаимодействия между системами воспаления и гемокоагуляции.[48] В послеоперационном периоде наблюдается вторичная гиперкоагуляция вследствие как повышения свертываемости крови, так и уменьшения фибринолиза. Последнее вызвано сочетанием уменьшения антитромбина, тканевого ингибитора внешнего пути (ТИВП), протеина С и одновременно увеличения тканевого фактора (ТФ), что вызывает повышенное образование тромбина и отложение фибрина. Это приводит к капиллярным тромбозам. Снижение фибринолиза обусловлено снижением ТАП (тканевой активатор плазминогена) и увеличением ИАП-1 (ингибитора активатора плазминогена-1). Цитокины, выделяемые клетками иммунной системы, являются важными посредниками; ФНО-α активирует ИАП-I, моноциты доставляют ТФ, а ИЛ-6 стимулирует ТФ. Кроме того, особенно при сепсисе, *ex vivo* реакционная способность тромбоцитов увеличена. Белки острой фазы способствуют прокоагуляционному состоянию. Концентрация фибриногена повышается, так же как и α_1-антитрипсина и α_2-макроглобулина, которые ингибируют протеин С. Повышение С4-связывающего протеина снижает свободный протеин S, тогда как С-реактивный белок (СРБ) повышает экспрессию ТФ моноцитами и нейтрофилами.[49] Гиперкоагуляция также вызывается и другими факторами, включая местное повреждение тканей (ИАП секретируется эндотелиальными клетками), и материалами, такими как мономеры метилметакрилата, и продуктами распада костного мозга. Во время выздоровления после операции (от 3 до 7 дней), повышенная свертываемость крови постепенно уменьшается. Гиперкоагуляция не вызывается контррегуляторными гормонами. Наоборот, когда смесь этих гормонов, а также ангиотензин II и вазопрессин вводили здоровым добровольцам, фибринолитическая и антикоагулянтная активности увеличивались (концентрации фибриногена, ТАП и протеина С повышались, так же как и активность тромбоцитов). Эти результаты подкрепляются антикоагулянтными эффектами адреналина, инфузия которого проводилась перед введением эндотоксина здоровым людям.[50] Региональная анестезия, особенно при операциях на нижней половине тела, вызывает гиперкоагуляцию в меньшей степени, чем общая анестезия, и меньше связана с тромбозом глубоких вен. Лапароскопическая холецистэктомия, как правило, вызывает гиперкоагуляцию в меньшей степени, чем открытая холецистэктомия, и может даже привести к гипокоагуляции путем селективного увеличения ТАП.

Прокоагулянтное состояние, в свою очередь, ускоряет воспалительный ответ. Тромбин, действуя через протеаз-активированные рецепторы, активирует цито-

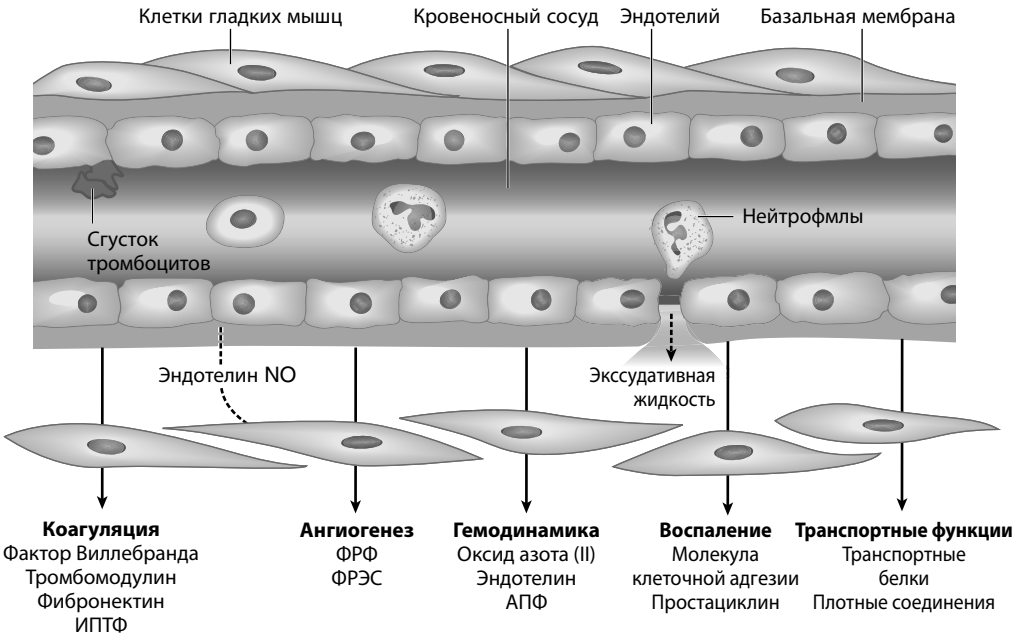


Рис. 95-4 Эндотелиальные клетки имеют много функций. Оксид азота (NO), производимый эндотелиальными клетками, расширяет кровеносные сосуды, расслабляя соседние миоциты, а эндотелин вызывает сужение сосудов. NO-система эндотелина является локальным контроллером сосудистого тонуса. Во время сепсиса воспалительные цитокины, такие как ФНО, стимулируют индуцируемую NO-синтетазу (иNOC), повышая эндотелиальный синтез NO, что приводит к вазодилатации. При сепсисе повреждение эндотелия происходит из-за повышенной экспрессии молекул адгезии, в результате чего происходят прилипание лейкоцитов и разрушение базальной мембраны. Это приводит к экссудации жидкости во внеклеточное пространство. Молекулы адгезии и селектины возвращают лейкоциты обратно в ткани. ФВ – фактор фон Виллебранда; ИПТФ – ингибитор пути тканевого фактора; ФРФ – фактор роста фибробластов; СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста; АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; ММА – молекула межклеточной адгезии; МСКА – молекула сосудистой клеточной адгезии

кины (например, ИЛ-6, ИЛ-8, моноцитарный хемотаксин протеин-1) и увеличивает экспрессию молекул адгезии. ТФ и фактор VII вместе увеличивают воспалительный ответ макрофагов и нейтрофилов, о чем свидетельствует увеличение плазменной концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8 на фоне введения рекомбинантного фактора VII здоровым людям.[51] Воспаление и тромбоз микрососудов, как полагают, являются причиной множественной органной дисфункции и, следовательно, лежат в основе использования активированного протеина С (АПС) при лечении сепсиса. АПС одобрен для лечения сепсиса, в то время как испытания ТИВП и антитромбина III были безуспешными.

Прим. перев.: в современных международных рекомендациях по лечению тяжелого сепсиса и септического шока рекомбинантный активированный человеческий протеин С исключен из рекомендательного протокола.

Голодание и недостаточность питания

Голодание приводит к приспособительным реакциям, которые позволяют организму продолжать функционировать, несмотря на недостаток поступления питательных веществ.[52] Спустя 24-48 *ч* после прекращения поступления питательных веществ запасы гликогена начинают расщепляться (гликогенолиз), чтобы обеспечить ткани глюкозой. Глюкоза является жизненно важной для мозга, эритроцитов, кожи и мозгового вещества почек. Гликогенолиз опосредован повышенным соотношением глюкагон/инсулин (повышение глюкагона и снижение инсулина), что также способствует эндогенной продукции глюкозы (глюконеогенез). Дополнительно, при увеличении глюкагона и уменьшении инсулина, чтобы избежать гипогликемии, происходит небольшое увеличение секреции катехоламинов и кортизола.[53] Увеличение катехоламин-индуцированной β-адренергической стимуляции ускоряет липолиз, поэтому запасы триглицеридов в жировой ткани расщепляются до свободных жирных кислот (СЖК) и глицерина. Некоторые из СЖК подвергаются печеночному преобразованию в кетоны (β-гидроксибутират и ацетоацетат), которые затем используются в качестве источника энергии. Когда гликоген истощается, глюкоза усиленно синтезируется путем глюконеогенеза, который обеспечивает более чем 90% глюкозы после 42 *ч* голодания.[54] Субстратами для глюконеогенеза являются глицерин, который освобождается при липолизе и лактат, являющийся продуктом гликолиза.

Если голодание продолжается длительно, скелетные и гладкомышечные ткани подвергаются протеолизу до аминокислот. Аминокислоты – аланин и глутамин – транспортируются в основном в печень, но некоторые из них также и в почки, для использования в качестве субстратов для глюконеогенеза. Такой распад мышц приводит к отрицательному азотистому балансу (катаболизм). Когда голодание продолжается длительно, организм адаптируется за счет снижения скорости глюконеогенеза и распада мышц, что, наряду с уменьшением свободного T_3 и катехоламинов, снижает расход энергии. Подобное снижение распада мышечного белка сопровождается уменьшением потерь азота, так что баланс азота становится отрицательным в меньшей степени. Уменьшение глюконеогенеза возможно в связи с тем, что мозг адаптируется к использованию кетонов для покрытия части необходимой ему энергии.[55] В это время значительное количество АТФ вырабатывается из жирных кислот, образованных в ходе липолиза.

Длительное голодание приводит к потерям как жировой, так и тощей (мышечной) массы тела. Выраженная слабость и утомляемость развиваются вследствие протеолиза и снижения синтеза мышечного белка. Задержка натрия и воды также имеют место. Длительное голодание снижает иммунную функцию и приводит к увеличению адгезии грамотрицательных бактерий в носоглотке и легочных эндотелиальных клетках. Такая бактериальная адгезия, наряду со слабостью дыхательных мышц и иммунной системы, делает пациентов восприимчивыми к пневмонии, которая является ведущей причиной смерти у длительно голодающих или тяжело истощенных пациентов.

Питание

Питание включает ряд этапов, таких как пищеварение, всасывание и усвоение принятой пищи. Гормоны желудочно-кишечного тракта стимулируют выработку в организме таких гормонов, как инсулин.[56] Потребленные углеводы превращаются в глюкозу и стимулируют секрецию инсулина. Глюкоза, в которой нет непосредственной энергетической необходимости, запасается в виде гликогена или превращается в жир (липогенез). Усвоенные протеины перевариваются и расщепляются на аминокислоты, используемые для синтеза белка, и служат в качестве предшественников нейромедиаторов и других веществ. Жиры сохраняются и используются для производства энергии или в качестве предшественников простагландинов и других веществ. Прием пищи увеличивает скорость метаболизма (индуцированный диетой термогенез или термогенный эффект пищи) и способствует расходам от 10 до 15% от общей суточной энергии.[57] Прием белка увеличивает скорость метаболизма больше, чем эквивалентное по энергии количество углеводов или жиров.[58] Повышенный расход энергии после приема пищи продолжается в течение 3-4 *ч*.

Метаболический ответ на операцию и травму

Метаболические реакции на операционный и травматический стрессы сильно отличаются от ответа на голодание. В отличие от адаптивных реакций, направленных на сохранение массы тела, которые происходят во время голодания, ответ на стресс был назван «аутоканнибализмом».[59] Такая ситуация обусловлена потерей жира и мышечной массы, вызванных катаболическим состоянием с протеолизом, глюконеогенезом, липолизом, гиперметаболизмом и резистентностью к инсулину. Аутоканнибализм не уменьшается экзогенно вводимыми нутриентами*.

Интенсивность и продолжительность метаболического ответа на операцию или травму зависят от тяжести травмы, длительности операции, объема кровопотери и выраженности послеоперационной боли. Меньшая травматичность при лапароскопической хирургии, по сравнению с открытой операцией, приводит к снижению концентраций ИЛ-1, ИЛ-6, а также острофазового агента СРБ.[60] Наибольшая метаболическая реакция наблюдается после обширных (> 40% площади поверхности тела) ожогов со скоростью метаболизма в два раза выше нормальной и катаболизмом, который длится в течение многих месяцев, приводя к иммуносупрессии, рецидивирующим инфекциям и плохому заживлению ран.[21]

Метаболизм углеводов

Хирургическое вмешательство и травма увеличивают секрецию контррегуляторных (по отношению к инсулину) гормонов – кортизола, катехоламинов и глюкагона,[61] приводя к повышенной эндогенной продукции глюкозы на фоне ускоренного печеночного глюконеогенеза (Рис. 95-5). Увеличение продукции глюкозы в сочетании с резистентностью периферических тканей к инсулину приводит к снижению ее утилизации и гипергликемии. Концентрация инсулина в сыворотке является нормальной или повышенной, но недостаточной для предотвращения гипергликемии и кетоза. Гипергликемия, как полагают, обеспечивает готовый запас глюкозы преимущественно для клеток, активно поглощающих глюкозу, таких как клетки воспаленных ран и иммунной системы.

Инсулинорезистентность – это нарушение усвоения глюкозы при наличии нормального или повышенного содержания инсулина в сыворотке крови.[62] Резистентность к инсулину отмечается в периферических тканях, вызывая на 50-70% снижение чувствительности к инсулину, по сравнению со здоровыми людьми, вероятно, из-за пострецепторных дефектов, которые препятствуют захвату глюкозы клетками.[62] Этот дефект может быть вызван нарушением деятельности внутриклеточного транспорта глюкозы или периферической утилизации глюкозы, а именно снижением активности гликоген-синтетазы мышц.[63] У оперированных пациентов величина резистентности к инсулину пропорциональна травматичности операции. Инсулинорезистентность, которая имеет место после плановой холецистэктомии, как лапароскопической, так и открытой, сохраняется в течение 5 *сут.* У пациентов в ОРИТ выраженность инсулинорезистентности была связана с тяжестью заболевания, индексом массы тела и степенью гиперметаболизма.[62]

У пациентов со стрессом общее количество окисленной глюкозы (особенно с учетом общего гиперметаболизма) может быть уменьшено, несмотря на сохраненные пути окисления глюкозы, поскольку скорость поглощения глюкозы клетками ограничена резистентностью к инсулину. Возрастающий ответ на повышение концентрации инсулина сохраняется, но способность снижать уровень глюкозы в крови с его помощью заметно уменьшена. Несмотря на резистентность к инсулину, поглощение глюкозы на периферии часто остается нормальным или слегка повышенным, вследствие увеличения инсулин-независимого поглощения глюкозы, и большое количество ее (в связи с гипергликемией) утилизируется независимым от инсулина путем. Тем не менее, с учетом концентрации глюкозы в крови и гиперметаболизма ее поглощение остается низким.

Глюкоза может быть окислена с образованием АТФ, воды и CO_2; преобразована в запасы гликогена в печени и мышцах или переработана в жир. Последний процесс называется липогенезом и происходит как в печени, так и в жировой ткани, хотя последняя является основным

* В действительности, вводимые в организм с питанием нутриенты используются в качестве источников энергии, уменьшая тем самым катаболизм собственных тканей организма (особенно мышечной) и, тем самым, уменьшая и аутоканнибализм *(Прим. ред. пер.)*

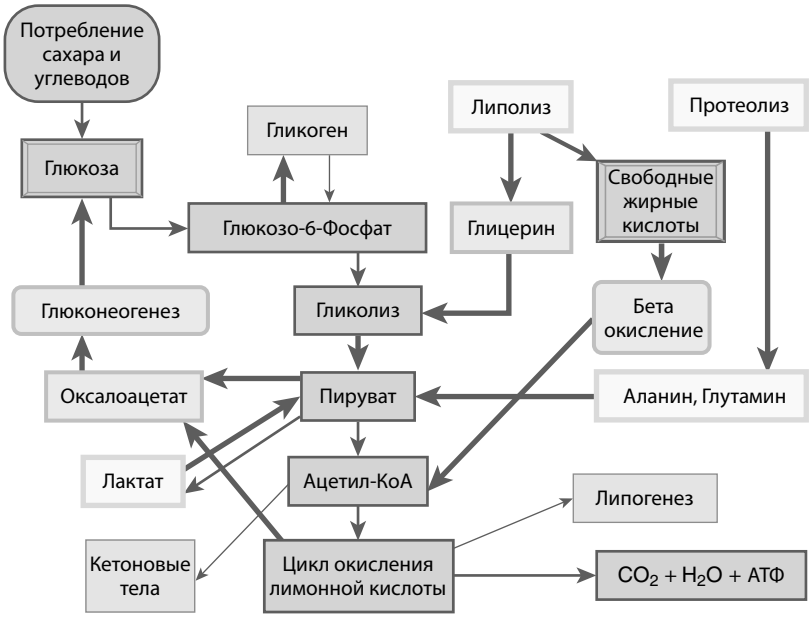


Рис. 95-5 Метаболическая среда во время стресса. Скорость эндогенной продукции глюкозы (глюконеогенез) значительно увеличивается. Глицерин (как результат липолиза), аланин (вследствие протеолиза) и лактат (из раны) являются субстратами. Вследствие резистентности к инсулину меньше глюкозы используется для производства энергии (АТФ), и, таким образом, β-окисление жирных кислот становится основным путем производства энергии. Экзогенные поступления глюкозы не уменьшают скорости глюконеогенеза. Продукция кетонов значительно не увеличивается при наличии нормальных или повышенных концентраций инсулина Ацетил–CoA – ацетил-коэнзим А; АТФ – аденозинтрифосфат

местом для образования жира. В нормальных условиях поступление углеводов препятствует окислению жиров, повышает окисление глюкозы, а также способствует накоплению жира. В количественном отношении липогенез неважен для организма человека, так как его скорость не превышает скорости окисления липидов. Все же, когда потребление углеводов превышает общий расход энергии, липогенез становится более важным путем, и дыхательный коэффициент (ДК) может превышать 1,0, что указывает на липогенез (см. Табл. 95-2). Тяжело больные пациенты, которым внутривенно вводили глюкозу в дозе 4 *мг/кг/мин* в составе полного парентерального питания (ППП) на основе глюкозы, демонстрировали некоторое увеличение печеночного липогенеза de novo, несмотря на достижение ДК только 0,9.[64] Это происходит, даже если липогенетическая способность, казалось бы, должна быть снижена из-за хирургического или септического стресса. Торможение липогенеза возможно на фоне ФНО, который, в числе прочего, может индуцировать апоптоз преадипоцитов и адипоцитов. ИЛ-1β также может ингибировать липогенез в адипоцитах человека.

Метаболизм жиров

Различные стрессовые ситуации (например, травма, сепсис и застойная сердечная недостаточность) приводят к нарушению липидного обмена. Значительное ускорение липолиза вызывает β_2-адренергическая стимуляция.[65] Стимуляция β_2-рецепторов увеличивает концентрацию цАМФ, который, в свою очередь, стимулирует активность гормон-чувствительной липазы (Рис. 95-6). Липолитический ответ на стимуляцию β_2-рецепторов больше выражена у худых, чем у тучных субъектов; β_3-адренергические рецепторы также, похоже, играют определенную роль в липолизе. Повышенные концентрации глюкагона, ФНО-α, ИЛ-1, интерферона-α и интерферона-γ, вероятно, играют определенную роль в стимулировании липолиза. Инсулинорезистентность также способствует липолизу, так как антилиполитические эффекты инсулина ослабляются.[62] Существуют и местные (регионарные) различия в скорости липолитических реакций, так висцеральные жировые клетки обладают наибольшей скоростью в связи с повышением активно-

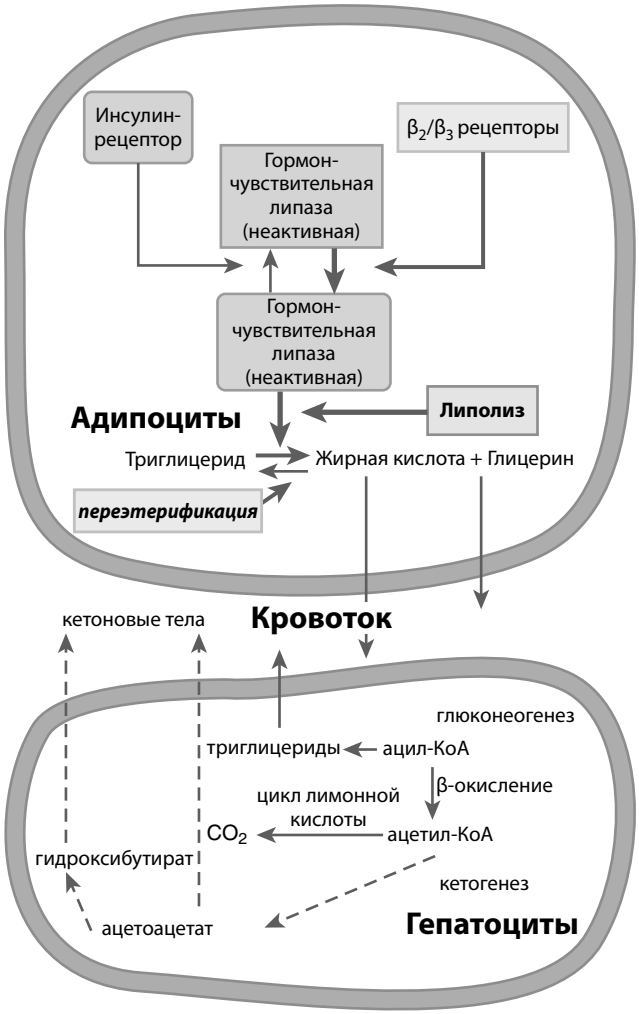


Рис. 95-6 Липидный обмен во время стресса. Катехоламины стимулируют β_2 и β_3-рецепторы, активируют гормоно-чувствительную липазу, что приводит к липолизу. Свободные жирные кислоты транспортируются в печень, где происходит их β-окисление и они являются основным источником энергии во время стресса (пальмитоила-КоА дает 130 АТФ). Глицерин, освобожденный в результате липолиза, является субстратом для глюконеогенеза и преобразуется в глюкозу. Поскольку концентрации инсулина повышены, продукция кетонов не увеличивается. Липолиз и переэстерификация увеличены, что приводит к футильному циклу

сти β_2- и β_3-рецепторов и снижением активности α_2-адренорецепторов. Подкожный жир имеет наименьшую липолитическую активность из-за большей активности инсулиновых рецепторов и α_2-адренорецепторов. ДК у пациентов с травмой всегда ниже, чем у здоровых людей, при одинаковом уровне потребления, что свидетельствует об увеличении окисления жиров (Табл. 95-2). Введение глюкозы в количествах, которые приводят к синтезу жира у здоровых людей, не в состоянии подавить окисление липидов у пациентов с травмой и сепсисом, что приводит к отрицательному жировому балансу. Плазменные концентрации свободных жирных кислот остаются высокими, поскольку скорость липолиза превышает скорость окисления жиров.

Быстро освобождающийся глицерин и скорость обмена свободных жирных кислот отражают ускоренный липолиз, наблюдаемый во время стресса. Усиление липолиза увеличивает системную доставку циркулирующих свободных жирных кислот (СЖК). Тем не менее, скорость обмена выше, чем ожидаемая, с учетом увеличения в плазме концентрации этих субстратов. Это означает, что существует как увеличение переэстерификации свободных жирных кислот в триглицериды (ТГ), так и повышение липолиза ТГ в СЖК. Это повышение активности субстратного цикла ТГ–СЖК/глицерин считается одной из причин гиперметаболизма, наблюдаемого при стрессе (Рис. 95-7). Блокада α-адренергических рецепторов пропранололом уменьшает окисление липидов и скорость обмена в покое у пациентов с ожогами. Инфузии глюкозы

Рис. 95-7 Два субстратных цикла, которые способствуют гиперметаболизму при реакции на стресс. Субстратный цикл представляет собой серию противоположных реакций, катализируемых различными ферментами, действующими одновременно, причем, по меньшей мере, одна из реакций обусловлена гидролизом аденозинтрифосфата (АТФ), таким образом, образуя тепло. Цикл липидного обмена включает липолиз, в то время как цикл метаболизма глюкозы – глюконеогенез. ~ Р – высокоэнергетическая фосфатная связь, как правило, от АТФ

приводят к дальнейшему увеличению липолиза при абдоминальных операциях, поскольку они повышают активность симпатической нервной системы.

В стрессовом состоянии относительная доля окисления жиров в расходах энергии покоя увеличивается, а доля окисления глюкозы уменьшается. СЖК, освобожденные в результате липолиза, подвергаются β-окислению, которое у пациентов в стрессовом состоянии является основным путем образования АТФ (см. Рис. 95-5 и 95-6). Эта ситуация отражается в наблюдениях, сделанных после резекции пищевода, когда происходило постепенное снижение окисления жиров и увеличение доли окисления глюкозы с целью производства энергии, как только пациенты выздоравливали.

Метаболизм белков

Одним из характерных признаков метаболического ответа на травму и сепсис является катаболизм (отрицательный баланс азота). Катаболизм вызван ускоренным протеолизом скелетных мышц, который поставляет субстраты для ускоренного глюконеогенеза в печени (см. Рис. 95-5). Соматостатин, снижающий скорость глюконеогенеза в печени, не уменьшает скорость расщепления белка на периферии, что свидетельствует о том, что ускоренный темп продукции глюкозы в печени не связан с повышенным уровнем периферического распада белка. Потери азота пропорциональны степени стресса и уменьшаются, когда пациент выздоравливает. После тяжелых ожогов распад белков и последующий выход аминокислот из мышц увеличивается почти в два раза. Как полагают, повышенный распад белка изменяется лишь частично под действием гормонов стресса, в частности кортизола. Вместо этого другие медиаторы, такие как TNF-α, ИЛ-1, ИЛ-6 и интерферон-γ, опосредуют катаболическую активность. Этот баланс между катаболическими медиаторами и анаболическими гормонами, такими как инсулин и инсулин-подобный фактор роста, и определяет выраженность катаболизма. Несколько метаболических путей ответственны за протеолиз скелетных мышц, в частности, лизосомальный Ca^{2+}-активированный, АТФ-убиквитин-зависимый протеолитический путь.[66] Печень также способствует катаболизму, увеличивая клиренс α-аминоазота (мочевины). После операции скорость этого процесса удваивается. Блокада секреции глюкагона и кортизола с помощью комбинации этомидата, соматостатина и грудной эпидуральной анестезии снижает этот клиренс, что свидетельствует о роли глюкагона и, возможно, кортизола, а также и афферентных нервных рефлексов, в этом процессе.

Существуют противоречивые данные относительно скорости синтеза белка в скелетных мышцах во время стресса. Некоторые исследования показывают уменьшение (например, снижение на 31% через 24 *ч* после открытой холецистэктомии) синтеза белка в скелетных мышцах при инфузии физиологического раствора или использовании ППП. Биопсии печени, выполненные во время операции, продемонстрировали снижение печеночного синтеза белка в печени через 20 *мин* с начала вмешательства, который в дальнейшем еще уменьшался по мере продолжения операции.[67] Ткани с быстро обновляющимися клетками, такими как энтероциты, иммунные клетки и кератиноциты, также демонстрируют пониженный синтез белка. Другие исследователи утверждают, что общий

отрицательный баланс азота обусловлен ускоренными темпами распада белка, который больше, чем скорость его также повышенного синтеза. Кроме того, нарушения белкового обмена являются очень серьезными, поскольку назначение ППП после открытой холецистэктомии не предотвращает снижения синтеза белка мышц в течение 24 *ч* после операции.

Негативное влияние длительного постельного режима в дальнейшем после травмы и операции, вносит вклад в нарушения белкового обмена, вызванные гормонами стресса и цитокинами. У здоровых добровольцев 28-дневный постельный режим привел к потере 0,4 *кг* мышечной массы нижних конечностей и сокращению на 23% силы их разгибания.[68] Когда таким длительно лежащим добровольцам вводили гидрокортизон в дозах, эквивалентных уровню кортизола, вырабатывающемуся при болезни или травме, отмечали в 3 раза большую потерю массы мышц нижних конечностей (1,4 *кг*), которые составляли 6% потери мышечной массы нижних конечностей и потери 4-х *кг* тощей массы всего тела. Также отмечали снижение силы разгибания нижних конечностей на 28%. Скорость синтеза мышечного белка была снижена, в то время как разрушение мышечного белка оставалось неизменным по сравнению с таковым до назначения постельного режима.[69] В отличие от этого, у пациентов с закрытой травмой потери тощей массы тела составили более 6,4 *кг* вследствие увеличенного протеолиза в дополнение к снижению синтеза белка.[70] Длительный постельный режим способствует потере массы мышц и мышечной слабости у пациентов, подвергающихся стрессу. Ранняя мобилизация и физические упражнения, таким образом, являются важным аспектом лечения.

При стрессе отмечается повышенный синтез в печени острофазовых белков, таких как фибриноген, гаптоглобин, комплемент, иммуноглобулины, сывороточной амилоид А и СРБ. Образование белков острой фазы стимулируется повышенной концентрацией эндогенных кортикостероидов (которые сами по себе не инициируют реакции) совместно с ИЛ-1β, ФНО-α и ИФН-γ. Эти цитокины индуцируют секрецию ИЛ-6 печеночными клетками Купфера, которые также инициируют и стимулируют продукцию белков острой фазы.[60] Одновременно ИЛ-6 и кортикостероиды по механизму отрицательной обратной связи подавляют выработку ИЛ-1β и TNF-α мононуклеарными фагоцитами. Бактериальные инфекции, как правило, вызывают ответную реакцию белков острой фазы сильнее, чем вирусные инфекции. Увеличение острофазовых белков способствует возрастанию способности побороть инфекцию, стимулированию процесса заживления ран, а также улучшению гемостаза. Увеличение фибриногена способствует гемостазу, а также увеличению вязкости плазмы крови. Последнее является причиной снижения скорости оседания эритроцитов, которая используется в качестве неспецифического диагностического теста активности заболевания. СРБ часто используется как мера острофазового ответа и степени стресса из-за значительного увеличения концентрации (например, на вторые сутки после имплантации тазобедренного сустава его концентрация увеличивается с < 6 до > 200 *мг/л*).[42] Он также часто используется в качестве маркера нерезко выраженного воспаления при ожирении и сердечных заболеваниях вследствие его проатеросклеротического эффекта.

Одновременно с увеличением синтеза белков острой фазы происходит снижение синтеза связывающих белков, таких как альбумин, транстиретин (преальбумин), ретинол-связывающий белок и трансферрин. Такое снижение синтеза и концентрации в плазме связывающих белков повышает уровень и биодоступность в ней свободных гормонов и электролитов. Как обсуждалось ранее, уменьшение концентрации в плазме кортизол-связывающего глобулина и альбумина увеличивает концентрацию свободного кортизола. Концентрация альбумина (период полураспада 21 день) уменьшается из-за снижения синтеза, перераспределения в увеличенном объеме внеклеточной жидкости и, частично, повышения скорости катаболизма. Таким образом, краткосрочная динамика концентрации альбумина не отражает изменения его синтеза. Для оценки состояния питания необходимо исследовать белок с коротким периодом полураспада (например, транстиретин). Но и это также имеет свои ограничения, так его концентрация уменьшается при печеночной недостаточности и увеличивается – при почечной*.

Расход энергии

Для метаболизма необходимы источники энергии, такие как глюкоза и жирные кислоты, из которых образуются энергосодержащие соединения (например, АТФ), которые используются во многих энергоемких функциях организма. Одной из главных функций пищеварения является восполнение этих запасов энергии. Количество энергии непосредственно определяется в выделяемой энергии в виде тепла (прямая калориметрия) и косвенно – по количеству потребляемого O_2, выделенного CO_2 и азота мочевины мочи из организма (непрямая калориметрия). Определение суточного расхода энергии (ОРЭ) представлено в Табл. 95-2. Ежедневное потребление калорий должно быть достаточным для удовлетворения суточных расходов энергии. Потребление выше ОРЭ приводит к отложению жира и увеличению массы тела, в то время как длительное поступление калорий меньше ОРЭ приводит к потере массы тела.

У пациентов при стрессе метаболизм изменяется, увеличивается расход энергии покоя (РЭП). Большинство исследований у пациентов со спонтанным дыханием после операций, травм, при ожогах и сепсисе показывали, что их РЭП выше предполагаемого расхода энергии покоя (пРЭП), рассчитанного с помощью уравнения Харриса–Бенедикта (см. Табл. 95-2). В отличие от этого, при голоде или неполном голодании уменьшение расхода энергии является частью адаптивного ответа.

Исследования, проведенные у хирургических больных со спонтанным дыханием, показали, что измеренный (с помощью непрямой калориметрии) РЭП был выше, чем пРЭП. Превышение РЭП колебалось от 10 до 20% после плановых операций и от 20 до 40% при сепсисе (хотя значения выше на 80% были зарегистрированы при сепсисе). Пациенты с переломами длинных трубчатых костей, как правило, имеют более высокое отношение РЭП/пРЭП, чем пациенты с аналогичной тяжестью травмы, но без переломов. Пик РЭП приходится примерно

* Тем не менее, общий уровень альбумина в сыворотке крови должен всегда определяться для оценки состояния питания пациента. Он не только характеризует белковосинтетическую функцию печени, но и в целом состояние висцерального пула белка в организме. При снижении общего уровня альбумина крови ниже 35 *г/л* диагностируется недостаточность питания по типу квашиоркора. Для мониторинга питания могут быть использованы другие, короткоживущие белки – преальбумин, транстиретин, трансферрин *(Прим. ред. пер.)*

Табл. 95-2 Расход энергии и энергетические потребности

Расход энергии

Основной обмен (ОО), также называемый скоростью базисного метаболизма (СБМ) – расход энергии после 12-*часового* голодания, измеренный при обычной температуре окружающей среды (25°C)

Термогенный эффект пищи, также называемый специфическим динамическим действием – расход энергии после приема пищи. После еды расходы энергии могут увеличиться на 5-10%

Расход энергии покоя (РЭП) – расход энергии во время отдыха в положении лежа на спине с открытыми глазами. Включает термогенный эффект пищи, если исследование проводится в течение нескольких часов после еды или на фоне непрерывного вливания питательных веществ, например, во время ППП. Примерно на 10% больше, чем ОО

Расход энергии во сне (РЭС) – расход энергии во время сна, он, как правило, на 10-15% ниже, чем РЭП

Расходы энергии активности (РЭА) – энергия, затрачиваемая во время физической активности. Во время максимального напряжения может быть в 6-10 раз выше, чем ОО

Температура окружающей среды – расход энергии увеличивается, когда согретого пациента помещают в холодную окружающую среду. Повышение температуры происходит за счет дрожания и повышенного метаболизма бурого жира (новорожденные)

Лихорадка – повышает скорость метаболизма на 10% на 1°C (или на 7% на каждый 1°F)

Общий расход энергии (ОРЭ) – общая энергия, затраченная в течение 24 *ч*: сумма затрат энергии в периоды сна, покоя и активности

Расчет расхода энергии покоя (уравнение Harris–Benedict)

Мужчины: ОО (*ккал/день*) = 66 + (13,7 × МТ) + (5 × Р) – (6,8 × В)

Женщины: ОО (*ккал/день*) = 655 + (9,6 × МТ) + (1,7 × Р) – (4,7 × В)

РЭП = ОО × фактор стресса

ОРЭ = РЭП × фактор активности

ОО – расчет основного обмена; МТ – масса тела *(кг)*; Р – рост *(см)*; В – возраст (лет); РЭП – расчет расхода энергии покоя; ОРЭ – расчет общего расхода энергии

Факторы стресса

Пациенты при спонтанном дыхании, без седации:

- Большие операции: 15-25%
- Инфекция: 20%
- Перелом длинных трубчатых костей: 20-35%
- Недостаточность питания: вычесть 10-15%
- Ожоги: до 120% в зависимости от степени
- Сепсис: 30-55%
- Большие травмы: 20-35%
- ХОБЛ: 10-15%
- Пациенты на искусственной вентиляции легких, седатированые: вычесть 10-15%

Факторы активности

Пациенты на искусственной вентиляции легких, седатированые: 0-5%

Пациенты в условиях постельного режима, спонтанного дыхания, без седации: 10-15%

Сидя в кресле: 15-20%

Амбулаторные пациенты: 20-25%

Измерение расходов энергии

Непрямая калориметрия включает в себя измерение потребления кислорода (VO_2) и продукции углекислого газа (VCO_2). Метод газообмена используется для измерения VO_2 и VCO_2, тогда как метод Fick может быть использован только для измерения VO_2.

Уравнение Weir: РЭ (*ккал/день*) = 1,44 (3,9 × VO_2) + (1,1 × VCO_2)

Измерения показывают расход энергии покоя (РЭП). Для определения общих расходов энергии (ОРЭ): РЭП • фактор активности.

Непрерывные измерения, сделанные в течение 24 *ч*, характеризуют ОРЭ

Измерение баланса азота

N баланс = [N поступление] – [N выведение]: отрицательный баланс – катаболизм; положительный баланс – анаболизм.

Где [N поступление] = поступление всего белка/аминокислот в течение 24 *ч* энтеральным или парентеральным путем

[N выведение] = [АММ + 4 + ДП]

АММ – азота мочевины в суточной моче; 4 *г* – средняя величина потерь с калом и через кожу; ДП – дополнительные потери белка, например, через дренажи (например, гной)

6,25 *г* белка/аминокислот = 1 *г* азота

Суточная потребность в энергии	На основании измеренного или рассчитанного основного обмена	С учетом массы тела
Пациенты на искусственной вентиляции легких, седатированные	1,0-1,2 × РЭП	20-24 *ккал/кг*
Пациенты на искусственной вентиляции легких, неседатированные	1,2 × РЭП	22-24 *ккал/кг*
Пациенты в критическом состоянии на самостоятельном дыхании	1,2-1,3 × РЭП	24-26 *ккал/кг*
Пациенты на спонтанном дыхании, палатный режим (поддержание)	1,3 × РЭП	24-26 *ккал/кг*
Пациенты на спонтанном дыхании (насыщение)	1,5-1,7 × РЭП	25-30 *ккал/кг*

Чтобы прибавить 1 *фунт* (0,45 *кг*) массы тела, необходимо превышение над ОРЭ примерно на 3500 *ккал*

Дыхательные коэффициенты	Энергия (*ккал/г*)	Дыхательный коэффициент (ДК)*
Углеводы	4,0	1,00
Декстроза (моногидрат глюкозы)	3,4	1,00
Жиры	9,0	0,70
Белки	4,0	0,80
Этанол	7,0	0,67
Липогенез		8,00

ДК – соотношение продукции CO_2 и потребления O_2 в покое

* Общий ДК организма зависит от относительного поступления углеводов, жиров, скорости окисления белков и липогенеза. Например, у пациента, который получал инфузию 5% раствора декстрозы со скоростью100 *мл/ч* (440 *ккал/день*) в течение 4 дней, общий ДК колебался от 0,77 до 0,80, что свидетельствует о преобладании окисления жиров и белков в качестве источника энергии. Общий ДК выше 1,0 указывает на чистый липогенез. У людей показатель ДК выше 1,2-1,3 не наблюдался даже при введении большого количества углеводов

на третий день после операции, а гиперметаболизм может длиться от 3 до 4 недель у тяжело травмированных пациентов и еще дольше – у ожоговых пациентов. Пациенты с ожогами могут иметь очень большой гиперметаболизм (с РЭП на 120% больше, чем пРЭП), степень их гиперметаболизма пропорциональна распространенности и тяжести ожогов. У пациентов пожилого возраста (>60 лет) гиперметаболический ответ менее выражен.[71]

Больные после операций и травм, находящиеся на искусственной вентиляции легких, имеют более низкий прирост РЭП, чем спонтанно дышащие больные, так как они получают седативные препараты и/или миорелаксанты, которые снижают РЭП на целых 20%.[72] У таких пациентов измеренный РЭП часто в пределах ± 10-16% от пРЭП.[73] Другой причиной такого отсутствия гиперметаболизма является то, что у них отсутствуют или минимальны затраты энергии на дыхание при аппаратной механической вентиляции. Как только они начинают дышать самостоятельно, РЭП повышается из-за увеличения работы по дыханию и снижения седации. В дальнейшем во время отлучения от ИВЛ расход энергии возрастает, так как пациенты в большей степени сами поддерживают свое дыхание, седация остановлена и появляется тревога.[74] При этом важно отметить, что тяжелобольные в ОРИТ задерживают много вводимой жидкости («третье пространство»), которая увеличивает их массу тела на 10-12%. Так как отечная жидкость метаболически не активна, используя фактическую, а не прежнюю, до травмы, массу тела в уравнении Харриса–Бенедикта можно переоценить пРЭП и, таким образом, недооценить степень гиперметаболизма.[75]

Причины гиперметаболизма во время стресса многообразны. Лихорадка приводит к увеличению расхода энергии на 11% при повышении температуры тела на каждый градус по Цельсию. Кроме того, скорость обмена веществ повышается вследствие увеличения энергоемких процессов, таких как глюконеогенез и образование мочевины. Катехоламины, вводимые здоровым людям, повышают скорость метаболизма. Этот прирост еще выше, когда кортизол, глюкагон и катехоламины вводятся вместе. Резко выраженный гиперметаболизм при черепно-мозговой травме связан в основном с активацией симпатической нервной системы. Это также происходит и при других видах внутричерепной патологии. Например, не менее 5 дней после субарахноидального кровоизлияния РЭП был на 18% выше пРЭП. Увеличенный расход энергии также связывают с повышенным окислением и синтезом белков. Тем не менее, это не всегда может быть так, поскольку после плановых операций имеет место незначительное изменение расхода энергии, несмотря на увеличенный белковый обмен. Другим процессом, способствующим гиперметаболизму, является «бесполезный» (холостой) цикл (см. Рис. 95-7). Снижение скорости липолиза и переэстерификация в этом цикле с помощью β-адреноблокаторов уменьшает РЭП у детей с ожогами. Физиологическое обоснование «холостого» цикла состоит в том, что он предоставляет пациентам большую гибкость, чтобы быстро адаптироваться к изменениям в потребностях энергетических субстратов.

Экологические факторы могут также влиять на расход энергии. Как было показано, повышенная температура (и влажность) окружающей среды уменьшает РЭП у пациентов с ожогами, сокращая потери при испарении, что, в свою очередь, уменьшает необходимость в получении энергии для поддержания температуры тела.[76]

Метаболические реакции при сепсисе

В отличие от плановой хирургии, когда кратковременный операционный стресс сменяется периодом восстановления, сепсис характеризуется постоянным стрессовым состоянием с системными эффектами, которые могут приводить к дисфункции многие органы и системы. Основной метаболический ответ, наблюдаемый при сепсисе, аналогичен ответу организма после крупных операций, ожогов и травм, а также при серьезных несептических заболеваниях, таких как панкреатит и тяжелые гемотрансфузионные реакции (например, ослабление ингибирующих эффектов инсулина на липолиз и глюконеогенез).[77] Однако сепсис, кроме того, характеризуется присутствием бактерий и бактериальных компонентов, которые инициируют и поддерживают дополнительные метаболические, воспалительные, иммунологические и коагуляционные реакции.[78] Это демонстрируется большим количеством комплемента и коагуляционных белков, обнаруженных в протеомном профиле плазмы септических больных, в отличие от неинфицированных пациентов с тяжелой травмой.[79] Такие биохимические различия важны, потому что они могут служить в качестве биомаркеров для раннего выявления активного воспаления и для дифференцирования между сепсисом (септическим шоком) и синдромом системного воспалительного ответа (Табл. 95-3).

Toll-подобные рецепторы, как часть врожденной иммунной защиты организма, распознают алармины либо как патоген-связанные молекулярные частицы (ПСМЧ), которые являются продуктами бактерий, вирусов, грибов и простейших, либо как внутриклеточные белки (связанные с повреждением молекулярные частицы [СПМЧ]), выделяемые поврежденными клетками.[80] Стимуляция Toll-подобных рецепторов (группа рецепторов распознавания образов) активирует фактор транскрипции NF-$_k$B и JNK (с-*Jun* N-концевой киназой) в иммунных клетках, которые инициируют транскрипцию генов, кодирующих провоспалительные цитокины.

Интересно, что мыши с дефицитом Toll-подобных рецепторов все же умирают от сепсиса, указывая тем самым, что в развитии сепсиса возможны различные пути. Тип инфекции влияет на характер воспалительной реакции. Эндотоксины (липополисахариды) грамотрицательных бактерий индуцируют выработку ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-6, в то время как экзотоксин грамположительных микроорганизмов повышает ИЛ-8 намного больше, чем ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-6.[81] Кроме того, при септическом шоке вырабатываются цитокины иного профиля, чем при тяжелом сепсисе.[82] Вирусные инфекции продуцируют профили, отличные от производимых бактериями.

Критические состояния связаны с кортикостероидной недостаточностью, т.е. недостаточной активностью кортикостероидов сыворотки при тяжелых заболеваниях, что, как сообщается, наблюдается достаточно часто у пациентов с сепсисом.[83] Концентрация кортизола может быть выше нормальных значений и может увеличиваться либо нет в ответ на дополнительную стимуляцию АКТГ. Annane и соавт.[84], используя метирапоновый тест, обнаружили такие изменения в 60% случаев тяжелого сепсиса и септического шока. Клинические проявления этого обычно снижаются в ответ на инфузионную и вазопрессорную терапию. Это же обычно связывают и с высокой летальностью.[85] Относительная надпочечниковая недостаточность является острой и купируется самостоятельно, благодаря разрешению острого заболевания. Этиология этого состояния неизвестна, но может быть связана со снижением секреции АКТГ или кортизола или пониженной чувствительностью органов-мишеней к глюкокортикоидам.[83] Таким образом, задача состоит в том, чтобы легко и быстро идентифицировать пациентов с этой проблемой и определить, сможет ли восстановление уровня глюкокортикоидов улучшить исход.[83] В многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании 251 пациенту с септическим шоком вводили внутривенно 50 *мг* гидрокортизона каждые 6 *ч* в течение 5 дней, затем постепенно снижая за 5 дней, а 248 пациентов получали плацебо. Не было получено никаких различий в летальности ни в одной из групп между теми, кто отвечал, и теми, кто не отвечал на стимуляцию АКТГ. Хотя гидрокортизон купировал шок быстрее, чем плацебо, его введение было связано с большим количеством суперинфекций.[83a] Таким образом, введение гидрокортизона не улучшало выживаемость больных.

Табл. 95-3 Критерии синдрома системного воспалительного ответа и сепсиса

Синдром системного воспалительного ответа (ССВО)

Два или более из нижеперечисленных критериев:

1. Температура тела > 38°C или < 36°C
2. Частота сердечных сокращений > 90 *уд/мин*
3. Частота дыхания > 20 в 1 *мин* или $PaCO_2$ крови < 32 *мм рт. ст.*
4. Лейкоциты > 12.000 *мм*^{3} или < 4000 *мм*^{3} или > 10% незрелых форм

Сепсис

ССВО плюс подтвержденный очаг инфекции (документально подтвержденный положительными посевами микроорганизмов из этого очага). Посевы крови не обязательно должны быть положительными. Хотя ССВО, сепсис и септический шок часто связаны с бактериальной инфекцией, бактериемии может и не быть

Тяжелый сепсис

Сепсис в сочетании с дисфункцией органов, гипоперфузионными нарушениями или гипотензией. Гипоперфузионные нарушения включают, но не ограничиваются ими:

- Лактат-ацидоз
- Олигурию
- Острые нарушения психического состояния

Септический шок

Гипотензия, обусловленная сепсисом, несмотря на инфузионную терапию и гипоперфузионные нарушения

Модуляция стрессовой реакции

Хотя стрессовая реакция развивалась как механизм для помощи организму в реагировании на непосредственную опасность, ее эффекты могут иметь пагубные последствия для пациентов, перенесших операцию или сепсис. Например, состояние гиперкоагуляции может не только остановить острое кровотечение, но и привести к тромбозу глубоких вен и легочной эмболии у иммобилизированных пациентов. Кроме того, пролонгированный стрессовый катаболизм посредством выработки цитокинов и гормонов стресса приводит к потере жировой и мышечной массы, что вызывает развитие слабости и утомляемости. Слабость и утомляемость в сочетании со стресс-опосредованными расстройствами иммунитета повышают восприимчивость организма к инфекциям.

Пагубные последствия стрессовой реакции вызывают интерес к ее нейтрализации. Однако необходимо подумать, является ли целью такой модуляции полное устранение или просто ослабление реакции на стресс. Полностью устраняя стрессовую реакцию, ее положительные эффекты, такие как поддержка кровяного давления катехоламинами в условиях гиповолемии или стимуляция продукции цитокинов для повышения иммунитета, могут быть также утрачены. Таким образом, более целесообразно частичное или селективное подавление стресс-реакции. Следовательно, некоторые реакции могут быть частично сохранены, например, ответ системы кровообращения на гиповолемию. Имеет смысл снижение таких последствий стрессовой реакции, как выраженность катаболизма и липолиза, что позволяет уменьшить потери мышечной и жировой массы. Одним из подходов, который использовали у септических пациентов, была селективная блокада медиаторов. Примером такого подхода была антицитокиновая терапия (например, анти-ФНО антитела, антагонисты ИЛ-1 рецепторов) при лечении сепсиса и септического шока. Результаты такого лечения оказались неутешительными, так как они не только не смогли продемонстрировать улучшения выживаемости, но в некоторых случаях даже ее снижали. Предположительные механизмы этих неудач заключаются в том, что выбор одного медиатора может быть недостаточным, чтобы заблокировать массивно развивающийся биологический каскад. Другой возможной причиной является то, что цитокины оказывают благотворное иммуностимулирующее действие, которое помогает организму в борьбе с инфекцией. Следовательно, противодействие этим

эффектам приводит к снижению иммунитета, что ведет к увеличению летальности. Таким образом, любая попытка модуляции стрессовой реакции должна контролироваться с учетом возможных отрицательных эффектов.

Предоперационная реакция на стресс

Пациенты в плановой хирургии часто испытывают перед операцией психологический стресс, включающий активацию гипоталамо-гипофизарной системы и, возможно, на выработку цитокинов.[86] Доказательством такой ранней активации является увеличение на 50% уровня кортизола в слюне пациентов после получения ими информации о предстоящей операции.[87] Другие исследования показывают увеличение концентрации β-эндорфина и адреналина перед операцией. Неясно, оказывает ли такая предварительная активация стрессовой реакции дополнительное влияние на последующий ответ на стресс, вызванный самой операцией.

Премедикация до операции снижает тревогу и, таким образом, снижает реакцию на стресс. Мидазолам в качестве премедикации уменьшает беспокойство пациентов и снижает наблюдаемое в ходе операции увеличение адреналина и, возможно, норадреналина и кортизола. Хотя неизвестно, как бензодиазепины проявляют свою активность, пациенты, получающие их, секретируют кортизол в ответ на экзогенно вводимый АКТГ, доказывая тем самым, что бензодиазепины проявляют свое действие на более высоком уровне, т.е. на уровне гипоталамуса или гипофиза. Усиленная премедикация с комбинацией опиоидов и антигистаминных препаратов или опиоидов, антихолинергических средств и бензодиазепинов более успешно предотвращает увеличение в сыворотке крови катехоламинов, АВП, АКТГ и кортизола, чем одни только бензодиазепины.[88] Нефармакологические подходы к устранению беспокойства также изучались. Ряд исследований показал, что музыка снижает предоперационный стресс, и она может найти практическое применение.[89]

Операционная реакция на стресс

Модуляция ответа на операционный стресс с помощью анестетиков зависит от различных факторов, включая вид операции и анестезии. Поскольку почти невозможно отделить эффекты самих анестетиков от ответа на стресс, создаваемый операцией, исследования в основном сравнивают влияние двух или более режимов анестезии на общую стрессовую реакцию при определенном виде хирургического вмешательства.

Ингаляционные анестетики

Летучие анестетики незначительно подавляют реакцию на стресс. Существует противоречивые данные относительно того, насколько летучие вещества предотвращают индуцированную на операции секрецию катехоламинов. Среди летучих агентов энфлуран наиболее способен блокировать интраоперационный выброс катехоламинов. Как во время операции, так и без нее галотан и изофлуран не влияли на сывороточные концентрации кортизола. Тем не менее, севофлуран ослаблял реакцию кортизола и АКТГ при лапароскопическом удалении кисты яичника.[90] Во время длительной (>10 *ч*) ингаляционной анестезии при хирургических вмешательствах на голове и шее не было никаких различий в плазменных концентрациях кортизола, АКТГ, инсулина или глюкагона при проведении анестезии изофлураном и закисью азота или севофлураном и закисью азота, хотя при анестезии севофлураном концентрации адреналина и норадреналина были ниже во время операции и увеличились только в послеоперационном периоде.[91] Ингаляционные анестетики, как правило, неэффективны в противодействии метаболическим реакциям (например, липолизу), вызванным операцией.

Внутривенные анестетики

Некоторые внутривенные анестетики частично модифицируют эндокринную и метаболическую реакции на стресс. Тиопентал натрия (5,0-5,1 *мг/кг*) не предупреждает увеличения концентрации катехоламинов во время интубации. Тем не менее, многие исследования показывают, что концентрации адреналина и норадреналина ниже, когда для интубации используется пропофол (2,0-2,2 *мг/кг*), а не пентотал.[92] Это связано с прямой способностью пропофола ингибировать секрецию катехоламинов, возможно, уменьшая их высвобождение из хромаффинных клеток. Пропофол (1,5-2,5 *мг/кг*) также снижает концентрацию кортизола при интубации. Этомидат не влияет на метаболические реакции, за исключением снижения гипергликемии. Это объясняется подавлением реакции коры надпочечников путем блокирования этомидатом синтеза кортизола и альдостерона.

По сравнению с бензодиазепинами, α_2-адренэргические агонисты клонидин и дексмедетомидин более успешно снижают гемодинамические и катехоламиновые реакции на интубацию и хирургический стресс. α_2-агонисты сдерживают стрессовую реакцию за счет снижения высвобождения норадреналина из центральных и периферических нервных окончаний.[93] Когда клонидин давали внутрь перед операцией в дозе 4,5 *мкг/кг*, интраоперационная концентрация катехоламинов в плазме была ниже. Подобные дозы уменьшали содержание ФНО-α и норадреналина не только в плазме крови, но и в спинномозговой жидкости (СМЖ).[94] Такие же дозы ослабляли интра- и послеоперационные гипергликемические реакции при небольших операциях. Неясно, способен ли клонидин также ослаблять и кортизоловый ответ.[95] Кроме того, α_2-агонисты, такие как дексмедетомидин, не подавляют синтез стероидов.[96]

Опиоиды

Опиоиды способны снижать реакцию на стресс. Фентанил (50 *мкг/кг*) в сочетании с галотаном и закисью азота предотвращал повышение уровня кортизола, ГР и глюкозы, обычно наблюдаемых при удалении матки. Морфин (1 *мг/кг*) уменьшал рост ГР и кортизола во время абдоминальных операций. Тем не менее, другие исследования показывают, что те же дозы морфина были не в состоянии подавить повышение секреции ГР во время аналогичных операций. Опиоиды также снижают продукцию цитокинов. Анестезия пропофолом и альфентанилом, по сравнению с изофлурановой анестезией, приводит к снижению уровня ИЛ-6. Более низкая концентрация ИЛ-6, как полагают, наблюдается из-за связывания опиоидов с рецепторами моноцитов

и снижения внутриклеточного уровня цАМФ, последний необходим моноцитам для секреции ИЛ-6.[97]

Ограничение стресс-ограничивающих эффектов опиоидов наиболее очевидно во время операций на сердце. Несмотря на высокие дозы фентанила (50-200 *мкг/кг*) и морфина (2-4 *мг/кг*), вводимые до начала искусственного кровообращения, во время его проведения наблюдается увеличение концентрации как катехоламинов, так и кортизола. Подобным же образом высокие дозы суфентанила (12 *мкг/кг* для индукции, 3 *мкг/кг* до кожного разреза и 5 *мкг/кг* до искусственного кровообращения) ограничивают увеличение уровней катехоламинов, кортизола и АВП до искусственного кровообращения, но не предупреждают их увеличения как во время, так и после операции. Аннулирование стресс-протективных эффектов опиоидов при шунтировании связано с непульсирующим кровотоком, искусственными поверхностями шунта, освобождением ренина и ангиотензина, переохлаждением и разбавлением плазменных концентраций опиоидов.[98]

Механизм, благодаря которому опиоиды сдерживают стрессовые реакции, неизвестен. По одной из версий эти эффекты опосредуются через опиоидные рецепторы гипоталамуса и гипофиза. Эта теория была поставлена под сомнение в связи с похожими эффектами фентанила и суфентанила на стрессовую реакцию, несмотря на гораздо большее сродство суфентанила к опиоидным рецепторам мозга. Введение суфентанила внутривенно (50 *мкг*, затем 20 *мкг* каждые 30 *мин*) и интратекально в высоких дозах (150 *мкг*) уменьшает выброс адреналина и норадреналина в ходе вмешательства у пациентов, перенесших общую анестезию при обширной абдоминальной операции. Однако только при интратекальном введении АКТГ и кортизол на операции были снижены. Таким образом, уникальные эффекты суфентанила могут быть очевидны только при интратекальном применении.[99]

Хотя общая анестезия, несомненно, предупреждает резко выраженную реакцию на стресс, снижая у пациентов дискомфорт и боль во время операции, она не в состоянии полностью устранить многие проявления этой стресс-реакции. Это объясняется неспособностью анестезии уменьшать или устранять афферентные нервные импульсы из области травмы. Кроме того, общая анестезия не уменьшает эффектов цитокинов, таких как ИЛ-6 и ФНО, которые образуются в области раны.

Нейроаксиальная анестезия

Нейроаксиальная анестезия более эффективно, чем общая анестезия, подавляет реакцию на стресс (см. Гл. 51). Способность такой анестезии модифицировать ответ на операционный стресс зависит от уровня блокады, места операции и используемых медикаментов. Эпидуральная анестезия при операциях на нижних конечностях сопровождается более низкой концентрацией катехоламинов по сравнению с общей анестезией.[100] Такое снижение катехоламинов может быть вызвано блокадой афферентных нервных импульсов, торможением гипоталамической активации симпатической нервной системы и мозгового вещества надпочечников. Доказательством более низкой активности гипоталамуса является то, что эпидуральная анестезия на уровне Т4 успешно предупреждает повышение ТТГ. Аналогично этому, во время вагинальной операции эпидуральная анестезия ослабляет обычное увеличение АВП.

Нейроаксиальная анестезия при операциях на нижнем отделе живота и нижних конечностях уменьшает или устраняет гипергликемический ответ на хирургическое вмешательство, вероятно, из-за отсутствия стимуляции печеночного гликогенолиза за счет уменьшения выброса адреналина или блокады печеночных симпатических путей, или же задействования обоих этих механизмов. Снижение симпатической и надпочечниковой активности с помощью эпидуральной блокады также предупреждает обычно наблюдаемое увеличение содержания свободных жирных кислот и глицерина (липолиз) во время операций на нижнем отделе живота. Еще одним доказательством того, что симпатическая блокада уменьшает интраоперационный липолиз, служит его снижение во время устранения паховой грыжи только в том случае, когда спинальная анестезия достигает уровней чувствительности Т1-Т3. Влияние нейроаксиальной блокады на секрецию кортизола менее известно. Хотя нервная блокада при операциях в нижнем отделе живота уменьшает стресс-индуцированный ответ кортизола, пока неясно будет ли степень угнетения аналогична и для других гормонов. Это может быть связано с неспособностью эпидуральной анестезии изменять ответ ИЛ-6 при абдоминальной хирургии,[101] предполагая, что секреция ИЛ-6 не изменяется под действием ни ноцицептивных стимулов, ни симпатической блокады. IL-6 увеличивает секрецию АКТГ гипофизом и, таким образом, стимулирует секрецию кортизола. Похожие уменьшения секреции катехоламинов и кортизола наблюдались, когда пациентам со спинномозговой травмой выполнялись операции ниже места повреждения.[102]

Нейроаксиальная анестезия более успешно снижает стресс-реакцию организма при операциях в низу живота, чем в верхнем отделе или при торакальной хирургии. Существует дискуссия, может ли эпидуральная блокада на уровне Т3-Т4 подавлять выброс кортизола и катехоламинов при операциях в верхнем отделе живота. Эпидуральная блокада на уровне С6 не влияет на уровень кортизола при операциях в верхнем отделе живота или грудной клетке. Обсуждалось, что блокада от Т3-Т4 до L1-L2 значительно снижала кортизол во время гастрэктомии. Кроме того, остается неясным, способна ли эпидуральная блокада при абдоминальных операциях в верхних отделах изменять метаболизм липидов или белков, хотя, очевидно, она частично подавляет гипергликемическую реакцию.[103] Эти исследования подтверждают идею, что местная анестезия не в состоянии подавить стресс-реакции, вызываемые стимуляцией в верхних отделах живота. Такое отсутствие супрессии объясняется недостаточной афферентной симпатической блокадой, отсутствием блокады афферентных путей блуждающего, диафрагмального нервов или местно вырабатываемыми гуморальными веществами. Другие авторы считают, что местная анестезия, которая не полностью блокирует афферентные раздражители, не влияет на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, так как эпидурально выполненная симпатическая блокада не полностью устраняет нервную проводимость, а лишь уменьшает ее. В поддержку этой гипотезы Tsuji и соавт.[104] обнаружили, что комбинация эпидуральной и висцеральный блокады (инъекции 45 *мл* 0,5% бупивакаина непосредственно в висцеральное сплетение) во время операций на верхнем этаже брюшной полости более эффективно снижает концентрации как катехоламинов, так и кортизола в плазме крови, чем просто эпидуральная блокада. Подобным же образом продленная спинномозговая анестезия более успешно ослабляет ответы кортизола и глюкозы при операциях на верхнем этаже брюшной полости, чем эпидуральная анестезия, предположительно, за счет лучшей блокады афферентных нервов.

Другим возможным объяснением неспособности эпидуральной анестезии ослаблять стрессорный ответ при операциях на верхнем этаже брюшной полости является стимуляция передачи через незаблокированный блуждающий афферентный нерв. Однако никакого ослабления стрессовой реакции не наблюдали ни после блокады блуждающего нерва, ни после хирургической ваготомии. Доказательства участия диафрагмального нерва были представлены Segawa и соавт., показавшими, что эпидуральная блокада на уровне C3-C4 во время операций на верхнем этаже брюшной полости более успешно снижает увеличение АКТГ и АВП, чем блокада, выполненная на уровне C8-T2.[105]

Препараты, используемые для регионарной анестезии, также способны влиять на стрессовую реакцию. Эпидуральное введение опиатов не предупреждает выброс катехоламинов. Ограничения выброса катехоламинов были достигнуты введением 2-хлоропрокаина и бупивакаина, но не лидокаина. Это различие может быть связано с центральным стимулирующим действием лидокаина.

Комбинированная общая и нейроаксиальная анестезия

Комбинированная общая и нейроаксиальная анестезия способна уменьшить стрессовый ответ, если общий наркоз достаточно глубок, чтобы ослабить стимулирующее влияние эндотрахеальной интубации. Например, оба сочетания анестетиков: десфлуран/эпидуральный (сенсорный блок T4-S1 с инфузией 10 *мл/ч* 0,25% бупивакаина) и десфлуран/ремифентанил (болюс 1 *мкг/кг*, затем инфузия 0,125 *мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$*) при колоректальной операции привели к уменьшению продукции глюкозы и гипергликемии по сравнению с одним десфлураном.[106] Эффект комбинированной общей и эпидуральной анестезии у пациентов, перенесших коронарное шунтирование, был тщательно изучен. Пациенты, получавшие анестезию фентанилом вместе с эпидуральной блокадой в грудном отделе бупивакаином (10 *мг* [5 *мг/мл*] каждые 4 *ч*) во время коронарного шунтирования, имели более низкие уровни адреналина и норадреналина как во время операции (в том числе во время шунтирования), так и после ее завершения, по сравнению с контрольной группой, получавшей только большие дозы фентанила. Имеются противоречивые результаты относительно того, снижается ли выброс кортизола, хотя цитокиновый ответ не изменился. Комбинированная общая и эпидуральная анестезия при операциях на сердце уменьшает повреждение миокарда, о чем свидетельствует подавление высвобождения тропонина-Т. Этот эффект может отмечаться на фоне способности эпидуральной анестезии ослаблять симпатическую стимуляцию миокарда, хотя мета-анализ не выявил уменьшения количества инфарктов миокарда или более низкую летальность.[107]

Терморегуляция

Другим способом снижения стресс-реакции во время операции является поддержание нормальной температуры тела (см. Гл. 48). Интраоперационная гипотермия с последующим послеоперационным согреванием стимулирует реакцию. Пациенты с гипотермией (температура ядра – 35,3°C) имели более высокую послеоперационную концентрацию норадреналина и адреналина в плазме крови, чем согретые.[108] Повышение концентрации катехоламинов было отчасти вызвано послеоперационным согреванием с дрожью и расширением сосудов, что приводит к гипотонии. Предполагается, что повышенная концентрация катехоламинов была в большинстве случаев одной из причин ишемии миокарда после сосудистых операций у пациентов с гипотермией. Таким образом, существует несколько причин для поддержания нормальной температуры тела во время операции.

Послеоперационный период

Ослабление операционного стресса с помощью анестезии часто прекращается на выходе из нее вследствие боли и возвращения сознания, связанных с серией стресс-продуцирующих событий (экстубация трахеи, дрожание). Эта послеоперационная реакция была продемонстрирована резким повышением АКТГ и кортизола в плазме крови непосредственно после операций с использованием изофлурановой анестезии. Кроме того, после анестезии севофлураном и закисью азота пик концентрации кортизола, АКТГ и катехоламинов происходит после экстубации трахеи, представляя выход из анестезии как более стрессогенный фактор, чем сама операция. Это явление может быть особенно заметно при севофлурановой анестезии из-за типично быстрого выхода из нее. С этим связаны заметно повышенные концентрации катехоламинов, способствующие росту частоты инфарктов миокарда, пик которых приходится от 24 до 48 *ч* после операции.

Общая внутривенная анестезия, как и ингаляционные анестетики, не предупреждает послеоперационной стресс-реакции. Опиоидная внутривенная анестезия не ослабляет стрессовую реакцию в отдаленном послеоперационном периоде (>3 *ч*). Отсутствие подавляющего воздействия анестезии на стрессовую реакцию при выходе из нее была продемонстрирована на пациентах, которые были глубоко седатированы пропофолом в течение 12 *ч* после операции на сердце с искусственным кровообращением. Такая седация ослабляет рост кортизола и катехоламинов, что было связано с меньшей тахикардией и гипертензией, чем в контрольной группе. Однако, как только введение пропофола было прекращено, концентрации гормонов выросли, указывая тем самым на то, что глубокая седация только задерживает появление ответа на стресс.[109] Таким образом, если терапия, которая подавляет стрессовую реакцию, не продолжается во время и после выхода из анестезии и экстубации трахеи, то в послеоперационном периоде развивается типичная стресс-реакция.

После операции на нижнем этаже брюшной полости непрерывное послеоперационное обезболивание через эпидуральный катетер с использованием местных анестетиков уменьшает стрессовую реакцию. Например, продленная эпидуральная аналгезия (сенсорный блок T4-S5) в течение 24 *ч* после колоректальной хирургии успешно предупреждает увеличение концентрации катехоламинов, но не кортизола. Подобный режим, используемый в течение 24 *ч* после гистерэктомии, привел к снижению концентрации глюкозы и свободных жирных кислот, в отличие от общей анестезии. Кроме того, у пациентов при замене тазобедренного сустава потери азота были меньше, когда использовалась 24-часовая эпидуральная аналгезия местными анестетиками (сенсорный блок на уровне T10), чем у больных, которым проводили только общую анестезию. Это имело место при послеоперацион-

ной местной блокаде в дозах, которые обеспечивают только обезболивание, а не анестезию. Подобным образом комбинированная спинально-эпидуральная анестезия во время замены тазобедренного сустава с последующей послеоперационной эпидуральной аналгезией (ропивакаин и суфентанил) привела в первый день после операции к снижению скорости окисления лейцина, в то время как гипергликемия была устранена только интраоперационно.[110] Ослабление стрессовой реакции при использовании непрерывной послеоперационной эпидуральной аналгезии было более успешным при операциях на нижнем этаже брюшной полости, чем в верхнем. Подобные наблюдения были сделаны во время операций с использованием эпидуральной анестезии. Тем не менее, имеются сообщения об уменьшении стрессовой реакции после операций на верхнем этаже брюшной полости. Например, после операций на брюшном отделе аорты эпидуральная аналгезия морфином уменьшает послеоперационный симпатический ответ, но не изменяет секрецию адреналина надпочечниками, таким образом снижая частоту послеоперационной гипертензии. Однако эпидуральная аналгезия ни ропивакаином, ни морфином не подавляла катаболическую реакцию при послеоперационном ведении пациентов, оперированных на толстой кишке, хотя ропивакаин и увеличивал скорость окисления углеводов, вероятно, вследствие снижения инсулинорезистентности.[111] Снижение инсулинорезистентности в сочетании с уменьшением глюконеогенеза ведет к снижению гипергликемии.[111] Таким образом, устранение боли эпидуральным введением опиоидов или местных анестетиков не может уменьшить метаболические изменения, связанные с операцией.[112] Тем не менее, сочетание эпидурального введения опиоидов и местных анестетиков более эффективно снижает катаболизм.[112a]

Неясно, способны ли изменения реакции на стресс улучшать исходы. В идеале один из желаемых эффектов анестезии – это «свободное от стресса» состояние, и достижение такого эффекта становится значимо важным, так как стресс-реакция часто приводит к развитию послеоперационных осложнений, особенно у хронически больных и пожилых пациентов.[113] Однако современная анестезиологическая практика может лишь частично изменить этот ответ и то лишь при определенных условиях. Общая анестезия имеет очень ограниченные возможности для ослабления реакции на стресс, в то время как местная анестезия более эффективна. Поэтому само собой разумеется, что результаты будут лучше при региональной анестезии. Мета-анализ показал снижение летальности при различных хирургических вмешательствах в условиях местной анестезии, в отличие от общей анестезии. Однако этот анализ был подвергнут критике, так как оказалось, что результаты были лучше только у ортопедических пациентов. Тем не менее, исследования показали, что в некоторых случаях эпидуральная анестезия может снижать частоту послеоперационных осложнений, таких как тромбоз глубоких вен.

Были попытки модулировать операционную стресс-реакцию с использованием средств, не относящихся к анестетикам (например, использование β-адреноблокаторов, блокирующих рецепторы сердечно-сосудистых органов-мишеней и α_2-агонистов, стимулирующих центральные рецепторы). Эти подходы увенчались некоторым успехом. Использование β-адреноблокаторов у больных с ишемической болезнью сердца не уменьшает периоперационную нейроэндокринную или эндокринную стрессовую реакцию, а только блокирует ответ органов-мишеней. Такая блокада органов-мишеней также влияет на метаболизм. Назначение пропранолола детям с тяжелыми ожогами снижало их расход энергии покоя, мышечный катаболизм, липолиз, сохраняло тощую массу тела, а также уменьшало концентрации ФНО и ИЛ-1 без увеличения инфекционных осложнений.[114] Предупреждалась гепатомегалия вследствие ожирения печени, поскольку сокращение липолиза и печеночного кровотока приводили к снижению доставки жирных кислот к печени.[115] Пропранолол не влиял на летальность.[114] При тяжелом сепсисе назначение селективных β_1-адреноблокаторов не влияло на РЭП или обмен мышечного белка,[116] показывая тем самым, что уменьшение обусловлено в основном блокадой β_2-рецепторов. Тем не менее, важно не продолжать использование β-блокаторов в анаболический период, поскольку β-адренергическая активность может быть полезна для восстановления мышечной ткани.[117]

Другим способом модуляции стрессовой реакции является однократное назначение перед операцией экзогенных глюкокортикоидов. Внутривенное введение метилпреднизолона (30 *мг/кг*) за 60-90 *мин* до начала большой абдоминальной операции на печени и пищеводе уменьшало стрессовую реакцию с не столь значительным повышением ИЛ-6, СРБ, норадреналина и АВП и повышало секрецию ИЛ-10. Мета-анализ 51 исследования, в которых использовалось однократное введение метилпреднизолона (15 или 30 *мг/кг*) не показал увеличения частоты осложнений.[118] Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, является ли такой подход существенно влияющим на исход. Аналогично этому, введение метилпреднизолона перед операцией на сердце уменьшало продукцию цитокинов.

Неспособность любого из методов уменьшить стресс-реакцию и существенно изменить исходы породила «мультимодальный» подход. Суть его состоит в том, чтобы сократить период выздоровления и уменьшить функциональные нарушения после операции за счет улучшения обезболивания, быстрого восстановления функции кишечника и ранней мобилизации. Этот подход включает в себя сочетание следующих действий: премедикация (бензодиазепины, β-блокаторы, α_2-агонисты), введение углеводов перед операцией, контроль гликемии, поддержание нормальной температуры тела, сочетание эпидуральной анестезии и нестероидных противовоспалительных препаратов, избегая назначения опиоидов, раннее пероральное или парентеральное питание, ранняя мобилизация после больших абдоминальных операций.[119,120] Такой режим позволил вернуться домой в течение 48 *ч* после операции 32 из 60 больных, которым была выполнена колоректальная резекция. В другом исследовании у пациентов после передней резекции толстой кишки это сократило длительность пребывания в стационаре с 10 до 7 дней.[121] У пациентов, подвергающихся радикальной цистэктомии в условиях сочетанной общей и торакальной эпидуральной анестезии с последующей послеоперационной грудной эпидуральной аналгезией и получающих лечение, включающее в себя раннее пероральное питание, активную мобилизацию, это приводило к более значительному снижению уровня катехоламинов в моче, уменьшению отрицательного баланса азота, раннему восстановлению функции кишечника, снижению ответа белков острой фазы, чем у пациентов, получающих традиционное лечение.[119] Мультимодальный подход с целью влияния на операционный стресс является весьма логичным и практичным, что в сочета-

нии с неинвазивной хирургией создает возможность улучшить послеоперационное лечение.

Контроль уровня глюкозы

Гипергликемия появляется практически сразу после начала выраженного стресса вследствие инсулинорезистентности и ускоренной эндогенной продукции глюкозы. Введение катехоламинов и глюкокортикоидов усугубляет гипергликемию. Объяснением повышения концентрации глюкозы в крови является то, что этот процесс обеспечивает рану и другие глюкозозависимые ткани запасами глюкозы. Опыт, полученный при лечении диабета, выявил многочисленные проблемы, связанные с хронической гипергликемией, и показал преимущества строгого контроля концентрации глюкозы в крови. Эти данные послужили основанием для изучения вопроса, необходим ли также жесткий контроль глюкозы при острой гипергликемии, связанной с хирургическим, травматическим и септическим стрессом.

Острая гипергликемия, связанная с иммуносупрессией, стимулировала симпатоадреналовую активность, увеличивала летальность, частоту инфекционных осложнений, ухудшала приживление кожного трансплантата, повышала катаболизм у пациентов с ожогами и стимулировала осмотический диурез, что способствовало гиповолемии.[121-124] Эти эффекты, приписываемые провоспалительному действию глюкозы, были связаны с повышенной секрецией TNF-α и ИЛ-1, увеличенной агрегацией и секвестрацией нейтрофилов в периферической ткани, нарушением микрососудистой релаксации в присутствии оксида азота и снижением HLA–DR экспрессии моноцитов, отражающей снижение врожденного иммунитета.[125] Провоспалительный цитокиновый ответ при инфузии эндотоксина здоровым людям был усилен за счет сопутствующей гипергликемии.[126] Эти наблюдения поставили вопрос о том, является ли повышение концентрации глюкозы в крови само по себе негативным или же гипергликемия просто является маркером выраженного стресса. Гипергликемия у госпитализированных пациентов с травмами является предиктором более высокой летальности, в то время как у кардиохирургических больных с диабетом и без него она связана с более высокой частотой инфекций. Более того, Van den Berghe и соавт.[122] показали снижение смертности у хирургических (в основном кардиохирургических) пациентов, получавших интенсивную инсулинотерапию с целью поддержания нормальной гликемии (≤6,1 *ммоль/л*). По сравнению с традиционным лечением, агрессивная инсулинотерапия уменьшала смертность в ОРИТ на 43% (особенно от полиорганной недостаточности), от сепсиса – на 46%, при острой почечной недостаточности, требующей диализа или гемофильтрации, – на 41%. Кроме того, интенсивное лечение пациентов в ОРИТ в течение более 7 дней сопровождалось меньшей частотой случаев тяжелой полинейропатии (миопатии).[127] Эти результаты привели к дополнительному вопросу о том, является ли снижение концентрации глюкозы в крови результатом введения инсулина или анаболического и противовоспалительного действия гормонов, которые снижают частоту осложнений и летальность. Дальнейшие исследования показали, что недопущение гипергликемии приводит к положительному эффекту, так как суммарная доза вводимого инсулина коррелирует с повышенной летальностью, независимо от концентрации глюкозы в крови.[128] Более поздние наблюдения показывают, что основным фактором, определяющим летальность и частоту осложнений, является тяжесть критического заболевания, о чем свидетельствует степень выраженности инсулинорезистентности тканей и, следовательно, количество инсулина, необходимого для поддержания нормального уровня глюкозы в крови. Поэтому более целесообразным является недопущение гипергликемии, а не введение инсулина для ее коррекции.

Положительное влияние пониженных концентраций глюкозы в крови в результате интенсивной инсулинотерапии связывают с устранением провоспалительного действия гипергликемии (например, когда соматостатин ингибирует высвобождение инсулина во время инфузии глюкозы у здоровых лиц, концентрации ФНО-α и ИЛ-6 возрастают[129]), наряду с антивоспалительными эффектами инсулина, защитой митохондриального комплекса и эндотелия, снижением концентрации кортизола в крови и повышенной секрецией противовоспалительных гормонов, таких как ИЛ-4 и ИЛ-10.[130,131] Инсулин препятствует сигнальной трансдукции ИЛ-6. У больных с инфарктом миокарда инсулин подавляет секрецию острофазовых веществ, таких как сывороточный амилоид А и СРБ.[132]

Энтузиазм по поводу строгого контроля уровня глюкозы в крови у пациентов в стрессовых состояниях должен быть умеренным. Имеются случаи нераспознанной гипогликемии, особенно у седатированных пациентов на искусственной вентиляции легких. Эти опасения вызваны исследованием Van den Berghe, в котором у 5% пациентов были эпизоды гипогликемии, что привело к рекомендациям поддержания уровня глюкозы на более высоком уровне (<7,8 *ммоль/л*).[122] Кроме того, в некоторых случаях инсулин, возможно, обладает провоспалительным действием и активирует NF-kB.[133] Увеличение дозы вводимого инсулина может в дальнейшем также привести к увеличению расхода энергии покоя (РЭП). Другой вопрос заключается в том, все или только определенные группы пациентов имеют пользу от жесткого контроля глюкозы или увеличение утилизации глюкозы вызвано высокими дозами инсулина. У пациентов, находящихся трое и более суток в ОРИТ, строгий контроль уровня гликемии снижал летальность с 53 до 43%.[134] Гипергликемия вызывает особые проблемы при черепно-мозговых травмах и ишемии головного мозга. Глюкозо-инсулиновая терапия может быть полезной при инфаркте (ишемии) миокарда. Мета-анализ из 29 исследований, включающий 8432 пациентов, находящихся в критическом состоянии, показал, что строгий контроль уровня глюкозы (<6,1 *ммоль/л* и <8,3 *ммоль/л*) не приводил к существенному снижению летальности, однако повышал риск гипогликемии.[134a]

Нутриционная поддержка*

Периоперационный период

Существует много нутриционных рекомендаций в периоперационном периоде. Пациенты, как правило, голодают

* В нашей стране параллельно используется термин «нутритивная поддержка», что является не совсем адекватным, поскольку не соответствует исходному общепринятому международному термину «nutritional support» и переводится как «пищевая поддержка». В отличие от этого, «нутриционная (или питательная) поддержка» обозначает энтеральное и/или парентеральное питание *(Прим. ред. пер.)*

в течение 6-8 *ч* перед операцией и, следовательно, находятся в операционной в постабсорбционной фазе со сниженным соотношением инсулин/глюкагон, используя свои запасы гликогена, чтобы обеспечить ткани глюкозой. Сомнительно, что это является подходящими метаболическими условиями в случае операционного стресса. Поэтому была рассмотрена целесообразность назначения углеводов (50 *г*) за 2 *ч* до операции перорально (мальтодекстрины) или внутривенно (глюкоза). Такое введение углеводов увеличивало концентрацию инсулина подобно тому, как это наблюдаается после еды, снижало послеоперационную резистентность к инсулину примерно на 50%, уменьшало глюконеогенез и потери азота после операций. Хотя степень послеоперационного гиперметаболизма и активность цитокинов не изменялись, длительность пребывания в стационаре после колоректальных и других операций оказалась меньше.[135,136]

Непосредственно сразу после операции пациенты традиционно получают инфузию 5% раствора декстрозы (моногидрат глюкозы), который содержит 50 *г/л* декстрозы или 170 *ккал/л* (1 декстрозы обеспечивает 3,4 *ккал*). Таким образом, пациенты, получающие от 2 до 3 *л/сут* 5% раствора декстрозы, по сути имеют неполное голодание. Целью инфузии небольшого количества декстрозы является ее протеинсберегающий эффект (т.е. снижение глюконеогенеза, что уменьшает потребность в расщеплении белка, снижая потери азота с мочой). У здоровых лиц потери азота линейно уменьшаются, как только количество вводимой декстрозы увеличивается до 150 *г/сут*. Введение декстрозы более 150 *г/день* не оказывает дальнейший протеинсберегающий эффект, если белок, а также жиры не поступают. Кроме того, введение небольшого количества углеводов (100 *г/сут*) предотвращает кетоз.[55] Однако возможность экзогенно вводимой глюкозы подавлять глюконеогенез уменьшается во время стресса*. Инфузия 2 *г/кг/мин* глюкозы в течение первых 3 *ч* после операции уменьшала эндогенную продукцию глюкозы на 60%, по сравнению с 90%-ным снижением у пациентов до операции.[120] Кроме того, инфузия 5% декстрозы способствует гипергликемии. Введение декстрозы должно продолжаться только в течение нескольких (4-6) дней после операции, пока пациент не сможет возобновить пероральный прием пищи. Пациентам, которые не смогут начать прием пищи в эти сроки, следует рассмотреть возможность назначения энтеральной или парентеральной нутриционной поддержки.

Усилия были направлены на поиск путей повышения эффективности введения гипокалорийных количеств глюкозы, используемой в послеоперационном периоде. По сравнению с внутривенным режимом аналгезии, лучший эффект обезболивания после абдоминальных операций достигался непрерывной интра- и послеоперационной эпидуральной блокадой местными анестетиками и опиоидами (0,1% бупивакаином вместе с фентанилом 2 *мкг/мл* с сенсорном блоком на уровне T7-L3), что в дальнейшем уменьшало окисление эндогенных аминокислот и повышало утилизацию глюкозы организмом, снижая инсулинорезистентность.[137,138] Эти результаты не являются неожиданными, поскольку сама боль вызывает резистентность к инсулину и способствует катаболическому состоянию после операции.[139] Кроме того, эпидуральная анестезия уменьшает длительность послеоперационного пареза кишечника (грудная, больше, чем поясничная; местные анестетики, лучше, чем опиоиды), позволяя раньше начинать пероральное питание.[140]

Были попытки сохранения белков с помощью инфузии низкокалорийных растворов аминокислот после операции. Идея заключается в том, чтобы обеспечить небольшим количеством экзогенных аминокислот в качестве субстрата глюконеогенеза (из 1 *г* белка образуется 0,5 *г* глюкозы), избегая при этом гипергликемии, наблюдаемой во время инфузии 5% декстрозы. Однако существуют ограничения для введения белка в качестве источника энергии, и послеоперационные инфузии аминокислот уменьшали глюконеогенез весьма незначительно (на 8-12%), хотя они и тормозили распад белка, снижали уменьшение ИФР-1 и стимулировали синтез белка.[141,142] Оказалось, нет никаких преимуществ введения аминокислот вместо 5% раствора декстрозы.

Другое использование инфузии аминокислот – в качестве термогенного агента, который предотвращает или ослабляет операционную гипотермию, если назначается за несколько часов до операции или после индукции анестезии.[143] Во время анестезии центральная терморегуляция подавлена, что приводит к повышенному использованию аминокислот для термогенеза. Теплопродукция из аминокислот во время анестезии происходит в основном не во внутренних органах, а в таких тканях, как скелетные мышцы, что связано с более активно идущим там аминокислотным обменом, поскольку и распад, и синтез белка являются энергоемкими (теплообразующими) процессами.[144] Эти инфузии уменьшают снижение температуры тела во время спинальной анестезии на 0,5-0,8°C.[145,146]

Показания для нутриционной поддержки

Основным показанием для начала нутриционной поддержки является предупреждение или лечение недостаточности питания у пациентов, которые не могут или не хотят обеспечивать достаточный пероральный прием пищи**. От 20 до 35% госпитализированных пациентов имеют признаки недостаточности питания при поступлении или во время их нахождения в стационаре***. Таким образом, оценка нутриционного статуса и нутриционная поддержка должны быть обязательной частью стационарного лечения. Основной критерий при назначении нутриционной поддержки конкретному пациенту – способно ли питание улучшить прогноз или качество жизни, поскольку истощение является неизбежным следствием многих терминальных болезней.[147]

Другой важный аспект проведения нутриционной поддержки пациентам в стрессовом состоянии состоит в том, что у них уже имеются нарушения метаболизма, что сильно влияет на утилизацию нутриентов. Кроме того, у тяжелобольных с рецидивирующими случаями сепсиса имеется пролонгированный провоспалительный ответ, что приводит к продолжению катаболизма. Таким образом,

* При сепсисе изменяется белковый метаболизм, активируется глюконеогенез (образование глюкозы из аминокислот) и отсутствует протеинсберегающий (или азотсберегающий) эффект экзогенно вводимой в организм глюкозы *(Прим. ред. пер.)*

** За рубежом для обозначения нарушений питания обычно используется термин «malnutrition», в нашей стране чаще используется понятие «недостаточности питания». Существуют различные типы нарушений питания – квашиоркор, алиментарный маразм, маразматический квашиоркор, кахексия, саркопения и др., которые имеют свои характерные особенности и принципы лечения *(Прим. ред. пер.)*

*** По зарубежным данным, частота недостаточности питания у больных в стационарах составляет от 20 до 60% и зависит от вида патологии, возраста и тяжести состояния больных. Наиболее часто нарушения питания наблюдаются у больных раком и пожилых пациентов *(Прим. ред. пер.)*

в острую фазу стресса при тяжелом заболевании нутриционная поддержка является дополнительной терапией, целью которой является обеспечение субстратами и энергией для поддержания функции клеток и предупреждение потерь тощей и жировой массы тела. Восполнение потерянной жировой и мышечной тканей происходит позже, когда наступает анаболическая фаза заболевания.

Наличие недостаточности питания у пациента до операции связано с неблагоприятным хирургическим исходом вследствие более тяжелой системной воспалительной реакции и с большей частотой послеоперационных инфекций.[148] Все же было сложно продемонстрировать явные преимущества парентерального питания в предоперационном периоде, за исключением пациентов с тяжелой недостаточностью питания, у которых снижалась частота неинфекционных послеоперационных осложнений после 7-10 дней предоперационного нутриционного возмещения. У таких больных целесообразно продолжать ППП во время и после операции. Систематический обзор литературы показал, что предоперационное ППП имело преимущества у пациентов, перенесших вмешательства по поводу рака верхних отделов желудочно-кишечного тракта, поскольку оно сокращало основные послеоперационные осложнения.[149] Послеоперационная нутриционная поддержка не показана, если ожидается, что пациенты смогут возобновить адекватное пероральное потребление пищи в течение 7-8 дней после операции. Пациентам, у которых не ожидается возобновления адекватного перорального приема пищи к этому времени, должна быть начата нутриционная поддержка сразу же (через 2-4 *сут*) после операции. Доказательством этого является исследование, в котором энтеральное питание, начатое в течение 3-4 *сут* после резекции печени, уменьшало инфекционные осложнения. Мета-анализ 11 исследований в плановой абдоминальной хирургии показал, что раннее пероральное (или назоэнтеральное, или в еюностому) питание, начатое в течение 24 *ч* после операции, по сравнению с отсутствием питания, продемонстрировало снижение частоты инфекций и тенденцию к уменьшению несостоятельности анастомозов, однако увеличивало частоту рвоты.[150] Аналогичным образом систематический обзор литературы показал, что хотя многие пациенты, перенесшие панкреатодуоденальную резекцию, имели исходную недостаточность питания до операции, рутинное назначение ППП после операции не рекомендовано в связи с ростом осложнений. Однако им может быть рекомендовано ЭП.[151]

От 38 до 100% пациентов в ОРИТ, находящихся на искусственной вентиляции легких, имеют недостаточность питания[141], поэтому имеющиеся руководства рекомендуют начинать нутриционную поддержку с раннего энтерального питания, а именно в первые 24-48 *ч* после поступления пациента в ОРИТ, с целью снижения инфекционных осложнений и длительности госпитализации.[152] Пациентов, которые не переносят энтерального питания, следует рассматривать в качестве кандидатов для ППП.

Парентеральное или энтеральное питание

Главное решение, которое нужно принять при назначении нутриционной поддержки, является способ (путь) введения питания. Если пациенты могут питаться самостоятельно, необходимо контролировать потребление пищи, чтобы оценить его адекватность. У многих больных снижен аппетит, и, возможно, им требуется дополнительное питание между приемами пищи (перекусы), для того чтобы увеличить поступление энергии. Пациенты могут быть не в состоянии питаться самостоятельно из-за нарушений сознания, слабости и, возможно, нуждаются в кормлении. Потребление пищи пациентами с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) может быть ограничено вследствие снижения насыщения артериальной крови кислородом, что приводит к утомлению. Таким пациентам может потребоваться дополнительная оксигенация во время еды через носовые канюли. Пациентам, которые не могут самостоятельно получать адекватное количество энергии, требуется дополнительное энтеральное или парентеральное питание.

Как правило, энтеральному питанию отдается предпочтение перед парентеральным, потому что этот путь является естественным для экзогенно вводимых нутриентов. Однако последние данные не полностью поддерживают эту точку зрения, за исключением того, что затраты на энтеральное питание меньше.[153] Энтеральный путь исключает необходимость внутрисосудистого доступа с сопутствующими рисками инфекции и сепсиса. Кроме того, количество питательных веществ, которое может быть введено через желудочно-кишечный тракт больше, чем вводимых парентерально, что позволяет лучше обеспечить поступление нутриентов. Другими преимуществами энтерального питания являются простота приготовления и поддержание функций кишечника. Важность поддержания целостности кишечника (кишечник получает до 70% своих нутриентов из пристеночной пищи) состоит в снижении риска транслокации бактерий ЖКТ. Исследования на животных показали, что транслокация бактерий из тонкой кишки при снижении ее целости и повышенной проницаемости приводит к местной активации иммунной системы ЖКТ (пейеровы бляшки и печеночные клетки Купфера). Из этих клеток затем высвобождаются цитокины, которые усиливают уже существующий системный воспалительный ответ, увеличивая риск развития полиорганной недостаточности. Однако нет убедительных доказательств транслокации бактерий из кишечника в организме человека*.[154] Отсутствие энтерального поступления нутриентов, что наблюдается у послеоперационных и тяжелобольных пациентов, не получающих питания или находящихся на ППП, может приводить к атрофии ворсинок тонкой кишки, снижению количества ворсинок, а также уменьшению толщины слизистой оболочки**. Кишечная проницаемость, измеряемая

* В настоящее время (с помощью электронной микроскопии) убедительно показана транслокация бактерий в организме человека из кишечника в кровь. В норме желудок и начальный отрезок тонкой кишки практически стерильны. При отсутствии перистальтики кишечника бактерии из толстой кишки поднимаются в вышележащие отделы кишечника (подвздошную, тощую кишку) и через воротную вену поступают в кровоток. Ведущим фактором риска бактериальной транслокации является голодание и нарушение моторики кишечника *(Прим. ред. пер.)*

** В настоящее время показано, что атрофия ворсин слизистой оболочки не развивается даже при полном голодании и ППП в течение нескольких месяцев. Атрофия наблюдалась при голодании лабораторных животных (крыс) и быстрорастущих новорожденных детей и, хотя проявлялась у детей спустя 2-6 месяцев, была полностью обратимой. Причиной транслокации и сепсиса, как уже говорилось ранее, является восходящая колонизация бактерий вверх по ходу кишечника и снижение общей иммунологической защиты организма. Транслокация может наблюдаться через 1 *ч* после приема пищи здоровыми людьми, но она не приводит к развитию сепсиса *(Прим. ред. пер.)*

с помощью соотношения лактулозы и маннитола в моче, увеличивается. Эти изменения устраняются с помощью энтерального питания. Интересно, что не было никаких признаков атрофии слизистой оболочки кишечника у пациентов, получавших парентеральное питание 10 дней перед операцией. Считается, что кишечная атрофия сама по себе не приводит к бактериальной транслокации, для этого требуются другие повреждения. Одним из таких повреждений тонкой кишки является ишемически-реперфузионная травма после выхода из шока, который и сам по себе может нарушить целостность кишечника.[155] Это подтверждается тем фактом, что частота бактериального роста в удаленных хирургическим путем мезентериальных лимфатических узлах была выше у пациентов, перенесших неотложную операцию. У этих же пациентов более часто развивался послеоперационный сепсис.[156] Кроме того, возможно, что у больных в стрессовом состоянии недостаточное нутриентное обеспечение получают постоянно пролиферирующие эпителиальные клетки кишечника и лимфоидной ткани, что еще более нарушает целостность кишки. Риск нарушения целостности кишки, наряду с исследованиями, показавшими сохранения поглощения ксилозы у нейрохирургических больных, питающихся энтеральным путем, но не парентеральным, был одной из причин рекомендовать раннее начало энтерального питания, даже если только небольшое количество может быть усвоено. В последнем случае для обеспечения адекватного поступления энергии одновременно рекомендуется назначение ППП*.[156a]

Важное решение при энтеральном питании имеет способ его доставки. Вначале большинство пациентов получают питание через назоэнтеральный зонд, в том числе большого диаметра. Преимущества этого зонда позволяют количественно оценить остаточный объем и быстро начать назогастральный дренаж. К потенциальным недостаткам можно отнести легочную аспирацию, вызванную парезом желудка, и повреждение желудочно-пищеводного перехода из-за большого диаметра зонда. Кроме того, при длительном использовании зонд большого диаметра может привести к синуситу и среднему отиту. Таким образом, вид питательного зонда и расположение его дистального конца являются наиболее важными вопросами. Для энтерального питания средней длительности или продолжительного лучше использовать зонды небольшого диаметра (от 8 до 12 Fr), мягкие (например, силиконовые), длинные (достигающие тощей кишки) с утяжеленным дистальным концом. Такие зонды уменьшают травмы носа и глотки и сводят к минимуму повреждение пищеводно-желудочного перехода. Парез желудка является обычным явлением у больных в критическом состоянии, поэтому размещение конца зонда дистальнее связки Трейтца (при этом функции тонкой кишки в целом сохраняются) предупреждает задержку пищи в желудке и легочную аспирацию.[145] Тем не менее, существуют разные мнения относительно того, снижает ли в действительности еюнальное кормление риск легочной аспирации. По сравнению с желудоком, введение питания в тощую кишку способствует большему поступлению нутриентов и энергии. Проведение зонда через привратник часто проблематично вследствие пареза желудка и положения больного неподвижно на спине. Поэтому, если возможно, зонд должен быть проведен через привратник во время абдоминальной операции. Без операции можно попытаться провести утяжеленный конец зонда, заведенный в желудок через привратник, при повороте пациента на правую сторону и используя прокинетики (например, метоклопрамид). Если это не удается, зонд должен быть заведен эндоскопически или под рентгеноскопическим контролем.

Наложение хирургической еюностомы рекомендуется пациентам, у которых не прогнозируется быстрое возвращение к пероральному питанию после операции (например, тяжелые травмы, в т.ч. черепно-мозговые, операции на пищеводе). Пациенты, получающие питание через назоеюнальный зонд, которые требуют длительного энтерального питания (>4 недель), должны быть стомированы с наложением либо хирургической гастро- или еюностомы, либо чрескожной (перкутанной) эндоскопической гастростомы. Перкутанная эндоскопическая гастростомия (ПЭГ) широко используется на практике, а ее модификация позволяет устанавливать через ПЭГ еюнальный зонд.

Парентеральное питание используется, когда энтеральным путем нельзя обеспечить достаточное поступление калорий. Несмотря на то, что предпочтительнее для питания использовать ЖКТ, существуют ситуации, когда парентеральное питание жизненно необходимо. Пациенты с синдромом «укороченной тонкой кишки» требуют назначения ППП после операции и иногда даже в течение всей жизни, если оставшаяся часть кишечника не адаптируется должным образом для поддержания адекватного перорального приема пищи. Другими абсолютными показаниями для ППП являются тонкокишечная непроходимость, острое желудочно-кишечное кровотечение, псевдообструкция при полной непереносимости пищи и высоко-продуктивные кишечно-кожные свищи (если зонд для питания не может быть заведен дистальнее свища). При частичной непроходимости толстой кишки ППП может быть оправдано, если нельзя осуществить питание бесшлаковой диетой. Относительные показания для парентерального питания включают незаживающие умеренно-продуктивные кишечно-кожные свищи; необходимость «разгрузки» желудочно-кишечного тракта при обострениях воспалительных заболеваний кишечника и остром лучевом энтерите; выраженное вздутие живота и кишечная непроходимость вследствие абдоминального сепсиса; длительное вздутие живота после устранения кишечной непроходимости, а также хилоторакс, не корригирующийся диетой на основе среднецепочечных триглицеридов. ППП также показано, когда энтеральным путем не удается осуществить адекватное питание.[157] Это имеет место у пациентов в ОРИТ вследствие диареи, рвоты, плохого опорожнения желудка, удаления питательного зонда, а также прерывания питания для диагностических тестов, процедур и операций.[158]

Парентеральное питание осуществляется через центральный или периферический венозный катетеры. Периферические вены не переносят осмолярности более 750 *мОсм/л* (эквивалентно 12,5% декстрозе), таким образом, объем вводимой жидкости ограничивает поступление калорий. Поэтому этот путь используется в качестве дополнительного или краткосрочного питания. Центральный венозный катетер является основным путем введения ППП. Наиболее предпочтительным местом кате-

* В последнее время дополнительное парентеральное питание рекомендовано в большинстве случаев проведения нутриционной поддержки у послеоперационных и тяжелых пациентов, даже при возможности энтерального питания. Парентеральное питание усваивается в организме быстрее и позволяет уменьшить нагрузку на пищеварительный тракт. При наличии возможности минимального энтерального питания такое питание считается уже смешанным, а не ППП *(Прим. ред. пер.)*

теризации является подключичная вена, которая обеспечивает более стабильное местоположение катетера, хорошую переносимость пациентом и меньшую частоту инфекционных осложнений, чем внутренняя яремная или бедренная вена. Чтобы свести к минимуму инфекционные осложнения, квалифицированный специалист должен осуществлять постановку подключичного катетера в стерильных условиях. Катетер должен быть однопросветным и использоваться только для ППП. Многопросветные и универсальные однопросветные катетеры имеют высокую частоту инфицирования. Для длительного использования должны применяться силиконовые туннельные катетеры Hickman–Broviac'a, которые имеют манжеты из дакрона, расположенные на проксимальном конце туннеля, что уменьшает их инфицирование.

Компоненты питания

Глюкоза и углеводы

У пациентов с травмой и сепсисом экзогенно вводимая глюкоза и углеводы незначительно уменьшают скорость глюконеогенеза и липолиза.[159] Эта ситуация отличается от возобновления питания голодавшими пациентами, когда поступление углеводов уменьшает и глюконеогенез, и липолиз. Несмотря на снижение скорости утилизации глюкозы, необходимо продолжить введение углеводов пациентам в состоянии стресса, так как некоторые ткани организма не используют другие субстраты. Кроме того, поступление глюкозы и углеводов стимулирует секрецию инсулина, который обладает анаболической активностью, что способствует синтезу белка и снижению липолиза. Тем не менее, гипергликемия даже при агрессивной инсулинотерапии часто ограничивает количество вводимой глюкозы и углеводов. Выраженность гипергликемии на фоне ППП прямо пропорциональна скорости инфузии глюкозы и тяжести травмы. Пожилые люди больше предрасположены к гипергликемии.

Важно признать, что пациенты часто получают углеводы из других источников, помимо ППП или энтерального питания. Пациентам обычно назначают инфузии 5% раствора декстрозы (170 *ккал/л*), тогда как внутривенные жировые эмульсии содержат, по меньшей мере, 22 *г/л* глицерина, который участвует в глюконеогенезе. При избыточном введении глюкозы (>4 *мг/кг/мин*) пациентам с тяжелым стрессом они получают больше калорий, чем необходимо для РЭП, что приводит к термогенному ответу, дальнейшему повышению концентрации глюкозы в крови, а также избыточной продукции CO_2. Дополнительные количества CO_2 должны быть выведены легкими и в случае дыхательной недостаточности могут привести к повышению $PaCO_2$. Как показал опрос, проведенный в больницах США, такое избыточное питание не является редкостью и многие пациенты получали глюкозу более чем 4 *мг/кг/мин*.[160]

Жиры

Жиры внутривенно обычно назначаются в виде эмульсии длинноцепочечных триглицеридов (LCT). Такие эмульсии содержат соевое масло и эмульгатор (яичные фосфолипиды) и являются энергетически плотными (например, 10% и 20% растворы содержат 1,0 и 2,0 *ккал/мл*, соответственно). После инфузии жировая эмульсия превращается одновременно и в частицы, обогащенные триглицеридами, с размерами, близкими к хиломикронам, и в частицы, обогащенные фосфолипидами, создаваемые эмульсификатором, называемые липосомами. Хиломикроноподобные частицы гидролизуются липопротеинлипазой на жирные кислоты и глицерин. Липосомы стимулируют холестериногенез, включают холестерин и накапливаются в крови в виде длительно живущего патологического липопротеина-Х.[161] Чтобы свести к минимуму образование липосом, жировые эмульсии следует вводить медленно. Жировые эмульсии также являются средством доставки для многих жирорастворимых лекарственных средств, таких как пропофол, амфотерицин В и этомидат. Поэтому инфузии пропофола для седации могут содержать достаточное количество липидных калорий, которые должны быть учтены при расчете поступления энергии.

Вводимые экзогенно жиры необходимы для предупреждения дефицита эссенциальных жирных кислот. Пациенты, находящиеся на ППП, должны получать жировые эмульсии (500 *мл* 10% эмульсии LCT), как минимум, два-три раза в неделю. Жировые эмульсии также используются в качестве источника энергии, поскольку окисление липидов является основным путем получения энергии во время стресса. Они хорошо утилизируются при введении пациентам с сепсисом и травмой даже тогда, когда они получают глюкозу. Пациенты с хронической печеночной недостаточностью, осложненной сепсисом и полиорганной недостаточностью, также эффективно усваивают вводимые внутривенно жировые эмульсии. Современная практика рассматривает жировые эмульсии как энергетические субстраты и рекомендует при ППП поставлять за их счет от 30 до 40% общего количества энергии.

Высказывалось опасение, что жировые эмульсии могут оказывать иммуносупрессивный эффект. Исследования *ex vivo* показали снижение нейтрофильного фагоцитоза, подавление экспрессии моноцитов и другие иммуносупрессивные эффекты. В исследовании пациентов с травмами показано некоторое увеличение частоты инфекций при введении жировых эмульсий. Однако проведенный мета-анализ не обнаружил доказательств того, что жировые эмульсии LCT негативно влияли на иммунную функцию.[162]

Жировые эмульсии LCT, полученные из сои, традиционно используемые для парентерального питания, имеют высокое содержание омега-6 полиненасыщенных жирных кислот, в частности линолевой кислоты (53%). Линолевая кислота является предшественником тромбоксана A_2 и простагландина E_1, которые вызывают агрегацию тромбоцитов и воспаление. Напротив, рыбий жир содержит омега-3 жирные кислоты (например, эйкозапентаеновую и линоленовую кислоты), являющиеся предшественниками других простагландинов (например, тромбоксана A_3), которые меньше вызывают агрегацию тромбоцитов и воспаление. У пациентов, которым вводили жировые эмульсии, обогащенные рыбьим жиром, аггрегация тромбоцитов через 7 дней после операции была меньше, чем у больных, которым вводили обычные LCT эмульсии.[163] Кроме того, омега-3 жирные кислоты снижали ex vivo выработку ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО мононуклеарными клетками периферической крови. Пероральный прием эйкозапентаеновой кислоты после операции улучшал пролиферацию лимфоцитов и активность натуральных клеток-киллеров. Энтеральное питание, обогащенное эйкозапентаеновой и γ-линоленовой кислотами (которые способствуют производству антивоспалительного простагландина E_1), использовалось при остром респираторном

дистресс-синдроме (ОРДС), чтобы уменьшить проницаемость легочных капилляров и снизить синтез простагландина, ИЛ-8 и лейкотриена альвеолярными макрофагами.[164,165] При применении этих смесей наблюдалось сокращение периода искусственной вентиляции легких, времени пребывания в ОРИТ и летальности.[166]

Предполагаемые ограничения для внутривенного введения LCT-эмульсий повысило интерес к замене части из них на среднецепочечные триглицериды (MCT). Для поступления в митохондрии MCT не нуждаются в карнитине и могут иметь преимущества, когда его (карнитина) содержание снижается, например, при сепсисе. MCT являются, по существу, энергетическим субстратом и неясно, могут ли они откладываться в запас. Оказалось, что MCT оказывают менее выраженный иммуносупрессивный эффект, чем LCT, и не участвуют в синтезе эйкозаноидов.[167] Многие коммерческие энтеральные формулы содержат как MCT, так и LCT, потому что MCT лучше усваиваются. Внутривенные MCT/LCT-эмульсии не используются в Соединенных Штатах.

Белки и аминокислоты

Аминокислоты и белки являются неотъемлемыми компонентами нутриционной поддержки. ППП содержит коммерчески подготовленные смеси аминокислот, в то время как энтеральные смеси содержат свободные аминокислоты, пептиды или цельные белки. Целью введения белка или аминокислот пациентам в стрессовом состоянии является уменьшение распада эндогенных белков путем обеспечения альтернативного источника азота для глюконеогенеза и синтеза белка. К сожалению, в стрессовом состоянии экзогенно вводимые аминокислоты и белки плохо утилизируются, потому что относительно недоступны обычные механизмы действия отрицательной обратной связи на протеолиз, такие как экзогенная инфузия глюкозы, белков и аминокислот. Баланс азота остается отрицательным, пока не наступит стадия выздоровления. В катаболическом состоянии рекомендуется обеспечить поступление от 1,2 до 1,5 *г/кг/сут* белка (аминокислот), так как более высокое их введение не способствует дальнейшей задержке азота и превращается в мочевину, поэтому азот мочевины крови может возрасти. В ситуациях, которые сопровождаются более высокими потерями белка, например, обширные ожоги и дренирование больших абсцессов, необходимо увеличить поступление белка (аминокислот). Одновременно должно вводиться адекватное количество непротеиновых калорий (т.е. за счет глюкозы и жиров), чтобы белки (аминокислоты) не использовались как источник энергии.

Неспособность вводимого белка (аминокислот) существенно снижать потери азота привела ученых к поиску возможных механизмов снижения протеолиза и увеличения синтеза белка. Первая попытка была использовать в качестве компонента ППП растворы аминокислот с разветвленной цепью. Это привело к некоторому улучшению азотистого баланса,[168] но никак не улучшило исходы. Такими аминокислотами обогащены некоторые смеси для энтерального питания пациентов в тяжелом стрессовом состоянии.[169] Другие попытки были сосредоточены на введении анаболических веществ с целью уменьшения окисления и повышения синтеза белка. Одним из таких веществ является инсулин, который в небольших дозах уменьшает распад белков, подавляя основной механизм катаболизма – АТФ-зависимый убиквитин-протеасомный путь протеолиза.[170] В более высоких дозах инсулин, как полагают, также стимулирует и синтез белка. Использование малых доз инсулина у пациентов с ожогами увеличивало синтез белка скелетных мышц и улучшало формирование раневой матрицы. Однако анаболический эффект инсулина на белковый обмен не наблюдался у пациентов с травмами, получавших энтеральное питание. Таким образом, определенную роль в анаболическом действии инсулина может играть путь поступления питательных веществ.

Для поддержания целостности слизистой оболочки кишечника было рекомендовано использование глутамина в составе как энтерального, так и парентерального питания. Глутамин является наиболее распространенной свободной аминокислотой в крови и скелетных мышцах, основным источником энергии для быстро делящихся клеток, таких как энтероциты и иммунные клетки, а также предшественником пуринов, пиримидинов и нуклеотидов. Он синтезируется в основном в скелетных мышцах и участвует в межорганном транспорте азота. Плазменные концентрации глутамина снижаются во время тяжелого стресса, вероятно, на фоне сокращения его синтеза, давая возможное объяснение, почему аланин становится основным межорганным транспортером азота. Исследования на животных показывают, что глутамин может становиться эссенциально-незаменимой аминокислотой во время катаболической стадии заболевания, когда его синтез *de novo* является недостаточным. Эти исследования также показывают, что парентеральное и энтеральное питание, обогащенное глутамином, может предупредить бактериальную транслокацию в кишечнике, стимулирует фагоцитарную активность нейтрофилов, снижает их апоптоз и увеличивает концентрацию антиоксиданта глутатиона. Данные у пациентов были менее убедительными.

Глутамин является скорее нерастворимым, так что его трудно использовать. Некоторые успехи были достигнуты при применении его как L-аминокислоты, дипептида глутамина, α-кетоглутарата или аланил-глутамата. Растворы для ППП, обогащенные глутаматом, аргинином и аспартатом, увеличивают концентрацию глутамина. В плановой абдоминальной хирургии ППП, включающее дипептид глутамина, снижает инфекционные осложнения и продолжительность госпитализации.[171] Систематический обзор показал, что ППП и энтеральное питание с включением глутамина имеют тенденцию к сокращению летальности, частоты инфекций и полиорганной недостаточности у пациентов в критическом состоянии. Тем не менее, качество доказательств было ограниченным.[172]

Нутриционные схемы включают много ингредиентов (см. Табл. 95-2 и 95-4). Выбор пути введения является ключевым решением, так как от этого зависят тип и состав смесей. При использовании парентерального пути поступление белков ограничивается содержанием аминокислот в коммерческой смеси, глюкозы – в углеводах и липидов – в доступных эмульсиях. При использовании энтерального питания имеется больше вариантов, потому что существуют разнообразные коммерческие смеси. Можно дополнять энтеральные смеси модулями белков, липидов и углеводов. Необходимое поступление энергии (калорий) может быть определено по расходу энергии (РЭП) с использованием непрямой калориметрии, либо с помощью расчета потребностей (см. Табл. 95-2).

Осложнения

Осложнения нутриционной поддержки могут быть связаны с системами доставки или самим питанием.

Табл. 95-4 Рекомендации при разработке программ нутриционной поддержки

Рекомендации	Требования	Ограничения
Способ введения	Энтерально или парентерально (или вместе)	
Энергетические потребности	Измерение РЭП с помощью непрямой калориметрии	См. Табл. 95-2
	Расчет РЭП с помощью признанных уравнений Используя массу тела в основе формулы	
Белки/аминокислоты	Оцените степень стресса, подсчитайте баланс азота Парентеральное питание – растворы аминокислот Энтеральное питание – стандартные смеси или с высоким содержанием белка; аминокислоты (элементная диета), пептиды или гидролизаты белка Если потери белка высокие, то необходимо увеличить поступление белка	Пациенты без стресса: 0,8-1,2 *г/кг/сут* белка Пациенты в стрессе: 1,0-1,5 *г/кг/сут* белка
Отношение энергия/белок	Выражается в виде отношения энергия/азот	Стандартная формула: 150 : 1 Стресс-формула: 125-100 : 1
Углеводы	Парентеральное питание: только глюкоза является доступным нутриентом Энтеральное питание: олигосахариды и крахмал	Потребление глюкозы при стрессе не должно превышать 4 *мг/кг/мин*
Жиры	Парентеральное питание: LCT эмульсии (в некоторых странах имеются LCT/ MCT эмульсии) Энтеральные формулы: содержат LCT или LCT / MCT, а некоторые обогащены и омега-3 жирными кислотами	Достаточное количество LCT, чтобы предотвратить дефицит жирных кислот
Отношение жиры/ углеводы	Парентеральное питание: соотношение жиры/углеводы от 30 :70 до 60 : 40 Энтеральное питание: в зависимости от состава Гиперкалорические смеси (1,5-2,0 *ккал/мл*) имеют более высокие соотношения жиры/углеводы	
Электролиты	Парентеральное питание: натрия (NaCl, Na ацетат), калия (KCl, K ацетат), PO_4 (KPO_4, $NaPO_4$) $MgSO_4$, кальция (Ca глюконат) Энтеральное питание: в рецептуру можно добавлять электролиты, если это необходимо	Калий: 1-1,2 *мг-Экв/кг/день* Магнезия: 8-20 *мг-Экв/день* Кальций: 10-15 *мг-Экв/день* Фосфаты: 20-30 *ммоль/сут*
Микроэлементы	Парентеральное питание: медь, молибден, селен, цинк, марганец, хром Энтеральное питание: также содержит железо, йод	
Витамины	Парентеральное питание: коммерческие поливитаминные препараты содержат все витамины (некоторые не включают витамин K) Энтеральное питание: содержит все витамины, включая витамин K, объем смеси, который обеспечивает рекомендуемую суточную потребность, зависит от состава. Жирорастворимые витамины: A, D, E, K Водорастворимые: B_1 (тиамин), B_2 (рибофлавин), B_3 (ниацин), B5 (пантотеновая кислота), B5 (пиридоксин), фолат, B12, C	Необходимо контролировать протромбиновое время еженедельно и, если показано, назначать витамин K Витамин C: повышенные потребности при заживлении ран
Вода	Парентеральное питание: разведенные или концентрированные смеси Энтеральное питание: стандартное (1,0 *ккал/мл*) или гиперкалорическое (2,0 *ккал/мл*)	Разведение для введения в периферическую вену Концентрированная смесь для ограничения объема или высокой калорийности поступления
Рекомендации по конкретным заболеваниям	Почечная недостаточность	См. раздел «Специальные рекомендации» в тексте
	Печеночная недостаточность	См. раздел «Специальные рекомендации» в тексте
	Патология легких	Уменьшить поступление углеводов; заменить часть углеводов на липиды для обеспечения высокого поступления энергии
	Ожоги	См. раздел «Специальные рекомендации» в тексте.
	Диабет	Контроль уровня глюкозы и триглицеридов в крови
Хроническая сердечная недостаточность	Концентрированная формула, низкое потребление натрия	

LCT – длинноцепочечные триглицериды; MCT – среднецепочечные триглицериды

Осложнения, связанные с доставкой или составом питания, чаще встречаются при энтеральном, чем при парентеральном питании. Тем не менее, инфекционные осложнения чаще наблюдаются при парентеральном питании.

При парентеральном питании имеют место осложнения, связанные с катетеризацией центральных вен. Эти осложнения включают пневмоторакс на фоне катетеризации подключичной или внутренней яремной вен. Частота пневмоторакса при катетеризации подключичной вены колеблется от 1% до 5%, но она ниже, когда выполняется опытным специалистом. Другие осложнения включают кровотечения, вызывающие гемоторакс, травмы плечевого сплетения и дислокацию катетера в непарную вену, правый желудочек или ретроградно – в яремную вену. Периферически установленные (через вену руки) центральные венозные катетеры (ПУЦВК) имеют то преимущество, что они исключают пневмоторакс, но более трудны в постановке и имеют более высокую частоту дислокаций и раздражения кожи в месте постановки. Расположение конца катетера должно быть выше левого предсердия и подтверждено рентгенографией грудной клетки до начала питания. Периферический венозный доступ через короткий периферический венозный катетер или линию ПУЦВК может привести к тромбофлебиту. Для предотвращения флебитов при использовании коротких катетеров осмолярность раствора должна быть ограничена менее чем 750 *мОсм/л*. С целью дальнейшего предотвращения флебитов некоторые врачи добавляют гепарин и гидрокортизон к растворам, в то время как другие помещают нитроглицериновую накладку над местом введения катетера. Крайне важно, чтобы место постановки периферических венозных катетеров для парентерального питания регулярно осматривалось и менялось, когда имеют место признаки флебита.

Катетер-ассоциированные инфекции, отмечаемые при ППП, являются в основном осложнениями венозного доступа. Микробная колонизация и бактериемия являются результатом взаимодействия четырех факторов: (1) гидрофобности и бактериальной продукции экзополисахарида, (2) количества фибрина и фибронектина, прикрепленных к поверхности катетера, (3) материала катетера (гидрофобности, поверхностного заряда, тромбообразования) и (4) ятрогенных факторов, таких как стерильность и иммунная активность. Инфекции являются редкостью в течение первых 72 *ч* после установки катетера, но затем их частота возрастает. Частота катетер-ассоциированных инфекций, связанных с центральным венозным катетером, колеблется от 0,3 до 30 на 1000 катетеро-дней и чаще всего вызвана *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* или *Candida species*. Смертность, обусловленная катетер-ассоциированной инфекцией, достигает 25%. Основная часть ухода при ППП направлена на снижение инфекций. Поэтому все растворы для ППП готовятся в условиях вытяжного шкафа с ламинарным потоком воздуха. После их приготовления ничего не может быть добавлено в раствор. Они должны храниться в холодильнике перед использованием. Любые манипуляции с катетером или линией должны выполняться в стерильных условиях, все манипуляции должны быть сведены к минимуму, а место пункции должно регулярно осматриваться на предмет эритемы и инфекции.

Введение назоэнтерального зонда для питания может привести к осложнениям, когда он может попасть в дыхательные пути, свернуться в клубок или узел в желудке или остаться в пищеводе. Поэтому жизненно необходимо подтвердить местонахождение питательного зонда с помощью рентгеноскопии груди или живота до начала кормления. Назоэнтеральные зонды могут смещаться в желудок (в случае кормления в тощую кишку) или пищевод, повышая риск аспирации. Такое смещение зонда происходит во время тракции зонда пациентом и во время отсасывания содержимого из полости рта. Таким образом, зонд должен быть надежно фиксирован к носу, и если подозревается какое-либо смещение, должна быть выполнена рентгенография. Большой проблемой энтерального питания является уменьшение или прекращение поступления смеси, которое препятствует полному удовлетворению суточных потребностей в энергии. Эта проблема может быть связана с высоким остаточным объемом желудка, нарушением проходимости зонда (например, вследствие смещения его в пищевод или закупорки), медицинскими или хирургическими процедурами, сепсисом и рвотой. Как минимум треть пациентов, получающих энтеральное питание, не в состоянии достичь целевого объема в 25 *ккал/кг/сут*. Поэтому важно контролировать фактическое энтеральное питание, чтобы можно было принять меры для адекватного обеспечения поступления энергии. Они включают в себя создание более безопасного доступа, чтобы избежать или предотвратить смещение зонда (например, наложение ПЭГ), и размещение конца зонда дистальнее связки Трейтца, чтобы исключить желудочный стаз. В случае, когда энтеральное питание остается недостаточным, необходимо подумать о дополнительном парентеральном питании.[173] Общий энергетический дефицит может возникать у пациентов, которые не получали раннего и адекватного питания. Поэтому важно контролировать потребление энергии и стараться избегать ее дефицита.[153]

Хирургически наложенная игольчатая еюностома в основном обеспечивает безопасный и эффективный доступ для энтерального питания в послеоперационном периоде. Тем не менее, могут возникать осложнения, в том числе смещение зонда, местный целлюлит и закупорка зонда. Закупорки можно избежать путем частой промывки зонда и ограничением вязкости питания. Серьезные осложнения наблюдались у 4% из 220 пациентов, получивших травмы, у которых еюностома накладывалась во время лапаротомии. Эти осложнения включали некрозы и перфорации тонкой кишки, заворот кишечника с его инфарктом, внутрибрюшную утечку и некроз тонкой кишки [174,175], при котором уровень летальности приближается к 100%.[176] Подобные осложнения чаще встречаются при использовании зондов большого диаметра, чем при игольчатой еюностомии.[174] Другие источники сообщают о внутрибрюшных или подкожных абсцессах и обструкции тонкой кишки. Осложнения другого рода включают отрыв (разрыв) катетера, особенно в зоне его крепления и в области кишечно-кожного свища при его удалении.

Метаболические осложнения

Нутриционная поддержка должна быть начата постепенно и увеличиваться, только если больной усваивает питание. Поскольку часто наблюдаются метаболические осложнения нутриционной поддержки, при острых состояниях важно ежедневно, особенно в начале питания, контролировать электролиты и глюкозу крови. При необходимости следует внести коррективы в состав питания. Гипергликемия является очень частой проблемой, особенно при выраженном стрессе, использовании стероидов и у пациентов с сахарным диабетом, получающих лечение инсулином. Более предпочтительно назначение

инсулина, несмотря на высокие его дозы, нежели уменьшение поступления глюкозы, если нет выраженной гипергликемии (> 13,9 *ммоль/л*). Введение инсулина может уменьшить содержание калия и фосфатов в сыворотке крови, которые требуют восполнения. Важно отметить, что, как только стресс-реакция стихает, интолерантность к глюкозе и потребность в инсулине уменьшаются. Поэтому крайне важно строго контролировать уровень глюкозы в крови для предупреждения гипогликемии.

Гипогликемия может развиться при резком прекращении постоянного питания, содержащего значительное количество углеводов. Непрерывное введение питания приводит к высокой концентрации инсулина в крови, поэтому, если поступление углеводов внезапно прекращается, развивается гипогликемия. Таким образом, в случае прекращения непрерывного парентерального и энтерального питания должны быть прекращены любые сопутствующие инфузии инсулина, внутривенно назначена глюкоза и должен постоянно мониторироваться уровень глюкозы в крови. Практика использования растворов для ППП, содержащих меньшее соотношение глюкозы к липидам (от 70:30 до 50:50), снижает частоту развития гипогликемии после резкого прекращения питания. ППП следует продолжать и во время операции, тогда как энтеральное питание должно быть прекращено за 8 *ч* до операции и начата инфузия глюкозы для предупреждения гипогликемии.

Табл. 95-5 Последствия перекармливания при парентеральном и энтеральном питании

Потребление энергии	Субстратное обеспечение выше энергетических и пластических потребностей
> 1,5-1,7 РЭП у пациентов в состоянии стресса	Увеличение запасов жира, продукции CO_2, образования мочевины и термогенных эффектов
Углеводы	
> 4,5 *мг/кг/мин*	*Легкие*: увеличение продукции CO_2, приводящее к: повышению $\dot{V}_E$, что может вести к одышке. Если увеличение $\dot{V}_E$ недостаточно, то увеличивается $PaCO_2$ *Печень*: стеатоз печени: повышение АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы, гепатомегалия *Гипергликемия*: может привести к осмотическому диурезу и преренальной азотемии *Увеличение внутриклеточного калия*: снижение калия в сыворотке крови *Увеличение внутриклеточного фосфата*: снижение фосфата в сыворотке крови *Увеличение РЭП* в связи с повышением термогенеза, вызванного усиленной секрецией катехоламинов
Липиды	
> 2 *г/кг/день*	*Печень:* холестаз, жировая дистрофия печени *Повышенное накопление запасов жира* *Повышение уровня триглицеридов*
Белки	
> 2 *г/кг/день*	*Почки:* повышение образования мочевины С уменьшением почечной функции увеличивается азот мочевины в крови (АМК) При нормальной функции почек диурез может быть из-за повышенной секреции АМК. Это может привести к преренальной азотемии *Легкие*: аминокислоты (белки) могут учащать дыхание и вызывать одышку
Потребление жидкости	При избытке может привести к задержке жидкости; особенно проблематично при пониженной сердечной или почечной функции

АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; РЭП – расход энергии покоя; РЭС – ретикулоэндотелиальная система; АМК – азот мочевины крови; $\dot{V}_E$ – минутная вентиляция

Возобновление питания

Возобновление питания у пациентов с истощением (≥ 10% потери массы тела в течение ≤ 6 месяцев) следует проводить осторожно, чтобы не перегружать систему метаболизма, адаптированную к отсутствию или минимальному поступлению пищи. Питание таких пациентов должно начинаться со сбалансированной по углеводам, жирам и белкам диеты, с энергоценностью ниже РЭП. Поступление энергии должно быть постепенно увеличено в течение 7-10 дней. Прием пищи должен контролироваться, чтобы избегать переедания, поскольку у них может отмечаться гиперфагия. Необходимо также контролировать и прием жидкости во избежание перегрузки, отека легких и нарушения электролитного баланса. Когда начинается восстановление тканей, может развиваться гипофосфатемия, что представляет проблему, если поступление фосфатов недостаточно («синдром возобновления питания»). Гипофосфатемия может вести к мышечной слабости (в т.ч. дыхательных мышц) и нарушению толерантности к глюкозе, так как фосфаты являются жизненно важными компонентами тканевых мембран, ферментов и нуклеозидов, особенно АТФ. Одновременно гипомагнезиемия, гипокальциемия и гипокалиемия могут также усиливать мышечную слабость. У 34% из 62 пациентов, которые не получали питания по крайней мере в течение 48 *ч* от поступления в ОРИТ, при возобновлении питания развивалась гипофосфатемия (сывороточные уровни фосфора < 0,65 *ммоль/л* или снижение до 0,16 *ммоль/л*). Особенно склонны к гипофосфатемии лица, страдающие хроническим алкоголизмом.

Восстановление положительного баланса азота может занять некоторое время вследствие того, что необходимо постепенно увеличивать поступление белка, а глюконеогенез продолжается в течение некоторого времени после начала питания. Как правило, истощенные пациенты эффективно накапливают запасы жиров и гликогена и строят мышечную ткань. Для восстановления мышц требуются упражнения, таким образом, практически невозможно восстановить мышцы у лиц, прикованных к постели.

Перекармливание

Перекармливание пациентов в состоянии стресса имеет много неблагоприятных последствий (Табл. 95-5).

Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта

Парентеральное питание связано с гепатобилиарными осложнениями, причины которых многообразны. Факторы, связанные с их развитием, включают основное заболевание и его тяжесть, интеркуррентный сепсис и медикаменты. Роль ППП может быть если не основной, то дополнительной. Высокие нагрузки глюкозой (>4 *мг/кг/мин*) могут приводить к стеатозу печени или стеатогепатиту с «портальной триадой» при биопсии. Последнее сопровождается повышением γ-глутамилтранспептидазы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и щелочной фосфатазы. Внутрипеченочный холестаз с повышением щелочной фосфатазы и билирубина может наблюдаться в сроки от 3 до 6 недель после начала ППП. Большая нагрузка липидами (≥2 *г/день*) в течение длительного времени может также вызвать холестаз.

Энтеральное питание часто связано с дисфункцией желудочно-кишечного тракта. Около 50% пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, имеют нарушения опорожнения желудка. Поэтому питание обычно вводят непрерывно и через определенный период времени определяют остаточное содержимое желудка. У пациентов, которым вводят питание через желудок, желудочный стаз, рвота и регургитация встречаются чаще, чем среди получающих питание через тонкую кишку. В мультицентровом проспективном исследовании с участием 400 пациентов в ОРИТ, получавших питание в основном через назогастральный зонд, желудочно-кишечные осложнения имели место в 62,8% случаев и проявлялись диареей (14,7%), запором (15,7%), стазом желудка (39%), вздутием живота (13,2 %), рвотой (12,2%), и регургитацией (5,5%). Энтеральное питание было прекращено по причине желудочно-кишечных осложнений у 15% пациентов.[176] При парезе и большом остаточном объеме желудка (150-220 *мл*), должна быть рассмотрена возможность назначения прокинетических препаратов (например, метоклопрамида). В рандомизированном исследовании внутривенное введение эритромицина было более эффективным, чем использование метоклопрамида (улучшение, соответственно, 87 и 62%), но эффективность обоих методов снижалась с течением времени. Комбинированная терапия с использованием обоих препаратов была более эффективной.[177] Чтобы уменьшить аспирацию, питание должно проводиться пациентам в положении полулежа и в случае высокого остаточного объема желудка назначаться прокинетические препараты. Пока еще неясно, снижает ли риск аспирации постпилорическое питание.[152] При проведении энтерального питания необходимо знать и возможное взаимодействие лекарственных препаратов с нутриентами.

Диарея является особенно нежелательным (для пациента и медперсонала) осложнением энтерального питания. Ее частота среди пациентов, в зависимости от способа оценки, – от 2% до 53%, и составляет 38% дней/питания. Важно определить наличие диареи, поскольку многие энтеральные смеси не содержат пищевые волокна и могут вызывать неоформленный стул. Диарею во время энтерального питания также могут вызывать гиперосмолярные смеси, слишком быстрое введение питания и загрязнение смеси токсигенными или патогенными бактериями. Поэтому смеси должны быть стерильными, и нельзя допускать, чтобы они использовались в готовом виде более 8 *ч*. Причины диареи, не связанные с питательными смесями, включают в себя одновременное назначение препаратов, содержащих в составе сорбитол, маннитол или полиэтиленгликоль; энтероколиты, вызванные токсином *Clostridium difficile*; абдоминальные инфекции прием антибиотиков широкого спектра действия; гипоальбуминемию. Диарея, связанная с гипоальбуминемией, обусловлена отеком стенки тонкой кишки, что приводит к мальабсорбции. Более того, использование элементных и пептидных смесей у пациентов с гипоальбуминемией привело к купированию диареи. Смеси, содержащие пищевые волокна, также могут уменьшать диарею, но не всегда.[178] Большинство энтеральных смесей не содержат лактозы, таким образом, непереносимость лактозы не является проблемой. В случаях неинфекционной диареи ее могут уменьшить пектины и препараты, замедляющие моторику. Однако у таких пациентов необходимо учитывать возможность развития запоров. Осложнения со стороны гепатобилиарной системы при энтеральном питании встречаются редко (<5%).

Специальные рекомендации

Ожоги

Пациенты с ожогами представляют особую проблему вследствие гиперметаболизма, значительных потерь белка через кожные раны и большой потребности в жидкости. Если пациенты не могут питаться самостоятельно, предпочтительным вариантом является энтеральное питание. Ряд исследований показывает, что энтеральное питание, которое было начато в течение первых часов после поступления в ОРИТ уменьшает выраженность стресс-реакции у пациентов с ожогами. Таким образом, обычно считается, что при обширных ожогах (>20%) необходимо начинать ранее энтеральное питание, не позднее чем через 16 *ч* после поступления. Тем не менее, в систематическом обзоре не получено достаточных доказательств того, что имеются преимущества раннего по сравнению с поздним энтеральным питанием и что энтеральное питание снижает реакцию на стресс.[179] Гарантией успеха доставки энтерального питания с высоким содержанием белка и энергии является заведение питательного зонда в тощую кишку. Поступление энергии должно тщательно контролироваться у ожоговых больных. При недостаточном поступлении энергии необходимо дополнительное питание. Пациентам, которые питаются самостоятельно, могут быть назначены нутриционные добавки между приемами пищи. Пациентам, получающим энтеральное питание, может быть дополнительно назначено парентеральное питание.

Нарушения функции печени

Нарушения функции печени, особенно цирроз печени с сопутствующими острыми заболеваниями приводят к сложным изменениям метаболизма (см. Гл. 66 и 67). Пациенты с циррозом печени часто истощены вследствие анорексии, больших потерь белка при асцитах и гиперметаболизма. У них имеет место гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, ускоренный глюконеогенез, увеличение окисления жиров и, возможно, снижение образования гликогена. Также имеют место дефициты незаменимых

жирных кислот, цинка и селена. После трансплантации печени клиренс глюкозы улучшается благодаря коррекции гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Тем не менее, у пациентов, получающих кортикостероиды в качестве иммуносупрессивной терапии, сохраняются нарушения обмена глюкозы.

Казалось бы, из-за своего истощения пациенты с циррозом печени являются первыми кандидатами на нутриционное лечение. Однако по причине их плохого прогноза, особенно когда возникают тяжелые осложнения, энтеральная нутриционная поддержка тяжелобольных госпитализированных пациентов с циррозом печени связана со снижением выживаемости. Хотя успехи при трансплантации печени возобновили интерес к нутриционной поддержке пациентов, планируемых для трансплантации. Эти пациенты нуждаются в ограничении воды и натрия и в диуретических препаратах для предупреждения перегрузки жидкостью. Им необходимо обеспечить увеличение поступления белка (аминокислот) (1,2-1,5 *г/кг/сут*), чтобы восполнить потери вследствие асцита и увеличить поступление энергии с учетом гиперметаболизма (25-40 *ккал/сут*).[180] У ряда больных циррозом печени развивается печеночная энцефалопатия, что ограничивает поступление белков. Если у пациента развивается энцефалопатия на фоне обычного потребления белка (0,8 *г/сут*) и лактулозы, должна быть рассмотрена возможность назначения растворов (или питательной смеси), обогащенных аминокислотами с разветвленной цепью, поскольку при циррозах концентрация в плазме этих аминокислот снижена. Более того, они не метаболизируются в печени и сразу идут на синтез белка. Их внутривенное введение имеют целью противодействие эффектам ароматических аминокислот на головной мозг, которые приводят к печеночной энцефалопатии.[181] Обзор Кохран (2003) показал уменьшение частоты печеночной энцефалопатии без влияния на летальность.[182]

Нарушение функции почек

Существующие ранее хронические заболевания почек и остро развившаяся почечная недостаточность представляют собой особую нутриционную проблему (см. Гл. 65-67). Острая почечная недостаточность представляется особенно проблематичной в хирургии, так как связана с шоком и сепсисом. У таких больных имеются инсулинорезистентность, катаболизм и гиперметаболизм, как и при других стрессовых состояниях. Однако уремия усугубляет катаболизм, так как усиливает инсулинорезистентность, метаболический ацидоз и циркуляцию протеаз. Почки превращают различные аминокислоты, а также разрушают основные пептиды, так что здесь также начинаются и основные нарушения белкового (аминокислотного) обмена. Цитокины, освобождающиеся в процессе гемодиализа, могут еще больше усугубить катаболическое состояние. Пациенты с почечной недостаточностью не переносят большие нагрузки жидкостью, особенно при олигурии, они не в состоянии самостоятельно регулировать содержание электролитов крови, а также не могут выдерживать большие нагрузки белком (аминокислотами) из-за сниженной способности выводить мочевину. Этим пациентам рекомендуется поступление энергии (около 30 *ккал/кг/сут*) и белка (от 1,0 до 1,5 *г/кг/сут*), поэтому им необходим частый диализ, чтобы удалить конечные продукты метаболизма и избыток жидкости. Возможно, им нужно увеличить поступление белка (аминокислот), поскольку диализ приводит к потерям аминокислот. Раньше растворы, обогащенные незаменимыми аминокислотами, использовались для уменьшения продукции мочевины. По современным рекомендациям, необходимо обеспечить поступление и незаменимых, и заменимых аминокислот, исходя из того, что при заболевании заменимые аминокислоты также могут стать незаменимыми.[183]

Гемодиализ, продленная вено-венозная (и артерио-венозная) гемодиафильтрация (ПВВГФ) и перитонеальный диализ облегчают проведение энтерального и парентерального питания благодаря удалению избытка жидкости и мочевины, а также балансируют концентрацию электролитов, что позволяет пациентам получать полностью необходимый объем энергии и аминокислот (белка). Тем не менее, эти методы также приводят к потерям аминокислот (10-15 *г/сут*), не относящихся к потребленным аминокислотам, но содержащихся в плазме крови, связанных с объемом диализата и эффективностью фильтра. Концентрации большинства аминокислот одинаковы в плазме крови и диализате. Поэтому поступление аминокислот (белка) в составе нутриционной поддержки должно быть увеличено. При агрессивной ПВВГФ пациентам требуется не менее 2,5 *г/кг/сут* белка для достижения положительного баланса азота.[184] Диализ также приводит к потерям пептидов, белков (с перитонеальным диализом) и водорастворимых витаминов. Поэтому некоторые «почечные» энтеральные смеси обогащены витаминами группы В.

Растворы для перитонеального диализа и ПВВГФ обычно содержат 1,5%-ную глюкозу, хотя используются и ее концентрации до 4,25%. От 35% до 45% вводимой глюкозы может быть окислено в организме и является источником углеводных калорий. При перитонеальном диализе как минимум 500 *г* декстрозы в сутки может быть метаболизировано. Аналогичным образом растворы, содержащие глюкозу, используемые в качестве заменяемых растворов во время гемофильтрации, могут быть источником углеводных калорий. В одном исследовании это обеспечивало 300 *г/сут* глюкозы. Такую нагрузку глюкозой необходимо учитывать при планировании программы питания и, соответственно, уменьшать содержание глюкозы (углеводов). Кроме того, уровень глюкозы нужно контролировать как на фоне тяжелого стрессового состояния, так и вследствие поступления глюкозы во время диализа. Назначение инсулина может быть необходимо для контроля за гипергликемией. Однако почечные больные могут быть очень чувствительны к инсулину.

Как правило, питательные смеси для пациентов с почечной недостаточностью не содержат фосфатов, калия или магния, так как концентрация этих электролитов в плазме исходно повышена. Поступление кальция, возможно, должно быть увеличено, в то время как содержание натрия должно быть почти изотоническим вследствие неспособности регулировать концентрацию натрия в сыворотке. В процессе диализа концентрацию электролитов сыворотки необходимо тщательно контролировать и восполнять дефициты, когда это требуется.

Панкреатит

Традиционное лечение острого и обострений хронического панкреатита предполагает исключение любого перорального приема пищи, постановку назогастрального зонда и назначение парентеральной нутриционной поддержки. Однако современная практика в таких

случаях рекомендует начинать раннее (в течение 48-72 *ч*) энтеральное питание*. Мета-анализ семи исследований показал, что энтеральное питание, по сравнению с ППП, связано с меньшей частотой инфекционных осложнений и недостаточности органов, с сокращением периода госпитализации, не оказывая влияния на летальность.[185] Другой мета-анализ выявил, что при остром панкреатите энтеральное питание, по сравнению с ППП, реже вызывает гипергликемию и уменьшает потребность в инсулине.[186] Поэтому энтеральное питание является более предпочтительным путем нутриционной поддержки у больных с острым панкреатитом, а ППП должно использоваться только в случае непереносимости энтерального питания**.[187]

Заключение

Ключевой вопрос в том, способна ли нутриционная поддержка улучшить исходы лечения, т.е. снизить летальность и частоту осложнений, а также продолжительность лечения пациентов в ОРИТ и сроки госпитализации в целом. Хотя до сих пор не выполнено убедительного большого проспективного многоцентрового исследования, исследовавшего эту проблему, отдельные аспекты нутриционной поддержки были изучены в нескольких мета-анализах и крупных исследованиях. Некоторые исследователи пришли к выводу, что энтеральное питание, начатое в течение 3 *сут* с момента поступления пациента в ОРИТ, уменьшает продолжительность ИВЛ, улучшает исходы и оно предпочтительнее, чем парентеральное питание. Мета-анализ на основе 13 исследований у пациентов в критическом состоянии показал более низкую частоту инфекционных осложнений при энтеральном питании по сравнению с парентеральным, но не выявил разницы в летальности.[188] Однако данные последних мета-анализов показывают, что преимущества энтерального питания могут быть не столь очевидными и что ППП действительно улучшает выживаемость, по сравнению с отсроченным (>5 дней) энтеральным питанием, несмотря на более высокую частоту инфекционных осложнений у пациентов, получающих ППП.[189,190] Последние доказательства одинаковой или лучшей выживаемости при использовании ППП, по сравнению с ранним энтеральным питанием, могут быть связаны с более эффективным контролем уровня глюкозы и способностью более быстро достигать целей энергетического обеспечения при ППП.[189] Это противоречит более раннему мета-анализу, в котором рассматривалась взаимосвязь между ППП и стандартным лечением (обычная диета и глюкоза внутривенно), показавшему, что ППП не влияет на летальность, но снижает частоту осложнений у больных с недостаточностью питания.[191] Частота осложнений, но не летальность, была ниже у тех пациентов, которые не получали липиды внутривенно. Другой мета-анализ, основанный на 27 рандомизированных исследований у хирургических пациентов, показал, что ППП не влияет на летальность и, возможно, уменьшает частоту осложнений.[192] Эта и другие работы не показали каких-либо нежелательных последствий от внутривенного введения жиров.[162,192] Мультицентровое проспективное исследование «SUPPORT» с участием 6298 тяжелобольных пациентов показало, что нутриционная поддержка не улучшала выживаемость ни в одной группе (ХОБЛ, острая дыхательная недостаточность, полиорганная недостаточность, цирроз печени), за исключением пациентов, которые находились в коме.[193] Более того, систематический обзор, основанный на 11 исследованиях, выявил лучшие результаты, с точки зрения выживания и инвалидизации пациентов с черепно-мозговой травмой, когда пациентам проводилось раннее энтеральное питание или ППП, по сравнению с поздним их назначением.[194] Задержка питания ассоциировалась с неблагоприятными исходами, а преимущества ППП исчезали, когда питание было отсрочено. Современные рекомендации предполагают начинать энтеральное питание (при отсутствии противопоказаний) в течение от 1 до 3 *сут* после момента поступления в ОРИТ, контролируя поступление энергии, и назначать ППП, если энтеральное питание недостаточно***. Однако раннее назначение ППП с целью обеспечить поступление достаточного количества энергии с одновременным началом энтерального питания также вполне обосновано.[195]

При лечении хирургических и тяжелобольных пациентов нужно учитывать последствия метаболического и воспалительного ответа на травму и сепсис. Это требует от врача практических действий, модулирующих такой ответ (например, с помощью эпидуральной анестезии) и уменьшающих его последствия (например, контроль уровня глюкозы крови, нутриционная поддержка), изменение ответа органов-мишеней (например, β-адреноблокаторами). Целью этих вмешательств является улучшение исходов лечения больных путем уменьшения нежелательных последствий (например, усиление продукции оксида азота) без снижения положительных эффектов (например, усиление иммунной системы). Тем не менее, необходимы последующие фундаментальные и клинические исследования для дальнейшего изучения ответа на стресс и его управления. Это будет связано с использованием генной инженерии, транскриптомики (иРНК), протеомики и метаболомики, чтобы лучше понять сложность регуляции этого ответа. Важность геномики подтверждается исследованиями, которые показывают, что секреция цитокинов и реакция органов-мишеней вследствие активации Toll-подобных рецепторов при сепсисе различается в зависимости от генетики человека.[196] Также и пол пациента играет важную роль в этом ответе. Например, у молодых девушек с ожогами менее выражен гиперметаболизм и выше кон-

* По существующим рекомендациям, энтеральное питание назначается только больным с тяжелым острым панкреатитом (панкреонекрозом). При легком и умеренном (отечные формы) остром панкреатите исключается всякий прием и введение питания в ЖКТ в течение 5-7 *сут*, чтобы предупредить переход отечной формы в некротическую. Тяжесть панкреатита может быть определена по критериям Ranson (тяжелым считается выше 3). Тяжелые формы составляют около 20%, нетяжелые – до 80% *(Прим. ред. пер.)*

** Поскольку установка назоеюнального зонда при тяжелом остром панкреатите часто затруднительна, а энтеральное питание в этом случае должно вводиться только за связку Трейтца, до настоящего времени большинство пациентов получают полное парентеральное питание. Кроме того, одно только энтеральное питание, как правило, не может обеспечить все потребности этих больных в энергии и белке, учитывая выраженный катаболизм и гиперметаболизм *(Прим. ред. пер.)*

*** В большинстве случаев в ОРИТ, наряду с энтеральным, назначается дополнительное парентеральное питание, поскольку энтеральное питание в первые сутки не может полностью обеспечить потребности пациента в энергии и белках. В последующем, когда пациент будет способен усваивать полный объем энтерального питания, парентеральное питание может быть остановлено *(Прим. ред. пер.)*

центрация анаболических гормонов, чем у юношей, в то время как здоровые взрослые женщины обладают более низкой восприимчивостью к сепсису, чем мужчины, возможно, из-за более выраженного провоспалительного компонента врожденного иммунитета и меньшего снижения чувствительности к норадреналину при контактах с эндотоксином.[197] В будущем клинические подходы к стрессовым ситуациям будут включать генетический и протеомный скрининг (например, с микрочипа), для того чтобы лечение было более эффективным.

Литература

1. Stratakis CA, Chrousus GP: Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system. Ann NY Acad Sci 771:1-18, 1995.
2. Goldstein DS, Kopin IJ: Evolution of the concepts of stress. Stress 10:109-120, 2007.
3. Pacak K, Palkovits M, Yadid G, et al: Heterogeneous neurochemical responses to different stressors: A test of Selye's doctrine of nonspecificity. Am J Physiol 275:R1247-R1255, 1998.
4. Chrousos GP, Gold PW: The concepts of stress and stress system disorders: Overview of physical and behavioral homeostasis. JAMA 267:1244-1252, 1992.
5. VanItalie TB: Stress: A risk factor for serious illness. Metabolism 51(Suppl 1):40-45, 2002.
6. Sterling P, Eyer J: Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. *In* Fisher J, Reason J (eds): Handbook of Life Stress, Cognition and Health. New York, John Wiley & Sons, 1988, pp 629-649.
7. Goldstein DS, McEwen B: Allostasis, homeostats, and the nature of stress. Stress 5:55-58, 2002.
8. Giannoudis PV, Dinopoulos H, Chalidis B, Hall GM: Surgical stress response. Injury 37S:S3-S9, 2006.
9. Tschoke Sk, Hellmuth M, Hostmann A, et al: The early second hit in trauma management augments the proinflammatory immune response to multiple injuries. J Trauma 62:1396-1403, 2007.
10. Pape HC, van Griensven M, Rice J, et al: Major secondary surgery in blunt trauma patients and perioperative cytokine liberation: determination of the clinical relevance of biochemical markers. J Trauma 50:989-1000, 2001.
11. Hopkins SJ: Central nervous system recognition of peripheral inflammation: a neural, hormonal collaboration. Acta Biomed 78(Suppl 1):231-247, 2007.
12. Sanchez–Alavez M, Tabarean IV, Behrens M, Bartfai T: Ceramide mediates the rapid phase of febrile response to IL-1B. Proc Natl Acad Sci U S A 103:2904-2908, 2006.
13. Dinarello CA: Infection, fever and exogenous and endogenous pyrogens: some concepts have changed. J Endogenous Res 10:201-222, 2004.
14. Mastrakos G, Karoutsou EI, Mizamtsidi M: Corticotropin releasing hormone and the immune/inflammatory response. Eur J Endocrinol 155:S77-S84, 2006.
15. Otte C, Hart S, Neylan TC, et al: A meta-analysis of cortisol response to challenge in human ageing: importance of gender. Psychoneuroendocrinology 30:80-91, 2005.
16. Gogenur I, Ocak U, Altunpinar O, et al: Disturbances in melatonin, cortisol and core body temperature rhythms after major surgery. World J Surg 31:290-298, 2007.
17. Treschan TA, Peters J: The vasopressin system. Anesthesiology 105:599-612, 2006.
18. Sutherland AM, Gordon AC, Russell JA: Are vasopressin levels increased or decreased in septic shock? Crit Care Med 34:542-543, 2006.
19. Hussain MA, Schmitz O, Mengel A, et al: Insulin-like grown factor 1 stimulates lipid oxidation, reduces protein oxidation and enhances insulin sensitivity in humans. J Clin Invest 92:2249-2256, 1993.
20. Melarvie S, Jeevanandam M, Holaday NJ, et al: Pulsatile nature of growth hormone levels in critically trauma victims. Surgery 117:402-408, 1995.
21. Jeschke MG, Barrow RE, Mlcak RP Herndon DN: Endogenous anabolic hormones and hypermetabolism: Effect of trauma and hypermetabolism. Ann Surg 241:759-768, 2005.
22. Molina PE: Neurobiology of the stress response: Contribution of the sympathetic nervous system to the neuroimmune axis in traumatic injury. Shock 24:3-10, 2005.
23. Whorwood CB, Donovan SJ, Wood PJ, Phillips DIW: Regulation of glucocorticoid receptor a and b isoforms and type I 11b-hydroxysteroid dehydrogenase expression in human skeletal muscle cells: a key role in the pathogenesis of insulin resistance? J Clin Endocrinol Metab 86:2296-2308, 2001.
24. Fryberg DA, Gelfand RA, Jahn LA, et al: Effects of epinephrine on human muscle glucose and protein metabolism. Am J Physiol 268:E55-E59, 1995.
25. Matthews DE, Pesola G, Campbell RG: Effects of epinephrine on amino acid and energy metabolism in humans. Am J Physiol 258:E948-E956, 1990.
26. Arafah BM: Review: hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitation of current assessment methods. J Clin Endocrinol Metab 91:3725-3745, 2006.
27. Tayek JA, Katz J: Glucose production, recycling, Cori cycle, and gluconeogenesis in humans: relationship to serum cortisol. Am J Physiol 273:E476-E484, 1997.
28. Dandona P, Aljada A, Garg R, Mohanty P Increase in plasma interleukin 1- following hydrocortisone injection. J Clin Endocrinol Metab 84:1141-1144, 1999.
29. van den Berghe G: Dynamic neuroendocrine responses to critical illness. Front Neuroendocrin 23:370-391, 2002.
30. Le Roux CW, Chapman GA, Kong WM, et al: Free cortisol index is better than serum total cortisol in determining hypothalamic-pituitary-adrenal status in patients undergoing surgery. J Clin Endocrinol Metab 88:2045-2048, 2003.
31. Christ–Crain M, Jutla S, Widmer I, et al: Measurement of serum free cortisol shows discordant responsivity to stress and dynamic evaluation. J Clin Endocrinol Metab 92:1729-1735, 2007.
32. Vogeser M, Felbinger TW, Kilger E, et al: Corticosteroid-binding globulin and free cortisol in the early postoperative period after cardiac surgery. Clin Biochem 32:213-216, 1999.
33. Bhathena SJ: Relationship between fatty acids and the endocrine and neuroendocrine system. Nutr Neurosci 9:1-10, 2006.
34. Shamoon H, Hendler R, Sherwin RS: Synergistic interactions among anti-insulin hormones in the pathogenesis of stress hyperglycemia in humans. J Clin Endocrinol Metab 52:1235-1241, 1981.
35. Papi A: Investigating the steroids and long acting β2-agonists combination: why do we need more? Eur Respir J 23:501-502, 2004.
36. Amar D, Fleisher M, Pantuck CB, et al: Persistent alterations of the autonomic nervous system after noncardiac surgery. Anesthesiology 89:30-42, 1998.
37. Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW: Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. Ann Intern Med 129:229-240, 1998.
38. van den Berghe G: Dynamic neuroendocrine responses to critical illness. Front Neuroendocrin 23:370-391, 2002.
39. McDaniel DO, Hamilton J, Brock M, et al: Molecular analysis of inflammatory markers in trauma patients at risk of postinjury complications. J Trauma 63:147-158, 2007.
40. Cryssikopoulos A: The relationship between the immune and endocrine systems. Ann NY Acad Sci 816:83-93, 1997.
41. Di Vita G, Patti R, Vetri G, et al: Production of cytokines at the operation site. G Chir 26:241-245, 2005.
42. Bjornsson T, Horsteinson L, Gudmundsson KO, et al: Inflammatory cytokines in relation to adrenal response following total hip replacement. Scand J Immunol 65:99-105, 2007.
43. Rose–John S, Waetzig GH, Scheller J, et al: The IL-6/sIL6R complex as a novel target for therapeutic approaches. Expert Opin Ther Targets 11:613-624, 2007.
44. Cross A, Moots RJ, Edwards SW: The dual effects of TNF(alpha) on neutrophil apoptosis are mediated via differential effects on expression of Mcl-1 and Bfl-1. Blood 111:878-884, 2008.
45. Mohan AK, Cote TR, Block JA, et al: Tuberculosis following the use of entercept, a tumor necrosis factor inhibitor. Clin Infect Dis 39:295-299, 2004.
46. Schneider C, von Aulock S, Zedler S, et al: Perioperative recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (Filgastim) treatment prevents immunoinflammatory dysfunction associated with major surgery. Ann Surg 2004; 239:75-81.
47. Ishiguro A, Suzuki Y, Mito M, et al: Elevation of serum thrombopoietin preceded thrombocytosis in acute infections. Br J Haematol 116:612-618, 2002.
48. Choi G, Schultz MJ, Levi M, van der Poll T: The relationship between inflammation and the coagulation system. Swiss Med Wkly 136:139-144, 2006.
49. Dhainaut JF, Marin N, Mignon A, Vinsonneau C: Hepatic response to sepsis: interaction between coagulation and inflammatory processes. Crit Care Med 29(Suppl):S42-S47, 2001.
50. van der Poll, Levi M, Dentener M, et al: Epinephrine exerts anticoagulant effects during human endotoxemia. J Exp Med 185:1143-1148, 1997.
51. DeJong F, Friederich PW, Vlasuk GP, et al: Activation of coagulation by administration of recombinant factor VIIa elicits interleukin-6 (IL-6) and IL-8 release in healthy human subjects. Clin Diag Lab Immunol 10:495-497, 2003.
52. Emery PW: Metabolic changes in malnutrition. Eye 19:1029-1034, 2005.
53. Hojlund K, Wildner–Christensen M, Eshoj O, et al: Reference intervals for glucose, β-cell polypeptides and counterregulatory factors during prolonged fasting. Am J Physiol Endocrinol Metab 280:E50-E58, 2001.
54. Chandramouli V, Ekberg K, Shumann WC, et al: Quantifying gluconeogenesis during fasting. Am J Physiol 273:E1209-E1215, 1997.
55. Cahill GF: Fuel metabolism in starvation. Annu Rev Nutr 16:1-22, 2006.
56. Naslund E, Schmidt PT, Hellstrom PM: Gut peptide hormones: importance for food intake. Scand J Gastroenterol 40:250-258, 2005.

57. Ogawa A, Nosaka N, Kasai M, et al: Dietary medium- and long-chain triacylglycerols accelerate diet-induced thermogenesis in humans. J Oleo Sci 56:283-287, 2007.
58. Claessens M, Calame W, Siemensma AD, et al: The thermogenic and metabolic effects of protein hydrolysate with or without a carbohydrate load in healthy male subjects. Metabolism 56:1051-1059, 2007.
59. Cerra FB, Siegel JH, Coleman B, et al: Septic autocannibalism: a failure of exogenous nutritional support. Ann Surg 192:570-580, 1980.
60. Buunen M, Gholghesaei M, Vekdkamp R, et al: Stress response to laparoscopic surgery: a review. Surg Endosc 18:1022-1028, 2004.
61. Wolfe RR: Herman Award Lecture 1996: Relation of metabolic studies to clinical nutrition—the example of burn injury. Am J Clin Nutr 64:800-808, 1996.
62. Zauner A, Nimmerrichter P, Anderwald C, et al: Severity of insulin resistance in critically ill medical patients. Metab Clin Exp 56:1-5, 2007.
63. Carlson GI: Insulin resistance in human sepsis: implications for the nutritional and metabolic care of the critically ill surgical patient. Ann R Coll Surg Engl 86:75-81, 2004.
64. Tappy L, Schwarz JM, Schneiter P, et al: Effects of isoenergetic glucose-based or lipid-based parenteral nutrition on glucose metabolism, de novo lipogenesis, and respiratory gas exchanges in critically ill patients. Crit Care Med 26:860-867, 1998.
65. van Hall G, Steensberg A, Sacchetti M, et al: Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. J Clin Endocrinol Metab 88:3005-3010, 2003.
66. Hasselgren PO, Menconi MJ, Fareed MU, et al: Novel aspects on the regulation of muscle wasting in sepsis. Int J Biochem Cell Biol 37:2156-2168, 2005.
67. Barle H, Nyberg B, Ramel S, et al: Inhibition of protein synthesis during laparoscopic surgery. Am J Physiol 277:E591-E596, 1999.
68. Paddon–Jones D, Shefield–Moore M, Urban RJ, et al: Essential amino acid and carbohydrate supplementation ameliorates muscle protein loss in humans during 28 days bed rest. J Clin Endocrinol Metab 89:4351-4358, 2004.
69. Paddon–Jones D, Shefield–Moore M, Cree MG, et al: Atrophy and impaired muscle protein synthesis during prolonged inactivity and stress. J Clin Endocrinol Metab 91:4836-4841, 2006.
70. Monk DN, Plank LD, Franch–Arcas G, et al: Sequential changes in the metabolic response in critically injured patients during the first 25 days after blunt trauma. Ann Surg 223:395-405, 1996.
71. Frankenfield D, Cooney RN, Smith JS, Rowe WA: Age-related differences in the metabolic response to injury. J Trauma 48:49-57, 1998.
72. McCall M, Jeejeebhoy K, Pencharz P, Moulton R: Effect of neuromuscular blockade on energy expenditure in patients with severe head injury. JPEN J Parent Enteral Nutr 27:27-35, 2003.
73. Raurich JM, Ibanez J, Marse P, et al: Resting energy expenditure during mechanical ventilation and its relationship with the type of lesion. JPEN J Parent Enteral Nutr 31:58-62, 2007.
74. Kemper M, Weissman C, Askanazi J, et al: Metabolic and respiratory changes during weaning from mechanical ventilation. Chest 92:979-983, 1987.
75. Weissman C, Kemper M: Assessing hyper and hypometabolism in postoperative critically ill patients. Chest 102:1566-1571, 1992.
76. Kelemenn JJ 3rd, Cioffi WG Jr, Mason AD Jr, et al: Effect of ambient temperature on metabolic rate after thermal injury. Ann Surg 223:406-412, 1996.
77. Chambier C, Laville M, Rhzioual Berrada K, et al: Insulin sensitivity of glucose and fat metabolism in severe sepsis. Clin Sci 99:321-328, 2000.
78. Adib–Conquy M, Cavaillon JM: Stress molecules in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. FEBS Lett 581:3723-3733, 2007
79. Lissauer ME, Johnson SB, Siuzdak G, et al: Coagulation and complement protein differences between septic and uninfected systemic inflammatory response syndrome patients. J Trauma 62:1082-1094, 2007.
80. Bianchi ME: DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. J Leukoc Biol 81:1-5, 2007.
81. Van Amersfoort ES, Van Berkel TJC, Kuiper J: Receptors, mediators and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock. Clin Microbiol Rev 16:379-414, 2003.
82. Bozza FA, Salluh JI, Japiassu AM, et al: Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. Crit Care 11:R49-R57, 2007.
83. Marik PE: Mechanisms and clinical consequences of critical illness associated adrenal insufficiency. Curr Opin Crit Care 13:363-369, 2007.
83a. Sprung CL, Annane D, Keh D et al: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N Engl J Med 358:111-124, 2008.
84. Annane D, Maxime V, Ibrahim F, et al: Diagnosis of adrenal insufficiency in severe sepsis and septic shock. Am J Respir Crit Care Med 174:1319-1326, 2006.
85. de Jong MFC, Beishuizen A, Spijkstra JJ, Groeneveld J: Relative adrenal insufficiency as a predictor of disease severity, mortality and beneficial effects of corticosteroid treatment in septic shock. Crit Care Med 35:1896-1903, 2007.
86. Steptoe S, Hamer M, Chida Y: The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. Brain Behav Immun 2007; Epub
87. Miluk–Kolasa B, Obminski Z, Stupniki R, Golec L: Effect of music treatment on salivary cortisol in patients exposed to pre-surgical stress. Exp Clin Endocrinol 102:118-120, 1994.
88. Rodriguez–Huertes F, Carrasco MS, Garcia–Baquero A, et al: Changes in plasma cortisol and ACTH caused by diazepam, bromazepam, triazolam and alprazolam in oral premedication. Rev Esp Anestesiol Reanim 39:145-148, 1992.
89. Wang SM, Kulkarni L, Doley J, Kain ZN: Music and preoperative anxiety: a randomized, controlled study. Anesth Analg 94:1489-1494, 2002.
90. Marana E, Annetta MG, Meo F, et al: Sevoflurane improves the neuroendocrine stress response during laparoscopic pelvic surgery. Can J Anaesth 50:348-354, 2003.
91. Nishiyama T, Yamashita K, Yokoyama T: Stress hormone changes in general anesthesia of long duration: isoflurane-nitrous oxide vs sevoflurane-nitrous oxide anesthesia. J Clin Anesth 17:586-591, 2005.
92. Brossy MJ, James MF, Janicki PK: Haemodynamic and catecholamine changes after induction of anaesthesia with either thiopentone or propofol with suxemethonium. Br J Anaesth 72:595-598, 1994.
93. Talke P, Chen R, Thomn B, et al: The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. Anesth Analg 90:834-839, 2000.
94. Nader ND, Ignatowski TA, Kurek CJ, et al: Clonidine suppresses plasma and cerebrospinal fluid concentrations of TNF-alpha during the perioperative period. Anesth Analg 93:363-369, 2001.
95. Shneemilch CE, Bachman H, Ulrich A, et al: Clonidine decreases stress response in patients undergoing carotid endarterectomy under regional anesthesia: a prospective randomized, double blind, placebo controlled study. Anesth Analg 103:297-302, 2006.
96. Venn RM, Bryant A, Hall GM, Grounds RM: Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in postoperative patients needing sedation in the intensive care unit. Br J Anaesth 86:650-656, 2001.
97. Crouzier TA, Muller JE, Quittkat D, et al: Effects of anaesthesia in the cytokine responses to abdominal surgery. Br J Anaesth 72:280-285, 1994.
98. Scott BH: Opoids in cardiac surgery: cardiopulmonary bypass and inflammatory response. Inter J Card 64(Suppl 1);S35-S41, 1998.
99. Borgdorff PJ, Ionescu TI, Houweling PL, Knape JTA: Large-dose intrathecal sufentanil prevents the hormonal stress response during major abdominal surgery: A comparison with intravenous sufentanil in a prospective randomized trial. Anesth Analg 99:1114-1120, 2004.
100. Breslow MJ, Parker SD, Frank SD, et al: Determinants of catecholamine and cortisol responses to lower extremity revascularization. Anesthesiology 79:1202-1209, 1993.
101. Sheeran P, Hall GM: Cytokines in anaesthesia. Br J Anaesth 78:201-219, 1997.
102. Yoo KY, Hwang JH, Jeong ST, et al: Anesthetic requirements and stress hormone responses in spinal cord-injured patients undergoing surgery below the level of injury. Anesth Analg 102:1223-1228, 2006.
103. Carli F, Halliday D: Continuous epidural blockade arrests the postoperative decrease in muscle protein functional synthetic rate in surgical patients. Anesthesiology 86:1033-1040, 1997.
104. Tsuji H, Shirasaka C, Asoh T, Takeuchi Y: Influences of splanchnic nerve blockade on endocrine metabolic responses to upper abdominal surgery. Br J Surg 70:437-439, 1983.
105. Segawa H, Mori K, Kasai K, et al: The role of phrenic nerves in stress response in upper abdominal surgery. Anesth Analg 82:1215-1224, 1996.
106. Schricker T, Galeone M, Wykes L, Carli F: Effect of desflurane/remifentanil anaesthesia on glucose metabolism during surgery: a comparison with desflurane/epidural anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 48:169-173, 2004.
107. Liu SS, Block BM, Wu CL: Effects of perioperative central neuraxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. Anesthesiology 101:153-161, 2004.
108. Frank SM, Higgins MS, Breslow MJ, et al: The catecholamine, cortisol, and hemodynamic responses to mild perioperative hypothermia. Anesthesiology 82:83-93, 1995.
109. Plunkett JJ, Reeves JD, Ngo L, et al: Urine and plasma catecholamine and cortisol concentrations after myocardial revascularization: modulation by continuous sedation. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group, and the Ischemia Research and Education Foundarion (IREF). Anesthesiology 86:785-796, 1997.
110. Lattermann R, Belohlavek G, Wittmann S, et al: The anti-catabolic effect of neuraxial blockade after hip replacement. Anesth Analg 101:1202-1208, 2005.
111. Lattermann R, Carli F, Wykes L, Schricker T: Epidural blockade modifies perioperative glucose production without affecting protein catabolism. Anesthesiology 97:374-381, 2002.
112. Schricker T, Wykes L, Eberhart L, et al: Epidural ropivacaine versus epidural morphine and the catabolic response to colonic surgery. Anesthesiology 100:973-978, 2004.
112a. Lattermann R, Wykes L, Eberhart L, et al: A randomized controlled trial of the anticatabolic effect of epidural analgesia and hypocaloric glucose. Reg Anesth Pain Med 32:227-232, 2007.
113. Kehlet H: Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. Br J Anaesth 78:606-617, 1997.
114. Jeschke MG, Norbury WB, Finnerty CC, et al: Propranolol does not increase inflammation, sepsis, or infectious episodes in severely burned children. J Trauma 62:676-681, 2007.

115. Barrow RE, Wolfe RR, Dasu MR, et al: The use of beta-adrenergic blockade in preventing trauma-induced hepatomegaly. Ann Surg 243:115-120, 2006.
116. Gore DC, Wolfe RR: Hemodynamic and metabolic effects of selective beta1 adrenergic blockade during sepsis. Surgery 139:686-694, 2006.
117. Griffiths RD, Hinds CJ, Little RA: Manipulating the metabolic response to injury. Br Med Bull 55:181-195, 1999.
118. Sauerland S, Nagelschmidt M, Mallmann P, Neugebauer EA: Risks and benefits of preoperative high dose methylprednisolone in surgical patients: a systematic review. Drug Saf 23:449-461, 2000.
119. Brodner G, Van Aken H, Hertle L, et al: Multimodal perioperative management—combined thoracic epidural analgesia, forced mobilization, and oral nutrition—reduces hormonal and metabolic stress and improves convalescence after major urologic surgery. Anesth Analg 92:1594-1600, 2001.
120. Gatt M, Anderson ADG, Reddy BS, et al: Randomized clinical trial of multimodal optimization of surgical care in patients undergoing major colonic resection. Br J Surg 92:1354-1362, 2005.
121. Fearon KCH, Luff R: The nutritional management of surgical patients: enhanced recovery after surgery. Proc Nutr Soc 62:807-811, 2003.
122. Van den Berghe G, Wouters R, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med 345:1359-1367, 2001.
123. Schricker T, Lattermann R, Wykes L, Carli F: Effect of IV dextrose administration on glucose metabolism during surgery. J Parent Ent Nutr 28:149-153, 2004.
124. Gore DG, Chinkes DL, Hart DW, et al: Hyperglycemia exacerbates muscle protein catabolism in burn injured patients. Crit Care Med 30:2438-2442, 2002.
125. Turina M, Miller FN, Tucker CF, Polk H: Short-term hypoglycemia in surgical patients and a study of related cellular mechanisms. Ann Surg 24:845-853, 2006.
126. Wernerman J: In search of the mechanism behind the beneficial effect of tight glucose control in the ICU. Acta Anesthesiol Scand 49:1401-142, 2005.
127. Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, et al: Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. Am J Respir Crit Care Med 175:480-489, 2007.
128. Brierre S, Kumari R, Deboisblanc BP: The endocrine system during sepsis. Am J Med Sci 328:238-247, 2004.
129. Esposito K, Nappo F, Marfella R: Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. Circulation 106:2067-2072, 2002.
130. Vanhorebeek I, Peeters RP, Vander Perre S, et al: Cortisol response to critical illness: effect of intensive insulin therapy. J Clin Endocrinol Metab 91:3803-3813, 2006.
131. Vanhorebeek I, De Vos R, Mesotten D, et al: Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. Lancet 365:53-59, 2005.
132. Dandona P, Chaudhuri A, Mohanty P, Ghanim H: Anti-inflammatory effects of insulin. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 10:511-517, 2007.
133. Nunnally ME: Con: Tight perioperative glycemic control: poorly supported and risky. J Cardiothorac Vasc Anesthesia 19:689-690, 2005.
134. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al: Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med 54:449-461, 2006.
134a. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ: Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults. A meta-analysis. JAMA 300:933-944, 2008.
135. Noblett SE, Watson DS, Huong H, et al: Preoperative oral carbohydrate loading in colorectal surgery: a randomized controlled study. Colorectal Dis 8:563-569, 2006.
136. Nygren J: The metabolic effects of fasting and surgery. Best Pract Res Clin Anesthesiol 20:426-438, 2006.
137. Schricker T, Wykes L, Carli F: Epidural blockade improves substrate utilization after surgery. Am J Physiol Endocrinol Metab 279:E646-E653, 2000.
138. Schricker T, Meterissian S, Wykes L, et al: Postoperative protein sparing with epidural analgesia and hypocaloric dextrose. Ann Surg 240:916-921, 2004.
139. Greisen J, Juhl CB, Grofte T, et al: Acute pain induces insulin resistance in humans. Anesthesiology 95:578-584, 2001.
140. Fotiadis RJ, Badvie S, Weston MD, Allen–Mersh TG: Epidural analgesia in gastrointestinal surgery. Br J Surg 91:828-841, 2004.
141. Donatelli F, Schricker T, Mistraletti G, et al: Postoperative infusion of amino acids induces a positive protein balance independently of the type of analgesia used. Anesthesiology 105:253-259, 2006.
142. Wallin MKEB, Sellden E, Eksborg S, Brismar K: Amino acid infusion during anesthesia attenuates the surgery induced decline in IGF-1 and diminishes the «diabetes of injury." Nutr Metab 4:2, 2007.
143. Chandrasekaran TV, Morgan RN, Mason RA, et al: Nutrient induced thermogenesis during major colorectal excision—a pilot study. Colorectal Dis 7:74-78, 2005.
144. Sellden E: Peri-operative amino acid administration and the metabolic response to surgery. Proc Nutr Soc 61:337-343, 2002.
145. Widman J, Hammarqvist F, Sellden E: Amino acid infusion induces thermogenesis and reduces blood loss during hip arthroplasty under spinal anesthesia. Anesth Analg 95:1757-1762, 2002.
146. Kasai T, Kakajima Y, Matsukawa T, et al: Effect of preoperative amino acid infusion on thermoregulatory response during spinal anesthesia. Br J Anaesth 90:58-61, 2003.
147. Koretz RL: Should patients with cancer be offered nutritional support: does the benefit outweigh the burden? Eur J Gastroenterol Hepatol 19:379-382, 2007.
148. Hassen TA, Pearson S, Cowled PA, Fitridge RA: Peroperative nutritional status predicts the severity of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) following major vascular surgery. Eur J Endovasc Surg 33:696-702, 2007.
149. Koretz RL: Do data support nutritional support? Part 1—intravenous nutrition. Am J Diet Assoc 107:988-996, 2007.
150. Lewis SJ, Egger M, Sylvester PA, et al: Early enteral feeding versus «nil by mouth» after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials. BMJ 323:775-782, 2001.
151. Goonetilleke KS, Siriwardena AK: Systematic review of peri-operative nutritional supplementation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. JOP 7:5-13, 2006.
152. Kattelmann KK, Hise M, Russell M, et al: Preliminary evidence for a medical nutrition therapy protocol: enteral feedings for critically ill patients. J Am Diet Assoc 106:1226-1241, 2006.
153. Weekers F, van den Berghe G: Endocrine modifications and interventions during critical illness. Proc Nutr Soc 63:443-450, 2004.
154. Gatt M, Reddy BS, MacFie J: Review article: bacterial translocation in the critically ill—evidence and methods of prevention. Aliment Pharmacol Ther 25:741-757, 2007.
155. Kong SE, Blennerhassett LR, Heel KA, et al: Ischaemia-reperfusion injury in the intestine. Aust NZ J Surg 68:554-561, 1998.
156. Macfie J, Reddy BS, Gatt M, et al: Bacterial translocation studied in 927 patients over 13 years. Br J Surg 93:87-93, 2006.
156a. Wernerman J: Paradigm of early parenteral nutrition support in combination with insufficient enteral nutrition. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 11:160-163, 2008.
157. Nehra V, Swails W, Duerksen D, et al: Indications for total parenteral nutrition in the hospitalized patient: a prospective review of evolving practice. J Nutr Biochem 10:2-7, 1999.
158. Kemper M, Weissman C, Hyman AI: Caloric requirements and supply in critically ill surgical patients. Crit Care Med 20:344-348, 1992.
159. Schricker T, Carli F, Lattermann R, et al: Glucose infusion does not suppress increased lipolysis after abdominal surgery. Nutrition 17:85-90, 2001.
160. Schloerb PR: Glucose in parenteral nutrition: a survey of U.S. medical centers. J Parenter Enteral Nutr 28:447-452, 2004.
161. Abe M, Kawano M, Tishiro T, et al: Catabolism of lipoprotein-x induced by infusion of 10% fat emulsion. Nutrition 13:417-421, 1997
162. Wirtitsch M, Wessner B, Spittler A, et al: Effect of different lipid emulsions on the immunological function in humans: a systematic review with a meta-analysis. Clin Nutr 26:302-313, 2007.
163. Roulet M, Frascarolo P, Pilet M, et al: Effects of intravenously infused fish oil on platelet fatty acid phospholipid composition and on platelet function in postoperative trauma. JPEN 21:296-301, 1997.
164. Mancuso P, Whelan J, DeMichele SJ, et al: Effects of eicosapentaenoic and gamma-linolenic acid on lung permeability and alveolar macrophage eicosanoid synthesis in endotoxic rats. Crit Care Med 25:523-532, 1997.
165. Planas M, Masclans JR, Iglesia R, et al: Eicosanoids and fat emulsions in acute respiratory distress syndrome patients. Nutrition 13:202-205, 1997.
166. Pontes–Arruda A, Aragao AMA, Albuquerque JD: Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, γ-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 34:2325-2333, 2006.
167. Waitzberg DL, Torrinhas RS, Jacintho TM: New parenteral lipid emulsions for clinical use. JPEN J Parent Enteral Nutr 30:351-367, 2006.
168. Wang XY, Li N, Gu L, et al: The effects of the formula of amino acids enriched BCAA on nutritional support in traumatic patients. World J Gastroenterol 9:599-602, 2003.
169. Coster J, McCauley R, Hall J: Role of specific amino acids in nutritional support. Aust NZ J Surg 73:846-849, 2003.
170. Tisdale MJ: The ubiquitin-proteasome pathway as a therapeutic target for muscle wasting. J Support Oncol 3:209-217, 2005.
171. Zheng YM, Li F, Zhang MM, Wu XT: Glutamine dipeptide for parenteral nutrition in abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. World J Gastroenterol 12:7537-7541, 2006.
172. Avenell A: Glutamine in critical care: current evidence from systematic reviews. Proc Nutr Soc 65:236-241, 2006.
173. Heidegger CP, Romand JA, Treggiari MM, Prichard C: Is it time now to promote mixed enteral and parenteral nutrition for the critically ill patient? Intensive Care Med 33:963-969, 2007.
174. Holmes JH 4th, Brundage SI, Yuen P, et al: Complications of surgical feeding jejunostomy in trauma patients. J Trauma 47:1009-1012, 1999.
175. Melis M, Fichera A, Ferguson MK: Bowel necrosis associated with early jejunal tube feeding: a complication of postoperative enteral nutrition. Arch Surg 141:701-704, 2006.
176. Montejo JC: Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: a multicenter study. The Nutritional and Metabolic

Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. Crit Care Med 27:1447-1453, 1999.
177. Nguyen NQ, Chapman MJ, Fraser RJ, et al: Erythromycin is more effective than metoclopramide in the treatment of feed intolerance in critical illness. Crit Care Med 35:483-489, 2007.
178. Yang G, Wu XT, Zhou Y, Wang YL: Application of dietary fiber in clinical enteral nutrition: a meta-analysis of randomized controlled trials. World J Gastroenterol 11:3935-3938, 2005.
179. Wasiak J, Cleland H, Jeffery R: Early versus late enteral nutrition support for burn injuries. Cochrane Database Syst Rev 19:(3) CD005489, 2006.
180. Pluth M, Cabre E, Riggio O, et al: ESPEN guidelines on enteral nutrition: Liver Disease. Clin Nutr 25:285-294, 2006.
181. Marchesini G, Marzocchi R, Noia M, Bianchi G: Branched-chain amino acid supplementation in patients with liver diseases. J Nutr 135:1596S-1601S, 2005.
182. Als–Nielsen B, Koretz RL, Kjaergard LL, Gluud C: Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev (2):CD001939, 2003.
183. Cano N, Fiaccadori E, Tesinsky P, et al: ESPEN Guidelines on enteral nutrition: Adult renal failure. Clin Nutr 25:295-310, 2006.
184. Scheinkestel CD, Kar L, Marshall K, et al: Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically ill, anuric, ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy. Nutrition 19:909-916, 2003.
185. McClave SA, Chang WK, Dhaliwal R, Heyland DK: Nutritional support in acute pancreatitis: a systematic review of the literature. JPEN J Parenter Enteral Nutr 30:143-156, 2006.
186. Petrov MS, Zagainov VE: Influence of enteral versus parenteral nutrition on blood glucose control in acute pancreatitis: a systematic review. Clin Nutr 26:514-523, 2007.
187. Heinrich S, Schäfer M, Rousson V, Clavien PA: Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms. Ann Surg 243:154-168, 2006.
188. Gramlich L, Kichian K, Pinila, et al: Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. Nutrition 20:843-848, 2004.
189. Peter JV, Moran JL, Phillips–Hughs JA: A meta-analysis of treatment outcomes of early enteral versus early parenteral nutrition in hospitalized patients. Crit Care Med 33:213-220, 2005.
190. Simpson F, Doig GS: Parenteral vs enteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis of trials using the intention to treat principle. Intensive Care Med 31:12-23, 2005.
191. Heyland DK, MacDonald S, Keele L, et al: Total parenteral nutrition in the critically ill patient. JAMA 280:2013-2019, 1998.
192. Heyland DK, Montalvo M, MacDonald S, et al: Total parenteral nutrition in the surgical patient: a meta-analysis. Can J Surg 44:102-111, 2001.
193. Borum ML, Lynn J, Zhong Z, et al: The effect of nutritional supplementation on survival in seriously ill hospitalized adults: an evaluation of the SUPPORT data. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments: J Am Geriatr Soc 48:S33-S38, 2000.
194. Perel P, Yanagawa J, Bunn F, et al: Nutritional support for head-injured patients. Cochrane Database Syst Rev 18:CD001530, 2006.
195. Bistrian BR, McCowen KC: Nutritional and metabolic support in the adult intensive care unit: Key controversies. Crit Care Med 34:1525-1531, 2006.
196. Barber RC, Aragaki CC, Rivera–Chavez FA, et al: TLR4 and TNF-alpha polymorphisms are associated with an increased risk for severe sepsis following burn injury. J Med Genet 41:808-813, 2004.
197. van Eijk LT, Dorresteijn MJ, Smits P, et al: Gender differences in the innate immune response and vascular reactivity following the administration of endotoxin to human volunteers. Crit Care Med 35:1464-1469, 2007.

Zaccaria Ricci и Claudio Ronco
Перевод А.Г. Соловьева и А.А. Соколова
Редакторы перевода Т.С. Мусаева и И.Б. Заболотских

96 Заместительная почечная терапия

Ключевые моменты

1. При лечении диуретиками и при использовании методов заместительной почечной терапии процессы удаления ионов натрия и молекул воды неразрывно связаны. Диуретики способствуют выделению натрия с мочой, тогда как диализ может приводить к гипо- или гипертензии, в зависимости от его влияния на диффузию и удаление различных молекул, включая мочевину и другие электролиты.

2. Медленная постоянная (продолжительная) ультрафильтрация (МПУФ) приводит к удалению жидкости путем ультрафильтрации (УФ), которая вследствие эффекта Доннана минимально отличается от воды плазмы крови. УФ в результате МПУФ – это изоосмотический и изонатриемический процесс, так как концентрация натрия в удаленном ультрафильтрате связана с его концентрацией в плазме крови.

3. Состав ультрафильтрата, получаемого в результате постоянной (продолжительной) вено-венозной гемофильтрации (ПВВГФ), а также посредством просто гемофильтрации (ГФ), в целом идентичен составу воды плазмы крови, однако на содержание натрия в ультрафильтрате в значительной мере влияет его концентрация в замещающем растворе.

4. При ПВВГФ возможно удаление натрия, не связанное с изменением водного сектора. Таким образом, можно наблюдать реальные изменения общего натрия в организме. Этот эффект на натрий не может быть достигнут ни одним другим методом.

5. На сегодняшний день доказан эффект поддержания дозы заместительной почечной терапии по крайней мере 35 *мл/кг/час* – spKt/V 1,4 для ПВВГФ постоянной вено-венозной гемодиафильтрации (ПВВГДФ) или ежедневного интермиттирующего гемодиализа (ИГД).

6. Имеются доказательства того, что при хорошей оптимизации экстракорпорального контура антикоагулянты являются относительно незначимым компонентом: фактически у пациентов с риском кровотечения (например, с удлиненным временем свертывания крови и тромбоцитопенией) заместительная почечная терапия может безопасно осуществляться без использования любых антикоагулянтов.

7. Исследование UNLOAD является первым рандомизированным сравнением монотерапии внутривенными диуретиками против ультрафильтрации как альтернативной терапии у пациентов с гиперволемией. Принципиальные результаты этого исследования касались пациентов с гиперволемией вследствие застойной сердечной недостаточности. Доказано, что ультрафильтрация приводит к более эффективному выведению из организма избытка жидкости по сравнению с внутривенными диуретиками в дозах, использованных в исследовании. Объем удаленной при ультрафильтрации жидкости коррелировал со значительным снижением частоты последующих госпитализаций и уменьшением их длительности, а также с меньшим количеством внеплановых посещений медицинских учреждений по поводу застойной сердечной недостаточности (ЗСН). Положительные эффекты от короткого курса ультрафильтрации, наблюдаемые в течение более 90 дней, были достигнуты без существенных побочных эффектов.

8. В настоящий момент стало возможным получать ультрачистый замещающий раствор непосредственно в отделениях интенсивной терапии (ОРИТ), диализные процедуры с его использованием существенно дешевле, чем постоянные методы заместительной почечной терапии, стало возможным использовать большие объемы замещающей жидкости за более короткий период. Выбор методов лечения практически не ограничен: можно выбрать 3-х или 4-х часовой интермиттирующий гемодиализ (ИГД) со стандартными параметрами или постоянные методы заместительной почечной терапии со скоростью потока эффлюента 35 *мл/кг/ч*. Альтернативой может быть медленный низкоэффективный ежедневный диализ (SLEDD) со скоростью потока крови и диализата 150 *мл/мин*, длительностью 8 *ч* в день или SLEDD в течение 12 *ч* на протяжении всего ночного периода в качестве альтернативы.

Острое почечное повреждение (ОПП) – это сложное заболевание, которое не имеет на данный момент четко сформулированного и колл.ально признанного большинством определения[1,2]. Заместительная почечная терапия (ЗПТ) – это основной метод в комплексном лечении синдрома ОПП. Несмотря на то, что существует множество различных стратегий экстракорпоральных методов детоксикации, конкретный стандарт ведения ОПП остается неопределенным. Доказательства преимуществ одних методов лечения над другими с точки зрения эффективности и исходов лечения отсутствуют. Наилучшее время начала и завершения ЗПТ остается спорным. В этой главе мы сделаем обзор синдрома ОПП и представим теоретические и практические основы для назначения ЗПТ с целью помочь анестезиологам и специалистам отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в понимании неотложной нефрологии.

Эпидемиология синдрома острого почечного повреждения (ОПП)

Последние международные многоцентровые проспективные эпидемиологические исследования ОПП проводились на пациентах ОРИТ[3], которым либо проводилась заместительная почечная терапия, либо они соответствовали хотя бы одному, предварительно сформулированному, критерию ОПП – олигурия (темп диуреза менее 200 *мл*/12 *ч*) или значимая азотемия (азот мочевины крови [BUN] > 30 *ммоль/л*). Данные были собраны из 54 госпиталей в 23 странах. Из 29 269 пациентов в критическом состоянии, поступивших в лечебное учреждение в период проведения исследования, у 1 738 (5,7%) развивалось ОПП во время нахождения в реанимации, из них 1 260 (4,3%) получали ЗПТ. Общая госпитальная летальность составила 60,3%. Наиболее частым фактором, способствовавшим развитию ОПП, являлся септический шок (47,5%). Приблизительно 30% пациентов при поступлении уже имели дисфункцию почек. При выписке из лечебного учреждения 86,2% выживших пациентов не требовали диализа. Независимыми факторами риска госпитальной летальности являлись применение вазопрессоров, ИВЛ, септический шок, кардиогенный шок, гепаторенальный синдром.

Предварительная оценка смертности показывает, что в целом госпитальная летальность пациентов с ОПП остается высокой и этот показатель не изменялся в течение последних 30 лет. Объяснением этому может служить тот факт, что 30 лет назад лечение пациентов с ОПП преимущественно производилось ОРИТ, им не требовалась или не проводилась ИВЛ и они были на 20-30 лет моложе тех пациентов, которых мы наблюдаем сейчас. Исходы лечения в основном оценивались ретроспективно и только в университетских центрах. Современные данные свидетельствуют о том, что происходит утяжеление контингента пациентов с ОПП, оцененное по увеличению общего балла по шкалам оценки тяжести состояния, однако увеличения летальности не наблюдается, скорее, она даже незначительно снизилась. Также значимо уменьшились продолжительность лечения с точки зрения необходимости проведения диализа, длительность пребывания в ОРИТ и длительность пребывания в больнице. Методы заместительной почечной терапии также претерпели значительные изменения[4]. Но, несмотря на эти достижения, по предварительной оценке, 50-60% летальных исходов в стационаре связано с ОПП, что свидетельствует о том, что проводимая терапия остается неадекватной.

В современной системе здравоохранения пациентам с ОПП доступна острая заместительная почечная терапия. Было подсчитано, что количество пациентов с ОПП, нуждающихся в экстракорпоральных методах детоксикации, составляет 11 человек на 100 000 населения в год. Ежегодная летальность составляет 7,3 на 100 000 пациентов. Более высокие показатели смертности у мужчин в возрасте старше 65 лет. Восстановление функции почек происходит у 78% (68/87) выживших в течение 1 года; и хотя значительное количество пациентов с тяжелым ОПП умрет, у большинства выживших в течение года отсутствует потребность в дальнейшем проведении процедур ЗПТ[5]. Увеличивающееся число острых диализных процедур в ОРИТ привело в течение последних 10 лет к развитию новой специализированной ветви нефрологии – нефрологии критических состояний. ОПП требует междисциплинарного подхода со стороны реаниматологов и нефрологов, объединения их профессиональных компетенций. При назначении заместительной почечной терапии, определении дозы диализа, необходимой ультрафильтрации (УФ) и стратегии использования антикоагулянтов должны быть приняты во внимание баланс жидкости, дозы вазопрессоров, параметры ИВЛ и газы артериальной крови, включая коэффициент PaO_2/FiO_2. Теоретические и технические аспекты нефрологии критических состояний также являются необходимыми компонентами обучения реаниматолога.

История заместительной почечной терапии

С момента первого описания постоянной артериовенозной гемофильтрации (ПАВГФ) в 1977 г. Peter Kramer и колл.[6] заместительная почечная терапия постепенно вошла в отделение реанимации и интенсивной терапии и эволюционировала от «терапии отчаяния» при ОПП до обычной, широко используемой, полностью независимой формы искусственной поддержки функции почек у пациентов в критическом состоянии. В старых устройствах для ПАВГФ ток крови пациента не регулировался и зависел от спонтанного артериовенозного градиента давления. Следовательно, ультрафильтрация целиком зависела от имеющегося градиента трансмембранного давления (ТМД). Ультрафильтрация могла быть ничтожна, при низких значениях среднего артериального давления или увеличении внутреннего сопротивления экстракорпорального контура. Тем не менее ПАВГФ обычно обеспечивала очень медленное, продолжительное удаление жидкости и стабильность концентрации растворенных веществ, вследствие чего отсутствовали пиковые концентрации продуктов метаболизма. Увеличение распространенности метода ПАВГФ привело к созданию полностью оснащенных команд специалистов, которые работали в ОРИТ независимо от отделений диализа.

Преимущество ПАВГФ заключалось в отсутствии обычных связанных с гемодиализом проблем, таких как гипотензия, быстрое перемещение жидкости между секторами, нарастающий отек мозга и быстрое уменьшение осмолярности плазмы. Однако ограничение этого метода – наличие артериального и венозного доступа одновременно.

Клиренс растворенных веществ при ПАВГФ ограничивался низким уровнем ультрафильтрации и чисто конвекционным механизмом действия этого метода. Поэтому у пациентов с низким средним артериальным давлением могут наблюдаться самые низкие клиренсы выводимых веществ и ранний тромбоз экстракорпорального контура. Максимально достижимый клиренс при ПАВГФ приблизительно равен 20 *мл/мин*, что явно недостаточно у тяжелых пациентов с выраженным катаболизмом.

Чтобы преодолеть эти технические ограничения, связанные с ПАВГФ, были разработаны новые фильтры с увеличенными площадью поперечного сечения и внутренним диаметром полого волокна, что позволило уменьшить их длину для обеспечения более низкого сопротивления кровотоку.

Эти изменения привели к улучшению показателей ультрафильтрации, которые можно получить с использованием данной технологии. Также использовались устройства с параллельным расположением высоко биосовместимых мембран, имеющие низкое сопротивление току крови, обеспечивающие более высокую скорость потока крови при одинаковом артериовенозном градиенте давления. Они были оснащены вторым портом в компартменте фильтрата для осуществления противоточного диализа (постоянный артериовенозный гемодиализ – ПАВГФ), что несколько отличается от простой конвекционной фильтрации.

Однако наиболее важной инновацией было добавление в экстракорпоральный контур перистальтического насоса. Это новшество (добавление насоса в контур ПВВГФ) и создало диализную машину для ОРИТ, независимо от опыта и компетенций специалистов по диализу. Скорость потока крови сейчас программируется и обеспечивается с достаточной точностью. Новые постоянные вено-венозные процедуры требуют измерения отрицательного давления и сигналов тревоги в артериальной линии перед насосом крови, также как и измерений уровней положительного давления и сигналов тревоги в линии возврата крови. Для предотвращения воздушной эмболии стала необходима воздушная ловушка на линии возврата (она не требовалась при ПАВГФ, где положительное давление было на всем протяжении контура). Более интенсивный кровоток, создаваемый перистальтическим насосом, привел к более высоким фильтрации и клиренсам. Появилась необходимость добавить роликовый насос в линию замещающего раствора экстракорпорального контура и внешние весы для обеспечения точной оценки баланса жидкости во время лечения. Позднее стало очевидно, что идеальный экстракорпоральный контур должен иметь возможность постоянного измерения давления на входе и выходе из катетера, на входе и выходе из фильтра, в портах ультрафильтрата и диализата. Эта информация в настоящее время интегрирована с адекватными сигналами тревоги, что позволяет персоналу ОРИТ обеспечивать контроль эффективности работы фильтра и целостности экстракорпорального контура, выявлять потенциальные источники тромбоза и обеспечивать безопасность пациента[7].

Другими инновациями, которые помогли созданию метода ПВВГФ (CVVH) как вида заместительной почечной терапии для ОРИТ, является создание стандартизованных диализных растворов для ОРИТ и двухпросветных катетеров, которые могут быть установлены в одну вену, что привело к существенному сокращению числа осложнений, связанных с установкой больших артериальных канюль.

Показания для начала и окончания заместительной почечной терапии

Не существует единого мнения по поводу показаний для начала заместительной почечной терапии. Ряд показаний, поддерживаемый многими авторами, включает азотемию, анурию и осложнения ОПП: отек легких, тяжелую перегрузку жидкостью, гиперкалиемию и декомпенсированный метаболический ацидоз. Алгоритм для определения показаний к началу заместительной почечной терапии представлен в Табл. 96-1[8].

К сожалению, когда заместительная терапия начата, не существует общепринятого биохимического или клинического маркера, на основании которого можно сделать вывод о ее достаточности. Повседневная клиническая практика предполагает «адекватный» контроль баланса жидкости и обеспечение в плазме крови концентрации мочевины ниже 5 *ммоль/л*, а креатинина – ниже 175 *мкмоль/л*, и нормальных показателей электролитного баланса.

Процедура и время отлучения пациента от ЗПТ слабо освещены в литературе. Мы рекомендуем индивидуально подходить к вопросу о потребности в проведении ЗПТ при достижении у пациентов стабильной гемодинамики или снижении потребности в вазопрессорах, или уменьшении степени тяжести состояния. Этот процесс может быть индивидуализирован с учетом увеличения темпа диуреза и способности поддерживать баланс жидкости без ЗПТ.

Методы и методики

Все виды заместительной почечной терапии основываются на очищении крови посредством прохождения метаболитов через полупроницаемую мембрану. Кровь проходит внутри полого волокна из пористого биосовместимого синтетического материала. При этом широкий спектр веществ (вода, мочевина, водорастворимые низко-, средне- и высокомолекулярные соединения), содержащихся в крови, проходит через мембрану посредством диффузии (растворенные вещества) и конвекции (вода и растворенные в ней вещества) (Рис. 96-1).

В процессе *диффузии* растворенные вещества движутся из крови через полупроницаемую мембрану, стремясь выровнять концентрации по разные стороны мембраны. Это приводит к перемещению растворенных

Табл. 96-1 Показания к заместительной почечной терапии*

- Анурия-олигурия (диурез ≤ 200 *мл* за 12 ч)
- Тяжелый метаболический ацидоз (pH < 7,10)
- Гиперазотемия (азот мочевины ≥ 28 *ммоль/л* или креатинин > 350 *мкмоль/л*
- Гиперкалиемия (K^+ ≥ 6,5 *ммоль/л*)
- Клинические признаки интоксикации уремическими токсинами
- Тяжелая диснатриемия (Na^+ ≤ 115 или ≥ 160 *ммоль/л*)
- Гипертермия (температура более 40°C без ответа на медикаментозную терапию
- Анасарка или тяжелая перегрузка жидкостью
- Синдром полиорганной недостаточности с дисфункцией почек и/или синдромом системного воспалительного ответа, сепсисом или септическим шоком с почечной дисфункцией

*При наличии одного признака ЗПТ рекомендована, двух – настоятельно рекомендована, трех – обязательна

веществ из области с большей концентрацией в область с меньшей концентрацией. Другими факторами, влияющими на эффективность процесса диффузии через полупроницаемую мембрану, являются площадь поверхности мембраны, температура крови и коэффициент диффузии. Диализ происходит, когда направление потока диализата противоположно направлению потока крови, что является условием максимальной эффективности диффузии, вследствие того, что концентрация удаляемых веществ в диализате ниже в сравнении с кровью.

В процессе конвекции движение растворенных веществ через полупроницаемую мембрану связано с ультрафильтрацией (перемещением воды через мембрану). Другими словами, растворитель (вода плазмы) перемещается через мембрану под действием трансмембранного давления (ТМД) путем ультрафильтрации. Вместе с водой переносятся и растворенные в ней вещества. Это происходит, если пористость мембраны позволяет им проникать через нее из крови. Процесс ультрафильтрации зависит от скорости фильтрации (Qf), коэффициента ультрафильтрации (Km) и трансмембранного давления (ТМД) – градиента давлений по обе стороны мембраны – и описывается следующей формулой:

$$Qf = Km \cdot ТМД$$

Гидростатическое давление со стороны крови зависит от скорости потока крови (Qb). Чем больше скорость потока крови, тем больше трансмембранное давление. В современном оборудовании для ЗПТ ультрафильтрация контролируется с помощью насоса, который регулирует скорость ультрафильтрации. При перфузии крови мембрана волокон «загрязняется», и для поддержания постоянной скорости ультрафильтрации может потребоваться создание отрицательного давления с противоположной стороны мембраны. Молекулы, от которых кровь очищается в процессе конвекции, механически проталкиваются через мембрану, однако интенсивность этого процесса ограничивается белковым слоем, который образуется на мембране и прогрессивно увеличивается во время лечения, блокируя поры волокон при конвекционных процедурах. Образование «вторичной мембраны» на одной из сторон мембраны снижает диффузию вследствие уменьшения «эффективного» градиента концентрации на поверхности[9]. Главную роль в удалении высокомолекулярных токсинов играет адсорбционная способность мембраны[10]. Однако адсорбционная емкость мембраны обычно исчерпывается в течение первых часов проведения ЗПТ. Поэтому процессы диффузии и конвекции являются наиболее важными для эффективной ЗПТ[11].

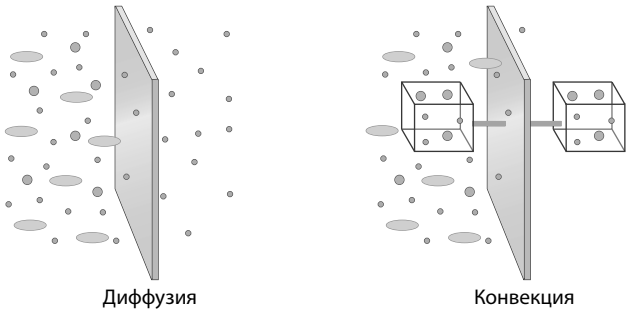


Рис. 96-1 Схематическое представление процессов конвекции и диффузии.

При диффузии перенос растворенных веществ (Jx) зависит от градиента их концентрации (dc) по обе стороны полупроницаемой мембраны, от температуры (T), коэффициента диффузии (D), толщины (dx) и площади поверхности мембраны (A) и описывается следующим уравнением:

$$Jx = D \times T \times A\ (dc/dx)$$

Конвективный поток растворенных веществ (Jf) образуется под воздействием градиента давления между двумя сторонами полупроницаемой мембраны (трансмембранное давление – ТМД), который приводит к перемещению жидкости (воды плазмы) и ее «кристаллоидного» содержимого (процесс называется ультрафильтрацией) и зависит от коэффициента проницаемости мембраны (Kf). Коллоидные частицы и клетки не проникают через полупроницаемую мембрану из-за размера пор:

$$Jf = Kf \times ТМД$$

где ТМД = Pb–Pd–Pb- π

Pb – гидростатическое давление крови, Pd – гидростатическое давление со стороны ультрафильтрата, π – онкотическое давление крови

В процессе ультрафильтрации вода плазмы крови и растворенные в ней вещества фильтруются из крови, при этом гидростатическое давление внутри фильтра падает, а онкотическое давление вследствие гемоконцентрации и увеличения гематокрита возрастает. Часть воды плазмы, которая удаляется из крови при ультрафильтрации, называется фильтрационной фракцией. Величина фильтрационной фракции должна поддерживаться в пределах от 20% до 25% для предотвращения чрезмерной гемоконцентрации внутри капилляров диализатора и достижения критической точки, когда онкотическое давление сравняется с трансмембранным (ТМД) и процесс фильтрации остановится. Наконец, замена удаленной воды плазмы замещающими электролитными растворами завершает процесс гемофильтрации (ГФ). Замещающая жидкость может добавляться после фильтра, и тогда этот процесс называется гемофильтрацией с постдилюцией. Кроме этого, инфузия замещающих растворов может производиться перед фильтром, тогда имеет место гемофильтрация с предилюцией. Хотя ГФ с постдилюцией позволяет получить клиренс по мочевине, эквивалентный количеству удаляемого фильтрата (например, 2000 *мл/ч*, см. далее), введение замещающего раствора до фильтра обеспечивает более длительную работу мембраны и экстракорпорального контура в целом, снижая гемоконцентрацию и выраженность блокирования пор крупными белками, о чем мы писали выше. Традиционная гемофильтрация проводится на высокопроницаемых мембранах с площадью поверхности около 1 $м^2$, стерилизованных паром, с точкой отсечения (cut-off) 30 *кД*. Разница между объемом полученной вследствие ультрафильтрации воды плазмы и объемом реинфузированного замещающего раствора дает нам чистую ультрафильтрацию (net UF), которая характеризует объем жидкости, удаленный из пациента. Объем чистой ультрафильтрации устанавливается по показаниям индивидуально для каждого пациента и может изменяться в пределах от 1 *л/ч* и более (например, при отеке легкого или застойной сердечной недостаточности, резистентной к диуретикам) до нуля (пациенты с сепсисом, катаболическим синдромом с повышенным уровнем креатинина). Скорость чистой ультрафильтрации при проведении диализа должна быть такой, чтобы обеспечить как минимум нулевой баланс жидкости в процессе диффузии и не допустить движения жидкости в кровь.

Выбор дозы и метода заместительной почечной терапии

Подобно любым другим методам лечения, использующимся в ОРИТ, диализ следует назначать в соответствую-

щем объеме. Нефрологи оценивают адекватность проводимой заместительной терапии, измеряя эффективность удаления некоторых маркерных растворенных веществ, таких как креатинин. Такая оценка имеет два основных недостатка. Первый – маркерное вещество не может дать и не дает представления обо всех накапливаемых при ОПН веществах из-за разности их кинетики и объема распределения. Следовательно, удаление креатинина в процессе проведения заместительной терапии не обязательно будет соответствовать удалению других субстанций. И это утверждение верно для пациентов как с ХПН, так и с ОПН. Тем не менее, несмотря на эти ограничения, значительный объем данных[12] свидетельствует что оценка дозы диализа по одному маркеру имеет большое клиническое значение и связана с исходами лечения.

В процессе проведения заместительной терапии клиренсы креатинина и мочевины зависят от скорости потока крови (Qb), скорости фильтрации (Qf) при гемофильтрации или скорости потока диализата (Qd) при диализе, молекулярного веса удаляемых веществ, типа и размера диализатора. Скорость потока крови (Qb) при проведении ЗПТ может изменяться и зависит, главным образом, от сосудистого доступа и технических возможностей оборудования, используемого в ОРИТ. Скорость фильтрации (Qf) при использовании конвективных технологий жестко связана со скоростью потока крови. Фильтрационная фракция (профильтровавшаяся через мембрану часть плазмы крови) не лимитируется скоростью потока диализата (Qd), но когда соотношение Qd/Qb > 0,3, диализат не полностью насыщается диффундирующими из крови субстанциями. При ультрафильтрации молекулы растворенного вещества, например, мочевина и креатинин, продавливаются через поры мембраны. Эффективность этого процесса зависит от коэффициента просеивания (SC) мембраны для фильтрующихся молекул.

Коэффициент просеивания (SC) – величина, которая представляет собой отношение концентрации вещества в диализате к его концентрации в плазме крови. Если SC = 1,0, как в случае с креатинином и мочевиной, то мембрана полностью проницаема для вещества, а если SC = 0 – то полностью непроницаема. Молекулярный вес более 12 *кД* и пористость мембраны – главные факторы, влияющие на SC. Клиренс (К) – скорость очищения крови от конкретного вещества – при конвекционных процедурах рассчитывается как произведение скорости фильтрации (Qf) и коэффициента просеивания (SC) этого вещества.

$$K = Qf \times SC$$

Поэтому, независимо от диффузии, существует линейная зависимость клиренса (К) и скорости фильтрации (Qf), а коэффициент просеивания (SC) определяется свойствами растворенного вещества. При диффузии линейная зависимость скорости потока диализата (Qd) и скорости потока крови (Qb) теряется, когда Qd/Qb > 3. Проще говоря, при постоянных низкоэффективных методах ЗПТ доза диализа имеет прямую зависимость от скорости ультрафильтрации (Qf) или скорости потока диализата (Qd) и не зависит от свойств удаляемых из крови молекул.

При постоянных методах ЗПТ в ОРИТ целью является достижение клиренса по мочевине не менее 2 *л/ч*. Имеются доказательства (см. далее), что клиренс 35 *мл/кг/ч* (т.е. 2,8 *л/ч* у пациента весом 70 *кг*) более оптимален. Оценка эффективности хронического диализа у пациентов с терминальной ХПН производится с помощью фракционного клиренса по определенному веществу, Kt/V, где К – клиренс во время процедуры диализа, t – продолжительность процедуры, V – объем распределения. Kt/V является общепринятым параметром адекватности диализа для небольших молекул и коррелирует со среднесрочной (несколько лет) выживаемостью пациентов на хроническом гемодиализе[13,14]. В качестве основного маркера, определяющего дозу диализа при терминальной ХПН, обычно используют мочевину. Показатель Kt/V_{urea} по мочевине должен быть не менее 1,2.

Пример: пациент массой 70 кг получает гемофильтрацию в режиме постдилюции со скоростью получения фильтрата 2,8 л/ч, с нулевым балансом жидкости, продолжительностью 20 ч в сутки. При ГФ с постдилюцией концентрация мочевины в фильтрате равна ее концентрации в плазме крови, поэтому клиренс по мочевине равен скорости ультрафильтрации. Т.е. K_{urea} *= 47 мл/мин (2,8 л/час= 2800 мл/60 мин). Длительность процедуры (t) 1200 мин (60 мин × 20 ч). Объем распределения мочевины у данного пациента 42 000 мл (мочевина растворена во всей воде тела, которая составляет 60% от массы тела – 60% от 70 кг составляет 42л – 42 000 мл). Упрощая выражение, получаем:* $Kt/V_{urea} = 47 \times 1200/42000 = 1,34$.

Применение Kt/V_{urea} к пациентам с ОПП не имеет убедительных доказательств[15]. Хотя применение Kt/V в качестве параметра оценки дозы диализа у больных с ОПП теоретически интересно, но существует мнение, что из-за особенностей, свойственных ОПП, страдает точность оценки. Эти особенности включают в себя неустойчивость параметров метаболизма, неточность в определении объема распределения мочевины (V_{urea}), высокий уровень катаболизма белков, лабильность объемов жидкостей и наличие остаточной функции почек, которая может сильно меняться в течение курса ЗПТ в ОРИТ. В дополнение к этому свой вклад в нарушение равновесия концентрации растворенных молекул в жидких средах тканей и органов могут вносить гипотензия и необходимость назначения вазопрессоров.

Эти наблюдения ярко демонстрируют имеющиеся в настоящее время несоответствия подходов и парадигм, используемых у пациентов с терминальной ХПН, и в лечении пациентов с ОПП в ОРИТ.

Они также показывают, что, в отличие от области хронического гемодиализа, только значительное увеличение дозы диализа (например, переход от выполнения диализа через день к ежедневному диализу) может действительно обеспечить «другую» по эффективности терапию ОПП. Менее радикальные изменения, такие как увеличение расчетного Kt/V с 1,0 до 1,2, могут быть легко оспорены ошибкой вычислений в каждом конкретном случае и не обеспечивают необходимую дозу диализа.

Задачи терапевтического ведения больных с ОПП, которые могут быть решены или решаются изменением «дозы» ЗПТ, это не только просто контроль за концентрацией небольших водорастворимых молекул, подобных мочевине. Важное значение также имеет контроль кислотно-основного состояния, тоничности, уровня калия, магния, кальция, фосфатов, внутрисосудистого и внесосудистых объемов жидкости, температуры, а также расширение возможностей инфузионно-трансфузионной терапии. Примером может служить использование ЗПТ у больных с коагулопатическими кровотечениями после кардиохирургических операций или при печеночной недостаточности. ЗПТ делает воз-

Табл. 96-2 Алгоритмы заместительной почечной терапии

Клинические переменные	Операционные переменные	Рекомендации
Баланс жидкости	Общая ультрафильтрация	У гемодинамически нестабильных пациентов предпочтительно постоянное поддержание отрицательного баланса жидкости (100-300 *мл/ч*) Рекомендуется полный мониторинг (центральный венозный катетер, катетер Свана–Ганца, артериальная линия, ЭКГ и пульсоксиметрия)
Адекватность и доза	Клиренс/вид терапии	2000-3000 *мл/ч* (или 35 *мл/кг/ч*) для постоянных методов ЗПТ; предпочтительный вид терапии – постоянная вено-венозная гемодиафильтрация (ПВВГДФ). Если выбран интермиттирующий ГД, рекомендован ежедневный режим по 4 *ч*, Kt/V>1,2
Кислотно-основное состояние	Буферный раствор	В случае лактат-ацидоза или печеночной недостаточности, или их сочетания бикарбонатный буферный раствор предпочтительнее лактатного
Электролиты	Диализат/замещающий раствор	При тяжелой гиперкалиемии предпочтительнее использовать растворы без калия. Быть аккуратным с дозировкой $MgPO_4$
Время	Начало терапии	Начинать ЗПТ как можно раньше и интенсивнее
Протокол	Персонал/ оборудование	Хорошо обученный персонал должен в повседневной (рутинной) практике использовать современное оборудование для ЗПТ в соответствии с принятыми внутри больницы протоколами

можным быстрое введение больших объемов свежезамороженной плазмы (СЗП), криопреципитата и тромбоцитов без опасности перегрузки жидкостью, т.к. за час может быть удалено от 1,0 до 1,5 *л* ультрафильтрата. Другой пример – пациент с правожелудочковой недостаточностью, ОПП и ОРДС, который получает протективную вентиляцию легких, но у которого наблюдаются гиперкапния и ацидоз. ЗПТ позволит круглосуточно контролировать КОС, нормализовать pH, улучшить функцию легких, правых и левых отделов сердца, обеспечивая оптимальный волемический статус, и, возможно, снизить давление в легочной артерии. Еще один пример – это использование ЗПТ для контроля уровня калия у пациентов с рабдомиолизом. Очевидно, что ЗПТ может применяться гораздо шире, чем просто как средство выведения какого-либо вещества.

Табл. 96-2 и 96-3 демонстрируют алгоритмы назначения различных вариантов ЗПТ.

Табл. 96-3 Примеры возможных вариантов постоянной ЗПТ у пациента массой 70 *кг* (Vurea = 42 *л*) во время идеального сеанса длительностью 24 *ч* (t = 1440 *мин*)

Вид процедуры	Расчетный клиренс по мочевине (K_{CALC})*	Примечание	Значение Q для обеспечения дозы 35 *мл/кг/ч*	Значение Q для обеспечения Kt/V=1
ПВВГФ постдилюция	K_{CALC} = Qrep	Всегда следить, чтобы фильтрационная фракция была менее 20% (скорость потока крови (Qb) должна быть в 5 раз больше скорости замещающего раствора (Qrep))	Qrep: 41 *мл/мин* или 2450 *мл/ч*	Qrep: 29 *мл/мин* или 1750 *мл/ч*
ПВВГФ предилюция	K_{CALC} = Quf/(1 +[Qrep/Qb])	Расчетные изменения фильтрационной фракции (не превышать 20%)	При Qb 200 *мл/мин*: Qrep: 53 *мл/мин* или 3200 *мл/ч*	При Qb 200 *мл/мин*: Qrep 35 *мл/мин* или 2100 *мл/ч*
ПВВГД	K_{CALC} = Qdo	Следить, чтобы скорость потока крови (Qb) всегда в 3 раза превышала скорость потока диализата (Qd)	Qdo: 41 *мл/мин* или 2450 *мл/ч*	Qdo: 29 *мл/мин* или 1750 *мл/ч*
ПВВГДФ постдилюция (50% конвекционный и 50% диффузионный клиренс)	K_{CALC} = Qrep + Qdo	Придерживаться обеих рекомендаций для ПВВГФ и ПВВГД	Qrep: 20 *мл/мин* + Qdo: 21 *мл/мин*	Qrep: 14 *мл/мин* замещающего раствора + Qdo: 15 *мл/мин*

*Для простоты при расчетах Kcalc общая ультрафильтрация (потеря жидкости пациентом) принята за ноль
Объем распределения мочевины: V(*л*) = вес пациента (*кг*) x 0,6
Расчетный фракционный клиренс: Kt/Vcalc = Kcalc (*мл/мин*) x предписанное время лечения (*мин*) / V(*мл*)
35 *мл/кг/ч* примерно соответствует Kt/V = 1,4, а Kt/V = 1,0 примерно соответствует 25 *мл/кг/ч*
Расчетная фильтрационная фракция (постдилюция): ×100
Расчетная фильтрационная фракция (предилюция): ×100
Qb – скорость потока крови, Qrep – скорость перфузии замещающего раствора, Quf – скорость удаления ультрафильтрата, Quf = Qrep + Qnet, Qnet – общая потеря жидкости пациентом, Qd – скорость потока диализата

Верно ли, что увеличение дозы диализа улучшает результаты лечения?

Гипотеза о том, что увеличение дозы диализа может быть полезно при лечении больных в критических состояниях, имеющих ОПП, исследовалась несколькими авторами. Brause с колл.[16] использовали ПВВГФ (CVVH) и обнаружили, что более высокое значение Kt/V (0,8 по сравнению с 0,53) коррелирует с улучшением контроля за уремией и КОС. Никаких других клинически значимых результатов при этом получено не было. Исследователи клиники в Кливленде[17] ретроспективно за 7 лет проанализировали результаты лечения 844 пациентов с ОПП, потребовавших применения постоянных методов ЗПТ или интермиттирующего ГД. Когда пациенты были разделены на группы по степени тяжести заболевания, обнаружилось, что доза диализа не имела влияния на результаты лечения у самых легких и самых тяжелых пациентов, однако у пациентов средней тяжести увеличение дозы ЗПТ увеличивало выживаемость. Значение Kt/V > 1,0 было связано с увеличением выживаемости. Но поскольку это исследование было ретроспективным, таким образом, был апостериорный уклон выбора. Поэтому достоверность этих наблюдений остается спорной.

По данным другого недавнего исследования[18] исходы лечения улучшались при использовании ежедневного диализа по сравнению с диализом через день. Ежедневный ГД статистически значимо улучшил выживаемость (72% против 54%, P=0,01), лучше контролировал уремию, сопровождался меньшим количеством эпизодов гипотензии и привел к более быстрому разрешению ОПП. Однако это исследование тоже имело ограничения, влияющие на результаты: более тяжелые, гемодинамически нестабильные больные исключались из исследования, и им назначалась постоянная ЗПТ. Более того, у пациентов, получавших традиционный интермиттирующий (прерывистый) гемодиализ (ИГД), доза диализа была недостаточной. Наконец, выявленные различия могут быть объяснены тем, что пациенты, получавшие ИГД через день, значительно отличались по объему удаляемой жидкости и частоте связанной с ГД гипотензии, а возможно, и другими аспектами «дозирования», отличными от контроля за растворенными веществами (неадекватный или эпизодический контроль объемов). Все эти соображения наводят на мысль о том, что вопросы, связанные с дозированием прерывистого ГД, и его влияние на результаты лечения необходимо еще исследовать.

В рандомизированном контролируемом исследовании, посвященном изучению влияния на исходы различных доз постоянной ЗПТ у 425 пациентов с ОПП, выяснилось, что выживаемость пациентов, получивших ПВВГФ в дозе 35 *мл/кг/ч* или 45 *мл/кг/ч,* была выше, чем в группе пациентов с дозой ПВВГФ 25 *мл/кг/ч*[19]. Однако точно повторить протокол, используемый в исследовании, мешает большое количество технических и/или клинических трудностей. Опрос, проведенный в некотором количестве отделений ОРИТ по всему миру, показал, что только единицы из них обеспечивают должную интенсивность проведения постоянной ЗПТ. Uchino с колл. установили, что средняя, не скорректированная на вес доза постоянных методов ЗПТ составляла 2000 *мл/ч*, а скорректированная – 20,4 *мл/кг/ч*. Только 11,7% пациентов получали лечение в скорректированной дозе более 35 *мл/кг/ч*[20].

В исследовании, проведенном Ronco и колл., была использована ПВВГФ с постдилюцией, в то время как в настоящее время в клинической практике применяется также постоянный вено-венозный гемодиализ (ПВВГД – CVVHD) и постоянная вено-венозная гемодиафильтрация (ПВВГДФ – CVVHDF). Кроме этого, исследование Ronco и его группы проводилось в течение 6 лет в единственном центре, не описано, как контролировалась уремия, исследование не было слепым, частота сепсиса была меньше, чем описано в литературе[3]. Следовательно, необходимо провести подтверждающее исследование.

В другом проспективном рандомизированном исследовании, проведенном Bouman и колл.[21], пациенты были разделены на 3 различные группы: у одной использовалась ранняя высокообъемная гемофильтрация (72-96 *л/сут*), у другой – ранняя низкообъемная гемофильтрация (24-36 *л/сут*), у третьей – поздняя низкообъемная гемофильтрация (24-36 *л/сут*). Исследователи не увидели никакой разницы в восстановлении функции почек и 28-дневной выживаемости. К сожалению, установленные дозы терапии не были стандартизованы в соответствии с массой тела, что предполагает наличие больших различий в дозе ЗПТ. Кроме того, количество пациентов в исследованных группах было мало, и частота сепсиса была ниже, чем в других популяциях пациентов с ОПП.

Недавно Saudan с колл.[22] обобщили данные о 371 пациенте с ОПП (102 – проводилась ПВВГФ, 104 – ПВВГДФ). При ПВВГФ предписанная доза составляла 25 *мл/кг/ч*, при ПВВГДФ – 24 *мл/кг/ч*. Средняя доза диализа у пациентов в группе с ПВВГДФ составляла 18 *мл/кг/ч*. У пациентов, получивших ПВВГДФ, снижение уровня креатинина и мочевины в течение 48 *ч* после начала лечения было достоверно более выраженным по сравнению с группой пациентов, у которых использовалась только ПВВГФ (50% против 40%, P<0,009 и 46% против 38%, P<0,014, соответственно). Значения 28-дневной и 90-дневной выживаемости также были выше у пациентов в группе с ПВВГДФ. Недостатком исследования является его недостаточная мощность, а также то, что исследователи сравнивали группы с диализом и без. Тем не менее, объединенные результаты последних 4-х исследований[19-22] указывают на достоверно лучшую выживаемость пациентов, получивших большую дозу диализа[23]. Хотя эти данные на сегодняшний день не подкреплены более убедительными доказательствами, они свидетельствуют о необходимости использования ПВВГФ, ПВВГДФ в дозе минимум 35 *мл/кг/ч*, или ежедневного интермиттирующего гемодиализа с Kt/V не менее 1,2.

Перерывы в лечении, обусловленные необходимостью проведения хирургических операций или диагностических манипуляций, также влияют на результаты продолжительных методов ЗПТ. В проспективном наблюдательном исследовании[24] было показано, что «стоп»-время («down time» – количество часов, на которое прерывалось активное лечение) неблагоприятно сказывается на контроле азотемии. Между длительностью перерывов в лечении и концентрацией креатинина имелась достоверная корреляционная связь (P<0,0001). По мнению авторов, для поддержания стабильной концентрации креатинина и мочевины длительность перерывов в лечении должна составлять менее 8 *ч* в сутки (при ультрафильтрации 2 *л/ч*). Например, если заданная скорость ультрафильтрации составляет 35 *мл/кг/ч*, то при длительности перерывов в лечении общей продолжительностью 8 *ч* в день, реальная скорость составит только 23 *мл/кг/ч*.

Evanson и колл.[25] обнаружили другие факторы, влияющие на снижение дозы интермиттирующего (прерывистого) ГД, включающие большой вес пациента, мужской пол, низкую скорость потока крови, ограничение в назна-

чении ГД и то, что в 70% диализов достигаемый Kt/V меньше 1,2. Ретроспективное исследование Venkataraman и колл.[26] также показало, что благодаря всем этим факторам пациенты получают только 67% предписанной дозы постоянной ЗПТ (CRRT). Известно, что в клиническом исследовании влияния дозы ПВВГФ[19] в анализ включались только те пациенты, которые получили более 85% предписанной дозы ЗПТ. Для достижения этой цели проводилась компенсация времени перерывов в при постоянной ЗПТ в ОРИТ путем увеличения скорости потока эффлюента в последующие часы. Недавно проведенное наблюдательное исследование, в котором оценивалось отношение предписанная/достигнутая доза ЗПТ, показало, что в среднем наблюдается снижение достигнутой дозы на 10,7% ($p<0,05$) по сравнению с предписанной[15]. Это сокращение иногда связано с ошибками программ для расчета необходимой дозы, но чаще – с сокращением времени терапии. Поэтому, насколько это возможно, перерывы в терапии должны быть минимизированы.

Сравнение постоянных и интермиттирующих методов ЗПТ

Когда основными критериями эффективности диализа являются метаболические параметры, допустимый уровень азота мочевины (BUN – 60 *мг/дл* или 21 *ммоль/л*) у пациента весом 100 *кг* может быть достигнут только после нескольких дней ПВВГФ при скорости фильтрации 2 *л/ч*. Компьютерные модели показывают, что достичь этой цели трудно даже при интенсивных режимах интермиттирующего (прерывистого) ГД[27]. В руководствах по лечению сепсиса и септического шока Surviving Sepsis Campaign[28], на основе имеющихся научных доказательств, предполагается, что постоянные методы эквивалентны прерывистым у больных с ОПП. В большом сравнительном рандомизированном исследовании 166 пациентов в критическом состоянии с ОПП лечились либо ПВВГФ, либо прерывистым ГД[29]. Авторы обнаружили, что группа пациентов, у которых применялась ПВВГФ, независимо от рандомизации имела значительно большие значения тяжести состояния в баллах. Это частично может объяснить, почему пациенты из группы ПВВГФ имели больший показатель смертности, несмотря на лучший контроль азотемии и, вероятно, более эффективный контроль за балансами жидкостей. Vinnsoneau с колл.[30] только что закончили большое проспективное рандомизированное мультицентровое исследование, проводимое в 21 ОРИТ в течение более 3,5 лет. Основной первичной точкой было исследование 60-дневной выживаемости после рандомизации 360 пациентов с ОПН либо в группу с ПВВГДФ, либо в группу с интермиттирующим ГД (ИГД) в центрах, где умеют выполнять оба эти метода. Критерии включения в группу были изменены через 8 месяцев из-за невозможности набрать достаточно пациентов. Не было отмечено никакой разницы в 28-, 60- (ПВВГДФ 33% и ИГД 32%) или 90-дневной выживаемости между этими двумя группами. Исследование было хорошо спланировано и организовано и на данный момент является лучшим примером рандомизированного контролируемого исследования, сравнивающего эффективность двух методов. Однако исследование началось 7 лет назад, а за это время произошли значительные изменения в практике применения обоих методов – ПВВГДФ и ИГД. Как было заявлено Vinnsoneau с колл., это привело к изменениям протокола в процессе проведения исследования, особенно касательно определения реальной дозы терапии, по сравнению с первоначальными «стандартизованными условиями», и адаптации этих изменений к потребностям конкретных пациентов, для обеспечения достижения поставленных целей контроля за обменом веществ. Интересно, что смертность внутри группы с ИГД снижалась в процессе набора пациентов, что отражает изменения в тактике лечения диализом – увеличение назначаемого времени диализа. Имеющийся недостаток контроля дозы в обеих группах не дает возможности сделать окончательные определяющие выводы. Как отмечено в сопутствующей редакторской статье,[31] ответ на вопрос – какой метод лучше – зависит от поставленной задачи. Постоянная ЗПТ может иметь преимущества, когда нужно удалить избыток общей воды и растворенных в ней веществ за 24 *ч* лечения и у гемодинамически нестабильных пациентов, а ИГД может обеспечить гораздо большую скорость удаления воды и растворенных веществ за 1 *ч* и не требует длительной антикоагуляции или полной неподвижности пациента.

Другие исследователи пришли к аналогичным выводам[32,33]. В течение последних 2-х десятилетий технические достижения в обеспечении диализной терапии значительно снизили вероятность развития во время ИГД интрадиализной гипотензии. Эти достижения включают внедрение диализных машин с контролем объемов удаляемой и вводимой жидкости, повседневное использование биосовместимых синтетических диализных мембран, применение бикарбонатного диализата и практическое обеспечение более высоких доз диализа. Schortgen и соавт. продемонстрировали, что с внедрением в клиническую практику алгоритмов, специально разработанных для увеличения гемодинамической переносимости ИГД, уменьшилась гемодинамическая нестабильность пациентов и улучшились общие результаты лечения[34]. Рекомендации включали заполнение диализного контура изотоническим раствором, установку содержания Na в диализном растворе выше 145 *ммоль/л*, отмену терапии вазодилататорами и установку температуры диализата ниже 37°*C*. Эти изменения смогли улучшить ИГД до уровня постоянной ЗПТ, если не лучше.

Рандомизация пациентов для назначения одного или другого вида лечения независимо от состояния может привести к получению данных, которые трудно применить в клинической практике. Около 10 лет назад проходили аналогичные жаркие дебаты по поводу стратегии ухода от ИВЛ (вентиляция с поддержкой по давлению против спонтанной вентиляции через Т-образную трубку, против постоянного положительного давления в дыхательных путях, против синхронизированной перемежающейся принудительной вентиляции). В конце концов, научное сообщество пришло к соглашению, что трудно выбрать предпочтительный режим вентиляции и что способ его применения может быть более эффективен, чем непосредственно сам режим[35].

В настоящее время стали доступны так называемые гибридные технологии. Они включают медленный низкоэффективный ежедневный гемодиализ (SLEDD – slow low-efficiency extended daily dialysis)[36], постоянную ежедневную интермиттирующую ЗПТ (PDIRRT – prolonged daily intermittent renal replacement therapy)[37], продленный ежедневный диализ (EDD – extended daily dialysis)[38] или просто продленный диализ[39] и зависят от вариаций режима и типа удаления растворенных веществ (конвекция или диффузия). Эти виды лечения были разработаны, чтобы предложить лучшее сочетание достоинств как постоянной ЗПТ,

так и ИГД, включая эффективное удаление веществ с минимальным нарушением их равновесия, меньшую скорость ультрафильтрации с гемодинамической стабильностью, оптимальное соотношение расчетной и реальной дозы терапии, низкую потребность в антикоагулянтах, снижение стоимости лечения, эффективное использование ресурсов и увеличение мобильности пациентов. Первые отчеты об опыте применения показали, что эти гибридные подходы осуществимы и действительно обеспечивают высокие клиренсы. Одиночное кратковременное одноцентровое исследование сравнило эти гибридные методы лечения с постоянной ЗПТ и показало, что они в состоянии обеспечить приемлемую дозу и гемодинамическую стабильность[39]. Baldwin с колл. недавно рандомизировали 16 пациентов в течении 3-х последовательных дней лечения на группу с ПВВГФ (8 пациентов) и группу с длительным ежедневным диализом с фильтрацией (EDDf) и сравнили концентрацию низкомолекулярных веществ, электролитов и КОС[40]. После 3-х дней лечения они не нашли значительной разницы между этими двумя методами лечения по концентрации мочевины и креатинина. Все электролитные нарушения, имевшиеся на момент начала лечения, были скорректированы, за исключением 1 пациента в группе с ПВВГФ, у которого развилась гипофосфатемия (0,54 *ммоль/л*) в течение 72 *ч*. После 3-х дней лечения в группе с EDDf по сравнению с группой с ПВВГФ сохранялся незначительный, но постоянный метаболический ацидоз.

Современные технологии позволяют получать ультрачистый замещающий раствор прямо в ОРИТ с более низкой стоимостью, чем при постоянной ЗПТ, в существенно больших объемах и за более короткий промежуток времени. Выбор метода лечения стал практически безграничным, можно выбирать между 3-х или 4-часовым интермиттирующим ГД со стандартными параметрами или постоянной ЗПТ со скоростью удаления фильтрата 35 *мл/кг/ч*. В качестве альтернативы можно использовать SLEDD (медленный низкоэффективный ежедневный диализ) со скоростью потока крови и диализата 150 *мл/мин* в течение 8 *ч* днем или SLEDD в течение 12 *ч* ночью[41-47].

Роль заместительной почечной терапии при различных клинических состояниях

Сепсис и синдром полиорганной недостаточности

Методы экстракорпоральной детоксикации были предложены как вспомогательные средства для лечения сепсиса и синдрома полиорганной недостаточности, СПОН (см. Гл. 91 и 92). ЗПТ – это наиболее часто используемый вид терапии из арсенала экстракорпоральной детоксикации. Имеются экспериментальные (на животных) и клинические данные, которые подтверждают, что ЗПТ в данных условиях имеет клинический эффект. Эксперименты по лечению тяжелого сепсиса у животных[47-49] продемонстрировали благоприятное влияние высокообъемной гемофильтрации (ВОГФ – high-volume hemofiltration – HVHF) на гемодинамику, пропорциональное объему ультрафильтрации (количеству удаленного фильтрата). Положительные эффекты этого вида терапии, обнаруженные в экспериментах на животных, послужили основанием к использованию ВОГФ у людей как «модели идеальной терапии, которая должна быть начата, когда эндотоксемия уже имеется или подозревается, или даже раньше». Протоколы ВОГФ были разработаны различными авторами: скорость удаления ультрафильтрата в большинстве случаев варьировала от 4 до 10 *л/ч*, длительность сеанса от 4 до 8 *ч*, в последующем осуществлялся переход на традиционную ПВВГФ.

Первые сообщения об использовании ВОГФ для лечения пациентов с септическим шоком и СПОН появились совсем недавно: Lonnemann[50] продемонстрировал, что ВОГФ приводит к улучшению функции макрофагов, что выражается в восстановлении их способности вырабатывать фактор некроза опухолей (ФНО) в ответ на стимуляцию эндотоксином. Oudemans-van Straaten[51] с колл. провели проспективный когортный анализ группы из 306 пациентов, которые получали ВОГФ со скоростью удаления ультрафильтрата 4 *л/ч*. Они обнаружили улучшение гемодинамических показателей, включая сердечный индекс, артериальное давление, ударный объем сердца, у тех пациентов, у которых эти параметры были исходно нарушены. Увеличение системного сосудистого сопротивления позволило снизить у этих пациентов инотропную поддержку дофамином. Honore и колл.[52] оценили эффекты кратковременной высокообъемной ГФ (КВОГФ) у 20 пациентов. КВОГФ у этих пациентов с септическим шоком продолжалась 4 *ч* при скорости ультрафильтрации 9 *л/ч*. Далее следовала обычная ПВВГФ. Одиннадцать из 20 пациентов ответили на терапию повышением сердечного индекса, сатурации смешанной венозной крови, pH артериальной крови. У них удалось уменьшить дозу норадреналина. У пациентов, ответивших на терапию, по сравнению с не ответившими, были достоверно выше показатели 28-дневной выживаемости (9 из 11). Поскольку все пациенты получали КВОГФ, остается неясным механизм ответа на терапию и почему некоторые пациенты не ответили на нее.

Cole и колл.[53] измеряли показатели гемодинамики, уровень цитокинов плазмы крови и концентрацию комплемента у 11 пациентов с септическим шоком и СПОН. Этим пациентам случайным образом назначалась либо ВОГФ (8 *ч*, 6 *л/ч*), либо обычная ПВВГФ. Необходимость в инотропной поддержке была значительно ниже у пациентов, которым проводилась ВОГФ. Cole отмечает, что в группе пациентов с ВОГФ концентрации в ультрафильтрате исследуемых медиаторов были незначительными, и предполагает их возможную адсорбцию на фильтре.

Эти исследования ограничены, потому что проводились на малом количестве пациентов[53,54]. Результаты свидетельствуют, что ВОГФ может быть использована у нестабильных пациентов в критическом состоянии и некоторые из них могут получить пользу от лечения. Но для рекомендации повседневного использования ВОГФ у септических пациентов необходимо провести большие рандомизированные исследования[54-58].

При сочетанной плазмофильтрации и адсорбции[59,60] плазма выделяется из крови с помощью плазмофильтра, перфузируется через сорбционную колонку, содержащую синтетический полимерный адсорбент, и затем снова возвращается в кровь. Далее кровь поступает во второе массообменное устройство – гемофильтр, который используется для удаления избытка жидкости и низкомолекулярных токсинов. Выбор синтетического полимер-

ного адсорбента определялся с учетом его адсорбционной емкости к наиболее важным воспалительным медиаторам, низкого уровня десорбции токсинов и приемлемого сопротивления потоку плазмы. В рандомизированном клиническом исследовании эта технология привела к удалению практически 100% циркулирующего ФНО (фактора некроза опухоли) и интерлейкина β, позволила значительно снизить инотропную поддержку у получивших ее пациентов, по сравнению с группой пациентов, у которых использовалась ПВВГФ. Для изучения эффективности подобных технологий у пациентов с септическим шоком требуется провести большее по объему исследование.

Ультрафильтрация при операциях с искусственным кровообращением

Ультрафильтрация много лет используется в педиатрии после кардиохирургических операций для устранения гемодилюции, которая часто имеет место после операций с использованием АИК (см. Гл. 60). Известны следующие положительные эффекты ультрафильтрации: снижение общей воды тела, повышение системного артериального давления, сокращение длительности послеоперационной инотропной поддержки, уменьшение преднагрузки, улучшение оксигенации, улучшение податливости легких, сокращение длительности ИВЛ, достижение более высокого уровня гематокрита в послеоперационный период, уменьшение послеоперационной кровопотери и сокращение показаний для гемотрансфузий, достижение более высоких концентраций общего белка и фибриногена, уменьшение продукции тромбоксана B_2 и активации комплемента, уменьшение плеврального выпота, сокращение длительности госпитализации. Ряд исследований продемонстрировал удаление с ультрафильтратом вазоактивных субстанций и провоспалительных цитокинов.

Существуют девять исследований, в которых разными способами оценивали ультрафильтрацию в периоперационный период кардиохирургических операций у детей[57-66]. В четырех изучали концентрацию воспалительных маркеров в ультрафильтрате: в трех было установлено уменьшение концентрации воспалительных медиаторов, в т.ч. ИЛ-8 и ИЛ-6, у пациентов, получивших УФ, в одном различий в концентрациях не было. В трех других исследованиях оценивали влияние ультрафильтрации на кровоточивость в послеоперационный период: в 2-х было установлено уменьшение кровоточивости после УФ, в одном эффект уменьшения кровоточивости отсутствовал. Три исследования продемонстрировали нормализацию гемодинамических показателей после УФ, включая улучшение сердечного индекса и артериального давления, в пяти было установлено возрастание уровня гематокрита и снижение веса пациента после гемофильтрации. Отдельные исследования выявили увеличение разброса в концентрации гепарина при отсутствии разницы содержания апротинина. Все эти исследования включали небольшое число пациентов, поэтому влияние УФ на заболеваемость и смертность не могло быть оценено.

Существуют 2 основных подхода к УФ в педиатрической кардиохирургической практике. Первый – стандартная ультрафильтрация (сУФ) с удалением жидкости во время фазы нагрева пациента при работе АИК. Поскольку у пациентов все еще осуществляется искусственное кровообращение, для обеспечения адекватного возврата крови в артерии объем удаляемой жидкости при сУФ ограничен объемом контура искусственного кровообращения и параметрами венозного резервуара. Модифицированная УФ (мУФ) осуществляется после отключения от искусственного кровообращения и поэтому не зависит от объема экстракорпорального контура. Для проведения мУФ пациент отключается от АИК, и далее давление на гемофильтре обеспечивается разницей давления между артериальным забором и правожелудочковым возвратом. Из-за этого технического отличия при мУФ оказалось возможным удалить больше жидкости, чем при сУФ, предполагая отсутствие или минимальный объем жидкости, который добавляется в экстракорпоральный контур при сУФ. Этим отличием можно объяснить большую эффективность мУФ в смягчении повреждающего действия гемодилюции и системной воспалительной реакции. Хотя в большом числе исследований оценивались потенциальные преимущества мУФ, вопрос о том, имеет ли мУФ какие-либо важные преимущества по сравнению с сУФ, кроме потенциально большего объема удаленной жидкости, все еще продолжает изучаться[67,68].

Третий подход является комбинацией сУФ и мУФ. сУФ начинается через 3-5 *мин* после окончания искусственного кровообращения. После полного отключения от АИК УФ переключается на схему мУФ. Во время проведения мУФ для того, чтобы компенсировать потерю жидкости и поддерживать АД выше 60 *мм рт. ст.* переливается кровь из венозного резервуара[69]. При исследовании этой агрессивной стратегии было выявлено снижение уровня воспалительных медиаторов (ИЛ-6, эндотелин 1, тромбоксан B_2), уменьшение явлений отека легких и их воспалительного повреждения, улучшение легочных функций.

Journois и колл. провели рандомизированное контролируемое исследование высокообъемной УФ с нулевым балансом жидкости (скорость ультрафильтрации была эквивалентна 7-9 *л/ч* у пациента весом 70 *кг*) у 20 детей, подвергшихся кардиохирургическому лечению[70]. Было показано значительное снижение послеоперационной кровопотери, сокращение времени до экстубации и улучшение альвеолярно-артериального кислородного градиента.

Застойная сердечная недостаточность

При перегрузке жидкостью у больных с застойной сердечной недостаточностью обычно используются диуретики и, при необходимости, инотропная поддержка. Экстракорпоральная УФ является одним из возможных методов восстановления нормального баланса жидкости. Несколько новых технологий сделали УФ в настоящее время доступной практически во всех центрах и легко внедряемой процедурой. Самое большое исследование использования ультрафильтрации у пациентов с ЗСН (UNLOAD) было проспективным рандомизированным мультицентровым (УФ сравнивалась с терапией внутривенными диуретиками при лечении острой декомпенсированной ЗСН). 200 пациентов были набраны в группу и рандомизированы для лечения УФ или диуретиками[71]. Критерии включения в исследование требовали наличия по крайней мере 2-х признаков перегрузки жидкостью, определяемых при обычном физикальном обследовании или с помощью простых диагностических тестов: набухание шейных вен, отеки или асцит, застой жидкости в легких по данным рентгенографии или аускультации, пароксизмальное ночное диспноэ в анамнезе или гепатомегалия. Те пациенты, которые были случайным образом отобраны для проведения УФ, не получали никаких диуретиков в течение первых 48 *ч* после рандомизации. Те, кто были

рандомизированы для стандартной терапии, получали петлевые диуретики в дозе, которая была, по крайней мере, в два раза выше их обычной дневной дозы. Длительность и скорость УФ не регламентировались заранее и определялись на основе клинического опыта исследователя. Исследование UNLOAD является первым рандомизированным сравнением эффективности терапии внутривенными диуретиками по сравнению с альтернативной УФ у пациентов с гиперволемией. Принципиальные находки его следующие:

- У пациентов с застойной сердечной недостаточностью и гиперволемией УФ приводила к большей потере веса и жидкости, чем терапия внутривенными диуретиками в дозах, используемых в исследовании.
- Объем удаляемой при УФ жидкости связан с достоверным уменьшением частоты и длительности последующих госпитализаций, а также с меньшим количеством внеплановых посещений медицинских учреждений по поводу ЗСН.
- Положительные эффекты от короткого курса ультрафильтрации, наблюдаемые в течение более 90 дней, были достигнуты без существенных побочных эффектов.

При использовании диуретиков и ряда методов ЗПТ невозможно изолированно удалять натрий или воду. Диуретики ведут к потере натрия с мочой, тогда как диализ может привести к гипо- или гипертензии в зависимости от воздействия диализа на диффузию и на удаление молекул, включая мочевину и электролиты. Следовательно, удаление воды всегда связано с удалением растворенных в ней веществ, что, в свою очередь, связано с типом используемого метода. При медленной постоянной УФ (МПУФ) образуется ультрафильтрат, который, благодаря эффекту Доннана, минимально отличается от состава плазмы крови. Ультрафильтрат при МПУФ является изоосмотическим и изонатриемическим потому, что удаление натрия связано с его концентрацией в плазме крови. Напротив, хотя при ПВВГФ и ГФ в целом состав ультрафильтрата похож на состав воды плазмы, концентрация натрия в нем может существенно зависеть от концентрации натрия в замещающем растворе. Удаление натрия при ПВВГФ может быть разобщено с удалением воды, таким образом, появляется возможность реально изменить количество натрия в организме. Такое воздействие на содержание натрия не может быть достигнуто никакой другой технологией. Преимуществом ее является то, что могут быть не только нормализованы концентрации электролитов в плазме крови, но также изменен электролитный состав внеклеточной и, возможно, внутриклеточной жидкости[72].

Технические заметки

Термины

- *Интермиттирующий (прерывистый) гемодиализ (ИГД):* самый распространенный метод лечения, используемый при ХПН, в основе которого лежат процессы диффузии (диффузионный метод). Кровь и диализат циркулируют по разные стороны мембраны противотоком. Обычно используются низкопроницаемые мембраны на основе целлюлозы. Диализат должен быть апирогенен, но необязательно стерилен, поскольку нет прямого контакта крови и диализата. Скорость ультрафильтрации (УФ) обычно эквивалентна запланированной потере веса в ходе процедуры. Длительность процедуры обычно составляет 4 *ч*, режим проведения – через день или ежедневно, скорость потока крови (Qb): 150-300 *мл/мин*; скорость потока диализата (Qd): 300-500 *мл/мин*.
- *Перитонеальный диализ (ПД):* метод лечения, в основе которого лежит диффузия молекул между кровью, циркулирующей в капиллярах брюшины, и диализатом. Доступ в полость брюшины обеспечивается имплантацией специального перитонеального катетера, позволяющего вводить диализат внутрибрюшинно. Движение воды и растворенных в ней веществ происходит благодаря градиенту концентрации веществ и градиенту тоничности между диализатом и кровью. Они регулируются изменением состава диализирующего раствора. ПД может проводиться постоянно или прерывисто.
- *Медленная постоянная ультрафильтрация (МПУФ) или изолированная ультрафильтрация (иУФ):* метод лечения, при котором кровь циркулирует через массообменные устройства с высокопроницаемыми мембранами по вено-венозному экстракорпоральному контуру. Ультрафильтрат, полученный в ходе процедуры, не замещается, поэтому его количество соответствует потере веса. Метод используется только для контроля объема жидкости у пациентов с гипергидратацией (например, при застойной сердечной недостаточности, резистентной к терапии диуретиками). Скорость потока крови (Qb): 100-250 *мл/мин*; скорость удаления ультрафильтрата (Quf): 5-15 *мл/мин* (Рис. 96-2).
- *Постоянная вено-венозная гемофильтрация (ПВВГФ):* метод лечения, при котором кровь циркулирует через массообменные устройства с высокопроницаемыми мембранами по вено-венозному экстракорпоральному контуру. Ультрафильтрат, полученный в результате ПВВГФ, возмещается полностью или частично, в результате чего достигаются очищение крови и контроль объема жидкости. Если замещающая жидкость подается после фильтра, метод называется гемофильтрацией с постдилюцией, если до фильтра – гемофильтрацией с предилюцией. Замещающая жидкость может вводиться также одновременно как до, так и после фильтра. Клиренс для всех вариантов определяется процессами конвекции и соответствует скорости ультрафильтрации. Скорость потока крови (Qb): 100-250 *мл/мин*; скорость удаления ультрафильтрата (Quf): 15-60 *мл/мин* (см. Рис. 96-2).
- *Постоянный вено-венозный гемодиализ (ПВВГД):* метод лечения, при котором кровь циркулирует через низкопроницаемый диализатор по вено-венозному экстракорпоральному контуру, а в противоположном направлении с другой стороны мембраны перфузируется диализат. Ультрафильтрат, полученный в ходе процедуры, соответствует потере веса. Клиренс растворенных веществ обеспечивается в основном за счет диффузии и эффективен только для низкомолекулярных соединений. Скорость потока крови (Qb): 100-250 *мл/мин*; скорость потока диализата (Qd): 15-60 *мл/мин* (см. Рис. 96-2).
- *Постоянная вено-венозная гемодиафильтрация (ПВВГДФ):* метод лечения, при котором кровь циркулирует через высокопроницаемый диализатор по вено-венозному экстракорпоральному контуру,

а в противоположном направлении с другой стороны мембраны перфузируется диализат. Количество получаемого ультрафильтрата превышает необходимую потерю веса пациента. Для обеспечения баланса жидкости необходима замещающая жидкость. Клиренс растворенных веществ обеспечивается как за счет конвекции, так и за счет диффузии. Скорость потока крови (Qb): 100-250 *мл/мин*; скорость потока диализата (Qd): 15-60 *мл/мин*; скорость подачи субстituата (Qf): 15-60 *мл/мин* (см. Рис. 96-2).

- *Гемосорбция (ГС):* метод лечения, при котором кровь циркулирует через взвесь гранул покрытого специальной пленкой активированного угля и удаление растворенных веществ происходит в результате адсорбции. ГС показана при отравлениях или интоксикациях веществами, которые могут быть эффективно удалены активированным углем. Гемосорбция может быть причиной тромбоцитопении и гипопротеинемии.
- *Плазмаферез:* метод лечения, при котором используются специальные плазмофильтры. Порог отсечения (cut-off) их мембраны по молекулярному весу гораздо выше, чем у гемофильтров (100 000 – 1 *млн кД*), поэтому фильтруется цельная плазма, а состав крови восстанавливается в результате инфузии препаратов плазмы, таких как свежезамороженная плазма или альбумин. Этот метод используется для удаления белков и связанных с белками соединений.
- *Высокопоточный диализ (ВПД):* метод лечения, при котором используется высокопроницаемая мембрана в сочетании с системой контроля ультрафильтрации. Благодаря характеристикам мембраны ультрафильтрация, которая происходит в проксимальной части фильтра, уравновешивается положительным давлением со стороны диализата. Это вызывает явление, которое называется «обратной фильтрацией». В дистальной части фильтра происходит конвекционный перенос диализата в кровь. Процессы диффузии и конвекции комбинируются, но нет необходимости использовать апирогенный замещающий раствор.
- *Высокообъемная гемофильтрация (ВОГФ*): гемофильтрация, при которой используются массообменные устройства с высокопроницаемыми мембранами и высокая скорость обмена: скорость потока крови (Qb) > 200 *мл/мин*; скорость подачи субстituата (Qf) > 45 *мл/кг/ч*[41].
- *Высокопроницаемая гемофильтрация (ВПГФ):* гемофильтрация, при которой используются массообменные устройства с мембранами, имеющими высокий порог отсечения (high cut-of) (60 *кД*). Нет необходимости достигать высокой скорости обмена, но рекомендуется жесткий контроль за уровнем больших молекул, таких как альбумин[42].

Антикоагуляция (стабилизация крови)

Потребность в антикоагуляции крови при постоянных методах ЗПТ возникает из-за контакта крови с инородной поверхностью: элементами экстракорпорального контура и мембраной фильтра. Этот контакт приводит к активации каскада свертывающей системы крови, неминуемым результатом которой является тромбирование фильтра или контура. Дозы антикоагулянтов и длительность стабилизации крови изменяются в зависимости от вида ЗПТ; антикоагуляция необходима для продолжительных экстракорпоральных методов, где взаимодействие крови и чужеродной синтетической поверхности максимально.

Оптимизация экстракорпорального контура

На потребность в антикоагуляции крови влияют некоторые технические особенности экстракорпоральных контуров, используемых при ЗПТ. Для обеспечения сосудистого доступа должны использоваться катетеры (иглы) адекватного диаметра, необходимо следить за отсутствием перегибов магистралей, скорость потока крови крови должна превышать 100 *мл/мин*, необходимо учитывать возможные отклонения показателей насосов от реальной скорости потока крови, которые обычно возникают вследствие повышения сопротивления экстракорпорального контура. Особо надо следить за венозной «ловушкой» воздуха, т.к. в ней воздух контактирует с кровью. Фильтрующаяся фракция плазмы должна быть, по возможности, менее 20%, когда это возможно или оправданно, следует использовать гемофильтрацию с предилюцией. Есть доказательства, что когда параметры экстракорпорального контура идеально оптимизированы, антикоагулянты могут использоваться в минимальной дозе: фактически, если у пациентов имеются заболевания с нарушением свертывающей системы крови (например, при удлиненном времени свертывания, тромбоцитопении), ЗПТ может безопасно проводиться без использования каких-либо антикоагулянтов[43].

Нефракционированный гепарин

Нефракционированный гепарин (НФГ) является наиболее широко используемым антикоагулянтом. Он легок в применении и имеет антидот (протамин). Доза гепарина колеблется от 5 до 10 *МЕ/кг/ч*. У пациентов, имеющих ограничения для использования ЗПТ, он может применяться в комбинации с протамином (региональная гепаринизация) в соотношении 1 к 1 (150 *МЕ* гепарина на 1 *мг* протамина) при мониторинге активированного протромбинового времени (АПТВ). Проблемы с использованием НФГ связаны с его непредсказуемой биодоступностью, необходимостью для его

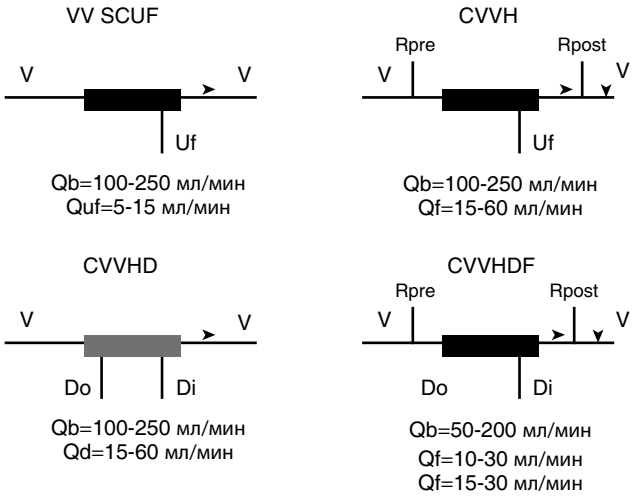


Рис. 96-2 Схематическое представление наиболее общих постоянных методов заместительной почечной терапии и их параметров. *Черные треугольники* обозначают направление крови. VV – вено-венозный; Uf – ультрафильтрация; Rpre – подача замещающего раствора перед фильтром; Rpost – подача замещающего раствора после фильтра; Do – выход диализата; Di – вход диализата; Qb – скорость потока крови; Quf – скорость ультрафильтрации; Qf – скорость подачи замещающего раствора (субститута); Qd – скорость потока диализата

оптимального использования наличия в крови достаточного уровня антитромбина III (АТ III) и встречаемостью гепарин-индуцируемой тромбоцитопении (ГИТ).

Низкомолекулярные гепарины

В настоящее время для ЗПТ в некоторых центрах используют низкомолекулярные гепарины (НМГ). Проспективные исследования еще не показали, что НМГ способны продлить работу экстракорпорального контура при ЗПТ. По сравнению с НФГ они имеют лучшую биодоступность, меньшую частоту встречаемости гепарин-индуцированной тромбоцитопении и примерно на 10% более высокую стоимость.

Простациклин (PGI_2)

Простациклин является потенциально полезным препаратом для стабилизации крови антикоагулянтом при ЗПТ, т.к. он является самым сильным ингибитором агрегации тромбоцитов с коротким временем полужизни. PGI_2 вводится внутривенно в дозе 4-8 *нг/кг/ч* совместно или без добавления малых доз нефракционированного гепарина. Большие дозы PGI_2 могут вызывать гипотензию. Несколько исследований продемонстрировали эффективность PGI_2, но высокая стоимость и побочные эффекты могут ограничить его использование[44].

Цитрат

Цитрат, связываясь с кальцием, образует хелатное соединение и тем самым предотвращает образование сгустка. В ходе процедур ЗПТ может использоваться безкальциевый, содержащий цитрат натрия замещающий и/или диализирующий раствор, который приготавливается и вводится, обеспечивая необходимый уровень АПТВ (60-90 *с*). На выходе из экстракорпорального контура для того, чтобы заместить связанный цитратом или выведенный с диализатом кальций и достичь нормокальциемии, вводится хлорид кальция. Этот подход эффективен для обеспечения стабильной работы фильтра и сравним с гепарином. Он также исключает риск гепарин-индуцированной тромбоцитопении и не вызывает системной антикоагуляции. Недостатками данного антикоагулянта являются опасность гипокальциемии, метаболического алкалоза, сложности в приготовлении диализирующего/замещающего растворов[45,46].

Другие подходы

Альтернативные методы стабилизации крови представлены для полноты представления в Табл. 96-4.

Сосудистый доступ

Фундаментальную роль, которую играет сосудистый доступ, необходимо выделить особо. Несостоятельность экстракорпорального контура чаще является следствием неадекватного сосудистого доступа, чем недостаточной антикоагуляции. Поэтому оптимально подобранный диализный катетер может защитить пациента от излишнего повышения дозы антикоагулянтов. Вено-венозная ЗПТ основана на использовании временных двухпросветных катетеров. Такие катетеры устанавливаются в центральные вены и бывают различных форм и размеров. Выбор места для постановки двухпросветного катетера зависит от клинического опыта, телосложения пациента, наличия других уже установленных внутривенных катетеров, которые могут быть заменены по проводнику на диализный катетер. Установка катетера в правую внутреннюю яремную вену с достижением концом катетера правого предсердия обеспечивает скорость потока крови до 300 *мл/мин*. У взрослых применяются катетеры размером от 12 до 14 *Френч*, длиной от 16 до 25 *см*. Катетеры длиной 20 *см* используются для катетеризации бедренной вены так, чтобы их конец находился в нижней полой вене, что обеспечивает оптимальный кровоток в экстракорпоральном контуре. Когда подозревается неадекватный ток крови в катетере, необходимо промыть артериальный и венозный концы катетера физиологическим раствором и оценить сопротивление катетера введению жидкости. Нужно различать начинающийся тромбоз катетера или его перегиб из-за неудачного расположения. Для восстановления проходимости катетера при его тромбозе возможно введение в его просвет на несколько часов гепарина или урокиназы. Катетер также может быть заменен на новый.

Табл. 96-4 Стратегии антикоагулянтной терапии

Препарат	За	Против
Без антикоагуляции	Пациенты с высоким риском кровотечения	Сокращение времени функционирования экстракорпорального контура
Нефракционированный гепарин	Рутинная практика	Гепарин-индуцированная тромбоцитопения
Фракционированный низкомолекулярный гепарин	Рутинная практика (альтернатива нефракционированным гепаринам)	Гепарин-индуцированная тромбоцитопения
Простациклин	Очень короткое время нахождения в экстракорпоральном контуре	Гипотензия
Цитрат	Рутинная практика/очень короткое время нахождения в экстракорпоральном контуре	Гипокальциемия
Данапароид	Гепарин-индуцированная тромбоцитопения	Мало данных
Аргатробан	Гепарин-индуцированная тромбоцитопения	Мало данных
Ирудин	Гепарин-индуцированная тромбоцитопения	Мало данных
Нафамостата мезилат	Гепарин-индуцированная тромбоцитопения	Мало данных
Покрытый гепарином экстракорпоральный контур	Рутинная практика	Мало данных

Заключение

Механизмы действия ЗПТ основаны на принципах транспорта воды и растворенных в ней веществ посредством диффузии и конвекции. Они получили практическую реализацию в различных режимах (постоянные, прерывистые, продленные, продолжительные) и методах (гемофильтрация, гемодиализ, гемодиафильтрация, плазмофильтрация, гемосорбция, сочетанная плазмофильтрация и адсорбция). Для достижения желаемых результатов важно четкое понимание технических и клинических аспектов такой терапии. У пациентов в критическом состоянии с острым повреждением почек могут быть использованы различные режимы, методы и программы ЗПТ. Клинические эффекты лечения зависят от выбранной стратегии ЗПТ, тяжести и сложности клинической картины пациента. На данный момент в клинической практике из-за недостатка доказательств нет единого мнения по поводу рекомендуемой специфической дозы ЗПТ. Наиболее убедительные данные свидетельствуют, что доза ЗПТ должна быть не меньше 35 *мл/кг/ч*, что соответствует spKt/V = 1,4, для ПВВГФ, ПВВГДФ или ежедневного интермиттирующего (прерывистого) ГД.

Литература

1. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al, and the ADQI workgroup: Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 8:R204-R212, 2004.
2. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al, for the Acute Kidney Injury Network: Acute Kidney Injury Network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care 11:R31, 2007.
3. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al, for the Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. JAMA 294:813-818, 2005.
4. Bellomo R: The epidemiology of acute renal failure: 1975 versus 2005. Curr Opin Crit Care 12:557-560, 2006.
5. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, et al: Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: A population-based study. Crit Care 9:R700-R709, 2005.
6. Kramer P, Wigger W, Rieger J, et al: Arteriovenous hemofiltration: A new simple method for treatment of overhydrated patients resistant to diuretics. Klin Wochenschr 55:1121-1122, 1977.
7. Ronco C, Brendolan A, Bellomo R: Current technology for continuous renal replacement therapies. *In* Critical Care Nephrology. Dordrecht, The Netherlands, Kluwer Academic Publishers, 1998, pp 1269-1308.
8. Burchardi H: Renal replacement therapy in the ICU: Criteria for initiating RRT. Contrib Nephrol 132:171-180, 2001.
9. Ronco C, Bellomo R: Principles of solute clearance during continuous renal replacement therapy. *In* Critical Care Nephrology. Dordrecht, The Netherlands, Kluwer Academic Publishers, 1998, pp 1213-1223.
10. Cole L, Bellomo R, Davenport P, et al: Cytokine removal during continuous renal replacement therapy: An ex vivo comparison of convection and diffusion. Int J Artif Organs 27:388-397, 2004.
11. Ricci Z, Ronco C, Bachetoni A, et al: Solute removal during continuous renal replacement therapy in critically ill patients: Convection versus diffusion. Crit Care 10:R67, 2006.
12. Ricci Z, Bellomo R, Ronco C: Dose of dialysis in acute renal failure. Clin J Am Soc Nephrol 1:380-388, 2006.
13. Eknoyan G, Levin N: NKF-K/DOQI clinical practice guidelines: update 2000. Am J Kidney Dis 38:917, 2001.
14. Arabed G, Knoyan E, Erald G, et al: Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. N Engl J Med 347:2010-2019, 2002.
15. Ricci Z, Salvatori G, Bonello M, et al: In vivo validation of the adequacy calculator for continuous renal replacement therapies. Crit Care 9:R266-R273, 2005.
16. Brause M, Nuemann A, Schumacher T, et al: Effect of filtration volume of continuous venovenous hemofiltration in the treatment of patients with acute renal failure in intensive care units. Crit Care Med 31:841-846, 2003.
17. Paganini EP, Tapolyai M, Goormastic M, et al: Establishing a dialysis therapy/patient outcome link in intensive care unit: Acute dialysis for patients with acute renal failure. Am J Kidney Dis 28(Suppl 3):S81-S89, 1996.
18. Schiffl H, Lang SM, Fischer R: Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. N Engl J Med 346:305-310, 2002.
19. Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al: Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: A prospective randomised trial. Lancet 356:26-30, 2000.
20. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, et al: Continuous renal replacement therapy: A worldwide practice survey: The Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (B.E.S.T. Kidney) Investigators. Intensive Care Med 33:1563-1570, 2007.
21. Bouman C, Oudemans-van Straaten H, Tijssen J, et al: Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: A prospective randomized trial. Crit Care Med 30:2205-2211, 2002.
22. Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, et al: Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. Kidney Int 70:1312-1317, 2006.
23. Kellum JA: Renal replacement therapy in critically ill patients with acute renal failure: Does a greater dose improve survival? Nat Clin Pract Nephrol 3:128-129, 2007.
24. Uchino S, Fealy N, Baldwin I, et al: Continuous is not continuous: The incidence and impact of circuit «down-time» on uraemic control during continuous veno-venous haemofiltration. Intensive Care Med 29:575-578, 2003.
25. Evanson JA, Himmelfarb J, Wingard R, et al: Prescribed versus delivered dialysis in acute renal failure patients. Am J Kidney Dis 32:731-738, 1998.
26. Venkataraman R, Kellum JA, Palevsky P: Dosing patterns for CRRT at a large academic medical center in the United States. J Crit Care 17:246-250, 2002.
27. Clark WR, Mueller BA, Kraus MA, Macias WL: Renal replacement quantification in acute renal failure. Nephrol Dial Transplant 13(Suppl 6):86-90, 1998.
28. Dellinger PR, Carlet JM, Masur H, et al: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 32:858-873, 2004.
29. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, et al: A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. Kidney Int 60:1154-1163, 2001.
30. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, et al: Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: A multicentre randomised trial. Lancet 29:379-385, 2006.
31. Kellum J, Palevsky PM: Renal support in acute kidney injury. Lancet 29:344-345, 2006.
32. Guerin C, Girard R, Selli JM, Ayzac L: Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in intensive care units: Results from a multicenter prospective epidemiological survey. Intensive Care Med 28:1411-1418, 2002.
33. Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P, et al: Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. Nephrol Dial Transplant 20:1630-1637, 2005.
34. Schortgen F, Soubrier N, Delclaux C, et al: Hemodynamic tolerance of intermittent hemodialysis in critically ill patients: usefulness of practice guidelines. Am J Respir Crit Care Med 162:197-202, 2000.
35. Butler R, Keenan SP, Inman KJ, et al: Is there a preferred technique for weaning the difficult-to-wean patient? A systematic review of the literature. Crit Care Med 27:2331-2336, 1999.
36. Marshall MR, Golper TA, Shaver MJ, et al: Urea kinetics during sustained low efficiency dialysis in critically ill patients requiring renal replacement therapy. Am J Kidney Dis 39:556-570, 2002.
37. Naka T, Baldwin I, Bellomo R, et al: Prolonged daily intermittent renal replacement therapy in ICU patients by ICU nurses and ICU physicians. Int J Artif Organs 27:380-387.
38. Kumar VA, Craig M, Depner T, Yeun JY: Extended daily dialysis: A new approach to renal replacement for acute renal failure in the intensive care unit. Am J Kidney Dis 36:294-300, 2000.
39. Kielstein JT, Kretschmer U, Ernst T, et al: Efficacy and cardiovascular tolerability of extended dialysis in critically ill patients: A randomized controlled study. Am J Kidney Dis 43:342-349, 2004.
40. Baldwin I, Naka T, Koch B, et al: A pilot randomised controlled comparison of continuous veno-venous haemofiltration and extended daily dialysis with filtration: Effect on small solutes and acid-base balance. Intensive Care Med 33:830-835, 2007.
41. Bellomo R, Baldwin I, Ronco C: High-volume hemofiltration. Contrib Nephrol 132:375-382, 2001.
42. Morgera S, Haase M, Kuss T, et al: Pilot study on the effects of high cutoff hemofiltration on the need for norepinephrine in septic patients with acute renal failure. Crit Care Med 34:2099-2104, 2006.
43. Tan HK, Baldwin I, Bedllomo R: Continuous venovenous hemofiltration without anticoagulation in high-risk patients. Intensive Care Med 26:1652-

1657, 2000.
44. Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, et al: Continuous haemofiltration in acute renal failure with prostacyclin as the sole anti-haemostatic agent. Intensive Care Med 28:586-593, 2002.
45. Kutsogiannis DJ, Gibney N, Stollery D, Gao J: Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients. Kidney Int 67:2361-2367, 2005.
46. Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, et al: Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: A prospective randomized study. Intensive Care Med 30:260-265, 2004.
47. Groodendorst AF: High volume hemofiltration improves haemodynamics of endotoxin-induced shock in the pig. J Crit Care 7:67-75, 1992.
48. Rogiers P: Continuous veno-venous hemofiltration improves cardiac performance by mechanism other then tumor necrosis factor alpha attenuation during endotoxic shock. Crit Care Med 27:1848-1855, 1999.
49. Bellomo R: The effect of intensive plasma water exchange by hemofiltration on haemodynamics and soluble mediators in canine endotoxemia. Am J Respir Crit Care Med 161:1429-1436, 2000.
50. Lonneman G: Tumor necrosis factor alpha during continuous high-flux hemodialysis in sepsis with acute renal failure. Kidney Int 56:S84-S87, 1999.
51. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, van der Spoel JI, Zandstra DF: Outcome of critically ill patients treated with high volume hemofiltration: A prospective cohort analysis. Intensive Care Med 25:814-821, 1999.
52. Honore PM, Jamez J, Wauthier M, et al: Prospective evaluation of short-term, high volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. Crit Care Med 28:3581-3587, 2000.
53. Cole L, Bellomo R, Journois D, et al: High-volume hemofiltration in human septic shock: Intensive Care Med 27:978-986, 2001.
54. Cole L, Bellomo R, Hart G, et al: A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. Crit Care Med 30:100-106, 2002.
55. Ronco C, Brendolan A, Lonnemann G, et al: A pilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock. Crit Care Med 30:1250-1255, 2002.
56. Formica M, Olivieri C, Livigni S, et al; Hemodynamic response to coupled plasma filtration-adsorption in human septic shock. Intensive Care Med 29:703-708, 2003.
57. Leyh RG, Bartels C, Joubert–Hubner E, et al: Influence of modified ultrafiltration on coagulation, fibrinolysis and blood loss in adult cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg 19:145-151, 2001.
58. Onoe M, Magara T, Yamamoto Y, Nojima T: Modified ultrafiltration removes serum interleukin-8 in adult cardiac surgery. Perfusion 16:37-42, 2001.
59. Blanchard N, Toque Y, Trojette F, et al: Hemodynamic and echocardiographic effects of hemofiltration performed during cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth 14:393-398, 2000.
60. Boga M, Islamoglu, Badak I, et al: The effects of modified hemofiltration on inflammatory mediators and cardiac performance in coronary artery bypass grafting. Perfusion 15:143-150, 2000.
61. Grunenfelder J, Zund G, Schoeberlein A, et al: Modified ultrafiltration lowers adhesion molecule and cytokine levels after cardiopulmonary bypass without clinical relevance in adults. Eur J Cardiothorac Surg 17:77-83, 2000.
62. Van Norman GA, Patel MA, Chandler W, Vocelka C: Effects of hemofiltration on serum aprotinin levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth 14:253-256, 2000.
63. Tassani P, Richter JA, Eising GP, et al: Influence of combined zero-balanced and modified ultrafiltration on the systemic inflammatory response during coronary artery bypass grafting. J Cardiothorac Vasc Anesth 13:285-291, 1999.
64. Babka RM, Petress J, Briggs R, et al: Conventional haemofiltration during routine coronary bypass surgery. Perfusion 12:187-192, 1997.
65. Despotis GJ, Levine V, Filos KS, et al: Hemofiltration during cardiopulmonary bypass: The effect on anti-Xa and anti-IIa heparin activity. Anesth Analg 84:479-483, 1997.
66. Das S, Dunning J: Is prophylactic haemofiltration during cardiopulmonary bypass of benefit during cardiac surgery? Interactive Cardiovasc Thorac Surg 2:420-423, 2003.
67. Thompson L, McElhinney D, Findlay P, et al: A prospective randomized study comparing volume-standardized modified and conventional ultrafiltration in pediatric cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 122:220-228, 2001.
68. Williams GD, Ramamoorthy C, Chu L, et al: Modified and conventional ultrafiltration during pediatric cardiac surgery: Clinical outcomes compared. J Thorac Cardiovasc Surg 132:1291-1298, 2006.
69. Huang H, Yao T, Wang W, et al: Continuous ultrafiltration attenuates the pulmonary injury that follows open heart surgery with cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 76:136-140, 2003.
70. Journois D, Israel–Biet D, Pouard P, et al: High volume, zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. Anesthesiology 85:965-976, 1996.
71. Costanzo MR, Guglin M, Saltzberg MT, et al, for the UNLOAD Trial Investigators: Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol 49:675-683, 2007.
72. Ronco C, Ricci Z, Bellomo R, Bedogni F: Extracorporeal ultrafiltration for the treatment of overhydration and congestive heart failure. Cardiology 96:155-168, 2001.

Brian P. McGlinch и Roger D. White
Перевод А.Н. Кузовлева
Редактор перевода Я.И. Васильев

97 Сердечно-легочная реанимация: базовые и расширенные реанимационные мероприятия

Ключевые моменты

1. Ключевой фактор, обеспечивающий выживаемость при внезапной остановке кровообращения – выполнение компрессий грудной клетки с минимальными перерывами.
2. Соотношение 30 компрессий – 2 искусственных вдоха рекомендовано при проведении реанимационных мероприятий у взрослых и детей одним спасателем.
3. Частота компрессий грудной клетки у взрослых и детей должна составлять не менее 100/*мин*.
4. В рекомендациях по проведению реанимационных мероприятий Американской ассоциации кардиологов 2005 г. отмечено, что необходимо наносить один разряд дефибриллятора при наличии нарушения ритма, требующего дефибрилляции. Сразу же после нанесения разряда, минимизируя паузы, необходимо продолжить компрессии грудной клетки. Компрессии грудной клетки и искусственную вентиляцию легких продолжают в течение двух минут до момента следующей оценки сердечного ритма.
5. В автоматических наружных дефибрилляторах может быть заложен старый протокол (например, три последовательных разряда дефибриллятора перед очередным циклом сердечно-легочной реанимации). В таком случае спасатель должен пользоваться АНД в запрограммированном режиме до получения возможности использования ручного дефибриллятора.
6. Если спасатель не знает, какой тип ручного дефибриллятора он использует во время проведения реанимационных мероприятий, рациональным будет установить 200 *Дж* в качестве начальной энергии разряда.
7. Исследованиями показано, что если остановка кровообращения развилась без свидетелей или если реанимационные мероприятия были отсрочены, проведение 2 *мин* сердечно-легочной реанимации перед нанесением первого разряда может увеличить выживаемость.
8. Гипервентиляция при проведении реанимационных мероприятий увеличивает внутригрудное давление, ухудшает венозный возврат к сердцу и отрицательно влияет на выживаемость больных. Руководитель бригады реаниматологов во время реанимационных мероприятий должен контролировать, чтобы искусственное дыхание проводилось с частотой 8-10 *вдохов/мин*.
9. Использование искусственной гипотермии позволяет достоверно улучшить неврологические исходы у пострадавших с внебольничной остановкой кровообращения вследствие фибрилляции желудочков, которые оставались в коме на момент госпитализации. Искусственную гипотермию также, вероятно, следует использовать у пострадавших после внутрибольничной остановки кровообращения с неврологическим дефицитом после реанимации.
10. Знания и навыки по сердечно-легочной реанимации быстро угасают, даже у анестезиологов-реаниматологов. Возможно, необходимо повторение протоколов расширенной реанимации в промежутках между обучающими курсами. Данные протоколы должны быть доступны на реанимационных столиках для гарантии проведения принятых унифицированных реанимационных мероприятий.

Несмотря на то, что история оживления может быть прослежена вплоть до библейских времен[1], современные подходы к сердечно-легочной реанимации (СЛР) были сформулированы в 1966 г. в виде стандартов СЛР на конференции Национального научного совета Национальной академии наук[2]. С тех пор алгоритмы СЛР несколько раз пересматривали и корректировали в соответствии с имеющимися экспериментальными и клиническими данными[3-9]. Последние рекомендации по проведению реанимационных мероприятий и лечению острого коронарного синдрома Американской ассоциации кардиологов 2005 г. представляют собой второй пересмотр авторитетных международных рекомендаций, разработанных совместно экспертами Американской ассоциации кардиологов (ААК) и Европейского совета по реанимации (ЕСР). Данные рекомендации, таким образом, отражают мнение экспертов различных стран, культур и медицинских специальностей. Каждая рекомендация в данном документе формируется как результат тщательного анализа наиболее доказательных современных исследований по проблеме лечения острого коронарного синдрома и СЛР, так же как и оценка потенциального конфликта интересов. Алгоритмы базовых реанимационных мероприятий (БРМ) и расширенных реанимационных мero-

приятий (РРМ) базируются на достоверной информации и пользуются признанием со стороны сообщества врачей неотложной медицины, и широко используются в практике. Показателем признания медицинским сообществом данных рекомендаций является популярность курсов по БРМ и РРМ, организуемых ААК, а также учебных материалов к данным курсам. Задачей данной главы является ознакомление читателя с современными алгоритмами базовой и расширенной реанимации, обоснование их целесообразности и объяснение техники выполнения реанимационных мероприятия в свете текущего понимания проблемы и в соответствии с рекомендациями ААК[10,11]. В задачи данной главы не входит подробное описание всех элементов базовой реанимации, которые читатель детально может изучить в стандартах и практическом руководстве по базовой реанимации ААК[10]. В данной главе скорее рассмотрена ситуация применения навыков базовой и расширенной реанимации в контексте и применения анестезиологом в условиях операционной, отделения интенсивной терапии или в других отделениях стационара.

Базовые реанимационные мероприятия

Базовые реанимационные мероприятия включают в себя раннее распознавание неотложной ситуации, вызов неотложной службы (например, набор номера 911 в США), а также мероприятия по оказанию помощи при внезапной остановке кровообращения (ВОК), сердечном приступе, инсульте, обструкции дыхательных путей инородным телом. Оценка проходимости дыхательных путей, оценка дыхания и кровообращения – навыки базовой реанимации, которые выполняются в неотложном порядке без специального оборудования. Искусственное дыхание, прием Хаймлиха, СЛР, использование автоматического наружного дефибриллятора (АНД) – также относятся к БРМ. Все мероприятия базовой реанимации чувствительны к фактору времени, как при предотвращении развития внезапной остановки сердца, ее лечения и поддержания гемодинамики до момента восстановления самостоятельного кровообращения. Трудно переоценить важность раннего начала и выполнения всех мероприятий базовой реанимации и особенно СЛР на экспертном уровне. Использование АНД включено в алгоритм БРМ в связи с широкой распространенностью приборов в общественных местах (например, аэропорты, школы, торговые центры, больницы, казино, спортивные площадки), безопасностью их использования, автоматизированным анализом сердечного ритма и нанесением разряда (если это показано на основании анализа сердечного ритма прибором). Взаимосвязь элементов алгоритма БРМ будет рассмотрена в соответствии с современными представлениями и рекомендациями ААК 2005 г.

Сердечно-легочная реанимация

Внезапная остановка кровообращения – сложный и динамичный процесс. Антеградный поток артериальной крови сохраняется после остановки сердца до тех пор, пока градиент давления между аортой и правым предсердием не достигнет равновесия. Сходные процессы при остановке сердца происходят с антеградным легочным кровотоком между легочной артерией и левым предсердием[12-14]. По мере снижения артерио-венозного градиента давления уменьшается наполнение левых отделов сердца, увеличивается наполнение правых отделов сердца, расширяются податливые венозные сосуды (Рис. 97-1). Остановка коронарного и мозгового кровотока происходит примерно на 5 *мин* после остановки сердца, когда выравнивается давление в артериальной и венозной системах кровообращения.

В условиях отсутствия естественной активности сердца и системного кровообращения выполняют СЛР до момента восстановления самостоятельного кровообращения, при этом больной остается в состоянии клинической смерти. В ряде особых ситуаций может быть начато экстракорпоральное кровообращение и экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО). Несмотря на то, что СЛР по эффективности в значительной степени уступает естественному кровообращению, при качественном выполнении она во многих случаях может обеспечить коронарный и мозговой кровоток, достаточный для полноценного восстановления больного в случае восстановления спонтанной циркуляции.

«Толкай сильно и быстро» – это рекомендации по проведению компрессий грудной клетки во время СЛР (Международная согласительная конференция, 2005 г.)[15]. Несмотря на то, что недостаточно доказательных данных, подтвержденных на людях, относительно идеальной частоты компрессий грудной клетки при СЛР, считается, что компрессии грудной клетки необходимо выполнять с частотой 100/*мин* с усилием, достаточным для пальпации пульса на сонной или бедренной артерии. Во время СЛР происходят частые перерывы в компрессиях грудной клетки[16-18]. Данные перерывы отрицательно сказываются на коронарном и мозговом кровотоке, так же как и снижают частоту восстановления самостоятельного кровообращения[14,19]. Это отражено в современных рекомендациях в виде утверждения о том, что следует обращать особое внимание на минимизацию перерывов в компрессиях грудной клетки, даже если это необходимо для выполнения искусственного дыхания, дефибрилляции или интубации трахеи. В рекомендациях 2005 г. подчеркивается необходимость проведения СЛР с минимальными перерывами в компрессиях грудной клетки и с соотношением компрессии к вентиляции 30:2, вне зависимости от числа спасателей.

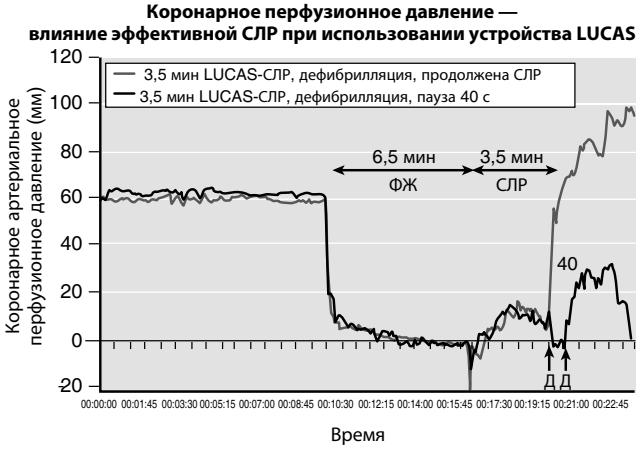


Рис. 97-1 Влияние фибрилляции желудочков на коронарное перфузионное давление (с последующим проведением СЛР и дефибрилляции). (*Из Steen S, Liao Q, Pierre L, et al: The critical importance of minimal delay between chest compressions and subsequent defibrillation: A haemodynamic explanation. Resuscitation 58:249, 2003.)*

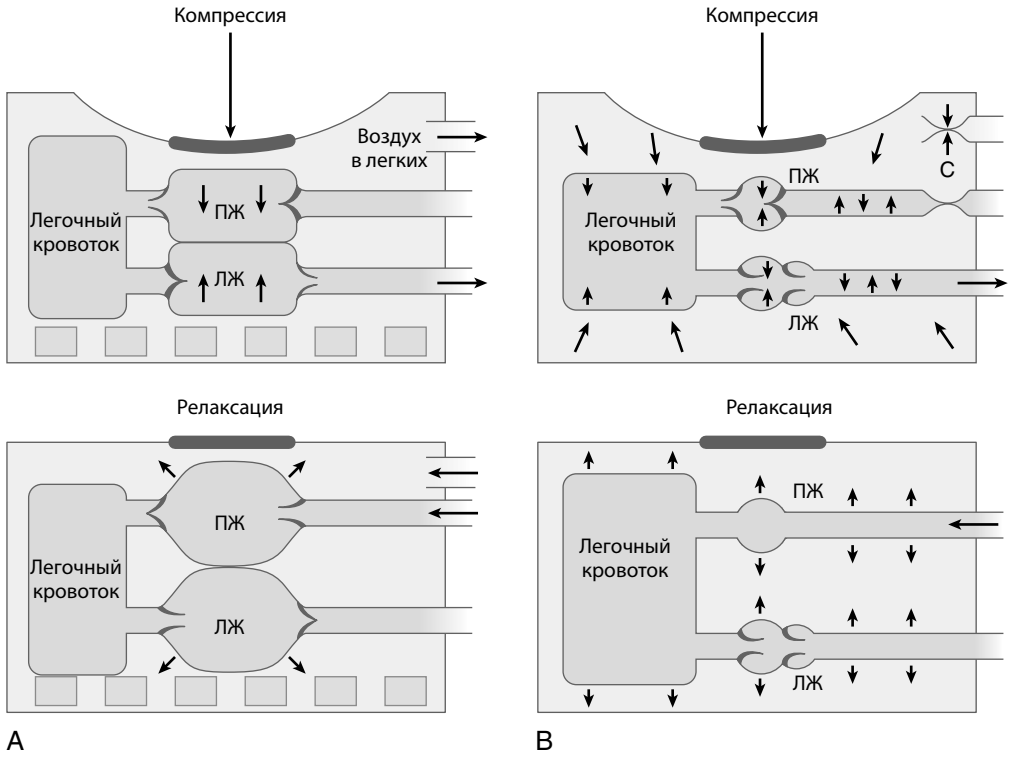


Рис. 97-2 A, Схематичное представление теории «сердечной помпы». **B**, Теория «торакальной помпы». С на рисунке **B** обозначает коллапс воздухоносных путей и вен. ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек. *(По Halperin HR: Mechanisms of forward flow during external chest compression. In Paradis NA, Halperin HR, Nowak RM [eds]: Cardiac Arrest: The Science and Practice of Resuscitation Medicine. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995, p 252.)*

Физиологические аспекты

Сердечно-легочная реанимация получила широкое распространение в клинической практике начиная с 1960 г. В то время предполагалось, что сдавление сердца между грудиной и позвоночником вызывает изгнание крови из него. Данная концепция известна как теория «сердечного насоса». Чреспищеводная эхокардиография во время СЛР позволяет в реальном времени оценивать изменения размеров камер сердца, положения клапанов и направления кровотока при выполнении компрессий грудной клетки. Эхокардиографические данные показывают уменьшение объемов левого и правого желудочков, закрытие трикуспидального и митрального клапанов, а также изгнание крови в артериальную систему во время компрессии грудной клетки, что соответствует представлениям теории «сердечного насоса» (Рис. 97-2)[20-23].

Повторяющийся, усиленный кашель (т.н. «кашлевая реанимация») может поддерживать человека в сознании при развитии фибрилляции желудочков (ФЖ) в течение около 100 *с* в том случае, если жизнеугрожающую аритмию распознали незамедлительно и если больной может кашлять по команде спасателя. Данные наблюдения подтверждают, что существуют и другие механизмы, обеспечивающие кровообращения при ВОК, отличные от прямой компрессии сердца[24]. Усиленный кашель вызывает открытие аортального клапана антеградным потоком крови с формированием потока и давления, достаточных для пальпации артериального пульса[25]. Эти данные подтверждают то, что повышение внутригрудного давления вызывает антеградный ток крови[26], что обычно называют теорией «грудной помпы» (см. Рис. 97-2). Увеличение внутригрудного давления при компрессиях грудной клетки выравнивает внутрисосудистое давление в грудной клетке. В венозной части сосудистого русла происходит компрессия вен и их клапанов на уровне апертур грудной клетки, что уменьшает ретроградную передачу давления или потока. Артериальная часть сосудистого русла, относительно устойчивая к спадению, передает давление и поток в экстраторакальное артериальное русло. Таким образом, формируется периферическая артерио-венозная разница давлений, которая обеспечивает кровоток. В ряде исследований предполагается, что во время компрессий грудной клетки или усиленного кашля левые отделы сердца играют роль пассивного проводника крови из легочных вен в аорту. Во время компрессии грудной клетки кровь течет из легких через левый желудочек на периферию. Клапан легочной артерии закрыт, митральный и аортальный клапаны открыты во время повышения внутригрудного давления при компрессии грудной клетки[27].

Существуют доказательства того, что во время СЛР играет роль механизм как сердечной, так и торакальной помпы. Эхокардиографические данные подтверждают теорию «сердечной помпы». Усиленный кашель, эффективный для реанимации, по крайней мере, в раннем периоде после развития летальной аритмии, подтверждает теорию «торакальной помпы». Компрессии грудной клетки могут вначале действовать по механизму сердечной помпы вследствие присутствия крови в левых отделах сердца. По мере выравнивания градиентов давлений между артериями и венами в течение длительной СЛР происходит увеличение объема крови в легочных сосудах, что, вероятно, поддерживает гипотезу механизма легочной помпы.

Системный, коронарный и мозговой кровоток во время СЛР зависят как от эффективности компрессий грудной клетки, так и от венозного возврата к сердцу. При частоте компрессий грудной клетки от 80 до 100/*мин* соотношение компрессия-релаксация приближается к 50:50. Время для возврата крови в грудную клетку ограничено.

Венозная кровь при остановке сердца возвращается в грудную клетку при очень низком давлении. Умеренное увеличение внутригрудного давления нарушает венозный возврат и отрицательно сказывается на системной, коронарной и мозговой перфузии, что еще больше уменьшает шансы восстановления спонтанной циркуляции[28].

Проведение эффективных, непрерывных компрессий грудной клетки во время СЛР обеспечивает только 25-30% физиологического сердечного выброса. Системная и легочная перфузия при СЛР отражает состояние сниженного сердечного выброса – слабый пульс на сонных артериях и низкая концентрация углекислого газа на выдохе (как будет показано ниже). В случае развития ВОК негипоксической этиологии (исключая, например, утопление, повешение) содержание кислорода в легких на момент остановки кровообращения обычно достаточно для поддержания приемлемого насыщения артериальной крови кислородом в течение первых нескольких минут СЛР. Сразу после развития ВОК искусственное дыхание играет значительно меньшую роль по сравнению с компрессиями грудной клетки. В данной ситуации фактором, лимитирующим доставку кислорода к миокарду, головному мозгу и всем остальным тканям, является кровоток, а не содержание кислорода в артериальной крови. Для улучшения циркуляции во время СЛР существует множество модификаций стандартной методики, в т.ч. и выполнение компрессий грудной клетки при помощи механических устройств. Некоторые из них будут рассмотрены в свете текущего понимания проблемы.

Вставленные абдоминальные компрессии (ВАК) представляют собой вариант СЛР, при котором происходит сдавление живота на середине расстояния между мечевидным отростком и пупком во время фазы декомпрессии, что теоретически должно поддерживать диастолическое давление в аорте и таким образом улучшать коронарное перфузионное давление – детерминанту успешного восстановления спонтанной циркуляции. В экспериментальных исследованиях показано, что кровоток по сонным артериям[29] и конечно-диастолическая артерио-венозная разница давлений[30], а также индексы коронарного перфузионного давления увеличены при ВАК. В недавнем обзоре доказательных исследований по СЛР методом ВАК Babbs[31] показал, что по данным трех рандомизированных клинических исследований отмечено улучшение результатов СЛР при внутрибольничной остановке сердца с применением СЛР по методике ВАК. Несмотря на признание ААК как успешного дополнения к стандартной методике СЛР, ее относительно доказанной эффективности, минимальных рисках и простоте использования, в клинической практике она используется редко. При наличии персонала, обученного ВАК, данную методику можно рассматривать в качестве альтернативы стандартной СЛР.

Сердечно-легочная реанимация по методике активной компрессии-декомпрессии (АКД) подразумевает компрессию грудной клетки и активную декомпрессию с помощью устройства, состоящего из вакуумной присоски, гармошки и зоны грудной клетки, на которую производится воздействие. Предварительные экспериментальные данные по сравнению стандартной СЛР и реанимации с АКД показывают, что последняя обеспечивает некоторые гемодинамические преимущества – более высокое систолическое артериальное давление и парциальное давление углекислого газа на выдохе ($PetCO_2$), а также увеличение интеграла скорость-время, эхокардиографического аналога сердечного выброса. В клинических исследованиях во время имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов было показано, что при СЛР с АКД по сравнению со стандартной СЛР увеличивается системное артериальное давление, коронарное перфузионное давление и минутная вентиляция легких[32]. Эти клинические данные подтверждают результаты экспериментальных исследований, показывающих улучшение центральной гемодинамики и, вероятно, вентиляции легких, но все же данных о положительном влиянии СЛР с АКД на выживаемость больных недостаточно.

Было проведено несколько клинических исследований СЛР с АКД при внебольничной остановке сердца[33-35], но ни в одном не было показано улучшение результатов лечения с позиции выписки из стационара. В наиболее крупное исследование по сравнению эффективности стандартной СЛР и реанимации с АКД было включено 1784 взрослых больных с внутри- и внебольничной остановкой кровообращения. Выводом данного исследования, как и предыдущих, было то, что СЛР с АКД не улучшает выживаемость или неврологический исход[36]. Таким образом, несмотря на экспериментальные и клинические данные о гемодинамической эффективности СЛР с АКД, нет доказательных данных в пользу того, что данная модификация СЛР по сравнению со стандартной СЛР улучшает исходы лечения. Более того, устройства для АКД могут принести определенный вред пострадавшему[37]. В настоящее время ни одно из АКД устройств не одобрено Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (Food and Drug Administration) для продаж на территории США.

Импедансное пороговое устройство (ИПУ) ограничивает поток воздуха в легкие во время фазы декомпресии грудной клетки, что создает большее отрицательное давление в грудной клетке и обеспечивает больший обратный кровоток в грудную клетку по сравнению со стандартной СЛР. В результате этого увеличивается коронарный кровоток (происходящий во время диастолы, т.е. декомпрессии грудной клетки), мозговой кровоток, улучшается гемодинамика по сравнению со стандартной СЛР. В клинических и экспериментальных исследованиях показана эффективность данного устройства – увеличение процента оживленных и краткосрочной выживаемости по сравнению со стандартной СЛР[38-40]. Данное устройство наиболее эффективно при соединении с эндотрахеальной трубкой, но его можно использовать и с лицевой маской при условии ее герметичного прилегания к лицу пациента. Несмотря на то, что нет данных об улучшении долгосрочной выживаемости при использовании данного устройства, нет оснований отказываться от использования ИПУ при его наличии.

Циркулярное сжатие грудной клетки при помощи пояса с распределением нагрузки вызывает колебания внутригрудного давления и таким образом улучшает кровоток по механизму «торакальной помпы», причем значительно больше, чем это возможно во время стандартной СЛР[41,42]. Данное устройство закрепляют вокруг грудной клетки пациента, застегивают на застежку-липучку (Velcro), устройство затем автоматически подстраивает размер пояса под размер грудной клетки пациента. Повторяющиеся ритмичные укорочения ремня вызывают сжатие грудной клетки и обеспечивают антеградный кровоток. Декомпрессия происходит в момент расслабления пояса. Так же как и в отношении других устройств, при использовании поясного устройства было показано увеличение аортального и коронарного перфузионных давлений у животных, что сопровождалось улучшением выживаемости и неврологического исхода[43,44]. Однако недавнее

многоцентровое рандомизированное догоспитальное исследование данного поясного устройства было приостановлено в ранние сроки вследствие того, что неврологический исход при использовании поясного устройства был значительно хуже, чем при стандартной СЛР[45]. Авторы объясняют данные результаты тем, что настройка устройства в значительной степени задерживала или прерывала СЛР, а также отметили, что в группе с применением поясного устройства первый разряд дефибриллятора был нанесен на 2,1 *мин* позже по сравнению с группой стандартной СЛР.

Несмотря на то, что все упомянутые устройства улучшают циркуляцию и кровоток во время остановки сердца по сравнению со стандартной СЛР, ни одно из них не обеспечивает увеличения процента выписанных из стационара пациентов после реанимационных мероприятий при ВОК. Мы можем уверенно утверждать то, что СЛР, независимо от методики выполнения, является лишь временной мерой, нуждающейся в быстрой поддержке комплексом мероприятий расширенной реанимации и прежде всего дефибрилляцией при наличии фибрилляции.

Мониторинг эффективности сердечно-легочной реанимации

До недавнего времени пальпация пульса на сонной или бедренной артерии и оценка размера зрачков были стандартными и очень опосредованными методами оценки адекватности СЛР. Очевидно, что пальпируемый на крупной артерии пульс отражает только передачу давления по артериальному руслу во время компрессий грудной клетки и не предоставляет объективных данных эффективности сердечного выброса. Некоторой прогностической ценностью обладают исходный диаметр зрачков и его изменение во время СЛР[46]. Если в процессе СЛР зрачки постоянно сужены или вначале расширены, но затем сужаются, это ассоциируется с лучшим неврологическим исходом СЛР по сравнению с постоянно расширенными или постепенно расширяющимися зрачками[47].

Прямой мониторинг системного артериального давления доступен в стационаре и позволяет оптимизировать частоту и глубину компрессий грудной клетки[48]. Особое внимание во время мониторинга следует обращать на диастолическое давление в аорте, которое отражает коронарное перфузионное давление. Диастолическое давление в аорте должно мониторироваться, когда это только возможно и его величина должна быть оптимизирована путем изменения техники компрессий грудной клетки, ранними повторными инъекциями адреналина и вазопрессина до возобновления спонтанной циркуляции.

В 1978 г. Kalenda[49] описал использование капнографии для оценки эффективности компрессий грудной клетки. Данное описание было выполнено на трех больных, у которых восстановление самостоятельного кровообращения подтвердили данными капнографии. Kalenda предположил, что если вентиляция легких постоянна, как в случае искусственной вентиляции легких, «концентрация углекислого газа на выдохе точно отражает перфузию легких и, следовательно, сердечный выброс»[49].

Несмотря на блестящую доказательность и клиническую значимость описанных данных, прошло несколько лет до тех пор, пока было продолжено изучение капнографии для мониторинга эффективности СЛР. В 1984 г. Grundler и соавт.[50] на свиной модели остановки кровообращения показали, что $PetCO_2$ быстро снижается при ВОК и сразу нарастает при СЛР. Основываясь на данных предварительных экспериментальных исследований, группа исследователей предположила, что $PetCO_2$ может служить относительно простым и неинвазивным способом контроля РРМ[50,51]. Значительное снижение $PetCO_2$ и увеличение концентрации CO_2 в венозной крови ($PvCO_2$) (см. обсуждение гидрокарбоната натрия) связано с уменьшением легочного кровотока во время остановки кровообращения и СЛР и, следовательно, уменьшением доставки кислорода к легким[52]. Последующие исследования на собаках подтвердили возможность использования $PetCO_2$, поскольку $PvCO_2$ строго коррелирует с коронарным перфузионным давлением, что само по себе является детерминантой выживаемости при остановке кровообращения в данном эксперименте[53,54]. В свиной модели остановки кровообращения начало ФЖ сопровождалось быстрым снижением $PetCO_2$ от среднего (±σ) 4,0%±0,2% до менее 0,7%±0,2%[55]. При проведении компрессий грудной клетки и вентиляции легких с постоянным дыхательным объемом $PetCO_2$ увеличивалось до 1,9%±0,3%, с быстрым ростом до 4,9%±0,3% после выполнения успешной дефибрилляции и 12 *мин* СЛР. Была выявлена корреляция между изменениями сердечного выброса и $PetCO_2$ во время как непрямого, так и прямого массажа сердца[55].

Мониторинг $PetCO_2$ изучали при остановке кровообращения во время проведения СЛР[56-59]. В исследовании 10 пациентов, оживленных после СЛР, было отмечено быстрое увеличение $PetCO_2$ в момент восстановления циркуляции – от среднего (±σ) 1,7%±0,6% до 4,6%±1,4%[56]. Быстрое увеличение $PetCO_2$ было во многих случаях первым признаком восстановления спонтанного кровообращения.

Табл. 97-1 Концентрация углекислого газа на выдохе во время СЛР

	P_{ETCO_2} (*мм рт. ст.*)					
	С ВСК			Без ВСК		
Пациенты	**No. пациентов**	**M± σ**	**95% ДИ**	**No. пациентов**	**M± σ**	**95% ДИ**
Все						
1 ***мин***	14	23,0 ± 7,4	18,7-27,3	13	13,2 ± 14,7	10,4-16,1
2 ***мин***	12	26,8 ± 10,8	20,0-33,7	12	15,4 ± 5,7	11,8-19,0
Максимум во время СЛР	14	30,8 ± 9,5	25,3-36,3	13	22,7 ± 8,8	17,4-28,0
Фибрилляция желудочнов						
1 ***мин***	8	24,3 ± 6,8	18,5-30,0	5	12,0 ± 4,2	6,8-17,2
2 ***мин***	6	28,2 ± 11,4	16,2-40,1	5	12,4 ± 4,3	7,0-17,8
Максимум во время СЛР	8	33,0 ± 10,2	24,5-41,5	5	20,6 ± 11,1	6,8-34,4

СЛР – сердечно-легочная реанимация. P_{ETCO_2}, – концентрация углекислого газа на выходе. ВСК – восстановление самостоятельного кровообращения. ДИ – доверительный интервал

Адаптировано из 2005 AHA Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 112 (Suppl I):IV-1-IV-203, 2005.

У 10 больных, у 9 из которых диагностировали сепсис или кардиогенный шок на момент развития остановки кровообращения, $PetCO_2$ снижалась сразу после остановки кровообращения с (±σ) 1,7%±0,9% до 0,4%±0,4%[59]. Очень низкий уровень $PetCO_2$ до развития ВОК является признаком низкого минутного объема кровообращения и, следовательно, низкого легочного кровотока. Во время проведения непрямого массажа сердца $PetCO_2$ увеличилось до 1,0%±0,5%. У семи оживленных больных $PetCO_2$ быстро увеличивалась с 1,3%±0,5% до 3,7%±2,1%, а затем снижалась до стабильного уровня 2,4%±1,8% в течение 4 *мин* после восстановления самостоятельного кровообращения. У тех больных, у которых не удалось восстановить спонтанное кровообращение, уровень $PetCO_2$ оставался на уровне 0,7%±0,4%[59].

Все больше данных о том, что измерения $PetCO_2$ во время остановки кровообращения и СЛР могут иметь предиктивное значение в отношении вероятности спонтанной циркуляции. В одном из исследований было показано, что у впоследствии реанимированных больных исходное $PetCO_2$ было 19±14 (σ) *мм рт. ст.* по сравнению с 5±4 *мм рт. ст.* у больных, у которых не удалось восстановить спонтанную циркуляцию (P<0,0001)[58]. В других исследованиях была показана та же закономерность: значительная разница по уровню $PetCO_2$ во время СЛР между теми, кого удалось и не удалось оживить[60-62]. Два подобных исследования было проведено у больных с внебольничной остановкой кровообращения[61,62]. Во время проведения СЛР $PetCO_2$ было значительно выше у тех больных, которых в последующем удалось оживить. Например, через 1 *мин* после начала СЛР $PetCO_2$ у больных, у которых в последующем восстановился пульс, был 23,0±17,4 *мм рт. ст.*, по сравнению с 13,2±14,7 *мм рт. ст.* у больных, которых восстановить не удалось (P=0,0002) (Табл. 97-1). Такие же различия были зарегистрированы на второй минуте СЛР, так же как и в отношении максимальных значений $PetCO_2$[61]. Несмотря на то, что необходимы дальнейшие исследования значимости $PetCO_2$, очевидно, что измерение $PetCO_2$ во время остановки кровообращения и СЛР станет объективным индексом, обладающим предиктивной информативностью в отношении того, что упорные реанимационные мероприятия будут эффективными.

Основными определяющими факторами $PetCO_2$ являются продукция CO_2, альвеолярная вентиляция и легочный кровоток[63-66]. При условии вентиляции легких с постоянным дыхательным объемом и относительно неизменной продукции CO_2 сразу после остановки кровообращения изменения $PetCO_2$ во время остановки кровообращения, СЛР и восстановления спонтанного кровообращения отражают легочный кровоток и, следовательно, минутный объем кровообращения[56-60]. Инвазивный мониторинг артериального давления с помощью артериального катетера и уровень $PetCO_2$ в условиях искусственной вентиляции легких должны обеспечивать оптимальную информацию об адекватности реанимационных мероприятий, гемодинамической реакции на изменения частоты, глубины компрессий и положения рук, а также ответе на введение таких препаратов, как адреналин и вазопрессин[48].

Существует значительная доказательная база в отношении того, что даже обученные специалисты допускают технические ошибки при выполнении СЛР как на догоспитальном, так и на госпитальном этапах[16,17,67,68]. Отмечаются значительные паузы без компрессий грудной клетки, субоптимальные компрессии грудной клетки как по частоте, так и по глубине, что выражается в снижении кровотока. В экспериментальных исследованиях было показано, что неадекватный кровоток вследствие некачественной СЛР отрицательно отражается на восстановлении спонтанной циркуляции и выживаемости[14,69,70]. По данным клинических исследований избыточная вентиляция легких оказывает отрицательное влияние на исходы реанимации[28]. В свете данных преставлений в рекомендациях 2005 г. алгоритм СЛР максимально упрощен для того, чтобы увеличить время непрерывных компрессий грудной клетки.

Обеспечение проходимости дыхательных путей и вентиляция легких

Вентиляция легких принципиально важна для восстановления самостоятельного кровообращения и сохранения функции внутренних органов во время остановки кровообращения. В курсе расширенной реанимации ААК подчеркивается важность данного лечебного мероприятия[9]. Используемые методики вентиляции легких зависят от конкретной клинической ситуации. Для первичного обеспечения проходимости дыхательных путей рекомендован прием разгибания головы и подъема подбородка[9,71,72]. У человека без сознания основной причиной обструкции верхних дыхательных путей является скорее надгортанник, а не язык[73]. Прием подъема подбородка позволяет поднять надгортанник вследствие наличия связки между ним и подъязычной костью. Это подтверждает эффективность приема разгибания головы и подъема подбородка с анатомической точки зрения. Те же цели преследует прием разгибания головы и выдвижения нижней челюсти[74].

В случае проведения искусственного дыхания у неинтубированного больного необходимо выполнять по 2 искусственных вдоха в течение 1 *с* после каждого цикла 30 компрессий грудной клетки, вне зависимости от числа спасателей[9]. Искусственные вдохи не должны превышать такого объема и усилия, которые необходимы, чтобы только вызвать видимый подъем грудной клетки. Избыточное усилие и дыхательный объем несут риск превышения давления открытия пищевода и развития перерастяжения желудка воздухом[75] с соответствующими последствиями[76,77]. У интубированного больного необходимо проведение непрерывной искусственной вентиляции легких с частотой 8-10 *вдохов/мин*, без синхронизации с компрессиями грудной клетки[9]. Искусственная вентиляция легких будет оказывать минимальное влияние на компрессии грудной клетки.

В первые несколько минут после развития ВОК приоритетны компрессии грудной клетки, а не искусственное дыхание (за исключением случаев, когда ВОК вызвана асфиксией, как при утоплении или удушении). Доставка кислорода к тканям при СЛР в большей степени определяется кровотоком и состоянием низкого сердечного выброса, а не содержанием кислорода в артериальной крови[9]. Низкий минутный объем кровообращения во время СЛР сопровождается низким потреблением кислорода в легких, что, в свою очередь, снижает необходимость ИВЛ в данной ситуации[78]. В свете вышесказанного, ранние непрерывные компрессии грудной клетки – наиболее важное мероприятие СЛР.

Анестезиологи на раннем этапе используют специальные устройства и процедуры из арсенала расширенной реанимации во время СЛР в операционной или в других

местах. Данные процедуры освещены в этой главе в контексте раннего контроля дыхательных путей и вентиляции. При рассмотрении в традиционном формате «базовая/расширенная реанимация» все эти методики должны быть отнесены к расширенной реанимации.

Интубация трахеи – обычный и ожидаемый стандарт оказания помощи для контроля дыхательных путей у пациентов в критическом состоянии[79]. Ларингеальная маска (ЛМ) и пищеводно-трахеальная трубка (Combitube) – дополнительные устройства для быстрого обеспечения проходимости дыхательных путей и проведения ИВЛ с минимальным риском аспирации желудочного содержимого в легкие[80-82] (см. также Гл. 50). Данные устройства приведены в рекомендациях 2005 г. как приемлемые и, возможно, полезные, особенно в том случае, если спасатель не обладает должными навыками по интубации трахеи[9]. Данные методики полезны как временная мера, но интубация трахеи все же остается наиболее оптимальной методикой обеспечения проходимости дыхательных путей и ИВЛ во время СЛР. Вне зависимости от того, какая методика используется, как только проходимость дыхательных путей достоверно обеспечена, ИВЛ необходимо продолжать с частотой 8-10 *дыханий/мин* не прерывая компрессий грудной клетки.

Подтверждение правильной установки интубационной трубки может быть затруднительным в ситуации ВОК. Движения грудной клетки и аускультативные данные – сомнительные признаки в данной ситуации. Также, вследствие крайне сниженного легочного кровотока во время СЛР, капнографы не позволяют дифференцировать интубацию трахеи и пищевода. С этой целью для условий СЛР было предложено пищеводное детектирующее устройство, созданное по описанию Wee[83]. Использовались как шприцевые устройства, так и устройства с самораздувающимся баллоном. Принцип работы этих устройств заключается в том, что при аспирации воздуха из трахеи ее просвет остается неизменным, тогда как при аспирации воздуха из пищевода он коллабирует вследствие фиброзномышечного строения. Доказана эффективность самораздувающихся баллонов в дифференциальной диагностике эндотрахеальной и пищеводной интубации[41,42,84] и подтверждении правильного положения пищеводно-трахеальной трубки[85]. У экстренных пациентов с ВОК пищеводные устройства, описанные Wee, более точны, чем капнографы[83]. При использовании самораздувающегося баллона ложноотрицательные результаты чаще регистрируются при интубации в неотложных ситуациях, чем в плановой анестезиологии. Основные причины ложноотрицательных результатов – частичная окклюзия трубки мокротой, ателектазы, бронхоспазм, интубация бронха[86]. Высокий риск ложноотрицательных результатов при морбидном ожирении[87] наблюдается вследствие сниженной функциональной остаточной емкости и пролабирования задней мембранозной стенки трахеи при приложении субатмосферного давления[87]. Учитывая эти недостатки, использование самораздувающегося баллона или шприцевых пищеводных устройств может быть полезно в таких экстренных ситуациях, как ВОК, особенно в комбинации с капнографом.

Несмотря на значительный опыт использования ЛМ в анестезиологии у больных с пустым желудком, роль ЛМ при СЛР остается в достаточной степени сомнительной[88-92]. Вентиляция легких с положительным давлением через ЛМ безопасна и эффективна у больных в плановой анестезиологии, но при увеличении инспираторного давления создается угроза нагнетания воздуха в желудок[93]. Это, несомненно, актуально для больных при ВОК, у которых обычно полный желудок и которым требуются достаточно высокие инспираторные давления для проведения ИВЛ. Ларингеальные маски успешно применяли при СЛР, без зарегистрированных случаев регургитации или аспирации[94]. Ларингеальные маски более безопасны, чем лицевая маска, для проведения ИВЛ в той ситуации, когда невозможно выполнить интубацию трахеи[90,95]. Важно, что установка ЛМ даже неопытным специалистом никаким образом не может привести к интубации пищевода в экстренной ситуации.

Пищеводно-трахеальная трубка (Combitube) – допустимая альтернатива другим устройствам обеспечения проходимости дыхательных путей при СЛР. Combitube – двухпросветное устройство с проксимальной глоточной и дистальной раздуваемыми манжетами, которое вводится в дыхательные пути вслепую. В одном из каналов устройства дистальный просвет закрыт, а на уровне подглоточного пространства имеются отверстия для вентиляции. Второй канал открыт и на дистальном конце имеет манжету. Оба просвета устройства пригодны для проведения вентиляции. После введения устройства и раздувания манжет необходимо определить порт, через который будет проводиться дальнейшая вентиляция легких. Аускультация и капнография должны показать, что осуществляется вентиляция через трахеальное отверстие[96]. При правильной установке пищеводно-трахеального устройства дыхательные пути изолированы и риск аспирации желудочного содержимого минимален.

При невозможности обеспечения проходимости дыхательных путей с помощью описанных устройств, необходимо выполнить экстренную коникотомию. Ее можно быстро выполнить с помощью специальных устройств «катетер на игле» (катетер 12,13,14 G). Необходимо наличие в операционной и отделении реаниматологии устройства для проведения струйной ИВЛ через такой катетер от источника кислорода с давлением 50 *psi*[97-98]. Benumof и Scheller[98] опубликовали специальные рекомендации по устройствам, рекомендованным для проведения транстрахеальной струйной вентиляции легких. Данные рекомендации необходимо использовать в работе операционных и отделений реанимации. Искусственную вентиляцию легких при СЛР можно выполнять с помощью различных устройств – анестезиологического дыхательного мешка, дыхательного самораспрaвляющегося мешка, ручных клапанных устройств на кислородном приводе с пиковым потоком 40 *л/мин* или с помощью тайм – циклических вентиляторов с постоянным инспираторным потоком, известных как автоматические транспортные вентиляторы.

Обеспечение проходимости дыхательных путей и ИВЛ во время СЛР подвергается все более пристальному изучению[16,17,67,68]. Данные клинических исследований подтверждают, что на выживаемость пострадавших после ВОК больше влияет кровообращение, а не вентиляция[67, 99,100]. Как на догоспитальном этапе, так и в условиях стационара компрессии грудной клетки часто прерываются на длительное время для проведения ИВЛ или для установки устройств обеспечения проходимости дыхательных путей[16,17]. Вентиляция легких во время СЛР, вне зависимости от устройства для дыхательных путей, часто избыточна, вызывает повышение внутригрудного давления, снижение коронарного перфузионного давления, венозного возврата и в конечном итоге снижение выживаемости[28,101]. Руководитель бригады реаниматоло-

гов должен внимательно следить за частотой и силой искусственных вдохов во время СЛР в дополнение к остальной терапии.

Автоматические наружные дефибрилляторы и ручные дефибрилляторы

При ВОК, развивающейся при свидетелях, наиболее частое нарушение ритма – фибрилляция желудочков. Сердечно-легочная реанимация продлевает сроки существования ФЖ, но не может перевести ее в организованный ритм. Для успешного прекращения ФЖ необходимо как можно более раннее использование электрической дефибрилляции, а не лекарственных препаратов. Согласно рекомендациям ААК 2005 г. ранняя дефибрилляция с использованием автоматических наружных дефибрилляторов (АНД) – часть программы обучения базовой реанимации и концепции общедоступных дефибрилляторов, которая заключается в том, что АНД должны быть доступны при оказании помощи пострадавшим полицейскими, охранниками и другими лицами без медицинского образования[9]. При подключении АНД к пострадавшему прибор самостоятельно анализирует ритм, распознает ФЖ и ЖТ без пульса и затем наносит электрический разряд. Задача обученного спасателя в данной ситуации – наложить электроды АНД на грудь пациента, включить АНД, и, если это необходимо, нанести разряд нажатием кнопки по команде АНД.

В предыдущих рекомендациях по использованию АНД при ВОК оговаривалась возможность нанесения трех последовательных разрядов для прекращения ФЖ. При этом во время нанесения последовательных разрядов компрессии грудной клетки не проводились. В настоящее время данные клинических и экспериментальных исследований подтверждают, что успех дефибрилляции и выживаемость значительно снижаются, если СЛР проводится с частыми и длительными перерывами в компрессиях грудной клетки[14]. В свете представленных данных в рекомендациях ААК 2005 г. подчеркивается необходимость нанесения одного разряда АНД, после которого необходимо незамедлительно продолжить компрессии грудной клетки в течение 2 *мин*, до повторного анализа сердечного ритма, что эквивалентно 5 циклам компрессии-вентиляции 30:2. Компрессии грудной клетки продолжают до тех пор, пока не произойдет зарядка АНД, и он не будет готов к нанесению разряда. В большинстве случаев дефибрилляция вызывает «оглушение» миокарда, и проведение периода компрессий грудной клетки с целью оптимизации коронарного кровотока будет полезным в данной ситуации. В тех исключительных ситуациях, когда доступен инвазивный мониторинг артериального давления на момент остановки сердца, проведение компрессий грудной клетки после дефибрилляции не показано, если после нанесения разряда сразу зарегистрирован организованный ритм и адекватная пульсовая волна[70]. На Рис. 97-3 показана рекомендуемая последовательность действий, которая минимизирует перерывы в компрессиях грудной клетки при проведении СЛР с АНД.

Фибрилляция желудочков – это состояние высокой метаболической активности миокарда. При ФЖ запасы кислорода и метаболитов в миокарде быстро истощаются. Компрессии грудной клетки обеспечивают доставку кислорода и энергетических субстратов к миокарду, что увеличивает шансы на успех дефибрилляции. В экспериментальных[102] и догоспитальных исследованиях в Сиэтле[103] и Осло[104] было показано, что шансы успешной дефибрилляции увеличиваются, если ей предшествует период СЛР, особенно если ВОК произошла без свидетелей или если время между ВОК и прибытием спасателей составляет более 4 *мин*. ААК 2005 г. рекомендует проведение 2 *мин* СЛР (пять циклов 30:2) перед проведением первого анализа ритма, если ВОК развилась без свидетелей или если были задержки в начале СЛР. Если дефибриллятор (ручной или автоматический) доступен сразу же после ВОК (т.е. менее 3 *мин*), спасатели должны начать СЛР и выполнить дефибрилляцию как можно раньше[9].

Первый АНД был представлен в 1979 г.[105] В 1986 г. был выпущен первый АНД с микропроцессорной технологией; данный АНД наносил три последовательных монофазных разряда одинаковой энергии 180 *Дж*. Развитие технологий производства дефибрилляторов, в т.ч. переход от монофазных к бифазным формам импульса привели к уменьшению размеров и веса устройства, большей точности анализа ритма. Компенсированный по импедансу низкоэнергетический биполярный затухающий импульс (150 *Дж*) был впервые использован в 1996 г. В контролируемых электрофизиологических лабораторных исследованиях была показана его большая эффективность в отношении прекращения ФЖ по сравнению с традиционным монофазным импульсом с нарастающей энергией (от 200 до 300 *Дж*)[106-108]. При нанесении импульса бифазной формы электрический ток вначале проходит через грудную клетку в одном направлении, затем в другом, что увеличивает продолжительность импульса. Одна из двух разновидностей бифазных импульсов используется в современных АНД и ручных дефибрилляторах: бифазный усеченный экспоненциальный и прямолинейный бифазный. Показана эффективность обоих видов импульсов в прекращении ФЖ, различия между ними заключаются в величине энергии разряда. Компенсация импеданса грудной клетки дает возможность дефибриллятору изменять структуру импульса на основании измерения импеданса во время нанесения разряда (обычно от 70 до 80 *Ом*) для обеспечения разряда, достаточного для эффективной дефибрилляции. Бифазная форма импульса и компенсация импеданса грудной клетки позволяют выполнять эффективную дефибрилляцию разрядами меньшей энергии по сравнению с монофазными, некомпенсированными по импедансу импульсами[109-112]. Успех дефибрилляции определяется переводом ФЖ в организованный ритм или асистолию в течение 5 *с* после нанесения разряда, вне зависимости от состояния гемодинамики[113].

Рекомендации ААК 2005 г. по базовой реанимации указывают на необходимость нанесения одного разряда АНД (по результату анализа ритма прибором) с последующим немедленным возобновлением СЛР в течение 2 *мин*[9]. Некоторой проблемой остается то, что в общественных местах и лечебных учреждениях размещают различные модификации АНД. Вероятно, замена старых АНД на новые не окажется приоритетной задачей для обслуживающих компаний, в связи с тем, что АНД дороги, долговечны и требуют минимального технического обслуживания. В результате может сложиться ситуация, когда спасатель использует прибор с устаревшим алгоритмом анализа ритма (что удлиняет перерыв в компрессиях грудной клетки) и дефибрилляции (т.е. три последовательных разряда). Вероятно, в данной ситуации правильнее

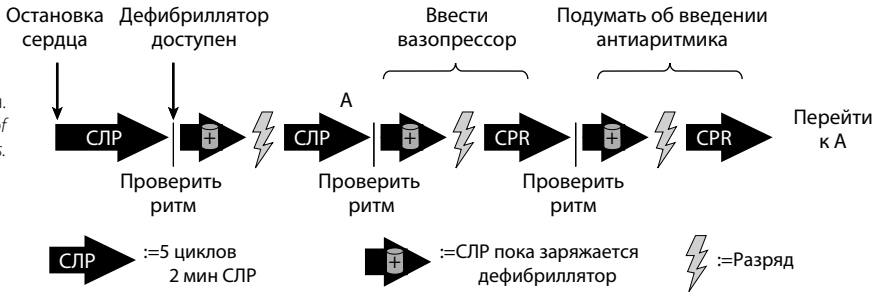


Рис. 97-3 Остановка сердца. Алгоритм лечения. СЛР. *(Из CPR and ECC Guidelines 2005. Handbook of Emergency Cardiovascular Care for Healthcare Providers. Dallas, American Heart Association, 2006, p 8.)*

следовать алгоритму АНД, даже устаревшему, чем пытаться «обмануть» прибор и работать по современному алгоритму. В данной ситуации следует предпринять все попытки к тому, чтобы как можно раньше использовать ручной дефибриллятор.

В ситуации, когда при реанимационных мероприятиях используется не автоматический, а стандартный дефибриллятор, спасатель должен распознать технологию, на основе которой он работает. При включении ручного дефибриллятора на экране прибора обычно отображается, является ли он монофазным, или бифазным. Работа с ручным дефибриллятором подчиняется тому же протоколу, что и работа с АНД: минимизация перерывов в компрессиях грудной клетки во время наложения электродов и периодов вне анализа ритма, немедленное возобновление компрессий грудной клетки после нанесения разряда, повторный анализ ритма каждые 2 *мин* цикла компрессии: вентиляции, нанесение разрядов только при регистрации по кардиомонитору ФЖ или ЖТ без пульса. При использовании монофазного дефибриллятора энергия первого разряда должна составлять 300-360 *Дж*[9]. В проспективных клинических исследованиях не была определена оптимальная энергия начальных и последующих разрядов бифазного дефибриллятора[112,114,115]. Тем не менее были рекомендованы энергии первого разряда для конкретных форм импульса (150-200 *Дж* для бифазного усеченного экспоненциального импульса, 120 *Дж* для бифазного прямолинейного импульса). Если оператор не знаком с устройством дефибриллятора, то начальную энергию разряда следует установить на 200 *Дж* и увеличивать ее при необходимости при нанесении последующих разрядов[116]. Кроме того, при работе с бифазным импульсом вес тела не влияет на величину энергии разряда, поскольку происходит компенсация трансторакального импеданса для выравнивания доставки энергии разряда и уменьшения отклонений от ее установленного значения. Данная концепция была доказана в исследовании White и соавт.[117]. Критическим фактором, определяющим успех СЛР, является время от момента остановки кровообращения до нанесения первого разряда.

Далее в главе мы обсудим некоторые дополнительные аспекты, касающиеся использования кардиоверсии и дефибрилляции при некоторых аритмиях.

Расширенные реанимационные мероприятия

Несмотря на общепринятое понимание, что все врачи независимо от специальности должны владеть навыками проведения базовой реанимации, необходимо отметить, что практически всегда требуется проведение процедур расширенного реанимационного комплекса. Анестезиологи-реаниматологи должны уметь оказывать помощь в такой ситуации в операционной, отделении реанимации, отделении неотложной помощи, родильном зале или в палате больницы. В операционной ВОК развивается редко. Два исследования были посвящены ВОК в условиях операционной, в течение 12[118] и 24[119] *ч* от индукции анестезии. В данных исследованиях изучалась роль анестезии в развитии ВОК. Утешительные данные низкого риска развития остановки сердца во время операции (1,2/10000 и 1,4/10000 в упомянутых исследованиях) не снимают с анестезиолога ответственности за знание алгоритма и оборудования для проведения расширенной реанимации, поскольку если эти навыки потребуются, они должны быть выполнены умело и решительно. Исследования показали необходимость владения анестезиологом навыками и знаниями по РРМ в условиях операционной[120]. По данным исследований[120,121] основной причиной неблагоприятных исходов при интраоперационной ВОК была несвоевременная лекарственная терапия в рамках РРМ. Очевидно, что знания и навыки проведения РРМ являются обязательными для каждого анестезиолога.

По данным исследования с использованием компьютерного симулятора критических состояний, таких как остановка сердца, было показано, что только 30% участников (ординаторы-анестезиологи, преподаватели, частные врачи) сумели провести реанимационные мероприятия в соответствии с рекомендациями ААК[122]. Важный фактор, определяющий правильность выполнения мероприятий в условиях симуляции ВОК, – время, прошедшее от последнего курса РРМ. Среди участников, которые прошли курс РРМ в течение последних 6 месяцев, 71% провели РРМ правильно, в то время как только 30% из тех, кто прошел курс РРМ от 6 месяцев до 2 лет назад, смогли это сделать. Никто из участников исследования, прошедших курс РРМ более чем 2 г. назад, не смог выполнить РРМ в условиях симуляции в соответствии с рекомендациями[122]. Эти данные соответствуют недавно полученным данным о закреплении навыков и знаний по реанимации у анестезиологов после курса РРМ[123]. Авторы выявили значительное снижение качества практических навыков (т.е. время до первой дефибрилляции, последовательность нанесения разрядов, введение лекарств, интубация трахеи) и уровня знаний к 6 месяцев от проведения курса. Вышеописанные результаты подтверждают необходимость периодической повторной отработки навыков РРМ, что необходимо для поддержания должного уровня знаний и практических навыков в соответствии с современными рекомендациями по проведению РРМ.

Мониторинг и выявление аритмии

Своевременное выявление и лечение потенциально жизнеугрожающих аритмий является важным элементом

алгоритма РРМ[124]. Раннее распознавание и неотложное использование лекарственных препаратов требует использования навыков БРМ и РРМ и во многих случаях позволяет предотвратить развитие летальных аритмий. В данном контексте вначале мы обсуждаем наджелудочковые аритмии, которые могут вызвать гемодинамическую нестабильность, затем рассматриваем вопрос о желудочковых аритмиях.

Наджелудочковая брадиаритмия

Наджелудочковые брадиаритмии могут быть синусовыми или узловыми по происхождению, также могут быть вызваны атриовентрикулярным (АВ) блоком второй степени (тип I и II) или АВ-блоком 3 степени. Синусовая (или узловая брадикардия) и тип I (АВ-узловой) блок второй степени обычно развиваются вследствие повышенного тонуса блуждающего нерва. Синусовая брадикардия и тип I АВ-блок второй степени (феномен Венкебаха) могут отмечаться во время проведения анестезии с использованием высоких доз наркотических препаратов. Брадикардия и гипотензия, достаточные для развития ВОК, могут быть спровоцированы спинальной анестезией, при которой отмечаются снижение венозного возврата и несбалансированное повышение тонуса блуждающего нерва[125]. Лечение показано в тех ситуациях, когда брадикардия независимо от ее типа вызывает выраженное снижение артериального давления, признаки снижения сердечного выброса (клинические или измеренные) или сопровождается эктопической деполяризацией желудочков. Любой из перечисленных признаков должен рассматриваться как доказательство гемодинамической или электрофизиологической нестабильности с риском развития летальной аритмии (асистолии или ФЖ). Начальное лечение включает в себя введение атропина 0,5-1,0 *мг* в/в, с возможным повторным введением каждые 3-5 *мин* до максимальной дозы 0,04 *мг/кг*[126]. Если атропин не вызывает значимого увеличения ЧСС и гемодинамики (увеличение системного давления, МОК или того и другого) или электрофизиологического улучшения (исчезновение эктопической желудочковой активности), возможными альтернативами могут быть использование наружного или чрезвенозного кардиостимулятора, а при спинальной анестезии, в/в введение низких доз адреналина (0,2 *мг*)[127]. Роль изопротеренола в лечении брадикардии в настоящее время минимальна в связи с широкой доступностью кардиостимуляторов в операционной. Изопротеренол вызывает повышение потребления миокардом кислорода, что потенциально опасно при острой ишемии миокарда. Если нет возможности выполнить чрескожную или чрезвенозную кардиостимуляцию, можно использовать инфузию дофамина (5-20 $мкг \times кг^{-1} \times мин^{-1}$) или адреналина (2-10 *мкг/мин*), как альтернативу изопротеренолу при лечении атропин-резистентных брадиаритмий.

Существуют катетеры, устанавливаемые в легочную артерию, через которые можно завести электроды для стимуляции предсердий или желудочков (также см. Гл. 40). Если такой электрод удалось установить, появляется возможность начать кардиостимуляцию немедленно. Электроды можно быстро установить в области желудочков, предсердий или АВ-узла для контроля ритма. Стимуляция предсердий возможна при сохранности АВ-проводящей системы сердца. При нарушениях в АВ-проводящей системе сердца необходимо использовать стимуляцию желудочков.

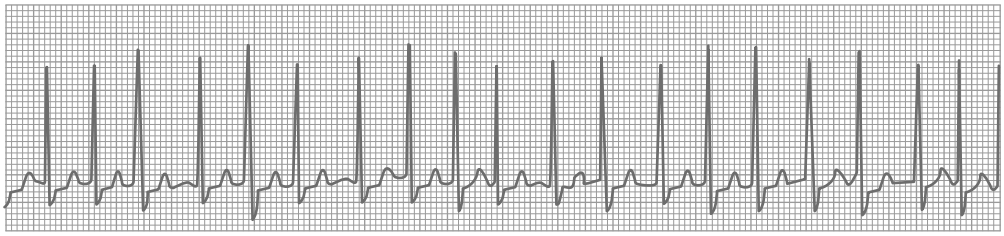
Наружная чрескожная кардиостимуляция может быть использована для экстренного лечения брадиаритмий, резистентных к атропину. Данные устройства безопасны и эффективны, накоплен достаточный опыт их интраоперационного использования[128,129]. Они должны быть всегда доступны в операционной наряду с дефибриллятором. Использование чрескожных кардиостимуляторов неэффективно при ВОК на фоне брадиаритмии и асистолии.

Чреспищеводная кардиостимуляция предсердий эффективна в лечении интраоперационных наджелудочковых брадиаритмий (синусовая или узловая брадикардия)[130,131]. Имеющиеся в настоящее время приборы не позволяют проводить стимуляцию желудочков и, следовательно, неэффективны при любых брадиаритмиях, когда нарушена АВ-проводимость.

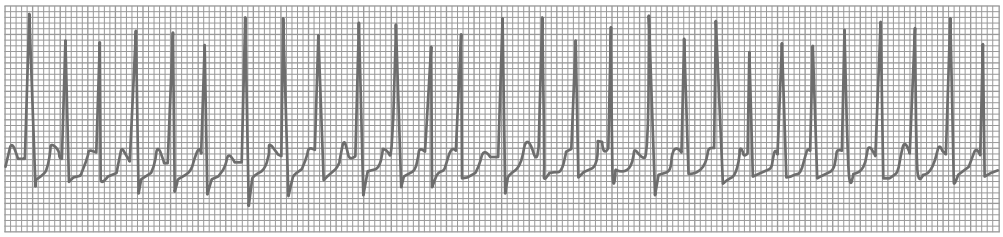
Наджелудочковая тахиаритмия

Наджелудочковые тахиаритмии включают в себя трепетание предсердий (ТП), мерцание предсердий (МП), АВ-узловую тахикардию, мультифокальную предсердную тахикардию, пароксизмальную re-entry тахикардию

Рис. 97-4 А, Наджелудочковая тахикардия с частотой 180/***мин***. Источник тахикардии неясен. **Б,** После введения 6 ***мг*** аденозина стали регистрироваться волны трепетания, что делает диагноз ясным



A



B

Рис. 97-5 А, Фибрилляция предсердий с проведением на желудочки 190/***мин*** **Б,** После введения 6 ***мг*** аденозина проведение на желудочки увеличилось до 240/*мин.* (*Из White RD: Acceleration of the ventricular response in paroxysmal lone atrial fibrillation following the injection of adenosine. Am J Emerg Med 11:245, 1993.)*

и другие менее распространенные аритмии. Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия (ПНТ), ТП (или МП) с быстрыми желудочковыми ритмами, мультифокальная предсердная тахикардия приведены в данной главе, поскольку они не только вызывают выраженные гемодинамические нарушения, но и сложны в диагностике и лечении.

На Рис. 97-4 приведен пример ПНТ. Если данное нарушение ритма вызывает нарастание нестабильности гемодинамики, методом выбора становится кардиоверсия. Рекомендованная начальная энергия разряда при выполнении кардиоверсии по поводу ПНТ 100-200 *Дж* при использовании монофазного дефибриллятора и 100-120 *Дж* при использовании бифазного дефибриллятора. При резистентности аритмии к проводимому лечению можно увеличить энергию разряда, насколько это необходимо. Если больной гемодинамически стабилен, до фармакологической терапии необходимо использовать вагусные приемы (например, проба Вальсальвы у больного в сознании). Использование только вагусных приемов позволяет прекратить 20-25% наджелудочковых re-entry тахиаритмий[132]. При неэффективности вагусных приемов препаратом выбора для лечения организованных быстрых наджелудочковых нарушений ритма становится аденозин[133-135]. Аденозин уменьшает проводимость и удлиняет рефрактерность синоатриального и АВ-узлов, что может быть эффективным в прекращении ПНТ, наиболее частой причиной которой является re-entry в АВ-узле[136-138]. Аденозин также позволяет выявлять основной механизм развития тахиаритмии неясного генеза (например, при ТП, ФП), вызывая транзиторный блок АВ проведения (см. Рис. 96-4)[139-141]. Вследствие быстрого поглощения клетками и распада аденозин необходимо вводить внутривенно быстро, в катетер, расположенный как можно ближе к сердцу, для обеспечения доставки достаточной дозы препарата к АВ-узлу и инициации АВ-блока. Начальная доза аденозина составляет 6 *мг*, последующая, при необходимости, через 1-2 *мин* – 12 *мг*. При введении препарата в центральный венозный катетер дозировки снижают до 3 и 6 *мг,* соответственно[142]. При введении препарата в более дистальные вены и более медленно (например, через катетер малого просвета в вене дорсальной поверхности кисти) не будет не только терапевтического эффекта, но и может развиться транзиторное усиление тахиаритмии (Рис. 97-5)[143]. Данная парадоксальная реакция связана с увеличением симпатического тонуса, вызываемым аденозином при неполном АВ-блоке. Кроме того, может развиться конверсия проведения 2:1 или 1:1 в ТП[144-146]. Учитывая эти побочные эффекты, диагностику ТП следует проводить электрофизиологически, а также используя вагусные приемы для выявления скрытых волн трепетания. Усиление тахиаритмии также было отмечено после введения аденозина больным с ФП и предвозбуждением (WPW-синдром)[147]. В данном случае ситуация аналогична введению верапамила – АВ-блок вызывает смещение потока волны фибрилляции на дополнительные проводящие пучки. Несмотря на то, что короткий период полураспада аденозина минимизирует данный риск, следует избегать его использования, так же как и любых других АВ-блокирующих препаратов, у больных с ФП и предвозбуждением.

Короткий период полужизни аденозина (менее 5 *с*) обладает как плюсами, так и минусами: побочные эффекты (покраснение лица, одышка, боль в груди) кратковременны, но тахиаритмия может рецидивировать и потребовать введения уже других препаратов. АВ-блокирующий эффект аденозина снимается теофиллином и другими метилксантинами, а потенцируется дипиридамолом и карбамазепином[133-135,148,149]. Рекомендуемая схема использования аденозина, включая варианты дозирования, представлена в Табл. 97-2.

После инъекции аденозина (в т.ч. интраоперационной) может развиться бронхоспазм[150-153]. Данное осложнение развивается у больных с бронхиальной астмой и ХОБЛ. Механизм неизвестен, но, вероятно, связан со стимуля-

Табл. 97-2 Использование аденозина*

Периферическая вена (кубитальная)	6 *мг*, затем 12 *мг* при необходимости
Центральная вена	3 *мг*, затем 6 *мг* при необходимости
При приеме теофиллин-содержащих лекарств	9 *мг* в перифирическую вену, 6 *мг* в центральную
При приеме дипиридамола	2 *мг* в перифирическую вену, 1 *мг* в центральную

*Использовать с осторожностью у больных с бронхиальной астмой и у принимающих карбамазепин

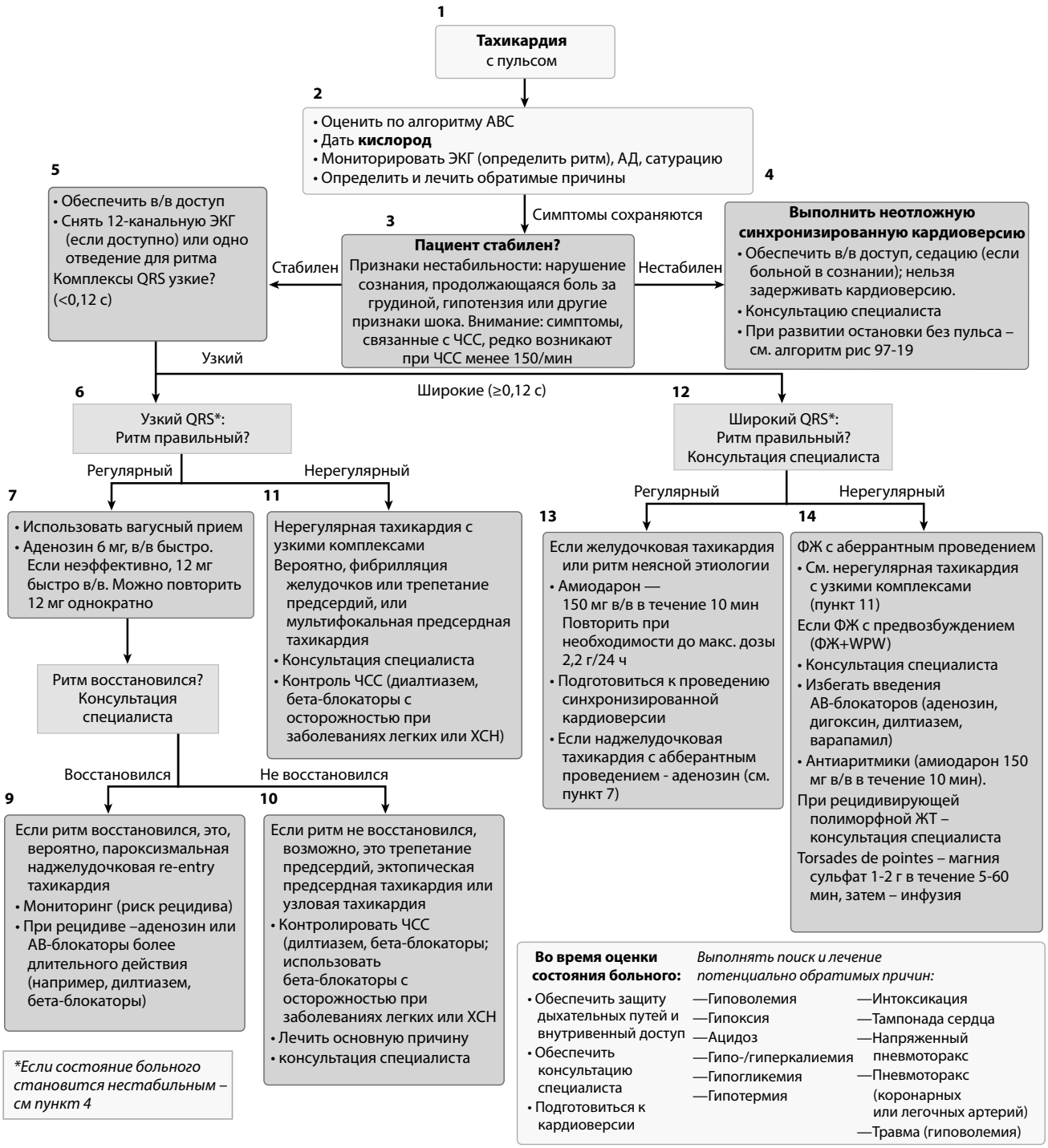


Рис. 97-6 Алгоритм оказания помощи при тахикардии. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФЖ – фибрилляция желудочков, ЖТ – желудочковая тахикардия, WPW – синдром Вольфа–Паркинсона-Уайта. *(Из 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 112:IV-70, 2005.)*

цией аденозиновых рецепторов гладких мышц бронхов или стимуляцией тучных клеток, выделяющих бронхоконстрикторные медиаторы. Эуфиллин является антагонистом рецепторов аденозина и успешно используется интраоперационно для лечения бронхоспазма, вызванного аденозином[153]. Поэтому аденозин следует использовать с осторожностью у больных бронхиальной астмой или ХОБЛ с бронхоспастическим компонентом.

Если ПНТ не купируется аденозином или рецидивирует, препаратом выбора становится верапамил. Доза в 5 *мг* вызывает более длительный блок АВ проведения. Верапамил также может использоваться для замедления желудочкового ответа при ФП или ТП[154]. Однако его нельзя использовать при развитии ФП или ТП на фоне WPW-синдрома. В этой ситуации индуцированное верапамилом увеличение проведения импульса по дополнительным пучкам может вызвать повышение частоты сокращения желудочков или ФЖ[155-157]. Если ФП или ТП вызывают быстрое нарастание гемодинамической нестабильности вследствие быстрого желудочкового ответа, кардиоверсия является методом выбора. Трепетание предсердий может быть купировано синхронизированным низкоэнергетическим разрядом.

Трепетание предсердий или ФП с быстрым желудочковым ответом может вызвать в периоперационном периоде гипотензию, снижение сердечного выброса

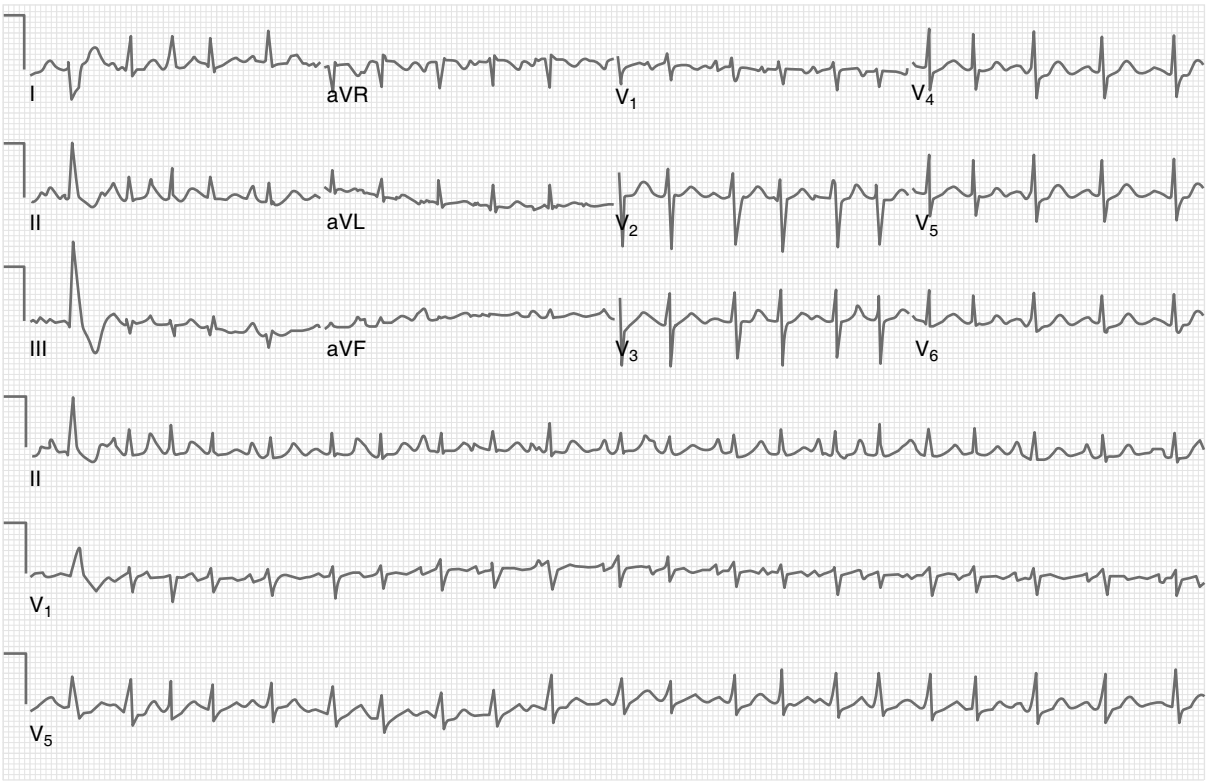


Рис. 97-7 Мультифокальная предсердная тахикардия. Морфология P-зубца варьирует. Каждому комплексу QRS предшествует отдельный P-зубец

или и то, и другое. При гемодинамической нестабильности следует использовать кардиоверсию. Трепетание предсердий, которое развилось недавно, обычно очень хорошо поддается кардиоверсии низкоэнергетическим разрядом (например, 50 *Дж*, монофазный или бифазный импульс) (Рис. 97-6). Трепетание предсердий также может быть купировано навязыванием ритма достаточной энергии внешними кардиостимуляторами. Начальная энергия разряда при ФП составляет 100-200 *Дж* при использовании монофазного дефибриллятора и 100-120 *Дж* при использовании бифазного дефибриллятора. Увеличение энергии разряда необходимо производить при нанесении второго и последующих разрядов[9].

У гемодинамически стабильных больных с высокой частотой желудочков вследствие ФП или ТП применяется фармакологическое лечение. При остром наступлении этих тахиаритмий внутривенный ибутилид дает наиболее быстрое восстановление синусового ритма[158,159]. Ибутилид относится к III классу антиаритмиков, которые удлиняют потенциал действия и эффективный рефрактерный период, без влияния на восходящую часть потенциала действия. Ибутилид вводят в дозе 1 *мг* в течение 10 *мин*. Вторую дозу ибутилида при необходимости можно ввести через 10 *мин* после первой. Конверсия в синусовый ритм чаще происходит при ТП, чем при ФП (63% против 31%), и чаще при недавно возникшей ФП[158]. Увеличение продолжительности QT-интервала отражает фармакологическое действие препарата: полиморфная желудочковая тахикардия вследствие удлинения QT-интервала отмечается у 8,3% больных на фоне лечения ибутилидом, следовательно, врачи должны быть готовы к лечению этой аритмии[158] (см. обсуждение желудочковых аритмий).

Альтернативами лечения наджелудочковых аритмий служат дилтиазем, верапамил, бета-блокаторы, прокаинамид и амиодарон. Блокаторы кальциевых каналов замедляют АВ-проведение и увеличивают рефрактерность АВ-узла, что позволяет использовать их для контроля ЧСС у больных с ТП, ФП и мультифокальной предсердной тахикардией. Дилтиазем вводят в дозе 0,25 *мг/кг* в течение 2 *мин*, при необходимости введение повторяют через 10-15 *мин* в дозе 0,35 *мг/кг*. С целью контроля ЧСС возможна инфузия препарата в дозе 5-15 *мг/ч*. Верапамил вводят в дозе 5 *мг*, через 15-30 *мин* возможно ввести дополнительную дозу 5-10 *мг*. Бета-блокаторы позволяют контролировать частоту желудочков и используются, если нет противопоказаний. Амиодарон представляет собой комплексный препарат с антиадренергическим эффектом и используется при наджелудочковых аритмиях, развивающихся вследствие наличия дополнительных пучков проведения или быстрого АВ-проведения предсердных импульсов, а также в ситуациях, когда другие антиаритмики оказались неэффективными. Амиодарон вводят в/в болюсно в дозе 150 *мг* в течение 10 *мин*, затем начинают инфузию 1 *мг/мин* в течение 6 *ч* до максимальной суточной дозировки 2 *г*.

Мультифокальная предсердная тахикардия (МПТ) достаточно распространена, и ее часто путают с ФП[160-162]. Увеличение автоматизма в нескольких участках миокарда предсердий приводит к необходимости проводить лечение, отличное от того, которое используется при re-entry тахиаритмиях (ТП, ФП, ПНТ). Мультифокальную предсердную тахикардию диагностируют путем выявления как минимум трех морфологически различных P-зубцов в одном и том же отведении 12-канальной ЭКГ и частоте желудочков более 100/*мин* (Рис. 97-7). Данное нарушение ритма чаще развивается у больных ХОБЛ, особенно в период обострений, и требует госпитализации в отделение реанимации. Также МПТ развивается при гипокалиемии, введении катехоламинов, при острой ишемии миокарда[163,164]. В данной ситуации необходимо лечить причину, приведшую к нестабильности миокарда. Дигоксин и кардиоверсия, иногда эффективные при других наджелудочковых аритмиях, в данной ситуации

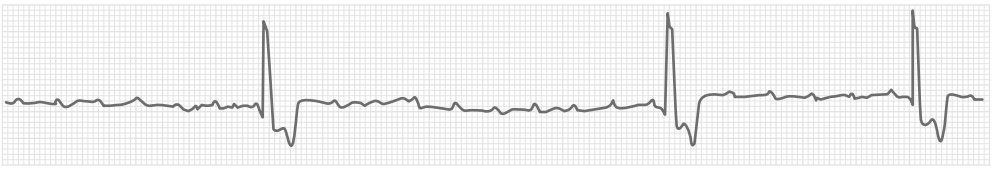


Рис. 97-8 Медленный (14*/мин*) идиовентрикулярный выскальзывающий ритм у больного с гиперчувствительностью каротидного синуса. При таком типе брадиаритмии показана наружная или чрезвенозная кардиостимуляция

неэффективны и могут привести к интоксикации дигоксином или повторным, безуспешным попыткам кардиоверсии. Препаратами выбора при сохранной функции желудочков являются блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы и амиодарон. При наличии ухудшенной функции желудочков следует использовать дилтиазем и амиодарон.

Желудочковая брадиаритмия

В неотложной медицине брадиаритмия, исходящая из миокарда желудочков и требующая неотложного лечения, представляет собой полный поперечный блок с очень медленным замещающим идиовентрикулярным ритмом (например, 15-30/*мин*) (Рис. 97-8). В данной ситуации может быть использован атропин, но методом выбора является неотложная наружная или чрезвенозная кардиостимуляция. Если доступен наружный водитель ритма, его следует использовать незамедлительно.

Желудочковая тахиаритмия

Наиболее часто из группы жизнеугрожающих аритмий встречается ЖТ (Рис. 97-9), которая требует неотложного лечения. Желудочковая тахикардия, которая вызывает остановку кровообращения (ЖТ без пульса), рассмотрена вместе с ФЖ. В процессе использования фармакологических или электрических методов лечения всегда необходимо помнить об «обратимых» причинах ЖТ. Наиболее частые из них – гипоксемия, гиперкапния или гипокалиемия, гипомагниемия (или вместе), интоксикация дигиталисом, нарушения кислотно-щелочного баланса.

Лечение ЖТ зависит от степени выраженности гемодинамических нарушений, вызванных ЖТ. Если больной остается стабильным и функция желудочков сохранена (нет данных за отек легких или анамнеза левожелудочковой недостаточности), следует использовать прокаинамид и синхронизированную кардиоверсию. Если была выбрана кардиоверсия, то необходимо использовать энергию разряда, как у нестабильных больных. При выборе прокаинамида препарат вводится в нагрузочной дозе 20 *мг/мин* до купирования тахикардии или до достижения максимальной дозы 17 *мг/кг*. Терапевтической конечной точкой является системная гипотензия и расширение QRS-комплекса более чем на 50% от контрольных значений. Если эффекта от прокаинамида нет, необходимо использовать амиодарон. У больных с клиническими признаками или анамнестическими данными нарушения функции левого желудочка амиодарон является препаратом выбора. Амиодарон вводят в дозе 150 *мг* в 100 *мл* стерильной воды в течение 10 *мин*, после чего вводят нагрузочную дозу препарата в виде инфузии 1 *мг/мин* в течение 6 *ч*, далее продолжают поддерживающую инфузию 0,5 *мг/мин* в течение 18 *ч*[165-168]. Механизм действия амиодарона неясен, но, вероятно, включает в себя элементы блокады кальциевых

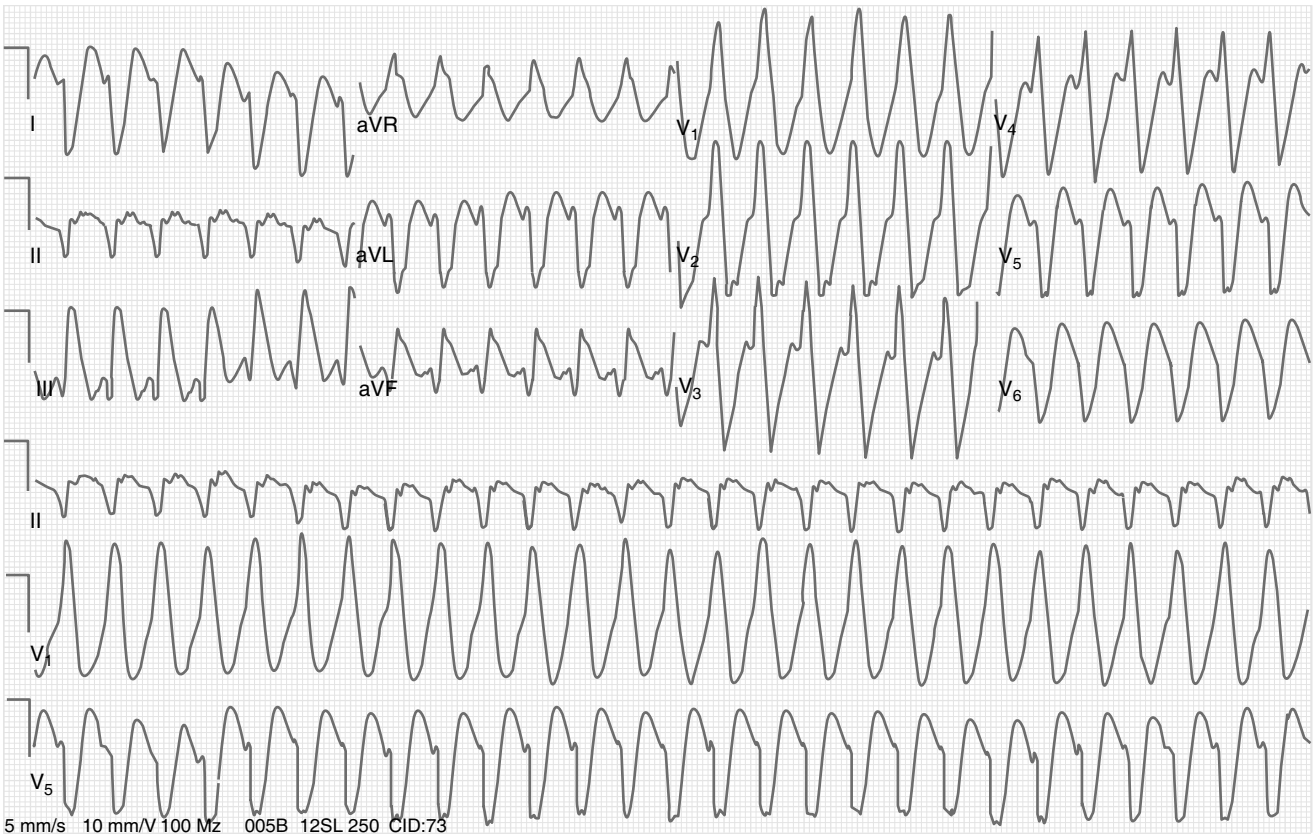


Рис. 97-9 Желудочковая тахикардия. ЧСС составляет 280/*мин*, длительность комплекса QRS составляет 160 *мс*

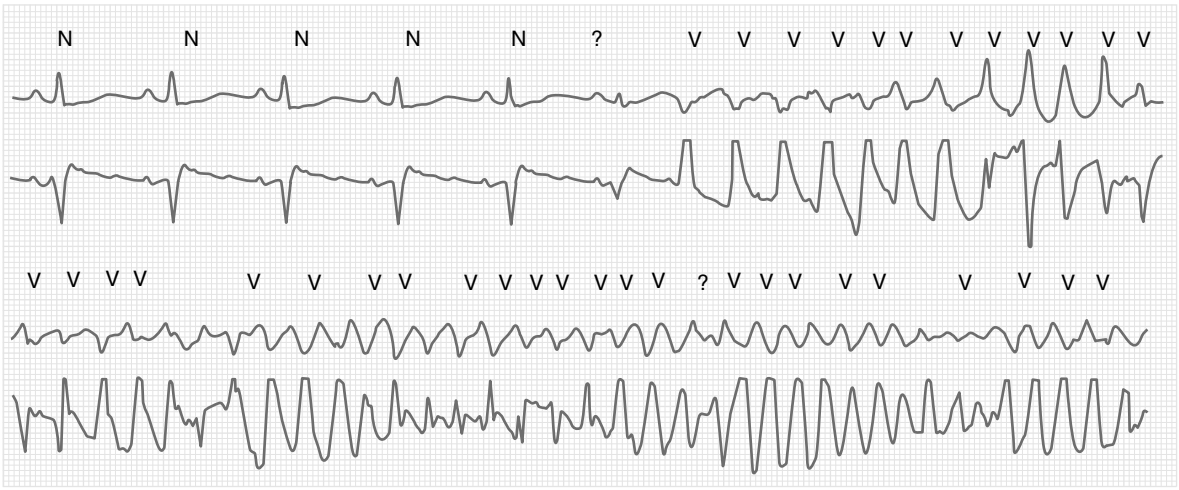


Рис. 97-10 Полиморфная желудочковая тахикардия. Удлиненный QT-интервал свидетельствует о том, что аритмия torsades de pointes. Данная аритмия развилась у больного после успешной реанимации при остановке кровообращения

каналов и симпатолитические эффекты. Его антиаритмическое действие наступает в течение часа от начала в/в введения. Если развивается прорывная ЖТ/ФЖ, необходимо дополнительно ввести в/в 150 *мг* амиодарона в течение 10 *мин*. Основные побочные эффекты амиодарона – гипотензия и брадикардия – могут быть предупреждены медленным в/в введением.

Методом выбора у нестабильных больных (например, при наличии артериальной гипотензии, отека легких, клинических или электрокардиографических признаках острой ишемии миокарда или инфаркта) является синхронизированная кардиоверсия монофазным (360 *Дж*) или бифазным, ненарастающим, компенсированным по импедансу (120 *Дж*) разрядом. Алгоритм проведения кардиоверсии при различных тахиаритмиях, включая ЖТ, представлен на Рис. 97-6.

Атипичная форма ЖТ torsades de pointes («вращение на пуантах») была описана в 1966 г. и характеризуется полиморфизмом и изменением размеров QRS-комплекса относительно оси[169-173]. В основе патогенеза данной аритмии лежит значительная и неравномерная задержка в реполяризации, что на ЭКГ выражается в удлинении QT-интервала. Данная аритмия обычно начинается с характерной начальной пробежки (Рис. 97-10). Аритмию могут вызвать лекарственные препараты, такие как хинидин, прокаинамид, дизопирамид, фенотиазин, а также такие состояния, как брадикардия, гипокалиемия, гипомагниемия, острая ишемия и инфаркт миокарда[174]. Несмотря на то, что амиодарон вызывает значительное удлинение фазы реполяризации, он редко индуцирует torsades de pointes, вероятно, из-за того, что вызываемое им удлинение реполяризации равномерно распределено в миокарде, чего нельзя сказать о нарушении реполяризации, вызываемой другими препаратами[175]. Полиморфная желудочковая тахикардия (ПЖТ) тесно связана с torsades de pointes (Рис. 97-11). Для ПЖТ в отличие от torsades de pointes характерно отсутствие явной причины продленной реполяризации и признаков удлинения QT-интервала[176-179]. Важна точная диагностика данных вариантов аритмий, поскольку они являются жизнеугрожающими. Основой дифференциальной диагностики является наличие или отсутствие удлинения QT-интервала. Если QT-интервал удлинен, необходимо укорачивать фазу реполяризации (после отмены вышеперечисленных провоцирующих препаратов и коррекции метаболических нарушений, например, гипокалиемии). Раньше с этой целью использовали лекарственные препараты, такие как изопротеренол, но в настоящее время предпочтительным считается использование кардиостимуляции желудочков или предсердий (при сохранном АВ-проведении). В лечении torsades de pointes успешно применяется сульфат магния, который некоторые специалисты рекомендуют в качестве препарата первой линии[180-183].

В случае развития ПЖТ (т.е. в отсутствие удлинения QT-интервала) может быть использована стандартная антиаритмическая терапия, как для ЖТ, однако как можно раньше следует применять сульфат магния, особенно если анамнестические данные свидетельствуют в пользу torsades de pointes, а удлинения QT-интервала по ЭКГ нет. Для того чтобы подтвердить удлинение QT-интервала, часто необходима 12-канальная ЭКГ. Если на фоне ПЖТ развивается дестабилизация гемодинамики, в качестве начального лечения необходимо использовать дефибрилляцию.

На Рис. 97-6 представлен алгоритм лечения тахиаритмий, как наджелудочковых, так и желудочковых. Данный алгоритм описывает действия в случае регистрации тахикардии с широкими QRS-комплексами неясной этиологии (Рис. 97-12) на основании состояния гемодинамики больного. У гемодинамически стабильного больного в рекомендациях 2005 г. отражена необходимость проведения специального диагностического поиска и выявле-

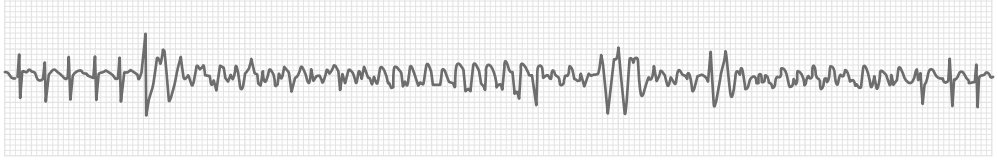


Рис. 97-11 Полиморфная желудочковая тахикардия. Морфология комплекса QRS варьирует, но признаков torsades de pointes нет (как на Рис. 97-10). Тахикардия прекратилась спонтанно. *(Из White RD, Wood DL: Out-of-hospital pleomorphic ventricular tachycardia and resuscitation: Association with acute myocardial ischemia and infarction. Ann Emerg Med 21:1282, 1992.)*

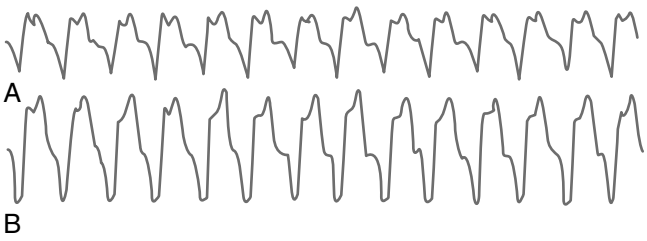


Рис. 97-12 Тахикардия с широкими QRS-комплексами с ЧСС 160/*мин*. **A,** Отведение 5. **B,** Отведение 2. Присутствует АВ-диссоциация, что видно по Р-зубцам, предшествующим каждому третьему QRS-комплексу. Это желудочковая тахикардия

ния клинически значимого снижения функции желудочков, а не проведение ex juvantibus диагностики с использованием антиаритмиков[9].

При любой тахикардии с широкими QRS-комплексами нельзя использовать верапамил, исключая те тахикардии, которые достоверно являются наджелудочковыми. При наличии ЖТ верапамил может вызвать тяжелую гипотензию или коллапс в 87% случаев ошибочных диагнозов (Рис. 97-13). Любая тахикардия с широкими комплексами неясной этиологии (несмотря на тщательный анализ ЭКГ) должна рассматриваться как ЖТ и лечиться соответствующе. При нарастании нестабильности гемодинамики необходимо проводить неотложную кардиоверсию без предварительного введения лекарственных препаратов.

Лечение остановки кровообращения

В данной главе рассмотрены методы фармакологической и электроимпульсной терапии различных форм ВОК. В главе обсуждаются основные достоинства и побочные эффекты препаратов, используемых в комплексе РРМ. Часть показаний к применению этих препаратов уже рассматривалась в разделе, посвященном распознаванию и лечению жизнеугрожающих нарушений.

Желудочковая тахикардия без пульса или фибрилляция желудочков

В связи с общими подходами к лечению ФЖ и ЖТ без пульса принято рассматривать как единое целое. К счастью, это наиболее распространенный вариант нарушения ритма при ВОК, поскольку он лучше всего поддается лечению и ассоциирован с наиболее высокой выживаемостью в близком и отдаленном периодах, как на до-, так и на госпитальном этапах[184]. Эти особенности стали стимулом к распространению методов оказания помощи при ФЖ и ЖТ без пульса на догоспитальном этапе до уровня спасателей, прошедших минимальный курс обучения. Большая вероятность купирования ФЖ и ЖТ без пульса при применении ранней дефибрилляции обуславливает растущий интерес к распространению АНД в общественных местах и увеличению количества имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов у пациентов с факторами риска ВОК вследствие ФЖ[185-190]. Очевидно, что врачи, работающие с такими пациентами, должны знать алгоритмы оказания помощи при ВОК, принципы работы дефибриллятора, принципы рационального использования лекарственных препаратов, особенно при ЖТ/ФЖ, когда выживаемость зависит от скорости и правильности оказания помощи. К сожалению, знания и навыки, полученные на курсах по РРМ, быстро угасают[123]. В промежутках между экзаменами по РРМ необходимо проведение освежающих курсов по РРС для того, чтобы врачи следовали современным рекомендациям по проведению РРМ. Улучшению проведения РРМ также способствуют доступные для реанимационных бригад пособия по РРМ.

Несмотря на редкие сообщения о спонтанном прекращении ФЖ, в большинстве случаев при данном нарушении ритма необходимо быстрое выполнение электрической дефибрилляции. В этом отношении важны два практических аспекта. Во-первых, важна энергия разряда дефибриллятора[191]. Прекращение ФЖ в значительной степени зависит от количества энергии, доставленной дефибриллятором, поэтому энергию разряда на выходе дефибриллятора следует контролировать регулярно. В настоящее время доступны рекомендации по техническому обслуживанию дефибрилляторов[192].

Во-вторых, важным является сопротивление току во время нанесения разряда. Сила тока обратно пропорциональна сопротивлению; избыточное сопротивление вследствие неправильной техники дефибрилляции может замедлять трансторакальный поток, необходимый для эффективной дефибрилляции[191]. Рекомендации 2005 г. подчеркивают необходимость использования самоклеящихся, а не ручных электродов, поскольку самоклеющиеся электроды можно прикрепить к грудной клетке пациента группы риска еще до развития ВОК[9]. Заранее наложенные на грудную клетку электроды особенно удобны в условиях операционной, когда положение пациента затрудняет доступ к грудной клетке и использование ручных электродов. Наконец, нанесение разряда дефибриллятором должно происходить в конце выдоха при проведении ИВЛ, чтобы минимизировать сопротивление грудной клетки.

В условиях операционной или отделения реанимации, когда ВОК происходит при свидетелях, а монитор регистрирует ЖТ без пульса или ФЖ, дефибрилляцию следует выполнить незамедлительно. При использовании монофазного дефибриллятора наносят разряд энергией 360 *Дж*. Энергия разряда бифазного дефибриллятора зависит от формы импульса. При использовании бифазного усеченного экспоненциального импульса энергия первого разряда должна составлять 150-200 *Дж*. Энергия первого разряда при использовании прямолинейного бифазного импульса должна составлять 120 *Дж*. Если спасатель не знает, импульс какой формы используется, то следует по умолчанию использовать энергию 200 *Дж*[9]. Во всех современных бифазных дефибрилляторах включен механизм компенсации сопротивления грудной клетки и корректировки дозы энергии разряда в зависимости от измеренного импеданса для каждого разряда. При рецидивировании ФЖ необходимо использовать ту же энергию разряда или увеличить ее. В настоящее время нет доказательств того, что разряды с увеличивающейся энергией имеют преимущества в лечении рецидивирующей ФЖ по сравнению с разрядами постоянной энергии. Если ВОК развивается при свидетелях, но немедленного доступа к дефибриллятору нет, следует незамедлительно начать компрессии грудной клетки и продолжать их до прибытия и зарядки дефибриллятора. В случае рецидивирования ФЖ после успешной конверсии ее в синусовый ритм необходимо выполнить дефибрилляцию с последним эффективным уровнем энергии. Если ФЖ сохраняется, несмотря на описанное лечение, необходимо использовать лекарственные препараты. Предполагается, что анестезиолог уже обеспечил проходимость дыхательных путей и ИВЛ путем интубации трахеи и проведения

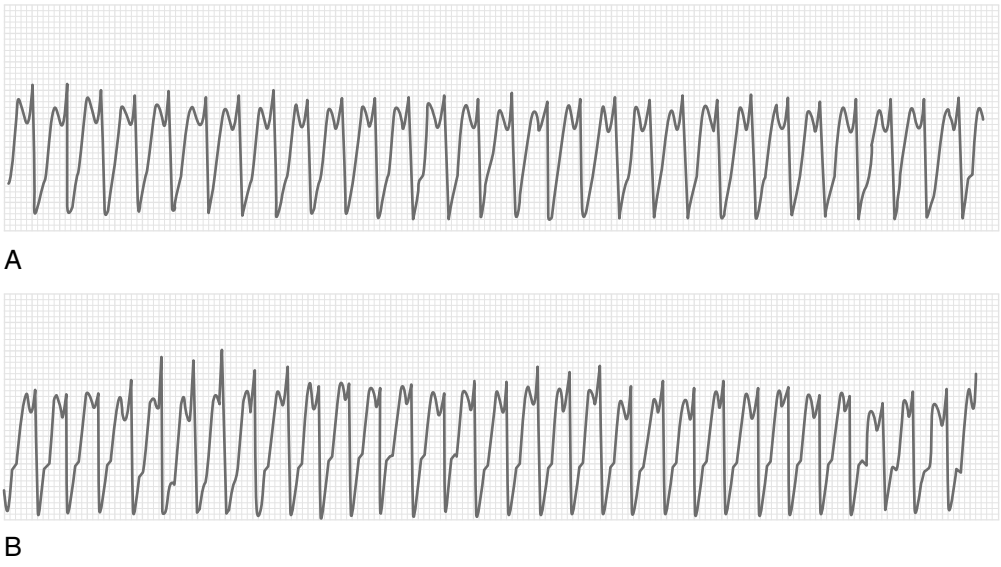


Рис. 97-13 Негативное действие верапамила. Предполагалось, что это трепетание предсердий (**А**). После введения 5 *мг* верапамила ЧСС увеличилась и больной потерял сознание, что потребовало проведения кардиоверсии (**Б**). Таким образом, начальный ритм был желудочковой тахикардией. Коллапс является потенциальным осложнением введения верапамила при желудочковой тахикардии

вентиляции легких 100% кислородом. Если на момент ВОС интубация трахеи не выполнена, то дефибрилляция, в случае немедленной доступности дефибриллятора, становится приоритетной задачей.

Если сразу после нанесения первого разряда организованный ритм не восстановился, необходимо провести 5 циклов 30 компрессий: 2 искусственных вдоха, затем нанести второй разряд дефибриллятора, все это должно сопровождаться использованием лекарственных препаратов. В настоящее время для проведения РРМ рекомендовано только два препарата: адреналин и вазопрессин[9]. Рекомендовано использование периферического венозного катетера, постановка которого не мешает проведению компрессий грудной клетки. При наличии периферического венозного катетера введение лекарственных препаратов следует сопровождать болюсом жидкости для продвижения препаратов в центральный кровоток. В условиях остановки кровообращения лекарственным препаратам необходимо 1-2 *мин* для того, чтобы достичь центрального кровотока. После каждого введения лекарственных препаратов необходимо провести 2 *мин* СЛР и только после этого выполнять дефибрилляцию. Если периферический венозный доступ невозможно обеспечить, необходимо рассмотреть центральный венозный или внутрикостный доступы[9]. Использование внутрикостного доступа также не прерывает компрессии грудной клетки и позволяет достигнуть тех же концентраций препаратов в крови, что и при использовании центрального венозного доступа. Для проведения большинства реанимационных мероприятий необходимость центрального венозного доступа не является абсолютной, и он не должен выполняться до попыток установки периферического венозного и внутрикостного доступа. Имеются доказательства того, что использование растворов глюкозы при глобальной ишемии головного мозга ухудшает неврологические исходы[193-196], поэтому во время СЛР необходимо использовать раствор Рингера или физиологический раствор вместо растворов глюкозы.

В настоящее время подтверждены взгляды относительно положительного опыта использования адреналина при ВОК вне зависимости от нарушения ритма[197-201]. Адреналин увеличивает мозговой и коронарный кровоток в условиях экспериментальной ВОК[197-199]. Данный эффект связан с предотвращением коллабирования артерий и усиленной вазоконстрикцией в других сосудистых бассейнах, что в свою очередь предотвращает приток крови в некритичные для выживания ткани, а преимущественно увеличивает перфузию и кровоток головного мозга и миокарда[197]. У людей при ВОК адреналин увеличивает пиковое аортальное и коронарное перфузионное давление, что также клинически подтверждает его вазоконстрикторные свойства[202]. Рекомендованная доза адреналина – 1,0 *мг* (10 *мл* 1:10000 раствора). Эту дозу следует вводить каждые 3-5 *мин*, пока сохраняется остановка кровообращения. Если по каким-то причинам в/в доступ отсутствует и не может быть установлен быстро, необходимо рассмотреть эндотрахеальное или внутрикостное введение адреналина. Адреналин можно вводить эндотрахеально, откуда он быстро всасывается и вызывает быстрые фармакологические эффекты[203-205]. При использовании ЭТ пути введения дозировка должна быть в 2-2,5 раза больше рекомендуемой внутривенной[126].

Вследствие положительных вазоконстрикторных эффектов адреналина пристальному изучению также подвергся мезатон (фенилэфрин)[198,206,207]. Сравнение мезатона и адреналина в экспериментальных условиях не выявило очевидных преимуществ использования мезатона в сравнении показателей кровотока[197,207], вызванных соматосенсорных потенциалов[197], неврологических или сердечно-сосудистых исходах[199]. Таким образом, адреналин остается препаратом выбора.

Ряд клинических исследований, основываясь на экспериментальных данных об очевидной эффективности больших доз адреналина (вплоть до 0,2 *мг/кг*)[208,209], был посвящен влиянию высоких доз адреналина на такие показатели исхода, как время восстановления спонтанного кровообращения и выписки из стационара[210-216]. Несмотря на то, что в части работ было выявлено более частое восстановление спонтанного кровообращения при использовании высоких доз адреналина по сравнению с низкими дозами[214], в большинстве работ этого показано не было, и ни в одном исследовании до настоящего времени не было показано преимуществ данного режима дозирования в отношении времени выписки

из стационара и выживаемости. Вследствие отсутствия убедительной доказательной базы высокие дозы адреналина не рекомендованы в настоящее время к использованию при ВОК.

На основании данных экспериментальных и клинических исследований в алгоритм лечения ЖТ без пульса и ФЖ был включен вазопрессин, который оказывает некоторое положительное воздействие на перфузию жизненно-важных органов при ВОК[217,218]. Уровни эндогенного вазопрессина значительно повышены в крови больных, успешно реанимированных после внебольничной ВОС, по сравнению с умершими, что дало возможность предположить, что в условиях физиологического стресса организм высвобождает данный гормон[219,220]. Вазопрессин непосредственно стимулирует V1-рецепторы гладкомышечных клеток, что выражается в длительном их сокращении даже в условиях тяжелого ацидоза, и это дает возможность поддерживать коронарное перфузионное давление и влияет на успешные исходы СЛР[221,222]. В одном из исследований вазопрессин вводили больным с рефрактерной остановкой кровообращения. Препарат вызывал повышение артериального давления и в ряде случаев восстановление спонтанного кровообращения[223]. Несмотря на обнадеживающие результаты исследований о возможном положительном эффекте вазопрессина при остановке сердца, ни в одном не зафиксировано положительного влияния на процент больных, выписанных из стационара. В рекомендациях 2005 г. одобряется возможность введения одной дозы вазопрессина в качестве альтернативы адреналину при рефрактерной ФЖ[9]. Вследствие большого времени полужизни (10-20 *мин*) по сравнению с адреналином (3-5 *мин*), вазопрессин вводится однократно в дозе 40 *МЕ* в/в или в/к.

Если ФЖ сохраняется после дефибрилляции или введения адреналина/вазопрессина (или обоих препаратов), необходимо нанести еще один разряд максимально возможной для данного дефибриллятора энергии. Если, несмотря на это, ФЖ сохраняется, следует использовать антиаритмики. Амиодарон или лидокаин являются приемлемым выбором. Исследования лидокаина не подтвердили его эффективность в отношении краткосрочных и долгосрочных исходов ВОС при ФЖ или ЖТ без пульса. Предпочтительным антиаритмиком при персистирующей ФЖ является амиодарон. Вначале вводят 300 *мг* в/в или в/к, затем можно ввести еще 150 *мг*.

Амиодарон вызывает удлинение потенциала действия и рефрактерности во всем миокарде. Эти эффекты и могут быть полезными при лечении рефрактерной ФЖ. В рандомизированном исследовании ARREST (амиодарон при внебольничной остановке кровообращения для лечения рефрактерной ЖТ) Kudenchuk и соавт.[224] изучали использование 300 *мг* амиодарона в/в по сравнению с плацебо, которые вводили при внегоспитальной ВОК при персистирующей ФЖ после трех попыток дефибрилляции и в/в введения 1 *мг* адреналина. Было показано, что выживаемость при поступлении в стационар значительно растет в группе, где использовался амиодарон, но влияния на выживаемость при выписке из стационара продемонстрировано не было. В двойном слепом, контролируемом исследовании Dorian и соавт. ALIVE (амиодарон по сравнению с лидокаином в лечении ФЖ на догоспитальном этапе)[225] были исследованы случаи ФЖ при внебольничной ВОС в Торонто, Канада. Было показано, что амиодарон лучше, чем лидокаин, купировал персистирующую ФЖ на догоспитальном этапе. Так же как в исследовании ARREST, в проекте ALIVE было показано улучшение выживаемости на момент поступления в госпиталь при использовании амиодарона без влияния на выживаемость к моменту выписки из стационара. Основываясь на этих исследованиях, более правильным при персистирующей ФЖ представляется использование амиодарона, а не лидокаина. Однако учитывая недостаточное количество данных, что выживаемость при выписке из стационара улучшается при использовании амиодарона по сравнению с лидокаином, применение обоих препаратов при рефрактерной или персистирующей ФЖ не дает определенных преимуществ.

Если пациент с остановкой сердца не откликается на начальные мероприятия (интубация, ИВЛ 100% кислородом, дефибрилляция, адреналин, антиаритмики), то следует рассмотреть возможность применения натрия гидрокарбоната при наличии особых условий – предсуществующий метаболический ацидоз, тяжелый метаболический ацидоз, документированный во время проведения СЛР; передозировка трициклических антидепрессантов и гиперкалиемия. В случае наличия или предположения о существовании гиперкалиемии, натрия гидрокарбонат следует использовать в неотложном порядке (Рис. 97-14). Несмотря на долгую историю раннего и частого использования натрия гидрокарбоната при ВОК, убедительных доказательств положительного влияния данного препарата на выживаемость при ФЖ нет[226,227]. Напротив, хорошо известны его побочные эффекты, такие как тяжелая гиперосмолярность плазмы[228,229], парадоксальный ацидоз спинномозговой жидкости[230], гиперпродукция углекислого газа[228,231]. Именно последний побочный эффект определяет редкое использование препарата в алгоритмах оказания помощи при остановке сердца.

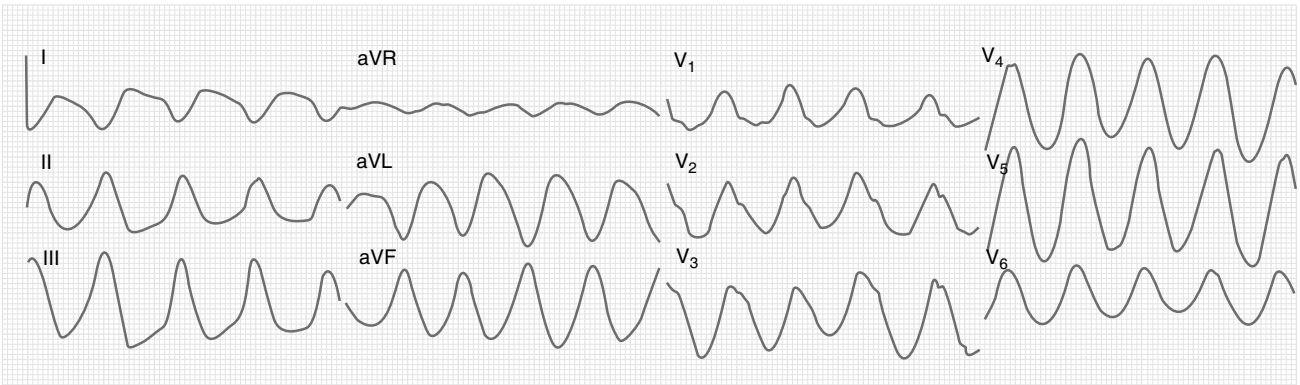


Рис. 97-14 Синусообразная желудочковая тахикардия при гиперкалиемии

Во время ВОК отмечается выраженное снижение легочного кровотока и, следовательно, транспорта и элиминации углекислого газа. Углекислый газ накапливается в смешанной венозной крови и тканях, развивается дисбаланс между pH и pCO_2 в артериальной и смешанной венозной крови[231]. Натрия гидрокарбонат – быстрый и мощный генератор углекислого газа, который можно зарегистрировать в артериальной крови и выдыхаемом воздухе после в/в введения данного препарата. Натрия гидрокарбонат только добавит нагрузку углекислым газом и может усилить ацидоз в смешанной венозной крови (и, вероятно, в тканях). В условиях экспериментальной ВОК и СЛР зарегистрирован гиперкапнический ацидоз в миокарде[232], который не разрешается при введении натрия гидрокарбоната или других буферных растворов[233]. По крайней мере, в отношении миокарда известно, что повышение тканевого PCO_2 прогрессивно снижает сократимость ишемизированного миокрада. Клинически можно предположить, что это может привести к некупируемой ЭМД, даже если ФЖ была прекращена. Гиперкапнический ацидоз в миокарде снижает шансы восстановления самостоятельного кровообращения и выживаемость[234].

В свете вышеперечисленного натрия гидрокарбонат не следует рутинно использовать при ВОК. Применение натрия гидрокарбоната можно рассмотреть после использования электроимпульсных и фармакологических методов лечения, в случае предшествующего ацидоза или развития документированного тяжелого метаболического ацидоза во время СЛР[235]. Основываясь на данных экспериментальных исследований, натрия гидрокарбонат может быть полезен для восстановления спонтанного кровообращения при длительной (более 15 *мин*) ФЖ[236,237]. Клинически, если этот препарат используется, то начальная доза должна составлять 1 *мЭкв/кг*. По возможности, лечение натрия гидрокарбонатом должно регулироваться измерением концентрации гидрокарбонат-иона или дефицита оснований.

Электромеханическая диссоциация

Электромеханическая диссоциация – гетерогенная группа нарушений ритма сердца, которая характеризуется отсутствием пульса при наличии какой-либо электрической активности сердца, помимо ЖТ и ФЖ. В эту группу включают традиционную ЭМД (нет пульса, но есть организованный сердечный ритм), идиовентрикулярные ритмы, желудочковые выскальзывающие ритмы, идиовентрикулярные ритмы после дефибрилляции, брадисистолию.

Особое внимание следует уделить выявлению возможных корригируемых причин любой формы ЭМД. Например, у пациентов с травмой возможными причинами могут быть гиповолемия, тампонада сердца, напряженный пневмоторакс с гипоксемией. В интра- и послеоперационном периоде необходимо рассмотреть развитие острой массивной тромбоэмболии легочной артерии. Идиовентрикулярные ритмы могут развиваться при тяжелой гиперкалиемии, ацидозе, гипотермии или передозировке дигиталиса, бета-блокаторов, блокаторов кальциевых каналов и трициклических антидепрессантов. При любой из этих форм наиболее важным моментом является то, что хотя начальные временные меры, такие как адреналин или кардиостимуляция, могут быть необходимы, чтобы помочь пациенту «продержаться», немедленный диагностический поиск и лечение специфических причин может купировать ЭМД. На Рис. 97-15 представлен алгоритм лечения ЭМД, вызванной потенциально корригируемыми причинами.

Асистолия

Полное и продолжительное отсутствие электрической активности сердца чаще всего является необратимым и, следовательно, терминальным событием, вызванным такими нарушениями, как некорригированная персистирующая гипоксия, тяжелая гиперкалиемия, массивная передозировка наркотиками, инфаркт миокарда или гипотермия. В большинстве описанных случаев асистолия необратима и окончательна, но, по крайней мере, краткая попытка реанимационных мероприятий должна быть предпринята у ряда больных. Существует возможность раннего использования натрия гидрокарбоната при гиперкалиемии, документированном метаболическом ацидозе или при передозировке трициклических антидепрессантов. При асистолии не используются ни дефибрилляция, ни кардиостимуляция.

Искусственная гипотермия после остановки кровообращения

В рекомендации 2005 г. включено новое и важное лечебное мероприятие – искусственная гипотермия, которую следует применять в случае успешной реанимации после внебольничной ВОК вследствие ФЖ, если больной гемодинамически стабилен, но находится в коме на момент госпитализации[9,238,239]. Гипотермию (32-34˚C) вызывают и поддерживают устройствами для наружного охлаждения (охлаждающие одеяла, пакеты со льдом) в течение 12-24 *ч* после успешной реанимации. Использование данного метода лечения позволяет в значительной степени улучшить неврологические исходы по сравнению с теми больными, которых не охлаждают[240]. Исследований эффективности искусственной гипотермии при других нарушениях ритма (не ФЖ) или внутрибольничной ВОК не проводилось. Однако применение данного метода лечения в постреанимационном периоде рекомендовано на уровне IIb, что дает возможность врачу применять искусственную гипотермию в постреанимационном периоде после ВОК, вызванной другими нарушениями ритма (не ФЖ).

Исходы после внутрибольничной реанимации

После внутрибольничной ВОК и СЛР выживаемость при выписке из стационара составляет 8-21%, в большинстве источников – около 14%[241-251]. Исследования по данному вопросу обычно включают больных как в отделениях реанимации, так и в общих палатах. В ретроспективном исследовании 668 ВОК за трехлетний период выживаемость до выписки из стационара составила 3,3% у больных отделений реанимации и 14,0% у остальных категорий больных[249]. В небольшом ретроспективном исследовании 24 больных с интраоперационной ВОК за период 1986-1994 гг. выживаемость составила 38,0%[252]. Остановки кровообращения в данном исследовании были в 50% случаев первично кардиальными. В комментарии к данному исследованию отмечается, что такие высокие цифры выживаемости связаны, скорее всего, с высоким уровнем оказания помощи анестезиологами в операционной. В любом случае, хорошо подготовленный в данном вопросе анестезиолог играет решающую роль в лечении больных с ВОК.

Наиболее хорошие исходы, так же, как и при внебольничной ВОК, отмечаются при ФЖ и ЖТ[241,243,244,246-248]. В исследовании, в котором сравнивали различные методики СЛР у 143 больных с асистолией или ЭМД, у всех выживших к моменту выписки из стационара присутствовал неврологический дефицит[253]. Продолжитель-

ность реанимационных мероприятий является детерминантой выживаемости[254-259]. В одном исследовании никто из 179 больных, у которых СЛР продолжалась более 30 *мин*, не выжил до выписки[246]. Другие факторы, лимитирующие выживаемость при внутрибольничной ВОК, включают в себя отсутствие свидетелей при остановке сердца[249], сепсис[249], рак[246,249], почечную недостаточность[246], гипотензию перед ВОК[241,246]. Возраст – важнейшая детерминанта исхода[249]. В одном из исследований было показано, что никто из больных старше 70 лет не выжил после ВОК и реанимации к моменту выписки из стационара[249]. Эти данные были получены в категории госпитализированных тяжелых больных, все были мужчинами, поэтому данные исследования невозможно экстраполировать на другие группы больных. Тем не менее, эти исследования породили значительное количество открытых и беспристрастных дискуссий и пересмотр в попытке определить возможные подходы к СЛР у госпитализированных больных, а также пациентов учреждений длительного содержания[260,261]. Нельзя отказываться от начала реанимации только на основании возраста больного[246,261]. В то же время наличие сепсиса или рака у пожилого больного, у которого без свидетелей развилась ВОК по механизму брадиаритмии, – пример клинической ситуации, когда реанимационные попытки не следует начинать. В связи с все более широким распространением СЛР и дефибрилляторов сложный клинический и этический процесс принятия решений должен занять более важное место в принятии решений относительно проведения СЛР у госпитализированных больных.

Рис. 97-15 Алгоритм реанимационных мероприятий при ЭМД. СЛР – сердечно-легочная реанимация. ЭМД – электромеханическая диссоциация. ВВ – внутривенно. ПД – передозировка. ФЖ – фибрилляция желудочков. ЖТ – желудочковая тахикардия. *(Приведено с модификациями из American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation: Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care: International Consensus on Science, Parts 1-12. Circulation 102(Suppl I):I-1, 2000.)*

Реанимационные мероприятия в отделении реаниматологии обычно начинают вовремя, и они оказываются эффективными. Напротив, в остальных отделениях больницы и в амбулаторных учреждениях типичны значительные задержки в диагностике и лечении ВОК[262]. Для улучшения оказания помощи в медицинских учреждениях (например, больницах, поликлиниках, диагностических центрах) рекомендовано размещение АНД в достаточном количестве таким образом, чтобы они были доступны в течение 3 *мин* от развития ВОК у больного в данном учреждении. Вместо того, чтобы обучать централизованные реанимационные бригады, медицинские сестры общих палат и другие сотрудники больницы должны быть обучены использованию АНД и допущены к их использованию при необходимости. Объединенная комиссия по аккредитации организаций здравоохранения, организация в США, деятельность которой направлена на улучшение оказания помощи больным, рассматривает реанимационные мероприятия как важный элемент организации деятельности больницы, причем их должны проводить хорошо обученные специалисты, а лечебное учреждение должно обладать качественными системами реагирования, сбора и анализа информации в течение нескольких лет[262].

Отказ больного от реанимации

В связи с все более высокой распространенностью юридически оформленного отказа госпитализированных больных от реанимации возникла необходимость разработки специальных рекомендаций на данную тему. Рекомендации по проведению СЛР и неотложной кардиологической помощи обсуждаются в разделе «Этические вопросы»[9], а Совет по вопросам этики и юриспруденции Американской медицинской ассоциации разработал специальные рекомендации, касающиеся этого вопроса[263]. С данными документами необходимо консультироваться, поскольку они могут обеспечить хорошую поддержку в случае отказа от реанимации госпитализированного пациента.

Реанимация в педиатрии

(также см. Гл. 82, 83 и 84)

В настоящее время общепризнано, что реанимация в педиатрии является областью знаний и умений, требующей отдель-

ного рассмотрения диагностических и лечебных мероприятий. Осознание этой точки зрения нашло отражение в текущих рекомендациях по реанимации[9]. Однако следует помнить, что рекомендации по СЛР 2005 г. для взрослых применимы в т.ч. и для детей. Так же как и у взрослых, компрессии грудной клетки одним спасателем должны выполняться с частотой 100/*мин* в соотношении с искусственными вдохами 30 : 2. Следует минимизировать перерывы в компрессиях грудной клетки, даже для обеспечения проходимости дыхательных путей и дефибрилляции, так же как и при реанимации взрослых. Ранняя дефибрилляция с большими шансами обеспечит восстановление ритма у педиатрических пациентов по сравнению с лекарственными препаратами. В свете этой информации рекомендации по СЛР для взрослых могут быть с высокой эффективностью применены в любой возрастной категории от юных до очень пожилых пациентов. Дальнейшая информация по этому вопросу доступна в руководствах ААК.

Базовые реанимационные мероприятия

Для унификации процесса преподавания принято считать, что младенцы – это пациенты от 1 месяца до 1 года, дети – от 1 до 8 лет. На Рис. 97-16 представлены современные рекомендации для медицинского персонала. Определение пульса на плечевой или бедренной артерии у детей до 1 года жизни может представлять определенную трудность как для медицинских работников, так и для простых спасателей[264,265]. Если пульс не удается пропальпировать в течение 10 *с*, следует начать компрессии грудной клетки. Если у ребенка пальпируется пульс с частотой менее 60/*мин*

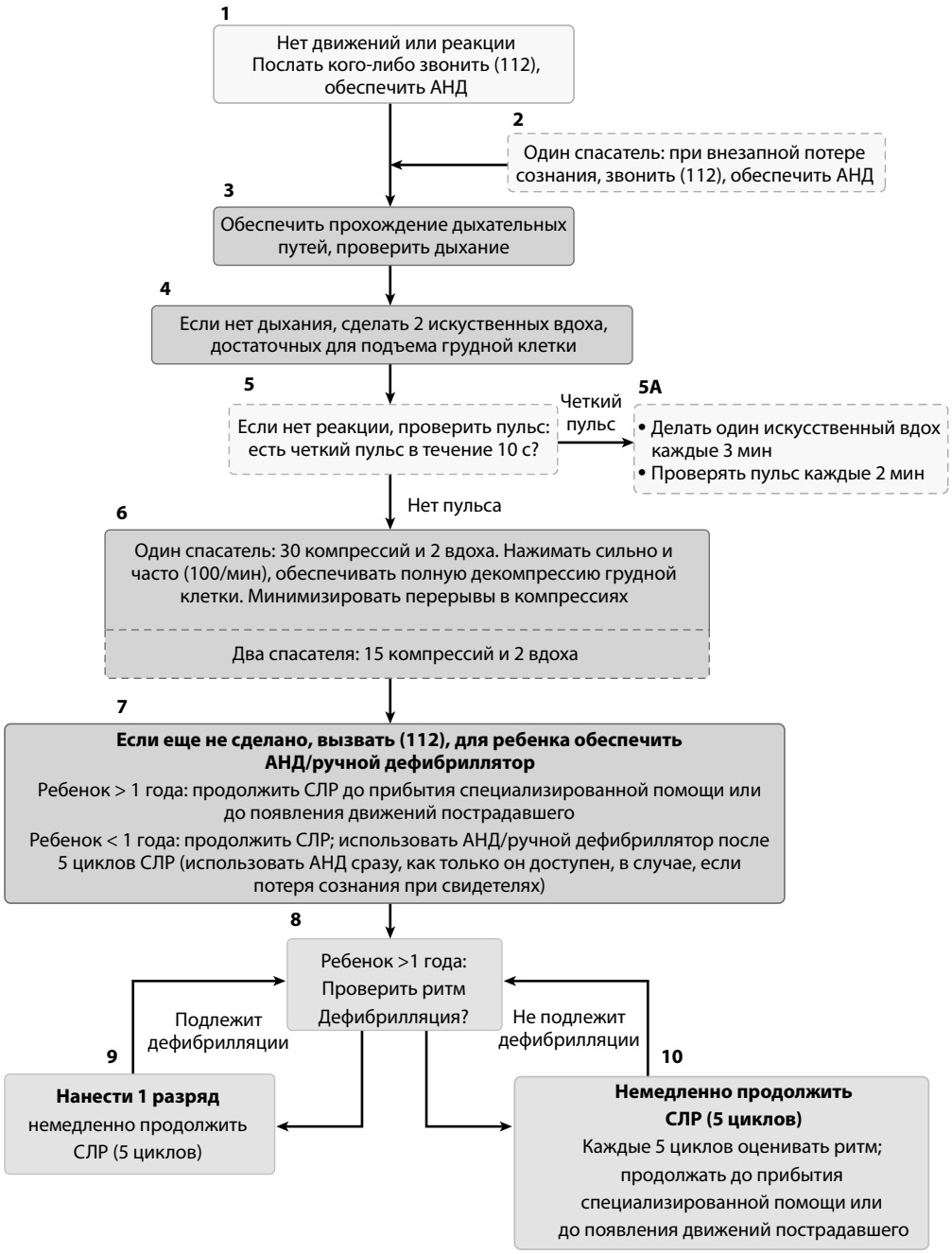


Рис. 97-16 Алгоритм базовых реанимационных мероприятий у детей для медицинских работников. Обратите внимание, что пункты алгоритма, выделенные прерывистой линией, предназначены для медицинских работников, а не для непрофессионалов. СЛР – сердечно-легочная реанимация. АНД – автоматический наружный дефибриллятор. *(Приведено из 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 112:IV-158, 2005.)*

и при наличии признаков гипоперфузии (например, бледность, цианоз), необходимо начать компрессии грудной клетки. У детей до 1 года жизни компрессии грудной клетки выполняют в области нижней половины грудины, глубина компрессий – одна треть глубины грудной клетки (0,5-1,0 *дюйма*) с частотой 100/*мин*. Результаты рентгенографии грудной клетки и ангиограммы правого желудочка у новорожденных, детей и подростков (1 *сут* – 19 лет) подтвердили, что во всех возрастных группах сердце расположено под нижней половиной грудины[266,267], соответственно, эта область считается оптимальной для выполнения компрессий в этой возрастной группе.

Один спасатель должен выполнять 30 компрессий, перемежающихся с двумя искусственными вдохами. При наличии двух спасателей соотношение составляет 15 : 1, причем искусственные вдохи следует выполнять с наименьшими перерывами в компрессиях. При наличии устройств для обеспечения проходимости дыхательных путей уровня расширенной реанимации искусственная вентиляция легких должна проводиться с частотой 8-10/*мин* без перерыва в компрессиях грудной клетки. Большая часть остановок сердца у новорожденных и детей развивается вследствие асфиксии[268,269]. Если один спасатель оказывает помощь ребенку, нуждающемуся в реанимации, необходимо обеспечить СЛР в течение 2 *мин* (5 циклов, состоящих из 30 компрессий и 2 искусственных вдохов), после чего вызывается помощь.

Использование автоматических наружных дефибрилляторов у новорожденных и детей

С момента публикации рекомендаций ААК 2000 г. было показано, что использование АНД безопасно у новорожденных и детей[270,271]. Однако в настоящее время недостаточно данных за или против применения АНД у детей

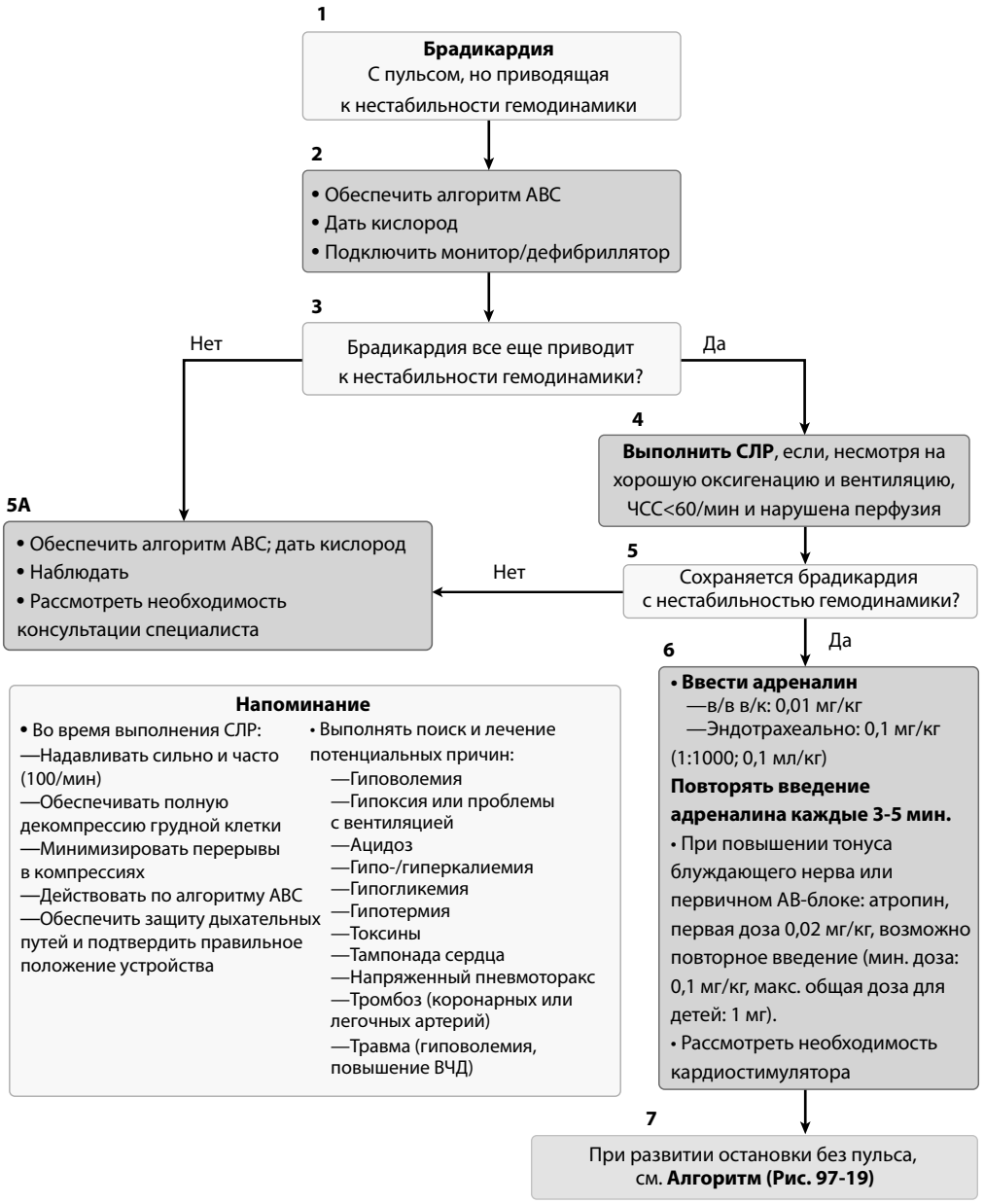


Рис. 97-17 Алгоритм реанимационных мероприятий при брадикардии у детей. ABC – проходимость дыхательных путей, дыхание, кровообращение. СЛР – сердечно-легочная реанимация. ВЧД – внутричерепное давление. в/к – внутрикостно. в/в – внутривенно. *(Приведено из 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 112:IV-177, 2005.)*

младше 1 года. В настоящее время рекомендовано использование устройств снижения энергии разряда в АНД для детей. Данное устройство обеспечивает нанесение разряда с мощностью более приемлемой для ребенка энергии. Если недоступен детский АНД, можно использовать стандартный АНД.

Расширенные реанимационные мероприятия

В отличие от взрослых, ВОК у детей чаще носит вторичный характер и не связана с первично-кардиальными причинами[9,268,272-276]. Это крайне важно учитывать, поскольку мероприятия, направленные в первую очередь на восстановление функции сердца у детей, могут отсрочить начало необходимого лечения. Например, прогрессирующее снижение ЧСС, приводящее в итоге к брадиаритмической ВОС, у детей, скорее всего, является грозным признаком гипоксии. Лечение данного состояния атропином в напрасной попытке увеличения частоты будет неверным. Более того, насколько часто встречаются у взрослых ФЖ и ЖТ, настолько редко они отмечаются у маленьких детей[274,275], хотя есть некоторые данные, которые показывают, что умеренная распространенность ФЖ у детей старшего возраста и подростков с внебольничной остановкой сердца не такое редкое явление[277]. Поэтому проведение РРМ в данной группе больных принципиально отличается. Поскольку причина ВОК у детей чаще всего первично гипоксического генеза, а не кардиогенного, патогенез и клиническая картина отличаются, то начальные реанимационные мероприятия должны быть направлены на поддержку дыхания. Несомненно, используемое оборудование, методики реанимации, дозировки препаратов должны отличаться. Все эти факты диктуют то, что врачи, работающие с детьми, должны иметь четкое понимание роли мероприятий расширенной реанимации у этих пациентов.

Обеспечение проходимости дыхательных путей и вентиляция легких

В данном разделе обсуждаются хорошо известные каждому анестезиологу вещи: в алгоритме РРМ у детей ключевую роль играют контроль проходимости дыхательных путей, оксигенация и ИВЛ. Так же как и у взрослых, в данной ситуации обычно выполняют интубацию трахеи с последующей ИВЛ дыхательным мешком и кислородом[278]. Следует отметить, что накапливается опыт использования ЛМ в данной ситуации, но интубация все же остается золотым стандартом.

Мониторинг и диагностика аритмии

Мониторинг ЭКГ позволяет незамедлительно диагностировать ВОК или, что вероятнее у новорожденных и детей, жизнеугрожающую аритмию. Своевременное выявление и лечение жизнеугрожающей аритмии позволяет предотвратить развитие ВОК, которая может быть необратимой, если она вызвана нераспознанной вовремя гипоксией и проявляется прогрессирующей брадикардией. Поэтому далее мы обсуждаем жизнеугрожающие аритмии, а затем ВОК.

Наджелудочковая брадиаритмия

Как уже упоминалось выше, появление и прогрессирование урежения ЧСС у новорожденных и детей требует незамедлительного выявления причины этого, и в первую очередь – гипоксии. В данной ситуации брадикардия (до развития ВОК) чаще всего носит характер синусовой или узловой. При отсутствии лечения может развиться блок второй или третьей степени. Если гипоксия исключена, а брадикардия сопровождается клиническими признаками снижения перфузии (системной гипотензией), следует начать компрессии грудной клетки и использовать адреналин.

Адреналин – препарат выбора в лечении брадикардии у детей первого года жизни и старшего возраста. Рекомендованная доза составляет 0,01 *мг/кг* 1:10000 раствора внутривенно или внутрикостно, дозу можно вводить повторно каждые 3-5 *мин*. При эндотрахеальном введении адреналина через интубационную трубку доза составляет 0,1 *мг/кг* 1:1000 раствора. Компрессии грудной клетки следует продолжать вплоть до купирования брадиаритмии.

Если адреналин неэффективен для лечения брадиаритмии, можно использовать атропин в дозе 0,02 *мг/кг*, при необходимости дозу можно повторить один раз. На Рис. 97-17 изображен алгоритм лечения брадиаритмии у детей.

Наджелудочковая тахиаритмия

Наджелудочковая тахикардия у детей может представлять собой эктопические предсердные ритмы, трепетание или мерцание предсердий или пароксизмальную re-entry тахикардию[257]. Для уточнения специфических деталей относительно диагностики и лечения данных аритмий необходимо обращаться к руководствам по детской кардиологии. Несмотря на то, что новорожденные и дети хорошо переносят наджелудочковую тахикардию, при ЧСС 240-300/*мин* может понадобиться неотложная кардиоверсия – при данной ЧСС может развиваться тяжелое и быстрое нарушение системной гемодинамики. В данной неотложной ситуации, когда частая наджелудочковая тахикардия вызывает нестабильность гемодинамики[258], кардиоверсия является методом лечения. Энергия первого разряда составляет 0,5 *Дж/кг* массы тела; при необходимости энергию разряда можно удвоить[279]. Если не происходит конверсии в синусовый ритм, следует пересмотреть диагноз наджелудочковой тахикардии.

Использование вагусных приемов до лекарственной терапии возможно при наджелудочковой тахикардии на фоне стабильной гемодинамики. При неэффективности вагусных приемов препаратом выбора является аденозин, так же, как и у взрослых. Аденозин вводят в виде быстрого болюса в дозе 0,1 *мг/кг* внутривенно или внутрикостно, идеально вводить его в порт катетера, который ближе всего к выходному отверстию катетера, с последующим промыванием 2-3 *мл* раствора. Если наджелудочковая тахикардия сохраняется или рецидивирует, можно ввести вторую дозу аденозина в дозе 0,2 *мг/кг* в/в или в/к через 1-2 *мин*[9,259,279-281]. Максимальная разовая доза не должна превышать 12 *мг*.

Верапамил не рекомендован для использования у детей в неотложных ситуациях, поскольку он может вызывать системную гипотензию и снижать сократимость миокарда[282-284]. Он в особенности не рекомендован для новорожденных, детей с застойной сердечной недостаточностью или депрессией миокарда, принимающих бета-блокаторы, у детей, у которых могут быть дополнительные пути проведения между предсердиями и желудочками[279].

При неэффективности аденозина в лечении гемодинамически стабильной наджелудочковой тахикардии

до кардиоверсии можно применить прокаинамид и амиодарон[285,286]. Прокаинамид нужно вводить в дозе 15 *мг/кг* в течение 30-60 *мин*. Амиодарон вводят в дозе 5 *мг/кг* в течение 20-60 *мин*. Прокаинамид и амиодарон нельзя вводить одновременно. На Рис. 97-18 отражен алгоритм лечения тахиаритмий у детей[9].

Желудочковая брадикардия

Так же, как и в случае наджелудочковой брадикардии, при наличии медленного идиовентрикулярного ритма с сохранным пульсом в первую очередь следует исключить гипоксию (см. Рис. 97-17). Только после исключения и коррекции гипоксии можно применить препараты, учащающие ЧСС.

Желудочковая тахиаритмия

Несмотря на всеобщее заблуждение, ЖТ не всегда сопровождается тяжелыми гемодинамическими нарушениями. При ЧСС 150-200/*мин* состояние больного может оставаться стабильным, и пульс будет пальпироваться, но, тем не менее, необходимо восстановить нормальный синусовый ритм. В условиях гемодинамической стабильности до начала лечения очень важна точная диагностика с использованием 12-канальной ЭКГ. При выявлении тахикардии с широкими комплексами QRS необходимо выполнить синхронизированную кардиоверсию, начиная с 0,5 *Дж/кг* и постепенным увеличением дозы до 2 *Дж/кг* (монофазный или бифазный импульсы). При использовании лекарственной терапии препаратом выбора является амиодарон, который вводится так, как описано в главе по лечению наджелудочковой тахикардии. Также может быть использован прокаинамид в/в (см. главу по наджелудочковой тахикардии). Амиодарон и прокаинамид нельзя использовать вместе. При наличии очень частой тахикардии

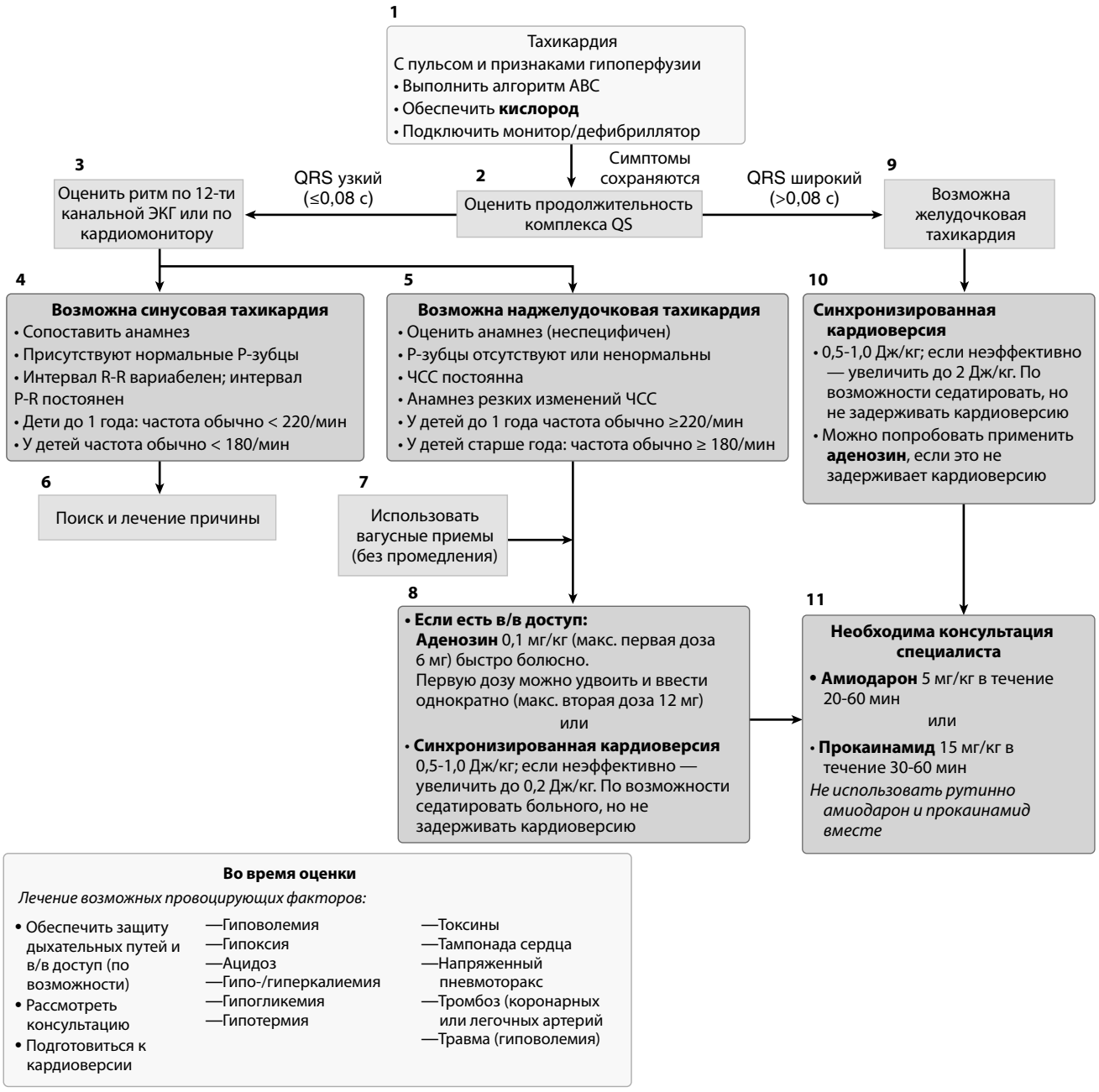


Рис. 97-18 Алгоритм реанимационных мероприятий при остановке сердца без пульса у детей. АНД – автоматический наружный дефибриллятор. БРМ – базовые реанимационные мероприятия. в/к – внутрикостно. в/в – внутривенно. ФЖ – фибрилляция желудочков. ЖТ – желудочковая тахикардия. *(Приведено из 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 112:IV-173, 2005.)*

(частота более 300/*мин*) или гемодинамической нестабильности (нет пульса), данную ситуацию следует рассматривать так же, как и лечение ФЖ.

Лечение внезапной остановки кровообращения

При развитии остановки кровообращения лечение должно быть направлено не только на коррекцию нарушения ритма, но и на поддержание жизнедеятельности органов. Особое внимание следует уделить качественным компрессиям грудной клетки, избеганию гипервентиляции и перерывов в компрессиях грудной клетки, введению лекарственных препаратов для поддержания кровообращения во время реанимации. Алгоритм действий при остановке кровообращения у детей представлен на Рис. 97-19.

Терминальным ритмом при большинстве ВОК у детей является брадиасистолия (см. Рис. 97-17). Доминирование в раннем возрасте парасимпатической нервной системы и альфа-адренергической активности отчасти объясняет высокую распространенность брадиасистолического механизма в качестве терминального у новорожденных[274]. Кроме того, желудочковые тахиаритмии (ЖТ/ФЖ) чаще всего регистрируют у новорожденных и детей с врожденными заболевани-

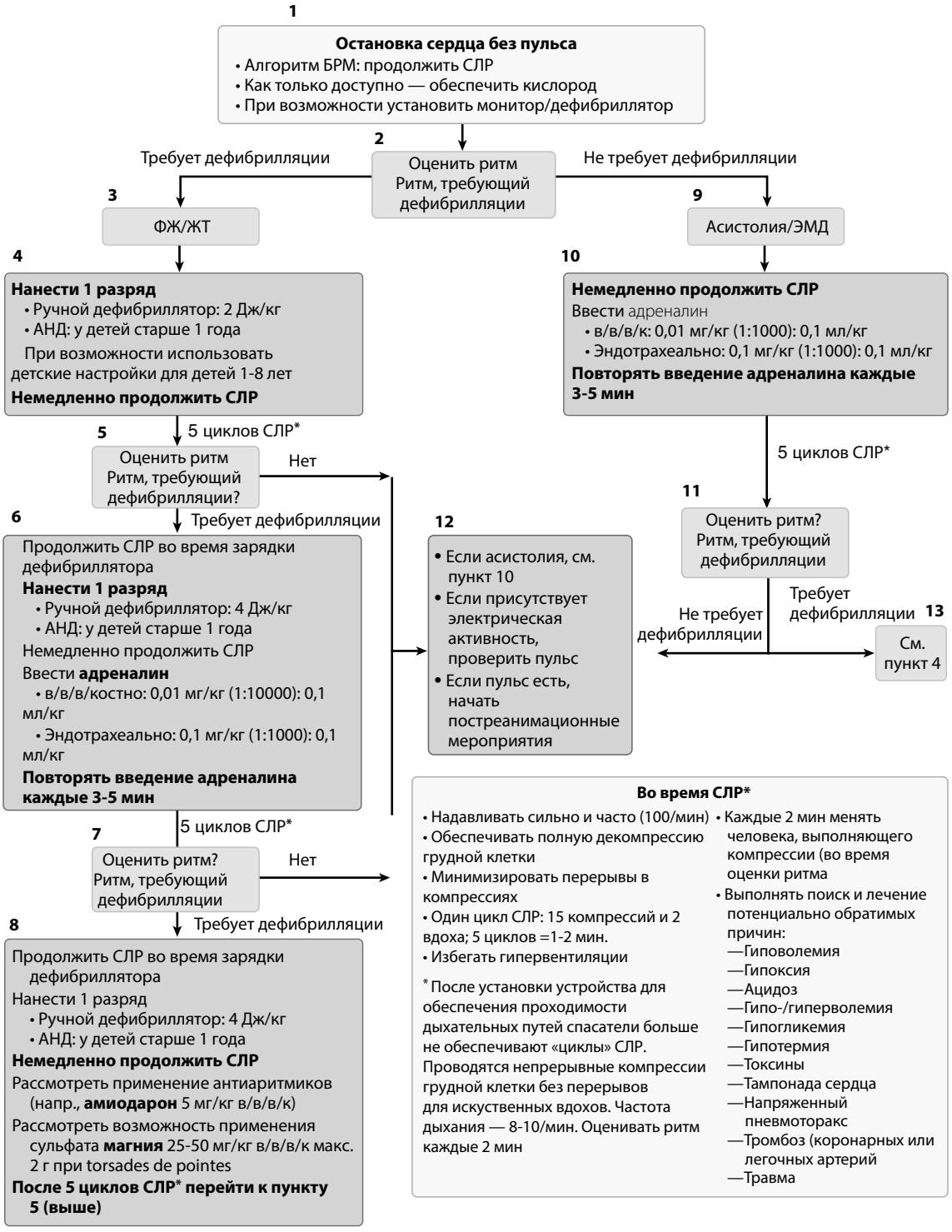


Рис. 97-19 Алгоритм реанимационных мероприятий при остановке сердца без пульса у детей. АНД – автоматический наружный дефибриллятор. БРМ – базовые реанимационные мероприятия. в/к – внутрикостно. в/в – внутривенно. ФЖ – фибрилляция желудочков. ЖТ – желудочковая тахикардия. (*Приведено из 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 112:IV-173, 2005.)*

ями сердца[274]. У таких детей может развиваться гипертрофия миокарда и увеличение массы миокарда желудочков, достаточное для развития и поддержания re-entry тахикардии (ЖТ или ФЖ).

Электромеханическая диссоциация и асистолия

Электромеханическая диссоциация в данной возрастной группе, так же как и у взрослых, включает в себя совокупность нарушений, при которых сохранена электрическая активность сердца, но не пальпируется пульс. У новорожденных и детей данная ситуация чаще всего связана с идиовентрикулярным ритмом с очень редкой и неправильной частотой (брадиасистолия), что чаще всего является предвестником асистолии. При развитии ЭМД необходимо в экстренном порядке выявить ее возможные причины. Так же как и у взрослых, в первую очередь следует принять во внимание гиповолемию, напряженный пневмоторакс, тампонаду сердца, гипоксемию и ацидоз (или и то, и другое), гипотермию. Неотложное выявление этих причин и их коррекция позволят избежать применения лекарственных препаратов в данной ситуации, которая может привести к терминальному состоянию на фоне нескорригированных потенциально обратимых причин (см. Рис. 97-18).

Препаратом выбора для лечения ЭМД и асистолии является адреналин, который вводят в начальной дозе 0,01 *мг/кг* (0,1 *мл/кг* 1:10000 раствора) в/в или в/к. Не следует использовать дефибрилляцию при ЭМД или асистолии. Особое внимание следует уделить коррекции потенциально обратимых причин. При отсутствии сосудистого доступа первичное введение адреналина можно осуществить внутрикостно или эндотрахеально. Дозы для внутрикостного введения аналогичны таковым для в/в введения. Эндотрахеально вводят 0,1 *мг/кг* 1:1000 раствора адреналина. При сохраняющейся остановке кровообращения адреналин в той же дозе можно вводить каждые 3-5 *мин*. Адреналин увеличивает коронарный и мозговой кровоток, как уже обсуждалось выше в разделе по реанимации у взрослых. В эксперименте на животных (новорожденные поросята) было показано, что адреналин увеличивает мозговой и миокардиальный кровоток, что в некоторой степени обосновывает его использование у новорожденных и детей[287].

У детей использование в/к доступа предпочтительней эндотрахеального в том случае, если в течение 90 *с* за три попытки не удается обеспечить в/в доступ. Внутрикостный доступ быстрый, безопасный и эффективный для введения

Табл. 97-3 Дозировки препаратов при проведении реанимации и лечения аритмий у детей

Препарат	Доза	Пояснения
Аденозин	0,1 *мг/кг* (максимально 6 *мг*) Повторить 0,2 *мг/кг* (максимум: 12 *мг*)	Мониторинг ЭКГ Быстрый в/в болюс
Амиодарон	5 *мг/кг* в/в или в/к; повторить до 15 *мг/кг* Максимально: 300 *мг*	Мониторинг ЭКГ и артериального давления Скорость введения зависит от экстренности ситуации (медленнее при наличии организованного ритма) Использовать с осторожностью при совместном использовании с другими препаратами, удлиняющими QT-интервал (требуется консультация кардиолога)
Атропин	0,02 *мг/кг* в/в или в/к 0,03 *мг/кг* эндотрахеально* Однократная повторная доза при необходимости Минимально: 0,1 *мг* Максимальная разовая доза: Ребенок 0,5 *мг* Подросток 1 *мг*	Более высокие дозы используются при отравлении фосфорорганическими соединениями
Кальция хлорид (10%)	20 *мг/кг* в/в или в/к (0,2 *мг/кг*)	Медленно Доза для взрослых – 5-10 *мл*
Адреналин	0,01 *мг/кг* (0,1:10000) в/в или в/к 0,1 *мг/кг* (0,1 *мг/кг* 1:1000) эндотрахеально*	Можно повторять каждые 3-5 ***мин***
Глюкоза	0,5-1 г/*кг* в/в или в/к	10% водный раствор – 5-10 *мг/кг* 25% водный раствор – 2-4 *мг/кг* 50% водный раствор – 1-2 *мг/кг*
Лидокаин	Болюс 1 *мг/кг* в/в или в/к Максимальная доза 100 *мг* Инфузия 20-50 мкг?*кг-1?мин-1*	
Магния сульфат	25-50 *мг/кг* в/в или в/к в течение 10-20 ***мин***; быстрее при torsades de pointes аритмии Максимальная доза: 2 г	
Налоксон	<5 лет или ≤20 *мг/кг* в/в, в/к или эндотрахеально* ≥5 лет или >20 *мг* в/в, в/к или эндотрахеально*	Использовать меньшие дозы для лечения депрессии дыхания, вызванной использованием опиоидов в терапевтических дозах (1-15 *мкг/кг*)
Прокаинамид	15 *мг/кг* в/в или в/к в течение 30-6 ***мин*** Доза для взрослых: 20 *мг/****мин*** в/в инфузия до максимальной дозы 17 *мг/кг*	Мониторинг ЭКГ и артериального давления Использовать с осторожностью при совместном использовании с другими препаратами, удлиняющими QT-интервал (требуется консультация кардиолога)
Натрия гидрокарбонат	1 *мЭкв/кг* на введение в/в или в/к медленно	Вводить после начала адекватной вентиляции

*Промыть 5 *мл* физиологического раствора и выполнить 5 искусственных вдохов

инфузионных растворов (включая препараты крови) и лекарственных препаратов в неотложных ситуациях в терапии и травматологии. Иглу вводят перпендикулярно коже в большеберцовую кость на уровне одного пальца ниже бугристости на переднемедиальной поверхности. При прохождении иглы через кость будет ощущаться потеря сопротивления. Уровни лекарственных препаратов в крови после внутрикостного введения практически эквиваленты таковым после внутривенного введения[288]. После каждого введения лекарственного препарата линию необходимо промывать для более быстрого достижения препаратом центральной циркуляции.

При проведении реанимационных мероприятий у новорожденных и детей рекомендовано контролировать уровень глюкозы крови и корригировать его при гипогликемии[9,279]. Также следует рассмотреть необходимость введения глюкозы новорожденным и детям, которые не отвечают на проводимые реанимационные мероприятия. Но, как уже обсуждалось выше, рутинное использование глюкозосодержащих растворов не рекомендовано вследствие негативного влияния последних на неврологические исходы после реанимации, а также вследствие того, что развивается гипергликемия и вторичный осмотический диурез. Если все же необходимо ввести глюкозу, то 25% раствор глюкозы в воде (2-4 *мл/кг*), 0,5-1,0 *г/кг* следует вводить в/в в виде продленной инфузии, а не болюсно, во избежание повышения осмолярности плазмы крови[9,279]. Коммерчески доступный 50% раствор глюкозы можно развести стерильной водой в соотношении 1:1. Новорожденным не следует вводить растворы глюкозы концентрацией более 12,5%, для чего требуется еще большее разведение 50% раствора глюкозы.

Обсуждавшиеся ранее ограничения использования натрия гидрокарбоната применимы и к данной ситуации. Натрия гидрокарбонат можно вводить детям в начальной дозе 1 *мЭкв/кг*, в последующем с 10-минутными интервалами можно вводить повторные дозы 0,5 *мЭкв/кг* (если только данные кислотно-основного равновесия крови, pH, pCO_2, BE, не указывают на необходимость другой дозировки)[279]. Нет доказательных данных относительно эффективности солей кальция при ВОК у новорожденных и детей. Кальция хлорид следует использовать для неотложного лечения гиперкалиемии, гипермагниемии, гипокальциемии или передозировки блокаторов кальциевых каналов. В описанных ситуациях вводят 0,2-0,25 *мл/кг* 10% раствора кальция хлорида (5-7 *мг/кг* кальция иона), повторную дозу можно ввести однократно через 10 *мин*[277].

Желудочковая тахикардия без пульса или фибрилляция желудочков

Фибрилляция желудочков развивается у 5-15% детей на догоспитальном этапе[277,289] и у 20% детей на госпитальном этапе. Желудочковая тахикардия и ФЖ редко встречаются у новорожденных и детей, чаще у тех, у кого есть врожденные пороки сердца. Увеличенная масса миокарда при врожденных пороках сердца создает анатомические и электрофизиологические предпосылки для поддержания волн re-entry. Так же как и у взрослых, методом лечения ФЖ/ЖТ у детей является дефибрилляция, а не лекарственные препараты. У детей весом более 10 *кг* можно использовать дефибрилляторы с электродами для взрослых с учетом того, что расстояние между электродами составляет более 3 *см*. У детей младше 1 года или весом менее 10 *кг* следует использовать детские электроды (ручные или самоклеющиеся). Безопасные дозы энергии разряда для эффективной дефибрилляции у новорожденных и детей неизвестны. В рекомендациях 2005 г. отражено использование разряда энергией 2 *Дж/кг* для первого разряда монофазным или бифазным дефибриллятором. При последующих попытках дефибрилляции следует использовать разряд 4 *Дж/кг*[9].

При сохраняющейся остановке кровообращения необходимо использовать адреналин по той же схеме, как описано в алгоритме лечения ЭМД. Доказательных данных относительно использования вазопрессина при ВОК у детей недостаточно. При персистирующей ФЖ без реакции на дефибрилляцию используют амиодарон 5 *мг/кг* в/в или в/к или лидокаин 1 *мг/кг* в/в или в/к. Необходимо помнить о введении болюса жидкости после каждого введения лекарственного препарата, а также о проведении компрессий грудной клетки и избегании гипервентиляции.

Наиболее сложный аспект алгоритма оказания реанимационной помощи в педиатрии – определение доз препаратов в стрессовой ситуации, в особенности, если оказывать помощь грудным или детям приходится редко. Для этого предложены различные схемы. В Табл. 97-3 представлена схема выбора необходимой дозы препаратов в зависимости от веса тела. В таблице перечислены основные и дополнительные препараты, которые используются при реанимации детей и в других неотложных ситуациях. Критичным в данной ситуации является наличие бригады реаниматологов с опытом реанимации детей.

Прекращение реанимации у детей

Нет надежных клинических признаков или предикторов эффективности проводимых реанимационных мероприятий у новорожденных или детей. Остановка кровообращения при свидетелях, своевременные компрессии грудной клетки и ИВЛ, быстрое начало РРМ дают шансы на успешный исход, но не гарантируют его. Длительную реанимацию следует проводить у новорожденных и детей с рецидивирующей или рефрактерной ФЖ и ЖТ без пульса[9]. На решение о прекращении реанимационных мероприятий может влиять применение таких технологий, как экстракорпоральная мембранная оксигенация и экстракорпоральное кровообращение. В рекомендациях 2005 г. во втором разделе «Этика в реаниматологии» отражены этические вопросы прекращения реанимационных мероприятий у детей[9]. Клиницистам следует ознакомиться с данными рекомендациями, а также с аналогичными локальными документами.

Образовательные инициативы

По данным наиболее современных научных доказательных исследований отмечается очень быстрое угасание полученных практических реанимационных навыков и знаний, даже у врачей тех специальностей, где неотложные действия являются скорее нормой, чем исключением[123]. Поэтому остро встает необходимость периодического повторения практических навыков и теоретических знаний по РРМ. Кроме того, необходимо обращать внимание на качество реанимационных мероприятий (например, непрерывность компрессий грудной клетки, своевременность обеспечения проходимости

дыхательных путей, ранняя дефибрилляция, точная диагностика аритмий). Все большее количество исследований показывает, что медицинские работники демонстрируют практические навыки по БРМ[16,65,66] и использованию дефибриллятора[290] тем хуже, чем больше времени прошло от момента обучения. Вероятно, данные вопросы будут отражены в рекомендациях в ближайшем будущем.

Благодарности

Я хотел бы выразить признательность своей жене и детям за их терпение и поддержку, г-же Sarah Meyer за ее выдающиеся секретарские и организационные способности, доктору Roger D. White за его безвозмездную помощь и поддержку в течение всей моей карьеры.

Литература

1. 2 Kings, King James Version: Chapter 4.
2. National Academy of Sciences National Reserach Council: Cardiopulmonary resuscitation. JAMA 198:373, 1966.
3. American Heart Association and the National Academy of Sciences National Research Council: Standards for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiac care (ECC). JAMA 227(Suppl):833, 1974.
4. American Heart Association: Standards and guidelines for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiac care (ECC). JAMA 244(Suppl):453, 1980.
5. American Heart Association: Standards and guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. JAMA 255(Suppl):2841, 1986.
6. American Heart Association Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees: Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. JAMA 268:2135, 1992.
7. Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association: Proceedings of the 1992 National Conference on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiac Care. Ann Emerg Med 22:275, 1993.
8. American Heart Association in collaboration with International Liaison Committee on Resuscitation. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care: International Consensus on Science, Parts 1-12. Circulation 102(Suppl):I1 2000.
9. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 112:IV, 2005.
10. Basic Life Support for Healthcare Providers. Dallas, American Heart Association, 2006.
11. Field JM: Advanced Cardiovascular Life Support Provider Manual. Dallas, American Heart Association, 2006.
12. Andreka P, Frenneaux MP: Haemodynamics of cardiac arrest and resuscitation. Curr Opin Crit Care 12:198, 2006.
13. Berg RA, Sorrell VL, Kern KB, et al: Magnetic resonance imaging during untreated ventricular fibrillation reveals prompt right ventricular overdistention without left ventricular volume loss. Circulation 111:1136, 2005.
14. Steen S, Liao Q, Pierre L, et al: The critical importance of minimal delay between chest compressions and subsequent defibrillation: A haemodynamic explanation. Resuscitation 58:249, 2003.
15. 2005 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Circulation 112:III, 2005.
16. Abella BS, Sandbo N, Vassilatos P, et al: Chest compression rates during cardiopulmonary resuscitation are suboptimal: A prospective study during in-hospital cardiac arrest. Circulation 111:428, 2005.
17. Valenzuela TD, Kern KB, Clark LL, et al: Interruptions of chest compressions during emergency medical systems resuscitation. Circulation 112:1259, 2005.
18. Abella BS, Kim S, Edelson DP, et al: Difficulty of cardiac arrest rhythm identification does not correlate with length of chest compression pause before defibrillation. Crit Care Med 34:S427, 2006.
19. Yu T, Weil MH, Tang W, et al: Adverse outcomes of interrupted precordial compression during automated defibrillation. Circulation 106:368, 2002.
20. Redberg RF, Tucker KJ, Cohen TJ, et al: Physiology of blood flow during cardiopulmonary resuscitation. A transesophageal echocardiographic study. Circulation 88:534, 1993.
21. Deshmukh HG, Weil MH, Gudipati CV, et al: Mechanism of blood flow generated by precordial compression during CPR. I. Studies on closed chest precordial compression. Chest 95:1092, 1989.
22. Higano ST, Oh JK, Ewy GA, et al: The mechanism of blood flow during closed chest cardiac massage in humans: Transesophageal echocardiographic observations. Mayo Clin Proc 65:1432, 1990.
23. Kuhn C, Juchems R, Frese W: Evidence for the 'cardiac pump theory' in cardiopulmonary resuscitation in man by transesophageal echocardiography. Resuscitation 22:275, 1991.
24. Harada Y, Fuseno H, Ohtomo T, et al: Self-administered hyperventilation cardiopulmonary resuscitation for 100 s of cardiac arrest during Holter monitoring. Chest 99:1310, 1991.
25. Criley JM, Niemann JT, Rosborough JP, et al: Modifications of cardiopulmonary resuscitation based on the cough. Circulation 74(Suppl IV):IV, 1986.
26. Halperin HR, Chandra NC, Levin HR, et al: Newer methods of improving blood flow during CPR. Ann Emerg Med 27:553, 1996.
27. Cohen JM, Chandra N, Alderson PO, et al: Timing of pulmonary and systemic blood flow during intermittent high intrathoracic pressure cardiopulmonary resuscitation in the dog. Am J Cardiol 49:1883, 1982.
28. Aufderheide TP, Sigurdsson G, Pirrallo RG, et al: Hyperventilation-induced hypotension during cardiopulmonary resuscitation. Circulation 109:1960, 2004.
29. Einagle V, Bertrand F, Wise RA, et al: Interposed abdominal compressions and carotid blood flow during cardiopulmonary resuscitation. Support for a thoracoabdominal unit. Chest 93:1206, 1988.
30. Lindner KH, Ahnefeld FW, Bowdler IM: Cardiopulmonary resuscitation with interposed abdominal compression after asphyxial or fibrillatory cardiac arrest in pigs. Anesthesiology 72:675, 1990.
31. Babbs CF: Interposed abdominal compression CPR: A comprehensive evidence based review. Resuscitation 59:71, 2003.
32. Schultz JJ, Coffeen P, Sweeney M, et al: Evaluation of standard and active compression-decompression CPR in an acute human model of ventricular fibrillation. Circulation 89:684, 1994.
33. Lurie KG, Shultz JJ, Callaham ML, et al: Evaluation of active compression-decompression CPR in victims of out-of-hospital cardiac arrest. JAMA 271:1405, 1994.
34. Schwab TM, Callaham ML, Madsen CD, et al: A randomized clinical trial of active compression-decompression CPR vs standard CPR in out-of-hospital cardiac arrest in two cities. Jama 273:1261, 1995.
35. Luiz T, Ellinger K, Denz C: Active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation does not improve survival in patients with prehospital cardiac arrest in a physician-manned emergency medical system. J Cardiothorac Vasc Anesth 10:178, 1996.
36. Stiell IG, Hebert PC, Wells GA, et al: The Ontario trial of active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation for in-hospital and prehospital cardiac arrest. JAMA 275:1417, 1996.
37. Englund E, Kongstad PC: Active compression-decompression CPR necessitates follow-up post mortem. Resuscitation 68:161, 2006.
38. Aufderheide TP, Pirrallo RG, Provo TA, et al: Clinical evaluation of an inspiratory impedance threshold device during standard cardiopulmonary resuscitation in patients with out-of-hospital cardiac arrest. Crit Care Med 33:734, 2005.
39. Pirrallo RG, Aufderheide TP, Provo TA, et al: Effect of an inspiratory impedance threshold device on hemodynamics during conventional manual cardiopulmonary resuscitation. Resuscitation 66:13, 2005.
40. Thayne RC, Thomas DC, Neville JD, et al: Use of an impedance threshold device improves short-term outcomes following out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation 67:103, 2005.
41. Salem MR, Wafai Y, Baraka A, et al: Use of the self-inflating bulb for detecting esophageal intubation after «esophageal ventilation." Anesth Analg 77:1227, 1993.
42. Salem MR, Wafai Y, Joseph NJ, et al: Efficacy of the self-inflating bulb in detecting esophageal intubation. Does the presence of a nasogastric tube or cuff deflation make a difference? Anesthesiology 80:42, 1994.
43. Halperin HR, Paradis NA, Ornato JP: Improved hemodynamics with a novel chest compression device during a porcine model of cardiac arrest. Circulation 106:38, 2002.
44. Ikeno F, Kaneda H, Hongo Y, et al: Augmentation of tissue perfusion by a novel compression device increases neurologically intact survival in a porcine model of prolonged cardiac arrest. Resuscitation 68:109, 2006.
45. Hallstrom A, Rea TD, Sayre MR, et al: Manual chest compression vs use of an automated chest compression device during resuscitation following out-of-hospital cardiac arrest: A randomized trial. JAMA 295:2620, 2006.
46. Sobotka P, Gebert E: Effect of complete brain ischaemia on pupillary changes. Acta Anaesthesiol Scand 16:112, 1972.
47. Steen–Hanson JE, Hansen NN, Vaagenes P, et al: Pupil size and light reactivity during cardiopulmonary resuscitation: A clinical study. Crit Care

Med 16:69, 1988.
48. Ornato JP: Hemodynamic monitoring during CPR. Ann Emerg Med 22:289, 1993.
49. Kalenda Z: The capnogram as a guide to the efficacy of cardiac massage. Resuscitation 6:259, 1978.
50. Grundler WG, Weil MH, Bisera J, et al: Observations on end-tidal carbon dioxide during experimental cardiopulmonary arrest. Clin Res 32:672A, 1984.
51. Trevino RP, Bisera J, Weil MH, et al: End-tidal CO_2 as a guide to successful cardiopulmonary resuscitation: A preliminary report. Crit Care Med 13:910, 1985.
52. Grundler WG, Weil MH, Rackow EC: Arteriovenous carbon dioxide and pH gradients during cardiac arrest. Circulation 74:1071, 1986.
53. Sanders AB, Atlas M, Ewy GA, et al: Expired P_{ETCO_2} as an index of coronary perfusion pressure. Am J Emerg Med 3:147, 1985.
54. Sanders AB, Ewy GA, Bragg S, et al: Expired P_{ETCO_2} as a prognostic indicator of successful resuscitation from cardiac arrest. Ann Emerg Med 14:948, 1985.
55. Garnett AR, Ornato JP, Gonzalez ER, et al: End-tidal carbon dioxide monitoring during cardiopulmonary resuscitation. JAMA 257:512, 1987.
56. Gudipati CV, Weil MH, Bisera J, et al: Expired carbon dioxide: A noninvasive monitor of cardiopulmonary resuscitation. Circulation 77:234, 1988.
57. Sanders AB, Kern KB, Otto CW, et al: End-tidal carbon dioxide monitoring during cardiopulmonary resuscitation: A prognostic indicator for survival. JAMA 262:1347, 1989.
58. Callaham M, Barton C: Prediction of outcome of cardiopulmonary resuscitation from end-tidal carbon dioxide concentration. Crit Care Med 18:358, 1990.
59. Falk JL, Rackow EC, Weil MH: End-tidal carbon dioxide concentration during cardiopulmonary resuscitation. N Engl J Med 318:607, 1988.
60. Steedman DJ, Robertson CE: Measurement of end-tidal carbon dioxide concentration during cardiopulmonary resuscitation. Arch Emerg Med 7:129, 1990.
61. Asplin BR, White RD: Prognostic value of end-tidal carbon dioxide pressures during out-of-hospital cardiac arrest. Ann Emerg Med 25:756, 1995.
62. Wayne MA, Levine RL, Miller CC: Use of end-tidal carbon dioxide to predict outcome in prehospital cardiac arrest. Ann Emerg Med 25:762, 1995.
63. Isserles SA, Breen PH: Can changes in end-tidal P_{CO_2} measure changes in cardiac output? Anesth Analg 73:808, 1991.
64. Shibutani K, Muraoka M, Shirasaki S, et al: Do changes in end-tidal P_{CO_2} quantitatively reflect changes in cardiac output? Anesth Analg 79:829, 1994.
65. Trillo G, von Planta M, Kette F: $ETCO_2$ monitoring during low flow states: Clinical aims and limits. Resuscitation 27:1, 1994.
66. Idris AH: End-tidal carbon dioxide physiology and monitoring during resuscitation. Anesthesiol Clin North Am 13:785, 1995.
67. Abella BS, Alvarado JP, Myklebust H, et al: Quality of cardiopulmonary resuscitation during in-hospital cardiac arrest. JAMA 293:305, 2005.
68. Wik L, Kramer–Johansen J, Myklebust H, et al: Quality of cardiopulmonary resuscitation during out-of-hospital cardiac arrest. JAMA 293:299, 2005.
69. Sanders AB, Kern KB, Berg RA, et al: Survival and neurologic outcome after cardiopulmonary resuscitation with four different chest compression-ventilation ratios. Ann Emerg Med 40:553, 2002.
70. White RD: 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation: Physiologic and educational rationale for changes. Mayo Clin Proc 81:736, 2006.
71. Elam JO, Greene DG, Schneider MA, et al: Head-tilt method of oral resuscitation. JAMA 172:812, 1960.
72. Greene DG, Elam JO, Dobkin AB, et al: Cinefluorographic study of hyperextension of the neck and upper airway patency. JAMA 176:570, 1961.
73. Boidin MP: Airway patency in the unconscious patient. Br J Anaesth 57:306, 1985.
74. Safar P: Recognition and management of airway obstruction. JAMA 208:1008, 1969.
75. Ruben H, Knudsen EJ, Carugati G: Gastric inflation in relation to airway pressure. Acta Anaesthesiol Scand 5:107, 1961.
76. Wenzel V, Idris AH, Banner MJ, et al: Respiratory system compliance decreases after cardiopulmonary resuscitation and stomach inflation: Impact of large and small tidal volumes on calculated peak airway pressure. Resuscitation 38:113, 1998.
77. Berg MD, Idris AH, Berg RA: Severe ventilatory compromise due to gastric distention during pediatric cardiopulmonary resuscitation. Resuscitation 36:71, 1998.
78. Kern KB: Cardiopulmonary resuscitation without ventilation. Crit Care Med 28:N186, 2000.
79. Hee MKJ, Plevak DJ, Peters SG: Intubation of critically ill patients. Mayo Clin Proc 67:569, 1992.
80. Kern KB, Halperin HR, Field J: New guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care: Changes in the management of cardiac arrest. JAMA 285:1267, 2001.
81. Frass M, Frenzer R, Rauscha F, et al: Evaluation of esophageal tracheal Combitube in cardiopulmonary resuscitation. Crit Care Med 15:609, 1986.
82. Pepe PE, Zachariah BS, Chandra NC: Invasive airway techniques in resuscitation. Ann Emerg Med 22:393, 1993.
83. Wee MY: The oesophageal detector device. Assessment of a new method to distinguish oesophageal from tracheal intubation. Anaesthesia 43:27, 1988.
84. Zaleski L, Abello D, Gold MI: The esophageal detector device. Does it work? Anesthesiology 79:244, 1993.
85. Wafai Y, Salem MR, Baraka A, et al: Effectiveness of the self-inflating bulb for verification of proper placement of the Esophageal Tracheal Combitube. Anesth Analg 80:122, 1995.
86. Czinn EA, Wafai Y, Salem MR, et al: Efficacy of the self-inflating bulb for confirmation of emergency tracheal intubation in critically ill patients. Anesthesiology 83:A266, 1995.
87. Lang DJ, Wafai Y, Salem R, et al: Efficacy of the self-inflating bulb in confirming tracheal intubation in the morbidly obese. Anesthesiology 85:246, 1996.
88. Reed AP: Current concepts in airway management for cardiopulmonary resuscitation. Mayo Clin Proc 70:1172, 1995.
89. Brimacombe J, Berry A, Verghese C: The laryngeal mask airway in critical care medicine. Intensive Care Med 21:361, 1995.
90. Sasada MP, Gabbott DA: The role of the laryngeal mask airway in pre-hospital care. Resuscitation 28:97, 1994.
91. Samarkandi AH, Seraj MA, el Dawlatly A, et al: The role of laryngeal mask airway in cardiopulmonary resuscitation. Resuscitation 28:103, 1994.
92. Bailey AR, Hett DA: The laryngeal mask airway in resuscitation. Resuscitation 28:107, 1994.
93. Devitt JH, Wenstone R, Noel AG, et al: The laryngeal mask airway and positive-pressure ventilation. Anesthesiology 80:550, 1994.
94. Kokkinis K: The use of the laryngeal mask airway in CPR. Resuscitation 27:9, 1994.
95. Alexander R, Hodgson P, Lomax D: A comparison of laryngeal mask airway and Guedel airway, bag and facemask for manual ventilation. Anesthesiology 48:231, 1993.
96. Butler BD, Little T, Drtil S: Combined use of the esophageal-tracheal Combitube with a colorimetric carbon dioxide detector for emergency intubation/ventilation. J Clin Monit 11:311, 1995.
97. Benumof JL: Management of the difficult adult airway. With special emphasis on awake tracheal intubation. Anesthesiology 75:1087, 1991.
98. Benumof JL, Scheller MS: The importance of transtracheal jet ventilation in the management of the difficult airway. Anesthesiology 71:769, 1989.
99. Berg RA, Kern KB, Hilwig RW, et al: Assisted ventilation during 'bystander' CPR in a swine acute myocardial infarction model does not improve outcome. Circulation 96:4364, 1997.
100. Berg RA, Kern KB, Sanders AB, et al: Bystander cardiopulmonary resuscitation. Is ventilation necessary? Circulation 88:1907, 1993.
101. Ali B, Zafari AM: Narrative review: Cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: review of the current guidelines. Ann Intern Med 147:171, 2007.
102. Niemann JT, Cruz B, Garner D, et al: Immediate countershock versus cardiopulmonary resuscitation before countershock in a 5-minute swine model of ventricular fibrillation arrest. Ann Emerg Med 36:543, 2000.
103. Cobb LA, Fahrenbruch CE, Walsh TR, et al: Influence of cardiopulmonary resuscitation prior to defibrillation in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. JAMA 281:1182, 1999.
104. Wik L, Hansen TB, Fylling F, et al: Delaying defibrillation to give basic cardiopulmonary resuscitation to patients with out-of-hospital ventricular fibrillation: A randomized trial. JAMA 289:1389, 2003.
105. Diack AW, Welborn WS, Rullman RG, et al: An automatic cardiac resuscitator for emergency treatment of cardiac arrest. Med Instrum 13:78, 1979.
106. Bardy GH, Gliner BE, Kudenchuk PJ, et al: Truncated biphasic pulses for transthoracic defibrillation. Circulation 91:1768, 1995.
107. Bardy GH, Zaghi H, Gartman D, et al: A prospective randomized comparison of defibrillation efficacy of truncated pulses and damped sine wave pulses in humans. J Cardiovasc Electrophysiol 5:725, 1994.
108. Bardy GH, Marchlinski FE, Sharma AD, et al: Multicenter comparison of truncated biphasic shocks and standard damped sine wave monophasic shocks for transthoracic ventricular defibrillation. Transthoracic Investigators. Circulation 94:2507, 1996.
109. Schneider T, Martens PR, Paschen H, et al: Multicenter, randomized, controlled trial of 150-J biphasic shocks compared with 200- to 360-J monophasic shocks in the resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest victims. Optimized Response to Cardiac Arrest (ORCA) Investigators. Circulation 102:1780, 2000.
110. Cummins RO, Hazinski MF, Kerber RE, et al: Low-energy biphasic waveform defibrillation: Evidence-based review applied to emergency cardiovascular care guidelines: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association Committee on Emergency Cardiovascular Care and the Subcommittees on Basic Life Support, Advanced Cardiac Life Support, and Pediatric Resuscitation. Circulation 97:1654, 1998.
111. White RD, Hankins DG, Atkinson EJ: Patient outcomes following defibrillation with a low energy biphasic truncated exponential waveform in out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation 49:9, 2001.
112. van Alem AP, Chapman FW, Lank P, et al: A prospective, randomised and blinded comparison of first shock success of monophasic and biphasic waveforms in out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation 58:17, 2003.
113. White RD: Early out-of-hospital experience with

an impedance-compensating low-energy biphasic waveform automatic external defibrillator. J Interv Card Electrophysiol 1:203, 1997.
114. Morrison LJ, Dorian P, Long J, et al: Out-of-hospital cardiac arrest rectilinear biphasic to monophasic damped sine defibrillation waveforms with advanced life support intervention trial (ORBIT). Resuscitation 66:149, 2005.
115. Walsh SJ, McClelland AJ, Owens CG, et al: Efficacy of distinct energy delivery protocols comparing two biphasic defibrillators for cardiac arrest. Am J Cardiol 94:378, 2004.
116. Handbook of Emergency Cardiovascular Care for Healthcare Providers. Dallas, American Heart Association, 2006.
117. White RD, Blackwell TH, Russell JK, et al: Body weight does not affect defibrillation, resuscitation, or survival in patients with out-of-hospital cardiac arrest treated with a nonescalating biphasic waveform defibrillator. Crit Care Med 32:S387, 2004.
118. Biboulet P, Aubas P, Dubourdieu J, et al: Fatal and non fatal cardiac arrests related to anesthesia. Can J Anaesth 48:326, 2001.
119. Newland MC, Ellis SJ, Lydiatt CA, et al: Anesthetic-related cardiac arrest and its mortality: A report covering 72,959 anesthetics over 10 years from a US teaching hospital. Anesthesiology 97:108, 2002.
120. Caplan RA, Ward RJ, Posner K, et al: Unexpected cardiac arrest during spinal anesthesia: A closed claims analysis of predisposing factors. Anesthesiology 68:5, 1988.
121. Keats AS: Anesthesia mortality: A new mechanism. Anesthesiology 68:2, 1988.
122. Schwid HA, O'Donnell DO: Anesthesiologists' management of simulated critical incidents. Anesthesiology 76:495, 1992.
123. Semeraro F, Signore L, Cerchiari EL: Retention of CPR performance in anaesthetists. Resuscitation 68:101, 2006.
124. White RD: Pharmacologic management of arrhythmias during advanced cardiac life support. Anesthesiol Clin North Am 13:849, 1995.
125. Mackey DC, Carpenter RL, Thompson GE, et al: Bradycardia and asystole during spinal anesthesia: A report of three cases without morbidity. Anesthesiology 70:866, 1989.
126. Gonzalez ER: Pharmacologic controversies in CPR. Ann Emerg Med 22:317, 1993.
127. Brown DL, Carpenter RL, Moore DC, et al: Cardiac arrest during spinal anesthesia. III. Anesthesiology 68:971, 1988.
128. Falk RH, Zoll PM, Zoll RH: Safety and efficacy of noninvasive cardiac pacing: A preliminary report. N Engl J Med 309:1166, 1983.
129. Berliner D, Okun M, Peters RW, et al: Transcutaneous temporary pacing in the operating room. JAMA 254:84, 1985.
130. Smith I, Monk TG, White PF: Comparison of transesophageal atrial pacing with anticholinergic drugs for the treatment of intraoperative bradycardia. Anesth Analg 78:245, 1994.
131. Atlee JL 3rd, Pattison CZ, Mathews EL, et al: Transesophageal atrial pacing for intraoperative sinus bradycardia or AV junctional rhythm: Feasibility as prophylaxis in 200 anesthetized adults and hemodynamic effects of treatment. J Cardiothorac Vasc Anesth 7:436, 1993.
132. Lim SH, Anantharaman V, Teo WS, et al: Comparison of treatment of supraventricular tachycardia by Valsalva maneuver and carotid sinus massage. Ann Emerg Med 31:30, 1998.
133. Rankin AC, Brooks R, Ruskin JN, et al: Adenosine and the treatment of supraventricular tachycardia. Am J Med 92:655, 1992.
134. Camm AJ, Garratt CJ: Adenosine and supraventricular tachycardia. N Engl J Med 325:1621, 1991.
135. DiMarco JP, Sellers TD, Lerman BB, et al: Diagnostic and therapeutic use of adenosine in patients with supraventricular tachyarrhythmias. J Am Coll Cardiol 6:417, 1985.
136. DiMarco JP, Sellers TD, Berne RM, et al: Adenosine: Electrophysiologic effects and therapeutic use for terminating paroxysmal supraventricular tachycardia. Circulation 68:1254, 1983.
137. Belardinelli L, Linden J, Berne RM: The cardiac effects of adenosine. Prog Cardiovasc Dis 32:73, 1989.
138. Lerman BB, Belardinelli L: Cardiac electrophysiology of adenosine. Basic and clinical concepts. Circulation 83:1499, 1991.
139. Rankin AC, Oldroyd KG, Chong E, et al: Value and limitations of adenosine in the diagnosis and treatment of narrow and broad complex tachycardias. Br Heart J 62:195, 1989.
140. Griffith MJ, Linker NJ, Ward DE, et al: Adenosine in the diagnosis of broad complex tachycardia. Lancet 1:672, 1988.
141. Sharma AD, Klein GJ, Yee R: Intravenous adenosine triphosphate during wide QRS complex tachycardia: Safety, therapeutic efficacy, and diagnostic utility. Am J Med 88:337, 1990.
142. McIntosh–Yellin NL, Drew BJ, Scheinman MM: Safety and efficacy of central intravenous bolus administration of adenosine for termination of supraventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol 22:741, 1993.
143. White RD: Acceleration of the ventricular response in paroxysmal lone atrial fibrillation following the injection of adenosine. Am J Emerg Med 11:245, 1993.
144. Slade AK, Garratt CJ: Proarrhythmic effect of adenosine in a patient with atrial flutter. Br Heart J 70:91, 1993.
145. Brodsky MA, Allen BJ, Grimes JA, et al: Enhanced atrioventricular conduction during atrial flutter after intravenous adenosine. N Engl J Med 330:288, 1994.
146. Brodsky MA, Hwang C, Hunter D, et al: Life-threatening alterations in heart rate after the use of adenosine in atrial flutter. Am Heart J 130:564, 1995.
147. Shen WK, Kurachi Y: Mechanisms of adenosine-mediated actions on cellular and clinical cardiac electrophysiology. Mayo Clin Proc 70:274, 1995.
148. Lerman BB, Wesley RC, Belardinelli L: Electrophysiologic effects of dipyridamole on atrioventricular nodal conduction and supraventricular tachycardia. Role of endogenous adenosine. Circulation 80:1536, 1989.
149. German DC, Kredich NM, Bjornsson TD: Oral dipyridamole increases plasma adenosine levels in human beings. Clin Pharmacol Ther 45:80, 1989.
150. DeGroff CG, Silka MJ: Bronchospasm after intravenous administration of adenosine in a patient with asthma. J Pediatr 125:822, 1994.
151. Drake I, Routledge PA, Richards R: Bronchospasm induced by intravenous adenosine. Hum Exp Toxicol 13:263, 1994.
152. Bennett–Guerrero E, Young CC: Bronchospasm after intravenous adenosine administration. Anesth Analg 79:386, 1994.
153. Aggarwal A, Farber NE, Warltier DC: Intraoperative bronchospasm caused by adenosine. Anesthesiology 79:1132, 1993.
154. Waxman HL, Myerburg RJ, Appel R, et al: Verapamil for control of ventricular rate in paroxysmal supraventricular tachycardia and atrial fibrillation or flutter: A double-blind randomized cross-over study. Ann Intern Med 94:1, 1981.
155. McGovern R, Garan H, Ruskin JN: Precipitation of cardiac arrest by verapamil in patients with Wolff–Parkinson-White syndrome. Ann Intern Med 104:791, 1986.
156. Gulamhusein S, Ko P, Carruthers SG, et al: Acceleration of the ventricular response during atrial fibrillation in the Wolff–Parkinson-White syndrome after verapamil. Circulation 65:348, 1982.
157. Garratt C, Antoniou A, Ward D, et al: Misuse of verapamil in preexcited atrial fibrillation. Lance 1:367, 1989.
158. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, et al: Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. Ibutilide Repeat Dose Study Investigators. Circulation 94:1613, 1996.
159. Stambler BS, Beckman KJ, Kadish AH, et al: Acute hemodynamic effects of intravenous ibutilide in patients with or without reduced left ventricular function. Am J Cardiol 80:458, 1997.
160. Scher DL, Arsura EL: Multifocal atrial tachycardia: mechanisms, clinical correlates, and treatment. Am Heart J 118:574, 1989.
161. Varriale P, David W, Chryssos BE: Multifocal atrial arrhythmia—a frequent misdiagnosis? A correlative study using the computerized ECG. Clin Cardiol 15:343, 1992.
162. Schwartz M, Rodman D, Lowenstein SR: Recognition and treatment of multifocal atrial tachycardia: A critical review. J Emerg Med 12:353, 1994.
163. White RD: Prehospital recognition of multifocal atrial tachycardia: Association with acute myocardial infarction. Ann Emerg Med 21:753, 1992.
164. Strickberger SA, Miller CB, Levine JH: Multifocal atrial tachycardia from electrolyte imbalance. Am Heart J 115:680, 1988.
165. Naccarelli GV, Jalal S: Intravenous amiodarone. Another option in the acute management of sustained ventricular tachyarrhythmias. Circulation 92:3154, 1995.
166. Kowey PR, Levine JH, Herre JM, et al: Randomized, double-blind comparison of intravenous amiodarone and bretylium in the treatment of patients with recurrent, hemodynamically destabilizing ventricular tachycardia or fibrillation. The Intravenous Amiodarone Multicenter Investigators Group. Circulation 92:3255, 1995.
167. Schienman MM, Levine JH, Cannom DS, et al: Dose-ranging study of intravenous amiodarone in patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias. Circulation 92:3264, 1995.
168. Levine JH, Massumi A, Scheinman MM, et al: Intravenous amiodarone for recurrent sustained hypotensive ventricular tachyarrhythmias. Intravenous Amiodarone Multicenter Trial Group. J Am Coll Cardiol 27:67, 1996.
169. Dessertenne F, Fabiato A, Coumel P: A new chapter of electrocardiography: The progressive variations in the amplitude of the electrocardiogram. 1966. Cardiovasc Drugs Ther 5:171, 1991.
170. Dessertenne F, Coumel P, Fabiato A: Ventricular fibrillation and torsades de pointes. Cardiovasc Drugs Ther 4:1177, 1990.
171. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ: Electrophysiologic mechanisms involved in the development of torsades de pointes. Cardiovasc Drugs Ther 5:203, 1991.
172. Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ: Torsades de pointes. Mechanisms and management. Drugs 47:51, 1994.
173. Tan HL, Hou CJ, Lauer MR, et al: Electrophysiologic mechanisms of the long QT interval syndromes and torsade de pointes. Ann Intern Med 122:701, 1995.
174. Kay GN, Plumb VJ, Arciniegas JG, et al: Torsade de pointes: The long-short initiating sequence and other clinical features: Observations in 32 patients. J Am Coll Cardiol 2:806, 1983.
175. Hohnloser SH, Klingenheben T, Singh BN: Amiodarone-associated proarrhythmic effects. A review with special reference to torsades de pointes tachycardia. Ann Intern Med 121:529, 1994.
176. Nguyen PT, Scheinman MM, Seger J: Polymorphous ventricular tachycardia: Clinical characterization, therapy, and the QT interval. Circulation 74:340, 1986.
177. Soffer J, Dreifus LS, Michelson EL: Polymorphous ventricular tachycardia associated with normal and long Q-T intervals. Am J Cardiol 49:2021,

1982.
178. Wolfe CL, Nibley C, Bhandari A, et al: Polymorphous ventricular tachycardia associated with acute myocardial infarction. Circulation 84:1543, 1991.
179. White RD, Wood DL: Out-of-hospital pleomorphic ventricular tachycardia and resuscitation: Association with acute myocardial ischemia and infarction. Ann Emerg Med 21:1282, 1992.
180. Keren A, Tzivoni D: Torsades de pointes: Prevention and therapy. Cardiovasc Drugs Ther 5:509, 1991.
181. Tzivoni D, Keren A, Cohen AM, et al: Magnesium therapy for torsades de pointes. Am J Cardiol 53:528, 1984.
182. Tzivoni D, Banai S, Schuger C, et al: Treatment of torsades de pointes with magnesium sulfate. Circulation 77:392, 1988.
183. Perticone F, Adinolfi L, Bonaduce D: Efficacy of magnesium sulfate in the treatment of torsades de pointes. Am Heart J 112:847, 1986.
184. White RD: Out-of-hospital intervention in sudden cardiac death. *In* Brandenburg RO, Fuster V, Giuliani ER, et al (eds): Cardiology: Fundamentals and Practice. Chicago, Year Book, 1994.
185. Kelly PA, Cannom DS, Garan H, et al: The automatic implantable cardioverter-defibrillator: Efficacy, complications and survival in patients with malignant ventricular arrhythmias. J Am Coll Cardiol 11:1278, 1988.
186. Akhtar M, Garan H, Lehmann MH, et al: Sudden cardiac death: Management of high-risk patients. Ann Intern Med 114:499, 1991.
187. Fromer M, Brachmann J, Block M, et al: Efficacy of automatic multimodal device therapy for ventricular tachyarrhythmias as delivered by a new implantable pacing cardioverter-defibrillator. Results of a European multicenter study of 102 implants. Circulation 86:363, 1992.
188. Naccarelli GV: Implantable cardioverter/defibrillators. *In* Willerson JT, Cohn JN (eds): Cardiovascular Medicine, New York, Churchill Livingstone, 1995, p 1441.
189. Saksena S, Diaz ML, Varanasi S, et al: Third- and fourth-generation implantable cardioverter defibrillators: Current status and future development. J Interv Cardiol 7:427, 1994.
190. Pinski SL, Trohman RG: Implantable cardioverter-defibrillators: Implications for the nonelectrophysiologist. Ann Intern Med 122:770, 1995.
191. Kerber RE: Electrical treatment of cardiac arrhythmias: Defibrillation and cardioversion. Ann Emerg Med 22:296, 1993.
192. White RD: Maintenance of defibrillation in a state of readiness. Ann Emerg Med 22:302, 1993.
193. Longstreth WT Jr, Inui TS: High blood glucose level on hospital admission and poor neurologic recovery after cardiac arrest. Ann Neurol 15:59, 1984.
194. Lanier WL, Stangland KF, Scheithauer BW, et al: The effects of dextrose infusion and head position on neurologic outcome after complete cerebral ischemia in primates: Examination of a model. Anesthesiology 66:39, 1987.
195. Nakakimura K, Fleischer JE, Drummond JC, et al: Glucose administration before cardiac arrest worsens neurologic outcome in cats. Anesthesiology 72:1005, 1990.
196. Michael JR, Guerci AD, Koehler RC, et al: Mechanisms by which epinephrine augments cerebral and myocardial perfusion during cardiopulmonary resuscitation in dogs. Circulation 69:822, 1984.
197. Michael JR, Guerci AD, Koehler RC, et al: Mechanisms by which epinephrine augments cerebral and myocardial perfusion during cardiopulmonary resuscitation in dogs. Circulation 69:822, 1984.
198. Schleien CL, Koehler RC, Gervais H, et al: Organ blood flow and somatosensory-evoked potentials during and after cardiopulmonary resuscitation with epinephrine or phenylephrine. Circulation 79:1332, 1989.
199. Schleien CL, Dean JM, Koehler RC, et al: Effect of epinephrine on cerebral and myocardial perfusion in an infant animal preparation of cardiopulmonary resuscitation. Circulation 73:809, 1986.
200. Paradis NA, Koscove EM: Epinephrine in cardiac arrest: A critical review. Ann Emerg Med 19:1288, 1990.
201. Brown CG, Werman HA: Adrenergic agonists during cardiopulmonary resuscitation. Resuscitation 19:1, 1990.
202. Swenson RD, Weaver WD, Niskanen RA, et al: Hemodynamics in humans during conventional and experimental methods of cardiopulmonary resuscitation. Circulation 78:630, 1988.
203. Chernow B, Holbrook P, D'Angona DS Jr, et al: Epinephrine absorption after intratracheal administration. Anesth Analg 63:829, 1984.
204. Roberts JR, Greenberg MI, Baskin SI: Endotracheal epinephrine in cardiorespiratory collapse. JACEP 8:515, 1979.
205. Roberts JR, Greenberg MI, Knaub MA, et al: Blood levels following intravenous and endotracheal epinephrine administration. JACEP 8:53, 1979.
206. Brillman J, Sanders A, Otto CW, et al: Comparison of epinephrine and phenylephrine for resuscitation and neurologic outcome of cardiac arrest in dogs. Ann Emerg Med 16:11, 1987.
207. Brown CG, Werman HA, Davis EA, et al: The effect of high-dose phenylephrine versus epinephrine on regional cerebral blood flow during CPR. Ann Emerg Med 16:743, 1987.
208. Brown CG, Werman HA, Davis EA, et al: The effects of graded doses of epinephrine on regional myocardial blood flow during cardiopulmonary resuscitation in swine. Circulation 75:491, 1987.
209. Berkowitz ID, Gervais H, Schleien CL, et al: Epinephrine dosage effects on cerebral and myocardial blood flow in an infant swine model of cardiopulmonary resuscitation. Anesthesiology 75:1041, 1991.
210. Martin D, Werman HA, Brown CG: Four case studies: High-dose epinephrine in cardiac arrest. Ann Emerg Med 19:322, 1990.
211. Koscove EM, Paradis NA: Successful resuscitation from cardiac arrest using high-dose epinephrine therapy: Report of two cases. JAMA 259:3031, 1988.
212. Paradis NA, Martin GB, Rosenberg J, et al: The effect of standard- and high-dose epinephrine on coronary perfusion pressure during prolonged cardiopulmonary resuscitation. JAMA 265:1139, 1991.
213. Barton C, Callaham M: High-dose epinephrine improves the return of spontaneous circulation rates in human victims of cardiac arrest. Ann Emerg Med 20:722, 1991.
214. Callaham M, Madsen CD, Barton CW, et al: A randomized clinical trial of high-dose epinephrine and norepinephrine vs standard-dose epinephrine in prehospital cardiac arrest. JAMA 268:2667, 1992.
215. Stiell IG, Hebert PC, Weitzman BN, et al: High-dose epinephrine in adult cardiac arrest. N Engl J Med 327:1045, 1992.
216. Brown CG, Martin DR, Pepe PE, et al: A comparison of standard-dose and high-dose epinephrine in cardiac arrest outside the hospital. The Multicenter High–Dose Epinephrine Study Group. N Engl J Med 327:1051, 1992.
217. Wenzel V, Lindner KH, Prengel AW, et al: Vasopressin improves vital organ blood flow after prolonged cardiac arrest with postcountershock pulseless electrical activity in pigs. Crit Care Med 27:486, 1999.
218. Wenzel V, Lindner KH: Arginine vasopressin during cardiopulmonary resuscitation: Laboratory evidence, clinical experience and recommendations, and a view to the future. Crit Care Med 30:S157, 2002.
219. Lindner KH, Strohmenger HU, Ensinger H, et al: Stress hormone response during and after cardiopulmonary resuscitation. Anesthesiology 77:662, 1992.
220. Lindner KH, Haak T, Keller A, et al: Release of endogenous vasopressors during and after cardiopulmonary resuscitation. Heart 75:145, 1996.
221. Fox AW, May RE, Mitch WE: Comparison of peptide and nonpeptide receptor-mediated responses in rat tail artery. J Cardiovasc Pharmacol 20:282, 1992.
222. Wenzel V, Linder KH, Augenstein S, et al: Vasopressin combined with epinephrine decreases cerebral perfusion compared with vasopressin alone during cardiopulmonary resuscitation in pigs. Stroke 29:1462, 1998.
223. Lindner KH, Prengel AW, Brinkman A, et al: Vasopressin administration in refractory cardiac arrest. Ann Intern Med 124:1061, 1996.
224. Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, et al: Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. N Engl J Med 341:871, 1999.
225. Dorian P, Cass D, Schwartz B, et al: Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. N Engl J Med 346:884, 2002.
226. Guerci AD, Chandra N, Johnson E, et al: Failure of sodium bicarbonate to improve resuscitation from ventricular fibrillation in dogs. Circulation 74(Suppl IV):IV-75, 1986.
227. Weil MH, Trevino RP, Rackow EC: Sodium bicarbonate during CPR: Does it help or hinder? Chest 88:487, 1985.
228. Matter JA, Weil MH, Shubin H, et al: Cardiac arrest in the critically ill. II. Hyperosmolal states following cardiac arrest. Am J Med 56:162, 1974.
229. Bishop RL, Weisfeldt ML: sodium bicarbonate administration during cardiac arrest: Effect on arterial pH, P_{CO_2}, and osmolality. JAMA 235: 506, 1976.
230. Berenyi KJ, Wolk M, Killip T: Cerebrospinal fluid acidosis complicating therapy of experimentral cardiopulmonary arrest. Circulation 52:319, 1975.
231. Weil MH, Rackow EC, Trevino R, et al: Difference in acid-base state between venous and arterial blood during cardiopulmonary resuscitation. N Engl J Med 315:153, 1986.
232. von Planta M, Weil MH, Gazmuri RJ, et al: Myocardial acidosis associated with CO priduction during cardiac arrest and resuscitation. Circulation 80:684, 1989.
233. Kette F, Weil MH, von Planta M, et al: Buffer agents do not reverse intramyocardial acidosis during cardiac resuscitation. Circulation 81:1660, 1990.
234. Maldonado FA, Weil MH, Tang W, et al: Myocardial hypercarbic acidosis reduces cardiac resuscitability. Anesthesiology 78:343, 1993.
235. von Planta M, Bar–Joseph G, Wiklund L, et al: Pathophysiologic and therapeutic implications of acid-base changes during CPR. Ann Emerg Med 22:404, 1993.
236. Bircher NG: Acid-base physiology during advanced cardiac life support. Anesthesiol Clin North Am 13:799, 1995.
237. Vukmir RB, Bircher NG, Radovsky A, et al: Sodium bicarbonate may improve outcome in dogs with brief or prolonged cardiac arrest. Crit Care Med 23:515, 1995.
238. Holzer M, Behringer W: Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. Curr Opin Anaesthesiol 18:163, 2005.
239. Holzer M, Bernard SA, Hachimi–Idrissi S, et al: Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: Systematic review and individual patient data meta-analysis. Crit Care Med 33:414, 2005.
240. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al: Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac

arrest with induced hypothermia. N Engl J Med 346:557, 2002.
241. Saphir R: External cardiac massage: Prospective analysis of 123 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 47:73, 1968.
242. Lemire JG, Johnson AL: Is cardiac resuscitation worthwhile? A decade of experience. N Engl J Med 286:970, 1972.
243. Wildsmith JA, Dennyson WG, Myers KW: Results of resuscitation following cardiac arrest. A review from a major teaching hospital. Br J Anaesth 44:716, 1972.
244. Eltringham RJ, Baskett PJ: Experience with a hospital resuscitation service including an analysis of 258 calls to patients with cardiorespiratory arrest. Resuscitation 2:57, 1973.
245. Jeresaty RM, Liss JP, Basu SK: Long-term follow-up of 122 patients who survived cardiac arrest. Resuscitation 2:191, 1973.
246. Bedell SE, Delbanco TL, Cook EF, et al: Survival after cardiopulmonary resuscitation in the hospital. N Engl J Med 309:569, 1983.
247. Sowden GR, Robins DW, Baskett PJ: Factors associated with survival and eventual cerebral status following cardiac arrest. Anaesthesia 39:38, 1984.
248. Lazzam C, McCans JL: Predictors of survival of in-hospital cardiac arrest. Can J Cardiol 7:113, 1991.
249. Taffet GE, Teasdale TA, Luchi RJ: In-hospital cardiopulmonary resuscitation. JAMA 260:2069, 1988.
250. Karetzky M, Zubair M, Parikh J: Cardiopulmonary resuscitation in intensive care unit and non-intensive care unit patients. Immediate and long-term survival. Arch Intern Med 155:1277, 1995.
251. Berger R, Kelley M: Survival after in-hospital cardiopulmonary arrest of noncritically ill patients. A prospective study. Chest 106:872, 1994.
252. Ballew KA, Philbrick JT, Caven DE, et al: Predictors of survival following in-hospital cardiopulmonary resuscitation. A moving target. Arch Intern Med 154:2426, 1994.
253. Sack JB, Kesselbrenner MB, Jarrad A: Interposed abdominal compression-cardiopulmonary resuscitation and resuscitation outcome during asystole and electromechanical dissociation. Circulation 86:1692, 1992.
254. Hackl W, Simon P, Mauritz W, et al: Echocardiographic assessment of mitral valve function during mechanical cardiopulmonary resuscitation in pigs. Anesth Analg 70:350, 1990.
255. Baraka A: Laryngeal mask airway for resuscitation of a newborn with Pierre–Robin syndrome. Anesthesiology 83:645, 1995
256. Brimcombe J, Berry A: The laryngeal mask airway: A consideration for the Neonatal Resuscitation Programme guidelines? Can J Anaesth 42:88, 1995
257. Garson A Jr, Gillette PC, McNamara DG: Supraventricular tachycardia in children: Clinical features, response to treatment, and long-term follow-up in 217 patients. J Pediatr 98:875, 1981.
258. Gikonyo BM, Dunnigan A, Benson DW JR: Cardiovascular collapse in infants: Association with paroxysmal atrial tachycardia. Pediatrics 76:922, 1985.
259. Overholt E, Rheuban K, Gutgesell H, et al: Usefulness of adenosine for arrhythmias in infants and children. Am J Cardiol 61:336, 1988.
260. Murphy DJ: Do-not-resuscitate orders. Time for reappraisal in long-term-care institutions. JAMA 260:2098, 1988.
261. Youngner SJ: The decision to forgo CPR in the elderly patient. JAMA 260:2096, 1988.
262. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations: Joint Commission Perspective 18:5, 1998.
263. Council on Ethical and Judicial Affairs, American Medical Association: Guidelines for the appropriate use of do-not-resuscitate orders. JAMA 265:1868, 1991.
264. Cavallaro DL, Melker RJ: Comparison of two techniques for detecting cardiac activity in infants. Crit Care Med 11:189, 1983.
265. Inagawa G, Morimura N, Miwa T, et al: A comparison of five techniques for detecting cardiac activity in infants. Paediatr Anaesth 13:141, 2003.
266. Finholt DA, Kettrick RG, Wagner HR, et al: The heart is under the lower third of the sternum: Implications for external cardiac massage. Am J Dis Child 140:646, 1986.
267. Phillips GW, Ziderman DA: Relation of infant heart to sternum: Its significance in cardiopulmonary resuscitation. Lancet 1:1024, 1986.
268. Kuisma M, Suominen P, Korpela R: Paediatric out-of-hospital cardiac arrests—epidemiology and outcome. Resuscitation 30:141, 1995.
269. Young KD, Seidel JS: Pediatric cardiopulmonary resuscitation: A collective review. Ann Emerg Med 33:195, 1999.
270. Atkinson E, Mikysa B, Conway JA, et al: Specificity and sensitivity of automated external defibrillator rhythm analysis in infants and children. Ann Emerg Med 42:185, 2003.
271. Cecchin F, Jorgenson DB, Berul CI, et al: Is arrhythmia detection by automatic external defibrillator accurate for children?: Sensitivity and specificity of an automatic external defibrillator algorithm in 696 pediatric arrhythmias. Circulation 103:2483, 2001.
272. Ludwig S, Kettrick RG, Parker M: Pediatric cardiopulmonary resuscitation: A review of 130 cases. Clin Pediatr (Phila) 23:71, 1984.
273. Torphy DE, Minter MG, Thompson BM: Cardiorespiratory arrest and resuscitation of children. Am J Dis Child 138:1099, 1984.
274. Walsh CK, Krongrad E: Terminal cardiac electrical activity in pediatric patients. Am J Cardiol 51:557, 1983.
275. Gillis J, Dickson D, Rieder M, et al: Results of inpatient pediatric resuscitation. Crit Care Med 14:469, 1986.
276. Friesen RM, Duncan P, Tweed WA, et al: Appraisal of pediatric cardiopulmonary resuscitation. Can Med Assoc J 126:1055, 1982.
277. Mogayzel C, Quan L, Graves JR, et al: Out-of-hospital ventricular fibrillation in children and adolescents: Causes and outcomes. Ann Emerg Med 25:484, 1995.
278. Todres ID: Pediatric airway control and ventilation. Ann Emerg Med 22:440, 1993.
279. Chameides L (ed): Textbook of Pediatric Advanced Life Support, Dallas, American Heart Association, 2000.
280. Ralston MA, Knilans TK, Hannon DW, et al: Use of adenosine for diagnosis and treatment of tachyarrhythmias in pediatric patients. J Pediatr 124:139, 1994.
281. Kugler JD, Danford DA: Management of infants, children, and adolescents with paroxysmal supraventricular tachycardia. J Pediatr 129:324, 1996.
282. Epstein M, Kiel E, Victorica B: Cardiac decompensation following verapamil in infants with supraventricular tachycardia. Pediatrics 75:737, 1985.
283. Garson A Jr: Medicolegal problems in the management of cardiac arrhythmias in children. Pediatrics 79:84, 1987.
284. Zaritsky A: Pediatric resuscitation pharmacology. Ann Emerg Med 22:445, 1993.
285. Perry JC, Fenrich AL, Hulse JE, et al: Pediatric use of intravenous amiodarone: Efficacy and safety in critically ill patients from a multicenter protocol. J Am Coll Cardiol 27:1246, 1996.
286. Perry JC: Pediatric use of intravenous amiodarone: Efficacy and safety in crucially ill patients for a multicenter protocol. J Am Coll Cardiol 22:95, 1993.
287. Koehler RC, Michael JR, Guerci AD, et al: Beneficial effect of epinephrine infusion on cerebral and myocardial blood flows during CPR. Ann Emerg Med 14:744, 1985.
288. Andropoulos DB, Soifer SJ, Schreiber MD: Plasma epinephrine concentrations after intraosseous and central venous injection during cardiopulmonary resuscitation in the lamb. J Pediatr 116:312, 1990.
289. Hickey RW, Cohen DM, Strausbaugh S, et al: Pediatric patients requiring CPR in the prehospital setting. Ann Emerg Med 25:495, 1995.
290. Chan PS, Krumholz HM, Nichol G, et al: Delayed time to defibrillation after in-hospital cardiac arrest. N Engl J Med 358:9, 2008.

Kenjiro Mori, Koh Shingu и Shinichi Nakao
Перевод В.С. Педяшова
Редактор перевода М.В. Сурков

98 Смерть мозга

Ключевые моменты

1. Первое описание прекращения функций головного мозга, использующее концепцию, схожую с современным определением смерти мозга, появилось в 1959 г., хотя тема стала более неоднозначной после развития трансплантации органов. Критерии для констатации смерти мозга были впервые опубликованы в 1968 г., год спустя после первой трансплантации сердца. При том, что культурное и религиозное разнообразие может приводить к большим различиям в отношении к смерти мозга и нет глобального согласия по диагностическим критериям, широко принята концепция смерти мозга как определяющая смерть человека, и многие страны опубликовали рекомендации или юридические требования для диагностики смерти мозга, в частности, как необходимое условие при донорстве органов.
2. Традиционная концепция смерти использовала в качестве своей основы прекращение сердечной и дыхательной функций из-за принятия простых и немедицинских понятий: что жизнь начинается с первым вдохом после рождения, что смерть наступает после последнего выдоха и что сердечная деятельность прекращается в течение нескольких минут после последнего выдоха. Напротив, современная концепция смерти мозга принимает выводы современной биологической науки (теория мозга как центрального интегратора): что центральная нервная система (ЦНС), включающая ствол мозга, является контролирующим центром для живого организма; что прекращение функций ЦНС представляет прекращение гармонии жизни; и что без контроля ЦНС живой организм – это не более чем скопление живых клеток. Однако это понятие стало спорным, потому что не все пациенты со смертью мозга неизбежно ухудшаются до остановки кровообращения за короткое время, и они могут усваивать питательные вещества, бороться с инфекцией, заживлять раны и вынашивать беременность.
3. Травма мозга или цереброваскулярное повреждение вызывают отек мозга. Из-за того, что мозг покрыт твердыми костями черепа, отек сопровождается повышением внутричерепного давления, которое, если достаточно высокое, превышает артериальное давление. Когда прекращается мозговое кровообращение, наступает асептический некроз мозга. В течение от 3 до 5 дней мозг становится сжиженной массой. Такое повышенное внутричерепное давление сдавливает весь мозг, включая ствол мозга, и следует тотальный ишемический инсульт.
4. Клинические исследования указывают, что функции гипоталамуса и передней доли гипофиза до некоторой степени сохранены в течение определенного периода после наступления смерти мозга. После тотальной и необратимой потери функций ЦНС ответ иммунной системы на стимуляцию значительно изменяется. Гормональные изменения и воспалительные ответы после смерти мозга являются теоретической и научной основой гормональной терапии для гемодинамической стабилизации доноров органов с умершим мозгом.
5. В течение процесса смерти мозга после травмы головы или внутричерепного кровоизлияния внутричерепное давление повышается, и компрессия ствола мозга приводит к значительной гипертензии и брадикардии (феномен Кушинга). В самом начале смерти мозга вследствие образования тонзиллярной грыжи встречается внезапное снижение артериального давления, но артериальное давление постепенно возвращается к норме с помощью спинного мозга, проявляющего автоматизм.
6. Определение смерти мозга подтверждает необратимое прекращение всех функций всего мозга, включая ствол. Необратимость означает, что нельзя обоснованно ожидать, что какое-либо лечение изменит состояние. Хотя тестирование всех функций мозга концептуально невозможно, в практике прекращение всех функций мозга определяется отсутствием сознания, отсутствием ответов ствола мозга, апноэ и подтверждающими тестами.
7. Церебральная смерть, так называемое персистирующее вегетативное состояние, относится к прекращению функций коры мозга. Это не эквивалент смерти.
8. Верно, что культурные и религиозные различия могут влиять на понятие смерти. Существует значительная вариабельность политики и практики для определения смерти мозга на международном уровне и даже среди штатов и больниц.

9. Тесты для подтверждения смерти мозга включают электроэнцефалограмму, вызванные потенциалы и измерение кровотока.

10. Из-за неповрежденного спинного мозга и наличия соматических и висцеральных рефлексов пациенты с умершим головным мозгом требуют специального анестезиологического ведения, включающего использование мышечных релаксантов, вазодилататоров и, возможно, седации и аналгезии.

Анестезиологи должны понимать медицинские и юридические определения смерти так же хорошо, как и этические понятия, стоящие за ними.

Поскольку достижения в медицине изменили определение и понятие смерти, законодательство также должно меняться соответствующим образом. Эта проблема следует за прогрессом в трансплантации органов и растущим числом пациентов с живым организмом, но нефункционирующим мозгом, которое является результатом открытий в методах реанимации и поддержания жизни. Такие усовершенствования в реаниматологии означают, что неврологи, нейрохирурги и анестезиологи должны быть в состоянии поставить соответствующий диагноз смерти. Хотя культурное и религиозное разнообразие может приводить к большим различиям в отношении к смерти мозга, и нет всеобщего согласия по диагностическим критериям, широко принята концепция смерти мозга, как определяющая смерть человека,[1,2] и много стран опубликовали рекомендации или юридические требования для диагностики смерти мозга, как необходимого условия для донорства органов.[3,4]

История

В 1902 г. Cushing[5] первым сообщил о прекращении мозгового кровообращения, когда у обезьян внутричерепное давление превышало артериальное давление. Он также описал использование искусственной вентиляции с целью продления сердечной функции в течение 23 *ч* после прекращения спонтанного дыхания у пациента с опухолью головного мозга. В 1959 г. Bertrand и колл.[6] сообщили о поддержании дыхания механическими средствами в течение 3 дней после смерти пациента со средним отитом, который перенес циркуляторный коллапс. Повторные судороги предшествовали глубокой коме. Аутопсия показала обширный некроз коры полушарий головного мозга и коры мозжечка, базальных ганглиев и ядер ствола мозга, который был приписан прекращению мозгового кровообращения во время искусственной вентиляции. Также в 1959 г. появилось первое описание прекращения функций мозга, использовавшее концепцию, схожую с современным определением смерти мозга (т.н. le coma dépassé), сделанное Mollaret и колл.[7]

Эти исторические сообщения поддерживают аргумент, что концепция смерти мозга независима от и была установлена до начала трансплантации органов от пациентов с умершим мозгом. Однако все еще идет спор о том, имеет ли смерть мозга прямое отношение к трансплантации органов или нет. Жаркое обсуждение смерти мозга началось после первой пересадки сердца, сделанной Barnard в 1967 г. Один год спустя специальный комитет Гарвардской Медицинской Школы для Изучения Определения Смерти Мозга издал свои критерии для смерти мозга и определил «необратимую кому как новый критерий для смерти».[8] Обсуждения комитета для определения смерти сосредоточились на формулировке «целый (весь) мозг», включающей все его отделы. В 1981 г. Президентская комиссия для исследования этических проблем в медицине, биомедицинских и поведенческих исследованиях[9] определила мозг как «основной орган» и подтвердила использование определения «целого мозга» при смерти мозга в Соединенных Штатах. Формулировка «целого мозга» при смерти мозга была признана уставом в Законе об Универсальном Определении Смерти (UDDA)[10], заявляя, что «человек, у которого сохраняется или (1) необратимое прекращение функций кровообращения и дыхания, или (2) необратимое прекращение всех функций всего мозга, включая ствол мозга, мертв." Эта формулировка одна из обычно применяемых во всем мире и формирует основу для юридической кодификации во многих Западных странах. Многочисленные критерии по смерти мозга были предложены учреждениями, государственными органами, экспертными группами и правительствами (Табл. 98-1 и 98-2).[1,3,4,11,12]

Напротив, определение «ствола мозга» для смерти мозга было впервые объявлено в 1976 г. Конференцией Медицинских Королевских Колледжей и их Факультетов в Великобритании.[13] Документ в 1995 г., названный «Критерии для Диагноза Смерти Ствола мозга»[14], призывал использование более правильного термина *смерть ствола мозга* вместо *смерть мозга* и дал определение смерти, заявляя, что «смерть определяется как необратимая потеря способности к сознанию в сочетании с необратимой потерей возможности дышать».

Традиционная концепция смерти организма

В старину в Греции существовали две концепции относительно полости тела, где была размещена «основа жизни», теперь известная как «функция мозга». Одна от Платона, другая от Аристотеля. Платон первым постулировал тройственность души в «Государстве» и «Тимее». Первая часть – разум, вторая – эмоция, и третья – аппетит или желание. Разум, который мы можем сегодня назвать «сознанием», является повторным появлением души Бога (Всевышнего), размещен в сосуде идеальной формы, в котором все расстояния от центра одинаковые (т.е. в голове). Вторая душа, эмоция, расположена в сердце. Она оказывает влияние на кровообращение, и ее проявления, такие как частота пульса, являются функциями, которые коррелируют с тем, что мы представляем как вегетативную нервную систему. Шея построена как своего рода перешеек или граница между головой и грудной клеткой, чтобы гарантировать, что разум не окажется под влиянием эмоции. Третья часть души, т.е. аппетит к еде и питью

Табл. 98-1 Обзор правил констатации смерти мозга в 80 государствах

Континент/страна	Закон	Рекомендации	Апноэтический тест	Количество врачей	Время наблюдения (часы)	Подтверждающий тест
Северная Америка						
США	P	P	Pco_2	2*	6	Дополнительно
Канада	P	P	Pco_2	1	6	Дополнительно
Карибские острова						
Барбадос	A	A	A	A	A	Дополнительно
Куба	A	P	Pco_2	2	6 (24)†	Дополнительно
Ямайка	A	P	A	2	12	Обязательно
Тринидад и Тобаго	A	P	Pco_2	2	A	Дополнительно
Центральная и Южная Америка						
Аргентина	P	P	DVO	1	6	Обязательно
Бразилия	P	P	DVO	1	6	Дополнительно
Чили	P	P	DVO	2	A	Обязательно
Колумбия	P	P	A	2 (N)	A	Дополнительно
Коста–Рика	P	P	Pco_2	1	24	Дополнительно
Эквадор	A	A	A	A	A	Дополнительно
Эквадор	A	P	A	1	6 (24)†	Обязательно
Гватемала	A	A	A	A	A	Неизвестно
Гондурас	A	A	A	A	A	Неизвестно
Мексика	P	P	A	A	24	Обязательно
Парагвай	A	P	Pco_2	1	24	Дополнительно
Уругвай	P	P	Pco_2	1	A	Дополнительно
Венесуэла	P	P	Pco_2	2 (N)	12	Дополнительно
Европа						
Австрия	P	P	DVO	1	12	Дополнительно
Бельгия	P	P	DVO	3	A	Дополнительно
Кипр	P	P	DVO	2	A	Дополнительно
Чешская Республика	A	P	Pco_2	2	A	Обязательно
Дания	P	P	DVO	2	2 (24)†	Дополнительно
Эстония	P	P	Pco_2	1	12	Дополнительно
Финляндия	P	P	DVO	1	A	Дополнительно
Франция	P	P	Pco_2	2	A	Обязательно
Германия	P	P	Pco_2	2	12	Дополнительно
Греция	P	P	DVO	3	6	Дополнительно
Венгрия	P	P	Pco_2	1	12 (72)†	Обязательно
Ирландия	P	P	Pco_2	2	A	Дополнительно
Италия	P	P	Pco_2	1	6 (24)†	Обязательно
Люксембург	P	P	Pco_2	1	A	Обязательно
Мальта	P	P	Pco_2	1	6	Дополнительно
Нидерланды	P	P	Pco_2	1	A	Обязательно
Норвегия	P	P	DVO	A	24	Обязательно
Польша	P	P	DVO	1	3	Дополнительно
Португалия	P	P	Pco_2	1	2-24	Дополнительно
Румыния	P	P	Pco_2	2	6	Обязательно
Россия	P	P	Pco_2	2	6 (24)†	Дополнительно
Словацкая республика	P	P	A	3	A	Обязательно
Испания	P	P	Pco_2	1	6 (24)†	Дополнительно
Швеция	P	P	Pco_2	1	A	Обязательно
Швейцария	P	P	Pco_2	2	6 (48)†	Дополнительно
Турция	P	P	Pco_2	4	A	Обязательно
Украина	A	P	DVO	A	A	Дополнительно
Великобритания	P	P	Pco_2	2	6	Обязательно
Югославия	A	P	DVO	3	A	Обязательно
Африка						
Египет	A	A	A	A	A	Неизвестно
Гана	A	A	A	A	A	Неизвестно
Южная Африка	P	P	Pco_2	2	A	Обязательно
Танзания	A	P	A	1	A	Обязательно
Тунис	P	P	DVO	1	A	Обязательно

Континент/страна	Закон	Рекомендации	Апноэтический тест	Количество врачей	Время наблюдения (часы)	Подтверждающий тест
Ближний Восток						
Иран	A	P	A	3	12, 24, 36	Обязательно
Израиль	P	P	Pco_2	1	6 (24)†	Обязательно
Иордания	A	P	A	1	N/S	Обязательно
Ливан	P	P	A	2	6	Обязательно
Оман	P	P	Pco_2	1	6	Дополнительно
Катар	P	P	Pco_2	1	N/S	Обязательно
Саудовская Аравия	P	P	Pco_2	2	24†	Обязательно
Сирия	A	A	A	N/S	N/S	Неизвестно
Объединенные Арабские Эмираты	P	P	Pco_2	1	3	Дополнительно
Азия						
Армения	A	A	A	N/S	N/S	Дополнительно
Бангладеш	P	P	DVO	3	N/S	Дополнительно
Китай	A	A	A	N/S	N/S	Дополнительно
Джорджия	P	P	DVO	3	24	Обязательно
Гонконг‡	P	P	Pco_2	1	N/S	Дополнительно
Индия	P	P	DVO	4	N/S	Обязательно
Индонезия	A	P	Pco_2	3	24	Дополнительно
Япония	P	P	Pco_2	1	N/S	Обязательно
Корея (Южная)	P	P	Pco_2	1	6	Дополнительно
Малайзия	P	P	Pco_2	2	12	Обязательно
Пакистан	A	A	A	N/S	N/S	Неизвестно
Филиппины	A	P	DVO	1	24	Дополнительно
Сингапур	P	P	Pco_2	2	N/S	Дополнительно
Тайвань	A	P	Pco_2	1	6	Дополнительно
Таиланд	P	P	DVO	3	6	Дополнительно
Вьетнам	A	A	DVO	N/S	N/S	Дополнительно
Океания						
Австралия	P	P	Pco_2	2	2	Дополнительно
Новая Зеландия	A	P	Pco_2	2	2	Дополнительно

Из Wijdicks EF: Brain death worldwide. Neurology 58:20, 2002
A – отсутствует;
DVO – только отсоединение от аппарата ИВЛ;
N – невролог;
N/S – не указано;
P – присутствует;
Pco_2 – целевое значение PCO_2 определено (50 или 60 мм. рт. ст.);
Закон – правовой стандарт донорства органов.

*Только восемь штатов в США
† Время внутри круглой скобки указывает время наблюдения при состояниях вследствие гипоксии. Время наблюдения может быть сокращено или убрано, если один из подтверждающих смерть мозга тестов положителен
‡Китай возобновил контроль над Гонконгом в 1997

или половое желание, является наименее благородной частью. Она была размещена в желудке, отделенная от сердца диафрагмой, и, как думали, была наказана горечью желчи. Однако мы не можем интерпретировать это слишком буквально, потому что это должна была быть своего рода аналогия для использования обычным гражданином. Платон представлял «смерть» отделением разума от смертного тела, тогда как Сократ в своей «Апологии» признался, что не знает судьбу разума после смерти. «Вегетативное состояние» в сегодняшней нейрофизиологии, согласно Платону, эквивалентно смерти.

В отличие от Платона Аристотель, который известен как отец-основатель генетики, подчеркивал опыт или эмпирическое знание вместо абстрактного мышления. Аристотель постулировал, что все функции головного мозга были размещены в сердце, которое он рассматривал как самый важный орган тела – место интеллекта и происхождения движения и ощущения. Другие органы, окружающие его, как мозг и легкие, существовали просто для охлаждения сердца. Аристотель вскрывал собак, лошадей, кузнечиков, сверчков и других живущих существ, чтобы понять причины, почему, например, собаки не могут родить лошадей. Он думал, что животные «готовят» продукты питания в их пищеварительных путях и что кровь транспортирует питательные вещества к каждому органу от сердца. В современной нейрофизиологии этот транспорт соответствует электрическим сигналам в нервах. Согласно Аристотелю легкие охлаждают сердце, и череп служит охлаждающимся аппаратом для сжижения передатчика, своего рода «пневмы».

В системе Аристотеля носитель, который передает команды от центра контроля к периферическим органам и тканям, примерно эквивалентный электрическим сигналам нервной системы в сегодняшней нейрофизиологии, как предполагалось, был чем-то вроде пара или газа. Эта концепция является основой, из которой происходит идея «пневмы» (дыхание или дух). Бог создал человека (Адама) из пыли земной и вдохнул в его ноздри Дыхание Жизни, и стал человек живой душой. Позже Ева была создана из ребра Адама и с дыханием Бога также стала живой

Табл. 98-2 Диагностические критерии для клинического диагноза смерти мозга

A. Необходимые условия

Смерть мозга – отсутствие клинической функции мозга, когда непосредственная причина известна и очевидно необратима.

1. Доказательство острой катастрофы центральной нервной системы (клиническое или при помощи методов нейровизуализации), которое совместимо с клиническим диагнозом смерти мозга
2. Исключение осложняющих медицинских состояний, которые могут запутывать клиническую оценку (отсутствие тяжелого электролитного, кислотно-щелочного или эндокринного расстройства)
3. Отсутствие лекарственной интоксикации или отравления
4. Внутренняя температура тела ≥ 32°C (90°F)

B. Три кардинальных результата исследования при смерти мозга – кома или ареактивность, отсутствие рефлексов ствола мозга и апноэ.

1. Кома или ареактивность – отсутствие церебральной двигательной реакции на боль во всех конечностях (давление на ногтевое ложе и давление на супраорбитальную область)
2. Отсутствие рефлексов ствола мозга
   a. Зрачки
      1. Отсутствие реакции на яркий свет
      2. Размер: от среднего (4 *мм*) до расширенного (9 *мм*)
   b. Движение глаз
      1. Отсутствие окулоцефалического рефлекса (тестирование только, когда очевидно отсутствие перелома или нестабильности шейного отдела позвоночника)
      2. Отсутствие отклонения глаз на ирригацию в каждое ухо по 50 *мл* холодной воды (следует подождать 1 *мин* после инъекции и по крайней мере 5 *мин* между исследованиями на каждой стороне)
   c. Чувствительность и двигательная реакция на лице
      1. Отсутствие роговичного рефлекса на прикосновение шпателем для горла
      2. Отсутствие нижнечелюстного рефлекса
      3. Отсутствие гримас при глубоком давлении на ногтевое ложе, супраорбитальный гребень или височно-нижнечелюстной сустав
   d. Фарингеальные и трахеальные рефлексы
      1. Отсутствие реакции после стимуляции задней стенки глотки шпателем для языка
      2. Отсутствие кашлевой реакции на бронхиальную аспирацию
3. Тестирование апноэ выполняется следующим образом:
   a. Необходимые условия
      1. Внутренняя температура тела ≥ 36.5°C или 97°F
      2. Систолическое давление ≥ 90 *мм. рт. ст.*
      3. Нормоволемия. Вариант: положительный баланс жидкости за предыдущие 6 *ч*
      4. Нормальное $PaCO_2$. Вариант: $PaCO_2$ ≥ 40 *мм. рт. ст.*
      5. Нормальное PaO_2. Вариант: преоксигенация для получения артериального PaO_2 ≥ 200 *мм. рт. ст.*
   b. Подключите пульсоксиметр и отсоедините аппарат ИВЛ
   c. Подавайте в трахею 100% O_2 со скоростью 6 *л/мин*. Вариант: поместите канюлю на уровне бифуркации трахеи
   d. Внимательно наблюдайте за дыхательными движениями (экскурсии живота или грудной клетки, которые производят адекватные дыхательные объемы)
   e. Измерьте артериальное PaO_2, $PaCO_2$ и pH приблизительно после 8 *мин* и подсоедините аппарат ИВЛ
   f. Если дыхательные движения отсутствуют и артериальное $PaCO_2$ ≥ 60 *мм рт. ст.* (вариант: увеличение $PaCO_2$ на 20 *мм рт. ст.* по сравнению с начальным нормальным $PaCO_2$), то результат апноэтического теста положительный (т.е. он подтверждает диагноз смерти мозга)
   g. Если наблюдаются дыхательные движения, то результат апноэтического теста отрицательный (т.е. он не подтверждает клинический диагноз смерти мозга), тест следует повторить
   h. Подсоедините аппарат ИВЛ, если во время тестирования систолическое давление становится ≤ 90 *мм рт. ст.* или пульсоксиметр указывает на значительное снижение сатурации и присутствуют аритмии сердца; немедленно возьмите артериальную кровь и проанализируйте газовый состав. Если $PaCO_2$ ≥ 60 *мм рт. ст.*, или $PaCO_2$ повышается на ≥ 20 *мм рт. ст.* относительно начального нормального $PaCO_2$, результат апноэтического теста положительный (он подтверждает клинический диагноз смерти мозга); если $PaCO_2$ < 60 *мм рт. ст.*, или увеличение PCO_2 < 20 *мм рт. ст.* относительно начального нормального $PaCO_2$, результат является неопределенным, и может быть рассмотрен дополнительный подтверждающий тест

Из Practice Parameters for Determining Brain Death in Adults: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 45:1012, 1995

душой. Эта история может напомнить первый крик новорожденного, который является первым действием в жизни, вызванным «вдохом» Бога. Это созидающее дыхание или вдох, является предметом картины Боттичелли «Рождение Венеры», в которой Зефир, западный ветер, энергично дует, в то время как его жена Хлорис мягко несет свое теплое дыхание к Венере, которая стоит на раковине. Идея Аристотеля, постулирующая сердце как основное место духа, оказывала глубокое влияние на западную научную мысль в течение длительного периода. Открытие Уильяма Гарвея, описанное в его «Циркуляции Крови» (1628), рассматривается как заключительное научное развитие идей Аристотеля, а Аристотель – мыслитель, наиболее цитированный в книге Гарвея.

Во времена до известной истории мира потеря верхних конечностей означала потерю способности бороться и, следовательно, смерть человека. На протяжении этого доисторического периода могла развиваться концепция «смерти при потере конечности». То же самое верно для понятия «почечная смерть», поскольку в эпоху

до появления гемодиализа/пересадки почки, тяжелая почечная дисфункция вызывала уремию, и смерть была неизбежна, так же как необратимое прекращение иммунных функций могло вызвать «иммунную смерть». Эти примеры показывают, что человеческое понимание смерти не обязательно должно быть однородным или универсальным и не было таковым на протяжении всей истории. Оно изменялось с различными периодами, областями, этикой и этапами продвижения технологического и научного прогресса. Смерть мозга должна обсуждаться отдельно от трансплантации органов, хотя последняя – важная проблема при рассмотрении понятий жизни и смерти.

Все живые организмы получают кислород с дыханием, доставляют кислород к периферическим тканям при помощи циркуляции крови, а затем удаляют метаболиты посредством кровообращения и через дыхание. Дыхание и кровообращение жизненно важны для живого организма. Дыхание – функциональная экспрессия ствола мозга, и прекращение функций ствола мозга приводит к прекращению дыхания. Поскольку ствол мозга поддерживает свою функцию за счет доставки кислорода и питательных веществ, прекращение кровообращения в конечном счете приводит к прекращению дыхания. Функции головного мозга, сердца и легких зависят друг от друга и разделяют основную роль в поддержании жизни. Организм умирает, когда одна из этих поддерживающих жизнь систем органов прекращает функционировать. Традиционная концепция смерти организма подчеркивала прекращение дыхания или кровообращения без рассмотрения роли головного мозга. Это происходило потому, что исследование функции мозга было нелегко выполнить. Когда искусственная вентиляция широко не использовалась, прекращение функций мозга было связано непосредственно с прекращением дыхания, и исследование функций ствола мозга было ненужным.

Концепция смерти мозга

Смерть мозга представляет смерть всего организма, а не просто смерть или некроз головного мозга в живом теле. Организм – это скопление живых клеток, хотя скопление живых клеток не обязательно составляет организм. Организм существует только тогда, когда совокупность клеток находится под контролем модулирующих систем, таких как центральная нервная система (ЦНС), эндокринная система и иммунная система. После прекращения функционирования любой из этих систем смерть неизбежна, если не могут быть приняты искусственные меры. Физиологическое значение смерти мозга и смерти сердца по существу равно, и оба представляют необратимую потерю связи между контролирующим центром и периферическими клетками и тканями, так же как и потерю модуляции скопления клеток. Без этих систем прекращается гармоничное функционирование отдельных клеток как элементов целого организма. Поскольку полное и необратимое устранение иммунной или эндокринной функции не имеет практического значения, понятие эндокринной или иммунной смерти не развилось.

Ранее прекращение дыхания было эквивалентно немедленной смерти организма, но теперь искусственная вентиляция легких может продлить жизнь тела в течение определенного периода. Как полагают, у гипоталамуса и ствола мозга имеются различные функции – эндокринные, автономные и иммунные, так же как и другие, которые неизвестны. В стволе мозга также проходят главные тракты невральной коммуникации между контролирующим центром и периферическими тканями. Все двигательные эфферентные пути от полушарий должны пройти через ствол мозга, также как и все сенсорные афферентные пути, идущие к мозгу, кроме зрения и обоняния. Каждая из этих функций гипоталамуса и ствола мозга может быть точно проверена и обеспечена искусственно. Автономная дыхательная функция нижнего отдела ствола мозга представляет собой границу между жизнью и смертью, и потребность в механических устройствах для обеспечения функции дыхания определена как отражающая смерть человека. Возможно, большинство функций головного мозга, необходимых для жизни, может быть заменено компьютерами и лекарственными препаратами, и функции кровообращения сохранятся в течение многих месяцев или лет. Единственная функция, которая не может быть обеспечена передовыми технологиями, та, что составляет человечность или индивидуальность, которая, возможно, является продуктом конечного мозга.

Традиционная концепция смерти использовала прекращение сердечной и дыхательной функций как свою основу из-за принятия простых и немедицинских представлений – что жизнь начинается с первого вдоха после рождения, что смерть приходит с последним выдохом, и что сердечная деятельность прекращается в течение нескольких минут после последнего выдоха. В отличие от нее современная концепция смерти мозга принимает выводы современной биологии – что ЦНС, включая ствол мозга, является контролирующим центром для живого организма, что прекращение функций ЦНС представляет прекращение гармонии жизни, что без контроля ЦНС живой организм – не более чем скопление живых клеток.

Механизм смерти мозга

Повреждение головного мозга вызывается многими причинами, такими как травматическое или цереброваскулярное поражение и генерализованная гипоксия, все из которых приводят к отеку головного мозга. Основываясь на вовлеченных патологических механизмах, отек мозга классифицируется как вазогенный или цитотоксический.[15] Поскольку редко работает исключительно только один механизм, обозначение «вазогенный» или «цитотоксический» относительно. Вазогенный отек вызывается увеличением цереброваскулярной проницаемости после утечки сывороточных белков в мозговую паренхиму (т.е. после деструкции гематоэнцефалического барьера). Химические медиаторы, такие как гистамин, серотонин, ангиотензин, брадикинин и простагландины, могут разрушить функцию гематоэнцефалического барьера.[16] Цитотоксический отек мозга встречается при гипоксическом и ишемическом состояниях и следует из-за нарушения клеточной осморегуляции, процесс которой зависит, прежде всего, от функционирования энергозависимых ионных насосов. Нарушение осморегуляции увеличивает выход воды в мозговую паренхиму. Несмотря на то, что при чистой форме цитотоксического отека мозга гематоэнцефалический барьер остается в основном интактным, цитотоксический отек нарушает кровоток и вызывает гипоксию и вазогенный отек.

Отек головного мозга может быть сначала фокальным, но затем он распространяется по всему мозгу в про-

гнозируемой последовательности. Поскольку мозг находится в ригидной черепной коробке, его отек сопровождается увеличением внутричерепного давления, которое, если достаточно высокое, превышает артериальное давление. Когда прекращается мозговое кровообращение, наступает асептический некроз мозга. В течение 3-5 дней мозг становится сжиженной массой, данное состояние известно как респираторный мозг.[17] Такое повышенное внутричерепное давление сжимает весь мозг, включая ствол, и следует полный ишемический инсульт.[18]

Нейрофизиологическая основа смерти мозга

Области мозга, вовлеченные в смерть мозга

По определению смерть мозга – полное необратимое прекращение функционирования головного мозга. Однако смерть «целого мозга» не требует необратимого прекращения функционирования каждого нейрона мозга. Скорее, она требует только необратимого прекращения всех клинических функций мозга, а именно определяемых у постели больного при клиническом осмотре.[2] Головной мозг включает все структуры ЦНС, кроме спинного мозга. Общепризнанно, что смерть мозга не включает нижние части спинного мозга (каудальнее от C2), так как их расположение вне черепа спасает от компрессии во время отека мозга. Гистологические исследования спинного мозга человека в случаях смерти головного мозга показали различающиеся патологические результаты, начиная от гистологически интактных тканей до полного разрушения.[17]

Великобритания[13,14,19] и некоторые другие страны[3,4] поддерживали довольно исключительный критерий для смерти мозга, тот, который исключает причастность билатеральной мозговой коры. Это состояние, известное как «смерть ствола мозга», не требует записи электроэнцефалограммы (ЭЭГ) для его диагностики. В Великобритании никакие подтверждающие тесты (включая ЭЭГ) не требуются.[20] Grigg и колл. сообщили, что у 11 из 56 пациентов с клинически умершим стволом мозга (19,6%) была электроэнцефалографическая активность, и 2 пациента (3,6%) даже продемонстрировали электроэнцефалографическую активность, подобную корковому сну на протяжении 168 *ч*, хотя ни один из пациентов не выздоровел.[21] Обоснование для исключения коры головного мозга основано на фактах, что ствол мозга, а не кора, играет главную роль в контролировании жизненно важной деятельности организма, такой как дыхание, кровообращение и другие гомеостатические функции, и что ретикулярная формация формирует основу сознания. Однако некоторые исследователи настоятельно рекомендуют подтверждающие тесты (ЭЭГ, транскраниальная допплерография или вызванные слуховые потенциалы ствола мозга) в поддержку диагноза смерти ствола мозга, особенно когда невозможно выполнить все из тестов на функционирование ствола мозга (например, при наличии травмы верхней части спинного мозга[22] или если не может быть исключен остаточный эффект седативных средств[23]).

Сознание и электроэнцефалограмма

Moruzzi и Magoun[24] продемонстрировали существенную роль ретикулярного ядра ствола мозга в активации коркового ЭЭГ. Segundo и колл.[25] показали, что деструкция ретикулярного ядра ствола мозга приводит к потере сознания у лабораторных животных. Эти наблюдения дали рождение концепции восходящей ретикулярной активирующей системы (ВРАС). Хотя центральное понимание этой концепции, что структуры в стволе мозга регулируют состояние сознания, все еще сохраняется, ВРАС больше не расценивается как монолитная единица и при этом не ограничивается классически определенными ретикулярными ядрами ствола мозга. Поддержание бодрствования или контроль цикла сон-бодрствование не зависят исключительно и неизменно от какой-то единственной области мозга.[26] При смерти мозга, как полагают, у пациента отсутствует сознание, интеллектуальная активность и, следовательно, истинная человечность. Это состояние определяется как глубокая кома и является основой для концепции смерти ствола мозга.

Hockaday и колл.[27] и Schwab и сотр.[28] изучили ЭЭГ 550 коматозных пациентов, проанализировали ЭЭГ после 26 случаев внезапной остановки сердца и 13 случаев остановки дыхания и классифицировали расстройства при ЭЭГ на пять классов согласно конечному результату. Прогноз для пациентов, принадлежащих к I классу, был благоприятным. Определение прогноза для пациентов II и III классов требовало повторной записи ЭЭГ. Когда ЭЭГ показывала положительную динамику на 2 или 3 день записи, прогноз был благоприятен. Когда ЭЭГ имела тенденцию ухудшаться, прогноз был неблагоприятный. В этой системе класс Vb, где вообще нет никакой ЭЭГ-активности, представлял собой ЭЭГ при смерти мозга. Значительные электроэнцефалографические изменения встречаются, когда кровоток падает ниже 18 *мл*/100 *г/мин*, и она становится изоэлектрической, когда кровоток находится в диапазоне от 12 до 15 *мл*/100 *г/мин*.[29] Однако Paolin и партнеры[30] сообщили, что у 7 из 15 пациентов с клиническим диагнозом смерти мозга отмечалась постоянная электрическая активность, хотя измерения мозгового кровотока с использованием ксенона-133 и селективная мозговая ангиография показали прекращение внутричерепного кровообращения.

Дыхание

Основной дыхательный центр, состоящий из инспираторных и экспираторных нейронов, расположен в ретикулярном ядре продолговатого мозга. Различные расстройства дыхания (например, гаспинг, патологическое дыхание с удлиненным вдохом и укороченным выдохом, нерегулярное поверхностное дыхание) наблюдаются у лабораторных животных и людей с повреждениями ствола мозга. При смерти мозга спонтанное дыхание не встречается у больных, даже когда $PaCO_2$ достигает 55-60 *мм рт. ст.* Механическая стимуляция киля трахеи, вызывающая кашлевой рефлекс, может быть полезной в обнаружении остаточного функционирования дыхательных нейронов продолговатого мозга.

Сердечно-сосудистые функции

Центральные нейроны, которые контролируют кровеносную систему, диффузно распределяются в варолие-

вом мосту и ретикулярном ядре продолговатого мозга. Из этих нейронов вазомоторные и ускоряющие ритм сердца нейроны подвергаются контролю отрицательной обратной связи через каротидный и аортальный нервные синусы, которая передается в ядро солитарного тракта. Активация этих клеток вызывает симпатический нервный ответ, тем самым увеличивая частоту сердечных сокращений и артериальное давление. Артериальная гипертензия затем подавляет эти клетки через механизм обратной связи, и кровообращение возвращается к уровню, предшествующему активации.

Во время процесса смерти мозга после черепно-мозговой травмы или внутримозгового кровоизлияния повышается внутричерепное давление, и компрессия ствола мозга приводит к заметной артериальной гипертензии и брадикардии (т.е. феномену Кушинга). В модели смерти мозга на животных был изучен точный механизм сердечно-сосудистых реакций при прогрессировании ишемии ЦНС в результате расширения супратенториальной массы. Когда весь головной мозг был ишемизирован, наблюдалась вагусная активация с последующим уменьшением частоты сердечных сокращений, среднего артериального давления и сердечного выброса. В то время как ишемия прогрессировала рострально, достигая варолиева моста, к вагусной стимуляции добавлялась симпатическая стимуляция, приводя к брадикардии и артериальной гипертензии (феномен Кушинга). Когда весь ствол мозга становился ишемизирован, ишемизировалось и вагусное кардиомоторное ядро, и происходила без всякого сопротивления стимуляция симпатической системы, приводя к тахикардии, артериальной гипертензии и высоким уровням катехоламинов в крови (т.е. вегетативная буря).[31,32] Некоторые авторитетные специалисты думают, что на этой стадии вегетативной бури может встречаться повреждение миокарда, которое может способствовать раннему повреждению некоторых трансплантатов и скрывать или осложнять гистологические проявления отторжения у других.[31] Тем не менее у людей эта стадия тахикардии и артериальной гипертензии может быть короткой, и попытки снизить артериальное давление могут не понадобиться или даже не рекомендованы.[32]

Когда внутричерепное давление повышается, артериальное давление внезапно понижается (Рис. 98-1). Это внезапное понижение – признак тонзиллярного грыжеобразования (т.е. образования грыжи мозжечковых миндалин) через большое затылочное отверстие в шейном отделе спинного мозга, при котором внезапно прерывается выход кардиоускоряющих и вазомоторных нейронов к спинному мозгу. Это один из типичных вариантов начала для смерти мозга. Такие разительные изменения артериального давления не наблюдаются при других типах смерти мозга, которые вызваны гипоксией или которые вовлекают другие сложные факторы. Требуется соответствующая инфузия сбалансированных солевых или коллоидных растворов, а в некоторых случаях переливание крови. Чтобы поддерживать соответствующее артериальное давление, иногда требуются инотропные средства, такие как допамин, адреналин и норадреналин. Вазомоторные и ускоряющие ритм сердца нейроны спинного мозга (расположенные в боковом роге) получают автоматизм в течение нескольких дней после разъединения от супраспинальных структур, и артериальное давление возвращается к нормальному без добавления вазопрессоров.[33] Эта ситуация знакома анестезиологам, потому что у пациентов с тетраплегией фоновое артериальное давление обычно нормальное.

После установления смерти мозга развиваются различные типы автономных рефлексов спинного мозга, такие как повышение артериального давления из-за растяжения мочевого пузыря. Артериальная гипертензия и тахикардия, вызванные хирургической стимуляцией, хорошо известны анестезиологам у пациентов с тетраплегией. Подобный феномен наблюдался у пациентов с умершим мозгом.[34] Вазодилататоры или общую анестезию, или и то и другое, следует использовать во время операции по забору органов.[35] Хотя ускоряющие ритм сердца и вазомоторные нейроны расположены в стволе мозга, изменение артериального давления не используется в качестве показателя функции ствола мозга.

Регуляция температуры тела

Rodbard[36] предположил, что нейрональные механизмы, управляющие контролем температурного гомеостаза, развились в гипоталамусе из нейронов, контролирующих кровообращение, в процессе эволюции от рептилий к млекопитающим. Температура тела регулируется, когда

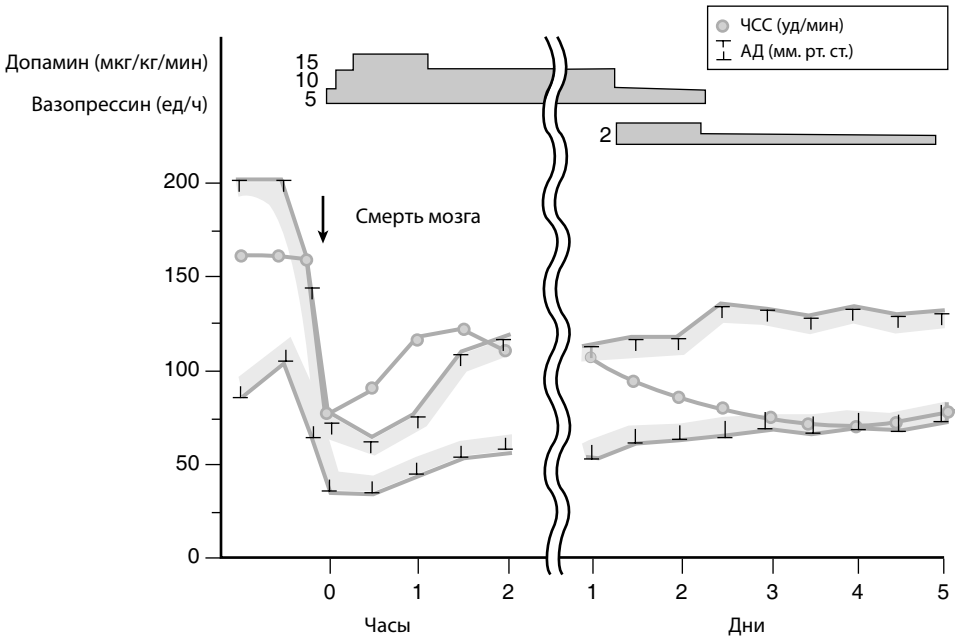


Рис. 98-1 Характерная временная динамика артериального давления и частоты сердечных сокращений до и после смерти мозга. 18-летний пациент мужского пола был участником дорожно-транспортного происшествия. Стабильная гипертензия сопровождалась внезапным и значительным снижением артериального давления. Вводился допамин, чтобы повысить артериальное давление, которое постепенно становилось стабильным. Дозы допамина снижались и в итоге перестали быть необходимыми

изменения температуры крови стимулируют теплочувствительные нейроны в гипоталамусе. Нервные импульсы от холодовых рецепторов кожи также могут активировать теплопродуцирующие нейроны. Самые важные источники тепла – это скелетные мышцы, головной мозг, печень и сердце. Наибольший излучатель тепла – кожа, особенно на руках. Локальная электрическая стимуляция теплопродуцирующего центра вызывает дрожь и сужение кровеносных сосудов кожи, активирующих вазомоторные нервы и снижающих кровоток. Нагревание центра теплоотдачи подавляет активность сосудодвигательных нервов и вследствие этого повышает кровоток в коже.

При смерти мозга нейрональная связь между температурорегулирующим центром и периферическими тканями тела теряется, и пациент становится пойкилотермным. Когда критерии Национального института неврологических заболеваний и инсульта (NINDS) были применены для установления смерти мозга, такие пациенты показали только «тенденцию температур быть субнормальными».[17] В противоположность, когда смерть мозга была установлена, используя критерий прекращения всех функций ствола мозга, «пойкилотермия была обнаружена у всех пациентов позже 24 *ч* после смерти мозга».[37] Даже если встречается инфекция, в случаях смерти мозга лихорадка не должна развиться, потому что теплорегулирующий центр больше не функционирует. После смерти мозга температура тела имеет тенденцию к гипотермии даже при энергичном применении внешнего тепла.

Гипоталамо-гипофизарные эндокринные функции

Никакие критерии, используемые, чтобы установить смерть мозга, не пытаются определить, сохранены ли функции гипоталамуса. Клинические исследования указывают, что функции гипоталамуса и передней доли гипофиза сохранены до определенной степени на определенный период после наступления смерти мозга. Schrader и партнеры[38] сообщили о нормальных уровнях гормонов передней доли гипофиза, таких как тиреотропин, пролактин, соматотропин и лютеинезирующий гормон, период полужизни которых меньше чем 1 *ч*, так же как и о положительных результатах тестов на гормоны гипоталамуса (гонадотропин-рилизинг гормон и тиреотропин-рилизинг гормон) в течение от 2 до 24 *ч* после определения смерти мозга. Sugimoto и колл.[39] подтвердили, что концентрации этих гормонов были нормальными более чем 1 неделю.

Напротив, уровень вазопрессина, гормона продуцируемого в гипоталамусе и хранящегося в задней доле гипофиза, резко снижается после смерти мозга.[39] Однако наличие несахарного диабета варьировало. В одном исследовании у многих пациентов после смерти мозга не было несахарного диабета.[40] Другое исследование обнаружило, что у 24 из 31 пациентов (77%) со смертью мозга имелся клинический несахарный диабет.[41] Когда аргинин-вазопрессин добавляется к инфузии в случаях смерти мозга с несахарным диабетом, сердечная деятельность может поддерживаться на протяжении нескольких месяцев.[42] Сообщалось, что плазматические уровни гормонов щитовидной железы, трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4), были значительно снижены после смерти мозга.[43]

Диафрагма турецкого седла защищает гипофиз от компрессии, вызванной отеком мозга. Кровоснабжение гипофиза по большей части осуществляется по верхней, средней и нижней гипофизарным артериям и капсулярным артериям. Портальная венозная система – другой источник кровоснабжения для передней доли. При смерти мозга кровоснабжение через верхнюю гипофизарную артерию и портальную вену может быть легко заблокировано. Однако может спасти кровоснабжение через кавернозную часть внутренней сонной артерии и ее ветви, такие как нижняя гипофизарная артерия и капсулярная артерия[44]. Морфологические исследования смерти мозга указывают, что повреждение передней доли неполное, но серьезное, в то время как задняя доля относительно сохранена.[39] Тем не менее, так как вазопрессин синтезируется в гипоталамусе и переносится в заднюю долю гипофиза через аксоплазматический ток вдоль длинного аксона, истощение этого гормона может быть больше, чем могло бы ожидаться при незначительном морфологическом повреждении, наблюдаемом в задней доле.

В исследованиях по смерти мозга гормоны гипоталамуса, такие как соматотропин-рилизинг гормон, кортикотропин-рилизинг гормон, тиреотропин-рилизинг гормон и гонадотропин-рилизинг гормон, были найдены от следовых до субнормальных уровней.[39,45] Schrader и колл.[38] сообщили о нормальном ответе соматотропина на гипогликемическую стимуляцию. Arita и колл.[46] также продемонстрировали, что инсулин и аргинин повысили уровни соматотропина у пациентов со смертью мозга. Гипогликемия воздействует на глюкорецепторы в вентромедиальном ядре, стимулируя высвобождение соматотропин-рилизинг гормона и кортикотропин-рилизинг гормона, и стимулирует высвобождение соматотропина или адренокортикотропного гормона, это указывает, что некоторые функции гипоталамуса могут быть сохранены. Однако происхождение гормонов гипоталамуса, высвобождаемых при смерти мозга, не может быть определено. Результаты морфологических исследований гипоталамуса противоречивы. Walker и колл.[17] сообщили, что нейроны с литическими изменениями были смешаны с соответственно нормальными клетками, полученный результат может быть причиной длительной секреции гормонов гипоталамуса. Напротив, Sugimoto и партнеры[39] обнаружили обширный некроз гипоталамуса после 6 дня смерти мозга и постулировали об образовании этих гормонов вне головного мозга, в таких органах, как поджелудочная железа, кишечник или надпочечники. Так как гипоталамус получает кровоснабжение от ветвей верхней гипофизарной и задней соединительной артерий, кровоток в гипоталамусе, по крайней мере, в базальной его части, может быть сохранен при сравнительно умеренных случаях внутричерепной гипертензии.

Для гемодинамической стабилизации доноров органов с умершим мозгом была разработана и рекомендована гормональная терапия. Кардиологическая рабочая группа Конференции в Crystal City, руководимая Объединенной организацией по распределению органов (UNOS), рекомендовала алгоритм ведения донорского сердца, который включал четырехкомпонентную гормональную терапию (Т3, вазопрессин, метилпреднизолон и инсулин) для доноров с фракцией выброса левого желудочка меньше 45% или с нестабильной гемодинамикой,[47] и многофакторные исследования Службы по заготовке и трансплантации органов (OPTN)/UNOS по гормональному лечению доноров со смертью мозга (Т3/Т4, метилпреднизолон и аргинин-вазопрессин) показали значительные увеличе-

ния частоты трансплантации органов и первогодичную выживаемость трансплантированных почек и сердец.[48]

Иммунная система

ЦНС оказывает значительное влияние на деятельность иммунной системы. Даже если иммунная система интактна, ее реакция на стимуляцию значительно изменяется после полной и необратимой потери функций ЦНС. У пациентов с умершим мозгом наблюдаются повышенные уровни воспалительных медиаторов, таких как цитокины (IL-1ß, IL-6, TNF-α)[49,50], и молекул адгезии (E-селектин, ICAM-1, VCAM-1)[51,52] в крови и в органах, и считается, что эти цитокины ответственны за некоторые эндокринные расстройства и нарушения образования реагентов острой фазы, обнаруживаемые у этих пациентов, и за низкую частоту положительных исходов после пересадки органов.

Рефлексы ствола мозга

Чтобы диагностировать смерть мозга, используются различные рефлексы ствола мозга, такие как зрачковый, окулоцефалический, окуловестибулярный и кашлевой. Сохранение кашлевого рефлекса указывает на сохранение дыхательного центра ствола мозга. Нет необходимости присутствия всех рефлексов ствола мозга (кроме тех, которые связаны с дыхательными центрами), чтобы определить организм живым, но они проверяются, чтобы подтвердить сохранение функций ствола мозга.

Критерии и тесты для определения смерти мозга

Определение смерти мозга подтверждает необратимое прекращение всех функций всего мозга, включая ствол мозга.[11] Необратимость означает, что никакое лечение, как можно обоснованно ожидать, не изменит состояния. Нарушение, являющееся причиной, может считаться структурным, и оно не является результатом функциональных и потенциально обратимых причин, таких как интоксикация лекарственными средствами, гипотермия или метаболическое или эндокринное расстройство. Течение времени также представляет собой существенный компонент в определении, что повреждение непоправимо. Хотя тестирование всех функций мозга концептуально невозможно, практически прекращение всех функций головного мозга определяется потерей сознания, потерей реакций ствола мозга, апноэ и подтверждающими тестами, включая отсутствие электроэнцефалографической активности.

Потеря сознания и ареактивность

Пациент должен быть в коме и оцениваться в 3 балла по шкале комы Глазго. Двигательные ответы конечностей или мимических мышц на болезненное супраорбитальное давление должны отсутствовать. Двигательные ответы (т.н. симптом Лазаря) могут встречаться спонтанно при апноэтическом тестировании[53] и рассматриваются как имеющие спинальное происхождение. Этот симптом часто наблюдается во время гипоксических или гипотензивных эпизодов. Наблюдаются другие спонтанные движения, имеющие спинальное происхождение.

Зрачки

Форма зрачков может быть круглой, овальной или неправильной. Размер зрачков может варьировать от 4 до 9 *мм*, но в большинстве случаев он равен 4-6 *мм*.[11,54] Симпатические шейные проводящие пути могут быть интактны в состоянии смерти мозга, соединиться с радиально расположенными волокнами мышцы-дилататора и расширить зрачок.

Реакции ствола мозга

Тесты, определяющие реакции ствола мозга, варьируют в различных странах. Критерии Американской академии неврологии[11] включают зрачковый рефлекс, окулоцефалический рефлекс, калорический (окуловестибулярный) тест, роговичный рефлекс, челюстной рефлекс, фарингеальный рефлекс и кашлевой рефлекс.

Апноэтический тест

Тестирование апноэ обязательно для определения смерти мозга и рассматривается как самое важное тестирование, но о нем были споры. Его безопасность является основным вопросом. Во время апноэтического теста могут встречаться значительная гипотензия или тяжелые аритмии сердца,[54] или и то и другое, пневмоторакс[55], а внутричерепное давление может существенно повыситься. Апноэтический тест должен быть выполнен как последний тест после того, как все другие тесты соответствуют критериям смерти мозга. Goudreau и колл.[56] сообщили, что во время апноэтического теста такие осложнения, как заметное снижение артериального давления или желудочковая аритмия, развились у 27 (39%) из 70 пациентов с предшествующими неблагоприятными факторами, но только у 11 (15%) из 74 пациентов без них. Они указали, что несоответствующая преоксигенация и кислотно-щелочные или электролитные расстройства были главными неблагоприятными предшествующими факторами. Американская академия неврологии рекомендует преоксигенацию 100% кислородом в течение 10 *мин* перед тестированием апноэ, если PaO_2 равно 200 *мм рт. ст.* или ниже, и доставку 100% O_2, 6 *л/мин* в трахею или введение 100% O_2 через катетер, расположенный на уровне киля трахеи во время тестирования апноэ (см. Табл. 98-2).[11,54]

Другая проблема – подходящий уровень $PaCO_2$, который должен быть достигнут. После того, как оборудование для анализа газов крови стало широко распространено, была подтверждена важность значения $PaCO_2$, а не времени наблюдения за апноэ. Повышение $PaCO_2$ снижает pH цереброспинальной жидкости, которая стимулирует мозговой дыхательный химический центр. Нормальная дыхательная реакция у собак на повышение $PaCO_2$ возрастает линейно до 80 *мм рт. ст.*, а затем наклон становится менее крутым и достигает максимума приблизительно на 150 *мм рт. ст.*[57] Повреждение в мозговом дыхательном центре может оказать влияние на уровень $PaCO_2$ при развитии спонтанного дыхания. Уровень $PaCO_2$, при котором восстанавливается спонтанное дыхание,

также изменяется значением PaO_2. Wijdicks[4] сообщил, что хотя большинство всех мировых рекомендаций по смерти мозга требовали апноэтического теста (71 из 80 стран), только 41 из 71 рекомендаций определили точное целевое значение $PaCO_2$ (см. Табл. 98-1), и он пришел к заключению, что, если была принята предпосылка документации апноэ, используя гиперкапнию для максимальной стимуляции дыхательных центров, можно сделать вывод, что в половине стран апноэтический тест не проводился соответствующим образом. Точный уровень $PaCO_2$, который должен быть достигнут, до сих пор неизвестен, но критерии Американской академии неврологии определяют различные предпосылки и процедуру тестирования апноэ и принимают уровень $PaCO_2$ выше или равным 60 *мм рт. ст.* (см. Табл. 98-2)[11,54], а критерии Великобритании требуют значение $PaCO_2$ равное 6,65 *кПа* (50 *мм рт. ст.*).[20]

Предпосылки для диагностирования смерти мозга

Несколько расстройств имитируют смерть мозга и могут привести к ошибочному диагнозу. Отсутствие этих состояний должно быть подтверждено, и следующие факторы рассматриваются прежде, чем применяются критерии для смерти мозга.

Глубокая кома

Пациент должен находиться в глубокой коме, и причина комы должна быть установлена. Органическое повреждение головного мозга должно быть подтверждено как необходимое условие для диагностирования смерти мозга. Лекарственная интоксикация, тяжелые электролитные, кислотно-щелочные или эндокринные расстройства, гипотермия и другие, в целом излечимые нарушения должны быть исключены.

Температура тела

После прекращения функций ствола мозга и гипоталамуса и после полного разъединения спинного мозга от супраспинальных мозговых структур пациент становится пойкилотермным, и температура тела имеет тенденцию к гипотермии, даже при энергичном согревании. Поскольку гипотермия подавляет функцию ЦНС и приводит к ошибочному диагнозу смерти мозга, температура тела должна быть в пределах нормальных величин (т.е. гипотермия должна быть корректирована), до того как будут применены критерии для смерти мозга.

Отсутствие сердечно-сосудистого шока

Когда внутричерепное давление повышается, развивается системная артериальная гипертензия как результат феномена Кушинга. За этим следует внезапное снижение артериального давления из-за резкого прерывания вазомоторных эфферентных путей от ствола мозга и гипоталамуса к спинному мозгу. Гипотензия обычно разрешается спонтанно в течение нескольких дней с помощью восстановления спонтанной активности вазомоторных нейронов спинного мозга. Гипотензия может привести к нарушению церебральной перфузии, приводящей к потере электроэнцефалографической активности, тем самым вызывая ошибочный диагноз. Таким образом, следует рассматривать введение вазопрессоров для достижения относительной нормотензии; вазопрессорная терапия иногда восстанавливает электроэнцефалографическую активность при определении смерти мозга.

Клинический диагноз смерти мозга

Рекомендации и клинический диагноз для определения смерти мозга отличаются в разных странах[3,4] и среди учреждений Соединенных Штатов и Канады. Однако принцип кажется схожим,[1,3,4,11] и клиническая диагностика смерти мозга должна выполняться в 3 шага:

1. Установление причины болезни
2. Исключение определенных потенциально обратимых синдромов, которые могут продуцировать симптомы, схожие со смертью мозга
3. Демонстрирование клинических признаков смерти мозга: кома, арефлексия ствола мозга и апноэ.

Подтверждающие тесты в определении смерти мозга не всегда обязательны, но они желательны, особенно когда клиническая картина запутана. В общем, чтобы установить диагноз смерти мозга, требуются 2 осмотра, разделенных между собой по крайней мере 6 *ч*. Большая часть кодексов устанавливает, что клинический диагноз должен быть подтвержден двумя или тремя врачами, которые не связаны с отделением трансплантации, и по крайней мере один из врачей должен быть специалистом в неврологии, нейрохирургии или анестезиологии.

Специальные вопросы

Церебральная смерть: персистирующее вегетативное состояние

Церебральная смерть, так называемое персистирующее вегетативное состояние, относится к прекращению функций коры головного мозга. Сохранены функции ствола мозга, управляющие дыхательными центрами, автономной нервной системой, эндокринной системой и иммунной системой, которые жизненно важны для того, чтобы поддерживать жизнь. Хотя корковая ЭЭГ находится на изолинии, она обычно «загрязняется» электромиографической активностью лба – признак сохранения функции лицевого нерва в стволе мозга. Персистирующее вегетативное состояние представляет необратимую потерю сознания, но не необратимое лишение жизни или механизма жизни; пациенты в этом состоянии могут оставаться в живых в течение многих месяцев или лет. Термин *церебральная смерть* иногда используется по ошибке для обозначения смерти мозга, которая включает ствол мозга.

Церебральная смерть не была традиционно принята как эквивалент смерти.[58] Однако некоторые выступают в защиту того, что церебральная смерть должна быть принята как смерть личности, потому что важнейшими элементами жизни являются организованное познание и «индивидуальность» как уникальные особенности человеческой жизни, которые происходят из головного мозга.[59] Проблемы с этим понятием состоят в том, что постоянство мозговой дисфункции при большинстве клинических обстоятельств не может быть легко предсказано и угрожает развитием тяжелых сенильных расстройств и проявлениями умственной отсталости, при которых могут серьезно повреждаться высшие нервные функции.[59,60] Из 40 пациентов, отнесенных к персистирующему вегетативному состоянию, у 17 (43%), как полагали, был поставлен неверный диагноз; они знали об окружающей обстановке и были способны общаться.[61]

Нехватка младенческих органов, доступных для трансплантации, во всем мире вызвала растущее признание потенциального использования как доноров анэнцефалов, тех, кто рождается без переднего мозга и большого мозга, но с рудиментарным функциональным стволом мозга.[62,63] Естественный ход событий состоит в том, что одна половина плодов умирает внутриутробно, а приблизительно 95% живорожденных анэнцефалов обычно умирают в течение 7 дней.[63] В 1995 г. Совет по этике и судебным делам Американской медицинской ассоциации поддержал использование живых младенцев-анэнцефалов как доноров органов,[62] хотя такая позиция противоречит юридическому и этическому применению «правила мертвого донора». Он утверждал, что анэнцефалы-новорожденные определенно отличаются от людей, которые находятся в персистирующем вегетативном состоянии, младенцев с тяжелым неврологическим повреждением и пожилых людей с тяжелой деменцией, потому что анэнцефалы никогда не были в сознании и не имеют никакой возможности когда-то быть в сознании. Однако в 1996 г. приостановил свое мнение из-за беспокойства по поводу некоторых диагнозов анэнцефалии и понимания сознания у этих новорожденных.[64] В 1961 г. была впервые выполнена пересадка почки от анэнцефала-новорожденного как донора,[65] за которой последовали некоторые попытки пересадки сердца.[66] Однако страны Запада, за исключением Германии, полагают, что младенец-анэнцефал юридически жив, пока функционирует ствол мозга.[67]

Рефлексы спинного мозга и хирургия

Структуры ЦНС, важные для определения смерти мозга, не включают спинной мозг. Гистологические исследования показали, что спинной мозг является наиболее хорошо сохранившейся частью ЦНС в случаях смерти мозга, и результаты варьировали от абсолютно нормальной гистологии до отека, потери нейронов, нейролиза и редко инфаркта.[17]

У пациентов с умершим мозгом обнаруживаются спонтанные и рефлекторные движения. Спонтанные движения тела могут наблюдаться во время проведения апноэтического теста, когда тело готовится к транспортировке, во время разреза кожи для извлечения органов или синхронно с дыханием, осуществляемым механической вентиляцией.[1] В 5 из 60 случаев смерти мозга после окончательного выключения аппарата ИВЛ или на протяжении апноэтических тестов Ropper[53] сообщил о странных, на вид целенаправленных движениях верхних конечностей, названных симптомом Лазаря, при которых руки, лежащие по бокам больных, быстро сгибались к грудной клетке, плечи сводились, и у некоторых пациентов кисти рук перекрещивались или приводились чуть ниже подбородка. Saposnik и колл.[68] сообщили, что 15 (39%) из 38 пациентов, которые соответствовали критериям смерти мозга, осуществляли спонтанные или рефлекторные движения; наиболее распространенным движением были подергивания пальцев, а также отмечались волнообразное сгибание ног, тройная сгибательная реакция, симптом Лазаря, рефлекс пронации-разгибания и лицевая миокимия. Медицинский персонал должен помнить, что пациент может двигаться в ответ на стимуляцию и что требуется полная миоплегия для хирургических процедур при наличии смерти мозга.

Обсуждения относительно детей

Детский мозг – это развивающийся орган, и считается, что анатомическое развитие нервной системы продолжается до двухлетнего возраста или после первой декады жизни. На протяжении этого времени отмечаются также изменяющиеся паттерны уязвимости на повреждение и различные реакции на само повреждение.[69] Кроме того, наличие открытых родничков и открытых швов у детей младшего возраста делает череп растяжимой полостью. Внутричерепное давление может не превысить среднее артериальное давление, и мозговой кровоток продолжается. Общепринято, что детский мозг более устойчив к повреждениям, приводящим к смерти, хотя эта проблема спорна и испытывает недостаток в убедительной клинической документации.[70]

Необходимость упрощения принятия решения о конце жизни и заборе органов у младенцев и детей увеличилась. В 1987 г. Целевая группа для определения смерти мозга у детей поддержала «Закон об определении смерти» и предложила «Рекомендации для определения смерти мозга у детей» (Табл. 98-3).[70] Отличиями от критериев для взрослых являются три отдельных, более продолжительных периода наблюдения, зависящих от детского возраста, и необходимость в двух подтверждающих ЭЭГ или одном ЭЭГ с подтверждающей радионуклидной ангиографией. Общесогласовано, что кроме очень недоношенных, преждевременно родившихся новорожденных, эти критерии смерти мозга могут применяться к доношенным новорожденным, младенцам старше 7 дней, детям и взрослым,[71] если период наблюдения продлен для маленьких детей. Однако было несколько сообщений, приводящих доводы против этой идеи. Например, некоторые исследователи рекомендовали для апноэтического теста у младенцев и детей необходимость достижения $PaCO_2$ выше 12,0 *кПа*, потому что порог углекислого газа, необходимый для определения апноэ, у детей иногда выше, чем у взрослых.[69,72]

Ashwal и Serna-Fonseca[73] подчеркнули, что смерть мозга могла быть диагностирована у новорожденных (даже младше 7 дней), если период наблюдения для подтверждения диагноза продлевался до 48 *ч*; но если ЭЭГ была изоэлектрической или исследование церебрального кровотока показывало его отсутствие, то период наблюдения мог быть сокращен до 24 *ч*. Они также предположили, что тот же самый период времени будет применим к недоношенным младенцам. Вместе с тем Специальная целевая группа исключила младенцев младше 7 дней из своих рекомендаций.[70] Имеются некоторые опасения по поводу диагноза смерти мозга у новорожденных.[74]

1. Если повреждение случилось внутриутробно, то продолжительность поражения и тяжесть могут

Табл. 98-3 Рекомендации по определению смерти мозга у детей

A. Анамнез заболевания: Определение непосредственной причины комы, чтобы гарантировать отсутствие излечимых или обратимых состояний
B. Критерии физикального обследования:
1. Кома и апноэ
2. Отсутствие функции ствола мозга
a. Срединное положение или полностью расширенные зрачки
b. Отсутствие спонтанных движений глаз
c. Отсутствие движений бульбарной мускулатуры и роговичного, рвотного, кашлевого, поискового и сосательного рефлексов
d. Отсутствие дыхательных движений при стандартизированном тестировании апноэ
3. Пациент не должен быть в состоянии гипотермии или гипотонии, соответствующих возрасту.
4. Слабый тонус и отсутствие спонтанных или вызванных движений, за исключением действий спинного мозга.
5. Результаты обследования должны оставаться соответствующими смерти мозга на протяжении всего наблюдения и периода тестирования.
C. Период наблюдения согласно возрасту: рекомендуемый период наблюдения зависит от возраста пациента и используемого лабораторного теста.
1. Семь дней – 2 месяца: два обследования и электроэнцефалограммы (ЭЭГ), разделенные по крайней мере 48 ч.
2. Два месяца – 1 год: два обследования и ЭЭГ, разделенные по крайней мере 24 ч.
3. Старше 1 года: Период наблюдения по крайней мере 12 ч или, если сложно определить объем и обратимость повреждения головного мозга, более длительный – не менее 24 ч. Период наблюдения может быть сокращен при наличии электромозговой тишины на ЭЭГ или отсутствии мозгового кровообращения.
D. Инструментальные исследования:
1. ЭЭГ
ЭЭГ, если она выполняется, для документации электромозговой тишины следует проводить на протяжении 30-минутного периода, используя стандартизированные методы для определения смерти мозга.
2. Ангиография
Мозговая смерть подтверждается церебральной радионуклидной ангиограммой, демонстрирующей отсутствие визуализации мозгового кровообращения.
3. Исследуемые методы:
Ксеноновая КТ, цифровая субтракционная ангиография, визуализация мозговых артериальных пульсаций при помощи нейросонографии в режиме реального времени, допплеровское определение скорости мозгового кровотока и вызванные потенциалы

Из Task Force for the Determination of Brain Death in Children: Guidelines for the determination of brain death in children. Neurology 37:1077, 1987; and Ashwal S: Brain death in early infancy. J Heart Lung Transplant 12(pt 2):S176, 1993

быть трудны для установления.

2. Не определено нормальное системное артериальное давление у новорожденного.
3. ЭЭГ и транскраниальная допплеровская (ТКДГ) ультрасонография могут быть достоверными не на 100%.
4. Клинические обследования не могут быть достоверными из-за незрелости.

Сообщалось, что недоношенный младенец, у которого случилось внутрижелудочковое кровоизлияние на 2 день жизни, демонстрировал отсутствие рефлексов ствола мозга, апноэ и атоничность, но никогда клинически не был с умершим головным мозгом[75], и что 15 из 20 новорожденных, у которых было изоэлектрическое ЭЭГ, сохраняли частичную клиническую функцию головного мозга.[76] С тех пор, как были выпущены эти рекомендации, сообщалось о широких вариациях в практической деятельности или о нарушениях этих рекомендаций.[77,78] Mejia и колл.[77] исследовали вариабельность в практике определения смерти мозга и изъятия органов в педиатрических отделениях интенсивной терапии. Хотя тестирование апноэ считали самым важным критерием для смерти мозга даже у детей, оно не выполнялось у 23 (25%) из 93 пациентов с умершим мозгом, и методы тестирования апноэ были не совместимы с «Рекомендациями по определению смерти мозга у детей» для 20 пациентов (22%). У четырех из 30 пациентов младше 1 года не было подтверждающего теста. Они пришли к выводу, что разнообразие в практике определения смерти мозга может отражать различия в документации, отсутствие знания рекомендаций или несогласие с руководящими принципами.

Теория о головном мозге как центральном интеграторе

Понятие, что смерть мозга эквивалентна смерти человека, главным образом основано на теории «мозг как центральный интегратор организма». При смерти мозга тело больше не интегрированный организм, а просто и быстро распадающийся набор органов, которые навсегда потеряли способность работы как скоординированное целое.[79] Раньше считали, что у больных со смертью мозга неизбежно возникает остановка сердца в течение короткого периода времени (обычно в течение 1 или 2 недель), независимо от интенсивности жизнеобеспечения.

Однако было признано, что не все пациенты с умершим мозгом неизбежно ухудшаются до сердечно-сосудистого шока за короткое время, и некоторые из них показывают достаточный уровень целостности организма на протяжении недель или месяцев (больше 14 лет в одном случае), если им предоставляется адекватное жизнеобеспечение. Кроме того, пациенты с умершим мозгом могут усваивать питательные вещества, удалять продукты метаболизма, бороться с инфекцией, излечивать раны, вынашивать беременность и т.д. без контроля мозга. Zapperetti и колл. утверждают, что теория «центрального интегратора» основывается больше на том, что, мы думаем, согласно определению, должно произойти с пациентами с умершим мозгом, чем на том, что может наблюдаться клинически.[80]

Вариабельность в политике и практике при определении смерти мозга

Хотя понятие смерти мозга как определяющее смерть человека широко принято, существует значительная вариабельность в политике и практике при определении смерти

мозга среди стран и даже в пределах страны, т.е. среди штатов и больниц. Wijdicks[4] сообщил, что из 80 исследованных государств, юридические стандарты по трансплантации органов присутствовали в 55 странах (69%), а практические рекомендации по смерти мозга для взрослых были в 70 странах (88%). Все рекомендации определенно указывали исключение вмешивающихся факторов, необратимую кому, отсутствие двигательной реакции и отсутствие рефлексов ствола мозга, но были значительные различия в методе тестирования апноэ, в сроке наблюдения, в количестве и требуемой компетенции обследующих врачей и в необходимости подтверждающих тестов (см. Табл. 98-1). Кроме того, поскольку в Соединенных Штатах и Канаде деятельность по смерти мозга в основном определена отдельными больницами, были найдены значительные различия среди политики больниц и рекомендаций по смерти мозга. Wijdicks и другие исследователи подчеркивали необходимость стандартизировать практику неврологического определения смерти мозга.[4,81,82] Также сообщалось о широком разнообразии практики в педиатрии[77,78] и в определении критериев смерти ствола мозга в Великобритании,[23] несмотря на существование четких рекомендаций для выполнения теста.

Подтверждающие тесты для смерти мозга

Тесты, которые подтверждают потерю биоэлектрической активности мозга или прекращение церебрального кровообращения, не всегда обязательны для взрослых, но строго рекомендуются для детей, особенно младше 1 года (Табл. 98-4).[1,3,4,70] В некоторых странах Европы, Центральной Америки, Южной Америки и Азии подтверждающие тесты требуются по закону (см. Табл. 98-1).[1,3,4] В Соединенных Штатах выбор тестов остается на усмотрение врача. Young и партнеры[83] предложили критерии для идеальных подтверждающих вспомогательных тестов:

1. Не должно быть никаких «ложноположительных» случаев; т.е. когда тест подтверждает «смерть мозга», не должно быть выздоровевших или с потенциалом на выздоровление
2. Тест должен быть независимо достаточным, чтобы установить имеется или отсутствует смерть мозга
3. Тест должен быть невосприимчив к «факторам погрешности», таким как эффекты лекарственных препаратов или метаболические расстройства
4. Тест должен быть стандартизирован в технологии, методе и классификации результатов
5. Тест должен быть доступным, безопасным и легко применимым. Тестирование не должно быть ограничено только несколькими исследовательскими центрами; в идеале он может быть применен в любом отделении интенсивной терапии, и метод должен быть надежным и осваиваемым без труда.

Во всех случаях подтверждающие тесты должны использоваться вместе с соответствующей клинической оценкой.

Электроэнцефалографическая запись

ЭЭГ является наиболее широко доступным нейрофизиологическим тестом и используется во многих странах и учреждениях в качестве подтверждающего теста смерти мозга (смерть «всего головного мозга»).[1-4] Потеря биоэлектрической активности головного мозга, как показано на ЭЭГ (т.е. изоэлектрическая ЭЭГ), является надежным подтверждающим тестом при смерти мозга. Однако должны быть рассмотрены некоторые проблемы. Изоэлектрическая ЭЭГ может быть обнаружена после лекарственной интоксикации (ложноположительная), например, при отравлении барбитуратами,[84] и, наоборот, остаточная электрическая активность может сохраниться после смерти ствола мозга или даже у некоторых пациентов, которые соответствовали клиническим критериям смерти мозга (ложноотрицательная).[21,85]

Отсутствие ЭЭГ активности, или ЭЭГ тишина, определяется как отсутствие электроэнцефалографической активности выше 2 *мкВ/мм*, когда запись производится накожными электродами, расположенными на расстоянии 10 *см* или более и с межэлектродными сопротивлениями меньше 10000 *Ом*, но больше 100 *Ом*. Десять

Табл. 98-4 Подтверждающие тесты для определения смерти мозга

Церебральная ангиграфия
- Контрастное вещество должно быть введено под высоким давлением в переднюю и заднюю систему кровообращения головного мозга
- Не должно определяться никакого внутримозгового заполнения на уровне входа в череп сонной или позвоночной артерии
- Кровообращение наружной сонной артерии должно быть проходимым
- Заполнение верхнего сагиттального синуса может быть замедленным

Электроэнцефалография
- Должно использоваться минимум восемь пар накожных электродов.
- Межэлектродные сопротивления должны составлять меньше 10000 *Ом*, но больше 100 *Ом*
- Должна быть проверена работоспособность всей записывающей системы
- Расстояния между электродами должны быть по крайней мере 10 *см*
- Чувствительность должна быть увеличена по крайней мере до 2 *мкВ/мм* на 30 *мин* записи с проведением соответствующих калибровок
- Настройка высокочастотного фильтра не должна быть установлена ниже 30 *Гц*, и настройка низкочастотного не должна быть выше 1 *Гц*
- Электроэнцефалография должна демонстрировать отсутствие реакций на интенсивные соматосенсорные или аудиовизуальные стимулы

Транскраниальная допплеровская ультрасонография
- Должна быть билатеральная локация. Датчик должен быть помещен на височную кость выше скуловой дуги или на вертебробазилярные артерии через субокципитальное транскраниальное окно
- Нарушения должны включать отсутствие диастолического или реверберирующего потока и регистрацию маленьких систолических пиков в ранней систоле. Обнаружение полного отсутствия кровотока может быть недостоверно из-за недостаточных транстемпоральных окон для локации

Церебральная сцинтиграфия (^{99m}Tc-гексаметазим)
- Изотоп должен быть введен в течение 30 *мин* после его приготовления
- Статическое изображение 500000 отсчетов должно быть получено в нескольких промежутках времени: сразу же, позже через 30-60 *мин* и через 2 *ч*
- Правильная внутривенная инъекция может быть подтверждена с помощью дополнительных изображений печени, демонстрирующих захват (необязательно)

Из Wijdicks EF: The diagnosis of brain death. N Engl J Med 344:1215, 2001

рекомендаций для записи электроэнцефалограммы[86] следующие:

1. Должно использоваться минимум восемь пар накожных электродов
2. Межэлектродные сопротивления должны составлять менее 10000 *Ом*, но более 100 *Ом*
3. Должна быть проверена работоспособность всей записывающей системы
4. Расстояния между электродами должны быть не менее 10 *см*
5. Чувствительность должна быть увеличена с 7 *мкВ/мм* по крайней мере до 2 *мкВ/мм* как минимум на 30 *мин* записи с включением соответствующих калибровок

Настройки фильтра должны быть подходящими для исследования ЭЭГ тишины

6. При необходимости должны быть использованы дополнительные методы мониторинга
7. Не должно быть никаких электроэнцефалографических реакций на интенсивные соматосенсорные, слуховые или визуальные стимулы
8. Записи должны быть сделаны только квалифицированным специалистом
9. Если имеется сомнение по поводу ЭЭГ тишины, то должна быть выполнена повторная ЭЭГ.

Вызванные потенциалы

Коротколатентные слуховые вызванные потенциалы ствола мозга (КСВП) и соматосенсорные вызванные потенциалы срединного нерва (ССВП) используются для диагноза смерти мозга. В отличие от сигналов ЭЭГ на ранние компоненты КСВП и ССВП минимально воздействуют седативные препараты и анестетики. Однако лекарства и метаболические расстройства оказывают влияние на средние и поздние компоненты КСВП и ССВП.[83] КСВП – сигналы, генерируемые в слуховых нервах и стволе мозга после акустического стимула. КСВП состоят из 5 идентифицируемых волн, генерируемых из определенных структур ствола мозга вдоль слуховых проводящих путей. Волна I представляет потенциал действия восьмого нерва; волна II – восьмой нерв и улитковые ядра; волна III – нижний мост, включающий верхнюю оливу; и волны IV и V – верхний мост и средний мозг, вверх по нижнее двухолмие.[87] Расстройства ствола мозга могут быть обнаружены при помощи КСВП. Отсутствие волн с III по V или со II по V, или невоспроизводимые КСВП с обеих сторон расцениваются как смерть мозга,[85] хотя волна I иногда остается. Существовавшая ранее глухота или тяжелое повреждение периферической слуховой системы могут привести к ложноположительному результату.

После электростимуляции периферического нерва волны ССВП генерируются из нервных структур вдоль афферентных соматосенсорных проводящих путей: плечевого сплетения, верхнего шейного отдела спинного мозга, дорсальныого ядра столба, вентрозадних ядер таламуса и сенсорной коры.[87] «Практические Параметры для Определения Смерти Мозга у Взрослых», опубликованные в «Neurology», рекомендовали билатеральное отсутствие реакций N20-P22 при стимуляции срединного нерва как подтверждающий лабораторный тест.[11] Fасco и колл.[88] сообщили, что отсутствие компонентов далее N13, который представляет постсинаптическую активность в центральном сером веществе шейного отдела спинного мозга, или N13/P13 диссоциация, были надежными для подтверждения смерти мозга. Эти исследователи также рекомендовали совместное использование КСВП и ССВП для определения смерти мозга. Sonoo рассматривал потерю потенциала N18, который предположительно генерируется в клиновидном ядре продолговатого мозга, как надежный признак для диагноза смерти мозга.[89]

Определение перфузии головного мозга и измерение мозгового кровотока

Возможные механизмы смерти мозга включают прекращение кровообращения вследствие отека головного мозга. Обнаружение отсутствия внутричерепного кровообращения указывает на необратимое повреждение мозга. Принимая эту концепцию, скандинавские страны заняли позицию, согласно которой тотальный ишемический инсульт представляет смерть мозга.[3] Чтобы продемонстрировать перфузию головного мозга или измерить мозговой кровоток, используются следующие методы.

Ангиография

Контрастная катетерная ангиография

Четырехсосудистая церебральная ангиография – традиционная методика «золотого стандарта» среди вспомогательных тестов смерти мозга. Этот метод главным образом анатомическая, а не физиологическая демонстрация перфузии, хотя могут быть сделаны неколичественные выводы о скорости перфузии. Самое главное преимущество катетерной ангиографии для определения смерти мозга состоит в том, что на нее не влияют ни седатирующие препараты, ни гипотермия. Этот метод был широко рекомендован для подтверждения смерти мозга.[30,85,90] *Практические параметры для определения смерти мозга у взрослых* рекомендовали традиционную ангиографию как подтверждающий тест, и были выделены следующие критерии[11]: не должно быть никакого внутримозгового заполнения на уровне отхождения внутренней сонной артерии или Виллизиева круга; кровообращение наружной сонной артерии сохранено; и заполнение верхнего продольного синуса может задерживаться. Недостатки этого метода состоят в том, что пациенты должны быть транспортированы в отделение рентгенологии, и это – инвазивное обследование, которое нуждается в опытном нейрорентгенологе и может вызвать тяжелые осложнения, такие как сосудистый спазм, субинтимальное введение, расслоение артерии и тромбоэмболию, приводя к ложному изображению отсутствия кровотока и мозговой ишемии. Внутриартериальная (дуга аорты) или внутривенная (полая вена) цифровая субтракционная ангиография, как было показано, является такой же эффективной, как стандартная четырехсосудистая ангиография, менее инвазивной и легче выполнимой.[91]

Радионуклидная ангиография

Подтверждение смерти мозга при помощи стандартной динамической радионуклидной ангиографии с внутрисосудистыми контрастными агентами используется в течение долгого времени.[92] Такие исследования менее инвазивны, чем другие, и могут быть выполнены у кровати больного, используя мобильную сцинтилляционную гамма-камеру, но они не могут дать хорошее изображение задней черепной ямки. Радиолиганды, такие

как гексаметилпропиленамин-оксим (ГМПАО), меченный технецием-99m (^{99m}Tc), которые проникают через гематоэнцефалический барьер, захватываются и удерживаются жизнеспособными клетками в течение нескольких часов, рекомендуются для подтверждения смерти мозга.[93] Отсутствие поглощения изотопа в мозговую паренхиму (т.е. феномен «полого черепа») характерен для смерти мозга.[11] Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с 99mTc-ГМПАО (SPECT) предоставляет намного более точную региональную информацию, и была доказана ее эффективность при диагнозе смерти мозга как у детей, так и у взрослых.[94,95] Отсутствие сигнала из внутричерепной части и нормальное поглощение в других частях головы приводят к симптомам «пустой лампочки» и «горячего носа».[94,95] Munari и колл. подтвердили надежность SPECT в диагнозе смерти мозга и рекомендовали ее как хорошего кандидата на стандартную диагностическую методику.[96]

Компьютерная томография

Компьютерная томографическая (КТ) ангиография полезна как неинвазивный тест для подтверждения смерти мозга.[97] После внутривенной инъекции контрастных веществ может быть получен анализ «время-плотность» определенной области с помощью КТ-сканера, оснащенного специальной программой, которая может оценить кровоток. У КТ-ангиографии есть несколько преимуществ[97]: (1) она легкодоступна в любое время и существует почти во всех больницах с палатами интенсивной терапии, (2) она достаточно недорогая, (3) получение изображения занимает всего несколько минут, (4) во время получения изображения доступны стандартные КТ-снимки и они могут комбинироваться с КТ-изображениями перфузии, (5) этот метод неинвазивен, кроме внутривенной инъекции контрастного вещества, и (6) изображения легко интерпретировать. Однако были замечены значительные расхождения с катетерной ангиографией; КТ-ангиография продемонстрировала некоторые затененные проксимальные сегменты передней мозговой артерии, хотя при катетерной ангиографии внутричерепной кровоток отсутствовал,[98] что может быть связано с застоем контрастного вещества при КТ-ангиографии.

Метод изучения мозгового кровотока с помощью КТ с ксеноном был применен для подтверждения смерти мозга.[30] Эта техника количественная и позволяет совместную регистрацию данных о кровотоке с КТ анатомией. Pistoria и партнеры[99] предположили, что средний общий кровоток меньше чем 5 *мл/дл/мин* подтверждает смерть мозга.

Магнитный резонанс

Магнитно-резонансная (МР) томография (МРТ) и МР-ангиография используются для подтверждения смерти мозга с появлением МРТ совместимых аппаратов ИВЛ.[100,101] МРТ позволяет исследовать внутричерепное содержимое и особенно полезна при определении нарушений в задней черепной ямке, которая может быть затенена на КТ костным артефактом. Хотя в настоящее время являясь экспериментальной и ограниченной в пространственной разрешающей способности, для определения смерти мозга была предложена МР-спектроскопия (МРС) по сигналам от ядер фосфора (^{31}P) и протонов (^{1}H).[102,103] МРС может продемонстрировать полное отсутствие высокоэнергетических веществ, содержащих фосфор (включая АТФ), оставляя только один-единственный пик неорганического фосфата при ^{31}P-МРС и массивной концентрации лактата при ^{1}H-МРС. Диффузионная МРТ, которая определяет молекулярную диффузию воды, была предложена как дополнение при диагнозе смерти мозга, потому что она может идентифицировать широко распространенную мозговую ишемию.[104]

Транскраниальная допплеровская ультрасонография

ТКДГ – безопасный, неинвазивный и недорогой метод, который может быть выполнен у постели больного. Однако тест требует опыта и знаний при его применении для оценки главных внутричерепных артерий. Нейросонологическая исследовательская группа (NRSG) Всемирной Федерации неврологии (WFN) создала Целевую группу, чтобы оценить роль ТКДГ как подтверждающего теста при определении смерти мозга, и предложила критерии для диагноза прекращения мозгового кровообращения.[105] Согласно критериям, прекращение мозгового кровообращения может быть подтверждено, если следующие внечерепные и внутричерепные допплеровские сонографические признаки были записаны и документированы, как интракраниально, так и экстракраниально, с двух сторон, при двух осмотрах, с интервалом по крайней мере 30 *мин*:

1. Систолические пики или реверберирующий кровоток могут быть зарегистрированы в любой мозговой артерии при билатеральной транскраниальной локации внутренней сонной артерии (ВСА) и средней мозговой артерии (СМА), соответственно любой ветви или другой артерии, которые могут быть записаны (переднее или заднее кровообращение)
2. Диагноз, установленный на основании интракраниального осмотра, должен быть подтвержден экстракраниальной билатеральной записью общей сонной артерии, внутренней сонной артерии и позвоночных артерий
3. Отсутствие сигнала во время транскраниальной локации базальных мозговых артерий не является достоверным признаком, так как это может быть из-за проблем передачи
4. Отсутствуют вентрикулярные дренажи и большие открытые участки черепа, как при декомпрессивной краниотомии, вероятно, вмешивающиеся в определение величины внутричерепного давления.

Согласно сообщению Подкомитета по оценке препаратов и технологий Американской Академии Неврологии чувствительность ТКДГ для постановки диагноза смерти мозга варьирует от 91% до 100%.[106] При мета-анализе 10 работ, касающихся ТКДГ-обследования при определении смерти мозга, 2 высококачественных исследования показали чувствительность 95% и специфичность 99%, а все 10 исследований показали чувствительность 89% и специфичность 99%.[107] Poularas и колл.[108] сообщили, что когда они обследовали 40 пациентов с клинически умершим мозгом при помощи ТКДГ и ангиографии, сходство между ТКДГ и ангиографией при подтверждении смерти мозга было 100%. Однако Young и колл.[83] настойчиво рекомендовали, чтобы из-за многочисленных предостережений и отсутствия четких рекомендаций ТКДГ в наше время не предлагалась как единственный тест перфузии мозга в случае подозрения на его смерть.

Позитронно-эмиссионная томография

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) включает внутривенную инъекцию радиоактивных индикаторов, маркированных позитрон-испускающими нуклеидами (например, кислород-15 [^{15}O], углерод-11 [^{11}C], азот-13 [^{13}N]). Эти радионуклеиды включаются в органические соединения, которые химически схожи с теми, которые находятся в теле, и несколько физиологических параметров могут быть измерены. Некоторые сообщения об использовании ПЭТ в постановке диагноза смерти мозга указывали на полезность ПЭТ в подтверждении смерти мозга. При использовании фтор-18-флюородеоксиглюкозы (^{18}F-ФДГ) у пациентов с умершим мозгом ни о каком обнаруживаемом метаболизме глюкозы не сообщалось.[109] С другой стороны Medlock и колл.[110] сообщили о 2-месячном ребенке с клинически умершим мозгом, с отсутствием мозговой электрической активности, у которого проявлялся постоянный метаболизм глюкозы на ПЭТ. Эти исследователи предположили, что сохранение метаболизма глюкозы было частично вызвано глиальными клетками, которые более устойчивы, чем нейроны. Использование ПЭТ в исследовании коматозных пациентов или с умершим мозгом еще на ранней стадии развития и ограничено ее высокой стоимостью и необходимостью в специальных средствах. Laureus и колл.[111] предположили, что функциональная нейровизуализация представляет новую способность проникновения в суть мозговой активности у пациентов с тяжелым повреждением головного мозга и что измерение мозгового метаболизма и активации головного мозга в ответ на сенсорные стимулы при помощи ПЭТ, функциональной МРТ и электрофизиологических методов может предоставить информацию о наличии, степени и местоположении любой остаточной функции мозга.

Анестезиологи в донорстве органов

Концепция смерти мозга была развита, по крайней мере, частично, с развитием трансплантации органов, и главная цель диагноза смерти мозга в том, что он разрешает получение нескольких жизнеспособных органов для трансплантации. «Правило умершего донора»,[112] которое требует, чтобы пациенты были объявлены мертвыми до удаления любых жизнеобеспечивающих органов, является этической и юридической аксиомой. Из-за критической нехватки органов для трансплантации были предложены различные меры, чтобы улучшить уровень донорства органов от пациентов с умершим мозгом, такие как «требуемый запрос» и «презумпция согласия».[113,114] Кроме того были введены протоколы «донора органов с небьющимся сердцем», в которых жизнеподдерживающая терапия прекращается у неизбежно умирающего пациента с удалением пересаживаемых органов после остановки сердца. Такие протоколы завоевали популярность, особенно после компетентного одобрения Институтом Медицины.[115,116]

У анестезиологов должны быть широкие знания о смерти мозга и донорстве органов, поскольку они могут быть вовлечены не только в ведение наркоза при извлечении органов у пациентов с умершим мозгом, но также в диагностику смерти мозга. У пациентов с умершим мозгом функция ствола мозга с или без функций коры отсутствует, и теоретически пациенты без сознания. Однако из-за того, что их спинной мозг интактен, и остаются соматические и висцеральные рефлексы,[1,53] требуется специальное лечение при ведении наркоза. Мышечные релаксанты необходимы, чтобы подавить двигательную активность, вызванную спинальными рефлексами. Вазодилататоры обычно используются, чтобы подавить гипертензию и тахикардию от вредных стимулов. Однако есть мнение, что при заборе органов должны проводиться седация и аналгезия с мышечной релаксацией, особенно в случаях стволовой смерти мозга,[35] хотя аналгетические и анестетические средства теоретически не нужны. Van Norman[113] подчеркнул, что у анестезиологов должны быть специальные знания о медицинских и юридических определениях смерти, так же как об этических концепциях, стоящих за ними, и когда анестезиологи сталкиваются с ведением наркоза для донорства органов, они должны рассматривать состояния пациентов с умершим мозгом и, кроме того, наблюдать, действительно ли их мозг мертв.

Литература

1. Wijdicks EF: The diagnosis of brain death. N Engl J Med 344:1215, 2001.
2. Bernat JL: The concept and practice of brain death. Prog Brain Res 150:369, 2005.
3. Haupt WF, Rudolf J: European brain death codes: A comparison of national guidelines. J Neurol 246:432, 1999.
4. Wijdicks EF: Brain death worldwide: Accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria. Neurology 58:20, 2002.
5. Cushing H: Some experimental and clinical observations concerning states of increased intracranial tension: The Mütter Lecture for 1901. Am J Med Sci 124:375, 1902.
6. Bertrand I, Lhermitte F, Antoine B, Ducrot H: Nécroses massives du système nerveux central dans une survie artificielle. Rev Neurol (Paris) 101:101, 1959.
7. Mollaret P, Goulon M: Le coma dépassé (mémoire préliminaire). Rev Neurol (Paris) 101:3, 1959.
8. A definition of irreversible coma: Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. JAMA 205:337, 1968.
9. Guidelines for the Determination of Death. Report of the Medical Consultants on the Diagnosis of Death to the President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. JAMA 246:2184, 1981.
10. Uniform Determination of Death Act, 12 Uniform Laws Annotated (U.L.A.) 589 (West 1993 and West Supp. 1997).
11. Practice parameters for determining brain death in adults: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 45:1012, 1995.
12. Baron L, Shemie SD, Teitelbaum J, et al: Brief review: History, concept and controversies in the neurological determination of death. Can J Anaesth 53:602, 2006.
13. Diagnosis of brain death. Statement issued by the honorary secretary of the Conference of Medical Royal Colleges and Their Faculties in the United Kingdom on 11 October 1976. BMJ 2:1187, 1976.
14. Criteria for the diagnosis of brain stem death. J R Coll Phys 29:381, 1995.
15. Klatzo I: Pathophysiological aspects of brain edema. Acta Neuropathol (Berl) 72:236, 1987.
16. Wahl M, Unterberg A, Baethmann A, Schilling L: Mediators of blood-brain barrier dysfunction and formation of vasogenic brain edema. J Cereb Blood Flow Metab 8:621, 1988.
17. Walker AE, Diamond EL, Moseley J: The neuropathological findings in irreversible coma: A critique of the «respirator brain." J Neuropathol Exp Neurol 34:295, 1975.
18. Ingvar DH: Brain death—total brain infarction. Acta Anaesthesiol Scand Suppl 45:129, 1971.
19. Pallis C: Further thoughts on brainstem death. Anaesth Intensive Care 23:20, 1995.
20. A Code of Practice for the Diagnosis of Brain Stem Death. London, Her Majesty's Stationery Office, 1998.
21. Grigg MM, Kelly MA, Celesia GG, et al: Electroencephalographic activity after brain death. Arch Neurol 44:948, 1987.
22. Waters CE, French G, Burt M: Difficulty in brain-

stem death testing in the presence of high spinal cord injury. Br J Anaesth 92:760, 2004.
23. Bell MD, Moss E, Murphy PG: Brainstem death testing in the UK—time for reappraisal? Br J Anaesth 92:633, 2004.
24. Moruzzi G, Magoun HW: Brainstem reticular formation and activation of the EEG. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1:455, 1949.
25. Segundo JP, Arana A, French JD: Behavioral arousal by stimulation of the brain in the monkey. J Neurosurg 12:601, 1955.
26. Zeman A: Consciousness. Brain 124:1263, 2001.
27. Hockaday JM, Potts F, Epstein E, et al: Electroencephalographic changes in acute cerebral anoxia from cardiac or respiratory arrest. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 18:575, 1965.
28. Schwab RS, Potts F, Bonazzi A: EEG as aid in determining death in the presence of cardiac activity (ethical, legal and medical aspects), abstracted. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 15:147, 1962.
29. Sundt TM Jr, Sharbrough EW, Anderson RE, et al: Cerebral blood flow measurements and electroencephalograms during carotid endarterectomy. J Neurosurg 41:310, 1974.
30. Paolin A, Manuali A, Di Paola F, et al: Reliability in diagnosis of brain death. Intensive Care Med 21:657, 1995.
31. Shivalkar B, van Loon J, Wieland MD, et al: Variable effects of explosive or gradual increase of intracranial pressure on myocardial structure and function. Circulation 87:230, 1993.
32. Power BM, Van Heerden PV: The physiological changes associated with brain death—current concepts and implications for treatment of the brain dead organ donor. Anaesth Intensive Care 23:26, 1995.
33. Brooks CM: Reflex activation of the sympathetic system in the spinal cat. Am J Physiol 106:251, 1933.
34. Wetzel RC, Setzer N, Stiff JL, et al: Hemodynamic responses in brain dead organ donor patients. Anesth Analg 64:125, 1985.
35. Young PJ, Matta BF: Anaesthesia for organ donation in the brainstem dead—why bother? Anaesthesia 55:105, 2000.
36. Rodbard S: Body temperature, blood pressure, and hypothalamus. Science 108:413, 1948.
37. Jørgensen EO: Spinal man after brain death: The unilateral extension-pronation reflex of the upper limb as an indication of brain death. Acta Neurochir (Wien) 28:259, 1973.
38. Schrader H, Krogness K, Aakvaag A, et al: Changes of pituitary hormones in brain death. Acta Neurochir (Wien) 52:239, 1980.
39. Sugimoto T, Sakano T, Kinoshita Y, et al: Morphological and functional alterations of the hypothalamic-pituitary system in brain death with long term bodily living. Acta Neurochir (Wien) 115:31, 1992.
40. Zaloga GP: Endocrine function after brain death. Crit Care Med 18:785, 1990.
41. Howlett TA, Keogh AM, Perry L, et al: Anterior and posterior pituitary function in brainstem-dead donors: A possible role for hormonal replacement therapy. Transplantation 47:828, 1989.
42. Yoshioka T, Sugimoto H, Uenishi M, et al: Prolonged hemodynamic maintenance by the combined administration of vasopressin and epinephrine in brain death: A clinical study. Neurosurgery 18:565, 1986.
43. Harms J, Isemer FE, Kolenda H: Hormonal alteration and pituitary function during course of brainstem death in potential organ donors. Transplant Proc 23:2614, 1991.
44. Leclercq TA, Grisoli F: Arterial blood supply of the normal human pituitary gland: An anatomical study. J Neurosurg 58:678, 1983.
45. Yokota H, Nakazawa S, Shimura T, et al: Hypothalamic and pituitary function in brain death. Neurol Med Chir (Tokyo) 31:881, 1991.
46. Arita K, Uozumi T, Oki S, et al: The function of the hypothalamo-pituitary axis in brain dead patients. Acta Neurochir (Wien) 123:64, 1993.
47. Zaroff JG, Rosengard BR, Armstrong WF, et al: Consensus conference report: Maximizing the use of organs recovered from the cadaver donor: Cardiac recommendations. Circulation 106:836, 2002.
48. Novitzky D, Cooper DK, Rosendale JD, et al: Hormonal therapy of the brain-dead organ donor: Experimental and clinical studies. Transplantation 82:1396, 2006.
49. Amado JA, Lopez–Espadas F, Vazquez–Barquero A, et al: Blood levels of cytokines in brain-dead patients: Relationship with circulating hormones and acute-phase reactants. Metabolism 44:812, 1995.
50. Birks EJ, Burton PB, Owen V, et al: Elevated tumor necrosis factor-α and interleukin-6 in myocardium and serum of malfunctioning donor hearts. Circulation 102(Suppl 13):III352, 2000.
51. Kuecuek O, Mantouvalou L, Klemz R, et al: Significant reduction of proinflammatory cytokines by treatment of the brain-dead donor. Transplant Proc 37:387, 2005.
52. Nijboer WN, Schuurs TA, van der Hoeven JA, et al: Effects of brain death on stress and inflammatory response in the human donor kidney. Tranplant Proc 37:367, 2005.
53. Ropper AH: Unusual spontaneous movements in brain-dead patients. Neurology 34:1089, 1984.
54. Wijdicks E: Determining brain death in adults. Neurology 45:1003, 1995.
55. Bar–Joseph G, Bar–Lavie Y, Zonis Z: Tension pneumothorax during apnea testing for the determination of brain death. Anesthesiology 89:1250, 1998.
56. Goudreau JL, Wijdicks EF, Emery SF: Complications during apnea testing in the determination of brain death: Predisposing factors. Neurology 55:1945, 2000.
57. Nunn JF: Control of breathing. In Applied Physiology, 3rd ed. London, Butterworths, 1987, p 72.
58. Power DJ, Darby JM, Grenvik A: Controversies in brain death certification. In Ayres SM, Grenvik A, Holbrook PR, Shoemaker WC (eds): Textbook of Critical Care, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1995, p 1579.
59. Lizza JP: Persons and death: What's metaphysically wrong with our current statutory definition of death? J Med Philos 18:351, 1993.
60. Young B, Blume W, Lynch A: Brain death and the persistent vegetative state: Similarities and contrasts. Can J Neurol Sci 16:388, 1989.
61. Andrews K, Murphy L, Munday R, et al: Misdiagnosis of the vegetative state: Retrospective study in a rehabilitation unit. BMJ 313:13, 1996.
62. Council on Ethical and Judicial Affairs, American Medical Association: The use of anencephalic neonates as organ donors. JAMA 273:1614, 1995.
63. Diaz JH: The anencephalic organ donor: A challenge to existing moral and statutory laws. Crit Care Med 21:1781, 1993.
64. Plows CW: Reconsideration of AMA opinion on anencephalic neonates as organ donors. JAMA 275:443, 1996.
65. Goodwin WE, Kaufman JJ, Mims MM, et al: Human renal transplantation: I. Clinical experiences with six cases of renal homotransplantations. J Urol 89:13, 1963.
66. Cabasson J, Blanc WA, Joos HA: The anencephalic infant as a possible donor for cardiac transplantation. Clin Pediatr 8:86, 1969.
67. Lafreniere R, McGrath MH: End-of-life issues: Anencephalic infants as organ donors. J Am Coll Surg 187:443, 1998.
68. Saposnik G, Bueri JA, Maurino J, et al: Spontaneous and reflex movements in brain death. Neurology 54:221, 2000.
69. Shemie SD, Pollack MM, Morioka M, Bonner S: Diagnosis of brain death in children. Lancet Neurol 6:87, 2007.
70. Guidelines for the determination of brain death in children: Task force for the determination of brain death in children. Neurology 37:1077, 1987.
71. Farrell MM, Levin DL: Brain death in the pediatric patients: Historical, sociological, medical, religious, cultural, legal, and ethical considerations. Crit Care Med 21:1951, 1993.
72. Brilli R, Bigos D: Apnea threshold and pediatric brain death. Crit Care Med 28:1275, 2000.
73. Ashwal S, Serna–Fonseca T: Brain death in infants and children. Crit Care Nurse 26:117, 2006.
74. Volpe JJ: Brain death determination in the newborn. Pediatrics 80:293, 1987.
75. Pasternak JF, Volpe JJ: Full recovery from prolonged brainstem failure following intraventricular hemorrhage. J Pediatr 95:1046, 1979.
76. Scher MS, Barabas RE, Barmada MA: Clinical examination findings in neonates with the absence of electrocerebral activity: An acute or chronic encephalopathic state? J Perinatol 16:455, 1996.
77. Mejia RE, Pollack MM: Variability in brain death determination practices in children. JAMA 274:550, 1995.
78. Chang MY, McBride LA, Ferguson MA: Variability in brain death declaration practice in pediatric head trauma patients. Pediatr Neurosurg 39:7, 2003.
79. Bernat JL, Culver CM, Gert B: On the definition and criterion of death. Ann Intern Med 94:389, 1981.
80. Zamperetti N, Bellomo R, Defanti CA, et al: Irreversible apnoeic coma 35 years later: Towards a more rigorous definition of brain death? Intensive Care Med 30:1715, 2004.
81. Powner DJ, Hernandez M, Rives TE: Variability among hospital polices for determining brain death in adults. Crit Care Med 32:1284, 2004.
82. Hornby K, Shemie SD, Teitelbaum J, et al: Variability in hospital-based brain death guidelines in Canada. Can J Anaesth 53:613, 2006.
83. Young GB, Shemie SD, Doig CJ, et al: Brief review: The role of ancillary tests in the neurological determination of death. Can J Anaesth 53:620, 2006.
84. Segura T, Jimenez P, Jerez P, et al: Prolonged clinical pattern of brain death in patients under barbiturate sedation: Usefulness of transcranial Doppler. Neurologia 17:219, 2002.
85. Nau R, Prange HW, Klingelhoéfer J, et al: Results of four technical investigations in fifty clinically brain dead patients. Intensive Care Med 18:82, 1992.
86. Guideline Three: Minimum technical standards for EEG recording in suspected cerebral death. J Clin Neurophysiol 11:10, 1994.
87. Ciappa KH, Hock DB: Electrophysiologic monitoring. In Ropper AH (ed): Neurological and Neurosurgical Intensive Care. New York, Raven Press, 1993, p 147.
88. Facco E, Munari M, Gallo F, et al: Role of short latency evoked potentials in the diagnosis of brain death. Clin Neurophysiol 113:1855, 2002.
89. Sonoo M: Anatomic origin and clinical application of the widespread N18 potential in median nerve somatosensory evoked potentials. J Clin Neurophysiol 17:258, 2000.
90. Louvier N, Combes JC, Nicolas F, et al: Cerebral angiography must have medicolegal value for brain death confirmation in France. Transplant Proc 28:377, 1996.
91. Braum M, Ducrocq X, Huot JC, et al: Intravenous

angiography in brain death: Report of 140 patients. Neuroradiology 39:400, 1997.
92. Monsein LH: The imaging of brain death. Anaesth Intensive Care 23:44, 1995.
93. de la Riva A, Gonzalez FM, Llamas Elvira JM, et al: Diagnosis of brain death: Superiority of perfusion studies with 99mTc-HMPAO over conventional radionuclide cerebral angiography. Br J Radiol 65:289, 1992.
94. Bonetti MG, Ciritella P, Valle G, et al: 99mTc-HMPAO brain perfusion SPECT in brain death. Neuroradiology 37:365, 1995.
95. Facco E, Zucchetta P, Munari M, et al: 99mTc-HMPAO SPECT in the diagnosis of brain death. Intensive Care Med 24:991, 1998.
96. Munari M, Zucchetta P, Carollo C, et al: Confirmatory tests in the diagnosis of brain death: Comparison between SPECT and contrast angiography. Crit Care Med 33:2068, 2005.
97. Tatlisumak T, Forss N: Brain death confirmed with CT angiography. Eur J Neurol 14:e42, 2007.
98. Combes JC, Chomel A, Ricolfi F, et al: Reliability of computed tomographic angiography in diagnosis of brain death. Transplant Proc 39:16, 2007.
99. Pistoia F, Johason DW, Darby JM, et al: The role of xenon CT measurements of cerebral blood flow in the clinical determination of brain death. Am J Neuroradiol 12:97, 1991.
100. Orrison WW Jr, Champlin AM, Kesterson OL, et al: MR «hot nose sign» and «intravascular enhancement sign» in brain death. Am J Neuroradiol 15:913, 1994.
101. Karantanas AH, Hadjigeorgiou GM, Paterakis K, et al: Contribution of MRI and MR angiography in early diagnosis of brain death. Eur Radiol 12:2710, 2002.
102. Aichner F, Felber S, Birbamer G, et al: Magnetic resonance: A noninvasive approach to metabolism, circulation, and morphology in human brain death. Ann Neurol 32:507, 1992.
103. Terk MR, Gober JR, DeGiorgio C, et al: Brain death in the neonate: Assessment with P-31 MR spectroscopy. Radiology 182:582, 1992.
104. Lövbald K-O, Bassetti C: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in brain death. Stroke 31:539, 2000.
105. Ducrocq X, Hassler W, Moritake K, et al: Consensus opinion on diagnosis of cerebral circulatory arrest using Doppler-sonography. Task Force group on cerebral death of the Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. J Neurol Sci 159:145, 1998.
106. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, et al: Assessment: Transcranial Doppler ultrasonography: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 62:1468, 2004.
107. Monteiro LM, Bollen CW, van Huffelen AC, et al: Transcranial Doppler ultrasonography to confirm brain death: A meta-analysis. Intensive Care Med 32:1937, 2006.
108. Poularas J, Karakitsos D, Kouraklis G, et al: Comparison between transcranial color Doppler ultrasonography and angiography in the confirmation of brain death. Transplant Proc 38:1213, 2006.
109. Meyer MA: Evaluating brain death with positron emission tomography: Case report on dynamic imaging of 18F-fluorodeoxyglucose activity after intravenous bolus injection. J Neuroimaging 6:117, 1996.
110. Medlock MD, Hanigan WC, Cruse RP: Dissociation of cerebral blood flow, glucose metabolism, and electrical activity in pediatric brain death. J Neurosurg 79:752, 1993.
111. Laureys S, Owen AM, Schiff ND: Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. Lancet Neurol 3:537, 2004.
112. Pobertson JA: The dead donor rule. Hastings Cent Rep 29:6, 1999.
113. Van Norman GA: A matter of life and death. Anesthesiology 91:275, 1999.
114. English V, Sommerville A: Presumed consent for transplantation: A dead issue after Alder Hey? J Med Ethics 29:147, 2003.
115. Institute of Medicine: Non–Heart-Beating Organ Donation: Medical and Ethical Issues in Procurement. Washington, DC, National Academy Press, 1997.
116. Institute of Medicine: Non–Heart-Beating Organ Donation: Medical and Ethical Issues in Procurement. Washington, DC, National Academy Press, 2000.

Сопутствующие задачи и проблемы

Раздел IX

James Kindscher и Melissa Rockford
Перевод В.В. Хиновкера
Редактор перевода С.В. Сокологорский

99 Управление операционным блоком

Ключевые моменты

1. Реорганизация управления работой операционного блока (ОБ) и сосредоточение всех полномочий и функции контроля в руках одного лица – медицинского администратора – позволяют добиться оптимального функционирования этого подразделения.
2. Улучшение процесса планирования работы может привести к максимальной эффективности использования ОБ. Применение блочного принципа составления расписания работы ОБ позволяет сделать работу персонала более предсказуемой и повышает удовлетворенность ее результатами.
3. Своевременное начало рабочего дня в ОБ, учет категории сложности операций и оборот помещений становятся критическими элементами в вопросе эффективности работы ОБ.
4. Традиционные способы оценки работы ОБ могут недостаточно точно отражать эффективность его работы. Новейшие методы, ориентированные на повышение производительности ОБ, активно используются для выявления всех ресурсов ОБ.
5. Ежедневное управление графиком хирургической деятельности требует тщательного планирования, частой переоценки из-за вариабельности продолжительности операций, а также добавления новых операций либо их отмены.
6. Медицинский администратор ОБ должен создавать профессиональную атмосферу в ОБ и не допускать проявлений деструктивного поведения.
7. Подробная информационная система в ОБ чрезвычайно важна для контроля и оценки деятельности, создания отчетов и проектов улучшения работы. Учет расходов ОБ необходим медицинскому администратору для принятия решений по распределению ресурсов.

Операционный блок (ОБ) является основным источником как доходов, так и расходов для больниц[1]. Администрация больницы должна обращать внимание на прибыльность работы ОБ. Именно это обстоятельство привело к быстрому росту и совершенствованию управления ОБ. Цель реформы управления ОБ состоит в том, чтобы заменить прежние малоэффективные структуры управления ОБ на более структурированные и эффективные. Более десяти лет тому назад существовало мало информации относительно руководства и управления ОБ, но значимость управления ОБ росла, и большинство больниц теперь понимает, что ясный, научный подход в управлении ОБ крайне важен для успеха. Обсуждение управления ОБ началось, и свидетельством тому растущее число журналов, публикующих статьи, посвященные этой теме. Такие журналы, как «Anesthesia and Analgesia», теперь включают раздел экономики, образования и исследований систем здравоохранения, обращая свое внимание на статьи по управлению ОБ. Журнал Ассоциации операционных медсестер «Journal of the Association of Operating Room Nurses» (AORN J) также содержит много статей о проблемах, связанных с управлением ОБ. Другой журнал – «OR Manager» («Менеджер операционной») посвящен развитию знаний в этой области. Профессиональные организации развились на национальном и международном уровне, обучая больничный персонал управлению ОБ. Примерами являются «Анестезиологи в управлении» в Англии и Американская ассоциация клинических директоров (AACD). Основанная в 1988 г., она является обществом, которое обеспечивает управленческое развитие среди анестезиологов. Цель этой главы состоит в том, чтобы описать развитие структуры управления ОБ и донести информацию о сложных функциях управления ОБ для повышения производительности.

История

Роль ОБ за последние 20-30 лет значительно возросла, также за этот период изменились организационная структура и управление[2]. В прошлом ОБ приносили большую пользу. Приоритетом ОБ было максимальное улучшение условий работы хирургов и привлечение большей доли рынка, с небольшим акцентом на контролировании затрат. Администрация больниц полагала, что любые инвестиции в ОБ должны приводить к увеличению доходов. Этот принцип использовался в период, когда высокие доходы позволяли больницам закупать новое оборудование для ОБ и расширять их по мере надобности. Хирурги имели возможность планировать процедуры по собственному желанию, обычно по принципу живой очереди (первый пришел – первый обслужен). Полномочия по управлению ОР были распределены между admini-

страторами больницы с небольшим опытом работы в операционных и организатором деятельности среднего персонала, который контролировал весь комплекс процедур, проводимых в операционной. Вследствие того, что администрация отвечала помимо операционной за другие части больницы, функцию ежедневного контроля операционной выполняла главная медсестра, которая «де факто» становилась заведующей отделением. Многие вспомогательные функции (уборка, допуск в операционную, распределение материалов, стирка) выполняли другие структуры, подотчетные администрации. Низкая сложность процедур в операционной позволяла упростить работу этих вспомогательных служб. Врачи часто имели ограничения в управлении ОБ.

С усложнением проводимых операций и увеличением конкуренции за время их проведения хирурги стали недовольны структурой управления ОБ. Врачи формировали операционные комиссии, чтобы высказывать свои предложения руководству больницы, которые создавали правила и политики управления ОБ. Выделение помещений для комплексных процедур и возросшие требования к планированию привели к развитию гарантированных временных отрезков в ОБ, называемых «блоками». Эти блоки помогли отредактировать расписание хирургов и позволили больницам обеспечить необходимой поддержкой медицинские случаи. Полномочия в ежедневном управлении операционными все еще оставались в руках медсестер.

Как только была внедрена оплата по факту, за «случай», классифицированный в соответствии с DRG (Diagnosis–Related Group – программа распределения всех больных в отдельные группы для возмещения затрат на лечение по нозологиям, их 467, к примеру «аппендэктомия», вне зависимости от деталей. Прим пер.), доходы ОБ снизились. По подсчетам администрации, оборудование и работа операционных обходились больницам очень дорого. Общая маржа (прибыль) от ОБ снизилась с 6,3% в 1997 г. до 2,7% в 1999 г.[3] К 1999 г. 43% некоммерческих больниц фактически стали убыточными. Такие потери заставили руководство больницы переосмыслить структуру управления ОБ. И поскольку операционные съедали от 9 до 10% годового бюджета учреждения, больницы нуждались в анализе и контроле этих расходов[4]. С появлением общей медицинской реструктуризации и возрастанием роли контролеров больницы спрогнозировали снижение спроса на специалистов и хирургические услуги. Больницы сократили количество стационарных коек и ограничили рост ОБ. Общим итогом данных преобразований явилось разочарование в функции и управлении ОБ.

Тактика, направленная на уменьшение объема хирургической нагрузки, была неэффективна. Спрос на хирургические услуги рос быстрее, чем инфраструктура ОБ и работа операционных медсестер и анестезиологической службы. Сокращение стационарных коек, отделений интенсивной терапии и персонала усилило необходимость повышения эффективности управления ОБ параллельно с контролем расходов. Администрации больниц ожидали, что все эти перемены в ОБ произойдут, одновременно устраивая как сотрудников ОБ, так и пациентов. Затем они поняли, что нуждаются в более выраженном лидерстве врача для решения комплекса операционных вопросов. В результате они назначили медицинских директоров, чтобы дать больше прав и полномочий врачам на лидирующих позициях в ОБ. Эта структура врачебного лидерства началась в факультетских отделениях, но теперь распространилась на многие общественные и частные организации во всем мире. Пристальное внимание, уделенное структуре и методам управления ОБ, привело к созданию системного подхода к управлению ОБ, описанному в этой главе.

Медицинское управление в операционной

Операционные – это комплекс сложного и дорогого оборудования, которое требует четкой структуры управления. Так как медицинские потребности и условия управления постоянно меняются, структура управления должна быстро реагировать на эти изменения. Традиционно ОБ управлялись в стиле «сверху-вниз». Администрация больницы была далека от медицинского процесса и незнакома с ежедневной рутинной работой ОБ. На место управляющего ОБ часто назначали простую медсестру вместо подготовленного специалиста. Чаще всего медсестра была незнакома с определенными потребностями хирургов и анестезиологов. Отсутствие знаний создавало трудности в понимании существующих потребностей ОБ. Для решения этой проблемы была создана должность медицинского администратора. Появилось понятие так называемого «Царя Операционной», другими словами – человека, принимающего решения без посторонней помощи и вмешательства других лиц. Этот подход не прижился, потому что он подразумевал авторитарный правящий стиль. Такой стиль управления редко имеет успех в реальной (настоящей) практике.

Современная модель медицинского администратора ОБ возникла в ответ на конкурирующие потребности разнообразных групп, работающих в стенах ОБ (хирурги, анестезиологи, медсестры и администраторы больницы). Чтобы операционная функционировала эффективно, медицинский администратор должен сбалансировать приоритеты каждой группы, работая совместно с ними. Хирурги хотят иметь максимальное удобство и обслуживание, легкий доступ к ОБ и современное оборудование. Операционным сестрам требуются предсказуемая продолжительность и стандартизация случаев. Анестезиологи заинтересованы в высокой загруженности во время пиковых рабочих часов, в адекватной поддержке подготовительных процедур и своевременной и четкой смене пациентов на столе. Администраторы больницы заинтересованы в интенсивном использовании и низкой стоимости персонала и оборудования.

Эти конкурирующие приоритеты могут создать конфликт и снизить работоспособность. Роль медицинского администратора состоит в том, чтобы сгладить конфликты между интересами работающих в ОБ. Самое важное преимущество этой структуры – обеспечение контроля. В этом случае начальство позволяет прибегать к изменениям и проводить кардинальные улучшения. Создание организационной структуры во главе с медицинским администратором улучшает работу ОБ, увеличивает удовлетворенность врачей, медсестер и пациентов, а также позволяет быстрее реагировать на изменения рыночной конъюнктуры, улучшает коммуникабельность персонала, укрепляет и регулирует правила работы ОБ. Рис. 99-1 показывает организационную структуру, которая описывает, как медицинский администратор может вписаться в иерархию управления ОБ.

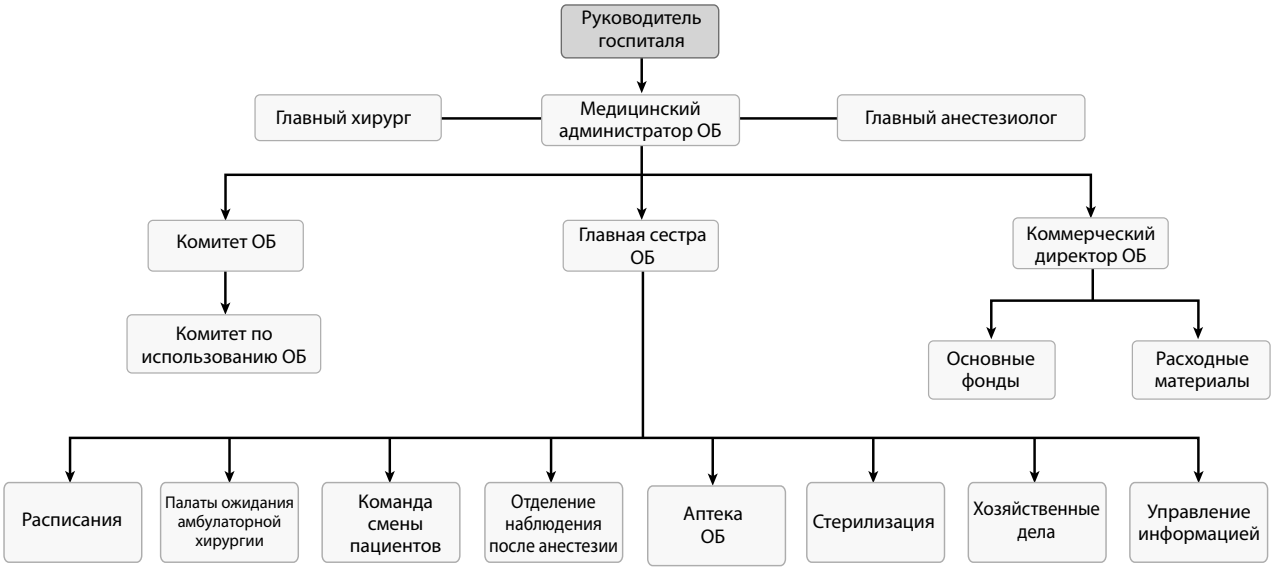


Рис. 99-1 Организационная структура, описывающая, как медицинский администратор может вписаться в систему операционной

Анестезиологи – хорошие кандидаты на эту должность по нескольким причинам. Они имеют полное представление об операционной и понимают рабочий процесс в ОБ. Они высказывают свои пожелания администрации больницы о повышении эффективности рабочего процесса в ОБ. Так как анестезиологи знакомы с предоперационным, операционном процессом, а также с ведением пациентов после анестезии в палатах пробуждения (post-anesthesia care unit – PACU), они понимают, как объединить рабочий процесс и административную часть ОБ в единое целое. Они также знакомы с разными хирургами-специалистами, чтобы удовлетворить их потребности во время работы в ОБ. Анестезиологи ежедневно присутствуют в ОБ и могут вмешаться в экстренных ситуациях. Табл. 99-1 описывает личные качества, которые требуются кандидату на должность медицинского администратора.

Другая должность, которая может дополнять функции медицинского администратора, – это должность администратора периоперационных служб. Обязанности этого человека включают в себя управление рабочим процессом: предоперационным процессом анестезии и ведением пациента после анестезии (PACU). Этот человек тесно сотрудничает с медицинским администратором ОБ, потому что дооперационные и послеоперационные проблемы имеют прямое отношение к рабочему процессу ОБ. Критические моменты, которые происходят до или после операции, могут парализовать эффективную работоспособность работы в ОБ.

Медицинские администраторы сталкиваются со многими трудностями. Должность отнимает много времени от медицинской практики на посещение собраний, планирование проектов и координирование производительности ОБ. Врачи или зав. отделением должны составлять расписание в соответствии с требованиями ОБ. Администрация больницы должна воспринимать медицинское администраторство как объект инвестиций и оказывать финансовую поддержку надлежащим образом. Аналогично, шефы отделений хирургии и анестезии должны уступить часть своего ведомственного контроля и власти, вовлекая в выполнение поставленных задач руководство ОБ. Эта должность, отнимая много времени и энергии, мешает карьерному росту медицинских администраторов как врачей-специалистов в их собственных отделениях больниц, организациях или академических учреждениях. Медицинский администратор должен принимать трудные решения и быть в состоянии противостоять критике и вызовам. Кроме того, медицинским администраторам могут потребоваться дополнительные курсы повышения квалификации.

Табл. 99-1 Личностные качества медицинского администратора операционной

- Опытный человек, обычно в середине своей карьеры
- Уважаемый за навыки в области медицины
- Коммуникабельность
- Честность и доверие всех групп
- Придерживающийся нейтралитета и сбалансированных представлений о проблемах
- Лидерские качества в принятии консенсусных решений
- Аналитические навыки и готовность решать любые проблемы
- Управленческие качества
- Способность создать комфортный график работы операционной
- Понимание главных целей больницы
- Долгосрочное планирование развития ОБ
- Способность постоянно контролировать рабочий процесс ОБ

Еще один сложный для медицинских администраторов аспект в управлении ОБ – существующие в операционной конфликты. Это, возможно, одна из самых неприятных составляющих данной должности. Очень важно иметь понимание «культуры поведения» в операционной для того, чтобы поддерживать профессиональную среду, в которой сотрудники проявляют взаимоуважение[5,6]. Необходимо развивать в ОБ медицинскую этику, включающую правила составления расписания, присутствие хирурга в ОБ, стиль общения и общепринятое поведение. Операционный блок – это место, где происходят срывы в поведении врача из-за высокого напряжения во время работы. Медицинский администратор должен знать, как вести себя в данной ситуации, и разъяснять правила поведения во время работы в ОБ. Табл. 99-2 перечисляет меры предотвращения некорректного поведения[7,8]. Темпераментные личности или те, кто пытается обойти установленные правила ОБ, делают систему неработающей и приводят к неудовлетворенности среди сотрудников ОБ[7]. Медицинский администратор может задать тон командной работы в ОБ.

В 2002 г. Американская ассоциация главных врачей (AACD) опросила своих сотрудников (Табл. 99-3)[9]. Опрос показал, что концепция медицинского администратора, зародившаяся в академических организациях, теперь распространилась на университет и частную практику. Семь-

Табл. 99-2 Меры по предотвращению некорректного поведения

- Обучите штат ОБ правилам и политике больницы и дайте определение понятию «срыв поведения».
- Установите границы общения.
- Немедленно реагируйте на инцидент.
- Обозначьте, что проблема в поведении, а не в самом человеке.
- Акцентируйте внимание на поведении, а не на прошлых разногласиях.
- Не принимайте извинения или оправдания.
- Установите строгие рамки поведения и затем четко следуйте им.
- Имейте сочувствие в плане публичного унижения личности. Общайтесь с человеком в тихом уединенном месте в присутствии одного или двух свидетелей.
- Ищите иные проблемы в практике врача, которые могут быть источником напряжения. Часто факторы вне операционной приводят к срыву поведения, которое проявляется в стенах ОБ.
- Будьте готовы установить правила по искоренению некорректного поведения. Если специалист не подчиняется правилам, установленным вами, лучшее решение – уволить.
- Установите правила, одинаковые для всех. Не допускаете исключений (не заводите любимчиков). Часто меры, принятые по отношению к одному из специалистов, являются показательным уроком для остальных и служат доказательствами серьезности ваших решений.

десят девять процентов медицинских администраторов обслуживали стационары больше чем на 200 коек. Опрос также показал, что финансовая поддержка бывает различной, но большинство медицинских администраторов получает дополнительно к обычной зарплате меньше чем 10000$ ежегодно. Прил. 99-1 описывает рекомендации AACD для должности медицинского администратора. Информация также доступна на сайте AACD www.aacdhq.org.

Если организация назначает медицинского администратора, она должна четко определить обязанности администратора, требования к нему и его поддержку. Как говорилось ранее, потребность в медицинском администраторе явилась результатом разочарования и низкого удовлетворения своей работой сотрудников ОБ. Вновь назначенные медицинские администраторы могут быстро достичь хорошего результата и признания сотрудников, если сумеют быстро найти и ликвидировать «узкие» места в работе ОБ. Взаимопонимание между старшей медсестрой и администратором ОБ объединяет усилия, необходимые для проведения реформ. Регулярное взаимодействие с администрацией больницы и руководством ОБ помогает достичь прогресса и определить планы на будущее. Медицинские администраторы должны привлекать других врачей для определения целей и приоритетов. Для достижения успеха необходим компромисс между администрацией больницы и врачами. Руководство ОБ вместе с администрацией больницы на равных правах должны создать разумные правила и стандарты. Личные вклады сотрудников должны быть, безусловно, вознаграждены, но при этом важен и командный подход. «Теория игр» Алана Марко – полезная аналогия для различных ситуаций, с которыми медицинский администратор может столкнуться в управлении ОБ[10,11]. Следует отметить, что хотя должность медицинского администратора время от времени утомительна, она часто бывает благодарной.

Табл. 99-3 Американская ассоциация главврачей в 2002 г. опросила медицинских администраторов ОБ

Тип стационара	
Университетская клиника	44%
Общественная больница	33%
Сотрудничество с университетом	33%
Количество стационарных коек	Size
<50	5%
50-100	4%
100-200	13%
200-500	54%
>500	25%
Административная компенсация медицинского администратора (в год)	
Никакой	40%
0-$10000	25%
$10000-$25000	18%
$25000-$50000	13%
$>50000	4%

Эффективность операционной

Планирование

Точное расписание в ОБ крайне важно для управления эффективным хирургическим процессом. Плохое расписание приводит к задержкам и беспорядку в день операций, к неудовлетворенности пациентов, хирургов и анестезиологов. Процесс планирования включает оценку, организацию и подбор нужного персонала, оборудования, пространства и времени, необходимого для выполнения процедуры.

Большинство ОБ использует компьютеризированную систему расписания, и точность данных очень важна. Ошибки или пропуски в документации, включая имя пациента, возраст, расположение (стационарное или амбулаторное лечение), описание процедуры или продолжительность операции имеют огромное влияние на функциональность ОБ. Персонал, который учитывает эти данные, должен принять меры предосторожности, чтобы исключить ошибки. Компьютеризированные системы отслеживают существующие данные, проверяя, что доступное оборудование соответствует потребностям. Это предотвращает риск «избыточных ресурсов», которые высоко востребованы, включая рентгеновские аппараты или микроскопы.

Аккуратное прогнозирование времени, необходимого для проведения операции, также важно для расписания. Ошибки в прогнозировании этого времени повлияют на намеченное время начала следующей операции. Очень важно собирать данные для данного учреждения, потому что время выполнения операции может значительно варьировать среди больниц[12]. Ряд авторов описали, как с помощью компьютерного и статистического моделирования можно улучшить оценку продолжительности процедур.[12-21]

Поскольку существуют значительные различия в работе хирургов, так же как и значительное разнообразие в выполнении данной процедуры, точно предсказать время операции сложно. Если в больнице компьютеризированы архивные данные, можно занести в базу данные прошедших подобных хирургических случаев и обновлять по настоящее время. В нашем учреждении система расписания архива незамедлительно выдает ожидаемое время

Табл. 99-4 Гарантированные операционные по направлениям

Виды	Понед	Вт	Ср	Четв	Пятн
Кардиоторакальная хирургия	3	3	3	3	3
Хирургия	3	3	3	3	4
Ортопедия	4	3	4	3	3
Урология	2	2	2	2	2
Нейрохирургия	1	2	2	2	2
Отоларингология	2	2	3	3	2
Пластическая хирургия	1	1	1	2	1
Офтальмология	0	1	0	0	1
Детская хирургия	1	0	0	1	0
Гинекология	1	2	1	1	1
Случаи не для операционных	1	1	1	1	1
Открытые блоки	3	2	2	2	3

процедуры, как только она заявляется в график. Хирург может подкорректировать предполагаемое время операции, основываясь на информации о сложности случая и уровне собственной квалификации. Закладывая в расчет данные компьютерной системы составления расписания, 50% операции заканчивались в пределах 30 *мин* от запланированного времени. 15% длились дольше 30 *мин* запланированного времени, но 35% заканчивались более чем на 30 *мин* раньше запланированного.

Исторически расписания операционных были задуманы по системе «открытый блок». Хирурги составляли расписание операций в доступных операционных согласно «живой очереди» – кто первый пришел, тот и занял. Эта система работала, так как потребность в операционной была невелика, и любая операционная подходила под разные виды процедур. Однако при использовании расписания «открытого блока» открывается масса нежелательных последствий. Хирурги в условиях дефицита времени для принятия решения о необходимости операции неспособны предвидеть доступность операционной. Персонал должен перемещать сложное оборудование из операционной в операционную, чтобы обеспечить потребности множества видов операций. Кроме того, отмечается большая вариабельность между тяжелыми (загруженными) и легкими (свободными) днями, при этом констатируется низкая эффективность работы ОБ, а также сложности в предсказании потребностей и в распределении ресурсов.

Из-за недостатков системы «открытого блока», ОБ перешли к системе расписания «блоков». Расписание «блоков» гарантирует определенную степень доступности ОБ. Под этой системой подразумевается, что учреждение закрепляет определенную операционную в определенный день за хирургом или группой хирургов. Хирург или хирургическая группа могут в этом случае составлять расписание операций в этой операционной на весь день. Эта договоренность позволила создавать специализированные операционные (в т.ч. операционные с аппаратами искусственного дыхания для кардиоторакальной хирургии, операционные с офтальмологическими микроскопами и операционные с лапароскопическим оборудованием).

Использование блоков расписания позволило продемонстрировать лучшие стандарты передовой практики. Так, ОБ, работающие по расписанию, наиболее эффективны, если они предоставлены отделениям хирургического профиля (например, ортопедия или гинекология), а не отдельному хирургу. Кроме того, блоки продолжительностью в полный рабочий день (8 *ч)* работают лучше, чем блоки неполного рабочего дня, потому что в этом случае поток пациентов и время операций более предсказуемы. Сокращение времени перемещения персонала и оборудования из одной операционной в другую повышает работоспособность и приводит к лучшему результату. Табл. 99-4 и 99-5 демонстрируют примеры системы блоков в госпитале Канзасского университета.

Чтобы блочный принцип составления расписания заработал, администрация больницы должна установить правила управления блоком и блоками. Например, можно использовать оценку хирургических потребностей, изучая, сколько в прошлом было задействовано хирургических часов в неделю, чтобы предоставить хирургической группе нужное число блоков. Ключевые правила составления расписания включают планирование операционного времени[21,22] и свободного времени или перерывов[23,24]. Свободное время, отличающееся между хирургическими специальностями и разными стационарами[24] – это время, когда временной блок больше не зарезервирован для конкретных операций или отделений. При выполнении экстренных операций или операций, требующих быстрой подготовки, как в кардио- или сосудистой хирургии, будет меньше свободного времени, чем при работе более избирательных специальностей, таких как косметическая пластическая хирургия или замена суставов в ортопедии. При онкологических и травматологических операциях, требующих участия смежных специалистов, свободные временные промежутки в блоке должны быть более короткими (Табл. 99-6). Если операция выполнена в запланированное время, оставшееся время (неиспользованное время блока) доступно любому хирургу по принципу «первый пришел – первый занял».

Учреждение должно строго контролировать использование времени блока и подстраивать его в случае изме-

Табл. 99-5 Расписание операционных

	Операционная, №																					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Понедельник	О	У	О	Орт	У	К-х	Орт	Н-х	Орт	Х	Х	Х	П	О	П-х	Орт	Гин	П-х	П-х	О	К-х	К-х
Вторник	О	У	О	Орт	У	К-х	Орт	Н-х	Орт	Н-х	Х	Х	О	Офт	П-х	Гин	Гин	П-х	П-х	Х	К-х	К-х
Среда	О	У	О	Орт	У	К-х	Орт	Н-х	Орт	Н-х	Х	Х	Орт	О	П-х	Отолар	Гин	П-х	П-х	Х	К-х	К-х
Четверг	О	У	О	Орт	У	К-х	Орт	Н-х	Орт	Н-х	Х	Х	П	Отолар	П-х	П-х	Гин	П-х	П-х	Х	К-х	К-х
Пятница	О	У	О	Орт	У	К-х	Орт	Н-х	Орт	Н-х	Х	Х	С	ОФТ	П-х	Гин	Гин	П-х	П-х	Х	К-х	К-х

О – открытая; К-х – кардиоторакальная хирургия; Отолар – отоларингология; Х – общая хирургия; Гин – гинекология; Н-х – нейрохирургия; Офт – офтальмология; Орт – ортопедия; П-х – пластическая хирургия; П – детская хирургия; У – урология

Табл. 99-6 Предполагаемое время выделяемых блоков

Направление работы	Выделяемое время
Кардиоторакальная хирургия	1 день
Сосудистая хирургия	2 дня
Ортопедия	3 дня
Нейрохирургия	4 дня
Детская хирургия	1 неделя
Общая хирургия	1 неделя
Гинекология	1 неделя
Офтальмология	1 неделя
Отоларингология	1 неделя
Пластическая хирургия	2 недели

нения хирургической практики в больнице. Например, если хирургическая работа занимает больше 90% времени блока, становится трудным «обслуживать» дополнительные случаи или реагировать на нестандартные хирургические случаи. С другой стороны, если загруженность блока низка (60-70%), другим хирургам, которые хотели бы оперировать несколько дополнительных дней внутри существующего расписания, наличие свободного блока времени в операционной непредсказуемо. Каждое учреждение должно установить порог занятости блоков, чтобы определить, какие именно подразделения используют время внутри блока эффективно и наоборот[25-28]. Комиссия из представителей администрации больницы, ведущих хирургов, анестезиологов и сестер должна обозначить критерии этих порогов. Для изменения доступности блоков времени в операционной стационар должен гарантировать, что применяет их справедливо, чтобы избегать потенциально возможных «игр» с доступом в операционную[10,11]. Комиссия должна контролировать и обеспечивать соблюдение этих правил.

В настоящее время больницы часто составляют расписание работы большинства ОБ с применением блоков, резервируя открытые блоки в некоторых операционных, чтобы использовать их для операций малого объема и «неотложки»[26]. Количество и доступность открытых операционных будет зависеть от объема срочных, экстренных и дополнительных случаев. Если у больницы есть значительное количество плановых операций, может быть уместным составить график для 80% операционных из временных блоков и оставить оставшиеся 20%, как «открытые» операционные. Некоторые авторы описывают стратегию максимума хирургических блоков и уменьшения вариабельности, чтобы повысить загруженность[29,30].

Заключительный важный аспект планирования – то, как включить в расписание случаи анестезии вне ОБ, такие как эндоскопия, радиология, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография. Эти пациенты часто требуют периоперационных ресурсов, хотя они не поступают в ОБ. Они часто требуют целой команды для проведения анестезии, проходят через палату пробуждения и через предоперационное отделение. Необходимо учитывать этих пациентов и процедуры при составлении расписания операций, чтобы помочь периоперационным отделениям и анестезиологам учесть в расписании «бегунов», спланировать соответствующие ресурсы и проконтролировать исполнение ежедневного графика.

Начинать вовремя

Крайне важно начать первую процедуру дня вовремя. Своевременное начало обеспечивает материальные (планирование) и неосязаемые (настроение и тон) преимущества. Задержка начала первой операции может отрицательно сказаться на настроении персонала и впоследствии отразиться на выполнении остающихся случаев. Для всех важно договориться об определенном времени начала. Хирурги часто определяют время начала как момент проведения разреза. Анестезиологи определяют время начала, основываясь на том, когда они заканчивают индукцию. Медсестры связывают время начала с завершением подготовки помещения. Разногласия в том, что составляет время начала, приводят к недопониманию и неудовлетворенности началом работы.

В 1997 г. группа в AACD (Американская ассоциация клинических директоров) издала глоссарий времен процедуры, в котором созданы стандарты для событий в ОБ и временных периодов[30]. Этот глоссарий принят Американским обществом анестезиологов (ASA), Ассоциацией операционных медсестер (AORN) и Американской коллегией хирургов (ACS) и служит стандартом описательных терминов в ОБ. Прил. 99-2 содержит выдержку из глоссария. Глоссарий описывает время начала как время, в которое пациент поступает в ОБ. Это время, как оказалось, было бесполезно для идентификации причины задержки в зависимости от конкретного случая. Кроме того, хирурги указывают, что время поступления пациента в операционную комнату мало влияет на то, когда пациент будет готов к хирургическому разрезу. Более новое понятие «готовность анестезии» (AR), или «время проведения анестезии» (ART)[31], может быть более полезным в определении времени хирургической подготовки и времени разреза. Глоссарий AACD описывает «готовность анестезии» как время, в которое у пациента есть достаточный уровень анестезии, чтобы начать хирургическую подготовку пациента, и оставшиеся анестезиологические процедуры не могут помешать проведению укладки и подготовке пациента. В нашем учреждении мы рассмотрели временные промежутки от поступления пациента в операционную до завершения подготовки. В несложных случаях (пациент, лежа на спине, без наложения инвазивных датчиков), персонал закончил подготовку через 15 *мин* в 78% случаев. Если случай был сложным (положение иное, чем «лежа на спине», с применением линий мониторинга), продолжительность от времени начала до завершения подготовки составила в среднем 30 *мин*. Эти данные полезны для хирургов, чтобы рассчитать время от поступления пациента в операционную до завершения подготовки.

Своевременное начало зависит от выполнения многих факторов. Пациенты должны поступить вовремя с законченными предоперационными процедурами, включая информированное согласие пациента на проведение процедур со всеми дооперационными инструкциями («ничего через рот» (NPO), лекарства, лабораторные

Табл. 99-7 Задержки с началом операционного дня

Зависят от хирурга	45%
Зависят от пациента	23%
Зависят от анестезии	17%
Зависят от операционной сестры	15%

Табл. 99-8 Причины задержек по вине хирурга

- Нет истории болезни и медицинского осмотра
- Не получено согласие
- Не получены результаты из лаборатории
- Изменен график процедуры
- Хирург недоступен

исследования). Процесс поступления должен быть упрощен и организован так, чтобы соответствовать потребностям хирургических пациентов[32]. Обследования до операции и протоколы оценки помогают уменьшить задержки в день операции, так же как и снизить стоимость лечения[33-36]. Процесс поступления в операционную должен быть обеспечен достаточным количеством персонала, организацией и пространством, чтобы подготовить пациента и сделать удобной работу хирургов и анестезиологов. Медсестры операционной должны подготовить операционную и оборудование. Анестезиологический персонал должен проверить оборудование в ОБ, он отвечает за медикаменты, заполнение документов, устанавливает внутривенные линии и выполняет специальные требования хирургов или пациентов. Хирурги должны быть доступными, чтобы заполнить *согласие* пациента, историю болезни и медицинский осмотр и удовлетворить любые вопросы или потребности пациентов.

Распространено заблуждение, что большинство задержек с началом операции происходит из-за анестезиологических факторов. Однако масса анекдотических отчетов клинических менеджеров ОБ не поддерживает это утверждение. Мы недавно изучили причины всех задержек начала операций и сгруппировали их по факторам, которые зависят от пациентов, хирургов, анестезиологов и медсестер. Результаты (Табл. 99-7) демонстрируют, что наибольшее число задержек начала зависит от хирургов. Табл. 99-8 демонстрирует некоторые из наиболее распространенных причин задержек.

Организация своевременного начала операционного дня – это сложный и интригующий процесс. Даже когда пациент уже в операционной во время, определенное как начало первой операции, задержки происходят в 40-90% случаев от запланированного времени[37,38]. Даже когда пациент в операционной в пределах 10 *мин* от времени, определенного как начало первой операции, задержки все равно происходят в 5-50% случаев. Определение причин задержек, снижение уровня напряженности пациента, который находится в стрессовом состоянии перед операцией, улучшение связей между сотрудниками, пациентом, хирургом, медсестрами и анестезиологами, создание атмосферы сплоченности всего коллектива могут улучшить своевременность начала операционного дня. Рис. 99-9 перечисляет ключевые факторы, которые могут увеличить частоту своевременного начала работы ОБ.

Табл. 99-9 Ключевые факторы, повышающие своевременность начала работы ОБ и снижающие временные интервалы между операциями

Ключевые факторы, повышающие своевременность начала работы ОБ

- Не требуйте, чтобы хирург появлялся в операционной раньше пациента.
- Используйте время блока по расписанию, учитывая назначенное время операции и местоположение хирургов.
- Для сложных случаев сформируйте команды специалистов.
- Стандартизируйте предоперационные обследования и порядок ведения.
- Изучите данные пациента за день до операции, чтобы идентифицировать непредвиденные задержки.
- Вызовите пациента за день до операции, чтобы дать исчерпывающие инструкции и ответить на вопросы.
- Медперсонал должен быть осведомлен, какого пациента нужно подготовить к операции, и провести все предоперационные процедуры.

Ключевые факторы, снижающие временные интервалы между О

- Организуйте команду для уборки и подготовки операционной между операциями.
- Проконтролируйте, чтобы хирург и операционная соответствовали расписанию.
- Используйте специально обученных медсестер и анестезиологов в соответствующих случаях.
- Настаивайте на соблюдении времени расписания операций, старайтесь уменьшить число изменений в списке операций (например, изменения порядка операций, отмены и дополнения).
- Выстройте гладкий и распланированный предоперационный процесс.
- Убедитесь, что весь операционный персонал проинформирован о предстоящей процедуре и вовлечен в процесс смены пациентов на столе.

Смена пациентов в операционной

Понятие *смены пациентов* воспринимается персоналом по-разному, приводя к беспорядку. Хирурги могут считать хирургический «перерыв» (время между ушиванием разреза на одном пациенте и началом разреза у следующего пациента) сменой пациентов. Академические хирурги определяют «смену пациентов» как период между временем выхода из операционной (прежде чем разрез будет ушит младшим резидентом или студентом-медиком) и временем возвращения в операционную для начала следующего случая. Таким образом, хирурги часто жалуются, что медленный «пациентооборот» между операциями вызывает существенные задержки в графике ОБ. Операционная медсестра может рассматривать смену пациентов как время от удаления используемого оборудования от первого случая до момента, когда стерильный стол будет накрыт для следующего пациента. Анестезиологический персонал полагает, что смена пациентов – время между отъездом предыдущего пациента в палату пробуждения и поступлением следующего пациента в ОБ комнату. Из-за неопределенности в понятиях «пациентооборота» иногда сложно оценить качество и улучшения в этой области[39]. Глоссарий AACD (см. Прил. 99-2) определяет «смену пациентов» как время от того, когда один пациент покинул ОБ, до момента поступления следующего пациента. «Время смены пациентов» используется только, когда последующий случай по расписанию немедленно будет следовать за предыдущим.

Промежуток между операциями в ОБ занят подготовительным процессом. Операционные сестры должны возвратить использованные инструменты для обработки и дезинфекции, вспомогательный персонал убирает полы и обеззараживает все поверхности, включая операционный стол. Медсестры должны собрать и подготовить оборудование для следующей операции. Они должны также проверить следующего пациента и убедиться, что документы заполнены и предстоящие процедуры правильно указаны. Анестезиологи в это время должны доставить предыдущего пациента в палату пробуждения, оценить жизненно важные показатели, передать отчет медсестре палаты пробуждения и представить требуемые документы. Они должны возвратить неиспользованные наркотики и приготовить новые для следующей операции. Они должны также гарантировать, что все необходимое

для анестезии заменено, пополнено и подготовлено к следующему пациенту. Наконец, они должны видеть следующего пациента, заполнить предоперационные документы, получить письменные согласия, обсудить планы анестезии с пациентом и ответить на вопросы.

Множество системных факторов может повлиять на время смены пациентов, и разные отделения должны функционировать эффективно вместе, чтобы добиться успеха. Нужно уделить должное внимание предоперационному процессу (см. Гл. 34) чтобы эффективно подготовить пациентов к оперативному лечению и без труда находить необходимые документы и результаты обследований. Внутрибольничные службы транспортировки должны дать возможность пациентам незамедлительно прибыть в ОБ по первому звонку. Служба лекарственного обеспечения открывает доступ к необходимым препаратам. Команда «пациентооборота» должна организовать, вымыть и подготовить операционную к следующему случаю. Палата пробуждения должна эффективно функционировать, чтобы повысить пропускную способность операционной[40,41]. Еще недавно проблемы с отделениями «на этажах» больницы и наличием свободных коек в ОИТ привели к переполнению отделения пробуждения, создавая затор пациентов в ОБ. В Гл. 85 далее обсуждаются способы улучшения функции отделения пробуждения. Каждый из этих отдельных факторов обусловливает способность команды ускорить «пациентооборот».

В настоящее время отсутствуют национальные стандарты приемлемого времени смены пациентов. В большинстве случаев «пациентооборот» занимает от 10% до20% от всего времени хирургической процедуры. Выполняя смену пациентов между простыми операциями, такими как удаления катаракты, разумно ожидать время «пациентооборота» около 10 *мин*. Однако когда речь идет о коронарном шунтировании или сложных ортопедических операциях, смена пациентов может занимать 45 *мин* и больше. Сложность подготовки помещения и необходимость специальной подготовки больного приводят к длительному времени смены пациентов. Табл. 99-10 иллюстрирует среднюю продолжительность оборота пациентов при различных типах хирургических вмешательств[42]. Доступны некоторые данные сравнительного анализа о времени смены пациентов при определенных вмешательствах[42-44]. Обзор данных четырех академических учреждений показал, что продолжительность «пациентооборота» может колебаться от 34 до 66 *мин*[44]. Наши академические институты показывают среднее время оборота пациентов около 33-38 *мин*, тогда как частнопрактикующие клиники могут считать 20-30-минутный рубеж смены пациентов более разумным. Учреждение должно учитывать эту информацию, когда рассматривает свои данные времени смены пациентов, чтобы поставить реалистичные цели для улучшения работы ОБ.

Хотя сокращения времени смены пациента могут составлять 5-10 *мин* на случай, эта экономия времени обычно не приводит к серьезным позитивным сдвигам в графике единственной операционной. Но сокращение времени оборота пациентов действительно повышает эффективность и концентрацию, что в свою очередь может привести к улучшению хирургической подготовки и времени выполнения операции. Небольшая, на первый взгляд, выгода от ускорения смены пациентов может стать самой важной. Сокращение «пациентооборота» может выстроить систему взаимодействий и обратить внимание учреждения на достижение максимальной эффективности работы ОБ. Однако и чрезмерное внимание к времени смены пациентов контрпродуктивно. Сотрудники рискуют потерять больше времени на выработку стратегии, чем реально можно сэкономить[43,44]. К тому же, изменения в системе смены пациентов – любимая тема консультантов, потому что она обычно вызывает эмоциональный отклик и у администраторов больницы, и у хирургов. В действительности большое количество усилий, направленных на уменьшение времени «пациентооборота», приводит к довольно скромной экономии времени при выполнении хирургического графика[44]. Например, если в операционной выполняется 4 вмешательства в день, и при этом можно ускорить смену пациентов на 10 *мин*, то будет сэкономлено всего 30 *мин* в день (3 смены × 10 *мин* = 30 *мин*). Хотя эта небольшая экономия времени и может привести к снижению сверхурочных расходов и повышению удовлетворенности, но этого будет явно недостаточно, чтобы выполнить в тот же день еще одну операцию[45].

Табл. 99-10 Среднее время смены пациентов

Тотальное протезирование тазобедренного сустава	44 *мин*
Тотальное протезирование коленного сустава	46 *мин*
Артроскопия колена	38 *мин*
Коронарное шунтирование	52 *мин*
Лапароскопическая холецистэктомия	30 *мин*
Удаление катаракты	21 *мин*

Операционная будущего

Увеличивающееся давление на больницы, хирургов и анестезиологов с требованием улучшить организацию лечения пациентов привели к новым концепциям в логистике работы ОБ. Один из аспектов обсуждения включает использование специальных помещений для индукции анестезии и мест раннего пробуждения, чтобы минимизировать нехирургическое время в операционной комнате. Помещения для индукции использовались в некоторых европейских странах, но в США в основном не применяются. В попытке внедрить новые подходы к оптимизации пропускной способности ОБ, Зандберг описал концепцию, известную как «Операционная Будущего»[46]. В дополнение к сказанному, другие исследователи описали, как эта концепция могла бы быть использована для их специфических операционных[47,48].

При организации параллельного выполнения процессов вместо последовательного нехирургическое время было уменьшено на 40%. В исследовании Зандберга 2005 г. параллельные процессы привели к сокращению нехирургического времени на 30 *мин*. Если индукция анестезии, установка в/в катетеров и выход из анестезии происходят в помещениях, смежных с операционной, сэкономленное время может быть использовано персоналом для подготовки следующей операции. Преимущество этого нового процесса – больше вмешательств, выполненных за операционный день.

Недостаток этого параллельного процесса – значительные потребности в материальных ресурсах. В непосредственной близости от операционной должны быть доступны дополнительные 20-30 $м^2$ пространства для помещений раннего пробуждения и индукции. Стационарное оборудование, включая наркозные аппараты и мониторы, должно быть продублировано для этих поме-

Табл. 99-11 Десять шагов по заполнению ежедневного графика

1. Перепроверьте рабочий график операций вечером накануне, чтобы выявить потенциальные трудности и идентифицировать риски.
2. Просмотрите расписание рабочего графика рано утром операционного дня и отметьте отмены и добавления.
3. Убедитесь, что работа в ОБ начнется вовремя с приходом всей операционной бригады.
4. Установите ожидаемое время операции, используя контрольные цифры, если это возможно.
5. Организуйте процесс смены пациентов, чтобы управлять пиковой нагрузкой в операционной с позднего утра до обеда.
6. Используйте хорошо понятую политику работы в случае добавления операций в ежедневный график.
7. Ищите операционные со свободным окном времени, чтобы переместить туда операции в случае задержек в другой операционной комнате.
8. Заблаговременно обнаруживайте случаи отмены операции и используйте операционную и персонал для выполнения других операций.
9. Скомплектуйте персонал таким образом, чтобы это удовлетворяло требованиям хирургов. Используйте нестандартные перемещения в графике, чтобы операционная вдруг не освободилась рано днем.
10. Используйте систему мониторинга, чтобы персонал видел, где необходимы ресурсы для окончания операции.

щений, что требует дополнительных 40,000-60,000$ на комнату. Требуется дополнительный персонал, чтобы организовать наблюдение и охватить врачебным вниманием дополнительные помещения. Поскольку чистые затраты анестезиологической бригады возросли, необходимы дополнительные средства финансирования, чтобы их возместить. Эти средства могут быть получены из доходов от дополнительно выполненных операций. Однако обычно это не полностью компенсирует возросшие затраты.

Внедрение этих новшеств в работу ОБ вызвало массу дебатов и аналитических исследований[46-52]. Поскольку комплекс переменных, таких как продолжительность хирургической процедуры, укомплектованность штата, доступность операционного пространства, доступность персонала, требования пациентов и инвестиционная политика больницы, оказывает влияние на этот тип модернизации процесса, трудно предсказать, будет ли это понятие применено к б*о*льшему количеству ОБ в будущем.

Ежедневный график работы

Выполнение текущего дневного графика – сложная задача[53,54]. Составление точного и реалистичного графика – один из наиболее важных факторов, чтобы хирургический день стал успешным. Часто взаимодействие анестезиологов со старшей операционной сестрой способствует последовательному выполнению рабочего графика, составленного для отделения хирургии. Составитель рабочего графика должен принимать обоснованные решения по распределению операций по операционным, учитывать добавляющиеся операции, решать вопросы, связанные с сестринским персоналом, и потребности анестезиологов, чтобы составить эффективный список операций.

Чтобы график работы выполнялся гладко, следует учитывать несколько шагов (Табл. 99-11). Первый шаг: следует ознакомиться с графиком работы вечером накануне и повторно по приходе на работу утром до операций. Знание графика поможет вам сосредоточиться на определении потенциальных препятствий в рабочем процессе и даст возможность легче управлять добавлениями или изменениями в расписании. В течение дня составитель рабочего графика должен плотно сотрудничать с ОБ и проверять степень готовности помещений, ход выполнения операции и смену больных. Поскольку операции с высокой долей вероятности могут меняться, планы в этих случаях должны учитывать текущие изменения и уметь адаптироваться к ним. Операционная должна иметь единую систему мониторинга, чтобы контролировать рабочий процесс. Вовсе не обязательно, чтобы эта система была до мелочей продумана, но она должна быть доступна людям, работающим в ОБ, чтобы видеть в расписании начало, длительность или отмену операции.

В каждом ОБ бывают случаи отмен и добавления пациентов. Трудности в расписании случаются тогда, когда увеличивается количество добавлений или отмен[55-60]. Не существуют стандартных рецептов по поддержанию графика неизменным, но плановые меры, направленные на уменьшение числа добавлений до уровня не более 12%, а количества отмен – менее 4%, помогут эффективно управлять графиком. Количество отмен операций зависит в основном от популяции пациентов и видов операций, но обычно находится в диапазоне 6-9%[33,34]. Если показатели превышают эти границы, персонал должен оценить, что явилось причиной этого. Стратегия уменьшения отмен заключается в том, чтобы обследовать пациентов в организованной и эффективной дооперационной клинике со стандартизированными алгоритмами обследования и оценки перспектив. Подобные клиники уменьшают задержки и отмены в день операции[19,33-36]. Табл. 99-12 показывает некоторые общие вопросы случаев отмены операций[61].

Чтобы повысить эффективность выполнения добавленных операций, должна существовать четкая система медицинской сортировки. Вообще, запланированные операции имеют приоритет над добавленными, но бывают исключения из правил. Необходимость срочной операции «выбивает» запланированного пациента из графика. Таким образом, управление и планирование срочных

Табл. 99-12 Основные причины отмены операций

Пациент
Самостоятельная отмена или неявка
Желание выслушать второе мнение
Пациент поел или выпил жидкость
Перевод в другое учреждение
Хирург
Недоступен, занят чрезвычайной ситуацией или другим неотложным случаем
Окончательное решение об операции не было принято
Пациент нуждается в дополнительном обследовании
Анестезиолог
Пациент нуждается в дополнительном обследовании
Больница
Сестринский персонал недоступен
Недостаток требуемого оборудования или имплантов для этого случая
Ошибка в расписании; неправильная дата операции
Нехватка мест в отделении или ОАР перегружено

Табл. 99-13 Управление добавленными операциями

Экстренно	Срочно	Планово
Поступает в ОБ в течение 30 *мин*	Поступает в ОБ в течение 2 *ч*	Никаких временных ограничений
Пример: огнестрельное ранение брюшной полости	***Пример:*** аппендэктомия или внематочная беременность	***Пример:*** ревизия диализного шунта
Направить в любую свободную операционную комнату.	Направить в доступную подготовленную комнату с открытым блоком или в операционную с отменами.	Следите за подходящими случаями в первой доступной операционной комнате.
	Если нет свободной операционной, откладывается следующая плановая операция.	
	Если у отделения нет операционной, откладывается операция в другом хирургическом подразделении.	
	Если нет операционной в пределах того же самого хирургического подразделения, займите операционную с самым коротким хирургическим списком.	

или экстренных случаев также должны подчиняться хорошо понятной системе[53]. Табл. 99-13 показывает пример алгоритма управления экстренными случаями.

Хирурги часто помогают управлять размещением добавленных операций, отмечая в расписании доступность операционной в течение определенных дней. Если группа или подразделение хирургов заняты, они могут устанавливать дни, когда они доступны для операций, а также дни, посвященные клиническим визитам, когда они недоступны. Часто дополнительные операции инициируют сами хирурги в те дни, когда они уже располагают операционной. В этой ситуации добавления должны быть внесены в расписание операционной, уже запланированной для этого хирурга. Если в больнице систематически возникает большое количество добавленных операций, которые хирурги должны выполнить после составленного графика, и это превышает время рабочего дня, ОБ должны быть должным образом укомплектованы персоналом для выполнения этой работы. Сестринские смены традиционно имеют 8-часовую (с 7:00 до 15:00) продолжительность. Это необходимо изменить, чтобы обеспечить работу операционных допоздна. Возможен переход на 12-часовые смены (с 7:00 до 19:00) или переменные смены (с 10:00 до 18:00). Отделения анестезиологии также должны быть готовы обеспечить работу в это время.

Как бы ни было хорошо налажено планирование, выполнение дневного графика сложно еще и потому, что случаи часто непредсказуемы, а хирурги мотивированы на достижение их собственных целей. Хорошая связь между составителем расписания и хирургами поможет избежать потенциальных конфликтов при планировании. Статьи Алана Марко о теории игр создают интересную аналогию этих взаимодействий, поскольку они относятся к ОБ[10,11]. Эта экстраполяция может быть полезной для эффективного планирования и достижения организационного успеха. Рутинный контроль исполнения ежедневного графика важен для выявления резервов улучшения, включая сокращение неиспользованного операционного времени (Рис. 99-2 и 99-3). Независимо от целей эффективного выполнения графика, качество медицинской помощи пациенту должно остаться высшим приоритетом.

Использование операционной

Использование операционных – важное понятие, которое определяет направление в менеджменте ОБ, а также составляет значительную часть работы медицинского администратора ОБ[62]. Чтобы определить смысл *использования операционной*, важно понять ряд определений из глоссария AACD (см. также Прил. 99-2):

- *Время случая* – время от начала подготовки операционой до конца уборки помещения. *Время случая* составляет все время, когда операционная занята выполнением операции (процедуры) и не может использоваться для какой-то другой цели.
- *Ресурс часов* – общее количество часов, когда помещение укомплектовано и доступно для выполнения процедур. Много операционных укомплектовано в течение ежедневного 8-часового *ресурса часов* (например, с 7:00 до 15:00). Ресурс часов не включает сверхурочное время или периоды, когда персонал подготавливает операционную по вызову. Ресурс часов служит знаменателем при расчете использования имеющегося доступного сблокированного времени или свободного операционного времени для плановых операций.
- *Обобщенное использование* – отношение времени, когда пациенты находятся в операционной, к доступному *ресурсу часов*. Оно не включает время, потраченное на подготовку операционной, или время смены пациентов. *Обобщенное использование* несколько уменьшает фактическое время, которое операционная занята обслуживанием случая.
- *Адаптированный процент использования* – подобен *обобщенному использованию*, но учитывает также

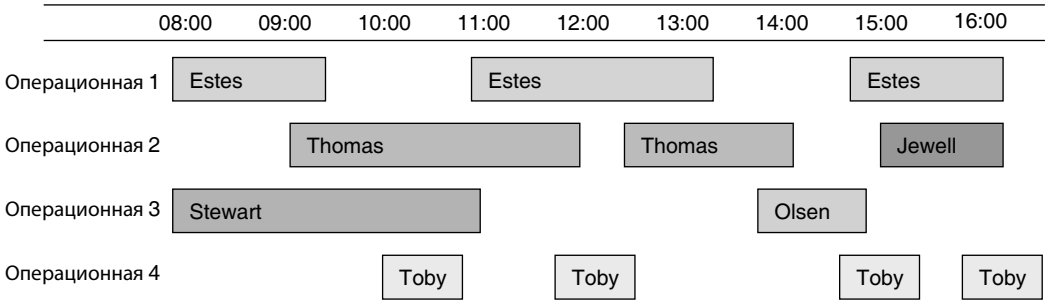


Рис. 99-2 Пример исполнения расписания с фамилиями оперирующих хирургов

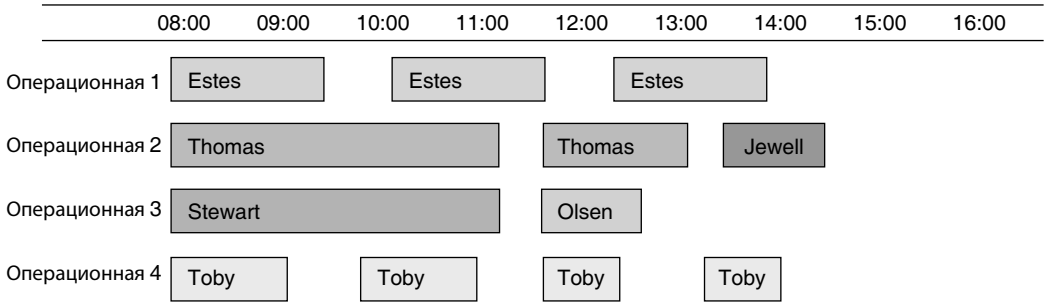


Рис. 99-3 Улучшенное исполнение расписания

время для подготовки операционной и время смены пациентов. Эта величина более точно отражает время, когда операционная используется для процедуры и недоступна для любой другой деятельности.

Использование чаще всего применяется для отделения или группы хирургов и основывается на установленном времени использования блока. Например, если у группы хирургов-ортопедов есть блоки времени в двух операционных с понедельника до пятницы, их ресурс часов в неделю составляет 80 (2 комнаты × 5 дней в неделю × 8 *ч* в день). Если их полное время случая (время в операционной плюс смена пациентов) составляет 72 *ч* в неделю, адаптированный процент использования составляет 90% (72 *ч* в неделю/80 *ч* в неделю).

Очень важен мониторинг использования. Чтобы достичь эффективного баланса доступного времени для хирургических подразделений, больницы должны заново оценить использование блоков времени, основываясь на 3-6-месячной статистике. Больницам, чтобы отследить работу хирургии и распределить блоки времени, удобнее отдавать блоки времени группе хирургов или хирургическому подразделению. Предоставление блоков времени отдельным хирургам чревато большей вариабельностью их использования и может привести к снижению эффективности. Табл. 99-14 содержит пример отчета обобщенного использования в нашей больнице.

Единого мнения об оптимальном использовании не существует. Разные подразделения, включенные в операционный процесс, по-разному понимают оптимальность (Табл. 99-15). Если использование превышает 80%, хирурги могут испытать затруднения при планировании пациентов, а увеличенное время ожидания может приводить к неудовлетворенности среди пациентов. Исследования показали, что при выполнении отдельных операций в Соединенных Штатах большинство пациентов готово ждать одну неделю[29]. Более длительное ожидание из-за отсутствия блока времени приводит к неудовлетворенности пациента и хирурга и, возможно, к потере случая в пользу другого учреждения. Очень низкий процент использования является, по сути, недополученным доходом. Анестезиологи предпочитают работать в урочное время, но, тем не менее, готовы работать и сверхурочно при появлении срочных и экстренных случаев.

Безубыточность *использования* зависит от дохода от операционной за минусом расходов на случай и возмещения накладных расходов. Консультанты в качестве ориентира часто указывают 80-85% *использование*. Эта цифра использовалась в качестве отправной точки в 1970-х, когда больницы были обязаны предоставлять доказательства потребностей в расширении ОБ. Большинство стремится к достижению *использования* на уровне 70-85%, чтобы добиться максимума выгоды при уменьшении нагрузки на систему. Тренды показывают, что с увеличением хирургического объема и сокращением доступности ОБ полное о*бобщенное использование* в больницах постоянно увеличивалось (Рис. 99-4). Данные, накопленные с 1999 г., показали, что операционные в составе больниц имеют более высокое использование, чем операционные в амбулаториях (73% против 55%)[63]. Мониторинг *использования* ОБ может быть полезен для доказательства необходимости увеличения количества операционных.

Существуют расходы, связанные как с недоиспользованием, так и с переиспользованием (колебания расходов зависят от объема). Но существуют и постоянные расходы для ОБ, не зависящие от уровня *использования* операционных. Недоиспользование связано с недополучением доходов, что не позволяет возместить расходы на себестоимость. Переиспользование (операции, выполняющиеся поздно

Табл. 99-14 Показатель использование операционных: январь-июнь

	% использования		
	В среднем ч/нед	**Случаев/нед**	**Блоков**
Ортопедия	125	17	92
Общая хирургия	128	16	100
Урология	71	10	88
Кардиоторакальная хирургия	74	15	62
Отоларингология	72	12	75
Пластическая хирургия	31	6	64
Нейрохирургия	49	9	68
Офтальмология	9	3	36
Детская хирургия	6	2	40
Гинекология	45	6	93
Другие	11	—	—
Всего часов в неделю операционная использовала: 621			

Табл. 99-15 Мнение различных специалистов об идеале использования

Использование	**Больничная администрация**	**Анестезиологи**	**Операционные сестры**	**Хирурги**
>100%	++	—	—	—
85% – 100%	+++++	++	–	—
70% – 85%	+++	++++	+	±
55% – 70%	+	+++	+++	++
<55%	—	–	++	++++

Из Mazzei W: AACD Workshop on Operating Room Management, 2003

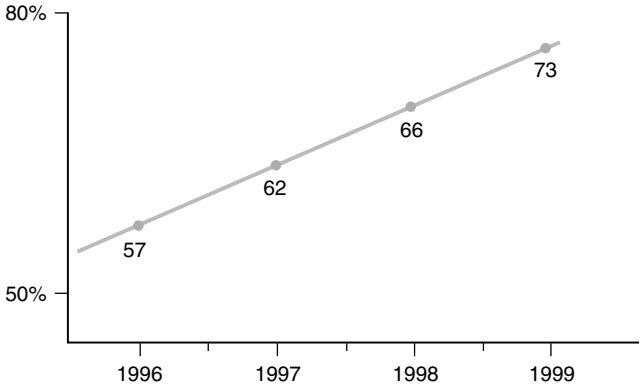


Рис. 99-4 Обобщенное использование операционных

вечером) может потребовать сверхурочной платы медсестрам или повременного найма медсестер, что приводит к более высокой себестоимости минуты ОБ. Кроме того, персонал, который часто должен оставаться допоздна, может испытывать неудовлетворенность и впоследствии уволиться, увеличивая затраты, связанные с поиском новых работников. Множество недавних исследований обнаружили способы, с помощью которых возможно максимально увеличить либо несколько повысить процент *использования* с помощью эффективного планирования операций[63-66]. Однако на практике эти возможности могут быть ограничены, поскольку во многих операционных часто отступления от графика (отмены, добавления и экстренные случаи) происходят в последний момент.

Использование не должно применяться, как способ оценки эффективности работы ОБ. Использование – только способ оценить потребления ресурса. Например, если хирург А занимает 2,5 *ч*, чтобы выполнить лапароскопическую холецистэктомию и проводит три процедуры в 8-часовом блоке, это приводит к *обобщенному использованию* 94% (2,5 *ч* на случай × 3 случая = 7,5 *ч*; 7,5 *ч* за 8-часовой блок = 94%). Однако у хирурга Б, который заканчивает лапароскопические холецистэктомии за 1 *ч* и в состоянии сделать шесть процедур во время 8-часового блока, *обобщенное использование* составляет 75% (1,0 *ч* на случай × 6 случаев = 6 *ч*; 6 *ч* за 8-часовой блок = 75%). Даже при том, что у хирурга А более высокое *использование*, финансовые показатели у хирурга Б лучше. Табл. 99-16 иллюстрирует эти вычисления.

Больницы совершенствуют анализ производительности ОБ. Оценивая уровни дохода и затраты для каждого хирурга, они могут определить размер индивидуальной прибыли. Хотя исследования показали, что почти все хирурги приносят прибыль для их операционных случаев, диапазон размера прибыли широк[67]. Табл. 99-17 демонстрирует пример отчета, сделанного по этому принципу. Менеджеры ОБ и администраторы клиники все чаще используют этот показатель, для принятия решения относительно ресурсов ОБ. Табл. 99-18 содержит список ключевых пунктов для улучшения *использования* ОБ, пропускной способности и эффективности.

Табл. 99-16 Вычисления обобщенного использования

	Время случая/ операции (*ч*)	Кол-во выполненных случаев	Полное время в ОБ (*ч*)
Хирург А	2,5	3	7,5
Хирург В	1,0	6	6,0
Хирург А	7,5 *ч* время в операционной/ 8,0-часовой доступный блок = 94% обобщенное использование		
Хирург В	6,0 *ч* время в операционной/ 8,0-часовой доступный блок = 75% обобщенное использование		

Управление анестезиологической службой

Администратору ОБ важно включать управление анестезиологической службой в структуру управления ОБ. Если администратор ОБ преуспевает в вопросах оптимизации и повышения эффективности ОБ, производительность ОБ, включая анестезиологическое обеспечение, увеличивается. Составление оптимального расписания ОБ, своевременное начало работы, эффективность смены пациентов, и надлежащее управление добавлениями и отменами попутно приведут и к улучшению использования анестезиологической службы.

Две главных составляющих управления этой службой включают проблемы персонала и фармацевтические затраты. Затраты, связанные с анестезией, составляют в Соединенных Штатах 3-5% общих расходов здравоохранения[68]. Хотя большинство этих затрат связаны с оплатой труда персонала[69], медикаменты, используемые при анестезии составляют большинство среди 20 самых дорогостоящих препаратов, используемых в больнице.

Многие авторы рассматривали оптимальные варианты укомплектованности персоналом, чтобы обеспечить безопасность анестезиологического пособия во время операций[70-72]. Укомплектованность кадрами зависит от возможностей администрации, а также особенностей местных условий. Преимущества единственного врача против нескольких конкурирующих специалистов не очевидны[73]. Для работы в ОБ необходимо также предусмотреть наличие специализированных бригад для кардиохирургии, трансплантологии, акушерства, травмы и педиатрии, хотя это может и снизить общую эффективность использования персонала. Сегодня все больше анестезиологических бригад договариваются с администрацией ОБ о дополнительной оплате за свою работу с этими бригадами.

В результате растущей потребности количественной оценки эффективности анестезии усовершенствовались методы измерения анестезиологической производительности[74,75]. Методы мониторирования эффективности анестезиологической службы эволюционировали от простой оценки доступности до более сложных измерений продуктивности и оценки качества проведения отдельной анестезии[76]. Существуют четкие различия между академическими и частными структурами. Abouleish с колл. показали, что анестезиолог в академической больнице должен был работать на 30% дольше, чем его коллега в частной практике, чтобы выполнить одинаковые по оплате объемы услуг (7,8 *ч* против 6,0 *ч*)[75]. Развитие программ поощрения может быть полезным с точки зрения улучшения производительности и снижения текучести анестезиологов[77-82].

Препараты для анестезии дороги и часто являются объектом для сокращения расходов в клинике[83]. В целом, фармацевтические затраты приближаются к 5,6% от всех операционных расходов[84]. Анестезиологические препараты составляют около 22% общебольничных затрат аптеки[85]. Недавно разработанные средства для анестезии часто имеют весьма высокую стоимость (миорелаксанты, наркотики, противорвотные средства). Эти препараты могли

Табл. 99-17 Финансовый отчет ОБ

Хирург	Кол-во операций	Общий доход	Ср. доход/случай	О. время, *мин*	Ср. время/случай, *мин*	Доходность опер. минуты
Green	53	$43116	$813	1150	22	$37,49
Jones	17	$16802	$988	989	58	$16,99
Smith	10	$17179	$1718	588	59	$29,22
Rogers	19	$11947	$629	800	42	$14,93
Wilson	12	$13341	$1112	1052	88	$12,69
Lynch	13	$7398	$569	883	68	$8,38

показаться экономически выгодными, повышая количество обслуженных пациентов за единицу времени (уменьшая время в ОБ или отделении пробуждения) либо увеличивая удовлетворенность пациентов (ускоряя выписку, уменьшая послеоперационную тошноту и рвоту). Однако результаты экономических исследований были противоречивы и не всегда подтверждали эти преимущества[86,87]. Поскольку существует масса факторов, которые влияют на выбор метода анестезии и стоимость препаратов, истинная оценка полученного эффекта от выбора препарата трудна. Также трудно оценивать постоянные и переменные издержки от этих изменений. Если затраты, связанные с анестезией, составляют 6% от общей стоимости лечения хирургического пациента, вероятно, что половина этих затрат постоянна. Поэтому в ОБ можно изменить лишь остающиеся 3% затрат (медикаменты и материалы). Однако опыт показал, что интенсивная реструктуризация использования препаратов для анестезии приводит лишь к небольшим сокращениям общих расходов аптеки. Во многих случаях сэкономленное трудно сохранить и использовать, и ОБ возвращаются к предыдущему выбору препарата[85].

Информационные системы операционной

ОБ – самые большие и самые сложные подразделения больницы, которые приносят самые большие и доходы, и расходы. И все же использование в ОБ информационных технологий остается довольно слаборазвитым. По внедрению и применению систем управления информацией больницы отстают от промышленности на 10-15 лет. Однако информационные системы важны для сегодняшнего администратора ОБ, чтобы эффективно справляться с работой. Хорошо разработанная система может улучшить множество процессов, включая операционное планирование, составление автоматизированных отчетов, управление материалами, предоперационными данными, мониторинг лабораторных показателей, лечения, данных о расходах ОБ, слежение за движением больных, а также повышение качества и его оценку (QI/QA)[88-90]. Большинство больниц продолжает использовать простые системы для составления планов операций, формирования статистических отчетов и учета оборудования.

Табл. 99-18 Ключевые моменты для увеличения пропускной способности операционной

- Составьте расписание блоков полного рабочего дня, а не блоков неполного.
- Хирурги должны выполнять последовательно операции в той же самой операционной.
- Проверьте точность графика, чтобы уменьшить задержки заключительной операции.
- Оптимизируйте предоперационные процессы и стандартизируйте обследования.
- Используйте специализированные команды операционных сестер и анестезиологов.
- Организуйте доставку необходимого оборудования для облегчения подготовки помещения.
- Сосредоточьте внимание на своевременном начале дня и смене пациентов, чтобы создать атмосферу пунктуальности и эффективности.
- Если у Вас большое количество добавленных операций, запланируйте открытую (свободную) операционную или возможность переместить плановые случаи в доступные временные интервалы.
- Устраните информационные проблемы, чтобы всему персоналу, занятому в периоперационном процессе, было известно текущее состояние дел в операционной.

Информационные системы сложны и дороги. Создание информационных систем, которые были бы в состоянии объединить большие объемы разнородной информации из многих различных источников – проблема для компаний. Описание лишь одного 3-х часового операционного случая может потребовать более 1 Мб данных[90,91]. Ручная обработка этой информации проблематична и создает трудности для операционных, если стараться соответствовать установленным требованиям, избегать неразборчивости почерка и медицинских ошибок, а также снизить риск юридических проблем. Ручной ввод данных также отнимает значительное время – от 30 до 40% времени работы анестезиолога, превращая его операционное время в «писчее»[92].

Больницы не спешили внедрять информационные системы в ОБ по целому ряду причин. Эти системы со средней стоимостью от $1 до $2-х *млн* дороги для больницы среднего размера. Больницы часто требуют, чтобы аналитика возврата инвестиций оправдывала расходы и на нее. Интеграция новой системы в ОБ также требует дополнительных расходов и непрерывной поддержки программиста. Кроме того, клиники обеспокоены, так ли хороша выгода от рекламируемой системы, как обещает внушающий доверие продавец.

Применимость информационных систем должна быть тщательно взвешена и оценена. Недавно Vigoda опубликовал перечень медицинских проблем, имеющих отношение к документированию определенных событий с учетом временных отметок[93]. Информационные системы полезны в отслеживании использования препаратов и идентификации несоответствий субстанций (препараты-дженерики)[93-96]. Информационные системы просто необходимы администратору ОБ, чтобы поддерживать эффективность и конкурентоспособность ОБ, а также контролировать и адаптировать функционирование ОБ к современным требованиям. Эти системы могут уменьшить издержки и упростить управление оборудованием и персоналом. Данные о ресурсах ОБ могут также улучшить оценку QI/QA. Ясная, точная информация позволяет

администратору ОБ сосредоточиться на вопросах, требующих улучшения и изменять систему, повышая ее эффективность и конкурентоспособность.

Учет расходов в операционной

Финансовое руководство ОБ – трудная задача для медицинского администратора ОБ. Большинство врачей не получали базового экономического образования и незнакомы с концепциями финансового менеджмента в ОБ. Здравоохранение – это сложная с точки зрения финансов промышленность. Общий бюджет здравоохранения Соединенных Штатов в 2005 г. составлял более чем $2 *триллиона*, или 16% американского валового внутреннего продукта[97]. Согласно Бюро трудовой статистики в сфере здравоохранения в 2004 г. насчитывалось 13,5 *млн* рабочих мест[98]. Понимание теории финансового менеджмента ОБ важно потому, что сильный финансовый менеджмент в больнице необходим для успеха предприятия.

Концепции административного управления в некоммерческих организациях все более усложняются[99].Финансовый менеджмент ОБ аналогичен управлению действующим предприятием[100,101], в котором больница может классифицировать ОБ как центр расхода или центр прибыли. Если это – центр расхода, попытки улучшить финансовое положение больницы сосредоточились бы на уменьшении затрат. Однако если ОБ представляет собой центр прибыли, администратор ОБ должен обозначить границу между расходами и доходами и попытаться максимизировать прибыль. Больницам разумно сосредоточиваться на финансовых показателях ОБ. В среднем расходы на содержание ОБ составляют около 40% от общих затрат больницы, но ОБ приносит до 70% дохода[1]. Когда амбулаторная медицинская помощь перестала оказываться стационарами, многие больницы стали делать основной упор на хирургическую помощь. Управление затратами и увеличение доходности ОБ приводят к повышению прибыльности больницы и способности расширить спектр медицинских услуг.

Администратор ОБ нуждается в четком понимании учета расходов, чтобы гарантировать эффективное принятие решений. Учет расходов должен сосредотачиваться на оценке себестоимости деятельности ОБ для установления оптимальной цены услуг ОБ. Менеджмент госпиталя должен использовать информацию, в которой учет расходов способствует планированию и принятию стратегических решений для улучшения качества и эффективности услуг ОБ. Табл. 99-19 содержит список некоторых экономических терминов.

Важно понимать разницу между расходами и издержками. Расходы включают все фиксированные и переменные расходы, связанные с конкретной процедурой, т.е. себестоимость. Издержки – это сумма всех расходов плюс величина прибыли над себестоимостью, которые больница выставляет страховым компаниям. В 1970-х и 1980-х гг. большинство больниц использовало теорию составления счетов «издержки-плюс». В составлении счетов «издержки-плюс» больница добавляла сумму прибыли к расходам на процедуру. Это перекладывало получающиеся издержки на страховщиков. Однако поскольку прибыль страховщиков при этом уменьшилась, страховщики начали оплачивать медицинские услуги по определенной цене независимо от затрат больницы для выполнения этой услуги. Отношение стоимости к издержкам значительно различалось для различных услуг внутри больницы[1]. Например, отношения стоимости к издержкам в Стэнфордской больнице было 0,29 для анестезии, 0,50 для лаборатории и 0,92 для единицы хирургического приема[1].

Из-за произвольного подхода к определению издержек (цены) при оказании услуг, а также непостоянного возмещения расходов, решения, касающиеся управления ОБ, должны учитывать затраты, а не издержки. Расходы бывают постоянными или переменными. Постоянные расходы (см. выше) – расходы, которые не изменяются в ближайшей перспективе независимо от числа законченных процедур. В ОБ эти расходы включают арендную плату, амортизацию хирургического и капитального оборудования в ОБ, оплату сотрудников и административной надстройки (администратора ОБ, специалистов медицинского документооборота и другого персонала). Постоянные расходы могут меняться за продолжительный период времени, если больница меняет количество операционных или работающего в ОБ персонала. Переменные расходы увеличиваются или уменьшаются вместе с объемом хирургической деятельности. В ОБ переменные расходы включают расходный материал, шовный материал, белье, импланты, а также почасовую оплату труда по контракту. От 56 до 84% затрат операционной фиксированы[102,103]. Кратко- и среднесрочное сокращение расходов применимо только к переменной части затрат ОБ, представляющей меньшую часть общего количества этих расходов, поскольку фиксированные расходы остаются неизменными.

Существуют два метода подсчета расходов в операционной: «сверху вниз» или «дном вверх». Способ «сверху вниз» считает отношения стоимости к издержкам для усреднения и прогнозирования издержек для данной процедуры. Этот легкий и упрощенный способ имеет существенные недостатки. Нисходящий бухгалтерский учет неточен, т.к. отношение стоимости к издержкам

Табл. 99-19 Экономическая терминология деятельности операционных

Издержки	Гонорары за часть или всю процедуру, основанные на предположениях о потреблении ресурсов (денежная оценка стоимости материальных, трудовых, информационных и других видов ресурсов за определенный период времени – альтернативное определение, принятое в РФ. – *Прим пер.*).
Расходы	Фактические затраты, понесенные при оказании услуги (затраты, документально подтвержденные, экономически оправданные (обоснованные), полностью перенесшие свою стоимость на реализованную за этот период услугу– альтернативное определение, принятое в РФ. – *Прим пер.*)
Постоянные расходы	Накладные расходы, которые не изменяются за определенный период независимо от объема деятельности
Переменные расходы	Затраты, которые изменяются с изменениями объема деятельности
Прибыль	Доходы за вычетом расходов (и фиксированные, и переменные)
Маржинальная прибыль	Доход за вычетом переменных расходов
Производительность	Максимальный объем деятельности, который можно получить без увеличения фиксированных расходов

весьма изменчиво из-за непостоянства затрат или издержек. Это делает сравнение разных периодов деятельности трудным, потому что сложно определить, является ли тенденция отношения стоимости к издержкам следствием изменений в затратах, издержках или комбинации того и другого. Бухгалтерский учет «дном вверх» (микроиздержки) более точен, т.к. требует подробного вычисления всех расходов для каждой процедуры. Этот вид учета требует также разделения издержек на фиксированные и переменные, что облегчает процесс принятия решений в планировании деятельности ОБ.

Прибыль ОБ равна его общим доходам минус общие издержки. ОБ должен производить прибыль, чтобы скомпенсировать работу других отделений в больнице (например, отделение неотложной помощи), работа которых убыточна. Однако в оценке эффективности хирургической деятельности более важна «маржинальная прибыль». Маржинальная прибыль равна общим доходам минус переменные издержки. Большая маржинальная прибыль означает, что больше денег доступно, чтобы покрыть полные фиксированные расходы учреждения.

Специфический пример анализа затрат ОБ привел в обзоре затрат Marcario в 1999 г. В нем он выяснил, что большинство издержек при оказании медицинской помощи пациенту с помощью лапароскопической холецистэктомии происходит в операционной[103]. Издержки в ОБ (37%), анестезии (7%), палат пробуждения (6%) вкупе с лабораторными затратами в операционной, а также затратами на медикаменты составляют больше половины совокупных затрат стационара. Для любой процедуры в ОБ большинство издержек происходит в течение первого часа операции. Эти издержки включают подготовку помещения, вскрытие основных расходных материалов, белья и использование инструментов или имплантов для операции. Последующее время в ОБ менее дорогое и состоит прежде всего из затрат на оплату труда. Используя подробный анализ, Marcario установил, что основные издержки ОБ, исключая специфические для операции инструменты (например, троакары или импланты), составляли $13,54 в *мин*[103]. Внутри этой суммы 62% затрат были фиксированными и 38% были переменными. Меры экономии (т.е. изменение врачебной практики) способны затронуть только переменные издержки. Расходы ОБ различны в различных клиниках и зависят от затрат на оплату труда и всех остальных затрат[104,105]. Амбулаторная хирургия с меньшими общими затратами может иметь величину затрат ОБ в целом на 20% меньше, чем имеют стационары.

Потенциальная выгода анализа издержек состоит в том, что определяются издержки, которые могут быть обоснованно уменьшены. Например, затраты на анестезию, такие как амортизация наркозных аппаратов, медикаменты и расходные материалы, составляют в среднем 6% совокупных затрат больницы для операции[1]. Эти затраты приблизительно на 50% фиксированы и на 50% изменяемы. Чтобы уменьшить общие затраты на анестезию в ОБ, больница может изменить только переменную часть затрат анестезии. Поэтому, рассматривая анестезиологию как объект снижения затрат, возможно управлять лишь 3% совокупных затрат больницы[106]. Отделение пробуждения – также область с высокими фиксированными расходами – до 67% совокупных издержек отделения пробуждения[1]. Как следствие, возможности для серьезных сокращений затрат в отделении пробуждения невелики.

Самой большой изменяемой частью затрат, связанных со здравоохранением и ОБ, являются расходы на персонал[107]. Непрогнозируемый объем хирургического вмешательства, а также поздние операции могут привести к увеличенным затратам на оплату труда. Справедливый закон о трудовых стандартах требует, чтобы сверхурочная (свыше 40 *ч* в неделю) заработная плата была бы в 1,5 раза выше обычной. В результате в ОБ с плохим планированием издержки, связанные с оплатой труда персонала, значительно увеличиваются. Стратегия минимизирования сверхурочного времени, включая использование 12-часовых смен, плавающий график работы операционных медсестер и больший контроль планирования, поможет снизить затраты на оплату труда. Тщательный анализ требований медсестер и оптимальная укомплектованность персоналом могут оказать значительное влияние на издержки ОБ[108-110].

Исследования маржинальной прибыли отдельных хирургов в больнице показали, что почти у всех хирургов отмечается положительная маржинальная прибыль[67,111]. Однако величина маржинальной прибыли существенно различается между хирургами, в некоторых случаях на целую 1000%[112]. Самый эффективный способ повышения доходности ОБ – предоставление наиболее прибыльным хирургам большего объема времени для работы. Однако прежде, чем это сделать, необходимо рассмотреть несколько вопросов. Не уменьшится ли прибыльность хирурга, если объем его нагрузки или время в ОБ будут увеличены? Не требуют ли пациенты этого хирурга таких ресурсов больницы (кровати, ОИТ, специализированный уход), которые могут стать сдерживающими? Имеется ли достаточное количество возможностей (свободные операционные, медсестры, анестезиологическое обеспечение), чтобы увеличить объем услуг и сохранить при этом фиксированные расходы неизменными? Если дополнительный объем операций потребует создания дополнительной инфраструктуры (новые операционные или больше операционных медсестер), то фиксированные расходы будут расти и сокращать прибыль. Ясная и точная информация необходима администратору ОБ, чтобы проанализировать издержки и принять рациональные решения, улучшающие работу ОБ.

Вопросы управления и контроля

Функции ОБ сложны и важны в оказании медицинских услуг. Функции ОБ контролируются большим количеством агентств и инспекций. Администратор ОБ должен быть знаком с этими агентствами, учреждениями и зако-

Табл. 99-20 Акты, законы, агентства и учреждения, регулирующие работу операционных

- Объединенная комиссия
- Ассоциация аккредитации амбулаторного здравоохранения (AAAH)
- Администрация по контролю за применением законов о лекарствах (DEA)
- Управление по контролю за продуктами и лекарствами (FDA)
- Центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC)
- Министерство здравоохранения и социального обеспечения (DHHS)
- Центры координации программ «Медикэр» и «Медикэйд» (CMS)
- Управление по безопасности и гигиене труда (OSHA)
- Американский национальный институт стандартов (ANSI)
- Национальная противопожарная ассоциация (NFPA)
- Национальный комитет гарантии качества (NCQA)
- Национальная Академия Наук/Института медицины
- Закон о безопасности медицинских устройств
- Акт о транстерриториальном и ответственном медицинском страховании (HIPAA)

нодательством, чтобы гарантировать соблюдение всех правил в ОБ. Табл. 99-20 перечисляет эти учреждения.

Администратор ОБ должен сосредоточить усилия на соответствии состояния ОБ нормативным требованиям для аккредитации больницы. Пациент и безопасность сотрудников (инфекционная безопасность, пожарная безопасность, лазерная безопасность, электробезопасность), надлежащее использование и контроль наркотиков и медицинских устройств являются важнейшими аспектами деятельности администратора ОБ. Государственное и местное законодательство, а также внутрибольничные стандарты предъявляют свои требования к работе ОБ. Создание оптимальных условий и индивидуального мониторинга качества исходов лечения у каждого врача, работающего в ОБ, является первостепенной задачей. Необходимо обеспечить процесс сбора внутренних данных и разработать систему оценки качества лечения для анализа эффективности работы каждого врача в операционной и в целом.

Инициативы, выдвинутые неправительственными организациями, такими как Leapfrog и Институт улучшения здравоохранения (IHI), заставили стационары внедрять стандарты передовой практики. Такие программы, как «100000 Кампаний Жизни IHI», создали список больниц, внедривших эти стандарты, для снижения заболеваемости, смертности и затрат на здравоохранение. Недавно Medicare начала внедрять стандарты лучшей клинической практики работы ОБ. Проект улучшения хирургической помощи (SCIP) был первоначально разработан для снижения числа хирургических инфекций, с помощью внедрения стандартов передовой практики использования антибиотиков, удаления волос и температурного режима. Medicare указала на необходимость увязывания суммы компенсации больницам с требованиями клинических стандартов. Проект «Плата за работу» (P4P) является проектом Medicare, который связывает оплату врачам с объемом выполненной работы[113]. Разработка планов по внедрению и упрочению передовых методов, использование информационных систем в работе ОБ и сотрудничество с руководством клиники в решении этих вопросов являются важнейшей частью ежедневной работы администратора ОБ.[88,113-117]

Резюме

Операционные – это сложная среда, которая жизненно важна для успеха стационара. Больницы усовершенствовали управленческую структуру ОБ для повышения эффективности, делая упор при этом на качество и стоимость ОБ. Пересмотр подходов к управлению ОБ был необходим для повышения эффективности управления операционными. Эта модернизация привела к тенденции сосредоточения ответственности в руках единственного человека – администратора операционной.

Администратор ОБ должен понимать принципы финансирования ОБ и продумывать стратегии контроля затрат и финансирования. Совершенствование использования информационных систем в ОБ, способных собирать и систематизировать данные, необходимо для администратора ОБ. Больницы определяют цели для своей работы, регламентирующие и контролирующие организации устанавливают критерии оценки качества работы ОБ. Информационные системы помогают определить, соответствует ли работа ОБ этим целям и стандартам. Подробные данные требуются для разработки успешного бизнес-плана и осуществления изменений в работе ОБ.

Позиция медицинского администратора ОБ превратилась во всеобъемлющую роль менеджера периоперационного процесса. Он обязан сфокусировать свои усилия на плавном и эффективном прохождении пациентов через ОБ. Точное планирование, своевременное начало операций и смена пациентов наряду с безукоризненным выполнением вмешательств являются обязательными условиями успешного функционирования хирургического подразделения. Администратор ОБ должен владеть стратегией управления ОБ в условиях изменчивости расписания операций в результате отмен, добавлений и ургентных случаев. Он должен также выстроить системы управления хирургическими и анестезиологическими издержками. Несмотря на то, что задачи по оптимизации работы ОБ огромны, польза от эффективной и успешной работы ОБ крайне важна как для клиники в целом, так и для анестезиологов, хирургов и для всех работающих в ОБ.

Литература

1. Macario A, Vitez TS, Dunn B, et al: Where are the costs in perioperative care? Anesthesiology 83:1138-1144, 1995.
2. Mazzei WJ: Maximizing operating room utilization: A landmark study. Anesth Analg 89:1-2, 1999.
3. Hospital's bottom line is suffering. OR Manager 16:32, 2000.
4. Gordon T, Sharon P, Lyles A, et al: Surgical unit time utilization review: Resource utilization and management implications. J Med Syst 12:169-179, 1998.
5. Sexton J, Makary M, Tersigni, et al: Teamwork in the operating room. Anesthesiology 105:877-884, 2006.
6. Orkin F. No patient left behind. Anesthesiology 105:869-870, 2006.
7. Lingard L, Reznick R, Espin S, et al: Team communications in the operating room: Talk patterns, sites of tension and implications for novices. Acad Med 77:232-237, 2002.
8. Pape T: A systems approach to resolving OR conflict. AORN J 69:551-566, 1999.
9. Szokol JW: Administrative support survey results. AACD Newsletter, Summer 2002.
10. Marco AP: Game theory in the operating room environment. Am Surg 67:92-96, 2001.
11. Marco AP: Game theoretic approaches to operating room management. Am Surg 68:454-462, 2002.
12. Dexter F, Davis M, Halbeis C, et al: Mean operating room times differ by 50% among hospitals in different counties for laparoscopic cholecystectomy and lung lobectomy. J Anesthesia 20:319-322, 2006.
13. Wright IH, Kooperberg C, Bonar BA, et al: Statistical modeling to predict elective surgery time. Anesthesiology 85:1235-1245, 1996.
14. Strum DP, May JH, Sampson AR, et al: Estimating times of surgeries with two component procedures. Anesthesiology 98:232-240, 2003.
15. Strum DP, Sampson AR, May JH, et al: Surgeon and type of anesthesia predict variability in surgical procedure times. Anesthesiology 92:1454-1466, 2000.
16. Strum DP, May JH, Vargas LG: Modeling the uncertainty of surgical procedure times. Anesthesiology 92:1160-1167, 2000.
17. Dexter F, Ledotter J: Bayesian prediction bounds and comparisons of operating room times even for procedures with few or no historic data. Anesthesiology 103:1259-1267, 2005.
18. Van Houdenhaven M, Oostrum J, Hans E, et al: Improving operating room efficiency by applying bin-packing and portfolio techniques to surgical case scheduling. Anesth Analg 105:707-715, 2007.
19. Wachtel R, Dexter F: A simple method for deciding when patients should be ready on the day of surgery without procedure-specific data. Anesth Analg 105:127-140, 2007.
20. Marcon E, Dexter F: An observational study of surgeons' sequencing of cases and its impact on postanesthesia care unit and holding area staffing requirements at hospitals. Anesth Analg 105:119-126, 2007.
21. Abouleish AE, Hensley SL, Zornow MH, et al: Inclusion of turnover time does not influence identification of surgical services that over- and underutilize allocated block time. Anesth Analg 96:813-818, 2003.
22. Dexter F, Macario A, Qian F, et al: Forecasting

surgical groups' total hours of elective cases for allocation of block time. Anesthesiology 91:1501-1508, 1999.
23. Dexter F, Marcario A: When to release allocated operating room time to increase operating room efficiency. Anesth Analg 98:758-762, 2004.
24. Dexter F, Traub R, Marcario A: How to release allocated operating room time to increase efficiency: Predicting which surgical service will have the most underutilized operating room time. Anesth Analg 96:507-512, 2003.
25. Strum DP, Vargas LG, May JH: Surgical subspecialty block utilization and capacity planning. Anesthesiology 90:1176-1185, 1999.
26. Dexter F, Macario A, Traub RD: Which algorithm for scheduling add-on elective cases maximizes operating room utilization? Anesthesiology 91: 1491-1500, 1999.
27. Dexter F, Lodolter J, Wachtel R: Tactical decision making for selective expansion of operating room resources incorporating financial criteria and uncertainty in subspecialties' future workloads. Anesth Analg 100:1425-1432, 2005.
28. O'Neill L, Dexter F: Tactical increases in operating room block time based on financial data and market growth estimates from data envelope analysis. Anesth Analg 104:355-368, 2007.
29. Dexter F, Macario A, Traub RD, et al: An operating room scheduling strategy to maximize the use of operating room block time: Computer simulation of patient scheduling and survey of patients' preferences for surgical waiting time. Anesth Analg 89:7-20, 1999.
30. Donham RT, Mazzei WJ, Jones RL: Glossary of times used for scheduling and monitoring of diagnostic and therapeutic procedures. Am J Anesthesiol 22:4-12, 1997.
31. Escobar A, Davis E, Erenwerth J, et al: Task analysis of the preincision surgical period: An independent observer-based study of 1558 cases. Anesth Analg 103:922-927, 2006.
32. Fischer SP: Do preoperative clinics improve operating room efficiency? Semin Anesthesiol Periop Med Pain 18:273-280, 1999.
33. Fershl M, Tung A, Sweitzer B, et al: Preoperative clinic visits reduce operating room cancellations and delays. Anesthesiology 103:855-859, 2005.
34. Correll D, Bader A, Hull M, et al: Value of preoperative clinic visits in identifying issues with potential impact on operating room efficacy. Anesthesiology 105:1254-1259, 2006.
35. Basson M, Butler T, Verma H: Predicting patient nonappearance for surgery as a scheduling strategy to optimize operating room utilization in a Veterans' Administration hospital. Anesthesiology 104:826-834, 2006.
36. Dexter F, Macario A, Epstein RH, Ledolter J: Validation of statistical methods to compare cancellation rates on the day of surgery. Anesth Analg 101:465-473, 2005.
37. Shelver SR, Winston L: Improving surgical on-time starts through common goals. AORN J 74:506-513, 2001.
38. Meyer M, Bixby S, Dawson A, Ullery C: How ORs improve on-time starts. OR Manager 16:13-14, 2000.
39. Dexter F, Epstein R, Marcon E, et al: Estimating the incidence of prolonged turnover times and delays by time of day. Anesthesiology 102:1242-1248, 2005.
40. Epstein RH, Dexter F, Traub RD: Statistical power analysis to estimate how many months of data are required to identify PACU staffing to minimize delays in admission from ORs. J Perianesthesiol Nurs 17:84-88, 2002.
41. McManus ML, Long MC, Cooper A, et al: Variability in surgical caseload and access to intensive care services. Anesthesiology 98:1491-1496, 2003.
42. Mazzei WM: Operating room start times and turnover times in a university hospital. J Clin Anesth 6:405-408, 1994.
43. Turnover time: Is all the study worth the effort? OR Manager 15:1-2, 1999.
44. Dexter F, Abouleish AE, Epstein RH, et al: Use of operating room information system data to predict the impact of reducing turnover times on staffing costs. Anesth Analg 97:1119-1126, 2003.
45. Dexter F, Coffin S, Tinker JH: Decreases in anesthesia controlled time cannot permit one additional surgical operation to be reliably scheduled during the workday. Anesth Analg 81:1263-1268, 1995.
46. Sundberg W, Daily B, Egan M, et al: Deliberate perioperative systems design improves operating room throughput. Anesthesiology 103:406-418, 2005.
47. Torkki P, Murjamaa R, Torkki M, et al: Use of anesthesia induction rooms can increase the number of urgent orthopedic cases completed within 7 hours. Anesthesiology 103:401-405, 2005.
48. Hanss R, Buttgereit B, Tonner P, et al: Overlapping induction of anesthesia: An analysis of benefits and costs. Anesthesiology 103:391-400, 2005.
49. Seim A, Anderson B, Sandberg W: Statistical process control as a tool for monitoring nonoperative time. Anesthesiology 105:370-380, 2006.
50. Marcario A: Are your hospital operating rooms «efficient»? Anesthesiology 105:237-240, 2006.
51. Dexter F: Deciding whether your hospital can apply clinical trial results of strategies to increase productivity by reducing anesthesia and turnover times. Anesthesiology 103:225-228, 2005.
52. Shuster M, Standl T, Reissmann H, et al: Reduction of anesthesia process times after the introduction of an internal pricing system for anesthesia services. Anesth Analg 101:187-194, 2005.
53. Malhotra V: Getting the schedule done. Semin Anesthesiol Periop Med Pain 18:300-305, 1999.
54. McIntosh C, Dexter F, Epstein R: The impact of service-specific staffing, case scheduling, turnovers and first-case starts on anesthesia group and operating room productivity: A tutorial using data from an Australian hospital. Anesth Analg 103:1499-1516, 2006.
55. Zhou J, Dexter F: Method to assist in the scheduling of add-on surgical cases—upper prediction bounds for surgical case durations based on the lognormal distribution. Anesthesiology 89:1228-1232, 1998.
56. Epstein RH, Dexter F: Uncertainty in knowing the operating rooms in which cases were performed has little effect on operating room allocations or efficiency. Anesth Analg 95:1726-1730, 2002.
57. Dexter F, Smith TC, Tatman DJ, et al: Physicians' perceptions of minimum time that should be saved to move a surgical case from one operating room to another: Internet-based survey of the membership of the Association of Anesthesia Clinical Directors. J Clin Anesth 15:206-210, 2003.
58. Dexter F, Epstein R, Traub R, et al: Making management decisions on the day of surgery based on operating room efficiency and patient waiting times. Anesthesiology 101:1444-1453, 2004.
59. Dexter F, Willemsen–Dunlap A, Lee J: Operating room managerial decision-making on the day of surgery with and without computer recommendations and status displays. Anesth Analg 105:419-429, 2007.
60. Dexter F, Lee J, Dow A, et al: A psychological basis for anesthesiologists' operating room management decision-making on the day of surgery. Anesth Analg 105:430-434, 2007.
61. Lacqua MJ, Evans JT: Cancelled elective surgery: An evaluation. Am Surg 60:809-811, 1994.
62. Tyler D, Pasquariello C, Chen C: Determining optimum operating room utilization. Anesth Analg 96:1114-1121, 2003.
63. ORs benchmark activities for the day of surgery. OR Manager 16:8-11, 2000.
64. Prough DS, Jenkins D, Yancy V, et al: Improving operating room efficiency: A Sisyphean task? Probl Anesth 10:373-394, 1998.
65. Overdyk FJ, Harvey SC, Fishman RL, et al: Successful strategies for improving operating room efficiency at academic institutions. Anesth Analg 86:896-906, 1998.
66. Viapiano J, Ward DS: Operating room utilization: The need for data. Int Anesthesiol Clin 38:127-140, 2000.
67. Macario A, Dexter F, Traub RD: Hospital profitability per hour of operating room time can vary among surgeons. Anesth Analg 93:669-675, 2001.
68. Klein JD: When will managed care come to anesthesia? J Healthcare Finance 23:62-86, 1997.
69. Glance LG: The cost effectiveness of anesthesia workforce models: A simulation approach using decision-analysis modeling. Anesth Analg 90:584-592, 2000.
70. Eappen S, Flanagan H, Bhattacharyya N: Introduction of anesthesia resident trainees to the operating room does not lead to changes in anesthesia-controlled times for efficiency measures. Anesthesiology 101:1210-1214, 2004.
71. Posner KL, Freund PR: Trends in quality of anesthesia care associated with changing staffing patterns, productivity and concurrency of case supervision in a teaching hospital. Anesthesiology 3:839-847, 1999.
72. Dexter F, Macario A, O'Neill L: A strategy for deciding operating room assignments for second-shift anesthetists. Anesth Analg 89:920-924, 1999.
73. Abenstein J, Long K, McGlinch B, et al: Is physician anesthesia cost-effective? Anesth Analg 98:750-757, 2004.
74. Feiner JR, Miller RD, Hickey RF: Productivity versus availability as a measure of faculty clinical responsibility. Anesth Analg 93:313-318, 2001.
75. Abouleish AE, Prough DS, Barker SJ, et al: Organizational factors affect comparisons of the clinical productivity of academic anesthesiology departments. Anesth Analg 96:802-812, 2003.
76. Abouleish A, Dexter F, Epstein R, et al: Labor costs incurred by anesthesiology groups because of operating rooms not being allocated and cases not being scheduled to maximize operating room efficiency. Anesth Analg 96:1109-1113, 2003.
77. Tremper K, Shanks A, Morris M: Five-year follow-up on the work force and finances of United States Anesthesiology Training Programs: 2000 to 2005. Anesth Analg 104:863-868, 2007.
78. Miller R, Cohen N: The impact of productivity-based incentives on faculty salary-based compensation. Anesth Analg 101:195-199, 2005.
79. Abouleish A, Apfelbaum J, Prough J, et al: The prevalence and characteristics of incentive plans for clinical productivity among academic anesthesiology programs. Anesth Analg 100:493-501, 2005.
80. Miller R: Academic Anesthesiology faculty salaries: Incentives, availability and productivity. Anesth Analg 100:487-489, 2005.
81. Lubarsky D: Incentivize everything, incentivize nothing. Anesth Analg 100:490-492, 2005.
82. Dexter F, Epstein R: Holiday and weekend operating room on-call staffing requirements. Anesth Analg 103:1494-1498, 2006.
83. Gillerman RG, Browning RA: Drug use inefficiency: A hidden source of wasted health care dollars. Anesth Analg 91:921-924, 2000.
84. Johnstone RE, Jozefczyk KG: Costs of anesthetic drugs: Experiences with a cost education trial. Anesth Analg 78:766-771, 1994.
85. Johnstone RE: Strategies to control anesthetic practice costs. Int Anesthesiol Clin 36:59-63, 1998.
86. Becker KE: Saving money on anesthesia drugs: Does this decrease efficiency? Semin Anesthesiol Periop Med Pain 18:289-299, 1999.
87. Jackson T, Myles PS: Part II: Total episode costs

in a randomized, controlled trial of the effectiveness of four anesthetics. Anesth Analg 91:1170-1175, 2000.
88. Kheterpal S, Gupta R, Blum J, et al: Electronic reminders improve procedure documentation compliance and professional fee reimbursement. Anesth Analg 104:592-597, 2007.
89. Teich JM, Glaser JP, Beckley RF, et al: The Brigham integrated computing system (BICS): Advanced clinical systems in an academic hospital environment. Int J Med Informatics 54:197-208, 1999.
90. Quigley A: Beyond the double doors: New generation surgical information systems. MD Comput 17:29-32, 2000.
91. de Lisle Dear G, Panten RR, Lubarsky DA: Operating room information systems. Semin Anesthesiol Periop Med Pain 18:322-333, 1999.
92. Nuñez C: Anesthesia information systems: Integration and data analysis. Paper presented at the AACD Workshop on OR Management, Carlsbad, CA, 2002.
93. Vigoda M, Lubarsky D: The medicolegal importance of enhancing timeliness of documentation when using an anesthesia information system and the response to automated feedback in an academic practice. Anesth Analg 103:131-136, 2006.
94. Epstein R, Gratch D, Grunwald Z: Development of a scheduled drug diversion surveillance system based on an analysis of atypical drug transactions. Anesth Analg 105:1053-1060, 2007.
95. Vigoda M, Gencorelli F, Lubarsky D: Discrepancies in medication entries between anesthetic and pharmacy records using electronic databases. Anesth Analg 105:1061-1065, 2007.
96. Dexter F: Detecting diversion of anesthetic drugs by providers. Anesth Analg 105:897-898, 2007.
97. National Coalition on Health Care website. Available at www.nchc.org/facts/cost.shtml. Accessed October 29, 2007.
98. Bureau of Labor Statistics website. Available at www.bls.gov/oco/cg/cgs035.htm#employ. Accessed October 29, 2007.
99. Anthony RN, Young DW (eds): Management Control in Nonprofit Organizations, 7th ed. Boston, McGraw–Hill Irwin, 2003.
100. Canales MG, Macario A, Krummel T: The surgical suite meets the new health economy. J Am Coll Surg 192:768-776, 2001.
101. Viapiano J: Determining the costs of surgical operations. Semin Anesthesiol Periop Med Pain 18:310-321, 1999.
102. Roberts RR, Frutos PW, Ciavarella GG, et al: Distribution of variable vs fixed costs of hospital care. JAMA 281:644-649, 1999.
103. Macario A: How do hospitals account for costs in the operating room? Can anesthesiology make a difference? Curr Rev Clin Anesth 19:193-204, 1999.
104. Abouleish A, Dexter F, Whitten C, et al: Quantifying net staffing costs due to longer-than-average surgical case durations. Anesthesiology 100:403-412, 2004.
105. Schuster M, Standl T, Wagner J, et al: Effect of different cost drivers on cost per anesthesia minute in different anesthesia subspecialties. Anesthesiology 101:1435-1443, 2004.
106. Orkin FK: Meaningful cost reduction. Anesthesiology 83:1135-1137, 1995.
107. Macario A, Dexter F: Effect of compensation and patient scheduling on OR labor costs. AORN J 71:860-869, 2000.
108. Van Cleave C, Scherffius JA: Filling the void created by reductions in nurse staffing. AORN J 75:829-834, 2002.
109. Lucas CE, Beuchter KJ, Coscia RL, et al: Mathematical modeling to define optimum operating room staffing needs for trauma centers. Am Coll Surg 192:559-565, 2001.
110. Dzoljic M, Zimmerman M, Legemate D, et al: Reduced nurse working time and surgical productivity and economics. Anesth Analg 97:1127-1132, 2003.
111. Dexter F, Lubarsky DA, Blake JT: Sampling error can significantly affect measured hospital financial performance of surgeons and resulting operating room time allocations. Anesth Analg 95:184-188, 2002.
112. Dexter F, Ledolter J: Managing risk and expected financial return from selective expansion of operating room capacity: Mean-variance analysis of a hospital's portfolio of surgeons. Anesth Analg 97:190-195, 2003.
113. Greene W, Glass P. You get what you pay for. Anesth Analg 103:1349-1350, 2006.
114. Parker B, Henderson J, Vitagliano S, et al: Six sigma methodology can be used to improve prophylaxis in patients undergoing noncardiac surgery. Anesth Analg 104:140-146, 2007.
115. Kantor G, Connelly N, Fitzgerald J: A system and process redesign to improve perioperative antibiotic administration. Anesth Analg 103:1517-1521, 2006.
116. Wax D, Beilin Y, Levin M, et al: The effect of an interactive visual reminder in an anesthesia information management system on timeliness of prophylactic antibiotic administration. Anesth Analg 104:1462-1466, 2007.
117. Zohar E, Noga Y, Davidson E, et al: Perioperative patient safety: Correct patient, correct surgery, correct side: A multifaceted, cross-organizational, interventional study. Anesth Analg 105:443-447, 2007.

ПРИЛОЖЕНИЕ 99-1

Рекомендации для клинического директора анестезиологии и директора операционного блока

I. Обязанности перед отделением анестезиологии
- A. Управление персоналом
  1. Составление долгосрочных расписаний специалистов.
  2. Ежедневное распределение специалистов/резидентов/сестер-анестезистов; ответственность за всестороннюю координацию и взаимодействие резидента по каждому случаю с директором программы.
  3. Расчет и планирование потребности в персонале, рекомендации руководителю.
  4. Организация руководящей команды, представляющей все клинические направления отделения.
- B. Обеспеченность специалистами
  1. Повышайте удовлетворение ежедневной потребности в специалистах, а также случаев «по вызову».
  2. Участвуйте в развитии ротации резидентов – специалистов.
- C. Ежедневные функции
  1. Рано утром взгляните на расписание.
  2. Проведите утреннюю конференцию по клиническим вопросам, а также по расстановке персонала.
  3. Расстановка может меняться в течение дня.
  4. Исполняйте роль главного арбитра в клинических спорах между сотрудниками.
- D. Участие в следующих вопросах (со значительными локальными вариациями)
  1. Предоперационная процедура проверки оборудования и допуск пациента.
  2. Оборудование для анестезии и мониторинга.
  3. Обеспечение качества, управление повышением качества.
  4. Планирование действий в случае неудачи.
- E. Оценка и продвижение клинического директора
  1. Оценка клинической работы по управлению может потребовать специальных критериев.
  2. Клиническое пространство больше всего соответствует должности.
  3. Время для обучения может быть ограничено.
  4. Областями интересов являются: управление, статистические и клинические исследования.

II. Обязанности по отношению к медицинским сотрудникам оперблока/стационара
- A. Планирование и сбор данных
  1. Ежедневный обзор и составление финальной версии расписания работы оперблока.
  2. Наблюдение за исполнением расписания и сбором данных.
  3. Внедрение политики планирования.
  4. Обработка полученных данные и подача адаптированных отчетов руководству.
- B. Коммуникационный центр (оперблока)

1. Установите порядок, который бы обеспечивал высокую скорость обслуживания.

2. Контролируйте работу персонала коммуникационного центра.
- C. Работа клинического директора с операционными медсестрами, медсестрами отделения пробуждения и техническим персоналом (со значительными локальными вариациями)
  1. Лидерство и контролирующая роль по отношению к сотрудникам оперблока.
  2. Плотные рабочие отношения с медсестрами (учитывая иерархию) и администрацией больницы.
  3. Может выполнять функции менеджера оперблока по бюджету, управлению материалами и отвечать за управление качеством.
- D. Административная связь с:
  1. администрацией больницы (формальная позиция);
  2. сестринским советом;
  3. комитетом оперблока (может являться председателем комитета). Полномочия должны быть делегированы отделениями хирургии, анестезиологии и администрацией больницы.
- E. Основная поддержка со стороны администрации больницы

1. Офис, секретарь, помощник и другой персонал по мере необходимости.

2. Может быть предоставлена соответствующая финансовая поддержка.

3. Административные полномочия.

III. Основная квалификация
- A. Статус старшего по званию*, соответствующее ученое звание – уровень профессора или преподавателя – могут облегчить роль.
- B. Клиническое мастерство/профессиональные навыки, уважение коллег за клинические способности являются важными, значимыми качествами.
- C. Желательным может быть наличие формальных образовательных качеств: дополнительное обучение или опыт в ведении переговоров, в выстраивании межличностных отношений и в менеджменте.

---

* В России соответствует высшей квалификационной категории или статусу эксперта *(Прим. пер.)*

ПРИЛОЖЕНИЕ 99-2

Избранные термины из «Глоссария моментов времени в операционной» Американской ассоциации клинических директоров

Готовность операционной: время, когда операционная вымыта, пополнены расходные материалы и установлено оборудование, необходимое для начала следующей операции.

Время начала: время поступления пациента в операционную.

Завершение подготовки: время, когда все готово и стол накрыт, пациент готов к началу процедуры или операции.

Время случая: время от начала подготовки помещения до конца уборки. Данное определение включает все время, требующееся для проведения процедуры в операционной. Это допускает различную продолжительность подготовки помещения и времени его уборки, поскольку может понадобиться различное оборудование для различных случаев.

Время смены пациентов: промежуток от момента, когда предыдущий пациент покинул операционную до поступления следующего при условии последовательно запланированных случаев.

Ресурс часов: общее количество часов, доступное для выполнения процедур (т.е. сумма всего доступного времени блока и открытого времени).

Время блока: зарезервированные часы операционной для обслуживания или операции. Лишь в пределах указанного периода (например, 72 *ч* до момента начала операции), в расписание можно включить сервисные процедуры.

Открытое время: время операционной, не зарезервированное для какого-либо обслуживания. В это время можно запланировать любые сервисные процедуры или операции согласно правилам, установленным данным учреждением.

Обобщенное (огрубленное) использование: для системы в целом – это процент времени, когда пациенты находятся в комнате в течение ресурса часов. Для отдельного случая – это процент его времени блока, в течение которого пациент находится в операционной.

Адаптированный процент: (часы блока с пациентом в операционной + часы блока без пациентов в операционной* 100/время блока)

Сервисное использование: отражает процент времени, которое занимает сервисное обслуживание блока в течение ресурса часов. Это понятие более совершенно по сравнению с огрубленным использованием, поскольку оно включает «кредит» времени для подготовки и уборки операционной комнаты, в течение которого пациент не может быть в ней. Оно может превышать 100% из-за включения случаев, выполненных в течение часов ресурса, выходящих за рамки часов блока.

Lawrence Litt
Перевод Д.Н. Мочалина
Редакторы перевода А.Н. Калиниченко и А.А. Казанцева

100 Электрическая безопасность в операционных

Ключевые моменты

Вопросы пожарной безопасности

1. При подготовке наркозно-дыхательного оборудования и анестезиологического столика вы должны точно знать расположение противопожарного оборудования и средств.
   - Вот основные вопросы, на которые Вы должны знать ответ:
   - Где расположен ближайший огнетушитель? Каждая операционная должна быть оборудована огнетушителем.
   - Где находятся краны, перекрывающие кислород, и как ими пользоваться, чтобы перекрыть подачу кислорода в операционную?
   - Где расположена ближайшая кнопка включения пожарной тревоги? Стоит ли звонить по местному телефону тревоги, соответствующему 911 (в России – 112) (Кнопки пожарной тревоги часто располагают рядом с пожарным рукавом)?
   - Где расположен ближайший эвакуационный выход?
   - Где находится ближайший дефибриллятор и реанимационный набор?
2. Нужно всегда помнить, что пожары электрооборудования, особенно пожары силовых щитков, требуют специального подхода. По возможности необходимо быстро обесточить горящее оборудование (тогда пожар перестанет относиться к пожарам электрооборудования). Для тушения электрооборудования следует использовать специальные типы огнетушителей. Большинство обычных огнетушителей содержат водные растворы, которые нельзя использовать для тушения оборудования под напряжением. Также водой нельзя тушить горящие жидкости. Для тушения электрооборудования следует использовать порошковые огнетушители. Также могут быть использованы углекислотные огнетушители, которые хорошо справляются и с тушением горящих жидкостей.
3. Старайтесь избегать большой утечки через негерметичные лицевые маски, если избыточный поток кислорода из-под маски может попасть на операционное поле, где в это время работают электрохирургическим инструментом.

Электробезопасность. Защита от макрошока

1. Все электрическое оборудование в операционной должно быть заземлено (при этом в самом оборудовании могут быть незаземленные цепи). Если силовой провод прибора имеет только два контакта (т.е. не имеет на вилке третьего заземляющего контакта), то такой прибор не может использоваться в операционной.* При отключении приборов от сети никогда не тяните сетевой кабель за шнур. Не используйте оборудование с поврежденным сетевым кабелем или вилкой. Не наезжайте колесами тяжелого оборудования на кабели и сетевые разъемы.
2. Пациент ни при каких обстоятельствах не должен иметь электрического контакта с землей.
3. При использовании электрохирургического инструмента заземляющая пластина должна быть присоединена к специальному заземляющему (нейтральному) выходу прибора, но ни в коем случае не к общему заземляющему контакту силовой сети. Пластина должна быть хорошо смазана гелем и обеспечивать максимальную площадь контакта с кожей пациента. При длительных операциях пластину нужно периодически проверять и при необходимости повторно наносить гель или менять саму пластину. Следует располагать пластину как можно ближе к операционному полю и как можно дальше от любых проводов электрокардиостимулятора (ЭКС) и кабелей ЭКГ. После удаления пластины необходимо проверить кожу в месте наложения на наличие ожогов.
4. Анестезиолог должен быть информирован, если при работе электрохирургическим инструментом используются повышенные токи, и в этом случае обращать особое внимание на состояние заземляющей пластины. Во время очень «мокрых» операций, вне зависимости от силы тока, используемого при работе электрохирургическим инструментом, врач должен помнить о возможности возникновения обходных электрических цепей, связывающих заземляющую пластину с электродами ЭКГ или другими проводящими частями оборудования. Например, физраствор

* Существуют приборы 2 класса защиты, имеющие двухполюсную вилку. Такие приборы, как правило, имеют корпус из непроводящих материалов, обозначаются символом ⧈ и могут использоваться в операционной *(Прим. пер.)*

или физиологические жидкости во время абдоминальных операций могут намочить подстилку под операционным полем и создать дополнительные пути для электрического тока.

5. Если после включения какого-либо прибора прозвучал сигнал тревоги монитора сетевой изоляции (line isolation monitor, LIM), то такой прибор следует немедленно отключить. Тревога означает, что при включении этого прибора вторичная обмотка изолирующего защитного трансформатора оказалась присоединенной к земле. Случается также, что при включении большого количества приборов вторичная обмотка изолирующего трансформатора присоединяется к земле через их суммарную емкость (через емкости сетевых фильтров). Анестезиолог может попробовать включать приборы в различных сочетаниях, и если выяснится, что при включении какого-то одного прибора срабатывает тревога, этот прибор следует удалить из операционной и отправить в сервис для проверки сопротивления изоляции.
6. Все электрооборудование в операционной должно регулярно проверяться специально подготовленным персоналом. Обычно это сервисная служба больницы, ответственная за обслуживание операционных. Анестезиолог должен убедиться, что оборудование правильно обслуживается, соответствует требованиям стандартов и что помещение удовлетворяет требованиям NFPA (National Fire Protection Association, ведомство США, ответственное за безопасность при строительстве зданий, а также за пожаро- и электробезопасность)* [21,51-56]

Вопросы электробезопасности: микрошок и электрокардиостимуляторы

1. Перед началом операции пациентам с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами (ИКД) необходимо отключить автоматическую дефибрилляцию, предварительно наложив лопатки электродов наружного дефибриллятора (или приклеив одноразовые лопатки Zoll). Отключение ИКД обычно производится при помощи магнита или перепрограммированием устройства. Предварительно необходимо убедиться, что магнит не изменит программу водителя ритма, заложенную в ИКД. Поэтому для определения подходящего режима работы стимулятора необходима предоперационная консультация электрофизиолога.
2. При возможности следует использовать биполярную коагуляцию, а не монополярную.
3. Все программируемые ЭКС должны тестироваться перед операцией для подтверждения корректности их работы.
4. Пациентам, нуждающимся в постоянной кардиостимуляции, необходимо перевести ЭКС в асинхронный режим и отключить все опции с частотной адаптацией. Необходимо всегда иметь под рукой обычный дефибриллятор.
5. Остальным пациентам с ЭКС необходима консультация электрофизиолога для подбора режима работы стимулятора.**
6. Необходимо иметь набор для фармакологического лечения полной блокады сердца, особенно у пациентов, нуждающихся в постоянной кардиостимуляции. Изопротеренол должен быть наготове на анестезиологическом столике.
7. Если осуществляется электрофизиологический мониторинг, анестезиолог должен проверить места наложения заземляющих пластин, устанавливаемых электрофизиологом.

Особенности работы при МРТ

1. При использовании пульсоксиметра для мониторинга сатурации кислорода у пациентов, находящихся в МР-томографе для соединения монитора с датчиком следует применять только длинный оптоволоконный кабель, не имеющий металлических проводов или соединений.
2. Во время проведения МРТ запрещено присутствие в зале с томографом любых принадлежностей, имеющих в своем составе металлические проводники, включая катетеры для легочной артерии с проводником для датчика температуры и некоторые виды эпидуральных катетеров.***
3. Из-за опасности быть притянутым магнитом запрещается вносить в зал с МР-томографом любое анестезиологическое оборудование, содержащее ферромагнетики (например, стальной корпус аппарата или стальные детали тележки – прим. ред.).
4. Если оборудование крайне необходимо, оно должно быть наглухо закреплено на стене и проверено на предмет электромагнитной безопасности до того, как пациент помещен в сканер.
5. Анестезиологи, находящиеся в зале с МР-томографом во время проведения исследования, должны использовать беруши, чтобы предотвратить потерю слуха из-за высокого уровня акустического шума.

Общие замечания

Если причина электрического ожога или другой травмы не определена, то все оборудование, связанное с инцидентом, и место его использования должно быть изолировано до проведения соответствующего расследования, включающего имитацию условий, в которых была получена травма.

---

* В России требования по электробезопасности и пожарной безопасности регулируются следующими документами:
– Правила технической эксплуатации электроустановок потребителей. СПб. 2005 г.
– Правила устройства электроустановок, изд. 7. СПб. 2005 г. Межотраслевые правила по охране труда при эксплуатации электроустановок ПОТ РМ-016-2001 РД 153-34.0-03.150-00 СПб. 2004г.
– Правила противопожарного режима в Российской Федерации (Постановление Правительства от 25 апреля 2012 г.) *(Прим. пер.)*

** Аналогичная консультация требуется и пациентам с имплантированными стимуляторами спинного мозга (ССМ) *(Прим. ред. пер.)*

*** Категорически запрещено проведение МРТ пациентам с ИКД, имплантированными ЭКС и ССМ! *(Прим. ред. пер.)*

Несмотря на развитие и усложнение оборудования в операционных, основные три типа опасностей, с которыми сталкивается персонал, остаются теми же, что и во времена легковоспламеняющихся анестетиков: это пожар, электрические ожоги и электротравма (включая микрошок). Развитие технологий привело к появлению эффективных систем тревоги и безопасности, но одновременно увеличились количество и объем электрооборудования, применяемого в операционной. Это создало новые условия для возникновения небезопасных конфигураций оборудования, которые могут привести к тяжелой травме во время хирургического вмешательства и анестезии. Невнимание к вопросам электробезопасности может иметь очень серьезные последствия. В медицинской литературе продолжают встречаться публикации трагических случаев, в которых мгновенная травма приводит к пожизненным осложнениям. Часто причиной является небезопасное хирургическое оборудование или неправильное его использование. Тем не менее причиной несчастных случаев может быть и поврежденное или неправильно использующееся анестезиологическое оборудование, включая приборы для мониторинга физиологических функций.

В последнее время увеличилось число важных публикаций, посвященных интраоперационым пожарам,[1-6] с анализом причин возникновения опасных ситуаций, основанном на «пожарном треугольнике», трех составляющих, необходимых для возникновения пожара: кислорода, горючего и источника зажигания.[6] Различают три основные группы пожаров в операционных: горение пациента или чего-либо в пациенте, пожар электрооборудования (т.е. инициированный и поддерживаемый электрическим током) и горение хирургических простыней или других предметов в операционной.

Большинство возгораний происходят по неосторожности и легко выявляются, например, возгорание хирургических простыней от искр или высокой температуры. Но случаются и скрытые пожары, которые сложно быстро выявить – например, воспламенение горючих анестетиков в контуре пациента[7]. Анестезиологи должны хорошо знать правила безопасности в операционной и следить за тем, чтобы горючие вещества не контактировали с возможными источниками возгорания. Кроме того, необходимо с осторожностью пользоваться источниками кислорода. Помимо пожара, серьезные ожоги могут быть вызваны электрооборудованием, если оно неправильно заземлено или имеет какие-либо неисправности. Ожог может быть также вызван наведенными токами высокой частоты. В одной из статей был описан случай возникновения ожогов третьей степени у новорожденного в результате длительного наложения электродов внешнего электрокардиостимулятора (ВЭКС).[8] Другой случай представляет серьезные ожоги, полученные пациентом от портативного монитора нейромышечной проводимости, питавшегося от 9-ти вольтовой батарейки[9]. К счастью, смертельные поражения электрическим током в условиях операционной в настоящее время практически не встречаются, хотя в свое время это была хорошо распознаваемая опасность хирургического вмешательства, операционной и даже самой госпитализации в целом[10-13].

Хотя современное медицинское электрооборудование сильно отличается от приборов прежних поколений, природа поражений, вызванных электричеством, остается той же, что и много лет тому назад. Неисправность оборудования в операционной по-прежнему может стать причиной пожаров и взрывов, стимуляции и повреждения центральных и периферических нервов, стимуляции и контрактуры мышц, ожога тканей, помех в работе ЭКС и неожиданного прекращения подачи питания к важному оборудованию. В последнее время стандарты безопасности для медицинского оборудования значительно усовершенствовались, и большинства осложнений можно избежать, если вовремя проводить техническое обслуживание, внимательно относиться к наложению электродов на пациента и правильно реагировать на сигналы тревоги. Понимание вопросов электробезопасности относится к важнейшим обязанностям анестезиолога, потому что в большинстве случаев опасные ситуации, возникающие в операционной, могут быть выявлены до того, как они смогут повлиять на лечение пациента или причинить травму.[14-18]

Рассмотрев общие вопросы, обратимся теперь к детальному изучению электробезопасности. В разделе «Ключевые вопросы» приведены основные положения безопасности в клинической практике.

Заземление

Что такое «электрическое заземление»? Этот вопрос очень важен, так как безопасность электрооборудования часто определяется тем, заземлено оно или нет. Для пользователя оборудования электрическая земля представляет собой провод, присоединенный к третьему контакту сетевого провода, включающегося в сетевую розетку. Для электрической цепи – это присоединенное устройство, которое способно мгновенно предоставлять или принимать произвольно большое количество электрического заряда. В нормах проектирования Национальной ассоциации противопожарной защиты (NFPA – National Fire Protection Association)* электрическое заземление определяется как проводящее соединение, намеренное или случайное, между электрической цепью или устройством и землей, или как соединение с проводящим предметом, служащим вместо земли. Любой предмет, имеющий заряд, при присоединении к земле теряет свой заряд и приобретает потенциал земли[14]. Потенциал двух заземленных устройств относительно земли и друг друга равен нулю.

Когда электрическую цепь намеренно заземляют, то в качестве заземляющего устройства могут быть выбраны различные предметы. Например, в условиях военного полевого госпиталя оборудование, находящееся в хирургическом модуле или кузове автомобиля, может заземляться при помощи металлического стержня, вбитого в землю. Для городского медицинского центра для заземления может быть использована находящаяся в земле сеть трубопроводов.

В условиях медицинского учреждения персоналу не обязательно разбираться в технических подробностях устройства заземления. Тем не менее, клиницист всегда должен знать, заземлен или нет его пациент и заземлено или нет его оборудование. Живые организмы способны переносить действие только небольших токов. Но непреднамеренный контакт с землей может быть опасен, даже если приведет к протеканию только очень слабых токов через область сердца или через нервную ткань. Если же заземление приведет к протеканию через тело человека больших токов – это всегда очень опасно. К счастью, многие современные операционные и хирургическое оборудование

* National Fire Protection Association, 1 Batterymarch Park, P.O. Box 9146, Quincy, MA 02269-9959. http://www.nfpa.org. Standards are available for download at http://webstore.ansi.org.

оснащены системой тревог, которые подают звуковой сигнал в случае возникновения непреднамеренного контакта с землей. Если операционная оснащена монитором контроля изоляции (LIM – *line isolation monitor*), устройство которого описывается ниже, то подача громкого предупреждающего звукового сигнала этим прибором говорит о возникновении незапланированного контакта пациента или оборудования с землей и об опасности попадания пациента под действие большого тока. Если соединение с землей происходит через большое сопротивление, то оно защитит человека от протекания тока большой силы. Опасность прикосновения к заземлению через очень малое сопротивление можно проиллюстрировать фантастическим, но ярким примером. Представьте человека, стоящего на огромном медном цилиндре, уходящем глубоко под землю. Соединение с землей через такое маленькое сопротивление будет для человека крайне опасным, так как человек будет работать как предохранитель для тока любой силы. Для обеспечения безопасности между человеком и землей должно быть размещено большое сопротивление. Но полная изоляция от земли тоже нежелательна, так как это приведет к опасности накопления статического электричества и возникновения электростатических разрядов. Такое требование существует со времени использования в операционных горючих анестетиков, таких как циклопропан. Все операционные должны были иметь проводящие полы из специальных проводящих материалов. Такие вещества содержат большое количество углерода и имеют сопротивление намного выше, чем металлы, но ниже, чем хорошие изоляторы. Высокое содержание углерода дает материалу глубокий черный цвет. Из таких проводящих материалов изготавливают детали операционных столов и валиков.

Современный сетевой разъем имеет три контакта. По двум подается напряжение для работы прибора, а третий используется исключительно для присоединения к заземляющему устройству (т.е. к проводнику, соединенному с землей или проводящими предметами в земле – металлоконструкциями, стальными трубопроводами). Путешественники могли заметить, что в некоторых странах в сетевой розетке может быть только два контакта. Такие розетки не имеют отдельного контакта для защитной земли. Такая двухпроводная система становится особенно опасной, если подключить к ней оборудование, рассчитанное на трехпроводную силовую сеть.

Электрические розетки, оборудованные системой УЗО (устройство защитного отключения или GFCI – ground fault current interrupter)*, позволяют контролировать, присоединен защитный провод к земле или нет. Кроме того, что более важно, розетки, оборудованные УЗО, повышают электробезопасность, так как автоматически отключают питание, если один из рабочих проводников имеет утечку тока на землю. Таким образом, УЗО является защитой «первого уровня». Розетки, оборудованные УЗО, встречающиеся как в лечебных учреждениях, так и в обычных домах, оборудованы двумя кнопками – «TEST» и «RESET». При нажатии кнопки «TEST» между рабочим и защитным контактами розетки присоединяется специальное сопротивление. Если защитный проводник правильно подключен к земле, как это и должно быть, через резистор потечет ток и сработает автомат отключения питания. Розетка будет

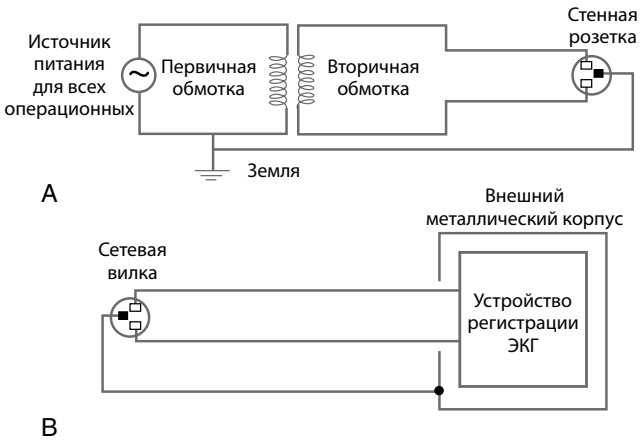


Рис. 100-1 Схематическое изображение изолирующего трансформатора (**A**) и электрического заземления корпуса (**B**) для электрокардиографа, находящегося в операционной

обесточена. Нажатие кнопки «RESET» вернет автомат отключения питания в исходное положение и восстановит напряжение в розетке. Если из-за ошибки электрика, из-за землетрясения или по какой-либо другой причине провод заземления окажется отсоединенным от земли, то нажатие кнопки «TEST» не приведет к отключению автомата. Защита от случайного заземления одного из рабочих контактов является обязательной для влажных помещений, для таких например, как операционные. Установка розеток с УЗО является одним из способов выполнить требования NFPA по электробезопасности. Как будет рассмотрено ниже, второй путь (традиционный, но более дорогой) – это использование изолирующих трансформаторов, оборудованных монитором контроля изоляции (LIM).[19,20] Если сетевая розетка в операционной не подключена через разделительный трансформатор, оборудованный LIM, то эта розетка должна иметь встроенное УЗО**.

Электроинженеры часто используют точку земли, как опорную для проведения измерений, где напряжение считается равным нулю. Все измерения в электрических цепях, как правило, проводятся между землей и точкой, в которой нужно измерить напряжение. Таким образом, земляной контакт помогает ремонтному персоналу проверять правильность работы оборудования. Техник присоединяет один провод измерительного прибора к земле, а другим выполняет измерения в различных точках схемы. Производитель часто предоставляет таблицы напряжений в различных точках схемы для облегчения поиска неисправностей. Четкое определение мест подключения электрической земли помогает согласовывать стандарты работы электрических цепей.

Электрические сети, изолированные от земли

В электрических сетях, использующих заземление, существует опасность одновременного прикосновения к токоведущим частям оборудования и земле. При этом через получившуюся электрическую цепь на землю может протекать большой ток. Одним из способов борьбы с этой опасно-

* В американской силовой сети распространены розетки, включающие в себя УЗО, они управляются двумя кнопками – «TEST» для проверки срабатывания устройства и «RESET» – для возобновления нормальной работы розетки. В России УЗО обычно выполняются в виде отдельных устройств и устанавливаются в электрических щитках. *(Прим. пер.)*

** По российским стандартам операционная относится к помещениям особо опасным в отношении поражения электрическим током. По современным требованиям все оборудование в таких помещениях должно подключаться через УЗО *(Прим. пер.)*

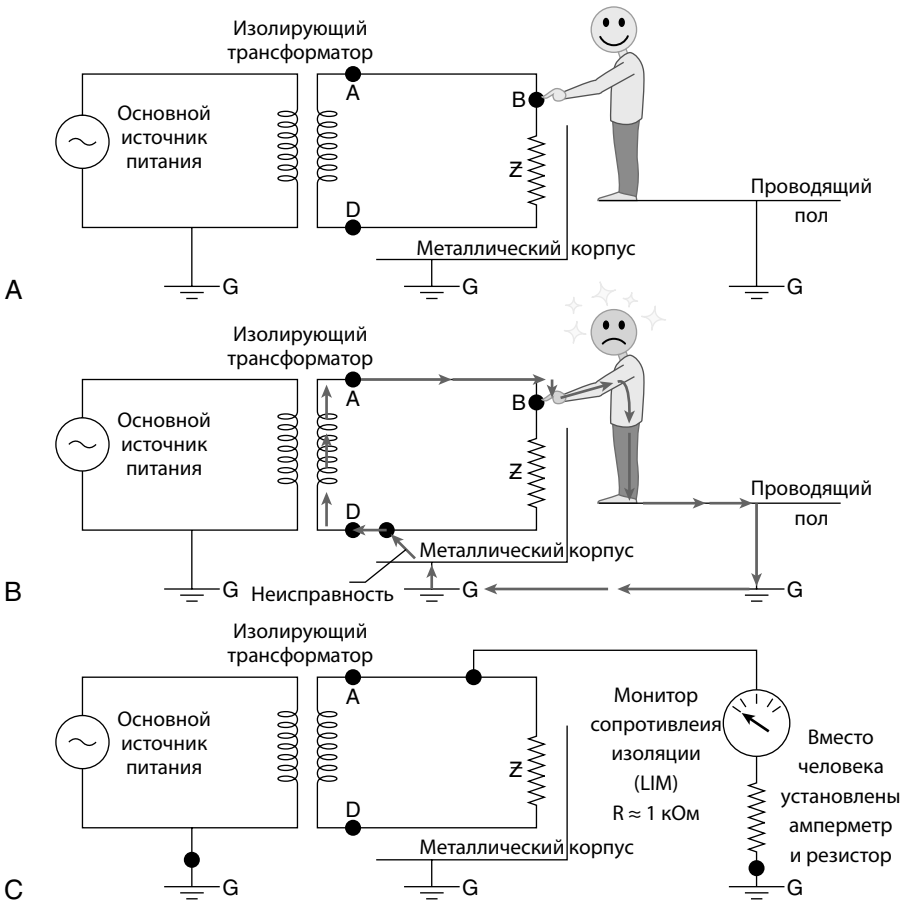


Рис. 100-2 A, когда выходная обмотка трансформатора не соединена с землей, человечек, изображенный справа, находится в безопасности, даже если коснется находящейся под напряжением токоведущей части. **B,** в случае неисправности, если корпус прибора оказывается соединенным со вторичной обмоткой, возникает опасность поражения электрическим током. Путь тока, проходящего через тело человека, показан красными стрелками. **C,** если вместо «пострадавшего» установить измеритель тока, связанный с землей через большое сопротивление, то мы получим схему определения неисправности изоляции. В случае соединения вторичной обмотки трансформатора с землей прибор покажет протекающий через него ток

стью является полная изоляция всей силовой сети от земли. В этом случае при прикосновении к заземленным предметам не сможет возникнуть опасный для жизни и здоровья ток.

Традиционно в операционных такой подход реализуется при помощи изолирующих трансформаторов, обычно выглядящих как большие шкафы с электрическими выходами и измерительными приборами. Термин *изолирующий трансформатор* происходит от того факта, что выход трансформатора изолирован от электрической земли. Схема изолирующего трансформатора показана на Рис. 100-1A. Изолирующий трансформатор оснащен специальным устройством, которое непрерывно проверяет качество изоляции и называется монитором контроля изоляции (LIM). Ниже мы более детально рассмотрим, что такое LIM, почему они появились и почему они так важны для электробезопасности.

Электропитание для операционных обычно подается от больничного распределительного щита, получающего питание от местной энергокомпании, а та, в свою очередь, от местной электростанции. (Иногда в качестве источника электроэнергии используются резервные дизель-генераторы). При традиционном подключении электропитание, подаваемое в операционные, проходит через изолирующий трансформатор, который обеспечивает изоляцию вторичной обмотки от земли, после чего напряжение подается в розетки. Такое решение очень дорого, и поэтому в новых больницах оно применяется редко, хотя и обеспечивает более высокий уровень безопасности, чем обычные розетки[18]. При замыкании любого рабочего контакта изолированной розетки на землю не возникает замкнутой электрической цепи.

Каждый изолирующий трансформатор должен быть оборудован LIM, который представляет собой измеритель тока, контролирующий состояние изоляции выходных обмоток трансформатора от земли. Изначально, по требованиям NFPA, из-за использования огнеопасных анестетиков, изолирующими трансформаторами должны были оснащаться все операционные.[19] Сейчас это требование не является обязательным, так как электробезопасность достигается другими способами. Например, установкой маленького разделительного трансформатора внутри прибора. Таким образом, вместо одного большого разделительного трансформатора, питающего все приборы в операционной, используются маленькие трансформаторы внутри каждого аппарата. Когда предлагалось решение с использованием одного большого изолирующего трансформатора, отдельные приборы не имели такой степени защиты. Следовательно, в настоящее время обязательность использования изолирующих трансформаторов с системой LIM в операционных представляется спорным вопросом. Против использования изолирующих трансформаторов свидетельствует тот факт, что в отделениях интенсивной терапии и палатах пробуждения такие трансформаторы никогда не использовались, хотя медицинский персонал использует в этих помещениях электрооборудование, ничем не отличающееся от применяемого в операционных. Так можно ли сказать, что применение изолирующих трансформаторов в наше время неоправданно? Ответ будет – и да, и нет.[19,20] Все зависит от используемого в операционных оборудования и от хирургической ситуации. Во время операции может возникнуть вероятность обильного намокания пациента или разлития жидкостей, проводящих электричество (например, 0,9% раствора

натрия хлорида), что создает условия для возникновения дополнительных электрических цепей на землю через хирургический инструмент, электроды мониторов или проводящие детали операционного стола. Новые операционные в центрах амбулаторной хирургии вполне могут обойтись без изолирующих трансформаторов. Но в операционных, где проходят трансплантации печени или другие операции, предусматривающие использование большого количества жидкостей, дополнительная защита в виде изолирующих трансформаторов будет вполне уместна.

На Рис. 100-1A показано, как присоединяются проводники к розетке, защищенной изолирующим трансформатором. В каждую розетку приходят два рабочих проводника от вторичной обмотки трансформатора. Третий контакт присоединяется к общей земле и не подсоединяется к трансформатору. Обратите внимание на то, что первичная обмотка имеет электрическое соединение с землей, а вторичная – нет.

Когда какой-либо прибор, например, монитор пациента, подключается в операционной к розетке электропитания (Рис. 100-1B), то ни один из проводников вторичной обмотки изолирующего трансформатора не соединяется с землей внутри прибора. Никакие элементы схемы внутри аппарата не требуют соединения с землей, но к земле всегда присоединяется металлический корпус прибора. Правильная работа электрических цепей требует хорошей изоляции. Требование «Все оборудование в операционной должно быть заземлено» означает, что третий заземляющий контакт сетевого шнура должен быть подключен к заземляющему контакту розетки, а тот в свою очередь к проводу земли, идущему от трансформатора. В примере, приведенном на Рис. 100-1B, корпус кардиомонитора присоединен к общей земле больницы, а электрическая схема – к выходу изолирующего трансформатора. Такой способ обеспечения электробезопасности требует дополнительных пояснений.

Предположим, что из-за механических или электрических повреждений возникли сомнения в электрической безопасности прибора. Может ли неисправность внутри прибора подвергнуть риску электротравмы пациента или анестезиолога? Если да, то может ли электрический ток пройти через тело человека и привести к повреждению или травме? Если внутренние элементы схемы монитора остаются изолированными от земли, то ответ – «нет».

На Рис. 100-2 A показано, как изоляция обеспечивает безопасность человека. Человек, стоящий на земле, прикасается к токоведущей части схемы прибора, находящейся под напряжением (точка B). Напряжение с изолирующего трансформатора подается на рабочие контакты сетевой розетки – точки A и D. Ток всегда течет по замкнутому контуру, поэтому в данном случае он потечет только через нагрузку Z. Человек касается земли, но сама земля не соединена со вторичной обмоткой трансформатора, поэтому замкнутой цепи через тело человека не образуется и он останется невредим.

На Рис. 100-2B показана ситуация, когда изоляция между корпусом прибора и рабочими проводниками, по которым подается питание, нарушена. В этом случае возникает замкнутый контур, по которому ток из точки A через точку B, тело человека и через нарушенную изоляцию между корпусом прибора может прийти в точку D, при этом человек получит электротравму. Поэтому очень важно изолировать рабочие провода трансформатора от земли и постоянно контролировать исправность этой изоляции.

Каждый изолирующий трансформатор оборудуется LIM, который постоянно измеряет сопротивление изоляции между рабочими проводами и землей.

Рис. 100-2C показывает, что если вместо человека между землей и точкой B включить амперметр и сопротивление достаточной величины, то мы получим LIM. Когда ток через амперметр очень маленький, LIM показывает, что изоляция исправна. Реальные LIM устроены немного по-другому, они контролируют изоляцию для обоих рабочих проводников, потому что любой из них может из-за неисправности соединиться с землей. LIM контролирует оба проводника изолированной розетки (Рис. 100-3) и подает сигнал тревоги, если сопротивление изоляции становится меньше, чем 25000 *Ом* или если ток утечки на землю превышает 2 *мА*. LIM нечувствителен к токам менее 2 *мА*. Как описано ниже, он не защищает от микроамперных токов и от микроэлектротравмы.

Во время работы в операционной многие действия могут привести к срабатыванию сигнализации LIM. Например, это может произойти, если пролить 0,9% раствор натрия хлорида, кровь или другую проводящую жидкость на разъемы сетевого удлинителя, расположенного на полу возле операционного стола. По этой причине по правилам NFPA и Объединенной комиссии (TJC – The Joint Commission, ранее – Объединенная комиссия по аккредитации медицинских учреждений) использование сетевых удлинителей в операционных и других подобных помещениях лечебных учреждений запрещено. В идеале каждый аппарат в операционной должен подключаться в отдельную стенную розетку. В качестве исключения допускается использование удлинителей, рассчитанных на большой ток и имеющих защиту от попадания влаги в неиспользуемые розетки. Если из-за попадания влаги в розетки удлинителя сработала тревога LIM, то такой удлинитель нужно заменить. Если сигал LIM прозвучал сразу после включения нового аппарата, то этот аппарат следует немедленно отключить. В случае повторения тревоги при каждом подключении этого прибора его нельзя использовать. Аналогично, если использование какой-либо одной розетки приводит к срабатыванию сигнализации, ее не следует использовать, пока она не будет проверена. Когда включается тревога LIM, это означает, что изоляция повреждена и на землю может течь большой, потенциально опасный ток. Если при этом случайно коснуться рабочего провода, то возникший ток может поразить анестезиолога или пациента или повредить оборудование.

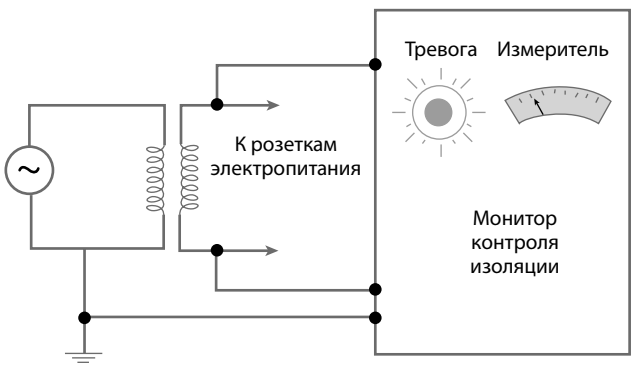


Рис. 100-3 Схема подключения монитора контроля изоляции (LIM). Тревога звучит, если сопротивление на землю любого из изолированных проводников меньше заданного и ток утечки через LIM составляет более 2 *мА*

Звук сигнализации LIM предупреждает о наличии опасности удара током или ожога у любого из присутствующих в операционной, кто дотронется до подключенного электрооборудования.

Как уже говорилось выше, неисправность изоляции можно определить и без использования изолирующих трансформаторов и LIM. Розетки, оборудованные УЗО, обеспечивают защиту от нарушения изоляции. Но УЗО обеспечивает безопасность мгновенным отключением розетки, а преимущество LIM состоит в том, что персонал оповещается о проблеме, но электропитание не прерывается. С другой стороны, к недостаткам LIM относится чувствительность к помехам, создаваемым некоторыми новыми видами оборудования, например, такими как оборудование для ультразвуковой деструкции опухолей и хирургические навигационные системы для стереотаксической хирургии или визуализации, таких как нейронавигационные системы Stealth Station и BrainLab. Эти системы используют электромагнитные волны для соотнесения координатных меток на пациенте с изображениями, полученными при трехмерной МРТ и КТ.

Емкостная связь

Непосредственное соединение двух электрических компонентов проводом или через электрическое сопротивление называется резистивной связью. Такой тип соединения наиболее понятен и очевиден. Контакт такого соединения виден, и его последствия в виде постоянного или переменного тока легко определить. Не так очевидно наличие емкостной связи, которая применима только к цепям переменного тока. Емкостная связь может проявляться в операционной, когда используются высокочастотные приборы. Например, если LIM дает тревогу, только когда работает электрохирургический инструмент, это может означать, что опасное соединение с землей возникает из-за емкостной связи. Эффект может зависеть от того, в какую розетку включен прибор. Проблему можно решить, размещая заземляющую пластину электрохирургического инструмента как можно дальше от заземленных конструкций и силовых разъемов. Такое решение непосредственно вытекает из физических принципов возникновения емкостной связи.

На Рис. 100-4 показан конденсатор с пластинчатыми обкладками. Этот элемент электрической схемы может временно накапливать электрический заряд и проводить переменный ток. Постоянный ток через конденсаторы протекать не может.

Электрический импеданс элемента электрической цепи представляет собой частотно зависимое сопротивление. Концепция импеданса является обобщением понятия электрического сопротивления и позволяет измерять в размерности сопротивления характеристики любых элементов цепи: резистора, конденсатора или катушки индуктивности.

Для конденсатора подсчет импеданса в *Омах* выполняется по простой формуле. Импеданс (Z, в *Омах*) для плоского конденсатора является функцией от частоты (f) переменного тока.

$$Z = \frac{1}{2\pi fC}$$

В этом случае емкость (C, в фарадах) прямо пропорциональна площади обкладок конденсатора и обратно

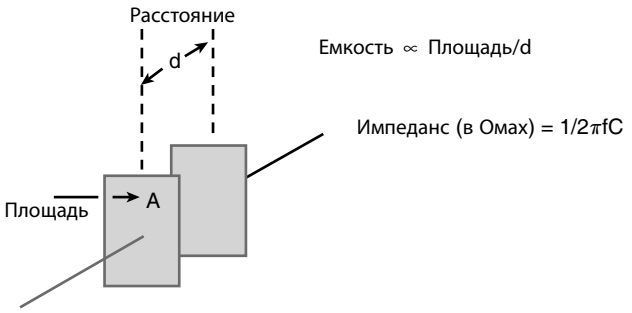


Рис. 100-4 Схематическое изображение плоского конденсатора. C – емкость в *Фарадах*; f – частота переменного тока

пропорциональна расстоянию между ними. С увеличением частоты (f) сопротивление протеканию тока падает. Для постоянного тока f равна нулю, а сопротивление становится бесконечно большим.

На очень высоких частотах емкостная связь с землей имеет меньший импеданс, чем на низких. Поскольку два любых проводящих электрический заряд объекта в комнате имеют определенную площадь поверхности и известное расстояние между собой, то они образуют своего рода конденсатор, а следовательно имеют емкостную связь. Это означает, что любой из выходов изолирующего трансформатора соединен с землей по высокой частоте. Хотя подобные емкостные связи обычно очень малы, иногда они могут стать значительными даже на частоте в 50-60 *Гц*. Чаще всего емкостная связь становится проблемой при использовании высокочастотного тока во время электрохирургического вмешательства (обычно от сотен до тысяч *кГц*). Емкостная связь, позволяющая легко проходить токам высокой частоты, обычно используется производителями электрохирургического инструмента в двух соединениях: между электрохирургическим блоком и активным электродом (т.е. наконечником для резки и коагуляции) и между электрохирургическим блоком и подсоединенной к пациенту «заземляющей пластиной» большой площади. Формальное обозначение для этой проводящей поверхности большой площади – *пассивный электрод*. Емкостная связь создает путь с низким импедансом от и к пациенту для высокочастотного электрохирургического тока. В то же время, обладая высоким импедансом для токов низкой частоты, емкостная связь не дает электрохирургическим электродам создавать опасное низкочастотное соединение пациента с землей.

Использование емкостной связи в аппарате для электрохирургии могло бы предотвратить серьезный ожог, вызванный постоянным током от 9-*В* батарейки внутри поврежденного анестезиологом нейростимулятора[9]. В том случае использовался старый электрохирургический аппарат, пассивный электрод которого подключался без использования емкостной связи. В неисправном нейростимуляторе один из полюсов батареи имел контакт с землей. В результате возникла замкнутая цепь для протекания постоянного тока (от пациента через электроды неисправного нейростимулятора к земле, а затем от земли через заземляющую пластину обратно к пациенту). Постоянный ток протекал даже тогда, когда стимулятор был выключен. При лапароскопических и эндоскопических хирургических вмешательствах хирургу необходимо избегать нежелательных емкостных связей между монополярными электродами и соседними металлическими проводниками, такими как канюли троакара. Блуждающие токи от нежелательных емкостных связей могут повредить

органы, такие как желчный проток и кишечник.[21,22] Анестезиологи должны знать о потенциальной возможности таких хирургических осложнений, в особенности если они могут быть ошибочно отнесены к последствиям анестезии.

Емкостная связь может стать причиной тяжелых ожогов от обычных датчиков пульсоксиметрии (не с оптоволоконным кабелем) у пациентов во время МРТ под наркозом.[23-25] Однако возможность ожога от неисправного датчика пульсоксиметра существует вне независимости от наличия емкостной связи или радиочастотных токов, индуцируемых МРТ.[26,27] Датчик имеет собственную замкнутую электрическую цепь, проходящую через фотодиод и светодиоды сенсора, наложенного на пациента. Из-за подключения к пульсоксиметру датчика неправильного типа (например, от другого прибора) датчик может перегреться и вызвать ожоги тканей пациента.

Хорошо известно, что обычный, совершенно безопасный датчик пульсоксиметра (не с оптоволоконным кабелем) может превратиться в опасное, вызывающее серьезные ожоги устройство в том случае, если он подключен к пациенту в момент работы МРТ. Проблема возникает из-за магнитных и электрических полей, колеблющихся с мегагерцовыми частотами (радиочастотные катушки) и килогерцовыми частотами (градиентная катушка) во время проведения МРТ. Из-за емкостной связи между телом пациента и проводом или металлическими деталями датчика могут возникать замкнутые контуры по высокой частоте с точками входа и выхода тока в местах возникновения емкостной связи, особенно часто в месте наложения датчика.[28-31] К счастью, анестезиологи теперь знают, что нужно использовать только пульсоксиметры, имеющие длинное непроводящее оптоволоконное соединение между светодиодами и фотодетектором.

К пациенту, проходящему исследование, должны подключаться только непроводящие элементы, электрическое соединение прибора и кабеля должно осуществляться на безопасном расстоянии от катушек МРТ. Отсутствие металла или проводящих компонентов в кабеле и датчике исключает возможность получения пациентом ожогов от индуцируемых токов во время МРТ.

Анестезиолог, наблюдающий за пациентом с пульсоксиметром во время МРТ, должен использовать только МРТ-безопасные и МРТ-совместимые датчики – такие как описанные ранее датчики с длинным оптоволоконным кабелем. Если по какой-то причине анестезиолог возьмет обычный пульсоксиметр из операционной и установит его во время проведения исследования МРТ, это может привести к серьезным ожогам пациента.

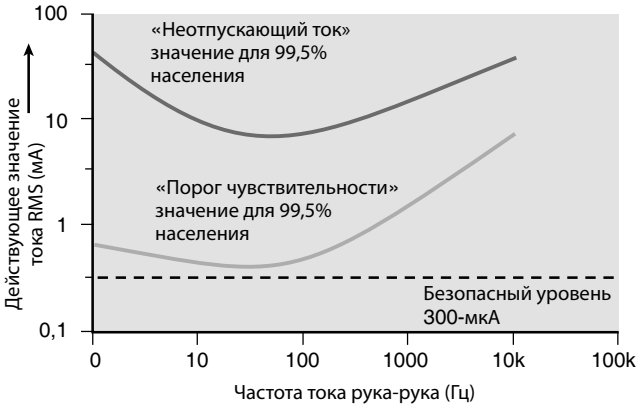


Рис. 100-5 Реакция человека на электрический ток при случайном касании токоведущих частей двумя руками зависит от амплитуды и частоты тока. Порог чувствительности на частоте 50-60 *Гц* находится примерно на 300 *мкА*, боль ощущается при токе около 1 *мА*. Если ток достигает значения «неотпускающего», человек не может разжать руку и отпустить токоведущую часть. Значение «неотпускающего тока» зависит от частоты и индивидуальных особенностей человека. RMS – среднеквадратичное значение

Поражение электрическим током

Макрошок

К *макрошоку* относятся нарушения нервной и/или мышечной деятельности, вызванное приложением высокого напряжения или тока.

Проблемы могут возникнуть в случае, если ток проходит около сердца, как в случае с летальным исходом у пациента, провода ЭКГ которого были ошибочно подсоединены к кабелю электропитания[10]. Но в то же время электрический ток может привести к травме даже в том случае, если контакт произойдет в отдалении от сердца.

Если чья-то рука или ладонь случайно коснется токоведущих частей, эффект от прохождения тока через руку будет зависеть от его частоты и силы. Ощущения от прохождения тока частотой в 50-60 *Гц* могут появляться при токе в приблизительно 300 *мкА*, болевые ощущения появляются при токе приблизительно в 1 *мА*. Если ток достигнет некоторого значения, которое называется током неотпускания, человек не сможет разжать руку и отпустить предмет.[32] Значение тока неотпускания зависит от частоты и индивидуальных особенностей человека. Рис. 100-5 показывает значение величин токов как функцию от частоты. На частотах в 50 и 60 *Гц* величины минимальны, и следовательно, эти частоты наиболее опасны. Реакция сердечной мышцы на электрический ток также зависит от частоты. В вопросах безопасности сила тока имеет большее значение, чем напряжение. В Табл. 100-1 показана реакция организма на проходящий через него ток различной силы.

Увеличение тока от 1 *мА* до 2,5 *А* (приблизительно 10-кратное превышение значения тока неотпускания) может вызвать фибрилляцию желудочков.

Электрический ток, генерируемый импульсом имплантируемого кардиостимулятора, варьируется от 0,1 до 50 *мА*. Даже небольшой части тока, проходящего через тело, хватит для того, чтобы повлиять на сердечную функцию. Устройства для электрохирургии, генерирующие значительную мощность, могут стать причиной микрошока, если будут использоваться рядом с проводами имплантированного кардиостимулятора.

Однако благодаря использованию описанных ранее методов заземления последнее подтвержденное сообщение о фибрилляции желудочков, вызванной электрохирургией, датируется 1968 г.[33]

Кожа – хороший электрический изолятор, поэтому эта особенность учитывается при использовании дефибрилляторов. Из-за высокого сопротивления кожи, для того чтобы получить малое значение электрического поля внутри пациента, требуется большое воздействие на поверхности кожи. Разряд мощностью 360 *Дж* во время сердечно-легочной реанимации передает телу энергию сравнимую с энергией, производимой ручным крупнока-

либерным пистолетом. (При выстреле пуля 0,45 калибра, масса которой составляет 16,2 *г*, имеет начальную скорость 262 *м/с*, что соответствует энергии около 540 *Дж*). Для деполяризации сердца требуется очень небольшая часть энергии дефибриллятора.

Микрошок

Прохождение даже маленьких токов через тело может влиять на нормальную работу мышц и нервов. *Микрошоком* называется прямое воздействие на сердце очень маленьких токов или напряжений. Часто это делается намеренно, посредством наружных или внутренних электродов ЭКС. В то же время непреднамеренный микрошок опасен тем, что может вызвать фибрилляцию желудочков. Неисправные эндоскопы и оборудование для диализа могли становиться причиной смерти от микрошока[9,34]. До 1980 г. датчики для измерения артериального и центрального венозного давления могли становиться причиной микрошока, поскольку их электроды находились слишком близко к гепаринизированному 0,9% раствору натрия хлорида, находящемуся в контакте с внутрисосудистым пространством[35,36]. Однако в 1982 г. появились защищенные миниатюрные одноразовые датчики инвазивного давления, которые могли питаться и управляться с помощью низковольтных кабелей. Сейчас используются исключительно такие датчики, и их безопасность в отношении микрошока была подтверждена годами использования без сообщений об осложнениях. Но подобные системы подвержены другим, менее серьезным ошибкам, например, в случаях плохого подсоединения кабеля они могут подвергнуть пациента опасности, занижая значения давления[37].

Электрический ток является наиболее удобным параметром при установке пределов безопасности. Поскольку исследователи пришли к выводу, что для фибрилляции желудочков необходимо, чтобы через человеческое сердце прошел ток по крайней мере 50 *мкА*[32,38,39], Американский национальный институт стандартов (ANSI – American National Standards Institute) 2 декабря 1993 г. установил ток в 10 *мкА* максимально допустимым током утечки через электрод или катетер, контактирующий с сердцем. Величина этого тока намного ниже величины пикового электрического тока, производимого кардиостимулятором (от 0,1 до 10 *мА*) Поскольку предел тревоги LIM находится на уровне в 2 *мА,* LIM не обеспечивает защиту от микрошока.

Электроды для мониторинга ЭКГ отделены от основной схемы разделительным трансформатором, находящимся внутри прибора ЭКГ, – это второй уровень изоляции. Тем не менее, анестезиологу, планирующему внутривенный или внутрисердечный мониторинг ЭКГ, например, при катетеризации центральной вены через плечевую вену с внутрипредсердным мониторингом ЭКГ (по изменениям Р-зубца), следует попросить квалифицированный персонал проверить монитор ЭКГ на токи утечки. В большинстве современных приборов ЭКГ и электроэнцефалографии (ЭЭГ) входная часть прибора с электродами пациента отделяется от основной части через оптическую развязку. Сигналы пациента преобразуются в оптический сигнал и в таком виде передаются в основное устройство.

Эндоваскулярные процедуры в интервенциальной нейрорадиологии, включают в себя установку прокоагулянтных спиралей в некоторые виды внутричерепных аневризм.

Табл. 100-1 Воздействие на человека электрического тока частотой 50-60 *Гц*, проходящего через грудную клетку

Ток (в *мА*) при длительности 1 *с*	Эффект
1	Предел чувствительности
5	Принято как значение максимального неповреждающего тока
10-20	Превышение порога «неотпускающего» тока, судороги
50-100	Боль, возможен обморок, слабость, механические повреждения, работа сердца и дыхание не нарушаются
100-2500	Фибрилляция желудочков, дыхательный центр не затрагивается
≥6000	Длительное сокращение мышц сердца с последующим восстановлением нормального ритма. Временный паралич дыхания. Ожоги, в случае если плотность тока была высока (обычно при токах выше 100 мА/см^2)

С изменениями из: Bruner JMR. Hazards of electrical apparatus. Anesthesiology 28:396, 1967

Спирали устанавливаются непосредственно в аневризмах с большой глубиной и узким перешейком. Однако, если аневризма имеет небольшую глубину и широкий вход, существует значительный риск, что свободную спираль вынесет током крови и она будет выступать в роли тромба, где бы ни оказалась. Поэтому в таких случаях обычно используется высвобождаемая спираль, которая способна полностью обтурировать ненаполняемый регион. Убедившись в правильности и стабильности положения спирали, ангиографист посылает короткий электрический импульс через спираль, как если бы она была монополярным хирургическим электроножом, что фиксирует спираль в определенном месте. Хотя анестезиологи должны быть осведомлены о потенциальных опасностях поражения электрическим током, которые появляются в связи с внедрением новых технологий и методик[40], они могут быть спокойны в случаях использования высвобождаемых спиралей, так как применение таких катушек не может стать причиной макро- или микрошока.

Электрохирургия

Большинство вопросов, связанных с электробезопасностью в операционной, обусловлены применением электрохирургических приборов, так как их применение может стать причиной поражения электрическим током, ожога, взрыва, аритмии или возникновения нарушений в работе ЭКС.[41] Для того чтобы максимально снизить вероятность фибрилляции желудочков, электрохирургические приборы обычно работают на частотах от 300 *кГц* до 2 *мГц*. Во время электрохирургического вмешательства большой ток входит в тело пациента через электрод с очень маленькой площадью на кончике режущего инструмента. Сочетание высокого сопротивления (R), относящегося к маленькой площади, и высоких значений тока (I) вызывает локальное нагревание тканей, пропорциональное I^2R, что приводит к разрезанию или коагуляции. Кончик режущего инструмента также обеспечивает

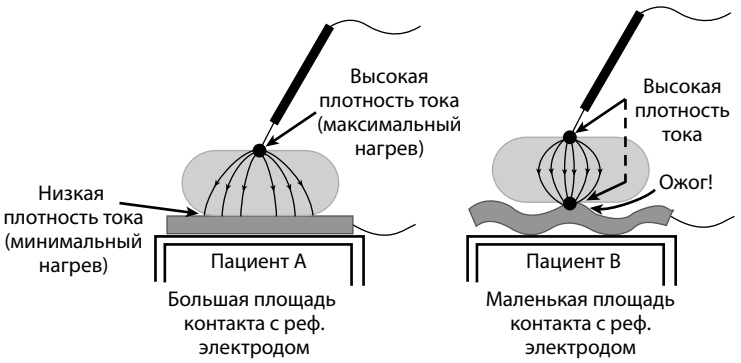


Рис. 100-6 Протекание электрического тока коагулятора через тело пациента при большой и малой площадях контакта с референтным электродом

создание более низкой плотности тока (низкий I^2R) уже на расстоянии нескольких миллиметров от кончика электрода. Рис. 100-6 показывает распределение электрического тока. Таким образом, электрохирургия представляет собой вид хорошо контролируемого локального сжигания тканей.

У пациентов, носящих металлические украшения для пирсинга (например, пупка, сосков, ушей, языка и т.д.), есть риск появления нежелательных электрохирургических ожогов. Очевидно, что лучшим решением этой проблемы является снятие металлических украшений перед операцией, что и рекомендуется делать. Тем не менее бывают случаи, когда снятие металлических украшений затруднительно, невозможно или неудобно, или пациент просто этого не желает. В подобных случаях украшение целесообразно оставить на месте при условии, что оно не будет находиться на месте прохождения электрического тока от режущего электрода к заземляющей пластине. Например, кольцо в соске следует убрать, если операция выполняется на груди с пирсингом, а если такое кольцо остается на другой груди, то не следует размещать заземляющую пластину на противоположной операции стороне. Мы уже говорили, что при отсутствии металлических украшений электрический ток расходится «веером» от кончика электрода. Проблема с металлическими украшениями заключается в том, что они могут ре-концентрировать протекающий вблизи ток и вызывать ожоги. Металлические украшения, контактирующие с кожей, должны быть прижаты к коже лейкопластырем, чтобы максимально увеличить площадь контакта. Например, металлическое кольцо в пупке должно быть закреплено так, чтобы оно плотно прилегало к животу. В случае использования пассивного электрода с емкостной связью вместо обычного заземляющего все металлические украшения необходимо снять. Поскольку все металлические предметы имеют определенную площадь поверхности, которая может образовать емкостную связь, риск ожогов при использовании электрода с емкостной связью возрастает.

Поскольку там, где имеется огонь, скорее всего есть дым, возникает вопрос безопасности вдыхания дыма от электрокоагуляции. Одна группа при содействии Национального института безопасности и гигиены труда (National Institute of Occupational Safety and Health) провела тест Эймса на исследование потенциальной мутагенности электрокоагуляционного дыма, полученного во время проведения операции на груди[42]. Несмотря на то, что собранные образцы были мутагенными, неизвестно, представляет ли электрокоагуляционный дым серьезный риск для здоровья персонала операционной. Тем не менее, в данном исследовании рекомендуется минимизировать продукцию электрокоагуляционного дыма и экспозицию людей к нему.*

Поскольку там, где есть дым, скорее всего, есть и огонь, во время электрохирургического вмешательства следует использовать только негорючие материалы. Пожары в операционных возникают по причине того, что легко воспламеняющееся хирургическое белье располагают слишком близко к приборам для электрохирургии[43]. Дым от подобного пожара может содержать токсичные вещества.

Из предыдущих параграфов становится очевидно, что электрохирургические приборы достаточно мощны, чтобы вызвать обширный ожог тканей. Пациенты в операционной, намокающие от крови, мочи, 0,9% раствора натрия хлорида или других проводящих жидкостей, могут иметь электрический контакт с операционным столом, землей или другими проводящими предметами, включая электроды для мониторинга и хирургические крючки. Такие контакты могут создать потенциально опасные пути распространения тока. Например, ток из аппарата для электрохирургии через «заземляющую пластину»** попадает в пациента и возвращается в аппарат через один или несколько электродов ЭКГ. В данном случае электрохирургический прибор может создать ток, обжигает пациента, но при этом он так и не пройдет через кончик электрода, использующегося в операции.

Опасность проведения электрохирургии во влажной среде, особенно замыкание на землю через влажные предметы, объясняет необходимость наличия в современных операционных разделяющего трансформатора (и LIM). Как было сказано ранее, розетки, оборудованные УЗО, защищают от замыкания на землю, но при этом внезапно прекращается подача электроэнергии на аппарат, вызвавший отключение, в то время как при использовании LIM звучит тревога, но работа оборудования не прерывается. Прекращение подачи электропитания во время операции на сердце является огромной опасностью, именно поэтому анестезиологи должны уметь использовать аппараты

* Для минимизации риска все чаще используются дымоэвакуаторы, удаляющие дым с операционного поля *(Прим. пер.)*

** Термин «заземляющая пластина» до сих пор широко используется для обозначения пассивного электрода электрохирургического инструмента, хотя название противоречит современному способу подключения этого электрода. Электрод полностью электрически изолирован от общей «земли» и при работе следует тщательно следить за тем, чтобы электрод даже случайно не касался заземленных элементов оборудования или операционного стола *(Прим. пер.)*

искусственного кровообращения в ручном режиме.[44] Следует учитывать, что для работы испарителей десфлюрана требуется электричество. Несмотря на то, что NFPA в первую очередь требует наличия устройств защитного отключения, коллегии хирургов и администрация больницы имеют право выбора – использовать в операционных устройства защитного отключения или разделяющий трансформатор с LIM в зависимости от местных условий и порядков.[19,20]

Монополярная электрохирургия

Важно понимать различия между монополярной и биполярной электрохирургией.

В обоих случаях хирург прикладывает электрод непосредственно к тканям, сжигая и разрезая или сжигая и коагулируя их. В более широко применяемой монополярной элетрохирургии электрический ток, попадая в тело через один электрод, проходит через тело пациента и собирается за пределами операционного поля на большую, хорошо смазанную гелем «заземляющую» пластину. В случае плохого контакта между заземляющей пластиной и пациентом или высыхания электрода (например, весь проводящий гель стерся) кожа может получить ожоги. В этом случае электрический ток проходит через очень малую площадь электрода и, следовательно, через большее сопротивление, а увеличение сопротивления, по описанным ранее причинам, в свою очередь может привести к ожогу.[45] Электрические ожоги также возможны на месте наложения электродов ЭКГ в случае, если они становятся путями прохождения высокочастотного электрического тока из-за неисправности «заземляющей» пластины.[46,47]

Намного более мощный монополярный электрохирургический инструмент, аргоновый плазменный коагулятор (АПК), стал популярным среди хирургов, которым приходится резать или коагулировать высоковаскуляризованную ткань.[48] Персонал операционной, незнакомый с устройством и применением АПК, с легкостью может спутать его с аргоновым лазером из-за яркого пучка света на конце электрохирургического инструмента. Свечение, имеющее тот же цвет, что и аргоновый лазер, представляет собой непрерывный электрический разряд в узком потоке аргона, обеспечивающего поддержание тока. АПК была разработана для решения проблем, возникающих с металлическими насадками для разрезания и коагуляции. В местах, где имеется много крови, электрический ток приводит к тому, что липкие сгоревшие ткани адгезируются на кончике электрохирургического инструмента, изолируя его и делая невозможным его дальнейшее использование до тех пор, пока ткань не будет счищена. На время очистки инструмента операция вынужденно прерывается. При необходимости обработки больших площадей васкуляризованной ткани (например, во время резекции печени или при травматических разрывах печени) применение обычных металлических насадок становится очень сложным. В случае с АПК металлические поверхности не контактируют с тканью, так как проводником является тонкая струя аргона, по которой ток проходит на протяжении всего времени ее контакта с тканью.

Анестезиолог должен понимать, что использование АПК предполагает большой объем электрохирургического вмешательства, и соблюдение мер безопасности становится еще более важным. Как и в обычной электрохирургии, в случае применения АПК хирургический разрез и коагуляции осуществляются за счет локального выделения тепловой энергии (I^2R) в точке соприкосновения кончика электрохирургического инструмента в месте его использования – в данной ситуации там, где аргоновый газ соприкасается с тканью. Применение АПК похоже на применение дуговой сварки. Возможность применения АПК, являющегося по сути генератором мощной искры, показывает, насколько смягчились требования к отдельным положениям безопасности, существовавшим во времена использования легковоспламеняющихся ингаляционных анестетиков.

Применение монополярной электрохирургии в некоторых видах хирургического вмешательства невозможно сделать безопасным. Подобная ситуация часто встречается в нейрохирургии и у пациентов с постоянными ЭКС (ПЭКС). Выходом из нее является биполярная электрохирургия.

Биполярная электрохирургия

Как и в монополярной электрохирургии, в биполярной электрохирургии ток входит в тело пациента через один электрод. Однако вместо того, чтобы пройти через тело к пассивному электроду, расположенному на отдалении от места хирургического вмешательства, ток проходит во второй, расположенный в миллиметрах от первого, идентичный электрод. Хирургический инструмент для биполярной электрохирургии представляет собой пинцет с двумя электродами на концах. Электрический ток проходит только в месте проведения операции, и его путь составляет всего несколько миллиметров между электродами. Биполярные устройства необходимы при проведении операции на яичниках и фаллопиевых трубах. Было зарегистрировано несколько случаев поражений кишечника со смертельным исходом при стерилизации женщин с использованием монополярного прибора.[49,50]

В операционных все чаще оказываются пациенты с ПЭКС или имплантированным кардиовертером-дефибрилятором (ИКД), которым требуется проведение электрохирургического вмешательства (См. Гл. 43). В таких случаях везде, где это возможно, необходимо применять биполярные устройства. Тем не менее в редких случаях даже биполярная электрохирургия может помешать работе ЭКС. Независимо от типа применяемой электрохирургии ИКД должен быть отключен на время проведения операции, так как производимый им неожиданный разряд в 3-20 *Дж* представляет опасность не только для самого пациента, но также и для хирурга, и для всех прикасающихся к пациенту. Люди, прикасающиеся к пациенту во время разряда ИКД также могут получить опасный и болезненный удар электрическим током. Помещение над ИКД магнита отключит у него режим дефибриляции, оставив включенным только режим ЭКС.

Тем не менее, размещение магнита никак не повлияет на программу стимуляции программируемого ЭКС. (Все ИКД имеют функцию ЭКС) К моменту отключения ИКД пластины наружного дефибриллятора/ЭКС должны быть полностью готовы к работе, за очевидным исключением случаев «плановой» реанимации, когда специализированная реанимационная бригада (ACLS – advanced cardiac life support) имеет пластины дефибриллятора наготове. Если анестезиологическая или реанимационная бригада прибыла по вызову из-за остановки кровообращения и выявила наличие имплантированного ЭКС у пациента, им следует незамедлительно выяснить, является ли данное устройство ИКД, чтобы принять меры предосторожности, такие как наложение магнита, и избежать

опасности удара током членов реанимационной бригады во время проведения сердечно-легочной реанимации.

Поскольку существует огромное количество различных моделей ЭКС, необходимо подходить индивидуально к каждому конкретному случаю, чтобы избежать интраоперационных трудностей с ЭКС[51,52]. В целом вероятность возникновения проблем с ЭКС зависит не только от факторов, связанных с пациентом, таких как тип используемых для ЭКС электродов (применяются моно- или биполярные) или качество защиты электрической схемы ЭКС, но и от хирургических факторов, таких как его близость к месту проведения операции и пути прохождения электрического тока. Во всех этих случаях заземляющую пластину следует размещать как можно дальше от ЭКС и его проводов. Кроме того, если это возможно, путь тока от референтного до режущего электрода не должен пересекать путь тока от кардиостимулятора к сердцу. Из-за емкостной связи существует потенциальный риск воздействия помех от электрохирургического инструмента непосредственно на сердце или нарушения хода выполнения программы в программируемом ЭКС. Подобное вмешательство может привести к полной блокаде сердца или сильной тахикардии. Описание подобных инцидентов можно найти во многих публикациях[53-57].

Несмотря на то, что анастезиологи всегда должны быть готовы к переустановке ЭКС в асинхронный режим (т.е. постоянной, неуправляемой стимуляции), будет неправильно считать, что прикладывание магнита всегда переводит ЭКС в асинхронный режим. Из-за разнообразия моделей ЭКС будет уместной, а зачастую и необходимой предоперационная консультация с электрофизиологом, чтобы убедиться, что пейсмейкер своевременно проверялся, не имеет неисправностей, и затем правильно его перепрограммировать. Хотя многие меры предосторожности, связанные с программируемыми ЭКС, такие как отключение функций синхронизации по ЧСС, очевидны, нередко только консультация компетентного специалиста позволяет проверить многие важные детали работы ЭКС.[51,52] В большинстве больниц есть кардиолог, дежурящий «на дому», у которого можно оперативно получить консультацию по электрофизиологии.

Наконец, анестезиолог должен быть знаком с использованием изопротеренола (изадрина), фармакологического кардиостимулятора, который должен находиться на анестезиологическом столике. Для небольших болюсных инъекций подходят концентрации 1 *мкг/мл*.

Меры безопасности

Одной из мер безопасности является наличие контрольных карт с перечнем правил, например, пожарной безопасности или безопасной работы с пациентами с ЭКС. Анестезиолог должен проверить подготовку к операции по всем пунктам карты, как это делают первый и второй пилоты гражданских авиалиний перед полетом. Много лет назад словосочетание «активное внимание» (англ. «vigilance») лучше всего характеризовало то, как глаза и мозг анестезиолога многократно и систематически проверяли все в операционной. В настоящее время « активное внимание» лучше описывает работу систем мониторинга и сигнализации. Однако не существует электронных мониторов, направляющих внимание анестезиолога на проблемы «за пределом сигналов тревог», проблемы, относящиеся к организации и планированию, такие как наличие в операционной достаточного количества розеток для подключения всего необходимого оборудования или соответствие общей мощности оборудования возможностям питающей сети. Ограничения контрольных карт включают опасность «найти только то, что ищешь, и узнать только то, что знаешь».[58] Несмотря на меры предосторожности, усиленные введением карт, анестезиолог всегда должен быть готов к новым неожиданным проблемам. Таким образом, основные принципы безопасности, изложенные в начале главы в разделе «Ключевые вопросы», следует рассматривать лишь как минимальное резюме, которое поможет обеспечить безопасность работы с электрооборудованием, с естественным допущением, что многие анестезиологи внесут свои дополнения и уточнения.

Литература

1. Demos JE: Fire in the operating room. Plast Reconstr Surg 95:419-420, 1995.
2. Podnos YD, Williams RA: Fires in the operating room. Bull Am Coll Surg 82:14-17, 1997.
3. Ortega RA: A rare cause of fire in the operating room. Anesthesiology 89:1608, 1998.
4. Hamza M, Loeb RG: Fire in the operating room. J Clin Monit Comput 16:317-320, 2000.
5. Barker SJ, Polson JS: Fire in the operating room: A case report and laboratory study. Anesth Analg 93:960-965, 2001.
6. Barnes AM, Frantz RA: Do oxygen-enriched atmospheres exist beneath surgical drapes and contribute to fire hazard potential in the operating room? AANA J 68:153-161, 2000.
7. Aso Kanno T, Aso C, Saito S, et al: A combustive destruction of expiration valve in an anesthetic circuit. Anesthesiology 98:577-579, 2003.
8. Pride HB, McKinley DF: Third-degree burns from the use of an external cardiac pacing device. Crit Care Med 18:572-573, 1990.
9. Cooper JB, DeCesare R, D'Ambra MN: An engineering critical incident: Direct current burn from a neuromuscular stimulator. Anesthesiology 73:168-172, 1990.
10. Gotloib L, Servadio C: Microampere electrocution during haemodialysis—an unrecognised cause of sudden death. Proc Eur Dial Transplant Assoc 11:210-213, 1975.
11. Switz DM, Clarke AM, Longacher JW Jr: Electrical malfunction at endoscopy. Possible cause of arrhythmia and death. JAMA 235:273-275, 1976.
12. Katcher ML, Shapiro MM: Severe burns and death associated with electronic monitors. N Engl J Med 317:56, 1987.
13. Newborn is electrocuted. New York Times, August 27, 1993:A18, C6.
14. Bruner JM: Hazards of electrical apparatus. Anesthesiology 28:396-425, 1967.
15. Bruner JM: Common abuses and failures of electrical equipment. Anesth Analg 51:810-826, 1972.
16. Bruner JMR: Fundamental concepts of electrical safety [refresher course]. Anesthesiology 2:11, 1974.
17. Ward CS: On electrical safety. Anaesthesia 35:921, 1980.
18. Buczko GB, McKay WP: Electrical safety in the operating room. Can J Anaesth 34:315-322, 1987.
19. Early MW, Murray RH, Caloggero JM: National Electrical Code Handbook, 6th ed. Quincy, MA, National Fire Protection Association, 1993.
20. Day FJ: Electrical safety revisited: A new wrinkle. Anesthesiology 80:220-221, 1994.
21. Tucker RD, Voyles CR, Silvis SE: Capacitive coupled stray currents during laparoscopic and endoscopic electrosurgical procedures. Biomed Instrum Technol 26:303-311, 1992.
22. Odell RC: Electrosurgery: Principles and safety issues. Clin Obstet Gynecol 38:610-621, 1995.
23. Shellock FG, Slimp GL: Severe burn of the finger caused by using a pulse oximeter during MR imaging. AJR Am J Roentgenol 153:1105, 1989.
24. Kanal E, Shellock FG: Burns associated with clinical MR examinations. Radiology 175:585, 1990.
25. Bashein G, Syrory G: Burns associated with pulse oximetry during magnetic resonance imaging. Anesthesiology 75:382-383, 1991.
26. Sobel DB: Burning of a neonate due to a pulse oximeter: Arterial saturation monitoring. Pediatrics 89:154-155, 1992.
27. Murphy KG, Secunda JA, Rockoff MA: Severe burns from a pulse oximeter. Anesthesiology 73:350-352, 1990.
28. Shellock FG: Monitoring sedated pediatric patients during MR imaging. Radiology 177:586-587, 1990.

29. Kanal E, Shellock FG, Talagala L: Safety considerations in MR imaging. Radiology 176:593-606, 1990.
30. Salvo I, Colombo S, Capocasa T, Torri G: Pulse oximetry in MRI units [letter]. J Clin Anesth 2:65-66, 1990.
31. Wagle WA: Technique for RF isolation of a pulse oximeter in a 1.5-T MR unit [letter]. AJNR Am J Neuroradiol 10:208, 1989.
32. Dalziel CF, Lee WR: Lethal electrical currents. IEEE Spectrum 6:44, 1969.
33. Titel JH, el-Etr AA: Fibrillation resulting from pacemaker electrodes and electrocautery during surgery. Anesthesiology 29:845-846, 1968.
34. Hull CJ: Electrocution hazards in the operating theatre. Br J Anaesth 50:647-657, 1978.
35. Atkin DH, Orkin LR: Electrocution in the operating room. Anesthesiology 38:181-183, 1973.
36. Chambers JJ, Saha AK: Electrocution during anaesthesia. Anaesthesia 34:173-175, 1979.
37. Skidmore K, Chen J, Litt L: Arterial catheter pressure cable corrosion leading to artifactual diagnosis of hypotension. Anesth Analg 95:1192-1195, 2002.
38. Geddes LA, Cabler P, Moore AG, et al: Threshold 60-Hz current required for ventricular fibrillation in subjects of various body weights. IEEE Trans Biomed Eng 20:465-468, 1973.
39. Roy OZ: 60 Hz ventricular fibrillation and rhythm thresholds and the nonpacing intracardiac catheter. Med Biol Eng 13:228-234, 1975.
40. Litt L, Ehrenwerth J: Electrical safety in the operating room: Important old wine, disguised new bottles. Anesth Analg 78:417-419, 1994.
41. Aronow S, Bruner JM: Editorial views: Electrosurgery. Anesthesiology 42:525-526, 1975.
42. Gatti JE, Bryant CJ, Noone RB, Murphy JB: The mutagenicity of electrocautery smoke. Plast Reconstr Surg 89:781-784, discussion 785-786, 1992.
43. Stouffer DJ: Fires during surgery: Two fatal incidents in Los Angeles. J Burn Care Rehabil 13:114-117, 1992.
44. Troianos CA: Complete electrical failure during cardiopulmonary bypass. Anesthesiology 82:298-302, 1995.
45. Battig CG: Electrosurgical burn injuries and their prevention. JAMA 204:1025-1029, 1968.
46. Chandra P: Severe skin damage from EKG electrodes. Anesthesiology 56:157-158, 1982.
47. Parker EO 3rd: Electrosurgical burn at the site of an esophageal temperature probe. Anesthesiology 61:93-95, 1984.
48. Go PM, Goodman GR, Bruhn EW, Hunter JG: The argon beam coagulator provides rapid hemostasis of experimental hepatic and splenic hemorrhage in anticoagulated dogs. J Trauma 31:1294-1300, 1991.
49. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Deaths following female sterilization with unipolar electrocoagulating devices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 30(13):149-151, 1981.
50. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Deaths attributable to tubal sterilization—United States, 1977-1981. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 32(19):249-250, 1983.
51. Rozner M: Pacemakers and implantable cardioverter defibrillators. Crit Care Med 32:1809-1812, author reply 1812, 2004.
52. Rozner MA: The patient with a cardiac pacemaker or implanted defibrillator and management during anaesthesia. Curr Opin Anaesthesiol 20:261-268, 2007.
53. Levine PA: Response to «rate-adaptive cardiac pacing: Implications of environmental noise during craniotomy." Anesthesiology 87:1261, 1997.
54. Schwartzenburg CF, Wass CT, Strickland RA, Hayes DL: Rate-adaptive cardiac pacing: Implications of environmental noise during craniotomy. Anesthesiology 87:1252-1254, 1997.
55. Madsen GM, Andersen C: Pacemaker-induced tachycardia during general anaesthesia: A case report. Br J Anaesth 63:360-361, 1989.
56. Wallden J, Gupta A, Carlsen HO: Supraventricular tachycardia induced by Datex patient monitoring system. Anesth Analg 86:1339, 1998.
57. Peters RW, Gold MR: Reversible prolonged pacemaker failure due to electrocautery. J Interv Card Electrophysiol 2:343-344, 1998.
58. Litt L, Li D: Awareness without recall during anesthesia for electroconvulsive therapy. Anesthesiology 106:871-872, 2007.

Dorre Nicholau и William P. Arnold III
Перевод В.Н. Куклина
Редакторы перевода М.Ю. Киров и К.М. Лебединский

101 Безопасность окружающей среды, включая химическую зависимость

Ключевые моменты

1. В каждодневной практике сложно избежать загрязнения атмосферы операционной выбросами газовых анестетиков. В США Национальный институт профессиональной безопасности и здоровья ввел ограничения по уровням загрязнения газами атмосферы операционных. Рекомендован усредненный показатель нескольких измерений для закиси азота на уровне не более 25 *ppm (частиц на миллион)* и, соответственно, не более 2 *ppm* для других ингаляционных анестетиков.
2. На сегодняшний день нет убедительных научных доказательств, что невысокие концентрации анестетиков в атмосфере операционных представляют какую-либо угрозу для здоровья.
3. Профессиональное воздействие излучения обусловлено используемым оборудованием и рентгеновским излучением в ходе обследования пациента. Расстояние в 6 *футов* (180 *см*) от пациента обеспечивает примерно такую же защиту, как 2,5 *мм* свинца. С целью минимизации радиационного воздействия рекомендуется дистанция более 3 *футов* (90 *см*).
4. Профессиональное заражение ВИЧ-инфекцией часто возникает в результате повреждения кожных покровов. Риск заражения наиболее высок при использовании полых игл, игл, содержащих видимую кровь, а также различных материалов от пациентов с высокими титрами к вирусу.
5. В случае профессионального заражения ВИЧ или вирусом гепатита В рекомендуется проведение специальных профилактических мер для заразившегося. В США соответствующее руководство и основные направления по проведению данной профилактики доступны на Интернет-сайте Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC). Прямая линия для консультаций специалиста доступна 24 *ч* в сутки по телефону 1-888-448-4911.
6. С целью снижения риска профессионального заражения патогенами, переносимыми кровью, рекомендуется использование стандартных мер предосторожности в течение всего времени контакта с больным. Полный перечень стандартных мер предосторожности содержится в публикациях Центра по контролю и профилактике заболеваний. Важно отметить необходимость использования систем, не содержащих игл, в тех ситуациях, где это возможно.
7. Неполноценный сон или его недостаток негативно влияют на физический настрой, когнитивную функцию, скорость реакции и бдительность. Несмотря на понимание, что недостаток сна и усталость негативно сказываются на клинической работе персонала, их влияние на исход заболевания у пациентов еще недостаточно изучено.
8. Среди всех врачебных специальностей анестезиологи наиболее часто проходят лечение в центрах по лечению наркотической зависимости. Широкое использование сильнодействующих препаратов в клинической практике и легкий доступ к наркотическим препаратам являются основными факторами, способствующими данной проблеме.
9. Частота летальных исходов в результате передозировки наркотических веществ среди анестезиологов в два раза выше по сравнению с врачами-терапевтами.
10. Несмотря на то, что большинство анестезиологов, пролеченных от наркотической зависимости, возвращается в клиническую практику, многие из них повторно начинают употребление наркотических средств. Частота «срыва» наиболее высока у тех, кто начал использовать наркотические средства на старте своей профессиональной карьеры. Успешное избавление от зависимости требует пожизненной терапии и следованию соответствующим рекомендациям. В некоторых случаях единственное решение данной проблемы – смена специальности в медицине.

В каждодневной анестезиологической практике практически невозможно избежать контакта с рядом потенциально опасных факторов окружающей среды. Среди них можно отметить взаимодействие с ингаляционными анестетиками, излучением и контагиозными заболеваниями. Благодаря развитию современных технологий, в последние десятилетия в клиническую практику было внедрено множество технических решений, целью которых было минимизировать побочные эффекты потенциально опасных факторов окружающей среды: системы сбора и выведения ингаляционных анестетиков из атмосферы операционной, безыгольные системы, протоколы действий для персо-

нала, получившего профессиональное заражение. Однако следует заметить, что все эти достижения позволяют лишь уменьшить риск заражения и значимо не снижают актуальность проблемы.

В дополнение к риску профессионального заражения, такие факторы, как наличие доступа к наркотическим препаратам, ненормированный рабочий график, а также уникальная роль анестезиолога в критических ситуациях, создают предпосылки для возникновения у анестезиолога наркотической зависимости, повышенной утомляемости и эмоционального истощения. Данная глава описывает относительные риски возникновения всех этих проблем и приводит обзор мероприятий по их профилактике. Осознание всех этих рисков крайне важно для сохранения безопасной анестезиологической практики.

Загрязнение газами

При использовании ингаляционных анестетиков в атмосферу операционной поступают небольшие концентрации анестезиологических газов. В связи с этим важно правильно определять, измерять и ограничивать уровень данных газов в атмосфере операционной с целью снижения риска пассивной экспозиции персонала операционной.

Концентрация анестезиологических газов обычно регистрируется на основе «объем в объеме» и представляется в виде количества частиц на миллион (parts per million – *ppm*). Например, 100% фторотан как насыщенный газ над уровнем жидкости в колбе испарителя имеет концентрацию 1 000 000 *ppm*. Соответственно, 1% фторотан содержит 10 000 *ppm*. Согласно рекомендациям Национального института профессиональной безопасности и здоровья, уровень загрязнения атмосферы операционной закисью азота не должен превышать 25 *ppm* (измеряется как усредненный показатель за единицу времени в течение всей экспозиции), а галогенизированными анестетиками – 2 *ppm*.[1] При использовании их комбинации с закисью азота рекомендуемый уровень галогенизированных анестетиков снижается до 0,5 *ppm*.[2] Для наглядности приведем следующий клинический пример. Известно, что 1 *мл* жидкого газового анестетика производит примерно 200 *мл* газа, при распылении которого в помещении 20×20×9 *футов* (1 *фут* = 30 *см*) концентрация газа в атмосфере данного помещения составляет 2 *ppm*. Максимально допустимая концентрация фторотана, рекомендованная Национальным институтом профессиональной безопасности и здоровья (NIOSH), в несколько раз ниже той, которую способен почувствовать человек. Так, в ходе исследования только половина всех исследуемых смогла определить присутствие фторотана в концентрации 33 *ppm*. При этом порог чувствительности у человека представлен обычно в пределах от 3 до 100 *ppm*[3]. Таким образом, если вы почувствовали запах анестетика в операционной, его концентрация определенно выше допустимой рекомендациями NIOSH.

Загрязнение операционной закисью азота и галогенированными анестетиками при отсутствии системы вывода газов может способствовать достижению концентрации в 3000 и 50 *ppm,* соответственно.[3] Несмотря на то, что концентрации отработанных газов могут хорошо контролироваться системой утилизации, в повседневной анестезиологической практике зачастую их уровни гораздо выше рекомендуемых. Использование лицевой маски для вводной анестезии, разгерметизация анестезиологического контура, использование ларингеальных масок и интубационных трубок без манжеток приводят к повышенному загрязнению атмосферы операционных. Ранее считалось, что загрязнение операционной отработанными газами наиболее характерно для детской анестезиологии ввиду более частого применения лицевой маски для ингаляционной вводной анестезии и безманжеточных интубационных трубок, однако введение ларингеальных масок в анестезиологическую практику у взрослых пациентов уравняло шансы загрязнения. Проведенное клиническое исследование анестезии с вводным наркозом и дальнейшим поддержанием севофлураном и закисью азота у взрослых пациентов продемонстрировало, что уровень загрязнения газами на 50% превышал рекомендованный NIOSH.[4]

Повсеместное использование системы сбора и утилизации анестезиологических газов в операционной может приводить к чувству ложной безопасности у персонала. Kanmura и соавт. обнаружили аномально высокий уровень закиси азота в ходе проведения 402 анестезий, из которых в 42% всех случаев данное загрязнение было обусловлено применением вентиляции лицевой маской, в 19,2% – разгерметизацией системы сбора и утилизации анестезиологических газов, в 12,5% – применением детских интубационных трубок без манжеток и в 11,5% – неполной герметичностью анестезиологического контура. Несмотря на то, что неправильное использование системы сбора и утилизации отработанных газов в данном исследовании было лишь на втором месте после применения вентиляции лицевой маской, в целом уровни загрязнения атмосферы операционной были значительно выше при неправильном использовании системы сбора и утилизации анестезиологических газов. Чаще всего оно было обусловлено неправильным использованием системы, а не поломкой оборудования.[5] Поскольку в наркозных аппаратах не предусмотрена тревога по разгерметизация системы сбора и утилизации анестезиологических газов, эта техническая проблема может долго оставаться незамеченной. Таким образом, правильное поддержание работы системы сбора и утилизации анестезиологических газов является важным условием для соблюдения норм содержания газов, установленных NIOSH, и снижает риск загрязнения операционных.

Перевод пациента из операционной в палату пробуждения не устраняет риск загрязнения помещения анестезиологическими газами, поскольку пациент продолжает выдыхать закись азота в течение последующих 5-8 *ч* после прибытия в палату пробуждения[6]. В своем исследовании, Sessler и Badgwell измерили концентрацию газов на уровне плеча и воротника медицинского персонала, контролирующего пациентов после ингаляционного наркоза в первые часы в блоке пробуждения. Авторы обнаружили, что в измеряемой зоне концентрация газов превышала установленные NIOSH нормы у 37% пациентов, получавших изофлуран, 87% пациентов, получавших десфлуран, и 53% пациентов, получавших закись азота.[7] Недавно опубликованное исследование, проведенное в канадских блоках пробуждения, выявило меньшие средние концентрации для закиси азота (3,1 *ppm*) в зоне дыхания пациента.[6] Данные исследования подчеркивают важность достаточной вентиляции в блоках посленаркозного пробуждения. Обе исследовательские группы сообщили, что вентиляционная система в данных блоках пробуждения меняла в среднем 8 полных объемов за один час, однако в публикации Sessler указано, что параллельно осуществлялась рециркуляция воздуха. При обмене

и рециркуляции воздуха в 20 полных объемов за час с поступлением 25% свежего воздуха в систему уровень закиси азота может быть снижен до не определяемых анализаторами значений.[8]

Несмотря на то, что администрация профессиональной безопасности и здоровья на сегодняшний день непосредственно не регулирует процесс по предотвращению загрязнения помещений закисью азота и галогенизированными анестетиками, опубликовано руководство по минимизации рисков загрязнений. Данное руководство включает в себя правила сборки и мониторинга систем забора и утилизации отработанных газов, определение и устранение утечек в системе, а также установку эффективных систем вентиляции (Американский институт архитектуры, 2001).[1] В операционных рекомендуется как минимум 15 полных обменов воздуха за один час при рециркуляции с включением как минимум трех полных объемов свежего воздуха за один час. В блоках послеанестезиологического пробуждения рекомендуется смена как минимум шести полных объемов с включением двух полных объемов свежего воздуха за один час. Администрация также рекомендует осуществлять два раза в год забор проб воздуха для определения ингаляционных анестетиков с целью документирования профессионального загрязнения и проверки эффективности работы систем забора и утилизации анестезиологических газов.

Риск для здоровья

Вероятность того, что хроническое воздействие анестезиологических газов может отразиться на состоянии здоровья персонала, впервые было опубликовано в литературе из России. В 1967 г. Вайсман сообщил об увеличении количества абортов среди женщин-анестезиологов. Конкретно данное исследование сообщило о 18 спонтанных абортах у 31 беременной.[9] После этой публикации было проведено множество ретроспективных исследований. Среди них следует отметить три больших исследования, проведенных в середине 70-х гг. в США и Великобритании; данные исследования подтвердили, что частота спонтанных абортов была значительно выше у женщин-анестезиологов по сравнению с врачами женского пола, работающими вне операционных. Эти исследования также обнаружили, что количество врожденных аномалий у детей, родителями которых были анестезиологи как женского, так и мужского пола, было значительно выше по сравнению с врачами других специальностей. В дополнение к данным работам, мета-анализ шести исследований выявил, что хронический контакт с анестезиологическими газами, загрязняющими атмосферу операционной, приводил к увеличению частоты гепатита у мужчин[10] и рака шейки матки, болезней печени и почек у женщин.[11]

В последующем на авторов вышеупомянутых исследований обрушился шквал критики по поводу методологических ограничений данных работ. Эти ограничения обусловлены различными причинами, включая неполную частоту ответов на вопросы, отсутствие контроля или недостаточный учет таких факторов, как возраст, питание, история беременности, курение, употребление алкоголя, воздействие метилметакрилата и излучения. Кроме того, отмечались отсутствие точного определения количества анестетика в окружающей среде операционной и последующего наблюдения за исследуемыми, выбор неравноценных групп для сравнения, отсутствие независимой верификации сообщенных данных (персонал, собирающий данные, не должен быть заинтересованным лицом).[10,12,13] Даже сами названия опросника в исследованиях, как, например, «Эффекты загрязняющих анестезиологических газов на здоровье» и «Анестезиологическая практика и беременность», являются в корне неправильными, поскольку могут повлиять на отношение исследуемых к проблеме и приводить к тому, что они будут преувеличивать медицинские проблемы.[14,15] Тем не менее, в 1997 г. мета-анализ 19 исследований, проведенных в период с 1984 по 1992 гг., обнаружил, что частота относительного риска спонтанного аборта в результате хронического воздействия загрязняющих анестетических газов у женщин-анестезиологов выше в среднем в 1,48 раза по сравнению с другими специалистами (95%-ный доверительный интервал 1,4-1,58).[16]

Учитывая сохраняющиеся неясности и сомнения в данном вопросе, комитетом профессионального здоровья персонала операционных Американского общества анестезиологов (ASA) была создана рабочая группа по выявлению проблем при работе с газообразными анестетиками. Эта экспертная группа проанализировала результаты всех эпидемиологических исследований, опубликованных к этому времени, и не обнаружила убедительных доказательств того, что анестезиологические газы могут наносить вред здоровью персонала операционных. В дополнение к анализу ретроспективных исследований, в 1999 г. был опубликован доклад экспертной группы, в котором были учтены данные незаконченного проспективного исследования. В данную работу было включено 11500 женщин-врачей, практикующих в Великобритании, при этом детально исследовались такие факторы, как профессия, род занятий, стиль жизни, медицинский и акушерский анамнез, количество часов, проведенных в контакте с анестезиологическими газами, а также использование системы сбора и утилизации отработанных газов из атмосферы операционной. Предварительные результаты продемонстрировали, что частота возникновения случаев бесплодия, спонтанных абортов и появления детей с врожденными уродствами у женщин-анестезиологов была такой же, как и у врачей других специальностей.[17]

На сегодняшний день нет убедительных доказательств того, что рекомендованный уровень анестезиологических газов в атмосфере операционной может влиять на здоровье медперсонала, тем не менее, согласно проводимым опросам, данная тема остается поводом для сохраняющегося беспокойства среди анестезиологов. В 2003 г. шведские исследователи сообщили об увеличенном количестве случаев возникновения рассеянного склероза среди медсестер-анестезисток и предположили взаимосвязь между использованием газов и возникновением данного заболевания.[18] Заболевшие медсестры были выявлены при просмотре журналов ежемесячной регистрации, эти случаи были детализированы на основе полученных опросников с обратной связью. Авторы данного исследования предположили, что газовые анестетики по своей химической природе близки к промышленному растворителю, который ранее был предложен как возможная причина возникновения рассеянного склероза. На авторов этого исследования также обрушился шквал критики; как и ранее, основными контраргументами были неправильная методика сбора данных, отсутствие в исследовании замера уровней газов в операционных и отсутствие контроля возможных способствующих факторов.[19] Однако опасения насчет загрязнения атмосферы операционных остаются и продолжают влиять на анестезиологическую практику. В 2007 г. 59% членов ассоциации детских анесте-

зиологов Великобритании сообщили об уменьшении использования закиси азота в последние 5 лет. Пятьдесят четыре процента из них предполагают возможные проблемы со здоровьем при применении закиси азота, а 24% отметили, что считают применение закиси азота вредным для персонала операционных; это отразилось на их решении не использовать закись азота в клинической практике.[20]

Влияние на производительность труда

Рекомендации NIOSH базируются на исследовании Bruce и Bach, которые продемонстрировали на здоровых добровольцах, что закись азота в концентрации 50 *ppm* в комбинации с фторотаном в концентрации 1 *ppm* или без него снижает психомоторную деятельность человека. В то же время данное исследование показало, что закись азота в концентрации 25 *ppm* в сочетании с фторотаном в концентрации 0,5 *ppm* или без него не влияет на психомоторную деятельность[1,21]. В дальнейшем три другие исследовательские группы, изучая здоровых добровольцев, не смогли получить такие же данные и тем самым подтвердить данные Bruce и Bach. Эти разногласия привели к выводу, что «на сегодняшний день нет убедительных доказательств того, что газообразные анестезиологические вещества, используемые в помещениях без системы забора и утилизации газа в исследуемых концентрациях, способны влиять на психомоторную деятельность человека».[22] Исследование, проведенное на добровольцах в операционной при выполнении ими обычной клинической деятельности с использованием следовых концентраций закиси азота от 0 до 2300 *ppm* и фторотана от 0 до 37 *ppm*, не смогло выявить каких-либо нарушений или отклонений в психомоторной деятельности.[23] Эти исследования предположили, что нет какой-либо четкой границы для концентрации газового анестетика, при которой наступает снижение психомоторной деятельности. Соответственно, ограничения по предельно допустимым концентрациям присутствия газов в операционных в различных странах сильно варьируют. Так, стандарты по предельно допустимым концентрациям присутствия газов в операционных, официально установленные в Канаде, Великобритании и Западной Европе, в целом более либеральны, чем в США (Табл. 101-1).[3]

Табл. 101-1 Профессиональные стандарты по предельно допустимым концентрациям присутствия газов в операционных (усредненные показатели) в *ppm*, установленные в различных странах со дня их принятия

Страны	Закись азота	Фторотан	Энфлуран	Изофлеран
Великобритания (COSHH, 1996)	100	10	50	50
США (NIOSH, 1977)	25	2	2	2
Дания (1988)	100	5	2	–
Германия (1995)	100	5	–	–
Франция (1985)	–	2	–	–
Италия (1989)	100	–	–	–
Голландия (1989)	25	5	–	–
Норвегия (1991)	100	5	2	2
Швеция (1993)	100	5	10	10

Адаптировано из: Руководство по контролю за веществами, вредными для здоровья человека (COSHH). NIOSH: Национальный институт профессиональной безопасности и здоровья. NIOSH зарегистрирован в федеральном регистре DOCID: fr21fe06-60, 2006, и Barker JP, Abdelatti MO: Anaesthetic pollution. Anaesthesia 52:1077-1083, 1997

Излучение (см. также Гл. 79)

В повседневной практике анестезиолог подвергается действию как ионизирующего, так и неионизирующего электромагнитного излучения. Наиболее частым источником ионизирующего излучения является рентгеновское оборудование, несколько реже источниками излучения могут быть радиоактивные изотопы, испускающие гамма-лучи. Для использования лазеров характерно появление неионизирующего электромагнитного излучения. Хотя контакт с радиоактивными изотопами редок, последние могут излучать как альфа-, так и бета-частицы. В результате смещения электронов со стабильных орбит у ионизирующего излучения достаточно энергии для образования свободных радикалов и ионизированных молекул в тканях человека. При длительной экспозиции к радиации могут возникать повреждения тканей и изменения в хромосомах, которые в дальнейшем ведут к росту опухолевых тканей. Неионизирующее излучение также может содействовать смещению электронов с их стандартных орбит в молекулах на более высокие орбиты, но электрон сам по себе остается в молекуле. В этом случае повреждение тканей может быть следствием теплопродукции, как результат адсорбции неионизирующего излучения.

Ионизирующее излучение: рентгеновские лучи

В прошлом облучение в основном происходило в операционных при использовании флюороскопов и рентгеновской аппаратуры. Однако в последние десятилетия анестезиологи подвергаются облучению и на других рабочих местах. Достижения в эндоваскулярной хирургии привели к тому, что процедуры, выполняемые в радиологических помещениях, также служат дополнительным источником для облучения анестезиологического персонала ионизирующим излучением. Поскольку данный тип радиации не доступен для определения нашими органами чувств, понимание основных принципов работы с ионизирующим излучением помогает снизить дозу облучения. В частности, этой цели позволяют достичь специальные нагрудные детекторы радиации, которые не являются защитным средством, но в то же время помогают контролировать дозу облучения.

Как правило, доза облучения указывается в единицах *бэр* (*сокр.* биологический эквивалент рентгена, *англ.* rem). Таким образом, *бэр* является единицей измерения биологического повреждения радиацией всех тканей.[24] Уровень естественного радиационного фона может значительно варьировать в зависимости от географического расположения. В среднем в США уровень естественного радиационного фона определяется в пределах от 80 до 200 *миллибэр* (*мбэр*) в год. Естественный уровень радиации, прежде всего, формируется за счет космического излучения (примерно 40 *мбэр* на уровне мирового океана, с уве-

личением на 10 *мбэр* на каждые 1000 *футов*), а также за счет радиации, исходящей из почвы, кирпича и бетона. Для большинства врачей получаемый уровень дополнительной профессиональной радиации обычно не выше естественного радиационного фона. Хотя общеизвестно, что профессиональное облучение не должно превышать более 5 *бэр* в год, персонал радиологических отделений редко получает более 10% данной дозы. Наибольшим источником облучения является флюороскопия. При беременности персоналу радиологических отделений рекомендовано ограничить максимальную дозу облучения 500 *мбэр*.[25]

Профессиональное облучение обычно связано с рентгеновским излучением, рассеиваемым как пациентом, так и оборудованием. Однократное рентгеновское обследование грудной клетки ассоциируется с получением пациентом 25 *мбэр*, при многократных обследованиях доза облучения может возрастать до 1 *бэр*. Доза облучения, получаемая в ходе одной флюороскопии, зависит от того, как долго используется непосредственно само рентгеновское излучение. Как и любой свет, рентгеновское излучение отражается от поверхностей при соприкосновении с ними. Поскольку интенсивность рассеянного излучения обратно пропорциональна квадрату расстояния от источника, наилучшей защитой является физическое удаление от источника. Как правило, рекомендуется расстояние в три фута (примерно 90 *см*) от пациента. Расстояние шесть *футов* воздуха обеспечивает такую же защиту, как девять дюймов бетона или 2,5 *мм* свинца[26]. Несмотря на все свои неудобства, фартуки, содержащие 0,25-0,5 *мм* свинца, весьма эффективны в защите от рассеянной радиации, поэтому их использование рекомендовано лицам с постоянным профессиональным использованием радиации.[27] Незащищенные поверхности, например, хрусталик глаза, остаются уязвимыми для повреждения. Измерение уровней радиации в ходе ортопедических операций показало, что время экспозиции к излучению обратно пропорционально опыту хирурга, а дозу, которую получает анестезиолог, невозможно измерить.[28]

Физики-радиологи рекомендуют следовать акрониму ALARA (*англ.* As Low As Reasonably Achievable): так мало излучения, как только возможно в пределах разумного. Персонал отделения радиологии должен быть широко обучен мерам безопасности при профессиональном облучении. Должное внимание и выполнение рекомендуемых методов радиационной защиты обеспечат возможность поддерживать дозу облучения на минимально возможном уровне.

Неионизирующее излучение: лазеры

Само по себе слово «лазер» является аббревиатурой первых букв английского выражения «усиление света посредством радиации» (*англ.* light amplification by stimulated emission of radiation). Лазеры производят инфракрасный, видимый и ультрафиолетовый свет. Несмотря на то, что излучение, возникающее при работе лазера, является неионизирующим, потенциально оно вредно, поскольку в силу его интенсивности в ходе лечения лазером происходит разрушение тканей с выделением целого ряда веществ.

Лазеры используются во многих хирургических специальностях – офтальмологии, пластической хирургии, гинекологии, нейрохирургии, урологии, хирургии головы и шеи, абдоминальной хирургии. Хирургические лазеры создают фокусированное электромагнитное излучение для разрезания или разрушения тканей человека. Это излучение обычно является инфракрасным или видимым и создается посредством рабочего тела, которое возбуждается внешним излучением высокой интенсивности и в результате испускает фотоны со строго одинаковыми длинами волн (когерентный или монохромный свет). Вещества, используемые в качестве рабочего тела (углекислый газ, аргон), определяют длину волн, излучаемых данным лазером. Из лазеров, используемых в общеклинической практике, углекислый газ и алюмо-иттриевый гранат, легированный ионами неодима (Nd:YAG), выделяют свет в дальнем инфракрасном и ближнем инфракрасном диапазонах соответственно, а лазеры с использованием аргона и перенастраиваемые лазеры на растворах красителей излучают свет, видимый глазом человека.[29]

Фактором риском для персонала, работающего с лазерами, служит повреждение глаз (см. также Гл. 77). В связи с этим на основе понимания механизмов повреждений были разработаны строгие стандарты для защиты глаз. Эти стандарты были изменены на основе опыта, приобретенного в ходе работы с данным оборудованием. Как прямое, так и отраженное излучение могут приводить к повреждению глаз, включая повреждения роговицы и сетчатки, разрушение диска зрительного нерва и формирование катаракты. Для фильтрации лазерного излучения и сохранения зрения персоналом рекомендовано использование защитных очков. Так, прозрачные пластиковые очки блокируют дальнее инфракрасное излучение (10,6 *мкм*), создаваемое CO_2-лазерами, в то же время они не обеспечивают защиту при работе с ближним инфракрасным диапазоном (1060 *нм*), создаваемым Nd:YAG-лазерами. Перед началом работы с лазером всегда следует проверять маркировку, нанесенную на очки, которая указывает, от какого вида излучения защищают светофильтры данных очков. При обнаружении царапин на светофильтрах очки должны быть изъяты из использования. Вследствие того, что определенные светофильтры могут блокировать часть видимого спектра, необходимо убедиться, что данные очки позволяют правильно и полностью видеть информацию с монитора пациента. Использование защитных очков обязательно для всех лиц, находящихся в операционной, поскольку отраженное излучение вредно в той же степени, что и прямое, и его интенсивность не снижается с увеличением расстояния от источника излучения в пределах операционной.[29]

До недавнего времени считалось, что дым – взвесь из остатков тканей, образующаяся в ходе лазерной хирургии, – не представляет опасности. Однако сегодня считается, что этот дым может представлять вред для персонала. Средний размер частичек в этой взвеси составляет примерно 0,31 *мкм* в диаметре (в пределах от 0,1 до 0,8 *мкм*). Большинство хирургических масок, производимых на сегодняшний день, не задерживают таких маленьких частиц.[30] Даже после фильтрации частиц, превышающих 0,5 *мкм* в диаметре, дым из тканей, которые были рассечены CO_2-лазером, приводил к возникновению повреждений в легких у лабораторных животных. В то же время удаление всех частиц менее 0,1 *мкм* в диаметре предотвращало повреждение легких, таким образом, в лазерной хирургии очень важно тщательное удаление частичек взвеси.[31] В ходе экспериментальных исследований из дыма, оставляемого лазерной хирургией, были выделены жизнеспособные бактерии.[32] При лечении лазером бородавок подошвенной поверхности стопы и генитальных кондилом обнаружена

интактная ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ).[33,34] Более того, в ходе испарения лазером культур ВИЧ-позитивных клеток в дыме была идентифицирована провирусная ДНК. Несмотря на то, что данные эксперименты с клеточными культурами не воспроизводят клиническую ситуацию, они наглядно демонстрируют важность тщательного удаления дыма в ходе лечения лазером.[35] При удалении и фильтрации дыма с помощью соответствующего оборудования загрязнение атмосферы операционной ДНК ВПЧ в ходе лечения лазером сводится к минимуму.[34] Тем не менее, в одном опубликованном клиническом случае описывается появление ларингеальных папиллом у хирурга, проводившего лечение лазером нескольких пациентов с анальными кондиломами без использования оборудования для удаления дыма. Ткани опухоли гортани, обнаруженные у данного хирурга, содержали ДНК ВПЧ типов 6 и 11, схожих с ДНК вируса, который обычно содержится в анальных и генитальных кондиломах. Таким образом, данная ларингеальная опухоль могла возникнуть в результате вдыхаемых частиц вируса.[36] Следовательно, при работе с лазером целесообразно правильное удаление всех газообразных остатков человеческих тканей.

Инфекции

Заражение патогенами, переносимыми кровью человека

В марте 1992 г. Центр по контролю и профилактике заболеваний выпустил комплексные стандарты, предназначенные для минимизации профессионального заражения патогенами, переносимыми кровью человека. В данных стандартах подчеркнута ответственность работодателя за соблюдение профилактического плана по защите медицинских работников, имеющих контакт с кровью или ее продуктами. Так, работодатель должен обеспечить работников соответствующими защитными средствами, включая перчатки, халаты и защитные очки. Данные стандарты также предполагают обязательное наличие надлежащих контейнеров для загрязненных материалов, специальных методов обработки загрязненного белья в прачечных, тщательную сортировку отходов и многое другое.[37] В случае заражения инфицированной кровью или какими-либо биологическими жидкостями медицинский работник в США обязан незамедлительно связаться с Центром по контролю и профилактике заболеваний по прямой линии для консультации специалиста. Данная консультация доступна 24 *ч* в сутки по телефону 1-888-448-4911. Кроме того, на интернет-сайте Центра по контролю и профилактике заболеваний (http://www.cdc.gov/mmwr) доступны постоянно обновляющиеся руководства.

Инфицирование через поврежденные кожные покровы

Несмотря на все меры предосторожности, частота инфицирования через поврежденные кожные покровы среди медицинских работников остается достаточно высокой. В 2000 г. в США Центр по контролю и профилактике заболеваний зарегистрировал более 380000 таких случаев за год.[38] В результате Конгресс США изменил стандарты профилактики инфицирования через поврежденные кожные покровы среди медицинских работников, выпустив дополнительный нормативный акт по профилактике случайных повреждений иглами (H.R. S178).[39,40] Данный акт подчеркивает важность использования специальных устройств безопасности и безыгольных систем, а также делает необходимой обязательную регистрацию работодателями всех случаев профессионального заражения. С тех пор как данный акт вступил в законную силу, с ноября 2000 г., как часть программы по профилактике профессиональных заражений, Национальный институт профессиональной безопасности и здоровья призвал к полному отказу от устройств с иглами в тех ситуациях, где доступны безыгольные устройства. Данные рекомендации основаны на исследованиях 1990-х гг., которые показали, что использование устройств без игл существенно снижает риск инфицирования.[41]

Риск инфицирования через иглы связан с медицинской специальностью и клиническим опытом заразившихся. Система по контролю за здоровьем и безопасностью Дюка проследила профессиональные заражения у 24425 медицинских работников за 4-летний период до 2002 г. Сообщается, что средняя частота чрескожных повреждений (ЧП) составляла 3,9 на 100 работников, работающих на полную ставку с более высоким показателями у тех, кто работал в специальности менее 4 лет. Среди анестезиологического персонала данная частота составляла 19,1 ЧП на 100 человек.[42]

Недавно опубликованное исследование ЧП у интернов выявило в качестве фактора риска увеличение рабочего времени. Данное исследование обнаружило 498 случаев ЧП среди 17003 опрошенных за месяц. Важными моментами, способствующими ЧП, служили потеря концентрации (64%) и усталость (34%), относительный риск ЧП был значительно выше при продленном рабочем времени (OR 1,61) и в ночное время (OR 2,04).[43]

Гепатиты

Вирусные гепатиты могут быть результатом заражения различными возбудителями. Наибольший интерес для анестезиолога представляют гепатиты B и C, последний является основной причиной гепатита ни A/ни B (NANB). В отличие от данных патогенов, гепатит A передается фекально-оральным путем и никак не связан с передачей с кровью больного. Данное обстоятельство является ограничивающим фактором, поэтому данный гепатит редко связан со значительными долгосрочными последствиями. Как правило, подтверждением диагноза вирусного гепатита служит появление антител к данному вирусу в течение нескольких недель после заражения. Лечение обычно ограничивается одной дозой гамма-глобулина.[44]

Гепатиты B

В 70-е гг. частота гепатита B у медицинских работников была в 10 раз выше, чем у обычного населения. В 80-х гг. вследствие гепатита B ежегодно умирало примерно 200-300 медицинских работников. К счастью, введение в клиническую практику эффективной вакцины против гепатита B драматически снизило заболеваемость и смертность при данном заболевании.[45] Наличие инфекции может быть

Табл. 101-2 Риск заражения гепатитом посредством чрескожного повреждения зависит от степени проявления инфицированности и наличия антигена/антител

Наличие антигена/антител	Степень проявления инфицированности	Риск (%)
HBsAg+/HBeAg+	Клинический гепатит	22-31
	Сероконверсия	37-62
HBsAg+/HBeAg–	Клинический гепатит	1-6
	Сероконверсия	23-37

Источник CDC: 2001 MMWR US Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Transmission of HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. MMWR 50 (RR11):1-42, 2001

выявлено серологически при наличии поверхностного антигена к гепатиту В (HBsAg), поверхностных антител к гепатиту В (anti-HBs) и ядерных антител к гепатиту В (anti-HBe) в плазме крови человека. До введения плановой вакцинации достаточно распространенным явлением было развитие скрытой серопозитивности к гепатиту В. В многоцентровом исследовании городских и сельских больниц средняя частота наличия серологических признаков гепатита В среди обучающихся анестезиологов, не получавших ни вакцины, ни иммуноглобулина против вируса гепатита В, составила 17,8% среди 276 участвовавших в опросе. Большинство серопозитивных врачей-интернов даже не догадывались о наличии у них гепатита. При этом не было обнаружено корреляции между местом жительства и количеством случаев гепатита, в то же время количество серопозитивных работников возрастало параллельно с увеличением стажа работы. Так, 30% врачей со средним опытом работы 11 лет, включая пребывание в интернатуре, были серопозитивными к гепатиту В. Регулярное использование перчаток и тщательный подход к сбору анамнеза у пациента не привели к снижению частоты инфицирования.[46]

В настоящий момент ежегодно выявляется 200 000 новых случаев вирусного гепатита В, из них у 50000 человек развивается желтуха, и в 10000 случаев требуется госпитализация. В целом, в США ежегодно 12000-20000 медиков становятся бессимптомными носителями HBsAg при общем количестве 800000 инфицированных[47]. В этой группе наибольшую угрозу представляют неиммунизированные анестезиологи. В то же время частота сероконверсии после парентерального попадания в организм человека вируса гепатита может достигать 40%, при этом частота конверсии пропорциональна степени проявления инфицированности и длительности контакта с кровью, зараженной гепатитом[48]. В дополнение к степени инфицированности, недавно опубликованные руководства Центра контроля заболеваний (CDC) информируют, что риск заражения вирусом гепатита В посредством травмы кожных покровов напрямую коррелирует с HBe-антигенным статусом носителя (Табл. 101-2)[49].

Полной инактивации вируса гепатита В нельзя достичь ни обработкой при 60°*C* в течение 4 *ч*, ни использованием дезинфицирующих веществ, содержащих фенол или хлор. Данный вирус может оставаться жизнеспособным на иглах, окружающих поверхностях и перчатках более 14 дней.[50] Поскольку перчатки не гарантируют защиты от случайного укола иглой и сам по себе вирус гепатита В очень устойчив, случайный контакт с живым вирусом может произойти как в ходе лечения больного, так и при санитарной обработке оборудования.

Необходимое условие для эффективной профилактики инфекции – активная иммунизация серонегативных медицинских работников вакциной гепатита В. Первая разработанная вакцина состояла из инактивированных частиц поверхностного антигена, выделенного из сыворотки носителей HBsAg. Девяносто процентов реципиентов вакцины становились серопозитивными и, следовательно, были защищены от инфекции.[47] Несмотря на эффективность и безопасность вакцины, в середине 1980-х гг. значительная часть анестезиологического персонала отказывалась от вакцинации.[46] Некоторые медики были обеспокоены тем, что вакцина к гепатиту В была произведена из сыворотки, полученной от пациентов с высоким риском наличия ВИЧ-инфекции. В конце 1980-х гг. вакцину стали синтезировать на дрожжах с использованием рекомбинантной ДНК.[51] Современные стандарты OSHA требуют от работодателей бесплатной вакцинации против гепатита В всем сотрудникам, которые имеют реальные шансы на заражение данным вирусом.[37]

Невакцинированных анестезиологов, у которых подозревают заражение гепатитом В при контакте с HBsAg-позитивным источником, рекомендуется пролечить иммуноглобулином и начать серию из трех инъекций вакцины против гепатита В (Табл. 101-3).[45] Сочетание лечения иммуноглобулином и вакциной эффективно в 85-90% случаев гепатита В, в то время как изолированная терапия каждым из этих методов помогает лишь в 70-75% случаев.

Протокол для ранее вакцинированных лиц зависит от сероконверсии или статуса ответа на вакцинацию. Нереспондером является тот, у кого выявлен неадекватный ответ на вакцинацию с уровнем в плазме анти-HBs ≤10 *мМЕ/мл*. Респондер – это человек с адекватным уровнем антител в плазме крови к HBsAg ≥ 10 *мМЕ/мл*. Наличие сероконверсии у медицинских работников является основанием не проводить профилактику. В то же время нереспондеры к вакцинации должны получить терапию в соответствии с протоколом для лечения невакцинированных лиц. Если статус вакцинации неизвестен, заразившийся работник должен быть протестирован на антитела к гепатиту В; если их уровень неадекватен, требуется лечение иммуноглобулином и вакциной к гепатиту В (см. Табл. 101-3).

Гепатит С

Гепатит С является доминирующим источником трансфузионных гепатитов. Хронические гепатиты развиваются у более чем 85% лиц, зараженных вирусом гепатита С, при этом у 20% носителей выявляется цирроз печени и у 3% – гепатоцеллюлярная карцинома. Кроме того, может развиться так называемое состояние хронического переносчика вируса гепатита С.[52]

Важные открытия в области диагностики гепатита С были сделаны в 1989 г., когда был выделен и клонирован сегмент генома вируса NANB, в последующем обозначенный как вирус гепатита С; тогда же был разработан тест для анализа антител к гепатиту С (см. также Гл. 55).[53,54] Как и гепатит В, гепатит С в основном передается с инфицированной кровью. Исследования с использованием теста для анализа антител к гепатиту С показали, что он является причиной 90% всех случаев переносимых с кровью гепатитов NANB.[55] С помощью данного теста было также выявлено, что только 1-2% медицинских работников (аналогичный показатель получен у добровольцев) являются носителями данного вируса.[55,56] Примерно в 4% случаев медперсонал был инфицирован гепатитом С после укола зараженными иглами.[57] В настоящий момент на стадии разработки находится более чувствительная тест-система

Табл. 101-3 Рекомендуемая профилактика и лечение при заражении вирусом гепатита B

Вакцинация и статус антител у заразившегося*	Лечение		
	Источник HBsAg-позитивный	**Источник HBsAg-негативный**	**Источник неизвестен или не доступен для тестирования**
Не вакцинирован	Иммуноглобулин к гепатиту B† × 1 и начальные серии вакцин	Начальные серии вакцин	Начальные серии вакцин
Ранее вакцинирован			
Известен как респондер‡	Лечение не требуется	Лечение не требуется	Лечение не требуется
Известен как нереспондер§	Иммуноглобулин к гепатиту B† × 1 и начальные ревакцинации и иммуноглобулин к гепатиту B × 2‖	Лечение не требуется	Если известно, что существует высокий риск заражения, то лечение как у HBsAg-позитивный
Ответ антител не известен	Проверить заразившегося на анти-HBs 1. Если адекватно ответил‡, не требуется дальнейшего лечения 2. Если неадекватно ответил§, используйте иммуноглобулин к гепатиту B × 1 и ревакцинацию	Лечение не требуется	Проверить заразившегося на анти-HBs 1. Если адекватно ответил‡, не требуется дальнейшего лечения 2. Если неадекватно ответил§, используйте ревакцинацию и перепроверьте титры через 1-2 месяца

Источник: Public Health Service: Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. MMWR Recomm Rep 50(RR-11):1-42, 2001

*Персонал, который ранее был инфицирован гепатитом B, является иммунизированным к реинфекции и поэтому не требует профилактического лечения

†Иммуноглобулин к гепатиту B 0,06 *мл/кг* внутримышечно

‡Респондер – адекватный плазменный уровень антител к HBsAg (анти-HBs в плазме ≥10 *мМЕ/мл*)

§Нереспондер – неадекватный ответ на вакцинацию (анти-HBs в плазме <10 *мЕ/мл*)

‖Режим применения одной дозы иммуноглобулина к гепатиту B и ревакцинация для нереспондеров и тех, кто не закончил вторую вакцинацию из 3 доз. Для тех, кто закончил вторую вакцинацию, но оказался нереспондером, используются две дозы иммуноглобулина к гепатиту B

для диагностики гепатита C. Один из методов – диагностика гепатита C с помощью РНК-полимеразной цепной реакции (ПЦР) – показал наличие вируса гепатита C у 10% медицинских работников.[58] Однако данный метод ограничен для использования исследовательскими лабораториями и не лицензирован для клинического применения в силу широкой вариабельности результатов.[49] На сегодняшний день эффективное лечение гепатита C отсутствует, и текущие рекомендации ориентированы на раннее выявление гепатита C и лечение сопутствующих нарушений. Медицинские работники, которые подвергаются риску заразиться гепатитом C, в кратчайшие сроки после предполагаемого заражения должны пройти лабораторное тестирование на гепатит C и активность аланинаминотрансферазы с последующим повторным тестированием через 3 и 6 месяцев.[49] Профилактика иммуноглобулином имеет ограниченную ценность, так как выработка антител к гепатиту C не сопровождается значительной продукцией иммуноглобулинов.[48]

Синдром приобретенного иммунодефицита (см. также Гл. 55)

К счастью, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) сам по себе довольно не стоек. В перспективе шансы заразиться ВИЧ от укола инфицированной иглы составляют примерно 0,3%, что не много по сравнению с вероятностью заражения вирусом гепатитов C и B – 3% и 30%, соответственно. При тщательной обработке и дезинфекции в процессе выполнения инвазивных процедур вероятность того, что анестезиолог может заразиться в ходе лечения инфицированного пациента, крайне мала.

Человеческие вирусы иммунодефицита ВИЧ-1 и ВИЧ-2 являются ретровирусами, прикрепляются к клетке с помощью $CD4^+$ поверхностного антигена (преимущественно Т-лимфоциты хелперы) и в итоге размножаются путем интеграции в ядро клетки хозяина, продуцированной вирусом ДНК.[59]

Первичная ВИЧ-инфекция обычно следует за 2-10-недельным инкубационным периодом. Как правило, возникает самостоятельно купирующийся неспецифический лихорадочный синдром, характерный для вирусных инфекций, длительностью 1-2 недели. Подтверждение диагноза заражения ВИЧ основано на серологическом скрининг-тесте, иммуноферментном анализе (ELISA) и ряде дополнительных, более чувствительных методик (Western blot или непрямые флюоресцентные антитела). Тест ELISA относительно нетрудно выполнить в клинической лаборатории, но данная методика иногда может давать ложноположительные результаты. Дополнительные тесты требуют времени для выполнения, но они необходимы для точного установления диагноза. Результаты тестов становятся положительными в течение первых недель иннокуляции, но латентный период при данном заболевании может растягиваться до 11 лет.[59]

Эпидемиология СПИД

Показатели количества заболевших, уровень смертности и другие эпидемиологические показатели СПИДа на протяжении многих лет были подвержены влиянию методик, которые были использованы для получения данных значений. В 1993 г. критерии для определения СПИДа были несколько расширены по сравнению с теми, что были предложены в 1987 г. Новые критерии включали в себя объективные лабораторные данные и заболеваемость, что не использовалось для подтверждения диагноза ранее. С данными изменениями всем инфицированным пациентам с $CD4^+$ Т-лимфоцитами в количестве менее 200/*мл* и такими сопутствующими заболеваниями, как легочная форма туберкулеза, повторяющиеся пневмонии и рак шейки матки, ставится диагноз СПИД. В результате в 1993 г. наблюдалось увеличение заболеваемости СПИДом в 2 раза[60]. В то же время около 900 000 человек в США являлись носителями ВИЧ. Несмотря на данные измене-

ния в методологии, пропорциональная частота ежегодного увеличения случаев СПИД к концу 1990-х гг. продолжала снижаться.[61,62]

Несмотря на общее снижение, у определенных категорий больных количество случаев СПИДа увеличилось, в частности у африканцев и лиц, родившиеся после 1960 г.[61,62] Методики наблюдения за СПИДом в Соединенных Штатах продолжают развиваться. В январе 2000 г. правила эпиднадзора за больными СПИДом были снова пересмотрены с включением простых критериев для взрослых, подростков и детей старше 18 месяцев. Пересмотренные критерии включали положительные результаты на ВИЧ и количественное определение ВИЧ-нуклеиновой кислоты или наличие РНК ВИЧ в плазме крови.[63]

Независимо от этой эпидемиологической статистики, медицинских работников по-прежнему беспокоит вероятность контакта с недиагностированными носителями возбудителя в ходе их лечения. Тот факт, что более чем 4% из 2300 пациентов, пролеченных в отделении неотложной помощи, имели недиагностированную ВИЧ-инфекцию[64], подчеркивает необходимость лечения всех пациентов с набором универсальных мер предосторожности.

СПИД и медицинские работники

Медицинские работники составляют примерно 5% от всех случаев СПИДа в США. Так как все профессиональные заражения регистрируются, большинство из случаев инфицирования ВИЧ медработников относится к заражениям вне работы.[65] К середине 2001 г. CDC зарегистрировал 57 случаев профессионального заражения ВИЧ в США, из них 48 случаев относится к чрескожному заражению.[66] Из 1746 случаев СПИДа среди врачей только шесть были прямо связаны с профессиональной деятельностью.

Поскольку существует латентный период между заражением вирусом и лабораторным подтверждением вирусной инфекции, работники здравоохранения могут заразиться и в этот интервал времени. Отрадно, что в конце 2002 г. не было зарегистрировано документально подтвержденных случаев передачи ВИЧ работникам системы здравоохранения США от пациентов, которые находились в периоде сероконверсии.[67]

Наиболее вероятный источник для получения ВИЧ анестезиологическим персоналом – заражение посредством укола инфицированными иглами. В многоцентровом исследовании, включившем в себя 493 сотрудников из числа анестезиологического персонала, 32% сообщили об уколах зараженными иглами как минимум один раз в течение последних 12 месяцев, из них только половина обратилась за лечением.[68]

Риск заражения возрастает при применении полых игл, увеличении игл в диаметре и внутримышечных инъекциях.[59] В исследовании чрескожных инфекций у анестезиологического персонала было выявлено, что около 90% заражений были в результате применения полых игл, уколы наносились персоналом самим себе, наиболее часто в недоминантную конечность, по сути данные уколы могли быть предотвращены. Наибольшее число уколов происходило в момент утилизации загрязненных игл.[69] Хотя минимальная доза загрязненной крови, необходимой для заражения человека, остается на сегодняшний день неизвестной[70], вероятность появления антител к ВИЧ соотносится с объемом инокулята и концентрацией частичек вируса.[45] Соответственно, большинство случаев инфицирования было связано с внутримышечными инъекциями загрязненных кровью игл большого диаметра. Теоретический риск для профессионального заражения анестезиологов в течение 30 лет работы был рассчитан как 0,049% для ВИЧ и 0,45% для вирусного гепатита С в зависимости от превалирования инфекций в популяции пациентов.[71]

Центр по контролю за инфекциями сообщает, что риск инфицирования ВИЧ у медицинских работников после документированного контакта с ВИЧ-контаминированными биологическими жидкостями составляет 0,3%. Хотя ВИЧ-инфекция может возникать и при контакте зараженной крови с неповрежденными кожными покровами, количество случаев такого вида заражения значительно меньше, чем в результате укола иглой.[45]

Риск передачи ВИЧ от медицинских работников пациентам, исключая технические ошибки, в целом ничтожно мал. В проведенном клиническом исследовании 19000 пациентов на предмет ВИЧ не было обнаружено случаев заражения, несмотря на то, что они контактировали с 57 ВИЧ-инфицированными медицинскими работниками, включая 29 стоматологов, 12 хирургов и 16 врачей нехирургических специальностей. В то же время передача ВИЧ имела место у шести из 1100 пациентов, пролеченных одним инфицированным стоматологом из Флориды.[72]

При соблюдении всех мер внутреннего распорядка ВИЧ, находящийся на инструментах, поверхностях и одежде, относительно легко уничтожается при дезинфекции и стерилизации. Однако, если концентрация ВИЧ в 5 раз больше той, которая, как правило, встречается в клинике, вирус может выживать даже в течение нескольких дней после пребывания в сушильном шкафу; тем не менее, такая ситуация встречается крайне редко. Доказано, что сушка в течение нескольких часов инактивирует 90-99% всех вирусов. ВИЧ, содержащийся на загрязненных хирургических инструментах и оборудовании, используемом в анестезиологической практике, может быть эффективно уничтожен «высокоуровневой дезинфекцией». Такая дезинфекция включает в себя тщательную промывку инструментария с последующей экспозицией в одном из доступных коммерческих детергентов или гипохлорите натрия в разведении 1:10 и 1:100. Данные методы устраняют бактерии и вирусы, но не эффективны против бактериальных спор. Если инструменты будут стерилизоваться, перед этим их следует тщательно промыть. Использованное инфицированное больничное белье не следует чистить или стирать в операционной или других помещениях для оказания помощи пациентам, оно помещается в герметичные, водонепроницаемые мешки. Далее белье может быть постирано обычным методом. Инфицированные выделения, включая кровь и другие биологические жидкости, должны сжигаться или автоклавироваться. Как альтернатива, большие объемы жидкостей могут сливаться в канализацию.[73] Индивидуальная защита персонала и пациентов обеспечивается соблюдением стандартных мер предосторожности.

Как известно, лучшая оборона – это наступление, и нет альтернативы строгому следованию универсальным мерам предосторожности. Если, несмотря на все эти предосторожности, вы или ваши сотрудники были подвергнуты заражению ВИЧ, после контакта с инфицированной средой должны быть применены профилактические меры. Поскольку большинство профессиональных вредностей не приводит к передаче ВИЧ, основные принципы профилактики соизмеряют относительный риск инфекции против потенциальной токсичности лечения. Относительный риск заражения инфекцией зависит от ее типа и количества зараженной крови. Риск заражения

увеличивается при чрескожных повреждениях, при использовании устройств с видимыми загрязнениями кровью, полых игл и наличии высоких вирусных титров (когда пациент находится в поздней стадии заболевания). Для профилактического лечения рекомендованы три класса противовирусных препаратов; они включают ингибиторы нуклеозидной обратной транскриптазы, ингибиторы ненуклеозидной обратной транскриптазы и ингибиторы протеаз. Все эти препараты ассоциируются с определенным уровнем токсичности. В качестве основного лечения рекомендовано использование двух препаратов с добавлением третьего в тех случаях, когда высок риск заражения (Табл. 101-4). Руководство, разработанное отделом общественного здравоохранения США, рекомендует врачам помнить о медикаментозной резистентности в своих областях применения и/или документировать резистентность у данных пациентов в ходе выполнения профилактического протокола.[49,74] Продолжительность лечения составляет 4 недели.

Оценка необходимости проведения профилактического лечения и базисные ВИЧ-тесты должны быть выполнены в течение нескольких часов от момента заражения. Профилактическое лечение следует начинать как можно быстрее, поскольку исследования на животных показали, что оно менее эффективно, если начато позднее 24-36 *ч* с момента заражения. Поскольку до сих пор неизвестно, с какого момента лечение становится неэффективным, отдел общественного здравоохранения США советует начинать его в течение 1 недели после заражения. Если нет противопоказаний, рекомендовано проведение 4-х недельного профилактического курса терапии. Независимо от начала лечения, последующие мероприятия должны включать консультацию специалиста и тестирование на антитела к ВИЧ через 6 и 12 недель, а также через 6 месяцев после заражения. [74]

Так как профессиональное инфицирование медработников встречается крайне редко, на сегодняшний день недостаточно данных об эффективности профилактической терапии после заражения ВИЧ. В единственном ретроспективном исследовании профилактического лечения у медицинских работников после чрескожного заражения ВИЧ было продемонстрировано снижение риска инфицирования на 81% (95%-ный доверительный интервал 45-94%).[75]

Туберкулез

Туберкулез, который был одной из основных причин смертности в начале XX в., быстро пошел на убыль после того, как для его лечения начали использовать стрептомицин в 1946 г., изониазид в 1952 г. и рифампицин в 1970 г. Однако в 1985 г. заболеваемость туберкулезом в США вновь значительно увеличилась. Между 1985 и 1990 гг. число зарегистрированных случаев туберкулеза увеличилось на 16%, при этом только в 1990 г. – на 10%. Этот рост заболеваемости стал самым значительным в истории национальной отчетности с 1953 г.[76] Большинство случаев туберкулеза было результатом реактивации прежней инфекции у иммигрантов или у иммунокомпрометированных больных, во многих случаях были выявлены устойчивые к антибиотикам штаммы микобактерий туберкулеза. При этом была зафиксирована передача инфекции как между госпитализированными больными, так и между пациентами и медицинскими работниками.[77,78] Общим для большинства этих случаев был очень низкий индекс подозрения на туберкулез, который в ряде случаев выявлялся уже после аутопсии.[79]

В ответ на всплеск туберкулеза в Соединенных Штатах в середине 1980-х гг., в 1990 г. Центр по контролю и профилактике заболеваний опубликовал новое руководство по профилактике туберкулеза. Данное руководство было дважды пересмотрено и обновлено в течение десятилетия, в 1992 и в 1994 гг. В руководстве 1992 г. были добав-

Табл. 101-4 Рекомендуемая ВИЧ-профилактика после заражения (ППЗ) при чрескожных повреждениях

	Инфекционный статус источника				
Тип заражения	**ВИЧ-позитивный класс 1***	**ВИЧ-позитивный класс 2***	**Источник с неизвестным ВИЧ-статусом†**	**Неизвестный источник**	**ВИЧ-негативный**
Менее тяжелый§	Рекомендуется терапия 2 базовыми препаратами ППЗ	Рекомендуется терапия 3 базовыми препаратами ППЗ	В общем, ППЗ не требуется, однако при высоком риске заражения ВИЧ рекомендована терапия 2 базовыми препаратами ППЗ¶	В общем, ППЗ не требуется, однако рекомендована терапия 2 базовыми препаратами ППЗ в ситуациях, когда высок риск заражения ВИЧ	ППЗ не требуется
Более тяжелый**	Рекомендуется терапия 3 базовыми препаратами ППЗ	Рекомендуется терапия 3 базовыми препаратами ППЗ	В общем, ППЗ не требуется, однако при высоком риске заражения ВИЧ рекомендована терапия 2 базовыми препаратами ППЗ	В общем, ППЗ не требуется, однако рекомендована терапия 2 базовыми препаратами ППЗ в ситуациях, когда высок риск заражения ВИЧ	ППЗ не требуется

Источник: Public Health Service: Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. MMWR Recomm Rep 50(RR-11):1-42, 2001

* ВИЧ-позитивный, класс 1 – бессимптомное течение ВИЧ-инфекции, или определяется низкий титр вируса (<1500 РНК *копий/мл*). ВИЧ-позитивный, класс 2 – симптомы ВИЧ-инфекции, СПИД, острая сероконверсия или высокий титр вируса. Если есть резистентность к медикаментам, требуется консультация специалиста. Терапия ППЗ не должна откладываться в ожидании консультации специалиста, данная консультация не должна заменять непосредственный осмотр пациента, все лабораторные данные должны быть доступны для неотложной оценки и последующего наблюдения всех заразившихся

† Источник с неизвестным ВИЧ статусом (т.к. источник – умерший человек с несохранившимися пробами для ВИЧ-тестирования)

‡ Неизвестный источник (иголка из контейнера для использованных колющих предметов)

§ Менее тяжелый (иглы без просвета и поверхностные повреждения)

‖ Определение «подумай о ППЗ» обозначает, что применение ППЗ является необязательным и должно базироваться на совместном решении заразившегося и лечащего врача

¶ ППЗ применяется, если далее источник заражения определяется как ВИЧ-негативный – ППЗ прекращают

** Более тяжелый (иглы с большим просветом, глубокие пункции, видимая кровь на применяемых устройствах, иглы, использовавшиеся для пункции артерий или вен пациента)

лены рекомендации по целевым принципам предотвращения передачи инфекции в условиях стационара, а в руководстве 1994 г. – рекомендации по лечению туберкулеза с антибиотикорезистентностью.[80,81] Обновленные руководства включают в себя комплексную программу профилактики туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью[82]. В данной программе по профилактике туберкулеза большая ответственность возлагается на отдельные медицинские учреждения. Первостепенными задачами являются выявление и лечение больных туберкулезом, развитие технических средств по контролю за инфекцией, таких как изоляторы, фильтры, вентиляция, использование средств индивидуальной защиты, а также разработка образовательных программ для работников здравоохранения.

С момента внедрения руководства в 1990-х гг., число новых случаев заболевания туберкулезом неуклонно снижается; в настоящее время заболеваемость туберкулезом является самой низкой с 1953 г. – первого года отчетности по туберкулезу в США.

В 2004 г. общая заболеваемость туберкулезом в США составила 4,9 случаев на 100 000 населения, что значительно ниже по сравнению с 1996 г., когда было зарегистрировано 8 случаев на 100 000 населения. Несмотря на общее снижение, сохраняются географические различия в заболеваемости. Самый высокий уровень заболеваемости зарегистрирован в округе Колумбия (14,6/100 000), далее следуют Калифорния (8,3/100 000) и Нью–Йорк (7,1/100, 000). Предыдущие исследования показали, что заболеваемость была самой высокой среди иммигрантов (31/100 000), большинство из которых были выходцами из стран Азии и Карибского бассейна. Самая низкая заболеваемость была выявлена в Вайоминге (1/100 000), в то время как высокие показатели отмечаются в прибрежных районах страны.[82] Риск для работников здравоохранения заболеть туберкулезом коррелирует с регионом, в котором они практикуют.

Цель Центра по контролю и профилактике заболеваний – уменьшение частоты инфекции туберкулезом в США до уровня менее 1 на 1 *млн* к 2010 г.[82] Соответственно, Центр по контролю и профилактике заболеваний постоянно обновляет руководство в свете изменяющихся знаний о данной патологии, эпидемиологии и развитии лекарственной устойчивости. Признавая успех прежних руководств в снижении заболеваемости туберкулезом в 1990-е гг., последняя версия руководства, выпущенная в свет в 2005 г., подчеркивает необходимость мер по предотвращению данного заболевания. С этой целью текущие рекомендации значительно расширены и включают в себя так называемые «структуры» системы здравоохранения. Термин «структуры» системы здравоохранения в данном документе включает в себя все объекты, где оказывается медицинская помощь, в том числе клиники, исправительные учреждения и др.[82]

Туберкулез (ТБ) распространяется за счет образования небольших (1-5 *мкм*) воздушных капель, которые попадают в окружающую среду, когда человек с туберкулезом легких или гортани говорит, кашляет, чихает или поет. Вероятность заражения напрямую связана с концентрацией инфицированных капель (при кашле может выделяться до 600 000 капель) и продолжительностью воздействия. Капли могут распространяться на расстояние до 3 *футов* от источника и при этом оставаться жизнеспособными в воздухе в течение нескольких дней.[76] Неудивительно, что интубация трахеи занимает второе место после бронхоскопии в плане источника инфекции, сопровождающейся положительным кожным тестом на туберкулез у медицинских работников. У здоровых лиц, которые вдыхали воздух, загрязненный инфицированными каплями, развитие системной инфекции, как правило, предотвращается иммунной системой в течение 2-10 недель. У здоровых людей риск развития активного туберкулеза после заражения составляет около 10% в течение всей жизни. Вероятность развития активного туберкулеза выше у пациентов с ВИЧ; риск развития данного заболевания у этой категории больных каждый год повышается на 7-10%.[82]

Все медицинские работники с высоким риском заражения микобактериями туберкулеза должны подвергаться кожному тесту в момент поступления на работу. Те из них, чьи результаты тестов оказались отрицательными, должны пройти тест повторно через год. Положительный кожный тест у работника, который ранее имел только отрицательные результаты теста, предполагает возникновение новой инфекции. Двухступенчатый тест рекомендуется тем, у кого выявлен отрицательный результат теста более чем через год после контакта с больным туберкулезом или предшествующей туберкулиновой пробы. Это необходимо в связи с тем, что скрытая инфекция может привести к ложноотрицательному результату в результате отсроченной гиперчувствительности. Первый тест вызывает «увеличение» ответа, что приводит к положительному результату. Второй тест, выполненный через 1-3 недели после первого, повышает прогностическую ценность исследования.

Как правило, в обычных условиях используется туберкулиновая проба (очищенный белковый дериват), которая обеспечивает качественное определение туберкулезной инфекции. На сегодняшний день доступен и новый количественный тест на туберкулез, он требует взятия крови на анализ. Данный тест может определить инфекцию атипичными микроорганизмами.[82]

Впервые выявленные положительные кожные пробы на туберкулез требуют исключения активной формы заболевания посредством рентгенографии грудной клетки и клинического обследования. При выявлении туберкулеза незамедлительно должно быть начато лечение в соответствии с рекомендуемыми принципами. Согласно законодательству, о выявлении случая туберкулеза в течение 24 *ч* должен быть уведомлен департамент здравоохранения. Если активная форма исключена, необходимо решить вопрос о проведении 6-9-месячного курса лекарственной терапии латентной туберкулезной инфекции (Табл. 101-5). Лечение должно осуществляться под руководством специалиста в этой области, с учетом документально оцененной токсичности этих схем лечения для печени. Необходимо своевременно выявить больных, которые не могут стать кандидатами для проведения профилактического лечения (пациенты со злоупотреблением алкоголем, гепатитом, конечными стадиями заболеваний печени). Обязателен мониторинг аминотрансфераз перед началом терапии и в ходе лечения. Бессимптомное течение туберкулеза у врача-анестезиолога не исключает возможности выполнять свои рабочие обязанности.

Стандарты OSHA по предотвращению загрязнения воздуха включают в себя экологический контроль и использование средств защиты органов дыхания. Экологический контроль включает технические замеры для регуляции вытяжной вентиляции и общей вентиляции. К ним относятся частота смены воздуха, фильтры HEPA (высокочастотные фильтры для частиц воздуха) и UVGI (ультрафиолетовое облучение воздуха в верхней части помещения

Табл. 101-5 Стандартные режимы лечения латентной туберкулезной инфекции (ЛТБИ)

Медикамент	Длительность (месяцы)	Интервал	Минимальное количество стандартных доз
Изониазид	9*	Ежедневно	270
		2 раза в неделю	76
Изониазид	6	Ежедневно	180
		2 раза в неделю	52
Рифампицин	4	Ежедневно	120
Рифампицин/ Пиразинамид	†	†	†

Адаптировано из материалов Американского торакального общества/СДС: Прицельное тестирование туберкулина и лечение латентной туберкулезной инфекции. MMWR рекомендации Rep 49(RR-06):1, 2000; Центр по контролю и профилактике заболеваний: Руководство по профилактике передачи микобактерии туберкулеза в системе здравоохранения. Доступно в интернете по адресу: http://www.cdc.gov/mmwR/preview/mmwrhtml/rr5417a1.htm, 2005
*Девять месяцев лечения изониазидом предпочтительней, но в качестве альтернативы может быть рассмотрено 6-месячное лечение изониазидом и 4-месячное лечение рифампицином
†Как правило, не должно предлагаться для лечения ЛТБИ

или в пределах систем вентиляции и рециркуляции воздуха). Для защиты органов дыхания требуются маски с возможностью фильтровать частицы размером < 1 *мкм*, с эффективностью фильтра 95% и скоростью воздушного потока до 50 *л/мин*. При правильном использовании маски даже при напряженной работе не подвергаются фильтрации лишь менее 5% инфицированных частиц. Данные маски, как правило, маркируются как N95. Для надежной работы маски важны ее правильное применение и подбор под конфигурацию лица с целью предотвращения поступления воздуха в месте контакта маски с кожей во время вдоха, а также постоянный контроль за чистотой фильтра. Работодатель должен контролировать правильность ношения маски медперсоналом и ее своевременную замену.

Тяжелый острый респираторный синдром (SARS, атипичная пневмония)

Атипичная пневмония возникает в результате инфицирования одноцепочечным РНК-коронавирусом. Данная инфекция была идентифицирована у животных в сельских районах Китая. Первый известный случай атипичной пневмонии был идентифицирован в Китае в ноябре 2002 г., затем данная инфекция быстро распространилась в Гонконге, Вьетнаме и Сингапуре, пока, наконец, не появилась в Северной Америке. В целом, к июлю 2003 г. были зарегистрированы более 8000 случаев. Общая смертность составила 9,6%, а у пациентов старше 70 лет летальность достигала 26-28%.[83]

Атипичная пневмония является клиническим диагнозом, выставляемым на основе заражения (контакта с больным) и клинических критериев, с их последующим подтверждением с помощью лабораторных анализов, которые неспецифичны и не всегда доступны. Начальные симптомы напоминают клиническую картину гриппа и включают лихорадку, озноб, головную боль и миалгии, за которыми следует малопродуктивный кашель (с лихорадкой или без нее). Пациенты не заразны до появления симптомов заболевания в течение 4-6 дней после заражения (диапазон от 2 до 10 дней) и с 10 дня после исчезновения лихорадки. Вирус обычно передается при контакте со слизистыми выделениями из дыхательных путей или биологическими жидкостями. Как и при туберкулезе, обязательно жесткое соблюдение санитарно-эпидемиологических норм. Для полного обеззараживания атмосферы данного помещения необходимы помещения с отрицательным давлением или наличие фильтров HEPA с минимальным воздухообменом 12 раз в час. Респираторные меры предосторожности такие же, как и при туберкулезе. Необходимо использование маски N95. Хирургическая маска, которая надевается поверх маски N95, помогает задерживать инфицированные воздушные частицы больших размеров.[83]

Болезнь Крейтцфельдта–Якоба

В феврале 2004 г. британские исследователи опубликовали в журнале Lancet статью под названием: «Возможные варианты передачи болезни Крейтцфельдта–Якоба при переливании крови».[84] Данная публикация вышла в свет практически сразу же после первого доказанного случая губчатой энцефалопатии крупного рогатого скота или заболевания «коровье бешенство» (прионная болезнь), имевшего место в США. Данное исследование было одной из многочисленных работ, посвященных трансмиссивной губчатой энцефалопатии, которые наводнили британскую литературу с середины 1990-х гг., когда в Соединенном Королевстве появилось «коровье бешенство».[85-87]

Хотя передача болезни Крейтцфельдта–Якоба (БКЯ, CJD) встречается крайне редко, сочетание ряда факторов может представлять определенную угрозу для ее развития и заражения медицинского персонала. БКЯ приводит к быстро прогрессирующим неврологическим симптомам с последующим фатальным исходом. Время от инфицирования до появления клинических симптомов может занимать много лет, в течение которых заболевание может быть передано другим людям. На сегодняшний день надежные методы скрининга инфицированного пациента, к сожалению, отсутствуют. Кроме того, прионная болезнь устойчива к обычным средствам, используемым для обеззараживания медицинских устройств.

БКЯ может передаваться от животного животному, от животного человеку и от человека человеку. До середины 1990-х гг., считалось, что трансмиссия среди людей зависит от передачи через нервную ткань как путем трансплантации, так и посредством загрязненных хирургических инструментов. В 1995 г. коровье бешенство в Англии стали связывать с новым вариантом БКЯ.[88] Новый вариант (вБКЯ, vCJD), как полагают, является результатом передачи бычьей губчатой энцефалопатии от крупного рогатого скота человеку посредством употребления инфицированных говяжьих продуктов. В отличие от БКЯ, вБКЯ была обнаружена в лимфоретикулярных тканях и теоретически может передаваться при переливании крови или ее продуктов. В этом разделе рассматриваются возможности передачи данной инфекции через кровь.

Трансмиссия

В 1982 г. Pruisner ввел термин «прион» для описания белкового инфекционного агента, ответственного за передачу почесухи (скрейпи) овец.[89] У людей БКЯ была впервые описана в 1920 г. как быстро прогрессирующая деменция с последующей атаксией и миоклонией.[90] Последующие

эпидемиологические исследования показали, что БКЯ может быть как спорадическим заболеванием, так и передаваемым по наследству, или приобретенным. Самым экзотическим примером приобретенной формы БКЯ служит болезнь куру из-за ее передачи в результате ритуального каннибализма среди коренных жителей Новой Гвинеи.[90] Первый случай ятрогенной передачи БКЯ был зафиксирован в 1974 г. Это был первый из трех описанных случаев заражения БКЯ после трансплантации роговицы. С тех пор в литературе сообщалось о более чем 300 случаев ятрогенной передачи БКЯ. Большинство из них – результат лечения детей с низким ростом (162 случаев) гормоном роста, изготовленным из трупного гипофиза. Тем не менее, также описаны случаи передачи БКЯ через твердую мозговую оболочку трансплантатов (136 случаев), посредством человеческого гонадотропина (5 случаев), использования стереотаксических электродов (2 случая) и нейрохирургических инструментов (4 случая).[91]

В ряде исследований была продемонстрирована возможность гематологической передачи губчатого энцефалита от животного к животному, в свою очередь несколько исследований сообщило о передаче БКЯ от людей к животным в лабораторных экспериментах.[86] Ранее считалось, что БКЯ ограничивается только нервной системой, однако новый вариант БКЯ встречается также в лимфатической ткани, в том числе в миндалинах, селезенке, вилочковой железе, лимфатических узлах и червеобразном отростке.[85,92-94] Новый вариант заболевания, вБКЯ, концентрируется в лимфатической ткани в начале инкубационного периода, когда пациент находится в бессимптомной фазе заболевания.[85,95,96]

Несмотря на сообщения о возможном трансфузионном пути передачи вБКЯ, на сегодняшний день нет убедительных доказательств того, что переливание компонентов крови ассоциируется с передачей данного заболевания человеку.[84] Ряд данных свидетельствует о том, что эта болезнь не передается через кровь. Эти данные были получены в четырех эпидемиологических исследованиях, выполненных в США, Японии и Великобритании. В этих работах было установлено, что процент пациентов, получивших БКЯ после переливания крови, был не выше, чем у больных, включенных в контрольную группу.[86] В другом исследовании, проведенном Центром контроля заболеваний и Красным Крестом, мониторинг 178 реципиентов, получивших кровь от пациентов, у которых позже была выявлена БКЯ, не выявил ни одного случая развития клинической формы заболевания в последующие 24 года после переливания зараженной крови (хотя многие из наблюдаемых умерли по другим причинам).[97] Кроме того, не наблюдалось увеличения количества случаев БКЯ у пациентов, получивших многократные трансфузии крови и ее компонентов.[86,97]

В 2003 г. было показано, что способом прижизненной диагностики вБКЯ может служить биопсия миндалин.[92] Наличие вБКЯ в ткани миндалин потенциально повышает риск заражения анестезиологов и ЛОР-хирургов в ходе выполнения плановых тонзиллэктомий. Из-за длительного инкубационного периода, в ходе которого у инфицированных пациентов отсутствует какая-либо клиническая симптоматика, все аденотонзиллэктомии в Соединенном Королевстве осуществляются с помощью одноразовых хирургических и анестезиологических инструментов.[98]

Обычные протоколы обеззараживания не деактивируют прионы. Прионные белки устойчивы к протеазам, и автоклавирование само по себе неэффективно. Попытки очистить инструменты перед автоклавированием могут приводить к дальнейшей фиксации белка к инструментам. После того, как белок подсыхает, он становится еще более устойчивым к методам дезактивации. В результате Всемирная организация здравоохранения разработала рекомендации по борьбе с инфекцией при уходе за пациентами с подозрением на БКЯ:

1. Предпочтительное использование одноразовых инструментов, когда это возможно.
2. Многоразовые хирургические инструменты должны быть влажными, пока они не находятся в автоклаве.
3. Дезинфекция с помощью 1-нормального раствора NaOH должна сочетаться с автоклавированием при 134°C.[99]

К весне 2003 г. в Великобритании было идентифицировано 135 случаев вБКЯ, в то время как в США был зарегистрирован только 1 случай.[91] Из-за отсутствия эффективного скрининга для выявления вБКЯ у бессимптомных лиц, политика забора донорской крови в США в настоящее время исключает всех тех, кто посещал Соединенное Королевство с общей продолжительностью пребывания более 6 месяцев в период с 1980 по 1996 гг.[100] Великобритания в настоящее время импортирует всю плазму для переливания. Вся забранная цельная кровь у доноров из Великобритании подвергается фильтрации с целью удаления лейкоцитов.[101]

Стандарты безопасности в здравоохранении OSHA

Универсальные меры предосторожности

В конце 80-х гг. Центр по контролю и профилактике заболеваний выпустил серию руководств для медицинских работников, работающих с пациентами и биологическими жидкостями.[73,102] Впоследствии они были включены в стандарты безопасности в здравоохранении OSHA по профессиональным заражениям патогенами через кровь.[37] Основной позицией всех рекомендацией является идея, что, поскольку не существует каких-либо клинических симптомов или признаков, отражающих наличие возбудителей, передаваемых через кровь, все пациенты, а также биологические жидкости, включая кровь, должны рассматриваться как потенциально инфицированные. Таким образом, меры предосторожности следует соблюдать как при работе с пациентами, так и при работе с биологическими жидкостями, поэтому эти принципы были названы «универсальными мерами предосторожности».

В 1996 г. вышло в свет обновленное руководство с описанием рекомендаций по изоляции инфицированных пациентов в стационарах, в том числе в ходе их транспортировки и размещения, а также по разработке и использованию защитных средств для медицинского персонала, по оборудованию, используемому при уходе за больным, белью, прачечным и очистке помещений инфицированных пациентов.[103]

Стандартные меры предосторожности

Руководство состоит из двух уровней, стандартных мер предосторожности и мер предосторожности при возмож-

ном заражении через трансфузии. Стандартные меры предосторожности объединяют в себе принципы универсальных мер предосторожности и изоляцию биологических веществ с целью снижения риска передачи инфекционных патогенов из жидких сред организма человека при использовании перчаток. Стандартные меры предосторожности следует использовать во время любых контактов с пациентами. Меры предосторожности при возможном заражении через трансфузии необходимо соблюдать в лечении пациентов с известным или подозреваемым инфицированием или колонизацией эпидемиологически важными инфекционными патогенами. Использование методов изоляции зависит от типа возбудителя, обнаруженного у данного больного.[103] Последующие положения руководства почти дословно заимствованы из публикаций Центра по контролю и профилактике заболеваний.[37,102,103] Барьерные меры предосторожности при выполнении различных медицинских процедур включают в себя использование перчаток, халатов, хирургических масок и защитных очков при возможном контакте с кровью или биологическими жидкостями. Данные меры предосторожности относятся к крови, всем жидкостям организма и выделениям, кроме пота, независимо от содержания видимых следов крови и присутствия повреждения кожи и слизистых оболочек. Особое внимание следует уделять мытью рук после снятия перчаток, даже если не было прямого контакта с кровью или биологическими жидкостями. На иглы не следует снова надевать защитные колпачки, сгибать или ломать их вручную, вместо этого они должны выбрасываться в специальный, устойчивый к проколу контейнер для игл. Должно быть повсеместно доступно реанимационное оборудование, предотвращающее необходимость проведения вентиляции «рот в рот». Все образцы, отправляемые в лабораторию, должны быть упакованы так, как будто они инфицированы.

Меры предосторожности при возможном трансмиссивном заражении

Мер предосторожности при возможном заражении через трансфузии следует придерживаться всегда, когда известно, что есть подозрение на инфицирование особо заразными или эпидемиологически важными патогенами. Эти меры предосторожности основаны на свойствах конкретных патогенов и должны быть использованы в дополнение к стандартным мерам предосторожности.

1. Меры профилактики инфекций с воздушным путем передачи должны быть использованы в ситуациях, когда вероятен перенос мелких частиц или капель (< 5 *мкм*). Поскольку перенос этих капель может осуществляться на большие расстояния, необходимы специальная фильтрация и обработка воздуха помещений. К этой категории инфекционных заболеваний относят корь, ветряную оспу и туберкулез.
2. Меры профилактики воздушно-капельной передачи инфекций применяются при заболеваниях, передающихся крупными частицами (> 5 *мкм*). Так как эти частицы крупного размера и не остаются в воздухе во взвешенном состоянии, передача инфекции ограничивается короткими расстояниями; в нормальных условиях эти инфекции не распространяются на дистанцию более одного метра. Примером данных инфекций являются менингиты и эпиглоттиты, вызванные Haemophilus influenzae типа B, микоплазменные пневмонии, стрептококковые фарингиты и краснуха.
3. Меры профилактики инфекций, передающихся контактным путем, применяются в ситуациях с прямым контактом инфицированных и неинфицированых кожных покровов, в том числе и при передаче инфекций с помощью рук. Непрямой контакт может иметь место и в тех случаях, когда поверхности каких-либо окружающих предметов контаминированы инфицированным пациентом. Примерами контактных инфекций служат колонии устойчивых к антибиотикам микроорганизмов, вирус гепатита A, вирус простого герпеса, вирусный конъюнктивит и большие абсцессы.[103]

Аллергия на латекс

С 1992 г. все работники здравоохранения, вступающие в контакт с инфицированными материалами, были обязаны использовать барьерные меры предосторожности, в том числе и применение защитных перчаток.[37] Параллельно с внедрением данных мер был отмечен рост числа аллергических реакций на латекс-содержащие предметы, особенно среди медицинских работников. Данные реакции могут ограничиваться развитием контактного дерматита, реакций замедленного типа IV, вызываемых Т-клетками, а также более тяжелых IgE-опосредованных реакций I типа, включающих развитие контактной крапивницы, ринита, конъюнктивита, бронхиальной астмы, а иногда и анафилактического шока.[104]

Аллергия встречается чаще у лиц, которые имеют регулярные контакты с предметами, содержащими латекс. Исследование одного из отделений анестезиологии показало, что почти у 16% сотрудников данного отделения были обнаружены положительные результаты кожных проб на латекс; несмотря на это, только у небольшого количества тестируемых в ходе работы наблюдались изменения со стороны дыхательной системы.[105] Аллергические реакции на латекс часто связаны с аллергическим анамнезом и реакциями на некоторые продукты, включая авокадо, картофель, бананы, помидоры, каштаны, киви и папайю. У некоторых людей развивается такая высокая чувствительность, что они не в состоянии работать в местах, содержащих частицы латекса в воздухе, или есть пищу, которая находилась в контакте с латексом.

Ранее были разработаны рекомендации по профилактике аллергии на латекс, которые используются и в настоящее время. Эти рекомендации включают в себя защиту работников от необоснованных контактов с латексом, мытье рук после снятия перчаток и проведение образовательных программ для работников лечебных учреждений.[106] Дополнительными целями данных рекомендаций являются модификация процессов для производства изделий из латекса, использование более точных методик для оценки аллергии на латекс и, возможно, разработка заменителей латекса. Обновленная информация по этой проблеме доступна на нескольких интернет-сайтах.

Усталость

Долгие периоды изнурительной работы являются своеобразной традицией в медицинской практике, особенно это касается врачей, проходящих обучение специальности. Несмотря на то, что с исторической точки зрения длительная работа считается своего рода добродетелью в медицин-

ской культуре, в данной главе мы рассмотрим эволюцию данной точки зрения, которая подверглась переоценке после случая с 18-летней студенткой первого курса колледжа Либби Сион.[107,108] В марте 1984 г. Либби Сион была доставлена в одну из больниц Нью–Йорка ее родителями с высокой температурой, обезвоживанием и ознобом. Она была госпитализирована в общую палату. За время пребывания в стационаре девушка не была осмотрена лечащим врачом, а находилась на попечении врача-интерна и врача-резидента, причем оба они к моменту госпитализации данной больной были на работе в течение 18 *ч*. Всю ночь пациентка находилась в состоянии делирия, по поводу которого использовались методы физической фиксации без осмотра врача в динамике. К утру девушка умерла.

При проведении расследования стало ясно, что смерть Либби была тесно связана с недостаточной квалификацией и усталостью обучающихся врачей, работавших без контроля со стороны лечащего врача-специалиста. Комиссия, назначенная для расследования этого дела, установила в качестве основной причины смертельного исхода у данной больной неадекватный контроль за обучающимися врачами. Большое жюри, расследуя данный инцидент, обвинило врачей в неправильном лечении. В то же время ни одно из официальных лиц не обмолвилось в своих заключениях о том, что отсутствие сна или длительный рабочий день также могут быть причиной данного инцидента. Тем не менее, после данного случая ненормированный рабочий день и недостаток сна стали одним из направлений для коррекции медицинских ошибок.[109]

Усталость и клиническая работа

Были выявлены определенные временные периоды физиологической уязвимости человека по наличию сонливости. Основной пик сонливости приходится на промежуток времени между двумя часами ночи и семью часами утра, меньший пик наблюдается в полдень.[110] Данные пики могут усиливаться нерегулярным графиком работы и перерывами в ночном сне, что в конечном итоге может также способствовать изменению количества ошибок в зависимости от времени суток. Так, дорожно-транспортные происшествия с участием только одного транспортного средства происходят с пугающей регулярностью рано утром. Их возникновение в данное время повторяется с определенной цикличностью. Подобные временнее зависимости отмечены и при несчастных случаях на производстве. Аварии реакторов на АЭС Three Mile Island, в Чернобыле и еще в двух местах в США происходили между часом ночи и пятью часами утра. Важным фактором в каждой из этих катастроф была ошибка персонала. Ошибки в момент запуска и последующей аварии космического челнока «Challenger» также были сделаны в ранние утренние часы персоналом, работающим в нерегулярные рабочие смены. Таким образом, и этой аварии способствовал человеческий фактор. Хотя отсутствуют данные, что непосредственной причиной всех этих несчастных случаев были нарушения сна, у всех участников данных происшествий, работавших на момент аварий, несмотря на их хорошую профессиональную подготовку, наблюдалось отсутствие адекватной реакции на критическую ситуацию.[111] На основе данных наблюдений Комитетом по катастрофам, сну и публичной политике Ассоциации профессиональных обществ сна были сделаны следующие рекомендации:

1. Руководство должно осведомлено, что производственные ошибки наиболее часты в период с часа ночи до восьми часов утра.
2. Для выявления ошибок, связанных с нарушениями сна, должны быть разработаны соответствующие программы.
3. Поскольку недостаточный или нерегулярный сон повышает тенденцию к возникновению ошибок, часы работы должны быть ограничены таким образом, чтобы у работника хватало времени на адекватный сон.[111]

Несмотря на большое количество данных, свидетельствующих о пагубных последствиях лишения сна, отражающихся на выполнении профессиональных обязанностей, неполноценный ночной сон продолжает оставаться образом жизни для многих анестезиологов.[112] Многочисленные исследования пытались оценить количественно последствия депривации сна, отражающиеся на клинической работе. В ряде работ исследователи оценивали такие клинические параметры, как когнитивная функция, ловкость и бдительность, в то время как другие работы были сосредоточены на последствиях депривации сна и усталости. Мало кто из исследователей пытался изучить прямое влияние данных факторов на исход лечения.[113-115]

При проведении стандартных тестов было доказано, что хроническая усталость, возникающая в результате вызова из дома на работу каждую третью или четвертую ночь, оказывает негативное влияние на когнитивные функции персонала университетской клиники.[116] В практике анестезиолога лишение сна может влиять на его бдительность в операционной и таким образом способствовать возникновению критических ситуаций.[117] Однако, когда для изучения влияния депривации сна на психомоторную и клиническую эффективность врачей-резидентов был использован симулятор пациента, исследователи обнаружили, что, несмотря на ухудшение настроения и снижение психомоторных навыков, клиническая работоспособность врачей оставалась неизменной.[118] Отсутствие корреляции психомоторных и когнитивных тестов с клинической работоспособностью было описано и в хирургической литературе.[119,120]

Хотя порой сложно связать клиническую работоспособность с доказанным снижением когнитивной и психомоторной функции, сегодня появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что усталость влияет на клинический исход. Так, выявлено, что после изменения часов работы врачей-резидентов таким образом, чтобы минимизировать их недостаточный сон и возникновение усталости, врачи делали меньше ошибок в назначении лекарств. Более того, данное исследование, выполненное в университетской клинике медицинского центра ветеранов, также продемонстрировало снижение продолжительности пребывания пациентов в больнице и уменьшение количества лабораторных исследований.[121] В другой работе, проведенной на основе опроса 225 врачей, выявлено, что 48,8% из них отмечали усталость, а 19,5% – утомление в результате переработки как основные причины клинических ошибок и недостаточной эффективности терапии.[122]

Регулирование часов работы обучающихся врачей

Случай с Либби Сион в значимой мере повлиял на будущее развитие медицины; он показывает, что недостаточный

контроль со стороны врача-специалиста и чрезмерная нагрузка на врача-резидента могут быть одними из основных факторов неблагоприятного клинического исхода. Последующий анализ данного случая дополнительно выявил усталость и депривацию сна в качестве факторов, способствующих неблагоприятному исходу. В результате этого, в 1989 г. штат Нью–Йорк ввел ограничения на количество часов работы врачей-резидентов.[123] В июле 2003 г. Совет по аккредитации медицинского образования (ACGME) принял аналогичные ограничения в количестве часов работы врачей-резидентов для всех аккредитованных образовательных программ. Ограничения по количеству часов работы врачей-резидентов для каждой из образовательных программ, аккредитованных ACGME, можно найти на сайте www.acgme.org/new/dutyhrequirem.pdf.

Хотя ограничение количества рабочих часов у врачей – уже состоявшийся факт, некоторые опасаются, что в результате этих ограничений может пострадать качество медицинской помощи. Опасения основаны на том, что менталитет дежурного врача в сочетании с частой сменой персонала и больных приведет к снижению профессионализма и преемственности оказания медицинской помощи. Несмотря на то, что ряд ранних работ действительно показал, что в результате частых смен качество медицинской помощи может ухудшаться, последние исследования в этой области демонстрируют, что на самом деле ограничение количества рабочих часов уменьшает вероятность медицинских ошибок. Так, две статьи, опубликованные в 2004 г. в New Engl J Med, подтвердили, что после того, как продолжительность работы врачей-резидентов была уменьшена с 80 до 60 *ч* в неделю, количество медицинских ошибок стало снижаться.[124,125] В попытке определить влияние количества часов работы на клинические исходы, два крупномасштабных многоцентровых исследования, проведенные в течение двух лет до и после вступления новых правил в законную силу в июле 2003 г., исследовали показатель 30-дневной летальности.[126,127] Кроме того, эти работы сравнили показатели смертности в лечебных учреждениях с большим количеством врачей-резидентов (в этих стационарах ожидались максимальные изменения после введения нового распорядка), с теми, в которых врачей-резидентов было относительно немного. Результаты этих исследований, охвативших несколько миллионов пациентов со страховкой Medicare, не показали различий по летальности по сравнению с исходным показателем после того, как закон вступил в силу; при этом не отмечалось различий и среди различных лечебных учреждений. В то же время меньшее по размеру исследование обнаружило улучшение результатов в определенных подгруппах. Таким образом, хотя логически ясно, что лишение сна, переутомление и усталость способствуют возникновению медицинских ошибок, клинический исход зависит от баланса между преемственностью в оказании медицинской помощи и эффектами усталости на выполнение работы по оценке и лечению пациента.[128-131]

Благополучие врачей

Доказано, что лишение сна неблагоприятно влияет на благополучие врача. Наиболее очевидным последствием депривации полноценного сна, отражающимся на здоровье, является увеличение частоты автомобильных аварий после дежурств.[132-134] Кроме того, последние исследования показывают, что возникновение ятрогенных повреждений кожных покровов (например, случайные уколы иглами) коррелируют с количеством ночных смен и продолжительностью пребывания на работе. Менее очевидным является эффект лишения полноценного сна на настроение врача. В США врачи-интерны сообщают об увеличении случаев усталости и депрессии после ночных дежурств.[135] В другой работе у врачей выявлена более высокая частота депрессии, чем ожидаемый уровень в эквивалентной возрастной группе общей популяции.[136] Исследование врачей-интернов в Великобритании показало, что лишение полноценного сна приводило к негативным воздействиям на настроение, а также на снижение бдительности и времени реакции при проведении когнитивных тестов.[137] Было отмечено, что переутомление сыграло значительную роль в развитии депрессии у 28% врачей-интернов.[122,138]

Несмотря на то, что устранению усталости среди врачей-резидентов уделяется значительное внимание в литературе, на практике они не всегда получают адекватную помощь со стороны врачей-специалистов; этот аспект остается источником стресса среди врачей, проходящих специализацию. Когда британских врачей-интернов спросили о том, какие факторы были самыми стрессовыми в их первый год работы врачом, многие выделили в качестве основного стресса ситуацию с отсутствием помощи со стороны врача-специалиста, когда врач-интерн был вынужден брать всю ответственность на себя, исходя только из своего собственного опыта. Неудивительно, что эти клинические ситуации возникали в основном в ночное время в отсутствие врачей-специалистов в больнице. Лишь незначительное количество врачей-интернов описывали как основной источник стресса только усталость, в то же время усталость в сочетании с высокой интенсивностью работы делает переутомление значимым фактором стресса.[139]

Дополнительный стресс

Стресс на рабочем месте продолжается в ходе всего периода специализации врача. В исследовании, проведенном в Великобритании, самым значимым источником стресса для обучающихся было отсутствие контроля над обстоятельствами в ежедневной работе.[140] Конкретными причинами стресса были профессиональные отношения (особенно с хирургами), перегруженность работой, угрозы судебного разбирательства, экспертные оценки работы, а также увеличение административных обязанностей. Эти результаты вполне предсказуемы, так как опрос о причинах стресса на работе врачей, покинувших Американское общество анестезиологов (ASA) в связи с выходом на пенсию, показал аналогичные результаты. В качестве наиболее важных причин возникновения стресса были указаны осложненное течение анестезии, угроза профессиональной ответственности и ночные вызовы.[140]

В отличие от многих других специальностей, анестезиологическая практика требует постоянной бдительности с быстрой реакцией на жизнеугрожающие ситуации. Неадекватно проведенная анестезия может привести к фатальному исходу даже у исходно здорового пациента. В связи с этим логично задаться вопросом, насколько анестезиологическая практика является источником стресса для самого анестезиолога. Исследования, опубликованные на сегодняшний день, не поддерживают эту гипотезу. Так, при исследовании 38 врачей-анестезиологов во время про-

ведения 203 анестезий клинически значимых изменений физиологических параметров, включающих частоту сердечных сокращений, артериальное давление и уровень кортизола, выявлено не было.[141]

Умение управлять стрессом редко рассматривается как отдельная тема в медицинских вузах или при проведении медицинских образовательных семинаров для анестезиологов, однако этому следует уделять достаточное внимание. Стресс – это универсальное явление, от которого никто не застрахован. Жизненно важным для взаимодействия с другими людьми является способность распознавать стрессовое состояние не только у других, но и у самого себя. Умение правильно справиться со стрессом включает в себя наличие коммуникабельности, соответствующий уровень уверенности в своих силах, интерактивное управление конфликтами, достаточное время отдыха с семьей и время для отдыха в различных областях, не связанное с профессиональной деятельностью.[142]

Наркотическая зависимость

Наркомания уже давно является профессиональным риском в медицинской практике (см. также Гл. 27 и 30). В конце XIX в. Merck&Co начали производить кокаин для коммерческого использования. Первоначально кокаин рекламировался Фрейдом и другими в качестве лекарства от алкоголизма и морфиновой наркомании, а также как вещество, повышающее выносливость.[143] В 1884 г. сэр Уильям Холстед успешно ввел кокаин в сенсорный нервный ствол с целью обеспечения первой регионарной анестезии; это событие не только породило революцию в практике хирургии, но и положило начало борьбе с наркотической зависимостью.[144]

До поступления в Колледж врачей и хирургов Колумбийского университета Уильям Холстед учился в Йельском университете и был капитаном футбольной команды. После его окончания в 1877 г. он изучал медицину за рубежом, а затем вернулся в Соединенные Штаты, где в итоге стал одним из членов-учредителей Университетской медицинской школы имени Джонса Хопкинса. Его вклад в современную медицину можно сравнить с легендой, он включает внедрение в повседневную хирургическую практику мер антисептики, хирургических перчаток и сосудистых зажимов. Холстед впервые выполнил тотальную мастэктомию больной с раком груди и описал методику грыжесечения. На протяжении своей медицинской карьеры Холстед пристрастился к морфину. На пике карьеры он использовал свыше 180 *мг* морфина в день, и, несмотря на многочисленные попытки бросить эту привычку, многие полагали, что он оставался зависимым от наркотиков вплоть до своей смерти в 1922 г. По общему мнению, Холстед стал зависимым от морфина в собственном усилии излечиться от пристрастия к кокаину.[144]

Зависимость Уильяма Холстеда от кокаина и морфина упомянута с целью иллюстрации того факта, что даже сегодня среди многих анестезиологов мы можем встретить схожие этапы развития наркомании. Холстед достиг высоких академических высот, его пристрастие к наркотикам возникло в начале карьеры из любопытства, далее он стал поливалентным наркоманом, поскольку у него был легкий доступ к сильнодействующим препаратам. Коллеги Холстеда на работе были последними, кто узнал об его пристрастии к наркотикам.

Злоупотребление сильнодействующими психотропными препаратами, применяемыми в анестезиологической практике, встречается достаточно часто. Сильнодействующие психотропные препараты легко доступны и знакомы анестезиологам в ходе повседневной клинической практики. Даже ингаляционные препараты типа закиси азота и галогенизированных анестетиков обладают определенным потенциалом для злоупотребления среди медицинских работников, имеющих к ним доступ. Так, Zancy и Galinkin описали случай судебного разбирательства о злоупотреблении изофлураном со стороны фармацевта военно-воздушных сил во время войны в Персидском заливе в 1991 г.[145] Совсем недавно в литературе были опубликованы случаи летального исхода в результате злоупотребления севофлураном.[146] За последние 10 лет в результате роста осведомленности персонала и доступности пропофола увеличивается количество случаев злоупотребления и этим препаратом, в том числе среди обучающихся врачей.[147,148] Злоупотребление кетамином среди анестезиологов известно уже на протяжении многих лет, однако его использование на вечеринках и в ночных клубах может способствовать дальнейшему повышению количества случаев профессиональных злоупотреблений данным препаратом.[145]

Зависимость

На сегодняшний день все больше научных данных указывают на то, что зависимость является хроническим, рецидивирующим заболеванием в результате долгосрочных эффектов лекарственных препаратов на мозг человека, который ими злоупотребляет.[149] Это имеет решающее значение для тех, кто занимается лечением врачей с наркотической зависимостью. Данный раздел содержит информацию о химической зависимости среди анестезиологов и шаги, необходимые, чтобы помочь коллеге или себе самому.

Распространенность

Были проведены многочисленные исследования с целью выяснить распространенность злоупотребления психоактивными веществами среди врачей,[150,151] интернов и других обучающихся,[152-154] а также студентов-медиков.[155] Национальный опрос, опубликованный в 1992 г., сообщает о встречаемости токсикомании среди врачей на уровне 2,1% ежегодно и 7,9% в течение жизни. Этот показатель существенно ниже, чем частота токсикомании – 16% в общей популяции; таким образом был опровергнут миф о том, что врачи имеют больше шансов стать наркозависимыми по сравнению с общим населением.[153] Несмотря на то, что врачи реже используют сигареты и такие вещества, как марихуана, кокаин и героин, они в пять раз чаще используют различные седативные препараты и легкие безрецептурные транквилизаторы.[156] Эта тенденция к самостоятельному назначению препаратов начинается с использования легких транквилизаторов в ходе обучения в медицинском институте, при последующей специализации и самостоятельной работе она может перейти в применение бензодиазепинов и опиоидов. Особую озабоченность вызывает злоупотребление алкоголем у врачей. В 1991 г. более 87% студентов-медиков сообщали об употреблении алкоголя в течение последнего месяца, в общей популяции этот показатель составил 83%.[155] Хотя злоупотребление

алкоголем у молодых врачей меньше, чем у населения в целом, его частота у медиков с возрастом увеличивается, тогда как в общей популяции снижается. К середине 50-х гг. чрезмерное употребление алкоголя среди врачей начало превышать аналогичный показатель у населения.[157]

Три ретроспективных исследования показали, что распространенность наркомании среди анестезиологов составляет от 1% до 2%.[158-160] Данные показатели основаны на отзывах директоров программ обучения анестезиологии в США и на честности опросников, заполненных анестезиологами. Тем не менее, данные этих исследований по распространенности наркомании находятся в соответствии с результатами опубликованных исследований врачей, обучающихся анестезиологии в Австралии и Новой Зеландии.[161] В 1993 г. было подсчитано, что примерно 2% из всех врачей, специализирующихся в анестезиологии в США, становятся наркозависимыми в ходе своей резидентуры.[162]

При сравнении опубликованных данных заболеваемости токсикоманией среди врачей в целом с теми, кто работает в анестезиологии, стало очевидно, что общая частота злоупотреблений у анестезиологов не всегда выше, чем в других специальностях.[163] Однако следует отметить, что анестезиологи чаще всего являются пациентами наркологических центров.[164] Хотя на долю анестезиологов приходится примерно от 12 до 14% от всех врачей, проходивших лечение в трех наиболее известных программах лечения лекарственной зависимости, анестезиологи составляют лишь 4% от всех врачей в США.[165-167] Это соотношение 3:1 представительства анестезиологов ко всем врачам в наркологических центрах относительно стабильно, независимо от их местонахождения. Так, данные по Калифорнии показывают, что на долю анестезиологов приходится 17% от всех врачей, получающих наркологическое лечение; при этом анестезиологи – лишь 5% от общего количества практикующих врачей.[168] Хотя эти статистические данные свидетельствуют о том, что заболеваемость химической зависимостью среди анестезиологов значительно выше, они также могут быть отражением потенциала злоупотребления лекарствами и объясняться большей способностью анестезиологов распознать болезнь у своих коллег и своевременностью их отправки на лечение. Кроме того, эти результаты могут быть обусловлены наличием местных регулирующих актов и предписаний, выработанных отдельными государственными медицинскими учреждениями, а также связанных с ними юридических последствий.

Как правило, время до обнаружения факта злоупотребления каким-либо препаратом обратно пропорционально силе данного лекарственного средства. Преобладание анестезиологов по сравнению с другими врачами, находящимися на лечении в наркологии, может объясняться их доступом к сильным наркотическим препаратам. Так, злоупотребление суфентанилом обычно обнаруживается в течение первых 1-6 месяцев от начала его применения, в то время как злоупотребление фентанилом – лишь к 6-12 месяцам. Напротив, злоупотребление алкоголем может быть не диагностировано, даже если его стаж более 20 лет.[169] В отчетах государственных программ лечения токсикомании среди врачей, начатых в 1980-х гг.,[167-169,171] показано, что все анестезиологи, получавшие терапию, были химически зависимыми, в то время как среди остальных врачей около 10% имели другие нарушения, такие как депрессия.[165,166,168] Почти 50% анестезиологов были моложе 35 лет, треть из них принадлежала к категории обучающихся. Половина из них использовала как наркотики, так и алкоголь, 40% применяли только наркотики, и небольшое количество использовало только спиртные напитки. В списке наркотических препаратов, которыми злоупотребляли наиболее часто, лидером был фентанил, затем следовали суфентанил, меперидин, морфин и пероральные препараты.

Комитет ASA по химической зависимости[170] определил следующие характеристики анестезиологов, зависимых от препаратов:

- 50% – моложе 35 лет
- Преобладают обучающиеся
- Многие являются членами ASA
- 76-90% злоупотребляют опиоидами как препаратами выбора
- 33-50% являются полинаркоманами
- 33% имеют злоупотребления и зависимость в семейном анамнезе
- 65% работают в отделениях, которые являются университетскими базами

Причины

Стресс

В ходе прохождения специализации появляются профессиональные стрессы. Длительные часы работы сами по себе исключают наличие достаточного времени для отдыха, негативные эмоции могут вызывать и некоторые пациенты. В начале врачебной карьеры к чувству профессионального неудовлетворения может приводить смерть пациента в ходе лечения.[171] Без сомнения, в практике медицины может быть стресс, поэтому логично предположить, что он является основной причиной наркомании среди врачей. Тем не менее, вопреки общепринятому мнению, стресс далеко не всегда является главным фактором в развитии зависимости у врача от наркотиков. Кроме него, в этом плане важное значение имеют существовавшие ранее специфические черты личности, наличие токсикомании в семье, а также предшествующее использование наркотиков с целью развлечения.[157,163]

Доступность

Анестезиологи отличаются от других врачей тем, что они часто непосредственно сами вводят препараты пациенту. Доступность наркотиков является, пожалуй, наиболее важной причиной наркомании в нашей специальности. В одном из докладов указывается, что 85% обучающихся в анестезиологии заявили, что на их выбор карьеры повлияло наличие лекарств в пределах досягаемости.[165] В связи с этим в последние 15 лет в анестезиологии введены специальные меры по контролю за использованием сильнодействующих медикаментов персоналом врачами-резидентами.

Интересен тот факт, что повышение уровня подотчетности контролируемых веществ в программах резидентуры США до сих пор не коррелирует с уменьшением количества обучающихся с лекарственной зависимостью.[172] При анализе работы 123 отделений анестезиологии в 2002 г. были обозначены меры регулирования и использования лекарственных веществ, включая изменения в дозировании, утилизации и подотчетности. За 7 лет работы, которые были проанализированы в обзоре, раздача препаратов сместилась от выдачи медсестрами к их получению в специальных аптеках (42%) или автоматизированных системах (31%). Открытые, но неиспользованные ампулы были либо возвращены в аптеку (52%), либо уничтожались в присутствии свидетелей (41%),

а количество возвращенного лекарственного средства сравнивалось с количеством выданного (80%). Несмотря на все эти изменения в выдаче наркотиков и подотчетности, заболеваемость наркоманией не снизилась.[173]

В будущем для более точного определения вероятных путей «утечки» наркотиков может помочь прямой мониторинг форм выдачи препаратов из автоматизированных систем раздачи.[174,175] Кроме того, в качестве мер по выявлению «утечки» наркотиков из системы контроля было предложено использование прямой связи между информационными системами управления анестезией и системами раздачи лекарств.[176]

Потенциал лекарственных средств

Злоупотребление лекарственными средствами среди врачей является гораздо более распространенным, чем наркомания. Характер злоупотреблений часто связан со специальностью врача, находится под влиянием его знакомства с препаратом и зависит от доступности препарата. Психиатры чаще всего злоупотребляют таблетированными формами бензодиазепинов, в то время как анестезиологи – мощными наркотическими препаратами. Разовое злоупотребление алкоголем, морфином, меперидином или кодеином не всегда приводит к развитию зависимости.[150] В отличие от этих препаратов, потенциал привыкания к фентанилу и другим сильнодействующим опиоидам настолько велик, что любой, кто экспериментирует с их приемом, может очень быстро приобрести зависимость.[165] Быстро развивающаяся толерантность к препарату стимулирует использование все более возрастающих доз, необходимых для достижения желаемого ощущения. Так, у врачей с лекарственной зависимостью встречается использование до 50-100 *мл* фентанила и до 10-20 *мл* суфентанила в сутки. Данных доз можно легко достичь в течение нескольких месяцев при злоупотреблении фентанилом и нескольких недель при злоупотреблении суфентанилом. Потенциал этих препаратов находит свое отражение в ассоциирующейся с ними статистике смертности. За период с 1990 по 1997 гг., 18% выявленных наркоманов в отделениях анестезиологии либо умерли, либо у них была зафиксирована остановка кровообращения, потребовавшая проведения сердечно-легочной реанимации; это происходило до появления подозрений в злоупотреблении препаратами, чаще всего применялся фентанил.[161]

Другие факторы

Лекарственная зависимость является сложным заболеванием с воздействием нескольких факторов. Принимая во внимание доступность препарата и его мощность в качестве наиболее значимых факторов в формировании лекарственной зависимости у анестезиологов, часто теряются из виду такие факторы, как предыдущее употребление лекарственных средств и злоупотребление наркотиками в семейном анамнезе. Применение наркотиков при проведении исследований также увеличивает риск развития зависимости от препарата в будущем.[150] Кроме того, прогрессированию от злоупотребления к развитию зависимости может способствовать генетическая предрасположенность.

Риски

Наркомания в анестезиологии может привести к потере своей работы, профессии и семьи. К сожалению, первым признаком проблем с злоупотреблением сразу может стать летальный исход. С целью изучения риска смертельного исхода среди врачей в общем[177,178] и среди врачей-анестезиологов в частности [179-181] были проведены многочисленные исследования. Данные работы продемонстрировали, что уровень смертности от всех причин среди врачей ниже, чем среди населения в целом. Эта разница объясняется тем, что врачи, как правило, осознают влияние на здоровье своего образа жизни, что приводит к уменьшению частоты деструктивного поведения, включая курение и ряд других вредных привычек. Этому способствуют высокий социально-экономический статус врачей в США и более широкий доступ к услугам здравоохранения. Хотя общий риск смертности среди анестезиологов не выше, чем в других медицинских специальностях, риск летального исхода, связанного с наркотиками и самоубийствами, значимо превышает таковой у других врачей. Исследования показали двукратное увеличение количества самоубийств среди американских врачей-анестезиологов, преимущественно мужчин,[179] и британских (в основном женщин) анестезиологов по сравнению с контрольными группами населения.[178] В недавно опубликованном исследовании из Соединенных Штатов сообщается, что относительный риск самоубийства среди анестезиологов на 45% выше по сравнению с врачами-терапевтами. Относительный риск летального исхода, связанного с наркотиками, был еще выше и составил 2,79.[181] Все эти исследования демонстрируют, что летальный исход, ассоциирующийся с употреблением наркотиков, является важным профессиональным риском в практике анестезии.

Лечение

Лечение врачей, имеющих лекарственную зависимость, включает идентификацию или выявление проблемы, комплекс мер, направленных на лечение, и помощь с возвращением обратно на работу. Каждое отделение должно иметь определенную систему для проведения данных мероприятий у врачей с химической зависимостью.

Выявление

Как правило, идентификация врача с лекарственной зависимостью затруднена до того момента, пока болезнь не начинает проявляться в поздней фазе, когда нарушается выполнение производственных задач. Для выявления коллеги на ранних стадиях химической зависимости можно учитывать следующие симптомы (Табл. 101-6).

Как правило, первым признаком является отказ от интересов вне работы – спорта, общественной деятельности, встреч с друзьями и др. Вслед за этим идет нарастание семейных проблем – домашние ссоры, сексуальные проблемы, отсутствие интереса к семейным делам. Затем появляются частые и необъяснимые заболевания, изменения личности, смена работы и частые переезды между городами. На развитие всех этих признаков могут уйти годы, прежде чем все станет очевидным.

Как правило, в последнюю очередь меняется выполнение профессиональных обязанностей на работе. Одними из первых, кто обнаруживает данные изменения в поведении, становятся медсестры и лица, анализирующие медицинскую документацию. При этом возникают проблемы с заполнением медицинских документов, становится очевидным чрезмерное использование некоторых препаратов; эти проблемы видят коллеги по работе. Подтверждает

диагноз введение себе препаратов при свидетелях, но это происходит далеко не всегда.[182]

Объясняя свое странное поведение, заподозренные в зависимости врачи отказываются от своей болезни, используя поверхностные аргументы. Коллеги часто предпочитают скорее принять эти объяснения, чем считать, что их друг является наркоманом. По этим причинам диагноз обычно не ставится до тех пор, пока клиническая картина не становится явной.

Комплекс лечебных мероприятий

Правильная первоначальная реакция на обнаружение лекарственной зависимости у своего коллеги – это обращение за помощью. Следующий шаг – вызов специалиста по лечению врачей с лекарственной зависимостью.[168,183] Большинство государственных медицинских обществ в США имеют специальные комитеты по работе с лекарственно-зависимыми врачами; эти комитеты защищают интересы таких врачей. Поддержка врача с лекарственной зависимостью продолжается до тех пор, пока врач следует рекомендациям комитета. Фактически эти комитеты служат буфером между врачом и медицинской комиссией или лицензирующим органом. Кроме того, они обеспечивают помощь специалистов для подтверждения диагноза, определения комплекса лечебных мероприятий и направления данного врача в соответствующий лечебный центр. Хотя законы в разных штатах варьируют, как правило, комитеты обязаны уведомлять медицинский совет о следовании врача данным рекомендациям на любой стадии лечения. Во многих штатах медицинский совет не подвергает наказанию врачей с лекарственной зависимостью, если они следуют рекомендациям комитета.

Комплекс лечебных мероприятий показывает врачам с лекарственной зависимостью, что они больны и нуждаются в лечении.[184] Комплекс лечебных мероприятий никогда не должен проводиться менее чем двумя специалистами, по крайней мере один из которых уже имеет опыт в данной области. До проведения встречи с врачом группа должна собрать всю документацию по употреблению наркотиков, в том числе аптечные записи, анестезиологические карты и др. До встречи с пациентом необходимо отрепетировать ее сценарий с участниками группы (коллеги, психиатры, члены семьи и т.д.). Многие специалисты считают, что каждый участник группы должен подготовить соответствующий план, который будет использоваться в качестве своеобразной «шпаргалки» во время проведения комплекса лечебных мероприятий. Основная задача – совместно представить неопровержимые доказательства симптомов наркомании и затем начать соответствующее лечение. Примером для пациента может стать врач, до этого сам успешно прошедший реабилитацию от лекарственной зависимости. До начала выполнения комплекса лечебных мероприятий должна быть достигнута предварительная договоренность относительно стационарного лечения.

Когда все готово, пациент приглашается в комнату, в которой заранее собраны другие участники дискуссии. Каждый из них должен проявить заботу о благополучии коллеги и, ни в чем не осуждая, описать его аномальное поведение, которое было ранее замечено. При необходимости может быть продемонстрирована вся собранная документация. Следует объяснить коллеге основные черты заболевания и план лечения, с настоятельной рекомендацией принять предложенный план. Если пациент отказывается, как многие это делают изначально из-за страха потерять контроль над ситуацией, врач должен быть информирован, что окончательное решение относительно терапии не будет приниматься до проведения соответствующей оценки группой специалистов в данной области.[183] Если данная оценка не подтвердит поставленный диагноз, пациент будет выписан. В противном случае начинается лечение, которое может длиться на протяжении нескольких месяцев. Если пациент продолжает от всего отказываться, ему объясняют, что согласно закону члены комитета проинформируют об этом медицинский совет и контролирующие надзорные органы. Хотя согласие на проведение лечения не гарантирует юридического иммунитета, большинство

Табл. 101-6 Признаки и симптомы химической зависимости

На работе	Дома
Необычные изменения в поведении (волнообразные изменения настроения, депрессия, эйфория)	Самоустранение от семьи, друзей и развлекательных мероприятий
Появление слухов о наличии зависимости	Изменения в поведении (волнообразные изменения настроения)
Увеличение расхода наркотических препаратов для проведения анестезии	Драки и скандалы дома
Небрежное заполнение медицинских документов	Частые беспричинные заболевания (характерно для алкоголизма)
Предпочитает работать в одиночку	Азартные игры
Частые походы в туалет	Внебрачные связи
Необычная готовность обеспечить обезболивание в других операционных	Проблемы с законом (арест за вождение в состоянии алкогольного опьянения)
Частая потребность позвонить	Снижение сексуальной активности
Часто появляется в больнице в нерабочее время	Лекарства и шприцы, обнаруженные дома
Частое и необъяснимое отсутствие на работе	Дома старается уединиться
Трудно найти на дежурстве	Запах алкоголя изо рта
Чрезмерная послеоперационная боль у пациента после анестезии, проводимой одним специалистом	Потеря в весе
Носит одежду с длинными рукавами (для того, чтобы скрыть от других дрожь в момент абстиненции и следы вколов)	Точечные зрачки (у лиц с зависимостью к опиоидам)
Точечные зрачки	Симптомы абстиненции (потоотделение, дрожь)
Потеря в весе	При прямом вопросе – отрицание приема алкоголя или обычно принимаемых препаратов
Нахождение в коме	
Обнаружение мертвым	
Введение себе препаратов при свидетелях (единственный патогномоничный для данной болезни признак из всех перечисленных)	

судов относится к принявшим лечение достаточно либерально.

После начала комплекса лечебных мероприятий кто-то из персонала должен постоянно оставаться с пациентом, чтобы предотвратить возможность суицида и наладить с ним дружеские отношения. При надлежащей подготовке в большинстве случаев терапия оказывается успешной.

Принципы лечения

Перед лечением проводится углубленная оценка состояния больного, за которой обычно следует стационарная и амбулаторная терапия. Как правило, лечение может продолжаться в течение несколько месяцев.[166] Тем не менее, на основании первичного клинического обследования некоторые программы позволяют врачу, выздоравливающему от химической зависимости, продолжать врачебную деятельность во время амбулаторного этапа лечения.[168] Хотя это остается темой для дебатов, как правило, врачи, получающие терапию, чувствуют себя лучше в тех учреждениях, где уже есть опыт лечения медперсонала с лекарственной зависимостью. Схема лечения может варьировать от программы к программе, однако общая цель терапии – полное излечение от зависимости. Среди прочих мероприятий, врачу помогают установить прочные отношения с такими группами, как Анонимные Алкоголики или Анонимные Наркоманы.

Возвращение на работу

Возвращение на работу для выздоравливающего врача является достаточно сложным процессом. Комплексная программа лечения предоставляет структурированную среду, которая сильно отличается от рабочего места. В связи с этим возвращение на работу значительно облегчается, если есть взаимопонимание коллег и сострадание окружающих, чтобы обеспечить эмоциональную поддержку врачу, получавшему терапию. Можно использовать постепенное возвращение к работе, когда функцию регулирования использования наркотических средств первоначально возьмет на себя другой коллега. Без такой поддержки вероятность рецидива может быть гораздо выше.

Во многих штатах комитеты по работе с химически зависимыми врачами играют жизненно важную роль в реабилитации врача. К моменту окончания терапии данные комитеты готовят «контракт после лечения» с врачом. При этом врач должен согласиться на обязательное соблюдение рекомендаций комитета. Как правило, контракт предусматривает договоренность о времени и характере специальных встреч, на которых должен присутствовать данный врач, о заборе образцов мочи по требованию и о проведении процедур, которые будут использоваться в случае повторного злоупотребления препаратами.[166,185,186] Во многих программах реабилитации настоятельно рекомендуется использовать налтрексон, дисульфирам или их сочетание в течение шести и более месяцев после возвращения на работу. Новые методы лечения алкогольной зависимости включают в себя такие препараты, как акампросат, бромокриптин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и буспирон; в настоящий момент их эффективность оценивается в клинических исследованиях.[187] До тех пор, пока врач придерживается «контракта после лечения», комитет продолжает играть роль его адвоката.

Федеральный закон США (американский закон о нетрудоспособности, ADA) обеспечивает ограниченную защиту от дискриминации на работе лиц в периоде реабилитации.[188] Хотя лица, использующие наркотики, в настоящее время не защищены этим законом, те, кто успешно пролечен и способен работать, попадают под данный закон и именуются «квалифицированными специалистами, имеющими нетрудоспособность». Данный закон принимает химическую зависимость в качестве причины нетрудоспособности. Хотя по закону не требуется, чтобы работодатель обеспечивал лечение сотрудников с лекарственной зависимостью, он предусматривает создание «особых условий» для квалифицированного персонала, желающего вернуться к работе. Для врача, получавшего лечение лекарственной зависимости, такие особые условия могут включать модифицированный график работы, отсутствие дежурств в течение нескольких месяцев и помощь в регулировании использования наркотических средств. Работодатель не обязан обеспечивать особые условия, если они ведут к возникновению «неоправданных трудностей» для работодателя. Так, можно затем аргументировать в суде, что создание данных «особых условий», необходимых для восстановления врача, будет оказывать негативное влияние на других сотрудников или может вести к чрезмерному повышению расходов работодателя. В какой степени будет использоваться данный закон, часто зависит от отношений работодатель-работник, т.е. конкретно от отношений между индивидуумом и больницей или группой работников. Очевидно, что любому человеку, кто стремится заручиться поддержкой данного закона, необходима правовая поддержка.

Прогноз

Известно, что большинство выздоравливающих врачей способны возвратиться к продуктивной профессиональной деятельности.[189] Успех терапии определяется пожизненным участием врача в программе «после лечения», полным воздержанием от наркотиков и спиртного, а также признанием своей болезни. Некоторые полагают, что прогноз долгосрочной ремиссии от лекарственной зависимости у анестезиологов зависит от возраста и статуса врача в момент выявления проблемы. В частности, высокий процент рецидива был отмечен у обучающихся врачей с зависимостью от фентанила.[160] Хотя каждый случай должен рассматриваться индивидуально, необходимо помнить о возможном изменении профиля специальности для обучающихся, зависимых от сильнодействующих опиоидов.

Американский Совет по Анестезиологии (ABA) позволяет врачу, прошедшему курс лечения от алкоголизма или другой зависимости, при наличии соответствующей квалификации сдавать как письменные, так и устные экзамены. После того, как данный кандидат выполнил все требования к сертификации, Совет «будет определять, следует ли отложить сертификацию данного кандидата на определенный период времени с тем, чтобы избежать сертификации кандидата, который может создавать прямую угрозу здоровью и безопасности других людей.«[190] Если ABA посчитает, что такая отсрочка необходима, Совет «будет определять продолжительность времени задержки с сертификацией данного кандидата для проведения индивидуальной оценки конкретных обстоятельств злоупотребления алкоголем или незаконного использования наркотиков». Данная практика определяет политику ABA в этом направлении.[190]

Заключение

Несмотря на наличие многочисленных профессиональных вредностей в операционной, относительный риск каждой из них со временем претерпевает определенные изменения. Внедрение эффективных вентиляционных систем, поглощающих выбросы анестезиологических газов, значительно уменьшило опасения по загрязнению атмосферы операционной, в то время как эпидемия СПИДа в 1980-х и 1990-х гг. расставила основные акценты на инфекционном контроле. В 2009 г. стало ясно, что злоупотребление сильнодействующими препаратами и связанная с их использованием опасность летальных исходов представляют собой огромный профессиональный риск, который ждет своего решения в будущем. Постоянное обучение и повышение уровня знаний анестезиологов способствует уменьшению многочисленных профессиональных вредностей и повышает безопасность в нашей специальности.

Литература

1. National Institute for Occupational Safety and Health: Criteria for a Recommended Standard: Occupational Exposure to Waste Anesthetic Gases and Vapors. DHEW (NIOSH) Publication No. 77-140, 1977.
2. Flemming DC, Johnstone RE: Recognition thresholds for diethyl ether and halothane. Anesthesiology 46:68, 1977.
3. Barker JP, Abdelatti MO: Anaesthetic Pollution: Potential sources, their identification and control. Anaesthesia 52:1077-1083, 1997.
4. Hoerauf KH, Wallner T, Akca O, et al: Exposure to sevoflurane and nitrous oxide during four different methods of anesthetic induction. Anesth Analg 88:925-929, 1999.
5. Kanmura Y, Sakai J, Yoshinaka H, Shirao K: Causes of nitrous oxide contamination in operating rooms. Anesthesiology 90:693-696, 1999.
6. Nayebzadeh A: Exposure to exhaled nitrous oxide in hospitals post-anesthesia care units. Industrial Health 45:334-337, 2006.
7. Sessler DI, Badgwell JM: Exposure of postoperative nurses to exhaled anesthestic gases. Anesth Analg 87:1038-1088, 1998.
8. McGregor DG, Senjem DH, et al.: Trace nitrous oxide levels in the postanesthesia care unit. Anesth Analg 89: 472-475, 1999.
9. Vaisman AL: Working conditions in the operating room and their effect on the health of anesthetists. Eksp Khir Anesteziol 12:44, 1967.
10. Buring JE, Hennekens CH, Mayrent SL, et al: Health Experiences of Operating Room Personnel. Anesthesiology 62: 325-330, 1985.
11. Burm AG: Occupational hazards of inhalational anaesthetics. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology 17:147-161, 2003.
12. Spence AA, Cohen EN, Brown BW Jr, et al: Occupational hazards for operating room-based physicians: Analysis of data from the United States and the United Kingdom. JAMA 238:955, 1977.
13. Tannenbaum TN, Goldberg RJ: Exposure to anesthetic gases and reproductive outcome: A review of the epidemiological literature. J Occup Med 27:659, 1985.
14. Vessey MP: Epidemiological studies of the occupational hazards of anaesthesia: A review. Anaesthesia 33:430, 1978.
15. Spence AA, Knill–Jones RP: Is there a health hazard in anaesthetic practice? Br J Anaesth 50:713, 1978.
16. Boivin JF: Risk of spontaneous abortion in women occupationally exposed to anaesthetic gases: a meta-analysis. Occup Environ Med 54:541-548, 1997.
17. Waste anesthetic gases: Information for management in anesthetizing areas and the postanesthetic care unit (PACU). Task Force on Trace Anesthetic Gases, American Society of Anesthesiologists, 2004.
18. Flodin U, Landtblom AM, Axelson O: Multiple sclerosis in nurse anesthaesthetists. Occup Environ Med 60:66-68, 2003.
19. McGregor DG, Mazze R, Baden J: Trace anaesthetic gases and multiple sclerosis. Electronic response in Occup Environ Med Online, 2003.
20. Sheraton TE, Guildersleve CD, Hall JE: The use of nitrous oxide in paediatric anaesthestic practice in the United Kingdom: A questionnaire survey. Anaesthesia 62:62-66, 2007.
21. Bruce DL, Bach MJ: Effects of trace anaesthetic gases on behavioral performance of volunteers. Br J Anaesth 48:871, 1976.
22. Smith G, Shirley AW: A review of the effects of trace concentrations of anaesthetics on performance. Br J Anaesth 50:701, 1978.
23. Gambill AF, McCallum RN, Henrichs TF: Psychomotor performance following exposure to trace concentrations of inhalation anesthetics. Anesth Analg 58:475, 1979.
24. Voelz GL: Ionizing radiation. In Zenz C (ed): Occupational Medicine: Principles and Practical Applications, 2nd ed. Chicago, Year Book, 1988, p 426.
25. Bushong SC: Radiologic Science for Technologists: Physics, Biology, and Protection, 4th ed. St Louis, CV Mosby, 1988.
26. Barker D: Protection and safety in the x-ray department. Radiography 44:45, 1978.
27. Mohr H: The design of x-ray equipment for use in operating rooms. Med Biol Eng 11:396, 1973.
28. Kiviniitty K, Lahti R, Lahde S, et al: Radiation doses from x-ray units used outside radiology departments. Health Phys 38:419, 1980.
29. Holmes JA: A summary of safety considerations for the medical and surgical practitioner. In Apfelberg DB (ed): Evaluation and Installation of Laser Systems. New York, Springer–Verlag, 1987, p 69.
30. Nezhat C, Winer WK, Nezhat F, et al: Smoke from laser surgery: Is there a health hazard? Lasers Surg Med 7:376, 1987.
31. Baggish MS, Baltoyannis P, Sze E: Protection of the rat lung from the harmful effects of laser smoke. Lasers Surg Med 8:248, 1988.
32. Byrne PO, Sisson PR, Oliver PD, et al: Carbon dioxide laser irradiation of bacterial targets *in vitro*. J Hosp Infect 9:265, 1987.
33. Garden JM, O'Banion K, Shelnitz LS, et al: Papillomavirus in the vapor of carbon dioxide laser-treated verrucae. JAMA 259:1199, 1988.
34. Ferenczy A, Bergeron C, Richart RM: Human papillomavirus DNA in CO2 laser-generated plume of smoke and its consequences to the surgeon. Obstet Gynecol 75:114, 1990.
35. Baggish MS, Poiesz BJ, Joret D, et al: Presence of human immunodeficiency virus DNA in laser smoke. Lasers Surg Med 11:197, 1991.
36. Hallmo P, Naess O: Laryngeal papillomatosis with human papillomavirus DNA contracted by a laser surgeon. Eur Arch Otorhinolaryngol 248:425, 1991.
37. Department of Labor, Occupational Health and Safety Administration: Occupational exposure to bloodborne pathogens: Final rule (29 CFR Part 1910.1030).
38. Preventing Needlestick Injuries in Health Care Settings. Centers for Disease Control and Prevention, 2000. Available at http://www.cdc.gov/niosh/2000-108.html.
39. Needlestick Safety and Prevention Act, 2000:114. Available at http://www.frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=1006_cong_bills&docid=f:h5178eh.txt.
40. Needlestick Safety and Prevention Act Signed into Law. Occupational Health Research, 2000. Available at http://www.systoc.com/newscomments/news/november2000/111500ne.htm.
41. Pyrek K: Study Shows Needlestick Injuries on the Gradual Decline—1 of 2. Infection Control Today, 2003.
42. Dement JM, Epling C, Ostbye T, et al: Blood and body fluid exposure risks among health care workers: Results from the Duke Health and Safety Surveillance System. Amer J Ind Med 46:637-348, 2004.
43. Ayas NT, Barger LK, Cade BE, et al: Extended work duration and the risk of self-reported percutaneous injuries in interns. JAMA 296: 1055-1062, 2006.
44. Browne RA, Chernesky MA: Viral hepatitis and the anesthetist. Can Anaesth Soc J 31:279, 1984.
45. Lanphear BP: Trends and patterns in the transmission of bloodborne pathogens to health care workers. Epidemiol Rev 16:437, 1994.
46. Berry AJ, Issacson IJ, Kane MA, et al: A multicenter study of the epidemiology of hepatitis B in anesthesia residents. Anesth Analg 64:672, 1985.
47. Centers for Disease Control and Prevention: Inactivated hepatitis B virus vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 31:317, 1982.
48. Gerberding JL: Drug therapy: Management of occupational exposures to blood-borne viruses. N Engl J Med 332:444, 1995.
49. Centers for Disease Control: Morbidity and Mortality Weekly Report: Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. CDC MMWR 50(RR11): 1-42, 2001.
50. du Moulin GC, Hedley–Whyte J: Hospital-associated viral infection and the anesthesiologist. Anesthesiology 59:51, 1983.
51. Odaka N, Eldred L, Cohen S, et al: Comparative immunogenicity of plasma and recombinant hepatitis B virus vaccines in homosexual men. JAMA 260:3635, 1988.
52. Alter MJ: Epidemiology of hepatitis C in the west. Semin Liver Dis 15:5, 1995.
53. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al: Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science 244:359, 1989.
54. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, et al: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. Science 244:362, 1989.
55. Cooper BW, Krusell A, Tilton RC, et al: Seroprevalence of antibodies to hepatitis C virus in high-risk hospital personnel. Infect Control Hosp Epidemiol 13:82, 1992.
56. Hofmann H, Kunz C: Low risk of health care

workers for infection with hepatitis C virus. Infection 18:286, 1990.
57. Wormser GP, Forseter G, Joline C, et al: Hepatitis C infection in the health care setting. I. Low risk from parenteral exposure to blood of human immunodeficiency virus-infected patients. Am J Infect Control 19:237, 1991.
58. Mitsui T, Iwano K, Yamakazi C, et al: Hepatitis C virus in medical personnel after needlestick accident. Hepatology 16,1300, 1992.
59. Kessler HA, Bick JA, Pottage JC Jr, et al: AIDS. Part I. Dis Mon 38:633, 1992.
60. Centers for Disease Control and Prevention: Impact of the expanded AIDS surveillance case definition on AIDS case reporting—United States, first quarter, 1993. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 42:308, 1993.
61. Rosenberg PS: Scope of the AIDS epidemic in the United States. Science 270:1372, 1995.
62. Update: Trends in AIDS incidence—United States, 1996. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 46:861, 1997.
63. «Technical Notes," HIV/AIDS Surveillance Report, vol 12, no 1: Centers for Disease Control and Prevention, 2000. Available at http://www.cdc.gov/hiv/stats/hasr1201/technote.htm.
64. Kelen GD, Fritz S, Qaqish B, et al: Unrecognized human immunodeficiency virus infection in emergency department patients. N Engl J Med 318:1645, 1988.
65. Weiss SH: Risks and issues for the health care worker in the human immunodeficiency virus era. Med Clin North Am 81:555, 1997.
66. Surveillance of Health Care Workers with HIV/AIDS: Centers for Disease Control and Prevention, 2002. Available at http://www.cdc.gov/hiv/pubs/facts/hcwsurv.htm.
67. Do AN, Ciesielski CA, Metler RP, et al: Occupationally acquired human immunodifeciency virus (HIV) infection: National case surveillance data during 20 years of the HIV Epidemic in the United States. Infect Control Hosp Epidem 24:86-96, 2002.
68. Tait AR, Tuttle DB: Prevention of occupational transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis B among anesthesiologists: A survey of anesthesiology practice. Anesth Analg 79:623, 1994.
69. Greene ES, Berry AJ, Arnold WP III, et al: Percutaneous injuries in anesthesia personnel. Anesth Analg 83:273, 1996.
70. Centers for Disease Control and Prevention: Patient exposures to HIV during nuclear medicine procedures. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 41:575, 1992.
71. Greene ES, Berry AJ, Jagger J, et al: Multicenter study of contaminated percutaneous injuries in anesthesia personnel. Anesthesiology 89:1362-1372, 1998.
72. Centers for Disease Control and Prevention: Update: Investigations of persons treated by HIV-infected health-care workers—United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 42:329, 1993.
73. Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for prevention of HIV transmission in health-care settings. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 36:1S, 1987.
74. Centers for Disease Control and Prevention: Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. CDC MMWR 54(RR09):1-17, 2005.
75. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, et al: A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. NEJM 337:1485-1490, 1997.
76. Tait AR: Occupational transmission of tuberculosis: Implications for anesthesiologists. Anesth Analg 85:444, 1997.
77. Edlin BR, Tokars JI, Grieco MH, et al: An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 326:1514, 1992.
78. Beck–Sague C, Dooley SW, Hutton M, et al: Hospital outbreak of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis infections: Factors in transmission to staff and HIV-infected patients. JAMA 268:1280, 1992.
79. Gordin F: Tuberculosis control: Back to the future? JAMA 267:2649, 1992.
80. Centers for Disease Control and Prevention: Management of persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. MMWR Recomm Rep 41(RR-11):61-71, 1992.
81. Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care facilities, 1994. MMWR Recomm Rep 43(RR-13):1-132, 1994.
82. Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health–Care Settings, 2005. 54/RR-17, 2005.
83. Stackhouse R: Severe acute respiratory syndrome and tuberculosis. Anesthesiol Clin North Am 22:437-455, 2004.
84. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RSG, et al: Possible transmission of variant Creutzfeldt–Jakob disease by blood transfusion. Lancet 363:417, 2004.
85. Ironside JW, Head MW: Variant Creutzfeldt–Jakob disease and its transmission by blood. J Thromb Haemost 1:1479-1486, 2003.
86. Brown P: Can Creutzfeldt–Jakob disease be transmitted by transfusion? Curr Opin Hematol 2:472-477, 1995.
87. Blattler T: Transmission of prion disease. APMIS 110:71-78, 2002.
88. Jackson GS, Collinge J: The molecular pathology of CJD: Old and new variants. J Clin Pathol Mol Pathol 54:393-399, 2001.
89. Cashman NR: A prion primer. CMAJ 157:1381-1385, 1997.
90. Pedersen NS, Smith E: Prion diseases: Epidemiology in man. APMIS 110:14-22, 2002.
91. Will RG: Acquired prion disease: Iatrogenic CJD, variant CJD, kuru. Br Med Bull 66:255-265, 2003.
92. Sachse C, Groschup MH, Warzok R, Greinacher A: Role of variant Creutzfeldt–Jakob disease for safety of treatment with blood components: Screening of lymphatic tissue is a potential tool for risk assessment. Eur J Haematol 70:11-16, 2003.
93. Hill AF, Zeidler M, Ironside J, Collinge J: Diagnosis of new variant Creutzfeldt–Jakob disease by tonsil biopsy. Lancet 349:99-100, 1997.
94. Hill AF, Butterworth RJ, Joiner S, et al: Investigation of variant Creutzfeldt–Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. Lancet 353:183-189, 1999.
95. Ramasamy I, Law M, Collins S, Brooke F: Organ distribution of prion proteins in variant Creutzfeldt–Jakob disease. Lancet Infect Dis 3:214-222, 2003.
96. Hill AF, Collinge J: Subclinical prion infection in humans and animals. Br Med Bull 66:161-170, 2003.
97. Evatt BL: Prions and haemophilia: Assessment of risk. Haemophilia 4:628-633, 1998.
98. Bingham B: New variant CJD–BSE (mad cow disease). The need for disposable ENT instruments. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 62:203-206, 2002.
99. Brown P, Will RG, Bradley R, et al: Bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt–Jakob disease: Background, evolution, and current concerns. Emerg Infect Dis 7:6-16, 2001.
100. Revised Preventative Measures to Reduce the Possible Risk of Transmission of Creutzfeldt–Jakob Disease (CJD) and Variant Creutzfeldt–Jakob Disease (vCJD) by Blood and Blood Products. Food and Drug Administration, 2002. Available at http://www.fda.gov/cber/gdlns/cjdvdjd.htm.
101. Boulton F: The impact of variant CJD on transfusion practices in the UK. Transfus Apheresis Sci 28:107-116, 2003.
102. Centers for Disease Control and Prevention: Update: Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and other bloodborne pathogens in health-care settings. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 37:377, 1988.
103. Garner JS: Guideline for isolation precautions in hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol 17:54, 1996.
104. Kam PC, Lee MS, Thompson JF: Latex allergy: An emerging clinical and occupational health problem. Anaesthesia 52:570, 1997.
105. Konrad C, Fieber T, Gerber H, et al: The prevalence of latex sensitivity among anesthesiology staff. Anesth Analg 84:629, 1997.
106. NIOSH Alert: Preventing Allergic Reactions to Natural Rubber Latex in the Workplace. DHHS (NIOSH) Publication No. 97-135, 1997.
107. Martin L: The Libby Zion case. Law vs. Medicine: The Endless Debate. Available at http://www.mtsinai.org/pulmonary/ books/house/legal.html.
108. Horowitz C: The doctor is out. New York Magazine, 2003.
109. Holzman IR, Barnett SH: The Bell Commission: Ethical implications for the training of physicians. Mt Sinai J Med 67:136-139, 2000.
110. Gordon NP, Cleary PD, Parker CE, et al: The prevalence and health impact of shiftwork. Am J Public Health 76:1225, 1986.
111. Mitler MM, Carskadon MA, Czeisler CA, et al: Catastrophes, sleep, and public policy: Consensus report. Sleep 11:100, 1988.
112. Howard SK, Healzer JM, Gaba DM: Sleep and work schedules of anesthesia residents: A national study [abstract]. Anesthesiology 87:A932, 1997.
113. Denisco RA, Drummond JN, Gravenstein JS: The effect of fatigue on the performance of a simulated anesthetic monitoring task. J Clin Monit 3:22-24, 1987.
114. Veasey S, Rosen R, Barzansky B, et al: Sleep loss and fatigue in residency training: A reappraisal. JAMA 288:1116-1124, 2002.
115. Weinger MB, Ancoli–Israel S: Sleep deprivation and clinical performance. JAMA 287:955-957, 2002.
116. Robbins J, Gottlieb F: Sleep deprivation and cognitive testing in internal medicine house staff. West J Med 152:82-86, 1990.
117. Cooper JB, Newbower RS, Kitz RJ: An analysis of major errors and equipment failures in anesthesia management: Considerations for prevention and detection. Anesthesiology 60:34, 1984.
118. Howard SK, Gaba DM, Smith BE, et al: Simulation study of rested versus sleep-deprived anesthesiologists. Anesthesiology 98:1345-1355, discussion 5A, 2003.
119. Grantcharov TP, Bardram L, Funch–Jensen P, Rosenberg J: Laparoscopic performance after one night on call in a surgical department: Prospective study. BMJ 323:1222-1223, 2001.
120. Haynes DF, Schwedler M, Dyslin DC, et al: Are postoperative complications related to resident sleep deprivation? South Med J 88:283-289, 1995.
121. Gottlieb DJ, Parenti CM, Peterson CA, Lofgren RP: Effect of a change in house staff work schedule on resource utilization and patient care. Arch Intern Med 151:2065-2070, 1991.
122. Firth–Cozens J, Greenhalgh J: Doctors' perceptions of the links between stress and lowered clinical care. Soc Sci Med 44:1017-1022, 1997.
123. Libby Zion Law. New York State Department of Health Code. Section 405.4, 1998.
124. Lockley SW, Cronin JW, Evans EE et al: Effect of reducing interns' weekly work hours on sleep and attentional failures. NEJM 351:1829-1837, 2004.
125. Landrigan CP, Rothschild JM, Cronin JW et al: Effect of reducing interns' work hours on serious medican errors in intensive care units. NEJM 351:1838-1848, 2004.
126. Volpp KG, Rosen AK, Rosenbaum PR et al: Mor-

tality among hospitalized Medicare beneficiaries in the first 2 years following ACGME resident duty hour reform. JAMA 298:975-983, 2007.
127. Volpp KG, Rosen AK, Rosenbaum PR et al: Mortality among patients in VA hospitals in the first 2 years following ACGME resident duty hour reform. JAMA 298: 984-992, 2007.
128. Gaba DM, Howard SK: Patient safety: Fatigue among clinicians and the safety of patients. N Engl J Med 347:1249-1255, 2002.
129. Green MJ: What (if anything) is wrong with residency overwork? Ann Intern Med 123:512-517, 1995.
130. Trowbridge RW: Legislation, accreditation, and market-driven and other approaches to improving patient safety. In Making Health Care Safer, vol 2004. UCSF–Stanford University Evidence–Based Practice Center.
131. Buysse DJ, Barzansky B, Dinges D, et al: Sleep, fatigue, and medical training: Setting an agenda for optimal learning and patient care. Sleep 26:218-225, 2003.
132. Barger LK, Cade BE, Ayas NT et al: Extended work shifts and the risk of motor vehicle crashes among interns. NEJM 352:125-134, 2005.
133. Marcus CL, Loughlin GM: Effect of sleep deprivation on driving safety in housestaff. Sleep 19:763-766, 1996.
134. Geer RT, Jobes DR, Tew JD Jr, et al: Incidence of automobile accidents involving anesthesia residents after on-call duty cycles [abstract]. Anesthesiology 87:A938, 1997.
135. Engel W, Seime R, Powell V, D'Alessandri R: Clinical performance of interns after being on call. South Med J 80:761-763, 1987.
136. Ford CV, Wentz DK: The internship year: A study of sleep, mood states, and psychophysiologic parameters. South Med J 77:1435-1442, 1984.
137. Orton DI, Gruzelier JH: Adverse changes in mood and cognitive performance of house officers after night duty. BMJ 298:21-23, 1989.
138. Firth–Cozens J: Emotional distress in junior house officers. BMJ (Clin Res Ed) 295:533-536, 1987.
139. Paice E, Rutter H, Wetherell M, et al: Stressful incidents, stress and coping strategies in the pre-registration house officer year. Med Educ 36:56-65, 2002.
140. Simpson LA, Grant L: Sources and magnitude of job stress among physicians. J Behav Med 14:27, 1991.
141. Kain ZN, Chan KM, Katz JD, et al: Anesthesiologists and acute perioperative stress: A cohort study. Anesth Analg 95:177-183, 2002.
142. Thomas NK: Resident burnout. JAMA 292:2880-2889, 2004.
143. Musto DF: Cocaine's history, especially the American experience. Ciba Found Symp 166:7-14, discussion 14-19, 1992.
144. Brecher E: Some eminent narcotics addicts. In The Consumer Union Report on Licit and Illicit Drugs. Consumer Reports Magazine, 1972.
145. Zacny JP, Galinkin JL: Psychotropic drugs used in anesthesia practice: Abuse liability and epidemiology of abuse. Anesthesiology 90:269-288, 1999.
146. Levine B, Cox D, Jufer–Phipps RA et al: A fatality from sevoflurane abuse. J Analytic Toxicology 31:534-536, 2007.
147. Wischmeyer PE, Johnson BR, Wilson JE et al: A survey of propofol abuse in academic programs. Anesth Analg 105:1066-1071, 2007.
148. McAuliffe PF, Gold MS, Bajpal L et al: Secondhand exposure to aerosolized intravenous anesthetic propofol and fentanyl may cause sensitization and subsequent opiate addiction among anesthesiologists and surgeons. Medical Hypoth 66:874-882, 2006.
149. Leshner AI: Addiction is a brain disease, and it matters. Science 278:45, 1997.
150. McAuliffe WE, Rohman M, Santangelo S, et al: Psychoactive drug use among practicing physicians and medical students. N Engl J Med 315:805-810, 1986.
151. Hughes PH, Brandenburg N, Baldwin DC Jr, et al: Prevalence of substance use among US physicians. JAMA 267:2333, 1992.
152. Myers T, Weiss E: Substance use by internes and residents: An analysis of personal, social and professional differences. Br J Addict 82:1091-1099, 1987.
153. Hughes PH, Conard SE, Baldwin DC Jr, et al: Resident physician substance use in the United States. JAMA 265:2069-2073, 1991.
154. Hughes PH, Baldwin DC Jr, Sheehan DV, et al: Resident physician substance use, by specialty. Am J Psychiatry 149:1348-1354, 1992.
155. Baldwin DC Jr, Hughes PH, Conard SE, et al: Substance use among senior medical students. A survey of 23 medical schools. JAMA 265:2074-2078, 1991.
156. Vaillant GE: Physician, cherish thyself. The hazards of self-prescribing. JAMA 267:2373-2374, 1992.
157. Flaherty JA, Richman JA: Substance use and addiction among medical students, residents, and physicians. Psychiatr Clin North Am 16:189-197, 1993.
158. Ward CF, Ward GC, Saidman LJ: Drug abuse in anesthesia training programs, a survey: 1970 through 1980. JAMA 250:922, 1983.
159. Gravenstein JS, Kory WP, Marks RG: Drug abuse by anesthesia personnel. Anesth Analg 62:467, 1983.
160. Menk EJ, Baumgarten RK, Kingsley CP, et al: Success of reentry into anesthesiology training programs of residents with a history of substance abuse. JAMA 263:3060, 1990.
161. Baird WL, Morgan M: Substance misuse amongst anaesthetists. Anaesthesia 55:943-945, 2000.
162. Arens JF: Substance abuse: One anesthesiologist's perspective. Bull Am Coll Surg 78:10-14, 1993.
163. Lutsky I, Hopwood M, Abram SE, et al: Use of psychoactive substances in three medical specialties: Anaesthesia, medicine and surgery. Can J Anaesth 41:561-567, 1994.
164. Talbott GD, Gallegos KV, Wilson PO, et al: The Medical Association of Georgia's Impaired Physicians Program: Review of the first 1000 physicians: Analysis of specialty. JAMA 257:2927, 1987.
165. Gallegos KV, Browne CH, Veit FW, et al: Addiction in anesthesiologists: Drug access and patterns of substance abuse. QRB Qual Rev Bull 14:116-122, 1988.
166. Herrington RE, Benzer DG, Jacobson GR, et al: Treating substance-use disorders among physicians. JAMA 247:2253, 1982.
167. Ikeda R, Pelton C: Diversion programs for impaired physicians. West J Med 152:617-621, 1990.
168. Gualtieri AC, Cosentino JP, Becker JS: The California experience with a diversion program for impaired physicians. JAMA 249:226, 1983.
169. Hines R: Substance Abuse in Anesthesia Providers: An Update, 2002. Available at http://www.anesthesia.org.cn/asa2002/rcl_source/164_Hines.pdf.
170. Model Curriculum on Drug Abuse and Addiction for Residents in Anesthesiology. American Society of Anesthesiology. Available at http://www.asahq.org/ProInfo/curriculum.htm
171. Soto RG, Rosen GP: Pediatric death: Guidelines for the grieving anesthesiologist. J Clin Anesth 15:275-277, 2003.
172. Klein RL, Stevens WC, Kingston HG: Controlled substance dispensing and accountability in United States anesthesiology residency programs. Anesthesiology 77:806-811, 1992.
173. Booth JV, Grossman D, Moore J, et al: Substance abuse among physicians: A survey of academic anesthesiology programs. Anesth Analg 95:1024-1030, 2002.
174. Epstein RH, Gratch DM, Grunwald Z: Development of a scheduled drug diversion surveillance system based on an analysis of atypical drug transactions. Anesth Analg 2007 :1051053-1060, 2007.
175. Dexter F: Detecting diversion of anesthetic drugs by providers. Anesth Analg 105:897-898, 2007.
176. Vigoda MM, Gencorelli FJ, Lubarsky DA: Discrepancies in medication entries between anesthetic and pharmacy records using electronic databases. Anesth Analg 105:1053-1060, 2007.
177. Ullmann D, Phillips RL, Beeson WL, et al: Cause-specific mortality among physicians with differing life-styles. JAMA 265:2352-2359, 1991.
178. Carpenter LM, Swerdlow AJ, Fear NT: Mortality of doctors in different specialties: Findings from a cohort of 20,000 NHS hospital consultants. Occup Environ Med 54:388-395, 1997.
179. Linde HW, Mesnick PS, Smith NJ: Causes of death among anesthesiologists: 1930-1946. Anesth Analg 60:1-7, 1981.
180. Lew EA: Mortality experience among anesthesiologists, 1954-1976. Anesthesiology 51:195-199,1979.
181. Alexander BH, Checkoway H, Nagahama SI, Domino KB: Cause-specific mortality risks of anesthesiologists. Anesthesiology 93:922-930, 2000.
182. Spiegelman WG, Saunders L, Mazze RI: Addiction and anesthesiology. Anesthesiology 60:335,1984.
183. Talbott GD: Elements of the impaired physicians program. J Med Assoc Ga 73:749, 1984.
184. Johnson VE: Intervention: How to Help Someone Who Doesn't Want Help. Minneapolis, MN, Johnson Institute Books, 1986.
185. Shore JH: The Oregon experience with impaired physicians on probation: An eight-year follow-up. JAMA 257:2931, 1987.
186. Talbott GD, Martin CA: Relapse and recovery: Special issues for chemically dependent physicians. J Med Assoc Ga 73:763, 1984.
187. Moncrieff J, Drummond DC: New drug treatments for alcohol problems: A critical appraisal. Addiction 92:939, 1997.
188. Equal Employment Opportunity Commission: A Technical Assistance Manual on the Employment Provisions (Title 1) of the Americans with Disabilities Act. Washington, DC, U.S. Government Printing Office, 1992.
189. Morse RM, Martin MA, Swenson WM, et al: Prognosis of physicians treated for alcoholism and drug dependence. JAMA 251:743, 1984.
190. Booklet of Information. Hartford, CT, American Board of Anesthesiology, 1993.

Stanley H. Rosenbaum
Перевод И.Л. Аршуковой
Редактор перевода С.Л. Плавинский

102 Статистические методы в анестезии

Ключевые моменты

1. Всегда изображайте графически свои данные. Существенные тенденции заметны глазом.
2. Знайте свою статистическую программу достаточно хорошо для того, чтобы быть уверенным, что она рассчитывает то, что вы подразумеваете.
3. Количественные данные не должны рассматриваться как данные качественные – математика различна.
4. Многие статистические методы предполагают, что данные распределены «нормально», т.е. по симметричной колоколообразной кривой; эти методы могут вводить в заблуждение, если данные не являются нормально распределенными.
5. Стандартное отклонение (SD) используется для описания распределения данных, а стандартная ошибка среднего (SEM) используется для сравнения наборов данных.
6. Многомерная регрессия, которая связывает переменную отклика более чем с одним иным фактором, требует больше данных, но, возможно, укажет корреляции, которые могут быть упущены в случае использования только одномерной регрессии.
7. При использовании многомерной регрессии, если две переменные тесно коррелируют друг с другом, статистический пакет программ может упустить указать одну из них как коррелирующую с результатом.
8. При проверке гипотез отрицательный результат может указывать на отсутствие реальных различий, а может просто означать, что исследование было недостаточным по объему для того, чтобы указать на реальные, но небольшие различия.
9. Величина p – это вероятность того, что наблюдаемый результат произойдет в предположении отсутствия реальных различий между тестируемыми гипотезами, и это не то же самое, что вероятность, когда различия существуют.
10. Байесовский подход к диагностическому тестированию приводит к факту, что значение теста зависит от популяции пациентов: если тест почти всегда достоверно положительный в популяции, ложноотрицательных результатов будет больше, чем истинноотрицательных, это делает тест менее полезным. Это также касается ситуации, когда тест почти всегда достоверно отрицателен, и в этом случае ложноположительные результаты вызывают путаницу.
11. Систематические ошибки отбора приводят к тому, что много реальных клинических исследований трудно интерпретировать. Рандомизированные клинические испытания являются лучшим способом, чтобы минимизировать эту проблему.
12. Остерегайтесь ошибки слепого анализа данных. Применение слишком большого количества тестов к недостаточному количеству данных, вероятно, приведет к чему-то, что ошибочно покажется значительным.

Развитие научных знаний на протяжении последних пятисот лет было тесно обусловлено взаимосвязью между экспериментальными результатами и математической оценкой эмпирических наблюдений. Задача раздела математики под названием *статистика* – описывать результаты экспериментов и анализировать причины и следствия экспериментов настолько хорошо, насколько это можно сделать математически.

Серьезной проблемой для врача или клинического ученого, желающего использовать статистическую методологию, является то, что это – современная отрасль математики, большая часть которой разработана в прошлом веке. Ее математическая сложность зачастую значительно выше, чем предполагается в университетских курсах высшей математики. Кроме того, многие статистические методы подразумевают очень долгие и нудные расчеты, которые требуют практического использования компьютерных методов. Этот недостаток вводит нас в затруднительное положение, хотя статистические методы полезны и часто необходимы для понимания медицинской науки, они могут быть тяжелы для восприятия и сложны в использовании.

Это не может быть ролью главы книги – вывести или даже естественно объяснить математику, стоящую за статистическими методами. Многие доступные вводные тексты приводят некоторые рассуждения и дают «упрощенные» подходы к практическому применению (см. библиографию). В реальной жизни почти никто никогда не делает каких-либо статистических расчетов, за исключением самых простых, с бумагой и карандашом. Прикладные программы для статистических расчетов на персональных компьютерах широко доступны. Многие из них

достаточно хорошо документированы и достаточно просты для того, чтобы использовать их без особой подготовки.

Проблема, которая существует со статистическими программами для персональных компьютеров, заключается в том, что статистические предположения остаются неясными. Очень легко использовать неверный метод или подход и спокойно получить сгенерированный программой результат, который, несмотря на то, что является правильным, совершенно неверен. Справедливость старой компьютерной поговорки «мусор на входе (статистическое заблуждение), мусор на выходе» очень легко достигается с помощью компьютерного пакета и файла данных.

Цель этой главы – предоставить немного соответствующего языка для описания статистики и предложить надлежащие методологии использования статистики в некоторых стандартных ситуациях. Будут указаны некоторые из классических ошибок, общие для медицинской статистики. Конечно же, читатели должны быть хорошо знакомы с какой-либо программой, которую они фактически используют.

Статистические подходы

В рамках широкого понятия статистики несколько различных и ценных областей могут быть рассмотрены по отдельности. «Описательная статистика» – это использование математических методов для описания или классификации совокупности данных, которые являются результатом ряда эмпирических наблюдений. «Статистическое тестирование» – широкий подход к определению выводов из множества наблюдений. В каждом из этих разделов существует много независимых методов.

Типы данных

Необходимо помнить, что за каждой статистической методологией стоят формальные математические определения и доказательства. Хотя иногда может показаться, что простого интуитивного подхода достаточно, чтобы понять, что происходит, математическая статистика может вводить в заблуждение и быть неумолимой. Математические доказательства и расчеты, которые стоят за нашими статистическими таблицами и программами вычислений, создают строгие различия между несколькими типами данных (Табл. 102-1).

Один из типов данных, называемый *количественные (интервальные)* данные, – это простые непрерывные числовые измерения (например, 1,2; 33,4). Часто мы описываем дискретные численные измерения, такие как количество или интегральные величины, в той же классификации. Такой подход иногда обманчив: утверждение, что «типичная семья имеет 2,3 ребенка» имеет смысл в грубом виде, хотя бы потому, что количество детей, очевидно, не может измеряться в виде непрерывной величины с десятичной дробью. При практическом использовании как непрерывные, так и дискретные данные могут быть обработаны по методикам, аналогичным тем, которые используются для количественных данных.

Табл. 102-1 Тип данных

Тип данных	Примеры
Количественные	1,1; 22
Порядковые (ординальные)	1-ый, 3-й
Качественные – бинарные	мужчина/женщина, живой/мертвый
Качественные – многоклассовые	Красный, зеленый, синий

Другой крупной группой данных являются *качественные* данные. Одним из типов качественных данных являются *ординальные (порядковые)* данные, под которыми понимают такие, в которых возможно упорядочение и ранжирование объектов (например, первый, третий, десятый). Важно быть осторожным, чтобы удержаться от соблазна рассматривать значение в рейтинге как количественную величину, т.е. спутать «первый» с числом «1» и т.д. За порядковым номером не стоит истинного числа и будет математической ошибкой манипулировать порядковыми числами так, как если бы они имели количественное значение. Арифметические манипуляции произвольными числовыми определениями могут легко привести к неверным результатам.

Другая аналогичная группа – это *бинарные* данные (например, вверх-вниз, больше-меньше). Наиболее общей группировкой являются элементарные категории (например, красный, зеленый, синий; рак, диабет, язва). При использовании элементарных или бинарных категорий некорректно присваивать номера группам и пытаться получить численные результаты – математика неуместна, и результаты вряд ли будут означать многое. Необходимо использовать специализированные статистические методы для качественных данных.

Описательная статистика

Нашей самой общей статистической целью является описание нашего набора данных. Простейшим способом является просто представить все необработанные данные. Фактические измерения могут быть представлены для небольших наборов данных. Для больших объемов данных график или статистическая диаграмма данных могут оказаться полезными. Часто можно заметить тенденции и группировки на рисунке, которые очень трудно описать численно. Часто полагают, что перед применением любого математического метода для анализа данных необходимо строить графики и диаграммы. Если данные не выглядят «правильно» для невооруженного глаза, статистический аналитик должен быть очень осторожным во избежание получения ошибочных результатов. Подбор подходящего вида статистического графика может являться искусством, и специальные компьютерные программы обработки данных могут быть полезны для поиска визуальных «подсказок» в наборе данных.

Нормальное распределение

Пожалуй, наиболее важной численной концепцией математической статистики является *нормальное распределение*, часто называемое «колоколообразной кривой». Идея наличия наиболее вероятного центрального значения с равномерным разбросом других значений вокруг него является классической статистической концепцией с глубокими математическими корнями. Это прекрасно согласуется с нашим интуитивным представлением об «истинном» значении с измерениями, распределенными случайным

Рис. 102-1 Нормальное распределение в виде «колоколообразной» кривой. На оси x отложены единицы стандартного отклонения

образом вокруг этого истинного значения так, что больше значений приближены к центру, чем удалены.

Многие типичные наборы данных имеют нормальное распределение относительно центральной точки. Это распределение, иногда также называемое распределением Гаусса, базируется на предположении о том, что есть центр, «истинное» значение, и отклонения от центра случайны и уменьшаются в вероятности получить значения дальше от центра (Рис. 102-1).

Строго говоря, для получения нормального распределения необходимо очень большое количество непрерывных интервальных данных. Когда, как обычно, наш набор данных не соответствует этому критерию, необходимы приближения. К счастью, большинство компьютерных статистических программ может успешно справиться с этой проблемой.

В общем, математическое описание месторасположения значений называется *распределением*. Существует много, по большей части незаурядных, распределений, отличных от нормального распределения. Они дают разные кривые и имеют специфические математические свойства. Не все наборы данных, даже если они выглядят колоколообразно, имеют нормальное распределение. Если кривая слишком широка (т.е. много отдаленных разрозненных точек) или слишком узка или неровна, математика, разработанная для нормального распределения, не будет работать хорошо.

Когда данные имеют нормальное распределение или, вообще говоря, любое определенное математическое распределение, могут быть использованы методы *параметрической статистики*. Термин «*параметрический*» относится к способности описать распределение конкретным набором величин. Часто это невозможно, и необходимы *непараметрические* статистические методы. Эти методы делают меньше математических предположений о распределении данных, но они более сложны и могут быть менее надежными в нахождении статистических различий. И наоборот, если параметрические статистические методы применяются к данным, которые не являются нормально распределенными, могут быть получены ложные или вводящие в заблуждение результаты. Этот тип ошибки обычен и может быть предотвращен путем использования соответствующих критериев проверки данных на нормальность перед применением тех критериев, которые предполагают его наличие.

На практике мы часто относимся к нашим данным так, как будто они подчиняются нормальному распределению. Однако разумные исследователи будут использовать критерии их компьютерных статистических пакетов для проверки нормальности и признавать, что если данные не следуют нормальному распределению, будут необходимы другие методы.

Табл. 102-2 Показатели центральной тенденции

Среднее ± стандартное отклонение
Мода
Медиана
Перцентили

Показатели центральной тенденции

При описании данных первая задача состоит в том, чтобы создать некоторое представление о приближенном значении, диапазоне или размере того, что описывается. Как это делается, зависит от типа используемых данных (Табл. 102-2). Для качественных множественных или бинарных данных все, что может быть возможным, – дать количество наблюдений в каждой группе. Для номинальных данных со многими группами самые большие группы могут быть названы и перечислены в порядке. Для ординальных данных результирующее описание может представлять трудности; часто первое или последнее место наиболее интересны.

Медиана является центром или средней точкой данных, если данные могут быть упорядочены от меньшего к большему. Это значение будет применяться как для количественных данных, так и для ординальных качественных данных. Для интервальных данных могут быть применены многие математические методы. Простейшим является *среднее,* или среднее арифметическое значение числовых данных, при этом каждое значение данных учитывается одинаково. Во *взвешенном среднем* отдельные точки могут быть добавлены неравноправно, при этом некоторые получают большее доверие (т.е. «вес»), чем другие.

Для количественных данных, которые могут быть проанализированы математически, данные могут лежать на кривой, что означает, что математическая формула рассчитывается так, чтобы близко соответствовать измеренным показаниям данных, часто с помощью компьютера и сложных вычислений. Соотношение может быть простым, таким как прямая линия, или сложной математической формулой с экспонентами, многочленами или другими функциями, включенными по мере необходимости. Различные рассчитываемые величины в этих формулах будут параметрами кривых. Данные, таким образом, будут описываться параметрами формулы, аппроксимирующей наблюдаемые данные. В простом случае линейной аппроксимации данных параметрами будут угол наклона и постоянный член уравнения. Для сложных уравнений, описывающих данные, параметрами будут являться различные расчетные величины, которые составляют уравнения.

Мода – наиболее распространенное значение в наборе данных. Это понятие может ввести в заблуждение, если данные являются в полном смысле слова непрерывными, потому что тогда каждое значение данных будет, вероятно, отличаться (даже если только бесконечно мало) от любого другого значения. Таким образом, для описания моды непрерывных данных наиболее осмысленным будет сгруппировать значения по небольшим интервалам. В этом смысле интервал с наибольшим количеством значений внутри – это модальный интервал. Мода также может являться очень вводящим в заблуждение описанием центральной тенденции набора данных, потому что может не быть никаких оснований для того, чтобы наиболее часто встречающееся значение было где-либо вблизи центра.

Числовые данные могут быть описаны путем классификации значений по *процентилям* или аналогичным группам. Смысл этого состоит в том, что для, скажем, десятого процентиля 10% значений данных находятся на уровне или ниже этого значения. 50-й процентиль соответствует медиане набора данных, и 99-й процентиль – это значение на уровне или выше 99% точек данных. Аналогично могут быть рассчитаны квартили, квинтили или другие группы. При любом способе, используемом для описания данных, выбор описания может тонко повлиять на нас в том, что мы думаем о результате. В простом наборе данных [2; 2; 3; 7; 14] мода равна 2, медиана – 3, а среднее – 5,6. Какое, если таковые имеются, из этих представлений является более правильным? Ответ зависит от того, как мы хотим использовать данные, потому что ни одно представление не совершенно.

Показатели разброса данных

Часто мы хотим описать не только значения наших данных, но также то, как данные распределены. Для данных, подчиняющихся нормальному распределению, классическим подходом является расчет *стандартного отклонения* (Standard Deviation, SD, или σ). При этом примерно 68% данных находятся в диапазоне одного стандартного отклонения от среднего и примерно 95% находятся в интервале 2 SD от среднего значения.

Чем больше SD, тем шире «колоколообразная» кривая, и чем меньше SD, тем кривая уже. Другой путь рассмотреть это понятие – это учитывать, что, если мы производили измерения неизвестной величины и наши значения были разбросаны по произвольному нормальному распределению вблизи этого значения, вполне вероятно, что около 68% точек данных будут находиться в пределах ±1 SD от истинного значения. Конечно, этот результат является лишь наиболее вероятным исходом, и в любом реальном наборе случайно распределенных данных мы могли бы потерпеть неудачу и иметь очень нетипичные точки.

Для данных, которые не соответствуют нормальному распределению, может быть тяжело описать разброс данных в стандартном виде. Зачастую приводится только *размах* данных от наименьшего до наибольшего. Иногда данные могут быть настолько разбросанны, с очень отдаленными крайними значениями, что размах не настолько информативен, и поэтому приводят данные о 25-ом и 75-ом процентилях данных.

Предупреждение

В связи с тем, что очень просто воспользоваться вычислительным пакетом для расчета SD, мы должны быть чрезвычайно осторожны при его использовании. Часто данные не совсем хорошо соответствуют нормальному распределению с симметричной формой колокола и неограниченными хвостами в обоих направлениях. В качестве примера рассмотрим набор данных лиц с широко разбросанными возрастами, включая множество детей. Было бы легко получить значение 10 для среднего возраста, с SD, равным 15. Очевидно, нет значений, лежащих на нижнем конце распределения с возрастами -5. В таких ситуациях SD имеет определенный смысл при описании распространения данных, но, следуя строгой математике, его неверно использовать.

Стандартная ошибка среднего

Так же, как случайные численные данные часто могут быть описаны с помощью SD, средние, рассчитанные по неоднократно сформированным наборам данных, могут быть описаны путем вычислений, очень похожих на SD, но применимым не к измеренным данным, а к рассчитанным средним. Эта рассчитанная величина называется *стандартной ошибкой среднего* (Standard Error of Mean, SEM, m). Чем больше наборов данных набрано, со своей точкой данных, являющейся мерой того «истинного», но неизвестного значения, средние значения наборов данных, весьма вероятно, будут становиться все ближе и ближе к этому истинному значению. Таким образом, чем больше и больше данных набрано, все меньше и меньше будет становиться SEM. Эта идея является интуитивно вполне приемлемой – чем больше и больше мы делаем измерений величины, тем все ближе и ближе мы должны получать среднее значение к «истинному» значению, даже если точки данных сами по себе остаются разбросанными.

Разница между SD и SEM является важной. SD используется для описания данных, а SEM используется для определения достоверности среднего значения данных. В связи с тем, что наши вычислительные пакеты могут легко обеспечить любое из этих значений и SEM меньше по величине, возникает соблазн описать данные с помощью SEM. При условии четких обозначений такое описание не будет являться обманом, но, безусловно, может ввести в заблуждение. Если у вас имеется очень большое количество точек данных, SEM будет весьма небольшой, но широко распределенные данные будут иметь большое SD независимо от того, сколько точек измерено.

Графическое представление данных

Все опытные статистики подчеркнут, что прежде чем применять статистические расчеты к новому набору данных, данные должны быть изображены с помощью какого-нибудь графика. Если данные широко разбросаны, выглядят асимметричными или имеют своеобразную структуру, эта информация полезна для определения статистических инструментов, которые должны применяться. Кроме того, обращение внимания на наличие отдаленных крайних точек может быть указанием на наличие математических или экспериментальных ошибок.

Регрессионный анализ

Данные часто могут соответствовать математическому соотношению, которое может быть прямой линией (например, линейная зависимость) или просто любым видом непрерывной математической зависимости. В *регрессионном анализе* мы используем мощь компьютерной программы, чтобы определить то математическое соотношение, которое наилучшим образом аппроксимирует данные. Чтобы это сделать, мы должны предоставить программе тип кривой для использования, например, прямая линия, квадратичное уравнение или экспоненциальная кривая. Тогда программа предоставит нам параметры, в пределах выбранного уравнения, которые наилучшим образом соответствуют точкам данных.

Искусство регрессии является сложным. Первая проблема состоит в том, чтобы подобрать подходящее математическое соотношение, соответствующее данным. Для этого очень полезно графическое изображение данных. Также существуют некоторые математические тонкости в том, как наилучшим образом описать данные кривой, но на сегодняшний день наиболее распространенным подходом является *метод наименьших квадратов*, который минимизирует квадрат расстояния от каждой точки данных до предлагаемой кривой. Хотя этой методике около двух веков, она однозначно выиграет от использования современных компьютеризированных расчетов,

без которых она была бы практически не пригодной для использования.

Компьютерная программа для регрессионного анализа рассчитает параметры аппроксимирующего уравнения, такие как наклон и постоянный член уравнения (intercept) в случае прямой линии, а также некоторую информацию о том, насколько эти параметры соответствуют данным. В том случае, если согласование плохое, пользователь должен быть осторожным в использовании аппроксимирующего уравнения, поскольку практически любые беспорядочно расположенные данные могут быть описаны некоторым уравнением, хотя и с ужасным согласованием. Справедливости ради надо подчеркнуть, что человеческий глаз имеет реальную силу в суждениях о тенденции, так что если график данных не похож на аппроксимирующую кривую, разумный пользователь отнесется очень скептически к результату.

Одномерная регрессия в сравнении с множественной

При аппроксимации данных в регрессионном анализе первый шаг состоит в выборе переменных, которые будут использованы в качестве независимых. В *одномерном* (униварианном) анализе только одна переменная используется для подгонки данных, и данные изображаются графически, и вычисления выполняются с помощью этой одной переменной, используемой для описания данных. В качестве примера значения веса для группы субъектов можно сопоставить со значениями их роста. Тем не менее, в реальном мире много возможных переменных могут практически всегда использоваться для определения результата. Во *множественном (мультивариантном)* анализе для описания наблюдаемых результатов используется более одной переменной. В примере с весом вес субъектов может быть проанализирован с использованием роста, возраста и пола. Заметим, что в этом множественном примере результатом является непрерывная количественная переменная, но определяемая совокупностью количественных переменных (возраст, рост) и качественной переменной (пол). Определенные математические методы, используемые для множественного анализа, будут зависеть от вида используемых переменных; в целом, смешанная группа переменных создает наилучшее отображение данных реального мира.

При анализе данных в первом приближении простой униварианный анализ может помочь в понимании существующих взаимосвязей. Тем не менее, аналитик данных должен предусматривать то, что слабовыраженные взаимосвязи могут быть пропущены только при одномерном анализе, если соответствующая переменная не используется. В качестве примера – частота сердечных сокращений может коррелировать с дозировкой обезболивающего лекарства у травмированного пациента, но причинная связь для обоих, вероятно, зависит от степени боли.

При множественном регрессионном анализе многие потенциальные подводные камни могут легко встретиться при компьютерных расчетах. Одна из наиболее важных категорий проблем происходит из взаимосвязей, которые различные переменные могут иметь друг с другом, что часто описывается указанием на то, насколько *независимы* эти переменные по отношению друг к другу. В случае независимых переменных значения одной переменной не говорят о том, каковы будут значения другой. В примере с весом в зависимости от возраста и роста можно ожидать, что возраст и рост будут независимы для взрослых. Математически будет определено, что возраст и рост *не коррелируют*. Однако у детей возраст и рост коррелируют, так что вес может быть выражен в виде функции веса в зависимости от возраста или веса в зависимости от роста. В этом последнем случае множественный анализ, ориентированный на независимые переменные, может только предоставить результат, что вес является функцией роста, и отбросить зависимость между весом и возрастом. Следовательно, когда вовлечено много переменных, необходима предусмотрительность в том, чтобы экспериментально важные взаимосвязи не были упущены, так как они математически не добавились в результаты. Сложные статистические компьютерные пакеты будут отслеживать такого рода проблемы. Идентификация значимой корреляции между различными переменными будет предполагать, что некоторая информация могла быть потеряна, если описываются только независимые переменные. Если используется простая статистическая программа, будет целесообразным выполнить множественный анализ с некоторыми из опущенных переменных для того, чтобы посмотреть, не появятся ли другие возможные важные взаимосвязи.

Другой тип проблемы, который может ввести в заблуждение в случае множественных связей, встречается в ситуации, когда компьютерная программа выдает переменную, которая слабо коррелирует с данными, но делает это с высокой достоверностью. Эта ситуация была бы выражена в линейном анализе как результат с малым коэффициентом корреляции, но очень хорошим «p-значением» (подробнее о «p» позже). Тот факт, что корреляция, возможно, реальна (т.е. это не является статистической ошибкой), дает не многое экспериментальному анализу, если корреляция мала – связь не очень верно интерпретирует данные. Здесь путаница происходит от того, что хотя корреляция слаба и мало что объясняет, расчет показывает очень высокую степень достоверности при наличии этой слабой корреляции.

Проверка статистических гипотез

Весьма обычным использованием статистических методов является тестирование вопроса, называемого *гипотезой*. Также часто называемый *проверкой значимости*, этот подход дает ценную концепцию «*p*-оценки». Именно это *p*-значение часто используется для обобщения статистической силы анализа данных в принятии или отвержении гипотезы. В случае сравнения групп тест часто описывают как сравнение *нулевой гипотезы*, которая заключается в том, что не существует разницы между двумя группами данных, и *альтернативной гипотезы*, которая состоит в том, что разница присутствует. В случае анализа единственной группы данных и проведения сравнения двух описаний данных, такого как определение, является ли среднее значение группы, рассчитанное по данным, отличным от 0, две гипотезы будут следующими: «*среднее = 0*» в противовес «*среднее = измеренному значению ≠ 0*».

Значение p вычисляется по зарегистрированным данным как вероятность получения этого набора данных в том случае, если на самом деле нулевая гипотеза была бы верна. Важно отметить, что этот расчет базируется на предположении справедливости нулевой гипотезы, и, соответственно, нельзя сказать, что p является вероятностью того, что альтернативная гипотеза верна. Если на самом деле нулевая гипотеза верна, было бы маловероятно наблюдать что-то еще в наших данных. В реальных экспериментальных ситуациях все данные носят некоторый случайный характер, так что мы никогда не можем быть уверены, что наши наблюдения не являются лишь случайностью и невезением.

При проверке статистической гипотезы мы выбираем *уровень значимости*, называемый *альфа* (α)-значением, и заявляем, что если *p* меньше, чем альфа, результат является статистически значимым и принимается как истинный. Если *p* не меньше, чем альфа, мы отвергаем альтернативную гипотезу (равнозначно принятию нулевой гипотезы). Помните логическую последовательность: мы выбираем альфа заранее, затем рассчитываем *p* по данным. Если *p* меньше, чем альфа, мы соглашаемся принять альтернативную гипотезу, и мы отвергаем нулевую гипотезу. Величина *p* – вероятность того, что, будь нулевая гипотеза истинной, по какой-то причине наши данные все равно бы получились такими, какие они есть. Обычно мы принимаем альфа равным 0,05 и хотим, чтобы *p* было меньше этого значения. Для этой величины *p* это означает, что вероятность того, что при справедливости нулевой гипотезы мы получили бы такие данные, меньше 5% (*p=0,05*).

Выбор уровня значимости является выбором условным. Мы могли бы хотеть быть особо уверены в том, что не отвергаем ошибочно нулевую гипотезу, и установить альфа, равный *0,01*. Общепринятым в биомедицинских исследованиях является выбор значения альфа *0,05*. Также помните, что очень маленькое значение *p* может привести нас к отклонению нулевой гипотезы, но может не дать нам много информации о точном характере альтернативной гипотезы. В качестве примера подбрасывание монеты и получение шести орлов подряд может привести нас к отклонению нулевой гипотезы, что монета – уравновешенная, однако эта информация не является достаточной для того, чтобы убедить нас, что монета всегда выпадает орлом. Мы вычисляем *p*-значение по данным, предполагая нулевую гипотезу, и используем малое значение *p*, что позволяет нам отвергнуть нулевую гипотезу, тем не менее, это не в полной мере характеризует альтернативную гипотезу.

Мощность

Казалось бы, интуитивно очевидно, что возможность статистического критерия сделать правомерное заключение зависит от количества доступных данных. На основе всего нескольких наблюдений или точек данных мы не можем быть столь же уверенными в выводе, как если бы у нас были большие объемы данных. Если бы наша цель состояла в определении уравновешенности монеты, подбрасывание ее дважды не убедит нас во многом; подбрасывание ее тысячу раз даст нам, однако, хорошее представление о ее сущности. В статистической проверке гипотез *мощность* исследования – это описание способности исследования обнаружить истинное значение. Статистическая проверка гипотез может не иметь успеха в достижении значимости (не в состоянии получить *p<альфа*) в том случае, если либо данные действительно не отражают разницу, либо если существует так мало точек данных, что математика дает недостаточное *p* значение. Определим *бета* (β)-*ошибку*, как вероятность ошибочного принятия нулевой гипотезы (рассчитанную в предположении, что альтернативная гипотеза верна), и тогда *мощность = 1 – бета*. Для того, чтобы мощность была высока, а значит, значение бета мало, мы нуждаемся в достаточном количестве точек данных в нашем исследовании, таким образом, если наблюдается разница между нулевой и альтернативной гипотезами, мы можем достоверно принять ее.

Расчет размера выборки часто выполняется до проведения эксперимента с целью определить, какое количество данных было бы необходимо, чтобы иметь реальный шанс наблюдать то, что предположительно является результатом наблюдения. Доступные стандартные компьютерные пакеты рассчитают необходимое, если предоставить значения мощности и альфа и сделать некоторую оценку того эффекта, который, вероятно, будет наблюдаться. Важно быть осторожным в любом исследовании, которое интерпретируется как «негативное», т.е. сообщает, что нет никаких значимых различий между исследуемыми группами. Вполне возможно, что никакой разницы действительно не существует, но также может быть, что размер выборки был слишком мал, чтобы определить статистически значимые различия.

Доверительные интервалы

При представлении результатов статистического анализа становится все более распространенным указывать *доверительные интервалы* для описания данных. Выбирается такая область значений, в которой с некоторой вероятностью (часто выбранной равной 95%) находятся истинные значения. Для отображения простых результатов доверительный интервал эквивалентен записи «среднее значение ± SD». Этот метод становится особенно полезным для характеристики результатов, когда мы хотим описать «никакой разницы» в корректной статистической форме. Здесь надлежащим описанием являлось бы то, что истинное различие лежит в интервале меньшем, чем «x», с данной статистической достоверностью.

В целом, для проверки гипотез требуется следующее:

- Нулевая гипотеза – например, среднее значение = измеренному значению «m»
- Альтернативная гипотеза – например, среднее значение = 0
- Альфа-значение (выбранное заранее) – например, альфа = 0,05
- Мощность (выбранная заранее в согласии с расчетом размера выборки, так что у нас имеется достаточное количество точек данных) – например, мощность = 0,8
- P-значение – рассчитанное для данных

Можно сказать, что у нас имеется существенное различие между нулевой и альтернативной гипотезами, если *p* меньше, чем альфа. Если мы описываем величину, мы можем представить ее в качестве доверительного интервала, и если мы утверждаем, что нет «никакой разницы», мы можем представить это как то, что разница (если такая имеется) находится в интервале меньшем, чем некоторое вычисленное значение.

Дизайн исследования

Суть научного исследования, как правило, состоит в некоторых численных характеристиках результата. Однако без тщательного дизайна исследования в области, где формируются численные данные, формальный статистический анализ данных принесет сомнительную пользу и может даже ввести в заблуждение. В типичном исследовании мы, как правило, пытаемся либо охарактеризовать некоторую переменную (например, среднее или тренд), либо сделать выбор из различных гипотез, принять их или отклонить. Независимо от вопроса, нам всегда следует заботиться о том, чтобы результаты действительно отвечали на вопрос

и мы не вводили в заблуждение самих себя несоответствующими выводами.

Научные исследования могут быть *наблюдательными исследованиями*, в которых мы собираем данные, не выполняя никаких конкретных вмешательств, влияющих на распределение групп или воздействующих на членов групп. В связи с этим в наблюдательном исследовании мы должны принять данные в таком виде, в каком они к нам попадают, и признать, что они всегда подвержены действию других неизвестных факторов, которые могут исказить нашу интерпретацию или ограничить нашу возможность формулировать вопросы.

В *интервенционных исследованиях* мы выбираем членов группы, определяем, что с ними делают, и пытаемся быть настороже и устранить возможную путаницу до начала сбора данных. *Клинические испытания* являются типичным интервенционным исследованием, когда сравниваются различные терапии.

При планировании научного исследования одной из основных опасностей является возникновение статистических *систематических ошибок (смещений, bias)*, которые представляют собой систематические воздействия на исследование, что порождает ошибку в нашей интерпретации результатов. При рассмотрении различных возможных дизайнов исследования мы должны остерегаться потенциальных систематических ошибок, которые могут закрасться в наш план. *Систематическая ошибка отбора* происходит тогда, когда мы сравниваем группы по некоторой переменной, но не осознаем, что группы различны по другим (но значимым) характеристикам. Так как группы субъектов могут отличаться по разнообразным характеристикам, наше распределение пациентов по группам может привести, либо вследствие ошибочного отбора, либо в результате простого случайного «невезения», к появлению групп, которые не являются сопоставимыми. Таким образом, хотя мы считаем, что наши результаты определяются исследуемой переменной, в действительности может быть, что в нашем заключении какой-то другой фактор вводит нас в заблуждение. В качестве примера рассмотрим исследование, которое сравнивает хирургическое и терапевтическое лечение некоторой болезни и заканчивается группировкой, в которой доля мужчин превышает долю женщин, перенесших хирургическую терапию. Любой вывод из этого исследования об оперативном вмешательстве по сравнению с медикаментозной терапией является смещенным и в реальности может отражать только разницу в результатах терапии у мужчин в сравнении с женщинами.

Конфаундинг (вмешательство третьих переменных) происходит, когда несколько переменных тесно переплетены друг с другом, так что, хотя мы и можем предполагать, что исследуемая переменная важна, правда заключается в том, что третья переменная является более важной. В качестве примера рассмотрим исследование, пытающееся определить влияние ожирения на долголетие. Поскольку сахарный диабет очень тесно коррелирует с ожирением, результат, который будет относиться к ожирению, несомненно, может быть более точно отнесен к диабету. Когда переменные не коррелируют друг с другом, так что изменения в одной не сопровождаются изменениями в другой, мы называем их (в грубом нематематическом смысле) *независимыми переменными*. Переменные, которые коррелируют друг с другом, не являются независимыми.

Систематическая ошибка измерений происходит, когда методы, используемые для проведения измерений при сравнении различных групп, имеют различные шкалы или чувствительность. В качестве примера рассмотрим попытку изучить анамнез болей в груди в группах больных с доказанной ишемической болезнью сердца и без. Пациенты, которые знают, что они имеют заболевание сердца, могут представить себе воспоминание краткой боли более тщательно, чем это сделают здоровые пациенты, или, возможно, они могли бы больше отрицать боль в их желании считать, что они здоровы. Здесь искусство экспериментатора заключается в том, чтобы предсказать такие систематические ошибки и избежать их.

В *слепом* исследовании (более правильно называемом *замаскированным* исследованием) систематических ошибок измерений можно избежать, если лицо, осуществляющее измерение, не знает, какая группа измеряется, так что можно избежать едва уловимых систематических ошибок при аппроксимации и определении данных. В качестве примера рассмотрим активное лекарственное средство, сравниваемое с неактивным плацебо. Исследователь, который знал, какой пациент принимает активное лекарственное средство, мог быть более внимательным в поиске преимуществ или побочных эффектов. В *двойном слепом* клиническом исследовании ни пациенты, ни экспериментаторы, получающие данные, не должны знать, какие субъекты находятся в какой группе, чтобы избежать неявных систематических ошибок измерений.

Наблюдательные исследования могут быть категоризированы на исследования случаев, исследования по типу «случай-контроль» или когортные исследования. В простом *исследовании случая* описываются отдельный случай или группа случаев. Такие описания могут продемонстрировать существование некоторого наблюдения или эффекта, обеспечивают предположительно типичный характер наблюдения и предлагают терапию, или описывают естественное течение заболевания. Эти типы исследования не носят характер доказательств, потому что всегда существует вероятность, что некоторый другой скрытый эффект порождает наблюдение или что наблюдаемые характеристики являются не типичными в некотором роде. Тем не менее, распространенное «пока не увижу, не поверю», часто сообщаемое в медицине, является видом описания случаев.

Различие между когортным исследованием и исследованием случай-контроль является важным, но часто неверно истолковывается. В обоих случаях сравниваются группы субъектов, как правило, в отношении эффектов каких-либо вмешательств. В исследовании «случай-контроль» фактор, по которому разделяют группы, определяется *после* вмешательства. Как правило, производится сравнение некоторого исхода в одной группе, «группе случаев», против аналогичной группы, у которой не было данного исхода и которая рассматривается в качестве контрольной группы. Поскольку группы разделяют после вмешательства, систематические ошибки отбора или недооцененные вмешивающиеся переменные могут ввести исследователей в заблуждение. В качестве примера рассмотрим исследования по изучению влияния гипертонии на хирургическую смертность. Если группы поделены на пациентов с периоперационными сердечными осложнениями и без, вполне возможно, что одна группа будет отличаться от другой. Тем не менее, такой результат может ввести в заблуждение; возможно, гипертония на самом деле связана с заболеванием почек, что существенно (конфаундинг). С другой стороны, возможно, что терапевты направляют на операцию пациентов

с артериальной гипертензией только тогда, когда у них есть более тяжелые хирургические заболевания, так что группы должным образом не сравнимы (систематическая ошибка отбора).

В когортном исследовании исследуемая группа наблюдается до появления исхода. Группа собирается как можно более однородной, насколько это возможно, а затем наблюдается в динамике. Такие исследования применимы для описания естественного течения заболевания и могут быть полезны в выявлении факторов риска. Однако, как и при других наблюдательных исследованиях, систематические ошибки отбора и вмешательства могут возникнуть и привести к ошибочным результатам.

Исследование случай-контроль иногда называют *ретроспективным* исследованием в связи с тем, что анализ может быть сделан только после того, как субъекты завершили исследование (так, что возможно определить, к какой группе они принадлежат). В этом смысле изучение когорты является *проспективным исследованием*, поскольку данные должны быть собраны до вмешательства. К сожалению, эти термины могут быть неправильно истолкованы, потому что, очевидно, исследование случай-контроль может быть запланировано заранее («проспективно»). К тому же, независимо от того, насколько правильным является проспективное исследование, как только данные собраны, анализ выполняется после («ретроспективно»). Этих терминов лучше избегать.

После рассмотрения природы наблюдательных исследований мы можем понять доказательность интервенционных клинических исследований, когда исследователи заранее определяют состав групп для сравнения и пытаются сделать группы похожими друг на друга, насколько это возможно. В *рандомизированном клиническом испытании* пациенты распределяются в группы случайным образом, так что если и есть некоторые отклонения в их показателях или некоторые слабовыраженные систематические ошибки отбора, эффект будет аналогичен в каждой группе (и, предположительно, аннулируется в результате). Такое исследование носит непременно проспективный характер.

Рандомизированные клинические испытания являются идеализированным стандартом медицинских исследований, потому что они дают наилучшую возможность минимизировать систематические ошибки. Тем не менее, усилия и затраты при организации клинического исследования могут быть очень значительными. Признано, что такое испытание требует включения пациентов до начала медицинского вмешательства. Пациенты отказываются от самостоятельного выбора терапии и позволяют их терапии быть выбранной случайно из различных вариантов. Такие испытания (даже если они включают в себя стандартные терапии) требуют разрешения этического комитета и явного согласия пациента.

Даже с лучшими методологиями клинических испытаний потенциальные проблемы заключаются в отношении слабо выраженных систематических ошибок отбора касательно тех, кто был включен в испытание. Испытания, за которыми активно следят исследователи и их высоко мотивированные партнеры, могут привести к атипичным результатам, которые не могут быть распространены на стандартную клиническую практику. Пациенты в клинических испытаниях по большей мере сами мотивированы поиском личной выгоды, и от них не стоит ожидать, что они будут строго следовать протоколу или останутся в программе, которая им не кажется успешной.

«Просеивание» данных и проблема множественных сравнений

Во всех наших статистических интерпретациях относительно принятия заключений об определении данных мы всегда признаем, что существует случайная возможность того, что весьма маловероятный статистический результат будет неверно интерпретирован как типичное истинное заключение. Монету бросили шесть раз, и все разы выпал орел – это может привести нас к выводу, что монета не была достаточно сбалансирована, тем не менее, это будет происходить каждый 2^6=64-й раз при испытаниях даже совершенно сбалансированной монеты. Когда мы выбираем альфа-значение равным 0,05, мы, грубо говоря, утверждаем, что примерно в 5% случаев будем принимать вводящие в заблуждение случайные ошибки, как если бы они были правдой. Это примерно эквивалентно признанию, что на каждые 20 проведенных экспериментов с отклонением нулевой гипотезы, возможно, один будет ошибочно принят как истинный, исключительно из-за невезения и случайности. Если проанализировать большой набор данных разными способами, некоторые случайные результаты могут оказаться статистически достоверными, только основываясь на такого рода случайностях. Это ошибка «*просеивания*» *данных*, и она обычно происходит, когда исследуется корреляция слишком большого количества переменных в рамках одного набора данных – по случайному стечению обстоятельств будет обнаружено что-нибудь, что будет «значимо».

Аналогичным образом, если для двух групп объектов сделано очень большое число независимых сравнений, и мы устанавливаем ошибку на уровне 5%, мы можем получить ложный, но статистически «значимый» результат примерно один раз на каждые 20 сравнений. Это – ошибка *множественных сравнений*. Существуют математические методы для исправления этих ошибок – для потребителя результатов статистического анализа наиболее актуальным является определить наличие такой ошибки и необходимости внесения поправок.

Выбор тестов

Непараметрические статистики

При анализе случайного разброса некоторой величины легко визуализировать значения в качестве сгруппированных вокруг некоторого центрального значения в широко известную колоколообразную форму (называемую *нормальной*) распределения. Однако, как отмечалось ранее, не все данные так красиво распределены. Данные, не измеренные с помощью интервальной шкалы, например, данные номинальные (такие как красный, черный; мужчины, женщины) или порядковые (первый, третий), не могут быть описаны математическими распределениями с параметрами, такими как среднее значение или SD. Такая ситуация требует непараметрической статистики. Непараметрические статистические методы обычно используются для анализа номинальных или порядковых данных. Данные, имеющие нетипичное асимметричное распределение (*ненормальное* распределение), не будут должным образом обработаны методами, имеющими математические допущения нормальности; такие данные требуют непараметрического анализа.

При обсуждении выбора статистического критерия первым шагом необходимо решить, подходят ли статистические методы, предполагающие нормальное распределение, или требуются непараметрические методы (Табл. 102-3). Критерии проверки нормальности распределения включены в типичные статистические компьютерные пакеты. Часто много информации дает простой осмотр частот в табличной или графической форме.

Таблицы сопряженности

Очень распространенной проблемой непараметрической статистики является анализ таблицы данных, в которой каждая ячейка таблицы – это число в определенном виде. Вопрос заключается в том, чтобы определить, являются ли группы статистически отличными друг от друга. В качестве примера рассмотрим вопрос сравнения мужчин и женщин по их политическим взглядам, сторонников республиканцев и демократов, при этом генерируется таблица 2x2. При добавлении дополнительных политических групп, скажем, зеленых и не определившихся, получим таблицу 2x4. Если бы мы хотели проанализировать эти данные, чтобы определить, отличаются ли мужчины и женщины по политической принадлежности, либо отличаются ли демократы от зеленых по гендерному распределению, мы должны были бы применить непараметрические статистические методы, соответствующие таблице сопряженности.

Парные данные в сравнении с непарными

Если статистические методы применяются для анализа данных нескольких групп и каждая отдельная точка данных поступает от отдельных и различных источников, математика, стоящая за определяемым параметром, предполагает независимость и случайность, и это допущение не выполняется в случае сильно связанных источников. В качестве примера рассмотрим изучение уровня артериального давления в двух группах пациентов, одну лечили с помощью лекарственных препаратов, а другую не лечили. Поскольку измерения артериального давления в своем распределении могут быть широко разбросанны, находясь в зависимости от предшествующих заболеваний пациента, малый эффект препарата, возможно, будет трудно заметить. Однако если одни и те же лица изучались до и после лечения, большие начальные вариации могут быть аннулированы, и будут заметны малые эффекты. В этом последнем исследовании данные будут организованы как пары, по одной для каждого пациента, для того, чтобы обнаружить эти небольшие эффекты. Исследование, в котором данные могут быть сопряжены, может быть очень чувствительным в нахождении небольших изменений. И наоборот, ошибочное применение парных методов может предположить статистически значимый результат, когда его не существует.

Анализ двух групп в сравнении с множественным

В простом статистическом анализе мы, возможно, характеризуем одну группу данных или сравниваем эту группу со стандартной величиной. Немного сложнее сравнить две группы, когда мы хотим охарактеризовать каждую из них и определить, имеют ли группы статистически значимые различия. Гораздо больше обеспокоенности вызывает ситуация, когда у нас есть три или более групп. В этом случае нескольких групп можно задать два различных типа вопросов. Во-первых, мы, возможно, пожелаем узнать, имеют ли группы статистически значимые отличия, или они все одинаковы (с какими-либо численными различиями, объяснимыми только случайными флуктуациями). Во-вторых, если мы делаем вывод, что не все группы аналогичны, мы можем захотеть узнать, какие конкретно группы отличаются друг от друга – т.е. они все различны или только одна или несколько различны, тогда как остальные аналогичны друг к другу.

Таким образом, следует задать три вопроса при выборе критерия (см. Табл. 102-3):

1. Одна группа, две группы или много групп?
2. Парные или непарные группы?
3. Параметрические (количественные данные подчинены нормальному распределению) или непараметрические методы?

Байесовский подход к вероятности

Общепринятое значение термина «*вероятность*» может легко привести к путанице в математической трясине фор-

Табл. 102-3 Выбор теста

Цель сравнения	Нормально распределенные (параметрические) количественные данные	Непараметрические количественные данные	Качественные данные
Описать группу	Среднее значение ± SD	Медиана, мода, перцентили	Количество наблюдений и доли
Сравнить группу с величиной	t-критерий	Критерий Вилкоксона	Критерий хи-квадрат
Сравнить две группы	Непарный t-критерий	Критерий Мэнна–Уитни	Критерии хи-квадрат, точный критерий Фишера
Две связанных группы	Парный t-критерий	Критерий Вилкоксона	Критерий Мак–Немара
Три группы и больше	ДА	ДА Краскала–Уоллиса	Критерий хи-квадрат
Несколько равносильных групп	ДА для повторных измерений	ДА Фридмана	—
Регрессия	Линейная регрессия	Непараметрическая регрессия	Логистическая регрессия

ДА – дисперсионный анализ; SD – стандартное отклонение

мальной статистики. На практике мы обычно используем и меняем местами два определения вероятности. В частотном подходе мы рассматриваем вероятность возникновения как долю случаев, когда выбранное событие может произойти, если испытания были повторены много раз. Поэтому мы говорим, что вероятность выпадения орла у сбалансированной монеты составляет 0,5, потому что если мы подбросим ее много раз, мы получим около 50% орлов.

Однако во многих реальных ситуациях мы не можем повторить испытания много раз, чтобы получить частоту появления события. В *субъективном* подходе мы определяем вероятность события, основываясь на наших лучших догадках или мнении. Такие субъективные оценки очень похожи на то, что мы делаем в медицине, когда мы даем интерпретацию, основываясь на мнении и опыте. Этот подход часто называют байесовской статистикой из-за математической формулы, уравнения Байеса, которая используется для манипуляций с субъективными вероятностями.

Мощное практическое понимание, происходящее от байесовской статистики, заключается в условии, что мы начинаем статистические расчеты с начальной вероятности события. Это очень соответствует реальной ситуации, в которых любой тест или прогноз зависит от исследуемого пациента. В целом, медицински неблагоразумно предполагать диагноз пациента, пока мы не примем собственные характеристики пациента во внимание. Это очевидно для любого врача, что отклонения от нормы в кардиограмме, предполагающие ишемию миокарда, не будут означать одного и того же у здорового 30-летнего и его деда с ожирением и артериальной гипертонией. Аналогичный довод – отрицательный тест физической нагрузки не дает нам большей уверенности, что пациент с очень высоким риском не имеет сердечного заболевания (поскольку вероятность заболевания настолько высока и нагрузочные тесты печально известны тем, что пропускают болезнь у некоторых пациентов).

В медицинских ситуациях байесовский подход чаще всего используется для интерпретации диагностических или прогнозируемых данных. Термин «байесовский» часто указывает на то, что при применении прогнозирующих тестов должны быть учтены априорные шансы заболевания у пациента или популяции.

При использовании диагностических и прогнозирующих тестов очень полезны понятия чувствительности и специфичности, потому что они не зависят от распространенности заболевания в популяции. *Чувствительность* – это, грубо говоря, способность теста обнаружить заболевание, когда оно действительно присутствует, а *специфичность* указывает на способность теста избежать ложной индикации болезни, когда она действительно отсутствует. Мы определим четыре возможных ситуации для использования этих терминов:

- Истинноположительный (TP): пациент имеет заболевание, и тест является положительным.
- Ложноположительный (FP): пациент не имеет заболевания, а тест является положительным.
- Истинноотрицательный (TN): пациент не имеет заболевания, и тест является отрицательным.
- Ложноотрицательный (FN): пациент имеет заболевание, а тест является отрицательным.

По определению:

$$\text{Чувствительность} = \text{TP}/(\text{TP}+\text{FN})$$

$$\text{Специфичность} = \text{TN}/(\text{TN}+\text{FP})$$

Идеальный тест имеет чувствительность 1, что означает, что тест выбирает всех пациентов с этим заболеванием, и специфичность 1, что означает, что тест никогда лживо не утверждает, что здоровый пациент болен.

Кроме того, иногда полезно определить следующее:

Положительное прогностическое значение

$$(\text{PPV}) = \text{TP}/(\text{TP}+\text{FP})$$

Отрицательное прогностическое значение

$$(\text{NPV}) = \text{TN}/(\text{TN}+\text{FN})$$

Следует помнить, что, хотя чувствительность и специфичность теста не зависят от характеристик популяции, они, конечно же, зависят от качества теста. В то же время PPV и NPV зависят от исследуемой популяции – это та ситуация, когда наш комментарий о «байесовском» подходе является важным. (Несмотря на то, что доказательство этих утверждений не является целью данной главы, читатель может сам убедиться в их справедливости, рассматривая, что происходит с чувствительностью, специфичностью, PPV и NPV в ситуациях, когда критерий применяется к популяции, у которой болезнь отсутствует, так что ненулевыми являются только TN и FP: PPV пренебрежительно мал и NPV приближается к 1. Аналогично, для популяции, где практически все пациенты имеют заболевание, PPV приближается к 1 и NPV стремится к нулю.)

Байесовское понимание может теперь быть сформулировано как подход, при котором мы применяем диагностические или прогностические тесты только к популяции субъектов, у которых вероятность получения положительного результата высока, но не «чрезмерна». Если мы тестируем субъектов, которые, весьма вероятно, дадут положительный результат теста, положительный тест просто подтверждается, а отрицательный скорее будет ложноотрицательным, чем истинноотрицательным результатом. Аналогично, если в исследуемой популяции заболевание маловероятно, отрицательный тест является только подтверждением, а положительный тест, скорее всего, будет ложноположительным, а не истинноположительным.

Медицина, основанная на доказательствах

Формулировка обоснованных суждений в науке является сложным процессом. Наши заключения формируются путем теоретических рассуждений, экстраполяции из эмпирических данных, традиционных условностей и часто местных правил. Большинство современных философов науки признают, что старая концепция научного метода как абсолютно беспристрастного подхода к интерпретации исходных данных наивна. Все данные, которые мы собираем в любом эксперименте, создаются, выбираются и интерпретируются в контексте нашего теоретически обоснованного представления о мире. Наука – это производная набора обобщенных законов, совместимых друг с другом, основанных на эмпирических данных и способных предсказать или объяснить новые данные. Часто для любого набора данных, в общем случае, может быть предоставлено более одного теоретического объяснения. Выбор научного толкования, аналогично выбору статистического теста, всегда основывается на нашем предварительном понимании данных и экспериментальной ситуации.

В таком случае необходимо подчеркнуть, что современная медицина пришла из эпохи, когда «практика»

и «искусство» являлись достаточным основанием для принятия медицинских решений. *Доказательная медицина* является модным термином для подхода к принятию медицинских решений, при котором аккуратно используются адекватные экспериментальные клинические данные. Контролируемые клинические испытания и крупномасштабные наблюдательные исследования являются важными методами для этого подхода. *Мета-анализ* представляет собой обобщение данных, объединяя результаты нескольких аналогичных исследований для получения статистически более мощного исследования с намного большим количеством точек данных и лучшей возможностью прийти к статистически значимому результату.

У практикующего врача имеется много источников, которые анализируют эмпирические данные и обеспечивают руководство для принятия медицинских решений. Правительственные круги и частные медицинские организации разработали много рекомендаций и клинических руководств, которые дают оценку качеству имеющихся данных и дают соответствующие рекомендации. Для дополнительной помощи эти рекомендации могут быть также упорядочены по их достоверности. Наиболее достоверные данные, подкрепленные хорошо доказанными теориями, дадут рекомендации с наибольшим весом. Отчеты, опирающиеся на слабые данные, такие как неконтролируемые испытания, дают рекомендации с меньшей достоверностью результатов.

Заключение

Врачи используют статистическую методологию как для анализа своих собственных данных, так и для оценки достоинств других научных докладов. В связи с тем, что анализ данных выполняется, как правило, с помощью прикладной программы одного из ряда коммерческих компьютерных пакетов, каждый из которых имеет собственное меню, форматирование и неявные предостережения, самое ценное предложение для начинающего статистика – это изучить программу, прочитать руководство и построить график. Зрительная система человека хорошо приспособлена видеть группы и тренды – если не похоже, что выводы соответствуют данным, осторожность и скептицизм разумны.

Оценивая важность научной работы, скрупулезный врач читает раздел «Методы» и задает вопросы, предложенные ранее: отобраны ли объекты наблюдения таким образом, чтобы минимизировать систематические ошибки? Подобраны ли статистические методы соответствующим образом? Достаточно ли объемно исследование для того, чтобы быть статистически значимым? Обоснованы ли выводы доказательствами? Могут ли выводы этого исследования быть распространены на более общие случаи или они применимы только к ситуации, ограниченной данным исследованием?

В конце концов, несмотря на лучшие статистические подходы и наиболее точные экспериментальные методы, компетентный врач осознает, что некоторые, даже, несомненно, хорошо проведенные эксперименты могут привести к ошибочным выводам. Исследование, которое дает важное клиническое заключение, особенно то, которое, кажется, изменяет традиции или нарушает предыдущее теоретическое понимание, подтверждается другой группой с использованием других пациентов в иных условиях. Здоровый скептицизм является основой хорошей статистики и хорошей науки.

Библиография

Стандартные статистические компьютерные программы

Instat, GraphPad Software, San Diego, California.
Простой, дружественный к пользователю с хорошей встроенной подсказкой.

JMP, SAS Institute, Cary, North Carolina.
Простая, независимая от других модулей программа компании SAS. Хотя относительно простая в сравнении с полной системой SAS, ее полнота ведет к некоторой сложности для начинающих.

SPSS, SPSS Inc., Chicago, Illinois.
Включающая в себя полный набор функций, дорогая и очень мощная программа, доступная для непрофессионального пользователя, интересующегося статистикой. Справочные файлы удобны для использования и всеобъемлющи.

SAS, SAS Institute, Cary, North Carolina.
Дорогая, очень сложная, очень мощная. Стандартный пакет программ является наиболее часто используемым профессиональными биомедицинскими статистиками. Не для дилетанта.

(*Примечание*: имеется много простых и среднего уровня статистических программ, но они все требуют внимательного ознакомления с руководством для правильного использования!)

Некоторые вводные статистические тексты

Altman D: Practical Statistics for Medical Research. Boca Raton, FL, CRC Press, 1990.
Хорошо организованная и полная книга. Хороша в качестве учебного пособия по курсу.

Dawson B, Trapp RG: Basic & Clinical Biostatistics. New York, McGraw–Hill, 2004.
Подходит для самообучения, достаточно полная.

Feinstein A: Clinical Epidemiology. Philadelphia, WB Saunders, 1985.
Великолепно просвещает насчет структуры и проблем клинических испытаний.

Glantz S: Primer of Biostatistics. New York, McGraw–Hill, 2001.
Очень ясно написанная, крайне популярная. Существует простая статистическая программа, которая может быть приобретена вместе с книгой. Переведена под названием «Медико-биологическая статистика».